

원저

UCP-2, 3 단일염기다형성이 한국인 여성의 체중감량에 미치는 영향

심우진·문진석*·최선미*·신승우**·김길수**

가로세로한의원*·한의학연구원 의료연구부**·기린한방병원

**The Effects of UCP-2, 3 Polymorphisms
on Weight Loss among Korean Overweight Women**

Woo-Jin Shim, O.M.D.
Garosero Clinic of Oriental Medicine,

Jin-Seok Moon, O.M.D., Sun-Mi Choi, O.M.D.
Korea Institute of Oriental Medicine

Seung-Uoo Shin, O.M.D., Kil-Soo Kim, O.M.D.
Kirin Oriental Hospital

Objectives:
This study was conducted to investigate the effects of Uncoupling protein (UCP) polymorphisms on weight loss. We analyzed associations between polymorphisms of UCP-2, 3 and changes in percentage of obesity phenotypes (Body mass index and percent body fat) after treatment.

Materials and Methods:
A total of 207 Korean women (BMI over 25) were recruited from the obesity clinic in Kirin Oriental Medical Hospital (Seoul, Korea). All patients were treated with a very low calorie diet and oriental medical therapy for one month. The effect of UCP polymorphisms on changes in obesity-phenotypes were analyzed. For the genotyping of a single nucleotide polymorphism (SNPs), genomic DNA from each subject was extracted from whole blood and genotyped using the TaqMan Method. Associations between changes in percentage of obesity phenotypes (BMI and percent body fat) and UCP polymorphisms were analyzed using age-adjusted general linear model.

Results and Conclusions:
In this study, AG, GG type of UCP-2 -866A>G, CC, CT type of UCP-2 +4787C>T, CG, GG type of UCP-3 +2564C>G, AG, GG type of UCP-3 +3106A>G, and TC, CC type of UCP-3 +4589T>C played a role as a resistance gene to weight loss.

Key Words : UCP, Polymorphism, Obesity, Weight Loss, Korean Women

■ 교신저자 : 심우진, 경기도 고양시 일산동구 장항동 855 양우이스턴시티 403호 가로세로한의원 (031) 909-1075, milarepa@empal.com

I. 서론

비만은 에너지 섭취와 소비의 불균형에 의해서 발생하는 복합적인 질환으로 과다한 체지방의 축적으로 정의되며 유전, 영양섭취의 과잉, 에너지 소비의 감소, 사회 심리적 요인 등 다양한 인자들의 복합적인 상호작용에 의해 발생된다¹⁾. 최근 분자생물학의 발전으로 유전자에 대한 연구가 심화되면서 많은 질병의 원인이 유전자 수준에서 규명되고 있으며, 비만의 결정에 있어서도 유전적 요인이 40~70%를 차지하는 것으로 보고되고 있어 비만의 유전적 요인에 대한 관심이 증가되고 있다²⁾.

현재 비만과 관련된 유전자 다형성에는 Uncoupling Protein(UCP), Peroxisom Proliferator-Activated Receptor(PPAR), beta-3-adrenergic receptor(β -3 AR), Calpain 10(CAPN 10) 등이 있다³⁾. 이 중 Uncoupling Protein(이하 UCP)은 미토콘드리아 내막에 존재하며 영양소 대사의 결과로 생성된 수소는 농도차 형태의 에너지를 ATP로 생성하는 대신 열로서 방출하는 역할을 하는 단백질로⁴⁾, 포유류에서 UCP는 UCP-1, UCP-2, UCP-3, UCP-4를 포함해서 4종류 이상이 발견되고 있으며 서로 다른 조직에서 발현되어 세포의 대사에서 각각 다른 작용을 한다⁵⁻⁸⁾.

UCP는 에너지대사에 중요한 역할을 하기 때문에 많은 유관연구들이 UCP의 유전자 다형성과 체질량지수(body mass index, 이하 BMI), 대사율, 에너지 소모량, 운동효율성, 당뇨 등 비만과 관련된 표현형과의 연관성을 밝히기 위해 수행되어져 왔다⁹⁻¹²⁾. UCP-1은 갈색지방조직에서만 발현되고 성인에 이르러서는 퇴화하는 조직으로 알려져 있으며⁶⁾, UCP-4는 주로 뇌¹³⁾에서 발견되기 때문에 비만과 관련한 연구에서는 UCP-2^{9-10,14)}와 UCP-3^{12,15-17)}가 주된 관심대상이 되어왔다.

동물모델에서 연구된 바에 의하면 여러 유전자들에서 발견된 유전자 다형성이 비만을 유발하는 결정적 인자이지만¹⁸⁾, 인간에서의 비만은 매우 복잡한 과정으로 형성되어 환경적 요인, 행동양식 그리고 식생활습관 등 뿐만 아니라 여러 유전자들의 복합적 상호작용에 의해 유발된다고 알려져, 특정 단일염기다형성이 비만을 유발하는지에 대해 상반된 견해가 존재하며, 동물모델에서 확인된 비만 유발 유전자 다형성이 인간에서는 상이한 결과를 보이기도 한다¹⁹⁾.

본 연구에서는 UCP 유전자 단일염기다형성이 비만에 미치는 영향을 검정하기 위해, UCP 유전자 다형성 중 비만유발 유전자로 보고된 UCP-2, 3 중 한국인에게서 동정된 9종의 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism, 이하 SNP)을 선별하고, 비만을 유발하는 유전자는 역으로 체중감량시의 저항인자로 작용한다는 가설하에, 1개월간의 집중적 체중감량 치료시에 UCP-2, 3 유전자 다형성이 체중감량에 영향을 미쳐서, 결과적으로 체중감량 저항인자로 작용하는지를 연구하였다.

이에 기린한방병원에 내원한 한국인 비만 여성 중 1개월간의 초저열량식이를 동반한 한방비만치료를 받은 207명을 대상으로 UCP-2, 3 유전자 단일염기다형성이 체중감량에 미치는 영향을 연구하여, 일정한 지견을 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상

2003년 12월부터 2005년 12월까지 기린한방병원에 내원한 한국인 환자 중 체질량 지수(Body Mass Index, 이하 BMI) 25 이상의 비만한 여성 환자 207명을 대상으로 하였다. 대상자 선정시 병력조사를 통해

체중에 영향을 미칠 수 있는 약제인 스테로이드, 인슐린, 에스트로겐, 갑상선 호르몬제 등을 투약 받고 있는 환자와 당뇨병이나 심혈관계 질환의 병력이 있는 환자는 제외하였다.

UCP-2, 3 유전자 단일염기다형성이 체중감량에 미치는 영향을 평가하기 위해서 치료전에 신체계측과 체성분 분석을 실시하고, 1개월간의 초저열량 식이요법을 병행한 한방비만치료를 받은 후 동일한 방식으로 재검사를 실시하였다.

유전자 분석을 위한 연구대상자의 혈액 채취는 참가자의 동의 하에 이루어졌으며, 본 연구에 대하여는 한의학연구원 기관생명윤리심의위원회(Institutional Review Board of the Korea Institute of Oriental Medicine)의 승인을 얻었다.

