

맞춤식품개발을 위한 유전자 분석기술

High-Throughput Genetic Technology for Personalized Nutrition

권대영*, 이종은², 조은영² | 바이오제론연구단¹, (주)디엔에이링크²
Dae-Young Kwon^{1*}, Jong-Eun Lee², Eun-Young Cho²
| Biogeron Food Technology Research Group¹, DNA Link. Inc²

서론

고령사회로의 진입으로 인하여 기존의 질병치료중심의 의학에서 예방중심 의학으로의 요구가 증대되면서 질병예방을 위한 건강기능성 식품에 대한 수요도 증가되고 있다. 그뿐만 아니라 최근 유전형 분석에 근거한 개인 맞춤형 의학에 대한 인식이 대중화되면서 개인 맞춤형 영양에 대한 인식도 확대되고 있고 영양유전학분야에 대한 연구 활성화와 맞춤형식품개발을 위한 식품업계의 관심과 연구개발도 증가하고 있다.

뉴질랜드의 BASF사의 POSIFood(point of sale individualized food) project는 우유를 기반으로 운동량이 많은 젊은 층과 역동적인 비즈니스맨을 위한 맞춤형된 기능성 성분을 포함한 음료를 판매하기 위한 자판기를 개발하고자 노력하고 있으며 식품업계에서는 심혈관질환, 면역체계, 골격건강, 소화기능과 관련한 맞춤형 기능성 성분개발과 유전자 발현을 변화시킬 수 있는 새로운 물질을 찾고자

하는 노력이 광범위하게 진행되고 있다.

2000년 이후 지속된 유전자 분석기술의 획기적인 발전은 개인의 유전적 특성을 고려한 개별화된 식이조정 방법 및 맞춤형식품개발의 현실화를 앞당기고 있다.

본고에서는 맞춤형식품개발을 위한 유전자 분석기술에 대해 최근의 유전연구동향을 중심으로 살펴해보도록 하겠다.

유전자 전장분석기술(Genome-Wide Association Study)

영양유전학(nutritional genomics)은 영양유전학(nutrigenomics)과 영양유전체학(nutrigenetics)을 포함한다. 영양유전학은 영양소가 genome, transcriptome, proteome, metabolome에 미치는 영향을 연구하는 분야이며, 영양유전체학은 개인의 유전자 또는 유전자 변이가 식사와 질병 사이의 상호 관계에 미치는 영향

을 연구하는 분야이다.

영양유전학 연구를 통한 개인 맞춤형 식품개발 및 개별화된 식이지침 제공을 위해서는 영양소와 유전자 간의 상호작용이 질병발생에 미치는 영향뿐만 아니라 개인의 유전적 특성과 영양증재효과와의 관련성에 대한 연구가 선행되어야 한다. 이를 위한 유전자 분석기술은 최근의 유전연구동향의 대전환(paradigm shift)과 맞물려 급변하고 있다.

유전요인의 대부분은 개인 간 유전적 차이인 SNP(단일염기다형성, single nucleotide polymorphism)에 의해 나타나고 있다. 실제로 개인의 식품섭취에 따른 증재효과가 SNP에 따라 달라지는 연구결과들이 보고되고 있다.

Genaissance, DNA diet, Genelex사 등에서는 각 개인의 DNA 검사를 통해 개인의 특정 질병 관련 유전자의 발현 및 관련 정도를 분석하여 맞춤형 건강 및 영양을 컨설팅해주고 맞춤영양제개발을 시도하고 있다.

2003년 인간유전체 지도가 완성되면서 질환과 관련된 유전형질을 발굴하고자 하는 질환유전체 연구가 전 세계에서 경쟁적으로 진행되고 있으며 International HapMap Project의 결과가 web상에 공개되고 NCBI의 dbSNP에도 지속적으로 SNP 정보가 축적되면서 유전연구에 활용될 수 있는 SNP 정보는 약 8백만 개 이상으로 예측되고 있다. 또한 반도체 칩 제작 기술이 유전자 분석 분야의 microarray 제작에 적용되면서 한 장의 칩에서 백만 개 이상의 SNP와 전체 유전자 분석이 가능한 whole genome SNP chip과 whole genome expression chip이 개발되고 있어 기존의 후보유전자 분석연구에서 유전자 전장분석(genome-wide association study)연구로 유전연구의 대전환이 이뤄지고 있다.

