

동맥경화증 발생에서 아디포넥틴 유전자 다형성의 역할

포천중문의대 내과학교실

조 용 욱 · 김 수 경

The Role of Polymorphism of Adiponectin Gene in the Atherosclerosis

Yong-Wook Cho, Soo-Kyung Kim

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Pochon CHA University

비만은 당대사 장애, 이상지혈증, 고혈압, 고인슐린 혈증 등 대사증후군과 관련되어 사회적 문제로 대두되고 있다. 이러한 질환들은 심혈관계 질환 등 죽상 동맥경화증의 발생과 밀접하게 관련되어 있다[1]. 그러나 비만을 비롯한 대사질환들이 인슐린 저항성을 일으키고, 궁극적으로 동맥경화증을 유발하는 정확한 기전은 밝혀지지 않고 있으나, 지방세포가 분비하는 다양한 cytokine (adipocytokine)들이 중요한 매개 물질 중의 하나로 생각되고 있다. 이런 물질로서 렙틴 (leptin)[2], tumor-necrosis factor-[3], plasma activator inhibitor type 1[4], adiponectin[5], resistin[6], 아디포넥틴 (adiponectin)[7] 등이 있다. 특히 apM1 (adipose most abundant gene transcript 1)의 유전산물인 아디포넥틴은 대사적 작용이 여러 역학 연구에서 확인되면서, 가장 중요한 adipocytokine으로 대두되고 있다. 아디포넥틴은 비만한 사람에서 낮게 측정된다[8]. 또한 제2형 당뇨병을 포함해서 인슐린저항성이 있는 경우 낮게 측정되며[9], 특히 심혈관계 질환이 동반된 경우 더욱 낮게 측정되어 아디포넥틴이 항동맥경화 (anti-atherogenic) 작용을 가지고 있음을 추정할 수 있다[10].

실제 아디포넥틴이 항동맥경화 또는 항염 (anti-inflammatory) 작용을 가진다는 것은 여러 연구에 의해 잘 알려져 있다[11~13]. 아디포넥틴은 단핵구가 내피세포에 결합하는 것과 대식세포에서 cytokine들의

합성을 억제하며[11], nuclear factor B의 신호전달을 조절하고[14], 대식세포가 포말세포 (foam cell)로 전환되는 것을 억제하기도 한다[15]. 이러한 작용을 고려할 때, 아디포넥틴은 혈관의 염증과 동맥경화증의 관계를 규명하는 실마리로 여겨진다. 또한 아디포넥틴 유전자의 missense mutation을 갖는 사람들에서 혈중 아디포넥틴 농도가 낮으며, 또한 인슐린저항성 및 관상동맥 질환 등 대사 증후군의 표현형을 보이기도 한다[16]. 더불어 혈관 손상 후 신생내막 (neointima) 및 혈관 평활근 세포의 증식이 관찰되는 아디포넥틴 knockout-mice에서 아디포넥틴 투여는 신생내막 증식을 억제하는 효과를 보여 주었다[13]. 이러한 결과는 아디포넥틴의 혈중 농도를 증가시키는 치료적 접근이 동맥경화증이나 혈관에서 중재적 시술 후의 재협착을 예방하는 데 중요한 수단이 될 수 있음을 암시한다.

아디포넥틴 유전자 apM1은 3번 염색체 장완 27번에 위치하며, 3개의 엑손과 2개의 인트론으로 구성된다[17]. 아디포넥틴 유전자에서의 다양한 변이 (mutation)들이 보고되고 있는데, 대표적으로 R112C, I164T, R221S 및 H241P 같은 globular domain의 missense mutation들과 45, 94, 276, -11391, -11377부위에서의 G/T 단일 유전자 다형성 (single-nucleotide polymorphism, SNP)들이 잘 알려져 있다. 인종에 따라 다르지만 I164T 변이[18]와 SNP94[19], SNP276[19] 등이

제2형 당뇨병과 밀접한 관련이 있다고 한다. 국내의 경우에서는 SNP45가 제2형 당뇨병 및 대사증후군의 발현과 관련 있음이 보고되었다[20]. 또한 아디포넥틴 유전자가 존재하는 염색체 3q27에 제2형 당뇨병과 대사증후군의 감수성 유전자좌(locus)가 mapping된다는 것이 밝혀졌으며, 동시에 이 부위는 대사증후군과 관련된 관상동맥 질환과도 관련이 있을 것으로 추정되고 있다[21].