2. 연구방법

UCP-2, 3 단일염기다형성(SNP)이 체중감량에 미치는 영향을 알아보기 위해서는 BMI와 체지방율의 1개월간 치료전후의 % 변화율((치료후수치-치료전수치)X100/치료전수치)을 지표로 이용하였다.

1) 비만표현형 측정

(1) 신체계측

신장과 체중은 신장-체중 자동측정계(HM-202, Fanics Co., Korea)를 이용하여 측정하였으며, BMI는 체중(kg)을 신장의 제곱(m²)으로 나눈 값으로 하였다.

(2) 체성분 분석

체성분 분석은 생물학적 전기저항측정법(bio-impedance analysis)을 이용한 체성분분석기(Inbody 4.0, Biospace Co., Korea)를 이용하여 측정하였으며,

이 중 체지방율(%)을 지표로 이용하였다.

2) UCP 유전자분석

(1) Genomic DNA 분리 및 pooling

모든 피험자들로부터 채취된 혈액을 준비된 EDTA 용액이 담긴 tube에 넣고 실험시까지 냉장보관하였다. Genomic DNA는 Accuprep™ Genomic DNA Extraction Kit(Bioneer Co., Taejon, Korea)를 사용하여 제조사의 지침에 따라 추출하였다. 이를 간략히 설명하면 다음과 같다. 먼저, 채취한 혈액 200 μ l와 protease 20 μ l를 E-tube에 넣고 잘 혼합시킨 후, lysis buffer 200 μ l를 넣고 잘 혼합한 다음 56 $^{\circ}$ C에서 10분간 반응시킨 후 99.99%의 알코올 200 μ l를 넣고 잘 섞는다. 이를 준비된 spin column에 넣고 8000rpm에서 1분간 원심분리한 후 column을 washing buffer로 세척한 다음 elution buffer를 첨가하여 genomic DNA를 분리하였다.

분리된 genomic DNA들 중 무작위로 200개의 DNA를 선별한 후, Picogreen(Molecular Probes, OR., USA)를 이용하여 정량하였다. 정량된 DNA를 단일 농도로 희석한 다음 동량의 각 DNA들을 한 tube에 혼합하여 DNA pooling을 완성하였다.

(2) SNP 발굴

UCP 유전자의 genomic sequence 초안은 National Center for Biotechnology Information(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)로부터 얻었으며, 이 염기서열을 기반으로 하여 PCR 및 염기서열 분석에 필요한 primer를 제작하였다.

UCP 유전자의 단일염기다형성(SNP)은 PCR 증폭과 염기서열 분석을 통해 pooled DNA의 염기서열과 단일 sample DNA의 염기서열을 UCP 유전자의 genomic 서열 초안과 비교하여 발굴하였다. 염기서열 분석은 Dynamic™ ET Dye Termina-

tor Kit(Amersham Bioscience, UK)와 MegaBACE 500 Genetic Analyzer(Amersham Bioscience, UK)를 이용하여 제조사의 지침에 따라 분석하였으며, Clustal X alignment software, Ver 1.8(Amersham Bioscience, UK)를 이용하여 잠재적 이형접합체 위치들을 표기하였다.

(3) Genotyping

UCP 유전자의 단일염기다형성 부위를 Genotyping 하기 위해, PCR primers 및 TaqMan probe를 사용한 TaqMan method로 검사하였다. TaqMan probe를 사용한 SNP genotyping을 위한 일반적인 절차를 요약하여 설명하면 다음과 같다(Fig. 1).

각 대상으로부터 채취한 혈액에서 genomic DNA를 추출한다. 추출된 genomic DNA에서 주어진 amp-

lifying primer로 target 부분을 증폭한 후 image를 분석한다. 이 image를 이용하여 allele 1(red), allele 2(blue), allele 1/2(green)로 각각 구분하여 genotype을 결정한다.

PCR primers와 TaqMan probes는 Primer Express (Applied Biosystems, CA, USA)을 이용하여 제작하였으며, 두개의 TaqMan probe는 각각 FAM dye와 VIC dye로 표지하였다. 먼저 384-well plate에 20ng의 genomic DNA, 900nM의 PCR primer와 200nM의 TaqMan probe 및 TaqMan Universal Master Mix(Applied Biosystems, CA, USA)를 첨가하여 총 양이 5 μ l가 되도록 PCR 반응액을 제조하였다. 이 plates를 thermal cycler(PE 9700, Applied Biosystems, CA, USA)에 넣고 50 $^{\circ}$ C에서 2분간, 95 $^{\circ}$ C에서 10분간 전처리한 후 95 $^{\circ}$ C에서 15초, 60 $^{\circ}$ C에서 1분간 반응시키는 과정을 40회 반복하여 PCR

