

급성 심근경색증 환자에서 안지오텐신 전환효소 유전자의 다형성*

연세대학교 의과대학 내과학교실, 임상병리학교실**
박현영 · 권혁문 · 김현승 · 송경순** · 김정호**

= Abstract =

An I/D Polymorphism in Angiotensin-Converting Enzyme Gene in Myocardial Infarction

Hyun Young Park, M.D., Hyuck Moon Kwon, M.D., Hyun-Seung Kim, M.D.,
Kyung Soon Song, M.D.,** Chung Ho Kim, M.D.**

*Department of Internal Medicine, Clinical Pathology,** University of Yonsei, Seoul, Korea*

Background : The angiotensin-converting enzyme(ACE) plays an important role in the cardiovascular disease by production of angiotensin II and degradation of bradykinin. Cloning of ACE gene revealed an insertion/deletion(I/D) polymorphism according to the presence/absence of a 287 base pair fragment in the 16th intron of ACE gene, and the ACE polymorphism was associated with ACE activity. The genotype DD was identified as a risk factor for myocardial infarction in several studies. We analyzed the ACE I/D polymorphism in 62 patients with myocardial infarction and 67 normal subjects.

Methods : Genomic DNA from peripheral blood was amplified by polymerase chain reaction and characterized by three ACE genotypes; two insertion alleles(genotype II), two deletion alleles(genotype DD) and heterogenous alleles(genotype ID). ACE activity was determined by spectrophotometric method utilizing the synthetic substrate.

Results : There was no significant difference in ACE polymorphism between patients and normal subjects. But, the frequency of genotype DD was significantly increased in the low-risk group of patients compared with the high-risk group. The multi-vessel disease was more strongly associated with genotype DD, but there was no statistical significance. The ACE activity was strongly associated with ACE polymorphism with the activity being highest in genotype DD. There was no significant difference between patients and control subjects of the same genotype.

Conclusion : There was no significant difference in ACE polymorphism between patients and normal subjects. The frequencies for genotype II, ID, DD were 0.328, 0.537, 0.134, respectively in normal subjects. There was high frequency of genotype II compared with Caucasians. A deletion polymorphism(genotype DD) may increase the risk for myocardial infarction in low-risk group, and the serum ACE activity was correlated with three genotypes.

KEY WORDS : Angiotensin-converting enzyme · ACE polymorphism · ACE genotype · ACE activity · Myocardial infarction.

*본 연구는 1994년도 연세대학교 교수연구비 지원으로 이루어 졌음.

서 론

안지오텐신 전환효소(angiotensin-converting enzyme, 이하 ACE로 약함)는 혈관내피세포로부터 생성되어 엑토효소(ectoenzyme)로 작용하거나 혈액으로 유리되어, 안지오텐신 I을 강력한 혈관 수축제인 안지오텐신 II로 전환시키고, 혈관확장제인 bradykinin을 불활성화시키므로써 심혈관계에 여러 영향을 미친다¹⁾. 인간의 ACE의 농도는 ACE 유전자형에 의해 큰 영향을 받는 것으로 알려져 왔는데²⁾, 최근 ACE 유전자가 규명되면서, 16번째 인트론(intron)에서 287 base pair의 *alu* 반복서열의 유무에 따라 I(insertion), D(deletion) 대립인자(allele)로 나누고, 유전형은 II, ID, DD 형으로 분류한다. 이 중 DD형의 경우에서 ACE의 활성도가 ID, II형에 비해 높은 것으로 알려져 있다³⁾.

근자에 ACE 억제제가 심근경색후 나타나는 심실의 재형성(remodelling)을 예방하고⁴⁾, Schunkert 등⁵⁾은 동물 실험을 통해 좌심실 비후가 있는 경우 혈중 및 조직내의 ACE의 활성도가 증가되어 있을 뿐 아니라, ACE mRNA도 증가되어 있다고 하였다. 그리고, 안지오텐신 II를 계속 주입한 경우 neointimal smooth muscle cell의 증식을 초래하였다는 보고가 있어⁶⁾, 관상동맥 질환 및 심근 비후에 있어 ACE가 중요한 매개체 역할을 하는 것으로 알려지고 있다.

