

비만 유전자 단일 염기 다형성 문헌 고찰

송희옥 · 김성수

경희대학교 한의과대학 한방재활의학과

A literature Review of Single Nucleotide Polymorphisms in Obesity Genes

Hee-Ok Song, O.M.D., Sung-Soo Kim, O.M.D.

Department of Oriental Rehabilitation Medicine, college of Oriental Medicine, Kyung-hee University

The obesity is detrimental to the health of people living in affluent societies. Individual differences in energy metabolism are caused primarily by single nucleotide polymorphisms(SNPs), some of which promote the development of obesity-related type 2 diabetes mellitus. Type 2 diabetes mellitus is a common multifactorial genetic syndrome, which is determined by several different genes and environmental factors.

In this review, five major conclusions are reached: (1)To be clinically significant, SNPs must be relevant, prevalent, modifiable, and measurable. (2)Differences in SNPs may have been caused by famine, ultraviolet light, alcohol, climate, agricultural revolution, livestock, lactase persistence, and westernized lifestyle. (3)Candidate obesity genes of calorie intake restriction are SIM 1, MC3R, MC4R, AGRP, CART, CCK, CNTFR, DRD2, Ghrelin, 5-HT receptor, NPY, PON and those of energy metabolism are LEP, LEPR, UCP1, UCP2, UCP3, B2AR, B3AR, PGC-1, Androgen receptor and those of fat mobilization are AGT, ACE, ADA, APM1, Apolipoproteins, PPAR, FABP, FOXC2, GCGR, 11-βHSDI, LDLR, Hormonal sensitive lipase, Perilipin, TNF-α, TNF-β. (4)Candidate obesity genes in the eastern are NPY, LEP, LEPR, UCP1, UCP2, UCP3, B2AR, B3AR, ACE, APM1, PPAR, and FABP. (5)Candidate obesity genes in type 2 diabetes mellitus are MC3R, MC4R, B2AR, B3AR, ADA, APM1, PPAR, FABP, FOXC2, PC1, PC2, ABCC8, CAPN10, CYP19, CYP7, ENPP1, GCK, GYS1, IGF, IL-6, Insulin receptor, IRS, and LPL.

The discovery of SNPs will lead to a greater understanding of the pathogenesis of obesity and to better diagnostics, treatment, and eventually prevention.

Key words : obesity, single nucleotide polymorphisms, type 2 diabetes mellitus.

I. 서론

최근 비만의 빈도는 점차 증가하는 경향이 있으며, 각종 성인병과 만성질환의 이환율을 증가시키

고 인간의 수명의 단축시키는 건강에 대한 심각한 위협으로 비만의 예방과 치료는 중대한 보건상의 문제로 대두되고 있다¹⁾.

이러한 비만의 원인은 환경적 요소와 유전적 요소로 양분할 수 있으며 이 두 요소는 상호간에 영

■ 교신저자 : 송희옥, 경기도 고양시 덕양구 행신동 692 서광상가 고려한의원 (031) 972-0601, ingliffe1012@hanmail.net

향을 주고 받는다²⁾. 환경적 요인으로는 에너지의 축적을 일으킬 수 있는 신체활동량의 감소와 식생활의 이상, 스트레스등이 있으며, 유전적 요인으로 는 지방대사 및 에너지의 소모와 관련된 유전자의 이상이 대부분으로 추정되고 있다³⁾.

특히, 비만의 유전적 요인에 대한 장기간의 연구에 의하면, 비만의 결정에 유전적 요인이 40-70%를 차지하는 것으로 보고 되었다⁴⁾. 최근 분자 생물학의 발전으로 유전자에 대한 연구가 심화되면서 질병의 원인이 유전자 수준에서 규명되고 있고, 체질과 유전자의 연관성도 연구되고 있다⁵⁾.

지금까지 약 200여종에 달하는 유전자가 비만과 관련되어 있을 것으로 추정되어 연구가 진행되어 왔으나, 확정적인 유전자는 규명되지 않고 있다. 다만 외국의 연구에서는 여러 가지 유전자의 다형성이 비만과 관련성이 높은 것으로 보고 되었으며⁶⁾, 이러한 유전자의 다형성은 인종이나 종족마다 다양하게 발현되므로 각 종족별로 관련된 유전자에 대한 연구가 필수적으로 선행되어야 한다.

비만은 강력한 유전적 요소를 갖고 있으며, 그 병인이 복잡한 대사성 질환이다. 비만과 관련된 위험인자로서 알려진 후보 유전자들이 많이 알려져 있는데, 그 중 대부분은 열량 섭취 억제, 열발산 촉진, 지방세포 분해에 관여하는 유전자로서 유전자에 단일 염기 다형성이 일어난 경우이다⁷⁾.

이에 저자는 Obesity Gene에서 발표된 Cases of human obesity caused by single-gene mutations 과 Evidence for the presence of an association between markers of candidate genes with BMI, body fat, and other obesity-related phenotypes을 참고하여 비만과 관련된 유전자의 다형성에 대한 보고들을 정리하였다.

II. 본 론

1. 비만 유전자 단일 염기 다형성의 조건

단일 염기 다형성은 개인과 개인간의 DNA에 존재하는 한 염기쌍(single base-pair variation)의 차이로 DNA sequence polymorphism중에서 가장 많이 존재하는 형태이며, 돌연변이와 다르게 DNA를 구성하는 염기의 변화가 1%이상의 빈도로 나타나며 일시적이지 않아야 한다⁸⁾.

1) Relevant(관련성)

SNPs must affect clinically important conditions.

2) Prevalent(유행성)

A substantial percentage of people must be carriers.

3) Modifiable(변형성)

The expression of the gene must be modifiable.

4) Measurable(예측 가능성)

Functional laboratory testing must be available to measure therapeutic effectiveness.

2. 비만 유전자에 영향을 주는 인자들⁹⁾

1) 기근

인류는 기근을 겪으면서 지방을 더 잘 저장할 수 있는 사람들이 살아남았다. 즉 이들은 음식의

결핍을 이런 식으로 전달 수 있게 된 것이다. 따라서 이들은 적자생존의 원리에 의해 유전적으로 강한 유전자를 가진 사람들이라고 볼 수 있다.

2) 자외선

체모가 적은 인류는 체온조절을 위해 땀선이 발달했는데 이들 피부는 햇빛에 약하다. 진피층의 멜라닌은 바로 자외선에 의한 염산의 photolysis (광분해)와 땀선의 파괴를 보호해주는 역할을 하는데 열대지역에 사는 흑인들은 이러한 멜라닌을 만들어내는 melanocyte가 발달한 반면 북쪽에 사는 백인들은 약한 햇빛을 더 많이 흡수하기 위해 멜라닌 색소가 적은 백색 피부를 갖게 되었다.

3) 발효음식에서 발생한 알콜

알콜에 대한 저항도 한 실례가 된다. 알콜대사에 관여하는 효소인 경우 흑인이나 백인은 상대적으로 알콜에 강하나 황인종은 얼굴이 바로 빨개지거나 다른 알콜 증상을 겪게 된다. 열대 지역에 사는 흑인들은 열에 의해 바로 발효가 되는 음식보다는 과일들을 먹고 살기 때문이며 북쪽 지역에 사는 백인들은 긴 겨울동안 발효된 전분을 먹고 살았기 때문이다. 그러나 사계절 신선한 음식을 먹을 수 있는 곳에 사는 민족들, 즉 일본인이나 남방계 중국인들은 알콜을 가지고 있지 않는 음식에 덜 노출되었기 때문에 알콜을 분해하는 능력이 그다지 중요하지 않았던 것이다.

4) 기후

추운 기후에 맞는 신체적 구조는 열을 잘 발생할 수 있어야 하며(high thermogenesis), 체적이 커야 한다. 유럽계 백인종 (Caucasoid)이 여기에 해당한다. 열발생은 부분적으로는 미토콘드리아

막에 있는 uncoupling proteins (UCPs)에 의존하며 포도당 대신 지방이 추위에 대한 열발생에 중요한 역할을 한다. ATP 형성을 위해 필요한 양성 자기울기 (proton electrochemical potential gradient: $\Delta\mu H^+$)는 UCP에 의해 열로 방출된다. UCP1은 갈색지방조직 (brown adipose tissue, BAT)에 위치하며 UCP2는 대부분의 조직에 모두 있고 UCP3는 골격근에 있다. 북극지역에 사는 원주민들은 생선을 주식으로 먹고 사는데 이들은 갑상선 호르몬이 많이 분비되기 때문에 BMR (basal metabolic rate)가 높다. 생선에 함유된 DHA는 UCP3의 발현을 유도하며 이로 인해 생선을 많이 섭취하여 생기는 overnutrition을 예방하게 된다. 실제로 Inuit(북극계 원주민들), 오키나와인, 본토 일본인, 프랑스인, Pima Indians의 혈청 DHA 농도는 각각 3.6-7%, 5.3%, 3.5-4.1%, 1.5%, 1-1.4%이나 UCP3-p의 -55t SNP 빈도를 보면 생선을 먹는 오키나와인은 43%, 프랑스인은 23%, Pima Indian은 22%이다. 열을 방출함으로써 비만을 예방하는 UCP는 일종의 anti-thrifty gene이라고 볼 수 있다. thrifty gene은 따뜻한 기후에 살면서 굶주리기 쉬운 환경에 있는 사람들 (starving people living in warm climates) 에게 발견된다.

5) 농업 혁명

농업의 형태도 식생활에 영향을 준다. 주식으로 먹는 곡류는 전분이 많은 음식에서 점차적으로 단백질이 풍부한 곡류로 변해가고 있다. 가축을 먹는 농경구조에서는 기아를 예방하고 단백질과 지방을 더 많이 공급해주는 식생활을 가능하게 한다. 지방과 단백질은 추위와 맞닥뜨려야 하는 생활에 필요한 열공급에 중요한 역할을 한다. 반면에 따뜻한 지방에 사는 곳에서는 지방과 단백질이 덜 함유된 음식에 의존하게 된다.

