

한국여성에서 자간전증과 관련하여 모체 혈청 내의 leptin 및 leptin receptor 유전자 다형성에 관한 연구

이화여자대학교 의과대학 산부인과학교실¹, 예방의학교실², 관동대학교 의과대학 산부인과학교실³,
질병관리본부⁴

정현경¹ · 이경아¹ · 이혜아² · 박혜숙² · 류현미³ · 이광수⁴ · 박현영⁴ · 김영주¹

Genetic Polymorphisms in Leptin Gene and Leptin Receptor Gene and the Development of Preeclampsia in Korean Women

Hyun Kyung Chung, M.D.¹, Kyung A Lee, M.D., Ph.D.¹, Hye A Lee, M.S.²,
Hyesook Park, M.D., Ph.D.², Hyun Mi Ryu, M.D., Ph.D.³, Guang Su Lee, Ph.D.⁴,
Hyun Young Park, M.D., Ph.D.⁴, Young Ju Kim, M.D., Ph.D.¹

*Departments of ¹Obstetrics and Gynecology, ²Preventive Medicine, Ewha Womans' University
College of Medicine, ³Department of Obstetrics and Gynecology,
Kwandong University School of Medicine, ⁴Division of Cardiovascular Diseases,
Center for Biomedical Sciences, National Institute of Health, Seoul, Korea*

Objectives: To investigate whether polymorphisms of genes encoding leptin and leptin receptor are associated with preeclampsia in Korean women and also to demonstrate whether there is any haplotypic association between preeclampsia and those genes.

Methods: DNA was extracted from whole blood of 226 preeclampsia patients and 238 healthy pregnant women. The genotypes of SNPs in leptin and leptin receptor were analyzed by a single base primer extension assay using a SNaPShot Multiplex kit (Applied Biosystems, USA). Results were analyzed with the Student t-test, Chi-square test, and logistic regression analysis. Haplotype analyses were performed using Haploview 3.2 version.

Results: There were no significant differences in genotype and allele frequencies of leptin and leptin receptor gene polymorphisms between preeclampsia patients and controls ($P>0.1$). No increase in the risk of preeclampsia for those genes was observed under any model of inheritance. In the analysis of haplotype associations, there were no significant differences between any haplotypes of leptin receptor gene (AG, GA, AA) and the development of preeclampsia ($P>0.1$).

Conclusion: In this study, leptin and leptin receptor gene polymorphism had no significant association with preeclampsia in Korean women.

Key words: Preeclampsia, Genetic polymorphism, Leptin, Leptin receptor, Haplotype

자간전증 (preeclampsia)은 임신 중기 이후에 나타나는 고혈압과 단백뇨를 동반한 질환으로 모성 사망률 및 주산기 사망률과 이환율의 주된 원인이 된다.^{1,2} 자간전증의 임상적 증후군의 병인기전은 아직까지 확실히 규명되지는 않았다.³⁻⁵

최근 비만과 자간전증의 관련성에 대한 연구가 이루어지고 있다.^{6,7} 특히, 비만과 관련된 호르몬으로서 Leptin은 에너지 섭취와 대사를 조절하는 데 중요한 역할을 하는 호르몬으로 알려져 있으며, 그밖에 생식계의 성숙, 사춘기의 발달, 임신 등에도 관여하고 있음이 밝혀져 있다.^{8,9} Leptin은 비만 유전자의 산물로 주로 지방세포에서 생성되며 혈중에서 자유형 또는 receptor에 결합한 형태로 순환하고 있다.¹⁰ 혈중 leptin의 수치는 체내 지방량과

접수일 : 2010. 11. 10.
주관책임자 : 김영주
E-mail : kkyl@ewha.ac.kr

체질량지수 (body mass index, BMI)를 반영하며 내당능 장애, 비만, 이상지질혈증 등의 인슐린과 관련된 질환과도 연결되어 있다.^{11,12} Leptin은 또한 혈압 조절에도 관여하여 고혈압 환자에게서 leptin 유전자의 다형성 (polymorphism)이 발현되는 것이 밝혀졌다.¹³ Leptin receptor (LEPR)는 class 1 cytokine receptor의 하나로 6개의 이소폼 (isoform)을 가지며 leptin이 결합하여 생리적 작용을 일으키게 된다.¹⁴ 임신 중에는 식이 섭취량 및 체중이 증가하고 인슐린 민감도는 감소하며 아포지방단백의 증가와 지단백 지방분해 효소의 활성화 변화로 고지혈증이 발생한다.^{15,16} 이러한 임신 중 대사 변화에는 여러 임신 관련 호르몬이 작용하나 leptin 또한 관련되어 있을 것으로 생각되어져 왔다. 산모 혈중에서 leptin의 수치가 증가하는 것을 볼 수 있는데 이는 지방조직 이외에 태반에서 leptin이 발현되기 때문이다.¹⁷

