

## Alpha<sub>2B</sub>-아드레날린 수용체 Insertion/Deletion 유전자 다형성과 관동맥질환과의 연관성

연세대학교 의과대학 BK21 의과학과,<sup>1</sup> 심혈관계질환 유전체연구센터,<sup>2</sup> 의학통계학과,<sup>3</sup> 심혈관연구소,<sup>4</sup> 심장내과학교실<sup>5</sup>

최정란<sup>1,2</sup> · 박찬미<sup>3</sup> · 홍정애<sup>2</sup> · 배수진<sup>2</sup> · 엄상미<sup>2</sup>  
조은영<sup>2,4</sup> · 고영국<sup>4,5</sup> · 박현영<sup>2,4,5</sup> · 장양수<sup>1,2,4,5</sup>

### An Insertion/Deletion Polymorphism in the $\alpha_{2B}$ -Adrenoceptor Gene is not a Genetic Risk Factor for Coronary Artery Disease in the Korean Population

Jung-Ran Choi, M.S.,<sup>1,2</sup> Chan-Mi Park, M.S.,<sup>3</sup> Jeong-Ae Hong, RN.,<sup>2</sup>  
Soo-Jin Bae, M.S.,<sup>2</sup> Sang-Mi Eom, M.S.,<sup>2</sup> Eun-Young Cho, Ph.D.,<sup>2,4</sup>  
Young-Guk Ko, M.D.,<sup>4,5</sup> Hyun-Young Park, M.D.<sup>2,4,5</sup> and Yang Soo Jang, M.D.<sup>1,2,4,5</sup>

<sup>1</sup>BK21 Project for Medical Science, <sup>2</sup>Cardiovascular Genome Center, <sup>3</sup>Department of Biostatistics and Computing,

<sup>4</sup>Yonsei Cardiovascular Research Institute, <sup>5</sup>Division of Cardiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

#### ABSTRACT

**Background and Objectives :** Cardiovascular disease (CVD) is a complex multigenic disorder, with significant inheritable elements having important roles relating to environmental factors. Recently, the alpha 2 adrenoceptor ( $\alpha_2$ -AR) gene has been reported to be involved in the development of coronary artery disease (CAD). The aim of this study was to investigate the relationships between an insertion/deletion (I/D) in  $\alpha_{2B}$ -AR and CAD in Korean subjects. **Subjects and Methods :** The  $\alpha_{2B}$ -AR I/D polymorphism, which was located in the third intracellular loop of the receptor polypeptide, was examined in 292 patients (M : F=219 : 73) with CAD and 151 healthy control subjects (M : F=70 : 81) who visited the Cardiovascular Genome Center in Yonsei Cardiovascular Hospital. **Results :** In the patient group, 77 men (35.1%) and 26 women (35.6%) had the I/I genotype; 105 men (47.9%) and 39 women (53.4%) a heterozygous genotype and 37 (17.0%) and 8 (11.0%) the D/D genotype. In the controls, 23 men (32.8%) and 29 women (35.8%) had the I/I genotype; 38 (54.3%) and 39 (48.1%) the I/D genotype and 9 (12.9%) and 13 (16.1%) the D/D genotype. There were no differences in the genotype frequencies between the patient and control groups, either in men or women. From a logistical regression analysis, the  $\alpha_{2B}$ -AR genotype was not significantly associated with CAD in our study group. **Conclusion :** The  $\alpha_{2B}$ -AR I/D polymorphism is not a risk factor for CAD in the Korean population. (Korean Circulation J 2005;35:215-220)

**KEY WORDS :** Coronary artery disease ;  $\alpha_{2B}$ -adrenoceptors ; Polymorphism, genetic.

## 서 론

Adrenoceptor는 7개의 transmembrane domain으로 구성

논문접수일 : 2004년 10월 21일

심사완료일 : 2004년 11월 19일

교신저자 : 장양수, 120-752 서울 서대문구 신촌동 134

연세대학교 의과대학 심장내과학교실

전화 : (02) 361-7266 · 전송 : (02) 365-1878

E-mail : jangys1212@yumc.yonsei.ac.kr

된 G protein-coupled receptor으로써 약리학적으로  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ -아드레날린 수용체(adrenoceptor)로 나뉘어진다.<sup>1)</sup> 이 중  $\alpha_2$ -아드레날린 수용체(AR)는 catecholamines의 수용체로서 450개의 아미노산으로 구성된 약 4.9 kD의 단백질로 되어 있으며<sup>2)</sup> 중추신경계와 말초신경계 모두에서 발현된다.  $\alpha_2$ -AR는 여러 기관에 분포하며 신경전달 물질의 분비 조절, 혈관 내 혈압 조절, 인슐린 분비의 조절, 지방 분해에 관여하는 등 심혈관계와 중추신경계에서 다양한 생리적

