

XX 남성 증후군의 유전자검사 사례보고

이혜영¹ · 류성희² · 황춘홍³
이승덕^{1,2}

¹서울대학교 의과대학 법의학교실

²서울대학교 의학연구원

법의학연구소

³다우진 유전자연구소

접 수 : 2013년 1월 30일

수 정 : 2013년 2월 13일

게재승인 : 2013년 2월 21일

이 논문은 2012년도 정부(교과부)의 재원으로 한국연구재단 바이오·의료기술개발사업의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2012-0009833).

책임저자 : 이승덕

(110-799) 서울시 종로구 연건동 대학로

103번지, 서울대학교 의과대학 법의학교실

전화 : +82-2-740-8359

FAX : +82-2-764-8340

E-mail : sdlee@snu.ac.kr

A Case of Molecular Analysis of XX Male Syndrome

Hye Young Lee¹, Sung Hee Lyoo², Choon Hong Hwang³, Soong Deok Lee^{1,2}

¹Department of Forensic Medicine, ²Institute of Forensic Science, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

³Dowgene, Seoul, Korea

Sex typing may become the start point in investigations that are usually performed through amelogenin typing. In cases involving genotype-phenotype discrepancy, amelogenin typing could yield misleading results. The rare XX male syndrome is characterized by a phenotypic male with a 46, XX female karyotype. In this point, this case report would help understand the importance of genotype-phenotype discrepancy.

Key words : XX male syndrome, Y chromosome, SRY gene, DNA testing

서 론

인간은 모두 46개의 염색체를 가지고 있는데 이 가운데에는 두 개의 성염색체가 포함되어 있다. 즉 하나는 X 염색체이며 다른 하나는 Y 염색체이다. 남자는 XY 성염색체 유전자형을 가지며, 여자는 XX 성염색체 유전자형을 가진다. 한편 현장에서 채취된 증거물에서의 유전자형 결정은 수사에 매우 중요하게 활용되는데, 특히 남성 혹은 여성의 구분은 가장 기본적인 과정으로 흔히 amelogenin 유전자를 활용하곤 한다. 이에 비해 수사 실무에서는 남성 혹은 여성의 구분은 외형을 기준으로 결정한다. 결국, 유전자형과 표현형의 차이는 수사에 적지 않은 혼동을 줄 수 있다.

인간의 성 결정과정이 아직 모두 명확하게 밝혀지지 않았지만, 성 결정과 분화의 중요한 인자인 TDF(testes determination factor)는 SRY(sex determining region of

the Y chromosome) 유전자로 알려져 있다. SRY 유전자는 Y 염색체(Yp 11.31)의 단완에 위치하며 인간의 성을 결정하는 중요한 요소이다.^{1,2)} 정상과 다른 다양한 SRY 유전자의 변이는 유전자형 검사에서 혹은 표현형 확인에 다양한 형태로 나타날 수 있다. 본 연구에서는 부계 인척 관계 확인을 위해 유전자 검사(Y chromosome test)를 시행하였다가, 표현형과 유전자형 사이의 성별 불일치 소견이 발견된 56세 한국인 남성의 사례를 보고하고자 한다. 본 연구에 대한 사항은 서울대학교 의과대학 및 서울대병원 IRB 심의(IRB No: E-1210-025-434)를 거쳤다.

증 례

행정적인 목적으로 부계(父系)가 동일한지 여부를 확인하고자 하는 개인의 의뢰로 두 사람에 대해 유전자 검사를 진행하게 되었다. 그 가운데 한 사람은 56세의 남자였다. 시료 채취는

구강 도말용 기구로 활용해 구강 안쪽에서 채취하였고, 시료 채취 이전에 신원확인파법에서 정하는 설명과 동의서 획득 등의 과정이 있었다. 한편, 본 사례의 대상인은 외형적으로 일반적인 남성과 크게 다르지 않았다. 다만 표현형과 관련하여 의학적으로 세부적인 외형검사는 개인의 프라이버시 문제와 연결되어 진행하지 못하였다. 한편, 피감정인이 진술에 의하면 ‘자식’도 있었다고 하는데, 진술의 신뢰성을 검증하거나 위 사실을 구체적으로 확인할 수는 없었다. 법의유전학 분야에서 흔히 사용되는 상업용 키트인 AmpFISTR® Yfiler® PCR Amplification Kit (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)를 사용하였다. 이 키트는 Y 염색체 상의 16개 STR 유전자위들을 검사할 수 있는데 본 대상인에 대해서는 반복적인 검사를 진행하였음에도 불구하고 모든 유전자위들에서 결과를 얻을 수 없었다(Fig. 1). 이에 비해 시료의 확인을 위한 상염색체 STR 검사의 성별표식자(amelogenin)에서 여성에 합당한 소견을 보이는 것 말고는 일반적인 결과를 얻을 수 있었고, 한

