



한국인 집단에서 심방 나트륨 이노 펩티드 유전자에 존재하는 유전적 변이와 본태성 고혈압과의 관련성에 관한 연구

배준설¹ · 강병용² · 이강오² · 이승택¹

¹연세대학교 이과대학 생화학과, ²삼육대학교 생명과학연구소

Association Study between the Genetic Variants of the Human Atrial Natriuretic Peptide Gene and Essential Hypertension in Korean Population

Joon Seol Bae¹, Byung Yong Kang², Kang Oh Lee² and Seung-Taek Lee¹

¹Department of Biochemistry, College of Science, Yonsei University, Seoul 120-749

²Research Institute for Life Science, Sahmyook University, Seoul 139-742, Korea

Received March 7, 2006; Accepted May 30, 2006

ABSTRACT. Hypertension leads to major health problems in many industrialized countries, and multiple etiologic factors are involved in the pathogenesis of this disorder. The genetic components of the natriuretic peptide system might be involved in the pathogenesis of hypertension. In this regard, the atrial natriuretic peptide (ANP) gene has been proposed as a candidate hypertension gene. Therefore, we investigated the G1837A and C-664G polymorphisms of the ANP gene in 143 Korean normotensives and 118 hypertensives. There were no significant differences in the genotype and allele frequencies between the two groups. Although the frequencies in each of these polymorphisms were not significantly different between normotensives and hypertensives, our results provide additional ethnic information for linkage analysis and associated studies of this disorder with cardiovascular disease.

Keywords: ANP, Essential Hypertension, Korean Population.

서 론

본태성 고혈압(essential hypertension)은 다양한 유전적 요인과 환경적 요인에 의해 발병되는 다인자성 질환(multifactorial disease)으로 아직까지 이 질환의 정확한 원인은 밝혀지지 않고 있다. 그럼에도 불구하고 체내에서 혈압 조절과 관련된 많은 생리적 조절계가 존재한다는 사실이 알려지게 되었으며, 그 예로서, renin-angiotensin system과 같은 혈압 상승기능이 있는 조절계나, kallikrein-kinin system 및 natriuretic peptide system과 같은 혈압 강하 기능이 있는 조절계들을 구성하는 성분들이 체

내에서 혈압 항상성 유지에 중요한 역할을 수행하는 것으로 알려지고 있다.

Natriuretic peptide system은 atrial natriuretic peptide(ANP), brain natriuretic peptide(BNP), C-type natriuretic peptide(CNP) 등 3종류의 ligand와 ANP-A receptor(guanylyl cyclase-A), ANP-B receptor(guanylyl cyclase-B) 및 clearance receptor 등 3종류의 receptor로 이루어져 있으며, 체액 및 혈압을 조절하는 역할을 수행한다(Imura *et al.*, 1990). ANP는 renin의 활성화 및 aldosterone의 합성과 분비를 억제 시키고 교감 신경계에서의 norepinephrine의 방출에 대한 길항 작용을 하는 호르몬으로 이러한 기작들을 통해 혈압 강하 및 나트륨 이노를 촉진하는 역할을 수행하며(Hollister and Inagami, 1991), 주로 인간을 비롯한 포유 동물의 심방에서 합성되는 것으로 알려져 있다(Kangawa *et al.*, 1985). ANP

Correspondence to: Seung-Taek Lee, Department of Biochemistry, College of Science, Yonsei University, Seoul 120-749, Korea
E-mail: stlee@yonsei.ac.kr

