



## ORIGINAL ARTICLE

# A Study on the Correlation between *SLC25A26* Polymorphism and Gastritis and Gastric Ulcers in Koreans

Soyeun PARK, Dahyun HWANG

Department of Biomedical Laboratory Science, College of Life and Health Sciences, Hoseo University, Asan, Korea

## 한국인의 *SLC25A26* 유전자 다형성과 위염, 위궤양과의 상관성에 관한 연구

박소연, 황다현

호서대학교 생명보건대학 임상병리학과

## ARTICLE INFO

Received September 15, 2023  
Revised 1<sup>st</sup> October 31, 2023  
Revised 2<sup>nd</sup> November 25, 2023  
Revised 3<sup>rd</sup> November 27, 2023  
Accepted November 28, 2023

## Key words

Gastritis  
Polymorphism, single nucleotide  
Reactive oxygen species  
*SLC25A26*  
Stomach ulcer

## ABSTRACT

Gastritis is an inflammation of the gastric mucosa and gastric ulcers are a break in the mucosa of the stomach lining. Past research on gastritis and gastric ulcers has been mainly conducted from the perspective that environmental factors are the primary cause of these gastric diseases. However, recently the importance of genetic factors has been emphasized due to current developments in genetic research. The *SLC25A26* gene is believed to be associated with the accumulation of reactive oxygen species. Oxidative stress promotes an inflammatory response, which increases the production of free radicals and causes cellular damage, and these lead to the development of gastric diseases. In this study, the correlation between *SLC25A26* and gastric diseases was analyzed. Polymorphisms in *SLC25A26* were analyzed in 1,369 domestic gastric disease patients and 7,471 healthy controls. As a result, 11 single nucleotide polymorphisms (SNPs) (in the genotype) and 13 SNPs (in the imputation) showed statistical significance ( $P < 0.05$ ), and high relative risk of gastric diseases. Among them, the rs13874 allele of *SLC25A26* showed a highly significant association with gastric diseases. In the genotype-based mRNA expression analysis, the minor allele (C) group showed increased mRNA expression and this could increase oxidative stress. In conclusion, *SLC25A26* polymorphisms are associated with gastric diseases. These results may provide a basis for new guidelines for gastric disease management in the Korean population.

Copyright © 2023 The Korean Society for Clinical Laboratory Science.

## 서론

빈도수가 가장 높은 소화기 질환인 위염, 위궤양은 속 쓰림, 구토, 식후 상복부 불쾌감, 소화불량 등을 호소하는 질환이다. 위염은 염증이 위장 점막에 생긴 것을 말하며, 위궤양은 위장 점

막이 위산에 의해 궤양을 형성하는 상태를 말한다[1]. 위 질환은 주로 환경적 요인인 스트레스, 약물 사용, 식이 습관, 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)와 같은 미생물의 감염 등과 관련이 있다고 알려져 있다[2]. *H. pylori* 양성 장 상피화생의 경우는 위암 발생률이 6.4배~10.9배 증가하는 것으로 보고되어 위염과 위궤양은 위암의 중요한 전암성 병변으로 간주된다[3]. 우리나라는 전 세계적으로 위암이 잘 발생하는 나라이기 때문에 위 질환에 대한 적절한 치료 및 예방관리는 매우 중요한 보건학적 주제이다.

Corresponding author: Dahyun HWANG

Department of Biomedical Laboratory Science, College of Life and Health Sciences, Hoseo University, 20 Hoseo-ro 79 beon-gil, Baebang-eup, Asan 31499, Korea

E-mail: hhd@hoseo.edu

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1605-8509>

위 질환의 대표 원인으로 알려진 *H. pylori*가 위 점막에 감염되면 많은 염증 세포들은 반응성이 높고 독성이 강한 활성산소들을 생성하여 염증을 유발한다[4]. 이처럼 위 점막 손상의 요인으로 산소라디칼이 중요한 역할을 한다는 것을 알 수 있다[5]. 활성산소는 자외선, 흡연 등 외적 요인에 의해서도 생성되지만 대사 과정인 호흡과 미토콘드리아를 통해서도 생성이 된다[6]. 미토콘드리아 내에서 과도한 활성산소 생성이 발생하면, 세포 내 구성 성분인 DNA, 단백질, 지질 등과 상호작용하여 산화 스트레스를 초래함으로써, 위 질환 발병에 영향을 준다.

