

## 정상 성인에서 단핵구 CD14/-159 C→T 다형성과 혈중 지단백 농도와의 연관성

하정숙 · 류남희 · 김재룡 · 전동석

계명대학교 의과대학 진단검사의학교실

### Association of the CD14/-159 C→T Polymorphism with Variations in Serum Lipoproteins in Healthy Population

Jung Sook Ha, M.D., Nam Hee Ryoo, M.D., Jae Ryong Kim, M.D., and Dong Seok Jun, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Keimyung University College of Medicine, Daegu, Korea

**Background :** The CD14 receptor is an important mediator for the activation of monocyte by lipopolysaccharides. Recently described data indicate that the CD14/-159 C→T polymorphism is associated with elevated CD14 expression, decreased IgE and increased myocardial infarction risk. In the present study, we investigated the CD14/-159 C→T polymorphism to determine its association with lipid profile in healthy adults.

**Methods :** The CD14 promoter genotype was determined by polymerase chain reaction amplification-restriction fragment length polymorphism analysis in 156 healthy adults. Results of the CD14 promoter genotype were compared with total cholesterol, LDL, HDL, apo A1, apo B100, and triglyceride using one way ANOVA and independent T tests.

**Results :** The genotype frequencies were CC 13.5%, TT 35.9%, CT 50.6% and the T allele frequency was 61.2%; there was no association between CD14 promoter genotype and lipoprotein concentrations ( $P>0.05$ ).

**Conclusions :** Our results indicate that CD14/-159 C→T polymorphism is not associated with serum lipoprotein concentrations. (*Korean J Lab Med* 2005; 25: 133-8)

**Key Words :** CD14, Polymorphism, Lipoprotein

## 서 론

Clusters of differentiation 14 (CD14)는 leucine이 풍부한 55-kDa의 당단백으로, 단핵구, 대식세포, 활성화된 중성구 표면에 glycosylphosphatidylinositol에 의해 고정된 membrane-bound CD14 (mCD14)와 가용성으로 혈장 내에 존재하는 soluble CD14 (sCD14) 2가지 형태이다[1-3].

지단당류(lipopolysaccharide, LPS)는 그람음성균 세포벽 구성

접 수 : 2004년 11월 9일

접수번호 : KJLM1812

수정본접수 : 2005년 2월 23일

교신저자 : 하정숙

우 700-712 대구광역시 중구 동산동 194

계명대 동산의료원 진단검사의학과

전화 : 053-250-7266, Fax : 053-250-7275

E-mail : ksksmom@dsmc.or.kr

\*본 연구는 2003년 계명대학교 비사연구비 지원에 의해 연구되었음.

성분이면서 내독소(endotoxin)인데, 체내로 들어온 LPS는 혈중 지단당류 결합 단백질(lipopolysaccharide-binding protein, LBP)이나 sCD14와 결합하고 단핵구 표면의 mCD14로 전달된다. LPS를 인식한 mCD14는 Toll-like receptor 4 (TLR-4)와 MD-2 수용체를 거쳐 세포 내로 정보를 전달하여 단핵구를 활성화시킨 후 알파 종양괴사인자(tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), 인터루킨-1, 인터루킨-6, 성장인자(growth factor), 응고인자(coagulation factor) 등 광범위한 염증전구물질 생성을 유도하여 일차면역과정에 관여한다[4-6]. 또 대식세포 표면의 mCD14는 세포자멸사(apoptosis)가 일어난 세포표면에 표현되는 물질(apoptotic-cell-associated molecular pattern, ACAMP)과 결합한 후 탐식과정을 통해 세포자멸사가 일어난 세포를 제거하는 역할도 하며[7], sCD14와 LBP는 LPS를 체내 지단백에 전달하여 LPS를 중화시키는 역할도 한다[8, 9].

CD14 유전자는 염색체 5q31.1 부위에 존재하며, 약 3,900 염기쌍과 2개의 엑손으로 구성되어있는 단일 유전자이다[10]. 유전자 다형성이 여러 곳에서 관찰되었는데 그 중 전사 시작 부위의 상위 159번째(CD14/-159 또는 CD14/-260) 위치의 C→T 단일 유전자다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)은 CD14의 전사와 발현에 관여하는 것으로 알려졌다[11].

