

한국인에서 β_3 AR, UCP2 유전자의 다형성과 체질량지수의 관련성

정홍수 · 이주현 · 사공준* · 배성욱[†] · 김정희 · 김재룡

영남대학교 의과대학 생화학·분자생물학교실*, 예방의학교실[†], 영남대학병원 건강증진센터[†]

Association Analyses of β_3 AR Trp64Arg and UCP-2 -866G/A Polymorphisms with Body Mass Index in Korean

Hong Soo Jung, Joo Hyun Lee, Jun Sakong*,
Sung Wook Bae[†], Jung Hye Kim, Jae-Ryong Kim

Department of Biochemistry and Molecular Biology and

**Department of Preventive Medicine,*

College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

[†]Health Promotion Center, Yeungnam University Hospital, Daegu, Korea

— Abstract —

Background : Obesity is the most common nutritional disorder in Western society as well as in Korea. Obesity results from a combination of genetic, environmental, and behavioral factors.

Materials and Methods : In an attempt to investigate the association of obesity with its candidate genes, β_3 adrenergic receptor (β_3 AR) and uncoupling protein 2 (UCP2), we analyzed polymorphisms of β_3 AR Trp64Arg and UCP2 -866G/A by PCR-RFLP analysis and the obesity-related phenotypes, including body mass index (BMI), fasting glucose concentration, and plasma lipid profiles in 750 subjects.

Results : The Trp64Arg polymorphism in the β_3 AR gene was not statistically associated with the BMI. The UCP2 -866G/A polymorphism was significantly higher in obese than in non-obese subjects ($P < 0.05$). However, the UCP2 -866A/A polymorphism was higher in the non-obese subjects.

Conclusion : These results suggest that the UCP2 -866G/A polymorphism might be more

useful for the prediction of obesity and obesity-associated diseases in Korean patients than the β_3 AR Trp64Arg polymorphism.

Key Words: Obesity, Beta-3 adrenergic receptor, Uncoupling protein 2, Polymorphism, Body Mass Index

서 론

비만은 식욕 조절 및 에너지 대사 장애로 인한 만성 질환으로 알려져 있다. 선진국에서 비만으로 지출되는 경제적 비용은 총 의료비의 2~7% 정도로서 국민 건강 예산의 상당 부분을 차지하고 있다.¹⁾ 비만은 당뇨병, 심장질환, 암, 수면장애와 밀접한 관련이 있으며, 미국의 경우 연간 25만명에서 38만명 정도가 비만과 관련된 질병으로 사망하는 것으로 평가되고 있는데, 비만 인구는 전 세계적으로 급속하게 증가하고 있다.²⁾

비만의 원인은 크게 환경적 요인과 유전적 요인으로 구분 된다.³⁾ 환경적 요인으로는 음식, 생활습관, 운동 등이 관여하는데, 우리 사회도 서구화되면서 고지질 음식, 서구화 음식 등을 과량으로 섭취하면서 비만 인구가 점점 늘어가고 있다. 비만은 가족력이 강하여 유전적 요인이 중요한 역할을 할 것으로 추정되는데, 비만 동물 모델, 사람 비만 증후군, 사람 염색체의 연구 등을 통하여 밝혀진 비만 관련 유전자들로는 leptin, leptin 수용체, proopiomelanocortin (POMC), agouti protein related protein (AGRP), melanocortin-4 수용체 (MC4R), uncoupling protein (UCP), β_3 -adrenergic receptor (β_3 AR), peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ 2 등이 있다.⁴⁾ 유전적 요인은 환경적 요인에 의해 약화되거나,

강화되기도 한다.

