

한국인 비만 여성의 GNB3, ACE, ADRB3, ADRB2 유전자 다형성간의 상호관계에 관한 연구

최 현¹ · 배현수^{1,2} · 홍무창¹ · 신현대³ · 신민규^{1*}

1: 경희대학교 한의과대학 생리학교실, 2: 퓨리메드(주) 기업부설연구소, 3: 경희대학교 한의과대학 재활의학교실

Study of Gene-gene Interaction within GNB3, ACE, ADRB3, ADRB2 among Korean Female Subject

Hyun Choi¹, Hyun su Bae^{1,2}, Moo chang Hong¹, Hyun Dae Shin³, Min kyu Shin^{1*}

1: Department of Physiology, College of Oriental Medicine, KyungHee University, 2: Purimed R&D Institute, 3: Department of Oriental Rehabilitation Medicine, College of Oriental Medicine, KyungHee University

There have been several reports on the relationship between G protein $\beta 3$ subunit gene (GNB3), angiotensin converting enzyme gene (ACE), $\beta 3$ -adrenergic receptor gene (ADRB3), and $\beta 2$ -adrenergic receptor gene (ADRB2) genotype and obesity or obesity related disease. The objective of this study was to examine the relationship between the combinations of these four genes' polymorphism and probability of obesity related disease in Korean female subjects. The experimental group was consisted of 85 obese Korean female subjects (body mass index, BMI ≥ 27 kg/m²). To determine the polymorphism, genomic DNA was isolated, and PCR was performed. Serological examinations (fasting plasma glucose, FPG; aspartate aminotranferase, AST; alanine aminotransferase, ALT; total cholesterol, TC; triglyceride, TG; high density lipoprotein-cholesterol, HDL; low density lipoprotein-cholesterol, LDL) were carried by an autoanalyzer and serological methods. BMI, waist circumference (WC), hip circumference and waist hip ratio (WHR) were measured. Consequencely in the analysis with grouping of general genotyping and variant allele carrier/non-carrier, the result was not significantly different within all gene combinations and polymorphic pairings except higher waist circumference in Arg16Arg group of ADRB2 codon16 (P=0.024). And there was no significantly contrast result about age, height, weight, AST and ALT that are index feature of liver and gall bladder disease in polymorphic pairings of gene combinations. However, the statistical analysis of waist-hip ratio and waist circumference that could be recognized as the physical type of obesity showed T-Arg16 pairing carrier in GNB3-ADRB2 codon16 combination had increased WHR and WC significantly (P=0.046 and P=0.015 respectively). Futhermore, the levels of total cholesterol (TC) and low density lipoprotein cholesterol (LDL) were significantly lower in C-I pairing of GNB3-ACE combination (P=0.032 and P=0.005). These results suggest that the T-Arg16 pairing carrier in GNB3-ADRB2 codon16 gene might have increased waist circumference and C-I pairing carrier in GNB3-ACE combination have lower possibility of contraction of cardiovascular disease related cholesterol and LDL despite of obese state.

Key words : $\beta 2$ -adrenergic receptor gene, $\beta 3$ -adrenergic receptor gene, angiotensin converting enzyme gene, G protein $\beta 3$ gene, gene-gene interaction, obesity, cardiovascular disease

서 론

최근 우리나라에서도 급속한 경제발전과 더불어 비만증의

발생 빈도가 급격히 증가하고 있으며 이에 따라 비만으로 야기 되는 고혈압, 당뇨병, 관상동맥질환 및 기타 비만과 관련된 질환의 위험이 증가하고 있다¹⁾. 비만의 원인은 환경적 요소와 유전적 요소로 구분할 수 있으며 이 두 요소는 상호간에 영향을 주고받는다²⁻⁴⁾. 환경적 요인으로는 에너지의 축적을 일으킬 수 있는 신체활동량의 감소와 식생활의 이상, 스트레스 등이 있으며, 유전

* 교신저자 : 신민규, 서울시 동대문구 회기동 1 경희대학교 한의과대학

· E-mail : shinmk@khu.ac.kr, · Tel : 02-961-0323

· 접수 : 2004/08/03 · 수정 : 2004/09/04 · 채택 : 2004/10/01

적 요인으로는 지방대사 및 에너지의 소모와 관련된 유전자의 이상이 대부분으로 추정되고 있다⁵⁻⁷. 비만의 유전적 요인에 대한 장기간의 연구에 의하면, 비만의 결정에 유전적 요인이 40~70%를 차지하는 것으로 보고되었다^{8,9}. 이에 근거하여 최근 특정질환의 유전적 소인에 관한 연구가 활발히 진행되고 있는데, 심혈관계질환^{10,11}, 2형 당뇨병^{12,13}, 알츠하이머 질환¹⁴ 등의 난치성 질환 뿐만 아니라 비만과 관련된 유전자 다형성의 특성을 규명하려는 연구가 구미와 일본을 위시한 선진국에서 상당부분 진행되어 β 2-adrenergic receptor¹⁵, β 3-adrenergic receptor^{16,17}, G protein β 3^{18,19}, dopamine D2 receptor^{20,21}, leptin receptor²², tumor necrosis factor- α receptor^{22,23} 및 melanocortin-4 receptor²⁴ 등의 유전자의 다형성이 비만과 관련성이 높은 것으로 보고되었다. 그러나 비만 뿐 아니라 대부분의 질환과 관계있다고 알려진 유전자의 다형성 분포는 인종과 종족에 따라 그 분포가 다양하여, 비만 및 기타 유전적 소인이 있는 질환에 대한 확정적인 유전자 는 규명되지 않고 있는 실정이다.

이에 유전적 소인이 크다고 알려진 질환에 관련된 수종의 후보유전자 내에 존재하는 다형성간의 interaction에 관한 연구가 조심스럽게 시작되었고, 그 결과 G-protein β 3 gene의 T allele 및 angiotensin converting enzyme gene의 D allele의 조합과 심근경색과의 관계²⁵, methylenetetrahydrofolate reductase gene의 T allele과 transcobalamin gene의 G allele의 조합과 자연유산과의 관계²⁶ 등의 보고가 발표되었다.

또한 비만은 엄밀한 의미에서 그 자체로 질환이 아니기 때문에 비만의 정도와 비만관련 질병의 이환률을 직선적으로 파악하는 연구보다는 비만상태에서 관련 질병의 예측기준, 발생방지 및 관리에 관한 연구²⁷⁻³⁰가 필수적으로 선행되어야 하며, 이를 통하여 증가일로에 있는 비만 및 비만 관련 질환 발생의 위험인자를 밝혀내는 것이 중요하다. 그럼에도 불구하고, 비만 및 관련 질환에 대한 한국인의 유전자 다형성에 대한 연구는 외국에 비해 미미한 상태이며, β 2-adrenergic receptor³¹, β 3-adrenergic receptor³², leptin receptor³³, peroxisome proliferator activated receptor gamma 2 gene³⁴ 등의 단일 유전자 다형성 정도가 학계에 보고되어 있다.

따라서 본 연구자는 한국인 비만자의 유전적 소인에 따른 비만양상의 평가 및 비만관련 질환으로의 이행 위험도를 예측하여 보고자 기존 연구에서 비만 및 그에 관련한 당뇨병과 관련성이 높은 것으로 보고된 β 3-adrenergic receptor gene, 고혈압과 관련성이 높은 것으로 보고된 β 2-adrenergic receptor gene, 심혈관계 질환과 관련이 높은 것으로 알려진 G protein β 3, angiotensin converting enzyme gene 등 4종의 유전자를 선택하여 각 유전자 다형성간의 조합이 비만양상 및 비만관련 질환지표들과 어떠한 관계가 있는지 살펴본 바 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2000년 9월 1일부터 2002년 3월 31일까지 경희대학교 한의

과대학 부속한방병원 재활의학과 비만클리닉에 내원한 한국인 여성 중 설문지나 문진상 당뇨병이나 심혈관계 질환의 병력이 없는, 체질량지수 (Body mass index, BMI)가 27 (kg/m²) 이상인 85명을 대상으로 하였다.

