

소아 제 2형 당뇨병 환아에서 Maturity Onset Diabetes of the Young(MODY) 3의 유병률에 관한 연구

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 삼성중합기술원*

최인경 · 김덕희 · 김호성 · 허 남* · 백상현* · 정성영*

The Prevalence of Maturity Onset Diabetes of the Young(MODY) 3 in Children with Type 2 Diabetes Mellitus

In Kyoung Choi, M.D., Duk Hee Kim, M.D., Ho-Seong Kim, M.D.,
Nam Huh, Ph.D., Sang Hyun Paek* and Seoung Young Jung*

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul,
Samsung Advanced Institute of Technology*, Yongin, Korea

Purpose : Maturity-onset diabetes of the young(MODY) is a subtype of type 2 diabetes defined by autosomal dominant mode of inheritance, onset of diabetes usually before the age of 25 yrs, and a primary defect in the function of the beta cells of the pancreas. MODY3 is known as the most common form and is caused by mutations in hepatocyte nuclear factor(HNF)-1 α . We examined the prevalence of MODY3 in children with type 2 diabetes mellitus(DM).

Methods : Children with type 2 DM(N=17) and their family members with type 2 DM(N=5) were enrolled. Inclusion criteria for the children were fasting C-peptide and postprandial C-peptide more than 1.0 ng/mL and 1.5 ng/mL respectively, familial type 2 DM in at least two generations, and body mass index(BMI)(kg/m²) less than 95th percentile. Genomic DNA was extracted from blood samples. We analyzed HNF-1 α for mutation by DNA microarray method and direct sequencing.

Results : We found one case with a mutation of the promoter region of HNF-1 α (5'-ctaGGCTAGT-GGGGTTTTGCGGGGGCAGTGGGTGCAAGG-3') in one child's family member among 22 children and adult subjects with type 2 DM.

Conclusion : Although we found a mutation of HNF-1 α in an adult family member with type 2 DM, we did not find this mutation in a child with type 2 DM. The further investigation of MODY in children, including other types, is required. (Korean J Pediatr 2004;47:641-646)

Key Words : Maturity-onset diabetes of the young(MODY), Hepatocyte nuclear factor(HNF)-1 α , Children, Diabetes mellitus, Type II, Oligonucleotide Array Sequence analysis, Direct sequencing

서 론

최근 사회 경제적 발달과 함께 소아 연령에서 비만증이 많이 발병되며, 이와 관련하여 제 2형 당뇨병이 증가하는 추세이다. 제 2형 당뇨병은 유전 요인과 환경 요인에 의해 발생하는 다인

성 질환이며¹⁾, 또한, 유전질환이라는 점은 많이 보고되고 있는데, 제 2형 당뇨병의 한 아형인 maturity onset diabetes of the young(MODY)에서 많은 연구가 진행되고 있다. MODY는 제 2형 당뇨병의 환자 중 25세 이전에 발병하고, 상염색체 우성 유전으로 2대 이상의 가족력이 있고, 췌장 베타세포의 기능 이상을 보이는 질환으로^{2,3)}, 일반적으로 제 2형 당뇨병의 2-5%를 차지한다고 하며, 현재까지 6종류가 알려져 있다⁴⁾. MODY3는 MODY 중 가장 흔한 형태로 12번 염색체 장완의 돌연변이⁵⁾로 HNF-1 α 유전자의 돌연변이에 의해 발생한다. MODY 유전자 검색 진단은 fluorescent single-stranded conformation polymorphism(F-SSCP)이나 denaturing high-performance liquid chromatography(DHPLC), 그리고 일반적인 sequencing 방법

본 연구는 2003년도 연세대학교 의과대학 소아과 강사연구비를 수혜받아 진행되었음.

접수 : 2004년 2월 17일, 승인 : 2004년 4월 6일

책임저자 : 김덕희, 연세대학교 의과대학 소아과학교실

Correspondence : Duk Hee Kim, M.D.

Tel : 02)361-5510 Fax : 02)393-9118

E-mail : dhkim3@yumc.yonsei.ac.kr

등을 단독 또는 병행하여 진단할 수 있다⁶⁻⁸⁾. 1980년대 후반부터 주목받기 시작한 DNA microarray를 이용한 방법은 genotyping 칩을 이용해 분석 대상이 되는 특정 유전 변이들에 대하여, 디자인된 oligomer들을 고정화하여, 유전 변이 유무를 짧은 시간에 동시에 판독할 수 있다.

