

고혈압과 apolipoprotein E의 다형성

최대경¹⁾, 김금하²⁾, 박상현³⁾, 임정수¹⁾

가천의학전문대학원 예방의학과¹⁾, 가천의학전문대학원 내과²⁾,
제주대학교 의과대학 마취통증의학과³⁾

The Effect of Apolipoprotein E Polymorphism on Hypertension in Korean Adults

Dae-Kyung Choi¹⁾, Geum-Ha Kim²⁾, Sang-Hyun Park³⁾, Jeong-Soo Im¹⁾

Department of Preventive Medicine, Gachon Medical School¹⁾, Incheon, Korea;

Department of Internal Medicine²⁾, Gachon Medical School, Incheon, Korea;

Department of Anesthesiology and Pain Medicine³⁾,

Cheju National University School of Medicine, Cheju, Korea

= ABSTRACT =

Background: Apolipoprotein E has been one of the most thoroughly studied genetic polymorphisms, particularly for its effects on lipid profiles and coronary heart disease risk. This study investigated the relationship between the apolipoprotein E polymorphism and essential hypertension in a Korean population.

Methods: The subjects (n=1,243) were participants in a population-based study in Incheon metropolitan City, Korea. The apolipoprotein E polymorphism was determined using a polymerase chain reaction method.

Results: The frequencies of the genotypes did not differ significantly between the hypertensive groups (60.0% $\epsilon 2/\epsilon 2$, 30.8% $\epsilon 2/\epsilon 3$, 44.4% $\epsilon 2/\epsilon 4$, 33.3% $\epsilon 3/\epsilon 3$, 32.3% $\epsilon 3/\epsilon 4$, and 15.4% $\epsilon 4/\epsilon 4$; $p=0.498$). After adjusting for other risk factors, genotypes were not associated with hypertension (OR 5.74, 95% CI 0.81-40.76, $\epsilon 2/\epsilon 2$ vs. $\epsilon 3/\epsilon 3$; OR 0.94, 95% CI 0.60-1.47, $\epsilon 2/\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3/\epsilon 3$; OR 1.21, 95% CI 0.30-4.89, $\epsilon 2/\epsilon 4$ vs. $\epsilon 3/\epsilon 3$; OR 0.79, 95% CI 0.56-1.13, $\epsilon 3/\epsilon 4$ vs. $\epsilon 3/\epsilon 3$; OR 0.29, 95% CI 0.06-1.45, $\epsilon 4/\epsilon 4$ vs. $\epsilon 3/\epsilon 3$).

Conclusions: These findings suggest that the apolipoprotein E polymorphism is not associated with hypertension.

Key words : Apolipoprotein E, Polymorphism, Hypertension

* 교신저자: 임정수, 인천시 남동구 구월1동 1198 전화: 032-460-3833 팩스: 032-468-2154
E-mail: mdjsim@gachon.ac.kr

서 론

고혈압은 뇌졸중, 심근경색증, 울혈성 심부전, 신장병, 말초혈관질환과 같은 심혈관질환의 주요 위험요인이다[1]. 우리나라의 고혈압 유병률은 “ 조사 당시 수축기혈압이 140 mmHg 이상이거나 이완기혈압이 90 mmHg 이상인 경우 또는 조사 당시 항고혈압제를 복용하고 있는 경우”를 기준으로 하였을 때 30세 이상의 성인에서 남자는 30.2%, 여자는 25.6%에 이른다고 한다[2].

전체 고혈압의 80-95%를 차지하고 있는 본태성 고혈압은 그 원인을 확실하게 알 수 없으나 지금까지 밝혀진 의심되는 몇 가지 요인으로 유전적 요인, 식이습관, 흡연, 음주, 비만, 스트레스, 운동부족 등을 들고 있다. 특히 유전적 요인은 양친이 모두 고혈압이면 그 자녀의 약 80% 정도가 고혈압이 되고, 양친 중 한쪽이 고혈압이면 그 자녀의 40-50%가 고혈압이 된다는 가족집적성을 그 근거로 하고 있는데 [1], 현재까지 고혈압에 관여하는 유전자 혹은 표지유전자를 발굴하기 위한 환자-대조군 연구에서는 고혈압의 병태생리기전 중 주로 레닌-안지오텐신계(renin-angiotensin system, RAS), 교감신경계(catecholaminergic/adrenergic function), 신장상피의 나트륨 채널(sodium epithelial channel), 산화수소 의존성 혹은 독립성 혈관수축과 혈관비대(nitric oxide dependent/independent vasodilation) 등의 기전에 속하는 유전자들을 후보 유전자로 사용하여 왔다[3]. 하지만 병원을 기반으로 한 연구가 아닌 일반 인구집단을 기반으로 한 어떤 연구에서도 이들 유전자와 고혈압과의 관련성은 밝혀지지 않았으며, 다른 만성질환과 마찬가지로 유전적 요인과 환경 요인의 상호작용에 의해 고혈압이 발생하므로 유전적 요인을 구체적으로 밝히기가 쉽지 않는 형편이다[4].

