

유전체 연구를 통한 전자파 생체 영향 연구

박 응 양

서울대학교 의과대학

I. 서 론

1-1 휴대전화 주파수 전자파 생체영향 연구현황

현대 사회에서 전자파의 적용 범위가 확대되면서 사람들이 전자파에 노출될 기회가 많아지고, 이에 따라 전자파가 생체에 어떤 영향을 주는지 과학적으로, 또한 사회적으로 관심이 증가되고 있다. 휴대폰의 사용자가 세계적으로 18억명에 이르고, 전자파와 종양 발생의 관련성에 관한 일부 역학 연구 결과들로 생체에 미치는 생물학적 영향이 의심됨에 따라 이제 휴대폰 주파수 전자파와 인체 질환 발생의 관련성을 의생물학 수준에서 체계적으로 검토할 필요가 있다. 지난 십여년간 세계적으로 휴대폰 주파수 전자파의 생체 영향에 관한 연구가 수행되었으나, 아직 휴대폰 주파수 전자파에 노출된 세포 또는 생체에서 전자파에 의한 DNA 손상이나 돌연변이, 종양 발생 및 태아발생 과정에 어떠한 변화도 보고되지 않았다(Vijayalaxmi and Obe, 2005).

이제까지 휴대폰 주파수 전자파에 대한 생체 영향 연구는 일부 역학 연구에서 제기된 종양 발생과의 관련성에 집중되어 왔다. 따라서 기존의 종양 발생에 관한 연구의 틀에서 전자파가 종양을 유발하는지에 대한 분석이 대부분이었다. 즉, 전리 방사선(ionizing radiations)이나 암유전자(oncogenes), 암 유발 바이러스(tumorigenic virus) 등에 의해 세포가 형질 전환(transformation)되거나, 생쥐에서 종양이 발생하는지(tumorigenicity) 측정하는 것처럼 전자파가 암을 유발하는지 전자파에 노출시킨 세포가 암세포로 전환되는지, 또는 생쥐에서 암 발생이 증가하는지 측정

하는 것이다. 구체적으로 전자파에 노출된 세포의 증식 속도가 증가하는지, 또는 DNA의 손상이 유발되는지 분석한다. 생쥐 모델의 경우, 전자파 노출 부위에 종양이 발생하는지 전자파 노출 후 면역조직화학 검사를 수행하거나 종양 발생과 관련된 유전자를 분석한다. 하지만 이미 수십여편의 논문에서 보고된 바와 같이 휴대폰 주파수 전자파가 종양 발생을 유도하는 증거는 찾을 수 없었다(Vijayalaxmi and Obe, 2005). 또한 종양 모델 생쥐나 화학적 발암원으로 암 발생을 유도한 종양 모델에 전자파를 조사하여도 종양 발생의 빈도가 증가하지 않았다(Huang, 2005).

유일하게 보고된 종양 발생과 관련된 논문으로는 Repacholi 등이 Emu-Pim1 유전자 이식 발암 모델 생쥐를 이용하여 900 MHz 주파수 전자파에 의해 림프구암의 발생이 증가하였다고 보고하였으나(Repacholi, 1997), 동일한 생쥐 모델에서 다른 연구자에 의해 재현되지 않았다(Utteridge, 2002).

최근에는 전자파가 세포에 스트레스를 유발할 가능성에 대한 연구들이 보고되고 있다. 전자파의 열성 효과(thermal effect)를 배제한 상태에서 대표적인 스트레스 유전자인 열충격 단백질(heat shock proteins)들의 발현을 분석하거나 스트레스 신호 전달에 관련된 단백질의 인산화에 대하여 분석하고 있다(Lee, 2005; Lee, 2006). 하지만 이러한 접근 방법 역시 전자파가 세포에 미치는 영향을 발견하기에 충분하지 않은 것으로 보인다.

