

한국여성에서 자궁내막증의 발생위험도와 Estrogen Receptor- α 유전자 다형성과의 관련성에 관한 연구

이화여자대학교 의과대학 산부인과학교실, 생화학교실*
이사라 · 허성은 · 문혜성 · 김형래* · 정혜원

= Abstract =

Association of the Estrogen Receptor- α Gene Polymorphism with the Risk of Endometriosis in Korean Women

Sa Ra Lee · Sung Eun Hur · Hye Sung Moon · Hyung-Lae Kim* · Hye Won Chung

Department of Obstetrics and Gynecology, Biochemistry,* College of Medicine,
Ewha Medical Research Center, Ewha Womans University

Objective : To investigate whether polymorphism of gene encoding estrogen receptor- α is associated with the risk of endometriosis in Korean women.

Material and Methods : We investigated 136 patients with histopathologically confirmed endometriosis rAFS stage III/IV and 251 control group women who were surgically proven to have no endometriosis. Polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism (RFLP) of PCR products were done to determine each participant's estrogen receptor- α genotype.

Results : The distribution according to *PvuII* genetic polymorphism of estrogen receptor- α were as follows. PP, Pp and pp were 14.7% (20 women), 39.0% (53 women) and 46.3% (63 women) in the study group and 13.9% (35 women), 38.6% (97 women) and 47.4% (119 women) in the control group, respectively. There was no significant difference between the study group and the control group.

Conclusion : The results suggest that estrogen receptor- α genetic polymorphism may not be associated with the development of endometriosis in Korean women.

KEY WORDS : Endometriosis · Genetic polymorphism · Estrogen receptor- α · *PvuII*.

서 론

자궁내막증은 자궁강 밖에 자궁내막의 선과 간질이 존재하는 질환으로, 가임기 여성의 7~10%의 유병율을 보이지만 아직 정확한 원인과 병태생리는 명확하게 밝혀진 않았으며 환경적 요인, 면역학적 요인, 호르몬 요인과

유전적 요인이 함께 작용하는 것으로 알려져 있다¹⁾. 자궁내막증은 1940년대 이후 여러 역학 연구에서 직계가족의 경우 그 발생위험이 7배 증가하는 것으로 보고되어²⁾ 개인의 유전적 감수성과 관련이 있다는 것이 알려졌으며, 쌍생아 연구에서 일란성 쌍생아의 경우 75%에서 자궁내막증 발생의 일치성을 보인다고 보고한³⁾ 이래로 자궁내막증의 발생과 유전자 다형성간의 관계를 밝히는

많은 유전학적 연구가 있었다.

자궁내막증은 그 성장과 퇴화에 있어 에스트로겐에 의존적인데, 실제로 이소성 자궁내막 착상조직에서 방향화 효소 뿐만 아니라 에스트로겐, 프로게스테론 및 안드로젠 수용체가 발현되고 있으며⁴⁾ 국소적, 전신적인 에스트로겐이 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER)를 통해서 자궁내막조직의 성장을 자극한다⁵⁾.

에스트로겐 수용체는 α 와 β 두가지 형태가 있으며, 각 유전자에서 다형성이 있음이 밝혀졌다. 조직에서의 에스트로겐에의 노출정도는 에스트로겐 수용체에 의해 매개되므로 초경 및 폐경연령의 유전적 결정 뿐 아니라 에스트로겐과 관련된 여러 질환, 즉 유방암, 자궁내막암, 골다공증, 자궁근증, 자궁선근증, 및 자궁내막증에서 에스트로겐 수용체들의 유전자 다형성이 연구되어져 왔으며, 즉 이들 질환들이 유전적으로 결정지어져 있다는 의견들이 많아지고 있다.

