

Association between *C16orf47* Gene and Serum Liver Enzyme Levels in the Korean Population

Hyo-Jun Ahn¹ and Yong-Bin Eom^{2,†}

¹Department of Laboratory Medicine, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, Goyang 410-719, Korea

²Department of Biomedical Laboratory Science, College of Medical Sciences, Soonchunhyang University, Chungnam, Asan 336-745, Korea

Serum liver enzyme levels are widely used in the clinical diagnosis of liver diseases and the assessment of liver status. They also have epidemiological significance to be prospective risk factors for type 2 diabetes, cardiovascular disease. In the previous study, single nucleotide polymorphisms (SNPs) in several genes have been reported to be associated with serum liver enzyme levels in American population. We aimed to confirm whether the genetic variation of *C16orf47* (chromosome 16 open reading frame 47) gene also influence the serum liver enzyme levels in Korean population. We genotyped variants in or near *C16orf47* in a population-based sample including 994 unrelated Korean adult. Here, we performed association analysis to elucidate the possible relations of genetic polymorphisms in *C16orf47* gene with serum liver enzyme levels. By examining genotype data of a total of 944 subjects in 5 hospital health promotion center, we discovered the *C16orf47* gene polymorphisms are associated with serum liver enzyme levels. The common and highest significant polymorphism was rs7203412 ($\beta=3.68$, $P=3.66E-06$) with glutamic oxaloacetic transferase (GOT) and rs7203412 ($\beta=6.2$, $P=7.06E-05$) with glutamic pyruvate transaminase (GPT) in all group. Furthermore, the SNP rs7203412 was consistently associated with GOT ($\beta=6.41$, $P=6.78E-08$) and GPT ($\beta=11.53$, $P=2.81E-06$) in men group. Consequently, we found statistically significant SNP in *C16orf47* gene that are associated with serum levels of GOT and GPT. In addition, these results suggest that the individuals with the minor alleles of the SNP in the *C16orf47* gene may be more elevated serum liver enzyme levels in the Korean population.

Key Words: Serum liver enzyme level, *C16orf47*, SNP, rs7203412, Association

서 론

혈청 간 효소의 유전적인 부위에 대한 이해는 간 효소 검사의 정확한 해석에 도움을 줄 것이고, 대사증후군이나 독소에 의한 간 손상에서 개개인의 차이를 이해하는데 많은 도움이 될 것이다. 또한 혈청 간 효소 수치와 관련있는 유전자에 대한 규명은 바이러스, 대사성, 자가면역 또

는 독소에 의한 간 질환등 각종 간 관련 질환의 후보 유전자를 밝힐 수 있을 것으로 기대하고 있다 (Schadt et al., 2008; Yuan et al., 2008).

간 효소와 관련하여 Schadt 등의 보고에 의하면 *CHUK* (IKK-alpha) 유전자의 rs11591741 SNP는 인체의 간에서 *CHUK* 유전자 전사 조절에 영향을 주는 *CWF19L1* (CWF19-like 1) 유전자의 발현과 관계있는 것으로 보고하였다 (Schadt et al., 2008). *CPN* 유전자는 혈관내로 분비되는 kinin, anaphylatoxin과 같은 C-terminal arginine 또는 lysine을 포함하는 염증성 peptide로부터 인체를 방어하는 간에서 발현되는 혈장 metalloprotease, arginine carboxypeptidase-1을 암호화하는 것으로 알려져 있다 (Matthews et al., 2004).

미국인을 대상으로 Romeo 등의 연구에 의하면 기준에 발표된 유전자중 *PNPLA3* 유전자내 rs738409 SNP의 gen-

*Received: May 27, 2013 / Revised: July 4, 2013

Accepted: July 11, 2013

†Corresponding author: Yong-Bin Eom. Department of Biomedical Laboratory Science, College of Medical Sciences, Soonchunhyang University, 646 Eupnae-Ri Shinchang-Myun, Asan-Si, Chungnam, 336-745, Korea.

