

5-HT_{2A} 수용체 유전자의 T102C 유전자다형성과 관상동맥질환 및 혈청지질과의 연관성

서울대학교 의과대학 내과학교실, 서울대학교병원 심혈관센터

최진호 · 장서영 · 조영석 · 황경국 · 이준희 · 오세일 · 채인호
조주희 · 김효수 · 오병희 · 이명목 · 최윤식 · 박영배

Role of 5-HT_{2A} Receptor Gene T102C Polymorphism in Coronary Artery Disease and Serum Lipid Level

Jin-Ho Choi, MD, Shu Ying Zhang, MD, Young-Seok Cho, MD, Kyoung-Kook Whang, MD,
Jun-Hee Lee, MD, Seil Oh, MD, In-Ho Chae, MD, Joo Hee Zo, MD, Hyo-Soo Kim, MD,
Byung-Hee Oh, MD, Myoung-Mook Lee, MD, Yun-Shik Choi, MD and Young-Bae Park, MD

Cardiovascular Center, Seoul National University Hospital, Seoul, Department of Internal Medicine,
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : The 5-HT_{2A} receptor is one of the main mediators of a serotonin-evoked coronary artery contraction. This is because vasoconstriction is selectively blocked by the 5-HT₂ receptor antagonist, with the 5-HT_{2A} receptor gene mRNA being detected in spastic coronary arteries. The relationship between the T102C polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene and the response to the 5-HT_{2A} antagonist (clozapine) has recently been established, suggestive of a functional implication. Previous studies have observed an association between low cholesterol levels and mental disorders, but the underlying cause has not been determined. It has been established that the T102C polymorphism of the 5-HT_{2A} serotonin receptor gene and a variety of psychological problems are related, but the relationship between the serum lipid level and this genetic polymorphism has not been reported. We investigated the influence of this polymorphism on coronary artery disease, including vasospastic angina and the clinical parameters, such as the lipid profile. **Subjects and Methods** : After a diagnostic angiography was performed, the genotype was identified from the genomic DNA extracted from the peripheral blood of 646 patients without specific psychiatric diseases. **Results** : There were no differences in the genotype frequencies between coronary artery disease, coronary artery disease with vasospasm, and the normal control groups, even from a subgroup analysis of the clinical parameters. Contrary to previous reports, the genotype distribution was not related to a myocardial infarction or hypertension. The lipid profile analysis showed significantly lower total cholesterol (193.5 vs. 202.1 mg/dL, $p=0.016$) and HDL-cholesterol (42.7 vs. 46.2 mg/dL, $p=0.003$) levels in the CC genotype than the other genotypes, and the frequencies of CC genotype showed a significantly decreasing trend between the HDL-cholesterol ($p=0.003$) and total cholesterol ($p=0.003$) quartiles. From a multivariate analysis, only the HDL-cholesterol level was significantly associated with a lower frequency of the CC genotype ($p=0.006$). **Conclusion** : The T102C polymorphism is not related to coronary artery disease, including vasospasm of the coronary artery, but the CC genotype of this polymorphism is related to low HDL-cholesterol. We identified a novel genetic polymorphism of the serotonin receptor, which affects the HDL-cholesterol level. Because previous observational studies have shown an association between low cholesterol levels and mental disorders, our data should be considered when analyzing the serum lipid levels and serotonin receptor function in humans. (Korean Circulation J 2003;33 (4):269-276)

KEY WORDS : Cholesterol ; Serotonin ; Polymorphism.

논문접수일 : 2002년 6월 27일

수정논문접수일 : 2003년 1월 23일

심사완료일 : 2003년 2월 28일

교신저자 : 김효수, 110-744 서울 종로구 연건동 28 서울대학교 의과대학 내과학교실, 서울대학교병원 심혈관센터

전화 : (02) 760-2226 · 전송 : (02) 766-8904 · E-mail : hyosoo@snu.ac.kr

서론

이형협심증은 주로 관상동맥 자체의 연축에 의하여 가역적으로 관상동맥 내경이 국소적으로 협착되는 역동적인 기전에 의하여 심근허혈을 초래하는 허혈성질환이다. 동물실험¹⁾ 및 혈관내초음파를 시행한 임상연구²⁾에 의하여 이러한 이형협심증의 관동맥협착부위는 주로 죽상동맥경화가 있는 부위에 발생함이 알려져 있다.

혈소판은 죽상동맥경화 부위의 혈관내강에서 활성화되며,³⁾ 활성화된 혈소판은 혈관에 작용하는 여러 인자들을 분비한다. 이중 세로토닌(5-hydroxytryptamine, 5-HT)과 트롬복산 A₂가 혈관수축을 매개하는 주된 인자이며, 혈소판에 의한 관동맥수축을 본 실험적인 연구결과에 따르면 이중 세로토닌이 혈관수축을 매개하는 주된 인자였다.⁴⁾ 따라서 세로토닌은 관상동맥 내에서 활성화된 혈소판에서 유리되어 혈관수축을 매개하는 주된 인자로 생각된다.

