

원저

한국인 여성에서 UCP유전자다형성이 혈압에 미치는 영향

신승우 · 최영민 · 이형철 · 김길수 · 문진석* · 차민호* · 윤유식*

기린한방병원, *한국한의학연구원 의료연구부

Effects of UCP Polymorphisms on Blood Pressure Among Korean Female Subjects

Seung-Uoo Shin, O.M.D., Young-Min Choi, O.M.D., Hyung-Chul Lee, O.M.D., Kil-Soo Kim, O.M.D.

Kirin Oriental Hospital

Jin-Seok Moon, Min-Ho Cha, Yoo-Sik Yoon

Korea Institute of Oriental Medicine

Objectives :

Recent studies have provided some clues with regard to the relationship existing between uncoupling proteins (UCPs) and blood pressure in animal experiments. In an attempt to determine the genetic polymorphisms of UCPs that are associated with blood pressure in humans, we have analyzed genetic polymorphisms in members of the UCP family, including UCP1, UCP2 and UCP3.

Methods :

In this study, we assessed the association between UCP genotypes and systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), in a population comprised of 832 Korean female subjects, using a general linear model, which was adjusted for both age and BMI.

Results :

Among 14 SNPs and the haplotypes constructed from them, haplotype3 of UCP1 (UCP1-ht3) evidenced significant associations with SBP ($P=0.0053$) and DBP ($P=0.0130$). However, this haplotype was not significantly associated with obesity phenotypes, including BMI or fat mass ($P>0.05$), thereby suggesting that its association with blood pressure was not mediated by obesity phenotypes.

Conclusions :

The source of variations in SBP were determined to occur in the following order: BMI (12.8 %), age (1.2 %) and UCP1-ht3 (1.1 %). Although BMI appears to exert greater effects on blood pressure, the UCP1-ht3 genotype was also found to exert a significant effect.

Key Words : UCP, SNP, Association, Blood Pressure, SBP, DBP

I. 서론

Uncoupling protein(이하 UCP)은 미토콘드리아 내막에 존재하여 영양소 대사의 결과로 생성된 수소이온 농도차 형태의 에너지를 ATP로 생성하는 대신 열로서 방출하는 역할을 하는 단백질로^{1,2)}, 포유류에서 UCPs는 UCP-1, UCP-2, 그리고 UCP-3을 포함해서 3종류 이상이 발견되고 있고^{3,7)} 서로 다른 조직에서 발현되어 세포의 대사에서 각각 다른 작용을 한다⁸⁾. UCP-1은 주로 갈색지방조직에서 발견되고 열발생의 원인이 되는 것으로 알려져 있으며⁴⁾, UCP-3은 주로 포유동물의 골격근에 제한적으로 발현되는 반면, UCP-2는 거의 모든 조직에 광범위하게 분포되어 있다^{6,7)}.

UCPs이 에너지대사에 중요한 역할을 하기 때문에 많은 유관연구들이 주로 UCPs의 유전자 다형성과 BMI, 대사율, 에너지 소모량, 운동효율성, 당뇨 등 비만과 관련된 표현형과의 연관성을 밝히기 위해 수행되어져 왔다⁹⁻¹³⁾.

이러한 비만 표현형과의 연관성 이외에 최근 Respiratory uncoupling과 혈압과의 관계에 있어서 혈압조절계의 요소들이 UCPs의 발현을 조절할 수 있다고 하는 연구결과가 제시되고 있어 UCP 유전자가 혈압과 연관관계가 있다는 것이 보고되

고 있다¹⁴⁻⁶⁾.

본 연구자는 832명의 한국인 여성을 대상으로 UCPs 유전자 다형성이 혈압에 미치는 영향에 대해 분석하였다.

II. 본론

1. 연구대상 및 방법

본 연구에서는 기린한방병원 비만클리닉에 내원한 832명의 여성환자를 대상으로 하였다. 평균나이는 27.9세였고, 평균 체질량지수(Body mass index, 이하 BMI)는 25.9kg/m²이었다. 고혈압 치료를 복용하는 사람과 당뇨, 고지혈증 환자는 제외되었다. 대상자들의 일반적인 특성은 Table I.과 같다.

대상자 각각의 수축기혈압과 이완기혈압은 최소 10분 이상의 휴식 후 측정하였다. BMI는 체중(kg)을 미터로 환산한 신장의 제곱(m²)으로 나눈 값으로 하였고 체지방량은 bio-impedance analysis(Inbody 4.0, Biospace Co., Seoul, Korea)를 이용하여 측정하였다.

