

가와사키병에서 관상동맥 합병증의 발생 위험 인자로서의 Matrix metalloproteinases의 유전자다형태

신 경 수

제주대학교 의학전문대학원 소아과학교실, 제주대학교 의과학연구소

Abstract

Matrix metalloproteinase gene polymorphisms as a risk factor for coronary artery lesions in Kawasaki disease

Kyung-Sue Shin

Department of Pediatrics, Jeju National University School of Medicine and Institute of Medical Science, Jeju National University, Jeju, Korea

Kawasaki disease (KD) is a multi-systemic vasculitis that leads to coronary artery damage and coronary artery lesions (CALs). Recent studies have demonstrated that patients with Kawasaki disease have elevated expression, activity, or serum level of matrix metalloproteinases (MMPs) and MMPs promoter polymorphisms modify each transcriptional activity in allele specific manner. Therefore, an evaluation of the genetic contributions of the MMP genes to the development of CALs in KD patients would be beneficial for the prediction of CAL formation. However, it remains unclear whether the tested MMP polymorphisms are associated with KD or CAL formation. To firmly establish the association between MMP polymorphisms and the development of CAL in KD, further large-scale studies are required in other populations. (J Med Life Sci 2009;6:92-97)

Key Words : Matrix metalloproteinase, Genetic polymorphism, Coronary artery disease, Kawasaki disease

서 론

가와사키병은 관상동맥을 포함하는 중소 크기의 혈관을 침범하는 급성 전신성 혈관염으로 소아에서 가장 많이 발생하는 혈관염이며, 소아에서 발생하는 후천적 심장질환 중에서 가장 큰 원인이다. 2) 면역글로불린 치료가 관상동맥 확장이나 관상동맥류 등과 같은 관상동맥 합병증(coronary artery lesion, CAL)의 발생을 줄일 수 있으나, 가와사키병에서 관상동맥류의 발생은 면역글로불린으로 치료하지 않은 환자에서 25%, 면역글로불린으로 치료한 환자에서 5% 정도 발생한다고 보고되고 있다³⁾.

matrix metalloproteinase (MMP)는 세포외 기질을 분해하고, 성장인자를 활성화시켜서 혈관신생, 조직의 재배열, 배아 발생, 상처 회복 등의 생리적인 작용과 암, 관절염, 자가면역질환, 심혈관질환 등의 병리적인 변화에도 관여하는 것으로 알려져 있다⁴⁾. MMP의 과발현이 심혈관질환을 비롯한 여러 질환의 병리학적 변

화와 관련이 있다는 연구들이 보고되면서 MMP가 가와사키병의 관상동맥 합병증의 발생과 관련이 있다는 연구들도 보고되고 있다⁵⁻¹⁰⁾.

유전자의 promoter 부분의 유전자다형태(genetic polymorphism)는 전사인자(transcription factor)와 promoter의 cis-element와의 상호 작용을 변화시켜 유전자 발현을 조절한다고 알려져 있다¹¹⁾. 이러한 유전자 발현을 조절할 수 있는 유전자다형태가 MMP promoter 유전자에서도 발견되고 있고¹²⁾, 최근 여러 심혈관질환들의 발생과 MMP promoter의 유전자다형태와의 연관성에 관한 보고들이 있어 가와사키병에서 MMP와 MMP promoter의 유전자다형태의 역할에 대하여 알아보려고 한다.

