

The *Sst* I Restriction Fragment Length Polymorphism of the Apolipoprotein C-III Gene in Korean Subjects

Hyei Soo Youk¹, In Sik Kim², Sang Sun Kang³, Hee Gyoo Kang⁴ and Sung-hee Hyun^{2,†}

¹Department Okcheon Public Health Center, Okcheon 373-809, Korea

²Department of Biomedical Laboratory Science, School of Medicine, Eulji University, Daejeon 301-746, Korea

³Department of Biology Education, Chungbuk National University, 410 Seongbong Road, Heungdok-gu, Cheongju, Chungbuk 361-763, Korea

⁴Department of Biomedical Laboratory Science, College of Health Sciences, Eulji University, Seongnam, Gyeonggi-do 461-713, Korea

The definite mechanism in the control of triglyceride metabolism is not well understood. Nowadays, it has been known that the polymorphism of apolipoprotein C-III *Sst* I was an important candidate for contributing to the control of triglyceride metabolism. In 298 Korean women aged 30 years or more, the genotypes of apolipoprotein C-III *Sst* I were statistically compared with total blood cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein, fasting blood sugar and hemoglobin A1c. Multiple logistic regression analysis was carried out to compare the odd-ratios of hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia and diabetes mellitus with them. The differences among the polymorphic types (S₁S₁, S₁S₂, and S₂S₂) were not statistically significant in the distribution of triglyceride, total cholesterol, high density lipoprotein, fasting blood sugar, and hemoglobin A1c. There were not statistically significant in the odds ratios of the hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, and diabetes mellitus, neither. Those were not statistically significant. This study did not show that there was any association between the polymorphism of apolipoprotein C-III *Sst* I and various laboratory values-total blood cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein, fasting blood sugar and hemoglobin A1c.

Key Words: Apolipoprotein, ApoC-III, Hypercholesterolemia, Hypertriglyceridemia, Diabetes, RFLP, *Sst* I, Triacylglycerol

서 론

고지혈증은 체내에 흡수된 지질의 수송 및 대사와 관련되며 고혈압, 인슐린 과잉증 및 제2형 당뇨병 등 심혈관계질환을 일으키는 대사증후군의 공통표지인자이며 (Game and Jones, 2001), cholesterol lowering atherosclerosis study (CLAS)와 monitored atherosclerosis regression study (MARS)에 의하면 apolipoprotein C-III (ApoC-III)가 동맥경화증과 관상동맥경화증의 위험인자로 알려져 있다 (Hodes et al., 1996). 고지혈증은 간에서 very-low-density lipoprotein (VLDL)의 과잉분비, 지질단백질 분해효소의

기능저하로 인한 triglyceride-rich lipoprotein (TRL)의 불완전한 가수분해 및 간의 고친화성 수용체에 의한 중성지방이 고갈된 잔류물의 불완전한 제거 등이 그 원인으로 알려져 있으나, 정확한 기전은 밝혀지지 않았다 (Kowal et al., 1990). ApoC-III는 79개의 아미노산으로 구성되고 8.8 kD의 분자량을 가지며, 주로 간에서 합성되고 일부는 장에서 합성되어 혈중 chylomicron, VLDL, High-density lipoprotein (HDL)의 수송에 관여하며 이들 3가지 지질단백질 사이를 자유롭게 이동하는 것으로 알려져 있다 (Beheshti et al., 1995). 생체 내 실험에서 ApoC-III는 VLDL의 apolipoprotein E (ApoE)를 전위시킴으로써 ApoE를 인식하는 수용체를 통한 잔여 지질단백질의 제거를 방해하는 작용을 한다. 사람 ApoC-III의 과다발현을 유도한 형질전환 마우스에서 혈중 ApoC-III 농도 증가는 triglyceride (TG) 농도 변화와 직접적인 관계가 있고 (De Silva et al., 1994), 마우스 *apoC-III* 유전자가 제거된 형질전환 마우스의 경우 공복 상태뿐만 아니라 식후 혈중 TG 농도도

*접수일: 2011년 12월 8일 / 수정일: 2011년 12월 31일

채택일: 2011년 12월 31일

†Corresponding author: Sunghee Hyun, Department of Biomedical Laboratory Science Eulji University, School of Medicine #143-5, Yongdu-dong, Jung-gu, Daejeon 301-746, Korea.

