

운동선수의 베타3-아드레날린성 수용체 유전자의 Trp64Arg 다형성이 혈압, 신체조성 및 골밀도에 미치는 영향

정인근 · 오상덕 · 김태욱 · 강병용* · 하남주**#

한양대학교 체육학과, *삼육대학교 생명과학연구소, **삼육대학교 약학과
(Received December 3, 2004; Revised January 3, 2005)

The Effect of Trp64Arg Polymorphism in the β_3 -Adrenergic Receptor Gene on Blood Pressure, Body Composition and Bone Mineral Density in Athletes

In Geun Jung, Sang Duk Oh, Tae Wook Kim, Byung Yong Kang* and Nam Joo Ha**#

College of Physical Education, Hanyang University, Seoul 133-791, Korea

*Research Institute for Life Science, Sahmyook University, Seoul 139-742, Korea

**Department of Pharmacy, Sahmyook University, Seoul 139-742, Korea

Abstract — The purpose of this study was to investigate the relationship between Trp64Arg polymorphism in the β_3 -adrenergic receptor gene and complex phenotypes such as blood pressure, body compositions and bone parameters in young men about 20 years, and to collect the fundamental data in designing the exercise program. Eighty healthy young men including 41 controls and 39 athletes were recruited, Trp64Arg polymorphism in the β_3 -adrenergic receptor gene was genotyped by PCR-RFLP method. By association study, there were no significance in genotype and allele frequencies of Trp64Arg polymorphism in the β_3 -adrenergic receptor gene between controls and athletes, respectively ($p > 0.05$). When the relationship between physiological parameters and Trp64Arg polymorphism in the β_3 -adrenergic receptor gene was tested, this polymorphism was significantly associated with 3th lumber and left femoral neck Z-score values in controls ($p < 0.05$), but these associations were not detected in athletic groups ($p > 0.05$). It is likely that Trp64Arg polymorphism in the β_3 -adrenergic receptor gene is a genetic marker for the bone mineral density index in young men, but environmental factors such as exercise modify the significant effect of this polymorphism. Thus, our results suggest that Trp64Arg polymorphism in the β_3 -adrenergic receptor gene may be applicable as a predictive marker for osteoporosis in Korean young men, and regular exercise may prevent the disadvantageous effect of this polymorphism for bone mineral density in male athletic group.

Keywords □ athletes, bone mineral density and β_3 -adrenergic receptor

신체활동은 인간의 신진대사에 중요한 영향을 미치는 환경적인 요인들 중의 하나로서, 유전적인 소인이 관여하는 혈압(blood pressure), 체질량지수(body mass index) 및 골밀도(bone mineral density)와 같은 복합적이고 다인자성인 형질들의 개체간 차이에 유의한 효과를 나타내는 것으로 알려지고 있다. 그러나, 기존의 연구에서는 이러한 형질들에 대한 정보의 부족과 연구 여건의 미비와 같은 여러 가지 이유로, 이러한 다인자성인 형질들에 대한 연구를 단일 요인에 초점을 맞추어서 수행하였으나, 현재에는 이를 전체론적인 시각에서 분석하려는 경향이 점차 증가하고 있는

추세에 있다. 이는 생명 현상을 보다 신속하고 정확하게 분석할 수 있는 기술의 개발과 이에 수반한 통계 기법의 발달이 이러한 경향을 더욱 촉진시켰다고 볼 수 있다.

베타3-아드레날린성 수용체(β_3 -adrenergic receptor)는 갈색 지방조직(brown adipose tissue)에서 주로 발현되는 카테콜라민 수용체의 일종으로, 세포막을 7번 관통하는 구조를 나타내고 있다.^{1,2)} 이 수용체는 세포막에서 G-단백질과 밀접히 연결되어 있기 때문에, 특정 리간드(주로 카테콜아민)과 결합할 때, G-단백질의 활성화와 아데닐레이트 사이클레이즈의 활성화를 통해서 cAMP의 합성을 증가시키고, 이러한 기작을 통해서 갈색 지방조직에서의 열발생(thermogenesis)과 백색 지방조직(white adipose tissue)에서 지질분해(lipolysis)를 일으킨다.^{3,4)} 따라서, 이 수용체는 신체내에서 신진대사의 조절 및 체온 조절에서 중요한 역할

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-3399-3653 (팩스) 02-948-5370
(E-mail) hanj@syu.ac.kr

을 수행하며, 만일 이 수용체의 기능에 이상이 일어난다면 비만이나 당뇨병과 같은 질환을 일으킬 수 있으며, 실제로, 이 유전자의 기능을 억제시킨 knockout 생쥐는 리간드에 의한 자극이 주어지더라도 지질분해가 저하되는 현상이 나타나며,⁵⁾ 리간드의 농도를 증가시키는 실험에서는 생쥐⁶⁾와 인간^{7,8)} 모두에서 효과적인 비만과 당뇨병의 억제효과를 나타내어 생체내에서 이 수용체의 역할을 뒷받침한다.

베타3-아드레날린성 수용체를 암호화하는 유전자는 인간의 8번 염색체에 위치해 있으며,³⁾ 이 유전자에는 64번째 아미노산인 트립토판(tryptophan, Trp)이 아르기닌(arginine, Arg)으로 치환되는 다형성(polymorphism)이 존재하여 비만, 인슐린 비의존형 당뇨병 및 고혈압 등의 성인병과의 관련성을 연구하기 위한 유전자 표지(genetic marker)로 이용되었다.⁹⁾

이에, 본 연구에서는 20대의 한국인 남성 운동 선수군과 일반인을 대상으로 베타3-아드레날린성 수용체 유전자에 존재하는 다형성이 혈압, 비만도 및 골밀도와 같은 다양한 신체 측정치와 어떠한 관련성이 있는지를 조사하였다.

