고신대학교 의과대학 학술지 제21권 제1호
Kosin Medical Journal
Vol. 21. No. 1, pp. 275~283, 2006

SR-B1의 유전적 변이와 대사증후군간의 관련성

박춘호, 유병철, 이용환

고신대학교 의과대학 예방의학교실

Association Between Polymorphism Exon 1 Variant (G→A) at the Locus of the Scavenger Receptor Class B Type-I Gene and Metabolic Syndrome

Chun Ho Park, Byung Chul Yoo, Yong Hwan Lee

Department of Preventive Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background and Objectives: Several lifestyle habits may predispose to the metabolic syndrome. Among them there is evidence that quality and quantity of fatty acids could play a key role in the development of metabolic syndrome. There is also evidence for the involvement of genetic factors in the etiology of this condition. The association between polymorphism in the scavenger receptor class B type I (SR-BI) gene and variations in basal plasma concentrations of cholesterol in humans recently has been described. The objective of this study was to determine whether the exon 1 variant (G→A) at the locus of SR-BI gene is associated with metabolic syndrome. **Methods**: A total of 364 health screen examinees were enrolled in this study who were examined in Kosin University Gospel Hospital from December 2004 to July 2005. The height, weight, waist circumference, and systolic and diastolic blood pressure of the subjects were examined and fasting blood glucose, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, and triglyceride were measured by sampling in venous blood. The metabolic syndrome was defined as the presence of three or more of the following: waist circumference in men ≥90 cm, in women ≥80 cm, blood pressure ≥130/85 mmHg, fasting glucose ≥110 mg/dL, HDL cholesterol in men <40 mg/dL, in women <50 mg/dL, and triglyceride ≥150 mg/dL. The blood pressure, fasting glucose, HDL cholesterol, triglyceride were evaluated by using the criteria of NECP ATP Ⅲ and waist circumference was assessed by using the criteria of WHO Asia-Western Pacific. Allelic discrimination of the SR-BI exon 1 was performed by PCR-RFLP method. **Results**: The frequences of AG of the SR-BI exon 1 polymorphism were 29.0% for the metabolic syndrome, 16.7% for the control, and 25% in total subjects. There were no significant differences in the comparisons of components of metabolic syndrome according to polymorphism at the SR-BI exon 1 locus. **Conclusion**: It is necessary to study about the relationship between polymorphism exon 1 variant at the locus of SR-BI gene and metabolic syndrome.

Key words : Metabolic syndrome, SR-BI, Genetic polymorphism

서 론

대사증후군은 Reaven[1]에 의해 처음으로 기술되었으며, 최근에는 National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel Ⅲ (NCEP-ATP Ⅲ)이 복부비만, 고중성지방혈증, 고밀도 지단백(HDL) 콜레스테롤의 감소, 고혈압, 공복 혈당치의 증가 가운데 3가지 이상이 있는 경우로 정의하였다.[2] Ford 등[3]은 Third National Health and Nutrition Examination Survey의 자료에서 미국민의 23.7%가 대사증후군을 가지고 있다고 분석하였으며, 대사증후군 유병률은 연령이 증가함에 따라 급격

교신저자 : 이 용 환
주소: 602-703, 부산광역시 서구 암남동 34번지
고신대학교 의과대학 예방의학교실
TEL. 051-990-6459 FAX. 051-246-7201
E-mail : yhlee@kosin.ac.kr

· 본 연구는 고신대학교 의과대학 연구비 일부 지원에 의해 이루어짐

히 늘어나서 60대에는 43.5%에 이른다고 하였다. 우리나라의 경우 20-79세의 7,865명을 대상으로 1998년 시행된 국민건강영양조사에서 대사증후군의 유병률이 남자 20.1%, 여자 23.9%이었다.[4] 여러 종류의 생활 습관이 대사증후군과 관련이 있지만 그 중에서도 지방산 섭취가 대사증후군의 발생에 중요한 역할을 한다고 알려져 있으며,[5,6] 또한 유전적 요인이 대사증후군 발생과 관련이 있다는 증거도 보고되고 있다.[7]

Scavenger receptor class B type I (SR-BI)은 간, 난소, 정소, 부신 등에서 발견되는 509개의 아미노산으로 구성된 약 82 kDa의 단백질이다. SR-BI 유전자는 HDL 수용체로서, 세포로부터 콜레스테롤을 흡수하는데 매개 역할을 하며,[8,9] non-HDL에 대한 수용체로서도 역할을 한다. SR-BI은 HDL과 아주 잘 결합하는데, 생쥐에서는 HDL 대사에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀져 있다. 즉, HDL의 주요 구성 성분인 apoA1이 파괴되면 생쥐의 부신에서 SR-BI의 발현이 증가된다.[10] 부신피질 호르몬이 증가하면 부신에서 SR-BI발현이 증가하고, dexamethasone이 증가하면 감소하게 된다.[11] 쥐에서 고농도로 에스트로겐을 투여하면 간에서는 SR-BI 발현이 크게 감소하는 반면 부신과 난소의 corpus luteal cell에서는 SR-BI 발현이 증가한다.[12] 아데노바이러스에 감염된 생쥐의 간에서 SR-BI이 일시적으로 과발현되면 혈장의 HDL 농도가 현저히 감소되고, 혈장의 LDL/IDL 콜레스테롤은 증가하게 된다.[13] 생쥐에서 SR-BI 유전자가 파괴되면 혈장 HDL이 유의하게 증가하게 되며,[9,14] HDL에서 간으로의 콜레스테롤의 선택적 흡수가 감소하게 된다.[15] 따라서 SR-BI은 생쥐에서 HDL 대사에 매우 중요한 역할을 함이 명백히 밝혀져 있다. 최근 사람의 HDL과 저밀도 지단백(LDL) 콜레스테롤의 대사에서도 역할을 하는 것으로 밝혀지기는 하였으나 아직 그 중요성은 명확하지 않다.[16,17]

