

한국인에 있어서 *PEPT1* 유전자(exon 5 및 16)의 단일염기변이 빈도 및 일배체형 분석

김세미 · 이상노 · 강현아¹ · 조혜영² · 이일권³ · 이용복[†]

전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소, ¹CJ제일제당주식회사 제약연구소,

²임상제도과, 식품의약품안전청, ³조혈계질환유전체연구센터, 전남대학교병원

(2009년 8월 11일 접수 · 2009년 12월 2일 수정 · 2009년 12월 6일 승인)

Haplotype Analysis and Single Nucleotide Polymorphism Frequency of *PEPT1* Gene (Exon 5 and 16) in Korean

Se-Mi Kim, Sang-No Lee, Hyun-Ah Kang¹, Hea-Young Cho², Il-Kwon Lee³ and Yong-Bok Lee[†]

College of Pharmacy, Institute of Bioequivalence and Bridging Study, Chonnam National University, Gwangju 500-757, Korea

¹Pharmaceutical Research Institute, CJ Cheiljedang Corp., Ichon-si, Kyonggi-do, 467-812, Korea

²Clinical Trials Management Division, KFDA, Seoul 122-704, Korea

³Genome Research Center for Hematopoietic Diseases (GRCHD), Chonnam National University,

Hwasun Hospital, Hwasun, Jeonnam, Korea

(Received August 11, 2009 · Revised December 2, 2009 · Accepted December 6, 2009)

ABSTRACT – The aim of this study was to investigate the frequency of the SNPs on *PEPT1* exon 5 and 16 and to analyze haplotype frequency on *PEPT1* exon 5 and 16 in Korean population. A total of 519 healthy subjects was genotyped for *PEPT1*, using pyrosequencing analysis and polymerase chain reaction-based diagnostic tests. Haplotype was statistically inferred using an algorithm based on the expectation-maximization (EM). *PEPT1* exon 5 G381A genotyping revealed that the frequency for homozygous wild-type (G/G), heterozygous (G/A) and homozygous mutant-type (A/A) was 30.4, 53.4 and 16.2%, respectively. *PEPT1* exon 16 G1287C genotyping revealed that the frequency for homozygous G/G, heterozygous G/C and homozygous C/C type was 88.8, 10.0 and 1.2%, respectively. Based on these genotype data, haplotype analysis between *PEPT1* exon 5 G381A and exon 16 G1287C using HapAnalyzer and PL-EM has proceeded. The result has revealed that linkage disequilibrium between alleles is not obvious (D' =0.3667).

Key words – *PEPT1* Exon 5 and 16, Genetic polymorphisms, Haplotype, Korean

의약품들의 임상적 사용에 있어 치료효과나 그에 따른 부작용들은 개인에 따라 차이가 발생하며 같은 성분, 동일한 양의 약물을 같은 조건 하에서 투여하더라도 개개인에 따라 혈중약물농도는 1000배 이상 차이가 날 수 있다.¹⁾ 약물반응에 있어서 이러한 개인간의 차이는 나이, 성별, 영양 상태, 신 및 간 기능, 약물상호작용 등의 수많은 후천적 요인에 기인한다. 이 외에도 약물대사효소나 수용체 등에서의 개인간 유전적 차이가 약효나 부작용 등에 영향을 줄 수 있다.²⁾

한편, 약물대사효소의 영향뿐 아니라 약물 수송체의 유전적 차이도 약물의 약동학적 양상과 약효를 결정하는데 중요한 역할을 한다. 일단 약물을 복용하게 되면 체내에서 흡수, 분포, 대사 및 배설의 과정을 거친다. 이때 약물이 체내로 흡

수되어 혈중농도를 유지하는데 중요한 역할을 하는 것이 약물 수송체이다. 최근 대량 염기배열 분석과 같은 첨단기술의 발달로 인해 약물 수송체에서의 단일염기변이(single nucleotide polymorphism, SNP)가 밝혀졌다. 이러한 약물 수송체 유전자의 단일염기변이는 약물반응에 있어 개인차를 결정하는 중요한 인자로 작용한다.³⁾ 특히 암호화되어 있는 유전자 부위의 SNP(cSNP)는 발현되는 아미노산의 종류를 변화시켜 약물 수송체의 발현 또는 그 기능에 영향을 미친다.⁴⁾

