

Matrix Metalloproteinase-3 Gene Polymorphisms (A(-267)G, A658G, T813C) is Associated with Type 2 Diabetes in Koreans

Min Yoo, Hyo Jeong Kim, Ye Qing, Jong Won Kim and Su Won Kim*

Department of Biology, College of Natural Sciences, Keimyung University, Taegu 704-701, Korea

Received March 25, 2010 / Accepted April 23, 2010

Type 2 diabetes is a typical polygenic disease complex, for which several common risk alleles have been identified. Proteins in the matrix metalloproteinase-3 (MMP3) family are involved in the breakdown of the extracellular matrix in normal physiological processes such as embryonic development, reproduction and tissue remodeling, as well as in disease processes. Therefore, we investigated the genotype for the A(-267)G, A658G and T813C polymorphisms in the MMP3 gene in the Korean population and compared genotypes of patients with those of the control group. 200 patients (male 108, female 92), who had previously been diagnosed with type 2 diabetes (T2DM) and 100 control subjects (male 36, female 64) participated in this study. There was a strong association between A(-267)G and A658G polymorphism in the MMP3 gene and T2DM. The present study shows that MMP3 polymorphisms (A(-267)G and A658G) may be associated with the pathogenesis of T2DM. Further studies with a larger population may be needed for the development of diagnostic methods at a genetic level, such as DNA chip.

Key words : Type 2 Diabetes, matrix metalloproteinase-3 gene, polymorphism, DNA chip, Korean population

서 론

대사성 질환(metabolic syndrome)은 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 복부비만 등이 동시에 발생하는 일련의 질환군으로 인슐린 저항성이 주된 원인이다[9,19,21]. 최근 생활방식 및 식습관의 급격한 서구화는 전 세계적으로 당뇨병 및 비만 등의 대사성 질환자의 급격한 증가를 야기하고 있다. 국내에서도 이러한 대사성 질환이 급증하고 있는 실정이다. 그 중에서도 대사성 질환으로 가장 잘 알려져 있는 제2형 당뇨병은 인슐린 저항성과 인슐린 분비 장애로 인한 질환이다[23]. 제2형 당뇨병의 유병률은 나라와 인종, 성별, 지역마다 차이를 보인다. 이들의 발병에는 식습관, 생활습관, 흡연 등의 환경적 요소도 포함되지만, 유병률을 살펴보았을 때 직계가족의 당뇨병 가족력이 없는 경우에는 5.6%의 유병률을 보였으나, 직계가족의 당뇨병 가족력이 있는 경우에는 14.4%로 2배 이상 더 높은 것으로 나타나는 등 유전적 요인 또한 이 질환의 발병에 중요하게 작용한다는 것을 알 수 있다[7,8]. 그러므로 유전적 위험요인을 규명함으로써 유전적 고위험군을 선별하고 이들에게서 환경적 요인 등을 조절함으로써 대사성 질환을 예방하는 것이 중요하며, 대사성 질환을 유발하는 유전자를 알아보고 이러한 질병을 유도하는 유전자 다형성(polymorphism)을 알아내는 연구가 필요하다고 할 수 있다. 최근 수년간 분자생물학적 연구기법이 속속 개발되고, 발달하면서 제2형 당뇨병의 발현과

관련된 원인유전자를 발견하기 위한 많은 연구가 진행되고 있으며, genome wide scan 등의 방법을 통해 유전자 다형성 연구결과가 대단위로 발표되고 있다. 그 결과로 제2형 당뇨병의 발생에는 많은 유전자 다형성이 관련되어 있다는 여러 연구결과가 보고되고 있다. 제2형 당뇨병의 발생 및 합병증의 악화와 관련이 있는 유전자 중 잘 알려진 것들은 PPAR γ (Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma), TCF7L2 (Transcription factor 7-like 2), Kir6.2, UCP (Uncoupling protein)-1, AMPK (AMP-activated protein kinase) 등이 있으며, 이들 중에서도 PPAR γ , TCF7L2, Kir6.2 등은 한국인 당뇨병 환자에게서 유의한 다형성을 가지고 있는 것으로 보고되어 있다[2,5,6,15,26]. 그러나 유전자 다형성의 특수성으로 인하여 질환과 관련된 것으로 생각되는 유전자 다형성의 결과는 민족과 인종마다 다르게 보고되어 있다[18].

