

강한 가족력을 갖는 한국인 조기발병 2형 당뇨병 환자에서 Hepatocyte Nuclear Factor-1 α 유전자의 다형성

연세대학교 의과대학 내과학교실, 연세대학교 의과대학 약리학교실¹

강은석 · 이시훈 · 조정산 · 안철우 · 차봉수 · 임승길 · 김경래 · 이현철 · 허갑범 · 안영수¹

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

Eun Seok Kang, Sihoon Lee, Zheng Shan Zhao, Chul Woo Ahn, Bong Soo Cha
Sung Kil Lim, Kyung Rae Kim, Hyun Chul Lee, Kab Bum Huh, Young Soo Ahn¹

*Department of Internal Medicine, Department of Pharmacology¹,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

- Abstract -

Background: Maturity-onset diabetes of the young (MODY) is a genetically heterogenous subtype of type 2 diabetes characterized by an early onset, usually before 25 years of age, autosomal dominant inheritance and a primary defect in insulin secretion. Mutation of the hepatocyte nuclear factor-1 α (HNF-1 α) gene is known to be a cause of MODY3. This study was carried out to reveal whether HNF-1 α gene polymorphism is a common cause of early-onset type 2 diabetes and MODY in the Korean population.

Methods: Members of 12 pedigrees families with MODY and early-onset of type 2 diabetes were selected for the mutation detection. All of the families involved had at least two members with type 2 diabetes diagnosed before the age of 40 years, where the diabetes was inherited as an autosomal dominant trait, with at least 3 generations of diabetic subjects. Genomic DNA was extracted from whole-blood samples. The 10 exons and the promotor of the HNF-1 α gene were sequenced.

Results: In codon 17 of exon 1, 2 of the 10 control subjects and 5 of the 12 patients had nucleotide replacement where the CTC nucleotide was replaced by the CTG ($p=0.381$). This is a silent mutation where both the CTC and CTG code have the same amino acid leucine. In codon 27 of exon 1, 5 patients had a silent mutation, where the codon ATC is replaced by CTC and the amino acid changes from isoleucine to leucine, but no mutation was found in the control group ($p=0.040$). In codon 459 of exon 7, 2 of the controls and 3 of the patient group

had a silent mutation (CTG → TTG) that were both codon code leucine ($p=1.000$). Another missense mutation was observed in codon 487 of exon 7. Nucleotide AGC (serine) was replaced by AAC (asparagines). This mutation was observed in 5 control subjects and 10 patients ($p=0.172$).

Conclusion: This study did not reveal a new HNF-1 α gene polymorphism. We conclude that the HNF-1 α gene polymorphism does not play a major role in the early-onset of type 2 diabetes with a strong family history in Korea (**J Kor Diabetes Asso 26:328~335, 2002**).

Key Words: Hepatocyte nuclear factor-1 α , Maturity onset diabetes mellitus, Early onset diabetes mellitus, Mutation

서 론

당뇨병은 전 세계적으로 1억 여명이 이환되어 있는 질환으로¹⁾ 크게 제 1형 당뇨병과 제 2형 당뇨병으로 구분된다. 우리나라에서는 제 2형 당뇨병이 제 1형 당뇨병보다 더 흔하며 그 원인으로는 유전요인과 환경요인에 의해 발생하는 것으로 알려진 다인성 질환이다²⁾. 제 2형 당뇨병이 유전질환이라는 점은 많이 보고되고 있는데, 제 2형 당뇨병의 한 아형인 maturity onset diabetes of young (MODY)에서 많은 연구가 진행되고 있다. MODY는 단일 유전자 질환으로 제 2형 당뇨병 환자 중 25세 이전에 발병하고 상염색체 우성유전으로 2대 이상의 가족력이 있고 췌장 베타세포의 기능이상을 보이는 환자이다^{3,4)}. MODY는 일반적으로 제 2형 당뇨병의 2~5%를 차지한다고 하며 MODY는 현재까지 6종류가 알려져 있다⁵⁾. 당뇨병이 발병하기 전 단계에서 MODY 환자는 인슐린 감수성은 정상이나 포도당부하에 의한 인슐린분비에 이상이 있는 것으로 보아 인슐린저항성보다는 췌장 베타세포의 기능이상 이 병인으로 사료된다. MODY3는 MODY중 가장 흔한 형태로 12번 염색체의 장완의 돌연변이⁶⁾로 HNF-1 α 유전자의 돌연변이에 의해 발생한다. HNF-1 α 돌연변이와 MODY3와의 관계는 연구는 많이 되어있고 HNF-1 α 의 돌연변이도 direct DNA sequencing에 의해 많이 보고되어지고 있다. 한국에서는 임상 소견 상 MODY에 대한 보고와 HNF-1 α 유전자 변이를 당뇨병 환자에서 분석한 연구는 있었으나⁷⁾ 정상인과 비교해

