

Uncoupling Protein 3 유전자 다형성과 비만 및 혈중 지질 농도와의 관계

계명대학교 동산의료원 내과학교실, 가정의학과교실¹

김 미 정 · 서 영 성¹

The Association in the Uncoupling Protein 3 Gene Polymorphism with Obesity and Lipid Profile

Mi-Jung Kim, Young-Sung Suh

*Department of Internal medicine, Department of Family medicine¹,
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea*

요 약

연구배경: 비만은 환경적 요인, 식습관, 에너지 소모의 조절하는 여러 인자들의 상호 작용으로 발생한다. 에너지 소비에는 신체적인 운동과 더불어 열 생산에 의해 이루어진다. 비만의 유전적인 원인으로 여러 유전자의 다형성이 연관 있음이 보고되고 있다. 이 중 골격근에서 발현되는 UCP3가 에너지 소모와 비만에 중요한 역할을 할 것으로 보고되고 있다. 본 연구는 UCP3의 유전자 55C/T 다형성 빈도와 다형성에 따른 지방 분포의 차이와 혈중 지질 변화를 알아보고자 시행하였다.

방법: 2001년 4월부터 2002년 3월까지 계명대학교 동산의료원 건강증진센터를 방문한 김진자 85명(남자 35명, 여자 65명)을 건강 내조군으로 하였고, 비만군은 체중 조절을 목적으로 비만 클리닉을 방문한 환자 중 체질량지수(BMI) 25 kg/m² 이상인 환자 141명(남자 47명, 여자 94명)을 대상으로 하였다. 갑상선기능장애, 당뇨병, 부신피질호르몬 복용자 및 신장기능 장애가 있는 환자는 제외하였다.

신장과 체중, 체질량지수를 측정하였고 컴퓨터단층촬영기를 이용하여 복부 피하지방량과 복부 내장지방량을 계산하였다. 혈액검사를 실시하고, DNA 중합효소연쇄반응과 제한효소절단길이 다형성 분석법을 이용하여 -55 C/T 다형성을 검사하였다. 110 염기쌍, 64 염기쌍, 20 염기쌍인 경우를 정상동형체, 110 염기쌍, 84 염기쌍, 64 염기쌍과 20 염기쌍인 경우를 이형접합체, 110 염기쌍과 84 염기쌍인 경우 변이동형체 판독하였고, 비만 관련 변수와 혈중 지질 농도를 비교 분석하였다.

결과: 전체 대상군은 226명으로 남자 85명(37.6%) 여자 141명(62.4%)이었고, 나이는 평균 36.7±14.8세, 체질량지수는 28.3±5.8 kg/m²이었다.

UCP3 유전자 -55C/T 다형성의 빈도는 정상동형접합체군(-55C/C)이 121명(53.5%) 이형접합체군(-55C/T)이 105명(46.5%)이었고, 비만군과 정상군에서 빈도의 차이는 없었다. UCP3 유전자 다형성에 따른 신체체중지수의 비교결과 전체 대상군에서는 유의한 차이를 보이는 변수가 없었고, 비만군을 남녀로 나누어 비교해본 결과 비만 남자군에서 정상동형접합체군보다 이형접합체군의 체질량지수와 복부지방량이 높았고($p<0.05$), 내장지방량이 높은 경향을 보였다.

결론: 이상의 연구결과 기초대사량에 관여하는 UCP3 유전자 다형성이 비만과 연관이 있을 것으로 사료된다.

중심단어: Uncoupling protein 3, 다형성, 비만, 체질량지수

서 론

비만은 환경적 요인, 식습관, 에너지 소모의 조절하는 여러 인자들의 상호 작용으로 발생한다¹⁾. 체중의 유지는 에너지 섭취와 소비의 균형으로 이루어지며, 열량의 소비보다 섭취가 많을 때 비만이 발생한다²⁾. 그러나, 에너지 섭취가 음식물의 섭취로만 이루어지는 것과 달리 에너지 소비는 여러 인자가 관여하므로, 같은 열량의 섭취에도 사람마다 체중의 차이가 날 수 있다³⁾.

