

열량 및 열량영양소 섭취량과 관련된 유전자 변이에 대한 전장유전체 연관성 분석연구*

백인경¹ · 안윤진² · 이승구³ · 김소리울³ · 한복기² · 신 철^{3,4}

국민대학교 자연과학대학 식품영양학과,¹ 국립보건연구원 유전체센터,²
고려대학교 안산병원 인간유전체연구소,³ 고려대학교 의과대학 내과학교실⁴

Genetic Variants Associated with Calorie and Macronutrient Intake in a Genome-Wide Association Study*

Baik, Inkyung¹ · Ahn, Younjin² · Lee, Seung Ku³ · Kim, Soriwul³ · Han, Bok-Ghee² · Shin, Chol^{3,4}

¹Department of Foods and Nutrition, College of Natural Sciences, Kookmin University, Seoul 136-702, Korea

²Center for Genome Science, National Institute of Health, Seoul 122-701, Korea

³Institute of Human Genomic Study, Korea University Ansan Hospital, Ansan 425-707, Korea

⁴Department of Internal Medicine, Korea University Ansan Hospital, Ansan 425-707, Korea

ABSTRACT

There has been no genome-wide association study (GWAS) for macronutrient intake as a quantitative trait. To explore genetic loci associated with total calorie and macronutrient intake, genome-wide association data of autosomal single nucleotide polymorphisms (SNPs) from Korean adults were analyzed. We conducted a GWAS in 3,690 men and women aged 40 to 60 years from an urban population-based cohort. At the baseline examination (June 18, 2001 through January 29, 2003), DNA samples of the study subjects were collected and analyzed for genotyping. The information of average daily consumption of total calorie, carbohydrate, protein, and fat was obtained from a semi-quantitative food frequency questionnaire and transformed by natural logarithm for analyses after adjustment of calorie intake. Using multivariate linear regression analysis adjusted for age, sex, and height, we tested for 352,021 SNPs and found weak associations, which do not reach genome-wide association significance, with calorie and macronutrient intake. However, a number of SNPs were found to have potential associations with macronutrient intake; in particular, signals in *SORBS1* and those in *PRKCB1* were likely associated with carbohydrate and fat intake, respectively. We observed an inverse association between the minor allele of the SNPs in these genes and the amount of consumption of carbohydrate or fat. Our GWAS identified loci and minor alleles weakly associated with macronutrient intake. Because *SORBS1* and *PRKCB1* are reportedly associated with the metabolism of glucose and lipid as well as with obesity-related diseases, further investigations on biological and functional roles of polymorphism of these genes in the relation to macronutrient intake are warranted. (Korean J Nutr 2010; 43(4): 357~366)

KEY WORDS: calorie, macronutrient, single nucleotide polymorphisms, genome-wide association study.

서 론

영양 섭취량은 각 사람의 영양적 필요 및 대사적 조절상태,

이와 관련된 유전적 특성과 같은 내적 요인과 외적 환경 요인에 의해 결정된다.¹⁾ Saltzman 등의 연구²⁾에 의하면, 7쌍의 일란성 쌍둥이들에게 동일 열량의 고지방 식사와 저지방 고탄수화물 식사를 제공하여 어떤 영양소가 주된 열량 급원 식사일 때 섭취량이 증가하는지를 살펴본 결과, 섭취량에 유의하게 영향을 미치는 요인은 열량영양소의 구성비가 아니라 쌍둥이의 효과, 즉 유전적 성향임을 알아냈다. 즉 고지방 식사로 인해 열량 섭취량이 증가되는 유전적 특성과 고탄수화물 식사로 인해 열량 섭취량이 증가되는 유전적 특성이 있다는 것이다. 이와 같은 유전적 특성을 구체적으로 밝혀내기 위해 몇몇의 인구집단 연구는 가족 단위의 흑인, 백인, 멕시

접수일 : 2010년 4월 1일 / 수정일 : 2010년 4월 14일

채택일 : 2010년 7월 14일

*This study was supported by a grant of the Korea Centers for Disease Control and Prevention (budgets 2001-347-6111-221, 2002-347-6111-221 and the Korean Genome Analysis Project 4845-301) as well as by National Research Foundation of Korea Grant funded by the Korean Government (2009-0070038).

[§]To whom correspondence should be addressed.

E-mail: ibaik@kookmin.ac.kr

코계 미국인 등을 대상으로 유전체 연관분석 (linkage analysis)을 하여 열량 섭취 및 열량영양소 구성과 관련된 유전체 위치를 발굴하고자 했다.³⁻⁵⁾ 이들 소수의 연구들³⁻⁵⁾은 chromosome 1, 2, 3, 20 등에 있는 유전자가 열량, 탄수화물, 지방, 단백질 섭취량과 연관된 것으로 제의하였는데 그 관련성이 미약하고 동일 영양소에 대한 관련 유전자 위치가 일치되지 못했다.

최근 대용량의 전장유전체 연관성 연구 (Genome-Wide Association Study; GWAS)는 비만 및 당뇨병을 비롯한 40 여종이 넘는 고빈도 다인자 질환 (common complex disease)과 관련된 유전체 위치, 후보 유전자 및 단일염기 다형성 (Single Nucleotide Polymorphisms; SNPs) 정보 등 더욱 풍부한 유전체 정보를 제공하고 있다.⁶⁾ GWAS는 가족 단위가 아닌 인구집단을 대상으로 유전체전장을 대표할 수 있는 SNPs 분석을 행하기 때문에 새로운 유전체 위치 및 유전변이를 발굴하고 다유전적 특징 (multigenetic trait)에 대한 연구 측면에서 연관분석 연구보다 우세하다.⁶⁾ 그러나 열량 및 열량영양소 섭취와 관련된 GWAS 결과는 국내외적으로 아직 보고된 바가 없으며 관련 유전체 연관분석 연구조차도 동양인을 대상으로 보고된 바가 없다.

본 연구는 한국인 대상의 전장유전체 자료를 이용하여 열량 섭취량 및 열량영양소인 탄수화물, 지방, 단백질 섭취량의 표현형과 관련된 유전형질을 유전자 연관성 분석 (association analysis)을 통하여 발굴하고자 한다.

연구방법

연구대상자 및 기관

연구대상은 한국인 유전체역학 코호트 조사사업 (Korean Genome Epidemiology Study, KoGES) 중 하나인 안산 지역사회 기반의 전향적 코호트 연구에 포함된 남녀 성인이었다. 코호트 연구 내용에 대한 자세한 사항은 이미 보고된 바 있다.⁷⁾ 코호트 연구의 기초조사는 2001년에서 2002년 사이에 수행되었고 당시 경기도 안산시에 거주했던 40세에서 69세였던 대상자 5,020명 (이 중 생물학적 연령이 40세에서 69세였던 대상자는 5,015명이었고 나머지 5명은 39세였음)의 한국인 남녀 성인이 종합적인 건강검진 및 설문조사를 위하여 고려대학교 의과대학 안산병원을 방문하였다. 훈련된 연구원들에 의해 설문조사가 수행되었는데, 그 설문 내용은 대상자의 일반적 특성 및 건강 상태와 질병에 관한 사항, 질병의 가족력, 생활 습관 등을 포함하였다. 기초 건강검진 시에 혈액 시료가 채취되었고 유전자형 분석을 위해 보관되었다. 유전자형 분석 및 자료 검증은 2008년까지 수

행 완료되었다. 코호트 연구 참여자들은 검진 전 고려대학교 의과대학 안산병원의 인간대상 연구윤리 심의위원회 (Human Subjects Review Committee)의 승인을 거친 연구참여 동의서에 서명을 하였다.

