

## 한국인에서 ABCA1 유전자의 R219K 다형성과 혈중 지질 및 관동맥질환과의 연관성

연세대학교 의과대학 심장내과학교실, 심혈관 연구소, 심혈관계질환 유전체연구센터  
고영국 · 조은영 · 박현영 · 장양수 · 김 숙 · 이종은

### Association of R219K Polymorphism in the ABCA1 Gene with Plasma Lipid Levels and Coronary Artery Disease in Koreans

Young-Guk Ko, MD, Eun-Young Cho, PhD, Hyun-Young Park, MD,  
Yang soo Jang, MD, Sook Kim, PhD and Jong Eun Lee, PhD

Cardiovascular Genome Center, Yonsei Cardiovascular Research Institute,  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

#### ABSTRACT

**Background and Objectives** : ATP binding cassette (ABCA)1 is known to play a key role in reverse cholesterol transport. The purpose of this study was to investigate the frequency of the R219K variant in a Korean population, its associations with plasma lipid levels and coronary artery disease (CAD). **Subjects and Methods** : One hundred and ninety six CAD patients (M : F=148 : 48, age  $57.7 \pm 8.3$  years) and 935 healthy control subjects (M : F=402 : 533, age  $43.9 \pm 11.8$  years) were examined. We investigated the R219K polymorphism using a SNP-IT assay. The plasma lipid levels were determined, and the findings of coronary angiography in CAD patients reviewed. **Results** : The frequencies of the carrier K allele and the K allele were 72.0 and 45.9%, respectively. The distribution of ABCA1 genotypes in the CAD patients did not differ significantly from those of the normal control subjects. However, there was a significant association of this ABCA1 genotype variant with plasma. The HDL-C levels and the genotypes, especially in the male normal controls (KK  $53.3 \pm 11.4$  mg/dL vs. RR  $49.2 \pm 11.7$  mg/dL,  $p=0.02$ ) showed association. However, the female groups showed no association between the plasma HDL levels and the genotypes. The severity of CAD was also related to the ABCA1 genotype. Multi-vessel diseases were found more commonly in the RR genotype (KK 40.0% vs. RR 64.2%), whereas single-vessel diseases were more common in the KK genotype (KK 60.0% vs. RR 35.8%) ( $p=0.028$ ). **Conclusion** : The R219K variant of the ABCA1 gene was commonly found in our Korean population, and was associated with increased plasma HDL-C levels and a reduced severity of CAD. (**Korean Circulation J 2003;33(1):44-51**)

**KEY WORDS** : ATP-binding cassette transporters ; Polymorphism, single, nucleotide ; Coronary disease ; Lipids.

논문접수일 : 2002년 7월 25일

심사완료일 : 2002년 11월 11일

교신저자 : 장양수, 120-752 서울 서대문구 신촌동 134 연세대학교 의과대학 심장내과학교실

전화 : (02) 361-7071 · 전송 : (02) 393-2041 · E-mail : jangys1212@yumc.yonsei.ac.kr

## 서론

관동맥질환은 세계적으로 모든 사망원인의 13.7%를 차지하고 있으며 우리나라에서도 주요한 사망원인이 되고 있다.<sup>1)</sup> 죽상동맥경화증 및 동맥질환 발생의 기전에는 많은 인자들이 관여하며, 이중에서도 HDL 콜레스테롤 치는 관동맥질환의 발생빈도 및 정도와 역상관 관계를 나타내는 것으로 알려져 있다.<sup>2)</sup> 심근경색증 환자의 경우 40%에서 저 HDL 콜레스테롤 치가 관찰되고 있고,<sup>3)</sup> Veterans Affairs Cooperative HDL Cholesterol Intervention Trial(VA-HIT)<sup>4)</sup>에서 gemfibrozil 투여 후 증가된 HDL 콜레스테롤은 사망, 심근경색증, 관동맥질환의 주요사건을 예방하는 효과를 나타내었다.

Glomset 등<sup>5)</sup>은 HDL 콜레스테롤의 일차적인 항동맥경화 효과는 말초세포들로부터 간세포로 콜레스테롤이 역운반되는(reverse cholesterol transport) 과정에서의 핵심적인 역할에 의한 것으로 제시하였다. 그러나 최근까지 콜레스테롤 역운반의 세밀한 과정에 대해서는 알려진 바가 적었다. Friedrickson 등<sup>6)</sup>은 1961년 Tangier 병이라는 희귀한 유전적인 HDL 콜레스테롤의 결핍질환을 보고한 바 있다. 전세계적으로 60여 정도가 보고되었는데 HDL 콜레스테롤이나 아포단백 apo A1 결핍되어 있고 간 및 비장의 비대와 신경증 그리고 조직내 현저하게 축적된 cholesterol ester가 특징적이다.<sup>6,7)</sup> 최근 다양한 ABCA1의 유전체의 변이가 Tangier 병의 원인으로 밝혀지면서 콜레스테롤 역운반의 과정에서의 ABCA1 역할이 주목을 끌게 되었다.<sup>7-10)</sup> ABCA1은 세포막에 위치한 단백질로 ATP와 결합하고 가수분해하여 콜레스테롤, 인지질과 같은 여러 물질들을 세포 밖으로 운반하고 apo A1과 결합하도록 하여 콜레스테롤 유출의 주요한 조절역할을 한다.<sup>11)</sup>