Matrix metalloproteinase (MMP)는 기질 금속단백효소로 세포외기질(extracellular matrix, ECM)을 선택적으로 분해하는 효소로 알려져 있으며 MMP1, MMP2, MMP3, MMP9 등 19종 이상이 보고되어 있다[13,17,24]. MMP는 세포분열, 세포사멸(apoptosis)의 회피, 세포간의 해리, 혈관형성 및 수많은 성장인자와 사이토카인(cytokine)의 생체이용률에 영향을 주어 배발생, 조직형성, 염증반응, 상처치유 등을 조절한다 [3,10,13]. 특히 혈관평활근세포의 증식과 이동을 촉진하는 혈관내피 성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)는 혈관신생에 중요한 역할을 한다[4]. Stromelysin-1 계열의 MMP3는 염색체 11q22.3에 위치하고 있으며 대사관련 질환 뿐만 아니라 다양한 염증성 질환, 심혈관질환에 관련된 중요

*Corresponding author

Tel : +82-53-580-5953, Fax : +82-53-580-5953

E-mail : thebestone21@kmu.ac.kr

한 유전자 중 하나이다. 최근 들어 MMP3 유전자가 당뇨병 환자에게서 혈관석회화나 관상동맥질환과 연관성이 높다는 연구결과가 발표되면서[1,16], 당뇨병과 관련된 여러 polymorphism이 연구되고 있으며[12], MMP3의 조절유전자 부위 중에서 5A/6A SNP가 심혈관질환과 연관되어 있다는 보고도 있다[18,25]. MMP3 구조유전자에서 catalytic domain의 exon 2에는 A658G와 T813C SNP가 존재하며, 조절부위에 A(-267)G SNP가 존재하지만, 이들 SNP에 대해 한국인에서의 유전자 통계학적인 데이터나 분석 결과는 아직 보고되어 있지 않다.

본 연구에서는 당뇨병 등의 대사성 질환과 밀접하게 연관되어 있는[27] 유력한 유전자 중 하나인 MMP3의 A(-267)G와 A658G, T813C 다형성을 한국인 게놈에서 알아보고, 이들 질환 특이적인 유전자 다형성인지를 분석하고자 하였다.

재료 및 방법

대상

본 연구는 제2형 당뇨병 환자군 200명, 대조군 100명을 대상으로 하였고, 성비는 전체적으로 남자 144명, 여자 156명이었다. 평균 연령은 제2형 당뇨병 환자군 64.3세, 대조군 63.2세였다. 제2형 당뇨병 환자군은 경북대학교 병원과 계명대학교 동산의료원 내분비내과를 내원하였던 환자 200명으로 제2형 당뇨병의 과거 병력이 있거나 내원 후 제2형 당뇨병 진단을 받은 환자를 대상 환자군으로 정하였으며 남자 108명, 여자 92명이었다. 대조군은 60세 이상, 공복혈당 110 mg/dl 이하, 당화혈색소 5.8% 이하인 100명으로 고혈압, 갑상선, 고지혈증, 심근경색, 뇌졸중, 골다공증, 협심증, 간질환, 천식, 결핵, 관절염, 우울증, 파킨슨병, 전립선 비대증, 암 등의 질병이 없는 사람으로 정하였으며, 남자 36명, 여자 64명이었다. 대상자에게 시행된 모든 검사들은 경북대학교병원 유전자검사기관 생명윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받았으며, 이들로부터 자발적으로 문서화된 동의서를 받았다.

설문조사 및 신체계측

한국인 만성병 역학조사 및 유전체 연구사업의 설문지를 참고하여 자기 기입식 방법으로 현재의 병력, 과거력, 음주력, 흡연력, 사회 인구학적 특성 등이 설문지 형식으로 작성되었다. 대상자는 검사 전날 밤부터 최소한 10시간 이상 금식한 공복 상태에서 가벼운 의복을 착용하게 하였고, 자동신장체중계를 이용하여 신장과 체중을 동시에 측정하였다. 체질량지수(body mass index, BMI=kg/m²)는 측정된 기본 신체 계측기로부터 산출하였다.