SR-BI 유전자는 12q24에 위치하며 백인에서 유전자 다형성이 있는 것으로 밝혀져 있으며,[18] SR-BI의 유전자 다형성과 혈장 지질 농도와의 관련성에 대한 연구가 최근 이루어지고 있다.[19-22] 알려진 SR-BI의 단일염기서열 변이는 3가지로 exon 1 (G→A), exon 8 (C→T), intron 5 (C→T)가 있으며 본 연구에서는 대사증후군이 있는 사람과 정상 대조군을 대상으로 exon 1의 glycine이 serine으로의 변형되는 돌연변이 발현률의 차이를 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

고신대학교 복음병원 산업보건관리센타에서 2004년 12월에서 2005년 7월 사이에 건강진단을 받았던 수진자 가운데 364명을 대상으로 하였으며, 이중 대사증후군으로 분류된 사람은 262명이었으며, 정상 대조군은 102명이었다. 조사대상자들에게는 모두 연구 참여 동의서를 받았다.

2. 방법

1) 신체계측 및 혈액검사

대상자들의 신체계측은 신장, 체중, 체질량지수, 허리둘레와 수축기와 이완기 혈압을 측정하였다. 키, 체중은 자동측정기를 이용하고, 복부둘레는 직립자세에서 제대부위를 측정하였다. 혈압측정 후 정맥혈을 채혈하여 공복 혈당, 총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤과 중성지방 수치를 측정하였다. 공복 혈당, 총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방의 검사는 자동 분석기(Olympus 5223, Tokyo, Japan)로 측정하였다. 공복 혈당은 헥소카이네즈법으로 측정하였고, 총콜레스테롤과 중성지방은 효소 발색법으로 측정하였으며, HDL 콜레스테롤은 selective inhibition 방법으로 측정하였고, LDL 콜레스테롤은 Friedwald 공식을 이용하여 산출하였다.

2) 대사증후군의 정의

혈압, 공복 혈당, HDL 콜레스테롤, 중성지방은 NCEP ATP III의 기준[23]을, 그리고 허리둘레는 WHO 아시아-서태평양 기준[24]을 적용하여, 다음의 5가지 항목, 즉 허리둘레 남자 ≥90 cm, 여자 ≥80 cm, 혈압 ≥130/85 mmHg, 공복 혈당 ≥110 mg/dL, HDL 콜레스테롤 남자 <40 mg/dL, 여자 <50 mg/dL, 중성지방 ≥150 mg/dL 가운데 3가지 이상을 가지고 있을 때를 대사증후군으로 정의하였다.

3) DNA 추출

혈액으로부터 DNA를 추출하기 위해 Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega Co, USA)를 사용하였다. 혈액 300 ㎕를 1.5 ㎖ tube에 분주한 후 세포 용해액 900 ㎕를 첨가하였다. 위의 용액을 잘 섞은 후 실온에서 10분간 방치하였다. 13,000 rpm에서 20초간 원심 분리하여 상등액의 잔여물이 약 20~30 ㎕ 남도록 한 후 10~20초간 강하게 섞었다. 핵 용해액을 300 ㎕ 첨가하고 세포가 완전히 용해될 수 있도록 5~6회 피펫팅을 수행하였다. 그 후 1.5 ㎕의 RNase를 첨가하여 2~5회 섞은 뒤 37℃에서 15분 방치하였다. 단백질 침전용액을 100 ㎕ 첨가한 후 10~20초간 강하게 섞어 13,000 rpm에서 3분간 원심 분리하였다. 상등액을 새로운 tube로 옮긴 뒤 300 ㎕의 isopropanol을 첨가하여 2~5회 섞었다. 13,000 rpm에서 1분간 원심 분리하여 상등액을 제거한 후 DNA 침전을 확인하였다. 70% 에타놀 900 ㎕를 첨가하여 DNA를 세척한 후 13,000 rpm에서 1분간 원심 분리하여 상등액을 완전히 제거하여 세포를 건조시켰다. DNA rehydration solution을 100 ㎕ 첨가하여 65℃에서 1시간 방치하였다. 그 후 4℃에서 24시간 방치한 후 -20℃에서 DNA를 보관하였다.

4) 중합효소 연쇄반응 (Polymerase chain reaction, PCR)에 의한 SR-BI의 증폭

SR-BI의 exon 1 부위 내 4번째 위치의 G→A 돌연변이 유무를 확인하기 위하여 다음과 같은 중합효소 연쇄반응을 통하여 DNA fragment를 증폭하였다. PCR 반응은 전체 부피 20 ㎕에 AccuPower PCR PreMix (Bioneer, KOREA) (1U Taq DNA polymerase, 250 mM dNTPs, 10 mM Tris-HCl (pH 9.0), 40 mM KCl, 1.5 mM $MgCl_2$)를 이용하여 실시되었다. 10 pmole forward primer (5'-GTCCCCGTCTCCTGCCA-3') 2 ㎕, 10 pmole reverse primer (5'-CCCAGCACAGCGCACAGTA-3') 2 ㎕, 주형 DNA 2 ㎕를 넣고 멸균수로 전체 부피 20㎕를 맞추었다. PCR 반응 조건은 94℃에서 5분간 초기변성 1 cycle, 94℃에서 1분간 변성, 68℃에서 1분간 결합, 72℃에서 1분간 연장하는 cycle을 40 cycle, 72℃에서 10분간 추가 연장 1 cycle을 반응시켰다. 증폭된 PCR 산물의 5 ㎕를 2.0% agarose gel에 전기 영동하여 확인하였다.

