



유전과 환경

신형두

(SNP Genetics(주), NRL 유전다형연구실 실장,
한양대학교 의과대학 겸임교수)

유 전

인간의 게놈은 약 30억쌍의 DNA 염기로 구성되는데 그 중 대부분(99.9% 이상)은 동일한 염기 순서를 가지고 있다. 즉 0.01%의 염기 배열이 사람간에 달라서 사람간의 차이(다양성)를 나타낸다. SNP (단일염기다형; Single Nucleotide Polymorphism)란 이와 같은 0.01%의 차이의 대부분을 설명하는 유전다형의 형태이다. SNP는 인간유전체에서 1,000개의 염기마다 1개꼴로 나타나는데 이에 의하여 개인의 유전적 다양성이 발생한다. 이런 미세한 차이(SNP)에 의하여 각 유전자의 기능이 달라질 수 있고 이런 것들이 상호 작용하여 서로 다른 모양의 사람을 만들고 서로 다른 질병 감수성을 나타내게 한다. 이러한 사람간의 다양성은 무수히 볼 수 있는데 저 사람은 남들 보다 뚱뚱하고 또 저 사람은 남들 보다 키가 작다. 또 어떤 사람들은 나이가 갓 서른만 넘게 되면 다른 사람이 육십은 되어야 날만한 흰머리가 나고 또 어떤 이들은

나이가 서른도 안 되었는데 머리가 빠져 고민을 한다. 비슷한 환경과 비슷한 생활습관을 가졌음에도 어떤 사람은 암에 걸리는 반면 또 어떤 사람들은 그렇지 않고 건강하게 지낸다. 이러한 개인간의 유전적인 차이를 유발하는 것이 SNP가 대부분을 차지하는 인간 게놈의 0.01%의 차이에 기인한다.

우리 인간은 아버지와 어머니의 유전자로부터 조합된 유전자를 물려받는다. 따라서 모든 유전적 소인은 부모로부터 물려받을 수밖에 없다. 아래 SNP Genetics의 홈페이지에는 3남매의 사진이 게재되어 있다. 자세히 보면 같은 부모로부터 태어난 형제라서 많이 닮았기도 하지만 반대로 서로 다르기도 하다. 이 아이들이 서로 닮은 것은 같은 부모에서 공통의 SNP를 유전받았기 때문이고 서로 다른 것은 것을 형제라도 부모로부터 서로 다른 SNP를 유전받았기 때문일 것이다. “닮음과 다름”이 SNP에 의하여 결정된다는 의미이다. 필자의 3남매이다.

환 경

이러한 SNP, 또는 유전적 차이가 인간의 다양성을 모두 설명할 수 있을까? 그렇지 않다. 흔히 어떤 형질이 유전적인지 환경적인지를 알아보는 데에 쌍둥이 연구가 이용된다. 일란성 쌍둥이라도 서로 다른 환경에서 자라나면 다른 점이 많이 생기는데 이것이 환경의 요인이다. 아무리 선천적으로 머리가 좋아도 공부하지 않으면 좋은 성적을 얻기가 어렵고 다소 떨어지는 지능력을 가지고 있어도 후천적 노력에 의하여 이를 극복하는 예는 주위에서 많이 볼 수 있다. 영양이 좋지 못하면 키가 클 수 있는 유전적 소인을 모두 발휘하기

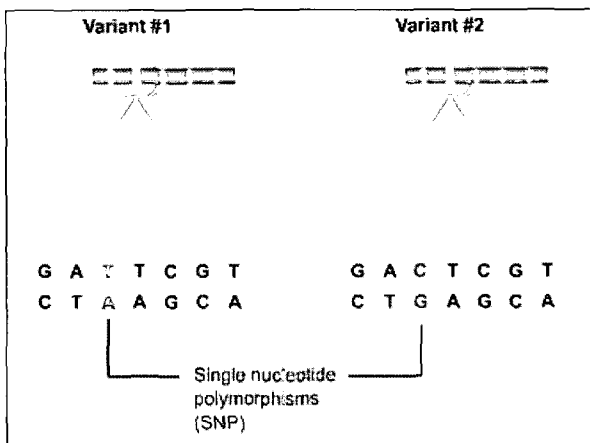


그림 1. Single nucleotide polymorphism (SNP)