Apolipoprotein E(이하 APOE)는 299개의 아미노산으로 구성된 다형성 당단백질(polymorphic glycoprotein)로서 지질대사과정에

중요한 역할을 한다. APOE는 19번째 염색체의 장완에 위치하는데, 6가지 유전자형이 있다. 이들의 세 가지의 주요 대립유전자(allele)들은 $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ 및 $\epsilon 4$ 로 표시되고, 두 개의 대립유전자가 한 쌍을 이루어 각각 동형접합체($\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 4/\epsilon 4$) 또는 이형접합체($\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 4$) 형태로 발현한다[5]. 현재 우리나라에서 흔한 APOE 유전자형의 분포는 $\epsilon 2/\epsilon 2$ 0.5%, $\epsilon 2/\epsilon 3$ 9.5%, $\epsilon 2/\epsilon 4$ 0.8%, $\epsilon 3/\epsilon 3$ 72.9%, $\epsilon 3/\epsilon 4$ 15.3%, $\epsilon 4/\epsilon 4$ 0.9%로 알려져 있다[6]. APOE 유전자는 알츠하이머 병의 유전적 위험인자로 알려져 있으며, 동맥경화증, 관상동맥질환, 대뇌 유전분혈관병증(amyloid angiopathy) 등의 여러 심장혈관질환의 발생 빈도가 높다고 알려져 있다[7]. 또한 당뇨, 류마토이드 관절염, 파킨슨병, 정신분열증, 정신병, β 탈라세미아 등과의 관련성도 제기되고 있다[8-16]. 특히 심장혈관질환의 발생에 관해서는 APOE가 독립적인 위험요인으로 작용한다는 가설과 콜레스테롤과 지단백의 조절에 관여한다는 두 가지 가설이 존재한다. 이들 가설은 부검 조직 소견, 혈관조영술 소견, 경동맥두께의 측정 등을 통한 관측과 여러 인구집단을 대상으로 한 역학 조사를 통해 지지를 받고 있다. 대규모의 역학 조사 결과에 의하면 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 유전자를 기준으로 하였을 때, $\epsilon 2$ 유전자는 총콜레스테롤 수치를 낮춘 반면, $\epsilon 4$ 유전자는 높인다. 그리고, 이러한 결과는 유전적 배경, 식이, 운동 습관의 차이에도 불구하고 여러 국가와 인종에서 관측된다[5]. 우리나라에서는 $\epsilon 2$ 유전자의 총콜레스테롤 및 LDL 수치가 $\epsilon 3$ 및 $\epsilon 4$ 유전자에 비하여 유의하게 낮은 것으로 나타났다[6].

이렇듯 APOE 유전자와 심장혈관질환과의 관련성에 대해 국내외에서 많은 연구가 이루어지고 있는데, 정작 우리나라 국민의 1/4 이상이 앓고 있는 고혈압과 APOE 유전자의 관련성에 대한 연구는 아직 없는 실정이다. 이는 고혈압 자체로 인한 사망이 그리 많지 않고, 다른 심장혈관질환처럼 조직학적인 변화를 관측할 수 있는 방법이 없기 때문일 것이다. 따

라서 본 연구에서는 지역사회 인구를 대상으로 고혈압 환자에서 APOE 다형성의 분포를 알아보고, 고혈압과 APOE 다형성 분포가 연관성이 있는가를 조사하고자 하였다.

대상 및 방법

APOE 등 유전체검사에 동의한 20세 이상 인천광역시 시민을 대상으로 2005년 10월 17일부터 11월 18일까지 설문조사 및 건강검진을 시행하였다. 연구대상자의 선정은 인천광역시 각 구의 세대 구성비에 근거하여 비례배분법에 의한 다단계화추출(**proportional stratified sampling**) 방법을 사용하였다. 설문조사는 사전에 연구의 취지와 조사방법에 대하여 교육을 받은 조사요원들이 시민들과 면접에 의하여 조사하는 방법으로 실시하였다. 설문지의 구성은 성, 연령, 학력, 사회경제적 특성 등 인구학적인 변수와, 흡연상태, 음주상태, 일상생활 신체활동정도 등 생활습관 변수, 그리고 질병력에 대한 조사항목으로 구성되었다.