Tel: +82-42-259-1751, Fax: +82-42-259-1759

e-mail: hyunsh@eulji.ac.kr

유의하게 감소되었다 (Jong et al., 2001). ApoC-III 유전자는 11번 염색체상에 15 kb의 크기로 ApoA-I과 ApoA-IV 유전자와 연결되어 있으며 이들 3개의 유전자는 DNA 서열 유사도가 높으며 단백질의 구조도 유사하다. 이것은 진화적으로 공통 유전자로부터 유도되었으며 진화상 유연관계가 높다는 것을 의미한다 (Karathanasis, 1995). ApoA-I과 ApoA-IV는 같은 방향으로 전사되며 ApoC-III는 반대 방향으로 전사된다. 또한 ApoA-IV는 3개의 exon과 2개의 intron으로 구성되는 반면 ApoA-I과 ApoC-III는 4개의 exon으로 구성된다 (Hixson et al., 1991).

ApoA 유전자군 내에는 약 20개 이상의 유전자 다형 부위가 있는 것으로 보고되고 있으며 (Groenendijk et al., 2001), 이 중 ApoC-III 유전자의 3'-untranslation region (3'-UTR)에 위치하는 제한효소 *Sst* I 유전자 다형은 백인 (Paul-Hayase et al., 1992)과 유색인 (Dammerman et al., 1993)에서 혈중 TG의 농도 증가 현상과 관련이 있는 것으로 보고되었다 (Hong et al., 1997). 이 유전자의 *Sst* I 다형은 종족에 따라 다양한 차이를 보이며 특히 백인종과 비백인종 간의 차이가 크게 나타난다. S₂ 대립형질의 빈도는 백인에서 0.12, 일본인에서 0.35, 흑인종에서 0.31, 한국인에서 0.29, 중국인에서 0.33로 분포한다 (Ren et al., 2000). 따라서 특이 질환이 없는 한국인 여성을 대상으로 ApoC-III 유전자의 3'-UTR *Sst* I 유전자 다형과 혈중 total cholesterol (T-CHO), HDL, TG, fasting blood sugar (FBS), hemoglobin A1c (HbA1c) 농도와의 상관관계를 알아보고자 한다.

재료 및 방법

연구 대상

연구 대상은 2005년 1월부터 2005년 3월까지 천안시의 종합병원 종합건강진단센터에서 검진받은 30세 이상의 여성 중 본 연구의 취지를 설명한 후 이에 동의한 295명을 대상으로 하였다. 대상자는 주요질환이나 심혈관질환이 없고 혈중지질 및 지질단백질 대사에 영향을 미치는 약물 복용을 하지 않은 것으로 조사되었으며 채혈 12시간 전에는 흡연 및 알코올 복용을 일체 금하도록 하였다. National Cholesterol Education Program의 2001년 Adult panel III (ATPIII)의 지침에 따라, TG가 200 mg/dl 이상인 경우를 고중성지방혈증, T-CHO이 240 mg/dl 이상인 경우를 고콜레스테롤혈증으로 하였으며, 당뇨병학회의 기준에 따라 FBS 126 mg/dL 이상을 당뇨병으로 분류하였다.

생화학적 분석

검사시행 전날 저녁식사 후 금식하여 14시간 이상 공복 상태에서 채혈하여 생화학적 검사를 실시하였다. 상완정맥 (antecubital vein)으로부터 5 ml의 정맥혈을 BD (Becton Drive Franklin Lakes, NJ, USA) Vacutainer sst™에 채취하여 공복 상태의 생화학적 검사를 시행하였으며, 3 ml의 정맥혈을 BD Vacutainer K3EDTA 7.5%에 채취하여 DNA 추출 및 HbA1c 검사에 이용하였다. 혈장 검체로부터 혈중 T-CHO, HDL, TG, FBS는 chemistry analyzer AU400으로 측정하였고, HbA1c의 농도 Intergra 400 (Roche, Baser, Swiss)을 이용하여 측정하였다.