유전자는 1번 염색체 상에 위치하고 있으며(Yang-Feng *et al.*, 1985), 3개의 exon과 2개의 intron으로 구성되어 있다(Argentin *et al.*, 1985). 현재까지 이 유전자에는 여러 종류의 유전적 변이가 존재하는 것으로 알려져 있으며, 이러한 유전적 변이는 임상적인 관련성 연구를 수행하기 위한 유전자 표지(genetic marker)로 이용되고 있다. 그 중에서 C-664A 다형성은 ANP 유전자의 5'-UTR 부위에 존재하며, G1837A 다형성은 intron 2에 위치하고 있다. C-664A 다형성의 경우는 단백질의 발현을 조절하는 부위에 위치하고 있으나 아직까지 그 기능이 밝혀지지 않았으며, G1837A 다형성은 흑인 집단에서 고혈압과의 높은 관련성이 보고된바 있다(Rutledge *et al.*, 1995). 이에 본 연구에서는 본태성 고혈압과 ANP 유전자의 C-664G 및 G1837A 다형성 간에 관련성이 존재하는지를 조사하기 위하여 환자-대조군 연구를 수행하였고, 이러한 후보 유전자들의 대립 유전자 빈도가 집단마다 차이가 있는지를 조사하기 위하여 각 집단마다 대립유전자의 빈도 차이를 조사하여 각각의 후보 유전자들에 존재하는 다형성에 의한 대립유전자 빈도를 다른 집단의 결과와 비교하였다. 또한, 두 다형성 부위들과 결합된 효과를 관찰하기 위하여 haplotype 분석을 수행하였다.

재료 및 방법

연구대상

건강 검진을 받은 총 261명의 한국인 혈액 시료를 서울 위생병원 임상병리학교실로부터 수집하였고 실험 대상으로부터 본 연구에 대한 동의를 받았으며, Helsinki declaration의 원칙을 준수하여 실험을 수행하였다. 이들 중 총 118명은 본태성 고혈압 환자인 것으로 진단되었다. 본태성 고혈압의 기준은 수축기 혈압이 140 mmHg 이상이거나 확장기 혈압이 90 mmHg 이상인 사람을 대상으로 하였고, 신장 질환 및 내분비 질환 등에 의한 2차성 본태성 고혈압을 갖는 환자나 혈압 강하제 같은 기타 혈압에 영향을 미치는 약물을 복용한 사람은 연구 대상에서 모두 제외하였다.

Genomic DNA 분리

Genomic DNA는 혈액에서 단핵구층(buffy coat)를 분리한 후 추출하였으며, 결과 확인을 위하여 총 50 μ l 중 3 μ l 정도의 소량을 0.7% agarose gel 상에서 전기영동을 수행한 후, ethidium bromide(Sigma, U.S.A.)로 20분간 염색하여 UV transilluminator(Biometra, Germany) 상에서 결과물을 확인하였다.

중합효소 연쇄반응(Polymerase Chain Reaction; PCR)

PCR 반응은 200~400 ng의 genomic DNA, 10 pmol primer pair, 200 μ M dNTPs, 10 mM Tris-HCl(pH 8.3), 50 mM KCl, 1.5 mM MgCl₂를 포함하는 총 50 μ l의 반응액이 사용되었고, 이 반응액에 2.5 unit의 *Taq* DNA polymerase를 첨가한 후 PTC-200 thermocycler(MJ Research, U.S.A.)를 이용하여 유전자 증폭 반응을 수행하였다.

C-664G 다형성을 분석하기 위하여 5'-AACAGCAACG-GAAGAAATGA-3' 및 5'-ATCCAACCCCAATAGAAGTA-3'를 Genotech(Korea)에 합성을 의뢰하여 구입하였다. PCR 반응 조건은 94°C 1분, 55°C 1분 및 72°C 1분의 cycle을 30회 동안 수행하였다(Kato *et al.*, 2000). PCR 반응 결과 생성된 결과물 중 10 μ l를 사용하여 *Rsa*I 제한효소를 처리한 후 전기영동을 수행한 것을 ethidium bromide로 20분간 염색하여 UV transilluminator 상에서 결과물을 확인하였다. 이때, C allele은 157 bp의 절편이 관찰되었으며, G allele은 134 bp와 23 bp의 절편이 관찰되었다.

또한, G1837A 다형성을 분석하기 위하여 5'-GGAAG-TCAGCCCAGCCCAGAGAGAT-3' 및 5'-GCAGTCTGTCC-CTAGGCCCA-3'를 합성하였다. PCR 반응 조건은 94°C 1분, 53°C 1분 및 72°C 1분의 cycle을 30회 동안 수행하였다(Ramasawmy *et al.*, 1993). PCR 반응 결과 생성된 결과물 중 10 μ l를 사용하여 *Sma*I 제한효소를 처리한 후 전기영동을 수행한 것을 ethidium bromide로 20분간 염색하여 UV transilluminator 상에서 결과물을 확인하였다. 이때, G allele은 1344 bp의 절편이 관찰되었으며, A allele은 889 bp와 455 bp의 절편이 관찰되었다.

