

혈액응고인자 Factor VII의 추정된 주 유전자(putative major gene)에 관한 연구 : 유전자 분리모형 (segregation analysis)

지선하¹⁾, 송경순²⁾, 심원흡³⁾, 서 일⁴⁾, 김현경²⁾, 윤영섭³⁾, 고은나¹⁾, 박정용¹⁾, 김미양¹⁾, 김수정¹⁾

연세대학교 보건대학원¹⁾, 의과대학 임상병리학 교실²⁾, 내과학 교실³⁾, 예방의학교실⁴⁾

서 론

혈액응고인자 factor VII (FVII)은 관상동맥질환 발생에 중요한 위험인자로 대두되고 있다 (Meade 등, 1986; Meade 등, 1993; Heinrich 등, 1994; Ernst, 1993). 특히 최근에는 혈액응고인자의 외재성기전(extrinsic pathway)이 과도한 혈액응고와 직접적인 관련이 있다는 보고와 함께 FVII의 중요성이 더욱 강조되고 있다 (Merlini 등, 1994).

FVII 농도는 환경적인 요인과 유전적인 요인에 의해 영향을 받고 있으며, 중성지방 (triglyceride)이 FVII의 주요한 결정요인이라는 보고가 있다 (Hoffman 등, 1992). 이밖에도 연령, 비만도 (body mass index), 경구피임약, 폐경기 등이 FVII의 활성화에 영향을 주는 것으로 알려져 있다 (Balleisen, 1985).

최근에는 FVII 활성화와 관련하여 유전자다형이 보고되고 있으나 연구자마다 서로 다른 결론을 내고 있는 실정이다 (Mennen 등, 1997; Lacoviello 등, 1998). 그동안 유전자다형의 연구가 일관성 있는 결과를 못내는 이유는 아직 FVII 활성화와 관계되는 유전적 기전이 정확히 안 밝혀져 있을 뿐만 아니라 추정되는(putative) 유전자의 분포를 모르는 상황에서 유전자의 영향을 추정하는 것은 쉬운일이 아니기 때문이다. 다시 말해서, 밝혀진 유전형태에 근거하여 유전자가 FVII에 미치는 영향을 추정하는 방식 (up down)이 유전자와의 관련성 연구

(linkage)에 더욱 효과적이기 때문이다 (지선하, 1997).

이 연구의 목적은 다음과 같다. 첫째, 혈장 FVII 농도의 환경적 및 유전적인 영향을 알아보고, FVII의 유전적 기전을 밝힌다. 둘째, 이 연구에서 추정된 유전자 모형에 근접한 가족 (major gene dominant family; 본연구에서는 주 유전자 우세가족이라고 정의함)에서 관상동맥질환 발생연령이 유의하게 낮아 있는지를 알아 보고자 하였다.

연구방법

가. 연구대상

연구대상은 1997년 1년 동안 연세의료원 심장혈관센터에 내원하여 관상동맥조영술을 받은 환자와 환자의 가족들로서 연구에 참여하기로 동의한 67가족의 가족구성원 587명이었으며, 실제로 검진에 참여한 대상은 414명이었다. 연구대상자중 실제로 가족당 평균 가족원 수는 6명이었다. 구체적으로 31가족은 2-4명을 포함하였고, 25가족은 5-9명, 8가족은 10-14명, 그리고 3가족은 15-29명을 포함하였다. 전체 가족중 30가족 (44.8%)은 2세대, 20가족 (29.9%)은 3세대, 그리고 17가족 (25.3%)은 4세대로 구성되어 있었다 (그림 1).

나. 자료수집 및 측정

연구대상자들은 예약된 검진 날짜에 적어도 12시간 공복을 한 상태에서 Y병원 임상병리과에 내원하여 혈액축정, 혈액채취, 설문조사 및 가계도 작성을 하였다. 혈액은 0.129 M trisodium citrate가 담겨진 4.5ml 튜브 2개와 plain tube 7ml 1개를 각각 채취하였다. 채취된 혈

* 이 연구는 98 보건과학기술연구개발사업의 연구비 (HMP-98-M-1-0004)로 이루어졌음.

