

고혈압 청소년의 심혈관계 위험요소로서 Angiotensinogen M235T 유전자 다형

이화여자대학교 의학전문대학원 소아과학교실

길주현 · 이정아 · 박은영 · 홍영미

= Abstract =

Angiotensinogen gene M235T polymorphism as a predictor of cardiovascular risk in hypertensive adolescents

Joo Hyun Gil, M.D., Jung Ah Lee, M.D., Eun Young Park, M.D. and Young Mi Hong, M.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Purpose : The renin-angiotensin system (RAS) has been demonstrated to play a major role in regulating blood pressure. Therefore, components of the RAS are likely candidate genes that may predispose an individual to essential hypertension and cardiovascular complications. Among them, the M235T polymorphism of the angiotensinogen gene has been speculated to be associated with elevated circulating angiotensinogen concentrations and essential hypertension. This study aimed to analyze the angiotensinogen M235T polymorphism in hypertensive adolescents and investigate its relationship with cardiovascular risks.

Methods : Forty Korean hypertensive adolescents (aged 16-17, systolic BP ≥ 140 mmHg and/or diastolic BP ≥ 90 mmHg) and fifty seven normal adolescents were included. Obesity index (OI), body mass index (BMI) were calculated. BP was measured by oscillometric methods in resting state. Polymerase chain reaction (PCR) technique was performed on DNA from the hypertensive subjects to analyze the M235T polymorphism. Serum homocysteine, insulin, renin, aldosterone and angiotensin converting enzyme (ACE) were tested according to each genotype. The carotid intima-media thickness (IMT) and carotid artery diameter, Pulse wave velocity (PWV) and ankle-brachial index (ABI) were measured according to each genotype.

Results : Genotype frequencies of T/T, M/T and M/M were 62.5%, 35.0%, 2.5% respectively in hypertensive adolescents. The results were not significantly different compared to control group. Serum insulin, renin levels, BMI and OI were significantly higher in those with the M/M genotype as compared to those with the T/T or M/T genotype.

Conclusion : This study showed that the M235T polymorphism was not associated with essential hypertension or any cardiovascular risks. Further clinical research is required to ascertain the relationship between this polymorphism and cardiovascular complications in Korean hypertensive adolescents. (*Korean J Pediatr* 2009;52:36-43)

Key Words : Hypertension, Adolescents, Angiotensinogen, Genes, Polymorphism

서 론

고혈압은 인간의 심혈관계 질환의 이환율과 사망률의 가장 큰 원인이 되는데¹⁾, 구체적으로는 심근경색증, 심부전, 말초 혈관 질환, 뇌졸중, 신부전과 같은 질병의 선행 요인이 되기도 한다²⁾. 최근에는 성인에서 문제가 되고 있는 본태성 고혈압의 발생 시기가 이미 어린 나이에 시작된다고 보고 있으며, 실제로 학동기나 청소년기가 되면 본태성 고혈압이 이차성 고혈압 만큼이나 임상적

으로나 역학적으로 문제가 되고 있다³⁾.

고혈압은 유전적 요인과 환경적 요인의 복합 작용에 의해서 발생하는 복잡한 유전적 질환이라 할 수 있다⁴⁻⁶⁾. 최근의 환경 변화에 의하여 인간들은 높은 염분과 칼로리 섭취를 하게 되었다⁷⁾. 이러한 환경적 변화는 이미 존재하고 있었던 유전적 다형성 (polymorphism)으로 하여금 고혈압 표현형을 나타나게 하는 것과 상관성을 가지고 있다⁷⁾. 또한 고혈압에 있어서 혈압 변화에 대한 유전적 기여도가 30-50% 로 평가되고 있어 환경적 요인 외에도 유전적 요인이 차지하는 비중이 높음을 알 수 있다^{8, 9)}.

레닌-안지오텐신 체계는 염분과 수분의 재흡수 및 항상성 유지와 혈관 긴장성 유지에 있어서 핵심적인 역할을 하며, 이 체계의 자극 또는 억제로 혈압을 올리거나 낮추게 한다^{1, 5)}. 따라서 이 체계의 구성요소를 암호화하는 유전자의 다형성 (polymorphism)

Address for correspondence : Young Mi Hong, M.D.
Department of Pediatrics, Ewha Womans University Mokdong Hospital,
911-2, Mokdong, Yangcheon-Ku, Seoul, 158-710 Korea
Tel : +82.2-2650-2841, Fax : +82.2-2653-3718
Email : hongym@hollian.net

서 1분간 30 cycle을 반복한 후 72°C에서 5분간 반응시켜 354 bp 크기의 생산물을 얻어내었다. 이것을 Restriction Enzyme Bcc I (New England Biolabs, Beverly, USA) 10 U으로 절단한 후 3% agarose에서 전기영동으로 확인하였다. M allele는 248 bp와 90 bp를 만들어냈고, J allele는 248 bp와 112 bp를 만들어냈다(Fig. 1).

