

Gene counseling의 영양관리 적용

김경태

서울대의대 SRC 책임연구원

많은 질병의 발생원인의 약 60% 이상이 환경요인 때문이라는 것이 잘 알려져 있고 영양과식이섭취의 중요도는 이중에서도 가장 중요한 것으로 알려져 있다. 특히 Human Genome Project의 완성 이후 Genomics시대에 발맞추어 여러 가지 high throughput 실험들이 가능해지고 Single Nucleotide Polymorphism (SNP)의 발굴이 진행되면서 영양소와 식이요인들의 유전자 발현과 유전학적 변이와의 상관관계가 질병의 예방차원에서 앞으로 연구되어야 할 큰 과제로 대두되고 있으며 이를 통한 개개인에 적합한 영양섭취를 권장하는 새로운 방향의 영양관리에 가능성에 대해 많은 관심이 쏠리고 있다. 이에 본 발표에서는 Nutrigenomics와 Nutrigenetics의 연구방향과 연구 성과들을 소개하여 유전적 요인에 의한 식이요소의 섭취경향이 질병에 어떠한 관련이 있는지, 최근까지의 연구에서의 제한점은 어떠한 것이 있는지 살펴보고자 한다.

Nutrigenomics와 Nutrigenetics

Nutrigenomics는 식이요인이 어떻게 유전자 발현에 영향을 미치는지 다각적인 측면에서 연구하는 분야를 총칭하고 때로는 Nutrigenetics의 영역을 포함하는 유전적 요소와 식이의 상호관련성을 공부하는 분야를 총칭한다(Ommen & Stierum, 2002, Chadwick, 2004 Davis & Milner, 2004, Ordovas & Nooser, 2004). 이는 그림1에서처럼, 유전자의 정보가 세포내 기능요인인 단백질로 발현되는 과정, 전사와 전이에 식이요인이 미치는 영향을 살펴보는 Nutritional Transcriptomics와 DNA methylation과 chromatin 변이에 미치는 영향을 살펴보는 Nutritional epigenomics, 단백질 발현과 활성의 차이를 연구하는 Nutritional Proteomics등으로 세분화하여 이야기하기도 한다.

이에 반해 Nutrigenetics는 유전자 자체의 polymorphism, 특히 최근에 많은 연구를 통해서 밝혀지고 있는 SNP의 차이에 의한 식이요인의 요구 변화, 식이요인에 반응성 등에 초점을 맞추어 연구하는 분야이다. 식이 요인과 질환 연관 유전인자의 polymorphism 상관성을 연구하는 것은 실제로 개인에 맞춘 의약적 처방과 더불어 발병의 예방적 측면에서 질환에 취약한 유전요소를 가진 사람들에게는 중요한 맞춤 영양관리의 기초를 마련하는 수단일 것으로 기대되어지고 있다. 실제 유전 성향이 영양관리의 필요성을 야기하는 것에 대한 연구는 Phenylalanine이 tyrosine으로 변환되는 효소인 phenylalanine hydroxylase의 유전적 변이에 의한 Phenylketonuria의 발견으로부터 시작되었다고 말할 수 있다. Phenylketonuria를 가진 사람들은 혈중에 phenylalanine이 축적되어 신경조직에 손상을 주게 된다. 이 이외에도 galactose-1-phosphate uridylyltransferase 유전자의 이상에 의해 galactose가 혈 중에 쌓여 정신발달 장애를 일으키는 Galactosemia등의 대사 이상은 관련 유전적 변형을 태어난 직후 유전자 검색을 통해 찾아내고 저 phenylalanine, 저 galactose 식이를 함으로 어느 정도의 진전을 막을 수 있다. 그러나 최근에는 이러한 대사 장애 유전자 자체의 이상뿐 아니라, 만성질환에 관련된 유전자들의 polymorphism에 의해 식이요인에 의한 반응이 다르고 이에 따른 질환 발병