유전자의 DNA을 얻기 위해 모든 참가자에게 내용을 충분히 설명하고 동의를 구하였으며 연구

Table I. General Characteristics of Study Subjects

Variables	N	Mean±SD
Age (year)	832	27.88±7.80
Weight (kg)	832	66.86±11.74
BMI (kg/m ²)	832	25.89±4.27
SBP* (mmHg)	832	115.38±12.84
DBP** (mmHg)	832	72.35±10.23

* SBP : systolic blood pressure, ** DBP : diastolic blood pressure

45bp-insdel)을 genotype하기 위해서 UCP2 유전자의 exon 8까지의 근위분절을 다음의 primer 들을 사용하여 PCR을 통해 증폭하였다 : forward 5'-GAGGTGCCCCCATGACC-3', reverse 5'-TCC TGCCTCCCCATGTTAGT-3'. PCR은 94°C에서 5분 간의 전처리를 한 후 94°C에서 30초, 65°C에서 30초, 72°C에서 30초간 반응시키는 과정을 35회 반복하고 최종적으로 72°C에서 10분간 확장하였다. PCR 산물(691 또는 646 bp)은 1.5%의 agarose gel에서 전기영동법을 시행하여 분리 후 ethidium bromide staining을 통해서 시각화하였다.

3. 통계분석

각 변수들이 대상자 군의 각각의 유전자 위치에서 평형을 유지하는지 여부를 알아보기 위해서 Hardy-Weinberg equilibrium tests를 사용하였다. 모든 SNP부위들 사이의 linkage disequilibrium을 측정하기위해서 $|D'|$ 와 r^2 가 평가되었고, haplotypes는 Phase software를 사용하여 SNP들로부터 평가되었다. Association analysis는 UCP genotypes, 나이, BMI의 영향을 포함하는 General Linear Model procedures를 사용하였다. UCP genotypes 이 혈압에 독립적으로 미치는 영향을 평가하기 위해서 나이와 BMI로 보정된 adjusted analysis of covariance(ANCOVA)를 사용하였다. 수축기혈압과 이완기혈압의 변이에 영향을 주는 요인들은 이 model에 포함된 모든 다른 변수들에 대해서 보정한 후 각 독립변수의 영향을 정량화 할 수 있는 type III sum of squares를 사용해서 계산하였다. BMI, 나이, 그리고 UCP genotype를 사용하여 수축기혈압과 이완기혈압의 변이를 예측하기 위한 model을 만들기 위해서 복합 회귀분석(multiple regression analyses)을 사용하였다. UCPs 유전자형과 체질과의 상관성은 χ^2 tests로 유의성을 검증하였다.

P값이 0.05미만인 경우를 통계적 유의성이 있는 것으로 간주하였다. 모든 분석은 SAS system for windows, version 8.2(SAS Korea, Seoul, Korea)을 사용하여 수행되었다.

III. 결 과

이 연구에서는 한국 여성으로 구성된 대상자들의 UCP 유전자다형성과 혈압과의 관계를 평가하였다. SNPs의 위치와 대립유전자의 빈도는 Fig. 1과 같다.

NCBI database에 기재되어있거나 이전 연구에서 확인된 유전자다형성들 중에서 Fig. 1에서 보이는 19개의 SNPs는 24명의 대상자들에서 direct sequencing을 통해서 분석되었다. 두개의 SNP(UCP3 +2884G>A와 UCP3 +5260G>A)는 Fig. 1-B1에서 나타나는 것과 같이 한국인에게서 단형(monomorphic)으로 확인되었다. Table II의 14개의 SNP들은 LDs와 대립유전자 빈도에 근거하여 전체 대상자(n=832)의 large-scale genotyping을 위해 선택되었다. $r^2=1$ 이라는 것은 large-scale genotyping을 위해서 SNP들 중 단지 한 개의 SNP만이 선택된 polymorphism들에 속하는 절대적인 LDs라는 것을 의미한다. 0.05 이하의 minor allele frequencies를 가진 SNP들은 large-scale genotyping에서 제외되었다. 14개의 선택된 위치의 유전자형 분포는 모두 Hardy-Weinberg equilibrium에 부합되었다(P>0.05, Table II).

UCP2와 UCP3는 염색체 11q13의 단일 LD block에 위치하기 때문에(Fig. 1-B1, B3), haplotype construction은 함께 수행되었다. 4개의 common(frequency>0.05) haplotype들이 UCP1에서 확인되었고, UCP2-3에서 3개의 haplotype이 확인되었다. 이 연구의 대상자들에게서 확인된 common hap-

Table II. SNPs Selected for Genotyping of the Whole Subjects.

