



영상 유전학 (Imaging genetics)을 통한 질병 분석

1. 서론

최근 20여 년간 뇌 영상학과 분자 유전학은 비약적으로 발전하였다. 이로 인하여 뇌 영상 분석과 유전학 연구를 서로 연관 지어 진행하는 흐름이 급격히 늘어나고 있다. 예를 들어, 2012년 연구에서는 알츠하이머병과 해마(hippocampus)의 크기에 영향을 미치는 유전적 요인에 대하여 조사하는 연구가 진행되었다. 뇌 영상학적으로 해마의 크기의 감소하는 것은 알츠하이머병의 가장 대표적인 현상이다. 알츠하이머병 환자 뇌의 해마 크기가 감소하는 특성을 갖고 있는 유전자와의 연관성을 찾음으로써 알츠하이머병의 새로운 유전적 요인을 발견하였다^[1]. 이렇게 영상 의학적 현상과 유전적 분석을 동시에 사용하는 연구를 영상 유전학이라 한다(<그림 1>).

대부분의 유전학에서는 질병의 유무, 표현형질에 의한 질병의 형질 발현 원인 규명 등을 연구해왔다. 유전자의 분석에서 의미 있는 결과를 얻기 위해서는 많은 수의 표본이 필요하다. 하지만 많은 수의 유전자를 처리하기 위한 검정과정의 증가로 인해 결국 이로 인해 발생하는 다중 비교 문제는 연구를 진행함에 있어 큰 어려움 된다.

이러한 어려움을 극복하기 위한 방법은 중간 표현 형질 (intermediate phenotype)을 사용하여 규명하는 것이다. 생물학적, 영상학적으로 질병에 연관되어 있는 형질을 중간 표현 형질로 사용함으로써 더 긴밀한 연결고리를 찾을 수 있다^[3]. 또한 긴밀한 중간 표현 형질을 사용하면 적은 표본만 사용하여도 통계적으로 높은 신뢰도를 얻을

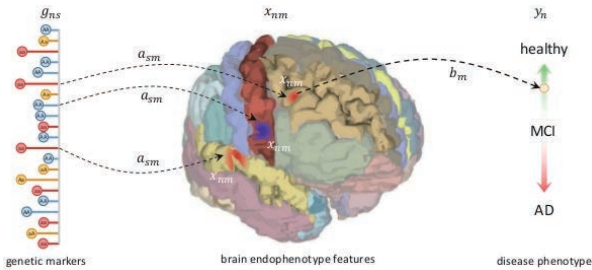
뇌 영상학과 분자 유전학은 비약적으로 발전하였다. 이로 인하여 뇌 영상 분석과 유전학 연구를 서로 연관 지어 진행하는 흐름이 급격히 늘어나고 있다.



김만수
성균관대학교
휴먼CT융합학과



박현진
성균관대학교
전자전기공학부



〈그림 1〉 영상 유전학의 전체적인 흐름^[2]. 1) 질병(y_n)에 영향을 미치는 영상학적 지표(x_{nm})를 찾는다. 2) 영상학적 지표(x_{nm})을 중간 표현 형질로 사용한 유전자 분석을 통하여 질병에 영향을 미치는 유전적 요인을 찾는다.

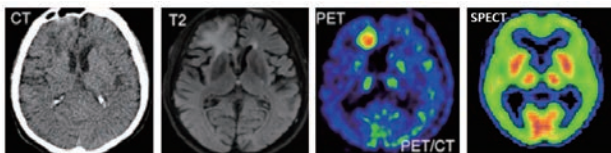
수 있으며, 중간 단계를 사용하여 다중 비교문제도 줄일 수 있다^[4].

본 글을 통해 소개하고자 하는 영상 유전학은 뇌 자기공명영상 분석과 유전자분석을 이용해 어떤 형질에 영향을 미치는 영상 생체 지표(imaging biomarker)와 유전적 위험 요소(genetic risk factor)을 동시에 분석 방법을 소개한다. 이 방법에 대한 구체적인 소개는 자기공명영상 기반의 뇌 영상 분석법, DNA 염기서열을 이용한 Single nucleus polymorphesim (SNP) 분석법, 영상 유전학 분석법 순서로 살펴본다.

II. 관련 연구

1. 뇌 영상 분석

뇌 영상 분석을 이해하기 위해서는 영상의학에 이용되는 대표적인 영상 장비와 영상에 대한 기본적인 정보에 대한 이해가 필요하다.



