

한국인 본태성 고혈압 환자군에서 ACE2 유전자에 존재하는 A1075G 다형성의 분포에 관한 연구

장민희, 강병용¹, 이재구¹, 이강오^{*}

삼육대학교 생명과학과, ¹삼육대학교 생명과학연구소,

²삼육대학교 생활체육학과

The Distribution of Genetic Polymorphism in the ACE2 Gene in Korean Essential Hypertensives

Min Hee Jang, Byung Yong Kang¹, Jae Koo Lee² and Kang Oh Lee^{*}

Department of Life Science, Sahmyook University, Seoul 139-742, Korea

¹Research Institute for Life Science, Sahmyook University, Seoul 139-742, Korea

²Department of Leisure and Sports, Sahmyook University, Seoul 139-742, Korea

ABSTRACT

Essential hypertension has been considered as multifactorial disease resulted from the interaction of both environmental and genetic factors. The renin-angiotensin system (RAS) plays an important role in the regulation of blood pressure homeostasis. Recently, a homologue of angiotensin I converting enzyme, ACE2 has been focused on as a candidate gene of essential hypertension in the experiments using animal model and human being. In this study, we carried out an association study in order to clarify the relationship between the A1075G polymorphism in the ACE2 gene and essential hypertension in Korean subjects. Because this polymorphism is located on human chromosome X, the statistical analysis for each gender was performed separately. There were no significant differences in allele distribution of the A1075G polymorphism in the ACE2 gene between normotensives and hypertensives in the both gender groups, respectively. However, this polymorphism was significantly associated with systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) values in only female groups ($P < 0.05$). Thus, these results may suggest the probable role of ACE2 gene in the inter-individual susceptibility of female group to blood pressure variability.

Key words : ACE2, Korean and essential hypertension

서 론

고혈압은 40대 이상의 성인 인구의 약 15~20%에서 발병하는 만성 성인병의 일종으로, 관상동맥

질환과 뇌혈관 질환을 비롯한 다양한 심형관계 질환에 대한 중요한 위험 요인들 중 하나이다(이정균, 1995). 이 질환은 발병 원인에 따라서 본태성 고혈압(essential hypertension)과 이차성 고혈압(secondary hypertension)으로 나눌 수 있는데, 본태성 고혈압이 전체 고혈압 환자의 약 95% 이상을 차지하고 있는 것으로 알려져 있다(김선우, 1987).

* To whom correspondence should be addressed.

Tel: +82-2-3399-3561, E-mail: leeko@syu.ac.kr

본태성 고혈압은 혈압 상승의 원인이 알려진 이차성 고혈압과는 달리 정확한 원인이 밝혀지지 않은 고혈압을 지칭하며, 다양한 유전적 요인과 환경적 요인들의 복합적인 상호작용에 의해 발병하는 것으로 알려져 있다.

인간개놈 지도를 작성하기 위한 연구를 전후로 하여, 본태성 고혈압과 같은 다인자성 질환의 유전적 요인을 규명하기 위한 연구가 구미 선진국을 중심으로 활발히 이루어지고 있으며, 그 결과 혈압 조절에 관여하는 많은 후보 유전자(candidate gene)들이 분리되었을 뿐 아니라 이들 후보 유전자들에서 본태성 고혈압의 유전적 소인(genetic predisposition)으로 작용하는 많은 단일염기 변이 다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)들이 규명되고 있다(Cargill *et al.*, 1999). 이들 중에서 본태성 고혈압의 발병과 관련하여 핵심적인 생리적 조절계로 알려진 renin-angiotensin system (RAS)을 구성하는 유전자들은 본태성 고혈압의 유전적 소인을 탐색하는 연구자들의 가장 많은 주목을 받아왔으며, 특히, renin, angiotensinogen, angiotensin I converting enzyme (ACE) 및 angiotensin II type 1 receptor (AT₁R) 유전자에서는 많은 유용한 SNP들이 발견되었다(Hasimu *et al.*, 2003; Tsai *et al.*, 2003; Zhu *et al.*, 2003; 김진홍 등, 2005).

