

멜라노코틴-4 수용체 유전자 다형성과 비만과의 관계

계명대학교 동산의료원 내과, 가정의학과¹

김혜순 · 이인규 · 서영성¹

Polymorphism of Melanocortin-4 Receptor and Obesity

Hye Soon Kim, In Kyu Lee, Young Sung Suh¹

*Department of Internal Medicine, Department of Family Medicine¹,
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea*

- Abstract -

Background: The application of genetics to obesity has made remarkable progress in recent years. The melanocortin-4 receptor (MC4R) regulates food intake, and possibly that of energy expenditure. The MC4R gene is the most prevalent obesity gene found to date in humans. The prevalence of single nucleotide substitution, replacing valine with isoleucine, at codon 103 was studied, and the role of the MC4R gene polymorphism on the body weight, fat distribution and lipid profile were determined.

Methods: Anthropometry and biochemical studies were performed on 226 subjects (82 male and 144 female subjects). The MC4R genotype was determined by a polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism (RFLP) method. The body fat distributions were measured by computerized tomography.

Results: The frequencies of the homozygotes, Val103Val and Val103/Ile, were 88.9 and 11.1%, respectively. The frequencies of the heterozygotes were similar (11.8 vs. 10.6%) in the control and obese groups. However, the heterozygotes had lower waist-to-hip ratios (WHR) ($p=0.033$) and visceral fat masses ($p=0.038$) compared to the homozygotes. In the obese group, the heterozygotes had lower body mass indices (BMI) and visceral fat masses ($p=0.043$ and $p=0.044$, respectively). The heterozygote males had lower BMI and fasting plasma glucose levels ($p=0.046$ and $p<0.001$, respectively) than the homozygote males. The heterozygote females tended to have lower WHR ($p=0.081$) than the homozygote females.

접수일자: 2003년 2월 17일, 통과일자: 2003년 4월 14일, 책임저자: 서영성, 계명대학교 동산의료원 가정의학과

* 본 연구는 보건복지부 보건과학기술진흥사업(00-PJ3-PG6-GN07-0001)의 지원에 의하여 이루어진 것임

Conclusion: These results suggest that mutations in the MC4R gene are likely to be a cause of human obesity, and possibly of metabolic syndrome (**J Kor Diabetes Asso 27:123~131, 2003**).

Key Words: Melanocortin-4 receptor, Obesity, Metabolic syndrome

서 론

비만은 에너지 섭취와 소비의 불균형으로 체내에 지방조직이 과도하게 축적되어 발생한다. 비만은 당뇨병, 고혈압, 고지혈증 및 동맥경화증의 위험인자로 최근 관심이 증가하고 있으며 유전자 단위에서 비만의 원인 및 병태생리를 규명하려는 연구가 활발하게 진행되고 있다. 비만의 발생에는 유전적인 요인이 50%에서 90%까지 관여하는 것으로 보고되었¹⁾ 서구화된 식습관 및 활동량의 감소 등 환경적인 요인도 비만의 발생에 관여하는데 특히 유전적인 요인이 동반되었을 때 상승작용을 하는 것으로 알려져 있다²⁾.

처음으로 ob gene이 발견되고 그 산물인 렙틴이 체중조절에 관여하는 호르몬으로 알려지면서³⁾ 비만과 관련된 유전자들의 규명 및 이들의 연관성에 관한 많은 연구들이 있었다. 음식섭취 및 에너지 대사에 관여하는 pro-opiomelanocortin (POMC)은 렙틴에 의해 유전자 발현이 증가되며⁴⁾ POMC로부터 생성된 alpha melanocyte stimulating hormone (α -MSH)은 중추신경계의 시상하부에 존재하는 melanocortin-4 receptor (MC4R)에 작용하여 음식섭취를 감소시킨다⁵⁾. 쥐를 대상으로 MC4R 유전자 활성을 제거한 결과 과식, 고인슐린혈증, 고혈당을 동반한 비만이 관찰되었고 혈중 렙틴 레벨이 높게 측정되었다⁶⁾. 또한 시상하부에서 MC4R에 길항작용을 하는 agouti 단백질 돌연변이로 인해 이소성으로 과량 발현되는 쥐에서 비만이 유발되었는데 MC4R 유전자 활성을 제거한 쥐의 표현형과 유사하게 나타났다⁷⁾. 비만환자 또는 비만가계를 대상으로 유전자를 조사한 연구에서도 MC4R 유전자의 변이가 관찰되었다⁸⁻¹²⁾. 이에 저자들은 MC4R 유전자 다형성의 빈도와 이로 인한 신체계측지수, 복부지방 분

