

# Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$ 2 (PPAR $\gamma$ 2) Pro12Ala (P12A) 유전자 다형성이 한국여성의 체지방분포에 미치는 영향

김길수\* · 최선미 · 신승우\* · 양현성 · 윤유식

\*기린한방병원, 한국한의학연구원

## Effects of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$ 2 Pro12Ala Polymorphism on Body Fat Distribution in Female Korean Subjects

Kil-Soo Kim\*, Sun-Mi Choi, Seung-Uoo Shin\*, Hyun-Sung Yang, and Yoo-Sik Yoon

\*Kirin Oriental Hospital, Korea Institute of Oriental Medicine

**Objectives :** The effects of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ 2 (PPAR $\gamma$ 2) Pro12Ala (P12A) polymorphism on body mass index (BMI) and type 2 diabetes are well documented; however, until now, only a few studies have evaluated the effects of this polymorphism on body fat distribution. This study was conducted to elucidate the effects of this polymorphism on computed tomography (CT)-measured body fat distribution and other obesity-related parameters in Korean female subjects.

**Methods & Results :** The frequencies of PPAR $\gamma$ 2 genotypes were: PP type, 93.0%; PA type, 6.8%; and AA type, 0.2%. The frequency of the A allele was 0.035. Body weight (P .012), BMI (P .012), and waist-to-hip ratio (WHR) (P .001) were significantly higher in subjects with PA/AA compared with subjects with PP. When body composition was analyzed by bioimpedance analysis, lean body mass and body water content were similar between the 2 groups. However, body fat mass (P .003) and body fat percent (P .025) were significantly higher in subjects with PA/AA compared with subjects with PP. Among overweight subjects with BMI of greater than 25, PA/AA was associated with significantly higher abdominal subcutaneous fat (P .000), abdominal visceral fat (P .031), and subcutaneous upper and lower thigh adipose tissue (P .010 and .013). However, among lean subjects with BMI of less than 25, no significant differences associated with PPAR $\gamma$ 2 genotype were found, suggesting that the fat-accumulating effects of the PA/AA genotype were evident only among overweight subjects, but not among lean subjects. When serum lipid profiles, glucose, and liver function indicators were compared among overweight subjects, no significant difference associated with PPAR $\gamma$ 2 genotype was found. Changes in body weight, BMI, WHR, and body fat mass were measured among overweight subjects who finished a 1-month weight loss program of a hypocaloric diet and exercise; no significant differences associated with PPAR $\gamma$ 2 genotype were found.

**Conclusions :** The results of this study suggest that the PPAR $\gamma$ 2 PA/AA genotype is associated with increased subcutaneous and visceral fat areas in overweight Korean female subjects, but does not significantly affect serum biochemical parameters and outcomes of weight loss programs.

**Key words :** Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ 2(PPAR $\gamma$ 2), Polymorphism, Body fat distribution

## I. 서론

Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )는 지방세포 분화에 중요한 역할을 하는 전사인자<sup>1)</sup>로, 프로모터의 선택적 이용과 splicing에 의해 PPAR $\gamma$ 1와 PPAR $\gamma$ 2의 두 가지 isoform을 가지게 된다. PPAR $\gamma$ 2는 아미노 말단에 28개의 추가 아미노산을 가진다고 알려져 있다<sup>2)</sup>. PPAR $\gamma$ 1와 PPAR $\gamma$ 2은 모두 지방조직에서 발현되지만 PPAR $\gamma$ 2가 인슐린이 매개된 전사활성화와 지방세포분화에 더 민감하다. 이것은 비만과 인슐린저항성에 PPAR $\gamma$ 2의 역할이 더 분명한 것을 제시한다<sup>3)</sup>. 아주 드물게 발견되는 PPAR $\gamma$ 2의 우성돌연변이는 심한 인슐린저항성과 당뇨를 가진 가계에서 나타나며<sup>4)</sup>, 또한 극도로 비만한 개개인에서 드물게 PPAR $\gamma$ 2의 기능적 돌연변이가 발견되기도 한다<sup>5)</sup>.

PPAR $\gamma$ 2 유전자의 12번째 아미노산의 proline이 alanine으로 대체된 다형성이 Yen 등에 의해 발견되었다<sup>6)</sup>. 많은 연구에서 PPAR $\gamma$ 2의 이 부분이 인슐린 매개된 전사 활성화와 관련되어 있고, proline이 alanine으로 치환되면 단백질의 구조가 확실히 바뀌기 때문에 Pro12Ala 다형성과 대사 증후군사이의 관계가 추정되어 왔다. 최근에 보고된 3000명이 넘는 데이터에 근거한 분석은 Pro12Ala 유전자 다형성이 제2형 당뇨병의 위험도에 영향을 준다는 것을 제시하고 있고, Pro allele는 Ala allele에 비해 당뇨 위험을 1.25배 높다는 것을 규명하였다<sup>7)</sup>. 또한 최근 Masud와 Ye<sup>8)</sup>는 PPAR $\gamma$ 2 유전자 다형성과 비만도와 meta 분석에서 19,136명의 데이터를 종합한 분석을 실시하여 비만도의 지표인 BMI가 Pro allele 보다 Ala allele에서 통계적으로 의미 있게 더 높은 것을 보고하였다.