이러한 약물 수송체 중 하나인 펩티드 수송체(SLC15A1, solute carrier 15A1; *PEPT1*)는 펩티드와 β -락탐 항생제와 같은 펩티드성 약물을 세포내로 흡수시키는 역할을 하며, H^+ 이온이 공역하고 있는 올리고펩티드 수송체이다.⁵⁾ 신장 내에서 발현되는 *PEPT2*(SLC15A2)와는 달리 *PEPT1*은 신장과 간뿐만 아니라 소장에서 두드러지게 발현되고 있다.^{6,7)} 이러한 약물 수송체의 소장 내 발현의 차이로 인해 기질인 펩

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 062)530-2931, E-mail : leeyb@chonnam.chonnam.ac.kr
DOI : 10.4333/KPS.2009.39.6.411

티드성 약물의 흡수가 조절되게 된다. 따라서 *PEPT1*의 발현 및 기능에 영향을 미치는 유전적 인자를 알면 보다 정확히 *PEPT1*의 기질이 되는 약물의 활성 및 생체이용률에 대한 예측과 그 조절이 가능하다는 것을 알 수 있다. 이에 많은 단일염기변이가 펩티드 수송체에서 밝혀졌고 이를 통해 *PEPT1*의 발현과 기능에 차이를 보이는 이유를 *PEPT1*의 유전적 변이로 설명하려는 노력이 활발히 진행되고 있다.

이러한 단일염기다형성을 통한 유전자와 약물효능 사이의 상관관계 연구에는 많은 비용과 노력이 필요하다. 따라서 현재의 연구는 각각의 단일염기변이만이 아니라 몇 개의 단일염기변이군을 동시에 고려함으로써 각각의 단일염기다형성보다 더 정확하고 신뢰할 수 있는 기능성 유전정보를 제공하는 일배체형(haplotype)을 분석하는 방법이 고려되고 있다.⁸⁾ 일배체형이란 하나의 염색체 상에서 근접하게 위치해 있고, 강한 연관 비평형(linkage disequilibrium)으로 존재하는 각각의 다형성들이 하나의 단위로서 함께 유전되는 것으로 하나의 집단 내에서 발견된 여러 부위의 단일염기다형성을 통계학적인 개연성에 근거하여 조합한 것을 말한다. 또 일배체형을 분석함으로써 단백질의 발현에 직접적인 영향을 미치는 원인 변이를 알지 못하더라도 유전자와 약물반응 사이의 관련성을 추정하는 것이 가능하다.⁹⁾

따라서 펩티드성 약물의 흡수과정에서 중요한 기능을 하는 약물 수송체인 *PEPT1* 유전자 중에서 아미노산 변화를 통해 약물 수송체의 기능에 직접적인 영향을 미칠 수 있다고 예상할 수 있는 단일염기변이들을 선정하였다. 그리고 선정된 단일염기변이들 중에서 발현 빈도가 가장 높게 나타나는 두 단일염기변이인 Ser117Asn(G381A)와 Gly419Ala(G1287C)을 선택하여 한국인에 있어서 펩티드 수송체 유전자의 단일염기변이의 빈도를 밝히고, 이를 바탕으로 단일염기다형성의 일배체형이 존재하는지를 분석하고자 하였다. 또한 유전형의 변이는 각 개인마다 차이를 보일 뿐만 아니라 인종 간에도 어느 정도 차이를 나타내므로 실험을 통해 얻은 한국인의 *PEPT1* exon 5 G381A 및 exon 16 G1287C의 allele frequency와 기 보고된 다른 인종의 allele frequency를 비교하여 인종 간의 유전적 차이가 나타나는지를 확인하고자 하였다.