apoC-III 유전자의 다형분석

DNA의 추출은 채취한 혈액 300 µl로부터 G-spin for Blood kit (INtron, Daejeon, Korea)를 이용하여 분리하였다. 추출한 DNA는 1.5 ml 튜브에 5 µl씩 분주하여 실험기간 동안 -20℃에 보관하면서 사용하였다. apoC-III 유전자의 다형분석은 polymerase chain reaction (PCR)을 이용하여 apoC-III 유전자의 3'-UTR 지역을 증폭하였고 *Sst* I 제한 효소를 이용하여 restriction fragment length polymorphism (RFLP)을 분석하였다. apoC-III 3'-UTR의 증폭을 위한 forward primer는 5'-CAT GGT TGC CTA CAG AGG AGT TC-3', reverse primer는 5'-TTT GAC CTT CCG CAC AAA GCT GT-3'을 이용하였다. PCR 반응액은 premix (INtron, Daejeon, Korea)에 각각의 primer를 10 pmoles로 첨가하고 주형 DNA (genomic template)를 50 µg을 첨가하여 반응시켰다. PCR 조건은 predenaturation를 94℃에서 5분간 시행하였고, denaturation은 94℃에서 1분, annealing은 55℃에서 1분 20초, extension은 72℃에서 50초를 한 주기로 38회 반복하여 반응시킨 후, 72℃에서 5분간 postextension을 시행하였다.

통계분석

모든 자료는 Windows용 SPSS Ver. 11.5 통계프로그램을 이용하여 정리하였고, 연속변수의 비교는 ANOVA, 명목변수의 비교는 카이제곱 검정 (Pearson's chi-square test)을 이용하였다. 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 당뇨병과 다른 변수들과의 관련성을 보기 위해 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 당뇨병 여부를 종속변수로 하고, apoC-III *Sst* I 유전자형을 포함한 나머지 변수들을 각각 독립변수로 하여 각각에 대해 다중로짓회귀분석 (multiple logistic

regression analysis)을 하여 교차비 (odds ratio)를 구하였다. 명목변수는 가변수 (dummy variable)로 처리하였다. 모든 통계처리의 유의도는 $P < 0.05$ 수준에서 검정하였다.

결 과

apoC-III Sst I 유전자 다형 분포

연구 대상자 295명 중 apoC-III Sst I 유전자형에 따른 분포는 S₁S₁형이 135 (45.8%)명으로 가장 많았으며, S₁S₂형, S₂S₂형은 각각 120 (40.6%), 40 (13.6%)로 나타났다 (Table 1). S₁ 유전자는 390 (66%), S₂ 유전자는 200 (34%)의 분포로 관찰되었다. S₁S₁ 유전자형에서 53.7 (±13.6)세로 가장 나이가 많았으며, S₁S₂형, S₂S₂ 유전자형에서는 각각 52.7 (±14.2), 50.4 (±12.5)세로 조사되었다 (Table 2).

생화학적 지표와 apoC-III Sst I 유전자 다형 분포

유전자형에 따른 TG 수치의 평균은 S₁S₁, S₁S₂, S₂S₂

Table 1. The frequencies of Sst I RFLP in apoC-III

apoC-III Sst I RFLP	No	%
S ₁ S ₁	135	45.8
S ₁ S ₂	120	40.6
S ₂ S ₂	40	13.6
Total	295	100.0

유전자형에서 각각 130.8±80.1, 130.5±82.0, 126.6±68.2의 값을 나타냈으며 S₂S₂ 유전자형에서 가장 낮게 관찰되었으나, 통계학적 차이는 없었다. T-CHO은 S₁S₁, S₁S₂, S₂S₂ 유전자형에서 각각 203.0±47.6, 200.7±42.8, 209.6±49.5의 값으로 측정되었으며 S₂S₂ 유전자형에서 가장 높게 나타났다 (Table 2). HDL와 FBS는 S₁S₁, S₁S₂, S₂S₂ 유전자형에서 통계학적 차이는 없었다. HbA1c는 S₁S₁, S₁S₂, S₂S₂ 유전자형 세 군에서 모두 비슷하게 나타났다 (Table 2).

대사증후군과 apoC-III Sst I 유전자 다형 분포

S₁S₂ 유전자형에서 고중성지방혈증이 17.5%로 다른 형에 비해 높게 나타났으나, 통계학적 차이는 없었다. 고콜레스테롤혈증은 S₂S₂형에서 27.5%, 당뇨는 S₁S₁형에서 29.6%로 가장 높게 나타났으나, 모두 통계학적 차이는 없었다 (Table 2).

