

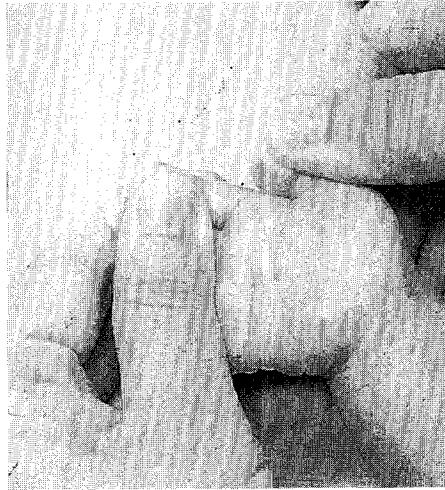
한편 갈색의 머리카락을 결정하는 유전자는 검은색 머리카락을 결정하는 유전자와 만나서 짝을 이루면 그 정보가 발현되지 않지만 같은 종류인 갈색을 결정하는 유전자와 짝을 이루게 되면 갈색의 머리카락으로 표현시키게 되는데 이러한 유전자를 '열성'이라 한다.

이렇게 머리카락의 색깔로 유전을 설명한 것은 유전형태를 단순화시킨 것이고 어떤 특정한 유전적 특징을 결정하는 데에는 여러 종류의 유전자가 협동적으로 작용하는 경우가 더 흔하다. 당뇨병의 주류를 이루고있는 제 1형 및 제 2형 당뇨병의 경우에도 한가지 유전자에 기인하여 유전되지 않기 때문에 일관성 있는 유전형태를 찾을 수 없다.

현재로서는 여러 종류의 요인들이 인슐린 비의존성 당뇨병의 발생을 결정하는 것으로 생각되고 있으며 제 1형 당뇨병의 경우에는 바이러스와 같은 어떤 외부요인에 대해서 감염의 감수성이 높은 유전적 특성에 의하여 인슐린 분비세포가 자가면역기전에 의해서 파괴됨으로써 당뇨병이 발생되는 것으로 생각되고 있다.

제 1형 당뇨병의 유전

제 1형 당뇨병의 특징은 혈당조절을 위해서 인슐린이 절대적으로 필요한 것이 특징으로서 5~16세 전후의 청소년기에 많이 발생된다. 이 질환은 인슐린을 분비하는 세포가 파괴됨으로써 절대



적으로 인슐린이 결핍되어 당뇨병이 발생된다.

인슐린 분비세포가 파괴되는 이유는 사람의 몸 속에 각종 바이러스나 세균들의 침입이나 암세포의 발생을 저지하여주는 면역체계에 의해서 자신의 세포로 인지되지 못하고 밖에서 침입된 세포로 오인되어 파괴를 당하기 때문이다.

몸을 구성하는 세포는 세포 표면에 검문하는 경찰관과 같은 면역세포에 의해 파괴당하지 않기 위해서 면역세포가 자기편이라고 인정할 수 있는 증명서와 같은 물질을 갖고 있는데 이 물질을 조직적합성항원이라 한다. 이러한 조직적합성항원을 혈액형을 측정하듯이 임상적으로 측정할 수 있는데, 요즈음 이를 유용하게 사용하고 있는 예로 신장, 심장, 간, 췌장이식 또는 골수이식 전에 이식 후 거부반응을 줄이기 위하여 이를 측정하여 장기제공자와 수여자 간에 일치여부를 판별한다.

이 조직적합성항원을 만들도록 하는 유전자의 종류는 A, B, C, D가 있는데, 이들 내에서도 여러 종류로 나뉜다. 바이러스나 독물질 등에 의해서 인슐린분비세포가 가지고있는 조직적합성항원이 손상을 받게되면 인슐린분비세포는 증명을 잃어버린 것과 같아서 면역세포에 의해서 공격을 받음으로써 파괴된다.

류마치스성 관절염이나 갑상선염, 그리고 전신성 홍반성 낭창 등이 이러한 방식으로 발생하는데 이러한 질환들을 자가면역성 질환이라고 일컫는다.