Illumina사와 Affymetrix사는 지속적으로 대용량의 고밀도 칩을 출시하고 있어 최근 3~4년 동안 100K, 500K 칩에 이어 최근 1백만 개의 SNP가 포함된 칩들이 생산되어 상용화되고 있으며 5백만 개 SNP가 포함된 칩의 생산계획도 발표되고 있다.

한 장의 칩으로 분석할 수 있는 SNP의 수가 기하급수하게 증가된 이유는 SNP DB의 증가로 인해 활용 가능한 SNP 수가 증가된 것 외에도 하나의 SNP를 검출하는데 필요했던 probe의 수가 급속히 감소하는데 기인한다.

또한 Affymetrix사는 기존의 one-color system에서 two-color system을 이용한 Axiom™ genome-wide human assay를 개발하여 pack array 방식으로 24개, 96개 시료를 동시에 분석할 수 있게 되었으며 specificity를 향상시켜 보다 정확한 분석이 가능한 칩을 개발하여 많은 시료를 보다 단시간에 효율적으로 분석할 수 있게 되었다.

칩에 포함된 SNP 컨텐츠도 1,000 genome project 등에서 새롭게 발굴된 SNP를 포함하고 있으며 SNP 발현빈도의 인종적 특성을 고려하여 Caucasian specific panel, Asian specific panel 등으로 각 인종의 유전특성을 고려한 chip을 시판하여 한국인의 유전특성을 반영한 유전연구의 활성화가 기대되고 있다(그림 1).

SNP 연구 분야뿐만 아니라 유전자 발현연구와 관련하여서도 유전자 전체의 발현분석이 가능한 칩이 상용화되고 있으며 유전자의 splicing variant를 효과적으로 검출할 수 있는 exon array, gene array 등 probe의 타겟 분포에 따라 다양한 종류가 개발되고 있다.

인간뿐만 아니라 마우스, 랫 등 실험동물에도 적용 가능한 whole genome SNP chip과 whole

Affymetrix - random spacing	500K	Array 5.0	Array 6.0	Axiom -Asian Optimized
# of Total SNP	500,568	500,568	906,600	598,375
# of CNV probe	-	440,794	946,000	-
Mitochondrial SNPs	-	-	465	231
SNPs in Y-Chr	-	-	903	2090



그림 1. Illumina사와 Affymetrix사의 칩

genome expression chip이 개발되고 각 개체의 유전체에 존재하는 수많은 유전형질을 빠른 속도로 분석할 수 있게 됨으로써 이를 이용한 대규모의 유전형질과 영양관련성 연구도 가능해졌다.

실제로 2007년 Wellcome Trust Case Control Consortium에서 제2형 당뇨병, 심혈관질환, 고혈압 등 7개 질환과 관련한 유전자 전장분석결과를 발표한 이후 유전자 전장분석결과와 식품섭취 간의 연관성이 질병발생에 미치는 영향에 대한 분석 연구도 활발히 진행되고 있다.

최근 GWAS 분석을 통해서 인슐린 분비손상에 의해 제2형 당뇨병 발생의 유의적인 증가에 영향을 주는 것으로 규명된 TCF7L2(transcription factor-7-like 2) 유전형은 2318명의 대조군과 724명의 당뇨병환자를 대상으로 수행된 연구에서

TCF7L2의 유전형에 따라 전곡(whole grain)섭취에 의한 당뇨병 발생에 미치는 영향이 다른 것으로 보고되었다.

또한 당뇨병에서의 유전자와 식이섭취와의 연관성에 대해서는 당질 섭취의 양 및 질과 관련된 연구뿐만 아니라 서구성 식이 패턴(고기 및 가공육 섭취 증가와 적은 섬유소 섭취)이 HHEX, CDKAL1, IGF2BP2, SLC30A8, WFS1, CDKN2A/B, TCF7L2, PPARG, KCNJ11 등 당뇨병 발생과 유의한 연관성이 규명된 유전자들로 계산된 genetic risk score(GRS)와 유의한 연관성을 나타내어 GRS가 높은 군에서 서구성 식이섭취 시 당뇨병 발생위험이 2.06배 이상 유의적으로 높아지는 것으로 보고하였다.

