

Association Study between Genetic Polymorphisms of *CYP2C19* Gene and Essential Hypertension in Koreans

Ah-Ram Park¹, Eun-Soon Shin², Nak-Hoon Son¹, Yangsoo Jang¹ and Dong-Jik Shin^{1,3*}

¹Cardiovascular Genome Center, Yonsei University College of Medicine, ²DNA Link Inc.,

³Yonsei University Research Institute of Science for Aging

Received April 1, 2010 / Accepted April 28, 2010

In humans, *CYP2C19*, a member of the cytochrome P450 subfamily, metabolizes arachidonic acid to produce epoxyicosanoid acids, which are involved in vascular tone and regulation of blood pressure (BP). Recent findings suggest that *CYP2C19* gene polymorphisms might be considered as a novel candidate gene for cardiovascular disease. We thus focused on the Korean population to explore the association of two polymorphisms (*CYP2C19*² and ³) in this gene and essential hypertension (EH). A total of 1,241 participants (537 hypertensive subjects and 704 healthy controls) were recruited from the Yonsei Cardiovascular Genome Center in Korea. The *CYP2C19* polymorphisms were genotyped using the SNaPShot™ assay. The allele and genotype frequencies of *CYP2C19*³ showed significant difference between hypertensives and normotensives ($P=0.019$ and $P=0.023$, respectively). Logistic regression analysis indicated that the *CYP2C19*³ A allele carriers were significantly associated with EH (OR, 0.723; 95% CI, 0.538-0.972, $P=0.032$) under a dominant model. In addition, *CYP2C19* G-A haplotype (*CYP2C19*² G-³ A combination) was found to significantly reduce EH risk (OR, 0.714, $P=0.015$). We believe this provides evidence that *CYP2C19*³ polymorphism may contribute to a protective effect in the development of EH.

Key words : Hypertension, *CYP2C19*, polymorphism, haplotype, association

서론

현재까지 본태성 고혈압(essential hypertension)의 병인론은 명확하게 규명된 것은 없으나 유전적 요인과 환경적 인자들이 복합적인 상호작용을 통해 발생하는 복합형질 질환인 것으로 알려져 있다[12]. 본태성 고혈압의 발생에 영향을 미치는 것으로 알려진 유전자는 다양하지만 레닌-안지오텐신계(renin-angiotensin system, RAS)에 존재하는 다수의 유전자들에 대한 연구가 주요한 관심의 대상이 되어왔다. 이들을 대상으로 성인 고혈압과 유전자 변이와의 연관성 연구는 전 세계적으로 다양한 민족집단을 대상으로 수행되어 왔으나 그 결과에 대한 해석이 분석 집단에 따라 상이하게 나타나 연관성에 대한 논란이 끊이지 않아왔다. 이와 같은 원인은 유전자 변이의 영향이 연령별, 성별 그리고 인종간, 민족 집단에 따라 매우 다양한 결과를 가져오기 때문인 것으로 보고되고 있다[2,22].

시토크롬P450 (cytochrome P450, CYP)은 heme을 prosthetic group으로 가지는 superfamily 효소군으로 인체에서만 현재 11 종류의 CYP family가 분류되어 있으며 이들은 약물 대사효소 중 산화대사 작용의 대부분을 담당하고 있는 생명체에 필수적인 촉매효소로 알려져 있다. 특히 시토크롬 P450 효소경로에 의해

아라키돈산 대사산물이 생성되는데 이들은 혈관작용, 신장의 염분 및 수분 수송에 영향을 주게 되어 결국에는 고혈압 생성에 관여하는 것으로 보고된 바 있다[17]. 인체에서 존재하는 CYP2C subfamily는 네 종류의 동효소, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18 그리고 CYP2C19로 구성되어 있으며 이들을 암호화하는 유전자들은 모두 인간 염색체 10q24 부위에 위치하고 있다[11]. CYP2C19은 주로 인체의 간에서 존재하지만 유의한 활성은 소화관 벽에서 나타나는 것으로 알려져 있으며 CYP2C subfamily에서 약 1% 정도의 작은 부분을 차지하지만 다양한 치료 약물들의 대사에 관여하는 입상적으로 중요한 효소이다[9]. *CYP2C19* 유전자는 매우 다형적으로 현재까지 19 종류의 변이형이 보고되어 있으며(<http://www.imm.ki.se/CYPalleles>) 서양인에서 가장 빈번히 나타나는 결함 대립인자형(defective allele)은 *CYP2C19*² (G681A, rs4244285)로서 *CYP2C19*^{2A}와 *CYP2C19*^{2B}의 두 종류 변이형이 존재한다. 특히 *CYP2C19*²는 *CYP2C19*³ (G636A, rs4986893)와 함께 약물 효소 활성도가 전혀 없는 약대사능력자(poor metabolizer; PM)를 유발하는 유전자형이며 이들 두 유전자형의 빈도가 약 60%로서 서양인에 비해 매우 높아 전체 평균 CYP2C19 효소 활성도 역시 매우 낮은 것으로 보고된 바 있다[18]. *CYP2C19*²는 5번 엑손의 681번째 염기서열인 G가 A로 치환되면서 접합 결손(splicing defect)이 발생함으로써 모든 기질에 대한 촉매 활성능을 없애 결국에는 약물의 대사능을 현저히 떨어뜨리는 변이형이다[5]. *CYP2C19*³는 4번 엑손의 636번째 뉴클레오티드 G가 A로 치