Gene	Locus	Position	Amino acid change	Minor allele frequency	HWE	rs#
UCP1	-3954A>G	Promoter		0.49	0.98	rs1800592
	-1766A>G	Promoter		0.27	0.99	rs3811791
	+940A>G (A64T)	Exon2	A64T	0.07	0.55	-
	+6537A>T (M229L)	Exon5	M229L	0.11	0.91	rs2270565
UCP2	-1957G>A	Promoter		0.30	0.80	rs649446
	-866G>A	Promoter		0.50	0.16	rs659366
	+4787C>T (A55V)	Exon4	A55V	0.50	0.05	rs660339
	+7941_45del>ins	3'UTR		0.19	0.08	-
UCP3	-35C>T	Promoter		0.30	0.99	rs1800849
	+2564G>C	Intron2		0.50	0.13	rs2075576
	+2877C>T (Y99Y)	Exon3	Y99Y	0.31	0.99	rs1800006
	+3106A>G	Intron3		0.49	0.37	rs1685325
	+3854C>T	Intron4		0.23	0.74	rs2734827
	+4589T>C (Y210Y)	Exon5	Y210Y	0.49	0.16	rs2075577

lotype중에서 UCP1-ht1은 95%를 초과하는 빈도로 -3954A>G에 의해 표지되었다(Fig. 1-A2). 이와 비슷하게 UCP1-ht2와 UCP1-ht4도 각각 -1766A>G와 +6537A>T에 의해 거의 완전히 표지되었다. 이들 표지된 haplotype들은 그 작용이 표지된 SNP들과 거의 동일하기 때문에 더 이상 분석되지 않았다.

나이와 BMI에 대해 보정한 이후, 14개의 SNP들과 4개의 주요 haplotype인 UCP1-ht3, UCP23-ht 1~3과 수축기혈압과 이완기혈압과의 관계에 대해 분석한 결과 UCP1-ht3는 수축기혈압과 유의한 연관성이 있는 것으로 나타났다(Table III).

수축기혈압의 분포는 다음과 같다.

- 114.63±0.50 mmHg(n=553, UCP1-ht3 non-carriers)
- 117.36±0.75 mmHg(n=248, heterozygotes)
- 112.98±2.11 mmHg (n=31, homozygote carriers) (p=0.0053 in co-dominant model).

비슷한 연관관계가 UCP1-ht3와 이완기혈압사

이에서 존재하는 것으로 나타났다(Table IV).

이완기혈압의 분포는 다음과 같다.

- 71.84±0.42 mmHg(n=553, UCP1-ht3 non-carriers)
- 73.80±0.62 mmHg(n=248, heterozygotes)
- 69.98±1.77 mmHg(n=31, homozygote carriers) (p=0.0130 in the co-dominant model).

Homozygote carrier의 수는(n=31) 다른 유전자형을 보유한 대상자의 수에 비해서 비교적 적었다.

Homozygote UCP1-ht3 carrier들과 heterozygote carrier들을 묶어서 carrier group으로 하여 non carrier들과 비교했을 때의 수축기혈압의 분포는 다음과 같다

- 114.63±0.50 mmHg(non-carriers, n=553)
- 116.88±0.71 mmHg(carriers, n=279) (p=0.0097 in the dominant model).

이완기혈압의 분포는 다음과 같다.

- 71.84±0.42 mmHg(non-carriers)

Table III. Analyses of Covariance of UCP Polymorphisms with SBP Controlling for Age and BMI among Korean Female Subjects

Gene	Locus	C/C	C/R	R/R	P		
					Co-dom -nant	Domi -nant	Rece -ssive
UCP1	-3954A>G	216(113.97±0.80)	406(116.08±0.59)	209(115.48±0.82)	0.1052	0.0415	0.8830
	-1766A>G	458(115.27±0.56)	307(115.73±0.68)	63(114.77±1.49)	0.7944	0.7267	0.6602
	+940A>G (A64T)	5(113.56±5.31)	111(115.20±1.13)	706(115.34±0.45)	0.9399	0.7404	0.8557
	+6537A>T (M229L)	673(115.47±0.46)	149(115.33±0.97)	8(112.29±4.19)	0.7487	0.7728	0.4542
	UCP1-ht3	553(114.63±0.50)	248(117.36±0.75)	31(112.98±2.11)	0.0053	0.0097	0.2489
UCP2	-1957C>A	406(114.95±0.58)	342(115.33±0.64)	75(117.53±1.36)	0.2181	0.3478	0.0907
	-866G>A	232(115.55±0.78)	389(114.90±0.60)	211(116.10±0.82)	0.4816	0.8067	0.3115
	+4787C>T (A55V)	241(115.41±0.76)	380(114.99±0.61)	208(116.11±0.82)	0.5524	0.9847	0.3158
	+7941_45del>ins	544(115.68±0.51)	227(114.70±0.79)	31(116.73±2.13)	0.4740	0.4052	0.5405
UCP3	-35C>T	408(114.77±0.59)	355(115.80±0.63)	66(117.03±1.46)	0.2481	0.1387	0.2420
	+2564G>C	227(115.62±0.79)	394(115.05±0.60)	206(115.70±0.83)	0.7668	0.7134	0.6478
	+2877C>T (Y99Y)	68(116.88±1.44)	360(115.97±0.63)	398(114.61±0.59)	0.1626	0.2784	0.0694
	+3106A>G	218(115.37±0.81)	400(115.28±0.59)	207(115.56±0.83)	0.9621	0.9903	0.7915
	+3854C>T	510(115.62±0.52)	282(115.30±0.71)	36(112.74±1.97)	0.3668	0.4718	0.1709
	+4589T>C (Y210Y)	215(115.62±0.81)	390(114.98±0.60)	221(115.84±0.80)	0.6474	0.7246	0.4983
	UCP2-UCP3-ht1	287(115.79±0.70)	384(115.10±0.61)	161(115.33±0.94)	0.7543	0.4697	0.9443
	UCP2-UCP3-ht2	453(115.02±0.56)	327(115.57±0.65)	52(117.42±1.64)	0.3575	0.3249	0.2008
UCP2-UCP3-ht3	611(115.73±0.48)	202(114.34±0.83)	19(115.43±2.71)	0.3518	0.1634	0.9858	

