
한국인의 체지방 및 제지방 무게에 미치는 유전적 영향 분석

조은영^{1,2} · 박현영^{1,3} · 지선하^{1,4} · 장연수¹ · 배수진^{1,5} · 이종호⁵ · 장양수^{1,3}

연세대학교 의과대학 심혈관계질환유전체연구센터¹, 연세대학교 BK21 의과학사업단²,
연세대학교 의과대학 심장내과, 심혈관연구소³, 연세대학교 보건대학원⁴,
연세대학교 생활과학대학 식품영양학과⁵

Korean Familial Resemblance in Fat Mass and Fat Free Mass: Cardiovascular Genome Study

Eun Young Cho^{1,2}, Hyun-Young Park^{1,3}, Sun Ha Jee^{1,4}, Yeon Soo Jang¹,
Soo Jin Bae^{1,5}, Jong Ho Lee⁵ and Yangsoo Jang^{1,3}

Cardiovascular Genome Center, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea¹
BK21 Project for Medical Science, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea²
Yonsei Cardiovascular Research Institute, Division of Cardiology, Department of Internal³
Medicine, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea, Department of Epidemiology and Disease⁴
Control, Graduate School of Health Science and Management, Yonsei University, Seoul, Korea⁴
Department of Food and Nutrition, College of Human Ecology, Yonsei University, Seoul, Korea⁵

Abstract

Objective: Obesity is a well-known risk factor for cardiovascular disease. The body composition, especially fat mass, is determined by complex phenotype in which multiple genetic and nongenetic factors are involved. Here we applied the regressive model to fat mass (FM) and fat free mass (FFM) to investigate the major gene hypothesis for obesity in Korean population.

Methods: The sample consisted of 745 members of 135 families from Cardiovascular Genome Study. Proband was diagnosed as hypertension or coronary artery disease. FM and FFM were assessed by bioelectrical impedance TBF 105 analyzer. The data were adjusted for age, gender, height, BMI, drinking, exercise status prior to analysis. Body mass index (BMI) was calculated as a ratio of weight in kg to height in meters squared.

Results: Adjusted factor FM, FFM, BMI showed a strong familial aggregation with estimated sibling correlations of 0.33, 0.29, 0.42 and parents-offspring correlations of 0.14, 0.24, 0.16, respectively. For FM, the most parsimonious model was a Mendelian codominant model and the major putative gene explained 30% of variance for adjusted FM. The estimated heritability of FM is 45%. For FFM, the segregation analysis did not provide any statistical evidence for a major gene effect. These results suggest that FFM is more affected by various environmental factors than FM.

Conclusion: Our results demonstrated the major gene effect in determining the FM in Korean population. Linkage analyses using the genetic markers should be followed for identification of major genes.

Key Word: Obesity, Fat mass, Fat free mass, Heritability

책임저자 : 장양수

서울 서대문구 신촌동 134 연세대학교 의과대학 심혈관계질환유전체연구센터, Tel: 361-7353, Fax: 365-1878

E-mail : jangys1212@yumc.yonsei.ac.kr

이 연구는 2000보건의료기술연구개발사업의 연구비(HMP-00-GN-01-0001)로 이루어졌음

서론

과다한 체지방 축적으로 정의되는 비만은 유전, 영양섭취의 과잉, 에너지소비의 감소, 사회심리적 요인 등 다양한 인자들의 상호작용에 의해 발생된다¹. 한국인에서 체질량지수 (Body mass index: BMI) 25 이상의 비만 유병률은 1990년 국민영양조사의 17.5%에서 1998년의 26%로 점차 증가하는 추세를 보이고 있으며, 특히 소아비만과 고도비만이 최근 20년간 급속히 증가하고 있다. 1998년 국민건강영양조사 결과에 의하면 전체 인구의 약 3%가 체질량지수 30 이상의 고도비만으로 조사되었다².

비만은 당뇨병, 심혈관계질환, 고혈압, 고지혈증 등의 만성합병증 발생의 위험을 증가시키는데 아시아-태평양지역에서는 서구에 비해 비만 유병률 및 고도비만의 비율은 낮지만, 비만으로 인한 합병증의 발생이 증가하고 있어 최근 체질량지수 23 이상을 과체중으로 판정하고 체중을 관리하고 치료하도록 권장하였다. 비만의 합병증 발생과 관련이 높은 복부비만의 지표도 허리둘레를 기준으로 남자 90 cm 이상, 여자 80 cm 이상으로 권장하고 있다³. 또한 한국여성의 비만 표현형 (phenotype)은 서구여성보다 비교하여 비만 정도가 비슷한 경우에도 증가된 내장지방량을 나타내는 특이성이 보고되어 비만의 발생과 관련된 인종간의 차이가 제시되고 있다⁴.

비만의 발생은 가족력이 있는 경우 2~3배 증가하며 고도비만의 위험도 증가한다⁵. 최근 비만의 유전적 요인에 대한 관심이 증가하고 있는데, 비만의 유전율은 10~80%로 다양하게 보고되고 있다. 초기의 쌍둥이를 대상으로 진행된 Allison 등의 연구에서는 BMI의 50~70%가 유전적 차이에 의해 결정된다고 제시하였으며, 복부지방의 축적은 약 70%가 유전에 의해 결정된다고 하였다^{6,7}. Caucasian을 대상으로 한 가계연구 (family study)에서는 체지방무게, 체지방률 (% of body

fat)의 40~60%가 유전에 의해 결정되는 것으로 보고되었다^{8,9}.