*Corresponding author

Tel : +82-2-2228-8538, Fax : +82-2-365-1878

E-mail : shindj@yuhs.ac

환되어 생긴 변이형으로 212번째 아미노산인 트립토판이 종결코돈으로 변환되면서 비활성 효소 단백질을 생성시켜 CYP2C19²와 같이 약물에 대한 효소 활성도를 감소시킨다.

CYP2C19²와 CYP2C19³ 유전자형 빈도는 인종 집단에 따라 매우 다형적인데 CYP2C19²의 경우, 백인 집단에서는 8-16%, 흑인 집단에서는 25% 그리고 아시아인은 14-39%의 빈도 분포를 나타내고 있다[10,16,25]. CYP2C19³의 경우, 최초 발견 당시에는 일본인 집단에서만 존재하며 백인 집단에서는 유전형이 없는 것으로 조사된 바 있으나[5,6] 최근의 보고에 의하면 일부 백인 집단에서도 매우 드문 빈도(0.1-0.2%)로 나타나며[1] 중국인, 태국인, 버마인 그리고 베트남인 집단에서도 CYP2C19³ 유전자형이 고르게 분포하고 있는 것으로 분석되었다[21,24]. 또한 한국인 집단에서는 CYP2C19²의 빈도가 28%로 조사되어 일본인 집단(27%)과는 매우 유사한 빈도 분포를 보였으나 중국인 집단(46%)과는 많은 빈도 차이가 있는 것으로 보고되고 있다[24]. CYP2C19³ 유전자형 빈도는 한국인 집단에서 8%로 관찰되어 중국인(4.5%)과 베트남인 집단(5%)과는 비교적 유사한 빈도를 나타냈으나 일본인(16%)과 흑인 집단(0.6%)과는 많은 차이가 있는 것으로 조사되었다[13,14].

최근 백인 집단을 대상으로 수행된 CYP2C19 유전자 다형성과 심혈관 질환과의 연관성 연구에서 CYP2C19²를 동형접합자로 갖는 군은 동맥경화 지표인 혈액 속 인터루킨-6 및 고민감성 C-반응 단백질의 수준이 매우 유의하게 증가하는 것으로 조사되어 CYP2C19²가 심혈관 질환과 관련된 고위험 유전인자임을 제시하였다[3]. 현재까지 CYP2C19 유전자에 대한 연구는 주로 유전자 내에 존재하는 유전자 변이형과 약물 대사 및 약물 반응과의 연관성 연구가 수행되어 왔다. 하지만 고혈압을 대상으로 CYP2C19 유전자 다형성에 대한 환자군-대조군 연구는 아직까지 조사된 바 없으나, 이러한 연구는 향후 대상군에 투여하는 약물의 종류와 복용량을 결정하는데 필요한 자료로 활용이 가능하다. 따라서 본 연구에서는 한국인 본태성 고혈압 환자군과 대조군을 대상으로 CYP2C19²와 CYP2C19³ 유전자형과 고혈압과의 연관성에 대해 분석하고자 하였다.

재료 및 방법

연구대상

연세대학교 의료원 심장혈관병원에서 2000년 11월부터 2007년 2월까지 외래로 내원한 환자들과 건강검진을 받은 정상 대조군을 대상으로 본 연구의 참여에 동의한 20세 이상 65세 미만의 2,200명 가운데 고혈압 대상군의 기준에 적합하면서 임상자료가 충분히 기록되어 있는 환자군 537명(남성: 271명, 여성: 266명)과 대조군 704명(남성: 313명, 여성: 391명) 등 총 1,241명에 대한 시료를 제공받아 연구를 수행하였다.