Tel: +82-41-530-3039, Fax: +52-41-530-3085

e-mail: omnibin@sch.ac.kr / omnibin@hanmail.net

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

otype에 따라 체질량지수, HOMA-IR, 혈장내 중성지방 농도는 비슷하지만 간의 중성지방 농도는 genotype에 따라 차이를 나타내는 것으로 *PNPLA3* 유전자의 유전학적 변이는 비알코올성 지방간에 영향이 있음을 발표하였다 (Romeo et al., 2008). *PNPLA3* (ADPN) 유전자는 phospholipase 활성화와 함께 간에서 나타나는 trans-membrane 단백질이다. 이것은 adipocyte 분화시 특이적으로 상승하며 간에서 에너지 활성화와 지방 저장을 촉진하는 역할을 하고 *PNPLA3* mRNA의 표현은 비만인 상태의 피하, 내장 지방 조직에서 증가하는 것으로 알려져 있다 (Kollerits et al., 2010).

선행 연구들이 미국인 검체를 대상으로 수행되었기에 본 연구에서 우리는 한국인들에게서 유전체 전장 연관성 분석 (genome-wide association study)으로 *C16orf47* 유전자에서 확인된 SNPs들과 각종 만성 질환시 증가하는 간 효소 (GOT, GPT, GGT, ALP) 수치와의 관련성을 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

연구 대상

연구대상자는 2006년 4월에서 12월 사이에 연세대학교 대사증후군 연구사업단과 협력하고 있는 5개 대학병원 검진센터에서 일반 건강 검진을 받은 수검자 13,756명 중 신체계측 (신장, 체중, 비만도, 허리둘레, 혈압 등)과 혈액검사 (중성지방, HDL-콜레스테롤, 공복혈당 등), 문진 (흡연력, 음주력 등)이 누락된 참여자 1,011명을 제외하고 나머지 12,745명 중 무작위로 1,007명을 추출하여 Affymetrix Genome-Wide Human SNP array 5.0을 이용하여 유전자 분석을 시행하였고, 이중 분석율이 낮거나 유전적으로 연관성을 가진 것, X 염색체를 통한 유전자 분석과 성별이 불일치한 13명을 제외하고 994명을 대상으로 하였다. 혈청 간 효소 수치는 GOT, GPT, GGT, ALP를 대상으로 하였으며 성별은 남자 561명 (56.4%), 여자 433명 (43.6%)이었고, ALP의 경우 212명의 결과가 누락되어 남자 456명 (58.3%), 여자 326명 (41.7%)으로 782명이 분석대상이었다.

본 연구는 각 병원의 임상연구심의위원회의 승인을 받았고, 모든 대상자에게 서면으로 연구 동의를 받아 시행하였다.

혈액 검사

대상자들에게 12시간 공복 상태의 정맥혈을 채혈한 후 혈청을 분리하여 -70°C 냉동고에 보관하였다. 간효소 (GOT, GPT, ALP, GGT) 수치, 공복 혈당, 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL-C (high density lipoprotein cholesterol) 등은 Hitachi-7600 분석기 (Hitachi Ltd. Tokyo, Japan)를 이용하여 측정하였다. 연구 대상자의 모든 종합검사 결과를 연구 자료로 활용하였고, 각각의 검진센터들의 검사 결과 차이 검정은 대한임상검사정도관리협회에서 시행한 2006년 외부정도관리 결과를 이용하여 그 차이를 보정하였다.

유전자 분석

Affymetrix Genome-Wide Human SNP array 5.0 (Affymetrix, Inc., Santa Clara, CA, USA)을 이용하여 유전자 분석을 시행하였으며 quality control call rate (Dynamic Model algorithm)는 86% 이상을 나타내었고, X 염색체 상의 heterozygosity로 대상자 개개인의 성별을 정확하게 구별하였다. Genotype calling은 birdseed v2 algorithm을 통해 시행하였다.

1,007명의 대상자에 대해 유전자 분석을 진행하였으나, 그 중 5개의 표본은 분석율이 낮아 (<90%, MIND (Missing rate per INDIVIDUAL) > 0.1 기준 적용) 제외하였고, PLINK를 이용하여 Identity-By-State (IBS) 산출식으로 전체 SNPs를 분석하여 유전적으로 연관성을 가진 4개의 표본을 제외하였다. 또한 4개의 표본은 X 염색체를 통한 유전자 분석과 성별이 일치하지 않은 결과를 나타내어 제외하였다.

