

에스트로겐 수용체 유전자의 다형성과 자궁내막증

문명진^{1,2} · 김진호^{1,2} · 김태희³ · 황지영¹ · 장원철^{1,2}

¹단국대학교 조직재생공학연구소, ²단국대학교 자연과학대학 화학과, ³순천향대학교 부천병원 산부인과

Associations between Estrogen Receptor Gene Polymorphisms and Endometriosis

Myung Jin Mun, M.S.^{1,2}, Jin-Ho Kim, M.S.^{1,2}, Tae-Hee Kim, M.D., Ph.D.³,
Ji-Young Hwang, Ph.D.¹, Won-Choeul Jang, Ph.D.^{1,2}

¹Institute of Tissue Regeneration Engineering (ITREN), Dankook University, Cheonan; ²Department of Chemistry, School of Natural Science, Dankook University, Cheonan; ³Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Bucheon, Korea

Endometriosis is common estrogen-related gynecological diseases related to interactions of dietary, genetic causes, social and environmental factors. The high prevalence approaches 5-15% in premenopausal women and 30% in infertile women, and it is unusual to occur after the onset of menopause. In this review, the gene polymorphisms of estrogen receptor (ER) α and β -related to the risks of endometriosis were investigated through statistical analysis by using the gene polymorphism for the risks of the disease examined trends. The polymorphism of ER α -PvuII in Europe tends to increase the risk of endometriosis and, ER α -XbaI polymorphisms in both Asia and Europe have a slightly increased risk of endometriosis. In the case of ER β -RsaI, the risk of endometriosis increases in Brazil, while the polymorphism of ER β -AluI reduces the disease risks in Asia. Polymorphism studies on ER associated with the risk of endometriosis in Asia and Europe showed that those polymorphisms may be used to predict the high or low risks of endometriosis, and potentially used for prevention, therapy or prognosis of endometriosis. Further studies on interacting with more related genes and environmental factors may provide a better understanding of associations between estrogen receptor gene polymorphisms and endometriosis. (**J Korean Soc Menopause 2013;19:64-73**)

Key Words: Endometriosis, Estrogens, Polymorphism genetic, Receptors estrogen

서 론

자궁내막증 (endometriosis)은 에스트로겐에 의존적인 질환으로 대부분 폐경 전의 여성에게서 발병하여 가임기 여성의 5-15% 및 불임 여성의 30%로 높은 유병률을 보이며, 흔하지 않게 폐경 후에도 발병하기도 한다.¹⁻³ 또한, 수술 이후에 자궁내막증 환자의 5-25%에서 재발률을 보이며, 이들

중 드물게 난소암으로 진행되는 경우도 있다.⁴⁻⁷ 기술적 발전으로 인한 유전적 구성요소들에 대한 활발한 연구에도 불구하고, 자궁내막증의 병인은 아직도 명확하게 밝혀지지 않고 있다. 이는 자궁내막증이 여러 유전적 원인뿐만 아니라 식습관 및 사회적, 환경적 원인과의 복잡한 상호 작용에 의한 일반적인 질병일 가능성이 높기 때문이다.

자궁내막증은 양성질환이지만 광범위하게 급속한 성장, 침습적인 성장, 에스트로겐 의존하는 성장 등의 난소의 악

Received: July 9, 2013 Revised: July 22, 2013 Accepted: July 22, 2013

Address for Correspondence: Ji-Young Hwang, Institute of Tissue Regeneration Engineering (ITREN), Dankook University, 29 Anseo-dong, Cheonan 330-714, Korea

Tel: +82-41-550-3084, Fax: +82-41-559-7840, E-mail: jy.hwang@dankook.ac.kr

Copyright © 2013 by The Korean Society of Menopause

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

성종양에서 발견된 것과 유사한 경향을 띠며, 재발이 흔하고 불임증의 원인이 되기도 한다.⁸ 이에, 대표적인 여성호르몬인 에스트로겐에 작용하는 에스트로겐 수용체 (estrogen receptor, ER)와 자궁내막증의 연관성에 대한 연구가 꾸준히 보고되고 있으나 지역별, 그리고 인종의 차이에 따라 상반되는 결과를 나타내고 있다.^{9~26} 본 종설에서는 에스트로겐 수용체 유전자의 다형성 (polymorphsim)과 자궁내막증의 연관성에 대한 연구가 어떠한 결과로 나타나는지를 종합해보았다. 특히, 에스트로겐 수용체 α 유전자 (ER α 또는 ESR1)의 *PvuII*와 *XbaI*, 에스트로겐 수용체 β 유전자 (ER β 또는 ESR2)의 *RsaI*와 *AluI* 다형성 양상과 자궁내막증의 연관성에 대하여 조사하였다.