2. 신체계측, BMI의 계산

신체계측은 신장-체중 자동측정계 (HM-202, Fanics, Seoul, Korea)를 이용하여 신장과 체중을 측정하였으며, BMI는 체중 (kg)을 미터로 환산한 신장의 제곱 ([Height(m)]²)으로 나눈 값으로 하였다.

$$BMI = \frac{\text{Weight (kg)}}{[\text{Height (m)}]^2}$$

허리둘레와 엉덩이둘레는 줄자를 이용하여 호기 후 편한 상태에서 기립시 배꼽을 지나는 선을 허리둘레 길이 (Waist circumference, WC)로 하였고, 엉덩이 둘레 중 가장 큰 둘레선을 엉덩이둘레 길이 (Hip circumference)로 하여 측정된 뒤 허리엉덩이둘레비 (Waist hip ratio, WHR)를 구하였다.

$$WHR = \frac{\text{Waist circumference (cm)}}{\text{Hip circumference (cm)}}$$

3. 공복시 혈당, 간효소 수치 및 혈청지질의 측정

실험군의 공복시 혈당, 간효소 수치 및 혈청지질의 측정은 공복 10시간 후에 10 ml의 혈액을 채취하여 원심분리한 후 분석하였다. 공복시 혈당 (Fasting plasma glucose, FPG)은 autoanalyzer (Beckman CX-7, Beckman Instrument Inc., Fullerton, U.S.A.)를 이용하여 측정하였다. Aspartate aminotransferase (AST)와 Alanine aminotransferase (ALT), 총 콜레스테롤 (Total cholesterol, TC) 및 중성지방 (Triglyceride, TG)은 효소법에 의하여 측정하였으며, 고밀도지단백콜레스테롤 (High density lipoprotein-cholesterol, HDL)은 heparin-Mn 침전법을 이용하여 측정하였다. 저밀도지단백콜레스테롤 (Low density lipoprotein-cholesterol, LDL)은 Friedewald의 공식 (Total cholesterol - [Triglyceride/5] - HDL-cholesterol)에 의하여 간접적으로 계산하였다.

4. 유전자 분석

1) DNA 분리

DNA는 Lahiri 등³⁵이 사용한 방법을 응용하여 말초정맥혈에서 분리하였다. 즉, 2 ml Microtube에 1 ml의 정맥혈을 넣고 TKM1 buffer 1 ml, 25 μ l의 NP-40 (Calbiochem, San Diego, U.S.A.)을 넣어 세포를 용해한 후, TKM1 buffer로 세척하고 TKM2 buffer 160 μ l, 10% Sodium dodecyl sulphate (SDS, Sigma-Aldrich, St. Louis, U.S.A.) 10 μ l 를 넣고 55°C에서 10분간 배양하였다. 6 M NaCl을 첨가하여 단백질을 침전시킨 후 100% ethanol로 DNA를 침전, 70% ethanol로 DNA를 세척하여 DNA를 추출, Tris-EDTA buffer에 보관하여 사용하였다.

* <TKM1> buffer의 조성 : 10 mM Tris-HCl pH 7.6, 10 mM KCl, 10 mM MgCl₂, 2 mM EDTA

* <TKM2> buffer의 조성 : 10 mM Tris-HCl pH7.6, 10 mM KCl, 10 mM MgCl₂, 0.4 M NaCl, 2 mM EDTA

2) Polymerase Chain Reaction (PCR) 과정

(1) G protein β3 gene (GNB3)

GNB3의 PCR 과정은, 추출한 DNA 30 ng에 각각 0.5 μM의 sense, antisense primer (Genotech Co., Daejun, Korea, sense: 5'-TGA CCC ACT TGC CAC CCG TGC-3', anti- sense: 5'-GCA GCA GCC AGG GCT GGC-3')와 0.5 U의 AmpliTaq gold DNA polymerase (Applied Biosystems, Warrington, U.K.), 각각의 0.25 mM dNTPs, 2.5 mM MgCl₂, 10× PCR reaction buffer (supplied with AmpliTaq gold DNA polymerase)를 혼합, 최종 용량을 20 μl로 하여 다음과 같은 조건에서 PCR하였다. 94℃에서 10분간 denaturation한 후 94℃ 60초, 60℃ 45초, 72℃ 60초의 반응을 35 cycle 실시하고 마지막으로 72℃에서 10분간 배양하였다. PCR 반응액은 Tris-acetate-EDTA (TAE) buffer에서 2% agarose gel로 100 volt, 30분간 전기영동하여 ethidium bromide로 염색한 후 Gel Doc System (Photodoc system, Bio-Rad, Hercules, U.S.A.)을 통해 amplified band를 확인하고, 다시 1 U BseDI 제한효소 (MBI, Fermentas, Vilnius, Lithuania)로 처리하여 60℃ 9시간 배양한 후, Tris-acetate-EDTA (TAE) buffer에서 3% agarose gel로 100 volt, 30분간 전기영동, ethidium bromide staining, Gel Doc system을 이용하여 type을 구분하였다.

(2) Angiotensin converting enzyme gene (ACE)

ACE의 PCR 과정은, 분리된 DNA와 ACE primer Set (Genotech Co.)을 이용하여, 다음과 같은 조건에서 PCR을 실시하였다. 94℃에서 10분간 denaturation한 후 94℃에서 40초간 denaturation, 61℃에서 40초간 annealing, 72℃에서 40초간 extension을 35cycle 실시하였다. 마지막으로 72℃에서 10분간 연장반응을 행한 후 4℃에서 저장하였다. 얻어진 연쇄중합반응 산물은 2% agarose gel에서 band의 형태로 확인하였다. 전기영동은 1X Tris-acetate-EDTA (TAE) 완충용액 하에서 100 Volt, 30분 실시하였으며, ethidium bromide staining법을 사용하여 band를 구분하였다.

(3) β3-adrenergic receptor gene (ADRB3)

ADRB3의 PCR 과정은 다음과 같다. 추출한 DNA 30 ng에 각각 0.5 μM의 sense, antisense primer (Genotech Co., sense: 5'-CGC CCA ATA CCG CCA ACA C-3', anti-sense: 5'-CCA CCA GGA GTC CCA TCA CC-3')와 0.5 U의 AmpliTaq gold DNA polymerase (Applied Biosystems), 각각의 0.25 mM dNTPs, 2.5 mM MgCl₂, 10× PCR reaction buffer (supplied with AmpliTaq gold DNA polymerase)를 혼합, 최종 용량을 20 μl로 하여 다음과 같은 조건에서 PCR하였다. 94℃에서 10분간 denaturation한 후 94℃ 30초, 62℃ 30초, 72℃ 30초의 반응을 40 cycle 실시하고 마지막으로 72℃에서 10분간 배양하였다. PCR 반응액은 Tris-acetate-EDTA (TAE) buffer에서 2% agarose gel로 100 volt, 30분간 전기영동하여 ethidium bromide로 염색한 후 Gel Doc System (Photodoc system, Bio-Rad)을 통해 amplified

band를 확인하고, 다시 5 U MvaI 제한효소 (MBI, Fermentas)로 처리하여 60℃ 2시간 배양한 후, Tris-acetate-EDTA (TAE) buffer에서 3% agarose gel로 100 volt, 30분간 전기영동, ethidium bromide staining, Gel Doc system을 이용하여 type을 구분하였다.

(4) β2-adrenergic receptor gene (ADRB2)

ADRB2 codon 16의 PCR 과정은 다음과 같다. 추출한 DNA 30 ng에 각각 0.5 μM의 sense, antisense primer (Genotech Co., sense: 5'-CTT CTT GCT GGC ACG CAA T-3', anti-sense: 5'-CCA GTG AAG TGA TGA AGT AGT TGG-3')와 0.5 U의 AmpliTaq gold DNA polymerase (Applied Biosystems), 각각의 0.25 mM dNTPs, 2.5 mM MgCl₂, 10× PCR reaction buffer (supplied with AmpliTaq gold DNA polymerase)를 혼합, 최종 용량을 20 μl로 하여 다음과 같은 조건에서 PCR하였다. 94℃에서 10분간 denaturation한 후 94℃ 60초, 58℃ 60초, 72℃ 60초의 반응을 35 cycle 실시하고 마지막으로 72℃에서 10분간 배양하였다. PCR 반응액은 Tris-acetate-EDTA (TAE) buffer에서 2% agarose gel로 100 volt, 30분간 전기영동하여 ethidium bromide로 염색한 후 Gel Doc System (Photodoc system, Bio-Rad)을 통해 amplified band를 확인하고, 다시 2 U BseMI 제한효소 (MBI, Fermentas)로 처리하여 55℃ 1시간 배양한 후, Tris-acetate-EDTA (TAE) buffer에서 3% agarose gel로 100 volt, 30분간 전기영동, ethidium bromide staining, Gel Doc system을 이용하여 type을 구분하였다.

