예방의학회지 제39권 제6호(2006년 11월)
J Prev Med Public Health 2006;39(6):505-510

ACE 삽입 및 결손 유전자 다형성과 HDL 콜레스테롤과의 관련성

유창훈, 홍영습, 곽종영[1)], 김나영, 노미숙[2)], 정갑열[3)], 이용환[4)], 김정만, 김준연

동아대학교 의과대학 예방의학교실 및 암분자치료연구센터, 동아대학교 의과대학 생화학교실 및 암분자치료연구센터[1)], 동아대학교 의과대학 병리학교실 및 암분자치료연구센터[2)], 동아대학교 의과대학 산업의학교실[3)], 고신대학교 의과대학 예방의학교실[4)]

The Relationship between ACE I/D Polymorphism and HDL Cholesterol

Chang Hun You, Young Seoub Hong, Jong Young Kwak[1)], Na Young Kim, Mee Sook Roh[2)], Kap Yeol Jung[3)], Yong Hwan Lee[4)], Jung Man Kim, Joon Youn Kim

Department of Preventive Medicine and Medical Research Center for Cancer Molecular Therapy, College of Medicine, Dong-A University; Medical Research Center for Cancer Molecular Therapy and Department of Biochemistry, College of Medicine , Dong-A University[1)]; Department of Pathology and Medical Research Center for Cancer Molecular Therapy, College of Medicine, Dong-A University[2)]; Department of Occupational Medicine, Dong-A University Medical Center[3)]; Department of Preventive Medicine, Medical College, Kosin University[4)]

Objectives : The purpose of this study is to evaluate the association of the angiotensin converting enzyme (ACE) insertion/deletion (I/D) polymorphism with cardiovascular disease risk factors.

Methods : Out of a total of 608 middle-aged adults who visited local health centers, 424 subjects (104 male, 320 female) who had not been diagnosed with hypertension, diabetes mellitus, or hyperlipidemia were included in this study. ACE genotypes were determined in all subjects by polymerase chain reaction methods.

Results : Statistical differences in high-density lipoprotein (HDL) cholesterol levels according to ACE genotype were observed using ANOVA ($p<0.05$), but no differences were found in other cardiovascular risk factors. Specifically, men with the DD and DI genotypes had significantly lower HDL cholesterol levels than those with the II genotype based on the LSD multi-comparison test ($p<0.05$).

Conclusions : In men, the D-allele of the ACE I/D polymorphism was significantly associated with reduced HDL cholesterol levels. In the future, larger studies are needed to confirm this relationship between ACE I/D polymorphism and HDL cholesterol.

J Prev Med Public Health 2006;39(6):505-510

Key words : Angiotensin converting enzyme 2, High-density lipoprotein, Polymorphism

서 론

심혈관계 질환은 세계적으로 사망률이 높은 질환이며, 우리나라의 질환별 사망 원인에서 암에 이어 두 번째를 차지하고 있는 중요한 만성질환이다 [1]. 최근 국내의 심혈관계 질환에 대한 유병률은 점차 감소되고 있으며, 미국과 같은 선진국에서도 이러한 감소추세가 관찰되고 있다 [2]. 이는 심혈관계 질환에 대한 위험 요인이었던 식이습관과 운동부족 등을 개선한 효과로 받아들여지고 있다 [2]. 하지만 심혈관계 질환의 전반적인 추세와는 달리 우리나라의 허혈성심질환의 발생은 꾸준히 증가하고 있어, 이에 대한 원인을 규명하기 위한 연구들이 다양한 분야에서 활발하게 진행되고 있다 [1,3].

안지오텐신 변환 효소 (angiotensin converting enzyme, ACE)는 안지오텐신 I을 안지오텐신 II로 변환시키는 효소이며, 변환된 안지오텐신 II는 혈관의 수축 및 알도스테론의 분비를 증가시켜서 혈압을 높이는 작용을 한다. ACE 유전자는 17번 염색체의 단완 23에 위치해 있으며, intron 16에서 287 bp 크기의 transposon의 삽입 및 결손에 따라 ACE insertion/deletion(I/D) 유전자 다형성이 결정된다 [4]. ACE I/D 유전자 다형성에는 3가지 종류의 유전자형(DD형, DI형, II형)이 존재하며, 유전자형에 따라 ACE의 level이 유의하게 차이가 난다 [5]. 1992년 Cambien 등 [6]이 ACE I/D 유전자 다형성과 심근 경색과의 관계를 처음으로 밝힌 이후로 ACE I/D 유전자 다형성과 허혈성심질환과 관련한 연구들이 시도되었다. Schunkert 등 [7]은 좌심실 비대가 ACE I/D 유전자 다형성과 관련이 있다고 하였으며, Bautista 등 [8]은 심근 경색, Seckin 등 [9]은 관상 동맥 질환이 관련이 있다고 보고하였다. ACE I/D 유전자 다형성과 관련한 연구들을 종합하여 메타 분석을 실시한 Samani 등 [10]의 연구에서는 ACE I/D