본 론

1. 자궁내막증 및 에스트로겐

자궁내막증은 자궁 내막의 조직이 자궁 밖의 난소, 나팔

관 등 다른 조직에서 자라는 것을 말하며,²⁷ 일반적인 부인과 의학 질병 중 하나로서 호르몬과 사이토카인 사이의 상호작용이나 면역염증성 반응의 진행, 유전적인 요소와 환경적인 요소들이 이 질병과 연관이 있다.²⁸ 증상으로는 월경 곤란이 60–80%, 만성 골반통이 40–50%, 성교 통증이 40–50% 그리고 불임이 30–50% 정도 차지하고 있다.²⁹ 자궁내막증으로 진단된 환자의 직계가족에서 자궁내막증의 빈도가 더 높다는 결과를 볼 때, 자궁내막증은 유전적인 부분이 많이 관여되어 있다고 할 수 있다.^{30~32} 자궁내막증의 확실한 치료방법은 난소 절제술이며, 그 외에도 구강 피임약, 성선 자극호르몬 유리 호르몬 작용제 (gonadotrophin-releasing hormone [GnRH] agonist), androgen, aromatase inhibitor, progesterone antagonist 등이 있다. 특히, 다나졸 또는 GnRH agonist를 이용해 에스트로겐을 억제하면 병변이 줄어들고, 에스트로겐의 발생을 다시 증가시키면 되면 병변이 재발한다는 것을 통해 자궁내막증이 에스트로겐에 의존적인 질병이라는 것을 알 수 있다.^{33,34} 폐경은 여성이 에스트

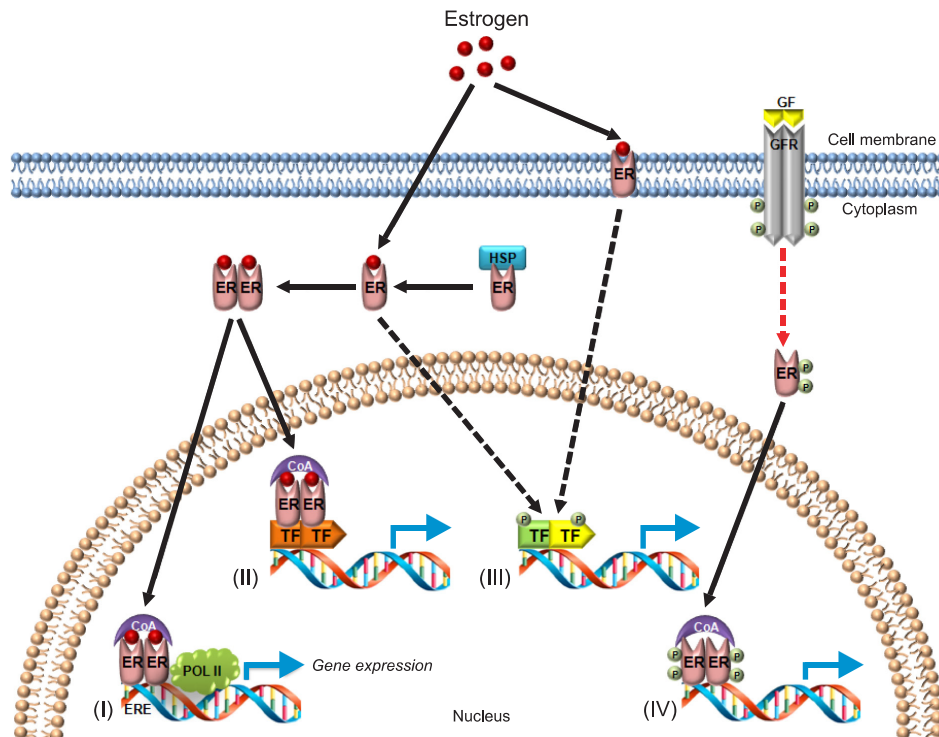


Fig. 1. Four major mechanisms of estrogen and estrogen receptors (ER). (I) Classical ligand-dependent genomic target with direct binding actions; estrogen-ER complex directly binds to estrogen response element (ERE) in the target genes and then leads to regulations of transcription activity. (II) Non-classical ligand-dependent genomic target with indirect binding actions; estrogen-bound ER dimers interact with transcription factors, followed by regulations of target genes. (III) Ligand-dependent, non-genomic target actions; estrogen-ER complex phosphorylation (P) to target proteins lead to functions of proteins in cytoplasm or activations of transcription factor (TF) through phosphorylation in nucleus. (IV) Non-classical ligand-independent genomic target with direct binding actions; activation of growth factor receptor (GFR) phosphorylates ER to bind and regulate the target genes. The abbreviations are as follows; ER, ERE, TF, P, growth factor (GF), GFR, heat shock protein (HSP), RNA polymerase II (POL II) and coactivator (CoA). The dashed lines represent multiple pathways.

로겐에 노출되는 정도와 연관이 있으므로, 폐경 전 여성에서는 에스트로겐 수준에 따라 유방암의 위험성이 증가하고, 폐경 후 에스트로겐의 수준이 감소 하면 골다공증의 위험성이 증가한다. 자궁내막증 또한 에스트로겐에 의존적인 질병이므로 폐경 전의 여성에게서 대부분이 발병하게 된다.

2. 에스트로겐 및 에스트로겐 수용체

에스트로겐 (estrogen 또는 oestrogen)은 스테로이드계 화합물로서 여성 성호르몬 중 가장 중요한 역할을 한다. 에스트로겐은 크게 네 종류가 있으며, 에스트론 (estrone), 에스트라디올 (estradiol), 에스트리올 (estriol), 에스테트롤 (estetrol)이다. 이를 각각 E1, E2, E3, E4로 부르기도 한다. 초경부터 월경 후시기까지의 일차적인 에스트로겐은 에스트라디올이며, 폐경기 이후에는 에스트론이 더 많다. 다른 스테로이드 호르몬들과 같이, 에스트로겐은 세포막을 잘 투과하며, 세포 안에서 에스트로겐 수용체와 반응하여 작용한다.