생화학적 분석

혈청 총 콜레스테롤(total cholesterol, TC) 농도 및 중성지방 농도(triglyceride, TG)는 각각 cholesterol oxidase enzymatic method와 glycerol phosphate oxidase enzymatic method로 측정 하였다. 혈청 HDL-cholesterol 농도는 dextran sulfate-MgCl₂ 침전법을 사용하여 측정하였으며, 위에 측정된 농도를 기초로 하여 Friedwald(1972) 공식에 의해 혈청 LDL-cholesterol 농도를 계산하였다.

통계 분석

대립유전자 빈도는 본태성 고혈압군과 정상 혈압군에서 유전자형 빈도를 이용하여 계산하였고, Hardy-Weinberg 평형으로부터의 이탈 여부는 χ^2 -독립성 검정법을 이용하여 유의성 여부를 검정하였다. 본태성 고혈압에 대한 상대

Table 1. Clinical characteristics of the study subjects

Variables	Mean \pm SD ¹ (Number)		Probability (P)
	Normotensives	Hypertensives	
*Age (year)	54.0 \pm 11.4 (134)	61.5 \pm 12.0 (108)	<0.05
BMI (kg/m ²) ²	23.8 \pm 3.4 (134)	24.5 \pm 2.9 (105)	NS ⁸
TG (mg/dl) ³	137.7 \pm 81.1 (91)	146.4 \pm 74.6 (61)	NS
TC (mg/dl) ⁴	170.2 \pm 46.3 (91)	173.1 \pm 52.9 (62)	NS
LDL-chol (mg/dl) ⁵	98.5 \pm 32.8 (65)	103.5 \pm 28.8 (48)	NS
[†] HDL-chol (mg/dl) ⁶	30.1 \pm 8.3 (65)	24.0 \pm 7.8 (48)	<0.05
Lp(a) (mg/dl) ⁷	16.9 \pm 12.1 (64)	19.3 \pm 12.6 (40)	NS

Abbreviations: ¹standard deviation, ²body mass index, ³triglyceride, ⁴total cholesterol, ⁵low-density lipoprotein cholesterol, ⁶high-density lipoprotein cholesterol, ⁷lipoprotein(a) and ⁸not significant. *P<0.05.

적 위험도인 odds ratio 값과 이 값에 대한 95% 신뢰구간은 logistic regression model에 의해 계산하였다. 다형성의 정도를 나타내는 heterozygosity 및 polymorphic information content(PIC)는 Bostein *et al.*(1980)의 방법으로 계산하였다. 두 종류의 다형 부위들 사이의 연관 불평형 여부를 나타내는 지수인 Δ 및 D' 값은 Hill 과 Robertson(1968) 및 Lewontin(1964)의 방법으로 계산하였고, 이중 이형접합체의 maximum likelihood estimate는 Morgan *et al.*(1990)의 방법으로 계산하였다. ANP 유전자의 유전자형에 대한 신체계측학적 수치들과 생화학적 자료들과의 관련성 여부는 모수적 방법인 Student's t-test 및 one-way ANOVA test를 사용하여 결과를 분석하였다. 모든 통계 분석은 SPSSWIN ver. 13.0을 사용하여 수행하였다.

결 과

ANP 유전자의 C-664G 다형성은 promoter 부위에 위치하며, G1837A 다형성은 두번째 intron 부위에 존재한다(Kato *et al.*, 2000; Ramasawmy *et al.*, 1993). Table 1은 조사 대상자중 정상인과 본태성 고혈압군 간의 신체

Table 3. The comparison of the clinical characteristics according to the alleles in the C-664G polymorphism of ANP gene in normotensive