실험 방법

시약 및 기기

Genomic DNA extraction kit는 Promega사(Medison, WI, 미국)에서 구입하였고 primers, 100 bp DNA ladder, 25 bp DNA ladder, 50X TAE buffer, 5X TBE buffer

및 ethidium bromide(EtBr)는 Bioneer사(Cheongwon-Kun, Chungbuk, 한국), f-Taq DNA polymerase는 Solgent사(Daejeon, 한국), streptavidin-coated Sepharose beads는 Amersham Biosciences사(Uppsala, 스웨덴), Tris-acetate, magnesium-acetate, Tris-HCl, EDTA 및 Tween 20은 Sigma Chemical사(St Louis, MO, 미국)에서 구입하였다. 제한효소 *Sau96I*는 New England Biolabs사(Beverly, MA, 미국), agarose는 USB™사(Cleveland, Ohio, 미국)에서 구입하여 사용하였다. 그리고 pyrosequencing을 위한 시약은 Solgent사(Daejeon, 한국)에서 구입하여 사용하였다.

PCR기기로 TaKaRa PCR Thermal Cycler Dice(TAKARA BIO INC, Otsu, 일본)를, 전기영동기로 horizontal gel electrophoresis system(ToyLab, Seoul, 한국)을, DNA의 크기를 확인하기 위해 SL-20 DNA image visualizer(Seolin Scientific Co., Seoul, 한국)를, pyrosequencing하기 위해 pyrosequencing 96 MA(Pyrosequencing AB, Uppsala, 스웨덴)를 사용하였고 원심분리기는 UNION 55R(Hanil Science Industrial Co., Ltd., Incheon, 한국)을, deep-freezer는 DF9014(II-Shin Lab., Seoul, 한국)를, vortex mixer는 G560(Scientific Co., Bohemia, NY, 미국) 등을 사용하였다.

연구대상

*PEPT1*의 유전형 분석을 위한 피험자는 519명의 건강한 한국인 남자 성인 자원자를 대상으로 하였다. 본 연구는 전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험 연구소 기관심사위원회(IRB)의 임상시험 계획서 심의 및 승인을 득한 후 시행하였으며, 피험자에게는 연구내용 및 불편사항 등에 대한 충분한 설명을 하고 난 후, 서면 동의를 얻어 본 연구에 참여하도록 하였다.

단일염기변이 측정

피험자들로부터 혈액 3 mL를 EDTA 튜브에 채혈하고, 이를 3000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 백혈구층으로부터 Wizard Genomic DNA purification kit를 이용하여 DNA를 추출하였다. DNA hydration solution 100 μL에 추출된 DNA를 용해시켜 분석전까지 -70°C에서 냉동 보관하였다.

추출한 DNA로부터 pyrosequencing analysis와 PCR-RFLP를 이용하여 동정하고자 하는 단일염기다형성이 포함된 유전자 일부분을 증폭시키기 위해 allele의 변이에 따라 각각 primer를 제작하였다. 이때 pyrosequencing analysis를 위한 *PEPT1* exon 5 G381A gene의 forward primer는 5'

biotin-triethylene glycol 라벨을 하였다(Table I). 반응용기에 20 ng DNA, 10 pmol primer(forward, reverse), 5 U/ μ L f-Taq DNA Polymerase 0.1 μ L, 10 mM dNTP Mix 0.4 L, 10X f-Taq reaction buffer 2 L를 포함하여 반응액을 20 μ L로 하였다. PEPT1 gene의 allele 변이를 확인하는 방법에 따라 PCR 조건을 달리하여¹⁰⁾ 실험하였다(Table II와 III). Pyrosequencing analysis를 사용하는 exon 5 G381A에서는 반응액을 95°C에서 5분간 denaturation하고, 20초간 95°C에서 denaturation, 30초간 50°C에서 annealing, 20초간 72°C에서 extension을 45회 반복한 후, 5분간 72°C에서 extension되는 과정을 통해 원하는 부분을 증폭하였다. PCR-

