

Recent Progress in Asia Cohort Consortium for Collaborative Genome Epidemiologic Studies

서울대학교 의과대학 예방의학교실
한국유전체역학연구회
유 근 영

한국인에서 빈발하는 암이나 당뇨병, 고혈압, 심혈관 질환, 골다공증, 천식 등의 만성질환은 일단 이환되면 경과 기간이 길어 환자 본인이나 가족에게 주는 고통이 클 뿐 아니라 국가보건경제에 미치는 부담도 막대하다. 따라서 이들 만성질환에 대한 관리 대책을 수립하는 것은 시급한 일이며, 보다 효과적으로는 질병에의 이환을 막을 수 있는 국가 단위의 예방 전략 개발에 초점을 맞추어야 한다. 다행히 이들 만성 질환의 대부분은 교정이 가능한 생활습관과 관련되어 있는 것으로 알려져 있다.

만성 질환에 대한 예방 전략은 포괄적인 예방 지침에 근거해 수립되어야 하고, 이러한 지침을 마련하기 위해서는 우리 국민을 대상으로 하는 역학적 연구가 선행되어야 하는데, 이 과정에는 조사 대상자의 인구학적 특성, 질병 과거력, 가족력, 약물 복용력, 흡연 및 음주, 운동과 같은 생활습관, 그리고 식이습관 등을 구체적으로 파악할 수 있는 광범위한 내용이 수집되어야 한다. 아울러 혈압, 체질량지수, 그리고 여러 가지 생화학적 검사치 등에 대한 이학적 검사를 통해 만성질환의 고 위험 집단을 파악함으로써 포괄적 예방지침이 개발되고 활용될 수 있다.

뿐만 아니라 이들 만성질환에 대한 예방지침은 대상 집단의 특성별로, 그리고 개인의 유전적 특성별로 보다 차별화되고 개별화되어 수립되어야 한다. 예를 들어 중등도의 음주가 심근경색증 발병위험에 미치는 긍정적 영향이 ADH3 유전자형에 따라 달리 나타날 수도 있고, NAT 유전자형에 따라 흡연에 의한 폐암 발현성에 차이를 보일 수 있다. 이와 같이 생활 습관 등 환경적 위험요인이 만성 질환에 미치는 영향이 해당 집단 혹은 개인의 유전적 특성에 따라 달리 나타남을 파악할 수 있다면 보다 차별화되고 개별화된 예방지침의 개발과 예방사업의 접근 방향을 보다 구체적으로 설정할 수 있을 것이 기대된다.

유전체 역학 연구

최근 인간게놈프로젝트의 완성으로 방대한 양의 유전자 정보가 축적되기 시작하였는데, 이러한 유전자 정보가 의학적 혹은 공중보건학적으로 이용될 수 있기 위해서는 인구집단을 대상으로 한 역학 연구가 반드시 필요하다. 이런 맥락에서 Khoury등(1998)은 기존의 ‘분자역학’ 및 ‘유전역학’이란 용어를 대신하여 “인간 유전체 역학(human genome epidemiology, HuGE)”이라는 새로운 용어를 제안하면서, ‘인간의 유전적 변이가 건강 또는 질병에 미치는 영향을 규명하기 위해 인구집단을 대상으로 하는 연구에 역학적인 방법 및 접근법을 체계적으로 적용하는 분야’로 정의하고 있다.

지금까지의 질병과 유전자에 관한 연구는 대부분 고 위험가족을 대상으로 침투력이 높은 유전자 (high penetrance gene)와 그 유전 형태를 파악하고자 하는 것인데 반해, 새롭게 밝혀진 인간 유전체

지도에 근거한 유전체 역학 연구에서는 침투력이 낮은 그러나 일반인구에서 상대적으로 흔히 관찰되는 유전자의 다형성(common polymorphism of low penetrance gene)이 암이나 당뇨, 고혈압, 심장병, 뇌졸중, 허혈성 심질환, 천식, 그리고 골다공증과 같은 각종 만성 질환 발병에 미치는 영향을 파악하는 쪽으로 나아가고 있다 < 표 1 >.

표 1. Characteristics of two categories of susceptibility genes.

	High Penetrance	Low Penetrance
Role	Necessary and sufficient for disease	Neither necessary nor sufficient for disease
Frequency in population	Low to rare	Often common
Familial hereditary pattern	Clear	Equivocal
Strength of association	High	Low to moderate
Absolute risk of disease	High	Low
Population attributable risk	Low	High
Role of environmental exposure	Secondary and variable	Critical
Gene-environmental interaction	Secondary and variable	Primary and implicit
Study type	Family	Population
Examples	<i>BRCA1/2, RB, etc.</i>	<i>GSTs, CYPs, APOE, etc.</i>

modified from Caporaso (1999) and Zheng (2001)

인간게놈프로젝트 초기에는 인간의 건강과 질병, 사망 등의 문제를 유전체 연구만으로 해결할 수 있을 것으로 기대하였으나, 근래에는 유전체 요인과 환경적 위험 요인 간의 상호작용에 대한 이해의 필요성이 대두되었다. 분자생물학 연구 분야에서 많은 성과물들이 도출되고 있으나, 이 결과를 인간의 생명 연장, 질병 예방 및 삶의 질 향상에 직접 활용하기 위해서는 인간을 대상으로 연구를 수행하여 그 관련성을 직접 확인하는 연구가 필요하기 때문이다. 민족과 국가간에 유전자 발현 빈도에 차이가 있고 환경적 위험요인의 폭로 양상도 크게 달라 질병 발생의 측면에서는 매우 커다란 차이를 보이고 있는 것이 사실이다. 따라서 한국인 고유의 유전체 역학연구가 절실히 필요한 실정에 있다. 특히, IT와 BT의 기술 융합에 의한 미래형 예방의학 및 맞춤의학이 앞으로 인간의 생명과 관련된 의약분야에 활용되어 질병예방 및 생명연장에 획기적인 기여를 할 것으로 전망되고 있기 때문이다.

유전체 코호트 연구의 필요성

역학(epidemiology)이란 특정 인구집단을 대상으로 하여 질병 이환 및 사망의 분포를 측정하고 그 결정 요인을 규명하며 더 나아가서 인구 집단을 대상으로 질병의 예방대책을 수립하고 수행하는 학문영역으로 국가마다 고유한 특성을 가지고 접근해야 하는 방법론이다. 특히 질병의 원인을 규명하는 과정에서는 가장 근본적이고 필수적인 증거를 제시하는 방법론이 코호트 연구임은 더 이상 설명할 필요가 없다. 예를 들어 발암물질이 인간에서 암을 일으키는지에 대한 정보는 동물실험이나 세포 배양을 통해 발암기전을 연구한 결과와 암 세포가 생성되고 성장하는 기전에 관한 실험실적 연

구 결과도 중요하지만 동물실험의 결과를 그대로 인간에 적용할 수 없다는 한계가 있어 인구 집단을 대상으로 하는 역학적 연구 결과가 발암물질의 폭로에 대한 영향을 규명하는데 가장 결정적 단서를 제공해 준다. 여러 가지 역학적 연구 방법 중 질병에 이환되지 않은 특정 인구집단을 먼저 선정 후 장기간 추적 관찰을 통해 특정 위험요인에 폭로되지 않은 집단에 비해 폭로된 집단에서 특정 암의 발생률이 얼마나 많이 발생하는지를 전향적으로 비교하는 코호트 연구(cohort study)가 가장 신뢰성 있는 결과를 제시해 주고 있음은 주지의 사실이다.

유전체 코호트 연구(genome epidemiologic studies)는 환경적 노출요인에 대한 정보를 정확하게 측정하고, 개인 혹은 대상 집단의 유전적 특성을 계량적으로 파악하며, 추적검사를 통하여 확보된 조기 질병지표 혹은 단백질체의 변화를 추적조사하며, 유전적, 환경적 특성별로 생체지표의 변화를 모니터하고 질환 발생률을 직접 산출하여 질병의 원인을 밝히기 위한 가설을 규명함에 있어 가장 정확하고 타당도가 높은 연구 방법으로 알려져 있다.