본 연구에서는 연세대학교 심혈관계질환 유전체연구에 참가한 대상자들을 중심으로 생체 전기저항법을 이용해 측정된 체지방 및 체지방 무게를 통해 한국인의 비만유병정도 및 비만관련 지표의 특성을 살펴보고 체지방 축적에 영향을 미치는 비유전적 요인들을 포함시켜 비만발생과 관련된 유전적 영향을 분석하고자 하였다.

대상, 재료 및 방법

1. 연구대상

연구대상은 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 고혈압 및 관동맥질환으로 진단받은 환자와 그 가족들을 대상으로 하였다.

Proband (환자)들의 성별 분포는 남자 96명 (71%), 여자 39명 (29%)였으며, 질병분포는 관동맥질환을 가진 환자가 103명 (76%)로 대부분을 차지하였고 고혈압환자가 32명 (24%)이었다.

연구대상자들로부터 설문조사를 통해 환자 및 가족들의 인구 사회학적인 특성, 기존 질환의 유무, 현재 약물복용 여부, 흡연량, 음주량, 운동량 등을 조사하였으며 가족관계에 대한 가계도를 작성하였다.

모든 연구대상자들로 부터 연구시작 전 Yonsei Institute of Research Board에 의거한 서면동의서를 받았다.

2. 인체계측, 체지방 분포 조사

745명에 대해 인체계측으로 신장과 체중을 측정하였고, 실제체중 (kg)을 키 (m)제곱으로 나눈 값 (kg/m^2)을 사용하여 체질량지수 (body mass index: BMI)를 구하였다. 체지방무게 (Fat mass: FM, kg)와 체지방무게 (Fat free mass: FFM, kg)는 leg to leg Bioelectrical impedance (BIA) system을 이용한

Table 1. Age and Anthropometrical Parameters in 135 Families

	Proband		Family member	
	Male (n=96)	Female (n=39)	Male (n=264)	Female (n=346)
Age (yrs)	54.0±0.89	56.2±1.60	34.6±1.03	35.9±0.88
BMI (kg/m ²) ¹	24.7±0.27	23.9±0.99	22.7±0.21	21.7±0.18
WHR ²	0.91±0.01	0.90±0.01	0.87±0.01	0.82±0.01***
Fat (kg)	16.8±0.48	18.6±0.81*	14.5±0.36	15.6±0.33*
FFM (kg) ³	53.2±0.58	38.9±0.41***	49.6±0.64	38.2±0.27***
Fat (%)	23.7±0.48	31.9±0.95***	22.0±0.31	28.0±0.38***
FFM (%)	76.2±0.56	68.1±0.94***	77.9±0.35	71.9±0.40***
Current Exerciser (%)	61	67	24	18
Current Drinker (%)	30	19**	41	22**

Mean±SE, 1:Body mass index 2: Waist to hip ratio 3: Fat free mass

Significantly different from male group, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 (Student t-test)

Body fat analyzer TBF-105 (Tanita Corporation of America, Inc., Arlington Heights, IL)을 이용하여 소아용과 성인용 mode로 나누어 측정하였다. BIA로부터의 FM과 FFM의 무게는 연령, 체중, impedance, 키 등을 이용한 제조사에서 제공한 공식에 의해 계산되었다.

대상자를 평평한 바닥에 세운 채 tape로 허리와 엉덩이 둘레를 측정하여 복부비만의 지표로써 허리엉덩이둘레비 (waist to hip circumference ratio : WHR)를 구하였다.

3. 분석방법

1) 통계처리

연구 자료는 Window용 SPSS/Pc+ version10 (Statistical package for the social science, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 통계 처리하였고, 모든 측정치들은 평균±표준오차로 표시하였다. 환자군과 가족군에서 성별에 따른 비만지표의 차이는 student's t-test를 이용하여 분석하였으며 유의수준 p<0.05 이하일 때 통계적으로 유

의하다고 보았다.

체지방무게와 제지방무게에 영향을 미치는 잠재적인 유전자의 존재여부를 분석하기 위해 다중회귀분석을 이용하여 연령, 성, 비만도 및 현재의 흡연, 음주 정도 등의 위험요인의 영향을 보정한 체지방무게 제지방무게의 잔차를 구하였다¹⁰.

2) 가족간 상관성 분석 (Family correlation)

가족간의 상관성은 SAGE¹¹ (Statistical analysis for genetic epidemiology) package 3.1의 FCOR program을 이용하여 분석하였다. 본 연구에서는 비만지표간의 가족간 상관성은 성별, 나이, 비만도 등의 영향을 보정한 후 가계구성의 차이를 고려하지 않고 각 가계에 동일한 무게 (weight)를 주는 방법을 이용하였다.