한국에서는 성인에서 HNF-1 α 유전자 변이를 당뇨병 환아에서 direct DNA sequencing을 통해 분석한 연구가 있었다. 그러나, 아직 소아에서 유전자 변이 검색을 통한 MODY의 진단은 미미한 실정이다. 이에 본 연구에서는 가족력을 가지면서 제 2형 당뇨병으로 진단받은 환아에서 DNA microarray 및 direct sequencing을 통하여, MODY3 유병률에 관하여 알아보았다.

대상 및 방법

1. 대 상

세브란스병원 소아과에서 제 2형 당뇨병으로 진단받은 환아들을 대상으로 하여, C-peptide가 공복시 1.0 ng/mL 이상, 식후 1.5 ng/mL 이상이면서, 2세대 이상의 당뇨병의 가족력이 있고, 체질량 지수(kg/m²)가 95 퍼센타일 미만인 환아 17명과 그 가족 중 제 2형 당뇨병으로 진단받은 5명을 대상으로 하였다.

2. 방 법

1) Genomic DNA를 추출

환자 및 가족으로부터 말초혈액을 5 mL를 채취하여, EDTA로 처리된 튜브에 넣고, 2,000 \times g에서 5분간 원심분리 후 백혈구층을 뽑아 genomic DNA 추출 키트(Promega, Madison, WI)를 이용하여, genomia DNA를 추출하였다.

2) DNA microarray를 이용한 GenSpector[®] MODY3 칩(Samsung, Yongin, Korea)

PCR 용액은 0.2 μ g의 wild-type genomic DNA, 각각 200 μ M의 dATP, dGTP, dCTP, 40 μ M의 dTTP, 160 μ M의 Cy3-labeled dUTP(Amersham Biosciences, Uppsala, Sweden), 각각 200 nM의 10개의 엑손과 프로모터 부위를 가지고 있는 10개의 프라이머 세트들을 포함하였다. PCR 반응은 총 40회로 변

성(denaturation)은 95 $^{\circ}$ C에서 30초 동안 시행하고, 결합(annealing)은 64 $^{\circ}$ C에서 15초 동안 시행하였으며, 확장(polymerization)은 72 $^{\circ}$ C에서 3분간 시행하였다.

PCR 산물은 PCR 정제키트(Qiagen, Valencia, CA)를 이용하여 정제하였으며, 정제된 PCR 산물은 A260/A550 비가 1.0과 3.5 사이였다. 0.5 U DNaseI(Boehringer Mannheim, Mannheim, Germany)을 이용해 37 $^{\circ}$ C에서 10분간 절단하였다. 20 mM EDTA, pH 8.0-1% SDS-0.2 M NaCl을 함유하는 Stop Mix로 DNaseI을 비활성화 시킨 후 잘라진 PCR 산물을 150-187.5 nM로 희석하고, 94 $^{\circ}$ C에서 5분간 변성시키고, 얼음으로 차갑게 한 후 혼성화(hybridization)버퍼 (6 \times SSPE-0.1% Triton X-100)와 혼합하였다. HybriWell sealers(Morecular Probes, Eugene, OR)는 유리 형태(glass-type)의 DNA oligo 칩들에 부착되어 있으며, 60 μ L의 PCR 절편과 혼성화 버퍼 혼합체를 구멍을 통해 sealer와 반응시켰다. 혼성화는 32 $^{\circ}$ C에서 12-16시간 시행하며, 6 \times SSPE-Triton X-100 0.005%로 씻어내었다. 실온에서 15분간 건조시킨 후 GenePix 4000B 스캐너와 GenePix Prosoftware(Axon Instruments, Union City, CA)를 이용해 자료를 영상화 하였다.

GenSpector[®] MODY3 칩에는 프로모터 부위와 엑손 10개의 총 71개의 돌연변이 위치를 검색할수 있는 probe가 144개 내장되어 있다.