건강검진은 신장, 체중, 혈압, 식전혈당, 총콜레스테롤 측정 및 APOE 등에 대한 유전체검사로 구성되었으며, 유전체검사에 대해서는 가천의대중앙길병원 임상시험윤리위원회의 승인을 받았다. 신장과 체중의 측정은 대상자가 가벼운 옷차림을 하고, 신발을 벗은 상태에서 측정하였으며, 신장은 cm 단위로, 체중은 kg 단위로 측정하였다. 이로부터 체질량지수(kg/m²)를 구하였다. 혈압은 최소 5분 동안의 안정기를 갖도록 하기 위해 먼저 설문조사를 실시한 후에 혈압을 측정하였다. 혈압 측정은 훈련받은 조사요원이 수은혈압계를 이용하여 2회 측정하였고, 그 평균값을 분석에 이용하였다. 혈압은 앉은 자세로 심장과 같은 높이의 우측 상박에서 측정하였으며, 수축기혈압은 Korotkoff phase I, 이완기혈압은 Korotkoff phase IV/V를 기준으로 하였다. 혈압 분류는 2003년에 개정된 제7차 고혈압 예방, 발견, 평가 및 치료에 관한 합동위원회의 보고서(JNC-

VII)의 기준에 따라 수축기혈압이 140 mmHg 이상이거나 이완기혈압이 90 mmHg 이상인 경우, 즉 제1기 고혈압과 제2기 고혈압에 해당하는 경우를 고혈압으로 정의하였다[17].

혈액검사를 위한 혈액의 채취는 전날 저녁 식사 이후 12시간 이상의 공복상태를 유지하도록 한 후 다음날 오전에 시행하였다. 혈청 지질, 혈당과 APOE 측정을 위해 혈액을 보존제가 첨가되지 않은 진공튜브에 채취하였으며, 채취 직후부터 검사실에서 원심분리기 전까지 얼음에 보관한 채로 수송하였다. 검사실에 도착한 혈액은 4°C에서 3000 rpm으로 10분 동안 원심분리한 후에 검사실 검사를 실시하였다. 혈청 지질(총콜레스테롤, 중성지질, 고밀도지단백 콜레스테롤)은 AU5400 자동 분석기(Olympus, Japan)를 이용한 표준화된 효소법으로 측정하였고, 저밀도지단백 콜레스테롤은 Friedwald 식을 이용하여 계산, 측정하였다. 혈당은 hexokinase-ultraviolet 측정법에 의해 Ascensia GLUCODISC(BAYER)를 이용하여 측정하였다. APOE 다형성 검사는 말초혈액의 백혈구에서 추출한 DNA를 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction; PCR)법으로 증폭하였다. APOE의 유전자형은 Hixon과 Vernier[7]가 서술한 기준을 변형하여 ε2(ε2/ε2와 ε2/ε3), ε3(ε3/ε3), ε4(ε3/ε4와 ε4/ε4)와 같이 3개의 그룹으로 분류하였다. PCR에 사용된 시발체 1은 5'-ACA GAATTCGCCCGGCC TGGTACAC-3'이고 시발체 2는 5'-TAAG CTTGGCACGGCTGTCCAAGGA-3'였다. PCR 혼합물은 총 용적 10 μl으로 0.25 mM의 dNTP, 1.5mM 염화칼슘(MgCl₂), 0.75U 유전자 중합효소(Solgent, Seoul, Korea), 50 ng genomic DNA, 0.25 μM의 시발체 1과 2로 구성하였다. 유전자증폭기 (PTC-200; MJ Research, Inc, Watertown, MA, U.S.A.)를 이용하여 94°C에서 5분간 DNA를 변성시킨 후, 94°C에서 30초간 변성, 65°C에서 40초간 결합, 72°C에서 90초간 확장 시키는 과정을 40회 반복하고 마지막으로 72°C에서 5분간 확장반응하여 PCR을 시행

4 고혈압과 apolipoprotein E의 다형성

하였다. 증폭산물을 제한효소인 HhaI (TaKaRa Co. Ltd., Kyoto, Japan) 5U로 반응시킨 후, 10% polyacrylamide gel에 전기영동을 하여 ethidium bromide로 염색한 후 자외선하에서 APOE 유전자형을 결정하였다.