5) 경부 초음파를 이용한 경동맥 측정

환아는 적어도 30분 동안 횡위로 누워있게 한 후 경부 초음파 il 22 (Intelligent Ultrasound System; Philips Medical System, Amsterdam, Netherlands)를 이용하여 경동맥의 내중막 두께, 수축기와 이완기 동안의 경동맥의 직경을 측정하였다. 경동맥의 유순도(compliance)와 신전도(elasticity)는 다음과 같은 공식에 의해 계산하였다.

Intima-media thickness (IMT, mm)
 Systolic diameters (sD, mm)
 Diastolic diameters (dD, mm)
 Pulse pressure (ΔP, mmHg)
 $Lumen\ cross\ -\ sectional\ area\ (mm^2) = \pi dD^2/4$
 $Wall\ cross\ -\ sectional\ area\ (mm^2) = \pi(dD/2 + IMT)^2 - \pi(dD/2)^2$

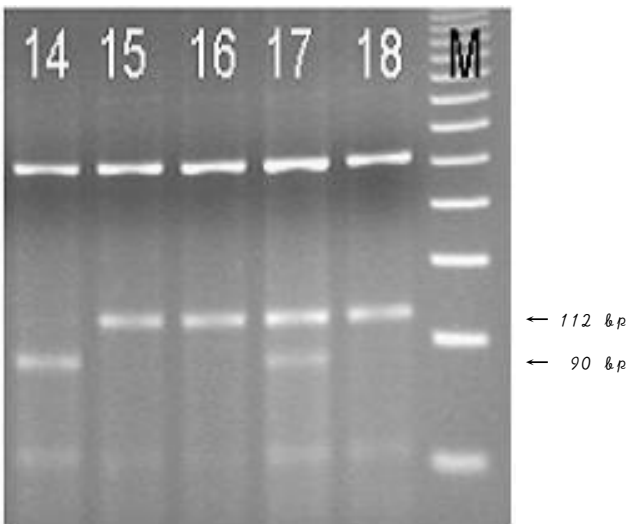


Fig. 1. Electrophoresis of angiotensinogen gene. Lane M: DNA size marker Lane 14: M/M Lane 15: J/J Lane 16: J/J Lane 17: M/J Lane 18: J/J

Cross-sectional compliance (mm².mmHg) = $\pi(sD^2 - dD^2)/4\Delta P$
 Cross-sectional distensibility (mmHg⁻¹.10⁻²) = $(sD^2 - dD^2)/(dD^2.\Delta P)$

6) Pulse Wave Velocity (PWV), Ankle Brachial Index (ABI)

PWV와 ABIs는 VP-1000 (Colin Co. Ltd, Komaki, Japan) 기계를 사용하여 측정하였다. PWV, ABI, 사지의 혈압, 심전도, 심음을 동시에 측정하여 자동적으로 기록하였다. 전극을 좌 흉골연에 붙이고, 커프를 양 팔과 발목에 감았다. 진동 압 센서로 혈압을 측정하였다. PWV (cm/s)는 두 지점 사이의 거리(cm)를 맥파 전환 시간(Δ)으로 나눈 값으로 정의하였다. 본 연구에서, PWV는 상완동맥과 발목으로부터 측정하였다(ΔaPWV). ABI는 발목에서 측정된 수축기 혈압과 상완동맥에서 측정된 수축기 혈압과의 비율로 정의하였다. 모든 측정치는 규칙적인 동성 리듬 동안 측정되었다.

7) 통계분석

조사된 자료와 검사의 모든 값은 평균±표준편차로 표기하였고, SPSS for Windows (version 11.0, SPSS, Chicago, IL, USA)을 이용하였다. Student's t-test, one-way ANOVA, 카이 제곱 검정을 이용하였으며 p 값이 0.05 미만인 경우를 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. Angiotensinogen 유전자 다형 빈도 분석

고혈압군에서 angiotensinogen 유전자 다형을 분석한 결과, J allele를 가진 대상은 64명(80%), M allele를 가진 대상은 16명(20%)였다. J/J 유전자를 가진 대상은 25명(62.5%), M/J 유전자를 가진 대상은 14명(35%), M/M 유전자를 가진 대상은 1명(2.5%)이었다. 정상 청소년에서는 J allele를 가진 대상은 95명(83.3%), M allele를 가진 대상은 19명(16.7%)였다. J/J 유전자를 가진 대상은 41명(71.8%), M/J 유전자를 가진 대상은 13명(22.8%), M/M 유전자를 가진 대상은 3명(5.4%)로 고혈압군과 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2. 고혈압군에서 Angiotensinogen 유전자 다형별로 체질량 지수, 비만도, 혈압 비교

유전자 다형별로 체질량 지수와 비만도를 측정된 결과, 체질량

Table 1. Frequency of Angiotensinogen Allele and Genotype in Hypertensive and Normal Adolescents

	Allele frequency		Genotype frequency			P value
	No (%)		No (%)			
	J	M	J/J	M/J	M/M	
Hypertensive group	64 (80)	16 (20)	25 (62.5)	14 (35.0)	1 (2.5)	NS
Normal group	95 (83.3)	19 (16.7)	41 (71.8)	13 (22.8)	3 (5.4)	

Abbreviation: NS, non significant

지수는 T/T 유전자를 가진 군에서 $25.2 \pm 3.8 \text{ kg/m}^2$, M/T 유전자를 가진 군에서 $24.3 \pm 4.5 \text{ kg/m}^2$ 이었으며, M/M 유전자를 가진 군에서 35.4 kg/m^2 로 세군 간의 유의한 차이를 보였다. 비만도는 T/T 유전자를 가진 군에서 $122.1 \pm 16.2\%$, M/T 유전자를 가진 군에서 $120.7 \pm 22.7\%$ 이었으며, M/M 유전자를 가진 군에서 170.6% 로 세군 간의 유의한 차이를 보였다($P < 0.05$, Table 2).

