

아포지단백 E 유전자 변이와 백내장의 관련성

지미정¹ · 임정수² · 백혜정¹

가천의과대학교 안과학교실¹, 가천의과대학교 예방의학교실²

목적: APOE 유전자 다형성과 백내장의 관련성에 관하여 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 인천 지역 성인을 대상으로 면접과 혈액검사, 안과 검진을 통해 인구학적 요인과 생활 습관, APOE 유전자 다형성, 혈중 지질, 수정체 상태 등을 조사하였다.

결과: 전체 126명 중 백내장 환자군은 88명(69.8%), 대조군 38명(30.2%)이었다. APOE 유전자 다형성과 대립유전자 분포에 있어 백내장 환자군과 대조군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 다중 로지스틱 회귀분석 결과 APOE ε2 대립 유전자를 갖는 경우 그렇지 않은 경우에 비해 0.367배로 백내장 발병 확률이 낮았으며 이는 통계적으로 경계선 영역에서 유의한 결과로 나타났다($p=0.053$).

결론: APOE ε2 대립 유전자가 백내장과 통계적으로 경계선 영역에서 역상관 관계를 보였다.

〈대한안과학회지 2011;52(4):420-428〉

백내장은 전세계적으로 가장 많은 실명의 원인으로 실명 환자의 반수 이상인 약 천오백만명 이상의 실명의 원인이 되며 개발도상국에서 성인의 약 50%에서, 미국과 같은 선진국에서는 65세 이상 성인의 50%의 유병률을 보인다.¹⁻⁵ 국내보고에 따르면 40세 이상 성인의 32.8-43.5%에서 백내장이 나타나며 유병률은 연령에 따라 현저히 증가하여 80대에는 거의 100%에서 백내장 초기 변화를 보인다고 한다.⁶ 백내장의 발생에 직접적으로 영향을 주는 요인으로 현재까지 알려진 것은 안외상이나 안내수술, 만성 안내염증, 장기간의 스테로이드 사용, 선천백내장 등이다. 그러나 대부분의 백내장은 원인이 밝혀져 있지 않은 상태이며 많은 연구를 통해 백내장의 위험인자로 연령, 성별, 흡연, 근시, 당뇨 등 전신질환, 자외선 조사 등이 밝혀져 있다.^{2,5,7-9} 최근 유전공학의 발달로 유전자 관련 연구가 의학 및 생물학 전반에서 광범위하게 시행되고 있으며 안과영역에서도 망막 혈관 질환이나 연령관련황반변성, 녹내장, 백내장 등과 유전자 관련 연구가 진행되고 있다.¹⁰⁻²⁴

백내장의 병인에 있어 고분자량의 단백질 집합체가 중요

한 역할을 하는데 이 중 베타-아밀로이드 집합체는 수정체 상피세포의 섬유모세포양 세포(fibroblast-like cell)로의 분화 및 이로 인한 백내장 발생에 관여한다.²⁵ 백내장과 알츠하이머 병은 둘 다 퇴행성 질환으로 두 질환 모두에서 병적 단백질 집합체가 특징적인데 뇌내에 베타-아밀로이드(beta-amyloid)의 축적이 알츠하이머 병에서 특징적이며, 베타-아밀로이드는 알츠하이머 병 환자의 수정체에서도 발견되고 백내장의 원인이 된다.^{26,27}

Apolipoprotein E (APOE) 유전자는 299개의 아미노산으로 구성된 다형성 당단백질(polymorphic glycoprotein)로서 지질대사과정에 중요한 역할을 한다. APOE는 19번째 염색체의 장완에 위치하며 이들의 세 가지의 주요 대립유전자(allele)들은 ε2, ε3 및 ε4로 표시되고 이 중 두 개의 대립유전자가 한 쌍을 이루어 각각 동형접합체(ε2/ε2, ε3/ε3, ε4/ε4) 또는 이형접합체(ε2/ε3, ε2/ε4, ε3/ε4) 형태로 발현한다.²⁸ APOE 유전자는 알츠하이머 병의 유전적 위험인자이며 동맥경화증, 대뇌유전분혈관병증, 관상동맥질환 등의 여러 심장혈관질환에서 빈도가 높다고 알려져 있다.²⁸ 또한 당뇨, 파킨슨병, 류마티스 관절염, 정신분열증, 베타 탈라세미아 등과의 관련성도 제기되고 있다.²⁹⁻³⁷

알츠하이머 병과 관련하여 APOE ε4 대립유전자와의 연관성이 많은 연구들에서 보고되며 APOE ε4 대립유전자가 베타-아밀로이드 대사에 영향을 미쳐 알츠하이머 병 발생에 관여한다고 알려져 있다.³⁸ 베타-아밀로이드 집합체가 알츠하이머 병 환자에서만뿐만 아니라 일반인의 백내장의 병인에 관여할 수 있다는 사실에 근거하여 APOE 유전자

■ 접수 일: 2010년 6월 28일 ■ 심사통과일: 2010년 9월 10일
■ 게재허가일: 2011년 2월 17일

■ 책임저자: 백 혜 정

인천시 남동구 구월1동 1198
가천의대부속 길병원 안과
Tel: 032-460-3364, Fax: 032-460-3358
E-mail: hjpaik@gilhospital.com

* 본 논문의 요지는 2008년 제100회 대한안과학회 학술대회에서 포스터로 발표되었음.

다형성과 백내장 사이에 상관관계에 대한 연구가 있어 왔다.^{18,19} Utheim et al¹⁸은 APOE $\epsilon 4$ 대립유전자와 백내장 사이에 약한 역상관관계가 있어 APOE $\epsilon 4$ 를 갖는 경우 그렇지 않은 경우에 비하여 백내장을 가질 확률이 낮다고 보고한 반면, Zetterberg et al¹⁹은 APOE 유전자 다형성과 백내장 사이에 어떠한 연관성도 찾아내지 못하였다. 안과적으로 APOE와 연령관련황반변성, 망막혈관폐쇄, 망막병증 등과 관계에 대한 연구는 비교적 많은 데 비하여^{18,19-24} 백내장과 관련한 연구는 거의 없으며^{18,19} 이 또한 Caucasian을 대상으로 한 연구여서 동양인, 특히 한국인을 대상으로 한 연구와 차이가 있을 수 있다. 이에 저자는 한국인에서 APOE와 백내장의 관련성에 관한 연구를 통해 노인 인구의 가장 흔한 안과질환 이며 실명의 가장 흔한 원인인 백내장의 유전적 위험요인을 분석하고자 하였다.

