

The Relationship between Single Nucleotide Polymorphisms of the Carbonic Anhydrase 6 Gene and Phenylthiocarbamide Taste Sensitivity, Taste Disorder

Jae-Woong Bae^{1*}, Un-Kyung Kim^{1*}, Se-kyung Oh¹,
Mee Ra Rhyu², Seung Heon Shin³ and Mi-Kyung Ye³

¹Department of Biology, College of Natural Sciences, Kyungpook National University, Daegu; and

²Korea Food Research Institute, Seongnam; and

³Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, College of Medicine, Catholic University of Daegu, Daegu, Korea

Carbonic Anhydrase 6 유전자의 단일염기다형성과 Phenylthiocarbamide 민감도 및 미각 장애와의 관계

배재웅^{1*} · 김언경^{1*} · 오세경¹ · 류미라² · 신승현³ · 예미경³

경북대학교 자연과학대학 생물학과,¹ 한국식품 연구원,² 대구가톨릭대학교 의과대학 이비인후과학교실³

Received December 12, 2011

Revised February 6, 2012

Accepted February 6, 2012

Address for correspondence

Mi-Kyung Ye, MD
Department of Otolaryngology-
Head and Neck Surgery,
College of Medicine,
Catholic University of Daegu,
33 Duryugongwon-ro 17-gil,
Nam-gu, Daegu 705-718, Korea
Tel +82-53-650-4525
Fax +82-53-650-4533
E-mail miky@cu.ac.kr

*These authors contributed equally to the work.

Background and Objectives The phenylthiocarbamide (PTC) and 6-n-propylthiouracil (PROP) taste sensitivity varies among individuals. Recently, it is reported that PROP taste responsiveness is associated with *carbonic anhydrase 6 (CA6)* gene polymorphism. The *CA6* gene, a zinc metalloprotein in human saliva, is affected in taste function and might be correlated with gustatory diversity. The aim of this study was to examine whether PTC taste sensitivity and taste disorder is associated with the *CA6* gene polymorphism rs2274327 (C/T), rs2274328 (A/C), and rs2274333 (A/G).

Subjects and Method A total of 217 healthy normal subjects were recruited as controls, and 50 taste disorder patients were recruited as experimental group. The polymorphisms of *CA6* gene were genotyped by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis. All statistical analyses were calculated using the statistical package for the social science software. Haplotypes were estimated by Haplovew and the PHASE programs.

Results The *CA6* gene polymorphisms showed association with taste disorder but not with PTC sensitivity (taster/nontaster). The number of control subjects carrying AA genotype of single nucleotide polymorphism rs2274328 (A/C) in the *CA6* gene was higher than the number of the subjects with taste disorder ($p=0.048$). However, there was no association between controls and taste disorder subjects in the haplotype analysis.

Conclusion These data suggest that the *CA6* gene polymorphism rs2274328 could affect taste function impairment in patients with taste disorder. This observation requires a further functional study of gustin protein to clarify the association of the *CA6* gene polymorphisms with the taste disorder and sensitivity.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2012;55:155-60

Key Words Taste · Phenylthiocarbamide · *TAS2R38* gene · *CA6* gene · Taste disorders.

서 론

인간의 오감 중 미각은 영양분을 섭취하거나 인식할 뿐만

아니라 독성 물질이나 소화되지 않는 물질을 회피하여 생명을 유지하는 데 필수적인 감각이다.¹⁾ 인간은 단맛, 신맛, 쓴맛, 짠맛, 그리고 감칠맛 등 크게 다섯 가지 맛을 느낄 수 있으며

각각 서로 다른 수용체를 가지게 된다. 쓴맛은 Class I G Protein-Coupled Receptors(GPCRs)(짧은 세포외 N말단을 가짐)와 유사한 G단백질 연결 수용체에 의해 신호 전달되며 이와 대조적으로 단맛과 감칠맛은 Class III GPCRs(구형의 세포외 리간드 결합 도메인으로부터 긴 N말단을 가짐)의 이형 이량체에 의해 감지된다.¹⁻⁴⁾ 개인의 미각은 각 수용체를 암호화하는 유전자의 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism, SNP) 대립인자의 조합에 따라 단맛, 감칠맛, 그리고 쓴맛을 내는 다양한 물질들에 대해 상이한 민감도를 나타낸다.^{5,6)}

