

후생유전학과 식품

Epigenetics & Food

박재호 | 바이오제론연구단

Jae-Ho Park | Biogeron Food Technology Research Group

서론

후생유전학은 유전정보를 이루고 있는 염기서열의 변화 없이 다음 세대에 전달되는 유전자 발현 변화를 연구하는 것이다. 이런 생소한 후생유전학과 우리가 섭취하는 식품과 무슨 관련이 있는지의 문이 생길 수 있을 것이다. 본 기고를 통해 간략하게 식품이 후생유전에 영향을 주며 나아가 질병 발병, 그리고 다음 세대의 건강과도 관련이 있음을 알기를 바라며 글을 시작한다.

해외 이주민 역학조사에 의해 밝혀진 후생유전과 건강 및 질병 관계

1960년대 고혈압, 당뇨, 관절염, 심혈관계 질환 등 여러 질병들이 유전학적 요소 이외에 섭취 식품 등 환경적 요소에 의해 발병률이 달라지게 됨이 알

려졌다. 이러한 개념은 현재까지 유효성을 가지고 있으며, 단순 유전질환이 아닌 경우 환경적 요소(식이, 운동, 스트레스 등)의 중요성은 큰 부분을 차지하게 된다. 최근 발표된 역학 조사의 결과도 이를 잘 반영하고 있음을 알 수 있다. 본토 일본인과 선조가 브라질로 이주하여 브라질에 생활 근거를 둔 일본인에 관한 연구를 살펴보자. 일본 거주 조사자에 비해, 브라질에서 태어난 일본인 2세대/3세대와 다시 일본으로 귀국한 브라질 태생 일본인 2세대/3세대에서 비만의 비율이 19% 높게 나타났다. 이 역학 조사의 중요 의미 중 하나는 환경적 요소가 비만 발생에 중요 요소로 작용을 하고 있으며, 나아가 관련 질병과도 연관성이 높다는 것이다. 조사 대상자 모두 일본인 부모에서 태어난 사람들로 본토 일본인 그룹과 브라질 거주 일본 그룹 사이에서 유전적 차이는 일본인 개개인 사이에서의 차이보다 크지 않다. 즉 비만, 높은 중성 지방 차이는 환경적 요소에 의해 크게 좌우됨을 보여주

고 있다. 다른 중요한 부분은 이주민 1세대(9%)가 아닌 대부분 2세대(72%) 또는 3세대(19%)의 결과라는 점이다. 즉 환경적 요소에 의한 영향이 다음 세대로 전달되어 나타난다는 점이다.

다른 역학 조사에서는 보다 광범위한 대사관련 질병과의 연관성을 보여주고 있다. 본토 일본인과 미국에서 태어난 일본인 사이에서 고혈압, 중성지방, 고지혈증, 당뇨 비율이 통계적으로 유의하게 증가함을 보여주고 있으며 전 연령대(30~89세)에서 동일한 현상이 관찰되었다. 앞선 조사와 유사한 결과(환경적 요소, 세대 전달)를 보이고 있으며, 다음 세대에서 그 현상이 지속되는 유전적 요소의 특성을 가지고 있음을 알 수 있다.

위에서 살펴 본 예와 더불어 여러 연구에서 환경적 요소에 의한 건강과 질병 발병 관련 연관성은 증명되었다. 나아가 환경적 요소에 의한 영향이 다음 세대로 전달되는 것을 알 수 있다. 그렇다면 어떤 경로를 통해 우리가 섭취하는 식품이 위와 같은 현상을 유도할 수 있는 것일까?

다음 세대에 전달되는 식품섭취 효과

위에서 환경적 요소가 건강 및 질병 발병에 주는 영향을 살펴보았다. 다음으로 환경적 요소 중 식품섭취에 의한 영향을 살펴보도록 하자. 1971년 Grauel 그룹은 단백질을 제한한 사료를 임신 1개월 전부터 암컷 rat에 제공한 후 다음 세대의 뇌의 무게와 세포 수를 관찰하였다. 대조군에 비해 현저하게 뇌 무게가 감소하였으며 세포 수 또한 줄어들음을 확인하였다. 이 연구는 섭취하는 식품이 다음