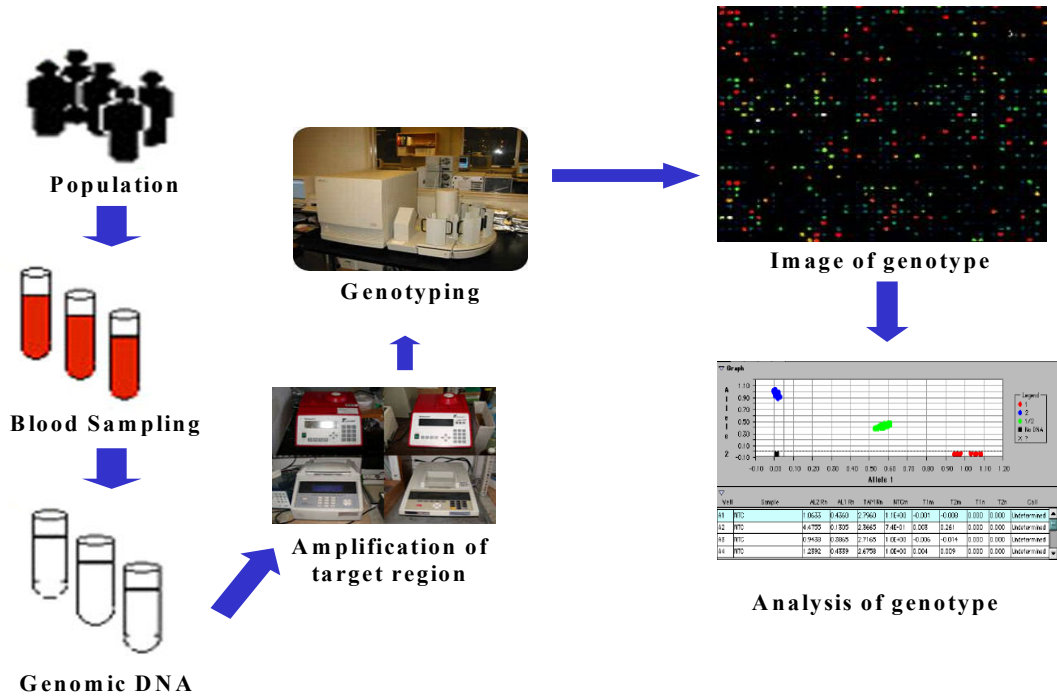


Fig. 1. General procedure of SNP genotyping method using Taqman probe

Table I. Sequences of PCR primer and TaqMan probe of UCP-2,3 on chromosome 11q13

| Gene | Loci | | Sequence |
|----------|---------------|-----------------------|-----------------------------|
| UCP-2 | -1957G>A | Forward | AAAATCCAAGGGTGCAGCG |
| | | Reverse | AATGCAGGTGGCTGGGTCT |
| | | Probe-1 (VIC) | CCAGGCACAGTGGCTCAC |
| | | Probe-2 (FAM) | CCAGGCACAATGGCTCAC |
| | -866A>G | Forward | CGTCTTTGGGACTCCGTTC |
| | | Reverse | CACAGACAAGCAAACGGGC |
| | | Probe-1 (VIC) | TTCACGCGTCAGTTAC |
| | | Probe-2 (FAM) | TTCACGCATCAGTTAC |
| | +4787C>T | Forward | GTCTTGGCCTTGACAGATCCA |
| | | Reverse | AGTACGCACCATGGTCAGAATG |
| | | Probe-1 (VIC) | TACAGCCAGCGCCCA |
| | | Probe-2 (FAM) | CTACAGTCAGCGCCCA |
| UCP-3 | -35C>T | Forward | GCTGTCAACCAACTTCTCTAGGATA |
| | | Reverse | ACTGTTGTCTCTGCTGCTTCTG |
| | | Probe-1 (VIC) | TCTTATACACACGGGCTGA |
| | | Probe-2 (FAM) | TCTTATACACACAGGCTGA |
| | +2564G>C | Forward | AGCCATGTGTATAATACTGCTTTGTGA |
| | | Reverse | GGCCTGAGAACAACCATGCT |
| | | Probe-1 (VIC) | CTGCGCAGACACC |
| | | Probe-2 (FAM) | CTGCCCAGACACC |
| | +2877T>C | Forward | CAGATGAGCTTCGCCTCCAT |
| | | Reverse | CTGTCCGCGCCTTTGG |
| | | Probe-1 (VIC) | CTTGACGGAGTCATAGAG |
| | | Probe-2 (FAM) | CTTGACGGAGTCGTAGAG |
| | +3106G>A | Forward | CCCCGCAGAGAACAGCAT |
| | | Reverse | GGGCCAGTGTCCCCTACTAA |
| | | Probe-1 (VIC) | TCCCAGAATGCTGC |
| | | Probe-2 (FAM) | TCCCAGAGTGCTGC |
| | +3854C>T | Forward | GAAAAAGAGGAGCATCAGAAAAGCA |
| | | Reverse | CCAGCTTTGCTCCAAGGAA |
| | | Probe-1 (VIC) | CGCTTCCTCGTTGCAT |
| | | Probe-2 (FAM) | CGCTTCCTCATTGCAT |
| +4589T>C | Forward | CGACATCCTCAAGGAGAAGCT | |
| | Reverse | CCAGGGCCTCACCAGTG | |
| | Probe-1 (VIC) | AGCAGGTGATAGTCCAG | |
| | Probe-2 (FAM) | CAGGTGGTAGTCCAG | |

반응을 수행하였다.

각 개체의 유전자형은 반응이 끝난 PCR 반응액을 Prism 7900HT(Applied Biosystems, CA, USA)에 옮겨 각 well plate의 fluorescence intensity를 확인하여 결정하였다.

Genotyping에 사용된 UCP-2, 3 유전자의 PCR primer 및 TaqMan probe는 다음과 같다(Table I).

본 연구의 대상이 된 UCP-2, 3 유전자 단일염기 다형성 중 NCBI 데이터베이스에 존재하는 다형성이지만, 한국인 군집에서 단형성이었던 2개의 다형성인 UCP-3 + 2884G>A 및 UCP-3 + 5260G>A는 제외하였다. 그리고 본 연구에서 기존연구의 발현

빈도와 차이가 나타난 UCP-2 -866G>A는 UCP-2 -866A>G로, UCP-2 +2564G>C는 UCP-2 +2564C>G로 변경하였다.

3) 초저열량 식이요법을 병행한 비만치료

(1) 처방

전체 연구대상 207명은 기린한방병원에서 체중 감량을 위해 1개월간 한방비만치료를 받고, 치료 전후에 신체계측과 체성분 분석의 검사를 실시하였다. 치료기간 중 체중감량을 위해 초저열량식과 함께 體減薏苡仁湯을 1일 3회 투약하였으며,

Table II. Prescription of Chegamuiyin-tang(體減薏苡仁湯)

| Constitute Herbs | Scientific Name | Weight(g) |
|--|--|-----------|
| Cocicis Semen(薏苡仁) | <i>Coix lachryma-jobi</i> var. <i>mayuen</i> (ROMAN.) STAFF | 66 |
| Rehmanniae Radix Cervi Parvum Cornu(熟地黄) | <i>Rehmannis glutinosa</i> (GAERTNER) LIBOSCH. | 33 |
| Angelicae Gigantis Radix(當歸) | <i>Angelica gigas</i> NAKAI | 16 |
| Raphani Semen(蘿菔子) | <i>Raphanus sativus</i> var. <i>hortensis</i> for. <i>acanthiformis</i> MAKINO | 12 |
| Akebiae Lignum(木通) | <i>Akebia quinata</i> DECNE | 12 |
| Plantaginis Semen(車前子) | <i>Plantago asiatica</i> L. | 12 |
| Astragali Radix(黃芪) | <i>Astragalus membranaceus</i> BUNGE | 12 |
| Gastrodiae Rhizoma(天麻) | <i>Gastrodia elata</i> BL. | 12 |
| Mori Cotex Radicis(桑白皮) | <i>Morus alba</i> L. | 12 |
| Glycyrrhizae Radix(甘草) | <i>Glycyrrhiza uralensis</i> FISCH. | 12 |
| Biotae Semen(柏子仁) | <i>Biota orientalis</i> (L.) ENDL. | 12 |
| Lycii Fructus(枸杞子) | <i>Lycium chinense</i> MILL. | 8 |
| Cnidii Rhizoma(川芎) | <i>Cnidium officinale</i> MAKINO | 4 |
| Carthami Flos(紅花) | <i>Carthamus tinctorius</i> L. | 4 |
| Caesalpiniae Lignum(蘇木) | <i>Caesalpinia sappan</i> L. | 4 |
| Cervi Parvum Cornu(鹿角) | <i>Cervus nippon</i> TEMMINCK | 33 |
| Cervi Parvum Cornu(鹿茸) | <i>Cervus nippon</i> TEMMINCK | 4 |
| Total Amount | | 268 |

주 2회 또는 3회 간격으로 내원하여 50분간의 전 침치료와 식사일지에 대한 점검을 실시하였다.