Matrix metalloproteinases

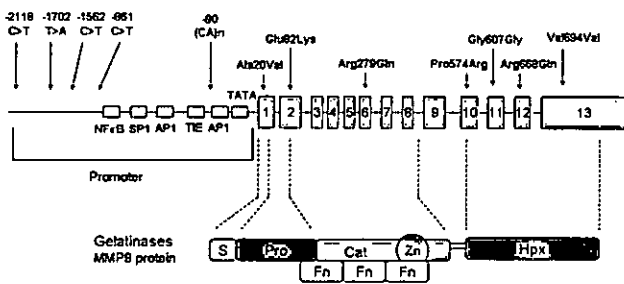
MMP는 다양한 조직과 세포들에서 생성되며, 세포로부터 분리되거나 세포막에 부착되어 세포외 기질 뿐만 아니라 응고인자, 지질단백, 성장인자, 화학주성물질, 세포부착물질 등 다양한 물질을 분해할 수 있는 효소군으로 현재까지 사람에서는 23종의 MMP가 확인되었다^{4, 13)}. 일반적으로 MMP는 도메인 구조나 활성화 기전, 기질 특이성, 세포내 분포에 따라 6가지로 구분한다¹⁴⁾. 예로서 MMP-9은 gelatinase로 젤라틴

Address for correspondence : Kyung-Sue Shin, M.D.
Department of Pediatrics, Jeju National University School of Medicine, 66 Jejudaehakno, 690-756, Jeju, Korea
E-mail : kyungsue@jeju.ac.kr

The content of this paper was presented in 6th Symposium of Kawasaki disease in Seoul, Korea, May 16, 2009.

(gelatin), 아교질(collagen), 라미닌(laminin) 등과 결합하는 3개의 fibronectin 도메인을 가지고 있어 젤라틴과 아교질을 분해한다(Fig. 1). MMP는 주로 세포의 기질을 분해하지만 이차적으로 세포의 표현형이나 세포 작용을 변화시킨다. 예로서 MMP-3는 세포의 기질을 분해함으로써 세포 이동, 유방 상피세포의 자멸사, 유선 형성, IGF-1과 TGF-β의 합성 증가, 염증 반응과 항염증성 반응 매개 등에 관여한다¹³⁾. MMP의 조직내 활성은 MMP의 유전자 발현을 조절하거나 MMP 효소원(zymogen)의 활성 조절, tissue inhibitor of MMP (TIMP)와 같은 특이 억제자에 의한 저해 등의 다양한 방식으로 조절되는데, MMP의 발현과 활성이 조절되지 못하는 경우에 암, 관절염, 자가면역질환, 심혈관질환 등이 발생하는 것으로 알려져 있다^{4, 14)}. 그리고 MMP와 TIMP의 상호 발현도 여러 가지 성장인자나 사이토카인 등에 의해 전사 단계에서 조절되는데, MMP와 TIMP의 상호 발현이 조절되지 못하는 경우에는 MMP와 TIMP의 활성에 불균형이 생기게 되고 복부 대동맥, 정맥류, 고혈압, 임신중독증 등이 발생한다고 알려져 있다⁴⁾.

Figure 1. MMP-9 gene polymorphisms



MMP-9, Matrix metalloproteinase-9;
 NFκB, transcription factor NFκB binding site;
 SP1, transcription factor SP1 binding site;
 AP1, transcription factor Ets binding site;
 TIE, transforming growth factor β1 inhibitory element;
 TATA, TATA box;
 S, signal peptide;
 Pro, Propeptide;
 Cat, catalytic domain;
 Zn, Zinc active site;
 Fn, Fibronectin domain;
 Hpx, Hemopexin domain

심혈관질환에서의 MMP와 MMP promoter 유전자다형태

심혈관조직에서 MMP의 활성과 발현이 조절되지 못하거나 MMP와 TIMP의 상호 발현이 조절되지 못하는 경우에 MMP의 활성과 발현이 변화하게 되어 동맥경화증, 동맥류, 혈관성형술 후 재협착, 심부전 등의 여러 심혈관질환이 발생할 수 있다^{15, 16)}.