에너지 소비에는 신체적인 운동과 더불어 열 생산(thermogenesis)에 의해 이루어진다^{4,5)}. 열 생산은 운동이나 음식물 섭취 없이 정상 체온을 유지하는데 필수적인 기초 대사율 또는 최소한의 열 생산(minimal heat production)과 여러 신체적 또는 생리적 상태에 따라 조절된다⁵⁾. 열 생산에 관여하는 분자생물학적 기전은 첫째, ATP의 소모와 생산이 관련되는 여러 가지 기전이 있으나 생화학적으로나 생리적으로는 무익하며, 또 다른 열 생산 기전에는 떨림에 의한 열 생산(shivering thermogenesis)가 있다^{5,6)}. 이러한 세포질의 열 생산 기전과 더불어 미토콘드리아의 전자 수송(mitochondrial electronic transport)는 세포 열 생산에서 가장 중요한 기전으로 여겨지고 있다⁷⁾. Uncoupling protein (UCP)은 미토콘드리아 내막에 존재하는 운반 단백질(carrier protein)의 일종으로 미토콘드리아 내막의 proton leak을 증가시킴으로써 산화적 인산화(oxidative phosphorylation)와는 무관한 즉, uncoupling oxidation을 통해 ATP 생성이 없는 열 생산을 일으키는 것으로 알려져 있다⁸⁾.

사람의 유전자에는 5가지 미토콘드리아 UCP가 존재한다. UCP1은 갈색 지방 조직에 분포하고 UCP2는 전반적으로 분포하고 있으며 UCP3는 주로 골격근에,

UCP4와 BMCP(UCP5)는 뇌에 존재한다^{8~15)}. 이중 UCP3가 신체 에너지 항상성(body energy homeostasis)을 조절하는데 중요한 역할을 한다고 보고되어 있다^{12,13)}.

UCP3 유전자 내 유전자 변이에는 여러 가지 다형성이 보고되어 있다. 5가지 인트론의 변이(intronic variants), 7가지 silent coding variants, 1가지의 premature stop codon, 1가지 splice donor site내 변이, 4가지의 5 염기서열 내 변이, 그리고 매우 드물게 아미노산 염기서열이 변화된 5가지 변이 등이 보고되고 있다^{16~19)}. 이 중 가장 강력한 표현형을 보이는 것은 엑손(exon) 6 splice donor variant로 African cohort 연구에서 지방 산화의 감소와 비만과 연관이 있음을 보고한 바 있다¹⁹⁾. 최근에는 South Indian과 British Caucasoid subjects 소수에서 UCP3의 핵심 프로모터(core promoter)로 추정되는 55 뉴클레오티드 위치(nucleotide position)의 C/T 다형성이 보고된 바 있다^{12,20)}. 또한, French morbidly obese cohort 연구에서는 UCP3 유전자의 다형성과 제 2형 당뇨병과 관련이 있음이 보고되었다²¹⁾.

이에 저자들은 UCP3의 유전자 55C/T 다형성 빈도와 다형성에 따른 지방 분포의 차이와 혈중 지질 변화를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상자의 선정

정상 대조군은 건강 검진을 목적으로 계명대학교 동산의료원 건강증진센터를 방문한 검진자 85명(남자 35명, 여자 50명)을 대상으로 하였고, 비만군은 체중 조절을 목적으로 비만 클리닉을 방문한 환자 중 체질량지수(body mass index, BMI) 25 kg/m² 이상인 환

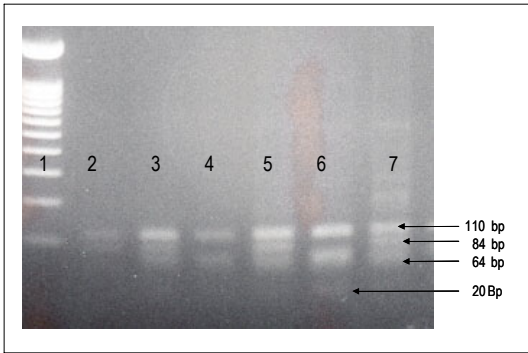


Fig. 1. PCR-RFLP detection of 55C/T Polymorphism of UCP 3 gene.

Lane 1; size marker, Lane 2, 3, 5, 7; heterozygote
Lane 4, 6; normal homozygote

자 141명(남자 47명, 여자 94명)을 대상으로 하였다. 갑상선기능 장애, 당뇨병, 부신피질호르몬 복용자 및 신기능 장애가 있는 환자는 제외하였다.

2. 신체 계측 및 지방 분포의 측정

신장과 체중은 신장-체중 자동측정계(FA-94HR, Fanics, Korea)를 이용하여 측정하고 체질량지수는 체중(kg)/[신장²]으로 계산하였다. 허리둘레는 호기 후 편한 상태에서 기립 시 배꼽을 지나는 선을, 엉덩이 둘레는 기립 시 엉덩이의 가장 큰 둘레 선을 줄자로 측정하여 허리/엉덩이둘레 비(waist to hip ratio, WHR)를 산출하였다. 복부 지방량의 측정은 컴퓨터단층촬영기(Somatom Plus 32R, Siemens, Germany)를 이용하여 L4-5 수준(제대수준)에서 촬영한 후 내장된 컴퓨터를 이용하여 복부 피하지방량과 복부 내장 지방량을 계산하였다.