Variables	Mean \pm SD ¹ (Number)	
	CC (No.)	CG (No.)
Age (year)	54.0 \pm 11.5 (131)	55.0 \pm 1.4 (2)
BMI (kg/m ²) ²	23.8 \pm 3.4 (131)	24.2 \pm 1.3 (2)
TG (mg/dl) ³	137.8 \pm 81.9 (88)	97.5 \pm 24.7 (2)
TC (mg/dl) ⁴	169.4 \pm 45.7 (88)	154.0 \pm 31.1 (2)
LDL-chol (mg/dl) ⁵	98.1 \pm 32.9 (63)	109.5 \pm 41.7 (2)
HDL-chol (mg/dl) ⁶	30.3 \pm 8.3 (63)	25.0 \pm 5.7 (2)
Lp(a) (mg/dl) ⁷	16.7 \pm 12.1 (62)	24.7 \pm 13.2 (2)

Abbreviations: ¹standard deviation, ²body mass index, ³triglyceride, ⁴total cholesterol, ⁵low-density lipoprotein cholesterol, ⁶high-density lipoprotein cholesterol and ⁷lipoprotein(a). *P<0.05.

계측학적 수치를 비교한 표이다. 나이와 HDL-cholesterol의 경우 통계학적으로 유의한 차이를 보였다.

Table 2는 ANP 유전자의 C-664G 다형성의 genotype 및 allele 빈도가 나타나 있으며, Hardy-Weinberg equilibrium 기대치를 벗어나지 않았다. Genotype을 양군에서 비교하였을 때 본태성 고혈압 환자군 118명 중 113명이 CC genotype을 나타내었으며, 5명이 CG genotype을 나타내었다. 그러나, GG genotype은 한명도 관찰되지 않았다. 정상 혈압군 143명 중 141명이 CC genotype을 보였으며 2명이 CG genotype을 보였다. 역시 GG genotype은 한명도 관찰되지 않았다. 또한, 이형접합도 및 다형 정보도는 본태성 고혈압 환자군에서 0.0415 및 0.0406으로 나타났으며, 정상 혈압군에서는 0.0139 및 0.0183으로 나타났다. 한국인에서 ANP 유전자의 C-664G 다형성은 양군 모두 C allele을 많이 가지고 있었으며, allele 및 genotype 빈도 분석에서는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

Table 3과 Table 4는 ANP 유전자의 정상인군 및 본태성 고혈압군의 신체계측학적 수치를 각 genotype 별로 비교한 결과를 보여준다. 정상인의 경우, TG, TC 및

Table 2. Genotype and allele frequencies of a C-664G polymorphism in the ANP gene between normotensives and essential hypertensives

	Genotype No. (%)			Allele No. (%)		H ¹	PIC ²
	CC	CG	GG	C	G		
Normotensives	141 (98.6)	2 (1.4)	0 (0.0)	284 (99.3)	2 (0.7)	0.0139	0.0183
Hypertensives	113 (95.8)	5 (4.2)	0 (0.0)	231 (97.9)	5 (2.1)	0.0415	0.0406
Total	254 (97.3)	7 (2.7)	0 (0.0)	515 (98.7)	7 (1.3)	0.0265	0.0261
Chi-square		1.0566		1.0422			
Probability (P)		0.3040		0.3073			
Odds ratio (CI) ³			3.07 (0.59-15.99)				

Abbreviations: ¹heterozygosity, ²polymorphism information content and ³confidence interval. *P<0.05.

Table 4. The comparison of the clinical characteristics according to the alleles in the C-664G polymorphism of ANP gene in essential hypertensives

Variables	Mean \pm SD ¹ (Number)	
	CC (No.)	CG (No.)
Age (year)	61.5 \pm 12.3 (98)	63.2 \pm 11.6 (5)
BMI (kg/m ²) ²	24.4 \pm 2.9 (95)	25.4 \pm 3.4 (5)
TG (mg/dl) ³	146.6 \pm 76.8 (57)	143.5 \pm 36.2 (4)
TC (mg/dl) ⁴	172.7 \pm 53.8 (58)	178.5 \pm 44.1 (4)
LDL-chol (mg/dl) ⁵	103.6 \pm 29.6 (45)	102.5 \pm 15.6 (3)
HDL-chol (mg/dl) ⁶	23.9 \pm 7.9 (45)	25.3 \pm 9.0 (3)
Lp(a) (mg/dl) ⁷	19.2 \pm 12.9 (38)	21.9 \pm 2.3 (2)

Abbreviations: ¹standard deviation, ²body mass index, ³triglyceride, ⁴total cholesterol, ⁵low-density lipoprotein cholesterol, ⁶high-density lipoprotein cholesterol and ⁷lipoprotein(a). *P<0.05.