유전자 다형별로 수축기 혈압과 이완기 혈압을 측정된 결과 T/T 유전자를 가진 군에서 각각 $149.7 \pm 7.0 \text{ mmHg}$, $81.4 \pm 9.2 \text{ mmHg}$ 였으며, M/T 유전자를 가진 군에서 각각 $149.6 \pm 9.4 \text{ mmHg}$, $81.1 \pm 5.8 \text{ mmHg}$, M/M 유전자를 가진 군에서 각각 160.0 mmHg , 73.0 mmHg 으로 세군 간의 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 2).

3. 고혈압군에서 Angiotensinogen 유전자 다형별로 측정된 알도스테론, 레닌, ACE, 인슐린, 호모시스테인 수치의 비교

Table 2. Comparison of Body Mass Index, Obesity Index and Blood Pressure According to Angiotensinogen Genotype in Hypertensive Adolescents

Parameters	T/T (n=25)	M/T (n=14)	M/M (n=1)	P value
Body mass index (kg/m^2)	25.2 ± 3.8	24.3 ± 4.5	35.4	< 0.05
Obesity index (%)	122.1 ± 16.2	120.7 ± 22.7	170.6	< 0.05
Systolic BP (mmHg)	149.7 ± 7.0	149.6 ± 9.4	160.0	NS
Diastolic BP (mmHg)	81.4 ± 9.2	81.1 ± 5.8	73.0	NS

Abbreviations :BP, blood pressure; NS, non significant

Table 3. Serum Aldosterone, Renin, ACE, Insulin and Homocysteine According to Angiotensinogen Genotype in Hypertensive Adolescents

	T/T (n=25)	M/T (n=14)	M/M (n=1)	P value
Aldosterone (pg/mL)	188.1 ± 146.9	204.9 ± 109.3	241.0	NS
Renin (ng/mL/hr)	4.2 ± 1.9	3.0 ± 1.3	7.1	< 0.05
Insulin (uIU/mL)	22.1 ± 14.9	16.4 ± 6.9	56.4	< 0.05
ACE (U/L)	51.5 ± 23.4	47.6 ± 17.4	74.0	NS
Homocysteine (umol/L)	13.3 ± 6.3	12.2 ± 3.6	8.7	NS

Abbreviations :ACE, angiotensin converting enzyme; NS, non significant

Table 4. Geometric Analysis of the Common Carotid Artery According to Angiotensinogen Genotype in Hypertensive Adolescents

	T/T (n=25)	M/T (n=14)	M/M (n=1)	P value
Carotid IMT (mm)	0.59 ± 0.01	0.59 ± 0.01	0.60	NS
Systolic diameter (mm)	7.2 ± 0.6	7.5 ± 0.6	7.3	NS
Diastolic diameter (mm)	6.2 ± 0.5	6.3 ± 0.4	6.3	NS
Cross sectional compliance ($\text{mm}^2 \cdot \text{mmHg}$)	0.16 ± 0.07	0.18 ± 0.05	0.12	NS
Cross sectional distensibility ($\text{mmHg}^{-1} \cdot 10^{-2}$)	0.0062 ± 0.004	0.0057 ± 0.001	0.0039	NS

Abbreviations :IMT, intima-media thickness; NS, non significant

레닌은 T/T 유전자를 가진 군에서 $4.2 \pm 1.9 \text{ ng/mL/hr}$, M/T 유전자를 가진 군에서 $3.0 \pm 1.3 \text{ ng/mL/hr}$ 이었으며, M/M 유전자를 가진 군에서 7.1 ng/mL/hr 로 세군 간의 유의한 차이를 보였다($P < 0.05$, Table 3). 인슐린은 T/T 유전자를 가진 군에서 $22.1 \pm 14.9 \text{ uIU/mL}$, M/T 유전자를 가진 군에서 $16.4 \pm 6.9 \text{ uIU/mL}$ 이었으며, M/M 유전자를 가진 군에서 56.4 uIU/mL 로, 세군 간의 유의한 차이를 보였다($P < 0.05$, Table 3). 그 외 알도스테론, ACE, 호모시스테인 수치는 유의한 차이를 보이지 않았다.

4. 고혈압군에서 Angiotensinogen 유전자 다형별로 측정된 경동맥 내피 두께의 비교

T/T 군과 M/T 군, M/M 군에서 측정된 경동맥 내중막 두께와 수축기 및 이완기 직경, cross sectional compliance, cross sectional distensibility에서 세 군 간의 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 4).

5. 고혈압군에서 Angiotensinogen 유전자 다형별로 측정된 PWV와 ABI의 비교

T/T 군과 M/T 군, M/M 군에서 측정된 PWV와 ABI에서 세 군간에 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 5).