Ohashi 등은[22] 일본인에서 I164T 변이가 관상동맥질환 유병률과 저아디포넥틴혈증(hypoadiponectinemia)과 관련이 있는 반면에, 제2형 당뇨병 발병에 관여되는 것으로 알려진 SNP94 또는 SNP276은 관상동맥질환 및 혈중 아디포넥틴 농도와는 무관하다고 보고하였다. 그러나 I164T 변이를 보이는 일부 환자에서는 저아디포넥틴혈증 및 한 개 이상의 관상동맥질환 위험인자를 가지고 있으면서도 관상동맥질환이 발생하지 않았으며[22], 스위스인을 대상으로 한 연구[23]에서는 SNP45가, 이탈리아인을 대상으로 한 연구[24]에서는 SNP276이 각각 관상동맥질환과 관련이 있음을 보고하고 있다. 이런 상충된 결과들은 민족간의 차이로 해석할 수도 있을 것이다. 그러나 아디포넥틴 knockout-mice의 경우 동맥경화증 유발식(high-fat/high-sucrose/high-salt diet)에서는 심한 인슐린저항성, 고혈당, 고혈압 및 혈관 손상 후 심한 내막 증식 등이 발생하지만, 일반식은 정상 당대사를 보이는 것을 고려할 때[25], 식이 습관 등 다양한 환경적 인자들을 고려한 추후 연구가 필요할 것으로 보인다.

이번 호에 발표된 강 등의 연구에서 276번 위치에 G/G 유전자형을 갖는 제2형 당뇨병 환자에서 혈중 아디포넥틴 농도가 낮고, 조기동맥경화증의 예측인자인 경동맥 내중막 두께가 더 증가되어 있음을 보고하였는데[26], 이는 우리와 유사한 유전배경을 가질 것으로 추정되는 일본인들과는 다른 결과가 예상되어 흥미롭게 생각된다[22]. 그러나 경동맥 내중막 두께가 관상동맥 질환을 완전히 반영하고 예측하는 것은 아니므로, 실제 관상동맥질환의 발병과 관련된 연구가 국내에서도 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Larsson B, Svardudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G: *Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13-year follow-up of participants in the study of men born in 1913. Br Med J 288:1401-1404, 1984*
2. Friedman JM: *Obesity in the new millennium. Nature 404:632-634, 2000*
3. Hotamisligil GS: *The role of TNF- and TNG receptors in obesity and insulin resistance. J Intern Med 245:621-625, 1999*
4. Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, Yamashita S, Miura M, Fukuda Y, Takemura K, Tokunaga K, Matsuzawa Y: *Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. Nat Med 2:800-803, 1996*
5. White RT, Damm D, Hancock N, Rosen BS, Lowell BB, Usher P, Flier JS, Spiegelman BM: *Human adiponin is identical to complement factor D and is expressed in high levels in adipose tissue. J Biol Chem 267:9210-9213, 1992*
6. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA: *The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature 409:307-312, 2001*
7. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K: *cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). Biochem Biophys Res Commun 221:286-289, 1996*
8. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsu-

