

## 안드로겐수용체 유전자 CAG 반복 다형성과 갑상선 중독성 주기성 마비의 연관

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내분비내과, 울산대학교 아산생명과학연구소<sup>1</sup>, 국립암센터<sup>2</sup>

김원구 · 김태용 · 김정민<sup>2</sup> · 이윤수<sup>1</sup> · 최현정<sup>1</sup> · 김원배 · 송영기

### CAG Repeats in the Androgen Receptor Polymorphism do not Correlate with Thyrotoxic Periodic Paralysis

Won Gu Kim, Tae Yong Kim, Jung Min Kim<sup>2</sup>, Yoon Soo Rhee<sup>1</sup>,  
Hyun Jeung Choi<sup>1</sup>, Won Bae Kim, Young Kee Shong

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine;  
Asan Institute for Life Sciences<sup>1</sup>, University of Ulsan College of Medicine; and  
Research Institute and Hospital<sup>2</sup>, National Cancer Center

#### ABSTRACT

**Background:** Thyrotoxic periodic paralysis (TPP) occurs mostly in males, but no studies have addressed the role of androgen in the disease. Hyperinsulinemia can precipitate acute paralysis in TPP patients. CAG repeats in the androgen receptor (AR), an X-linked gene, correlate with serum insulin levels.

**Aim:** To evaluate whether CAG repeats in the AR gene might predict the susceptibility to TPP in Korean male Graves' patients.

**Methods:** We evaluated CAG repeat length in a series of 33 male TPP patients and 48 control patients by direct sequencing of the PCR product of the AR promoter site. Control patients were male Graves' patients without a history of paralysis.

**Results:** The CAG repeat length varied from 15 to 34 (median of 23). The upper quartile of CAG length was equal to or above 26 repeats (long AR). The distribution of long AR was 0.30 in TPP and 0.15 in control patients, respectively (odds ratio, 2.51; 95% confidence interval, 0.92~6.85;  $P = 0.09$ ).

**Conclusion:** AR gene polymorphisms may not confer genetic susceptibility to TPP in Korean male patients with Graves' disease. (J Korean Endocr Soc 23:117~122, 2008)

**Key Words:** Androgen receptor, Polymorphism, Thyrotoxic periodic paralysis

#### 서 론

갑상선중독성 주기성 마비(thyrotoxic periodic paralysis, TPP)는 갑상선 중독증의 합병증으로 동양인 남성에서 근육 마비와 저칼륨혈증 을 일으킨다[1]. 이온채널에서의 TPP의 원인이 되는 유전적 변이를 찾고자 하는 시도가 있어 왔다. 대상 유전자로서 *CACNA1S* (L형 전압의존 칼슘 이온통로의

알파 1S 아단위) 유전자[2~6], *KCNE3* (전압작동 칼륨 이온통로, Isk-related family, member 3) 유전자[7], *SCN4A* (IV형 전압작동 나트륨 이온통로의 알파 아단위) 유전자 [5,6,8]가 연구되었다. 일부 연구들은 이온 채널이 아닌 골격근 세포에 발현이 증가된 유전자, 즉  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase 유전자[6,9] 또는 제2형 베타 아드레날린 수용체 유전자[10]에 대하여 연구를 하기도 하였다. 하지만, 아직까지 TPP의 감수성 유전자는 확실하게 밝혀지지 않은 상태이다.

TPP의 병태생리는 아직까지 불확실하나 갑상선 중독증 환자에서 과량의 탄수화물을 섭취하였을 경우에 골격근의  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase 활성이 증가되어 다량의 칼륨이 세포 외에

접수일자: 2007년 11월 23일

통과일자: 2008년 1월 19일

책임저자: 김태용, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 내분비내과



## 결 과

## 고 찰

### 1. TPP 환자군과 대조군 간에 임상 특성 비교

TPP 환자군과 대조군 간에 연령 분포의 차이는 없었다 (TPP,  $33 \pm 9$ 세, 범위 17~49세 대조군,  $38 \pm 11$ 세, 범위 21~68세;  $P = 0.28$ ). 또한, 유리 T4의 수치도 TPP군과 대조군 간에 차이가 없었다 (TPP군,  $3.79 \pm 1.49$  pg/dL; 대조군,  $3.86 \pm 1.50$  pg/dL;  $P = 0.87$ ). TPP 환자군에서 마비 발생 당시 치료 전에 측정된 혈청 칼륨 수치는  $2.1 \pm 0.4$  mM (범위 1.5~3.0 mM)이었다.