혈관평활근세포와 혈소판에는 세로토닌 수용체가 존재한다.⁵⁾ 세로토닌 수용체에는 많은 아형이 존재하며,⁶⁾ 이중 5-HT_{2A}와 5-HT_{1B} 수용체가 관상동맥연축을 매개함이 알려져 있다.^{7,8)} 혈관연축이 5-HT₂ 수용체의 선택적 저해제인 ketanserin이나 sarpogrelate로 억제되고⁹⁾ 혈관연축이 있는 관상동맥과 혈소판에서 5-HT_{2A} 수용체 유전자의 mRNA가 검출되므로,¹⁰⁾ 이들 여러 세로토닌 수용체 중에서 5-HT_{2A} 수용체가 혈관연축을 일으키는 주된 매개체로 생각된다.

최근의 임상연구결과 이형협심증환자의 관정맥동에서는 혈소판의 미세응집이 관찰되나 안정형협심증환자의 관정맥동에서는 관찰되지 않는다는 사실이 알려졌다.¹¹⁾ 혈소판 응집은 5-HT_{2A} 수용체로 매개된다.^{12,13)} 또한 이형협심증환자의 연축을 일으키는 관상동맥 부위에서 산화질소의 활성도가 저하되어 있으며,¹⁴⁾ 세로토닌에 의한 산화질소의 유리가 이형협심증환자에서 저하되어 있다는 사실이 밝혀졌다.¹⁵⁾ 이와 같은 연구결과들로 보아 세로토닌 수용체의 기능의 변화가 이형협심증의 기전에 관여할 가능성을 생각해 볼 수 있겠다.

5-HT_{2A} 수용체 유전자(HTR_{2A})는 제 13 번 염색체의 q14~q21에 존재하며, exon 1에 102번째 염기가 T에서 C로 치환된 T102C 유전자다형성이 알려져 있다.¹⁶⁾ 이 유전자다형성은 5-HT_{2A}에 선택적 길항제인 clozapine의 효과와 연관성이 있음이 밝혀졌으며¹⁷⁾

심혈관계의 연구에서도 고혈압¹⁸⁾ 및 비치사성 심근경색증¹⁹⁾과 연관성이 있다는 보고가 최근에 잇따르고 있어, 이 유전자다형성은 기능적인 의미가 있다고 볼 수 있겠다.

이와 같은 기존의 연구결과로 보아 혈관연축에 의하여 생기는 허혈성심질환인 이형협심증은 5-HT_{2A} 수용체의 T102C 유전자다형성이라는 유전자수준의 변이와 연관성이 있을 가능성이 높을 것으로 보인다. 이에 저자들은 이러한 유전자수준에서의 차이가 실제로 임상에서 이형협심증을 포함한 관상동맥질환과 연관성이 있는가를 검증하고자 하였다.

또한 혈중 콜레스테롤은 심혈관질환의 주요 위험인자이며 콜레스테롤 강하치료가 심혈관질환의 사망률을 낮추는데 매우 기여한 바가 크나 한편으로는 콜레스테롤을 낮춤으로써 또 다른 중요한 문제인 정신과적 문제를 증가시킬 수 있다는 우려도 있다. 즉, 79,000명 이상을 대상으로 시행한 단면조사연구 및 메타분석 결과 인구의 학적으로 총 콜레스테롤이 낮은 집단에서 통계적으로 유의하게 정신과적 질환이나 폭력성이 높음이 밝혀졌으며, 이에 대해서 혈중 콜레스테롤 수치의 저하가 여러 정신과적 질환과 관련성이 깊은 중추신경계의 세로토닌 신경전달계의 기능에 영향을 미쳐서 결과적으로 정신과적 질환이나 폭력성이 증가한다는 콜레스테롤-세로토닌 가설(cholesterol-serotonin hypothesis)이 제시된 바 있었다.²⁰⁾ 심혈관질환과 정신과적 질환은 모두 공중보건학적으로 중요한 과제이며 콜레스테롤을 저하치료는 심혈관질환의 위험성을 감소시키나 정신과적 질환을 증가시킬 우려가 있으므로 혈중 콜레스테롤과 여러 정신과적 질환과 연관성이 깊은 세로토닌의 활성도에 대한 연구가 필요하다. 이에 저자들은 기능적인 의미가 있는 세로토닌 수용체 5-HT_{2A} 유전자의 T102C 유전자다형성과 혈중 콜레스테롤 사이의 연관성 또한 검증하고자 하였다.