최근에는 ACE 유전자와 촉매 활성 부위에서 42%의 상동성을 나타내며 angiotensin I을 기질로 이용하는 carboxypeptidase의 일종인 ACE2라는 제2의 효소가 동정되었다(Donoghue *et al.*, 2000; Tipnis *et al.*, 2000). 이 효소는 신장에서 가장 높은 농도로 발현되며, 그 이외에 심혈관계와 위장관계에서도 발현되는 것으로 알려졌다(Harmer *et al.*, 2002). 이 효소는 ACE와 유사하게 angiotensin I (Ang I)을 기질로 이용하지만, 10 분자의 아미노산으로 이루어진 Ang I에서 2분자의 아미노산을 제거하여 강력한 혈관 수축제(vasoconstrictor)인 angiotensin II (Ang II)를 생성하는 ACE와는 달리, Ang I로부터 단지 1분자의 아미노산을 제거하여 혈관 수축 기능이 없는 angiotensin 1-9 (Ang 1-9)를 생성한다. 또한, Ang 1-9는 ACE2가 아닌 ACE에 의한 작용으로 2분자의 아미노산이 제거된 Ang 1-7을 생성하는데 Ang 1-7은 강력한 혈관 수축인자인 Ang II와는 반대로 혈관 확장인자(vasodilator)로 작용하는 것으로 알려져 있다. 게다가, ACE2는

ACE의 활성에 의해 생성된 Ang II에서도 1분자의 아미노산을 제거하여 Ang 1-7을 생성할 수 있기 때문에, Ang II의 혈관 수축 기능을 방해함과 동시에 혈관 확장 기능을 촉진시킨다. 이러한 ACE2의 생리적인 기능을 통하여, 조직에서의 ACE2 단백질 생성의 이상이 혈압 조절의 이상으로 연결되어 본태성 고혈압의 발병을 초래할 수도 있음을 시사한다. 따라서, ACE2 유전자는 본태성 고혈압의 후보 유전자라고 할 수 있으며, 이 유전자에 존재하는 유전적 변이가 이 질환의 발병에 영향을 미칠 가능성이 제기되었다.

ACE2 유전자는 인간의 X 염색체에 위치하고 있으며, 돌연변이 탐색에 의해 이 유전자에서는 4종류의 SNP가 검출되었다(Benjafield *et al.*, 2004). 그 중에서 이 유전자의 intron 1에 위치하는 A1075G 다형성은 ACE2의 생성과 관련성이 높은 부위일 뿐 아니라 제한 효소인 AvaiII에 의해 쉽게 검출될 수 있기 때문에 본태성 고혈압의 유전적 소인을 조사하기 위한 유용한 유전적 표지로 주목을 받고 있다. 이에, 본 연구에서는 한국인 집단을 대상으로 하여 ACE2 유전자의 A1075G 다형성이 본태성 고혈압과 유의한 관련성이 있는지를 조사하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 연구 대상

한국인 집단에서 ACE2 유전자에 존재하는 A1075G다형성의 분포와 본태성 고혈압과의 관련성을 연구하기 위하여 정상 혈압군 108명과, 본태성 고혈압군 54명을 연구 대상자로 선정하였다. 본태성 고혈압의 기준은 수축기 혈압(systolic blood pressure, SBP) 값이 140 mmHg 이상이거나 확장기 혈압(diastolic blood pressure, DBP) 값이 90 mmHg 이상인 경우와 혈압강하제(anti-hypertensive agent)를 복용하는 사람들로 선정하였으며, 이보다 낮은 혈압 수치를 나타내면서 혈압강하제를 복용하지 않는 사람들은 정상 혈압군으로 분류하였다.