본 연구에 포함된 대상자들은 검증된 유전자형 자료를 갖는 코호트 연구 참여자 4,637명 가운데 80% (3,690명)로, 기초조사 시 연령이 60세 이하이고, 심혈관계질환, 암 및 중앙, 당뇨병, 만성신장질환, 고지혈증 등의 의사 진단에 대해 진단받은 적이 없다고 답했던 자들이며 총 열량 섭취량을 적절하게 보고한 것 (코호트 연구 참여자들 가운데 총 열량 섭취량의 표준편차가 ± 6 배를 보고한 사람들은 부적절한 섭취량을 보고한 것으로 봄)으로 간주된 자들이었다. 연구대상자 선정에서 연령을 제한하고, 만성질환의 진단 및 부적절한 열량 섭취량을 보고했던 자들을 제외했던 이유는 열량영양소의 섭취 상태가 질병으로 인해 바뀌었거나 혹은 전반적인 영양 섭취량이 부정확하게 보고되었을 가능성을 배제하기 위해서였다. 앞선 연구에서 노인 혹은 평균 연령이 60세 가량인 폐경 후 여성들은 열량 섭취량을 부정확하게 보고한다고 지적된 바 있다.⁸⁾

표현형 (phenotype)인 영양 섭취량 조사

본 연구에서는 기초조사 시 반정량 식품섭취 빈도조사지 (semi-quantitative food frequency questionnaire; FFQ)를 이용하여 평소의 영양섭취 상태를 조사하였다. 연구대상자들은 FFQ에 포함된 103종의 식품에 대해 지난 해 동안 섭취했던 평균 섭취횟수 (9종의 범주: 거의 안먹음, 월 1회, 월 2~3회, 주 1~2회, 주 3~4회, 주 5~6회, 하루 1회, 하루 2회, 하루 3회 이상) 및 1회 섭취분량 (3종의 범주)에 대해 답하도록 하였고 이때 연구 조사원들이 제시한 섭취분량에 대한 사진을 참고하였다. FFQ로부터의 식품섭취 상태 및 농촌진흥청 발행의 식품성분분석표⁹⁾의 정보를 기초로 하

Table 1. Characteristics of the study population (n = 3,690)

Characteristics, unit	Mean \pm SD (proportion or range)
Men	(53.3%)
Age, years	46.6 \pm 5.5 (40-60)
Height, cm	162.3 \pm 8.3 (135-185)
Average daily intake	
Total calorie, kcal/day	1,877.5 \pm 469.5 (386-4,630)
Carbohydrate, g/day	321.8 \pm 74.3 (56-890)
Carbohydrate, % of calorie	69.1 \pm 5.6 (37-89)
Protein, g/day	66.4 \pm 21.2 (18-242)
Protein, % of calorie	14.0 \pm 2.0 (8-28)
Fat, g/day	33.5 \pm 15.3 (4-154)
Fat, % of calorie	15.6 \pm 4.4 (3-39)

SD: standard deviation

루 평균 총 열량 섭취량 (kcal/day) 및 열량영양소인 탄수화물 (g/day), 지방 (g/day), 단백질 (g/day) 섭취량이 계산되었다. 이들 3대 열량영양소 각각은 잉여법 (residual method)을 이용하여 열량 섭취량을 보정한 값으로 환산되었고 본 연구에서의 열량 섭취량과 함께 표현형 자료로 사용되었다. 본 연구에서 사용한 FFQ의 신뢰성 정도는 Ahn 등¹⁰⁾에 의해 보고된 바 있고, 열량영양소를 열량 섭취량으로 보정한 후가 그 전에 비해 12일간의 섭취 기록으로부터 계산된 섭취량과 더 높은 상관성을 나타냈다.¹¹⁾

유전자형 분석 (genotyping) 및 유전체 자료의 정도관리

앞선 Cho 등¹²⁾의 논문에서 보고된 바와 같이, 유전자형 분석을 위한 생체시료 확보 및 분석 방법의 주요 내용은 다음과 같다. 기초 건강검진 시 연구 대상자가 8~14시간의 공복 상태일 때 혈액이 채취되었고, 채취된 혈액 시료는 Epstein-Barr virus로 림프세포의 불멸화 (immortalization) 과정을 거친 후 DNA 추출에 이용되었다. 추출된 약 500 ng의 DNA는 Affymetrix Genome-wide Human SNP array 5.0 (Affymetrix, Inc., Santa Clara, CA, USA)을 가지고 SNPs 분석을 위해 이용되었다. 분석이 완료된 유전체 자료는 정도관리 측면에서 다음의 기준에 의해 여과되었다. 즉, 유전자형 분석실험 결과의 회수율 (call rate)이 95% 이상이고, 설문조사로부터의 성별 정보와 유전자 정보가 일치하며, 연구 대상자 개인 간의 평균 pairwise IBS (identity-by-state) 수치가 0.8 미만으로 대상자 개인 간에 친인척 관계가 성립되지 않는 상태의 기준을 통과한 유전체 자료만이 본 연구에서 사용되었다. 또한 SNPs 자료의 정도관리 측면에서는 SNP 회수율 (SNP call rate)이 95%를 넘고, 대립유전자의 빈도 분포가 Hardy-Weinberg Equilibrium (HWE) 검증 (p -value > 0.0001)을 통과하며, 소수 대립유전자의 빈도 (minor allele frequency, MAF)가 1%를 넘는 SNPs만이 본 연구의 분석에서 사용되었다. 따라서 총 352,021 SNPs 정보가 열량 및 열량영양소 섭취량과의 관련성을 보기 위한 GWAS 분석에 포함되었다. GWAS 분석에서 유전자 정보는 미국립보건원의 National Center for Biotechnology Information (NCBI)에서 제공하는 유전자 데이터베이스 (버전: Build 36.3) (자료 제공처: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)를 이용하였다.

통계분석

연구 대상자에 대한 기본적인 정보 및 영양섭취 상태는 SAS 프로그램 (SAS 9.1.3, SAS Institute, Cary, NC, USA)의 기술 통계방법 (proc freq 혹은 proc means)을 사용하여 계산되었다. 유전체 정보와 영양섭취량의 관련성을 살펴

보기 위해 열량 섭취량 및 열량 섭취량을 보정한 열량영양소 섭취량의 표현형 변수에 대해 자연로그를 취한 후 다변량 직선회귀분석을 행하였다. 직선회귀분석 시에는 기초조사 시의 성별, 연령, 신장을 보정하였고 분석 프로그램으로 PLINK 소프트웨어 (version 1.06, <http://pngu.mgh.harvard.edu/purcell/plink/>) 및 Haploview 소프트웨어 (version 4.1, <http://www.broad.mit.edu/mpg/haploview/>)을 사용하였다. 본 연구에서 영양섭취와 관련 가능성을 나타낸 SNPs는 기타 환경적 혼란 요인, 특히 흡연 및 음주 여부 등과 유의한 관련성을 나타내지 않았기 때문에 분석에서 고려하지 않았다. 유전형으로 부가 (additive), 우성 (dominant), 열성 (recessive) 모델의 가정 하에 표현형과의 관련성을 분석하였다. 부가 모델로부터 얻은 관련성에 대한 통계적 유의성 결과인 p 값은 분위수 대 분위수 그림 (quantile-quantile plots, Q-Q plots)을 구성하는데 사용되었는데 R 통계 프로그램 (version 2.9.2)을 이용하여 그 분포를 나타냈다.

