

## 국문요약

# $\beta_2$ -아드레날린성 수용체 유전자 다형성이

## 원발성 고혈압에 미치는 영향

원발성 고혈압과 관련된 여러 유전자 중 특히  $\beta_2$ -아드레날린성 수용체 (beta 2 adrenergic receptor, ADRB2) 유전자는 원발성 고혈압의 유전자 연구에 있어 많은 관심을 끌어왔다. 교감신경계는 sodium balance, 말초혈관의 저항, 심박출량을 변화시킴으로써 혈압을 조절하는데, ADRB2 agonists는 세포내 c-AMP 농도를 증가시켜 혈관 이완을 유발하고, 신장에서 sodium의 배설과 renin의 분비를 통해 혈압을 조절한다. 본 연구에서는 고혈압이 있는 환자군과 정상 혈압을 갖는 대조군을 대상으로 유전형 분석을 통하여 ADRB2 유전자 다형성 중 Arg16Gly 변이와 고혈압의 상관관계를 분석하였다.

318명의 고혈압 환자군과 309명의 대조군에서 ADRB2 Arg16Gly 유전자변이의 유전형을 분석하였다. 고혈압군에서 평균 연령이 높았으며, body mass index, waist to hip circumference ratio, 혈중 total cholesterol, triglyceride, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol 수치가 대조군과 비교하여 유의한 차이를 보였다. 유전형 분석 결

과 고혈압군과 대조군 사이에 ADRB2 유전자형의 분포에는 차이가 없었다.

결론적으로 한국인에서 ADRB2 Arg16Gly 변이형은 고혈압과 상관관계가 없었다. 그러나, ADRB2 유전자와 고혈압의 상관관계를 분석하기 위해서는 ADRB2 유전자내 존재하는 다른 유전자변이에 대한 연구가 시행되어야 할 것으로 사료된다.

---

핵심되는 말 : 고혈압,  $\beta_2$ -아드레날린성 수용체, 다형성

# $\beta_2$ -아드레날린성 수용체 유전자 다형성이

## 원발성 고혈압에 미치는 영향

< 지도교수 장 양 수 >

연세대학교 대학원 의학과

정 재 현

### 1. 서론

병적으로 혈압이 상승된 상태인 고혈압은 관동맥질환, 뇌졸중, 신부전의 주요 위험인자이다. 고혈압이 발생할 수 있는 위험 요인으로는 환자의 연령, 비만, 음주, 염분의 과다섭취, 저칼륨 식이, 저칼슘 식이, 스트레스, 카페인 섭취, 여성에서의 피임약 복용 등의 다양한 요인이 알려져 있으며,<sup>1</sup> 당뇨병이나 신장 질환, 내분비 이상에 의해 이차적으로 발생하기도 한다. 많은 연구에서 유전적 요인이 고혈압의 발생에 영향을 미친다는 보고가 있었으며, 최근의 연

구 결과에 의하면 혈압 조절과 관련된 유전자의 이상에 의한 발생 설도 제시되고 있다.<sup>2,3</sup> 고혈압은 다인자성 질환 (complex genetic trait) 으로 다양한 유전자 변이가 복합적으로 질병의 발생과 진전에 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며, 이러한 유전적인 영향과 환경적인 영향이 복합적으로 관여하리라 생각된다. 지금까지 여러 가지 혈압 조절과 관련된 후보 유전자들의 다형성과 혈압 및 유전율에 대한 많은 연구가 진행되어 왔으나 아직까지 특정 유전자 변이와 고혈압 발생과의 관련성에 대해서는 명확한 결론을 내리기는 어려운 실정이다.

원발성 고혈압과 관련이 있다고 보고된 유전자로는 angiotensin-converting enzyme (ACE),<sup>4</sup> angiotensinogen (AGT),<sup>5</sup>  $\alpha$ -adducin,<sup>6</sup>  $\beta_2$ -adrenergic receptor (ADRB2),<sup>7</sup> G-protein  $\beta_3$ -subunit,<sup>8</sup>  $\beta$ -subunit of the epithelial sodium channel ( $\beta$ -ENaC)<sup>9</sup> 등이 보고되었으며, 이들 유전자 중 특히 ADRB2 유전자와 원발성 고혈압과의 관련성에 대해 많은 연구가 진행되어 왔다.<sup>7,10-15</sup>

