

번호 II-15

제 목	국문	LDL-콜레스테롤 수준의 추정된 주 유전자(putative major gene)에 관한 연구: 유전자 분리모형(segregation analysis)			
	영문	Segregation analysis of serum LDL-cholesterol in Korean families of coronary heart disease patients			
저 자 및 소 속	국문	박정용 ¹⁾ , 지선하 ¹⁾ , 송경순 ²⁾ , 심원흠 ³⁾ , 김수정 ¹⁾ 연세대학교 보건대학원 ¹⁾ , 의과대학 임상병리학 교실 ²⁾ , 내과학교실 ³⁾			
	영문	Park JY ¹ , Jee SH ¹ , Song KS ² , Shim WH ³ , Kim SJ ¹ Graduate School of Health Science and Management ¹ , Department of Clinical Pathology ² , Internal Medicine ³ College of Medicine, Yonsei University, Seoul,			

분 야	보건관리 ()	발 표 자	일반회원 (0)	발표 형식	구 연 ()
	역 학 (0)		전 공 의 ()		포스터 (0)
환 경 ()					

진행 상황 연구완료(0), 연구중() → 완료 예정 시기 : 년 월

1. 연구 목적

이 연구는 관상동맥질환의 고 위험집단으로 볼 수 있는 환자와 그들의 가족들을 중심으로 총 콜레스테롤, 중성지방, High Density Lipoprotein-콜레스테롤(이하 HDL-콜레스테롤), Low Density Lipoprotein-콜레스테롤(이하 LDL-콜레스테롤)의 가족 상관성(familial correlation)을 알아보고 이들 혈청 지질수준에 적합한 유전적인 모형을 간접적인 방법으로 찾는데 목적이 있다. 향후 이러한 연구는 관련된 주 유전자(major gene)를 찾기 위한 표식자(marker)나 후보 유전자(candidate gene)와의 관련성 연구(linkage study)에 중요한 기초 자료가 되며(Austin 등, 1999; Moll, 1989) 보건학적으로 관련요인들의 관리방안 모색에도 유용한 방향을 제시할 것으로 본다. 이 연구의 목적은 혈청 지질치중 LDL-콜레스테롤 수준의 유전율(heritability)과 유전적 기전(genetic mechanism)을 알아보는 것이다.

2. 연구 방법

연구대상은 관상동맥조영술을 실시한 환자 67명과 가족을 포함한 414명이었다. LDL-콜레스테롤의 연구대상 가족 관계별 상관성은 부모-자식간은 0.22, 형제-자매간은 0.32으로 높은 관련성을 보였으나, 부부간은 0.10로 낮은 관련성을 보였다. LDL-콜레스테롤 분포에 적합한 유전모형은 Mendelian autosomal codominant 모형과 equal transmission을 갖는 혼합형 모형이 채택되었다. 이 연구는 관상동맥환자와 가족을 중심으로 위험요인으로 잘 알려진 LDL-콜레스테롤의 유전적인 영향과 적합한 유전적 모형을 유전통계학적인 방법으로 밝히 고자 하였다. 연구의 대상은 1997년 1월부터 1998년 12월까지 세브란스병원에서 관상동맥 조영술을 받은 기록이 있는 환자 67명과 환자의 가족을 포함한 414명이었다.

세브란스병원에서 관상동맥환자로 진단을 받고 퇴원한 환자들 중 본 연구에 참여하기로 동의한 경우에 인구사회학적인 요인, 기존질환의 유무, 흡연실태, 음주실태, 운동량 등을 설문지로 조사하였고, 혈청지질치 측정을 위해 공복의 혈액을 채취하였다. 유전율과 유전자 분리분석은 SAGE 3.1 통계 패키지를 사용하였다. 연구결과는 다음과 같다.

3. 연구 결과

중성지방의 경우 부부간의 상관계수는 0.16이었고, 부모와 자식간에서는 0.16, 자녀들간의 상관관계는 0.21로 나타났다. 마찬가지로 총 콜레스테롤의 경우 각각 0.09, 0.23, 0.21이었고, HDL-콜레스테롤의 경우는 각각 0.07, 0.17, 0.39를 보였다. LDL-콜레스테롤은 부부간 상관관계는 0.1로 낮았고, 부모와 자식간은 0.22, 자녀들간에는 0.32로 높은 상관성을 보였다. 본 연구에서 유전자의 영향을 많이 받을 것으로 판단된 LDL-콜레스테롤을 중심으로 유전자 분리분석을 한 결과 LDL-콜레스테롤의 유전율(heritability)은 53%이었다.

LDL-콜레스테롤 수준을 가장 잘 설명하는 유전자 모형은 단일유전자 모형인 Mendelian autosomal codominant 유전모형과 다수유전자에 의한 혼합형 모형(equal transmission)인 것으로 밝혀졌다. 단일 유전자 모형인 codominant 유전모형에 근거한 주 유전자의 H allele의 분포는 0.08이었고, 유전형별 LDL-콜레스테롤의 평균은 μ_{LL} 102.1, μ_{HL} 143.3, μ_{HH} 248.4 mg/dl로 나타났다. 이 모형은 LDL-콜레스테롤 수준에 대해 25%의 설명력을 나타내었다.

다수 유전자 모형인 혼합형 모형(equal transmission)은 주 유전자의 H allele의 빈도가 0.14이었고, LDL-콜레스테롤의 분포는 μ_{LL} 101.6, μ_{HL} 122.7, μ_{HH} 185.5 mg/dl로 나타났다. 이 모형은 LDL-콜레스테롤 수준에 대해 16.1%의 설명력을 나타내었다.

이상의 연구결과를 종합하여 보면 관상동맥환자 가족의 혈청 지질치는 높은 가족 집적성을 보였고 특히 LDL-콜레스테롤의 경우 주 유전자의 영향을 받고 있을 가능성이 높으므로 추후 유전자 관련성 분석이 요망된다고 하겠다.

4. 고찰

LDL-콜레스테롤의 유전적 기전을 직접 설명하는 Coon 등(1999)은 LDL-콜레스테롤의 약한 상승(mild elevation)은 적어도 50%정도의 유전적 영향을 받는다고 하였고, 주유전자의 영향을 받을 가능성을 제시하였다. 그리고 유전자 빈도가 0.52로서 멘델리언 열성(Mendelian recessive)모형을 따른다고 하였다. 유전자 분리분석(segregation analysis)을 실시한 후에 LDL receptor gene (LDLR)이나 apolipoprotein E gene(APOE) 또는 cholesterol 7 alpha-hydroxylase gene (CYP7A1)을 이용하여 연관성 분석(linkage analysis)를 실시한 결과 관련성을 보지 못했다고 하였다. 이는 위에 제시된 후보유전자(candidate loci)들로는 LDL-콜레스테롤의 표현형을 설명할 수 없음을 의미한다. 동시에 위의 후보유전자가 위치한 곳 이외에 또다른 유력한 유전자가 존재할 가능성이 높다는 것을 의미한다.