기능을 하고 있다.<sup>2-5)</sup>  $\alpha_2$ -AR 활성화로 인해 정상혈관과 관상동맥혈관 모두에서 혈류 흐름이 감소되는 것으로 알려지고 있는데<sup>6)</sup> 말초혈관의 평활근 수축에 의해 혈관수축에 관여함으로써  $\alpha_2$ -AR가 급성 심근경색과 심장돌연사에도 영향을 미치는 것으로 보고되었다.<sup>7)8)</sup>

$\alpha_2$ -AR는  $\alpha_{2A}$ -AR,  $\alpha_{2B}$ -AR,  $\alpha_{2C}$ -AR의 세 가지 아형(subtype)으로 되어있으며 각각 염색체 10번, 2번, 4번에 위치한 유전자에 의해 만들어진다.<sup>2)</sup> 최근 유전자 조작 동물 모델 등을 이용한 연구를 통해 각 아형에 대한 기능이 밝혀지고 있는데  $\alpha_{2A}$ -AR은 중추신경계로부터 교감신경계 유출량을 억제하고 혈압을 낮추는 효과를 보이는 반면  $\alpha_{2B}$ -AR는 혈압을 상승시키는 역할을 하는 것으로 알려져 있고  $\alpha_{2C}$ -AR 아형은 중추신경계와 관련있다는 것이 밝혀졌다. 특히 인간에서 각 아형의 조직 내 분포에 대해 자세히 알려지지 않았지만 쥐의 두뇌 영역 대부분에서  $\alpha_{2A}$ -,  $\alpha_{2B}$ -mRNA가 검출된 것을 포함해서 심근 조직에서도 발견되는 것으로 보고되었다.<sup>6)</sup> 최근 알려지고 있는  $\alpha_{2B}$ -AR 삽입/결손(Insertion/Deletion) 유전형은 수용체 펩타이드의 세 번째 loop에 위치하고 있고 3개의 glutamate residue 결손에 의해 결정된다.<sup>8)</sup>  $\alpha_{2B}$ -AR은 긴 acidic stretch가 있어서  $\alpha_{2A}$ -AR,  $\alpha_{2C}$ -AR의 구조와 비교해 독특한 구조를 가지며 인간에서는 다른 종에 비해 특히 긴 것으로 나타났다. 다른 종족의  $\alpha_{2B}$ -AR 폴리펩타이드 아미노산 염기서열을 분석한 결과 acidic stretch는 인간  $\alpha_{2B}$ -AR에서 다른 종족과 비교해 긴 것으로 나타났고 수용체 기능의 중요한 부분이라는 것이 보고되었다. 이 때 결손형(D)은 전형적인 유전형인 반면 삽입형(I)은 최근의 변이에 의해 나타나는 것으로 인식되고 있다.

$\alpha_{2B}$ -AR의 삽입/결손 유전형에 따라 혈관수축에 미치는 영향이 다른 것으로 알려져 있는데 결손형(D/D) 유전형에서 혈관수축이 증가된다는 것이 보고되었다.<sup>9)</sup> 또한 912명의 핀란드 중년남자를 대상으로 한 연구에서 결손 유전형은 다른 두 개의 유전형인 삽입형(I/I), 삽입/결손(I/D) 유전형과 비교했을 때 급성 심근경색의 발병률이 증가한다고 보고된 바 있다.<sup>7)8)</sup>

본 연구에서는  $\alpha_{2B}$ -AR 유전자의 삽입/결손 유전자다형성이 한국인 심혈관질환 발생에 미치는 영향에 대해 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 대 상

2000년 2월부터 2002년 6월까지 연세대학교 심혈관계질환 유전체연구에 참여한 관동맥질환군 292명(남 : 여=219 :