C/C, C/R, and R/R represent homozygotes for the common allele, and heterozygotes and homozygotes for the rare allele, respectively. Genotype and haplotype distributions (mean±SE), and P-values of three alternative models (co-dominant, dominant, and recessive) of analysis of covariance (ANCOVA) are shown. P values less than 0.05 were marked by bold fonts.

-73.38±0.59 mmHg(carriers)

(p=0.0333 in the dominant model).

혈압이 비만의 표현형과 밀접한 연관관계가 있기 때문에, 비록 통계 분석에서 BMI의 영향에 대해 보정하였더라도 관찰된 UCP1-ht3와 혈압과의 연관관계는 비만의 표현형에 영향을 미칠 수도 있을 것이다. 이를 규명하기 위해 모든 대상자들의 BMI와 체지방량을 UCP1-ht3에 대하여 비교하였다(Table V).

연구 결과 대상자들에서 UCP1-ht3는 BMI나 체지방량에 통계적으로 유의한 작용을 미치지 않는 것으로 나타났다. UCP1-ht3 carrier들에서 혈압은 유의하게 높은 경향을 나타내었고, 평균 BMI와 체지방량은 약간 낮게 나타났다. 이 결과는 혈압과

다형성과의 연관관계가 비만의 표현형에 미치는 영향과는 별개라는 점을 의미하는 것이다.

수축기혈압의 변이를 UCP1-ht3, 나이, 그리고 BMI를 독립변수로 포함하는 general linear model을 사용하여 측정하였는데, BMI는 수축기혈압 변이의 12.83%를 설명할 수 있는 것으로 나타났다. 나이는 수축기혈압 변이에서 1.18%를 설명할 수 있는 것으로 나타났고, UCP1-ht3는 수축기혈압 변이의 1.07%를 설명할 수 있었다(Table VI).

UCP1-ht3이 수축기혈압에 미치는 영향이 BMI가 미치는 영향과 비교했을 때 작기는 하지만, 그럼에도 불구하고 이는 나이가 미치는 영향에 비교할 수 있을 만큼 의미있는 것이다. BMI와 혈압과의 연관관계는 상당히 밝혀져 있고 이 연구에서도

Table IV. Analyses of Covariance of UCP Polymorphisms with DBP Controlling for Age and BMI among Korean Female Subjects

Gene	Locus	C/C	C/R	R/R	P		
					Co-domi -nant	Domi -nant	Rece -ssive
UCP1	-3954A>G	216(71.55±0.67)	407(73.25±0.49)	209(71.40±0.68)	0.0349	0.1692	0.1128
	-1766A>G	458(72.51±0.46)	308(72.25±0.56)	63(71.97±1.25)	0.8850	0.6540	0.7334
	+940A>G (A64T)	5(70.84±4.41)	111(71.42±0.94)	707(72.43±0.37)	0.5763	0.7418	0.2973
	+6537A>T (M229L)	674(72.59±0.38)	149(71.59±0.81)	8(69.75±3.50)	0.3975	0.2082	0.4476
	UCP1-ht3	553(71.84±0.42)	248(73.80±0.62)	31(69.98±1.77)	0.0130	0.0333	0.1725
UCP2	-1957G>A	407(72.00±0.49)	342(72.34±0.53)	75(73.87±1.14)	0.3186	0.3692	0.1506
	-866G>A	233(72.40±0.65)	389(71.80±0.50)	211(73.32±0.68)	0.2014	0.9319	0.1026
	+4787C>T (A55V)	242(72.30±0.64)	380(71.97±0.51)	208(73.17±0.69)	0.3665	0.8966	0.1748
	+7941_45del>ins	545(72.39±0.42)	227(72.02±0.66)	31(73.01±1.79)	0.8267	0.7402	0.6886
UCP3	-35C>T	409(71.75±0.49)	355(72.95±0.52)	66(72.64±1.22)	0.2426	0.0955	0.7927
	+2564G>C	228(72.20±0.66)	394(72.17±0.50)	206(72.72±0.69)	0.7904	0.8317	0.4932
	+2877C>T (Y99Y)	68(72.75□ .20)	360(73.02±0.52)	399(71.68±0.49)	0.1652	0.7272	0.0592
	+3106A>G	219(71.99□ .67)	400(72.35±0.50)	207(72.65±0.69)	0.7881	0.5509	0.5931
	+3854C>T	511(72.38±0.44)	282(72.39±0.59)	36(71.28±1.65)	0.8068	0.8751	0.5124
	+4589T>C (Y210Y)	215(72.66±0.68)	390(72.20±0.50)	222(72.34±0.66)	0.8614	0.6046	0.9798
	UCP2-UCP3-ht1	287(72.53±0.58)	384(72.34±0.51)	162(72.05±0.78)	0.8831	0.6997	0.6645
	UCP2-UCP3-ht2	454(71.84±0.46)	327(72.92±0.55)	52(73.31±1.37)	0.2449	0.0976	0.4683
UCP2-UCP3-ht3	612(72.44±0.40)	202(71.98±0.70)	19(73.47±2.27)	0.7466	0.6628	0.6195	

