Journal of Life Science 2006 Vol. 16. No. 2. 199~205 ©JLS

한국인에서 peroxisome proliferator-activated receptor alpha Leu162Val 유전자 다형성과 대사증후군간의 관련성

신승철 · 송혜순 · 홍영습[1] · 곽종영[2] · 유병철 · 이용환*

고신대학교 의과대학 예방의학교실, [1]동아대학교 의과대학 예방의학교실, [2]동아대학교 암분자치료연구센타

Received December 8, 2005 / Accepted January 25, 2006

Association between Genetic Polymorphism of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha Leu162Val and Metabolic Syndrome in Korean. Soung-Cheal Shin, Hye-Soon Song, Young-Seoub Hong[1], Jong-Young Kwak[2], Byung-Chul Yoo and Yong-Hwan Lee*. *Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Kosin University, Busan 602-702, Korea, [1]Department of Preventive Medicine, [2]Medical Research Center for Cancer Molecular Therapy and Department of Biochemistry, College of Medicine, Dong-A University, Busan, 604-714, Korea* – Peroxisome proliferator activated receptor (PPAR)-α of three PPAR subtypes (-α, -β/-γ, -δ), which are members of the nuclear hormone receptor superfamily of ligand-activated transcription factors, plays a key role in lipoprotein and glucose homeostasis. A variation in the PPAR-α gene expression has been suggested to influence the development of metabolic syndrome through alterations in lipid concentrations. The aim of our study was to investigate the association between the PPAR-α and metabolic syndrome among South Korean. A total of 542 health screen examinees were enrolled in this study who were examined in Kosin University Gospel Hospital from December, 2004 to July, 2005. The height, weight, waist circumference, and systolic and diastolic blood pressure of the subjects were examined and fasting blood glucose, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglyceride were measured by sampling in venous blood. The metabolic syndrome was defined as the presence of three or more of the following : waist circumference men ≥90 cm, women ≥80 cm, blood pressure ≥130/85 mmHg, fasting glucose ≥110 mg/dL, HDL cholesterol men <40 mg/dL, women <50 mg/dL, triglyceride≥150 mg/dL. The blood pressure, fasting glucose, HDL cholesterol, triglyceride were evaluated by using the criteria of NECP ATP Ⅲ and waist circumference was assessed by using the criteria of WHO Asia-Western Pacific. And the author compared the frequency of the PPAR-α mutation of L162V (C→G variant in exon 5) in a sample of 542 subjects with and without the metabolic syndrome by polymerase chain reaction allele-specific oligonucleotide (PCR-ASO) method. One (0.2%) hetero-isotype among high risk of metabolic syndrome was identified. The values of waist circumference, body mass index and low density lipoprotein cholesterol of the mutant were 100 cm, 28.6 kg/m^2 and 120 mg/dL, respectively. Although the author failed to see significant association between the presence of the PPAR-α L162V polymorphism and metabolic syndrome, one PPAR-α L162V polymorphism in metabolic syndrome patients was found.

Key words – Metabolic syndrome, PPAR-α L162V, genetic polymorphism

대사증후군은 비만, 당불내인성(또는 2형 당뇨병), 고혈압, 고밀도 지단백 (HDL) 콜레스테롤의 감소, 고중성지방혈증으로 구성된다[9,10,20]. 대사증후군은 현재 전세계적으로 특히, 서구의 노년층에서 가장 흔한 질환 중의 하나로 인식되고 있다. Third National Health and Nutrition Examination Survey에 따르면 미국 성인의 20%이상에서 대사증후군을 가지고 있다고 한다[19]. 우리나라의 경우 20-79세의 7,865명을 대상으로 1998년 시행된 국민건강영양조사에서 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 아시아-서태평양 복부비만 진단기준을 적용하였을 때 대사증후군의 유병률은 남자 20.1%, 여자 23.9%이었다[18].

여러 생활 습관이 대사증후군과 관련이 있지만 그 중에서도 지방산의 질과 양이 대사증후군의 발생에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다[8,13]. 또한 유전적 요인이 대사증후군 발생과 관련이 있다는 증거도 보고되고 있다[2].

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs)는 지방세포에서의 유전자 발현과 분화 과정에 관여하는 ligand-inducible transcription factor이다[22]. Peroxisome은 진핵생물의 세포내에 공포모양으로 존재하는 미세기관으로서 산화작용에 관여한다. peroxisome은 간과 콩팥에 풍부한데 세포내의 지방산을 산화시켜 과산화수소를 만들어 독성 물질의 중화에 이용한다. peroxisome proliferator는 peroxisome의 수를 증가시킬 수 있는 화합물을 총칭하는 명칭이며, 지방과

*Corresponding author
Tel : +82-51-990-6459, Fax : +82-51-246-7201
E-mail : yhlee@kosin.ac.kr

지방산, 고지혈증 치료제인 fibrate, prostaglandin 등이 이에 속한다. 이러한 peroxisome proliferator를 리간드로 하는 핵 내 수용체가 발견되었고 이를 총칭하여 PPARs 이라 하며, α, δ, γ의 세 종류가 있다[23,24].