고찰

레닌-안지오텐신 체계는 염분과 수분의 항상성 유지와 혈관 긴장성 유지에 있어서 핵심적인 역할을 하고, 이 체계의 자극이나 억제로 혈압을 조절한다. 결과적으로 이 체계의 각 구성요소는 고혈압의 원인에 있어서 강력한 유전 후보 인자가 된다¹⁾. Angiotensinogen은 일차적으로 에스트로겐, glucocorticoids, 갑상선 호르몬, angiotensin II의 조절에 의해서 간에서 합성된다¹⁾. 레닌에 의해 angiotensinogen이 절단되어 angiotensin I으로 전환되고, ACE에 의해서 antiotensin II로 전환된다¹⁸⁾. 이 생산물은 이것의 수용체에 결합되고 혈관 긴장성과 염분, 수분의 항상성 유지에 있어서 생리적인 조절 역할을 한다¹⁴⁾. 또한, 구체적으로는 심근 세포에 직접적인 독성 효과를 내고, 교감신경계를 활성화시키고, 섬유모세포의 증식을 자극하여 관상동맥에 대하여 혈관 수축의 효과를 나타내며, 혈관 평활근 세포의 증식을 촉진함으로써 혈관 내막을 두껍게 한다^{19, 20)}. Angiotensinogen이 레닌에 의해서 절단되는 것은 레닌-안지오텐신 체계의 활성화에 있

Table 5. Pulse Wave Velocity and Ankle-Brachial Index According to Angiotensinogen Genotype in Hypertensive Adolescents

	G/G (n=25)	M/G (n=14)	M/M (n=1)	P value
Rh&aPWV (cm/sec)	749.7±66.0	716.7±53.4	703.0	NS
Lh&aPWV (cm/sec)	758.8±65.7	726.3±48.7	749.0	NS
R-AB9	101.4±8.8	101.2±9.2	93.0	NS
L-AB9	103.5±8.4	102.4±8.1	94.0	NS

Abbreviations: Rh&aPWV, right heart-brachial-ankle pulse wave velocity; Lh&aPWV, left heart-brachial-ankle pulse wave velocity; R-AB9, right ankle brachial index; L-AB9, left ankle brachial index; NS, non significant

어서 율속단계(rate-limiting step)가 된다²¹⁾. 즉, 레닌 또는 angiotensin II의 생산을 증가시키고 혈압을 변화시킨다²¹⁾. 따라서 angiotensinogen 유전자는 인간의 본태성 고혈압 및 고혈압 관련 합병증의 원인이 되는 좋은 후보 인자가 된다. Angiotensinogen 유전자는 염색체 1q42-43에 위치하고 있고^{2, 15)}, 5개의 exon을 함유하고 있으며 약 61,000개의 단백질을 암호화한다¹⁵⁾. 지금까지 angiotensinogen 유전자 다변형 중 15개의 변형들이 밝혀졌으나 대부분의 연구들은 174, 235번째 codon에 위치하는 단일 염기 치환에 초점을 맞추고 있으며²²⁾, 특히 후자가 angiotensinogen의 농도를 증가시킴으로써 고혈압과 더욱 밀접한 관련을 가진다고 알려져 왔다.

하지만, 연구들은 M 2357 변형과 고혈압 및 고혈압과 관련된 합병증간의 연관성에 대해서 서로 상반된 결과들을 제시하고 있다. 몇몇 연구들은 이들 사이에 연관성이 있다고 보고한 반면^{1, 2, 8, 10, 11, 13)}, 다른 연구들은 반대의 결과를 보고하고 있다^{4-6, 9, 12, 14, 16, 18, 22-32)}. 남미의 고혈압 청소년을 대상으로 한 연구에서, M 2357 분자 변형이 고혈압의 위험도를 유의하게 상승시켰다고 보고하였고²⁾, 이와 유사하게 우리나라 고혈압 청소년을 대상으로 시행된 연구에서도 M 2357 분자 변형과 고혈압간의 연관성을 보고한 바 있다⁸⁾. 또한, 유럽의 백인과 대만인, 말레이시아인과 일본인에서 시행된 연구에서도 M 2357 분자 변형이 본태성 고혈압의 위험도를 높이며 angiotensinogen의 레벨을 상승시키는 것으로 나타났고^{11, 13, 18, 25)}, 유럽의 백인을 대상으로 시행된 또 다른 연구에서는 M 2357 polymorphism의 G allele가 동맥 경화 정도의 증가와 경동맥 내중막의 두께를 증가시켰다고 보고하였다³¹⁾. 그리고 아프리카인, 미국계 아프리카인을 포함한 흑인에서 M 2357 변형을 가진 경우 백인에 비하여 더 높은 angiotensinogen 레벨을 나타내며, 관상동맥 질환의 위험도가 높았다고 보고한 바 있다⁹⁾.