에스트로겐은 친화도가 높은 매개체인 에스트로겐 수용체 α 와 β (ER α 및 ER β)를 통하여 특정 유전자의 전사 활성을 조절한다. ER은 세포 내에서 일반적으로 비활성 상태로 존재를 하나, 주로 에스트로겐과의 결합을 통해 활성 형태

로 전환된다. 활성 형태로 전환된 ER-에스트로겐 복합체는 표적유전자의 전사 (promoter)지역에 결합하여 전사 활성조절을 한다. 지금까지 알려진 에스트로겐과 에스트로겐 수용체의 작용기전은 크게 네 가지로 나뉜다; (I) 에스트로겐과 결합된 ER 이형체가 직접 전사활성을 조절하는 전형적인 ER-에스트로겐 작용 (classical ligand-dependent genomic target), (II) 간접적으로 전사활성을 조절하는 작용 (ligand-dependent genomic target), (III) 에스트로겐과 결합된 ER이 다른 전사인자를 활성화하는 작용 (ligand-dependent non-genomic target) 그리고 (IV) 에스트로겐과 직접적인 결합없이 작용하는 기작 (ligand-independent genomic target)이 있다 (Fig. 1).³⁵

ER α 는 주로 자궁과 유선에서 많이 발현되며 유전자는 염색체 6번 (6q25.1)에 위치하고 8개의 엑손을 가지고 있다. 또한 번역되는 아미노산은 595개이며, 총 4개의 이성체를 가진다. ER β 는 주로 난소, 정소 그리고 전립선에서 주로 발현되며, 유전자는 염색체 14번 (14q23.2)에 위치하여 8개의 엑손으로 530개 아미노산으로 발현되며, 8개의 이성체가 있다. ER α 와 β 는 전체적인 유전자의 크기는 다르지만 유사한 구조를 가지고 있다. 기본적인 ER의 구조는 N-말단 지역의 활성화 기능 (activation function 1, AF-1)을 포함하는 A/

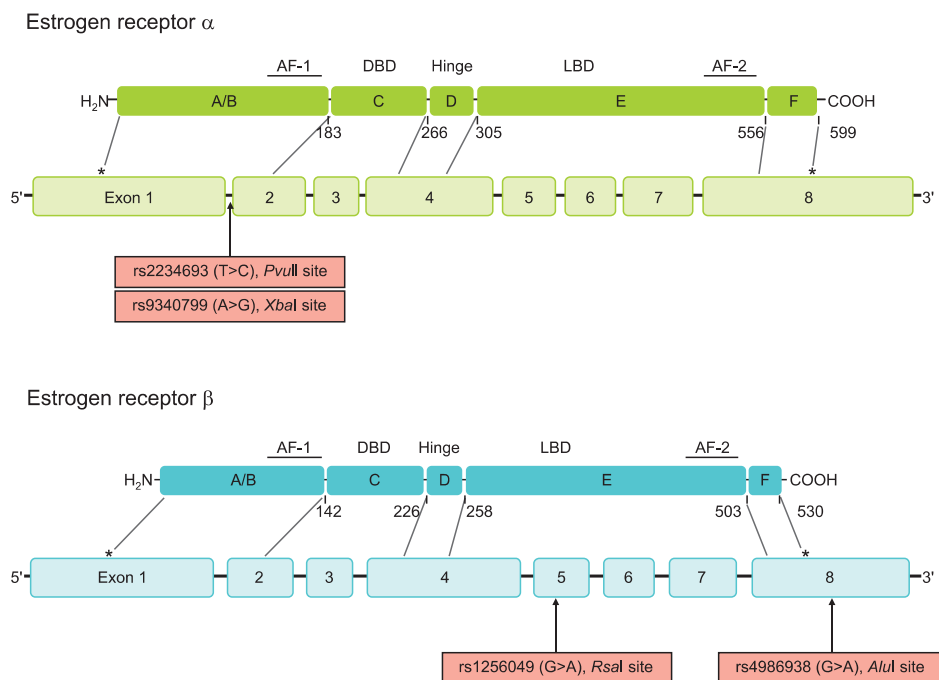


Fig. 2. Schematic representation of estrogen receptors (ER). ER α and ER β variants show DNA-binding domains (DBD), hinge regions, ligand-binding domains (LBD) and two transcriptional activation functions, AF-1 and AF-2. Four major single nucleotide polymorphisms studied in this review are shown in the boxes: ER α -PvuII (rs2234693; c.435-397T > C), ER α -XbaI (rs9340799; c.453-351A > G), ER β -RsaI (rs1256049; c.984G > A) and ER β -AluI (rs4986938; c.4106+1872G > A).