태반의 이상은 자간전증의 주요 기전 중 하나이다. Mise 등에 의하면, 자간전증 산모의 혈중 leptin 수치가 정상 산모에 비하여 유의하게 증가되었다 보고한 바 있다.¹⁸ 또한 이러한 자간전증 산모의 태반에서 정상 산모에 비하여 leptin mRNA가 증가되어 있고, 태반의 저산소증이 태반으로부터 leptin의 생성을 증가시키는 작용함을 주장하였다.¹⁸ 한편, Muy-Rivera 등은 전자간증 산모의 혈장 leptin 유전자의 다형성을 분석하였는데 제 I형/제 II형 genotype의 경우 전자간증의 위험도가 약 4배 증가함을 보여주었다.¹⁹ 그러나, HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome 산모들을 대상으로 한 leptin receptor 유전자 다형성에 대한 연구에서는, leptin receptor 유전자의 단일염기다형성 (single nucleotide polymorphism, SNP)이 HELLP syndrome 발생과 연관되어 있음을 밝히지 못하였다.²⁰

따라서, 본 연구에서는 자간전증 및 정상 모체 혈청 내의 자간전증과 관련된 것으로 알려진 Leptin 및 Leptin receptor 유전자의 단일염기다형성 및 일배체형과 한국인에서 자간전증의 연관성을 분석하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 2003년 1월부터 2004년 12월까지 이대 목동 병원 산부인과 및 삼성 제일 병원 산부인과에서 산전 검사 및 분만을 시행한 산모를 대상으로 하여 환자-대조군 연구로 시행하였다. 자간전증은 Working Group (2000) criteria에 따라 임신 20주 이후에 수축기 혈압 140 mmHg 이상, 이완기 혈압 90 mmHg 이상의 혈압을 보이며 24시간에 300 mg 이상의 단백뇨가 함께 있는 경우로 정의하였다.²¹ 당뇨 또는 만성 질환이 있는 경우, 세 명 이상의 다태임신인 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 입원 시 환자의 키와 몸무게, 혈압을 측정하였고, 정맥 혈액 채취를 시행하였다. 정맥혈 10 mL는 EDTA 튜브에 담아 -70℃에 보관하였다가 PUREGENE[®] DNA Purification Kit (Gentra system, USA)를 이용하여 DNA를 추출하였다.

총 연구 대상 수는 464명이었고 이 중 자간전증 산모는 226명 (환자군), 정상 산모는 238명 (대조군)이었다.

2. 방법

1) 유전자형 분석

유전자형 분석은 SNaPshot Multiplex kit (Applied Biosystems, ABI, USA)를 사용하여 single base primer extension assay에 의해 수행하였다. 단일염기다형성 (single nucleotide polymorphism, SNP)을 포함하는 genomic DNA 부위는 중합효소 연쇄반응 (polymerase chain reaction, PCR)을 이용하여 증폭되었다. 각 PCR은 10 µL의 PCR 혼합액에 10 ng의 genomic DNA, 1X PCR buffer, 0.5 pM의 oligonucleotide primer, 0.25 mM dNTP 및 0.125 unit *AmpliTaq Gold* DNA polymerase (ABI, USA)를 첨가하였다. 이 후 95℃에서 10분간 배양 후, 95℃에서 30초, 60℃에서 1분, 72℃에서 1분, 이어서 72℃에서 5분간 반응을 30회 반복하였다.

증폭 후에 PCR 생산물은 증폭 산물의 정제를 위해 shrimp alkaline phosphatase (SAP; Roche, Germany)와 exonuclease I (USB Corporation, USA)와 함께 37℃에서 60분, 72℃에서

15분간 처리되었다. 이후 정제된 증폭 산물 1 μ L는 primer genotyping primer 0.15 pmols을 포함하는 SNaPshot Multiplex Ready reaction mixture와 혼합하였고 Primer extension reaction은 96°C에서 10초, 50°C에서 5초, 60°C에서 30초간 25회 시행되었다. 과량의 형광 염색 말단 부위 (fluorescent dye terminators)를 제거하기 위해 반응 물질을 SAP 1 unit과 함께 37°C에서 1시간, 72°C에서 15분간 처리하였다. Extension product을 포함하는 최종 산물 1 μ L를 Hi-Di formamide (ABI, USA) 9 μ L에 첨가한 후 이 혼합물을 95°C에서 5분간 배양, 5분간 냉각시킨 후 ABI Prism 3730 DNA analyzer로 전기영동을 시행하였다. 전기영동 결과는 Gene Mapper software (ABI, USA)를 이용하여 분석하였다 (Table 1).

