

한국인에서 NAD(P)H: Quinone Oxidoreductase 1 (NQO1) 609 C → T 유전자 다형성과 혈당 농도의 관련성

단국대학교 의과대학 내과학교실

김도희

An Association between 609 C → T Polymorphism in NAD(P)H: Quinone Oxidoreductase 1 (NQO1) Gene and Blood Glucose Levels in Korean Population

Dohee Kim

Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Abstract

Background: NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1), which is an obligate two-electron reductase that utilizes NAD(P)H as an electron donor and is involved in the protection against oxidative stress, is likely involved in β -cell destruction. We evaluated the frequency of the NQO1 polymorphism and its association with blood glucose levels.

Methods: Genotypes were determined using a polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism-based assay in 56 patients and 48 healthy subjects. Fasting blood glucose, insulin, and lipid profiles were measured and homeostasis model assessment (HOMA)-insulin resistance (IR) was calculated from fasting glucose and insulin levels in the healthy subjects.

Results: The genotype frequencies of NQO1 polymorphism were C/C (56.7%), C/T (42.3%), and T/T (1.0%). There were no associations between the NQO1 polymorphism and body mass index, blood pressure, lipid profile, HbA1c, postprandial glucose, and HOMA-IR. However, NQO1 mutants (C/T and T/T) showed weak but significantly higher fasting blood glucose levels compared with wild type (C/C).

Conclusion: Our data suggest that NQO1 609 C → T polymorphism may be associated with glucose metabolism. (Korean Diabetes J 33:24-30, 2009)

Key words: Blood glucose, Human NQO1, Single nucleotide polymorphism

서론

산화 스트레스는 자유기(free radical)나 활성산화종(reactive oxygen species)의 과도한 생성과 이에 대한 적절한 항산화 방어기전이 불균형을 이룰 때 발생한다^{1,2)}. 산화 스트레스로 인한 세포 또는 조직의 손상은 당뇨병뿐만 아니라 염증, 죽상경화증, 악성종양 등 다양한 질환과 관련이 있는 것으로 알려져 있다^{1,2)}. 특히 베타세포는 다른 세포와는 달리 항산

화 효소의 발현이 매우 낮기 때문에 산화 스트레스에 취약하다. 따라서 산화 스트레스가 증가하면 인슐린을 분비하는 베타 세포가 쉽게 손상될 수 있고 당뇨병과 그로 인한 합병증이 발생할 수 있다^{2,3)}.

NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1)은 274개의 아미노산으로 구성된 세포질 내에 존재하는 환원효소로 항산화제로서의 촉매역할을 한다⁴⁾. 세포 내 산화 스트레스에 대한 방어 기능 이외에도 돌연변이나 암 유발의 억제에

접수일자: 2009년 2월 2일, 통과일자: 2009년 2월 14일

교신저자: 김도희, 단국대학교 의과대학 내과학교실, E-mail: dh9070@hanmail.net

관여한다고 잘 알려져 있다^{4,5)}. 그러나 NQO1을 발현하지 않는 NQO1 -/- 마우스 모델연구에서는 복부지방과 혈당이 감소하며, 혈중 인슐린 농도에는 차이가 없으나 인슐린저항성이 증가하고 혈중 및 간의 중성지방이 증가한다고 알려져 있어⁶⁾ 적어도 마우스에서는 NQO1이 복부지방의 양 및 포도당과 지방산의 대사에도 관여함을 알 수 있다. Palming 등은 NQO1이 사람에서도 주로 지방조직에서 많이 발현되며 지방조직의 NQO1 mRNA의 발현이 체중감량을 한 경우에 감소하고 지방조직의 양과 당 내성 및 aminotransferase와 양의 상관관계를 갖는다고 보고하였다⁷⁾.