대상 및 방법

연구 대상

서울대병원에서 1994년 5월부터 2001년 12월까지 관상동맥조영술상 50% 이상의 협착이 있고 임상적으로 이형협심증이 아닌 관상동맥질환 환자 273명, 병력 및 임상양상으로 이형협심증이 의심되고 관상동맥조영술로 에르고노빈 유발검사를 시행하여 관상동맥연축에 의한

이형협심증임이 증명된 160명, 임상적으로 관상동맥질환이 아니며 관상동맥조영술이 정상소견인 213명의 정상 대조군 등 총 646명을 대상으로 하였다. 문진 및 과거력상 특별한 정신과적인 이상이 의심되는 증례는 없었다. 대상군의 임상양상을 분석하고 혈액으로부터 추출한 DNA에서 5-HT2A 수용체 유전자의 유전자형을 분석하였다.

유전자 분석

환자로부터 헤파린 처리한 튜브에 말초혈액을 채취하고 단백구층을 분리하여 genomic DNA를 얻었다. DNA에 중합효소연쇄반응(PCR) 및 제한효소처리를 시행하여 유전자형을 동정하였다. 중합효소연쇄반응에 사용한 시발체(primer)는 5'-TCT GCT ACA AGT TCT GGC TT-3' 및 5'-CTG CAG CTT TTT CTC TAG GG-3'이며, 시약은 Genenmed(서울, 한국) 제품을 사용하였다. 중합효소연쇄반응의 반응 사이클은 94도 2분 가열 후 94도 1분, 60도 1분, 72도 1분의 사이클을 30회 반복하고 72도 5분의 과정으로 중합효소연쇄반응을 시행하였다. PCR 산물 10 mcl을 취하여 Msp I 제한효소로 처리한 후 1.6% agarose gel에서 전기영동을 시

행하여 결과를 확인하였다. 제한효소로 분해되지 않는 342 염기로 T allele을, 126 염기와 216 염기로 분해된 밴드로 C allele를 검출하였다.

결과 분석 및 통계 처리

각 군의 임상변수는 ANOVA, Chi-square test 및 t-test로 분석하였으며, 실험결과 결정된 유전자형의 분포결과는 Hardy-Weinberg equation에 부합하는가 검증한 후 Chi-square test로 비교하였다. 로짓회귀모델을 이용한 다변량분석으로 임상변수와 유전자형의 각 군에 대한 영향을 함께 분석하였다. 이들 통계분석에는 SPSS 제 10 판(SPSS Inc, Chigago, Illinois)을 사용하였다.

결 과

임상변수 및 위험인자의 양상

각 군을 대상으로 임상자료를 분석한 결과를 보면, 각 군 사이에 연령 및 체질량지수는 차이가 없었으며, 대조군에 비하여 관상동맥질환 및 이형협심증 군에서 여성이 유의하게 적었다. 당뇨 및 고혈압은 관상동맥질환군

Table 1. Basic characteristics of study subjects

	CAD	NL	VA	p
N	273	213	160	
Age	56.6± 9.8	55.5± 9.8	54.6± 9.5	0.11*
Male sex (%)	71.4	49.8	79.4	<0.001†
Diabetes (%)	30.4	20.2	7.5	<0.001†
Hypertension (%)	48.4	35.7	31.8	0.001§
Smoker (%)	37.0	13.6	55.6	<0.001§
Body mass index (kg/m ²)	24.7± 2.7	24.3± 3.5	24.6± 2.7	0.58*
Total cholesterol (mg/dL)	205.0±50	196.8±37.4	195.1±36.4	0.037
Triglyceride (mg/dL)	140.5±68.8	125.9±72.7	139.3±54.6	0.078*
LDL-cholesterol (mg/dL)	132.8±47.0	123.9±34.4	119.9±34.5	0.007¶
HDL-cholesterol (mg/dL)	43.4±11.0	47.1±13.1	46.7±12.8	0.005**
FHx of CAD (%)	4.8	3.8	4.4	0.77*
Histody of MI (%)	13.6	0.5	1.9	<0.001

CAD : coronary artery disease, NL : normal control, VA : variant angina, LDL : low density lipoprotein, HDL : high density lipoprotein, FHx : family history, MI : myocardial infarction. Among demographic parameters, male sex, diabetes, hypertension, and smoker are all significantly more frequent in CAD than NL. Male sex and smoker are also more frequent in VA than NL. Total cholesterol, LDL-cholesterol, and HDL-cholesterol are all significantly higher in CAD than NL or VA, but no difference was found between NL and VA. * : p=NS by ANOVA, † : p<0.0001 by chi-square between NL and CAD or VA, ‡ : p=0.01 by chi-square, between NL and CAD, p<0.0001 between VA and CAD, § : p<0.01 by chi-square between three groups, || : p<0.0001 by ANOVA between CAD and NL, CAD and VA, ¶ : p<0.05 by ANOVA between CAD and NL, CAD and VA, ** : p<0.01 by ANOVA between CAD and NL, CAD and VA

