Genetic Polymorphisms of *ARMC4*, *LRP4* and *BCL2* Genes are Associated with Blood Pressure Traits and Hypertension in Korean Population

Hye-Jeong Park*, Tae-Eun Jeon*, Yong-Seob Kim*, Hyun-Soek Jin^{†,**} and Sangjung Park^{†,**}

Department of Biomedical Laboratory Science, College of Life and Health Sciences,
Hoseo University, Asan, Chungnam 31499, Korea

High blood pressure (HTN) is a condition in which blood pressure is kept higher than normal. Blood pressure trait measures systolic blood pressure (SBP) which is the highest pressure and diastolic blood pressure (DBP) which is the lowest blood pressure. Pulse pressure (PP) is the difference between systolic and diastolic blood pressure. Hypertension is known as a disease caused by the interaction of the environment and genetic factors. To date, studies have been conducted to find genes associated with hypertension. Genome-Wide Association Study (GWAS) analysis using European data from the UK Biobank reported new 535 loci were associated with blood pressure trait. Among them, 12 genes have been reported to have a significant correlation with SBP, DBP and PP. In the study, 12 genes polymorphisms were extracted based on KARE (Korean association resource) and then we performed linear regression of blood pressure trait. As a result, 6 SNPs of the 3 genes (rs12355413 and rs11006736 of *ARMC4*, rs2290883, rs2290884 and rs11039014 of *LRP4*, rs7234941 of *BCL2*) showed statistically significant correlation ($P<0.05$) with blood pressure trait. Of the 3 genes, 6 SNPs in 2 genes (rs9651357, rs12355413, rs11006736, rs1889522 of *ARMC4* and rs4987774, rs7234941 of *BCL2*) showed significant correlation with hypertension. These results suggest that genetic polymorphisms of *ARMC4*, *LRP4* and *BCL2* genes are associated with blood pressure traits and hypertension in Korean population. Moreover, we expected to help understand the pathogenesis of hypertension.

Key Words: *ARMC4*, *BCL2*, Blood pressure traits, Candidate gene analysis, Hypertension, *LRP4*

서 론

고혈압(hypertension, HTN)은 정상보다 높은 혈압이 지속적으로 유지되는 상태를 의미한다. 혈압은 가장 높은 압력인 수축기 혈압(systolic blood pressure, SBP)과 가장 낮은 압력인 이완기 혈압(diastolic blood pressure, DBP)으로

표현한다. SBP 140 mmHg 이상 또는 DBP 90 mmHg 이상일 경우 고혈압으로 진단한다(Poulter et al., 2015). 맥압(pulse pressure, PP)은 SBP와 DBP의 차이로 나타내며, 이 수치의 따라 동맥 경화 정도를 알 수 있다. 또한 맥압의 변화는 여러 심혈관계 질환의 위험 요소와 관련이 있는 것으로 알려져 있다(Strandberg and Pitkala, 2003). 높은 혈압이 유지될 경우 관상동맥질환, 좌심실 비대 등 합병증

Received: January 29, 2020 / Revised: March 13, 2020 / Accepted: March 21, 2020

*Ungraduate student, **Professor.

[†]These authors are equally contributed.

[†]Corresponding author: Sangjung Park. Department of Biomedical Laboratory Science, College of Life and Health Sciences, Hoseo University, Asan, Chungnam 31499, Korea.

Tel: +82-41-540-9967, Fax: +82-41-540-9997, e-mail: sangjung@hoseo.edu

[†]Corresponding author: Hysun-Seok Jin. Department of Biomedical Laboratory Science, College of Life and Health Sciences, Hoseo University, Asan, Chungnam 31499, Korea.

Tel: +82-41-540-9968, Fax: +82-41-540-9997, e-mail: jinhs@hoseo.edu

©The Korean Society for Biomedical Laboratory Sciences. All rights reserved.

©This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

발생 위험성이 높아진다(Escobar, 2002; Shenasa and Shenasa, 2017). 고혈압은 환경적 요인과 유전적 요인의 상호 작용에 의해 발생하는 질환으로 알려져 있다. 이와 관련하여 비만, 흡연, 소금 섭취 등과 같은 고혈압에 영향을 미치는 환경적 요인에 대한 연구가 진행되었다(Virdis et al., 2010; Rust and Ekmekcioglu, 2017; Seravalle and Grassi, 2017). 또한 *CAMK4*, *ADRB3* 그리고 *CYP11B2* 유전자와 같이 고혈압에 영향을 미치는 유전적 요인에 대한 연구도 활발하게 진행되고 있다(Li and Liu, 2014; Chen et al., 2016; Yang et al., 2017). 뿐만 아니라 고혈압 발병에 영향을 주는 것으로 밝혀진 생리적 메커니즘과 연관된 유전자들에 대한 연구들이 진행되고 있다. 예를 들어 대사 증후군을 동반하는 동맥성 고혈압 환자에서 혈압 조절에 중요한 역할을 하는 레닌-안지오텐신 시스템(Renin-angiotensin system, RAS)에 관여하는 유전자(*ACE*, *AGTR1* 그리고 *AGT*)의 유전자형과 대립 유전자의 빈도 변화를 확인하였다(Zotova et al., 2016). 특히 안지오텐신 II 유형1 수용체(Angiotensin II type 1 receptor, *AT1R*)을 생성하는 *AT1R*(또는 *AGRT1*) 유전자의 유전적 다형성은 메타 분석을 통하여 아시아인과 백인에서 고혈압 발병 위험과 관련이 있음이 확인되었다(Liu et al., 2015).