서 direct DNA sequencing을 시행한 연구는 없는 형편이다. 이에 저자는 본원을 내원하여 치료중인 제2형 당뇨병 환자 중 40세 이전에 발병하고 3대 이상의 가족력이 있는 환자에서 HNF-1 α 유전자의 변이 유무를 보고 그 유병률을 밝히고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1) 연구 대상군 (환자군)

본원 당뇨병센터에 입원 또는 외래 추적중인 제2형 당뇨병 환자로 세계보건기구 (WHO)에서 정한 제2형 당뇨병 기준에 합당하고, 40세 이전에 조기 발병하고 가족력상 3대 이상의 당뇨병의 병력이 있는 환자 12명을 대상으로 하였다.

2) 정상 대조군

정상인에서 HNF-1 α 의 염기서열을 알기 위해 선정된 군으로 당뇨병 가족력이 없는 정상 성인 10명을 임의 선정하였다. 환자의 나이, 성별, 발병 연령, 유병 기간, 당화 혈색소, 가족력 등을 후향적으로 조사하였다.

2. 방법

1) 환자 및 정상대조군의 혈액으로부터 genomic DNA추출

환자 및 정상대조군으로부터 말초 혈액 3 mL를 채취하여 EDTA가 첨가된 polypropylene 튜브에 넣고

Table 1. Primer Sequences used in PCR of HNF-1 α gene

promotor	TCCCATCGCAGGCCATAGTTC	CCGTCTGCAGCTGGCTCAGTT	385
exon1	GGCAGGCAAACGCAACCCACG	GAAGGGGGGCTCGTTAGGAGC	483
exon2	CATGCACAGTCCCCACCCTCA	CTCCAGCCCCACCTATGAG	384
exon3	GGGCAAGGTCAGGGGAATGGA	CAGCCCAGACCAAACCAGCAC	306
exon4	CAGAACCCTCCCCTTCATGCC	GGTGACTGCTGTCAATGGGAC	404
exon5	AGATGGCCTAAGCAAACCAAT	CCTAGCGACTGCTCCAGAATC	330
exon6	TGGAGCAGTCCCTAGGGAGGC	GTTGCCCATGAGCCTCCAC	320
exon7	GGTCTTGGGCAGGGGTGGGAT	CTGCAATGCCTGCCAGGCACC	345
exon8	TGAAAATCAGCCTTGGATCTC	CTCTGTCACAGGCCGAGG	307
exon9	ACCAAGCAGGTAAGGTCCAG	AGTGACGGACAGCAACAGAAG	332
exon10	GTACCCCTAGGGACAGGCAGG	ACCCCCAAGCAGGCAGTACA	247

RBC lysis buffer로 용해한 후 3,000 rpm에서 15분간 원심분리후 백혈구 층을 뽑아 QIAamp Blood Kit (Qiagen Inc., Santa Clarita, Calif.)를 사용하여 genomic DNA를 추출하였다.