한약은 體減薏苡仁湯을 기본으로 하여 환자의 素證에 따라 藥物을 加味하여 사용하였고, 體減薏苡仁湯의 30일분 분량을 煎湯器를 사용하여 전탕한 후 1회용 팩에 120ml씩 90팩으로 나누어 1일 3회 30일간 복용하게 하였다(Table II).

(2) 전침치료

하복부, 측복부, 둔부의측부, 대퇴외측부의 좌우 부위에 길이 8cm, 직경 0.25mm의 스테인레스 호침(동방침구사, Korea) 8쌍, 16개를 피하지방층에 자입한 후 전침치료기인 Lipodren(Sormedic, Spain)을 이용하여 저주파 전기 자극을 주었다.

전침 치료의 1단계는 25Hz의 주파수에서 환자가 통증을 호소하지 않을 정도의 적당한 강도로 40분간 자극하였고, 2단계로 50Hz에서 적당한 강도로 10분간 더 시술하였다.

(3) 식이요법

초저열량식이요법으로 하루 섭취 칼로리를 500~700kcal로 제한하였다. 칼로리 제한을 위해 평소 식사량의 1/5 정도의 섭취를 권장하였으며, BMI 기준으로 25 이상 30 미만의 비만군은 500~600kcal로, BMI 30 이상의 고도비만군은 700 kcal 정도로 열량을 제한하였다.

구체적인 식단으로는 아침식사는 상업용 다이어트 생식인 기린미식(지엠에프, Korea)을 두유 또는 저지방우유 1팩에 혼합하여 섭취하도록 하였으며, 점심식사는 평소 1인분 식단의 1/3에서 1/4 정도 분량으로 조절하였고, 저녁식사는 원칙적으로 금식하되 공복감이 심할 경우 저칼로리의 채소 섭취는 허용하였다. 식단의 칼로리는 體減薏苡仁湯의 경우 한국식품개발원 측정으로 1일 복용 분

량은 186.3kcal이며²⁰⁾, 생식 1회분 85 kcal, 두유 또는 저지방우유 1팩 120 kcal, 점심식사 150~300kcal로 하루 총 500~700kcal의 열량을 유지하였다.

효과적인 초저열량 식이요법을 위하여 환자에게 식단에 대한 교육을 실시하였으며, 매일 식사일지를 작성하게 하고 내원시마다 점검하여 초저열량 식이요법이 제대로 실시되고 있는지 확인하였다.

4) 자료분석 및 통계검정

UCP-2, 3 유전자의 단일염기다형성과 BMI 및 체지방율의 % 변화율과의 개별적인 연관성을 알아보기 위해서 일반선형모델(general linear model) 중 연령을 공변량으로 보정한 단일변량분석을 이용하여 분석하였다. 모든 분석은 SPSS 12.0(SPSS Inc., IL, USA)을 이용하여 수행하였으며, 모든 값은 평균 ± 표준편차로 표기하였고, 회귀 분석을 위한 3가지 대안 모델(공동우성, 우성 및 열성)의 P 값을 기재하였으며, P 값이 0.05 미만인 경우를 통계적 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

III. 연구결과

1. 연구대상자의 일반적 특성

1개월간 체중감량 치료를 받고, 치료 전후에 신체측과 체성분 분석을 검사한 207명의 평균 연령은 28.67±9.11세였으며, 평균 체중은 76.76±11.13 kg, 평균 BMI는 29.80±3.91이었다.

1개월의 치료로 체중은 76.76±11.13kg에서 69.37±10.21kg로 감소되어 % 변화율을 기준으로 9.62±2.31% 감량되는 결과를 보였으나, 체중은 비만의 지표로 이용되지 못하므로 제외하였으며, 본 연구에서 체중감량의 변화율 지표로 사용된 BMI와 체지방율을 살펴보면, BMI는 29.80±3.91에서 26.94±

Table III. General Characteristics of Subjects and Changed Percentage of Obesity-Phenotypes during 1 Month

| Obesity-Phenotypes | Mean ± SD | | |
|-------------------------------------|-------------|-------------|---------------|
| | Pre-Tx | Post-Tx | % Change |
| Age(yrs) | 28.67±9.11 | | |
| Height(cm) | 160.41±5.36 | | |
| Weight(kg) | 76.76±11.13 | 69.37±10.21 | -9.62±2.31(%) |
| Body Mass Index(kg/m ²) | 29.80±3.91 | 26.94±3.63 | -9.62±2.31(%) |
| Body Fat Percent(%) | 38.94±4.62 | 35.80±4.82 | -8.11±5.24(%) |

3.63으로 변화되어, % 변화율을 기준으로 9.62±2.31%가 감소된 결과를 보였으며, 체지방율은 38.94±4.62%에서 26.94±3.63%으로 변화되어 % 변화율을 기준으로 8.11±5.24%가 감소된 결과를 보였다 (Table III).

2. UCP 유전자 다형성이 체중감량에 미치는 영향

1개월의 한방비만치료를 받고, 치료 전후에 신체측과 체성분 분석을 검사한 207명의 환자를 대상으로 UCP-2, 3 유전자 단일염기다형성이 체중감량에 미치는 영향을 분석하였다. 체중감량의 지표로는 치료전후의 BMI의 % 변화율 및 체지방율의 % 변화율을 사용하였다.

본 연구에서는 단일염기다형성(SNP)을 표식하기 위해 대립유전자를 기준으로 빈발 동형접합자(homozygotes for common allele, 이하 C/C), 이형접합자(heterozygotes, 이하 C/R), 희발 동형접합자(homozygotes for rare allele, R/R)를 각각 C/C, C/R 및 R/R로 표시하였다. 또한 각각의 분석에서 회귀 분석을 위한 3가지 대안 모델인 공동우성(Co-dominant), 우성(Dominant) 및 열성(Recessive)의 P-value를 기재하였다.

1) UCP 유전자 다형성과 BMI의 % 변화율과의 연관성

1개월간의 초저열량 식이요법을 병행한 한방비만치료를 받은 연구대상 207명의 UCP-2, 3 유전자 단일염기다형성과 치료전후의 BMI의 % 변화율과의 연관성을 분석한 결과 UCP-2 -866A>G, UCP-2 +4787C>T, UCP-3 +2564C>G, UCP-3 +3106A>G, UCP-3 +3854C>T, UCP-3 +4589T>C에서 유전자 다형성간에 BMI의 % 변화율에 유의한 차이를 나타내었다(p<0.05, Table IV).

UCP-2 -866A>G에서는 AA type에 비해 AG, GG type에서 BMI의 % 변화율이 작게 관찰되었으며 즉, BMI 기준으로 작게 감소되었으며, UCP-2 +4787C>T에서는 CC, CT type에서 TT type보다 BMI가 작게 감소되었다.

UCP-3 +2564C>G에서는 CC type에 비해 CG, GG type에서 BMI의 % 변화율이 작게 감소하였으며, UCP-3 +3106A>G에서는 AA type보다 AG type에서, AG type보다 GG type에서 순차적으로 BMI가 작게 감소되어서, G allele에 용량의존성을 보였다. UCP-3 +3854C>T에서는 CC type에서 CT, TT type에 비해 BMI가 작게 감소하였으며, UCP-3 +4589T>C에서는 TT type보다 TC, CC type에서 BMI의 감소가 작았다.

