



## ORIGINAL ARTICLE

Association of *ABO* Genetic Polymorphisms and Dyslipidemia in Korean PopulationYoon-Joo SONG<sup>1</sup>, Sung Won LEE<sup>1</sup>, Hyun-Seok JIN<sup>2</sup>, Sangwook PARK<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Biomedical Laboratory Science, College of Health and Biomedical Services, Sangji University, Wonju, Korea<sup>2</sup>Department of Biomedical Laboratory Science, College of Life and Health Sciences, Hoseo University, Asan, Korea한국인 *ABO* 유전자 다형성과 이상지질혈증의 연관성송윤주<sup>1</sup>, 이성원<sup>1</sup>, 진현석<sup>2</sup>, 박상욱<sup>1</sup><sup>1</sup>상지대학교 보건료대학 임상병리학과, <sup>2</sup>호서대학교 생명보건대학 임상병리학과

## ARTICLE INFO

Received December 3, 2023  
Revised 1<sup>st</sup> December 23, 2023  
Revised 2<sup>nd</sup> January 4, 2024  
Revised 3<sup>rd</sup> January 4, 2024  
Accepted January 7, 2024

## Key words

*ABO* gene  
Association  
Dyslipidemias  
Korea Association REsource  
Single nucleotide polymorphism

## ABSTRACT

Lipid metabolic disorders are commonly encountered in clinical practice. Dyslipidemia and its prevalence rate are strongly associated with the morbidity and mortality of cardiovascular disease worldwide. We conducted a genetic analysis to determine the association between genetic polymorphisms of the *ABO* gene in adults middle-aged (40~69 years) with dyslipidemia in the Korean population. A total of 6,750 subjects from the Korea Association REsource (KARE) were selected for this study. Using the genetic and epidemiologic data of 4,403 dyslipidemia cases and 2,347 normal controls from the KARE, single nucleotide polymorphisms (SNPs) in *ABO* gene were analyzed for their genetic correlation. Eleven SNPs out of the *ABO* gene demonstrated a statistically significant association with dyslipidemia. Among them, rs8176707 in *ABO* gene statistically showed the most significant correlation with dyslipidemia ( $P$ -value=0.002, odds ratio=0.82, 95% confidence interval=0.78~0.86). The minor allele of T polymorphism within the *ABO* intron genetic region was associated with a decreased risk of dyslipidemia. This study uncovered a significant association between genetic polymorphism in the *ABO* gene and dyslipidemia. This finding suggest that *ABO* SNPs markers have a genetic correlation with the etiology of dyslipidemia.

Copyright © 2024 The Korean Society for Clinical Laboratory Science.

## 서론

국내 이상지질혈증(dyslipidemia) 환자는 서양에 비해 낮았지만 최근에는 식습관의 변화로 인해 20대 이상 성인환자의 발생빈도가 꾸준히 증가하고 있다[1]. 뇌졸중, 심근경색 등 치명적인 심뇌혈관질환의 주요원인인 이상지질혈증은 혈액 내 콜레스테롤 수치의 불균형으로 인한 증상이다. 저밀도 지단백 콜레스테롤(low-density lipoprotein cholesterol, LDLC)과 고밀도 지단백 콜레스테롤(high-density lipoprotein cholesterol,

HDLC)은 체내 콜레스테롤 양을 조절한다. 콜레스테롤의 불균형이 심화되면 심근경색, 뇌경색 등 심혈관계 질환의 위험을 증가시킨다. LDLC가 몸에 축적되면 동맥 내 플라크가 증가하여 관상동맥질환 또는 죽상동맥경화성 심혈관 질환의 위험이 증가한다[2]. 반면에, HDLC는 체내 콜레스테롤을 제거하는 기능이 있고 심혈관 질환의 위험을 감소시킨다. 성인의 경우 이상지질혈증이 심혈관질환을 발생시키는 주요 위험인자이다. 그런데 죽상동맥경화증은 어린 나이에 시작되는 것으로 알려져 있으며 동맥경화 과정은 10살 정도의 어린 환자들의 동맥 및 관상동맥에 지방색 줄무늬가 보고되는 등 일찍 발병한다는 연구결과가 보고되었으며 그 수가 점차 증가하고 있다[2].

사람의 *ABO* 유전자는 1900년 Karl Landsteiner가 발견한 *ABO* 혈액형 시스템으로 수혈과 장기이식에 매우 중요하다. 이

Corresponding author: Sangwook PARK

Department of Biomedical Laboratory Science, College of Health and Biomedical Services, Sangji University, 83 Sangjidae-gil, Wonju 26339, Korea