혈액검사

혈액 검사는 전날 밤부터 최소한 10시간 이상 금식한 공복

상태에서 채혈한 후, 공복 혈장 포도당, 당화혈색소, 중성지방, 총 콜레스테롤, 고밀도 콜레스테롤, 저밀도 콜레스테롤을 측정하였다. 공복혈당은 Modular Analytics SWA (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)를 이용하여 측정하였고, 당화혈색소, 중성지방, 총 콜레스테롤, 고밀도 콜레스테롤, 저밀도 콜레스테롤은 Histachi Modular D2400 기계 (Roche, Tokyo, Japan)를 이용하여 측정하였다.

채혈 및 DNA 분리

채혈된 혈액의 일부는 EDTA 처리된 시험관에 넣어 냉장 보관하였다가 실험실로 운반하여 DNA를 분리하였다. DNA 분리는 Genomic DNA isolation kit (Gentra, Maryland, USA)을 이용하였다. 6 ml의 적혈구분해액을 혈액 2 ml에 넣은 후 5분간 흔들어서 섞어주었고, 4°C에서 3,500 rpm의 속도로 5분간 원심분리한 후, 상등액과 분리하였다. Vortex mixer로 잘 풀어진 후 세포분해액 2 ml를 넣고 다시 vortex mixer로 10초간 잘 섞어준 후 10분 이상 실온에서 방치하였다. 단백질을 침전용액 0.7 ml를 넣고 충분히 vortex한 후 4°C에서 3,500 rpm으로 10분간 원심분리하여 단백질을 포함한 모든 불순물을 가라앉혔다. 상등액을 조심스럽게 100% 이소프로필알콜 2 ml에 옮겨 DNA가 보일 때까지 섞었다. 2,500 rpm으로 5분 동안 원심분리한 후 상등액은 버리고, 70% 에탄올로 탈수시켰다. DNA 수용액 150 µl를 넣어 2~3시간 정도 65°C에서 방치한 후 -20°C에서 보관한 후 사용하였다.

유전자 분석 및 유전자 다형성 검사

유전자 분석을 위해서 Applied Biosystems 7300 Real Time PCR (Applied Biosystems, California, USA)을 사용하였다. PCR 반응 조건은 A(-267)G에서 pre-denaturation 반응을 95°C에서 10분, denaturation 반응을 95°C에서 30초, annealing 반응을 56°C에서 30초, extension 반응을 72°C에서 30초로 설정하여 35 cycle 반복해 DNA를 증폭시킨 후 마지막으로 extension 반응을 72°C에서 10분간 유지하였다. A658G와 T813C의 경우에는 annealing 반응을 각각 55°C, 58°C에서 실시한 것을 제외하고 나머지 반응은 모두 같았다.

통계학적 분석

제2형 당뇨병 환자군과 대조군 사이의 대립형질(allele)의 빈도와 유전자형(genotype) 빈도의 차이에 대한 통계분석은 SPSS version 15.0 프로그램을 사용하였다. 변수는 평균±표준편차로 나타내었고 각각의 단일 염기 다형성이 Hardy-Weinberg 평형을 따르는지 알아보았다. 로지스틱 회귀분석을 이용하여 Odds Ratio (OR)과 신뢰구간(95% Confidence Interval: CI)을 구하였고, 연령, 성별, 허리둘레 등의 교란변수들을 보정하였다. 통계적 유의수준은 $p < 0.005$ 로 하였다.

결과 및 고찰

대상자의 일반적 특성 및 건강행태

본 연구에 참여한 제2형 당뇨병이 없는 대조군 100명과 제2형 당뇨병 환자군 200명의 임상적 특징은 Table 1에 나타내었다. 제2형 당뇨병 환자군과 대조군 대상자의 평균 연령은 각각 63.2, 64.3세로 대조군에서 유의하게 높게 나타났으며 남녀 비율은 제2형 당뇨병 환자군에서는 남성이, 대조군에서 여성이 유의하게 많았다. 고밀도 콜레스테롤은 대조군에서 의미 있게 높았으나, BMI, 중성지방은 대조군에 비해 제2형 당뇨병 환자군에서 의미 있게 높았다. 저밀도 콜레스테롤의 경우에는 대조군과 제2형 당뇨병 환자군 사이에 의미 있는 차이는 없었다.