Table I—Primers used for amplifying the template

Name	Sequence
(1) PEPT1 exon 5 Forward	5'-ACCTCAGTAAGCTCCATT AATGACCTC-3'
(2) PEPT1 exon 5 Reverse	5'biotin-CATCAAATGCGC ACAAGG-3'
(3) PEPT1 exon 5 Sequence	5'-TGATGGCACCCCGAC-3'
(4) PEPT1 exon 16 Forward	5'-CCCTTGTCAGGGTTAAG ATGA-3'
(5) PEPT1 exon 16 Reverse	5'-GCTTCTCTAAATCCTAT TATAACAGGG-3'

(1) and (2): for amplifying PEPT1 exon 5
(3): for pyrosequencing PEPT1 exon 5
(4) and (5): for amplifying PEPT1 exon 16

Table II—Reaction condition of PCR for PEPT1 exon 5 G381A

PCR condition	Temperature	Time
Initial denaturation	95°C	5 min
Denaturation	95°C	20 sec
Annealing	50°C	30 sec
Extension	72°C	20 sec
Final extension	72°C	5 min

Table III—Reaction condition of PCR for PEPT1 exon 16 G1287C

PCR condition	Temperature	Time
Initial denaturation	95°C	5 min
Denaturation	95°C	20 sec
Annealing	54.5°C	30 sec
Extension	72°C	20 sec
Final extension	72°C	5 min

RFLP를 사용하는 exon 16 G1287C는 반응액을 95°C에서 5분간 denaturation 하고, 20초간 95°C에서 denaturation, 30초간 54.5에서 annealing, 20초간 72°C에서 extension을 35회 반복한 후, 5분간 72°C에서 extension되는 과정을 거쳤다.

PCR 결과를 확인하기 위하여 2% agarose gel에서 전기영동하여 EtBr로 약 30분간 염색한 후에 UV 하에서 증폭된 DNA의 크기를 관찰하였다.

PEPT1 exon 5 G381A의 allele 변이는 pyrosequencing 기기를 이용하여 측정하였다. Biotin으로 표지된 exon 5 G381A PCR product는 streptavidin-coated Sepharose bead에 고정시켰다. 물 20 μ L, binding buffer(10 mM Tris-HCl, 2 M NaCl, 1 mM EDTA, 0.1% Tween 20, pH 7.6) 37 L, streptavidin-coated Sepharose bead 3 μ L를 20 μ L의 PCR product에 넣고 그 용액을 상온에서 10분간 섞어주었다. Bead에 결합된 template는 70% 에탄올, 0.2 N NaOH 용액, 1X washing buffer 순으로 96-pin magnetic tool을 사용하여 옮긴 후 최종적으로 10 pmol의 sequencing primer를 포함한 annealing buffer 용액(20 mM Tris-acetate, 2 mM Mg-acetate, pH 7.6)으로 옮겼다. 혼합액을 95°C에서 1분간 가열한 후 식히고 sequencing primer가 template에 결합하도록 적어도 5분간 상온에 두었다. 이와 같은 과정을 통하여 template를 준비하고 샘플을 pyrosequencing 기기(PSQ 96MA)에 넣어 반응시킨 후 염기서열에 따른 피크를 확인하였다. Pyrosequencing 결과는 Peak Height Determination Software v2.1(Pyrosequencing AB, Uppsala, 스웨덴)로 평가하였다.

또한 PEPT1 exon 16 G1287C는 증폭된 DNA 조각을 특정한 염기서열을 절단할 수 있는 제한효소인 *Sau96I*을 넣어 37°C에서 1시간 동안 반응시켰다. 잘라진 DNA 조각은 2.5% agarose gel에서 전기영동하여 EtBr로 약 30분간 염색한 후에 UV 하에서 절단 위치를 관찰함으로써 wild, hetero 및 mutant 형을 확인하였다.

모든 단일염기변이는 3회 반복 측정하여 모두 동일한 결과를 얻은 경우에 한하여 동일형의 단일염기변이를 나타낸다고 판정하였다.