PPARα는 간, 콩팥, 심장, 근육에서 발현되며 지방산의 산화나 독성물질의 중화에 관여하며 염증반응에 연관이 있다[1,11]. PPARα의 ligand는 long-chain fatty acids, eicosanoids, 그리고 fibrate 같은 hypolipidemic drugs을 포함하고 있다[12,15]. Fibrate는 혈장의 중성 지방을 낮추며, HDL 콜레스테롤 농도를 증가시키는 것으로 알려져 있다[25]. 따라서 PPARα는 대사증후군 발생과 관련이 있을 수 있는 강력한 잠재 유전자로 고려되고 있다.

PPARα gene의 전체 크기는 83.7 kb로 8개의 exon으로 구성되어 있다. 5′ 부위의 exon 1, 2 및 3의 일부분은 untranslated region 이며 이 부위를 제외한 exon 3-8은 PPARα gene의 coding region이다. 또한 exon 8의 3′ 부위의 약 232 bp는 untranslated region으로 알려져 있다. 그리고 intron의 길이는 1.4 kb에서 2.8 kb로 다양하다[27].

Vohl 등[27]은 PPARα gene의 exon 5 부위 내 484 위치의 염기서열 C가 G로 전이됨으로써 궁극적으로 162번째 아미노산인 leucine이 valine으로 변하게 된다는 것을 보고하였다. 그 뒤 프랑스계 카나다인을 대상으로 한 연구에서는 PPARα 162L→V 돌연변이가 apoprotein의 증가 뿐 아니라 혈장 내 저밀도 지단백 (LDL) 콜레스테롤 농도의 증가와 관련이 있다고 보고하였다[6]. V162 대립형질은 총콜레스테롤 농도 증가와 관련이 있다는 연구와[5,14,26], LDL 콜레스테롤 증가와 관련이 있다는 연구도 있었다[26]. 캐나다인들을 대상으로 대사증후군과의 관련성에 대한 연구도 최근 보고가 되었다[21].

이 연구의 목적은 한국인에 있어서 PPARα L162V 유전자 다형성과 대사증후군과의 연관성을 확인하는 것이었다.

재료 및 방법

연구대상

고신대학교 복음병원 산업보건관리센타에서 2004년 12월에서 2005년 7월 사이에 건강진단을 받았던 수진자 가운데 본 연구에 참여하기를 동의하였던 656명 중 자료가 불충분한 사람을 제외한 635명을 조사 대상으로 하였으며, 이중 대사증후군으로 분류된 262명과 이들과 연령, 성별을 짝지은 정상 대조군 280명을 최종 대상자로 하였다.

신체계측 및 혈액검사

대상자들의 신체계측은 신장, 체중, 체질량지수, 허리둘레와 수축기와 이완기 혈압을 측정하였다. 키, 체중은 자동측정기를 이용하고, 복부둘레는 직립자세에서 제대부위를 측정하였으며, 체지방과 내장 지방량은 체성분 분석기(ZEUS 9.9, Jawon Medical, Korea)를 이용하여 측정하였다. 혈압측정 후 정맥혈을 채혈하여 공복 혈당, 총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤과 중성지방 수치를 측정하였다. 공복 혈당, 총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방의 검사는 자동 분석기(Olympus 5223, Tokyo, Japan)로 측정하였다. 공복 혈당은 헥소카이네즈법으로 측정하였고, 총콜레스테롤과 중성지방은 효소 발색법으로 측정하였으며, HDL 콜레스테롤은 selective inhibition 방법으로 측정하였고, LDL 콜레스테롤은 Friedwald 공식을 이용하여 산출하였다.

대사증후군의 정의

대사증후군의 정의는 혈압, 공복 혈당, HDL 콜레스테롤, 중성지방은 NCEP ATP III의 기준[4]을 적용하였고, 허리둘레는 WHO 아시아-서태평양 기준[28]을 적용하여, 다음의 5가지 항목, 즉 허리둘레 남자 ≥90 cm, 여자 ≥80 cm, 혈압 ≥130/85 mmHg, 공복 혈당 ≥110 mg/dL, HDL 콜레스테롤 남자 <40 mg/dL, 여자 <50 mg/dL, 중성지방 ≥150 mg/dL, 이 가운데서 3가지 이상을 가지고 있을 때로 정의하였다.

