한국인의 Cytochrome P450 2C19 유전형 분석

인제대학교 의과대학 약리학교실¹ 및 부산백병원 임상약리센터², 소아과학교실³

윤영란^{1,2}, 이준호¹, 김문경¹, 손지홍^{1,2}, 이상섭¹,
김종신³, 이순용³, 차인준^{1,2}, 신재국^{1,2}

=Abstract=

Frequency Distribution of Cytochrome P450 2C19 Genotypes in a Korean Population

Young-Ran Yoon^{1,2}, Jun-Ho Lee¹, Moon-Kyung Kim¹, Ji-Hong Shon^{1,2},
Sang-Seop Lee¹, Jong-Shin Kim³, Soon-Yong Lee³, In-June Cha^{1,2}, Jae-Gook Shin^{1,2}

Department of Pharmacology, Inje University College of Medicine¹ & Clinical Pharmacology Center²,
Department of Pediatrics, Inje University Busan Paik Hospital, Busan, Korea³

Background : The cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) is a well known microsomal oxidizing enzyme showing genetic polymorphism. We extensively evaluated the frequency distribution of the CYP2C19 allelic variants in a Korean population and compared to those of other ethnics.

Methods: Genotyping of *CYP2C19* (*2 and *3) was carried out in a total of 282 unrelated Korean subjects. CYP2C19 genotypes were determined using polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP).

Results: Two hundred forty two of 282 Korean subjects, carried extensive metabolizer(EM) genotypes including *CYP2C19**1/*1 (41.8%), *CYP2C19**1/*2 (35.5%), and *CYP2C19**1/*3 (8.5%), respectively. Forty subjects (14.2%) were identified to have CYP2C19 poor metabolizer(PM) genotype, and the frequencies of *CYP2C19**2/*2, *CYP2C19**2/*3, and *CYP2C19**3/*3 were 8.9%, 3.9%, 1.4% respectively. The allele frequencies of *CYP2C19**1, *CYP2C19**2, and *CYP2C19**3 among 564 alleles evaluated were 63.8%, 28.6% and 7.6%, respectively.

Conclusions: These results suggest that frequency of CYP2C19 PM genotypes is slightly lower than that of other East Asians including Chinese and Japanese, but significantly higher than Caucasian.

Key words : CYP2C19, Genetic polymorphism, Korean, Genotype.

* 본 논문은 2000년도 인제대학교 학술연구조성비 보조에 의한 것임.

교신저자 : 신재국

소 속 : 인제대학교 의과대학 약리학교실

주 소 : 부산시 부산진구 개금동 633-165, (우편번호: 614-735)

전 화 : (051) 890-6709 Fax : (051) 893-7761 E-mail : phshinjc@inje.ac.kr

서 론

간의 cytochrome P450 (CYP) 중, CYP2C19은 S-mephenytoin 4'-hydroxylase로 더 잘 알려져 있고^{1,2)}, 여러 가지 임상적으로 중요한 약물들의 산화대사에 있어서 중요한 역할을 하는데, CYP2C19의 기질 약물로는 diazepam 등의 일부 수면제, imipramine, amitriptyline 등의 삼환계 항우울제, omeprazole 및 proguanil 등이 있으며, 이외에도 CYP2C19에 의해 대사되는 약물들에 대한 새로운 자료들이 축적되고 있다^{3,4)}.

한편, CYP 효소의 약물대사의 다형성은 기질약물 대사에 있어 개인차를 보이는 주요 요인이 된다고 알려져 있는데^{5,6)}, CYP2C19은 약물 대사에 있어 다형성을 보이는 대표적인 효소로, 기질 약물을 산화시키는 정도에 따라 표현형을 extensive metabolizer (EM) 혹은 poor metabolizer (PM)로 분류할 수 있다^{7,8)}. 즉, CYP2C19의 약물 대사능의 차이에 따라 기질약물들의 체내동태가 개인간에 차이를 보여, 결과적으로 CYP2C19 EM 및 PM 환자에서 치료실패 및 독성유발 등의 결과를 가져올 수 있다^{3,4)}.

또한, CYP2C19의 유전적 다형성은 몇몇 질환, 예를 들면, 비공격성(non-aggressive) 방광암⁹⁾, 폐상피세포암¹⁰⁾, 경피증(scleroderma) 혹은 전신경화증¹¹⁾ 및 호산구증가증-근육통 증후군(eosinophilia-myalgia syndrome)¹²⁾의 소인으로 작용하기도 한다. 그러므로, CYP2C19의 다형성에 대한 정보는 임상적인 측면 뿐만 아니라 역학적으로도 중요한 의미를 가진다.

한편, CYP2C19의 표현형 중 PM의 빈도는 서양인에서 2-7 %^{3,13,14)}, 흑인에서 약 0.7%,¹⁵⁾ 중국인에서 14.3%¹⁶⁾, 그리고, 한국인에서는 12.6%로 나타나는 등¹⁷⁾, 서양인에 비하여 동양인에서 4-5 배 더 많은 것으로 나타나 CYP2C19의 임상적 중요성이 동양인에서 더 큰 것으로 기대된다.