포 및 혈중 지질, 공복혈당 및 렙틴 농도 차이를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2001년 4월부터 2002년 3월까지 계명대학교 동산의료원 비만클리닉과 건강증진센터 방문자 중 갑상선기능 이상, 부신피질호르몬 복용력 및 신기능장애가 없는 226명 (남자 82명, 여자 144명)을 대상으로 하였다. 평균 연령은 36.7 ± 14.8 세, 평균 체질량지수는 $28.3 \pm 5.8 \text{ kg/m}^2$ 이었다. 체질량지수 25 kg/m^2 미만은 정상체중군 (85명)으로, 25 kg/m^2 이상은 비만군 (141명)으로 분류하였다.

2. 방법

1) 신체계측 및 복부지방 측정

신체계측은 신장과 체중을 신장-체중 자동측정계 (FA-94H, Fanics, Korea)로 측정하였고, 줄자를 이용하여 허리둘레와 엉덩이둘레를 측정하여 허리엉덩이둘레비를 계산하였다. 복부지방의 측정은 컴퓨터 단층촬영 (Somatom Plus 32, Siemens, Germany)으로 4번과 5번 요추골 부위 (배꼽부위)에서 촬영하여 내장된 컴퓨터를 이용하여 피하지방과 내장지방을 계산하였다.

2) 혈액검사

혈청 지질 분석을 위해 10시간 공복 후 채혈하여 지질 분석 계측기 (COBAS integra 800, Roche, Switzerland)로 총 콜레스테롤, 중성 지방, 고밀도 지단백을 측정하고 저밀도 지단백을 계산하였다. 공복혈당은 포도당 산화법 (COBAS integra 800, Roche,

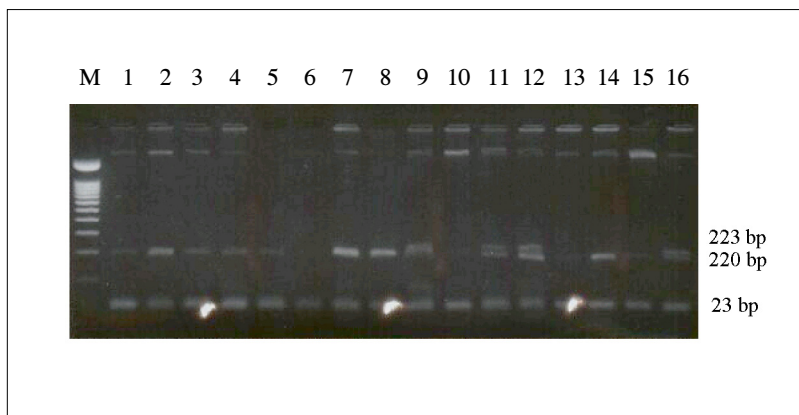


Fig. 1. Agarose gel electrophoretic results of MC4R gene after PCR amplification and digestion with Hinc II restriction enzyme. M, molecular-weight marker; Lane 9, 11, 12, Val103Ile; Others, Val103Val

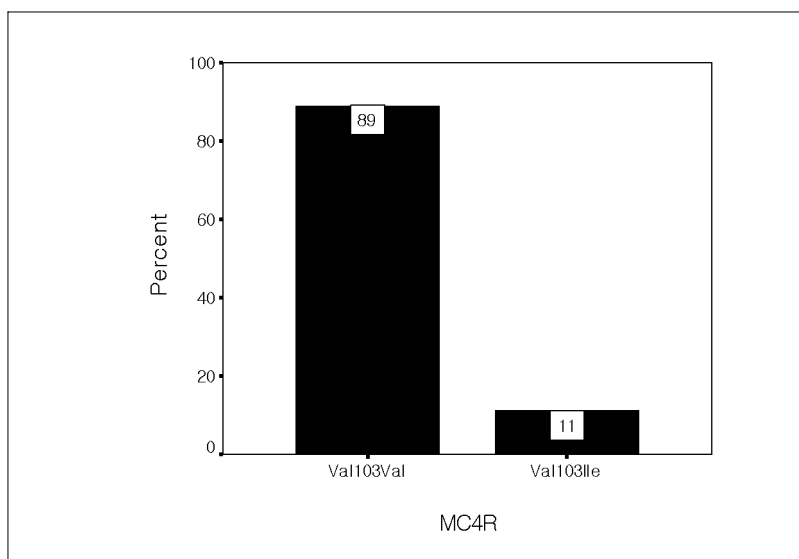


Fig. 2. Distribution of MC4R genotypes.