교감신경계는 sodium balance, 혈관의 저항성, 그리고 심박출량을 변화시킴으로써 혈압을 조절하는 중요한 역할을 한다.<sup>16</sup> ADRB2는 guanine nucleotide와 결합하는 조절 단백질 (guanine nucleotide binding regulatory proteins) 을 자극함으로써 작용을 하는 수용체군에 속해 있다.<sup>17</sup> ADRB2 agonists는 세포내 c-AMP 농도를 증가시켜 평활근 세포의 이완을 통해 현저한 혈관 이완을 유발하며, 그 외 다른 혈압 조절 효과로 신장에서 sodium의 배설과 renin의 분비를 통해 혈압을 조절하게 된다.<sup>18</sup> ADRB2 유전자의 16번째 아미노

산인 arginine이 glycine으로 치환된 ADRB2 유전자 변이형 (Arg16Gly) 은 agonist 매개 수용체의 하향조절을 유발시킴으로써 혈관의 반응성을 증가시키게 된다.<sup>19,20</sup>

본 연구는 한국인에 있어서 ADRB2에 존재하는 Arg16Gly 유전자 다형성이 원발성 고혈압의 발생에 미치는 영향에 대해 알아보려고 하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 연구 대상

연구 대상자는 연세대학교 의과대학 세브란스병원 유전체 클리닉에 등록된 환자와 일반인들을 대상으로 하였다. 연구 대상자들로부터 설문조사를 통해 환자 및 일반인들의 인구사회학적인 특성, 기존 질환의 유무, 약물복용 여부, 흡연력, 음주력, 운동량 등을 조사하였다. 본 연구는 연세대학교 의과대학 임상연구 심의위원회의 허가를 받았으며, 모든 참여자로부터 서면 동의서를 받았다.

혈압은 각각 다른 시기에 외래를 방문하여 5 분 이상의 안정 후 좌위 혈압을 수은 혈압계로 측정하여 얻은 혈압의 평균값으로 하였다. 고혈압은 외래에서 고혈압을 진단받았거나 장기간 항고혈압제제를 복용하고 있는 경우와 내원시 측정한 혈압이 두 번 이상 모두 수축기 혈압이 140 mmHg 이상 또는 이완기 혈압이 90 mmHg 이상인 경우로 정의하였다. 본 연구에서는 당뇨병이나 신부전의 과거력이 있는 환자, 그리고 이차성 고혈압 환자는 제외하였다. 대조군은 측정된 혈압이 정상 범위이며 항고혈압제제를 복용하지 않는 경우로 하였다.

인체 계측으로 신장과 체중을 측정하고 실제 체중을 키의 제곱으로 나눈 값 ( $\text{kg/m}^2$ ) 을 사용하여 비만도 (body mass index: BMI) 를 구하였다. 허리와 엉덩이 둘레를 측정하여 복부

비만 지표로써 허리와 엉덩이 둘레비 (waist to hip circumference ratio, WHR) 를 구하였다.

## 2. 유전형 변이분석

DNA는 전혈 5 mL 에서 DNA isolation kit (Gentra Genomic DNA purification kit, Minneapolis, USA) 를 이용하여 추출하였다. Sense 5'-AAC GGC AGC GCC TTC TTG CTG, antisense 5'-GAC GCT CGA ACT TGG CAA TG primer로 이용하여 중합효소 연쇄반응 기계 (PCR-100PM, MJ Research INC, Waltham, MA, USA) 를 이용하여 증폭시킨 후 결합되지 않은 시발체 (unbound primer) 및 뉴클레오티드를 제거하였다. ADRB2 유전형분석은 단일염기 확장방법의 ABI Prism SNaPshot ddNTP Primer extension Kit를 이용하여 분석하였다.<sup>21</sup> Single nucleotide polymorphism (SNP) 바로 앞까지 합성된 SNP primer (5'-TTC TTG CTG GCA CCC AAT-3') 를 denature된 PCR product와 anneal 시킨 후 4가지 형광색으로 표지 된 dideoxynucleotide와 *Taq* polymerase를 첨가하여 96℃ 10초, 50℃ 5초, 60℃ 30 초 조건으로 25회 반복시킨 후 ABI 3700 automatic sequencer로 분석하였다.

