비만 : 유전이냐 환경이냐*

이 소 영**·정 한 용**†

Obesity : Genetic vs Environmental Factors*

Soyoung Irene Lee, M.D., Ph.D.,** Han-Yong Jung, M.D., Ph.D.**†

ABSTRACT

Debates relevant to the etiology of weight gain or obesity, i.e., the dichotomous understandings about whether obesity arises from the genetic predisposition or from the environmental influences, has long existed. This is an important issue because it is related to the therapists's prejudice when treating patients with obesity. In this review, the authors first discuss the environmental and the genetic factors that cause the obesity, and in the latter part, the interactions between genetic and environmental factors will be discussed. This issue is considered and described especially in a conceptual aspect for the therapists ultimately to understand how the genetic and the environmental factors interact to arise obesity. Conclusively, obesity is best understood as a complex, multifactorial, and chronic disabled state, which cause an individual with genetic predispostion to obesity under the environmental influences. In future, in favor of the accumulated knowledge about the genetic and environmental impacts and their interactions in detail, we will be able to provide a client - specific management or prevention of obesity.

KEY WORDS : Obesity · Genetic predisposition · Environmental impacts.

서 론

체중 증가 또는 비만은 에너지 섭취와 에너지 소모의 장기적인 불균형에서부터 비롯된다. 그러나, 이러한 단순한 도식의 근간에는 복합적이고 다요인적인 생물학적 및 환경적 요소들이 관련된다. 활동 수준, 영양 섭취, 흡연, 그리고 사회경제적 지위와 관련된 기타 행동적인 측면과 생리 및 내분비적 요인에 해당되는 대사적인 측면, 그리고 유전, 인종, 성별, 나이 등과 같은 생물학적인 측면이 개인의 비만 여부를 결정하는데 영향을 미친다. 따라서 비만은 사회, 행동, 생리, 대사, 세포, 그리고 분자생물학 등의 다양한 요인들의 상호작용의 결과로서 나타나는 복합 다요인적 질환으로 이해되어야 한다. 그러나 우리가 비만을 대사 이상으로 인해 발생하는 일종의 질병 상태

*본 논문의 요지는 2002년도 대한신경정신의학회 CME에서 발표되었음.

**순천향대학교 의과대학 정신과학교실
Department of Psychiatry, College of Medicine, Soonchunhyang Bucheon Hospital, Soonchunhyang University, Bucheon, Korea
†교신저자 : 정한용, 420 - 021 경기도 부천시 원미구 중동 1174
전화) (032) 621 - 5017, 전송) (032) 621 - 5018
E - mail) hanyjung@schbc.ac.kr

로서 받아들이게 된 것은 렙틴(leptin)이 발견된 1994년 이후 약 10여년의 세월에 불과하다. 따라서 현재도 여전히 비만이 개인의 의지 부족이나 나태 또는 게으름, 그리고 폭식의 결과로서 이해하는 사회적 편견과 차별이 존재하고 있다. 이러한 논란의 중심에 있는 논제가 바로 비만의 발생이 유전적인 소인에서부터 비롯된 것인지 아니면 개인의 환경이나 행동에서부터 비롯된 것인지에 대한 것이다.

본 고에서는 비만이 유전적인 요인에 의한 것인지 아니면 환경적인 요인에 의한 것인지에 대해 중점적으로 논의하고자 한다. 저자는 본 고에서 비만을 일으키는 환경적인 요인과 유전적인 요인에 대해 구분해서 각각 기술을 하고, 후반부에서는 환경과 유전이 상호작용하여 비만을 일으키는 기전에 대해 기술하고자 한다. 저자는 21세기 현 시점에서 이러한 논제에 대해 우리가 어떻게 이해해야 하는지에 대해 개념 위주로 기술하고자 한다.

환경적 요인

산업화와 기계화로 인해 우리가 살고 있는 환경은 지난 수십년 동안 매우 빠르게 변해왔고, 특히 지난 10여년 동안 비만은 선진국 뿐 아니라 전 세계적으로도 급증하였다.[1-3] 인류 역사상 어떠한 질병도 비만처럼 흔하게 발병하지는 않았는데, 이렇듯 비만을 많이 유발하는 환경을 "toxic environment","pathoenvironment" 또는 "obesigenic environment"로 부르기도 한다. 급증하는 비만의 역학을 감안했을 때, 비만을 일종의 사회문화적 장애로 간주해야 한다고 강력하게 주장하는 견해가 있다.[4] 다시 말해, 비만의 다양한 원인 중에 사회문화적 요인, 즉 환경적 요인이 가장 큰 영향을 미친다는 것이다. 여기에는 섭식과 운동이 가장 크게 관련될 것이다.

우선 섭식 환경에 대해 살펴보면, 현대 사회에서는 과식을 권장하고, 음식의 포장 단위가 더 커졌으며 또한 맛있는 음식을 적은 비용으로 쉽게 먹을 수 있게 되었다. 특히 고지방 식사가 문제가 되는데, 고지방 식사를 할 경우에는 저지방 식사를 하는 경우보다 자발적인 에너지 섭취가 더 증가하게 되고, 에너지 밀도(에너지/음식의 중량)가 큰 음식을 섭취할 경우에는 전체 에너지 섭취도 함께 증가하게 된다.[5] 탄산음료를 마시는 행위 자체도 비만을 유발하는 독립 요인이 될 수 있다. 문제는 식품업계가 제품 판매를 위해 사용하는 홍보와 투자에 비해 비만의 위험이나 건강 관련 문제들을 대중에게 알리기 위한 의료인, 정부 또는 보험회사의 노력은 비교할 수 없을 정도로 그 영향력이 미미하다는 것이다. 특히, 아동의 경우 언론의 영향에 대해 더욱 취약하지만, 아동기 비만을 예방할 수 있는 교육이나 문화 체계 내에서의 대체 방안은 턱없이 부족하다. 현대 사회에서 이러한 복잡한 요인들이 바람직하지 못한 섭식 환경에 기여하고 있다.