자료분석 및 통계적 검정

일배체형은 통계 프로그램인 HapAnalyzer¹¹⁾ 및 PL-EM¹²⁾을 이용하여 총 519명의 PEPT1 exon 5 G381A 및 PEPT1 exon 16 G1287C의 일배체형을 분석하였다. Genotyping을 시행한 전체 시료 가운데 genotyping과정 중 PEPT1 exon 5 및 16의 두가지 단일염기다형성의 유전형을 모두 확인하기 어려웠던 시료를 제외하고 PEPT1 exon 5 및 16의 두

가지 단일염기다형성의 유전형을 모두 확인할 수 있었던 시료 즉, 총 626명의 시료 중 519명의 지원자 시료만을 선택하고 프로그램 처리하여 일배체형을 분석하였다.

먼저, 일배체형을 분석하기 전 Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) test를 실시하여 실험하고자 하는 *PEPT1* 단일염기변이들의 표본 대표성을 확인하였으며, 이들의 일배체형을 분석하기 위하여 linkage disequilibrium(LD) test를 시행하고 단일염기변이 간 연관비평형 관계를 확인하였다.

결과 및 고찰

PEPT1 exon 5 G381A

전체 519명의 건강한 성인의 DNA로부터 *PEPT1* exon 5 G381A의 유전자형을 분석하였다.

PCR-RELP 결과 primer가 각각 *PEPT1* exon 5 G381A의 특정한 위치의 염기에 결합하여 56 bp의 intron부분과 74 bp의 exon 5으로 이루어진 130 bp 크기의 PCR product가 증폭되었다.

PCR product를 pyrosequencing 법을 통해 genotype을 확인하였다(Figure 1). Pyrosequencing 법을 통해 *PEPT1* exon 5 G381A의 genotype을 확인한 결과 wild 형(G/G)은 전체 519명 중 158명으로 30.4%를 차지하였고, hetero 형(G/A)은 전체 519명 중 277명으로 53.4%를 차지하였다. Mutant 형(A/A)은 전체 519명 중 84명으로 16.2%를 차지하였다(Table IV). G allele는 전체의 약 57.1%를, A allele는 전체의 42.9%를 차지하여 G allele이 더 큰 빈도를 보였다(Table V).

PEPT1 exon 16 G1287C

전체 519명의 건강한 성인의 DNA로부터 *PEPT1* exon 16 G1287C의 유전자형을 분석하였다.

PCR-RFLP 결과 primer가 각각 *PEPT1*의 특정한 위치의 염기에 결합하여 142 bp의 intron부분과 120 bp의 exon 16으로 이루어진 262 bp 크기의 PCR product가 증폭되었다.

제한효소 *Sau96I*를 PCR product에 반응시켜 유전형(G/G, G/C 및 C/C형)을 분석하였다. G1287C의 단일염기다형성이 존재하는 부분의 염기서열은 5'...gtgacacttg G(C) cccaatgtct...3'로 *Sau96I*에 의한 절단 부위(5'...G[▼]GNCC...3', 3'...CCNG[▲]G...5')는 G allele에만 존재하게 된다. 따라서 G allele만이 *Sau96I*에 반응하여 잘리고, C allele에는 *Sau96I*의 절단 부위가 존재하지 않아 잘리지 않는다. 그 결과, G/G형에서는 180과 82 bp 크기의 DNA 절편이 생겼고, C/C형에서는 원래의 PCR product 크기인 262 bp크기의 절편만이 관찰되었

