

## LDL 콜레스테롤 유전율과 유전자 분리모형 연구

연세대학교 보건대학원,<sup>1</sup> 국민건강증진연구소,<sup>2</sup> 연세대학교 의과대학 예방의학교실<sup>3</sup>  
지선하<sup>1,2</sup> · 윤지은<sup>1,2</sup> · 남정모<sup>3</sup> · 서 일<sup>3</sup>

### Heritability and Segregation Analysis of the Level of LDL-Cholesterol

Sun Ha Jee, Ph.D.<sup>1,2</sup>, Ji Eun Yun, Ph.D.<sup>1,2</sup>, Chung Mo Nam, Ph.D.<sup>3</sup> and Il Suh, Ph.D.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Public Health, Yonsei University, <sup>2</sup>Institute for Health Promotion,

<sup>3</sup>Department of Preventive Medicine and Public Health, Yonsei University, Seoul, Korea

#### ABSTRACT

**Background and Objectives** : The purpose of this study was to investigate the familial correlation and heritability of the LDL cholesterol level through a segregation analysis. **Subjects and Methods** : This study was based on the data from 9,884 Korean individuals, ascertained as pedigrees, who had participated in the 1998 and 2001 Korean National Health & Nutrition Examination Survey. The subjects of the segregation analysis were 3,613 Korean with more than five family members. **Results** : The LDL cholesterol level revealed a strong familial correlation among spouses, parental-offspring and siblings; a low correlation with spouses, but a high correlation with parental-offspring and siblings. The heritability of the LDL cholesterol level was 37.3%, when controlled for age, age<sup>2</sup>, gender, age×gender, waist circumference, smoking, alcohol drinking, exercise and education. After the segregation analysis, models of the major gene effects were rejected in the general population. However, the Mendelian dominant and co-dominant models were found in high risk families. **Conclusion** : In conclusion, the randomly ascertained Korean families of this study showed strong familial aggregation in the LDL cholesterol level. This suggested that variations in the level of LDL cholesterol may be influenced by a major gene effect. (Korean Circulation J 2005;35:233-239)

**KEY WORDS** : LDL cholesterol ; Heritability ; Segregation.

## 서 론

한국인의 주요 사망원인이 1970년대에 감염성 질환에서 비감염성 질환으로 바뀌었다.<sup>1)</sup> 선진국에서 뿐만 아니라 한국인의 중요한 사망원인으로 잘 알려진 심혈관질환은 환경적인 요인과 함께 유전적인 요인에 의해 발생하는 다위험인자에 의한 질환이다. 이미 많은 연구에서, 혈청지질치인 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤의 증가와 HDL 콜레스테롤의 감소는 심혈관질환의 발생위험을 높이는 것과 관

련성이 있다고 밝혀졌다.<sup>2-5)</sup> Framingham 연구에서도 LDL 콜레스테롤과 총 콜레스테롤이 강력한 예측인자임을 보고 하였다.<sup>6)</sup>

최근 유전체 관련 연구가 활성화되면서 심혈관계 질환 및 그 위험요인과 유전형태와의 관련성에 대해 활발한 연구가 진행되어오고 있는 상황에서 주요위험요인들에 대한 유전적 배경에 대한 연구의 필요성이 대두되고 있다. 외국의 경우에는 혈중지질대사 등에 관여하는 유전기전 등에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으나 아시아 국가들에 대한 혈청 지질 수준의 유전 형태와 가족 집적성의 경향에 대한 연구는 미비한 실정이다.<sup>7,8)</sup> 특히 혈청지질치의 유전적 연구는 인종별, 집단별 차이가 있으며, LDL 콜레스테롤의 유전율과 가족상관성은 기존 연구에서 다양한 결과를 보이고 있다.

따라서 본 연구에서는 한국인을 대상으로 심혈관질환의 위험요인으로 잘 알려진 혈청지질치 중 LDL 콜레스테롤 수

논문접수일 : 2004년 12월 2일

수정논문접수일 : 2004년 12월 30일

심사완료일 : 2005년 1월 5일

교신저자 : 지선하, 120-749 서울 서대문구 신촌동 134

연세대학교 보건대학원

전화 : (02) 361-5095 · 전송 : (02) 365-5118

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

준의 가족상관성(familial correlation)을 살펴보고 이들 혈청 지질 수준들의 적합한 유전적인 모형을 찾아보고자 한다. 또한 일반인구집단과 LDL 콜레스테롤의 고위험집단에서의 유전적 모형의 차이를 파악하고자 한다. 향후 이러한 연구는 관련된 주 유전자(major gene)를 찾는 데 중요한 기초 자료로 사용될 수 있으며<sup>9)</sup> 보건학적으로 위험요인들의 관리 방안 모색에도 유용한 방향을 제시하여 줄 것이다.