대사증후군 변수별 교차비

혈중 T-CHO이 높을수록 교차비가 1.026 (95% 신뢰구간 1.011~1.040)으로 고중성지방혈증이 약간 증가하고, HDL에 대해서는 교차비가 0.915 (95% 신뢰구간 0.879~0.952)로 감소하는 것으로 나타났으며, 모두 통계학적으로 유의하였다. apoC-III Sst I 유전자 다형에 대해서는 S₁S₁에 비해 S₁S₂에서 고중성지방혈증이 1.455배 (95% 신

Table 2. Characteristics of study population by apoC-III Sst I polymorphism

	S ₁ S ₁ (n=135)	S ₁ S ₂ (n=120)	S ₂ S ₂ (n=40)	P
Age (year)	53.7±13.6	52.7±14.2	50.4±12.5	0.399
Triglyceride (mg/dl)	130.8±80.1	130.5±82.0	126.6±68.2	0.956
Total cholesterol (mg/dl)	203.0±47.6	200.7±42.8	209.6±49.5	0.567
High density lipoprotein (mg/dl)	52.6±15.0	51.2±12.5	54.6±14.8	0.403
Fasting blood sugar (mg/dl)	118.5±51.8	122.0±51.4	119.1±59.0	0.865
Hemoglobin A1c (%)	5.7±1.2	5.7±1.1	5.7±1.1	0.892
Hypertriglyceridemia				0.547
Yes	17 (12.6)	21 (17.5)	6 (15.0)	
No	118 (87.4)	99 (82.5)	35 (85.0)	
Hypercholesterolemia				0.113
Yes	26 (19.3)	16 (13.3)	11 (27.5)	
No	109 (80.7)	104 (86.7)	30 (73.2)	
Diabetes mellitus				0.488
Yes	40 (29.6)	33 (27.5)	9 (20.0)	
No	95 (70.4)	87 (72.5)	32 (78.0)	

Values are mean ± standard deviation (SD)
Number in parentheses is percentage.

Table 3. Odds ratio of hypertriglyceridemia by multiple logistic regression analysis

	Regression coefficient	Odds ratio	95% C.I
Total cholesterol*	0.025	1.026	1.011~1.040
Fasting blood sugar	0.006	1.006	0.996~1.016
High-density lipoprotein*	-0.089	0.915	0.879~0.952
Hemoglobin A1c	-0.014	0.986	0.676~1.437
Hypercholesterolemia			
No		1	
Yes	-1.104	0.901	0.256~3.164
Diabetes mellitus			
No		1	
Yes	-0.546	0.579	0.177~1.897
<i>apoC-III Sst I</i>			
S ₁ S ₁		1	
S ₁ S ₂	0.375	1.455	0.680~3.113
S ₂ S ₂	-0.091	0.913	0.280~2.985

**P*<0.05, multiple logistic regression analysis.
C.I: standard deviation

Table 4. Odds ratio of hypercholesterolemia by multiple logistic regression analysis

	Regression coefficient	Odds ratio	95% C.I
Triglyceride*	0.005	1.005	0.999~1.012
High-density lipoprotein*	0.049	1.050	1.025~1.076
Fasting blood sugar	0.001	1.001	0.991~1.010
Hemoglobin A1c	0.255	1.290	0.943~1.767
Hypertriglyceridemia			
No		1	
Yes	0.670	1.955	0.485~7.871
Diabetes mellitus			
No		1	
Yes	-0.435	0.647	0.222~1.884
<i>apoC-III Sst I</i>			
S ₁ S ₁		1	
S ₁ S ₂	-0.379	0.685	0.322~1.457
S ₂ S ₂	0.631	1.879	0.748~4.723

**P*<0.05, multiple logistic regression analysis.
C.I: standard deviation

로 구간 0.680~3.113) 증가하는 것으로 관찰되었고, S₁S₁에 비해 S₂S₂에서는 교차비가 0.913 (95% 신뢰구간 0.280~2.985)로 고중성지방혈증이 감소하는 것으로 나타났으나, 이에 대한 통계학적 유의성은 모두 없었다 (Table 3).

Table 5. Odds ratio of diabetes mellitus by multiple logistic regression analysis

	Regression coefficient	Odds ratio	95% C.I
Triglyceride	0.002	1.002	0.996~1.009
Total cholesterol	-0.007	0.993	0.982~1.004
High-density lipoprotein	0.011	1.011	0.986~1.037
Hemoglobin A1c	0.913	2.491	1.790~3.466
Hypertriglyceridemia			
No		1	
Yes	-0.580	0.560	0.149~2.100
Hypercholesterolemia			
No		1	
Yes	0.225	1.252	0.403~3.893
<i>apoC-III Sst I</i>			
S ₁ S ₁		1	
S ₁ S ₂	-0.011	0.989	0.530~1.845
S ₂ S ₂	-0.556	0.573	0.214~1.533

