

역학				번호: J - B - 28	
제 목	국문	유전자 다형 -516C/T와 심혈관 질환 위험요인과의 관련성 연구			
	영문	The association of polymorphism -516C/T and cardiovascular risk factors			
저 자 및 소 속	국문	박정용 ¹⁾ , 지선하 ¹⁾ , 조은영 ²⁾ , 이종은 ³⁾ , 장양수 ²⁾ 1) 연세대학교 보건대학원, 2) 심혈관계질환 유전체 연구센터, 3) DNA LINK Inc.			
	영문	Jung Yong Park ¹⁾ , Sun Ha Jee ¹⁾ , Eun Toung Cho ²⁾ , Jong Eun Lee ³⁾ , Yangsoo Jang ²⁾ 1) Graduate School of Health Science and Management, Yonsei University, 2) Cardiovascular Genome Center, Yonsei University, 3) DNA LINK Inc.			
분 야	역 학	발 표 자		발표형식	포스터
진행상황	연구중 → 완료예정시기: 2002년 12월				
<p>1. 연구배경</p> <p>심혈관 질환의 발병 및 진전과 밀접한 관련이 있는 혈중 콜레스테롤과 중성지방 농도는 영양 및 생활 양식 외에도 유전적인 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 혈중 apoB에는 apo B-48과 apo B-100이 있으며, 이중 심혈관질환의 위험요인으로 알려진 것은 apo B-100이다. 이것은 혈중 지질의 한 부분인 VLDL, IDL, LDL 등의 대사에 중심적인 역할을 하며, 간에서 75 - 80% 합성되는 LDL의 receptor 와 결합함으로써 LDL 농도에도 영향을 주고 있다. apoB는 LDL 콜레스테롤의 주요 구조단백질로서 LDL receptor의 ligand이며 LDL의 대사에 중요한 기능을 하고 있다. 현재까지 apoB의 합성과 조절에 관한 유전자들의 다형성에 대하여 많은 연구가 있어왔는데 발표된 많은 유전자 다형성중에서도 promoter region의 -516의 C allele의 T로의 치환이 LDL의 합성에 양의 영향을 미친다고 발표된 바 있다. 즉 apoB의 이 유전적 변이는 transcription rate에 영향을 주게 되고 혈장의 높은 LDL콜레스테롤과 상관관계를 보인다고 하였다. 이 연구는 최근 외국에서 보고된 apo B 유전자 다형 -516C/T 와 심혈관질환 및 심혈관질환 위험요인과의 관련성을 알아보려고 하였다.</p> <p>2. 연구방법</p> <p>가. 연구대상</p> <p>이 연구의 대상은 보건복지부 병원유전체사업의 하나인 심혈관질환 유전체센터에 포함된 환자군(n=309)과 정상대조군(n=981)이다. 환자군은 연세의료원에서 동맥경화성 질환 혹은 고혈압으로 진단 받은 자를 포함하였다. 대조군은 같은 기관에 내원한 환자중 동맥경화성 질환 혹은 고혈압 소견이 전혀 없는 자와 심혈관질환 유전체연구에 자발적으로 참여한 건강한 성인남녀를 대상으로 하였다. 연구대상자 모두를 대상으로 공복혈에서 혈청지질농도를 측정하였고 백혈구에서 DNA를 추출하였다. PCR로 120 bp를 증폭시킨다음 Single base pair extension을 이용한 SNP-IT방법으로 2p24에 위치한 apoB C-516T의 유전형을 분석하였다. PCR forward primer은 tcaggggcagtgactgt 이었고, 60℃에서 annealing하였다. PCR reverse primer는 atttcacccacaccctaac; Genotyping primer는 acctccctgcatcccccttctctct 가 이용되었다. 이밖에 심혈관질환 위험요인으로 알려져 있는 hemoglobin, hematocrit, WBC, platelet, albumin, creatinine, BUN, uric acid, insulin, apo A and apo B 등을 측정하였다.</p> <p>나. 분석방법</p> <p>우선적으로 환자 및 정상 대조군상태와 심혈관질환 위험요인으로 알려져 있는 요인들과 관련성을</p>					