심근경색의 기왕력이 있는 사람들을 대상으로 ACE의 다형성을 분석한 연구결과에서 심근경색발생의 상대위험도가 DD형이 ID, II형에 비해 2.7배에서 12.7배까지 높게 보고함으로써 ACE 유전자형의 다형성이 심근경색의 위험인자로서의 의의가 제시되었으며⁷⁾, 심근경색의 가족력이 있는 사람들을 대상으로 시행한 ACE 유전자의 다

형성에 대한 연구결과에서도 심근경색 가족력의 상대위험도가 II형에 비해 ID형이 1.9배, DD형이 2.6배 높은 것으로 보고되었다⁸⁾.

본 연구에서는 심근경색증 환자들을 대상으로 ACE 유전자의 다형성 및 활성도를 측정 분석하여, ACE 유전자의 다형성이 심근경색 발생의 위험인자으로써 의의가 있는지에 대해 알아보고, ACE 활성도 및 다른 위험인자들과의 관련성에 대해 알아보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 대 상

심근경색의 발병 후 최소 3개월을 경과한 62명(남자 51명, 여자 11명)을 환자군으로 하였으며, 정상대조군으로는 협심증의 과거력이 없으며 심전도 소견상 심근 허혈이나 심실 비후 소견이 없고, 혈당 및 혈압이 정상인 67명(남자 53명, 여자 14명)으로 하였다. Sarcoidosis, Gaucher's disease, 결핵을 포함하여 폐나 간에 이상 소견이 있는 경우 ACE 활성도가 증가될 수 있으므로⁹⁾, 흉부 방사선 소견상 이상이 있거나 간기능에 이상이 있는 경우는 대상군에서 제외하였다.

환자군과 정상대조군의 임상상을 비교하였을때 연령, 공복시 혈당, 콜레스테롤은 환자군에서 높았으나($P < 0.05$), 비만도(Body mass index, 이하 BMI로 약함), 중성지방, HDL 콜레스테롤은 양군에서 유의한 차이가 없었다($P > 0.05$)(Table 1).

2. 방 법

1) 검 체

검체채취는 오전 중 공복상태에서 정맥으로부터 EDTA 혈액 5ml 및 항응고제가 없는 용기(plain tube)

Table 1. Clinical parameters of the patients with MI and control subjects

Variables	Patients(n=62) (Mean ± SD)	Controls(n=67) (Mean ± SD)	P value
Age (years)	51.5 ± 12.0	45.3 ± 10.7	0.002
BMI (kg/m ²)	24.6 ± 3.0	23.6 ± 3.0	0.078
FBS (mg/dL)	103.9 ± 30.0	92.5 ± 11.1	0.017
Cholesterol (mg/dL)	203.0 ± 46.8	182.0 ± 27.7	0.004
Triglyceride (mg/dL)	136.6 ± 60.1	130.0 ± 51.4	0.519
HDL-C (mg/dL)	36.9 ± 9.4	39.8 ± 8.9	0.078

BMI : body mass index, FBS : fasting blood sugar, HDL-C : high density lipoprotein cholesterol.

Statistical analysis : Comparisons of clinical parameters between the patients and controls were analyzed by unpaired t-test.

에 혈액 4ml를 채취하였다. Plain tube에 채취한 혈액은 즉시 원심분리하여 혈청을 섭씨 영하 70도에 냉동 보관하였으며, EDTA 혈액은 섭씨 영하 20도에 보관하였다.

ACE 억제제를 투여중이던 환자들은 검체채취 최소 14일전부터 ACE 억제제를 일시 중단한 후 혈액을 채취하였다.

2) DNA추출 및 중합효소 연쇄반응(PCR)

섭씨 영하 20도에 보관한 EDTA 혈액내에 있는 백혈구로부터 Easy-DNA Kit(Introgen Corp.)를 이용하여 genomic DNA를 추출하였다. 추출한 DNA 0.2ug을 Tris/HCl(pH 8.3) 10mmol/L, KCl 50mmol/L, MgCl₂ 3mmol/L, dNTP(Pharmacia Corp.) 0.05mmol/L, Taq DNA polymerase(Perkin Elmer Corp.) 0.5unit, Primer 0.2 umol/L(한국생공)에 혼합후 중합효소 연쇄반응을 실시하였다. DNA 증폭은 GeneAmp PCR System 9600(Perkin Elmer Corp.)을 이용하였으며, 섭씨 94도에서 2분간 denaturation시킨 후, 94도에서 15초간 denaturation, 58도에서 15초간의 annealing, 72도에서 30초간 extension시키는 과정을 반복하였다. 35회의 반복과정이 완료되면 72도에서 5분간 다시 extension시켰다¹⁰⁾.