73)과 정상대조군 151명(남 : 여=70 : 81)을 대상으로 하였다. 정상 대조군은 관동맥질환의 기왕력이 없으면서 고혈압, 당뇨병, 뇌혈관질환, 말초혈관질환이 없으며 이러한 질환의 가족력이 없는 성인으로 흉부 X-선상 심비대 소견이 없고 심전도상 정상소견을 보이는 경우로 하였다. 그 외에 체질량지수(BMI)가  $30 \text{ kg/m}^2$  이상이거나 중성지방이  $400 \text{ mg/dL}$  이상인 경우 또는 지질하강제나 호르몬제제를 복용하는 경우는 정상대조군에서 제외하였다. CAD군은 관동맥조영술 소견상 관동맥 주요가지의 외경이 기준 관동맥 직경의 50% 이하로 좁아진 경우로 정의하였다.

모든 대상들에서 병력, 가족력, 흡연의 유무를 조사하였고 신장과 체중을 측정하여 체질량지수를 구하였다. 본 연구는 참여한 모든 대상들로부터 서면동의를 받은 후 시행되었다.

### 혈중 지질농도 측정

10시간 이상의 공복 후 정맥에서 채혈한 혈액에서 혈청 총 콜레스테롤과 중성지방은 자동 분석기(Autoanalyzer Hitachi 7150, Hitachi Ltd., Tokyo, Japan)를 이용하여 효소법으로 측정하였고, HDL 콜레스테롤은 침전제를 이용하여 유미지립(chylomicron), 저밀도 지단백(low density lipoprotein, LDL), 초저밀도 지단백(very low density lipoprotein, VLDL)을 침전시킨 후 효소법으로 측정하였다. LDL 콜레스테롤은 Friedewald 공식에 의해 계산하였다.

### 혈당 및 인슐린농도 측정

혈당은 포도당 산화효소법으로, 인슐린농도는 INC(Immuno Nucleo Cooperation, Stillwater, USA)에서 제조한 kit를 사용하여 방사면역법으로 측정하였다. 공복 혈당과 인슐린 농도를 이용하여 HOMA(Homeostasis model assessment) 법으로 인슐린 저항성의 정도를 평가하였다.

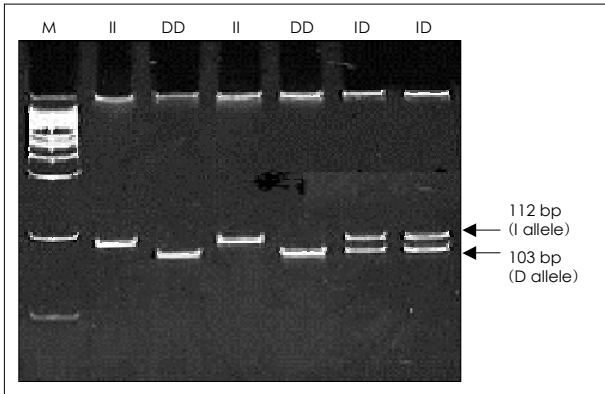
### 유전형 분석

DNA는 전혈 5 mL에서 DNA isolation kit(Gentra Genomic DNA purification kit, MN, U.S.A.)를 이용하여 추출하였다. I/D 유전형은 중합효소연쇄반응(PCR)과 전기영동을 시행하여 확인하였다. 사용한 시발체(primer)는 5'-AGG GTG TTT GTG GGG CAT CT-3' 및 5'-CAA GCT GAG GCC GGA GAC ACT-3'이며 중합효소연쇄반응은 94도에서 5분 가열 후 94도에서 50초, 65도 50초, 72도 1분의 사이클을 32번 시행하였다. PCR 산물을  $10 \mu\text{L}$  취하여 12% acrylamide gel에서 전기영동한 후 분자량에 따른 이동속도의 차이에 의해 삽입/결손형의 유전형을 확인하였다(Fig. 1).

**통계 분석**

연구 자료는 Window용 SPSS package(Statistical Package for the Social Science, SPSS Ins., Chicago, IL, USA) 11.0 를 이용하여 통계 처리하였고, 모든 측정치들은 평균±표준 편차로 표시하였다.