NQO1의 중요한 유전자 다형성(polymorphism)은 exon 6의 609번째 핵산이 C에서 T로 치환되는 것으로 187번째 아미노산인 proline이 serine으로 바뀌어 단백질의 활성을 잃게 된다⁴⁾. 이러한 다형성의 빈도는 인종에 따라 다양하며 4~22% 정도로 보고되고 있다⁸⁾. NQO1 유전자 다형성의 임상적 중요성에 관해서는 일부 악성종양의 발생을 증가시키고 mitomycin C와 같은 항암제의 치료반응을 저하시키며 벤젠에 노출된 경우 혈액학적 독성을 유발한다고 알려져 있다^{4,5)}. NQO1 유전자 다형성과 혈당과의 연관성을 살펴본 연구로, Hirai 등은 NQO1 유전자 다형성과 제1형 당뇨병과 유의한 상관관계가 있다고 보고하였으나⁹⁾, Palming 등은 혈당과의 연관성이 없다고 하였다⁷⁾. 덴마크에서 제1형 당뇨병과 중국인에서 제2형 당뇨병과의 관련성을 본 연구에서도 NQO1 유전자 다형성과 혈당과의 연관성은 관찰되지 않았다^{10,11)}.

이에 저자들은 한국인에서 처음으로 NQO1 유전자 다형성의 발현빈도 및 혈당과의 연관성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 2차례에 걸쳐 시행되었는데, 첫 번째는 NQO1의 유전자 다형성에 대한 연구가 이루어지지 않은 상태에서 한국인에서 실제로 존재하는지 확인하기 위해 1차 연구를 수행하였고, NQO1의 유전자 다형성이 예상보다 높은 빈도로 관찰되어 혈당과의 연관성을 보고자 2차 연구에 진행하였다.

1차 연구는 2005년 8월부터 9월까지의 기간 동안 충남대학교병원에 내원하였거나, 입원하고 있는 환자들을 대상으로 하였고 총 56명이었다. 2차 연구는 2006년 3월부터 5월까지, 48명의 건강한 한국인 자원자를 대상으로 하였다. 모든 환자에게 연구 내용을 설명하였으며 동의서를 받았다.

2. 연구방법

1) 연구계획

1차 연구의 대상군은 금식 여부에 관계없이 무작위 혈액 채취를 시행하여, NQO1 유전자 다형성의 빈도를 측정하였다.

2차 연구의 대상군은 실험 전 8시간 이상의 금식 상태였고, 아침 공복상태에서 키와 몸무게의 신체계측, 수축기와 이완기 혈압, 일반혈액검사, 간기능검사, 전해질검사, 신장기능검사, 소변검사, 지질검사, 당화혈색소, 혈당 및 C-peptide를 측정하였다. 75 g 경구포도당부하검사를 시행하였고, 포도당부하 후 30분, 60분, 120분의 혈당을 측정하였다. 대상군에서 채취한 혈액에서 NQO1 유전적 다형성의 빈도 및 혈당과의 관련성을 평가하였다.

2) DNA 추출 및 유전자형 분석 방법(Genotyping Methods)

대상군의 말초혈액 ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) 혈액 샘플에서 QIAamp DNA blood midikit (Qiagen, Hilden, Germany)를 이용하여 genomic DNA를 추출하였다.

NQO1 609 C → T 유전자형을 결정하기 위하여 중합효소연쇄반응(Polymerase chain reaction, PCR) restriction fragment length polymorphism-based assay (RFLP)를 사용하였다¹²⁾. 중합효소연쇄반응은 표준조건에서 수행되었으며 사용된 primer는 다음과 같다: sense primer, 5'-TCCTCAGAGTGGCATTCTGC-3', antisense primer, 5'-TCTCCTCATCCTGTACCTCT-3'. 95℃에서 5분 동안 초기 변성(denaturation)을 한 후에, 순환성 조건화(cycling condition)가 30초간 95℃, 30초간 58℃, 45초간 75℃에서 35 cycle로 순차적으로 이루어졌다. 중합효소연쇄반응의 생성물은 0.5 mg/mL의 ethidium bromide를 포함하고 있는 1.5% agarose gel에서 전기영동으로 검출하였다.