2) Oligonucleotide primer 합성

HNF-1 α 유전자의 promotor 및 exon1-10 부위를 인식하는 20mer로 이루어진 sequence specific oligonucleotide⁸⁾를 합성하여 PCR을 위한 primer로 사용하였다(Table 1).

3) 증합효소연쇄반응(PCR)에 의한 genomic DNA의 증폭

Eppendorf tube안에 3 μ L의 genomic DNA (100 ng), 5 μ L의 10mM dNTP (dATP, dCTP, dGTP, dTTP), total volume 3 μ L의 10x reaction buffer [20 mM Tris-HCl (pH 8.0), 100mM KCl, 20mM Mg²⁺], 1.5 μ L의 forward primer, 1.5 μ L의 reverse primer, 1 μ L Taq DNA polymerase (1 Unit), 14.5 μ L의 증류수 (distilled water)를 혼합하고 PCR cycle을 수행한다. 첫 번째 cycle에서의 변성 (denaturation)은 95 $^{\circ}$ C에서 5분간 수행 (dwelling)하고 이후 38cycle은 95 $^{\circ}$ C에서 denaturation 30초, 62 $^{\circ}$ C에서 결합 (annealing) 30초, 72 $^{\circ}$ C에서 연장 (extension) 45초를 수행하고 마지막 cycle에서 72 $^{\circ}$ C에서 연장 (extension)을 10분으로 하여 PCR을 마쳤다.

4) PCR에 의해 증폭된 특정 DNA 절편의 회수 PCR산물을 1% 아가로스 겔에 전개시켜 전기영동한 후 증폭된 목표 DNA 밴드를 절단하여 Eppendorf 튜브에 넣고 QIAquick Gel Extraction kit (Qiagen Co. Valencia, CA, USA)를 사용하여 특정 DNA절편을 추출하였다.

5) Direct DNA sequencing

Gel extraction kit를 사용하여 회수된 특정 DNA절편 중 9 μ L를 이용하여 Thermo SequenaseTM CyTM5 Dye Terminator kit로 sequencing을 진행한 후 ALFwin Sequenice Analyser 2.00 (Amersham Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden)과 ABI Prism model 310 version 3.00 (Applied Biosystems Division, Perkin Elmer Corp., Foster city Calif.)을 이용하여 자동화된 방법으로 DNA를 직접 염기서열을 분석하였다.

6) 통계처리

SAS 통계 프로그램 (SAS system for Windows 6.12 TS level 0045)을 사용하여 두 집단의 Fisher 검정을 시행하였다. p값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

1. 임상적 특징

환자들의 평균 연령은 35 \pm 18세 이었다. 남자, 여자

Table 2. Clinical Characteristics of Study Subjects

	Diabetes or MODY	Control
Subject	12	10
Sex (M/F)	4/8	8/2
Age of onset (yr)	29±3	
Mean Age (yr)	35±18	29±5
FBG (mmole/l)	10.72	
HbA _{1c} (%)	9.3±3.4	