재료 및 방법

연구 대상

본 연구의 대상자는 20세 전후의 남성 운동선수 39명(축구선수 22명, 아이스하키 선수 17명)과 유사한 나이의 일반인 남성 41명 중, 이들 대상들로부터, 확장기 혈압, 수축기 혈압, 키, 몸무게, 기초대사율, 체지방량, 체지방율, 3번 요추 및 대퇴부의 골밀도와 골무기질 함유량 등 신체 측정치를 측정하였으며, 이들 연구 대상자의 신체적 특성은 Table I와 같다.

실험 설계

베타3-아드레날린성 수용체 유전자에 존재하는 Trp64Arg 다형성이 남성 운동선수군 및 일반인에서 혈압, 비만도 및 골밀도에 미치는 영향을 분석하기 위하여 한양대학교 체육학과에 재학 중인 20대 대학생들을 대상으로 관련성 연구를 수행하였다. 베타3-아드레날린성 수용체 유전자의 Trp64Arg 다형성 빈도를 조사하기 위하여 피험자의 상완으로부터 약 3ml의 혈액을 EDTA 시험관에 채혈하여 백혈구층을 분리한 다음에, 이로부터 total genomic DNA를 추출하였다. 그리고, 피험자의 체중, 신장, 체질량 지수, 체지방량, 체지방율, 수축기 혈압 및 확장기 혈압을 측정하였으며, 피험자의 3번 요추와 대퇴부로부터 골밀도와 골무기질 함유량을 측정하였다.

혈압 및 골밀도 측정 - 수축기 혈압 및 확장기 혈압은 피험자를 반듯이 눕게 한 후에 측정하였으며, 수는 혈압계를 이용하여 3회에 걸쳐서 충분한 휴식시간을 준 후에 측정하고, 이로부터 산출된 평균값을 최종적인 혈압치로 결정하였다. 3번 요추 및 대

Table I - Basic demographics of male subjects

Parameters	Mean±SD ¹ (Number)		t-value
	Control (41)	Athlete (39)	
SBP (mmHg) ²	119.9±9.0	118.6±10.4	0.630
DBP (mmHg) ³	75.2±8.9	68.3±11.0	3.084*
Age (year)	21.1±1.3	21.4±1.3	-1.176
Height (cm)	182.2±4.7	176.5±4.6	5.486*
Weight (kg)	78.0±8.2	73.0±7.7	2.795*
BMI (kg/m ²) ⁴	23.9±2.6	23.5±2.2	0.774
BMR (kcal) ⁵	2135.2±163.1	1996.7±144.2	4.015*
Body fat (g)	11.5±3.7	10.6±3.3	1.098
%Body fat (%)	14.3±3.5	14.3±3.3	-0.069
Lumber BMC (g) ⁶	23.9±4.0	22.3±2.9	2.042*
Lumber BMD (g/cm ²) ⁷	1.2±0.2	1.2±0.1	1.091
Lumber Volume (cm ²)	19.5±1.6	18.4±2.5	2.381*
Lumber Z-score	1.1±1.5	1.0±1.2	0.353
Lumber T-score	1.5±1.3	1.2±1.0	1.000
LF BMC (g) ⁸	6.8±0.9	6.6±0.8	1.131
LF BMD (g/cm ²)	1.1±0.1	1.1±0.1	0.200
LF Volume (cm ²)	6.1±0.4	5.9±0.3	2.016*
LF Z-score	1.1±1.4	1.2±1.3	-0.349
LF-T-score	2.2±1.0	2.2±0.9	0.116
RF BMC (g) ⁹	6.6±0.8	6.4±0.7	1.413
RF BMD (g/cm ²)	1.1±0.1	1.1±0.1	0.836
RF Volume (cm ²)	6.1±0.4	5.9±0.3	1.329
RF Z-score	1.0±1.4	1.1±1.2	-0.437
RF T-score	2.2±1.0	2.0±0.8	0.717

Abbreviations: ¹standard deviation, ²systolic blood pressure, ³diastolic blood pressure, ⁴body mass index, ⁵basic metabolic rate, ⁶bone mineral content and ⁷bone mineral density, ⁸left femoral bone mineral content and ⁹right femoral bone mineral content. *p<0.05.

퇴부의 골밀도 및 골무기질 함유량은 DEXA(dual energy X-ray absorptiometer, Lunar Radiation, Madison, WI, USA)를 이용하여 측정하였다.

Total genomic DNA의 분리 - DNA의 분리는 Sambrook 등의 방법으로 시행하였다.¹⁰⁾ 채혈한 혈액은 2,000 rpm에서 10분간 원심분리한 후, 혈장과 적혈구층 사이에 있는 얇은 층인 단핵구층(buffy coat)을 분리하였고, 0.2% NaCl과 5% NaCl로 각각 2회씩 세척하여 적혈구를 제거하였다. 세척된 단핵구층에 핵산용해 완충액(nucleic lysis buffer: 10 mM Tris-HCl, pH 8.0; 1 M EDTA, pH 8.0; 400 mM NaCl; 0.5% SDS)을 넣어 재현탁(suspension)시키고, proteinase K(100 µg/ml)를 넣고 섞어준 후, 55°C에서 3시간 동안 방치하였다. 여기에 phenol을 동량으로 혼합하여 4,000 rpm에서 원심분리한 후, 상층액(supernatant)을 취하여 다시 페놀/클로로포름(1:1)을 동량으로 혼합하여 원심분리하였다. 분리한 상층액에 2배 농도의 에탄올을 넣고, 여러 번 혼합하여 total genomic DNA를 추출하고, 이를 70% 에탄올에서 세척한 후에, TE 완충액(10 mM Tris-HCl, pH 8.0; 1 mM EDTA, pH 8.0)으로 용해시켜, 사용할 때까지 -20°C에서 보관하였다.

중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR) - PCR은 Saiki 등의 방법을 약간 변형시켜 시행하였다.¹¹⁾ PCR 반응에는 100~200 ng의 total genomic DNA, 10 pmol 농도의 primer, 200 μ M 농도의 dNTP, 10 mM Tris-HCl(pH 8.3), 0.01% gelatin, 50 mM KCl, 1.5 mM MgCl₂를 포함하는 50 μ l의 반응액을 이용하였다.