Switzerland)으로 측정하였고 혈중 렙틴 농도는 ACTIVE Human Leptin IRMA kit (DSL Inc., Texas, USA)을 사용하여 측정하였다.

3) 유전자 분석

(1) Genomic DNA 추출

대상자의 말초혈액을 EDTA 튜브에 채혈하여 페놀-

크로로포름 기법을 사용하여 단핵구내의 DNA를 분리하였다. 건조시킨 DNA를 TE 완충용액 (10 mM Tris HCL, pH8.0, 1 mM EDTA)에 녹여 분광광도계로 측정한 후 -70℃에 보관하였다.

(2) 중합효소 연쇄반응

MC4R 유전자를 증폭시키기 위해 중합효소 연쇄반응을 시행하였다. 중합효소 연쇄반응을 위한 MC4R의

Table 1. Genotype Frequencies of MC4R Gene in Control and Obese Group

	Control (BMI < 25 kg/m ²)	Obese (BMI ≥ 25 kg/m ²)
Val103Val	75 (88.2%)	126 (89.4%)
Val103Ile	10 (11.8%)	15 (10.6%)

Comparisons by Pearson Chi-Square
p-value=0.794

Table 2. Comparisons of Clinical and Laboratory Profiles According to Genotypes of MC4R

	Val103Val (n=201)	Val103Ile (n=25)	p-value
Age (year)	36.7±15.29	37.3±10.10	NS
Sex (M/F)	77/124	5/20	NS
BMI (kg/m ²)	28.5±5.80	26.5±5.50	NS
WHR	0.89±0.071	0.85±0.076	0.033
VSR	0.6±0.33	0.5±0.28	NS
Visceral fat (cm ²)	125.7±74.41	92.4±48.88	0.038
Subcutaneous fat (cm ²)	236.0±118.07	192.0±102.05	NS
FPG (mmol/L)	5.0±1.60	4.6±1.00	NS
TC (mmol/L)	4.9±1.23	4.9±1.30	NS
TG (mmol/L)	1.7±1.27	1.5±1.16	NS
HDL (mmol/L)	1.3±0.31	1.3±0.50	NS
LDL (mmol/L)	2.9±0.97	2.9±1.02	NS
Leptin (ng/mL)	11.9±12.74	8.7±9.38	NS

Comparisons by Student t-test

Data are means SD, NS: not significant

BMI: body mass index, WHR: waist-hip ratio, VSR: visceral-subcutaneous ratio, FPG: fasting plasma glucose, TC: total cholesterol, TG: triglyceride, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein

sense Primer는 5'-ATG GAG GGT GCT ACG AGC AAC T-3'로 하였고, antisense primer는 5'-TCT GTA CTG TTT AAT AGG GTG TTG-3'로 하였다. 튜브에 genomic DNA 400 ng, taq polymerase 2 unit, sense primer와 antisense primer를 각각 30 pmol, dNTP 2.5 mmol, MgCl₂ 1.5 mmol과, 중합효소 연쇄 반응 완충액(10 mmol Tris-HCl, 50 mmol KCl, 0.1% Triton X-100)을 넣고 총 반응액은 30 μ L가 되도록 하였다. 중합효소 연쇄반응은 Omni Gene (Hybaid Limited, U.K.)을 이용하여 반응 혼합액을 95

℃에서 3분간 가열한 후 95℃에서 15초, 50℃에서 15초, 72℃에서 45초 가열하는 과정을 한 주기로 하여 35주기 반복하여 DNA를 증폭하고 마지막 연장은 72℃에서 10분간 유지하였다.