대상과 방법

2005년 10월 17일부터 11월 18일까지 인천광역시 보건지표 가구 조사에 참여하고 이 후 APOE 유전체 검사 및 안과검진을 받았던 인천광역시의 성인을 대상으로 하였다.

설문조사는 사전에 연구의 취지와 조사방법에 대하여 교육을 받은 조사 요원들이 시민들과 면접하는 방법으로 실시하였다. 모든 환자에게 설문과 검사의 내용에 대하여 설명하고 구두나 서면으로 동의를 받았다. 설문지의 구성은 성, 연령, 학력, 사회경제적 특성 등의 인구학적인 변수와 흡연 상태, 음주 상태, 일상생활, 신체 활동 정도 등의 생활습관 변수, 그리고 질병력에 대한 조사항목으로 구성되었다. 건강검진은 신장, 체중, 혈압, 식전 혈당, 총 콜레스테롤 측정 및 APOE 등에 대한 유전자 검사로 구성되었으며, 유전자 검사에 대해서는 가천의대 길병원 임상시험윤리위원회의 승인을 받았다.

혈액검사를 위한 혈액의 채취는 전날 저녁 식사 이후 12시간 이상의 공복상태를 유지하도록 한 후 다음날 오전에 시행하였다. 혈청 지질, 혈당, APOE 측정을 위하여 보존제가 첨가되지 않은 진공튜브에 혈액을 채취하였으며, 채취 직후부터 검사실에서 원심분리하기 전까지 얼음에 보관한 채로 수송하였다. 검사실에 도착한 혈액은 4°C에서 3,000 rpm으로 10분 동안 원심 분리한 후에 검사를 실시하였다.

혈청 지질(총 콜레스테롤, 중성지질, 고밀도 지단백 콜레스테롤)은 AU5400 자동 분석기(Olympus, Mishima, Japan)를 이용한 표준화된 효소법으로 측정하였고, 저밀도 지단백 콜레스테롤은 Friedwald 식을 이용하여 계산, 측정하였다. 혈당은 hexokinase-ultraviolet 측정법에 의해 Ascensia Glucodisc (Bayer, New York, NY, USA)를 이용하여 측정하였다.

APOE 유전자 다형성

대상자의 말초혈액 백혈구에서 DNA를 추출하여 중합효소 연쇄 반응법으로 증폭하였다. PCR에 사용된 primer 1은 5'-ACAGAATTCGCCCCGGCCTGGTACAC-3'이고 primer 2는 5'-TAAGCTTGGCACGGCTGTCCAAGGA-3'이었다. PCR 혼합물은 총 용적 10 μ l으로 0.25 mM의 dNTP, 1.5 mM염화칼슘(MgCl₂), 0.75U 유전자 중합효소(Solgent, Seoul, Korea), 50 ng genomic DNA, 0.25 μ M의 primer1과 2로 구성하였다. 유전자증폭기(PTC-200: MJ Research, Inc, Watertown, MA, USA)를 이용하여 94°C에서 5분간 DNA를 변성시킨 후 94°C에서 30초간 변성, 64°C에서 40초간 결합, 72°C에서 90초간 확장시키는 과정을 40회 반복하여 증폭시키고, 마지막으로 72°C에서 5분간 확장반응을 시켰다. 증폭산물을 제한효소인 HhaI (Takara Co.Ltd., Kyoto, Japan) 5 U로 반응시킨 후, 10% polyacrylamide gel에 전기 영동하여 ethidium bromide로 염색한 후 자외선 하에서 APOE 유전자형을 결정하였다. APOE 유전자 다형성은 $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 4/\epsilon 4$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ 와 같이 6가지 유전형으로 분류하였다.

안과적 검사

안외상, 안내염증 등의 안과적 질환 과거력이나 백내장 수술 과거력을 확인하였고 고혈압, 당뇨, 심혈관계 질환 등의 전신질환 동반 여부와 가족력을 조사하였다.

나안시력 및 안경착용자의 경우 안경시력을 추가로 검사하였고, 현성굴절검사를 통하여 굴절상태를 확인 후 최대교정시력을 측정하였다.

산동 후 세극등 현미경 검사를 통하여 수정체의 상태를 LOCS III에 의하여 분류하였다.³⁹ LOCS III 분류표상 단안이 나 양안에 2단계 이상의 핵혼탁이나 핵색조 변화가 있거나 2단계 이상의 피질 혼탁, 또는 1단계 이상의 후낭하 혼탁이 있는 경우, 또는 백내장 수술로 인해 인공수정체가 있는 경우 백내장 환자군으로 분류하고 그렇지 않은 경우 대조군으로 하였다. 백내장 환자군의 경우 수정체 혼탁의 위치에 따라 핵성, 피질성, 후낭하 또는 복합형으로 분류하였다. 단안 인공수정체안의 경우는 반대편 눈의 수정체의 상태에 따라 분류하였고 양안 인공수정체안의 경우는 분류에서 제외하였다.

통계 분석

자료분석은 SPSS for windows, version 11.0 (Chicago, IL, USA)을 이용하였으며 환자군과 대조군의 일반적인 특

성을 알아보기 위하여 기술통계로 실수와 백분율, 평균과 표준편차를 구하였다. 환자군과 대조군간에 유전자형이나 대립 유전자의 빈도차이는 χ^2 검정을 하여 p 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다. APOE유전형에 따른 백내장의 빈도를 산출하였고, APOE유전자다형성과 백내장과의 관련성은 다중 로지스틱 회귀분석을 이용하여 위험도와 95% 신뢰구간을 제시하였다. 위험도와 95% 신뢰구간은 연령과 성별, 고혈압, 당뇨, 안외상력, 혈청지질 등의 혼란변수를 통제한 후 관련성을 파악하였다. 통계적 유의 수준은 p 값이 0.05 미만인 경우로 하였다.