조직적합성항원의 종류와 제 1형 당뇨병의 발생 감수성과 관련이 높는데 조직적합성항원 중 D형과 밀접한 관계가 있다. 특정한 D형을 가진 사람은 제 1형 당뇨병의 발생률이 증가한다. 따라서 제 1형 당뇨병의 유전은 조직적합성항원형과 밀접한 관계가 있어서 가족적

으로 발생하는 경향이 있기는 하나 당뇨병의 대부분을 차지하는 인슐린 제 2형 당뇨병보다는 그 경향이 덜하다. 한국인에서의 제 1형 당뇨병의 발생률은 서양인에서보다 매우 낮다. 서양인에서의 유전통계를 인용하면 형제나 자매 중 한 사람이 제 1형 당뇨병을 갖고 있으면 다른 한 형제가 이 질환에 이환될 가능성은 5%이다. 아버지가 이 질환을 갖고 있을 경우 자녀가 20세 이전에 이 환될 가능성은 5~10%이다. 만약 어머니가 이 질환을 갖고 있으면 자녀가 이 환될 확률은 2.5~5%이다.

한 가족 내에서 당뇨병 환자가 한 명 이상 발생하면 다른 자녀도 당뇨병이 발생할 가능성이 증가한다. 만약 형제자매 중 두 명이 제 1형 당뇨병을 갖게 되면 세 번째로 당뇨병이 발생할 가능성이 10%로 높아진다. 만약 삼촌, 고모, 이모, 또는 조카가 제 1형 당뇨병을 가지고 있으면 나에게 당뇨병이 발생할 가능성은 1~2%이다.

인슐린 제 2형 당뇨병의 유전

당뇨병을 갖고 있는 사람은 전 인구의 5~7%정도로 많은데 이중 대부분을 차지하고 있는 형이 제 2형 당뇨병이다. 이 질환은 주로 40대 이후에 발생되며 유전되는 경향이 제 1형 당뇨병에 비해서 상당히 높다.

앞에서 언급한 바와 같이 일란성 쌍



생아에서 한 사람이 이 질환을 갖게 되면 다른 한쪽이 이 질환에 이환될 가능성은 90%로서 매우 높다. 그러나 이 질환의 발생에는 유전적 소인이 많이 관여하나 비만이나 정신적 스트레스 또는 운동부족 그리고 타 질환의 치료목적으로 사용되는 약물들에 의해서 당뇨병의 발생을 증가시키게 되며 이러한 요인들에 기인한 당뇨병 발생률의 증가 정도가 무시할 수 없을 정도로 높다고 생각된다. 따라서 가족마다 당뇨병의 발생률에 많은 차이를 보일 수밖에 없다.

그러나 일반적으로 부모 중 한 명이 당뇨병을 갖게 되면 자녀에게 당뇨병이 발생할 가능성은 25~30%이다. 만약에 부모 모두가 당뇨병을 갖게 되면 자녀에서 당뇨병이 발생할 확률은 75% 정도로 높아진다.

기타 드물게 가족적으로 발생하는 당뇨병들

최근 당뇨병 발생원인을 밝히기 위한 많은 학자의 연구 덕분에 일부 당뇨병의 원인이 밝혀지고 있다.

이들을 간단히 소개하면, 첫째로, 인슐린 분비세포 내에서 인슐린 분비에 관여하는 효소인 글루코키나제 유전자의 돌연변이에 의해서 당뇨병이 발생할 수 있다. 이 효소의 활성이 저하되므로서 혈당은 상승되어도 인슐린분비가 원활하지 않아 당뇨병이 발생된다. 둘째, 인슐린유전자의 돌연변이에 의해서 인슐린구조가 변형됨으로써 당뇨병이 발

생되는 예이다. 이 경우 인슐린이 분비되는 데에는 문제가 없으나 혈당을 낮추는 효과는 매우 낮기 때문에 당뇨병이 발생된다. 셋째, 근육이나 지방세포 등에 있는 인슐린을 받아들이는 구조물(인슐린 수용체라 함) 유전자의 돌연변이에 기인하여 인슐린의 분비는 이상이 없으나 인슐린에 대한 반응 효과가 극도로 저하된 환자들도 있다. 넷째, 세포의 에너지를 합성하는 사립체(미토콘드리아)내의 유전자들이 돌연변이가 되어 당뇨병이 발생될 수 있는 것으로 알려지고 있는데, 이러한 경우에는 눈꺼풀이 내려앉거나 근육에 이상이 발생되거나 청신경이 마비되거나 아니면 중풍과 유사하게 사지신경의 마비가 동반되면서 당뇨병이 가족적으로 발생하는 예도 알려지고 있다.

