

심혈관질환 관련 위험요인 및 SNP 특이 유전율 연구 : Regression of Offspring on Mid-Parent (ROMP) 방법 적용

지선하^{1,2)}, 박성용^{1,2)}, 윤지운¹⁾, 김민자³⁾, 조은영²⁾, 정양수²⁾

연세대학교 보건대학원¹⁾, 보건복지부 심혈관질환 유전체센터²⁾

서 론

최근 들어 수많은 SNPs(single-nucleotide polymorphisms)를 이용한 양적형질(quantitative trait) 관련 유전적 관련성 연구가 시도되고 있다. 후보유전자와 양적형질과의 유전적 관련성 연구는 대개 인구집단 연구와 가계연구로 구분 할 수 있다. 인구집단연구의 대표적인 예로서 환자-대조군 연구방법은 수행은 쉽지만 환자군과 대조군의 인구집단 표본이 선택적으로 충화된 경우에 위임성 또는 위음성의 결과를 초래할 수 있다 [1]. 가계 연구는 부모와 자녀와의 recombination 관찰을 통해 양적형질의 유전자와 후보유전자와의 위치를 탐색해 가능해 유용하다. 이때 recombination 관찰을 위해 양적형질의 일정수준(임계치)을 기준으로 이분화(0, 1)하는 방법이 사용되며, 이분형 형질에 대한 TDT(transmission disequilibrium tests) 검정은 가계연구의 일반적인 예이다. 이것은 부모와 자녀 모두에서 유전자형 검사가 필요하고, 표현형은 자녀에서만 필요하다. TDT는 부모로부터 자녀에게로 유전자의 allele의 선이 양상을 파악하는 것이다. 그러나 TDT는 양적형질에는 사용할 수 없으며, 최근 이러한 제한점을 보완한 방법이 제안되고 있다

[2]. 왜냐하면 이러한 방법은 임계치의 수준에 따라 affection status가 바뀌게 되고 이것은 유전자와의 관련성에 영향을 주기 때문이다. 따라서 위속적인 사례를 이용하는 유전자 관련성 분석이 필요하다.

이 연구는 심혈관질환 위험요인, 즉, 양적형질들에 대한 유전율과 기존에 알려진 양적형질 관련 SNP 특이 유전율을 계산하고 이를 통해 양적형질과 SNP와의 관련성을 밝히고자 하였다. 이 연구는 많은 SNP 중에서 양적형질 수준과 관련있는 SNP를 스크린 할 뿐만 아니라 SNP 특이 유전율을 추정함으로 추가적인 SNP 탐색 연구에 기초자료를 제공하게 된다. 즉, 향후 genome wide scan과 같은 linkage 분석에 중요한 기초자료로 활용될 수 있을 것이다.

연구방법

1. 연구대상

연구대상은 연세대학교 심혈관질환 유전체 센터에서 2001년부터 2002년 12월까지 수집된 가계자료 환자 295명 [여자 104명(35.25%), 남자 191명 (64.75%)]과 가구원 1550 [여자 777명 (49.87%), 남자 777 (50.13%)]을 대상으로 하였다.

환자군은 연세의료원에서 고혈압 및 과동맥질환으로 진단받은 사람을 포함하였으며 모든 연구대상자들로부터 연구시작 전 Yonisci IRB에 의거한 서면동의서를 받았다.

접수 : 2003년 3월 10일 채택 : 2003년 5월 9일
교신저자 : 지선하
주소 : (120-752) 서울시 시내문구 신촌동 134 연세대학교 보건대학원
전화 : 02-361-5095 팩스 : 02-365-5118
E-mail : jsunha@yumc.yonsei.ac.kr
본 연구는 보건복지부 보건의료기술연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(HWP-00-GN-01-0001)