5) PCR 생성물의 정제 및 제한효소에 의한 절단

전기영동을 통한 PCR 산물의 확인 후 남은 15 ㎕를 AccuPrep PCR Purification Kit (Bioneer, KOREA)의 실험방법에 따라 정제하였다. 정제된 PCR 산물을 다시 2.0% agarose gel에 전기 영동하여 확인하였다. 제한효소에 의한 PCR 산물의 절단에는 *AluI* (DCC-BIONET Co, KOREA)을 이용하였다. 정제된 PCR 산물 10 ㎕를 1U의 *AluI*와 혼합한 후 37℃에서 3시간 처리한 뒤 제한효소에 의한 PCR 산물의 절단여부 확인을 위하여 4.0% agarose gel에 전기영동하여 확인하였다.

6) 자료의 분석

수집된 자료는 SPSS 12.0 (SPSS Inc., USA) 통계프로그램을 사용하여 자료의 특성에 따라 정리하였다.

결 과

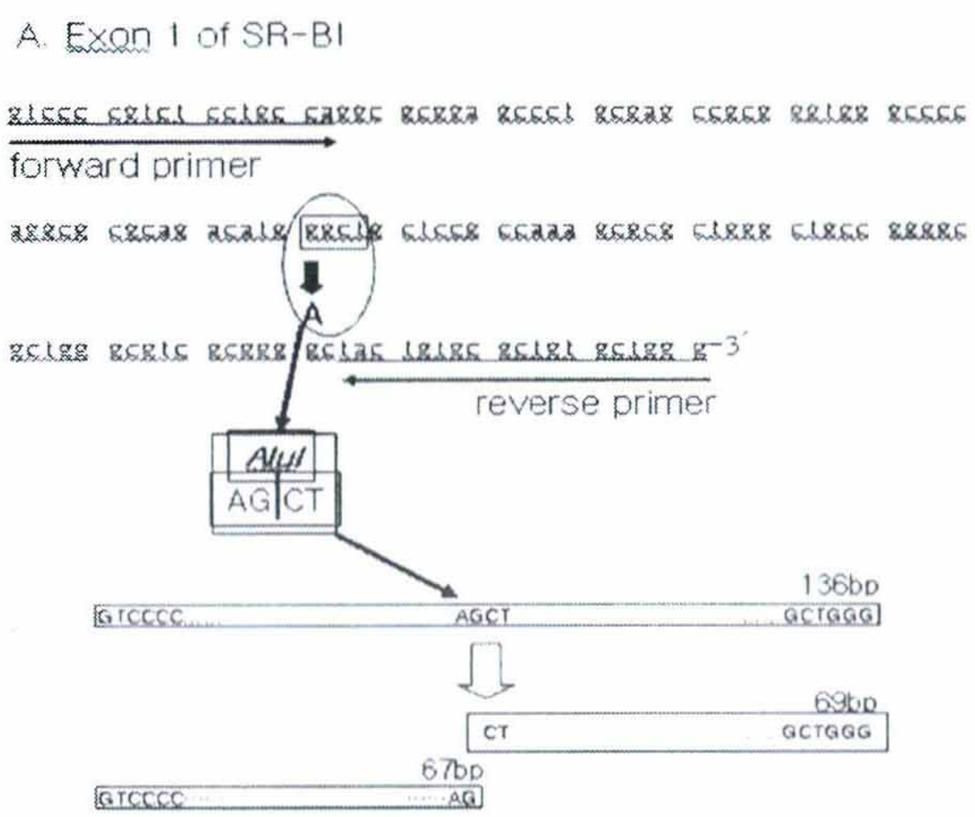
1. SR-B I 의 돌연변이

혈액으로부터 DNA를 추출한 후, SR-B I 의 G→A 돌연변이 유무를 관찰하기 위하여 중합효소반응을 통해 DNA fragment를 증폭시킨 뒤 전기영동을 통해 확인한 결과 대사증후군과 정상 대조군 모두에서 136 bp의 DNA band를 확인하였다. 또한 136 bp의 DNA fragment를 *AluI* 제한효소로 처리한 결과 digested DNA fragment가 67 bp에서 나타나는 것을 확인하였다(Fig. 1).

2. 연구대상자의 일반적 특성

대사증후군은 남자 83명, 여자 179명으로 전체 262명이었으며, 정상 대조군은 남자 33명, 여자 69명, 전체 102명이었다(Table 1). 대사증후군의 평균 연령은 55.1세였으며 범위는 36-74세 이었고, 정상 대조군은 평균 51.3세이고 범위는 34-68세 이었다. 대사증후군의 평균 허리둘레는 97.3 cm, 체질량 지수는 25.2 kg/m^2 이었고, 정상 대조군은 각각 95.4 cm, 25.0 kg/m^2 이었다. 수축기 혈압과 이완기 혈압은 대사증후군에서는 각각 139.8 mmHg, 84.6 mmHg 이었으며, 정상 대조군은 각각 131.9 mmHg, 78.8 mmHg로서 대사증후군에서 모두 유의하게 높았다(p=0.000). 대사증후군의 총콜레스테롤치는 193.3 mg/dL, LDL 콜레스테롤치는 113.5 mg/dL로서 정상대조

군의 총콜레스테롤치 189.1 mg/dL, LDL 콜레스테롤치 111.6 mg/dL과 유의한 차이가 없었다. HDL 콜레스테롤치는 대사증후군이 46.0 mg/dL, 정상대조군이 55.0 mg/dL로서 대사증후군에서 유의하게 낮았다(p=0.000). 중성지방은 대사증후군이 172.4 mg/dL, 정상 대조군이 112.8 mg/dL 이었고, 공복 혈당은 대사증후군이 113.3 mg/dL, 정상 대조군이 89.4 mg/dL로서 대사증후군에서 모두 유의하게 높았다(p=0.000).