3) 유전자 분리분석 (Segregation analysis)

체지방 및 제지방 무게 (표현형)의 유전자 분리 분석은 regressive model를 이용한 SAGE package 의 REGC program으로 분석하였다. 유전자 분리

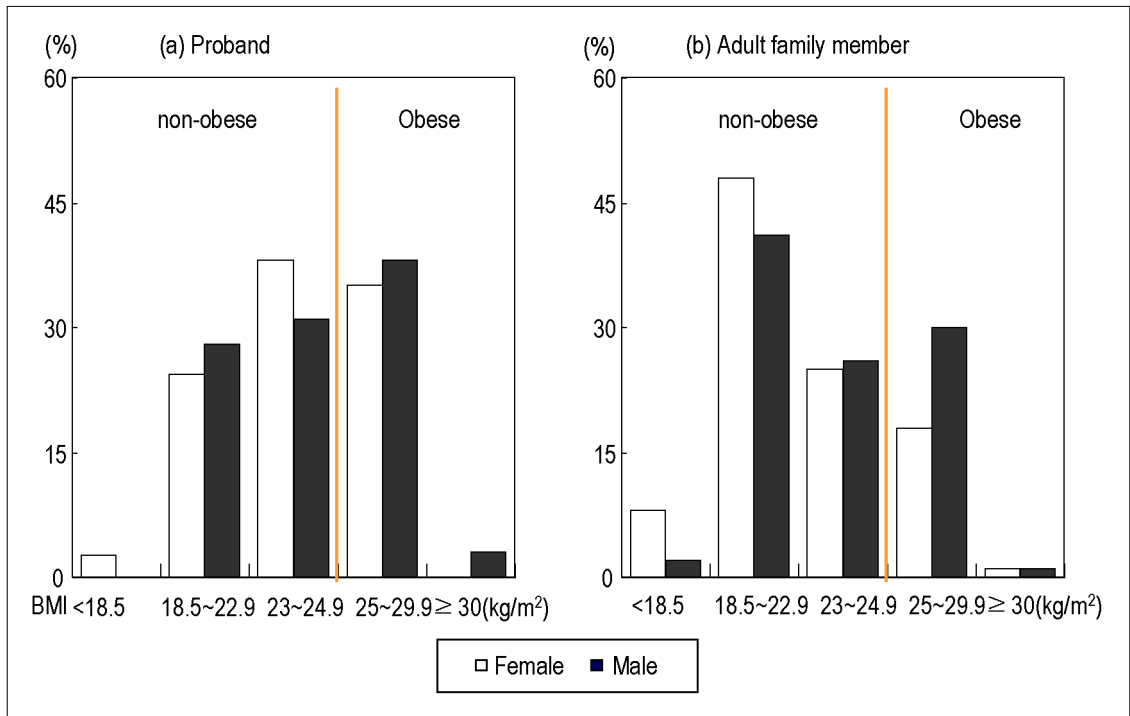


Fig. 1. Distribution of BMI by sex and family member

Table 2. Familial Correlation for Various Obesity Indexes in 135 Families

Relative Pair	No. of pairs	Fat (kg)	FFM (kg) ¹	BMI (kg/m ²) ²	WHR ³
Spouse	182	0.17	0.19	0.17	0.00
Parents-offspring	598	0.14	0.24	0.16	0.01
Mother-daughter	151	0.06	0.39	0.08	0.12
Mother-son	157	0.22	0.26	0.15	0.17
Father-daughter	163	0.25	0.32	0.29	0.07
Father-son	127	0.14	0.22	0.19	0.14
Siblings	319	0.33	0.29	0.42	0.12

1: Fat free mass, 2:Body mass index 3: Waist to hip ratio

분석의 표목적은 현형이 단일유전자 혹은 다수 유전자에 의해 영향을 받는지를 밝히고 잠재적인 주 유전자가 존재 할 경우 우성, 또는 열성의 유전형에 의해 유전되는지를 알아내는 것이다. 즉, 연구하고자 하는 표현형을 설명하는데 가장

적합한 유전모형을 찾는 것이다.

체지방 및 체지방 무게의 유전자 분리분석에 이용되는 모수들 (parameters)은 유전자가 표현형의 변동에 영향을 준다는 가정하에 allele L (low)에 대응하는 allele H (high)로 표현하였고, 세 가