5. 유전자간 조합생성

GNB3의 경우, wild type인 C allele만을 가진 대상 (C)과 variant인 T allele을 하나라도 가진 대상 (T)으로 나누었고, ACE의 경우 wild type인 I type만을 가진 대상 (I)과 variant인 D type을 하나라도 가진 대상 (D)으로 나누었으며, ADRB3의 경우 wild type인 Trp64 allele만을 가진 대상 (Trp64)과 variant인 Arg64 allele을 하나라도 가진 대상 (Arg64)으로 나누었다. 또한 ADRB2 codon16의 경우 wild type인 Arg16 allele만을 가진 대상 (Arg16)과 variant인 Gly16을 하나라도 가진 대상 (Gly16)으로 구분하였으며, 이로서 GNB3-ACE 조합에서는 C-I (wild-wild), C-D (wild-variant), T-I (variant-wild) 및 T-D (variant-variant) 군이, GNB3-ADRB3 조합에서는 C-Trp64 (위의 순서와 같음), C-Arg64, T-Trp64, T-Arg64 군이, GNB3-ADRB2 codon16 조합에서는 C-Arg16, C-Gly16, T-Arg16, T-Gly16 군이 각각 만들어졌으며, ACE-ADRB3 조합에서는 I-Trp64, I-Arg64, D-Trp64, D-Arg64 군이, ACE-ADRB2 codon16 조합에서는 I-Arg16, I-Gly16, D-Arg16, D-Gly16 군이, 마지막으로 ADRB3-ADRB2 codon16 조합에서는 64Trp-Arg16, 64Trp-Gly16, 64Arg-Arg16, 64Arg-Gly16 군이 만들어짐으로서 통계분석을 시행하였다.

6. 통계처리

데이터는 통계프로그램 SPSS® for windows (version 11.0, SPSS, Inc., Chicago, U.S.A.)를 사용하여 한 유전자의 wild type-only carrier와 variant carrier간 비만관련 측정치를 비교할

경우에는 Student t-test를, 유전자간 조합에 따른 비만관련지표를 비교할 경우에는 Oneway ANOVA를 실시하였으며, Oneway ANOVA에서 유의수준 P value<0.05 이하인 경우 post hoc test로서 Scheffe's test를 시행하였다. 유전자간 조합시 특정 조합의 대상수가 3 미만인 경우에는 그 대상 조합을 제외한 나머지 조합으로 분석하였으며, 통계는 양측검정을 하였고 유의수준은 P value<0.05로 하였다.

성 적

1. 실험군의 일반적 특성

실험군은 총 85명의 여성으로, 평균 연령은 28.28세 였으며, 평균 신장은 161.32 cm, 평균 체중은 79.45 kg, 이에 따른 평균 BMI는 30.50 kg/m² 이었다 (Table 1).

Table 1. General characteristics of experimental group

	Mean Age(yr)	Mean Height(cm)	Mean Weight(kg)	Mean BMI(kg/m ²)
n=85	28.28 ±11.63	161.32 ±5.53	79.45 ±8.89	30.50 ±2.82

Values are mean ±S.T.D.

2. 비만군과 대조군의 유전자 type

1) G protein β3 gene (GNB3)

본 연구에서 사용한 primer로 PCR 반응 후 BseDI restriction enzyme으로 처리하면 T allele은 268 bp에서, C allele은 152 bp, 116 bp에서 관찰되므로 268 bp의 band만 관찰되면 T/T type (homozygote), 152 bp, 116 bp의 두 band만 관찰되면 C/C type (homozygote), 268 bp, 152 bp, 116 bp band가 모두 관찰되면 T/C type (heterozygote)이다 (그림 생략).

2) Angiotensin converting enzyme gene (ACE)

본 연구에서 사용한 primer로 PCR을 실시하면 D allele은 235 bp에서, I allele은 153 bp와 523 bp에서 band가 관찰되므로 235 bp의 band만 관찰되면 D/D type (homozygote), 153 bp와 523 bp의 band가 모두 관찰되면 I/I type (homozygote), 153 bp, 235 bp, 523 bp의 band가 모두 관찰되면 I/D type (heterozygote)이다 (그림 생략).

3) β3-adrenergic receptor gene (ADRB3)

본 연구에서 사용한 primer로 PCR 반응 후 MvaI restriction enzyme으로 처리하면 Trp64 allele은 99, 62, 30, 12, 7 bp에서, Arg64 allele은 161, 30, 12, 7 bp에서 관찰되나 60 bp 이하의 band는 agarose gel 상에서 육안으로 관찰이 불가능하므로 99 bp band만 관찰되는 경우 Trp64 homozygote, 161 bp band만 관찰되면 Arg64 homozygote, 161 bp와 99 bp band가 모두 관찰되면 Trp64/Arg64 heterozygote이다 (그림 생략).

4) β2-adrenergic receptor gene (ADRB2) codon 16

본 연구에서 사용한 primer로 PCR 반응 후 BseMI restriction enzyme으로 처리하면 Arg16 allele은 131, 56, 14 bp에서, Gly16 allele은 108, 56, 23, 14 bp에서 관찰되지만 agarose gel 상에서 60 bp 이하의 band는 식별이 불가능하므로 131 bp band만 관찰되면 Arg16 homozygote, 108 bp band만 관찰되면

Gly16 homozygote, 131 bp와 108 bp band가 모두 관찰되면 Gly16/Arg16 heterozygote이다 (그림 생략).

3. 유전자 분석결과 및 비만관련 지표의 비교

1) G-protein β3 subunit gene (GNB3)

(1) Genotype 간의 비만관련 지표의 비교

GNB3 유전자 분석결과, 실험군 85명의 유전자 polymorphism은 C/C type 12명 (14.1%), T/C type 47명 (55.3%), T/T type 26명 (30.6%)이었으며, 비만관련 지표들을 비교한 결과, 연령, 신장, 체중, WHR, BMI, WC, TC, AST, ALT, FPG, TG, HDL 및 LDL에 대하여 유의한 차이를 보이는 항목은 없었다 (Data 생략).

(2) Variant allele carrier/non-carrier 간 비만관련 지표의 비교

GNB3 유전자 분석 결과, 실험군 85명의 유전자 variant allele carrier (T/C 및 T/T type)와 non-carrier (C/C type)는 각각 73명 (85.9%), 12명 (14.1%)이었으며, 비만관련 지표들을 비교한 결과, 나이, 신장, 체중, WHR, BMI, WC, TC, AST, ALT, FPG, TG, HDL 및 LDL에 대하여 유의한 차이를 보이는 항목은 없었다 (Data 생략).

2) Angiotensin converting enzyme gene (ACE)

(1) Genotype 간의 비만관련 지표의 비교

ACE 유전자 분석결과, 실험군 85명의 유전자 polymorphism은 D/D type 12명 (14.1%), I/D type 34명 (40.0%), I/I type 39명 (45.9%)이었으며, 비만관련 지표들을 비교한 결과, 나이, 신장, 체중, WHR, BMI, WC, TC, AST, ALT, FPG, TG, HDL 및 LDL에 대하여 유의한 차이를 보이는 항목은 없었다 (Data 생략).

(2) Variant allele carrier/non-carrier 간 비만관련 지표의 비교

ACE 유전자 분석 결과, 실험군 85명의 유전자 variant allele carrier (D/I 및 D/D type)와 non-carrier (I/I type)는 각각 46명 (54.1%), 39명 (45.9%)이었으며, 비만관련 지표들을 비교한 결과, 나이, 신장, 체중, WHR, BMI, WC, TC, AST, ALT, FPG, TG, HDL 및 LDL에 대하여 유의한 차이를 보이는 항목은 없었다 (Data 생략).

3) β3-adrenergic receptor gene (ADRB3)

(1) Genotype 간의 비만관련 지표의 비교

ADRB3 유전자의 분석결과, 실험군 85명의 유전자 polymorphism은 Trp64Trp type 57명 (67.1%), Trp64Arg type 28명 (32.9%), Arg64Arg type 0명 (0.0%)이었으며, 비만관련 지표들을 비교한 결과, 나이, 신장, 체중, WHR, BMI, WC, TC, AST, ALT, FPG, TG, HDL 및 LDL에 대하여 유의한 차이를 보이는 항목은 없었다 (Data 생략). Arg64Arg type인 대상이 한 명도 없는 관계로 variant allele 존재를 기준으로 한 비교는 생략하였다.