Tangier병이나 가족성 저알파지단백혈증 환자의 가족 중 ABCA1 유전자 변이가 이형접합체(heterozygote) 형태로 나타난 개체들은 저 HDL 콜레스테롤 치, 고 중성지방의 농도와 함께 증가된 관동맥질환의 위험도를 보였다.<sup>12)</sup> 그러나 정상인이나 관동맥질환 환자에서 ABCA1 유전자의 다형성이 지질농도와 관동맥질환의 위험도에 영향을 끼치는지는 알려진 바가 적다. Clee 등<sup>7)</sup>은 ABCA1 코드화(coding) 유전자의 R219K 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism)이 46%의

유럽인에서 관찰되고 중성지방의 감소, HDL 콜레스테롤의 증가, 동맥경화증 진행의 예방 및 관동맥 질환에 의한 주요사건의 감소와 연관있는 것으로 보고하였다.

이에 본 연구에서는 정상 및 관동맥 질환의 한국인을 대상으로 ABCA1 유전자의 R219K 다형성의 빈도와 혈중 지질 및 관동맥질환에 미치는 영향을 알아보려고 하였다.

## 대상 및 방법

### 대 상

1999년 3월부터 2001년 12월 사이에 본원에서 관동맥조영술을 시행받은 환자 중 196명의 관동맥질환 환자들(남 : 여=148 : 48, 연령  $57.7 \pm 8.3$ 세)과 1999년 12월부터 2001년 12월까지 건강검진을 받은 935명이(남 : 여=402 : 533, 연령  $43.9 \pm 11.8$ 세) 정상대조군으로 본 연구에 참여하였다. 관동맥질환은 관동맥조영술 소견상 관동맥 주요가지의 협착이 기준 관동맥 직경의 50% 이상인 경우로 정의하였고 관동맥질환 환자에서 관동맥질환의 심한 정도에 대한 조사는 50% 이상의 협착이 존재하는 주요가지의 수에 따라 단일혈관질환(single vessel disease) 또는 다혈관질환(multivessel disease)로 분류하고 의무기록에 근거한 심근경색증 병력의 확인을 통하여 시행하였다. 정상대조군은 관동맥질환의 증상 또는 위험인자가 없고 고혈압, 당뇨병, 뇌혈관질환, 말초혈관질환이 없으며 이러한 질환의 가족력이 없는 성인 남녀로 흡부X-선상 심비대 소견이 없고 심전도상 정상소견을 보이는 경우로 하였다. 그 외에 체질량지수가  $30 \text{ kg/m}^2$  이상이거나 중성지방이  $400 \text{ mg/dL}$  이상인 경우 또는 지질강화제나 호르몬제제를 복용하는 경우는 정상대조군에서 제외하였다. 모든 대상들에서 병력, 가족력, 흡연의 유무를 조사하였고, 신장과 체중을 측정하여 체질량지수를 구하였다. 본 연구는 참여한 모든 대상들로부터 서면동의를 받은 후 시행되었다.

### 혈중 지질 및 지단백 농도 측정

모든 정상대조군과 지질강화제를 복용하지 않는 관동맥질환 환자에서 검사 당일 아침 공복시 정맥에서 채혈하여 혈청 총 콜레스테롤, 중성지방은 Auto Chemistry analyzer Express Plus(Chiron Diagnostics Co., MA, USA)를 이용하여 효소법으로 측정하였고, HDL

콜레스테롤은 침전제를 이용하여 chylomicron, LDL 콜레스테롤, VLDL을 침전시킨 후 상층액에 있는 HDL 콜레스테롤 중에서 콜레스테롤을 다시 효소법으로 측정하였다. LDL 콜레스테롤은 Friedwald<sup>13)</sup>의 공식을 이용하여 계산하였다. 혈중 아포단백 A1, B 농도는 특이 항혈청과의 침전물 형태로 비탁적으로 340 nm파장에서 Immuno-turbidometric analyzer(Cobas Integra Roche, Switzerland)로 측정하였다.

### 유전자 다형성의 분석

DNA는 DNA isolation kit(Gentra Genomic DNA purification kit, Minneapolis, U.S.A.)를 이용하여 5 ml 혈액에서 추출하였다. ABCA1 유전자 exon 7에 위치한 240bp의 염기쌍을 중합효소 연쇄반응(PCR) 기계에 (PTC-100<sup>PM</sup>, MJ Research INC, Waltham, MA, U.S.A.) 의해 증폭시킨 후 결합되지않는 시발체(un-

bound primer) 및 뉴클레오티드를 제거하였다. 단일염기다형성 분석을 위해 SNP stream 25K system(Orchid Biosciences, Princeton, NJ, USA)을 이용하여 SNP-IT(SNP-Identification Technology, Orchid Biosciences, Princeton, NJ, USA) assay<sup>14)</sup> 방법으로 단일염기확장(single base extension) 반응을 시행하였다. 단일염기확장 반응에서는 R219K 다형성 뉴클레오티드 직전까지의 순서로 합성된 시발체(전방향 5'-TC TGTGC-AATGGATCAAAATCA-3', 역방향 5'-CATGTTGGAACGAAGTACTCGC-3')와 PCR산물을 복원(anneal)시킨 후 다시 biotin 또는 fluorescein isothiocyanate(FITC)로 표지된 각각의 dideoxynucleotide와 반응시켜 단일염기 확장 후 반응이 종료되도록 한 후 표지자 분석을 통하여 R219K 다형성의 뉴클레오티드를 확인하였다.

