

## 약물유전체학과 맞춤형약물요법 : 항고혈압 약

인제대학교 의과대학 약리학교실 및 약물유전체연구센터, 부산백병원 임상약리학과

신 재 국

### 맞춤약물치료 기술 개발의 필요성

약물반응이 개인마다 현저한 차이를 보인다는 것은 의료인은 물론 일반인에게도 잘 알려져 있는 사실이다. 동일한 약물요법 후 어떤 환자에서는 원하는 치료 효과를 얻지만, 어떤 환자에서는 치료에 실패하고, 심지어 어떤 환자들은 심각한 이상약물반응 (adverse drug reaction, ADR)을 경험하는 것이 적지 않은 약물들에서 흔히 관찰된다. 약물에 의한 이상약물반응의 사회적 심각성은 1994년에 시행된 미국의사협회의 조사에서 잘 나타나고 있다. 이에 의하면, 의사가 처방한 약물을 정상적으로 복용한 미국인 환자 중 매년 약 200만명 이상이 심각한 이상약물반응을 경험하며, 이중 10만명 이상의 환자가 이로 인해 사망 (이는 미국 내 사망원인의 4-6번째에 해당하는 수치임) 하는 것으로 추정되고 있다.

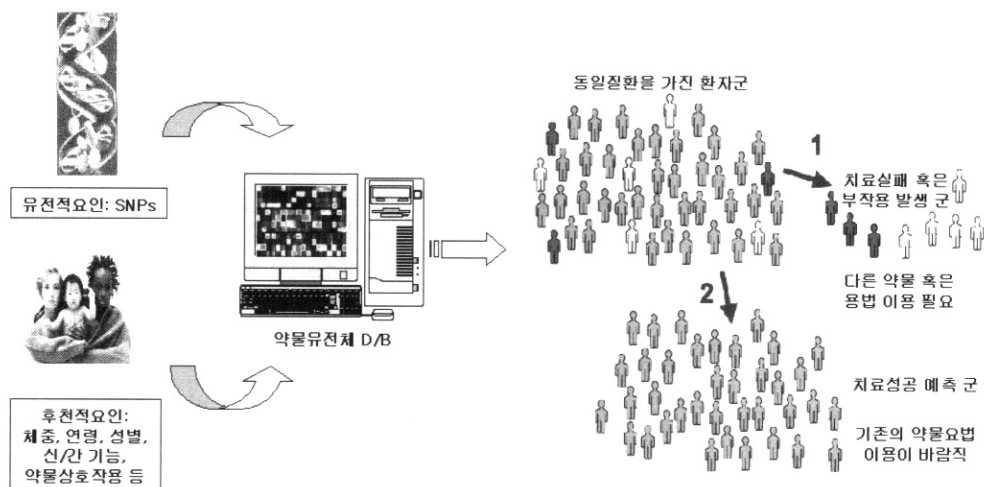
이와 같은 약물반응의 개인차를 초래하는 요인은 크게 후천적요인과 유전적요인의 두 가지로 구분할 수 있다. 후천적요인은 이미 잘 알려져 있는 것처럼 질병 그 자체의 특성 차이는 물론, 약물의 약동학 및 약력학에 직접 영향을 미치는 환자의 연령, 성별, 음식물, 신 및 간기능의 장애, 및 약물상호작용 등을 들 수 있다. 후천적 요인에 의한 약물반응의 개인 차이에 대해서는 이미 임상에서 개개인 환자의 약물용법 처방 시에 일부 고려되고 있으며, 이러한 이유로 의사는 진료 시에 환자의 연령, 체중, 질병 상태는 물론 간기능, 신기능 평가 및 병용투여약물 등을 사전에 확인하는 절차를 거치는 것이다. 하지만, 후천적 요인에 비해 약물반응의 개인차를 보다 더 크게 유발하는 유전적 요인에 대한 지식은 극히 제한적이어서 임상에서 이러한 지식의 활용은 극히 제한적인 수준에 머물러 있다.