HDL-cholesterol이 CG genotype보다 CC genotype이 더 높게 나타났으나, 통계학적인 유의성은 없었다. 또한, 본태성 고혈압군의 경우, CC 및 CG genotype 간의 주요한 차이는 없었으며, 통계학적인 유의성 역시 나타나지 않았다.

Table 5는 ANP 유전자의 G1837A 다형성의 genotype 및 allele 빈도를 보여주고 있으며, 이들 두 집단간의 유전자형의 분포가 Hardy-Weinberg 평형에 적합한지를 조사한 결과, 두 군 모두 Hardy-Weinberg 평형을 따랐다. Genotype을 양군에서 비교하였을 때 본태성 고혈압 환자군 99명 중 20명이 GA genotype을 나타내었으며, 79명이 AA genotype을 나타내었다. 그러나, GG genotype은 한명도 관찰되지 않았다. 정상 혈압군 111명 중 19명이 GA genotype을 보였으며 102명이 AA genotype을 보였다. 역시 GG genotype은 한명도 관찰되지 않았다. 또한, 이형접합도 및 다형 정보도는 본태성 고혈압 환자군에서 0.1816 및 0.1651로 나타났으며, 정상 혈압군에서는 0.1447 및 0.1342로 나타났다. 한국인에서 ANP 유전자의 G1847A 다형성은 양군 모두 A allele을 많이 가지고 있었으며, allele 및 genotype 빈도 분석에서는 통

Table 5. Genotype and allele frequencies of a G1837A polymorphism in the ANP gene between normotensives and essential hypertensives

	Genotype No. (%)			Allele No. (%)		H ¹	PIC ²
	GG	GA	AA	G	A		
Normotensives	0 (0.0)	19 (15.7)	102 (84.3)	19 (7.9)	223 (92.1)	0.1447	0.1342
Hypertensives	0 (0.0)	20 (20.2)	79 (79.8)	20 (10.1)	178 (89.9)	0.1816	0.1651
Total	0 (0.0)	39 (17.7)	181 (82.3)	39 (8.9)	401 (91.1)	0.1616	0.1485
Chi-square		0.4788			0.4323		
Probability		0.4890			0.5109		
Odds ratio (CI) ³			1.32 (0.68-2.55)				

Abbreviations: ¹heterozygosity, ²polymorphism information content and ³confidence interval. *P<0.05.

Table 6. The comparison of the clinical characteristics according to the alleles in the SmaI RFLP of ANP gene in normotensives

Variables	Mean \pm SD ¹ (Number)	
	GA (No.)	AA (No.)
Age (year)	56.6 \pm 12.8 (18)	53.1 \pm 11.0 (95)
BMI (kg/m ²) ²	23.3 \pm 3.6 (18)	23.6 \pm 3.2 (95)
TG (mg/dl) ³	119.1 \pm 48.2 (18)	139.2 \pm 87.8 (64)
TC (mg/dl) ⁴	159.3 \pm 35.1 (18)	167.6 \pm 47.6 (64)
LDL-chol (mg/dl) ⁵	92.5 \pm 18.4 (13)	99.6 \pm 36.2 (50)
HDL-chol (mg/dl) ⁶	30.9 \pm 9.0 (13)	30.1 \pm 8.2 (50)
Lp(a) (mg/dl) ⁷	13.9 \pm 6.0 (12)	17.8 \pm 13.2 (49)

Abbreviations: ¹standard deviation, ²body mass index, ³triglyceride, ⁴total cholesterol, ⁵low-density lipoprotein cholesterol, ⁶high-density lipoprotein cholesterol and ⁷lipoprotein(a). *P<0.05.