Table 1. Summary of *PvuII* polymorphism of estrogen receptor α (ER α) gene on endometriosis risk

Ethnicity	Country	First author (year)	Case/control	Genotype	Graph	OR (95% CI)	P value	*HWE in case	*HWE in control
Asian	Korea	Choi (2003) ¹¹	160/142	TT		1.160 (0.929-1.448)	0.211		
				TC		1.074 (0.645-1.790)	0.859	0.864	0.501
				CC				0.023	3.805
Asian	Korea	Kim (2005) ¹⁴	180/165	TT		1.134 (0.714-1.800)	0.637		
				TC		0.649 (0.345-1.221)	0.204		
				CC				0.858	3.023
Asian	Korea	Ko (2006) ¹⁵	100/110	TT		1.280 (0.956-1.714)	0.122		
				TC		1.580 (0.954-2.616)	0.085		
				CC				1.801	< 0.001
Asian	Japan	Kitawaki (2001) ¹⁰	109/27	TT		0.410 (0.108-1.552)	0.249		
				TC		0.097 (0.024-0.398)	< 0.001		
				CC				2.979	0.123
Asian	Japan	Wang (2004) ¹²	121/172	TT		0.545 (0.320-0.928)	0.030		
				TC		0.635 (0.330-1.219)	0.190		
				CC				NA	0.321
Asian	Taiwan	Hsieh (2007) ¹⁸	112/110	TT		3.434 (1.900-6.207)	< 0.001		
				TC		6.296 (2.235-17.74)	< 0.001		
				CC				NA	0.123
Asian	China	Xie (2009) ²³	214/160	TT		1.657 (1.055-2.603)	0.029		
				TC		1.548 (0.796-3.011)	0.241		
				CC				0.374	NA
Asian	India	Govindan (2009) ²²	110/115	TT		5.800 (1.983-16.88)	< 0.001		
				TC		7.841 (2.849-21.58)	< 0.001		
				CC				2.671	0.436
Caucasian	Greece	Georgiou (1999) ⁹	57/57	TT		8.615 (1.803-41.18)	0.002		
				TC		14.40 (2.907-71.33)	< 0.001		
				CC				1.170	1.323
Caucasian	Italy	Luisi (2006) ¹⁶	13/48	TT		7.327 (0.386-139.1)	0.158		
				TC		35.77 (1.769-723.1)	0.001		
				CC				NA	NA
Caucasian	Germany	Renner (2006) ¹⁷	98/98	TT		0.630 (0.319-1.244)	0.229		
				TC		1.142 (0.536-2.431)	0.847		
				CC					

* χ^2 value of each HWE. The red line indicates the OR number 1 and the x-axis is log-scaled.

OR: odds ratio, CI: confidence interval, HWE: Hardy-Weinberg equilibrium, NA: not applicable.

Table 2. Summary of XbaI polymorphism of estrogen receptor α (ER α) gene on endometriosis risk

Ethnicity	Country	First author (year)	Case/control	Genotype	Graph	OR (95% CI)	P value	HWE in case	HWE in control
Asian	Korea	Choi (2003) ¹¹	160/142	AA AG GG		1.007 (0.714-1.420) 3.504 (0.762-16.20) 0.995 (0.618-1.603)	1.000 0.109 1.000	0.809 < 0.001	1.318 1.489
Asian	Korea	Kim (2005) ¹⁴	180/165	AA AG GG		0.560 (0.178-1.761) 1.069 (0.703-1.625) 1.129 (0.293-4.346)	0.397 0.762 1.000	0.064	0.126
Asian	Korea	Ko (2006) ¹⁵	100/110	AA AG GG		0.896 (0.540-1.487) 0.660 (0.237-1.837) 1.111 (0.617-2.002)	0.701 0.465 0.765	0.238	1.272
Asian	Taiwan	Hsieh (2007) ¹⁸	112/110	AA AG GG		1.110 (2.383-51.68) 2.258 (1.433-3.560) 0.982 (0.393-2.452)	< 0.001 < 0.001 1.000	2.370 2.712	NA NA
Asian	China	Xie (2009) ²³	214/160	AA AG GG		6.000 (0.666-54.07) 33.00 (3.083-353.2) 0.931 (0.484-1.789)	0.112 0.001 0.869	0.090	0.213
Caucasian	Italy	Luisi (2006) ¹⁶	13/48	AA AG GG		0.887 (0.364-2.165) 0.931 (0.484-1.789) 0.869 (0.484-1.789)	0.824 0.869 0.869	NA NA	NA NA
Caucasian	Germany	Renner (2006) ¹⁷	98/98	AA AG GG		0.887 (0.364-2.165) 0.931 (0.484-1.789) 0.869 (0.484-1.789)	0.824 0.869 0.869	NA NA	NA NA

OR: odds ratio, CI: confidence interval, HWE: Hardy-Weinberg equilibrium, NA: not applicable

B 도메인, DNA와 결합할 수 있는 DNA 결합 도메인 (DNA binding domain, DBD)을 가지고 있는 C 도메인, 핵 안으로 이동할 수 있는 신호 (nuclear localization signal, NLS)와 결합 도메인을 포함하고 있는 D 도메인, 그리고 에스트로겐 같은 리간드 결합 도메인 (ligand-binding domain, LBD) 및 활성화 기능 (activation function 2, AF-2)을 포함 하고 있는 E/F 도메인이 있다 (Fig. 2). ER에 포함되어 있는 각각의 도메인이 정상적으로 기능을 해야만 ER이 표적 유전자의 전사를 조절할 수 있다. 그러나 만약 기능 도메인 부근에서 DNA의 돌연변이가 유발된다면, 결과적으로 도메인이 역할을 정상적으로 수행하지 못하고 그로 인해 에스트로겐으로부터 시작되는 전체적인 신호가 무너질 수 있다.³⁶