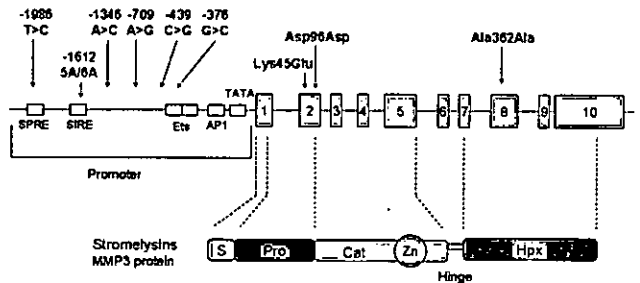
유전자의 promoter 부분의 유전자다형태는 전사인자와 promoter의 cis-element와의 상호 작용을 변화시켜 유전자 발현을 조절한다^{11, 17)}. 유전자 발현을 조절할 수 있는 유전자다형태를 functional polymorphism이라 하며, MMP promoter 유전자에서도 발견되고 있다^{12, 17)}.

1. MMP-3

MMP-3의 functional polymorphism 중에서 1612 5A/6A promoter 유전자다형태가 가장 많이 보고되고 있고(Fig. 2), 유전자다형태에 따른 promoter의 전사 활성은 5A 대립인자가 6A 대립인자에 비하여 크다¹⁸⁾. 유전형에 따라서 심혈관질환과의 연관성이 각각 다르게 보고되고 있으나, 일반적으로 6A/6A 유전형은 기질 단백질의 침착에 관련이 있고, 5A/5A 유전형과 5A/6A 유전형은 기질 단백질의 분해와 관련이 있다¹⁸⁾. 6A/6A 유전형은 관상동맥 협착¹⁹⁾, 혈관성형술 후 관상동맥의 재협착²⁰⁾과 연관이 있지만, 5A 대립인자(5A/5A 유전형과 5A/6A 유전형)는 심근경색²¹⁾, 관상동맥 석회화²²⁾, 관상동맥류²³⁾, 중풍²⁴⁾등의 발생과 관련이 있다고 각각 다르게 보고되고 있다.

MMP-3 C-439G promoter 유전자다형태는 아직까지 promoter의 전사 활성에 관한 연구나 심혈관질환과의 연관성에 관한 보고는 없으나, Hong 등²⁵⁾의 연구에 의하면 유전자다형태와 MMP-3의 발현 정도는 관련이 없는 것 같다.

Figure 2. MMP-3 gene polymorphisms



MMP-3, Matrix metalloproteinase-3;
 SPRE, stromelysin platelet derived growth factor responsive element;
 SIRE, stromelysin interleukin-1 responsive element;
 Ets, transcription factor Ets binding site;
 AP1, transcription factor Ets binding site;
 TATA, TATA box;
 S, signal peptide;
 Pro, propeptide;
 Cat, catalytic domain;
 Zn, Zinc active site;
 Hpx, Hemopexin domain

2. MMP-9

MMP-9의 functional polymorphism 중에서 심혈관질환과 연관성이 있는 promoter 유전자다형태는 C-1562T와 -90 (CA)n 이다(Fig. 1). MMP-9 유전자다형태에 따른 promoter의 전사 활성은 MMP-9 promoter T-1562 대립인자가 C-1562 대립인자보다 promoter의 전사 활성이 크다고 알려져 있고²⁶⁾, 21-23개의 CA repeat를 가진 대립인자가 14개 혹은 18개의 CA repeat를 가진 대립인자보다 promoter의 전사 활성이 크다고 보고되고 있다²⁷⁾.

MMP-9 promoter T-1562 대립인자는 관상동맥 경화증²⁸⁾, 고혈압²⁹⁾, 복부 대동맥류³⁰⁾의 발생과 연관이 있고, 심혈관질환에 의한 사망과 관련이 있다³¹⁾. 90 (CA)n 유전자다형태에서는 23개의 CA repeat를 가진 대립인자가 두개내 동맥류의 발생과 관련이 있다고 보고되고 있다³²⁾.