지난 십여년간의 휴대폰 주파수 전자파에 대한 생체 영향을 생물학적으로 분석하기 위한 노력으로 많은 경험과 정보를 축적할 수 있었다. 특히 우려하였던 전자파의 발암성 여부는 현재까지의 실험 결과

로는 가능성이 낮아 보인다. 하지만 아직 전자파에 의해 생체에 아무런 영향이 없다는 결론을 내리기에 이르다. 첫째로 이제까지 사용한 휴대폰 주파수 전자파의 실험 조건이 완벽하지 않다는 것이다. 즉, 기계적으로는 전자파의 출력을 높이거나 여러 주파수 다중복합노출에 의한 효과 등을 고려해야 한다. 또한 소아나 면역 기능이 저하된 노인 또는 환자의 경우, 생체 반응이 달라질 가능성이 있다. 두 번째 이유로는 분석한 방법의 문제를 들 수 있다. 이제까지는 종양 발생 여부에 집착한 나머지 DNA의 손상이나 세포의 증식 여부에 연구의 초점을 맞추었으나, 이제 좀 더 다양한 생체 반응을 모니터링할 필요가 있는 것이다. 이와 같은 견지에서 전자파 생체영향 연구의 방향을 새로이 정립할 필요가 있을 것이다.

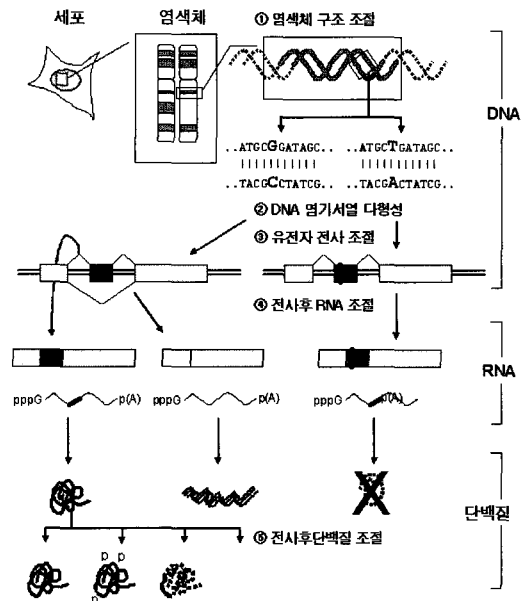
II. 유전체 연구

2001년에 인간 유전체(genome) 전체 염기서열이 완전히 규명된 이후로(International Human Genome Sequencing Consortium, 2001) 현재까지 40여종의 포유동물에 대한 전체 유전체 염기서열이 규명되었으며, 천여종에 이르는 미생물에 대한 염기서열이 보고되거나 분석중이다(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genomes>). 이는 각 생물체에 대한 이해를 위해서 유전 및 각종 생명 현상에 대한 청사진이 되는 유전체의 정보를 알고 있어야 하기 때문이다.

간단히 생명 현상을 결정하는 인자들에 대해 살펴보면, 생명 현상에 대한 설계도는 세포의 핵내에 있는 염색체에 보관되어 있다. 염색체는 DNA로 이루어져 있으며, DNA를 구성하는 염기(base)의 순서는 RNA를 거쳐 아미노산의 순서로 연결되어 특정 단백질의 아미노산 서열이 결정된다. 특정한 아미노산 서열은 이를 구성하는 단백질의 구조를 결정하게 되고, 단백질의 구조는 단백질의 기능을 정하게 된다. 따라서 염색체를 구성하는 DNA의 염기서열에

의해 단백질의 기능이 결정되는 것이다. 생명현상은 이들 단백질의 기능의 조합에 의해 이루어지기 때문에 이들 단백질을 정확히 동정할 수 있게 된다면, 생명현상에 대한 설명이 가능하게 되는 것이다(그림 1).