2. 생화학적 분석

혈청 총 콜레스테롤(total cholesterol, TC) 농도와

중성지방(triglyceride, TG) 농도는 각각 cholesterol oxidase 효소 측정법과 glycerol phosphate oxidase 효소 측정법을 이용하여 측정하였으며, 혈청 포도당(glucose) 농도는 glucose oxidase 검정법을 이용하여 측정하였다. 혈청 HDL-cholesterol 농도는 dextran sulfate MgCl₂ 침전법을 이용하여 측정하였으며, 혈청 LDL-cholesterol 농도는 Friedewald 등에 의한 공식(1972)을 이용하여 계산하였다. 혈청 Lipoprotein (a) (Lp (a)) 농도는 immunoprecipitation 방법(SPQ Test System, INCSTAR Corporation, Stillwater, Minnesota, USA)을 이용하여 측정하였으며, 혈청 apolipoprotein AI(ApoAI) 농도는 immunoturbidimetric method(COBAS INTEGRA, Roche Diagnostics, USA)을 이용하여 측정하였다.

3. 종합효소 연쇄반응

연구 대상자들의 total genomic DNA는 (주)바이오넥스사의 Miniban DNA isolator를 사용하여 분리하였으며, 이를 PCR 반응을 위한 주형으로 이용하였다. ACE2 유전자에 존재하는 A1075G 다형성을 검출하기 위한 primer 쌍은 하기의 것을 이용하였다(Benjafield et al., 2004).

Primer ACE2AVA1 5'-TAA C A GTG CAA GGA TTT AGG-3'

Primer ACE2AVA2 5'-AAG CTG CA TGA ATC ATG AT-3'.

PCR 반응에는 100~200 ng의 total genomic DNA, 10 pmol 농도의 primer, 200 μM 농도의 dNTP, 10 mM Tris-HCl (pH 8.3), 0.01% gelatin, 50 mM KCl, 1.5 mM MgCl₂를 포함하는 50 mL의 반응액을 이용하였다. 이렇게 준비된 반응액을 PCR cycler에서 94°C에서 5분간 가열하였고, 그 이후에 94°C에서 1분, 58°C에서 1분, 72°C에서 1분을 1주기로 하여 30주기 동안 PCR을 수행하였다. PCR 반응이 끝난 후에, 반응산물 중 10 μL를 취하여 제한효소인 AvaiII로 처리하여 37°C에서 18시간 반응시킨 후에, 2% agarose gel 전기영동과 ethidium bromide 염색 약으로 염색을 통하여 band 형태를 관찰하였다.

4. 통계 분석

ACE2 유전자는 인간의 X 염색체에 존재하기 때문에, 대립 유전자의 분포 양상에서 남녀간에 차이를 나타낸다. 남성의 경우에는, 오직 어머니로부터만 X 염색체를 물려받기 때문에 A나 G의 대립 유전자 상태로 존재한다. 반면에, 여성의 경우에는 양친으로부터 X 염색체를 물려받기 때문에 유전자형의 분포는 AA나 GG와 같은 동형 접합자와 AG의 이형 접합자 상태로 존재한다. 따라서, 본 연구에서는 ACE2 유전자의 A1075G 다형성과 본태성 고혈압과의 관련성에 대한 분석을 수행할 때, 성별에 의해 남녀 집단으로 나누어서 분석하였다. 통계분석 방법의 적용에서는 ACE2 유전자의 A1075G 다

Table 1. Clinical characteristics of the study subjects

Variables	Mean ± SD ¹ (Number)		Probability
	Normotensives	Hypertensives	
Age (year)	54.8 ± 10.1 (60)	61.0 ± 12.5 (101)	< 0.05
SBP (mmHg)²	119.6 ± 9.4 (31)	153.5 ± 17.6 (39)	< 0.05
DBP (mmHg)³	73.4 ± 7.8 (31)	94.1 ± 15.3 (39)	< 0.05
BMI (kg/m ²) ⁴	23.9 ± 3.8 (60)	24.3 ± 2.9 (98)	NS
Glucose (mg/dL)	116.3 ± 96.6 (27)	79.3 ± 46.1 (25)	NS ¹¹
TG (mg/dL) ⁵	143.5 ± 107.7 (35)	138.6 ± 69.5 (51)	NS
TC (mg/dL) ⁶	165.6 ± 35.7 (35)	164.9 ± 51.1 (51)	NS
LDL-chol (mg/dL) ⁷	105.7 ± 36.7 (30)	104.1 ± 28.8 (47)	NS
HDL-chol (mg/dL)⁸	28.4 ± 9.2 (30)	23.9 ± 7.9 (47)	< 0.05
Lp (a) (mg/dL) ⁹	16.6 ± 13.1 (35)	19.3 ± 12.6 (40)	NS
ApoAI (mg/dL)¹⁰	65.7 ± 15.4 (5)	108.0 ± 28.0 (20)	< 0.05
Male No./female No.	20/40	46/62	NS