인체유전자지도의 완성과 약물유전학 (pharmaco-

genetics)/약물유전체학 (pharmacogenomics)의 발달은 약물반응의 개인차를 유발하는 유전적 기전에 관한 정보를 폭발적으로 증가시키고 있다. 이러한 지식의 구축은 연령, 신 및 간기능 장애 등을 고려한 이전의 제한적인 개별화된 약물요법 수준에서 개인의 약물반응에 영향을 미치는 후천적 특성 및 유전적 특성을 모두 고려한 개인별 약물요법 (personalized pharmacotherapy)의 시대를 가져올 수 있을 것으로 기대하게 된다 (Fig. 1). 이러한 경우, 모든 환자는 최대한의 치료효과를 확보하면서 약물부작용의 가능성은 거의 없는 약물치료를 받을 수 있게 되는 것이다. 많은 전문가들은 2006-2010년경에 이러한 맞춤형약물요법이 시작될 것으로 기대하고 있으나, 이미 일부 기관의 약물유전체학 전문가들은 극히 제한적이긴 하지만 이러한 기술을 환자 진료에 적용하고자 시도를 하고 있다.

### 맞춤약물치료 기술 개발의 임상적 의의

맞춤약물요법의 궁극적인 목표는 가장 안전하면서도 최대한의 치료효과를 확보하는, 즉 환자에게 최상의 약물치료를 제공하는데 있다. 가장 안전한 약물요법이란 예상치 못했던 이상약물반응 까지도 그 발생을 사전에 방지한다는 것으로 이는 유전적으로 특정 약물에 의한 독작용 발생의 가능성이 있는 개인 환자에서는 그 약물의 사용을 억제하거나 용량을 조절함으로써 가능하게 된다. 예를 들면, thiopurine methyltransferase (TPMT) 효소는 서구인의 0.3%에서 효소활성도가 유전적으로 완전히 소실되어 있는데 (일부 활성도 감소 초래하는 환자 포함시 약 5%) 이들 환자에서는 상용량의 항암제인 6-mercaptopurine 혹은 면역억제제인 azathioprine을 투여할 경우 치명적인 골수독성을 초래할 수 있다. 하지만, 이들 환자의 유전자 변이 혹은 효소활성도에 대한 사전 검색을 통해 이러한 위험자에서는 이 효소에 의해 대사되지



**Fig. 1.** 유전적 및 후천적 요인에 따른 약물반응의 다양성에 대한 약물유전체 데이터베이스 구축 및 이를 이용한 개인별 맞춤약물요법의 도식 예.

않는 다른 약물을 투여하거나 혹은 초기 약물용량을 10-15배 정도 낮추어서 투여하면 이러한 부작용의 발생을 피할 수 있다. 따라서, 미국의 St. Jude Children 병원 및 Mayo Clinic의 의료진들은 이러한 약물을 투여하는 모든 환자에서 상용적으로 이들 효소의 활성을 평가하고 이에 따라 초기 약물용법을 결정하고 있다. 또한, 경구용 진통제인 codeine의 경우 진통효과를 얻기 위해서는 활성형의 morphine으로 대사되어야 하는데 이에 관여하는 CYP2D6 효소가 소실되어 있는 poor metabolizer (PM; 서구인 7-10%, 극동아시아인 1% 이내)에서는 전혀 codeine 투여에 따른 진통효과를 기대할 수 없게 된다. 게다가 한국인을 포함한 극동아시아인들은 완전한 효소활성도 소실은 아니지만 활성도 감소를 초래하는 유전자변이를 가진 환자의 빈도가 매우 높아 codeine으로부터 morphine 생성이 상대적으로 적게 이루어지므로 이의 진통 및 호흡억제 등의 약리효과가 상대적으로 작게 나타난다. 따라서, 이들 효소의 유전적 결함에 대한 사전 검색은 어떤 환자에서는 codeine을 투여하여서는 안 되는지, 어떤 환자에서는 상용량 투여로도 원하는 임상효과를 기대할 수 있을지를 예측할 수 있게 해준다.