MMP3 유전자 다형성과 Type 2 Diabetes의 연관성

전체 대상군에서 유전자형의 분포는 Hardy-Weinberg equilibrium을 따르는 것으로 확인되었다. MMP3에서 A(-267)G의 유전자형(genotype)은 대조군 100명에서 AA 동형접합체 94%, AG 이형접합체 6%, GG 동형접합체는 나타나지 않았다. 제2형 당뇨병 환자군 200명에서 AA 동형접합체 89%, AG 이형접합체 11%, GG 동형접합체는 역시 나타나지 않았다. 대조군과 제2형 당뇨병 환자군 사이에서 유전자형의 분포는 유의한 차이를 보였다($p < 0.008$) (Table 2). 성별을 보정한 상태에서 MMP3 A(-267)G의 유전자형(genotype)은 남자의 경우, 대조군 36명에서 AA 동형접합체 35명, AG 이형접합체 1명이었으며, 제2형 당뇨병 환자군 108명에서 AA 동형접합체 95명, AG 이형접합체 13명이었었다. 여자의 경우는 대조군 64명에서 AA 동형접합체 59명, AG 이형접합체 5명이었으며, 제2형 당뇨병

Table 1. Clinical data of patients and controls

Variables	Controls (n=100)	Cases (n=200)
Age (yr)	63.24±2.79	64.32±3.28
BMI ^a (kg/m ²)	23.51±2.89	24.27±6.04
Sex		
Male	36	108
Female	64	92
Total cholesterol (mmol/l)	192.21±32.88	179.48±39.75
HDL-cholesterol ^b (mmol/l)	46.76±11.37	41.29±7.43
LDL-cholesterol ^c (mmol/l)	123.52±29.27	131.05±32.48
Triglyceride (mmol/l)	109.66±48.07	134.46±71.83
Diabetes (%)	1.5	38.2
Hypertension (%)	22	52
FBS (mmol/l)	89.09±5.89	125.08±50.36
HbA1C	5.31±0.31	6.92±2.04
hsCRP ^d	1.55±3.13	0.68±2.25

Data are shown as means±the standard deviation.

^aBody mass index.

^bHigh density lipoprotein cholesterol.

^cLow density lipoprotein cholesterol.

^dHigh-sensitivity C-reactive protein.

Table 2. Genotype frequencies of A(-267)G

Genotype	Controls (%)	Cases (%)	P
			0.008
AA	94(94)	178(89)	
AG	6(6)	22(11)	
GG	0(0)	0(0)	

환자군 92명에서 AA 동형접합체 83명, AG 이형접합체 9명이었었다. GG 동형접합체는 모든 그룹에서 나타나지 않았다 (Table 3). MMP3 A658G의 유전자형(genotype)은 대조군 100명에서 AA 동형접합체 78%, AG 이형접합체 19%, GG 동형접합체 3%였으며, 제2형 당뇨병 환자군 200명에서 AA 동형접합체 54%, AG 이형접합체 36%, GG 동형접합체 10%였다. 제2형 당뇨병 환자군 사이에서 유전자형의 분포는 유의한 차이를 보였다($p < 0.000$) (Table 4). 성별을 보정한 상태에서 MMP3 T813C의 유전자형(genotype)은 남자의 경우, 대조군 36명에서 AA 동형접합체 22명, AG 이형접합체 13명, GG 이형접합체는 1명이었으며, 제2형 당뇨병 환자군 108명에서 AA 동형접합체 63명, AG 이형접합체 37명, GG 동형접합체 8명이었었다. 여자의 경우는 대조군 64명에서 AA 동형접합체 56명, AG 이형접합체 6명이었으며, GG 동형접합체는 2명이었었다. 제2형 당뇨병 환자군 92명에서 AA 동형접합체 45명, AG 이형접합체 35명, GG 동형접합체는 12명이었었다 (Table 5). MMP3 T813C의 유전자형(genotype)은 대조군 100명에서 TT 동형접합체 23%, TC 이형접합체 52%, CC 동형접합체 25%였으며,

