Korean Society for
Clinical Laboratory ScienceKorean Journal of
CLINICAL LABORATORY SCIENCE

ORIGINAL ARTICLE

Genetic Polymorphisms of *SLC8A1* Are Associated with Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy in the Korean Population

Hye-Jeong Park, Sung-Soo Kim, Hyun-Seok Jin

Department of Biomedical Laboratory Science, College of Life and Health Sciences, Hoseo University, Asan, Korea

한국인에서 *SLC8A1*의 유전적 다형성과 고혈압 및 좌심실 비대와 연관 연구

박혜정, 김성수, 진현석

호서대학교 생명보건대학 임상병리학과

ARTICLE INFO

Received July 19, 2019
Revised August 7, 2019
Accepted August 16, 2019

Key words

Candidate gene analysis
Hypertension
Left ventricular hypertrophy
SLC8A1
SNP

ABSTRACT

Hypertension (HTN) is one of the major chronic diseases, and HTN is defined as being in a state of continuous high blood pressure. Left ventricular hypertrophy (LVH) is a condition in which the mass of the left ventricle has increased, and HTN is a leading cause of LVH. HTN and LVH are known to be caused by the interaction of environmental factors and genetic factors. It has been reported that the polymorphisms of *SLC8A1*, among the genetic factors that affect high blood pressure, are related to salt sensitivity hypertension. In this study, the genetic polymorphisms of *SLC8A1* were chosen based on the Korean Genome and Epidemiology data. Logistic regression analysis was then performed for HTN and LVH. Linear regression analysis was also performed for systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP). As a result, 5 SNPs showed statistically significant associations ($P < 0.05$) with HTN, and 10 SNPs showed statistically significant associations with LVH. rs1002671 and rs9789739 showed significant correlation at the same time with HTN and LVH. These results suggest that the polymorphisms of the *SLC8A1* gene are linked to the development of HTN and LVH in Koreans. We expect these results to help us understand the pathogenic mechanisms for HTN and LVH.

Copyright © 2019 The Korean Society for Clinical Laboratory Science. All rights reserved.

서론

고혈압(hypertension, HTN)은 지속적으로 혈압이 높은 상태를 의미하는 것으로 주요한 만성질환 중 한 가지이다. 이렇게 혈압이 높은 상태를 유지하게 되면 좌심실 비대, 가슴막 손상 기능 장애, 승모판 역류 등을 포함한 고혈압에 의한 심장질환을 유

발하는 주요한 원인이 된다. 이러한 변화는 심방세동과 심실 부정맥과 같은 부정맥으로 이어지며 급성심장사(sudden cardiac death, SCD)의 위험인자로도 알려져 있다[1]. 고혈압은 다양한 환경적 및 유전적 위험 인자들의 상호 작용으로 발생하는 질환으로 잘 알려져 있는데, 환경적인 요인뿐만 아니라 고혈압에 영향을 미치는 유전적 요인에 대한 연구도 활발하게 진행되고 있다[2-4]. 특히 일반적인 고혈압에 비하여 염분에 대해 민감하게 증가하는 고혈압(salt sensitive hypertension)은 심혈관 질환 발병의 증가와 생존율 감소와 관련이 있는 것으로 밝혀졌다[5].

좌심실 비대(left ventricular hypertrophy, LVH)는 심근세

* Corresponding author: Hyun-Seok Jin
Department of Biomedical Laboratory Science, College of Life and Health Sciences,
Hoseo University, 20 Hoseo-ro 79beon-gil, Asan 31499, Korea
E-mail: jinhs@hoseo.edu
* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3673-9806>

포의 크기가 비대해져 발생하는 좌심실의 질량이 증가된 상태이다. 좌심실의 심근세포는 증가한 심박출량을 감당하기 위하여 비대해져 생리적으로 적응할 수 있다. 또한 유전적인 원인이나 다른 질병에 의한 이차적인 좌심실 과부하에 의해 병리학적으로 증가한 상태가 될 수 있다[6]. 좌심실에 과부하를 주는 대표적인 원인으로는 고혈압이 잘 알려져 있다[1]. 이러한 좌심실 비대에 영향을 미치는 유전자를 발굴하기 위한 전장 유전체 상관분석도 여러 연구진에서 진행되었다[7-10].