Table IV. Effects of UCP-2, 3 SNPs on VLCD-induced % Change in BMI(kg/m²) among Korean Overweight Women

| UCP-2, 3 SNPs | C/Ca | C/Ra | R/Ra | P | | |
|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------|----------|-----------|
| | | | | Co-dominant | Dominant | Recessive |
| UCP-2 -1957G>A | 100(-9.47±2.30) | 91(-9.79±2.16) | 14(-9.83±3.16) | 0.607 | 0.318 | 0.745 |
| UCP-2 -866A>G | 55(-10.19±2.48) | 99(-9.54±2.00) | 54(-9.20±2.59) | 0.074 | 0.032* | 0.134 |
| UCP-2 +4787C>T | 55(-9.21±2.56) | 97(-9.51±2.01) | 55(-10.19±2.48) | 0.072 | 0.151 | 0.029* |
| UCP-3 -35C>T | 96(-9.44±2.36) | 96(-9.78±2.213) | 15(-9.66±2.68) | 0.619 | 0.330 | 0.881 |
| UCP-3 +2564C>G | 52(-10.19±2.49) | 103(-9.53±1.96) | 51(-9.16±2.69) | 0.073 | 0.033* | 0.132 |
| UCP-3 +2877C>T | 95(-9.44±2.37) | 96(-9.75±2.21) | 15(-9.66±2.68) | 0.676 | 0.377 | 0.871 |
| UCP-3 +3106A>G | 52(-10.20±2.49) | 107(-9.59±1.98) | 46(-8.88±2.64) | 0.018* | 0.023* | 0.020* |
| UCP-3 +3854C>T | 121(-9.28±2.37) | 73(-9.98±2.24) | 12(-10.44±1.50) | 0.062 | 0.023* | 0.194 |
| UCP-3 +4589T>C | 58(-10.20±2.49) | 102(-9.50±1.90) | 45(-9.04±2.76) | 0.035* | 0.018* | 0.074 |

SNP : Single nucleotide polymorphism

a : C/C, C/R, and R/R represent homozygotes for common allele, heterozygotes and homozygotes for rare allele, respectively

Number of case(mean±SD) and P values of age-adjusted general linear model are shown

P values<0.05 were marked by bold fonts and asterisk

Table V. Effects of UCP-2, 3 SNPs on VLCD-induced % Change in Body Fat Percent among Korean Overweight Women

| UCP-2, 3 SNPs | C/Ca | C/Ra | R/Ra | P | | |
|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------|----------|-----------|
| | | | | Co-dominant | Dominant | Recessive |
| UCP-2 -1957G>A | 100(-7.96±5.34) | 91(-7.86±5.34) | 14(-10.55±3.59) | 0.198 | 0.717 | 0.072 |
| UCP-2 -866A>G | 55(-9.78±4.36) | 99(-7.38±4.87) | 54(-7.76±6.33) | 0.023* | 0.006* | 0.518 |
| UCP-2 +4787C>T | 55(-7.83±6.29) | 97(-7.43±4.90) | 55(-9.57±4.46) | 0.056 | 0.583 | 0.017* |
| UCP-3 -35C>T | 96(-7.85±5.28) | 96(-8.01±5.36) | 15(-10.11±3.87) | 0.334 | 0.497 | 0.147 |
| UCP-3 +2564C>G | 52(-9.58±4.75) | 103(-7.85±4.96) | 51(-6.95±5.98) | 0.032* | 0.018* | 0.062 |
| UCP-3 +2877C>T | 95(-7.88±5.30) | 96(-7.97±5.37) | 15(-10.11±3.87) | 0.343 | 0.560 | 0.147 |
| UCP-3 +3106A>G | 52(-9.64±4.76) | 107(-8.02±5.00) | 46(-6.14±5.41) | 0.003* | 0.009* | 0.003* |
| UCP-3 +3854C>T | 121(-7.58±5.63) | 73(-8.51±4.58) | 12(-10.34±4.58) | 0.127 | 0.086 | 0.122 |
| UCP-3 +4589T>C | 58(-9.46±4.63) | 102(-7.75±5.01) | 45(-6.92±5.83) | 0.029* | 0.014* | 0.079 |

SNP : Single nucleotide polymorphism

a : C/C, C/R, and R/R represent homozygotes for common allele, heterozygotes and homozygotes for rare allele, respectively

Number of case(mean±SD) and P values of age-adjusted general linear model are shown

P values < 0.05 were marked by bold fonts and asterisk

2) UCP 유전자 다형성과 체지방율의 % 변화율과의
연관성

1개월간의 초저열량 식이요법을 병행한 한방비

만치료를 받은 연구대상 207명의 UCP-2, 3 유전자
단일염기다형성과 치료전후의 체지방율의 %
변화율과의 연관성을 분석한 결과 UCP-2 -866
A>G, UCP-2 +4787C>T, UCP-3 +2564C>G, UCP-3

+3106A>G, UCP-3 +4589T>C에서 유전자 단일염기다형성간에 체지방율의 % 변화율에 유의한 차이를 나타내었다(p<0.05, Table V).

UCP-2 -866A>G에서는 AA type에 비해 AG, GG type에서 체지방율이 작게 감소하였으며, UCP-2 +4787C>T에서는 CC, CT type에서 TT type에 비해 체지방율의 감소가 작았다.

UCP-3 +2564C>G에서는 CC type보다 CG, GG type에서 체지방율이 작게 감소하였으며, UCP-3 +3106A>G에서는 AA type에 비해 AG type이, AG type에 비해 GG type이 순차적으로 체지방율이 더 작게 감소하여 G allele에 대한 용량의존성을 보였다. UCP-3 +4589T>C에서는 TT type에 비해 TC, CC type에서 체지방율이 작게 감소하였다.

Table VI. Summary of UCP-2, 3 SNPs Related to Resistance Gene of Weight Loss among Korean Overweight Women