두 번째로 운동에 대해 살펴보면, 현대 사회에서는 TV 시청, 인터넷, 오락, 자동차 이용과 같이 여가 활용 방식이 바뀌고 일상적인 노동도 주로 앉아서 하는 방식으로 바뀌게 되었다. 이러한 영향은 미국 이민 2세대와 3세대 청소년들에서 비만이 급진적으로 늘어나고 있는 현상에서 잘 나타나고 있다. 신체 활동이 줄면 체질량지수(body mass index, BMI)가 늘어난다는 것은 여러 연구들에서 잘 설명되고 있다.[6][7] 최근 미국에서 비만이 증가하게 된 또 하나의 환경적 요인으로 대대적인 금연 운동으로 인한 흡연률 감소를 거론하기도 한다.[8] 담배를 피우던 사람이 담배를 끊으면 대사율이 감소하고 칼로리 섭취가 증가하여 체중이 증가하게 되는데, 이에 대한 설명으로는 흡연으로 인해 혈중 렙틴 농도가 증가하거나 지단백질 분해효소(lipoprotein lipase)의 활성도가 증가한다는 가설[9]과 니코틴이 시상하부의 렙틴 수용체의 민감도를 증가시키는데 금연시 반대가 된다는 가설[10] 등이 있다.

한 개인의 현재의 환경적인 요인 뿐 아니라 과거의 환경적인 요인 또한 대사와 생리기능에 영향을 미칠 수가 있다. 일례로 저체중아로 출생하였거나 마르고 키가 작았던 경우에 나중에 성인기 동안에 관상동맥질환의 위험이 더 컸다는 연구 보고가 있다.[11] 관상동맥질환의 비만과의 관련성을 감안했을 때, 개인의 환경에 대한 과거 기억이 호르몬의 분비나 대사 활성도, 그리고 장기의 구조에 영향을 미쳐 비만을 유발할 수 있다는 의미로 해석될 수 있다.

비만에 대한 환경적 요인을 요약해보면, 인간은 에너지 섭취와 소비를 균형 있게 적응해나가는 능력이 있지만, 이러한 조절 능력을 압도할만한 환경 하에서는 장기적으로 체중 증가와 비만이 발생한다는 것이다. 그림 1은 비만에 대한 환경의 영향을 도식화한 것이다. 우리가 비만을 환경적인 요인에 의한 것으로 간주한다면, 건강한 체중 관리를 위해 우리는 적절한 분량의 영양가 있는 음식을 섭취하고 규칙적인 운동을 하는 생활 방식을 갖도록 노력해야 할 것이며 사회적으로는 개인의 이러한 생

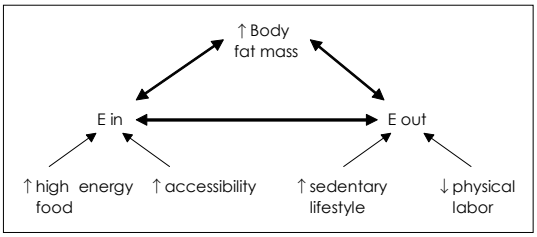

Fig. 1. Environmental factors providing pressure toward positive energy balance.
Ein : energy input, Eout : energy output.

활 방식을 독려하도록 환경을 조성하는 노력이 필요하다는 것을 의미한다.

유전적 요인

비록 생활 습관이나 환경적 영향이 쉽게 비만을 유발할 수 있지만, 현재까지 밝혀진 유전 연구들에 의하면 인간에서 비만은 뚜렷한 가족내 집단적 경향(aggregation pattern)을 갖는다. 가족, 쌍생아, 입양 연구들에서 비만은 상당한 정도의 유전적 요인을 갖는 것으로 보고되고 있는데,[12] 미국의 National Health and Nutrition Examination Survey III에 의하면 체질량지수가 30이상일 위험이 비만인의 가계에서 일반인의 가계에서보다 2배 더 높았고,[13] 극심하게 비만인 사람의 가계에서는 그 위험이 8배에 달했다고 한다. 또 다른 가족연구에서 일차 친족간에 체질량 지수가 상당히 큰 상관이 있었고,[14] 체중이나 신체 지방의 개인별 차이의 약 25~40%가 유전적 요인에 의해서 결정된다는 주장도 있다.[15] Bouchard 등[16]은 12쌍의 일란성 쌍둥이에게 3개월 간 하루 1000kcal를 추가로 섭취하도록 한 결과, 체중 증가폭이 쌍둥이간에 비슷한 유전적 유사성을 나타냈다고 보고하였다. 또 다른 저자들은 일란성 쌍생아의 체질량 지수의 상관은 0.74, 그리고 이란성 쌍생아의 상관은 0.32로서 추정된 유전가능성(estimated heritability)이 50~90%라고 하였다.[17] 덴마크의 입양 연구[18]에서는 입양된 아동의 체중이 입양 부모가 아닌 친부모의 체중과 유의미한 상관관계를 갖는 것으로 나타났고, 성장 환경이 다른 쌍생아들간에도 체중과 체질량지수가 유사하게 나타나, 체질량지수에 있어 유전적 소인이 약 70% 정도의 변이에 관련되며 환경적 요인이 약 30% 정도 관여한다고 하였다.

최근의 분자유전학 연구에 힘입어 비만을 일으키는 유전 질환에 대한 많은 보고들이 있지만, 아직까지 비만을 일으키는 단일 유전자가 밝혀지지는 않았다. 다만, 특징적으로 비만이 다른 증상들과 함께 나타나는 특수한 의학적 상태에 대한 사례 보고들이 있어 관련 유전자 변이가 비만의 후보 유전자로서 연구되고 있는 정도이다.

