

랜드레이스, 대요크셔, 듀록 및 제주 흑돈의 Melanocortin 1 Receptor(MC1R) 유전자의 유전자형 분석

조인철* · 이정규** · 정진관* · 양보석* · 강승률* · 김병우**
농촌진흥청 제주농업시험장*, 경상대학교 축산과학부**

Studies on the MC1R Gene Frequencies in Landrace, Large White, Duroc and Jeju Native Black Pigs

I. C. Cho*, J. G. Lee**, J. K. Jung*, B. S. Yang*, S. Y. Kang* and B. W. Kim**
National Jeju Agricultural Experiment Station, R.D.A.*
Division of Animal Science, Gyeongsang National University**

ABSTRACT

This study was conducted to investigate the genotypes and frequencies of Melanocortin 1 Receptor (MC1R) genes in pigs which plays a central role in regulation of eumelanin (black/brown) and pheomelanin (red/yellow) pigment synthesis within the mammalian melanocytes. Four different breeds of pigs (20 Landrace, 20 Yorkshire, 20 Duroc, and 93 Jeju native black pigs) were used and PCR-RFLP analysis of MC1R gene was also carried out.

Two regions of MC1R genes (428bp and 405bp) were amplified using two specific primers (MERL1-EPIG2, EPIG1-EPIG3), respectively and MC1R allele were determined using 2 restriction enzymes (*Bsp* I, *Acc* II).

The results of this experiment indicated that MC1R allelic type in Landrace, Large Yorkshire and Duroc were MC1R *2 (*E'*), MC1R *2 (*E'*), MC1R *4 (*e*), respectively. However, various allelic types of MC1R genes were detected in Jeju native black pigs.

MC1R allelic type of Jeju black pigs was MC1R*2 type as in Meishan and Large black breeds or MC1R*3 type as in Hampshire and Berkshire breeds and the gene frequencies of *E'¹* and *E'²* were 0.554 and 0.446 in average.

(Key words : MC1R gene, PCR-RFLP, Jeju native black pigs)

I. 서 론

포유동물의 기본적인 모색은 흑갈색(black/brown)과 적황색(yellow/red)으로서 주로 두 가지 형태의 색소를 갖는다. 이 두가지 색의 상대적인 양과 분포정도에 따라 여러 가지 형태의 모색이 존재하게 된다. 이들 모색 발현에는 melanocyte에서 생성되는 두 가지 종류의 색소

즉, 흑갈색(black/brown) 발현에 관여하는 eumelanin 색소와 적황색(yellow/red) 발현에 관여하는 pheomelanin 색소가 관여한다. 이들 두 가지 색소의 양과 분포는 *extension*과 *agouti* 유전자의 상호작용에 의해 조절되며, 이 두가지 색소의 생성은 tyrosinase 효소에 의해 영향을 받는다. 일반적으로 낮은 수준의 tyrosinase는 pheomelanin(red/yellow) 색소를 합성하지만, 높

Corresponding author : I. C. Cho, National Jeju Agricultural Experiment Station, R.D.A. O-Deung Dong 1696, Jeju 690-150, Korea Phone : 064-741-2559, e-mail : choic4753@rda.go.kr