ER α 와 ER β 의 유전자 내에는 다형성을 포함한 수많은 변이가 존재하는데, 이들 돌연변이는 ER의 기능에 영향을 줄 수 있고, 그 결과로 질병의 원인이 될 수 있다. 최근까지 가장 많이 알려진 변이는 ER α 의 PvuII와 XbaI 및 ER β 의 RsaI와 AluI이다. 이들 네 종류의 다형성은 유방암, 난소암, 전립선암, 자궁내막암, 자궁근종, 심장혈관계 질환 그리고 그 외의 여러 질병과 연관성이 있다고 밝혀져 있다.^{37~39}

3. 자궁내막증과 에스트로겐 수용체의 다형성과의 연관성

단일염기다형성 (single nucleotide polymorphism, SNP)은 인간의 유전자에 많이 분포되어 있으며, 특히 유전자의 발현위치 부근에 있는 다형성은 유전자의 발현 및 작용에 영향을 줄 수 있기 때문에 유전자의 다형성은 여러 질병들의 예측 및 예방에 많이 이용되고 있다. ER α 와 β 유전자의 다형성과 여러 질병에 대한 연관성 연구는 최근까지 많이 진행되어 왔으며, 연관성이 밝혀진 질병의 종류도 다양하다.

자궁내막증과 ER 유전자의 다형성과의 연관성에 대한 연구는 ER α 의 PvuII와 XbaI의 연구가 상대적으로 활발히 진행되었는데, 먼저, ER α -PvuII의 연구 결과의 경향성을 살펴보면 일본과 독일의 경우를 제외하고 아시아와 유럽 지역에서 자궁내막증의 발생 위험성과 관련이 있음을 보고하고 있다.^{9~12,14~18,22,23} 중국과 인도의 연구에서 PvuII 다형성이 일어날 경우 자궁내막증의 위험성이 크게 증가한다고 보고하고 있으며, 반면에 일본에서 진행된 연구에서는 자궁내막증의 위험성이 감소한다는 결과를 보고했다. 한국에서 이루어진 세 편의 연구 결과를 종합하면 PvuII 다형성이 한국인 내의 자궁내막증과 연관성이 없는 것으로 나타난다. 유럽 지역의 결과에서는 그리스와 이탈리아의 연구에서는 자궁내막증의 위험성을 크게 증가시키는 분석 결과를 보고하였으나, 독일의 Renner 등¹⁷은 PvuII 다형성과 자궁내막증과 연관성이 없었다 (Table 1). 아시아인의 모든 데이터를 종합하

여 통계를 확인하여 본 결과, 이형돌연변이 (hetero-mutant) TC와 동형돌연변이 (homo-mutant) CC의 경우 각각의 odd ratio가 1.426 및 0.669, 95% 신뢰도가 1.174~1.732 및 0.511~0.876이며 *P* vaule는 < 0.001 및 0.004이었다. 유럽인의 데이터를 통합한 결과, TC와 CC의 경우 각각의 odd ratio가 0.922 및 2.043, 95% 신뢰도가 0.570~1.486 및 1.198~3.484이며 *P* vaule가 0.808 및 0.011이었다. 이를 토대로 아시아인과 유럽인과의 돌연변이 비율의 차이를 볼 수 있는데, 아시아는 TC 이형돌연변이 비율이 상대적으로 높고 유럽에서는 CC 동형돌연변이 비율이 높음을 확인하였다.

ER α -XbaI 다형성과 자궁내막증의 연관성에 대한 연구 결과도 PvuII와 비슷한 결과를 보이고 있다.^{11,12,14~18,23} 대만 및 중국, 그리고 이탈리아의 연구에서는 XbaI 다형성이 자궁내막증의 위험성을 증가시키는 반면, 일본의 경우는 자궁내막증의 위험성을 감소시키고, 그 이외의 한국과 독일의 연구에서는 자궁내막증의 연관성이 없다고 보고하고 있다 (Table 2). 아시아인의 이형돌연변이 AG와 동형돌연변이 GG의 odd ratio (95% 신뢰도, *P* vaule)이 각각 1.264 (1.033~1.546, 0.024) 및 1.511 (0.975~2.341, 0.076)이고, 유럽인의 경우에는 AG와 GG이 각각 0.902 (0.518~0.572, 0.778) 및 1.484 (0.697~3.160, 0.336)이었다. 유럽인에 비하여 아시아인의 경우 XbaI 다형성 비율이 상대적으로 조금 높았다.