Phenylthiocarbamide(PTC)와 화학적으로 유사한 6-n-propylthiouracil(PROP)은 합성화학물질로 개인 간의 쓴맛 민감도가 다양하게 나타나 쓴맛 민감도 테스트에 널리 이용되고 있다. 이 물질에 대해 일부 사람들은 강한 쓴맛을 느끼게 되는 반면 일부 사람들은 전혀 느끼지 못하여 이를 미각인(taster)과 미맹인(nontaster)으로 나눌 수 있다.⁷⁾ 최근 연구에서 보고된 쓴맛 수용체 유전자는, PTC 또는 TAS2R38 유전자, 암호화 부위의 145, 785, 886에 위치한 단일염기다형성의 조합에 따라 PTC맛 감지 다양성의 55~85%를 설명하였다.⁶⁾ 또 다른 연구에서는 PROP에 대한 개인 간의 민감도가 carbonic anhydrase 6(CA6) 유전자의 엑손 3번에 위치한 단일염기다형성 rs2274333와 관련성이 보고되었다.⁸⁾

타액 내 단백질은 미각 기능에 영향을 미치며 개인 간의 맛 감각 차이와 상관 관계가 있을지도 모른다. 타액 내 분비되는 단백질 중 하나인 gustin 단백질은 CA6 유전자에 의해 암호화되어 있으며, 인간의 이하선 장액 샘파리세포(serous acinar cell of parotid), 하악(submandibular), 그리고 에브너선(Ebner glands)에서 분비되는 아연 금속단백질(zinc metalloprotein)로서 생체 내에서 아주 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있다.⁹⁻¹²⁾ 타액 내 gustin 단백질의 분비 감소는 미각과 후각 기능 약화와 관련이 있다고 보고되었으며,¹³⁾ 이 단백질의 효소 기능은 단백질 내 활성 부위에 아연 이온의 존재에 의존하며, 아연 치료는 미각 저하증(hypogeusia)을 가진 사람들에게서 gustin 단백질의 농도를 증가시켰고 미각 기능이 향상되는 결과를 나타냈다.¹⁴⁻¹⁶⁾ 최근 CA6 유전자의 유전적 다형형질이 그 단백질 활성화의 조절에 밀접한 관련이 있다는 것이 보고되었다.¹⁷⁾ 그러나 CA6 유전자 암호화 부위에 존재하는 다른 단일염기다형성이 알려져 있음에도 불구하고 아직까지 미각 기능과의 관련성 연구는 미비한 실정이다.

이에 본 연구는 한국인 미각인과 미맹인 사이에서 CA6 유전자의 엑손 2번에 위치한 단일염기다형성인 rs2274327(C/T), rs2274328(A/C) 그리고 엑손 3번에 위치한 단일염기다형성인 rs2274333(A/G)과의 관련성을 분석해 보고, 더 나아가 미각

장애 환자와의 관련성도 분석해 보고자 하였다.

대상 및 방법

대상 및 미맹·미각검사

본 연구는 이전에 본 연구 그룹에서 한국인을 대상으로 연구된 Kim 등¹⁸⁾의 정상 한국인, Ye와 Shin¹⁹⁾에서 보고된 정상 한국인을 포함하여 19세 이상의 성인 남녀 217명을 대상으로 하였으며, 이들은 모두 이전 연구에서 미맹검사(PTC threshold test)와 유전자형 분석이 완료되어 있던 대상군이다. 총 217명 중 미각인은 182명, 미맹인은 35명이었다. 미각 장애 환자군 또한 본 연구 그룹에서 Bae 등²⁰⁾에 의해 보고된 50명의 미각 장애 환자를 대상으로 하였으며, 전기미각검사를 통하여 미각 장애로 진단받은 환자군이다. 모든 대상자에게 미각 검사 및 미각 유전자 분석 연구에 대한 동의서를 받았으며, 시행된 모든 검사는 임상시험 심사위원회(Institutional Reviewer Board)의 승인을 받았다.