| UCP-2, 3 SNPs | Obesity Phenotypes | C/Ca | C/Ra | R/Ra | P | | |
|----------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------|----------|-----------|
| | | | | | Co-dominant | Dominant | Recessive |
| UCP-2 -1957G>A | (-) | | | | | | |
| UCP-2 -866A>G | % Change in BMI | 55(-10.19±2.48) | 99(-9.54±2.00) | 54(-9.20±2.59) | 0.074 | 0.032* | 0.134 |
| | % Change in BFP | 55(-9.78±4.36) | 99(-7.38±4.87) | 54(-7.76±6.33) | 0.023* | 0.006* | 0.518 |
| UCP-2 +4787C>T | % Change in BMI | 55(-9.21±2.56) | 97(-9.51±2.01) | 55(-10.19±2.48) | 0.072 | 0.151 | 0.029* |
| | % Change in BFP | 55(-7.83±6.29) | 97(-7.43±4.90) | 55(-9.57±4.46) | 0.056 | 0.583 | 0.017* |
| UCP-3 -35C>T | (-) | | | | | | |
| UCP-3 +2564C>G | % Change in BMI | 52(-10.19±2.49) | 103(-9.53±1.96) | 51(-9.16±2.69) | 0.073 | 0.033* | 0.132 |
| | % Change in BFP | 52(-9.58±4.75) | 103(-7.85±4.96) | 51(-6.95±5.98) | 0.032* | 0.018* | 0.062 |
| UCP-3 +2877C>T | (-) | | | | | | |
| UCP-3 +3106A>G | % Change in BMI | 52(-10.20±2.49) | 107(-9.59±1.98) | 46(-8.88±2.64) | 0.018* | 0.023* | 0.020* |
| | % Change in BFP | 52(-9.64±4.76) | 107(-8.02±5.00) | 46(-6.14±5.41) | 0.003* | 0.009* | 0.003* |
| UCP-3 +3854C>T | % Change in BMI | 121(-9.28±2.37) | 73(-9.98±2.24) | 12(-10.44±1.50) | 0.062 | 0.023* | 0.194 |
| UCP-3 +4589T>C | % Change in BMI | 58(-10.20±2.49) | 102(-9.50±1.90) | 45(-9.04±2.76) | 0.035* | 0.018* | 0.074 |
| | % Change in BFP | 58(-9.46±4.63) | 102(-7.75±5.01) | 45(-6.92±5.83) | 0.029* | 0.014* | 0.079 |

SNP : Single nucleotide polymorphism

a : C/C, C/R, and R/R represent homozygotes for common allele, heterozygotes and homozygotes for rare allele, respectively

Number of case(mean±SD) and P values of age-adjusted general linear model are shown

P values < 0.05 were marked by bold fonts and asterisk

3) UCP-2, 3 유전자 다형성별 특성

UCP 유전자 다형성 중 UCP-2, 3 단일염기다형성(SNP)이 체중감량에 미치는 영향을 분석하여 체중감량의 저항인자와 관련된 결과를 유전자다형성별로 정리하면 다음과 같다(Table VI).

BMI와 체지방율의 % 변화를 저하에 모두 관련이 있는 즉, 체중감량시 저항인자인 다형성은 UCP-2 -866A>G, UCP-2 +4787C>T, UCP-3 +2564C>G, UCP-3 +3106A>G, UCP-3 +4589T>C였다.

UCP-2 -866A>G에서는 AA type에 비해 AG, GG type에서 BMI와 체지방율의 % 변화율이 작게 관찰되었다.

UCP-2 +4787C>T에서는 CC, CT type에서 TT type보다 % 변화율이 작게 관찰되었다.

UCP-3 +2564C>G에서는 CC type에 비해 CG, GG type에서 변화율이 작게 나타났다.

UCP-3 +3106A>G에서는 AA type보다 AG type에서, AG type보다 GG type에서 순차적으로 % 변화율이 작게 나타났다.

UCP-3 +4589T>C에서는 TT type보다 TC, CC type에서 BMI의 % 변화율이 작게 나타났다.

특히 UCP-3 +3106A>G는 G에 용량의존성을 보여서, AA, AG, GG type이 각각 통계적으로 유의한 차이를 보여서 체중감량의 저항인자로 작용하는 대표적인 UCP 단일염기다형성이라고 할 수 있다.

IV. 고 찰

비만은 그 자체로 질병일 뿐만 아니라 심혈관계 질환, 인슐린 비의존성 당뇨, 고혈압, 중풍 및 암 등의 만성질환의 가장 주요한 위험인자의 하나로 대두되고 있다¹⁾.

비만의 원인에는 에너지 축적을 일으킬 수 있는

신체활동량의 감소와 식생활의 이상, 스트레스 등의 환경적 요소와 지방대사 및 에너지 소모와 관련된 유전자의 이상으로 인한 유전적 요소가 있으며¹⁻²⁾, 이 두 요소의 복잡한 상호작용으로 인해 비만이 발생된다²³⁾. 이 중 유전자의 이상으로 인한 유전적 요인에 대해서 동물모델에서 연구된 바에 의하면 여러 유전자들에서 발견된 단일염기다형성이 비만을 유발한다고 알려져 있으며¹⁸⁾, 인체를 대상으로 한 장기간의 연구에 의하면 비만의 결정에 있어서 유전적 요인이 40-70%를 차지하는 것으로 보고되고 있다²⁾.

지금까지 약 200여종에 달하는 유전자가 비만과 관련되어 있을 것으로 추정되어 연구가 진행되어 왔으나, 확정적인 유전자는 규명되지 않고 있다. 다만 비만의 위험인자로 알려진 대표적인 후보유전자들은 대부분 열량 섭취 억제, 열 발산 촉진, 지방세포 분해에 관여하는 유전자로서 유전자에 다형성이 일어난 경우이며, 최근 활발히 연구되고 있는 것이 UCP 유전자이다³⁻¹⁷⁾.

UCP는 미토콘드리아 내막의 전자전달계 과정에서 양자 누출(proton leak)을 유발시킴으로써 미토콘드리아 호흡으로부터 ATP 생산의 동반없이 지방산의 산화를 진행시키고 동시에 발생하는 자유 에너지는 열로 방출시키는 역할을 한다⁵⁾. 따라서 UCP의 발현이 활성화되면 미토콘드리아 내막으로 프로톤의 수동적 재유입을 유발 촉진시켜 산화적 인산화(oxidative phosphorylation)에 의한 ATP 합성률을 저하시킴과 동시에 대사적 열 생산을 촉진시킴으로써 기초 에너지 대사율을 높이는 기능을 한다⁸⁾. 실제로 이 유전자의 돌연변이를 유발한 실험동물에서 열 생산의 장애로 과식 없이 비만이 발생하며, 갈색 지방조직의 기능이 감소된 동물모델에서 에너지 소비율이 감소되고 비만이 초래됨이 보고되고 있다²⁴⁾.

UCP는 포유동물에서 가장 잘 특징화되었으며

UCP-1, UCP-2, UCP-3, UCP-4의 4개의 상이한 orthologues가 동정되었다⁵⁻⁸⁾. 이들은 매우 유사한 아미노산 서열을 가지고 있어 전형적인 미토콘드리아 내막의 에너지 수송 단백질로서의 기능을 수행하지만⁸⁾, 서로 다른 조직에서 발현되어 세포의 대사 및 생리기능에서 각각 다른 작용을 한다.

UCP-1은 노르에피네프린과 갑상선 호르몬의 상승 작용을 통해 갈색지방세포에서만 배타적으로 발현되며, 동면 포유동물 및 신생아에서 한랭 환경에서 비전율성 열생산을 통해 체온 유지에 관여한다고 알려져 있다⁵⁻⁶⁾.

UCP-2는 거의 모든 조직에 광범위하게 분포되어 있으며, 지질 대사 및 에너지 소비에 영향을 미치며, 포도당과 반응하여 인슐린 분비를 감소시키고 지방산 산화조절에 관여한다. UCP-3은 주로 포유동물의 골격근에 제한적으로 발현되는데, 체내 열발생을 조절하는 중요한 유전자로 알려져 있는데, 이들 UCP가 에너지원으로 사용되는 지방을 조절한다는 점에서 체중조절에 관여하는 것으로 여겨지고 있다⁸⁾.