3. 혈액검사

10시간 금식 후 다음 날 아침 공복 상태에서 채혈하였다. 혈장 포도당농도는 포도당 산화법(glucose oxidase)(Cobas INTEGRA 800^R, Roche, Swiss)으로 측정하였다. 혈장 총 콜레스테롤, 혈장 중성지방, high-density lipoprotein(HDL)-콜레스테롤 및 low-density lipoprotein(LDL)-콜레스테롤 농도는 효소법(COBAS INTEGRA 800R, Roche, Swiss)으로 측정하였다.

4. 유전자 분석

(1) Genomic DNA추출

대상자에서 10 mL 말초 혈액을 EDTA 튜브에 채혈하여 페놀-크로로포름 기법을 사용하여 단백구내의 DNA 분리하였다. 건조시킨 DNA를 TE 완충용액(10 mM Tris HCL, pH 8.0, 1 mM EDTA)에 녹여, 분광광도계로 측정한 후 -70℃에 보관하였다.

(2) 중합효소연쇄반응(Polymerase chain reaction, PCR)

분리한 genomic DNA를 증폭시키기 위해 DNA 중합효소연쇄반응을 시행하였다. Sense primer 5-GGA TAAGGTTTCAGGTCAGGC-3와 antisense primer 5-AAGGGATGAGGGAGGAGAAAA-3를 제작하였다. 연쇄중합반응용액은 PCR tube에 400 ng genomic DNA, 30 pM antisense primer, 30 pM sense primer, 2.5 mM dNTP, 1.5 mM MgCl₂, 2 unit의 taq polymerase, PCR 완충액(10 mM Tris-HCL, 50 mM KCL, 0.1% Triton X-100)을 넣고 총 반응액은 30 μL가 되도록 하였다. DNA 증폭을 위한 PCR은 Omni Gene (Hybaid Limited^R, U.K.)을 이용하여 반응 혼합액을 94℃ 30초 가열하여 template DNA를 단일체로 변성(denaturation) 시키고 이후부터 변성을 94℃에서 30초, 결합(annealing)을 65℃에서 30초, 연장(extension)을 72℃에서 30초 동안 시행하도록 한 주기를 만든 후에, 이 주기를 35회 반복하여 DNA를 증폭하였고 마지막 주기의 연장은 72℃에서 10분간 유지하였다.

(3) 제한효소절단길이 다형성(restriction fragment length polymorphism, RFLP) 분석법

-55C/T 다형성을 제한효소절단길이 다형성 분석법으로 검사하였다. 증폭된 DNA를 제한효소 HAE II로 절단하여 한천 겔에서 전기영동하고 ethidium bromide 용액으로 염색한 후 다형성을 관찰하였다. 110 염기쌍, 64 염기쌍, 20 염기쌍인 경우를 정상동형제, 110 염기쌍, 84 염기쌍, 64 염기쌍과 20 염기쌍인 경우를 이형접합체, 110 염기쌍과 84염기쌍인 경우 변이동형체 판

Table 1. Comparisons of Anthropometric Data and Lipid Profile according to UCP3 Genotypes

Variable	C/C (N=121)	C/T (N=105)	P value
Age (year)	37.45±14.1	35.9±15.6	NS
Sex (male/female)	42/79 (34.7%/65.3%)	40/65 (38.1%/61.9%)	NS
BMI (kg/m ²)	28.1±5.5	28.4±6.2	NS
Waist circumference (cm)	89.7±12.8	90.8±15.1	NS
Hip circumference (cm)	100.8±9.5	100.6±10.6	NS
WHR	0.88±0.70	0.89±0.77	NS
Total abdominal fat (cm ²)	28.8±7.1	29.5±8.0	NS
Visceral fat area (cm ²)	118.0±67.3	126.7±68.6	NS
Subcutaneous fat (cm ²)	219.9±106.4	244.5±127.9	NS
Total abdominal fat (cm ²)	337.9±148.2	371.3±177.2	NS
VSR	0.59±0.33	0.57±0.31	NS
Total cholesterol (mmol/L)	4.94±1.23	4.89±1.26	NS
Triglyceride (mmol/L)	1.71±0.26	1.63±1.27	NS
HDL-cholesterol (mmol/L)	1.26±0.35	1.33±0.35	NS
LDL-cholesterol (mmol/L)	2.90±0.96	2.82±0.99	NS
Fasting plasma glucose (mmol/L)	4.86±1.22	5.07±1.85	NS
Systolic BP (mmHg)	128.3±18.3	127.1±18.2	NS
Diastolic BP (mmHg)	78.7±12.3	79.4±13.8	NS