Table 2. Genotype frequency distribution of study subjects

	CC	CT	TT	C : T
CAD	27.5% (75)	50.5% (51)	22.0% (38)	0.527 : 0.473
NL	23.9% (51)	50.2% (107)	55.0% (55)	0.491 : 0.509
VA	22.0% (38)	25.8% (88)	21.3% (34)	0.513 : 0.488

CAD : coronary artery disease, NL : normal control, VA : variant angina, no difference of genotype frequency distribution across study subjects (p=NS by ANOVA)

Table 3. Risk factors and genotype distribution

	CC	CT+TT	p
Total N (CAD : NL : VA)	164 (75 : 51 : 38)	482 (198 : 162 : 122)	0.58*
Age	56.3± 9.9	55.5± 9.7	0.39 [†]
Male Sex (%)	63.4	67.2	0.39*
Diabetes (%)	21.3	21.3	0.54*
Hypertension (%)	42.1	39.4	0.31*
Smoking (%)	33.5	34.0	0.50*
Body mass index (kg/m ²)	24.4± 3.1	24.6± 2.9	0.52 [†]
Total cholesterol (mg/dL)	193.6±35.0	202.1±45.5	0.034 [†]
Triglyceride (mg/dL)	130.8±73.9	137.7±64.2	0.29 [†]
LDL-cholesterol (mg/dL)	124.2±30.5	127.8±43.9	0.38 [†]
HDL-cholesterol (mg/dL)	42.7±11.6	46.3±12.7	0.004 [†]
FHx of CAD (%)	4.9	4.4	0.78*
History of MI (%)	4.9	6.8	0.37*

CAD : coronary artery disease, NL : normal control, VA : variant angina, LDL : low density lipoprotein, HDL : high density lipoprotein, * : chi-square test, † : t-test

에서 유의하게 많았으며, 흡연은 이형협심증 군에서 가장 빈도가 높았다. 혈중지질수치를 보면 총 콜레스테롤 및 저밀도지단백콜레스테롤과 고밀도지단백콜레스테롤은 관상동맥질환군과 정상 대조군 및 이형협심증 환자군 사이에서 유의한 차이를 보였으며, 이형협심증군은 대조군과 차이가 없었다(Table 1).

유전자형과 관상동맥질환과의 연관성

T102C polymorphism의 유전자형의 분포양상은 Hardy-Weinberg식에 부합하였으며, T, C allele의 빈도는 각각 0.488, 0.512 이었다. 유전자형의 분포는 각 군 사이에 유의한 차이가 없었다(Table 2). 이는 성별, 고혈압과 당뇨의 유무 및 흡연, 연령층 등 여러 위험인자 별로 나누어 분석해 보아도 마찬가지였다.

유전자형과 주된 위험인자들과의 연관성

T102C polymorphism의 유전자형 분포는 성별, 고혈압, 당뇨, 흡연, 연령 등과는 무관하였으며, CC 유전자

Table 4. Total cholesterol, HDL cholesterol and CC genotypes

Total cholesterol	CC	CT+TT
1 quartile (TC≤175 mg/dL)	31.4% (49)	68.6% (107)
2 quartile (TC 175–197 mg/dL)	31.4% (48)	72.2% (105)
3 quartile (TC 197–220 mg/dL)	20.3% (30)	79.7% (118)
4 quartile (TC>220 mg/dL)	19.6% (29)	80.4% (119)

HDL cholesterol	CC	CT+TT
1 quartile (HDL-C≤37 mg/dL)	34.1% (46)	65.9% (89)
2 quartile (HDL-C 37–44 mg/dL)	27.8% (40)	72.2% (104)
3 quartile (HDL-C 44–52 mg/dL)	19.8% (26)	80.2% (105)
4 quartile (HDL-C>52 mg/dL)	20.2% (25)	79.8% (99)

TC : total cholesterol, HDL-C : high density lipoprotein-cholesterol. Chi-square test showed significant trend for decreased CC genotype frequency according to quartiles of total cholesterol and HDL-cholesterol (Chi-square for trend : p=0.0034, both)

형에서 다른 유전자형에 비하여 총 콜레스테롤(193.6 ± 35.0 vs 202.1±45.5 mg/dL, p=0.034 by t-test) 및 고밀도지단백콜레스테롤(42.7±11.6 vs 46.3±12.7