알아보았다. 이 연구에서 심혈관질환과 유의한 차이가 있는 것으로 보이는 요인들을 통제된 상태에서 유전자 다형 -516C/T 와 환자-대조군 상태와 관련성을 파악하였다. 또한 유전자 다형 -516C/T와 심혈관질환 위험요인들과의 관련성도 함께 파악하였다. 분석방법으로 지질수준의 비교를 위하여 t-test, x²-test, ANOVA, 회귀분석으로 보정된 지질 수준을 각각 같은 방법으로 분석하였다. SAS ver 8.12를 이용하였고 유의수준 $p < 0.05$ 이하일 때 통계적으로 유의하다고 보았다.

3. 연구결과

심혈관 질환군과 정상대조군에서 각각 유의한 차이를 보이는 요인으로는 body mass index ($p < 0.0001$), 총 콜레스테롤 ($p = 0.027$), HDL 콜레스테롤 ($p < 0.0001$), hematocrit ($p = 0.029$), WBC ($p = 0.0005$), platelet ($p = 0.008$), albumin ($p < 0.0001$), BUN ($p = 0.0001$)이었다. 그러나 LDL 콜레스테롤, creatinine, uric acid, glucose 등은 유의한 차이를 보이지 않았다. 연구대상의 -516C/T의 유전자다형 분포는 정상 대조군에서 C/C 457명 (76.0%), C/T 516명(22.6%), T/T 8명(1.3%)이었고, 환자군의 경우는 각각 246명(79.6%), 63명(20.4%), 0명(0%)이었다. 유전자 다형 -516C/T와 심혈관 질환과는 유의한 관련성을 보이지 않았다. 유전자 다형별 혈청 지질치 수준을 분석한 결과 정상대조군에서 LDL 콜레스테롤의 경우 C/C 형 46.55 mg/dl, C/T형 45.98 mg/dl, T/T 형 47.33 mg/dl로 약간의 차이를 보였지만 통계적으로 유의하지 않았다. 나머지 HDL 콜레스테롤, 총 콜레스테롤 수준에서도 유전자다형별 유의한 차이는 없었다. 유전자 -516C/T와 apo A 와 apo B의 농도와도 유의한 관련성을 보이지 않았다.

4. 토의

유전자 다형 -516C/T와 심혈관질환 및 위험요인들과의 관련성에 관한 연구는 최근에 몇 편의 연구가 보고되었을 뿐 아직 많은 연구가 이루어지지 않은 상태이다. 즉 Swedish를 대상으로 발표된 바 있는 연구에 의하면 정상 대조군에서 유전자다형별로 LDL콜레스테롤은 T allele를 갖는 유전형에서 통계적으로 유의하게 증가하는 경향을 발표 하였다. 이 연구에서는 유전자 -516C/T와 심혈관질환과의 유의한 관련성을 볼수 없었다. 심지어, apo B 농도와도 유의한 관련성을 보이지 않고 있다. 이러한 결과는 한국인에서 -516C/T 유전자는 apo B 농도 및 심혈관 질환과 실제로 관련이 없다는 것을 의미한다. 한편으로는, 한국인에는 apo B 농도와 관련 있는 major gene 과 -516C/T 와 linkage되어 있지 않다고 볼 수 있는데 이러한 결론을 내리기에는 추후연구가 필요하다고 본다. 먼저, apoE유전형, apoB signal peptide I/D 등과 같이 발표되어 왔던 다른 유전형을 함께 분석할 뿐 만 아니라, apo B 농도의 segregation 연구를 통해 major gene 존재 여부를 확인한 후, 기존에 보고된 apo B 유전자와 linkage 분석을 통해 그 역할부터 파악하는 연구가 선행되어야 할 것으로 본다.