CYP2C19 유전자의 결손에 의해 CYP2C19 기질 약물에 대한 대사능의 저하가 일어남이 알려져 있으며^{1,2)}, 많은 연구자들이 CYP2C19 allele의 변이를 밝히기 위해 cDNA를 인체 간으로부터 분리하였고, 그 뒤 CYP2C19의 수많은 cDNA의 변이가 서로 다른 종 및 세포로부터 분리되었으며 이들로 인하여 다양한 표현형이 나타남이 규명되고 있다. CYP2C19 allele의 변이는 동양인^{3,7,15-19)}, 백인²⁰⁾과 아프리카 흑인²¹⁾ 등 여러 종족에서 보고되었는데, 지금까지 11 개의 CYP2C19 allele이 밝혀졌고, 이에는 정상적인 CYP2C19 활성을 나타내는 *CYP2C19*1A* (wt1) 및 *CYP2C19*1B* (wt2) allele과 *CYP2C19*2A* (m1A), *CYP2C19*2B* (m1B), *CYP2C19*3* (m2), *CYP2C19*4* (m3), *CYP2C19*5A* (m4 or Arg⁴³³Trp), *CYP2C19*5B* 및 *CYP2C19*6* (m5), *CYP2C19*7*, *CYP2C19*8* 등²²⁾ 7 개의 변이 allele이 해당한다. 이들 중, CYP2C19 PM에서 기본적으로 발견되는 유전적인 변이는 CYP2C19 유전자의 exon 5의 681 위치에서 G→A 변이로, 그 결과 비정상적인 splice site를 생성하는 *CYP2C19*2* 와, exon 4의 636 위치에서 G→A 변이로 stop codon을 생성하는 *CYP2C19*3*가 있다^{21,22)}.

이들 CYP2C19의 결손 allele을 가지는 피험자는 기질약물에 대한 대사능으로 나타내어지는 표현형에서 PM으로 분류되는 등, CYP2C19의 유전형과 표현형간의 상관성은 매우 우수하다^{3,4)}. 이들 변이 유전자는 서양인 PM의 87%를 설명하며²³⁾, 특히, 동양인 PM의 99%를 설명하는 것으로 알려져 있고^{15,24)}, 또한 Roh 등¹⁷⁾이 보고한 한국인 PM 32명에서도 98%가 이들 allele의 변이를 나타내었다. 그 외의 CYP2C19 allele 변이로는 시작 codon에서 A→G 변이가 일어난 *CYP2C19*4*가 서양인 PM의 3%를 설명하는 것으로 알려져 있고⁸⁾, *CYP2C19*5A* (m4 or Arg⁴³³Trp)는 단 2명의 중국인 피험자에서만 발견되는 등⁷⁾ 그 빈도가 높지 않았다.

한편, 한국인에서는 1996 년 Roh 등¹⁷⁾이 103명의 한국인을 대상으로 *CYP2C19*2* 및 *CYP2C19*3* allele 변이를 규명한 단 한 편의 보고 이외에는 아직까지 CYP2C19 유전형에 대한 정보가 많지 않은 실정이다. 한국인에서의 CYP2C19의 중요성을 고려할 때, 좀 더 충분한 자료가 필요하므로, 본 연구를 통하여 다수의 한국인을 대상으로 CYP2C19의 대사능을 반영하는 주 변이 allele들인 *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*의 변이를 확인하여 기존의 국내 자료를 보완하며, 타 종족의 자료와 비교하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

CYP2C19의 유전형 분석을 위한 피험자는 친척 관계가 없는 282명 (남자 194명, 여자 88명)의 건강한 한국인 성인 남녀 자원자(평균 연령; 남자: 22.4±0.5세, 여자: 21.5±0.5세, 평균 체중; 남자: 62.4±9.8 kg, 여자: 51.5±7.6 kg)를 대상으로 하였다. 본 연구는 인제대학교 부산백병원 임상시험심사위원회 (IRB)의 임상시험 계획서 심의 및 승인을 득한 후 시행하였으며, 피험자에게는 연구 내용 및 불편사항 등에 대한 충분한 설명을 하고 난 후, 서면 동의를 얻어 본 연구에 참여하도록 하였다.

2. 연구방법

유전형 분석 :

본 연구에서는 de Morais 등²¹⁾이 시행한 PCR-RFLP 방법을 일부 변형하여 사용하였다. 즉, *CYP2C19*1*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* allele의 변이를 규명하기 위해 각각에 알맞은 primer를 합성하여(Table 1) PCR 기법으로 유전자 증폭을 하고 증폭산물을 제한 효소로 반응시킨 후 돌연변이 유

무를 확인하였다.