혈압 측정은 내원 시에 적어도 10분 이상의 휴식을 취하게 한 후, 5분 간격으로 세 번을 측정하여 평균을 구하였다. 본 연구에서 고혈압은 JNC 7차의 기준에 맞춰 약을 복용하기 전 초기 수축기 혈압(systolic blood pressure; SBP)이 130 mmHg 이상이거나 이완기 혈압(diastolic blood pressure; DBP)이 85 mmHg 이상인 것으로 정의하였으며 내원하기 전 항고혈압 약물을 복용한 경험이 있는 경우도 포함시켰고 이차성 고혈압, 신장 이상, 당뇨병 등의 질환을 앓고 있는 환자는 본 연구에서 제외 시켰다. 대조군은 측정된 수축기/이완기 혈압이 120 mmHg/80 mmHg 미만이고 고혈압, 당뇨병, 신장 이상, 뇌혈관질환 및 관상동맥질환 관련으로 수술 경험 등의 병력이 없으며 이들 질환의 가족력이 없고 심전도상 정상 판정과 흉부 X-선 상 심비대 소견이 없으며 혈연관계가 없는 정상 성인 남녀를 선발하였다. 연구 참여자의 의무기록과 설문조사를 통해 성별, 연령, 흡연 및 음주 여부, 운동, 식이 습관 및 병력의 유무를 조사하였으며 신장과 체중을 측정하여 체질량 지수(body mass index; BMI)를 kg/m²으로 산출하였으며 허리둘레와 엉덩이둘레를 측정하여 비만 계측치인 허리/엉덩이 비율(waist to hip ratio; WHR)을 산출하였다. 혈압 측정 후 채혈하여 고밀도 지단백 콜레스테롤(high density lipoprotein cholesterol; HDL-C), 중성지방, 공복혈당, 총콜레스테롤 등을 측정하였으며 저밀도 지단백 콜레스테롤(low density lipoprotein cholesterol; LDL-C) 수치는 Friedewald 공식으로 산출하였다[7]. 본 연구는 모든 참여 대상자들로부터 서면 동의서를 받았으며 연세대학교 의과대학 임상시험심사위원회의 승인을 받아 수행하였다(01-41).

CYP2C19 유전자 다형성 분석

CYP2C19 유전자 다형성 분석은 환자군 및 대조군 각각의 말초혈액 5 ml를 ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) 튜브로 채혈한 후, QuickGene SP kit DNA whole blood (FUJIFILM, JAPAN)를 이용하여 백혈구 핵으로부터 genomic DNA를 추출하여 수행하였다. 추출된 DNA 시료는 Quant-iTTM ds DNA BR Assay Kits (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)을 사용하여 정량한 후 각각의 튜브에 시료 당 25 ng/μl씩 분주하였다. CYP2C19²와 CYP2C19³ 유전자형 결정은 실험방법이 비교적 간단하고 정확한 분석기법인 TaqMan[®] Fluorogenic 5' Nuclease Assay (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)를 이용하여 수행하였다. CYP2C19² 유전자형 결정에 사용된 sense primer 서열은 5'-AATTACAACCAGAGCTTGGC-3'이고, antisense primer 서열은 5'-TATCACTTTCATAAAAGCAAG-3'이다. CYP2C19³의 경우는 sense primer 서열이 5'-CCAATCATTTAGCTTCACCC-3'이며 antisense primer 서열은 5'-ACTTCAGGGCTTGGTCAATA-3'로 사용하였다. PCR (polymerase chain reaction) 반응을 위해 반응액은 genomic DNA 10 ng, 40× assay mix 0.13 μl, TaqMan[®] Universal PCR

master mix 2.5 μ l를 첨가하여 총 반응액을 5 μ l로 조정하였다. Real-time PCR은 ABI Prism[®] 7900 HT Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems)을 이용하여 수행하였으며 PCR 수행은 95°C 10 분간 초기 변성(pre-denaturation)을 한 후 95°C에서 15 초 동안, 60°C에서 1 분간의 2 단계로 PCR을 45 회 수행하였다. PCR 수행이 끝난 후, 결과의 분석은 7900 HT Sequence Detection System 2.3 software (Applied Biosystems)를 이용하여 실시하였다.

통계분석

*CYP2C19*²와 *CYP2C19*³ 유전자 다형성과 고혈압 간의 연관성 분석을 위한 통계처리는 SPSS 14.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 수행하였다. 모든 통계값은 평균 \pm 표준편차로 나타났다. 환자군 및 대조군에서 연속형 변수의 차이는 Student's *t*-test를 사용하였으며 유전자형 빈도와 같은 명목형 변수의 비교에는 카이제곱 방법(chi-square test) 또는 Fisher's exact test를 이용하였다. 환자군과 대조군 전체자료에서 두 유전자 다형성의 Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) deviation 정도에 대한 유의성을 검정하기 위하여 카이제곱 방법을 사용하였으며 유전자형에 대한 두 군의 비교 위험도 측정을 위해 성별과 연령을 보정하여 다중회귀분석을 수행하였다. 개별적인 일배체형(haplotype) 프로파일 구축은 partition-ligation algorithm을 이용하였으며 일배체형 빈도분석은 Haplotyper 프로그램으로 실시하였다. 분석된 모든 결과 값에 대한 통계적 유의수준은 *P* 값이 0.05 미만인 것으로 정의하였다.