3) ACE 유전자형

증폭된 DNA를 분석하기 위해 염색액(ethidium bromide)과 섞은 1.5% agarose gel에 전기영동한 후 UV transilluminator로 PCR products를 확인하였다. ACE 유전자형이 II형인 경우 490bp 위치에서, 그리고, DD형인 경우는 190bp 위치에서 PCR product가 관찰되었으며, ID형인 경우는 490bp와 190bp 위치에서 2종의 PCR product가 관찰되었다(Fig. 1).

4) ACE 활성도 측정

활성도는 혈청내에 있는 ACE에 의해 N-(3-(2-furyl)acryloyl)-L-phenylalanyl-glycylglycine (FAPGG, Sigma, United States)이 N-(3-(2-furyl)acryloyl)-L-phenylalanine(FAP)와 glycylglycine(GG)로 가수분해되는 원리를 이용하여, ACE 활성도에 따른 FAPGG의 농도 감소를 ACE calibrator에 기준하여 정하였으며, 흡광도는 Hitachi 747 automatic analyzer(Hitachi Corp.)로 340nm에서 측정하였다.

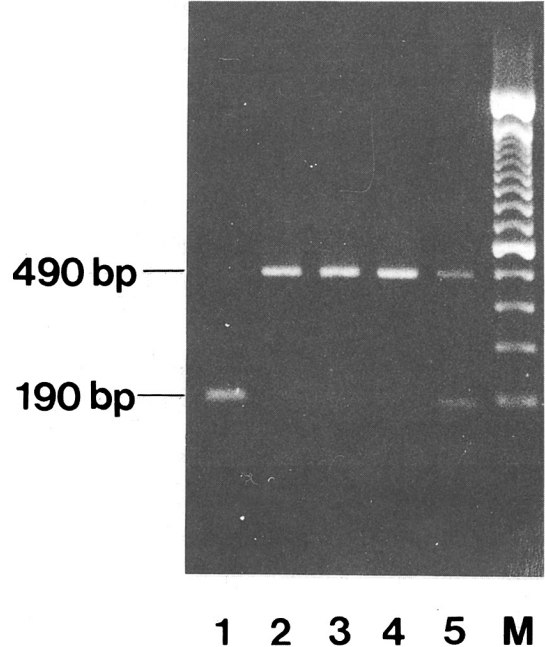


Fig. 1. Identification of the three ACE genotypes by the PCR products stained with ethidium bromide on 1.5% agarose electrophoresis. Lane 1 contains the 190 bp product from genotype DD; lane 2, 3, 4, the 490 bp products from genotype II; and lane 5, the product from genotype ID with both the 490 and 190 bp fragments. M : molecular marker (100 bp ladder marker, BRL, United States)

3. 결과 분석 방법

실험 결과의 통계적 분석은 SAS statistical software를 이용하여, 각 군에서의 ACE 유전자형의 양상 및 ACE 대립인자의 분포 비교에는 기대빈도수가 5 이상인 경우에는 χ^2 -test를 이용하여 분석하였으며, 기대빈도수가 5 미만인 경우에는 Fisher's exact test를 이용하여 분석하였다. ACE 유전자형에 따른 연령, BMI, 공복시 혈당, 콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, Lp(a) 및 ACE 활성도의 비교는 ANOVA를 이용하였으며, 동일한 ACE 유전자형내에서 환자군과 정상대조군의 ACE 활성도의 비교에는 unpaired t-test를 이용하였다.

결 과

1. 환자군과 정상대조군에서 안지오텐신 전환효소 유전자형의 비교

환자군에서 II : ID : DD의 상대적 비율은 0.226 : 0.

Table 2. Distribution of ACE genotypes and allele frequencies in the patients and control subjects

ACE	Patients n=62(%)	Controls n=67(%)
Genotype		
II	14(22.6)	22(32.8)
ID	39(62.9)	36(53.7)
DD	9(14.5)	9(13.4)
P value	0.859*/0.627**	
Allele		
I	0.54	0.60
D	0.46	0.40
P value	0.428	

ACE : angiotensin-converting enzyme, I : insertion allele, D : deletion allele.

*Comparison involving the genotypes(II+ID) vs DD.