은 수준에서는 eumelanin(black/brown)이 합성된다. 이 tyrosinase의 활성은 α -melanocyte stimulating hormone(α -MSH)에 의해 조절되며, α -MSH가 melanocyte의 원형질막과 결합하는 수용체(receptor)를 melanocyte receptor 1(MC1R)이라고 부른다. 일반적으로 흑모색(dark pigmentation)을 생성하려면 MC1R 유전자가 active 되던지 아니면 Agouti 유전자가 recessive 형태이어야 한다(Jackson 1993; Vage 등 1997). 지금까지 MC1R 유전자에 대한 연구는 소(Klungland 등 1995), 말(Marklund 등 1996), 닭(Takeuchi 등 1997), 여우(Vage 등 1997), 양(Vage 등 1999), 개(Newton 등 2000) 등의 여러 포유동물에서 연구된 바 있으며, 돼지에서는 Kijas 등 (1998, 2001)과 Giuffra 등(2000)에 의해 MC1R 유전자의 단일염기 6 codon중 7개의 염기서열에서 point-mutation을 보고한 바 있다. 돼지 모색관련 유전자는 여러 가지가 있으나 그 중에서 주요 두 가지 유전자는 1 좌위의 KIT 유전자(Moller 등 1996; Marklund 등 1998)와 Extension 좌위의 MC1R (Kijas 등 1998) 유전자다. KIT 유전자는 3개의 allele 즉 Dominant white (*I*), Patch (*I^p*) 그리고 recessive wild type allele (*i*) 로 나누어지며(Johansson 등 1992), 주로 모색이 백색 발현과 관계가 있다. Extension 좌위의 MC1R 유전자는 5개의 allele에 5개의 유전자형이 존재한다. 유전자 형태별로 살펴보면 *E^{bl}*(dominant black), *E^{bb}*(dominant black), *E^w*(wild-type), *E^s*(black spotting or white), 그리고 *e* (red)이다.

돼지에 있어서 이미 많은 품종에서 MC1R 유전자형을 보고 하였으나(Kijas 등 1998, 2001; Giuffra 등 2000), 본 연구는 제주 재래흑돈의 모색 유전자형을 설정하는데 기초자료를 제공코자 본 시험을 착수하게 되었다.

II. 재료 및 방법

1. 공시동물 및 혈액채취

실험에 공시된 돼지는 제주농업시험장에서 계통조성용으로 보유하고 있는 랜드레이스, 대요크셔, 듀록 각 품종별 20두와 도축진원 및

농가 사육 흑돈 93두 등 총 153두를 공시하였다. 혈액채취를 위하여 비보정법으로 heparin이 들어있는 진공튜브 (Vacutainer)를 이용하여 18 G gauge needle이 부착된 주사기로 경정맥으로부터 혈액을 채혈하였으며, DNA 추출 전까지 4°C 냉장고에서 보관하였다.

2. DNA 추출 및 정제

혈액으로부터 Total DNA를 추출하기 위하여 Wizard Genomic DNA Purification Kit(Promega Cat.# A1125)를 이용하여 protocol을 일부 변형하여 추출 후, TE buffer(10mM Tris-HCl, pH 7.4; 1mM EDTA, pH 8.0)에 넣어 4°C 냉장고에서 보관하였다.

3. MC1R primer 설계 및 PCR 증폭

돼지 MC1R 유전자는 Genbank(AF082487)에 등록된 Sus scrofa melanocortin receptor 1 (MC1R) gene(Kijas 등 1998)의 cDNA 영역의 Extension locus가 포함된 758bp의 MC1R 유전자를 증폭하기 위하여 primer 2쌍을 다음과 같이 제작하였다.

Primer Sequence

MERL1 : 5-RGTGCCTGGAGGTGTCCAT-3
forward
EPIG2 : 5-CGCCCAGATGGCCGCGATGGACCG-3 reverse
EPIG1 : 5-CGGCCATCTGGGCGGGCAGCGTGC-3 forward
EPIG3 : 5-GGAAGGCGTAGATGAGGGGGTCCA-3 reverse

MC1R 유전자의 PCR 증폭을 위해 이용된 PCR machine은 GeneAmp PCR System 9600 (Perkin Elmer Cetus, USA)을 이용하였으며, 다음과 같은 반응조건하에서 증폭하였다.