비만을 일으키는 유전적 변이에 대한 모델은 대개 동물 연구에서부터 비롯되었다. Ob/ob mouse는 1950년대에 미국 Bar Harbor의 Jackson Laboratory에서 처음으로 기술되었고, db/db mouse는 1970년대에 발견되었는데, 두 경우 모두 비만, 불임, 조기에 발병되는 제2형 당뇨병의 공통점을 갖고 있고 상염색체 열성 유전 방식을 갖는다. 현재 ob mouse는 렙틴 유전자 이상으로, 그리고 db mouse는 렙틴 수용체 유전자 이상으로 밝혀졌고, 이 유전자들은 생쥐와 인간 모두에서 발견되었다. Ob 유전자는 지방세포에 존재하면서 렙틴을 분비하는 기능을 갖는데, 렙틴은 섭식을 감소시키고 체중을 감소시키는 역할을 한다. 렙틴은 시상하부의 수용체에 결합하여 공복시에는 neuropeptide Y5 수용체를 통해, 그리고 섭식후에는 Melanocyte stimulating hormone/Melanocortin-4 수용체(MSH/MC4-R)를 통해 에너지 소비와 식욕을 조절한다. 인간에서 이러한 렙틴 유전자 변이와 비만에 대해서는 극소수에서만 보고되었다.[19][20] 게놈확대 주사(genome-wide scan)와 다초점 연관 분석(multipoint linkage analysis)에서 혈중 렙틴 농도와 lod score 4.95의 연관(linkage)이 보고되기도 하였는데,[21] 해당 염색체 부위는 glucokinase regulatory protein (GCKR)과 proopiomelanocortin(POMC) 유전자가 존재하는 부위이기도 하다. POMC 유전자 변이는 비만 뿐 아니라 α-MSH의 상실로 인해 머리색을 빨갛게 변화시키고, 또한 adenocorticotropic hormone(ACTH)의 상실로 인해 스트레스 호르몬의 결핍 및 부신기능 저하 현상을 나타낸다.[22] 렙틴 수용체 유전자 변이 또한 인간에서 보고[23][24]되었는데, 2차 성징이 출현되지 않으면서 조기에 비만이 오고, 성장호르몬과 갑상선자극호르몬(thyrotrophin)이 감소되는 소견을 나타내었다. Agouti 유전자는 20q 염색체에 존재하고, 그 단백질은 시상하부의 MSH 수용체에 경쟁적으로 결합하여 식욕을 증가시켜 비만을 발생하게 하고, MSH의 작용을 억제해서 피부색을 노랗게 변화시키는 것으로 밝혀졌다. 또 다른 후보 유전자인 [beta]3 adrenergic receptor는 지방세포의 크기나 분포 및 렙틴 분비에 관여할 것으로 추측되는

데, 예비연구에서 이 수용체 유전자 변이가 기초대사율이 낮고, 조기에 당뇨가 발병하며, 상당한 정도의 비만을 초래하는 것과 관련이 있는 것으로 보고되었다.[25] 이에 근거하여 [beta]3 adrenergic agonist는 비만치료제 개발에 있어 주요 표적 수용체가 되고 있다. Peroxisome proliferator activated receptor 2(PPARs - 2)는 지방세포의 분화를 조절하는 조절자(regulator)인데, 이 유전자 변이는 비만인 사람에서 더 흔하게 보고되고 있다.[26] 앞서 언급한대로 melanocortin - 4 수용체는 먹는 욕구를 차단하는데 핵심 역할을 하는 수용체로서 그 유전자의 변이가 체질량지수가 40 이상인 비만인들 중에 약 3~5% 정도로 비교적 높은 빈도로 출현되고 있기 때문에 비만의 주요 후보 유전자로 거론되고 있다.[27] 그밖에 melanocortin - 3 수용체와 melanocortin - 5 수용체 유전자도 Quebec 가족연구에서 체질량지수와 연관되어 있다는 보고가 있다.[28] 그리고 prohormone convertase 1 유전자 결핍으로 인해 심한 비만을 나타내고 hypogonadotropic hypogonadism과 hyperinsulinaemia를 함께 보이는 여성에 대한 사례보고가 있었다.[29] 열생성 기전과 관련하여 비만을 설명하고 있는 후보 유전자로는 uncoupling protein(UCP)이 있다.[30] 동물에서 갈색 지방세포는 에너지를 소모하고 열을 생성하는 역할을 갖는데, 이는 추운 환경이나 음식 섭취에 의해 자극된다. 이러한 열생성을 매개하는 UCP 중에 UCP - 1은 특별히 신생아나 북극에 사는 특별한 사람들의 갈색 지방세포에서 분비가 되고, UCP - 2는 백색 지방세포에서 분포되어 다양한 조직에서 표현되며, 환경적 영향보다는 기초대사율과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. UCP - 2 mRNA는 추위와 같은 요인에는 영향을 받지 않는 대신, 고지방 식사에 의해 증가하는 것으로 알려져 있다. UCP와 관련된 에너지 소비 과정에 문제가 생겼을 때 비만과 동반하는 여러 대사 질환이 발생한다는 것이 mouse model을 통해 규명되었다.

비만의 특정 표현형과 특정 유전자형과의 다음과 같은 관련 연구(association study)들이 보고되었으나, 유전자 산물의 기능까지 연결해서 비만과의 관련성이 입증된 유전자는 아직까지 없다. 다만, POMC 유전자와 혈중 렙틴 농도와의 관련,[31] UCP1 유전자와 [beta]3 adrenergic receptor 유전자의 체중 감소와의 관련,[32] [beta]2 adrenoreceptor 유전자의 체질량지수와의 관련,[33] UCP2 유전자와 체질량지수 및 에너지 대사와의 관련,[34] G protein beta3 subunit 유전자와 체질량지수와의 관련,[35] 그리고 adenosine deaminase 유전자와 체질량지수와의 관련[36] 등이 보고되었다. 비만에 대한 게놈 확대 주사 연구들도 보고되고 있는데, Pima Indians,[37] 프랑스 가계,[38] 극심한 비만을 갖는 미국 가계,[39] 그리고 French Canadian 가계[40] 등을 대상으로 하였다. 최근 Deng 등[41]의 연구에서 염색체 2q14 부위에서 분석에 따라 lod score가 4.04~4.44로 나타났고, Ohman 등[42]의 연구에서는 쥐에서 비만과 제2형 당뇨병을 유발하는 것으로 알려져 있는 serotonin 2C 수용체가 존재하는 염색체 Xq24 부위 그리고 melanocortin - 4 수용체가 존재하는 염색체 18q21 부위가 거론되었다.