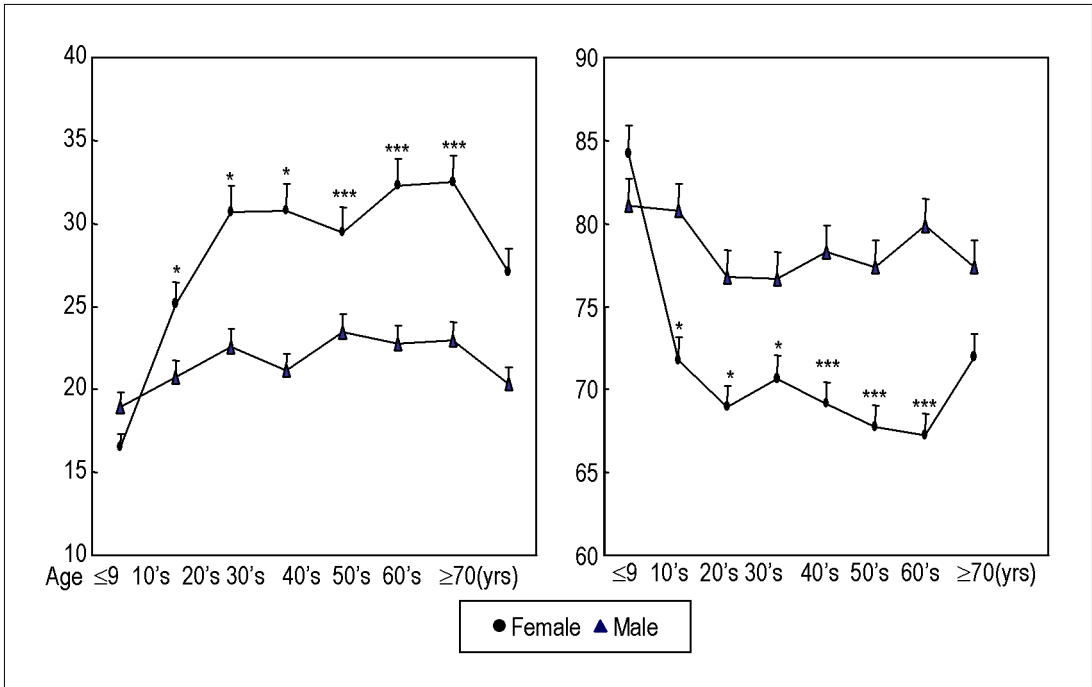


Fig. 2. Distribution of percentage of body fat and fat free mass by sex and age group Significantly different from male group, *p<0.05, ***p<0.001 (Student t-test)

지 유전자 다형성은 LL, LH, HH로 구성하였다. 이때 세 가지 유전자형에 해당하는 각각의 평균은 μ_{LL} , μ_{LH} , μ_{HH} 로 나타내었으며 LL, LH, HH의 형태를 갖는 개인이 allele L를 전이할 확률은 각각 τ_{LL} , τ_{LH} , τ_{HH} 로 정의하였고 Mendelian의 법칙을 따르는 유전자인 경우 각각 1.0, 0.5, 0.0으로 정의하였다. 이 확률은 allele L이 각 부모로부터 자녀에게로 전이되는 확률을 계산하는데 사용된다. 이 연구에서 allele L의 빈도는 q로 정의하였으며, allele H의 빈도는 p로 정의되었다. 가족간의 상관성은 부부간의 상관성 (psp), 부모-자식간의 상관성 (ppo), 형제간의 상관성 (pss)으로 나누어 분석하였다. 여기서 다수 유전자의 영향을 대변하는 유전율 (polygenic heritability)은 $h^2=2 \times ppo \times \delta^2/\delta^{2T}$ 로 계산되었다¹².

유전자 분리분석이란 최다 모수를 포함한 가장 복잡한 모형인 일반형 모형 (general model)과 각 모형간의 차이를 비교하게 되는데, 이때 카이

자승 분포를 갖는 우도비 (likelihood ratio)를 비교하여 일반형 모형에 가장 가까운 유전자 모형을 최종 유전자 모형으로 정의하였다. 일반형 모형은 표현형의 총분산을 가장 잘 설명하여 주는데 일반형 모형과 비교하여 Aikake's Information Criterion [AIC:-2ln likelihood +2 (number of independently estimated parameters)]의 최소값을 갖는 모형을 최종 유전자 모형으로 선정하였다¹³.

결 과

1. 연구대상의 특성

환자군의 평균연령은 54.6세였고 남녀간의 평균 연령의 차이는 없었다. 가족구성원들의 평균 연령은 35.3세였고 연령범위는 6세에서 81세까지였다 (Table 1).

Table 3. Segregation Analysis of Adjusted Fat Mass (kg) in 745 Members of 135 Families from the Cardiovascular Genome Study

	μ_H	μ_{LL} (s.e)	μ_{LH} (s.e)	μ_{HH} (s.e)	ϕ^2 (s.e)	θ_{LL}	θ_{LH}	θ_{HH}	sp^1 (s.e)	po^2 (s.e)	ss^3 (s.e)	-2LnL	X^2	df	P	AIC
1. Sporadic	[1]	15.5 (0.77)			4.19 (0.22)							3130.67	73.49	8	<0.001	3134.67
2. Familial correlation																
a. Unimodel, sp	[1]	15.5 (0.79)			4.19 (0.22)				0.20 (0.66)	[0]	[0]	3121.90	64.72	7	<0.001	3127.90
b. Unimodel, sp, po	[1]	15.5 (0.92)			4.19 (0.23)				0.22 (0.65)	0.25 (0.35)	[0]	3085.46	28.28	6	<0.001	3093.46
c. Unimodel, sp, po, ss	[1]	15.5 (0.96)			4.21 (0.24)				0.23 (0.65)	0.28 (0.43)	0.14 (0.72)	3081.33	24.15	5	<0.001	3091.33
3. Mendelian																
a. Dominant	0.25	15.3 (0.13)	15.3 (0.13)	19.2 (0.79)	3.34 (0.28)	[1]	[0.5]	[0]	0.27 (0.08)	0.28 (0.05)	0.14 (0.10)	3066.62	8.81	3	<0.025	3080.82
b. Recessive	0.06	15.2 (0.19)	18.2 (0.63)	18.2 (0.63)	3.25 (0.34)	[1]	[0.5]	[0]	0.28 (0.08)	0.21 (0.04)	0.10 (0.06)	3066.27	9.09	3	<0.025	3082.27
c. Codominant	0.27	14.8 (0.33)	15.9 (0.45)	19.1 (0.84)	2.92 (0.43)	[1]	[0.5]	[0]	0.31 (0.10)	0.21 (0.08)	0.12 (0.20)	3059.82	2.64	3	>0.01	3073.82
4. Equal transmission	0.21	15.8 (0.30)	14.4 (0.57)	19.7 (0.55)	2.93 (0.63)	q_H	q_H	q_H	0.29 (0.10)	0.35 (0.10)	0.22 (0.12)	3060.31	3.13	3	>0.01	3074.31
5. General (free)	0.21	15.0 (0.22)	16.2 (0.70)	20.1 (0.93)	3.13 (0.39)				0.29 (0.09)	0.29 (0.09)	0.16 (0.10)	3057.81				