접수 : 2006년 5월 25일, 채택 : 2006년 9월 20일
한국과학재단 기초의과학연구사업(MRC)인 암분자치료연구센터 연구비의 지원에 의해 수행되었음
책임저자 : 홍영습(부산시 서구 동대신동 3가, 전화 : 051-240-2888, 팩스 : 051-253-5729, E-mail : yshong@dau.ac.kr)

Table 1. Comparison between ACE genotype and the variables associated with cardiovascular disease

	ACE genotype (n=424)			p-value
	DD (n=56)	DI (n=201)	II (n=163)	
Total cholesterol (mg/dl)	189.50 ± 31.93	190.23 ± 36.98	189.79 ± 32.11	0.987
HDL cholesterol (mg/dl)	52.03 ± 9.73	52.07 ± 11.15	54.93 ± 12.29	0.045*
LDL cholesterol (mg/dl)	114.28 ± 32.50	116.58 ± 33.63	113.88 ± 29.12	0.703
TG (mg/dl)	117.39 ± 82.45	109.13 ± 67.85	105.44 ± 64.18	0.530
BMI (mg/m²)	24.05 ± 2.58	24.13 ± 2.32	24.27 ± 2.83	0.815
Visceral fat mass (kg)	2.17 ± 0.80	2.26 ± 1.05	2.32 ± 1.75	0.741
SBP (mmHg)	125.35 ± 17.33	127.38 ± 17.12	127.12 ± 18.37	0.742
DBP (mmHg)	77.75 ± 10.33	79.02 ± 11.82	79.19 ± 12.15	0.718
FBS (mg/dl)	94.57 ± 18.34	92.10 ± 17.43	93.17 ± 18.09	0.658

*p<0.05
TG: Triglyceride / BMI: Body mass index / SBP: Systolic blood pressure /
DBP: Diastolic blood pressure / FBS: Fasting blood sugar
Note: The p values were estimated with ANOVA test

유전자 다형성의 DD 유전자형이 허혈성 심질환에 대한 위험과 관련이 있다고 보고하였으며, 상반되는 관련 연구결과에 대해서는 연구 방법 및 인종간의 유전적 다양성의 차이로 설명하였다. 하지만 정확한 원인에 대해선 아직도 불명확하며, 상당수의 연구들이 서구 유럽을 중심으로 이뤄졌다는 점과 한국인에서 ACE I/D 유전자 다형성에 따른 허혈성심질환의 위험에 대한 연구가 아직 이뤄지지 않는다는 점에서 볼 때, 한국인에서 허혈성심질환에 대한 해당 유전자의 영향을 제대로 평가하기 어려웠다.

따라서 본 연구는 한국인에서 ACE I/D 유전자 다형성과 허혈성심질환에 대한 관계를 구명할 목적으로 허혈성심질환과 관련이 있다고 알려진 위험 인자들을 측정하여 ACE I/D 유전자 다형성과 상호 관련성 여부를 살펴보고자 하였다. 본 연구 결과는 가설 설정을 위한 단면 연구로써, 향후 ACE I/D 유전자 다형성이 허혈성심질환에 미치는 영향을 평가하기 위한 추가적인 연구들에 의미 있는 단서를 제공해 줄 수 있는 자료로써 활용되기를 기대한다.

연구 방법

1. 연구대상

본 연구는 2004년 8월부터 2005년 9월까지 모 대학병원 건강검진센터를 방문한 30세 이상에서 70세 미만의 건강검진 수검자 중 연구 참여에 동의를 구한 608명 (남자: 164명, 여자: 444명)을 대상으로 하였다. 대상자들의 혈액 및 소변샘플을 채취하였으며 식이, 생활습관, 과거병력, 흡연 및 음주력 등에 대한 설문조사도 함께 실시하였다. 과거 병력상에서 당뇨, 고혈압, 고지혈증으로 진단 받았던 171명과 유전자형 결과가 불명확했던 13명을 제외한 424명이 최종 분석대상자가 되었다. 본 연구는 본 연구진 소속 대학의 생명윤리심의위원회 (IBRB)의 심의와 임상연구심의위원회 (IRB)의 승인 후에 수행되었다.