ER- α 유전자의 경우 *PvuII*, *XbaI* 다형성이 가장 주목을 받아왔으며, 중요하게 여겨지고 있는데, 이 중 여기에서 연구한 *PvuII* 다형성은, 배위자(ligand)의 조정자(modulator)로 작용하여 ER의 작용에 영향을 주어 자궁내막증을 포함하는 에스트로겐 의존성 질환들에서 ER의 비정상적 발현과 관련이 있다고 연구되어졌다. 예를 들어 Kitawaki 등은 자궁선근증, 자궁근증의 경우 *PvuII* 제한효소 처리했을 때, PP 아형을 가진 경우에 이들 질병의 빈도가 낮음을 보고하였으며, 자궁내막증에 대해서는 PP형인 경우가 Pp, pp형의 경우보다 자궁내막증의 발생 위험도가 감소한다고 하였다⁶⁾. Georgiou 등도 PP형인 경우 자궁내막증의 빈도가 낮음을 보고한 바 있다⁷⁾.

이에 저자는 본 연구에서 한국인 여성에서 ER- α 의 *PvuII* 다형성의 분포를 조사하고, 자궁내막증 발생과의 연관성을 조사하고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 1996년 9월부터 2003년 8월까지 이화여대 목동병원 산부인과를 방문한 한국인 여성 중 수술을 통해 병리조직학적으로 자궁내막증을 확인한 환자에서 revised American Fertility Society (rAFS, 1985) 분류에 따라 III기와 IV기인 136명을 대상으로 하였다. 대조군은 자궁내막증 환자군과 연령이 비슷한 만삭 산모에서 제왕절개술을 시행하거나 양성 난소낭종으로 수술을 시행 하였을 때, 자궁내막증이 없음을 확인한 여성 251명으로 하였다.

연구 대상자들의 genomic DNA는 QIA amp blood kit (QIAGEN Inc., USA)를 사용하여 추출하였으며 이 DNA는 260nm와 280nm에서 흡광도 비율이 1.7~1.9로 순수하였다. ER- α 유전자형은 primer 5'-CTG CCA CCC TAT CTG TAT CTT TTC CTA TTC TCC-3'(F)와 5'-TCT TTC TCT GCC ACC CTG GCG TCG ATT ATC TGA-3'(R)을 사용하여 결정하였다. 0.1 μ g genomic DNA를 10pmol/ml primers, 5mmol/ml dNTP, 0.5 Units Taq polymerase (Takara rTaq), 200mmol/ml Tris-HCl (pH 8.3), 500mmol/ml KCl과 30mmol/ml MgCl₂를 포함하는 20 μ l의 PCR 혼합액에 첨가하여 95°C에서 5분간 변성시킨 후, 95°C에서 30초간 denaturation, 60°C에서 30초간 annealing, 72°C에서 90초간

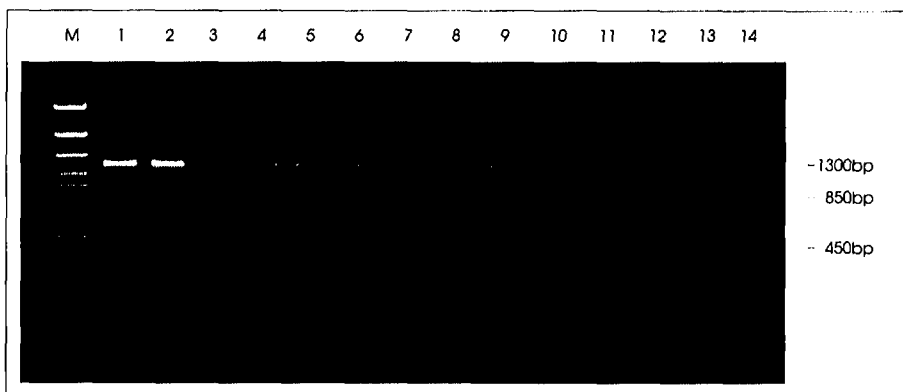


Fig. 1. Electrophoresis of the digested PCR products individuals homozygous for the ER *PvuII* polymorphism (lanes 10-14, pp), heterozygous for the polymorphism (lanes 3-9, Pp) and without the polymorphism (lanes 1,2, PP). M=100bp DNA marker.