(3) 제한효소 절단 길이 다형성 (restriction fragment length polymorphism, RFLP)

증폭된 유전자 산물을 제한효소 Hinc II를 37℃에서 하룻밤 처리하여 절단된 DNA 분절을 관찰하였다. G allele는 절단되어 200 염기쌍과 23 염기쌍의 띠로 나타나며 A allele가 존재하는 경우 Hinc II 절단부위

Table 3. Comparisons of Clinical and Laboratory Profiles in Control and Obese Group according to Genotypes of MC4R

	Control Group			Obese Group		
	Val103Val (n=75)	Val103Ile (n=10)	p-value	Val103Val (n=126)	Val103Ile (n=15)	p-value
Age (year)	35.7±14.94	34.7±10.26	NS	37.3±15.52	39.1±9.95	NS
Sex (M/F)	32/43	3/7	NS	45/81	2/13	NS
BMI (kg/m ²)	22.3±1.69	21.1±2.49	NS	32.1±3.97	30.2±3.54	0.042
WHR	0.84±0.058	0.81±0.046	NS	0.92±0.061	0.89±0.074	NS
VSR	0.6±0.40	0.5±0.29	NS	0.6±0.28	0.5±0.29	NS
Visceral fat (cm ²)	70.5±37.23	55.8±26.35	NS	160.8±61.31	122.4±42.27	0.044
Subcutaneous fat (cm ²)	131.1±49.06	116.2±50.44	NS	302.7±99.08	254.1±91.30	NS
FPG (mmol/L)	4.4±0.65	4.2±0.67	NS	5.3±1.88	4.7±1.07	NS
TC (mmol/L)	4.5±1.14	4.7±1.28	NS	5.2±1.22	5.0±1.35	NS
TG (mmol/L)	1.1±0.68	1.0±0.61	NS	2.0±1.43	1.9±1.33	NS
HDL (mmol/L)	1.4±0.36	1.5±0.57	NS	1.2±0.26	1.2±0.42	NS
LDL (mmol/L)	2.6±0.87	2.7±0.81	NS	3.0±0.99	3.0±1.16	NS
Leptin (ng/mL)	4.3±2.96	3.9±3.55	NS	18.0±14.26	16.7±10.97	NS

Comparisons by Man Whitney U-test

Data are means SD, NS: not significant

BMI: body mass index, WHR: waist-hip ratio, VSR: visceral-subcutaneous ratio, FPG: fasting plasma glucose, TC: total cholesterol, TG: triglyceride, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein

가 소실되므로 이형접합체인 경우 200 염기쌍과 23 염기쌍 외에 223 염기쌍도 나타나게 된다. 제한효소를 처리한 DNA 분절을 3% 한천 겔에서 전기영동하여 관찰하였다 (Fig. 1).

4) 통계분석

통계분석은 SPSS 11.0 프로그램을 이용하였고 측 정치는 평균과 표준편차로 표시하였다. 정상체중군과 비만군의 유전자변이 빈도를 조사하고, 카이제곱 검증 으로 유의성을 검증하였다. 유전자형에 따른 임상지표 와 복부지방 분포를 비교하기 위해 Student t-test를 시 행하였고 체중 및 성별에 따른 비교는 Man Whitney U-test를 이용하였다. 통계학적인 유의수준은 $p<0.05$ 로 하였다.

결 과

1. MC4R 유전자 다형성의 빈도

MC4R 유전자형의 분포는 동형접합체군 (Val103Val) 이 201명 (88.9%)이었고, 이형접합체군 (Val103Ile)이 25명 (11.1%)이었다 (Fig. 2). 정상체중군의 유전자형 분포는 Val103Val이 75명 (88.2%), Val103Ile이 10명 (11.8%)이었고 비만군은 Val103Val이 126명 (89.4%), Val103Ile이 15명 (10.6%)으로 정상체중군과 비만군 사이에 유전자형 분포는 통계적으로 유의한 차이가 없 었다 (Table 1).