E-mail: spark367@sangji.ac.kr

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2819-8621>

시스템은 두개의 탄수화물 항원(A, B)과 그 항체(anti-A, anti-B)로 구성되어 있다. ABO 유전자좌에 위치한 A 및 B 유전자형은  $\alpha$ -1-3-N-acetylgalactosaminyltransferase,  $\alpha$ -1-3-N-galactosaminyltransferase의 glycosyltransferase 2개를 암호화한다. ABO는 9번 염색체에서 약 19.5 kb의 영역에서 7개의 엑손으로 구성되어 있다. 엑손 6번의 단일염기 삭제로 인해 O 유전자형에는  $\alpha$ -1-3-N-acetylgalactosaminyltransferase의 활성이 파괴되어 없다[3]. ABO 항원은 세포유형별로 발현되며[4] 혈액형 A, B, O의 등항원(isoantigen)인 A, B, H는 분비물과 일부 상피세포에서 발현되지만 결합조직, 근육, 중추신경계에는 없다. 이러한 ABH 항원은 상피 적혈구 계통에서의 세포 발달, 분화 및 성숙과정에서 급격한 변화를 겪는 것으로 알려져 있다. 이러한 생리적 과정 외에도 중앙발생으로 인한 병리학적 변화가 보고되었다. 방광암과 구강암에서 A, B 항원이 감소 및 소멸되고, ABH 항원의 소실이 폐암과 방광암 등 다양한 암의 진행과 상관관계가 있음이 밝혀졌다. 그 밖의 많은 악한 표현형의 경우 대부분 엑손과 접합부위(splicing site)의 단일염기다형성(single nucleotide polymorphisms, SNPs)에 기인한다고 밝혀졌다[5]. 또한, ABO 유전자의 단일염기다형성과 당뇨병 및 고혈압 등의 성인병 발생과 밀접하게 연관되어 있었다[6, 7]. 본 연구에서는 전장유전체 분석을 통하여 ABO 유전자 영역에 위치한 SNPs와 다양한 표현형 중 이상지질혈증과의 연관성을 분석하여 한국인에게 ABO 유전자 주변의 SNP 마커들이 이상지질혈증 발병에 어떤 영향을 주는지 확인하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 연구대상자

본 연구는 한국인 대상 유전체역학조사사업(Korean Genome and Epidemiology Study, KoGES)의 일부인 한국인 유전체 분석자료(Korean Association REsource, KARE)에 참여한 연구대상자를 사용하였다[8]. 본 연구에서 사용한 유전정보 및 역학정보 자료는 질병관리청 산하 국립중앙인체자원은행(National Biobank of Korea, NBK)에서 분양을 받아 분석하였다(KBN-2022-089). 본 정보는 질병관리청에서 국민보건 증진을 위한 연구일환으로 2001년 5월에 시작한 코호트 연구로, 경기도 안성시와 안산시의 주민들을 대상으로 한국인 역학 및 유전체 연구를 수행한 것이다. 이 중에서 유전형 판독 정확도가 98% 이하 또는 4% 이상의 높은 결측유전자형 호출률(missing genotype call rate)을 나타내거나, 30% 초과 이형접합성(heterozygosity)을 가지거나, 성별 불일치가 존재하는 대상자들인 경우를 제외한 성인 8,840명(40~69세, 남성: 4,182명, 여성: 4,658명)을 연구 대상으로 사용하였다. 이 중에서 이상지질혈증에 대한 환자-대조군은 결측값(무응답, 결과가 존재하지 않음 등)을 제외(262명)한 후 환자군의 기준을 더 명확하게 설정하기 위해 정상대조군과 환자군 사이에 있는 값들(이상지질혈증 경계값, 위험 전단계 등)에 해당하는 대상들(1,828명)은 제외하여 6,750명을 최종대상으로 분석을 진행하였다(Table 1). 모든 피실험자의 혈청 검체는 국립중앙인체자원은행(NBK) 업무 매뉴얼의 검체 채취 기준에 따라 공복상태(최소 9시간 금식)에서 채취한 혈액으로 자동분석기(ADVIA 1650, Siemens)를 사용하여 지질검사를 측정하였다.

**Table 1.** Basic distinctive of normal and dyslipidemia of the Korea Association REsource cohort

Characteristic	Quantitative trait analysis	Case-control analysis <sup>a)</sup>		
		Normal	Dyslipidemia	P-value <sup>b)</sup>
No. of subjects	6,750	2,347	4,403	
Sex (male/female)	3,234 (47.9)/3,516 (52.1)	919 (39.2)/1,428 (60.8)	2,315 (52.6)/2,088 (47.4)	
Age (yr)	52.11±8.92	51.11±9.08	52.65±8.79	<0.001
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	24.56±3.14	23.32±3.11	25.22±2.94	<0.001
TCHL (mg/dL)	186.48±37.21	168.67±19.30	195.97±40.80	<0.001
TG (mg/dL)	155.28±75.10	99.48±24.47	185.03±76.04	<0.001
HDLC (mg/dL)	43.29±9.77	50.68±7.93	39.35±8.26	<0.001
LDLC (mg/dL)	112.13±33.64	98.10±19.07	119.62±37.14	<0.001

n, n (%), or mean±SD.

Individuals who measured the items needed to diagnose dyslipidemia.

<sup>a)</sup>Control (normal), TCHL<200 mg, HDLC>40 mg, LDLC<130 mg, TG<150 mg; case (dyslipidemia), TCHL≥240 mg, HDLC≤40 mg, LDLC≥160 mg, or TG≥200 mg.

<sup>b)</sup>Significant differences in characteristics between the normal and dyslipidemia subjects were determined by the two-tailed Student's t-test. Abbreviations: TCHL, total cholesterol; TG, triglyceride; HDLC, high density lipoprotein cholesterol; LDLC, low density lipoprotein cholesterol.