현재 위 점막 상피세포의 손상은 숙주의 특이적인 유전자에 의하여 좌우된다고 추측되고 있지만, 현재까지 위 질환에 발병에 영향을 끼치는 활성산소와 관련이 있는 유전자의 다형성과 위 질환 사이의 연관성을 조사한 연구는 전무한 상태이다[7]. 이에 본 연구는 전장 유전체 연관분석(genome-wide association study)을 통하여 위염, 위궤양과 가장 유의미하게 연관된 활성산소 관련 유의미한 유전자 *SLC25A26*(solute carrier family 25 member 26)을 찾았고, 한국인에게서 위 질환과의 연관성을 확인해 보았다. *SLC25A26*은 미토콘드리아의 수송체 역할을 하여 세포 에너지를 운반하고, 미토콘드리아는 전자 전달 과정에서 유출된 전자가 주변의 산소와 쉽게 결합하여 활성산소를 만들어낸다[8]. 과거 연구에서 미토콘드리아의 세포 손상이 산화 스트레스 반응을 활성화하여 세포 자멸사를 촉진할 수 있다는 것을 밝혀냈다[9]. 따라서 미토콘드리아에서 *SLC25A26* 과발현은 미토콘드리아 기능 장애를 발생시켜 산화 스트레스를 유발한다[10]. 이는 위 점막의 민감성을 증가시키며, 위염과 위궤양의 발생과도 연관이 있을 것이라 추정된다.

현재까지 한국인을 대상으로 한 *SLC25A26* 유전자의 다형성과 위궤양, 위염 위험 사이의 연관성을 조사한 연구는 찾기 어렵다. 따라서 본 연구는 코호트 자료 중 한국인의 유전체 역학 조사 사업을 활용하여 위염과 위궤양과 관련된 유전자 변이를 조사하고, 이들 변이가 위 질환의 발생과 진행에 미치는 영향을 평가하였다. 이는 유전자의 중요성과 특정 유전자가 위 질환의 발생 메커니즘에 어떻게 영향을 미치는지에 관한 새로운 통찰력을 제공할 수 있을 것으로 기대된다.

## 재료 및 방법

### 1. 연구 대상자

본 연구의 한국인 대상자는 Korean Association Resource (KARE)를 바탕으로 하였다. 연구에 사용한 한국인 유전체 및 역학 코호트는 경기도 안성과 안산 지역 거주자(40세에서 69세 사

이)들에 대한 정보로 질병관리청에서 분양받아 사용하였다. 대상자 모집은 10,038명이었으나, Quality Control 과정을 거치면서 8,840명(남성: 4,182명, 여성: 4,658명)이 최종적으로 분석에 사용되었다. 본 코호트의 그룹 선정은 위염, 위궤양을 진단받은 적이 있는 1,888명 중 약물치료를 받은 환자 519명을 제외한 온전한 질환을 가진 1,369명을 위염, 위궤양 환자군으로 분류하였다. 위염, 위궤양의 평균 나이는 환자군 50.87±8.27세, 대조군 52.39±9.02세이다(Table 1).

### 2. 유전자 발현과 유전자형의 상관분석

유전형에 따른 유전자 발현의 상관관계를 확인하기 위해 분석을 진행하였다. 먼저, 유전자 영역의 단일 염기 다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)이 유전자 혹은 단백질 발현에서 어떠한 영향을 주는지 Regulome DB (<http://www.regulomedb.org/index>)를 통해 확인했다. Regulome DB는 gene expression omnibus와 encyclopedia of DNA elements 프로젝트 등의 데이터를 기반으로 해당 SNP가 유전체에 미치는 영향을 예측하고 점수화하는 데이터베이스이다. 이를 통해 DNA 분해효소(deoxyribonuclease) 과민성 영역, 전사 인자의 결합 부위, 조절 전사에 대해 생화학적으로 특성화된 프로모터 영역 등의 정보를 얻을 수 있다. 두 번째로, 유전형에 따라 유전자 발현량이 증가 또는 감소하는지 GTEx Portal (<http://gtexportal.org/home/>)에서 알아보았다. GTEx Portal은 유전자형과 조직 특이적 유전자 발현 수준 사이의 상관관계가 유전자 발현 여부와 발현량에 영향을 미치는지 식별할 수 있는 사이트이며 인간 유전자 발현과 조절, 그리고 유전 변이와의 관계를 연구할 수 있다.

### 3. Single Nucleotide Polymorphism 선별과 유전형 분석

본 연구에서는 위염, 위궤양과 관련된 SNP를 KARE 유전 자료를 기반으로 선별하였다. DNA 시료로 Affymetrix genome-wide human SNP array 5.0 (Affymetrix Inc.)을 이용하여

**Table 1.** Basic characteristics of the subjects in the KARE

Characteristic	Case-control analysis		
	Normal	Gastric disease	P-value
No. of subject	7,471	1,369	-
Sex			<0.001
Male	3,586 (48.0)	620 (45.3)	
Female	3,885 (52.0)	749 (54.7)	
Age (yr)	52.39±9.02	50.87±8.27	<0.001

n (%) or mean±SD.