결과 및 고찰

연구대상자의 임상적 특성은 Table 1과 같다. 남녀의 비율이 환자군에서의 경우, 50.47%이고 대조군에서는 44.46%로 통계적 차이를 나타냈다. 이러한 이유는 성별에 따른 혈압 양상의 차이로서 여성 대조군 가운데 폐경 전의 대상자가 비교적 다수 포함되었기 때문으로 해석할 수 있다. 환자군과 대조군 각각에서 총콜레스테롤, LDL-C 그리고 크레아티닌 수치를 제외하고 SBP와 DBP를 포함한 기타의 임상수치는 환자군의 평균이 대조군에 비해 유의하게 높은 것으로 조사되었다(*p*<0.001).

*CYP2C19*²와 *CYP2C19*³에 대한 고혈압 환자군과 정상 대조군의 대립인자형 및 유전자형 빈도 분포는 Table 2와 같다. 전체 환자군 및 대조군의 두 종류 유전자 다형성들에 대한 유전자형의 분포는 모두 HWE를 만족하여(*p*>0.05), 두 군간의 선택적 bias가 극히 적으며 유전자형 결정오류(genotyping error)가 없는 것으로 나타났다. *CYP2C19* 유전자의 exon 5의 G681A 다형을 나타내는 *CYP2C19*² (rs4244285)에서의 변이 대립인자형 A의 빈도 분포는 환자군 및 대조군에서 각각 27.84%와 25.36%로 나타나 통계적 유의성이 없는 것으로 관찰되었으며 유전자형 빈도 차에 있어서도 유의하지 않은 것으로 조사되었다. 백인 집단에서 *CYP2C19*² A 대립인자형의 빈도가 15%-17.8% [3,23]로 분포하는데 비해, 중국인(24.7%)과 일본인 집단(25.6%)은 비교적 높은 빈도로 열성 대립인자형이 존재하는 것으로 나타났으며[4,8] 이는 본 연구를 통해 조사된 한국인 집단에서의 빈도(25.36%)와 매우 유사한 결과로 분석되었다. 이는 한국인을 포함한 동아시아인 집단에서 *CYP2C19*² 유

Table 1. Clinical characteristics of the participants in our study population

Variables	Hypertensives (n=537)	Normotensives (n=704)	<i>P</i>
Gender (% male)	50.47	44.46	0.0357
Age (years)	51.27 \pm 9.90	47.67 \pm 11.90	<.0001
SBP (mm Hg)	170.41 \pm 24.53	109.55 \pm 13.68	<.0001
DBP (mm Hg)	108.04 \pm 14.83	71.79 \pm 8.90	<.0001
BMI (kg/m ²)	25.40 \pm 2.60	23.33 \pm 2.78	<.0001
Smoke (%)			
Non-smoker	59.96	69.93	
Ex-smoker	22.53	10.92	<.0001
Smoker	17.50	38.89	
TG (mg/dl)	160.83 \pm 79.36	141.15 \pm 77.31	<.0001
TCHOL (mg/dl)	196.52 \pm 36.72	198.22 \pm 38.59	0.2544
HDL-C (mg/dl)	41.72 \pm 9.96	45.93 \pm 11.34	<.0001
LDL-C (mg/dl)	123.89 \pm 34.81	122.63 \pm 34.13	0.5435
FPG (mg/dl)	92.17 \pm 20.91	89.10 \pm 19.22	<.0001
Creatinine	0.88 \pm 0.18	0.92 \pm 0.16	0.7712

Abbreviations: BMI, body mass index; Ex-smoker, experienced smoker; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TCHOL, total cholesterol; TG, triglycerides.

Data values are means \pm standard deviation.

P-value was estimated by independent *t*-test.

Table 2. Distribution of allele and genotype frequencies of *CYP2C19* polymorphisms in our study population

Polymorphisms	Allele/genotype	Hypertensives (n=537)	Normotensives (n=704)	<i>P</i> [*]
<i>CYP2C19</i> ² (rs4244285)	GG	284 (0.529)	394 (0.560)	0.234
	GA	207 (0.386)	263 (0.374)	
	AA	46 (0.086)	47 (0.067)	
	%G	72.16	74.64	0.228
	%A	27.84	25.36	
<i>CYP2C19</i> ³ (rs4986893)	GG	449 (0.836)	556 (0.790)	0.023
	GA	81 (0.151)	134 (0.190)	
	AA	7 (0.013)	14 (0.020)	
	%G	91.15	88.49	0.019
	%A	8.85	11.51	

* Adjusted for age and sex.

