

유전자로 알아본 질병

생활환경의 급속한 발달로 인해 질병의 예방에 대한 관심이 고조되고 있다. 이러한 가운데 생활습관의 개선으로, 질환의 발병 전 예방이나 정도의 완화가 가능한 성인병에 대한 개개인의 관심이 고조되고 있는 실정이다. 비만, 치매, 당뇨 등 주요 성인병 관련 클리닉에서 개개인에 있어 관련 유전자의 다형성과 성인병 발병률과의 관련에 대해 높은 관심을 보이고 있으며 이러한 유전자의 분석결과는 환자의 상태를 더욱더 잘 이해하기 위하여 그리고 궁극적으로 적절한 치료를 위한 기초자료로서 받아들이고 있는 실정이다.

비만관련 유전자

비만의 원인은 환경적 요인과 유전적 요인으로 양분되는데 환경적 요인으로는 에너지의 축적을 일으킬 수 있는 요인(과식, 편식, 과음, 운동부족, 스트레스)을 들 수 있고 유전적 요인으로는 에너지 소모와 관련된 유전자 이상이 대부분을 차지한다고 알려져 있다. 최근 스웨덴의 한 연구팀은 지방을 많이 섭취해도 살찌지 않게 하는 FOXC2라는 유전자를 발견해 당뇨병 및 비만 치료에 새로운 지평을 열리게 했다고 보도된 바 있는데 이 이외에 비만에 영향을 미치는 유전자는 여럿 보고된 바 있다.

그 중 ADRB3과 UCP-1의 두 가지 유전자를 들 수 있는데 아드레날린 체계는 에너지 소모의 조절에 중요한 역할을 하고 있는 것으로 ADRB3 수용체는 지방세포에서 지방의 분해 및 갈색지방 조직과 골격근에서의 발열작용을 증대하며 백색지방 세포에서 지방분해를 촉진하는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 낮은 ADRB3 수용체 활성도는 갈색지방세포에

서 발열작용을 감소시키고, 백색지방 세포에서 지방분해를 감소시켜 지방세포의 지질의 축적을 가져옴으로써 비만증을 초래한다고 알려져 있다.

ADRB3 유전자를 이용한 국내 및 동양인에 대한 연구결과를 종합해 보면, 이 유전자의 64번째에 위치한 '트립토판이 돌연변이로 인해 아르기닌으로 치환된' 형은 정상인에게서는 약 15% 정도가 관찰되나 비만인에 있어서는 약 30%가 나타나 정상인에 비해 비만인에서 약 2배정도 높은 빈도로 이 유전자의 돌연변이가 관찰되며 이러한 대립인자형을 가진 사람은 비만관련 인자인, 복부비만, 체중증가, 기초대사량 저하 등과 관련이 있다고 보고되고 있다. 또 당뇨와 관련하여, 제 2형 당뇨병의 조기 발병, 인슐린 저항성, 그리고 식사요법과 운동요법의 낮은 효과 등과 관련이 있다고 보고된 바 있다.

UCP-1은 갈색지방세포의 미토콘드리아 내막에 특이적으로 발현되는 단백질로 이 유전자의 돌연변이를 유발한 동물모델에서는 화학적 열생산의 장애로 과식이 없는 가운데 비만이 유도되었다는 연구보고가 있다. 특히 UCP-1 유전자의 A-3826-->G 돌연변이와 비만인자와의 관련에 대해 많은 보고가 존재하는 실정으로 UCP-1의 A-3826-->G 돌연변이는 성인에 있어서 이 유전자의 돌연변이를 갖지 않은 사람에 비해 보다 많은 체중이 증가하였다고 보고되었으며 또 일단 체중이 증가하고 나면 이를 빼기도 어려웠다고 보고된 바 있다.

외국의 연구결과와 달리, 국내의 연구결과를 보면 UCP-1 유전자 하나의 다형성과 비만과는 큰 관련이 없다고 나타나 이 유전자 하나에 의

한 유전적 영향을 판단하기에는 아직 미흡한 면이 있어 보인다. 그러나, ADRB3 유전자와 UCP-1 유전자 다형성을 동시에 고려하였을 때, 두 유전자 변이가 모두 있는 군은 두 유전자 변이가 모두 없는 군에 비해 체질량지수가 유의하게 증가되었고, 체지방량과 복부지방량도 변이군에서 증가되어 궁극적으로 비만에 영향을 미칠 수 있음을 시사하였다.

치매관련 유전자


치매(dementia)는 기억력 장애, 판단력 상실 등 정신기능의 전반적인 장애가 나타나는 것을 특징으로 하며 결국은 인간의 삶을 황폐하게 하는 질환이다. 치매의 원인은 다양해서 약 50% 정도는 알츠하이머형 치매, 20~30%는 혈관성 치매 그리고 알코올성 치매, 파킨슨병 치매 등이 있으며, 약 15~20%는 알츠하이머성과 혈관성치매 양쪽을 다 앓고 있는 것으로 알려져 있다. 치매의 가장 중요한 원인질환인 알츠하이머병(Alzheimer's disease; AD)이라는 노인성 치매질환은 아직까지 발병원인이 정확하게 밝혀지지 않았지만 노화와 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다. 알츠하이머성 치매는 다시 유전적 변이에 의해 발생하는 가족성 알츠하이머병과 그 원인이 아직 잘 파악되지 않은 산발성 알츠하이머병으로 나눌 수 있는데 전체 AD 환자 중 5~10%가 가족성 알츠하이머이며 대부분의 경우가 산발성 알츠하이머이다.

치매와 관련된 유전자 역시 수개가 존재하지만 지단백 대사 및 신경재생과 성장에 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 아포지단백 ApoE 유전자가 알츠하이머병의 위험인자로 알려지면서 그 임상적 의의에 많은 관심이 기울여지고 있다. ApoE는 E2, E3, E4 등 3개의 대립인자로 존재한다. 사람의 뇌의 경우 ApoE 단백질은 주로 정상세포와 같은 비신경세포에서 발현되어 세포



밖으로 분비되며 분비되어진 이 단백질은 신경세포의 막에 존재하고 있는 LRP(low-density lipoprotein receptor-related protein)에 결합하거나 주위의 정상세포에 있는 LDLR(low-density lipoprotein receptor)과 결합하여 세포 내로 이동하게 되는데, 이때 ApoE 2 혹은 ApoE 3는 베타아밀로이드와 결합 하여 세포밖에 축적되어지는 베타아밀로이드의 양을 줄이는데 공헌하지만 ApoE 4는 이러한 역할을 많이 하지 못하여 궁극적으로 이 대립인자를 가진 사람에서 알츠하이머성 치매의 발병빈도가 높다고 알려져 있다.

많은 역학조사결과 ApoE 3/3이 가장 보편적인 유전자형이며 ApoE 3이 가장 높은 빈도의 대립인자로 ApoE 4와 ApoE 2가 변이형으로 여겨지고 있다. 반면 ApoE 4 대립인자는 알츠하이머병의 주요 위험인자로서 작용한다는 보고가 있다.

국내의 여러 연구결과 역시 알츠하이머성 및 혈관성 치매환자에서 일반 정상인에 비해 통계적으로 유의하게 높은 빈도의 ApoE 4 대립인자가 나타난다고 보고된 바 있어 질환의 조기 발견을 위한 보조적 검사로서의 가능성이 강조된 바 있다. 

자료제공: (주)디엔에이엔테크 <http://www.dnantech.com/>