세계 각국의 코호트

1945년 발생한 일본의 원폭 피해자 12만 명을 대상으로 1950년에 구축된 Japanese A-Bomb Survivor 코호트는 전리방사선에 의한 백혈병 발생의 인과성을 증명하는데 결정적인 증거를 제시하여 종양학 발전에 크게 기여하였다. 1951년에 시작된 British Doctor's Study 이래 코호트 연구는 발생 위험요인에 관해서 가장 신뢰성 있는 결과를 제공해주는 방법론으로 자리를 잡으면서 질병의 원인이나 예방 전략에 관한 궁극적이고 결정적 연구 방법으로 자리를 확고히 하고 있다. 이러한 코호트 연구의 연구 방법도 시대에 따라 변천하여 왔는데, 노출 여부 측정을 위해 기존의 의무기록이나 설문 조사의 한계점을 극복하려는 노력이 그 한 예이고, 또한 질병 위험도 추정에 관한 연구 디자인이나 통계 분석론도 계속 변화해 왔다. 특히 1970년대 후반에 들어서면서부터는 노출 정보의 정확성을 제고시키기 위해 혈액 내 생체지표를 이용하는 코호트 연구가 Washington County Cohort로부터 시작되었으며, 1990년대에 들어서는 한 걸음 더 나아가 개인의 숙주 감수성이나 유전적 소인을 반영하는 생체감시지표를 코호트 연구에 이용함으로써 고전적 코호트 연구의 단점을 상당 부분 극복하는 새로운 연구방법으로 자리를 잡기 시작하게 되었다.

이미 외국에서는 이와 같은 연구의 필요성을 인식하여 국가 단위에서 대규모 코호트를 구축하였거나 시도 중에 있다. < 표 2 >는 국제적 권위의 교과서인 "Cancer Epidemiology and Prevention (Schottenfeld and Fraumeni, 2005)"에 실린 전 세계 유전체 코호트로서, 미국의 Health Professional's Follow-up Study를 위시하여 전 세계에서 진행 중인 코호트 연구 중 유전체 연구가 가능하도록 생체시료를 보관하고 있는 28개 코호트의 목록이다. 주로 미국과 유럽을 중심으로 하는 대규모 유전체 코호트 연구가 수행되어 오고 있음을 알 수 있으며, 동양권에서는 중국이 3개, 한국이 2개 그리고 일본의 코호트가 1개 소개되어 있다. 국내 코호트로는 1993년에 유전체 역학연구를 겨냥하여 구축한 한국인 대기관 암 코호트(KMCC)와 2001년 구축이 시작된 인천의 건강검진 수진자 코호트(IHEC)의 두 가지가 소개되고 있다.

표 2. Selected cohort studies with blood sample collections and risk factor questionnaire data in the world.

국 가	코 호 트 명 칭	혈액시료 수집시작 연도	혈액시료 종료 연도	목 표 대상자	대 표 자
미 국	Health Professional's Follow-up Study	1974	1976	18,000	Dr. Walter Willet
	Physician's Health Study I	1982	1984	15,000	Dr. Julie Buring
	NYU Women's Health Study	1985	1991	14,000	Dr. Paolo Toniolo
	Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC)	1987	1998	16,000	Dr. Gerardo Heiss
	CLUE II	1989	1989	33,000	Dr. Kathy Helzlsouer
	Nurses' Health Study I	1989	1990	33,000	Dr. Susan Hankinson
	Women's Health Study	1992	1995	27,000	Dr. Julie Buring
	Women's Health Initiative	1993	1998	162,000	Dr. Marcia Stefanick
	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO)	1993	2001	72,000	Dr. Richard Hayes
	Beta-carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET)	1995	1996	12,000	Dr. Lars Berglund
	Nurses' Health Study II	1996	1999	30,000	Dr. Susan Hankinson
	Cancer Prevention Study (CPS) - II LifeLink Cohort	1998	2001	39,000	Dr. Carmen Rodriguez
Study	Multiethnic Cohort Hawaii	2001	2006	39,000	Dr. Larry Kolonel
	Study California	2001		46,000	
	Southern Communities Cohort	2002	진행중	42,000	
유 럽	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)	1993	1999	389,000	Dr. Elio Riboli
스웨덴	Northern Sweden Health and Diseases Study	1985	진행중	90,000	Dr. Göran Hallmans
이탈리아	Hormones and Diet in the Etiology of Breast Tumors study (ORDET)	1987	1992	11,000	Dr. Franco Berrino
핀란드	Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group (ATBC)	1991	1992	20,000	Dr. Dimitrius Albanes
영 국	UK Biobank	2004	진행중	500,000	Dr. Emily Banks
호주	Melbourne Collaborative Cohort Study	1990	1994	42,000	Dr. Graham Giles
일 본	Japan Public Center-based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular disease (JPHC)	1990	2000	60,000	Dr. Shoichiro Tsugane
중 국	Shanghai Men's Cohort	1986	1989	18,000	Drs. Mimi Yu and Jian-Min Yuan
	Shanghai Women's Health Study	1997	2000	57,000	Dr. Wei Zheng
	Shanghai Husband's Cohort	2001	진행중	45,000	Dr. Wei Zheng
	CAPM/Oxford Kadoorie Study of Chronic Disease in China	2004	진행중	500,000	Dr. Zhengming Chen
멕시코	Proyecto Coyoacan	1999	2004	200,000	Drs. Sarah Clark and Rory Collins
한국	Korean Multicenter Cancer Cohort (KMCC)	1993	진행중	17,000	Dr. Keun-Young Yoo
	Incheon Health Examinees Cohort	2001	진행중	18,000	Dr. Yun-Chul Hong

Source: Schottenfeld and Fraumeni. Cancer Epidemiology and Prevention, 2005

세계 각국의 코호트 연구 동향

세계적으로 유명한 Framingham Heart Study(1948) 및 Nurses' Health Study(1976) 등 국제적으로 매우 중요한 코호트 연구를 통해 전 세계 코호트 연구를 주도하여 온 미국에서도 코호트 연구의 형태와 방향에 변화가 일고 있다. 미국 국립암연구소 Dr. Richard Hayes는 주요 암의 조기 생체 지표 개발을 통해 조기 사망 감소효과를 판정하기 위한 PLCO(Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer) Study에서 10개 기관 155,500명을 콘소시움으로 구성하여 연구를 진행 중에 있으며, 미국 National Cancer Institute Cohort Consortium은 1999년부터 기존의 여러 유전체 코호트 연구의 연합을 통해 70만 명 이상의 DNA 정보를 가진 대상자를 확보하여 연구를 추진 중에 있다. 2000년에 시작한 BPC3(Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium) 연구는 < 표 3 >에서 보는 바와 같이 세계 유수의 코호트 중 유전자원 확보가 가능한 부분만을 떼어 내어 75만 명의 새로운 코호트 콘소시움을 구성한 후 6천여 명의 유방암 환자와 8천여 명의 전립선암 환자를 대상으로 유전체 역학연구를 수행하는 새로운 시도를 보여주고 있다.

표 3. Overview of Cohorts in the BPC3 Study at NCI-USA.

Cohort	Year Cohort Established	Principal Investigator of BPC3 Study/Institution	Total Number With DNA Samples	Breast Cancer Cases	Prostate Cancer Cases
American Cancer Society (CPS-II)	1998	Michael J. Thun, M.D., M.S.American Cancer Society	39,000	500	1,450
European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC)	1992	Elio Riboli, M.D., M.P.H., M.Sc.International Agency for Cancer Research	397,256	2050	900
Harvard Cohorts					
Physicians' Health Study (PHS)	1982	David J. Hunter, M.B.B.S., Sc.D.Channing	20,000	-	1,500
Nurses Health Study (NHS)	1989	Laboratory, Harvard School of Public Health	32,826	945	-
Health Professionals Follow-up Study (HPFS)	1993		33,240	-	600
Women's Health Study (WHS)	1993		28,263	675	-
Multiethnic Cohort Study (MEC)		Brian E. Henderson, M.D.University of Southern California	100,000	1,990	2,400
Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO)	1993	Richard B. Hayes, D.D.S., Ph.D.National Cancer Institute	75,000	-	1,000
Alpha-Tocopherol Beta-Carotene (ATBC) Study	1991	Demetrius Albanes, M.D.National Cancer Institute	20,500		1,000
Total			1,000	6,150	8,850

Source: <http://epi.grants.cancer.gov/BPC3/>

유럽에서는 IARC의 Dr. Rivoli가 주도하여 1990년부터 9개국 22개의 대학 및 기관이 협력하여 35-74세 이르는 대상자 360,000명에 대한 혈액 및 생활습관 자료를 확보, 현재 추적조사 중이다 (European Prospective Investigation on Cancer, EPIC). “EPIC Study”는 유럽 연합이 미국을 견제하고 국제적 유전체 역학연구를 선도하기 위한 의도로 시작된 것으로 주로 식이요인과 관련된 암 연구를 주된 내용으로 하고 있다. 영국에서는 보다 더 큰 규모의 유전체 역학 연구를 계획하였는데, “UK Biobank Project”를 통해 다요인 질환(multifactorial diseases)의 유전적, 환경적 위험요인 규명을 위해 National Health System을 이용해 50만 명에 대한 기저조사를 2004년부터 시작하고 있다.