그러나 CT-측정 체지방 면적에 대한 PPAR $\gamma$ 2

유전자 다형성의 영향에 대하여서는 소수의 연구 결과만이 보고되고 있을 뿐이다. 본 연구에서는 한국여성에 있어서 비만과 관련된 지표로서 CT로 측정된 복부와 허벅지의 지방면적에 대한 PPAR $\gamma$ 2 유전자 다형성의 영향을 평가하였다.

## II. 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

기린한방병원에서 진료를 받은 1,051명의 한국여성을 대상으로 하였다. 일반적인 피험자의 특징은 Table I에 기재되어 있다. 남성도 있었으나 통계학적 분석에 충분한 수가 되지 않아 분석에서 제외하였다. 체성분 구성은 시중에서 판매되고 있는 bio-impedance analysis 측정기기 (Inbody 2.0, Biospace)를 통해 측정되었다. 471명을 대상으로 복부피하지방, 복부 내장지방, 허벅지 피하지방 면적이 CT(Hispeed CT/e, GE, USA)를 이용하여 측정되었다. 198명의 과체중 그룹을 대상으로 1달 동안 500 kcal/day의 저열량 식이와 유산소 운동으로 구성된 체중감량 프로그램을 수행하여 프로그램이 진행되는 동안의 체중, BMI, WHR, 체지방변화를 측정하였다.

Table I. General Characteristics of Study Subjects

	Total subjects (n=1,051)
Age(yr)	27.06 $\pm$ 0.20
Weight(Kg)	65.98 $\pm$ 0.33
BMI(Kg/m <sup>2</sup> )	25.59 $\pm$ 0.12
WHR	0.872 $\pm$ 0.002
SBP(mmHg) <sup>†</sup>	115.72 $\pm$ 0.39
DBP(mmHg) <sup>†</sup>	71.65 $\pm$ 0.32

Data are mean  $\pm$  SE

<sup>†</sup> SBP : Systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure.

## 2. 연구방법

### 1) PPAR $\gamma$ 2 유전자형의 결정

Gemomic DNA는 Qiagen kit를 사용하여 분리하였다. PCR반응을 통하여 PPAR $\gamma$ 2 유전자의 Pro12Ala 위치를 포함한 부분을 증폭시켰다. Upstream primer, downstream primer, 3 $\mu$ l dNTP mix (1 mM), 0.2 $\mu$ l Taq DNA polymerase (1 unit), 3 $\mu$ l PCR buffer (10x)를 섞고 증류수로 30 $\mu$ l의 전체 부피를 맞추었다. 증폭 방법은 94도에서 30초 변성, 52도에서 30분 접합, 72도에서 30초 신장단계로 이루어진 35 cycle로 구성되었다.

증폭된 PCR 생성물은 3% agarose gel로 154bp의 크기가 맞는지 확인한 다음 제한효소 HhaI로 2시간동안 37도에서 절단하고 3% agarose gel에서 전기영동하였다. 그 결과 밴드는 PP type (단일 밴드154 bp), PA type (3개의 밴드, 154, 132, 22 bp), AA type(2개의 밴드, 132, 22 bp)의 패턴이 나타난다.

### 2) 혈액 생화학적 분석

혈액 샘플은 12시간이상 동안 절식한 후에 정맥에서 채혈하여 30분동안 2000rpm으로 원심분리하였다. 혈청에서의 글루코스, cholesterol, HDL cholesterol, triglyceride, GOT, GPT, 전체 bilirubin의 수준을 자동화된 혈액생화학분석기를 통해 측정하였다. LDL cholesterol은 Friedewald equation [LDL cholesterol = TC - HDL cholesterol - TG/5]을 이용하여 계산하였다.

### 3) 통계분석

모든 값은 평균  $\pm$  표준오차로 나타내었다. General Linear Model에 의한 univariate 분석으로 연령을 보정한 PPAR $\gamma$ 2 유전자형의 독립적 효과

를 알아보았다. Chi-square test은 고지방그룹과 정상그룹사이의 PPAR $\gamma$ 2 유전자형의 빈도를 비교하는데 사용하였다. PPAR $\gamma$ 2 유전자형, 나이, lean body mass, 혈중triglyceride를 포함한 multivariate analysis은 General Linear Model의 type III sum of square를 이용해 측정되었다. 이 방법은 Robitaille 등<sup>9)</sup>의 연구에 따르면 연구대상에서 모든 다른 변수를 조정한 후에 독립적인 변수의 영향을 측정할수 있다고 보고되었다. 통계적인 유의성은  $p < 0.05$ 으로 하였고 모든 분석들은 SPSS ver. 10.0를 사용하여 실행하였다.