대조군과 CAD군의 기본적 임상특성은 student t-test와  $\chi^2$ -test를 이용하여 분석하였고, 두 군에서 유전자형에 따른 혈청지질수치 차이는 one way ANOVA를 이용하여 분석한 다음 Bonferonni test로 사후검증하였다. 모든 통계적 검정에서 유의수준은  $p < 0.05$ 로 하였다. 관동맥질환의 다른 위험인자들을 고려한 대립 유전자형의 질환에 대한 위험도를 추정하기 위해 다중로지스틱회귀분석(multiple logistic regression analysis)으로 검정하여 odds ratio와 95% 신뢰구간(confidence interval)을 산출하였다.



**Fig. 1.** Genotype determination of  $\alpha_{2B}$ -AR I/D polymorphism. II: insertion/insertion, DD: deletion/deletion, ID: insertion/deletion, M: Haelll.

**결 과**

**환자의 임상적 특징**

대조군과 관동맥질환군의 임상적 특성은 Table 1에 표시하였다. 연령, 체질량지수, 허리-엉덩이둘레비, 수축기 혈압은 대조군에 비해 CAD군에서 유의적으로 높았다( $p < 0.05$ ). HDL 콜레스테롤은 대조군에 비해 CAD군에서 유의적으로 낮았으며, HOMA equation은 CAD군에서 대조군에 비해 유의적으로 높았다( $p < 0.05$ ). 남자 환자군에서 총 콜레스테롤 농도가 유의하게 낮았으나 지질저하제 투여 중인 환자를 제외한 경우에는 유의한 차이가 없었다.

**유전형 분포**

대조군 및 CAD군의  $\alpha_{2B}$ -AR 유전자의 I/D 다형성의 빈도는 Table 2와 같았다. 분석된  $\alpha_{2B}$ -AR I/D 유전자형 분포는 Hardy-Weinberg식에 부합하였다.

남성에서 대조군의 II 빈도는 33%, ID는 54%, DD는 13%였으며 CAD군의 II 빈도는 35%, ID는 48%, DD는 17%로 I : D빈도는 대조군에서 0.60 : 0.40, CAD군 0.59 : 0.41로 두 군간 유의한 차이는 없었다. 여성에서 II 빈도는 대조군에서 36%, ID는 48%, DD는 16%로 나타났고 CAD군에서는 II 빈도가 36%, ID가 53%, DD는 11%였고 I : D빈도가 대조군에서 0.58 : 0.42, CAD군 0.62 : 0.38로 두 군간 차이는 없었으며 남녀의 성별에 따른 유전형 분포의 차이도 없었다.

남녀 대조군과 CAD군에서 삼입/결손 유전형에 따른 심혈관질환의 위험요인의 차이는 Table 3에 나타냈다. 각 군에서

**Table 1.** Clinical characteristics of study subjects

	Male		Female	
	Control (n=70)	CAD (n=219)	Control (n=81)	CAD (n=73)
Age (yrs)	52.4±8.50	56.8±7.44 <sup>†</sup>	54.1±5.64	60.6±6.07 <sup>†</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.2±2.87	25.2±3.10*	23.7±3.45	25.2±2.90 <sup>†</sup>
WHR	0.89±0.04	0.92±0.07 <sup>†</sup>	0.88±0.07	0.94±0.06 <sup>†</sup>
Systolic BP (mmHg)	117.3±10.1	121.1±16.6*	112.8±10.7	128.2±17.1 <sup>†</sup>
Diastolic BP (mmHg)	74.7±5.87	76.6±9.60	73.2±5.66	77.7±9.24*
Triglyceride (mg/dL)	148.0±86.1	160.8±105.5	126.2±86.5	192.8±207.4*
Total cholesterol (mg/dL)	214.8±40.9	193.5±36.3 <sup>†</sup>	216.4±34.1	208.8±43.4
LDL cholesterol (mg/dL)	127.7±33.5	120.6±28.1	129.4±33.5	122.9±37.2
HDL cholesterol (mg/dL)	57.7±12.7	43.9±12.0 <sup>†</sup>	63.1±12.7	50.4±14.9 <sup>†</sup>
Glucose (mg/dL)	92.1±26.3	100.4±29.1*	83.0±18.5	115.4±42.6 <sup>†</sup>
Insulin ( $\mu$ U/mL)	6.99±4.41	9.31±7.62*	6.99±3.45	8.90±6.13
HOMA	1.59±1.08	2.50±3.58*	1.44±0.80	2.68±2.31 <sup>†</sup>