비만과 관련된 다양한 질병이 있는데, Prader - Willi syndrome, Cohen syndrome, Alstrom syndrome, Bardet - Biedle syndrome, Wilson - Turner syndrome, Borjeson - Forseman - Lchmann syndrome 등 20개가 넘는 질병들이 보고되었다.[43] 상염색체 열성 유전 방식을 갖는 polycystic ovarian syndrome이 비만의 한 아형이라는 주장이 있고,[44] 그밖에 갑상선기능항진증, 쿠씽 증후군 등도 비만을 유발하는 질환으로 분류된다. 동물에서 체중 증가를 유발시키는 adenovirus와 관련하여 사람에서도 adenovirus 감염이 비만을 유발한다는 주장도 있다.[45]

향후 인간에서 비만을 일으키거나 혹은 비만으로부터 개인을 보호하는 유전자와 그 작용 기전이 보다 구체적으로 밝혀지게 되면, 우리는 비만을 단지 개인의 잘못된 행동의 결과로서만 여기지 않고 일종의 유전적 원인을 갖는 질병 상태로서 이해하고 치료할 수 있게 될 것이다.

환경 - 유전 상호작용

비록 유전적 요인이 체중 증가에 중요한 영향을 미치지만, 지난 수십년간 비만의 유병율이 급속도로 증가한 현상을 단지 유전자만으로 설명하기는 매우 어렵다. 왜냐하면, 비만의 유병율이 상당히 증가한 최근 10~20년의 짧은 기간 동안에 인간의 유전자가 바뀌기는 불가능하기 때문이다. 인류의 에너지 대사는 필요한 에너지를 보존할 수 있도록 진화되어 왔는데, 현대의 서구문화에서 정상적인 에너지 대사 기능을 갖는 대부분의 사람들이 과도하게 에너지를 섭취한 결과 체중 증가나 비만이 초래되는 것으로 보인다. 다시 말해, 비만의 역학에 대한 이

해를 생물학적인 관점에서 해보았을 때, 비만은 현대의 사회적 환경과 인간의 생리학 사이의 불균형으로서 이해하는 것이 가장 적합하다. 이에 대해 보다 구체적으로 살펴보면, 인간은 비만보다는 기근에 적응하는 것이 생존에 더 유리하도록 되어 있다. 다시 말해, ‘ thrifty gene ’[46] 이 선택적으로 진화되어 왔을 것으로 생각되는데, 이 유전자는 계절적 변화에 적응하기 위해 호르몬의 조절을 담당하는 유전자를 개념화한 것이다. 즉, 인간이 사냥이나 수집을 통해 먹을 것을 구했던 시절에 일부 유목민에서 먹을 것이 부족한 계절 동안 호르몬이 분비되어 이로 인해 인슐린 저항성이 유발되어 결과적으로 효율적으로 지방을 저장하게 되었고, 반대로 먹을 것이 풍부한 계절 동안에는 이와 반대 현상이 일어났다는 것이다. 이 thrifty gene 이론은 에너지를 소비하기보다는 보존하는 목적을 가진 능력이 기근기, 전쟁, 기후 변화 등의 환경에 적응하기 위해 인류의 역사를 통해 진화되어왔다는 것이다. 그러나, 현대 사회에서는 탄수화물과 지방이 풍부한 음식을 연중 계속해서 섭취할 수 있기 때문에 이러한 유전자는 더 이상 쓸모가 없어졌고, 오히려 저장된 지방이 소모되지 않고 비만을 유발하게 만든다는 것이다.[47] 다시 말해, 비만은 유전적 요인에 더해 환경적인 영향이 작용을 해서 발생한다는 것이다. 대표적인 사례가 Pima Indians족에 대한 연구이다.[48][49] Pima족은 옛부터 옥수수, 콩, 도토리 등과 같이 지방이 적고 섬유질이 많은 음식을 섭식해 온 유목민인데, Mexico 근처에 사는 Pima인들에 비해 Arizona 근처로 이주해온 Pima인들의 평균 체중이 28.9kg 더 높아서 이들은 현재 비만 유병율이 매우 높은 집단 중의 하나로 되어 있고, 또한 제2형 당뇨병의 유병율도 가장 높은 집단으로 되어 있다. 위의 이론을 요약하면, 인간의 체중과다 또는 비만은 에너지를 저장하고자 하는 목적으로 선택된 유전자가 오랜 세월동안 진화되어 온 결과로 나타나는 현상으로서, 현재와 같은 환경 하에서의 비만은 일종의 ‘ 필수적인 상태 ’라는 것이다. 이 이론에 의하면 예전에는 생존하기 어려웠던, 비만에 대해 susceptibility gene을 갖고 있지 않은 일부 사람들만이 현대 사회에서 특별히 의도적으로 노력하지 않고도 비만을 일으키지 않는다는 것이다. 그렇다면 체중 문제로 고민하는 대부분의 사람들은 수천년 동안 진화되어온 것에 반하는 힘겨운 싸움을 하고 있는 셈이다.