Abbreviation: KARE, Korean Association Resource.

유전형 판독을 수행하였다. 본 연구는 *SLC25A26* 유전자 전사 부위에 존재하는 SNP들을 대상으로 하였다. UCSC Genome Browser on human Mar. 2006 (NCBI36/hg18)을 통해 *SLC25A26*에 위치한 SNP들의 염색체상의 위치를 확인하였다. Imputation은 HapMap database에서 중국인과 일본인의 것을 참고로 진행하였고, imputation 된 SNP들 중에서 SNP 결손치가 5% 초과, minor allele frequency가 1% 미만인 것은 분석에서 제외하였다.

4. 상관성 분석과 통계

본 연구에서는 3번 염색체에 위치한 *SLC25A26*와 위염, 위궤양 발현의 연관성 통계 분석을 위해 PASW Statistics version 18.0 (IBM Co.)와 Plink version 1.07 (<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink>)을 통해 확인하였다. 로지스틱 회귀 분석을 사용하여 유전적 변이의 상관성을 알기 위해 위염, 위궤양 환자군과 건강 대조군에 대해 분석하였다. 연구 대상자의 지역, 나이, 성별은 공변수로 처리하여 로지스틱 회귀

분석을 하였으며, 유의수준은 분석값 0.05 이하를 기준으로 하였다. Locuszoom version 1.1 (<http://csg.sph.umich.edu/locuszoom>)인 웹 기반프로그램을 사용하여 regional association plots을 확인하였다.

결과

1. *SLC25A26* 유전자 영역 SNP imputation 후 상관성 분석 결과

유전 자료인 KARE 유전형 자료를 기반으로 *SLC25A26* 유전자의 SNP를 imputation 수행하여 위염, 위궤양과의 상관성 여부를 확인해 보았다. 그 결과 *SLC25A26*에서 13개의 유의미한 상관관계( $P < 0.05$ )를 SNP에서 확인할 수 있었다(Table 2). 모든 13개의 SNP에서 상대적 위험도가 높게 나타났으며 minor allele (C)일 경우 major allele (T)를 가질 때 보다 위염, 위궤양 발병률이 증가한다는 것을 나타낸다. Imputation 수행 후 위염, 위궤양 발생과 유의한 상관관계를 보이는 SNP들의 수가 증

Table 2. The associated SNPs in the *SLC25A26* with gastritis, gastric ulcer in the KARE cohort

Gene	Chr	No.	SNP	BP	Function	A1	A2	MAF		OR (95% CI)	Additive P-value <sup>a)</sup>
								Case (N=1,369)	Control (N=7,471)		
<i>SLC25A26</i>	3	G1	rs1680402	66376786	Intronic	A	G	0.48	0.45	1.12 (0.95~1.29)	$7 \times 10^{-3}$
		G2	rs1680401	66376942	Intronic	C	T	0.48	0.45	1.12 (0.95~1.29)	$5 \times 10^{-3}$
		G3	rs782721	66421302	Downstream	A	G	0.38	0.35	1.15 (0.98~1.32)	$3 \times 10^{-3}$
		G4	rs782751	66432984	Downstream	T	C	0.29	0.26	1.13 (0.96~1.30)	$1 \times 10^{-3}$
		G5	rs10510953	66461689	Intronic	T	C	0.37	0.36	1.16 (0.99~1.33)	$5 \times 10^{-2}$
		G6	rs10510954	66462448	Intronic	T	C	0.37	0.35	1.08 (0.91~1.25)	$4 \times 10^{-2}$
		G7	rs332361	66477735	Downstream	C	T	0.33	0.31	1.09 (0.92~1.26)	$2 \times 10^{-2}$
		G8	rs332353	66480032	Downstream	C	T	0.33	0.30	0.60 (0.43~0.77)	$1 \times 10^{-2}$
		G9	rs17774191	66484336	Downstream	A	G	0.36	0.34	1.19 (1.02~1.36)	$3 \times 10^{-2}$
		G10	rs332338	66486109	Upstream	T	C	0.008	0.012	1.12 (0.95~1.29)	$3 \times 10^{-2}$
		G11	rs13874	66502646	-	C	T	0.29	0.25	1.19 (1.09~1.31)	$1.1 \times 10^{-6}$
		I1	rs1678105	66382633	Intronic	T	C	0.49	0.47	1.17 (1.00~1.34)	$4 \times 10^{-3}$
		I2	rs782722	66421408	Downstream	A	T	0.38	0.35	1.17 (1.00~1.34)	$6 \times 10^{-4}$
I3	rs782748	66431165	Downstream	C	A	0.29	0.26	1.17 (1.00~1.34)	$6 \times 10^{-4}$		
I4	rs782749	66431210	Downstream	A	G	0.29	0.26	1.16 (0.99~1.33)	$3 \times 10^{-5}$		
I5	rs782750	66431761	Downstream	C	A	0.40	0.37	1.14 (0.97~1.31)	$9 \times 10^{-4}$		
I6	rs9869795	66456572	Intronic	A	G	0.28	0.25	1.14 (0.97~1.31)	$4 \times 10^{-3}$		
I7	rs9860952	66456587	Intronic	T	C	0.28	0.25	1.14 (0.97~1.31)	$5 \times 10^{-2}$		
I8	rs12496639	66457677	Downstream	A	G	0.38	0.36	1.09 (0.92~1.26)	$5 \times 10^{-2}$		
I9	rs332359	66478380	Downstream	T	C	0.36	0.33	1.11 (0.94~1.28)	$1 \times 10^{-2}$		
I10	rs17774156	66483907	Downstream	A	G	0.36	0.34	1.10 (0.99~1.27)	$3 \times 10^{-2}$		
I11	rs332339	66486045	Downstream	G	T	0.33	0.31	1.11 (1.00~1.28)	$2 \times 10^{-2}$		
I12	rs783129	66489105	Downstream	A	G	0.33	0.30	1.11 (1.00~1.28)	$2 \times 10^{-2}$		
I13	rs2030569	66496608	Downstream	A	G	0.36	0.34	1.09 (0.92~1.26)	$3 \times 10^{-2}$		