피험자로부터 3 ml의 전혈을 취한 후 EDTA 튜브에 모아서, DNA 분리전까지 -20℃에 보관하였다. DNA는 Qiagen사(독일)의 QIAamp DNA Blood Mini Kit를 이용하여 분리하였으며, 이를 위하여 피험자로부터 취한 전혈 중 200 μ l을 취하여 20 mg/ml QIAamp protease 20 μ l와 AL buffer (주성분: 50 mM glucose, 25 mM Tris-HCl (pH 8.0), 10 mM EDTA(pH 8.0), RNase) 200 μ l을 넣어 잘 섞어준 다음 56℃에서 10 분간 방치한 후 원심분리하여 상층액은 버렸다. 이후 이 침전물에 200 μ l의 에탄올을 가한 후 15 초간 혼합한 후, 이를 spin 칼럼에 주입한 후 8,000 rpm에서 1분 20 초간 원심분리하였다. spin 칼럼을 새로운 튜브에 옮긴 후 500 μ l AW1 buffer(주성분: 0.2 N NaOH, 1% SDS)를 가하고 원심분리하고, 다시 500 μ l AW2 buffer(주성분: 5M 초산나트륨 60 ml, 초산 11.5 ml, 멸균수 28.5ml)를 가한 후 실온에 5 분간 방치하였다. 이를 13,000 rpm에서 4 분간 원심분리한 후 다시 spin 칼럼을 새로운 튜브에 옮기고 다시 13,000 rpm에서 1 분간 원심분리하였다. 마지막으로 spin 칼럼을 새로운 튜브에 옮긴 후 증류수 200 μ l를 가한 후 실온에 5 분간 방치한 후 8,000 rpm에서 1 분간 원심분리하여 DNA를 얻었고, 이를 PCR 분석시까지 -70℃에 보관하였다.

PCR 반응에 사용하는 primer는 allele의 변이에 따라 달리 제작하였고(Table 1), 피험자들로부터 분리한 template DNA와 함께 10×PCR buffer, dNTP, 각 allele에 대한 특정 primer와 DNA polymerase를 혼합하여 반응시켰다. *CYP2C19*2* allele 변이의 확인을 위한 PCR은 5분간 94℃에서 denaturation 시킨 후, 30회 cycling 시켰는데 그때의 조건은 1 분간 94℃에서 denaturation, 30 초간 60℃에서 annealing, 1분간 72℃에서 extension 시켰다. 그 후 5분간 72℃에서 extension시켰다. 이 때 사용한 PCR 기기는 Gene Amp[®] PCR

Table 1. Oligonucleotides for genotyping of *CYP2C19* alleles

Primer	Type	Sequence	Location
I	Sense	5'-AAT TAC AAC CAG AGC TTG GC-3'	
II	Antisense	5'-TAT CAC TTT CCA TAA AAG CAA G-3'	20-29
III	Sense	5'-CCA ATC ATT TAG CTT CAC CC-3'	39-103
IV	Antisense	5'-ACT TCA GGG CTT GGT CAA TA-3'	152-188

I & II : *CYP2C19**2 variant, III & IV : *CYP2C19**3 variant

Fig. 1. Genotypes of *CYP2C19**2 determined by digestion of PCR product with restriction enzyme, *Sma I*.

Fig. 2. Genotypes of *CYP2C19**3 determined by digestion of PCR product with restriction enzyme, *BamH I*.

System 9700 (Applied Biosystems사, 미국) 이었다.

*CYP2C19**3 allele 변이의 확인을 위해서는 PCR 반응을 5분간 94℃에서 denaturation 시킨 후, 35 회 cycling 시켰는데 그 때의 조건은 30초간 94℃에서 denaturation, 30 초간 55℃에서 annealing, 1 분간 72℃에서 extension시켰다. 그 후 72℃에서 5 분간 extension시켰다. 각각의 PCR 생성물은 2% agarose gel에서 전기영동 후 생성된 DNA 분획을 확인하였다.

*CYP2C19**2와 *CYP2C19**3에 의해 생성된 DNA 는 각각 *Sma I*과 *BamH I* 제한효소에 의해 잘리지 않게 된다^{11,25)}. 그러므로, 유전자형 결정을 위해 각 allele의 변이를 확인하기 위하여 상기 PCR생성물에 각기 해당 제한효소를 가한 후 35℃에서 90 분 동안 반응시켜 PCR 생성물을 잘라서 반응 산물을 2 % agarose gel에서 전기영동하여 유전자형

을 확인하였다. *CYP2C19**2는 제한효소 *Sma I*에 의해 wild type (*CYP2C19**1/*1)은 120 bp, 49 bp의 두 밴드를 나타내고, heterogenous mutation (*CYP2C19**1/*2)은 169 bp, 120 bp, 49 bp의 3 개의 밴드를 보이며, homogenous mutation (*CYP2C19**2/*2)은 169 bp 밴드만을 나타내었다 (Fig. 1). 한편, *CYP2C19**3는 제한효소 *BamH I*에 의해 wild type (*CYP2C19**1/*1)은 166 bp, 95 bp의 두 밴드를 나타내고, heterogenous mutation (*CYP2C19**1/*3)은 261 bp, 166 bp, 95 bp의 3 개의 밴드를 보이며, homogenous mutation (*CYP2C19**3/*3)은 261 bp 밴드만을 나타내었다(Fig. 2).