Leptin은 ob/ob 비만 생쥐 모델에서 비만의 원인을 규명하면서 밝혀졌는데, 지방세포에서 분비되는 호르몬의 일종으로서 시상하부에 있는 수용체에 결합하여 포만감을 느끼게 하여 식욕을 조절하는 것으로 알려져 있다.³⁾ Leptin의 missense 돌연변이가 고도 비만에서 관찰됨이 보고되었다.⁵⁾ POMC는 MSH, ACTH, β -LPH로 구성된 호르몬 전구 물질로서 식욕을 감소시키며, leptin의 작용을 매개하는 것으로 알려져 있다.⁶⁾ 그리고 POMC 유전자 돌연변이가 소아 비만, 부신기능저하, 빨간 머리 색깔과 관련 있는 것으로 보고되었다.⁷⁾ AGRP는 Ay 돌연변이 생쥐에서 비만이 생기는 원인 유전자로서 시상하부에서 분비되며, 중추신경계 특이 MC4R을 통하여 작용하는 것으로 밝혀져 있다.⁸⁾ MC4R은 POMC에서 유래된 MSH, ACTH가 결합하여 작용하는 수용체로서 비만인에서 돌연변이가 있는 것으로 밝혀져 있다.⁹⁾ UCP는 미토콘드리아에 존재하여 열 발산에 관여하는 단백질로서 UCP2 -866G/A 다형성이 비만과 관련 있는 것으로 알려져 있다.¹⁰⁾ β_3 AR는 지방 조직에 많이 발현되는 수용체로서 지질 분해와 체온조절에 관여한다.¹¹⁾ β_3 AR는 Trp64Arg (W64R)의 다형성이 고도 비만과 체중증가와 관련이 있는 것으로 보고되었다.^{12, 13)} PPAR γ 2는 지방세포의 분화와 인슐린 감수성과 관련된 대표적인 전사조절인자로서 비만을 유도하는

후보 유전자로 추정되고 있다. 특히 Pro12Ala (P12A) 다형성이 비만과는 관련이 없지만 비만에서 고지혈증의 정도와 관련이 있는 것으로 보고되어 있다.¹⁴⁾

이와 같은 연구결과들은 주로 서구인을 대상으로 한 연구이며, 한국인을 대상으로 한 비만관련 유전자 다형성에 관한 연구는 β_3 AR15⁻¹⁸⁾, MC4R¹⁹⁾, UCP 유전자 다형성¹⁸⁾ 등에 관한 것들이 보고되어 있다. 국내 연구들은 주로 200명이하의 성인 남녀를 대상으로 한 연구들로서 한국인 특이 비만관련 유전자들의 다형성과 비만과의 관련성을 체계적으로 규명하기 위해서는 더 많은 대상자들에 대한 연구가 필요한 것으로 생각된다. 그리고 최근 들어 식습관의 서구화로 인하여 비만이 사회, 경제 및 의학적인 문제가 되고 있으며, 특정 유전자의 다형성과 질환과의 상관관계가 인종과 지역에 따라 상이한 것으로 보고되므로²⁰⁾, 서구와는 다른 우리나라 특이적인 비만 관련 유전자들의 다형성 및 돌연변이가 존재할 것으로 생각된다.

따라서 이 연구에서는 비만 관련 유전자 β_3 AR Trp64Arg, UCP2 -866G/A, AGRP -38 C/T, PPAR γ 2 Pro12Ala 및 leptin Arg105Trp 들의 다형성을 PCR-restriction fragment length polymorphism (RFLP) 분석으로 조사하여 한국인에서 어떤 유전자의 다형성이 비만과 관련 있는지 규명하고자 하였다.

재료 및 방법

혈액 채취

2002년 6월부터 2003년 12월까지 영남대학교 의과대학 부속병원 건강증진센터에 내원한 사람으로부터 동의를 구한 후, 혈액을 채취하

Table 1. Characteristics of study subjects

Characteristics	Values
Sex (male/female)	444/306
Age (years)	45.9 ± 11.1*
Body mass index (kg/m ²)	26.5 ± 3.6
Fasting blood sugar (mg/dl)	96.5 ± 23.5
HbA1c (%)	5.4 ± 0.8
Triglyceride (mg/dl)	144.4 ± 80.0
Total cholesterol (mg/dl)	204.3 ± 35.0
HDL cholesterol (mg/dl)	54.2 ± 13.7
Total protein (g/dl)	7.3 ± 0.3

* mean ± SD

였다. β_3 AR의 Trp64Arg과 UCP2 -866G/A 유전자 다형성은 남자 444명, 여자 306명, 총 750명을 대상으로 조사하였으며, 대상자들의 특징은 Table 1과 같다. 대상자 중에서 당뇨병, 과거력으로 암이 있거나, 혈중 중성지방이 500 mg/dl 이상인 사람은 제외하였다.