**Comparison involving the genotype II vs DD.

Table 3. Distribution of ACE genotypes and allele frequencies in the low-risk group

ACE	Patients (%)	Control (%)
Genotype		
II	2(16.7)	11(39.3)
ID	6(50.0)	10(35.7)
DD	4(33.3)	7(25.0)
P value	0.704*/0.357**	
Allele		
I	0.42	0.57
D	0.58	0.43
P value	0.305	

* Comparisons involving the genotypes(II+ID) vs DD.

**Comparisons involving the genotype II vs DD.

629 : 0.145이고 I 및 D 대립인자의 비율은 0.54 : 0.46으로, 정상대조군의 II : ID : DD=0.328 : 0.537 : 0.134, I 대립인자 : D 대립인자=0.60 : 0.40에 비교해 볼 때 유의한 차이가 없었다($P > 0.05$). II형과 DD형으로 나누어 심근경색의 발생위험도를 비교하였을 때 DD형에서 상대위험도(Odds ratio)가 1.57로 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P > 0.05$)(Table 2).

2. 저위험군에서 안지오텐신 전환효소 유전자형의 비교

저위험군으로 콜레스테롤과 HDL 콜레스테롤의 비가 5 미만이면서 동시에 연령이 55세미만, BMI가 26kg/m² 미만인 경우로 하였을 때, DD형의 빈도 및 D 대립인자의 비가 환자군에서 높았고, II형에 비해 DD형에서 심근경색 발생의 상대위험도가 3.14로 높았으나 통계적

Table 4. Comparison of ACE genotypes and allele frequencies between the low and high risk groups in the patients with MI

ACE	Low-Risk Group† n=12(%)	High-Risk Group†† n=50(%)
Genotype		
II	2(16.7)	12(24.0)
ID	6(50.0)	33(66.0)
DD	4(33.3)	5(10.0)
P value	0.039*/0.162**	
Allele		
I	0.42	0.57
D	0.58	0.43
P value	0.260	

† Low-risk group was selected on the bases of TC/HDL-C < 5, BMI < 26 kg/m² and age < 55 years.

††High-risk group was composed of the patients who had one or more risk factors among TC/HDL-C>5, BMI>26 kg/m² and age>55 years.

* Comparison involving the genotypes(II+ID) vs DD.

**Comparison involving the genotype II vs DD.

으로 유의한 차이는 없었다($P > 0.05$)(Table 3).

3. 환자군내에서 저위험군과 고위험군에서의 ACE 다형성

환자군내에서 콜레스테롤과 HDL 콜레스테롤의 비가 5 미만이면서 55세미만과 BMI가 26kg/m² 미만인 경우 저위험군으로 하고 적어도 한가지 이상의 위험인자가 있는 경우 고위험군으로 하여 비교하여 보았을 때, 저위험군에서 DD형인 경우가 II, ID인 경우에 비해 유의하게 증가되어 있었다($P=0.039$). 심근경색에 대한 상대위험도는 DD형인 경우 ID 혹은 II 군에 비해서는 4.5배, II 군에 비해서는 4.8배로 증가되어 있었다. D 대립인자와 I 대립인자의 비교에서는 저위험군에서 D 대립인자의 비가 증가되어 있었지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P > 0.05$)(Table 4).

4. 관동맥 병변정도에 따른 ACE 유전자형의 양성

심근경색 환자들중 관동맥조영술을 시행한 45명을 대상으로 미소 혹은 단일혈관병변을 보인 26예와 적어도 2혈관 이상에서 병변이 있었던 19예를 비교해 보았을 때, 다혈관에서 병변을 보인 경우에 DD형의 빈도가 높았고, 다혈관병변에 대한 DD형의 상대위험도가 II형에 비해 5.0배로 증가되어 있었으나 통계적인 의의는 없었다($P > 0.05$). D 및 I 대립인자를 비교한 경우에서도 D 대립

Table 5. Association between coronary artery lesions and the ACE genotypes in the patients with MI

ACE	Minimal or SVD n=26(%)	Multi-Vessel disease n=19(%)
Genotype		
II	8(30.8)	4(21.2)
ID	16(61.5)	10(52.6)
DD	2(7.7)	5(26.3)
P value	0.114*/0.170**	
Allele		
I	0.61	0.47
D	0.39	0.53
P value	0.184	

SVD : single vessel disease.

*Comparison involving the genotypes(II+ID) vs DD.