DNA 추출

혈액으로부터 DNA를 추출하기 위해 Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega Co, USA)를 사용하였다. 혈액 300 μl를 1.5 ml tube에 분주한 후 Cell Lysis Solution 900 μl를 첨가하였다. 위의 용액을 잘 섞은 후 실온에서 10분간 방치하였다. 13,000 rpm에서 20초간 원심 분리하여 상등액의 잔여물이 약 20~30 μl 남도록 한 후 10~20초간 강하게 섞었다. Nuclei Lysis Solution을 300 μl 첨가하고 세포가 완전히 용해될 수 있도록 5~6회 섞었다. 그 후 1.5 μl의 RNase를 첨가하여 2~5회 섞은 뒤 37℃에서 15분 방치하였다. 단백질 침전 용액을 100 μl 첨가한 후 10~20초간 강하게 섞어 13,000 rpm에서 3분간 원심 분리하였다. 상등액을 새로운 튜브로 옮긴 뒤 300 μl의 isopropanol을 첨가하여 2~5회 섞었다. 13,000 rpm에서 1분간 원심 분리하여 상등액을 제거한 후 DNA 침전물을 확인하였다. 70% ethanol 900 μl를 첨가하여 DNA를 세척한 후 13,000 rpm에서 1분간 원심 분리하여 상등액을 완전히 제거하여 세포를 건조시켰다. DNA Rehydration Solution을 100 μl 첨가하여 65℃에서 1시간 방치하였다. 그 후 4℃에서 24시간 방치한 후 -20℃에서 DNA를 보관하였다.

중합효소 연쇄반응 (Polymerase chain reaction, PCR)에 의한 PPARα의 증폭

PPARα의 exon 5 부위 내 484 위치의 C→G 돌연변이 유무를 확인하기 위하여 다음과 같은 중합효소 연쇄반응을 통하

여 DNA fragment를 증폭하였다. PCR PreMix (Bioneer Co, Korea) (1 U Taq DNA polymerase, 250 μM dNTP, 10 mM Tris-HCl pH 9.0, 40 mM KCl, 1.5 mM $MgCl_2$) 20 μl에 10 pM forward primer 1 μl, 10 pM reverse primer 1 μl, 주형 DNA 2 μl를 첨가하여 초기변성을 95℃에서 15분간 수행한 후 95℃에서 45초간 변성, 57℃에서 45초간 결합, 72℃에서 45초간 연장하는 cycle을 35 cycle 행한 후 72℃에서 10분간 추가 연장 반응으로 DNA를 증폭시켰다. Garenc 등[6]의 연구에서와 같이 이 때 사용한 reverse primer의 경우 484 위치의 돌연변이를 바로 확인하기 위해 두 가지를 사용하였다. 이는 L162 (5'-GACATCCCGACAGAAAG-3') 및 V162 (5'-GACATCCCGACAGAAAC-3') primer로 forward primer인 5'-TGACTTCGAATGCTGCCTCAT와 함께 각각 PCR을 수행한 후 1.5% agarose gel에 전기 영동하여 DNA band를 확인하였다.

PPARα의 염기서열 분석은 Macrogen 사(Korea)에 의뢰하여 그 결과를 얻었다.

결 과

PPARα의 L162V 돌연변이

혈액으로부터 DNA를 추출한 후, PPARα 484번째 염기서열의 C→G 돌연변이 유무를 관찰하기 위하여 중합효소반응을 통해 DNA fragment를 증폭시킨 뒤 전기영동을 통해 확인하였다. 그 결과 대사증후군 환자 및 대조군 모두에서 L162V forward primer 및 L162 reverse primer를 사용하여 반응시킨 PCR에서 684 bp의 DNA band를 확인하였다(Fig. 1). 조사대상자 가운데 1명만이 PPARα 484번 염기서열의 C→G 돌연변이가 있었다.

염기서열 분석

추출된 DNA에서 PPARα 484 C→G 돌연변이가 일어났는지를 관찰하기 위하여 PCR 산물을 이용하여 DNA 염기서열을 분석하여 PPARα 484번 염기서열을 확인하였다. Fig. 2 (A)는 돌연변이가 일어나지 않은 사람의 염기서열로서 이미 밝혀진 사람의 PPARα 484번 염기서열과 동일하였으며, (B)에서는 PPARα 484번 C→G 돌연변이가 일어났음을 보여 주고 있다.

대사증후군과 PPARα 유전자 다형성간의 관계

PPARα 484번째 염기서열 C→G 돌연변이가 일어난 대사증후군 환자와 돌연변이가 일어나지 않은 대사증후군 환자군, 정상 대조군간의 특성은 Table 1과 같다. 돌연변이가 일어난 대상자는 연령 42세, 허리둘레 100 cm, 체질량지수 28.6 kg/m^2, 수축기 혈압 135 mmHg, 이완기 혈압 88 mmHg, 공복 혈당 72 mg/dL, 총콜레스테롤 199 mg/dL, HDL 콜레스테롤 48 mg/dL, 중성 지방 153 mg/dL, LDL 콜레스테롤 120mg/dL 이었다. 돌연변이가 일어나지 않은 대사증후군 환자군과 비교할 때 허리둘레와 체질량지수, 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 수치가 높았으나 통계적 유의성은 확인할 수가 없었다.