세대 건강에 영향을 줄 수 있음을 보여주는 직접적 증거라 할 수 있다. 또한 저단백질 사료에 의한 영향이 정상 사료 공급 후에도 3세대까지 미칠 수 있음이 1975년 Sheppard 그룹에 의해서 밝혀졌으며, 최근에는 glucose 대사 또한 3세대까지 영향을 받음이 밝혀졌다. 즉 지금 여러분이 섭취하는 식품에 의해 자녀, 손자, 증손자까지 영향을 받을 수 있음을 보여주고 있으며, 현재의 식습관을 고치더라도 증손자 대에 가서야 그 효과를 볼 수 있음을 보여주는 증거라고 할 수 있다. 더욱 놀라운 것은 대사나 내분비 관련 문제 뿐 아니라 모험심, 소음 반응 등 일상적인 행동 양식에도 영향을 주는 것으로 알려졌다. 이러한 것을 미루어 판단하면, 선조들의 지혜 중 '태교'라 하여 음식에 대한 제한을 두는 것을 단순한 샤머니즘으로 정의하기에는 과학적 증거들이 너무 많아, 오히려 선조들의 혜안에 감사해야 할 것이다.

식품 섭취의 영향이 다음 세대 대사, 내분비, 행동에 영향을 주는 결과에 대한 해석이 쉽지만은 않았다. 대사, 내분비, 행동 등은 수시로 변할 수 있는 지표들로 일상의 생활에서 큰 폭의 차이를 보여주고 있기 때문이다. 그러나 분자생물학, 유전학 등의 학문 발전으로 보다 직접적 결과를 1990년대에 얻을 수 있었다. Cooney그룹은 임신 중인 mouse에 methyl 보충제를 제공한 경우 다음 세대 털 색에 영향을 주는 것을 유전학적 실험을 통해 밝혔다. 나아가 임신 중 섭취한 음식에 의한 다음 세대 털색 변화는 후생유전적 기작인 '각인(imprinting)'에 의해 기인함을 통계적으로 분석하여 제시하였다.

앞선 연구에는 특정 전구물질의 섭취로 인한 각인이라는 기작을 통해 후세대에 미치는 영향을 살

펴보았는데, 일상적으로 섭취하는 식품도 후세대에 영향을 주는지 의문이 생길 것이다. 이에 대한 해답을 얻기 위해 많은 연구가 되어 있는 식품인 콩에 대한 연구 결과들을 살펴보도록 하자. 콩 및 콩 가공 식품에 포함된 isoflavone은 생체 신호전달계에 영향을 주어 세포의 다양한 생물학적 반응을 유도한다. 콩에 포함된 isoflavone 중 대표적인 genistein은 동물실험을 통해 유방암, 전립선암 유발을 억제하는 효과가 있는 것으로 밝혀졌다. 이 연구결과는 1993년 수행된 역학조사 결과인 미국 출생 아시아 여성의 유방암 발생이 본국 출생 아시아 여성보다 높은 현상을 이해하는데 실마리를 제공하여 높은 콩류 섭취에 기인한 암발생을 변화로 해석되고 있다. 또한 미국 출생 조부모를 둔 조사자의 경우 본국 출생 조부모를 둔 경우보다 유방암 발생률이 50%나 증가함을 보여주고 있다. 즉 현재대의 질병 발병이 선조들의 섭취 식품에 의해 영향을 받을 수 있음을 보여주는 연구로 이해할 수 있다. 그러나 역학조사의 내재적 한계로 인하여 섭취

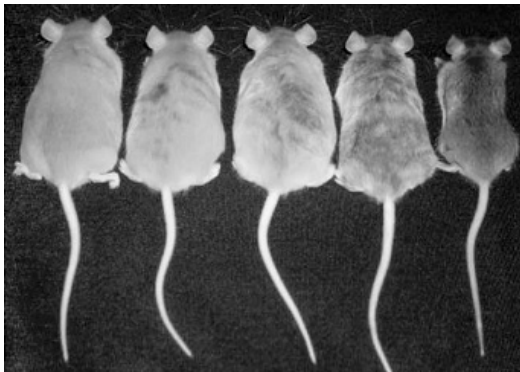


그림 1. Genistein 섭취에 의한 후세대 털색 변화 (노란색, 미약한 얼룩, 보통 얼룩, 심한 얼룩, 암회색)