## 대상 및 방법

### 대 상

보건복지부 주관으로 시행한 1998년과 2001년 국민건강·영양조사를 받은 대상자 중에서 혈청지질검사와 보건영양행태의 면접을 받은 대상자를 선택하였으며, 15,568명 중 가계자료 구성이 가능하였던 총 9,884명이 본 연구에 포함되었다. 유전자 분리모형(segregation) 분석은 유전역학 통계프로그램인 SAGE 4.5의 구조상 5,000명 이상의 자료는 분석이 불가능하였다. 따라서 먼저 전체 연구 대상자 중 약 50%를 random sampling 한 후, 선택된 3,922명을 대상으로 유전자분리모형 분석을 실시하였다. 그러나 이 중에서 가족 구성원수가 3~4명인 가계수가 58.1% 있었고, 이들 중 혈청 지질치가 결측인 경우에는 분석이 불가능하였다. 따라서 최종적으로 가족 구성원수가 5명 이상인 3,613명을 대상으로 하여 segregation 분석을 시행하였다.

### 자료 수집 및 측정방법

연구에 사용된 설문 및 건강검진 자료는 인구 사회학적 특성, 체중, 키, 흡연력, 음주력, 식습관, 운동습관, 혈압, 허리둘레, 엉덩이둘레, 질병의 유무 등과 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 등 혈청지질치가 포함되었다(LDL 콜레스테롤=총 콜레스테롤-HDL 콜레스테롤-중성지방/5 mg/dL).

체질량지수(Body Mass Index, BMI)는 체중(kg)/키(m)<sup>2</sup>로 계산되었다. 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤은 혈액검사의 혈청 수준으로 측정하였으며, LDL 콜레스테롤은 Friedwald 공식에 의해 산출하였다. 2001 국민건강영양조사 데이터 사용지침서에 나와있는 임상검사 진단기준에 따라서, LDL 콜레스테롤 고지혈증의 기준을 160 mg/dL 이상으로 정하였으며 이 기준에 따라 각 가계를 대표하는 가장(家長)이 고지혈증일 경우 그 가계 전체를 고위험집단으로 분류하였다.

### 가족 상관성 및 유전율 분석

잠재적인 유전자의 존재여부를 분석하기 전에 각 위험요

인들은 다중회귀분석을 이용하여 연령, 성, 허리둘레, 흡연, 음주, 운동상태의 영향을 보정하였다. LDL 콜레스테롤의 가족상관관계는 S.A.G.E.(statistical analysis for genetic epidemiology) 4.5 version<sup>10)</sup>을 이용하여 분석하였다. 또한 다수 유전자에 의한 유전율(polygenic heritability)은 Rice의 공식(1997)인  $h^2=(p_{ss}+p_{po})(1+p_{sp})/\{1+p_{sp}+(2p_{sp}\times p_{po})\}$ 로 계산하였다.

### 유전자 분리모형 분석

유전자 분리모형 분석(segregation analysis)의 목적은 표현형(phenotype)의 자료가 단일유전자(single gene) 혹은 다수유전자(polygenes)에 의해 영향을 받는지를 밝히고 잠재적 주 유전자(major gene)가 존재할 경우 우성인지 열성인지를 알아내어, 연구하고자 하는 표현형의 변이를 설명하는 가장 적합한 유전모형을 찾는 것이다.<sup>11)12)</sup>

본 연구에서는 LDL 콜레스테롤 수준에 대한 유전적 기전을 규명하기 위하여 S.A.G.E.(statistical analysis for genetic epidemiology) 4.5의 SEGREG program을 사용하여 Class D regressive model로 유전자 분리모형 분석을 시행하였다. 유전자 분리모형은 표현형의 변이가 유전자에 의해 영향을 받고 있다고 가정하고, 유전자의 빈도( $q$ ), 유전자 다형에 따른 평균( $\mu$ ), 분산( $\sigma^2$ ), 유전자의 전이확률( $\tau$ ), 가족상관성( $\rho$ ) 등을 모형의 모수로 사용한다.<sup>13)</sup>

대립유전자 A에 대응하는 대립유전자를 B로 명시하면 세 가지 유전자 다형은 AA, AB, BB로 구성되고, 단일 유전자일 경우 인구집단에서 유전자의 빈도는 Hardy-Weinberg Equilibrium<sup>14)</sup>을 따르게 된다.

각 유전자 다형에 해당하는 평균( $\mu$ )은  $\mu(AA)$ ,  $\mu(AB)$ ,  $\mu(BB)$ 로 가정하는데,  $\mu(AA)$ 와  $\mu(AB)$ 로 동일하게 가정하는 경우 dominant model,  $\mu(AB)$ 와  $\mu(BB)$ 를 동일하게 하면 recessive model이며 세 가지 평균이 모두 다를 경우 codominant model(혼합형유전모형)이 된다.