전자형을 고르게 공유하는 것으로 보여지며 약물 대사에 대한 유전적 배경이 유사한 것으로도 해석될 수 있다. 한편, *CYP2C19*²대립인자형 및 유전자형의 빈도 분포는 고혈압 환자군과 대조군 간에 유의한 차이가 없는 것으로 조사되었다 ($p > 0.05$). *CYP2C19*³ (rs4986893) 다형은 *CYP2C19* 유전자의 exon 4에서 G636A로 나타나며 이러한 염기서열 변환으로 인해 비정상적인 효소 단백질(W212X)을 생성함으로써 약물 대사과정에서 약대사능을 유발하는 것으로 알려져 있다. 현재까지 백인 집단에서 *CYP2C19*³ 열성 대립인자 A의 빈도는 일부 독일인 집단(0.2%) [1]을 제외하고 이탈리아와 미국에 거주하는 유럽인 후손 집단에서는 분포하지 않는 것 [19]으로 조사된 반면에, 일본인은 10-14% [5,25], 중국인은 3.3-4.5% [4,24]의 빈도로 조사되었으며, 태국인(5%) 및 필리핀인(7%), 베트남인 집단(14%)에서도 A 대립인자가 분포하는 것으로 보고되었다 [24]. 본 연구에서 조사된 대조군에서의 *CYP2C19*³ A대립인자의 빈도는 11.51%로 나타나 일본인 집단과 매우 유사한 빈도 분포를 보이는 것으로 분석되었다. 고혈압 환자군과 대조군 간의 *CYP2C19*³ 대립인자형 및 유전자형의 빈도 차이는 각각 $p=0.019$ 와 $p=0.023$ 으로 나타나 통계적으로 매우 유의하게 조사되었다.

고혈압 발생과 *CYP2C19* 유전자의 2 종류 다형성과의 연관성을 확인하기 위하여 연령과 성별을 보정하여 다중 로지스틱 회귀분석을 수행하였다(Table 3). 이와 같은 연관성 연구는 현재까지 실시된 바 없으며 다만 *CYP2C19* 변이형에 따른 meto-

prolol (beta blocker)과 같은 항고혈압 제제의 약물동력학적 parameter 변화 분석[20]을 비롯하여 다양한 약물 반응과 이들 변이형 간의 분석은 수행되어 왔다. 서양인을 대상으로 이와 같은 연구가 수행되지 않은 원인 중 하나는 *CYP2C19*³의 빈도가 매우 드물기 때문일 것으로 생각된다. 본 연구는 한국인을 대상으로 최초로 수행된 것이며 여타 민족 집단을 대상으로 한 연구 결과도 없으므로 다른 집단과의 비교가 불가능 하였다. 다중 회귀분석 결과, *CYP2C19*²변이형은 고혈압과 연관성이 없는 것으로 조사되었으나 *CYP2C19*³의 경우에는 dominant model (GA+AA/GG)에서 상대 우도비(odds ratio)가 0.723(95% 신뢰구간 0.538-0.972, $p=0.032$)으로 나타나 *CYP2C19*³ A대립인자형을 보유한 사람은 그렇지 않은 사람에 비해 고혈압 발생에 대한 보호 효과(protective effect)가 있는 것으로 조사되었다. 앞선 보고에 의하면 *CYP2C19*³ A대립인자형을 동형접합으로 보유한 경우에 약물에 대한 약대사능력이 많으며 이형접합인 경우는 중간형을, G 대립인자를 동형접합으로 지닌 사람일수록 강대사능력자(extensive metabolizer; EM)의 빈도가 높다고 알려져 왔다[18]. 이런 결과를 바탕으로 향후 *CYP2C19*의 기질 약물을 투여할 때 환자의 유전자형에 따른 적정약물요법에 필요한 자료로 활용이 가능할 것으로 생각된다. 본 연구팀은 앞선 연구에서 약물용출 스텐트 삽입술을 받은 한국인 관상동맥질환 환자에서 *CYP* 유전자 변이와 항혈소판 제제인 클로피도그렐 저항성과의 연관성을 분석한 바 있다[15]. 분석 결과, *CYP2C19*³ A대립인자형을 보유한 사람은 그렇지 않은 사

Table 3. Multiple logistic regression analysis of *CYP2C19* gene polymorphisms

Polymorphism	Dominant		Recessive		Codominant	
	OR (95% CI)	<i>P</i>	OR (95% CI)	<i>P</i>	OR (95% CI)	<i>P</i>
<i>CYP2C19</i> ² (rs4244285)	1.109 (0.882-1.395)	0.376	1.294 (0.843-1.986)	0.238	1.116 (0.932-1.336)	0.234
<i>CYP2C19</i> ³ (rs4986893)	0.723 (0.538-0.972)	0.032	0.528 (0.206-1.350)	0.182	0.737 (0.566-0.958)	0.023

* Adjusted for age and sex.