다양한 CD14의 기능에 기인하여 CD14 발현과 여러 질환과의 연관성에 대한 연구들이 있어왔는데, CD14/-159 유전형 중 TT 동형접합체인 경우 혈청내 IgE 농도의 감소와 함께 IgE 관련질환인 아토피 질환이나 천식 등의 질환 빈도가 낮음이 보고되었으며, 크론씨 병, 알코올 유발성 간질환, 루푸스질환, 뇌졸중, 류마티스 관절염과의 연관성도 보고되었다[12-15]. 또 여러 보고에서 급성심근경색증, 동맥경화증과 CD14/-159 TT 동형접합체의 연관성이 보고되기도 하였다[16-18]. 하지만 CD14/-159 유전형과 혈중 지단백에 대한 보고는 거의 없으며, 관련성도 명확하지 않다.

따라서 본 연구에서는 심혈관 병력이 없는 건강한 성인을 대상으로 CD14/-159 유전형을 제한효소절편분석법으로 알아보고 그 유전형과 다양한 혈중 지단백 농도와의 연관성을 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

본원을 방문한 건강검진 대상자 중 고혈압, 당뇨, 결핵, 심장질환, 아토피 등 과거력이 없는 건강한 성인 156명(남자 93명, 여자 63명)을 대상으로 하였고, 평균연령은  $47.7 \pm 9.9$ 세였다.

### 2. 연구방법

#### 1) 지단백 측정

공복상태에서 채혈하여 혈청을 분리한 후 총콜레스테롤(total

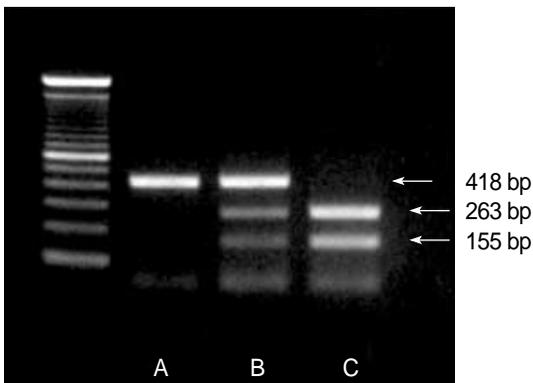


Fig. 1. Identification of C and T allelic variants of CD14/-159. The T allele is uncut at 418 bp, whereas the C allele is cut resulting in bands of 263 bp and 155 bp (A, TT homozygote; B, CT heterozygote; C, CC homozygote).

cholesterol), 중성지방(triglyceride), 고밀도지단백-콜레스테롤(HDL-cholesterol), 저밀도지단백-콜레스테롤(LDL-cholesterol)을 ADVIA 1640 (Bayer, Tokyo, Japan)에서 측정하였고, 아포지단백 A1 (apo A1), 아포지단백 B-100 (apo B-100)을 Integra 800 (Roche, Mannheim, Germany)에서 면역비탁법으로 측정하였다.

#### 2) 중합효소연쇄반응(PCR) 수행

DNA는 Wizard (Promega, Madison, USA) DNA 추출 키트를 이용하여 분리하였고, 분석 전까지  $-20^{\circ}\text{C}$ 에서 보관하였다. 중합효소연쇄반응을 위한 반응액은 총  $25 \mu\text{L}$  (genomic DNA 200 ng, Tag DNA 중합효소 1 unit, sense와 antisense 시발체 각각  $12.5 \text{ pmol}$ , dNTP 각각  $0.2 \text{ mM}$ ,  $\text{MgCl}_2$   $1.5 \text{ mM}$ , 증류수  $13.8 \mu\text{L}$ )로 하였고, GeneAmp PCR System 9600 (Perkin-Elmer, Foster City, CA., USA)을 이용하여  $94^{\circ}\text{C}$ 에서 10분간 처리한 후  $94^{\circ}\text{C}$ 에서 30초,  $55^{\circ}\text{C}$ 에서 1분,  $72^{\circ}\text{C}$ 에서 1분 조건으로 40회 반복 시행 후  $72^{\circ}\text{C}$ 에서 7분 동안 연장처리하였다. 시발체는 sense  $5'-\text{CTAAGGCACTGAGGATCATCC}-3'$ , antisense  $5'-\text{CATGGTCGATAAGTCTTCCG}-3'$ 를 사용하였다.

