



ORIGINAL ARTICLE

Association between *PPARGC1A* Genetic Polymorphisms and Type 2 Diabetes Mellitus in the Korean PopulationHyun-Seok Jin¹, Sangwook Park²¹Department of Biomedical Laboratory Science, College of Life and Health Sciences, Hoseo University, Asan, Korea²Department of Biomedical Laboratory Science, College of Health and Medical Science, Sangji University, Wonju, Korea한국인 대상의 *PPARGC1A* 유전적 다형성과 제2형 당뇨병과의 상관성진현석¹, 박상욱²¹호서대학교 생명보건대학 임상병리학과, ²상지대학교 보건의료과학대학 임상병리학과

ARTICLE INFO

Received February 16, 2021

Revised February 23, 2021

Accepted February 24, 2021

Key words

Insulin

PPARGC1A

SNP

Type 2 diabetes mellitus

ABSTRACT

The prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is increasing worldwide. T2DM is one of the most common types of diabetes and is caused by increased insulin resistance and reduced insulin secretion. Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 alpha (PPARGC1A) is a master modulator of mitochondrial biogenesis and of gluconeogenesis in liver. In this study, we analyzed genetic polymorphisms of *PPARGC1A* gene in a middle-aged Korean population with T2DM. Using the genotype data of 736 T2DM cases and 4544 healthy controls obtained from the Korean Association Resource (KARE), we analyzed genetic correlations between single nucleotide polymorphisms (SNPs) of *PPARGC1A* and T2DM. Fifteen SNPs of *PPARGC1A* demonstrated a statistically significant association with T2DM. Of these, rs10212638 exhibited the strongest correlation with T2DM (P -value=0.015, OR=1.29, CI=1.05~1.59), and the minor G allele of *PPARGC1A* increased the risk of T2DM. This is the first study to report a significant association between genetic polymorphisms in *PPARGC1A* and T2DM and suggests that SNPs of *PPARGC1A* display genetic correlations to the etiology of T2DM.

Copyright © 2021 The Korean Society for Clinical Laboratory Science. All rights reserved.

서론

국내 당뇨병 환자는 서양에 비해 낮지만 식습관의 변화로 인해 성인 및 최근에는 소아, 청소년도 꾸준히 발생빈도가 증가하고 있다[1]. 1980년 세계보건기구(WHO)는 당뇨병을 인슐린 치료가 필요한 인슐린 의존성 당뇨병(insulin-dependent diabetes

mellitus, IDDM)과 인슐린 비의존성 당뇨병(noninsulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM)으로 과거에 분류하였으나 당뇨병을 유발하는 원인에 따라 제1형, 제2형, 기타 형태(특정 질환이나 약물 등)의 당뇨병 그리고 임신성 당뇨병으로 재 분류하여 현재 널리 사용되고 있다[2]. 그 중에서도 제2형 당뇨병(T2DM)은 우리나라 당뇨병 환자의 주요 원인이다. 과잉섭취와 운동량 감소의 원인인 비만형과 비비만형(BMI 25 미만)으로 나뉜다. 제1형 당뇨병에 비해 임상증상이 뚜렷하지 않지만 유전성임을 의미하는 가족성 유전경향이 있다. 식사조절과 운동요법으로 당뇨질환이 호전되는 경우가 많다.

Corresponding author: Sangwook Park

Department of Biomedical Laboratory Science, Sangji University, 83 Sangjidaeg-ri, Wonju 26339, Korea

E-mail: spark367@sangji.ac.kr

ORCID: <https://orcid.org/0000-0000-2819-8621>

PPARGC1A 유전자는 1998년 생쥐의 갈색지방에서 처음 확인되었는데, 미토콘드리아의 생합성을 위한 최상위 조절자의 역할과 간내 포도당신합성에 관여하는 등 다양한 기능들이 밝혀졌다[3, 4]. 또한, PPAR γ (Peroxisome proliferation-activated receptor γ)는 지방산 및 포도당 대사와 관련된 유전자들을 조절하는 지방세포 분화의 주요 조절자로 알려져 있는데[5], PPAR γ 공동 활성제 1 α (*PPARGC1A*)는 PPAR γ 과 결합하여 다양한 전사인자들과 상호작용할 수 있도록 여러 생물학적인 세포 내 대사과정에 관여한다[6, 7].