**Comparison involving the genotype II vs DD.

Table 6. Comparison of other cardiovascular risk factors among the three different genotypes

Variables	ACE Genotype		
	II (n=14)	ID (n=39)	DD (n=9)
Age(years)	52.7± 9.0	50.8±13.6	52.5± 8.4
BMI(kg/m ²)	25.1± 2.6	24.8±13.6	23.1± 8.4
Smoker(n)	8	19	6
Hypertension(n)	7	15	4
FBS(mg/dL)	105.5±24.1	103.8±30.5	103.0±42.9
Cholesterol(mg/dL)	213.0±44.6	199.4±50.9	201.3±34.0
Triglyceride(mg/dL)	147.6±64.3	135.1±68.7	109.4±24.9
HDL-C(mg/dL)	37.4± 9.3	35.5± 7.5	41.9±13.3
Lp(a)(mg/dL)	27.3±13.4	19.7±16.6	19.4± 7.2

BMI : body mass index, FBS : fasting blood sugar,

HDL-C : high density lipoprotein cholesterol,

Lp(a) : lipoprotein(a).

인자의 빈도가 다혈관에서 병변을 보인 경우에 높았지만 통계적인 의의는 없었다($P > 0.05$) (Table 5).

5. ACE 유전자형과 다른 심혈관질환의 위험인자들과의 관계

심근경색증 환자들을 ACE 유전자형에 따라 II, ID, DD형으로 나누어 연령, BMI, 공복시 혈당, 콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, lipoprotein(a) 등을 비교하여 보았을 때 세 군간에 유의한 차이는 없었다($P > 0.05$) (Table 6).

6. ACE 유전자형에 따른 ACE 활성화도

환자군에서의 ACE 활성화도는 II형에서 23.48 ± 8.64 U/L, ID형에서 32.73 ± 16.42 U/L, DD형에서 $59.75 \pm$

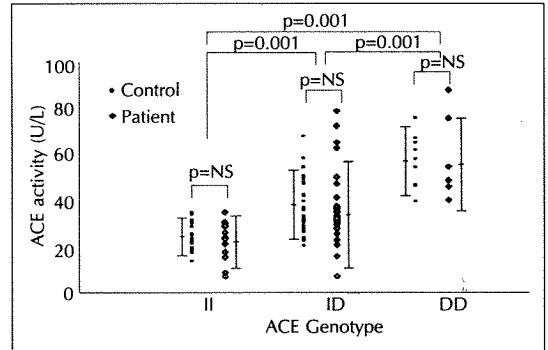


Fig. 2. Serum ACE activities among the three different genotypes.

18.89 U/L로 DD형이 가장 높았고, ID형과 II형에 비해 유의한 차이가 있었다($P=0.001$). ID형과 II형을 비교한 경우에도 II형에 비해 ID형이 ACE 활성화도가 유의하게 증가되어 있었다($P=0.001$). 정상대조군에서도 ACE 활성화도는 II형에서 25.36 ± 6.30 U/L, ID형에서 38.09 ± 11.02 U/L, DD형에서 58.27 ± 11.65 U/L로 DD형에서 ACE활성도가 가장 높았고, 세 군간에 유의한 차이가 있었다($P=0.001$). 동일한 ACE 유전자형 내에서 환자군과 정상대조군에서의 ACE 활성화도를 비교한 결과 두 군간에 유의한 차이가 없었다($P > 0.05$) (Fig. 2).

고 안

ACE유전자는 염색체 17q23에 위치하는데 intron 16에서 287 base pair의 *alu* 반복서열의 존재유무에 따라 삼입, 결손의 형태가 있다고 알려진 후¹⁰, 이 ACE 유전자형의 양상과 여러 심혈관계질환과의 관계를 규명하려는 연구가 진행되고 있다. ECTIM(Etude Cas-Temoin de l'infarctus de Myocarde) 연구에서 ACE 유전자의 다형성이 심근경색의 발생과 관련이 있다고 알려진 후⁷, 중합효소 연쇄반응법(PCR)이 보편화됨에 따라 ACE 유전자의 다형성이 심근경색의 독립적인 위험인자로서 의의가 있음이 밝혀졌다. 심근경색의 가족력이 있는 사람들을 대상으로 ACE유전자의 다형성을 분석한 결과에서도 DD형과 ID형에서 II형에 비해 심근경색 발생의 상대위험도가 각각 2.6, 1.9배로 높다고 보고하였다⁸.