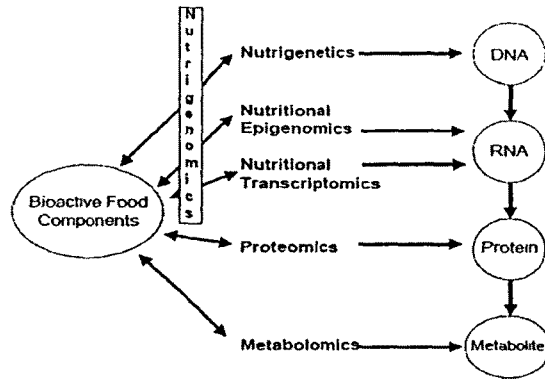
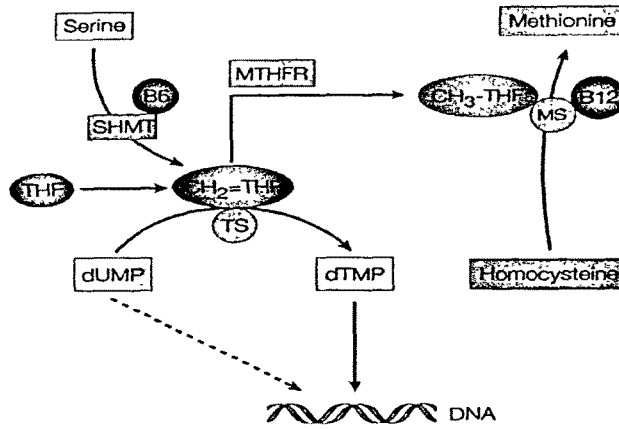


그림 1.

가능성의 차이가 있음이 속속 밝혀지고 있다. 심혈관계 질환 유발에 영향을 미치는 apoprotein A-I, AIV, B, C-III, E 유전자의 polymorphism과 고지방 식이에 반응성의 차이, 비만에 대한 epinephrine receptor의 SNP와 탄수화물 대사의 반응성 등이 연구되고 있다(Marin 등, 2002, Martin 등 2003, Brown 등 2003, Martinez 등, 2003). 암의 유전요인과 식이와의 연관성은 folate, vitamin B6, vitamin B12등이 부족하면 DNA 연결 붕괴와 이상 chromosome 구조를 일으키고 이의 대사 효소의 polymorphism에 의해 이들의 결핍에 의한 질환을 위험성의 증가가 변화되는 것이 보고되고 있다. 다음에서는 비교적 많은 기전이 연구되어진 folate의 대사와 암의 발생 상관관계에 대해 알아보려고 한다..

Folate의 대사

여러 가지 역학적 연구나, 분자생물학적, 임상적인 연구들을 통해 Folate 결핍은 암의 발생에 매우 깊은 연관을 가지는 것으로 알려지고 있다. 신선한 과일과 채소, 특히 진한 녹색 잎 채소와 말린 콩류 등에 많이 존재하는 folate 부족은 대장암, 유방암, 췌장암, 식도암, 위암 등의 여러 암들의 위험을 높이는 것으로 알려져 있다. 이의 부족은 DNA에 Thymidine 대신 Uracil이 들어가도록 만들고 Uracil의 축적이 잘못된 전사를 일으키는 뿐 아니라, DNA 연결을 끊어지게 만들어 chromosome 손상과 유전자 변형을 유도하여 암의 유발능을 높이는 것으로 알려지고 있다(Giovanucci 등 1995, Blount BC 등, 1997, Rohan TE 등, 2000). 이뿐만 아니라 최근에는 methylene-tetrahydrofolate (CH₂=THF)를 methyl-THF로 변환하는 효소인 methylene-THF reductase (MTHFR)의 SNP polymorphism인 C677T가 밝혀짐으로써 이의 folate 대사와 암의 유발능에 대한 연구들이 진행되었다(Le Marchand 등, 2002, Levine 등, 2000, Ulrich 등 1999). C677T 변이는 MTHFR의 활성을 저해시켜 methylene-tetrahydrofolate의 양을 늘리고 methyl-THF의 pool은 감소되는 경향을 부른다. 따라서 이런 변이를 가진 사람은 folate 섭취량이 충분한 경우 Uracil의 DNA 축적이 적어짐으로 대장암의 위험이 두세 배 감소한다고 알려져 있다. 그러나 folate가 부족한 경우에는 C677T SNP가 암의 유발능을 훨씬 높이는 것으로 알려지고 있다. 특히 C677T의 변형이 두 allele 모두에서 일어나는 경우 성인성골, 유아성 급성 혈액암 (adult acute lymphocytic leukemia, Childhood acute lymphocytic leukemia), 대장암의 유발능이 훨씬 높아지는 것이 알려지고 있다(Skibola 등 1999, Wiemeis 등 2001). 이러한 현상은 C677T의 변형이 결과적으로는 다시 endothelial 세포 손상을 일으키는



