

## 가와사키병의 관상동맥 이상과 catechol-O-methyltransferase 유전자의 단일염기다형성

성애병원 소아청소년과, 경희대학교 고황의학연구소\*  
경희대학교 동서신의학병원 소아과청소년과<sup>†</sup>, 경희대학교 의과대학 소아과학교실<sup>‡</sup>

이효진 · 이명숙 · 김지숙 · 김은령 · 강성욱\* · 김수강\* · 정주호\* · 윤경림<sup>†</sup> · 한미영<sup>‡</sup> · 차성호<sup>‡</sup>

= Abstract =

### The relationship between catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and coronary artery abnormality in Kawasaki disease

Hyo Jin Lee, M.D., Myung Sook Lee, M.D., Ji Sook Kim, M.D., Eun Ryoung Kim, M.D.,  
Sung Wook Kang, M.S.\*, Soo Kang Kim, M.S.\*, Joo Ho Chung, M.D.\*  
Kyung Lim Yoon, M.D.<sup>†</sup>, Mi Young Han, M.D.<sup>‡</sup> and Seong Ho Cha, M.D.<sup>‡</sup>

Department of Pediatrics, Sung-Ae General Hospital, Seoul, Korea  
Kohwang Medical Research Institute\*, School of Medicine, Kyunghee University, Seoul, Korea  
Department of Pediatrics<sup>†</sup>, East-West Neo-medical Center, Kyunghee University, Seoul, Korea  
Department of Pediatrics<sup>‡</sup>, College of Medicine, Kyunghee University, Seoul, Korea

**Purpose :** Many gene polymorphisms are associated with coronary artery abnormalities in Kawasaki disease. Catechol-O-methyltransferase (COMT) plays an important role in the metabolism of catecholamines, catechol estrogen, and catechol drugs. Polymorphisms of the *COMT* gene are reported to be associated with myocardial infarction and coronary artery abnormalities. The aim of this study was to evaluate the relationship between *COMT* gene polymorphisms and coronary artery abnormalities in Kawasaki disease patients.

**Methods :** One hundred and one Korean children with Kawasaki disease and 306 healthy Korean control subjects were enrolled in this study. The polymorphisms of the *COMT* gene were analyzed by direct sequencing.

**Results :** There were no differences in the genotype and allelic frequency of the *rs4680* and *rs769224* polymorphic sites between Kawasaki disease and control subjects. Further, no significant difference was found in the *rs4680* polymorphism between patients with coronary artery abnormalities and patients without coronary artery abnormalities (codominant  $P=0.32$ , dominant  $P=0.74$ , recessive  $P=0.13$ ). However, the distribution of the *rs769224* polymorphism was significantly different between patients with coronary artery abnormalities and patients without coronary artery abnormalities (codominant  $P=0.0077$ , dominant  $P=0.0021$ , recessive  $P=0.16$ ).

**Conclusion :** Our results indicate that the polymorphisms of the *rs769224* gene might be related to the development of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease. (Korean J Pediatr 2009;52:87-92)

**Key Words :** Mucocutaneous lymph node syndrome, Kawasaki disease, Coronary artery disease, Genetic polymorphism, Catechol-O-Methyltransferase

## 서 론

가와사키병은 소아의 급성 전신성 혈관염으로 특히 중간 크기 이하 동맥의 염증이 특징적이며 관상동맥 질환이 가장 중요한 합병증이다. 치료받지 않는 경우 15-25%에서 심혈관 합병증이 나타날 수 있고<sup>1,2)</sup> 고용량 감마글로불린 치료 후에도 5% 미만의 환자에서 관상동맥 병변이 발생될 수 있어<sup>3-5)</sup> 소아의 후천성 심질환의 주요 원인이 된다<sup>6)</sup>.

Received : 4 July 2008, Revised : 20 August 2008

Accepted : 4 September 2008

Address for correspondence : Eun Ryoung Kim, M.D.