약물대사효소 이외에 약물작용부위 (약물수용체, 이온통로, 효소 등)의 유전적 변이도 위와 유사한 효과를 유발할 수 있다. 특히, 약물의 효능과 관련지어서 약물작용부위의 유전자 변이는 일부 환자에서 투여

약물의 치료효과를 얻지 못하는 결정적인 원인이 되기도 한다. 예를 들면, 기관지 천식 환자에서 5-lipoxygenase 억제제를 투여할 경우 일부 환자에서는 효과가 나타나지만, 일부에서는 전혀 효과가 관찰되지 않는데 후자의 경우에는 5-lipoxygenase 유전자의 promotor 부위의 유전자 변이로 인해 이 효소가 아예 만들어지지 않기 때문이다. 즉, 작용부위가 애초에 만들어지지 않으므로 약물의 효과가 나타날 수 없는 것이다. 잘 알려져 있는 또 다른 예로, 항암제인 herceptin을 들 수 있다. Anti-HER2 단일클론항체인 herceptin은 전이 유방암환자에서 HER2 수용체에 작용해서 이에 의한 암세포성장을 선택적으로 억제하는데, 작용 기전상 이 약물은 해당 환자의 HER2 수용체 발현 여부가 그 치료효과를 예측하는 주요한 기준이 된다. 일반적으로 이 유전자의 과발현은 유방암 환자의 20-30%에서 관찰되므로 이의 과발현이 없는 나머지 환자에서는 치료효과를 기대할 수 없으며, 따라서 HER2 수용체 발현 여부는 herceptin을 치료약으로 선택하는 주요한 기준이 된다. 이외에도 5-HT<sub>2</sub> 수용체와 항정신병 약물 clozapine의 치료효과, ApoE-ε4 유전형을 가진 Alzheimer 환자에서 tacrine 효과의 감소 등을 들 수 있다. 또한, Arg16 유전형의 β-아드레날린 수용체를 가진 천식 환자는 Gly16 변이 유전형을 가진 환자보다 β-효능제 (예, albuterol)의 초기 투여시 기관지확장 효과가 더 크게 나타나지만, 이를 반복 투여시에는 약효가 매우 빠르게 감소하게 된

다는 사실은  $\beta$ -아드레날린 수용체에 대한 유전형의 분석을 통해 개개인 환자의 유전적 특성에 따른 약물의 선택이 필요하며 이에 따른 치료효과의 예측이 가능할 수 있음을 보여 주는 또 다른 예가 되고 있다.

또한 약물유전체학의 발전은 특정 개인의 약물치료를 위해 제약기업에서 특별히 생산하여 개인에게 제공하는 소위 “맞춤약 (tailored medicine)”의 시대를 초래할 수 있을 것으로 기대된다. 기존의 약물치료에서는 특정 증후군을 광범위하게 적용증으로 하여 시판 되므로써 매년 수백만 달러 이상의 매출을 발생하는 소위 “blockbuster”로 불리는 의약품의 개발이 가능하였다. 하지만, 향후 각 질병의 분자·세포생물학 및 분자유전학적 기전이 밝혀지고 따라서 특정 약물 작용부위에만 선택적으로 작용하는 약물이 개발될 경우 대상 환자군이 보다 세분화되고 이 경우에는 개발된 약물의 시장이 매우 제한되게 된다. 항암제 tamoxifen이 estrogen 수용체가 발현된 유방암 환자에만 효과적이며, herceptin이 HER2 수용체가 과발현된 유방암 환자에서 효과적인 경우가 이에 속한다고 할 수 있다. 극단적인 경우로, 만일 일부 극소수 (수명에서 수백명) 환자에서만 발현되는 특정 단백질이 질병 발생 및 약물반응과 관련된다 할 경우 특정한 개인을 위한 별도의 약물개발이 필요하게 되며, 이때 극히 진료의사는 일부 특정 환자의 치료를 위해 이들 개인의 특성에 맞춘 맞춤약을 특정 제약기업에 주문하는 시대도 가능하게 될 것이다. 하지만, 약물유전체학의 발전이 “blockbuster” 약물개발의 필요성을 없애는 쪽으로만 진행된다고 생각할 필요는 없다. 예를 들면, 만성골수성백혈병 (CML) 환자에서 abl 유전자 발현 단백질에 작용하는 gleevec이 제한된 숫자의 CML 환자에서 사용되고 있지만, 이러한 유전자 발현은 이외에도 위장관 stromal tumor, 일부 전립선암 등에서도 발현이 되는 것으로 알려지고 있어 향후 연구를 통해 다수의 암 혹은 타 질병에서 이 유전자가 문제가 되는 것으로 알려질 경우에는 이 약물의 적용증은 제한된 숫자의 CML 환자에만 국한되지 않을 것으로 기대되고 있기 때문이다. 즉, 이전에 진단된 질병명 혹은 증상을 기준으로 약물요법이 시행되던 것이 세포내 특정 생물지표물질 (biomarker)의 여부에 따라서 약물요법이 결정되는 것으로 바뀌어 가는 것으로 생각할 수 있으며, 이러한 지표가 다수의 질병 및 치료효과에 직접적으로 관련되는 것이 확인 될 경우에