### 2. AR 유전자 CAG 반복 다형성의 분포

AR 유전자 CAG 반복 다형성의 길이는 15에서 31로 중앙값은 23이었다. 상위 4분위에 해당하는 26 반복 이상을 "Long AR" 유전자형으로 정의하였으며, 나머지를 "Short AR" 유전자형으로 정의하였다 (Fig. 2).

### 3. TPP 환자군과 대조군 간에 AR 유전자 CAG 반복 다형성 분포 비교 (Table 1)

Long AR 유전자형이 TPP군에서는 33%에서 대조군에서는 14%에서 있었으며 두 군 간에 유의한 차이를 보이지는 않았다 (odds ratio, 2.95; 95% confidence interval, 0.86-11.2;  $P = 0.059$ ).

AR은 전통적인 리간드 활성화형 전사인자로 조직단계에서 안드로겐의 genomic action을 매개한다. AR 유전자 촉진염기서열 부위에서 글루타민산의 반복되는 CAG 반복 유전자 변이를 지닌다[18]. 이 CAG 유전자 반복의 길이가 수용체의 transactivation 기능에 영향을 주며 전통적인 안드로겐 의존적인 질환인 전립선암[19,20], 남성 불임[21,22]에 영향을 미친다. 최근에 AR 유전자 CAG 반복 다형성이 혈중 인슐린 농도에 독립적인 연관성을 보임이 알려졌다[16]. 따라서, 보다 긴 AR 유전자의 CAG 반복 서열을 지니는 경우 보다 높은 인슐린 농도를 지니게 되며 갑상선 중독증이 발생 시 보다 TPP가 발현한 가능성이 높다는 가설을 세울 수 있다. 이러한 가설을 입증하기 위하여 이 연구에서는 AR 유전자 CAG 반복 다형성을 확인하였다. AR의 리간드로 작용하는 남성 호르몬의 수치를 직접 측정하거나, 인슐린 등의 대사지표를 측정하는 것도 가설을 입증하는 데 보조적인 정보를 많이 줄 것으로 사료된다. 하지만, AR이라는 후보 유전자를 연구 기획단계에서 미리 정하고 진행하지 못하여 이를 측정하지 못하였다.

갑상선 중독성 주기성 마비는 동양인 남성에서 보다 흔한 것으로 알려져 있다. AR 유전자 CAG 반복 다형성의 빈도는 인구 집단에 따라 차이를 보이는 것으로 알려져 있다[23]. 전

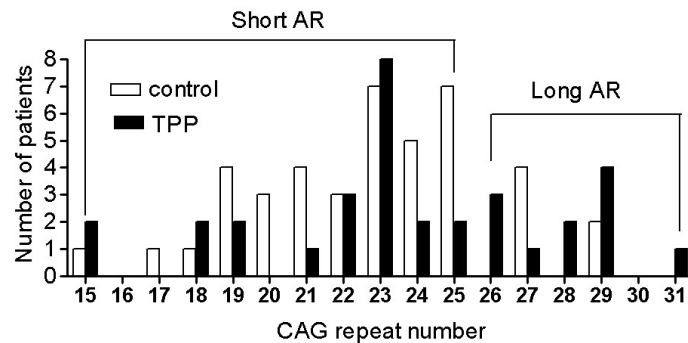


Fig. 2. Distribution of CAG repeats of the promoter lesion of the androgen receptor gene in male Graves' patients with (TPP) or without (GD only) history of thyrotoxic periodic paralysis.