C/C, C/R, and R/R represent homozygotes for the common allele, and heterozygotes and homozygotes for the rare allele, respectively. Genotype and haplotype distributions (mean±SE), and P-values of three alternative models (co-dominant, dominant, and recessive) of analysis of covariance (ANCOVA) are shown. P values less than 0.05 were marked by bold fonts.

Table V. Analyses of Covariance of UCP1-ht3 with Obesity Phenotypes Controlling for Age among Korean Female Subjects

Locus	phenotype	C/C	C/R	R/R	P		
					Co-domi -nant	Domi -nant	Rece -ssive
UCP1-ht3	BMI (Kg/m ²)	553(26.04±0.17)	248(25.64±0.24)	31(25.16±0.77)	0.2420	0.1294	0.2626
	Fat Mass (Kg)	553(23.72±0.33)	248(22.87±0.45)	31(22.24±1.47)	0.2241	0.0948	0.3744

C/C, C/R, and R/R represent homozygotes for the common allele, and heterozygotes and homozygotes for the rare allele, respectively. Haplotype distributions (mean±SE), and P-values of three alternative models (co-dominant, dominant, and recessive) of analysis of covariance (ANCOVA) are shown.

할 수 있을 만큼 의미있는 것이다. BMI와 혈압과의 연관관계는 상당히 밝혀져 있고 이 연구에서도 BMI는 혈압의 주요 결정인자로 확인되었다. 하지

만 본 연구결과에서 볼 때 UCP1-ht3 genotype은 혈압에 미치는 BMI의 영향을 유의성있게 조절한다고 볼 수 있으며 이는 아래의 regression analy-

Table VI. Source of Variation in SBP and DBP among Korean Female Subjects

	SBP		DBP	
	% of Variance	P-value	% of Variance	P-value
UCP1-ht3	1.07	0.0053	0.97	0.0130
Age	1.18	0.0007	1.42	0.0004
BMI	12.83	<0.001	4.84	<0.001

이에 대한 설명력은 다음과 같다.

BMI 4.84%, 나이 1.42%, UCP1-ht3 0.97%.

독립 변수로서의 BMI, 나이, UCP1-ht3을 이용해서 수축기혈압과 이완기혈압의 변이를 구하기 위한 회귀 모형을 구성하기 위해서 multiple linear regression analysis를 실행하였으며, 구성된 회귀 모형은 아래와 같다

$$-SBP (mmHg) = 1.12 \times BMI(kg/m^2) + 0.18 \times Age(year) + C1$$

$$-C1 = 79.03 \text{ for ht3/ht3 type, } 83.42 \text{ for ht3/-type, and } 80.69 \text{ for -/- type}$$

$$-DBP (mmHg) = 0.55 \times BMI(kg/m^2) + 0.16 \times Age(year) + C2$$

$$-C2 = 51.43 \text{ for ht3/ht3 type, } 55.26 \text{ for ht3/-type, and } 53.29 \text{ for -/- type}$$

IV. 고 찰

혈압은 수많은 유전적 요인과 환경적 요인에 의해 결정된다. 이러한 요인들 중 최근의 연구에서 UCP와 혈압과의 사이에 연관관계가 있다는 단서들이 제시되고 있다. Uncoupling agent인 dinitrophenol이 혈압 상승에 특징적인 혈관 내피의 미토콘드리아 수축을 유도한다는 것이 실험적으로 밝혀졌다¹⁷⁾. UCP1은 주로 갈색지방조직에서 발현하는데, 특히 설치류와 인간의 대동맥 주위 갈색지방조직에 동맥혈의 온도를 변화시키기에 충분한

양이 존재한다는 것이 알려져 있다¹⁸⁻¹⁹⁾. Bernal-Mizrachi 등은 유전자 치환 쥐에서 대동맥 미부근육 세포의 UCP1 발현이 대동맥의 superoxide 생산을 증가시키고, 쥐꼬리에서 수축기혈압을 46mm Hg, 이완기혈압을 21mmHg 증가시켰다고 하였다. 이들 쥐 실험에서 혈장레닌활성도는 증가했고 소변으로의 나트륨 배설은 감소했다. 교감신경계 활성화의 척도인 소변으로의 norepinephrine 배설은 변화가 없었다¹⁴⁾. 하지만 유전적으로 비만인 쥐의 골격근 내에서의 치환된 UCP1 유전자의 발현은 혈압을 감소시킨 것으로 나타났다¹⁵⁾.

