

The PGC-II Polymorphism of the Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ Coactivator 1 α (PGC-1 α) Gene in Korean Subjects with the Metabolic Syndrome

Sun Ok Im¹, In Sik Kim², Sang Sun Kang³ and Sung-hee Hyun^{2,†}

¹Chungmu Hospital, Cheonan 373-809, Korea, ²Department of Biomedical Laboratory Science, School of Medicine Eulji University, Daejeon 301-746, Korea, and ³Department of Biology Education Chungbuk National University, Cheongju, Chungbuk 361-763, Korea

RFLP of PGC-1 α gene of 285 Korean women was analyzed by PCR and *HpaII* restriction. We evaluated the correlation between PGC 1 genotypes and biochemical results, using the results of RFLP. Study subjects were divided into 3 groups: normal group (who has been average value of serum biochemical analysis), upper group (who has been higher value than average value), and low group (who have been lower value than average value). The frequencies of H₁H₁, H₁H₂, and H₂H₂ genotypes were 92 (32%), 85 (32%), and 108 (38%) respectively, and the ratio between H₁ and H₂ alleles was 1:1.1. There were no meaningful differences between biochemical results and PGC-1 α genotypes in the normal group. But, in upper group, there was significant difference in total cholesterol ($P=0.04$) level. In the result of Turkey multiple comparison test, the P value of H₁H₁ and H₂H₂ was 0.059. In upper group, there were noticeable differences also in triglyceride ($P=0.034$) level and glucose ($P=0.043$) level, respectively. There were important differences between H₁H₁ type and H₁H₂ type in triglyceride ($P=0.029$) level and between H₁H₂ type and H₂H₂ type in glucose ($P=0.040$) level. This study may provide the PGC-1 α genotype patterns for the amounts of lipid and glucose in the serum. H₂ allele (Ser482) of PGC-1 α gene may be related with upper group in Korean women.

Key Words: *HpaII*, Metabolic syndrome, PGC-1 α , Obesity, RFLP

서 론

대사질환은 생활의 질을 감소시킬 뿐만 아니라 중풍, 고혈압, 고지혈증, 심장병, 당뇨병, 관절통, 요통 등 다양한 성인병을 유발하여 수명을 단축시키는 것으로 알려져 있다 (Kersten, 2002). 비만은 신체의 지방조직이 병적으로 증가된 상태로 정의되며, 필요한 에너지 요구량보다 더 많은 에너지를 섭취하면 여분의 에너지가 지방으로 축적되면서 체중이 증가하여 비만이 초래된다. 체중 증가의 초기에는 지방세포의 크기가 증가 (hypertrophic obesity)

하지만, 이후에는 지방세포의 수가 증가 (hyperplastic obesity)하게 된다.

일반적으로 대사질환은 유전적 감수성과 유전인자의 상호작용에 의하여 발생되며, 이러한 질환의 환경적 원인을 분석하여 예방과 치료를 하려는 시도도 중요하지만 유전적인 요인을 밝히는 것이 매우 중요하다. 그러나 비만의 원인 유전자를 찾는 노력에도 불구하고 아직까지도 확실하게 밝혀지지 않았다. 제 2형 당뇨병의 경우에도 최근 인슐린 분비 및 작용에 관여하는 insulin receptor substrate-2 (IRS-2)를 비롯한 몇 가지 새로운 원인 유전자가 제시되고 있으나 (Hammarstedt et al., 2003) 현재까지 확실하게 밝혀 지지 않았다. Issemann (1990) 등에 의하여 클로닝된 peroxisome proliferator activated receptor (PPAR)는 스테로이드 호르몬 수용체나 비타민 D 수용체와 유사한 구조를 갖는 DNA 결합형 전사인자로 작용하며 α , β , γ 의 세 가지의 아형이 밝혀져 있다 (Auboeuf et al., 1997). PPAR α 는 음식 섭취량 변화와 렙틴 (leptin) 유

*Received: 19 December, 2011 / Revised: 3 June, 2012

Accepted: 4 June, 2012

†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

©The Korean Society for Biomedical Laboratory Sciences. All rights reserved.