Department of Pediatrics Sung-Ae General Hospital, Singil-dong,

Yeongdeungpo-gu, Seoul, 150-960, Korea

Tel : +82.2-840-7230, Fax : +82.2-832-8569

Email : eunicu@hotmail.com

가와사키병은 1967년 일본의 Kawasaki<sup>7)</sup>에 의해 최초 보고된 후 아직까지 확실한 병인이 밝혀지지 않았으나, 인종 간, 가족 내 발병율의 차이, 관상동맥 손상, 예후 등에 대한 유전적 연구가 이루어졌고, 유전적으로 감수성이 있는 소아에서 바이러스나 세균 같은 병원체에 대한 이상 면역반응으로 발생한다고 생각되고 있으며<sup>8)</sup>, 관상동맥 병변의 발생에 유전적 요인이 관여한다는 주장이 있다. 현재까지 cytokine, nitric oxide, 혈관 내피 성장 인자 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 등과 같은 염증 매개체의 생산이 숙주의 반응 정도에 따라 관상동맥 질환 발현에 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며<sup>9)</sup>, matrix metalloproteinase (MMP) 유전자<sup>10)</sup>, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 유전자<sup>11)</sup>, angiotensin converting enzyme의 intron 16의 insertion 유전형<sup>12)</sup>, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  유전자<sup>13)</sup>, VEGF 유전자<sup>14)</sup> 등의 다형성이 가와사키병의 관상동맥 병변과 관련되어 있음이 보고되고 있다.

Catechol-O-methyltransferase (COMT) gene은 염색체 22q11에 위치한 유전자로<sup>15, 16)</sup> 메틸기 접합(methyl conjugation)을 촉진시켜 도파민, 에피네프린, 노르에피네프린 같은 카테콜아민 신경전달 물질을 불활성화 시키는 역할을 한다<sup>17-19)</sup>. 주로 도파민에 중요한 조절자(modulator)로서 정신분열증이나 우울증 등 정신질환과 관련되어 있다고 알려져 있다<sup>20)</sup>.

COMT rs4680 (COMT Val158Met) 유전자의 다형성에 따라 COMT의 활성도가 차이가 있다고 알려져 G/G (Val158Val)인 경우는 높은 효소 활성도를 가지게 되고 A/A (Met158Met)인 경우는 낮은 효소 활성도를 가지게 되며<sup>21-23)</sup>, 이 대립유전자의 빈도가 인종 간 차이가 있음이 보고되었다<sup>24, 25)</sup>. 또한 최근에는 혈압과 심근경색 등 심장질환과의 연관성 및 특히 급성 관상동맥 질환과 COMT 다형성의 관계에 대한 연구가 이루어지고 있어<sup>26, 27)</sup>, 가와사키병의 관상동맥 합병증과의 연관성을 알아보기 위해 COMT rs4680 및 rs769224의 다형성을 조사하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2003년 6월부터 2005년 12월까지 성애 병원, 가천의대 길병원, 경희대 병원, 노원 을지 병원 소아과 병동에 가와사키병으로 입원했던 환자 중 부모가 연구에 동의한 101명을 대상으로 하였다. 가와사키병의 진단은 1993년 American Heart Association의 Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease에 의해 개정된 기준<sup>6)</sup>을 따랐다. 심장 초음파 검사는 증상 발생 후 7일에서 4주 사이에 시행하였으며, 심장 초음파 검사에서 “관상동맥 이상”은 1984년 일본 후생성의 진단 기준에 따라 관상동맥 내경이 5세 미만에서 3 mm 이상, 5세 이상에서 4 mm 이상 일 때, 분절의 내경이 옆의 분절에 1.5배 이상일 때, 관상동맥 내강이 뚜렷하게 불규칙할 때를 이상으로 정의하였다<sup>28)</sup>.

정상 대조군은 종합건강검진에서 정상 판정을 받은 성인 중 연구에 동의한 306명으로 가와사키병이나 자가면역 질환, 소염제나 장기간 치료받은 과거력이 없었고, 혈압과 심전도 검사가 정상이었다. 남자가 147명, 여자가 159명(남녀비 1:1.08)이었고 평균연령은 36.55±6.76 (mean±SD)세 였다. 본 연구는 경희대학교 임상연구윤리위원회의 심의 하에 수행하였다.

## 2. 방법

### 1) 혈액 채취 및 DNA 추출

환자군과 정상 대조군으로부터 말초 혈관에서 정맥혈 2 mL를 채혈하여 ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) tube에 넣어 응고를 방지한 다음 deoxyribonucleic acid (DNA)를 추출하기 전까지 -20℃에 냉동 보관하였다. DNA추출은 Nucleospin DNA isolation kit (MACHEREY-NAGEL GmbH & Co., Dren, Germany)을 이용하였다.