2. 측정

혈압의 측정은 안정된 상태로 5분간 자리에 앉은 상태에서 수은 혈압계를 이용하여 10분 간격으로 두 번 측정하였다. 복부둘레는 호기시의 직립자세에서 가장 낮은 쪽 늑골하부와 골반 장골릉 (iliac crest)의 중간 부위인 전상장골극 (anterior superior iliac spine)에서 3 cm 정도 윗부분을 기준으로 측정하였으며, 허리둘레는 대퇴골대전자 (greater trochanter of femur)부위의 둘레를 측정하였다. 신체질량지수 (body mass index, BMI), 체지방량 (body fat mass), 복부지방량 (abdominal fat mass), 근육량 (muscle mass), 내장지방량 (visceral fat mass) 등은 체성분측정기기 (JAWON medical model 9.9)를 이용하여 계측하였고, 위에 언급된 모든 측정은 잘 훈련된 한 명의 조사자에 의해서 이뤄졌다. 혈액검사를 통해서는 총 콜레스테롤 (total cholesterol), HDL (high density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein), 중성지방 (triglyceride), FBS (fasting blood sugar), 요산 (uric acid) 등이 측정되었다.

3. 유전자 분석

채취한 전혈 300 μl를 Promega사의 Wizard Genomic DNA purification kit을 사용하여 genomic DNA를 추출했으며, ACE I/D 유전자 다형성은 5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3' 과 5'-GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT-3' 의 시발체 (primer)를 이용하여, PCR 증폭하였다. 증폭과정은 Rigat 등의 과정대로 시행하였다 [11]. 증폭된 PCR 산물들은 2% 아가로즈겔 (agarose gel)에 전기영동한 것을 Ethium Bromide로 염색하여 ACE 유전자에 대한 삽입 및 결손 여부를 확인하였다. PCR을 3번 반복 시행하여 결과가 불일치하였던 13개를 분석에서 제외시켰다.

4. 분석방법

모든 통계 분석에는 SPSS ver. 12.0 프로그램을 이용하였다. ACE I/D 유전자 다형성에 따른 빈도가 Hardy-Weinberg의 평형을 만족하는지 여부를 카이제곱 분석을 통하여 검정하였다. ACE의 유전자형에 따른 집단간의 성별이나 나이와 같은 일반적인 변수들에 대한 비교와 BMI, 복부 지방량, LDL, HDL, 중성지방 등의 변수들과의 관계에 대해 알아보기 위해 ANOVA와 다중비교를 시행하였다. 그리고 모든 분석의 통계적 유의 수준은 $p<0.05$를 기준으로 하였다.

결 과

본 연구 대상자에 대한 ACE I/D 유전자 다형성의 빈도는 DD형이 56명, DI형이 201명, II형이 163명으로 관찰되었으며, 이러한 빈도는 Hardy-Weinberg 평형을 만족하고 있었다 ($p>0.05$). ACE I/D 유전자 다형성에 따른 혈압과 체질량지수의 영향에 관한 분석에서 유전자형에 따른 유의한 차이가 관찰되지 않았다 (Table 1). 그러나 혈액검사 수치 중에서 HDL 콜레스테롤 수치가 ACE I/D 유전자 다형성에 따라 유의한 차이가 있는 것으로 관찰되었으며, 다중 비교에서 ACE I/D 유전자 다형성의 D 형질을 가진 집단이 그렇지 않은 집단에

비해서 HDL 콜레스테롤 수치가 유의하게 낮은 것으로 분석되었다 (Table 1). 그리고 ACE I/D 유전형 다형성에 따른 나이, 성별, 음주량, 흡연량, 운동량에서 유의한 차이가 없었으며, 유전자형에 따른 흡연자 및 음주자의 백분율에서도 유의한 차이가 관찰되지 않았다 (Table 2,3).

이러한 결과를 성별에 따른 HDL 콜레스테롤 수치로 층화분석했을 때, 여성집단에서 ACE I/D 유전자형에 따른 HDL 콜레스테롤의 차이는 유의하지 않았지만, 남성집단에서는 유의한 차이가 있는 것으로 관찰되었다 (Table 4). 또한 남성집단에서 관찰된 이러한 차이에 대하여 연령, 음주 및 흡연 등의 변수들에 대한 혼란을 배제하기 의해서 각각의 유전자형에 따른 음주, 흡연, 평균 나이 등을 분석한 결과에서도 유의한 차이가 관찰되지 않았다 (Table 5, 6).