4) β2-adrenergic receptor gene (ADRB2) codon16

(1) Genotype 간의 비만관련 지표의 비교

ADRB2 유전자의 codon16 분석결과, 실험군 85명의 유전자 polymorphism은 Gly16Gly type 32명 (37.6%), Gly16Arg type 47명 (55.3%), Arg16Arg type 6명 (7.1%)이었으며, 비만관련 지표들을 비교한 결과, 나이, 신장, 체중, WHR, BMI, WC, TC, AST, ALT, FPG, TG, HDL 및 LDL에 대하여 유의한 차이를 보

이는 항목은 없었다 (Data 생략).

(2) Variant allele carrier/non-carrier 간 비만관련 지표의 비교

ADRB2 유전자 codon16 분석 결과, 실험군 85명의 유전자 variant allele carrier (Gly16Gly 및 Gly16Arg type) 와 non-carrier (Arg16Arg type) 는 각각 79명 (92.9%), 6명 (7.1%)이었으며, 비만관련 지표들을 비교한 결과, 나이, 신장, 체중, WHR, BMI, WC, TC, AST, ALT, FPG, TG, HDL 및 LDL 중 WC에 대하여 유의한 차이 (P=0.023)를 보였을 뿐 나머지 항목에서는 유의한 차이를 발견할 수 없었다 (Table 2).

Table 2. Clinical characteristics by variant allele carrier/non-carrier of ADRB2 codon16

	GG/GA	AA	total	P
n	79	6	85	
AGL	28.32±11.47	27.83±14.72	28.28±11.62	0.923
HEIGHT	1.61±0.06	1.63±0.03	1.61±0.06	0.443
WEIGHT	79.00±8.86	85.33±7.72	79.45±8.89	0.093
WHR	0.94±0.05	0.98±0.08	0.94±0.05	0.101
BMI	30.37±2.73	32.20±3.62	30.50±2.81	0.126
WC	109.44±8.31	108.72±10.74	101.03±8.69	0.024*
TC	188.18±34.55	199.83±26.67	189.01±34.05	0.423
AST	26.44±25.15	26.33±7.75	26.43±24.62	0.992
ALT	32.05±33.31	38.50±32.70	32.51±33.11	0.649
FPG	87.58±26.40	83.00±18.89	87.30±25.94	0.706
TG	114.60±59.65	100.67±42.34	113.61±58.50	0.577
HDL	48.32±9.91	49.17±5.56	48.38±9.64	0.837
LDL	116.84±30.55	130.53±17.76	117.81±29.96	0.283

Student t-test was performed to compare values. Two tailed probability value of <0.05 was considered significant. *, P<0.05. Values are mean ±S.D.

Table 3. Distribution of respective genotype pairings

Genotype pairing	n	percent (%)
GNB3 ACE		
C-I	3	3.5
C-D	9	10.6
T-	36	42.4
T-D	37	43.5
GNB3-ADRB3		
C-Trp64	5	5.9
C-Arg64	7	8.2
T-Trp64	52	61.2
T-Arg64	21	24.7
GNB3-ADRB2		
C-Arg16	1	1.2
C-Gly16	11	12.9
T-Arg16	5	5.9
T-Gly16	68	80.0
ACE-ADRB3		
I-Trp64	28	32.9
I-Arg64	11	12.9
D-Trp64	29	34.1
D-Arg64	17	20.0
ACE-ADRB2		
I-Arg16	2	2.4
I-Gly16	37	43.5
D-Arg16	4	4.7
D-Gly16	42	49.4
ADRB3-ADRB2		
64Trp-Arg16	4	4.7
64Trp-Gly16	53	62.4
64Arg-Arg16	2	2.4
64Arg-Gly16	26	30.6

n means sample numbers.

4. 유전자간 조합에 의한 비만관련 지표의 비교

1) 유전자간 조합에 의한 대상의 분포

비만과 관련이 있다고 보고된 4종의 유전자간 조합을 함으로서 GNB3-ACE, GNB3-ADRB3, GNB3-ADRB2 codon16, ACE-ADRB3, ACE-ADRB2 codon16, ADRB3-ADRB2 codon16의 쌍이 만들어졌으며, 그 type별 분포는 Table 3과 같다.

2) 유전자 조합간 연령의 비교

비만관련 지표, 특히 혈청학적 검사상 연령차이에 의한 bias를 최소화하기 위하여 각 조합에 따라 연령의 통계적 차이가 있는지 살펴보았다. 결과, 모든 조합에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (Data 생략).

3) 유전자 조합간 신장의 비교

비만관련 지표를 분석함에 신장의 차이에 의한 통계적 오류를 극복하기 위하여 각 유전자 조합간의 신장분포를 분석하였다. 그 결과 모든 조합에서 유의성 있는 차이를 보이지 않았다 (Data 생략).

4) 유전자 조합간 체중의 비교

특정 유전자 조합에서 체중의 편차가 나타나는지 통계적으로 확인한 결과, 모든 조합에서 유의성을 찾을 수 없었다 (Data 생략).

5) 유전자 조합간 body mass index의 비교

유전자 조합에 의한 BMI의 편차를 확인하여 보고자 분석한 결과, 모든 조합에서 유의한 결과를 찾을 수 없었다 (Data 생략).

6) 유전자 조합간 waist-hip ratio의 비교

유전자 조합에 의한 각각의 비만형태를 비교하기 위해 분석을 시행한 결과 (Fig. 1), GNB3-ADRB2 codon16 조합 중 T-Arg16 군에서 유의하게 높은 수치를 보였다 (P=0.046).

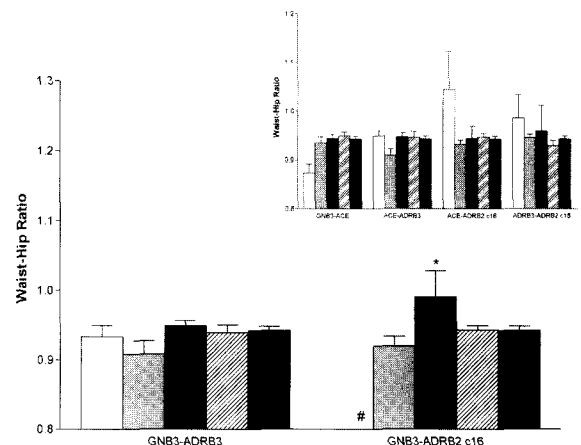


Fig. 1. Comparison of waist-hip ratio according to genotype pairings. ADRB2 c16 indicates ADRB2 codon16; # is non-available for the group samples lower than 2. Bars represent C-I, C-D, T-I, T-D, total for GNB3-ACE; C-Trp64, C-Arg64, T-Trp64, T-Arg64, total for GNB3-ADRB3; C-Arg16, C-Gly16, T-Arg16, T-Gly16, total for GNB3-ADRB2 codon16; I-Trp64, I-Arg64, D-Trp64, D-Arg64, total for ACE-ADRB3; I-Arg16, I-Gly16, D-Arg16, D-Gly16, total for ACE-ADRB2 codon16; 64Trp-Arg16, 64Trp-Gly16, 64Arg-Arg16, 64Arg-Gly16, total for ADRB3-ADRB2 codon16 in order from left. *, Significant level of P<0.05

7) 유전자 조합간 waist circumference의 비교

유전자 조합간 복부비만의 정도를 비교하기 위해 분석을 시행한 결과 (Fig. 2), GNB3-ADRB2 codon16 조합 중 T-Arg16 군에서 유의하게 높은 수치를 보였다 (P=0.015).

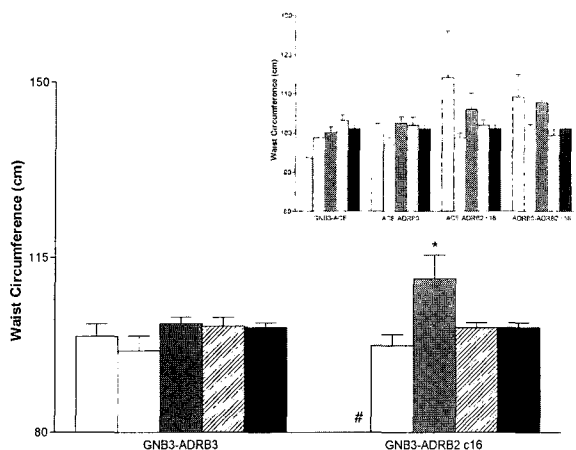


Fig. 2. Comparison of waist circumference according to genotype pairings ADRB2 c16 indicates ADRB2 codon16; # is non-available for the group samples lower than 2. Bars represent C-I, C-D, T-I, T-D, total for GNB3-ACE: C-Trp64, C-Arg64, T-Trp64, T-Arg64, total for GNB3-ADRB3: C-Arg16, C-Gly16, T-Arg16, T-Gly16, total for GNB3-ADRB2 codon16: I-Trp64, I-Arg64, D-Trp64, D-Arg64, total for ACE-ADRB3: I-Arg16, I-Gly16, D-Arg16, D-Gly16, total for ACE-ADRB2 codon16, 64Trp-Arg16, 64Trp-Gly16, 64Arg-Arg16, 64Arg-Gly16, total for ADRB3-ADRB2 codon16 in order from left. *, Significant level of P<0.05

8) 유전자 조합간 total cholesterol의 비교

유전자 조합간 비만의 지표이자 동맥경화, 고혈압의 지표인 total cholesterol을 비교한 결과 (Fig. 3), GNB3-ACE 조합 중 C-I 군에서 유의하게 낮은 수치를 보였다 (P=0.032).