Table 4. Comparison of haplotype frequencies for two polymorphisms of *CYP2C19* gene in hypertensives and normotensives

Haplotypes*		Hypertensives	Normotensives	OR (95% CI)	P*
G	G	681 (0.634)	889 (0.631)	1.038 (0.878-1.227)	0.665
A	G	298 (0.278)	357 (0.254)	1.114 (0.928-1.337)	0.246
G	A	94 (0.088)	162 (0.115)	0.714 (0.544-0.937)	0.015

*The allele combinations in each haplotype are in the order of rs4244285 and rs4986893.

**Adjusted for age and sex.

람에 비해 2.5 배의 약물 저항성을 갖게 되어 항응고 작용이 억제될 확률이 높아지므로 다른 약물로의 전환 또는 보조제 사용을 권고할 수 있는 위험예측 유전인자인 것으로 밝혀진 바 있다. 최근 백인 집단을 대상으로 *CYP2C19* 유전자 다형성과 심혈관 질환 발생과 관련된 주요 염증지표 간의 연관성 분석 연구에서 *CYP2C19* 2 변이형이 인터루킨-6(IL-6)와 고민감성 C-반응 단백질(hsCRP) 농도 수준을 유의하게 증가시킨다고 보고 하였다[3]. 이런 결과는 *CYP2C19* 유전자가 심혈관 질환 발생과의 연관성을 밝히는데 있어 새로운 주요 후보 유전자임을 제시하는 것이다. 본 연구의 결과에서도 심혈관 질환의 주요한 위험인자인 고혈압과 *CYP2C19* 유전자 다형성 간의 유의한 연관성이 있는 것으로 조사되어 향후 *CYP2C19* 유전자 내의 다양한 종류의 변이형과 고혈압 발생과의 광범위한 분석이 이루어지고 아울러 이들 결과와 고혈압 약물 반응과의 연계 분석도 수행되어야 할 것으로 사료된다.

CYP2C19 유전자의 두 종류 변이형에 존재할 수 있는 haplotype의 수는 모두 4 종류이지만 본 연구에서는 3 종류 haplotype의 합이 99.9% 이상으로 산출되어 나머지 한 종류는 분석에서 제외 시켰다(Table 4). Haplotype 분석 결과, 환자군 및 대조군에서 모두 haplotype G-G (*CYP2C19*2 G-*CYP2C19*3 G)의 빈도가 가장 높은 것으로 나타났으며 그 다음으로 A-G형, G-A형의 순으로 조사되었다. 이들 가운데 G-G형과 A-G형은 환자군과 대조군 간의 유의한 빈도 차이뿐 아니라 연관성도 없는 것으로 나타난 반면에, haplotype G-A의 경우는 두 군 간에 유의한 빈도 차이가 있으며 G-A형을 보유한 사람은 그렇지 않은 사람에 비해 고혈압 발생에 대하여 약 30%의 보호 효과가 작용하는 것으로 분석되었다(OR, 0.714; 0.544-0.937, $P=0.015$). 이런 결과는 앞서 분석한 *CYP2C19*3의 A 대립인자형과 고혈압 간의 유의한 연관성 결과와 상응하는 결과로 haplotype 구성에서 *CYP2C19*3의 A형이 영향을 준 것으로 생각된다.

결론적으로 비교적 많은 수(1,241명)의 한국인 집단을 대상으로 *CYP2C19* 유전자 다형성과 고혈압 발생과의 환자군-대조군 분석을 처음으로 시도하였으며 그 결과, 서양인에서는 드문 *CYP2C19*3 A대립인자형 빈도가 대조군과 환자군에서 각각 11.51%와 8.85%로 조사되어 두 군간의 유의한 빈도 차이가 있는 것으로 분석되었다. 또한 *CYP2C19*3 변이형은 고혈압 발생에 대해 유의한 보호 효과가 있어 상호 연관성이 있음을 확인하였다. 이런 결과는 향후, 임상에서 고혈압 환자를 대상으로 적정 약물요법에 필요한 유전적 자료로 활용이 가능할 것이다.