## III. 결 과

PPAR $\gamma$ 2 유전자의 Pro12Ala (P12A) 다형성의 빈도를 1,051명의 한국여성을 대상으로 측정한 결과, PP type은 93%(978명), PA type은 6.8%(71명), AA type은 0.2%(2명)으로 나타났으며 이 빈도는 Hardy-Weinberg equilibrium과 일치하였다. Ala(A) allele의 빈도인 0.035는 중국 0.039<sup>10)</sup>, 대만 0.040<sup>11)</sup>, 일본 0.041<sup>12)</sup>의 다른 동아시아에서 보고된 빈도와 유사하였다. 그러나 0.11<sup>13)</sup>, 0.12<sup>14)</sup>, 0.13<sup>15)</sup>의 백인에게서 보고된 빈도보다는 상당히 작게 나타났다. <Table II>는 PPAR $\gamma$ 2 유전자형에 따른 신체지수와 체성분의 자료를 보여준다. AA type은 단지 2명뿐으로 통계적으로 원활한 분석을 위하여 PA type과 합쳐서 PA/AA type을 구성하였다. 체중, BMI, WHR은 PP type에 비해 PA/AA type에서 뚜렷하게 높게 나타났다. 체성분을 bio-impedance analysis 방법으로 측정했을 때 lean body mass와 water content는 두 그룹에서 비슷하였으나 PP type과 비교하여 PA/AA type에서 체지방량과 체지방률이 뚜렷하게 높았다. 이것은 PA/AA type의 체중증가가 lean body

mass보다는 체지방의 증가의 결과임을 의미한다. 또한 PP type에서보다 PA/AA type에서 체중과 BMI가 각각 5%와 4.6% 높은 반면에 체지방량은 12.3% 높아서 PPAR $\gamma$ 2 유전자형이 체중보다 체지방량에서 더 확실한 영향이 있다는 것을 제시하였다.

PPAR $\gamma$ 2 유전자형이 체지방 과축적 위험에 영향을 주는 것으로 예측되었으므로 여성에게 제시되

는 국제체지방 기준에 의해 정상지방 그룹과 고지방 그룹으로 나누고<sup>16)</sup> PPAR $\gamma$ 2 유전자형의 분포를 두 그룹 사이에서 비교하였다(Table III). 분석결과는 PA/AA type이 PP type보다 지방 과축적에 대하여 1.7배 더 높은 위험성 (95% 신뢰구간, 1.017~2.885) 을 가진다는 것을 보여주었다.

Table II. Comparisons of Physical Characteristics and Body Compositions by Genotypes of PPAR $\gamma$ 2

Genotype	PP Type (n 977)	PA/AA Type (n 74)	P Value
Physical characteristics			
Weight (kg)	65.65 $\pm$ 0.35	68.92 $\pm$ 1.62	0.012*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.46 $\pm$ 0.13	26.64 $\pm$ 0.57	0.012
WHR	0.871 $\pm$ 0.002	0.893 $\pm$ 0.009	0.001
SBP (mm Hg)	115.51 $\pm$ 0.42	117.94 $\pm$ 1.62	0.093
DBP (mm Hg)	71.72 $\pm$ 0.35	73.56 $\pm$ 1.38	0.109
Body composition			
Water (kg)	30.06 $\pm$ 0.27	30.22 $\pm$ 0.45	0.872
Fat mass (kg)	22.49 $\pm$ 0.24	25.26 $\pm$ 1.13	0.003
Lean body mass(kg)	43.28 $\pm$ 0.16	43.88 $\pm$ 0.66	0.280
Body fat (%)	33.50 $\pm$ 0.19	35.12 $\pm$ 0.88	0.025

NOTE. Data are mean SE.

\* P values were obtained by general linear model (covariance) analysis adjusted for age.

Table III. Distribution of PPAR $\gamma$ 2 Genotypes in Subjects With Normal and Unhealthy Body Fat Levels

	Normal Range (fat < 32%)	Unhealthy Range (fat > 32%)	Total	P value*
PP type	395 (40.4%) <sup>†</sup>	582 (59.6%)	977 (100.0%)	0.048
PA/AA type	21 (28.4%)	53 (71.6%)	74 (100.0%)	
Total	416 (39.6%)	565 (60.4%)	1051 (100.0%)	

\* P value and odd ratio were obtained by chi-square test.

† Number of subjects (%).