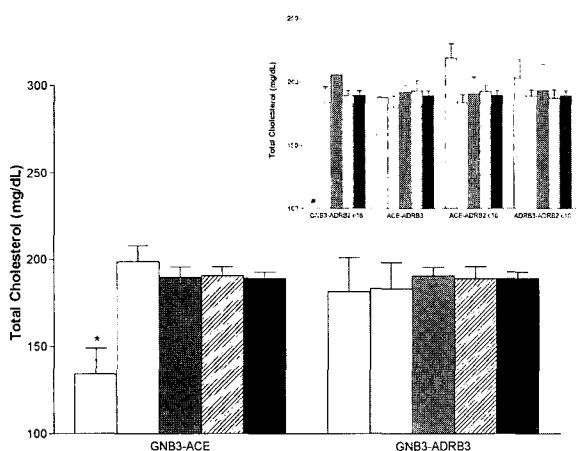


Fig. 3. Comparison of total cholesterol according to genotype pairings ADRB2 c16 indicates ADRB2 codon16; # is non-available for the group samples lower than 2. Bars represent C-I, C-D, T-I, T-D, total for GNB3-ACE: C-Trp64, C-Arg64, T-Trp64, T-Arg64, total for GNB3-ADRB3: C-Arg16, C-Gly16, T-Arg16, T-Gly16, total for GNB3-ADRB2 codon16: I-Trp64, I-Arg64, D-Trp64, D-Arg64, total for ACE-ADRB3: I-Arg16, I-Gly16, D-Arg16, D-Gly16, total for ACE-ADRB2 codon16, 64Trp-Arg16, 64Trp-Gly16, 64Arg-Arg16, 64Arg-Gly16, total for ADRB3-ADRB2 codon16 in order from left. *, Significant level of P<0.05

9) 유전자 조합간 AST의 비교

유전자 조합에 의한 간효소 수치의 증감을 분석해 본 결과, 모든 조합에서 유의성있는 차이를 발견할 수 없었다 (Data 생략).

10) 유전자 조합간 ALT의 비교

유전자 조합에 의한 ALT 수치의 증감을 분석한 결과, 모든 유전자 조합에서 유의한 차이를 발견할 수 없었다 (Data 생략).

11) 유전자 조합간 공복시 혈당량의 비교

유전자 조합에 의한 공복시 혈당량의 증감을 분석한 결과, 모

든 유전자 조합에서 유의한 차이를 발견할 수 없었다 (Data 생략).

12) 유전자 조합간 중성지방량의 비교

유전자 조합에 의한 중성지방량의 증감을 확인하여 보고자 분석한 결과, 모든 유전자 조합에서 유의한 차이를 발견할 수 없었다 (Data 생략).

13) 유전자 조합간 고밀도 지단백콜레스테롤치의 비교

유전자 조합에 의한 고밀도 지단백콜레스테롤치의 증감을 확인해 보고자 분석한 결과, 모든 유전자 조합에서 유의한 차이를 발견할 수 없었다 (Data 생략).

14) 유전자 조합간 저밀도 지단백콜레스테롤치의 비교

유전자 조합에 의한 저밀도 지단백콜레스테롤치의 증감을 확인하기 위해 분석한 결과 (Fig. 4), GNB3-ACE 조합 중 C-I 군에서 유의하게 낮은 수치를 보였다 (P=0.005)

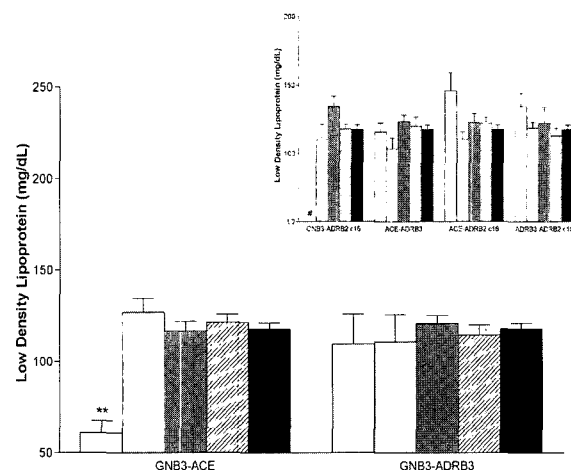


Fig. 4. Comparison of low density lipoprotein-cholesterol according to genotype pairings ADRB2 c16 indicates ADRB2 codon16; # is non-available for the group samples lower than 2. Bars represent C-I, C-D, T-I, T-D, total for GNB3-ACE: C-Trp64, C-Arg64, T-Trp64, T-Arg64, total for GNB3-ADRB3: C-Arg16, C-Gly16, T-Arg16, T-Gly16, total for GNB3-ADRB2 codon16: I-Trp64, I-Arg64, D-Trp64, D-Arg64, total for ACE-ADRB3: I-Arg16, I-Gly16, D-Arg16, D-Gly16, total for ACE-ADRB2 codon16, 64Trp-Arg16, 64Trp-Gly16, 64Arg-Arg16, 64Arg-Gly16, total for ADRB3-ADRB2 codon16 in order from left. **, Significant level of P<0.01

고찰

비만한 사람이 관상동맥질환, 인슐린 비의존성 당뇨병, 뇌졸중, 간장 질환 등의 질환의 유병률이 높으며, 점차 증가한다는 연구는 전 세계적으로 비만인구가 증가하면서 계속적으로 발표되어 왔다^{36,37}. 그러나, 체질량지수나 체지방률의 특정 수준을 초과하는 경우에 비만으로 정의내리고 이를 질환의 범주에 포괄하는 것은 전통적인 질병의 정의에 포함되어야 할 공통적인 징후, 증상 및 질병을 특징짓는 기능장애에 대한 충분한 인식이 부족하기 때문에 논란의 여지가 있다³⁸. 하지만 이러한 논란은 차치하더라도 비만의 전세계적인 증가는 많은 연구자들이 비만의 원인과 합병증의 발생 등의 문제에 주목하게 만들었음이 분명하다. 비만인구의 증가 이유는 신체 활동량의 감소와 칼로리 섭취의 증가 때문이라는 것에 많은 연구자들이 동의하고 있으며³⁹, 이로 인해 수종의 질환으로의 이환 가능성이 높아진다는 사실 또한 수많은 연구결과에서 보여지고 있으나, 동일한 환경임에도 불구하고

하고 과체중 혹은 비만상태에서 정상적인 대사수준을 유지하는 사람 역시 존재한다는 사실에 주목할 필요가 있다⁴⁰⁾. 이는 즉, 비만화되면서 파생되는 신체활동의 감소나 칼로리섭취의 가속적인 증가로 인한 합병증과 같은 환경적 요인 이외에 또 다른 인자가 관여하고 있음을 시사하는 것이라 할 수 있다.