Data are mean SD, NS: not significant

BMI: body mass index, WHR: waist-hip ratio, Total abdominal fat = visceral fat + subcutaneous fat, VSR: visceral to subcutaneous ratio

Table 2. Frequency of UCP3 Polymorphisms

	BMI (<25kg/m ²)	BMI (≥25 kg/m ²)
C/C (N=121)	43 (50.6%)	78 (55.3%)
C/T (N=105)	42 (49.4%)	63 (44.7%)

P = 0.490

독하였다(Fig. 1).

5. 통계 분석

통계분석은 SPSS 11.0프로그램을 이용하였고 측정치는 평균과 표준편차로 표시하였다. 대조군과 비만군의 유전자변이 빈도를 조사하고, 카이제곱 검정으로 유의성을 검증하였다. 유전자형에 따른 임상지표와 복

부지방 분포를 비교하기 위해 Student t-test를 시행하였다. 통계학적인 유의수준은 p<0.05로 하였다.

결 과

1. UCP3 유전자 변이의 빈도

전체 대상군은 226 명으로 남자 85명(37.6%) 여자 141명(62.4%)이었고, 나이는 평균 연령이 36.7±14.8세, 체질량지수는 28.3±5.8 kg/m² (범위 16.8~46.7 kg/m²)였다(Table 1).

UCP3 유전자 -55C/T 다형성의 빈도는 정상동형접합체군(-55C/C)이 121명(53.5%) 이형접합체군(-55C/T)이 105명(46.5%)이었고, 정상군 85명 중에서 정상동

Table 3. Comparisons of Anthropometric Data and Lipid Profile according to Genotypes of UCP3 in Obese Subjects

	Male		Female	
	C/C (N=27)	C/T (N=20)	C/C (N=51)	C/T (N=43)
Age (year)	28.8±11.8	26.0±14.4	41.6±14.1	43.4±12.9
Systolic BP (mmHg)	86.7±14.3	91.8±16.1	130.2±19.9	131.8±17.4
Diastolic BP (mmHg)	30.5±2.5	91.8±18.9	80.5±11.1	81.9±13.5
BMI (25 kg/m ²)	30.5±2.5	32.9±4.1*	31.9±4.1	32.4±4.3
Waist (cm)	100.2±8.2	106.1±8.8	95.1±9.1	97.4±11.0
Hip (cm)	107.2±7.6	109.9±6.3	105.3±7.1	105.9±8.3
WHR	0.94±0.06	0.95±0.04	0.90±0.06	0.92±0.07
Total body fat (cm ²)	25.2±3.5	27.5±5.3	35.1±5.3	35.7±4.9
Visceral fat (cm ²)	151.9±45.6	181.1±30.2	151.9±71.8	157.2±62.2
Subcutaneous fat (cm ²)	255.1±93.9	324.2±128.7	293.7±88.1	315.8±98.6
Total abdominal fat (cm ²)	406.9±93.4	505.2±121.8*	445.6±119.9	473.0±130.4
VSR	0.68±0.35	0.66±0.3	0.55±0.26	0.52±0.23
Total cholesterol (mmol/L)	5.11±1.29	5.45±1.58	5.15±1.13	5.08±1.15
Triglyceride (mmol/L)	2.45±1.52	2.39±1.98	1.77±1.33	1.79±1.05
HDL-cholesterol (mmol/L)	1.11±0.25	1.29±0.28*	1.28±0.29	1.23±0.27
LDL-cholesterol (mmol/L)	2.88±0.98	3.06±1.11	3.06±0.97	3.03±1.05
Fasting glucose (mmol/L)	5.02±1.47	5.38±1.87	5.11±1.29	5.63±2.42

Data are mean±SD, NS: not significant

BMI: body mass index, WHR: waist-hip ratio, Total abdominal fat = visceral fat + subcutaneous fat, VSR: visceral to subcutaneous ratio,

* p<0.05, Comparison between both group after adjustment for age

형접합체군이 43명 (50.6%), 이형접합체군이 42 명 (49.4%)이었고, 비만군 141명 중에서 정상동형접합 체군이 78명 (55.3%), 이형접합체군이 63명 (44.7%)으 로 빈도의 차이는 없었다 (Table 2).