### 통계분석

자료의 통계처리와 분석은 SPSS for windows 10.0 (SPSS Inc)을 사용하였다. 모든 통계값은 평균표준편차로 표시하였다. 각각 관동맥질환 환자군과 정상 대조군내에서 유전자형에 따른 기본적 임상특징과 지질 및 당단백 농도의 차이는 one way ANOVA와  $\chi^2$  검증을 이용하여 검증하였다. 관동맥질환 환자에서 유전자형에 따른 관동맥질환 정도의 비교는  $\chi^2$  검증을 이용하여 KK유전자형과 RR유전자형을 비교하였다. 통계학적 유의수준은  $p<0.05$ 로 하였다.

**Table 1.** Genotype and allele frequency of ABCA1 in the control and the coronary artery disease groups

|          | Control   | CAD      | p     |
|----------|-----------|----------|-------|
| Genotype | (n= 935)  | (n= 196) | 0.895 |
| KK       | 0.215     | 0.230    |       |
| KR       | 0.505     | 0.500    |       |
| RR       | 0.280     | 0.270    |       |
| Allele   | (n= 1870) | (n= 392) | 0.674 |
| K        | 0.468     | 0.480    |       |
| R        | 0.532     | 0.520    |       |

CAD : coronary artery disease

**Table 2.** Plasma lipid levels in male control and coronary artery disease subjects by R219K genotype

| Genotype                 | Control male |             |             |      | CAD male   |             |            |      |
|--------------------------|--------------|-------------|-------------|------|------------|-------------|------------|------|
|                          | KK           | KR          | RR          | p    | KK         | KR          | RR         | p    |
| N                        | 89           | 206         | 108         |      | 32         | 75          | 43         |      |
| Age (years)              | 43.9 ± 12.2  | 42.4 ± 12.1 | 44.0 ± 12.2 | 0.43 | 57.1 ± 8.7 | 57.0 ± 8.6  | 55.3 ± 8.6 | 0.53 |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 23.8 ± 2.8   | 23.8 ± 2.5  | 23.6 ± 2.7  | 0.84 | 24.5 ± 2.6 | 24.9 ± 2.4  | 25.3 ± 2.6 | 0.45 |
| Smoking* (%)             | 80.9%        | 75.1%       | 80.6%       | 0.40 | 83.9%      | 86.5%       | 86.0%      | 0.94 |
| DM (%)                   | 0%           | 0%          | 0%          |      | 25.8%      | 12.2%       | 16.3%      | 0.22 |
| TC (mg/dL)               | 210.3±37.3   | 202.0±37.6  | 207.9±40.2  | 0.18 | 199.8±35.9 | 205.7±41.0  | 208.7±30.9 | 0.69 |
| TG (mg/dL)               | 139.6±65.9   | 146.8±81.1  | 149.0±73.9  | 0.67 | 149.7±80.6 | 179.7±128.2 | 155.4±77.7 | 0.37 |
| HDL (mg/dL)              | 53.3±11.4    | 49.4±12.3   | 49.2±11.7   | 0.02 | 39.7± 9.1  | 39.3± 9.0   | 36.0± 7.4  | 0.15 |
| LDL (mg/dL)              | 129.8±34.5   | 122.5±35.6  | 129.0±35.7  | 0.16 | 117.8±45.7 | 124.0±43.6  | 131.9±40.3 | 0.42 |
| ApoA1 (mg/dL)            | 127.3±30.7   | 122.1±25.2  | 127.0±29.0  | 0.25 | 123.5±21.5 | 119.0±21.9  | 115.6±23.0 | 0.42 |
| ApoB (mg/dL)             | 87.8±22.5    | 84.0±22.7   | 85.5±23.9   | 0.44 | 88.0±18.4  | 88.6±20.2   | 86.5±17.0  | 0.84 |

BMI : body mass index, TC : total cholesterol, TG : triglyceride, HDL : high density lipoprotein cholesterol, LDL : low density lipoprotein cholesterol, ApoA1 : apolipoprotein A1, ApoB : apolipoprotein B, CAD : coronary artery disease, \* : including ex-smoker

## 결 과

정상 대조군 및 관동맥질환 환자군에서 나타난 AB CA1 유전자 R219K 다형성의 빈도는 Table 1과 같았다. 정상 대조군에서 K 대립유전자(allele)의 빈도(K allele frequency)는 46.8%였고, 보인자의 빈도(K allele carrier frequency)는 72.0%였으며, KK유전자형은 21.5%, KR유전자형은 50.5%, RR유전자형은 28%에서 관찰되었다. 이러한 정상대조군의 R219K 유전자 단일염기다형성 유전자형의 빈도는 관동맥질환 환자군과 유의한 차이를 보이지 않았다.