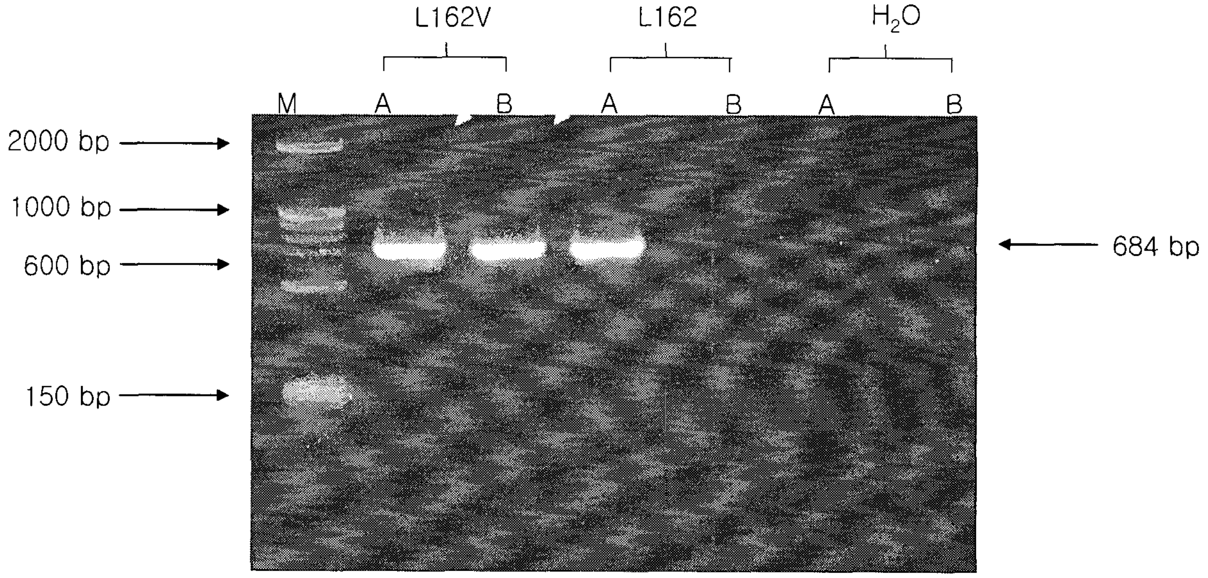
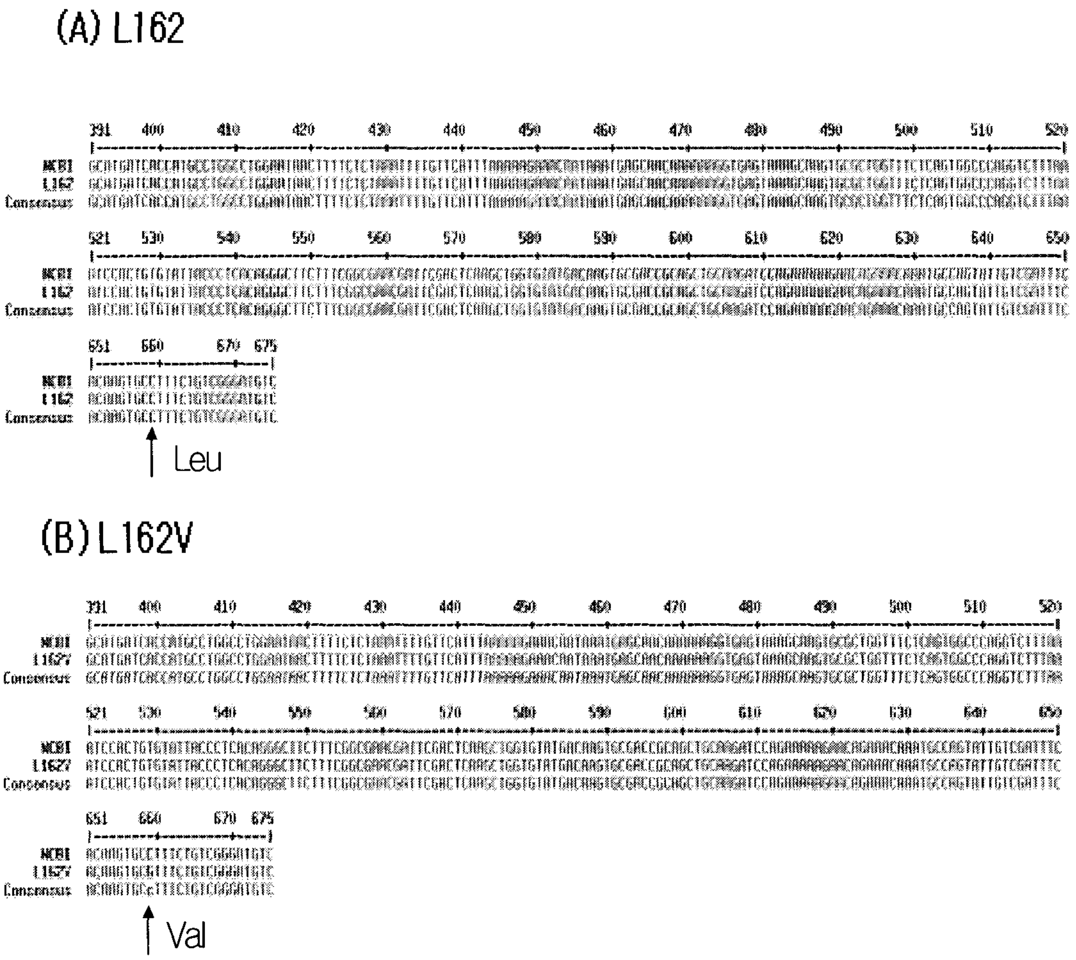


Fig. 1. Detection of the PPARα gene polymorphism L162V using PCR-ASO. The PPARα fragments were amplified by PCR using L162V, L and V primer. Lines A and B correspond to the first and second reactio mixture spedific to the L162 and V162 alleles, respectively, that provided a 684 bp fragment. M : DNA ladder marker.