2. 심혈관질환 위험요인과 유전자 다형 검사

연구 대상자들에서 심혈관질환 위험요인으로 비만지수, 콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤, 공복시 혈당, ApoAI, ApoB 등(이하 위험요인을 양적형질이라 정의함)을 측정하였다. 검사 당일 아침 공복시 정맥에서 채혈하여 혈청 총 콜레스테롤, 중성지방은 Auto Chemistry analyzer Express Plus (Chiron Diagnostics Co., MA, USA)를 이용하여 효소법으로 측정하였고, HDL 콜레스테롤은 침전체를 이용하여 유미지립(chylomicroon), 저밀도 지단백(low density lipoprotein, LDL), 초저밀도 지단백(very low density lipoprotein, VLDL)을 침전시킨 후 상층액에 있는 HDL 중에서 콜레스테롤을 다시 효소법으로 측정하였다. LDL 콜레스테롤은 (total chol - HDL chol) - Tg/5의 공식을 이용하여 계산하였으며, ApoA1 및 ApoB의 농도는 특이 항원체의 침전불행태로 비탁적으로 340nm파장에서 Immunoturbidimetric analyzer (Cobas Integra Roche, Switzerland)로 측정하였다.

이들 위험요인과 관련된 유전자다형에는 고혈압관련 SNP로서 Angiotensinogen G-217A, G-6A, β 2ADR 와 관상동맥질환 관련 SNP로 E-selectin S128R, 혈청지질관련 SNP로서 ApoB C-516T와 MTP T-164C를 각각 포함하였다.

채혈된 혈액에서 분리된 백혈구에서 DNA isolation kit (Genta Genomic DNA purification kit, Minneapolis, U.S.A.)를 이용하여 DNA를 추출하였으며 각 유전자의 Single Nucleotide polymorphism(SNP)부분을 포함한 염기쌍을 PCR기계(PCT-100TM, MJ Research INC, Waltham, MA, U.S.A.)을 이용하여 증폭시킨 후 unbound primer 및 nucleotide를 세거하였다. E-selectin S128R은 단일 염기확장(Single base extension)방법을 이용한 SNaPshot assay방법으로 분석하였으며 다른 유

전자 다형성은 SNP-IT assay 방법(SNP stream 25K system, Orchid Biosciences, Princeton, NJ, USA)을 이용하여 분석하였다.

3. 양적형질과 유전자 특이 유전을 및 관련성 분석

이 연구는 유전자형과 양적형질(표현형)과의 관련성을 보기 위한 방법으로서 기존의 회귀분석을 이용한다. 즉, 양부모의 표현형 평균값에 자녀의 표현형을 회귀분석하면서 유전자를 녹림번수로 사용하는 방법(Regression of Offspring on Mid-Parent, ROMP)이다. 이 방법은 간단하면서도 표현형의 유전율은 물론이고 candidate locus에 의해 기여한 유전율을 추정할 수 있다.

임의교배(random mating), 유전-환경인자간의 상호작용(gene-environment interaction) 및 부모의 환경적 효과(parental environmental effects)가 없다는 가정 하에서, mid-parent 값에 대한 자식(offspring) 값의 회귀는 offspring-mid-parent 공분산을 mid-parent 분산으로 나눈 값이 된다. Offspring-mid-parent 공분산이 가법적인 유전적효과(additive genetic variance)의 1/2, 즉, $\delta(y_{off}, y_{mp}) = \delta/2$ 이고, mid-parent 분산은 표현형 분산의 1/2, 즉, $\delta^2(y_{mp}) = \delta^2/2$ 일 때, mid-parent 표현형(phenoype)에 대한 자식 표현형(offspring phenotype)의 선형 회귀의 기울기는 $\beta_{opp} = \delta/\delta\beta\alpha$ 된다 [3]. 이 회귀의 기울기는 형질(trait)의 유전율(heritability)(h^2)이고, 표현형 분산(phenoypic variance)중 가법적인 유전적효과(additive genetic effect)의 분율이다.

y 와 y_{mp} 이 각각 아버지와 어머니의 표현형이고, mid-parent value (y_{mp})가 부모의 표현형에 대한 평균, $y_{mp} = (y_1 + y_2)/2$ 일 때, 양적 형질 (y)에 대한 유전율(heritability)은 전동적으로 mid-parent 값에 대한 자식 값 (y_{off})의 선형 회귀로 표현되었다(Fisher 1918, Kempthorne and Tandon 1953, Falconer and MacKay 1996) [4-6]. ① 회