### 3. 통계 분석

유전형별 고혈압의 빈도의 차이는  $\chi^2$  분석법을 이용하였다. 그 외의 위험인자별 고혈압의 발생 빈도의 차이는 변수에 따라  $\chi^2$  분석법 또는 Student *t*-검정을 이용하였다. 단일 검정에서 통계학적으로 의미가 있었던 변수들을 대상으로 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 연구 자료는 Windows용 SPSS/PC+ version 11.0 (Statistical package for the social science, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 통계 처리하였으며,  $p < 0.05$  일 때 통계적으로 의미 있는 결과로 해석하였다.



### III. 결과

#### 1. 임상적 특징

고혈압이 있는 환자군은 318명이었고, 대조군은 309명이었다. 평균 연령은 고혈압 환자군에서  $55.07 \pm 10.06$  세로 대조군의  $43.50 \pm 10.05$  세보다 현저하게 높았으며 ( $p < 0.0001$ ), 성별에 있어서는 남자가 고혈압 환자군에서 50.4%, 대조군에서 33.7%였다 ( $p < 0.0001$ ). 수축기 혈압은 고혈압 환자군에서  $127.84 \pm 17.03$  mmHg였고, 대조군에서는  $113.93 \pm 11.14$  mmHg였으며, 이완기 혈압은 고혈압 환자군에서  $80.56 \pm 10.94$  mmHg였고, 대조군에서  $72.47 \pm 7.83$  mmHg였다 ( $p < 0.0001$ ). BMI는 고혈압 환자군에서  $24.99 \pm 2.75$  kg/m<sup>2</sup>, 대조군에서는  $23.21 \pm 3.12$  kg/m<sup>2</sup>였고, WHR는 각각  $0.91 \pm 0.06$ 과  $0.85 \pm 0.07$ 로 고혈압 환자군에서 BMI와 WHR가 높았다 ( $p < 0.0001$ ). 혈중 total cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein (LDL)-cholesterol 수치가 통계학적으로 의미 있게 높았으며, 혈중 high density lipoprotein (HDL)-cholesterol 수치는 고혈압군에서  $41.46 \pm 9.23$  mg/dL로 대조군에서의  $47.18 \pm 10.77$  mg/dL에 비해 유의하게 낮았다 ( $p < 0.0001$ ) (Table 1).

**Table1.** Baseline characteristics of hypertensive and normotensive subjects

	Hypertensives (n=318)	Normotensives (n=309)	<i>p</i>
Age, y	55.07±10.06	43.50±10.05	<.0001
Male, n (%)	173 (50.40)	104 (33.70)	<.0001
SBP, mmHg	127.84±17.03	113.93±11.14	<.0001
DBP, mmHg	80.56±10.94	72.47±7.83	<.0001
BMI, kg/m <sup>2</sup>	24.99±2.75	23.21±3.12	<.0001
WHR	0.91±0.06	0.85±0.07	<.0001
TC, mg/dL	216.20±41.74	208.91±39.02	0.0179
TG, mg/dL	166.00±97.81	118.17±74.48	<.0001
LDL-C, mg/dL	142.76±37.57	135.80±32.57	0.0212
HDL-C, mg/dL	41.46±9.23	47.18±10.77	<.0001

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; DM, diabetes mellitus; BMI, body mass index; WHR, waist to hip circumference ratio; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol

## 2. 유전형 분석

ADRB2 유전형의 분포는 Hardy-Weinberg equation에서 벗어나지 않았다 ( $p=0.5011$ ). 고혈압군에서 Arg/Arg, Arg/Gly, Gly/Gly 형이 각각 25.47%, 50.31%, 24.21%, 대조군에서 각각 27.51%, 46.93%, 25.57%로 양군 간에 유의한 차이가 없었다. Arg 과 Gly allele의 분포에 있어서도 양 군간에 유의한 차이는 없었다 ( $\chi^2=0.7307$ ,  $p=0.6940$ ) (Table 2). 성별에 따른 ADRB2 유전형의 분포 비교에서도 고혈압군과 대조군 양 군간에 차이는 없었다 (Table 3-a, 3-b).

**Table 2.** Genotype and allele frequencies, expressed as n (%), of the ADRB2 Arg16Gly polymorphism in hypertensive and normotensive subjects.