### 2) DNA 증폭과 대립유전자 특이 중합효소반응

Polymerase chain reaction (PCR) 방법으로 COMT 유전자의 rs4680 (G>A)과 rs769224 (G>A)의 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)을 분석하였다. COMT 유전자의 rs4680 (product size : 426bp)의 경우 primer sense: 5'-CAT TTG GGA GGG GCT CCT GCT CTT TT-3', antisense: 5'-GTG ATA GTG GGT TTT CAG TGA ACG TG-3'를 사용하였고, rs769224 (product size : 660bp)의 경우 primer sense: 5'-CAC TGA CAG GCG CTG TTG TAT AGG T-3', antisense: 5'-GAA TGC ACA AGA TGG GGC CTC AGG-3'를 사용하였다. 중합효소 연쇄 반응 용액은 50 ng의 genomic DNA, 10 pmole 농도의 primer sense 0.5  $\mu$ L, antisense primer 0.5  $\mu$ L, 2.5 mM dNTP 0.7  $\mu$ L, Taq polymerase 0.3  $\mu$ L (BioTools, Edmonton, Canada)를 포함한 총 40  $\mu$ L가 사용되었다.

중합효소 연쇄 반응은 Perkin Elmer GeneAmp PCR system 9600 (Roche Diagnostic System, Norwalk, CT, USA)을 이용하여 pre-denaturation은 95℃에서 5분, denaturation은 94℃에서 30초, primer annealing은 rs4680은 65℃에서 rs769224는 60℃에서 30초 그리고 extension은 72℃에서 45초간의 과정을 35회 시행하고 마지막으로 72℃에서 7분간의 확장을 시행한 후 종료하였다. 염기서열 분석은 ABI Prism 자동염기서열분석기 모델 377 (PE Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)을 사용하였고, SeqManII software (DNASTAR Inc., Madison, WI, USA)를 이용하여 분석하였다.

### 3) 통계

가와사키병 환자군과 대조군, 또한 가와사키병 환자군 중 관상동맥이상이 있는 군과 없는 군 사이에 COMT gene 다형성의 발현율과 대립유전형의 발현 빈도에 대한 유의성 검정은 chi-square와 Fisher 정확 검증으로 시행하였고 COMT gene 다형성의 발현 빈도와 가와사키병에서 관상동맥이상과의 연관성을

정량화하기 위한 검사는 Odds ratio와 95% confidence interval을 이용하였다. 통계 프로그램은 SNPstats program (<http://bioinfo.iconcologia.net/index.php>)<sup>29)</sup>을 이용하였고,  $P < 0.05$ 를 유의 수준으로 하였다.

## 결 과

### 1. 가와사키병 환자의 임상적 특성

가와사키병 환자 101명의 성별은 가와사키병 군에서 남자 72명, 여자 29명이었고, 진단 당시의 나이는  $33.1 \pm 25.59$  (mean  $\pm$  SD)개월이었으며, 발열기간은  $6.15 \pm 2.219$  (mean  $\pm$  SD)일 이었다. 대상 환자 중에서 37명(36.6%)이 심장 초음파 검사에서 일시적인 관상 동맥의 확장 또는 관상동맥류 소견을 보였다(Table 1).

### 2. 유전자 판별결과

#### 1) 가와사키병 환자군과 정상 대조군의 COMT 유전자형의 비교

COMT 유전자의 rs4680의 경우 가와사키 환자군에서 G/G형(Val158Val)은 53.5% (54/101), G/A형(Val158Met)은 37.6% (38/101), A/A형(Met158Met)은 8.9% (9/101)였고, 정상 대조군에서는 G/G형(Val158Val)은 52.0% (159/306), G/A형(Val158Met)은 39.5% (121/306), A/A형(Met158Met)은 8.5% (26/306)였다. 가와사키병 환자군과 정상 대조군에서 rs4680 유전자형의 발현율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (codominant  $P=0.94$ , dominant  $P=0.79$ , recessive  $P=0.90$ ).

