

한국인 신생아 황달과 안지오텐신 전환효소 유전자의 다형성

성애병원 소아과, 강원대학교 의과대학 약리학교실*, 경희대학교 의과대학 약리학교실†

김미연 · 이재명 · 김지숙 · 김은령 · 이희제* · 윤서현† · 정주호†

The relation between angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphism and neonatal hyperbilirubinemia in Korea

Mi Yeoun Kim, M.D., Jae Myoung Lee, M.D., Ji Sook Kim, M.D. Eun Ryoung Kim, M.D.
Hee Jae Lee, PhD.*, Seo Hyun Yoon, M.S.† and Joo Ho Chung, M.D.†

Department of Pediatrics, Sung-Ae General Hospital, Seoul, Korea

Department of Pharmacology, College of Medicine, Kangwon National University, Chuncheon, Korea*

Department of Pharmacology, College of Medicine, Kyunghee University, Seoul, Korea†

Purpose : Human angiotensin converting enzyme (ACE) gene shows an insertion/deletion polymorphism in 16 intron, and three genotypes are determined by whether a 287 bp fragment of the DNA is present or not; II, ID and DD genotype. DD genotype has been suggested as a risk factor of chronic nephrotic disease such as IgA nephropathy and diabetic nephropathy, various cardiovascular diseases and several other diseases. ACE activity increases in acute hepatitis, chronic persistent hepatitis, chronic active hepatitis and cirrhosis. On the other hand, patients with fatty livers have normal ACE activity. This study was designed to find out the relation between polymorphisms of the ACE genes and neonatal hyperbilirubinemia in Koreans.

Methods : The genomic DNA was isolated from 110 full-term Korean neonates who had hyperbilirubinemia with no obvious causes (serum bilirubin ≥ 12 mg/dL) and 164 neonates of a control population (serum bilirubin < 12 mg/dL). We performed polymerase chain reaction (PCR) to see the allele of the ACE gene. Electrophoresis was done in the PCR products in 1.5 percent agarose gel, and then DNA patterns were directly visualized under ethidium bromide staining.

Results : ACE genotypes in the hyperbilirubinemia group are as follows; 26.36 percent for II, 53.64 percent for ID, 20.00 percent for DD, 0.532 for I allele and 0.468 for D allele. These distributions were not significantly different from those in the control group; 24.39 percent for II, 51.83 percent for ID, 23.78 percent for DD, 0.503 for I allele and 0.497 for D allele.

Conclusion : In this study, ACE gene polymorphism was detected in the neonatal hyperbilirubinemia and control group. The most frequent genotype was ID. Our results indicate that the ACE gene polymorphism is not associated with the prevalence of neonatal hyperbilirubinemia in Koreans. (**Korean J Pediatr** 2007;50:28-32)

Key Words : ACE (angiotensin converting enzyme) gene, Neonatal hyperbilirubinemia, Polymorphism.

서 론

고빌리루빈혈증은 신생아에서 흔히 볼 수 있으며 주로 간접 빌리루빈이 올라가고 대부분은 문제를 일으키지 않지만, 심한 간접 고빌리루빈혈증은 중추신경계에 손상을 유발시키는 핵황달을

일으킬 수 있다. 신생아 황달에 영향을 주는 인자로는 glucose-6-phosphate dehydrogenase(G6PD)결핍, 유전성 구상적혈구증과 같은 적혈구 이상, 적혈구 증가증, 신생아 폐혈증, 모체당뇨, 자궁수축제, 탈수, 기아, 모유수유 등이 있다. 또한 인종과 지역에 따른 차이도 있어 한국, 일본, 중국을 포함한 동아시아인에서 백인보다 발생빈도가 높아, 유전적인 연관성이 있을 것으로 생각된다¹⁻⁵⁾.