PCR 반응을 위하여 먼저 0.2ml PCR 튜브에 Mgcl₂를 1.0mM, KCl을 50mM, Tris-HCl를 10mM, dNTP를 200mM를 넣은 후, primer 각 10 pmol, Taq DNA polymerase 0.5 unit,

genomic DNA 2 μ l를 첨가하여 최종 반응량을 25 μ l로 조정하였다. PCR 반응조건은 94 $^{\circ}$ C에서 5분간 pre-denaturation을 실시하고, 94 $^{\circ}$ C에서 45초, 68 $^{\circ}$ C에서 45초 72 $^{\circ}$ C에서 45초 총 32 cycles을 반복한 다음, 72 $^{\circ}$ C에서 5분간 extension을 실시한 후 종료하였다.

4. 제한효소 처리에 의한 PCR-RFLP 분석

돼지 MC1R 유전자의 PCR-RFLP 분석을 위하여 Primer MERL1, EPIG2로 증폭한 425bp의 PCR 산물은 *BspHI* 제한효소를 이용하였고, primer EPIG1과 EPIG3로 증폭한 405bp의 PCR 산물은 *AccII* 제한효소를 이용하였다. 각 제한효소는 3~5 unit와 10 \times reaction buffer를 첨가 후 최종 volume을 8 μ l가 되도록 하여 3~5시간 동안 37 $^{\circ}$ C에서 배양하여 절단하였다. 제한효소로 절단한 DNA 단편을 TBE buffer(90mM Tris-borate, 2mM EDTA, pH 8.0)가 들어 있는 3% metaphore agarose gel에서 전기영동 후 ethidium beomide(EtBr)로 염색하여 형광발현에 의해 검사하거나 또는 13% polyacrylamide gel에서 전기영동 후 silver staining으로 염색하여 밴드의 다형현상에 따라 돼지 MC1R 유전자형

을 분류하였다.

III. 결과 및 고찰

돼지 Melanocortin 1 Receptor (MC1R) 유전자를 증폭하기 위하여 2쌍의 primer를 이용하여 증폭되지 않게 primer를 제작하여 증폭한 PCR 산물 428bp와 405bp를 증폭할 수 있었다. 먼저 primer MERL1과 EPIG2의 PCR산물(428bp)을 제한 효소 *BspHI*을 이용하여 절단한 결과 Fig. 1의 A와 같았다.

돼지 품종별로 제한효소 *BspHI*으로 절단한 결과 모색이 백색인 Landrace종과 Large White 종은 두 개의 단편(256bp와 172bp)으로 절단되었으며, 적색인 Duroc종은 절단되지 않은 하나의 단편(428bp)만을 보여주어, Kijas(1998, 2001) 등과 Giuffra(2000) 등이 보고한 내용과 일치하였다. 이 절단부위는 121 codon으로서, 모색이 야생형(wide type)인 유럽야생종과, 흑색의 중국 Meishan종이나 Large Black종 및 적색의 Duroc종에서의 염기는 GAC이나 백색의 Landrace종과 Large White종에서는 AAC로서 G가 A로 바뀌는 부위로서 바탕색이 백색인 개체를 식별할 수 있는 인지부위이며, 이 절단부

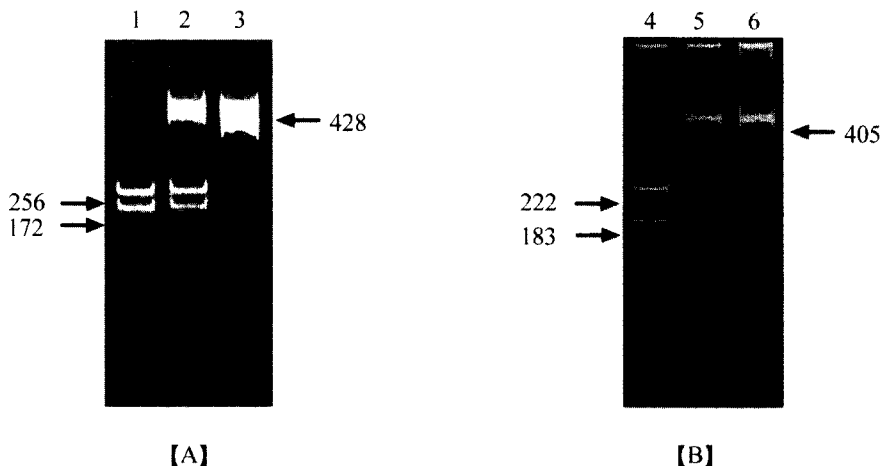


Fig. 1. RFLP analysis of PCR products digested with Restriction Enzyme *BspHI* (A) and *AccII* (B)