*PPARGC1A*는 PGC-1 α 라고도 표기되고 하는 다방면에서 다양한 기능에 관여를 한다. 알츠하이머병(Alzheimer disease, AD), 파킨슨병(Parkinson disease, PD) [8], 헌팅턴병(Huntington disease, HD) [9] 등과 같은 퇴행성 뇌질환을 완화시킬 수 있는 기전에 관여한다. 이 과정에서 전사인자 EB (transcription factor EB, TFEB)의 상류에 위치한 *PPARGC1A*가 자가포식 (autophagy) 작용을 통해 단백질 항상성을 유지시켜 준다[10]. 또한, 간에서는 포도당 합성에 관여하는 이 유전자 발현을 증가시키는 중요한 조절인자 역할을 한다.

일반적으로 성인에게 발병하는 당뇨병은 주로 인슐린 수용체가 제역할을 못하여 인슐린과 결합하지 못하는 제2형 당뇨병 (T2DM)이고 이러한 현상을 인슐린 저항성 (Insulin resistance) 이라고 한다. 이로 인해 간 세포내 AKT serine/threonine kinase 1 (Akt1)의 활성이 줄어들어 Forkhead Box Protein O1 (FOXO1)의 인산화도 감소하게 되고, 이는 글루코코르티코이드 매개 CREB의 활성 및 FOXO1의 전사활성화 (transactivation)를 통해 세포내 *PPARGC1A* 유전자의 mRNA 수준을 증가시킨다. *PPARGC1A* 단백질과 FOXO1, Silent mating type information regulation 2 homolog 1 (SIRT1), Hepatocyte nuclear factor 4 alpha (HNF4 α) 등의 복합단백질 활성증가는 혈액내 혈당농도를 조절한다[11]. 이렇듯, *PPARGC1A* 단백질은 인슐린 경로에서 포도당신합성을 촉진하는 데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

본 연구에서는 전장유전체 분석을 이용하여 *PPARGC1A* 유전자 영역에 위치한 SNP들과 제2형 당뇨병상태와의 상관성 분석을 통해 한국인에서도 *PPARGC1A* 유전자가 당뇨병과 연관되어 있다는 것을 확인하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 연구대상자

본 연구는 한국인 유전체 역학 조사 사업(Korean Genome

and Epidemiology Study, KoGES)의 일환인 한국인 유전체 분석자료(Korean Association Resource, KARE)를 이용하여 연구대상자를 사용하였다[4]. 본 연구에서 사용한 자료는 질병관리청 인체자원은행(Human Bioresource Bank)에서 분양을 받아 사용하였다(KBN-2017-046). 질병관리청에서 한국인을 대상으로 국민보건증진을 위한 유전체 연구의 일환으로 2001년부터 시작된 경기도 안성시와 안산시 거주자인 40세~79세 남녀 모두 10,038명을 자원 모집하여 연구대상자로 삼은 코호트이다. 이 중 정도관리(QC)분석을 통과한 8842명(남성: 4,183명, 여성: 4,659명)을 연구대상자로 사용하였다. 본 연구에 활용한 유전정보는 질병관리청(Korea Disease Control and Prevention Agency, KDCA) 국립보건연구원(Korea National Institutes of Health, KNIH)과 호서대학교에서 연구윤리심의위원회(Institutional Review Board; IRB) 승인을 받은 후 연구분석을 수행하였다(1041231-170822-BR-062-01).

2. 임상적 특성

모든 피실험자는 세계보건기구(World Health Organization, WHO)의 기준을 바탕으로 당뇨병과 인슐린 저항성을 검사를 위해 흔히 사용하는 경구당부하검사(oral glucose tolerance test, OGTT)를 시행하였다. OGTT는 75 g의 포도당을 경구로 투여하고 1~2시간 후에 혈당을 측정하여 혈액에서 얼마나 빨리 포도당이 제거되는지 확인한다. 포도당 섭취 직후, 60분 후와 120분 후에 각각 총 3회 피실험자로부터 혈액 검체를 채취하였고, 포도당과 인슐린 농도를 분석하기 위해 혈장을 분리하였다.