	Hypertensives (n=318)	Normotensives (n=309)	p
Genotype			
Arg/Arg	81 (25.47)	85 (27.51)	0.6940
Arg/Gly	160 (50.31)	145 (46.93)	
Gly/Gly	77 (24.21)	79 (25.57)	
Allele			
Arg	322 (50.63)	315 (51.64)	0.8229
Gly	314 (49.37)	303 (48.36)	

**Table 3.** Genotype and allele frequencies, expressed as n (%), of the ADRB2 Arg16Gly polymorphism in hypertensive and normotensive subjects according to the gender

Male	Hypertensives (n=163)	Normotensives (n=104)	<i>p</i>
Genotype			
Arg/Arg	46 (28.22)	28 (26.92)	0.4530
Arg/Gly	78 (47.85)	44 (42.31)	
Gly/Gly	39 (23.93)	32 (30.77)	
Allele			
Arg	170 (52.15)	100 (48.08)	0.3589
Gly	156 (47.85)	108 (51.92)	

Female	Hypertensives (n=155)	Normotensives (n=205)	<i>p</i>
Genotype			
Arg/Arg	35 (22.58)	57 (27.80)	0.5309
Arg/Gly	82 (52.90)	101 (49.27)	
Gly/Gly	38 (24.52)	47 (22.93)	
Allele			
Arg	152 (49.03)	215 (52.44)	0.3652
Gly	158 (50.97)	195 (47.56)	

### 3. 기존 위험 요인들과의 관련성 분석

본 연구에서는 고혈압 발생의 위험 인자들로 알려진 연령, BMI, WHR, 그리고 혈중 lipid profile과 ADRB2 Arg16Gly 유전형과의 관련성을 비교 분석하였다. ADRB2 유전형인 Arg/Arg, Arg/Gly, Gly/Gly 유전형에 따른 기존 위험 인자들과의 분포를 비교 분석하였을 때 대조군에서는 의미 있는 결과를 보이지 않았다. 그러나, 고혈압군에서 연령의 분포가 Gly/Gly 군에서 높았으며 ( $p=0.0461$ ), triglyceride 농도가 Arg/Gly군에서 Arg/Arg, Gly/Gly 군에 비해 유의하게 낮았다 ( $p=0.0077$ ) (Table 4).

**Table 4.** Comparison of potency of risk factors according to the ADRB2 Arg16 Gly polymorphism

Normotensives	Arg/Arg (n=85)	Arg/Gly (n=145)	Gly/Gly (n=79)	<i>p</i>
Age, y	43.44±9.87	43.04±10.10	44.41±10.21	0.6244
Male, n (%)	28 (32.94)	44 (30.34)	32 (40.51)	0.3024
BMI, kg/m <sup>2</sup>	23.02±3.06	23.00±3.09	23.79±3.23	0.1619
WHR	0.86±0.06	0.85±0.08	0.85±0.07	0.5867
SBP, mmHg	112.99±10.41	113.82±11.91	115.14±10.44	0.4669
DBP, mmHg	72.57±6.98	72.42±8.37	72.46±7.75	0.9903
TC, mg/dL	208.87±40.43	208.81±36.61	209.11±42.16	0.9985
TG, mg/dL	128.44±80.39	114.43±73.10	113.99±70.13	0.3292
HDL-C, mg/dL	47.11±11.89	47.68±10.95	46.33±9.06	0.7541
LDL-C, mg/dL	135.07±36.04	133.37±28.57	141.14±35.28	0.3560

BMI, body mass index; WHR, waist to hip circumference ratio; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL, low density lipoprotein cholesterol

Hypertensives	Arg/Arg (n=81)	Arg/Gly (n=160)	Gly/Gly (n=77)	<i>p</i>
Age, y	52.54±9.95	54.81±10.68	56.55±9.19	0.0461
Male, n (%)	46 (56.79)	78 (48.75)	39 (50.65)	0.4950
BMI, kg/m <sup>2</sup>	25.05±2.60	24.93±2.95	24.84±2.50	0.8887
WHR	0.90±0.06	0.91±0.06	0.91±0.06	0.5781
TC, mg/dL	222.22±41.87	212.01±37.67	219.74±45.63	0.1365
TG, mg/dL	180.43±118.52	145.50±77.49	175.62±91.06	0.0077
HDL-C, mg/dL	42.60±10.91	42.62±8.78	39.58±8.35	0.1067
LDL-C, mg/dL	146.31±37.72	141.51±32.40	144.17±41.70	0.6976

BMI, body mass index; WHR, waist to hip circumference ratio; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL, low density lipoprotein cholesterol