<sup>a)</sup>The P-values lower than the significance level ( $P < 0.05$ ).

Abbreviations: SNP, single nucleotide polymorphism; KARE, Korean Association Resource; Chr, chromosome; BP, base pair; A1, minor allele; A2, major allele; MAF, minor allele frequency; OR, odds ratio; CI, confidence interval; G, genotype; I, Imputation.

가한 것은 *SLC25A26* 유전자의 유전적 다형성이 위염, 위궤양 발병과 연관 가능성이 높음을 뜻한다.

2. *SLC25A26* 유전자 영역의 SNP 선별과 상관성 분석 결과

*SLC25A26*은 UCSC Genome browser on human Mar. 2006 (NCBI36/hg 18)를 통해 염색체의 유전자 범위를 설정하고 KARE 유전형 자료에서 이에 해당하는 SNP를 확인하였다. 먼저, *SLC25A26*에 속한 SNP들을 찾아보고 이 SNP들을 대상으로 건강 대조군과 위염, 위궤양 환자군에 대한 로지스틱 회귀 분석을 시행한 결과 *SLC25A26* 유전자에서 11개의 유의미한 상관관계( $P < 0.05$ )를 SNP에서 확인할 수 있었다(Table 2). 가장 높은 유의수준( $P = 1.1 \times 10^{-6}$ )을 보이는 *SLC25A26* 유전자의 SNP 중 rs13874의 상대적 위험도(odds ratio, OR)는 1.19로 나타났다(95% confidence interval: 1.09~1.31). *SLC25A26* 유전자의 SNP에서 위염, 위궤양의 상대적 위험도가 높게 나타났으며 minor allele인 C 염기의 빈도를 보았을 때, rs13874에서 C 염기를 보유할 경우 위 질환에 대한 상대적 위험도가 증가하는 것으로 나타났다.

3. *SLC25A26* 유전자 영역 SNP와 위염, 위궤양의 상관관계

웹 기반 프로그램 Locuszoom version 1.1을 기반으로 *SLC25A26* 유전자 SNP의 regional association plot을 확인하였다. *SLC25A26*에서 rs13874가 가장 높은 유의수준을 보였고, 이를 보라색 다이아몬드로 표시하여 나타냈다(Figure 1).

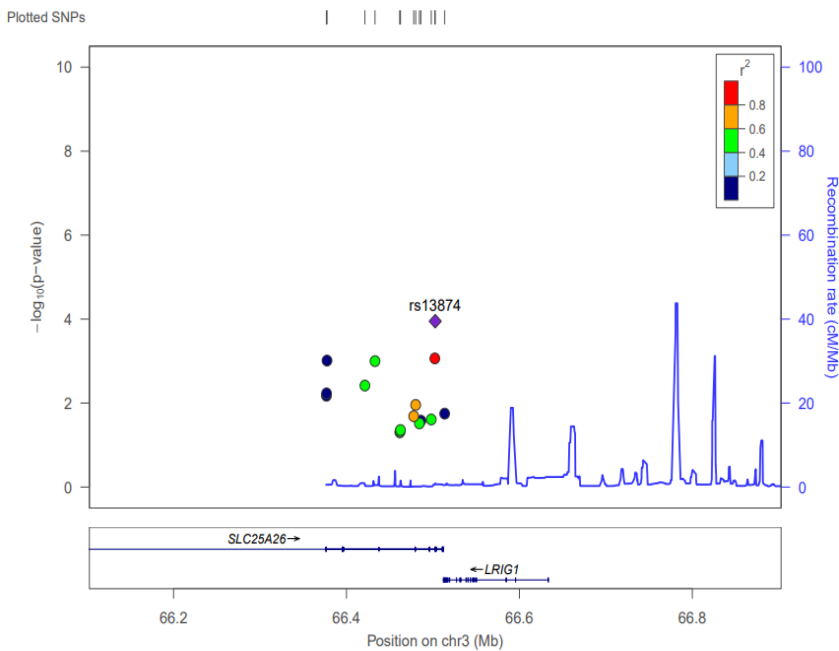
또한, 그 밖에 유의미한 여러 개의 SNP들이 높은 상관관계( $r^2$ )를 나타내고 있는 것을 볼 때, *SLC25A26* 유전자와 위염, 위궤양과의 상관관계가 있음을 알 수 있었다.