환자-대조군 분석의 경우 정상 대조군(4,544명 환자)과 제2형 당뇨병 환자(736명 환자)를 WHO 기준에 따라 분류하였다 [12]. 건강 대조군으로는 공복 혈당이 126 mg/dL 미만, 120분 후 혈당이 140 mg/dL 미만, 당화 헤모글로빈(HbA1c) 수준이 5.8% 미만인 사람들이 포함되었다. 제2형 당뇨병 환자군에는 포도당 섭취 후 120분 후 혈당 수치가 126 mg/dL 이상 또는 공복 혈당 수치가 200 mg/dL 이상인 환자들이 포함되었다. 연구 대상자에 대한 수, 남녀 비율, 나이, OGTT, HbA1c 등에 대한 기본 정보는 Table 1에 나타내었다.

3. 유전형 분석과 단일염기 다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)의 선별

본 연구에서는 한국인 유전체 역학 자료인 KARE 유전형 자료를 기반으로 해당 유전자 영역의 SNP들을 선별하였다. 연구 참여자들의 말초혈액의 백혈구에서 분리·추출한 DNA 시료의

Table 1. Basic characteristics of the controls and T2DM cases of the KARE study cohort

Characteristics	Quantitative trait analysis	Case-control analysis for type 2 diabetes mellitus		
		Controls	Cases	P value*
Number of subjects	7551	4544	736	
Sex (male [%]/female [%])	3747 (49.6)/3804 (50.4)	2115 (46.5)/2429 (53.5)	405 (55.0)/331 (45.0)	
Age (M±SD years)	51.44±8.79	50.44±8.54	54.73±8.91	<0.0001
Body mass index (BMI) (M±SD kg/m ²)	24.42±3.08	24.09±2.93	25.57±3.39	<0.0001
Blood glucose (M±SD mg/dL)				
Fasting plasma glucose	87.21±21.51	80.64±6.80	134.01±48.48	<0.0001
Plasma glucose after 60 min of OGTT	150.09±52.00	127.83±33.77	261.54±66.46	<0.0001
Plasma glucose after 120 min of OGTT	124.30±49.89	101.99±20.29	255.07±69.85	<0.0001
HbA1c (%)	5.77±0.91	5.38±0.25	7.44±1.75	<0.0001
Blood insulin (M±SD µU/mL)				
Fasting plasma insulin	7.48±4.74	7.32±4.70	8.60±6.23	<0.0001
Plasma insulin after 60 min of OGTT	31.43±31.47	31.35±30.37	24.16±26.01	<0.0001
Plasma insulin after 120 min of OGTT	27.78±27.09	24.49±22.23	29.18±34.72	<0.0001

Abbreviations: HbA1c, glycosylated hemoglobin; HOMA-IR, homeostatic model assessment for insulin resistance; KARE, Korea Association Resource; M, mean value; OGTT, oral glucose tolerance test; SD, standard deviation; T2DM, type 2 diabetes mellitus.
*Significant differences in characteristics between the controls and T2DM cases were determined by the two-tailed Student's t-test.

Table 2. The association analysis results of SNPs in the *PPARGC1A* gene with the T2DM in the Korean population

No.	SNP	A1	Function	MAF		T2DM (controls 4544: cases 736)					
				controls	cases	OR (95% CI)	Add P	OR (95% CI)	Dom P	OR (95% CI)	Rec P
1	rs9790699	T	downstream	0.057	0.049	0.87 (0.67~1.12)	0.279	0.86 (0.66~1.13)	0.282	0.79 (0.17~3.68)	0.759
2	rs2932966	C	intron	0.086	0.079	0.90 (0.73~1.11)	0.323	0.94 (0.76~1.18)	0.602	0.13 (0.02~1.00)	0.050
3	rs10938963	T	intron	0.427	0.438	1.04 (0.93~1.17)	0.489	1.08 (0.91~1.28)	0.402	1.03 (0.83~1.26)	0.815
4	rs1472095	A	intron	0.085	0.078	0.90 (0.73~1.12)	0.347	0.95 (0.76~1.18)	0.625	0.14 (0.02~1.04)	0.055
5	rs3774908	G	intron	0.212	0.196	0.91 (0.79~1.04)	0.171	0.94 (0.80~1.11)	0.474	0.60 (0.38~0.96)	0.033*
6	rs3774907	G	intron	0.221	0.239	1.11 (0.97~1.27)	0.130	1.19 (1.01~1.40)	0.036*	0.89 (0.62~1.30)	0.557
7	rs2290604	G	intron	0.211	0.196	0.91 (0.79~1.05)	0.183	0.94 (0.80~1.11)	0.460	0.62 (0.39~0.99)	0.046
8	rs6448226	C	intron	0.490	0.484	0.99 (0.88~1.11)	0.822	0.99 (0.83~1.19)	0.933	0.97 (0.80~1.18)	0.775
9	rs6448227	A	intron	0.276	0.280	1.03 (0.91~1.17)	0.651	1.11 (0.94~1.30)	0.206	0.82 (0.60~1.12)	0.212
10	rs10007750	G	intron	0.203	0.215	1.12 (0.97~1.28)	0.116	1.12 (0.95~1.32)	0.173	1.26 (0.86~1.85)	0.230
11	rs7656250	G	intron	0.398	0.384	0.91 (0.81~1.03)	0.123	0.94 (0.79~1.11)	0.452	0.80 (0.63~1.00)	0.055
12	rs10212638	G	intron	0.073	0.088	1.29 (1.05~1.59)	0.015*	1.29 (1.04~1.60)	0.023*	2.13 (0.75~6.04)	0.154
13	rs16874265	A	intron	0.109	0.109	1.03 (0.86~1.24)	0.724	1.03 (0.85~1.26)	0.741	1.08 (0.50~2.35)	0.841
14	rs17576121	G	intron	0.023	0.014	0.59 (0.37~0.94)	0.027*	0.59 (0.37~0.94)	0.027*	Not applicable	-
15	rs2946386	G	intron	0.389	0.403	1.07 (0.95~1.20)	0.288	1.09 (0.92~1.29)	0.312	1.08 (0.87~1.34)	0.498