이상지질혈증 분류 기준에 필요한 LDLC는 Friedewald 공식 (LDLC 측정법)을 적용하여 값을 구하였다[9]. 본 연구는 상지대 학교와 질병관리청(Korea National Institute of Health, KNIH)으로부터 연구 윤리 승인(IRB, Institutional Review Board)을 받은 후 ABO 유전자의 유전변이와 이상지질혈증간 상관분석을 수행하였다(1040782-220815-HR-10-103).

## 2. 임상적 특성

모든 피실험자 연구에 사용한 환자-대조군의 분류는 한국지질·동맥경화학회의 이상지질혈증 진료지침서[7]인 한국인의 이상지질혈증 기준을 바탕으로 나누었다. 총 콜레스테롤(total cholesterol, TCHL) 200 mg/dL 미만, HDLC는 40 mg/dL 초과, LDLC는 130 mg/dL 미만, 중성지방(triglycerides, TG)은 150 mg/dL 미만에 모두 해당하는 대상자들을 정상대조군(2,347명)으로 선정했으며, TCHL이 240 mg/dL 이상, HDLC가 40 mg/dL 이하, LDLC는 160 mg/dL 이상, TG가 200 mg/dL 이상 중 하나라도 기준에 해당하는 사람을 환자군(4,403명)으로 선정하였다(Table 2). 연구 대상자에 대한 수, 분류 기준 (TCHL, HDLC, LDLC, TG)에 대한 각각의 평균은 Table 1에 나타내었다.

**Table 2.** Standards for classifying dyslipidemia in this study

Characteristic	High	Normal
Low density lipoprotein cholesterol	≥160	<130
Total cholesterol	≥240	<200
Triglyceride	≥200	<150
High density lipoprotein cholesterol	≤40	>40

## 3. 유전형 분석 및 단일염기다형성 선별

본 연구를 위해 한국인 유전체분석 자료인 KARE 데이터를 바탕으로 해당 유전자의 SNPs를 선별하였다. 연구대상자들의 말초 혈액에서 추출한 백혈구로부터 DNA 시료를 분리 추출하였고, Affymetrix Genome-Wide Human SNP array 5.0 chip (Affymetrix Inc.)을 사용하여 유전형 판독을 하였다. 본 연구의 유전자 분석영역은 ABO 유전자의 염기 서열 양쪽 끝 말단에서 ±5 kb씩 확장한 범위에 해당하는 11개의 SNPs를 선택하였다(Table 3). 이 SNPs의 염색체 위치는 UCSC Genome Browser on Human Mar.2006 (NCBI 36/hg18)을 기준으로 표기하였다.

## 4. 상관성 분석 및 통계 분석

염색체 9번에 위치한 ABO와 이상지질혈증과의 상관성 통계 분석을 위해 PLINK v1.9 (<https://www.cog-genomics.org/plink/>)와 통계 프로그램 IBM SPSS v27 (IBM Co.)을 사용하였다. 선택된 11개 SNPs는 로지스틱 회귀 분석을 사용하여 이상지질혈증 환자군과 건강대조군에 대해 유전자형의 빈도차이를 분석하였다. 조우성(additive), 우성(dominant), 열성(recessive) 유전모형을 기반으로 한 유전적 변이의 상관성 분석을 수행하였으며 성별, 나이, 지역은 공변량(covariant)으로 처리하였다. 분석값의 통계적 유의수준( $P$ -value)의 기준은 0.05 미만을 적용하였다.

**Table 3.** Association analysis of SNPs in the ABO gene with the dyslipidemia in Korean population

No.	SNP	A1	Function	MAF		Dyslipidemia (controls 2,347: cases 4,403)					
				Controls	Cases	OR (95% CI)	Add $P$	OR (95% CI)	Dom $P$	OR (95% CI)	Rec $P$
1	rs8176720	C	Synonymous	0.4315	0.4288	1.01 (0.99~1.03)	0.7646	1.08 (0.89~0.97)	0.1797	0.93 (0.89~0.97)	0.2815
2	rs8176681	C	Intron	0.3024	0.3192	0.92 (0.90~0.95)	0.0450 <sup>a)</sup>	0.91 (0.88~0.94)	0.0619	0.90 (0.84~0.95)	0.1993
3	rs514708	T	Intron	0.2180	0.2277	0.95 (0.92~0.97)	0.1944	0.98 (0.95~1.01)	0.6749	0.74 (0.67~0.81)	0.0096 <sup>a)</sup>
4	rs651007	A	Upstream	0.2638	0.2480	1.09 (1.06~1.11)	0.0455 <sup>a)</sup>	1.11 (1.08~1.14)	0.0459	1.11 (1.04~1.17)	0.3322
5	rs672316	C	Intron	0.2183	0.2278	0.95 (0.92~0.97)	0.2037	0.98 (0.95~1.01)	0.6681	0.75 (0.68~0.82)	0.0130 <sup>a)</sup>
6	rs552148	A	Upstream	0.2101	0.2205	0.94 (0.91~0.97)	0.162	0.99 (0.96~1.02)	0.8051	0.68 (0.61~0.75)	0.0010 <sup>a)</sup>
7	rs474279	T	Intron	0.2134	0.2207	0.96 (0.93~0.98)	0.3291	0.99 (0.96~1.02)	0.8798	0.76 (0.69~0.83)	0.0189 <sup>a)</sup>
8	rs657152	A	Intron	0.4759	0.4490	1.11 (1.09~1.13)	0.0032 <sup>a)</sup>	1.16 (1.13~1.19)	0.0079 <sup>a)</sup>	1.14 (1.11~1.18)	0.0312 <sup>a)</sup>
9	rs641943	G	Intron	0.2180	0.2277	0.95 (0.92~0.97)	0.1944	0.98 (0.95~1.01)	0.6749	0.74 (0.67~0.81)	0.0096 <sup>a)</sup>
10	rs8176707	T	Intron	0.0750	0.089	0.82 (0.78~0.86)	0.0029 <sup>a)</sup>	0.83 (0.79~0.87)	0.0084 <sup>a)</sup>	0.41 (0.20~0.63)	0.0138 <sup>a)</sup>
11	rs641959	C	Intron	0.2267	0.2357	0.95 (0.92~0.98)	0.2391	0.98 (0.95~1.01)	0.6715	0.77 (0.70~0.84)	0.0247 <sup>a)</sup>