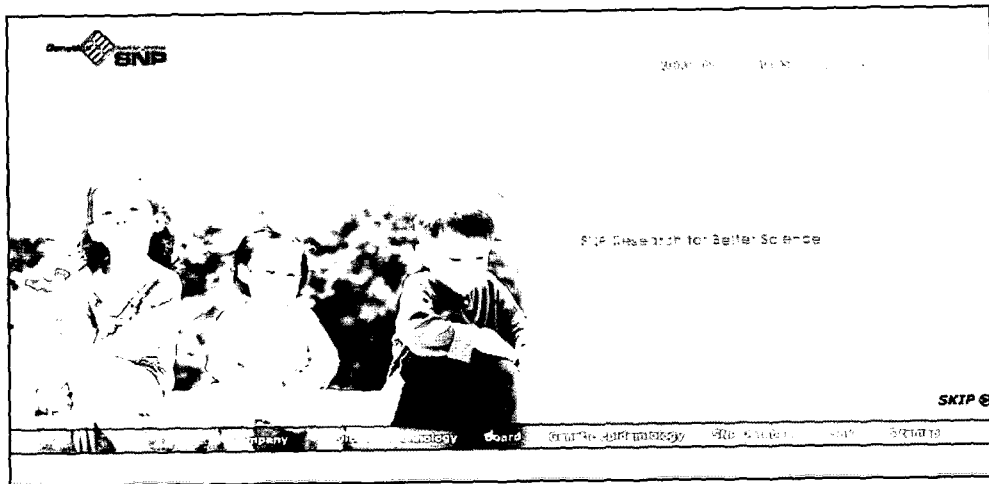
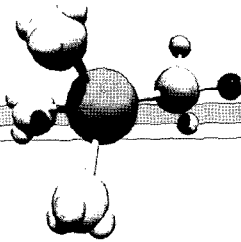


그림 2. 님과 님

어려운 것이다. 이와 같은 것은 특히 질환 발생과 연관하여 좀 더 중요한 의미를 가지는데 예를 들어 당뇨에 취약한 유전적인 소인을 가지고 태어났더라도 적절하게 환경적인 요인을 조절하면 유전적 요인을 어느 정도 극복할 수 있다는 것이다. 즉, 유전적인 소인이 상당부분 개인의 여러 형질에 영향을 미치지 않는 것이 사실이지만 환경적인 소인 역시 유전적인 소인에 못지않은 영향을 가지고 있다는 것이다. 타고나는 유전적 소인은 바꿀 수 없지만 우리가 특정질환에 대한 위험도를 사전에 알 수 있다면 그 위험을 회피할 수 있도록 노력할 수 있고 설사 해당 질환이 걸렸더라도 개인별로 어떤 약물이 잘 치료가 되는지 알 수 있다면 (약물 유전학, pharmacogenomics) 이에 대한 치료나 관리를 환자의 유전적 소양에 따라 달리함으로써 보다 나은 치료 효과를 기대할 수 있을 것이다.

Monogenic disease vs. Polygenic disease

유전질환(genetic disease)이라 함은 개인의 유전자(gene, 또는 genome)의 이상 또는 다형(abnormality or polymorphism)에 의하여 일어나는 질환으로 정의할 수 있다(염색체 및 MtDNA 이상에 의한 질환은 여기서 논외로 한다).

그렇다면 유전 성향이 있는 모든 질환이 위에서 설명한 것과 같은 유전자-환경의 영향을 받는 것일까?

그렇지 않다. 보통 질병관련 유전자라고 하면 하나의 유전자에 의하여 관련 질환이 생기고 생기지 않는 상황을 생각하는 것이 일반적이다. 그러나 이러한 개념은 소위 monogenic disease에 해당하는 것이다. 이런 질환은 환경의 영향이 적으며 특정 유전자의 결함이 있으면 해당 질환은 반드시 나타난다. 이와 같이 단일 유전자의 mutation에 의한 질환은 Mendelian character를 가진 유전질환(질환 발생에 있어 멘델법칙을 따르기 때문)라 하며 실제 인간에서 밝혀진 monogenic disease는 이미 6,000 종류 이상이며 예로는 Gaucher's Disease, cystic fibrosis, sickle cell anemia, Marfan syndrome, Huntington's disease, hemochromatosis 등이 있다.