현재까지 고혈압과 상관관계가 있는 유전자들이 연구되었는데[11-14] 그 중에서 *SLC8A1* (Solute Carrier Family 8 Member A1) 유전자가 염분에 민감하게 반응하는 고혈압과 상관관계가 있는 것으로 발표되었다[15-17]. $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger (sodium-calcium exchanger, NCX)를 암호화하는 *SLC8* 유전자 중 *SLC8A1*은 NCX1을 발현하며 모든 포유류의 세포에 보편적으로 분하고 있다[18, 19]. 앞서 이루어진 연구에서 NCX 단백질 발현의 억제 또는 과발현은 심부전, 부정맥, 뇌허혈증, 고혈압 등에서 세포 내 Ca^{2+} 를 비정상적인 농도로 유지한다는 것이 밝혀졌다[1]. 추가로 Guo GL et al.에서 mice model을 대상으로 했을 때, lncRNA SLC8A1-AS1은 *SLC8A1*의 발현양을 감소시켜서 cGMP-PKG 신호 전달 경로를 활성화시킴으로써 심근 손상을 완화하고 염증 유발 인자의 방출을 억제하여 심근 경색의 크기를 감소시킨다는 보고가 있다[20]. 이러한 결과를 바탕으로 이번 연구에서는 한국인 유전체 역학 조사 데이터를 기반으로 *SLC8A1* 유전자의 다형성에 따른 고혈압 및 좌심실 비대와의 상관관계를 조사 분석하였다.

재료 및 방법

1. 연구 대상자

본 연구를 위한 한국인 연구대상자는 한국인 유전체 역학 조사 사업(Korean Genome and Epidemiology, KoGES)의 일환인 Korean Association Resource (KARE)를 기반으로 하였다[21]. 본 연구에 사용한 유전 정보와 역학 정보는 질병관리본부 인체자원은행에서 분양을 받아 사용하였다(KBN-2017-046). 이러한 정보는 질병관리본부에서 경기도 안성 지역과 안산 지역 거주자들을 대상으로 한국인 역학 및 유전체 연구를 위한 코호트 연구이다. 40세에서 69세 사이의 10,038명을 모집하였으며, 이들 중에서 QC (quality control) 과정을 통해 분석 기준에 적합하지 않은 1,198명이 제외되어 8,840명(남성: 4,182명, 여성: 4,658명)이 분석에 가능한 연구 대상자였다. 본 연구에서는 고혈압과 좌심실 비대에 대한 유전 변이와의 상관성 연구가 목

적이기 때문에 8,840명의 대상자 중에서 고혈압 환자와 대조군 그리고 좌심실 비대 환자와 대조군을 선별하였다. 고혈압 환자와 대조군 사이의 유전형 빈도 차이에 대한 로지스틱 회귀 분석을 위해서 수축기 혈압이 140 mmHg 이상이거나 이완기 혈압이 90 mmHg 이상인 사람들, 그리고 고혈압 치료를 받고 있는 환자 961명을 고혈압 환자군에 포함하여 총 1,968명을 선정하였고, 대조군(N=4,450)은 수축기 혈압이 120 mmHg 미만이면서 동시에 이완기 혈압이 80 mmHg 미만을 만족하는 사람으로 정의하였다. 고혈압 환자군과 대조군의 평균 나이는 각각 56.75 ± 8.44 세와 49.4 ± 8.11 세로 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 유전형에 따른 수축기 혈압과 이완기 혈압에 대한 선형 회귀 분석에서는 고혈압 약을 복용하거나 혈압에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용하고 있는 1,291명을 제외한 7,551명을 대상으로 하였다. 좌심실 비대에 대한 상관성 연구에서는 8,840명의 대상자 중에서 14명이 심전도 검사를 하지 않았기 때문에 최종적으로 8,826명을 연구대상으로 하였다. 연구대상자들 중에서 좌심실 비대 환자군으로는 심전도 검사에서 좌심실 비대의 진단 기준에 해당하는 1,247명을 선정하였고, 나머지 대상자인 7,579명 중 과거와 현재에 질병을 갖지 않는 2,772명을 대조군으로 선정하였다. 좌심실 비대 환자군과 건강 대조군의 평균 나이는 각각 54.41 ± 9.08 세와 50.66 ± 8.70 세로 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 본 연구에 활용한 유전 정보는 질병관리본부 국립보건연구원(KNIH, National Institutes of Health)과 호서대학교에서 연구윤리 승인을 받은 후 분석을 수행하였다(1041231-170822-BR-062-01).

2. 혈압 측정 방법

혈압 측정은 숙련된 간호사가 대상자의 팔 둘레에 적절한 크기의 커프를 사용하여 수은 혈압계(Baumanometer; WA Baum, Copiague, NY, USA)로 혈압을 측정하였다. 첫 번째 혈압 측정 전에 연구대상자는 5분 동안 휴식을 취하게 하였다. 그리고 연구대상자는 누운 자세를 유지한 상태에서 5분 간격 이상의 시간 차이를 두고 3번 측정하여 평균값을 분석에 사용하였다.

3. 좌심실 비대 진단 기준

좌심실 비대는 Minnesota Code Classification 시스템에 기초하여 심전도 결과를 기반으로 진단되었는데 이는 R 진폭이 V5, V6에서 26 mm를 초과하거나 I, II, III, aVF 유도에서 20 mm를 초과하거나 혹은 aVL 유도에서 12.0 mm를 초과했을 경우에 좌심실 비대로 판단하였다[22]. 또한 만약 이가 나타나지 않은 경우에는 I 유도에서 R 진폭이 15.0 mm를 초과하지만

20.0 mm이거나 V5, V6에서의 R진폭과 V1에서의 S진폭이 35.0 mm를 초과하는 대상자들을 좌심실 비대로 진단하였다.