<sup>a)</sup>Statistically significant values ( $P < 0.05$ ) are indicated.

Abbreviations: SNPs, single nucleotide polymorphisms; 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.

## 결 과

### 1. ABO 유전자 영역의 SNPs 선별

질병유전체 상관성 분석에 사용할 SNPs를 선별하기 위하여 UCSC Genome Browser on Human Mar. 2006 (NCBI36/hg18)을 사용하여 KARE 유전정보 자료에 있는 대상 전사체 (transcript)를 양방향으로 5 kb 범위를 확장하여 염색체 9번에 위치한 ABO 유전자들의 영역을 설정하였다. 그 결과 해당 전사체 범위 내에서 11개 SNPs를 확인하였고 본 연구에서는 11개의 유전형 SNPs를 유전체 상관성 분석 대상으로 정하였다(Table 3).

### 2. ABO 유전자 SNPs와 이상지질혈증과의 상관분석

연구대상자의 성별, 나이 등 기본적인 특징은 Table 1에 나타내었다. 정상인 건강대조군(control, N=2,347)의 평균연령은 51세이고 이상지질혈증 환자군(case, N=4,403)의 평균연령은 53세였다. 나이, 체질량 지수(body mass index, BMI), TCHL, TG, HDLC, 그리고 LDLC 수치는 건강대조군과 이상지질혈증 환자군간 통계적인 차이를 보였다(Student's t-test) (Table 1).

ABO 유전자의 분석범위 대상에 해당하는 11개 SNPs는 로지스틱 회귀분석을 이용하여 건강 대조군의 소대립유전자형 빈도(minor allele frequency, MAF)와 ABO 유전자의 MAF 차이를 확인할 수 있었다(Table 3). 이상지질혈증과의 상관분석 결과를 살펴보면, 전체 분석 대상 11개의 SNPs 중 3가지 유전형(조우성, 우성, 열성 유전형) 분석에서 모두 10개의 SNPs (rs8176681, rs514708, rs651007, rs672316, rs552148, rs474279, rs657152, rs641943, rs8176707, rs641959)가 통계적인 유의수준( $P < 0.05$ )을 보여주었다. SNPs는 대부분은 인트론(intron) 부위에 위치하였고 rs651007 과 rs552148은 ABO 유전자의 5' 상류(upstream)에 위치하고 있었다(Table 3). 통계적 유의성을 나타낸 열성 유전형 SNPs 중에서 rs552148이 가장 높은 통계적 유의성을 나타내

었는데, 열성 유전형( $P=0.001$ )에서 상대적으로 높은 유의수준을 보여 주었다. rs552148의 상대적 위험도(odds ratio, OR)는 0.68이었고 95% 신뢰구간(95% confidence interval, CI)은 0.61~0.75이었다. 따라서, rs552148의 minor allele 인 A 염기를 가지고 있을 경우에는 이상지질혈증의 OR이 낮아진다는 것을 확인하였다.