UCP-1은 갈색지방조직에서만 발현되고 성인에 이르러서는 퇴화하는 조직으로 알려져 있으며⁵⁻⁶⁾, UCP-4는 주로 뇌¹³⁾에서 발견되기 때문에 비만과 관련한 연구에서는 UCP-2^{9-10, 14)}와 UCP-3^{12, 15-17)}가 주된 관심대상이 되어왔다.

UCP가 미토콘드리아의 에너지 대사에 중요한 역할을 하기 때문에 많은 유관연구들이 주로 UCP의 유전자 다형성과 BMI, 대사율, 에너지 소모량, 운동효율성 등의 비만표현형과 당뇨, 고혈압 등 비만과 관련된 이차적인 대사성 합병증과의 연관성을 밝히고, 이런 질환들의 치료 목표를 설정하기 위해 수행되었으나⁹⁻¹⁷⁾, 비만과 관련된 UCP 유전자 다형성은 인종이나 종족마다 다양하게 발현되며²⁵⁾, 인간의 비만은 다양한 원인이 복합적으로 작용하여 발생하므로, 동물모델과는 달리 인간 유

전자 단일염기다형성과 비만의 관계에 대한 결론은 여러 연구에서 상이한 결과를 보인다.

국내에서 한국인을 대상으로 한 UCP 유전자 다형성과 비만의 연관성에 대한 연구들을 살펴보면, 이 등²⁶⁾은 신체 건강한 20-30대를 대상으로 한 연구에서 UCP-2의 45bp I/D 유전자 다형성의 DD type에서 다른 군에 비해 BMI와 체지방율이 높게 나타났다고 하였으며, 김 등²⁷⁾은 UCP-3의 -55C>T 유전자 다형성이 남성 비만군에서 CC type보다 CT type에서 BMI와 복부지방면적이 높게 나타났다고 하였으며, 이 등²⁸⁾은 건강한 남성 비만군에서 UCP-2의 45bp I/D 유전자 다형성의 DD type이 ID type에 비해 유의하게 높은 체지방량을 나타내었지만 단독으로는 비만지표와의 상관성은 적다고 하였다. Cha 등²⁹⁾은 UCP-3의 여러 유전자 다형성들이 한국인 비만 여성에서 비만 유발 인자 및 체중감량 저항 인자로 작용한다고 보고하였다.

그러나 동물모델을 대상으로 밝혀진 비만유발 유전자 다형성이 인체를 대상으로 한 연구에서는 상이한 결과 또는 미약한 상관성의 결과가 나오는 이유는, 인간에서 비만은 여러 원인이 상호복합적으로 작용하고 실험실의 동물모델처럼 통제되지 않은 사회환경에서 실시되기 때문으로 사료되며, 인간에서 비만유발 유전자에 대한 연구를 위해서는 비만표현형을 지표로 연구하는 것보다는, 통제된 비만치료 상황에서 체중감량시 저항인자로 작용하는 유전자 다형성을 연구하는 것이 보다 의미있는 것으로 생각된다. 기린한방병원의 초저열량식이를 병행한 한방비만치료는 비교적 통제된 치료환경을 제공하므로, 본 연구에 적합하다고 할 수 있다.

본 연구에서는 UCP 유전자 단일염기다형성이 비만에 미치는 영향을 검정하기 위해, UCP 유전자 다형성 중 비만에 영향을 미친다고 알려진

UCP-2, 3 중 한국인에게서 동정된 9종의 단일염기 다형성을 선별하고, 비만을 유발하는 유전자는 역으로 체중감량시의 저항인자로 작용한다는 가설하에, 1개월간의 집중적 체중감량 치료시에 UCP-2, 3 유전자 단일염기다형성이 체중감량에 영향을 미쳐서, 결과적으로 체중감량 저항인자로 작용하는지를 연구하였다.

연구 결과, BMI의 %변화율이 작은, 즉 BMI를 기준으로 체중감량이 작게 관찰된 UCP-2, 3 유전자 단일염기다형성은 UCP-2 -866A>G의 AG, GG type, UCP-2 +4787C>T의 CC, CT type, UCP-3 +2564C>G의 CG, GG type, UCP-3의 +3854C>T의 CC type, UCP-3 +4589T>C의 TC, CC type이었으며, 특히 UCP-3 +3106A>G에서는 AA, AG, GG type에서 순차적으로 BMI의 %변화율이 작게 나타나, G에 대한 용량의존성을 보였다.

또한 체지방율의 %변화율이 작은, 즉 체지방율을 기준으로 체중감량이 작게 관찰된 UCP-2, 3 유전자 단일염기다형성은 UCP-2 -866A>G의 AG, GG type, UCP-2 +4787C>T의 CC, CT type, UCP-3의 +2564C>G의 CG, GG type, UCP-3 +4589T>C의 TC, CC type이었으며, 특히 UCP-3 +3106A>G의 경우 AA, AG, GG type이 순차적으로 체지방율의 % 변화율이 작게 나타나, G에 대한 용량의존성이 관찰되었다.

이상의 연구결과에서 UCP 유전자 단일염기다형성은 한국인 비만 여성에서 비만 유발 인자로 작용할 뿐만이 아니라 체중감량시 저항인자로도 작용하는 것으로 확인되었다. 특히 UCP-2, 3 유전자 단일염기다형성 중에서 UCP-3 +3106A>G는 G에 용량의존성을 보이면서, AA, AG, GG 순으로 비만지표가 적게 감소하여, 체중감량의 저항인자로 작용하는 대표적인 UCP 유전자 단일염기다형성이라고 할 수 있다.

이를 토대로 UCP-2, 3 유전자 단일염기다형성이 체중감량에 미치는 영향에 대한 연구 결과는 향후

비만에 대한 유전학적 연구에 유용할 것이며, 비만치료 프로그램을 위한 유전학적 지표를 제공할 수 있을 것으로 생각된다. 하지만 본 연구의 대상자들은 비만한 여성 환자들이 제한되어 있으며, 추후 다양한 범주의 대상자들에 대한 유관연구가 필요할 것으로 사료된다.