3) Direct DNA sequencing

DNA sequencing은 ABI bigdye terminator sequencing 키트(Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)를 이용하였다. Sequencing 반응은 정제된 PCR산물, 2 pmoles의 프라이머들, 1 μ L의 bigdye terminator mix, 2 μ L의 sequencing 희석 버퍼(400 mM Tris pH 9.0과 10 mM MgCl²)와 물을 혼합하여 최종 부피를 10 μ L로 하였다. PCR은 36회로 변성은 96 $^{\circ}$ C에서 10초간, 결합은 50 $^{\circ}$ C에서 5초간, 확장은 60 $^{\circ}$ C에서 4분간 시행하였다. Sequencing 분석은 ABI 3700 DNA analyzer(Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)를 이용하였다. HNF-1 α 유전자의 프로모터 및 엑손 1-10 부위를 인식하는 oligonucleotide를 합성하여, PCR을 위한 primer로 사용하였다(Table 1).

Table 1. Sequences of Primers for PCR in Hepatocyte Nuclear Factor-1 α Gene

Site	Forward	Reverse
Promoter	TGGCCGTGAGCATCCTCTGCC	GCGTGGGTTGCGTTTGCCTGC
Exon1	CGTGGCCCTGTGGCAGCCGA	GGGCTCGTTAGGAGCTGAGGG
Exon2	CCCTTGCTGAGCAGATCCCCGTC	GGGATGGTGAAGCTTCCAGCC
Exon3	GCAAGGTCAGGGGAATGGAC	CGCCGTTGTACCTATTGCACTCC
Exon4	GGCTCATGGGTGGCTATTTCTGC	CGTGTCCCTTGTCACATACC
Exon5	TGCTGAGGCAGGACACTGCTTC	TACAAGCAAGGACACTCACCAGC
Exon6	CCCGGACACAGCTTGGCTTCC	ATCCCCACAGCTTACCGATGAC
Exon7	CAGGCCTGGCCTCCACGCAG	GGGGCTCTGCAGCTGAGCCAT
Exon8	GGCCCAGTACACCCACACGGG	GGGCAGGGACAGTAAGGGAGG
Exon9	GGCCCAGTACACCCACACGGG	GGGCAGGGACAGTAAGGGAGG
Exon10	GCCTTGTTTGCTCTGCAGTG	GGCCATCTGGGTGGAGATGAAG

결 과

대상환아 17명은 남자 6명과 여자 11명이었으며, 진단시 연령은 13.0±1.3세였다. 공복시와 식후 C-peptide 수치(ng/mL)가 각각 2.1±0.9, 3.4±1.5이었으며, 체질량지수는 21±1.8이었다. 가족 5명은 모두 환아의 어머니로, 진단시 연령은 34.4±5.7세이며, 체질량지수는 21.3±2.6이었다(Table 2).

22명의 환아 및 가족 중에서 1례에서 DNA 칩을 통해 1개의 돌연변이가 발견되었으며(Fig. 1), direct sequencing 결과 HNF-1 α 유전자의 프로모터 부위에서 G에서 C로의 치환(5'-ctaGGCTAGTGGGGTTTTGCGGGGGCAGTGGGTGCAAGG-3')이 발견되었다(Fig. 2).

변이가 나타난 환자는 성인으로, 현재 나이는 45세이며, 진단

Table 2. Clinical Characteristics of Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus at Diagnosis

	Children with type 2 DM (N=17)	Parents with type 2 DM (N=5)
Sex(male/female)	6/11	0/5
Age(yr)	17.0±3.9	44.5±2.5
Onset age(yr)	13.0±1.3	34.4±5.7
Body mass index(kg/m ²)	21±1.8	21.3±2.6
Fasting plasma glucose(mg/dL)	178.3±84.4	
Plasma C-peptide(ng/mL)		
Fasting	2.1±0.9	
Postprandial	3.4±1.5	
HbA1c(%)	11.1±2.6	
Positive family history of DM(N)		
Two generations	11	0
Three generations	6	5

당시 연령은 41세였으며, 진단 당시 체질량지수는 25였으며, 현재 경구혈당강하제와 인슐린 치료를 병행하고 있다. 변이가 나타난 환자의 형제들(오빠 2명, 여동생 1명)에게 추가로 유전자 검사를 시행한 결과 여동생에게서 DNA 칩을 통해 1개의 돌연변이가 발견되었으며, direct sequencing 결과 동일하게 HNF-1 α 유전자의 프로모터 부위에서 G에서 C로의 치환(5'-ctaGGCTAGTGGGGTTTTGCGGGGGCAGTGGGTGCAAGG-3')이 발견되었으나, 무증상이었다(Fig. 3).