검출된 중합효소연쇄반응의 생성물을 53℃에서 3시간 동안 HinfI (New England Biolabs, Beverly, MA) 10 U와 반응시킨 후, 3% agarose gel에서 전기영동으로 분석되었다. 야생형은 하나의 HinfI 부위와 195와 35 base pair 분절에 의하여 특징된다. 동종접합 변이형은 여분의 HinfI 부위를 형성하여 151, 44, 35 base pair 분절에 의하여 특징된다. 이종접합 변이형은 모든 대립형질을 가지고, 195, 151, 44, 35 base pair 분절에 의하여 특징된다.

3. 통계 처리

통계프로그램은 SPSS (for Windows version 15.0)를 사용하였으며, 모든 결과치 들은 평균 ± 표준편차로 기록하였

다. 결과수치를 사이의 비교는 t-test와 Chi-square test로 분석하였고, *P*값이 0.05 미만이면 유의한 것으로 평가하였다.

결 과

1. 전체 대상군에서의 NQO1 유전자 다형성의 발현

1차 연구의 대상 환자군 56명의 평균 나이는 45.5 ± 15.0 세이고, 남자는 25명, 여자는 31명이었다. 평균 키는 162.8 ± 8.6 cm, 몸무게는 62.6 ± 11.3 kg이며, 체질량지수는 23.5 ± 3.2 kg/m²였다. 당뇨병환자는 9명, 고혈압환자는 10명이었고, 과거에 폐결핵을 앓았던 환자가 2명이었다. NQO1 유전자 다형성의 발현에서 C/C 동형접합체의 야생형은 39명(69.6%)이었고, C/T 이형접합체는 17명(30.4%)이었으며, T/T 동형접합체의 변이형은 0명(0%)이었다. 남자에서 NQO1 유전자 다형성의 발현 비율은 25명 중, C/C 동형접합체의 야생형은 15명(60.0%)이었고, C/T 이형접합체는 10명(40.0%)이었으며, T/T 동형접합체의 변이형은 0명(0%)이었다. 여자의 경우 31명 중, C/C 동형접합체의 야생형은 24명(77.4%)이었고, C/T 이형접합체는 7명(22.6%)이었으며, T/T 동형접합체의 변이형은 0명(0%)이었다. 당뇨병이 없는 47명 중 C/C 동형접합체의 야생형은 31명(66.0%)이었고, C/T 이형접합체는 16명(34.0%)이었다. 당뇨병이 있는 9명 중 C/C 동형접합체의 야생형은 8명(88.9%)이었고, C/T 이형접합체는 1명(11.1%)으로 당뇨병의 유무에 따른 유전자형의 차이는 없었다(*P* = 0.170).

2차 연구의 건강한 자원자 대상군 48명의 평균 나이는 28.7 ± 9.08 세였고, 남자는 27명, 여자는 21명이었다. 평균 키는 167.1 ± 8.9 cm, 몸무게는 67.2 ± 12.3 kg이며, 체질량지수는 23.9 ± 3.1 kg/m²였다. 평균 수축기 혈압은 126.9 ± 14.4 mmHg, 이완기 혈압은 75.1 ± 7.3 mmHg였고, 공복 혈당은 92.7 ± 8.1 mg/dL, 75 g 경구당부하검사 후 30분의 혈당은 118.1 ± 25.4 mg/dL, 1시간의 혈당은 $115.6 \pm$

20.7 mg/dL, 2시간의 혈당은 99.3 ± 16.3 mg/dL이었다. 이전에 당뇨병, 고혈압, 폐결핵으로 진단받았던 사람은 없었다. NQO1 유전자 다형성의 발현은 대상군 48명 중, C/C 동형접합체의 야생형은 20명(41.7%), 이형접합체는 27명(56.3%), T/T 동형접합체의 변이형은 1명(2.0%)이었다. 남자에서 NQO1 유전자 다형성의 발현 비율은 27명 중, C/C 동형접합체의 야생형은 12명(44.4%), 이형접합체는 14명(51.9%), T/T 동형접합체의 변이형은 1명(3.7%)이었다. 여자에서 NQO1 유전자 다형성의 발현 비율은 21명 중, C/C 동형접합체의 야생형은 8명(38.1%), 이형접합체는 13명(61.9%), T/T 동형접합체의 변이형은 0명(0%)이었다.