extension하는 과정을 30회 반복한 후 72°C에서 7분간 elongation하였다. PCR로 증폭된 DNA를 *PvuII* 제한효소(Takara)를 사용하여 제한절편길이다형성을 확인하였다. 제한효소는 12U/ μ l를 사용하였고 incubation 시 완충액은 200mmol/ml Tris-HCl(pH 8.3), 200mmol/ml MgCl₂, DTT 20mmol/ml(pH 7.5)를 사용하여 37°C에서 3시간 incubation 하였다. 제한효소로 처리된 PCR 산물은 ethidium bromide가 포함된 1% agarose gel에서 전기 영동하여 UV하에서 분석하였다. 유전자형은 1300 bp의 band만 존재시 양쪽 allele에서 *PvuII* restriction site가 없는 homozygous 유전자형(PP)이라고 하고 850 bp와 450bp의 band만 있는 경우 *PvuII* restriction site가 양쪽 allele에 있는 homozygous(pp) 라고 하였다. 1300bp, 850bp와 450bp의 band가 모두 있는 경우는 *PvuII* restriction site가 한쪽 allele에만 있는 heterozygous(Pp)로 하였다(Fig. 1).

연구결과와 통계분석은 SPSS version 11.0 통계패키지를 사용하여 χ^2 test와 logistic regression analysis의 방법을 사용하였고, p값이 0.05미만인 경우 통계학적 유의성이 있다고 하였다.

결 과

자궁내막증 환자군의 평균 연령은 31.7세(18~41세), 대조군의 평균연령은 33.1세(22~42세), 두 군간에 나이에 따른 차이는 없었다. ER- α 유전자의 *PvuII* 다형성의 분포는 자궁내막증 환자군에서 PP군이 20명(14.7%), Pp군이 53명(39.0%), pp군이 63명(46.3%)이었으며

대조군에서의 분포는 각각 35명(13.9%), 97명(38.7%), 119명(47.4%)으로 나타났으며, 자궁내막증 환자군과 대조군 사이의 유의한 차이는 없었다. 대조군에서의 ER- α *PvuII* 다형성의 분포는 한국 여성을 대상으로 한 다른 연구들에서의 대조군의 분포와 유의한 차이가 없었으며(Table 1)⁽⁸⁾⁽⁹⁾, Pp, pp형을 가지는 경우가 자궁 내막증 환자의 85.3%(116명), 대조군의 86.1%(216명)로 나타났다. 이 경우 자궁내막증이 발생할 odds ratio는 0.904(95% CI, 0.519~1.702)로 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 2).

고 찰

자궁내막증은 여러 유전자간의 상호작용에 의하여 생기는 다유전적인 질환이며 환경적 요인에 영향을 받는 질환으로 직계가족에서 그 빈도가 높게 나타나고, 혈연관계에 있는 사람들에서 집중적으로 발병하는 것으로 밝혀져 있어, 자궁내막증의 병인에 유전적 요인이 많은 부분을 차지할 것으로 생각되며, 이에 관련된 유전인자를 찾으려는 연구가 진행되고 있으나, 아직 일관된 결과를 보고하고 있지 못하다.