rs8176707 및 rs657152의 경우에는 3가지 유전형 모두에서 통계적 유의수준( $P < 0.05$ )을 보여주었는데, rs8176707는 3가지 유전형(조우성( $P=0.002$ ), 우성( $P=0.008$ ), 열성( $P=0.013$ ))에서 높은 통계적 유의성을 나타내었다(Table 3). 열성 유전형에서 OR은 0.41이며 CI는 0.20~0.63이었는데, 조우성 유전형(OR=0.82, CI 0.78~0.86)과 우성 유전형(OR=0.83, CI 0.79~0.87)에서의 결과가 같은 경향을 나타내었다. Minor allele T 염기를 지니고 있을 경우에 이상지질혈증 OR이 낮아짐을 확인하였다. rs657152도 조우성 유전형( $P=0.003$ ), 우성 유전형( $P=0.007$ ), 열성 유전형( $P=0.031$ ) 모두에서 다른 SNPs보다 상대적으로 높은 통계적 유의성을 보였다. 특히, OR은 minor allele가 A 염기를 지니고 있다면 이상지질혈증의 위험도가 높아짐을 알 수 있다. 열성 유전형의 OR은 1.14이며 CI는 1.11~1.18이었는데, 조우성 유전형(OR=1.11)과 우성 유전형(OR=1.16)에서 보여준 것도 같은 경향을 보였다. ABO 유전자 분석범위 해당 11 SNPs 중 8 SNPs (가장 높은 통계적 유의성 SNP 포함, rs552148)는 열성 유전형에서 통계적 유의성이 가장 두드러지게 나타났다. 개인이 rs651007 및 rs657152의 minor allele A 염기를 지녔을 때, 3가지 유전형의 OR은 이상지질혈증과 순방향의 위험도를 나타낸 반면, 나머지 8 SNPs는 역방향의 위험도를 보여주었다.

### 3. 유의성 있는 SNPs와 이상지질혈증 관련 변수와의 상관분석

한편, ABO 유전자의 11개 SNPs 중에서 이상지질혈증과의 조우성 유전형 상관분석 결과 통계적 유의성을 보인 4개의

**Table 4.** Association analysis between the significant 3 SNPs in the ABO and dyslipidemia-related traits in Korean population

Trait	rs651007		rs657152		rs8176707	
	Effect size ( $\beta \pm s.e$ )	P-value	Effect size ( $\beta \pm s.e$ )	P-value	Effect size ( $\beta \pm s.e$ )	P-value
Dyslipidemia						
TCHL	2.65±0.61	1.48E-05 <sup>a)</sup>	1.36±0.54	0.0110 <sup>a)</sup>	-0.38±1.02	0.7100
TG	1.11±1.21	0.3595	2.18±1.06	0.0395 <sup>a)</sup>	-4.94±2.01	0.0139 <sup>a)</sup>
HDLC	0.09±0.17	0.5957	-0.02±0.15	0.8716	0.19±0.29	0.5024
LDLC	2.34±0.56	3.14E-05 <sup>a)</sup>	0.95±0.49	0.0530	-0.42±0.93	0.6566

<sup>a)</sup>Statistically significant values ( $P < 0.05$ ).

Abbreviations: SNPs, single nucleotide polymorphisms; s.e, standard error; TCHL, total cholesterol; TG, triglyceride; HDLC, high density lipoprotein cholesterol; LDLC, low density lipoprotein cholesterol.

SNPs에 대해서 이상지질혈증과 관련된 TCHL, TG, HDLC, LDLC 수치와는 어떠한 상관관계를 보이는지 확인하였다. 이에 따라 이상지질혈증과 관련된 수치(TCHL, TG, HDLC, LDLC)들과의 선형 회귀분석을 시행한 결과 3개의 SNPs (rs651007, rs657152, rs8176707)가 유의 수준인  $P < 0.05$ 를 만족하고 있었다(Table 4). rs651007은 혈액 내 이상지질혈증 중 TCHL, LDLC 수치에서, rs657152는 TCHL, TG 수치에서 minor allele를 보유할 경우에 그 수치가 증가하는 유의한 상관관계 결과를 보여주는데, 이것은 동일 SNPs인 환자-대조군 분석에서는 OR이 높아지는 유의성이 있었던 로지스틱 회귀분석 결과와도 일치성을 보여주고 있었다. 유의성이 있는 또 다른 SNP인 rs8176707의 경우에도 TG에서 통계적 유의성을 보여주고 있었으며, TG가 minor allele를 보유하고 있을 때 OR이 낮은 경향을 보여주고 있었으며, 이 역시 환자-대조군 분석에서 이상지질혈증에 대한 OR이 낮아지는 결과를 보여주었던 것과 일치하였다.