고 찰

본 연구에서는 ACE I/D 유전자 다형성과 관련이 있는 것으로 알려진 혈압에 대해서는 특별한 차이를 관찰할 수 없었다. 이는 한국인을 대상으로 ACE I/D 유전자 다형성과 혈압을 조사했던 대규모의 연구와 상반되는 결과였다 [12]. 하지만 Yoo [12]의 연구의 대상자 수는 본 연구에 비해서 많았지만, ACE I/D 유전자 다형성이 혈압에 대하여 관계가 있는 것으로 관찰된 집단이 전체가 아닌 일부에서 관찰되었다는 점과 혈압에 영향을 미칠 수 있는 요인들에 대한 구체적인 비교가 이뤄지지 않았다는 제한 점을 가지고 있었다. 본 연구는 비록 대상자 수는 작았으나, 흡연, 음주, 운동량, 성별 및 연령 등의 요인에 대해서 보다 세부적인 분석을 시행하였고, 각 변수에 따른 ACE I/D 유전자 다형성에서 유의한 차이가 관찰되지 않았기 때문에 혈압에 있어서 혼란을 줄 수 있는 요인들이 배제되었다는 점에서 ACE I/D 유전자 다형성이 혈압에 미치는 영향에 대해서 보다 객관적으로 분석하였다고 할 수 있다. 그러나 대상자 수가 부족했던 점과 인과관계에 대한 명확한 구명이 어려운 단면연구라는 측면에서 볼때 이를 보완할 수 있는 혈압의 유전적 소인에 대한 많은 연구들이 지속적으로 이루어질 필요가 있다고 생각된다.

앞서 언급한 혈압에 대한 관계와는 달리 허혈성심질환에 대한 보호작용이 있는 것으로 알려진 HDL 콜레스테롤은 본 연구 결과에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰

Table 2. Analysis for lifestyle factors of the subject by ACE genotype (I)

		ACE genotype (n=424)			p-value
		DD (n=57)	DI (n=203)	II (n=164)	
Sex	Male	15 (3.5%)	52 (12.3%)	37 (8.7%)	0.730
	Female	41 (9.9%)	151 (35.6%)	127 (30.0%)	
Smoking	Never-smoker	43 (10.2%)	158 (37.6%)	129 (30.7%)	0.983
	Current-smoker	7 (1.7%)	21 (5.0%)	16 (3.8%)	
	Ex-smoker	6 (1.4%)	23 (5.5%)	17 (4.0%)	
Drinking	Never-drinker	31 (7.3%)	115 (27.3%)	80 (19.0%)	0.717
	Current-drinker	3 (0.7%)	9 (2.1%)	10 (2.4%)	
	Ex-drinker	23 (5.5%)	79 (18.7%)	72 (17.1%)	
Regular exercise	Yes	30 (7.1%)	99 (23.5%)	70 (16.6%)	0.346
	No	27 (6.4%)	103 (24.4%)	93 (22.0%)	

Note: The p values were estimated with chi-square test

Table 3. Analysis for lifestyle factors of the subjects by ACE genotype (II)

	ACE genotype			p-value
	DD (n= 57)	DI (n= 203)	II (n= 164)	
Age	49.84 ± 6.03	50.68 ± 7.54	50.69 ± 7.44	0.230
Quantity of smoking*	22.07 ± 19.65	13.81 ± 12.65	15.21 ± 12.04	0.148
Quantity of drinking†	63.34 ± 102.65	83.61 ± 175.27	91.46 ± 208.94	0.462
Quantity of exercise‡	2.38 ± 2.22	2.40 ± 2.26	3.04 ± 2.65	0.192

*: pack-year †: ethanol intake (g)/week ‡: hour/week
Note: The p values were estimated with ANOVA test

Table 4. Analysis for the relation between ACE genotype and HDL cholesterol by sex

		ACE genotype (n=424)			p-value
		DD (n=56)	DI (n=201)	II (n=163)	
HDL cholesterol	Male (n= 104)	45.80 ± 7.48 (n=15)	46.80 ± 9.89 (n=52)	52.66 ± 15.25 (n=37)	0.048*
	Female (n= 320)	54.31 ± 9.52 (n=41)	53.86 ± 11.02 (n=151)	55.56 ± 11.30 (n=127)	0.428