유전체의 정보가 단백질까지 전달되는 과정에서 [그림 1]에 표시된 5가지 단계에서 다양성을 갖게 된다. 염색체내에서 염색체 구조 단백질에 의해 유전자의 발현이 조절되거나, 전사인자에 의한 유전자 발현 조절이 시공간적으로 일어난다. 이제까지 알려진 인체 유전자의 숫자는 35,000여개일 것으로 생각되며, 이 중에서 15,000개의 유전자는 아직 그 기능이 정확히 알려지지 않았다. 또한 생물종마다, 조직 및 세포마다 차이가 많으나 RNA 수준에서 splicing 과정에서 3배 정도의 다양성이 추가된다. 따라서 이와 같은 alternatively spliced isoform을 포함하면 최대 100,000개의 다양한 유전자들이 존재한다. 하나의 수정란이 1조개의 세포로 구성된 인간 개체를 이루면서 다양한 종류의 세포로 분화하는 것은 유전체의



[그림 1] 유전정보의 수준에 따른 유전자 조절단계

정보가 세포마다 서로 다르게 유전자의 형태로 발현하기 때문인 것이다.

또한 모든 인간들은 99.9%의 염기서열이 동일하지만 서로 다른 모습을 하고, 다른 종류의 질병에 걸리게 되는 이유는 0.1%의 염기서열의 차이로 설명할 수밖에 없다. 따라서 유전체 정보의 발현과정의 조절과 염기서열의 차이를 분석하는 것은 세포나 개체간 차이를 분석할 수 있는 근본적인 접근 방법이 될 수 있다.

2-1 인간 유전체 염기서열 분석 연구현황

인간 유전체 염기서열에 대한 연구 방향은 첫째로는 기존에 발표된 염기서열의 오류를 밝혀거나 추가하는 작업과 동시에 새로운 유전자들을 찾는 작업을 진행중이다. 세계적인 컨소시엄을 통해 계속 개정된 인간 유전체 염기서열을 발표하는데, 2006년 현재 36번째 개정 염기서열을 미국 국립보건원 홈페이지에서 볼 수 있다. 이는 정확한 설계도를 갖기 위한 노력이며, 또한 아직 기능을 알지 못하는 15,000여개 이상의 인간 유전자에 대한 기능을 분석하기 위한 것이다.

두 번째 인간 유전체 연구의 방향은 개인별 유전자 염기서열 분석에 대한 노력이다. Celera Genomics와 같은 회사는 현재 10만분의 비용으로 각 개인별 전체 유전체 염기서열 분석 서비스를 상용화하고 있다. 즉, 개인의 유전체 염기서열을 분석함으로써 개인의 질병 감수성이나 유전적 소인을 분석하려는 의도이다. 앞서 언급한 바와 같이 개인의 생물학적 특징은 DNA 수준의 염기서열에 의해 결정되고, 이들 DNA내의 유전자 발현이 어떻게 조절되는가에 의해 결정된다. 따라서 개인의 유전체 염기서열을 분석하는 것은 매우 중요한 일이 되는 것이다.

2-2 전체분석(holistic analysis)의 중요성

인간 유전체 염기서열이 발표된 이후로 우리는

세포 또는 생물체의 구성요소를 들여다 볼 수 있는 방법을 갖게 되었다. 즉, 세포를 구성하는 모든 정보인자인 DNA와 단백질에 대한 모니터링 방법을 갖게 되었다는 것이다. 따라서 기존에 제한된 시야로 생명현상을 관찰했다면, 이제는 전체를 모두 파악할 수 있는 “천리안”을 갖게 된 것이다.

기존에 알려진 질환에 관련된 유전자들은 대부분 우성형질을 보이는 질환 또는 생명현상에 대한 유전자들이었다. 암유전자와 같이 하나의 유전자의 돌연변이나 발현이상이 종양을 유발하는 경우나, 선천성 질환에서 하나의 유전자에 생긴 돌연변이나 유전적 이상이 질환을 유발하는 경우이다. 하지만 이들이 설명할 수 있는 영역의 질환이나 생명현상은 일부분에 지나지 않는다. 즉, 대부분의 주요 질환이나 생명현상에서는 하나의 유전자로 설명할 수 없는 경우가 대부분이다. 심지어는 종양 발생에도 일련의 유전자의 이상이 수반되어야 한다. 따라서 기존의 정교하게 하나하나의 DNA 또는 단백질의 변화를 추적하는 분자생물학적인 방법과 함께 “일련의” 변화를 측정하고 분석할 수 있는 방법이 필요하게 되었다.