IV. 결 론

기린한방병원에 내원한 한국인 비만 여성 중 1개월간의 초저열량 식이요법을 병행한 한방비만 치료를 받은 207명을 대상으로, 9종의 UCP-2, 3 유전자 단일염기다형성 중 체중감량 저항 인자로 작용하는 유전자 다형성을 선별하기 위한 연구를 진행한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. BMI를 기준으로 체중감량 저항 인자로 작용하는 유전자 단일염기 다형성은 UCP-2 -866A>G의 G allele carrier(AG, GG type), UCP-2 +4787C>T의 C allele carrier(CC, CT type), UCP-3 +2564C>G의 G allele carrier(CG, GG type), UCP-3의 +3854C>T의 T allele non-carrier(CC type), UCP-3 +4589T>C의 C allele carrier(TC, CC type)이었으며, UCP-3 +3106A>G에서는 AA, AG, GG type에서 G allele의 용량 의존적으로 BMI의 % 변화율이 작게 나타났다.
2. 체지방율을 기준으로 체중감량 저항 인자로 작용하는 유전자 단일염기다형성은 UCP-2 -866A>G의 G allele carrier(AG, GG type), UCP-2 +4787C>T의 C allele carrier(CC, CT type), UCP-3 +2564C>G의 G allele carrier(CG, GG type), UCP-3 +4589T>C의 C allele carrier(TC, CC type)이었으며, 특히 UCP-3 +3106A>G의

경우 AA, AG, GG type에서 G allele에 용량의존적으로 체지방율의 % 변화율이 작게 나타났다.

3. UCP-3 + 3106A>G는 BMI와 체지방율의 % 변화율에서 모두 G allele에 용량의존성을 보여서, AA, AG, GG type이 각각 통계적으로 유의한 차이를 보여서 체중감량의 저항인자로 작용하는 대표적인 UCP 유전자 단일염기다형성이라고 할 수 있다.

참고문헌

1. Hewitt JK. The Genetics of Obesity: What Have Genetic and Environmental Factors in Relative Body Weight and Human Adiposity. *Behav Genet.* 1997;27(4):325-51.
2. Cumuzzie AG, Allison DB. The search for human obesity genes. *Science.* 1998;280(5368):1374-7.
3. 백승호. 비만 관련 유전자 변이 - PPAR- γ , UCP, β 3AR, Calpain 10을 중심으로. *대한비만학회지.* 2004;13(4):221-9.
4. Boss O, Hagen T, Lowell BB. Perspectives in diabetes: uncoupling proteins 2 and 3 - Potential regulators of mitochondrial energy metabolism. *Diabetes.* 2000;49:143-55.
5. Adams SH. Uncoupling protein homologs: emerging views of physiological function. *J Nutr.* 2000;130:711-4.
6. David G, Nicholls R, Eduardo R. A history of the first uncoupling protein, UCP-1. *J Bioengts and Biomemb.* 1999;31(5):399-406.
7. Schrauwen P, Schaart G, Saris WH, Slieker LJ, Glatz JF, Vidal H, Blaak EE. The effect of weight reduction on skeletal muscle UCP-2 and UCP-3 mRNA expression and UCP-3 protein content in type II diabetic subjects. *Diabetol.* 2000;43:1408-16.
8. Erlanson-Albertsson C. The role of uncoupling proteins in the regulation of metabolism. *Acta Physiol Scand.* 2003;178:405-12.
9. Le Fur S, Le Stunff C, Dos Santos C, Bougneres P. The common -866 G/A polymorphism in the promoter of uncoupling protein 2 is associated with increased carbohydrate and decreased lipid oxidation in juvenile obesity. *Diabetes.* 2004;53:235-9.
10. Esterbauer H, Schneitler C, Oberkofler H, Ebenbichler C, Paulweber B, Sandhofer F, Lardner G, Hell E, Strosberg AD, Patsch JR, Krempler F, Patsch W. A common polymorphism in the promoter of UCP-2 is associated with decreased risk of obesity in middle-aged humans. *Nat Genet.* 2001;28:178-83.
11. Lanouette CM, Giacobino JP, Perusse L, Lacaille M, Yvon C, Chagnon M, Kuhne F, Bouchard C, Muzzin P, Chagnon YC. Association between uncoupling protein 3 gene and obesity-related phenotypes in the Quebec Family Study. *Mol Med.* 2001;7:433-41.
12. Wang H, Chu WS, Lu T, Hasstedt SJ, Kern PA, Elbein SC. Uncoupling protein-2 polymorphisms in type 2 diabetes, obesity, and insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;286:1-7.
13. Adams SH, Pan G, Yu XX: Perspectives on the biology of uncoupling protein(UCP) homologues. *Biochem Soc Trans.* 2001;29:798-802.

14. 이지영, 윤은선, 박수현, 강현식, 안의수. UCP-2 유전자다형이 일반인과 비만인의 비만지표, 심폐체력, 그리고 비만 관련 대사 증후군에 미치는 영향. *운동영양학회지*. 2004;8(3):347-54.
15. Kim OY, Kim JY, Choi K, Lee JH, Jang YS. Effects of Caloric Restriction on Endocrine Functions and Body Fat Distribution in Overweight Premenopausal Women, Related to their UCP-3 Genotypes. *Nutritional Sciences*. 2002;5(1):13-9.
16. Liu YJ, Liu PY, Long J, Lu Y, Elze L, Recker RR, Deng HW: Linkage and association analyses of the UCP3 gene with obesity phenotypes in Caucasian families. *Physiol Genomics*. 2005; 22:197-203.
17. Otabe S, Clement K, Dina C, Pelloux V, Guy-Grand B, Froguel P, Vasseur F: A genetic variation in the 5' flanking region of the UCP3 gene is associated with body mass index in humans in interaction with physical activity. *Diabetologia*. 2000;43:245-9.
18. Pomp, Daniel. Genetic Dissection of Obesity in Polygenic Animal Models. 1997;27(4):285-306.
19. Hewitt JK. The Genetics of Obesity : What Have Genetic and Environmental Factors in Relative Body Weight and Human Adiposity. *Behav Genet*. 1997;27(4):325-51.
22. 송재철, 김길수. 체감의이인당이 비만유도 흰쥐의 체중, 지방조직, 혈액변화, leptin과 uncoupled protein에 미치는 영향. *대한한방비만학회지*. 2001; 1(1):85-100.
23. Perusse L, Bouchard C. Gene-diet Interactions in Obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72(5):1285-90.
24. Dulloo AG, Samec S. Uncoupling Proteins: Do They Have a Role in Body Weight Regulation? *News Physiol Sci*. 2000;15:313-8.
25. Bouchard C, Perusse L, Leblac C, Tremblay A, Theriault G. Inheritance of the amount and distribution of human body fat. *Int J Obes*. 1998;12:205-15.
26. 이종훈, 이영웅, 강현식. 20-30대 신체 건강하남자들을 대상으로 UCP2 유전자다형에 따른 인체계측 및 비만지표 비교. *대한비만학회지*. 2005;14(3):163-9.
27. 김미정, 서영성. Uncoupling Protein 3 유전자다형성과 비만 및 혈중 지질 농도와의 관계. *대한비만학회지*. 2003;12(1):44-53.
28. 이지영, 윤은선, 박수현, 강현식, 안의수. UCP2 유전자다형이 일반인과 비만인의 비만지표, 심폐체력, 그리고 비만 관련 대사 증후군에 미치는 영향. *운동영양학회지*. 2004;8(3):347-54.
29. Cha MH, Shin HD, Kim KS, Lee BH, Yoon YS. The effects of uncoupling protein 3 haplotype on obesity phenotypes and very low-energy diet-induced changes among overweight Korean female subjects. *Metab*. 2006;55:578-86.