4. 유전형 분석과 Single Nucleotide Polymorphism (SNP) 선별

본 연구에서는 KARE 유전형 자료를 기반으로 SNP (Single nucleotide polymorphism)을 선별하였다. DNA 시료는 연구 참여자의 말초혈액에서 분리 추출하였고, 유전형 판독을 위해서는 Affymetrix genome-wide human SNP array 5.0 (Affymetrix Inc., Santa Clara, CA, USA)를 사용하였다. 유전형 판독 정확도가 98% 이하이거나, 4% 이상의 높은 missing genotype call rate를 보이거나, 30% 초과 heterozygosity를 가지거나, 성별 불일치가 존재하는 대상자들은 제외되었다. 본 연구에서 분석한 *SLC8A1* 유전자 영역은 전사체 양 말단에서 5 kb씩 확장하여 이 범위에 존재하는 97개 SNP들을 선택하였다. 이 SNP들의 염색체 상의 위치는 UCSC Genome browser on human Mar. 2006 (NCBI human genome build 36)를 기준으로 하였다.

5. 상관성 분석과 통계 분석

대부분의 통계 분석에는 PLINK version 1.07 (<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink>)과 PASW Statistics version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 고혈압 그리고 좌심실 각각의 환자군과 대조군에 대한 유전적 변이의 상관성 분석은 로지스틱 회귀 분석을 사용하였으며 additive genetic model을 기반으로 하였다. 그리고 이러한 회귀 분석의 시행에 있어서 나이, 지역, 성별을 공변수로 처리하여 분석하였다. 분석 값에 대한 유의수준은 0.05 이하를 기준으로 하였다. *SLC8A1* 유전자에 대한 KARE 유전형 데이터에서 연관 불균형

(linkage disequilibrium, LD) 블록(Barett 등, 2005) [23]의 구조를 조사하기 위하여 Haploview version 4.2 (Whitehead Institute for Biomedical Research, Cambridge, MA, USA)을 사용하였는데, LD 계수는 r^2 값으로 표현하였다[24].

결 과

1. *SLC8A1* 유전자와 고혈압과 좌심실 비대와의 로지스틱 회귀 분석

Table 1에는 연구 대상자들의 임상 표현형의 특징을 정리하였다. 먼저 고혈압 환자군(N=1,968)의 평균 나이, 평균 수축기 혈압(systolic blood pressure, SBP), 평균 이완기 혈압(diastolic blood pressure, DBP)은 각각 56.75±8.44세, 139.42±17.27 mmHg, 86.97±10.90 mmHg으로 나타났다(Table 1). 다음으로 좌심실 비대 환자군(N=1,247)의 평균 나이, 평균 수축기 혈압, 평균 이완기 혈압은 각각 54.41±9.08세, 126.89±20.38 mmHg, 79.72±11.60 mmHg으로 나타났다(Table 1). 고혈압과 좌심실 비대 각각에서 환자군과 대조군 사이의 Student-*t* 검정을 실시하였다. 그 결과 두 질환에서 연령, SBP 그리고 DBP에 통계적으로 유의한 차이가 있었다(Table 1).

본 연구에서는 *SLC8A1* 유전자의 양 말단을 5 Kb로 확장하여 분석하였다. 선별된 *SLC8A1*의 97개 SNP를 대상으로 고혈압과 좌심실 비대 각각의 환자군과 대조군에 대한 로지스틱 회귀 분석을 실시하였다. 이에 대한 공변수로 연령, 성별 그리고 지역을 처리하였으며 additive genetic model을 기반으로 유전 모델을 설정하였다. 분석 결과 통계적으로 유의한 상관관계 ($P<0.05$)를 보이는 SNP은 고혈압에서 5개, 좌심실 비대에서 10개로 확인되었다(Table 2). 이 중 고혈압과 좌심실 비대에서 동시에 높은 유의수준($P<0.05$)을 보여주는 SNP은 rs1002671

Table 1. Basic characteristics of the subjects in the KoGES

Characteristics	Total	HTN analysis			LVH analysis		
		Cases	Controls	<i>P</i> value	Cases	Controls	<i>P</i> value
Number of subjects	8,840	1,968	4,450		1,247	2,772	
Age (M years±SD)	52.22±8.91	56.75±8.44	49.4±8.11	<0.0001	54.41±9.08	50.66±8.70	0.002
Gender [men (%)/women (%)]	4,182 (47)/4,658 (53)	910 (46)/1,058 (54)	2,061 (46)/2,389 (54)	0.911	790 (63)/457 (37)	1,332 (48)/1,440 (52)	<0.0001
SBP (M mmHg±SD)	117.60±18.28	139.42±17.27	104.69±9.15	<0.0001	126.89±20.38	114.16±15.97	<0.0001
DBP (M mmHg±SD)	75.07±11.56	86.97±10.90	67.68±7.72	<0.0001	79.72±11.60	73.57±10.84	0.002

Abbreviations: KoGES, Korean Genome and Epidemiology Study; M, mean value; SD, standard deviation; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HTN, hypertension; LVH, left ventricular hypertrophy.