3. 그 외 다른 MMP의 유전자다형태

MMP-1의 -1607 G/GG promoter 유전자다형태, MMP-2 G-1575A와 C-1306T 유전자다형태, MMP-7 A-181G와 C-153T 유전자다형태, MMP-12 A-82G 유전자다형태, MMP-13 A-77G 유전자다형태 등이 현재까지 알려져 있는 전사 활성에 영향을 줄 수 있는 promoter 유전자다형태들이다¹⁷⁾. 그리고 이러한 promoter 유전자다형태들은 관상동맥질환과 동맥 경화증과 연관이 있다고 보고되고 있다³³⁻³⁷⁾.

가와사끼병에서 관상동맥 합병증의 발병과정에서 MMP의 역할

MMP의 과발현이 심혈관질환을 비롯한 여러 질환의 병리학적 변화와 관련이 있다는 연구들이 보고되면서 MMP가 가와사끼병의 관상동맥 합병증의 발생과 관련이 있다는 연구들도 보고되고 있다⁵⁻¹⁰⁾. Senzaki 등⁵⁾은 면역글로불린 치료 전의 가와사끼병 환자의 혈청 MMP-9의 농도가 관상동맥 합병증이 있었던 환자군에서 관상동맥 합병증이 없었던 환자군에 비하여 증가되어 있었고, 관상동맥 합병증의 유무와 관계없이 면역글로불린 치료 후에는 혈청 MMP-9의 농도가 감소한다고 보고하였다. 그리고 관상동맥 합병증이 있었던 환자군에서 혈청 MMP-3의 농도는 면역글로불린 치료 유무와 관계없이 증가되어 있었다.

Matsuyama 등⁶⁾도 건강 대조군에 비하여 가와사끼병 환자의 혈청 MMP-3와 TIMP-1의 농도가 증가되어 있다고 보고하였다. Takeshita 등⁷⁾은 가와사끼병 환자의 혈청 MMP-9의 농도가 패혈증 환자에 비하여 증가되었고, 가와사끼병 환자의 백혈구에서 확인한 MMP-9 mRNA 발현도 혈청 MMP-9의 농도와 일치하였다고 보고하였다. 그리고 가와사끼병 환자에서 혈청 MMP-9의 농도는 환자의 총백혈수와 비례하여 혈청 내 MMP-9가 백혈구에서 생산되었을 것이라고 가정하였다. Chua 등⁸⁾은 가와사끼병 환자와 발열이 없는 위장관염 환자에서 gelatin zymography를 통하여 MMP-9 효소 활성을 측정하였는데, MMP-9 효소 활성도 혈청 MMP-9 농도와 함께 가와사끼병 환자에서 증가되어 있었다. 또한 비전형적 가와사끼병 환자에서도 MMP-9 효소 활성이 전형적 가와사끼병 환자에서와 같이 증가되어 있어 MMP-9가 가와사끼병의 진단 지표로 이용될 수 있음을 제시하였다. Gavin 등⁹⁾은 가와사끼병으로 사망한 환자의 부검 검체에서 MMP-2와 MMP-9가 관상동맥에서 발현되어 MMP가 가와사끼병에서 관상동맥 합병증의 발생에 중요한 역할을 한다고 보고하였다.

Lau 등³⁸⁾은 가와사끼병 동물모델과 환자를 대상으로 한 연구에서 가와사끼병 환자의 혈청 MMP-2와 MMP-9의 농도와 효소 활성이 관상동맥 합병증의 발생과 관련이 없으며, 실험용 마우스에 *Lactobacillus casei*의 세포벽 추출물(*Lactobacillus casei* cell wall extract: LCWE)를 주입하여 관상동맥염을 유도하고 동일한 실험을 하였으나 MMP의 농도와 효소 활성과 관상동맥 합병증의 발생과 관련이 없었다고 보고하였다. 그러나 연이은 연구에서는 C57BL/6 마우스에 LCWE에 의하여 유도된 관상동맥염 병소부위에서 MMP-9의 농도와 효소 활성이 증가되어 있었고, MMP-9

결핍 동물모델에서 elastin의 파괴가 감소되어 있어 MMP-9가 관상동맥 합병증의 발생에 중요한 역할은 한다고 보고하였다³⁹⁾.