500,568 SNPs를 분석하였고, MAF (minor allele frequency) > 0.05 기준에 의해 150,036개의 SNP가 제외되었고, Hardy-Weinberg Equilibrium (HWE) \geq 0.0001 기준에 의해 P 값이 0.0001 이하인 14,072개가 제외되었고, genotype call rate < 94% 기준에서 34,578개의 SNP가 제외되어 총 322,208 SNP가 분석에 사용되었다.

통계 분석

자료의 통계분석은 PLINK version 1.05 (<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink>), Haploview ver. 4.1 (Broad Institute, USA) 및 SAS software ver. 9.1 (SAS Institute Inc, Cary, NC)를 사용하였다.

연구 대상자의 성별 분포 및 혈청 간 효소별 분포는 빈도와 백분율로 나타냈고, 대상자의 일반적 특성에 대한

분포 등 연속형 자료는 평균 (mean ± 표준편차 (SD))로 표시하였으며 범주형 자료는 빈도와 백분율로 표현하였다. 연속형 자료는 독립적인 t-검정 (independent t-test), 범주형 자료는 카이제곱 (chi-square test)으로 분석하여 표현하였다.

4 종류의 혈청 간 효소와 SNP와의 연관성은 각 효소별로 선형 회귀분석 모형에 혈청 간 효소 분석에 영향을 줄 수 있는 혼란변수인 성별, 연령, 흡연여부, 음주여부를 각각 보정하여 분석하였다. 본 연구와 같은 대량의 유전 마커를 이용한 연관성 연구에서는 다량의 유전자 분석시 검정해야할 가설 수가 증가하여 제1종 오류가 증가하기 때문에 다중검정의 문제점을 해결하기 위해 개발된 분석 기법을 이용하였다. 유의수준 alpha (P-value)를 검사한 총 마커의 개수로 나눠 준 값을 Bonferroni correction에 의한 P 값과 순차적으로 P 값을 줄여감으로써 통계적 과잉이 적게 감소되는 false discovery rate (FDR)을 보정한 P 값을 제시하였다.

결 과

연구 대상자의 일반적 특성

연구 대상자의 평균 연령은 남자 41.9세, 여자 41.1세였

다. 성별로 혈청 간 효소 수치의 평균은 GOT, GPT, ALP, GGT 순으로 각각 남자 24.2, 28.8, 173.5, 44.6 mg/dL 이었으며 여자는 18.9, 15.6, 145.9, 17.5 mg/dL 로서 남자가 여자보다 네 항목 모두 유의하게 높았다 (P<0.0001). 간 효소 이외에도 체질량 지수, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 허리둘레, 공복혈당, 콜레스테롤, 중성지방 등 대부분 남자가 여자보다 평균이 유의하게 높게 나타났고 (P<0.0001), HDL 콜레스테롤의 경우는 남자가 유의하게 낮으며 (P<0.0001), 그의 자세한 내용은 Ahn 등의 논문에 기술되어 있다 (Ahn et al., 2013).

체질량지수를 비롯한 거의 대부분의 항목이 t-검정 및 카이제곱 검정 결과 남녀간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다.

전체 간 효소와 SNP와의 연관성 분석

4 종류의 간 효소간의 연관성은 한 가지 혈청 간 효소에 대해 유의한 상관성을 나타내는 SNP 중에서 나머지 혈청 간 효소의 결과를 비교하여 효소별 유의성을 상대적으로 비교하여 분석하였다. 분석기준은 개별 효소별로 P 값이 10.0E-05 이하로 유의하게 나타난 결과가 최소한 두 개 이상의 간 효소에서 중복해서 연관성이 높게 나타난 경우를 분석 대상으로 정하였으며, 자세한 내용은 Ahn

Table 1. The association results of the four SNPs with serum levels of liver enzymes based on linear regression model in Koran adults