편 부계 확인을 위해 검사를 진행한 다른 피감정인의 경우에는 일상적인 결과를 얻을 수 있었고 나아가 양성 대조군에서는 정상적인 Y 염색체 유전자형을 확인할 수 있었다. 결과적으로 검사를 진행한 두 사람의 부계 일치 여부를 확인할 수는 없었다. 이와 관련하여 피감정인은 다른 검사 기관에서도 검사를 진행하였지만 본 검사에서와 같이 남성에 합당한 유전자 검사 결과를 얻을 수는 없었다고 하였다.

한편 이상을 보인 피감정인의 유전자형을 구체적으로 확인하여 보고자 Investigator Argus X-12 Kit (Qiagen, Hilden, Germany)를 사용하여 X 염색체 검사를 진행하였는데, 12개의 유전자위 가운데 12개 유전자위들에서 두 개의 대립유전자를 확인할 수 있어 XX 성염색체 유전자형을 추정할 수 있었다(Fig. 2). 마찬가지로 AmpFISTR® Identifiler PCR Amplification Kit (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)를 사용한 상염색체 검사도 Amelogenin 좌위에서 XX 유전자형을 나타내었다(Fig. 3).

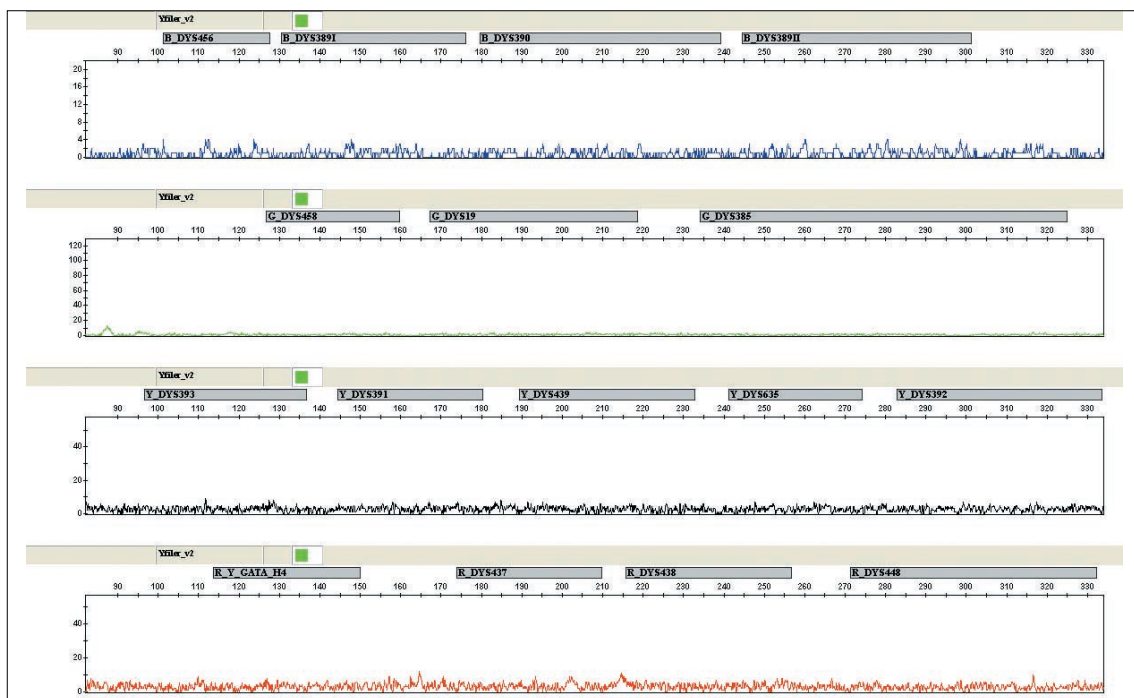


Fig. 1. This electropherogram is a DNA typing result of XX male syndrome patient using Y chromosome test system.