Lane1 : Landrace, Large White
 Lane3 : Duroc
 Lane5 : heterozygote

Lane2 : heterozygote
 Lane4 : Landrace, Large White
 Lane6 : Duroc

위에 특이적으로 작용하는 제한효소는 *BspH I* (TCATG|A)으로 마지막 G-A 부위를 절단한다.

제주지방에서 사육하고 있는 흑돈은 여러 가지 형태로 나누어 졌는데 하나는 중국 Meishan 종이나 유럽의 Large Black종에서 나타나는 비절단 단편(428bp)을 보여주었고, 대부분은 밴드가 3개의 이형접합체(hetero) 형태로 나타났으며, 일부는 Hampshire종이나 Berkshire 종에서 나타나는 두 개의 밴드(256bp, 172bp)가 검출되었다.

이 부위에서 Kijas(1998) 등이 분류한 방법에 따라 유전자형을 설정한다면 밴드가 2개인 개체는 MC1R*3으로, 밴드가 하나인 개체는 MC1R*2과 MC1R*4으로 나눌 수 있다.

primer EPIG1과 EPIG3의 PCR 산물(405bp)은 제한효소 *Acc II*를 처리하여 절단한 결과 Fig. 1의 B와 같이 관찰되었다. 제한효소 *Acc II*를 처리한 결과 Landrace종과 Large White종은 두 개의 밴드(222bp와 183bp)로 절단되었으며, Duroc종은 한 개의 밴드(405bp) 만이 관찰되었다. 그러나 제주 흑돈의 경우 *BspH I*으로 절단한 경우와 비슷한 결과를 보여 주었다.

먼저 흑모색의 Hampshire종과 Berkshire종에서 나타나는 두개의 밴드와 적색의 Duroc종에서 나타나는 하나의 밴드, 마지막으로 이들의 헤테로 형태인 3개의 밴드 모두가 관찰 되었다. 이 절단부위는 240번 codon으로서 Landrace종과 Large White종의 염기서열은 GCG이다. 그러나 전신 흑모색의 중국 Meishan종이나 유럽의 Large Black종과 적색의 Duroc종은 GCA로서 G가 A로 mutation됨에 따라 하나의 밴드만 나타났다. 이 부위는 모색이 백색과 흑모색 또는 백색과 적색을 인지할 수 있는 부위라 할 수 있다.

돼지 *MC1R* 유전자의 품종별 유전자형을 조사한 결과 Table 1과 같다. 유전자형에 따라 분류를 한다면 *MC1R*1* allele의 *E*은 모색은 야생형이며, 품종은 유럽야생종에만 존재한다. *MC1R*2* allele의 *E^{D1}*은 모색이 전신 흑모색으로 품종으로는 중국종의 Meishan종과 유럽의 Large Black종이 포함된다. *MC1R*3* allele에는 두 가지 유전자형이 존재하는데 먼저 *E^{D2}*은 전신흑모색 바탕에 흰색띠나 흰색반점이 있는 것으로 품종으로는 Hampshire종과 Berkshire종이 포함된다. 두 번째 유전자형으로는 *E*로서 모색은 전신 백색이며 품종으로는 Large White종이 포함된다. *MC1R*4* allele의 유전자형은 recessive *e*로서 모색은 적색으로서 품종으로는 Duroc종, Tamworth종, 그리고 Hereford종이 포함된다. 본 실험에서는 백색계통의 Landrace종과 Large White종의 allelic type은 *MC1R*3* 이었으며, 적색의 Duroc종의 allelic type은 *MC1R*4*로 나타나 Kijas 등(1998, 2001)의 보고와 일치하였으며, 도입종의 모색은 한 가지 형태로 고정되어 있는 것으로 확인되었다. 제주 재래흑돈의 외관상 모색은 전신 흑모색이며, *MC1R* 유전자에 있어서 두 개의 서로 다른 allele을 갖는 것으로 나타났다. 제주 재래흑돈의 *MC1R* 유전자 빈도를 조사한 결과 유전자형이 *E^{D1}*과 *E^{D2}*의 유전자빈도는 각각 0.554와 0.446이었다. 따라서 제주 재래흑돈의 모색유전자형은 2가지 allele을 보유하고 있어 모색 고정이 필요할 것으로 생각되었다.