정상대조군과 관동맥질환 환자군에서 각각 R219K 다형성 유전자형에 따른 혈중 지질, 지단백의 농도는 Table 2, 3과 같았다. 남자 정상대조군의 경우 HDL 콜레스테롤 치가 KK 유전자형에서  $53.3 \pm 11.4$  mg/dL로 가장 높았던 반면, KR 유전자형에서는  $49.4 \pm 12.3$  mg/dL, RR 유전자형에 따른  $49.2 \pm 11.7$  mg/dL로 나타나 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $p=0.02$ ). 또

한 남자 관동맥질환 환자들에서도 통계적으로 유의하지는 않았으나 평균HDL 콜레스테롤 치의 유의한 차이는 KK 유전자형에서는  $39.7 \pm 9.1$  mg/dL로 가장 높았고, RR 유전자형에서  $36.0 \pm 7.4$  mg/dL로 가장 낮게 나타났다. 그러나 여자의 경우 정상대조군과 관동맥질환군에서 R219K 다형성의 유전자형과 HDL 콜레스테롤 치와의 연관성은 관찰되지 않았다(Table 3). 중성지방 치는 정상대조군의 남자에서 HDL 콜레스테롤 치가 가장 높았던 KK 유전자형에서 가장 낮았던 반면, HDL 콜레스테롤 치가 가장 낮았던 RR 유전자형에서 가장 높았으나 통계적 유의성은 없었다.

R219K 다형성의 유전자형에 따른 관동맥질환 정도의 비교에서는 KK 유전자형에서 단일혈관질환의 빈도가 높았던 반면(KK 60.0% vs RR 35.8%), 50% 이상의 협착소견을 보이는 관동맥이 2 또는 3개였던 다혈관질환은 RR형에서 더 높은 빈도(KK 40.0% vs RR 64.2%)를 보여 통계학적 유의한 차이를 나타냈다( $p=0.028$ ). 심근경색증의 빈도도 RR유전자형에서 가장 높

**Table 3.** Plasma lipid levels in female control and coronary artery disease subjects by R219K genotype

| Genotype                 | Control female   |                  |                  |      | CAD female       |                  |                  |      |
|--------------------------|------------------|------------------|------------------|------|------------------|------------------|------------------|------|
|                          | KK               | KR               | RR               | p    | KK               | KR               | RR               | p    |
| N                        | 112              | 267              | 154              |      | 14               | 24               | 10               |      |
| Age (years)              | $46.3 \pm 10.7$  | $44.0 \pm 11.3$  | $44.0 \pm 12.3$  | 0.18 | $61.7 \pm 5.8$   | $59.3 \pm 7.4$   | $64.7 \pm 5.9$   | 0.10 |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | $23.3 \pm 2.7$   | $22.6 \pm 2.7$   | $22.8 \pm 3.0$   | 0.12 | $25.5 \pm 2.3$   | $24.9 \pm 2.9$   | $23.7 \pm 2.9$   | 0.25 |
| Smoking* (%)             | 6.3%             | 4.9%             | 6.5%             | 0.75 | 0%               | 8.3%             | 10.0%            | 0.51 |
| DM (%)                   | 0%               | 0%               | 0%               |      | 7.1%             | 41.7%            | 30.3%            | 0.08 |
| TC (mg/dL)               | $209.7 \pm 43.1$ | $209.1 \pm 39.2$ | $201.5 \pm 36.4$ | 0.12 | $191.2 \pm 17.1$ | $220.6 \pm 23.0$ | $210.8 \pm 28.0$ | 0.01 |
| TG (mg/dL)               | $106.1 \pm 54.6$ | $111.3 \pm 68.6$ | $108.8 \pm 60.1$ | 0.76 | $147.7 \pm 70.6$ | $165.7 \pm 85.1$ | $142.0 \pm 30.3$ | 0.76 |
| HDL (mg/dL)              | $57.2 \pm 11.9$  | $55.8 \pm 12.9$  | $56.5 \pm 12.5$  | 0.61 | $41.4 \pm 13.9$  | $38.3 \pm 8.0$   | $35.8 \pm 7.0$   | 0.52 |
| LDL (mg/dL)              | $131.3 \pm 40.2$ | $131.2 \pm 34.2$ | $123.2 \pm 33.3$ | 0.06 | $122.5 \pm 30.8$ | $131.2 \pm 60.6$ | $127.6 \pm 30.8$ | 0.90 |
| ApoA1 (mg/dL)            | $135.0 \pm 26.2$ | $129.3 \pm 27.3$ | $129.8 \pm 28.9$ | 0.24 | $130.6 \pm 44.9$ | $129.0 \pm 23.1$ | $137.4 \pm 41.5$ | 0.89 |
| ApoB (mg/dL)             | $82.8 \pm 27.8$  | $81.9 \pm 29.3$  | $83.6 \pm 28.9$  | 0.84 | $82.7 \pm 13.2$  | $96.6 \pm 21.6$  | $83.1 \pm 13.5$  | 0.10 |