전자 발현과 무관한 기전으로 지방조직을 감소시킨다. 또한 PPAR α activator는 간의 미토콘드리아에서 지방산의 베타 산화과정과 케톤의 생성과정을 증가시켜 지방산의 생성을 감소시키며, 초저밀도지단백 콜레스테롤의 생산을 감소시킨다 (Brady et al., 1989). PPAR β 는 모든 조직에 널리 분포하지만 작용기작은 확실하게 알려져 있지 않으며, PPAR γ 는 지방세포의 분화에 관여한다고 알려져 있다 (Park et al., 1997). 비만 및 당뇨병 환자를 대상으로 한 유전자 돌연변이 연구는 서구인을 대상으로 활발하게 진행되어 왔다 (Poulsen, et al., 2003). Yen (1997) 등은 당뇨병 환자들을 대상으로 PPAR γ 유전자의 돌연변이를 조사한 결과 34번째 염기가 C에서 G로 치환되어 12번째 아미노산이 proline에서 alanine으로 변형되었으며, 제 2형 당뇨병과 유의한 연관이 있으며 서구인에서 PPAR γ 유전자의 Pro12Ala 변이가 체질량지수 (BMI) 및 체중과 유의한 상관관계를 나타내어 비만과의 관련성을 제시하였다.

최근 지방 및 포도당 대사에 관여하는 새로운 유전자인 peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator 1 α (PGC-1 α)가 제 2형 당뇨병과 다른 대사질환 유전자와 연관성이 있는 것으로 보고되고 있다. PGC-1 α 는 갈색지방 조직에서 PPAR γ 에 대한 coactivator로써 작용하며 지방 조직, 골격근과 심장에서 미토콘드리아의 수적 증가와 에너지 대사를 촉진시킨다 (Scarpulla, 2002). 또한 PGC-1 α 의 과발현은 지방산의 산화 (β -oxidation)와 포도당신생 (gluconeogenesis)을 증가시키는 것으로 밝혀져 있다 (Klover and Mooney, 2004). 그러나 당뇨 환자나 당뇨성향 환자의 골격근에서는 PGC-1 α 의 활성 감소와 낮은 유전자 발현이 보고되었으며 비만증 환자의 골격근에서도 PGC-1 α 유전자의 발현이 감소된 것으로 알려졌다 (Herzig et al., 2001). PGC-1 α 유전자가 Gly482Ser으로 치환된 경우 인슐린에 대한 감수성이 감소하여 당뇨병 발생 위험이 증가하며, 골격근의 지방산 산화에 영향을 주어서 비만, 당뇨와 인슐린 저항성 등의 위험이 초래될 수 있다. 따라서 본 연구에서는 한국인 여성을 대상으로 PGC-1 α 유전자의 RFLP와 고지혈증 및 당뇨병과 관련된 일반화학검사 중에서 혈중 total cholesterol, high density lipoprotein-cholesterol (HDL-cholesterol), triglyceride, glucose, hemoglobin A1c (HbA1c)의 상관관계를 알아보려고 한다.

재료 및 방법

연구 대상

실험 대상자는 2005년 1월부터 2005년 3월까지 천안시 C종합병원 건강검진센터에서 건강검진을 받은 성인 여성 중 본 연구의 취지를 설명한 후 이에 동의한 여성 285명 (연령 30~91)을 대상으로 연구를 하였으며 평균 연령은 52.7세 였다.

방법

생화학적 분석. 검사 전날 저녁식사 후 14시간 이상 공복상태를 유지한 후 8 ml의 정맥혈을 채혈하여 혈청으로 분리하였다. 혈청의 생화학검사 중 total cholesterol은 oxidase법, HDL-cholesterol은 phosphotungstic acid-MGCl₂ 침전법, triglyceride는 glycerol 비소거법, glucose는 glucose oxidase법으로 Olympus AU400 (Olympus, Japan) 화학분석기기를 사용하여 분석하였다. HbA1c 분석은 화학분석기기인 INTEGRA 400 (Roche, Baser, Swiss)을 이용하여 측정하였다.

PGC-1 α 유전자의 RFLP의 분석. DNA의 추출은 G-spin for blood kit (Intron, Daejeon, Korea)를 이용하여 분리하였다. 추출한 DNA는 1.5 ml 튜브에 5 μ l 씩 분주하여 실험 기간 동안 -20 $^{\circ}$ C에서 보관하면서 사용하였다.

PGC-1 α 유전자의 RFLP는 polymerase chain reaction (PCR)을 이용하여 PGC-1 α 유전자의 Gly482Ser (GGT \rightarrow AGT) 지역을 포함하는 뉴클레오티드 1029~1807 부위를 증폭하였으며 RFLP는 HpaII 제한효소를 이용하여 분석하였다. PCR은 TECHNE PCR (Techne, Cambridge, UK)을 이용하였다.