DNA 추출

Genomic DNA는 혈액시료로부터 바이오니아(대전) genomic DNA 추출키트를 사용하여 추출하였다. 혈액시료를 4°C, 3,000 rpm에서 10분 원심한 후 혈장을 제거하였다. buffy coat를 분리하고, 새 원심관으로 옮겼다. 20 μ l proteinase K (20mg/ml)를 첨가한 후, 전체 부피가 200 μ l 되도록 PBS를 첨가하였다. 200 μ l의 binding buffer를 첨가해서 재빨리 5초 동안 진탕하고 60 °C에서 10분 반응시켰다. 100 μ l의 isopropanol을 넣어 5초 동안 진탕하고, 원심시켰다. binding column에 시료를 옮겨 1분 동안 원심분리하였다. 500 μ l의 세척액으로 각각 2번 세척하고 마지막에 에탄올을 완전히 제거하기 위해 13,000 rpm에서 1분 동안 원심분리하였다. 100 μ l의

Table 2. PCR primers for PCR-RFLP analyses

Genes	Primers	Size (bp)	Polymorphism	Restriction enzyme	Genotype analysis (DNA size, bp)
Leptin	F: AGCGATTTCCTCCCACATG R: TGCCTTTGGAAGAGTGCC	395	Arg105Trp	<i>MspI</i>	wild: 81, 139, 355 mutant: 81, 494
PPAR γ 2	F: CAGTGCCAGCCAATTCAA R: ACGTCCCCAATAGCCGTAT	314	Pro12Ala	<i>HgaI</i>	G: 83, 231 C: 314
β_3 AR	F: CGCCCAATACCGCCAACAC R: CCACCAGGAGTCCCATCACC	210	Trp64Arg	<i>BstOI</i>	Trp: 99, 62, 49 Arg: 161, 49
AGRP	F: ACGTGTGGCCCTTCATTAGG R: GGTCCCATCCTTTATTCGAG	340	-38 C/T	<i>AciI</i>	C: 120, 220 T: 340
UCP2	F: ACGTCTTTGGGACTCCGTT R: CCTCGCTGTCGATTGGTT	482	-866G/A	<i>MluI</i>	G: 112, 360 A: 482

용출용액을 column에 넣어 충분히 젖도록 1분 동안 상온에 방치한 후, 8000 rpm 1 분 원심 분리하여 DNA를 용출하였다.

PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) 분석

비만 관련 유전자들의 분석에 필요한 primer 들의 염기서열은 Table 2와 같이 제작하였다. PCR 반응은 50 mM Tris-HCl (pH 8.0), 40 mM KCl, 0.2 mM dNTP mix, 1.5 mM MgCl₂, 0.2 uM primers, 10% DMSO, 0.5 U Taq Polymerase, 20 ng template DNA를 섞어 전체 10 μ l가 되게 하였다. 95°C 3분간 반응시킨 후, 95°C 45초, 65°C 45초 72°C 1분의 반응을 30회 반복하며, 마지막으로 72°C 10분 반응시켰다. 증폭된 DNA는 ethidium bromide가 포함된 2% 아가로스 겔에서 전기영동하여 확인하였다.

β_3 AR Trp64Arg, UCP-2 -866G/A의 다형성을 조사하기 위하여 증폭된 β_3 AR DNA 조각을 *BstOI*, UCP2 DNA 조각을 *MluI*으로 각각 처리한 후, ethidium bromide가 포함된 3%

아가로스 겔에서 전기영동하여 확인하였다. 먼저 94명에 대하여 각 유전자에 대한 다형성을 조사한 결과 β_3 AR Trp64Arg, UCP2 -866G/A의 다형성은 관찰되었으나, PPAR γ 2 Pro12Ala, AGRP -37 C/T, leptin Arg105Trp 다형성은 관찰할 수 없어, β_3 AR의 Trp64Arg, UCP2 -866G/A의 다형성을 체질량지수 27이상인 비만인 460명과 27미만의 정상인 290명을 대상으로 조사하였다.

통계분석

조사 대상자에서 β_3 AR Trp64Arg과 UCP2 -866G/A의 유전자 다형성에 따른 체중 및 비만 관련 이화학적 검사 수치의 변화 정도를 SPSS 통계 프로그램을 사용하여 paired t-test 및 Mann-Whitney test로 검증하였으며, 통계학적 유의 수준은 0.05 미만으로 하였다.