황달을 일으키는 요인 중 빌리루빈 대사에 가장 중요한 역할을 담당하는 uridine diphosphate-glucuronosyl transferase (UDP-glucuronosyltransferase, UGT)의 주된 유전자인 UGT1A1

접수 : 2006년 8월 29일, 승인 : 2006년 9월 27일
책임저자 : 김은령, 성애병원 소아과
Correspondence : Eun Ryoung Kim, M.D.
Tel : 02)840-7230 Fax : 02)832-8569
E-mail : eunicu@hotmail.com

의 엑손(exon) 1의 핵산 211 위치에서 guanine에서 adenine으로 치환됨에 따라 아미노산의 종류가 바뀌는 Gly71Arg 다형성(polymorphism)이 일본, 한국, 타이완 신생아에서 황달과 관련이 있는 것으로 보고 되었고 TATA, Y486D, T-3279G, T-3263G, Pro229Glu, Pro364Leu 등에 대한 연구는 이미 이루어졌다⁶⁻¹³⁾. 그외에도 빌리루빈 대사의 각 단계에 관여하는 효소의 유전자들이 황달과 관련이 있을 것으로 생각된다.

안지오텐신 전환효소 유전자(angiotensin converting enzyme, ACE)는 17번 염색체의 단완(short arm)에 존재하고 크기는 21 kb이며 26개의 엑손과 인트론(intron)으로 구성되어 있다. 이중 인트론 16에 존재하는 287 bp 분절의 유무에 따라 결손(deletion, D)과 삽입(insertion, I) 다형성이 있어 II, DD, ID의 세가지 유전자형을 갖고, DD 유전형인 사람은 II인 유전형보다 약 2배 정도 혈장 ACE 활성도가 높으며 ID 유전형에서는 중간 정도의 ACE 활성도를 보이는 강한 연관성을 갖고 있다¹⁴⁻¹⁶⁾.

ACE 유전자의 다형성은 ACE의 활성도에 영향을 미쳐 급성 심근경색, 허혈성 심질환, 확장형 심근증, 좌심실 비후 등 심혈관계 질환 및 당뇨병성 신증의 발병과 간이식후 비만 등과 관련이 있다¹⁷⁻²¹⁾. 또한 만성 B형간염, 만성 간염, 간경변증, 급성 간염에서 혈중 ACE가 올라가고 지방간, 간 외 폐쇄성 황달에서는 ACE가 떨어져 있어 황달의 원인 중 간 내 질환과 간 외 폐쇄성 질환을 구분하는데 사용될 수 있다는 보고가 있었다²²⁻²⁴⁾.

신생아 황달에서 ACE 유전자의 다형성은 세계적으로 아직 보고되지 않아 ACE 다형성과 한국인 신생아 황달과의 관계를 이 연구에서 알아보았다.

대상 및 방법

1. 대상

2002년 4월부터 2004년 12월까지 성애병원에서 출생하거나 입원한 환아에서 황달 환자군은 재태 기간 37주 이상, 몸무게 2,500 g 이상이고 모체당뇨, 용혈성 빈혈, 다혈증, 신생아 가사, 두혈종, 감염, 간 기능 장애 등 다른 위험인자가 없는 신생아에서 혈중 빌리루빈 수치가 12 mg/dL 이상의 환자 110 명이었다. 대조군은 재태 기간 37주 이상, 몸무게 2,500 g 이상이고 다른 위험 인자가 없는 신생아에서 혈중 빌리루빈 수치가 12 mg/dL 이하의 환자 164명을 대상으로 하였고 본 연구는 보호자의 동의를 받은 후 성애병원 내의 임상윤리위원회의 심의 하에 수행하였다.

2. 방법

1) 혈액 채취 및 DNA 추출

각각 대조군과 환자군의 혈액 0.5CC를 채혈하여 EDTA tube에 넣어 응고를 방지한 다음 DNA를 추출하기 전까지 -28℃에 보관하였으며 DNA추출은 Nucleospin DNA isolation kit

(MACHEREY-NAGEL GmbH & Co., Düren, Germany)을 이용하였다.