감사의 글

본 논문은 2005년 정부재원(교육인적자원부 학술연구조성사업비)으로 한국학술진흥재단의 지원을 받아 연구 되었음 (KRF-2005-206-C00017).

References

- Aynacioglu, A. S., C. Sachse, A. Bozkurt, S. Kortunay, M. Nacak, T. Schroder, S. O. Kayaalp, I. Roots, and J. Brockmoller. 1999. Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in the Turkish population. *Clin. Pharmacol. Ther.* **48**, 409-415.
- Bae, Y., C. Park, J. Han, Y. J. Hong, H. H. Song, E. S. Shin, J. E. Lee, B. G. Han, Y. Jang, D. J. Shin, and S. K. Yoon. 2007. Interaction between GNB3 C825T and ACE I/D polymorphisms in essential hypertension in Koreans. *J. Hum. Hypertens.* **21**, 159-166.
- Bertrand-Thiebault, C., H. Berrahmoune, A. Thompson, B. Marie, S. Drosch, G. Siest, D. Foernzler, and S. Visvikis-Siest. 2008. Genetic polymorphisms of *CYP2C19* gene in the Stanislas Cohort. A link with inflammation. *Ann. Hum. Genet.* **72**, 178-183.
- Chen, L., S. Qin, J. Xie, J. Tang, L. Yang, W. Shen, X. Zhao, J. Du, G. He, G. Feng, L. He, and Q. Xing. 2008. Genetic polymorphisms analysis of *CYP2C19* in Chinese Han populations from different geographic areas of mainland China. *Pharmacogenomics* **9**, 691-702.
- De Morais, S. M., G. R. Wilkinson, J. Blaisdell, U. A. Meyer, K. Nakamura, and J. A. Goldstein. 1994. Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese. *Mol. Pharmacol.* **46**, 594-598.
- De Morais, S. M., G. R. Wilkinson, J. Blaisdell, K. Nakamura, U. A. Meyer, and J. A. Goldstein. 1994. The major genetic defect responsible for the polymorphism S-mephenytoin metabolism in humans. *J. Biol. Chem.* **269**, 15419-15422.
- Friedewald, W. T., R. I. Levy, and D. S. Fredrickson. 1972. Estimation of concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* **18**, 499-502.
- Fukushima-Uesaka, H., Y. Saito, K. Maekawa, S. Ozawa, R. Hasegawa, H. Kajio, N. Kuzuya, K. Yasuda, M. Kawamoto, N. Kamatani, K. Suzuki, T. Yanagawa, M. Tohkin, and J. I. Sawada. 2005. Genetic variations and haplotypes of *CYP2C19* in a Japanese population. *Drug Metab.*