이러한 유전적 시각을 통한 관찰은 쌍생아 연구와 입양자 연구를 통해 시작되었다. 다른 환경에서 성장하였다더라도 이란성 쌍생아보다 일란성 쌍생아들의 BMI에서 높은 상관성을 보인 것⁴¹⁾과 입양자 연구에서 생부모와의 BMI 관련성이 현재 부모의 BMI 관련성보다 높게 나타나⁴²⁾ 비만의 발생에 있어서 유전적인 요인이 관여하고 있음이 알려지게 되었고, 이후 분자생물학적 수준에서 비만에 영향을 미치는 유전인자를 찾으려는 연구들이 진행되었으며 비만의 유전적 소인, 즉 유전자 다형성에 기초한 비만의 후보 유전자들을 밝혀내었으나 비만관련 후보유전자의 다형성은 인종이나 종족마다 다양하게 발현된다고 알려지고 있다. 이에 한국인을 대상으로 한 비만 관련 유전자에 관한 연구를 살펴보면, 지방세포에서 지방분해나 열발생에 관여하는 것으로 알려진 adrenergic receptor 유전자에 대한 연구가 김³¹⁾에 의해 처음으로 시도되었는데, 외국의 연구⁴³⁾와는 달리, β 2-adrenergic receptor gene의 다형성이 한국인의 비만형성에 있어서 관련성은 크지 않은 것으로 나타났으며, 김³²⁾은 β 3-adrenergic receptor gene 다형성의 경우에 비만환자들에 있어서 의미있게 증가되어 있음을 밝혀냈다. 또한 leptin⁴⁴⁾에 관한 연구에서는, leptin receptor 유전자 다형성과 체지방분포는 관련성이 높은 것으로 확인되었다³³⁾. 또한, 지방세포 분화와 세포내 인슐린 신호전달에 관계되는 peroxisome proliferator activated receptor gamma 2 유전자 다형성이 한국인 비만과 관련 있으며, 체지방분포에도 영향을 미친다는 것을 밝혀냈다³⁴⁾. 그러나 아직까지 비만한 상태에서 비만 관련 질환에 이환될 가능성을 예측하고자 하는 국내 유전체학적 연구는 전무한 실정이다.

이제마는 『東醫壽世保元·四象人 辨證論』⁴⁵⁾에서 각 체질별 體形과 氣像에 대하여 언급하고 있는데, ‘太陰人은 腰圍之立勢가 盛壯하다’ 하여 太陰人인 경우 허리 및 복부부위가 다른 체질에 비해 발달해 있어 외형적 특징이 복부비만의 외형과 유사한 면이 많음을 알 수 있고, 太陰人의 타고난 臟腑의 大小는 肝大肺少한데, 肝大란 吸聚之氣가 너무 많다는 것이며, 肺少란 呼吸散之氣가 너무 적다는 것⁴⁶⁾을 의미한다. 이를 종합해 보면 타고난 선천의 체질로 정의되는 太陰人의 경우 외형적으로 비만의 유형을 닮았으며, 역시 선천적인 대사과정의 強弱이 존재한다는 분원적 근거로 미루어 볼 때, 비만한 외형을 가진 사람에게서 대사과정의 強弱으로 인한 질환으로의 이행이 유전적 요인의 관찰을 통해 확인 가능하다는 사실을 유추해 볼 수 있다.

이에 본 연구에서는 한국인 비만자의 유전적 소인에 따른 비만양상의 평가 및 비만관련 질환으로의 이행 위험도를 예측하여 보고자 기존 연구에서 비만 및 그에 관련한 당뇨병과 관련성이 높은 것으로 보고된 β 3-adrenergic receptor gene¹²⁾, 고혈압과 관련성이 높은 것으로 보고된 β 2-adrenergic receptor gene^{47,48)}, 심혈관계 질환과 관련이 높은 것으로 알려진 G protein β 3,

angiotensin converting enzyme gene 등 4종의 유전자를 선택하여 각 유전자 다형성간의 조합이 비만양상 및 비만관련 질환지표들과 어떠한 관계가 있는지 살펴보았다.

G protein β 3 gene (GNB3)은 특히 C825T 유전자 다형성이 비만과 관련이 있다고 알려져 있다. GNB3 유전자의 T allele은 intracellular signal transduction (주로 Gi protein)을 증가시키고, renin activity를 떨어뜨리며, sodium-proton exchanger의 activity를 증가시켜 arterial hypertension, 비만 등의 질환을 유발한다고 알려져 있다. 이러한 T allele을 가지고 있을 경우 심장 stroke volume을 증가시키고 renal flow를 증가시킴으로서 고혈압 유병률 및 심혈관질환의 유병률을 현저히 높이며⁴⁹⁾, T allele을 가지고 있을 경우 BMI 25 이상일 확률이 C allele에 비해 2-3배 높다는 보고가 있다⁵⁰⁾. Angiotensin converting enzyme gene (ACE)은 Cambien⁵¹⁾이 ACE 유전자의 D/D type이 허혈성 심장질환의 잠재적 위험인자임을 경고한 이후 주목받기 시작하여 수많은 연구가 진행되었다. 혈액내 angiotensin converting enzyme이 많아지면 혈관이 수축되어 혈압이 높아지고, 심근경색 또는 관상동맥질환에 이환될 확률이 높아지게 된다⁵²⁾. 지방조직에서 발현되는 β 3-adrenergic receptor gene (ADRB3)는 사람에서는 갈색지방조직과 성장 이후에는 백색지방조직에 주로 존재한다⁵³⁾. 그 기능은 아직 확실히 규명되지 않았지만 G protein associated receptor로서 갈색지방조직에서 열발생을 활성화시키고, 백색지방조직에서는 지방분해를 촉진시키는 것으로 알려져 있으며⁵⁴⁾ 이러한 에너지 균형조절능이 비만과 관련이 있다는 보고가 있다⁵⁵⁾. β 2-adrenergic receptor gene (ADRB2)는 seven-transmembrane family의 일종이며, 혈관계, 위장관계, 비뇨생식계, 근 골격계와 기관지 조직에 넓게 분포하는 것으로 알려져 있다⁵⁶⁾. Green⁵⁷⁾에 의해 genetic variability에 관한 논문이 발표된 이래, 인체 지방조직에서 지방대사를 촉진함으로써 에너지 소비를 조절하는데 주요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다⁵⁸⁾.

분석을 시행하기 전, 먼저 4종 유전자 각각의 다형성이 분석하고자 하는 비만관련 지표들의 유의한 차이를 결정하는지 알아보기 위하여 일반적인 genotyping group 및 variant allele carrier/non-carrier group으로 분류하여 비교하였으나 ADRB2 codon16의 Arg 16Arg type이 전체평균 및 variant 인 Gly16 allele carrier에 비교하여 유의하게 높은 허리둘레 양상을 보인 (P=0.024) 의 모든 분석에서 유의한 차이를 보이지 않았다. ADRB2 codon16의 허리둘레 결과는 인체 지방조직에서 지방대사를 촉진함으로써 에너지 소비를 조절하는데 주요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는 ADRB2 gene의 variant allele인 Gly16이 지방조직에서 지방분해 민감도를 증가시킨다는 보고⁵⁹⁾와 유사한 결과로 여겨진다. 이 외에 다른 유전자 다형성의 분석에서는 유의한 차이를 보이지 않았는데, 이는 이후 진행된 유전자간 조합에 의한 비만관련 지표의 분석에 의의를 주는 결과라 할 수 있다. 이후 4종 유전자를 조합하여 6종의 유전자 조합 (GNB3-ACE, GNB3-ADRB3, GNB3-ADRB2 codon16, ACE-ADRB3, ACE-ADRB2 codon16, ADRB3-ADRB2 codon16)을 구성한 후, 각 조합내에서 variant allele carrier/non-carrier 구분을 통한 군을 만듦으로서

각 조합 내의 variant가 비만관련 지표에 끼치는 영향 및 특정 군의 비만 관련 질환유발의 가능성을 조사하였다. 역시 유전자 조합상 분석에서의 bias를 제거하기 위하여 연령, 신장, 체중을 먼저 비교하였다. 그 결과 어떠한 차이도 발견되지 않았다. 이는 역시 유전자 조합 내의 각 구간 비만관련 지표의 차이가 연령과 신장, 체중에 영향받지 않는다는 결과라 생각할 수 있겠다.

다음 비만의 유형과 관련된 지표인 waist-hip ratio, body mass index, waist circumference가 유전자 조합내 각 구간에 차이를 보이는지 확인하여 보았다. 그 결과, 다른 군에서는 별다른 차이를 보이지 않았으며, 오직 GNB3-ADRB2 codon16 조합의 T-Arg16 군에서 WHR 과 WC의 유의한 차이를 나타내었다 (각각 P=0.046, P=0.015). 이는 앞서 기술처럼 ADRB2 codon16의 Arg16 allele에 의하여 영향받았을 가능성도 없지는 않으나, Arg16 allele의 경우 WHR에서는 별다른 차이를 보이지 않았다는 점에서 유의한 결과로 인정할 수 있을 것이다. 즉, GNB3-ADRB2 codon16 조합 내의 T-Arg16군 (전체 비만군의 5.9%)에 해당하는 비만자의 경우, 연령과 신장에 관계없이 심한 복부비만의 양상을 띠 가능성이 있다고 판단할 수 있겠다. 특히 GNB3와 복부비만의 양상과의 관계는 아직까지 학계에 보고된 바가 없어 큰 연관성이 없다고 이해되어 왔다. 또한 간담도계질환과 밀접한 관계를 가지고 지표로서 이용되는 AST, ALT와 유전자 조합간의 관계를 분석하여 보았다. 그 결과, 모든 유전자 조합 내 각 구간에 유의한 차이를 보이지 않음으로서 조사한 6종의 유전자 조합에서는 간담도계질환의 예측이 어렵다고 사료된다.