즉 개인의 유전형을 고려한 맞춤형 식이치침 제공을 위한 영양유전학 연구도 기존의 후보유전자 분

석에서 유전자 전장분석의 연구결과의 활용으로 변화되고 있으며 1~2개의 영양성분과의 관련성에서 전체 식이섭취 패턴과의 연관성을 규명하기 위한 연구로 전환되고 있다.

2007년부터 미국의 Navigenics, 23andMe, Iceland의 deCODE genetics사 등에서 유전자 전장 분석을 통한 개인 맞춤용 질환 관련 유전자 분석 kit를 시판 중에 있으며 이러한 분석결과를 활용하여 개인 맞춤용 관리지침 개발 및 식이지침 제공 등으로 사업 분야의 확대를 계획하고 있다.

그러나 유전자 전장분석을 이용한 연구방법을 통해 유의한 연구결과를 확보하기 위해서는 수만 명 이상의 대규모 시료에서의 meta 분석이나 추가 시료에 대한 다단계 검증분석이 요구되고 있어 개별화된 맞춤 식이지침이 개발되기 위해서는 아직 많은 검증단계가 필요한 제한점이 있다. 그리고 이들 회사의 바이오마커의 콘텐츠가 서구인 위주로 선정되어 한국인을 비롯한 아시아에 적용하기 어려운 제한이 있어 한국인을 대상으로 한 검증된 연구결과와 확보가 요구된다.

또한 서구의 식생활 패턴과 한국인의 식생활 패턴의 유사성과 차별성에 대한 분석을 고려한 영양 유전연구가 선행되어야 할 것이다.

차세대염기서열 분석기(Next Generation Sequencer)의 등장

지난 30여 년의 세월동안 capillary(모세혈관) 전기영동법을 이용한 DNA 염기서열방법(sanger 방법)은 유전체 연구에서 인간 게놈 프로젝트, HapMap 프로젝트 등 인간 유전체 연구에서 중요

한 결과를 도출하면서 표준화된 방법으로 인식되어 왔다. 그러나 분석시간의 단축과 분석비용의 효율성 등이 요구되면서 한 번의 분석으로 수십 GB의 대용량 유전정보 생성이 가능한 차세대염기서열 분석기술(next generation sequencing, 이하 NGS 기술)이 개발되어 유전체 연구의 새로운 전환점을 예고하고 있다.

2004년 분석기기가 처음 출시된 이후 2007년 Solexa가 Illumina사에 합병되면서 NGS 기술이라는 용어가 일반화되기 시작하였으며 DNA 이중나선 구조를 규명한 Watson의 개인 유전체 정보가 분석되어 공개되는 등 지금까지 흑인, 아시아인을 포함한 다수의 개인 유전체 염기서열이 분석되고 있고 일부 데이터는 이미 공개되고 있다.

개인 맞춤의학과 개인 맞춤영양의 실제적인 구현을 위해서는 개인별 유전체 변이의 효율적 규명과 DB 축적이 선결되어야 하는 문제이며 NGS 기술은 발현빈도가 극히 낮은 SNP뿐만 아니라 다양한 인간 유전체 변이(copy number variation, CNV, insertion/deletion 등)를 동시에 분석할 수 있는 장점을 지니고 있다.

현재 생명과학 분야에서 많이 이용되고 있는 NGS 플랫폼은 Roche의 GS-FLX, Illumina의 genome analyzer, AB의 SOLiD이며 새로운 분석원리로 단시간에 더 많은 대용량의 염기서열 분석이 가능한 3세대 NGS 기기가 pacific biosciences, complete genomics, helicos biosciences 등에서 개발 중에 있어 지속적인 유전체 정보의 축적이 기대되고 있다(그림 2).