**Table 1.** Characteristics of Patients with Kawasaki Disease

	Kawasaki disease
Number (n)	101
Male:Female	248:1
Age (months)*	$33.1 \pm 25.59$
Fever duration (days)*	$6.15 \pm 2.219$
Coronary complication (n)	37

\*Values are mean  $\pm$  standard deviations

**Table 2.** Genotype Distribution of Catechol-O-methyltransferase Gene in Kawasaki Disease Group and Control Group

SNP	genotype	Kawasaki		Control group		Model	OR	95% CI		P
		Freq	%	Freq	%			LCL	UCL	
rs4680	G/G	54	53.5	159	52.0	Codominant	1.03	0.72	1.46	0.94
	G/A	38	37.6	121	39.5	Dominant	1.06	0.68	1.67	0.79
	A/A	9	8.9	26	8.5	Recessive	0.95	0.43	2.10	0.90
rs769224	G/G	92	91.1	268	87.6	Codominant	1.27	0.69	2.36	0.56
	G/A	7	6.9	32	10.5	Dominant	1.45	0.67	3.11	0.33
	A/A	2	1.9	6	2.0	Recessive	0.99	0.20	4.98	0.99

Abbreviations: SNP, single nucleotide polymorphism; Freq, frequency; OR, odds ratio; CI, confidence interval; LCL, lower confidence limit; UCL, upper confidence limit; P, P-value

COMT 유전자의 rs769224의 경우 가와사키 환자군에서는 G/G형은 91.1% (92/101), G/A형은 6.9% (7/101), A/A형은 1.9% (2/101)였고, 정상 대조군에서는 G/G형은 87.6% (268/306), G/A형은 10.5% (32/306), A/A형은 2.0% (6/306)였다. 가와사키병 환자군과 정상 대조군에서 rs769224 유전자형의 발현율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(codominant  $P=0.56$ , dominant  $P=0.33$ , recessive  $P=0.99$ ) (Table 2).

#### 2) 가와사키병 환자에서 관상동맥 합병증 발생과 COMT 유전자 다형성과의 연관성

가와사키 환자군에서 관상동맥 병변을 보인 37예와 관상동맥 병변이 없었던 62예에 대한 유전형을 분석하였다.

COMT 유전자의 rs4680의 경우 관상동맥 병변을 보인 경우 G/G형(Val158Val)은 51.4% (19/37), G/A형(Val158Met)은 35.1% (13/37), A/A형(Met158Met)은 13.5% (5/37)였고, 관상동맥 병변이 없었던 경우에는 G/G형(Val158Val)은 54.8% (34/62), G/A형(Val158Met)은 40.3% (25/62), A/A형(Met158Met)은 4.8% (3/62)였다. 가와사키병 환자군에서 관상동맥 병변이 있었던 경우와 없었던 경우의 rs4680 유전자형의 발현율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(codominant  $P=0.32$ , dominant  $P=0.74$ , recessive  $P=0.13$ ).

COMT 유전자의 rs769224의 경우에는 관상동맥 병변을 보인 경우 G/G형은 81.1% (30/37), G/A형은 16.2% (6/37), A/A형은 2.7% (1/37)였고, 관상동맥 병변이 없었던 경우에는 G/G형은 98.4% (61/62), G/A형은 1.6% (1/62), A/A형은 0.0% (0/62)였다. 가와사키병 환자군에서 관상동맥 병변이 있었던 경우와 없었던 경우의 rs769224 유전자형의 발현율은 codominant와 dominant 모델에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다(codominant  $P=0.0077$ , dominant  $P=0.0021$ , recessive  $P=0.16$ ) (Table 3).

## 고 찰

가와사키병은 일본을 비롯한 아시아인이 다른 인종에 비해 발병률이 높고<sup>8)</sup>, 형제 자매간에서의 빈도가 일반인보다 더 높은 것을 보면 유전적 요인이 발병에 관여함을 추측할 수 있다<sup>30)</sup>.