Table 1. Comparison of the distribution of genotyping for ER *PvuII*

	Our study (n=387)	Han (n=248)	Kim (n=229)
PP	55 (14.2%)	35 (14.1%)	33 (14.4%)
Pp	150 (38.8%)	136 (54.8%)	106 (46.3%)
pp	182 (47.0%)	77 (31.1%)	90 (39.3%)
Pp, pp	332 (85.8%)	213 (39.8%)	196 (44.2%)

Table 2. The distribution of genotyping for ER *PvuII*

Polymorphism	Case (n=136)	Control (n=251)	Total (n=387)	95% of confidence		
				Odds ratio	interval	P
ER						
PP	20 (14.7%)	35 (13.9%)	55 (14.2%)	1		
Pp	53 (39.0%)	97 (38.6%)	150 (38.8%)	1.079	0.576-2.024	0.872
pp	63 (46.3%)	119 (47.4%)	182 (47.0%)	1.013	0.643-1.596	1

Polymorphism	Case (n=136)	Control (n=251)	Total (n=387)	95% of confidence		
				Odds ratio	interval	P
ER						
PP	20 (14.7%)	35 (13.9%)	55 (14.2%)	1		
Pp, pp	116 (85.3%)	216 (86.1%)	332 (85.8%)	0.940	0.519-1.702	0.830

유전자 다형성은 90% 이상이 단일 뉴클레오타이드 다형성(Single nucleotide polymorphism, SNP)에 의한 것이며 SNP는 게놈상에 골고루 분포하고 있고 지금까지 알려진 어느 분자 유전 지표들 보다도 풍부하므로 복잡성 요인에 의해 야기되는 질병의 원인 유전자를 찾아내는 데 중요한 분자 지표가 된다. 유전자의 발현 조절 위치에 있는 SNP는 질병에 대한 민감성에 영향을 줄 수 있으므로 SNP와 질병의 상관관계가 밝혀지면 질병에 대한 민감성을 예측하고 그 질병에 대한 환경과 유전의 역할을 이해하는데 도움을 주게 되며 질병의 예측, 예후 및 치료, 예방에까지 이용될 수 있다.

자궁내막증은 에스트로겐 호르몬 의존성 질환으로 알려져 있으며, 내인성 스테로이드 호르몬과 성장인자들이 자궁내막증의 발생에 관여하므로, 스테로이드 호르몬의 합성, 대사, 신호전달 과정의 각 단계에 관여하는 유전자가 자궁내막증 발생과 연관이 있을 것으로 추정된다¹⁰. 콜레스테롤에서 에스트로젠을 합성하는데 관여하는 CYP17, CYP19 및 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase(17- β HSD) 유전자가 자궁내막증의 발생과 연관있는 후보 유전자로써 연구되고 있으며 에스트로겐 대사의 각 단계에서 작용하는 효소들, 즉 CYP1A1, CYP1B1, COMT 유전자 뿐 아니라, 조직에서의 에스트로겐의 작용에 관여하는 에스트로겐 수용체의 유전자의 다형성 등이 자궁내막증의 발생에 영향을 미칠 수 있는 후보 유전자들으로써 연구되고 있다¹¹⁻¹⁴.

본 연구에서는 이 중 에스트로겐 수용체와의 연관성을 연구하였는데, ER- α 의 유전자는 염색체 6q25.1에 위치하며 크기는 140kb이고 8개의 exon으로 구성된다. 에스트로겐 수용체의 다형성은 *PvuII*와 *XbaI*이 가장 널리 알려져 있는데, *PvuII*의 제한효소 절편길이 다형성(restriction fragment length polymorphism, RFLP)은 에스트로겐 수용체의 exon 2에서 0.4kb 정도 상방으로 떨어진 intron 1에 위치하며 CATCTG 염기서열에서 CATCCG로 point mutation을 일으켜 *PvuII* 제한효소에 다형성을 보이며, *XbaI*의 RFLP는 *PvuII*보다 50bp 정도 exon 2에 가깝고 exon 2에서 0.4kb 정도 상방으로 떨어진 intron 1에 위치한다고 알려져 있다¹⁵. 본 연구에서는 자궁내막증과 ER- α 의 *PvuII* 다형성과는 연관성이 없는 것으로 나타나, 기존의 Kitawaki나 Georgiou의 연구에서 PP 아형의 경우 자궁내막증의 위험도가 감소한다는 연구결과와는^{6,7} 다른 결과이나 한국여성을 대상으

로 한 연구는 아직 없는 상태이므로 앞으로 한국여성을 대상으로 한 연구들이 필요하다.