Table 5. Factors related to total cholesterol and HDL-cholesterol

Total cholesterol		p
Age*	Coeff.= 0.14	0.73
Body mass index*	Coeff.= 0.16	0.002
Male sex [†]	196.6±62 vs 206.1±51	0.01
Diabetes [†]	203.5±38 vs 198.8±44	0.26
Hypertension [†]	199.1±40 vs 200.5 vs 45	0.69
Smoking [†]	194.0±35.2 vs 203.2±47	0.01
FHx of CAD [†]	217.8±93 vs 199.0±40	0.02
History of MI [†]	198.9±31 vs 199.9±44	0.88

HDL cholesterol		p
Age*	Coeff.= 0.11	0.01
Body mass index*	Coeff.= -0.57	0.31
Male sex [†]	44.0±12 vs 48.5±14	<0.001
Diabetes [†]	45.8±13 vs 45.3±12	0.72
Hypertension [†]	45.5±13 vs 45.4±12	0.96
Smoking [†]	43.3±12 vs 46.6±13	0.003
FHx of CAD [†]	42.0±13 vs 45.6±13	0.14
History of MI [†]	43.6±12 vs 45.6±13	0.36

Coeff. : Pearson's correlation coefficient, FHx : family history, CAD : coronary artery disease, MI : myocardial infarction, * : Pearson's correlation test, † : t-test. Male sex and smoking is significantly related to both total cholesterol and HDL-cholesterol (p=0.01, <0.001). BMI is significantly related to total cholesterol (p=0.002). Age is significantly related to HDL-cholesterol (p=0.01) family history of coronary artery disease is significantly related to total cholesterol (p=0.02)

Table 6. Multiple logistic regression analysis

CC genotype vs factors related to total cholesterol			
Factors	OR	95% CI	p
Total cholesterol	0.997	0.991-1.003	0.34
Male sex	1.503	0.771-2.929	0.23
Body mass index	0.968	0.888-1.056	0.47
Smoking	0.740	0.400-1.370	0.34
FHx of CAD	1.386	0.548-3.506	0.49

CC genotype vs factors related to HDL-cholesterol			
Factors	OR	95% CI	p
HDL-cholesterol	0.972	0.955-0.989	0.002
Sex	0.827	0.521-1.313	0.33
Smoking	0.892	0.561-1.417	0.63
Age	1.011	0.990-1.032	0.33

Multiple logistic regression for CC genotype vs CC+CT genotype and other factors. Only HDL-cholesterol is significantly related to CC genotype (p=0.002). Because Total cholesterol and HDL-cholesterol is intimately related, these are separately analyzed with related factors listed in table 5. CAD : coronary artery disease, HDL : high density lipoprotein

mg/dL, p=0.004 by t-test)이 유의하게 낮았고(Table 3), 총 콜레스테롤과 고밀도지단백콜레스테롤의 4분위수(quartile)에 따라서 CC 유전자형의 빈도가 통계적으로 유의하게 낮아지는 경향을 보였다(p=0.034, both)(Table 4). 또한 유전자형의 빈도와 연관이 있는 총 콜레스테롤 및 고밀도지단백콜레스테롤과 연관성이 있는 단일 인자들을 찾아(Table 5), 이들 인자로 보정하면서 다변량로지스틱회귀분석을 한 결과 총 콜레스테롤은 유의하지 않았으나 고밀도지단백콜레스테롤은 CC 유전자형과 유의한 상관관계를 보여, CC 유전자형은 낮은 고밀도지단백콜레스테롤과 가장 강한 상관성이 있음을 알 수 있었다(p=0.002)(Table 6).

고 찰

T102C 유전자다형성과 관상동맥질환

본 연구에서는 5-HT2A T102C 유전자다형성은 이형협심증을 포함한 관상동맥질환과는 연관이 없었으나 혈중 총 콜레스테롤 및 고밀도지단백콜레스테롤과는 뚜렷한 연관성을 나타내었다. 예상과는 달리 T102C 유전자다형성은 관상동맥의 기질적협착이나 연축과는 연관이 없었으며, 이에 대해서는 두 가지 가능성을 들 수 있다. 첫째는 이러한 임상적 질환에 연관되는 인자들이 많기 때문에 T102C와 같은 단일염기변이(SNP, single nucleotide polymorphism) 한 가지로는 이에 대하여

미치는 영향이 통계적으로 유의하게 나올 만큼 현저하지 못하였을 가능성이 있다. 둘째는 같은 단일염기변이이라도 인종마다 분포나 영향이 달라서 한국인에서는 T102C 유전자다형성이 영향이 없었을 가능성이 있다. T102C 유전자다형성의 분포는 인종마다 달라서 유럽인들에서 C allele의 비율이 높고(이탈리아 0.69, 캐나다 및 영국 0.59) 같은 동양인인 일본은 0.46으로 한국의 0.51과 유사하다.²⁰⁾ T102C 유전자다형성은 일본인에서는 급성심근경색증¹⁹⁾과, 서양인에서는 고혈압¹⁸⁾과 연관이 있다고 보고되었으나 이들보다 더 많은 대상에 대하여 분석한 저자들의 연구에서는 급성심근경색증이나 고혈압과는 연관성을 찾을 수 없었다.