2) 통계 분석

자간전증군과 대조군의 연령, 분만 주수, 분만 시 태아

체중, 분만 시 체질량 지수 (body mass index, BMI), 입원 시 수축기 혈압과 이완기 혈압은 Student t-test와 Chi-square test로 비교 분석하였다. 또한 leptin과 leptin receptor의 유전자 다형성의 유전형 분포의 적합성은 Hardy-Weinberg Equilibrium을 이용하였고, 상관관계는 Chi-square test로 검증하였다. 또한 유전자 다형성에 따른 자간전증의 교차비 (odds ratio, OR)를 계산하기 위해 다중 로지스틱 회귀 분석을 사용하였고, 산모의 분만 시 체질량 지수로 보정하였다. Leptin receptor 유전자형의 일배체 (haplotype) 빈도는 Haploview 3.2 version을 이용하였고 상관관계는 Chi-square test로 분석하였으며 역시 산모의 분만 시 체질량 지수로 보정을 시행하였다. 양측 검정의 P 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 하였다.

Table 1. Gene information of LEP gene and LEPR gene

Gene	SNP	rs no	Chromosome	Position	Function	Frequency
LEP	LEP1	rs10954173	7q31.3	-632G/A	promoter	G:A=0.789:0.211
	LEP2	-		17696G/A, +4950G/A	3'UTR	G:A=0.911:0.089
	LEP3	rs11761556		+4998A/C	3'UTR	A:C=0.767:0.233
LEPR	LEPR1		1p31	22748C/T	promoter	T:C=0.859:0.141
	LEPR2	rs6673324		rs6673324	IVS1	A:G=0.889:0.111
	LEPR3	rs1137100		R109K	ex3	G:A=0.807:0.193
	LEPR4	rs1137101		R223Q	ex5	G:A=0.863:0.137
	LEPR5	rs8179183		K656N	ex13	G:C=0.921:0.079

SNP: single nucleotide polymorphism, rs no: reference number, LEP: leptin, LEPR: leptin receptor, G: guanine, A: adenine, C: cytosine, T: thymine, R: arginine, K: lysine, Q: glutamine, N: asparagine, 3'UTR: 3 untranslated region, IVS1: the first intervening sequence of β -globin gene, ex: exon.

Table 2. Clinical characteristics of the study population

	Preeclampsia (N=226)	Control (N=238)	P value
Age (year)	31.0 \pm 4.5	31.1 \pm 4.2	NS
Gestational age at delivery (week)	35.7 \pm 4.4	39.1 \pm 1.6	<0.001
Birth weight (g)	2459 \pm 912	3196 \pm 490	<0.001
BMI (kg/m ²)	28.0 \pm 4.2	26.3 \pm 3.4	<0.001
Systolic BP (mmHg)	158.0 \pm 18.4	116.9 \pm 13.3	<0.001
Diastolic BP (mmHg)	99.4 \pm 12.5	76.1 \pm 9.8	<0.001

BMI: body mass index, BP: blood pressure, NS: not significant.

결 과

임상적 특성을 살펴보면 자간전증 환자군에서 산모의 분만 주수, 출생 시 태아 체중은 대조군에 비해 유의하게 적었으며, 분만 시 체질량 지수 (BMI) 및 입원 당시 혈압은 유의하게 높은 것으로 나타났다 ($P<0.001$). 그러나 산모의 나이, 임신 횟수와 분만 횟수는 두 군 간에 차이가 없었다 ($P>0.1$) (Table 2).

자간전증 환자군과 대조군에서의 유전자형 및 대립유전자 빈도는 두 군간에 차이를 보이지 않았다 (Table 3 and 4).

Leptin (LEP) 유전자의 단일염기다형성 중 LEP1의 GG 유전자형의 빈도가 자간전증군에서 51.1%로 가장 높았고, 대조군에서 GA 유전자형의 빈도가 53.5%로 높았으나 두 군 간의 유전자형의 빈도는 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다 ($P>0.1$). LEP2와 LEP3에 대해서도 분석하였는데 자간전증과 대조군 간에 유전자형 빈도에

서 통계적으로 유의성은 없었다 ($P>0.1$).