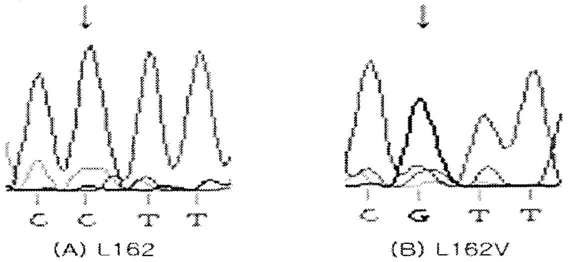


Fig. 2. The DNA sequencing of the spanning of L162V region from a normal control and the patient with metabolic syndrome. An C to G substitution at L162V region was demonstrated in the (B).

고 찰

대사증후군은 미국에서는 사망원인 1위에 해당하는 심혈관계 질환을 유발시키는 아주 중요한 위험인자로 생각되고 있는 질환군이다[21]. 여러 가지 요인들이 대사증후군의 발생과 관련이 있지만 유전적 요소가 중요한 역할을 하고 있는 것으로 알려져 있다[2]. 한국인에서 건강검진 수진자들을 대상으로 대사증후군 환자에서의 PPARα L162V 유전자 다형성 발생 빈도를 확인하고자 한 이 연구 결과 대사증후군 환자 262명 가운데 1명만이 V 대립형질 보균자로 나타났으며, 정상 대조군 280명 가운데서는 PPARα L162V 돌연변이를 가진 사람이 아무도 없었다.

PPARα L162V 유전자 다형성을 가진 대사증후군 환자는 허리둘레와 체질량지수, 총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤치가 대사증후군이 있지만 유전자 다형성이 없는 군, 그리고 정상 대조군의 평균값과 비교했을 때 더 높

Table 1. Characteristics of study subjects

	Metabolic syndrome		Control
	LL genotype (n=261)	LV genotype (n=1)	LL genotype (n=280)
Age (years)	55.2±8.1	42	54.1±8.0
Waist circumference (cm)	97.3±6.3	100	95.7±7.8
BMI (kg/m^2)	25.2±2.9	28.6	24.5±5.3
Body fat mass (kg)	19.4±5.0	24.2	18.6±6.7
Visceral fat mass (kg)	3.2±6.3	3.2	3.7±9.3
Systolic blood pressure (mmHg)	140.0±17.3	135	130.7±16.3
Diastolic blood pressure (mmHg)	84.6±12.8	88	80.0±11.9
Fasting glucose (mg/dL)	113.4±66.6	72	95.0±18.0
Total cholesterol (mg/dL)	193.3±34.6	199	192.0±36.7
HDL cholesterol (mg/dL)	46.0±9.8	48	54.9±9.8
Triglyceride (mg/dL)	172.5±100.0	153	96.4±56.2
LDL cholesterol (mg/dL)	113.5±32.2	120	117.9±33.6

았지만 통계적인 유의성은 확인할 수 없었다. Robitaille 등[21]은 632명의 캐나다인을 대상으로 한 연구에서 V162 대립형질의 빈도가 10.6% 이었으며, 이것은 Vohl 등[27]이 484명의 캐나다인을 대상으로 한 연구에서의 12.4%와 비슷한 결과이었다. 또한 842명의 독일인을 대상으로 한 연구에서는 10.45%의 V162 대립형질의 발현 빈도를 보고하였다[7]. 캐나다와 독일의 연구 결과에서는 비슷한 발현 빈도를 보이고 있지만 본 연구에서는 총 542명 가운데 1명인 0.2%의 V162 대립형질 발현 빈도를 나타내었다.

이 연구에서 PPARα L162V 유전자 다형성 빈도가 적었던 이유로 생각할 수 있는 것은 우선 인종적인 차이를 생각할 수 있는데, 아직까지 우리나라에서는 PPARα L162V 유전자 다형성 빈도를 비교해 볼 수 있는 연구가 제대로 이루어지지 않고 있는 실정이므로 이에 대한 추가적인 조사가 필요할 것으로 생각된다. 두 번째로 대상자의 숫자인데, 이 연구의 대상자수가 542명으로서 타 연구 결과와 비교해 볼 때 적은 숫자는 아니지만 앞으로 조사 대상자를 더욱 늘려서 추가적인 확인 연구가 필요한 것으로 생각된다. 세 번째로, 실험 방법상의 문제인데, 이 연구에서는 제한효소를 이용한 RFLP (restriction fragment length polymorphism) 방법을 사용하지 않고, 제한효소를 이용하지 않는 PCR-ASO (polymerase chain reaction allele-specific oligonucleotide) 법으로 실험을 하였다. PCR-ASO 법은 RFLP 방법으로 얻은 결과와 전혀 차이가 없으며[6], 최근 많이 이용되고 있다. 이 연구에서는 PCR-ASO 방법 후에 DNA 염기서열 분석을 통한 염기서열 확인 작업을 거쳤으므로 실험 방법상의 문제로 인한 가능성은 희박할 것으로 생각된다.