PGC-1 α 유전자의 Gly482Ser 지역의 증폭을 위한 up primer는 5'-GCC AAC CAA GAT AAC CCT TTT AG-3'와 down primer는 5'-GGG GTC TTT GAG AAA ATA AGG-3'을 이용하였다. PCR은 premix (Intron, Daejeon, Korea)에 primer를 각각 10 pmoles로 첨가하고 주형 DNA (genomic template) 50 ng를 가한 후 최종 20 μ l가 되도록 하여 반응시켰다. PCR 조건은 predenaturation 과정으로 94 $^{\circ}$ C에서 5분간을 수행하고 denaturation은 94 $^{\circ}$ C에서 1분, annealing은 57 $^{\circ}$ C에서 1분 20초, extension은 72 $^{\circ}$ C에서 50초를 한 주기로 35회 반복한 다음, 72 $^{\circ}$ C에서 5분간 postextension을 시행하였다.

Gly482 (H₁H₁) allele는 제한효소 *Hpa*II 인식부위의 결손에 의해 778 bp 단일밴드이고, Ser482 (H₂H₂) allele는 *Hpa*II 인식부위의 삽입에 따라 533 bp와 245 bp의 두 가지 밴드이며 Gly482Ser (H₁H₂) 이형 집합체는 한쪽 절편이 *Hpa*II 효소에 의해 절단되어 778 bp, 533 bp와 245 bp의 세 가지 밴드를 나타내었다.

통계분석

자료의 통계분석은 SPSS-PC (version 10.1)를 이용하여 실시하였고, 분석 결과는 평균 ± 표준편차로 표기하였다. 유전자 형질에 따른 평균차이는 변량분석 (ANOVA)으로 표현하였다. 군에 따른 유전자 RFLP의 비교는 독립표본 T-검정을 하였다. 사후검증은 Turkey법을 이용하였다. 통계적으로 유의한 경우는 *P* 값이 0.05 미만인 경우로 정의하였다.

결 과

연구대상자의 특성

연구대상자의 평균 연령은 52.7이었으며 total cholesterol 평균 농도는 203.3 mg/dl, triglyceride는 130.5 mg/dl, glucose는 121.5 mg/dl, HDL-cholesterol은 52.4 mg/dl, HbA1c는 5.7%이었다. 연구의 대상자 (n=285, 여성) 중 혈청의 생

Table 1. Biochemical characteristics of all subjects

Variables	Means	Standard deviation
Age (years)	52.7	13.7
Total cholesterol (mg/dl)	203.3	45.2
Triglyceride (mg/dl)	130.5	80.5
Glucose (mg/dl)	121.5	55.0
HDL-cholesterol (mg/dl)	52.4	13.9
HbA1c (%)	5.71	1.1

화학적 특성에서 total cholesterol, triglyceride, glucose, HDL-cholesterol과 HbA1c의 정상범위에 포함되는 대상자는 191명 (67%), 191명(67%), 195명 (68%), 241명 (85%)과 242명 (85%)이었으며 정상군이라고 명명하였다. 측정 항목에서 높은 결과를 나타낸 대상자는 각각 94명 (33%), 94명 (33%), 90명 (32%), 44명 (15%)과 43명 (15%)으로 높은 수치군으로 명명하였다 (Table 1).

PGC-1 α 유전자형에 따른 생화학적 특성

PGC-1 α 유전자 다형은 실험대상자 285명 중 H₁H₁형은 92명 (32%), H₁H₂형은 85명 (30%), H₂H₂형은 108명 (38%)으로 H₂H₂형이 다른 RFLP에 비교하여 약간 많았다. H₁ allele는 269 (47%)이고, H₂ allele는 301 (53%)로 H₂ allele가 H₁ allele 보다 약간 많았다. H₁ allele와 H₂ allele의 비율은 1대 1.1이었다. Total cholesterol, triglyceride, glucose, HDL-cholesterol과 HbA1c의 평균 농도와 PGC-1 α 유전자형의 RFLP간에 유의한 차이는 없었다 (Table 2).

정상군과 높은 수치군의 PGC-1 α 유전자 다형

정상군에서의 total cholesterol allele는 382명 중 H₁ allele가 183명 (48%)이었고, H₂ allele가 199명 (52%)이었으며 H₂ allele가 H₁ allele 보다 약간 많았다. H₁ allele의 평균 농도는 178.2 mg/dl이었고 H₂ allele의 평균 농도는 179.2 mg/dl이었다. Total cholesterol의 정상군에서 H₁ allele와 H₂ allele는 유의한 차이가 없었다 (*P*=0.697). 높은 수치군의 allele는 188명 중 H₁ allele가 86명 (46%)이었고 H₂ allele는 102명 (54%)이었으며 H₂ allele가 H₁ allele 보다 약간 많았다. 평균 농도는 H₁ allele가 246.6 mg/dl, H₂ allele가 259.0 mg/dl이었다. 높은 수치군에서 H₁ allele와 H₂ allele는 유의한 차이가 있었다 (*P*=0.006, Table 2).