#### 3) 제한효소절편다형성 분석

중합효소연쇄반응 후 418 염기쌍 크기의 증폭편을 확인하고, 증폭 산물  $10 \mu\text{L}$ 와 제한효소 HaeIII (Sigma, Steinheim, Germany) 8 U를 제조회사에서 제공되는 지침에 따라 반응 완충액과 혼합하여  $37^{\circ}\text{C}$ 에서 16시간 동안 소화시킨 후 2% 아가로스겔에서 전기영동하여 결과를 판독하였다. 제한효소에 의해 절단되어 263, 155 염기쌍 크기의 밴드만이 관찰되는 경우 CC 동형접합체로, 절단되지 않고 418 염기쌍 크기의 밴드만이 관찰되는 경우 TT 동형접합체로, 세 가지 밴드가 모두 관찰되는 경우 이형접합체로 해석하였다(Fig. 1).

### 3. 통계학적 분석

모든 통계학적 분석은 SPSS program (version 10.0, SPSS Inc., USA)에서 oneway ANOVA와 independent T test로 분석하였고,  $P$ 값이 0.05 미만일 경우 유의하다고 판정하였다.

## 결 과

검사 대상자의 평균 연령은  $47.7 \pm 9.9$ 세였으며, 남자는  $46.3 \pm 9.7$ 세, 여자는  $49.7 \pm 10.2$ 세로 남녀간에 연령분포에 차이가 있어 ( $P < 0.05$ ), 이후 분석에서 남녀별로 나누어 살펴보았다. 체질량지수(Body mass index)는 전체  $24.2 \pm 3.5 \text{ kg/m}^2$ 였고, 남자  $24.5 \pm 2.8 \text{ kg/m}^2$ , 여자  $23.8 \pm 4.4 \text{ kg/m}^2$ 로 남녀간의 유의한 차이는 없었다( $P > 0.05$ ) (Table 1). 전체 CD14/-159 유전형의 빈도는

CC 13.5%, TT 35.9%, CT 50.6%였고, T 대립유전자 빈도는 61.2%였다. 남녀별로는 CC, TT, CT 유전형 각각 남자 15.1%, 34.4%, 50.5%, 여자는 11.1%, 38.1%, 50.8%로 남녀간에 큰 차이는 없었고, T 대립유전자 빈도도 남녀 각각 59.7%, 63.5%로 비슷했다(Table 2).

CD14/-159 C→T 다형성과 혈중 지단백과의 상관성에서는 CT, CC, TT 각 유전형별로 살펴보았을 때 총콜레스테롤, LDL, HDL, apo A1, apo B-100, 중성지방과 연관성이 없었고( $P>0.05$ ), 남녀로 나누어 각각 살펴보았을 때도 연관성을 찾지 못하였다(Table 3). CC 유전형과 CT/TT 유전형 두 그룹으로 분류하여 각 지단백과의 연관성을 보았을 때도 두 그룹간의 차이가 없었으며( $P>0.05$ ), 남녀별로도 연관성이 관찰되지 않았다(Table 4).

### 고 찰

최근 감염 및 만성염증성 자극이 심혈관 질환의 중요한 위험인자로 보고되었는데[19], 거대세포 바이러스(cytomegalovirus), 클라미디아(*Chlamydia pneumoniae*), 헬리코박터(*Helicobacter*

*pylori*) 등이 관련인자로 보고되기도 했다[20]. 내독소인 LPS에 의해 자극된 단핵구가 혈관내피세포에 결합하여 내막으로 이동한 후 상피하조직에서 대식세포로 분화하고, 염증전구물질과 혈전전구물질을 분비하여 염증반응을 유도함으로써 동맥경화 형성과 진행에 중요한 역할을 한다. 이 과정에서 단핵구 활성화 과정을 매개하는 LPS와 그 수용체인 CD14에서 동맥경화 발생의 유전적 소인을 찾으려는 연구가 이루어졌고 그 중 CD14 발현과 관련된 CD14/-159 C→T 다형성에 대해 많은 관심이 있어왔다. CD14/-159 부위는 specificity protein (Sp) 단백질이 결합하는 부위로 T 대립유전자를 가진 경우 Sp 단백질 결합능이 감소되고 전사가 촉진되어 CD14 발현이 높아진다. 따라서 CD14/-159 T 대립유전자는 LPS 자극에 대한 감수성을 높여 감염과 이후 일련의 과정에 의한 동맥경화 발생에서 감수성을 결정짓는 유전적 인자가 된다고 제안되었다[11]. 몇몇 보고들에서는 급성심근경색을 가진 환자에서 TT 동형접합체 비율이 의미있게 많다고 보고하였고[16-18], Unkelbach 등[16]은 62세 이상의 급성심근경색 환자에서 CD14/-159 유전자형을 조사한 결과 전체 환자군에서는 TT 유전형의 빈도가 높지 않았으나 고혈압이나 흡연을 하지 않는 낮은 위험도를 가진