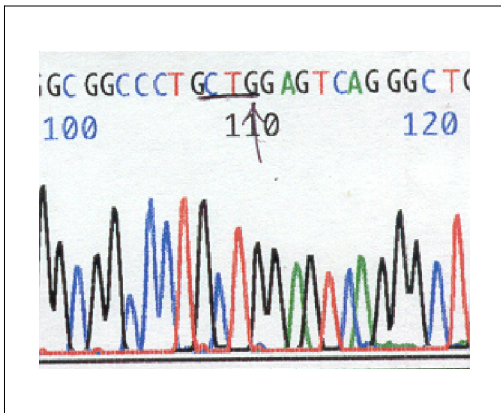


Fig. 1. exon 1의 17번째 codon이 CTC(leucine)에서 CTG(leucine)으로 치환

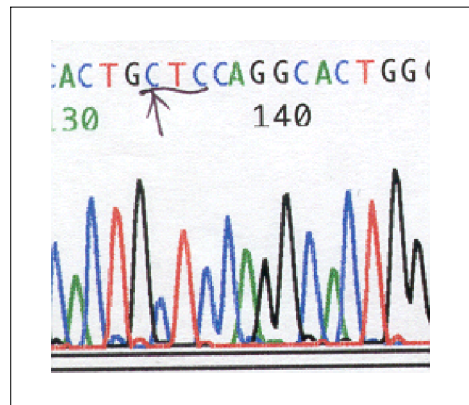


Fig. 2. exon 1의 27번째 codon인 ATC(isoleucine)가 CTC(leucine)로 치환

는 각각 4명, 8명이었다. 평균 발병 연령은 29±3세, 평균 공복혈당은 10.72 mmole/L였고 평균 당화 혈색소는 9.3±3%였다. 정상대조군은 당뇨병의 가족력이 없는 정상인 10명을 대상으로 하였고 평균연령은 29±5세였다. 남자 8명, 여자 2명씩 선정하였다(Table 2).

2. 유전자 돌연변이 분석

유전자 분석결과 본 연구에서는 HNF-1 α 의 exon 1과 exon 7에서 돌연변이가 관찰되었고 다른 exon 및 promotor 부위에서는 돌연변이가 관찰되지 않았다.

1) Exon 1

정상군 10명 중 2명에서 exon 1의 17번째 코오돈이 CTC에서 CTG로 치환되었고 환자군에서는 12명중

5명에서 CTC에서 CTG로 치환되었으나 아미노산은 leucine으로 변화 없으며 (Fig. 1) 통계적의의는 없었다 (p=0.381) (Table 3). 또한 exon 1의 27번째 코오돈인 ATC가 CTC로의 치환은 정상군에서는 관찰되지 않았으나 환자군에서는 12명중 5명에서 치환이 관찰되었다 (P=0.040) (Table 3). 아미노산은 isoleucine에서 leucine으로 변한 missense mutation이었다 (Fig. 2).

2) Exon 7

Exon 7에서 459번째 코오돈이 CTG에서 TTG로 변화되는 것이 정상군은 2예, 환자군은 3예가 관찰되었다 (Fig. 3) (P=1.000). Silent mutation으로 아미노산은 leucine으로 변화하지 않았다 (Table 3). Exon 7의 487번째 코오돈이 AGC에서 AAC로 바뀌어 아미노산이

Table 3. Mutation Sites and Frequencies

Gene site	Kind of mutation	Control	Diabetes	P value
Exon 1 codon 17	silent mutation	2/10	5/12	0.381
Exon 1 codon 27	missense mutation	0/10	5/12	0.040
Exon 7 codon 459	silent mutation	2/10	3/12	1.000
Exon 7 codon 487	missense mutation	5/10	10/12	0.172

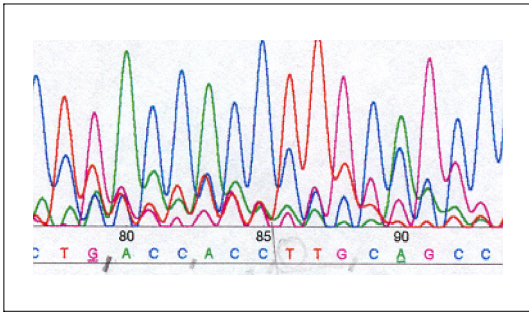


Fig. 3. exon 7의 459번째 codon이 CTG (leucine)에서 TTG (leucine)로 치환

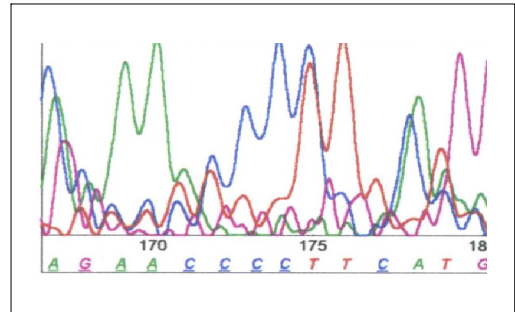


Fig. 4. exon 7의 487번째 codon인 AGC (serine)가 AAC (asparagine)로 치환

serine에서 asparagine으로 바뀌는 missense mutation이 정상군에서 5예, 환자군에서 10예가 관찰되었다 (Fig. 4) (P=0.172) (Table 3).