- zawa Y: *Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. Biochem Biophys Res Commun* 257:79-83, 1999
9. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA: *Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. J Clin Endocrinol Metab* 86:1930-1935, 2001
10. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y: *Plasma concentration of a novel adipose specific protein adiponectin in type 2 diabetic patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:1595-1599, 2000
11. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y: *Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. Circulation* 100:2473-2476, 1999
12. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Kumada M, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Shimomura I, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y: *Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common post receptor signal in vascular smooth muscle cell. Circulation* 18:105:2893-2898, 2002
13. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, Kumada M, Okamoto Y, Nagaretani H, Nishizawa H, Kishida K, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Nagai R, Funahashi T, Matsuzawa Y: *Role of adiponectin in preventing vascular stenosis: the missing link of adipovascular axis. J Biol Chem* 277:37487-37491, 2002
14. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y: *Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappa signaling through a c-AMP-dependent pathway. Circulation* 102:1296-1301, 2000
15. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M, Kuriyama H, Kishida K, Nishizawa H, Hotta K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y: *Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. Circulation* 103:1057-1063, 2001
16. Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, Kumada M, Takahashi M, Matsuda M, Ouchi N, Kihara S, Kawamoto T, Sumitsuji S., Funahashi T, and Matsuzawa Y: *Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. Diabetes* 51:2325-2328, 2002
17. Saito K, Tobe T, Saito K, Tobe T, Minoshima S, Asakawa S, Sumiya J, Yoda M, Nakano Y, Shimizu N, Tomita M: *Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28). Gene* 229:67-73, 1999
18. Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, Kumada M, Takahashi M, Matsuda M, Ouchi N, Kihara S, Kawamoto T, Sumitsuji S, Funahashi T, Matsuzawa Y: *Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. Diabetes* 51:

- 2325-2328, 2002
19. Hara K, Boutin P, Mori Y, Tobe K, Dina C, Yasuda K, Yamauchi T, Otabe S, Okada T, Eto K, Kadowaki H, Hagura R, Akanuma Y, Yazaki Y, Nagai R, Taniyama M, Matsubara K, Yoda M, Nakano Y, Tomita M, Kimura S, Ito C, Froguel P, Kadowaki T: *Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. Diabetes 51:536-40, 2002*
 20. 이운용, 이남석, 조영민, 문민경, 정혜승, 박영주, 박홍제, 윤병수, 이홍규, 박경수, 신형두: 아디포넥틴 유전자 다형성과 제2형 당뇨병과의 연관성. *당뇨병 27:438-448, 2003*
 21. Francke S, Manraj M, Lacquemant C, Lecoer *Adiponectin I164T mutation is associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 43:1195-1200, 2004*
 23. Lacquemant C, Froguel P, Lobbens S, Izzo P, Dina C, Ruiz J: *The adiponectin gene SNP+45 is associated with coronary artery disease in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabet Med 21:776-781, 2004*
 24. Bacci S, Menzaghi C, Ercolino T, Ma X, Raueo A, Salvemini L, Vigna C, Fanelli R, Di Mario U, Doria A, Trischitta V: *The +276 G/T single nucleotide polymorphism of the adiponectin gene is associated with coronary artery disease in type 2 diabetic patients. Diabetes Care 27:2015-2020, 2004*
 25. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H, Kumada M, Ohashi K, Okamoto Y, Nishizawa H, Kishida K, Maeda N, Nagasawa A, Kobayashi H, Hiraoka H, Komai N, Kaibe M, Rakugi H, Ogihara T, Matsuzawa Y: *Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. Hypertension 42:231-234, 2003*
 26. 강은석, 박소영, 김소현, 이현주, 허규연, 강신애, 한승진, 김형진, 안철우, 차봉수, 임승길, 김경래, 이현철: 제2형 당뇨병 환자에서 아디포넥틴 유전자의 다형성과 경동맥 내중막 두께. *대한내분비학회지 20:29-39, 2005*
 - C, Lepretre F, Passa P, Hebe A, Corset L, Yan SL, Lahmidi S, Jankee S, Gunness TK, Ramjuttun US, Balgobin V, Dina C, Froguel P: *A genome-wide scan for coronary heart disease suggests in Indo-Mauritians a susceptibility locus on chromosome 16p13 and replicates linkage with the metabolic syndrome on 3q27. Hum Mol Genet 10:2751-2765, 2001*
 22. Ohashi K, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Nagaretani H, Kumada M, Okamoto Y, Nishizawa H, Kishida K, Maeda N, Hiraoka H, Iwashima Y, Ishikawa K, Ohishi M, Katsuya T, Rakugi H, Ogihara T, Matsuzawa Y: *Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. Hypertension 42:231-234, 2003*