반면, 유럽의 백인을 대상으로 시행한 메타 분석에서, G allele가 angiotensinogen 레벨의 유의한 상승과 연관은 있었으나, 심질환과 심근 경색의 위험도와는 유의한 연관성을 갖지 않는다고 보고하였다²⁶⁾. 그 외에도 중국인, 호주의 백인을 대상으로 시행한

연구^{4, 6, 27, 30)} 및 일본에서 고혈압을 가진 대학생을 대상으로 한 연구와¹²⁾ 일본 북부지역의 일반 인구를 대상으로 한 연구에서도²⁴⁾ 고혈압과의 연관성을 밝히지 못하였다. 또, 한국인을 대상으로 한 연구에서도 마찬가지로 M 2357 변형과 본태성 고혈압, 그리고 허혈성 뇌졸중 간의 연관성을 밝히지 못했다^{14, 22)}.

각 연구 결과가 다른 이유는 대상군들 간에 다양한 사회, 문화적 요인을 포함한 인종, 민족의 차이가 있고, 성별, 나이, 고혈압의 중등도의 차이, 그 밖에 연구 디자인이나 연구 방법의 차이에 기인할 수 있다^{18, 23)}.

본태성 고혈압을 가진 환자들의 대부분은 상대적으로 인생의 후기에 질병을 나타내게 되고 여러 환경적 요소들이 고혈압 발생에 영향을 미치는 것으로 보인다. 따라서 특히 나이가 많은 대상군에서 높은 염분의 섭취, 흡연, 비만과 같은 환경적 요소들은 단일 유전적 요소의 영향을 위장할 가능성이 있다¹²⁾. 본태성 고혈압을 초기에 나타낸 대상자들의 유전자를 조사하는 것은 이러한 제한점을 피할 수 있게 해주는데, 이들이 본태성 고혈압의 강한 유전적 배경을 가지고 있기 때문이며¹²⁾, 고혈압과 같은 다인성 복합형질(multifactorial complex traits) 질환은 연령이 높을수록 환경적인 요인에 기인하여 발생할 가능성이 높으므로 환경적 영향을 아직 덜 받았을 어린 나이에 유전적 요소의 영향을 좀 더 정확히 조사할 수 있다⁸⁾. 따라서 본 연구에서는 다른 환경적인 요인에 의해 발생하는 요인들을 배제하기 위하여 연구 대상의 연령을 16-17세로 국한하였고, 심장초음파와 복부 초음파를 시행하여 이차성 고혈압은 연구대상에서 배제하였다. 본 연구에서는 세 군에서 인슐린, 레닌, 체질량지수, 비만도의 유의한 차이가 있었고, 그 외 경동맥 내중막 두께와 직경, 신전도, 유순도, PWV, AB9에서는 유의한 차이가 없었다. 즉, 지금까지도 논란이 되고 있는 G homozygotes와 고혈압간 연관성의 측면에서 살펴보면, 이번 연구에서는 G/G 유전형에 가진 고혈압 청소년이 다른 유전형군에 비하여 혈압의 정도, 그리고 심혈관성 질환의 예측인자로 알려져 있는 경동맥의 내중막 두께, 직경, 유순도, 신전도, 동맥 경직의 정도를 나타내는 지표인 맥파 속도와 발목상완 지수^{31, 32)}, 그 외 레닌-안지오텐신계 구성 요소에서 유의한 연관성을 나타내지 않음을 알 수 있었다. 이번 연구 결과가 다른 여러 연구결과들과 다른 이유는 여러 가지 원인이 있을 수 있다.

첫째, 각 연구의 대상군이 다른 인종, 민족으로 구성되어 있으며, 이들은 서로 다른 사회, 문화적 배경을 포함한다는 점이다. 이번 연구에서는 고혈압군의 angiotensinogen 유전형 빈도를 살펴보았을 때, G/G 유전형이 M/G, 또는 M/M 유전형보다 더 흔하게 나타났고, 정상 대조군과 유의한 차이가 없었다. 이러한 결과는 우리나라와 함께 극동 아시아 지역에 속하는 중국, 대만, 그리고 일본 인구에서의 결과와 유사하다^{18, 24, 30)}. 그리고, 흑인에서 G allele의 빈도가 백인에서보다 더 높게 나타나듯이⁹⁾ 인종, 민족간에 유전형 빈도의 기본적인 차이가 있으며, 이로 인하여 각 연구마다 다른 결과가 도출될 가능성이 있다.