* adjusted for age, gender, height, BMI, alcohol drinking and exercise status

¹: Spouse, ²: Parents-offspring, ³: Siblings

환자군의 평균 체질량지수는 24.4로 남녀간의 차이는 없었으며 복부비만의 지표인 허리엉덩이둘레비의 평균은 0.90였다. 환자군에서 남자 허리둘레 90 cm 이상, 여자 80 cm 이상의 복부비만은 각각 34%, 70%로 나타났다. 20세 이상의 가족구성원들의 체질량지수는 22.6으로 16.5에서 32.5의 분포를 나타냈다. 체질량지수 25를 기준으로 한 성인의 비만 유병률은 환자군에서 남자 37.6%, 여자 35%였으며, 가족구성원에서는 남자 30.4%, 여자 17.6%로 다소 낮게 나타났다 (Fig. 1).

본 연구대상자들의 체지방무게와 체지방무게는 아동 및 성인들을 대상으로 한 다른 연구의

결과와 유사한 측정치를 나타냈다^{14,15}. 연구대상자들의 체지방무게와 체지방무게의 평균은 각각 15.5 kg, 44.1 kg이었으며 분포는 2.2에서 42.3 kg, 16.1에서 70.9 kg이었다. 체지방률을 기준으로 한 비만의 유병률은 환자군에서 체지방률 25% 이상의 남성이 42%, 여성에서 체지방률 30% 이상이 70%였다.

연령과 성별에 따른 체중에 대한 체지방률 및 체지방률의 분포를 Fig. 2에 나타냈다. 비만도를 고려했을 때 체지방률은 10세 이후의 여성에서 남성에 비해 유의적으로 높았으며 체지방률은 남성에서 여성에 비해 유의적으로 높았다.

Table 4. Segregation Analysis of Adjusted Fat free Mass (kg) in 745 Members of 135 Families from the Cardiovascular Genome Study

	q_L	μ_{LL} (s.e)	μ_{LH} (s.e)	μ_{HH} (s.e)	ϕ^2 (s.e)	ϑ_{LL}	ϑ_{LH}	ϑ_{HH}	sp^1 (s.e)	po^2 (s.e)	ss^3 (s.e)	-2LnL	X^2	df	P	AIC
1. Sporadic	[1]	44.1 (0.88)			5.57 (0.30)							3234.64	85.69	8	<0.001	3238.6
2. Familial correlation																
a. Unimodel, sp	[1]	44.1 (0.10)			5.57 (0.30)				0.15 (0.07)	[0]	[0]	3230.56	81.61	7	<0.001	3256.6
b. Unimodel, sp, po	[1]	44.1 (0.10)			5.55 (0.30)				0.14 (0.07)	0.15 (0.04)	[0]	3215.93	66.98	6	<0.001	3223.9
c. Unimodel, sp, po, ss	[1]	44.1 (0.11)			5.61 (0.32)				0.15 (0.07)	0.17 (0.05)	0.28 (0.08)	3204.93	55.98	5	<0.001	3214.9
3. Mendelian																
a. Dominant	0.01	37.0 (1.33)	37.0 (1.33)	44.2 (0.11)	5.10 (0.31)	[1]	[0.5]	[0]	0.13 (0.08)	0.15 (0.05)	0.24 (0.08)	3190.73	41.77	3	<0.001	3204.7
b. Recessive	0.06	33.3 (2.01)	44.1 (0.11)	44.1 (0.11)	5.17 (0.30)	[1]	[0.5]	[0]	0.18 (0.07)	0.17 (0.05)	0.25 (0.08)	3178.49	29.54	3	<0.001	3192.5
c. Codominant	0.07	33.6 (2.08)	43.3 (0.73)	44.2 (0.16)	5.04 (0.36)	[1]	[0.5]	[0]	0.18 (0.08)	0.16 (0.05)	0.24 (0.08)	3177.64	28.69	3	<0.01	3191.6
4. Equal transmission	0.02	32.6 (1.48)	49.4 (0.70)	43.9 (0.11)	4.09 (0.27)	q_H	q_H	q_H	0.19 (0.08)	0.24 (0.05)	0.26 (0.08)	3149.38	0.43	3	>0.1	3163.4
5. General (free)	0.02	32.7 (1.48)	49.4 (0.71)	43.9 (0.11)	4.08 (0.27)				0.19 (0.08)	0.24 (0.05)	0.26 (0.08)	3148.95	0			