C.I: standard deviation

HDL이 높을수록 교차비가 1.050 (95% 신뢰구간 1.025~1.076)으로 고콜레스테롤혈증이 약간 증가하는 것으로 나타나 통계학적으로 유의하였다. *apoC-III Sst I* 유전자 다형에 대해서는 S₁S₁에 비해 S₁S₂에서 고콜레스테롤혈증은 교차비 0.685 (95% 신뢰구간 0.322~1.457)로 감소하는 것으로 나타났으며, S₁S₁에 비해 S₂S₂에서는 교차비가 1.879 (95% 신뢰구간 0.748~4.723)로 고콜레스테롤혈증이 증가하는 것으로 나타났으나, 이에 대한 통계학적 유의성은 모두 없었다 (Table 4). HbA1c가 높을수록 당뇨가 2.491배 (95% 신뢰구간 1.790~3.466) 증가하는 것으로 나타나 통계학적으로 유의하였다. *apoC-III Sst I* 유전자 다형에 대해서는 S₁S₁에 비해, S₁S₂에서 교차비 0.989 (95% 신뢰구간 0.530~1.845), S₂S₂에서는 0.573 (95% 신뢰구간 0.214~1.533)으로 당뇨가 감소하는 것으로 측정되었으며, S₁S₁에서 당뇨가 가장 높게 나타났으나, 이에 대한 통계학적 유의성은 모두 없었다 (Table 5). 고중성지방혈증은 S₁S₂에서, 고콜레스테롤혈증은 S₂S₂에서, 당뇨는 S₁S₁에서 가장 높게 나타났으나, 모두 통계학적 차이는 없었다 (Fig. 1).

고 찰

*apoC-III*는 간에서 주로 합성되고 VLDL과 HDL의 구성성분이며, VLDL, chylomicron, TG를 풍부하게 지닌

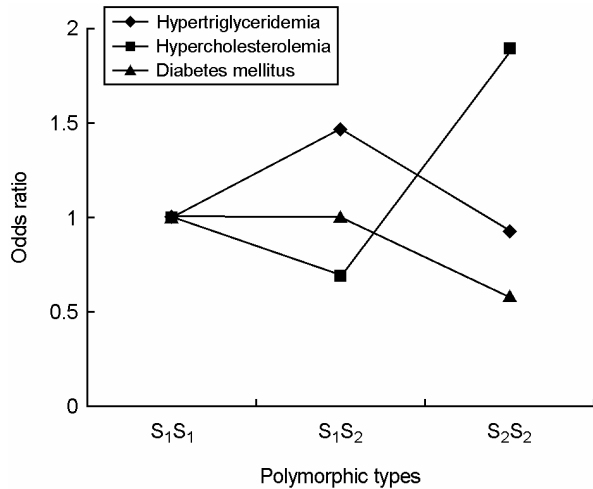


Fig. 1. Odds ratio of hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia and diabetes mellitus.

TRL의 주요구성 요소이다. 기능적인 측면에서 apoC-III는 LPL의 활성화를 억제함으로써 TG 분해 과정을 지연시켜 혈중 TG 농도의 증가를 유도하는 것으로 알려져 있다 (Mahley et al., 1983). 또한, apoC-III는 CHO의 수송과 대사에 관여하므로 혈장 내의 지질 및 지질단백질의 양과 이상지질혈증의 유전적 연관성을 결정하는 중요한 표지인자로 알려져 있다 (Talmun and Humphries, 1997). 다양한 코호트연구 (Peacock et al., 1997), 사례연구 (Hegele et al., 1997), 가족력연구 (Dallinga-Thie et al., 1996)로부터 apoC-III 유전자의 다형은 비정상적인 지질과 지질단백질의 양상을 나타내며, 지질 관련질환의 위험도와 밀접한 관련이 있음을 시사하고 있다. 그러나 이러한 결과는 특이성, 환경의 영향, 실험군 설정의 차이 또는 불균직한 실험군의 선택과 같은 연구방법론의 다양성 차이 때문에 또 다른 연구결과와 일치하지 않는다 (Dallongeville et al., 2000).