는 해당 약물의 시장이 더욱 크게 형성될 수도 있을 것이다.

### 맞춤약물치료 기술 개발을 위한 약물유전체 연구

맞춤약물치료 기술 개발을 위한 약물유전체 연구는 동일한 약물용법에서 혈중 및 작용부위 약물농도의 개인차를 초래하는 약물대사효소 (drug metabolizing enzyme) 및 약물수송체 (drug transporter)를 주 대상으로 하는 약동학적 약물유전체와 약물의 작용부위 (예, 약물수용체, 이온통로, 효소 등)에서 약물반응의 개인차를 초래하는 약력학적 약물유전체학 연구로 크게 대별 할 수 있다 (Fig. 2).

각각 약동학 및 약력학적 약물반응의 개인차를 예측하고 이를 고려한 맞춤약물요법을 시행하기 위해서는 유전적 혹은 후천적으로 개인에서 특징적인 생물학적 지표의 확인이 필요하다. 약물유전체 연구에서 이러한 지표는 단일염기다형성 (SNP, single nucleotide polymorphism), haplotype 혹은 SNP map, 나아가서는 mRNA expression profile, protein expression profile 혹은 특정 유전자 발현 (mRNA, protein) 등이 될 수도 있다. 이러한 지표들을 찾아내고 이들이 실제 특정 질환에서 주어진 약물의 효능 및 이상약물반응의 발생과 상관성이 있는지, 있다면 어느 정도 영향을 미치는 지 등에 대한 광범위한 데이터베이스 구축이 맞춤약물요법의 구현을 위한 전제

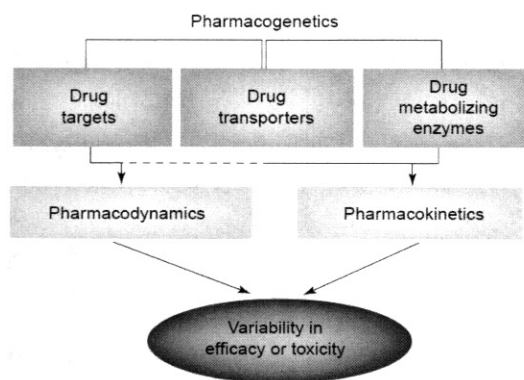


Fig. 2. 유물유전학의 핵심 구성요소. 개인간 약물 치료효과 및 독작용 발생의 차이는 약물수용체에서 발생하는 약력학적 개인차와 주로 약물대사효소 및 약물수송체에서 발생하는 약력학적 약물유전학적 연구를 통해 가능 함.

조건이 되는 것이다 (Fig. 1).