Abbreviations: ¹standard deviation, ²systolic blood pressure, ³diastolic blood pressure, ⁴body mass index, ⁵triglyceride, ⁶total cholesterol, ⁷low density lipoprotein cholesterol, ⁸high density lipoprotein cholesterol, ⁹lipoprotein (a), ¹⁰apolipoproteinAI and ¹¹not significant.

Table 2. Genotype and allele frequencies of the A1075G polymorphism in the intron 1 of the ACE2 gene between normotensives and hypertensives

	Genotype No. (%)			Allele No. (%)		H ¹	PIC ²
	AA	AG	GG	A	G		
Female							
Normotensive	17(42.5)	17(42.5)	6(15.0)	51(63.7)	29(36.3)	0.4622	0.3554
Hypertensive	16(25.8)	30(48.4)	16(25.8)	62(50.0)	62(50.0)	0.5000	0.3750
Chi-square		3.5936			3.1851		
Probability		0.1658			0.0743		
Male							
Normotensive	-	-	-	16(80.0)	4(20.0)	-	-
Hypertensive	-	-	-	32(69.6)	14(30.4)	-	-
Chi-square		-			0.3296		
Probability		-			0.5659		

¹Heterozygosity was calculated as $H = 1 - \sum p_i^2$ (p ; allele frequency). ²Polymorphism Information Content was calculated as $PIC = 1 - \sum p_i^2 - \sum 2p_i^2 p_j^2$ (p ; allele frequency). Frequency is given as a percentage in parenthesis. Observed genotype distributions of female group were in Hardy-Weinberg equilibrium (For normotensives, $\chi^2 = 0.2590$, df = 1, P = 0.6109; For essential hypertensives, $\chi^2 = 0.0650$, df = 1, P = 0.7995).

형성을 구성하는 유전자형 빈도나 대립 유전자 빈도가 집단간에 차이가 있는지를 조사하기 위하여 χ^2 -독립성 검정법을 이용하였으며, 각각의 유전자형에 대한 신체 계측치들과 생화학적 측정치들간의 관련성 여부는 2종류의 대립 유전자로 이루어진 남성 집단에서는 독립표본 t-검정 (independent t-test)을 이용하여 분석하였으며, 3종류의 유전자형을 갖는 여성 집단의 경우에는 일원 분산 분석법 (one-way ANOVA)을 이용하여 분석하였다. 모든 통계적 유의 수준은 P = 0.05로 하였으며, 자료처리는 Statistical Package for Social Science (SPSSWIN) version 11.0 프로그램을 이용하여 수행하였다.

결 과

1. 연구 대상자의 특성

Table 1은 총 162명의 연구 대상자들 중에서 108명의 정상 혈압군과 54명의 본태성 고혈압 군의 신체 계측치 및 생화학적 측정치들에 대한 독립표본 t-검정 결과를 나타낸 것이다.

통계 분석 결과, 본 연구 집단에서 정상 혈압군과 본태성 고혈압군간에는 연령, 수축기 혈압 및 확장기 혈압, 그리고, 혈청 고밀도 지단백 콜레스테롤 농도 및 ApoAI 농도에서 두 군간에 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다($P < 0.05$).

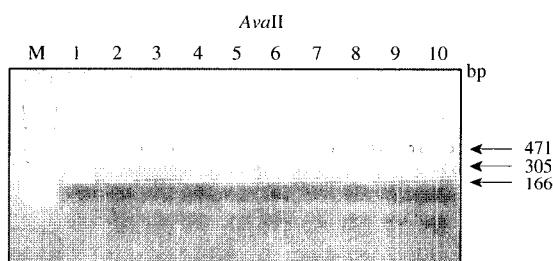


Fig. 1. An *Ava*II RFLP of the ACE2 gene in the female subjects. Lane M, molecular size marker; lane 1 and 5, GG genotypes; lane 2, 4, 6 and 8, AG genotypes; lane 3, 7 and 9~10 AA genotypes.