베타3-아드레날린성 수용체 유전자의 Trp64Arg 다형성의 분석 - 베타3-아드레날린성 수용체에 대한 유전자의 Trp64Arg 다형성을 검출하기 위한 primer는 Widen 등⁹⁾이 개발한 것을 이용하였고, 그 염기서열은 다음과 같다.

sense primer 5'-CGCCAATACCGCCAACAC-3.
antisense primer 5'-CCACCAGGAGTCCCATCACC-3.

이렇게 준비된 반응액을 PCR cyler에서 94°C에서 30초, 61°C에서 30초, 72°C에서 30초를 1주기로 하여 35주기 동안 PCR을 수행하였다. PCR 반응이 끝나면, 반응산물 중 5 μ l를 취하여 제한효소인 Bst OI(Promega, Co. Ltd., Madison, WI, USA)으로 처리하여 60°C에서 5시간 반응시킨 후에, 그 결과물 3% agarose gel(Multipurpose agarose, Appligene, Co. Ltd., Illkirch, France)에서 전기영동한 후, ethidium bromide 염색약으로 염색하여 band 형태를 확인하였다.

통계 분석

대립 유전자 빈도는 유전자형 빈도를 이용하여 계산되었으며, 유전자 다양성의 척도인 다형정보도(polymorphism information content, PIC) 값은 Bostein 등¹²⁾의 방법에 의해 계산하였다. 베타3-아드레날린성 수용체 유전자에 존재하는 Trp64Arg 다형성이 Hardy-Weinberg 평형상태에 있는지의 여부는 χ^2 -적합도 검정법을 이용하여 판정하였으며, 운동 선수군과 일반인 사이에 베타3-아드레날린성 수용체 유전자에 존재하는 Trp64Arg 다형성의 유전자형 빈도나 대립 유전자 빈도에서의 차이는 χ^2 -독립성 검정법을 이용하여 유의성을 검정하였다. 각각의 유전자형에 대한 신체 측정치들과의 관련성 여부는 독립표본 t 검정이나 일원 분산 분석법(one-way ANOVA)을 이용하여 판정하였다. 통계적으로 P 값이 0.05 미만일 때, 유의하다고 판정하였으며, 모든 통계분석은 SPSSWIN version 11.0 program을 이용하여 계산하였다.

결 과

일반인 및 운동 선수군의 신체적 특징

Table I은 20대의 남성 일반인과 운동 선수들의 신체적 특징을 요약한 것이다. 본 연구에서 41명의 일반인과 39명의 운동 선수들의 신체적 특징을 비교, 분석했을 때, 확장기 혈압($t=3.084$), 키($t=5.486$), 몸무게($t=2.795$), 기초 대사율($t=4.015$), 3번 요추

의 골무기질 함유량($t=2.042$), 3번 요추의 부피($t=2.381$) 및 좌측 대퇴부의 부피($t=2.016$)에서 일반인이 운동 선수들에 비해서 통계적으로 더 높은 값을 나타내었다.

일반인 및 운동 선수군의 유전자의 다형성 분포

베타3-아드레날린성 수용체 유전자의 Trp64Arg 다형성은 PCR 증폭과 제한효소인 Bst OI을 처리하였을 때 161 bp의 단편을 나타내는 Arg/Arg 유전자형과 99 bp와 62 bp의 2 단편을 나타내는 Trp/Trp 유전자형, 그리고, 161 bp, 99 bp 및 62 bp의 3단편을 나타내는 이형접합체인 Trp/Arg 유전자형으로 나눌 수 있다(Fig. 1).

이 다형성을 구성하는 유전자형 및 대립 유전자 빈도를 조사한 결과, 전체 표본에서는 Trp/Trp 유전자형인 경우에 그 빈도가 71%이었고, Trp/Arg 유전자형의 경우에는 28%이었으며, Arg/Arg 유전자형은 1%의 빈도를 나타내었다(Table II). 대조군의 경우에는 유전자형의 분포가 Trp/Trp 유전자형인 경우에 71%이었고, Trp/Arg 유전자형이 29%이었으며, Arg/Arg 유전자형을 갖는 개체는 전혀 검출되지 않았다. 운동 선수군의 경우에는 Trp/Trp 유전자형이 72%, Trp/Arg 유전자형이 25%, Arg/Arg 유전자형이 3%인 것으로 나타났다.

Hardy-Weinberg 평형에 적합하지를 χ^2 -적합도 검정에 의하여 분석한 결과, 일반인($\chi^2=1.205$, $df=1$, $P=0.2723$)과 운동 선수군($\chi^2=0.009$, $df=1$, $P=0.9244$)은 물론 전체 표본($\chi^2=0.492$,

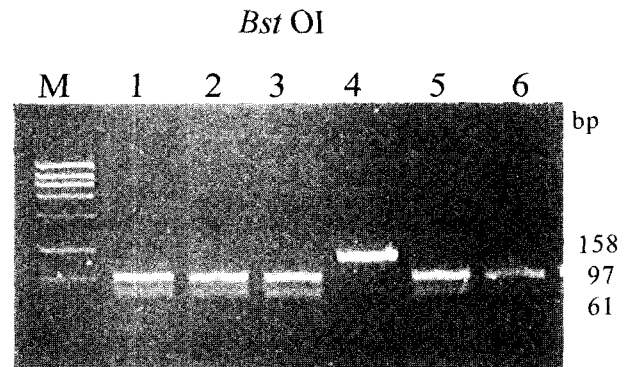


Fig. 1 - Trp64Arg polymorphism of β_3 -adrenergic receptor gene. Lane M, Size marker; Lane 1~3, 5 and 6: Trp64Trp genotypes; Lane 4, Arg64Arg genotype.