본 연구에서 apoC-III Sst I 다형분석결과를 보면 TG의 평균은 동형 접합체인 S₁S₁, S₁S₂, S₂S₂ 순으로 적게 나타났으나 통계학적 차이는 없었고, FBS는 S₁S₂에서 가장 높게 나타났으나 통계학적 차이는 없었다. HbA1c는 세 군에서 모두 비슷하게 나타났다. T-CHO와 HDL은 S₂S₂ 유전자형에서 가장 높게 나타났으며, apoC-III Sst I RFLP와 관계가 있음을 시사하였다. 그러나, 이러한 연관성에도 불구하고 apoC-III Sst I RFLP는 한국여성에서 이상지질혈증과의 관련성을 부여할 만한 통계학적 유의성은 관찰되지 않았다.

Dallongeville 등 (2000)의 연구에서는 apoC-III 유전자

의 Sst I RFLP (482 bp, 455 bp)의 유전적 다양성은 여성에서 고중성지방혈증의 위험도가 높은 것으로 보고되었으나, 이 보고와는 대조적으로 한국여성을 대상으로 한 본 연구에서는 S₂S₂ 동형접합의 유전자형이 높은 T-CHO와 HDL의 양을 나타내었다. 보다 더 정확한 결과를 얻기 위해서는 실험군의 선택을 세분화하고 집단에 포함된 개체수를 증가시키고 염색체상에 밀집되어 위치하는 apoA1-CIII-AIV의 RFLP 및 혈장 내 지질, 지질단백질의 양을 측정하여 통계적 유의성을 검정해야 할 것이다 (Wijsman et al., 1998).

apoC-III 유전자의 RFLP와 지질 및 지질단백질의 농도는 여성에서는 차이를 나타내고 남성에서는 유의한 차이가 확인되지 않는다 (Peacock et al., 1997; Marcoux et al., 2001). Kessling 등 (1992)에 의해 수행된 apoA1-CIII-AIV의 다형연구에서도 남성에서보다 여성에서 지질 및 지질단백질의 농도에 영향을 주는 것으로 보고되었다. 성과 관련된 일련의 연구결과는 아직까지 명확하게 밝혀지지 않았지만, 성호르몬이 지질단백질 대사와 관련이 있는 apoC-III와 지질단백질의 생성과 분해 과정에 관여하는 것으로 추측하고 있다. 또한 남성과 여성 또는 각 종족간의 생활방식, 식사습관 등이 apoC-III 유전자의 다형과 지질단백질의 다양성에 영향을 주는 것으로 추정하고 있다 (Smith et al., 1992).

변수별 고중성지방혈증의 교차비는 T-CHO이 높아질수록 교차비가 1.026으로 고중성지방혈증이 약간 증가하고, HDL에 대해서는 교차비가 0.915로 감소하는 것으로 나타나 통계학적으로 유의하였다. 혈중 TG 농도와 apoC-III Sst I 유전자 다형과의 관련성에 대한 이론적인 근거는 다음과 같이 설명될 수 있다. 첫째, Sst I 유전자 다형의 위치가 apoC-III 유전자의 3'-UTR이라는 사실에 근거해 볼 때, apoC-III 유전자 형질과 TG 농도에 대한 관계는 다른 유전자와의 연관관계가 없기 때문인 것으로 추정된다. 둘째, apoC-III Sst I 다형은 mRNA 안전성에 영향을 미치는 것으로 보고되고 있다. 따라서 S₂S₂ 동형접합은 S₁S₁ 동형접합과 S₁S₂ 이형접합에 비해 상대적으로 더 높은 혈중 apoC-III 농도를 가질 수 있다. 셋째, 인슐린 투여는 S₂ allele의 발현을 억제하는 것으로 알려져 있다 (Zeng et al., 1995). 본 연구에서는 혈중 인슐린 농도 Sst I 유전자 다형간의 통계적 유의성은 없는 것으로 나타났다.

Marcoux 등 (2001)은 고중성지방혈증환자에서 ApoC-III의 양이 증가하며 혈장 VLDL, TRL, 지질단백질의 농도

와 밀접한 관계가 있다고 보고하였으며 혈관벽에 CHO의 침착가능성을 증가시킨다고 하였다. apoC-III의 다형은 ApoC-III의 양을 증가시키고 T-CHO의 양을 증가시키므로 동맥경화를 유발할 가능성을 증가시킨다. 또한 당뇨병환자에서는 이와 같은 두 가지 물질이 높게 측정되므로 당뇨병환자는 정상인보다 동맥경화의 가능성이 증가하며 S₂S₂ 유전자형은 S₁S₁, S₁S₂ 유전자형보다 apoC-III, T-CHO 및 IMT가 모두 높게 관찰되었다 (Chen et al., 2004).