SNP	Related Enzymes	Loc	Gene	A1/A2	MAF	SEX	GOT		GPT		GGT		ALP	
							Beta	P value	Beta	P value	Beta	P value	Beta	P value
rs7203412	GOT GPT	16q22.3	C16orf47	T/C	0.06	M	3.68	3.66E-06	6.2	7.06E-05	4.08	2.68E-01	-1.05	8.19E-01
							6.41	6.78E-08	11.53	2.81E-06	8.02	1.97E-01	0.41	9.42E-01
							F	-0.19	8.38E-01	-1.23	3.82E-01	-2.01	2.49E-01	-1.22
rs17736760	GOT GPT GGT	18q21.1	SMAD2	T/C	0.08	M	3.51	5.31E-07	5.99	1.25E-05	15.68	9.93E-07	5.3	1.79E-01
							5.25	1.72E-06	9.97	1.16E-05	26.13	3.43E-06	7.81	1.20E-01
							F	1.5	5.02E-02	1.39	2.33E-01	3.35	2.03E-02	3.64
rs736327	ALP	3q13.1	RETNLB	C/T	0.44	M	-0.6	3.00E-01	-1.48	2.12E-01	-1.1	7.10E-01	10.4	5.23E-05
							0.37	3.64E-01	0.38	5.46E-01	0.72	3.51E-01	5.78	7.25E-02
							ALL	-0.13	7.21E-01	-0.61	4.01E-01	-0.32	8.53E-01	8.66
rs7639070	ALP	3q13.1	RETNLB	G/T	0.44	M	-0.58	3.18E-01	-1.43	2.30E-01	-0.83	7.80E-01	10.32	6.74E-05
							0.4	3.31E-01	0.39	5.37E-01	0.69	3.72E-01	5.6	8.23E-02
							ALL	-0.11	7.70E-01	-0.57	4.31E-01	-0.18	9.18E-01	8.56

- 1) Abbreviations: Loc, SNP location; A1, minor allele; A2, major allele; MAF, minor allele frequency; Beta, linear regression coefficient; M, male; F, female
- 2) P values were calculated using linear regression under an additive model adjusting for age, sex, smoking status, alcohol consumption(ALL) and for age, smoking status, alcohol consumption (M, F)

등의 논문에 기술하였다 (Ahn et al., 2013). 16번 염색체 16q22.3에 위치하고 *C16orf47* 유전자에 속하는 rs7203412 SNP가 GOT ($P=3.66E-06$), GPT ($P=7.06E-05$)로 전체 그룹 대상으로 두 효소 모두에서 유의한 상관성이 있었으며, 남자에서도 두 효소가 각각 GOT ($P=6.78E-06$), GPT ($P=2.81E-06$)으로 높은 관련성을 나타내었다 (Table 1).

간 효소 관련 *C16orf47* 유전자

혈청 간 효소 수치와 관련된 후보 유전자의 선택은 성별, 연령, 흡연여부, 음주 여부를 통제한 상태에서 분석된 SNP 중에서 P 값이 10.0E-05 이하인 경우가 각 그룹별로 중복되어 나타나는 SNP를 대상으로 선정하였다.

위와 같은 조건으로 분석한 결과에서 *C16orf47* (chromosome 16 open reading frame 47) 유전자에서 속하는 rs7203412 SNP가 GOT, GPT 두 가지 효소에서 전체와 남자 그룹 모두 유의하게 나타났다 (Table 1).

C16orf47 유전자에 속하는 rs7203412 SNP의 유전형은 TT, TC, CC로 나타났고, 성별 구분없이 전체를 분석한 결과 각 유전형에 속하는 대상자가 4명 (0.4%), 98명 (9.9%), 883명 (89.6%)으로 구분되었으며, 각 효소별 유전형별 평균값은 T allele (minor allele)을 가진 경우가 C allele (major allele)을 가진 경우보다 높게 나타났다 (Table 2).

C16orf47 유전자내에 총 138개의 SNP를 분석하였으며 성별, 연령, 흡연여부, 음주여부를 통제한 상태에서 전체, 남자, 여자 그룹별 본 유전자내 138개 SNP와의 연관성 분석하여 P 값이 1.0E-03 이하로 유의한 결과는 Table 3에 제시하였다. rs7203412 SNP 이외에 *C16orf47* 유전자내에 추가로 유의한 상관성을 나타낸 SNP는 11개 정도이며 높은 상관성을 나타내지는 못하였다 (Table 3).