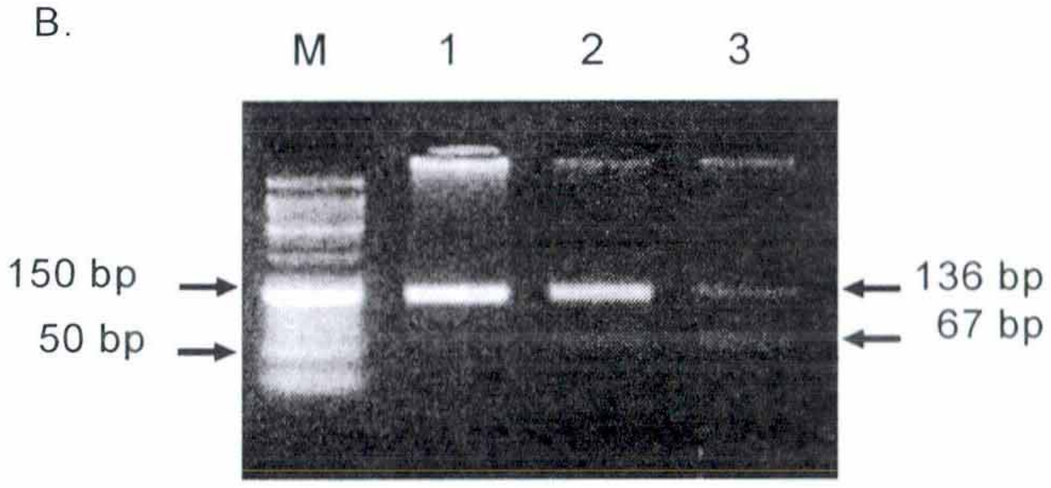


Fig. 1. Digestion of SR-BI exon 1 DNA by *AluI* restriction enzyme.
M : molecular weight marker (25/100bp ladder)
1 : 136bp homozygote
2 : 136bp/mutation heterozygote
3 : 136bp/mutation heterozygote

3. 대사증후군과 정상 대조군에서 SR-BI 유전자 다형성 발현 빈도

대사증후군에서 SR-BI 유전자 다형성 발현 빈도는 76명(29%)이었고, 정상 대조군에서는 17명(16.7%)으로서 대사증후군에서 유의하게 발현 빈도가 높았다(p=0.016, Table 2). 전체 대상자 364명 가운데서는 25%에 이르는 93명이 돌연변이를 나타내었으며, 이들은 이형접합 돌연변이(AG)였다.

Table 1. Characteristics of study subjects

	Metabolic syndrome (n=262)	Control (n=102)	P
Age (years)	55.1±8.1	51.3±6.3	0.000
Sex (male/female)	83/179	33/69	0.901
Waist circumference (cm)	97.3±6.3	95.4±5.6	0.009
Body mass index (kg/m^2)	25.2±2.9	25.0±7.9	0.775
Systolic blood pressure (mmHg)	139.8±17.2	131.9±16.9	0.000
Diastolic blood pressure (mmHg)	84.6±12.8	78.8±10.8	0.000
Total cholesterol (mg/dL)	193.3±34.5	189.1±36.2	0.301
HDL cholesterol (mg/dL)	46.0±9.7	55.0±9.6	0.000
LDL cholesterol (mg/dL)	113.5±32.2	111.6±32.7	0.607
Triglyceride (mg/dL)	172.4±99.8	112.8±78.3	0.000
Fasting glucose (mg/dL)	113.3±66.5	89.4±13.9	0.000

Table 2. Allele frequences of SR-BI exon 1 polymorphism in the study subjects

	Metabolic syndrome (%)	Control (%)	P
GG	186 (71.0)	85 (83.3)	0.016
AG	76 (29.0)	17 (16.7)	
Total	262 (100.0)	102 (100.0)	

4. 전체대상자에서 SR-BI 유전자 다형성 유무에 따른 대사증후군 구성요소의 비교

전체 대상자 가운데 SR-BI exon 1의 G→A 돌연변이가 일어난 사람과 일어나지 않은 사람에서 대사증후군 구성요소가 차이가 있는지를 비교하였다(Table 3).

Table 3. Comparisons of components of metabolic syndrome according to polymorphism at the SR-BI exon 1 locus in total subjects

	GG (n=271)	AG (n=93)	P
Waist circumference (cm)	96.6±6.4	97.1±5.2	0.585
Body mass index (kg/m^2)	25.2±5.3	24.9±2.8	0.512
Systolic blood pressure (mmHg)	137.8±18.0	137.2±16.0	0.789
Diastolic blood pressure (mmHg)	83.4±12.9	81.7±11.4	0.262
Total cholesterol (mg/dL)	192.7±35.9	190.1±32.4	0.616
HDL cholesterol (mg/dL)	48.8±10.8	47.7±9.5	0.379
LDL cholesterol (mg/dL)	113.3±31.5	112.0±34.5	0.736
Triglyceride (mg/dL)	153.6±87.3	161.8±124.1	0.488
Fasting glucose (mg/dL)	107.0±64.4	105.5±32.7	0.833

전체 대상자 364명 가운데 돌연변이가 일어난 사람은 93명이었고, 일어나지 않은 사람은 271명이었다. 대사증후군을 구성하는 요소들 모두에서 돌연변이가 있는 군과 없는 군간의 유의한 차이를 발견할 수 없었다.