전이모수(transmission parameter:  $\tau$ )는 각 유전자 다형에 따라 구체적인 유전자 형태, 즉 대립유전자 A가 부모에서 자식으로 전이될 확률을 의미한다. 만일 단일 유전자가 존재하면서 멘델의 유전법칙을 따른다면 전이모수는  $\mu(AA)=1.0$ ,  $\tau(AB)=0.5$ ,  $\tau(AA)=0.0$ 이 된다.<sup>15)</sup> Environmental model은 유전자의 전이 확률을 Mendelian이 아닌 비유전적인 전이 확률인 유전자의 빈도( $q$ )를 사용하였다.

유전자 분리모형은 최다 모수를 포함한 가장 복잡한 모형인 일반적 모형(general model)과 각 모수가 제한된 모형(restricted model)을 비교 검토하는 것이다. 일반적 모형(general model)은 유전자 분리모형에서 사용되는 모든 가

**Table 1.** General characteristics of study population

	Total sample		Selected sample	
	Male (n=4,809)	Female (n=5,075)	Male (n=1,583)	Female (n=2,030)
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD
Age (years)	35.8±17.4	37.0±18.2	38.3±18.6	41.3±21.1
Height (cm)	167.5±8.3	156.8±6.6	167.4±8.0	156.3±3.8
Weight (kg)	63.9±11.9	55.7±9.3	63.7±11.4	55.7±9.4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.7±3.4	22.6±3.5	22.6±3.3	22.8±3.6
Waist (cm)	80.2±10.0	75.8±9.9	80.5±9.9	76.9±10.4
Education (year)	12.0±3.4	10.8±4.0	11.8±3.6	10.1±4.6
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Smoking status				
Non-smoker	1096 (28.1)	4009 (95.3)	328 (24.6)	1590 (92.6)
Ex-smoker	609 (15.6)	57 ( 1.4)	226 (16.9)	30 ( 1.8)
Current smoker	2198 (56.3)	138 ( 3.3)	782 (58.5)	97 ( 5.6)
Drinking				
No	927 (23.7)	1904 (45.3)	320 (23.9)	843 (46.1)
Yes	2976 (76.3)	2300 (54.7)	1016 (76.1)	874 (50.9)
Exercise				
No	2794 (71.6)	3390 (80.6)	999 (74.8)	1465 (85.3)
Yes	1109 (28.4)	814 (19.4)	337 (25.2)	252 (14.7)
Family history				
Hypertension	594 (10.1)	590 (11.1)	210 ( 8.5)	227 (10.3)
CVD	128 ( 2.2)	136 ( 2.6)	40 ( 1.6)	50 ( 2.3)
DM	432 ( 7.4)	513 ( 9.7)	129 ( 5.2)	188 ( 8.5)

BMI: body mass index, SD: standard deviation, CVD: cardiovascular disease, DM: diabetes mellitus

능한 모수가 포함되어진 상태로서 표현형의 변이를 가장 잘 설명하여 준다고 가정한다.

본 연구에서 각각의 모형은 성, 연령, 연령<sup>2</sup>, 성×연령, 허리둘레, 흡연, 음주, 운동상태, 교육정도를 보정한 값으로 분석하였고, 각 가족이 유전자 모형에 근접한 정도를 나타내는 수준을 우도비(likelihood)로 나타내었다.

최종 유전자 모형은 각각의 모형을 일반적 모형과 비교하여 Akaike's Information Criterion(AIC)의 최소값을 갖는 최종모형을 선정하였다.<sup>13)16)</sup>

## 결 과

### 연구대상의 일반적 특성

연구 대상자 9,884명의 평균연령은 남자 37.0±18.2세, 여자 35.8±17.4세 이었고, 이들의 체질량지수는 남자 22.7±3.4 kg/m<sup>2</sup>, 여자 22.6±3.5 kg/m<sup>2</sup> 이었다. 대상자의 평균 교육년수는 남자 12.0±3.4년, 여자 10.8±4.0년으로 남자가 조금 더 교육을 많이 받았으며, 남자의 경우 현재 흡연자는 56.3%이고, 76.3%가 술을 마신다고 하였다. 대상자들 중 남자는 28.4%, 여자는 19.4% 정도가 평소에 규칙적인 운동

**Table 2.** Familial correlation of LDL cholesterol level

Relative pair	No. of pairs	Model 1*
	N	Mean±SE
Spouse	883	0.02±0.03
Parents-offspring	2,755	0.15±0.02
Mother-son	984	0.17±0.03
Mother-daughter	602	0.07±0.05
Father-son	624	0.12±0.04
Father-daughter	545	0.27±0.05
Siblings (intra class)	1,094	0.22±0.03
Sister-sister	332	0.29±0.07
Sister-brother	530	0.16±0.05
Brother-brother	232	0.26±0.07
Heritability (h <sup>2</sup> )		0.3734

\*Model 1: adjusted for age, age<sup>2</sup>, gender, age\*gender, waist circumference, smoking, alcohol drinking, exercise and education

을 한다고 대답하였으며, 가족 중 고혈압, 심혈관질환, 당뇨병의 가족력이 있는 사람은 남자는 각각 10.1%, 2.2%, 7.4% 이었으며, 여자는 11.1%, 2.6%, 9.7%의 가족력이 있었다.