고찰

MODY는 현재까지 6종류가 알려져 있고 각각의 돌연변이에 대해서도 많은 연구가 진행되고 있다. MODY3는 MODY 중 가장 흔한 종류이다. MODY3는 MODY1과 임상적으로 유사하나 MODY1보다는 고혈당이 경미하고 혈관합병증이 적다⁹⁾. MODY3는 10대 후반이나 성인 초기에 발병하며 췌장베타 세포의 지속적인 부전과 고혈당에 의한 임상양상을 보인다. MODY3는 프랑스 가계 연구에서 전체 MODY의 25~50%를 차지한다는 보고가 있었다⁶⁾. 1996년 Yamagata 등이 HNF-1 α 유전자의 변이를 밝혀 MODY3로 명명하였고^{8,10)} 그 이후 임상적 정의상 MODY에 해당하지 않지만 비교적 젊은 나이에 발병하고 가족력이 있는 제 2형 당뇨병에서도 이 유전자의

변이가 있다는 보고가 있다^{11,12)}. 한국에서는 박¹³⁾ 등이 17세 이하의 소아연령에서 발생한 당뇨병 117예에서 제 2형 당뇨병이 14%이고 이의 25%가 MODY라고 보고한바 있다.

HNF-1 α 유전자는 1987년에 Courtois 등에 의해 발견되었고¹⁴⁾ 12번 염색체의 장완에 위치하며 10개의 exon으로 구성되어있다. HNF-1 α 는 간에서 발현되는 피브리노겐, 알부민 등의 유전자 프로모터에 결합하는 전사인자(transcription factor)로 알려졌다으나 신장, 장, 비장¹⁵⁾ 등 여러 조직에서도 표현된다. 인슐린 프로모터의 A element에 결합을 하고 이를 활성화시켜 인슐린 유전자의 전사를 활성화하는 것으로 알려져 있다¹⁶⁾. 또한 rat insulin-I gene의 transactivator로 작용을 한다고 알려져있다. HNF-1 α 는 그 기능에 따라 3부분으로 나눌 수 있는데 NH2 terminal에 위치하고 exon 1에 의해 encoding되는 dimerization domain과 exon 2,3,4에 의해 encoding되는 DNA-binding domain, -COOH terminal에 위치한 exon 5,6,7,8,9,10에 의해 encoding되는 transcriptional activating domain이 있다^{17,18)}. 이