본 연구에서 중합효소 연쇄반응을 이용하여 ACE 유전자의 다형성을 분석한 결과 정상대조군에서 II : ID : DD형의 빈도가 0.328 : 0.537 : 0.134로 ID형이 가장

많았고, 다음으로 II, DD형의 순이었다. 이러한 분포는 서양의 여러 연구에서 밝힌 결과와 차이가 있는데, 822명의 서양인을 대상으로한 연구결과에서는 II : ID : DD형의 빈도가 0.193 : 0.456 : 0.350으로 오히려 DD형의 빈도가 많았다¹¹⁾. 일본에서의 연구결과에서는 II : ID : DD형의 빈도가 0.41 : 0.33 : 0.26으로 II형의 빈도는 본 연구의 정상대조군에 비해 높은 경향을 보였으나 I 및 D 대립인자의 비는 유사하였다¹²⁾. 이런 사실로 미루어 ACE 유전자형의 양상이 서양인들과 동양인들에서 차이를 보이고, 동양인들에서는 DD형에 비해 II, ID형의 빈도가 높다고 생각된다.

심근경색 환자군과 정상대조군의 ACE 유전자의 다형성 및 대립인자 빈도를 비교하였을 때, 본 연구에서는 유의한 차이가 없었고, 환자군내에서 저위험군과 고위험군으로 나누어 분석한 결과에서는 저위험군에서 심근경색이 발생한 경우 DD형의 빈도가 통계적으로 유의하게 높았다. 저위험군에서 DD형의 빈도수가 적었기 때문에 통계적유의성만으로 결과를 판정하기는 어려우나, 이러한 결과는 DD형의 경우 심근경색 발생빈도와의 연관성이 있음을 시사한다. 다른 위험인자들을 고려하지 않았을 때 환자군과 정상대조군에서 ACE 유전자형의 양상에 차이가 없었던 것은 본 연구의 대상군에서 DD의 빈도가 낮았던 때문으로 생각된다. 즉, 환자군과 정상대조군을 포함한 유전적 모집단에서 인종적인 차이에 의해 DD형의 빈도가 낮다면 전체 질환군에서 심근경색의 발생원인으로써 이의 기여도는 낮게 나타날 수 있는 것이다.

죽상경화증의 정도와 ACE 유전자형의 양상을 살펴 보기 위해, 심근경색증 환자들을 대상으로 미소 혹은 단일혈관병변군과 다혈관병변군으로 나누어 비교하였을 때, DD형의 빈도가 다혈관병변군에서 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었으며, 이는 일본에서의 혈관침범 정도와 ACE 유전자의 양상을 비교한 연구와 같은 결과였다¹²⁾.

콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤 등은 ACE의 유전형에 따른 유의한 차이가 없었으며 Lp(a)의 농도도 각 유전형에 따른 차이가 없었다. 최근 ACE 유전자형과 Lp(a) 농도와 관련성이 있다고 보고되었는데¹³⁾, 이는 현재까지 Lp(a)의 농도 조절에 어떠한 유전적인 요소가 관여하는지 확실하지 않으므로, 한 연구에서 나타난 단순한 통계학적인 결과일 가능성도 배제할 수 없다.

ACE 활성도는 ACE 유전자형에 따라 각각의 군에서

모두 유의한 차이가 있었는데, DD형에서 ACE의 활성도가 가장 높았고, 이는 Rigat 등³⁾의 보고와 일치하였다. 그러나, 같은 ACE 유전자형에서는 심근경색 환자군과 정상대조군 사이에 유의한 차이는 없었다. 이는 ACE 활성도가 ACE 유전자형과는 독립적으로 심근경색의 위험요인이 될 수 있으며, ACE 억제제의 투여시 ACE 활성도가 증가하고, DD 유전형의 경우 ACE 활성도의 증가가 더 뚜렷히 나타난다는 보고¹⁴⁾와는 차이가 있다. 본 연구대상 환자들 대부분이 ACE 억제제를 투여하고 있었고, 2주 중환 후 측정된 활성도가 같은 ACE 유전자형간에는 정상대조군에 비해 유의한 차이가 없었기에 대해서는 앞으로 더 연구가 진행되어야 하리라 생각된다.