둘째, 고혈압 대상군을 선정하는 데 있어서 각 연구에서 사용

되는 혈압의 측정 방법, 고혈압을 정의하는 진단 과정이 동일하지 않아, 이로 인해 대상군의 고혈압 중등도의 차이가 야기되며 연구 결과에 영향을 미치는 것으로 보인다. 이번 연구에서는 10분 간격으로 2회 반복하여 혈압을 측정 한 뒤 이의 평균치를 대상자의 혈압값으로 취하였다. 이처럼 conventional causal 혈압 측정 방식을 사용하는 것은 관찰자 편견, 회귀 희석 편견(regression dilution bias), white coat 효과를 유발할 수 있기 때문에 24시간 혈압 모니터를 사용하거나 집에서 자가로 혈압을 측정하는 것이 고혈압 대상군을 결정하는데 있어서 좀 더 정확할 수 있다^{12, 24)}. 또한, 대상군 선정에 있어서 고혈압 클리닉에서 치료를 받고 있는 모집단에서 샘플군을 추출하느냐, 일반 인구군을 모집단으로 해서 샘플군을 추출하느냐에 따라 연구 결과가 달라질 수 있다¹⁸⁾. 한편, 스페인의 한 연구는 stage III 이상의 중증 고혈압을 가지거나 또는 40세 이전에 발병한 조기 고혈압을 가진 대상에서만 M 2357 변형과 본태성 고혈압간의 연관성이 있다고 보고하였다⁵⁾. 이와 더불어, Jeunemaitre 등¹³⁾에 의한 연구는 조기 발병 고혈압을 가지거나 고혈압의 강한 가족력이 있는 경우에만 연관성이 있다고 보고하였다. 그러므로, 연구 대상의 선정에 있어서 나이와 가족력의 유무에 따라 연구 결과에 영향을 미친다. 그 밖에도, 각 연구들의 연구 디자인과 방법론적인 접근의 차이에서 결과의 불일치를 가져올 수 있다.

한편, 아직까지 angiotensinogen 유전자 변형이 어떠한 기전으로 혈장 angiotensinogen 레벨에 영향을 미치는지 정확히 밝혀진 바가 없다. 그런데, 최근의 여러 연구들은 angiotensinogen M 2357 변형 자체가 혈장 angiotensinogen 레벨의 증가와 직접적인 연관이 있는지에 대하여 의문점을 제시하고 있다. Angiotensinogen M 2357 변형과 강한 연계 불균형(linkage disequilibrium) 관계에 있는 promoter region 다형성은 angiotensinogen 유전자의 전사 활성을 조절하고, 유전자 발현의 결정 인자가 된다^{15, 21)}. 따라서 이 region 내의 돌연변이는 angiotensinogen의 전사율을 증가시킨다⁴⁾. 소위 angiotensinogen critical core promoter element-1 (ACE1)이라 불리는 유전자의 다형성에는 A-208, E-187, G-6A 등이 보고되고 있는데 여러 연구들은 이것에 의하여 angiotensinogen의 레벨이 증가하고 궁극적으로 고혈압을 야기하며, 따라서 angiotensinogen M 2357 변형은 고혈압을 야기하는 활성화된 다변형의 유전적 표식자일 뿐이라고 제시하고 있다^{9, 11, 21)}. 그리고, 몇몇 연구들은 특정 유전자 변형이 단독으로 존재할 때보다 다른 유전자 변형과 함께 있을 경우 유전자-유전자간의 상호작용에 의해서 고혈압의 중등도 및 고혈압과 관련된 합병증에 영향을 미친다는 결과를 제시하고 있어 이 점을 주목할 만하다¹⁰⁾. Borecki 등³³⁾은 angiotensinogen M 2357의 G homozygotes와 ACE의 유전자 다변형인 D homozygotes 둘 다 동시에 가진 경우 이 두 유전자간 상호작용이 고혈압을 예측하게 해준다고 하였다. 또한 M arre 등³⁴⁾은 angiotensinogen M 2357의 G homozygotes와 ACE D/D 또는 G/D 유전형이 함께 존재할 경우, 당뇨병 신염의 발생에 유의한

영향을 미친다고 보고하였다.

앞으로, angiotensinogen이 고혈압 발생과 연관되는 기전에 있어서, 그 원인이 angiotensinogen 유전자 다형성 자체인지, 또는 ACE1 유전자 다형성인지, 혹은 이 두 가지 모두 또 다른 원인 유전자 다형성의 표식자가 될 뿐인지를 결정하기 위한 더 많은 연구가 필요하겠고, 더불어 유전자간 상호작용이 고혈압에 미치는 영향에 초점을 맞추어야 하겠다.

이번 연구에서는, 체질량지수와 비만도, 레닌과 인슐린 레벨이 M/M, M/G, G/G의 세 유전자형 군에서 유의한 차이를 보였으나, 전체 대상군의 규모가 작았을 뿐 아니라, M/M 유전형을 갖는 대상자의 수가 1명이었던 점이 결과 분석 및 해석에 있어서 제한점이 된다. 이 제한점을 보완하고자, G allele와 M allele 두 군으로 나누어 분석한 결과, cross sectional compliance에서 G allele가 M allele보다 유의하게 큰 값을 보였던 점 이외 다른 어떤 계측치에서도 유의한 결과를 얻을 수 없었다. 그리고, 이미 보고되었듯이, 간에서의 angiotensinogen의 전사가 에스트로겐에 의해서 영향을 받지만^{1, 4)}, 이번 연구에서는 대상 수가 적어 성별을 구분하여 분석하지 않았다는 것이 제약점이 된다.

결론적으로, 이번 연구에서는 M 2557 유전자 다형 빈도는 고혈압과 대상군에서 유의한 차이가 없었고, M 2357 유전자 다형성과 고혈압 관련 합병증간의 유의한 연관성을 관찰할 수 없었다. 앞으로 좀 더 큰 규모로 많은 청소년을 대상으로 연구가 이루어진다면 angiotensinogen 유전자 다형성이 청소년에서 실제로 본태성 고혈압의 발생에 기여하는지를 증명할 수 있을 것이다.