유전자 다형성 분석

CA6 유전자의 유전자형과 미각, 미맹인 사이의 관련성 그리고 정상인과 미각 장애인 사이의 관련성을 분석하기 위해 PROP의 민감도와 미각 기능 장애와의 관련성이 보고된 CA6 유전자 내 엑손 2번에 위치한 단일염기다형성 rs2274327(C/T) 및 rs2274328(A/C)과 엑손 3번에 위치한 rs2274333(A/G) 부위를 선택하였다.^{8,17)} 각 단일염기다형(SNP)들은 아미노산 메티오닌을 트레오닌(rs2274327)으로, 글리신을 세린(rs2274328)으로 그리고 류신을 메티오닌(rs2274333)으로 치환하는 결과를 가져온다. 이 유전자 내의 엑손 2 그리고 3번을 증폭하기 위해 특이적으로 증폭할 수 있는 프라이머를 Primer3 프로그램을 이용하여 제작하였으며, 엑손 2번 내 단일염기다형성 rs2274327(C/T) 및 rs2274328(A/C)을 증폭하기 위한 프라이머의 염기서열은 5'-GAC CTG CTT CTG CTT TCT GG-3'(정방향); 5'-ACA CGT GTA ACC TGC CTT CC-3'(역방향)이며, 엑손 3번 내 rs2274333(A/G)을 증폭하기 위한 프라이머는 5'-TGA CCC CTC TGT GTT CAC CT-3'(정방향); 5'-GTG ACT ATG GGG TTC AAA GG-3'(역방향)이며, 위 프라이머들은 각각 387 bp와 251 bp의 polymerase chain reaction(PCR) 산물을 증폭시켰다.

각 PCR은 25 ng template genomic DNA, 2.5 μL 10×PCR reaction buffer, 1.5 mM MgCl₂, 0.2 μM dNTP, 10 pmol 양방향 프라이머, 0.5 u Taq DNA polymerase(5 unit/μL, Solgent), 그리고 dH₂O를 넣어 최종 부피를 25 μL로 맞춘 후 잘 섞은 다음 반응을 시행하였다. 각 PCR cycle은 95°C에서 15

분간 denaturation 시킨 후, 94°C에서 20초, 57°C에서 40초, 72°C에서 30초간의 조건으로 35 cycles, 그리고 72°C에서 5분으로 최종 합성하였다. PCR 산물 중 5 μL를 1.5% agarose gel에 전기 영동하여 PCR 증폭 여부 및 산물의 크기를 확인하였다.

CA6 유전자 세 종류의 단일염기다형성 유전자형은 제한단편길이다형성(restriction fragment length polymorphism, RFLP) 방법으로 분석하기 위해 엑손 2번 증폭 산물을 rs2274327 분석을 위해 BtsCI(New England Biolabs), rs2274328 분석을 위해 Hpy188I(New England Biolabs) 제한효소를 처리하였고, 엑손 3번 증폭 산물을 rs2274333 분석을 위해 HaeIII (New England Biolabs) 제한효소를 처리하여 처리된 산물을 2% agarose gel에 전기영동하여 유전자형 분석 결과를 도출하였다. 도출된 단일염기다형성(SNP)은 집단군에서 예측되는 빈도에서 벗어나 함께 나타나는 경우가 있는데, 이런 경우를 연관 불균형 상태에 있다고 한다. 이러한 연관 불균형(linkage disequilibrium, LD) 구조는 Haplovew4.2 program(<http://www.broad.mit.edu/mpg/haplovew/>)을 통하여 계산되었고 일배체형은 Bayesian algorithm에 따라 PHASE 2.0.2 프로그램을 이용하여 재조합하였다.²¹⁾

통계분석

각 집단 간의 관련성 분석을 위한 통계 분석은 statistical package for the social science(SPSS) 18.0 for Windows(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 통계학적 유의성을 분석하였다. 측정된 유전자형의 수를 근거로 대립형질의 빈도가 계산되었고, 카이제곱 방법(chi-square test)을 사용하여 미각인과 미맹인 그리고 정상군과 미각 장애군 간의 유전자형 및 대립인자형의 빈도의 관련성 여부에 대한 차이 및 유전자형의 분포가 Hardy-Weinberg 평형(Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)을 따르는지에 대한 여부를 계산하였고, 대립인자 및 일배체형의 빈도에 대한 두 군의 비교를 위해 위험도와 신뢰구간을 측정하였다. 분석된 모든 결과의 통계적 유의성은 95% 유의 수준($p<0.05$)에서 검정하였다.