두 차례의 연구 결과, 총 104명의 한국인에서 NQO1 유전자 다형성의 발현빈도는 다음과 같다(Fig. 1). C/C 동형접합체의 야생형은 59명(56.7%), 이형접합체는 44명(42.3%), T/T 동형접합체의 변이형은 1명(1.0%)이었다. 대립유전자의 빈도는 C 대립유전자 162명(77.9%), T 대립유전자 46명(22.1%)이었다. 유전자형의 분포는 Hardy-Weinberg equilibrium을 만족하였다. 남자에서 NQO1 유전적 다형성의 발현 비율은 52명 중, C/C 동형접합체의 야생형은 27명(51.9%), 이형접합체는 24명(46.2%), T/T 동형접합체의 변이형은 1명(1.9%)이었다. 여자에서 NQO1 유전자 다형성의 발현 비율은 52명 중, C/C 동형접합체의 야생형은 32명(61.5%), C/T 이형접합체는 20명(38.5%), T/T 동형접합체의 변이형은 0명(0%)이었다.

2. NQO1 유전자 다형성과 혈당의 관련성

건강한 한국인 자원자를 대상으로 한 2차 연구에서 NQO1 유전자 다형성과 혈당과의 관련성을 평가하였다. 대상군 48명 중에서, 공복 혈당이 100~125 mg/dL인 공복 혈당 장애는 9명, 75 g 포도당부하 후 2시간의 혈당이 140~199 mg/dL인 내당능장애는 2명이었으며, 공복 혈당장애와 내당능장애를 같이 진단받은 사람이 1명이었다. NQO1 유전적

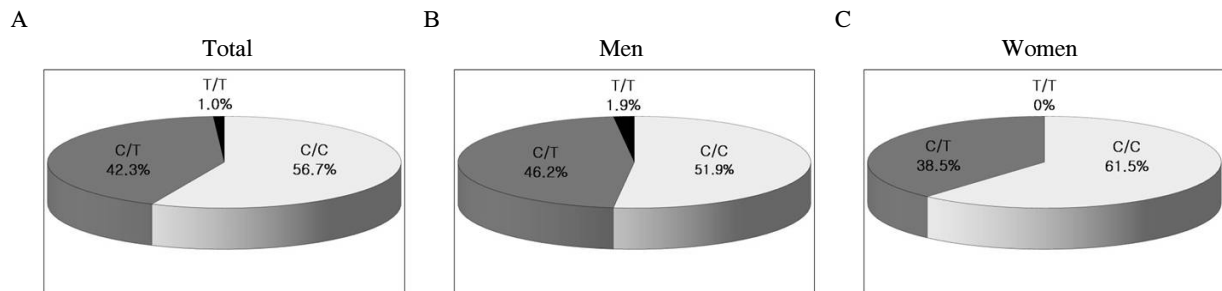


Fig. 1. The distributions of genotypes in subjects. A. Total. B. Men. C. Women.

다형성에서 T/T 동형접합체의 변이형을 보인 대상군 1명은 공복 혈당이 94 mg/dL, 포도당부하검사 후 120분의 혈당이 93 mg/dL로 정상 혈당을 보였다. NQO1의 유전적 변이 여부는 당뇨병이나 암의 가족력, 체질량지수, 혈중지질, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 당화혈색소, C-peptide, 포도당부하검사 후 120분 혈당과 의미 있는 관련성이 없었으나, 공복 혈당은 변이군에서 97.7 ± 5.30 mg/dL로 야생형보다 유의하게 높았다($P = 0.036$) (Table 1).

3. NQO1 유전자 다형성과 HOMA-IR과의 관련성

실험군 48명 중에서 측정된 혈당이 정상이고 추가 실험에 동의한 22명을 대상으로 혈장 공복 포도당 농도와 인슐린을 측정하였다. 공복 포도당의 평균값은 73.1 ± 8.40 mg/dL, 인슐린은 2.7 ± 2.73 μ U/mL, HOMA-IR은 1.59 ± 1.701 이었다. C/C 동형접합체의 야생형은 10명, 이형접합체는 11명, T/T 동형접합체의 변이형은 1명이었다. 역시, C/T 이형접합체와 T/T 동형접합체의 변이형을 같이 하여, C/C 동형접합체의 야생형과 평가하였고, NQO1의 유전적 변이 여부는 HOMA-IR과 의미 있는 관련성이 없었다(Table 2).