Leptin receptor (LEPR) 유전자의 단일염기다형성을 분석한 결과를 보아도 LEPR1부터 LEPR5까지 모든 유전자 단일 염기 다형성에서 자간전증군과 대조군의 유전자형의 빈도는 통계적으로 유의하지 않았다 ($P>0.1$).

Leptin receptor 유전자의 경우 rs 6673324와 rs1137100이 강한 연관성을 보이며 블록을 형성하였다 (Fig. 1). Leptin receptor 유전자의 단일염기다형성의 일배체형 분석에서 AG, GA, AA 일배체형의 유전자형의 빈도는 AG와 AA가 자간전증군에서 50.3%, 대조군에서 49.7%로 양측 모두에서 빈도가 가장 높은 것으로 나타났으나 통계적으로는 유의한 차이는 없었다 ($P>0.1$) (Table 5).

고 찰

본 연구에서는 한국여성에서 leptin, leptin receptor 유전자의 대립유전자 빈도 및 유전자형 빈도는 자간전증 환

Table 3. The allele frequencies of the SNPs in the LEP and LEPR genes in preeclampsia and controls

SNP	Allele	Preeclampsia, N (%)	Controls, N (%)	P value	OR (95% confidence interval)
LEP1	A	81 (47)	93 (53)	NS	Ref
	G	217 (49)	222 (51)		1.12 (0.79–1.60)
LEP2	A	39 (48)	43 (52)	NS	Ref
	G	225 (49)	235 (51)		1.06 (0.66–1.69)
LEP3	A	211 (48)	228 (52)	NS	Ref
	C	90 (46)	106 (54)		0.92(0.66–1.29)
LEPR1	C	54 (51)	52 (49)	NS	Ref
	T	216 (49)	228 (51)		0.91(0.60–1.39)
LEPR2	A	223 (50)	227 (50)	NS	Ref
	G	53 (54)	45 (46)		1.20(0.77–1.86)
LEPR3	A	77 (50)	77 (50)	NS	Ref
	G	216 (50)	214 (50)		1.01(0.70–1.46)
LEPR4	A	62 (51)	60 (49)	NS	Ref
	G	222 (49)	235 (51)		0.91(0.61–1.36)
LEPR5	C	38 (53)	34 (47)	NS	Ref
	G	225 (49)	231 (51)		0.87(0.53–1.43)

SNP: single nucleotide polymorphism, LEP: leptin, LEPR: leptin receptor, A: adenine, G: guanine, C: cytosine, T: thymine, OR: odds ratio, NS: not significant, Ref: reference.

Table 4. The genotype frequencies of the SNPs in the LEP and LEPR gene in preeclampsia and controls

SNP	Genotype	Preeclampsia, N (%)	Controls, N (%)	P value	OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)*
LEP1	AA	9 (47)	10 (53)	NS	Ref	
	GA	72 (47)	83 (53)		0.96 (0.37–2.50)	0.93 (0.35–2.49)
	GG	145 (51)	139 (49)		1.16 (0.46–2.94)	1.11 (0.42–2.88)
LEP2	AA	1 (50)	1 (50)	NS	Ref	
	GA	38 (48)	42 (52)		0.91 (0.06–14.97)	1.42 (0.08–27.19)
	GG	187 (49)	193 (51)		0.97 (0.06–15.60)	1.63 (0.09–30.35)
LEP3	AA	131 (51)	128 (49)	NS	Ref	
	AC	80 (44)	100 (56)		0.78 (0.53–1.15)	0.75 (0.51–1.12)
	CC	10 (63)	6 (37)		1.63 (0.58–4.61)	1.74 (0.60–5.00)
LEPR1	CC	0 (0)	0 (0)	NS	–	
	TC	54 (51)	52 (49)		1.13 (0.73–1.75)	1.17 (0.74–1.84)
	TT	162 (48)	176 (52)		Ref	
LEPR2	AA	172 (49)	183 (51)	NS	Ref	
	AG	51 (54)	44 (46)		1.23 (0.78–1.94)	1.25 (0.78–2.00)
	GG	2 (67)	1 (33)		2.13 (0.19–23.68)	2.20 (0.19–25.17)
LEPR3	AA	7 (37)	12 (63)	NS	Ref	
	GA	70 (52)	65 (48)		1.86 (0.69–4.98)	1.77 (0.64–4.89)
	GG	146 (50)	149 (50)		1.68 (0.64–4.39)	1.58 (0.59–4.24)
LEPR4	AA	3 (75)	1 (25)	NS	Ref	
	GA	59 (50)	59 (50)		0.33 (0.03–3.30)	0.38 (0.04–3.86)
	GG	163 (48)	176 (52)		0.31 (0.03–3.00)	0.34 (0.03–3.44)
LEPR5	CC	0 (0)	2 (100)	NS	–	–
	GC	38 (54)	32 (46)		1.26 (0.76–2.11)	1.40 (0.82–2.39)
	GG	187 (49)	199 (51)		Ref	

SNP: single nucleotide polymorphism, LEP: leptin, LEPR: leptin receptor, A: adenine, G: guanine, C: cytosine, T: thymine, OR: odds ratio, CI: confidence interval, NS: not significant, Ref: reference.