2. ACE2 유전자의 A1075G 다형성의 분포

ACE2 유전자의 A1075G 다형성은 PCR 증폭과 제한효소인 *Ava*II에 의하여 절단되지 않는 471 bp의 A 대립 유전자와, 이 제한효소에 의하여 305 bp와 166 bp로 제한 절단되는 G 대립 유전자로 이루어져 있다(Fig. 1).

정상 혈압군과 본태성 고혈압군에서 ACE2 유전자의 A1075G에 존재하는 다형성의 유전자형과 대립유전자 분포는 Table 2에 제시되어 있다. 정상 혈압군과 본태성 고혈압군의 유전자형 및 대립유전자 빈도를 비교했을 경우에는 남녀 모두에서 두 군간에 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았으며, 두 군 모두 A 대립 유전자의 빈도가 G 대립

Table 3. The comparison of the clinical characteristics according to the genotypes in the A1075G polymorphism of the ACE2 gene in female subjects

Variables	Mean \pm SD ¹ (Number)		
	AA (No.)	AG (No.)	GG (No.)
Age (year)	60.6 \pm 12.2 (33)	60.7 \pm 12.9 (44)	61.0 \pm 8.8 (22)
SBP (mmHg)^{2*}	124.2 \pm 17.5 (13)	137.2 \pm 19.6 (17)	158.0 \pm 41.7 (4)
DBP (mmHg)^{3*}	72.7 \pm 11.7 (13)	83.5 \pm 8.3 (17)	109.0 \pm 34.2 (4)
BMI (kg/m^2) ⁴	23.9 \pm 3.1 (30)	23.7 \pm 3.8 (43)	24.0 \pm 2.3 (20)
Glucose (mg/dL)	101.4 \pm 27.8 (7)	128.1 \pm 100.9 (14)	85.2 \pm 52.1 (9)
TG (mg/dL)^{5*}	114.9 \pm 34.4 (16)	110.7 \pm 54.3 (29)	174.3 \pm 90.9 (14)
TC (mg/dL) ⁶	171.1 \pm 31.1 (16)	160.7 \pm 28.8 (29)	176.8 \pm 78.6 (14)
LDL-chol (mg/dL) ⁷	118.5 \pm 24.3 (14)	111.9 \pm 22.3 (26)	96.5 \pm 30.5 (13)
HDL-chol (mg/dL) ⁸	25.4 \pm 8.3 (14)	24.3 \pm 8.2 (26)	24.5 \pm 6.8 (13)
Lp(a) (mg/dL) ⁹	20.8 \pm 12.8 (14)	19.8 \pm 16.9 (23)	16.6 \pm 7.1 (15)
ApoAI (mg/dL) ¹⁰	102.0 \pm 32.8 (5)	104.0 \pm 32.1 (7)	101.8 \pm 40.2 (5)

Abbreviations: ¹standard deviation, ²systolic blood pressure, ³diastolic blood pressure, ⁴body mass index, ⁵triglyceride, ⁶total cholesterol, ⁷low density lipoprotein cholesterol, ⁸high density lipoprotein cholesterol, ⁹lipoprotein(a) and ¹⁰apolipoproteinAI.

*Statistically significant (One-way ANOVA test, P<0.05).

Table 4. The comparison of the clinical characteristics according to the alleles in the A1075G polymorphism of the ACE2 gene in male subjects