자료분석은 SPSS 11.0(Chicago, U.S.A.)을 이용하여 통계분석을 실시하였다. 기술통계로는 실수와 백분율, 평균과 표준편차를 이용하여 연구대상자의 특성별 분포를 정리하였다. APOE 대립유전자에 따른 고혈압의 유병률을 산출하였고, APOE와 고혈압과의 관련성은 다중 로지스틱 회귀분석을 이용하여 교차비와 95% 신뢰구간을 제시하였다. 교차비와 95% 신뢰구간은 연령과 성별만을 교정한 경우와 연령, 성별, 체질량지수, 총콜레스테롤, 혈당, 흡연여부와 음주여부 등이 혼란변수를 통제한 경우로 제시하여 관련성을 파악하였다.

결 과

1. 연구대상자의 일반적 특성

연구대상자는 남자 281명(22.6%), 여자 962명(77.4%)으로 총 1,243명이었다. 평균 연령은 51.2(±14.5)세이었고, 평균 체질량지수는 24.3(±5.9) kg/m²이었다. 총콜레스테롤은 192.7(±34.9) mg/dl, 공복시 혈당은 98.2(±25.3) mg/dl이었다. 전체 평균 수축기혈압과 이완기혈압은 127.2(±17.5) mmHg, 79.7(±10.5) mmHg이었고, 남자는 132.9(±16.8) mmHg, 82.2(±9.8) mmHg, 여자는 125.5(±17.4) mmHg, 78.9(±10.6) mmHg이었다. 전체 흡연율과 음주율, 그리고 운동실천율은 17.8%, 37.7%, 47.4%이었고, 남자는 62.5%, 64.9%, 48.8%, 여자는 4.8%, 29.2%, 47.0%이었다.

한편 APOE 대립유전자의 분포는 ε3/ε3가 68.7%로 가장 많았고, ε3/ε4가 18.7%, ε2/ε3가 10.5%를 차지하였다. ε2/ε2와 ε2/ε4, 그리고 ε4/ε4는 1%를 넘지 않았다(Table 1).

2. APOE 대립유전자에 따른 고혈압 유병률

APOE 대립유전자별로 고혈압 유병률을 알아본 결과, ε2/ε2 60.0%, ε2/ε3 30.8%, ε2/ε4 44.4%, ε3/ε3 33.3%, ε3/ε4 32.3%, ε4/ε4 15.4%이었다. APOE 대립유전자별 고혈압 유병률은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p>0.05)(Table 2).

3. APOE와 고혈압과의 관련성

APOE 대립유전자에 따른 고혈압 유병률 위험도를 알아보기 위한 로지스틱 회귀분석 결과 APOE와 고혈압은 통계적으로 유의한 관련이 없었다(p>0.05). 연령, 성, 총콜레스테롤, 공복 혈당, 체질량지수, 흡연 여부와 음주 여부 등의 혼란변수를 통제한 상태에서 고혈압 유병률의 교차비는 ε3/ε3를 기준으로 하여 ε2/ε2 5.737(95% CI= 0.807-40.761), ε2/ε3 0.936(95% CI= 0.595-1.472), ε2/ε4 1.205(95% CI= 0.297-4.894), ε3/ε4 0.794(95% CI= 0.559-1.127), ε4/ε4 0.285(95% CI= 0.056-1.451)이었다(Table 3).

고 찰

뇌졸중, 심근경색증, 울혈성 심부전, 신장병, 말초혈관질환 등과 같은 심혈관계 질환의 위험요인 중 변경이 가능하며, 질병 발생에 가장 많은 부분을 차지하는 것이 고혈압이다. 최근 연구결과에 의하면 우리나라에서 고혈압이 뇌혈관질환과 허혈성 심장 질환 발생에 기여하는 지역사회 기여위험도는 각각 35%와 21%라고 한다[18]. 이는 인구집단 전체가 혈압에 대한 적절한 치료와 관리로 정상혈압을 유지할 수 있다면 뇌혈관질환과 허혈성 심장 질환을 각각 35%와 21% 예방할 수 있음을 의미한다. 따라서 심혈관계 질환으로 인한 질병부담을 줄이기 위해서는 고혈압의 발생을 예방하기 위한 노력을 하는 것이 매우 중요하다.