그러나 이와는 달리 최근 SNP를 수단으로 한 질병 유전자 연구는 다수의 유전자(multigene)와 환경의 복합 작용에 의하여 일어나는 질병(multifactorial)에 집중되고 있는데 대표적으로는 당뇨, 천식, 고혈압, 골다공증, 치매, 암, 비만 등을 들 수 있다. 이러한 질환은 common complex trait disease(또는 multifactorial disease)라고도 일컬어지는데 말 그대로 하나가 아닌 다수의 유전자가 관여되며 환경적인 요인도 필수적으로 영향을 미치는 질환이라는 의미이다. 또한 각 유전성 질환들은 각기 다른 유전적 fraction을 지닌다(그림 3). 거의 환경적인 요인에만 좌우될 것 같은 교통사고 같은 것도 유전적인 소인(급한 성격, 성별 등

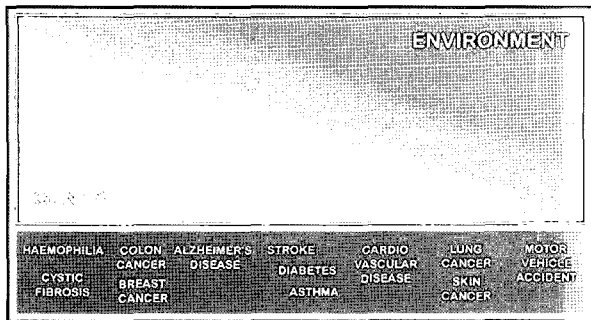


그림 3. Gene and Environment

등)이 관여한다고 할 수 있다.

유전자 진단과 SNP 질병위험 진단

최근 언론 매체에서 골다공증, 적성, 지능, 심혈관 질환, 당뇨, 체력, 호기심, 우울증 등에 대한 유전자 진단 검사의 문제점을 지적하여 큰 사회적 논란이 된 적이 있다. 그 내용의 하나로 같은 사람의 유전자 진단 결과(골다공증)가 검사 기관에 따라 다르다는 것이다. 이것은 위에서 설명된 **Monogenic/Polygenic disease**의 개념을 이해하지 못하여 생기는 웃지 못할 촌극에 불과하다.

일례로 일부 바이오벤처들은 강남의 유치원생을 대상으로 ‘롱다리 유전자검사(Phog Shog, 비정상적 성장 관련 유전자검사)를 실시한 것을 비롯 체력유전자(ACE), 치매 관련 유전자(ApoE), 호기심유전자(DRD2, DRD4), 우울증 관련 유전자(Serotonin transporter), 요통유전자(HLA B27), 비만유전자(Leptin 베타-ARG), 지능유전자(Call gene, IGF2R) 등 임상적으로 검증되지 않은 검사를 수익모델로 교묘히 이용하고 있는가 하면 심지어 사상의학 및 체질감별과 연관시키는 경우도 있다(청년 의사, 2004년).

결론을 우선 말하자면 유전자 진단은 **monogenic disease**에 제한적으로 이용되어야 한다(최소한 현재까지는). **Monogenic disease**는 말 그대로 하나의 **mutation**에 의하여 질환의 발생여부가 결정되기 때문에 그 진단 결과를 신뢰할 수 있다. 이러한 검사는 이미 병원에서 태아 등의 유전자 검사에 이용되고 있

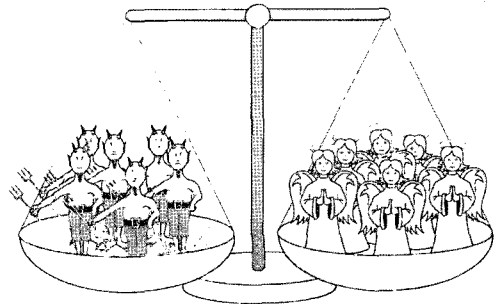
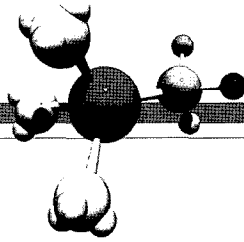


그림 4. polygenic (multifactorial) disease(Human Molecular Genetics, page 68)