Table IV. Comparison of CT-Measured Fat Areas by PPAR $\gamma$ 2 Genotype

Genotype	PP type (n=434)	PA/AA type (n=37)	p-value
Abdominal Subcutaneous Fat (mm <sup>2</sup> )	25,478 ± 490	32,641 ± 2,687	0.000*
Abdominal Visceral Fat (mm <sup>2</sup> )	5,574 ± 135	6,477 ± 509	0.117
Total Abdominal Fat <sup>†</sup> (mm <sup>2</sup> )	30,510 ± 555	39,118 ± 3,083	0.000
V/S ratio <sup>‡</sup> (mm <sup>2</sup> )	0.234 ± 0.007	0.206 ± 0.011	0.376
Upper Thigh Subcutaneous Fat (mm <sup>2</sup> )	14,715 ± 166	16,325 ± 898	0.009
Lower Thigh Subcutaneous Fat (mm <sup>2</sup> )	9,807 ± 151	11,593 ± 863	0.002

Data are mean SE.

\* P values were obtained by general linear model (covariance) analysis adjusted for age.

† Total abdominal fat is the sum of abdominal subcutaneous fat and abdominal visceral fat.

‡ V/S ratio is the ratio of abdominal visceral fat to abdominal subcutaneous fat.

Table V. Comparison of CT-Measured Fat Areas by PPAR $\gamma$ 2 Genotype in Lean Subjects With BMI of less than 25

Genotype	PP type (n=217)	PA/AA type (n=12)	p-value
Abdominal Subcutaneous Fat (mm <sup>2</sup> )	19,375 ± 458	17,162 ± 1,571	0.262
Abdominal Visceral Fat (mm <sup>2</sup> )	4,054 ± 117	3,380 ± 411	0.209
Total Abdominal Fat <sup>†</sup> (mm <sup>2</sup> )	23,069 ± 461	20,542 ± 1,876	0.220
V/S ratio <sup>‡</sup> (mm <sup>2</sup> )	0.217 ± 0.005	0.199 ± 0.017	0.480
Upper Thigh Subcutaneous Fat (mm <sup>2</sup> )	12,879 ± 147	11,672 ± 846	0.054
Lower Thigh Subcutaneous Fat (mm <sup>2</sup> )	8080 ± 130	7,546 ± 545	0.314

Data are mean SE.

\* P values were obtained by general linear model (covariance) analysis adjusted for age.

† Total abdominal fat is the sum of abdominal subcutaneous fat and abdominal visceral fat.

‡ V/S ratio is the ratio of abdominal visceral fat to abdominal subcutaneous fat.

Table VI. Comparison of CT-Measured Fat Areas by PPAR $\gamma$ 2 Genotype in Overweight Subjects With BMI of Greater Than 25

Genotype	PP type (n=225)	PA/AA type (n=25)	p-value
Abdominal Subcutaneous Fat (mm <sup>2</sup> )	31,363 ± 645	40,071 ± 2,898	0.000
Abdominal Visceral Fat (mm <sup>2</sup> )	7,064 ± 193	7,963 ± 503	0.031
Total Abdominal Fat <sup>†</sup> (mm <sup>2</sup> )	37,816 ± 717	48,034 ± 3,179	0.000
V/S ratio <sup>‡</sup> (mm <sup>2</sup> )	0.250 ± 0.014	0.210 ± 0.014	0.426
Upper Thigh Subcutaneous Fat (mm <sup>2</sup> )	16,518 ± 241	18,558 ± 996	0.013
Lower Thigh Subcutaneous Fat (mm <sup>2</sup> )	11,517 ± 216	13,534 ± 1,050	0.010

Data are mean SE.

\* P values were obtained by general linear model (covariance) analysis adjusted for age.

† Total abdominal fat is the sum of abdominal subcutaneous fat and abdominal visceral fat.

‡ V/S ratio is the ratio of abdominal visceral fat to abdominal subcutaneous fat.

인체내의 지방축적에 대한 PPAR $\gamma$ 2 유전자형의 효과에 대한 정밀한 평가를 위하여 471명을 대상으로 CT를 이용하여 신체 각부위의 지방조직 단면적을 측정하였다(Table IV). 복부피하지방면적은 PP type과 비교하여 PA/AA type에서 28% 더 크게 나타났다. 복부 내장지방면적은 통계상 확실하게 의미 있는 차이가 아닐지라도 PA/AA type에서 16% 높게 관찰되었다. 전체 복부지방면적(피하지방과 내장지방의 합)은 PA/AA형에서 의미있게 높았다. 피하지방에 대한 내장지방의 비율은 크게 다르지 않았다. 위 및 아래 허벅지에서 측정된 피하지방면적은 PP type과 비교했을 때 PP/AA type에서 윗부분 허벅지에서 11% 넓고 아래쪽 허벅지에서 18% 넓었다.