C16orf47 유전자내에 rs7203412 SNP 앞뒤 20Kb 구역에 존재하는 SNPs들의 연쇄불균형 (linkage disequilibrium,

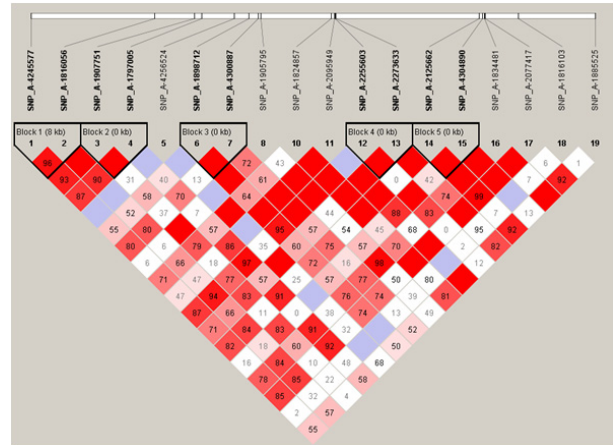


Fig. 1. The linkage disequilibrium blocks of the significant 10 SNPs in the *C16orf47* gene. The panel shows a Haploview of LD (r^2) are generated by using the Haploview program.

LD)을 살펴 본 결과 rs7203412 SNP를 제외하고 10개의 SNPs가 각 5개의 블록으로 묶여 강한 연쇄불균형(LD) 상태를 보여주고 있다 (Fig. 1).

고 찰

연구 대상자 전체를 대상으로 성별, 연령, 음주여부, 흡연여부를 통제한 상태에서 혈청 간 효소와 관련 있는 SNP를 분석한 결과 *C16orf47* 유전자에 속하는 rs7203412가 GOT와 GPT 두 가지 효소에서 모두 유의하게 나타났다. rs7203412 SNP의 유전형별 두 가지 효소의 평균값도 minor allele을 가진 경우 높게 나타났고 유전자내에서 강한 연쇄불균형도 나타났다.

C16orf47 유전자는 16q22.3 위치에 존재하며 같은 명칭으로 FLJ26184 라고도 알려져 있고 유전자 타입이나 기능은 아직 알려져 있지 않았다.

Table 2. Mean serum levels of liver enzymes according to the genotypes of rs7203412 in Korean adults

rs7203412	GOT			GPT			GGT			ALP		
	T/T	T/C	C/C	T/T	T/C	C/C	T/T	T/C	C/C	T/T	T/C	C/C
Genotype	T/T	T/C	C/C	T/T	T/C	C/C	T/T	T/C	C/C	T/T	T/C	C/C
Counts	4	98	883	4	98	883	4	98	883	3	76	699
Frequency	0.004	0.099	0.896	0.004	0.099	0.896	0.004	0.099	0.896	0.004	0.098	0.899
Mean	22.5	25.9	21.4	31.0	29.8	22.2	38.0	37.5	32.3	133.0	165.0	161.8
SD	15.8	12.9	7.7	29.45	27.1	15.2	40.9	32.4	40.1	22.3	43.6	42.7
P value	3.66E-06			7.06E-05			2.68E-01			8.19E-01		

Abbreviations: GENO, genotype; FREQ, frequency; SD, standard deviation

Table 3. The association results of the 11 SNPs with serum levels of liver enzymes based on linear regression model in *C16orf47* gene