결 과

CA6 유전자 내 세 단일염기다형성의 RFLP 분석

CA6 유전자의 세 단일염기다형인 rs2274327(C/T), rs2274328 (A/C) 및 rs2274333(A/G)의 유전자형을 알아보기 위해 RFLP 분석을 실시하였다. 단일염기다형 rs2274327(C/T)은 제한효소 BstCI를 사용하여 대립인자 T를 가질 경우 DNA 조각이 절단되고, 단일염기다형 rs2274328(A/C)은 제한효소 Hpy188I를

사용하여 대립인자 C를, 단일염기다형 rs2274333(A/G)은 제한효소 HaeIII를 사용하여 대립인자 G를 가질 경우 절단된다. Fig. 1에 나타낸 바와 같이 개인이 가진 두 대립인자 모두 제한효소에 잘리지 않을 경우 원래 PCR 산물과 같은 크기인 단일밴드가 나타나고(-/-), 한 대립인자만 잘릴 경우 세 개의 밴드 패턴(-/+), 마지막으로 두 대립인자 모두 제한효소에 반응하면 모두 잘려진 형태인 두 개의 밴드 패턴(+/-)을 나타낸다.

CA6 유전자 내 세 단일염기다형성의 연관불균형(LD)

한국인 집단에서 *CA6* 유전자 내 선택된 세 종류의 단일염기다형성의 유전자형을 분석한 결과 minor allele frequency가 단일염기다형 rs2274327(C/T)은 0.203, rs2274328(A/C)은 0.392, 그리고 rs2274333(A/G)은 0.410으로 모두 0.1 이상 값으로 관련성 분석에 적절했다. 또한 Haplovew 프로그램을

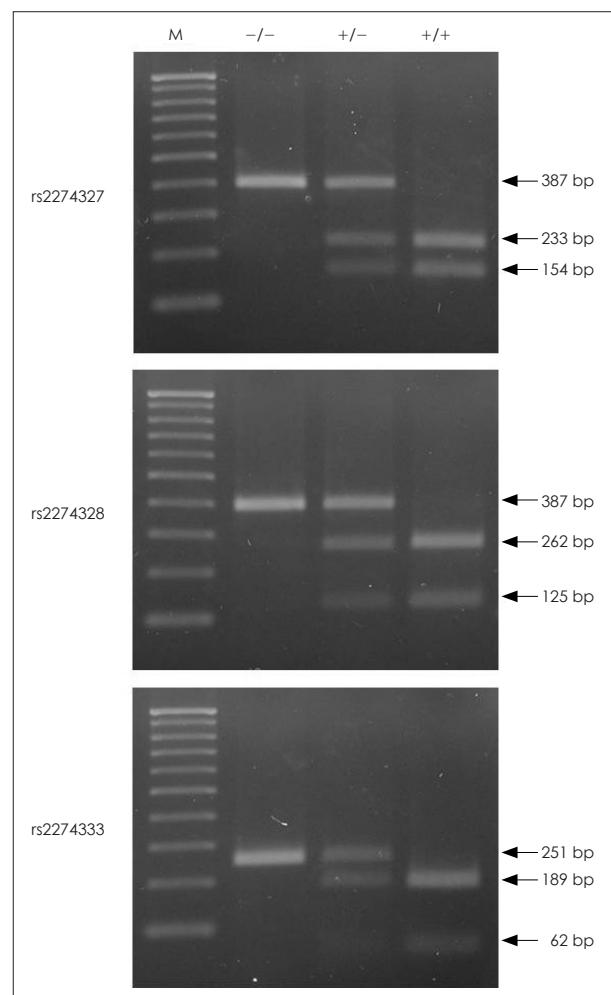


Fig. 1. PCR-RFLP analysis with BstCI, Hpy188I, and HaeIII for SNP rs2274327, rs2274328, and rs2274333 in the *CA6* gene. M: 100 bp marker, -/-: uncut/uncut, +/-: cut/uncut, +/+: cut/cut. PCR-RFLP: polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, SNP: single nucleotide polymorphism.