**Table 3.** Genotype Distribution of Catechol-O-methyltransferase Gene in the Kawasaki Disease Group with Coronary Complications

SNP	genotype	Group I		Group II		Model	OR	95% CI		P
		Freq	%	Freq	%			LCL	UCL	
rs4680	G/G	19	51.4	34	54.8	Codominant	0.75	0.40	1.40	0.32
	G/A	13	35.1	25	40.3	Dominant	0.87	0.38	1.97	0.74
	A/A	5	13.5	3	4.8	Recessive	0.33	0.07	1.45	0.13
rs769224	G/G	30	81.1	61	98.4	Codominant	0.08	0.01	0.66	0.0077*
	G/A	6	16.2	1	1.6	Dominant	0.07	0.01	0.60	0.0021*
	A/A	1	2.7	0	0.0	Recessive	0.00	0.00	NA	0.16

\*P<0.05

Group I: patients with coronary complication

Group II: patients without coronary complication

Abbreviations: SNP, single nucleotide polymorphism; Freq, frequency; OR, odds ratio; CI, confidence interval; LCL, lower confidence limit; UCL, upper confidence limit; P, P-value; NA, not applicable

**Table 4.** Frequency Profile of Catechol-O-methyltransferase Gene in Korean Population and Those in Other Ethnic Groups

	European*	Chinese*	Japanese*	Korean	
				Control	KD
rs4680					
G/G	21.7%	57.8%	56.8%	52.0%	53.5%
G/A	53.3%	33.3%	38.6%	39.5%	37.6%
A/A	25%	8.9%	4.5%	8.5%	8.9%

\*Available from: URL://http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp\_ref.cgi?rs=4680

Abbreviation: KD, Kawasaki disease

현재 효소의 활성에 유전적 다형성이 중요한 요인으로 작용한다고 알려져 있으며, 메틸기접합(methyl conjugation)의 경우에도 그 대사능을 결정짓는 유전적 다형성이 알려져 있는데 최근에 COMT rs4680에서 효소의 활성도를 결정짓는 두 가지 종류의 대립 유전자가 동정되었다<sup>31, 32</sup>. COMT는 카테콜아민의 분해에 관여하는 효소로서 주된 작용기질로 도파민, 에피네프린, 노르에피네프린 같은 생체 카테콜아민이나 L-dopa, methy-dopa 등의 카테콜계 약물의 S-adenosylmethionine (SAM)에서 카테콜아민의 히드록실기가 메틸기로 전환을 일으키는 이화작용에 작용하여 비활성화 시키는 결정적 촉매 역할을 한다<sup>17</sup>. COMT 유전자의 4번째 exon에 위치한 코돈(codon) 158 Guanine에서 Adenine으로의 다형성에 따라 높은 활성도를 결정짓는 유전자 COMT-H (high activity)와 낮은 활성도를 결정짓는 유전자 COMT-L (low activity)로 구분되는데, 이것은 COMT의 158번째 아미노산이 valine인 경우는 높은 효소 활성도를 가지게 되고 methionine인 경우는 낮은 효소 활성도를 가지게 되며 이로 인해 효소의 작용이 3-4배 정도 차이를 보일 수 있다<sup>21-23</sup>.

이런 COMT 유전형의 분포는 인종별로 차이가 있는데 미국 백인의 경우 G/G형(COMT-H COMT-H)이 25%, G/A형(COMT-H COMT-L)이 50%, A/A형(COMT-L COMT-L)이 25%인 것에 비하여<sup>24</sup>, Yoon 등<sup>25</sup>은 한국인 254명의 유전형을 분석한 결과 G/

G형이 53%, G/A형이 37%, A/A형이 10%로 구성되는 일본인과 매우 유사하고 백인종을 대상으로 한 보고들과 비교해 볼 때 활성도가 낮은 대립유전자 A (COMT-L)의 비율이 의미 있게 낮은 것으로 보고하였다. 본 연구에서도 rs4680에서 총 407명 중 G/G형은 213예(52.3%), G/A형은 159예(39.1%), A/A형은 35예(8.6%)로, Yoon 등<sup>25</sup>의 연구 및 미국국립생물정보센터(NCBI)에서 제공한 인종별 분포와 비슷한 양상을 보였다(Table 4).

COMT는 현재까지 정신분열병, 우울증 등 정신질환에서의 연구가 활발히 진행되고 있었으나 최근 COMT가 catechol estrogen의 불활성화에 관련한다는 것이 보고된 뒤<sup>33</sup> estradiol 대사와 연관된 심근경색 등의 심장질환과 COMT 유전자의 다형성에 대한 연구가 이루어지고 있으나 아직 심장질환과의 관련성이 명확히 밝혀지지 않아 여러 상반되는 결과가 보고되고 있다.