4. *SLC25A26* 유전자 영역의 SNP가 유전자 발현에 미치는 영향

두 가지 분석 방법을 이용해 유전자 발현의 SNP의 유전형에 따른 상관관계를 알아보기 위해 Regulome DB와 GTEx Portal을 사용하였다. Regulome DB 분석 결과 *SLC25A26* 유전자에서 유의미한 score를 가진 SNP가 24개였다. 24개의 SNP 모두 1f 이상의 score에 해당하기 때문에 *SLC25A26* 유전자 발현에 유의한 영향을 미친다(Table 3). 두번째, GTEx Portal (<https://gtexportal.org/home/>)을 이용하여 minor allele를 SNP가 가질 때 유전자 발현량이 증가 또는 감소하는지 확인해 보았다. 전체 SNP 중 통계적으로 위염과 위궤양에 가장 유의성이 있는 rs13874를 이용하여 유전자 발현량을 측정했을 때, 장 조직에서 minor allele (C)를 가질 경우 유전자의 발현량이 증가한다는 것을 알 수 있었다(Figure 2).

고 찰

유전학 분야의 필요성은 질병의 예방, 조기 진단, 뿐만 아니라, 개인의 차이를 고려하여 효과적인 치료와 신약의 개발 등 다양한 분야에서 중요한 역할을 하고 있다. 본 연구는 유전체 통계 분석을 위해 한국인 유전체 역학 자료를 이용하여 *SLC25A26*에



**Figure 1.** Regional plot showing SNPs locations in *SLC25A26*. The position of the SNPs were indicated at the top. Association results between imputed SNPs in the KARE study cohort were shown in the middle. The purple diamond with a SNP number (rs13874) and  $P$ -value indicated the SNPs most strongly associated with the disease, and the associated SNPs were color coded according to linkage disequilibrium level ( $r^2$ ). Abbreviations: SNPs, single nucleotide polymorphisms; KARE, Korean Association Resource; Chr3, chromosome 3.



**Table 3.** Results of the Regulome DB of SNP on the *SLC25A26*

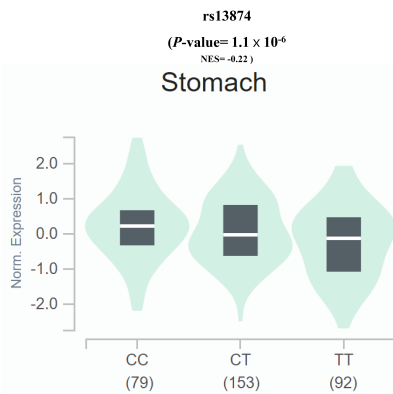
Gene	SNP	BP	A1	A2	Regulome DB					
					Score	eQTL	TFBS	DNase	Proteins bound	Motifs <sup>a)</sup>
<i>SLC25A26</i>	rs1680402	66376786	A	G	1f	+	+	+	ZNF507	-
	rs1680401	66376942	C	T	1d	+	+	+	ZNF507	FOXI1, FOXO4, FOXO6
	rs782721	66421302	A	G	1f	+	+	+	-	MECOM
	rs782751	66432984	T	C	1f	+	+	+	-	-
	rs10510953	66461689	C	T	1f	+	+	+	COLO829	-
	rs10510954	66462448	T	C	1f	+	+	+	MOTOR NEURON	-
	rs332361	66477735	C	T	1f	+	+	+	HNF4A, FOXA1, FOXA2, BHLHE40...	-
	rs332353	66480032	C	T	1f	+	+	+	ZNF865	-
	rs17774191	66484336	A	G	1f	+	+	+	POLR2A	-
	rs332338	66486109	T	C	1f	+	+	+	GM23338	FOXI1, FOXI1, FOXO4, FOXO6, HOXA9, HOXB9, HOXC10, HOXC11
	rs13874	66502646	C	T	1f	+	+	+	CEBPA	-
	rs1678105	66376786	A	G	1f	+	+	+	-	-
	rs782722	66421408	C	T	1f	+	+	+	-	FOXI1, FOXO4, FOXO6
	rs782748	66431165	A	G	1b	+	+	+	FOSL2	HSF1, HSF2, HSF4
	rs782749	66431210	T	C	1f	+	+	+	FOSL2	STAT2
	rs782750	66461689	C	T	1f	+	+	+	POLR2A, ZNF316, NFE2, EP300	CREB1, CREM
	rs9869795	66456572	C	T	1f	+	+	+	SETCB1	-
	rs9860952	66456587	A	G	1f	+	+	+	SETCB1	-
	rs12496639	66457677	C	T	1d	+	+	+	TCF12, POLR2A	-
	rs332359	66478380	A	G	1f	+	+	+	SPI1, POLR2A	-
	rs17774156	66483907	T	C	1f	+	+	+	BNFIC	-
	rs332339	66486045	C	T	1f	+	+	+	-	-
	rs783129	66462448	T	C	1f	+	+	+	MOTOR NEURON	-
	rs332361	66496608	C	T	1f	+	+	+	HNF4A, FOXA1, FOXA2, BHLHE40, EGR1, SP1, TFAP4, IKZF1, MLLT1, ATF7	-