(HTN에서 $P=3.83 \times 10^{-2}$, LVH에서 $P=2.98 \times 10^{-2}$)과 rs9789739 (HTN에서 $P=4.83 \times 10^{-2}$, LVH에서 $P=3.77 \times 10^{-2}$)였다. 그 중 rs9789739는 더 높은 유의수준을 보였으며 상대적 위험도 (Odds ratio, OR)는 고혈압에서 0.92 (95% CI: 0.84~1.00), 좌심실 비대에서 1.12 (95% CI: 1.01~1.24)로 나타났다. Minor allele인 C 염기의 빈도(minor allele frequency, MAF)를 살펴보면, rs9789739에서 C 염기를 보유할 경우에 고혈압에 대한 상대적 위험도는 낮아지고, 좌심실 비대에 대한 상대적 위험도는 증가하는 방향으로 유의한 상관 관계가 있는 것을 알 수 있

다. 또한 rs9789739와 수축기 혈압과 이완기 혈압과의 선형 회귀 분석 결과를 살펴보면, minor allele인 C 염기를 보유할 경우 수축기 혈압은 높아지는 방향성($\beta=0.17$) 보이고 이완기 혈압은 낮아지는 방향성($\beta=-0.08$) 보였지만 두 수치 모두 통계적으로 유의하지는 않았다.

2. SLC8A1 유전자의 유의한 SNP들과 혈압 수치와의 선형 회귀 분석

고혈압 및 좌심실 비대에서 유의성을 보인 13개의 SNP들을

Table 2. The significant association results of SNPs in the *SLC8A1* gene

Trait	SNP	A1	Function	MAF		OR (95% CI)	P	SBP		DBP	
				Case	Control			Beta±SE	P	Beta±SE	P
HTN	rs4952490	C	intron	0.166	0.152	1.13 (1.01~1.26)	3.20×10^{-2}	0.23±0.35	0.501	0.35±0.23	0.129
	rs417614	A	intron	0.163	0.151	1.12 (1.00~1.25)	4.84×10^{-2}	0.23±0.35	0.506	0.35±0.23	0.128
	rs1002671	T	intron	0.401	0.422	0.92 (0.84~1.00)	3.93×10^{-2}	-0.18±0.26	0.492	-0.07±0.17	0.697
	rs13005619	C	intron	0.161	0.145	1.15 (1.02~1.29)	1.74×10^{-2}	0.35±0.36	0.322	0.22±0.24	0.362
	rs9789739	C	intron	0.325	0.342	0.92 (0.84~1.00)	4.83×10^{-2}	0.17±0.27	0.520	-0.08±0.18	0.662
LVH	rs11674102	C	intron	0.294	0.274	1.14 (1.02~1.27)	2.02×10^{-2}	0.06±0.28	0.841	0.03±0.19	0.868
	rs17504446	C	intron	0.292	0.274	1.13 (1.01~1.26)	2.96×10^{-2}	0.06±0.28	0.830	0.06±0.19	0.760
	rs1002671	T	intron	0.406	0.432	0.90 (0.81~0.99)	2.98×10^{-2}	-0.18±0.26	0.492	-0.07±0.17	0.697
	rs4952404	A	intron	0.336	0.369	0.88 (0.79~0.97)	1.08×10^{-2}	-0.16±0.26	0.536	-0.05±0.17	0.755
	rs6544324	G	intron	0.329	0.305	1.11 (1.00~1.24)	4.73×10^{-2}	-0.28±0.28	0.307	-0.07±0.18	0.696
	rs2888678	T	intron	0.262	0.241	1.12 (1.00~1.26)	4.72×10^{-2}	0.56±0.29	0.059	0.16±0.20	0.426
	rs9789739	C	intron	0.348	0.326	1.12 (1.01~1.24)	3.77×10^{-2}	0.17±0.27	0.520	-0.08±0.18	0.662
	rs12105764	A	intron	0.265	0.246	1.12 (1.00~1.26)	4.41×10^{-2}	0.46±0.29	0.115	0.13±0.19	0.502
	rs17026033	G	intron	0.421	0.458	0.87 (0.79~0.96)	5.10×10^{-3}	-0.13±0.25	0.602	-0.11±0.17	0.520
	rs12468667	C	intron	0.396	0.428	0.88 (0.80~0.98)	1.58×10^{-2}	0.12±0.25	0.647	0.08±0.17	0.656

SNPs, which showed high significance at the same time for hypertension and left ventricular hypertrophy, expressed in bold letter. Abbreviations: SNP, single nucleotide polymorphism; BP, base pair; A1, minor allele; MAF, minor allele frequency; OR, odd ratio; CI, confidence interval; beta, regression coefficient; SE, standard error; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HTN, hypertension; LVH, left ventricular hypertrophy.