사용하여 정상군을 기초하여 연관 불균형(LD) 구조와 일배체형 블럭을 조사해본 결과 세 종류의 단일염기다형성 모두 HWE를 따랐으며, LD 블럭은 오직 같은 엑손 2번에 위치한 단일염기다형인 rs2274327-rs2274328 사이에서만 생성되었다 ($D'=0.977$; LOD=25.46; $r^2=0.377$)(Fig. 2).

미맹과 CA6 유전자 내 단일염기다형성과의 관련성

CA6 유전자의 단일염기다형성 rs2274327(C/T), rs2274328 (A/C) 및 rs2274333(A/G)에 대한 미각인 182명과 미맹인 35명의 대립인자형 및 유전자형 빈도 분포는 Table 1에 정리하였다.

모든 대상군에서 세 종류의 단일염기다형성에 대한 대립인자형의 분포는 모두 HWE를 따랐으며, 미각인과 미맹인 사이에서 CA6 유전자 내 세 종류의 단일염기다형성의 유전자형 및

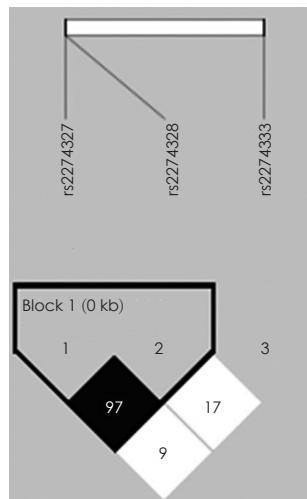


Fig. 2. Haplovew plot defining LD structures between the three SNPs within CA6 gene among control subjects. LD: linkage disequilibrium, SNP: single nucleotide polymorphism.

대립인자형 모두 통계학적으로 유의한 차이가 없는 것으로 분석되어 CA6 유전자와 미맹인 간에 관련성은 없는 것으로 나타났다(Table 1).

미각 장애와 CA6 유전자 내 단일염기다형성과의 관련성

CA6 유전자의 rs2274327, rs2274328 및 rs2274333에 대한 정상군과 미각 장애군의 대립인자형 및 유전자형 빈도 분포는 Table 2에 정리하였다. 전체 정상군과 미각 장애군 세 종류의 단일염기다형성에 대한 유전자형의 분포는 모두 HWE를 따랐으며, 유일하게 CA6 유전자의 엑손 2번 안에 위치하고 있는 단일염기다형성 rs2274328의 유전자형만이 정상군과 미각 장애군 사이에서 통계학적으로 유의한 차이가 있어($p<0.048$), 정상군과 미각 장애군 간에 CA6 유전자가 관련성이 있는 것으로 나타났으며, 그 빈도를 보면 미각 장애 환자군에서는 A/A (20.0%), A/C(66.0%), 그리고 C/C(14%)였으며, 정상군에서는 A/A(36.9%), A/C(47.9%), 그리고 C/C(15.2%)로 나타났다. 하지만 유전자형의 통계학적 유의한 차이와는 달리 단일염기다형성 rs2274328의 대립인자형 통계 분석에서는 정상군과 미각 장애 환자군 사이에서 통계학적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

CA6 유전자의 일배체형 분석

Haplovew 프로그램을 사용하여 생성된 단일염기다형 rs2274327-rs2274328 사이의 LD 블럭을 가지고 일배체형 분석을 수행한 결과 C-A, C-C, 그리고 T-C 세 종류 일배체형이 나타났으며, 세 일배체형 모두 그 빈도가 0.02 이상으로 나타났다. 정상군과 미각 장애 환자군 사이의 CA6 유전자에서 도출된 일배체형을 가지고 분석한 결과 통계학적으로 유의한 차이는 없어 관련성을 찾아 보기는 어려웠다(Table 3).

Table 1. Results of association analysis for SNPs in the CA6 gene between taster and nontaster

SNPs	Genotype			Allele			
	Taster (%)	Non-taster (%)	$p (\chi^2)$	Taster (%)	Non-taster (%)	$p (\chi^2)$	ORs (95% CI)
rs2274327							
CC	116 (63.7)	20 (57.1)		C	292 (80.2)	54 (77.1)	
TC	60 (33.0)	14 (40.0)	0.724	T	72 (19.8)	16 (22.9)	0.558 1.202 (0.650–2.222)
TT	6 (3.3)	1 (2.9)					
rs2274328							
AA	69 (37.9)	11 (31.4)		A	223 (61.3)	41 (58.6)	
AC	85 (46.7)	19 (54.3)	0.701	C	141 (38.7)	29 (41.4)	0.673 1.119 (0.665–1.882)
CC	28 (15.4)	5 (14.3)					
rs2274333							
AA	33 (18.1)	4 (11.4)		A	150 (41.2)	28 (40.0)	
AG	84 (46.2)	20 (57.1)	0.434	G	214 (58.8)	42 (60.0)	0.851 1.051 (0.624–1.772)
GG	65 (35.7)	11 (31.4)					