성 적

PCR 반응을 통하여 각 유전자들이 제대로 증폭되는지 확인하였으며, 각각 제한 효소를

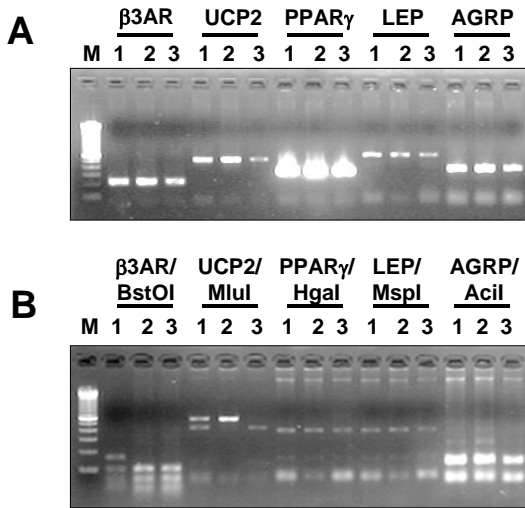


Fig. 1. Polymerase chain reaction (A) and restriction enzyme digestion (B) of the PCR products. The polymorphisms of β_3 AR Trp64Arg, UCP2 -866G/A, PPAR γ Pro12Ala, Leptin Arg105Trp, and AGRP -38 C/T were confirmed by PCR-RFLP analysis. The genotypes of each subject are followings; Subject 1, Trp64Arg of the β_3 AR gene and -866G/A of the UCP2; Subject 2, Trp64Trp and -866 A/A; Subject 3 Trp64Trp64 and -866 G/G. No genotypic differences in PPAR γ , Leptin and AGRP were found. M, 100 bp DNA size marker.

처리하여 특정 유전자들의 다형성이 확인되는지 조사하였다(Fig. 1).

체질량지수 27이상인 460명과 27미만인 290명에 대한 β_3 AR의 Trp64Arg의 다형성의 분포와 UCP2 -866G/A 다형성의 분포는 Table 3에 표시하였다. β_3 AR의 Trp64Arg의 다형성 분포는 Arg64Arg의 경우 체질량지수 27이상인 비만인에서만 관찰되었지만, 두 군에서의 분포의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. UCP2 -866G/A 다형성의 분포는 G/A의 경우 비만인에서, A/A의 경우 정상인에서 통계적으로 유의하게 많았다($p < 0.05$).

UCP2 -866G/A과 β_3 AR의 Trp64Arg 다형성의 분포를 같이 조사한 결과는 Table 4와 같다. UCP2 -866G/A과 β_3 AR의 Trp64Trp 다형성이 비만인에게서 많이 분포하였으며, UCP2 -866G/A과 β_3 AR의 Trp64Arg 다형성은 비만인에 비해 정상인에서 높게 관찰되었지만 분포의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

비만인과 정상인에서 UCP2 -866G/A과 β_3 AR의 Trp64Arg 다형성의 분포를 여러 가지 혈액검사 소견들 (fasting blood sugar (FBS),

Table 3. Distribution of β_3 AR Trp64Arg and UCP2 -866G/A polymorphisms

Gene	Polymorphism	BMI (kg/m ²)		Total (%)
		≥27	<27	
β_3 AR	Trp64Trp	313 (68.0*)	194 (66.9)	507 (67.6)
	Trp64Arg	144 (31.3)	96 (33.1)	240 (32.0)
	Arg64Arg	3 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.4)
	Total	460 (100.0)	290 (100.0)	750 (100.0)
UCP2	G/G	120 (26.1)	83 (28.6)	203 (27.1)
	G/A	246 [†] (53.5)	128 (44.1)	374 (49.9)
	A/A	94 [†] (20.4)	79 (27.2)	173 (23.1)
	Total	460 (100.0)	290 (100.0)	750 (100.0)

* Percentages, [†] $p < 0.05$, χ^2 test

Table 4. Distribution of UCP2 -866G/A and β_3 AR Trp64Arg polymorphisms

Polymorphism		BMI		Total (%)
UCP2	β_3 AR	≥ 27	< 27	
G/A	Trp64Trp	168 (68.3*)	82 (64.1)	250 (66.8)
	Trp64Arg	78 (31.7)	46 (35.9)	124 (33.2)
	Arg64Arg	0 (0)	0 (0)	0 (0)
G/G	Trp64Trp	77 (64.2)	52 (62.7)	129 (63.5)
	Trp64Arg	41 (34.2)	31 (37.3)	72 (35.5)
	Arg64Arg	2 (1.7)	0 (0)	2 (1.0)
A/A	Trp64Trp	68 (72.3)	60 (75.9)	128 (74.0)
	Trp64Arg	25 (26.6)	19 (24.1)	44 (25.4)
	Arg64Arg	1 (1.1)	0 (0)	1 (0.6)
Total		460 (100.0)	290 (100.0)	750 (100.0)