2. 유전자 변이에 따른 임상 특징

MC4R 유전자의 이형접합체군이 동형접합체군보다 허리엉덩이둘레비 ($p=0.033$)와 내장지방량 ($p=0.038$) 이 유의하게 낮았다 (Table 2). 정상체중군과 비만군을 나누어 유전자형에 따른 임상 특징을 비교한 결과 정

Table 4. Comparisons of Clinical and Laboratory Profiles in Male and Female Group according to Genotypes of MC4R

	Male Group			Female Group		
	Val103Val (n=77)	Val103Ile (n=5)	p-value	Val103Val (n=124)	Val103Ile (n=20)	p-value
Age (year)	28.8±14.02	33.8±9.01	NS	41.6±14.00	38.2±10.38	NS
BMI (kg/m ²)	28.1±5.10	23.8±4.30	0.046	28.7±6.21	27.2±5.64	NS
WHR	0.91±0.064	0.89±0.093	NS	0.88±0.074	0.85±0.073	0.081
VSR	0.8±0.39	1.0±0.23	NS	0.5±0.25	0.4±0.16	NS
Visceral fat (cm ²)	131.2±55.18	106.6±70.63	NS	123.0±75.11	88.9±44.28	NS
Subcutaneous fat (cm ²)	207.4±125.08	107.2±64.36	NS	250.2±112.37	213.2±99.83	NS
FPG (mmol/L)	5.0±1.36	3.7±0.37	<0.001	5.0±1.73	4.8±0.94	NS
TC (mmol/L)	4.9±1.45	4.4±0.87	NS	4.9±1.09	5.0±1.38	NS
TG (mmol/L)	1.9±1.48	2.1±1.99	NS	1.6±1.11	1.4±0.86	NS
HDL (mmol/L)	1.2±0.31	1.2±0.62	NS	1.3±0.31	1.4±0.48	NS
LDL (mmol/L)	2.8±1.04	2.3±0.43	NS	2.9±0.93	3.0±1.08	NS
Leptin (ng/mL)	4.9±5.87	1.3±1.44	NS	15.1±13.77	11.2±9.637	NS

Comparisons by Man Whitney U-test

Data are means SD, NS: not significant

BMI: body mass index, WHR: waist-hip ratio, VSR: visceral-subcutaneous ratio, FPG: fasting plasma glucose, TC: total cholesterol, TG: triglyceride, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein

상체중군에서는 임상적, 생화학적 지표 및 복부지방 분포에 유의한 차이가 없었고 비만군에서는 이형접합 체군이 동형접합체군보다 체질량지수 ($p=0.042$)와 내장 지방 ($p=0.044$)이 낮았다 (Table 3). 남자와 여자를 구분하여 비교한 결과 남자에서는 이형접합체군의 체질량 지수 ($p=0.046$)와 공복혈당 ($p<0.001$)이 유의하게 낮았 으며 여자에서는 허리엉덩이둘레비가 낮은 경향을 보 였다 ($p=0.081$) (Table 4).

고 찰

멜라노코틴 수용체 (melanocortin receptor)는 다섯 종류가 알려져 있으며 MC4R은 중추신경계에 존재하 면서 POMC에서 유래된 α -MSH와 작용한다. MC4R 은 332개의 아미노산으로 구성된 G-단백연결 수용체 (seven-transmembrane G-protein coupled receptors, GPCR)로 중추신경계, 특히 시상하부핵에 존재하면서 ^{13,14)} 식욕조절과 에너지 대사에 관여한다¹⁵⁾. 음식섭취

의 조절은 중추신경계의 신호전달체계에 의해 이루어 지는데 랩틴은 시상하부의 궁상핵 (arcuate nucleus)에 존재하는 POMC/CART 혹은 NPY/AGRP 신경세포를 조절하여 음식섭취와 에너지 항상성을 조절하게 된다 ^{16,17)}. 식욕을 증가시키는 작용을 하는 NPY/AGRP 신 경세포는 랩틴에 의해 억제되며 반대로 POMC/CART 신경세포는 발현이 증가되어 음식섭취를 억제하는 작 용을 한다. 비만한 사람에서는 혈중 랩틴 레벨이 증가 해 있으며 표적장기에서 랩틴에 대한 저항성으로 인해 서 비만이 발생하는 것이 db mice를 통해 잘 알려져 있으나 실제로 사람에서는 랩틴 수용체의 이상은 잘 알려져 있지 않고 오히려 MC4R 같은 랩틴의 신호전 달의 하부표적물질의 이상으로 인해 저항성이 유발되 어 비만이 발생하는 것으로 생각된다. POMC 유전자 의 이상이 동반된 비만 환자에서도 랩틴의 혈중수치가 증가되어 있는 것이 보고되어 있어 POMC 산물인 멜 라노코틴과 그 수용체인 MC4R 및 랩틴이 연관관계가 있는 것으로 생각된다.