SNP: single nucleotide polymorphism, OR: odds ratio, CI: confidence intervals

Table 2. Results of association analysis for SNPs in the CA6 gene between controls and taste disorder subjects

SNPs	Genotype			Allele			
	Controls (%)	Cases (%)	p (χ^2)	Controls (%)	Cases (%)	p (χ^2)	ORs (95% CI)
rs2274327							
CC	136 (62.7)	27 (54.0)		C	346 (79.7)	77 (77.0)	0.545 1.174 (0.697–1.978)
CT	74 (34.1)	23 (46.0)	0.157	T	88 (20.3)	23 (23.0)	
TT	7 (3.2)	0 (0.0)					
rs2274328							
AA	80 (36.9)	10 (20.0)		A	264 (60.8)	53 (53.0)	0.151 1.377 (0.889–2.133)
AC	104 (47.9)	33 (66.0)	0.048*	C	170 (39.2)	47 (47.0)	
CC	33 (15.2)	7 (14.0)					
rs2274333							
AA	37 (17.1)	10 (20)		A	178 (41)	47 (47)	0.274 0.784 (0.507–1.214)
AG	104 (47.9)	27 (54)	0.473	G	256 (59)	53 (53)	
GG	76 (35)	13 (26)					

*significant results (p-value < 0.05). SNP: single nucleotide polymorphism, OR: odds ratio, CI: confidence intervals

Table 3. Haplotype analysis for predicted haplotypes in the CA6 gene

Haplotypes*	Controls (%)	Cases (%)	p (χ^2)	ORs (95% CI)
CA	262 (60.6)	53 (53.0)	0.359	1.367 (0.882–2.117)
CC	83 (19.2)	24 (24.0)		0.753 (0.449–1.264)
TC	87 (20.1)	23 (23.0)		0.884 (0.501–1.422)

*haplotypes observed with <0.02 in both controls and cases have been dropped. OR: odds ratio, CI: confidence intervals

고 찰

본 연구에서는 타액 내 아연 이온과 결합하여 생체 내에서 중요한 역할을 하는 CA6 유전자의 단일염기다형성으로 미맹 그리고 미각 장애와의 관련성을 알아보았다. CA6 유전자에 의해 암호화되어 있는 gustin 단백질은 인간의 타액 내에서 아연 이온과 결합하는 금속단백질(zinc metalloprotein)로 알려져 있으며, 아연 결핍시 미각 기능에 문제가 생기는 것으로 알려져 있다.^{9,12,16,22,23)} Padiglia 등⁸⁾은 이탈리아 집단에서 PROP의 민감도가 타액 내 아연 이온 농도와 반비례한다는 관련성을 보고하였는데, 이 결과는 CA6 유전자의 엑손 3번에 위치한 단일염기다형성인 rs2274333(A/G)과 직접적으로 관련성이 있었으며, 이것은 아연과 결합하는 gustin 단백질의 능력과 관련이 있는 것으로 보여진다고 보고하였다. 추가적으로 같은 연구 그룹인 Calo 등²⁴⁾은 TAS2R38 유전자의 PAV 일배체형의 존재가 낮은 PROP 농도를 인식하는 데 중요한 역할을 하고, 반면에 CA6 유전자의 단일염기다형 rs2274333의 A 대립인자의 존재가 낮은 PROP 농도를 인식하는 데 적절한 역할을 할 것이라는 보고를 하였다. 하지만, 본 연구에서 실시한 PTC 민감도에 따른 미각인과 미맹인 사이에서 CA6 유전자 내 세 종류의 단일염기다형성의 유전자형 및 대립인자형은 통계 분석에서 유의한 차이가 없어 어떠한 관련성도 찾을 수 없었다. Case-Control 연구에서 서로 다른 결과는 흔한 현상이지만,