BMI : body mass index, TC : total cholesterol, TG : triglyceride, HDL : high density lipoprotein cholesterol, LDL : low density lipoprotein cholesterol, ApoA1 : apolipoprotein A1, ApoB : apolipoprotein B, CAD : coronary artery disease, \* : including ex-smoker

**Table 4.** Severity of coronary artery disease by R219K genotype

| Severity of CAD       | Genotypes  |            |            |              |
|-----------------------|------------|------------|------------|--------------|
|                       | KK         | KR         | RR         | p (KK vs RR) |
| Single vessel disease | 27 (60.0%) | 38 (38.8%) | 19 (35.8%) | 0.028        |
| Multi vessel disease  | 18 (40.0%) | 60 (61.2%) | 34 (64.2%) |              |
| Myocardial infarction | 16 (35.6%) | 40 (40.8%) | 26 (49.1%) |              |
| n = 196               | 45         | 98         | 53         | 0.385        |

CAD : coronary artery disease

았고 그 다음 KR 유전자형과 RR 유전자형 순으로 나타났으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

## 고 찰

ABCA1는 세포막의 운반단백질 중의 하나로 ATP와 결합 후 가수분해를 하여 다양한 물질들을 세포막 밖으로 내보내는 역할을 하는데 특히 콜레스테롤이나 인지질이 세포막을 통과하여 apoA1과 결합할 수 있도록 콜레스테롤과 인지질의 운반을 담당한다.<sup>11)15)</sup> 이는 콜레스테롤 역운반의 첫 단계로서 동맥벽내에 있는 거품세포와 같은 말초 조직의 세포로부터 콜레스테롤이 간으로 운반되어 대사가 되도록 한다. ABCA1 유전자의 변이는 Tangier병이라는 희귀한 질환에서 관찰되었는데 이 질환에서는 여러 임상적인 소견과 함께 HDL 콜레스테롤과 apo A1의 결핍이 특징적으로 나타나며, 이러한 유전자 변이가 이형접합체 형태로 나타나는 Tangier병 환자의 가족들에서도 저HDL콜레스테롤 및 고중성지방혈증과 함께 증가된 관동맥질환의 위험도가 관찰되었다.<sup>6)7)</sup> 따라서 이와 같이 명백한 유전자 변이의 보인자가 아니더라도 일반적으로 다양한 ABCA1 유전자의 단일염기다형성 변이가 ABCA1 기능의 변화를 초래하여 HDL 콜레스테롤의 혈중 농도 및 관동맥질환의 발생과 진행에 영향을 미칠 것이라는 기대를 갖게 하였다.

Clee 등<sup>7)</sup>은 Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS) 연구에 참여한 804명의 관동맥질환 네덜란드 성인남자들을 대상으로 16개의 다른 코드화 ABCA1 유전자의 다형성을 조사한 바 R219K 다형성의 유전자형에 따른 HDL 콜레스테롤의 차이는 없었으나 KK유전자형에서 중성지방이 감소된 소견을 관찰하였으며, KK 유전자형에서 다른 유전자형에 비해 관동맥질환의 정도가 상대적으로 덜 심하고 관동맥질환에 의한 주요 임상적인 사건의 빈도도 더 적었음을 보고하였다. 또한 소수이나 추가적인 증례-대조군 cohort를 통하여 KK유전자형에서 HDL콜레스테롤이 증가되어 있음을 보고하였다. 따라서 이들은 R219K유전자변이가 ABCA1 및 콜레스테롤 역운반의 기능을 향진시킴으로써 관동맥질환에 대한 예방적인 효과를 나타내는 것으로 제시하였다. KK유전자형에서 나타난 중성지방의 감소는 ABCA1의 기능향진으로 증가된 HDL콜레스테

롤이 cholesterol ester transfer protein(CEZTP)를 활성화하고 이를 통해 HDL콜레스테롤의 cholesteryl ester와 중성지방의 맞교환이 증가함에 따른 것으로 생각되었다.

본 연구에서도 한국인에서 935명의 정상대조군과 196명의 관동맥질환의 환자군을 대상으로 ABCA1 유전자의 R219K변이의 빈도 및 R219K변이가 혈중 지질과 관동맥질환에 미치는 영향을 조사하였다. 한국인 정상대조군에서 K 대립유전자의 빈도(K allele frequency)는 46.8%였고 K 대립유전자의 보인자 빈도(K allele carrier frequency)는 78.5%로 Clee 등<sup>7)</sup>이 보고한 유럽인의 25.4%와 46.3%보다 각각 높게 나타났다. 그러나 각각의 R219K다형성 유전자형의 빈도는 정상대조군과 관동맥질환의 환자군 간의 유의한 차이를 보이지 않았다. 본 연구에서 특히 남자 정상대조군에서 유전자형에 따른 HDL 콜레스테롤 치의 차이가 나타나 KK 유전자형에서 유의하게 높은 HDL콜레스테롤 치가 관찰되었다. 남자 관동맥질환 환자에서는 통계학적으로 유의하지 않았으나 KK 유전자형이 상대적으로 높은 HDL콜레스테롤 치를 보였으며, 또한 유전자형에 따른 관동맥질환 정도의 비교에서는 KK 유전자형에서 단일혈관질환의 빈도가 높았던 반면에 다혈관질환은 RR형에서 더 높은 빈도를 보여 ABCA1 R219K 다형성의 K 대립유전자가 증가된 HDL 콜레스테롤 치와 연관성이 있고 관동맥질환의 진행을 예방하는 효과를 보였다.