혈압의 조절과 UCPs 사이의 연관관계는 또한 혈압조절 호르몬이 UCP들의 발현을 조절한다는 연구결과에 의해서도 알 수 있다. Porter 등은 혈압의 주요 조절인자중 하나인 angiotensin II가 갈색지방조직에서 UCP1의 mRNA 발현을 증가시켰다고 하였다¹⁶⁾. Fukunaga 등은 spontaneously hypertensive rats(이하 SHR)의 심장근과 골격근에서 UCP2 와 UCP3의 mRNA 수준을 측정하고서 UCP2 와 UCP3의 mRNA 수준이 정상 Wistar-Kyoto rats보다 SHR에서 현저히 높았다고 하였다. 이는 UCP 유전자 발현의 변화가 고혈압과 어떠한 연관관계가 있다는 것을 의미한다²⁰⁾.

본 연구에서는 832명의 한국 여성으로 구성된 대상자들의 UCP gene family 중에서 14개의 SNP들과 4개의 주요 haplotype인 UCP1-ht3, UCP2, 3-ht1~3과 수축기혈압, 이완기혈압과의 관계에 대해 분석하였다. 그 결과 UCP1-ht3는 수축기혈압과

유의한 연관이 있는 것으로 나타났다. UCP가 체질량지수와 체지방량같은 비만의 표현형과 상관관계가 있다는 것이 기존의 연구를 통해서 밝혀져 있고, 혈압 또한 비만의 표현형과 밀접한 상관관계가 있기 때문에 관찰된 UCPI-ht3와 혈압과의 연관관계는 비만의 표현형에 영향을 미칠 수도 있으므로, 이를 규명하기 위해 모든 대상자들의 BMI와 체지방량을 UCPI-ht3에 대하여 비교하였다. 그 결과 대상자들에서 UCPI-ht3는 BMI나 체지방량에 통계적으로 유의한 작용을 미치지 않는 것으로 나타났다. 즉, UCPI-ht3 carrier들에서 혈압은 유의하게 높은 경향을 나타낸 반면 평균 BMI와 체지방량은 약간 낮게 나타났다. 따라서 UCPI-ht3는 혈압에 영향을 미치고, 이는 비만의 표현형과는 독립적인 것이라고 할 수 있다.

수축기혈압의 변이를 UCPI-ht3, 나이, 그리고 BMI를 독립변수로 포함하는 general linear model을 사용하여 측정하였는데, BMI는 수축기혈압 변이의 12.83%를 설명할 수 있는 것으로 나타났다. 나이는 수축기혈압 변이에서 1.18%를 설명할 수 있는 것으로 나타났고 UCPI-ht3는 수축기혈압 변

이의 1.07%를 설명할 수 있었다. 이완기혈압의 변이는 BMI(4.84%), 연령(1.42%), UCPI-ht3(0.97%)순으로 영향을 받았다.

사상의학에서의 체질은 선천적으로 결정되며 유전자도 선천적으로 부모로부터 물려받는 것으로 들은 평생 변하지 않는다는 공통점이 있다. 사람의 모든 개체로서의 특징은 유전자의 정보에 따라서 발현되는 것이며, 사상의학에서 제시하는 체질적 속성 역시 유전자가 가지는 체질이 발현되는 것이라 할 수 있다. 이러한 개념을 배경으로 최근 체질적 소인과 경향성을 밝히기 위해 유전자를 대상으로 하는 연구가 활발히 진행되고 있다. 이와 관련하여 본 연구에서는 연구결과 혈압과 의미있는 연관성을 나타낸 UCPI-ht3와 QSCC II를 통해 진단한 사상체질과 비만표현형과의 연관성을 살펴 보았다.

각 체질과 임상자료와의 연관성을 조사한 결과 소양인에서 수축기혈압, 이완기혈압, 체지방 그리고 WHR이 유의적으로 감소한 반면, 태음인에서는 유의적으로 증가한 것으로 나타났다(Table VII, VIII).