MMP는 페렴이나 패혈증과 같은 다른 염증성 질환에서도 혈청 농도가 증가한다. MMP도 ESR이나 CRP처럼 염증반응의 지표의 일종이므로 가와사끼병에서 혈청 MMP 농도의 증가가 관상동맥 합병증 발생의 원인이라기보다는 관상동맥에서 일어나는 염증반응의 결과일 수도 있다. 그러나 Senzaki 등⁴⁰⁾은 다른 발열성 염증반응에 비하여 가와사끼병에서는 특히 혈청 MMP-9의 농도가 4-8배이상으로 상승하고, 다른 발열성 염증반응과는 다르게 CRP의 증가 정도와 관계없이 MMP-9의 증가 정도가 현저하다고 보고하고, MMP-9 농도의 증가가 가와사끼병에서 관상동맥 합병증의 발생 기전과 관련되어 있다고 하였다.

가와사끼병에서 관상동맥 합병증의 발생 위험 인자로서의 MMP promoter의 유전자다형태

가와사끼병에서 관상동맥 합병증의 발생과 MMP promoter 유전자다형태와의 연관성에 관한 연구는 2005년에 Park 등⁴¹⁾이 가와사끼병 환자 83명을 대상으로 하여 MMP-3 5A/6A promoter 유전자다형태와 MMP-9 C-1562T promoter 유전자다형태와의 연관성을 조사하였다. 관상동맥 합병증의 유무는 환자의 체표면적을 이용한 Nakano 등⁴²⁾의 정의를 이용하였고, 유전자다형태를 조사한 가와사끼병 환자 83명 중에서 관상동맥 합병증이 있었던 환자는 34명이었다. 환자군과 대조군의 MMP-3 5A/6A와 MMP-9 C-1562T 유전자다형태의 유전형 분포는 통계적으로 유의한 차이가 없었으나, 관상동맥 합병증이 있었던 환자군에서 MMP-3 6A/6A 유전형이 대조군이나 관상동맥 합병증이 없었던 환자군에 비하여 유의하게 많았고, MMP-3와 MMP-9 유전자다형태를 동시에 분석하였을 때 MMP-3 6A/6A와 MMP-9 C/C 유전형이 환자군에서 많았다. 그러나 Senzaki 등⁵⁾은 가와사끼병 환자군에서 MMP-3와 MMP-9의 농도가 대조군에 비하여 높고, 관상동맥 합병증이 있었던 환자군에서 MMP-3와 MMP-9의 농도가 관상동맥 합병증이 없었던 환자군에 비하여 높다고 보고하였다. 그리고 MMP-3의 promoter의 전사 활성은 5A 대립인자가 6A 대립인자에 비하여 크고¹⁸⁾, MMP-9 promoter T-1562 대립인자도 C-1562 대립인자보다 promoter의 전사 활성이 크다고 알려져 있다²⁶⁾. Park 등⁴¹⁾은 이러한 상반된 결과들은 인종적 차이와 상관없이 MMP-3와 MMP-9의 유전자다형태의 유전형 분포에서 MMP-3 promoter 6A 대립인자가 상대적으로 많고, MMP-9 promoter T-1562 대립인자가 상대적으로 적은 것과 관련이 있을 것이라 추정하였다.

Ikeda 등⁴³⁾은 가와사끼병에서 관상동맥 합병증이 있었던 환자 44명과 관상동맥 합병증이 없었던 환자 92명을 대상으로 하여 MMP-2 C-735T, MMP-3 5A/6A, MMP-9 C-1562T, MMP-12 A-82G, MMP-13 A-77G 유전자다형태들과의 연관성을 조사하였다. 관상동맥 합병증의 유무는 환자의 나이와 인접 정상 혈관의 내경과 비교한 Akagi 등⁴⁴⁾의 정의를 이용하였다. MMP-2, -3, 9, 12의 유전자다형태의 유전형은 관상동맥 합병증이 있었던

환자군과 관상동맥 합병증이 없었던 환자군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었으나, 관상동맥 합병증이 있었던 환자군에서 MMP-13 A 대립인자가 대조군이나 관상동맥 합병증이 없었던 환자군에 비하여 유의하게 많았다. MMP-13 A 대립인자는 G 대립인자보다 promoter의 전사 활성이 크다⁴⁵⁾고 알려져 있어 Ikeda 등⁴³⁾은 MMP-13 A 대립인자를 가와사키병에서 관상동맥 합병증의 발생 위험 인자로 제시하였다.