Abbreviations: SNP, single nucleotide polymorphism; T2DM, type 2 diabetes mellitus; A1, minor allele; MAF, minor allele frequency; OR, odds ratio; CI, confidence interval; Add P, additive genetic model P value; Dom P, dominant genetic model P value; Rec P, recessive genetic model P value.

*Statistically significant values (P<0.05) are indicated in bold.

SNP유전형 판독을 위해서 Affymetrix SNP chip (Genome-Wide Human SNP array v.5.0; Affymetrix, CA, USA)을 사용하였다. 유전형 판독 정확도가 98% 이하이거나 4% 이상의 높은 missing genotype call rate을 보이거나, 30% 초과 이형 접합성(heterozygosity)을 갖는 대상자들은 제외하였다. 본 연구에서 유전자 영역은 *PPARGC1A* 전사체 양쪽 끝 말단에서 ±5 kb씩 확장한 범위에 위치한 SNP들을 대상으로 하였다 (Table 2). 이들 염색체상의 위치는 UCSC Genome Browser

on Human Mar. 2006 (NCBI36/hg18)을 기준으로 SNP들을 표기하였다.

4. 상관성 분석과 통계 분석

염색체 4번에 위치한 *PPARGC1A*와 T2DM과의 상관성 통계분석을 위해 PLINK (<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink>; v 1.07)와 PASW Statistics v.18.0 (SPSS, Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 선택된 15개 SNP은 로지스

틱 회귀분석을 사용하여 환자-대조군간의 대립유전자 빈도 차이를 분석하였으며 지역, 연령, 성별을 공변량으로 처리했다. 유전 모형은 additive 유전 모형, 우성 및 열성 유전 모형 모두에서 확인하였으며, 분석 값에 대한 통계적 유의 수준은 0.05 이하를 기준으로 하였다. 또한, 추가적으로 당부하검사서 측정된 당 수치, 인슐린 수치들과 당화혈색소에 대해서는 *PPARGC1A*의 유전적 변이들과 선형회귀분석(linear regression analysis)을 사용하였으며 additive 유전 모형을 기반으로 하였다. 동일하게 지역, 나이, 성별은 공변수(covariant)로 처리하여 회귀분석을 수행하였고, 분석 값에 대한 유의 수준은 0.05 이하를 기준으로 하였다.

결 과

1. *PPARGC1A* 유전자 영역의 SNP 선별

KARE 유전형 자료에서 상관성 분석에 사용할 SNP를 선별하기 위하여 UCSC Genome Browser on Human Mar. 2006 (NCBI36/hg18)을 사용하여 대상 전사체(transcript)의 양방향으로 5 kilo base pairs (Kbp)씩 범위를 확장하여 염색체 4번에 위치한 *PPARGC1A* 유전자들의 영역을 설정하였다. 그 결과 해당 전사체 범위에서 15개의 SNP를 확인하였고 본 연구에서는 15개의 유전형 SNPs를 상관성 분석 대상으로 하였다 (Table 2).