정상군에서 triglyceride의 allele는 382명 중 H₁ allele가 181명 (47%)이었고, H₂ allele가 201명 (53%)이었으며 H₂

Table 2. Comparison of biochemical characteristics with PGC-1 α genotypes

Variables	Genotypes			<i>F</i> -value	<i>P</i> -value
	H ₁ H ₁ n=92 (32%)	H ₁ H ₂ n=85 (30%)	H ₂ H ₂ n=108 (38%)		
Total cholesterol (mg/dl)	198.4 ± 39.6	203.7 ± 44.8	207.3 ± 49.6	0.963	0.383
Triglyceride (mg/dl)	127.4 ± 66.4	127.6 ± 90.5	135.3 ± 83.5	0.317	0.729
glucose (mg/dl)	117.7 ± 46.3	121.2 ± 41.0	125.1 ± 69.6	0.447	0.640
HDL-cholesterol (mg/dl)	53.3 ± 13.5	52.0 ± 13.0	52.0 ± 14.8	0.258	0.773
HbA1c (%)	5.7 ± 1.1	5.6 ± 0.5	5.7 ± 1.3	0.470	0.625

Table 3. The genotypic differences of PGC-1 α gene between normal group and upper group

Genotype		Normal group		Upper group	
Total cholesterol		n=191	mg/dl	n=94	mg/dl
	H ₁ H ₁	66 (35%)	179.8 ± 28.6	26 (28%)	245.5 ± 19.3
H ₁ H ₁ /H ₂ H ₂ (P=0.059)	H ₁ H ₂	51 (27%)	173.8 ± 26.8	34 (36%)	248.4 ± 24.4
	H ₂ H ₂	74 (39%)	181.1 ± 24.3	34 (36%)	264.3 ± 42.4*
	P-value	0.298		0.040	
Triglyceride		n=191	mg/dl	n=94	mg/dl
	H ₁ H ₁	58 (30%)	86.9 ± 27.7	34 (36%)	196.4 ± 55.3*
H ₁ H ₁ /H ₁ H ₂ (P=0.029)	H ₁ H ₂	65 (34%)	89.4 ± 30.0	20 (21%)	251.9 ± 109.2
	H ₂ H ₂	68 (36%)	83.2 ± 28.6	40 (43%)	224.1 ± 70.0
	P-value	0.457		0.034	
Glucose		n=195	mg/dl	n=90	mg/dl
	H ₁ H ₁	65 (33%)	95.2 ± 14.2	27 (30%)	171.8 ± 52.2
H ₁ H ₂ /H ₂ H ₂ (P=0.040)	H ₁ H ₂	53 (27%)	97.1 ± 12.9	32 (36%)	161.0 ± 40.7*
	H ₂ H ₂	77 (39%)	94.2 ± 14.2	31 (34%)	201.8 ± 90.9
	P-value	0.492		0.043	
HDL-cholesterol		n=241	mg/dl	n=44	mg/dl
	H ₁ H ₁	77 (32%)	49.07 ± 9.9	15 (34%)	75.1 ± 7.2
	H ₁ H ₂	73 (30%)	48.3 ± 8.8	12 (27%)	74.4 ± 13.0
	H ₂ H ₂	91 (38%)	47.3 ± 10.4	17 (39%)	77.3 ± 7.8
	P-value	0.508		0.659	
HbA1c		n=242	%	n=43	%
	H ₁ H ₁	78 (32%)	5.3 ± 0.4	14 (33%)	7.8 ± 1.2
	H ₁ H ₂	75 (31%)	5.2 ± 0.3	10 (23%)	8.1 ± 1.1
	H ₂ H ₂	89 (37%)	5.2 ± 0.3	19 (44%)	8.1 ± 1.6
	P-value	0.326		0.792	

allele가 H₁ allele 보다 약간 많았다. H₁ allele의 평균 농도는 87.7 mg/dl, H₂ allele의 평균 농도는 85.2 mg/dl이었다. Triglyceride의 정상군에서 H₁ allele와 H₂ allele는 유의한 차이가 없었다 (P=0.374). Triglyceride의 높은 수치군에서 PGC-1 α 유전자형은 Turkey 사후검정을 실시한 결과 H₁H₁과 H₁H₂형 사이에서 유의한 차이가 있었다 (P=0.029). 높은 수치군의 allele는 88명 중 H₁ allele가 68명 (77%)이었고 H₂ allele는 20명 (23%)이었다. H₁ allele가 H₂ allele 보다 약간 많았으나 평균 농도는 H₁ allele가 196.4 mg/dl, H₂ allele가 251.9 mg/dl로 H₂ allele가 H₁ allele 보다 높았다. 높은 수치군에서 triglyceride는 H₁ allele와 H₂ allele 사이에서 유의한 차이가 있었다 (P=0.039, Table 3).

