

번호 10-5

제 목	국 문	혈액응고인자 Factor VII의 Major Gene Dominant Family에 관한 연구			
	영 문	A Study of Major Gene Dominant Family for Factor VII Concentration.			
저 자 및 소 속	국 문	지선하 ¹ , 송경순 ² , 심원흠 ³ , 김현경 ² , 윤영섭 ³ , 박정용 ² , 김미양 ¹ , 김수정 ¹ 연세대학교 보건대학원 ¹ , 임상병리학 교실 ² , 내과학교실 ³ ,			
	영 문	Jee SH, Song KS, Shim WH, Kim HK, Yoon YS, Park JY, Kim MY, Kim SJ, Yonsei University, Seoul, Korea.			
분 야	보건관리 ()	발 표 자	일반회원 (○)	발표 형식	구 연 (○)
	역 학 (○)		전 공 의 ()		포스터 ()
분 야	환 경 ()				
진행 상황	연구완료 (), 연구중 (○) → 완료 예정 시기 : 1999년 11월				

1. 연구 목적

상승된 혈장 응고인자 VII (FVII)은 관상동맥질환의 주요 위험요인으로 알려져 있으며, 국,내외에서 이들에 대한 유전자 연구가 활발히 진행되고 있으나, 아직 정확한 유전적 기전이 밝혀지지 않고 있는 현실이다. 이 연구의 목적은 다음과 같다. 첫째, 혈장 FVII 농도의 환경적 및 유전적인 영향을 알아보고, 이들 응고인자의 유전적 기전을 밝힌다. 둘째, 유전자 우세가족 (major gene dominant family)과 관상동맥질환 발생연령과의 관련성을 알아보고자 하였다.

2. 연구 방법

가. 연구대상:

연구대상은 1997년 1년 동안 연세의료원 심장혈관센터에 내원하여 관상동맥조영술을 받은 환자와 환자의 가족들로서 연구에 참여하기로 동의한 67가족 587명이었다. 가족당 평균 가족원수는 9명이었다. 구체적으로 32가족은 5-9명을 포함하였고, 11가족은 10-14명, 6가족은 15-19명, 그리고 3가족은 32-37명을 포함하였다. 전체 가족중 30가족 (44.8%)은 2세대, 20가족 (29.9%)은 3세대, 그리고 17가족(25.3%)은 4세대로 구성되어 있었다.

나. 자료수집 및 측정:

연구대상자들은 예약된 검진 날짜에 Y병원 임상병리과에 내원하여 혈압측정, 혈액채취, 설문조사, 및 가계도 작성을 하였다. 수집된 혈액은 원심분리후 -70도 냉동고에 혈장, 혈청, 혈구별로 각각 보관 되었다. 이 연구를 위해 실시한 혈액검사는 혈청지질치, 섬유소원, FVII, 용해억제인자 (PAI-1) 등이다. 혈액응고인자 FVII은 Factor VII substrate를 이용하여 ACL 3000으로 측정되었다. 섬유소원은 Clauss 방법을 이용하여 자동분석기 STA로 측정되었다.

다. 통계분석 방법:

FVII 농도를 종속변수로 하고 연령, 성, 비만도 (BMI)와 환경적인요인 (흡연, 음주)을 설명변수로 구성된 회귀분석모형을 만들었다. 회귀분석에서 얻어진 잔차를 이용하여 환경적 요인이 교정된 FVII 농도를 구하였다. 가족구성원중 상관관계는 SAGE 3.1의 Fcor 모형을 이용하였다. FVII 농도의 유전적 기전을 알아보기 위하여 REGC 모형을 사용하였고, 가장 적합한 유전모형을 찾기 위해 Akaike's Information Criteria (AIC)를 사용하였다. 최종적으로 얻어진 유전자 모형으로부터 계산된 각 가족의 -2 log likelihood 값을 이용하여 유전자 우세가족을 구분하였다. 최종적으로 -2 log likelihood 값을 이용하여 관상동맥질환 발생연령을 예측하고자 하였다.