Table 1. SNPs information used in the study

Gene	Location	SNP	dbSNP	allele frequency
Angiotensinogen(AGT)	1q42-3	G-217A G-6A	G > A G > A	G:A=0.80:0.20 G:A=0.18:0.82
β 2-adrenergic receptor(β 2ADR)	5q32-34	Arg16Gly	A > G	A:G=0.52:0.48
E-selectin	1q22-q25	S128R	A > C	C:A=0.98:0.02
Apo B	2p24-p23	C-516T	C > T	C:T=0.87:0.13
Microsomal TG transfer protein(MTP)	4q24	T-164C	T > C	T:C=0.86:0.14

귀식은 다음과 같이 표현할 수 있다.

$$y_0 = \alpha + \beta_{0,mp} y_{mp} + \epsilon,$$

여기서, y_{mp} 에 대한 y_0 의 회귀 기울기인 $\beta_{0,mp}$ 는 형질의 유전성(heritability)의 추정치이고 ϵ 은 정규분포를 따르는 잔차이다. 이 연구는 독립적인 부모-자식 쌍을 기초로 하는 것을 가정하여, locus L에 대한 효과인 $g(L)$ 을 회귀식에 포함하였다.

$$y_0 = \alpha + \beta_{0,mp} y_{mp} + \gamma g(L) + \epsilon,$$

회귀계수이 0인지를 테스트함으로써 형질에 관한 locus 효과, 예 대해 테스트할 수 있다 (Fig. 1 참조). 이 연구에서 rL을 SNP 특이 유전율로 정의하였다.

4. 통계분석

가계자료에서 신혈관질환 위험요인의 평균과 분산 등 기술적 통계량 분석은 SAS 6.12를 사용하였다 [7]. 유전율 분석 및 SNP 특이 분석은 Pugh 등 [8]의 연구에서 보고된 algorithm를 바탕으로 수정 보완 한 후 R1.6.0 compiler를 이용하여 분석하였다.

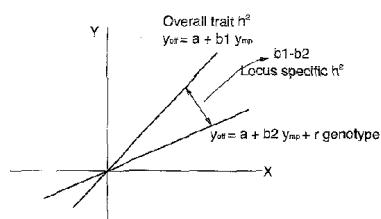


Fig. 1. Theoretical Concepts of the Regression of Offspring on Mid-Parent (ROMP)

Table 2. General characteristics of study subject

	Proband		Non-proband	
	Male	Female	Male	Female
N	191	104	458	579
Age(year)	53.4 ± 10.3	55.5 ± 8.9	33.7 ± 16.3	36.5 ± 16.0
Height(cm)	169.1 ± 5.4	155.0 ± 5.0	167.7 ± 12.3	157.4 ± 7.8
Weight(kg)	71.8 ± 10.2	59.0 ± 6.7	66.0 ± 14.7	54.8 ± 9.7
Total cholesterol(mg/dl)	198.8 ± 37.8	210.0 ± 34.6	194.3 ± 40.6	195.9 ± 42.7
LDL-cholesterol(mg/dl)	119.5 ± 31.8	126.8 ± 28.9	113.5 ± 33.5	116.1 ± 35.5
Triglyceride(mg/dl)	175.5 ± 104.2	156.7 ± 96.5	152.2 ± 128.1	108.8 ± 69.9
Fasting blood sugar(mg/dl)	98.9 ± 29.9	94.5 ± 20.0	86.5 ± 18.2	83.6 ± 17.0
ApoAI(mg/dl)	125.9 ± 21.5	138.8 ± 23.9	128.6 ± 24.2	135.7 ± 26.0
ApoB(mg/dl)	91.9 ± 20.7	89.5 ± 18.7	83.5 ± 24.0	79.2 ± 24.2

연구결과

연구대상의 일반적 특성은 Table 2와 같다. 환자군 (proband)의 연령은 남자 53.4세, 여자 55.5세이고, 가구원 (non-proband)은 남자 33.7세, 여자 36.5세이었다. 총 콜레스테롤은 남자 198.8, 여자 210.0으로 가구원의 남자 194.3, 여자 195.9보다 모두 높았다. 이밖에 LDL-콜레스테롤, 쇠전혈당 모두 환자군의 평균이 가구원보다 높았다.