그러나 고혈압은 다양한 원인에 의하여 발병할 수 있기 때문에 최근 국내외에서 고혈압에 영향을 줄 수 있는 유전자를 발견하기 위한 연구가 활발하게 진행되고 있다(Levy et al., 2009; Jin et al., 2011; Lu et al., 2015). 그 중 UK Biobank의 유럽인 데이터를 이용한 전장 유전체 연관 분석(Genome-Wide Association Study, GWAS)에서 535개의 새로운 유전자가 앞서 언급한 혈압 수치(SBP, DBP, PP)와 연관성이 있다고 보고하였다(Evangelou et al., 2018). 535개의 유전자들 중 SBP, DBP 그리고 PP에서 동시에 연관성을 나타내는 유전자는 12개(*ARMC4*, *BCL2*, *FGFR2*, *KLF14*, *L2HGDH*, *LRP4*, *MARK3*, *PDGFC*, *RFXP2*, *SNRNP70*, *TERT*, *YTHKF3*)였다. 본 연구에서는 한국인 유전체 역학 조사 데이터를 기반으로 12개의 유전자와 혈압 수치 및 고혈압과의 상관관계를 분석하였다.

재료 및 방법

연구대상자

본 연구를 위한 한국인 연구대상자는 한국인 유전체 역학 조사 사업(Korean genome and epidemiology; KoGES)의 일환인 Korean association resource (KARE)를 기반으로

하였다(Cho et al., 2009). 본 연구에 사용한 유전 정보와 역학 정보는 질병관리본부 인체자원은행에서 분량을 받아 사용하였다(KBN-2017-046). 연구에 사용한 한국인 유전체 역학 코호트는 경기도 안성과 안산 지역 거주자(40세에서 69세 사이)들에 대한 정보이다. 대상자 모집은 10,038명이었으나, QC (Quality Control) 과정을 거치면서 8,842명(남성: 4,182명, 여성: 4,658명)이 최종적으로 분석 가능하였다. 이들은 대상으로 고혈압 상태에 대한 로지스틱 회귀 분석을 위해 고혈압 환자군과 대조군으로 분류는 하였는데, 고혈압 약을 현재 복용하고 있는 사람들과 SBP 140 mmHg 이상이거나 DBP 90 mmHg 이상인 사람들로 1,968명을 고혈압 환자군으로 분류하였고, SBP 120 mmHg 미만이면서 동시에 DBP 80 mmHg 미만을 만족하는 4,450명은 대조군으로 분류하였다. 추가적으로 각각의 혈압 수치에 대한 선형 회귀 분석에는 혈압에 영향을 미칠 수 있는 1,291명을 제외하여 7,551명을 분석 대상으로 하였다(Park et al., 2019). 본 연구에서 활용한 연구대상자는 Supplement Table 1에 정리하였다. 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).

혈압 측정 방법

혈압 측정은 숙련된 간호사가 대상자의 팔 둘레에 적절한 크기의 커프를 사용하여 수은 혈압계(Baumanometer; W. A. 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.

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 rate을 보이거나, 30% 초과 heterozygosity를 가지거나, 성별 불일치가 존재하는 대상자들은

Table 1. Results of linear analyses of blood pressure traits

GENE	CHR	SNP	Function	Risk allele	Reference allele	SBP		DBP		PP	
						Beta ± SE	P	Beta ± SE	P	Beta ± SE	P
<i>ARMC4</i>	10	rs12355413	Intron	C	T	0.61±0.26	0.018	0.50±0.17	3.21E-03	0.11±0.16	0.504
	10	rs11006736	Intron	A	C	0.64±0.26	0.013	0.51±0.17	2.70E-03	0.13±0.16	0.423
<i>LRP4</i>	11	rs2290883	Synonymous	G	A	0.59±0.26	0.023	0.25±0.17	0.143	0.34±0.16	0.036
	11	rs2290884	Intron	G	C	0.60±0.26	0.019	0.26±0.17	0.134	0.35±0.16	0.030
	11	rs11039014	Intron	T	C	0.57±0.26	0.026	0.23±0.17	0.171	0.34±0.16	0.034
<i>BCL2</i>	18	rs7234941	Intron	T	C	1.31±0.33	7.66E-05	0.88±0.22	6.55E-05	0.43±0.21	0.035

Abbreviations: CHR, Chromosome; SNP, single nucleotide polymorphism; Beta, regression coefficient; SE, standard error; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; PP, pulse pressure. The bolded text showed high significance values ($P < 0.05$) with the more than 2 traits of blood pressure

제외되었다. 본 연구에서 분석한 12개의 유전자 영역은 전사체 양 말단에서 5 kb씩 확장하여 SNPs를 추출하였다. 이 SNP들의 염색체 상의 위치는 UCSC Genome browser on human Mar. 2006 (NCBI human genome build 36)를 기준으로 하였다.