* Percentages

HbA1c, 콜레스테롤, HDL, 전단백과 혈압)과 FBS가 Trp64Arg 유전자형이 Trp64Trp 유전자형에 비해 높았으나 통계적인 유의성은 없었

Table 5. Laboratory features depending on BMI and β_3 AR Trp64Arg polymorphism

Lab features	BMI < 27			BMI ≥ 27		
	Trp64Trp (n=194)	Trp64Arg (n=96)	Arg64Arg (n=0)	Trp64Trp (n=313)	Trp64Arg (n=144)	Arg64Arg (n=3)
BMI (kg/m ²)	22.91±1.95*	22.55±2.02	-	29.07±1.94	28.86±1.84	27.47±0.40
FBS (mg/dl)	93.78±20.51	92.86±19.17	-	95.60±17.05	101.83±30.80	103.00±13.23
HbA1c (%)	5.32±0.75	5.21±0.58	-	5.37±0.65	5.64±1.07	5.43±0.65
Total cholesterol (mg/dl)	205.57±34.11	198.98±38.43	-	205.65±35.46	207.03±34.92	178.00±34.51
Triglyceride (mg/dl)	146.88±157.89	137.93±88.59	-	159.95±98.89	172.85±141.69	110.00±55.43
HDL (mg/dl)	58.79±14.74	58.45±15.61	-	51.24±12.36	50.19±10.72	45.40±4.85
Total protein (g/dl)	7.38±0.34	7.35±0.37	-	7.31±0.34	7.33±0.32	7.23±0.21
Albumin (g/dl)	4.61±0.28	4.65±0.31	-	4.60±0.23	4.61±0.24	4.63±0.12
Systolic BP (mmHg)	125.96±14.83	125.10±14.14	-	129.74±13.06	130.00±12.29	136.67±11.55
Diastolic BP (mmHg)	79.90±9.79	78.54±8.70	-	83.19±8.59	83.26±8.60	86.67±5.77

* mean ± SD

Table 6. Laboratory features depending on BMI and UCP2 -866A/A polymorphism

Lab features	BMI<27 (n=73)	BMI≥27 (n=94)
BMI (kg/m ²)	23.05±2.05	28.98±1.70
FBS (mg/dl)	92.92±24.23	97.36±20.35
HbA1c (%)	5.29±0.86	5.49±0.79
Total cholesterol (mg/dl)	208.03±37.49	207.10±32.93
Triglyceride (mg/dl)	123.44±76.17	140.32±66.15
HDL cholesterol (mg/dl)	59.70±14.25	52.84±13.34
Total protein (g/dl)	7.32±0.36	7.30±0.32
Albumin (g/dl)	4.57±0.30	4.59±0.24
Systolic BP (mmHg)	125.82±15.16	129.68±14.10
Diastolic BP (mmHg)	79.62±9.93	83.30±8.72

다. UCP2 -866A/A 다형성의 경우 비만인이 정상인에 비해 FBS, 중성지방의 값이 높고, HDL은 오히려 낮았으나, 그 차이가 통계적으로 유의하지는 않았다.

고 찰

이 연구에서는 한국인에서 특이적인 비만관련 유전자 다형성을 발굴하기 위하여 β_3 AR Trp64Arg, UCP2 -866G/A의 다형성을 조사하였다.