Table 3은 총 콜레스테롤과 관련 marker들과의 유전율 및 관련성을 보이고 있다. 총 콜레스테롤의 유전율은 36%에서 46%의 범위를 보이고 있으며, 통계학적으로 유의하였다. 유전자다형 S128R이 설명하는 유전율은 6.2%이었고, 전체 유전율에서 차지하는 비율(P)은 17.3%이었다. 유전자다형 T-164Cd와 C-516T가 각각 설명하는 유전율은 2.5%와 1.5%이었으며, 전체 유전율에서 차지하는 비율(P)은 5.5%와 3.3%이었다.

Table 4는 중성지방과 관련 marker들과의 유전율과 관련성을 보이고 있다. 유의한 결과는 보면 것은 G-217A로서 중성지방의 유전율은 47.6%이 있고 통계학적으로 유의하였다. 유전자다형 G-217A가 설명하는 유전율은 2.0%이었고, 전체 유전율에서 차지하는 비율(P)은 4.2%이었다.

Table 5은 LDL 콜레스테롤과 관련 marker들과의 결과를 보이고 있다. LDL의 유전율은 36에서 46%의 범위를 보이고 있다. G-6A의 경우는 LDL 콜레스테롤의 유전율이 39.4%이었고 유전자다형 G-6A가 설명하는 유전율은 0.2%이었다. 또한 LDL 콜레스테롤에 유전

Table 3. ROMP analysis of total cholesterol for selected markers

Marker	Number of trios*	Trait h ²		Marker specific h ²		% = ②/①
		①Estimate	p-value	②Estimate	p-value	
G-217A	238	0.4511	p<0.0001	0.0003	0.8622	0.1
G-6A	149	0.3924	0.0004	0.0057	0.0377	1.5
β 2ADR	236	0.4435	p<0.0001	0.0020	0.7505	0.5
S128R	160	0.3575	p<0.0001	0.0619	0.0088	17.3
C-516T	238	0.4463	p<0.0001	0.0146	0.0747	3.3
T-164C	239	0.4561	p<0.0001	0.0251	0.0301	5.5

* Number of parents-offspring trios used

Table 4. ROMP analysis of triglyceride for selected markers

Marker	Number of trios*	Trait h ²		Marker specific b ²		% = ②/①
		①Estimate	p-value	②Estimate	p-value	
G-217A	237	0.4755	p<0.0001	0.0200	0.0182	4.2
G-6A	148	0.3972	0.0037	0.0083	0.3449	2.1
β 2ADR	235	0.4820	p<0.0001	0.0004	0.9659	0.1
S128R	159	0.3802	0.0039	0.0020	0.6165	5.3
C-516T	237	0.4863	p<0.0001	0.0088	0.2564	1.8
T-164C	238	0.4826	p<0.0001	0.0280	0.2676	5.8

* Number of parents-offspring trios used

Table 5. ROMP analysis of LDL cholesterol for selected markers

Marker	Number of trios*	Trait h ²		Marker specific h ²		% = ②/①
		①Estimate	p-value	②Estimate	p-value	
G-217A	217	0.4600	p<0.0001	0.0000	0.5406	0.0
G-6A	136	0.3941	0.0005	0.0021	0.0744	0.5
β 2ADR	216	0.4531	p<0.0001	0.0014	0.7137	0.3
S128R	147	0.3627	p<0.0001	0.0872	0.0049	24.0
C-516T	217	0.4589	p<0.0001	0.0232	0.0063	5.1
T-164C	218	0.4595	p<0.0001	0.0109	0.0132	2.4

* Number of parents-offspring trios used

자다형 C-516T가 설명하는 유전율은 2.3%이었고, 전체 유전율에서 차지하는 비율(P)은 5.1%이었다. 유전자다형 T-164C가 설명하는 유전율은 1.3%이었고, 전체 유전율에서 차지하는 비율(P)은 2.4%이었다. Table 5에서 LDL 콜레스테롤과 marker들중 가장 뚜렷한 결과를 보이는 것은 S128R과의 관련성이다. 유전자다형 S128R 가 설명하는 유전율은 8.7%이었고, 전체 유전율에서 차지하는 비율(P)은 24.0%로 매우 높았다.