2) DNA 증폭과 대립유전자 특이 중합효소반응

ACE 유전자의 intron 16의 삽입/결손(I/D) 다형성을 확인하기 위해 각각의 primer sense: 5'-CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT-3', antisense: 5'-GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T-3'를 PCR을 이용하여 증폭하였다. 중합효소 연쇄 반응 용액은 50 ng의 genomic DNA, 10 pmole 농도의 primer 0.5 μL, antisense primer 0.5 μL, 2.5 mM dNTP 0.7 μL, Taq polymerase 0.3 μL(BioTools, Edmonton, Canada)를 포함한 총 40 μL가 사용되었다.

중합효소 연쇄 반응은 Perkin Elmer GeneAmp PCR system 9,600(Roche Diagnostic System, Norwalk, CT, USA)을 이용하여 denaturation은 94℃에서 30초, primer annealing은 60℃에서 30초 그리고 extension은 72℃에서 45초간의 과정을 35회 시행하고 마지막으로 72℃에서 7분간의 확장을 시행한 후 종료하였다. ACE 유전자의 증폭을 위해 Rigat 등¹⁴⁾이 고안한 시발체를 제작하였다.

중합효소 연쇄 반응 후에 ethidium bromide가 포함된 1.5% agarose gel(NuSieve 4:1 Agarose, FMC Bioproducts, USA)를 이용하여 전기 영동하였다. 287 bp 존재에 의하여 1개의 띠가 보이는 479 bp 경우를 II, 287 bp 결손으로 1개의 띠가 보이는 191 bp 경우를 DD, 479 bp과 191 bp이 2개의 띠로 같이 보이는 경우를 ID로 판독하였다.

3) 통계

고빌리루빈혈증군과 대조군 사이에서 ACE gene 다형성의 발현 빈도에 대한 유의성 검정을 chi-square와 Fisher 정확 검증을 시행하였고 ACE 다형성의 발현 빈도와 황달과의 연관성을 정량화하기 위한 검사는 Odds ratio와 95% confidence interval을 이용하였다. 모든 통계 검정은 P<0.05를 유의 수준으로 하였다.

결 과

1. 고빌리루빈혈증군과 대조군의 임상적 특성

고빌리루빈혈증군 110명의 평균 재태 기간은 38.8±1.0(mean±SD)주, 출생체중은 3,252.9±411.6(mean±SD) g이고, 대조군 164명의 평균 재태 기간은 39.4±1.1(mean±SD)주, 출생체중은 3,275.4±330.8(mean±SD) g이었다. 성별은 고빌리루빈혈증군에서 남자 66명, 여자 44명이었고, 대조군에서는 남자 74명, 여자 90명이었다. 고빌리루빈혈증군에서 제왕절개 47명(43%), 질식분만 63명(57%)이고, 대조군에서 제왕절개 51명(31%), 질식분만이 113명(69%)이었다. 수유방법은 고빌리루빈혈증군에서 모유수유와 혼합수유가 105명(95%), 분유수유가 5명(5%) 대조군에서 모유수유와 혼합수유가 159명(97%), 분유수유가 5명(3%)이었다.

출생체중, 재태 기간, 분만방법, 성별, 수유방법 등은 고빌리루빈혈증군과 대조군에서 차이가 없었다(Table 1).