CT 측정 지방면적에 대한 PPAR $\gamma$ 2 유전자형의 효과를 BMI를 기준으로 25이하의 마른 그룹과 25이상의 과체중 그룹으로 나누어 관찰하였다. PA/AA형은 마른 그룹에서보다 과체중에서 더 빈도가 높았으나, chi-square test에 의한 통계학적 유의성은 발견되지 않았다. BMI가 25이하인 마른 그룹에서는 피하지방과 내장지방면적에서 PPAR $\gamma$ 2 유전자형에 따라 차이가 관찰되지 아니하였다(Table V). 그러나 BMI 25가 넘는 과체중 그룹에서는 PA/AA형에서 복부피하지방, 복부내장지방, 허벅지 피하지방면적에서 의미있게 높은 결과가 나타났다(Table VI). 이러한 결과는 PPAR $\gamma$ 2 유전자형의 지방축적에 대한 효과가 마른 그룹에서는 뚜렷하

지 않은 반면 과체중 그룹에서는 분명하다는 것을 보여주고 있다.

피하지방과 내장지방면적에 대한 PPAR $\gamma$ 2 유전자형의 영향을 다변량 분석을 이용하여 평가하였다(Table VII). 나이, lean body mass, serum triglyceride가 모델에 포함되었다. PPAR $\gamma$ 2 유전자형은 피하지방면적변화의 6.25%를 내장지방면적변화의 1.8%를 설명하였다. 이러한 결과는 PPAR $\gamma$ 2 유전자형이 내장지방보다 피하지방에서 더 큰 영향을 가진다는 것을 명백히 보여준다. 나이와 혈청 triglyceride는 내장지방면적의 변화를 부분적으로 설명하였고 피하지방면적의 변화는 lean body mass로 부분적으로 설명되었다.

혈청지질, glucose, 간기능 지표들은 PPAR $\gamma$ 2 유전자형에 관련하여 명백한 차이를 보이지 않았다(Table VIII). 과체중집단 198명을 대상으로 한달 동안의 저열량식이와 운동으로 구성된 체중감량 프로그램을 하는 동안 PPAR $\gamma$ 2 유전자형에 따른 체중, BMI, WHR, 체지방량의 변화를 비교하였으나 의미 있는 차이를 나타내지는 아니하였다(Table IX).

전체적으로 본 연구의 결과는 PPAR $\gamma$ 2 유전자형이 과체중 여성에서 복부와 허벅지 지방조직의 지방축적에 영향을 주는 것을 증명하였다. 또한 PPAR $\gamma$ 2 유전자형은 내장지방조직보다 피하지방의 축적에 더 큰 영향을 주는 것이 관찰되었다.

Table VII. Source of Variation in Subcutaneous and Visceral Fat Areas in Overweight Subjects With BMI of Greater Than 25

	Subcutaneous Fat Area		Visceral Fat Area	
	% of Variance	p-value	% of Variance	p-value
PPAR $\gamma$ 2 P12A	6.2	0.000	1.8	0.045
Age	-	NS	16.7	0.000
Lean Body Mass	15.9	0.000	4.7	0.001
Serum Triglyceride	-	NS	5.1	0.001

NS : not significant.

Table VIII. Comparison of Serum Biochemical Parameters by PPAR $\gamma$ 2 Genotype in Overweight Subjects With BMI of Greater Than 25

Genotype	PP type (n=423)	PA/AA type (n=33)	p-value
Lipid profiles			
Total cholesterol(mg/dL)	182.11 $\pm$ 1.49	182.67 $\pm$ 6.53	.904
LDL cholesterol(mg/dL)	112.73 $\pm$ 1.38	116.61 $\pm$ 4.78	.425
HDL cholesterol(mg/dL)	47.67 $\pm$ 0.58	47.77 $\pm$ 1.94	.952
Triglyceride(mg/dL)	109.90 $\pm$ 2.11	108.83 $\pm$ 8.65	.929
Atherogenic index*	3.05 $\pm$ 0.05	3.10 $\pm$ 0.19	.750
LDL/HDL	2.53 $\pm$ 0.05	2.59 $\pm$ 0.16	.688
Fasting blood glucose			
Glucose (mg/dL)	103.92 $\pm$ 1.06	105.38 $\pm$ 3.12	.678
Liver function indicators			
Total bilirubin (mg/dL)	0.694 $\pm$ 0.037	0.572 $\pm$ 0.032	.333
GOT (IU/L)	22.06 $\pm$ 0.78	19.61 $\pm$ 2.19	.371
GPT (IU/L)	28.31 $\pm$ 1.25	27.09 $\pm$ 6.43	.782
Albumin (g/dL)	4.36 $\pm$ 0.02	4.38 $\pm$ 0.04	.824
Protein (g/dL)	7.59 $\pm$ 0.02	7.66 $\pm$ 0.07	.435

Data are mean  $\pm$  SE.

\* Atherogenic index (AI) = (total cholesterol - HDL cholesterol) / HDL cholesterol.

† LDL cholesterol to HDL cholesterol ratio.

‡ P values were obtained by general linear model (covariance) analysis adjusted for age.