자료분석 및 통계적 검정 :

출현 allele들의 빈도는 백분율로 나타내었으며, 본 연구를 통해 산출되는 *CYP2C19* EM 및 PM

Table 2A. Number of subjects for variants in CYP2C19 observed in 282 Korean subjects

	CYP2C19 *1/*1	CYP2C19 *1/*2	CYP2C19 *1/*3	CYP2C19 *2/*2	CYP2C19 *2/*3	CYP2C19 *3/*3	Total
Subject number	118	100	24	25	11	4	282
(%)	(41.84 %)	(35.46 %)	(8.51 %)	(8.87 %)	(3.90 %)	(1.42 %)	(100 %)

Table 2B. The distribution of the CYP2C19 alleles frequency in 282 Koeran subjects

	CYP2C19 *1	CYP2C19 *2	CYP2C19 *3	Total
Number of allele (%)	360 (63.83 %)	161 (28.55 %)	43 (7.62 %)	564 (100 %)

Table 3. Comparison between observed and expected frequencies of the 3 genotypes of CYP2C19 in 282 Koeran subjects

	wt / wt (p ²)	wt / m (2pq)	m / m (q ²)	Total
Observed No.	118 (41.84 %)	124 (43.97 %)	40 (14.19 %)	282 (100 %)
Expected No.*	114.89 (40.74 %)	130.2 (46.18 %)	36.89 (13.08 %)	282 (100 %)

wt: wild-type(*CYP2C19*1*), m: mutant alleles(*CYP2C19*2* or *CYP2C19*3*)

* Calculated by the Hardy-Weinberg law ($p=0.638$, $q=0.362$)

* m/m is expected in every 7.7 Korean subjects.

빈도가 정확한 지, 그리고, 표본 숫자는 적당한 지를 검정하기 위하여, EM은 *CYP2C19*2* 및 *CYP2C19*3*에 대한 homozygous EM (*CYP2C19*1/*1*)과 heterogenous EM (*CYP2C19*1/*2* 및 *CYP2C19*1/*3*)의 출현빈도를, PM은 *CYP2C19*2/*2*, *CYP2C19*2/*3*, 혹은 *CYP2C19*3/*3*의 출현 빈도를 Hardy-Weinberg 법칙에 따라 산출하였다. Hardy-Weinberg 법칙은 다음과 같다: $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ (p^2 ; frequency of wild type allele of *wt/wt*, pq ; frequency of heterozygous mutant for *wt/m*, q^2 ; frequency of homozygous mutant for *m/m*, 여기서 *wt*는 wild type, *m*은 mutant allele)

결 과

282명의 피험자에서 *CYP2C19*1/*1*은 118명(41.8%), *CYP2C19*1/*2*은 100명(35.5%), *CYP2C19*1/*3*은 24명(8.5%)으로 EM에 해당하는 피험자는 242명(85.8%)이었다. *CYP2C19*2/*2*을 25명(8.9%), *CYP2C19*2/*3*을 11명(3.9%), *CYP2C19*3/*3*을 4명(1.4%) 발견하였고(Table 2A), 이들 PM에 해당하는 피험자는 총 40명(14.2%)이었다. 이로부터 *CYP2C19*1* allele은 전체 564 allele 중에서 360개 (63.8%), *CYP2C19*2* allele은 161개 (28.6%), *CYP2C19*3* allele은 43개 (7.6%)로 나타났다(Table 2B).

그러므로, 본 연구의 피험자군에서 발견된 *CYP2C19*2* 및 *CYP2C19*3* allele에 대한 wild allele의 빈도는 0.638, 그리고 *CYP2C19*2* 및 *CYP2C19*3* 변이 allele의 빈도는 0.362 였다. 따라서, Hardy-Weinberg 법칙에 따라 예측된 *CYP2C19*2* 혹은 *CYP2C19*3* 의 변이 allele의 출현 빈도를 계산한 결과 homozygous EM (*CYP2C19*1/*1*)의 예측빈도는 282명의 피험자 중 114.9 명(40.7 %), heterozygous wt/m (*CYP2C19*1/*2* 혹은 *CYP2C19*1/*3*)의 예측빈도는 130.2 명 (46.2 %), 그리고 PM (*CYP2C19*2/*2* 혹은 *CYP2C19*2/*3* 혹은 *CYP2C19*3/*3*)의 출현빈도는 36.9 명(13.1 %)로 예측되었다(Table 3).