2. 유전자 변이에 따른 특징

UCP3 유전자 다형성에 따른 신체계측지수와 지질 농도를 비교 결과 전체 대상군에서는 유의한 차이를 보이는 변수가 없었다 (Table 1). 비만군과 정상군을 남녀로 나누어 비교해 본 결과 비만 남자군에서 정상 동형접합체군의 체질량지수가 30.5±2.5, 이형접합체 군의 32.9±4.1로 이형접합체군의 체질량지수가 유의 하게 높았다 (P<0.05) (Table 3). 또한 비만 남자군에

서 복부지방량이 이형접합체군에서 505.2±121.8 cm² 으로 동형접합체군의 406.9±93.4 cm²보다 유의하게 높았고 (P<0.05), 내장지방량은 이형접합체군에서 181.1±30.2 cm²으로 동형접합체군의 151.9±45.6 cm²에 비해 높은 경향을 보였으나 통계학적으로 유의 하지는 않았다 (P=0.54) (Table 3). HDL-콜레스테롤은 비만 남자군에서 이형접합체군이 1.29±0.28 mmol/L 이었고 동형접합체군에서 1.11±0.25 mmol/L로 이형 접합체군에서 유의하게 높았고 (P<0.05), 정상 남자군 에서도 HDL-콜레스테롤이 이형접합체군에서 1.44± 0.36 mmol/L로 이형접합체군의 1.13±0.34 mmol/L보 다 유의하게 높았다. 그러나, 총 콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤, 중성지방, 공복 혈당은 차이를 보이지 않았

Table 4. Comparisons of Anthropometric Data and Lipid Profile according to Gnotypes of UCP3 in Nonobese Subjects

	Male		Female	
	C/C (N=15)	C/T (N=20)	C/C (N=28)	C/T (N=22)
Age (year)	33.6±10.3	29.4±17.5	40.3±14.0	36.5±12.7
Systolic BP (mmHg)	119.6±9.1	118.7±12.1	124.6±17.1	118.8±19.6
Diastolic BP (mmHg)	76.8±6.4	72.7±7.1	73.7±12.7	74.4±12.4
BMI (25 kg/m ²)	22.9±1.5	22.7±1.4	21.7±1.9	21.6±2.0
Waist (cm)	80.7±5.4	79.8±6.3	74.3±6.8	73.3±6.0
Hip (cm)	93.7±3.1	91.4±3.1	90.5±5.6	89.7±5.1
WHR	0.86±0.54	0.87±0.06	0.82±0.06	0.82±0.04
Total body fat (cm ²)	18.3±1.9	16.9±2.4	27.2±2.8	26.7±2.3
Visceral fat (cm ²)	91.4±42.4	85.7±44.5	57.9±25.7	56.5±38.5
Subcutaneous fat (cm ²)	109.3±46.9	92.4±35.8	147.3±55.6	140.3±30.2
Total abdominal fat (cm ²)	200.7±66.4	178.1±70.6	205.3±70.2	196.8±50.8
VSR	0.91±0.40	0.92±0.45	0.42±0.24	0.40±0.17
Total cholesterol (mmol/L)	4.41±1.41	4.52±1.29	4.70±1.17	4.36±0.81
Triglyceride (mmol/L)	1.36±0.67	1.14±0.95	1.07±0.54	1.07±0.54
HDL-cholesterol (mmol/L)	1.13±0.34	1.44±0.36*	1.46±0.42	1.45±0.36
LDL-cholesterol (mmol/L)	2.65±1.07	2.56±0.93	2.75±0.85	2.43±0.66
Fasting glucose (mmol/L)	4.78±1.02	4.42±0.47	4.27±0.62	4.35±0.40

Data are mean±SD

BMI: body mass index, WHR: waist-hip ratio, Total abdominal fat = visceral fat + subcutaneous fat, VSR: visceral to subcutaneous ratio,

* p<0.05, Comparison between both group after adjustment for age

다 (Table 3). 비만 여자군과 정상 여자군에서는 신체 계측지수와 지질 농도, 공복 혈당의 차이는 없었다 (Table 3, 4).

고 찰

본 연구에서는 UCP3의 유전자 55-55C/T 다형성 빈도와 다형성에 따른 신체 계측 및 지방 분포의 차이, 혈중 지질 농도의 연관성을 알아보았다.

UCP3는 주로 골격근에 존재하며 열 생산에 관여하여 신체 에너지 항상성 (body energy homeostasis)을 조절하는데 중요한 역할을 한다고 알려져 있다¹²⁾. UCP2-UCP3 유전자는 11번 염색체에 존재하며 비만

및 고인슐린 혈증과 관련 있는 것으로 알려져 있고, 비만의 후보 유전자로 연구되어 온 여러 유전자 중의 하나이다^{10,20)}.