Brousseau 등<sup>16)</sup>과 Lutucuta 등<sup>17)</sup>도 다른 ABCA1 유전자의 단일염기 다형성을 발견하고 지질 및 관동맥질환과의 연관성을 조사한 바 있다. Brousseau 등<sup>16)</sup>은 ABCA1의 코드화 유전자의 G3456C 다형성이 정상인에 비해 관동맥질환 환자들에서 2.71배의 빈도로 관찰되었고 혈중 apoB 농도의 감소를 보였으나 HDL 콜레스테롤이나 중성지방과의 연관성을 보이지 않았던 반면, A2589G 다형성의 보인자는 정상대조군과 관동맥질환 환자군간의 빈도 차이를 보이지 않았으나 9% 중성지방 치의 감소를 나타냈다. Lutucuta 등<sup>17)</sup>도 429명의 관동맥질환 환자들을 대상으로 ABCA1 유전자 촉진자(promotor)의 단일염기다형성을 조사하였는데 이중 -477C/T 다형성의 CC유전자형이 HDL콜레스테롤과 apoA1 농도의 감소와 연관이 있었고 관동맥질환의 정도도 CC유전자형에서 상대적으로 진행된 소견을 보였다.

본 연구에서도 관동맥질환의 환자군의 경우에는 ABCA1 R219K 다형성의 유전자형에 따른 관동맥질환 정도의 차이는 통계적으로 유의하게 나타난 반면에 HDL 콜레스테롤 치의 차이는 명백하지 않았다. 이는 ABCA1 유전자변이에 의해 콜레스테롤 역운반의 변화가 존재함에도 불구하고 혈중 HDL콜레스테롤 치에는 비교적 적은 영향을 미치는 것이 그 원인이라 할 수 있는데, Cavalier 등<sup>18)</sup>의 동물모델에서도 콜레스테롤 역운반의 변화가 HDL콜레스테롤의 변화와 항상 동반되지는 않음이 증명된 바 있다. 예를 들면 ABCA1 유전자변이에 의해 콜레스테롤의 역운반이 증가한다 하더라도 증가한 만큼 간에서 scavenger receptor (SR) -B1에 의해 제거된다면 혈중 HDL 콜레스테롤 치는 일정하게 유지될 것이고<sup>11)</sup> 혈중 HDL콜레스테롤 치의 변화가 적더라도 ABCA1 유전자변이에 의해 콜레스테롤 역운반이 증가되거나 감소하면 이로 인해 관동맥의 플라크가 안정화 또는 불안정화 되어 임상적으로 증상이 나타날 수 있기 때문이다.<sup>17)</sup> 더욱이 ABCA1은 대식세포에 의한 아포프토시스세포의 제거<sup>19)</sup>와 interleukin-1 분비,<sup>20)</sup> caveolar processing<sup>21)</sup> 등의 과정을 통하여 혈중 HDL 콜레스테롤 치와 무관하게 동맥경화증의 발생 및 진행에 관여하고 있어 ABCA1 유전자의 변이가 혈중 HDL 콜레스테롤 치와 관동맥질환의 정도에 미치는 영향의 정도가 다르게 관찰될 수 있다.

그밖에도 혈중 HDL콜레스테롤의 농도는 단순히 HDL 콜레스테롤의 생성과 대사뿐만 아니라 복합적인 경로를 통하여 여러 유전적 그리고 환경적 요인에 의해 결정된다.<sup>22)23)</sup> 남자에 비해 여자에서 HDL콜레스테롤이 더 높고 남자의 경우 나이가 증가함에 따라 증가하는데 여자의 경우는 나이와 함께 증가하는 소견을 보이다가 폐경과 함께 다시 감소하는 소견을 보인다.<sup>24)</sup> 또한 HDL콜레스테롤은 체질량지수가 높을수록 감소하고 흡연자에서 비흡연자에 비해 낮으며 알코올 섭취시(>40 g/일) 비음주자에 비해 증가한다.<sup>24)</sup> 따라서 본 연구에서 여자의 경우 남자대상과 달리 ABCA1 R219K 다형성이 혈중 HDL콜레스테롤 치와 연관성을 보이지 않았던 것은 호르몬 또는 다른 유전자나 환경적 요인이 ABCA1 유전자 다형성보다 HDL 콜레스테롤에 더 큰 영향을 미쳤을 가능성을 고려할 수 있다.