〈그림 2〉 CT, T2-MRI, PET, SPECT 에 대한 뇌 영상. CT는 뼈에 대한 구조적 영상이 정확한 반면 뇌 조직에 대한 영상은 모호하다. T2-MRI는 뼈보다는 뇌 조직에 대한 영상을 선명하게 볼 수 있다. PET과 SPECT은 암과 같은 특정 조직 활성도를 영상으로 볼 수 있다.

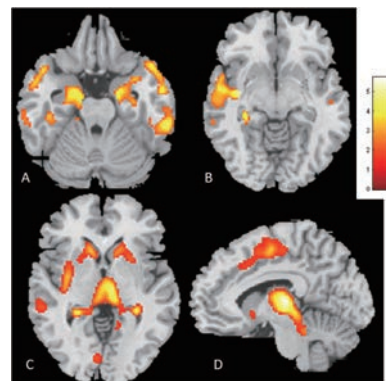
우선, 영상의학에서 이용되는 대표적인 영상 진단 기기로는 가장 오랜 기간 사용되고 있는 X-Ray, 3차원 X-ray라고 불릴 수 있는 컴퓨터 단층 촬영 영상(computed tomography, CT), 방사선 동위 원소를 포함한 조영제를 이용한 양전자 방출 단층 촬영 영상(positron emission tomography, PET), 수소 원자의 자기 공명 현상을 이용한 자기 공명 영상(magnetic resonance image, MRI) 등이 있다(〈그림 2〉).

뇌 영상의 기본적인 정보는 조직 영상(histology image)과 같은 예외적인 경우를 제외하고는 일반적으로 복셀(voxel)기반으로 저장되어있다. 복셀에는 영상의 밝기 값 정보가 존재하고 뇌 영상 분석은 이 밝기 값들을 분석하는 것을 기본으로 한다. 가장 보편적인 분석법으로는 형태 계측 분석법으로 복셀 기반 혹은 관심영역(region of interest, ROI)기반의 밝기 값, 부피, 두께를 계측하여 비교 방법이 있다.

뇌 영상 분석의 대표적인 기법은 복셀 기반 형태 계측법이다. 이 기법에서 관심 영역의 뇌 변형의 정도를 복셀단위로 측정하여 분석한다.

2. 형태 계측 분석(morphometry)

형태 계측 분석법은 계측 대상에 따라 복셀의 밝기 값을 분석하는 복셀 기반 형태 계측 분석법(Voxel-based morphometry, VBM)이 있고 뇌 영상의 생물학적인 구조기반으로 분석하는 변형기반 형태 계측 분석법(Deformation-based morphometry, DBM), 표면기반 형태 계측 분석법(Surface-based morphometry, SBM)



〈그림 3〉 간질 환자의 복셀 기반 형태 계측 분석법을 통한 뇌 부피의 변화 관찰 결과



등이 있다.

이 중 가장 대표적이 분석법은 복셀 기반 형태 계측인데, 이는 관심영역의 뇌 변형에 대하여 복셀 단위의 형태 변화를 통계적으로 분석하는 뇌 영상 분석 기술이다(〈그림 3〉). 복셀 기반 형태 계측에서는 개개인의 뇌 영상을 표준 정규화 공간에 영상 정합함 인접한 영역에 있는 밝기 값을 이용하여 공간 정규화 보정을 한다. 그 후 3차원 뇌 영상간의 각각의 복셀에 대한 부피의 변화량 및 밝기 값을 비교 분석하여 차이를 알아보는 방법이다.

복셀 기반의 형태 계측 분석법을 이용한 가장 대표적인 일화로는 영국 런던 택시 운전사들의 해마 구조를 분석한 것이다^[5]. 런던은 전 세계에서 가장 길이가 복잡한 도시 중 하나이다. 하지만 런던의 택시 기사들은 내비게이션이 없음에도 목적지에 무리 없이 도착한다. 이런 런던의 택시 운전사들의 뇌를 복셀 기반 형태 계측 분석법을 적용한 결과, 해마 뒷부분은 정상인에 비해서 크고, 앞부분은 정상인에 비해서 작음이 밝혀졌다. 본 연구를 통해서 해마가 런던의 택시 운전사들의 우수한 공간 항해 능력과 관계가 있음을 밝혔다.