비만에 있어 환경 - 유전 혹은 유전 - 환경의 상호작용은 다음과 같이 설명된다. 예를 들어, 지방 량과 같은 표현형(phenotype)이 식사와 같은 환경적 요인에 의해 영향을 받을 때 개인의 유전자형(genotype)이 이를 조절(modulate)하는 경우가 이에 해당된다.[50] 상호작용에 있어 중요한 것은 유전적 요인과 환경적 요인 각각이 미치는 영향을 합한 것 이상의 부가적인 영향이 나타날 때에만 유전자와 환경이 상호작용을 하는 것으로 인정한다는 것이다.[51] 구체적으로, 유전과 환경이 상호작용하는 현상을 통계적으로 설명할 때에는 공변량분석에서 유전과 환경의 상호작용 효과가 유의미하게 나타나는 경우가 해당되고, 생물학적으로 설명할 때에는 환경의 분자생물학적인 영향이나 산물이 유전자 산물의 분자생물학적인 기전을 수정(modify)하는 경우가 해당이 된다. 그림 2는 비만에 있어 유전 - 환경 혹은 환경 - 유전의 상호작용에 대한 한가지 모델이다. 우선 비만에 대한 유전적 요인의 위험한 정도에 따라 개인을 저위험군에서부터 고위험군으로 배열하고, 동시에 비만에 대한 환경적 요인의 위험한 정도에 따라 개인을 저위험군에서부터 고위험군으로 배열을 할 수 있다. 가령, 비만에 대한 유전자 결함의 수에 따라 유전적 위험의 수위를 결정하여 배열을 하고, 또한 지방식, 신체 활동 등의 환경적 위험의 수위를 결정하여 배열을 했을 때, 위험이 높은 유전적 소인을 갖는 사람이 위험이 높은 환경에 노출되었을 경우에 비만이 발생한다는 것이다. 다시 말해, 비만에 대한 소인이 있는 사람이 있을 때, 비만을 유발시키는 생활습관이나 환경적 영향이 비만의 심한 정도를 대개 결정하게 된다는 것이다. 그림 3은 유전자와 환경 사이의 상승적인 관계를 설명하고 있는데, 비만을 유발하지 않는 제한적 환경하에서는 개인별로 차이가 없지만, 비만을 유발하는 환경적 요인은 비만에 대한 취약성이 있는 개인에서 비만에

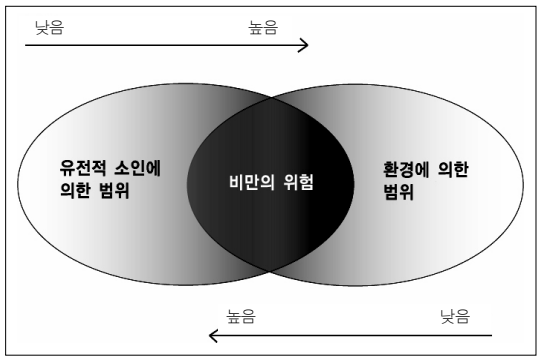

Fig. 2. Model for gene : environment interaction.

대해 저항성을 가지고 있는 개인에 비해 그 유전적 취약성을 더 증폭시키는 효과를 발휘한다는 것이다.

비만과 관련된 행동유전학은 인간의 섭식이나 신체활동과 관련된 행동에 대한 유전적 다양성을 규명하는 학문으로서, 주로 지방식에 대한 선호도, 식사간 간격, 식사를 제한했을 때 에너지의 보상 정도, 신체 활동 수준 등의 다양한 인간의 행동이 연구 대상이 되며, 비만 유발에 있어 유전과 환경이 어떻게 상호작용을 하고 있는지를 밝혀주고 있다. Weinsier[52]는 우리가 궁극적으로 마르거나 뚱뚱한 것은 유전자 자체에 의해 결정되기보다 우리의 행동에 의해 결정된다고 하였다. 즉, 개인의 유전적으로 결정된 선호도가 환경적인 요인과 상호작용을 하여 조건화된 섭식 형태를 낳는다는 것인데, 다음과 같은 예를 들 수가 있다. 근육 섬유의 유형과 대사적 특성은 개인에 따라 다른데, 이러한 다양성이 단지 개인의 운동량에 의해서만 결정되는 것이 아니고 유전적인 영향을 받는다.[53] 가령, 제 2 형 섬유(type II fiber)를 더 많이 갖고 있는 사람들은 산화 능력이 더 적고 에너지 요구(energy requirement)도 상대적으로 더 낮다. 그러므로 이들은 운동할 때 어려움이 더 많고 따라서 자발적인 운동에 덜 참여하게 된다. 이들은 유전적으로 비활동적인 생활방식을 수용하도록 결정되어 있고, 신체적 활동이 많이 요구되지 않는 현대 사회와 같은 환경하에서 결과적으로 체중이 늘어나게 된다는 것이다. 다시 말해, 유전자가 에너지 요구를 낮게 유지하는데 기여하여 에너지 불균형이 초래되고 나아가 비만이 유발되는 것이다.[54] 다이어트, 즉 식사 제한을 실시한 몇몇 연구[55][56] 결과, 일부에서는 체중 감량의 효과가 없었지만, 다른 일부에서는 효과가 있는 것으로 나타났다. 이러한 다이어트에 대한 개인별 반응의 다양성에는 부분적으로 유전적 요인이 결정을 하는 것으로 생각된다. 특히 지질과 지단백질의 경우가 그러한데, 개인의 평소 혈중 콜레스테롤 농도가 콜레스테롤 추가 섭취에 대한 결과와 상관이 있게 나타났다. Dixon 등[57]이 125명의 아동들을 대상으로 식사 제한을 실시한 결과, 혈중 LDL-콜레스테롤 농도가 감소하였으나 가계력상 관상동맥질환이 있는 아동의 경우 이러한 감소 효과가 덜 나타나는 것으로 밝혀졌다. 저자들은 아동의 평소 혈중 지방 농도가 지방 섭취에 대한 반응을 가장 잘 예측해주는 인자라고 주장하면서 공복시 혈중 콜레스테롤의 개인별 다양성의 약 50%가 유전적으로 결정된다고 하였다. 이러한 현상은 유전적으로 결정되는 혈중 지방이나 콜레스테롤과 같은 표현형 그 자체가 식사에 대한 이들 표현형의 반응을 좌우한다는 것을 의미한다. 또 다른 예로, 361명의 과체중 여성을 분석한 한 연구[58]에서도 고지방 식사를 하게 한 결과, 체질량지수가 유의미하게 증가하였는데 한명 이상의 비만한 부모를 가진 과체중 여성에서만 증가하는 것으로 나타나, 연구자들은 지방 섭취가 가계력이 있는 여성에서만 비만을 유발하는 예측인자라고 하였다. 이러한 연구들은 식사와 유전자, 다시 말해 환경과 유전자가 상호작용을 하여 비만이나 혈중 지방 형성에 영향을 미치는 현상을 설명해주고 있다. 이밖에도 apolipoprotein 유전자(apo A-Ⅰ, apo A-Ⅳ, apo B, apo C-Ⅲ, apo E), LDL 수용체 유전자, 그리고 LDL 아형 표현형 등이 식사에 대한 반응을 조절하는 것으로 알려졌다.[59][60]