본 연구의 제한점으로는 첫째 각기 R219K 다형성 유전자형들간의 연령, 수체질량지수, 흡연, 당뇨병과 같

은 기본 임상적 특징들의 유의한 차이를 보이지 않았으나 그 외에 혈중 HDL 콜레스테롤 치에 미치는 다양한 환경적인 요인과 유전적인 요인들의 영향들을 보정하지 못한 점이다. 둘째로는 정상대조군에 관동맥질환의 증상이나 위험인자가 없고 심전도와 신체검사상 정상이었던 성인남녀들이 포함되었으나 이들에서 관동맥조영술을 시행하지 않았음으로 실제 무증상의 관동맥질환의 환자가 정상대조군에 포함되었을 가능성을 배제할 수 없다는 점이며, 셋째는 50% 이상의 협착소견을 보이는 관동맥의 수치와 심근경색증의 병력여부에 따라 관동맥질환의 진행정도를 결정하는 데에는 한계가 있다는 것이다. 50% 미만의 협착이더라도 미만성 병변이 50%이상의 국소적인 협착병변 보다 더 심한 관동맥질환 일 수 있고 또 같은 정도의 협착병변이라도 안정성 플라크보다는 불안정성 플라크가 더 진행된 관동맥 질환이라 할 수 있다. 따라서 현재로서 관동맥질환의 정도를 비교하는 것은 부분적으로만 가능하다 할 수 있겠다.

결론적으로 ABCA1 유전자의 R219K 다형성은 한 국민에서 서양인보다 더 높은 빈도로 관찰되었고 관동맥 질환의 진행을 예방하는 효과를 보였으며 특히 남자에서는 HDL콜레스테롤의 증가와 연관이 있었다. 그러나 본 연구에서의 여러 제한점을 고려할 때 보다 많은 대상의 추가적인 연구와 우리나라와 인종적인 배경이 비슷한 다른 아시아인들에서의 결과들과의 비교가 필요할 것으로 사료된다.

## 요 약

### 배경 및 목적 :

ABCA1은 콜레스테롤 역운반 과정의 주요한 역할을 하는 세포막 단백질로서 최근 ABCA1 유전자의 R219K 단일염기다형성 변이가 유럽인에서 보편적으로 관찰되며 혈중 HDL콜레스테롤의 증가와 함께 관동맥질환을 예방하는 효과를 나타내는 것으로 보고되었다. 이에 ABCA1 유전자의 R219K 단일염기다형성 변이가 한국인에서 혈중 지질 및 지단백과 관동맥질환에 미치는 영향에 대하여 알아보고자 하였다.

### 방 법 :

935명의 정상대조군과 196명의 관동맥질환 환자군을 대상으로 ABCA1 유전자 R219K다형성의 유전자

형을 조사하여 양군에서 각각의 R219K 유전자형 빈도를 비교하였고 양군에서 R219K 유전자형에 따른 혈중 지질 및 지단백 농도와 관동맥질환의 정도를 비교 분석하였다.

## 결 과 :

정상 한국인에서 ABCA1 유전자 R219K 다형성의 K 대립유전자는 72.0%의 보인자 빈도를 보였다. R219K 다형성의 빈도는 정상대조군과 관동맥질환의 환자군 간의 유의한 차이를 보이지 않았으나 정상인 남자 대조군에서 KK 유전자형이 다른 유전자형에 비해 유의하게 높은 HDL콜레스테롤치를 보였다. 또한 관동맥질환 환자의 경우 KK 유전자형에서 단일혈관질환의 빈도가 높았던 반면에 다혈관질환은 RR유전자형에서 더 높은 빈도를 보였다.

## 결 론 :

ABCA1 유전자의 R219K 다형성은 한국인에서 유럽인보다 더 높은 빈도로 관찰되었고 HDL콜레스테롤의 증가와 연관이 있으며 관동맥 질환의 진행을 억제하는 효과를 보였다.