Glucose의 정상군에서 H₁ allele와 H₂ allele는 유의한 차이가 없었다 (P=0.804). 높은 수치군 내에서 PGC-1 α 유전자 RFLP간에 유의한 차이가 있었으며 (P=0.043),

Turkey의 사후검정을 실시한 결과 H₁H₂과 H₂H₂형 사이에서 유의한 차이가 있었다 (P=0.040). 높은 수치군의 allele는 180명 중 H₁ allele가 86명 (48%)이었고 H₂ allele는 94명 (52%)이었다. H₂ allele가 H₁ allele 보다 많았으며 평균 농도에서도 H₁ allele는 167.8 mg/dl, H₂ allele는 187.9 mg/dl로 H₂ allele의 농도가 약간 높았다. 높은 수치군에서 glucose는 H₁ allele와 H₂ allele 사이에서 유의한 차이가 있었다 (P=0.039, Table 3).

HDL-cholesterol의 정상군에서 PGC-1 α 유전자 RFLP간에는 유의한 차이를 보이지 않았다 (P=0.508).

높은 수치군의 allele는 88명 중 H₁ allele가 47명 (53%)이었고 H₂ allele는 41명 (47%)이었다. H₁ allele가 H₂ allele 보다 약간 많았으며 평균 농도에서는 H₁ allele는 74.2 mg/dl, H₂ allele는 77.5 mg/dl로 H₂ allele의 농도가 약간 높았다. 높은 수치군에서 HDL-cholesterol은 H₁ allele와 H₂

Table 4. The allele frequencies of PGC-1 α gene between normal group and upper group

Allele	Normal group		Upper group	
Total cholesterol	n=382	mg/dl	n=188	mg/dl
H ₁	183 (48%)	178.2 \pm 28.1	86 (46%)	246.6 \pm 21.3
H ₂	199 (52%)	179.3 \pm 25.1	102 (54%)	259.02 \pm 32.8
<i>P</i> -value	0.697		0.006	
Triglyceride	n=382	mg/dl	n=88	mg/dl
H ₁	181 (47%)	87.8 \pm 28.4	68 (77%)	196.4 \pm 54.9
H ₂	201 (53%)	85.2 \pm 29.1	20 (23%)	251.9 \pm 109.2
<i>P</i> -value	0.374		0.039	
Glucose	n=313	mg/dl	n=180	mg/dl
H ₁	183 (58%)	95.8 \pm 13.8	86 (48%)	167.8 \pm 47.9
H ₂	130 (42%)	95.4 \pm 13.7	94 (52%)	187.9 \pm 79.1
<i>P</i> -value	0.804		0.039	
HDL-cholesterol	n=482	mg/dl	n=88	mg/dl
H ₁	227 (47%)	48.8 \pm 9.5	47 (53%)	74.2 \pm 8.7
H ₂	255 (53%)	47.6 \pm 9.9	41 (47%)	77.5 \pm 9.3
<i>P</i> -value	0.17		0.093	
HbA1c	n=484	%	n=86	%
H ₁	231 (48%)	5.3 \pm 0.4	38 (44%)	7.9 \pm 1.1
H ₂	253 (52%)	5.2 \pm 0.3	48 (56%)	8.1 \pm 1.4
<i>P</i> -value	0.127		0.414	

Values are mean \pm standard deviation
Number in parentheses is percentage.

allele 사이에서 유의한 차이가 없었다 ($P=0.093$, Table 4).