교신저자 : 지선하 연세대학교 보건대학원

주소 : 서울시 서대문구 신촌동 134

전화 : 02)361-5095 E-mail : jsunha@yumc.yonsei.ac.kr

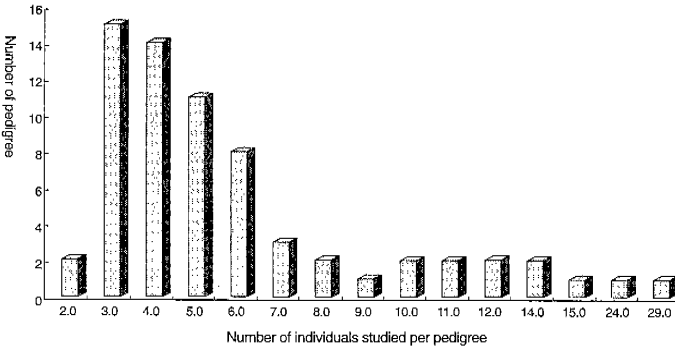


Figure 1. Distribution of the number of individuals studied in the pedigrees.

액은 원심분리를 통해 혈장, 혈청, 혈구별로 각각 -70도 냉동고에 보관 되었다. 이 연구를 위해 실시한 혈액검사는 혈청지질치, 섬유소원, FVII, 용해억제인자(PAI-1) 등이다. 혈청지질치는 총 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤 및 중성지방을 측정하였으며, LDL 콜레스테롤은 Friedwald 공식에 의해 계산되었다. 혈액응고인자 FVII은 Factor VII substrate를 이용하여 ACL 3000으로 측정되었다. 섬유소원은 Clauss 방법(1957)을 이용하여 자동분석기 STA로 측정되었다. 용해억제인자는 PAI-I 항체를 이용 ELISA 방법을 통해 측정하였다. 구조화된 설문지를 통해 대상자들의 흡연력, 음주력, 약물복용력, 식이섭취 등이 자세히 조사되었다. 이밖에 대상자들의 키와 체중 측정을 통해 비만도는 체중(kg)/키(m)²로 계산하였다.

다. 통계분석 방법

FVII 농도를 종속변수로 하고 연령, 성, 비만도 (body mass index, BMI)와 환경적인요인 (흡연, 음주)을 설명변수로 구성된 회귀분석모형을 만들었다. FVII의 환경적인 요인에 의한 영향을 배제하기 위해 회귀분석모형에서 얻어진 잔차를 이용하여 교정된 FVII 농도를 구하였다. 이때, 비만도는 16명이 결측치를 보였다. 결측치를 보인 구성원의 BMI는 전체 평균치를 대입함으로써 분석에 포함시켰다.

연구대상자의 유전역학적 분석을 위해 가족관계를 코드화 하는 작업을 우선하였다. 가족구성원중 상관관계는 SAGE 3.1의 Fcor 모형을 이용하였다. FVII 농도의 유전적 기전을 알아보기 위하여 class D 회귀모형