이제는 이러한 정보들이, 특히 다국적 대형 제약기업들의 경우에는, 신약개발의 단계에서부터 일부 확보되고 있지만, 기존에 시판되고 있는 치료제에 관한 연구는 그 범위가 너무 방대하여 맞춤형약물요법에 적용하기 위한 완벽한 데이터베이스를 구축하기까지는 엄청난 시간과 노력이 필요할 것으로 생각된다. 기존의 치료약물들에서 약물반응과 약물유전체학적 지표와의 상관성에 관한 연구는 약물의 체내동태 개인차를 유발하는 주된 부위인 약물대사효소에 대한 연구가 타 분야에 비해서 상대적으로 많이 알려져 있다. Cytochrome P450 (P450) 동효소 들의 유전형 (SNP 혹은 haplotype) 혹은 표현형 (poor metabolizer, PM; extensive metabolizer, EM)을 통해 기질 약물들의 체내 동태변화 및 이로 인한 약물반응 (치료효과, 부작용 발생)의 차이를 일부 예측할 수 있기 때문에 제한된 일부의 약물들 (warfarin, phenytoin, 경구용 혈당 저하제 일부, proton pump inhibitors, diazepam, 삼환계 항우울제, codeine, propranolol, 등)의 경우에는 개개인 환자의 P450 동효소 유전형/표현형에 따른 개인별 초기 약물용법이 일부 제시되고 있는 정도이다. P450 이외에 phase II 대사효소, 약물수송단백들의 유전형 및 표현형도 각각의 기질약물들의 체내동태를 예측하고 이로부터 개인별 맞춤형약물용법 설정을 위한 자료로 구축되고 있다. 약물작용부위의 경우에는 한 개의 SNP로는 약물반응을 예측하기가 매우 힘들며, 다수의 유전자들에서 다수의 SNP를 지표로 활용할 경우 약물반응에 대한 예측이 보다 정확해진다. 대표적인 예로 항정신병 약물인 clozapine의 효능에 대한 예측을 들 수 있는데, 이 약물의 효능은 이의 작용부위인 5HT<sub>2A</sub> 수용체의 102T/C 유전자변이 한가지만을 지표로 평가하였을 경우에 비해 5HT<sub>2C</sub>, 5-HTTLPR, Histamine H<sub>2</sub> 수용체 유전자변이 5가지를 추가하여 총 4개 유전자, 6개 SNP를 지표로 동시에 상관성을 평가하였을 경우에 clozapine의 치료효과 예측률이 77% 정도로 매우 높게 나타나는 것으로 알려져 있다.

신약개발 단계에서 약물유전체학을 접목시키는 연구는 향후 개인의 유전적 특성을 고려한 맞춤형약물요법 시행에 필요한 정보를 다양한 형태로 제공할 뿐만 아니라 보다 효율적이고 신속한 신약개발에 주요하게 활용되고 있어 향후 개발되는 많은 약물들의 약물유

전체학적 특성에 관한 자료는 신약개발 단계에서부터 확보가 될 것으로 기대된다. 신약개발 단계에서 약물유전체학 연구는 효율적이고 신속한 임상시험을 통해 신약개발의 소요 비용과 시간을 단축하는데 우선적으로 기여할 수 있다. 이 뿐만 아니라, 임상시험 단계에서 피험자의 유전적 요인에 의해 예상치 않게 발생하는 심각한 이상약물반응으로 인해 부적절하게 중도에 신약개발을 포기하게 하는 경우를 방지할 뿐만 아니라, 역으로 치료효과가 나타나는 유전적 특성을 가진 특정 환자군을 대상으로 임상시험이 이루어짐으로써 약물치료에 대한 반응률이 매우 높게 나타나며 또한 치료에 반응하지 않는 유전적 소인을 가진 피험자를 임상시험 대상에 포함시킬 경우 발생하는 전반적인 치료효과의 감소를 피함으로써 정부 (식약청)의 신약시판승인 과정에서 보다 용이하게 시판승인을 받을 수 있게 된다. 이때 유전적 특성에 따른 약물반응의 차이에 대한 정보는 향후 시판 후에도 해당 약물의 경쟁력을 유지하는 주요한 자료가 될 수 있다. 즉, 맞춤형약물요법에 대한 충분한 정보 제공 그 자체로도 의미가 있지만, 이를 실제 임상에서 환자진료에 이용함으로써 개개인 환자의 유전적 요인에 의한 예상치 못한 이상약물반응의 발생을 최소화하고 또한 반대로 효능을 증대시키는 것은 다른 약물에 비해 소비자에게 우선적으로 선택되는 충분한 이유가 되기 때문이다. 이러한 관점에서 GlaxoSmithKline (GSK)사의 HIV 치료제인 abacavir의 약물과민반응에 대한 약물유전체학 연구는 좋은 예가 될 수 있다. Abacavir는 이를 이용하는 3-5%의 환자에서 심각한 약물과민반응을 유발하는데 일부에서는 치명적인 결과를 초래할 수도 있다. 하지만, 이러한 이상약물반응에도 불구하고 이는 기존의 AIDS 치료제에 비해 주요한 잇점을 가지고 있는데, 이는 기존의 AIDS 다제 요법이 25종의 약물을 동시에 복용하여야 하던 것에 비해 abacavir를 포함한 3제 요법인 highly active antiretroviral therapy regimen (HARRT)의 경우는 동등한 치료효과와 함께 단지 하루에 2알의 약물만 복용하면 된다는 점에서 환자의 편리는 물론 비용저하 측면에서 획기적이라 할 수 있다. 제약기업 차원에서도, 문제가 되는 과민반응을 유발하는 피험자에 대한 예측이 가능하고 이를 통해 이러한 부작용을 5%에서 0.5%로 줄일 경우 시중에서 이 약물의 매출액이 년 3-4억 달러 증가할 것으로 추정되었다. 따라서, GSK에서