고 찰

NQO1은 NADH나 NADPH를 전자 전달자로 이용하여 Quinone과 그 유도체의 자유기나 활성산화종에서 두 개의 전자를 환원시키는 효소이다⁴⁾. 산화 스트레스나 발암물질 등에 의해 NQO1의 발현이 증가하며 모든 조직에서 발현되나 그 발현되는 정도는 개인 및 조직의 종류와 종양의 유무에 따라 다양하다⁴⁻⁶⁾. 또한 NQO1은 Quinone 및 그 유도체를 해독하고 산화 스트레스나 종양에 대한 세포 내 방어기능을 갖는다⁴⁻⁶⁾. 산화 스트레스는 지질, 단백질, 핵산을 손상시키고 세포의 기능을 저하시켜서 다양한 질환을 유발시킨다⁶⁾. 특히 세포 내 NAD(P)H: NAD(P) 비율의 변화는 pentose phosphate pathway에 영향을 미쳐서 궁극적으로 pyridine 핵산 합성 및 포도당신생합성과 유리 지방산의 대사에 관여한다⁶⁾. NQO1이 발현되지 않는 NQO1 -/- 마우스에서는 세포 내 NAD(P)H: NAD(P)의 비율이 증가되어 pentose phosphate pathway를 억제하고 pyridine 핵산 합성이 감소되어 결국 포도당신생합성과 지방조직의 생성이 감소된다⁶⁾.

NQO1 609 C → T 유전자 다형성이 있는 경우에 단백질 발현량의 감소로 효소 활성이 감소하게 된다. C/T 이형접합

Table 1. The relationship between NQO1 genetic polymorphism and metabolic parameters

	C/C	C/T and T/T	P
Numbers	20	28	
Body mass index (kg/m ²)	25.8 \pm 3.80	24.0 \pm 2.77	0.144
Triglyceride (mg/dL)	109.1 \pm 50.10	82.7 \pm 42.16	0.135
Total cholesterol (mg/dL)	169.7 \pm 14.89	169.8 \pm 30.48	0.990
HDL cholesterol (mg/dL)	51.8 \pm 9.69	51.32 \pm 8.37	0.893
LDL cholesterol (mg/dL)	96.1 \pm 16.52	102.0 \pm 24.90	0.518
Systolic BP (mm Hg)	129.9 \pm 10.61	127.6 \pm 13.29	0.645
Diastolic BP (mm Hg)	78.6 \pm 5.55	76.1 \pm 7.09	0.352
Fasting blood glucose (mg/dL)	92.8 \pm 7.08	97.7 \pm 5.30	0.036*
2 hour blood glucose (mg/dL)	100.7 \pm 13.17	103.4 \pm 18.41	0.691
Fasting C-peptide (pmol/mL)	0.98 \pm 0.29	0.88 \pm 0.26	0.23
2 hour C-peptide (pmol/mL)	2.68 \pm 1.11	2.44 \pm 0.73	0.37
HbA1c (%)	5.2 \pm 0.37	5.2 \pm 0.28	0.763

Data are expressed as means \pm S.D. * $P < 0.05$ vs. wild type. BP, blood pressure; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein.

Table 2. The relationship between NQO1 genetic polymorphism and HOMA-IR

	C/C	C/T and T/T	P
Numbers	10	12	
Glucose (mg/dL)	73.2 \pm 70.50	72.9 \pm 9.41	0.939
Insulin (μ U/mL)	2.30 \pm 2.59	3.06 \pm 2.91	0.531
HOMA-IR	1.36 \pm 1.569	1.79 \pm 1.848	0.568

Data are expressed as means \pm S.D. HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance.