UCP3의 유전자 다형성과 비만과의 관계를 대하여 발표된 논문은 다수 있으며, 결과 또한 다양하다^{21~26)}. Pima 인디언에서 비만과 정상군에서 유전자 발현 빈도의 차이는 없었으나, -55C/T 변이군에서 골격근의 UCP3 mRNA의 발현이 낮음이 보고 되었다^{21,22)}. 그러나, Otabe 등은 French subjects에서는 55T/T 다형성이 비만군과 정상군 모두에서 체질량지수 증가와 관련이 있다는 상반된 결과를 보고 하였다²³⁾. Mierhaeghe 등은 French cohort에서 UCP3 55C/T 다형성에서 제 2형 당뇨병의 위험도가 낮은 것으로 보고하였다²⁴⁾. 그

러나, Danish population에서 55C/T 변이군과 체질량 지수와 체중 증가, 체지방 분포와는 관련이 없는 것으로 보고된 바 있다²⁵⁾. South Indian과 European data에서는 55C/T 다형성이 여성에서 허리/엉덩이 둘레비의 증가를 보임을 보고하였다²⁶⁾. 본 연구에서는 UCP3 유전자 다형성에 따른 신체계측지수의 비교결과 비만 남자군에서 정상동형접합체군보다 이형접합체군의 체질량지수가 높았고, 비만 남자군에서 이형접합체군의 복부지방함이 유의하게 높았고 내장지방량은 높은 경향을 보였다. 이와 같이 연구 결과가 상반되게 나타나는 것은 다른 인종에서 linkage disequilibrium 정도의 다양성 때문으로 보인다. 그러므로 이후에 UCP3 유전자 내의 유전자 변이에 대한 in vitro 프로모터 연구(promotor study)가 필요할 것으로 사료된다.

대조군에 대한 비만군의 UCP3 발현에 대한 연구 또한 다양한 결과를 보여 주는데, UCP3 mRNA 발현이 증가하거나, 감소 또는 변화가 없다는 다양한 보고가 있다^{22,27~31)}. 일부 보고에서는 증가된 mRNA 발현은 비만군에서 보상적인 UCP3 상향 조절(compensatory UCP3 up-regulation) 때문으로 보고하였다²⁷⁾. 또한, 일부에서는 감소된 mRNA 발현이 비만과 당뇨의 발생의 기전으로 설명하고 있다^{22,28)}. 그리고 이러한 결과의 차이를 study cohorts사이의 성별의 차이로 설명하기도 한다²⁶⁾. 또한, 근육 조직에서 UCP3를 과발현시킨 transgenic mice가 식이 유도 비만 유발에 저항성이 있고 이 쥐에서 공복 혈당, 총 혈청 콜레스테롤, 혈청 인슐린 치가 낮고 포도당 제거율이 높음을 보고한 연구도 있다³²⁾. Weigle 등은 UCP3 발현이 금식 동안(즉, 열 생산이 감소된 동안) 증가한다는 사실은 UCP3가 증가된 유리 지방산 공급에 대한 대사적 적응(metabolic adaptation) 즉, 지방을 우선적인 에너지 원으로 사용하기 위한 생리적 역할에 작용하기 때문으로 보고하였다^{29,33,34)}.

본 연구에서는 비만 및 정상 남자군에서 HDL-콜레스테롤이 이형접합체군에서 정상동형접합체군에 비해 유의하게 낮은 결과를 보였는데($P<0.05$), 이것은 French cohort 연구에서 55T/T 다형성에서 이형접합체군의 총 콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤이 유의하게 증가되었으며, HDL-콜레스테롤은 낮은 경향을 보

이는 결과와 일치한다²⁴⁾. 그러나, UCP3가 비만과 연관성이 있을 것이라는 결과와는 상반되는 결과이다. UCP3의 다형성이 지질 대사에 미치는 영향에 대한 기전은 현재까지 명확히 알려져 있지 않으며, 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

이상의 연구결과 기초대사량에 관여하는 UCP3 유전자 다형성이 비만과 연관성이 있을 것으로 사료되며, 향후 UCP3의 다른 다형성과 비만과의 관련성에 대한 연구 및 지질 대사에 미치는 영향에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

ABSTRACT

Background: Uncoupling protein 3 (UCP3) is a mitochondrial transmembrane carrier that uncouples oxidative ATP phosphorylation. With the capacity to participate in thermogenesis and energy balance, UCP3 is an important obesity candidate gene. A variant in the putative promoter region of UCP3 (-55 C/T) has recently been identified, and an association with obesity reported. We studied the association of this polymorphism with obesity and lipid profile.