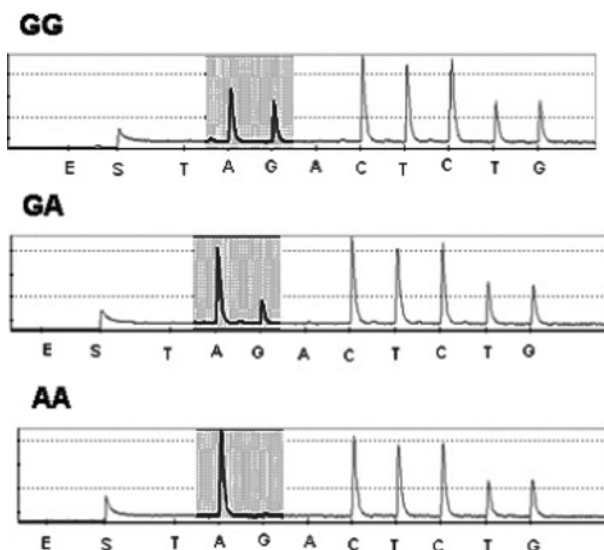


Figure 1—PCR-based diagnostic test for *PEPT1* exon 5 G381A mutation.

Table IV—Number of subjects for each genotype in exon 5 and 16 in Korean

SNP	Genotype	Number	Frequency(%)
G381A	G/G	158	30.4
	G/A	277	53.4
	A/A	84	16.2
G1287C	G/G	461	88.8
	G/C	52	10.0
	C/C	6	1.2

Table V—Allele frequencies of *PEPT1* exon 5 and 16 in Korean

SNP	Allele	Allele frequency(%)
G381A	G allele	57.1
	A allele	42.9
G1287C	G allele	93.8
	C allele	6.2

다. 또 G/C형에서는 G allele과 C allele이 모두 존재하므로 262, 180 및 82 bp 크기의 절편이 모두 관찰되었다(Figure 2).

PCR-RFLP를 통한 G1287C의 유전형 분석 결과, G/G형은 전체 519명 중 461명으로 88.8%를, G/C형은 전체 519명 중 52명으로 10.0%를, 그리고 C/C형은 전체 519명 중 6명으로 1.2%를 차지하였다(Table IV). G allele은 전체의 약 93.8%를 차지하였고, C allele은 전체의 약 6.2%를 차지하여 G allele이 더 큰 빈도를 보였다(Table V).

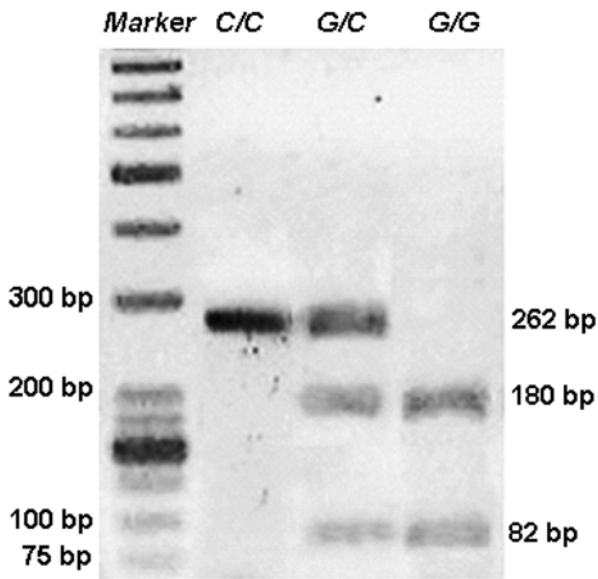


Figure 2-PCR-based diagnostic test for PEPT1 exon 16 G1287C mutation.

일배체형 분석

519명의 PEPT1 exon 5 G381A 및 PEPT1 exon 16 G1287C의 단일염기다형성에서의 유전형을 분석한 결과를 토대로 하여 일배체형을 분석하기 위하여 LD test를 시행한 결과 |D'| 값이 0.3667로 나타나 PEPT1 exon 5 G381A와 PEPT1 exon 16 G1287C에서 연관비평형이 나타나지 않음을 알 수 있었다. 즉, PEPT1 exon 5 G381A와 PEPT1 exon 16 G1287C는 각각 독립적으로 단일염기 다형성을 유지하고 있음을 알 수 있었다.