Table 3. Comparison of males and females for genotype frequencies of A(-267)G

Genotype	Male		Female	
	Control (%)	Case (%)	Control (%)	Case (%)
AA	35(97.2)	95(88)	59(92.1)	83(90.2)
AG	1(2.8)	13(12)	5(7.9)	9(9.8)
GG	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

Table 4. Genotype frequencies of A658G

Genotype	Controls (%)	Cases (%)	P
			0.000
AA	78(78)	108(54)	
AG	19(19)	72(36)	
GG	3(3)	20(10)	

Table 5. Comparison of males and females for genotype frequencies of A658G

Genotype	Male		Female	
	Control (%)	Case (%)	Control (%)	Case (%)
AA	22(61.1)	63(58.3)	56(87.5)	45(48.9)
AG	13(36.1)	37(34.3)	6(9.4)	35(38.0)
GG	1(2.8)	8(7.4)	2(3.1)	12(13.1)

제2형 당뇨병 환자군 200명에서 TT 동형접합체 27%, TC 이형 접합체 48%, CC 동형접합체 25%였다. 대조군과 제2형 당뇨병 환자군 사이에서 유전자형의 분포는 의미 있는 차이는 보이지 않았다(Table 6). 성별을 보정한 상태에서 MMP3 T813C의 유전자형(genotype)은 남자의 경우, 대조군 36명에서 TT 동형접합체 8명, TC 이형접합체 17명, CC 동형접합체는 11명이었으며, 제2형 당뇨병 환자군 108명에서 TT 동형접합체 31명, TC 이형접합체 45명, CC 동형접합체 32명이었다. 여자의 경우는 대조군 64명에서 TT 동형접합체 15명, TC 이형접합체 35명이었다. CC 동형접합체는 14명이었으며, 제2형 당뇨병 환자군 92명에서 TT 동형접합체 23명, TC 이형접합체 51명, CC 동형접합체는 18명이었다(Table 7).

제2형 당뇨병 환자군과 대조군 각각에서 유전자형에 따른 혈압, 체질량지수, 총 콜레스테롤, 중성지방, 허리둘레, 허리엉덩이 둘레비 등의 유의한 차이는 없었다. A(-267)G와 A658G 두 유전자 다형성은 모두 남녀 간의 대조군과 제2형 당뇨병 환자군 사이에서 유의한 차이를 보였으며, 성별을 보정하였을 때에도 다소 모두 유의한 차이를 보였음을 확인하였다. 그러나 T813C 유전자 다형성에서는 남녀 간의 대조군과 제2형 당뇨병 환자군 사이에서 유의한 차이를 보이지 않았으며, 성별을 보정하였을 때에도 남자군과 여자군에서 모두 유의한 차이가 나타나지 않았다. 그러나 T813C의 경우에도 대조군과 환자군의 집단 수의 차이가 있기 때문에 생각되므로, 향후 지속적으로 그 수를 늘려가며 실험을 추가함으로써 이를 연구해볼 필요가 있을 것이라고 판단된다. 당뇨병과 같은 대사성 질환의 경우에는 여러 유전자들이 작용하는 것으로 알려져 있기 때문에 집단별로 linkage disequilibrium의 차이나 유전적인 차이 등의 이유로 인종집단 간에 차이가 나는 것으로 생각되고 있다[11]. MMP3 유전자의 유전자 다형성인 A(-267)G와 A658G는 한국인에게서 제2형 당뇨병과 관련이 높은 것으로 확인이 되어졌으며, 특히 A658G의 경우에는 한국인에게서 제

2형 당뇨병의 marker로 사용하는 것이 가능하다고 생각된다. 따라서 MMP3 유전자 다형성에 관한 본 연구결과의 임상적인 의의를 확실하게 확인하기 위하여서는 향후 대상 환자 수와 대조군을 더욱 늘리고 다양한 유전자 다형성을 후보로 하여 추가적인 연구를 할 필요가 있을 것으로 생각되며, 두 유전자 다형성을 기능적으로 분석하는 연구가 계속되어야 할 것으로 생각된다. 본 연구를 통해 MMP3의 일부 유전자 다형성이 제2형 당뇨병과 연관이 있음을 확인하였으므로, 향후 질병과의 연관성 연구에 발판을 마련하여 한국인을 위한 유전자 차원에서 질환 진단에 발판이 될 수 있을 것으로 생각된다.