고 찰

최근 *CYP2C19* 변이 allele에 의한 *CYP2C19* 활성의 감소에 대한 종족간의 차이에 대해서는 활발한 연구가 진행되고 있고^{2,4,20)}, *CYP2C19*의 활성이 저하된 피험자의 빈도가 동양인에서 더 높은 것으로 보고되어 있다^{2,4,16)}. 한국인에서도 PM 빈도가 비교적 높은 것으로 알려져 있으므로¹⁸⁾, 한국인을 포함한 동양인에서 *CYP2C19* 기질약물들의 사용에 있어 독작용이 더 빈번하게 나타나는 등, 동양인에서 *CYP2C19*에 대한 연구는 임상적 의의가 더 클 것으로 생각된다.

본 연구는 동양인 PM에서 *CYP2C19*의 주요 변이 allele인 *CYP2C19*2* 및 *CYP2C19*3*을 다수의 한국인에서 분석한 연구로, 이들 *CYP2C19*2* 및 *CYP2C19*3*에 대한 homozygous EM (*CYP2C19*1/*1*)의 출현 빈도가 41.8%로 나타나, 서양인보다 절반 이하로 낮은 빈도를 보였고, meta analysis를 통해 산출된 중국인 43% 보다는 낮은 빈도를 보였다⁷⁾. 또한 각각의 변이 allele의 빈도를 한국인 103명을 대상으로 한 Roh등¹⁷⁾의 데이터와 비교하면, *CYP2C19*2* 및 *CYP2C19*3* 의 빈도가 각

각 0.209, 0.117로 나타난 것에 비하여 본 연구에서는 *CYP2C19*2* 및 *CYP2C19*3* 빈도가 각각 0.289, 0.076로 *CYP2C19*2* 가 다소 많이 검출되었고 *CYP2C19*3* 는 더 적은 것으로 나타났으나 통계적인 유의성은 없었으며, 이는 meta analysis을 통해 얻어진 중국인의 결과 및 다른 아시아인의 결과와는 더욱 근사한 것으로 나타났다(Table 4). 한편, *CYP2C19*2* 및 *CYP2C19*3* allele의 homozygous mutation의 발생 빈도가 한국인 PM의 98%를 설명할 수 있으므로, 이 두 가지 allele 빈도로부터 homozygous EM은 46.2%로 예측되어 실제 관측치 44.0%로 2 %의 오차만을 보였고, homozygous mutant, 즉 PM의 실제빈도 14.2 %도 또한 13.1%로 예측되어 1.1%의 오차만을 보였다(Table 3). 이러한 한국인의 *CYP2C19* PM 빈도는 일본인²⁴⁾의 18.8-22.5% 보다는 다소 낮은 것으로 나타났으나, 중국인의 14.6%와는 매우 유사했고, 흑인 및 서양인에서의 PM 출현 빈도에 비해서는 2-11 배까지 높은 것으로 나타났다(Table 4). 이러한 *CYP2C19* PM 에서는 *CYP2C19* 대사능이 저하되어 있고, 그 결과 *CYP2C19* 기질 약물(예: diazepam등 일부 수면제, imipramine, amitriptyline 등의 삼환계 항우울제 등)을 사용할 경우 독성이 나타날 가능성이 증가되어 있으므로 *CYP2C19* PM이 많은 종족에서 *CYP2C19* 기질약물을 사용할 경우 독작용의 발생이 빈번할 것으로 기대된다.

혹은 *CYP2C19* PM에서 활성대사물의 생성억제로 인한 치료 실패가 나타날 수도 있는데, 예를 들면 평균 투여 용량의 proguanil을 투여하는 경우, *CYP2C19* PM에서는 활성대사물로서 모약물보다 우수한 항말라리아 효과를 지닌 cycloguanil의 생성이 저하되어 말라리아 치료에 실패하는 경우도 있을 수 있다³⁷⁾. 본 연구에 따르면, heterozygous EM이 44.0 % 에 이르므로 *CYP2C19* PM이 아닌 경우에도 *CYP2C19* 변이 allele의 gene dose 효과