2. *PPARGC1A* 유전자 SNP들과 T2DM과의 상관분석

연구대상자의 기본적인 특징은 Table 1에 나타내었다. 정상인 대조군의 평균 연령(N=4,544)은 50.44세이고 제2형 당뇨병(T2DM)의 평균 연령(N=736)은 54.73세였다. 나이, BMI, 혈당 수치, 혈당 인슐린 수치, 당화혈색소(HbA1c) 수치는 건강대조군과 T2DM 환자군간의 통계적인 차이가 있었다(Student's T-test). 또한, 약물복용자들을 제외한 7,551명에 대해서는 혈당 수치와 인슐린 수치에 대해 선형회귀분석을 진행하였다 (Table 1).

PPARGC1A 유전자의 분석 대상에 해당하는 15개 SNPs들의 minor allele, 건강대조군의 minor allele frequency (MAF)와 T2DM의 MAF 및 빈도 차이를 확인한 로지스틱 회귀 분석 결과를 Table 2에 나타내었다. T2DM과의 상관분석 결과를 살펴보면, 전체 분석 대상 15개의 SNP들 중에서 3개의 유전 모형(additive, dominant, recessive genetic model)을 모두 통틀어서 4개의 SNP (rs3774908, rs3774907, rs10212638, rs17576121)들이 통계적인 유의수준($P \leq 0.05$)을 보여주었고

SNP들은 모두 intron 부위에 위치하였다(Table 2). 이러한 4개의 SNP들 중에서 rs10212638이 가장 높은 통계적 유의수준을 나타내었는데, additive 유전 모형($P=0.015$)과 우성 유전 모형($P=0.023$) 모두에서 유의성을 보여주었다. rs10212638의 상대적 위험도(odds ratio, OR)는 1.29이었고 신뢰구간(95% confidence interval, CI)은 1.05~1.59이었다. 따라서, rs10212638의 minor allele인 G 염기를 가지고 있을 경우에는 당뇨병(T2DM)의 상대적 위험도가 높아지는 것으로 확인되었다.

rs17576121의 경우에는 상대적 위험도가 반대 방향으로 오히려 minor allele인 G 염기를 지니고 있을 경우에 상대적 위험도가 0.59이며 신뢰구간은 0.37~0.94이었는데, additive 유전 모형과 우성 유전 모형에서의 결과가 동일하였다. 이것은 minor allele 빈도가 상당히 낮은 관계로 실제적으로 minor allele의 동형접합체(homozygote)는 전체 연구대상자 중에 1명 밖에 존재하지 않았다. 그 외에서 rs3774908과 rs3774907은 각각 우성 유전 모형과 열성 유전 모형에서 통계적 유의성을 보여주고 있었다.

3. 유의성 있는 SNP들과 T2DM 관련 수치들과의 상관분석

한편, *PPARGC1A* 유전자의 15개 SNP들 중에서 T2DM과의 상관분석 결과 통계적 유의성을 보인 4개의 SNP들에 대해서는 당뇨와 관련된 혈당, 인슐린 수치와는 어떠한 상관관계를 보이는지 확인하였다. 이에 따라 T2DM에 관련된 수치(혈액 내 포도당 수치, 인슐린 및 당화 헤모글로빈(HbA1c) 들과의 선형 회귀분석을 시행한 결과 2개의 SNP (rs10212638, rs17576121)들이 유의 수준인 $P \leq 0.05$ 을 만족하고 있었다(Table 3). 그 중에서도 rs10212638은 혈액 내 당수치들 중에서 공복시 혈당과 장기간의 혈당 수치를 반영하는 당화혈색소에서 minor allele를 보유할 경우에 증가하는 유의한 상관관계 결과를 보여주는데, 이것은 동일 SNP인 환자-대조군 분석에서는 상대적 위험도가 높아지는 유의성이 있었던 로지스틱 회귀분석 결과와의 일치성을 보여주고 있었다. 유의성이 있는 또다른 SNP인 rs17576121의 경우에는 인슐린 수치 중에서 ins60과 ins120에서 통계적 유의성을 보여주고 있었으며, 두 개의 insulin 수치 모두 minor allele를 보유하고 있을 때 인슐린 수치가 높아지는 경향을 보여주고 있었으며, 이 역시 환자-대조군 분석에서 당뇨에 대한 상대적 위험도가 낮아지는 결과를 보여주었던 것과 일치하였다(Figure 1).