감사의 글

본 연구는 교육과학기술부와 한국산업기술재단의 지역혁신인력양성사업으로 수행된 연구결과임.

References

1. Chung, A. W. Y., H. Luo, T. Tejerina, C. V. Breemena, and E. B. Okon. 2007. Enhanced cell cycle entry and mitogen-activated protein kinase-signaling and down regulation of matrix metalloproteinase-1 and -3 in human diabetic arterial vasculature. *Atherosclerosis* **195**, 1-8.
2. Doney, A. S., B. Fischer, J. E. Cecil, K. Boylan, F. E. McGuigan, S. H. Ralston, A. D. Morris, and C. N. Palmer. 2004. Association of the pro12ala and c1431t variants of PPARγ and their haplotypes with susceptibility to type 2 diabetes. *Diabetologia* **47**, 555-558.
3. Egeblad, M. and Z. Werb. 2002. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nature Reviews Cancer* **2**, 161-174.
4. Ferrara, N. 2001. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **280**, 1358-1366.
5. Fukuyama, K., T. Ohara, Y. Hirota, K. Maeda, S. Kuno, M. Zenibayashi, T. Teranishi, K. Kouyama, E. Maeda, N. Sakamoto, and M. Ksauga. 2006. Association of the -112a>c polymorphism of the uncoupling protein 1 gene with insulin resistance in Japanese individuals with type 2 diabetes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **339**, 1212-1216.
6. Gloyn, A. L., Y. Hashim, S. J. Ashcroft, R. Ashfield, S. Wiltshire, and R. C. Turner. 2001. Association studies of variants in promoter and coding regions of beta-cell ATP-sensitive K-channel genes SUR1 and Kir6.2 with type 2 diabetes mellitus (UKPDS 53). *Diabet. Med.* **18**, 206-212.
7. Goldbourt, U. and H. N. Neufeld. 1986. Genetic aspects of arteriosclerosis. *Arteriosclerosis* **6**, 357-377.
8. Groop, L., C. Forsblom, M. Lehtovirta, T. Tuomi, S. Karanko, M. Nissen, B. O. Ehrnstrom, B. Forsen, B. Isomaa, B. Snickars, and M. R. Taskinen. 1996. Metabolic consequences of family history of NIDDM (The Botnia Study). *Diabetes* **45**, 1585-1593.

Table 6. Genotype frequencies of T813C

Genotype	Controls (%)	Cases (%)	P
			NS*
TT	23(23)	54(27)	
TC	52(52)	96(48)	
CC	25(25)	50(25)	

NS*: Not significant (p>0.05)

Table 7. Comparison of males and females for genotype frequencies of T813C

Genotype	Male		Female	
	Control (%)	Case (%)	Control (%)	Case (%)
TT	8(22.2)	31(28.7)	15(23.4)	23(25.0)
TC	17(47.2)	45(41.7)	35(54.7)	51(55.4)
CC	11(30.6)	32(29.6)	14(21.9)	18(19.6)