고혈압의 위험요인은 뚜렷하게 밝혀지지 않았으나, 성, 연령, 유전적 요인, 비만, 식염 섭취, 음주, 신체활동량, 식습관 등이 여러 역학적 연구들을 통해 알려져 있다. 특히 고혈압의

Table 1. Characteristics of the subjects

Variables	Male(N= 281)	Female(N= 962)	Total(N= 1,243)
Age (yrs)	54.4± 15.0	50.3± 14.2	51.2± 14.5
Body mass index (kg/m ²)	24.4± 3.2	24.0± 6.5	24.3± 5.9
Total cholesterol (mg/dl)	191.4± 34.2	193.0± 35.1	192.7± 34.9
Triglyceride (mg/dl)	155.8± 115.3	110.2± 69.7	120.5± 84.3
HDL-cholesterol (mg/dl)	45.2± 12.8	51.6± 13.0	0.1± 13.2
Fasting blood sugar(mg/dl)	102.5± 26.7	97.0± 24.7	98.2± 34.9
Systolic blood pressure (mmHg)	132.9± 16.8	125.5± 17.4	127.2± 17.5
Diastolic blood pressure (mmHg)	82.2± 9.8	78.9± 10.6	79.7± 10.5
Smoking (%)	62.5	4.8	17.8
Alcohol drinking (%)	64.9	29.2	37.7
Exercise (%)	48.8	47.0	47.4
APOE (%)			
ε2/ε2	0.0	0.5	0.4
ε2/ε3	7.8	11.2	10.5
ε2/ε4	0.7	0.7	0.7
ε3/ε3	69.0	68.6	68.7
ε3/ε4	21.7	17.8	18.7
ε4/ε4	0.7	1.1	1.0

Table 2. Prevalence of hypertension by the allele of apolipoprotein E

Allele	Normal(%)	Prehypertension(%)	Hypertension(%)	p-value
ε2/ε2	0.0	40.0	60.0	0.498
ε2/ε3	25.4	43.8	30.8	
ε2/ε4	11.1	44.5	44.4	
ε3/ε3	26.9	39.8	33.3	
ε3/ε4	24.6	43.1	32.3	
ε4/ε4	38.5	49.1	15.4	

유전을 혹은 혈압변화의 유전적 기여도는 30-50%로 평가되고 있어 환경적 요인 외에 유전적 요인이 차지하는 비중이 높음을 알 수 있다[19]. 현재까지 고혈압과 유전적 요인과의 관련성 연구는 주로 레닌-안지오텐신계에 해당하는 Angiotensin- I converting enzyme(ACE), Angiotensinogen(AGT), Angiotensin II type1 receptor(AT1R), Cytochrome p450 subfamily 11(CYP11B2) 등의 유전자들의 단일염기다형(Single nucleotide

polymorphism, SNP)에 대해서 많은 연구들이 보고되고 있는데[3,20-30], 다른 만성질환과 마찬가지로 유전적 요인과 환경 요인의 상호작용에 의해 고혈압이 발생하므로 유전적 요인을 구체적으로 밝히기가 쉽지 않는 형편이다 [4].

본 연구에서는 지역사회 인구를 대상으로 고혈압 환자에서 APOE 다형성의 분포를 알아보고, 고혈압과 APOE 다형성 분포가 연관성이 있는가를 조사하고자 하였다. 연구 결과,

Table 3. The allele of apolipoprotein E and prevalence ratios of hypertension: Odds ratios(95% confidence intervals)

Allele	Unadjusted	Adjusted for age and sex	Adjusted for various covariates*
$\epsilon 3/\epsilon 3$	1.000	1.000	1.000
$\epsilon 2/\epsilon 2$	3.011(0.500- 18.119)	4.505(0.671- 30.228)	5.737(0.807- 40.761)
$\epsilon 2/\epsilon 3$	0.892(0.599- 1.329)	0.847(0.544- 1.320)	0.936(0.595- 1.472)
$\epsilon 2/\epsilon 4$	1.606(0.428- 6.025)	1.152(0.284- 4.671)	1.205(0.297- 4.894)
$\epsilon 3/\epsilon 4$	0.059(0.703- 1.307)	0.829(0.586- 1.174)	0.794(0.559- 1.127)
$\epsilon 4/\epsilon 4$	0.365(0.080- 1.657)	0.370(0.075- 1.817)	0.285(0.056- 1.451)

* Adjusted for age, gender, total cholesterol, fasting blood sugar, BMI, smoking status, alcohol drinking status and exercise status

$\epsilon 2/\epsilon 2$ 의 고혈압 유병률은 60.0%, $\epsilon 2/\epsilon 3$ 는 30.8%, $\epsilon 2/\epsilon 4$ 는 44.4%, $\epsilon 3/\epsilon 3$ 는 33.3%, $\epsilon 3/\epsilon 4$ 는 32.3%, $\epsilon 4/\epsilon 4$ 는 15.4%이었으며, 대립유전자별 고혈압 유병률은 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 또한 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 를 기준으로 하여 로지스틱 회귀분석을 한 결과 고혈압 유병률의 교차비는 $\epsilon 2/\epsilon 2$ 가 5.737, $\epsilon 2/\epsilon 3$ 가 0.936, $\epsilon 2/\epsilon 4$ 가 1.205, $\epsilon 3/\epsilon 4$ 가 0.794, 그리고 $\epsilon 4/\epsilon 4$ 가 0.285]이었으며, APOE와 고혈압은 통계적으로 유의한 관련이 없었다.