Table II - Genotype and allele frequencies of Trp64Arg polymorphism in the β_3 -adrenergic receptor gene between male controls and male athletes

	Genotype No. (%)			Allele No. (%)	
	Arg/Arg	Trp/Arg	Arg/Arg	Arg	Trp
Control	0(0)	12(29)	29(71)	12(15)	70(85)
Athlete	1(3)	10(25)	28(72)	12(15)	66(85)
Soccer	1(4)	5(23)	16(73)	7(16)	37(84)
Icehockey	0(0)	5(29)	12(71)	5(15)	29(85)
Total	1(1)	22(28)	57(71)	24(15)	136(85)

df=1, P=0.4830)에 대해서 모두 Hardy-Weinberg 평형으로부터 유의하게 벗어나지 않은 양상을 나타내었다. 유전자 다양성의 척도인 다형 정보도 값을 계산했을 때, 일반인(PIC=0.219), 운동선수군(PIC=0.227) 및 전체 표본(PIC=0.223) 모두 0.25보다 낮은 다형 정보도 값을 나타내어 유전자 다양성의 정도가 그리 높지 않은 것으로 나타났는데, 이는 Arg/Arg 유전자형이 극히 낮은 빈도로 존재하기 때문인 것으로 사료된다.

일반인과 운동 선수를 대상으로 하여 유전자 빈도를 비교했을 때에는 유전자형($\chi^2=1.150$, df=2, P=0.2835) 및 대립 유전자 빈도($\chi^2=0.008$, df=1, P=0.9287)에서 두 군간에 유의한 차이를 나타내지 않았다. 또한, 운동 선수군들 중 축구 선수와 아이스하키 선수들에 대해서 유전자 빈도를 비교했을 경우에도 역시 유전자형($\chi^2=0.9460$, df=2, P=0.3307) 및 대립 유전자 빈도($\chi^2=0.0290$, df=1, P=0.8648)에서 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않아 본 연구 대상자들의 유전자형 및 대립 유전자 빈도가 모두 유사한 것으로 나타났다.

신체 계측치들과 베타3-아드레날린성 수용체 유전자의 Trp64Arg 다형성과의 관련성

베타3-아드레날린성 수용체 유전자의 Trp64Arg 다형성에 따른 다양한 신체 계측치들과의 관련성을 조사할 경우에, Arg/Arg

유전자형을 갖는 사람의 개체수가 매우 적은 관계로 유전자 분석에서 우성 모형(dominant model)을 적용하여 Trp/Arg 유전자형과 Arg/Arg 유전자형을 갖는 사람들을 결합시켜 Trp/Trp 유전자형을 갖는 사람들과 비교, 분석을 수행하였다.

Table III는 본 연구 대상 전체에 대해서 베타3-아드레날린성 수용체 유전자에 존재하는 Trp64Arg 다형성이 나이, 수축기 혈압, 확장기 혈압, 체질량지수, 기초대사율, 체지방, 체지방율, 3번 요추의 골무기질 함유량 및 골밀도, 그리고, 대퇴부의 골무기질 함유량 및 골밀도 등의 신체 계측치들과 유의한 관련성이 있는지를 분석한 결과이다. 전체적으로 베타3-아드레날린성 수용체 유전자의 Trp64Arg 다형성과 연구된 신체 계측치들과는 어떠한 유의한 관련성도 나타내지 않았다. 그렇지만, 연구 대상을 일반인(Table IV)과 운동 선수군(Table V)으로 나누어서 분석했을 경우에는 일반인의 경우에 3번 요추($t=-2.050$) 및 좌측 대퇴부($t=-2.116$)의 Z-score 값에서 통계적으로 유의한 차이가 검출되었다(P<0.05). 이 두가지 골지표에 대해서 Trp/Trp 유전자형을 갖는 개체들에 비해서 Arg 대립 유전자를 지니는 개체들은 모두 보다 더 낮은 골밀도 지수를 나타내었다. 그렇지만, 운동 선수군의 경우에는 어떠한 신체 계측치들과도 유의한 관련성이 검출되지 않았다.

Table III – The comparison of the clinical phenotypes according to Trp64Arg polymorphism of β_3 -adrenergic receptor gene in total male samples

Parameters	Mean±SD (Number)		t-value
	Trp/Trp (57)	Trp/Arg + Arg/Arg (23)	
SBP (mmHg)	119.1±10.0	119.7±8.9	0.254
DBP (mmHg)	72.0±10.4	71.3±10.8	-0.281
Age (year)	21.3±1.3	21.1±1.2	-0.471
Height (cm)	179.4±5.7	179.4±4.9	-0.009
Weight (kg)	75.6±7.9	75.3±9.5	-0.121
BMI (kg/m ²)	23.7±2.4	23.6±2.4	-0.253
BMR (kcal)	2068.6±161.9	2065.4±187.2	-0.076
Body fat (g)	11.1±3.6	11.0±3.2	-0.187
%Body fat (%)	14.3±3.5	14.2±3.2	-0.145
Lumber BMC (g)	23.1±3.6	23.1±3.6	-0.004
Lumber BMD (g/cm ²)	1.2±0.1	1.1±0.1	0.154
Lumber Volume (cm ²)	18.9±2.3	19.0±1.7	0.228
Lumber Z-score	1.1±1.4	0.8±1.1	-1.070
Lumber T-score	1.3±1.2	1.4±1.0	0.092
LF BMC (g)	6.7±0.8	6.7±1.1	-0.196
LF BMD (g/cm ²)	1.1±0.1	1.1±0.1	-0.037
LF Volume (cm ²)	6.0±0.4	6.0±0.4	-0.569
LF Z-score	1.3±1.4	0.8±1.2	-1.287
LF-T-score	2.2±0.9	2.2±1.0	-0.073
RF BMC (g)	6.5±0.8	6.5±0.9	-0.037
RF BMD (g/cm ²)	1.1±0.1	1.1±0.1	0.075
RF Volume (cm ²)	5.9±0.4	5.9±0.4	-0.246
RF Z-score	1.2±1.3	0.8±1.1	-1.251
RF T-score	2.1±0.9	2.1±1.0	-0.037