**Table 1.** Characterization of the study population

	Total	Men (n=93)	Women (n=63)	P*
Age (years)	47.7±10.0	46.3±9.7	49.7±10.2	0.04
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	24.2±3.5	24.5±2.8	23.8±4.4	0.24

\*Independent T-test was used.

**Table 2.** Genotype and allele frequencies of the CD14/-159 separated by gender

	CC (%)	CT (%)	TT (%)	T allele frequency, %
Men	14 (15.1)	47 (50.5)	32 (34.4)	59.7
Women	7 (11.1)	32 (50.8)	24 (38.1)	63.5
All	21 (13.5)	79 (50.6)	56 (35.9)	61.2

**Table 3.** Serum concentrations of lipids, lipoproteins and apolipoproteins according to sex and three CD14/-159 genotypes

		CC	CT	TT	P*
Men	Number	14	47	32	
	Total cholesterol (mg/dL)	183.4±37.2 <sup>1</sup>	190.9±38.3	192.1±36.9	0.761
	LDL cholesterol (mg/dL)	109.0±31.2	109.2±31.3	117.5±32.9	0.491
	HDL cholesterol (mg/dL)	47.9±10.9	45.5±9.5	46.1±7.1	0.687
	Apolipoprotein B-100 (mg/dL)	87.3±26.4	92.4±23.3	92.8±24.1	0.746
	Apolipoprotein A1 (mg/dL)	133.3±21.4	130.8±20.5	130.0±13.9	0.856
	Triglycerides (mg/dL)	133.7±77.4	180.7±128.7	152.9±86.5	0.289
Women	Number	7	32	24	
	Total cholesterol (mg/dL)	189.6±31.4	202.4±37.4	188.6±36.7	0.344
	LDL cholesterol (mg/dL)	116.6±24.1	122.4±29.4	110.2±31.6	0.320
	HDL cholesterol (mg/dL)	51.2±8.2	53.6±11.1	53.3±8.5	0.850
	Apolipoprotein B-100 (mg/dL)	84.6±19.9	89.8±24.8	83.3±26.4	0.616
	Apolipoprotein A1 (mg/dL)	135.0±18.7	141.0±21.9	146.0±14.4	0.357
	Triglycerides (mg/dL)	117.3±41.0	132.1±87.4	125.6±56.7	0.871
Total	Number	21	79	56	
	Total cholesterol (mg/dL)	185.5±34.7	195.6±38.1	190.6±36.5	0.489
	LDL cholesterol (mg/dL)	111.5±28.6	114.6±31.0	114.3±32.2	0.922
	HDL cholesterol (mg/dL)	49.0±1.0	48.8±10.9	49.2±8.5	0.971
	Apolipoprotein B-100 (mg/dL)	86.4±24.0	91.4±23.8	88.7±25.3	0.660
	Apolipoprotein A1 (mg/dL)	133.9±20.1	134.9±21.6	136.9±16.1	0.786
	Triglycerides (mg/dL)	128.2±66.8	161.0±115.7	141.2±75.8	0.287

\*Oneway ANOVA was used; <sup>1</sup>mean±standard deviation.

**Table 4.** Serum concentrations of lipids, lipoproteins and apolipoproteins according to sex and CD14/-159 CC versus CT/TT genotypes