Methods: The -55 C/T polymorphism of the UCP3 gene has been genotyped in 226 subjects (obese 141, normal 85). Anthropometric data was obtained from physical examination and medical records. Fasting plasma glucose, lipid profiles were measured. And body fat distributions were measured by computerized tomography (CT).

The 55C/T polymorphism of UCP3 gene were determined by polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism (RFLP) method.

Results: The frequency of heterozygotes (-55C/T) was 46.5%. The frequency of heterozygotes was similar (49.4 vs 44.7 %) in the control and obese group. For male obese group, the heterozygotes male had higher body mass index (BMI) ($P<0.05$) and higher total abdominal fat mass ($P<0.05$) and visceral

fat mass ($P=0.54$). For obese and control group, the heterozygotes male had lower Low-density lipoprotein cholesterol than homozygotes male ($P<0.05$).

Conclusion: These results suggest that mutations in the UCP3 gene are likely to be a cause of human obesity.

Key Words: Uncoupling protein 3, Polymorphism, obesity, Body mass index

참 고 문 헌

1. Stunkard AJ. Current views on obesity. *Am J Med* 1996;100:230-236.
2. Ravussin E, Lillioja S, Knowler WC, Christin L, Freymond D, Abbott W, et al. Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *N Engl J Med* 1998;318:467-472.
3. Saltzman E, Roberts SB. The role of energy expenditure in energy regulation: findings from a decade of research. *Nutr Rev* 1995;53:209-220.
4. Mitchell P. Keilins respiratory chain concept and its chemiosmotic consequences. *Science* 1979;206:1148-1159.
5. Rolfe DFS, Brown GC. Cellular-energy utilization and molecular-origin of standard metabolic-rate in mammals. *Physiol Rev* 1997;77:731-758.
6. Nacholls DG, Locke RM. Thermogenic mechanisms in brown fat. *Physiol Rev* 1984;64:1-64.
7. Klaus S, Casteilla L, Bouilland F, Ricquier D. The uncoupling protein UCP: a membraneous mitochondrial ion carrier exclusively expressed in brown adipose tissue. *Int J Biochem* 1991;23:791-801.
8. Klingenberg M. Mechanism and evolution of the uncoupling protein of brown adipose tissue. *Trends Biochem Sci* 1990;15:108-112.
9. Garruti G, Ricquier D. Analysis of uncoupling protein and its mRNA in adipose tissue deposits of adult humans. *Int J Obst Relat Metab Disord* 1992;16:383-390.
10. Fleury C, Nerverova M, Collins S, Raimbault S, Champigny O, Levi-Meyrueis C, et al. Uncoupling protein 2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nat Genet* 1997;15:269-272.
11. Boss O, Samec S, Paoloni-Giacobino A, Rossier C, Dulloo A, Seydoux J, et al. Uncoupling protein 3: a new member of mitochondrial carrier family with tissue specific expression. *FEBS Lett* 1997;408:39-42.
12. Vidal-Puig A, Solanes G, Grujic D, Flier J, Lowell BB. UCP3: an uncoupling protein homologue expressed preferentially and abundantly in skeletal muscle and brown adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;235:79-82.
13. Gong DW, He Y, Karas M, Reitman M. Uncoupling protein 3 is a mediator of thermogenesis regulated by thyroid hormone, 3-adrenergic agonists, and leptin. *J Biol Chem* 1997;272:24129-24131.
14. Sanchis D, Fleury C, Chomiki N, Goubert M, Huang Q, Nerverova M, et al. BMCP1, a novel mitochondrial carrier with high expression in the central nervous system of humans and rodents, and respiration uncoupling activity in recombinant yeast. *J Biol Chem* 1998;273:34611-34614.
15. Mao W, Yu XX, Zhong A, Li W, Brush J, Sherwood SW, et al. UCP4, a novel brain-specific mitochondrial protein that reduced membrane potential in mammalian cell. *FEBS Lett* 1999;443:326-330.
16. Urhammer SA, Dalggaard LT, Sorensen TI, Tybjaerg-Hansen A, Echwald SM, Andersen T, et al. Organisation of the coding exons and