β_3 AR는 G-단백 수용체의 일종으로서 교감신경전달물질인 에피네프린, 노에피네프린에 의해 활성화된다. 체내 다양한 조직들에 분포하며, 교감신경의 자극에 의해 다른 AR과는 달리 특히 지질 분해를 향진시키는 것으로 알려져 있다.²¹⁾ 생쥐 모델에서 β_3 AR의 발현을 증가시키면 체중이 감소되며²²⁾, 생쥐에 β_3 AR 특이 길항제인 CL 316,243를 처리하면 에너지 소비가 증가하고 음식물 섭취가 감소되며, β_3 AR 유전자가 결실된 생쥐에서 지질분해가 현

저히 감소됨이 확인되었다.²³⁾ 1995년 사람에게서 β_3 AR의 Trp64Arg 다형성이 제2형 당뇨병, 인슐린 저항성, 비만과 관련이 있음이 처음 보고된 이래^{12, 24, 25)}, Trp64Arg 다형성에 따른 β_3 AR의 기능 변화에 대한 연구가 많이 진행되었다. 그러나 아직 Trp64Arg의 다형성에 따라 β_3 AR의 기능이 어떻게 조절되는지에 대한 뚜렷한 결과는 없는 상태이다. 그리고 Trp64Arg 다형성과 비만과의 관련성에 관한 많은 연구들도 일관된 결과를 제시하지 못하였다. 핀란드(n=1,725)²⁶⁾와 네덜란드(n=600)²⁷⁾의 연구결과에서는 Trp64Arg 다형성과 비만이 관련이 없음을 보고하였다. 김 등¹⁵⁾에 의하면 성인남녀 87명을 대상으로 한 β_3 AR Trp64Arg 다형성과 비만과의 관련성 연구에서 Trp64Trp형에 비해 Trp64Arg형이 체질량지수 27이상인 비만군에서 많이 관찰되었으며, 특히 허리둔부비가 유의하게 증가된 것으로 보고 하였다. 박 등¹⁶⁾은 체질량지수 25이상인 비만인 99명과 25미만인 35명을 대상으로 β_3 AR Trp64Arg 다형성과 비만과의 관련성을 조사한 결과 차이가 없음을

보고하였다. 윤 등¹⁷⁾은 체질량지수 25미만의 정상인 97명과 30이상의 비만인 101명을 대상으로 β_3 AR Trp64Arg 다형성과 체지방 분포를 조사한 결과, 비만에 따른 β_3 AR Trp64Arg 다형성에는 차이가 없었으나, 복부 피하지방 면적에서 정상인에서는 Trp64Trp형이 비만인에서는 Trp64Arg, Arg64Arg 형이 통계적으로 유의하게 많음을 보고하였다. 최근 Park 등¹⁸⁾은 한국인의 사춘기 남녀 329명에서 β_3 AR의 Trp64Arg 다형성과 체질량지수, 체지방과 관련 있는 것으로 보고하였다. 우리 연구에서는 총 750명을 대상으로 한 연구에서 Trp64Arg 다형성과 비만의 일반적인 척도인 체질량지수와의 관련성에 대해서는 통계적인 유의성을 확인할 수 없었다. 따라서 국내에서도 β_3 AR Trp64Arg 다형성과 비만과의 관련성에 관한 연구는 연구자에 따라 차이가 있음을 알 수 있다. 이러한 차이는 조사 대상자의 연령과 통계 분석 방법의 차이 때문으로 추정된다. 비록 Arg61Arg 형을 가진 3명의 대상자들이 체질량지수 27이상의 비만인으로 관찰되었지만, 한국인에서 Arg64Arg 형을 가진 사람들이 매우 적어 통계적 유의성은 없었다.

인간 유전체에는 다섯 개의 미토콘드리아 UCP 유전자들이 존재하며, UCP1은 갈색지방 조직, UCP2는 모든 조직, UCP3는 근육, UCP4와 UCP5는 뇌에서 주로 발현되는 것으로 알려져 있다.²⁸⁾ UCP는 미토콘드리아 전자전달계의 산화인산화 과정을 분리시켜 열을 생성하는 기능을 한다. UCP2의 -866G/A 다형성은 전사 조절인자가 결합하는 프로모터 부위에 존재하는 것으로서 다형성에 따라 UCP2의 발현 정도가 변하는 것으로 보고되어 있다. Esterbauer 등¹⁰⁾에 의하면 중년의 정상인 256명과 비만인