고 찰

MODY는 적어도 6개의 다른 유전자 중 하나의 돌연변이로 발생할 수 있다. 이러한 유전자들 중 하나는 glycolytic enzyme glucokinase(MODY2)⁹⁾를 encode하고 있으며, 나머지 5개는 각각 전사인자들을 encode하고 있다. 즉, HNF-4 α (MODY1)¹⁰⁾, HNF-1 α (MODY3)¹¹⁾, insulin promoter factor 1(IPF-1)(MODY4)¹²⁾, HNF-1 β (MODY5)¹³⁾, beta-cell E-box transactivator 2(BETA2)(MODY6)¹⁴⁾들이다.

HNF-1 α 유전자는 간, 신장, 췌장의 베타세포, 다른 조직들에서 발현되는 핵단백질을 encode하고 있으며¹⁵⁻¹⁸⁾, 631개의 아미노산의 단백질로, HNF-1 β 와 homodimer나 heterodimer를 형성하고, 유전자 발현을 촉진시키는 조절부분에 결합한다¹⁹⁻²¹⁾.

HNF-1 α 는 그 기능에 따라 3부분으로 나눌 수 있는데, NH2 말단부에 위치하고 엑손 1에 의해 encoding되는 이합체화(dimerization) 도메인과 엑손 2, 3, 4에 의해 encoding되는 DNA 결합 도메인, -COOH 말단부에 위치한 엑손 5, 6, 7, 8, 9, 10에 의해 encoding 되는 전사활성 도메인이 있다^{22, 23)}. MODY3와 MODY1은 병태생리기전이 유사하며, 그 이유는 HNF-4 α 가 HNF-1 α 의 발현을 조절하기 때문이다.

대부분의 인종들에서 HNF-1 α 의 돌연변이가 가장 흔하며,

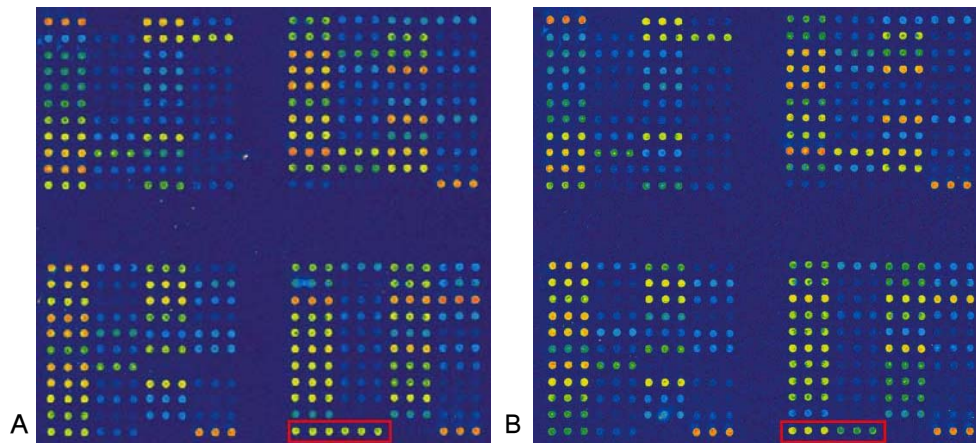


Fig. 1. (A) The results of the DNA chip test in the family members with HNF-1 α promoter mutation. The rectangle outlines increased signal intensity of the mutant type HNF-1 α gene. (B) The results of the DNA chip test in patient without HNF-1 α promoter mutation. The rectangle outlines decreased signal intensity of the wild type HNF-1 α gene.