Table VII. The Association of Soyang-in with SBP, DBP, Fat Mass and Waist/Hip Ratio

	Taeum/Soeum-in(n=735)	Soyang-in(n=97)	p
SBP(mmHg)	115.76±12.80	110.49±13.09	0.000
DBP(mmHg)	72.51±10.98	68.12±9.20	0.000
Fat(kg)	24.28±8.08	19.33±6.54	0.000
Fat %	34.84±6.03	31.17±5.55	0.000
WHR	0.89±0.07	0.85±0.06	0.000

Table VIII. The Association of Taeum-in with SBP, DBP, Fat Mass and Waist/Hip Ratio

	Soyang/Soeum-in(n=170)	Taeum-in(n=662)	p
SBP(mmHg)	111.23±12.90	116.16±12.76	0.000
DBP(mmHg)	68.92±11.20	72.80±10.69	0.000
Fat(kg)	19.03±6.48	24.91±8.01	0.000
Fat %	31.25±5.58	35.23±5.95	0.000
WHR	0.85±0.06	0.89±0.07	0.000

이제마는 《東醫壽世保元》<四象人辨證論>²¹⁾에서 각 체질별 체형과 기상에 대하여 언급하고 있는데, ‘太陰人은 腰圍之立勢가 盛壯하다’고 하였다. 즉 태음인인 경우 허리 및 복부부위가 다른 체질에 비해 발달해 있다고 하여 외형적 특징이 복부 비만의 외형과 유사한 면이 많음을 알 수 있다. 배 등의 연구에 의하면 비만클리닉 내원환자에 있어서 태음인의 비중이 70-85%정도에 해당한다고 보고하였는데²²⁾, 비록 연구대상의 연령층이 20대에 편중되어 있어 비만인구의 전체를 대변할 수는 없으나 적어도 비만환자에 있어 태음인이 높은 비중을 차지함을 알 수 있다. 뿐만 아니라 태음인의 타고난 장부의 대소는 肝大肺少한데, 肝大란 吸聚之氣가 많다는 것이며, 肺少란 呼散之氣가 적다는 것이다. 이를 에너지 대사 측면에서 보면, 약한 호산지기로 인해 에너지의 생성보다 에너지의 소비가 원활하지 못하다는 것을 의미하므로, 다른 체질에 비해 비만에 이환되기 쉬운 체질적인 특성을 갖고 있음을 알 수 있다. 본 연구에서 태음인의 수

축기혈압, 이완기혈압, 체지방 그리고 WHR이 유의적으로 증가한 원인은 呼散之氣가 不足하고 吸聚之氣가 太過한 태음인의 특성으로 인해 체지방이 축적되고, 이로 인해 수축기혈압, 이완기혈압, 그리고 WHR이 유의적으로 증가한 것으로 생각된다.

한편, UCP1-ht3을 지닌 사람의 경우 소양인일 확률은 3.5배 유의적으로 증가한 반면, 태음인일 확률은 0.45배로 유의적으로 감소하였다(Table IX, Table X). 이는 다른 체질보다 소양인이 UCP1-ht3 유전자형을 더 많이 갖고 있다는 것으로 소양인의 경우 비만과 관련 없이 고혈압이 발현되는 생리적 특성이 있을 수 있다는 것을 의미한다. 소양인은 中下焦의 收斂을 納入하여 貯蓄하는 脾가 발달하여 熱氣가 성한 반면, 下焦의 收斂을 방출하는 腎이 약하므로 寒氣가 부족하다. 또한 소양인의 保命之主(正氣)는 陰清之氣로 陰清之氣가 부족하면 쉽게 火熱이 發하게 되는데, 이것을 소양인의 잠재적인 火熱로 볼 수 있다. UCP-ht3 유전자형을 갖고 있는 사람에서 수축기혈압과 이완기혈압의

Table IX. Association Analysis of Soyang-in and Taeum/Soeum-in with UCP-1 Haplotype 3

		Haplotype 3		Total
		-/-	-/ht3, ht3/ht3	
Taeum/Soeum-in	Frequency(%)	729(97.0%)	22(3.0%)	751(100%)
Soyang-in	Frequency(%)	73(90.4%)	8(9.6%)	81(100%)

P=0.007, Odd ratio = 3.483
(95% confidence interval : 1.505-8.058)

Table X. Association Analysis of Taeum-in and Soyang/Soeum-in with UCP-1 Haplotype 3

		Haplotype 3		Total
		-/-	-/ht3, ht3/ht3	
Soyang/Soeum-in	Frequency(%)	141(93.6%)	10(6.4%)	151(100%)
Taeum-in	Frequency(%)	661(97.0%)	20(3.0%)	681(100%)

P=0.039, Odd ratio = 0.451
(95% confidence interval : 0.208-0.978)

상승을 볼 수 있었고 이는 비만의 표현형과는 연관이 없는 것으로 나타났는데, 체질적인 면에서 본다면 체형적으로 胸襟之包勢 盛壯而 膀胱之坐勢 孤弱하고⁴⁸⁾ 생리적으로 火熱이 과다하여 비만과 연관성이 적은 소양인에게 있어 혈압을 상승시키는 기전에 UCP-ht3가 관여하는 것으로 사료된다.