Table 3. Result of HaploReg in *SLC8A1* gene SNPs ($P<0.05$)

SNP	A1	A2	Promoterhistone marks	Enhancerhistone marks	DNAse	Motifs
rs11674102	C	T	-	6 tissues	-	NRSF
rs17504446	C	A	-	10 tissues	6 tissues	Pax-4,Pbx-1
rs4952490	C	T	-	ESC, IPSC	-	8 altered motifs
rs417614	A	G	-	5 tissues	-	RXRA
rs1002671	T	A	-	-	-	5 altered motifs
rs13005619	C	T	-	GI, ADRL, HRT	-	Pou2f2,Pou5f1,TEF
rs4952404	A	G	-	HRT	-	6 altered motifs
rs6544324	G	A	HRT	5 tissues	-	-
rs2888678	T	C	-	HRT	-	Gfi1,Gfi1b,Pou2f2
rs9789739	C	T	-	HRT	-	Pax-6
rs12105764	A	C	-	GI, HRT	ESDR	6 altered motifs
rs17026033	G	C	-	HRT	-	Zfp128
rs12468667	C	G	-	HRT	-	Pou2f2

SNPs, which showed high significance at the same time for hypertension and left ventricular hypertrophy, expressed in bold letter. Abbreviations: SNP, single nucleotide polymorphism; A1, minor allele; A2, major allele.

대상으로 수축기 혈압과 이완기 혈압에 대해서도 상관 분석을 시행하였다. 이에 대한 공변수로는 로지스틱 회귀 분석과 동일하게 연령, 성별 그리고 지역을 설정하였으며, 유전 모델 역시 additive genetic model을 기반으로 하였다. 그 결과 고혈압 및 좌심실 비대에서 유의한 13개의 SNP에서는 혈압 수치와의 유의한 상관관계가 나타나지 않았으나, 그 외 다른 SNP에서는 12개의 SNP들이 이완기 혈압과 통계적으로 유의한 상관 관계 ($P < 0.05$)를 나타냈다(Data not shown).

3. *SLC8A1* 유전자의 유의한 SNP들에 대한 *in silico* 기능 분석

고혈압과 좌심실 비대에서 통계적인 유의성을 보인 *SLC8A1*의 SNP들이 유전자 또는 단백질에 어떤 영향을 미칠 것인지를 알아보기 위하여 HaploReg (http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg_v3.php)에서 *in silico* 기능 분석을 실시하였다. 그 결과 고혈압과 좌심실 비대에서 공통적으로 유의하게 나타난 두 개의 SNP (rs1002671, rs9789739)에 대하여 motif 변화를 예측하고 있었다(Table 3).

4. *SLC8A1* 유전자와 고혈압과 좌심실 비대에 대한 연관성 분석

*SLC8A1*의 97개의 SNP에서 고혈압에 대하여 통계적으로 유의한 수준을 나타낸 5개의 SNP 중 rs4952490과 rs417614는 고혈압의 상대적 위험도와 수축기 혈압(SBP) 및 이완기 혈압(DBP)의 beta값에서 모두 상승하는 방향성을 보였으며, 이들은 하나의 LD 블록을 구성하였다(Figure 1). 좌심실 비대에서는 통계적으로 유의한 수준의 10개의 SNP 중 rs9789739와 rs12105764가 상대적 위험도와 SBP의 beta값에서 모두 상승하는 방향성을 나타내며 동일한 LD 블록을 구성하였다(Figure 1).

이러한 결과는 *SLC8A1* 유전자에서 rs4952490과 rs417614가 동시에 minor allele를 보유하는 경우 고혈압이 발생할 위험도가 증가할 수 있다는 것을 의미한다. 또한 rs9789739와 rs12105764 역시 동시에 minor allele를 보유하는 경우 좌심실 비대에 대한 상대적 위험도가 증가할 가능성이 있다는 것을 의미한다.

Figure 1. The plot of P -values of the studied 97 SNPs, the gene structure and linkage disequilibrium blocks in the *SLC8A1* gene. The top panel shows the plots of P -values of the studied 97 SNPs in the logistic case-control analysis for left ventricular hypertrophy (LVH) and hypertension (HTN) of the KARE data. Standard significant P -value threshold ($P=0.05$) are indicated by the dotted lines. The bottom panel shows a Haploview of LD (r^2) based on genotyping data from 8,840 KARE data and are generated by using Haploview program.