결 과

연구 대상자의 성별 분포 및 연령, 신장, 영양섭취량의 평균이 Table 1에 나타난 바와 같다. 하루 평균 열량 섭취량의 범위는 386 kcal에서 4,630 kcal로, 탄수화물 섭취량의 범위는 56 g에서 890 g, 단백질 섭취량의 범위는 18 g에서 242 g, 지방 섭취량의 범위는 4 g에서 154 g으로 나타났다. 또한, 탄수화물, 단백질, 지방의 열량 섭취량 백분율 평균은 각각 69.3%, 14.0%, 15.4%로 산출되었다.

Fig. 1은 총 열량 섭취량 및 열량을 보정한 탄수화물, 단백질, 지방 섭취량에 대한 GWAS 분석 결과를 바탕으로 도출된 Q-Q plots으로, $-\log_{10}$ 을 척도로 한 p 값의 분포 양상 (genomic inflation factor $\lambda = 1.0$)이 관찰된 GWAS 결과의 적합성을 나타냈다.

Table 2는 성별, 연령, 신장을 보정한 다변량 직선회귀분석을 통해 총 열량 섭취량과의 관련성을 분석한 GWAS 결과이다. 그 결과, 전장유전체 관련성 연구의 통계적 유의성 (보정 전 p 값 < 1×10^{-7} 혹은 Bonferroni 보정이나 오류 발견을 보정 후 p 값 < 0.05)에 미치는 SNPs가 발굴되지 못한 반면, 관련 가능성을 보인 다수의 SNPs가 나타났다. 이와 관련된 유전체 위치는 부가 모델의 가정 하에서는 chromosome 5와 8, 우성 모델의 가정 하에서는 chromosome 8, 11, 16, 그리고 열성 모델의 가정 하에서는 chromosome 2, 4, 5, 7로 나타나, 유전형 모델에 따라 다른 SNPs가 관련 가능성을 보여 주었다. 전장유전체 관련성 연구에서는 30만개 가량의 SNPs 사이에 유의한 차이가 있는지를 알아보

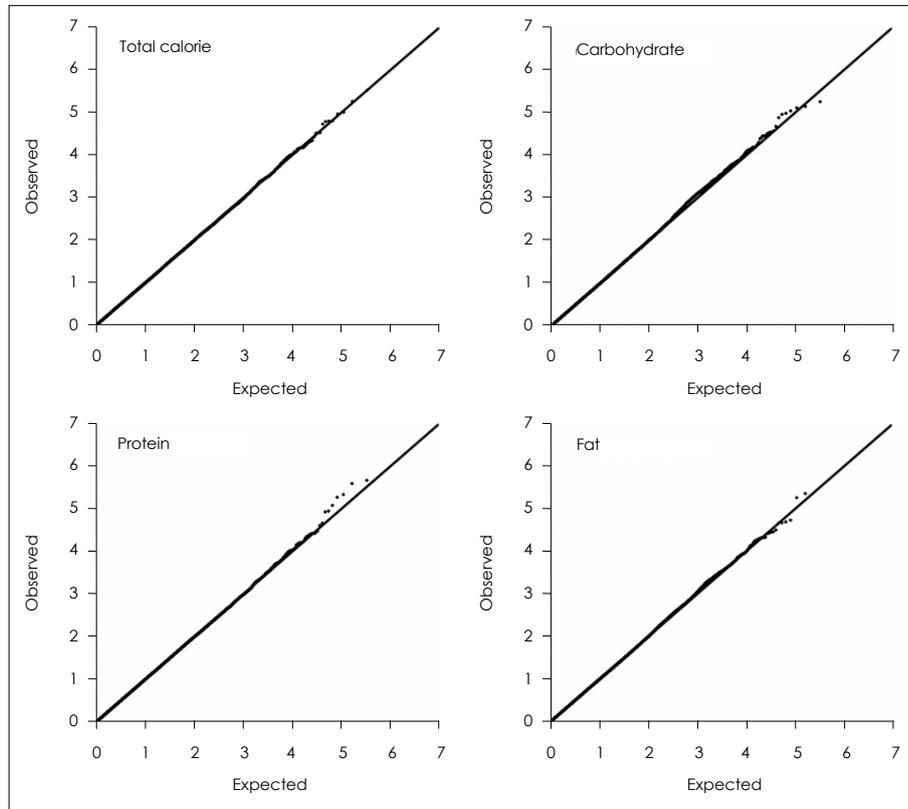


Fig. 1. Quantile-quantile (QQ) plots of the $-\log_{10}$ p-values from the additive model-based analysis of genome-wide association data for average daily intake of total calorie and macronutrients among 3,690 study subjects. Amounts of carbohydrate, protein, and fat consumption have been adjusted for total calorie and log-transformed.

Table 2. SNPs showing the smallest unadjusted p-values ($< 10^{-5}$) for the association with natural log transformed calorie intake according to additive, dominant, and recessive models

SNP	Cytological		Gene region (Location)	M/m alleles	MAF	Linear regression results			Frequency ²⁾
	Location	Position				Beta	s.e	p-value ¹⁾	
<i>Additive</i>									
rs7009845	8p23.1	9313740		A/G	0.05	-0.06	-4.69	2.91E-6	
rs191618	5q33.1	148815982		G/A	0.17	0.03	4.56	5.31E-6	
rs13259937	8p23.1	9314465		G/A	0.05	-0.06	-4.43	9.51E-6	
<i>Dominant</i>									
rs1559374	16q21	62164649		C/T	0.44	-0.04	-4.93	8.61E-7	
rs4937339	11q24.3	127866379	ETS1 (intron)	C/A	0.14	-0.04	-4.65	3.5E-6	0
rs7009845	8p23.1	9313740		A/G	0.05	-0.06	-4.51	6.57E-6	
<i>Recessive</i>									
rs12539272	7q21.13	89524485		T/C	0.43	-0.05	-4.61	4.15E-6	
rs6875036	5q12.3	65859363		T/C	0.05	-0.29	-4.58	4.74E-6	
rs12187920	5q12.3	65856774		A/G	0.05	-0.29	-4.58	4.74E-6	
rs12516196	5q12.3	65823174		T/G	0.05	-0.29	-4.58	4.75E-6	
rs4421062	5q12.3	65841610		T/G	0.05	-0.29	-4.58	4.76E-6	
rs9291869	5q12.3	65820483		G/T	0.05	-0.29	-4.58	4.76E-6	
rs4446416	5q12.3	65842452		G/A	0.05	-0.29	-4.58	4.77E-6	
rs4296751	5q12.3	65857856		T/A	0.05	-0.29	-4.58	4.77E-6	
rs7562458	2p21	45455124		A/T	0.17	-0.11	-4.52	6.52E-6	
rs2623069	4q24	104259108	CENPE (intron)	C/T	0.20	-0.10	-4.51	6.79E-6	0

SNP: single-nucleotide polymorphism, M/m alleles: major and minor alleles, MAF: minor allele frequency, Beta: the effect size on total calorie intake, SE: standard error

1) Unadjusted p-value was obtained from multivariate models treating sex, age, and height as covariates

2) Frequency of other SNPs in the same gene showing $p < 0.001$

기 위해 다중 비교 검정을 시행하고, 이 때 오류를 최소화하고자 관련성의 통계적 유의 수준을 보정 전 $p < 1 \times 10^{-7}$ 정도로 보고 있다. 또한 보정 전 p 값이 1×10^{-5} 의 관련성을 나타내는 SNPs에 대해서는 유의 수준에는 못 미치지만 관련 가능성이 있는 것으로 보고 있어, 이러한 SNPs은 연구 대상자의 수를 증가시키거나 노출 요인의 측정도를 높일 때 유의한 관련성을 나타낼 가능성이 높은 것으로 보고 있다.