으며 그 효용성이 입증되고 있다. 그러나 **polygenic disease**에 대해서는 근원적으로 전혀 신뢰할 수 없는 결과가 나올 수밖에 없다. 왜냐하면 골다공증, 적성, 지능, 심혈관질환, 당뇨, 체력, 호기심, 우울증 등은 모두 하나의 유전자가 아닌 여러 개의 유전자에 의하여 결정되는 것이기 때문이고 현재까지 알려진 모든 유전자를 검사한다고 하여도 그 위험도를 신뢰성 있게 예측한다는 것이 불가능하기 때문이다. 현재까지의 **polygenic disease**에 대한 연구 현황은 각 질환당 수십-수백에 이를 것으로 추정되는 관련 유전자 중 극히 일부만이 밝혀진 상태로서 그 중 한 개의 유전자 진단 결과만으로 개인의 질병위험도를 진단한다는 것은 어불성설이라 할 수 있다. 예를 들어 100개의 유전자가 특정질환에 대한 위험도를 결정한다고 할 때 나머지 99개 유전자의 감수성/저항성을 모른 채 하나의 결과만을 가지고 “위험도가 높다/낮다”라고 판단하는 것은 “무지의 소치”이거나 “사기 행위”에 해당할 것이다. 또한 관련이 있다고 보고된 서로 다른 유전자에 대한 검사를 실시하니까 당연히 다른 결론이 나올 수밖에 없는 것이다.

그러나 경우에 따라서는 **monogenic disease**가 아니지만 유전자 진단이 도움이 되는 경우가 있다. 밝혀진 유전자가 특정 질환 발생의 상당부분을 설명하고 있을 때는 위험도 예측에 일부 이용될 수 있을 것이다. 하지만 이조차도 모르는 다른 유전자가 질환 발생에 영향을 미치기 때문에 결과 해석에 주의를 기울여야 한다. 이 같은 검사는 장래에 질병이 생길 수



있는지 가능성을 검사하는 것이다. 엄밀히 말해 유전자 진단은 ‘진단’ 이 아니라 ‘위험도 예측’인 것이다. 유전자 진단에서 가장 잘 알려진 분야는 유방암 유전자 진단인데 유방암과 발생과 관련 있는 유전자인 BRCA1과 BRCA2를 검사하는 것이다. BRCA1과 BRCA2 유전자의 특정한 부위의 mutation(germ line mutation)이 유전적(선천적)으로 있는 경우 유방암, 난소암 발병의 위험이 매우 높다. 하지만 이 유전자들에 의하여 설명되는 환자는 전체 유방암 환자의 5%에 불과하고 나머지 95%의 유방암 환자는 이 두 유전자에 이상이 없어도 유방암은 발생하는 것이다. 따라서 BRCA1과 BRCA2 유전자에 대한 진단은 주로 가족력이 있는 여성에서 해당된다. 그리고 이 같은 검사는 장래에 질병이 생길 수 있는지 가능성을 검사하는 것이다. 만약 유전자 진단 결과 BRCA1과 BRCA2 유전자 이상이 발견됐다고 해도 꼭 유방암에

걸리는 것은 아니다. 단지 위험도가 높다는 것이다.

Polygenic disease에 대한 유전자 진단은 전혀 불가능한 것인가?

“현재로서는 불가능하지만 곧 가능해질 것으로 보인다.”

위에서 설명한 바와 같이 polygenic disease는 수십-수백개의 유전자와 환경이 복합적으로 작용하여 감수성을 결정하게 되는데 만약 이 중의 90% 이상의 유전자를 알아내고 이들의 상호 작용(환경과의 상호 작용 포함)을 알 수 있고 그 결과가 반복하여 증명된다면(최소한 우리 인종에서) 비로소 진단으로서의 생명력을 얻을 수 있을 것이다. 그렇다면 언제쯤 이와 같은 polygenic disease에 대한 개인별 위험도를 신뢰성 높게 예측할 수 있을까하는 의문이 생긴다. 2003