Yaich 등은 유방암 및 자궁내막암에 있어서 *PvuII*의 PP 아형을 가진 경우에 그 보호 효과를 지닌다고 보고하였고¹⁵, Weiderpass 등도 PP 아형을 가지는 경우에 자궁내막암의 위험도가 감소한다고 하였다¹⁶. *PvuII*와 *XbaI* 유전자 다형성과 골밀도와와의 관련연구는 여러 보고간의 차이를 보이고 있으나 최근 보고된 meta analysis에 의하면 XX homozygote가 골밀도가 높으며 골절의 위험도가 낮으나 *PvuII*유전자 아형은 골밀도나 골절에 영향이 없는 것으로 보고되고 있는데¹⁷, 본 연구진의 폐경연령과 에스트로겐 수용체 유전자 다형성과의 연관성에 대한 연구에서는, PP와 Pp 아형, 즉 P allele을 가지는 경우가 pp아형을 가지는 경우보다 빨리 폐경이 되는 것으로 나타나¹⁸ 폐경연령과 골밀도 사이에는 다른 환경적인 요인이나 다른 유전자가 관여할 것으로 생각된다.

한편, 자궁내막증이 산업화된 지역에서 발병률이 높은 질환임에 착안하여, 환경 오염물질인 다환방향족탄화수소가 자궁내막증의 발생 원인물질로 제시되었고, 이 중 다이옥신은 에스트로겐 수용체 발현의 변형을 야기하여 자궁내막증을 일으킨다는 연구가 있었는데¹⁹, 환경 독성 물질의 해독체계에 분체가 있을 때에도 자궁내막증 발생의 위험이 증가한다고 하였다¹¹. 에스트로겐의 해독화 효소 유전자, GST(Glutathione S-transferase) 유전자인 GSTM1, GSTT1, GSTP1의 다형성과 자궁내막증의 발생과의 연관성에 관한 연구들이 있는데, 한국여성을 대상으로 본 연구진이 GSTM1과 GSTT1의 결손변이와 CYP1A1 *MspI* 다형성을 조사한 연구에서는, 자궁내막증 환자군과 대조군 사이의 다형성의 빈도차는 없었으며 CYP1A1 (*MspI*)의 mutant allele 형과 GSTM1 결손이 공존하는 경우와 GSTT1 결손이 공존하는 경우에도 두 군간에 유의한 차이는 보이지 않았으나^{20,21}, 백인여성을 대상으로 한 연구에서는 이와 다른 결과를 보고하였다²². 또 다이옥신의 해독작용에 관련된 N-acetyltransferase-2(NAT-2) 유전자 다형성과 자궁내막증 발생과의 연관성이 있음을 보고한, 백인여성을 대상으로 한 연구들도 있었으나²³, 한국여성을 대상으로 한 최근의 연구결과에서는 유의한 연관성이 없다고 하였다²⁴.

자궁내막증의 유전적 감수성과 환경적 요인들의 상호작용과 관련된 자궁내막증의 발생기전에 대한 연구가 계속되고 있으며 자궁내막증은 상당수의 여성에서 불임, 골

반 내 유착, 만성 골반 통증을 야기하고 있으므로, 한국인 여성에서 자궁내막증의 고위험 유전자의 발견은 자궁내막증의 예방과 조기진단 및 치료에 도움이 될 것이다. 유전자 다형성은 인종마다 다르게 나타나므로 한국인 여성에서 자궁내막증의 발생과 연관성이 있는 유전자 다형성을 찾아내어 고위험 여성을 선별해 내는 것이 중요한 과제이다.