Ⅲ. 유전체 분석연구 방법

3-1 대용량 염기서열 분석(High-Throughput Sequencing)

인간 게놈 프로젝트의 완성은 기존의 염기서열 분석방법의 속도를 획기적으로 증가시킴으로써 실제로 가능하게 되었다. 현재는 대용량 염기서열 방법의 속도와 경제성이 빠르게 증가하고 있으며, 수백만개의 염기서열로 구성된 미생물의 게놈을 단 이틀만에 분석할 수 있게 되었다. 이러한 염기서열 분석분야의 이노베이션으로 말미암아 이제 각 개인별 유전체의 특징을 분석을 포함하여 인간을 포함한 54종의 동물에 대한 유전체 염기서열과 천여 종의 미생물에 대한 유전체 염기서열이 모두 밝혀지거나 분

석증에 있다.

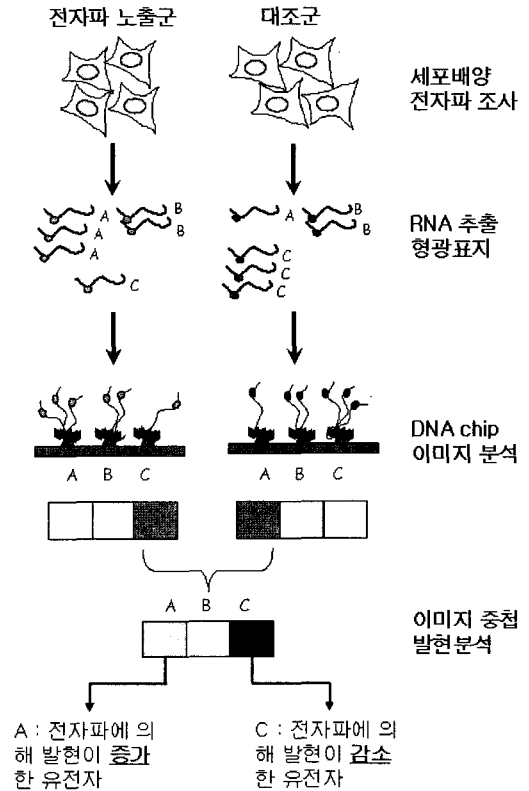
3-2 마이크로어레이(Microarray)

마이크로어레이는 대략 1 cm² 정도의 작은 공간에서 수만개의 유전자의 염기서열 또는 발현량을 분석할 수 있는 대용량 고효율 유전체 분석 방법이다. 1992년 Ed Southern이 처음 이와 관련된 기술을 제안하면서 이제는 50만개의 유전자 염기서열을 한번에 처리할 수 있는 DNA chip이 상용화되어 있다.

간단히 마이크로어레이를 이용한 유전체 분석법을 설명하면(그림 2) 대조군과 실험군에서 얻은 DNA 또는 RNA를 형광으로 표지하여 프로브를 만들고 이를 마이크로어레이에서 DNA-DNA 또는 DNA-RNA 결합을 시키면 대조군 또는 실험군에 존재하는 DNA, RNA의 양과 염기서열에 따라 결합되는 형광정도가 차이가 나게 된다. 이를 이용하여 대조군과 실험군의 유전자 발현량과 염기서열의 차이를 알 수 있게 된다.

인간 유전체에 존재하는 유전자의 수가 40,000여 개로 예상되며, 이들을 한 장의 마이크로어레이에서 간단히 분석할 수 있다. 이는 RNA 수준에서 세포 또는 조직, 장기의 전체 모습을 볼 수 있다는 장점이 있다. 최근에는 유전자의 각 exon의 염기서열을 이용한 tiling array나 유전자를 포함하는 유전체 전체 염기서열을 포함하는 genome chip 등과 같이 유전자 발현과 함께 유전자 전사 및 splicing 조절에 대한 분석도 가능하게 되었다.