사람의 PPARα gene에 대한 여러 가지 유전자 다형성이 최근 보고되고 있으며[5,14,27], 이 중 하나가 exon 5 부위 내 484번 염기서열 C가 G로 변이됨으로써 leucine 162의 missense 돌연변이가 일어나 valine으로 변하게 되는 것이다 (L162V). 흔히 나타나지 않는 V162 대립형질은 혈청 lipoprotein의 변이와 관련이 있다[5,14,27]. 그러나 이러한 유전자 다형성이 혈장 지질과 동맥경화증의 발생에 미치는 영향에 관해서는 아직 논란이 되고 있다. PPARα는 대사증후군을 일으키는데 관련이 있는 지방산의 흐름을 조절하는 중요한 역할을 한다. PPARα는 지방산의 이동과 결합 단백질인 liver-fatty-acid-binding proteins (L-FABP)과 fatty acid transport protein-1 (FATP-1)을 항진시킨다. 또한 PPARα는 liver acyl-CoA oxidase (AOX)와 carnitine palmitoyl transferase (CPT) gene과 같은 지방산 산화에 관련되는 유전자를 조절하고 있다[16,17]. Fibrates와 같은 리간드에 의한 PPARα의 활성화는 lipoprotein lipase (LPL)의 발현을 유도하며, apo CIII의 발현과 LPL activity inhibitor의 발현을 억제하며[23], 이것은 결국 lipolysis와 triglyceride-rich lipoprotein catabolism을 촉진시켜 혈장 내 중성 지방 농도를 저하시키게 된다. 그리고 PPARα는 reverse cholesterol transport pathway와 관련되는 scavenger receptor (SR) class B type I (SR-BI)의 단백질 농도를 증가시킨다[3].

Flavell 등[5]은 L162V 돌연변이가 있는 2형 당뇨병 환자에서 총콜레스테롤과 HDL 콜레스테롤이 증가되어 있었지만, 정상 건강인에서는 유전자 다형성이 있더라도 체내 지질 농도에 아무런 영향을 미치지 못하였다고 보고하였다. Robitaille 등[21]은 복부 비만과 중성 지방의 증가, HDL 콜레스테롤의 감소를 동시에 가지고 있는 남성에서 L162V 유전자 다형성의 빈도가 더 높았다고 하였다. 이러한 결과는 V162 대립형질을 가지고 있는 사람은 심혈관계질환의 위험인자로 알려져 있는 복부 비만, 고중성지방혈증, hypoalphalipoproteinemia를 동시에 일으킬 위험성이 크다는 것을 의미한다. 그러나 Gouni-Berthold 등[7]은 PPARα L162V

유전자 다형성이 혈장 내 지단백의 농도와는 아무런 연관성이 없었다고 보고하였다. 이 연구에서도 L162V 유전자 다형성을 가지고 있는 사람의 복부비만과 체질량지수, 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤치가 유전자 다형성이 없는 군에 비해서 증가되어 있었으나 서로 비교할 수는 없었다. 지금까지의 연구 결과로 볼 때 PPARα L162V 유전자 다형성과 대사증후군과의 연관성은 아직 명확하지 않으며 논란이 되고 있다. 따라서 이에 대한 연구가 더 이루어져야 할 것이며, 특히 한국인을 대상으로 한 연구가 더 필요할 것으로 판단된다.

PPARα L162V 유전자 다형성과 관련한 연구 결과들이 서로 일치되지 않는 이유는 연구 대상자 선정 기준이 서로 상이하였다는 점도 하나의 원인이 될 수 있으며, 또 다른 요인으로는 유전자 간의 상호작용과 유전자와 환경간의 상호작용을 들 수 있다. 이러한 상호작용이 있으면 PPARα L162V 유전자 다형성의 영향을 변화시킬 수 있다. 최근의 연구에 따르면 PPARα L162V 유전자 다형성과 지방 섭취가 상호작용하여 대사증후군 요소 가운데 하나인 허리둘레에 있어서 유의한 차이가 있었다고 하였다[21]. Tai 등[26]은 apoE locus가 있으면 PPARα L162V 유전자 다형성의 LDL 콜레스테롤 농도에 대한 영향을 변화시킬 수 있다고 하였다. apoE locus의 유전자 다형성은 일반인들에 있어서 LDL 콜레스테롤 농도의 중요한 유전적 결정 요인인데, E2 대립형질은 LDL 콜레스테롤 농도와 연관이 있다. 그런데 E2 대립형질이 있는 사람이 PPARα L162V 유전자 다형성이 있으면 LDL 콜레스테롤 농도가 통계적으로 유의하게 증가된다고 한다.