Table 3은 열량을 보정한 탄수화물 섭취량과의 관련성을 분석한 GWAS 결과로, 역시 통계적 유의성을 보여주진 못했지만 관련 가능성을 보인 SNPs이 나타났다. 특히 p 값이 6.7×10^{-6} 및 9.7×10^{-6} 에 이르는 rs726175 및 rs4918918 등은 chromosome 10에 위치한 sorbin and

SH3 domain containing 1 (SORBS1) 유전자에 포함된 intron SNPs으로 이들 2종의 SNPs 외에 다른 5종의 SNPs도 p 값이 0.001 미만의 결과를 나타냈다. rs726175 및 rs4918918의 소수 대립유전자 비율은 각각 35%, 42%를 보였고, SNPs의 소수 대립유전자의 존재는 탄수화물 섭취량과 음의 상관 관계를 나타냈다. 그 외, 부가 모델 및 열성 모델의 가정 하에서 각각 상이한 SNPs이 관련 가능성을 나타냈는데, 몇몇의 SNPs이 chromosome 12에 위치한 transmembrane protein 132D (TMEM132D), chromosome 14에 위치한 tripartite motif-containing 9 (TRM9), chromosome 11에 위치한 suppression of tumorigenicity 14 (ST14), chromosome 7에 위치한 ring finger protein 216

Table 3. SNPs showing the smallest unadjusted p-values ($< 10^{-5}$) for the association with natural log transformed calorie-adjusted carbohydrate intake according to additive, dominant, and recessive models

SNP	Cytological		Gene region	M/m alleles	MAF	Linear regression results			Frequency ²⁾
	Location	Position				Beta	s.e	p-value ¹⁾	
<i>Additive</i>									
rs726175	10q23.33	97096019	SORBS1 (intron)	C/T	0.35	-0.001	-4.51	6.73E-6	6
rs10233157	7p15.2	26093054		C/T	0.31	-0.002	-4.49	7.26E-6	
rs9788224	12q24.32	128130920	TMEM132D (intron)	G/A	0.36	-0.001	-4.46	8.54E-6	1
rs4918918	10q23.33	97112231	SORBS1 (intron)	A/G	0.42	-0.001	-4.43	9.72E-6	6
<i>Dominant</i>									
No observation									
<i>Recessive</i>									
rs12062935	1p22.1	94228036		A/G	0.10	-0.01	-4.86	1.21E-6	
rs2604628	4q13.1	61483765		T/G	0.06	-0.02	-4.68	3E-6	
rs8005389	14q22.1	50577044	TRIM9 (intron)	A/G	0.07	-0.01	-4.53	6.12E-6	0
rs7938567	11q24.3	129575754	ST14 (intron)	A/G	0.24	-0.004	-4.51	6.6E-6	0
rs2631046	4q13.1	61496767		T/C	0.06	-0.02	-4.51	6.71E-6	
rs3100734	4q13.1	61496602		G/T	0.06	-0.02	-4.47	8.2E-6	
rs3801009	7p22.1	5698748	RNF216 (intron)	G/A	0.09	-0.01	-4.43	9.83E-6	1

SNP: single-nucleotide polymorphism, M/m alleles: major and minor alleles, MAF: minor allele frequency, Beta: the effect size on total calorie intake, SE: standard error

1) Unadjusted p-value was obtained from multivariate models treating sex, age, and height as covariates

2) Frequency of other SNPs in the same gene showing $p < 0.001$

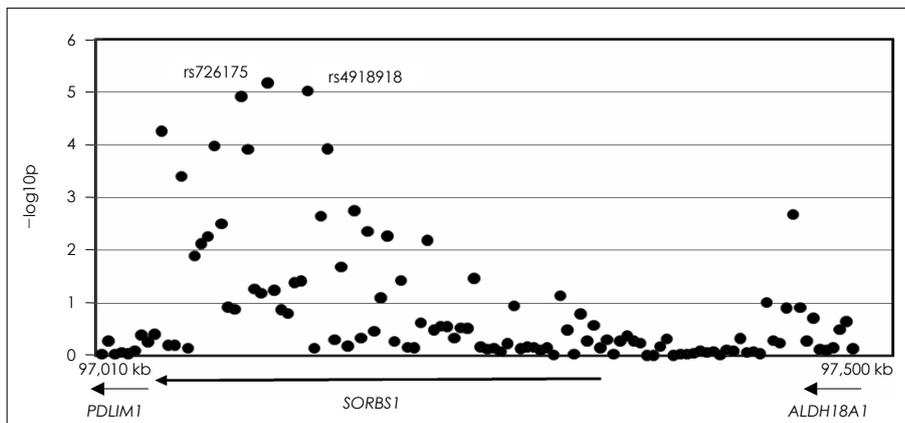


Fig. 2. Association analysis of SNPs in SORBS1 gene region on chromosome 10q23.33. The panel shows p-values for the association testing of genome-wide association data with natural log transformed calorie-adjusted carbohydrate intake. The association was drawn from linear regression analysis adjusted for sex, age, and height on the basis of additive model. The Y axis is the negative log₁₀ p-values and the X axis is position of chromosome 10q23.

(*RNF216*) 유전자의 intron 부위에 포함되어 있었다. 하지만 다수의 가능성 있는 SNPs이 특정 유전자에 나타난 경우는 *SORBS1* 유전자 뿐으로 나타났다. Chromosome 1과 4에도 특정 유전자에 포함되지 않은 일부 SNPs이 탄수화물 섭취량과 관련 가능성을 보여주었다.

Fig. 2은 *SORBS1* 유전자 위치에 있는 SNPs과 탄수화물 섭취량과의 관련성에 대한 GWAS 결과를 자세히 보여주는데, *SORBS1* 유전자 위치에서 가능성 있는 다수의 signals을 관찰할 수 있었다. Table 3에서 나타난 바와 같이, Fig. 2에서 보여주는 p값이 < 0.001의 GWAS 결과를 나타내는 SNPs의 소수 대립유전자의 존재는 동일하게 탄수화물 섭취량과 음의 상관 관계를 나타냈다.

Table 4는 열량을 보정한 단백질 섭취량과의 관련성을 분석한 GWAS 결과이다. 앞선 결과와 비슷하게 통계적 유의성을 보인 SNPs은 관찰되지 못했다. 부가 모델 및 우성 모델의 가정 하에서 관련 가능성을 보인 SNPs은 chromosome 5, 7에 위치한 SNPs으로 특히 2종의 SNPs인 rs6955063과 rs7777468은 5.1×10^{-6} 에서 1.6×10^{-6} 사이의 p값을 나타내었고 solute carrier family 37 (glycerol-3-phosphate transporter), member 3 (*SLC37A3*) 유전자의 intron에 포함되어 있었다. 열성 모델의 가정 하에서는 chromosome 14의 solute carrier family 24 (sodium/potassium/calcium exchanger), member 4 (*SLC24A4*) 유전자에 위치한 2종의 SNPs이 관련 가능성을 보여주었고, 다른 2종의 SNPs이 p값 < 0.001의 GWAS 결과를 보여

주었다.