Table 1. Polymorphism at the androgen receptor gene in male patients with thyrotoxic periodic paralysis (TPP) and male Graves' patients without previous history of paralysis (GD only)

	TPP (n = 50)		GD only (n = 48)		Odds ratio	95% Confidence interval	P*
	n		n				
Genotype frequency							
Long AR†	11	(0.33)	6	(0.14)	2.95	0.86-11.2	0.059
Short AR‡	22	(0.67)	36	(0.86)			

Genotype frequencies were given in parentheses.

\* P values was calculated by Fisher's exact test.

† The CAG length was equal or above 26 repeats.

‡ The CAG length below 26 repeats.

강한 백인 남성에서는 CAG 반복 염기서열의 평균이 21~22 반복이며[24,25] 동양인 남성에는 22~23 반복임이 보고되었다[20,25~27]. 이 연구에서도 더 긴 AR 유전자 CAG 반복 다형성을 지닌 환자가 TPP로 발현하는 비율이 보다 높았음을 고려하면, AR 유전자 CAG 반복 염기서열이 동양인에서 보다 긴 것이 동양인에서 갑상선중독성주기성 마비가 보다 흔함을 설명할 가능성도 있지만 추가적인 연구가 필요할 것이다.

TPP와 비슷한 임상양상을 보이는 가족성 저칼륨성 주기성 마비(familial hypokalemic periodic paralysis, FHPP)의 원인 유전자로 이온 채널 유전자의 돌연변이가 보고되어 TPP의 원인유전자도 이온채널 유전자일 것이라는 가정에 많은 연구가 있었다. CACNA1S 유전자 연구에서 유전자 돌연변이는 발견되지 않았으며[2~4], 일부 CACNA1S 유전자다형성이 TPP 감수성과 연관이 있음이 보고된 정도이다[4]. 최근까지, 하나의 KCNE3 유전자 돌연변이와[7] 다른 하나의 SCN4A 유전자 돌연변이[8]가 TPP환자에서 발견되었다. 정의상 TPP는 갑상선중독증 상태에서만 발생하여야 하는데, 두 개의 유전자 돌연변이는 갑상선 중독증을 수반하지 않는 FHPP로 진단된 가계 구성원에서도 존재하여 유전자 돌연변이가 TPP의 원인이라기보다는 FHPP 가계 중 한 명에서 갑상선 중독증이 우연히 걸렸을 개연성이 있다. 또한, 이 동일한 유전자 돌연변이가 대규모의 후속 연구에서는 전혀 발견되지 않았다[4~6]. 최근 연구는 이온 채널 유전자가 아닌 골격근에 발현이 많은 유전자들이 TPP의 감수성 유전자일 것이라는 가설에 따라 이루어지고 있다. Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase 유전자에 대하여는 TPP와 연관된 유전자 돌연변이나 유전자다형성이 밝혀지지 않았다[6,9]. 제2형 베타 아드레날린 수용체 유전자 다형성과 TPP 간의 연관성도 확인되지 않았다[10].

이 연구에서 더 긴 AR 유전자 CAG 반복 다형성을 지닌 환자가 TPP로 발현하는 비율이 보다 높았으나 통계적 유의성은 없었다. 남성 그레이브스병 환자에서 TPP 발생률을 10% 정도로 가정하면 TPP를 일으키는 유전자형의 분포를 10% 정도로 유추할 수 있고, 이를 근거로 계산하면 TPP 환자군과 대조군을 각각 100명씩 확보할 때 교차비(odds ratio) 3 정도의 감수성 유전자를 80% 정도의 통계적 검증력으로 밝힐 수 있다고 Tang 등[2]이 제시한 바 있다. 따라서, 본 연구에서 확보한 환자군과 대조군의 수는 각각 33명과 48명으로 AR 유전자의 효과를 입증하거나 부정하기에는 그 통계적 검증력이 부족하다. 국내의 다른 병원이나 국제적인 협조를 통한 보다 많은 TPP 환자군의 확보가 우리가 제시한 가설을 확인하는데 도움이 될 것이다.