Table IX. Changes in Physical Characteristics and Body Fat Mass During a 1-Month Weight Loss Program among Overweight Subjects With BMI of Greater Than 25

Genotype	PP type (n=181)	PA/AA type (n=17)	p-value
Weight(Kg)	- 7.06 $\pm$ 0.19	- 7.23 $\pm$ 0.79	0.799*
BMI(Kg/m <sup>2</sup> )	- 2.92 $\pm$ 0.12	- 2.81 $\pm$ 0.33	0.755
WHR	- 0.035 $\pm$ 0.005	-0.054 $\pm$ 0.010	0.243
Fat mass(Kg)	- 5.05 $\pm$ 0.23	- 5.98 $\pm$ 0.91	0.249

Data are mean SE.

\* P values were obtained by general linear model (covariance) analysis adjusted for age.

## IV. 고 찰

최근 Masud and Ye<sup>8)</sup> 은 30개의 독립적인 연구로부터 얻은 총인원 19,136명의 데이터를 사용하여 meta분석을 수행한 결과 PPAR $\gamma$ 2 유전자의 Ala allele이 명백히 더 높은 BMI와 연관되어 있다고 보고하였다. 본 연구의 결과에서도 체중, BMI, WHR은 Ala allele에 의해 확실히 더 높고 이것은 meta-analysis 결과와 일치한다(Table II). 이러한 meta-analysis 결과와의 일관성은 본 연구의 피험자 집단이 일반적인 집단을 잘 대표하고 있으며 본 연구의 다른 데이터도 신뢰성이 있음을 제시한다.

지금까지 CT로 측정된 체지방 분포에서의 PPAR $\gamma$ 2 유전자 다형성의 영향은 연구된 바가 극히 적다. Mori 등<sup>17)</sup>은 215명의 남자 일본인에서 BMI, 피하지방면적, 내장지방면적에 있어서 PPAR $\gamma$ 2 유전자형의 영향이 없다고 보고하였다. 그러나 이 보고의 경우 연구대상의 수가 작았으며(203 Pro homozygotes와 12 Ala allele carriers) BMI에 미치는 영향이 meta분석결과와 일치하지 않아 일반 집단을 잘 반영하고 있다고 보기 어렵다. 반면에 Robitaille 등<sup>9)</sup>은 720명의 French Canadians을 대상으로 한 Quebec Family Study에서 Ala allele이 피하지방, 내장지방, BMI, 허리둘레, 체지방량을 증가시키는 효과가 있음을 보고하였다. 그들은 Ala allele이 내장지방과 피하지방의 면적을 14%와 27% 증가시킨다고 보고하였다. 한국여성을 대상으로 한 본 연구에서 Ala allele의 효과는 내장지방면적과 피하지방면적이 16%와 28% 높아져서 French Canadian 집단에서의 효과와 거의 동일하다(Table IV). 한국인과 Quebec Family Study의 Caucasian 집단 사이에는 유전적 배경과 식이패턴이 분명히 다를 것이 예상되지만 <Table II>와

<Table IV>의 결과에서 나타난 Ala allele의 BMI, 체지방량, CT로 측정된 복부지방면적에 대한 영향은 유사하다. 본 연구에서는 허벅지의 지방면적이 추가적으로 측정되었으며 Ala allele은 복부와 허벅지의 지방조직에 비슷한 영향이 있었다(Table IV).

<Table V>와 <Table VI>에서 보여주는 자료는 피험자의 비만도 상태에 따른 체지방면적에 대한 Ala allele의 영향을 보여준다. 마른 피험자에서는 Ala allele은 지방면적에 뚜렷한 영향이 없는 반면 과체중집단에서는 통계적으로 뚜렷한 영향이 있었다. 이 결과는 Ala allele 이 BMI가 27보다 큰 집단에서 비만도와 확실히 관련되어있지만 BMI가 27보다 작은 집단내에서는 명백한 관련이 발견되지 않는다는 Masud and Ye<sup>8)</sup> 의 meta분석과 일치한다. 마른 피험자와 과체중 피험자에서 Ala allele이 다른 효과를 나타내는 것은 PPAR $\gamma$ 2 유전자형의 영향이 다른 요소에 의해 변형될 수 있다는 것을 알려준다. 기존 연구에 의하면 마른 피험자에서 보다 과체중 피험자의 지방조직에서 PPAR $\gamma$ 2 mRNA의 발현 level이 더 높으며 그 level은 저칼로리 식이조절에 의해 감소된다<sup>18)</sup>. 비만 그룹에서 PPAR $\gamma$ 2 mRNA의 높은 발현 level은 Pro12Ala 유전자 다형성에 의한 PPAR $\gamma$ 2 활성의 작은 차이를 크게 증폭시킬 수 있다. 이러한 증폭은 마른 피험자에서는 충분하지 못하여 유의적인 영향에 도달하지 못할 것이다. 더불어 PPAR $\gamma$ 2 유전자형의 영향은 식이중의 포화지방과 불포화지방의 비율에 의하여 조절될 수 있다고 보고되어 있는데<sup>19)</sup> 이러한 Gene- nutrient 상호작용이 지방축적에 대한 Ala allele의 영향을 조절할 것이다. <Table IV>는 전체 피험자에서 PPAR $\gamma$ 2 유전자형에 따라 피하지방은 유의적인 차이가 있으나 내장지방에는 뚜렷한 차이가 없음을 보여주고 있다. 과체중그룹의 경우에도 Ala allele에 의하여 복부피하지방과 내