<sup>a)</sup>Marked only 3a or higher.

Abbreviations: SNP, single nucleotide polymorphism; BP, base pair; A1, minor allele; A2, major allele; eQTL, expression quantitation trait loci; TFBS, transcription factor binding site databases; DNase, deoxyribonuclease.

속해 있는 SNP의 유전적 다형성과 위염, 위궤양의 상관관계를 알아보았다. 한 연구에 따르면 소화성 궤양의 유병률은 50대가 가장 높았고, 여성보다 남성에서 더 높았다는 것을 알 수 있다 [11]. 위염은 위 점막에 염증이 일어나는 질환으로써 작용기전은 확실하게 규명되지 않았지만, 활성산소에 의한 여러 혈구 세포들의 기능변화 및 위 점막 세포의 장애에 의한 혈관 내피세포의 손상과 위 점막 혈류량 감소와 상호 연관성을 가진다고 보고 되었다[12]. 과거의 연구는 주로 환경적인 요인과 감염이 위 질환의 주요인이라는 관점에서 이루어져 왔으나, 최근 유전체 연구의 발전으로 인해 유전적 요인의 중요성이 강조되고 있다 [13]. 본 연구는 KARE 자료에서 imputation 후의 SNP를 기준으로 *SLC25A26* 유전자의 통계적 유의성을 분석했을 때 높은 유의성을 갖는 SNP도 확인할 수 있었고 기존 genotype의 결과보다 많은 SNP를 선별할 수 있었다. 이는 위염, 위궤양 발병에 있어 *SLC25A26*의 유전변이가 영향을 미칠 수 있다는 것을 의미한다. *SLC25A26*은 미토콘드리아 운반체로 미토콘드리아는 ATP를 생성하여 전달하는 역할을 한다[14]. 따라서 *SLC25A26*

의 비정상적인 발현은 다양한 미토콘드리아 기능 장애를 유발하고, 이로 인해 산화적 인산화 장애, 산화스트레스 증가, 메틸 대사 조절에 의한 세포 기능 장애가 유발된다[15]. 한 논문에 따르면 *SLC25A26*의 돌연변이로 인한 복합 산화적 인산화 결핍 사례를 증명했다[16]. 이러한 산화적 인산화 장애는 산화적 스트레스를 초래하며 DNA에 손상을 주어 완전한 복제를 방지하여 결과적으로 상피 및 내피의 염증을 야기시킨다[17]. 따라서 산화적 스트레스는 각종 염증질환 및 다양한 소화기계 질환의 발병기전에 관여한다고 알려져 있다[18]. 본 연구결과, *SLC25A26*의 유전변이가 통계적으로 유의미하게 위염, 위궤양 발병에 영향을 준다는 것을 증명하였다. 위 질환 genotype에서 11개의 SNP가 통계적으로 유의성( $P < 0.05$ )을 보였으며, expression quantitation trait loci에서 모두 1f 이상의 score를 가지고 있어 유의미하게 유전자 발현에 영향을 미친다는 것을 확인할 수 있었다. 또한 imputation 수행 후 13개의 SNP가 통계적 유의성을 나타냈다. 이 중 위염, 위궤양에서 가장 높은 유의수준을 나타내는 SNP는 rs13874였다. rs13874