6) 가족과 lactase persistence

우유를 음식으로 먹고 사는 백인종들은 lactase를 계속 유지하게 해주는 LACP 대립형질을 발달시켰다. 대부분의 H. sapiens는 젖을 떼고 나서는 장내의 lactase가 LACP이라고 하는 조절성 유전자에 의해 감소한다. 그러나 성인의 백인들은 LACP에 의해 계속 장내의 lactase를 계속 발현할 수 있어서 젖을 떼 후에도 계속 lactase 활성을 가지는 것이다. LACP의 발현 빈도를 보면 백인종에게는 72-100%인데 반해 황인종이나 흑인종에서는 0-10%에 불과하다.

7) 서구화된 식생활

산업화가 진행된 후 당뇨병의 증가는 고기와 지방섭취 증가와 관련이 있다. 여기에 운동량 감소와 하루의 24시간 생활리듬의 변화도 한 몫을 한다.

3. 유전자의 종류

비만 치료의 연구개발은 분자생물학과 내분비학적 연구의 발전에 따라 열량대사 조절로 집중되어지고 있다. 따라서 일반적인 비만치료와 관련된 유전자의 연구도 뇌에 작용하여 공복감을 감소시키고, 포만감을 증가시키는 열량 섭취 억제 작용을 하는 유전자와, 육체적 활동의 증가 없이 말초 기전을 통해 열 발생을 촉진하는 열 발산 촉진 작용을 하는 유전자와, 육체적 활동의 증가나 음식 섭취의 감소 없이 지방축적을 감소시키고 지방 분해 촉진 작용을 하는 유전자로 분류할 수 있다. 그 외에 2형 당뇨병을 가진 사람에게 나타난 유전자도 있다.

1) 열량 섭취 억제 작용을 하는 유전자

(1) SIM1

SIM1 (single minded 1)은 bHLH-PAS transcription factor이며 자궁내 태아발육 시기와 출산 후 시상하부의 paraventricular nucleus (PVN)에 주로 발현한다. 그 기능은 PVN이 형성되는 동안 일부 신경세포의 분화를 조절하는 것으로 알려져 있다¹⁰. Sim(-/-) mouse는 PVN이 발육하지 못하여 출산후 바로 죽으나 Sim (-/+) mouse는 hyperphagic, early onset obesity, hyperinsulinemia, hyperleptinemia를 보였다¹¹. Sim1은 마우스와 휴먼의 시상하부 기능을 교란함으로써 feeding behavior 조절에 영향을 주는 것으로 추측되고 있다.

(2) MC3R, MC4R

melanocortin은 POMC의 post-translational processing에서 유도된 물질이며 중추신경계의 melanocortineric system을 구성하는 것은 alpha-melanocyte-stimulating hormone (α -MSH), 자연적으로 발생하며 길항작용을 하는 Agouti-related protein (AGRP), 그리고 melanocortin receptor인 MC3R, MC4R이다¹². 이 둘 수용체를 활성화하면 feeding이 억제되어 체중감소가 일어나나 만약 blocking을 하게 되면 반대로 food consumption이 증가하여 비만이 일어난다. 실험적으로 MC4R knockout mouse에서 obesity와 type 2 diabetes가 나타났다¹³.

(3) AGRP

AGRP (Agouti-related peptide)는 melanocortin signaling에 대한 endogenous antagonist이다. 즉 이 단백질은 MC3R과 MC4R에 대해 길항작용을 한다. 따라서 AGRP 기능의 소실은 이론적으로 lean phenotype으로 발현될 수 있다. 실제 AGRP 유전자 다형성이 저체중과 fat mass 감소와 상관관계가 있다¹⁴.

(4) CART

CART(Cocaine-and amphetamine-regulated transcript)와 CART derived peptide는 시상하부, 장, 췌장, 부신에서 발현되며 food intake에 관여하는데 leptin의 조절을 받는다. α-MSH처럼 anorexic neuropeptide인데 체중과 fast mass, feeding을 감소하고 insulin output을 감소시킨다¹⁵.

(5) CCK

cholecystokinin(CCK)은 소장에서 만들어지며 short-duration 'satiety' signal로 작용하고 insulin 분비를 촉진한다. NIDDM에서는 비정상적인 CCK 분비가 일어나는데 이로 인해 hyperglycemia가 수반된다. CCK에 대한 수용체는 말초조직과 중추신경계에 분포한다. 수용체는 두가지 유형이 있는데 CCKAR (CCK A receptor)와 CCKBR (CCK B receptor)가 있다¹⁶. CCKAR은 중추신경계 전반에 걸쳐 분포하며 CCKBR은 중추신경계의 특정 부위에만 분포하는데 예를 들어 nucleus tractus solitarius, posterior hypothalamus이다. CCKAR의 기능은 food intake 조절이며 이것의 기능 이상은 hyperglycemia, hyperphasia, obesity와 같은 전형적인 NIDDM의 증상이 나타난다. CCKBR의 기능에 대해서는 아직 불분명하다. CCKAR 유전자의 promotor 다형성 연구에서 체지방 비율과 insulin, leptin의 수치가 높다¹⁷.

(6) CNTFR

CNTF (ciliary neurotrophic factor)는 원래 ciliary ganglia와 spinal cord의 motor neuron에 대한 일종의 neurotrophic cytokine이다. 따라서 이 단백질은 multiple sclerosis나 amyotrophic lateral sclerosis와 같은 질환에 치료제로 사용되었다. 그 과정에서 CNTF가 체중감소 효과를 가져온다는 것을 발견하였으며 leptin resistant한 obesity에서

leptin과 유사한 작용을 함이 밝혀졌다¹⁸. 또한 CNTF는 공복 시그널을 주지 않고도 food intake를 억제하는 것으로 증명되었다. CNTF은 CNTFR (CNTF receptor)와 LIFR (leukemia inhibitory factor receptor)과 결합하여 복합체를 이루는데 CNTFR은 signal transduction에는 관여하지 않는 것으로 보인다. CNTFR의 유전자 다형성 연구에서 C175T 유전자변이와 fat free mass에 상관관계가 있다¹⁹.

(7) DRD2

중추신경계에서 dopaminergic pathway는 movement 조절과 식욕조절에 관여한다. Dopaminergic agonist가 식욕을 억제하고 dopamine receptor D2 (DRD2) antagonist는 식욕을 증가시키기 때문에 DRD2 유전자변이 연구를 통해 이 유전자가 비만 및 late-onset NIDDM에 대한 위험인자이다²⁰. 또한 DRD2 유전자의 Ser311Cys 변이가 에너지 소모를 억제한다²¹.

(8) Ghrelin

Ghrelin은 natural growth hormone (GH) secretagogue이며 주로 위의 oxyntic gland에 가장 많이 만들어지며 그 외 십이지장, 공장, 결장, 신장, 뇌하수체 및 폐에서도 만들어진다. Ghrelin은 GH secretagogue receptor (GHS-R) subtype 1a를 활성화하여 GH의 분비 기능을 발휘한다. GHS-R은 주로 시상하부와 뇌하수체에 분포하지만 그 외 말초에도 존재한다. GH 분비이외에도 ghrelin의 작용은 lactotrophe와 corticotrophe secretion 촉진, gonad axis 억제, orexant activity와 behavior와 수면에 영향, 위장기능과 exocrine pancreatic function에 대한 조절, insulin secretion과 glucose 및 lipid 대사 조절 등이 있다²². ghrelin의 혈액 농도와 BMI와 반비례하고 anorexia nervosa 환자에게는 그 수치가 매우 높고 비만인 환자에게서

체중을 감소시키면 ghrelin의 농도가 증가한다. ghrelin 유전자의 Arg-51-Glu 유전자다형성이 비만과 관련있다²³⁾.

(9) 5-HT receptor

5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonin)는 eating behavior와 body weight를 조절한다. 5-HT neuron은 중뇌에 위치하여 에너지 균형의 중추인 시상하부 및 기타 신경계로 투사한다. 5-HT를 자극하면 설치류와 인간 모두 음식섭취를 억제하고 체중이 감소하며 에너지 소모가 증가한다. 5-HT에 대한 receptor는 여러 가지가 있는데 그중 5- HTR1B, 5-HTR2A, 5-HTR2C가 식욕거부 효과에 관여한다. 5-HTR1B agonist를 투여하면 food intake가 감소하며 5-HTR2B agonist를 투여하면 neuropeptide Y에 의해 유도된 hyperphasia를 약화시키며 5-HTR2C antagonist를 투여하면 hyperphasia가 일어난다²⁴⁾. 5-HT는 지방이나 단백질보다 특히 탄수화물의 섭취를 억제하며 탄수화물의 섭취는 역으로 5-HT의 분비를 자극함으로써 negative feedback을 형성한다²⁵⁾. 여기에 관여하는 조절요소로는 insulin, corticosterone, adipose tissue-derived hormones, leptin 등이 있다.

(10) NPY, NPY receptor

neuropeptide Y (NPY)는 중추 및 말초신경계에 풍부하게 분포하며 특히 대뇌에서는 cortex, hypothalamus, thalamus, hippocampus, brain stem 등에서 관찰된다. NPY는 norepinephrine과 함께 중요한 co-transmitter이기 때문에 교감신경에서 같이 분비된다. NPY는 fasting 및 hypoglycemia와 같은 상황에서 시상하부의 arcuate nucleus에서 분비되며 중추신경계에 feeding behaviour의 stimulant로서 작동한다. 그러나 일정정도의 음식을 섭취

하면 억제성 feedback을 받는다. 또한 이외에도 감정조절, cerebrocortical excitability, hypothalamic-pituitary signaling, cardiovascular physiology, sympmpathetic function에도 관여한다. 그러나 NPY 유전자가 없는 마우스의 음식섭취와 체중에는 변화가 없는 것으로 보아 NPY가 음식섭취에 필수적인 요소는 아닌 것으로 보인다²⁶⁾. NPY는 지방을 에너지원으로 저장하는 기능이 있는데 실험적으로 동물에 NPY를 투여하면 혈액의 corticosterone, insulin이 증가하여 지방의 에너지 저장에 증가한다²⁷⁾. NPY receptor는 5가지가 현재 밝혀져 있으며 그중 Y5가 feeding behaviour랑 관련이 있다. NPY 유전자의 Leu7Pro 다형성이 지방 대사 조절에 관여하는데 이들 유전자를 가지면 cholesterol 수치가 높다. 그러나 이 유전자의 다형성은 종족마다 차이를 보인다. NYP receptor 유전자 다형성이 미치는 역할은 아직 뚜렷하게 밝혀지지 않았지만 NYP Y Y5 receptor (NYPYY5R)이 비만에 대한 감수성을 증가시킨다²⁸⁾.