Hong 등²⁵⁾은 가와사키병 환자 97명을 대상으로 하여 MMP-3 C-4395G promoter 유전자다형태와 MMP-3 농도를 측정하여 가와사키병에서 관상동맥 합병증의 발생과 MMP-3와의 연관성을 조사하였다. 관상동맥 합병증의 유무는 Ikeda 등⁴³⁾의 연구와 동일한 정의를 이용하였다. 환자군과 대조군의 MMP-3 C-4395G 유전자다형태의 유전형 분포는 통계적으로 유의한 차이가 없었고, 관상동맥 합병증이 있었던 환자군과 관상동맥 합병증이 없었던 환자군에서도 유의한 차이가 없었다. MMP-3 농도는 가와사키병 환자군에서 대조군에 비하여 유의하게 높았으나, Senzaki 등⁵⁾의 보고와는 달리 관상동맥 합병증이 없었던 환자군에서 MMP-3 농도가 관상동맥 합병증이 있었던 환자군에 비하여 유의하게 높았다. Hong 등²⁵⁾은 관상동맥류 병소에 MMP-3가 국소적으로 축적되어 관상동맥 합병증이 있었던 환자군의 혈액에서 측정된 MMP-3 농도가 관상동맥 합병증이 없었던 환자군보다 더 낮게 측정되었을 것이라 추정하였다.

결 론

현재까지의 연구들에 의하면 MMP-3와 MMP-9은 혈관 평활근세포와 혈관 내피세포에 대식세포 침착에 관여하여 혈체 조직을 분해하고, 혈관 기저막을 파괴하여 심혈관질환의 병변을 발생시키는 것으로 알려져 있고, 가와사키병에서도 관상동맥 합병증이 있었던 환자군에서 MMP-3와 MMP-9이 증가되어 있다고 보고되고 있다. 그러나 가와사키병의 관상동맥 합병증의 발생과정에서의 MMP의 유전자다형태에 관한 연구는 병인론에 대한 집단 유전학적 접근 방법으로서 그 의의는 있으나, MMP 유전자다형태의 연관성을 확인하기 위해서는 다양한 인종을 포함하는 대규모의 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Yanagihara R, Todd JK. Acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome. *Am J Dis Child* 1980;134:603-14.
- 2) Taubert KA, Rowley AH, Shulman ST. Seven-year national survey of Kawasaki disease and acute rheumatic fever. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:704-8.
- 3) Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease—a 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996;94:1379-85.
- 4) Raffetto JD, Khalil RA. Matrix metalloproteinases and