		CC	CT/TT	P* (CC versus CT/TT)
Men	Number	14	79	
	Total cholesterol (mg/dL)	183.4±37.2 <sup>†</sup>	191.4±37.5	0.466
	LDL cholesterol (mg/dL)	109.0±31.2	112.6±32.0	0.791
	HDL cholesterol (mg/dL)	47.9±10.9	45.8±8.6	0.411
	Apolipoprotein B-100 (mg/dL)	87.3±26.4	92.6±23.5	0.445
	Apolipoprotein A1 (mg/dL)	133.3±21.4	130.5±18.0	0.600
	Triglycerides (mg/dL)	133.7±77.4	169.4±113.7	0.262
Women	Number	7	56	
	Total cholesterol (mg/dL)	189.6±31.4	196.5±37.4	0.641
	LDL cholesterol (mg/dL)	116.6±24.1	117.2±30.7	0.964
	HDL cholesterol (mg/dL)	51.2±8.2	53.5±10.0	0.572
	Apolipoprotein B-100 (mg/dL)	84.6±20.0	87.0±15.5	0.815
	Apolipoprotein A1 (mg/dL)	135.0±18.7	143.1±19.1	0.293
	Triglycerides (mg/dL)	117.3±41.0	129.3±75.2	0.682
Total	Number	21	135	
	Total cholesterol (mg/dL)	185.5±34.7	193.5±37.4	0.358
	LDL cholesterol (mg/dL)	111.5±28.6	114.5±31.4	0.876
	HDL cholesterol (mg/dL)	49.0±10.0	49.0±9.9	0.980
	Apolipoprotein B-100 (mg/dL)	86.4±24.0	90.3±24.4	0.498
	Apolipoprotein A1 (mg/dL)	133.9±20.1	135.7±19.4	0.688
	Triglycerides (mg/dL)	128.2±66.8	152.8±101.2	0.284

\*independent T test was used; <sup>†</sup>mean±standard deviation.

환자군에서는 대조군에 비해 *TT* 동형접합체의 비율이 높아 독립적인 위험인자로 제안하기도 하였다. 한편 Eilertsen 등[10]은 CD14/-159 *TT* 유전형을 가진 건강한 성인에서 LDL을 비롯하여 총콜레스테롤, apo B-100 지단백이 다른 유전형에 비해 감소되었음을 관찰하였다.

LBP와 sCD14는 단핵구를 활성화시킬 뿐 아니라 LPS를 혈중 지단백으로 전달하여 LPS의 활성을 중화시키는 역할을 하는데, sCD14는 세포에 결합된 LPS도 분리시켜 혈중 지단백으로 전달해 줌으로써 LPS에 대한 단핵구의 반응을 감소시킨다[21]. LPS가 지단백으로 전달되는 과정은 체내 지단백 농도에 의존하며 지단백 농도가 올라갈수록 LPS는 지단백과의 반응이 우선되어 단핵구와 LPS 반응을 감소시키는 역할을 한다[22]. 따라서 지단백은 LPS에 의해 야기되는 염증반응에서 중재역할을 하여 치명적인 감염으로부터 보호하는 역할을 하는데 Weverling-Rijnsburger 등[23]은 콜레스테롤이 6.5 mmol/L 이상인 노인에서 감염으로 인한 사망률이 낮았다고 하였고, Netea 등[24]은 LDL 수용체가 제거된 쥐와 지단백이 높게 변형된 쥐는 치명적인 감염으로부터 보호된다고 보고하였다. 따라서 Eilertsen 등[10]은 지단백과 CD14는 LPS 체내 제거 과정에서 서로 관련성을 가지므로, CD14/-159 *TT* 유전형에 의한 CD14 발현 증가가 체내 지질의 운반에 어떤 영향을 미쳐 체내 지단백 농도에 영향을 주게 될 것이라고 가정하였고, 나아가 심혈관 질환에서 유전적 소인으로서 중요한 역할을 할 것이라고 제안하였다.

이런 보고들과는 달리 어떤 연구들에서는 *TT* 유전형에서 CD14

발현 증가나 LPS에 의한 단핵구 활성 촉진을 관찰할 수 없었고, 급성심근경색증과의 연관성도 없다고 보고하고 있어[19-21, 25], 심혈관 질환과의 연관성은 아직 확실하지 않은 상태이다. Hubacek 등[18]은 급성심근경색환자를 대상으로 CD14/-159 *TT* 유전형과 발병과는 연관성이 있으나 지단백과의 연관성은 찾을 수 없다고 보고하였고, 본 연구에서도 정상 성인에서 CD14/-159 유전형과 어떤 지단백 농도와의 연관성도 찾을 수 없었다. 하지만 CD14 발현은 LPS 자극에 의해 증가되며, CD14와 혈중 지단백과의 상호작용도 병적 상태에서는 다를 수 있으므로 정상인에서 직접적인 연관성을 찾기 힘들 수도 있다. 따라서 지단백에 영향인자로서 CD14/-159 유전형에 대한 결론은 더 많은 대상자에 대한 연구가 필요하며, 심혈관 질환뿐 아니라 여러 병적 상태에서 지단백 농도와의 연관성을 연구할 필요가 있을 것으로 생각된다. 또한 본 연구에서는 *TT* 유전자형이 35.9%로 다른 보고들[18, 26-28]의 15.6-27.4%에 비해 다소 높았는데, 이러한 차이와 심혈관 질환 발병률과의 상관성에 대해서도 앞으로 연구가 필요하리라 생각된다.