Table 4. Comparisons of components of metabolic syndrome according to polymorphism at the SR-BI exon 1 locus in male subjects

	GG (n=85)	AG (n=31)	P
Waist circumference (cm)	97.7±5.5	98.8±3.8	0.236
Body mass index (kg/m^2)	24.5±2.5	25.1±2.2	0.294
Systolic blood pressure (mmHg)	138.8±14.8	136.4±16.1	0.461
Diastolic blood pressure (mmHg)	84.1±13.6	84.2±12.7	0.956
Total cholesterol (mg/dL)	185.5±37.3	184.4±34.8	0.887
HDL cholesterol (mg/dL)	45.9±10.3	46.0±10.0	0.943
LDL cholesterol (mg/dL)	104.2±30.0	99.5±35.6	0.479
Triglyceride (mg/dL)	177.1±108.0	194.2±132.4	0.480
Fasting glucose (mg/dL)	122.3±107.6	108.4±30.5	0.482

5. 남자 대상자에서 SR-BI 유전자 다형성 유무에 따른 대사증후군 구성요소의 비교

전체 대상자 가운데 남자 116명을 대상으로 SR-BI 유전자 다형성 유무에 따라 대사증후군 구성요소에 있어서 차이가 있는지를 표 4에서 비교하였다. 남자 116명 가운데 돌연변이를 나타낸 사람은 31명 이었으며, 돌연변이가 없는 사람은 85명이었다. 돌연변이가 있는 군과 없는 군간에 모든 대사증후군 구성요소에 있어서 유의한 차이를 발견할 수 없었다.

6. 여자 대상자에서 SR-BI 유전자 다형성 유무에 따른 대사증후군 구성요소의 비교

전체 대상자 가운데 여자는 248명이었으며, 이중 SR-BI 유전자 다형성 있는 사람은 62명, 없는 사람은 186명이었다(Table 5).

Table 5. Comparisons of components of metabolic syndrome according to polymorphism at the SR-BI exon 1 locus in female subjects

	GG (n=186)	AG (n=62)	P
Waist circumference (cm)	96.2±6.8	96.2±5.6	0.236
Body mass index (kg/m^2)	25.6±6.2	24.8±3.1	0.294
Systolic blood pressure (mmHg)	137.3±19.3	137.6±16.1	0.461
Diastolic blood pressure (mmHg)	83.1±12.6	80.5±10.5	0.956
Total cholesterol (mg/dL)	196.0±34.9	193.7±30.9	0.887
HDL cholesterol (mg/dL)	50.2±10.8	48.6±9.2	0.943
LDL cholesterol (mg/dL)	117.5±31.4	118.2±32.5	0.479
Triglyceride (mg/dL)	142.9±73.8	145.6±117.5	0.480
Fasting glucose (mg/dL)	100.0±25.0	104.1±33.8	0.482

돌연변이가 있는 군과 없는 군을 대상으로 대사증후군 구성요소에 있어서 유의한 차이가 있는지를 비교하였으나 모든 구성요소에서 유의한 차이를 발견할 수 없었다.

고 찰

생쥐에서 SR-BI은 HDL의 대사에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있었으나,[9,14] 인간에 대해서는 Acton 등[18]이 SR-BI의 유전적 변이와 지질 대사간의 관련성에 대해 연구한 이후 주로 지단백의 대사와 관련된 연구가 활발히 이루어지고 있다. 그러나 대사증후군과의 관련성에 대해서는 아직 연구가 미흡하므로 본 연구에서는 SR-BI의 유전적 변이와 대사증후군간의 관련성을 확인함과 동시에 우리나라 사람에서 SR-BI의 유전자 다형성 발현 빈도를 파악하고자 하였다.

스페인인을 대상으로 한 연구에서는 SR-BI exon 1의 유전자 다형성 발현 빈도가 정상인 429명 가운데 22.8%인 98명이었으며, 이 중 남자는 181명 가운데 17.1%인 31명이 돌연변이를 가지고 있었고, 여자는 248명 가운데 67명인 27.0%의 빈도를 보였다고 보고하였다.[18] 심장 질환을 가진 한국인 137명을 대상으로 한 연구에서는 SR-BI exon 1의 돌연변이를 가진 사람을 한 명도 발견하지 못하였다고 보고하였으며,[22] 역시 스페인의 고콜레스테롤혈증을 가진 77명을 대상으로 한 연구에서는 19%의 돌연변이 발현 빈도를 보고하였다.[21] McCarthy 등[20]이 핀란드, 스웨덴, 그리고 유대인 등의 당뇨병을 가진 사람들 1,572명을 대상으로 한 조사에서는 유대인에서 11.4%, 핀란드인 6.3%, 그리고 스웨덴인에서 9.0%의 돌연변이 발현 빈도를 보고하였다.

본 연구에서는 전체 대상자 364명 가운데 25.5%인 93명이 SR-BI exon 1에서 유전자 다양성을 나타내었으며, 성별로는 남자에서 116명 가운데 31명(26.7%), 여자에서는 248명 가운데 62명(25.0%)이 돌연변이를 나타내었다. 본 연구 결과가 다른 연구자들의 결과와 비교할 때 돌연변이 발현율이 비교적 높은 비율로 나타난 이유는 우선 인종적 차이를 들 수 있을 것이다. 지금까지 SR-BI exon 1의 유전자 다형성을 확인한 연구는 대부분 백인들을 대상으로 하였기 때문에 본 연구 결과와 차이가 날 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 Hong 등[22]의 한국인을

대상으로 한 연구 결과와 차이가 나는 이유는, 앞으로 더 많은 사람들을 대상으로 연구를 해 봐야 되겠지만 연구 방법상의 문제도 있을 것으로 생각된다.