Illumina사와 Affymetrix사에서는 사람에서 알려진 모든 종류의 유전자 다형성을 동시에 분석할 수 있는 DNA chip을 개발하여 상용화하였다. 이를 이용하면 32만개 내지 50만개의 유전자 다형성 부위를 동시에 분석할 수 있게 된다. 즉, 이들 부위가 대부분의 개인별 염기서열의 차이를 가져오는 분위기 때문에 이러한 분석을 통해 개인별 염기서열 분석을 대신할 수도 있을 것이다.



[그림 2] Microarray를 이용한 유전자 발현 분석 모식도

IV. 유전체-환경 상호작용

유전체 연구가 가장 활발히 일어나는 분야 중 하나가 신약 개발 플랫폼이다. 신약 개발에서 가장 시간과 노력이 많이 드는 분야가 목표 유전자를 선정하는 첫번째 단계라고 할 수 있다. 예를 들어 항암제를 개발하기 위해서는 종양 발생 과정에 핵심이 되는 유전자를 찾을 수 있다면 이 단백질의 기능을 억제하는 화합물을 디자인하여 약으로 개발할 수 있다. 약물유전체(pharmacogenomics)에서는 대용량 유전자 발현 분석을 이용하여 다량의 신약 후보 물질들을 검색할 수 있다. 신약을 개발하기 위한 노력으로 유전체 정보와 분석 방법을 활용하는 것이다. 또한 개인별로 약물에 대한 반응이 다르며, 개인별 약

〈표 1〉 Toxicogenomics 관련 유전자 발현 public database

DB Name	Full Name	URL
GEO	Gene Expression Omnibus	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo
CIBEX	Center for Information Biology	http://cibex.nig.ac.jp
Tox-MIAMExpress	Toxicogenomics MIAMExpress	http://www.ebi.ac.uk/tox-miamexpress
ArrayTrack	NCTC's Center for Toxicoinformatics-Array Track	http://www.fda.gov/nctc/science/centers/toxicoinformatics/ArrayTrack
CEBS	Chemical Effects in Biological Systems	http://cebs.niehs.nih.gov

물의 개발과 감수성 분석을 위해 유전체 대용량 분석이 필요하다.

환경 호르몬 및 오염원에 대한 생체 반응이나 약물에 대한 반응을 유전체 수준에서 연구하는 독성유전체(toxicogenomics)와 환경유전체(ecogenomics) 분야를 통해 환경인자들이 생체에 어떠한 영향을 미치는지 분석함으로써 독성 및 환경물질들의 작용기전을 분석할 수 있다. 또한 독성 물질 및 환경인자에 대한 반응 유전자를 바이오마커로 사용하여 모니터링하는데 사용할 수 있다. 아울러 개인별로 각 오염물질에 대한 반응을 연구함으로써 민감 집단을 찾고 이들을 보호하는 방안을 개발하는데에 이용할 수 있을 것이다.

미국 NIEHS 및 FDA에서는 이와 같은 독성유전체 및 환경유전체 프로젝트를 운영하여 얻은 정보를 공공 데이터베이스에 제공하고 있다. 이를 기반으로 관련 연구자들이 유용한 유전체 정보를 활용할 수 있게 하는 것이다(〈표 1〉).