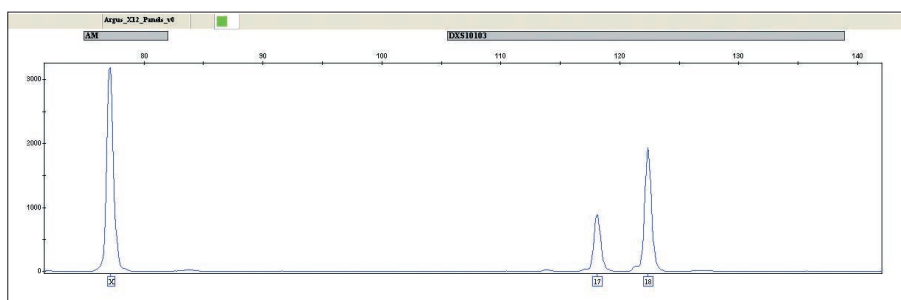


Fig. 2. This electropherogram is a sex typing result using X chromosome test system.

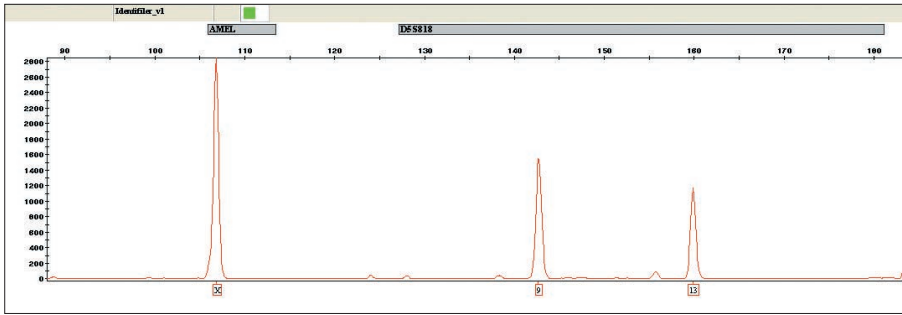


Fig. 3. This electropherogram is a sex typing result using autosomal test system.

한편 세부적인 유전자형 확인을 위해 서울의대 기관생명윤리위원회(IRB) 심의를 받아 핵형분석(Karyotyping)과 Array comparative genomic hybridization (Array CGH) 검사를 진행하고자 하였으나,³⁾ 시료의 질과 양이 검사에 필요한 수준을 만족하지 못해 모든 검사를 진행하지 못하여 좀 더 자세한 유전자형 결과를 얻을 수는 없었다. 나아가 SRY 유전자에 변이가 발생한 드문 사례의 가능성을 고려해 변이의 범위나 형태를 가늠하기 위해 정자의 형성에 관여하는 Y 염색체상의 AFZc 부위를 증폭하여 보았는데, 모든 유전자에서 양성대조군과는 달리 증폭 산물을 확인할 수 없었다.

고 찰

비록 본 사례 대상자에 대한 보다 세부적인 유전자 검사를 진행하지는 못하였지만, 여러 검사결과들을 종합하여 볼 때 XX 남성으로 추정된다. XX 남성 증후군(XX male syndrome)은 성염색체가 XX 인데도 불구하고 남성적 표현형 혹은 체형을 나타내고 있으며 내외 성기가 모두 남성형인 특징을 갖고 있다. 1964년 de la Chapelle A 등에 의해 처음 보고되었으며, 발생 빈도는 지역적인 차이를 보이는데 출생하는 남아 20,000 명에 한 명 정도로 보고되었다.⁴⁻⁶⁾ 그 원인은 대부분 XX 남성의 한쪽 X 염색체 단완 부위에 Y 염색체의 일부가 존재하기 때문이다. 비록 일상적인 성염색체 검사에서는 XX 형으로 나타나지만, SRY 유전자 일부가 존재하기 때문인 것으로 이해되고 있다. 이는 부계의 생식세포 분열 시 성염색체 단완의 상동부위(Homologous regions)사이에 불균등 교차(Unequal interchange)가 일어나기 때문이다.^{7,8)} XX 남성 증후군 발생의 기전에 관해서는 아직 정설이 없고, 여러 가지 학설이 있다. 첫째, SRY를 포함하는 Y 염색체 서열이 X 염색체 또는 상염색체로 전위되었다(Translocation theory).⁹⁾ 둘째, 고환 결정 경로에 관여하는 X-연관 또는 상염색체 유전자의 돌연변이가 발생한 경우(Mutation theory), 셋째 잠복 Y 염색체 모자이시즘 이론(Cryptic Y chromosome mosaicism theory) 등이 있다.¹⁰⁾ 일반적으로 XX 남성은 여러 검사에서 SRY 유전자 일부를 확인할 수 있는 경우와 그렇지 않은 경우로 구분될 수 있는데, 본 사례는 후자에 해당한다 하겠다.