결 과

전체 대상자 126명 중 백내장 환자군은 88명(69.8%), 대조군은 38명(30.2%)이었고, 남자 27명(21.4%), 여자 99명(78.6%)이었다. 전체 평균 연령은 61.29 ± 12.96 세였고, 백내장 환자군은 66.32 ± 9.85 세, 대조군은 49.63 ± 11.81 세로 백내장 환자에서 유의하게 높았다($p < 0.001$). 총 콜레스테롤은 백내장 환자군에서 206.75 ± 34.24 mg/dl,

대조군에서 183.79 ± 36.89 mg/dl로 환자군에서 유의하게 높았으며($p = 0.001$), 중성지방과 고밀도지단백 콜레스테롤은 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 백내장 환자군에서 고혈압 병력의 빈도가 43.2%로 대조군에 비해 높았으며 이는 통계적으로 유의하였다($p = 0.018$). 그 외 흡연, 음주, 당뇨, 안외상 병력에 있어서 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다($p > 0.05$) (Table 1).

환자군에서 양안 인공수정체안을 가진 10명을 제외한 78명의 백내장을 혼탁의 위치에 따라 분류한 결과 핵성 34명, 피질성 10명, 후낭하 27명, 복합형이 7명이었다.

APOE 유전자 다형성

전체 대상자의 APOE 유전자 다형성은 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 형이 80명(63.5%)으로 가장 높은 빈도를 나타냈으며 $\epsilon 3/\epsilon 4$ 28명(22.2%), $\epsilon 2/\epsilon 3$ 16명(12.7%), $\epsilon 2/\epsilon 4$ 1명(0.8%), $\epsilon 2/\epsilon 2$ 1명(0.8%) 순이었다. APOE 유전자 다형성은 백내장 환자군과 대조군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았으며 분포의 차이도 보이지 않았다($p > 0.05$) (Fig. 1). 또한 APOE

Table 1. Baseline characteristics of the subjects

Variables	Cataract (n = 88)	Control (n = 38)
Mean age (mean \pm SD, yr)*	66.32 \pm 9.85	49.63 \pm 11.81
Male/Female (n)	22/66	5/33
Ocular trauma history (n)	5	1
Smoking (%)	19.3	10.5
Alcohol drinking (%)	20.5	21.1
Hypertension (%)	43.2	21.1
Diabetes mellitus (%)	19.3	13.2
Serum lipid		
Total cholesterol (mean \pm SD, mg/dl)*	206.75 \pm 34.24	183.79 \pm 36.89
Triglyceride (mean \pm SD, mg/dl)	144.51 \pm 153.02	98.66 \pm 53.49
HDL-cholesterol (mean \pm SD, mg/dl)	48.55 \pm 12.31	51.63 \pm 14.09

*Statistically significant ($p < 0.05$) with χ^2 test.

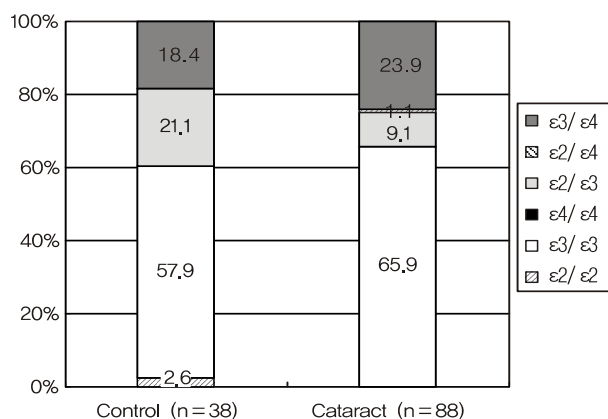


Figure 1. Distribution of APOE polymorphism in control and cataract group (χ^2 test, p value = 0.174).

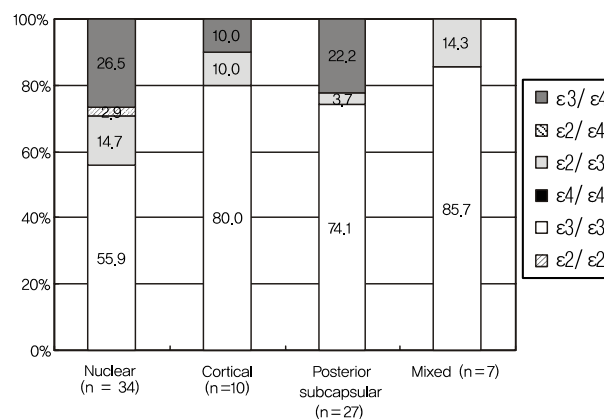


Figure 2. Distribution of APOE polymorphism in cataract subgroups (χ^2 test, p value = 0.615).

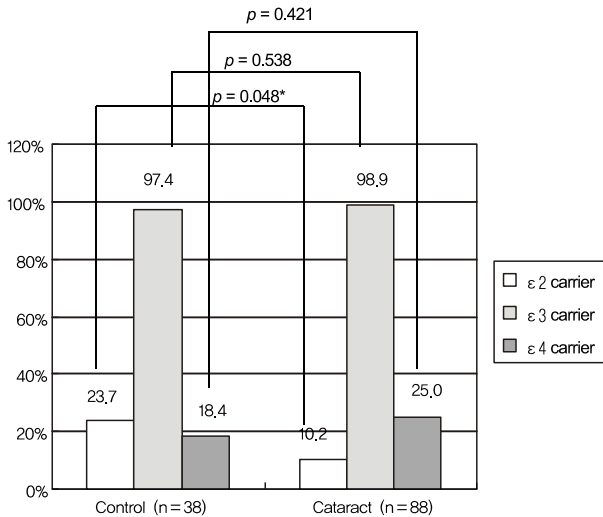


Figure 3. Allele frequency of APOE polymorphism in control and cataract group (χ^2 test). *Statistically significant.