또한 NGS 기술을 적용하여 인간 유전체의 특성을 광범위하게 규명하기 위한 미국 MIT의 연구 그룹을 중심으로 진행되고 있는 1,000 genome




	ABI 3730XL	Roche (454) GSFLX	Illumina GAIIx
			
Chemistry	Sanger Sequencing	Pyrosequencing	Sequencing by synthesis
Amplification	x	Emulsion PCR	Bridge Amp
# of reads/run	96	1 million	150 million
Read length	600-800 bp	300-500 bp	36 -100 bp
Gb/run	60 Kb	0.5 Gb	50 Gb
Time/run	3 h	7 h	4 -10 days

그림 2. 주요 NGS 플랫폼

project의 대용량 데이터들도 순차적으로 공개될 예정이라 새로운 SNP 및 다양한 종류의 인간 유전체의 변이들을 이용한 유전체 연구의 새로운 전기가 마련될 것으로 기대된다.

아직은 개인의 유전체 염기서열을 분석하는데 고가의 비용이 소요되고 있지만 NGS 기술은 유전체 연구의 흐름을 바꿔놓고 있으며 시간과 비용 면에서 효과적으로 바이오마커를 개발하여 개인 맞춤형의학과 개인 맞춤형영양의 실현을 앞당길 것으로 예측된다.

약 10년 동안 인간유전자 분석에 소요되는 비용은 약 3조원에서 15만 달러로 약 2천만 배의 급속한 감소를 보이고 있으며 2013년경에는 1,000 달러에 개인 유전체 염기서열 분석이 가능할 것으로 예상되고 있어 유전자 전장분석을 이용한 연구도 궁극적으로는 NGS 기술로 대체될 것이라는 전망도 나오고 있다.

또한 NGS 기술은 다양한 응용분석이 가능하여 염기서열 분석 외에도 유전자 발현분석, 전사체 분

석, 후성유전학 분석, metagenome(미생물종) 분석 등이 하나의 분석기에서 가능한 장점이 있어 영양유전체 연구에서도 보다 다양한 연구목적에 효율적으로 적용될 것으로 기대된다.

유전자 발현분석 연구 분야에서도 NGS 기술은 기존의 분석법에서 나타난 여러 가지 제한점을 보완하면서 정량과 정성이 가능한 data 획득을 통해 다양한 컨디션에서의 유전자 발현 양상분석이 가능해져 영양유전학 연구에서도 영양성분이 체내의 유전자 발현양상에 미치는 광범위한 탐색을 통한 기능성 식품개발에 가능성을 높이는데 기여하고 있다.

후생유전학(epigenetics) 분야는 기능성 유전체학 연구 분야의 핵심 분야로 유전자의 구조적 변화없이 단백질 코딩영역이나 전사조절부위에 나타나는 변화를 연구하는 것으로 NGS 기술을 이용하여 DNA methylation 분석의 data coverage가 높아지면서 영양소, 환경적인 요인에 의해 유전자 발현이 달라지는 양상, 즉 기능성식품 섭취효과를 후생유전학적

측면에서 규명하고자 하는 연구도 활발히 진행되기 시작했다.

또한 지금까지의 metagenomics와 microbial diversity 연구는 흙, 수질 등의 환경적 시료를 이용한 미생물의 종류와 양을 규명하는 환경미생물학 연구가 주로 시행되었으나 2010년 Nature지에 124명의 유럽인의 장내 미생물종에 대한 NGS 분석결과가 발표되고 MetaHIT(metagenomics of the human intestinal tract) project가 진행되면서 장내 미생물 외에도 구강, 코 점막, 피부 등의 미생물을 NGS 기법으로 분석하여 질환발생과의 연관성에 대한 연구에 적용되기 시작하였다.

질환에 따라 장내 미생물 종의 분포가 달라지는 것이 규명되면 이를 변화시키기 위한 기능성 식품의 개발도 활성화될 것으로 기대된다.

결 론

대규모의 시료로부터 수집된 유전체 정보는 서로 다른 증상이나 질병의 진행과 연관된 유전적인 특징을 규명하는데 중요하며 궁극적으로 맞춤형 치료법과 새로운 약품이나 기능성 식품개발로 연결될 것이다.

유전자 전장분석이나 NGS 기술의 일반화와 함께 개인 유전체 정보를 보다 단시간 내 효율적으로 알 수 있다면 맞춤의료, 맞춤영양에 한발 더 다가설 수 있을 것이다.