COGENE (Co-ordination of Genomes Research Across Europe)은 유럽연합 제5차 프레임워크 프로그램(FP5)의 '삶의 질 프로그램'에 포함된 프로젝트로서 유럽 내에서 이루어지고 있는 유전체 연구 관련 정보의 교류 및 협력을 강화하기 위한 목적으로 구축되고 있다. 25개 유럽국가가 참여하고 핀란드 아카데미에서 주관하고 있는 COGENE은 그 동안 인간 유전체 연구에 대한 유럽 네트워크를 구축하고, 인터넷 웹 사이트에 참여국가의 유전체 연구 현황을 공유하고 있으며, 또한, 향후 유전체 역학 연구를 위하여 참여 유럽국가 내의 1,000개 이상의 시료를 가지고 있는 코호트 연구기반을 조사하고 이들의 연합을 시료은행으로 구성하고 있다.

일본에서는 일찍이 1965년부터 지역사회 주민 26만 여명을 대상으로 코호트를 구축하여 녹황색 채소가 암 예방에 효과가 있음을 밝힌 Hirayama 코호트가 유명하다. 1988년에는 나고야 대학의 아오키 교수가 주도하고 일본 문부성이 지원한 11만명 규모의 JACC(Japan Collaborative Cohort) Study와 더불어 일본 후생성 지원으로 국립암연구소가 전국 보건소망을 이용해 유전체 코호트 연구를 수행하여 1990년에 62,000명, 1993년에 79,000명으로 총 141,000명을 구축한 JPHC(Japan Public Health Center-based Cohort) 코호트가 유명하다. 한국의 최근 움직임에 영향을 받은 일본에서는 새로운 코호트를 구축하여야 할 필요성을 인식하게 되었는데, 금년부터 지역사회주민 10만명 규모의 새로운 유전체 코호트(J-MICC, Japanese Multi-Institutional Collaborative Cohort) 연구에 문부성이 연구비를 투자하기 시작하였다. 중국은 일찍이 미국립암연구소의 재정적 지원과 기술 협력으로 중요한 연구 결과를 수십 편 보고한 바 있는 Shanghai Cohort Study를 통해 아시아 코호트 연구를 사실상 주도해 왔으며, 동양인 특유의 질병 원인에 관한 매우 중요한 단서를 밝히는데 크게 기여하여 왔음은 주지의 사실이다. 현재도 상하이 코호트가 지속되고 있어 작년 한해에만 68편 학술 논문을 주요 국제색인 잡지에 발표하고 있다. 최근에는 중국도 질병관리센터가 주도하여 새로운 유전체 코호트를 통해 50만의 검체를 확보하려는 CAPM Study가 곧 시작될 전망이다.

이상의 예에서 보는 바와 같이, 인간 유전체 분석을 통해 질병의 원인을 밝히고 결정요인을 판단하는 과정은 매우 복잡하게 얽혀 있는 관계로 소규모의 연구로는 그 목적을 달성하기 어렵고, 따라서 인간 유전체 역학연구자들로 구성되는 대단위 네트워크(Network of Investigator Networks in HuGE) 구축의 필요성이 계속 제시되고 있는 것이다(Loannidis et al. 2005).

한국인 질병 양상의 변화

우리나라 국민의 질병 양상은 전 세계 어느 국가에서도 경험해 보지 못할 정도의 급격한 변화를 보이고 있다. 급속한 경제 발전에 따른 도시화 및 산업화, 영양상태의 대폭적인 개선, 의료환경 변

화에 따른 평균 수명의 연장과 인구의 노령화, 생활관습의 서구화, 레저 문화의 확대, 개인 및 사회 가치관의 변화 등에 기인된 현상으로 판단된다. 2002년 우리나라 여성의 출산력은 1.19로 전 세계에서 가장 낮은 국가에 속한다는 충격적인 사실이나, 1995-1997년 25-49세 여성의 유방암 사망률은 1985-1987년에 비해 36.1% 증가하여 전 세계에서 사망 증가율이 세계 1위를 차지하고 있음을 예로 들 수 있다. 우리나라 여성에서의 유방암 발생은 증가하고 있고 앞으로도 지속적으로 증가할 것으로 예측되는 여러 근거가 있으며, 특히 미혼 및 만혼 경향이나 수유 기피현상, 사춘기 비만 등 발생을 가속화 시킬 것으로 예상되는 사회 현상 하에서 우리가 가지는 유일한 희망은 서양인과 다른 유전적 소인이 존재하여 우리나라 여성 유방암 발생을 억제시키는데 기여하기를 은근히 기대하는 것이다. 다시 말해서 서양인과 다른 유전적 소인(genetic constitution)이 존재하지 않는 한 한국인의 유방암은 가속적으로 증가할 것이 자명하다는 뜻이며, 이에 대한 유전체 역학 연구가 현재 매우 활발히 진행 중에 있다.

그러나 우리나라의 경우 여러 만성질환 관련 유전자의 다형성이 인구학적, 환경적 특성별로 어떻게 분포하는가에 대한 구체적 정보가 국내에는 충분하지 않다. 특정 질환으로 병원에 찾아오는 소규모 환자집단에 대한 역학조사로는 포괄적이고 타당성 있는 유전적 정보를 생산해내는 것이 어렵다. 우리나라 인구집단을 대상으로 한 유전체 역학적 자료의 결핍은 국내에서 빈발하는 주요 만성질환과 유전적 특성과의 관련성에 대해 보다 독창적인 가설을 수립하는데 근본적인 어려움을 야기시키고 있다. 따라서 대규모 건강 코호트 집단을 대상으로 유전적 다형성의 발현양상을 관찰하고, 이들이 향후 주요 만성질환에 어떠한 영향을 미치는지에 관한 유전체 코호트연구는 이들 만성질환 예방 연구 사업에 있어 보다 국적 있는 연구수행을 가능하게 한다는 점에서 시급히 수행되어야 할 국가적 연구 과제라 하겠다.

국내 코호트 연구의 현황

우리나라 코호트 연구는 지역주민 6천여 명을 대상으로 김일순 교수에 의해 시작된 강화코호트가 처음으로 알려져 있다. 이 후 특수 직업종사자나 특정 직업인을 대상으로 일차 자료를 확보한 후 추가 설문조사를 실시하여 구축한 코호트 연구가 1990년대 들어 여러 개 만들어지기 시작하였다 < 표 4 >. 그러나 이들 대부분은 유전체 연구에 필수적인 생체 시료를 확보할 계획을 가지지 않았거나, 일부 대상에 대해서만 시료를 확보하고 있어 유전체 역학 연구에 한계가 있다.

현재 우리나라에서 수행되고 있는 여러 종류의 코호트 연구는 유전자 정보가 제한적으로 수집되어 있거나, 생활습관에 관한 정보가 광범위하지 못하고, 기존의 건강보험 청구자료를 기반으로 하여 단순히 이차 자료에 근거하여 코호트 형태를 구축하였거나, 타당성이 결여 혹은 전혀 검증되지 않은 설문조사 방법론을 이용하여 구축한 경우, 간접적 방법에 의한 정보 수집, 개개인에 관한 연구 참여 동의서를 확보하지 못하고 있는 경우, 유전체 역학 연구가 가능하도록 DNA 시료를 갖고 있더라도 코호트 출발 당시 연구 대상수가 적어 향후 성과를 얻기까지 상당한 기간이 소요되어야 하는 등의 유전체 역학 연구를 통해 질병 관리의 틀을 마련하기에는 상당히 많은 문제점을 갖고 있다.