통계 분석

대부분의 통계 분석에는 PLINK version 1.07 (<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink>)을 사용하였다. 고혈압 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. 혈압 수치 항목과의 통계적 연관성을 나타내는 유전자들에 대한 KARE 유전형 데이터에서 연관 불균형(linkage disequilibrium, LD) 블록(Barrett et al., 2005)의 구조를 조사하기 위하여 Haploview version 4.2 (Whitehead Institute for Biomedical Research, Cambridge, MA, USA)을 사용하였는데, LD 계수는 r^2 값으로 표현하였다(Hedrick, 1987).

결 과

12개 유전자의 SNP들과 혈압 수치와의 선형 회귀 분석

혈압 수치와의 선형 회귀 분석 결과, 혈압 수치 중 2가지 이상의 항목에서 통계적으로 유의한 상관관계($P < 0.05$)를 보이는 SNP은 *ARMC4* 유전자의 rs12355413, rs11006736과 *LRP4* 유전자의 rs2290883, rs2290884, rs11039014 그리고 *BCL2* 유전자의 rs7234941로 총 6개였다(Table 1). 그 중 *BCL2* 유전자의 rs7234941은 3가지 혈압

수치 항목에서 모두 통계적으로 유의한 상관관계를 나타냈다.

3개 유전자의 SNP들과 고혈압과의 로지스틱 회귀 분석

혈압 수치와 유의한 상관관계를 나타낸 3개 유전자과 고혈압 간의 연관성을 확인하기 위하여 로지스틱 회귀 분석을 실시하였다. 이에 대한 공변수와 유전 모델은 선형 회귀 분석과 동일하게 설정하였다. 분석 결과 *ARMC4* 유전자의 rs9651357, rs12355413, rs11006736, rs1889522 그리고 *BCL2* 유전자의 rs4987774, rs7234941이 통계적으로 유의한 상관관계($P < 0.05$)를 나타냈다(Table 2). 이 중 *ARMC4*의 rs9651357은 가장 높은 유의수준($P = 2.4 \times 10^{-3}$)을 보였으며, risk allele인 C를 보유할 경우의 상대적 위험도(Odds ratio, OR)는 1.15 (95% confidence interval; CI: 1.05~1.26)로 나타났다.

혈압 수치에 유의한 SNP들에 대한 *in silico* 기능 분석

2가지 이상의 혈압 수치 항목에 대한 선형 회귀 분석과 고혈압과의 로지스틱 회귀 분석 결과에서 총 9개의 SNP(rs9651357, rs12355413, rs11006736, rs1889522, rs2290883, rs2290884, rs11039014, rs4987774, rs7234941)가 통계적인 유의성이 확인되었다. 9개의 SNP이 각 유전자의 전사 또는 단백질 발현에 어떠한 영향을 미칠 것인가를 알아보기 위하여 Regulome DB (<http://www.regulomdb.org/index>)에서 *in silico* 기능 분석을 실시하였다. 그 결과 *LRP4* 유전자의 2개 SNP에서 eQTL (expression quantitative trait loci)을 의미하는 1f score가 확인되었다(Table 3).

Table 2. Results of logistic analyses of hypertension

GENE	CHR	SNP	Function	Risk allele	Reference allele	RAF		OR (95% CI)	P
						Case	Control		
<i>ARMC4</i>	10	rs9651357	Down stream	C	T	0.736	0.710	1.15 (1.05~1.26)	2.48E-03
	10	rs12355413	Intron	C	T	0.640	0.619	1.10 (1.01~1.19)	0.029
	10	rs11006736	Intron	A	C	0.628	0.607	1.10 (1.01~1.20)	0.025
	10	rs1889522	Intron	T	C	0.717	0.700	1.10 (1.00~1.20)	0.042
<i>BCL2</i>	18	rs4987774	Intron	A	G	0.723	0.699	1.11 (1.01~1.21)	0.024
	18	rs7234941	Intron	T	C	0.188	0.167	1.18 (1.06~1.31)	2.76E-03

Abbreviations: CHR, Chromosome; SNP, single nucleotide polymorphism; BP, base pair; RAF, risk allele frequency; OR, odd ratio; CI, confidence interval

Table 3. Results of Regulome DB for LRP4 gene

GENE	CHR	SNP	A1	A2	Score	DNase	Proteins bound	eQTL
<i>LRP4</i>	11	rs2290883	G	A	1f	+	-	MTCH2, PHF21A
	11	rs11039014	T	C	1f	+	RUNX1	MTCH2, PHF21A

Abbreviations: CHR, chromosome; SNP, single nucleotide polymorphism; A1, minor allele; A2, major allele; eQTL, expression quantitative trait loci

Fig. 1. Haploview related results between *ARM C4*, *LRP4*, *BCL2* SNPs. The figure show a Haploview of LD (r^2) based on genotyping data of 8,840 KARE data is generated using the Haploview program. The Fig. 1-A shows the association result of the Haploview on *ARM C4*, 1-B show those of the *LRP4*, and 1-C shows those of the *BCL2*. Significant SNPs are marked with a red box.