체인 경우에는 유의하게 단백질 발현양이 감소하며 T/T 동형접합체인 경우에는 측정되지 않는다^{7,13}). 변이군에서 단백질양의 감소는 ubiquitin/proteasome계에 의한 분해가 가속화되기 때문으로 알려져 있다⁴). NQO1 609 C → T 유전자 다형성의 빈도는 인종에 따라 다양하게 보고되고 있는데 T/T 동형접합체인 변이형은 코카시안 족 3.4~4%, 아프리카-아메리칸 족 4.7~5%, 라틴 아메리칸 족 12.4~16%, 중국인 22%로 보고되고 있다^{7,8}). 본 연구에서는 총 104명의 한국인에서 C/C 동형접합체의 야생형은 59명(56.7%), 이형접합체는 44명(42.3%), T/T 동형접합체의 변이형은 1명(1%)으로 T/T 동형접합체가 상당히 낮게 관찰되었다. 하지만 Palmring 등⁷)의 보고에 의하면 Swedish Obese Subjects (SOS) reference study¹⁴)와 INTERGENE¹⁵) 연구에서 이용되었던 대상군에서 NQO1 T/T 동형접합체의 빈도가 각각 1.75%와 2.41%였다. 또한 Gaedigk 등의 보고에 의하면 T/T 동형접합체의 빈도가 코카시안 족 0.16%, 인도인 0.4%, 에스키모인 0.46%, 중국인 0.49%로¹⁶), 이와 비교해 볼 때 본 연구의 T/T 동형접합체의 빈도는 낮지만은 않다고 할 수 있다. 따라서 인종이나 연구조사대상에 따라 그 빈도가 다양할 것으로 생각된다.

NQO1 -/- 마우스는 복부 지방의 뚜렷한 감소 및 여러 대사지표의 변화를 보였다⁹). 본 연구에서는 유전자형에 따른 체질량지수, 혈압, 지질, 식후 2시간 혈당, 당화혈색소, 인슐린 농도, C-peptide, HOMA-IR에 차이는 없었다. 이것은 이전에 Palmring 등⁷)의 보고와 일치하는데 SOS reference study¹⁴) 및 INTERGENE¹⁵)과 Dallas Heart Study¹⁷)에서 이용되었던 대상들에서 비만여부에 관계없이 모두를 포함시켜서 조사한 경우에 체질량지수, 허리-엉덩이둘레 비, 혈압, 혈당, 지질, 인슐린 농도 등 여러 대사지표와 유전자형에 따른 차이는 관찰되지 않았다. 이들의 평균 체질량지수는 각각 30, 27.4, 30.5 kg/m²이었다. 그렇지만 SOS reference study의 대상군 중 비만하지만 건강한 사람들만을 대상으로 한 경우(체질량지수 38.1 kg/m²)에 C/T나 T/T와 같은 변이군에서 C/C 야생형보다 허리-엉덩이둘레 비가 더 낮게 측정되었고, 대사질환이 동반된 비만한 사람들(체질량지수 38.3 kg/m²)에서는 변이군에서 혈청 중성지방이 더 높았다⁷). 따라서 마우스와는 달리 사람에서는 적어도 비만한 경우에 NQO1 유전자형에 따른 대사지표의 변화가 동반될 가능성이 높으며 이것은 종의 차이뿐만 아니라 유전자 다형성의 빈도와도 관련이 있을 수 있다. 특히 NQO1이 지방조직에서 많이 발현되며 지방조직의 양과 NQO1의 발현양이 비례하기 때문에 비만의 유무 및 정도도 유전자 다형성의 빈도와 대사지표 변화에 중요할 것으로 생각된다. 본 연구에서 대