표 4. Lists of prospective cohorts ever constructed in Korea.

코호트	대상	구축인원 (명)	시작연도	설문지	생체시료은행
강화코호트	농촌	남,여 6,374	1985	자기기입식	없음
원전역학조사 KNPP	도시/농촌	남,여 36,000	1990	직접면접	일부
국민건강보험공단 KMIC	건강보험가입 자	남,여 183,061	1990	자기기입식	없음
김영식 울산대학교	건강검진수검 자	남,여 4,939	1990	직접면접	혈청 (고혈압/당뇨)
서울코호트	건강보험가입 자	남 14,533	1992	자기기입식	없음
한국노인 약물역학코호트 KEPEC	노인	남,여 46,113	1993	자기기입식	없음
울진원전주변주민	농촌	남,여 3,844	1994	직접면접	없음
쌍생아	쌍생아 레지스트리	남,여 1,000,000	1997	자기기입식	없음
김영주 이화여자대학교	임산부	여 400	2000	자기기입식	혈청, 소변 (임신/출산)
홍영습 동아대학교	산업장 근로자	남,여 1,000	2002	자기기입식	전혈 (심혈관계)

Source: 한국인 유전체 역학 코호트 연구사업 기획보고서, 2003

국내의 유전체 코호트 연구

그럼에도 불구하고 국내에서도 유전체 역학 연구를 수행할 수 있는 코호트가 1990년 이래 몇 개가 구축되기 시작하였다. 그러나 유전체 코호트의 수는 모두 합하여 8~10개에 지나지 않고 이들 대부분은 정부의 체계적이고 지속적인 지원 없이 관심 있는 몇몇 학자들에 의해 다양한 제원과 다양한 방법으로 구축되어 왔기 때문에 소규모 다변화 되어 있는 것이 특징이다. < 표 5 >는 최근 국제 학술지에 보고된 한국의 유전체 코호트 현황으로, 현재 국내에서 구축되어 있는 모든 유전체 역학 코호트를 다 합친다 해도 6~8만 명분의 유전체를 확보하고 있을 뿐이어서 국제 경쟁력에서 크게 뒤질 수밖에 없다. 뿐만 아니라 산발적으로 수행되어 온 결과들이기 때문에 콘소시움을 구성한다 해도 각 연구팀 간에 사용된 도구들의 타당도와 측정 방법의 표준화가 되어있지 않은 점이 문제이다.

국내 예방의학 교수들로 구성된 「KMCC 코호트 연구회」에 의해 1993년 구축되기 시작하여 국내·외적으로 우리나라 암 유전체 코호트 연구의 중심을 이루고 있는 한국인 다기관 암 코호트(Korean Multi-center Cancer Cohort, KMCC)는 암에 관한 유전체 연구를 목적으로 구축된 코호트이다. 남녀를 포함한 일반 지역주민을 대상으로 직접 설문에 의한 포괄적 기저 정보를 확보하고 있으며, 연구 개시단계에서 암 환자를 색출-제외시키면서, 국제적인 코호트 연구 추세에 맞추어 향후 연구에 필요한 생체조직은행(biologic materials bank)을 확보하고 있는 유전체 코호트이다. KMCC 코호트에서 장기간 보관 중인 생체시료는 암의 원인에 관한 유전체 연구에 활용되기 시작하였으며, 궁극적으로는 국내의 암 연구를 선진화하고 국제적으로 중요한 암 연구 결과를 양산하는 도구로 이용될 것이 기대된다.

지역사회 주민을 대상으로 하는 KMCC 코호트는 연구 결과를 일반화하는 과정이 용이하고 지역적 환경 요인에 기인한 질병과의 상호작용을 연구하는데 유리하며, 연구 목적에 맞는 모든 생체정보

를 대상자로부터 직접 채취할 수 있다는 것과 윤리적 측면의 문제도 직접 해결할 수 있는 장점을 가지고 있다. 반면에, 일인당 구축 비용이 10만 원 이상 고가로 소요되어 많은 연구대상을 단시간에 확보할 수 없는 단점을 가지고 있다. 이러한 단점을 보완하기 위해 건강보험의 정기검진 수검자를 대상으로 병원단위에서 설문조사와 생체시료를 동시에 수집하는 소위 “건강검진 수진자 코호트 (IHEC, Incheon Health Examinees Cohort)”가 2001년부터 시도되었는데, 지역사회 코호트가 가지는 장점을 가지지는 못하지만 단시간 내에 많은 수의 코호트 대상으로 확보할 수 있는 이점이 있다. KMCC 코호트와 더불어 두 가지 형태의 코호트 구축 방법이 향후 새로운 유전체 코호트를 구축하는 양대 축으로 발전하게 된다.

표 5. Genomic cohorts constructed in Korea (as of December, 2004).

Cohorts	Principal contacts	Target diseases	Subjects	No. of subjects	Year began	Questionnaire on lifestyles and diet	Biologic materials bank
KMCC ¹⁾	Keun-Young Yoo	Cancers	Urban/rural, both genders	19,205	1993	Direct interview	serum/ plasma /WBC buffy/ RBC clots/ urine
KNCCC ²⁾	Hai-Rim Shin	Cancers	Rural/urban, both genders	13,971	2001	Direct interview	serum/ plasma /WBC buffy/ RBC clots/ urine
KOEX ³⁾ (IHEC)	Yun-Chul Hong Dong-Hyun Kim	Cancer and metabolic syndrome	Urban, both genders	19,662	2001	Direct interview	serum/ plasma /WBC buffy/ RBC clots/ urine
Yang Pyeong	Bo Youl Choi	CVD and cancer	Rural, both genders	6,794	1990	Direct interview	serum/ plasma/ DNA/ urine
KHGES ⁴⁾	Nam H. Cho Chol Shin	Diabetes and Hypertension	Urban/rural, both genders	10,038	2001	Direct interview	Whole blood/ buffy
KHNP ⁵⁾	Young-Woo Jin	Cancers	Nuclear workers	7,335	2001	Self-administration	serum/ plasma /WBC buffy/ RBC clots/ urine

1) KMCC: Korean Multi-center Cancer Cohort / 2) KNCCC: Korean National Cancer Center Cohort

3) KOEX: Korean Health Examinees Cohort (formerly Incheon Health Examinees Cohort, IHEC)

4) KHGES: Korean Health and Genome Epidemiology Study / 5) KHNP: Korean Hydro-Nuclear Power

Source: Yoo et al. Asian Pac J Cancer Prev. 2005.

우리나라의 유전체 코호트 연구 환경

학술적 근거가 보다 충분히 보완되어야 하겠지만, 외국의 역학자들은 인류학적 견지에서 볼 때 한국인은 유전적으로 변이의 폭이 매우 적은 단일민족의 특징을 가지고 있다고 보고 있다. 한국인을 대상으로 하는 유전체 코호트 연구의 이점과 당위성을 강력하게 주장하는 논거이다. 뿐만 아니라,

우리나라는 보건의료에 관한 전산정보 DB가 외국 어느 나라보다도 비교적 잘 구축되어 있으며, 전 세계적으로 볼 때 매우 특이하고 정확한 주민등록번호 체계를 가지고 있어 전 국민을 대상으로 한 장기간 추적조사가 용이하다는 점이 외국에서 한국의 환경을 부러워하는 부분이다. 또한 동기 부여가 확실하고 충분한 경험과 능력을 소지한 좋은 연구자가 많이 있다는 점, 경우에 따라서는 연구자가 서로 협력하여 연합체를 구성할 수 있는 기반과 저력이 있고 연구비를 자체적으로 조달할 수 있는 능력이 있는 국가로 인식됨에 따라, 유전체 역학을 하기에 매우 적합한 조건을 가지고 있는 국가의 하나로 간주되고 있음 또한 사실이다.