Nature Reviews | Cancer

그림 2.

homocysteine을 축적시키기 때문이다. 이는 또한 세포의 유전자 발현의 또 다른 조절방법인 gene methylation을 변형함으로써 cervical cancer 유발능에도 영향을 미친다. vitamin B12 결핍도 methyl-THF의 축적에 의해 uracil이 DNA에 들어감으로써 folate 결핍과 같은 위험을 가지게 한다(Ames, 1999).

연구의 제한점

이러한 유전적 요인과 식이 요소와의 관련성에 대한 광범위한 연구가 진행된다면, 여러 가지 질병, 특히 암이나 대사성 질환등의 치명적인 질환들을 예방하는데 큰 도움이 될 것이다. 그러나 이러한 연구는 여러 가지 어려움과 제한을 가지고 있고 윤리적인 문제도 미리 생각되어야 한다. 실제 암이나 당뇨병 등의 만성 질환들은 이의 진행과 원인을 종적이거나 횡적인 역학조사로 알아내기 매우 어렵고 특히 어떠한 기간에 개개인의 영양인자가 영향을 미쳤는지 확인하는 것은 매우 어렵다. 또한 일정 영양소의 섭취와 이용정도를 어떤 biomarker에 의해 측정할 것인가도 어려운 결정인자중의 하나이다. 간이나 신장등의 신장장기를 직접 연구하기 어려우며 예를 들어 지금 사용되는 혈 중 vitamin함량이 조사기간 이전의 영양소 섭취형태를 다 반영하기는 어렵기 때문이다. 또한 SNP 등의 polymorphism을 찾는 경우 위험군과 대조군을 어떻게 잡을 것인지, 얼마만큼의 연구대상이 있어야 충분한 대조군이 될 것인지 결정하기도 매우 어렵다. 또한 이런 질환 관련 유전 변이를 찾아내더라도 여기에 미치는 식이요소를 실험하는 것은 매우 어렵다. 이에 따라 질환 관련 유전자의 변이를 일으킨 실험동물에 여러 가지 식이요소를 적용하여 보는 연구들이 행하여지고 있다(Husting 등 1995, Husting 등 1997, Mai 등, 2003). 식이제한이 암의 유발이 잘 일어나도록 만들어진 p53 유전자 knockout mouse의 생존율의 증가시키거나 대장암이 발생하도록 조작된 APC 유전자 변형된 Min mouse model에서 고 지방 식이가 polyps 수를 증가시키고 과일과 채소의 extracts에 의해 이의 증가가 억제되는 등의 결과들을 보이고 있다. 그러나 이런 연구들도 사람과 실험동물간의 유전자 변이에 의해 생성되는 발병형태가 항상 같지는 않음으로 이도 또한 제한점을 가지게 된다. 이러한 연구의 한계 이외에도 이러한 유전인자의 개인에 대한 자

료가 모든 사람에게 동일한 기회로 적용되기는 힘들기 때문에 앞으로의 이 분야의 연구에 윤리적 문제점 또한 함께 고려해야할 사항이다.