Eriksson 등<sup>34</sup>은 rs4680에서 낮은 활성도를 결정짓는 유전자인 A/A가 심장질환 발생에 보호인자로 작용한다 하였는데, catechol estrogen에 불활성화에 따른 COMT 유전자의 다형성과 심근경색 발생의 위험성의 관련을 조사하였다. 174명의 심근경색 환자와 348명의 대조군에서 유전자 다형성을 분석한 결과, 대조군은 G/G 및 G/A가 64.7% A/A는 35.3%인데 반하여 심근경색 환자에서는 G/G 및 G/A가 74.1% A/A는 25.9%로 A/A에서 다른 유전형에 비하여 심근경색의 발생율이 낮았고 연령이 높을수록 A/A 유전형의 심근경색 발병의 방어효과가 크다 하였다.

이와는 반대로 Hagen 등<sup>26</sup>은 rs4680에서 A/A 유전형이 심근경색 발생율이 높고 G/G 유전형에서 발생율이 낮다고 보고하였다. 항고혈압제를 먹지 않았던 2,591명의 성인을 대상으로 평균 수축기 혈압을 조사하여 평균수축기 혈압이 140 mmHg 이상인 경우가 G/G형은 44.8%, G/A 및 A/A는 39.1%로 G/G형이 고혈압 감수성을 가지고 있었지만 심근경색이나 협심증의 발생율은 반대로 낮았다.

최근에는 광상동맥 질환에서의 연구가 이루어졌다. COMT가 카테콜아민과 catechol estrogen 등을 메틸화 시키는 과정에 SAM이 관여하는데 이는 SAH (S-Adenosylhomocysteine)로

전환된 후 SAH에서 아데노신이 떨어져나가 호모시스테인이 되는데 혈중 호모시스테인은 급성관상동맥질환의 위험인자로 알려져 있다<sup>35, 36</sup>. Voutilainen 등<sup>27</sup>은 혈중 호모시스테인이 높을 경우 COMT의 메틸화과정에 비경쟁적 억제 효과로 작용하여 급성관상 동맥 병변에 영향을 주는 것으로 가설을 세우고 연구하였고, rs4680의 A/A 유전형은 고호모시스테인혈증과 동반되면 관상동맥 질환의 위험률이 높아졌을 뿐만 아니라 독립적으로도 위험인자로 작용하였다.

위의 보고들로 예상할 수 있는 결과와는 달리 본 연구에서는 효소의 활성을 결정하는 것으로 알려진 rs4680의 다형성과 관상동맥 합병증 발병 빈도에는 차이가 보이지 않았다. 이 결과의 이유로 생각할 수 있는 것은 가와사키병에서 관상동맥 병변의 발생에는 COMT 유전자 외에도 관여하는 여러 인자가 있는 점과 위의 보고들은 성인을 대상으로 연구하였지만 본 연구는 소아에서 가와사키병으로 인한 관상동맥 이상을 대상으로 하여 관상동맥 이상의 발병 기전에 차이가 있다는 점, A/A 유전형이 한국인에서는 드물며 이번 연구의 환자의 수가 적었다는 점 등으로 생각할 수 있다.

가와사키병은 치료하지 않으면 동맥류를 포함한 관상동맥 합병증이 약 20% 정도에서 발생하며<sup>1, 2</sup> 이는 심근경색증 또는 급사의 원인이 되므로<sup>6</sup> 관상동맥 병변의 발생과 손상 정도 및 예후에 대한 유전자 연구가 중요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 COMT 유전자의 단일염기다형성은 가와사키병 환자군과 정상 대조군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나 지금까지 심장이나 관상동맥 관련이 보고되지 않았던 rs769224에서 다형성과 관상동맥 확장이 codominant와 dominant 모델에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 이상의 결과로 COMT 유전자의 단일염기다형성은 가와사키병에 대한 감수성에 관여할 가능성은 적지만 관상동맥 합병증 발생과의 연관성에 대해서는 향후 대규모의 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

**목적 :** 가와사키병은 극동아시아인에서 다른 인종보다 높은 발생빈도를 보이고 여러 유전자 다형성이 보고되고 있다. COMT는 염색체 22q11에 위치한 유전자로 메틸기접합을 촉진시켜 도파민, 에피네프린, 노르에피네프린 같은 카테콜아민 신경전달 물질을 불활성화 시키는 역할을 한다. COMT 유전자의 다형성은 estradiol 대사와 연관되어 혈압과 심근경색 등 심장질환과의 연관성이 보고되었고, 급성 관상동맥 질환과 관련이 있다고 보고되었다. 이 연구에서는 가와사키병에서 관상동맥 확장과 COMT 유전자 다형성과의 연관성을 알아보려고 하였다.