Table 6은 APOAI와 관련 marker들과의 관련성 분석이다. G-217A의 경우, APOAI의 유전율은 62.2%이었고 통계학적으로 유의하였다. 유전자다형 G-217A가 설명하는 유전율은 약 2%이었고, 전체 유전율에서 차지하는 비율(P)은 3.2%이었다.

Table 7은 ApoB와 관련 marker들과의 관련성 분석이다. S128R의 경우 APOB의 유전율은 58.31%이었고 통계학적으로 유의하였다. 유전자다형 S128R이 설명하는 유전율은 약 2.8%이었고, 전체 유전율에서 차지하는 비율(P)은 4.8%이었다. β 2ADR의 경우, APOB의 유전율은 75.1%이었고 통계학적으로 유의하였다. 유전자다형 β 2ADR 가 설명하는 유전율은 약 0.6%이었고, 전체 유전율에서 차지하는 비율(P)은 0.8%이었다. 또한 유전자다형 C-516T가 설명하는 유전율은 약 3.2%이었고, 전체 유전율에서 차지하는 비율(P)은 4.3%이었다.

Fig. 2는 이 연구에서 다수 양적형질과 SNP특이 유전율의 요약된 결과이다. 가장 높은 유전율을 보이는 양적형질은 ApoB 이지만 SNP 특이 유전율 분석에 사용

Table 6. ROMP analysis of APOAI for selected markers

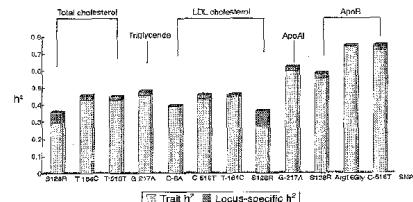
Marker	Number of trios*	Trait h ²		Marker specific h ²		% = ②/(①)
		①Estimate	p-value	②Estimate	p-value	
G-217A	237	0.6217	p<0.0001	0.0197	0.0338	3.2
G-6A	145	0.5316	p<0.0001	0.0064	0.6471	1.2
β 2ADR	235	0.6173	p<0.0001	0.0012	0.8994	0.2
S128R	158	0.5416	p<0.0001	0.0094	0.1781	1.7
C-516T	237	0.6224	p<0.0001	0.0170	0.0381	2.7
T-164C	237	0.6131	p<0.0001	0.0013	0.8983	0.2

* Number of parents-offspring trios used

Table 7. ROMP analysis of ApoB for selected markers

Marker	Number of trios*	Trait h ²		Marker specific h ²		% = ②/(①)
		①Estimate	p-value	②Estimate	p-value	
G-217A	237	0.7448	<0.0001	0.0010	0.7755	0.1
G-6A	145	0.6274	<0.0001	0.0050	0.0945	0.8
β 2ADR	235	0.7505	<0.0001	0.0057	0.0123	0.8
S128R	158	0.5831	<0.0001	0.0279	0.0167	4.8
C-516T	237	0.7511	<0.0001	0.0323	0.0164	4.3
T-164C	237	0.7645	<0.0001	0.0026	0.7034	0.3

* Number of parents-offspring trios used

Fig. 2. Trait h² and locus-specific h² for cardiovascular risk factors.

된 S128R, β 2ADR, C-516T가 기여하는 부분은 적은 것으로 나타났다. 반면에 총 콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤의 경우 유전율도 비교적 높지만 유전자다형 S128R은 비교적 높은 기여도를 보이고 있었다. 특히 LDL의 경우 S128R이 전체 유전율에서 차지하는 비율이 약 24% (=0.0872/0.3627)나 되고 있다.

토 의

이 연구는 병원유전체사업의 일환인 심혈관질환 유전체 센터에서 모아진 295가지 자료를 이용하여 양적 형질인 혈청 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지

방, ApoAI 및 ApoB의 유전율을 추정하고 이들 양적 형질과 관련있는 유전자다형에 의한 유전율을 추정함으로서 양적 형질과 유전자다형과의 관련성을 파악하고자 하였다.

심혈관 질환의 발병 및 진전과 밀접한 관련이 있는 혈중 콜레스테롤, 중성지방, ApoA 혹은 ApoB 농도는 영양 및 생활 양식 외에도 유전적인 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 이 연구에서 기본적으로 포함한 유전자다형에는 고혈압 관련 SNP로서 G-217A와 G-6A, β 2ADR, 관상동맥질환 관련 SNP로서 S128R, 혈청지질 관련 SNP로서 C-516T와 T-164C 이었다.