Variables	Mean \pm SD ¹ (Number)	
	A (No.)	G (No.)
Age (year)	55.6 \pm 11.7 (44)	55.3 \pm 12.6 (18)
SBP (mmHg) ²	140.0 \pm 20.9 (29)	151.1 \pm 16.1 (7)
DBP (mmHg) ³	85.9 \pm 14.6 (29)	93.4 \pm 13.5 (7)
BMI (kg/m^2) ⁴	24.8 \pm 3.4 (47)	23.9 \pm 2.2 (18)
Glucose (mg/dL)	64.8 \pm 36.3 (14)	118.3 \pm 121.1 (8)
TG (mg/dL) ⁵	179.4 \pm 135.3 (18)	152.4 \pm 68.2 (9)
TC (mg/dL)^{6*}	173.8 \pm 47.7 (18)	134.0 \pm 23.3 (9)
LDL-chol (mg/dL) ⁷	104.4 \pm 45.8 (15)	74.7 \pm 21.2 (9)
HDL-chol (mg/dL) ⁸	27.3 \pm 8.1 (15)	28.8 \pm 13.2 (9)
Lp(a) (mg/dL) ⁹	16.3 \pm 12.7 (14)	14.4 \pm 8.1 (9)
ApoAI (mg/dL) ¹⁰	89.7 \pm 31.8 (5)	97.6 \pm 25.5 (3)

Abbreviations: ¹standard deviation, ²systolic blood pressure, ³diastolic blood pressure, ⁴body mass index, ⁵triglyceride, ⁶total cholesterol, ⁷low density lipoprotein cholesterol, ⁸high density lipoprotein cholesterol, ⁹lipoprotein(a) and ¹⁰apolipoproteinAI.

*Statistically significant (Unpaired t-test, P<0.05).

유전자의 빈도보다 높은 양상을 나타내었다. 3종류의 유전자형을 나타내는 여성 집단의 경우에, 다형성의 정도를 나타내는 다형정보도 (polymorphism information content, PIC) 값은 정상 혈압군, 본태성 고혈압군 및 전체 표본 모두 0.25보다 높은 값을 나타내어 유전자 다양성 (genetic diversity)이 매우

높은 것으로 나타났다.

3. 임상적인 표현형과의 관련성

여성 집단에서 ACE2 유전자의 A1075G 다형성과 신체 계측치 및 생화학적 측정치와의 관계는 Table 3에 나타내었다. 본 연구에서 이 유전자 다형성은 여성 집단에서 수축기 혈압 및 확장기 혈압 그리고 혈청 중성지방 농도와 유의한 관련성을 나타내었다 ($P<0.05$). 이는, ACE2 유전자 다형성이 임상적인 본태성 고혈압의 원인 유전자는 아니라 할 지라도 혈압의 개인차에 기여하는 유전적 소인들 중의 하나일 가능성을 제시한다는 점에서 주목할 만한 결과로 사료된다. 반면에, 남성 집단에서는 이 유전자 다형성이 혈청 총 콜레스테롤 농도와 유의한 관련성을 나타내기는 하였지만, 수축기 혈압 및 확장기 혈압과는 유의한 관련성을 나타내지 않았다 (Table 4).

고 칠

본 연구는 한국인 집단을 대상으로 ACE2 유전자에 존재하는 A1075G 다형성의 분포를 조사하고, 이 다형성이 한국인 집단에서 임상적인 본태성 고혈압과 유의한 관련성이 있는지를 분석하고자 수

행되었다.

본 연구에서 채택한 ACE2 유전자의 intron 1에 존재하는 A1075G 다형성은 비교적 높은 유전적 다양성을 나타내어 환자-대조군 연구(case-control study)를 수행하기에 적절한 유전자 표지인 것으로 나타났다. 하지만, 환자-대조군 연구를 수행한 결과에서는 이 유전자 다형성이 남녀 모든 집단에서 본태성 고혈압과 유의한 관련성을 나타내지 않았다. ACE2 유전자에 존재하는 A1075G 다형성은 최근의 연구에서 호주에 거주하는 백인 집단에서 발견된 SNP로, 이 연구에서도 역시 본태성 고혈압과 유의한 관련성을 나타내지 않았기 때문에 본 연구 결과와 유사한 양상을 나타내었다(Benjafield *et al.*, 2004). 하지만, 본 연구에서는 여성 집단에서 이 다형성이 수축기 혈압 및 확장기 혈압과 유의한 관련성을 나타냈기 때문에, 혈압 조절에 대한 이 다형성의 역할을 완전히 배제할 수 없다. 현재까지의 연구 결과를 종합해 볼 때, ACE2 유전자의 A1075G 다형성은 수축기 혈압 및 확장기 혈압에 미세한 효과(minor effect)를 나타내거나 이 유전자 내부나 혹은 근처의 다른 유전자에 존재하는 혈압에 유의하게 영향을 미치는 대립 유전자와 연관 불평형(linkage disequilibrium) 관계에 있기 때문에 이러한 결과가 나온 것으로 사료된다.