**방법 :** 가와사키병 환자군 101명과 대조군 306명으로부터 혈액 2 mL를 채취하여 DNA를 분리하였으며, PCR 방법으로 COMT 유전자의 rs4680과 rs769224의 Guanine에서 Adenine으로의 단일염기다형성(SNP)을 분석하였다. 환자군 중 관상동맥

의 확장을 동반한 37명과 관상동맥 확장이 없는 62명 대상으로 COMT 유전자의 단일염기다형성에 대한 관련성을 확인하였다.

**결과 :** 가와사키병 환자군과 대조군 사이에 COMT 유전자의 연관성은 보이지 않았다. COMT 유전자의 rs4680에서 가와사키병 환자군 중 관상동맥 확장을 가진 37명은 유전형 G/G (Val158Val)는 19명(51.4%), G/A (Val158Met)는 13명(35.1%), A/A (Met158Met)는 5명(13.5%)이었고 관상동맥 확장이 없는 62명에서는 G/G (Val158Val)는 34명(54.8%), G/A (Val158Met)는 25명(40.3%), A/A (Met158Met)는 3명(4.8%)으로 통계학적 유의성이 없었으나(codominant  $P=0.32$ , dominant  $P=0.74$ , recessive  $P=0.13$ ), rs769224에서는 관상동맥 확장을 가진 37명은 유전형 G/G는 30명(81.1%), G/A는 6명(16.2%), A/A는 1명(2.7%)이었고 관상동맥 확장이 없는 62명에서는 G/G는 61명(98.4%), G/A 1명(1.6%), A/A 0명(0.0%)으로 codominant와 dominant 모델에서 통계학적 유의성이 있었다(codominant  $P=0.0077$ , dominant  $P=0.0021$ , recessive  $P=0.16$ ).

**결론 :** COMT 유전자의 단일염기다형성은 가와사키병과의 연관성은 보이지 않았고, rs4680 다형성과 관상동맥 확장은 연관성을 보이지 않았으나 rs769224 다형성과 관상동맥 확장은 통계학적으로 의미있게 연관성이 있었다.

## References

- 1) Kato H, Ichinose E, Yoshioka F, Takechi T, Matsunaga S, Suzuki K, et al. Fate of coronary aneurysms in Kawasaki disease: serial coronary angiography and long-term follow-up study. *Am J Cardiol* 1982;49:1758-66.
- 2) Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996;94:1379-85.
- 3) Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:1633-9.
- 4) Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986;315:341-7.
- 5) Satou GM, Giamelli J, Gewitz MH. Kawasaki disease: diagnosis, management, and long-term implications. *Cardiol Rev* 2007;15:163-9.
- 6) Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, Shulman ST, Ferrieri P, Freed M, et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation* 1993;87:1776-80.
- 7) Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi* 1967;16:178-222.
- 8) Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki syndrome. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:405-14.
- 9) Hong YM. Worldwide review of genetic studies in Kawasaki disease. *J Korean Pediatr Cardiol Soc* 2007;11:112-5.