장지방이 각각 28%와 13%로 높게 나타나 PPAR $\gamma$ 2 유전자형이 내장지방에서보다 피하지방에서 더 큰 효과가 있다는 것을 알려준다(Table VI). Table VII은 내장지방보다 피하지방에서 PPAR $\gamma$ 2의 더 큰 영향을 더 분명히 보여준다. Lefebvre 등<sup>20)</sup>은 PPAR $\gamma$ 2가 내장지방조직보다 피하지방에서 더 높은 level로 발현된다고 보고하였다. 피하지방조직의 PPAR $\gamma$ 2의 더 높은 발현수준은 Pro12Ala 유전자 다형성의 의한 활성의 미묘하게 차이를 충분히 증폭시킬 수 있을 것이지만 내장지방에서는 증폭이 더 낮을 것이다<sup>21)</sup>.

내장지방축적이 대사증후군과 연관되어 있다는 것은 잘 알려져 있으나 피하지방과의 연관은 알려져 있지 않다. PPAR $\gamma$  activator인 Troglitazone은 대사증후군을 개선시키는 동시에 피하지방면적을 증가시킨다고 보고되어있어 피하지방축적과 대사증후군의 관련성을 부정하는 결과를 제시한다<sup>22)</sup>. 또한 Matsuzawa 등<sup>23)</sup>은 피하지방에 대한 복부지방의 비율이 대사증후군을 예측하는 대단히 우수한 지표라고 제시하고 있으며 본 연구에서 그 비율은 Ala allele에 의하여 차이를 보이고 있지 않다(Table IV, Table VI). 위의 사실은 <Table VIII>에서 보이는 PPAR $\gamma$ 2 유전자형에 의한 대사지표에의 뚜렷하지 못한 영향을 설명하고 있다.

지방형성과정에 대한 PPAR $\gamma$ 2 유전자 다형성의 분자적 메카니즘은 현재까지 설명되고 있지 않다. Deeb 등<sup>24)</sup>은 12번째 코돈의 Pro에 대한 Ala의 대체는 PPAR $\gamma$ 2의 promotor에 대한 binding affinity의 감소를 가져오고 시험관 실험에서 전사 활성을 줄인다고 보고하였다. 반대로 이 연구의 결과는 Robitaille 등<sup>9)</sup>의 연구와 함께 Ala allele이 지방형성을 증가시키는 것을 제시한다. Ala allele의 효과는 시험관과 생체내의 조건에서 서로 다를 것으로 생각된다. 시험관 시험에 사용된 세포주는 종종 몇몇 생체기작이 없음이 알려져 있고 인체

내에서의 상황과는 다를 수 있다. Soukas 등<sup>25)</sup>은 시험관내와 생체내의 지방세포에서 유전자 발현의 중요한 차이점을 발견하였다. 또한 시험관 실험에서는 고효율 벡터의 도입에 의해 PPAR $\gamma$ 2 단백질이 비생리적으로 많은 양 발현되어 생체내와 다른 반응을 나타낼 수 있다. 더 나아가 시험관 실험은 매우 짧은 기간에 행해지지만 인체내의 지방축적은 태아시기에 시작되어 일생동안 진행된다. 긴 기간의 효과는 짧은 시간의 효과와는 다를 것이다. 앞으로의 연구는 PPAR $\gamma$ 2 유전자 다형성의 생체내에서의 메카니즘을 밝히는 것이 필요하다.

## 참고문헌

1. Spiegelman BM. PPAR $\gamma$ : adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes Care*. 1998;47:507-14
2. Elbrecht A, Chen Y, Cullinan CA, Hayes N, Leibowitz MD, Moller DE, Berger J. Molecular cloning, expression and characterization of human peroxisome proliferators activated receptors  $\gamma$ 1 and  $\gamma$ 2. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;224:431-7
3. Werman A, Hollenberg A, Solanes G, Bjorbaek C, Vidal-Puig AJ, Flier JS. Ligand-independent activation domain in the N-terminus of peroxisome proliferators activated receptor  $\gamma$ : differential activity of PPAR $\gamma$ -1 and  $\gamma$ -2 isoforms and influence of insulin. *J Biol Chem*. 1997;272:20230-5
4. Barroso I, Gurnell M, Growley VE, Agostini M, Schwabe JW, Soos MA et al. Dominant negative mutations in human PPAR $\gamma$  associated with severe insulin resistance, diabetes