는 과민반응 이상약물반응을 유발하는 환자와 그렇지 않은 환자군에서 이러한 차이를 초래하는 유전자 변이를 찾아내고 이로부터 개개인 환자에서 이들 이상약물반응의 예측을 위한 자료를 확보하기로 하고 관련 유전자에 대한 SNP map (Fig. 3)을 작성하여 왔다. 현재까지 HLA-B57 변이가 이상약물반응 발생과 상관성이 있는 것으로만 밝혀졌지만, 여전히 더 많은 유전자변이에 대한 관련성이 추정되고 있으며 현재 지속적인 탐색이 진행되고 있어 향후에는 개인 환자의 SNP map으로부터 이 약물의 이상약물반응을 보다 완벽하게 예측하게 될 것으로 기대된다.

항암제의 경우에는 이러한 연구가 “high-density genomic approach” 형태로 이루어지며 comparative genomic hybridization (CGH) array는 암조직에서 DNA의 차이 검색에, gene expression microarray는 개개인의 암조직 혹은 세포에서 유전자 발현 양상 (gene expression profile) 검색에 활용이 된다. 이들은 초기 항암제 투여 후 각각 다른 반응을 보이는 암조직 혹은 세포에서 항암제 처리 후 유전자 발현 양상을 비교하거나 향후 항암제 투여 후 치료효과 및 독작용의 상관성 규명으로부터 개개인에 적합한 항암제 요법 결정을 가능하게 할 것이다. 5-fluorouracil과 raltotrexed 내성 암세포주에서 thymidylate synthase의 유전자가 위치하는 18번 염색체의 특정부위에서 양성반응을 확인, 5-FU 활성도와 dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 발현, L-asparagine의 세포독성과 asparagine synthetase의 유전자발현 양상에 대한 연구 등은 이러한 접근법의 예가 된다.

이러한 연구는 이미 질병이 발생한 환자에서 질병

치료 목적으로 투여되는 약물에 대해서 뿐만 아니라, 특정 질병이 발생할 유전적 소인이 있는 환자에서 이 질병의 발생을 억제하기 위해 투여되는 예방적 약물 치료 (chemoprevention) 기술에도 약물유전체를 이용한 기술이 적용될 것이다. 즉, 특정 유전자변이 혹은 유전자발현을 가진 환자에서 특정한 약물을 투여할 경우 해당 질환의 발생을 억제할 수 있다는 약물유전체학적 증거가 확보될 경우 어떤 환자에게 예방적 약물치료가 필요한지 어떤 약물을 특정 개인의 질병 발생 억제를 위해 일생동안 투여하여야 할지에 대한 예측이 가능하게 된다는 것이다. 이를 위한 연구로 유방암 및 전립선암 발생 억제와 관련해서 tamoxifen 및 finasteride, 심혈관계질환 억제와 관련해서 statin계 약물의 투여 효과에 대한 연구가 이루어지고 있으나 아직 이를 환자치료에 실제 적용하기 위해서는 그 자료가 매우 빈약한 상태로 임상에서 이를 적용하기까지는 향후 상당한 노력과 시간이 필요할 것으로 기대된다. 하지만, 이는 질병 발생을 억제하기 위해 어쩌면 평생 투여 받아야 하는 약물의 처방 여부를 사전에 정확하게 판단하는 획기적인 기술이라는 점에서 향후 약물치료에 미치는 효과는 매우 클 것이다.