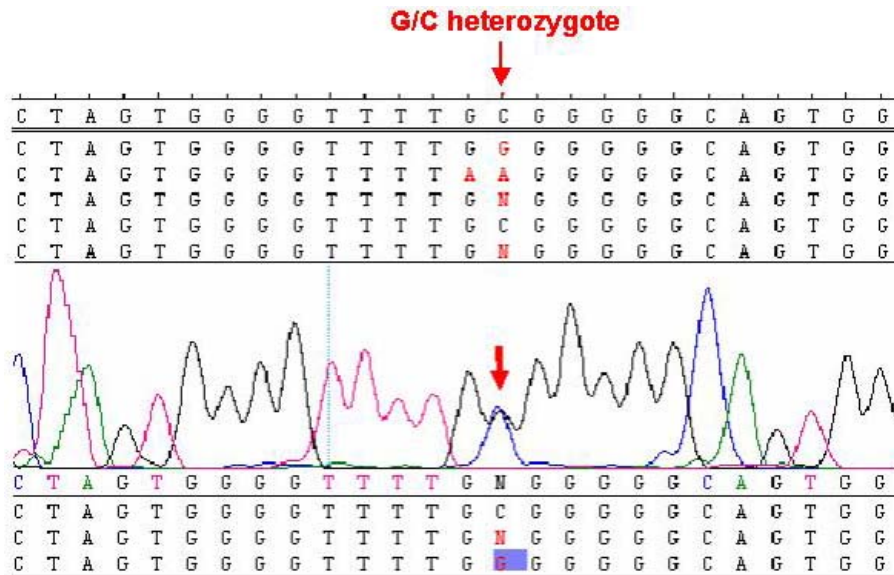


Fig. 2. Results of direct sequencing in the family members with HNF-1α promoter mutation.

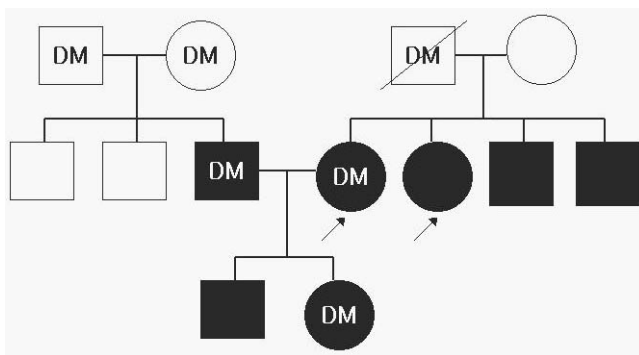


Fig. 3. Pedigree of the family including the member with HNF-1α promoter mutation. Shaded shapes indicate family members who were tested for the mutation of HNF-1α. Arrows indicate family members with the mutated HNF-1α promoter region.

현재까지 120개 이상의 돌연변이가 유럽, 중국, 일본, 아프리카, 미국 인디언에서 밝혀졌다²⁴⁾. 하지만, 이 유전자의 돌연변이가 어떠한 기전에 의해 당뇨병의 증상을 나타내는지는 아직 밝혀지지 않았다. 돌연변이 HNF-1α 전사 조절인자들이 정상 HNF-1α 전사 조절인자들과 서로 중합체를 형성함으로써 간에서 발현되는 여러 유전자나 인슐린 유전자의 전사조절을 방해하여, 해당과정이나 당 대사에 결함을 일으킬 것으로 생각하고 있다²⁵⁾.

MODY 진단의 중요성은 MODY2는 경미한 공복시 고혈당을 보이고, 나이가 들어도 대부분 악화되지 않는 경향을 보여, 85%에서는 식이요법만으로 치료가 되고, 미세혈관 합병증은 드물게 일어나는 반면, MODY3는 소아기에는 정상 혈당을 보이다가 청소년기, 성인기에 접어들면서 진행되는 고혈당을 보이게 되고, 인슐린 분비도 지속적으로 감소되어, 약물요법 및 인슐린 치료가

필요하게 되고, 미세혈관 합병증의 위험도 크게 된다²⁶⁾.

한국에서는 성인에서 Kim 등²⁷⁾의 보고에 의하면 16명의 환자 중 1명에서 HNF-1α 유전자의 엑손 4번 코돈263에서 뉴클레오타이드 CGT가 CTT로 변이되면서 아미노산이 arginine에서 leucine으로 치환되었음을 보고하였으며, Kang 등²⁸⁾의 보고에 의하면, 대상 환자군에서 엑손 1 및 엑손 7에서 silent 변이와 missense 변이가 일어났으나, 의미있는 돌연변이가 아닌 유전자 다형성(polymorphism)이었다. 소아에서는 Park 등²⁹⁾이 임상소견상 17세 이하의 소아연령에서 발생한 당뇨병 117례에서 제 2형 당뇨병이 14%이고, 이의 25%가 MODY라고 보고한바 있다.