요 약

목 적 :

자궁내막증은 에스트로겐에 의존적인 질환이므로 에스트로겐의 합성, 대사 및 작용에 관여하는 유전자의 다형성이 자궁내막증의 발생기전에 중요한 역할을 할 수 있다. 이에 본 연구에서는 한국인 여성에서 에스트로겐 수용체- α 의 유전자 다형성이 자궁내막증의 발생 위험도를 증가시키는 지에 대해 연구하고자 하였다.

방 법 :

1996년 9월부터 2003년 8월까지 본원 산부인과에서 수술을 통해 병리조직학적으로 자궁내막증 III기와 IV기를 확인한 한국인 여성 136명을 대상으로 하였다. 대조군은 자궁내막증 환자군과 연령이 비슷한 만삭 산모에서 제왕절개술을 시행하거나 양성 난소낭종으로 수술을 시행 하였을 때, 자궁내막증이 없음을 확인한 여성 251명으로 하였다.

결 과 :

ER- α 유전자의 *PvuII* 다형성의 분포는 자궁내막증 환자군에서 PP군이 20명(14.7%), Pp군이 53명(39.0%), pp군이 63명(46.3%) 이었고 대조군에서의 분포는 각각 35명(13.9%), 97명(38.7%), 119명(47.4%)으로 나타났다. 자궁내막증 환자군과 대조군 사이의 유의한 차이는 없었다. Pp, pp형을 가지는 경우가 자궁 내막증 환자의 85.3% (116명), 대조군의 86.1% (216명)로 나타났으며, 이 경우 자궁내막증이 발생할 odds ratio가 0.904 (95% CI, 0.519~1.702)로 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

결 론 :

이상의 결과로 볼 때, 한국인 여성에서 자궁내막증의 발생위험과 에스트로겐 수용체 α 유전자 다형성간에 연관성은 없는 것으로 나타났다.

중심 단어 : 자궁내막증 · 유전자 다형성 · 에스트로젠 수용체- α · *PvuII*.

References

- 1) Kennedy S : *Is there a genetic basis to endometriosis? Semin Reprod Endocrinol* 1997 ; 15 :309-318
- 2) Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC Jr : *Heritable aspects of endometriosis. Am J Obstet Gynecol* 1980 ; 137 :327-331
- 3) Treolar SA, O'Connor DT, O'Connor VM, Martin NG : *Fertil Steril* 1985 ; 71 :701-710
- 4) Carey AH, Walterworth D, Patel K, White D, Little J, Novelli P, et al : *Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17. Hum Mol Genet* 1994 ; 3 :1873-1876
- 5) Kitawaki J, Kusuki I, Koshiba H, Tsukamoto K, Fushiki S, Honjo H : *Detection of aromatase cytochrome P-450 in endometrial biopsy specimens as a diagnostic test for endometriosis. Fertil Steril* 1999 ; 72 :1100-1106
- 6) Kitawaki J, Obayashi H, Ishihara H, Koshiba H, Kusuki I, Kado N, et al : *Oestrogen receptor-alpha gene polymorphism is associated with endometriosis, adenomyosis and leiomyomata. Hum Reprod* 2001 ; 16 :51-55
- 7) 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 :164-166
- 8) Han KO, Moon IG, Kang YS, Chung HY, Min HK, Han IK : *Nonassociation of estrogen receptor genotypes with bone mineral density and estrogen responsiveness to hormone replacement therapy in Korean postmenopausal women. Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 :991-995
- 9) Kim JG, Lim KS, Kim EK, Choi YM, Lee JY : *Association of vitamin D receptor and estrogen receptor gene polymorphisms with bone mass in postmenopausal Korean women. Menopause* 2001 ; 8:222-228
- 10) Zondervan KT, Cardon LR, Kennedy SH : *The genetic basis of endometriosis. Curr Opin Obstet Gynecol* 2001 ; 13 :309-314
- 11) Baranova H, Bothorishvilli R, Canis M, Albuissou E, Perriot S, Glowaczower E, et al : *Glutathione S-transferase M1 gene polymorphism and susceptibility to endometriosis in a French population. Mol Hum Reprod* 1997 ; 3 :775-780
- 12) Georgiou I, Syrrou M, Bouba I, Dalkalitsis N, Paschopoulos