* adjusted for age, gender, height, BMI, alcohol drinking and exercise status

¹: Spouse, ²: Parents-offspring, ³: Siblings

2. 가계의 특성

총 135가족의 가족구성을 살펴보면 부모 및 자녀 1인으로 구성된 가족이 40가계, 부모 및 자녀 2인으로 구성된 4인 가족이 37가계, 5인 가족이 21가계, 6인 가족 이상의 대가족이 37가계였다. 2세대 가계와 3세대 이상의 가계의 비율은 1.4:1이었다.

3. 가족구성원간의 상관성

비만지표들의 가족구성원간의 상관관계는 Table 2에 나타났다. 체지방무게, 제지방무게, 체질량지

수의 형제간의 상관계수는 각각 0.33, 0.29, 0.42로 부부간의 상관계수 0.17, 0.19, 0.17 보다 유의적으로 높아 이들 변수에 유전적 영향이 작용함을 예측할 수 있었다.

부모와 자녀간의 상관성은 체지방무게, 제지방무게, 체질량지수 순으로 각각 0.14, 0.24, 0.16이었으며 체지방무게는 부와 자녀간의 상관성이 모와 자녀간의 상관성 보다 다소 높았다. 반면 제지방무게는 모과 자녀와의 상관성(딸 0.39, 아들 0.26)이 부와 자녀와의 상관성(딸 0.32, 아들 0.22) 보다 높게 나타나는 차이를 보였다.

복부지방분포를 나타내는 허리엉덩이둘레비의

가족상관성은 다른 비만지표에 비해 낮게 나타났다. 단, 상관관계 분석에 사용된 유전통계용 프로그램은 표준오차와 통계적 유의도를 제공하지 못하는 제한점이 있지만 각각의 비만지표간의 가족상관성에 차이가 있음을 알 수 있었다.

각각의 비만지표의 유전율을 가족간의 상관성을 토대로 구해보면 체지방무게는 45%, 제지방무게는 49%, 체질량지수는 55%의 비교적 높은 유전적 영향을 나타냈으나 허리엉덩이둘레비는 13%로 유전적 영향이 다소 낮았다.

4. 유전자분리분석

체지방무게와 제지방무게에 대한 유전자분리 분석 결과는 Table 3, 4와 같다. 각각의 분포에 가장 적합한 유전자 모형의 선택은 일반형 모형 (general model)에 대하여 제한된 모형의 적합도를 likelihood ratio (우도비)를 구하여 검증하였다.

평균과 총분산 만으로 표현형의 분포를 설명하는 sporadic 모델은 체지방무게의 평균이 15.5, 분산이 4.19, 제지방무게는 평균이 44.1, 분산이 5.57로 일반형 모형과 유의한 차이를 보였다 ($p < 0.001$). 가족 간의 상관관계를 포함하는 모형은 가족간의 상관성의 형태와 관련 없이 체지방 및 제지방 무게에 대해 모두 일반형 모형과 유의한 차이를 보였다 ($p < 0.001$).

체지방무게와 제지방무게의 표현형 분포가 잠재적인 주유전자에 의해 영향을 받는 것으로 가정하고 어떠한 형태의 Mendelian 유전모형을 따르는지를 각각 일반형 모형과 비교한 결과, 체지방무게의 경우 dominant (우성)와 recessive (열성) model은 일반형 모형에 비해 유의적인 차이를 나타내어 기각되었다. 잠재적 주유전자의 두 개의 alleles의 상호작용이 표현형에 영향을 주는 codominant 모형은 체지방무게를 증가시키는 잠재적인 유전자 H가 나타날 빈도 0.27로 LL, LH, HH의 유전자형의 경우 체지방 무게의 평균 14.8, 15.9, 19.1과 분산 2.92를 나타내며 일반형 모형과 가장 유사한 모형으로 선택되었다.

Mendelian 모형은 아니지만 여러 개의 유전자와 환경적 요인에 의해 동일하게 전이될 확률을 갖는 equal transmission 모형 역시 일반형 모형과 비교하였을 때 $\chi^2=3.13$, $p > 0.01$ 로 유의한 모형으로 채택되었다. AIC값은 두 모형이 유사하여 체지방무게는 codominant 모형 (3073.82)과 equal transmission을 갖는 혼합형 모형 (3074.31)이 비슷한 정도로 체지방무게의 유전적 성향을 설명할 수 있음을 알 수 있었다. 체지방무게의 전체분산은 codominant 모형에 의해 약 30%, equal transmission 모형에 의해 20% 정도의 설명력을 가진다.

체지방무게의 경우 dominant (우성)와 recessive (열성), codominant model의 모든 Mendelian 유전 모형은 일반형 모형에 비해 유의적인 차이를 나타내어 기각되었다. 그러나 equal transmission 모형의 경우 체지방무게를 낮추는 가상의 유전자 (L)의 발현빈도 0.02로, 세가지 유전자형에 따른 체지방무게의 평균이 각각 32.6, 49.4, 43.9였으며 분산 4.09로 $\chi^2=0.43$ $p > 0.1$ 로 일반형 모형과 비교하여 가장 적합한 모형으로 추정되었다.