(11) PON

Paraoxonase(PON)는 organ-phosphate pesticide와 nerve gas의 가수분해에 촉매역할을 하여 이들 물질의 해독작용을 할뿐만 아니라 HDL에 위치하여 lipid peroxide를 가수분해함으로써 LDL의 산화를 보호하는 것으로 추정되고 있다. 이것은 HDL에 의한 죽상경화증 예방 효과를 제공하는 것이다. HDL 수치가 낮은 것과 관련된 질환에서는 PON의 활성도 감소되는 것으로 알려져 있다. 예컨대 당뇨병환자에서는 serum PON 활성이 낮다²⁹⁾. PON-like gene으로 알려진 것으로 PON1, PON2, PON3이 있으며 이중 PON1과 PON2 유전자의 다형성은 심혈관질환과 관련이 있는 것으로 보고되었다. 또한 채소, 과일이 풍부한 식사는 PON1 활성에 영향을 주며 이것은 PON1 유전자 변이에 의해 조절된다³⁰⁾.

(12) POMC

시상하부의 신경에서 발현하며 feeding behavior, insulin level, body weight의 조절에 관여한다. 마우스나 인간의 POMC(proopiomelanocortin) 유전자를 불활성화하는 변이가 생기면 식욕증가와 비만이 관찰되었다³¹⁾. POMC(-/-) mice에게서 비만과 식욕증가가 보였으며 혈청의 thyroxine이 감소하였고 resting oxygen consumption 또한 감소하였다.

2) 열 발산 촉진 작용을 하는 유전자

(1) LEP, LEPR

LEPR은 leptin receptor이다. leptin은 adipocyte가 분비하는 호르몬이며 leptin receptor와 결합하여 작용을 한다. leptin의 대다수는 백색지방조직에 분포하여 일부는 갈색지방조직에 분포하기도 한다. leptin receptor는 시상하부나 지방조직에 분포한다³²⁾. 혈액의 leptin 농도는 에너지 균형에 중요한 신호인데 에너지 제한에 대한 leptin 반응성은 leptin receptor의 기능이 어떠하냐에 따라 결정된다³³⁾. leptin은 food intake, 에너지 소비 및 neuroendocrine function에 중요한 역할을 한다. lep 유전자를 집어넣은 rat에서 food intake와 체중이 감소하였을 뿐만 아니라 지방조직의 TG양이 감소하였다³⁴⁾. 기전은 아직 밝혀지지 않았지만 leptin이 autocrine 및 paracrine lipolysis 작용을 갖고 있는 것으로 추측된다. leptin은 또한 갈색지방조직의 열생산에 영향을 주는데 그것은 갈색지방조직에 대한 교감신경의 자극을 촉진하기 때문이다. 그 외에 leptin은 starvation으로 인한 면역기능 감소를 회복하며 혈중의 thyroid hormone과 corticosterone에 영향을 주며 여성의 생식기관의 발육을 촉진한다. 요약하면 leptin은 시상하부에 대하여 hyperphasia를 감소시키며 전신에 대해

서는 glucose 대사를 촉진하고 간에 대해서는 glyco-gen 함량을 감소시킨다. 또한 췌장의 insulin 분비를 억제하고 골격근의 지방산 산화를 촉진한다.

(2) UCP1, 2, 3

UCP1 (uncoupling protein 1)은 갈색지방조직에만 분포하는 inner mitochondrial membrane protein이며 자체의 통로를 통해 수소이온을 통과시켜 수소이온-전위 ATP 합성효소를 효과적으로 우회하므로 지방산 신호가 방해를 받지 않고 열방산을 일으킨다³⁵⁾. UCP2와 UCP3는 비교적 최근에 확인된 단백질로서 갈색지방조직 외에도 백색지방조직과 골격근 등에 분포한다. UCP1은 추위에 대한 non-shivering 열생산에 중요한 역할을 하며 UCP2와 UCP3는 이외에도 미토콘드리아의 reactive oxygen species 합성 조절, ATP 합성 조절, 지방산 산화 조절에 관여하는 것으로 보고되어 있다. 이들 UCPs가 에너지원으로 사용하는 지방을 조절한다는 점에서 체중조절에 관여하는 것으로 여겨지고 있다.

(3) Adrenergic receptors

adrenergic receptors는 자율신경계에서 catecholamine에 대한 반응을 매개하는 중요한 수용체이며 현재까지 9가지가 동정되었고 α 와 β 군으로 분류된다. 자율신경계는 체내 대사에 매우 중요한데 특히 교감신경계가 basal metabolic rate (BMR)을 조절한다³⁶⁾. β 2-adrenergic receptor (B2AR)은 혈관계, 위장관계, 비뇨생식계, 근육계, 기관지조직에 분포하며 지방세포에서 지방분해를 자극한다. β 3-AR은 갈색지방조직에 분포하고 성장기 이후에는 백색지방조직에 주로 존재하는데 갈색지방조직에서는 열발생을 활성화하고 백색지방조직에서는 지방분해를 촉진하는 것으로 알려져 있다³⁷⁾. B2AR 유전자다형성은 비만에 대한 위험도가 7배가 높은 것으로 보고되었으며 B3AR은 당뇨와 비

만과 관계가 있다. 최근에 확인된 $\alpha 2B$ AR은 비만 군에게서 낮은 BMR과 관련이 있다³⁸⁾.

(4) PGC-1

Peroxisome proliferative activated receptor γ coactivator 1 (PGC-1)은 adipogenesis와 지방대사에 중요한 peroxisome proliferative activator receptor α, γ 의 transactivator이다. PGC-1은 PPAR- γ 을 coactivation하여 골격근과 갈색지방조직의 열 발생에 관여하는 유전자 전사를 조절한다. 또한 PGC-1은 갈색지방조직과 심장, 간에서 PPAR- α 과 작용하여 mitochondrial fatty acid oxidation enzyme에 대한 유전자 발현을 조절한다. PGC-1은 근육의 glucose transporter 4발현량을 시켜 glucose uptake을 증가시키고 간에서는 gluconeogenesis에 관여한다. PGC-1의 SNP가 덴마크인에서는 2형 당뇨와 연관있고 Pima Indian에서는 지방대사에 영향을 준다³⁹⁾.

(5) Androgen receptor

Androgen receptor (AR)은 ligand dependent transcription factor이다. AR knockout male mouse 실험모델을 통해 late-onset obesity가 나타났는데 특히 백색지방조직이 현격하게 증가하였다. 이를 통해 AR이 성인 남성의 경우 지방조직에 대한 negative regulator의 역할을 한다⁴⁰⁾.

3) 지방 분해 촉진 작용을 하는 유전자

(1) AGT, ACE

원래 renin - angiotensin- system (RAS)는 체내의 혈압과 염분 항상성을 조절하지만 지방세포조직의 RAS도 지방조직의 대사와 깊은 관련이 있다⁴¹⁾. 지방세포는 angiotensinogen (AGT)을 분비하는데 이것은 angiotensin-converting enzyme (ACE)에 의해 angiotensin II를 형성한다. angiotensin

II은 강력한 혈관 확장제인 prostacyclin의 형성을 촉진하고 지방세포의 성장 및 지방의 합성과 축적, insulin sensitivity에 영향을 준다. ACE는 Angiotensin I을 Angiotensin II로 전화시키는 효소로서 RAS에서 중요한 역할을 하며 이 유전자의 다형성은 고혈압, 관상동맥질환, 좌심실비대, 심근경색, 당뇨병성 신증 등과 관련이 있다⁴²⁾. 또한 AGT 유전자 발현의 증가는 비만과 insulin resistance, 고혈압의 발생과 상관관계가 있다⁴³⁾.

(2) ADA

ADA (adenosine deaminase) 유전자 또한 비만과 관련된다. ADA는 adenosine을 inosine으로 탈아민화하는 효소로 세포내외의 adenosine 농도를 조절한다⁴⁴⁾. adenosine은 지방분해를 억제하기 때문에 따라서 ADA는 지방분해를 촉진하고 insulin level을 조절하며 alpha-adrenergic agonist이기도 하다. 이로 인해 ADA는 에너지균형과 혈당에 영향을 미친다.

(3) APM1

지방세포가 분비하는 분비성 단백질로서 adiponectin이 있는데 이것을 encode하는 유전자가 APM1 (adipose most abundant gene transcript-1)이다. adiponectin은 기능적으로 antidiabetic과 antiatherogenic function을 갖고 있다. 혈액의 adiponectin 농도는 비만한 사람이나 2형 당뇨를 가진 사람에게서 높으며 glucose, insulin, TG, BMI와는 반비례하는 경향이 있다⁴⁵⁾.

(4) Apolipoproteins

apolipoprotein은 lipid를 운반해주는 단백질의 하나이다. APOB (apoprotein B)는 LDL, VLDL, chylomicron을 구성하는 major protein이다. 이 유전자의 다형성은 혈액의 lipid 농도와 심장질환 발생과 깊은 연관관계가 있다⁴⁶⁾.

APOA1(Apoprotein A- I)는 chylomicron과 HDL을 구성하는 단백질이며 이 유전자에 대한 변이는 음식과 관련하여 HDL cholesterol 수치와 관련이 있다. APOA4 (Apoprotein A-IV)는 active lipid absorption에 의해 소장과 시상하부에서 분비되며 역시 chylomicron을 구성하는 단백질이며 또한 satiety signal로서 여겨지고 있다. 실험적으로 장기간 고지방식을 한 rat의 시상하부에서 APO4 유전자 발현이 감소하였다⁴⁷⁾. APOD 유전자다형성은 흑인에게서 혈액의 HDL과 lipoprotein에 영향을 준다⁴⁸⁾.