결론적으로, 남성 그레이브스병 환자에서 AR 유전자 CAG 반복 다형성과 TPP의 유전적 감수성의 연관성을 확인할 수 없었다.

## 감사의 글

본 연구는 아산생명과학연구소의 연구비(2006-374) 지원에 의하여 이루어졌음.

## 요 약

**배경:** 갑상선 중독성 주기성 마비(thyrotoxic periodic paralysis, TPP)는 남성에서 주로 발생하기 때문에, 안드로겐이 발병기전에 관여할 수 있다. 하지만, 아직까지 TPP에서 안드로겐의 역할을 확인한 감수성 유전자 연구는 없었다. 고인슐린혈증의 TPP환자에서 급성 마비를 일으키는 중요한 인자임이 보고되었다. 안드로겐은 X 성염색체에 존재한 유전자에서 발현되는 안드로겐 수용체(androgen receptor, AR)를 통하여 작용한다. AR 유전자의 CAG 반복 염기서열의 길이가 혈중 인슐린 농도와 양의 독립적 상관관계가 있음이 보고되어 있다.

**목적:** AR 유전자 CAG 반복 다형성이 남성 그레이브스병 환자에서 TPP의 질병 감수성과 연관이 있는지를 알아보고자 하였다.

**방법:** 총 33명의 남성 TPP 환자와 48명의 대조군 환자에서 AR 유전자 CAG 반복 다형성을 AR 촉진자 부위를 PCR 반응으로 직접 염기서열 분석을 하여 정하였다. 대조군은 마비의 병력이 없는 남성 그레이브스병 환자로 하였다.

**결과:** CAG 반복 다형성의 길이는 15에서 31로 중앙값은 23이었다. 상위 4분위에 해당하는 26 반복 이상을 "Long AR" 유전자형으로 정의하였다. Long AR 유전자형이 TPP 군에서는 33%에서 대조군에서는 14%에서 있었으며 두 군 간에 유의한 차이를 보이지는 않았다(odds ratio, 2.95; 95% confidence interval, 0.86-11.2;  $P = 0.059$ ).

**결론:** 결론적으로, 남성 그레이브스병 환자에서 AR 유전자 CAG 반복 다형성과 TPP의 유전적 감수성의 연관성을 확인할 수 없었다.

## 참 고 문 헌

1. Kung AW: Clinical review: Thyrotoxic periodic paralysis: a diagnostic challenge. J Clin Endocrinol. Metab 91:2490-2495, 2006
2. Tang NL, Chow CC, Ko GT, Tai MH, Kwok R, Yao XQ, Cockram CS: The  $\alpha_{1S}$  subunit of the L-type calcium channel is not a predisposition gene for thyrotoxic periodic paralysis. Clin Endocrinol (Oxf) 66:229-234, 2007
3. Dias da Silva MR, Cerutti JM, Tengan CH, Furuzawa GK, Vieira TC, Gabbai AA, Maciel RM: Mutations