3부위의 어느 곳에서도 돌연변이에 의한 MODY발생이 가능하다. Alexandra 등에 의하면 exon 4에서의 돌연변이가 가장 많은 빈도로 나타났다¹⁹⁾. HNF-1 α 는 중합체를 이루어 간에서 발현되는 여러 유전자들과 인슐린유전자의 발현을 전사단계에서 조절한다¹⁵⁾. 간과 췌장에는 HNF-1 α 의 homodimer로 존재하고²⁰⁾ 신장에서는 50%가 HNF-1 α 와 heterodimer의 형태로 존재한다¹⁰⁾. HNF-1 α 유전자의 돌연변이는 여러 인종에 있어서 MODY의 발병원인이 된다고 알려져 있지만 이 유전자의 돌연변이가 어떠한 기전에 의하여 MODY를 유발하는가에 대해서는 아직 확실히 밝혀지지 않은 상태이다. 현재 받아들여지고 있는 가설로는 돌연변이 HNF-1 α 전사 조절인자들이 정상 HNF-1 α 전사 조절인자들과 서로 중합체를 형성함으로써 간에서 발현되는 여러 유전자나 인슐린유전자의 전사조절을 방해하여 해당과정이나 당 대사에 결함을 일으킬 것으로 생각되어지고 있다²¹⁾. 본 연구에서는 40세 이전에 당뇨병이 발병했고 3대 이상의 당뇨병의 가족력이 있는 환자 12명을 대상으로 했고 비슷한 연령대의 정상인 10명을 대조군으로 하였다. 환자군에서 exon 1 및 7에서 돌연변이가 관찰되었으나 silent mutation과 유전자 다형성인 missense mutation이 관찰되었다. 또한 대부분의 돌연변이 부위는 정상 대조군에서도 비슷한 유전자의 다형성이 관찰되었다. 본 연구에서는 기존의 보고에서와는 달리 HNF-1 α 유전자의 변이가 조기발생 제 2형 당뇨병의 병인임을 명확히 밝히지 못했다. 연구한 환자의 수가 적어서 유의한 돌연변이를 관찰하지 못했을 가능성과 다른 유전자 (HNF-4 α 유전자, glucokinase 유전자²²⁾, IPF-1 유전자, HNF-1(유전자)에 돌연변이에 의해 당뇨병이 유발 되었을 가능성을 배제할 수 없었다. 그러므로 보다 좋은 연구를 위해서는 대상 환자 수를 늘리고 HNF-1 α 외의 다른 유전자 (HNF-4 α 유전자, glucokinase 유전자, IPF-1 유전자, HNF-1 β 유전자)에 대한 연구가 MODY와 조기발생 제 2형 당뇨병의 유전자적 병인을 밝히는 데 중요하리라 사료되고 이에 대한 연구가 진행된다면 조기 발생 제 2형 당뇨병의 원인을 밝히는 도움이 될 것으로 사료된다.

본 연구에서 대상이 된 환자는 제2형 당뇨병 환자 중 40세 이전에 발병하고 3대 이상의 가족력이 있는

환자 12명과 정상인 10명을 대상으로 HNF-1 α 유전자의 변이와 조기발병 당뇨병과의 관계를 보기 위해 실험을 하여 환자군에서 HNF-1 α 유전자 변이는 exon 1의 17번째 codon이 CTC (leucine)에서 CTG (leucine), exon 7의 459번째 codon이 CTG (leucine)에서 TTG (leucine)로의 silent mutation과 exon 1의 27번째 codon인 ATC (isoleucine)가 CTC (leucine)로, exon 7의 487번째 codon인 AGC (serine)가 AAC (asparagine)로의 missense mutation이 관찰되었다. 이상의 mutation 중 새롭게 발견된 mutation 부위는 없었다. 이상의 결과로 미루어 한국인에서 조기발병 당뇨병 환자의 병인으로 HNF-1 α 유전자의 다형성의 역할은 그 비중이 크지 않을 것으로 생각된다.

요 약

연구배경: 제2형 당뇨병의 한 아형인 maturity onset diabetes of young (MODY)은 25세 이전에 발병하고 상염색체 우성유전으로 2대 이상의 가족력이 있고 췌장 베타세포의 기능 이상을 보이는 질환이다. MODY는 제 2형 당뇨병의 2~5%를 차지한다고 알려져 있고 현재까지 5종류가 알려져 있다. MODY3은 MODY중 가장 흔한 형태로 12번 염색체의 hepatocyte nuclear factor-1 α (HNF-1 α) 유전자의 돌연변이에 의해 발생한다. HNF-1 α 유전자의 돌연변이는 여러 인종에 있어서 MODY의 발병원인이 된다고 알려져 있지만 이 유전자의 돌연변이가 어떠한 기전에 의하여 MODY를 유발하는가에 대해서는 아직 확실히 밝혀지지 않은 상태이다. 본 연구는 본원에서 치료중인 제2형 당뇨병 환자 중 40세 이전에 발병하고 3대 이상의 강한 가족력이 있는 환자에서 HNF-1 α 의 돌연변이 유무를 보고 그 유병률을 밝히고자 하였다.