*adjusted for maternal body mass index (BMI).

자군과 대조군 간에 유의한 차이가 없었고, leptin, leptin receptor의 단일염기다형성들의 유전자형도 자간전증 환자군과 대조군 간에 있어 유의한 차이가 없었으며, leptin receptor 유전자의 일배체형 분석에서도 각각 일배체형의 유전자형의 빈도 역시 자간전증 환자군과 대조군 사이에 유의한 차이가 없었다.

태반의 저산소증과 자간전증은 밀접한 관련이 있으며,²²⁻²⁶ 이러한 자간전증의 경우 산모의 혈중 leptin 수치

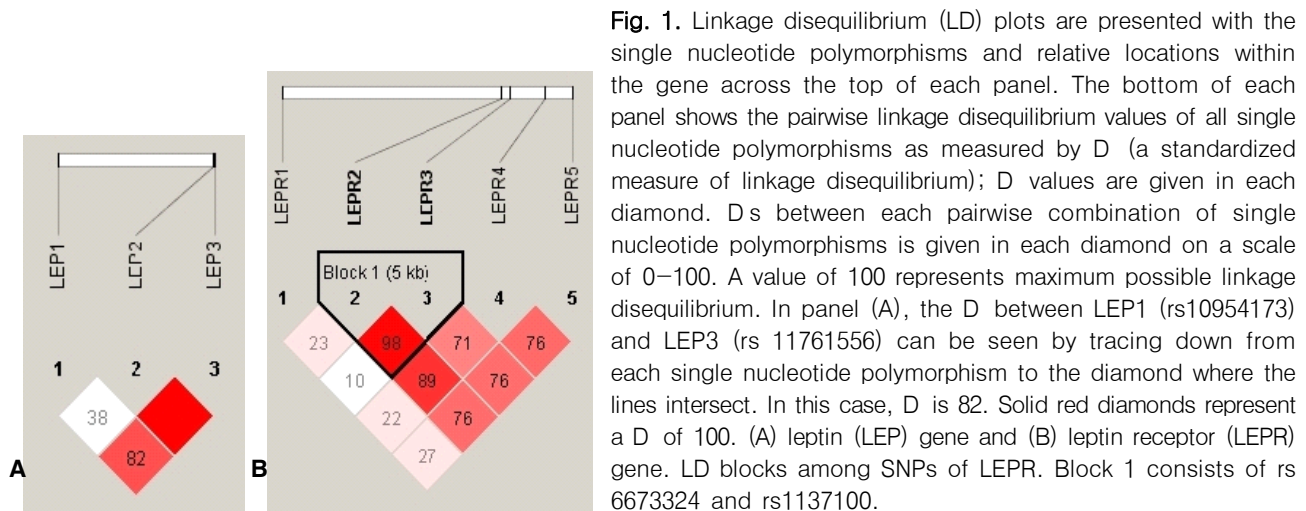
가 정상 산모에 비하여 유의하게 증가되었다는 결과를 발표한 바 있다.¹⁸ Tugba 등도 자간전증 산모군에서 leptin의 농도가 유의하게 증가했음을 발견하였다.²⁷ 그러나 Thomas 등은 반대로 자간전증 산모군에서 leptin의 농도가 유의하게 낮게 측정됨을 발견하였고,²⁸ 이 등은 자간전증 산모군과 대조군 사이에 leptin의 농도가 유의한 차이를 보이지 않았다고 발표하였다.²⁹ 한편, Muy-Rivera 등의 연구에서는 (TTTC)n 반복의 크기에 따라 160개의

Table 5. Haplotype analysis of LEPR gene polymorphisms in preeclampsia and controls

Block	Allele	Preeclampsia, N (%)	Controls, N (%)	P value	OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)*
Block 1	AG	146 (50.3)	144 (49.7)	NS	Ref	
	GA	2 (66.7)	1 (33.3)		1.42 (0.74–2.70)	1.44 (0.74–2.82)
	AA	74 (50.3)	73 (49.7)		0.88 (0.51–1.54)	0.87 (0.49–1.56)

LEPR: leptin receptor, A: adenine, G: guanine, C: cytosine, OR: odds ratio, CI: confidence interval, NS: not significant, Ref: reference.