이 연구에서 총 콜레스테롤의 유전율은 분석에 사용된 가게 수에 따라 차이를 보였으며, 35에서 46% 범위에 있었다. 이밖에 중성지방은 47.6%, LDL 콜레스테롤은 36에서 46%의 유전율을 보였다. 한편 1998년 국민 긴강영양조사 실증연구결과에서 보고된 총콜레스테롤의 유전율은 52%, LDL 콜레스테롤 52%, 그리고 중성지방은 24%로 추정된 바 있다 [9]. 이 연구에서 총 콜레스테롤과 관련 있었던 유전자다형에는 S128R, T-164C 그리고 C-516T이었다. 이 중 유전자다형 S128R은 관상동맥질화와 관련이 있는 것으로 알려져 있지만[10], 이 연구에서 콜레스테롤의 6.2%를 설명할 정도로 관련성

이 큰 것으로 나타났다. 나머지 T-164C와 C-516T은 혈청 지질 관련 유전자로서 이 연구에선 총콜레스테롤을 각각 2.5%, 1.5% 정도만 설명할 정도이었다. S128R, T-164C 그리고 C-516T 유전자다형중 총콜레스테롤을 가장 많이 설명하는 것은 S128R로서 총콜레스테롤을 전체 유전율의 17.31% (=0.3575/0.0619)를 설명하였다.

이 연구에서 중성지방과 G-217A와 관련성을 보인 것은 예외이다. 왜냐하면 G-217A은 주로 고혈압과 관련이 있는 유전자로 알려져 있기 때문이다. 양적형질중 LDL콜레스테롤은 유전자 다형 G-6A, C-516T와 T-164C, S128R와 각각 관련성을 보였다. 이중에서 가장 큰 관련성을 보인 유전자다형은 S128R이었다. 이것은 이 연구에서 총콜레스테롤과 S128R와 큰 관련성을 보인 것과 일관성이 있는 결과라고 볼 수 있다.

혈중 ApoB는 유전자다형 S128R, C-516T와는 유의한 관련성을 보였지만 Arg16Gly와는 약한 관련성을 보였다. 혈중 ApoB에는 apo B-48과 apo B-100이 있으며, 이중 심혈관질환의 위험요인으로 알려진 것은 apo B-100이다. 이것은 혈중 지질의 한 부분인 VLDL, IDL, LDL 등의 대사에 중심적인 역할을 하며, 간에서 75~80% 합성되는 LDL의 receptor와 결합함으로서 LDL 농도에도 영향을 주고 있다. apoB는 LDL콜레스테롤의 주요 구조단백질로서 LDL receptor의 ligand이며 LDL의 대사에 중요한 기능을 하고 있다. 현재까지 apoB의 합성과 조절에 관한 유전자들의 다양성에 대하여 많은 연구가 있어왔는데 발표된 많은 유전자 다양성 중에서도 promoter region의 -516의 C allele의 T로의 치환이 LDL의 합성에 양의 영향을 미친다고 발표된 바 있다. 즉 apoB의 이 유전적 변이는 transcription rate에 영향을 주게 되고 혈장의 높은 LDL콜레스테롤과 상관관계를 보인다고 하였다. 이 연구에서 C-516T가 LDL콜레스테롤과 apoB와 동시에 관련성을 보인 것은 위에서 언급한 내용과 부합되는 결과라고 볼 수 있다.

이 연구에서 사용한 ROMP 방법은 형질(β_{shape})에 대한 유전율(heritability)을 추정할 수 있고, 형질의 유전율(heritability)이 0보다 큰가($\beta_{\text{shape}} > 0$)를 테스트할 수 있었다. 또한, single-locus effect($\gamma \neq 0$)에 대해 테스트할 수 있고 locus에 기인하는 유전성(heritability) ($\beta_{\text{shape}} - \beta$)을 추정할 수 있다. 전체 유전율에서 SNP 특이 유전율을 추정하는 것은 SNP의 기여도(역할)을 파악함은 물론 추가적인 SNP의 존재 확률을 감지하는데 도움을 줄수

있다. 이 연구에서 사용한 다섯가지 유전자 다형과 혈청 지질치와의 분석에서 locus에 기인하는 유전성이 큰 것은 역시 S128R이었다. 총콜레스테롤의 경우는 locus에 기인하는 유전성이 6.2%, LDL콜레스테롤의 경우는 8.7%로 매우 높은 수준을 보였다.