다른 인종과의 PEPT1 Allele Frequency 비교

유전형의 변이는 각 개인마다 차이를 보일 뿐만 아니라 인종 간에도 어느 정도 차이를 나타낸다. 본 실험에서 얻은 한국인에서의 PEPT1 exon 5 G381A 및 exon 16 G1287C의 SNP 분석 결과와 기 보고된 중국인, 일본인, 유럽인 및 아프리카인에서의 SNP 분석 결과를 상호 비교해보았다.¹³⁾ PEPT1 exon 5 G381A에서는 한국인, 중국인, 일본인, 유럽인 및 아프리카인에서 G allele 비율이 각각 57.1, 63.3, 53.3, 90.8 및 55.8%로 나타났다(Figure 3). 아시아계인 한국, 중국, 일본 및 아프리카인은 대체로 비슷한 경향을 보였고 유럽인은 G allele 비율이 90% 이상 높게 나타났다. PEPT1 exon 16 G1287C의 경우에는 한국인, 중국인, 일본인, 유럽인 및 아프리카인의 G allele 비율이 각각 93.8, 86.7, 97.8, 98.3 및 94.2%로 다섯 인종 모두 G allele이 비슷한 비율로 높게 나타났다(Figure 4). 이 결과를 토대로

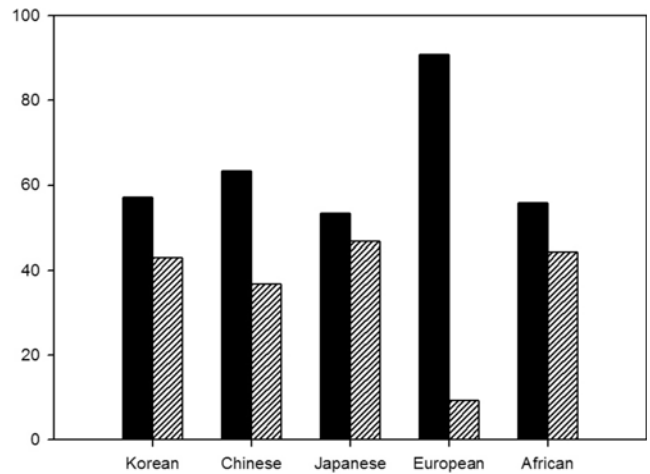


Figure 3-Comparison of PEPT1 exon 5 G381A between Korean and other ethnic groups (key: ■ G allele, ▨ A allele).

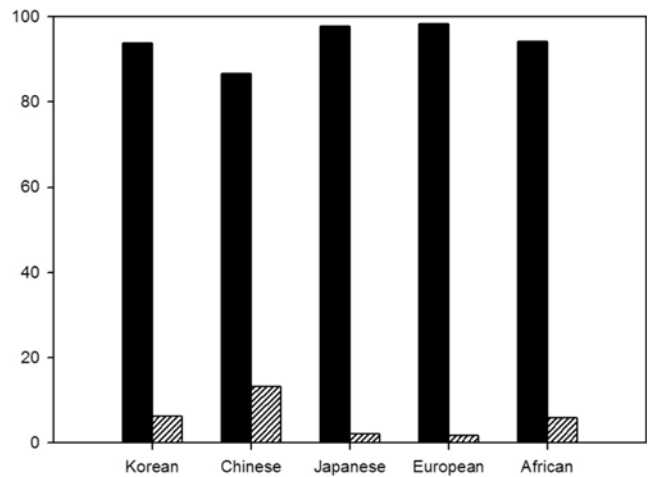


Figure 4-Comparison of PEPT1 exon 16 G1287C between Korean and other ethnic groups (key: ■ G allele, ▨ C allele).

PEPT1 exon 5 G381A에서는 다섯 인종 모두가 SNP 비율에서 wild type allele이 우세하게 나타났고, 그 비율은 인종 간에 약간의 차이가 나타남을 확인 할 수 있었다. 그리고 PEPT1 exon 16 G1287C의 경우에는 아시아계와 유럽인, 아프리카인 사이에 어느 정도 유전적인 차이가 나타남을 확인할 수 있었다.