이상의 결과로 *MC1R* 유전자를 이용하여 재래 흑돈의 종모돈 선정시 짧은 기간내 모색을 고정시킬 수 있을 것으로 사료되며, 흑모색 유전에 대한 명확한 해석을 위해서는 *agouti* 유전자에 대한 추가실험이 요구된다.

Table 1. Frequencies of pig *MC1R* allelic types

Breed	No. of pigs	<i>MC1R</i> genotype					
		<i>E/E</i>	<i>E^{D1}/E^{D1}</i>	<i>E^{D1}/E^{D2}</i>	<i>E^{D2}/E^{D2}</i>	<i>E^{D1}/E^{D1}</i>	<i>e/e</i>
Jeju Native Black Pig	93	-	29	45		19	-
Landrace	20	-	-	-		20	-
Large White	20	-	-	-		20	-
Duroc	20	-	-	-		-	20

IV. 요 약

본 연구에서는 제주 재래흑돈의 모색에 관여하는 *MC1R* 유전자를 이용하여, 모색유전자 빈도를 조사함으로써, 제주 재래흑돈군 확보를 위한 선발계획 수립에 기초자료를 제공하고자 수행하였다. 공시동물은 랜드레이스, 대요크셔, 듀록 각 품종별 20두와 제주흑돈 93두 등 총 153두를 공시하여 수행하였다.

품종별 *MC1R* 유전자형을 설정하기 위하여 genbank에 등록되어 있는 돼지 *MC1R* 유전자 (AF181964)를 참고로 하여 두 쌍의 primer (MERL1-EPIG2, EPIG1-EPIG3)를 제작 PCR 증폭을 수행하였다. 먼저 primer MERL1-EPIG2를 이용하여 428bp의 PCR 산물을 얻었으며, primer EPIG1-EPIG3를 이용하여 405bp의 PCR 산물을 얻었다. 이들 증폭된 PCR 산물은 서로 다른 2개의 제한효소를 이용하여 PCR-RFLP를 실시하였다. 먼저 primer MERL1-EPIG2를 이용하여 증폭한 428bp의 PCR산물은 제한효소 *BspH I* (TCATG|A)을 이용하여 절단하였으며, primer EPIG1-EPIG3으로 증폭한 405bp의 PCR 산물은 제한효소 *Acc II* (CGC|G)를 이용하여 절단하였다. 이들 절단된 DNA 단편은 TBE buffer에서 전기영동 후 EtBr로 염색하거나 Silver stain 염색을 하여 다형현상을 관찰하였으며, 본 연구의 결과를 요약하면 다음과 같다.

1. 제한효소 *BspH I* 을 이용하여 PCR-RFLP를 수행한 결과 백색의 랜드레이스와 대요크셔는 전 개체 모두가 2개의 밴드(256bp, 172bp)가 확인되었으며, 듀록은 절단되지 않은 하나의 밴드(428bp)가 확인 되었다. 그러나 제주 흑돈에서는 3개의 서로 다른 형태의 밴드가 발견되었는데, 전체 93두중 밴드가 하나인 개체는 (428bp)는 29두(31.2%), 밴드가 두 개인 개체는 (256bp, 172bp)는 19두(20.4%), 밴드가 3개인 (428bp, 256bp, 172bp) 개체는 전체의 절반 정도인 45두(48.4%)이었다.