유전자 다형성은 백내장 유형간에도 유의한 차이를 보이지 않았다($p>0.05$) (Fig. 2).

전체 대상자의 대립유전자 빈도는 APOE ϵ_3 가 80.95%로 가장 높았으며 ϵ_4 (11.51%), ϵ_2 (7.54%)순이었다. 전체 대상자를 각 대립유전자 유무에 따라 분류하였을 때 ϵ_2 대립 유전자를 갖는 대상자는 18명(14.3%), 갖지 않는 경우는 108명(85.7%)이었으며, 백내장 환자군에서 ϵ_2 대립 유전자를 갖는 대상자는 환자군의 10.2%로 대조군의 23.7%에 비해 적었으며 이는 통계적으로 유의하였다($p=0.048$) (Fig. 3). APOE ϵ_3 와 ϵ_4 대립유전자의 경우 환자군과 대조군에 빈도의 차이를 보이지 않았다($p>0.05$) (Fig. 3). 각 대립유전자와 백내장 유형간에는 유의한 관련성을 보이지 않았다($p>0.05$) (Fig. 4). 대립유전자 유무에 따른 혈청 지질 수치를 비교해 보았을 때 총 콜레스테롤 수치는 ϵ_2 대립유전자를 갖는 경우 평균 170.44 mg/dl로 ϵ_2 가 없는 경우의 204.72 mg/dl에 비해 유의하게 낮았으며($p<0.001$), ϵ_3 대립유전자를 갖는 경우 총 콜레스테롤 평균 수치는 200.72 mg/dl로 ϵ_3 가 없는 대상자의 144.50 mg/dl에 비해 유의하게 높았다($p=0.030$). ϵ_4 대립유전자 유무에 따른 총 콜레스테롤 수치의 차이는 없었다($p>0.05$). 중성지질, 고밀도 지단백 콜레스테롤 수치에 있어서는 각 대립유전자 유무에 따른 차이는 보이지 않았다($p>0.05$) (Fig. 5).

연령, 성별, 고혈압, 당뇨, 혈청 지질, 안외상력, APOE 유전자 다형성이 백내장에 미치는 영향

백내장 발병에 영향을 미치는 변수에 대하여 알아보기 위해 백내장을 반응변수로 하고 성별, 연령, 고혈압, 당뇨,

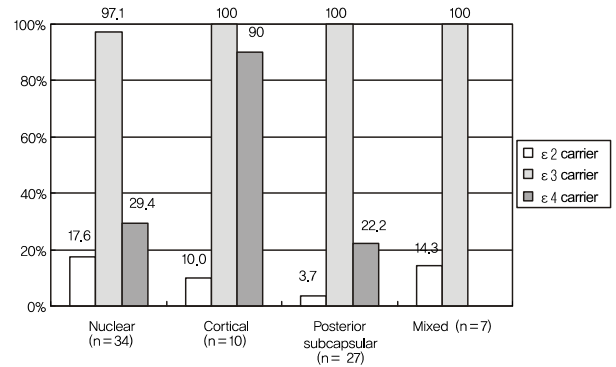


Figure 4. APOE allele in cataract subgroups (χ^2 test, p -value = 0.401, 0.727, 0.269).

혈청 지질(총 콜레스테롤, 중성지질, 고밀도 지단백 콜레스테롤) 수치, 안외상력, APOE ϵ_2 대립유전자를 설명변수로 하여 다중 로지스틱 회귀분석을 실시하였다. 백내장은 연령이 1세 증가시 1.15배 높게 나타났으며 이는 통계적으로 유의하였다($p<0.001$). 또한 APOE ϵ_2 대립유전자를 갖는 경우 그렇지 않은 경우에 비해 0.367배로 백내장 발병 확률이 낮았으며 이는 통계적으로 경계선 영역에서 유의하였다($p=0.053$). 그 외 성별, 고혈압이나 당뇨 유무, 혈청 지질 수치, 안외상력, APOE 유전자 다형성은 백내장과 유의한 상관관계를 보이지 않았다($p>0.05$) (Table 2).

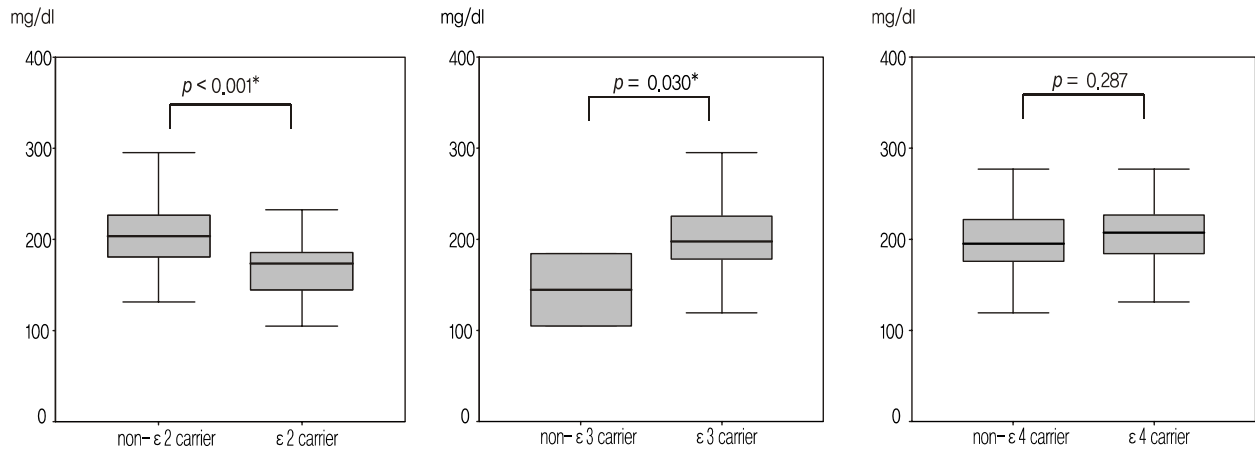
고 찰

백내장은 실명의 원인 중 약 50%에 해당되며 현재 백내장에 대한 유일한 치료법은 수술적으로 수정체를 제거하는 것으로 백내장 수술은 전세계적으로 노인인구에서 가장 흔히 시행되는 수술이 되었다.⁴⁰ 백내장의 원인과 위험인자에 대한 이해가 백내장 발생을 늦추거나 예방하는 비수술적 방법을 모색하는 데 도움이 될 수 있다.