2. 고빌리루빈혈증군과 대조군에서의 ACE 유전자 다형성의 발현율과 빈도

ACE 유전자 인트론 16의 삽입 유전자의 중합효소 연쇄 반응하여 I 대립 유전자의 경우 479 bp, D 대립 유전자의 경우 191 bp의 DNA band를 관찰한 결과(Fig. 1), 대조군 164명 중 39명(23.78%)에서 DD 유전형을 보였고 85명(51.83%)에서 ID 유전형을 보였고 II 유전형은 40명(24.39%)에서 나타났다. 빌리루빈 농도가 12 mg/dL 이상의 고빌리루빈혈증군에서는 110명 중 22명(20%)이 DD 유전형을 보였고 59명(53.64%)이 ID 유전형, 29명(26.36%)이 II 유전형을 나타냈다. 대립유전자(Allele frequency)의 빈도는 고빌리루빈혈증군에서 D는 0.468, I는 0.532이었고 대조군에서 D는 0.497, I는 0.503이었다. 따라서 고빌리루빈혈증군과 대조군의 유전형 분포($P=0.7537$, $\chi^2=0.5654$)와 대립유전자의 빈도($P=0.5089$, $\chi^2=0.4363$, $OR=1.1222$, $95\% CI=0.7971-1.5798$)는 통계학적으로 유의성을 나타내지 않았다(Table 2).

고찰

ACE는 레닌-안지오텐신계(renin-angiotensin system)를 조절하는 주요 효소로 안지오텐신 I을 가수분해하여 안지오텐신 II로 전환시키고, 칼리크레인-키닌계(Kallikrein-kinin system)에

Table 1. Characteristics of Hyperbilirubinemia and Control Group

	Hyperbilirubinemia	Control	P value
Number of subjects(n)	110	164	
Gestational age (weeks)	38.8(±0.1)	39.4(±1.1)	>0.05
Body weight(g)	3,252.9(±411.6)	3,275.4(±330.8)	>0.05
Male:Female(n)	66/44	74/90	>0.05
Cesarian section(%)	47(43%)	51(31%)	>0.05
Breast feeding(%)	105(95%)	159(97%)	>0.05

Table 2. Genotype Distribution and Allele Frequency of ACE gene in the Control and Hyperbilirubinemia Group

	Control group n=164(%)	Hyperbilirubinemia group n=110(%)	P value
Genotype distribution	39(23.78)	22(20.00)	
DD			
DI	85(51.83)	59(53.64)	>0.05
II	40(24.39)	29(26.36)	
Allele frequency			
D	0.497	0.468	>0.05
I	0.503	0.532	

Abberviations : DD, Wild type.; DI, Variant heterozygous type; II, Variant homozygous type; D, Deletion; I, Insertion

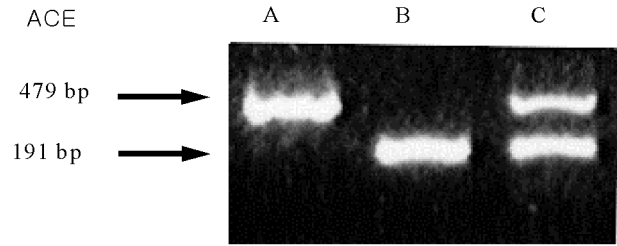


Fig. 1. Electrophoresis of the PCR products of ACE gene. Lane A is insertion homozygotes(II) Lane B is deletion homozygotes(DD) Lane C is insertion/deletion type heterozygotes(ID)

서는 브라디키닌(bradykinin)을 불활성화시킨다.

최근의 분자 생물학적 기법의 발달로 체내 레닌-안지오텐신계를 구성하는 각종 단백 및 이들의 활성화에 영향을 미치는 효소들의 핵산 구조가 밝혀졌고, 안지오텐신 II 형성에 관여하는 안지오텐신 전환 효소는 혈관 내피세포와 각종 상피세포에 고루 분포하여 각 장기에 국소적으로 존재하여 이들 관계에서의 국소적인 레닌-안지오텐신계의 중요성이 보고되고 있다^{25, 26}.

1990년경 안지오텐신 전환 효소 대립 유전자에 삽입, 결손의 유전자 다형성이 있다는 것이 알려졌다¹⁴), 1992년 이를 중합 효소 연쇄 반응으로 쉽게 알아 낼 수 있는 방법이 알려지면서 많은 연구들이 이루어지고 있다¹⁶).