Note: The p values were estimated with ANOVA test *p<0.05

Table 5. Analysis for lifestyle factors of the male subjects by ACE genotype

		ACE genotype (n=104)			p-value
		DD (n=515)	DI (n=52)	II (n=37)	
Smoking	Never-smoker	2 (2.0%)	16 (15.7%)	9 (8.8%)	0.654
	Current-smoker	7 (6.9%)	18 (17.6%)	12 (11.8%)	
	Ex-smoker	6 (5.9%)	17 (16.7%)	15 (14.7%)	
Drinking	Never-drinker	2 (1.9%)	17 (16.3%)	6 (5.8%)	0.360
	Current-drinker	2 (1.9%)	5 (4.9%)	5 (4.8%)	
	Ex-drinker	11 (10.6%)	30 (28.8%)	26 (25.0%)	
Regular exercise	Yes	8 (7.8%)	26 (25.2%)	17 (16.5%)	0.919
	No	7 (6.8%)	26 (25.2%)	19 (18.4%)	

Note: The p values were estimated with chi-square test

Table 6. Analysis for lifestyle factors of the male subjects by ACE genotype

	ACE genotype (n=104)			p-value
	DD (n= 15)	DI (n= 52)	II (n= 37)	
Age	51.53 ± 6.27	52.80 ± 8.78	51.51 ± 8.12	0.729
Quantity of smoking*	23.76 ± 19.35	16.48 ± 12.49	18.58 ± 11.11	0.251
Quantity of drinking†	125.78 ± 140.39	157.61 ± 255.88	221.55 ± 327.84	0.688
Quantity of exercise‡	1.38 ± 0.88	2.69 ± 3.01	2.63 ± 1.72	0.380

* pack-year †: ethanol intake (g)/week ‡: hour/week
Note: The p values were estimated with ANOVA test

되었다. 콜레스테롤은 운반 단백질에 따라서 분류되는데, HDL 콜레스테롤은 HDL이라는 지질 단백에 의해 운반되는 콜레스테롤을 의미한다. HDL은 말초 조직의 콜레스테롤을 간으로 운반하는 역할을 하는데, 이 과정은 콜레스테롤이 말초 조직에서 간으로 운반되기 때문에 콜레스테롤 역수송이라고 한다 [13]. 콜레스테롤 역수송 과정을 통해 간으로 운반된 콜레스테롤은 담즙의 형태로 변환되어 체외로 배출되는데, 배출되는 콜레스테롤 정도에 따라 혈관에 쌓일 수 있는 콜레스테롤이 결정된다 [13]. 따라서 혈중 HDL 콜레스테롤이 낮아지게 되면, 체외로 빠져나가는 혈중 콜레스테롤의 양이 감소되어 혈중에 쌓일 수 있는 콜레스테롤이 증가되기 때문에 상대적으로 허혈성심질환에 대한 발생 위험이 증가하게 된다. 이와 관련하여 Quebec 심혈관 연구에서는 HDL 콜레스테롤의 수치가 10 % 감소하게 되면, 허혈성심질환에 대한 발생 위험은 13 % 증가한다고 보고하였고, 어떤 연구에서는 HDL 콜레스테롤이 1 mg/dl가 감소할수록 허혈성심질환의 위험이 2-3%정도 증가한다고 보고하였다 [14,15]. 또한 허혈성심질환에 대한 위험 요인으로 알려진 LDL 콜레스테롤이 적정 수준에 있더라도 HDL 콜레스테롤이 낮아지면 허혈성심질환의 위험은 증가된다는 연구 결과는 낮은 HDL 콜레스테롤만으로도 허혈성심질환에 대한 독립적인 위험인자가 될 수 있음을 의미한다 [14].

HDL 콜레스테롤에 영향을 미칠 수 있는 요인에는 흡연, 비만, 운동부족, 과도한 음주 등이 있으며, HDL 콜레스테롤을 증가시키기 위해서는 이러한 위험 요인을 제거하는 것이 일차적인 예방법으로 제시되고 있다 [15]. 본 연구에서는 ACE I/D 유전자형과 흡연, 음주, 운동, 신체질량지수 등의 변수 사이에 유의한 관련성을 관찰할 수 없었으며, 성별과 연령에 따른 차이도 유의하지 않았기 때문에 ACE I/D 유전자형에 따른 HDL 콜레스테롤의 관계에서 혼란의 개입을 어느 정도 배제하였다고 할 수 있다. 이는 ACE I/D 유전자형에서 D 형질이 HDL 콜레스테롤 수치와 관계가 높았다는 점에 대한 설명력을 높여준다고 할 수 있다. 또한 본 연구 결과에서 ACE I/D 유전자 다형성의 D 형질을 지닌 집단이 그렇지 않은 집단에 비해서 HDL 콜레스테롤 수치가 유의하게 낮은 것으로 관찰되었는데, 이는 비록 HDL 콜레스테롤의 수치가 허혈성심질환의 발생에 직접적인 영향을 미칠 정도로 큰 차이는 아니지만, ACE I/D 유전자 다형성의 D 형질이 허혈성심질환에 대하여 영향을 줄 수 있다는 가능성의 측면에서 볼 때, 심근경색과 같은 허혈성심질환에 대한 위험이 ACE I/D 유전자 다형성의 D 형질을 지닌 남성 집단에서 높게 관찰되었다는 Gardmann 등 [16] 의 연구와도 일치한다.