## 요 약

**배경 :** CD14는 지단백류에 대한 수용체로서 LPS에 의한 단핵구 활성과 염증반응 매개에 중요하다. 최근 CD14/-159 C→T 유전자다형성이 CD14 발현에 영향을 미치고 심혈관계질환을 비롯한 여러 질환과 연관성이 있음이 밝혀졌다. 저자들은 혈중 지단백 농

도와 CD14/-159 유전형과의 연관성을 알아보려고 하였다.

**방법** : 156명의 건강한 성인을 대상으로 혈중 총콜레스테롤, LDL, HDL, apo A1, apo B-100, 중성지방을 측정하였고, CD14/-159 유전형은 제한효소절편분석법으로 분석하였다.

**결과** : 전체 유전형 빈도는 CC 13.5%, TT 35.9%, CT 50.6%, T 유전형 빈도는 61.2%였으며, 각 유전형과 지단백 농도와의 연관성은 찾을 수 없었다( $P>0.05$ ).

**결론** : CD14/-159 유전형과 혈중 지단백과의 유의한 연관성은 보이지 않았으며, 향후 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

### 참고문헌

- Goyert SM, Ferrero E, Rettig WJ, Yenamandra AK, Obata F, Le Beau MM. The CD14 monocyte differentiation antigen maps to a region encoding growth factors and receptors. *Science* 1988; 239: 497-500.
- Simmons DL, Tan S, Tenen DG, Nicholson-Weller A, Seed B. Monocyte antigen CD14 is a phospholipid anchored membrane protein. *Blood* 1989; 73: 284-9.
- Bazil V, Horejsi V, Baudys M, Kristofova H, Strominger JL, Kostka W, et al. Biochemical characterization of a soluble form of the 53-kDa monocyte surface antigen. *Eur J Immunol* 1986; 16: 1583-9.
- Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science* 1990; 249: 1431-3.
- Hailman E, Lichenstein HS, Wurfel MM, Miller DS, Johnson DA, Kelley M, et al. Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein accelerates the binding of LPS to CD14. *J Exp Med* 1994; 179: 269-77.
- Schumann RR, Rietschel ET, Loppnow H. The role of CD14 and lipopolysaccharide-binding protein (LBP) in the activation of different cell types by endotoxin. *Med Microbiol Immunol* 1994; 183: 279-97.
- Schlegel RA, Kraehling S, Callahan MK, Williamson P. CD14 is a component of multiple recognition systems used by macrophages to phagocytose apoptotic lymphocytes. *Cell Death Differ* 1999; 6: 583-92.
- Hailman E, Albers JJ, Wolfbauer G, Tu AY, Wright SD. Neutralization and transfer of lipopolysaccharide by phospholipid transfer protein. *J Biol Chem* 1996; 271: 12172-8.
- Vesy CJ, Kitchens RL, Wolfbauer G, Albers JJ, Munford RS. Lipopolysaccharide-binding protein and phospholipid transfer protein release lipopolysaccharides from gram-negative bacterial membranes. *Infect Immun* 2000; 68: 2410-7.
- Eilertsen KE, Olsen JO, Brox J, Osterud B. Association of the -159 C→T polymorphism in the CD14 promoter with variations in serum lipoproteins in healthy subjects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: 663-70.
- LeVan TD, Bloom JW, Bailey TJ, Karp CL, Halonen M, Martinez FD, et al. A common single nucleotide polymorphism in the CD14 promoter decreases the affinity of Sp protein binding and enhances transcriptional activity. *J Immunol* 2001; 167: 5838-44.
- Obana N, Takahashi S, Kinouchi Y, Negoro K, Takagi S, Hiwatashi N, et al. Ulcerative colitis is associated with a promoter polymorphism of lipopolysaccharide receptor gene, CD14. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 699-704.
- Jarvelainen HA, Orpana A, Perola M, Savolainen VT, Karhunen PJ, Lindros KO. Promoter polymorphism of the CD14 endotoxin receptor gene as a risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 1148-53.