유전자 분리모형 분석을 위해 선택된 3,613명의 평균 연령은 각각 38.3±18.6세, 41.3±21.1로 전체 연구대상자들에 비해 연령이 조금 높았다. 남자의 경우 현재 흡연자는 58.5%

이었고, 대상자들 중 남자는 25.2%, 여자는 14.7% 정도가 평소 규칙적인 운동을 한다고 응답하였다. 가족 중 고혈압, 심혈관질환, 당뇨병 가족력이 있는 사람은 남자는 각각 8.5%, 1.6%, 5.2% 이었으며, 여자는 10.3%, 2.3%, 8.5% 가족력이 있었다.

**LDL 콜레스테롤의 가족 구성원간 상관관계와 유전을 추정**

LDL 콜레스테롤의 배우자간, 부모-자녀간, 자녀들간 상관관계는 0.02, 0.15, 0.22이었다(Table 2). 배우자간 상관관계는 비교적 낮은 반면 부모-자녀간 상관관계와 자녀들간 상관관계는 높게 나타나는 경향을 보여 유전적인 효과의 가능성을 시사하고 있으며, LDL 콜레스테롤의 유전율은 37.3%이었다.

**일반집단에서의 유전자 분리모형 분석**

LDL 콜레스테롤의 유전자 분리모형 분석 결과는 Table 3와 같다. Sporadic model은  $\chi^2$ 값이 225.7로 일반적 모형(general model)과 비교하여 매우 유의한 차이를 보였다. 부모-자식간의 상관관계와 배우자간의 상관관계를 포함한 다수 유전자 모형(polygenic model)도 일반적 모형과 비교하여 매우 유의한 차이를 보였으며, Mendelian model인 do-

minant, recessive, codominant 모형과 polygenic에 의한 유전율을 지지하는 equal transmission 모형 모두 일반적 모형과 비교하여 유의한 차이를 보였다. 따라서 LDL 콜레스테롤 수준의 변이에 대한 잠재적인 주 유전자의 효과는 볼 수 없었다.

**고위험집단의 유전자 분리모형 분석**

LDL 콜레스테롤이 160 mg/dL 이상인 고위험집단에서의 LDL 콜레스테롤유전자 분리모형 분석 결과는 Table 4과 같다. LDL 콜레스테롤은 Sporadic model 및 부모·자식간의 상관관계와 배우자간의 상관관계를 포함한 다수 유전자 모형(polygenic model)은 일반적 모형과 비교하여 매우 유의한 차이를 보여 통계학적으로 기각되었다. 하지만 잠재적인 주유전자의 효과를 보여주는 Mendelian model인 dominant, recessive, codominant 모형은 모두 유의하게 나타났다. 이들 Major gene effect를 보여주는 모형들 중에서는 codominant 모형이 가장 설명력이 큰 것을 알 수 있다. codominant 모형을 따를 경우 대립유전자의 빈도는 0.93이며, 전체 LDL 콜레스테롤의 유전적 구성을 세분하여 보면 세 가지의 평균값은 124.24, 162.95, 270.61 mg/dL이었다. 주 유전자의 영향을 고려한 codominant 모형에 의해서 LDL 콜

**Table 3.** Segregation analysis of LDL cholesterol levels in 869 families from general population (family member  $\geq 5$ )