*adjusted for maternal body mass index (BMI).



염기쌍 미만이 될 경우를 class I 대립유전자로, 160개의 염기쌍 이상이 될 경우를 class II 대립유전자로 구분하고 leptin 유전자형을 I/I, I/II, II/II로 나누어 자간전증의 위험도를 분석하였고 I/II의 경우 자간전증의 위험도를 증가시키는 경향이 있지만, 통계적으로 유의하지 않았다 (adjusted OR=3.8; 95% confidence interval [CI] 0.8–18.0).¹⁹ 본 연구에서도 이전 연구와 마찬가지로 leptin 유전자에서 LEP1에서는 GG, LEP2에서는 AA, LEP3에서는 CC의 빈도수가 자간전증군에서 가장 높은 것으로 나타났으나 두 군 간에 유전자형 빈도수의 차이는 통계적으로 유의하지 않은 것으로 나타났다.

Leptin receptor는 class 1 cytokine receptor의 하나로 leptin이 결합하여 생리적 작용을 일으키게 되는데¹⁴ 태반 및 다른 조직들에서도 관찰된다.³⁰ Yannakoulia 등은 leptin은 체질량 지수와 양의 상관 관계를 가지는 반면 soluble leptin receptor의 농도는 음의 상관 관계를 가진다고 발표

하였다.³¹ 그러나 Muy-Rivera 등은 자간전증군에서 대조군에 비해 soluble leptin receptor의 농도가 적게 측정되나 통계적으로는 유의하지 않았음을 보고하였다.¹⁹ 본 연구는 leptin receptor 유전자에서 LEPR1, LEPR2, LEPR3, LEPR4, LEPR5 5가지의 단일염기다형성을 발견하였고 각각의 유전자형의 빈도수를 자간전증과 대조군 간에 비교하였으나 두 군 간의 유전자형 빈도수의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

일배체형 분석 결과에서는 AG, GA, AA 일배체형의 유전자형의 빈도는 AG와 AA가 자간전증군에서 50.3%, 대조군에서 49.7%로 양측 모두에서 빈도가 가장 높은 것으로 나타났으나 통계적으로는 유의한 차이는 없었으며 ($P>0.05$) GA의 경우 체질량지수를 보정 후 1.44배 자간전증의 위험도를 높이는 것으로 나타났다 (adjusted OR=1.44; 95% CI 0.74–2.70). 기존에 HELLP syndrome에서 leptin receptor 단일염기다형성을 살펴본 연구²⁰에서 leptin

receptor 단일염기다형성은 HELLP syndrome 발생과 연관성이 없었다는 보고가 있었으나 자간전증에서의 연구는 없었기에 본 연구의 의미를 찾을 수 있겠다.

혈중 leptin의 수치는 체내 지방량과 체질량지수를 반영하며 내당능 장애, 비만, 이상지질혈증 등의 인슐린과 관련된 질환과도 연결되어 있다.^{11,12} 따라서 산모의 체질량지수를 보정하여 비교해 보는 것이 leptin 및 leptin receptor와 자간전증간의 연관성을 살펴보는데 의미가 있을 수 있다. Masuzaki 등은 일반 산모에서 체질량지수와 혈중 leptin 농도와는 연관성이 없음을 발표하였다.³² 본 연구에서도 결과를 산모의 체질량 지수로 보정하여 odd ratio를 산출하였고 그 결과를 보정 전의 것과 함께 비교하였으나 큰 차이를 발견할 수 없었다. Nakatsukasa 등도 자간전증 산모에서 정상 체중군과 비만군 간의 혈중 leptin 농도에서도 유의한 차이를 발견할 수 없었고, 이 연구에서는 혈중의 adiponectin 농도와 leptin 농도를 같이 분석하였는데 정상 산모군에서는 adiponectin과 leptin의 농도가 역의 상관관계를 보였으나 자간전증군에서는 그렇지 않음을 발표하였다.³³ 이는 leptin의 체내 조절은 산모와 비산모에서 다르게 일어나고 있고, adiponectin과도 다를 수 의미하는데 adiponectin의 경우 체지방세포에서 주로 생성되는 것이지만 산모 혈중의 leptin 수치는 체질량지수에 영향을 받기보다는 임신 시 인슐린의 저항성이 증가됨에 따라 leptin의 저항성이 증가하고 태반에서 leptin이 추가적으로 분비되는 상태에 따른 것이라 볼 수 있겠다.³⁴