- Min JK, Lee HJ, Park SH, Cho CS, Kim HY. Polymorphism in the promoter of CD14 gene in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J Korean Rheum Assoc* 2002; 9: 190-8. (민준기, 이희진, 박상희, 조철수, 김호연. 전신성 홍반성 루푸스 및 류마티스 관절염 환자에서 CD14 유전자 다형성. *대한류마티스학회지* 2002; 9: 190-8.)
- Park MH, Lee SH, Kim BJ, Park KW, Lee DH, Park MK. Helicobacter pylori infection and monocyte CD14 receptor gene polymorphism in stroke patients. *J Korean Neurol Assoc* 2001; 19: 337-41. (박문호, 이승환, 김병조, 박진우, 이대희, 박민규. 뇌졸중 환자의 헬리코박타 감염과 단핵구 CD14 수용체 유전자의 다형성. *대한신경과학회지* 2001; 19: 337-41.)
- Unkelbach K, Gardemann A, Kostrzewa M, Philipp M, Tillmanns H, Haberbosch W. A new promoter polymorphism in the gene of lipopolysaccharide receptor CD14 is associated with expired myocardial infarction in patients with low atherosclerotic risk profile. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 932-8.
- Shimada K, Watanabe Y, Mokuno H, Iwama Y, Daida H, Yamaguchi H. Common polymorphism in the promoter of the CD14 monocyte receptor gene is associated with acute myocardial infarction in Japanese men. *Am J Cardiol* 2000; 86: 682-4.
- Hubacek JA, Rothe G, Pit'ha J, Skodova Z, Stanek V, Poledne R, et al. C(-260)→T polymorphism in the promoter of the CD14 monocyte receptor gene as a risk factor for myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 3218-20.
- Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Eng J Med* 1999; 340: 115-26.
- Kuvin JT and Kimmelstiel CD. Infectious causes of atherosclerosis. *Am Heart J* 1999; 137: 216-26.
- Kitchens RL, Thompson PA, Viriyakosol S, O'Keefe GE, Munford RS. Plasma CD14 decreases monocyte responses to LPS by transferring cell-bound LPS to plasma lipoproteins. *J Clin Invest* 2001; 108: 485-93.
- Netea MG, Demacker PN, Kullberg BJ, Jacobs LE, Verver-Jansen TJ, Boerman OC, et al. Bacterial lipopolysaccharide binds and stimulates cytokine-producing cells before neutralization by endogenous lipoproteins can occur. *Cytokine* 1998; 10: 766-72.

23. Weverling-Rijnsburger AW, Blauw GJ, Lagaay AM, Knook DL, Meinders AE, Westendorp RG. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet* 1997; 350: 1119-23.
24. Netea MG, Demacker PN, Kullberg BJ, Boerman OC, Verschueren I, Stalenhoef AF, et al. Low-density lipoprotein receptor-deficient mice are protected against lethal endotoxemia and severe gram-negative infections. *J Clin Invest* 1996; 97: 1366-72.
25. Heesen M, Blomeke B, Schluter B, Heussen N, Rossaint R, Kunz D. Lack of association between the -260 C→T promoter polymorphism of the endotoxin receptor CD14 gene and the CD14 density of unstimulated human monocytes and soluble CD14 plasma levels. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1770-5.
26. Zee RY, Lindpaintner K, Struk B, Hennekens CH, Ridker PM. A prospective evaluation of the CD14 C(-260)T gene polymorphism and the risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2001; 154: 699-702.
27. Ito D, Murata M, Tanahashi N, Sato H, Sonoda A, Saito I, et al. Polymorphism in the promoter of lipopolysaccharide receptor CD14 and ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 2000; 31: 2661-4.
28. Longobardo MT, Cefalu AB, Pezzino F, Noto D, Emmanuele G, Barbagallo CM, et al. The C(-260)>T gene polymorphism in the promoter of the CD14 monocyte receptor gene is not associated with acute myocardial infarction. *Clin Exp Med* 2003; 3: 161-5.

K C I