- 10) Senzaki H, Masutani S, Kobayashi J, Kobayashi T, Nakano H, Nagasaka H, et al. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2001;104:860-3.
- 11) Senzaki H, Kobayashi T, Nagasaka H, Nakano H, Kyo S, Yokote Y, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 in patients with Kawasaki disease: diagnostic value for the prediction of coronary artery lesion and implication for a new mode of therapy. *Pediatr Res* 2003;53:983-8.
- 12) Shim YH, Kim HS, Sohn S, Hong YM. Insertion/deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene in Kawasaki disease. *J Korean Med Sci* 2006;21:208-11.
- 13) Quasney MW, Bronstein DE, Cantor RM, Zhang Q, Stroupe C, Shike H, et al. Increased frequency of alleles associated with elevated tumor necrosis factor- $\alpha$  levels in children with Kawasaki disease. *Pediatr Res* 2001;49:686-90.
- 14) Kariyazono H, Ohno T, Khajoev V, Ihara K, Kusuhara K, Kinukawa N, et al. Association of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor gene polymorphisms with coronary artery lesions of Kawasaki disease. *Pediatr Res* 2004;56:953-9.
- 15) Grossman MH, Emanuel BS, Budarf ML. Chromosomal mapping of the human catechol-O-methyltransferase gene to 22q11.1 q11.2. *Genomics* 1992;12:822-5.
- 16) Winqvist R, Lundstrom K, Salminen M, Laatikainen M, Ulmanen I. The human catechol-O-methyltransferase (COMT) gene maps to band q11.2 of chromosome 22 and shows a frequent RFLP with BgII. *Cytogenet Cell Genet* 1992;59:253-7.
- 17) Axelrod J, Tomchick R. Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols. *J Biol Chem* 1958;233:702-5.
- 18) Guldberg HC, Marsden CA. Catechol-O-methyl transferase: pharmacological aspects and physiological role. *Pharmacol Rev* 1975;27:135-206.
- 19) Ruiz-Sanz JI, Aurrekoetxea I, Ruiz del Agua A, Ruiz-Larrea MB. Detection of catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism by a simple one-step tetra-primer amplification refractory mutation system-PCR. *Mol Cell Probes* 2007;21:202-7.
- 20) Hosk L. Role of the COMT gene Val158Met polymorphism in mental disorders: a review. *Eur Psychiatry* 2007;22:276-81.
- 21) Zhu BT. Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-mediated methylation metabolism of endogenous bioactive catechols and modulation by endobiotics and xenobiotics: importance in pathophysiology and pathogenesis. *Curr Drug Metab* 2002;3:321-49.
- 22) Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996;6:243-50.
- 23) Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C, Ulmanen I, Meln K, Julkunen I, et al. Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry* 1995;34:4202-10.
- 24) McLeod HL, Fang L, Luo X, Scott EP, Evans WE. Ethnic differences in erythrocyte catechol-O-methyltransferase activity in black and white Americans. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;270:26-9.
- 25) Yoon KS, Yim DS, Jun G, Chung HH, Kim HM, Jang IJ, et al. Distribution of catechol O-methyltransferase genotypes in a healthy Korean population. *J Korean Soc Clin Pharmacol* 2000;8:196-201.
- 26) Hagen K, Pettersen E, Stovner LJ, Skorpen F, Holmen J, Zwart JA. High systolic blood pressure is associated with Val/Val genotype in the catechol-o-methyltransferase gene. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *Am J Hypertens* 2007;20:21-6.
- 27) Voutilainen S, Tuomainen TP, Korhonen M, Mursu J, Virtanen JK, Happonen P, et al. Functional COMT Val158Met polymorphism, risk of acute coronary events and serum homocysteine: the kuopio ischaemic heart disease risk factor study. *PLoS ONE* 2007;2:e181.
- 28) Research Committee on Kawasaki disease. Report of subcommittee on standardization of diagnostic criteria and reporting of coronary artery lesions in Kawasaki disease. Ministry of Health and Welfare, Tokyo, 1984.
- 29) Sol X, Guin E, Valls J, Iniesta R, Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics* 2006;22:1928-9.
- 30) Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K, Hara N, Kobayashi M, Nagai M, et al. Kawasaki disease in families. *Pediatrics* 1989;84:666-9.
- 31) Bertocci B, Miggiano V, Da Prada M, Dembic Z, Lahm HW, Malherbe P. Human catechol-O-methyltransferase: cloning and expression of the membrane-associated form. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:1416-20.
- 32) Lundström K, Salminen M, Jalanko A, Savolainen R, Ulmanen I. Cloning and characterization of human placental catechol-O-methyltransferase cDNA. *DNA Cell Biol* 1991;10:181-9.
- 33) Yager JD, Liehr JG. Molecular mechanisms of estrogen carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996;36:203-32.
- 34) Eriksson AL, Skrtic S, Niklason A, Hultn LM, Wiklund O, Hedner T, et al. Association between the low activity genotype of catechol-O-methyltransferase and myocardial infarction in a hypertensive population. *Eur Heart J* 2004;25:386-91.
- 35) Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-22.
- 36) Nygrd O, Vollset SE, Refsum H, Brattström L, Ueland PM. Total homocysteine and cardiovascular disease. *J Intern Med* 1999;246:425-54.