- mellitus and hypertension. *Nature*. 1999; 402: 880-3
5. Ristow M, Muller-Wieland D, Pfeiffer A, Krone W, Kahn CR. Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation. *N Engl J Med*. 1998; 339:953-9
  6. Yen C-J, Beamer BA, Negri C, Silver K, Brown KA, Yarnall DP et al. Molecular scanning of the human peroxisome proliferators activated receptor  $\gamma$ (hPPAR $\gamma$ ) gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12Ala PPAR $\gamma$ -2 missense mutation. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;241:270-4
  7. Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl MC, Nemesh J, et al. The Common PPAR $\gamma$  Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2000;26:76-80
  8. Masud S, Ye S. Effect of the peroxisome proliferators activated receptor- $\gamma$  gene Pro12Ala variant on body mass index: a meta analysis. *J Med Genet*. 2003;40:773-80
  9. Robitaille J, Despres JP, Perusse L, Vohl MC. The PPAR- $\gamma$  P12A polymorphism modulates the relationship between dietary fat intake and components of the metabolic syndrome: results from the Quebec Family Study. *Clin Genet*. 2003;63:109-16
  10. Fu M, Chen H, Li X, Li J, Wu B, Cheng L, et al. Association of Pro12Ala variant in peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  2 gene with type 2 diabetes mellitus. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2002;19:234-8
  11. Lei HH, Chen MH, Yang WS, Chiu MC, Chen MC, Tai TY, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  2 Pro12Ala gene variant is strongly associated with larger body mass in the Taiwanese. *Metabolism*. 2000;49:1267-70
  12. Mori H, Ikegami H, Kawaguchi Y, Seino S, et al. The Pro12Ala substitution in PPAR $\gamma$  is associated with resistance to development of Diabetes in the General Population. *Diabetes*. 2001; 50:891-894
  13. Beamer BA, Yen CJ, Andersen RE, Muller D, Elahi D, Cheskin LJ, et al. Association of the Pro12Ala variant in the peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ 2 gene with obesity in two Caucasian populations. *Diabetes*. 1998;47:1806-8
  14. Schaffler A, Barth N, Schmitz G, Zietz B, Palitzsch KD, Scholmerich J. Frequency and significance of Pro12Ala and Pro115Gln polymorphism in gene for peroxisome proliferation-activated receptor- $\gamma$  regarding metabolic parameters in a Caucasian cohort. *Endocrine*. 2001;14:369-73
  15. Kolehmainen M, Uusitupa MI, Alhava E, Laakso M, Vidal H: Effect of the Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)  $\gamma$ 2 gene on the expression of PPAR $\gamma$  target genes in adipose tissue of massively obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1717-22
  16. Nieman DC. Exercise testing and prescription: A health related approach, 4th ed. Mayfield, CA, Mountain View. 1999
  17. Mori Y, Kim-Motoyama H, Katakura T,

- Yasuda K, Kadowaki H, Beamer BA, et al. Effect of the Pro12Ala variant of the human peroxisome proliferators-activated receptor  $\alpha$ 2 gene on adiposity, fat distribution, and insulin sensitivity in Japanese men. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;251:195-198
18. Vidal-Puig AN, Considine RV, Jimenez-Linan M, Werman A, Pories WJ, Caro JF, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gene expression in human tissues. Effects of obesity, weight loss, and regulation by insulin and glucocorticoids. *J Clin Invest.* 1997;99:2416-22
19. Luan J, Browne PO, Harding AH, Halsall DJ, O'Rahilly S, Chatterjee VK, et al. Evidence for gene-nutrient interaction at the PPAR $\alpha$  locus. *Diabetes.* 2001;50:686-9
20. Lefebvre A, Laville M, Vaga N, Riou J, Van Gall L, Auwerx J, et al. Depot-specific differences in adipose tissue gene expression in lean and obese subjects. *Diabetes.* 1998;47:98-103
21. Bjorntorp P. Metabolic implication of body fat distribution. *Diabetes Care.* 1991;14:1132-43
22. Akazawa S, Kawasaki E, Sun F, Eguchi K, Ito M. Efficacy of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23:1067-71
23. Matsuzawa Y, Nakamura T, Shimomura I, Kotani K. Visceral fat accumulation and cardiovascular disease. *Obes Res.* 1995; Suppl 5:645-7
24. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamaki J, Mykkanen L, Kuusisto J, et al. A Pro12Ala substitution in PPAR $\alpha$ 2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet.* 1998;20:284-7
25. Soukas A, Socci ND, Saatkamp BD, Novelli S, Friedman JM. Distinct transcriptional profiles of adipogenesis in vivo and in vitro. *J Biol Chem.* 2001;36:34167-74