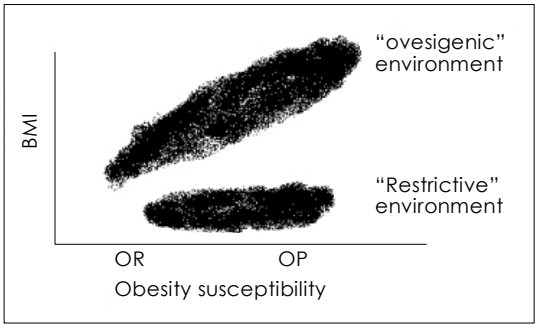

Fig. 3. Gene x environment interaction.
BMI : body mass index, OR : obesity resistant, OP : obesity prone(Ravussin E and Bouchard C, Human genomics and obesity : finding appropriate drug targets. European Journal of Pharmacology 2000;410:131-145).

사람에서 유전-환경 상호작용 효과를 규명하기 위해서는 흔히 쌍생아 연구가 이용된다. 특정 치료(환경)를 제공하고 쌍생아 내에서의 다양성보다 쌍생아간의 다양성이 유의미하게 더 클 때, 이 치료법은 유전적으로 서로 다른 개인에서 이형적(heterogenous)인 반응을 나타낸다는 것을 의미한다. 12쌍의 일란성 쌍생아를 대상으로 실시한 앞서 소개된 연구에서 Bouchard 등[16]은 에너지 과다 섭취시 유전적인 특성에 의해 지방으로 축적되는 반응이 영향을 받는다는 것을 보여주었다. 그리고 젊은 남자 일란성 쌍생아들을 대상으로 운동을 시킨 또 다른 연구[61]에서 에너지 소비 및 관련 호르몬의 감소 정도가 같은 유전자형을 가진 대상에서 다른 유전자형을 가진 대상에서보다 더 비슷한 것으로 나타났다. 이러한 연구 결과들은 에너지를 과도하게 섭취하거나 소모했을 때,

개인이 갖고 있는 유전자형이 서로 다른 생물학적인 반응이 나타나도록 하는데 중요한 역할을 한다는 것을 말해주고 있다.

유전적 요인과 환경적 요인이 비만에 영향을 미치는 시기나 그 정도에 대해서는 소수의 연구가 보고되었다. 핀란드의 Korkeila 등[62]의 쌍생아 연구에서도 특히 젊을 때의 체질량지수는 대체적으로 유전적인 영향을 받지만, 성인에 있어 다년간에 걸쳐서 나타나는 체중의 변화는 유전-환경 상호작용의 효과에 의해 영향을 받는다고 하였다. 저자들은 환경에 대한 반응이 유전적인 요인에 의해 수정이 되는데, 다만 그 영향면에서 유전적인 요인보다는 환경적인 요인이 더 크다고 주장하였다. 또한 Samaras 등[63]이 970명의 중년 여성 쌍둥이들을 대상으로 운동의 효과를 조사한 연구에서 운동을 많이 할수록 전체 체중과 복부 지방이 감소하는 영향이 나타났는데, 운동과 같은 환경적인 요인이 지방량에 미치는 이러한 영향은 유전적인 소인과 관계없이 일어나, 유전적인 영향이 있건 없건 간에 운동을 통해 비만이 예방될 수 있다는 희망적인 언급을 하기도 하였다.

향후 우리가 인간에서 비만을 일으키는 유전적 변이뿐만 아니라, 비만을 유발하는 특정 행동의 유전적 배경이 밝혀지고, 또한 환경이 개인의 이러한 유전적 다양성에 어떻게 영향을 미치는지를 보다 구체적으로 알게 된다면, 우리는 비만인을 유전과 환경이 상호작용 하여 나타나는 복합적인 질병 상태에 있는 환자로서 이해하고, 나아가 비만을 유발하는 표적 행동을 변화시킬 수 있는 치료법을 개발할 수도 있게 될 것이다.

결 론

비만을 일으키는 유전적 위험 요인이 아직까지 유전자 수준에서 밝혀지지는 않았으나, 비만이 유전적 요인과 환경적 요인이 함께 작용하여 나타나는 복합적이고 다요인적이며 만성적인 질병 상태라는 개념적 정립은 가능하다. 요약해보면, 비만은 과잉 칼로리 섭취와 상대적으로 적은 신체적 활동이 특징적인 환경하에서 개인의 취약한 유전자형에 의해 조절되어 나타나는 만성적인 질병이다. 이는 유전적 다양성 그 자체가 비만을 일으키는 것이 아니라, 비만을 유발하는 환경적 요인에 대한 개인의 감수성이 중요하다는 것을 의미한다. 즉, 우리는 비만이라는 질병 자체를 물려받는 것이 아니라, 비만을 유발하는 특정 환경적 요인의 영향에 대한 취약성을 물려받는 것이고, 이로 인해 비만에 대한 위험이 상대적으로 더 높아지는 것이다.

향후 보다 발전된 유전 연구에 힘입어 특정 환경적 변인이 특정 유전자형에 영향을 미치는 현상이 밝혀지고 또 인식될 수 있게 되었을 때, 특정 개인에게 초점을 맞춰 비만을 치료하고 예방하는 작업이 가능하게 될 것이다.