ACE 유전자형의 양상이 죽상동맥 경화증의 발생이나 고혈압, 심근비후등의 발생과 연관성이 있는 것으로 시사된 바 있지만, ACE I/D 다형성이 intron 16에서의 염기서열에 의해 결정되고 이 intron은 유전자의 전사과정 중 소실되는 부위이므로, 이 ACE I/D 다형성이 어떤 기전에 의해 이러한 질환과 관련되어 있는지는 아직 불확실하다. D 대립인자가 성장조절인자(growth regulator)로 알려진 c-myc, c-fos, c-jun등의 암유전자(oncogene)와 관련이 있다는 보고도 있고¹⁵⁾, ACE 유전자의 위치가 성장호르몬의 위치와 근접하여 있으므로 ACE 유전자형 중 결손 형태가 성장호르몬에 영향을 미쳐 심근세포나 혈관에 존재하는 smooth muscle cell의 성장속도 및 분화 정도에 영향을 줄 것이라는 가설도 있으나^{12,16)} 아직 실험적으로 증명되지는 않았다.

ACE 유전자형에 따라 ACE 활성도의 차이가 있으므로, ACE 활성도 증가로 인해 안지오텐신 II의 합성이 증가하여 이차적으로 심근세포 및 혈관에 있는 smooth muscle cell의 증식에 관여할 수도 있다. 즉, 안지오텐신 II를 계속 주입한 경우 noradrenergic activity가 증가되고^{17,18)}, adrenergic activity가 증가된 경우 혈관의 smooth muscle cell에서 platelet-derived growth factor A chain gene의 mRNA activity가 증가되었다는 보고가 있어¹⁹⁾, DD 유전자형인 경우 ACE 활성도 증가에 의해 죽상동맥 경화증이나 심근비후, 고혈압등에 관여할 가능성이 있다.

본 연구는 심근경색의 병력이 있는 환자들과 정상대조군에서의 ACE 유전자형 및 임상 양상을 한 시점에서 단면적으로 관찰한 것으로, ACE 유전자형의 I/D 다형성이

급성 심근경색후 심근의 재형성에 어떠한 영향을 미치는지, 그리고 관동맥 혈류에 지장이 있는 경우 측부순환(collateral circulation)과의 관계에 대해서는 규명하지 못하였는데 이들에 대해서는 앞으로 더 많은 환자들을 대상으로 한 전향적인 연구가 필요하리라 생각된다.

요 약

연구배경 :

안지오텐신 전환효소(angiotensin-converting enzyme, ACE)는 안지오텐신 I을 안지오텐신 II로 전환시키고, bradykinin을 불활성화시키므로써 심혈관계에 영향을 미칠 수 있다. 최근 ACE의 유전자내 intron 16부위의 염기구조에서 287 base pair의 결손유무에 따라 대립인자를 insertion, deletion으로 구분하고 ACE 유전자형을 II, ID, DD형으로 분류하였고, 각각의 유전자형에 따라 ACE의 활성도가 다름이 보고된바 있다. 뿐만 아니라 심근경색의 기왕력이나 가족력이 있는 경우에 DD형의 빈도가 높다는 보고도 있다. 이에 본 연구에서는 심근경색의 과거력이 있는 62명의 환자와 정상대조군 67명을 대상으로 하여 ACE 유전자형 및 ACE 활성도를 측정후 이들과 심근경색과의 관련성에 대해 알아보고자 하였다.

방 법 :

ACE 유전자의 다형성은 말초혈액으로부터 genomic DNA를 추출하여 중합효소 연쇄반응 결과에 따라 II, ID, DD형으로 분류하였으며, ACE의 활성도는 화학자동분석기를 이용하여 기질 분광비색법으로 측정하였다.

결 과 :

ACE 유전자형의 분포는 환자군과 정상대조군에서 유의한 차이가 없었으나, 환자군 내에서 고위험군과 저위험군으로 나누어 분석하였을때, 저위험군에서 DD형의 빈도가 유의하게 높았다. 환자군에서 미소 혹은 단일혈관 병변군과 다혈관 병변군으로 나누어 분석한 결과는 다혈관 병변군에서 DD형의 빈도가 높았으나, 통계적인 의의는 없었다.

결 론 :

ACE 유전자형의 분포는 환자군과 정상대조군에서 유의한 차이가 없었다. 정상대조군에서의 II, ID, DD형의 빈도는 각각 32.8%, 53.7%, 13.4%로 서양인들에 비해 II형의 빈도가 상대적으로 높았다. ACE 유전자형 중

DD형은 저위험군에서 심근경색발생 빈도와 관련이 있으며, ACE 활성도는 ACE 유전자의 양상에 따라 차이가 있음을 알 수 있었다.