APOE (apolipoprotein E)는 특히 간에서 lipid remnant가 제거되는데 중요한 역할을 한다. 이 단백질은 다른 apoB와 remnant receptor와 결합하여 간에서 intermediate -density lipoprotein과 chylomicron remnant를 수용하는데 관여한다. APOE 유전자는 기능이 매우 많은데 이 유전자의 다형성은 serum lipid level과 diet와 관련된 반응에 깊은 영향을 준다⁴⁹⁾. 이 유전자에 대한 ε4 allele는 total cholesterol과 LDL cholesterol의 증가와 관련이 있어서 CVD risk factor이다. 또한 이 유전자 변이가 있는 사람은 Alzheimer병의 조기 발생과 밀접한 상관관계가 있다. 이외에도 이 유전자는 세포증식, 면역조절, 혈관신생, 암세포의 성장에도 영향을 준다.

(5) PPAR

PPARs (peroxisome proliferator - activated receptors)는 핵내에 존재하며 ligand-activated transcription factor이다. 이들 단백질은 지방 대사와 glucose homeostasis 및 지방세포의 분화에 관여한다. PPARs는 세 가지 유형이 있는데 PPAR-α, PPAR-β, PPAR-γ가 있다. PPAR-α는 주로 간, 갈색 지방조직, 심장, 근육, 신장에 분포하며 지방산의 섭취, 결합, 활성화 및 산화를 촉진하고 apolipoprotein의 합성에 영향을 준다⁵⁰⁾. 또한 gluco-

neogenesis에 필요한 유전자를 활성화함으로써 glucose 합성을 촉진한다. PPAR-β는 전신에 존재하며 기능은 아직 정확하게 알려져 있지 않으나 각질세포분화와 상처치유에 관여하는 것으로 알려져 있다. PPAR-α knockout mouse 실험모델을 통해 이 단백질이 없으면 간에 지방이 축적하고 late-onset obesity로 발전하기 쉽다. PPAR-γ는 주로 지방세포와 대식세포 결합에 존재하는데 지방산에 의해 활성화되며 지방산의 유리, 합성, 이동을 조절하는 유전자의 specific response elements에 결합한다. 이 단백질은 주로 지방세포에 위치하며 thiazolidinedione 약물의 insulin signaling에 관여하는데 이 단백질을 encoding하는 유전자는 PPARG라고 하며 이 유전자의 변이는 비만과 심한 insulin resistance와 관련이 있다⁵¹⁾.

(6) FABP

FABPs (fatty acid binding proteins)은 세포내 단백질로서 세포내의 free fatty acid의 이동과 대사에 관여하기 때문에 insulin sensitivity와 blood glucose에도 영향을 준다. FABPs에 속하는 단백질은 현재까지 9개가 확인되었는데 이들은 음식의 성분, 호르몬, PPAR와 같은 전사인자의 조절을 받는다⁵²⁾. 그중 FABP2 유전자의 변이는 지방흡수를 증가시키기 때문에 비만과 깊은 상관관계가 있고 insulin resistance와 NIDDM 발생과도 상관관계가 있다. FABP4는 adipose specific FABP로서 fatty acid와 결합한 후 핵내의 PPAR-γ를 활성화한다. 따라서 이 유전자의 변이도 비만과 NIDDM 위험요소가 된다⁵³⁾.

(7) FOXC2

FOXC2 (forkhead box C2)는 winged helix 구조가 있는 전사인자이다. FOXC2 유전자의 기능은 최근에 알려졌는데 지방세포의 대사에 있어서 핵심적인 조절 역할을 한다⁵⁴⁾. FOXC2 유전자를

overexpression한 마우스를 보면 복강내백색 지방의 침착이 감소하고 interscapular 부위의 갈색 지방이 증가하였다. 또한 지방세포의 분화와 대사 및 insulin action, β -adrenergic sensitivity, intracellular signaling이 촉진되었는데 전체적으로 이 유전자의 기능을 보면 비만에 대한 보호역할이라고 볼 수 있다. 실제 이 유전자가 overexpression되는 마우스에게 고지방식을 주었을 때 고지혈증과 insulin resistance가 상쇄되었다. 비만과 2형 당뇨 유병률이 세계적으로 제일 높은 피마인디언들의 FOXC2 유전자변이를 연구한 결과 2형 당뇨와는 상관관계가 있지 않았으나 C-412T 변이를 가진 경우 비만과 체내지방의 비율과 관련이 있다.

(8) GCGR

Glucagon은 저혈당에 대해 췌장의 α cell에서 분비되며 insulin에 대한 counter-regulatory hormone이다. glucagon의 주된 기능은 glycogenolysis와 gluconeogenesis를 자극하고 glycogen 합성을 억제함으로써 간의 glucose 합성을 촉진한다. 그 외에도 지방의 지방분해를 증가시키며 중추신경계에 satiety factor로 작용한다. glucagon의 광범위한 작용은 전신에 분포한 glucagon receptor (Gcgr)에 의해 이루어진다⁵⁵. 실험적으로 Gcgr null mouse를 관찰한 결과 α -cell의 증식으로 인해 췌장이 커지고 혈액의 glucagon 유도물질이 증가하였고 adiposity가 감소하였으나 food intake나 체중, 에너지 소모는 정상이었다.

(9) 11 β -HSD1

11 β -hydroxysteroid dehydrogenase(11 β -HSD)는 glucocorticoid를 inactive cortisone에서 active cortisol로 inter-conversion하는데 필요한 효소이며 당뇨와 비만에 중요한 역할을 한다. 11 β -HSD1는 특히 지방조직에만 발현되는 효소인데 비만환자에

게서 증가한다. 이 효소는 in vitro 실험에서 지방세포의 분화에 관여하는 것으로 여겨지고 있다. glucocorticoid가 과잉으로 존재하면 central obesity와 insulin resistance가 수반되는 경향이 있는데 실험적으로 11 β -HSD1 transgenic mouse는 그러한 지방분포를 보인다. 비만한 환자에서 11 β -HSD1 유전자 역시 발현량이 증가하였으며 허리 둘레와도 상관관계가 있다⁵⁶.

(10) LDLR

LDLR(low density lipoprotein receptor)는 지방대사에서 여러 가지 역할을 하고 있는 수용체인데 특히 adipose tissue에서 adipocyte가 remnant lipoprotein으로부터 lipid uptake를 하는데 관여한다⁵⁷. LDLR 유전자의 변이는 familial hypercholesterolemia를 야기하기 때문에 예전부터 관심의 대상이 된 유전자이다. 이 유전자의 다형성은 혈액의 지질 수치 및 비만과 상관관계가 있으며 실험적으로 LDLR(-/-) mouse는 비만과 dyslipidemia를 보여 준다⁵⁸.

(11) Hormonal sensitive lipase

Hormonal sensitive lipase는 지방세포가 TG를 분해할 때 최종적인 rate-limiting을 담당하는 효소라고 볼 수 있기 때문에 지방분해 조절에 매우 중요한 효소이다. 이것은 catecholamine에 의해 자극을 받으며 insulin에 의해 억제된다. 그러나 subcutaneous adipose tissue에서는 이 효소의 발현이 감소하기 때문에 지방분해를 유발하는 catecholamine의 영향이 감소된다⁵⁹. Hormonal sensitive lipase를 encoding하는 유전자 LIPE의 변이가 복강비만과 연관이 있다. 이 유전자의 변이가 실제 단백질의 구조적 변이를 일으키는지는 확실하지 않지만 직접 또는 간접적으로 효소에 영향을 주어서 지방분해를 저하시켜 비만을 유발한다.

(12) Perilipin

perilipin은 지방세포에 존재하며 분비되지 않는다. lipid droplet 표면에 존재하며 protein kinase A에 의해 인산화되면 표면에서 떨어져나와 ranslocation함으로써 hormone-sensitive lipase가 쉽게 TG를 가수분해하여 nonesterified fatty acid(NEFA)를 분비하게 한다. perilipin knockout mouse에서는 basal adipocyte lipolysis가 증가하여 외형적으로 lean mouse한 상태가 되며 NEFA가 증가하여 glucose intolerance 및 insulin resistance가 수반되었다. 지방세포의 perilipin을 overexpression한 실험에서는 lipolysis가 감소한다.. 비만인 군에서 perilipin이 증가하는데 이것은 basal lipolysis 억제를 보상하는 기전에 의한 것이나 insulin resistance와 무관하다⁶⁰.

(13) TNF- α , TGF β

TNF- α (tumor necrosis factor - α)는 그람-음성 박테리아와 다른 감염성 미생물에 대한 급성염증 반응의 주된 매개자이며 주로 단핵 포식세포에서 만들어진다. TGF β (transforming growth factor- β)의 주요 기능은 림프구와 다른 백혈구의 증식과 활성화를 저해하며 일반적으로 활성화된 단핵 포식세포와 여러 가지 다양한 세포들이 분비한다. 백색지방조직에서 이들 사이토카인이 합성되기도 한다. TNF- α 는 지방세포의 insulin signaling을 억제하고 지방세포의 lipolysis를 촉진하기 때문에 지방세포의 insulin resistance에 관여하는데 비만한 사람에게서 TNF- α 생산이 증가한다⁶¹. 또한 TNF- α 는 지방세포의 apoptosis를 유발하여 lipolysis를 촉진하기 때문에 체내에 지방의 축적을 일으킨다. 그 외 유전적으로 조작한 비만한 설치류에서 TGF- β 유전자 발현이 증가하기도 하였다.

4) 2형 당뇨 증상 발현에 작용하는 유전자

(1) PC1(=PC3), PC2

PC1(prohormone convertase1)과 PC3 모두 전신의 neuroendocrine cell의 secretory granules에 발현되며 β cell에서 proinsulin이 insulin으로 endo-proteolytic processing되는 과정에 필요하거나 α cell에서 proglucagon이 glucagon으로 processing하는데 필요하다⁶².

(2) ABCC8

ABCC8은 pancreatic β cell의 ATP-sensitive K channel 복합체의 일부인 sulfonylurea receptor (SUR1)를 encoding하는 유전자인데 SUR1은 인슐린 분비와 관련이 있다. 이 유전자의 결함은 다른 유전자와 더불어 inherited hyperinsulinim의 원인이 되고 있으며 2형 당뇨와 깊은 연관이 있다⁶³.