	q <sub>A</sub>	$\mu_{AA}$ (SE)	$\mu_{AB}$ (SE)	$\mu_{SS}$ (SE)	$\sigma^2$ (SE)	$\tau_{AA}$	$\tau_{AB}$	$\tau_{SS}$
Sporadic	[1]	108.14 (0.50)			802.54 (18.88)			
Familial correlation								
Unimodal sp	[1]	108.14 (0.50)			802.54 (18.88)			
Unimodal sp, po	[1]	108.07 (0.54)			799.63 (18.99)			
Unimodal sp, po, ss	[1]	107.87 (0.57)			806.60 (19.76)			
Mendelian								
Dominant	0.77 (0.02)	105.91 (0.67)	105.91 (0.67)	169.77 (4.15)	629.33 (24.98)	[1]	[0.5]	[0]
Recessive	0.12 (0.02)	39.50 (4.39)	107.88 (0.58)	107.88 (0.55)	722.59 (21.01)	[1]	[0.5]	[0]
Co-dominant	0.77 (0.02)	107.01 (1.76)	104.09 (2.75)	169.54 (4.20)	629.56 (25.13)	[1]	[0.5]	[0]
Equal transmission	0.93 (0.01)	103.34 (0.82)	149.46 (3.28)	216.01 (7.08)	530.86 (22.85)	q <sub>A</sub>	q <sub>A</sub>	q <sub>A</sub>
General ( $\tau$ free)	0.93 (0.01)	103.38 (0.77)	151.08 (2.87)	218.59 (6.80)	521.94 (21.72)			
	sp (SE)	po (SE)	ss (SE)	-2LnL	$\chi^2$	df	p	AIC
Sporadic	[0]	[0]	[0]	34416.20	225.70	9	0.0000	34422.20
Familial correlation								
Unimodal sp	0.00 (0.03)	[0]	[0]	34416.20	225.70	8	0.0000	34424.20
Unimodal sp, po	0.00 (0.03)	0.13 (0.02)	[0]	24357.30	166.80	7	0.0000	34367.30
Unimodal sp, po, ss	0.01 (0.03)	0.13 (0.02)	0.28 (0.04)	34308.10	117.60	6	0.0000	34320.10
Mendelian								
Dominant	0.02 (0.04)	0.14 (0.02)	0.29 (0.04)	34218.70	28.20	4	0.0000	34234.70
Recessive	0.00 (0.03)	0.15 (0.02)	0.27 (0.04)	34245.00	54.50	4	0.0000	34261.00
Co-dominant	0.02 (0.04)	0.15 (0.02)	0.29 (0.05)	34218.20	27.70	3	0.0000	34236.20
Equal transmission	0.01 (0.04)	0.15 (0.02)	0.44 (0.05)	34210.90	20.40	3	0.0001	34228.90
General ( $\tau$ free)	0.01 (0.04)	0.13 (0.02)	0.41 (0.05)	34190.50				34214.50

Adjusted for age, age<sup>2</sup>, sex, age<sup>2</sup>sex, waist smoking, drinking, exercise, education. [ ]: fixed value, ( ): standard error, AIC: Akaike's information criterion

**Table 4.** Segregation analysis of LDL cholesterol Levels in 64 high risk families

	q <sub>A</sub>	μ <sub>AA</sub> (SE)	μ <sub>AB</sub> (SE)	μ <sub>SS</sub> (SE)	σ <sup>2</sup> (SE)	τ <sub>AA</sub>	τ <sub>AB</sub>	τ <sub>SS</sub>
Sporadic	[1]	12.77 (2.03)			1038.54 ( 88.09)			
Familial correlation								
Unimodal sp	[1]	127.8 (1.98)			1039.05 ( 88.40)			
Unimodal sp, po	[1]	127.62 (2.11)			1036.64 ( 89.40)			
Unimodal sp, po, ss	[1]	127.75 (2.30)			1036.06 ( 92.25)			
Mendelian								
Dominant	0.94 (0.03)	128.65 (2.12)	128.65 ( 2.12)	262.95 ( 21.02)	911.29 ( 81.95)	[1]	[0.5]	[0]
Recessive	1.00 (0.00)	127.91 (2.11)	237.96 (18.31)	237.96 ( 18.31)	930.24 ( 85.29)	[1]	[0.5]	[0]
Co-dominant	0.93 (0.03)	124.24 (2.75)	162.95 ( 8.18)	270.61 ( 14.74)	723.97 (124.53)	[1]	[0.5]	[0]
Equal transmission	1.00 (0.00)	128.60 (2.14)	260.74 (23.38)	292.86 (384.34)	912.2 ( 82.48)	q <sub>A</sub>	q <sub>A</sub>	q <sub>A</sub>
General (τ free)	0.94 (0.03)	123.90 (2.51)	161.41 ( 7.57)	272.29 ( 15.11)	720.58 (104.95)			
	sp (SE)	po (SE)	ss (SE)	-2LnL	χ <sup>2</sup>	df	p	AIC
Sporadic	[0]	[0]	[0]	2719.80	40.12	9	0.0000	2725.80
Familial correlation								
Unimodal sp	-0.1 (0.13)	[0]	[0]	2719.23	39.55	8	0.0000	2727.23
Unimodal sp, po	-0.15 (0.12)	0.11 (0.04)	[0]	2713.95	24.27	8	0.0000	2723.95
Unimodal sp, po, ss	-0.14 (0.11)	0.14 (0.06)	0.30 (0.10)	2704.02	24.34	6	0.0005	2716.02
Mendelian								
Dominant	-0.11 (0.11)	0.08 (0.06)	0.35 (0.12)	2686.04	6.36	4	0.1738	2702.04
Recessive	-0.18 (0.11)	0.1 (0.06)	0.37 (0.12)	2687.50	7.82	4	0.0984	2703.50
Co-dominant	-0.16 (0.12)	0.01 (0.09)	0.26 (0.18)	2681.54	1.86	3	0.6020	2699.54
Equal transmission	-0.11 (0.11)	0.09 (0.07)	0.35 (0.12)	2693.08	13.40	3	0.0038	2711.08
General (τ free)	-0.15 (0.12)	-0.02 (0.18)	0.22 (0.18)	2679.68				2701.68

Adjusted for age, age<sup>2</sup>, sex, age<sup>2</sup>×sex, waist smoking, drinking, exercise, education. [ ]: fixed value, ( ): standard error, AIC: Akaike's information criterion

레스테롤 변이의 30.3%를 설명할 수 있다.