생쥐에서는 HDL이 주된 순환 지단백이지만 사람에서는 LDL과 Very low density lipoprotein (VLDL)에 의해 지질 운반이 많이 이루어지므로 SR-BI의 유전자 다형성과 HDL과 LDL의 관련성에 대한 연구가 여러 연구자에 의해 진행되어 왔다. Acton 등[18]은 SR-BI 유전자 다형성과 혈장 내 지질간의 관련성이 성 특이적(sex-specific)이라고 하였으며, 남자에서 exon 1의 유전자 다형성과 HDL과 LDL 콜레스테롤치간에 유의한 관련성이 있었으나 여자에서는 관련성을 확인할 수 없었다고 보고하였다. 그러나 McCarthy 등[20]은 당뇨병을 가진 사람을 대상으로 한 연구에서 남자와 여자 모두에서 HDL 콜레스테롤치와 SR-BI exon 1 유전자 다형성간에 유의한 관계를 발견할 수 없었다고 하였다. 스페인의 고콜레스테롤혈증을 가진 사람을 대상으로 한 연구에서는 SR-BI exon 1의 유전자 다형성이 있는 사람에서 중성지방이 유의하게 더 높았으며, 남, 녀간의 차이는 발견할 수 없었다고 하였다.[21] 본 연구에서는 HDL과 LDL 콜레스테롤치와 중성지방 모두에서 SR-BI exon 1의 돌연변이 유무에 따른 차이를 발견할 수 없었다. 연구자마다 이렇게 결과에서 차이가 나는 이유는 조사 대상자들의 인종간의 차이, 대상 집단의 차이 그리고 그에 따른 검사 결과치의 분포가 다른 점 등에 기인한 것으로 생각된다.

최근 SR-BI의 유전적 발현이 동물에서 HDL 콜레스테롤의 대사를 변형시킨다고 밝혀졌다. 간에서의 과발현은 HDL 콜레스테롤의 혈장치를 감소시키고, 콜레스테롤의 농도와 담관 분비를 증가시킨다. 반면에 발현이 억제되면 혈장내 HDL 콜레스테롤치가 증가하고 담즙과 부신의 콜레스테롤 농도가 감소한다.[25,26] 그러나 지단백 대사는 동물 모형과 인간과는 다르다. 쥐에서는 HDL이 주된 순환 지단백이지만 인간에서는 VLDL과 LDL이 중요한 지단백으로서의 역할을 하고 있다. 몇몇 연구에서는 SR-BI 유전자가 혈장내 LDL 콜레스테롤의 제거를 촉진함으로써 항동맥경화 효과를 가질 것이라고 제안하였다.[27] 이것은 콜레스테롤과 지방, 글리콜산이 풍부하게 함유된 동맥경화 유발 식이를 SR-BI 유전자가 제거된 생쥐에게 먹였을 때 유전자 조작을 하지 않은 생쥐보다 동맥경화 발생률이 훨씬 낮았다는 동물실험에서 증명되었다. 동맥경화 발생률이 현저히 낮은 이유는 LDL 콜레스테롤 농도가 감소된 것과 관련이 있었다.[28,29] 배양세포를 이용한 SR-BI의 기능에 대한 연구에서는 SR-BI이 LDL과 VLDL과 같은 지단백과 상호작용하여 LDL 콜레스테롤의 선택적 흡수에 관여한다는 것을 밝혔다.[30,31] 이것은 SR-BI이 apo B를 포함하는 지단백의 대사에 관여한다는 것을 암시한다.[17] 비록 인과관계는 명확히 밝혀지지 않았지만 Acton 등[18]은 인간에서 SR-BI 유전자 다형성과 지질 농도와의 관련성에 대해서 언급하였다.

SR-BI mRNA는 지방세포와 지방조직에서 발현되며, 지방세포로 지방을 흡수하는데 매개역할을 하게 된다. 부신에서 SR-BI의 발현은 glucocorticoid 합성을 위해 콜레스테롤을 흡수하는데 중요한 역할을 하는 것으로 생각되며,[10-12] 과도한 glucocorticoid의 생산은 당불내인성과 지질 대사이상, 그리고 체질량 지수의 증가를 초래할 수 있다.[32] 체질량 지수와의 관련성은 폐경기 여성에서 가장 현저한데 이는 SR-BI 유전자가 호르몬에 의해 조절되기 때문일 수도 있다. 실제로 에스트로겐은 수컷 쥐에서 간에서의 SR-BI 유전자 발현을 유의하게 감소시키고, 부신에서 현저히 증가시킬 수 있다.[12] 대사증후군은 비만, 콜레스테롤 농도, 고혈압, 혈당 등과 관련이 있는 질환군이므로 SR-BI 유전자 다형성과의 관련성에 대하여 확인하고자 하였으나 본 연구에서는 돌연변이 유무에 따른 차이를 발견할 수 없었다. 이는 추후 대규모의 연구를 통해 확인할 필요가 있을 것으로 생각된다.

성별이 SR-BI 유전자 다형성과 지질 대사간의 관련성에 영향을 미칠 수 있다는 보고가 있었다.[18] 이는 SR-BI의 활성도가 성호르몬에 영향을 받기 때문인데 McCarthy 등[19]은 관상동맥질환자들을 대상으로 한 연구에서 이를 확인하였다. Osgood 등[33]은 호르몬 요법 후에 남자에서는 HDL 콜레스테롤에 대한 보호효과가 있었으나 여자에서는 없었으며, LDL 콜레스테롤에 대해서는 여자에서 보호효과가 있었으나 남자에서는 없었다고 보고하였다.[8] 본 연구에서는 대상자들의 연령이 40대 이후이며, 대부분 폐경기 여성이었으므로 그 효과를 정확히 확인할 수가 없었다. 이를 확인하기 위해서는 대규모의 연구가 필요할 것으로 생각된다.