(Bonney, 1984)을 사용하였다. 이때 사용한 REGC 모형의 가정은 양적형질이 주 유전자(major gene)에 의해 영향받는 부분과 가족간 상관성과 개인의 변동으로 나타나는 잔차변동 부분으로 구분된다는 것이다. FVII의 유전적 기전을 알아보기 위해서는 1) sporadic, 2) familial, 3) Mendelian 4) equal transmission 5) general model로 구분하여 접근하였다. 이때, 일반적(general)모형은 주 유전자 영향, 잔차변동중의 가족상관성, 그리고 비 유전적인 부분으로 구성된 모형이다. 이 모형은 두 개의 상동 염색체 (allele) H, L과 함께 ousiotypes 이라고 하는 세가지 유전자 다형 HH, HL, LL 으로 구성되어 있다 (Cannings 등, 1978). 이때, 세가지 유전자다형에 해당하는 FVII의 농도는 평균이 각각 $\mu_{HH}, \mu_{HL}, \mu_{LL}$ 이고, 세가지 형에 따른 분산은 동일한 σ^2 로 정의된다. 상동염색체의 H의 빈도는 p로 표시되며, 상대적으로 L의 빈도는 q로 정의된다. HH, HL, LL의 형태를 가진 개인이 allele H를 전이할 확률을 $\tau_{HH}, \tau_{HL}, \tau_{LL}$ 로 정의하여, 확률은 각각 1.0, 0.5, 0.0 이다. 이러한 확률은 allele H가 각 부모로부터 자녀에게로 전이되는 확률을 계산하는데 사용된다. 이밖에 가족구성원간의 상관관계는 부부 ρ_{fs} , 부모-자식간 ρ_{fs} , 부자간 ρ_{fs} , 모자간 ρ_{ms} , 형제간 ρ_{ss} 으로 정의되어 계산 되었다. 이러한 상황에서 다유전자의 영향을 대변하는 유전율 (polygenic heritability)는 $h^2 = 2 * \rho_{fs} * \delta^2 / \delta^2$ 으로 계산되어진다 (Demenasis and Bonney, 1989). 이러한 방법을 통해 순서적으로 평가된 유전적기전 모형들은 general 모형과 비교를 통해 가장 근접되게 설정된 모형을 찾게 된다. 이때, 가장 적합한 유전모형을 찾기 위해 Akaike's Information Criteria

(AIC) 값을 사용하였다.

이 연구에서는 최종적으로 얻어진 유전자 모형에 각 개별가족의 자료를 통해서 설명되고 남는 부분이 -2 log likelihood 값으로 표현된다. 이 값은 유전자 우세가족 (gene dominant family)과 환경형요인 우세가족을 구분 하는데 사용되었다. 즉, 전체 대상가족 67가족을 -2 log likelihood 값에 따라 세가지 그룹으로 나누었다. 즉, 1) 주 유전자 우세가족(major gene dominant family), 2) 중간형가족(moderate gene dominant family), 3) 환경요인 우세가족(environmental factor dominant family)로 구분하였다. 이 연구의 가설은 관상동맥질환 발생연령은 주 유전자 우세가족에서 가장 빠르고, 환경요인 우세가족에서 가장 늦다는 것이다.

연구 결과

가. 연구대상의 일반적 특성

연구대상자들의 평균 연령은 40.3세이었고, 연령범위는 7세에서 86세이었다. 흡연율은 proband는 12.3%이었고 가족 구성원은 20.1%이었다. 연령, 성, 비만도, 흡연 및 음주로 구성된 회귀분석모형은 FVII 농도를 20.1% 설명하였다. 연구 대상중 proband에 해당되는 환자 67명의 평균 연령은 60.6 세이었고, 발생연령의 범위는 43 - 86세 (표준편차 8.5세)이었다. 이들중 50%이상

stenosis가 일어난 경우는 53명(80%)이었다 (표 1).

나. 가족구성원간의 상관성

교정된 FVII 농도의 가족구성원간 상관관계를 알아본 결과 부부(spouse)간 상관성은 0.12, 부모-자식 (parents-offspring)간의 상관성은 0.31, 그리고 자녀들 (sib)간 상관성은 0.40이었다. 이들로부터 다유전자 유전율(polygenic heritability, h^2)은 0.37이었다.

다. 유전적기전 분석

제 변수들이 교정되지 않은 FVII를 사용하여 segregation 분석을 실시한 결과 유의한 유전자 모형을 얻을 수 없었다. 연령, 성, 비만도(BMI), 음주 및 흡연을 통제 한 FVII 농도의 segregation 분석결과 Table 2와 같았다. 즉, 축약된 모형 1-4를 축약되지 않은 모형인 일반형 (general) 모형 5와 비교하는 방법으로 적합한 모형을 찾았다. 주 유전자의 전이를 포함하지 않은 모형 1과 모형 2a와 모형 2b는 통계학적으로 유의하게 기각되었다. 멘델리언 유전모형인 모형 3의 경우 dominant와 recessive 모형은 통계학적으로 유의하게 기각되었다. 마지막으로 남은 모형은 멘델리언 codominant 모형이었다. 이 모형에서 제시하는 유전자다형의 분포는 HH 59.4 HL 35.4 LL 5.2%이었고, 유전자다형별 응고인자 FVII의 평균은 111.6, 123.2, 184.3%로 나타났다.