고밀도지단백콜레스테롤에 대하여 미치는 인자들

낮은 고밀도지단백콜레스테롤에 미치는 영향의 원인은 다양하며, 유전자에 의한 일차적인 영향으로는 고밀도지단백콜레스테롤의 형성에 관여하는 아포지단백 A-I와 ABCA1(ATP-binding cassette transporter),²²⁾ 고밀도지단백콜레스테롤의 운반에 관여하는 CETP,²³⁾ 간과 부신에 존재하는 고밀도지단백콜레스테롤 수용체인 Cla-1/SR-BI(scavenger receptor type I)의 유전자다형성²⁴⁾이 알려져 있으며, 그 외의 원인으로는 흡연, 비만, 저지방식이, 심한 고중성지방혈증, 베타차단제나 남성스테로이드 등의 약물이 알려져 있다. 본 연구에서 고밀도지단백콜레스테롤 수치는 비만과는 무관하였고, 흡연과 연관이 있었으나(Table 5), CC 유전자형과 다른 유전자형 사이에서 흡연의 빈도나 체질량지수는 차이가 없었으므로(Table 3) 이와는 독립된 것으로 생각된다.

T102C 유전자다형성과 고밀도지단백콜레스테롤

본 연구에서 지질대사와 직접 연관이 알려지지 않은 세로토닌 수용체 유전자의 유전자다형성과 혈중 지질 수치와의 연관성에 대해서는 다음과 같은 가능성들을 생각해 볼 수 있다. 첫째는 저자들이 연구한 5-HT_{2A} 유전자가 다른 지질대사에 관련된 유전자와 연쇄되어 있을 가능성이 있으며, 이에 대해서는 기존의 연구결과로 보고된 것이 없으므로 T102C 유전자다형성과 저밀도지단백지질대사와 관련된 유전자다형성을 함께 조사하여 연관 정도를 분석하면 이에 대한 해답이 기대될 수 있겠다.

둘째는 세로토닌 수용체의 기능과 혈중 콜레스테롤 사

이에 직접적인 관련이 있을 가능성이며, 이에 대해서는 인간에서 세로토닌 수용체의 기능과 혈중 콜레스테롤 수치가 연관이 있다는 보고²⁵⁾가 있어 관련성을 충분히 생각해 볼 수 있겠으며 또한 이는 오랫동안 해결되지 않은 문제인 콜레스테롤-세로토닌 가설(cholesterol-serotonin hypothesis)²⁶⁾의 해답에 대한 새로운 실마리가 될 수 있겠다. 즉, 인구의학적으로 총콜레스테롤 및 고밀도지단백콜레스테롤이 낮은 군에서 정신과질환이나 폭력성이 높은 경향이 있음은 이전부터 잘 알려져 있었으며²⁰⁾ 이는 낮은 콜레스테롤에 따라서 대뇌의 세로토닌 활성이 영향을 받기 때문으로 추정되었으나 확실하게 밝혀진 기전은 없었다. 본 연구는 600명이 넘는 다수의 특별한 정신과적 문제가 없는 대상에 대하여 세로토닌 수용체의 T102C 유전자다형성에 따라서 총콜레스테롤, 특히 고밀도지단백콜레스테롤이 영향을 받음을 보여주었으며, T102C 유전자다형성 중 CC 유전자형이 정신분열병환자에서 더 빈도가 높았다는 기존의 임상자료의 메타분석결과²⁷⁾에 비추어 보면, 저자들의 연구결과는 기존의 콜레스테롤-세로토닌 가설은 세로토닌 수용체의 유전자다형성에 의하여 세로토닌의 활성도 및 콜레스테롤 수치가 모두 영향을 받아서 생기는 교란현상이라고 해석할 수 있는 흥미로운 지견이다.

요 약

배경 및 목적 :

세로토닌(5-HT)은 활성화된 혈소판에서 유리되는 혈관수축을 매개하는 주된 인자이며, 세로토닌에 의한 혈관수축이 5-HT₂ 수용체의 선택적길항제인 ketansarin에 의하여 억제되고 5-HT_{2A} mRNA가 관상동맥에서 검출되므로 여러 세로토닌 수용체 중 5-HT_{2A}가 혈관수축을 매개하는 주된 수용체로 생각된다. 또한 낮은 콜레스테롤 수치와 정신과적 질환 사이에 연관성이 있고, 5-HT_{2A} 수용체의 T102C 유전자다형성이 여러 정신과적 질환과 연관성이 있음이 알려져 있다. 이에 T102C 유전자다형성과 관상동맥의 연축으로 발현되는 질환인 이형협심증을 포함한 관상동맥질환의 유전적 배경 및 혈중 콜레스테롤과의 연관성을 찾고자 하였다.