References

- 1) Erdos EG : *Angiotensin I converting enzyme and the changes in our concepts through the years. Hypertension* 16 : 363-370, 1990
- 2) Cambien F, Alhenc-Gelas F, Herbeth B, Andre JL, Rakotovao R, Gonzales MF, Allegrini J, Bloch C : *Familial resemblance of plasma angiotensin-converting enzyme level. Am J Hum Genet* 43 : 774-780, 1988
- 3) Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F : *An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme level. J Clin Invest* 86 : 1343-1346, 1990
- 4) Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV : *Molecular basis of human hypertension : role of angiotensinogen. Cell* 71 : 169-180, 1992
- 5) Schunkert H, Jackson B, Tang SS, Schoen FJ, Smits JFM, Apstein CS, Lorell BH : *Distribution and functional significance of cardiac angiotensin converting enzyme in hypertrophied rat hearts. Circulation* 87 : 1328-1339, 1993
- 6) Daemen MJAP, Bosman LFT, Schwartz SM : *Angiotensin II induces smooth muscle cell proliferation in the normal and injured rat arterial wall. Circ Res* 68 : 450-456, 1991
- 7) Cambien F, Poirier O, Lancerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, Luc G, Bard JU, Bara L, Ricard S, Tiret L, Amouyel P, Alhenc-Gelas F, Soubrier F : *Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. Nature* 359 : 641-644, 1992
- 8) Tiret L, Kee F, Oiroer O, Nicaud V, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, Luc G, Amouyel P, Cambien F : *Deletion polymorphism in angiotensin-converting enzyme gene associated with parental history of myocardial infarction. Lancet* 341 : 991-992, 1993
- 9) Siefkin AD, Parson GH, Patwell SW, Hollinger MA : *The value of serial serum angiotensin converting enzyme determinations in hospitalized patients*

- with lung disease. *Am J Med Sci* 288 : 200-207, 1984
- 10) Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F : *PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene(DCPI). Nucleic Acid Res* 20 : 1433, 1992
 - 11) Mattu RK, Needham EWA, Galton BD, Frangos E, Clark AJL, Caulfield M : *A DNA variant at the angiotensin-converting enzyme gene locus associates with coronary artery disease in Caerphilly heart study. Circulation* 91 : 270-274, 1995
 - 12) Nakai K, Itoh C, Miura Y, Hotta K, Musha T, Itoh T, Miyakawa T, Iwasaki R, Hiramori K : *Deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with serum ACE concentration and increased risk for CAD in the Japanese. Circulation* 90 : 2199-2202, 1994
 - 13) Bandenhop RF, Wang XL, Wilcken DEL : *Angiotensin-converting enzyme genotype in children and coronary events in their grandparents. Circulation* 91 : 1655-1658, 1995
 - 14) Cambien F, Costerousse O, Tiret L, Poirier O, Lecerf L, Gonzales MF, Evans A, Arveiler D, Cambou JP, Luc G, Rakotovo R, Ducimetiere P, Soubrier F, Alhenc-Gelas F : *Plasma level and gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme in relation to myocardial infarction. Circulation* 90 : 669-676, 1994
 - 15) Raynolds MV, Bristow MR, Bush EW, Abraham WT, Lowers BD, Zisman LS, Taft CS, Perryman MB : *Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Lancet* 342 : 1073-1075, 1993
 - 16) Harper ME, Barrera-Saldana HA, Saunders GF : *Chromosomal localization of the human placental lactogen growth hormone gene cluster to 17q22-24. Am J Hum Genet* 34 : 227-234, 1982
 - 17) Zimmerman BG, Sybertz EJ, Wong PC : *Interaction between sympathetic and renin-angiotensin system. J Hypertens* 2 : 581-587, 1984
 - 18) Story DF, Ziogas J : *Interaction of angiotensin with noradrenergic neuroeffector transmission. Tr Pharmacol Sci* 8 : 269-271, 1987
 - 19) Majesky MW, Daemen MJAP, Schwartz SM : *Alpha-one adrenergic stimulation of platelet-derived growth factor A-chain(PDGF-A) gene expression in rat aorta. J Biol Chem* 265 : 1082-1088, 1990