Table 3. Results of an association analysis between the significant four SNPs in the *PPARGC1A* and T2DM-related traits in Korean population

Traits	rs3774908		rs3774907		rs10212638		rs17576121	
	Effect size ($\beta \pm SE$)	P-value	Effect size ($\beta \pm SE$)	P-value	Effect size ($\beta \pm SE$)	P-value	Effect size ($\beta \pm SE$)	P-value
Blood glucose								
Glu0	-0.65±0.43	0.132	0.65±0.42	0.121	1.70±0.67	0.012*	-0.66±1.21	0.584
Glu60	-1.31±1.06	0.219	-0.20±1.04	0.847	-0.35±1.67	0.832	-3.40±2.97	0.252
Glu120	-0.43±1.01	0.670	0.59±0.98	0.552	1.89±1.58	0.232	-2.97±2.81	0.290
HbA1c	-0.02±0.02	0.344	0.0001±0.02	0.995	0.08±0.03	5.7×10⁻³*	-0.03±0.05	0.497
Blood insulin								
Ins0	0.02±0.10	0.847	-0.10±0.09	0.287	0.01±0.15	0.956	0.29±0.27	0.278
Glu60	-0.12±0.64	0.855	0.28±0.63	0.657	-0.27±1.01	0.790	3.80±1.79	0.034*
Ins120	0.42±0.55	0.443	-0.61±0.54	0.257	-1.03±0.86	0.231	3.38±1.53	0.027*

Abbreviations: Glu0, fasting plasma glucose; Glu60, plasma glucose at 60 min; Glu120, plasma glucose at 120 min; HbA1c, glycosylated hemoglobin A1c; Ins0, fasting plasma insulin; Ins60, plasma insulin at 60 min; Ins120, plasma insulin at 120 min; T2DM, type 2 diabetes mellitus.

*Statistically significant values ($P < 0.05$) are indicated in bold. Age, sex, body mass index (BMI), and residential area were included as covariates in the additive genetic model.

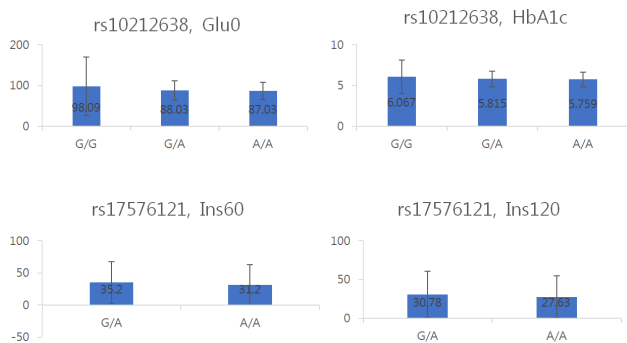


Figure 1. The comparison among T2DM related traits' mean values of genotype groups in rs10212638 and rs17576121. The minor allele (G) of rs10212638 were showed tendency with higher in Glu0 and HbA1c levels. Similarly, Ins60 and Ins120 were significantly higher in minor allele (G) of rs17576121. Abbreviations: Glu0, fasting plasma glucose; HbA1c, glycosylated hemoglobin A1c; Ins60, plasma insulin at 60 min; Ins120, plasma insulin at 120 min.

고찰

본 연구는 한국인 유전체 역학자료(KARE)를 사용하여 *PPARGC1A* 유전자를 발현하는 영역에 위치한 15개의 SNP 유전변이들을 대상으로 제2형 당뇨병(T2DM)과의 상관관계를 통계분석으로 확인하였다. 이 중 4개의 SNP들(rs3774908, rs3774907, rs10212638, rs17576121)이 통계적 유의성($P < 0.05$)을 나타내었다. 이 중에서 rs10212638이 T2DM과 통계적으로 가장 유의한 값을 보였다($P = 0.015$). Park [13] 등의 논문에서는 식품영양학적인 관점에서 당뇨병 위험이 있는 중년의 과량의 에너지 섭취와 *PPARGC1A* 유전자에 위치한 SNP와 개별 GWAS 분석에서 genotyping되지 않은 유전변이형 정보를

추정한 imputation SNP들이 포함된 분석결과로써, rs105117030, rs1017032, rs10212638가 T2DM과의 연관성을 언급하였다. rs10212638의 경우는 낮은 에너지 섭취(low-energy intake)시만 당뇨병과 연관성을 보여주었다. 그러나, 본 연구에서는 실제 genotyping된 15개의 SNP만을 대상으로 분석하였다는 점과 진단의학적 측면에서 중간표현형에 해당하는 혈당, 인슐린(blood insulin)과 같은 정량적 특성(quantitative trait) 분석의 유의성과 질병연관성을 분석한 결과 내용이다. 실제로 *PPARGC1A* rs10212638뿐만 아니라 새로운 rs17576121 SNP도 T2DM과 유의한 연관성을 나타냈다.