4.1 전자파 유전체 분석연구

이제까지 유전체 수준에서 전자파의 생체영향을 분석하려는 시도는 산발적으로 이루어지고 있다. 특히 휴대폰 주파수 전자파의 효과를 분석하는 연구는 1~2년전부터 논문들로 보고되고 있다. 미국 워싱턴 대학 Roti Roti 교수팀은 CDMA 또는 FDMA 방식의 RF radiation을 장기간 조사한 후에 세포에서 일어나는 유전자의 발현 변화를 마이크로어레이법으로 분석하여 변화하는 유전자들을 찾았으나, realtime RT-

PCR 등으로 이를 재현할 수 없었으며, 변화한 유전자들은 대조군과 크게 차이가 없었다(Whitehead, 2006). 또한 일부 유전자 또는 단백질의 발현이 증가 또는 감소하는 경우에도 세포에 따라 서로 다른 양상으로 반응한다(Nylund, 2006). 이와 같이 유전자 발현 양상의 변화가 일관적이지 못하는 이유는 연구의 규모가 적고, 체계적인 접근이 부족하기 때문인 것으로 생각된다. 최근에는 핀란드의 Leszczynski 박사가 이끄는 프로테오믹스 연구그룹이 대규모로 전자파에 의한 단백질 연구를 시작하였으며, 이들의 결과가 기대되고 있다.

전자파의 생물리학적 특징이 생체와 어떻게 상호작용을 할지 알려지지 않은 경우, 그 생체 작용기전을 예측하기가 쉽지 않다. 이와 같이 사전 지식이 전혀 없는 분야의 경우, 유전체 수준에서 접근하는 것이 여러 가지 장점을 가질 수 있다. 대용량 유전체 분석을 통하면, 대량의 생물학적 정보를 몇 번의 실험을 통해 쉽게 확보할 수 있다. 또한 전체 유전체를 동시에 분석하기 때문에 생물학적 변화를 가장 민감하게 측정할 수 있다.

유전체 연구를 통해 얻은 자료들은 전자파의 생체영향에 대한 가설을 세울 수 있는 좋은 정보를 제공할 수 있을 것이다. 이러한 가설들은 분자생물학적 실험들을 통해 재현되어야 하고 검증하는 단계가 이어져야 하며, 결론을 내리기 전까지 신중하게 검토되어야 할 것이다.

V. 결 론

5-1 전자파 생체영향 연구의 새로운 방향, 유전체 연구

21세기 의생물학 연구는 기존의 분자생물학적 연구로부터 유전체 기반 개혁을 가져온 유전체 연구는 이제 방법론의 문제(proof-of-principle)를 넘어서서 기존의 생물학의 패러다임으로 해결할 수 없는 분야에 도전하고 있다. 미국 존스홉킨스대학에서는 미국인 인구집단을 대상으로 유전자 다형성을 분석하여 인체 질환과의 관련성을 대대적으로 분석하려고 한다. 또한 병원에서 환자의 진단과 치료방안을 결정하기 위해 유전자의 돌연변이와 유전자 발현을 분석하고 있다. 제약회사들은 질환 관련 유전자를 찾기 위해 유전체를 검색하고 있다. 바야흐로 유전체 정보를 누가 어느 분야에 먼저 정확히 활용하는가가 중요한 시기이다.

이제까지의 연구 결과를 통해 보면 전자파에 대한 생체반응은 기존에 알려진 전리방사선이나 발암인자들에 대한 반응과 다른 것으로 보인다. 이제까지 연구된 바와 같이 종양 발생이나 배아 발생 과정 등 생존을 위협하는 영향은 없거나 매우 약할 것으로 생각된다. 심지어는 두통이나 알레르기, 수면장애와 같은 질환과의 연관성도 의심되고 있다. 이제 는 오히려 전자파가 생체에 이로울 영향을 줄 가능성에 대해서도 생각해 볼 때인 것이다.