#### 4. 다변량 분석을 이용한 고혈압 발생에서의 ADRB2 Arg16Gly 유전자 변이의 영향 분석

단일 검정에서 유전형에 따라 유의한 차이가 있었던 연령, 혈중 triglyceride와 단일 검정에서는 의미 있는 결과를 보이지는 않았으나 이미 고혈압의 위험 인자로 알려진 성별, BMI를 covariates로 고혈압 발생에 미치는 ADRB2 Arg16Gly 유전자 변이의 영향을 다변량 로지스틱 회귀분석을 이용하여 시행한 결과 연령, 성별, BMI, 혈중 triglyceride 수치와 증가는 고혈압과 밀접한 관련성을 보였으나 ADRB2 Arg16Gly 유전형은 고혈압 발생의 유의한 인자가 아닌 것으로 분석되었다 (Table 5).

**Table 5.** Relative risks of hypertension associated with different risk factors with multivariate logistic regression test

Factors	Odds Ratio	95% CI	<i>p</i>
Arg/Gly vs. Arg/Arg	1.185	0.751–1.870	0.1156
Gly/Gly vs. Arg/Arg	0.762	0.451–1.286	0.1132
Age	1.109	1.087–1.132	<.0001
male vs. female	2.242	1.505–3.338	<.0001
BMI	1.110	1.037–1.189	0.0027
TG	1.004	1.001–1.006	0.0015

95% CI, 95% confidence interval (lower limit–upper limit); BMI, body mass index; TG, triglyceride

#### IV. 고찰

현재까지 허혈성 심질환 등 몇몇 질환에서 질병 관련 SNP 들이 보고 되어 왔으나, SNPs mapping이 complex trait를 보이는 질환의 유전적 원인 규명에 있어서 결정적 단서를 제공할 수 있는지는 아직 확실하지 않다. 고혈압의 발생과 혈압의 조절에 영향을 미치는 대사 과정에 영향을 주는 SNP의 발견은 혈압 조절에 이용되는 약물의 효과에 영향을 주는 것으로 보고되었다. 현재까지 유전자 이상이 혈압 조절에 영향을 미치는 것으로 알려진 대사 과정을 보면 혈류 조절, 혈관 저항성과의 관련성, 전해질과 수분 대사 조절 및 세포 성장의 영향 등 크게 4가지로 나눌 수 있다. 그러나, 여기에 제시된 4가지의 대사가 각각 독립적으로 혈압에 영향을 미치기 보다는 복합적으로 상호 관련되어 혈압 상승에 영향을 미친다고 보아야 한다.

현재까지 ADRB2의 promoter와 coding 부위에서 모두 17개의 SNP가 보고되었는데<sup>22</sup>, 고혈압과의 연관성은 주로 C-47T, T-20C, A46G (Arg16Gly), C79G (Gln27Glu) 등을 중심으로 연구가 진행되어 왔다. Kotanko 등<sup>10</sup>은 African Caribbeans를 대상으로 한 연구에서 ADRB2 유전형 중 Gly16 allele을 갖는 경우 원발성 고혈압의 발생 위험이 증가한다고 보고하였는데, 이는 ADRB2 매개 혈관 이완 작용을 저하시키는 것과 연관되는 것으로 설명되었다. Timmermann 등<sup>23</sup>은 북유럽인들을 대상으로 ADRB2 유전자의 변이형으로 C-47T, T-20C, A46G

(Arg16Gly), C79G (Gln27Glu) 의 4가지 변이형에 대한 연구를 시행하여 Gly16 allele을 갖는 경우 고혈압 및 고혈압의 가족력 과도 관련있다고 보고하였다. 또한 Gratze 등<sup>24</sup>은 54명의 정상 혈압을 갖는 Caucasians를 대상으로 한 연구에서 Gly16 allele을 갖는 경우 평균 혈압이 더 높았다고 보고하여 Gly16 allele이 혈압의 증가와 연관된다고 하였다.

이에 반해 Busjahn등<sup>14</sup>은 twin study를 통해 Arg16 allele이 혈압의 상승과 연관이 있다고 보고하여 서로 상충되는 연구 결과를 보고하였으며, Herrmann 등<sup>25</sup>은 유럽인을 대상으로 Timmermann 등<sup>23</sup>의 연구와 동일한 4가지 ADRB2 유전자 변이에 대한 분석을 시행한 결과, ADRB2 유전자 다형성과 원발성 고혈압의 관계를 규명하지 못하였다. Kato등<sup>26</sup>은 일본인에서 고혈압 환자 842명과 대조군 633명을 대상으로 C-47T, A46G (Arg16Gly), C79G (Gln27Glu) 의 3가지 ADRB2 유전자 변이형에 대해 분석을 시행하였으며, 3가지 유전자 변이 모두에서 고혈압과의 연관성을 규명하지 못하였다.