본 연구의 표현형은 환자-대조군 즉, 고혈압 유무이다. 일반적으로 표현형을 어떻게 정의하는냐는 매우 중요한 관점이며, 분석방법과 결과도 표현형에 따라 달라질 수 있다. 즉, 혈압의 임계치 수준에 따라 분류범주가 바뀌게 되고 이것은 유전자의 관련성에 영향을 주기 때문에 혈압수준을 연속형으로 분석하는 양적형 질분석이 필요할 수도 있다[20]. 본 연구에서 유전자의 선정은 고혈압 진단에 있어 연쇄 혹은 연관성이 평가된 유전자 즉 혈압변화에 대해 세포생리적 기전이 잘 알려진 유전자를 대상으로 하였다. 후보유전자상에 분포하는 여러 종류의 대립인자 다형성에 관한 연구 결과에 따르면 대립인자의 빈도 및 질병관련 유전자의 관련성 연구결과가 유사한 경우도 많으나 유전자에 따라 다른 민족 집단에서는 비교적

높은 빈도로 보고되었음에도 불구하고 한국인에서는 매우 낮은 빈도로 발견되어 질병관련 다형성으로서의 의의가 없거나 이와는 반대로 다른 민족에서는 보고되지 않았던 유전자 변이가 한국인에서 높은 빈도로 관찰되는 경우가 있어 유전자 다형성은 민족간 빈도 및 임상적 의의에 따라 차이가 있다. 예를 들어 일본인과 중국인에서 ACE I/D의 D 대립유전자는 고혈압과 관련성이 있는 반면 스페인을 대상으로 한 연구 등 많은 연구에서는 또한 관련성이 없는 것으로 나타났다[21,22]. 그러나 최근 Porto[23] 등이 청소년을 대상으로 실시한 환자-대조군 연구에 의하면 ACE/ID와 AGT의 유전적 변이와 상호작용은 고혈압 발생에 매우 중요한 원인으로 작용한다고 보고된 바 있다. 또 다른 예로 일본인과 중국인에서 Alpha adducin(ADD1) 유전자내 엑손(exon) 10번의 G460W가 고혈압과 관련성이 있는 것으로 보고된 반면[29], 우리나라 일반인구집단을 대상으로 실시한 환자-대조군 연구에서는 고혈압과 관련성이 없는 것으로 보고된 바 있다[30].

사람이 환경요인에 영향을 받는 정도는 유전적인 내성이나 감수성에 따라 달라진다. 관상동맥질환 발생의 경우 50세 이하의 젊은 연령군에서 흡연의 비교위험도는 가족력이 있는

대상자가 없는 대상자에 비해 4배 높게 나타난다. 이것은 일반인구가 금연할 때 2-4년의 수명연장이 된다면 가족력유전자를 가진 고위험 대상군이 금연을 할 때는 10-14년의 수명연장이 가능하다는 것을 의미한다. 이 원칙을 적용하면 유전적으로 감수성이 있는 사람에 대해 더욱 활발한 생활습관 개선사업을 하여야 할 것이다. 또한, 유전요인의 영향도 환자의 환경노출상태에 따라 달라진다. 혈청호모시스틴이 13-19 $\mu\text{mol/L}$ 이상이면 관상동맥경화증 발생이 증가하게 된다. 호모시스틴의 유력한 유전자 **Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR)**은 비타민 섭취가 부족한 경우에 호모시스틴과 더욱 관련이 있게 된다. 그리고, 포화지방산과 콜레스테롤 섭취의 제한은 가족력 유전자를 가진 사람에서는 혈청 콜레스테롤을 낮추는 효과가 있다. 신체활동, 체중감소, 당뇨 예방, 식이섭취 등은 가족력 유전자를 가진 환자에게 도움이 된다[31].

따라서 유전요인이 더 중요한지 아니면 환경요인이 더 중요한지를 평가하고, 그 구체적인 발병기전을 이해할 수 있다면 우리는 질병 발생을 예방하기 위한 구체적인 지침을 개인별로 제시할 수 있을 것이다. 결국, 어떤 질병의 발생과 관련된 환경요인과 유전적인 요인들의 독립적인 영향을 평가하면서 이들의 상호작용이 질병발생에 미치는 영향을 추가한다면 좀 더 정확하게 개인적인 예방대책과 치료 방법을 적용할 수 있을 것이다.