V. 결 론

UCP유전자의 다형성이 혈압에 미치는 영향을 조사하기 위해 832명의 한국인 여성 대상자들의 UCPs의 유전자형과 수축기 혈압과 확장기 혈압사이의 상관관계를 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. UCP유전자의 14개의 단일염기변이(SNP)들, 일배체형(haplotype)과 혈압과의 상관관계를 조사한 결과 UCP1의 haplotype3이 수축기혈압(p=0.0053)과 이완기혈압(p=0.0130)의 상승에 의미 있는 연관성을 나타내었다.
2. UCP1-ht3은 체지방량과 체질량지수(BMI)와는 상관관계를 나타내지 않아 비만의 표현형과 관계없이 혈압에 독립적인 변수로 작용하였다.
3. 수축기혈압의 변이는 BMI(12.8%), 연령(1.2%), UCP1-ht3(1.1%)순으로 영향을 받았고, 이완기혈압의 변이는 BMI(4.84%), 연령(1.42%), UCP1-ht3(0.97%)순으로 영향을 받았다.

참고문헌

1. Boss O, Muzzin P, Giacobino JP. The uncoupling proteins: a review. *Eur J Endocrinol.* 1998;139:1-9.
2. 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.
3. Adams SH. Uncoupling protein homologs: emerging views of physiological function. *J Nutr.* 2000;130:711-4.
4. David G, Nicholls R, Eduardo R. A history of the first uncoupling protein, UCP1. *J Bioenerg and Biomemb.* 1999;31(5):399-406.
5. Zhang CY, Baffy G, Perret P, Krauss S, Peroni O, Grujic D, Hagen T, Vidal-Puig AJ, Boss O, Kim YB, Zheng XX, Wheeler MB, Shulman GI, Chan CB, Lowell BB. Uncoupling protein-2 negatively regulates insulin secretion and is a major link between obesity, beta cell dysfunction, and type 2 diabetes. *Cell.* 2001;105:745-55.
6. Schrauwen P, Schaart G, Saris W.H.M, Sliker LJ, Glatz J.F.C, Vidal H., Blaak E.E. The effect of weight reduction on skeletal muscle UCP2 and UCP3 mRNA expression and UCP3 protein content in type II diabetic subjects. *Diabetol.* 2000;43:1408-16.
7. Larkin S, Mull E, Miao W, Pittner R, Albrandt K, Moore C, Young A, Denaro M, Beaumont K. Regulation of the third member of the uncoupling protein family, UCP3, by cold and thyroid hormone. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;240:222-7.
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 pro-

- tein 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, Ladurner G, Hell E, Strosberg AD, Patsch JR, Krempler F, Patsch W. A common polymorphism in the promoter of UCP2 is associated with decreased risk of obesity in middle-aged humans. *Nat Genet*. 2001;28:178-83.
 11. Walder K, Norman RA, Hanson RL, Schrauwen P, Neverova M, Jenkinson CP, Easlick J, Warden CH, Pecqueur C, Raimbault S, Ricquier D, Silver MH, Shuldiner AR, Solanes G, Lowell BB, Chung WK, Leibel RL, Pratley R, Ravussin E. Association between uncoupling protein polymorphisms (UCP2-UCP3) and energy metabolism/obesity in Pima indians. *Hum Mol Genet*. 1998;7:1431-5.
 12. 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.
 13. 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:E1-7.
 14. Beranl-Mizrachi C, Gates AC, Weng S, Iamura T, Knutsen RH, DeSantis P, Coleman T, Townsend RR, Muglia LJ, Semenkovich CF. Vascular respiratory uncoupling increases blood pressure and atherosclerosis. *Nature*. 2005;435:502-6.
 15. Bernal-Mizrachi C, Weng S, Li B, Nolte LA, Feng C, Coleman T, Holloszy JO, Semenkovich CF. Respiratory uncoupling lowers blood pressure through a leptin-dependent mechanism in genetically obese mice. *Arterioscler Thromb Vas Biol*. 2002;22:961-8.
 16. Porter JP, Anderson JM, Robinson RJ, Phillips AC. Effect of central angiotensin II on body weight gain in young rats. *Brain Res*. 2003;959:20-8.
 17. Lief H, Kumamoto M. Effect of 2,4-dinitrophenol on the electrical and mechanical activity of vascular smooth muscle. *Microvascul Res*. 1970;2(2):182-7.
 18. Frederic B, Daniel R, Jean T, Jean W. Molecular approach to thermogenesis in brown adipose tissue: cDNA cloning of the mitochondrial uncoupling protein. *Proc Natl Acad Sci*. 1985;82:445-8.
 19. Kathryn F. L, Strzelecki T, Strzelecka D, Koch C. Regulation of the uncoupling protein in brown adipose tissue. *J Biol Chem*. 1986;261(1):298-305.
 20. Fukunaga Y, Itoh H, Hosoda K, Doi K, Matsuda J, Son C, Yamashita J, Chun TH, Tanaka T, Inoue M, Masatsugu K, Saito T, Sawada N, Nakao K. Altered gene expression of uncoupling protein-2 and -3 in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Hyperten*. 2000;18:1233-8.
 21. 이제마 저, 김형태 편. *신편동의수세보원*. 서울: 도서출판 정담. 1999;94.
 22. 배정환, 신현대. 비만환자에서의 태소음양인의 분포. *한방재활의학회지*. 1997;7(2):142-53.