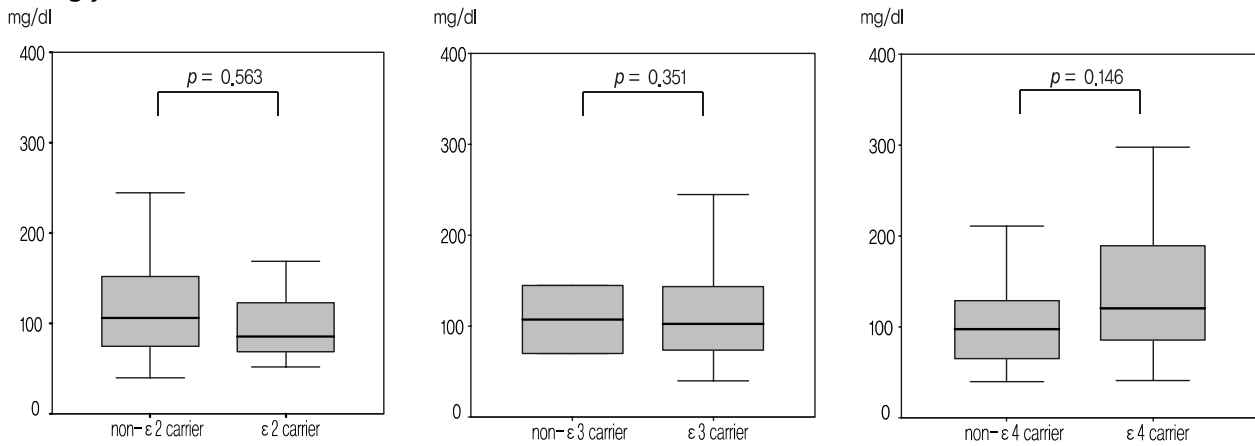
APOE 유전자는 299개의 아미노산으로 구성된 다형성 당단백질(Polymorphic glycoprotein)로서 지질대사과정에 중요한 역할을 하며 알츠하이머 병을 비롯한 여러 질환과의 관련성이 밝혀져 있다.²⁸⁻³⁸ 현재 우리나라에서 APOE 유전자형의 분포는 ϵ_2/ϵ_2 0.5%, ϵ_2/ϵ_3 9.5%, ϵ_2/ϵ_4 0.8%, ϵ_3/ϵ_3 72.9%, ϵ_3/ϵ_4 15.3%, ϵ_4/ϵ_4 0.9%로 알려져 있다.⁴² 본 연구에서도 ϵ_3/ϵ_3 형이 63.5%로 가장 높은 빈도를 나타냈으며 ϵ_3/ϵ_4 22.2%, ϵ_2/ϵ_3 12.7%, ϵ_2/ϵ_4 0.8% 순으로 유사한 결과를 보였다.

APOE 유전자 다형성과 안과적 질환과의 연관성에 관한 연구를 살펴보면 DeAngelis et al²⁰은 신생혈관성 연령관련 황반변성과 관련이 없다고 하였으며, Wong et al²¹은 APOE 유전자 다형성이 중년의 초기 연령관련황반변성과는 상관

A. Cholesterol



B. Triglyceride



C. HDL-cholesterol

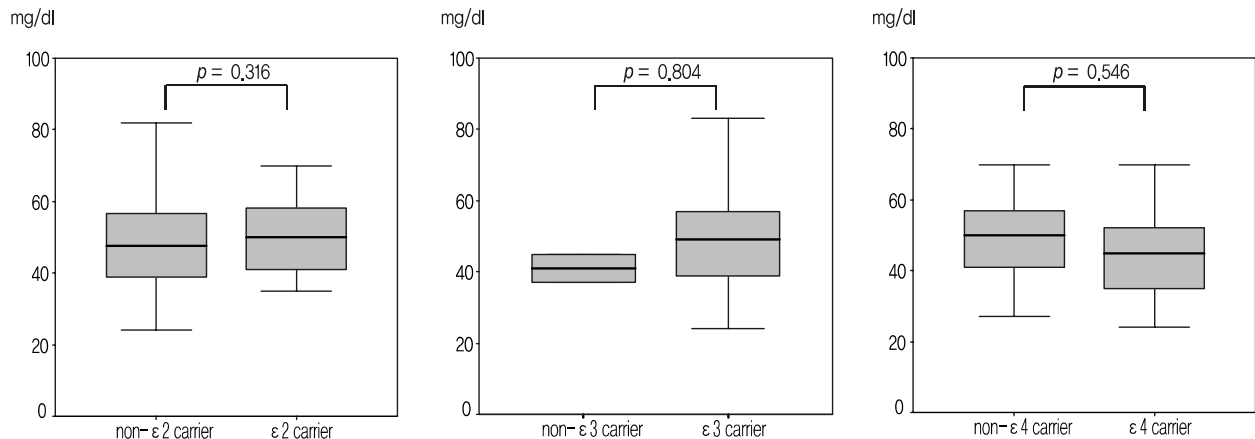


Figure 5. Mean total cholesterol (A), triglyceride (B), HDL-cholesterol (C) in groups according to apolipoprotein E allele (*t*-test).
*Statistically significant.