Table 5는 열량을 보정한 지방 섭취량과의 관련성을 분석한 GWAS 결과를 나타낸다. 유전형 모델에 따라 통계적 유의성을 보여준 SNPs은 관찰되지 못했고 관련 가능성을 보인 SNPs은 부가 모델의 가정 하에서 chromosome 7에서, 우성 모델의 가정 하에서는 chromosome 12와 16에서, 열성 모델의 가정 하에서는 chromosome 1과 20에서 나타났다. 특히 p값이 7×10^{-6} 정도를 나타내는 2종의 SNPs인 rs3785403 및 rs2188355 등은 chromosome 16에 위치한 protein kinase C, beta (*PRKCB1*) 유전자의 intron에 포함되어 있고 이들 2종의 SNPs을 제외한 다른 12종의 SNPs도 p값이 0.001 미만의 GWAS 결과를 나타냈다. rs3785403 및 rs2188355의 소수 대립유전자 비율은 34%를 보였고, SNPs의 소수 대립유전자의 존재는 탄수화물 섭취량과 음의 상관 관계를 나타냈다. 열성 모델의 가정 하에서 chromosome 20에 위치한 angiotensin 4 (*ANGPT4*) 유전자의 intron 부위에 있는 단 2종의 SNPs이 p값 < 0.001의 GWAS 결과를 나타냈다.

Fig. 3은 *PRKCB1* 유전자 위치에 있는 SNPs과 지방 섭취량과의 관련성에 대한 GWAS 결과를 자세히 보여주는데, *PRKCB1* 유전자에서 *ERN2* 유전자가 위치한 부근에서 가능성 있는 다수의 signals을 관찰할 수 있었다. Table 5에서 나타난 바와 같이, Fig. 3에서 보여주는 p값이 < 0.001의 GWAS 결과를 나타내는 SNPs의 소수 대립유전자의 존재는 동일하게 지방 섭취량과 음의 상관 관계를 나타냈다.

Table 4. SNPs showing the smallest unadjusted p-values (< 10^{-5}) for the association with natural log transformed calorie-adjusted protein intake according to additive, dominant, and recessive models

SNP	Cytological		Gene region	M/m alleles	MAF	Linear regression results			Frequency ²⁾
	Location	Position				Beta	s.e	p-value ¹⁾	
<i>Additive</i>									
rs6955063	7q34	139723897	<i>SLC37A3</i> (intron)	T/G	0.13	0.01	4.76	2.05E-6	1
rs4703820	5q14.1	80249572		A/G	0.30	0.004	4.72	2.43E-6	
rs68882823	5q14.1	80252689		G/A	0.31	0.004	4.60	4.39E-6	
rs7777468	7q34	139717784	<i>SLC37A3</i> (intron)	G/A	0.12	0.01	4.57	5.1E-6	1
rs6898279	5q14.1	80253518		A/C	0.31	0.003	4.47	7.9E-6	
<i>Dominant</i>									
rs6955063	7q34	139723897	<i>SLC37A3</i> (intron)	T/G	0.13	0.01	4.80	1.62E-6	2
rs7777468	7q34	139717784	<i>SLC37A3</i> (intron)	G/A	0.12	0.01	4.69	2.87E-6	2
rs68882823	5q14.1	80252689		G/A	0.31	0.004	4.51	6.68E-6	
<i>Recessive</i>									
rs1884678	14q32.12	91913433	<i>SLC24A4</i> (intron)	C/T	0.26	0.01	4.73	2.39E-6	3
rs4904886	14q32.12	91914123	<i>SLC24A4</i> (intron)	T/C	0.26	0.01	4.73	2.39E-6	3

SNP: single-nucleotide polymorphism, M/m alleles: major and minor alleles, MAF: minor allele frequency, Beta: the effect size on total calorie intake, SE: standard error

1) Unadjusted p-value was obtained from multivariate models treating sex, age, and height as covariates

2) Frequency of other SNPs in the same gene showing p < 0.001

Table 5. SNPs showing the smallest unadjusted p-values ($< 10^{-5}$) for the association with natural log transformed calorie-adjusted fat intake according to additive, dominant, and recessive models

SNP	Cytological		Gene region	M/m alleles	MAF	Linear regression results			Frequency ²⁾
	Location	Position				Beta	s.e	P-value ¹⁾	
Additive									
rs10233157	7p15.2	26093054		C/T	0.31	0.01	4.61	4.09E-6	
rs10248802	7p15.2	26093144		T/C	0.31	0.01	4.57	5.1E-6	
Dominant									
rs17031513	12q23.2	100446533		A/G	0.25	-0.01	-4.60	4.31E-6	
rs3785403	16p12.1	23774524	PRKCB1 (intron)	G/C	0.34	-0.01	-4.50	6.96E-6	13
rs2188355	16p12.1	23775277	PRKCB1 (intron)	C/T	0.34	-0.01	-4.48	7.73E-6	13
Recessive									
rs6661311	1q43	239903600		C/T	0.30	0.02	4.62	4.02E-6	
rs12062935	1p22.1	94228036		A/G	0.10	0.06	4.49	7.2E-6	
rs3787565	20p13	812512	ANGPT4 (intron)	T/C	0.10	-0.05	-4.48	7.7E-6	1
rs7419051	1q43	239908581		G/A	0.24	0.03	4.45	9.02E-6	

SNP: single-nucleotide polymorphism, M/m alleles: major and minor alleles, MAF: minor allele frequency, Beta: the effect size on calorie-adjusted fat intake, SE: standard error

1) Unadjusted p-value was obtained from multivariate models treating sex, age, and height as covariates

2) Frequency of other SNPs in the same gene showing $p < 0.001$

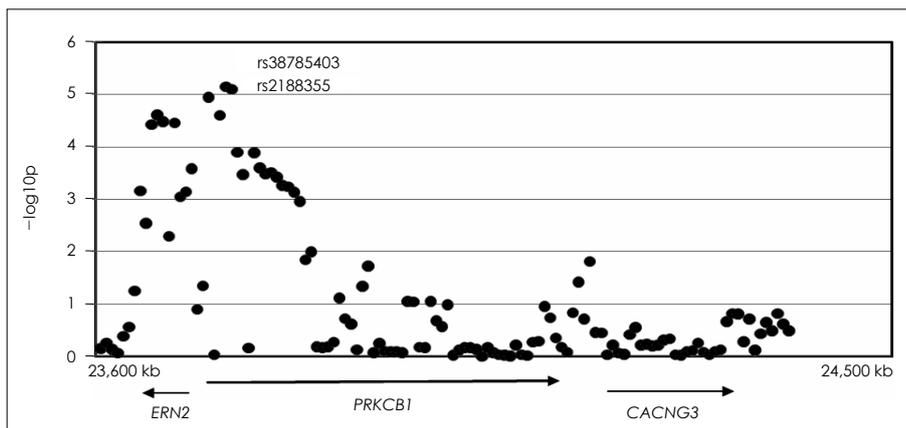


Fig. 3. Association analysis of SNPs in PRKCB1 gene region on chromosome 16p12.1. The panel shows p-values for the association testing of genome-wide association data with natural log transformed calorie-adjusted fat intake. The association was drawn from linear regression analysis adjusted for sex, age, and height on the basis of dominant model. The Y axis is the negative log₁₀ p-values and the X axis is position of chromosome 16p12.