ARM C4, *LRP4*, *BCL2* 유전자와 고혈압에 대한 연관성 분석

2가지 이상의 혈압 수치 항목 또는 고혈압과 상관관계가 나타난 *ARM C4*, *LRP4* 그리고 *BCL2* 유전자들에 대하여 KARE 유전형 데이터에서 연관 불균형(LD)의 구조를 확인하였다(Fig. 1). *ARM C4* 유전자에서 혈압 수치 및 고혈압과 통계적으로 유의한 수준을 나타낸 4개 SNP 중 2개 SNP (rs12355413, rs11006736)은 SBP 및 DBP의 beta 값이 모두 감소하는 방향성을 나타냈으며, 이들은 하나의

LD 블록을 구성하였다(Fig. 1-A). *LRP4* 유전자 내 3개의 SNP (rs2290883, rs2290884, rs11039014)에서 SBP와 PP에 대하여 minor allele를 보유할수록 beta 값이 증가하는 상관관계를 확인하였다. 이들은 하나의 LD 블록을 구성하였다(Fig. 1-B). *BCL2* 유전자의 rs4987774와 rs7234941은 SBP와 PP의 beta 값이 증가하는 방향성을 나타냈으며, 하나의 LD 블록을 구성하였다(Fig 1-C).

고 찰

본 연구에서는 한국인 유전체 역학 조사 데이터를 기반으로 유럽인 데이터에서 수축기 혈압(SBP), 이완기 혈압(DBP) 및 맥압(PP) 수치와의 연관성이 새롭게 밝혀진 12개의 유전자들과 혈압 수치 및 고혈압과의 상관 분석을 실시하였다. 그 중에서 한국인의 혈압 수치 항목과의 상관성 분석 결과 2가지 이상의 항목에서 통계적인 유의성($P < 0.05$)을 나타낸 SNP은 *ARMC4*의 rs12355413, rs11006736, *LRP4*의 rs2290883, rs2290884, rs11039014 그리고 *BCL2*의 rs7234941로 총 6개였다(Table 1). 특히 *BCL2*의 rs7234941은 3가지 혈압 수치 항목에서 모두 통계적으로 유의한 상관관계를 나타냈다. 2가지 이상의 혈압 수치 항목에서 유의성을 보인 SNP을 보유한 3개의 유전자에 대하여 고혈압과의 로지스틱 회귀 분석을 실시하였다. 그 결과 6개의 SNP (*ARMC4* 유전자의 rs9651357, rs12355413, rs11006736, rs1889522, *BCL2* 유전자의 rs4987774, rs7234941)에서 고혈압과 연관성이 확인되었다(Table 2). 그 중 *ARMC4* 유전자의 rs9651357은 고혈압과 높은 유의수준을 보였으며, 상대적 위험도는 감소하는 방향으로 확인되었다. Risk allele인 C 염기의 빈도(risk allele frequency, RAF)를 살펴보았을 때, rs9651357에서 C 염기를 보유할 경우 고혈압에 대한 상대적 위험도가 높아진다는 것을 알 수 있다. rs9651357과 혈압 수치 항목과의 선형 회귀 분석 결과를 보면, risk allele를 보유할 경우 SBP, DBP, PP 모두 높아지는 방향성을 보였으나 SBP와 PP는 통계적으로 유의하지 않았다. 그러나 SBP 결과는 기준($P < 0.05$)을 만족하지 못했지만 기준에 근접한 값을 보여($P = 0.055$) SBP 변화에 연관성이 있다고 볼 수 있다.

Regulome DB를 통하여 2가지 이상의 혈압 수치 항목 또는 고혈압과 유의성이 확인된 9개의 SNP에 대한 *in silico* 기능 분석을 실시하였다. 그 결과 *LRP4* 유전자의 2개 SNP에서 1f score를 확인하였다. 이것은 각 SNP이 eQTL로써 *LRP4* 유전자의 발현에 실제로 영향을 미친다는 것을 의미한다(Table 3).

ARMC4, *LRP4* 그리고 *BCL2* 유전자들에 대하여 KARE 유전형 데이터에서 연관 불균형 블록(LD block)의 구조를 확인하였다(Fig. 1). *ARMC4* 유전자의 rs12355413과 rs1006736은 고혈압에 대한 상대적 위험도와 SBP, DBP의 beta 값이 모두 증가하는 방향성을 나타냈으며 하나의 LD 블록을 구성하였다. 같은 유전자의 rs189522 또한 고

혈압에 대한 상대적 위험도와 SBP, DBP의 beta 값이 증가하는 방향성을 나타냈으며, rs12355413과 rs1006736과 같은 LD 블록을 구성하지는 못했지만 r^2 값이 0.9로 3개 SNP이 서로 연관되어 있음을 알 수 있었다. 이러한 결과는 각 SNP에서 동시에 risk allele를 보유할 경우 고혈압이 발생할 위험도가 높아질 수 있다는 것을 의미한다.