(3) ACP1

ACP1 (acid phosphatase locus 1)는 전신 조직에 분포하는 low molecular weight protein tyrosine phosphatase (LMPTP)에 대한 유전자이다. LMPTP는 insulin signal transduction에 negative한 조절을 하는 효소이다. 이 유전자는 비만한 개체에서 insulin 저항성을 증가시키고 total cholesterol, TG의 증가와 깊은 상관관계가 있다.

(4) CAPN10

CAPN10은 세포내 nonlysosomal calcium-activated cysteine protease calpain-10을 encoding하며 현재 정확한 기능은 밝혀지지 않았으나 insulin homeostasis에 관여한다고 여겨지고 있다. 이 효소는 많은 조직에 분포하는데 특히 pancreatic islet, muscle, adipose tissue, liver 등 glucose homeostasis 조절에 중요한 역할을 하는 장기에 분포되었다. CAPN10의 변이가 Mexican American

과 Northern European에서 2형 당뇨병과 연관이 있다는 보고가 있으며 당뇨병이 아닌 군에서도 이 유전자의 변이를 가지면 혈당수치가 높았다⁶⁴⁾.

(5) CYP19

Aromatase(CYP19)는 cytochrome P450의 하나이며 androgen을 estrogen으로 전환한다. Aromatase knockout mouse 실험 모델을 통해 estrogen이 glucose 대사에 미치는 영향을 관찰한 결과 blood glucose가 증가하고 insulin resistance가 발생하였으며 시간이 지남에 따라 혈액의 cholesterol, TG도 증가하였다⁶⁵⁾. 또한 폐경기전 여성에게서 CYP 19 유전자 변이와 androgen 상승 및 복부 비만과 상관관계가 있다⁶⁶⁾.

(6) CYP7

Cholesterol 7 alpha-hydroxylase (CYP7)는 간에서 cholesterol이 bile acid로 합성되는 것을 조절하는 효소이다. 비만군의 간을 biops한 결과 CYP6의 mRNA 양이 증가하였는데 이것은 cholesterol의 합성이 증가하였기 때문이다⁶⁷⁾. CYP7 유전자의 c variant가 있는 경우 남성에게서 LDL-cholesterol과 TC/HDL 비율이 증가하였다⁶⁸⁾.

(7) ENPP1

ENPP1은 ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 (PC-1이라고도 함)을 encoding하는 유전자이다. NIDDM 환자들은 insulin receptor kinase의 활성이 떨어지는데 이들에게서 이 kinase의 억제제인 PC-1이 증가하였음을 확인하였다⁶⁹⁾. 따라서 이 유전자의 변이가 insulin resistance를 초래하는 것과 관련된다.

(8) GCK

GCK(glucokinase)는 인슐린 분비를 조절하는 효소이며 유전자 변이는 glucose에 의한 insulin 분

비감소의 원인중의 하나이자 maturity-onset diabetes of the young (MODY)의 원인이나 2형 당뇨병에 그리 흔하지는 않다. 중년의 Japanese American를 대상으로 한 연구에서 GCK promoter의 -30 position에 변이가 있을 때 oral glucose에 대한 30분- insulin 반응이 감소한다⁷⁰⁾.

(9) GYS1

Glycogen synthase 유전자 (GYS1)는 glycogen synthase (GS)를 encoding한다. GS는 골격근에서 insulin에 의한 glucose uptake에 중요한 핵심적인 효소이기 때문에 2형 당뇨병에 매우 중요하다. 2형 당뇨병에서는 근골격근의 GYS1 mRNA 발현량이 감소하였고 이로 인해 GS 활성도 감소하며 마찬가지로 비만인 환자에서는 insulin에 대해 GS 활성이 감소한다. 이 유전자와 2형 당뇨병과의 연관성은 종족마다 차이가 있는 경향이 있다⁷¹⁾.

(10) IGF

Insulin-like growth factor(IGF)는 췌장의 β cell의 발육, 성장, 유지에 중요하다. 현재 두가지 타입이 있는데 IGF-1은 insulin signaling과 유사한 역할을 하며 anti-apoptosis, protein 합성, 세포성장, 세포분열에 관여한다. IGF-2는 insulin receptor A와 IGF-1 receptor와 결합하며 anti-apoptosis 작용을 발휘하는 것으로 여겨지고 있다⁷²⁾. 혈액의 IGF-1 수치가 낮으면 2형 당뇨병에 대한 위험도가 증가한다. IGF 유전자 변이는 2형 당뇨병, 심근경색, 출생시 체중, 비만과 관련이 있는 것으로 알려져 있는데 이것은 insulin 분비의 감소와 상관이 있다.

(11) IL-6

염증은 atherosclerotic plaque를 형성하는 주요한 기전이기 때문에 비만 및 2형 당뇨병과 상관이 있다. IL-6는 단핵포식세포와 혈관내피세포, 섬유아세포와 그밖의 세포들에서 생성되는데 급성 반응에서

간의 acute-phase protein의 합성을 자극하고 항체 생성자로 분화되어 가는 B 림프구의 성장을 자극한다. 혈중 IL-6 수치가 비만한 사람에게서 증가하고 BMI 및 2형당뇨와 상관관계가 있다⁷³⁾. IL-6 유전자의 promoter의 변이는 비만과 insulin sensitivity와 상관이 있으며 IL-6와 결합하는 IL-6 receptor(IL-6R)도 BMI와 상관관계가 있다⁷⁴⁾.

(12) Insulin, Insulin receptor

insulin resistance는 선천적이든 후천적이든 비만환자의 전형적인 특징을 수반한다. insulin을 encoding하는 유전자는 INS이며 이 유전자의 변이는 매우 드물지만 발생할 경우 변이가 생긴 insulin이 insulin receptor와 결합하지 못하기 때문에 hyperinsulinemia가 수반한다. INS 유전자의 VNTR (various number of tandem-repeat)는 출생시 체중과 1형 당뇨 감수성에 영향을 준다. 그러나 2형 당뇨와는 그다지 연관성이 없다. Insulin receptor를 encoding하는 유전자 IR의 변이는 Leprechaunism과 같은 비정상적인 phenotype을 보여주는데 insulin resistance로 인해 성장이 지체된 소아 증후군 (pediatric syndrome)이 특징적이다. 그러나 IR 변이나 유전자다형성이 2형 당뇨의 감수성을 결정할 정도로 중요하지는 않다.

(13) IRS

insulin과 insulin receptor가 결합하면 insulin receptor substrate-1(IRS1), IRS2라고 불리는 cytosolic substrate의 인산화를 유도하고 이것은 SH2 domain을 가지는 다른 effector protein이 결합하는 일종의 scaffolding을 만들어낸다. 따라서 IRS는 insulin signaling에 관여하며 특히 세포의 성장과 탄수화물 대사에 중요하다⁷⁵⁾. IRS-1이나 IRS-2의 유전자 knockout mouse 실험모델은 post-receptor insulin action의 장애를 보여주어 2형 당뇨의 전형적인 특징을 나타낸다. 일부 민족에서는

IRS-1의 G972R 변이가 2형 당뇨 환자에게 더 많이 발생한다. 또한 이탈리아인의 경우 IRS-2의 G1057D 변이가 비만 및 2형 당뇨와 상관 관계가 있다⁷⁶⁾.

(14) LPL

Lipoprotein lipase (LPL)는 TG rich lipoprotein을 가수분해하고 TG rich particle을 섭취하는데 필요한 효소이다. 2형 당뇨에서 이 효소의 활성이 감소하여 TG 수치가 높고 HDL이 감소한다. LPL 활성은 유전적인 경향이 있으며 LPL 유전자의 결합은 죽상동맥증의 위험도가 증가하고 2형 당뇨와도 관련이 있다⁷⁷⁾.

Ⅲ. 고 찰

비만은 유전적, 환경적, 사회 심리적 요소가 작용하여 열량 소비보다 섭취가 많아서 발생하는 대사성 질환으로 제 2형 당뇨병, 관상 동맥 질환, 암, 수면중 무호흡과 같은 호흡기 질환, 대 소관절에 생기는 퇴행성 관절염 등의 유병률을 높이고 사망률도 증가시키는 것으로 인식되어진다. 이러한 비만은 열량 섭취와 소비간의 일차원적 차이에 기인한 것이라기보다는, 이들 사이의 만성적인 불균형에 시간적 개념이 포함된 결과이다.

비만의 원인은 환경적 요소와 유전적 요소로 양분할 수 있으며 이 두 요소는 상호간에 영향을 주고 받는다²⁾. 환경적 요인으로는 에너지의 축적을 일으킬 수 있는 신체활동량의 감소와 식생활의 이상, 스트레스등이 있으며, 유전적 요인으로는 지방 대사 및 에너지의 소모와 관련된 유전자의 이상이 대부분으로 추정되고 있다³⁾.

최근 특정질환의 유전적 소인에 관한 연구가 활발히 진행되고 있는데, 심혈관계질환⁷⁸⁾, 2형 당뇨

병⁷⁹⁾, 악성 신생물⁸⁰⁾, 알츠하이머 질환⁸¹⁾ 등의 난치성 질환 뿐만 아니라 비만과 관련된 유전자 다형성의 특성을 규명하려는 연구가 구미와 일본을 위시한 선진국에서 상당부분 진행되어 왔다.

비만인구의 증가이유는 신체 활동량의 감소와 칼로리 섭취의 증가 때문이라는 것에 많은 연구자들이 동의하고 있다. 그러나, 주목할 만한 것은 비만이 지나친 지방식이에 의해서만 조장되지 않는다는 연구 결과이다⁸²⁾. 이러한 환경적인 요인이 비만 인구의 증가를 일으키는 것이 분명하지만, 동일한 환경임에도 불구하고 체중이 늘지 않는 사람은 여전히 존재하고 있다는 사실에 주목할 필요가 있다⁸³⁾. 에너지가 과잉 섭취되어도 충분한 소비가 유지되는 경우에는 비만이 되지 않으며, 반대로 섭취 에너지가 적어도 에너지 소비효율이 나쁘면 지방축적에 의해 비만이 발생하게 된다⁸⁴⁾. 즉, 신체활동의 감소나 칼로리 섭취의 증가 같은 환경적 요인이외에 또 다른 인자가 관여하고 있음을 시사하는 것이라 할 수 있다.