한국인에서 PPARα L162V 유전자 다형성과 대사증후군과의 관련성을 확인하기 위한 목적으로 실시된 이 연구에서 PPARα L162V 유전자 다형성을 가진 사람이 조사대상자 542명 가운데 1명 뿐이어서 그 의의를 명확히 하기 어려운 점이 있었으나 우리나라 사람을 대상으로 PPARα L162V 유전자 다형성을 확인한 첫 연구이며, 한국인에서는 PPARα L162V 유전자 다형성이 거의 일어나지 않는다는 점을 확인한 것이 본 연구의 의의라 하겠다. 앞으로 더욱 많은 사람을 대상으로 연구가 진행되어야 할 필요가 있으며, 대사증후군과 관련된 유전자들에 대해 계속적인 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

요 약

Peroxisome proliferator-activated receptors alpha (PPARα)는 지질대사와 관련하여 대사증후군 발생과 관련이 있을 수 있는 강력한 잠재 유전자로 고려되고 있으므로 한국인에 있어서 PPARα L162V 유전자 다형성과 대사증후군과의 연관성을 확인하고자 고신대학교 복음병원에서 2004년 12월에서 2005년 7월 사이에 건강진단을 받았던 수진자 542명(대사증후군 : 262명, 정상인 : 280명)을 대상으로 신장, 체중, 체질량지수, 허리둘레와 수축기와 이완기 혈압, 공복 혈당, 총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤과 중성지방 수치를 측정하였으며, 대사증후군의 정의는 혈압, 공복 혈당, HDL 콜레스테롤, 중성지방은 NCEP ATP III의 기준을 적용하였고, 허리둘레는 WHO 아시아-서태평양 기준을 적용하였다. PCR-ASO (polymerase chain reaction allele-specific oligonucleotide) 방법에 의해 대상자들의 PPARα L162V 유전자 다형성을 확인하였다. 연구결과 PPARα 484번 염기서열의 C→G 돌연변이가 나타난 사람은 조사대상자 542명 가운데 1명(0.2%) 이었다. 한국인에서는 PPARα L162V 유전자 다형성이 거의 일어나지 않았으며, 이의 확인을 위하여 더욱 많은 사람을 대상으로 연구가 진행되어야 할 필요가 있을 것으로 생각된다.

감사의 글

이 논문은 고신대학교 의과대학 학술연구비의 일부 보조에 의하여 연구되었음.

참 고 문 헌

1. Auboeuf, D., J. Rieusset, L. Fajas, P. Vallier, V. Frering, J. P Riou, B. Staels, J. Auwerx, M. Laville and H. Vidal. 1997. Tissue distribution and quantification of the expression of mRNAs of peroxisome proliferator activated receptors and liver X receptor-alpha in humans: no alteration in adipose tissue of obese and NIDDM patients. *Diabetes* **46**, 1319-1327.
2. Bouchard, C. 1995. Genetics and the metabolic syndrome. *Int. J. Obes.* **19**(Suppl. 1), S52-S59.
3. Chinetti, G., F. G. Gbaguidi, S. Griglio, Z. Mallat, M. Antonucci, P. Poulain, J. Chapman, J. C. Fruchart, A. Tedgui, J. Najib-Fruchart and B. Staels. 2000. CLA-1/SR-BI is expressed in atherosclerotic lesion macrophages and regulated by activators of peroxisome proliferator- activated receptors. *Circulation* **101**, 2411-2417.
4. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection. 2001. Evaluation and treament of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel Ⅲ). *JAMA* **285**, 2486-2497.
5. Flavell, D. M., T. I. Pineda, Y. Jamshidi, D. Evans, J. R. Diamond, R. S. Elkele, S. R. Bujac, G. Miller, P. J. Talmud, B. Stales and S. E. Humphries. 2000. Variation in the PPAR alpha gene is associated with altered function in vitro and plasma lipid concentrations in Type II diabetic subjects. *Diabetologica* **43**, 673-680.
6. Garenc, C., S. Aubert, J. Laroche, J. Girouard, M. C Vohl, J. Bergeron, F. Rousseau and P. Julien. 2004. Population prevalence of APOE, APOC3 and PPAR-α mutations associated to hypertriglyceridemia in French Canadians. *J. Hum. Genet.* **49**, 691-700.
7. Gouni-Berthold, I., E. Giannakidou, D. Muller-Wieland, M.