3. 뇌 연결망 분석

최근 인간의 뇌를 분석하기 위해서 뇌 영상학에서는 연결망 분석 이론을 도입하였다^[6]. 뇌 연결망 분석 이론에

〈표 1〉 뇌 연결망 분석의 주요 특징 값들과 정의

연결망 분석 값	정의
Degree	한 영역에서 연결되어 있는 모든 연결들의 합
Shortest path length	한 영역에서 다른 영역까지의 가장 짧은 연결
Clustering coefficient	한 영역에서 이웃 영역 사이에 관측된 연결과 모든 가능한 연결의 비율
Characteristic path length	한 영역에서 다른 영역으로 연결할 때 거치는 평균적인 최소 연결의 개수
Betweenness centrality	한 영역을 지나가는 모든 shortest path의 합
Closeness centrality	한 영역에서 연결되어있는 모든 연결의 합의 역수 값

서 뇌는 각 영역은 유기적으로 연결된 대규모 복합 연결망으로 가정하고 있으며, 이 연결망에서 인지, 운동, 감정, 연산 처리과정을 유기적으로 연결된 뇌 영역 간의 정보 교환과 통합을 통해서 이루어진다고 설명하고 있다.

뇌 연결망 분석은 전통적인 영상의학 분야에서 이용되는 뇌 영상을 이용한다. 기능적 자기공명영상, 양전자 단층촬영 영상, 확산텐서영상과 같은 뇌 전체 영상을 영역 수준의 연결망 분석을 통해서 연결망 분석 값을 계산하여 뇌의 상태를 알아보는 방법이다(〈표 1〉).

질병이 있는 사람의 뇌와 건강한 사람의 뇌는 서로 다른 뇌 연결망 특성을 보인다. 최근 양전자 단층 촬영 영상을 이용한 연구에 의하면, 널리 연구되어 사용되는 기능적 자기공명영상과 확산텐서영상과 같은 영상 이외에도 양전자 단층 촬영 영상과 같은 다른 영상방법에도 적용하여 뇌 연결망 분석을 할 수 있다고 발표하였다. 이를 통해 다양한 질병에 대해 적용이 가능하며 각 뇌 영역의 특성과 상호작용을 살펴봄으로써 보다 정확한 진단과 치료 결과 추적이 가능해질 것이라 전망하였다^[7].

최근 인간의 뇌를 분석하기 위해서 뇌 영상학에서는 연결망 분석 이론을 도입하였다^[6]. 뇌 연결망 분석 이론에서 뇌는 각 영역은 유기적으로 연결된 대규모 복합 연결망으로 가정하고 있으며, 이 연결망에서 인지, 운동, 감정, 연산 처리과정을 유기적으로 연결된 뇌 영역 간의 정보 교환과 통합을 통해서 이루어진다고 설명하고 있다.

4. 유전학(Genetics)

임상의학의 주제인 질병의 원인을 규명하는 방법들 중 최근에 각광받고 있는 분석방법은 Genome-wide association study (GWAS)다. 이 방법은 어떤 표현형질을 이용해서 표현형질과 연관된 유전자를 찾는 개념을 이용하고 있다.

GWAS는 common disease, common variants (CDCV) 가설에 과학적 기반을 두고 있다. 이 가설에 의하면 알츠하이머, 당뇨병, 파킨슨병 등과 같은 흔한 복합 질병은 흔한 변이 몇 개로만으로도 연관이 가능하다는 것이다.

GWAS는 다양하고 보편적인 질병을 대상으로 연구들이 활발하게 진행되고 있고 최근에는 질병이 아닌 인간의 노화와 같은 기본적인 현상에 대해서도 연구 중이다. 국

제적인 협력단체인 Enhancing Neuro Imaging Genetic through Meta Analysis (ENIGMA)에서는 노화와 관련된 뇌 기능(움직임, 학습, 기억 등)과 그에 영향을 미치는 유전적 요인을 발표하였다^[8].

인간 게놈 프로젝트(Genome project)가 끝나면서 SNP와 유전자들과의 연관성을 알게 되었고 200만개 이상의 SNP를 한 번에 얻을 수 있는 마이크로어레이 기술이 발달하면서 SNP전체를 활용한 유전자 분석이 GWAS를 통해 가능하게 되었다. 비록 GWAS는 개개의 희소한 변이를 모두 찾아내기는 어렵지만 어떤 형질과 관련된 총체적인 유전자 분석이 가능함으로써, 질병의 공통적이고 보편적인 원인 유전자를 찾아내는데 유용한 방법이다.