Table IV – The comparison of the clinical phenotypes according to Trp64Arg polymorphism of β_3 -adrenergic receptor gene in male controls

Parameters	Mean±SD (Number)		t-value
	Trp/Trp (29)	Trp/Arg + Arg/Arg (12)	
SBP (mmHg)	119.4±9.1	121.2±8.9	0.564
DBP (mmHg)	74.6±8.7	76.6±9.5	0.650
Age (year)	21.1±1.3	21.0±1.3	-0.230
Height (cm)	182.6±4.2	181.1±5.6	-0.961
Weight (kg)	78.9±7.2	75.6±10.1	-1.198
BMI (kg/m ²)	24.1±2.5	23.3±2.7	-0.919
BMR (kcal)	2157.1±141.3	2082.4±204.2	-1.347
Body fat (g)	11.7±3.7	11.0±3.8	-0.578
%Body fat (%)	14.4±3.3	14.1±4.1	-0.227
Lumber BMC (g)	24.2±3.9	23.2±4.5	-0.756
Lumber BMD (g/cm ²)	1.2±0.2	1.2±0.1	-0.662
Lumber Volume (cm ²)	19.6±1.5	19.2±2.0	-0.712
Lumber Z-score	1.3±1.6	0.4±0.6	-2.050*
Lumber T-score	1.5±1.3	1.2±1.1	-0.692
LF BMC (g)	6.9±0.8	6.7±1.2	-0.432
LF BMD (g/cm ²)	1.1±0.1	1.1±0.1	0.057
LF Volume (cm ²)	6.1±0.4	6.0±0.5	-1.257
LF Z-score	1.3±1.5	0.5±0.9	-2.116*
LF-T-score	2.2±1.0	2.2±1.1	0.037
RF BMC (g)	6.7±0.8	6.5±1.0	-0.727
RF BMD (g/cm ²)	1.1±0.1	1.1±0.1	0.083
RF Volume (cm ²)	6.0±0.3	5.8±0.4	-1.727
RF Z-score	1.2±1.4	0.5±1.0	-1.729
RF T-score	2.2±1.0	2.2±1.1	0.050

*p<0.05.

논 의

베타3-아드레날린성 수용체 유전자의 Trp64Arg 다형성은 Widen 등⁹⁾에 의해 확인되었고, 임상적인 관련성 연구를 통해서 비만도,¹³⁾ 인슐린 저항성,⁹⁾ 인슐린 비의존형 당뇨병의 조기 발병,¹⁴⁾ 본태성 고혈압¹⁵⁾ 및 관상동맥 질환¹⁶⁾ 등 다양한 성인병과 유의한 관련성이 보고되었다. 그렇지만, 이 다형성이 여러 표현형에 미치는 영향은, 연구된 민족 집단간에 그 결과들이 일치하지 않는 양상을 나타내었다.¹⁷⁻²¹⁾

일례로, 베타3-아드레날린성 수용체 유전자의 Trp64Arg 다형성의 가장 중요한 측면인 비만도와와의 관련성에서 민족 집단간에 많은 연구가 수행되었는데, 이러한 연구 결과들을 종합적으로 분석한 두차례의 meta-analysis에 의하면, Allison 등²²⁾은 43편의 연구 논문들을 종합적으로 분석하여 이 다형성이 비만도와 유의한 관련성이 없는 것으로 결론지었지만, Fujisawa 등²³⁾은 48편의 연구 논문들을 종합적으로 분석하여 이 다형성이 비만도와 약한 관련성이 있는 것으로 결론지었다. 이러한 결과를 종합적으로 판단할 때, Arg 대립 유전자는 비만도와 관련된 표현형에 미약하지만 일정한 기능적인 역할을 수행한다고 보여지며, 연구 결과들마다 차이가 나타나는 이유에 대한 설명으로는 조사한 민족

집단들의 유전적 혹은 환경적 배경의 차이에 의해 결과로 생각된다.

각각의 민족 집단들에 대해서 베타3-아드레날린성 수용체 유전자의 Arg 대립 유전자의 빈도를 살펴보면, 서양인인 핀란드인⁹⁾과 프랑스인²⁴⁾의 경우에는 약 8~13%, 일본인^{25,26)}에서는 약 20%, 그리고 피마 인디언(Pima Indian) 집단¹⁴⁾에서는 30% 이상의 높은 빈도를 나타내었는데, 특별히 높은 인슐린 저항성과 인슐린 비의존형 당뇨병의 유병율을 나타내는 피마 인디언 집단에서 Arg 대립 유전자의 빈도가 높다는 사실은 인슐린 저항성과 관련된 질환들(비만, 인슐린 비의존형 당뇨병, 고혈압)에서 베타3-아드레날린성 수용체 유전자에 존재하는 Arg 대립 유전자의 역할에 대한 중요한 시사점을 제시하며, 위의 추론을 뒷받침한다고 볼 수 있다. 또한, 민족간에 Arg 대립 유전자 빈도의 이러한 차이는 베타3-아드레날린성 수용체 유전자의 Trp64Arg 다형성에 관한 연구를 수행할 때 순수한 민족 집단을 대상으로 연구를 수행해야할 필요성을 강하게 시사한다. 본 연구 결과에서는 Arg 대립 유전자의 빈도가 약 15% 정도로 나타났으며, 이는 다른 한국인 집단을 대상으로 한 연구 결과와 유사한 양상을 나타내었으며,²⁷⁾ 일본인 집단에 대한 결과보다 약간 낮았으나,^{25,26)} 역시 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 따라서, 아시아 집단에서 Arg 대립 유전자의 빈도는 약 15~20% 정도인 것으로 추산되며 집단간에 대립 유전자 빈도에서 큰 차이를 나타내지 않는 것으로 생각된다.