2. *Acc II*를 이용하여 PCR-RFLP를 실시한 결과 랜드레이스와 대요크셔 종에서는 2개의 밴드(222bp, 183)가 확인 되었으며, 듀록은 한 개의 밴드(405bp)만이 관찰되었다. 그러나 제주흑

돈에서는 3개의 서로 다른 형태의 밴드가 확인 되었으며, 분포빈도는 *BspH I*을 이용한 PCR-RFLP 결과와 동일하였다.

3. 이상의 결과를 *MC1R* 유전자형으로 분류하면 백색품종인 랜드레이스와 대요크셔 품종은 *MC1R**3 allele이었으며, 적색의 듀록은 *MC1R**4 allele로서 도입종의 모색유전자는 한 가지 형태로 고정되어 있었다. 그러나 제주 재래흑돈에 있어서 *MC1R**2 allele과 *MC1R**3 allele 모두 다 나타났으며, 대부분은 이들의 헤테로 형태였다. 따라서 제주 재래흑돈의 모색 고정을 위하여 종모돈 선정시 *MC1R* 유전자를 이용하면, 짧은 기간 내에 모색이 고정될 것으로 추정되며, 명확한 유전양상 구명을 위해서는 *agouti* 유전자의 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

V. 인 용 문 헌

1. Andre C, Hampe A, Lachaume P, Martin, E. and Wang X-P. 1997. Sequence analysis of two genomic regions containing the KIT and the FMS receptor tyrosine kinase genes. *Genomics* 39:216-226.
2. Dag Inge Vage, Dongsu Lu and Helge Klungland. 1997. A non-epistatic interaction of agouti and extension in the fox, *vulpes*. *Nature. Genet.* 15: 311.
3. Elena, V. Sviderskaya and Edward K. Novak. 1997. The Murine Misty Mutation: Phenotypic Effect on Melanocytes, Platelets and Brown Fat. *Genetics.* 148:381-390.
4. Eugene Healy, Siobhán A. Jordan, Peter S. Budd and Ruth Suffolk. 2001. Functional variation of *MC1R* alleles from red-haired individuals. *Hum. Genet.* 21:2397-2402.
5. Giuffra, E., Evans, G. and Tornsten, A. 1999. The Belt mutation in pigs is allele at the Dominant white(1/KIT) locus. *Mamm. Genome* 10, 1132- 1136.
6. Giuffra, E., Kijas, J. M. H., Amarger, V., Carlborg, O. and Jeon, J.-T. 2000. The origin of the domestic pig: independent domestication and subsequent introgression. *Genetics* 154:1785-1791.
7. Wagner, H. J. and Reissmann, M. 2000. New