최근 국제적으로 유전체 역학을 선도하고 있는 외국의 저명한 학자들이 한국을 자주 방문하는 점이 이를 반영한다고 할 수 있는데, 미국립암연구소의 Rothman 박사는 그의 강연에서 다음과 같이 의미 있는 결론을 맺었다. “향후 유전체 연구에 관한 한 전 세계 국가는 20만 명 이상의 대규모 유전체 자원을 확보한 국가와 그렇지 못한 국가로 양분될 것이다. 한국은 비록 소규모이지만 잘 계획된 유전체 코호트를 구축한 경험이 있는 국가로 방법론적 측면에서 이미 이 반열에 올라선 것이 확인되었다.”

새로운 유전체 코호트

이와 같은 국제적인 코호트 연구 흐름에 동참하지 못하는 경우 우리나라는 아시아 국가와의 경쟁에서도 뒤떨어질 수 있다. 반면에 세계적인 유전체 역학 연구 흐름에 동참함으로써 생명 과학 분야의 국가 경쟁력을 높일 수 있을 것은 자명한 사실이다. 지금부터라도 우리나라 국민의 주요 질환에 대한 유전체적 특성 규명을 위해 대규모 유전체 역학 코호트를 구축하여야 하며, 주요 질병의 유전체 역학적 특성을 밝히고 특정 질병의 발생에 관여하는 생활습관 요인과 유전적 특성과의 상호작용을 규명하고, 보다 포괄적이고 개별화된 예방 및 관리지침을 수립함으로써 궁극적으로 이들 질병으로 인한 국민 부담을 경감하고, 우리 국민의 생명 연장, 질병 예방, 삶의 질 향상이라는 목표를 달성해야 한다.

“한국유전체역학연구회(KoSGE, Korean Society for Genome Epidemiology)”는 이러한 배경하에서 우리나라 유전체 역학 연구를 활성화하고 지식을 교류하며 유전체 역학의 발전을 도모하기 위하여 2004년 6월 25일 창립되었다. 이 연구회는 유전체 역학 연구자들로 구성되는 100여명의 회원을 확보하고 있고, 이 연구회를 중심으로 그 동안 유전체 코호트 구축의 필요성에 대한 문제가 지속적으로 제기되어 왔다. 국내-외 심포지움과 세미나를 통해 코호트 연구 방법의 최신 지견이 국내에 소개되면서 우리의 유전체 연구 환경도 변화하기 시작하였다. 2004년에 들어 보건복지부는 질병관리본부를 중심으로 한 유전체 코호트 구축사업을 위해 학술용역 연구 사업을 시작하기에 이르렀다. 담배 수익금을 주요 재원으로 하는 건강증진기금의 지원으로 한국인 주요 만성 질환의 유전체적 특성 규명을 위해 한국인을 대표하는 10만 명 이상의 유전체 코호트(KoGES, Korean Genome Epidemiologic Study)를 다기관 공동연구로 구축하며, 구축된 코호트를 통하여 생활습관 등에 관한 역학정보와 유전체학(genomics) 및 단백질체학(proteinomics) 분석을 할 수 있는 검체를 확보하고, 각 단계별로 구축된 코호트를 통해 유전체와 단백질체 분석을 시행하여 질병 발생 미치는 유전 요인의 영향과 유전-환경 요인의 상호작용 영향 등에 대한 연구를 수행함으로써 우리나라에서 빈발하는 질환에 대해 보다 포괄적이고 개별화된 예방 및 관리지침을 수립하기 위해 시작되었다. 더 나아

가서는 확보된 생활습관 정보와 유전체 검체를 국내 유전체 의학 연구자에게 제공하여 국내 연구역량을 극대화하고 및 국제적 유전체 연구의 선진화를 도모하며, 궁극적으로는 만성 질환으로 인한 국민 부담을 경감하고, 우리나라 국민의 생명 연장, 질병 예방, 삶의 질 향상함에 그 목표가 있다.

새로이 구축되기 시작한 KoGES 코호트는 몇 개의 세부 단위 과제로 구성되어 있는데, 기본적으로는 KMCC 코호트를 모델로 하는 지역사회 단위의 코호트(community-based model)와 건강보험 수진자를 대상으로 하는 코호트(health examinees model)로 대별된다. 2005년 현재 지역사회 단위 코호트는 서울시 성북구와 연천군, 양평군 등 12개 지역에서, 그리고 건강보험 수진자 코호트는 춘천, 인천 등 전국 12개 의료기관에서 각 대학 예방의학교실 연구진에 의해 구축되고 있다. 예산의 규모에 따라 내년에는 더 많은 대한예방의학회 회원의 참여가 가능할 것으로 기대된다. 다기관이 공동으로 참여하고 있지만 그 방법론은 기존의 국내 유전체 코호트 구축 방법과 동일하다. 즉, 생활습관에 대한 표준화 설문서를 모든 지역 코호트에서 공통으로 사용하고 있으며, 특히 개인별 식이 조사에 사용되는 설문지는 정부기관에 의해 타당성 조사가 완료된 것으로 이미 국가 단위의 역학 조사에 범용되고 있는 것을 사용하고 있다. 면접은 직접 설문을 통해 필요한 정보를 수집하며, 비만도와 체지방 측정을 위한 신체 계측, 그리고 현재의 질병 상태를 파악하기 위한 각종 임상검사가 모든 대상에게 적용된다. 모든 자료와 정보는 공동의 웹 사이트를 통해 입력되고 유지-관리되며, 모든 과정에 필요한 윤리적 문제는 사전에 충분히 고려되고 있다. 한국인 유전자형 분석은 물론 향후 질병의 원인을 유전체 역학적으로 규명하기 위한 미래 지향적 설계로 생체시료은행을 설치하고 있는데, 혈장과 DNA 검체 그리고 소변 등을 최첨단의 시설과 방법으로 보관-관리하고 있다. 모든 연구 대상은 보건복지부 지원 “평생건강관리 프로그램”의 회원이 되어 해당 보건소를 통해 건강 상태를 관리 받게 되며, 이 과정을 통해 질병 발생 여부를 추적하게 된다. 연구 대상은 향후 일정 주기에 따라 기저검사와 동일한 검사 항목에 대해 재 검사를 받게 되는데, 건강보험 수진자 코호트에 가입한 회원은 매 2년마다, 그리고 지역사회 모델에 가입한 회원은 매 5년마다 반복 조사를 받게 된다. 이는 질병 발생의 조기 생체지표(early biomarker)를 발굴한다는 본래의 연구 목적 상 가장 중요한 부분이다.

한편, 2001년부터 암의 원인을 규명하기 위해 대규모 코호트를 구축하기 위한 인프라를 구축하고 있는 국립암센터에서도 타당성 조사연구 및 예비 연구가 거의 종료단계에 들어 곧 대규모 암 코호트를 구축할 것으로 알려지고 있다. 코호트 대상자는 국가 암 검진사업의 대상이 되는 암 검진 수진자가 될 것이며, 기존의 검진 병원 및 보건소가 연계되는 모델로 구축될 것으로 알려지고 있다. 코호트의 규모는 약 20만~30만명이 될 것으로 예상되어, 2004년 시작된 질병관리본부 주관의 KoGES 코호트와 더불어 향후 우리나라 유전체 코호트를 대표하는 양대 산맥이 형성되고 있다 할 수 있다.

이 외에도 노령인구를 대상으로 장수의 결정요인을 규명하기 위한 “Elderly Cohort”, 쌍생아를 대상으로 유전적 소인과 환경요인의 관계를 규명하는 “Twin Cohort”, 중국, 일본, 미국 등에 거주하는 한국인 이민집단을 대상으로 하는 “Korean Migrant Cohort”도 국내에서의 수행 가능성을 평가하기 위해 타당성 조사 연구가 금년에 2년 예정으로 시작되었으며, 뿐만 아니라, 영유아의 성장 발육에 대한 장기간 추적조사를 목적으로 하는 “Developmental Cohort”나 특수 직업성 질환을 겨냥한 “Occupational Cohort”의 추진도 계획되어 있다.