본 연구는 한국여성에서 자간전증 및 정상 산모에서 비만 관련 유전자인 leptin과 leptin receptor의 유전자 다형성 분석을 시행하였다는 점에서 그 의의가 있다. 또한 한 개의 단일염기다형성 분석보다 일배체형 분석은 질환과 연관된 염색체 부위를 국한하여 질환 관련 유전자 변이를 찾는 데 많은 도움을 줄 수 있다는 점에서 더 많은 정보를 얻을 수 있는데 본 연구에서 leptin receptor에 대한 일배체형 분석을 시행해보았고 그 결과 일배체형과 자간전증 위험 사이에는 통계적으로 의미 있는 차이는 없는 것으로 나타났다. 비록 이들 유전자다형성이 자간전증의 발생에 의미 있는 영향을 주지 않았으나 다른

단일염기다형성이 자간전증의 발생과 관련된 유전자의 전사나 해독에 영향을 미칠 수 있으므로 추후 이들 유전자의 새로운 단일염기다형성을 찾고 이에 대한 일배체형 분석을 시행하여 그 기능적 효과를 연구하는 것이 필요하겠다.

Leptin과 leptin receptor 유전자와 자간전증과의 연관성을 보다 더 잘 이해하기 위해서 본 연구결과를 바탕으로 하여 향후 산모의 혈액뿐만 아니라 태반혈과 태반에서의 leptin과 leptin receptor 유전자 분석을 시행하여 자간전증 발생에 있어서 산모측 요인뿐만 아니라, 태아측 요인과 상호 관련성에 대한 연구에 기여할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. National High Blood Pressure Education Program Working Group report on high blood pressure in pregnancy: Consensus report. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 1689-712.
2. Sibai BM, Anderson GD. Hypertension. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Anderson GD, editors. Obstetrics: Normal and problem pregnancies. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1991. p.993-1055.
3. Sargent IL, Johansen M, Chua S, Redman CWG. Clinical experience: Isolating trophoblasts from maternal blood. Ann N Y Acad Sci 1994; 731: 154-61.
4. Chua S, Wilkins T, Sargent IL, Redman CWG. Trophoblast deportation in pre-eclamptic pregnancy. Br J Obstet Gynecol 1991; 98: 973-9.
5. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 1359-75.
6. Reimer T, Koczan D, Gerber B, Richter D, Thiesen HJ, Friese K. Microarray analysis of differentially expressed genes in placental tissue of pre-eclampsia: up-regulation of obesity-related genes. Mol Hum Reprod 2002; 8(7): 674-80.
7. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal Body Mass Index and the Risk of Preeclampsia: A Systematic Overview. Epidemiology 2003; 14(3): 368-74.
8. Brennan AM, Mantzoros CS. Drug Insight: the role of leptin in human physiology and pathophysiology-emerging clinical applications. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2(6):318-27.
9. Holness MJ, Munns MJ, Sugden MC. Current concepts concerning the role of leptin in reproductive function. Mol Cell Endocrinol 1999; 157: 11-20.
10. Houseknecht KL, Mantzoros CS, Kuliawat R, Hadro E, Flier JS, Kahn BB. Evidence for leptin binding to proteins in serum of rodents and humans: modulation with obesity. Diabetes 1996; 45: 1638-43.
11. Zimmet P, Boyko EJ, Collier GR, de Courten M. Etiology of the