조사대상자들의 성별 분포에 있어서 남성의 비율이

낮았으므로 성별간의 차이를 확인하기 어려운 점이 있었으며, 대상자들의 연령이 40대 이후로 편중되어 있었고, 정상 대조군의 허리둘레, 체질량지수, HDL 콜레스테롤 등의 검사치가 대사증후군과는 차이가 있었지만 전체적으로 이상 범위에 들어감으로 인하여 SR-BI exon 1 돌연변이 유무에 따른 대사증후군과 정상 대조군간의 차이를 정확히 파악하기 힘들었던 점과 다양한 실험방법을 활용하지 못한 점 등이 본 연구의 제한점으로 생각되며, 향후 이를 보완하여 SR-BI의 exon 1 뿐 아니라 exon 8, intron 5의 유전자 다형성과 대사증후군과의 관련성에 대해서도 연구가 필요할 것으로 판단된다.

우리나라에서는 아직 연구가 미흡한 SR-BI exon 1 유전자의 다형성과 대사증후군간의 관련성을 확인할 목적으로 실시된 본 연구 결과 SR-BI exon 1 유전자 다형성 빈도가 25% 이었으며, 대사증후군에서 유전자 다형성 발현율이 정상 대조군보다 유의하게 더 높았음을 알 수 있었다. 그러나 유전자 다형성 유무에 따른 대사증후군 구성요소들간의 차이에 대해서는 관련성을 발견할 수 없었다. 앞으로 연구대상자와 실험방법을 더 보완한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결 론

혈장 지질 농도와 관련이 있는 것으로 알려진 scavenger receptor class B type I (SR-BI) exon 1 유전자 다형성과 대사증후군 간의 관련성을 확인하기 위하여 2004년 12월에서 2005년 7월 사이에 건강진단을 받았던 수진자 364명을 대상으로 신장, 체중, 체질량지수, 허리둘레와 수축기와 이완기 혈압, 공복 혈당, 총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤과 중성지방 수치를 측정하였으며, 대사증후군의 정의는 혈압, 공복 혈당, HDL 콜레스테롤, 중성지방은 NCEP ATP III의 기준을 적용하였고, 허리둘레는 WHO 아시아-서태평양 기준을 적용하였다. PCR-제한효소법에 의해 대상자들의 SR-BI exon 1의 유전자 다형성을 확인하였다. 연구결과 SR-BI exon 1 부위의 G→A 돌연변이가 나타난 사람은 조사대상자 364명 가운데 93명(25%) 이었고, SR-BI exon 1 유전자 다형성 유무에 따른 대사증후군 구성요소의 차이는 발견할 수 없었으나, 대사증후군에서 정상대조군보다 유의하게 높은 빈도로 돌연변이가 있었다. 한국인을 대상으로 한 대규모의 연구를 통해서 대사증후군과 SR-BI 유전자 다형성간의 관련성을 확인할 필요가 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 37:1595-1607, 1988
2. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection. Evaluation and treament of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285:2486-2497, 2001
3. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: finding from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 287:356-359, 2002
4. 박혜순, 오상우, 강재헌, 박용우, 최중명, 김용성, 최웅환, 유형준, 김영설. 한국인에서 대사증후군의 유병률 및 관련 요인 - 1998년 국민건강영양조사를 바탕으로 -. 대한비만학회지 12:1-13, 2003
5. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA: Clinical management of metabolic syndrome: report of the American heart association/national heart, lung, and blood institute/American diabetes Association conference on scientific issues related to management. Circulation 109:551-556, 2004
6. Kris-Etherton P, Daniels SR, Eckel RH, Engler M, Howard BV, Krauss RM, Lichtenstein AH, Sacks F, St Jeor S, Stampfer M, Grundy SM, Appel LJ, Byers T, Campos H, Cooney G, Denke MA, Kennedy E, Marckmaaa P, Pearson TA, Riccardi G, Rudel LL, Rudrum M, Stein DT, Tracy RP, Ursin V, Vogel RA, Zock PL, Bazzarre TL, Clark J: AHA scientific statement: summary of the scientific conference on dietary fatty acids and cardiovascular health. Conference summary from the nutrition committee of the American heart association. J Nutr 131:1322-1326, 2001
7. Bouchard C: Genetics and the metabolic syndrome. Int J Obes 19 (Suppl 1):S52-S59, 1995
8. Rigotti A, Trigatti B, Babbit J, Penman M, Xu S, Krieger M: Scavenger receptor BI: a cell surface receptor for high density lipoprotein. Curr Opin Lipidol 8:181-188, 1997
9. Rigotti A, Trigatti B, Penman M, Rayburn H, Herz J, Krieger M: A targeted mutation in the murine gene encoding the high density lipoprotein (HDL) receptor scavenger class B type I reveals its key role in HDL metabolism. Proc Natl Acad Sci USA 94:12610-12615, 1997
10. Wang N, Weng W, Breslow JL, Tall AR: Scavenger receptor BI (SR-BI) is up-regulated in adrenal gland in apolipoprotein