GWAS 분석기법은 대규모 유전자 정보로부터 주어진 표현형질에 관련된 유전자를 찾는다.

III. 영상 유전학(Imaging genetics)

영상 유전학 연구를 진행하기 위해서는 먼저 상황에 맞는 중간 표현 형질을 찾아야 한다. 알맞은 중간 표현 형질에 대한 조건은 1) 질병과의 연관성, 2) 표현 형질의 높은 유전율이 있다^[9].

2013년 진행된 연구에서는 회백질의 부피를 이용하여 정신분열증에 영향을 미치는 유전적 요인에 대하여 조사하였다. 본 연구에서는 회백질의 부피를 중간 표현 형질로 선정하였다. 기존의 많은 뇌 영상학 연구에서 회백질의 부피가 정신분열증의 발병과 밀접한 연관이 있다고 조사되었고 유전학적으로 선대로부터 유전될 확률이 높은

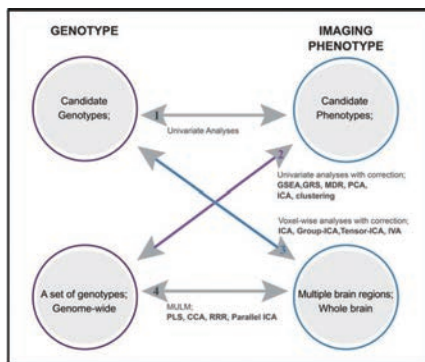
생물학적 요소라고 밝혔기 때문이다^[10]. 따라서 회백질의 부피는 정신분열증의 발병과 밀접한 연관이 있고, 높은 유전율을 보이는 요소이기 때문에 중간 표현 형질에 알맞다고 볼 수 있다.

정확한 유전자 분석을 진행하기 위해서는 해당 피험자들의 유전자 자료는 인종, 가족구조, 집단구조를 고려하여 선정되어야 한다^[3]. 다른 인종간의 분석은 멘델의 유전 법칙이 적용 되지 않고, 혈족간의 분석은 돌연변이 발생 확률이 높아지기 때문에 엄격한 기준을 적용해야 한다.

마지막으로 영상 유전학 연구는 표현 형질, 유전자 분석 범위에 따라 크게 단변수 유전자 연관 분석(Uni-variate association test)과 다변수 유전자 연관 분석(Multi-variate association test)으로 나눌 수 있고 유전자 분석 방법과 중간 표현 형질 선택에 따라 4가지 방법론으로 나뉜다(<그림 4>).

단변수 유전자 상관 분석은 이전 유전자 연구를 통해 알려진 유전자와 뇌 영상 연구를 통해 알려진 표현 형질을 사용하여 연구하는데 이용되었다. 예를 들어, APOE ε4 상동염색체는 알츠하이머병의 발병에 가장 크게 영향을 주는 유전인자로 알려져 있고, 회백질의 부피는 알츠하이머병의 가장 큰 병변으로 알려져 있다. 2009년 연구에서는 APOE ε4 상동염색체와 회백질의 부피의 연관성을 분석하는 연구를 진행하였다. 연구 결과 APOE ε4는 회백질의 부피에 우성효과를 갖고 있는 것으로 밝혀졌다^[11].

다변수 유전자 상관 분석은 기존의 유전자뿐만 아니라 질병에 영향을 미치는 새로운 유전자를 찾는데 이용되었다. 유전학에서 가장 각광받고 있는 분석법인 GWAS를 중간 표현 형질과 함께 이용하면, 질병에 영향을 미치는 새로운 유전자를 찾을 수 있다. 2010년 연구에는 해마, 편도체(amygdala), 백질, 내후각피질(entorhinal cortex), 부해마회(parahippocampal), 측두극(temporal pole)의 부피를 중간 표현 형질로 사용한 GWAS 분석을 통해서 알츠하이머병에 영향을 미치는 유전적 요인을 조사하였다^[12]. 그 결과 기존에 밝혀졌던 유전자 2개를 포함하여 새로운 유전자 2개가 추가적으로 발견되었다.



(그림 4) 유전자 분석 방법과 표현 형질에 따른 영상 유전학 방법론^[3]



IV. 향후 연구 및 결론

최근 20년 동안 영상 유전학은 급격하게 발전해왔다. 영상 유전학은 유전학의 단점을 보완하고 새로운 유전자 요인을 연구하는데 강력한 이점이 있었다. 비록 중간 표현 형질로써 뇌 영상 분석 결과의 신뢰성을 만족해야하지만, 적은 표본으로도 새로운 연구 결과를 얻을 수 있었다.