Table 1. Characteristics of study probands and family members

Characteristics	Probands (n=67)		Family members (n=347)		Total (n=414)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Age, year	60.6	9.7	55.1	31.4	55.7	29.8
Body mass index, kg/m ²	24.0	2.3	22.4	3.2	22.7	3.1
Total cholesterol, mg/dl	190.3	44.3	180.1	38.0	181.7	39.2
Triglyceride, mg/dl	112.1	40.8	102.1	31.0	103.7	32.8
HDL cholesterol, mg/dl	42.3	10.4	50.7	13.2	49.4	13.1
LDL cholesterol, mg/dl	125.6	35.1	109.0	31.5	111.5	32.6
Crude factor VII(%)	132.3	30.2	115.8	31.9	118.4	32.2
Adjusted factor VII(%)*	128.7	27.5	127.2	28.8	127.4	28.6
fibrinogen(mg/dl)	344.9	99.7	274.6	65.7	285.8	76.5
Characteristics	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Extent of coronary vessel organic stenosis ≥50%	53	79.1	0	0	53	12.8
Women	20	29.9	188	54.2	207	50.5
Current smoking rate (%)	8	12.3	70	20.1	78	18.8
Ex-smoking rate (%)	29	44.6	40	11.5	69	16.7
Alcohol, <1drink/month	18	27.7	21	6.0	39	9.4

* adjusted for age, gender, body mass index, smoking and alcohol drinking status.

Table 2. Segregation analysis of adjusted factor VII concentration (%)

	qH (se)	μ_{HH} (se)	μ_{HL} (se)	μ_{LL} (se)	δ^2 (se)	τ_{HH} (se)	τ_{HL} (se)	τ_{LL} (se)	sp (se)	po (se)	ss (se)	-2LnL	χ^2	df	P	AIC
1. Sporadic	[1]	119.0 (1.2)			634.7 (44.2)				[0]	[0]	[0]	3827	88	8	<0.001	3831
2. Familial correlation																
a. Unimodel. sp	[1]	119.1 (1.3)			634.6 (44.2)				0.11 (0.08)	[0]	[0]	3827	88	7	<0.001	3833
b. Unimodel. sp. po. ss	[1]	119.2 (1.6)			631.2 (47.6)				0.09 (0.05)	0.28 (0.05)	0.25 (0.07)	3791	52	6	<0.001	3801
3. Mendelian																
a. Dominant	0.8 (0.1)	116.2 (1.5)	116.2 (1.5)	181.8 (8.1)	418.3 (39.1)	[1]	[0.5]	[0]	0.11 (0.09)	0.27 (0.06)	0.27 (0.06)	3747	7	3	<0.05	3763
b. Recessive	0.9 (0.1)	116.9 (1.5)	190.6 (9.9)	190.6 (9.9)	456.3 (40.7)	[1]	[0.5]	[0]	0.08 (0.09)	0.25 (0.06)	0.22 (0.07)	3757	17	3	<0.01	3773
c. Codominant	0.8 (0.0)	111.6 (3.0)	123.2 (4.6)	184.3 (8.0)	381.4 (47.7)	[1]	[0.5]	[0]	0.11 (0.10)	0.24 (0.07)	0.23 (0.10)	3744	4	3	NS	3760
4. Equal transmission	0.8 (0.0)	119.0 (6.6)	111.5 (11.8)	181.9 (7.9)	407.8 (66.2)	qH	qH	qH	0.12 (0.01)	0.30 (0.09)	0.28 (0.10)	3747	7	3	<0.05	3763
5. General (τ free)	0.8 (0.1)	115.3 (4.9)	118.5 (8.0)	184.3 (7.7)	418.8 (44.1)	0.9 (0.2)	0.7 (0.3)	0.0 (0.0)	0.11 (0.09)	0.28 (0.06)	0.28 (0.08)	3740	0	3		3762

이 연구에서 밝혀진 FVII의 유전자 모형을 정리하면, 연령, 성, 비만도, 흡연력 및 음주력을 통제하기전의 유전자 모형의 최대 분산은 1026이었다. 이러한 분산은 위의 다섯 변수를 통제해준 분산은 634.7로 감소하여, 전체 38.2%의 분산을 감소시켰다. 이후 교정된 FVII을 사용하여 단계적으로 유전자 모형을 평가한 결과 가장 적합한 유전자 모형으로 밝혀진 codominant모형의 잔류 분산은 381.4로서 대폭 감소되었다. 이 추정 유전자는 FVII 농도의 전체 변량을 39.9% = (634.7 - 381.4)/634.7 설명하고 있다 (표 2).