ARMC4 유전자는 ARM 단백질의 superfamily에 속하는 *ARMC4* (Armadillo repeat containing protein 4)를 코딩하며 (Onoufriadis et al., 2014) 섬모 및 편모의 운동에 관여한다. 이 유전자에 돌연변이가 발생할 경우 일차 섬모 운동 이상증(primary ciliary dyskinesia, PCD)을 유발하는 것으로 연구되었다(Hjeij et al., 2013). 운동성 섬모의 기능장애는 PCD의 대표적인 특징이며, 정상적인 운동성 섬모는 척추 동물에서 심폐순환 시스템 및 내부 장기의 정상적인 발달을 가능하게 하는 것으로 연구되었다(Harrison et al., 2016). 이러한 연구 결과를 바탕으로 *ARMC4* 유전자에 유전적 변이가 발생할 경우 정상적인 심폐순환 시스템을 발달시키지 못하여 심장 질환이 유발되며 혈압에도 영향을 미칠 것으로 생각할 수 있다. 앞선 연구에 의하여 PCD 환자의 약 3.5~6%가 심혈관 기형을 가지고 있다는 것이 확인되었다(Harrison et al., 2016).

LRP4 유전자는 low-density lipoprotein receptor (LDL-receptor)를 코딩하며 이 단백질은 corin 단백질을 구성하는 인자로 작용한다(Li et al., 2017). Corin 단백질은 심장에서 단백질(또는 펩타이드)를 절단하며, 이러한 corin 단백질의 발현이 차단되면 심근세포에서 pro-ANP의 처리가 억제된다는 것이 확인되었다. 또한, 고혈압과 심장 질환 환자에서 corin의 변이가 보고되기도 하였다(Dries et al., 2005). 이러한 결과를 토대로 혈압에 영향을 주는 corin 단백질을 구성하는 LDL-receptor에 돌연변이가 발생할 경우 corin 단백질의 정상적인 기능 유지가 어려워 혈압에 영향을 미칠 것으로 생각된다.

BCL2 유전자는 Bcl-2 패밀리에 속하는 단백질을 코딩하며 세포 자멸사를 조절하는 것으로 보고되었다. 특히 미토콘드리아의 Bcl-2는 사이토크롬 C (cytochrome C), 세포 자멸 유발 인자(apoptosis inducing factor, AIF)와 같은 세포 자멸사와 관련된 인자의 방출을 방지하여 세포 자멸사를 조절하는 것으로 연구되었다(Tsujimoto, 1998). Bcl-2는 산화적 스트레스를 유발한 심근세포의 세포 자멸사에서 중요한 인자로 작용하는 것이 확인되었다(Gonzalez et al., 2003). 세포 자멸사 경로는 심혈관 질환의 발달에 중요한 역할을 하며, 올바른 심장의 발달을 위해서는 적절

한 세포 자멸사가 필요하다고 밝혀져 있다(Dlamini et al., 2015). 이러한 선행된 연구 결과들을 바탕으로 *BCL2* 유전자에 유전적 변이가 발생할 경우 세포 자멸사를 정상적으로 조절하지 못하게 되어 심혈관 질환 발달에 영향을 주게 되고, 결국 혈압에도 영향을 미칠 것이라고 생각된다.

본 연구는 대규모 유전체 역학 코호트를 이용한 연구로써, 유럽인 데이터에서 3가지 혈압 수치(SBP, DBP, PP)와 새롭게 연관성이 밝혀진 12개의 유전자들의 SNP들 중 3개의 유전자(*ARMC4*, *LRP4*, *BCL2*)의 6개의 SNP가 한국인에서 혈압 수치의 변화와 고혈압 발병에 영향을 미칠 가능성을 제시하고 있다. 그러나 *ARMC4*, *LRP4* 그리고 *BCL2* 유전자가 고혈압 발병에 영향을 미치는 방법에 대하여 실험적으로 증명한 것이 아니고 *in silico*로 간접적인 예측을 하였다는 한계가 있다. 특히 *ARMC4* 유전자는 심장 질환과의 연관성을 조사한 연구들이 많이 존재하고 있지 않으므로, 실험을 통하여 *ARMC4*와 심장 질환과의 연관성을 확인한다면 더욱 확실한 연구가 될 것이다.