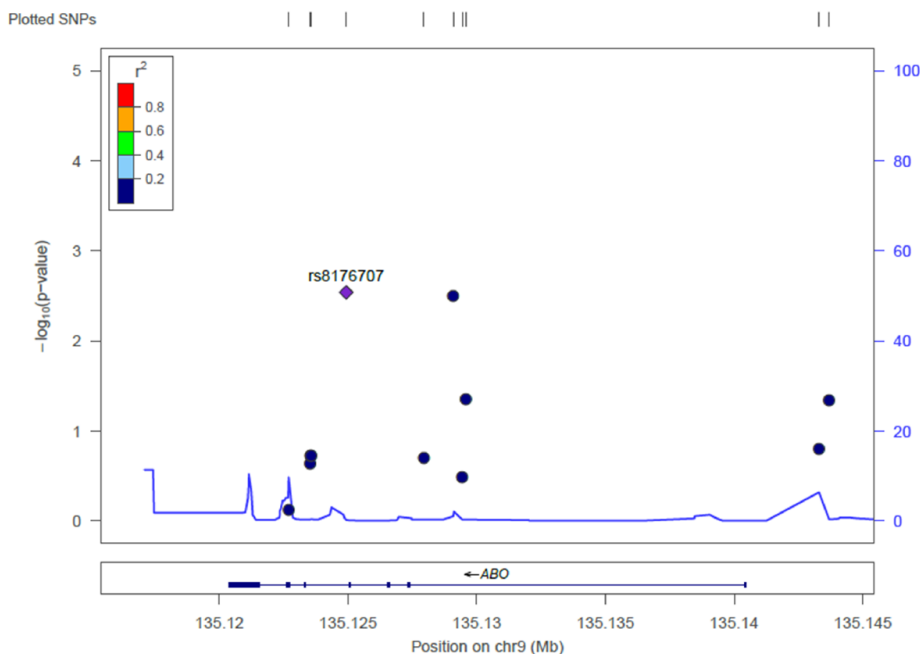
## 고찰

본 연구는 한국인 대상 유전체역학분석자료(KARE)를 이용하여 ABO 유전자를 발현하는 영역에 위치한 11개의 SNPs 유전변이들을 대상으로 이상지질혈증과의 상관관계를 통계분석으로 확인하였다. 이 중 10개의 SNPs (rs8176681, rs514708, rs651007, rs672316, rs552148, rs474279, rs657152, rs641943, rs8176707, rs641959)가 통계적 유의수준( $P <$

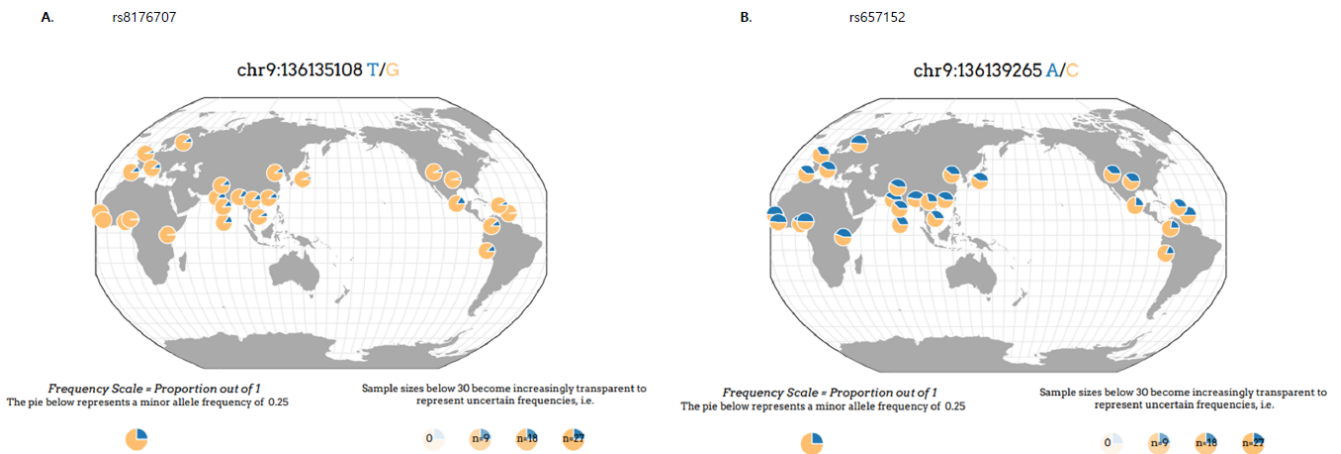
0.05)을 보였다. 이 중 조우성 유전모델에서 rs8176707이 이상지질혈증과 통계적으로 가장 유의한 값을 보였다( $P < 0.002$ ) (Figure 1).

GWAS catalog (www.ebi.ac.uk/gwas)를 이용하여 ABO SNPs 유전자형이 통계적 연관성을 보인 새로운 발견(novelty) 인지 확인하였다. rs8176681은 사람의 키(human height)와 [10], rs657152는 갑상선호르몬(thyroid hormone) 수치[9], 비만(interleukin-6) [11, 12], 용종결장(polyp colon) [13], 에스트라디올(estradiol) [14], 그리고 코로나바이러스 감염증 2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19) [15, 16]와 연관되었음이 보고되었다. 본 연구에서는 한국인을 대상으로 ABO 유전변이형과 이상지질혈증과의 연관성을 보여주었다. 1000 Genome 프로젝트 컨소시엄 데이터(2015)를 기반으로 Geography of Genetic Variants 브라우저를 이용하여 조우성 model 중 유의수준이 높은 인트론에 위치한 ABO 유전변이인 rs8176707, rs657152의 minor allele T, A 염기 빈도는 전 세계적으로 지역마다 다른 양상을 보였다(Figure 2).