이 없으나 65세 이상의 백인에서 후기 연령관련황반변성과 관련된다고 하였다. 대립유전자의 역할에 관해 Tikellis et al²²은 ε2 대립유전자가 후기 연령관련황반변성의 위험을 높이며 ε4 대립유전자는 방어적 역할을 한다고 하였다. 또한 Utheim et al¹⁸은 APOE ε3를 가진 그룹에서 그렇지 않

은 경우에 비해서 황반부 평균두께가 높으며 좋은 시력을 보이는 것으로 미루어 ε3가 황반부에서 신경섬유층에 보호 효과가 있다고 보고하였다. Liew et al^{23,24}의 보고에 따르면 지역사회 연구를 통해 APOE 유전자 다형성과 당뇨병성 망막병증과는 관련이 없었으며 비당뇨병성 망막병증과는 약

Table 2. Multiple logistic regression for cataract

Variable		Odds ratio (95% CI)*	p-value
Age		1.15 (1.08-1.22)	<0.001
Sex	Female/Male	1.27 (0.33-4.89)	0.733
Diabetes	Yes/No	0.50 (0.12-2.11)	0.349
Hypertension	Yes/No	0.89 (0.27-3.01)	0.856
Cholesterol	>220/≤220	1.47 (0.41-5.28)	0.559
Triglyceride	>200/≤200	2.65 (0.49-14.26)	0.256
HDL-cholesterol	≤40/>40	1.06 (0.31-3.63)	0.927
Ocular trauma	Yes / No	914 (0-∞)	0.784
APOE [†]	ε3/ε3	1.00	
	ε3/ε4	0.81 (0.21-3.08)	0.761
	ε2/ε3	0.43 (0.09-2.08)	0.292
	ε2/ε4	550.35 (0-∞)	0.917
	ε2/ε2	0.00 (0-∞)	0.834
APOE [†] ε2	carrier /non-carrier	0.367(0.13-1.02)	0.053

*CI = confidence interval; [†]APOE = apolipoprotein E.

한 상관관계가 있었다. APOE 유전자 다형성과 백내장 사이의 관계에 대해 Utheim et al¹⁸은 APOE ε4와 백내장 사이에 약한 역상관관계가 있어 ε4를 가지고 있는 경우 그렇지 않은 경우에 비하여 백내장 유병률이 낮다고 보고한 반면 Zetterberg et al¹⁹은 어떠한 APOE 유전자 다형성과 백내장 사이에 연관성을 발견하지 못했다고 하였다. 본 연구에서 APOE 유전자 다형성과 백내장과는 관련이 없었으며 ε2 대립유전자 유무와는 역상관관계를 보였다. 여러 백내장의 위험인자 연구를 살펴보면 백내장의 특정 유형에 영향을 미치는 위험인자가 있다. 예를 들면 흡연은 핵성 백내장의 유병률을 높이며 경구 스테로이드 복용은 후낭하 백내장의 발생과 관련된다.⁷ 본 연구에서는 APOE 유전자 다형성이나 APOE 대립유전자와 특정 백내장 유형과의 상관관계는 찾을 수 없었다.

APOE 유전형은식이섭취에 대한 혈중 콜레스테롤의 반응에도 영향을 미치는데, ε4 대립형질이 있는 경우 식이요법으로 LDL/HDL 비를 크게 개선할 수 있고 ε2 대립형질이 있으면 콜레스테롤 강하제인 lovastatin에 잘 반응한다는 보고가 있다.⁴¹ 혈중 콜레스테롤은 백내장의 위험인자로 밝혀져 있지 않으나 최근 콜레스테롤 생합성의 결함을 보이는 lathosterolosis 환자에서 양안성의 후낭하 백내장 발생 1예가 보고되었으며⁴³ Klein et al⁴⁴은 혈청 콜레스테롤 수치를 낮추어 심혈관질환의 예방 목적으로 널리 사용되는 statin 복용이 핵성 백내장 발생률을 낮춘다고 하였다. 본 연구에서 백내장 환자군에서 총 콜레스테롤 수치가 대조군에 비해 높았고 ε2 대립형질의 빈도가 유의하게 낮았다. 이는 APOE ε2가 있는 경우 콜레스테롤에 어떤 영향을 미쳐 백내장 발생률을 낮추는데 관계한다는 가설을 생각해 볼 수 있다.

기존의 연구들과 본 연구 간에 차이를 보이는 이유는 몇

가지가 있을 수 있다. APOE 유전자 다형성과 백내장 사이의 관계에 관한 연구 자체가 많지 않으며, Utheim et al¹⁸의 연구에서 대상자의 수는 88명, Zetterberg et al¹⁹의 연구는 689명으로 연구마다 대상자의 수의 많은 차이가 있고, 통계적 유의성을 입증하기에 논란이 있을 수 있다. 본 연구에서 대상자의 수는 126명으로 대상자의 수가 통계적 유의성을 입증하기에는 부족하고 인천지역 주민을 대상으로 하여 지역적 차이가 간과되었을 가능성이 있다. 또한 유전자 다형성에 관한 연구들은 유전자에 따라 다른 민족 집단에서는 비교적 높은 빈도로 보고되었음에도 불구하고 한국인에서는 매우 낮은 빈도로 발견되어 질병관련 다형성으로서의 의의가 없거나, 이와는 반대로 다른 민족에서는 보고되지 않았던 유전자 변이가 한국인에서 높은 빈도로 관찰되는 등 인종이나 민족간에 결과의 차이가 있을 수 있다. 본 연구 대상자 126명의 전체 평균 연령은 61세이었고, 여자가 99명(78.6%)이었으며, 69.8%에서 백내장 소견을 보였다. 이는 국내보고에 따른 60대 백내장 유병률인 33.3-50.3%보다 높은 것으로⁶ 이는 연구에 자원한 대상자들이 비교적 건강에 관심이 많고 시력저하 등의 안증상이 있는 사람들이 포함되었을 선택오차를 배제할 수 없다. 또한 백내장 환자군의 평균 연령이 대조군에 비해 유의하게 높아 백내장의 가장 잘 알려진 위험인자인 노화로 인한 영향을 보정하기 위하여 다중 로지스틱 회귀분석을 실시하였다.