이번 연구 결과의 차이는 우연적으로 서로 다른 인종 집단으로 수행한 연구이며, 또한, PTC 민감도와 PROP 민감도는 개인 간에 차이가 있는 것으로 생각된다. PROP와 PTC는 낮은 농도에서는 역치값은 강한 유사성을 보이지만 초역치 민감도는 추가적인 환경적 또는 유전적 영향으로 서로 다르게 나타난다고 알려져 있다.⁵⁾

미각 장애 환자군과 정상군 사이에서 CA6 유전자의 단일염기다형성과의 관련성 연구에서는 CA6 유전자 내 엑손 2번에 위치한 rs2274328(A/C)의 AA 유전자형이 미각 장애군 (20.0%)보다 정상군(36.9%)에서 더 높게 나타나 통계 분석에서 유의한 것으로 나타났으며($p=0.048$), 대립인자와 일배체형 분석에서는 통계학적으로 유의한 결과를 얻지 못하여 두 집단과 CA6 유전자 사이에서 관련성을 찾지 못하였다. 결과에 따르면, 단일염기다형 rs2274328(A/C)의 AA 유전자형이 미각 장애 환자군에서보다 정상군에서 높게 나타나는 것으로 분석되었고, 이 유전자형이 낮은 빈도로 나타날수록 감소한 미각 기능을 보여줄 수도 있다. 그러나 단일염기다형 rs2274328의 AA 유전자형의 대립 유전자형인 CC 유전자형 또한 정상군에서 조금 더 높게 나타나 미각 기능과의 관련성을 충분히 설명하기엔 근거가 부족한 것으로 나타났다.

본 연구 그룹은 이전 연구에서 단맛 수용체로 알려진 TAS1R3 유전자의 프로모터 영역의 단일염기다형과 미각과 미각 기능에 관련된 G 단백질인 gustducin을 암호화하는 GNAT3 유전

자 내의 단일염기다형성이 미각 장애와 관련이 있음을 보고한 적이 있으나,²⁰⁾ 사실 아직까지 미각 장애의 원인에 대해서는 명확하게 밝혀진 바가 없으며, 유전적 요인이 관련되어 있는지도 사실상 모르는 실정이다. 지금까지 보고되고 있는 미각 장애의 원인으로는 후각 장애, 약물, 아연 부족, 수술로 인한 신경손상, 그리고 두부손상 등이 있으며, 한 가지 원인에 의한 미각 장애보다는 두 가지 이상의 복합적인 원인이 더 많은 것으로 보고되고 있다.²⁵⁾ 이에 미각 장애의 원인 중에 하나인 타액 내 아연 부족과 관련하여 gustin 단백질의 미각 기능을 살펴보고, 미각 장애 환자군을 추가하여 관련성을 살펴봄으로써 미각 장애 원인에 대해 조금 더 다가갈 수 있을 것으로 생각된다.

Acknowledgments

This work was supported by research grants (E0111501) from the Korea Food Research Institute, Republic of Korea.