조사한 4종의 유전자와 가장 밀접한 관계로 보고된 심혈관계 질환의 지표로 사용되는 TC, TG, FPG, HDL, LDL에서 각 구간에 유의한 차이를 보이는지 확인하여 보았다. 그 결과, TC와 LDL에서 GNB3-ACE 조합내의 C-I 군 (전체 비만군의 3.5%)이 유의하게 낮은 수치를 보임을 알 수 있었다 (각각 P=0.032, P=0.005). 이는 GNB3와 ACE 유전자 모두에서 wild type의 유전자 다형성을 소유하고 있는 경우, 비록 외부환경 등에 의해 비만이 되었다더라도 총콜레스테롤 수치나 저밀도 지단백콜레스테롤치의 상승에 의한 심혈관계질환에 노출될 가능성이 적다는 사실을 시사한다고 하겠다.

종합하여 보면, 비만자를 대상으로 비만관련 각종 질환의 유병율을 높인다고 알려진 4종의 유전자를 조합함으로써 variant allele carrier/non-carrier 군을 임의로 구성하여 비만의 유형과 간담도계질환 및 심혈관계 질환의 지표를 분석한 결과, 전체 비만군의 5.9%에 해당하는 GNB3-ADRB2 codon16 조합 내의 T-Arg16 군에서 다른 비만자에 비해 평균 허리둘레가 5.37cm 더 크고, 0.86cm 더 두꺼운 복부를 지니게 되는 것으로 밝혀졌다. 또한 GNB3-ACE 조합에서 wild type allele 조합인 C-I 군이 총콜레스테롤 및 저밀도 지단백콜레스테롤의 수치가 다른 군에 비해 유의하게 낮음을 확인할 수 있었고, 이는 같은 비만자인 경우 GNB3-ACE 조합에서 C-I allele 만을 가진 비만자는 심혈관계질환의 유발에 대해 유전적으로 낮은 가능성을 가짐을 시사하는 것이며, 이후 심도있는 비만유형에 따른 유전자 조합 분석 및 심혈관계 질환 유병율에 대한 지속적인 연구가 계속되어야 할 것이다.

결론

본 연구에서는 한국인 비만자의 유전적 소인에 따른 비만양상의 평가 및 비만관련 질환으로의 이행 위험도를 예측하여 보고자 기존 연구에서 비만 및 그에 관련한 당뇨병과 관련성이 높은 것으로 보고된 β 3-adrenergic receptor gene, 고혈압과 관련성이 높은 것으로 보고된 β 2-adrenergic receptor gene, 심혈관계 질환과 관련이 높은 것으로 알려진 G protein β 3, angiotensin converting enzyme gene 등 4종의 유전자를 선택하여 각 유전자 다형성간의 조합이 비만양상 및 비만관련 질환지표들과 어떠한 관계가 있는지 살펴보았다.

그 결과, 각 유전자에 대한 일반적인 genotyping group 및 variant allele carrier/non-carrier group으로 분류하여 비교하였으나 ADRB2 codon16의 Arg16Arg type이 전체평균 및 variant인 Gly16 allele carrier에 비교하여 유의하게 높은 허리둘레 양상을 보인 (P=0.024) 외 모든 분석에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 6종의 유전자 조합상 분석에서 연령, 신장, 체중을 비교하였다. 그 결과 유의한 차이도 발견되지 않았다. 비만의 유형과 관련된 지표인 waist-hip ratio, body mass index, waist circumference의 분석 결과, GNB3-ADRB2 codon16 조합의 T-Arg16 군에서 WHR과 WC가 유의하게 증가하였다 (각각 P=0.046, P=0.015). 간담도계질환의 지표로서 이용되는 AST, ALT와 유전자 조합간의 관계를 분석하여 보았으나 모든 유전자 조합 내 각 구간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 심혈관계 질환의 지표로 사용되는 TC, TG, FPG, HDL, LDL에서 각 구간에 유의한 차이를 보이는지 확인하여 본 결과, TC와 LDL에서 GNB3-ACE 조합내의 C-I 군이 유의하게 낮은 수치를 보였다 (각각 P=0.032, P=0.005).

이상의 결과를 통하여 비만자를 대상으로 비만관련 각종 질환의 유병율을 높인다고 알려진 4종의 유전자를 조합함으로써 variant allele carrier/non-carrier 군을 임의로 구성함으로써 비만의 유형과 간담도계질환 및 심혈관계 질환의 지표를 분석한 결과, 전체 비만자의 약 5.9%인 GNB3-ADRB2 codon16 조합 내의 T-Arg16 군이 다른 비만자에 비해 더욱 심한 복부비만을 갖는 것으로 밝혀졌으며, 또한 전체 비만자의 약 3.5%에 해당하는 GNB3-ACE 조합의 C-I 군이 심혈관계질환의 유발에 대해 유전적으로 낮은 가능성을 갖는다는 것을 확인할 수 있었다.

감사의 글

본 연구는 경희대학교 연구비 지원에 의한 결과임.

참고문헌

1. 홍명호, 이영미, 최윤선, 김순덕, 비만의 유형과 심혈관계질환 위험인자와의 관련성. 대한가정의학회지 17(9):784-797, 1996.
2. Sorensen TI, Echwald SM. Obesity genes. BMJ. 322(7287): 630-1, 2001.