아시아 (유전체) 코호트 컨소시엄: Asia Cohort Consortium

대규모 프로젝트를 통해 막대한 비용을 투자하면서 유전체 코호트 연구를 수행하려는 각국의 노력에도 불구하고 질병 발생에 관여하는 두 가지 요인 즉, 유전적 변이(genetic variation)와 환경적 요인(environmental diversity)의 관계를 보다 완벽하게 규명하고, 더 나아가서 질병 예방을 위한 조기 생체지표(early biomarkers)를 발굴하기 위해서는 다른 측면의 고려가 있어야 한다는 것이 미국 프레드헛친슨 암연구소의 Dr. Lee Hartwell 이나 Dr. John Potter 와 같은 역학자들의 주장이다. 즉, 유전적 변이나 노출 환경의 변이는 매우 크고 다양하기 때문에 유전-환경요인간의 관계를 학술적으로 증명하기 위해서는 연구의 형태 뿐 아니라 변이의 폭을 수용할 수 있는 대상 수의 규모를 고려하여야 한다는 것이다. 예를 들어 질병의 발생은 전 세계 각 지역과 인종에 따라 10배 내지 200배까지 차이가 나며, 심지어는 동일한 지역의 동일 민족이라도 과거 50년 전에 비해 질병의 종류와 발생 수준은 10배 이상 차이가 난다는 것이다. 이러한 상황을 수용하기 위해서는 보다 다양한 인종을 포함하고 보다 큰 규모의 코호트 연구가 필요하다는 것이다.

이러한 필요성에 의해 특히 최근에는 이러한 코호트 여러 개를 결합하는 컨소시엄을 구성하여 보다 신속한 연구 결과를 도출하거나, 민족 간 혹은 국가 간의 특이성을 파악하기 위한 노력들이 활발하게 진행 중에 있다. 인간유전체지도의 완성으로 질병의 원인 및 치료제 개발이 급속히 발전하고 있는 요즘 천문학적으로 요구되는 유전체 연구의 소요 경비를 절감하고 생산되는 결과를 인종 및 국가의 특성에 맞게 적용하고자 지역간 혹은 인종간 컨소시엄을 구성하는 것이 전 세계 유전체 연구의 큰 흐름이다. 최근 미국의 Potter 박사는 유전체 역학의 미래지향적 비전을 제시하면서 소위 'The LAST Cohort'를 구축하여 질적 수준이 확보된 100만 명 규모의 국제협력코호트를 한국을 포함하여 아시아 각국이 참여함으로써 다국가체제로 구축하고자 하는 대규모 사업을 추진 중에 있다.

이러한 필요성을 공감하는 국내의 몇몇 코호트 책임자들이 지난 2004년 11월 서울에서 아시아 코호트 컨소시엄(ACC, Asia Cohort Consortium) 결성에 관한 첫 번째 회의를 가졌다. 이 회의는 한국에서도 기반 투자가 이미 시작되어 대규모 한국인 유전체 코호트가 구축되기 시작한 시점에서 아시아 지역의 코호트가 컨소시엄 형태로 구축되는 것이 바람직하다는 판단에 따른 것이었다. 한국에서는 KMCC 코호트 연구진, 건강보험 수진자 코호트 연구진, 국립암센터 및 질병관리본부 관계자가 참석하였으며, 외국에서는 "LAST 코호트"를 제안한 미국의 Dr. Potter와 더불어 일본 J-MICC 코호트의 Dr. Tajima와 Dr. Hamajima, 중국의 Dr. Qiao, 싱가포르의 Dr. Seow 등이 모여 ACC 구성의 필요성을 결의하였고, 다음 회의를 2005년 미국에서 가지기로 결정하였다.

제2차 ACC 회의 (FHCRC, Seattle, Apr. 14-15, 2005)

아시아 코호트 컨소시엄을 구성하기 위한 제2차 ACC회의가 2005년 4월 14~15일 양일간 미국 시애틀 소재 Fred Hutchinson Cancer Research Center에서 개최되었다. 한국에서는 한국유전체역학연구회 회원을 중심으로 KMCC 코호트 연구진과 질병관리본부 유전체연구부 관계자, 건강검진 수진자 코호트 연구진, 이민자 코호트 연구진 등 국내 유전체 코호트 연구의 책임자들이 참가하였다. 뿐만 아니라 동 회의에는 아시아-태평양 지역의 코호트 연구 책임자 36명이 참석하였는데, 미국에서는 프레드헛친슨 암연구소의 Dr. Lee Hartwell 소장과 국제적 코호트 연구를 주도하고 있는 Dr.

Potter가 회의를 주재하였다. 참석자로는 미국립암연구소의 Dr. Sinha와 Dr. Rothman, 하와이 다민족코호트의 Dr. Kolonel, 상해 코호트의 Dr. Zheng, IARC의 Dr. Boffetta 등 미국-유럽지역에서만 22명의 주요 인사가 참석하였으며, 아시아 지역에서는 한국 대표진 이외에 14만명 규모의 일본 JPHC 코호트 책임자인 Dr. Tsugane, 12만명 규모의 JACC에서 Dr. Wakai, 싱가포르의 Dr. Liu와 Dr. Chia, 말레이시아의 Dr. Jamal, 인도의 Dr. Gupta, 대만의 Dr. Pao, 중국의 Dr. Qiao 등 7개국의 코호트 전문가가 참석하였다.

2001년도 노벨의학상 수상자이기도 한 Hartwell 박사는 효모 유전학의 세계적인 대가이지만 전체 회의기간 내내 큰 관심을 가지고 참석하면서 향후 조기 암지표의 발굴은 대규모 코호트 연구를 통해서만 가능하다는 것을 수차례 강조하여 역학을 전공하는 대부분의 참석자에게 큰 자극을 주었다. 마지막 날 총회에서 한국의 유근영 교수와 미국의 Potter박사가 새로 출범하는 ACC 공동의장으로 선출되었다. 또한 본 회의에서는 ACC 콘소시움 구축의 필요성을 인식하고 이를 추진하기 위한 운영위원회(Steering Committee)를 구성하였는데, 한국 대표로는 강대희 교수(서울의대), 중국은 질병관리본부의 비전염성질환부장인 Fan Wu 박사, 국립 싱가포르대학교의 Chia 교수, 말레이시아 국립분자생물학 연구소장인 Jamal 박사, 일본 아이찌암연구소의 Tajima 박사, 미국립암연구소 영양역학분과의 Sinha 박사, 그리고 대만 성공대학교의 Pao 총장을 선출하였다.

ACC 콘소시움을 구성하는 과정에서 가장 중요하고도 시급한 것은 코호트 연구방법을 국제간에 표준화하는 것이다. 이를 위해 ACC에서는 식이습관, 육체활동량, 음주흡연, 직업 및 환경, 추적방법, 생체시료의 분리 및 보관, 임신-분만, 기존 코호트, 자료 관리의 9개 분과(Working Groups)를 두기로 하였으며 서울의대 홍윤철 교수가 직업 및 환경 분과의 위원장으로 피선되었다. 각 분과에서는 각기 다른 사회적 환경을 가지고 있는 아시아 각국의 코호트 구축 자료를 부분적으로 통합하기 위한 작업에 착수하여 차기 서울대회 (2005년 9월 개최 예정) 에서 이에 대한 중간보고를 통해 문제점을 보완하고 향후 1년 이내에 통합(안)을 도출하기로 하였다. 이 콘소시움이 완성되면 한국을 포함한 아시아 전체 지역에서 200만 명이상의 코호트를 대상으로 하는 국제적 공동 연구를 수행할 수 있게 되어 향후 원인 미지의 질병에 대한 해답의 실마리를 푸는 결정적 계기가 마련될 수 있을 것이라는 기대를 함께 하였다.