본 연구 결과에서 ACE2 유전자의 A1075G 다형성이 성별에 따라 혈압과의 관련성에서 차이를 나타내는 이유는 분명하지 않으나 남녀간 심혈관계의 조절에서 hormone 분비를 비롯한 생리적인 차이가 유전적인 효과를 성별에 따라 다르게 발현시킬 결과일 것으로 생각된다. 후보 유전자에 존재하는 SNP와 본태성 고혈압과의 관련성에서 나타나는 성별간 차이는 estrogen receptor)- α (ER- α) 유전자의 *Xba*I 다형성에서도 검출된 바 있다(김지영 등, 2005). 또 다른 가능성으로는 ACE2 유전자 다형성이 angiotensin II type 2 receptor (AT₂R) 유전자와 같은 인간의 X 염색체에 존재하는 혈압 조절과 관련된 다른 유전자들이 ACE2 유전자와 상호작용하는 양성이 성별간에 차이를 나타낼 가능성도 배제할 수 없다(강병용 등, 2005).

ACE2 유전자의 A1075G 다형성과 생화학적 측정치들과의 관련성을 분석한 결과, 여성 집단의 경우에는 혈청 중성지방 농도와 유의한 관련성을 나타낸 반면에 남성 집단에서는 혈청 총 콜레스테롤

농도와 유의한 관련성이 검출되었다. 혈청 중성지방과 총 콜레스테롤의 농도 상승은 혀혈성 심장질환의 주요한 위험 요인들로 알려져 있기 때문에 (Dammerman and Breslow, 1994; Hegele, 1996), 이러한 결과는 ACE2 유전자 다형성이 혀혈성 심장질환과 유의한 관련성을 나타낼 가능성을 시사하는 결과로서 주목된다. 유전자 적중 생쥐(knockout mouse)를 이용한 연구에서는 ACE2 유전자가 심장 수축력을 조절하는 중요한 조절요인으로 밝혀졌으며(Crackower *et al.*, 2002), 심부전증 환자들에서는 ACE2 유전자 발현이 증가하는 양상을 나타내어 실험 동물을 이용한 연구 결과를 뒷받침하기도 하였다(Goulter *et al.*, 2004). 또한, ACE 유전자를 비롯한 RAS를 구성하는 유전자들에 존재하는 다형성들이 심근경색을 비롯한 혀혈성 심장질환과 유의한 관련성을 나타낸 결과들도 많이 보고되었기 때문에(Samani *et al.*, 1996), ACE2 유전자의 A1075G 다형성에 대해서도 이러한 질환들과의 관계를 규명하기 위한 연구를 수행한다면 흥미로운 결과가 나올 수 있을 것으로 생각된다.

한국인 집단과 서양인 집단에 대해서 ACE2 유전자의 A1075G 다형성에 대한 대립 유전자 빈도를 비교한 결과, 한국인 집단의 G 대립 유전자 빈도(0.22)가 서양인 집단(0.40)에 비해서 유의하게 높은 것으로 나타났다(Benjafield *et al.*, 2004). 이는 인종간 유전적 배경의 차이를 반영하며, 질병과의 관련성을 조사하기 위한 유전역학 연구(genetic epidemiological study)에서, 이 유전자 다형성을 이용할 경우에 민족적 차이를 나타낼 가능성이 높을 것으로 사료되며, 순수한 민족 집단을 대상으로 연구를 수행해야 보다 더 정확한 연구 결과를 산출할 수 있을 것으로 생각된다(Kim *et al.*, 1998).