Mean±SD. \*:  $p < 0.05$ , <sup>†</sup>:  $p < 0.01$ . Significantly different from control group in each sex group by student t-test. BMI: body mass index, WHR: waist-hip ratio, LDL: low density lipoprotein, HDL: high density lipoprotein, HOMA: homeostasis model assessment, CAD: coronary artery disease, BP: blood pressure

유전형에 따른 평균 연령 및 체질량지수의 유의한 차이는 없었다. 남성 CAD군에서는  $\alpha_{2B}$ -AR 세 가지 유전형에 따라 수축기 혈압의 유의적인 차이가 없었으며, 대조군에서  $\alpha_{2B}$ -AR DD군의 수축기 혈압은 II군의 수축기 혈압에 비해 4 mgHg 정도 높았으나 통계적 유의성은 없었고 여성에서도  $\alpha_{2B}$ -AR 유전형과 수축기 및 이완기 혈압간의 상관성을 나타내지 않았다. 각 군에서  $\alpha_{2B}$ -AR 유전형에 따른 혈청지질농도의 차이는 없었다(data not shown). 관동맥질환의 다른 위험인자들을 고려한 대립 유전자형의 질환에 대한 위험도를 추정하기 위해 다중로지스틱회귀분석(multiple logistic regression analysis)으로 검정하였고 유전형과 통계적인 연관이 있는 인자를 보정하기 위해 분석한 결과 남녀 정상군과 관동맥 질환군에서 각 유전형별 차이가 없었다(ID+II vs DD, odds ratio 1.193, CI 95% 0.670, 2.126).

관동맥질환군 중 남자 219명에서 심근경색이 있는 환자군 83명과 심근경색이 없는 남자 환자군 136명에서의 유전형 비교하였고 여자를 포함한 전체 환자군의 비교는 Table 4로 나타내었다.  $\alpha_{2B}$ -AR 삽입/결손 유전자 다형성과 심근경색 발생과의 상관관계를 분석한 결과에서도 유전자 다형성의 분

포가 환자군 및 대조군에서 유사한 양상을 보여 심근경색 발생과도 유의한 상관관계가 없음을 알 수 있었다.

## 고 찰

$\alpha$ -아드레날린 수용체는 뇌, 교감신경, 신장을 포함한 많은 세포의 세포막에서 발견되는 guanine nucleotide-binding regulatory protein coupled receptor로서 각각의 아형은 G protein-coupled transduction 기전에 관여한다고 Nicholas 등이 보고하였다.<sup>10)11)</sup>  $\alpha_{2A}$ -,  $\alpha_{2B}$ -,  $\alpha_{2C}$ - 세 개의 아형으로 구성되어 있는  $\alpha_2$ -아드레날린 수용체는 Sivenius의 연구에 의하면 뇌간에 존재하는  $\alpha_{2B}$ -AR가 혈압을 감소시키고 심박동률, 혈장 catecholamine의 수준을 감소시키는 기능이 있다고 설명하고 있고<sup>11)12)</sup>  $\alpha_{2B}$ -AR 유전자의 결손형(D/D 유전형)이 55세 이전의 중년에서 고혈압이 아닌 급성 관동맥질환과 심근경색의 유전적인 위험 인자로 작용한다고 보고하고 있다. 유전형에 따른  $\alpha_{2B}$ -AR 삽입/결손 유전자 다형성이 고혈압, 협심증과 같은 관동맥질환과는 연관이 없었지만, 남성에 있어 결손유전형은 삽입/결손 유전형과 삽입

**Table 2.**  $\alpha_{2B}$  genotype frequency of  $\alpha_{2B}$ -AR I/D polymorphism

	Male		Female	
	Control n (%)	CAD n (%)	Control n (%)	CAD n (%)
II	23 (32.8%)	77 (35.1%)	29 (35.8%)	26 (35.6%)
ID	38 (54.3%)	105 (47.9%)	39 (48.1%)	39 (53.4%)
DD	9 (12.9%)	37 (17.0%)	13 (16.1%)	8 (11.0%)
p	0.8556		0.6595	

CAD: coronary artery disease

**Table 4.** Genotype distribution according to the presence of myocardial infarction

	Myocardial infarction	
	Without MI (n=195)	With MI (n=97)
I/I	70 (35.9%)	33 (34.0%)
I/D	98 (50.3%)	46 (47.4%)
D/D	27 (13.8%)	18 (18.6%)