- los M, Navrozoglou I, et al : *Association of estrogen receptor gene polymorphisms with endometriosis. Fertil Steril* 1999 ; 72 : 164-166
- 13) Kitawaki J, Obayashi H, Ishihara H, Koshiba H, Kusuki I, Kado N, et al : *Oestrogen receptor-alpha gene polymorphism is associated with endometriosis, adenomyosis and leiomyomata. Hum Reprod* 2001 ; 16 : 51-55
- 14) Kado N, Kitawaki J, Obayashi H, Ishihara H, Koshiba H, Kusuki I, et al : *Association of the CYP17 gene and CYP19 gene polymorphisms with risk of endometriosis in Japanese women. Hum Reprod* 2002 ; 17 : 897-902
- 15) Yaich L, Dupont WD, Cavener DR, Parl FF : *Analysis of the PvuII restriction fragment-length polymorphism and exon structure of the estrogen receptor gene in breast cancer and peripheral blood. Cancer Res* 1992 ; 52 : 77-83
- 16) Elisabete WP, Ingemar P, Hakan M, Sara W, Andreas K, John A : *Estrogen receptor gene polymorphisms. Carcinogenesis* 2000 ; 21 : 623-627
- 17) Ioannidis JP, Stavrou I, Trikalinos TA, Zois C, Brandi ML, Gennari L, et al : *Association of polymorphisms of the estrogen receptor alpha gene with bone mineral density and fracture risk in women: a meta-analysis. J Bone Miner Res* 2002 ; 17 : 2048-2060
- 18) 이사라 · 허성은 · 문혜성 · 정혜원 : 한국 여성에서 에스트로젠 수용체의 유전자 아형과 폐경 연령과의 연관성에 관한 연구. *대한폐경학회지* 2003 ; 9 : 135-141
- 19) Pauwels A, Schepens PJ, D'Hooghe T, Delbeke L, Dhont M, Brouwer A, et al : *The risk of endometriosis and exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls: a case-control study of infertile women. Hum Reprod* 2001 ; 16 : 2050-2055
- 20) 심성신 · 허성은 · 이경순 · 문혜성 · 안정자 · 정혜원 등 : 해독화 효소 유전자 (*GSTM1, GSTT1 and CYP1A1*) 다형성과 한국인 여성의 자궁내막증의 연관성에 관한 연구. *대한산부회지* 2003 ; 46 : 403-409
- 21) 김무희 · 김윤수 · 이사라 · 허성은 · 문혜성 · 정혜원 등 : 한국인 여성에서 자궁내막증의 감수성과 *glutathione S-transferase* 유전자 다형성과의 연관성. *대한산부회지* 2003 ; 46 : 2403-2409
- 22) Baranova H, Canis M, Ivaschenko T, Albuissou E, Bothorishvilli R, Baranov V, et al : *Possible involvement of arylamine N-acetyltransferase2, glutathione S-transferases M1 and T1 genes in the development of endometriosis. Mol Hum Reprod* 1999 ; 5 : 636-641
- 23) Nakago S, Hadfield RM, Zondervan KT, Mardon H, Manek S, Weeks DE, et al : *Association between endometriosis and N-acetyl transferase 2 polymorphisms in a UK population. Mol Hum Reprod* 2001 ; 7 : 1079-1083
- 24) 최영민 · 윤지성 · 구승엽 · 이규섭 · 박성효 · 장은란 등 : 자궁내막증 환자에서 *N-acetyltransferase 2* 유전자 다형성 양상. *대한산부회지* 2003 ; 46 : 2113-2117