본 연구에서 한국인을 대상으로 고혈압과 Arg16Gly 다형성과의 연관성을 분석한 결과 고혈압 발생과의 관련성은 없는 것으로 분석되었다. 유전형의 분포는 African Caribbeans에서 ADRB2 유전자와 고혈압의 연관 관계가 있다고 보고한 Kotanko 등<sup>10</sup>의 연구 결과와는 다른 양상을 보였다. African Caribbeans을 대상으로 한 연구에서 Arg/Arg, Arg/Gly, 그리고 Gly/Gly 유전형이 각각 10%, 24%, 그리고 66%의 분포를 보였

으나, 본 연구에서는 고혈압 환자군과 정상 혈압을 갖는 대조군에서 Arg/Gly 유전형이 각각 50.31%, 46.93% 였고, Arg/Arg과 Gly/Gly 유전형의 분포는 각각 25.47%와 27.51%, 24.21%와 25.57%였으며, Arg allele은 고혈압군에서 50.63%, 대조군에서 51.64%였고, Gly allele은 각각 49.37%와 48.36%로 Gly allele과 Arg allele의 분포가 고혈압군과 대조군에서 유사하였다. 이러한 유전형 분포는 일본인에서 보고했던 것과 상당히 유사하며, 영국인과 프랑스인에서 보고되었던 결과와는 또 다른 분포 양상이었다.<sup>25</sup> 따라서 본 연구의 결과에서 Gly16 allele의 분포가 적었던 이유는 인종간의 차이에 의한 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점은 ADRB2 유전자 다형성 중에서 Arg16Gly 변이형에 대해서만 연구가 이루어졌으며, 다른 ADRB2 유전자 다형성은 제외시켜 ADRB2 유전자 다형성과 고혈압과 연관 관계에 대한 충분한 연구가 이루어 지지 않았다는 것이다. 그리고, 다중 회귀분석으로 data를 보정하였으나 환자군과 대조군간의 연령, 성별 등의 기초적인 data에 대한 무작위화가 이루어지지 못하여 생길 수 있는 통계학적인 오류의 가능성을 배제하지 못한다는 점이다. 고혈압과 ADRB2 유전자 다형성의 연관 관계에 대해서는 다른 유전자 변이형에 대한 연구와 환자군 및 대조군의 가족을 대상으로 한 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

## V. 결론

고혈압은 하나의 요인에 의해 발생하는 질병이라기보다는 유전적 요인, 환경적 요인이 복합적으로 작용하여 발생하는 것으로 알려져 있다. 유전적인 면에서도 단일 유전자의 변이에 의하기 보다는 다양한 유전자 변이가 복합적으로 질병의 발생과 진전에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 현재로서는 유전자 변이와 고혈압 발생과의 관련성에 대해서는 명확한 결론을 내리기에 어려운 실정이지만, 고혈압과 관련된 많은 유전자들이 보고되었으며, 이들 유전자 중 특히 ADRB2 유전자는 원발성 고혈압의 유전자 연구에 있어 상당한 관심을 끌어들였다.

초기 African Caribbeans를 대상으로 한 연구에서 ADRB2 유전자의 변이형으로 Gly16 allele을 갖는 경우 원발성 고혈압과 연관성이 있다고 보고하였고, 북유럽인들을 대상으로 한 연구에서는 Gly16 allele을 갖는 경우 고혈압 및 고혈압의 가족력과 관련있다고 보고하였다. 또한 정상 혈압을 갖는 Caucasians를 대상으로 한 연구에서 Gly16 allele을 갖는 경우 평균 혈압이 더 높았다고 보고하여 Gly16 allele이 혈압의 증가와 연관된다고 하였다.

본 연구에서는 고혈압 환자군과 정상 혈압을 갖는 대조군을 대상으로 ADRB2 유전자 다형성과 고혈압과의 연관 관계를 알아보고자 하였다.