- linked to familial hypokalaemic periodic paralysis in the calcium channel  $\alpha 1$  subunit gene ( $Ca_v1.1$ ) are not associated with thyrotoxic hypokalaemic periodic paralysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 56:367-375, 2002
4. Kung AW, Lau KS, Fong GC, Chan V: Association of novel single nucleotide polymorphisms in the calcium channel  $\alpha 1$  subunit gene ( $Ca_v1.1$ ) and thyrotoxic periodic paralysis. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1340-1345, 2004
  5. Ng WY, Lui KF, Thai AC, Cheah JS: Absence of ion channels *CACNIAS* and *SCN4A* mutations in thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Thyroid* 14: 187-190, 2004
  6. Wang W, Jiang L, Ye L, Zhu N, Su T, Guan L, Li X, Ning G: Mutation screening in Chinese hypokalemic periodic paralysis patients. *Mol Genet Metab* 87:359-363, 2006
  7. Dias da Silva MR, Cerutti JM, Arnaldi LA, Maciel RM: A mutation in the *KCNE3* potassium channel gene is associated with susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4881-4884, 2002
  8. Lane AH, Markarian K, Braziumene I: Thyrotoxic periodic paralysis associated with a mutation in the sodium channel gene *SCN4A*. *J Pediatr Endocrinol Metab* 17:1679-1682, 2004
  9. Kung AW, Lau KS, Cheung WM, Chan V: Thyrotoxic periodic paralysis and polymorphisms of sodium-potassium ATPase genes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 64: 158-161, 2006
  10. Kim TY, Song JY, Kim WB, Shong YK: Arg16Gly polymorphism in beta2-adrenergic receptor gene is not associated with thyrotoxic periodic paralysis in Korean male patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 62:585-589, 2005
  11. Ober KP: Thyrotoxic periodic paralysis in the United States. Report of 7 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 71:109-120, 1992
  12. Chan A, Shinde R, Chow CC, Cockram CS, Swaminathan R: In vivo and in vitro sodium pump activity in subjects with thyrotoxic periodic paralysis. *BMJ* 303:1096-1099, 1991
  13. Mulder JE: Thyroid disease in women. *Med Clin North Am* 82:103-125, 1998
  14. Sweeney G, Klip A: Regulation of the  $Na^+/K^+$ -ATPase by insulin: why and how? *Mol Cell Biochem* 182: 121-133, 1998
  15. Lee KO, Taylor EA, Oh VM, Cheah JS, Aw SE: Hyperinsulinaemia in thyrotoxic hypokalaemic periodic paralysis. *Lancet* 337:1063-1064, 1991
  16. Zitzmann M, Gromoll J, von Eckardstein A, Nieschlag E: The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene modulates body fat mass and serum concentrations of leptin and insulin in men. *Diabetologia* 46:31-39, 2003
  17. R Development Core Team: R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria. R Foundation for Statistical Computing. available from: <http://www.R-project.org>.
  18. Edwards A, Hammond HA, Jin L, Caskey CT, Chakraborty R: Genetic variation at five trimeric and tetrameric tandem repeat loci in four human population groups. *Genomics* 12:241-253, 1992
  19. Beilin J, Ball EM, Favaloro JM, Zajac JD: Effect of the androgen receptor CAG repeat polymorphism on transcriptional activity: specificity in prostate and non-prostate cell lines. *J Mol Endocrinol* 25:85-96, 2000
  20. Hsing AW, Gao YT, Wu G, Wang X, Deng J, Chen YL, Sesterhenn IA, Mostofi FK, Benichou J, Chang C: Polymorphic CAG and GGN repeat lengths in the androgen receptor gene and prostate cancer risk: a population-based case-control study in China. *Cancer Res* 60:5111-5116, 2000
  21. Tut TG, Ghadessy FJ, Trifiro MA, Pinsky L, Yong EL: Long polyglutamine tracts in the androgen receptor are associated with reduced trans-activation, impaired sperm production, and male infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3777-3782, 1997
  22. Mifsud A, Sim CK, Boettger-Tong H, Moreira S, Lamb DJ, Lipshultz LI, Yong EL: Trinucleotide (CAG) repeat polymorphisms in the androgen receptor gene: molecular markers of risk for male infertility. *Fertil Steril* 75:275-281, 2001
  23. Zitzmann M, Nieschlag E: The CAG repeat polymorphism within the androgen receptor gene and maleness. *Int J Androl* 26:76-83, 2003
  24. Edwards A, Hammond HA, Jin L, Caskey CT, Chakraborty R: Genetic variation at five trimeric and tetrameric tandem repeat loci in four human population groups. *Genomics* 12:241-253, 1992
  25. Platz EA, Rimm EB, Willett WC, Kantoff PW,

- Giovannucci E: Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals. J Natl Cancer Inst 92: 2009-2017, 2000
26. van Houten ME, Gooren LJ: Differences in reproductive endocrinology between Asian men and Caucasian men--a literature review. Asian J Androl 2:13-20, 2000
27. Wang G, Chen G, Wang X, Zhong J, Lu J: The polymorphism of (CAG)<sub>n</sub> repeats within androgen receptor gene among Chinese male population. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi 18:456 -458, 2001