라. 추정된 유전자모형에 따른 관상동맥질환 발생 연령 비교

FVII농도를 설명하는 가장 적합한 유전자 모형은 codominant 형이었다. 이 분석에 참여한 67가족의 각각 이 유전자 모형에 근접하는 정도를 likelihood값으로 표현하였으며, 각 가구는 고유한 점수를 부여받았다. 이때 점수범위는 최소 20에서 최고 160으로 비교적 넓은 분포를 보였으며, 가족의 점수가 높을수록 유전자 모형에 가까운 것이 된다. 즉, 주 유전자 우세가족이라 할수 있다. 이러한 방법을 이용하여 연구대상 67명 proband

를 중심으로 세 가지 군으로 나누었다. 즉, 1) 환경요인 우세가족 12명가족, 2) 중간형 29가족, 3) 주 유전자 우세가족 26가족 이었다. 또한 67명 proband의 관상동맥질환 발생연령에 따라 59세이하를 조기발생군 32명, 60세 이상을 늦은 발생군 35명으로 나누었다 (표 3). 세가지 유전자 모형군에 따른 관상동맥질환 조기발생될 확률은 1) 환경요인 우세가족은 16.7%, 2) 중간형은 48.3%, 3) 주 유전자 우세가족은 61.5%이었다.

이러한 관련성에서 성, 비만도, 총콜레스테롤, 흡연력 및 음주력의 영향을 배제하기 위해 logistic 분석을 한 결과 표 4와 같았다. 즉, 이러한 요인들이 통제된 가운데 관상동맥질환의 조기발생을 가질 위험은 환경요인 우세가족군에 비해 중간형은 4.3배 (95% 신뢰구간

Table 3. The onset of coronary heart disease by gene dominant family score.

Gene dominant family score	Early onset	Late onset	Total
Low	2 (16.7)	10 (83.3)	12 (100.0)
Moderate	14 (48.3)	15 (51.7)	29 (100.0)
High	16 (61.5)	10 (38.5)	26 (100.0)

Note: Early onset age was defined as less than 59 years.

Table 4. Odds ratios for earlier onset of coronary heart disease.

Covariate	Model 1		Model 2	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Gene dominant family score				
Moderate	4.84	0.89 to 26.4	4.25	0.71 to 25.55
High	9.30	1.59 to 54.6	8.37	1.3 to 55.79
Gender (female)	1.63	0.51 to 5.2	2.55	0.8 to 39.8
Total cholesterol (mg/dl)			1.00	0.99 to 1.01
Body mass index			1.19	0.92 to 1.53
Current smoker			5.81	0.52 to 64.95
Ex smoker			3.79	0.60 to 23.96

0.71-25.6) 높았으나 유의하지 않았고, 주 유전자 우세가 족의 경우는 8.4배 (95% 신뢰구간 1.3-55.8) 높았으며 통계학적으로 유의하였다.

고찰 및 결론

이 연구는 관상동맥내 혈전 형성의 주요 외재성인자인 FVII의 유전적기전을 간접적으로 밝히고자 시도된 최초의 연구이다. 본 연구에 의하면, FVII의 농도를 조절하는 유전자는 autosomal Mendelian codominant 형으로 추정되었다. 이 유전자 모형에서 제시하는 유전자다형의 분포는 HH 59.4 HL 35.4 LL 5.2%이고, 유전자다형별 FVII의 평균은 111.6, 123.2, 184.3%로 나타났다. 또한 추정 유전자의 allele 빈도는 H 0.8, L 0.2이며, FVII 농도의 전체 변량을 39.9% 설명하는 것으로 밝혀졌다.