참 고 문 헌

- [1] T. D. Whitehead, E. G. Moros, B. H. Brownstein, and J. L. Roti Roti, "The number of genes changing expression after chronic exposure to code division multiple access or frequency DMA radiofrequency radiation does not exceed the false-positive rate", *Proteomics*, vol. 6, pp. 4739-44, 2006.
- [2] M. S. Mayo, B. J. Gajewski, and J. S. Morris, "Some statistical issues in microarray gene expression data", *Radiat. Res.*, vol. 165, pp. 745-748, 2006.
- [3] S. S. Qutob, V. Chauhan, P. V. Bellier, C. L. Yauk et al., "Microarray gene expression profiling of a human glioblastoma cell line exposed *in vitro* to a 1.9 GHz pulse-modulated radiofrequency field", *Radiat. Res.*, vol. 165, pp. 636-644, 2006.
- [4] Q. Zeng, G. Chen, Y. Weng, L. Wang et al., "Effects of global system for mobile communications 1800 MHz radiofrequency electromagnetic fields on gene and protein expression in MCF-7 cells", *Proteomics*, vol. 6, pp. 4732-4738, 2006.
- [5] R. Nylund, D. Leszczynski, "Mobile phone radiation causes changes in gene and protein expression in human endothelial cell lines and the response seems to be genome- and proteome-dependent", *Proteomics*, vol. 6, pp. 4769-4780, 2006.
- [6] D. Remondini, R. Nylund, J. Reivinen, F. Poulletier de Gannes et al., "Gene expression changes in human cells after exposure to mobile phone microwaves", *Proteomics*, vol. 6, pp. 4745-4754, 2006.
- [7] ILSI HESI(Health Environment Science Institute), <http://www.hesiglobal.org/>
- [8] NCBI(National Center for Biological Informations), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
- [9] The Cancer Genome Atlas, <http://cancergenome.nih.gov/>
- [10] National Center for Toxicogenomics, <http://www.niehs.nih.gov/nct/>
- [11] W. Y. Park, C. I. Hwang, C. N. Im, M. J. Kang et al., "Identification of radiation-specific responses from gene expression profile", *Oncogene*, vol. 21, pp. 8521-8528, 2002.
- [12] J. S. Lee, T. Q. Huang, T. H. Kim, J. Y. Kim et al., "Radiofrequency radiation does not induce stress response in human T-lymphocytes and rat primary astrocytes", *Bioelectromagnetics*, vol. 27,

- pp. 578-588, 2006.
- [13] T. Q. Huang, J. S. Lee, T. H. Kim, J. K. Pack et al., "Effect of radiofrequency radiation exposure on mouse skin tumorigenesis initiated by 7,12-dimethylbenz[alpha]anthracene", *Int. J. Radiat. Bio.*, vol. 81, pp. 861-867, 2006.
- [14] J. S. Lee, T. Q. Huang, J. J. Lee, J. K. Pack et al., "Subchronic exposure of hsp70.1-deficient mice to radiofrequency radiation", *Int. J. Radiat. Biol.*, vol. 81, pp. 781-792, 2005.
- [15] M. H. Repacholi, A. Basten, V. Gebiski, D. Noonan et al., "Lymphomas in E mu-Pim1 transgenic mice exposed to pulsed 900 MHz electromagnetic fields", *Radiat. Res.*, vol. 147, pp. 631-640, 1997.
- [16] T. D. Utteridge, V. Gebiski, J. W. Finnie, B. Vernon-Roberts and T. R. Kuchel, "Long-term exposure of E-mu-Pim1 transgenic mice to 898.4 MHz microwaves does not increase lymphoma incidence", *Radiat. Res.*, vol. 158, pp. 357-364, 2002.
- [17] Obe G. Vijayalaxmi, "Controversial cytogenetic observations in mammalian somatic cells exposed to extremely low frequency electromagnetic radiation: a review and future research recommendations", *Bioelectromagnetics*, vol. 26, pp. 412-430, 2005.
- [18] International Human Genome Sequencing Consortium, "Initial sequencing and analysis of the human genome", *Nature*, vol. 409, pp. 860-921, 2001.

≡ 필자소개 ≡

박 응 양



1991년~1996년: 동아의대 전임강사
1993년~1996년: 국립보건원 공중보건의
1997년~1998년: 미국 록펠러대 PostDoc
2004년~2006년: 미국 록펠러대 방문
교수
1998년~현재: 서울의대 생화학교실 부
교수