318명의 고혈압 환자군과 309명의 대조군에서 Arg16Gly 변

이형을 분석하였으나, 고혈압과 Arg16Gly 변이형과의 상관관계를 규명하지 못하였다. 이에 Arg16Gly 변이형과 고혈압이 연관이 있다고 보고된 연구에서의 유전형 분포와 다른 양상의 분포를 보였던 것을 고려할 수 있다. 그리고, Arg16Gly 변이형과 고혈압의 연관성을 규명하지 못한 다른 보고들도 있었음을 볼 때 인종 또는 민족에 따라 다양성을 나타낼 수 있다고 생각하며, 본 연구에서 사용된 유전자 변이형만으로는 ADRB2 유전자 다형성을 대변할 수 없다는 것 또한 고려해야 할 것이다. 앞으로 다양한 유전자 다형성과 고혈압에 대한 연구가 이루어져야 할 것이며, 환자군과 대조군의 가족에 대한 가족 분석 또한 필요하리라 생각한다.

## 참고문헌

1. JNC. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
2. Williams RR, Hunt SC, Hopkins PN, Wu LL, Hasstedt SJ, Berry TD, et al. Genetic basis of familial dyslipidemia and hypertension: 15-year results from Utha. *Am J Hypertens* 1993;6(11 Pt 2):319S-27S.
3. Rice T, Vogler GP, Perusse L, Bouchard C, Rao DC. Cardiovascular risk factors in a French Canadian population: resolution of genetic and familial environmental effects on blood pressure using twins, adoptees, and extensive information on environmental correlates. *Genet Epidemiol* 1989;6:571-88.
4. O'Donnell CJ, Lindpainter K, Larson MG, Rao VS, Ordovas JM, Schaefer EJ, et al. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;97:1766-72.
5. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP,



- Williams CS, Charru A, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 1992;71:169–80.
6. Glorioso N, Manunta P, Filigheddu F, Troffa C, Stella P, Barlassina C, et al. The role of alpha-adducin polymorphism in blood pressure and sodium handling regulation may not be excluded by a negative association study. *Hypertension* 1999;34:649–54.
7. Svetkey LP, Chen YT, McKeown SP, Preis L, Wilson AF. Preliminary evidence of linkage of salt sensitivity in black Americans at the beta 2-adrenergic receptor locus. *Hypertension* 1997;29:918–22.
8. Siffert W, Roskopf D, Siffert G, Busch S, Moritz A, Erbel R, et al. Association of a human G-protein beta3 subunit variant with hypertension. *Nat Genet* 1998;18:45–8.
9. Baker EH, Dong YB, Sagnella GA, Rothwell M, Onipinia AK, Markandu ND, et al. Association of hypertension with T594M mutation in  $\beta$ -subunit of epithelial sodium channels in black people resident in London. *Lancet* 1998;351:1388–92.
10. Kotanko P, Binder A, Tasker J, DeFreitas P, Kamdar S, Clark AJ, et al. Essential hypertension in African Caribbeans associates with a variant of the beta2-adrenoceptor. *Hypertension* 1997;30:773–6.
11. Svetkey LP, Timmons PZ, Emovon O, Anderson NB,

Preis L, Chen Y-T. Association of hypertension with  $\beta_2$ - and  $\alpha_{2C10}$ -adrenergic receptor genotype. *Hypertension* 1996;27:1210-15.

12. Krushkal J, Xiong M, Ferrell R, Sing CF, Turner ST, Boerwinkle E. Linkage and association of adrenergic and dopamine receptor genes in the distal portion of the long arm of chromosome 5 with systolic blood pressure variation. *Hum Mol Genet* 1998;7:1379-83.

13. Timmermann B, Mo R, Luft FC, Gerds E, Busjahn A, Omvik P, et al.  $\beta_2$ -Adrenoreceptor genetic variation is associated with genetic predisposition to essential hypertension: the Bergen Blood Pressure Study. *Kidney Int* 1998;53:1455-60.

14. Busjahn A, Li G-H, Faulhaber H-D, Rosenthal M, Becker A, Jeschke E, et al.  $\beta_2$ -Adrenergic receptor gene variations, blood pressure, and heart size in normal twins. *Hypertension* 2000;35:555-60.

15. Candy G, Samani N, Norton G, Woodiwiss A, Radevski I, Wheatley A, et al. Association analysis of  $\beta_2$  adrenoreceptor polymorphisms with hypertension in a black African population. *J Hypertens* 2000;18:167-72.