SNP	Position	Region	A1/A2	MAF	SEX	GOT		GPT		GGT		ALP	
						Beta	P value	Beta	P value	Beta	P value	Beta	P value
rs10781974	71950822	intergenic	C T	0.35	ALL	-0.99	9.27E-03	-1.54	3.89E-02	-1.4	4.22E-01	-0.54	7.99E-01
					M	-1.16	4.91E-02	-2.33	5.68E-02	-1.05	7.29E-01	-2.21	4.16E-01
					F	-0.84	4.69E-02	-0.89	1.64E-01	-1.35	9.11E-02	-0.22	9.48E-01
rs7203059	71975931	intergenic	G A	0.12	ALL	1.74	1.45E-03	2.85	7.44E-03	4.19	9.71E-02	-3.31	2.78E-01
					M	2.57	1.87E-03	4.98	3.35E-03	6.74	1.15E-01	-3.16	4.00E-01
					F	0.52	4.10E-01	0.02	9.83E-01	-0.33	7.82E-01	-2.27	6.47E-01
rs1477389	71982360	intergenic	C G	0.5	ALL	0.83	2.20E-02	2.15	2.60E-03	2.8	9.46E-02	0.28	8.94E-01
					M	0.88	1.15E-01	3.03	8.66E-03	3.41	2.35E-01	1.36	5.96E-01
					F	0.72	8.10E-02	1.04	9.48E-02	1.5	5.34E-02	-0.65	8.43E-01
rs9922767	71990593	intergenic	G T	0.5	ALL	-1.01	5.48E-03	-2.29	1.29E-03	-4.06	1.49E-02	-1.29	5.30E-01
					M	-1.11	4.86E-02	-3.15	6.62E-03	-5.4	6.10E-02	-3.08	2.32E-01
					F	-0.83	4.01E-02	-1.24	4.35E-02	-1.92	1.22E-02	0.25	9.39E-01
rs7203412	72002536	intergenic	T C	0.06	ALL	3.68	3.66E-06	6.2	7.06E-05	4.08	2.68E-01	-1.05	8.19E-01
					M	6.41	6.78E-08	11.53	2.81E-06	8.02	1.97E-01	0.41	9.42E-01
					F	-0.19	8.38E-01	-1.23	3.82E-01	-2.01	2.49E-01	-1.22	8.70E-01
rs4888286	72026956	intergenic	A G	0.1	ALL	-1.42	1.88E-02	-2.65	2.56E-02	-5.02	7.07E-02	-9.45	6.31E-03
					M	-2.59	6.38E-03	-4.26	3.05E-02	-7.03	1.50E-01	-10.65	1.38E-02
					F	-0.15	8.19E-01	-0.86	3.89E-01	-2.92	1.88E-02	-9.21	9.34E-02
rs1345872	72058301	intergenic	G A	0.18	ALL	-0.82	7.94E-02	-1.97	3.09E-02	0.32	8.83E-01	-1.95	4.57E-01
					M	-0.41	5.88E-01	-2.07	1.88E-01	2.2	5.72E-01	-0.25	9.42E-01
					F	-1.25	9.95E-03	-2.01	6.42E-03	-1.02	2.71E-01	-3.29	3.95E-01
rs8062545	72077961	intergenic	T C	0.3	ALL	0.22	5.88E-01	-0.12	8.83E-01	0.79	6.54E-01	2.93	1.93E-01
					M	-0.22	7.22E-01	-1.09	3.94E-01	-0.16	9.56E-01	2.15	4.34E-01
					F	0.86	6.55E-02	1.22	8.75E-02	2.74	1.95E-03	3.94	2.87E-01
rs825837	72097049	intergenic	G A	0.36	ALL	0.31	4.31E-01	-0.24	7.57E-01	0.06	9.71E-01	1.44	5.10E-01
					M	0.1	8.70E-01	-1.05	4.06E-01	-1.56	6.18E-01	2.2	4.23E-01
					F	0.57	1.87E-01	0.75	2.48E-01	2.59	1.25E-03	0.52	8.82E-01
rs825836	72100261	intergenic	G A	0.38	ALL	0.19	6.15E-01	-0.49	5.08E-01	-0.24	8.92E-01	-0.15	9.45E-01
					M	0.06	9.14E-01	-1.18	3.34E-01	-1.81	5.51E-01	1.2	6.53E-01
					F	0.35	4.00E-01	0.35	5.80E-01	2.1	7.04E-03	-1.68	6.10E-01
rs8054748	72195088	intergenic	A T	0.2	ALL	-0.88	5.27E-02	-2.31	9.14E-03	-3.82	6.73E-02	0.76	7.66E-01
					M	-1.06	1.29E-01	-3.13	2.93E-02	-6.4	7.42E-02	3.61	2.50E-01
					F	-0.65	2.06E-01	-1.18	1.28E-01	-0.15	8.79E-01	-3.38	4.05E-01

1) Abbreviations: A1, minor allele; A2, major allele; MAF, minor allele frequency; Beta, linear regression coefficient

2) P values were calculated using linear regression under an additive model adjusting for age, sex, smoking status, alcohol consumption (ALL) and for age, smoking status, alcohol consumption (MEN, WOMEN)

본 연구의 분석 결과 4 종류의 혈청 간 효소와 관련된 각 마커별 결과는 대상자 전체, 남자 그룹 모두에서 GOT와 GPT 결과는 어느 정도 유의성이 비슷한 결과가 나타났지만 ALP와는 별개의 결과를 나타냈다. 성별, 연령, 음주여부, 흡연여부를 통제한 상태에서 혈청 간 효소와 관련 있는 SNP를 분석하였음에도 불구하고, 전체와 남자 그룹에서만 유의성이 보존되었는데, 이는 대상자들의 과거 음주 경험으로 인해 간 효소의 증감 폭이 크고 그로인해 유전적인 영향이 더 유의하게 관찰된 것으로 생각된다.