이러한 관찰과 함께, 쌍생아 연구와 입양자 연구를 통해 비만의 원인이 환경적인 요인 이외에 유전적인 요인이 관여하고 있음이 밝혀졌다. 다른 환경에서 성장하였더라도 이란성 쌍생아보다 일란성 쌍생아들의 BMI에서 높은 상관성을 보인 것⁸⁵⁾과 입양자 연구에서 생부모와의 BMI 관련성이 현재 부모의 BMI 관련성보다 높게 나타나⁸⁶⁾, 비만의 발생에 있어서 유전적인 요인이 관여하고 있음이 알려지게 되었다. 이후 분자생물학적 수준에서 비만에 영향을 미치는 유전인자를 찾으려는 연구들이 진행되었고, 비만의 유전적 소인, 즉 유전자 다형성에 기초한 비만의 후보유전자들을 밝혀내게 되었다.

이러한 비만의 후보 유전자들도 임상적으로 중요성을 가지려면 첫째 임상적으로 중요한 상태에 영향을 주는 관련성, 둘째 많은 사람이 이 유전자

를 가지고 있는 유행성, 셋째 유전자 표현이 변형이 되어야 하는 변형성, 넷째 실험실에서 치료 효과를 측정할 수 있는 측정가능성을 가지고 있어야 한다.

비만 치료의 연구개발은 분자생물학과 내분비학적 연구의 발전에 따라 열량대사 조절로 집중되어지고 있다. 따라서 일반적인 비만치료와 관련된 유전자의 연구도 뇌에 작용하여 공복감을 감소시키고, 포만감을 증가시키는 열량 섭취 억제 작용을 하는 유전자와, 육체적 활동의 증가 없이 말초기전을 통해 열 발생을 촉진하는 열 발산 촉진 작용을 하는 유전자와, 육체적 활동의 증가나 음식 섭취의 감소 없이 지방축적을 축소시키고 지방 분해 촉진 작용을 하는 유전자로 분류할 수 있다.

비만의 후보 유전자를 이러한 방법으로 분류하면 열량 섭취 억제 관련 유전자는 SIM 1¹⁰⁾, MC3R¹¹⁾, MC4R¹²⁾, AGRP¹⁴⁾, CART¹⁵⁾, CCK¹⁷⁾, CNTFR¹⁹⁾, DRD2²¹⁾, Ghrelin²³⁾, 5-HT receptor²⁴⁾, NPY²⁸⁾, PON³⁰⁾이 있으며, 열발산 촉진 관련 유전자는 LEP³³⁾, LEPR³⁴⁾, UCPI, UCP2, UCP3³⁵⁾, B2AR, B3AR³⁶⁾, PGC-1³⁹⁾, Androgen receptor⁴⁰⁾이 있으며 지방 분해 관련 유전자는 AGT⁴¹⁾, ACE⁴²⁾, ADA⁴⁴⁾, APMI⁴⁵⁾, Apolipoproteins⁴⁸⁾, PPAR⁵¹⁾, FABP⁵³⁾, FOXC2⁵⁴⁾, GCGR⁵⁵⁾, 11-βHSDI⁶²⁾, LDLR⁵⁸⁾, Hormonal sensitive lipase⁵⁹⁾, Perilipin⁶⁰⁾, TNF-α, TNF-β⁶¹⁾가 있다.

지금까지 약 200여종에 달하는 유전자가 비만과 관련되어 있을 것으로 추정되어 연구가 진행되어 왔으나, 확정적인 유전자는 규명되지 않고 있다. 이 중에 약 60여개의 유전자 다형성이 비만과 관련성이 높은 것으로 보고 되었으며, 이러한 유전자의 다형성은 인종이나 종족마다 다양하게 발현되므로 각 종족별로 관련된 유전자에 대한 연구가 필수적으로 선행되어야 한다.

비만에 대한 동양인의 유전자 다형성에 대한 연

구는 서양인에 비해 미미한 상태이며, NPY²⁸⁾, LEP³³⁾, LEPR³⁴⁾, UCP1, UCP2, UCP3³⁵⁾, B2AR, B3AR³⁸⁾, ACE⁴²⁾, APM1⁴⁵⁾, PPAR⁵¹⁾, FABP⁵³⁾ 유전자 다형성 정도가 논문에 보고되었다.

따라서 한국인 비만자의 유전적 소인을 확인하기 위하여 기존 연구에서 동양인 비만 과 관련성이 높은 것으로 보고된 NPY²⁸⁾, LEP³³⁾, LEPR³⁴⁾, UCP1, UCP2, UCP3³⁵⁾, B2AR, B3AR³⁸⁾, ACE⁴²⁾, APM1⁴⁵⁾, PPAR⁵¹⁾, FABP⁵³⁾ 유전자 다형성 정도를 이용해 각 유전자의 다형성이 한국인의 비만의 상관성을 연구해보는 것이 좋다고 생각된다.

비만과 관련된 질환을 가진 사람을 대상으로 유전자의 다형성을 연구하기에 대부분 비만 유전자 다형성은 2형 당뇨병을 가진 사람들에게 많이 나타난다.

인슐린의 구체적인 작용기전은 아직까지 불분명하지만, 인슐린은 주된 항지방분해 호르몬이며, 호르몬 감수성 리파제를 탈인산화시켜 불활성화시킨다. 또한 lipoprotein lipase(LPL)의 활성을 증가시키며, 식후 LPL 활성 증가에 중요한 역할을 한다. 또한, 세포내에 있는 운반단백질인 당수송체(glucose transporter, GLUT)를 신속하게 세포표면으로 이전시켜 포도당의 세포내 이동을 촉진한다. 비만증은 인슐린 비의존형 당뇨병과 흔히 동반되는데, 그 이유는 흔히 인슐린 저항성을 동반하기 때문이다. 표준 체중에서 35-40% 이상 초과하면 인슐린에 대한 조직의 예민도가 30-40% 감소되고 이는 곧 인슐린 저항성이 증가된다. 이러한 관점에서 비만증 환자는 심한 인슐린 저항성을 갖게 되어 당뇨병 전상태(prediabetic state)로 간주할 수 있다. 비만 환자에서는 lipoprotein lipase(LPL) 활성에 대한 인슐린의 작용에 대해서도 저항성이 있기 때문에 고지혈증을 유발하는데 기여한다⁸⁷⁾.

2형 당뇨병을 가진 사람에게 나타나는 유전자 다형성은 MC3R¹¹⁾, MC4R¹²⁾, B2AR, B3AR³⁸⁾,

ADA⁴⁴⁾, APM1⁴⁵⁾, PPAR⁵¹⁾, FABP⁵³⁾, FOXC2⁵⁴⁾, PC1, PC2⁶²⁾, ABCC8⁶³⁾, CAPN10⁶⁴⁾, CYP19⁶⁶⁾, CYP7⁶⁸⁾, ENPP1⁶⁹⁾, GCK⁷⁰⁾, GYS1⁷¹⁾, IGF⁷²⁾, IL-6⁷⁴⁾, Insulin receptor, IRS⁷⁶⁾, LPL⁷⁷⁾ 유전자에 있다.

비만 유전자를 보유하더라도 다 비만증이 발생하는 것이 아니라 환경적인 요소와 함께 서로 영향을 끼치면서 비만으로 발전을 하기 때문에 환경적인 요소도 중요한 요소가 된다.

이러한 비만 유전자의 감수성과 위험인자가 질병을 일으키는 과정은 5가지의 가능성이 있다⁸⁸⁾. 첫째 비만 유전자의 타입이 직접 질병을 일으키는 것은 않으나 위험인자의 발현을 증가시키는 경우, 둘째 비만 유전자 타입이 위험인자가 질병에 미치는 영향을 심화시키는 경우, 셋째 위험인자가 비만 유전자 타입의 발현양상에 영향을 주는 경우, 넷째 비만 유전자 타입과 위험인자가 동시에 질병 발생의 위험성을 높이는 경우, 다섯째 비만 유전자 타입과 위험인자가 독립적으로 질병발생에 영향을 미치는 경우로 나눌 수 있다.

비만 유전자의 보유여부가 비만증의 발생을 종국적으로 결정짓는 것이 아니기 때문에, 한의학적 인 변증을 통한 한의학적인 원인을 찾아내고 관리 개선하는 것 또한 비만 유전자를 찾아 내는 것 못지않게 비만을 예방하는데 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

IV. 결 론

1. 비만 유전자 단일 염기 다형성의 조건은 관련성, 유행성, 변형성, 예측가능성이 있어야 한다.
2. 유전자에 영향을 주는 것은 기근, 자외선, 발효음식에 대한 알코올, 기후, 농업혁명, 가축, 서구화된 식생활등이다.

3. 비만의 후보 유전자 중 열량 섭취 억제 관련 유전자는 SIM 1, MC3R, MC4R, AGRP, CART, CCK, CNTFR, DRD2, Ghrelin, 5-HT receptor, NPY, PON이 있으며, 열 발산 촉진 관련 유전자는 LEP, LEPR, UCP1, UCP2, UCP3, B2AR, B3AR, PGC-1, Androgen receptor이 있으며 지방 분해 관련 유전자는 AGT, ACE, ADA, APM1, Apolipoproteins, PPAR, FABP, FOXC2, GCGR, 11-βHSDI, LDLR, Hormonal sensitive lipase, Perilipin, TNF-α, TNF-β가 있다.
4. 동양인의 비만 관련 유전자 다형성은 NPY, LEP, LEPR, UCP1, UCP2, UCP3, B2AR, B3AR, ACE, APM1, PPAR, FABP 유전자에 있다.
5. 2형 당뇨병을 가진 사람에게 나타난 비만 유전자 다형성은 MC3R, MC4R, B2AR, B3AR, ADA, APM1, PPAR, FABP, FOXC2, PC1, PC2, ABCC8, CAPN10, CYP19, CYP7, ENPP1, GCK, GYS1, IGF, IL-6, Insulin receptor, IRS, LPL 유전자에 있다.