ER β 의 RsaI과 AluI에 대한 자궁내막증에 대한 연구는 아직까지 활발히 이루어지지 않고 있다. ER β -RsaI의 다형성에 대한 브라질에서 연구는 자궁내막증의 위험성을 증가시키는 반면, 일본에서의 연구는 GA와 자궁내막증과의 연관성이 없으며, AA는 감소시키는 것으로 보고되었다 (Table 3).^{12,40}

ER β -AluI의 다형성과 자궁내막증의 연관성에 대한 연구에서는 일본의 경우와는 반대로 한국과 이탈리아의 연구에서는 AA는 자궁내막증의 위험성을 감소시키며, 브라질에서 이루어진 연구에서는 다형성이 자궁내막증의 위험성을 증가시키고 있다 (Table 4).^{12,16,19,24} 아시아인의 GA와 AA의 odd ratio (95% 신뢰도, *P* vaule)이 각각 0.790 (0.873~1.088, 0.169) 및 0.239 (0.028~2.058, 0.229)이고, 백인의 경우에는 GA와 AA이 각각 1.821 (1.178~2.815, 0.007) 및 0.417 (0.153~1.132, 0.093)이었다. 전반적으로 백인들의 AluI의 다형성 비율이 상대적으로 조금 높았으며, 아시아는 GA 이형돌연변이가 질병의 위험성을 감소시키며, AA 동형돌연변이는 아시아 및 백인에서 모두 자궁내막증의 위험성을 낮추고 있음을 확인하였다.

Table 3. Summary of *RsaI* polymorphism of estrogen receptor β (ER β) gene associated with endometriosis risk

Ethnicity	Country	First author (year)	Case/control	Genotype	Graph	OR (95% CI)	P value	HWE in case	HWE in control
Asian	Japan	Wang (2004) ¹²	131/182	GG		1.058 (0.666-1.682) 0.501 (0.153-1.640) 20.85 (5.736-75.77)	0.814 0.285 < 0.001	3.263 NA NA	0.288 NA 0.052
				GA					
				AA					
Caucasian	Brazil	Silva (2011) ⁴⁰	54/46	GG		20.85 (5.736-75.77)	< 0.001	NA	0.052
				GA					
				AA					

CI: confidence interval, OR: odds ratio, HWE: Hardy-Weinberg equilibrium, NA: not applicable

Table 4. Summary of *AluI* polymorphism of estrogen receptor β (ER β) gene associated with endometriosis risk

Ethnicity	Country	First author (year)	Case/control	Genotype	Graph	OR (95% CI)	P value	HWE in case	HWE in control
Asian	Korea	Lee (2007) ¹⁹	239/287	GG		0.930 (0.627-1.379) 0.129 (0.007-2.415) 0.561 (0.318-0.987) 1.250 (0.077-20.23) 1.565 (0.153-15.98) 0.571 (0.047-6.987) 2.334 (1.442-3.778) 1.317 (0.215-8.038)	0.764 0.128 0.053 1.000 1.000 0.533 < 0.001 1.000	NA 0.019 2.564 2.273 NA	0.912 NA 2.564 0.440 NA
				GA					
				AA					
Asian	Japan	Wang (2004) ¹²	127/180	GG		0.561 (0.318-0.987) 1.250 (0.077-20.23)	0.053 1.000	0.019 2.564	2.564 0.440
				GA					
				AA					
Caucasian	Italy	Luisi (2006) ¹⁶	13/48	GG		1.565 (0.153-15.98) 0.571 (0.047-6.987)	1.000 0.533	2.273 NA	0.440 NA
				GA					
				AA					
Caucasian	Brazil	Zulli (2010) ²⁴	136/209	GG		2.334 (1.442-3.778) 1.317 (0.215-8.038)	< 0.001 1.000	NA	< 0.001
				GA					
				AA					

CI: confidence interval, HWE: Hardy-Weinberg equilibrium, OR: odds ratio, NA: not applicable

결론

본 종설에서는 ER α 와 β 유전자의 다형성과 자궁내막증의 연관성에 관련된 연구를 조사하고 통계적으로 분석하는 방법을 사용하여 유전자 다형성에 따른 질병의 위험성에 대한 경향성을 살펴보았다. ER 유전자의 다형성과 자궁내막증의 연관성에 대한 연구를 살펴본 결과, 연구가 진행된 인종 및 나라에 따라 위험성은 많은 차이가 있었는데, 이는 유전적 요인 및 식습관과 같은 환경적 요인 또는 여러 다양한 요인에 의한 결과일 것이다. ER α 의 PvuII 다형성은 유럽지역에서 자궁내막증의 위험성을 증가하는 경향을, ER α 의 XbaI 다형성은 아시아 및 유럽 모두에서 자궁내막증의 위험성을 조금 증가하는 경향을 나타내었다. ER β 의 경우, 아직 연구가 많이 이루어지지 않아 경향성을 정확히 판단할 수는 없지만 ER β 의 RsaI 다형성이 브라질에서는 위험성을 증가시키며, ER β 의 AluI 다형성이 아시아에서는 위험성을 감소시킨다.

이는 ER의 다형성이 아시아 및 유럽에서 자궁내막증의 위험성과 연관성을 나타내며, 앞으로 자궁내막증의 위험성을 예측할 수 있는 도구로써 이용될 잠재력을 가지고 있음을 시사하고 있다. 그러나 이러한 다형성이 직접적으로 자궁내막증에 영향을 준다는 것을 통계학적 수치만으로 명확하게 증명할 수 없기 때문에, 앞으로 더욱 다양한 인종과 나라에서 더욱 많은 수의 샘플로 다형성에 대한 연구를 진행하여야 하며 또한 이들 다형성이 이후에 전사나 번역 혹은 기능에 어떻게 영향을 주는지 확인할 필요가 있다. 최근에 관심을 갖게 된 ER β 의 경우 연구가 아직 많이 진행되지 않았으므로, 추후에 더욱 많은 연구가 필요하다. 자궁내막증의 발생과 ER 유전자의 다형성과의 연관성을 더욱 잘 이해하기 위해서는 상호작용을 하는 더 많은 유전자와 관련이 있는 여러 환경적 요인에 대한 작용을 연구할 필요가 있다.