**Figure 2.** Genotype-based mRNA expression in stomach using data from the GTEx Portal for SNP (rs13874) of *SLC25A26* ( $P$ -value= $1.1 \times 10^{-6}$ ). Significant associations between genotypes and *SLC25A26* expression levels in the GTEx Portal were detected based on linear regression models and  $P$ -value thresholds determined by the GTEx Portal web-based eQTL calculator. The allele effects on *SLC25A26* gene expression levels were shown by box plots within violin plots. C and T represented the minor and major allele types, respectively. The white line in the box plot (black) represented the median value of gene expression in each genotype. In the case of having a minor allele (C), it showed that the gene expression level was increased.  $P$ -values were calculated using a linear regression model. NES represented the slope of the linear regression model. Abbreviations: SNPs, single nucleotide polymorphisms; eQTL, expression quantitation trait loci; NES, normalized effect size.

는 Regulome DB에서 CCAT enhancer binding protein alpha (CEBPA)와 작용을 하는데 CEBPA는 항산화제와 관련된 유전자인 카탈라아제(catalase)의 활성을 확인하였고, 이는 항산화 활성 연관을 갖는다는 것을 밝혀냈다[19]. 논문에 따르면 위 점막 손상이 있는 쥐가 카탈라아제 발현이 감소한다는 것을 보아 CEBPA의 카탈라아제 활성이 위 질환과 관련이 있음을 확인했다[20]. 또한, rs13874 minor allele를 가질수록 *SLC25A26*의 발현이 증가하는 것으로 나타났고, 이는 위 질환 발병률(OR)이 증가하는 경향을 보였다. 앞선 실험에서 *SLC25A26* 과도한 발현은 산화스트레스로 인해 위 질환의 발현을 유발한다는 결과와 본 연구 결과가 위염, 위궤양의 발생 기전이 일치한다. 결론적으로 *SLC25A26*의 다형성은 위 질환 발병 가능성을 높일 수 있으며, 이를 통해 위 질환 감염의 발병 메커니즘을 더욱 깊이 이해하여 해당 질병의 조기진단, 예방, 뿐만 아니라, 개인 맞춤형 치료 전략 개발 및 예방을 위한 기초자료를 제공할 것을 기대한다.

## 요약

위염과 위궤양은 위 점막에 염증이 생기고 상처가 생기는 것을 말한다. 과거 연구는 주로 환경적 요인이 위 질환의 주요 요인

이라는 관점에서 이루어졌으나, 최근 유전자 연구의 발전으로 유전적 요인의 중요성이 강조되고 있다. *SLC25A26*은 활성산소종의 축적과 관련이 있는 유전자이다. 산화 스트레스는 염증 반응을 촉진하여 활성 산소를 증가시키고 세포 손상을 유발하기 때문에 이는 위 질환의 발생과 관련이 있을 것이라 추정된다. 본 연구에서는 *SLC25A26*과 위 질환과의 연관성을 분석하였다. 국내 위 질환 환자 1,369명과 건강한 대조군 7,471명을 대상으로 *SLC25A26* 내 다형성을 분석하였다. 그 결과 11개의 단일 염기 다형성(single nucleotide polymorphism, SNP) (genotype) 과 13개의 SNP (imputation)가 통계적인 유의성( $P < 0.05$ )을 가지고 높은 위 질환과의 상대 위험도를 보였다. 그 중 *SLC25A26*의 rs13874가 위 질환과 높은 연관성을 보였다. 유전자형 기반 mRNA 발현 분석에 따르면 *SLC25A26*이 minor allele를 가지면 mRNA 발현이 증가하고 이는 산화 스트레스를 증가시킬 가능성이 있다. 결론적으로 *SLC25A26* 다형성은 위 질환과 관련이 있어 우리나라 인구에서 위 질환 관리의 새로운 지침에 대한 근거를 제공할 수 있을 것이다.

**Funding:** None

**Acknowledgements:** This study was conducted with bioresources from National Biobank of Korea, the Korea Disease Control and Prevention Agency, Republic of Korea (2021-023).

**Conflict of interest:** None

**Author's information (Position):** Park S, Undergraduate student; Hwang D, Professor.

**Author Contributions**

- Conceptualization: Hwang D.
- Data curation: Park S.
- Formal analysis: Park S.
- Methodology: Park S.
- Software: Park S.
- Validation: Hwang D.
- Investigation: Hwang D.
- Writing - original draft: Park S, Hwang D.
- Writing - review & editing: Park S, Hwang D.

**Ethics approval**

This study was approved by the ethics committee of Hoseo University (IRB number: 1041231-210223-BR-120-02).