### 항고혈압 약물반응의 약물유전학

약동학 및 약력학의 두 약물반응 단계에서 약물유전학적으로 약물반응의 개인차를 유발할 수 있다. 혈장 약물농도의 변화와 이로 인한 혈압강하 효과의 차이를 유발할 수 있는 약동학적 약물유전학은 실제 약물유전학의 역사에서 이정표가 되는 debrisoquine hydroxylase (CYP2D6)의 유전적 다형성에 대한 연구로부터 시작되며, 이는 항고혈압제인 debrisoquine를 투여 후 혈장 약물농도의 개인차를 유발하며 특히 이의 대사물인 4-hydroxydebrisoquine과의 노중 대사비는 CYP2D6의 활성 및 약물유전학적 표현형을 평가하기 대표적 지표 약물로 활용되고 있다. 오늘날 alprenolol, metoprolol, metoprolol, propranolol과 같은  $\beta$ -차단제 약물들이 마찬가지로 이 효소의 약물유전형에 따른 약물농도의 개인 차이를 보이고 있는 대표적인 약물들이다. 이외에도 angiotensin 2 수용체 억제제인 losartan의 경우 CYP2C9 유전적 다형성, hydralazine의 대사에 관여하는 N-acetyltransferase 효소의 NAT2 유전적 다형성, methyl dopa의 대사에

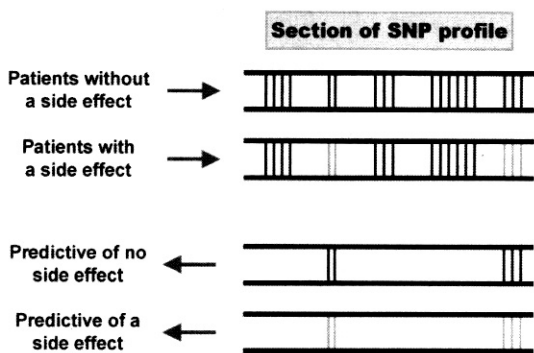


Fig. 3. 이상약물반응을 결정하는 SNP map의 구축 및 이를 이용하여 특정 개인 환자에서 이상약물반응 발생가능성 예측의 적용.