고찰

본 전장유전체 연관성 분석연구 (GWAS)는 열량 및 열량영양소 섭취량을 양적 표현형으로 하여 관련 유전체를 발굴하고자 하였는데 GWAS 통계수준에서 유의한 관련성을 보인 SNPs를 관찰하지 못한 반면, 관련 가능성을 보인 다수의 intron SNPs를 관찰할 수 있었다. 이러한 결과는 영양소 섭취량의 조사 및 산출에 있어 무작위 오차가 발생했을 가능성이 있고 이로 인해 전장유전체 정보와의 관련성이 희석되어 유의성에 미치지 못한 것으로 보인다. 그럼에도 불구하고 열량 및 열량영양소 섭취량에 관한 국내외 GWAS 연구 보고가 전무하기 때문에, 본 연구 결과에서 관련 가능성을 보인 유전자에 대한 정보는 비만과 관련된 영양유전체 및 개인 맞춤 영양 (personalized nutrition) 분야에 중요한 단초를

제공할 것으로 사료된다. 특히, 연구 결과에서 chromosome 10에 위치한 *SORBS1* 유전자의 다형성이 탄수화물 섭취량과, chromosome 16에 위치한 *PRKCB1* 유전자의 다형성이 지방 섭취량과 가장 뚜렷한 관련 가능성을 보여주었다.

열량 섭취 및 섭취한 열량영양소 구성과 관련된 대규모의 유전체 연구는 불과 5년 전에 처음 보고되어 극히 소수의 연구 결과³⁻⁵⁾만이 있다. 2004년에 보고된 Collaku 등의 HERITAGE (The Health, Risk Factors, Exercise Training, and Genetics) 가족 연구³⁾는 당뇨병, 심혈관계 질환, 그 외 다른 만성 질환을 가지고 있지 않은 17세에서 65세 사이의 347명의 백인 및 그들의 형제와 99명의 흑인 및 그들의 형제를 포함하여 개인의 평소 식습관을 조사하였다. 조사 도구로 Willett의 FFQ를 이용하였고 열량 및 열량영양소들의 절대적 섭취량 및 열량섭취에 대한 3대 영양소 구성비를 표현형으로 하여 연관성 (linkage)을 갖는 유전체 위치를 발

결과, 백인에서 열량 섭취 및 지방 섭취량 (g)과 유의한 연관성을 갖는 위치는 chromosome 1p21.2와 1p13.2로 나타났고, 또한 열량 섭취, 탄수화물, 지방, 단백질의 절대적 섭취량 모두와 유의한 연관성을 갖는 위치는 20q13.13로 나타났다. 특히 탄수화물 섭취량은 1p22.3과 가장 유의한 연관성을 보여주었고, 지방 섭취량은 12q14.1과 약하지만 주목할 만한 연관성을 보여주었다. 가장 유의하게 연관된 유전자 마커 (genetic marker)로는 열량섭취의 경우 D20S857, 탄수화물 섭취량은 D1S551, 지방 섭취량은 D1S1631, 단백질 섭취량은 D20S869로 나타났다. 반면, 흑인에서도 영양섭취와 관련된 유전체 위치가 발굴되었으나 연관성이 약했고, 백인에서 나타난 결과와는 다른 유전체 위치 및 마커가 나타나, 인종 간에 차이가 있음을 보여주었다. 기존의 연구들을 바탕으로 했을 때 주목할 만한 관련 유전체 위치는 chromosome 20으로 비만¹³⁾ 및 제2형 당뇨병^{14,15)}과 연관된 유전체로 보고된 바 있다. Collaku 등의 연구³⁾와 같은 시기에 보고된 Cai 등의 연구⁴⁾ 결과는 멕시코 미국인을 대상으로 영양유전체 위치를 발굴하였다. 즉 SAFHS (The San Antonio Family Heart Study)에 참여했던 42가구의 가족들을 포함하는 1,431명 연구 대상자들에게 멕시코인들의 식습관을 반영하도록 변형된 Willett의 FFQ를 이용하여 영양섭취 상태를 조사하였고, 열량 섭취 및 지방, 포화지방, 단백질 섭취량과 가장 연관성이 높은 유전체 위치로 chromosome 2p22를 보고하였다. 특히 포화지방 섭취량의 logarithm of odds (LOD) 값이 2.62로 가장 높게 나타났는데 이 값은 혈청 렙틴이나 체지방량을 공변수로 통계적 모델에 포함하였을 때 1.7 혹은 1.9로 감소하는 것을 보여줘 체지방과 밀접한 관계를 갖는 것으로 제외되었다. 2p22는 앞선 유전체 연구들에서 비만,¹⁶⁾ 혈청 중성지방¹⁷⁾ 및 렙틴,¹⁸⁾ 대사증후군¹⁹⁾과 관련된 유전체 위치로 나타난 바 있다. 가장 최근에 보고된 Choquette 등의 연구⁵⁾는 Québec 가족연구로 프랑스계 캐나다 백인 가족들을 연구 대상으로 포함하였다. 이 연구에서는 3일간의 식사 섭취 기록을 근거로 열량 및 열량영양소 섭취량을 산출하여 연관된 유전체 위치를 발굴하였다. 연구 결과, 열량 섭취는 3q27.3에서 가장 강한 연관성을 보여주었고, 탄수화물, 지방, 단백질 섭취량 각각 1p32.2, 1p35.3, 10p15.3과 가장 높은 LOD 값을 보여주었다. 특히 3q27.3 위치의 유전자 마커인 D3S1262는 열량영양소와도 연관성을 보여주었는데, adiponectin 유전자 (ADIPOQ)가 가까이 위치하는 곳일 뿐 아니라, 흑인들의 체질량지수와도 연관된 것으로 보고된 바 있다.²⁰⁾ 앞선 연구들³⁻⁵⁾은 전장유전체 자료를 가지고 연관분석 (linkage analysis)을 하여 열량 및 열량영양소 섭취량과 관련된 유전

체 정보를 발굴했다는 공통점이 있는 반면, 연구 대상자의 인종 및 발굴한 관련 유전체 위치가 거의 일치되지 않았다. 그럼에도 불구하고 이들 연구들이 일관되게 제시하는 바는 열량 섭취량이나 어떤 특정 열량영양소를 섭취하는 양이 유전적 성향에 의해 결정될 수 있다는 사실이다.