된 식이에 의한 영향만을 평가하기에는 부족한 부분이 있다. 즉 운동량, 스트레스 등 다른 환경적 요인의 영향을 배제하기 어려운 문제가 있는 것이다. 이러한 문제를 극복하기 위한 노력의 결과로 2006년 Jirtle그룹은 생쥐를 이용하여 유전학적 접근방법으로 특정 전구물질이 아닌 콩에 함유된 genistein섭취가 후세대의 털색에 영향을 주는 것을 확인하였다. 또한 후세대의 비만 발생률이 줄어드는 것을 보여 주어 질병 및 건강에도 영향을 미치는 것을 밝혔다. 이 연구에서는 genistein을 섭취한 생쥐의 후세대들은 대조군과 비교하여 암회색 털색을 갖는 비율이 높아졌고 노란색 털색 비율은 낮아졌다(그림 1). 나아가 후세대 생쥐들의 체중은 털색과 관련이 있어, 암회색 털색을 갖는 생쥐의 체중이 가장 적게 나감을 60일 동안의 관찰을 통해 알 수 있었다(그림 2). 즉 질병과 깊은 관련이 있는 현재의 체중이 앞선 세대의 식이에 의해 영향을 받는 것을 보여주는 증거라 할 수 있다.

이 연구에서 주목해야 할 점은 앞선 연구에서

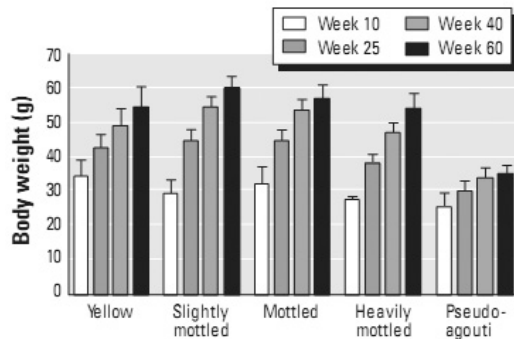


그림 2. Genistein 섭취에 의한 후세대 체중 (yellow: 노란색, slightly mottled: 미약한 얼룩, mottled: 보통 얼룩, heavily mottled: 심한 얼룩, pseudo-agouti: 암회색)

통계적으로 제시된 ‘각인’이라는 기작을 통해 털색 및 체중에 영향을 준다는 것을 실험적 증거를 제시하였다는 것이다. 유전자 부위 9군데 염기서열의 메틸화가 증가함에 따라 후세대의 털색은 노란색에서 암회색 비율이 높아지게 되었다. 이 실험은 메틸화의 직접적인 전구물질이 아닌 식품에 함유된 성분에 의해 후세대 염기서열의 메틸화 변화가 유도되어 궁극적으로 후생유전적 변화를 야기시켰고 털색과 체중에 영향을 주게 됨을 보여준 것이다.

현재 섭취하는 식품이 후세대의 후생유전적 변화를 유발시켜 건강 및 질병에 큰 영향을 주는 것을 여러 연구를 통해 살펴 보았다. 계속 언급된 ‘후생유전학’이 무엇인지에 대해 간략하게 소개를 하여 이해를 돕고자 한다.

후생유전학 연구

서론에서 간략하게 ‘후생유전학’이란 염기서열 변화 없이 후세대에 전달되는 유전자 발현에 변화를 주는 현상을 연구하는 분야로 소개를 하였다. 간단한 예로 여성의 경우 XX 성염색체를 가지고 있으나 둘 중 하나의 X염색체에서는 유전자 발현이 활발하게 일어나고 다른 하나는 일반적으로 비활성 상태로 유지된다. 이러한 X chromosome inactivation은 후생유전학 분야에서 다루는 paramutation, genomic imprinting, chromosome remodeling/histone modification, neochromosome formation, position effect variegation 등 여러 분야에서 활발한 연구가 진행되는 부분이다. 후생유전학에서 다루는 현상들은 일반적 멘델의 유전법칙으

로 설명하기 어려운 분야들로 이루어졌으며, 그 현상에 대한 다양한 해석이 이루어지고 있다. 또한 후생유전적 변화에 의한 다양한 질병 유발이 보고되어 그 중요성이 높다고 할 수 있다.