방 법 :

진단적 관상동맥조영술을 시술받은 646명의 환자의 말초혈액에서 DNA를 추출하고 PCR과 제한효소처리로

확인한 유전자형의 분포와 임상변수를 비교하였다.

결 과 :

C allele 및 CC 유전자형의 분포는 273명의 관상동맥질환군과 213명의 정상대조군 및 160명의 관상동맥연축이 증명된 이형협심증군 사이에서 유의한 차이가 없었으며 이는 성별, 고혈압과 당뇨의 유무 및 흡연, 연령층 등 여러 위험인자 별로 나누어 분석해 보아도 마찬가지였다. 그러나 CC 유전자형에서 총 콜레스테롤(193.5 vs 202.1 mg/dL, $p=0.016$) 및 고밀도지단백콜레스테롤(42.7 vs 46.2 mg/dL, $p=0.003$)이 다른 유전자형에 비하여 유의하게 낮았으며, 또한 총 콜레스테롤 및 고밀도지단백콜레스테롤의 4분위수에 따라서 CC 유전자형의 빈도는 연속적으로 유의하게 낮아지는 경향을 보였다($p=0.003$). 총콜레스테롤 및 고밀도지단백콜레스테롤에 영향을 주는 임상변수들을 보정한 다변량분석에서 고밀도지단백콜레스테롤만이 CC 유전자형의 빈도와 연관이 있었다($p=0.006$).

결 론 :

T102C 유전자다형성은 이형협심증을 포함한 관상동맥질환에는 직접 관련이 없었으나 낮은 고밀도지단백콜레스테롤과 CC 유전자형은 연관이 있었다. 본 연구진은 기존에 알려지지 않은 고밀도지단백콜레스테롤 수치에 영향을 주는 새로운 유전자다형성을 밝혀냈으며, 이 결과는 앞으로 지질대사와 세로토닌 수용체에 대한 연구에서 반드시 고려되어야 할 것이다.

중심 단어 : 콜레스테롤 ; 세로토닌 ; 유전자다형성.

■ 감사문

본 연구는 서울대병원 일반연구비(과제번호 04-1999-017-0)의 지원에 의하여 수행되었습니다.

REFERENCES

- 1) Yokoyama M, Akita H, Mizutani T, Fukuzaki H, Watanabe Y. Hyperreactivity of coronary arterial smooth muscles in response to ergonovine from rabbits with hereditary hyperlipidemia. *Circ Res* 1983;53:63-71.
- 2) Yamagishi M, Miyatake K, Tamai J, Nakatani S, Koyama J, Nissen SE. Intravascular ultrasound detection of atherosclerosis at the site of focal vasospasm in angiographically normal or minimally narrowed coronary segments. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:352-7.
- 3) di Corleto PE, Chisolm GM 3rd. Participation of the endothelium in the development of the atherosclerotic plaque. *Prog Lipid Res* 1986;25:365-74.
- 4) Awano K, Yokoyama M, Fukuzaki H. Role of serotonin, histamine, and thromboxane A2 in platelet-induced contractions of coronary arteries and aortae from rabbits. *Cardiovasc Pharmacol* 1989;13:781-92.
- 5) Ullmer C, Schmuck K, Kalkman HO, Lubbert H. Expression of serotonin receptor mRNAs in blood vessels. *FEBS Lett* 1995;370:215-21.
- 6) Humphrey PP, Hartig P, Hoyer D. A proposed new nomenclature for 5-HT receptors. *Trends Pharmacol Sci* 1993;14:233-6.
- 7) Galzin AM, Delahaye M, Hoomaert C, McCort G, O'Connor SE. Effects of SL 65.0472, a novel 5-HT receptor antagonist, on 5-HT receptor mediated vascular contraction. *Eur J Pharmacol* 2000;404:361-8.
- 8) Bouchelet I, Case B, Olivier A, Hamel E. No contractile effect for 5-HT1D and 5-HT1F receptor agonists in human and bovine cerebral arteries: similarity with human coronary artery. *Br J Pharmacol* 2000;129:501-8.
- 9) Miyata K, Shimokawa H, Higo T, Yamawaki T, Katsumata N, Kandabashi T, Tanaka E, Takamura Y, Yogo K, Egashira K, Takeshita A. Sarpogrelate, a selective 5-HT2A serotonergic receptor antagonist, inhibits serotonin-induced coronary artery spasm in a porcine model. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;35:294-301.
- 10) Kihara H, Hirose K, Koganei H, Sasaki N, Yamamoto H, Kimura A, Nishimori T, Shoji M, Yoshimoto R. AT-1015, a novel serotonin (5-HT)2 receptor antagonist, blocks vascular and platelet 5-HT2A receptors and prevents the laurate-induced peripheral vascular lesion in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;35:523-30.
- 11) Miyamoto S, Ogawa H, Soejima H, Takazoe K, Sakamoto T, Yoshimura M, Kugiyama K, Yasue H. Formation of platelet aggregates after attacks of coronary spastic angina pectoris. *Am J Cardiol* 2000;85:494-7.
- 12) Kawano H, Tsuji H, Nishimura H, Kimura S, Yano S, Ukimura N, Kunieda Y, Yoshizumi M, Sugano T, Nakagawa K, Masuda H, Sawada S, Nakagawa M. Serotonin induces the expression of tissue factor and plasminogen activator inhibitor-1 in cultured rat aortic endothelial cells. *Blood* 2001;97:1697-702.
- 13) Nilsson T, Longmore J, Shaw D, Pantev E, Bard JA, Branchek T, Edvinsson L. Characterisation of 5-HT receptors in human coronary arteries by molecular and pharmacological techniques. *Eur J Pharmacol* 1999;372:49-56.
- 14) Kugiyama K, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Fujimoto K, Nakao K, Yoshimura M, Motoyama T, Inobe Y, Kawano H. Nitric oxide activity is deficient in spasm arteries of patients with coronary spastic angina. *Circulation* 1996;94:266-71.
- 15) Shimada T, Murakami Y, Hashimoto M, Ishibashi Y, Inoue S, Katoh H, Ishinaga Y, Masumura S. Impairment of serotonin-mediated nitric oxide release across the coronary bed in patients with coronary spastic angina. *Am J Cardiol* 1999;83:95-5.
- 16) Warren JT Jr, Peacock ML, Rodriguez LC, Fink JK. An MspI polymorphism in the human serotonin receptor gene (HTR2): detection by DGGE and RFLP analysis. *Hum Mol Genet* 1993;2:338.
- 17) Arranz M, Collier D, Sodhi M, Ball D, Roberts G, Price J, Sham P, Kerwin R. Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT2A receptor gene. *Lancet* 1995;346:281-2.
- 18) Liolitsa D, Powell JF, Prince M, Lovestone S. Association study of the 5-HT(2A) receptor gene polymorphism, T102C