중심 단어 : 비만 · 유전자적 소인 · 환경적 영향.

참고문헌

1. **Phippip C, Ritu D**. Obesity. Nature 2000;404:631.
2. **Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL**. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. Int J Obes 1998;22:39-47.
3. **World Health Organization**. Obesity-Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Global Prevalence and Secular Trends in Obesity, Geneva 3-5 June 1997. World Health Organization.
4. **Peters JC, Wyatt HR, Donahoo WT, Hill JO.** From instinct to intellect: the challenge of maintaining healthy weight in the modern world. Obes Rev 2002; 3:69-74.
5. **Stubbs RJ, Harbron CG, Murgatroyd PR, Prentice AM**. Covert manipulation of dietary fat and energy density: effect on substrate flux and food intake in men eating ad libitum. Am J Clin Nutr 1995;62:316-329.
6. **French SA, Jeffery RW, Forster JL, McGovern PG, Kelder SH, Baxter JE.** Predictors of weight change over two years among a population of working adults: the Healthy Worker Project. Int J Obes Relat Metab Disord 1994;18:145-154.
7. **Williamson DF, Madans J, Anda RF, Kleinman JC, Kahn HS, Byers T.** Recreational physical activity and ten-year weight change in a US national cohort. Int J Obes Relat Metab Disord 1993;17:279-286.
8. **Flegal KM, Troiano RP, Pamuk ER, Kuczmarski RJ, Campbell SM.** The influence of smoking cessation on the prevalence of overweight in the United States. N Engl J Med 1995;333:1165-1170.
9. **Carney RM, Goldberg AP.** Weight gain after cessation of cigarette smoking: a possible role for adipose-tissue lipoproteinn lipase. N Engl J Med 1984;310: 614-616.
10. **Hodge AM, Westerman RA, de Courten MP, Collier GR, Zimmet PZ, Alberti PG.** Is leptin sensitivity the link between smoking cessation and weight gain? Int J Obes Relat Metab Disord 1997;21:50-53.
11. **Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE,**

Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. Lancet 1993;341: 938-941.
12. **Comuzzie AG, Allison DB.** The search for human obesity genes. Science 1998;280:1374-1377.
13. **Lee JH, Reed DR, Price RA.** Familial risk ratios for extreme obesity: implications for mapping human obesity genes. Int J Obes Relat Metab Disord 1997;21: 935-940.
14. **Bouchard C, Perusse L, Leblanc C, Tremblay A, Theriault G.** Inheritance of the amount and distribution of human body fat. Int J Obes 1998;12:205-215.
15. **Bouchard C, Perusse L, Rise T, Rao DC.** The genetics of human obesity. In: Handbook of Obesity, Ed by Bray GA, Bouchard C, James WPT, New York, Marcel Dekker;1998. p.157-190.
16. **Bouchard C, Tremblay A, Despres JP, Nadeau A, Lupien PJ, Theriault G, et al.** The response to long-term overfeeding in identical twins. N Engl J Med 1990; 322:1477-1482.
17. **Maes HH, Neale MC, Eaves LJ.** Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. Behav Genet 1997;27:325-351.
18. **Stunkard AJ, Sorensen TI, Hanis C, Teasdale TW, Chakraborty R, Schull WJ, et al.** An adoption study of human obesity. N Engl J Med 1986;314:193-198.
19. **Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, et al.** Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. Nature 1997;387:903-908.
20. **Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD.** A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. Nat Genet 1998;18:213-215.
21. **Bouchard C.** Genetics of human obesity: recent results from linkage studies. J Nutr 1997;127:1887S-1890S.
22. **Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Gruters A.** Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. Nat Genet 1998;19:155-157.
23. **Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, et al.** A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. Nature 1998;392:398-401.
24. **Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, et al.** Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. Cell 1995;83:263-1271.
25. **Widen E, Lehto M, Kanninen J, Walston J, Shuldiner AR, Groop LC.** Association of a polymorphism in the beta 3-adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome. N Engl J Med 1995;333: 348-351.
26. **Ristow M, Muller-Wieland D, Preiffer A, Krone W, Kahn CR.** Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation. N Engl J Med 1998;339:953-959.
27. **Cone RD.** Haploinsufficiency of the melanocortin-4 receptor: part of a thrifty genotype? J Clin Invest 1000; 106:185-187.
28. **Chagnon YC, Chen WJ, Perusse L, Chagnon M, Nadeau A, Wilkison WO, et al.** Linkage and association studies between the melanocortin receptors 4 and 5 genes and obesity-related phenotypes in the Quebec Family Study. Mol Med 1997;3:663-673.
29. **Jackson RS, Creemers JW, Ohagi S, Raffin-Sanson ML, Sanders L, Montague CT, et al.** Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. Nat Genet 1997;16:303-306.
30. **Hagen T, Vidal-Puig A.** Mitochondrial uncoupling proteins in human physiology and disease. Minerva Med 2002;93:41-57.
31. **Hixson JE, Almasy L, Cole S, Birnbaum S, Mitchell BD, Mahaney MC, et al.** Normal variation in leptin levels in associated with polymorphisms in the proopiomelanocortin gene, POMC. J Clin Endocrinol Metab 1998;84:3187-3191.
32. **Kogure A, Yoshida T, Sakane N, Umekawa T, Takakura Y, Kondo M.** Synergic effect of polymorphisms in uncoupling protein 1 and beta3-adrenergic receptor genes on weight loss in obese Japanese. Diabetologia 1998;41:1399.
33. **Ishiyama-Shigemoto S, Yamada K, Yuan X, Ichikawa F, Nonaka K.** Association of polymorphisms in the beta2-adrenergic receptor gene with obesity, hypertriglyceridaemia, and diabetes mellitus. Diabetologia 1999; 42:98-101.
34. **Cassell PG, Neverova M, Janmohamed S, Uwakwe N, Qureshi A, McCarthy MI, et al.** An uncoupling protein 2 gene variant is associated with a raised body mass index but not Type II diabetes. Diabetologia 1999;42: 688-692.
35. **Siffert W, Forster P, Jockel KH, Mvere DA, Brinkmann B, Naber C, et al.** Worldwide ethnic distribution of the G protein beta3 subunit 825T allele and its association with obesity in Caucasian, Chinese, and Black African individuals. J Am Soc Nephrol 10 1999; 10:1921-1930.
36. **Bottini E, Gloria-bottini F.** Adenosine deaminase and body mass index in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Metabolism 1999;48:949-951.
37. **Norman RA, Tataranni PA, Pratley R, Thompson DB, Hanson RL, Prochazka M, et al.** Autosomal genomic scan for loci linked to obesity and energy metabolism in Pima Indians. Am J Hum Genet 1998;62:659-668.
38. **Hager J, Dina C, Francke S, Dubois S, Houari M, Vatin V, et al.** A genome-wide scan for human obesity genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 10. Nat Genet 1998;20:304-308.
39. **Lee JH, Reed DR, Li WD, Xu W, Joo EJ, Kilker RL, et al.** Genome scan for human obesity and linkage to