Faust, J. Kotzka, H. K. Berthold and W. Krone. 2004. Association between the PPARα L162V polymorphism, plasma lipoprotein levels, and atherosclerotic disease in patients with diabetes mellitus type 2 and in nondiabetic controls. *Am. Heart. J.* **147**, 1117-1124.
8. Grundy, S. M., B. Hansen, S. C. Jr. Smith, J. I. Cleeman and R. A. Kahn. 2004. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American heart association/national heart, lung, and blood institute/American diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* **109**, 551-556.
9. Grundy, S. M. 1999. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am. J. Cardiol.* **83**, 25F-29F.
10. Haffner, S. M., R. A. Valdez, H. P. Hazuda, B. D. Mitchell, P. A. Morales and M. P. Stern. 1992. Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* **41**, 715-722.
11. Isseman, I and S. Green. 1990. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* **347**, 645-650.
12. Krey, G., O. Braissant, F. L Horset, E. Kalkhoven, M. Perroud, M. G. Parker and W. Wahli. 1997. Fatty acids, eicosanoids, and hypolipidemic agents identified as ligands of peroxisome proliferator-activated receptors by coactivator-dependent receptor ligand assay. *Mol. Endocrinol.* **11**, 779-791.
13. Kris-Etherton, P., S. R. Daniels, R. H. Eckel, M. Engler, B. V. Howard, R. M. Krauss, A. H. Lichtenstein, F. Sacks, S. St. Jeor, M. Stampfer, S. M. Grundy, L. J. Appel, T. Byers, H. Campos, G. Cooney, M. A. Denke, E. Kennedy, P. Marckmaaa, T. A. Pearson, G. Riccardi, L. L. Rudel, M. Rudrum, D. T. Stein, R. P. Tracy, V. Ursin, R. A. Vogel, P. L. Zock, T. L. Bazzarre and J. Clark. 2001. AHA scientific statement: summary of the scientific conference on dietary fatty acids and cardiovascular health. Conference summary from the nutrition committee of the American heart association. *J. Nutr.* **131**, 1322-1326.
14. Lacquemant, C., F. Lepretre, T. I. Pineda, M. Manraj, G. Charpentie, J. Ruiz, B. Stales and P. Froguel. 2000. Mutation screening of the PPARα gene in type 2 diabetes associated with coronary heart disease. *Diabetes Metab.* **26**, 393-401.
15. Lehmann, J. M., J. M Lenhard, B. B. Oliver, G. M. Ringold and S. A. Kliewer. 1997. Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma are activated by indomethacin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J. Biol. Chem.* **272**, 3406-3410.
16. Mascaro, C., E. Acosta, J. A. Oritz, P. F. Marrero, F. G. Hegardt and D. Haro. 1998. Control of human muscle-type carnitine palmitoyltransferase I gene transcription by peroxisome proliferator activated receptor. *J. Biol. Chem.* **273**, 8560-8563.
17. Osumi, T., J. K. Wen and T. Hashimoto. 1991. Two *cis*-acting regulatory sequences in the peroxisome proliferator-responsive enhancer region of rat acyl-CoA oxidase gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **175**, 866-871.
18. Park, H. S., S. W. Oh, J. H. Kang, Y. W. Park, J. M. Choi, Y. S. Kim, W. H. Choi, H. J. Yoo and Y. S. Kim. 2003. Prevalence and associated factors with metabolic syndrome in South Korea -From the Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 1998-. *J. Korean Soc. Study Obes.* **12**, 1-13.
19. Park, Y. W., S. Zhu, L. Palaniappan, S. Heshka, M. R. Camethon, S. B. Heymsfield. 2003. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the third National Health and Nutritional Examination Survey, 1988-1994. *Arch. Intern. Med.* **163**, 427-436.
20. Reaven, G. M .1998 Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* **37**, 1595-1607.
21. Robitaille, J., C. Brouillette, A. Houde, S. Lemieux, L. Pérusse, A Tchernof, D. Gaudet and M. C. Vohl. 2004. Association between the PPAR-α L162V polymorphism and components of the metabolic syndrome. *J. Hum. Genet.* **49**, 482-89.
22. Schoonjans, K., G. Martin, B. Staels and J. Auwerx. 1997. Peroxisome proliferator-activated receptors, orphans with ligands and functions. *Curr. Opin. Lipidol.* **8**, 159-166.
23. Schoonjans, K., B. Staels and J Auwerx. 1996. The peroxisome proliferator activated receptors (PPARS) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. *Biochim. Biophys. Acta.* **1302**, 93-109.
24. Schoonjans, K., B. Staels and J. Auwerx. 1996. Role of the peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J. Lipid. Res.* **37**, 907-925.
25. Stales, B., J. Dallongeville, J. Auwerx, K. Schoonjans, E. Leitersdorf and J. C. Fruchart. 1998. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* **98**, 2088-2093.
26. Tai, E. S., S. Demissie, L. A. Cupples, D. Corella, P. W. Wilson, E. J. Schaefer and J. M. Ordovas. 2002. Association between the PPARA L162V polymorphism and plasma lipid levels: the Framingham offspring study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **22**, 805-810.
27. Vohl, M. C., P. Lepage, D. Gaudet, C. Brewer, C. Betard, P. Perron, G. Houde, C. Cellier, J. M. Faith, J. P. Després, K. Morgan and T. J. Hudson. 2000. Molecular scanning of the human PPARα gene: association of the L162V mutation with hyperapobetalipoproteinemia. *J. Lipid. Res.* **41**, 945-52.
28. Western Pacific Regional Office of the World Health Organization. 2000. The International Obesity Task Force: The Asia-Pacific Perspective: redefining obesity and its treatment. Sydney: Health Communications, Australia, http//www.obesityasiapacific.com.