즉, 제지방무게는 여러 유전자 및 환경적인 요인의 영향을 받으며 이 때 체지방무게의 전체분산은 equal transmission 모형에 의해 약 27% 정도의 설명력을 나타냈다.

고 찰

체질량지수는 일반적으로 비만정도를 판정하는 지표로 가장 널리 이용되지만 소아에게 적용하기에는 제한점이 있고 합병증 발생위험을 고려하여 비만의 판정시 체지방량을 함께 측정하는 것이 바람직하게 여겨지고 있다. 본 연구결과에서도 환자군에서 체질량지수를 기준으로 했을 때 보다 체지방량 및 허리둘레를 기준으로 한 복부비만의 정도가 높은 비율로 나타났다. 특히 여성에서 복부지방 및 체지방증가에 의한 비만의 비율이 높았다.

가족간의 상관성에 의해 유전적 요인 및 환경적 요인이 미치는 영향을 예측해 볼 수 있다. 부부간의 상관성이 낮고 부모-자식간, 형제간의 상관성이 높을 때는 유전적인 성향이 강하고 부부간의 상관성이 부모-자식이나 형제간의 상관성보다 높을 때는 환경적인 영향이 강한 것으로 판정할 수 있다. 본 연구에서는 모든 비만지표에 있어서 부부간의 상관성이 0.15 이상으로 비교적 높게 나타났다. 이는 두 가지로 해석할 수 있는데 첫째, 부부간의 결혼기간동안 비슷한 생활양식을 공유함에 따라 유사한 환경적인 영향이 많이 작용한 것으로 볼 수 있다. 둘째, 인구집단에서 혼인시 무작위 짝짓기(Random Mating)가 일어나지 않고 비슷한 특성을 가진 사람들끼리 혼인하는 선택(selection)이 일어난 것으로 해석할 수 있다¹⁶.

본 연구의 비만지표 중 생체 전기저항법을 이용해 측정된 체지방무게의 가족상관성을 분석한 결과 부부간 0.17, 형제간 0.33으로, 220가계의 핵가족만을 대상으로 한 Stanislas 연구의 부부간 0.13, 자녀간의 상관성 0.28과 유사한 것으로 조사되었다¹. 이는 본 연구에 참여한 가계의 수는 135가계였지만 형제수가 많은 대가족이 30% 정도 포함되어 있어 자녀간의 쌍(pair)의 수가 많았기 때문에 여겨진다. 체지방무게는 부부간의 상관성에 비해 부모-자식, 형제간의 상관성이 높게 나타났으며 부과 자녀와의 상관성보다 모와 자녀와의 상관성이 보다 높았다. 이는 모에 의해 전달되는 미토콘드리아의 유전방식에 의해 체지방무게에 영향을 미치는 주유전자가 전달될 가능성이 높을 것으로 추정된다¹⁷.

가족간의 상관성을 통해 추정된 체지방무게의 유전율은 45%로 Caucasian을 대상으로 한 연구의 60%에 비해 다소 낮았다^{9,18}. 이는 기존의 연구에서는 대부분 수중계량법(underwater weighing)을 이용해서 측정된 체지방무게를 이용했기 때문에 체지방무게 측정 방법상의 차이로 설명될 수 있을 것이다. 체내의 지방량을 측정하는 방법

으로는 수중계량법, 생체 전기저항법, 총칼륨정량법 등의 여러 방법이 있으나 생체 전기저항법은 비교적 이용이 빠르고 간편하면서도 정확한 장점이 있어 본 연구에서는 생체 전기저항법을 이용하였다^{1,18}.

체지방무게에 대한 유전자 모형은 서로 다른 두 유전자 모형이 존재하는 것으로 추정되었다. Mendelian autosomal codominant 모형과 equal transmission 모형이 일반형 모형과 비교하여 가장 적합한 모형으로 선택되어 Quebec family study에서 추정된 recessive 모형과는 차이를 나타냈다⁹. 그러나 연령과 성별을 보정한 Stanislas study에서는 체지방무게에 대한 가장 적합한 유전자 모형으로 codominant 모형이 추정되었다¹. 비만의 발생은 여성호르몬의 사용이나, 음주정도, 운동습관, 사회경제적요인(교육수준) 등의 비유전적인 요인에 의해서도 영향을 받는다. 따라서 비만의 유전적영향을 적절히 분석하기 위해서는 이들 비유전적 인자들의 영향을 보정해 주어야 한다¹⁹. 본 연구는 기존의 연구들과는 달리 비만도, 음주 등의 환경적인 차이를 보정해 주었고 인종적인 차이도 있어 추정된 유전자 모형에 차이가 나는 것으로 여겨진다.