## 고 찰

본 연구는 1998년과 2001년 국민건강·영양조사에 참여한 한국인 9,884명을 대상으로 하여 심혈관질환의 위험요인으로 알려진 LDL 콜레스테롤의 가족상관관계와 유전율을 파악하고, 각 혈청 지질 수준의 변이를 설명하는 주 유전자의 여부를 알아보았다.

LDL 콜레스테롤은 높은 가족간 상관관계를 보였으며, 배우자간 상관관계는 비교적 낮은 반면 부모-자녀간 상관관계와 자녀들간 상관관계는 높게 나타나는 경향을 보였다. 유전율은 연령, 연령<sup>2</sup>, 성, 연령×성, 허리둘레, 흡연습관, 음주습관, 운동여부, 교육정도를 보정한 모형에서 37.3%으로 추정되었다. 즉, 주로 환경적인 영향에 의한 배우자간 상관관계는 낮은 반면, 유전적 영향이 관여하는 부모-자녀간, 자녀-자녀간 상관관계가 높게 나왔는데, 이는 혈청 지질치는 환경적인 영향보다는 유전적인 영향의 가능성이 크다는 기존 연구의 이론을 뒷받침하고 있다.<sup>17)</sup>

본 연구에서는 앞에서 밝혀진 유전율을 설명하는 유전모

형이 존재하는지를 밝히기 위해 유전자 분리모형 분석을 실시하였다. 전체 연구대상은 9,884명이었으나 유전자 분리모형 분석을 하기 위한 유전역학 프로그램 SAGE의 구조상의 문제로 가족구성원수가 5명 이상인 일반집단에서 유전자 분리모형을 시행하였다. 유전자 분리모형 분석을 실시한 결과 LDL 콜레스테롤에 대한 유전자 분리모형 분석에서는 주 유전자 모형을 찾을 수 없었다. 가족구성원수가 5명 이상인 집단과 전체 연구대상과의 동질성을 검정하기 위하여 가족구성원수가 3명 이상인 전체 연구대상에서 무작위 추출을 한 후 유전자 분리모형 분석을 재시행 하였으나 비슷한 양상을 보였다.

기존 문헌들의 유전자 분리모형 분석 결과 혈청지질치에 대한 유전율과 유전적 기전에 대해 차이를 보이는데, 이것은 연구 대상자 선정방법, 대상자 수, 대상자의 연령, 통계적 방법, 보정변수, 혈청 지질 수준 측정의 신뢰도 등에 의한 차이로 보고 있다.<sup>18)19)</sup>

일반인구집단인 한국인을 대상으로 총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤에 대해 유전자 분리모형 분석을 한 박 등<sup>19)</sup>의 연구에서는 LDL 콜레스테롤의 주 유전자 모형을 찾을 수 없었다. 그러나 한국의 한 병원 자

료를 사용하여 LDL 콜레스테롤 수준의 유전역학적 연구를 한 박 등<sup>11)</sup>의 연구에서는 LDL 콜레스테롤 수준을 가장 잘 설명하는 유전자 모형이 단일유전자 모형인 codominant 모형과 다수유전자에 의한 equal transmission 유전모형인 것으로 밝혀졌다. 또한, 대만인을 대상으로 한 Chien 등<sup>7)</sup>의 연구에서는 일반 인구집단과 병원자료 두 가지 모두에서 유전율에 대한 연구를 하였는데, 두 집단 모두에서 주 유전자 모형을 찾을 수 없었고, Coon 등<sup>20)</sup>은 NHLBI Family Heart Study의 Caucasian 가족을 대상으로 한 LDL 콜레스테롤의 유전자 분리모형분석에서 유전자 빈도가 0.47인 recessive model로 주 유전자의 효과를 보고하였다.

이처럼 기존의 유전자 분리모형 분석을 한 대부분의 연구들은 일반 인구집단 또는 병원자료 중 한 방향에서만 연구를 시행하였고, 일반인구집단과 고위험집단인 병원자료를 대상으로 한 연구에서 다양한 결과들을 보였다. 본 연구에서는 ‘국민건강·영양조사’라는 동일한 자료를 가지고 일반인구집단과 LDL콜레스테롤의 고위험집단을 분류하여 유전자 분리모형 분석을 각각 시행하였다. 대상자들 중 LDL 콜레스테롤의 고위험집단에 대한 유전자 분리분석을 실시한 결과, 일반집단에서와는 달리 Mendelian model 인 dominant 모형과 codominant 모형이 우세하게 채택되었으며, 주 유전자의 영향을 고려한 codominant 모형에 의해서 LDL 콜레스테롤 변이의 30.3%를 설명할 수 있었다.