Rigat 등¹⁴)은 ID 유전자 다형성이 기저 ACE 활성도를 결정하며 DD 유전자형을 가진 사람의 ACE 활성도가 II 유전자형의 사람보다 2배 가량 높고, ID 유전자형의 경우는 중간정도의 활성도를 나타내는 것으로 보고한 바 있다.

Schachter 등²⁷)은 338명의 100세 이상 장수자군과 대조군에 대한 연구에서 DD 유전형의 빈도가 각각 39.6%, 25.6%으로 장수자군에서 높다는 사실을 발견하여 처음으로 D 대립유전자가 장수와 관련이 있다고 보고하였다. 기전은 잘 모르지만 ACE가 세포수준에서 다양한 작용을 하므로 손상된 조직의 회복에 영향을 주거나, 신생물 또는 감염에 대한 저항성을 부여하여 장수할 수 있게 할 것이라고 가정하였다. 그 근거로 이들은 ACE가 신경내분비기능과 면역조절인자 기능이 있음을 지적하였다^{28, 29}). 유육종증(sarcoidosis), Gaucher질환, 알코올성 간질환 등 여러 질병에서 뿐 아니라 HIV 감염에서도 혈청 ACE 치가 상승한다는 보고가 있어 ACE의 면역계에서의 작용 가능성이 시사된 바 있다³⁰).

ACE 유전형 분포도 인종에 따라 다른 것으로 알려져 있다. 보고에 의하면 코카시아인에는 DD, ID, II가 각각 26.9%, 48.4%, 24.7%로 II형, DD형보다 ID형이 많고 사모아인에서는 DD, ID, I가 각각 1.7%, 15.5%, 82.8%, 야노마모인디안은 DD, ID, II가 각각 2%, 26.5%, 71.4%로 DD형보다 II형이 많았다³¹). 중국인은 DD, ID, II가 각각 9.52%, 40.74%, 49.74%로 II형이 많았다³²). 전 세계적으로 볼 때 동양, 서양 모두 ID형이 가장 높은 빈도를 보이나 서양에서는 D 대립유전자가 많고 동양에서는 I

대립유전자가 많았다.

혈중 안지오펜시노젠 농도는 좌심실비대, 고혈압, 임신중독증, 관상동맥 죽상 경화증, 당뇨병성 신증과 IgA 신장염 등 성인의 만성 신 질환에서 신 손상의 위험인자로 보고되었고³³⁻³⁷⁾ 이외에 만성 B형 간염, 간이식후 비만에 대해서 연구되어 왔다^{21, 22)}.

Matsuki 등²³⁾은 간질환이 혈중 ACE를 불활성화 시켜 간 내 청소율을 저해하므로 간질환이 있는 사람들의 혈중 내 ACE의 활성도를 증가시켜 만성간염, 간경화증, 급성 간염 환자에서 ACE활성도가 증가함을 보여주었고, 지방간, 간 외 폐쇄성 황달 환자에서는 정상적인 활성도를 보이고 있어 간질환을 진단하는데 유용하게 쓰여질 것이라고 하였다. Jonhson 등²⁴⁾은 여러 종류의 간질환에서 혈중 ACE 활성도를 측정 한 결과 간 내 질환에서 간 외 폐쇄성 질환보다 높았고, 특히 급성 간 내 질환에서는 의의있게 높았음을 알아내어 이것이 황달을 일으키는 다양한 원인들 중 간 내 질환과 간 외 폐쇄성 질환을 구분하는데 중요한 가치가 있음을 밝혀냈다.

간질환과 UGT는 유전적 연관성이 있는 것으로 생각되어 UGT의 주된 유전자인UGT1A1에 대한 많은 연구들이 이루어졌고 그 중 일본, 한국, 중국인에서 신생아 황달과 Gly71Arg의 연관성이 있는 것으로 증명되었다. 그 외에도 여러 유전자와 관련이 있을 것으로 생각이 되어 아직까지 보고되지 않은 ACE 유전자 다형성과 신생아 황달과의 연관성에 관한 연구를 처음으로 시행하였다.

