

Thyrotropin-releasing hormone (TRH) 유전자의 glucocorticoid response element (GRE)의 특성

경희대의대 내과 양인명*, 우정택, 김성운, 김진우, 김영설, 최영길 ; 한양대 생물학과 정운원

TRH 분비와 유전자 발현은 조직에 따라서 당질코르티코이드에 의하여 증가되기도 하고 억제되기도 한다고 보고되어있다. 이러한 조직 특이성이 나타나는 기전을 규명하기 위해서는 TRH 유전자의 전사조절 기전에 관한 이해가 필요하며, 이를 위해서는 우선 GRE의 위치와 특성을 규명하여야 한다. 본 연구자들은 과거 연구를 통하여 TRH 유전자의 -205 bp에서 -210 bp 사이에 GRE 공감서열의 half site인 TGTTC 만으로 되어있고, 양 옆으로 TPA response element (TRE)인 AP-1 site 와 아주 유사한 TAGTCA 서열을 대칭적으로 가지고 있는 특이한 염기 서열을 가지고 있음을 보고한 바 있다.

본 연구에서는 과연 이 부위가 dexamethasone(DEX)과 TPA에 동시에 반응하며, glucocorticoid receptor (GR) 및 c-Jun 과 결합할 수 있는지 여부를 관찰하기 위하여 GRE 부위와 AP-1 유사부위를 돌연변이 시킨 후 luciferase 유전자에 연결시킨 플라스미드를 제작한 다음 HeLa 세포에 플라스미드를 주입한 후 DEX, TPA로 자극하여 luciferase activity를 측정하였으며, GR 와 c-Jun과의 결합을 젤지연반응을 통하여 관찰하였다.

wild type 은 DEX와 TPA에 의하여 luciferase 전사를 각각 약 2.5배 및 4배 증가시켰으나, 두가지 동시에 자극에 의하여서는 약 10배 증가시켜 상승효과가 관찰되었다. GRE half site를 돌연변이시킨 2 가지 mutant type은 DEX에 반응하지 않았고, TPA에는 전사를 약 2배 증가시켰으며 동시에 자극에서도 약 5 배정도 증가시켜서 전사 활성 정도가 wild type에 비하여 낮았다. AP-1 site를 한 개 돌연변이 시킨 mutant는 DEX 에 의해 2 배, TPA에 의해 3배 정도, 동시에 자극에서도 4-6 배 정도 증가시켜 wild type에 비하여 저하된 활성을 보였다. 젤지연분석에서 GR과 AP-1 각각은 wild type에 결합되었으나, 두 단백질이 동시에 결합된 복합체는 관찰되지 않았다. GR과 AP-1은 각각의 mutant들과 결합하기는 하였으나 그 친화력이 감소되어 있었다.

이상의 결과는 즉 TRH 유전자의 GRE 부위가 GR과 실제 결합하며, GRE 양 옆의 AP-1 site도 c-Jun과 결합하여 서로 상승적으로 전사 활성을 증가시킬 수 있는 특성을 가지고 있음을 시사한다.

고프로락틴혈증의 임상상

영남대학교 의과대학 내과학교실, 계명대학교 의과대학 내과학교실**

박진철*, 오정현, 남상엽, 윤지성, 원규장, 이형우, 이인규**

고프로락틴혈증은 여성에서 유루증과 무월경을 초래하는 가장 큰 원인 중의 하나이며, 남성에서도 발기 부전과 성욕 감퇴를 초래한다. 이는 뇌하수체 내분비 질환 중 가장 많은 빈도를 차지하며 임상적으로는 고프로락틴혈증의 원인 중 하나인 프로락틴분비 뇌하수체선종과 불임이 가장 중요한 문제가 된다. 그러나 국내에서는 고프로락틴혈증의 원인, 증상 등의 임상적 특징에 대한 보고는 적은 편이다. 이에 연구자들은 1995년 3월부터 1998년 6월까지 영남대학병원과 계명대학 동산병원을 내원하여 고프로락틴혈증으로 진단된 총 99명을 대상으로 하여 성비, 나이, 임상증상, 원인 및 치료 등의 임상상을 분석하였다.

1) 총 99명의 고프로락틴혈증 환자 중 남자가 20명(20.2%) 여자가 79명(79.8%)이었고 평균연령은 37.5세이었으며 20-40대에서 가장 높은 빈도(57.5%, 57/99)를 보였다.

2) 가장 흔한 증상으로는 두통 및 시야장애 등의 중추신경계 증상이 41.4%(41/99)이었고, 유루증이 23.2% (23/99), 불규칙한 월경과 불임증이 21.2%(21/99)를 차지하였고, 이외에도 무증상으로 우연히 발견된 경우가 14.1%(14/99)이었다.

3) 원인으로는 프로락틴 분비선종이 51.5%(51/99)로 가장 많았고, 특발성이 35.3%(35/99), 약물에 의한 경우는 12.1%(12/99)이었으며, 이외에도 만성 신부전환자 1례가 있었다.

4) 총 51명의 프로락틴 분비선종 환자 중 미세선종이 20례, 거대선종이 31례이었고 미세선종군과 거대선종군의 혈중 프로락틴치를 비교했을 때 의미있는 차이는 없었다.

5) 약제로 인해 고프로락틴혈증이 발생한 경우는 모두 12례이었고, 원인 약물은 sulpiride가 10례, haloperidol 계열이 2례이었다.

6) 약제로 인한 경우에는 약제 중단 후 정상화 된 혈중 프로락틴치와 증상의 소실을 볼 수가 있었고 프로락틴 분비선종인 경우 51예는 치료로서 도파민 작용제인 bromocriptine 치료를 5예, 중앙절제술을 34예, 중앙절제술 및 방사선치료를 3예, 중앙절제술 및 bromocriptine 치료를 5예에서 하였고, 치료없이 경과관찰을 한 경우는 4예이었으며, 모든 예에서 치료 후 프로락틴치는 감소하였다. 다른 원인에 의한 고프로락틴혈증 환자 중 11예에서 bromocriptine을 사용한 약물치료를 하였다.