그동안의 유전자분리분석은 일반적으로 병원환자를 중심으로 환자의 가족을 포함한 가계연구가 주류이었다. 왜냐하면 proband가 질병을 가졌거나 affected 되어있는 가운데 다른 가구원도 동일한 질병에 affected 되어있는 경우 heritable한 조건을 가지게 됨으로 유전적기전을 찾아내기가 비교적 용이하다는 판단에서이다. 반면에, 일반인구집단에서는 가구원 대부분 정상이거나 정상수준의 표현형을 가지고 있음으로 heritable한 조건을 가지는 경우가 상대적으로 적으므로 유전자분리분석에서도 유전모형을 찾아내는 것이 쉽지 않다. 따라서 추후 이러한 연구가 계속되어야 할 것으로 사료된다.

**연구의 제한점**

이 연구의 제한점으로 첫째는 연구 대상자 선정 시 ascertainment bias의 가능성을 배제할 수 없다. 본 연구의 대상자료인 국민건강영양조사는 각 시, 도의 교통이 불편한 섬 지역을 제외한 전국을 조사대상지역으로 한 한국인의 random sample survey이다. 그러나 그 중 본연구는 가계자료 구성이 가능하였던 9,884명 2,724가구를 대상으로 하였다. 설문조사 및 건강검진이 가능한 건강한 사람만이 선정

되었을 가능성과 가계자료 구성에서 ascertainment bias 가능성은 여전히 남아있을 수 있다. 둘째로 LDL 콜레스테롤 수치 고위험군 선정에 있어서 실제 고위험군으로 단정짓기 어려운 제한점이 있다. LDL 콜레스테롤수치는 2001 국민건강영양조사 데이터 사용지침서에 나와있는 임상검사 진단기준에 따라서 고위험군을 정의하였으며, 이 기준에 따라서 각 가계를 대표하는 가장(家長)이 고지혈증일 경우 그 가계 전체를 고위험집단으로 분류하였다. 이는 병원데이터를 가지고 직접 연구한 자료가 아니므로 본 연구에서 정의한 고위험집단을 실제 고위험집단이라고 단정짓기는 어렵다. 셋째로 생물학적 변동을 고려할 때 한번의 채혈로 혈청 지질 수준을 결정할 것도 연구의 제한점으로 혈청 지질치의 신뢰도에 영향을 미칠 수 있다. 넷째로 본 연구에서는 각 가계의 혈청 지질치에 대한 유전적 기전이 동일하다는 가정하에 모든 가계를 통합하여 분석하였다. 그러나 밝혀지지 않은 원인에 의해 각 가계에 따라 유전적 기전에 차이를 보일 수 있으므로 각 가구별로 유전적 기전을 분석해 볼 필요가 있다.<sup>21)</sup> 따라서 본 연구결과를 일반화시켜 해석할 경우에는 위와 같은 연구의 제한점을 고려한 주의 깊은 해석이 요구된다.

즉 심혈관질환 관리에서 고위험 생활습관의 통제라는 환경적인 측면과 더불어 유전적인 영향을 고려하여 질병의 예방 및 관리하는 체계적인 접근이 필요함을 보여준다. 또한 이러한 결과를 토대로 유전자 연관성 분석(linkage analysis)을 시행하여 질병과 관련 있는 후보유전자(candidate gene)나 DNA marker를 결정하면 질병과 연관 있는 유전자의 염색체상 위치를 파악할 수 있게 되며, 보건학적 측면에서 질병의 진단 및 고위험군의 관리를 통한 효과적이고 차별된 예방과 관리가 가능할 것으로 사료된다.

**요 약**

**배경 및 목적 :**

본 연구는 한국인에서 심혈관질환의 위험요인으로 알려진 혈청 지질치의 가족상관관계와 유전율을 파악하고, 각 혈청 지질 수준의 변이를 설명하는 주 유전자의 여부를 알아보고자 하였다.

**방 법 :**

연구 자료는 1998년과 2001년 국민건강·영양조사를 이용하였으며, 가계자료 구성이 가능하였던 총 9,884명이 본 연구에 포함되었다. LDL 콜레스테롤 고지혈증의 기준을 160 mg/dL 이상으로 정하였으며 이 기준에 따라 각 가계를 대표하는 가장(家長)이 고지혈증일 경우 그 가계 전체를 고위험집단으로 분류하였다. 유전자 분리모형(segregation) 분석은

가구당 가족원수가 5명 이상인 사람들 3,613명을 대상으로 하여 시행하였다.