3. Perusse L, Bouchard C. Gene-diet interactions in obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 72(5 Suppl):1285S-1290S, 2000.
4. Weinsier RL. Genes and obesity: Is there reason to change our behaviors? *Ann. Intern. Med.* 130(11):938-9, 1999.
5. Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav. Genet.* 27(4):325-51, 1997.
6. Hewitt JK. The genetics of obesity: What have genetic studies told us about the environment. *Behav. Genet.* 27(4):353-8, 1997.
7. Andersson LB. Genes and obesity. *Ann. Med.* 28(1):5-7, 1996.
8. Comuzzie AG, Allison DB. The search for human obesity genes. *Science* 280(5368):1374-7, 1998.
9. Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE. The body-mass index of twins who have been reared apart. *N. Engl. J. Med.* 322:1483-7, 1990.
10. Notsu Y, Nabika T, Park HY, Masuda J, Kobayashi S. Evaluation of genetic risk factors for silent brain infarction. *Stroke* 30(9):1881-6, 1999.
11. Harmon DL, Doyle RM, Meleady R, Doyle M, Shields DC, Barry R, Coakley D, Graham IM, Whitehead AS. Genetic analysis of the thermolabile variant of 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for ischemic stroke. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 19(2):208-11, 1999.
12. Oizumi T, Daimon M, Saitoh T, Kameda W, Yamaguchi H, Ohnuma H, Igarashi M, Eguchi H, Manaka H, Tominaga M, Kato T. Genotype Arg/Arg, but not Trp/Arg, of the Trp64Arg polymorphism of the beta(3)-adrenergic receptor is associated with type 2 diabetes and obesity in a large Japanese sample. *Diabetes Care* 24(9):1579-83, 2001.
13. Fava S, Azzopardi J, Ellard S, Hattersley AT. ACE gene polymorphism as a prognostic indicator in patients with type 2 diabetes and established renal disease. *Diabetes Care* 24(12):2115-20, 2001.
14. Alvarez R, Alvarez V, Lahoz CH, Martinez C, Pena J, Sanchez JM, Guisasola LM, Salas-Puig J, Moris G, Vidal JA, Ribacoba R, Menes BB, Uria D, Coto E. Angiotensin converting enzyme and endothelial nitric oxide synthase DNA polymorphisms and late onset Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 67(6):733-6, 1999.
15. Ishiyama-Shigemoto S, Yamada K, Yuan X, Ichikawa F, Nonaka K. Association of polymorphisms in the beta2-adrenergic receptor gene with obesity, hypertriglyceridaemia, and diabetes mellitus. *Diabetologia* 42(1):98-101, 1999.
16. Shihara N, Yasuda K, Moritani T, Ue H, Adachi T, Tanaka H, Tsuda K, Seino Y. The association between Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor and autonomic nervous system activity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84(5):1623-7, 1999.
17. Kawamura T, Egusa G, Okubo M, Imazu M, Yamakido M. Association of beta3-adrenergic receptor gene polymorphism with insulin resistance in Japanese-American men. *Metabolism* 48(11):1367-70, 1999.
18. Siffert W. G protein beta 3 subunit 825T allele, hypertension, obesity, and diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 15(9):1298-306, 2000.
19. Siffert W, Forster P, Jockel KH, Mvere DA, Brinkmann B, Naber C, Crookes R, Du P Heyns A, Epplen JT, Fridley J, Freedman BI, Muller N, Stolke D, Sharma AM, Al Moutaery K, Grosse-Wilde H, Buerbaum B, Ehrlich T, Ahmad HR, Horsthemke B, Du Toit ED, Tiilikainen A, Ge J, Wang Y, Rosskopf D, et al. Worldwide ethnic distribution of the G protein beta3 subunit 825T allele and its association with obesity in Caucasian, Chinese, and Black African individuals. *J. Am. Soc. Nephrol.* 10(9):1921-30, 1999.
20. Jenkinson CP, Hanson R, Cray K, Wiedrich C, Knowler WC, Bogardus C, Baier L. Association of dopamine D2 receptor polymorphisms Ser311Cys and Taq1A with obesity or type 2 diabetes mellitus in Pima Indians. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 24(10):1233-8, 2000.
21. Thomas GN, Tomlinson B, Critchley JA. Modulation of blood pressure and obesity with the dopamine D2 receptor gene TaqI polymorphism. *Hypertension* 36(2):177-82, 2000.
22. Chagnon YC, Chung WK, Perusse L, Chagnon M, Leibel RL, Bouchard C. Linkages and associations between the leptin receptor (LEPR) gene and human body composition in the Quebec Family Study. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 23(3):278-86, 1999.
23. Fernandez-Real JM, Vendrell J, Ricart W, Broch M, Gutierrez C, Casamitjana R, Oriola J, Richart C. Polymorphism of the tumor necrosis factor-alpha receptor 2 gene is associated with obesity, leptin levels, and insulin resistance in young subjects and diet-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 23(6):831-7, 2000.
24. Kobayashi H, Ogawa Y, Shintani M, Ebihara K, Shimodahira M, Iwakura T, Hino M, Ishihara T, Ikekubo K, Kurahachi H, Nakao K. A Novel homozygous missense mutation of melanocortin-4 receptor (MC4R) in a Japanese woman with severe obesity. *Diabetes* 51(1):243-6, 2002.
25. Naber CK, Husing J, Wolfhard U, Erbel R, Siffert W. Interaction of the ACE D allele and the GNB3 825T allele in myocardial infarction. *Hypertension* 36(6):986-9, 2000.
26. Zetterberg H, Zafiroopoulos A, Spandidos DA, Rymo L, Blennow K. Gene-gene interaction between fetal MTHFR 677C>T and transcobalamin 776C>G polymorphisms in human

- spontaneous abortion. *Hum. Reprod.* 18(9):1948-50, 2003.
27. Anderson JW, Konz EC. Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions. *Obes. Res.* 9Suppl4:326S-334S, 2001.
 28. Fujioka K. Management of obesity as a chronic disease: nonpharmacologic, pharmacologic, and surgical options. *Obes. Res.* 10Suppl2:116S-123S, 2002.
 29. Aronne LJ. Treating obesity: a new target for prevention of coronary heart disease. *Prog. Cardiovasc. Nurs.* 16(3): 98-106, 115, 2001.
 30. Stern JS, Gades MD, Wheelton CM, Borchers AT. Calorie restriction in obesity: prevention of kidney disease in rodents. *J. Nutr.* 131(3):913S-917S, 2001.
 31. Kim SH, Kim DJ, Seo IA, Min YK, Lee MS, Kim KW, Lee MK. Significance of beta2-adrenergic receptor gene polymorphism in obesity and type 2 diabetes mellitus in Korean subjects. *Metabolism* 51(7):833-7, 2002.
 32. 김병준, 김성훈, 김동준, 함종렬, 김진석, 안규정, 정재훈, 민용기, 이병식, 이문규, 김광원. 한국인 비만증에서 β_3 아드레날린 수용체 유전자 다형성의 의미. *당뇨병* 22(4):450-6, 1998.
 33. 서영성, 김대현, 이인규. 한국인에서 렙틴수용체 유전자 다형성과 체지방분포. *대한비만학회지* 10(2):182-9, 2000.
 34. 서영성, 김대현, 김승기, 이인규, 김홍식. 한국인 비만자에서 PPAR γ 2 유전자 Pro12Ala 다형성과 체지방분포. *대한비만학회지* 10(2):174-81, 2001.
 35. Lahiri DK, Nurnberger JI Jr. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Res.* 19(19):544, 1991.
 36. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases in U.S.A., Overweight, obesity, and health risk. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. *Arch. Intern. Med.* 160(7):898-904, 2000.
 37. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA.* 282(16):1523-9, 1999.
 38. Heshka S, Allison DB. Is obesity a disease? *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 25(10):1401-4, 2001.
 39. Roberts SB, Leibel RL. Excess energy intake and low energy expenditure as predictors of obesity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 22(5):385-6, 1998.
 40. Sims EA. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism* 50(12):1499-504, 2001.
 41. Stunkard AJ, Foch TT, Hrubec Z. A twin study of human obesity. *JAMA.* 256(1):51-4, 1986.
 42. Sorensen TI, Holst C, Stunkard AJ. Adoption study of environmental modifications of the genetic influences on obesity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 22(1):73-81, 1998.
 43. Large V, Hellstrom L, Reynisdottir S, Lonnqvist F, Eriksson P, Lannfelt L, Arner P. Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte beta-2 adrenoceptor function. *J. Clin. Invest.* 100(12):3005-13, 1997.
 44. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 395(6704):763-70, 1998.
 45. 신흥일 註解. 東醫壽世保元註解, pp.49-79, 1253-1279, 대성의학사, 서울, 2000.
 46. 송일병. 알기쉬운 사상의학, p.167, 하나미디어, 서울, 1993.
 47. Bray MS, Boerwinkle E. The role of beta(2)-adrenergic receptor variation in human hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2(1):39-43, 2000.
 48. Bengtsson K, Orho-Melander M, Melander O, Lindblad U, Rastam J, Rastam L, Groop L. Beta(2)-adrenergic receptor gene variation and hypertension in subjects with type 2 diabetes. *Hypertension* 37(5):1303-8, 2001.
 49. Zeltner R, Delles C, Schneider M, Siffert W, Schmedier RE. G-protein beta(3) subunit gene (GNB3) 825T allele is associated with enhanced renal perfusion in early hypertension. *Hypertension* 37(3):882-6, 2001.
 50. Ohshiro Y, Ueda K, Wakasaki H, Takasu N, Nanjo K. Analysis of 825C/T polymorphism of G protein beta3 subunit in obese/diabetic Japanese. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 286(4):678-80, 2001.
 51. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, Luc G, Bard JM, Bara L, Ricard S, Tiret L, Amouyel P, Alhenc-Gelas F, Soubrier F. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 359(6396):641-4, 1992.
 52. Cambien F, Costerousse O, Tiret L, Poirier O, Lecerf L, Gonzales MF, Evans A, Arveiler D, Cambou JP, Luc G. Plasma level and gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme in relation to myocardial infarction. *Circulation* 90(2):669-76, 1994.
 53. Giacobino JP. Beta 3-adrenoceptor: an update. *Eur. J. Endocrinol.* 132(4):377-85, 1995.
 54. Lowell BB, Flier JS. Brown adipose tissue, beta 3-adrenergic receptors, and obesity. *Annu. Rev. Med.* 48:307-16, 1997.
 55. 최응환. Role of β_3 Adrenoreceptor. *대한비만학회지* 10(3): 205-13, 2001.
 56. Johnson M. The β adrenoceptor. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158(5Pt3):S146-53, 1998.
 57. Green SA, Turki J, Hall IP, Liggett SB. Implications of genetic variability of human beta 2-adrenergic receptor structure. *Pulm. Pharmacol.* 8(1):1-10, 1995.
 58. Arner P, Hoffstedt J. Adrenoceptor genes in human obesity. *J. Intern. Med.* 245(6):667-72, 1999.

59. Hellstrom L, Large V, Reynisdottir S, Wahrenberg H, Arner P. The different effects of a Gln27Glu beta 2-adrenoceptor gene polymorphism on obesity in males and in females. *J. Intern. Med.* 245(3):253-9, 1999.