**중심 단어 :** ATP-binding cassette transporters ; 관동맥질환 ; 다형성 ; 지단백.

## REFERENCES

- 1) World Health Organization. *The world health report 1999: making a difference*. Geneva: World Health Organization; 1999. Available from: <http://www.who.int/whr/1999/>. Accessed February 16, 2002.
- 2) Gordon DJ, Rifkind BM. *High density lipoproteins: the clinical implications of recent studies*. *N Engl J Med* 1989; 321:1311-6.
- 3) Genest JJ, McNamara JR, Salem DN, Schaefer EJ. *Prevalence of risk factors in men with premature coronary artery disease*. *Am J Cardiol* 1991;67:1185-9.
- 4) Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J. *Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol*. *N Engl J Med* 1999;341: 410-8.
- 5) Glomset JA, Norum KR. *The metabolic role of lecithin: cholesterol acyltransferase: perspectives from pathology*. *Adv Lipid Res* 1973;11:1-65.
- 6) Friedrickson DS, Altrocchi PH, Avioli LV, Goodman DW, Goodman HC. *Tangier disease: combined clinical staff conference at the National Institutes of Health*. *Ann Intern Med* 1961;55:1016-31.
- 7) Clee SM, Zwinderman AH, Engert JC, Zwarts KY, Molhuizen HO, Roomp K, Jukema JW, van Wijland M, van Dam M, Hudson TJ, Brooks-Wilson A, Genest J Jr, Kastelein JJ, Hayden MR. *Common genetic variation in ABCA1 is associated with altered lipoprotein levels and a modified risk for coronary artery disease*. *Circulation* 2001;103: 1198-205.
- 8) Brooks-Wilson A, Marcil M, Clee SM, Zhang LH, Roomp K, van Dam M, Yu L, Brewer C, Collins JA, Molhuizen HO, Loubser O, Ouellette BF, Fichter K, Ashbourne-Excoffon KJ, Sensen CW, Scherer S, Mott S, Denis M, Martindale D, Frohlich J, Morgan K, Koop B, Pimstone S, Kastelein JJ, Hayden MR. *Mutations in ABCA1 in Tangier disease and familial high density lipoprotein deficiency*. *Nat Genet* 1999; 22:336-45.
- 9) Bodzioch M, Ors E, Klucken J, Langmann T, Bottcher A, Diederich W, Drobnik W, Barlage S, Buchler C, Porsch-Ozcuremez M, Kaminski WE, Hahmann HW, Oette K, Rothe G, Aslanidis C, Lackner KJ, Schmitz G. *The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease*. *Nat Genet* 1999;22:347-51.
- 10) Rust S, Rosier M, Funke H, Real J, Amoura Z, Piette JC, Deleuze JF, Brewer HB, Duverger N, Deneffe P, Assmann G. *Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1*. *Nat Genet* 1999; 22:352-5.
- 11) Attie AD, Kastelein JP, Hayden MR. *Pivotal role of ABCA1 in reverse cholesterol transport influencing HDL levels and susceptibility to atherosclerosis*. *J Lipid Res* 2001;42:1717-26.
- 12) Clee SM, Kastelein JJ, van Dam M, Marcil M, Roomp K, Zwarts KY, Collins JA, Roelants R, Tamasawa N, Stulc T, Suda T, Ceska R, Boucher B, Rondeau C, DeSouich C, Brooks-Wilson A, Molhuizen HO, Frohlich J, Genest J Jr, Hayden MR. *Age and residual cholesterol efflux affect HDL cholesterol levels and coronary artery disease in ABCA1 heterozygotes*. *J Clin Invest* 2000;106:1263-70.
- 13) Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. *Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge*. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
- 14) Grant DM, Phillips MS. *Technologies for the analysis of singlenucleotide polymorphisms: an overview*. In: Kalow, Myer, Tyndale, editor. *Pharmacogenomics*. vol 113. New York: Marcel Dekker;2001. Chapter 10, p.183-90.
- 15) Klein I, Sarkadi B, Vradi A. *An inventory of the human ABC proteins*. *Biochim Biophys Acta* 1999;1461:237-62.
- 16) Brousseau ME, Bodzioch M, Schaefer EJ, Goldkamp AL, Kielar D, Probst M, Ordovas JM, Aslanidis C, Lackner KJ, Bloomfield Rubins H, Collins D, Robins SJ, Wilson PW, Schmitz G. *Common variants in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 in men with low HDL cholesterol levels and coronary heart disease*. *Atherosclerosis* 2001;154:607-11.
- 17) Lutucuta S, Ballantyne CM, Elghannam H, Gotto AM Jr, Marian AJ. *Novel polymorphisms in promoter region of ATP binding cassette transporter gene and plasma lipids, severity, progression, and regression of coronary atherosclerosis and response to therapy*. *Circ Res* 2001;88:969-73.
- 18) Cavelier LB, Qiu Y, Bielicki JK, Afzal V, Cheng JF, Rubin EM. *Regulation and activity of the human ABCA1 gene in transgenic mice*. *J Biol Chem* 2001;276:18046-51.
- 19) Luciani MF, Chimini G. *The ATP binding cassette transporter ABC1 is required for engulfment of corpses generated by apoptotic cell death*. *EMBO J* 1996;15:226-35.
- 20) Hamon Y, Luciani MF, Becq F, Verrier B, Rubartelli A, Chimini G. *Interleukin-1 secretion is impaired by inhibitors*

- of the ATP binding cassette transporter, ABC1. Blood* 1997; 90:2911-5.
- 21) Orso E, Broccardo C, Kaminski WE, Bottcher A, Liebisch G, Drobnik W, Gotz A, Chambenoit O, Diederich W, Langmann T, Spruss T, Luciani MF, Rothe G, Lackner KJ, Chimini G, Schmitz G. *Transport of lipids from golgi to plasma membrane is defective in Tangier disease patients and ABC1-deficient mice. Nat Genet* 2000;24:192-6.
  - 22) Heller DA, de Faire U, Pedersen NL, Dahlen G, McClearn GE. *Genetic and environmental influences on serum lipid levels in twins. N Engl J Med* 1993;328:1150-6.
  - 23) Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Ordovas J, Cohn SD, Schaefer MM, Castelli WP, Wilson PW. *Factors associated with low and elevated plasma high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels in the Framingham Offspring Study. J Lipid Res* 1994;35:871-82.
  - 24) de Backer G, de Bacquer D, Kornitzer M. *Epidemiological aspects of high density lipoprotein cholesterol. Atherosclerosis* 1998;137(Suppl):S1-S6.