16. Victor RG, Mark AL. The sympathetic nervous system in human hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM editors.

Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Press;1955. p.863-878.)

17. Kobika BK, Frielle T, Collins S, Yang-Feng T, Kobika TS, Francke U, et al. An intronless gene encoding a potential member of the family of receptors coupled to guanine nucleotide regulatory proteins. *Nature* 1987;329:75-9.

18. Kotanko P, Hoglinger O, Skrabal F. Beta 2-adrenoreceptor density in fibroblast culture correlates with human NaCl sensitivity. *Am J Physiol* 1992;263:C623-C627.

19. Reihnsaus E, Innis M, MacIntyre N, Liggett SB. Mutations in the gene encoding for the beta 2-adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993;8:334-339.

20. Green SA, Turki J, Innis M, Liggett SB. Amino-terminal polymorphisms of the human  $\beta$ 2-adrenergic receptor impair distinct agonist-promoted regulatory properties. *Biochemistry* 1994;33:9414-9419.

21. Hoogendoorn B, Owen MJ, Oefner PJ, Williams N, Austin J, O'Donovan MC. Genotyping single nucleotide polymorphisms by primer extension and high performance liquid chromatography. *Hum Genet* 1999;104:89-93.

22. Halushka MK, Fan J-B, Bentley K, Hsie L, Shen N, Weder A, et al. Pattern of single-nucleotide polymorphisms in

candidate genes for blood-pressure homeostasis. *Nat Genet* 1999;22:239-247.

23. Timmermann B, Mo R, Luft FC, Gerds E, Busjahn A, Omvik P, et al.  $\beta$ -2 Adrenoceptor genetic variation is associated with genetic predisposition to essential hypertension: the Bergen Blood Pressure Study. *Kidney International* 1998;53:1455-60.

24. Gratz G, Fortin J, Labugger R, Binder A, Kotanko P, Timmermann B, et al. Beta-2 adrenergic receptor variants affect resulting blood pressure and agonist-induced vasodilation in young adult Caucasians. *Hypertension* 1999;33:1425-1430.

25. Herrmann SM, Nicaud V, Tiret L, Evans A, Kee F, Ruidavets JB, et al. Polymorphisms of the  $\beta_2$ -adrenoceptor (ADRB2) gene and essential hypertension: the ECTIM and PEGASE studies. *J Hypertens* 2002;20:229-235.

26. Kato N, Sugiyama T, Morita H, Kurihara H, Sato T, Yamori Y, Yazaki Y. Association analysis of  $\beta_2$ -adrenergic receptor polymorphisms with hypertension in Japanese. *Hypertension* 2001;37:286-92.

## Abstract

The Effects of the  $\beta_2$ -Adrenergic Receptor

Gene Polymorphism on the Risk of Essential Hypertension

Jae-Hun Jung

*Department of Medicine*

*The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Yangsoo Jang)

**Background** : Essential hypertension is considered to be a complex trait to which genetic, environmental, and demographic factors contribute interactively. The sympathetic nervous system represents a major regulator of blood pressure through alterations in sodium handling, vascular resistance, and cardiac output. In consideration of physiological importance of the  $\beta_2$ -adrenergic

receptor (ADRB2) gene, "functional" molecular variations of the gene might cause attenuated vasodilatation, leading to increased total peripheral resistance and hence ultimately resulting in hypertension. Significant evidence has been provided for the pathophysiological involvement of the  $\beta_2$ -adrenergic receptor (ADRB2) in hypertension. We investigated whether genetic variation of the ADRB2 gene might be related to essential hypertension

**Methods** : One ADRB2 gene polymorphism, Arg16Gly (Arg→Gly variant), was investigated in this study. We analyzed the genotypes of Arg16Gly in 318 hypertensive patients and 309 normotensive subjects.

**Results** : Allele and genotype frequencies did not differ significantly between the patients with hypertension and normotensive subjects. There was no association of the ADRB2 polymorphism (Arg16Gly) with hypertension or other phenotype measured in this study populations.

**Conclusion** : Our data suggest that ADRB2 Arg16Gly polymorphism tested are unlikely to confer principal genetic susceptibility for hypertension in the Korean population. However, further investigation is warranted to clarify the relevance of ADRB2 polymorphisms to blood pressure regulation.

---

Key Words : Hypertension ; Polymorphism ; Receptor, Adrenergic, beta-2