Table 7. The comparison of the clinical characteristics according to the alleles in the SmaI RFLP of ANP gene in essential hypertensives

Variables	Mean \pm SD ¹ (Number)	
	GA (No.)	AA (No.)
Age (year)	61.3 \pm 10.7 (16)	61.5 \pm 12.8 (70)
BMI (kg/m ²) ²	25.3 \pm 2.8 (18)	24.1 \pm 2.8 (63)
TG (mg/dl) ³	148.7 \pm 63.1 (10)	136.7 \pm 71.3 (42)
TC (mg/dl) ⁴	187.8 \pm 39.8 (10)	159.8 \pm 51.8 (42)
LDL-chol (mg/dl) ⁵	121.2 \pm 24.5 (7)	101.0 \pm 28.8 (40)
HDL-chol (mg/dl) ⁶	26.9 \pm 10.2 (7)	23.6 \pm 7.5 (40)
Lp(a) (mg/dl) ⁷	19.3 \pm 9.3 (6)	18.9 \pm 13.2 (33)

Abbreviations: ¹standard deviation, ²body mass index, ³triglyceride, ⁴total cholesterol, ⁵low-density lipoprotein cholesterol, ⁶high-density lipoprotein cholesterol and ⁷lipoprotein(a). *P<0.05.

계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

Table 6과 Table 7은 ANP 유전자의 정상인군 및 본태성 고혈압군의 신체계측학적 수치를 각 genotype 별로 비교한 결과를 보여준다. 정상인의 경우, TG, TC 및 HDL-cholesterol이 GA genotype보다 AA genotype이 더 높게 나타났으나, 통계학적인 유의성은 없었다. 또한, 본태성 고혈압군의 경우, TG, TC 및 LDL-cholesterol 수

Table 8. Haplotype frequencies and linkage disequilibrium statistics (D' , Δ) between pairs of two genetic polymorphisms in the ANP gene

Haplotypes		Normotensives	Hypertensives
C-664G	G1837A		
C	G	0.0763	0.0817
C	A	0.0000	0.0100
G	G	0.9153	0.8968
G	A	0.0085	0.0118
Total chromosomes		236	196
D'		-1.0000	0.3945
Δ		-0.0266	0.1844
X^2		2.5172	6.6634
P		0.6827	0.0100

치가 GA genotype이 AA genotype보다 더 높게 나타났으나, 통계학적인 유의성 역시 나타나지 않았다.

ANP 유전자의 C-664G 다형성과 G1837A 다형성간의 결합된 효과를 관찰하기 위하여 haplotype을 구성하였는데, 그 결과를 Table 8로 나타내었다. 분석된 haplotype 분포는 두 군간의 유의한 차이를 나타내지 않았으며, 본태성 고혈압군의 경우 통계적으로 유의한 연관 불평형 현상이 관찰되었다.

고 찰

본태성 고혈압은 유전적 요인과 환경적 요인의 상호작용에 의해 발병하는 다인자성 질환으로, 이러한 요인들은 각각의 인종이나 민족간에 발병 원인에서 차이를 나타낸다. 이러한 이유로, 다양한 민족들에 대한 본태성 고혈압의 특성을 연구하는 일은 매우 중요하다고 할 것이다.

Table 9 및 Table 10은 두 다형성에 대한 인종비교의 결과이다. C-664G 다형성의 경우, 서양인 집단과 아시안 계통의 allele 빈도가 비슷하였으며, 주로 C allele의 빈도

Table 9. Comparison of allele frequencies of *RsaI* RFLP in the ANP gene from various ethnic populations

Population	Sample size	Allele frequencies		References
		C	G	
<i>Caucasian</i>				
Italian	442	0.98	0.02	Rubattu <i>et al.</i> , 2004
<i>Mongolian</i>				
Japanese	480	0.99	0.01	Kato <i>et al.</i> , 2000
Korean	261	0.99	0.01	Present study