MI: myocardial infarction

**Table 3.** Risk factors and genotype distribution

		Male			Female		
		II	ID	DD	II	ID	DD
Age (yrs)	Control	50.4±6.93	53.8±9.39	52.0±7.91	53.1±4.64	54.1±6.16	56.8±5.60
	CAD	56.8±7.23	56.4±7.36	58.1±8.15	60.8±5.64	60.5±6.81	60.8±4.13
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Control	24.2±2.21	24.0±2.89	24.7±4.33	23.6±4.14	23.5±2.80	24.5±3.71
	CAD	25.5±4.09	25.2±2.36	24.4±2.40	24.9±2.40	25.7±3.25	24.5±2.69
Systolic BP (mmHg)	Control	115.2±9.94	118.1±9.59	119.1±12.7	113.7±12.7	112.3±9.59	112.3±9.27
	CAD	121.6±15.2	120.3±15.3	123.3±23.1	126.3±17.9	130.3±17.8	125.3±15.1
Diastolic BP (mmHg)	Control	74.8±5.11	74.3±6.08	76.6±7.02	73.5±6.70	72.8±5.10	73.9±5.06
	CAD	76.9±8.37	76.2±9.35	77.3±12.8	74.6±9.68	79.6±12.4	77.6±8.44
Glucose (mg/dL)	Control	92.3±22.2	87.5±12.6	110.9±58.1	75.5±11.6	82.3±12.4	95.2±35.5
	CAD	94.5±21.0	103.3±33.2	102.7±27.5	92.2±16.4	128.2±49.7	116.3±35.7
Insulin ( $\mu$ U/mL)	Control	5.48±2.78	8.20±5.10	5.70±3.26	6.14±3.27	7.45±3.40	7.53±3.89*
	CAD	8.92±5.00	9.77±9.43	8.44±4.13	7.28±4.05	9.66±6.17	9.27±8.92
HOMA	Control	1.28±0.76	1.83±1.26	1.40±0.64	1.22±0.72	1.51±0.71	1.74±1.14
	CAD	2.14±1.50	2.81±4.68	2.14±1.36	1.74±1.20	3.29±2.77	2.41±1.71

Mean±SD. \*: p<0.05. Significantly different from control group in each sex group by student t-test. HOMA: homeostasis model assessment (HOMA=insulin\*glu/mmol/22.5), BMI: body mass index, BP: blood pressure, II: insertion/insertion, ID: insertion/deletion, DD: deletion/deletion, CAD: coronary artery disease

유전형을 가진 남성에 비해 관동맥질환의 위험성이 높게 나타났다는 연구결과와 함께 최근 알려진 연구에 의하면 일본인에서  $\alpha_{2B}$ -AR 결손 유전형이 대사조절에 관여하는 자율신경계 활성화와 관련이 있다는 보고로써<sup>13)</sup> 결손 유전형과 관동맥질환과의 위험성에 대한 연구들이 있었다. 유전적, 환경적인 요인으로 발병된다고 알려진 관동맥질환이 최근에는 세포 신호전달을 조절하는 유전자의 다형성에 있다는 것이 밝혀지고 있지만<sup>14)</sup> 본 연구에서  $\alpha_{2B}$ -AR 유전자 다형성은 관동맥질환과는 직접적인 관련이 없었다.

본 연구에서는 한국인 151명의 정상대조군과 292명의 관동맥질환 환자군을 대상으로  $\alpha_{2B}$ -AR 유전자의 삽입/결손(Insertion/Deletion) 변이 빈도를 분석하고 삽입/결손 변이가 관동맥질환에 미치는 영향을 조사하였다. 한국인 정상 대조군에서 삽입 대립유전자의 빈도(I allele frequency)는 60%였고 결손 대립유전자의 빈도(D allele frequency)는 40%로 Small<sup>2)</sup>이 보고한 유럽인들의 31%보다 높았다. 정상대조군과 관동맥질환 환자군에서 각각의 삽입/결손 유전형의 빈도 및 심근경색 환자군에서 유전형의 빈도를 분석한 결과 양 군간 유전형 빈도의 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 이 외에도 관동맥질환의 발병원인으로 남녀 정상대조군과 환자군에서 유전적인 요인에 의한 가능성을 배제하고자 비흡연자와 저밀도 지단백 콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 중성지방, 총콜레스테롤 수치의 정상범위를 설정해서 분석한 결과 각 유전형간에 통계학적인 차이를 볼 수 없었다(data not shown).