ALP와 관련된 유전자의 경우는 다른 간 효소와 상관성이 크게 없는 것으로 나타났으며, 이는 비록 같은 유전자의 결과는 아니지만 Yuan 등이 보고한 선행연구에서도 같은 결과가 나타났다(Yuan et al., 2008). ALP가 다른 간 효소와 관련성이 없는 이유는 GOT, GPT 두 효소는 간에 특이적인데 비해 ALP는 간에서의 대사보다 뼈나 장에서의 대사로 인한 영향이 더 크기 때문인 것으로 알려져 있다(Christenson, 1997).

본 연구의 제한점으로는 분석된 간 효소 수치와 관련된 유전체 전장 연관성 분석 결과가 유전적인 요인만으로 설명되는 것으로 볼 수 없다는 점과 혈청 간 효소 수치와 유전적인 정확한 원인을 규명하기 위해서는 충분한 수의 표본을 대상으로 본 연구에서 제시된 SNP와 유전자에 대한 추가적인 재현성 연구를 진행해야 할 것이며, 간 효소는 환경적인 영향도 크기 때문에 유전·환경 상호 작용에 대한 추가적인 연구가 진행되어야 할 것이다.

본 연구에서 밝혀진 간 효소 관련 유전자는 기존에 밝혀진 유전자들과 더불어 인체에서 혈청 간 효소 수치를 조절하는 메커니즘을 파악하고, 임상에서 간 효소 수치에 대한 해석과 각종 간 질환의 원인을 파악하는데 간 효소와 관련된 rs7203412 SNP를 찾았고 기존에 밝혀지지 않았던 새로운 *C16orf47* 유전자를 제시하였음에 의의가 있다고 하겠다.

감사의 글

본 연구는 2013학년도 순천향대학교 학술연구비 지원으로 수행하였습니다. 또한 데이터를 제공해주신 연세대

학교 대사증후군 연구사업단 지선하 교수님과 설재웅 교수님께 감사드립니다.

REFERENCES

- Ahn HJ, Sull JW, Eom YB. Association between *SMAD2* Gene and Serum Liver Enzyme Levels in the Korean Population. *J Exp Biomed Sci.* 2013. 19: 124-131.
- Christenson RH. Biochemical markers of bone metabolism: an overview. *Clin Biochem.* 1997. 30: 573-593.
- Kollerits B, Coassin S, Kiechl S, Hunt SC, Paulweber B, Willeit J, Brandstatter A, Lamina C, Adams TD, Kronenberg F. A common variant in the adiponutrin gene influences liver enzyme values. *J Med Genet.* 2010. 47: 116-119.
- Matthews KW, Mueller-Ortiz SL, Wetsel RA. Carboxypeptidase N: a pleiotropic regulator of inflammation. *Mol Immunol.* 2004. 40: 785-793.
- Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, Boerwinkle E, Cohen JC, Hobbs HH. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Genet.* 2008. 40: 1461-1465.
- Schadt EE, Molony C, Chudin E, Hao K, Yang X, Lum PY, Kasarskis A, Zhang B, Wang S, Suver C, Zhu J, Millstein J, Sieberts S, Lamb J, GuhaThakurta D, Derry J, Storey JD, Avila-Campillo I, Kruger MJ, Johnson JM, Rohl CA, van Nas A, Mehrabian M, Drake TA, Lusk AJ, Smith RC, Guengerich FP, Strom SC, Schuetz E, Rushmore TH, Ulrich R. Mapping the genetic architecture of gene expression in human liver. *PLoS Biol.* 2008. 6: e107.
- Yuan X, Waterworth D, Perry JR, Lim N, Song K, Chambers JC, Zhang W, Vollenweider P, Stirnadel H, Johnson T, Bergmann S, Beckmann ND, Li Y, Ferrucci L, Melzer D, Hernandez D, Singleton A, Scott J, Elliott P, Waeber G, Cardon L, Frayling TM, Kooner JS, Mooser V. Population-based genome-wide association studies reveal six loci influencing plasma levels of liver enzymes. *Am J Hum Genet.* 2008. 83: 520-528.