아직도 대부분의 제 2형 당뇨병의 원인이 되는 유전자 이상을 밝히고자 하는 노력이 계속되고 있으며 앞에서 소개한 바와 같이 아직 일부에 지나지 않지만 당뇨병의 원인이 되는 유전자 이상이 밝혀지고 있어서 머지 않은 장래에 당뇨병의 원인이 밝혀질 전망이다. 그러나 이를 이룩하기 위해서는 당뇨병이 있는 환자들은 가족 내에서의 당뇨병발생양상을 담당의사에게 자세히 설명해주는 것이 당뇨병의 원인을 밝히는 데에 도움이 될 수 있다는 것을 염두에 두어야 하겠다.

당뇨병과 유전자 치료

박용수 / 한양의대 내과

최근 미국에서 수행된 '당뇨병 조절과 합병증' 연구결과는 제 1형 당뇨병 환자에서 혈당 조절을 철저히 할수록 당뇨병의 미세혈관 합병증의 발생과 진행을 현저하게 억제할 수 있음을 밝혔습니다. 이에 따라 미세혈관 합병증이 이미 발생하지 않았거나 초기 합병증이 있는 제 1형 당뇨병 환자에 대하여는 하루 4회 이상 자가혈당을 측정하면서 인슐린 펌프를 사용하여 지속적으로 피하 인슐린을 주입하거나 하루 3~4회 인슐린 주사를 맞는 소위 적극적 인슐린 치료법의 필요성이 강조되고 있습니다. 그러나 이와 같은 적극적 인슐린 치료법이 성공하기 위해서는 환자의 의욕 및 지식이 함께 갖추어져야만 합니다.

인슐린 분비 유도

최근 좀더 생리학적인 접근법으로 췌장소도 이식법을 비롯하여 획기적인 치료가 가능하게 되었습니다. 국내 당뇨병 연구자에 의해 새로운 유전자 치료법이 개발되었습니다. 이 치료법은 인슐린과 비슷한 활성을 나타내는 인슐린유도체에 혈당을 감지하여 인슐린 분비를 스스로 조절하는 촉진인자를 붙인 다음 아데노 관련 바이러스 운반체를 이용하여 간에 주사함으로써 당뇨병을 완치시키는 방법입니다. 이번 연구는 그 동안의 유전자치료의 한계를 극복한 것으로 평가됩니다. 현재까지 인슐린을 분비하도록 유전자 조작된 인슐린 유도체는 간세포에 이식돼도 간세포에 인슐린 활성화에 필요한 전환효소가 없기 때문에 인슐린의 혈당 조절 효과

가 2~3%밖에 나타나지 않았습니다.

그러나 이번에 개발된 인슐린 유도체는 유전자 재조합술을 이용, 전환효소의 인슐린 활성화 단계를 거치지 않고도 인슐린 활성이 20~40%까지 나오도록 개발되었습니다. 연구팀은 또한 인슐린 유도체에 혈당을 스스로 감지하는 촉진인자를 붙이는데 성공하여, 인슐린 분비가 혈당치의 높고 낮음에 따라 적절히 조절되도록 했습니다. 이에 따라 한번 이식하면 혈당치와 관계없이 인슐린 분비가 계속되는 기존 유전자치료 방식의 단점도 극복하였습니다.

그렇지만 이 연구는 동물실험 단계이기 때문에 사람에게 어떻게 적용할 수 있을지 아직 확실하지 않지만 많은 임상적 적용 가능성을 제시하는 연구입니다. 아데노 관련 바이러스는 감기를 일으키는 아데노 바이러스와는 다른 바이러스로 인체에는 아무런 문제를 일으키지 않는다고 하지만 이를 이용한 유전자치료가 임상에서 적용되기 위해서는 침팬지와 개 등 고등동물을 대상으로 하는 실험에 이어 사람을 대상으로 하는 임상시험을 거쳐야 합니다.

자가면역 당뇨병 예방

이러한 인슐린 분비를 유도하여 당뇨병을 치료하는 유전자치료 이외에도 여러 가지 당뇨병 발병의 기전을 차단하는 많은 시도들이 있습니다. 제 1형 당뇨병의 발생은 일단의 T세포가 항염특성을 가진 호르몬인 인터류킨-4 (IL-4)를 생산하지 못하는 것과 연관이 있는 것으로 일부 보고되고 있습니다. 이에 따라 IL-4의 생산