ASIA COHORT CONSORTIUM Steering Committee and Working Groups

Steering Committee:

Co-Chairs: Keun-Young Yoo(Korea) / John D. Potter (USA)

Korea: Daehee Kang(Korea) / **China:** Fan Wu (China)

Singapore: Kee Seng Chia(Singapore) / **Malaysia:** Rahman Jamal(Malaysia)

Japan: Kazuo Tajima(Japan) / **India:** Rashmi Sinha(USA)

Taiwan: Chia-chu Pao(Taiwan)

Working Groups:

1. **Obesity, Insulin Resistance, and Physical Activity:** Kee Seng Chia (chair, Singapore)

2. **Diet:** Rashmi Sinha (chair, USA)

- 3. Alcohol and Tobacco: You-Lin Qiao (chair, China)
- 4. Occupation and Environment: Yun-Chul Hong (chair, Korea)
- 5. Follow-up and Endpoints: Prakash Gupta (chair, India)
- 6. Biospecimens: Nathaniel Rothman (chair, USA)
- 7. Medical (including chronic infections), Reproductive, & Sexual History: Wei Zheng (chair, USA)
- 8. Legacy Cohorts: Kazuo Tajima (chair, Japan)
- 9. Data Management: Ziding Feng (chair, USA)

아래의 < 표 6 >는 시애틀 ACC 회의에 참여하여 현황을 소개한 아시아 각국의 유전체 코호트 명단으로, 잠정적으로 ACC 콘소시움의 회원으로 가입할 가능성이 있는 코호트를 요약한 것이다. ACC 운영위원회에서는 기존 코호트 분과(legacy cohorts)로 하여금 기존의 코호트로서 ACC 콘소시움에 회원으로 가입하기를 희망하는 코호트의 자격 기준을 수립하도록 의뢰한 바 있으며, 금년 9월 서울에서 열린 제3차 ACC 회의에서는 일정 기준의 자격(1985년 이후 구축한 만 명 이상의 코호트로서 5년 이상 사망 추적이 완료된) 심사를 통해 ACC 회원을 정하되, 가능하면 많은 회원이 가입할 수 있도록 하자는 기본 정신을 확인하였다. 참고로 금년 9월 현재 한국에서는 신규 유전체 코호트인 KoGES 외에 기존 코호트로서 KMCC(한국다기관암코호트), IHEC(인천 건강검진수진자코호트), KNCCC(국립암센터), SMCC(서울코호트), HILINK(가톨릭의대) 코호트가 가입을 신청한 상태에 있다.

표 6. Potential members at the Asia Cohort Consortium meeting, April 14, 2005.

Site	Cohort	Size	Details
Japan	J-MICC	50,000 each men & women, 35-69 years old	Baseline survey + biospecimen (plasma, serum, & buffy coat) 2005-09; second-wave survey 2010-2014 follow-up to 2024
Korea	Existing Korea Genome Cohorts: KMCC, NCC, KOEX, KCDC, KHNP	80,000 total in 2004	web-based management, bio-materials banks include: serum/plasma, buffy/ packed RBC & urine; but sites differ in objectives, design, questionnaires, biorepository
	Korean Health and Genome Study	3 modules: 2 community-based and 1 hospital/ institution-based, total: 250,000	Questionnaire, anthropometry, & blood/urine, biannual re-examination, outcomes include: cancer, metabolic syndrome, CVD, hypertension, diabetes
	National Cancer Screening Cohort	300,000	Currently being planned
Singapore	NUS-USC Chinese Health Study	63,000 (30,000 blood samples)	Begun in 1993, F/U continuing
	Planned Cohort	200,000 (150,000 Chinese, 25,000 Malay, 20,000 Indian)	Challenge of collecting blood specimens (50% response rate)

China	Shanghai Men's and Women's cohorts	75,000 women, 60,000 men	Begun in 1996 & 2000: questionnaire, anthropometry, urine, & blood or buccal cells: quest./info on husbands
	Esophageal/Cardia Cancer Population Cohort (Linxian)	33,000 men and women from a rural farmer population recruited in 1984	life-styles questionnaire with biological sample bank, blood, biopsy, toenail, hair, urine
	Cervical Cancer Population-based Cohort (Shanxi, Jiangxi, Shenzhen)	15,000+ women, including 3,000 HPV+, recruited in 1998	life-styles questionnaire with biological sample bank, blood, biopsy, toenail, hair, urine
	Tin Miner's Lung Cancer Occupational Cohort	9,000 men and women, recruited in 1992	life-styles questionnaire with biological sample bank, blood, biopsy, sputum, buccal cell, toenail, hair, urine
	China CDC collaboration with Oxford (Peto)	500,000 people from 10 sites (50,000 per site)	Focus on smoking, collecting serum, DNA, and questionnaire on risk factors, outcomes: cancer, hypertension, diabetes, stroke
India	Chennai	250,000 men, 200,000 women begun late 1990s	Exposures: smoking, drinking, quit chewing, blood pressure, height, weight, peak flow, medical history
	Mumbai	160,000 adults recruited late 1980s; active follow-up ongoing	Tobacco use, quit chewing, sociodemographic factors
	Barshi, Maharashtra (Rural)	40,000 women	Cervical cancer screening with 12 HPV Types
	Kerala	3 studies: 150,000 men; 110,000 men and women each; & 500,000 of all ages	Same exposures as Chennai for the first 2 studies, Background radiation, tobacco & alcohol for the third
Taiwan	Chang Gung University	A biobank to be established with 20,000-40,000 healthy individuals	Outcomes: liver, gastric, lung, and oral cancers; CVD, renal, asthma, other chronic diseases; highly inheritable diseases
	25-year cohort study on liver disease	20,000 individuals	Tissue collection started 8 years ago
Malaysia	The Malaysian Cohort Study	Planned cohort of 100,000 individuals age 45+ (60% Malay, 30% Chinese, 10% Indian)	Will use questionnaire, collect biospecimens, individuals will have annual check-ups; main outcome is cancer
Iran	Golestan cohort	50,000 people from a rural population	Enrolment will be completed in 2007
Russia	EpiHealth	150,000 from Siberia	Tobacco and alcohol focus

Source: Minute of Asia Cohort Consortium Meeting at Seattle, 2005.

제3차 ACC 회의 (서울, Sep. 6, 2005)

제3차 아시아 코호트 콘소시움의 회의가 2005년 9월 6일 서울의대 삼성암정복연구동에서 아시아-태평양권 10개국에서 28명의 코호트 연구자와 국내의 유전체 코호트 연구 책임자를 포함 50여 명의 코호트 관련 전문가가 참석한 가운데 개최되었다. 이 회의에서 기존의 코호트 책임자들은 해당 코호트의 변동 사항과 최근의 동향을 보고하였는데, 한국은 질병관리본부의 지원으로 10만 명 이상 25만 명을 목표로 하는 건강관리를 위한 유전체코호트 구축사업이 2004년 이미 시작되어 향후 이 분야 연구의 선도적 위치를 확보한 바 있다. 이러한 한국의 움직임에 자극을 받은 일본은 문부성 특별지원으로 10만 명 규모의 유전체 코호트 사업(J-MICC)을 금년에 착수하기로 하였다. 국제적으로 유명한 상하이 코호트로 이미 국제적 명성을 얻고 있는 중국도 한국과 일본의 움직임에 비상한 관심을 보이면서 조만간 새로운 코호트 구축의 필요성에 대해 논의를 시작할 움직임을 보이고 있었다.

한편 새로운 유전체 코호트 구축에 가장 적극적인 국가는 말레이시아로 일반 지역주민 10만명을 목표로 하는 유전체 코호트 구축사업을 확정하여 2006년도 예산을 이미 확보하였으며, 아시아 콘소시움의 표준 문항이 개발되면 곧바로 채택하여 연구에 착수하기로 하는 등 가장 빠르게 대응하고 있다. 이어서 대만 정부도 25만의 대규모 코호트를 새로이 구축하는 계획이 완성단계에 있다고 보고하였으며, 중국인, 말레이인 및 인도인으로 구성되는 10만 명의 다인종 유전체 코호트 구축을 싱가포르가 곧 착수할 예정이라고 보고하고 있어, 가히 아시아 각국이 유전체 코호트 연구의 각축장에 뛰어들고 있음을 알 수 있었다. 이에 태평양권의 호주와 캐나다도 가입을 희망하는 의견을 표시하여 왔으며, IARC에 의해 예비조사가 진행 중인 이란(5만명)과 미국립암연구소의 지원을 계획 중인 인도도 가입 희망의사를 표하고 있어, 이들 모든 코호트가 성공적으로 구축될 경우 100만 명 이상의 대규모 인구집단을 대상으로 하는 소위 "The LAST Cohort"가 향후 5~10년 이내에 가시화 될 전망에 있다.