동양인을 연구대상으로 열량 및 열량영양소 섭취와 관련된 유전체 정보를 발굴한 연구가 아직 보고된 바 없고 또한 관련 GWAS에 대한 국내외 보고가 전무한 가운데 본 연구는 한국인을 연구대상으로 포함한 GWAS를 통해 열량영양소 섭취량과 관련된 유전체를 발굴하고자 하였다. 앞선 연구에서 나타난 바와 같이, 본 연구에서도 영양섭취와 유전체 정보간의 관련성이 미약하였고 타 인종에서 나타난 결과와 상이한 유전체 위치가 관련 가능성을 보였다. 특히 동양인의 식습관을 반영하는 고탄수화물 섭취와 관련하여 다수의 SNPs이 *SORBS1* 유전자에 존재함을 확인할 수 있었다. *SORBS1*은 c-Cbl-associated protein (CAP)을 암호화하는데 이 단백질은 인슐린 신호전달 체계 및 포도당 이용에 관여한다.²¹⁾ 실제로 *SORBS1*의 변이형 (variant-type) 소유자들에게 비해 야생형 (wild-type) 소유자들은 제2형 당뇨병 및 비만의 위험이 높은 것으로 보고되어 인슐린 민감성을 결정하는 유전자로 여겨지고 있다.²²⁾ 그러나 *SORBS1* 유전자가 열량영양소 섭취량 및 비만과 관련되는지에 대해서는 현재 더 많은 연구가 요구되어진다. 만약 *SORBS1* 유전자 다형성이 탄수화물 섭취량과 비만 위험을 결정하는 관련성을 갖는다면, 탄수화물 식품에 대해 과다섭취 성향을 나타내는 *SORBS1*의 야생형 소유자인 비만인의 경우 체중 감소 시 열량영양소의 구성을 저탄수화물 식이로 변화시켜 줌으로써 저열량 식이에 대한 순응도를 장기화시키고 고열량 섭취로의 전이를 지연시킬 수 있는 개인맞춤 영양치료의 효과를 기대해 볼 수 있을 것이다. 그 외 연구 결과에서 유전형 모형에 따라 탄수화물 섭취량은 *TMEM132D*, *TRIM9*, *ST14*, *RNF216* 등의 유전자에 있는 SNPs과, 단백질 섭취량은 *SLC37A3* 및 *SLC24A4* 유전자에 있는 SNPs과, 지방 섭취량은 *PRKCB1* 및 *ANGPT4* 유전자에 있는 SNPs과 관련 가능성을 보였다. 특히 지방 섭취량과 관련 가능성이 있는 signals이 *PRKCB1* 유전자 위치에서 뚜렷이 나타났다. *PRKCB1* 유전자는 protein kinase C 단백질을 암호화하는데 관여하는 유전자군에 속한다. Protein kinase C는 diacylglycerol에 의해 활성화되는데 지질 및 당질 대사에 관여하며 인슐린 저항성 및 당뇨병성 혈관질환의 병인 기전에 관련된 것으로 제외되었다.²³⁾ 본 연구는 열량영양소 섭취와 관련하여 전장유전체 연관분석 결과를 국내외 처음으로 보고한다는 데 큰 의의가 있는 반면, 전장유전체 연관분석의 통계적 유의 수준에는 미치지

못한 약한 관련성이 intron에 위치한 SNPs에서 나타났고, 동일한 결과를 다른 연구 대상자 군에서 재확인 (replication) 하지 못했다는 점이 연구의 제한점이었다. 특히 본 연구에서 사용된 FFQ에는 음식 조리 시 사용되는 기름 및 양념 섭취에 대한 질문이 포함되어있지 않아 열량영양소 가운데에서는 지방 섭취량이 과소평가되었을 가능성이 있다. 주로 무작위적인 과소평가가 초래되었을 가능성이 크기 때문에 결과적으로 희석된 관련성을 초래한 것으로 보인다. 따라서 영양소 섭취량을 더 정확하게 측정하거나 연구 대상자의 수를 증가시킨 대규모 연구가 요구되며, 열량영양소 섭취와 관련 가능성을 보였던 유전자에 대해 기능적 연구 (functional study) 및 더 정밀한 분석 (fine mapping) 연구를 함으로써 관련 유전자가 영양섭취, 비만 및 비만 관련 질환에서 어떤 역할을 하는지 규명할 필요가 있다.

요약 및 결론

본 연구는 열량 및 열량영양소 섭취량과 관련된 유전자 다형성을 발굴하기 위해 도시 지역사회 (안산) 코호트 연구에 속한 40~60세 사이의 남녀 3,690명을 대상으로 전장유전체 연관성 분석을 행하였고 그 연구 결과는 다음과 같다.

1) 열량 및 열량영양소 섭취량에 대해 전장유전체 연관성 연구 통계수준에서 유의한 관련성을 보인 단일염기다형성 (SNPs)은 관찰되지 않았다.

2) 열량 섭취량과 관련 가능성을 보인 SNPs의 위치에 대한 결과는 다음과 같다. 유전형 모델에 따라, 부가 모델에서는 chromosome 5q33, 8p23에서, 우성 모델에서는 chromosome 8p23.1, 16q21, 11q24.3에서, 열성 모델에서는 chromosome 2p21, 4q24, 5q12.3, 7q21.13에 위치한 SNPs와 열량 섭취량이 $p < 10^{-5}$ 의 전장유전체 연관성 결과를 보여주었다.

3) 탄수화물 섭취량과 관련 가능성을 보인 SNPs 및 유전체 위치에 대한 결과는 다음과 같다. 열량을 보정한 탄수화물 섭취량과 관련된 SNPs이 부가 모델에서 chromosome 7p15.2, 10q23.33, 12q24.32에서, 열성 모델에서 chromosome 1p22.1, 4q13.1, 7p22.1, 14q22.1에서 나타났다. 이중 일부 SNPs인 rs726175 및 rs4918918은 sobin and SH3 domain containing 1 (*SORBS1*) 유전자의 intron에 위치하여 6.7×10^{-6} 에서 9.7×10^{-6} 의 p값을 나타냈고, 이외 5종의 SNPs도 *SORBS1* 유전자에서 나타난 signals로 $p < 0.001$ 의 결과를 나타냈다. *SORBS1* 유전자에 위치한 SNPs의 소수 대립유전자의 존재는 탄수화물 섭취량과 음의 상관관계를 나타냈다.

4) 단백질 섭취량과 관련 가능성을 보인 SNPs 및 유전체 위치에 대한 결과는 다음과 같다. 열량을 보정한 단백질 섭취량과 관련된 SNPs이 부가 모델 및 우성 모델에서 chromosome 5q14.1와 7p34에서 나타났고, 이중 rs6955063 및 rs7777468은 solute carrier family 37 (glycerol-3-phosphate transporter), member 3 (*SLC37A3*) 유전자의 intron에 위치하여 5.1×10^{-6} 에서 1.6×10^{-6} 의 p값을 나타냈다. 열성 모델의 가정 하에서는 chromosome 14q32.12의 solute carrier family 24, member 4 (*SLC24A4*) 유전자에 위치한 2종의 SNPs이 단백질 섭취량과 관련 가능성을 나타냈다.

5) 지방 섭취량과 관련 가능성을 보인 SNPs 및 유전체 위치에 대한 결과는 다음과 같다. 열량을 보정한 지방 섭취량과 관련된 SNPs이 부가 모델에서는 chromosome 7p15.2에서, 우성 모델에서는 chromosome 12q23.2와 16p12.1에서, 열성 모델에서 chromosome 1q43, 1p22.1, 20p13에서 나타났다. 이중 일부 SNPs인 rs3785403 및 rs-2188355은 protein kinase C, beta (*PRKCB1*) 유전자의 intron에 위치하여 7×10^{-6} 의 p값을 나타냈고, 이외 12종의 SNPs도 *PRKCB1* 유전자에서 나타난 signals로 $p < 0.001$ 의 결과를 나타냈다. *PRKCB1* 유전자에 위치한 SNPs의 소수 대립유전자의 존재는 지방 섭취량과 음의 상관관계를 나타냈다.