Table 4. Comparison of the CYP2C19 allele frequencies to other ethnics

	Number of Alleles	CYP2C19 *1	CYP2C19 *2	CYP2C19 *3	Reference
<i>Asians</i>					
Korean	565	0.638	0.286	0.076	Present study
Korean	206	0.675	0.209	0.117	17
Japanese	106	0.670	0.230	0.104	15
Han Chinese	808	0.554	0.371	0.074	7
Chinese-Taiwanese	236	0.630	0.320	0.055	15
Filipino	104	0.540	0.390	0.077	15
<i>Caucasians</i>					
American	210	0.871	0.129	0.000	15
Canadian (Inuit)	304	0.890	0.110	0.000	26
Danish	478	0.839	0.161	0.000	27
Swedish	166	0.849	0.144	0.007	28
German	656	0.840	0.159	0.0015	29
German	280	0.850	0.150	0.000	30
Saudi Arabia	194	0.850	0.150	0.000	15
Turkish	808	0.875	0.121	0.0037	29
Portuguese	306	0.870	0.130	0.000	31
Australian	198	0.854	0.146	0.000	25
<i>South-west Asia</i>					
North-Indian	242	0.700	0.300	0.000	32
African-American	216	0.750	0.250	0.000	15
<i>Africans</i>					
Vanuatu	200	0.185	0.570	0.245	33
Bantu-Tanzanian	502	0.815	0.179	0.006	34
Ethiopian	228	0.846	0.136	0.018	35
Venda	304	0.783	0.217	0.000	36
Zimbabwean	336	0.869	0.131	0.000	36

를 고려하면 변이 allele을 가진 인구의 58.2 %가 CYP2C19 기질약물들의 사용에 있어 임상적 치료 효과에도 영향을 받을 것으로 기대된다. 실제, CYP2C19 기질약물인 omeprazole과 항균제인 amoxicillin의 2 제제 병합요법으로 *H. pylori*를 치료함에 있어 homozygous EM(*CYP2C19**1/*1)인 환자의 치료율이 약 30 % 인데 비해, heterozygous EM(*CYP2C19**1/*2 및 *CYP2C19**1/*3)인 환자에서는 치료율이 60%, PM (*CYP2C19**2/*2 및 *CYP2C19**2/*3)에서는 100 %의 치료율을 나타내었다³⁸⁾. 특히 임상적으로 3 제제 병합요법에서 각 환자의 CYP2C19 표현형에 따른 ome-

prazole의 대사속도의 차이로 인해 위산분비 억제 효과에 있어서도 개인간 차이를 유발하는 것이 보고되어 있다³⁹⁾. 따라서 EM 군내에서도 유전형에 따른 용량조정의 필요성이 요구된다.

그러므로, CYP2C19 기질 약물의 사용에 앞서 CYP2C19 활성도에 대한 정보를 얻을 수 있다면 임상적으로 개별화된 적정약물요법이 가능할 것이다. 즉, *CYP2C19**2 및 *CYP2C19**3 allele은 동양인 CYP2C19 PM의 거의 100 %를 설명하며, S-mephenytoin 혹은 omeprazole 등을 이용한 표현형과의 상관성도 우수하므로¹⁷⁾, 이들 allele 변이를 규명하는 CYP2C19 유전형 분석을 통해

CYP2C19의 대사능을 신속하고 직접적으로 평가할 수 있을 것으로 기대된다.

본 연구 결과에 의하면 CYP2C19 PM이 한국인에서 7.7명 당 한 명 꼴로 발견되는 빈도를 보이므로, 100명의 PM 피험자를 확보하기 위해서는 770명의 다수의 피험자를 대상으로 유전형 분석이 이루어져야 할 것이다. 하지만, 본 연구에서 기존의 한국인을 대상으로 한 연구보다 다수의 피험자를 대상으로 유전형을 분석한 결과, 한국인에서 CYP2C19 PM 빈도는 103명의 기존의 한국인을 대상으로 했을 때와 유사하게 피험자 숫자와 무관하게 일관성 있게 발견되므로, 더 이상 다수의 한국인 피험자를 대상으로 CYP2C19 PM 빈도를 규명할 필요성은 없는 것으로 사료된다.

결론적으로, 다수의 피험자(282명)를 대상으로 얻은 본 연구의 CYP2C19 변이 allele의 빈도가 다수(404명)의 중국인을 대상으로 산출한 결과와 거의 일치하며, 일본인의 CYP2C19 PM빈도 보다는 다소 낮은 것으로 나타났으나, 타 동아시아인들과 마찬가지로 한국인의 CYP2C19 유전자 결함이 있는 피험자의 빈도는 여전히 매우 높으며(58.2%), 이는 다른 서양인에 비해서는 매우 높은 빈도를 보이는 결과였다(Table 4).

요 약

배 경 :

간 cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) 효소군은 유전적 다형성을 나타내는 대표적인 약물대사효소의 하나로, 본 연구에서는 다수의 한국인에서 CYP2C19 유전자 변이를 분석하고, 이들 변이 allele들의 출현빈도를 타 종족에서의 결과와 비교 분석하였다.

방 법 :

282 명의 건강한 한국인 피험자에서 CYP2C19 (*2와 *3) allele 변이를 polymerase chain reaction

restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) 방법을 이용하여 분석하였다.