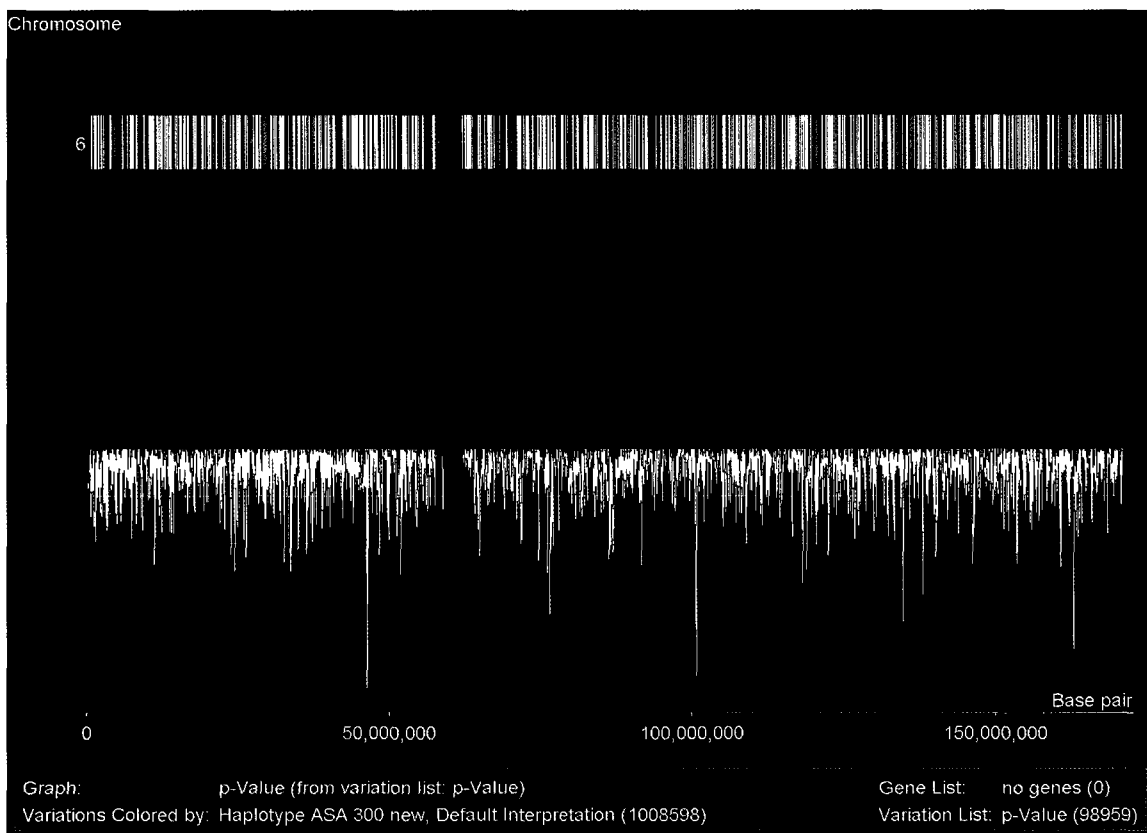


그림 5. Genome-wide scanning의 예 (chromosome 6)
-아스피린 천식 유전자 연구 중(천식유전체 센터/질병관리본부 유전체센터 공동연구)

년 “Human Genome Project”의 완성에 이어 “International HapMap Project”가 2005년 10월 종료됨으로 Human Genome에 존재하는 500만개 이상의 SNP가 인종별(서양인, 동양인과 아프리카 인종)에서 밝혀졌다. 또한 SNP genotyping technology의 발전에 힘입어 이제 50만개(곧 100만개) 이상의 SNP를 칩 한 장으로 scanning 할 수 있음으로서(whole-genome SNP scanning) 질환 관련 유전자들의 수가 기하급수적으로 증가하게 되는 시점에 있다. 즉 한 두개 유전자의 질환관련성 연구가 아니라 전체 유전자에 대한 연구가 한꺼번에 진행되고 있다는 것이다. 이에 따라 향후 수년 내에 주요 질환에 대한 유전적 소인의 상당부분이 밝혀질 것으로 기대되고 있다. 실제로 2005년 10월 “International HapMap Project”가 완성되었다는 보고를 통하여 미국

국립보건원 (NIH) 콜린스 박사는 2008년까지 주요 5개 질환에 관한 유전적 소인을 모두 밝혀겠다고 공언을 한 바 있으며, 현재의 기술 발달 수준을 고려했을 때 충분히 가능할 것으로 보인다.

몇 년 후에는 건강검진을 받듯이 향후 어떤 질병에 노출될 가능성이 있을지 그리고 질환이 발병하였을 때 어떻게 처방을 하고 생활하면 보다 용이하게 치료가 될 수 있는지 간단한 SNP 검사만으로 손쉽게 확인할 수 있는 시대가 열리길 조심스럽게 기대해 볼 만 하다. 필자는 복합질환의 유전적 소인에 대한 연구를 하는 많은 연구자의 한 사람으로서 국내연구 수준이 이미 국제 경쟁력을 확보하고 있고 머지않은 장래에 그 실질적인 결실을 볼 수 있을 것이라 확신하고 있다.