결 론

펩티드 수송체(SLC15A1, solute carrier 15A1; PEPT1)는 펩티드와 β-락탐 항생제와 같은 펩티드성 약물을 세포내로 흡수시키는 역할을 하며, H⁺이온이 공역하고 있는 올리고펩티드 수송체로서 펩티드성 약물의 활성화 및 생체이용률

에 영향을 미치는 중요한 수송체이다. 펩티드 수송체의 발현 및 기능을 조절하는 *PEPT1* 유전자의 다형성(polymorphism)은 펩티드 수송체의 발현의 차이와 함께 이러한 수송체의 기질이 되는 약물의 생체이용률의 차이를 가져온다. 본 실험에서는 펩티드 수송체의 발현과 상관성을 지닌다고 알려진 *PEPT1* exon 5 G381A 및 exon 16 G1287C에서 발생하는 단일염기다형성의 빈도를 pyrosequencing analysis와 PCR-RFLP를 이용하여 조사하였다.

그 결과 *PEPT1* exon 5 G381A의 G allele frequency는 57.1%, exon 16 G1287C의 G allele frequency는 93.8%를 각각 나타내었다. 조사된 유전형을 바탕으로 일배체형을 분석하기 위하여 LD test를 시행한 결과 |D'| 값이 0.3667로 나타나 *PEPT1* exon 5 G381A와 *PEPT1* exon 16 G1287C에서 연관비평형이 나타나지 않음을 알 수 있었다.

감사의 말씀

본 연구는 2007년도 광주 테크노파크의 신기술개발사업에 의해서 지원되어 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) I. Magnus, Genetic susceptibility to adverse effects of drugs and environmental toxicants The role of the CYP family of enzymes, *Mutation Research*, **482**, 11-19 (2001).
- 2) W.E. Evans and M.V. Relling, Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics, *Science*, **286**, 487-491 (1999).

- 3) W.E. Evans and H.M. McLeod, Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets and side effects. *N. Engl. J. Med.*, **348**, 538-549 (2003).
- 4) T. Terada, M. Irie, M. Okuda and K. Inui, Genetic variant Arg57His in human H⁺/peptide cotransporter 2 causes a complete loss of transport function. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **272**, 726-730 (2004).
- 5) H. Daniel and G. Kottra, The proton oligopeptide cotransporter family SLC15 in physiology and pharmacology. *Eur. J. Physiol.*, **447**, 610-618 (2004).
- 6) I. Knutter, I. Rubio-Aliaga, M. Boll, G. Hause, H. Daniel, K. Neubert and M. Brandsch, H⁺-peptide cotransport in the human bile duct epithelium cell line SK-ChA-1. *Am. J. Physiol.*, **283**, G222-G229 (2002).
- 7) H. Shen, D.E. Smith, T. Yang, Y.G. Huang, J.B. Schnermann and F.C. Brosius, Localization of PEPT1 and PEPT2 proton-coupled oligopeptide transporter mRNA and protein in rat kidney. *Am. J. Physiol.*, **276**, F658-F665 (1999).
- 8) S.W. Kim, J.W. Kim and K.A. Lee, EM 알고리즘을 이용한 단일염기변이(SNP ; single nucleotide polymorphism)군의 일배체형(haplotype) 비율 추정. *응용통계연구*, **16**, 195-202 (2003).
- 9) J. Licinio and M.L. Wong, 약물유전체학-SNP에서 맞춤형약까지, 35-56 (2004).
- 10) M. Maheshwari, S.L. Christian, C. Liu, J.A. Badner, S.D. Wadleigh, E.S. Gershon and R.A. Gibbs, Mutation screening of two candidate genes from 13q32 in families affected with Bipolar disorder: human peptide transporter (SLC15A1) and human glypican5 (GPC5), *BMC Genomics*, **3**, 1471-2164 (2002).
- 11) <http://snp.istech.info/istech/board/detail.jsp>
- 12) <http://www.people.fas.harvard.edu/~junliu/plem/click.html>
- 13) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>