본 연구에서는  $\alpha_{2B}$ -AR 삽입/결손 유전형이 임상적 질환과 관련되는 인자들이 많기 때문에 삽입/결손 유전형과 같은 단일염기변이 한 가지로는 통계적으로 유의성이 없을 가능성이 있다. 또한 정상대조군 중에서 관동맥질환의 증상이나 위험인자가 없고 심전도와 신체검사상 정상이었던 성인 남자들이 포함되었으나 관동맥 조영술을 시행하지 않았기 때문에 실제적으로 증상이 없는 관동맥질환의 환자가 정상대조군에 포함되었을 가능성도 있음을 배제할 수 없다. 이러한 삽입/결손 유전자 다형성의 영향은 인종마다 달라서 유럽인이나 흑인에서는 급성 관동맥질환의 위험인자라는 보고가 있지만<sup>15)</sup> 같은 단일염기변이라도 인종마다 분포나 영향이 달라서 한국인에서는 삽입/결손 유전자 다형성이 관동맥질환의 위험인자가 아니라는 것을 보여준다.<sup>16)17)</sup>

결론적으로 본 연구에서는  $\alpha_{2B}$ -AR 유전자 삽입/결손 다형성은 한국인에서 서양인보다 결손 대립 유전형의 빈도가 더 높게 관찰되었지만 관동맥 질환의 위험인자로 작용하지 않았다. 유전자형간의 연령, 흡연, 음주 등과 같은 기본적인 임상적 특징들이 유의한 차이가 없었고 한국인에서는 다양한 환경적, 유전적인 요인이 관동맥질환의 발병에 영향을 미치

지 못한다는 것을 알 수 있었다. 그러나 본 연구에서의 여러 제한점을 고려할 때 보다 많은 대상의 추가적인 연구와 우리나라와 인종적인 배경이 비슷한 다른 아시아인들과의 결과를 비교하는 것이 필요하다고 생각된다.

## 요 약

### 배경 및 목적 :

$\alpha_{2B}$ -아드레날린 수용체( $\alpha_{2B}$ -adrenoceptor)는 혈관수축과 관련된 세포표면 수용체로서 최근에는  $\alpha_{2B}$ -AR 유전자의 삽입/결손(insertion/deletion) 단일염기다형성 변이가 서양인에서 관찰되었으며 관동맥질환과의 연관성이 보고되었다.<sup>18)</sup> 이에  $\alpha_{2B}$ -AR 유전자의 삽입/결손 단일염기다형성 변이가 한국인에서 관동맥질환에 미치는 영향과 위험인자와의 상관성에 대해 알아보려고 하였다.

### 방 법 :

151명의 대조군과 292명의 관동맥질환 환자군을 대상으로  $\alpha_{2B}$ -AR 유전자 삽입/결손 다형성의 유전형을 조사하여 양 군에서 각각 삽입/결손 유전자형의 빈도를 비교하였고 각각의 유전형에 따른 기본적인 임상적인 자료들을 바탕으로 관동맥질환과 위험인자와의 연관성을 비교 분석하였다.

### 결 과 :

관동맥질환군 및 정상대조군에서  $\alpha_{2B}$ -AR 유전자 삽입/결손 다형성의 유전형은 유의한 차이가 없었다. 유전형에 따른 관동맥질환 위험요인의 분포에도 유의한 차이가 없었으며, 환자군에서 각각의 유전형에 따라 성별, 흡연, 연령층 등 심혈관계질환의 여러 위험인자 별로 나누어 분석해도 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.

### 결 론 :

$\alpha_{2B}$ -AR 유전자의 삽입/결손 다형성의 결손 대립유전자 빈도가 서양인보다 높은 빈도로 관찰되었지만 한국인에서 관동맥질환 및 심근경색의 발생과 유의한 연관성은 없었다.

**중심 단어 :**  $\alpha_{2B}$ -adrenoceptor ; Insertion/deletion 유전형 ; 관동맥질환 ; 유전자다형성.

본 연구는 보건복지부 보건의료바이오기술개발사업(00-PJ3-PG6-GN01-0001)의 지원으로 이루어졌음.