Totomoch-Serra 등은 멕시코인을 대상으로 *PPARGC1A* rs8192678과 대사중간물인 포도당($P = 0.023$), triglycerides ($P = 0.013$)을 대상으로 T2DM와의 연관성을 보고한 바[14] 있고, Cheema 등도 플로리다주에 거주하는 아프리카계 미국인(African Americans과 Haitian Americans)을 대상으로 *PPARGC1A* rs7656250, rs4235308과 T2DM와의 연관성이 보고된 바 있는데, 같은 아프리카 인종간에도 Haitian Americans인 경우에는 T2DM를 보호해 주는 역할을 하는 반면에 African American이 보유한 rs4235308의 경우에는 오히려 T2DM의 위험 SNP라는 점은 흥미롭다[15].

PPAR γ 는 제2형 당뇨 동물모델의 인슐린 감수성을 증가시키는 당뇨병 치료제로 사용하고 있는 thiazolidinedione을 표적 단백질로 사용하고 있으며[16], 본 연구의 연관분석을 통해서 *PPARGC1A* 유전자와 제2형 당뇨병(T2DM)이 통계적으로 유의한 연관성이 있음을 보여주었다. 국내에서는 유사한 연구결과를 2005년, Kim 등이 보고하였고[17] 2017년, Park 등이 당뇨병 환자의 *PPARGC1A*의 SNP와 영양분 섭취와의 연관성을

보고한 바 있다. 본 연구에서는 T2DM과 *PPARGC1A*의 유전형 조사(genotype)로 선정된 SNP과의 연관성 연구(case-control study)를 통해 상관관계를 규명하였고, 그 원인에 있어서도 혈당 조절과 인슐린 분비 모두에 영향을 미칠 수 있는 가능성을 확인한 점과 새로운 SNP를 보고했다는 점에서 차이가 있다. *PPARGC1A* 단백질의 세포내 기능 및 관련 기전들이 당뇨병뿐만 아니라 관련된 대사질환에도 관련성이 있다는 것을 의미하기 때문에 다른 대사질환의 발생에 대해서는 *PPARGC1A* 유전자에 대한 연구가 필요하다는 것을 확인하는 계기가 되었다.

요약

제2형 당뇨병(T2DM)과 그 유병률은 전세계적으로 증가하고 있다. T2DM은 인슐린 저항성이 높아지고 인슐린 분비가 감소해 발생하는 당뇨병의 가장 흔한 유형 중 하나이다. 과산화물 증식활성수용체 감마 공활성제 1 알파(*PPARGC1A*)는 미토콘드리아 생합성의 마스터 조절기와 간에서 포도당신합성에 관여한다. 본 연구에서는 T2DM이 있는 한국인 중년층의 *PPARGC1A* 유전자의 유전적 다형성을 분석하였다. 그 결과, *PPARGC1A* 유전자 중 15개의 SNP가 T2DM과 통계적으로 유의한 연관성을 보였으며, 그 중 *PPARGC1A* 유전자의 rs10212638은 T2DM ($P=0.015$, OR=1.29, CI=1.05~1.59)과 통계적으로 가장 큰 유의한 상관관계를 보였다. *PPARGC1A*의 마이너 유전자형(minor allele) G는 T2DM의 위험을 증가시켰다. 본 연구는 T2DM과 *PPARGC1A*의 유전적 다형성 사이에 유의한 연관성을 보여주고 있다. 이러한 결과는 *PPARGC1A*의 SNP가 T2DM의 병의 원인이 되는 유전적 연관성이 있음을 시사한다.

Acknowledgements: This study was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) grant (<http://nrf.re.kr>) to H.S.J. (NRF-2017R1D1A3B03034752), and to S.P. (NRF-2017R1D1A3B03029902). Epidemiologic data used in this study were from the Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES) of the Korea Centers for Disease Control & Prevention, Republic of Korea.