본 연구에서의 정상 대조군의 안지오펜신 I 전환 효소 유전자의 다형성 분포는 II 24.39%, ID 51.83%, DD 23.78%로 조사되어 Lee 등³⁸⁾의 조사 II 35.3%, ID 57.5%, DD 14.7%와는 비슷한 결과를 보였으나, Oh 등³⁹⁾이 보고한 한국인을 대상으로 한 연구조사에서 II 45.8%, ID 38.3%, DD 15.9%로 다르게 나타났다. 이 등은 정상 한국인을 대상으로 한 경우 I 대립유전자 빈도는 60.3%로 D대립유전자 빈도 39.7%보다 많은 것으로 조사되었으며 본 연구에서는 정상 대조군의 I 대립유전자가 50.3%로 보였다. 한편 일본인을 대상으로 한 경우에도 코카시아에 비해 I 대립유전자가 64%로 더 많은 것으로 조사되었다⁴⁰⁾. 본 연구는 다른 동양인들을 대상으로 한 연구보다 I 대립유전자는 낮게 나왔고 이런 차이들이 한국인 혹은 동양인의 유전적인 특성인지는 더 많은 수의 조사가 필요하며 본 연구 결과 중에서 정상 대조군과 황달군 사이에 안지오펜신 I 전환 효소 유전자 다형성의 차이가 보이지 않아, 신생아 황달의 발현과 ACE 유전자 다형성은 연관이 없었다.

요 약

목적 : ACE 유전자에 인트론 16의 287 bp 삽입(I) 혹은 결손(D)에 의한 다형성이 존재하고, 그 중 DD 유전형은 ACE 활성도가 높은 것으로 보고 되었으며 ID 다형성은 고혈압 또는 관상동맥 질환, 당뇨병성 신증, IgA 신장염 등 만성 신질환, 만성

B형 간염, 간경변증, 급성간염에서 위험인자로 알려졌다. 신생아 황달은 동아시아인이 서양인보다 2배 이상 높은 것으로 보여 유전적 연관성이 있을 것으로 사료되어 본 연구에서는 ACE 다형성과 한국인 신생아 황달과의 관계를 알아보고자 하였다.

방법 : 혈중 빌리루빈 수치가 12 mg/dL 이상의 건강하고, 위험인자가 없는 만삭아 중 신생아 황달 환자 110명과 대조군 164명을 대상으로 하였다. 혈액을 0.5 cc를 채취하여 DNA를 분리하였고 ACE 유전자 다형성은 중합효소 연쇄반응을 이용하여 결정하였다. 1.5% agarose gel에서 전기 영동시켜 ethidium bromide로 염색한 후 유전자형을 확인하였다.

결과 : ACE 유전자 다형성은 신생아 고빌리루빈혈증군 110명중 59명(53.6%)에서 DI 유전형을 보였고, 29명(26.4%)에서 II 유전형, 22명(20%)에서, DD 유전형을 나타냈다. 대조군 164명에서는 85명(51.8%)이 DI 유전형을 보였고, 40명(24.4%)에서 II 유전형을 보였으며, DD 유전형은 39명(23.4%)에서 나타났다. 대립유전자 빈도는 신생아 고빌리루빈혈증군에서 I 0.532, D 0.468의 분포를 보였고, 정상 대조군에서는 I 0.503, D 0.497로 비슷하였다.

결론 : 한국 신생아에서 ACE 유전자 다형성은 DI 유전형이 많았으나, 대립유전자의 빈도는 차이가 없어 한국인 신생아 황달의 발생과 연관이 없었다.