- polymorphism detected in the horse MC1R gene. *Anim. Genet.* 31:280-291.
8. Jackson. 1993. Color-coded switches. *Nature.* Vol 362:587-588.
 9. Joerg, H., Fries, H. R., Meijerink, E. and Stranzinger, G. F. 1996. Red coat color in Holstein cattle is associated with a deletion in the MSHR gene. *Mamm. Genome* 7:317-318.
 10. Johansson, M., Marklund, L., Sandberg, K. and Andersson, L. 1994. Cosegregation between the chestnut coat colour in horses and polymorphisms at the melanocyte stimulating hormone (MSH) receptor locus. *Anim. Genet.* 25(suppl):35.
 11. Johansson, M., Ellegren, H., Marklund, L., Gustavsson, U. and Ringmar-Cederberg, E. 1992. The gene for dominant white color in the pig is closely linked to ALB and PDGFRA on chromosome 8. *Genomics* 14:965-969.
 12. Johansson Moller, M., Chaudhary, R., Hellmen, E., Hoyheim, B. and Chowdhary, B. 1996. Pigs with the dominant white coat color phenotype carry a duplication of the KIT gene encoding the mast/stem cell growth factor receptor. *Mamm. Genome* 7:822-830.
 13. Kijas, J. M. H., Wales, R., Tornsten, A., Chardon, P. and Moller, M. 1998. Melanocortin receptor 1 (MC1R) mutations and coat color in pigs. *Genetics* 150:1177-1185.
 14. Kijas, J. M., Moller, M., Plastow, G. and Anderson, L. 2001. A frameshift mutation in MC1R and a high frequency of somatic reversions cause black spotting in pigs. *Genetics* 150:1177-1185.
 15. Klungland, H., Vage, D. I., Gomez-Raya, L., Adalsteinsson, S. and Lien, S. 1995. The role of melanocyte-stimulating hormone (MSH) receptor in bovine coat color determination. *Mamm. Genome* 6:636-639.
 16. Lu, D., Willard, D., Patel, I. R., Kadwell, S., Overton, L., Kost, T., Luther, M., Chen, W., Woychik, R. P., Wilkison, W. O. and Cone, R. D. 1994. Agouti protein is an antagonist of the melanocyte-stimulating-hormone receptor. *Nature* 371:799-802.
 17. Mariani, P., Johansson Moller, M., Hoyheim, B., Marklund, L. and Davies, W. 1996. The extension coat color locus and the loci for Blood Group O and Tyrosine Aminotransferase are on pig chromosome 6. *J. Hered.* 87:272-276.
 18. Marklund, L., Moller, M. J., Sandberg, K. and Andersson, L. 1996. A missense mutation in the gene for melanocyte-stimulating hormone receptor (MC1R) is associated with the chestnut coat color in horses. *Mamm. Genome* 7:895-899.
 19. Marklund, L., Moller, M. J., Sandberg, K. and Andersson, L. 1999. Close association between sequence polymorphism in the KIT gene and the roan coat color in horse. *Mamm. Genome* 10: 283-288.
 20. Marklund, L., Johansson Moller, M., Hoyheim, B., Davies, W. and Fredholm, M. 1996. A comprehensive linkage map of the pig based on a Wild Boar-Large White intercross. *Anim. Genet.* 27:255-269.
 21. Marklund, S., Kijas, J., Rodriguez-Martinez, H., Ronnstrand, L. and Funa, K. 1998. Molecular basis for the dominant white phenotype in the domestic pig. *Genome Res.* 8:826-833.
 22. Newton, J. M., Wilkie, A. L., He, L., Jordan, S. A. and Metallinos, D. L. 2000. Melanocortin 1 receptor variation in the domestic dog. *Mamm. Genome* 11:24-30.
 23. Robbins, L. S., Nadeau, J. H., Johnson, K. R., Kelly, M. A., Roselli-Rehffuss, L., Baack, E., Mountjoy, K. G. and Cone, R. D. 1993. Pigmentation phenotypes of variant extension locus alleles result from point mutations that alter MSH receptor function. *Cell* 72:827-834.
 24. Stefan Rieder, Sead Taourit, Denis Mariat, Bertrand Langlois and Gerard Guerin. 2001. Mutations in the agouti (ASIP), the extension (MC1R), and the brown(TYRP1) loci and their association to coat color phenotypes in horses (*Equus caballus*). *Mamm. Genome* 11:450-455.
 25. Vage, D. I. and Klungland, Dongsu Lu. 1999. Molecular and pharmacological characterization of dominant black coat color in sheep. *Mamm. Genome* 10:39-43.
 26. Valverde, P., Healy, E., Jackson, I., Rees, J. L. and Thody, A. J. 1995. Variants of the melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. *Nature Genet.* 11:328-330.
- (접수일자 : 2002. 1. 16 / 채택일자 : 2002. 4. 12)