지금까지 영상 유전학에 대한 기본적인 개념과 간단한 분석 방법에 대해서 알아보았다. 영상 유전학은 질병과 연관된 영상 지표를 중간 표현 형질로 사용하여 질병과 관련된 새로운 유전 요인을 찾는 것을 목표로 하고 있다. 따라서 질병에 알맞은 중간 표현 형질을 설정하는 것이 무엇보다 중요하다.

최근 영상 장비의 발달로 인한 영상 분석 기법의 비약적인 발전에 따라, 다양한 중간 표현 형질을 얻을 수 있게 되었다. 중간 표현 형질의 수가 많아질수록, 유효한 중간 표현 형질을 선택하는 것이 중요해졌다. 앞으로 확률 모델링, 차원 축소(dimensionality reduction)와 같은 기법을 이용하여 더 유효하고 정확한 중간 표현 형질을 선택한다면, 질병의 정확한 원인을 분석하는데 도움이 될 것이다.

참고 문헌

[1] Stein, Jason L., et al. "Identification of common variants associated with human hippocampal and intracranial volumes." *Nature genetics* 44.5 (2012): 552–561.

[2] Batmanghelich, Nematollah K., et al. "Joint modeling of imaging and genetics." *Information Processing in Medical Imaging*. Springer Berlin Heidelberg, 2013.

[3] Liu, Jingyu, and Vince D. Calhoun. "A review of multivariate analyses in imaging genetics." *Frontiers in neuroinformatics* 8 (2014).

[4] Stein, Jason L., et al. "Voxelwise genome-wide association study (vGWAS)." *Neuroimage* 53.3 (2010): 1160–1174.

[5] Maguire, Eleanor A., et al. "Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 97.8 (2000): 4398–4403.

[6] Watts, Duncan J., and Steven H. Strogatz. "Collective dynamics of 'small-world' networks." *nature* 393.6684 (1998): 440–442.

[7] S.J. Son, H. Park, "Brain Connectivity Analysis using 18F-FDG-PET and 11C-PIB-PET Images of Normal Aging and Mild Cognitive Impairment Participants" *Journal of biomedical engineering research* v.35 no.3, (2014): pp.68–74

[8] Hibar, Derrek P., et al. "Common genetic variants influence human subcortical brain structures." *Nature* (2015).

[9] Gottesman, Irving I., and Todd D. Gould. "The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions." *American Journal of Psychiatry* 160.4 (2003): 636–645.

[10] Wang, Qiang, et al. "Genome-wide association analysis with gray matter volume as a quantitative phenotype in first-episode treatment-naïve patients with schizophrenia." (2013): e75083.

[11] Filippini, Nicola, et al. "Anatomically-distinct genetic associations of APOE ε4 allele load with regional cortical atrophy in Alzheimer's disease." *Neuroimage* 44.3 (2009): 724–728.

[12] Biffi, Alessandro, et al. "Genetic variation and neuroimaging measures in Alzheimer disease." *Archives of neurology* 67.6 (2010): 677–685.



김 만 수

- 2014년 2월 광운대학교 전자공학과 학사
- 2014년 3월~현재 성균관대학교 휴먼 ICT 융합학과 석사과정

〈관심분야〉

DTI, fMRI 분석, 뇌 연결망 분석, 영상 유전학 분석



박 현 진

- 1997년 2월 서울대학교 전기공학부 학사
- 2000년 4월 Univ. of Michigan 의공학 석사
- 2000년 12월 Univ. of Michigan 전자공학 석사
- 2003년 8월 Univ. of Michigan 의공학 박사
- 2004년 5월 Univ. of Michigan 영상의학 박사 후 연수
- 2004년~2007년 Univ. of Michigan 의과대학 연구강사
- 2007년~2007년 Univ. of Michigan 공과대학 강사
- 2007년~2009년 Univ. of Michigan 의과대학 연구조교수
- 2009년~2012년 가천대학교 의공학과 조교수
- 2013년~현재 성균관대학교 전자전기공학부 부교수

〈관심 분야〉

영상처리 기법(Registration, Segmentation), 의료 영상 분석, 의료영상 처리를 위한 알고리즘