앞선 연구 결과들에서 언급된 메틸화에 의한 각인(genomic imprinting)에 대해서 알아보도록 하자. 일반적으로 우리는 부계와 모계의 유전 정보를 받고 동등한 역할을 한다고 알고 있으나, 후생유전학적 측면에서 보면 사실이 아니다. 현재까지 알려진 약 200여개의 각인 유전자는 부계 또는 반대로 모계 유전자만이 발현 되어지는 것으로 알려졌다. 만약 각인 유전자들의 발현이 올바르게 조절되지 않으면 Bechwth-Wiedemann, Angelman, Prader-Willi 질병 등이 발생하며 암도 유발함이 알려졌다. 최근 지방대사에 문제를 갖는 Niemann-Pick 질병에서도 각인 현상이 밝혀졌듯이 genomic imprinting은 우리의 건강 및 질병과 밀접한 연관이 있음을 알 수 있다. 각인에 관여하는 기작을 간단하게 살펴보면, 염기서열 중 cytosine과 guanine의 연속 염기로 이루어진 CpG의 cytosine에 메틸기가 붙어 유도되는 것으로 알려졌다. 즉 메틸기가 붙어 유전자 발현에 필요한 여러 단백질들의 결합을 방해하여 유전자 발현이 억제되는 현상으로 간략하게 이해할 수 있다. 1990년대 후반 여러 암발생 연구 결과에서 보면, 정상 세포에서 발현되어지는 암억제 유전자들이 CpG 메틸화가 진행되어 발현되지 못하고 결국 암이 발생하는 것으로 알려졌다.

각인 현상에 있어서 또 다른 중요한 점은 생식세포와 체세포에서 차이가 있다는 것이다. 체세포의 경우 부계와 모계의 후생유전학적 정보가 그대로 보존되어진다. 그러나 생식세포는 본인의 성에 의

해 다시 후생유전학적 정보를 새로이 제공해야 한다. 그래야 후손에게 부계 또는 모계의 후생유전학적 정보를 물려 줄 수 있다. 이 부분에서 중요한 점은 발생 중 생식세포에서 후생유전학적 정보가 지워지고 다시 입력되는 반응에 대한 이해이다. 따라서 발생 중 생식세포의 후생유전학적 정보가 영향을 받으면 후세대에도 그 영향을 받게 되는 것이다. 이것은 앞선 연구결과에서 살펴보았듯이 2~3세대까지 지속되는 식품 섭취의 영향에 대한 좋은 설명이 될 것으로 보인다.

각인 현상에서 살펴 볼 마지막 사항은 몸을 이루는 세포에 따라 각인 정도가 다르다는 것이다. 각인에 의한 암의 경우 특정 세포에서 각인 조절이 잘못되어 세포 증식이 제어가 안되는 상황인 경우로, 임상 치료에 탈메틸화 약물이 암치료제로 사용되고 있다. 이 경우를 살펴보면 메틸화에 의한 각인 현상은 가역적인 반응으로 이해될 수 있으며, 식품 섭취와 같은 환경적 요소에 의해 충분히 메틸화에 영향을 주고 궁극적으로 유전자 각인 상태를 변화시킬 수 있음을 알 수 있다. 즉 후생유전학적 정보가 섭취 식품에 의해 변화되고 또한 다음 세대로 전달 될 수 있다는 점을 기억하기 바란다.

식품분야의 후생유전학적 접근

위에서 식품 섭취에 의한 후세대의 건강, 질병 관련성을 후생유전학적 측면에서 간략하게 살펴보았다. 앞으로 이 부분에서 해결해야 할 여러 숙제들에 대해 논의하고 식품분야가 나아갈 방향에 대해서 이야기하면서 글을 마치고자 한다.

식품 섭취에 의한 전체 유전정보의 후생유전 상

태 변화를 빠르고 정확히 판단할 수 있는 기술 개발이 필요하다. 현재 염기서열 메틸화를 측정할 수 있는 chip 분석이 활용되고 있으나, 전체 메틸화 정보를 포함하고 있지 않으며 정량적 확인에 있어서 기준 및 표준이 확립되어 있지 않다. 식품에 의한 후생유전학 연구를 위해서는 먼저 해결되어야 할 기본적인 부분으로 이에 대한 연구가 이루어져야 될 것이다.