- their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease. *Biochem Pharmacol* 2008;75:346-59.
- 5) Senzaki H, Masutani S, Kobayashi J, Kobayashi T, Nakano H, Nagasaka H, et al. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2001;104:860-3.
- 6) Matsuyama T. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and matrix metalloproteinase-3 in Japanese healthy children and in Kawasaki disease and their clinical usefulness in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Int* 1999;41:239-45.
- 7) Takeshita S, Tokutomi T, Kawase H, Nakatani K, Tsujimoto H, Kawamura Y, et al. Elevated serum levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 2001;125:340-4.
- 8) Chua PK, Melish ME, Yu Q, Yanagihara R, Yamamoto KS, Nerurkar VR. Elevated levels of matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 during the acute phase of Kawasaki disease. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003;10:308-14.
- 9) Gavin PJ, Crawford SE, Shulman ST, Garcia FL, Rowley AH. Systemic arterial expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 in acute Kawasaki disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:576-81.
- 10) Cho AR, Hong YM. Matrix metalloproteinases, tissue inhibitors and cytokines in patients with Kawasaki disease. *Korean J Pediatr* 2004;47:656-64.
- 11) Yan C, Boyd DD. Regulation of matrix metalloproteinase gene expression. *J Cell Physiol* 2007;211:19-26.
- 12) Ye S. Polymorphism in matrix metalloproteinase gene promoters: Implication in regulation of gene expression and susceptibility of various diseases. *Matrix Biol* 2000;19:623-9.
- 13) Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res* 2003;92:827-39.
- 14) Clark IM, Swingle TE, Sampieri CL, Edwards DR. The regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Int J Biochem Cell Biol* 2008;40:1362-78.
- 15) Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture. *Physiol Rev* 2005;85:1-31.
- 16) Galis ZS, Khatry JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res* 2002;90:251-62.
- 17) Ye S. Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome. *Cardiovasc Res* 2006;69:636-45.

- 18) Ye S, Eriksson P, Hamsten A, Kurkinen M, Humphries SE, Henney AM. Progression of coronary atherosclerosis is associated with a common genetic variant of the human stromelysin-1 promoter which results in reduced gene expression. *J Biol Chem* 1996;271:13055-60.
- 19) Schwarz A, Haberbosch W, Tillmanns H, Gardemann A. The stromelysin-1 5A/6A promoter polymorphism is a disease marker for the extent of coronary heart disease. *Dis Markers* 2002;18:121-8.
- 20) de Maat MP, Jukema JW, Ye S, Zwinderman AH, Moghaddam PH, Beekman M, et al. Effect of the stromelysin-1 promoter on efficacy of pravastatin in coronary atherosclerosis and restenosis. *Am J Cardiol* 1999;83:852-6.
- 21) Zhou X, Huang J, Chen J, Su S, Chen R, Gu D. Haplotype analysis of the matrix metalloproteinase 3 gene and myocardial infarction in a Chinese Han population. The Beijing atherosclerosis study. *Thromb Haemost* 2004;92:367-73.
- 22) Pollanen PJ, Lehtimäki T, Iveskoski E, Mikkelsen J, Kajander OA, Laippala P, et al. Coronary artery calcification is related to functional polymorphism of matrix metalloproteinase: 3. The Helsinki Sudden Death Study. *Atherosclerosis* 2002;164:329-35.
- 23) Lamblin N, Bauters C, Hermant X, Lablanche JM, Helbecque N, Amouyel P. Polymorphisms in the promoter regions of MMP-2, MMP-3, MMP-9 and MMP-12 genes as determinants of aneurysmal coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:43-8.
- 24) Flex A, Gaetani E, Papaleo P, Straface G, Proia AS, Pecorini G, et al. Proinflammatory genetic profiles in subjects with history of ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:2270-5.
- 25) Hong YM, Jin HS, Park IS, Hong SJ. Association of the matrix metalloproteinase-3 (-439C/G) promoter polymorphism with Kawasaki disease in Korean children. *Herat Vessels* 2008;23:341-7.
- 26) Zhang B, Ye S, Herrmann SM, Eriksson P, de Maat M, Evans A, et al. Functional polymorphism in the regulatory region of gelatinase B gene in relation to severity of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1999;99:1788-94.
- 27) Peters DG, Kassam A, St Jean PL, Yonas H, Ferrell RE. Functional polymorphism in the matrix metalloproteinase-9 promoter as a potential risk factor for intracranial aneurysm. *Stroke* 1999;30:2612-6.
- 28) Morgan AR, Zhang B, Tapper W, Collins A, Ye S. Haplotypic analysis of the MMP-9 gene in relation to coronary artery disease. *J Mol Med* 2003;81:321-6.
- 29) Medley TL, Cole TJ, Dart AM, Gatzka CD, Kingwell BA. Matrix metalloproteinase-9 genotype influences large artery stiffness through effects on aortic gene and protein expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1479-84.
- 30) Jones GT, Phillips VL, Harris EL, Rossaak JI, van Rij AM. Functional matrix metalloproteinase-9 polymorphism (C-1562T) associated with abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2003;38:1363-7.
- 31) Mizon-Gerard F, de GP, Lamblin N, Hermant X, Dallongeville J, Amouyel P, et al. Prognostic impact of matrix metalloproteinase gene polymorphisms in patients with heart failure according to the aetiology of left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2004;25:688-93.
- 32) Peters DG, Kassam A, St Jean PL, Yonas H, Ferrell RE. Functional polymorphism in the matrix metalloproteinase-9 promoter as a potential risk factor for intracranial aneurysm. *Stroke* 1999;30:2612-6.
- 33) Jormsjo S, Ye S, Moritz J, Walter DH, Dimmeler S, Zeiher AM, et al. Allele-specific regulation of matrix metalloproteinase-12 gene activity is associated with coronary artery luminal dimensions in diabetic patients with manifest coronary artery disease. *Circ Res* 2000;86:998-1003.
- 34) Jormsjo S, Whatling C, Walter DH, Zeiher AM, Hamsten A, Eriksson P. Allele-specific regulation of matrix metalloproteinase-7 promoter activity is associated with coronary artery luminal dimensions among hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:1834-9.
- 35) Yoon S, Kuivaniemi H, Gatalica Z, Olson JM, Buttice G, Ye S, et al. MMP13 promoter polymorphism is associated with atherosclerosis in the abdominal aorta of young black males. *Matrix Biol* 2002;21:487-98.
- 36) Ye S, Gale CR, Martyn CN. Variation in the matrix metalloproteinase-1 gene and risk of coronary heart disease. *Eur Heart J* 2003;24:1668-71.
- 37) Vasku A, Goldbergova M, Izakovicova HL, Siskova L, Groch L, Beranek M, et al. A haplotype constituted of four MMP-2 promoter polymorphisms (1575G/A, 1306C/T, 790T/G and 735C/T) is associated with coronary triple-vessel disease. *Matrix Biol* 2004;22:585-91.
- 38) Lau AC, Rosenberg H, Duong TT, McCrindle BW, Yeung RSM. Elastolytic matrix metalloproteinases and coronary outcome in children with Kawasaki disease. *Pediatr Res* 2007;61:710-5.