고 찰

본 연구는 한국인을 대상으로 *SLC8A1* 유전자의 유전적 다형성(97개 SNP)과 고혈압, 좌심실 비대 그리고 혈압 수치에 대한 상관 분석을 통하여 *SLC8A1* 유전자의 유전적 다양성이 각각의 질환 및 수치에 어떠한 영향을 주는지 확인하였다. 고혈압 환자군의 경우 평균 수축기 혈압과 평균 이완기 혈압의 수치들이 고혈압 환자군 설정의 기준으로 사용한 SBP 140 mmHg와 DBP 90 mmHg보다 낮은 수치를 보여주고 있다. 이것은 고혈압 환자군에 항고혈압제 복용으로 인하여 원래 자신의 혈압보다 낮게 측정된 사람들이 포함되어있기 때문이다.

SLC8A1 유전자에서 고혈압과 좌심실 비대 각각의 환자군과 대조군 간 SNP에 따른 통계적 유의성을 분석하여 유전적 변이에 따른 고혈압 및 좌심실 비대의 발병과의 상관성을 알아보았다. 그 결과 고혈압에서는 5개의 SNP가 통계적 유의성($P < 0.05$)을 보였고, 좌심실 비대에서는 10개의 SNP가 통계적 유의성을 나타냈다. 이 중 고혈압과 좌심실 비대에서 동시에 높은 유의수준을 나타내는 SNP는 2개로, rs1002671과 rs9789739였다. 먼저 rs1002671의 상대적 위험도는 고혈압과 좌심실 비대 모두에서 감소하는 방향을 보였다. 수축기 혈압과 이완기 혈압 역시 낮아지는 방향성을 보였으나 두 수치 모두 통계적으로 유의하지는 않았다. 다음으로 rs9789739는 고혈압에서는 상대적 위험도가 감소하는 방향으로, 좌심실 비대에서는 상대적 위험도가 증가하는 방향으로 확인되었다. 또한, 수축기 혈압은 높아지는 방향성을 보였고 이완기 혈압은 낮아지는 방향성을 보였지만 두 수치 모두 통계적으로 유의하지는 않았다. 이것은 수축기 혈압이 높아지는 방향이지만 고혈압을 유발하는 정도는 아니면서, 지속적으로 높은 혈압이 유지되어 심근 세포의 비대를 유발하는 것이라고 생각된다. 앞선 연구들에 의하여 만성적인 고혈압 환자의 심장은 심근 세포의 비대와 결합조직의 증가를 통하여 심실의 질량을 증가시켜 늘어난 혈류에 대해 적응할 수 있다는 것이 밝혀졌다[25].

우리는 *in silico* 기능 분석을 통하여 고혈압과 좌심실 비대에서 통계적인 유의성을 보인 2개의 SNP의 motif 변화가 예측되었음을 확인할 수 있었다. 이러한 결과를 통하여 이 SNP들의 유전형에 따라 *SLC8A1* 유전자 발현에 영향을 미칠 가능성이 있다는 것을 확인할 수 있었다. 특히 rs9789739는 Pax-6의 결합 motif로 작용하므로 *SLC8A1* 유전자 발현에 영향을 줄 가능성이 있음을 알 수 있었다.

SLC8 유전자군은 세포 내의 Ca^{2+} 를 세포 밖으로 수송하는 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger (sodium-calcium exchanger, NCX) 단

백질을 암호화하여 세포질의 Ca^{2+} 농도를 유지한다. 특히 심장에서는 수축기동안 심근세포 내로 유입된 Ca^{2+} 를 배출시켜 심근의 이완에 도움을 주는 것으로 밝혀졌다[19]. 3가지의 *SLC8* 유전자 중에서 *SLC8A1*은 NCX1을 발현하며 모든 포유류의 세포에 보편적으로 분포하고 있다[18]. 앞선 연구들에 의하여 *SLC8A1*은 염분에 대해 민감하게 혈압이 상승하는 고혈압과 연관되었다는 것이 확인되었다[15-17]. 또한 좌심실 비대에서 NCX1의 발현이 증가된다는 것이 밝혀졌다[26].

본 연구는 대규모 유전체 역학 코호트를 이용한 연구로써 *SLC8A1* 유전자의 특정 SNP들이 고혈압 및 좌심실 비대의 발병에 영향을 미칠 것이라는 가능성을 제시하고 있다. 그러나 *SLC8A1*이 고혈압과 좌심실 비대에 영향을 미치는 방법에 대해서는 실험을 통하여 직접 확인한 것이 아니라 *in silico*를 통하여 간접적으로 유추하였다는 한계가 있다.