Apolipoprotein E는 LRP1 (low-density lipoprotein receptor-related protein 1, 저밀도 지단백 수용체 관련 단백질 1)과 같은 APOE 수용체를 통해 콜레스테롤의 신경 흡수(neuronal uptake)를 촉진하는데 이 LRP1의 다형성과 tau 다형성 사이의 복합적인 유전자 영향이 APOE ε4 대립유전자와 상관없이 알츠하이머병의 위험도를 높인다는 보고가 있다.⁴⁵ 즉 APOE 수용체 다형성이 APOE 유전자 다형

성과 별개로 특정질환과 관련될 수 있으므로 APOE 수용체 다형성과 백내장 사이의 관계에 대한 추가적인 연구가 시행된다면 APOE 유전자의 영향을 좀 더 직접적으로 밝힐 수 있을 것이다.

본 연구는 APOE 유전자 다형성과 백내장 사이의 관계에 관한 한국인을 대상으로 한 최초의 연구라는 데 의의가 있으나 추후 보다 많은 지역에서 더 많은 수를 대상으로 한 전향적 연구가 진행된다면 한국인에서 백내장과 APOE와의 관계를 더욱 명확히 밝힐 수 있을 것으로 기대한다.

결론적으로 본 연구에서 인천 지역에 거주하는 성인 126명 중 69.8%에서 백내장 소견을 보였으며 관련이 있는 인자는 나이와 총 콜레스테롤 수치, 고혈압 병력이었다. 이들을 대상으로 시행한 APOE 유전자 다형성 중 가장 많은 유형은 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 형이었고 백내장 환자군과 대조군 사이에 빈도의 차이를 보이지 않았으며 백내장 유형간에도 차이를 보이지 않았다. 또한 APOE $\epsilon 2$ 대립유전자가 백내장과 통계적으로 경계선 영역에서 역상관관계를 보였다.

참고문헌

- 1) Javitt JC, Wang F, West SK. Blindness due to cataract: epidemiology and prevention. *Annu Rev Public Health* 1996;17:159-77.
- 2) Taylor HR. Epidemiology of age-related cataract. *Eye* 1999;13:445-8.
- 3) Kupfer C. Bowman lecture. The conquest of cataract: a global challenge. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1985;104:1-10.
- 4) Ederer F, Hiller R, Taylor HR. Senile lens changes and diabetes in two population studies. *Am J Ophthalmol* 1981;91:381-95.
- 5) Hodge WG, Whitche JP, Satariano W. Risk factors for age-related cataracts. *Epidemiol Rev* 1995;17:336-46.
- 6) Shyn KH, Kim JC, Kim WS, et al. An epidemiological study of the risk factors contributing to the senile cataractogenesis by the Korean Cooperative Cataract Epidemiology Study Group (KCCESG). *J Korean Ophthalmol Soc* 1992;33:127-34.
- 7) Delcourt C, Cristol JP, Tessier F, et al. Risk factors for cortical, nuclear, and posterior subcapsular cataracts: the POLA study. *Pathologies Oculaires Liées à l'Age*. *Am J Epidemiol* 2000;151:497-504.
- 8) West SK, Valmadrid CT. Epidemiology of risk factors for age-related cataract. *Surv Ophthalmol* 1995;39:323-34.
- 9) Leske MC, Chylack LT Jr, Wu SY. The lens opacities case-control study. Risk factors for cataract. *Arch Ophthalmol* 1991;109:244-51.
- 10) Cahill MT, Stinnett SS, Fekrat S. Meta-analysis of plasma homocysteine, serum folate, serum vitamin B (12), and thermolabile MTHFR genotype as risk factors for retinal vascular occlusive disease. *Am J Ophthalmol* 2003;136:1136-50.
- 11) Zetterberg M, Tasa G, Prince JA, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphisms in patients with cataract. *Am J Ophthalmol* 2005;140:932-4.
- 12) Di Crecchio L, Parodi MB, Sanguinetti G, et al. Hyperhomocysteinemia and the methylenetetrahydrofolate reductase 677C-T mutation in patients under 50 years of age affected by central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2004;111:940-5.
- 13) Cahill MT, Stinnett SS, Fekrat S. Meta-analysis of plasma homocysteine, serum folate, serum vitamin B (12), and thermolabile MTHFR genotype as risk factors for retinal vascular occlusive disease. *Am J Ophthalmol* 2003;136:1136-50.
- 14) Boyd S, Owens D, Gin T, et al. Plasma homocysteine, methylene tetrahydrofolate reductase C677T and factor II G20210A polymorphisms, factor VIII, and VWF in central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1313-5.
- 15) Cahill M, Karabatzaki M, Donoghue C, et al. Thermolabile MTHFR genotype and retinal vascular occlusive disease. *Br J Ophthalmol* 2001;85:88-90.
- 16) Dodson PM, Haynes J, Starczynski J, et al. The platelet glycoprotein Ia/Ia gene polymorphism C807T/G873A: a novel risk factor for retinal vein occlusion. *Eye* 2003;17:772-7.
- 17) Jünemann AG, von Ahsen N, Reulbach U, et al. C677T variant in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2005;139:721-3.
- 18) Utheim ØA, Ritland JS, Utheim TP, et al. Apolipoprotein E genotype and risk for development of cataract and age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2008;86:401-3.
- 19) Zetterberg M, Zetterberg H, Palmér M, et al. Apolipoprotein E polymorphism in patients with cataract. *Br J Ophthalmol* 2004;88:716-8.
- 20) DeAngelis MM, Ji F, Kim IK, et al. Cigarette smoking, CFH, APOE, ELOVL4, and risk of neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2007;125:49-54.
- 21) Wong TY, Shankar A, Klein R, et al. Apolipoprotein E gene and early age-related maculopathy: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology* 2006;113:255-9.
- 22) Tikellis G, Sun C, Gorin MB, et al. Apolipoprotein e gene and age-related maculopathy in older individuals: the cardiovascular health study. *Arch Ophthalmol* 2007;125:68-73.
- 23) Liew G, Shankar A, Wang JJ, et al. Apolipoprotein E gene polymorphisms are not associated with diabetic retinopathy: the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Ophthalmol* 2006;142:105-11.
- 24) Liew G, Shankar A, Wang JJ, et al. Apolipoprotein E gene polymorphisms and retinal vascular signs: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arch Ophthalmol* 2007;125:813-8.
- 25) Lee KW, Seomun Y, Kim DH, et al. Possible role of amyloid beta-(1-40)-BSA conjugates in transdifferentiation of lens epithelial cells. *Yonsei Med J* 2004;45:219-28.
- 26) Benjamin R, Leake A, Edwardson JA, et al. Apolipoprotein E genes in Lewy body and Parkinson's disease. *Lancet* 1994;343:1565.
- 27) Goldstein LE, Muffat JA, Cherny RA, et al. Cytosolic beta-amyloid deposition and supranuclear cataracts in lenses from people with Alzheimer's disease. *Lancet* 2003;361:1258-65.
- 28) Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, et al. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2002;155:487-95.
- 29) Eichner JE, Ferrell RE, Kamboh MI, et al. The impact of the apolipoprotein E polymorphism on the lipoprotein profile in insulin-dependent diabetes: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes

- Complications Study IX. *Metabolism* 1992;41:347-51.
- 30) Eto M, Watanabe K, Makino I, Ishii K. Apolipoprotein E allele frequencies in non-insulin-dependent diabetes mellitus with hypertriglyceridemia (type IIb, III, IV, and V hyperlipoproteinemia). *Metabolism* 1991;40:776-80.
- 31) Chowdhury TA, Dyer PH, Kumar S, et al. Association of apolipoprotein epsilon2 allele with diabetic nephropathy in Caucasian subjects with IDDM. *Diabetes* 1998;47:278-80.
- 32) Economou-Petersen E, Aessopos A, Kladi A, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele as a genetic risk factor for left ventricular failure in homozygous beta-thalassemia. *Blood* 1998;92:3455-9.
- 33) Hasegawa H, Nishi S, Ito S, et al. High prevalence of serum apolipoprotein E4 isoprotein in rheumatoid arthritis patients with amyloidosis. *Arthritis Rheum* 1996;39:1728-32.
- 34) Roses AD. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. The tip of the susceptibility iceberg. *Ann N Y Acad Sci* 1998;855:738-43.
- 35) Inzelberg R, Chapman J, Treves TA, et al. Apolipoprotein E4 in Parkinson disease and dementia: new data and meta-analysis of published studies. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998;12:45-8.
- 36) Chen JY, Hong CJ, Chiu HJ, et al. Apolipoprotein E genotype and schizophrenia. *Neuropsychobiology* 1999;39:141-3.
- 37) Forsell Y, Basun H, Corder EH, et al. Psychotic symptoms and apolipoprotein E genotypes in an elderly population. *Biol Psychiatry* 1998;44:139-40.
- 38) Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993;261:921-3.
- 39) Chylack LT Jr, Wolfe JK, Singer DM, et al. The lens opacities classification system III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol* 1993;111:831-6.
- 40) Steinberg EP, Javitt JC, Sharkey PD, et al. The content and cost of cataract surgery. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1041-9.
- 41) Shin MH, Kim HN, Cui LH, et al. The effect of apolipoprotein E polymorphism on lipid levels in Korean adults. *J Korean Med Sci* 2005;20:361-6.
- 42) Cobb MM, Teitlebaum H, Risch N, et al. Influence of dietary fat, apolipoprotein E phenotype, and sex on plasma lipoprotein levels. *Circulation* 1992;86:849-57.
- 43) Cavallini GM, Masini C, Chiesi C, et al. Cataract development in a young patient with lathosterolosis: a clinicopathologic case report. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:139-42.
- 44) Klein BE, Klein R, Lee KE, Grady LM. Statin use and incident nuclear cataract. *JAMA* 2006;295:2752-8.
- 45) Vázquez-Higuera JL, Mateo I, Sánchez-Juan P, et al. Genetic interaction between tau and the apolipoprotein E receptor LRP1 Increases Alzheimer's disease risk. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;28:116-20.

=ABSTRACT=

An Association Study of Apolipoprotein E Gene Polymorphism and Cataracts

Mijung Chi, MD, PhD¹, Jung Soo Im, MD, PhD², Hae Jung Paik, MD, PhD¹

Department of Ophthalmology, Gachon University of Medicine and Science¹, Incheon, Korea

Department of Preventive Medicine, Gachon University of Medicine and Science², Incheon, Korea

Purpose: To evaluate the association of apolipoprotein E (APOE) polymorphism and cataracts in the Korean population.

Methods: The present research included participants from a population-based study in Incheon, Korea. A sample of 126 adults genotyped for polymorphisms of APOE underwent a medical interview, an eye examination which included visual acuity testing, slitlamp cataract evaluation and fundus examination. The APOE polymorphism was determined using a polymerase chain reaction method.

Results: Eighty-eight participants (69.8%) were diagnosed with cataracts or had undergone cataract surgery in 1 or both eyes, and 38 participants (30.2%) demonstrated no signs of cataract. The frequencies of the APOE genotypes and alleles were not significantly different from the cataract and the control group. APOE ϵ 2 carriers were less likely to have cataracts than non- ϵ 2 carriers with an odds ratio of 0.367 which was almost statistically significant with the multiple logistic regression analysis ($p = 0.052$).

Conclusions: There was no significant correlation of APOE genotype and cataracts. However, a slight negative association of APOE ϵ 2 and cataracts were found in the Korean population.

J Korean Ophthalmol Soc 2011;52(4):420-428

Key Words: Apolipoprotein E, Cataract, Gene polymorphism

Address reprint requests to **Hye Jung Paik, MD, PhD**

Department of Ophthalmology Gachon University Gil Hospital,

#1198 Guwol 1-dong, Namdong-gu, Incheon 405-760, Korea

Tel: 82-32-460-3364, Fax: 82-32-460-3358, E-mail: hjpaik@gilhospital.com