감사의 글

이 논문은 2009년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업입니다 (과제번호: 2009-0093829).

References

1. Sensky TE, Liu DT. Endometriosis: associations with menorrhagia, infertility and oral contraceptives. *Int J Gynaecol Obstet* 1980; 17: 573-6.
2. Houston DE. Evidence for the risk of pelvic endometriosis by age, race and socioeconomic status. *Epidemiol Rev* 1984; 6: 167-91.
3. Pellicano M, Magri G, Lacchi L. A case of ovarian endometriosis in late post-menopause. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1994; 21: 57-8.
4. Fedele L, Bianchi S, Di Nola G, Candiani M, Busacca M, Vignali M. The recurrence of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 734: 358-64.
5. Tandoi I, Somigliana E, Riparini J, Ronzoni S, Vigano P, Candiani M. High rate of endometriosis recurrence in young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011; 24: 376-9.
6. Konishi I. Ovarian cancer in endometriosis. *Int J Clin Oncol* 2009; 14: 377.
7. Check JH, Check ML, Kiefer D, Aikins J Jr. Ovarian cancer in a woman previously diagnosed with endometriosis and an extremely high serum CA-125 level. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2001; 28: 83-5.
8. Meng Q, Sun W, Jiang J, Fletcher NM, Diamond MP, Saed GM. Identification of common mechanisms between endometriosis and ovarian cancer. *J Assist Reprod Genet* 2011; 28: 917-23.
9. Georgiou I, Syrrou M, Bouba I, Dalkalitsis N, Paschopoulos M, Navrozoglou I, et al. Association of estrogen receptor gene polymorphisms with endometriosis. *Fertil Steril* 1999; 72: 164-6.
10. Kitawaki J, Obayashi H, Ishihara H, Koshiba H, Kusuki I, Kado N, et al. Oestrogen receptor- α gene polymorphism is associated with endometriosis, adenomyosis and leiomyomata. *Hum Reprod* 2001; 16: 51-5.
11. Choi YM, Ku SY, Hwang KR, Lim YT, Park SH, Jun JK, et al. Estrogen receptor gene PvuII and XbaI polymorphism in patients with endometriosis. *Korean J Obstet Gynecol* 2003; 46: 1531-6.
12. Wang Z, Yoshida S, Negoro K, Kennedy S, Barlow D, Maruo T. Polymorphisms in the estrogen receptor beta gene but not estrogen receptor alpha gene affect the risk of developing endometriosis in a Japanese population. *Fertil Steril* 2004; 81: 1650-6.
13. Hsieh YY, Chang CC, Tsai FJ, Lin CC, Tsai CH. Estrogen receptor alpha dinucleotide repeat and cytochrome P450c17alpha gene polymorphisms are associated with