가 매우 높았다(Table 9). G1837A 다형성의 경우, 홍콩계 중국인을 제외하고 서양인 집단과 아시안 집단의 allele 빈도가 유사하였으며, 흑인 집단의 경우 G allele의 빈도가 다른 두 집단보다 약간 높았다(Table 10). ANP 유전자에서 C-664G 및 G1837A 다형성을 분석한 결과에서, 한국인에게서는 어떠한 다형성들도 본태성 고혈압과 유의한 관련성을 나타내지는 않았다. 그러나, 특이한 사실은 한국인 집단과 유전적 배경이 비슷한 일본인 집단에서 C-664G 다형성의 경우 본태성 고혈압과의 관련성이 보고되었으며, 이중 CG genotype을 정상인군이 유독 많이 가지는 것으로 보고되는 등 본 연구 결과와 상반된 결과를 나타내었다(Kato *et al.*, 2000). 이와 같은 관련성의 차이가 나는 이유는, 유전적 배경이 비슷하다 할지라도 식이 습관을 비롯한 환경적 요인이 집단간에 다양하기 때문인 것으로 생각된다. 또한, G1837A 다형성의 경우, 흑인 집단에서 염분 민감성 집단에서 유일하게 본태성 고혈압과의 관련성이 보고되었다(Rutledge *et al.*, 1995). 이와 같이 C-664G 및 G1837A 다형성과 본태성 고혈압과의 관련성이 인종간에 상반된 양상을 나타내는 이유는, 본 다형성의 각 allele을 가진 유전자로부터 생성된 ANP 단백질이 혈압 상승에 직접적인 역할을 수행하기 보다는 이 질환에 대한 감수성을 증가시키는 역할을 수행하기 때문인 것으로 생각된다. 즉, C-664G의 G allele과 G1837A

Table 10. Comparison of allele frequencies of *SmaI* RFLP in the ANP gene from various ethnic populations

Population	Sample size	Allele frequencies		References
		G	A	
<i>Caucasian</i>				
French	145	0.01	0.99	Ramasawmy <i>et al.</i> , 1993
German	103	0.03	0.97	Schorr <i>et al.</i> , 1997
German	299	0.08	0.92	Beige <i>et al.</i> , 1997
Italian	440	0.02	0.98	Rubattu <i>et al.</i> , 2004
<i>Negroid</i>				
Mauritian Indian	55	0.11	0.89	Ramasawmy <i>et al.</i> , 1993
African-American	104	0.16	0.84	Rutledge <i>et al.</i> , 1995
<i>Mongolian</i>				
Hong Kong Chinese	217	0.18	0.82	Cheung <i>et al.</i> , 1999
Japanese	446	0.01	0.99	Rahmutula <i>et al.</i> , 2001
Korean	220	0.09	0.91	Present study

다형성의 A allele은 본태성 고혈압 질환의 위험을 증가시키는 다른 유전적 요인 혹은 환경적 요인들이 존재할 때 본태성 고혈압을 발병시키는 것으로 생각된다. 또한, G1382A 다형성의 A allele의 빈도는 연구된 민족 집단간에 다양한 양상을 나타내었다. 그 이유는 창시자 효과 (founder effect)에 의한 유전자 부동 (genetic drift)이나 자연선택 (natural selection)이 작용한 결과로 생각된다. 또한, 이러한 A allele 분포에 있어서 집단간의 차이는 고혈압과의 관련성에도 영향을 미쳐서 집단마다 상반된 결과를 초래하는 하나의 원인이 될 수 있을 것으로 생각된다. 그러나, 한국인을 대상으로 한 본 연구 결과가 일본인과 유사한 양상을 보였으나, 홍콩계 중국인 집단의 결과와 일치하지 않는 양상을 나타내었는데, 이러한 결과는 유전적 배경 이외에 식습관과 같은 환경적인 조건의 차이에 기인되는 것으로 생각된다.

이상의 연구에서 분석한 것처럼 ANP 유전자의 다형성은 한국인에서 본태성 고혈압과 통계적인 유의성을 보이지는 않았으며, 이러한 결과는 Rutledge *et al.*(1995)의 가설과 정반대의 결과이다. 또한, 다양한 인종과의 비교에서 G1382A 다형성의 경우 유전자 빈도의 차이를 보였다. 앞으로 ANP 유전자의 다형성과 본태성 고혈압과의 관련성을 밝혀내기 위해서는 새로운 한국인 특이적인 유전자 다형성을 발굴하여 본태성 고혈압과의 관련성 연구를 수행함과 동시에 임상 및 생리화적인 연구가 병행되어야 할 것이다.