340명 (총 596명)을 대상으로 -866G/A 다형성을 조사한 결과 A/A형이 비만인에 비해 정상인에서 통계적으로 유의하게 감소되어 있는데, A/A 형이 UCP2의 발현을 증가시키는 때문으로 보고하였다. -866G/A 다형성과 비만과의 관련성에 관하여 지중해와 중앙 유럽의 아동들에서는 비만과 관련 있는 것²⁹⁾으로, 독일의 청소년에서는 관련이 없는 것³⁰⁾으로 보고되어 있어 조사대상자의 연령과 지역에 따라 차이가 있음을 알 수 있다. 본 연구에서는 UCP2 -866G/A 다형성 분석에서 체질량지수 27이상에서는 G/A 형이, 체질량지수 27 미만에서는 A/A형이 통계적으로 유의하게 높음을 확인하였다. 이는 Esterbauer 등¹⁰⁾의 결과와 유사하였다. Park 등¹⁸⁾은 UCP2의 Ala55Val, UCP3의 210C/T 다형성과 한국인의 청소년 비만과의 관련성을 조사하였으나 통계적인 유의성이 없는 것으로 보고하였다. 이상의 결과로부터 β_3 AR Trp64Arg 다형성에 비해 UCP2 -866G/A 다형성이 한국인에서 비만과 비만관련 질병을 예측하는데 더 유용한 것으로 생각된다.

요 약

비만은 서구와 우리나라에서 가장 흔한 영양 관련 질환이며, 유전적, 환경적, 생활습관 인자들에 의해 초래된다. 이 연구에서는 성인 750명을 대상으로 β_3 AR Trp64Arg, UCP2 -866G/A 유전자 다형성을 PCR-RFLP법으로 조사한 후, 체질량지수와 비교하여 어떤 유전자의 다형성이 비만과 관련 있는지 분석하였다. β_3 AR의 Trp64Arg의 다형성 분포는 Arg64Arg의 경우 체질량지수 27이상인 비만인에서만 관찰되었지만, 전체적으로 비만인과 정상인에

서 통계적으로 유의한 차이가 없었다. UCP2 -866G/A 다형성의 분포는 G/A의 경우 비만인에서, A/A의 경우 정상인에서 더 통계적으로 유의하게 높았다($p < 0.05$). 이상의 결과로부터 β_3 AR Trp64Arg 다형성에 비해 UCP2 -866G/A 다형성이 한국인에서 비만과 비만관련 질병을 예측하는데 더 유용한 것으로 판단된다.

감사의 글

본 연구는 영남대학교 선도연구비(105098)의 지원을 받아 이루어졌다.

참 고 문 헌

1. Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature* 2000 Apr;404:632-4.
2. Bray GA, Tartaglia LA. Medicinal strategies in the treatment of obesity. *Nature* 2000 Apr; 404:672-7.
3. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1995 Mar;372:425-32.
4. Rosmond R. Association studies of genetic polymorphisms in central obesity: a critical review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003 Oct;27:1141-51.
5. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 1998 Mar;18:213-5.
6. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000 Apr;404:661-71.
7. Hinney A, Becker I, Heibult O, Nottebom K, Schmidt A, Ziegler A, et al. Systematic mutation screening of the pro-opiomelanocortin gene: identification of several genetic variants including three different insertions, one nonsense and two missense point mutations in probands of different weight extremes. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Oct;83:3737-41.
8. Wilson BD, Ollmann MM, Barsh GS. The role of agouti-related protein in regulating body weight. *Mol Med Today* 1999 Jun;5:250-6.
9. Rosmond R, Chagnon M, Bouchard C, Bjorntorp P. A missense mutation in the human melanocortin-4 receptor gene in relation to abdominal obesity and salivary cortisol. *Diabetologia* 2001 Oct;44:1335-8.
10. Esterbauer H, Schneitler C, Oberkofler H, Ebenbichler C, Paulweber B, Sandhofer F, et al. A common polymorphism in the promoter of UCP2 is associated with decreased risk of obesity in middle-aged humans. *Nat Genet* 2001 Jun;28:178-83.
11. Lowell BB, Flier JS. Brown adipose tissue, β 3-adrenergic receptors, and obesity. *Annu Rev Med* 1997 Feb;48:307-16.
12. Clement K, Vaisse C, Manning BS, Basdevant A, Guy-Grand B, Ruiz J, et al. Genetic variation in the β 3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *N Engl J Med* 1995 Aug;333:352-4.
13. Oizumi T, Daimon M, Saitoh T, Kameda W, Yamaguchi H, Ohnuma H, et al. Genotype Arg/Arg, but not Trp/Arg, of the Trp64Arg polymorphism of the β 3-adrenergic receptor is associated with type 2 diabetes and obesity in a large Japanese sample. *Diabetes Care* 2001 Sep;24:1579-83.
14. Swarbrick MM, Chapman CM, McQuillan BM, Hung J, Thompson PL, Beilby JP. A Pro12Ala polymorphism in the human peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 is associated with combined hyperlipidaemia in