- susceptibility to endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 83: 567-72.
14. Kim SH, Choi YM, Jun JK, Kim SH, Kim JG, Moon SY. Estrogen receptor dinucleotide repeat polymorphism is associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 84: 774-7.
 15. Ko HE, Whang DH, Noh JH, Kim YB. Association of progesterone receptor gene polymorphism (PROGINS) and estrogen receptor gene polymorphism with endometriosis in Korean population. *Korean J Obstet Gynecol* 2006; 49: 1471-80.
 16. Luisi S, Galleri L, Marini F, Ambrosini G, Brandi ML, Petraglia F. Estrogen receptor gene polymorphisms are associated with recurrence of endometriosis. *Fertil Steril* 2006; 85: 764-6.
 17. Renner SP, Strick R, Oppelt P, Fasching PA, Engel S, Baumann R, et al. Evaluation of clinical parameters and estrogen receptor alpha gene polymorphisms for patients with endometriosis. *Reproduction* 2006; 131: 153-61.
 18. Hsieh YY, Wang YK, Chang CC, Lin CS. Estrogen receptor alpha-351 XbaI*G and -397 PvuII*C-related genotypes and alleles are associated with higher susceptibilities of endometriosis and leiomyoma. *Mol Hum Reprod* 2007; 13: 117-22.
 19. Lee GH, Kim SH, Choi YM, Suh CS, Kim JG, Moon SY. Estrogen receptor beta gene +1730 G/A polymorphism in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2007; 88: 785-8.
 20. Sato H, Nogueira-de-Souza NC, D'Amora P, Silva ID, Girão MJ, Schor E. Intron 1 and exon 1 alpha estrogen receptor gene polymorphisms in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2008; 90: 2086-90.
 21. Bianco B, Christofolini DM, Mafra FA, Brandes A, Zulli K, Barbosa CP. +1730 G/A polymorphism of the estrogen receptor beta gene (ERbeta) may be an important genetic factor predisposing to endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 1397-401.
 22. Govindan S, Shaik NA, Vedicherla B, Kodati V, Rao KP, Hasan Q. Estrogen receptor-alpha gene (T/C) Pvu II polymorphism in endometriosis and uterine fibroids. *Dis Markers* 2009; 26: 149-54.
 23. Xie J, Wang S, He B, Pan Y, Li Y, Zeng Q, et al. Association of estrogen receptor alpha and interleukin-10 gene polymorphisms with endometriosis in a Chinese population. *Fertil Steril* 2009; 92: 54-60.
 24. Zulli K, Bianco B, Mafra FA, Teles JS, Christofolini DM, Barbosa CP. Polymorphism of the estrogen receptor beta gene is related to infertility and infertility-associated endometriosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010; 54: 567-71.
 25. Li Y, Liu F, Tan SQ, Wang Y, Li SW. Estrogen receptor-alpha gene PvuII (T/C) and XbaI (A/G) polymorphisms and endometriosis risk: a meta-analysis. *Gene* 2012; 508: 41-8.
 26. Wang W, Li Y, Maitituoheti M, Yang R, Wu Z, Wang T, et al. Association of an oestrogen receptor gene polymorphism in Chinese Han women with endometriosis and endometriosis-related infertility. *Reprod Biomed Online* 2013; 26: 93-8.
 27. Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis, due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am J Pathol* 1927; 3: 93-110.
 28. van der Linden PJ. Endometriosis: a review on its pathogenesis. *Front Biosci* 1997; 2: e48-52.
 29. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet* 2010; 27: 441-7.
 30. Moen MH. Endometriosis in monozygotic twins. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 59-62.
 31. Kashima K, Ishimaru T, Okamura H, Suginami H, Ikuma K, Murakami T, et al. Familial risk among Japanese patients with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 84: 61-4.
 32. dos Reis RM, de Sá MF, de Moura MD, Nogueira AA, Ribeiro JU, Ramos ES, et al. Familial risk among patients with endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 1999; 16: 500-3.
 33. Kùpker W, Felberbaum RE, Krapp M, Schill T, Malik E, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in the treatment of endometriosis. *Reprod Biomed Online* 2002; 5: 12-6.
 34. Abu Hashim H. Gonadotrophin-releasing hormone analogues and endometriosis: current strategies and new insights. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 314-21.
 35. Björnström L, Sjöberg M. Mechanisms of estrogen receptor signaling: convergence of genomic and nongenomic actions on target genes. *Mol Endocrinol* 2005; 19: 833-42.
 36. Bulun SE, Monsavaïs D, Pavone ME, Dyson M, Xue Q, Attar E, et al. Role of estrogen receptor-beta in endometriosis. *Semin Reprod Med* 2012; 30: 39-45.
 37. Wedrén S, Lovmar L, Humphreys K, Magnusson C, Melhus H, Syvänen AC, et al. Estrogen receptor alpha gene polymorphism and endometrial cancer risk—a case-control study. *BMC Cancer* 2008; 8: 322.
 38. Gennari L, Merlotti D, De Paola V, Calabrò A, Becherini L, Martini G, et al. Estrogen receptor gene polymorphisms and the genetics of osteoporosis: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 307-20.
 39. Maguire P, Margolin S, Skoglund J, Sun XF, Gustafsson JA, Børresen-Dale AL, et al. Estrogen receptor beta (ESR2) polymorphisms in familial and sporadic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94: 145-52.
 40. Silva RC, Costa IR, Bordin BM, Silva CT, Souza SR, Júnior CL, et al. RsaI polymorphism of the ERbeta gene in women with endometriosis. *Genet Mol Res* 2011; 10: 465-70.

국문초록

에스트로겐에 의존적인 자궁내막증은 여러 유전적 원인뿐만 아니라 식습관 및 사회적, 환경적 원인과의 복잡한 상호작용에 의한 일반적인 질병으로 대부분 폐경 전의 여성에게서 발병하여 가임기 여성의 5–15% 및 불임 여성의 30%로 높은 유병률을 보이며, 흔하지 않게 폐경 후에도 발병하기도 한다. 본 종설에서는 ER α 와 β 유전자의 다형성과 자궁내막증의 연관성에 관련된 연구를 조사하고 통계적으로 분석하는 방법을 사용하여 유전자 다형성에 따른 질병의 위험성에 대한 경향성을 살펴보았다. ER α 의 PvuII 다형성은 유럽지역에서 자궁내막증의 위험성을 증가하는 경향을, ER α 의 XbaI 다형성은 아시아 및 유럽 모두에서 자궁내막증의 위험성을 조금 증가하는 경향을 나타내었다. ER β 의 경우, 아직 연구가 많이 이루어지지 않아 경향성을 정확히 판단할 수는 없지만 ER β 의 RsaI 다형성이 브라질에서는 위험성을 증가시키며, ER β 의 AluI 다형성이 아시아에서는 위험성을 감소시킨다. ER의 다형성이 아시아 및 유럽에서 자궁내막증의 위험성과 연관성을 나타내며, 앞으로 자궁내막증의 위험성을 예측할 수 있는 도구로써 이용될 잠재력을 가지고 있음을 시사하고 있다. 자궁내막증의 발생과 ER 유전자의 다형성과의 연관성을 더욱 잘 이해하기 위해서는 상호작용을 하는 더 많은 유전자와 관련이 있는 여러 환경적 요인에 대한 작용을 연구할 필요가 있다.

중심단어: 자궁내막증, 에스트로겐, 유전자 다형성, 에스트로겐 수용체