사람의 체중조절에 있어서 멜라노코틴 체계가 중요한 역할을 한다는 것이 POMC와 MC4 receptor 유전자 변이를 발견함으로써 밝혀지게 되었다. MC4R gene은 지금까지 알려진 단일유전자 이상에 의한 비만 중 가장 빈도가 높은 것으로 알려져 있다. 사람에서 MC4R과 관련된 비만 표현형은 MC4R이 결핍된 쥐와 유사하다. 이들은 심한 비만형을 보이며 신경내분비 기능은 정상이었다. 최근에 쥐를 통한 실험에서 MC4R 경로의 손상이 인슐린 분비억제 신경조절을 손상시켜 고인슐린혈증을 유발하며¹⁸⁾ 비만 및 대사증후군과 관련된 것으로 여겨진다. 식이 및 체중조절에서 멜라노코틴 경로의 중요성은 agouti (Ay/a) mice에서도 잘 나타난다. Ay/a는 상염색체우성유전을 하며 MC1R에 길항작용을 하여 얻은 털 색깔 (yellow coat colour)을 띠며 중추신경계에서 이소성 발현을 통해 MC4R을 길항하여 비만표현형을 나타내게 되며^{19,20)}, MC4R의 작용제 (agonist)는 식욕을 억제하며 길항제 (antagonist)는 식욕을 촉진시킨다는 연구 결과가 알려져 있다²¹⁾. Farooqi 등은 중증 비만환자의 4%가 MC4R의 돌연변이로 인한 멜라노코틴 신호전달에 결함이 있으며 결과적으로 렙틴저항성을 보인다고 보고하였다¹⁰⁾.

심한 소아비만이나 비만 가족력이 있는 환자를 대상으로 MC4R의 coding region의 변이를 조사한 연구에서 Ser127Leu, Ala244Glu 및 Pro299His 이형접합체변이가 알려졌으며 돌연변이 결과 수용체가 세포질 내에 보유되어 있어 α -MSH의 작용이 차단되는 것을 확인하였다²²⁾. Gotoda 등은 비만 환자 40명을 대상으로 MC4R의 유전자 다형성을 검사하였는데 2명에서 codon 103에서 valine이 isoleucine으로 치환된 이형접합체가 발견되었다. 또한 322명을 대상으로 모집단에 기초한 역학조사 (population-based epidemiological survey)를 실시하였는데 비만군과 정상체중군에서 유전자형의 빈도에 차이가 없었으며 이형접합체군과 동형접합체군 사이에 신체계측 및 생화학적 지표에도 차이가 없다고 보고하였다¹¹⁾. Rosmond 등은 무작위 추출한 284명을 대상으로 MC4R의 Val103Ile 이형접합체변이 빈도와 이로 인한 표현형을 조사하였는데 Val103Ile 이형접합체변이 빈도는 5%였으며 이들 이

형접합체변이를 가지는 군에서 허리엉덩이둘레비 및 체질량지수가 낮게 측정되었으며 혈중 렙틴레벨과 총 콜레스테롤도 낮은 경향을 보였다²³⁾.