개인 맞춤영양 실현을 위해서는 대용량 유전체 정보와 다양한 기능 유전체 연구결과들을 융합적으로 다룰 수 있는 생물정보학 및 유전학적 연구 환경 조성도 중요하다.

또한 영양유전학분야와 관련 식품업계에서도 유전연구 흐름의 변화에 맞춰 유전자 전장분석이나 NGS 기술을 효과적으로 도입하기 위한 연구자 양성과 정보획득에 지속적인 관심을 기울여야 할 것이다.

● 참고문헌 ●

1. Ferguson LR, Nutrigenomics approaches to functional foods, *J Am Diet Assoc*, **109**(3), 452-8, 2009
2. Ordovas JM, Mooser V, Nutrigenomics and nutrigenetics, *Curr Opin Lipidol*, **15**(2), 101-8, 2004
3. Lovegrove JA, Gitau R, Personalized nutrition for the prevention of cardiovascular disease : a future perspective, *J Hum Nutr Diet*, **21**(4), 306-16, 2008
4. Raqib R, Cravioto A, Nutrition, immunology, and genetics : future perspectives, *Nutr Rev*, **67**(2), S227-36, 2009
5. García-Cañas V, Simó C, León C, Cifuentes A, Advances in Nutrigenomics research : novel and future analytical approaches to investigate the biological activity of natural compounds and food functions, *J Pharm Biomed Anal*, **51**(2), 290-304, 2010
6. Hirschhorn JN, Daly MJ, Genome-wide association studies for common diseases and complex traits, *Nat Rev Genet*, **6**(2), 95-108, 2005

7. Wellcome Trust Case Control Consortium, Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls, *Nature*, **447**(7145), 661-78, 2007
8. Watkins H, Farrall M, Genetic susceptibility to coronary artery disease : from promise to progress, *Nat Rev Genet*, **7**(3), 163-73, 2006
9. Reinehr T, Hinney A, Nguyen TT, Hebebrand J, Evidence of an influence of a polymorphism near the INSIG2 on weight loss during a lifestyle intervention in obese children and adolescents, *Diabetes*, **57**, 623-6, 2008
10. Lu Qi, Marilyn CC, Cuilin Z, Frank BH, Genetic predisposition, Western dietary pattern, and the risk of type 2 diabetes in men, *Am J Clin Nutr*, **89**, 1453-8, 2009
11. Metzker ML, Sequencing technologies-the next generation, *Nat Rev Genet*, **11**(1), 31-46, 2010
12. Mardis ER, The impact of next-generation sequencing technology on genetics, *Trends Genet*, **24**(3), 133-41, 2008
13. Wheeler DA, Srinivasan M, Gibbs RA, Rothberg JM et al., The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing, *Nature*, **452**(7189), 872-6, 2008
14. Ansorge WJ, Application of next-generation sequencing technologies in functional genomics, *N biotechnol*, **25**(4), 195-203, 2008
15. Kim JI, Ju YS et al., A highly annotated whole-genome sequence of a Korean individual, *Nature*, **460**(7258), 1011-5, 2009
16. Campi3n J, Milagro FI, Mart3nez JA, Individuality and epigenetics in obesity, *Obes Rev*, **10**(4), 383-92, 2009 Jul
17. Junien C, Nathanielsz P, Report on the IASO Stock Conference 2006 : early and lifelong environmental epigenomic programming of metabolic syndrome, obesity and type II diabetes, *Obes Rev*, **8**(6), 487-502, 2007
18. Willner D, Furlan M, Haynes M, Conrad D, Rohwer F et al., Metagenomic analysis of respiratory tract DNA viral communities in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis individuals, *PLoS One*, **4**(10), e7370, 2009
19. Qin J, Li R, Raes J, Bork P, Ehrlich SD, Wang J, A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing, *Nature*, **464**(7285), 59-65, 2010

권 대 영 이학박사

소 속 : 한국식품연구원 바이오제론연구단

전문분야 : 기능성, 식품BT기술

E-mail : dykwon@kfri.re.kr

T E L : 031-780-9230