요 약

APOE 유전자는 알츠하이머 병의 유전적 위험인자로 알려져 있으며, 동맥경화, 관상동맥 질환 등의 심혈관질환과 관련이 있다고 알려져 있다. 본 연구에서는 지역사회 인구를 대상으로 고혈압 환자에서 APOE 다형성의 분포를 알아보고, 고혈압과 APOE 다형성 분포가 연관성이 있는가를 조사하고자 하였다.

2005년 10월 17일부터 11월 18일까지 설문조

사 및 건강검진을 시행한 20세 이상 인천광역시 시민을 대상으로 APOE 대립유전자에 따른 고혈압의 유병률을 산출하였고, APOE와 고혈압과의 관련성은 다중 로지스틱 회귀분석을 이용하여 교차비와 95% 신뢰구간을 제시하였다.

$\epsilon 2/\epsilon 2$ 의 고혈압 유병률은 60.0%, $\epsilon 2/\epsilon 3$ 는 30.8%, $\epsilon 2/\epsilon 4$ 는 44.4%, $\epsilon 3/\epsilon 3$ 는 33.3%, $\epsilon 3/\epsilon 4$ 는 32.3%, $\epsilon 4/\epsilon 4$ 는 15.4%이었으며, 대립유전자별 고혈압 유병률은 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 또한 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 를 기준으로 하여 로지스틱 회귀분석을 한 결과 고혈압 유병률의 교차비는 $\epsilon 2/\epsilon 2$ 가 5.737, $\epsilon 2/\epsilon 3$ 가 0.936, $\epsilon 2/\epsilon 4$ 가 1.205, $\epsilon 3/\epsilon 4$ 가 0.794, 그리고 $\epsilon 4/\epsilon 4$ 가 0.285이었으며, APOE와 고혈압은 통계적으로 유의한 관련이 없었다.

따라서 고혈압과 APOE 다형성 분포 사이에 통계적으로 유의한 관련성을 볼 수 없었다.

참고문헌

1. 이태용. 고혈압의 역학과 한국인에서의 주요위험요인 I/고혈압. 심혈관질환 예방 및 관리 연구회 편, 2003
2. 보건복지부, 한국보건사회연구원. 2005년도 국민건강·영양조사 개요 및 결과. 2006
3. Fisher ND, Williams GH. Hypertensive vascular disease. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York, McGraw-Hill, 2005, pp1463-1481
4. 서일. 고혈압. 예방의학 편찬위원회 편, 2004
5. Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, Thompson DM, Stewart KE, Stroehla BC. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: A HuGE Review. *Am J Epidemiol* 2002; 155(6): 487-495
6. Shin MH, Kim HN, Cui LH, Kweon SS, Park KS, Heo H, Nam HS, Jeong SK,

- Chung EK, Choi JS. The Effect of apolipoprotein E polymorphism on lipid levels in Korean adults. *J Korean Med Sci* 2005; 20(3): 361-366
7. Hixson JE, Vernier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J Lipid Res* 1990; 31: 545-548
 8. Eichner JE, Ferrell RE, Kamboh MI, Kuller LH, Becker DJ, Drash AL, Stein EA, Orchard TJ. The impact of the apolipoprotein E polymorphism on the lipoprotein profile in insulin-dependent diabetes: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication Study IX. *Metabolism* 1992; 41(4): 347-351
 9. Eto M, Watanabe K, Makino I, Ishii K. Apolipoprotein E allele frequencies in non-insulin-dependent diabetes mellitus with hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1991; 40(8): 776-780
 10. Chowdhury TA, Dyer PH, Kumar S, Gibson SP, Rowe BR, Davies SJ, Marshall SM, Morris PJ, Gill GV, Feeney S, Maxwell P, Savage D, Boulton AJ, Todd JA, Dunger D, Barnett AH, Bain SC. Association of apolipoprotein ϵ 2 allele with diabetic nephropathy in Caucasian subjects with IDDM. *Diabetes* 1998; 47(2): 278-280
 11. Economou-Petersen E, Aessopos A, Kladi A, Flevari P, Karabatsos F, Fragodimitri C, Nicolaidis P, Vrettou H, Vassilopoulos D, Karagiorga-Lagana M, Kremastinos DT, Petersen MB. Apolipoprotein ϵ 4 allele as genetic risk factor for left ventricular failure in homozygous beta-thalassemia. *Blood* 1998; 92(9): 3455-3459
 12. Hasegawa H, Nishi S, Ito S, Saeki T, Kuroda T, Kimura H, Watanabe T, Nakano M, Gejyo F, Arakawa M. High prevalence of serum apolipoprotein E4 isoprotein in rheumatoid arthritis patients with amyloidosis. (Comment). *Arthritis Rheum* 1998; 41(7): 1328-1329
 13. Roses AD. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: the tip of the susceptibility iceberg. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 855: 738-743
 14. Inzelberg R, Chapman J, Treves TA, Asherov A, Kipervasser S, Hilkewicz O, Verchovsky R, Klimowitzky S, Korczyn AD. Apolipoprotein E4 in Parkinson disease and dementia: new data and meta-analysis of published studies. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998; 12(1): 45-48
 15. Chen JY, Hong CJ, Chiu HJ, Lin CY, Bai YM, Song HL, Lai HC, Tsai SJ. Apolipoprotein E genotype and schizophrenia. *Neuropsychobiology* 1999; 39(3): 141-143
 16. Forsell Y, Basun H, Corder EH, Lannfelt L, Winblad B. Psychotic symptoms and apolipoprotein E genotypes in an elderly population. *Bio Psychiatry* 1998; 44(2): 139-140
 17. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ, Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute, National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seven report of the joint national committee on the prevention, detection, evaluation and

- treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252
18. Jee SH, Appel LJ, Suh I, Whelton PK, Kim IS. Prevalence of cardiovascular risk factors in South Korea Medical Insurance Corporation(KMIC) Study. *Ann Epidemiol* 1998; 8(1): 14-21
 19. Ward R. Familial aggregation and genetic epidemiology of blood pressure. In hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. JH Laragh and BM Brenner, eds. New York, Raven Press, 1990, pp81-100
 20. Suh I, Nam CM, Kim SJ, Shin D, Hur NW, Kang DR. Association analysis of the essential hypertension susceptibility genes in adolescents: Kangwha Study. *J Prev Med Public Health* 2006; 39(2): 177-183(Korean)
 21. Liu Y, Qiu C, Zhou W, Zheng Y, Hou S, Cao J. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system in essential hypertension. *Chin Med J* 1999; 112(2): 115-120
 22. Giner V, Corella D, Javier Chaves F, Maria Pascual J, Portoles O, Marin P, Vicente Lozano J, Eugenia Armengod M, Redon J. Renin-angiotensin system genetic polymorphisms and essential hypertension in the Spanish. *Med Clin* 2001; 117(14): 525-529
 23. Porto PI, Garcia SI, Dieuzeide G, Gonzalez C, Pirola CJ. Renin-angiotensin-aldosterone system loci and multilocus interactions in young onset essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2003; 25(2): 117-130
 24. Fabris B, Bortoletto M, Candido R, Barbone F, Cattin MR, Calci M, Scanferla F, Tizzoni L, Giacca M, Carretta R. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system and renal insufficiency in essential hypertension. *J Hypertens* 2005; 23(2): 309-316
 25. Kumar NN, Benjafield AV, Lin RC, Wang WY, Stowasser M, Morris BJ. Haplotype analysis of aldosterone synthase gene(CYP11B2) polymorphisms shows association with essential hypertension. *J Hypertens* 2003; 21(7): 1331-1337
 26. Matsubara M, Omori F, Fujita S, Metoki H, Kikuya M, Fujiwara T, Araki T, Imai Y. Haplotypes of aldosterone synthase(CYP11B2) gene in the general population of Japan: the Ohasama study. *Clin Exp Hypertens* 2001; 23(8): 603-610
 27. Li B, Ge D, Wang Y, Zhao W, Zhou X, Gu D, Chen R. G protein beta3 subunit gene variants and essential hypertension in the northern Chinese Han population. *Ann Hum Genet* 2005; 69(4): 468-473
 28. Shioji K, Kokubo Y, Mannami T, Inamoto N, Morisaki H, Mino Y, Tagoi N, Yasui N, Iwaii N. Associations between hypertension and the alpha-adducin, beta1-adrenoreceptor, and G protein beta3 subunit genes in the Japanese population; the Suita study. *Hypertens Res* 2004; 27(1): 31-37
 29. Katsuya T, Ishikawa K, Sugimoto K, Rakugi H, Ogihara T. Salt sensitivity of Japanese from the viewpoint of gene polymorphism. *Hypertens Res* 2003; 26(7): 521-525
 30. Shin MH, Chung EK, Kim HM, Park KS, Nam HS, Kweon SS, Choi JS.

10 고혈압과 apolipoprotein E의 다형성

**Alpha-adducin Gly460Trp Polymorphism
and essential hypertension in Korea. *J
Korean Med Sci* 2004; 19(6): 812-814**

31. 지선하. 심혈관질환과 인간유전체. 심혈관
질환 및 예방 관리 연구회 편, 2003