사식이 오직 부모 중 한사람에 대한 정보만을 가지고 있는 상황에서는 부모 중 한쪽 정보만 이용한 사식의 회귀(A regression of offspring on one parent, ROOP)는 mid-parent 값이 아닌 single parent 값을 사용한다. 형질에 대한 유전성(heritability)의 추정치는 회귀계수에 두 배($2\beta_{\text{shape}}$)를 취하여 구한다. 이 방법은 어머니와 아버지 각각에 대한 효과에 기인하는 형질과 locus-specific heritability를 추정하는데 사용될 수 있다. 그러나 유전율 추정에 있어서 한쪽 부모를 사용하는 방법에 비해, 양쪽 부모의 평균을 사용하는 경우 유전율이 낮게 추정되는 경향이 있다. 실제로 콜레스테롤의 유전율 경우 양쪽 부모를 사용한 경우 유전율이 26%로 낮게 추정된다 있다 [11].

이밖에 공변량(covariate)을 포함시키는 것, 회귀진단, 다중회귀, 단계적 회귀 등과 같은 회귀방법의 일반적인 특징들 모두가 ROMP에 적용될 수 있다. 이 연구에서는 사용되진 않았지만 단계적 회귀와 다중 회귀방법은 연관성분석(linkage analysis)으로 확인된 후보 위치 내에 있는 functional SNPs, 중요한 loci들로부터 의미있는 single-locus effect를 식별하는데 사용될 수 있다.

이 연구는 최근 들어 많이 사용되고 있는 SNP들과 혈청 지질치들과의 관련성 분석을 양적형질 자체 유전율과 SNP 특이 유전율을 추정하는 방법으로 접근하였다. 이 연구에서 포함한 고혈압관련 SNP로서 G-217A, G-6A, β 2ADR, 관상동맥질환 관련 SNP로서 S128R, 혈청지질 관련 SNP로서 C-516T와 T-164C, apoA와 apoB 각각은 모두 혈청지질치 (즉 총콜레스테롤, LDL콜레스테롤, 중성지방, apoB)과 유의한 관련성을 보였다. 앞으로 여러개의 유전자를 동시에 모형에 포함하여 독립적인 효과를 보는 다중회귀 분석법에 의한 연구가 계속적으로 개발되어야 할 것으로 본다.

결 론

이 연구는 심혈관질환 유전체 센터에서 고혈압 및 관상동맥질환으로 진단받은 환자 295명과 환자의 가족

(1550명)으로 구성된 가계자료를 대상으로 혈청지질의 유전율과 지금까지 밝혀진 SNP 특이 유전율을 파악하고자 하였다. 유전율은 자녀의 혈청지질치를 양쪽 부모의 혈청지질치의 평균에 회귀하여 추정되는 회귀계수를 이용하였다. 이때, 혈청지질과 관련된 SNP를 회귀식에 포함함으로서 SNP 특이 유전율을 추정하였다. 이 연구에서 분석에 사용된 SNP에는 G-217A와 G-6A, β 2ADR, S128R, C-516T 그리고 T-164C 이었다. 연구결과는 다음과 같았다.

총 콜레스테롤의 경우 유전율의 범위는 36에서 46% 정도이었고, 가장 관련이 많은 SNP는 S128R이었다. 구체적으로 총 콜레스테롤에 대한 S128R 특이 유전율은 6.2%이었고, 전체 유전율에서 S128R의 기여도는 17.3%이었다.

증성지방의 경우 유전율의 범위는 38에서 49% 정도이었고, G-217A와 통계적으로 유의한 관련성을 보였다.

LDL 콜레스테롤의 경우 유전율의 범위는 36-46% 정도이었고, 가장 관련이 많은 SNP는 S128R이었고 그 다음은 C-516T이었다.