결 과 :

282명의 한국인 피험자 CYP2C19*1/*1 (41.8%), CYP2C19*1/*2 (35.5%), 및 CYP2C19*1/*3 (8.5%) allele 변이를 가지는 extensive metabolizer(EM)는 총 242명으로 나타났다. 40명 (14.2%)은 CYP2C19의 poor metabolizer(PM)로 밝혀졌는데, 이들의 allele 빈도는 CYP2C19*2/*2, CYP2C19*2/*3, 및 CYP2C19*3/*3 가 각각 8.9%, 3.9%, 1.4%로 나타났다. 또한, 총 564개 allele에서 각 allele의 출현빈도는 CYP2C19*1, CYP2C19*2, 및 CYP2C19*3가 각각 63.8%, 28.6% 및 7.6%로 나타났다.

결 론 :

한국인의 CYP2C19 PM 유전형의 빈도는 중국인, 일본인 등의 동아시아인보다 다소 낮았으나, 이는 서양인에 비해서는 유의하게 높은 것으로 나타났다.

주요 단어

CYP2C19, 유전적다형성, 한국인, 유전형.

참 고 문 헌

1. Goldstein JA, Faletto MB, Romkes-Sparks M, Sullivan T, Kitareewan S, Raucy JL, et al. Evidence that CYP2C19 is the major (S)-mephenytoin 4'-hydroxylase in humans. *Biochemistry* 1994;33:1743-52.
2. Wrighton SA, Stevens JC, Becker GW, VandenBranden M. Isolation and characterization of human liver cytochrome P450 2C19 : Correlation between 2C19 and S-mephenytoin 4'-hydroxylation. *Arch Biochem Biophys* 1993;306:240-5.

3. Wilkinson GR, Guengerich FP, Branch RA. Genetic polymorphism of S-mephenytoin hydroxylation. *Pharmacol Ther* 1989;43:53-76.
4. Bertilsson L. Geographical/interracial differences in polymorphic drug oxidation. Current state of knowledge of cytochromes P450 (CYP) 2D6 and 2C19. *Clin Pharmacokinet* 1995;29:192-209.
5. Eichelbaum M, Gross AS. The genetic polymorphism of debrisoquine/sparteine metabolism-clinical aspects. *Pharmacol Ther* 1990;46:377-94.
6. Brockmüller J, Roots I. Assessment of liver metabolic function. Clinical implication. *Clin Pharmacokinet* 1994;27:216-48.
7. Xiao ZS, Goldstein JA, Xie HG, Blaisdell J, Wang W, Jiang CH, et al. Differences in the incidence of the CYP2C19 polymorphism affecting the S-mephenytoin phenotype in Chinese Han and Bai populations and identification of a new rare CYP2C19 mutant alleles. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;281:604-9.
8. Ferguson RJ, De Morais SM, Benhamou S, Bouchardy C, Blaisdell J, Ibeanu G, et al. A new genetic defect in human CYP2C19: Mutation of the initiation codon is responsible of for poor metabolism of S-mephenytoin. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;284:356-61.
9. Karisary A, Smith P, Jacqz E, McAllister CB, Wilkinson GR, Ray WA, et al. Genetic predisposition to bladder cancer: ability to hydroxylate debrisoquine and mephenytoin as risk factors. *Cancer Res* 1987;47:5488-93.
10. Tsunooka Y, Fukushima K, Matsuo Y, Ichikawa Y, Watanabe Y. Genotype analysis of the CYP2C19 gene in the Japanese population. *Life Sci* 1996;59:1711-5.
11. May DG, Black CM, Olsen NJ, Csuka ME, Tanner SB, Bellino L, et al. Scleroderma is associated with differences in individual routes of drug metabolism: a study with dapsone, debrisoquine, and mephenytoin. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48:286-95.
12. Flockhart DA, Clauw DJ, Sale EB, Hewett J, Woosley RL. Pharmacogenetic characteristics of the eosinophilia-myalgia syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:398-405.
13. Reviriego J, Bertilsson L, Carrillo JA, Llerena A, Valdivielso MJ, Benitez J. Frequency of S-mephenytoin hydroxylation deficiency in 373 Spanish subjects compared to other Caucasian populations. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44:593-5.
14. Alvan G, Bechtel P, Iselius L, Gundert-Remy U. Hydroxylation polymorphisms of debrisoquine and mephenytoin in European populations. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;39:533-7.
15. Goldstein JA, Ishizaki T, Chiba K, de Morais SM, Bell D, Krahn PM, et al. Frequencies of the defective CYP2C19 alleles responsible for the mephenytoin poor metabolizer phenotype in various Oriental, Caucasian, Saudi Arabian and American black populations. *Pharmacogenetics* 1997;7:59-64.
16. Xie HG, Xu ZH, Luo X, Huang SL, Zeng FD, Zhou HH. Genetic polymorphisms of debrisoquine and S-mephenytoin oxidative metabolism in Chinese populations: a meta analysis. *Pharmacogenetics* 1996;6:235-8.
17. Roh HK, Dahl ML, Tybring G, Yamada H, Cha YN, Bertilsson L. CYP2C19 genotype