- and essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2001;15:335-9.
- 19) Yamada S, Akita H, Kanazawa K, Ishida T, Hirata K, Ito K, Kawashima S, Yokoyama M. *T102C polymorphism of the serotonin (5-HT) 2A receptor gene in patients with non-fatal acute myocardial infarction. Atherosclerosis* 2000;150:143-8.
 - 20) Golomb BA. *Cholesterol and violence: is there a connection? Ann Intern Med* 1998;128:478-87.
 - 21) Bodzioch M, Orso E, Klucken J, Langmann T, Bottcher A, Diederich W, Drobnik W, Barlage S, Buchler C, Porsch-Ozcurumez 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.
 - 22) Oram JF, Vaughan AM. *ABCA1-mediated transport of cellular cholesterol and phospholipids to HDL apolipoproteins. Curr Opin Lipidol* 2000;11:253-60.
 - 23) Brousseau ME, O'Connor JJ Jr, Ordovas JM, Collins D, Otvos JD, Massov T, McNamara JR, Rubins HB, Robins SJ, Schaefer EJ. *Cholesteryl ester transfer protein TaqI B2B2 genotype is associated with higher HDL cholesterol levels and lower risk of coronary heart disease end points in men with HDL deficiency. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1148-54.
 - 24) Acton S, Osgood D, Donoghue M, Corella D, Pocovi M, Cennaro A, Mozas P, Keilty J, Squazzo S, Woolf EA, Ordovas JM. *Association of polymorphisms at the SR-BI gene locus with plasma lipid levels and body mass index in a white population. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1734-43.
 - 25) Terao T, Nakamura J, Yoshimura R, Ohmori O, Takahashi N, Kojima H, Soeda S, Shinkai T, Nakano H, Okuno T. *Relationship between serum cholesterol levels and meta-chlorophenylpiperazine-induced cortisol responses in healthy men and women. Psychiatry Res* 2000;96:167-73.
 - 26) Kaplan JR, Shively CA, Fontenot MB, Morgan TM, Howell SM, Manuck SB, Muldoon MF, Mann JJ. *Demonstration of an association among dietary cholesterol, central serotonergic activity, and social behavior in monkeys. Psychosom Med* 1994;56:479-84.
 - 27) Williams J, McGuffin P, Nothen M, Owen MJ. *Meta-analysis of association between the 5-HT2a receptor T102C polymorphism and schizophrenia. Lancet* 1997;349:1221.