- mutational screening of the uncoupling protein 3 gene in subjects with juvenile onset obesity. *Diabetologia* 1998;41:241-244.
17. Otabe S, Clement K, Dubois S, Lepretre F, Pelloux V, Leibel R, et al. Mutation screening and association studies of the human uncoupling protein 3 gene in normoglycemic and diabetic morbidly obese patients. *Diabetes* 1999;48:206-208.
18. Chung WK, Luke A, Copper RS, Rotini C, Vidal-Puig A, Rosenbaum M, et al. Genetic and physiologic analysis of the role of uncoupling protein3 in human energy homeostasis. *Diabetes* 1999;48:1890-1895.
19. Argyropoulos G, Brown AM, Willi SM, Zhu J, He Y, Reitman M, et al. Effects of mutations in the human uncoupling protein 3 gene on the respiratory quotient and fat oxidation in severe obesity and type 2 diabetes. *J Clin invest* 1998;102:1345-1351.
20. Solanes G, Vidal-Puig A, Grujic D, Flier JS, Lowell BB. The human uncoupling protein-3 gene. Genomic structure, chromosomal localization, and genetic basis for short and long form transcripts. *J Biol Chem* 1997;272:25433-25436.
21. Walder K, Norman RA, Hanson RL. Association between uncoupling protein polymorphisms (UCP2-UCP3) and energy metabolism/obesity in Pima Indians. *Hum Mol Genet* 1998;7:1431-1435.
22. Schrauwen P, Xia J, Walder K, Snitker S, Ravussin E. A novel polymorphism in the proximal UCP3 promoter region: effect on skeletal muscle: UCP3 mRNA expression and obesity in male non-diabetic Pima Indians. *Int J Obes* 1999;23:1242-1245.
23. Otabe S, Clement K, Dina C, Pelloux V, Guy-Grand B, Forguel P, et al. A genetic variation in the 5' flanking region of the UCP3 gene is associated with body mass index in humans in interaction with physical activity. *Diabetologia* 2000;43:245-249.
24. Meirhaeghe A, Ampel P, Helbecque N, Cottel D, Otabe S, et al. An uncoupling protein 3 gene polymorphism associated with a lower risk of developing type 2 diabetes and with atherogenic lipid profile in a French Cohort. *Diabetologia* 2000;43:1424-1428.
25. Dalgaard LT, Sorensen TIA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Andersen T, Hansen T, et al. A prevalent polymorphism in the promoter of the UCP3 gene and its relationship to body mass index and long term body weight change in the Danish population. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1398-1402.
26. Cassell PG, Saker PJ, Huxtable SJ, Kousta E, Jackson AE, Hattersley AT, et al. Evidence that single nucleotide polymorphism in the uncoupling protein 3 (UCP3) gene influenced fat distribution in women of European and Asian origin. *Diabetologia* 2000;43:1558-1564.
27. Bao S, Kennedy A, Wojciechowski B, Wallace P, Ganaway E, Garvey WT. Expression of mRNAs encoding uncoupling proteins in human skeletal muscle: effects of obesity and diabetes. *Diabetes* 1998;47:1935-1940.
28. Krook A, Digby J, O'Rahilly S, Zierath JR, Wallberg-Henrikson H. Uncoupling protein 3 is reduced in skeletal muscle of NIDDM patients. *Diabetes* 1998;47:1528-1531.
29. Boss O, Bobbioni-Harsch E, Assimacopoulos-Jeannet F, Muzzin P, Munger R, Giacobino JP, et al. Uncoupling protein 3 expression in skeletal muscle and free fatty acids in obesity. *Lancet* 1998;351:1933-1933.
30. Millet L, Vidal H, Larrouy D, Andreelli F, Laveille M, Langin D. mRNA expression of the long and short forms of uncoupling protein-3 in

- obese and lean humans. *Diabetologia* 1998;41: 829-832.
31. Nordfors L, Hoffstedt J, Nyberg B, Thorne A, Arner P, Schalling M, et al. Reduced gene expression of UCP2 but not UCP3 in skeletal muscle of human obese subjects. *Diabetologia* 1998;41:935-939.
32. Clapham J, Arch J, Chapman H, Haynes A, Lister C, Moore GB, et al. Mice overexpressing human uncoupling protein-3 in skeletal muscle are hyperphagic and lean. *Nature* 2000;406:415-418.
33. Weigle DS, Selfridge LE, Schwartz MW, Seeley RJ, Cummings DE, Havel PJ, et al. Elevated free fatty acids induce uncoupling protein 3 expression in muscle. *Diabetes* 1998;47:298-302.
34. Vidal H, Langin D, Andreelli F, Millet L, Larrouy D, Laville M. Lack of skeletal muscle uncoupling protein 2 and 3 mRNA induction during fasting in type-2 diabetic subjects. *Am J Physiol* 1999;277:E830-E837.