상군의 체질량지수는 23.9 kg/m²였으며 중국인에서 NQO1 유전자형에 따른 제2형 당뇨병의 연관성이 없음을 본 연구에서도 체질량지수는 25 kg/m²였다¹¹). 또한 Palmring 등이 대사지표와의 연관성이 없음을 본 연구⁷)의 평균 체질량지수는 27.4~30.5 kg/m²로 대사지표의 차이를 보였던 SOS reference 연구의 비만한 대상군과는 큰 차이가 있다. 흥미롭게도 본 연구에서는 변이군에서 공복 혈당이 작은 차이지만 유의하게 높았다. 공복과 당부하검사 후 2시간 C-peptide 농도는 변이군에서 유의하지는 않지만 낮은 경향을 보였다. NQO1 유전자 변이가 인슐린저항성에 미치는 영향을 알아보기 위해 시행한 추가분석에서 HOMA-IR은 차이가 없었다. 하지만 추가분석을 한 대상은 측정된 혈당이 모두 정상인 자원자들에서 시행했기 때문에 앞서 시행한 2차 전체 대상군의 평균 공복 혈당에 비해 낮고 대상수가 적다는 제한점이 있다. 따라서 이 연구결과로 NQO1 유전자 다형성과 인슐린저항성의 관계를 전혀 배제할 수는 없다. 또한 1차 대상군에서 당뇨병의 유무에 따른 유전자 다형성의 차이를 관찰할 수 없었지만 처음부터 분석하고자 했던 바가 아니었고 따라서 대상수도 적었다. 그리고 2차 연구의 변이군에서 공복 혈당이 높게 측정되었지만 평균 97.7 ± 5.30 mg/dL로 정상범위 안에 있었다. 따라서 2차 연구의 변이군에서 공복 혈당이 높은 것이 어떤 기전에 의한 것인지 인종 간의 차이인지 또 다른 어떤 의미가 있는지에 대해서는 더 연구가 필요하다.

본 연구의 주된 제한점은 대상수가 적다는 점이다. 그럼에도 불구하고 본 연구는 처음으로 한국인의 NQO1 유전자 다형성의 빈도를 조사하였고 건강한 한국인을 대상으로 NQO1 변이군에서 공복 혈당이 높은 경향이 있음을 관찰하였다. 이로써 아직 초보적인 연구결과이긴 하지만 산화 스트레스와 혈당과의 연관성을 설명하는 후보유전자로서의 가능성을 제시하였다는 데에 본 연구의 의의가 있다. 대상수를 늘리고 비만 유무에 따른 유전자형 빈도 차이에 대한 연구와 공복 혈당의 상승 기전에 대한 후속 연구 등이 더 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경: NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1)은 전자전달자로 NAD(P)H이용하여 2개의 전자를 환원시키는 효소로 베타세포 손상과 관련된 산화 스트레스에 대해 방어기능을 한다. 본 연구에서는 NQO1 유전자 다형성의 빈도 및 혈당과의 관련성을 조사하였다.

방법: 56명의 병원에 내원한 환자와 48명의 건강한 자원에서 polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism을 이용하여 유전자형 분석을 하였다. 48명의 건강한 대상군에서 공복 혈당, 인슐린, 지질 농도 등을 측정하였고 공복 혈당과 인슐린 농도를 이용하여 HOMA-insulin resistance를 계산하였다.

결과: 유전자형 분석에서 C/C 유전자형은 56.7%이고 C/T와 T/T 유전자형은 각각 42.3%와 1.0%였다. NQO1 유전자 다형성에 따른 체질량지수, 혈압, 지질, 당화혈색소, 식후 혈당 및 HOMA-IR에는 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 C/T나 T/T와 같은 유전자변이군이 C/C 야생형과 비교했을 때 작지만 유의하게 높은 공복 혈당치를 보였다.

결론: 이러한 결과는 한국인에서 NQO1 유전자 다형성이 혈당과 관련이 있을 수 있음을 시사한다.