현재까지 다양한 질환의 발병과 환경적 및 유전적 요인과의 상관관계에 대한 연구들이 진행되어 왔으며(Lee et al., 2018; Jeon and Jin, 2019; Lim et al., 2019) 고혈압에 관련된 유전적 요인에 대한 연구들도 진행되어 왔다(Fowdar et al., 2017; Ko and Jin, 2019; Park et al., 2019). 본 연구에서는 한국인 유전체 역학 자료를 기반으로 *ARMC4*, *LRP4* 그리고 *BCL2* 유전자의 유전적 변이들과 고혈압 및 혈압 수치와의 상관성을 분석하여 유의한 상관관계를 확인하였다. 이러한 결과를 통하여 유럽인 데이터에서 혈압 수치(SBP, DBP, PP)와 연관성이 새롭게 밝혀진 *ARMC4*, *LRP4* 그리고 *BCL2* 유전자가 한국인에서도 혈압 수치 및 고혈압 발병에 영향을 줄 수 있다는 가능성을 알 수 있다. 따라서 좌심실 비대, 승모판 역류, 급성 심장사 등 심장 질환을 유발하는 주요한 원인(Shenasa and Shenasa, 2017)인 고혈압의 발병 기전을 이해하는 데에 도움을 줄 것으로 기대된다.

ACKNOWLEDGEMENT

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.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

- Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics*. 2005. 21: 263-265.
- Chen SZ, Wang Z, Zhang LN, Lu GL, Zhou CM, Wang DW, Tang ZM, Wang L, Qin L, Zhai ZH. *CAMK4* gene variation is associated with hypertension in a uygur population. *Genetics and Molecular Research*. 2016. 15: 10.4238/gmr.15017207.
- Cho YS, Go MJ, Kim YJ, Heo JY, Oh JH, Ban HJ, Yoon D, Lee MH, Kim DJ, Park M, Cha SH, Kim JW, Han BG, Min H, Ahn Y, Park MS, Han HR, Jang HY, Cho EY, Lee JE, Cho, NH, Shin C, Park T, Park JW, Lee JK, Cardon L, Clarke G, McCarthy MI, Lee JY, Lee JK, Oh B, Kim HL. A large-scale genome-wide association study of asian populations uncovers genetic factors influencing eight quantitative traits. *Nature Genetics*. 2009. 41: 527-534.
- Dlamini Z, Tshidino SC, Hull R. Abnormalities in alternative splicing of apoptotic genes and cardiovascular diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015. 16: 27171-27190.
- Dries DL, Victor RG, Rame JE, Cooper RS, Wu X, Zhu X, Leonard D, Ho SI, Wu Q, Post W, Drazner MH. Corin gene minor allele defined by 2 missense mutations is common in blacks and associated with high blood pressure and hypertension. *Circulation*. 2005. 112: 2403-2410.
- Escobar E. Hypertension and coronary heart disease. *Journal of Human Hypertension*. 2002. 16 Suppl 1: S61-63.
- Evangelou E, Warren HR, Mosen-Ansorena D, Mifsud B, Pazoki R, Gao H, Ntritsos G, Dimou N, Cabrera CP, Karaman I, Ng FL, Evangelou M, Witkowska K, Tzanis E, Hellwege JN, Giri A, Velez Edwards DR, Sun YV, Cho K, Gaziano JM, Wilson PWF, Tsao PS, Kovesdy CP, Esko T, Magi R, Milani L, Almgren P, Boutin T, Debette S, Ding J, Giulianini F, Holliday EG, Jackson AU, Li-Gao R, Lin WY, Luan J, Mangino M, Oldmeadow C, Prins BP, Qian Y, Sargurupremraj M, Shah N, Surendran P, Theriault S, Verweij N, Willems SM, Zhao JH, Amouyel P, Connell J, de Mutsert R, Doney ASF, Farrall M, Menni C, Morris AD, Noordam R, Pare G, Poulter NR, Shields DC, Stanton A, Thom S, Abecasis G, Amin N, Arking DE, Ayers KL, Barbieri CM, Batini C, Bis JC, Blake T, Bochud M, Boehnke M, Boerwinkle E, Boomsma DI, Bottinger EP, Braund PS, Brumat M, Campbell A, Campbell H, Chakravarti