요 약

목적 : 레닌-안지오텐신계가 혈압 조절에 있어서 핵심적인 역할을 한다는 것은 이미 잘 알려진 사실이며, 이 체계의 한 구성요소인 angiotensinogen을 암호화하는 유전자가 고혈압의 유전적 감수성을 결정하고 심혈관계 합병증 발생에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 본 연구의 목적은 고혈압 청소년에서 angiotensinogen 유전자 다형을 분석하고, 특정 유전자형이 심혈관계 합병증의 예측 인자가 될 수 있는지를 알아보려 하였다.

방법 : 16세에서 17세 사이의 수축기 혈압 140 mmHg 이상이거나 이완기 혈압 90 mmHg 이상인 40명의 고혈압 청소년과 57명의 정상 청소년을 대상으로 하였다. 비만도, 체질량지수를 측정하였고, 안정된 상태에서 수축기, 이완기 혈압을 측정하였다. 호모시스테인, 인슐린, 레닌, 알도스테론, 안지오텐신 전환 효소(angiotensin converting enzyme, ACE)를 측정하였고, polymerase chain reaction (PCR)을 이용하여 angiotensinogen (M 2357) 유전자형을 분석하였다. 경부 초음파로 경동맥 내중막 두께와 경동맥 직경을 측정하였고, 이를 이용하여 경동맥의 유순도와 신전도를 구하였다. VP-1000을 이용하여 pulse wave velocity (PWV)와 ankle-brachial index (ABI)를 측정하였다. 유전자 다형별로

각 계측치를 비교, 분석하였다.

결과: Angiotensinogen 유전자 다형 분석에서 T/T 군 25명 (62.5%), M/T 군 14명 (35%), M/M 군 1명 (2.5%)로 정상 청소년과 유의한 빈도의 차이가 없었다. 고혈압군에서 인슐린, 레닌, 체질량지수, 비만도에서 세 유전형군 간의 유의한 차이가 나타났으나, 경동맥 내중막 두께와 직경, 신전도, 유순도, PWV, AB9에서는 세군 간의 유의한 차이는 없었다.

결론: Angiotensinogen의 특정 유전자 다형과 심혈관계 합병증간의 유의한 연관성은 없었으나, 본 연구의 고혈압 청소년 대상이 적었으므로 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

References

1) Jeunemaitre F, Soubrier F, Kotelevtsov YV, Lifton RP, Williams CB, Charru A, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 1992;71:169-80.

2) Porto FJ, Garcia JF, Diezdeide G, Gonzalez E, Pinola EJ. Renin-angiotensin-aldosterone system loci and multilocus interactions in young-onset essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2003;25:117-30.

3) Lee CG, Moon JS, Choi NM, Nam EM, Lee SY, Oh K, et al. Normative blood pressure references for Korean children and adolescents. *Korean J Pediatr* 2008;51:33-41.

4) Niu J, Yang J, Wang B, Chen W, Wang Z, Laird N, et al. Angiotensinogen gene polymorphisms M235T/T174M: no excess transmission to hypertensive Chinese. *Hypertension* 1999;33:698-702.

5) Fernández-Llama P, Poch E, Oriola J, Botey A, Rivera F, Riort L. Angiotensinogen gene M235T and T174M polymorphisms in essential hypertension: relation with target organ damage. *Am J Hypertens* 1998;11:439-44.

6) Niu J, Fu X, Rogus G, Zhou Y, Chen C, Yang J, et al. Angiotensinogen gene and hypertension in Chinese. *J Clin Invest* 1998;101:188-94.

7) Doria PA. Hypertension genetics, single nucleotide polymorphisms, and the common disease:common variant hypothesis. *Hypertension* 2002;39:323-31.

8) Suh J, Nam EM, Kim SJ, Shin DJ, Hur NW, Kang DR. Association analysis of the essential hypertension susceptibility genes in adolescents: Kangwha study. *J Prev Med Pub Health* 2006;39:177-83.

9) Barakčić M, Škarić-Jurić J, Cambien F, Barakaux S, Poinier O, Jurek S, et al. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system and early development of hypertension. *Am J Hypertens* 2006;18:37-42.

10) Kosachunhanun N, Hunt SC, Hopkins PN, Williams RR, Jeunemaitre F, Convol P, et al. Genetic determinants of nonmodulating hypertension. *Hypertension* 2003;42:901-8.

11) Sato N, Katsuya T, Rakugi H, Takami S, Nakata Y, Miki T, et al. Association of variants in critical core promoter element of angiotensinogen gene with increased risk of essential hypertension in Japanese. *Hypertension* 1997;30:321-5.

12) Miyama N, Hasegawa Y, Suzuki M, Hida W, Kazama J, Hatano R, et al. Investigation of major genetic polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system in

subjects with young-onset hypertension selected by a targeted-screening system at university. *Clin Exp Hypertens* 2007;29:61-7.

13) Jeunemaitre F, Charru A, Chatellier G, Dumont E, Sassano P, Soubrier F, et al. M235T variant of the human angiotensinogen gene in unselected hypertensive patients. *J Hypertens* 1993;11 Suppl 5:S80-1.