이상의 연구 결과를 종합해보면, 본 연구는 열량 및 열량영양소 섭취량을 양적 형질로 하여 관련 유전체를 발굴하고자 하였고, 전장유전체 상관성 연구의 통계수준에서 유의한 관련성을 보인 단일염기다형성은 관찰하지 못했으나 관련 가능성이 있는 유전자 다형성을 관찰하였다. 약한 관련성의 결과는 영양소 섭취량의 조사 및 산출에 있어 무작위 오차가 발생하여 유전체 정보와의 관련성이 희석되어 유의성에 미치지 못한 것으로 보인다. 그럼에도 불구하고 열량 및 열량영양소에 관한 전장유전체 연관성 분석 연구에 대한 국내외적 보고가 전무하기 때문에 본 연구 결과는 비만과 관련된 영양유전체 및 개인 맞춤 영양 (personalized nutrition) 분야에 중요한 단초를 제공한 것으로 사료되며, 탄수화물 및 지방 섭취와 관련 가능성을 보인 유전자에 대해서는 후속 전장유전체 연관성 분석 연구 및 유전자 기능성 연구를 통한 평가가 요구된다.

Literature cited

- 1) Go VL, Nguyen CT, Harris DM, Lee WN. Nutrient-gene interaction: metabolic genotype-phenotype relationship. *J Nutr* 2005;

- 135 (12 Suppl) : 3016S-3020S
- 2) Saltzman E, Dallal GE, Roberts SB. Effect of high-fat and low-fat diets on voluntary energy intake and substrate oxidation: studies in identical twins consuming diets matched for energy density, fiber, and palatability. *Am J Clin Nutr* 1997; 66(6) : 1332-1339
 - 3) Collaku A, Rankinen T, Rice T, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Bouchard C. A genome-wide linkage scan for dietary energy and nutrient intakes: the Health, Risk Factors, Exercise Training, and Genetics (HERITAGE) Family Study. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(5) : 881-886
 - 4) Cai G, Cole SA, Bastarrachea RA, Maccluer JW, Blangero J, Comuzzie AG. Quantitative trait locus determining dietary macronutrient intakes is located on human chromosome 2p22. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(5) : 1410-1414
 - 5) Choquette AC, Lemieux S, Tremblay A, Chagnon YC, Bouchard C, Vohl MC, Pérusse L. Evidence of a quantitative trait locus for energy and macronutrient intakes on chromosome 3q27.3: the Quebec Family Study. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(4) : 1142-1148
 - 6) Frazer KA, Murray SS, Schork NJ, Topol EJ. Human genetic variation and its contribution to complex traits. *Nat Rev Genet* 2009; 10(4) : 241-251
 - 7) Baik I, Shin C. Prospective study of alcohol consumption and metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(5) : 1455-1463
 - 8) Shahar DR, Yu B, Houston DK, Kritchevsky SB, Newman AB, Sellmeyer DE, Tyllavsky FA, Lee JS, Harris TB. Health, Aging, and Body Composition Study. Misreporting of energy intake in the elderly using doubly labeled water to measure total energy expenditure and weight change. *J Am Coll Nutr* 2010; 29(1) : 14-24
 - 9) National Rural Living Science Institute. Food composition table 5th ed. Suwon, Korea: Rural Development Administration of Korea; 1996
 - 10) Ahn Y, Lee JE, Cho NH, Shin C, Park C, Oh BS, Kim K. Validation and Calibration of Semi-Quantitative Food Frequency Questionnaire: With Participants of the Korean Health and Genome Study. *Korean J Community Nutr* 2004; 9(2) : 173-182
 - 11) Ahn Y, Kwon E, Shim JE, Park MK, Joo Y, Kimm K, Park C, Kim DH. Validation and reproducibility of food frequency questionnaire for Korean genome epidemiologic study. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61(12) : 1435-1441
 - 12) Cho YS, Go MJ, Kim YJ, Heo JY, Oh JH, Ban HJ, Yoon D, Lee MH, Kim DJ, Park M, Cha SH, Kim JW, Han BG, Min H, Ahn Y, Park MS, Han HR, Jang HY, Cho EY, Lee JE, Cho NH, Shin C, Park T, Park JW, Lee JK, Cardon L, Clarke G, McCarthy MI, Lee JY, Lee JK, Oh B, Kim HL. A large-scale genome-wide association study of Asian populations uncovers genetic factors influencing eight quantitative traits. *Nat Genet* 2009; 41(5) : 527-534
 - 13) Lee JH, Reed DR, Li WD, Xu W, Joo EJ, Kilker RL, Nanthakumar E, North M, Sakul H, Bell C, Price RA. Genome scan for human obesity and linkage to markers in 20q13. *Am J Hum Genet* 1999; 64(1) : 196-209
 - 14) Klupa T, Malecki MT, Pezzolesi M, Ji L, Curtis S, Langefeld CD, Rich SS, Warram JH, Krolewski AS. Further evidence for a susceptibility locus for type 2 diabetes on chromosome 20q13.1-q13.2. *Diabetes* 2000; 49(12) : 2212-2216
 - 15) Luo TH, Zhao Y, Li G, Yuan WT, Zhao JJ, Chen JL, Huang W, Luo M. A genome-wide search for type II diabetes susceptibility genes in Chinese Hans. *Diabetologia* 2001; 44(4) : 501-506
 - 16) Hager J, Dina C, Francke S, Dubois S, Houari M, Vatin V, Vailant E, Lorentz N, Basdevant A, Clement K, Guy-Grand B, Froguel P. A genome-wide scan for human obesity genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 10. *Nat Genet* 1998; 20(3) : 304-308
 - 17) Imperatore G, Knowler WC, Pettitt DJ, Kobes S, Fuller JH, Bennett PH, Hanson RL. A locus influencing total serum cholesterol on chromosome 19p: results from an autosomal genomic scan of serum lipid concentrations in Pima Indians. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(12) : 2651-2656
 - 18) Rotimi CN, Comuzzie AG, Lowe WL, Luke A, Blangero J, Cooper RS. The quantitative trait locus on chromosome 2 for serum leptin levels is confirmed in African-Americans. *Diabetes* 1999; 48(3) : 643-644
 - 19) Loos RJ, Katzmarzyk PT, Rao DC, Rice T, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rankinen T, Bouchard C; HERITAGE Family Study. Genome-wide linkage scan for the metabolic syndrome in the HERITAGE Family Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(12) : 5935-5943
 - 20) Luke A, Wu X, Zhu X, Kan D, Su Y, Cooper R. Linkage for BMI at 3q27 region confirmed in an African-American population. *Diabetes* 2003; 52(5) : 1284-1287
 - 21) Lin WH, Huang CJ, Liu MW, Chang HM, Chen YJ, Tai TY, Chuang LM. Cloning, mapping, and characterization of the human sorbin and SH3 domain containing 1 (SORBS1) gene: a protein associated with c-Abl during insulin signaling in the hepatoma cell line Hep3B. *Genomics* 2001; 74(1) : 12-20
 - 22) Lin WH, Chiu KC, Chang HM, Lee KC, Tai TY, Chuang LM. Molecular scanning of the human sorbin and SH3-domain-containing-1 (SORBS1) gene: positive association of the T228A polymorphism with obesity and type 2 diabetes. *Hum Mol Genet* 2001; 10(17) : 1753-1760
 - 23) Idris I, Gray S, Donnelly R. Protein kinase C activation: isozyme-specific effects on metabolism and cardiovascular complications in diabetes. *Diabetologia* 2001; 44(6) : 659-673