본 연구에서 베타3-아드레날린성 수용체 유전자의 Trp64Arg 다형성이 다양한 신체 계측치들과 어떠한 관련성을 나타내는지를 조사했을 때, 일반인 집단에서 요추 및 좌측 대퇴부의 Z-score 값에서 유의한 차이가 검출되었다. 특별히, Arg 대립 유전자를 포함하는 개체들은 그렇지 않은 개체들에 비해서 보다 낮은 골밀도 지표 값을 나타내었는데, 운동 선수들에서는 이러한 양상이 검출되지 않았다. 이는, 운동 여부에 의해서 베타3-아드레날린성 수용체 유전자의 Trp64Arg 다형성이 골밀도 값에 미치는 영향에 있어서 차이를 나타내는 결과로 해석되는데, 즉 유전자-환경 상호작용(gene-environment interaction)에 의한 결과로 생각된다. 일반적으로 규칙적이고 장시간에 걸친 운동은 골밀도 값에 긍정적인 영향을 미치는 것으로 알려지고 있으며, 운동하지 않는 일반인 집단에서 검출된 Arg 대립 유전자에 의한 골밀도 지표에 대한 부정적인 영향이 운동에 의해 상쇄되어 운동 선수군에서 베타3-아드레날린성 수용체 유전자의 Arg 대립 유전자의 효과가 검출되지 않은 것으로 생각된다. 베타3-아드레날린성 수용체 유전자의 Trp64Arg 다형성이 골밀도 값에 미치는 영향에 대한 연구는 매우 부족한데, Katsumata 등²⁸⁾은 나이가 12~15세인 일본인 소녀들을 대상으로 한 연구에서 이 다형성이 골밀도 지표들과 유의한 관련성이 존재하지 않는다고 보고한 바 있다. 2 연구에서의 차이는 나이 및 성별에서의 차이에 의한 결과로 보여지지만, Katsumata 등²⁸⁾의 연구 결과는 80명의 연구

Table V - The comparison of the clinical phenotypes according to Trp64Arg polymorphism of β_3 -adrenergic receptor gene in male athletes

Parameters	Mean±SD (Number)		t-value
	Trp/Trp (28)	Trp/Arg + Arg/Arg (11)	
SBP (mmHg)	118.8±11.0	118.1±9.1	-0.176
DBP (mmHg)	69.4±11.5	65.5±9.4	-0.987
Age (year)	21.5±1.4	21.3±1.0	-0.419
Height (cm)	176.1±5.0	177.5±3.3	0.897
Weight (kg)	72.1±7.0	75.1±9.3	1.075
BMI (kg/m ²)	23.3±2.2	23.9±2.2	0.708
BMR (kcal)	1977.0±128.7	2046.9±174.7	1.379
Body fat (g)	10.5±3.5	11.0±2.6	0.363
%Body fat (%)	14.3±3.7	14.4±2.2	0.037
Lumber BMC (g)	22.0±3.1	23.1±2.5	1.041
Lumber BMD (g/cm ²)	1.2±0.1	1.2±0.1	1.174
Lumber Volume (cm ²)	18.2±2.8	18.8±1.3	0.733
Lumber Z-score	0.9±1.2	1.2±1.3	0.724
Lumber T-score	1.1±1.0	1.5±0.8	1.091
LF BMC (g)	6.6±0.8	6.6±0.9	0.199
LF BMD (g/cm ²)	1.1±0.1	1.1±0.1	-0.129
LF Volume (cm ²)	5.9±0.4	6.0±0.3	0.579
LF Z-score	1.2±1.3	1.2±1.4	-0.001
LF-T-score	2.2±0.9	2.1±1.0	-0.157
RF BMC (g)	6.3±0.7	6.5±0.8	0.774
RF BMD (g/cm ²)	1.1±0.1	1.1±0.1	-0.002
RF Volume (cm ²)	5.8±0.4	6.0±0.3	1.263
RF Z-score	1.1±1.2	1.1±1.3	-0.012
RF T-score	2.0±0.8	2.0±0.9	-0.157

대상으로 수행한 본 연구보다 많은 125명의 연구 대상으로 수행되었기 때문에, 표본 수의 차이도 고려해야만 한다. 이는, 한국인에 대해서 보다 더 많은 표본수와 다양한 연령층을 대상으로 한 추시를 통해서만 정확한 윤곽을 파악할 수 있을 것으로 사료된다.

이외에도, 본 연구에서는 베타3-아드레날린성 수용체 유전자의 Trp64Arg 다형성이 혈압 및 비만도에 관하여 일반인과 운동 선수군에 대해서 어떠한 유의한 관련성도 나타내지 않았다. 한국인 집단을 대상으로 한 다른 연구들에서도 비만이나 고혈압과 유의한 관련성을 나타내지 않았는데, 이는 이 다형성이 한국인 집단에 관해서는 유의한 효과를 미치지 않는 유전자 표지인 것으로 생각된다.

몇몇 연구에서 운동 프로그램의 수행에 의한 신체 구성 변인의 변화가 베타3-아드레날린성 수용체 유전자의 Trp64Arg 다형성에 의하여 변화하는 지를 추적하기도 하였는데, Garenc 등²⁹⁾은 백인 및 흑인 남녀를 대상으로 한 연구에서 20주간의 유산소 운동 프로그램에 의한 신체구성 변인의 변화가 이 다형성에 의하여 달라지는 양상을 검출하지 못하였는데, 이는 규칙적이고 지속적인 운동의 효과가 유전자형의 차이에 의하여 달라지지 않을 가능성을 시사하는 결과로써 본 연구 결과와도 일치한다. 그러나, 신³⁰⁾은 중년 가정주부들을 대상으로 한 연구에서 비만인 유산소운동 프로그램과 식이제한 프로그램에 의한 신체구성 변인들 및 대사조절 호르몬과의 상관성이 이 유전자 다형성의 유전자형에 의해 차이를 나타내는 결과를 보고하여 유전자-환경 상호작용의 가능성을 제시하였다. 그러나, 본 연구 결과는 각각의 대상을 운동 선수군과 일반인으로 구분하였을 뿐, 정해진 시일 동안 운동량을 통제할 상태에서 연구를 수행하지 않았기 때문에, 이 유전자 다형성이 한국인 집단에서 운동 프로그램에 의해 신체구성 변인의 변화 양상에서 유의한 차이를 나타내는 지에 대해서는 정확한 결론을 내릴 수 없을 뿐만 아니라 연구 대상자의 연령 및 성별이 신³⁰⁾이 수행한 연구와는 다르기 때문에 이러한 결과와 본 연구와 직접 비교하기는 곤란하며, 20대의 남성에 대해서도 위에서 진술한 바와 같은 유산소 운동 프로그램이나 식이제한 프로그램을 병행한 연구를 통하여 유전자-환경 상호작용의 양상을 규명하기 위한 추시를 수행해야만 정확한 결론을 도출할 수 있을 것으로 사료된다.