References

- 1) Horiguchi T, Bauer C. Ethnic differences in neonatal jaundice : Comparison of Japanese and Caucasian newborn infants. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:71-4.
- 2) Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, Rosner B, Stubblefield PG, Ryan KJ. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985;75:770-4.
- 3) Khoury MJ, Calle EE, Joesoef RM. Recurrence risk of neonatal hyperbilirubinemia in siblings. *Am J Dis Child* 1988; 142:1065-9.
- 4) Gale R, Seidman DS, Dollberg S, Stervenson DK. Epidemiology of neonatal jaundice in the Jerusalem population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;10:82-6.
- 5) Nielsen HE, Haase P, Blaabjerg J, Stryhn, Hilden J. Risk factors and sib correlation in physiological neonatal jaundice. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:504-11.
- 6) Hong KW, Kang H, Kim IS, Kim JS, Kim ER, Lee HJ, et al. Polymorphism of UDP-glucuronosyltransferase Gene (UGT1A1) of neonatal hyperbilirubinemia in Korea. *Korean J Pediatr* 2004;47:18-23.
- 7) Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, Doida Y, Shimada M. Association of neonatal hyperbilirubinemia with bilirubin UDP-glucuronosyltransferase polymorphism. *Pediatrics* 1999; 103:1224-7.
- 8) Huang CS, Chang PF, Huang MJ, Chen ES, Hung KL, Tsou KL. Relationship between bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene and neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatr Res* 2002;52:601-5.
- 9) Kang H, Lim JH, Kim JS, Kim ER, Kim SD, Lee HJ, et al.