현재 MODY의 진단은 대부분 알려진 6개 유전자의 인트론과 엑손의 경계를 포함하여, 프로모터와 엑손의 direct sequencing으로 하고 있는데, 이는 장시간의 검색 시간과 고가의 장비와 숙련된 인력이 필요하다는 단점이 있으나, 요즘은 DNA micro-array 기술의 발달로 유전 변이 유무를 짧은 시간에 동시에 관독할 수 있게 되었다. 따라서, 본 연구에서 2개의 유전자 다형성을 포함한 71개의 돌연변이 유전자를 신속하게 검색할 수 있는 DNA칩 검사를 direct sequencing과 병용해본 결과 100%의 민감도와 특이도를 보였다.

본 연구에서 소아에서는 HNF-1α의 돌연변이를 발견하지 못했으며, 소아의 어머니와 이모에게서 HNF-1α gene의 프로모터 부위에서 G에서 C로의 치환(+102G-to-C돌연변이)(5'-cta-GGCTAGTGGGGTTTTGCGGGGGCAGTGGGTGCAAGG-3')이 발견되었다. 이 위치에서의 돌연변이는 Yoshuuchi 등³⁰⁾의 연구에서 처음으로 밝혀졌으며, 기능적인 연구에 의하면, 돌연변이 결과 프로모터의 활성이 증가되었으며, HNF-1α 단백질의 수치와 활성도가 정상보다 증가되었다. 따라서, HNF-1α의 과다발

현(overexpression)으로 HNF-4 α 의존적인 유전자가 억제되어 췌장 베타세포의 목표(target) 유전자의 발현을 변화시킴으로써 베타 세포의 기능이 감소하여, 당뇨병이 발생했다고 추측하고 있다. 하지만, 소아의 어머니는 제 2형 당뇨병으로 진단받고, 경구 혈당강하제로 치료받고 있는 반면, 이모는 공복시 혈당도 정상이고, 무증상 소견을 보여, 추가적인 동일한 돌연변이를 가지고 있는 가족에 대한 연구와 대조군과의 비교연구가 필요하겠고, 소아에 대해서는 보다 더 많은 MODY에 대한 연구와 다른 아형에 대한 연구가 필요하리라 사료된다.

요 약

목적 : MODY는 제 2형 당뇨병의 환자 중 25세 이전에 발병하고, 상염색체 우성 유전으로 2대 이상의 가족력이 있고, 췌장 베타 세포의 기능이상을 보이는 질환이다. MODY3는 MODY 중 가장 흔한 형태로 12번 염색체 장완의 돌연변이로 HNF-1 α 유전자의 돌연변이에 의해 발생한다. 한국에서는 아직까지 소아환자에서 유전자 변이 검색을 통한 MODY의 진단은 미미한 실정이다. 이에 본 연구에서는 가족력을 가지면서 제 2형 당뇨병으로 진단받은 환아에서 DNA microarray 및 direct sequencing을 통하여, MODY3 유병률에 관하여 알아보았다.

방법 : 세브란스병원 소아과에서 제 2형 당뇨병으로 진단받은 환아들을 대상으로 하여, C-peptide가 공복시 1.0 ng/mL 이상, 식후 1.5 mg/mL 이상이면서, 2세대 이상의 당뇨병의 가족력이 있고, 체질량 지수(kg/m²)가 95 퍼센타일 미만인 환아 17명과 그 가족 중 제 2형 당뇨병으로 진단받은 성인 5명을 대상으로 하였다. 환자 및 가족으로부터 말초혈액을 5 mL를 채취하여 genomic DNA를 추출하였다. DNA microarray를 이용한 DNA칩 검사를 위해 PCR을 통해 DNA를 증폭시키고, Cy3를 첨가하여 라벨화하였으며, 혼성화 과정과 세척, 건조과정을 거쳐 GenePix 4000B 스캐너와 GenePix Prosoftware(Axon Instruments, Union City, CA)를 이용해 자료를 영상화 하였다. Direct DNA sequencing은 ABI bigDye terminator sequencing 키트(Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)를 이용하였으며, PCR은 36회로 변성은 96°C에서 10초간, 결합은 50°C에서 5초간, 확장은 60°C에서 4분간 시행하였다. Sequencing 산물은 ABI 3700 DNA analyzer로 분석하였다.