본 연구에서는 S₁S₂형에서 고중성지방혈증이 다른 형에 비해 높게 나타났으나 통계학적 차이는 없었고, 고콜레스테롤혈증은 S₂S₂ 형에서 높게 나타났으며 당뇨병은 S₁S₁형에서 높게 관찰되어 종족간의 차이가 있음을 확인하였다. apoC-III 유전자의 Sst I 다형은 종족에 따라 다양한 차이를 보이며 특히 백인종과 다른 인종 간의 차이가 크게 나타난다. S₂ 대립형질의 빈도는 백인에서 0.12, 흑인에서 0.31, 한국인에서 0.29, 중국인에서 0.33으로 분포한다 (Choi et al., 2000). 본 연구에서는 0.34로 측정되었으며, 선행 연구결과 보다 0.01 높게 나타났다. 많은 연구에서 관상동맥질환의 표지인자로서 apoC-III의 Sst I 다형을 제시하여 왔지만 상호연구 결과들의 불일치로 동일한 결론은 얻는 것은 어려울 것이다. Lorenzo 등 (1993)은 관상동맥질환자와 말초동맥질환자에서 echoDoppler 분석법에 의한 대조군과의 비교를 통해 apoC-III S₂ 대립형질의 높은 빈도를 보고하였다.

본 연구의 제한점으로 연구 대상이 30세 이상의 여성 집단을 대표할 수 없다는 점과 음주, 흡연, 운동, 질병의 가족력에 대한 정확성이 부족하다는 점이다. 또한 혈중지질에 대한 규칙적인 운동의 효과로써 선행연구들은 HDL의 증가와 중성지방 농도의 감소현상을 지속적으로 보고하고 있지만, 운동처방에 대한 효과 정도에 대해서는 상당한 차이가 있는 것으로 알려지고 있다. 이러한 개인차에 대한 원인은 크게 유전요인과 환경요인에 기인하므로 본 연구 결과는 대사증후군과 유전요인의 상관관계 연구의 기초자료를 제시하는데 의의가 있을 것이다.

REFERENCES

- Beheshti I, Hanson NQ, Copeland KR, Garg U, Tsai MY. Single-strand conformational polymorphisms (SSCP): Studies of the genetic polymorphisms of exon 4 of apolipoprotein C III. *Clinical Biochem.* 1995. 28: 303-307.
- Chen X, Tian H, Liu R. Association of serum apolipoprotein C III levels and apolipoprotein C III gene Sst I polymorphism with carotid intima-media thickness in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004. 66: 41-47.
- Choi GR, Suh SP, Song JW, Kee SJ, Shin JH, Ryang DW. Genetic variation of the apoA I-C III-AIV gene cluster in hypertriglyceridemic patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *J Korean Med Sci.* 2000. 15: 289-294.
- Dallinga-Thie GM, Bu XD, van Linde-Sibenius T, Rotter JJ, Lusia AJ, de Bruin TW. Apolipoprotein A-I/C-III/A-IV gene cluster in familial combined hyperlipidemia: effects on LDL-cholesterol and apolipoproteins B and C-III. *J Lipid Res.* 1996. 37: 136-147.
- Dammerman M, Sandkuijl LA, Hallas JL, Chung W, Breslow JL. An apolipoprotein CIII haplotype protective against hypertriglyceridemia is specified by promoter and 3'-untranslated region polymorphisms. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993. 90: 4562-4566.
- Dallongeville J, Meirhaeghe A, Cotel D, Fruchart JC, Amouyel P, Helbecque N. Gender related association between genetic variations of APOC-III gene and lipid and lipoprotein variables in northern France. *Atherosclerosis.* 2000. 150: 149-157.
- De Silva HV, Lauer SJ, Wang J, Simonet WS, Weisgraber KH, Mahley RW, Taylor JM. Overexpression of human apolipoprotein C-III in transgenic mice results in an accumulation of apolipoprotein B48 remnants that is corrected by excess apolipoprotein. *Eur J Biol Chem.* 1994. 269: 2324-2335.
- Game FL, Jones AF. Coronary heart disease risk assessment in diabetes mellitus - a comparison of PROCAM and Framingham risk assessment functions. *Diabetes Med.* 2001. 18: 355-359.
- Groenendijk M, Cantor RM, de Bruin TWA, Dallinga-Thie GM. The apoAI-CIII-AIV gene cluster. *Atherosclerosis.* 2001. 157: 1-11.
- Hixson JE, Vernier DT, Powers PK. Detection of Sst I restriction site polymorphism in human APOC3 by the polymerase chain restriction. *Nucleic Acids Res.* 1991. 19: 196.
- Hegele RA, Connelly PW, Hanley AJ, Sun F, Harris SB, Zinman B. Common genomic variants associated with variation in plasma lipoproteins in young aboriginal Canadians. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997. 17: 1060-1066.
- Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Setzer RH, Liu C, Liu C, Alaupovic P, Kwong-Fu H, Azen SP. Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy. *Ann Intern Med.* 1996. 124: 548-556.