체지방무게는 근육과 골격의 무게를 반영하는 것으로 신장질환과 영양결핍 등의 질병상태에 의해서 영향을 받는다. 본 연구에서 체지방무게를 제외한 체지방무게의 경우 equal transmission 모형이 가장 적합한 모형으로 추정되어 주유전자에 의한 유전자 모형을 증명하지 못하였다. 그러나 다수 유전자에 의해 49% 정도는 유전적 영향을 받으며 환경적요인에 의해서도 영향을 받을 수 있었다. 본 결과는 기존의 Québec, Stanislas study의 결과와 일치하는 것으로 추후 근육무게만을 이용하여 유전자 분리분석을 실시하는 것이 주유전자에 의한 영향을 밝히기 위해서는 필요하리라 여겨진다.

본 연구 결과에 의하면 비만발생의 50% 정도는 유전적 영향을 받는 것으로 나타났다. 특히

체지방무게의 축적에 영향을 주는 주유전자를 밝히기 위해 Quebec family study에 참가한 형제들을 대상으로 genome wide scan을 실시한 결과 염색체 15번의 IGF1 receptor gene부분과 염색체 18번의 q12의 marker D18S877, D18S535 등과 linkage되어 있다는 결과를 나타냈다²⁰. 본 연구결과 한국인에서 체지방무게에 영향을 미치는 주유전자의 존재가 잠재적으로 제시되었으므로, 한국인들을 대상으로 한 linkage 분석이 추가적으로 이뤄질 필요가 있다.

따라서 앞으로의 비만치료는 비만발생후의 체중조절에 대한 관리보다는 비만의 가족력이 있는 가족구성원을 미리 선별하여 행동수정, 영양조절, 운동 등의 건전한 생활습관을 지속적으로 교육하여 비만의 발생을 예방하고 비만으로 인한 합병증 발생을 감소시키도록 하는 것이 더욱 효과적일 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Lecomte E, Herbeth B, Nicaud V, Rakotovo R, Artur Y, Tiret L. Segregation analysis of fat mass and fat free mass with age and sex dependent effects : The Stanislas Family Study. *Genetic Epidemiology* 1997;14:51-62
2. 한국보건사회연구원, 1998년도 국민건강영양조사보고서
3. 비만의 진단과 치료: 아시아 태평양 지역 지침, 대한비만학회지 2000:5
4. Park YW, Allison DB, Heymsfield SB, Gallagher D. Larger amounts of visceral adipose tissue in Asian Americans. *Obes Res* 2001;9:381-387
5. Bouchard C. Genetics of Human Obesity :recent results from linkage studies. *J Nutr* 1997;127:1887S-1890S
6. Carey DG, Nguyen TV, Campbell LV, Chisholm DJ, Kelly P. Genetic influences on central abdominal fat:a twin study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:722-726
7. Allison DB, Kaprio J, Korkeila M, Koskenvuo M, Neale Mc & Kayakawa K. The heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:501-506
8. Katzmarzyk PT, Malina RM, Perusse L, Rice T, Province MA, Rao DC, Bouchard C. Familial resemblance in fatness and fat distribution. *Am J of Hum Biol* 2000;12:395-404
9. Rice T, Boreski IB, Bochard C, Rao DC. Segregation analysis of fat mass and other body composition measures derived from underwater weighing. *Am J Hum Genet* 1993;52:967-973
10. Juo SH, Beaty TH, Xu J, Prenger VL, Coresh J. Segregation analysis of two locus models regulating apolipoprotein A1 levels. *Genetic epidemiology* 1998;15:73-86
11. SAGE (Statistical analysis for genetic epidemiology) version3.1. Case Western Reserve University; 1997
12. Demenais FA, Bonney GE. Equivalence of the mixed and recessive models for genetic analysis I(Published erratum appears in *Genet Epidemiol* 1990;7:103) *Continuous traits. Genet Epidemiol* 1989;6:597-617
13. 지선하. 유전역학적 방법론, 유전자분리분석 (segregation analysis). *한국역학회지* 1997;19:95-102
14. 조남한, 김상만, 정지연, 김효민. 소아비만 기술역학연구. *대한비만학회지* 1998;7:125-133
15. 오한진, 김종한, 정호연, 한기욱, 장학철, 윤현구, 한인권, 민현기. 비만여성에서 복강 내 지방과 연관된 지표의 비교. *대한비만학회지* 1999;2:124-129
16. Knuiman M, Divitini ML, Bartholomew HC,

- Welborn TA. Spouse correlation in cardiovascular risk factors and the effect of marriage duration. *Am J Epidemiol* 1996;143:48-53
17. Rice T, Daw EW, Gagnon J, Bouchard C, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC. Familial resemblance for body composition measures: the Heritage Family study. *Obes Res* 1997;5:557-562
18. Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW, Lykken GI. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurement of the human body. *Am J Clin Nutr* 1985;41:810-817
19. Olson JE, Atwood LD, Grabrick DE, Vachon CM, Sellers TA. Evidence for a major gene influence on abdominal fat distribution : The Minnesota Breast Cancer Family study. *Genetic Epidemiology* 2001;20:458-478
20. Chagnon YC, Norecki IB, Perusse L, Roy S, Lacaille M, Chagnon M, H0-Kim MA, Rice T, Province MA, Rao DC, Bouchard C. Genome-side search for genes related to the fat-free body mass in the Québec family study. *Metabolism* 2000;49:203-207