다음으로 식품 섭취 종류 및 양에 의해 후생유전 상태 변화를 확인하고 그 영향이 유해한지 무해한지에 대한 평가가 이루어져야 한다. 나아가 식품의 특성상 혼합적 섭취로 인한 영향을 살펴 보아야 할 것이다. 특정 성분이 후생유전 상태를 변화시킨다 하더라도 다른 성분에 의해 그 역할이 억제되거나 더욱 강화 될 수 있기 때문이다. 또한 아무 효과 없던 성분들이 모여 큰 변화를 유발 할 수도 있기에 식품 섭취의 후생유전적 변화에 대한 연구를 신중하게 접근해야 할 것이다.

식품 섭취로 후생유전 상태의 변화를 유도하여 질병이 발생하는 기작 연구를 수행하여야 할 것이다. 즉 어떤 유전자 발현과 관련성이 있는지, 어떤 생체 신호 전달계가 작용하는지에 대한 기본 연구가 필요하다고 할 수 있다. 이는 복합적 식품 섭취의 영향을 이해하는데 도움이 되고 나아가 전체 생체 반응 시스템에서 식품이 갖는 역할을 예측 가능하게 하고, 유해한 영향을 미리 판단할 수 있게 해주어, 건강한 삶 및 질병 예방에 필요한 부분이라 할 수 있다.

마지막으로 후세대에 전달되는 식품 섭취의 영향에 대한 연구도 간과하지 말아야 한다. 앞서 논의 되었던 연구 결과에서 볼 수 있었듯이 현재의 식품 섭취가 2~3세대 후 자손의 건강에 영향을 줄

수 있음을 알 수 있었다. 이 부분을 보강하여 식품 섭취 종류, 양에 따른 후세대 후생유전 변화 정도, 지속 시기 등에 대한 면밀한 검토를 구체적인 결과를 얻어 미래를 위한 현재의 식단 구성에 반영하여야 할 것이다.

● 참고문헌 ●

1. Benyshek DC, JoGuhnston CS, Martin JF, Glucose metabolism is altered in the adequately-nourished grand-offspring (F3 generation) of rats malnourished during gestation and perinatal life, *Diabetologia*, 49(5), 1117-1119, 2006
2. Donlinoy DC, Weidman JR, Waterland RA, Jirtle RL, Maternal genistein alters coat color and protects Avy mouse offspring from obesity by modigying the fetal epigenome, *Environ Health Perspect*, 114(4), 567-572, 2006
3. Lamartiniere CA, Cotroneo MS, Fritz WA, Wang J, Mentor-Marcel R, Elgavish A, Genistein chemoprevention: timing and mechanisms of action in murine mammary and prostate, *J Nutr*, 132(3), 552S-558S, 2002
4. Mayer J, Thomas DW, Regulation of food intake and obesity, *Science*, 156, 328-337, 1967
5. Schwingel A, Nakata Y, Ito LS, Chodzko-Zajko WJ, Erb CT, et al., Central obesity and health-related factors among middle-aged men: a comparison among native Japanese and Japanese-Brazilians residing in Brazil and Japan, *J Physiol Anthropol*, 26(3), 339-347, 2007
6. Stewart RJ, Preece RF, Sheppard HG, Twelve generations of marginal protein deficiency, *Br J Nutr*, 33(2), 233-253, 1975
7. Wolffe AP, Matzke MA, Epigenetics: regulation through repression, *Science*, 286, 481-486, 1999
8. Wolff GL, Kodell RL, Moore SR, Cooney CA, Maternal epigenetics and methyl supplements affect agouti gene expression in Avy/a mice, *FASEB J*, 12(11), 949-957, 1998
9. Yoneda M, Yamane K, Jitsuiki K, Nakanishi S, Kamei N, et al., Prevalence of metabolic syndrome compared between native Japanese and Japanese-Americans, *Diabetes Res Clin Pract*, 79(3), 518-522, 2008
10. Zamenhof S, Van Marthens E, Crauel L, DNA (cell number) in neonatal brain: second generatin (F2) alteration by maternal (F0) dietary protein restriction, *Science*, 172, 850-851, 1971
11. Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, Hildesheim A, Nomura AM, et al., Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women, *J Natl Cancer Inst*, 85(22), 1819-1827, 1993

박재호 이학박사

소 속 : 한국식품연구원 바이오제론연구단

전문분야 : 유전학, 지질 대사 및 조절, 혈관 생성 조절

E-mail : jaehoparkmail@gmail.com

T E L : 031-780-9337