1960년과 1970년 두 차례 전세계적으로 대규모 역학연구가 수행되었는데, 사람의 ABO 혈액형과 여러 질병취약성과의 연관성을 수행하였다[17]. 실제로 ABO 혈액형 유전자는 실제로 종양, 심혈관성 질병, 감염성 질병, 혈액학적 질병, 인지장애, 순환기병, 대사성 질환, 말라리아병 등 다양한 질병과 연관성이 보고된 바 있다[18]. 감염성 질병면에서 A형 혈액형은 천연두, 녹농균 감염발생률의 증가, B형 혈액형은 임질, 결핵, 폐렴알균,



**Figure 1.** Association of ABO SNPs and dyslipidemia in Korean population. At the top of the figure, the SNPs represent the position on chr9. The association of SNPs in the ABO gene and dyslipidemia are shown in the middle left-sided in Korean subjects. In the figure, the plot demonstrates the statistical significances ( $-\log_{10}P$ -value) of associations of the SNPs. Using HapMap Asian population data, the recombination rates estimated are depicted by a blue line. The SNP number (rs#) with purple diamond represents the most strongly associated SNP with dyslipidemia, and adjacent other SNPs are shown by deep blues, indicating the levels of linkage disequilibrium ( $r^2$ ). At the bottom of the figure, the nucleotide position is shown in the ABO gene on chr9 (NCBI build 36). Abbreviations: SNPs, single nucleotide polymorphisms; chr9, chromosome 9.



**Figure 2.** Geographic variants distribution of single nucleotide polymorphisms (SNPs) worldwide with 1000 Genomes data (2015) in this study. (A) Geographic distribution of genetic variants of rs8176707 within *ABO* is distributed on maps displaying the minor T allele frequencies. (B) Similarly, genetic polymorphism of *ABO* rs657152 is distributed on maps representing minor A allele frequency. The blue slices of pie chart show a minor allele of each regional population over the world. Abbreviation: chr9, chromosome 9.

대장균, 살모넬라 감염발생 증가, O형 혈액형은 콜레라, 페스트, 결핵, 유행성 귀밑샘염의 발생률 증가와 관련이 있었고 AB형 혈액형은 지역, 나이, 인종, 성별과 무관하게 인지장애 위험을 증가시킬 뿐만 아니라 천연두, 대장균, 살모넬라 감염발생률 증가와 관련이 있는 것으로 나타났다[18, 19].

본 연구의 상관분석을 통해서 한국인의 *ABO* 유전자와 이상지질혈증이 서로 연관성이 있음을 보여주었다. Paquette 등 [20, 21] 연구에서 *ABO* 혈액형(rs8176719, rs8176746) 유전자가 고콜레스테롤혈증 가족력이 있는 환자들의 심혈관계 위험인자와 연관성을 보여준 바 있다. 본 연구에서는 이상지질혈증과 *ABO*의 유전형 조사(genotype)로 선정된 11개 SNPs와의 환자대조군 연구(case-control study)를 통해 질병연관성을 한국인 대상으로 처음 규명하였다. 그 원인에 있어서도 이상지질혈증을 야기하는 TCHL, TG, LDLC 모두에 영향을 미칠 수 있음을 확인하였다. 이는 *ABO* 당단백질의 적혈구 세포막 기능 및 관련 기전들이 이상지질혈증 뿐만 아니라 관련된 심근경색, 뇌졸중 등 심혈관계 질환에도 관련성이 있다는 것을 의미하기 때문에 한국인을 대상으로 한 다른 대사질환의 발생에 대해서는 분자수준의 *ABO* 유전자에 대한 새로운 연구가 면밀히 수행될 필요가 있겠다.

### 요약

지질 대사장애는 임상에서 흔히 볼 수 있는 질환이다. 이상지질혈증(dyslipidemia)과 그 유병률은 전세계적으로 심혈관질

환의 이환율 및 사망률과 밀접한 관련이 있다. 한국인 대상 40~64세 성인 중년층을 대상으로 *ABO* 유전자의 다형성과 이상지질혈증과의 연관성을 확인하기 위해 유전자 분석을 실시하였다. 본 연구는 한국인 유전체분석자료(Korean Association Resource, KARE)에서 총 6,750명의 피험자를 선정하였다. KARE 자료의 이상지질혈증 환자 4,403명과 정상 대조군 2,347명의 유전자형 데이터를 사용하여 *ABO* 유전자의 단일염기다형성(single nucleotide polymorphisms, SNPs)과 유전적 상관관계를 분석하였다. 그 결과 *ABO* 유전자 중 11개 SNPs가 이상지질혈증과 통계적으로 유의미한 연관성을 나타내었다. 이 중 *ABO* 유전자의 rs8176707이 통계적으로 이상지질혈증과 가장 유의한 상관관계를 보였다( $P$ -value=0.002, odds ratio=0.82, 95% confidence interval 0.78~0.86). *ABO* minor allele T는 이상지질혈증 위험을 감소시키는 것으로 나타났다. 본 연구는 *ABO* 유전자의 유전적 다형성과 이상지질혈증 사이의 유의미한 연관성을 밝힌 연구이다. 이러한 결과는 *ABO*의 SNPs가 이상지질혈증의 원인과 유전적 상관관계가 있음을 시사한다고 하겠다.

**Funding:** This research was supported by Sangji University in 2023. This study was conducted with bioresources from National Biobank of Korea, The Korea Disease Control and Prevention Agency, Republic of Korea (KBN-2022-089).

**Acknowledgements:** None

**Conflict of interest:** None

**Author's information (Position):** Song YJ<sup>1</sup>, Undergraduate; Lee SW<sup>1</sup>, Professor; Jin HS<sup>2</sup>, Professor; Park S<sup>1</sup>, Professor.