방법: 대상 환자 및 정상대조군의 말초혈액을 채취하여 genomic DNA를 추출하고 HNF-1 α 유전자의 promotor 및 exon 1~10 부위를 polymerase chain reaction을 수행하여 DNA를 증폭시킨 후 DNA sequencing을 수행하였다.

결과: 유전자 분석결과 정상대조군 10명 중 2명에서 exon 1의 17번째 코돈이 CTC에서 CTG로 치환

되었고 환자군에서는 12명 중 5명에서 같은 치환이 일어났으나 아미노산은 leucine으로 변화 없는 silent mutation이었다. 또한 exon 1의 27번째 코오돈인 ATC가 CTC로의 치환은 정상군에서는 일어나지 않았으나 환자군에서는 12명중 5명에서 치환이 일어났다. 아미노산은 isoleucine에서 leucine으로 변한 missense mutation이었다. Exon 7의 459번째 코오돈이 CTG에서 TTG로 변화되는 것이 정상군은 2예, 환자군은 3예가 관찰되었다. 역시 silent mutation으로 아미노산은 leucine으로 변화하지 않았다. 그러나 exon 7의 487번째 코오돈이 AGC에서 AAC로 바뀌어 아미노산이 serine에서 asparagine으로 바뀌는 missense mutation이 정상군에서 5예, 환자군에서 10예가 관찰되었다. 다른 exon 및 promotor 부위에서는 돌연변이가 관찰되지 않았다.

결론: 이상의 결과로 볼 때 대상 환자군에서 exon 1 및 exon 7에서 silent mutation과 missense mutation이 일어났으나 의미 있는 돌연변이가 아닌 유전자 다형성 (polymorphism)이었다. 본 연구에서는 한국인에서 조기발병 당뇨병 환자의 병인으로써 HNF-1 α 유전자의 돌연변이를 관찰할 수 없어 한국인 조기발병 당뇨병 환자에서 당뇨병 병인으로 HNF-1 α 유전자의 역할은 크지 않을 것으로 추론된다.

참 고 문 헌

1. Roger H, Daniel WF: *Prevalence of diagnosed NIDDM. In Wilson, Foster, Kronenberg, Larsen, editors. Williams textbook of endocrinology 9th ed. p.991-993, Philadelphia, Saunders, 1998*
2. Warram JH, Rich SS, Krolewski AS: *Epidemiology and genetics of diabetes mellitus. In Kahn CR, Weir GC, editors. Joslin's Diabetes Mellitus. 13th ed. p.201-215, Philadelphia, Lea and Febiger, 1998*
3. Tattersall RB, Fajans SS: *A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. Diabetes 24:44-53, 1975*
4. Fajans S: *Scope and heterogeneous nature of MODY. Diabetes Care 13:49-64, 1990*
5. Kahn CR, Vicent D, Doria A: *Genetics of non-insulin-dependent (typeII) diabetes mellitus. Annu Rev Med 47:509-531, 1996*
6. Vaxillaire M, Boccio V, Philippi A, Vigouroux C, Terwilliger J, Passa P, Beckman JS, Vehlo G, Lathrop GM, Froguel P: *A gene for maturity-onset diabetes of the young (MODY) maps to chromosome 12q. Nat Genet 9:418-423, 1995*
7. 김경아, 이명식, 안규정, 정재훈, 민용기, 이문규, 이기엽, 김기수, 석경호, 황대연, 김광원: 한국인 젊은 성인에 발병한 제2형 당뇨병에서 Hepatocyte Nuclear Factor-1 유전자 변이에 대한 연구. 당뇨병 23:793-802, 1999
8. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Furuta H, Vaxillarie M, Southam L, Cox RD, Lathrop GM, Boriraj VV, Chen X, Cox NJ, Oda Y, Yano H, Le Beau MM, Yamada S, Nishigori H, Takeda J, Fajans SS, Hattersley AT, Iwasaki N, Hansen T, Pedersen O, Polonsky KS, Turner RC, Vehlo G, Chevre JC, Froguel P, Bell GI: *Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). Nature 384:455-458, 1996*
9. Fajans S: *Definition and classification of diabetes including maturity-onset diabetes of the young. In LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, editors. Diabetes Mellitus. 1st ed. p.258 Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996*
10. Yamagata K, Furuta H, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Cox NJ, Fajans SS, Signorini S, Stoffel M, Bell GI: *Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4 α gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). Nature 384:458-460, 1996*
11. Kaisaki PJ, Menzel S, Lindner T, Oda N, Rjasanowski H, Sahm J, Meincke G, Schulze J, Schmechel H, Petzold C, Ledermann HM, Sachse G, Bariraj VV, Menzel R, Kerner W,