HbA1c의 정상군에서 PGC-1 α 유전자 RFLP간에는 유의한 차이를 보이지 않았다 ($P=0.326$). 정상군에서 HbA1c의 allele는 484명 중 H₁ allele가 231명 (48%), H₂ allele가 253명 (52%)이었으며 H₂ allele가 H₁ allele 보다 약간 많았다. H₁ allele와 H₂ allele의 평균 농도는 5.3%와 5.2 %이었다. HbA1c의 정상군에서 H₁ allele와 H₂ allele는 유의한 차이가 없었다 ($P=0.127$). HbA1c 높은 수치군에서의 PGC-1 α 유전자형은 43명 중 H₁H₁형은 14명 (33%), H₁H₂형은 10명 (23%), H₂H₂형은 19명 (44%)으로 H₂H₂형이 다른 유전자형보다 많았다. 평균 농도는 H₁H₁형이 7.8%, H₁H₂형이 8.1%, H₂H₂형이 8.1%이었다. 높은 수치군에서도 PGC-1 α 유전자 RFLP간에 유의한 차이를 보이지 않았다 ($P=0.792$). 높은 수치군의 allele는 86명 중 H₁ allele가 38명 (44%)이었고 H₂ allele는 48명 (56%)이었으며 H₂ allele가 H₁ allele 보다 약간 많았다. 평균 농도는 H₁ allele는 7.9%, H₂ allele는 8.1%로 H₂ allele의 농도가 H₁ allele 보다 약간 높았다. 높은 수치군에서의 HbA1c는 H₁

allele와 H₂ allele 사이에서 유의한 차이가 없었다 ($P=0.414$, Table 4).

고 찰

PGC-1 α 유전자형은 에너지 대사와 관련되어 중추적 역할을 담당하는 유전자의 전사 (Goto et al., 2000; Puigserver et al., 2001)를 조절하며 주로 심장근, 골격근, 신장, 간 및 갈색지방조직에서 발현된다 (Hara et al., 2002). 또한 PGC-1 α 의 활성은 운동 직후 골격근 (Andersen et al., 2001)에서 갈색지방조직이 저온에 노출 (Kersten, 2002)되거나 사이토카인에 반응 (Boden, 1997)하여 세포 대사율이 변화함에 따라 조절된다. 사람의 PGC-1 α 유전자는 4p15.1에 위치하며 PGC-1 α 유전자의 단일 뉴클레오티드 다형성으로 유도된 아미노산 Gly482Ser 치환은 일본인과 덴마크인의 연구에서 인슐린 저항성 및 제 2형 당뇨 감수성과 밀접한 연관이 있는 것으로 밝혀졌다 (Abel et al., 2001; Carvalho et al., 2001).

최근의 연구 결과로부터 다양한 신호전달물질의 분비가 지방조직에서 인슐린 감수성을 체계적으로 조절하는 것으로 추측하고 있으며 (Zierath et al., 2000; Louise et al., 2005), 지방조직의 내분비 기능은 인슐린 저항성 환자의 지방조직 (Boustead et al., 2003) 및 골격근에서 insulin receptor substrate-1 (IRS-1), glucose transporter isoform-4 (GLUT-4)와 같은 인슐린 신호전달물질 유전자의 발현을 조절하는 것으로 알려졌다. 일반인을 대상으로 한 본 연구에서 glucose는 높은 수치군에서 PGC-1 α 유전자 RFLP 간의 유의한 차이가 있었으며 ($P=0.043$) H₁과 H₂ 유전자형에서 유의성을 나타내었다 ($P=0.039$). 한국인의 혈중 glucose와 PGC-1 α 유전자형과의 관계에서 H₁ 유전자형은 48%, H₂ 유전자형은 52%이었으며 H₂를 포함하는 경우 의미 있게 혈중 glucose의 평균 농도가 높게 측정되었으므로 PGC-1 α 유전자의 RFLP는 당뇨병질환과 관계가 있다는 것을 암시하고 있다.

대사질환은 환경, 유전적 요인 및 질병 등 다양한 원인에 의해 유발되며 현재까지도 많은 대사질환의 정확한 유전적 특성은 밝혀지지 않고 있다. 심혈관 질환 (CHD; coronary heart disease)을 일으키는 대사관련 위험요소 중 지질과 비지질 인자의 체내 순환은 PGC-1 α 유전자형과 관련이 깊으며 PGC-1 α 유전자형은 지질대사와 관련된 유전자의 상위 신호 전달계에 위치하므로 복부비만 이상지질혈증, 고혈압 등과 같은 대사질환과도 관련이 있다고 알려졌다 (Himms-Hagen, 1990).