결론적으로, 본 연구에서는 베타3-아드레날린성 수용체 유전자의 Trp64Arg 다형성이 20대 남성 일반인에서 3번 요추와 대퇴부의 골밀도 지표와 유의한 관련성이 있을 가능성을 처음으로 제시하였으며, 이러한 관련성이 운동 선수군에서는 상쇄되어 운동이 유전자 효과를 변형시키는 유전자-환경 상호작용을 통해 Arg 대립 유전자의 골밀도 지표에 미치는 부정적인 효과를 상쇄할 가능성을 처음으로 제시하였다는 데 본 연구의 의의가 있다고 사료된다.

결 론

본 연구는 20대 남자 일반인과 운동 선수군을 대상으로 베타 3-아드레날린성 수용체 유전자의 Trp64Arg 다형성이 혈압, 비만도 및 골밀도 값과 어떠한 관련성을 나타내는 지를 분석한 것으로서, 다음과 같은 연구 결과를 얻었다.

1. 41명의 일반인과 39명의 운동 선수들의 신체적 특징을 비교, 분석했을 때, 확장기 혈압($t=3.084$), 키($t=5.486$), 몸무게($t=2.795$), 기초 대사율($t=4.015$), 3번 요추의 골무기질 함유량($t=2.042$), 3번 요추의 부피($t=2.381$) 및 좌측 대퇴부의 부피($t=2.016$)에서 일반인이 운동 선수들에 비해서 통계적으로 더 높은 값을 나타내었다($P<0.05$).

2. 41명의 일반인과 39명의 운동 선수들에 대한 베타3-아드레날린성 수용체 유전자의 Trp64Arg 다형성의 유전자형($\chi^2=1.150$, $df=2$, $P=0.2835$) 및 대립 유전자 빈도($\chi^2=0.008$, $df=1$, $P=0.9287$)를 비교했을 때, 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 검출되지 않았다.

3. 베타3-아드레날린성 수용체 유전자의 Trp64Arg 다형성이 일반인과 운동 선수군에 대해서 혈압, 비만도 및 골밀도 값과 어떠한 관련성을 나타내는 지를 분석했을 때, 이 다형성은 3번 요추($t=-2.050$) 및 좌측 대퇴부($t=-2.116$)의 Z-score 값과 유의한 관련성을 나타내어($P<0.05$) 골밀도를 예측하기 위한 유전자 표지일 가능성이 제창되었다.

문 헌

- 1) Rothwell, N. J. and Stock, M. J. : A role of brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. *Nature* **281**, 31 (1979).
- 2) Trayhurn, P. and Mercer, S. W. : Brown adipose tissue thermogenesis in obese animals. *Biochem. Soc. Trans.* **14**, 236 (1986).
- 3) Emorine, L. J., Marullo, S., Briend-Sutren, M. M., Patey, G., Tate, K., Delavier-Klutchko, C. and Strosberg, A. D. : Molecular characterization of the human β_3 -adrenergic receptor. *Science* **245**, 1118 (1989).
- 4) Krief, S., Lonnqvist, F., Raimbault, S., Baude, B., van Spronsen, A., Arner, P., Strosberg, A. D., Ricquier, D. and Emorine, L. J. : Tissue distribution of β_3 -adrenergic receptor mRNA in man. *J. Clin. Invest.* **91**, 344 (1993).
- 5) Susulic, S., Frederich, R. C. and Lawitts, J. A. : Knockout of the β_3 -adrenergic receptor gene. In: Program and abstracts of the 77th Annual Meeting of the Endocrine Society. June 14-17, 1995, Bethesda, MD.: Endocrine Society, 1995; 36. Abstract.
- 6) Himms-Hagen, J., Cui, J., Danforth, E. Jr., Taatjes, D. J., Lang, S. S., Waters, B. L. and Claus, T. H. : Effect of CL-316, 243, 1 thermogenic β_3 -agonist, on energy balance and brown and white adipose tissues in rats. *Am. J. Physiol.* **266**, R1371 (1994).