현재까지 여러 질병들의 발생과 환경적 요인 및 유전적 요인과의 상관관계에 대한 연구들이 진행되어 왔다[27-29]. 그러한 질환들 중에서도 고혈압 및 좌심실 비대와 관련한 유전적 요인에 대한 연구들 또한 진행되어 왔다[1-4, 6-10]. 본 연구는 한국인 유전체 역학 자료를 기반으로 하여 *SLC8A1*의 유전적 변이들과 고혈압 및 좌심실 비대와의 상관성을 분석하여 유의한 상관관계를 확인하였다. 이러한 결과는 *SLC8A1* 유전자의 유전적 다형성이 고혈압과 좌심실 비대의 발병에 영향을 미칠 수 있다는 가능성을 보여주고 있다. 이것은 심장질환을 유발할 수 있는 고혈압과 좌심실 비대에 대한 발병기전 이해에 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다.

요 약

고혈압(hypertension, HTN)은 지속적으로 혈압이 높은 상태를 의미하는 것으로 주요 만성 질환 중 하나이다. 좌심실 비대(left ventricular hypertrophy, LVH)는 좌심실의 질량이 증가된 상태이며, 고혈압은 좌심실 비대의 대표적인 원인이다. 고혈압과 좌심실 비대는 환경적 요인과 유전적 요인이 상호작용하여 발생하는 것으로 알려져 있다. 고혈압에 영향을 미치는 유전적 요인 중 *SLC8A1*의 다형성이 염분에 민감하게 반응하는 고혈압과 관련이 있다는 것이 보고되었다. 본 연구에서는 *SLC8A1*에서 유전적 다형성을 한국 유전체 역학 조사 사업을 기반으로 추출하였다. 그런 다음 고혈압과 좌심실 비대에 대해 로지스틱 회귀 분석을 실시하였다. 수축기 혈압과 이완기 혈압에 대한 선행 회귀 분석도 실시하였다. 그 결과, 5개의 SNP가 고혈압과 통계적으로 유의한 연관성을 보였고, 10개의 SNP가 좌심실 비대

와 통계적으로 유의한 연관성을 보였다. rs1002671, rs9789739는 고혈압과 좌심실 비대에서 동시에 유의한 상관관계를 나타냈다. 이러한 결과는 *SLC8A1* 유전자의 다형성이 한국인에게 고혈압 및 좌심실 비대의 발병과 연관되어 있음을 의미한다. 우리는 이러한 결과를 통하여 고혈압과 좌심실 비대에 대한 발병 기전을 이해하는 데에 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다.

Acknowledgements: This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) grant (NRF-2017R1D1A3B03034752) funded by the Ministry of Education. This study was conducted with bioresources from National Biobank of Korea, the Centers for Disease Control and Prevention, Republic of Korea (KBN-2017-046).

Conflict of interest: None

Author's information (Position): Park HJ, Undergraduate student; Kim SS, Graduate student; Jin HS, Professor.