- obesity. *Eur J Endocrinol* 2001 Mar;144:277-82.
15. 김병준, 김성훈, 김동준, 함종렬, 김진석, 안규정, 등. 한국인 비만증에서 β_3 아드레날린 수용체 유전자 다형성의 의의. *당뇨병* 1998 Oct;50:450-6.
 16. 박석원, 이현철, 권석주, 조은영, 이종호, 송영득, 등. 비만인에서 베타3-아드레날린 수용체 유전자변이에 따른 체지방 분포양상과 체중감량의 효과. *대한내분비학회지* 1998 Oct;13:590-600.
 17. 윤태승, 김용득, 김혜순, 김미정, 서영성, 권중혁, 등. 베타3-아드레날린 수용체 유전자 변이와 체지방 분포. *대한내분비학회지* 2003 Jan;18:184-92.
 18. Park HS, Kim Y, Lee C. Single nucleotide variants in the β_2 -adrenergic and β_3 -adrenergic receptor genes explained 18.3% of adolescent obesity variation. *J Hum Genet* 2005 Jun;50:365-9.
 19. 김혜순, 이인규, 서영성. 멜라노코틴-4 수용체 유전자 다형성과 비만과의 관계. *당뇨병* 2003 Mar;27:123-31.
 20. Salisbury BA, Pungliya M, Choi JY, Jiang R, Sun XJ, Stephens JC. SNP and haplotype variation in the human genome. *Mutat Res* 2003 May;526:53-61.
 21. van Baak MA. The peripheral sympathetic nervous system in human obesity. *Obes Rev* 2001 Feb;2:3-14.
 22. Collins S, Daniel KW, Rohlf s EM, Ramkumar V, Taylor IL, Gettys TW. Impaired expression and functional activity of the β_3 - and β_1 -adrenergic receptors in adipose tissue of congenitally obese (C57BL/6J ob/ob) mice. *Mol Endocrinol* 1994 Apr;8:518-27.
 23. Grujic D, Susulic VS, Harper ME, Himms-Hagen J, Cunningham BA, Corkey BE, et al. β_3 -adrenergic receptors on white and brown adipocytes mediate β_3 -selective agonist-induced effects on energy expenditure, insulin secretion, and food intake. A study using transgenic and gene knockout mice. *J Biol Chem* 1997 Jul;272:17686-93.
 24. Walston J, Silver K, Bogardus C, Knowler WC, Celi FS, Austin S, et al. Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the β_3 -adrenergic-receptor gene. *N Engl J Med* 1995 Aug;333:343-7.
 25. Widen E, Lehto M, Kanninen T, Walston J, Shuldiner AR, Groop LC. Association of a polymorphism in the β_3 -adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. *N Engl J Med* 1995 Aug;333:348-51.
 26. Ghosh S, Langefeld CD, Ally D, Watanabe RM, Hauser ER, Magnuson VL, et al. The W64R variant of the β_3 -adrenergic receptor is not associated with type II diabetes or obesity in a large Finnish sample. *Diabetologia* 1999 Feb;42:238-44.
 27. Janssen JA, Koper JW, Stolk RP, Englaro P, Uitterlinden AG, Huang Q, et al. Lack of associations between serum leptin, a polymorphism in the gene for the β_3 -adrenergic receptor and glucose tolerance in the Dutch population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998 Aug;49: 229-34.
 28. Jezek P. Possible physiological roles of mitochondrial uncoupling proteins-UCPn. *Int J Biochem Cell Biol* 2002 Oct;34:1190-206.
 29. Le Fur S, Le Stun. C, Dos Santos C, Bougneres P. The common -866G/A polymorphism in the promoter of uncoupling protein 2 is associated with increased carbohydrate and decreased lipid oxidation in juvenile obesity. *Diabetes* 2004 Jan;53:235-9.
 30. Schauble N, Geller F, Siegfried W, Goldschmidt H, Renschmidt H, Hinney A, et al. No evidence for involvement of the promoter polymorphism -866G/A of the UCP2 gene in childhood-onset obesity in humans. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003 Apr;111:73-6.