## ORCID

Soyeun PARK <https://orcid.org/0009-0008-5909-5696>Dahyun HWANG <https://orcid.org/0000-0003-1605-8509>

## REFERENCES

- Oh JH. Study on association between an H-RAS gene polymorphism and gastric cancer development. *Korean J Gastroenterol.* 2010;56:121-122. <https://doi.org/10.4166/kjg.2010.56.2.121>
- Du J, Li XH, Liu F, Li WQ, Gong ZC, Li YJ. Role of the outer inflammatory protein a/cystine-glutamate transporter pathway in gastric mucosal injury induced by *Helicobacter pylori*. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11:e00178. <https://doi.org/10.14309/ctg.000000000000178>
- Yoon K, Kim N. Significance of *Helicobacter pylori* eradication on atrophic gastritis and intestinal metaplasia. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res.* 2020;20:107-116. <https://doi.org/10.7704/kjhugr.2020.0018>
- Kim HH. *Helicobacter pylori* infection and metabolic disease. *Korean J Med.* 2013;84:781-788. <https://doi.org/10.3904/kjm.2013.84.6.781>
- Makola D, Peura DA, Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection and related gastrointestinal diseases. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41:548-558. <https://doi.org/10.1097/mcg.0b013e318030e3c3>
- Song SB, Chung GJ, Jung HJ, Jang JY, Chung HY, Kim ND, et al. Suppression of reactive oxygen species generation as a part of antioxidative effect of plant extracts. *Korean J Food Sci Technol.* 2021;53:706-714. <https://doi.org/10.9721/KJFST.2021.53.6.706>
- Roe I, Nam S, Kim J, Shin J, Bang W, Yang M. Association of the myeloperoxidase <sup>-463</sup>G→A polymorphism with development of atrophy in *Helicobacter pylori*-infected gastritis. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1629-1634. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05899.x>
- Schober FA, Tang JX, Sergeant K, Moedas MF, Zierz CM, Moore D, et al. Pathogenic SLC25A26 variants impair SAH transport activity causing mitochondrial disease. *Hum Mol Genet.* 2022;31:2049-2062. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddac002>
- Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiol Rev.* 2014;94:909-950. <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2013>
- Cheng GP, Guo SM, Yin Y, Li YY, He X, Zhou LQ. Aberrant expression of mitochondrial SAM transporter SLC25A26 impairs oocyte maturation and early development in mice. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:1681623. <https://doi.org/10.1155/2022/1681623>
- Malaty HM, Kim JG, El-Zimaity HM, Graham DY. High prevalence of duodenal ulcer and gastric cancer in dyspeptic patients in Korea. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32:751-754. <https://doi.org/10.3109/00365529708996529>
- Prabha P, Karpagam T, Varalakshmi B, Packiavathy AS. Indigenous anti-ulcer activity of *Musa sapientum* on peptic ulcer. *Pharmacognosy Res.* 2011;3:232-238. <https://doi.org/10.4103/0974-8490.89742>
- Fumoto S, Nishi J, Nakamura J, Nishida K. Gene therapy for gastric diseases. *Curr Gene Ther.* 2008;8:187-200. <https://doi.org/10.2174/156652308784746431>
- Klingenberg M. The ADP and ATP transport in mitochondria and its carrier. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1778:1978-2021. <https://doi.org/10.1016/j.bbame.2008.04.011>
- Kishita Y, Pajak A, Bolar NA, Marobbio CM, Maffezzini C, Miniero DV, et al. Intra-mitochondrial methylation deficiency due to mutations in SLC25A26. *Am J Hum Genet.* 2015;97:761-768. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.09.013>
- Ji Y, Wang S, Cheng Y, Fang L, Zhao J, Gao L, et al. Identification and characterization of novel compound variants in SLC25A26 associated with combined oxidative phosphorylation deficiency 28. *Gene.* 2021;804:145891. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145891>
- Popovic D, Stojanovic M, Milosavljevic T, Stojkovic-Lalosevic M, Glisic T, Savic P, et al. Oxidative stress in gastrointestinal ulcer disease: a gastroenterologist's view. *J Gastrointest Liver Dis.* 2023;32:277-282. <https://doi.org/10.15403/jgld-5172>
- Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ, Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. *Cardiovasc Diabetol.* 2005;4:5. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-4-5>
- Abo El-Magd NF, Barbosa PO, Nick J, Covalero V, Grignetti G, Bermano G. Selenium, as selenite, prevents adipogenesis by modulating selenoproteins gene expression and oxidative stress-related genes. *Nutrition.* 2022;93:111424. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111424>
- Yu C, Qiu J, Xiong M, Ren B, Zhong M, Zhou S, et al. Protective effect of Lizhong Pill on nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric mucosal injury in rats: possible involvement of TNF and IL-17 signaling pathways. *J Ethnopharmacol.* 2024;318(Pt B):116991. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116991>