본 연구에서 Val103Ile 이형접합체변이 빈도는 비만군과 정상체중군에서 차이가 없었으나 이형접합체군이 동형접합체군보다 허리엉덩이둘레비와 내장지방량이 낮았고 특히 비만군에서는 이형접합체군이 동형접합체군에 비해 체질량지수와 내장지방량이 낮았다. 또한 남자에서는 이형접합체군이 체질량지수와 공복 혈당이 유의하게 낮았으며 여자에서는 허리엉덩이둘레비가 낮은 경향을 보였다. 혈중 렙틴 농도는 이형접합체군이 동형접합체군보다 낮은 경향을 보였으나 통계학적 유의성은 보이지 않았다. 이러한 결과는 MC4R 유전자의 변형이 비만과 복부지방 분포 및 내당능에 영향을 주는 것으로 생각되며 MC4R에 특이적으로 작용하는 물질들이 발견된다면 새로운 비만치료 및 대사증후군 치료 후보로 연구되는 것이 가능할 것으로 사료된다. 비만은 유전 및 환경적인 요인이 복합적으로 작용하여 발생하는 질병이나 비만에 대한 연구는 식습관이나 생활양식, 주위환경 등 외부적인 요인에 대한 분석이 어려운 것이 한계점으로 생각되며 향후 대상자를 늘리고 외부적인 요인을 고려한 체계적인 연구가 지속되어야 할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경: 비만은 심혈관질환과의 연관성으로 중요도가 증가하고 있으며 최근 비만의 발생에 관여하는 유전자의 규명 및 체중조절에 관여하는 유전자나 신경전달 물질 단계에서 비만을 치료하려는 연구가 활발하다. 동물실험과 비만가족을 대상으로 한 연구에서 멜라노코틴-4 수용체 (MC4R)의 변이가 에너지 대사 및 식욕조절에 영향을 주어 비만 발생에 관여하는 것으로 알려져 있다. 본 연구는 MC4R의 Val103Ile 다형성의 빈도 및 MC4R 유전자형에 따른 신체계측지수와 복부지방 분포, 그리고 혈중 지질, 공복혈당 및 렙틴 농도 차이를 알아보고자 시행되었다.

방법: 226명 (남자 82명, 여자 144 명)을 대상으로 체질량지수 25 kg/m^2 미만은 정상체중군 (85명)으로,

25 kg/m² 이상은 비만군(141명)으로 분류하였다. 신장과 체중을 측정하여 체질량지수를 계산하고 컴퓨터 단층촬영기를 이용하여 복부피하지방과 복부내장지방을 측정하였다. MC4R의 다형성은 중합효소 연쇄반응과 제한효소절단길이 다형성분석법을 이용하여 조사하고, MC4R 다형성에 따른 비만 관련 변수와 생화학적 지표를 비교 분석하였다.

결과: MC4R 유전자형 분포는 Val103Val형이 88.9%, Val103Ile형이 11.1%였고 정상체중군과 비만군에서 유전자형의 빈도는 차이가 없었다. MC4R 유전자의 Val103Ile 이형접합체군에서 동형접합체군에 비해 허리엉덩이둘레비(p=0.033)와 내장지방(p=0.038)이 의미 있게 낮았으나 혈중지질, 공복혈당 및 렙틴농도는 유의한 차이가 없었다. 비만군과 정상체중군을 구분하여 비교한 결과 비만한 이형접합체군이 비만한 동형접합체군보다 체질량지수(p=0.042)와 내장지방(p=0.044)이 의미 있게 낮았고 혈중지질, 공복혈당 및 렙틴농도는 유의한 차이가 없었다. 남, 여 구분하여 비교한 결과 남자 이형접합체군이 남자 동형접합체군보다 체질량지수(p=0.046)와 공복혈당(p<0.001)이 유의하게 낮았으며 여자 이형접합체군은 여자 동형접합체군보다 허리엉덩이둘레비가 낮은 경향을 보였으나 통계적인 유의성은 관찰되지 않았다(p=0.081).

결론: MC4R 유전자 다형성은 비만과 복부지방 분포 및 대사성 증후군에 영향을 미칠 가능성이 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- Barsh GS, Farooqi IS, O'Rahilly S: *Genetics of body-weight regulation*. *Nature* 404:644-651, 2000
- Spiegelman BM, Flier JS: *Obesity and the regulation of energy balance*. *Cell* 104:531-543, 2001
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM: *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. *Nature* 372:425-432, 1994
- Schwartz MW, Seeley RJ, Woods SC, Weigle DS, Campfield LA, Burn P, Baskin DG: *Leptin increases hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA expression in the rostral arcuate nucleus*. *Diabetes* 46:2119-2123, 1997
- Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG: *Central nervous system control of food intake*. *Nature* 404:661-671, 2000
- Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q, Berkemeier LR, Gu W, Kesterson RA, Boston BA, Cone RD, Smith FJ, Campfield LA, Burn P, Lee F: *Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice*. *Cell* 88:131-141, 1997
- Lu D, Willard D, Patel IR, Kadwell S, Overton L, Kost T, Luther M, Chen W, Woychik RP, Wilkison WO: *Agouti protein is an antagonist of the melanocyte-stimulating-hormone receptor*. *Nature* 371:799-802, 1994
- Hinney A, Becker I, Heibult O, Nottebom K, Schmidt A, Ziegler A, Mayer H, Siegfried W, Blum WF, Remschmidt H, Hebebrand J: *Systematic mutation screening of the pro-opiomelanocortin gene: identification of several genetic variants including three different insertions, one nonsense and two missense point mutations in probands of different weight extremes*. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3737-3741, 1998
- Sina M, Hinney A, Ziegler A, Neupert T, Mayer H, Siegfried W, Blum WF, Remschmidt H, Hebebrand J: *Phenotypes in three pedigrees with autosomal dominant obesity caused by haploinsufficiency mutations in the melanocortin-4 receptor gene*. *Am J Hum Genet* 65:1501-1507, 1999
- Farooqi IS, Yeo GS, Keogh JM, Aminian S, Jebb SA, Butler G, Cheetham T, O'Rahilly S: *Dominant and recessive inheritance of morbid*

- obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *J Clin Invest* 106:271-279, 2000
11. Hinney A, Schmidt A, Nottebom K, Heibult O, Becker I, Ziegler A, Gerber G, Sina M, Gorg T, Mayer H, Siegfried W, Fichter M, Remschmidt H, Hebebrand J: *Several mutations in the melanocortin-4 receptor gene including a nonsense and a frameshift mutation associated with dominantly inherited obesity in humans. J Clin Endocrinol Metab* 84:1483-1486, 1999
 12. Gotoda T, Scott J, Aitman TJ: *Molecular screening of the human melanocortin-4 receptor gene: identification of a missense variant showing no association with obesity, plasma glucose, or insulin. Diabetologia* 40:976-979, 1997
 13. Mountjoy KG, Mortrud MT, Low MJ, Simerly RB, Cone RD: *Localization of the melanocortin-4 receptor (MC4-R) in neuroendocrine and autonomic control circuits in the brain. Mol Endocrinol* 1298-1308, 1994
 14. Gantz I, Miwa H, Konda Y, Shimoto Y, Tashiro T, Watson SJ, DelValle J, Yamada T: *Molecular cloning, expression, and gene localization of a fourth melanocortin receptor. J Biol Chem* 268: 15174-15179, 1993
 15. Cummings DE, Schwartz MW: *Melanocortins and body weight: a tale of two receptors. Nat Genet* 26:8-9, 2000
 16. Baskin DG, Breininger JF, Schwartz MW: *Leptin receptor mRNA identifies a subpopulation of neuropeptide Y neurons activated by fasting in rat hypothalamus. Diabetes* 48:828-833, 1999
 17. Cheung CC, Clifton DK, Steiner RA: *Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. Endocrinology* 138: 4489-4492, 1997
 18. Cone RD: *Haploinsufficiency of the melanocortin-4 receptor deficiency. J Clin Invest* 106: 185-187, 2000
 19. Miller MW, Duhl DM, Vrieling H, Cordes SP, Ollmann MM, Winkes BM, Barsh GS: *Cloning of the mouse agouti gene predicts a secreted protein ubiquitously expressed in mice carrying the lethal yellow mutation. Genes Dev* 7:454-467, 1993
 20. Cone RD, Lu D, Koppula S, Vage DI, Klungland H, Boston B, Chen W, Orth DN, Pouton C, Kesterson RA: *The melanocortin receptors: agonists, antagonists, and the hormonal control of pigmentation. Recent Prog Horm Res* 51:287-317, 1996
 21. Fan W, Boston BA, Kesterson RA, Hruby VJ, Cone RD: *Role of melanocortineric neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. Nature* 385:165-168, 1997
 22. Lubrano-Berthelier C, Durand E, Dubern B, Shapiro A, Dazin P, Weill J, Ferron C, Froguel P, Vaisse C: *Intracellular retention is a common characteristic of childhood obesity-associated MC4R mutations. Hum Mol Genet* 12:145-153, 2003
 23. Rosmond R, Chagnon M, Bouchard C, Bjorntorp P: *A missense mutation in the human melanocortin-4 receptor gene in relation to abdominal obesity and salivary cortisol. Diabetologia* 44:1335-1338, 2001