1992년 Cambien 등 [6]이 심근경색과 ACE I/D 유전자 다형성과 관련성을 제시했을 당시 ACE I/D 유전자 다형성은 혈압에 의한 심비대와 심실의 리모델링으로 허혈성심질환이 야기되었다는 주장이 받아들여지고 있었다 [17]. 그러나 ACE I/D 유전자 다형성과 혈압에 관한 대규모 연구들에서 서로 상반되는 연구 결과로 인해 명확한 결론이 내려지지 않았다 [12, 18,19]. 또한 ACE I/D 유전자 다형성이 좌심실 비대 및 관상동맥 질환과는 상관성을 가지지만, 혈압과는 관련이 없었다는 연구 결과도 제시되었으며 [7,9], Urata 등 [20]은 안지오텐신 II가 안지오텐신 변환효소를 매개하지 않는 다른 경로로 생성될 수 있다고 보고하였다. ACE I/D 유전자 다형성과 허혈성심질환과의 관련성에 대한 연구에서 ACE I/D 유전자 다형성이 혈관 내피세포의 이상 및 혈관 내 염증반응의 증가와 관련이 있으며, 이러한 염증 반응으로 인해 허혈성심질환에 대한 위험이 증가한다는 연구 결과가 제시되었지만 [21,22], 아직까지 정확한 메커니즘은 밝혀져 있지 않은 상태였다. 그러나 scavenger receptor class B type I(SR-BI)를 통한 HDL 콜레스테롤의 수송 과정들이 밝혀지면서, ACE I/D 유전자형과 HDL 콜레스테롤과의 관련성이 제기되고 있다 [23]. SR-BI은 지방 조직 주변의 모세혈관 및 간에서 발현되는 수용체로서, HDL은 SR-BI을 통해 말초조직 및 간을 인식하게 된다. 콜레스테롤의 함량이 적은 상태의 HDL은 말초 조직에서 발현되는 SR-BI 수용체를 인식하여 콜레스테롤을 전달받는다. 말초 조직에서 콜레스테롤을 전달 받은 HDL은 크기가 증가하게 되며, 간에서 발현되는 SR-BI 수용체는 이러한 상태의 HDL을 인지하여 콜레스테롤을 간으로 운반하게 된다 [24]. Kozarsky 등 [25]은 마우스의 간에 바이러스를 이용한 유전자 재조합 기술을 통해서 SR-BI 수용체 발현을 증가시켰는데, 연구결과에서 SR-BI의 발현이 증가된 마우스가 그렇지 않은 마우스에 비해서 HDL 콜레스테롤이 유의한 수준으로 감소된 것을 발견하였다. 또한 in vitro 실험 연구에서 ACE I/D 유전자 다형성의 D 형질이 간세포에서 SR-BI 수용체의 발현을 증가시켰다는 연구결과도 제시되었다 [26]. 즉 HDL 콜레스테롤 수치가 SR-BI 수용체의 발현 증가와 관련이 있고, ACE I/D 유전자 다형성의 D 형질은 간의 SR-BI 수용체 발현을 증가시키기 때문에 이로 인해서 HDL 콜레스테롤 수치에서 차이가 발생한다고 할 수 있다. 이는 ACE I/D 유전자형에서 D 형질을 가진 남성 집단이 II형에 비해서 HDL 콜레스테롤 수치가 유의하게 낮았다는 본 연구결과와 일치된다. 향후 사람을 대상으로 ACE I/D 유전자형의 D 형질이 SR-BI의 매개로 HDL 콜레스테롤 수치에 영향을 준다는 것을 확인해 볼 수 있는 연구가 이뤄진다면, 허혈성심질환에 대한 예방대책을 위한 중요한 단서를 제공할 것으로 기대한다.