참고문헌

1. Kurt J Isselbacher 원저. Harrison's 내과학. 서울:도서출판 정담. 1997;480.
2. Perusse L, Bouchard C. Gene-diet Interactions in Obesity. *Am J Clin Nutu.* 2000;72(5 Suppl): 1285S-1290S.
3. Hewwit JK. The Geneics of Obesity: What Have Genetic and Environmental Factors in Relative Body Weight and Human Adiposity. *Behav Genet.* 1997;27(4);325-51.
4. Comuzzie AG, Allison DB. The Search for Human Obesity Genes. *Science.* 1998;280(5368): 1374-7.
5. 조동유, 이창수, 고병희. 유전자 지문법을 이용한 사상체질의 유전적 분석 연구. *사상의학회지.* 1996;8(2):151-63
6. Irizarry K, Hu G, Wong ML, Licinio J, Lee CJ. Single nucleotide polymorphism idenification in candidate gene systems of obesity. *Pharmacogenomics.* 2001;1(3):193-203
7. Bouchard C, Perusse L, Leblac C, Tremblay A, Theriault G. Inheritance of the amount and distribution of human body fat. *Int J Obes.* 1998,12:205-15.
8. 김영설. ob유전자와 에너지 대사 조절. *대한비만학회지.* 1996;5(1):1073-78.
9. Yasuo K, Yoshiko Y, Kyoko H, Hisano S. Single nucleotide polymorphism of thrifty genes for energy metabolism: evolutionary origins and prospects for intervention to prevent obesity-related diseases. *BBRC.* 2002: 207-22.
10. Michaud JL, Rosenquist T, May NR, Fan CM. Genes Dev. Development of neuroendocrine lineages requires the bHLH-PAS transcriptionfactor SIM1. 1998Oct15;12(20):3264-75.
11. Michaud JL, Boucher F, Melnyk A, Gauthier F, Goshu E, Levy E, Mitchell GA, Himms-Hagen J, Fan CM. Sim1 haploinsufficiency causes hyperphagia, obesity and reduction of the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Hum Mol Genet.* 2001Jul1;10(14): 1465-73.
12. Lu XY. Role of central melanocortin signaling in eating disorders. *Psychopharmacol Bull.* 2001Autumn;35(4):45-65.

13. Butler AA, Cone RD. The melanocortin receptors: lessons from knockout models. *Neuropeptides*. 2002Apr-Jun;36(2-3):77-84.
14. Marks DL, Boucher N, Lanouette CM, Perusse L, Brookhart G, Comuzzie AG, ChagnonYC, Cone RD. Ala67Thr polymorphism in the Agouti-related peptide gene is associated with inherited leanness in humans. *Am J Med Genet*. 2004Apr30;126A(3):267-71.
15. Sainsbury A, Cooney GJ, Herzog H. Hypothalamic regulation of energy homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002 Dec;16(4):623-37.
16. Takiguchi S, Takata Y, Takahashi N, Kataoka K, Hirashima T, Kawano K, Miyasaka K, Funakoshi A, Kono A. A disrupted cholecystokinin A receptor gene induces diabetes in obese rats synergistically with ODB1 gene. *Am J Physiol*. 1998Feb;274(2 Pt 1):E265-70.
17. Funakoshi A, Miyasaka K, Matsumoto H, Yamamori S, Takiguchi S, Kataoka K, Takata Y, Matsusue K, Kono A, Shimokata H. Gene structure of human cholecystokinin (CCK) type-A receptor: body fat content is related to CCK type-A receptor gene promoter polymorphism. *FEBS Lett*. 2000Jan28; 466(2-3):264-6.
18. Lambert PD, Anderson KD, Sleeman MW, Wong V, Tan J, Hjarunguru A, Corcoran TL, Murray JD, Thabet KE, Yancopoulos GD, and Wiegand SJ. Ciliary neurotrophic factor activates leptin-like pathways and reduces body fat without cachexia or rebound weight gain even in leptin-resistant obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001;98:4652 - 4657
19. Roth SM, Metter EJ, Lee MR, Hurley BF, Ferrell RE. C174T polymorphism in the CNTF receptor gene is associated with fat-free mass in men and women. *J Appl Physiol*. 2003 Oct;95(4):1425-30.
20. Comings DE, Flanagan SD, Dietz G, Muhleman D, Knell E, Gysin R. The dopamine D2 receptor (DRD2) as a major gene in obesity and height. *Biochem Med Metab Biol*. 1993Oct;50(2):176-85.
21. Tataranni PA, Baier L, Jenkinson C, Harper I, Del Parigi A, Bogardus C. Diabetes. A Ser 311Cys mutation in the human dopamine receptor D2 gene is associated with reduced energy expenditure. *Diabetes*. 2001Apr;50(4): 901-4.
22. Bellone S, Castellino N, Broglio F, Rapa A, Vivenza D, Radetti G, Bellone J, Gottero C, Ghigo E, Bona G. Ghrelin secretion in childhood is refractory to the inhibitory effect of feeding. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Apr;89(4):1662-5.
23. Hinney A, Hoch A, Geller F, Schafer H, Siegfried W, Goldschmidt H, Renschmidt H, Hebebrand J. Ghrelin gene: identification of missense variants and a frameshift mutation in extremely obese children and adolescents and healthy normal weight students. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002Jun;87(6):2716.
24. Park S, Harrold JA, Widdowson PS, Williams G. Increased binding at 5-HT(1A), 5-HT(1B), and 5-HT(2A) receptors and 5-HT transporters in diet-induced obese rats. *Brain Res*. 1999 Nov13;847(1):90-7.
25. Leibowitz SF, Alexander JT. Hypothalamic

- serotonin in control of eating behavior, meal size, and bodyweight. *Biol Psychiatry*. 1998 Nov1;44(9):851-64.
26. Erickson JC, Clegg KE, Palmiter RD. Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking neuropeptide Y. *Nature*. 1996 May30;381(6581):415-21.
27. Gehlert DR. Role of hypothalamic neuropeptide Y in feeding and obesity. *Neuropeptides*. 1999Oct;33(5):329-38.
28. Jenkinson CP, Cray K, Walder K, Herzog H, Hanson R, Ravussin E. Novel polymorphisms in the neuropeptide-Y Y5 receptor associated with obesity in Pima Indians. *Int J Obesity*. 2000;24:580-4
29. Letellier C, Durou MR, Jouanolle AM, Le Gall JY, Poirier JY, Ruelland A. Serum paraoxonase activity and paraoxonase gene polymorphism in type 2 diabetic patients with or without vascular complications. *Diabetes Metab*. 2002 Sep;28(4Pt1):297-304.
30. Rantala M, Silaste ML, Tuominen A, Kalkonen J, Salonen JT, Alftan G, Aro A, Kesaniemi YA. *J Nutr*. Dietary modifications and gene polymorphisms alter serum paraoxonase activity in healthy women. 2002Oct; 132(10):3012-7.
31. Challis BG, Coll AP, Yeo GS, Pinnock SB, Dickson SL, Thresher RR, Dixon J, Zahn D, Rochford JJ, White A, Oliver RL, Millington G, Aparicio SA, Colledge WH, Russ AP, Carlton MB, O'Rahilly S. Mice lacking proopiomelanocortin are sensitive to high-fat feeding but respond normally to the acute anorectic effects of peptide-YY(3-36). *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004Mar30;101(13): 4695-700.
32. Wauters M, Mertens I, Chagnon M, Rankinen T, Considine RV, Chagnon YC, Van Gaal LF, Bouchard C. Polymorphisms in the leptin receptor gene, body composition and fat distribution in overweight and obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001May;25(5): 714-20.
33. Mars M, van Rossum CT, de Graaf C, Hoebee B, De Groot LC, Kok FJ. Leptin responsiveness to energy restriction: genetic variation in the leptin receptor gene. *Obes Res*. 2004Mar; 12 (3):442-4.
34. Frühbeck, G., Aguado, M., Martínez, J. A. In vitro lipolytic effect of leptin on mouse adipocytes: evidence for a possible autocrine-paracrine role of leptin. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1997;240:590-594
35. Cancellato R, Zingaretti MC, Sarzani R, Rinquier D, Cinti S. Leptin and UCP1 genes are reciprocally regulated in Brown adipose tissues. *Endocrinology*. 1998;139(11):4747-50
36. Spraul M, Ravussin E, Fontvieille AM, Rising R, Larson DE, Anderson EA. Reduced sympathetic nervous activity. A potential mechanism predisposing to body weight gain. *J Clin Invest* 1993;92:1730-1735
37. Giacobino JP. β 3-adrenoceptor; an Update. *Eur J Endocrinol*. 1995;13(4):377-85
38. Heinoen P, Koulu M, Pesonen U, Karvonen MK, Rissanen A, Laakso M, Valve R, Uusitupa M, Scheinin M. Identification of a three-amino acid deletion in the α 2B-adrenergic receptor that is associated with reduced