- Hong SH, Park WH, Lee CC, Song JH, Kim JQ. Association between genetic variations of *apoAI-CIII-AIV* cluster gene and hypertriglyceridemia subjects. *Clin Chem*. 1997. 43: 13-17.
- Jong MC, Rensen PCN, Dahlmans VEH, van der Boom H, van Berkel TJC, Havekes LM. Apolipoprotein C-III deficiency accelerates triglyceride hydrolysis by lipoprotein lipase in wild-type and apoE knockout mice. *J Lipid Res*. 2001. 42: 1578-1585.
- Kessling A, Ouellette S, Bouffard O, Chamberland A, Betard C, Selinger E, Xhignesse M, Lussier-Cacan S, Davignon J. Patterns of association between genetic variability in apolipoprotein (Apo) B, Apo AI-CIII-AIV, and cholesterol ester transfer protein gene regions and quantitative variation in lipid and lipoprotein traits: influence of gender and exogenous hormones. *Am J Hum Genet*. 1992. 50: 92-106.
- Kowal RC, Herzt J, Weisgraber KH, Mahley RW, Brown MS, Goldstein JL. Opposing effects of apolipoprotein E and C on lipoprotein binding to the low density lipoprotein receptor-related protein. *J Biol Chem*. 1990. 265: 10771-10779.
- Lorenzo FD, Rubba P, Monticelli A, Cocozza S. Coronary heart disease, echo-doppler evidence of peripheral arterial disease and polymorphism of apolipoprotein B gene and *apoAI-CIII* cluster. *Angiology*. 1993. 44: 785-790.
- Mahley RW, Innerarity TL, Rall SCJ, Weisgraber KH. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *Plasma Lipoprotein*. 1984. 25: 1277-1294.
- Marcoux C, Tremblay M, Fredenrich A, Davignon J, Cohn JS. Lipoprotein distribution of apolipoprotein C-III and its relationship to the presence in plasma of triglyceride-rich remnant lipoproteins. *Metabolism*. 2001. 50: 112-119.
- Paul-Hayase H, Rosseneu M, Robinson D, van Bervliet JP, Deslypere JP, Humphries SE. Polymorphisms in the apolipoprotein (Apo) AI-CIII-AIV gene cluster: detection of genetic variation determining plasma Apo AI, Apo CIII and Apo AIV concentrations. *Hum Genet*. 1992. 88: 439-446.
- Peacock RE, Temple A, Gudnason V, Rosseneu M, Humphries SE. Variation at the lipoprotein lipase and apolipoprotein AI-CIII gene loci are associated with fasting lipid and lipoprotein traits in a population sample from Iceland: interaction between genotype, gender, and smoking status. *Genet Epidemiol*. 1997. 14: 265-282.
- Ren Y, Tian H, Liu R. *apo C III* gene polymorphism in type 2 diabetic mellitus with hypertriglyceridemia. *Chin J Endocrinol Metab*. 2000. 16: 220-223.
- Smith JD, Brinton EA, Breslow JL. Polymorphism in the human apolipoprotein A-I gene promoter region. Association of the minor allele with decreased production rate *in vivo* and promoter activity *in vitro*. *J Clin Invest*. 1992. 89: 1796-1800.
- Talmud PJ, Humphries SE. Apolipoprotein C-III gene variation and dyslipidaemia. *Curr Opin Lipidol*. 1997. 8: 154-158.
- Wijsman EM, Brunzell JD, Jarvik GP, Austin MA, Motulsky AG, Deeb SS. Evidence against linkage of familial combined hyperlipidemia to the apolipoprotein AI-CIII-AIV gene complex. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998. 18: 215-226.
- Zeng Q, Dammerman M, Takada Y, Matsunaga A, Breslow JL, Sasaki J. An apolipoprotein CIII marker associated with hypertriglyceridemia in Caucasians also confers increased risk in a west Japanese population. *Hum Genet*. 1995. 95: 371-375.