참고문헌

- Ames BN. Cancer prevention and diet: help from single nucleotide polymorphisms. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Oct 26;96(22):12216-8
- Blount BC, Mack MM, Wehr CM, MacGregor JT, Hiatt RA, Wang G, Wickramasinghe SN, Everson RB, Ames BN. Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: implications for cancer and neuronal damage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Apr 1;94(7):3290-5
- Brown S, Ordovas JM, Campos H. Interaction between the APOC3 gene promoter polymorphisms, saturated fat intake and plasma lipoproteins. *Atherosclerosis*. 2003 Oct;170(2):307-13
- Chadwick R. Nutrigenomics, individualism and public health. *Proc Nutr Soc*. 2004 Feb;63(1):161-6
- Davis CD, Milner J. Frontiers in nutrigenomics, proteomics, metabolomics and cancer prevention. *Mutat Res*. 2004 Jul 13;551(1-2):51-64
- Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Alcohol, low-methionine--low-folate diets, and risk of colon cancer in men. *J Natl Cancer Inst*. 1995 Feb 15;87(4):265-73
- Hursting SD, Perkins SN, Haines DC, Ward JM, Phang JM. Chemoprevention of spontaneous tumorigenesis in p53-knockout mice. *Cancer Res*. 1995 Sep 15;55(18):3949-53
- Hursting SD, Perkins SN, Brown CC, Haines DC, Phang JM. Calorie restriction induces a p53-independent delay of spontaneous carcinogenesis in p53-deficient and wild-type mice. *Cancer Res*. 1997 Jul 15;57(14):2843-6
- Le Marchand L, Donlon T, Hankin JH, Kolonel LN, Wilkens LR, Seifried A. B-vitamin intake, metabolic genes, and colorectal cancer risk (United States). *Cancer Causes Control*. 2002 Apr;13(3):239-48
- Levine AJ, Siegmund KD, Ervin CM, Diep A, Lee ER, Frankl HD, Haile RW. The methylenetetrahydrofolate reductase 677C → T polymorphism and distal colorectal adenoma risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000 Jul;9(7):657-63
- Mai V, Colbert LH, Berrigan D, Perkins SN, Pfeiffer R, Lavigne JA, Lanza E, Haines DC, Schatzkin A, Hursting SD. Calorie restriction and diet composition modulate spontaneous intestinal tumorigenesis in Apc(Min) mice through different mechanisms. *Cancer Res*. 2003 Apr 15;63(8):1752-5
- Marin C, Lopez-Miranda J, Gomez P, Paz E, Perez-Martinez P, Fuentes F, Jimenez-Perez JA, Ordovas JM, Perez-Jimenez F. Effects of the human apolipoprotein A-I promoter G-A mutation on postprandial lipoprotein metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2002 Aug;76(2):319-25
- Martin S, Nicaud V, Humphries SE, Talmud PJ, EARS group. Contribution of APOA5 gene variants to plasma triglyceride determination and to the response to both fat and glucose

- tolerance challenges. *Biochim Biophys Acta*. 2003 Apr 17;1637(3):217-25
- Martinez JA, Corbalan MS, Sanchez-Villegas A, Forga L, Marti A, Martinez-Gonzalez MA. Obesity risk is associated with carbohydrate intake in women carrying the Gln27Glu beta2-adrenoceptor polymorphism. *J Nutr*. 2003 Aug;133(8):2549-54
- Ordovas JM, Mooser V. Nutrigenomics and nutrigenetics. *Curr Opin Lipidol*. 2004 Apr;15(2):101-8
- van Ommen B, Stierum R. Nutrigenomics: exploiting systems biology in the nutrition and health arena. *Curr Opin Biotechnol*. 2002 Oct;13(5):517-21
- Rohan TE, Jain MG, Howe GR, Miller AB. Dietary folate consumption and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Feb 2;92(3):266-9
- Skibola CF, Smith MT, Kane E, Roman E, Rollinson S, Cartwright RA, Morgan G. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are associated with susceptibility to acute leukemia in adults. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Oct 26;96(22):12810-5
- Ulrich CM, Kampman E, Bigler J, Schwartz SM, Chen C, Bostick R, Fosdick L, Beresford SA, Yasui Y, Potter JD. Colorectal adenomas and the C677T MTHFR polymorphism: evidence for gene-environment interaction? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999 Aug;8(8):659-68
- Wiemels JL, Smith RN, Taylor GM, Eden OB, Alexander FE, Greaves MF; United Kingdom Childhood Cancer Study investigators. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms and risk of molecularly defined subtypes of childhood acute leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Mar 27;98(7):4004-9