- basal metabolic rate in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2429-2433
39. Muller YL, Bogardus C, Pedersen O, Baier L. A Gly482Ser missense mutation in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 is associated with altered lipid oxidation and early insulin secretion in Pima Indians. *Diabetes.* 2003Mar;52(3):895-8.
 40. Sato T, Matsumoto T, Yamada T, Watanabe T, Kawano H, Kato S. Late onset of obesity in male androgen receptor-deficient (AR KO) mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003 Jan;300(1):167-71.
 41. Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, Boschmann M, Janke J, Ailhaud G, Teboul M, Massiera F, Sharma AM. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol.* 2003 Jun;35(6):807-25.
 42. 김상돈, 김미영, 이수영, 신병철, 권영달, 송용선. 비만과 Angiotensin 전효소 DNA의 다형성과의 관련성 연구. *한방재활의학과학회지.* 2002;12(4):17-28
 43. Gabriely I, Yang XM, Cases JA, Ma XH, Rossetti L, Barzilai N. Hyperglycemia modulates angiotensinogen gene expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001 Sep;281(3):R795-802.
 44. Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Salvador J. Leptin-induced lipolysis opposes the tonic inhibition of endogenous adenosine in white adipocytes. *FASEB J.* 2001Feb;15(2):333-40.
 45. Matsuzawa Y, Shimomura I, Kihara S, Funahashi T. Importance of adipocytokines in obesity-related diseases. *Horm Res.* 2003;60 Suppl3:56-9.
 46. Jemaa R, Mebazaa A, Fumeron F. Polymorphism insertion/deletion of apolipoprotein B gene: effect on lipid levels in obese patients. *Ann Biol Clin (Paris).* 2004Mar-Apr;62(2):183-8.
 47. Liu M, Shen L, Liu Y, Woods SC, Seeley RJ, D'Alessio D, Tso P. Obesity induced by a high-fat diet down-regulates apolipoprotein A-IV gene expression in rat hypothalamus. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004Apr13 [Epub ahead of print]
 48. Desai PP, Bunker CH, Ukoli FA, Kamboh MI. Genetic variation in the apolipoprotein D gene among African blacks and its significance in lipid metabolism. *Atherosclerosis.* 2002;163:329-38
 49. Loktionov A. Common gene polymorphisms and nutrition: emerging links with pathogenesis of multifactorial chronic diseases (review). *J Nutr Biochem.* 2003Aug;14(8):426-51.
 50. Kersten S. Peroxisome proliferator activated receptors and obesity. *Eur J Pharmacol.* 2002 Apr;440(2-3):223-34.
 51. Busch CP, Hegele RA. Genetic determinants of type 2 diabetes mellitus. *Clinical Genetics.* 2001;60:243-54
 52. Glatz JF, Borchers T, Spener F, Vander Vusse GJ. Fatty acids in cell signalling: Modulation by lipid binding proteins. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty.* 1995;52:121-127
 53. Damcott CM, Moffett SP, Feingold E, Barmada MM, Marshall JA, Hamman RF, Ferrell RE. Genetic variation in fatty acid-binding protein-4 and peroxisome proliferator-

- activated receptor gamma interactively influence insulinsensitivity and body composition in males. *Metabolism*. 2004Mar;53(3):303-9.
54. Kovacs P, Lehn-Stefan A, Stumvoll M, Bogardus C, Baier LJ. Genetic variation in the human winged helix/forkhead transcription factor geneFOXC2 in Pima Indians. *Diabetes*. 2003May;52(5):1292-5.
55. Gelling RW, Du XQ, Dichmann DS, Romer J, Huang H, Cui L, Obici S, Tang B, HolstJJ, Fledelius C, Johansen PB, Rossetti L, Jelicks LA, Serup P, Nishimura E,Charron MJ. Lower blood glucose, hyperglucagonemia, and pancreatic alpha cell hyperplasia in glucagon receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003Feb4;100(3):1438-43.
56. Engeli S, Bohnke J, Feldpausch M, Gorzelniak K, Heintze U, Janke J, Luft FC, Sharma AM. Regulation of 11beta-HSD genes in human adipose tissue: influence of central obesity and weight loss. *Obes Res*. 2004Jan;12(1):9-17.
57. Arner P. Obesity--a genetic disease of adipose tissue? *Br J Nutr*. 2000Mar;83Suppl1:S9-16.
58. Schreyer SA, Lystig TC, Vick CM, LeBoeuf RC. Mice deficient in apolipoprotein E but not LDL receptors are resistant to accelerated atherosclerosis associated with obesity. *Atherosclerosis*. 2003Nov;171(1):49-55.
59. Large V, Reynisdottir S, Langin D, Fredby K, Kannemark M, Holm C, Arner P. Decreased expression and function of adipocyte hormone-sensitive lipase in subcutaneous fat cells of obese subjects. *J Lipid Research*. 1999; 40:2059-65
60. Kern PA, Di Gregorio G, Lu T, Rassouli N, Ranganathan G. Perilipin expression in human adipose tissue is elevated with obesity. *Clin Endocrinol Metab*. 2004Mar;89(3):1352-8.
61. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α - direct role in obesity-linked insulin resistance. *1993Science*259:87-91
62. Steiner DF, Rouille Y, Gong Q, Martin S, Carroll R, Chan SJ. The role of prohormone convertases in insulin biosynthesis: evidence for inherited defects in their action in man and experimental animals. *Diabetes Metab*. 1996 Apr;22(2):94-104.
63. Gloyn AL, Weedon MN, Owen KR, Turner MJ, Knight BA, Hitman G, Walker M, Levy JC, Sampson M, Halford S, McCarthy MI, Hattersley AT, Frayling TM. Large-scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) confirm that the KCNJ11 E23K variant is associated with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003 Feb;52(2):568-72.
64. Lynn S, Evans JC, White C, Frayling TM, Hattersley AT, Turnbull DM, Horikawa Y, Cox NJ, Bell GI, Walker M. Variation in the calpain-10 gene affects blood glucose levels in the British population. *Diabetes*. 2002Jan;51(1): 247-50.
65. Takeda K, Toda K, Saibara T, Nakagawa M, Saika K, Onishi T, Sugiura T, Shizuta Y. Progressive development of insulin resistance phenotype in male mice with complete aromatase (CYP19) deficiency. *J Endocrinol*. 2003Feb;176(2):237-46.

66. Baghaei F, Rosmond R, Westberg L, Hellstrand M, Eriksson E, Holm G, Bjorntorp P. The CYP19 gene and associations with androgens and abdominal obesity in premenopausal women. *Obes Res.* 2003Apr;11(4):578-85.
67. Stahlberg D, Rudling M, Angelin B, Bjorkhem I, Forsell P, Nilsell K, Einarsson K. Hepatic cholesterol metabolism in human obesity. *Hepatology.* 1997Jun;25(6):1447-50.
68. Couture P, Otvos JD, Cupples LA, Wilson PW, Schaefer EJ, Ordovas JM. Association of the A-204C polymorphism in the cholesterol 7 alpha-hydroxylase gene with variations in plasma low density lipoprotein cholesterol levels in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res.* 1999Oct;40(10):1883-9
69. Maddux BA, Shracchia P, Kumakura S, Sasson S, Youngren J, Fisher A, Spencer S, Grupe A, Henzel W, Stewart TA. Membrane glycoprotein PC-1 and insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature.* 1995;373:448-51.
70. Elbein SC, Sun J, Scroggin E, Teng K, Hasstedt SJ. Role of common sequence variants in insulin secretion in familial type 2 diabetic kindreds: the sulfonylurea receptor, glucokinase, and hepatocytenuclear factor 1alpha genes. *Diabetes Care.* 2001Mar;24(3):472-8.
71. Motoyama K, Emoto M, Tahara H, Komatsu M, Shoji T, Inaba M, Nishizawa Y. Association of muscle glycogen synthase polymorphism with insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Metabolism.* 2003Jul;52(7):895-9.
72. Van Haeften TW, Twickler TB. Insulin-like growth factors and pancreas beta cells. *Eur J Clin Invest.* 2004Apr;34(4):249-55.
73. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *1998 International Journal of Obesity* 22:1145-1158
74. Wolford JK, Colligan PB, Gruber JD, Bogardus C. Variants in the interleukin 6 receptor gene are associated with obesity in Pima Indians. *Mol Genet Metab.* 2003Nov;80(3):338-43.
75. Le Fur S, Le Stunff C, Bougneres P. Increased insulin resistance in obese children who have both 972 IRS-1 and 1057 IRS-2 polymorphisms. *Diabetes.* 2002Dec;51Suppl3:S304-7.
76. Mammarella S, Romano F, Di Valerio A, Creati B, Esposito DL, Palmirotta R, Capani F, Vitullo P, Volpe G, Battista P, Della Loggia F, Mariani-Costantini R, Cama A. Interaction between the G1057D variant of IRS-2 and overweight in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Hum Mol Genet.* 2000Oct12;9(17):2517-21.
77. Ma YQ, Thomas GN, Ng MC, Critchley JA, Chan JC, Tomlinson B. The lipoprotein lipase gene HindIII polymorphism is associated with lipid levels in early-onset type 2 diabetic patients. *Metabolism.* 2003Mar;52(3):338-43.
78. Notsu Y, Nabika T, Park HY, Masuda J, Kobayashi S. Evaluation of Genetic Risk Factors for Silent Brain Infarction. *Stroke.* 1999;30(9):1881-6.
79. Fava S, Azzopardi J, Ellard S, Hattersley AT. ACE Gene Polymorphism as a Prognostic

- Indicator in Patients with Type 2 Diabetes and Established Renal Disease. *Diabetes Care*. 2001;24(12):2115-20.
80. Matei D, Graeber TG, Baldwin RS, Karlan BY, Rao J, Chang DD. Gene Expression in Epithelial Ovarian Carcinoma. *Oncogene*. 2002;21(41):6289-98.
81. Alvarex R, Alvarex V, Lahoz CH, Martinex C, Pena J, Sanchez JM, Guisasola LM, Salas-Puig J, Moris G, Vidal JA, Ribacoba R, Menes BB, Uria D, Coto E. Angiotensin Converting Enzyme and Endothelial Nitric Oxide Synthase DNA Polymorphisms and Late Onset Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67(6):733-6.
82. Willett WC. Is Dietary Fat a Major Determinant of Body Fat? *Am J Clin Nutr*. 1998; 67(3 Suppl):556S-562S.
83. Yanovski JA, Yanovski SZ. Recent Advances in Basic Obesity Research. *JAMA*. 1999;282 (16):1504-6.
84. Wells JC. Is Obesity Really Due to High Energy Intake or Low Energy Expenditure? *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22(11): 1139-40.
85. Fabsitz RR, Sholinsky P, Carmelli D. Genetic Influences on Adult Weight Gain and Maximum Body Mass Index in Male Twins. *Am J Epidemiol*. 1994;140(8):711-20.
86. Sorensen TI, Holst C, Stunkard AJ. Adoption Study of Environmental Modifications of the Genetic Influences on Obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22(1):73-81.
87. 허갑범. 비만과 인슐린 저항성 증후군. *대한비만학회지*. 1996;5(Sup2):57-61
88. Ottman R. An Epidemiologic Approach to Gene-environment Interaction. *Genet Epidemiol*. 1990;7:177-85.