참고문헌

- Argentin, S., Nemer, M., Drouin, J., Syvaine, M., Pahlman, R., Tahvanainen, E. and Januianen, M. (1985): The gene for rat atrial natriuretic factor. *J. Biol. Chem.*, **260**, 4568-4571.
- Beige, J., Zilch, O., Hohenbleicher, H., Ringel, J., Kunz, R., Distler, A. and Sharma, A.M. (1997): Genetic variants of the renin-angiotensin system and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *J. Hypertens.*, **15**, 503-508.
- Bosjain, D., White, R.L., Skolnick, M. and Davis, R.W. (1980): Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms. *Am. J. Hum. Genet.*, **32**, 314-331.
- Cheung, B.M.Y., Leung, R., Shiu, S., Tan, K.C.B., Lau, C.-P. and Kumana, C.R. (1999): HpaII polymorphism in the atrial natriuretic peptide gene and hypertension. *Am. J. Hypertens.*, **12**, 524-527.
- Friedwald, W.T., Levy, R.I. and Fredrickson, D.S. (1972): Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without the use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.*, **18**, 499-502.
- Hill, W.G. and Robertson, A. (1968): Linkage disequilibrium of finite populations. *Theor. Appl. Genet.*, **38**, 226-231.
- Hollister, A.S. and Inagami, T. (1991): Atrial natriuretic factor and hypertension: a review and meta-analysis. *Am. J. Hypertens.*, **4**, 850-865.
- Imura, H., Matsuo, H. and Masaki, T. (1990): Peptide regulation of cardiovascular function. In *Proceedings of the sixth Takeda Science Foundation symposium on*: Harcourt Brace Jovanovich, Japan Inc., Tokyo, pp 3-11.
- Kangawa, K., Fukuda, A. and Matsuo, H. (1985): Structural identification of β - and γ -human atrial natriuretic polypeptide. *Nature*, **313**, 397-400.
- Kato, N., Sugiyama, T., Morita, H., Nabika, T., Kurihara, H., Yamori, Y. and Yazaki, Y. (2000): Genetic analysis of the atrial natriuretic peptide gene in essential hypertension. *Clinical Science*, **98**, 251-258.
- Lewontin, R.C. (1964): The interaction of selection and linkage. I. General considerations: heterotic models. *Genetics*, **49**, 49-67.
- Morgan, R., Bishop, A., Owens, D.R., Luzio, S.D., Peters, J.R. and Rees, A. (1990): Allelic variants at insulin-receptor and insulin gene loci and susceptibility to NIDDM in Welsh population. *Diabetes*, **39**, 1479-1484.
- Rahmutula, D., Nakayama, T., Soma, M., Takahashi, Y., Kunimoto, M., Uwabo, J., Sato, M., Izumi, Y., Kanmatsuse, K. and Ozawa, Y. (2001): Association study between the variants of the human ANP gene and essential hypertension. *Hypertens. Res.*, **24**, 291-294.
- Ramasawmy, R., Kotea, N., Lu, C., Sayada, C., Baligadoo, S. and Krishnamoorthy, R. (1993): A new polymorphic restriction site at the atrial natriuretic peptide (hPND) gene locus. *Hum. Genet.*, **91**, 509-510.
- Rubattu, S., Stanzione, R., Di Angelantonio, E., Zanda, B., Evangelista, A., Tarasi, D., Gigante, B., Pirisi, A., Brunetti, E. and Volpe, M. (2004): Atrial natriuretic peptide gene polymorphisms and risk of ischemic stroke in humans. *Stroke*, **35**, 814-818.
- Rutledge, D.R., Sun, Y. and Ross, E.A. (1995): Polymorphisms within the atrial natriuretic peptide gene in essential hypertension. *J. Hypertens.*, **13**, 953-955.
- Schorr, U., Beige, J., Ringel, J., Turan, S., Kreutz, R., Distler, A. and Sharma, A.M. (1997): HpaII polymorphism of the atrial natriuretic peptide gene and the blood pressure response to salt intake in normotensive men. *J. Hypertens.*, **15**, 715-718.
- Yang-Feng, T.L., Floyd-Smith, G., Nemur, M., Drouin, J. and Francke, U. (1985): The pronatriodilatin gene is located on the distal short arm of human chromosome 1 and on mouse chromosome 4. *Am. J. Hum. Genet.*, **37**, 1117-1128.