결과 : 대상환아 17명은 남자 6명과 여자 11명이었으며, 진단 시 평균 연령은 13.0 \pm 1.3세였다. 공복시와 식후 C-peptide 수치 (ng/mL)가 각각 2.1 \pm 0.9, 3.4 \pm 1.5이었으며, 체질량지수는 21 \pm 1.8이었다. 22명의 환아 및 가족 중에서 1례에서 DNA 칩을 통해 1개의 돌연변이가 발견되었으며, direct sequencing 결과 HNF-1 α 유전자의 프로모터 부위에서 G에서 C로의 치환(5'-ctaGGCTAGTGGGGTTTTGCGGGGCAGTGGGTGCAAGG-3')이 발견되었다. 변이가 판명된 환자는 성인으로, 진단 당시 연령은 40세였으며, 진단 당시 체질량지수는 25였으며, 현재 경

구 혈당강하제와 인슐린 치료를 병행하고 있다. 환자의 형제들(오빠 2분, 여동생 1분)에게 추가로 유전자 검사를 시행한 결과 여동생에게서 DNA칩을 통해 1개의 돌연변이가 발견되었으며, direct sequencing결과 이미 변이가 밝혀진 가족과 동일한 부위의 HNF-1 α 의 돌연변이가 발견되었다. 하지만 여동생은 당뇨의 임상증상을 가지고 있지 않았다.

결론 : 본 연구에서 소아에서는 HNF-1 α 의 돌연변이를 발견하지 못했으며, 소아의 어머니와 이모에게서 HNF-1 α 유전자의 프로모터 부위에서 G에서 C로의 치환이 발견되었다. 추가적인 동일한 돌연변이를 가지고 있는 가족에 대한 연구와 대조군과의 비교연구가 필요하겠고, 소아에 대해서는 보다 더 많은 MODY에 대한 연구와 다른 아형에 대한 연구가 필요하리라 사료된다. 또한, DNA microarray를 이용한 MODY 칩은 특정 유전변이에 대한 높은 진단률과 짧은 시간에 동시에 검색할 수 있는 장점을 가지고 있어, 임상적 검진(screening)에 도움이 될 수 있겠다.

References

- 1) Warram JH, Rich SS, Krolewski AS. Epidemiology and genetics of diabetes mellitus. In: Kahn CR, Weir GC, editors. Joslin's Diabetes Mellitus. 13th ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1998:201-21.
- 2) Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. Diabetes 1975;24:44-53.
- 3) Fajans S. Scope and heterogenous nature of MODY. Diabetes Care 1990;13:49-64.
- 4) Kahn CR, Vicent D, Doria A. Genetics of non-insulin-dependent(type II) diabetes mellitus. Annu Rev Med 1996; 47:509-31.
- 5) Vaxillaire M, Boccio V, Philippi A, Vigouroux C, Terwilliger J, Passa P, et al. A gene for maturity onset diabetes of the young(MODY) maps to chromosome 12q. Nat Genet 1995;9:418-23.
- 6) Boutin P, Chevre JC, Hani EH, Gomis R, Pardini VC, Guillausseau PJ, et al. An automated fluorescent single-strand conformation polymorphism technique for screening mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α gene. Diabetes 1997;46:2108-9.
- 7) Boutin P, Wahl C, Samson C, Vasseur F, Laget F, Froguel P. Big dye terminator cycle sequencing chemistry: accuracy of the dilution process and application for screening mutations in the TCF1 and GCK genes. Hum Mutat 2000;15: 201-3.
- 8) Boutin P, Vasseur F, Samson C, Wahl C, Froguel P. Routine mutation screening of HNF-1 α and GCK genes in MODY diagnosis: how effective are the techniques of DHPLC and direct sequencing used in combination? Diabetologia 2001;44:775-8.
- 9) Froguel P, Zouali H, Vionnet N, Velho G, Vaxillaire M, Sun F, et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase: definition of a subtype of diabetes mellitus. N