A-I and hepatic lipase knock-out mice as a response to depletion of cholesterol stores: in vivo evidence that SR-BI is a functional high density lipoprotein receptro under feedback control. J Biol Chem 271:21001-21004, 1996
11. Rigotti A, Edelman ER, Seifert P, Iqbal SN, DeMattos RB, Temel RE, Krieger M, Williams DL: Regulation by adrenocorticotropic hormone of the in vivo expression of scavenger receptor class B type I (SR-BI), a high density lipoprotein receptor, in steroidogenic cells of the murine adrenal gland. J Biol Chem 271:33545-33549, 1996
12. Landschultz KT, Pathak RK, Rigotti A, Krieger M, Hobbs HH: Regulation of scavenger receptor, class B type I, a high density lipoprotein receptor, in liver and steroidogenic tissues of the rat. J Clin Invest 98:984-995, 1996
13. Kozarsky KF, Donahee MH, Rigotti A, Iqbal SN, Edelman ER, Krieger M: Overexpression of yhe HDL receptor SR-BI alters plasma HDL and bile cholesterol levels. Nature 387:414-417, 1997
14. Varban ML, Rinninger F, Wang N, Fairchild-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q, Gosselin ML, Dixon KL, Deeds JD, Acton SL, Tall AR, Huszar D: Targeted mutation reveals a central role for SR-BI in hepatic selective uptake of high density lipoprotein cholesterol. Proc Natl Acad Sci USA 95:4619-4624, 1998
15. Orita M, Iwahana H, Kanazawa H, Hayashi K, Sekiya T: Detection of polymorphisms of human DNA by gel electrophoresis as single-strand conformation of polymorphisms Proc Natl Acad Sci USA 86:2766-2770, 1989
16. Stang H, Hyatt M, Hobbs HH: Transport of lipids from high and low density lipoprotein via scavenger receptor-BI. J Biol Chem 274:32692-32698, 1999
17. Swarnkar S, Temel RE, Connelly MA, Azar S, Williams DL: Scavenger receptor class B type I, mediates selective uptake of low density lipoprotein cholesteryl ester. J Biol Chem 274:29733-29739, 1999
18. Acton SL, Osgood D, Donoghue M, Corella D, Pocovi M, Cenarro A, Mozas P, Keilty J, Squazzo S, Woolf EA, Ordovas JM: Association of polymorphisms at the SR-BI gene locus with plasma lipid levels and body mass index in a white population. Arterioscler Thromb Vasc Biol 19:1734-1743, 1999
19. McCarthy JJ, Lehner T, Reeves C, Moliterno DJ, Newby LK, Rogers WJ, Topol EJ: Association of genetic variants in the HDL receptor, SR-BI, with abnormal lipids in women with coronary artery disease. J Med Genet 40:453-458, 2003
20. McCarthy JJ, Lewitzky S, Reeves C, Permutt A, Glaser B, Groop LC, Lehner T, Meyer JM: Polymorphisms of the HDL receptor gene associated with HDL cholesterol levels in diabetic kindred from three populations. Hum Hered 55:163-170, 2003
21. Tai ES, Adiconis X, Ordovas JM, Carmena-Ramon R, Real J, Corella D, Ascaso J, Carmena R: Polymophisms at the SRBI locus are associated with lipoprotein levels in subjects with heterozygous familial hypercholesterolemia. Clin Genet 63:53-58, 2003
22. Hong SH, Kim YR, Yoon YM, Min WK, Chun SI, Kim JQ: Association between HaeIII polymorphism of scavenger receptor class B type I gene and plasma HDL-cholesterol concentration. Ann Clin Biochem 39:478-481, 2002
23. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection. Evaluation and treament of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285:2486-2497, 2001
24. Western Pacific Regional Office of the World Health Organization. The International Obesity Task Force: The Asia-Pacific Perspective: redefining obesity and its treatment. Sydney: Health Communications, Australia, 2000, http//www.obesityasiapacific.com
25. Wang N, Arai T, Ji Y, Rinninger F, Tall A: Liver-specific overexpression of scavenger receptor BI decreases levels of very low density lipoprotein apo B, low density lipoprotein apo B, and high density lipoprotein in transgenic mice. J Biol Chem 273:32920-32926, 1998
26. Spady DK, Kearney DM, Hobbs HH: polyunsaturated fatty acids upregulate hepatic scavemger receptor BI (SR-BI) expression and HDL cholesteryl ester uptake in the hamster. J Lipid Res 40:1384-1394, 1999
27. Perez-Martinez P, Ordovas JM, Lopez-Miranda J, Lopez-Miranda J, Gomez P, Marin C, Moreno J, Fuentes F, Puebla RAF, Perez-Jimenez F: Polymorphism exon 1 variant at the locus of the scavenger receptor class B type I gene: influence on plasma LDL cholesterol in healthy subjects during the consumption of diets with different fat contents. Am J Clin Nutr 77:809-813, 2003
28. Kozarsky KF, Donahee MH, Glick JM, Krieger M, Rader DJ: Gene transfer and hepatic overexpression of the HDL receptor SR-BI reduces atherosclerosis in the cholesterol-fed LDL receptor-deficient mouse. Arterioscler Thromb Vasc Biol 20:721-727, 2000
29. Arai T, Wang N, Bezouevski M, Welch C, Tall AR: Decreased atherosclerosis in heterozygous low density lipoprotein receptor-deficient mice expressing the scavenger receptor BI transgene. J Biol Chem 274:2366-2371, 1999
30. Acton SL, Scherer PE, Lodish HF, Krieger M: Expression cloning of SR-BI, a CD36-related class B scavenger receptor. J Biol Chem 269:21003-21009, 1994
31. Calvo D, Gomez-Coronado D, Lasuncion MA, Vega MA: CLA-1 is an 85-kD plasma membrane glycoprotein that acts as a high-affinity receptor for both native (HDL, LDL, and VLDL) and modified (OxLDL and AcLDL) lipoproteins. Arterioscler Thromb Vasc Biol 17:2341-2349, 1997
32. Peeke PM, Chrousos GP: Hypercortisolism and obesity. Ann NY Acad Sci 771: 665-676, 1995
33. Osgood D, Corella D, Demissie S, Cupples LA, Wilson PW, Meigs JB, Schaefer EJ, Coltell O, Ordovas JM: Genetic variation at the scavenger receptor class B type I gene locus

determines plasma lipoprotein concentrations and particle size and interacts with type 2 diabetes: the framingham study. J Clin Endocrinol Metab 88:2869-2879, 2003