## REFERENCES

- 1) Kable JW, Murrin LC, Bylund DB. *In vivo gene modification elucidates subtype-specific functions of  $\alpha_2$ -adrenergic receptors. J Pharmacol Exp Ther* 2000;293:1-7.
- 2) Small KM, Liggett SB. *Identification and functional characterization of  $\alpha_2$ -adrenoceptor polymorphisms. Trends Pharmacol Sci* 2001;22:471-7.

- 3) von Wöern F, Bengtsson K, Lindblad U, Rastam L, Melander O. *Functional variant in the  $\alpha_{2B}$ -adrenoceptor gene, a positional candidate on chromosome 2, associates with hypertension. Hypertension 2004;43:592-7.*
- 4) Bruss M, Bonisch H, Gothert M, Molderings GJ. *Molecular structure of the rabbit alpha (2A)-adrenoceptor: a contribution to the alpha (2A)-adrenoceptor versus I (1) imidazoline receptor controversy. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 2003;367:328-31.*
- 5) Handy DE, Flordellis CS, Bogdanova NN, Bresnahan MR, Gavras H. *Diverse tissue expression of rat alpha 2-adrenergic receptor genes. Hypertension 1993;21:861-5.*
- 6) Tavares A, Handy DE, Bogdanova NN, Rosene DL, Gavras H. *Localization of  $\alpha_{2A}$ - and  $\alpha_{2B}$ -adrenergic receptors subtypes in brain. Hypertension 1996;27:449-55.*
- 7) Snapir A, Heinonen P, Tuomainen TP, et al. *An insertion/deletion polymorphism in the  $\alpha_{2B}$ -adrenergic receptor gene is a novel genetic risk factors for acute coronary events. J Am Coll Cardiol 2001;37:1516-22.*
- 8) Handy DE, Johns C, Bresnahan MR, Tavares A, Bursztyn M, Gavras H. *Expression of alpha 2-adrenergic receptors in normal and atherosclerotic rabbit aorta. Hypertens 1998;32:311-7.*
- 9) Snapir A, Mikkelsen J, Perola M, Penttilä A, Scheinin M, Karhunen PJ. *Variation in the  $\alpha_{2B}$ -adrenoceptor gene as a risk factor for prehospital fatal myocardial infarction and sudden cardiac death. J Am Coll Cardiol 2003;41:190-4.*
- 10) Nicholas AP, Hokfelt T, Pieribone VA. *The distribution and significance of CNS adrenoceptors examined with in situ hybridization. Trends Pharmacol Sci 1996;17:245-55.*
- 11) Sivenius K, Lindi V, Niskanen L, Laakso M, Uusitupa M. *Effect of a three-amino acid deletion in the  $\alpha_{2B}$ -adrenergic receptor gene on long-term body weight change in Finnish non-diabetic and type 2 diabetic subjects. Int J Obes Relat Metab Disord 2001;25:1609-14.*
- 12) MacMillan LB, Hein L, Smith MS, Piascik MT, Limbird LE. *Central hypotensive effects of the  $\alpha_{2A}$ -adrenergic receptor subtype. Science 1996;273:801-3.*
- 13) Suzuki N, Matsunaga T, Nagasumi K, et al.  *$\alpha_{2B}$ -adrenergic receptor deletion polymorphism associates with autonomic nervous system activity in young healthy Japanese. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1184-7.*
- 14) Snapir A, Koskenvuo J, Toikka J, et al. *Effects of common polymorphisms in the alpha1A-, alpha2B-, beta1- and beta2-adrenoreceptors on haemodynamic responses to adrenaline. Clin Sci 2003;104:509-20.*
- 15) Lockette W, Ghosh S, Farrow S, et al.  *$\alpha_{2}$ -adrenergic receptor gene polymorphism and hypertension in blacks. Am J Hypertens 1995;8:390-4.*
- 16) Choi JH, Zhang SY, Cho YS, et al. *Role of 5-HT2A receptor gene T102C polymorphism in coronary artery disease and serum lipid level. Korean Circ J 2003;33:269-76.*
- 17) Civantos Calzada B, Aleixander de Artinano AA. *Alpha-adrenoceptor subtypes. Pharmacol Res 2001;44:195-208.*
- 18) Heusch G, Baumgart D, Camici P, et al.  *$\alpha$ -adrenergic coronary vasoconstriction and myocardial ischemia in humans. Circulation 2000;101:689-94.*