- The association of neonatal hyperbilirubinemia with UGT1A1 and CYP1A2 gene polymorphism in Korean neonate. *Korean J Pediatr* 2005;48:35-41.
- 10) Huang CS, Luo GA, Huang MJ, Yu SC, Yang SS. Variation of the bilirubin uridine-diphosphoglucuronosyl transferase 1A1 gene in healthy Taiwanese. *Pharmacogenetics* 2000;10:539-44.
 - 11) Koiwai O, Nishizawa M, Hasada K, Aono S, Adachi Y, Mamiya N, et al. Gilbert's syndrome is caused by a heterozygous missense mutation in the gene for bilirubin UDP-glucuronosyltransferase. *Hum Mol Genet* 1995;4:1183-6.
 - 12) Yamamoto K, Sato H, Fujiyama Y, Doida Y, Bamba T. Contribution of two missense mutations(G71R and Y486D) of the bilirubin UDP glucuronosyltransferase(UGT1A1) gene to phenotypes of Gilbert's syndrome and Crigler-Najjar syndrome type II. *Biochim Biophys Acta* 1998;1406:267-73.
 - 13) Maruo Y, Addario CD, Mori A, Iwai M, Takahashi H, Sato H, et al. Two linked polymorphic mutations(A(TA)7TAA and T-3279G) of UGT1A1 as the principal cause of Gilbert syndrome. *Hum Genet* 2004;115:525-6.
 - 14) Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme level. *J Clin Invest* 1990;86:1343-6.
 - 15) Hubert C, Houot AM, Corvol P, Soubrier F. Structure of the angiotensin I-converting enzyme gene. *J Biol Chem* 1991;266:15377-83.
 - 16) Tiret L, Rigat B, Visvikis S, Breda C, Corvol P, Cambien F, et al. Evidence from combined segregation and linkage analysis that a variant of the angiotensin I-converting enzyme(ACE) gene controls plasma ACE levels. *AM J Hum Genet* 1992;51:197-205.
 - 17) Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992;359:641-4.
 - 18) Doria A, Warram JH, Krolewski AS. Genetic predisposition to diabetic nephropathy evidence for a role of the angiotensin I-converting enzyme gene. *Diabetes* 1994;43:690-5.
 - 19) Amouyel P, Richard F, Berr C, Fromentin ID, Helbecque N. The renin angiotensin system and Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2000;903:437-41.
 - 20) Cho SW, Kim HS, Song JM, Choi JH, Lee SC, Kim CH, et al. Correlation between insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *Korean Circulation Journal* 1996;26:14-9.
 - 21) Toniutto P, Fabris C, Minisini R, Apollonio L, Fumo E, Caldato M, et al. Weight gain after liver transplantation and the Insertion/Deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene. *Transplantation* 2005;79:1338-43.
 - 22) Choi YH, Rhee JC. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with chronic HBV infection. *Korean J Gastroenterol* 1997;29:489-96.
 - 23) Matsuki K, Sakata T. Angiotensin-converting enzyme in disease of the liver. *Am J Med* 1982;73:549-51.
 - 24) Johnson DA, Diehl AM, Sjogren MH, Lazar J, Cattau E, Smallridge RC. Serum angiotensin converting enzyme activity in evaluation of patients with liver disease. *Am J Med* 1987;83:256-60.
 - 25) Dzau VJ, Re R. Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine : A paradigm shift? *Circulation* 1994;89:493-8.
 - 26) Haas E, Goldblatt H. Kinetic constants of the human renin and human angiotensinogen reaction. *Circ Res* 1967;20:45-55.
 - 27) Schachter F, Faure-Delanef L, Guenot F, Rouger H, Froguel P, Lesueur-Ginot L, et al. Genetic association with human longevity at the APOE and ACE loci. *Nature Genetics* 1994;6:4-5.
 - 28) Costerousse O, Allegrini J, Lopez M, Gelas FA. Angiotensin I converting enzyme in human circulation mononuclear cells : genetic polymorphism of expression in T lymphocytes. *Biochem J* 1993;290:33-40.
 - 29) Ehlers MRW, Riordan JF. Angiotensin-converting enzyme : new concepts concerning its biological role. *Biochemistry* 1989;28:5311-3.
 - 30) Ouellette DR, Kelly JW, Anders GT. Serum angiotensin-converting enzyme level in patients with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1992;152:321-4.
 - 31) Barley J, Blackwood A, Carter ND, Crews DE, Cruickshank JK, Jeffery S, et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism : association with ethnic origin. *J of hypertension* 1994;12:955-7.
 - 32) Lee EJ. Population genetics of the angiotensin-converting enzyme in Chinese. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:212-4.
 - 33) Harden PN, Geddes C, Rowe PA, McIlroy JH, Jones BM, Rodger RSC, et al. Polymorphisms in angiotensin-converting enzyme gene and progression of IgA nephropathy. *Lancet* 1996;345:1540-2.
 - 34) Marre M, Bernadet P, Gallois Y, Savagner F, Gutene TT, Hallab M, et al. Relationship between angiotensin I converting enzyme polymorphism, plasma levels, and diabetic retinal complications. *Diabetes* 1994;43:384-8.
 - 35) Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A, et al. Molecular basis of human hypertension : Role of angiotensinogen. *Cell* 1992;71:169-80.
 - 36) Ludwig E, Corneli PS, Anderson JL, Marshall HW, Lalouel JM, Ward RH. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with myocardial infarction but not with development of coronary stenosis. *Circulation* 1995;91:2120-4.
 - 37) Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, Stender M, Perz S, Keil U, et al. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Eng J Med* 1994;330:1634-8.
 - 38) Lee DY, Kim W, Kang SK, Koh GY, Park SK. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in patients with minimal change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron* 1997;77:471-3.
 - 39) Oh TG, Shin CS, Park KS, Kim SY, Cho BY, Lee HK, et al. Relationships between angiotensin I converting enzyme gene polymorphism and Renal complication in Korea IDDM patients. *Korean J Intern Med* 1996;11:13-6.
 - 40) Fujisawa T, Ueda H, Ikegami H, Rakugi H, Shen GQ, Higaki J, et al. Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism is associated with myocardial infarction, but not with retinopathy or nephropathy in NIDDM. *Diabetes Care* 1995;18:983-5.