14) Jea JS, Bang CO, Lee JK, Park HK, Ahn MY, Hong SY. Lack of association between angiotensinogen M235T gene polymorphism and ischemic stroke in Korean. *J Korean Neurol Assoc* 2001;19:24-8.

15) Miller JA, Scholey JW. The impact of renin-angiotensin system polymorphisms on physiological and pathophysiological processes in humans. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:101-6.

16) Vašků A, Souček M, Šochplová S, Stejskalová A. An association of BM3 with A(-6)G, M235T and T174M polymorphisms in angiotensinogen gene in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2002;16:427-30.

17) Doria A, Ji L, Warram JH, Krolewski AS. Dde3 polymorphism in the AGT R1 gene. *Hum Molec Genet* 1994;3:1444.

18) Chiang FF, Hsu KL, Tseng CD, Hsiao WH, Lo HM, Chen JH, et al. Molecular variant M235T of the angiotensinogen gene is associated with essential hypertension in Taiwanese. *J Hypertens* 1997;15:607-11.

19) Goldenberg J, Moss AJ, Ryan D, McNeill S, Eberly SW, Zareba W. Polymorphism in the angiotensinogen gene, hypertension, and ethnic differences in the risk of recurrent coronary events. *Hypertension* 2006;48:693-9.

20) Chapman EM, Palmer LJ, McQuillan BM, Hung J, Burley J, Hunt E, et al. Polymorphisms in the angiotensinogen gene are associated with carotid intima-medial thickening in females from a community-based population. *Atherosclerosis* 2001;159:209-17.

21) van den Born BJ, van Montfrans GA, Uitterlinden AG, Zwinderman AH, Koopmans RP. The M235T polymorphism in the angiotensinogen gene is associated with the risk of malignant hypertension in white patients. *J Hypertens* 2007;25:227-33.

22) Hong SY, Bang CO, Kim CH, Kim HS, Yang DH, Choi JS, et al. Angiotensinogen M235T variant and essential hypertension in Korean. *Korean J Nephrol* 2000;19:455-60.

23) Brand E, Chatelain N, Keavney B, Caulfield M, Citterio L, Connell J. Evaluation of the angiotensinogen locus in human essential hypertension: a European study. *Hypertension* 1998;31:725-9.

24) Matsubara M, Motoshi H, Katsuya T, Kikuya M, Suzuki M, Michiama M, et al. T+31C polymorphism (M235T) of the angiotensinogen gene and home blood pressure in the Japanese general population: the Ohasama Study. *Hypertens Res* 2003;26:47-52.

25) Say YH, Ling KH, Dunaisamy G, Isaac S, Rosli R. Angiotensinogen M235T gene variants and its association with essential hypertension and plasma renin activity in Malaysian subjects: a case control study. *BMCCardiovasc Disord* 2005;5:7.

26) Sethi AA, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Angio-

- tensinogen gene polymorphism, plasma angiotensinogen, and risk of hypertension and ischemic heart disease: a meta-analysis. *Arterioscler Thromb & Vasc Biol* 2003;23:1269-75.
- 27) Wang WY, Glenn CL, Zhang W, Benjafield AV, Nyholt DR, Morris BJ. Exclusion of angiotensinogen gene in molecular basis of human hypertension: sibpair linkage and association analyses in Australian anglo-caucasians. *Am J Med Genet* 1999;87:53-60.
- 28) Sato N, Katsuya T, Nakagawa T, Ishikawa K, Fu Y, Sai T, et al. Nine polymorphisms of angiotensinogen gene in the susceptibility to essential hypertension. *Life Sci* 2000;68:259-72.
- 29) Jago AD, Badenhorst D, Nkeh B, Candy GP, Brooksbank R, Sareli P, et al. Impact of renin-angiotensin-aldosterone system gene variants on the severity of hypertension in patients with newly diagnosed hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:1006-10.
- 30) Cheung BM, Leung R, Shiu S, Fan KE, Lau CP, Kumana CR. M235T polymorphism of the angiotensinogen gene and hypertension in Chinese. *J Hypertens* 1998;16:1137-40.
- 31) Bozec E, Lacolley P, Bengaya S, Boutouyrie P, Meneton P, Hérissée-Légrand M, et al. Arterial stiffness and angiotensinogen gene in hypertensive patients and mutant mice. *J Hypertens* 2004;22:1299-307.
- 32) Beauloye V, Zech F, Fran HJ, Kapuyt P, Maes M, Brichard SM. Determinants of early atherosclerosis in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3025-32.
- 33) Borecki JB, Province MA, Ludwig EH, Ellison RC, Folsom AR, Heiss G, et al. Associations of candidate loci angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme with severe hypertension: The NHLBI Family Heart Study. *Ann Epidemiol* 1997;7:13-21.
- 34) Manne M, Jeunemaitre F, Gallois Y, Rodier M, Chatellier G, Sert C, et al. Contribution of genetic polymorphism in the renin-angiotensin system to the development of renal complications in insulin-dependent diabetes: Genetique de la Néphropathie Diabétique (GENEDAB) study group. *J Clin Invest* 1997;99:1585-95.