- 39) Lau AC, Duong TT, Ito S, Yeung RSM. Matrix metalloproteinase 9 activity leads to elastin breakdown in an animal model of Kawasaki disease. *Arthritis Rheum* 2008;58:864-63.
- 40) Senzaki H. The pathogenesis of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease: role of matrix metalloproteinases. *Arch Dis Child* 2006;91:847-51.
- 41) Park JA, Shin KS, Kim YW. Polymorphism of matrix metalloproteinase-3 promoter gene as a risk factor for coronary artery lesions in Kawasaki disease. *J Korean Med Sci* 2005;20:607-11.
- 42) Nakano H, Ueda K, Saito A, Nojima K. Repeated quantitative angiograms in coronary arterial aneurysm in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1985;56:846-51.
- 43) Ikeda K, Ihara K, Yamaguchi K, Muneuchi J, Ohno T, Mizuno Y, et al. Genetic analysis of MMP gene polymorphisms in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Res* 2008;63:182-5.
- 44) Akagi T, Rose V, Benson LN, Newman A, Freedom RM. Outcome of coronary artery aneurysms after Kawasaki disease. *J Pediatr* 1992;121:689-94.
- 45) Yoon S, Kuivaniemi H, Gatalica Z, Olson JM, Buttice G, Ye S, et al. MMP13 promoter polymorphism is associated with atherosclerosis in the abdominal aorta of young black males. *Matrix Biol* 2002;21:487-98.