최근 연구에서 PPAR- γ 유전자의 Pro12Ala 다형은 대사질환의 위험성을 감소시키는 것으로 보고 (Puigserver et al., 1998) 되었으며, PPAR- γ 의 상위 신호 전달계에 위치하는 PGC-1 α 이 대사질환과 관련된 새로운 연구대상이 되고 있다. PGC-1 α 은 대사와 관련된 신호 전달계에서 PPAR- α , PPAR- γ , myocyte enhancer factor 2C (MEF2C)와 hepatocyte nuclear factor-4 α (HNF-4 α)의 전사조절 coactivator로서 작용한다. 이 중 PPAR- α 와 PPAR- γ 는 지질의 저장 및 지방조직의 대사와 관련된 유전자 발현을 조절하며 (Goto et al., 2000), MEF2C는 골격근에서 GLUT-4의 발현을 조절한다. 또한 HNF-4 α 는 간세포에서 포도당신생과 관련하여 PGC-1 α 유전자의 작용으로 glucose-6-phosphatase의 발현을 조절하므로 건강한 일반인보다 인슐린 저항성 환자에서 PGC-1 α 의 발현이 감소하는 것으로 알려져 있다 (Hara et al., 2002). 이러한 연구결과는 PGC-1 α 가 생체 내에서 지질과 포도당의 항상성유지에 중요한 역할을 담당하고 있음을 암시한다.

본 연구에서도 생화학적 측정 항목 중 total cholesterol과 triglyceride, glucose의 농도는 PGC-1 α 유전자의 RFLP와 유의한 차이를 나타내었다. Total cholesterol과 triglyceride의 농도는 정상군에서는 유의성이 없었으며 높은 수치군에서는 각각 $P=0.04$ 와 $P=0.034$ 의 유의한 차이를 나타내었고, H₁과 H₂ 유전자형에서도 각각 $P=0.006$ 와 $P=0.039$ 의 유의성을 나타내었다. 한국인의 혈중 total cholesterol과 triglyceride의 농도와 PGC-1 α 유전자형과의 관계에서 H₁ 유전자형은 각각 46%, 77%, H₂ 유전자형은 54%, 23%이었으며 H₂를 포함하는 경우 의미 있게 혈중 total cholesterol과 triglyceride의 농도가 높게 측정되었다. 이상과 같은 결과로부터 한국인에서 지질대사와 관련된 PGC-1 α 유전자형을 H₂로 갖는 경우 PGC-1 α 의 기능이 상으로 지질대사 능력이 감소되어 혈중 지질 농도의 증가를 일으키는 것으로 추측된다.

본 연구에서 total cholesterol, triglyceride와 glucose의 혈중 농도와 PGC-1 α 유전자형과의 관계에서 통계적 유의성은 확인되었으나, 그 차이가 뚜렷하게 나타나지 않았으므로 PGC-1 α 유전자형과 당뇨병질환 또는 지질대사질환과 관계를 명확하게 판단할 수는 없었다. 또한 본 연구의 대상이 당뇨병이상이나 고지혈증과 관련이 없는 일반인이었고 전체 검사 집단의 크기가 작은 한계를 포함하였으므로 표본적인 한국인에서의 PGC-1 α 유전자의 다형분포를 확인하는데 그쳤다. 이와 같이 한국인에서 H₂ 유전자형이 당뇨병질환과 지질대사와 관련된 total cholesterol, triglyceride와 glucose의 농도가 높게 나타난 결과의 보완이 필요하다. 따라서 PGC-1 α 유전자 다형성과 당뇨병성 신증 뿐만 아니라 고지혈증 진행에 영향을 미치는 병태생리를 정확히 알아보기 위해서는 앞으로 본 연구의 한계를 극복하는 보다 대규모의 환자를 대상으로 한 연구 또는 정상인과 대사질환자의 연관성을 측정하는 추가적인 연구가 필요할 것이다.

REFERENCES

- Abel ED, Peroni O, Kim JK, Kim YB, boss O, Hadro E, Minnemann T, Shulamn GI, Kahn BB. Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature*. 2001. 409: 729-733.
- Auboeuf D, Rieusset J, Fajas L, Vallier P, Frering V, Riou JP, Staels B, Auwerx J, Laville M, Vidal H. Tissue distribution and quantification of the expression of mRNAs of peroxisome