성별에 따른 구분 없이 ACE I/D 유전자 다형성을 기준으로 HDL 콜레스테롤 수치를 비교한 결과에서는 DD 형과 DI 형 간에 유의한 차이가 관찰되지 않았지만, II형에 대해서는 2.8 mg/dl 정도의 유의한 차이가 관찰되었다 (Table 1). 또한 성별에 따른 분석결과에서는 여성집단의 ACE I/D 유전자형에 따른 HDL 콜레스테롤 수치에서 유의한 차이가 관찰되지 않았지만, 남성 집단에서는 ACE I/D 유전자 다형성의 D 형질 유무에 따라 HDL 콜레스테롤 수치에서 유의한 차이가 관찰되었다 (Table 4). 그리고 ACE I/D 유전자 다형성에서 II형의 남성집단은 여성집단과 HDL 콜레스테롤

수치에 있어서 차이가 2 mg/dl 정도였던 반면에 D 형질을 가진 남성집단은 적어도 8 mg/dl 이상 차이가 나는 것을 관찰할 수 있었다 (Table 4). 이는 성별에 구분 없이 ACE I/D 유전자 다형성에 따라 HDL 콜레스테롤을 비교한 결과에서 관찰된 유의한 차이가 ACE I/D 유전자 다형성의 D 형질을 가지는 남성집단에 의해서 초래되었을 가능성을 보여주고 있다. HDL 콜레스테롤이 1 mg/dl 떨어질수록 2-3 %의 위험이 증가한다는 연구를 통해서 ACE I/D 유전자 다형성의 D 형질을 가진 남성집단의 허혈성심질환에 대한 위험을 산술적으로 계산하면 그렇지 않은 집단에 비해서 16-24 % 정도 높다는 것을 알 수 있다 [14]. 또한 남성이 여성보다 HDL 콜레스테롤이 10 mg/dl 정도 낮은 것으로 보고되어 있는데, 허혈성심질환에 대한 남녀간의 위험에서의 차이가 이러한 HDL 콜레스테롤의 차이에 의해서 발생될 수 있다는 연구결과도 있었다 [14]. 본 연구결과에서 ACE I/D 유전자 다형성의 II 유전자형을 가진 남성집단은 여성집단의 HDL 콜레스테롤과 거의 차이가 발생하지 않았다는 점에서 성별에 따른 HDL 콜레스테롤의 차이가 ACE I/D 유전자 다형성의 D 형질에 의해서 초래되었을 가능성이 있으며, 허혈성심질환에 대한 유전적 소인으로써 ACE I/D 유전자 다형성이 관계할 수 있다는 개연성을 찾을 수 있었다. 그러나 성별에 따른 HDL 콜레스테롤의 차이를 설명해 줄 수 있는 분자 수준의 연구도 아직 구체적으로 이뤄진 것이 없기 때문에, 허혈성심질환에 있어서 ACE I/D 유전자다형성이 가지는 의미에 대해서 단정짓는 것은 다소 무리가 있다. 따라서 이를 규명해 줄 수 있는 연구들이 수행된다면 ACE I/D 유전자 다형성이 허혈성 심질환에 미치는 영향을 보다 명확하게 이해할 수 있을 것으로 기대한다.

결 론

본 연구는 ACE I/D 유전자 다형성을 대상으로 한 단면연구로써 HDL 콜레스테롤 수치가 ACE I/D 유전자 다형성의 D 형질을 가진 남성집단에서 유의하게 낮았다는 연구결과를 근거로 허혈성심질환에 대한 유전적 소인으로써 ACE I/D 유전자 다형성이 관여되었고, 이를 HDL 콜레스테롤이 매개하여 허혈성심질환에 대한 위험을 초래할 것이라는 가능성을 제시한 연구이다. 비록 해당 연구의 대상자 수가 부족하였고, 해당 연구결과와 관련하여 현재까지 밝혀진 구체적인 이론적 배경도 빈약하였지만, 허혈성심질환에 대한 유전적 소인으로 ACE I/D 유전자 다형성에 관하여 아직까지 논의된 적이 없었던 HDL 콜레스테롤이 관여되었다는 점을 제시한 나름대로의 흥미로운 연구결과로 생각되며, 이를 통해서 밝혀진 새로운 사실들이 지속적인 증가 추세에 있는 허혈성심질환의 효율적인 관리에 기여할 수 있기를 기대한다.