- Engl J Med 1993;328:697-702.
- 10) Yamagata K, Furuta H, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Cox NJ, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4 α gene in maturity-onset diabetes of the young(MODY1). Nature 1996;384:458-60.
 - 11) Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Furuta H, Vaxillaire M, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). Nature 1996;384:455-8.
 - 12) Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL, Habener JF. Early-onset type II diabetes mellitus(MODY4) linked to IPF1. Nat Genet 1997;17:138-9.
 - 13) Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, Hinokio Y, Cockburn BN, et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 β gene(TCF2) associated with MODY. Nat Genet 1997;17:384-5.
 - 14) Malecki MT, Jhala US, Antonellis A, Fields L, Doria A, Orban T, et al. Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. Nat Genet 1999;23:323-8.
 - 15) Bach I, Pontoglio M, Yaniv M. Structure of the gene encoding hepatocyte nuclear factor 1(HNF1). Nucleic Acid Res 1992;20:4199-204.
 - 16) Emens LA, Landers DW, Moss LG. Hepatocyte nuclear factor 1 α is expressed in a hamster insulinoma line and transactivates the rat insulin I gene. Proc Natl Acad Sci USA 1992;89:7300-4.
 - 17) Lazzaro D, De Simone V, De Magistris L, Lehtonen E, Cortese R. LFB1 and LFB3 homeoproteins are sequentially expressed during kidney development. Development 1992; 114:469-74.
 - 18) Tronche F, Bach I, Chouard T, David Wattine B, Pontoglio M, Ringeisen F, et al. Hepatocyte nuclear factor1(HNF1) and liver gene expression. In :Tronche F, Yaniv M, editors. Liver Gene Expression. Austin : RG Landes, 1994:155-81.
 - 19) Rhee KH, Stier G, Becker PB, Suck D, Sandaltzopoulos R. The bifunctional protein DCoH modulates interactions of the homeodomain transcription factor HNF1 with nucleic acids. J Mol Biol 1997;265:20-9.
 - 20) Ktistaki E, Talianidis I. Modulation of hepatic gene expression by hepatocyte nuclear factor1. Science 1997;227:109-12.
 - 21) Tomei L, Cortese R, De Francesco R. APOU-A related region dictates DNA binding specificity of LFB1/HNF1 by orienting the two XL-homeodomains in the dimer. EMBO J 1992;11:4119-29.
 - 22) Tronche F, Yaniv M. HNF-1 α a homeoprotein member of the hepatic transcription regulatory network. Bioessays 1992;14:579-87.
 - 23) Mendel DB, Crabtree GR. HNF-1 α a member of a novel class of dimerizing homeodomain proteins. J Biol Chem 1991;266:677-80.
 - 24) Fajans SS, Bell GI. Maturity-onset diabetes of the young : a model for genetic studies of diabetes mellitus. In :LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, eds. Diabetes mellitus : a fundamental and clinical text. 2nd ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2000:691-705.
 - 25) Pontoglio M, Barra J, Hadchouel M, Doyen A, Kress C, Bach JP, et al. Hepatocyte nuclear factor inactivation results in hepatic dysfunction, phenylketonuria and renal Fanconi syndrome. Cell 1996;84:575-85.
 - 26) Pearson ER, Velho G, Clark P, Stride A, Shepherd M, Frayling TM, et al. Beta cell genes and diabetes : Quantitative and qualitative differences in the pathophysiology of hepatic nuclear factor-1 α and glucokinase mutations. Diabetes 2001;50 Suppl 1:101-7.
 - 27) Kim KA, Lee MS, Ahn KJ, Chung JH, Min YK, Lee MK, et al. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1 α in early-onset type 2 diabetes mellitus in Korea. J Kor Diabetes Asso 1999;23:793-802.
 - 28) Kang ES, Lee SH, Zhao ZS, Ahn CW, Cha BS, Lim SK, et al. Polymorphism of the hepatocyte nuclear factor-1 α gene in the early-onset of type 2 diabetes mellitus with a strong family history in Korea. J Kor Diabetes Asso 2002; 26:328-35.
 - 29) Park MJ, Chang W, Kim DH, Lee HC. Characteristics of childhood diabetes. Korean J Pediatr 1995;38:1116-23.
 - 30) Yoshiuchi I, Yamagata K, Yang Q, Iwahashi H, Okita K, Yamamoto K, et al. Three new mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α gene in Japanese subjects with diabetes mellitus : clinical features and functional characterization. Diabetologia 1999;42:621-6.