- A, Chambers JC, Chauhan G, Ciullo M, Cocca M, Collins F, Cordell HJ, Davies G, de Borst MH, de Geus EJ, Deary IJ, Deelen J, Del Greco MF, Demirkale CY, Dorr M, Ehret GB, Elosua R, Enroth S, Erzurumluoglu AM, Ferreira T, Franberg M, Franco OH, Gandin I, Gasparini P, Giedraitis V, Gieger C, Girotto G, Goel A, Gow AJ, Gudnason V, Guo X, Gyllenstein U, Hamsten A, Harris TB, Harris SE, Hartman CA, Havulinna AS, Hicks AA, Hofer E, Hofman A, Hottenga JJ, Huffman JE, Hwang SJ, Ingelsson E, James A, Jansen R, Jarvelin MR, Joehanes R, Johansson A, Johnson AD, Joshi PK, Jousilahti P, Jukema JW, Julia A, Kahonen M, Kathiresan S, Keavney BD, Khaw KT, Knekt P, Knight J, Kolcic I, Kooner JS, Koskinen S, Kristiansson K, Kutalik Z, Laan M, Larson M, Launer LJ, Lehne B, Lehtimäki T, Liewald DCM, Lin L, Lind L, Lindgren CM, Liu Y, Loos RJE, Lopez LM, Lu Y, Lyytikäinen LP, Mahajan A, Mamasoula C, Marrugat J, Marten J, Milaneschi Y, Morgan A, Morris AP, Morrison AC, Munson PJ, Nalls MA, Nandakumar P, Nelson CP, Niiranen T, Nolte IM, Nutile T, Oldehinkel AJ, Oostra BA, O'Reilly PF, Org E, Padmanabhan S, Palmas W, Palotie A, Pattie A, Penninx BWJH, Perola M, Peters A, Polasek O, Pramstaller PP, Nguyen QT, Raitakari OT, Ren M, Rettig R, Rice K, Ridker PM, Ried JS, Riese H, Ripatti S, Robino A, Rose LM, Rotter JJ, Rudan I, Ruggiero D, Saba Y, Sala CF, Salomaa V, Samani NJ, Sarin AP, Schmidt R, Schmidt H, Shrine N, Siscovick D, Smith AV, Snieder H, Sober S, Sorice R, Starr JM, Stott DJ, Strachan DP, Strawbridge RJ, Sundstrom J, Swertz MA, Taylor KD, Teumer A, Tobin MD, Tomaszewski M, Toniolo D, Traglia M, Trompet S, Tuomilehto J, Tzourio C, Uitterlinden AG, Vaez A, van der Most PJ, van Duijn CM, Vergnaud AC, Verwoert GC, Vitart V, Volker U, Vollenweider P, Vuckovic D, Watkins H, Wild SH, Willemsen G, Wilson JF, Wright AF, Yao J, Zemunik T, Zhang W, Attia JR, Butterworth AS, Chasman DI, Conen D, Cucca F, Danesh J, Hayward C, Howson JMM, Laakso M, Lakatta EG, Langenberg C, Melander O, Mook-Kanamori DO, Palmer CNA, Risch L, Scott RA, Scott RJ, Sever P, Spector TD, van der Harst P, Wareham NJ, Zeggini E, Levy D, Munroe PB, Newton-Cheh C, Brown MJ, Metspalu A, Hung AM, O'Donnell CJ, Edwards TL, Psaty BM, Tzoulaki I, Barnes MR, Wain LV, Elliott P, Caulfield MJ, Million Veteran Program. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. *Nature Genetics*. 2018. 50: 1412-1425.
- 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. *Molecular Genetics and Genomics*. 2017. 292: 307-324.
- Gonzalez A, Fortuno MA, Querejeta R, Ravassa S, Lopez B, Lopez N, Diez J. Cardiomyocyte Apoptosis in Hypertensive Cardiomyopathy. *Cardiovascular Research*. 2003. 59: 549-562.
- Harrison MJ, Shapiro AJ, Kennedy MP. Congenital heart disease and primary ciliary dyskinesia. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2016. 18: 25-32.
- Hedrick PW. Gametic disequilibrium measures: proceed with caution. *Genetics*. 1987. 117: 331-341.
- Hjejij R, Lindstrand A, Francis R, Zariwala MA, Liu X, Li Y, Damerla R, Dougherty GW, Abouhamed M, Olbrich H, Loges NT, Pennekamp P, Davis EE, Carvalho CM, Pehlivan D, Werner C, Raidt J, Kohler G, Haffner K, Reyes-Mugica M, Lupski JR, Leigh MW, Rosenfeld M, Morgan LC, Knowles MR, Lo CW, Katsanis N, Omran H. *ARMC4* mutations cause primary ciliary dyskinesia with randomization of left/right body asymmetry. *American Journal of Human Genetics*. 2013. 93: 357-367.
- Jeon TE, Jin HS. *PDGFC*, *MARK3* and *BCL2* Polymorphisms are Associated with Left Ventricular Hypertrophy in Korean Population. *Biomedical Science Letters*. 2019. 25: 237-246.
- 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.
- Ko B, Jin HS. *MACROD2* Polymorphisms Are Associated with Hypertension in Korean Population. *Korean Journal of Clinical Laboratory Science*. 2019. 51: 57-63.
- Lee SI, Jin HS, Park S. Association of genetic polymorphism of IL-2 receptor subunit and tuberculosis case. *Biomedical Science Letters*. 2018. 24: 94-101.
- Levy D, Ehret GB, Rice K, Verwoert GC, Launer LJ, Dehghan A, Glazer NL, Morrison AC, Johnson AD, Aspelund T, Aulchenko Y, Lumley T, Kottgen A, Vasan RS, Rivadeneira F, Eiriksdottir G, Guo X, Arking DE, Mitchell GF, Mattace-Raso FU, Smith AV, Taylor K, Scharpf RB, Hwang SJ, Sijbrands EJ, Bis J, Harris TB, Ganesh SK, O'Donnell CJ, Hofman A, Rotter JJ, Coresh J, Benjamin EJ, Uitterlinden AG, Heiss G, Fox CS, Witteman JC, Boerwinkle E, Wang TJ, Gudnason V, Larson MG, Chakravarti A, Psaty BM, van Duijn CM. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nature Genetics*. 2009. 41: 677-687.
- Li H, Zhang Y, Wu Q. Role of corin in the regulation of blood pressure. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2017. 26: 67-73.