이 콘소시움을 통해 미래의 질병원인을 규명하기 위한 표준 설문조사 항목이 개발되어 아시아 각국이 공유하게 될 것이며, 동시에 질병 유전체 발굴 및 유전적 소인 검사에 필요한 생체시료의 채취 및 운송 프로토콜을 개발하고 생체시료은행 설립의 표준화를 도모하는 연구반이 가동되어 곧 표준화 코호트 구축지침이 완성될 예정이다. 뿐만 아니라 이 회의에서는 기존에 서로 다른 목적과 계획에 의거 이미 각국에서 진행 중에 있는 기존의 코호트 중 일정한 조건에 만족하는 코호트의 콘소시움 가입을 권장하기로 하였는데, 한국에서는 KMCC 코호트를 비롯하여 5~6개의 코호트가 가입을 신청한 상태에 있다. 차기 콘소시움 회의는 내년 3월 31일 미국 국립암연구소에서, 그리고 그 다음 회의는 내년 9월 싱가포르에서 개최하기로 결정되었다.

APEC-2005 Life-Science Innovation Forum (경주, Sep. 8-9, 2005)

유전체 코호트 연구는 환경적 노출요인에 대한 정보를 정확하게 측정하고, 대상 집단의 유전적 특성을 계량적으로 파악하며, 추적검사를 통하여 확보된 단백질체의 변화를 추적조사하고, 유전-환경적 특성별로 생체시료의 변화를 모니터하여 질병 발생률을 직접 산출함으로써 인간의 질병 원인을 밝히는, 신뢰성이 가장 높은 방법이다. 뿐만 아니라 향후 전개되는 유전체 역학연구는 인류의 질병을 예방하고 건강을 증진시키는 본래의 목적 이외에도 국가의 생산성과 경제력을 증대시키고 높은

부가가치를 창출하여 향후 국제 경쟁력을 좌우할 수 있는 중요한 요소라는 것이 이 분야 전문가들이 가지는 공통된 견해이다. 이와 같은 맥락에서 아시아 코호트 콘소시엄의 필요성은 금년 11월 APEC 정상회담을 대비하여 개최되는 생명과학혁신포럼(Life Science Innovation Forum, 9월 8-9일, 경주)에서도 노벨의학상 수상자인 프레드헛친슨연구소의 리 하트웰 박사를 비롯, 존 포터 박사, 질병관리본부의 김규찬 박사, 서울의대 유근영 교수, 한국과학기술원 유명희 박사 등에 의해 또 다시 제기되어, 아시아 각국 지도자의 적극적인 관심과 지속적인 지원을 건의하기에 이르렀다. 이 회의의 결과는 오는 11월 APEC 정상회담에서 공동성명으로 채택하는 과정으로 이어질 전망이다.

미국립암연구소 / 하바드 의대 유전체 코호트 연구 기술협력

한국유전체역학연구회에서는 미국립암연구소(2005년 7월 12-13일)와 하바드 의대 코호트 연구진(7월 14일)을 방문하여 유전체 코호트 연구 방법에 관한 국제공동심포지움을 가졌다. 방문단은 한국유전체역학연구회 회원을 주축으로 하여 질병관리본부 '건강관리를 위한 지역코호트사업' 연구진 11명으로 구성되었다. 국내에서 1993년부터 구축하기 시작한 KMCC 코호트나 IHEC(KOEX) 코호트 그리고 KHGC 코호트와 같이 이미 약 80,000명의 유전체 검사가 가능한 코호트가 구축되어 있으나, 지역과 연구 방법이 서로 다르고 규모가 작아 향후 국제연구를 선도하기 위해서는 연구방법의 표준화와 더불어 25만 명 이상의 대규모 코호트 구축의 필요성이 계속 제기되어 왔다. 최근 국내에서도 기반 투자가 시작된 시점에서 미국을 중심으로 한 국제 권위의 연구진으로부터 기술적 협력과 국제 공동연구의 추진을 이끌어 내는 것이 시급한 시점에서 이 분야를 리드하고 있는 세계적 권위의 미국립암연구소의 Dr. Joseph Fraumeni와 국제적으로 가장 중요한 코호트의 하나인 하바드 의대 Dr. Walter Willett의 Nurses' Health Study 연구진은 한국에서 새로이 구축되기 시작한 이 코호트의 중요성을 인정하고 기존의 코호트 연구에서 경험한 수많은 시행착오를 새로이 시작하는 대한민국의 코호트에서는 반복하지 않고 세계적으로 잘 계획된 유전체 코호트가 될 수 있도록 인적 및 기술적 지원을 아끼지 않고 적극 협력하기로 하였다.

맺음말

궁극적으로는 우리나라에 호발하는 만성 질환에 대한 포괄적이고 실천 가능하며, 개별화된 예방 및 관리 지침을 만들어 질병을 예방하고, 이를 통하여 단순히 숫자상의 수명 연장이 아닌 질병 없이 건강하게 활동하며 생활할 수 있는 건강수명의 연장을 이룩하여 삶의 질 향상을 도모한다. 새로이 구축되기 시작하는 한국의 대규모 유전체 코호트를 통해 유전체와 환경적 요인의 상호작용을 평가함으로써 조절 가능한 질병 발생 위험요인을 규명하고, 이를 통하여 한국인에게 알맞고 보건사업의 효과를 높일 수 있는 보건정책의 방향을 제시하며, 삶의 질 향상과 질병 예방 및 생명의 연장에 기여할 것이 예상된다. 한국인 고유의 정보를 구축하는 것이기 때문에 독창성이 높으며, 결과적으로 경쟁력 높은 학술적 연구결과를 산출할 수 있다. 질환별 고 위험집단에 대한 유전정보를 제시하여 질병을 정확하게 예측할 수 있는 첨단 미래의학의 기반을 제공할 수 있으며, 질병의 발생과 사망 등에 대한 유전자 변이의 영향과 이러한 유전자와 상호 작용하는 위험요인을 찾아내고 이를 정량화함으로써 질병 발생 및 예후의 예측/진단이 가능하게 될 것이다. 질환 관련 유전자 지표를 개발하여 신약 또는 진단기구가 개

발될 수 있으며 한국인은 물론 비슷한 유전자 분포를 가질 것으로 기대되는 동양인들을 대상으로 상품화할 수도 있을 것이다.

참고문헌

- <http://epi.grants.cancer.gov/BPC3/>
<http://epi.ncc.go.jp/jphc/>
<http://forum.europa.eu.int/irc/rtd/cogene/info/data/pub/homec.htm>
<http://www.iarc.fr/epic/>
<http://www.kmcc.or.kr/>
<http://www.ukbiobank.ac.uk/>
- Barbour V. UK Biobank: A project in search of a protocol? *Lancet* 2003;361:1734-8
- Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res* 2004;6:229-39
- Caporaso N. Selection of candidate genes for population studies. In: Vineis P, Malats N, Lang M, d'Errico A, Caporaso N, Cuzick J, Boffetta P, editors. *Metabolic polymorphisms and susceptibility to Cancer*. Lyon: IARC Scientific Publishers 1999;23-36
- Choi YH, Kim YJ, Shin HR, Yoo KY. Long-Term Prediction of Female Breast Cancer Mortality in Korea. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005;6:16-21
- Ioannidis JPA, Bernstein J, Boffetta P, et al. A network of investigator networks in human genome epidemiology. *Am J Epidemiol* 2005;162:302-4
- Khoury MJ, Little J. Human genome epidemiologic reviews: The beginning of something HuGE. *Am J Epidemiol* 2000;151:2-3
- Khoury MJ, Dorman JS. The human genome epidemiology network (HuGE Net). *Am J Epidemiol* 1998; 148:1-3
- Potter JD. Toward the last cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:895-7
- Yoo KY, Shin HR, Chang SH, et al. Korean multi-center cancer cohort study including a biological materials bank (KMCC-I). *Asian Pac J Cancer Prev* 2002;3:85-92
- Yoo KY, Shin HR, Chang SH, et al. Genomic Epidemiology Cohorts in Korea: Present and the Future. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005;6:(in print)
- Zheng W. Epidemiological studies of genetic factors for cancer. In: Nasca PC, Pastides H, editors. *Fundamentals of cancer epidemiology*. Maryland: An Aspen Publications 2001;103-21