- metabolic syndrome: potential role of insulin resistance, leptin resistance, and other players. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 892: 25-44.
12. Fuh MM, Yin CS, Pei D, Sheu WH, Jeng CY, Chen YI, et al. Resistance to insulin-mediated glucose uptake and hyperinsulinemia in women who had preeclampsia during pregnancy. *Am J Hypertens* 1995; 8: 768-71.
13. Moffett S, Martinson J, Shiver MD, Deka R, McGarvey ST, Barrantes R, et al. Genetic diversity and evolution of the human leptin locus tetranucleotide repeat. *Hum Genet* 2002; 110: 412-7.
14. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995; 83: 1263-71.
15. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1008-14.
16. Cousin L. Insulin sensitivity in pregnancy. *Diabetes* 1991; 40(suppl 2): 39-43.
17. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta derived hormone in humans. *Nat Med*. 1997; 3(9): 1029-33.
18. Mise H, Sagawa N, Matsumoto T, Yura S, Nanno H, Itoh H, et al. Augmented placental production of leptin in preeclampsia: possible involvement of placental hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3225-9.
19. Muy-Rivera M, Ning Y, Frederic IO, Vadachkoria S, Luthy DA, Williams MA. Leptin, Soluble Leptin Receptor and Leptin Gene Polymorphism in Relation to Preeclampsia Risk. *Physiol Res* 2005; 54(2): 167-74.
20. Várkonyi T, Lázár L, Molvarec A, Than NG, Rigó J Jr, Nagy B. Leptin receptor (LEPR) SNP polymorphisms in HELLP syndrome patients determined by quantitative real-time PCR and melting curve analysis. *BMC Med Genet* 2010; 11: 25-31.
21. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183 suppl: 1-22.
22. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1359-75.
23. Redman CWG. Current topic: preeclampsia and the placenta. *Placenta* 1991; 12: 301-8.
24. Arnholdt H, Meisel F, Fandrey K, Lohrs U. Proliferation of villous trophoblast of the human placenta in normal and abnormal pregnancies. *Virchows Arch B Cell Pathol* 1991; 60: 365-72.
25. Muttukrishna S, Knight PG, Groome NP, Redman CWG, Ledger WL. Activin A and inhibin A as possible endocrine markers for pre-eclampsia. *Lancet* 1997; 349: 1285-8.
26. Genbacev O, Joslin R, Damsky CH, Polliotti BM, Fisher SJ. Hypoxia alters early gestation human cytotrophoblast differentiation/invasion in vitro and models the placental defects that occur in preeclampsia. *J Clin Invest* 1996; 97: 540-50.
27. Tugba G, Didem A, Ayse TA, Mehmet G, Ali H, Mehmet S, et al. Preeclampsia disrupts the normal physiology of leptin. *Am J Perinatol* 2002; 19: 303-10.
28. Thomas L, Oliver P, Beda WH, Ernst R, Gabor S, Peter W. Decreased maternal serum leptin in pregnancies complicated by preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig* 2001; 8: 89-93.
29. 이귀세라, 길기철, 이영, 안현영, 허수영, 신은영 등. 자궁내 태아 발육부전과/또는 전자간증에 있어서 모체 및 제대 혈청 렙틴 농도의 의미. *대한산부학회지* 2007; 50: 1336-43.
30. Henson MC, Swan KF, O'Neil JS. Expression of placental leptin and leptin receptor transcripts in early pregnancy and at term. *Nature Med* 1998; 3: 1029-33.
31. Yannakoulia M, Yiannakouris N, Bluher S, Matalas AL, Klimis-Zacas D, Mantsoros CS. Body fat mass and macronutrients intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1730-6.
32. Masuzaki H, Ogawa Y, Isse N, Satoh N, Okazaki T, Shigemoto M, et al. Human obese gene expression: Adipocyte-specific expression and regional differences in the adipose tissue. *Diabetes* 1995; 44: 855-8.
33. Nakatsukasa H, Masuyama H, Takamoto N, Hiramatsu Y. Circulating leptin and angiogenic factors in preeclampsia patients. *Endocr J* 2008; 55(3): 565-73.
34. Cosidine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-5.

「국문초록」

목적: 자간전증 및 정상 모체 혈청 내의 자간전증과 관련된 것으로 알려진 Leptin 및 Leptin receptor 유전자의 단일염기다형성 및 일배체형과 한국인에서 자간전증의 연관성을 분석하고자 하였다.

연구방법: 자간전증 환자 226명과 대조군 238명의 말초혈액검체에서 DNA를 추출하였고, leptin, leptin receptor 유전자의 단일염기다형성의 유전자형은 SNaPshot Multiplex kit (Applied Biosystems, USA)를 사용하여 single base primer extension assay으로 분석하였다. 통계분석으로는 Student t-test, 카이제곱검정, 로지스틱 회귀분석을 이용하였고, 일배체형 분석은 Haploview 3.2 version을 이용하였다.

결과: 대상 환자들에서 leptin, leptin receptor 유전자의 대립유전자 빈도 및 유전자형 빈도는 자간전증 환자군과 대조군 간에 유의한 차이가 없었고 ($P>0.1$), leptin, leptin receptor의 단일염기다형성들의 유전자형도 자간전증 환자군과 대조군 간에 있어 유의한 차이가 없었다 ($P>0.1$). Leptin receptor 유전자의 일배체형 분석에서도 AG, GA, AA 일배체형의 유전자형의 빈도는 자간전증 환자군과 대조군 사이에 유의한 차이가 없었다 ($P>0.1$).

결론: 이상의 결과를 통해 한국인에서 비만관련 leptin, leptin receptor의 유전자다형성은 자간전증의 발생과 연관성이 없었다.

중심 단어: 자간전증, 단일염기다형성, Leptin, Leptin receptor, 일배체형