ApoAI은 유전율은 53에서 62%의 범위를 보였고, S128R과 통계적으로 유의한 관련성을 보였다.

ApoB는 유전율의 범위는 58에서 76%이었고, S128R과 C-516T가 각각 유의한 관련성을 보였다.

이상으로 혈청지질과 가장 관련성이 높은 SNP는 S128R로서 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤과 유의한 관련성을 보였으며, 앞으로 SNP간의 상호관련성, 위험 요인들간의 군집분석 등의 다양한 분석 연구가 계속되어야 할 것으로 본다.

참고문헌

- Khoury MJ, Beaty TH, Cohen BH. Fundamentals of Genetic Epidemiology. New York, Oxford University Press, 1993
- Allison DB. Transmission-disequilibrium tests for quantitative traits. Am J Hum Genet 1997;60:676-690
- Lynch M, Walsh B. Genetics and analysis of quantitative traits. Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, USA 1998
- Fisher RA. The correlation between relatives on the association of Mendelian inheritance. Trans R Soc Edinburg 1918;52:399-433
- Kempthorne O, Tandon OB. The estimation of heritability by regression of offspring on parent. Biometrics 1953;9:90-100
- Falconer DS, MacKay TRC. Introduction to quantitative genetics. Addison Wesley Longman Ltd. Essex, England, 1996
- SAS institute. 1997. SAS release 6.12, Cary, NC
- Pugh EW, Papanicolaou GJ, Justice CM, Roy-Gagnon MH, Sorant AIM, Kingman A, Wilson AF. Comparison of variance components, ANOVA and regression of offspring on midparent (ROMP) methods for SNP markers. Genetic Epidemiology 2001; 21 (suppl 1):S794-S799
- 지선하. 혈관질환 위험요인에 대한 유전적 기여도에 관한 연구. - 1998년 국민건강영양조사 심층연구 분석결과. 한국역학회 2001;23(1):36-42
- Zheng F, Chevalier JA, Zhang LQ 등. An Hph1 polymorphism in the E-selecting gene is associated with premature coronary artery disease. Clin Gen 2001;59:58-64
- Sun Ha Jee, Il Suh, So Young Won, Miyang Kim. Familial correlation and heritability for cardiovascular risk factors. YMJ 2002;43(2):160-164

=Abstract=

Estimation of heritability attributable to single-locus effects with a regression of offspring on mid-parent (ROMP) method for cardiovascular risk factors

Sun Ha Jee^{1,2)}, Jung Yong Park^{1,2)}, Ji Eun Yoon¹⁾, Minji Kim²⁾, Eun Young Cho²⁾, Yang soo Jang²⁾

Graduate School of Health Science and Management, Yonsei University¹⁾,
Cardiovascular Research Institute, Cardiovascular Genome Center, Yonsei University Medical Center²⁾

Purpose : The objective of this study was to estimate the heritability attributable to single-locus effects with a regression of offspring on mid-parent (ROMP) method for cardiovascular risk factors.

Methods : The regression of offspring on mid-parent is determined with and without the inclusion of a single-locus effect, and the difference between the slopes of these two regression is an estimate of the heritability attributable to the single-locus effect. The study population included 1,550 family members of 295 patients, derived from cardiovascular genome center. The risk factors considered were total serum cholesterol, triglyceride, LDL cholesterol, apoAI and apoB. Heritability was estimated from the slope of the linear regression of offspring on mid-parents.

Results : Estimated heritability was 35 to 46% for total cholesterol with 6.2% attributable to polymorphism S128R. For triglyceride, the estimated heritability was 47.6% with 2% attributable to polymorphism G-217A. The heritability was 36-46% for LDL-cholesterol. For LDL cholesterol, S128R specific effect was 8.7%. Estimated heritability was 62.2% for apoAI with 3.2% attributable to polymorphism G-217A and 58 to 75% for apoB with 5.4% attributable to polymorphism S128R.

Conclusions : These traits were significantly associated with polymorphism S128R. These results highlight the importance of considering genetic factors in studies of cardiovascular risk factors. Unlike traditional population-based tests of association, ROMP appears to be robust with respect to population stratification.

Key Words: Quantitative traits, Heritability, Cardiovascular, Risk factor