- and phenotype determined by omeprazole in a Korean population. *Pharmacogenetics* 1996; 6:547-51.
18. Sohn DR, Kusaka M, Ishizaki T, Shin SG, Jang IJ, Shin JG, et al. Incidence of *S*-mephenytoin hydroxylation deficiency in a Korean population and the interphenotypic differences in diazepam pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:160-9.
 19. Bertilsson L, Lou YQ, Du YL, Liu Y, Kuang TY, Liao XM, et al. Pronounced differences between native Chinese and Swedish populations in the polymorphic hydroxylations of debrisoquin and *S*-mephenytoin. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51:388-97.
 20. Xie HG, Stein CM, Kim RB, Wilkinson GR, Flockhart DA, Wood AJ. Allelic, genotypic and phenotypic distributions of *S*-mephenytoin 4'-hydroxylase (CYP2C19) in healthy Caucasian populations of European descent throughout the world. *Pharmacogenetics* 1999; 9:539-49.
 21. de Morais SMF, Wilkinson GR, Blaisdell J, Nakamura K, Meyer UA, Goldstein JA. Identification of new genetic defect responsible for the polymorphism of *S*-mephenytoin metabolism in Japanese. *Mol Pharmacol* 1994; 46:594-8.
 22. Ibeanu GC, Goldstein JA, Meyer U, Benhamou S, Bouchardy C, Dayer P, et al. Identification of new human CYP2C19 alleles (CYP2C19*6 and CYP2C19*2B) in a Caucasian poor metabolizer of mephenytoin. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;286: 1490-5.
 23. Brosen K, de Morais SM, Meyer UA, Goldstein JA. A multifamily study on the relationship between CYP2C19 genotype and *S*-mephenytoin oxidation phenotype. *Pharmacogenetics* 1995;5:312-7.
 24. Kubota T, Chiba K, Ishizaki T. Genotyping of *S*-mephenytoin 4'-hydroxylation in an extended Japanese population. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 661-6
 25. Hoskin JM, Shenfield GM, Gross AS. Relationship between proguanil metabolic ratio and CYP2C19 genotype in a Caucasian population. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:499-504
 26. Jurima-Romet M, Goldstein JA, LeBell M. CYP2C19 genotyping and associated mephenytoin hydroxylation polymorphism in a Canadian Inuit population. *Pharmacogenetics* 1996;6:329-339
 27. Bathum L, Andersen-Ranberg K, Boldsen J, Brosen K, Jeune B. Genotypes for the cytochrome P450 enzymes CYP2D6 and CYP2C19 in human longevity: role of CYP2D6 and CYP2C19 in longevity. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:427-430
 28. Yamada H, Dahl M-L, Lannfelt L, Vitainen M, Winblad B, Sjoqvist F. CYP2D6 and CYP2C19 genotypes in an elderly Swedish population. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54: 479-481
 29. Aynacioglu AS, Sachse C, Bozkurt A, Kortunay S, Nacak M, Schroder T, et al. Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in the Turkish population. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:185-92.
 30. Brockmoller J, Rost KL, Gross D, Schenkel A, Roots I. Phenotyping of CYP2C19 with enantiospecific HPLC-quantification of *R*-

- and *S*-mephenytoin and comparison with intron4/exon5 G to A splice site mutation. *Pharmacogenetics* 1995;5:80-88
31. Ruas JR, Lechner MC. Allele frequency of CYP2C19 in a Portuguese population. *Pharmacogenetics* 1997;7:333-335
 32. Lamba JK, Dhiman RK, Kohli KK. CYP2C19 genetic mutations in North Indians. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:328-335
 33. Kaneko A, Bergqvist Y, Taleo G, Kobayakawa T, Ishizaki T, Bjorkman A. Proguanil disposition and toxicity in malaria patients from Vanuatu with high frequencies of CYP2C19 mutations. *Pharmacogenetics* 1999;9:317-26.
 34. Herrlin K, Massele AY, Jande M. Bantu Tanzanians have a decreased capacity to metabolize omeprazole and mephenytoin in relation to their CYP2C19 genotype. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:391-401
 35. Persson I, Aklillu E, Rodrigues F, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M. *S*-mephenytoin hydroxylation phenotype and CYP2C19 genotype among Ethiopians. *Pharmacogenetics* 1996;6:521-526
 36. Dandara C, Masimirembwa CM, Magimba A. Genetic polymorphism of CYP2D6, CYP2C19 in East, Southern African populations including psychiatric patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;75:11-17
 37. Butler D, Maurice J, O'Brien C. Time to put malaria control on the global agenda. *Nature* 1997;386:535-6.
 38. Furuta T, Ohashi K, Kamata T, Takashima M, Kosuge K, Kawasaki T, et al. Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer. *Ann Intern Med* 1998; 129:1027-30.
 39. Furuta T, Ohashi K, Kosuge K, et al. CYP2C19 genotype status and effect of omeprazole on intragastric pH in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 552-61.