9. Grundy, S. M. 1999. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am. J. Cardiol.* **83**, 25F-29F.
10. Hojilla, C. V., F. F. Mohammed, and R. Khokha. 2003. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors direct cell fate during cancer development. *British J. Cancer* **89**, 1817-1821.
11. Hu, F. B. and A. Doria. 2004. Genetic variation at the adiponectin locus and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes* **53**, 209-213.
12. Lee, J. E., Y. K. Choi, H. A. Seo, J. H. Jeong, J. Y. Jeong, S. S. Moon, J. G. Kim, B. W. Kim, S. W. Kim, M. Yoo, J. Y. Kim, and I. K. Lee. 2010. Impact of ENPP1 and MMP3 gene polymorphisms on aortic calcification in patients with type 2 diabetes in a Korean population. *Diabetes Res. and Clin. Prac.* **88**, 87-96.
13. Medley, T. L., B. A. Kingwell, C. D. Gatzka, P. Pillay, and T. J. Cole. 2003. Matrix metalloproteinase-3 genotype contributes to age-related aortic stiffening through modulation of gene and protein expression. *Circ. Res.* **92**, 1254-1261.
14. Mensah, G. A., A. H. Mokdad, E. Ford, K. M. Narayan, W. H. Giles, F. Vinicor, and P. C. Deedwania. 2004. Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: emerging epidemics and their cardiovascular implication. *Cardiol. Clin.* **22**, 485-504.
15. Musi, N. 2006. AMP-activated protein kinase and type 2 diabetes. *Curr. Med. Chem.* **13**, 583-589.
16. Nam, J. H. and K. S. Park. 2004. Single nucleotide polymorphisms of matrix metalloproteinase in Koreans. *Kor. J. Genetics* **26**, 289-296.
17. Newby, A. C. 2005. Dual role of matrix metalloproteinases in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture. *Physiol. Rev.* **85**, 1-31.
18. Poöllänen, P. J., T. Lehtimäki, E. Ilveskoski, J. Mikkelsen, O. A. Kajander, P. Laippala, M. Perola, S. Goebeler, A. Penttilä, K. M. Mattila, K. Syrjäkoski, T. Koivula, S. T. Nikkari, and P. J. Karhunen. 2002. Coronary artery calcification is related to functional polymorphism of matrix metalloproteinase 3: the Helsinki Sudden Death Study. *Atherosclerosis* **164**, 329-335.
19. Reaven, G. M. 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* **37**, 1595-1607.
20. Robertson, W. B., J. P. Strong. 1968. Atherosclerosis in persons with hypertension and diabetes mellitus. *Lab. Invest.* **18**, 538-551.
21. Ross, R. 1993. The pathogenesis of atherosclerosis; a perspective for the 1990s. *Nature* **362**, 801-809.
22. Schernthaner, G. 1996. Cardiovascular mortality and morbidity in type-2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **31**, Suppl. S3-13.
23. Stimvoll, M., B. J Goldstein, and T. W. van Gaften. 2005. Type 2 diabetes; principles of pathogenesis and therapy. *Lacet* **365**, 1333-1346.
24. Wang, H., and J. A. Keiser. 1998. Vascular endothelial growth factor upregulates the expression of matrix metalloproteinases in vascular smooth muscle cells; role of flt-1. *Circ. Res.* **83**, 832-840.
25. Ye, S. 2006. Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome. *Cardiovascular Research* **69**, 636-645.
26. Zhang, C., L. Qi, D. J. Humter, J. B. Meigs, J. E. Manson, R. M. van Dam, and F. B. Hu. 2006. Variant of transcription factor 7-like 2 (tcf7l2) gene and the risk of type 2 diabetes in large cohorts of U. S. Women and men. *Diabetes* **55**, 2645-2648.
27. Zimmet, P. 2002. Addressing the insulin resistance syndrome. *TCM.* **12**, 354-362.

초록 : 제2형 당뇨병과 MMP3 (A(-267)G, A658G, T813C)의 다형성과의 연관성

유민 · 김효정 · 엽청 · 김종원 · 김수원*
(계명대학교 자연과학대학 생물학과)

제2형 당뇨병은 복합적인 유전적 경향을 보이며, 당뇨병과 관련이 있는 것으로 알려진 여러 대립유전자들이 보고되어 있다. Matrix metalloproteinase (MMP)는 기질 금속단백효소로 세포외기질(extracellular matrix, ECM)을 선택적으로 분해하는 효소로서, 질환의 진행뿐만 아니라, 배 발생, 조직형성, 염증반응, 상처치유 등을 조절하는 것으로 알려져 있다. 이에 본 연구에서는 한국인에서 MMP3의 A(-267)G, A658G, T813C 유전자다형성이 제2형 당뇨병 환자와 어떤 연관성을 갖는지 알아보려고 하였다. 정상대조군 100명(남자 36명, 여자 64명)과 당뇨병 환자 200명(남자 108명, 여자 92명)을 대상으로 하였다. 그 결과 A(-267)G와 A658G 유전자다형성이 제2형 당뇨병과 연관성이 있는 것으로 나타났기에, 제2형 당뇨병의 발병과 관련이 있을 것으로 생각된다. 향후 대상 환자 수와 대조군을 더욱 늘리는 등의 추가적인 연구를 할 필요가 있을 것으로 생각되며, DNA chip과 같은 유전자 수준에서의 진단법으로 발전시킬 수 있을 것이다.