#### 결 과 :

LDL 콜레스테롤은 높은 가족간 상관관계를 보였으며, 특히 모든 모형에서 배우자간 상관관계는 비교적 낮은 반면 부모-자녀간 상관관계와 자녀들간 상관관계는 높게 나타나는 경향을 보였다. 유전율은 보정하지 않은 모형에서는 43.1%이었으며, 연령, 연령<sup>2</sup>, 성, 연령×성, 허리둘레, 흡연습관, 음주습관, 운동여부, 교육정도로 보정한 모형에서는 37.3%으로 추정되었다. 가족구성원수가 5명 이상인 일반집단에서 각 혈청 지질 수준에 대한 유전자 분리모형 분석을 실시한 결과 LDL 콜레스테롤에 대한 유전자 분리모형 분석에서는 주 유전자 모형을 찾을 수 없었다. 대상자들 중 LDL 콜레스테롤의 고위험집단군을 선택하여 유전자 분리모형 분석을 실시한 결과 Mendelian model 인 dominant 모형과 codominant 모형이 우세하게 채택되었으며, 주 유전자의 영향을 고려한 codominant 모형에 의해서 LDL 콜레스테롤 변이의 30.3%를 설명할 수 있었다.

#### 결 론 :

LDL 콜레스테롤은 높은 가족 집적성과 유전율을 보였으며, 유전자의 영향을 받는 부분이 큰 것으로 나타났다. 앞으로 본 연구에서 밝혀진 유전자 모형에 따라 환자 가족을 분리한 상태에서 심혈관질환과 유전자의 관련성을 보기 위한 linkage analysis 연구가 필요하다고 본다.

**중심 단어 :** LDL 콜레스테롤 ; 유전율 ; 유전자분리모형.

본 연구는 2001년도 연세대학교 신진교수 학술연구비와 보건복지부 병원 유전체 연구비의 보조로 이루어졌음.

#### REFERENCES

- 1) Kim IS. Comparative study of mortality pattern between Korea and Japan. *Korean J Epidemiol* 1979;1:47-54.
- 2) Assmann G, Schulte H. Relation of high density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease: the PROCAM experience. *Am J Cardiol* 1992;70:733-7.
- 3) Grundy SM. Cholesterol and aoronary heart disease: the 21<sup>st</sup> century. *Arch Intern Med* 1997;157:1177-84.
- 4) Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1971;74:1-12.
- 5) Wilson PW, Abbott RD, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol and mortality. *Arteriosclerosis* 1988;8:737-41.
- 6) Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970;41 (Suppl1):11-211.
- 7) Chien KL, Hsu HC, Su TC, Yang CY, Lee YT. Consistency of genetic inheritance mode and heritability patterns of triglyceride vs. high density lipoprotein cholesterol ratio in two Taiwanese family samples. *BMC Genet* 2003;4:7.
- 8) Im EK. Linkage analysis between Apo AI-CIII-AIV cluster and plasma lipid levels in cardiovascular disease family. *Brain Korea 21 Project for Medical Sciences*: 2001.
- 9) Austin MA, Stephens K, Walden CE, Wijsman E. Linkage analysis of candidate genes and the small, dense low-density lipoprotein phenotype. *Atherosclerosis* 1999;142:79-87.
- 10) SAGE (statistical analysis of genetic epidemiology) version 4.5. Case Western Reserve University; 2003.
- 11) Park JY, Jee SH, Song KS, Shim WH, Kim SJ. Segregation analysis of serum LDL-cholesterol in Korean families of coronary heart disease patients. *Korean J Epidemiol* 2000;22:116-23.
- 12) Jee SH. Segregation analysis in genetic epidemiology. *Korean J Epidemiol* 1997;19:95-102.
- 13) Khoury MJ, Beaty TH, Cohen BH. *Fundamentals of Genetic Epidemiology*. New York: Oxford University Press; 1993.
- 14) Hardy GH. Mendelian proportions in a mixed population. *Science* 1908;28:49-50.
- 15) Elston RC, Stewart J. A general model for the genetic analysis of pedigree data. *Hum Hered* 1971;21:523-42.
- 16) Beaty TH, Kwitrovich PO Jr, Khoury MJ, et al. Genetic analysis of plasma sitosterol, apoprotein B, and lipoproteins in a large Amish pedigree with sitosterolemia. *Am J Hum Genet* 1986;38:492-504.
- 17) Boulton TJ, Magarey AM, Cockington RA. Serum lipids and apolipoproteins for 1 to 15 years: changes with age and puberty, and relationship with diet parental cholesterol and family history of ischemic heart disease. *Acta Paediatr* 1995;84:1113-8.
- 18) Peacock JM, Arnett DK, Atwood LD, et al. Genome scan for quantitative trait loci linked to high density lipoprotein cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1823-8.
- 19) Park JH. Segregation analysis of serum lipid level in the Korean health & nutrition examination survey. Master' thesis in Seoul National University; 2004.
- 20) Coon H, Leppert M, Province M, et al. Evidence for a major gene unlinked to the LDL receptor accounting for mild elevation in LDL cholesterol: The NHLBI family heart study. ASHG (The American Society of Human Genetics) 48<sup>th</sup> annual meeting. 1998; A285. Abstract
- 21) Cullen P, Farren B, Scott J, Farrall M. Complex segregation analysis provides evidence for a major gene acting on serum triglyceride levels in 55 British families with familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1233-49.