markers in 20q13. Am J Hum Genet 1999;64:196-209.
40. **Chagnon YC, Borecki IB, Perusse L, Roy S, Lacaille M, Chagnon M, et al.** Genome-wide search for genes related to the fat-free body mass in the Quebec family study. Metabolism 2000;49:203-207.
41. **Deng HW, Deng H, Liu YJ, Liu YZ, Xu FH, Shen H, Conway T, Li JL, Huang QY, Davies KM, Recker RR.** A genomewide linkage scan for quantitative-trait loci for obesity phenotypes. Am J Hum Genet 2002 May; 70:1138-1151.
42. **Ohman M, Oksanen L, Kaprio J, Koskenvuo M, Mustajoki P, Rissanen A, et al.** Genome-wide scan of obesity in Finnish sibpairs reveals linkage to chromosome Xq24. J Clin Endocrinol Metab 2000;85: 3183-3190.
43. **Barsh GS, Farooqi IS, O'Rahilly S.** Genetics of bodyweight regulation. Nature 2000;404:644-651.
44. **Legro RS.** The genetics of obesity. Lessons for polycystic ovary syndrome. Ann N Y Acad Sci 2000;900: 193-202.
45. **Dhurandhar NV.** Infectobesity: obesity of infectious origin. J Nutr 2001;131:2794S-2797S.
46. **Ravussin E, Bogardus C.** Energy expenditure in the obese: is there a thrifty gene? Infusionstherapie 1990; 17:108-112.
47. **Neel JV.** Diabetes mellitus; a "thrifty" genotype rendered detrimental by progress? Bull World Health Organ 1999;77:694-703.
48. **Knowler WC, Pettit DJ, Saad MF, Charles MA, Nelson RG, Howard BV, et al.** Obesity in the Pima Indians; its magnitude and relationship with diabetes. Am J Clin Nutr 1991;53(suppl 6):1543S-1551S.
49. **Krosnick A.** The diabetes and obesity epidemic among the Pima Indians. N J Med 2000;97:31-37.
50. **Perusse L, Bouchard C.** Gene-diet interactions in obesity. Am J Clin Nutr 2000;72(suppl 5):1285S-1290S.
51. **Talmud PJ, Humphries SE.** Gene: environmental interaction in lipid metabolism and effect on coronary heart disease risk. Curr Opin Lipidol 2000;13:149-154.
52. **Weinsier RL.** Genes and obesity: is there reason to change our behaviors? Ann Intern Med 1999;130: 938-939.
53. **Bassett DR Jr.** Skeletal muscle characteristics: relationships to cardiovascular risk factors. Med Sci Sports Exerc 1994;26:957-966.
54. **Bouchard C, Tremblay A.** Genetic effects in human energy expenditure components. Int J Obes 1990; 14(suppl 1):49-55.
55. **Beynen AC, Katan MB, Van Zutphen LF.** Hypo and hyperresponders individual differences in the response of serum cholesterol concentration to changes in diet. Adv Lipid Res 1987;22:115-171.
56. **Hopkins PN.** Effects of dietary cholesterol on serum cholesterol: a meta-analysis and review. Am J Clin Nutr 1992;55:1060-1070.
57. **Dixon LB, Shannon B, Tershakovec AM, Bennett MJ, Coates PM, Cortner JA.** Effects of family history of heart disease, apolipoprotein E phenotype, and lipoprotein(a) on the response of children's plasma lipids to change in dietary lipids. Am J Clin Nutr 1997;66: 1207-1217.
58. **Heitmann BL, Lissner L, Sorensen TIA, Bengtsson C.** Dietary fat intake and weight gain in women genetically predisposed for obesity. Am J Clin Nutr 1995; 61:1213-1217.
59. **Dreon DM, Krauss RM.** Diet-gene interactions in human lipoprotein metabolism. J Am Coll Nutr 1997; 16:313-324.
60. **Ye SQ, Kwiterovich PO Jr.** Influence of genetic polymorphisms on responsiveness to dietary fat and cholesterol. Am J Clin Nutr 2000;72(suppl 5):1275S-1284S.
61. **Tremblay A, Poehlman ET, Despres JP, Theriault G, Danforth E, Bouchard C.** Endurance training with constant energy intake in identical twins: change over time in energy expenditure and related hormones. Metabolism 1997;46:499-503.
62. **Korkeila M, Kaprio J, Rissanen A, Koskenvuo M.** Consistency and change of body mass index and weight. A study on 5967 adult Finnish twin pairs. Int J Obes Relat Metab Disord 1995;19:310-317.
63. **Samaras K, Kelly PJ, Chiano MN, Spector TD, Campbell LV.** Genetic and environmental influences on total-body and central abdominal fat: the effect of physical activity in female twins. Ann Intern Med 1999;130: 873-882.