- 7) Connacher, A. A., Bennet, W. M. and Jung, R. T. : Clinical studies with the β -adrenoreceptor agonist BRL 26830A. *Am. J. Clin. Nutr.* **55**(Suppl), 258S (1992).
- 8) Mitchell, T. H., Ellis, R. D., Smith, S. A., Robb, G. and Cawthorne, M. A. : Effects of BRL35135, a β -adrenoreceptor agonist with novel selectivity, on glucose tolerance and insulin sensitivity in obese subjects. *Int. J. Obes.* **13**, 757 (1989).
- 9) Widen, E., Lehto, M., Kanninen, T., Walston, J., Shuldiner, A. R. and Groop, L. C. : Association of a polymorphism in the β_3 -adrenergic receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. *N. Engl. J. Med.* **333**, 348 (1995).
- 10) Sambrook, J., Fritsch, E. F. and Maniatis, T. : Molecular Cloning - a laboratory manual - second edition. Cold Spring Harbor Laboratory Press, p9.14-9.22, 1989.
- 11) Saiki, R. K., Gelfand, D. H., Stoffel, S., Scharf, S. J., Higuchi, R., Horn, G. T., Mullis, K. B. and Erlich, H. A. : Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science* **239**, 487 (1988).
- 12) Bostein, D., White, R. L., Skolnick, M. and Davis, R. W. : Construction of a genetic linkage map using restriction fragment length polymorphisms. *Am. J. Hum. Genet.* **32**, 314 (1980).
- 13) Thomas, G. N., Tomlinson, B., Chan, J. C. N., Young, R. P. and Critchley, J. A. J. H. : The Trp64Arg polymorphism of the β_3 -adrenergic receptor gene and obesity in Chinese subjects with components of the metabolic syndrome. *Int. J. Obesity* **24**, 545 (2000).
- 14) Walston, J., Silver, K., Bogardus, C., Knowler, W. C., Celi, F. S., Austin, S., Manning, B., Strosberg, A. D., Stern, M. P., Nina Raben, M. P. H., Sorkin, J. D., Roth, J. and Shuldiner, A. R. : Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the β_3 -adrenergic receptor gene. *N. Engl. J. Med.* **333**, 343 (1995).
- 15) Tonolo, G., Melis, M. G., Secchi, G., Atzeni, M. M., Angius, M. F., Carboni, A., Ciccarese, M., Malavasi, A. and Maioli, M. : Association of Trp64Arg beta $_3$ -adrenergic receptor gene polymorphism with essential hypertension in the Sardinian population. *J. Hypertens.* **17**, 33 (1999).
- 16) Higashi, K., Ishikawa, T., Ito, T., Yonemura, A., Shige, H. and Nakamura, H. : Association of a genetic variation in the β_3 -adrenergic receptor gene with coronary heart disease among Japanese. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **232**, 728 (1997).
- 17) Bae, J. S., Kang, B. Y., Kim, K. T., Shin, J. H. and Lee, C. C. : Genetic variations in six candidate genes for insulin resistance in Korean essential hypertensives. *Korean J. Biol. Sci.* **5**, 341 (2001).
- 18) Fujisawa, T., Ikegami, H., Yamato, E., Hamada, Y., Kamide, K., Rakugi, H., Higaki, J., Murakami, H., Shimamoto, K. and Ogihara, T. : Trp64Arg mutation of β_3 -adrenergic receptor in essential hypertension: insulin resistance and the adrenergic system. *Am. J. Hypertens.* **10**, 101 (1997).
- 19) Ikegami, H., Yamato, E., Fujisawa, T., Hamada, Y., Fujioka, Y., Rakugi, H., Higaki, J., Murakami, H., Shimamoto, K. and Ogihara, T. : Analysis of candidate genes for insulin resistance in essential hypertension. *Hypertens. Res.* **19**(Suppl. D), S31 (1996).
- 20) Kang, B. Y., Lee, K. O., Bae, J. S., Kim, K. T., Yoon, M.-Y., Lim, S. R., Seo, S. B., Shin, J. H. and Lee, C. C. : Genetic variations of eight candidate genes in Korean obese group. *Environ. Mutagens and Carcinogens* **22**, 39 (2002).
- 21) Leyasingam, C. L., Bryson, J. M., Catterson, I. D., Yue, D. K. and Donnelly, R. : Expression of the β_3 -adrenergic receptor agonist with novel selectivity, on glucose tolerance and insulin sensitivity in obese subjects. *Int. J. Obes.* **13**, 757 (1989).
- 22) Allison, D. B., Heo, M., Faith, M. S. and Pietrobelli, A. : Meta-analysis of the association of the Trp64Arg polymorphism in the β_3 -adrenergic receptor with body mass index. *Int. J. Obesity* **22**, 559 (1998).
- 23) Fujisawa, T., Ikegami, H., Kawaguchi, Y. and Ogihara, T. : Meta-analysis of the association of Trp64Arg polymorphism of β_3 -adrenergic receptor gene with body mass index. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **83**, 2441 (1998).
- 24) Clement, K., Vaisse, C., Manning, B. S., Basdevant, A., Guy-Grand, B., Ruiz, J., Silver, K. D., Shuldiner, A. R., Froguel, P. and Strosberg, A. D. : Genetic variation in the β_3 -adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *N. Engl. J. Med.* **333**, 352 (1995).
- 25) Fujisawa, T., Ikegami, H., Yamato, E., Takekawa, K., Nakagawa, Y., Hamada, Y., Oga, T., Ueda, H., Shintani, M., Fukuda, M. and Ogihara, T. : Association of Trp64Arg mutation of the β_3 -adrenergic receptor with NIDDM and body weight gain. *Diabetologia* **39**, 349 (1996).
- 26) Kadowaki, H., Yasuda, K., Iwamoto, K., Otabe, S., Shimokawa, K., Silver, K., Walston, J., Yoshinaga, H., Kosaka, K. and Yamada, N. : A mutation in the β_3 -adrenergic receptor is associated with obesity and hyperinsulinemia in Japanese subjects. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **215**, 555 (1995).
- 27) 김병준, 김성훈, 김동준, 함종렬, 김진석, 안규정, 정재훈, 민용기, 이명식, 이문규, 김광원 : 한국인 비만증에서 β_3 -아드레날린 수용체 유전자 다형성의 의미. *당뇨병* **22**, 450 (1998).
- 28) Katsumata, K., Nishizawa, K., Unno, A., Fujita, Y. and Tokita, A. : Association of gene polymorphisms and bone density in Japanese girls. *J. Bone Miner. Metab.* **20**, 164 (2002).
- 29) Garenc, C., Perusse, L., Rankinen, T., Gagnon, J., Leon, A. S., Skinner, J. S., Wilmore, J. H., Rao, D. C. and Bouchard, C. : The Trp64Arg polymorphism of the β_3 -adrenergic receptor gene is associated with training-induced changes in body composition: The HERITAGE Family Study. *Obesity Res.* **9**, 337 (2001).
- 30) 신창호 : β_3 -아드레날린 수용체 유전자와 대사조절 호르몬 및 신체구성변인과의 상관성. *한국운동과학회* **11**, 145 (2002).