참고문헌

1. Korea National Statistical Office, Annual Report in the Cause of Death Statistics, 2005: 9-13 (Korean)
2. Kim KS, Ryu SY, Park J, Park JK, Kim CB, Chun BY, Lee TY, Lee KS, Lee DH, Koh KW, Jee SH, Suh I, A nested case control study on risk factors for coronary heart disease in Koreans, *Korean J Prev Med* 2001; 34(2): 149-156 (Korean)
3. Ryu SY, Kim KS, Kim YO, Park J, Park JK, Kim CB, Jee SH, Meta-analysis on the blood lipids as risk factors of coronary hart diseases in Koreans, *Korean J Prev Med* 1999; 32(4): 491-498 (Korean)
4. Erdos E and R. A. Skidgel, The angiotensin I-converting enzyme. *Lab Invest* 1987; 56: 345-348
5. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86 (4): 1343-1346
6. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, Luc G, Bard JM, Bara L, Ricard S, Tiret L, Amouyel P, Alhen-Gelas F, Soubrier F, Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359(6396): 641-644
7. Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, Stender M, Perz S, Keil U, Lorell BH, Riegger GA, Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy, *N Engl J Med* 1994; 330(23): 1634-1638
8. Bautista LE, Ardrila ME, Gamarra G, Vargas CI, Arenas IA, Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and risk of myocardial infarction in Colombia, *Med Sci Monit* 2004; 10(8): 473-479
9. Seckin D, Ilhan N, Ilhan N, Ozbay Y, The relationship between ACE insertion/deletion polymorphism and coronary artery disease with or without myocardial infartion, *Clin Biochem* 2006; 39(1): 50-54
10. Samani NJ, Thompson JR, O' Toole L, Channer K, Woods KL: A meta-analysis of the association of the deletion allele of the angiotensin-converting enzyme gene with myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94(4): 708-712
11. Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F, PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxylpeptidase) *Nucleic Acids Res* 1992; 20(6): 1433
12. Yoo JH. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is associated with essential hypertension in men born during the Pacific War. *Mech Ageing Dev* 2005; 126(8): 899-905
13. Lewis GF, Rader DJ. New insight into the regulation of the HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res* 2005; 96(12): 1221-1232
14. Toth PP, The Good cholesterol; High-density lipoprotein. *Circulation* 2005; 111(5): e89-91
15. Ellison RC, Zhang Y, Qureshi MM, Knox S, Arnett DK, Province MA; Investigators of NHLBI family Heart study. Lifestyle determinants of high-density lipoprotein cholesterol: The national heart, lung , and blood Institute family heart study. *Am Heart J* 2004: 147(3); 529-535
16. Gardmann A, Fink M, Stricker J, Nguyen QD, Humme J, Katz N, Tillmannus H, Hehrlein FW, Rau M, Habervosch W, ACE I/D polymorphism: presence of the ACE D allele increases the risk of coronary artery disease in younger individuals, *Atherosclerosis* 1998; 139(1): 153-159
17. Ganau A, Devereux RB, pickering TG, Roman MJ, Schrall PL, Spitzer MC, Laragh JH, Relation of left ventricular hemodynamic load and contractile performance to left ventricular mass in hypertension, *Circulation* 1990; 81(1): 25-36
18. Tamaki S, Nakamura Y, Tsujita Y, Nozaki A, Amamoto K, Kadowaki T, Kita Y, Okamura

T, Iwai N, Kinoshita M, Ueshima H. Polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and blood pressure in a Japanese general population (the Shigaraki study). *Hypertens Res* 2002; 25(6): 843-848
19. Higaki J, Baba S, Katsuya T, Sato N, Ishikawa K, Mannami T, Ogata J, Ogihara T, Deletion allele of angiotensin-converting enzyme gene increases risk of essential hypertension in Japanese men : Suita study, *Circulation* 2000; 101(17): 2060-2065
20. Urata H, Kinoshita A, Misono KS, Bumpus FM, Husain A, Identification of a highly specific chymase angiotensin II-forming enzyme in human heart, *J Biol Chem* 1990; 265(35): 22348-22357
21. Cheng ZJ, Vapaatalo H, Mervaala E, Angiotensin II and vascular inflammation. *Med Sci Monit* 2005; 11(6): 194-205
22. Ruiz-Ortega M, Ruperez M, Esteban V, Egido J. Molecular mechanisms of angiotensin II-induced vascular injury. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5(1): 73-79
23. Trigatti BL, Krieger M, Rigotti A. Influence of the HDL receptor SR-BI on lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23 (10): 1732-1738
24. Fielding CJ, Fielding PE, Molecular physiology of reverse cholesterol transport, *J Lipid Res* 1995; 36(2): 211-228
25. Kozarsky KF, Donahee MH, Rigotti A, Iqbal SN, Edelman ER, Krieger M, Overexpression of the HDL receptor SR-BI alters plasma HDL and bile cholesterol level. *Nature* 1997: 387(6631); 414-417
26. Tondu AL, Robichon C, Yvan-Charvet L, Donne N, Le Liepvre X, Hajduch E, Ferre P, Dugail I, Dagher G, Insulin and Angiotensin II induce the translocation of Scavenger receptor class B, type I from intracellular sites to the plasma membrane of adipocytes, *J Bil Chem* 2005; 280: 33536-33540