참 고 문 헌

- West IC: Radicals and oxidative stress in diabetes. *Diabet Med* 17:171-80, 2000
- Kim SS, Son SM: Oxidative stress and cell dysfunction in diabetes: role of ROS produced by mitochondria and NAD(P)H oxidase. *Korean Diabetes J* 32:389-98, 2008
- Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Tanaka Y, Takahashi H: Glucose toxicity in beta-cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. *Diabetes* 52:581-7, 2003
- Ross D, Kepa JK, Winski SL, Beall HD, Anwar A, Siegel D: NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1): chemoprotection, bioactivation, gene regulation and genetic polymorphisms. *Chem Biol Interact* 129:77-97, 2000
- Joseph P, Xie T, Xu Y, Jaiswal AK: NAD(P)H:quinone oxidoreductase1 (DT-diaphorase): expression, regulation, and role in cancer. *Oncol Res* 6:525-32, 1994
- Gaikwad A, Long DJ 2nd, Stringer JL, Jaiswal AK: In vivo role of NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1) in the regulation of intracellular redox state and accumulation of abdominal adipose tissue. *J Biol Chem* 276:22559-64, 2001
- Palming J, Sjöholm K, Jernäs M, Lystig TC, Gummesson A, Romeo S, Lönn L, Lönn M, Carlsson B, Carlsson LM: The expression of NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 is high in human adipose tissue, reduced by weight loss, and correlates with adiposity, insulin sensitivity, and markers of liver dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2346-52, 2007
- Kelsey KT, Wiencke JK, Christiani DC, Zuo Z, Spitz MR, Xu X, Lee BK, Schwartz BS, Traver RD, Ross D: Ethnic variation in the prevalence of a common NAD(P)H:quinone oxidoreductase polymorphism and its implications for anticancer chemotherapy. *Br J Cancer* 76:852-4, 1997
- Hirai M, Suzuki S, Kasuga S, Chiba M, Toyota T: Association of DT-diaphorase Pro187Ser mutation with insulin-dependent diabetes mellitus in Japan. *Diabetes* 47(suppl 1):S696, 1998
- Kristiansen OP, Larsen ZM, Johannesen J, Nerup J, Mandrup-Poulsen T, Pociot F: No linkage of P187S polymorphism in NAD(P)H: quinone oxidoreductase (NQO1/DIA4) and type 1 diabetes in the Danish population. *DIEGG and DSGD. Danish IDDM epidemiology and genetics group and the Danish Study Group of Diabetes in Childhood. Hum Mutat* 14:67-70, 1999
- Wang G, Zhang L, Li Q: Genetic polymorphisms of GSTT1, GSTM1, and NQO1 genes and diabetes mellitus risk in Chinese population. *Biochem Biophys Res Commun* 341:310-3, 2006
- Eickelmann P, Schulz WA, Rohde D, Schmitzdrager B, Sies H: Loss of heterozygosity at the NAD(P)H-quinone oxidoreductase locus associated with increased resistance against mitomycin C in a human bladder carcinoma cell line. *Biol Chem Hoppe-Seyler* 375: 439-45, 1994
- Siegel D, McGuinness SM, Winski SL, Ross D: Genotype-phenotype relationships in studies of a polymorphism in NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1. *Pharmacogenetics* 9:113-21, 1999
- Sjöström L, Larsson B, Backman L, Bengtsson C, Bouchard C, Dahlgren S, Hallgren P, Jonsson E, Karlsson J, Lapidus L, Lindroos A-K, Lindstedt S, Lissner L, Narbro K, Näslund I, Olbe L, Sullivan M,

- Sylvan A, Wedel H, Ågren G: *Swedish obese subjects (SOS). Recruitment for an intervention study and a selected description of the obese state. Int J Obes Relat Metab Disord* 16:465-79, 1992
15. Berg CM, Lissner L, Aires N, Lappas G, Toren K, Wilhelmsen L, Rosengren A, Thelle DS: *Trends in blood lipid levels, blood pressure, alcohol and smoking habits from 1985 to 2002: results from INTERGENE and GOTMONICA. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 12:115-25, 2005
16. Gaedigk A, Tyndale RF, Jurima-Romet M, Sellers EM, Grant DM, Leeder JS: *NAD(P)H:quinone oxidoreductase; polymorphisms and allele frequencies in Caucasian, Chinese and Canadian Native Indian and Inuit populations. Pharmacogenetics* 8:305-13, 1998
17. Victor RG, Haley RW, Willett DL, Peshock RM, Vaeth PC, Leonard D, Basit M, Cooper RS, Iannacchione VG, Visscher WA, Staab JM, Hobbs HH: *The Dallas Heart Study: a population-based probability sample for the multidisciplinary study of ethnic differences in cardiovascular health. Am J Cardiol* 93:1473-80, 2004