결론적으로, 본 연구는 ACE2 유전자에 존재하는 A1075G 다형성이 한국인 여성 집단에서 수축기 혈압 및 확장기 혈압의 개인차를 나타내는 유전자 표지일 가능성을 제시하였다는데 의의를 두고 있으며, 이 유전자 다형성이 최근에 알려진 것인 만큼, 다양한 민족 집단을 대상으로 한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

강병용, 배준설, 이강오. 한국인에서 angiotensin II type 2

- receptor 유전자에 존재하는 C3123A 다형성과 본태성 고혈압과의 관련성에 관한 연구, *J Environ Toxicol* 2005; 20: 39-45.
- 김선우. 본태성 고혈압의 내분비학적 병인론, 대한내분비학회지 1987; 2: 1-8.
- 김지영, 강병용, 이강오: 한국인 본태성 고혈압군에서 에스토로겐 수용체- α 유전자에 존재하는 다형성의 분포에 관한 연구, *J Environ Toxicol* 2005; 20: 249-258.
- 김진홍, 남정모, 강대룡, 서 일. 일배체형에 기초한 고혈압과 ACE 유전자의 연관성 분석, 응용통계연구 2005; 2: 297-310.
- 이정균. 특집 I. 고혈압. 역학 및 한국의 현황, 대한의학회지 1995; 35: 164-168.
- Benjafield AV, Wang WYS and Morris BJ. No association of angiotensin-converting enzyme 2 gene (ACE2) polymorphisms with essential hypertension, *Am J Hypertens* 2004; 17: 624-628.
- Cargill M, Altshuler D, Ireland J, Sklar P, Ardlie K, Patil N, Lane CR, Lim EP, Kalyanaraman N, Nemesh J, Ziaugra L, Friedland L, Rolfe A, Warrington J, Lipshutz R, Daley GQ and Lander ES. Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes, *Nat Genet* 1999; 22: 231-238.
- Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Kozieradzki I, Scanga SE, Oliveira-dos-Santos AJ, da Costa J, Zhang L, Pei Y, Scholey J, Ferrario CM, Manoukian AS, Chappell MC, Backx PH, Yagil Y and Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function, *Nature* 2002; 417: 822-828.
- Damerman M and Breslow JL. Genetic basis of lipoprotein disorders, *Circulation* 1994; 91: 505-512.
- Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, Donovan M, Woolf B, Robison K, Jeyaseelan R, Breitbart RE and Acton S. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9, *Circ Res* 2000; 87: e1-e8.
- Fridewald WT, Levy RI and Friedrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without the use of the preparative ultracentrifuge, *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
- Goulter AB, Goddard MJ, Allen JC and Clark KL. ACE2 gene expression is up-regulated in the failing heart, *BMC Med* 2004; 2: 1-7.
- Harmer D, Gilbert M, Borman R and Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme, *FEBS Lett* 2002; 532: 107-110.
- Hasimura B, Nakayama T, Mizutani Y, Izumi Y, Asai S, Soma M, Kokubun S and Ozawa Y. Haplotype analysis of the human renin gene and essential hypertension, *Hypertension* 2003; 41: 308-312.
- Hegele RA. The pathogenesis of atherosclerosis, *Clin Chem* A 1996; 246: 21-38.
- Kim JQ, Song J, Park YB and Hong SH. Molecular bases of coronary heart disease in Koreans, *J Korean Med Sci* 1998; 13: 1-15.
- Samani NJ, Thompson JR, O'Toole L, Channer K and Woods KL. A meta-analysis of the association of the deletion allele of the angiotensin-converting enzyme gene with myocardial infarction, *Circulation* 1996; 15: 708-712.
- Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karan E, Christie G and Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme: cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase, *J Biol Chem* 2000; 275: 33238-33243.
- Tsai C-T, Fallin D, Chiang F-T, Hwang J-J, Lai L-P, Hsu K-L, Tseng C-D, Liu C-S and Tseng Y-Z. Angiotensinogen gene haplotype and hypertension: interaction with ACE gene I allele, *Hypertension* 2003; 41: 9-15.
- Zhu X, Chang Y-PC, Yan D, Weber A, Cooper R, Luke A, Kan D and Chakravarti A. Associations between hypertension and genes in the renin-angiotensin system, *Hypertension* 2003; 41: 1027-1034.