3. 연구 결과

연구대상자들의 평균 연령은 40.3세이었고, 연령범위는 7세에서 86세이었다. 흡연율은 proband는 12.3%이었고 가족 구성원은 20.1%이었다. 연령, 성, 비만도, 흡연 및 음주로 구성된 회귀분석모형은 FVII 농도를 20.1% 설명하였다. 이들 변수들이 교정된 FVII 농도의 가족구성원간 상관관계를 알아 본 결과 부부(spouse)간 상관성은 0.12, 부모-자식(parents-offspring)간의 상관성은 0.31, 그리고 자녀들(sib)간 상관성은 0.40이었다. 이들로부터 다유전자 유전율(polygenic heritability, h^2)은 0.37이었다. 연령, 성, 비만도(BMI), 음주 및 흡연을 통제한 FVII 농도의 segregation 분석결과 멘델리언 codominant 모형이 우세한 것으로 밝혀졌다. 이 모형에서 제시하는 유전자다형의 분포는 HH 59.4 HL 35.4 LL 5.2%이었고, 유전자다형별 응고인자 FVII의 평균은 111.6, 123.2, 184.3%로 나타났다. 이 유전자는 FVII 농도의 전체 변량을 39.9%=(634.7-381.4)/634.7 설명하였다 (표 1).

표 1. Factor VII 농도의 유전자 모형 분석결과

	QH	μ _{HH}	μ _{HL}	μ _{LL}	σ ²	sp	po	ss	-2LnL	X ²	AIC
1. Sporadic	[1]	119.0			634.7	[0]	[0]	[0]	3827	88	3831
2. Familial model											
a.Uni sp	[1]	119.1			634.6	0.11	[0]	[0]	3827	88	3833
b.Uni sp, po, ss	[1]	119.2			631.2	0.09	0.28	0.25	3791	52	3801
3. Mendelian											
a.Dominant	0.8	116.2	116.2	181.8	418.3	0.11	0.27	0.27	3747	7	3763
b.Recessive	0.9	116.9	190.6	190.6	456.3	0.08	0.25	0.22	3757	17	3773
c.Codominant	0.8	111.6	123.2	184.3	381.4	0.11	0.24	0.23	3744	4	3760
4. Equal tau	0.8	119.0	111.5	181.9	407.8	0.30	0.30	0.28	3747	7	3763
5. General (τ free)	0.8	115.3	118.5	184.3	418.8	0.11	0.28	0.28	3740	0	3762

이 연구의 결과를 종합하면, FVII의 농도를 조절하는 인자는 환경적인 요인이 약 20% 설명하였다. 나머지 변량중 유전자에 의해 조절되는 주 유전자는 두 개의 allele H와 L를 가지며, 세가지 유전자형이 멘델리언 유전의 transmission 확률 1.0. 0.5. 0.0를 갖는 codominant 형이 가장 유력한 것으로 나타났다. 이러한 모형하에서 연구에 포함된 67가족들에서 유전자형을 따르는 정도를 나타내는 -2 log likelihood 값을 이용하여 관상동맥질환의 발생연령을 추정한 결과 유의한 관련성이 있음을 밝혔다. 즉, -2 log likelihood 값이 낮은 가족일수록 codominant gene 우세 가족이었으며, 동시에 발생연령이 유의하게 낮아 있음을 보였다.

4. 고찰 및 결론

이 연구는 유전역학분야중 양적형질(quantitative traits)의 유전적기전을 자세히 밝힘으로써 가장 유력한 유전인자를 찾는 데 기초자료를 제공하고 있다. 또한 이러한 연구에서 밝혀진 유전자 모형에서 계산된 -2 log likelihood 값 (이 연구에서 유전자 우세 점수라 명명함: major gene dominant score)을 이용할 경우 멘델리언 유전자의 영향을 우세하게 받는 가족을 찾아낼 뿐만 아니라, 이러한 가족들은 질환의 발생연령이 유의하게 낮을 가능성을 보였다. 앞으로 이러한 유전자 우세가족만을 선별하여 질병발생양상을 추적 관찰하거나, 특히 기존에 밝혀진 유전자와 관련성을 찾아보는 linkage 연구가 필요할 것으로 본다.