REFERENCES

- 1) Chaudhari N, Roper SD. The cell biology of taste. *J Cell Biol* 2010; 190(3):285-96.
- 2) Gilbertson TA, Damak S, Margolskee RF. The molecular physiology of taste transduction. *Curr Opin Neurobiol* 2000;10(4):519-27.
- 3) Rozengurt E, Sternini C. Taste receptor signaling in the mammalian gut. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7(6):557-62.
- 4) Nelson G, Hoon MA, Chandrashekhar J, Zhang Y, Ryba NJ, Zuker CS. Mammalian sweet taste receptors. *Cell* 2001;106(3):381-90.
- 5) Bufe B, Breslin PA, Kuhn C, Reed DR, Tharp CD, Slack JP, et al. The molecular basis of individual differences in phenylthiocarbamide and propylthiouracil bitterness perception. *Curr Biol* 2005;15(4): 322-7.
- 6) Kim UK, Jorgenson E, Coon H, Leppert M, Risch N, Drayna D. Positional cloning of the human quantitative trait locus underlying taste sensitivity to phenylthiocarbamide. *Science* 2003;299(5610):1221-5.
- 7) Guo SW, Reed DR. The genetics of phenylthiocarbamide perception. *Ann Hum Biol* 2001;28(2):111-42.
- 8) Padiglia A, Zonza A, Atzori E, Chillotti C, Calò C, Tepper BJ, et al. Sensitivity to 6-n-propylthiouracil is associated with gustin (carbonic anhydrase VI) gene polymorphism, salivary zinc, and body mass index in humans. *Am J Clin Nutr* 2010;92(3):539-45.
- 9) Henkin RI, Lippoldt RE, Bilstad J, Edelhoch H. A zinc protein isolated from human parotid saliva. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975; 72(2):488-92.
- 10) Fernley RT, Farthing J, Cooper EJ. Radioimmunoassay for salivary carbonic anhydrase in human parotid saliva. *Arch Oral Biol* 1995;40 (6):567-9.
- 11) Parkkila S, Kaunisto K, Rajaniemi L, Kumpulainen T, Jokinen K, Rajaniemi H. Immunohistochemical localization of carbonic anhydrase isoenzymes VI, II, and I in human parotid and submandibular glands. *J Histochem Cytochem* 1990;38(7):941-7.
- 12) Leinonen J, Parkkila S, Kaunisto K, Koivunen P, Rajaniemi H. Secretion of carbonic anhydrase isoenzyme VI (CA VI) from human and rat lingual serous von Ebner's glands. *J Histochem Cytochem* 2001;49(5):657-62.
- 13) Henkin RI, Martin BM, Agarwal RP. Decreased parotid saliva gustin/carbonic anhydrase VI secretion: an enzyme disorder manifested by gustatory and olfactory dysfunction. *Am J Med Sci* 1999;318 (6):380-91.
- 14) Law JS, Nelson N, Watanabe K, Henkin RI. Human salivary gustin is a potent activator of calmodulin-dependent brain phosphodiesterase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84(6):1674-8.
- 15) Stewart-Knox BJ, Simpson EE, Parr H, Rae G, Polito A, Intorre F, et al. Taste acuity in response to zinc supplementation in older Europeans. *Br J Nutr* 2008;99(1):129-36.
- 16) Shatzman AR, Henkin RI. Gustin concentration changes relative to salivary zinc and taste in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981;78 (6):3867-71.
- 17) Peres RC, Camargo G, Mofatto LS, Cortellazzi KL, Santos MC, Nobre-dos-Santos M, et al. Association of polymorphisms in the carbonic anhydrase 6 gene with salivary buffer capacity, dental plaque pH, and caries index in children aged 7-9 years. *Pharmacogenomics J* 2010;10(2):114-9.
- 18) Kim UK, Lee HJ, Cho HJ, Ye MK. Coding single nucleotide polymorphisms and haplotype diversity of human bitter taste receptor genes in the Korean population. *Genes and Genomics* 2008;30(6): 571-7.
- 19) Ye MK, Shin TH. Relationship between PTC genotype and taste phenotype in normal volunteers. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2008;51(12):1124-8.
- 20) Bae JW, Kim UK, Kwon TJ, Choi SJ, Ye MK. Polymorphisms of TAS1R3 and GNAT3 genes are associated with patients with taste disorder. *J Life Sci* 2011;21(3):412-6.
- 21) Stephens M, Smith NJ, Donnelly P. A new statistical method for haplotype reconstruction from population data. *Am J Hum Genet* 2001; 68(4):978-89.
- 22) Komai M, Goto T, Suzuki H, Takeda T, Furukawa Y. Zinc deficiency and taste dysfunction; contribution of carbonic anhydrase, a zinc-metalloenzyme, to normal taste sensation. *Biofactors* 2000;12(1-4): 65-70.
- 23) Hamano H, Yoshinaga K, Eta R, Emori Y, Kawasaki D, Iino Y, et al. Effect of polaprezinc on taste disorders in zinc-deficient rats. *Biofactors* 2006;28(3-4):185-93.
- 24) Calò C, Padiglia A, Zonza A, Corrias L, Contu P, Tepper BJ, et al. Polymorphisms in TAS2R38 and the taste bud trophic factor, gustin gene co-operate in modulating PROP taste phenotype. *Physiol Behav* 2011;104(5):1065-71.
- 25) Lim GH, Shin SH, Ye MK. Clinical investigations in patients with taste disorder. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2009; 52(5):413-8.