Conflict of interest: None

Author's information (Position): Jin HS¹, Professor; Park S², Professor.

REFERENCES

- Nadeau KJ, Anderson BJ, Berg EG, Chiang JL, Chou H, Copeland KC, et al. Youth-onset type 2 diabetes consensus report: current status, challenges, and priorities. *Diabetes Care*. 2016;39:1635-1642. <https://doi.org/10.2337/dcl16-1066>
- Shaw JE, Zimmet PZ, McCarty D, de Courten M. Type 2 diabetes worldwide according to the new classification and criteria. *Diabetes Care*. 2000;23:B5-10
- Yoon JC, Puigserver P, Chen G, Donovan J, Wu Z, Rhee J, et al. Control of hepatic gluconeogenesis through the transcriptional coactivator PGC-1. *Nature*. 2001;413:131-138. <https://doi.org/10.1038/35093050>
- Cho YS, Go MJ, Kim YJ, Heo JY, Oh JH, Ban HJ, et al. A large-scale genome-wide association study of Asian populations uncovers genetic factors influencing eight quantitative traits. *Nat Genet*. 2009;41:527-534. <https://doi.org/10.1038/ng.357>
- Qiu L, Fan X, Zhang Y, Teng X, Miao Y. Molecular characterization, tissue expression and polymorphisms of buffalo *PPARGC1A* gene. *Arch Anim Breed*. 2020;63:249-259. <https://doi.org/10.5194/aab-63-249-2020>
- Esterbauer H, Oberkofler H, Krempler F, Patsch W. Human peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1 (*PPARGC1*) gene: cDNA sequence, genomic organization, chromosomal localization, and tissue expression. *Genomics*. 1999;62:98-102. <https://doi.org/10.1006/geno.1999.5977>
- 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. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81410-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81410-5)
- Clark J, Reddy S, Zheng K, Betensky RA, Simon DK. Association of PGC-1alpha polymorphisms with age of onset and risk of Parkinson's disease. *BMC Med Genet*. 2011;12:69. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-12-69>
- Che HV, Metzger S, Portal E, Deyle C, Riess O, Nguyen HP. Localization of sequence variations in PGC-1 α influence their modifying effect in Huntington disease. *Mol Neurodegener*. 2011;6:1. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-6-1>
- Salazar G, Cullen A, Huang J, Zhao Y, Serino A, Hilenski L, et al. SQSTM1/p62 and *PPARGC1A*/PGC-1alpha at the interface of autophagy and vascular senescence. *Autophagy*. 2020;16:1092-1110. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1659612>
- Soyal S, Krempler F, Oberkofler H, Patsch W. PGC-1 alpha: a potent transcriptional cofactor involved in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006;49:1477-1488. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0268-6>
- Zhu Li, Huang Q, Xie Z, Kang M, Ding H, Chen B, et al. *PPARGC1A* rs3736265 G>A polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes mellitus and fasting plasma glucose level. *Oncotarget*. 2017;8:37308-37320. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16307>
- Park S, Kim BC, Kang S. Interaction effect of PGC-1 α rs10517030 variants and energy intake in the risk of type 2 diabetes in middle-aged adults. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71:1442-1448. <https://doi.org/10.1038/ejcn>
- Totomoch-Serra A, Muñoz ML, Burgueño J, Revilla-Monsalve MC,

- Diaz-Badillo A. Association of common polymorphisms in the *VEGFA* and *SIRT1* genes with type 2 diabetes-related traits in Mexicans. *Arch Med Sci.* 2018;14:1361-1373. <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.74757>
15. Cheema AK, Li T, Liuzzi JP, Zarini GG, Dorak MT, Huffman FG. Genetic associations of *PPARGC1A* with type 2 diabetes: differences among populations with African origins. *J Diabetes Res.* 2015;2015:921274. <https://doi.org/10.1155/2015/921274>
16. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, Wilkison WO, Willson TM, Kliewer SA. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ). *J Biol Chem.* 1995;270:12953-12956. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.22.12953>
17. Kim JH, Shin HD, Park BL, Cho YM, Kim SY, Lee HK, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha promoter polymorphisms are associated with early-onset type 2 diabetes mellitus in the Korean population. *Diabetologia.* 2005;48:1323-1330. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1793-4>