#### Author Contributions

- Conceptualization: Lee SW, Park S.
- Data curation: Song YJ, Lee SW, Jin HS, Park S.
- Formal analysis: Song YJ, Park S.
- Methodology: Song YJ, Park S.
- Software: Song YJ, Park S.
- Validation: Song YJ, Lee SW, Jin HS, Park S.
- Investigation: Song YJ, Park S.
- Writing - original draft: Song YJ, Lee SW, Jin HS, Park S.
- Writing - review & editing: Jin HS, Park S.

#### Ethics approval

All procedures were performed in accordance with protocols approved by the Sangji University IRB (approval numbers: 1040782-220815-HR-10-103).

#### ORCID

- Yoon-Joo SONG <https://orcid.org/0009-0001-3108-9736>  
 Sung Won LEE <https://orcid.org/0000-0001-8059-5961>  
 Hyun-Seok JIN <https://orcid.org/0000-0002-3673-9806>  
 Sangwook PARK <https://orcid.org/0000-0003-2819-8621>

## REFERENCES

1. Korean Society of Lipid and Atherosclerosis (KSoLA). Dyslipidemia fact sheets in Korea, 2020 [Internet]. KSoLA [cited 2023 November 10]. Available from: <https://www.lipid.or.kr/reference/factsheets.php?mode=view&idx=1053>
2. Stewart J, McCallin T, Martinez J, Chacko S, Yusuf S. Hyperlipidemia. *Pediatr Rev.* 2020;41:393-402. <https://doi.org/10.1542/pir.2019-0053>
3. Yamamoto F, Clausen H, White T, Marken J, Hakomori S. Molecular genetic basis of the histo-blood group ABO system. *Nature.* 1990;345:229-233. <https://doi.org/10.1038/345229a0>
4. Clausen H, Hakomori S. ABH and related histo-blood group antigens: immunochemical differences in carrier isotypes and their distribution. *Vox Sang.* 1989;56:1-20. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.1989.tb03040.x>
5. Daniels G. Human blood groups. 3rd ed. John Wiley & Sons: 2013. p11-95.
6. Gassó P, Mas S, Álvarez S, Ortiz J, Sotoca JM, Francino A, et al. A common variant of the ABO gene protects against hypertension in a Spanish population. *Hypertens Res.* 2012;35:592-596. <https://doi.org/10.1038/hr.2011.218>
7. Qi L, Cornelis MC, Kraft P, Jensen M, van Dam RM, Sun Q, et al. Genetic variants in ABO blood group region, plasma soluble E-selectin levels and risk of type 2 diabetes. *Hum Mol Genet.* 2010;19:1856-1862. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq057>
8. 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>
9. Korean Society of Lipid and Atherosclerosis (KSoLA) Committee of Clinical Practice Guideline. Korean guidelines for the management of dyslipidemia. 5th ed. KSoLA: 2022. p31-34.
10. Yengo L, Vedantam S, Marouli E, Sidorenko J, Bartell E, Sakaue S, et al. A saturated map of common genetic variants associated with human height. *Nature.* 2022;610:704-712. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05275-y>
11. Porcu E, Medici M, Pistis G, Volpato CB, Wilson SG, Cappola AR, et al. A meta-analysis of thyroid-related traits reveals novel loci and gender-specific differences in the regulation of thyroid function. *PLoS Genet.* 2013;9:e1003266. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003266>
12. Comuzzie AG, Cole SA, Laston SL, Voruganti VS, Haack K, Gibbs RA, et al. Novel genetic loci identified for the pathophysiology of childhood obesity in the Hispanic population. *PLoS One.* 2012;7:e51954. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051954>
13. Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, Karjalainen J, Kurki M, Koshihara S, et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. *Nat Genet.* 2021;53:1415-1424. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00931-x>
14. Schmitz D, Ek WE, Berggren E, Höglund J, Karlsson T, Johansson Å. Genome-wide association study of estradiol levels and the causal effect of estradiol on bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106:e4471-e4486. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab507>
15. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, Invernizzi P, et al. Genomewide association study of severe COVID-19 with respiratory failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1522-1534. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2020283>
16. Zhao X, Wu X, Xiao J, Zhang L, Hao Y, Xiao C, et al. A large-scale genome-wide cross-trait analysis for the effect of COVID-19 on female-specific cancers. *iScience.* 2023;26:107497. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.107497>
17. Mäkituokko H, Lahtinen SJ, Wacklin P, Tuovinen E, Tenkanen H, Nikkilä J, et al. Association between the ABO blood group and the human intestinal microbiota composition. *BMC Microbiol.* 2012;12:94. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-12-94>
18. Abegaz SB. Human ABO blood groups and their associations with different diseases. *Biomed Res Int.* 2021;2021:6629060. <https://doi.org/10.1155/2021/6629060>
19. Groot HE, Villegas Sierra LE, Said MA, Lipsic E, Karper JC, van der Harst P. Genetically determined ABO blood group and its associations with health and disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40:830-838. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313658>
20. Paquette M, Dufour R, Baass A. ABO blood group is a cardiovascular risk factor in patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2018;12:383-389.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.12.001>
21. Paquette M, Dufour R, Baass A. The montreal-fh-score: a new score to predict cardiovascular events in familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2017;11:80-86. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.10.004>