- Li W, Liu C. The -344C/T polymorphism in the *CYP11B2* gene is associated with essential hypertension in the chinese. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2014. 15: 150-155.
- Lim HS, Lee SI, Park S. Association between tuberculosis case and CD44 gene polymorphism. *Korean Journal of Clinical Laboratory Science*. 2019. 51: 323-328.
- Liu DX, Zhang YQ, Hu B, Zhang J, Zhao Q. Association of AT1R polymorphism with hypertension risk: an update meta-analysis based on 28,952 subjects. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2015. 16: 898-909.
- Lu X, Wang L, Lin X, Huang J, Charles Gu C, He M, Shen H, He J, Zhu J, Li H, Hixson JE, Wu T, Dai J, Lu L, Shen C, Chen S, He L, Mo Z, Hao Y, Mo X, Yang X, Li J, Cao J, Chen J, Fan Z, Li Y, Zhao L, Li H, Lu F, Yao C, Yu L, Xu L, Mu J, Wu X, Deng Y, Hu D, Zhang W, Ji X, Guo D, Guo Z, Zhou Z, Yang Z, Wang R, Yang J, Zhou X, Yan W, Sun N, Gao P, Gu D. Genome-wide association study in chinese identifies novel loci for blood pressure and hypertension. *Human Molecular Genetics*. 2015. 24: 865-874.
- Onoufriadis A, Shoemark A, Munye MM, James CT, Schmidts M, Patel M, Rosser EM, Bacchelli C, Beales PL, Scambler PJ, Hart SL, Danke-Roelse JE, Sloper JJ, Hull S, Hogg C, Emes RD, Pals G, Moore AT, Chung EM, UK10K, Mitchison HM. Combined exome and whole-genome sequencing identifies mutations in *ARMC4* as a cause of primary ciliary dyskinesia with defects in the outer dynein arm. *Journal of Medical Genetics*. 2014. 51: 61-67.
- Park HJ, Kim SS, Jin HS. Genetic poly- morphisms of SLC8A1 are associated with hypertension and left ventricular hypertrophy in the korean population. *Korean Journal of Clinical Laboratory Science*. 2019. 51: 386-293.
- Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. *Lancet* (London, England). 2015. 386: 801-812.
- Rust P, Ekmekcioglu C. Impact of salt intake on the pathogenesis and treatment of hypertension. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017. 956: 61-84.
- Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacological Research*. 2017. 122: 1-7.
- Shenasa M, Shenasa H. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden cardiac death. *International Journal of Cardiology*. 2017. 237: 60-63.
- Strandberg TE, Pitkala K. What is the most important component of blood pressure: systolic, diastolic or pulse pressure?. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2003. 12: 293-297.
- Tsujimoto Y. Role of Bcl-2 family proteins in apoptosis: apoptosomes or mitochondria?. *Genes to Cells: Devoted to Molecular & Cellular Mechanisms*. 1998. 3: 697-707.
- Virdis A, Giannarelli C, Neves MF, Taddei S, Ghiadoni L. Cigarette smoking and hypertension. *Current Pharmaceutical Design*. 2010. 16: 2518-2525.
- Yang H, Cai D, Zhu Q, Wu D, Wang Q, Wang Z. The mutation of Trp64Arg in beta3-adrenoreceptor-encoding gene is significantly associated with increased hypertension risk and elevated blood pressure: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017. 8: 46480-46490.
- Zotova TY, Kubanova AP, Azova MM, Aissa AA, Gigani OO, Frolov VA. Analysis of polymorphism of angiotensin system genes (*ACE*, *AGTR1*, and *AGT*) and gene *ITGB3* in patients with arterial hypertension in combination with metabolic syndrome. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016. 161: 334-338.

<https://doi.org/10.15616/BSL.2020.26.1.28>

Cite this article as: Park HJ, Jeon TE, Kim YS, Jin HS, Park S. Genetic Polymorphisms of *ARMC4*, *LRP4* and *BCL2* Genes are Associated with Blood Pressure Traits and Hypertension in Korean Population. *Biomedical Science Letters*. 2020. 26: 28-36.

Supplement Table 1. Basic characteristics of the subjects in the KoGES

Characteristics	Total	HTN analysis		
		Cases	Controls	<i>P</i> value
Number of subjects	8,840	1,968	4,450	
Age (Myers ± SD)	52.2±8.91	56.75±8.4	49.4±8.1	<0.001
Gender [men (%) /women (%)]	4,182 (47) /4,658 (53)	910 (46) /1,058 (54)	2,061 (46) /2,389 (54)	0.911
SBP (MmmHg ± SD)	17.60±18.28	139.42±17.27	104.69±9.15	<0.001
DBP (MmmHg ± SD)	75.07±1.56	86.97±10.90	6768±7.72	<0.001

Abbreviations: M, mean value; SD, standard deviation; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HTN, hypertension