REFERENCES

- Shenasa M, Shenasa H. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden cardiac death. *Int J Cardiol*. 2017;237:60-63. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.002>.
- Jin HS, Hong KW, Lim JE, Oh B. Replication of an African-American GWAS on blood pressure and hypertension in the Korean population. *Genes & Genomics*. 2011;33:127-132. <https://doi.org/10.1007/s13258-010-0138-y>.
- Li H, Wu T, Wang S, Li X, Qiu Y, Lin C, et al. Replication of a genome-wide association study on essential hypertension in Mongolians. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40:79-89. <https://doi.org/10.1080/10641963.2017.1334796>.
- Fowdar JY, Grealy R, Lu Y, Griffiths LR. A genome-wide association study of essential hypertension in an Australian population using a DNA pooling approach. *Mol Genet Genomics*. 2017;292:307-324. <https://doi.org/10.1007/s00438-016-1274-0>.
- Pavlov TS, Staruschenko A. Involvement of ENaC in the development of salt-sensitive hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017;313:F135-140. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00427.2016>.
- Lazzeroni D, Rimoldi O, Camici PG. From left ventricular hypertrophy to dysfunction and failure. *Circ J*. 2016;80:555-564. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0062>.
- Sano M, Kamitsuiji S, Kamatani N, Tabara Y, Kawaguchi T, Matsuda F, et al. Genome-wide association study of absolute QRS voltage identifies common variants of TBX3 as genetic determinants of left ventricular mass in a healthy Japanese population. *PLoS One*. 2016;11:e0155550. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155550>.
- Barve RA, Gu CC, Yang W, Chu J, Davila-Roman VG, de las Fuentes L. Genetic association of left ventricular mass assessed by M-mode and two-dimensional echocardiography. *J Hypertens*. 2016;34:88-96. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000765>.
- Park JK, Kim MK, Choi BY, Jung Y, Song K, Kim YM, et al. Validation study of candidate single nucleotide polymorphisms associated with left ventricular hypertrophy in the Korean population. *BMC Med Genet*. 2015;16:13. <https://doi.org/10.1186/s12881-015-0158-1>.
- Arnett DK, Li N, Tang W, Rao DC, Devereux RB, Claas SA, et al. Genome-wide association study identifies single-nucleotide polymorphism in KCNB1 associated with left ventricular mass in humans: the HyperGEN Study. *BMC Med Genet*. 2009;10:43,2350-10-43. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-10-43>.
- Gamil S, Erdmann J, Abdalrahman IB, Mohamed AO. Association of NOS3 gene polymorphisms with essential hypertension in Sudanese patients: a case control study. *BMC Med Genet*. 2017;18:128,017-0491-7. <https://doi.org/10.1186/s12881-017-0491-7>.
- Kim YR, Hong SH. Associations of MicroRNA Polymorphisms (miR-146a, miR-196a2, and miR-499) with the risk of hypertension in the Korean population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2016;20:420-426. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2016.0039>.
- Huang F, Zhu P, Huang Q, Yuan Y, Lin F, Li Q. Associations between gene polymorphisms of the apelin-APJ system and the risk of hypertension. *Blood Press*. 2016;25:257-262. <https://doi.org/10.3109/08037051.2016.1156905>.
- Yang L, Tian RG, Chang PY, Yan MR, Su XL. Association of SNPs in the PPAR γ gene and hypertension in a Mongolian population. *Genet Mol Res*. 2015;14:19295-19308. <https://doi.org/10.4238/2015.December.29.39>.
- Liu K, Liu Z, Qi H, Liu B, Wu J, Liu Y, et al. Genetic variation in SLC8A1 gene involved in blood pressure responses to acute salt loading. *Am J Hypertens*. 2018;31:415-421. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx179>.
- Liu Z, Qi H, Liu B, Liu K, Wu J, Cao H, et al. Genetic susceptibility to salt-sensitive hypertension in a Han Chinese population: a validation study of candidate genes. *Hypertens Res*. 2017;40:876-884. <https://doi.org/10.1038/hr.2017.57>.
- Citterio L, Simonini M, Zagato L, Salvi E, Delli Carpini S, Lanzani C, et al. Genes involved in vasoconstriction and vasodilation system affect salt-sensitive hypertension. *PLoS One*. 2011;6:e19620. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019620>.
- Khananshvilili D. The SLC8 gene family of sodium-calcium exchangers (NCX) - structure, function, and regulation in health and disease. *Mol Aspects Med*. 2013;34:220-235. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.07.003>.
- Quednau BD, Nicoll DA, Philipson KD. The sodium/calcium exchanger family-SLC8. *Pflugers Arch*. 2004;447:543-548.
- Guo GL, Sun LQ, Sun MH, Xu HM. lncRNA SLC8A1-AS1 protects against myocardial damage through activation of cGMP-PKG signaling pathway by inhibiting SLC8A1 in mice models of myocardial infarction. *J Cell Physiol*. 2019;234:9019-9032. <https://doi.org/10.1002/jcp.27574>.
- Cho YS, Go MJ, Kim YJ, Heo JY, Oh JH, Ban HJ, et al. A large-scale genome-wide association study of Asian populations uncovers genetic factors influencing eight quantitative traits.

- Nat Genet. 2009;41:527-534. <https://doi.org/10.1038/ng.357>.
22. Tuinstra CL, Rautaharju PM, Prineas RJ, Duisterhout JS. The performance of three visual coding procedures and three computer programs in classification of electrocardiograms according to the Minnesota Code. *J Electrocardiol.* 1982;15:345-350.
 23. Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics.* 2005;21:263-265.
 24. Hedrick PW. Gametic disequilibrium measures: proceed with caution. *Genetics.* 1987;117:331-341.
 25. Lovic D, Narayan P, Pittaras A, Faselis C, Doulmas M, Kokkinos P. Left ventricular hypertrophy in athletes and hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017;19:413-417. <https://doi.org/10.1111/jch.12977>.
 26. Menick DR, Li MS, Chernysh O, Renaud L, Kimbrough D, Kasiganesan H, et al. Transcriptional pathways and potential therapeutic targets in the regulation of Ncx1 expression in cardiac hypertrophy and failure. *Adv Exp Med Biol.* 2013;961:125-135. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-4756-6_11.
 27. Jin HS, Park S. Association of the CD226 genetic polymorphisms with risk of tuberculosis. *Biomed Sci Lett.* 2017;23:89-95. <http://dx.doi.org/10.15616/BSL.2017.23.2.89>.
 28. Choi SY, Kim JI, Hwang SW. The comparison of risk factors for ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Korean stroke patients. *Biomed Sci Lett.* 2018;24:405-410. <https://doi.org/10.15616/BSL.2018.24.4.405>.
 29. Lee SI, Jin HS, Park S. Association of genetic polymorphism of IL-2 receptor subunit and tuberculosis case. *Biomed Sci Lett.* 2018;24:94-101. <https://doi.org/10.15616/BSL.2018.24.2.94>.