- Turner RC, Yamagata K, Bell GI: *Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α gene in MODY and early-onset NIDDM: evidence for a mutational hotspot in exon 4. Diabetes 46:528-535, 1997*
12. Frayling TM, Bulman MP, Ellard S, Appleton M, Dronsfield MJ, Mackie AD, Baird JD, Kaisaki PJ, Yamagata K, Bell GI, Bain SC, Hattersley AT: *Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α gene are a common cause of maturity-onset diabetes of the young in the U.K. Diabetes 46:720-725, 1997*
 13. 박미정, 장 옥, 이현철, 김덕희: 소아연령에서 발생한 당뇨병. 소아과 38:1116-1123, 1995
 14. Courtois G, Morgan JG, Campbell LA, Fourel G, Crabtree GR: *Interaction of a liver-specific nuclear factor with the fibrinogen and alpha 1-antitrypsin promoters. Science 238:688-692, 1987*
 15. Baumhueter S, Mendel DB, Conley PB, Kuo CJ, Turk C, Graves MK, Edwards CA, Courtois G, Crabtree GR: *HNF-1 α shares three sequence motifs with the POU domain proteins abd is identical to LF-B1 and APF. Genes Dev 4:372-379, 1990*
 16. Kennedy CG, German M: *Insulin gene regulation. In LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM. editors. Diabetes Mellitus. 1st ed. p.22, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996*
 17. Tronche F, Yaniv M: *HNF-1 α , a homeoprotein member of the hepatic transcription regulatory network. Bioessays 14:579-587, 1992*
 18. Mendel DB, Crabtree GR: *HNF-1 α , a member of a novel class of dimerizing homeodomain proteins. J Biol Chem 266:677-680, 1991*
 19. Glucksmann MA, Lehto M, Tayber O, Scotti S, Berkemeier L, Pulido JC, Wu Y, Nir WJ, Fang L, Markel P, Munnely KD, Goranson J, Orho M, Young BM, Whitacre JL, McMenimen C, Wantman M, Tuomi T, Warram J, Forsblom CM, Carlsson M, Rosenzweig J, Kennedy G, Duyk GM, Krolewski AS, Groop LC, Thomas JD: *Novel mutations and mutational hot spot in the MODY3 gene. Diabetes 46:1081-1086, 1997*
 20. Rey-Campos J, Chouard T, Yaniv M, Cereghini S: *vHNF is a homeoprotein that activates trascription and forms heterodimers with HNF1. EMBO J 10:1445-1457, 1991*
 21. Pontoglio M, Barra J, Hadchouel M, Doyen A, Kress C, Poggi BJ, Babinet C, Yaniv M: *Hepatocyte nuclear factor inactivation results in hepatic dysfunction, phenylketonuria, and renal Fanconi syndrome. Cell 84:575-585, 1996*
 22. 남재현, 이현철, 김연의, 권석호, 윤용석, 박석원, 원영준, 차봉수, 송영득, 이은직, 임승길, 김경래, 허갑범: 한국인 인슐린 비의존성 당뇨병 및 이차성 당뇨병 환자에서 글루코키나제 유전자 변이. 대한내과학회지 54:755-764, 1998