- proliferator-activated receptors and liver x receptor-alpha in humans: no alteration in adipose tissue of obese and NIDDM patients. *Diabetes*. 1997. 48: 1319-1327.
- Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*. 1997. 46: 3-10.
- Boustead JN, Stadelmaier BT, Eeds AM, Wiebe PO, Svitekca, Oeser JK. Hepatocyte nuclear factor-4 alpha mediates the stimulatory effect of peroxisome proliferators-activated receptor gamma co-activator-1 alpha (PGC-1 alpha) on glucose-6-phosphatase catalytic subunit gene transcription in H4IE cells. *Biochem J*. 2003. 369: 17-22.
- Brady PS, Marrine KA, Brady LJ, Ramsay RR. Co-ordinate induction of hepatic mitochondrial and peroxisomal carnitine acyltransferase synthesis by diet and drugs. *Biochem J*. 1989. 260: 93-100.
- Carvalho E, Jansson PA, Nagaev I, Wentzel AM, Smith U. Insulin resistance with low cellular IRS-I expression is also associated with low GLUT4 expression and impaired insulin stimulated glucose transport. *FASEB J*. 2001. 15: 1101-1103.
- Ek J, Andersen G, Urhammer SA, Hansen L, Carstensen B, Borch-Johnsen K, Drivsholm T, Berglund L, Hansen T, Lithell H, Pedersen O. Studies of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferators-activated receptor-gamma2 (PPAR-gamma2) gene in relation to insulin sensitivity among glucose tolerant Caucasians. *Diabetologia*. 2001. 44: 1170-1176.
- Goto M, Terada S, Kato M, Katoh M, Yozozeki T, Tabata I, Shimokawa T. cDNA Cloning and mRNA analysis of PGC-1 in epitrochlearis muscle in swimming-exercised rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000. 274: 350-354.
- Hammarstedt A, Jansson PA, Wesslau C, Yang X, Smith U. Reduced expression of PGC-1 and insulin-signaling molecules in adipose tissue is associated with insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003. 301: 578-583.
- Hara K, Tobe K, Okdad T, Kadowaki H, Akanuma Y, Ito C, Kimura S, Kadowaki T. A genetic variation in the PGC-1 gene could confer insulin resistance and susceptibility to Type II diabetes. *Diabetologia*. 2002. 45: 740-743.
- Herzig S, Long F, Jhala US, Hedrick S, Quinn R, Bauer A, Rudolph D, Schutz G, Yoon C, Puigserver P, Spiegelman B, Montminy M. CREB regulates hepatic gluconeogenesis through the coactivator PGC-1. *Nature*. 2001. 413: 179-183.
- Himms-Hagen J. Brown adipose tissue thermogenesis: inter disciplinary studies. *FASEB J*. 1990. 4: 2890-2898.
- Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferations. *Nature*. 1990. 347: 645-650.
- Kersten S. Peroxisome proliferator activated receptors and obesity. *European J Pharm*. 2002. 440: 223-234.
- klover PJ, Mooney RA. Cell in focus. Hepatocytes: critical for glucose homeostasis. *International J Biochem Cell Biol*. 2004. 36:753-758.
- Louise A, Rasmussen S, Fenger M, Jorgensen T, borch-Johnsen K, Madsbad S, Urhammer SA. Studies of the Gly482Ser polymorphism of the peroxisome proliferators-activated receptor gamma coactivator 1alpha (PGC-1alpha) gene in Danish subjects with the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005. 67: 175-179.
- Park KS, Ciaraldi TP, Abrams-Carter L, Mudaliar S, Nikoulina SE, Henry RR. PPAR gamma gene expression is elevated in skeletal muscle of obese and Type II diabetic subjects. *Diabetes*. 1997. 46: 1230-1234.
- Poulsen P, Anderson G, Fenger M, Hansen T, Echwald SM, Volund A, Beck-Nielsen H, Pedersen O, Vaag A. Impact of two common polymorphisms in the PPAR-gamma gene on glucose tolerance and plasma insulin profiles in monozygotic and dizygotic twins: thrifty genotype, thrifty phenotype, or both? *Diabetes*. 2003. 52: 194-198.
- Puigserver P, Wu Z, Park CW, Graves R, Wright M, Spiegelman BM. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell*. 1998. 92: 829-839.
- Puigserver P, Fhee J, Lin J, Wu Z, Yoon JC, Krauss S, Mootha VK, Lowell BB, Spiegelman BM. Cytokine stimulation of energy expenditure through p38 MAP kinase activation of PPARgamma coactivator-1. *Mol Cell*. 2001. 8: 971-982.
- Scarpulla RC. Nuclear activators and coactivators in mammalian mitochondrial biogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2002. 1576: 1-14.
- Yen CJ, Beamer BA, Negri C, Silver K, Brown KA, Yarnall DP, Burns DK, Roth J, Shuldiner AR. Molecular Scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma (hPPAR gamma) gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12Ala PPAR gamma 2 missense mutation. *Biochem Biophys Res Common*. 1997. 241: 270-274.
- Zierath J, Krook A, Wallberg-Henriksson H. Insulin action and insulin resistance in human skeletal muscle. *Diabetologia*. 2000. 43: 821-835.