**Table 1. 항고혈압제의 약력학적 약물반응과 관련이 있는 것으로 알려진 주요 변이 유전자**

Class	Drug	Locus	Gene product	Known, common, polymorphism(s)
Renin-angiotensin-aldosterone system				
ACE inhibitors (e.g. captopril)				
	REN		Renin	Arg387Term
	AGT		Angiotensinogen (renin substrate)	Met235Thr, G-6A
	ACE		Angiotensin converting enzyme	A-240T, A2350G
	AGTR1		Angiotensin II (type 1) receptor	A-153G, A1166
	CYP11B2		Aldosterone synthase	T-344C, Lys173Arg
	HSD11B2		11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase	Intron I (CA)n microsatellite, Leu 148Val, C470A
Angiotensin II (type 1) receptor antagonists (e.g. losartan) : as for ACE inhibitors, plus :				
	PLCB		Phospholipase C- $\beta$	—
Adrenergic receptor ligands				
$\beta$ -Adrenergic antagonists (e.g. propranolol) : as for ACE inhibitors				
(renin angiotensin-aldosterone system), plus :				
	ADRB1		$\beta$ <sub>1</sub> -adrenergic receptor	Arg389Gly, Ser49Gly
	ADRB2		$\beta$ <sub>2</sub> -adrenergic receptor	Arg16Gly, Gln27Glu, T-47C, T20C
	ADRB3		$\beta$ <sub>3</sub> -adrenergic receptor	Trp64Arg
	GNAS1		Heterotrimeric G-protein subunit Gs $\alpha$	Exon 5 silent Ile 131Ile (ATT→ATC)
	ADCY6		Adenyly cyclase 6	—
$\alpha$ <sub>1</sub> -adrenergic antagonists (e.g. prazosin) :				
	ADRA1A/D		$\alpha$ <sub>1A/D</sub> -adrenergic receptor	—
	ADRA1B		$\alpha$ <sub>1B</sub> -adrenergic receptor	C534T (Ile178Ile), G549A (Gly183Gly)
	ADRA1C		$\alpha$ <sub>1C</sub> -adrenergic receptor	Cys492Arg
	GNB3		Heterotrimeric G-protein subunit Gi $\beta$	C825T
	PLCB		Phospholipase C- $\beta$	—
$\alpha$ <sub>2</sub> -adrenergic antagonists (e.g. clonidine) :				
	ADRA1A		$\alpha$ <sub>2A</sub> -adrenergic receptor	G-261A, C-1291G, Asn251Lys
	ADRA2B		$\alpha$ <sub>2B</sub> -adrenergic receptor	$\Delta$ 301-303
	ADRA2C		$\alpha$ <sub>2C</sub> -adrenergic receptor	$\Delta$ 322-325
	GNB3		Heterotrimeric G-protein subunit Gi $\beta$	C825T
	PLCB		Phospholipase C- $\beta$	—
Diuretics				
Thiazides (e.g. hydrochlorothiazide) :				
	SLC2A3		Thiazide target NaCl cotransporter	Arg904Gln, Gly264Ala, C1420T
	GNB3		Heterotrimeric G-protein subunit Gi $\beta$	C825T
Loop diuretics (e.g. furosemide) :				
	SLC12A1		Loop diuretic target ion channel/receptor	—
Mineralocorticoid antagonists (e.g. spironolactone) :				
	CYP11B2		Aldosterone synthase	T-344C, Lys173ArgHSD11
	HSD11B2		11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase	Intron I (CA)n microsatellite, Leu148Val, C470A
	NR3C2		Mineralocorticoid receptor	G3512C, A4582C
Epithelial sodium channel (ENaC) blockers (e.g. amiloride) :				
	SCNN1B		ENaC $\beta$ -subunit	Thr594Met
	SCNN2G		ENaC $\gamma$ -subunit	C639G
Arteriolar vasodilators (potassium channel openers : hydralazine, minoxidil)				
	KCNMB1		BK potassium channel $\beta$ 1 subunit	—
Calcium channel blockers				
	CACNA1C		$\alpha$ <sub>1C</sub> subunit of L-type calcium channel	—

관여하는 catechol-O-methyltransferase 효소의 COMT 유전자 등이 약동학적 약물유전학적 개인차를 유발하는 대표적인 대사효소로 들 수 있다.

항고혈압제의 약력학적 약물반응의 차이를 유발할 수 있는 약물작용 부위는, ACE 억제제의 경우, 이의 작용과 관련하여 renin, angiotensinogen, angiotensin converting enzyme, aldosterone synthase,  $11\beta$ -hydroxysteroid 등 renin-angiotensin-aldosterone 시스템 관련 대 다수 단백질 발현 유전자에서 약물반응과 상관성이 있는 변이 유전자가 알려져 있

으며, losartan과 같은 angiotensin 2 수용체 억제제의 경우 phospholipase C- $\beta$  유전자가 알려져 있다. 항고혈압제로  $\beta$ -아드레날린 수용체 억제제,  $\alpha 1$ -아드레날린 수용체 억제,  $\alpha 2$ -아드레날린 효능제 등의 약물반응이 각각 관련되는 수용체 유전자와 관련되는 G-protein subunit의 변이유전자와 상관성이 있는 것으로 알려져 있다. 이외에도 이노제 및 hydralazine, minoxidil과 동맥혈관 확장제, Calcium 통로 차단제 등도 각각 그 작용 기전과 관련되는 유전자 변이와 상관성이 있는 것으로 알려져 있다 (Table 1).