- Pharmacokinet.* **20**, 300-307.
9. Goldstein, J. A. 2001. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **52**, 349-355.
 10. Goldstein, J. A., T. Ishizaki, K. Chiba, S. M. de Morais, D. Bell, P. M. Krahn, and D. A. Evans. 1997. Frequencies of the defective CYP2C19 alleles responsible for the mephenytoin poor metabolizer phenotype in various Oriental, Caucasian, Saudi Arabian and American black populations. *Pharmacogenetics* **7**, 59-64.
 11. Gray, I. C., C. Nobile, R. Muresu, S. Ford, and N. K. Spurr. 1995. A 2.4-megabase physical map spanning the CYP2C gene cluster on chromosome 10q24. *Genomics* **28**, 328-332.
 12. Harrap, S. B. 1994. Hypertension: genes versus environment. *Lancet* **344**, 169-171.
 13. Herrlin, K., A. Y. Massele, M. Jande, C. Alm, G. Tybring, Y. A. Abdi, A. Wennerholm, I. Johansson, M. L. Dahl, L. Bertilsson, and L. L. Gustafsson. 1998. Bantu Tanzanians have a decreased capacity to metabolize omeprazole and mephenytoin in relation to their CYP2C19 genotype. *Clin. Pharmacol. Ther.* **64**, 391-401.
 14. Lee, S. S., S. J. Lee, J. Gwak, H. J. Jung, H. Thi-Le, I. S. Song, E. Y. Kim, and J. G. Shin. 2007. Comparisons of CYP2C19 genetic polymorphisms between Korean and Vietnamese populations. *Ther. Drug Monit.* **29**, 455-459.
 15. Lee, J. M., S. H. Park, D. J. Shin, D. H. Choi, C. Y. Shim, Y. G. Ko, J. S. Kim, E. S. Shin, C. W. Chang, J. E. Lee, and Y. S. Jang. 2009. Relation of genetic polymorphisms in the cytochrome P450 gene with Clopidogrel resistance after drug-eluting stent implantation in Koreans. *Am. J. Cardiol.* **104**, 46-51.
 16. Ozawa, S., A. Soyama, M. Saeki, H. Fukushima-Uesaka, M. Itoda, S. Koyano, Y. Ohno, Y. Saito, and J. Sawada. 2004. Ethnic differences in genetic polymorphisms of CYP2D6, CYP2C19, CYP3As and MDR1/ABCB1. *Drug Metab. Pharmacokinet.* **17**, 150-156.
 17. Rahman, M., J. T. Wright, and J. G. Douglas. 1997. The role of cytochrome P450 dependent metabolites of arachidonic acid in blood pressure regulation and renal function. *Am. J. Hypertens.* **10**, 356-365.
 18. Roh, H. K., M. L. Dahl, G. Tybring, H. Yamada, Y. N. Cha, and L. Bertilsson. 1996. Debrisoquine and S- mephenytoin hydroxylation phenotypes and genotypes in a Korean population. *Pharmacogenetics* **6**, 441-447.
 19. Scordo, M. G., A. P. Caputi, C. D'Arrigo, G. Fava, and E. Spina. 2004. Allele and genotype frequencies of CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 in an Italian population. *Pharmacol. Res.* **50**, 195-200.
 20. Taguchi, M., T. Nozawa, K. Mizumaki, H. Inoue, K. Tahara, C. Takesono, and Y. Hashimoto. 2004. Nonlinear mixed effects model analysis of the pharmacokinetics of metoprolol in routinely treated Japanese patients. *Biol. Pharm. Bull.* **27**, 1642-1648.
 21. Tassaneeyakul, W., W. Mahatthanatrakul, K. Niwatananun, K. Na-Bangchang, A. Tawalee, N. Krikreangsak, U. Cykleng, and W. Tassaneeyakul. 2006. CYP2C19 genetic polymorphism in Thai, Burmese and Karen populations. *Drug Metab. Pharmacokinet.* **21**, 286-290.
 22. Turner, S. T., E. Boerwinkle, and C. F. Sing. 1999. Context-dependent associations of the ACE I/D polymorphism with blood pressure. *Hypertension* **34**, 773-778.
 23. Xie, H. G., C. M. Stein, R. B. Kim, G. R. Wilkinson, D. A. Flockhart, and A. J. Wood. 1999. Allelic, genotypic distributions of S-mephenytoin 4'-hydroxylase (CYP2C19) in healthy Caucasian populations of European descent throughout the world. *Pharmacogenetics* **9**, 539-549.
 24. Yamada, S., M. Onda, S. Kato, N. Matsuda, T. Matsuhisa, N. Yamada, M. Miki, and N. Matsukura. 2001. Genetic differences in CYP2C19 single nucleotide polymorphisms among four Asian populations. *J. Gastroenterol.* **36**, 696-699.
 25. Zand, N., N. Tajik, A. S. Moghaddam, and I. Milanian. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes 2C9 and 2C19 in a healthy Iranian population. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **34**, 2-5.

초록 : 한국인에서 CYP2C19 유전자 다형성과 본태성 고혈압 간의 연관성 연구

박아림¹ · 신은순² · 손낙훈¹ · 장양수¹ · 신동직^{1,3*}

(¹심혈관계질환 유전체연구센터, ²DNA Link (주), ³연세대학교 노화과학연구소)

혈관 수축력 및 혈압 조절에 관여하는 것으로 알려진 아라키돈산을 물질 대사시키는 CYP2C19 유전자는 최근 심혈관 질환 관련 연구의 새로운 유전자로 제시되고 있다. 본 연구에서는 CYP2C19 유전자의 2 종류 다형성 (CYP2C19²와 CYP2C19³)과 고혈압 간의 연관성을 조사하고자 하였다. 연세대학교 의료원 심장혈관병원에서 수집한 1,241명(환자군: 537명, 대조군: 704명)을 대상으로 SNaPShot™ assay를 이용하여 유전자형을 결정하였다. 두 종류의 다형성 가운데 CYP2C19³의 대립인자형 및 유전자형의 빈도 분포가 환자군과 대조군 간에 유의한 차이를 나타냈다($p=0.019$, $p=0.023$). 다중 로지스틱 회귀분석 결과, dominant model에서, CYP2C19³ A 대립인자형은 본태성 고혈압과 매우 유의한 연관성을 나타냈다(OR, 0.723, $p=0.032$). 또한 CYP2C19 G-A haplotype은 고혈압 발생 위험을 매우 유의하게 감소시키는 것으로 조사되었다(OR, 0.714, $p=0.015$). 따라서 본 연구 결과는 CYP2C19³ 다형성이 본태성 고혈압 발생에 대한 보호 효과작용에 관여할 것이라는 증거를 제시하고자 한다.