친자 확인이나 혈연 인척 관계를 위한 유전자 검사를 할 경우, 또는 개인 식별의 경우 성별은 매우 중요한 요소이다. 친자 확인에서는 주로 상염색체에 존재하는 STR을 검사하고, 부계 확인을 위해서는 Y-STR 검사를 시행하고 있다. 그러나 표현형은 남성인데, 유전자형이 여성, XX로 나올 경우 부정확한 결과를 도출할 수 있다. 본 사례와 같이 검사 대상자를 확인하고 유전자 검사를 진행하는 경우에는 혼동의 가능성이 그리 크지 않겠지만, 범죄현장에서의 증거물과 같이 대상자를 특정할 수 없는 경우는 전혀 다른 상황이다.

예를 들어 XX 남성이 범인인 경우, 외모는 남성이지만 유전자형 검사상 성별표식자는 여성(XX)으로 나타날 것이므로 범죄현장에서 수거된 유전자형만을 참고한다면 범인은 검사대상에서조차 제외되기가 쉬울 것이다. 그러므로 본 사례와 같이 유전자형과 표현형이 다를 수 있음을 이해하고 있는 것은 법의 유전학 분야, 특히 증거물과 관련한 검사 결과 이해에 매우 중요하다. 이에 XX 남성 증후군을 갖고 있는 남성의 염색체 구조를 확인하고, 추후에 유전자 검사 시 부정확한 결과를 초래할 수 있는 XX 남성 증후군에 관한 정보를 제공하는데 본 사례의 의미가 있다고 본다.

이와 같이 표현형과 유전자형에 차이가 있는 사례들로는 XX 남성 증후군 이외에도, 5- α -reductase라는 효소의 결손 때문에 테스토스테론이 활성형인 디하이드로테스토스테론으로 활성화되지 못하여, 유전자형은 XY이지만 외부생식기나 외형이 여성적인 특징을 나타내는 안드로겐 불감증후군(Androgen insensitivity syndrome) 혹은 고환성 여성화증후군(Testicular feminization syndrome)이 있다. 또한, 성염색체는 XY임에도 불구하고 성선에서 테스토스테론 호르몬을 합성하지 못해, 여성의 성적 표현형을 나타내는 선천부신과형성(Congenital adrenal hyperplasia) 있다. 이와 같은 사례들에 대한 이해와 여러 다양한 사례의 보고, 이를 통한 유전자형-표현형의 차이에 대한 이해는 중요하다고 생각한다.

참 고 문 헌

1. Ferlin A, Moro E, Rossi A, et al. The human Y chromosome's azoospermia factor b (AZFb) region: sequence,

- structure, and deletion analysis in infertile men. *J Med Genet* 2003;40:18-24.
2. Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev* 2001; 22:226-39.
 3. Rickman L, Fiegler H, Shaw-Smith C, et al. Prenatal detection of unbalanced chromosomal rearrangements by array CGH. *J Med Genet* 2006;43:353-61.
 4. de la Chapelle A, Hortling H, Niemi M, et al. XX sex chromosomes in a human male. first case. *Acta Med Scand* 1964;175:25-8.
 5. de la Chapelle A. The etiology of maleness in XX men. *Hum Genet* 1981;58:105-16.
 6. Vorona E, Zitzmann M, Gromoll J, et al. Clinical, endocrinological, and epigenetic features of the 46, XX male syndrome, compared with 47, XXY Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3458-65.
 7. Queralt R, Madrigal I, Vallecillos MA, et al. Atypical XX male with the SRY gene located at the long arm of chromosome 1 and a 1qter microdeletion. *Am J Med Genet A* 2008;146A:1335-40.
 8. Ferguson-Smith MA. X-Y chromosomal interchange in the aetiology of true hermaphroditism and of XX Klinefelter's syndrome. *Lancet* 1966;2:475-6.
 9. Saenger P, Levine LS, Wachtel SS, et al. Presence of H-Y antigen and testis in 46, XX true hermaphroditism, evidence for Y-chromosomal function. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;43:1234-9.
 10. de la Chapelle A, Hastbacka J, Korhonen Y, et al. The etiology of XX sex reversal. *Reprod Nutr Dev* 1990;suppl 1:39-49.