이 연구는 유전역학분야중 양적형질(quantitative traits)의 유전적기전을 자세히 밝힘으로써 가장 유력한 유전인자를 찾는데 기초자료를 제공하고 있다. 이 연구에서 밝혀진 추정 유전자의 특성은 기존에 보고된 몇몇 유전자 연구와 비교할 수 있다. 1982년에 Pfeiffer 등이 13번 염색체 (13q34)에서 응고인자 VII gene (F7)을 최초로 보고한 바 있다. 그후 1993년에 Marchetti는 100개의 정상인 염색체로부터 allele 분포가 A 0.8, a 0.2이었고, 4가족에서 FVII의 유전적기전이 codominant Mendelian inheritance라고 추정한 바 있는데, 이 allele 빈도는 본 연구에서 추정한 allele 빈도와 정확히 일치되고 있다. 1991년 Green 등의 연구에서는 유전자 R353Q를 보고하였으며, Q allele가 있을 경우 FVII수준이 유의하게 낮았다고 했다. 최근 연구에 의하면 R353Q 유전자는 특히 노인층에서 FVII 농도와 높은 관

련성을 보였다 (Mennen 등, 1997). 1998년 Lacovicello 등은 FVII 유전자는 FVII의 농도를 증가시킴으로서 관상동맥질환 발생을 증가시킨다고 했다.

이 연구의 의의는 기존에 연구되어 오던 FVII 농도관련 유전자 연구에 구체적인 유전적기전을 밝혀주었다는 것 외에 이러한 추정유전자 모형을 이용하여 관상동맥질환 발생연령을 추정할수 있다는 가설을 제안하고 있다. 즉, 이 연구에서 FVII의 농도를 조절하는 추정 유전자는 두 개의 allele H와 L를 가지며, 세가지 유전자형이 멘델리언 유전의 transmission 확률 1.0 0.5 0.0을 갖는 codominant 형이 가장 유력한 것으로 나타났다. 이러한 모형하에서 연구에 포함된 67가족들에서 유전자형을 따르는 정도를 나타내는 -2 log likelihood 값을 이용하여 관상동맥질환의 발생연령을 추정한 결과 유의한 관련성이 있음을 밝혔다. 즉, -2 log likelihood 값이 높은 가족일수록 codominant gene 우세 가족이었으며, 동시에 발생연령이 유의하게 낮아 있음을 보였다. 구체적으로 추정 유전자 우세가족으로 판단될 경우 환경형 가족에 비해 59세이전에 관상동맥질환에 걸릴 확률이 8배이상 유의하게 높았다. 이때, 기존에 관상동맥질환의 유의한 위험인자로 알려져 있던 비만도, 흡연력, 음주력, 총콜레스테롤은 조기발생군을 추정하는데는 더 이상 유의한 요인이 아니었다. 다시 말하면, 이 연구에서 관상동맥질환의 조기발생군 (early onset)을 예측할수 있는 변수는 오직 추정유전자모형에 근접하는 정도를 보여주는 -2 log likelihood 값이었다. 이번 연구결과는 기존의 FVII 농도와 관상동맥질환과의 연구결과와도 관련이 있을 것으로 본다. 즉, FVII은 비타민 K 의존성 혈장 단백질로 생체내에서 조직인자에 의해 활성화되어 제 IX 혈액응고 인자 및 prothrombinase 복합체를 활성화하는 작용을 한다(Howard, 1994). FVII농도는 관상동

맥질환의 유발인자로 제안되었으나 Folsom 등 (1997)에 의하면 FVII은 관상동맥질환의 위험인자로 중요도가 낮다고 보고되었다. 그러나 FVII은 관상동맥질환의 예측인자로서는 중요도가 낮지만, 치명적인 심장질환이 있는 경우와 연관성이 있음이 보고되었다 (Meade, 1993). 최근 관상동맥질환 환자 106명과 정상대조군 107명을 대상으로 실시한 국내 연구에서도 FVII 농도는 관상동맥질환과 유의한 관련성을 보이지 않았다(김현경, 1999). 그러나 관상동맥질환 환자중에서 발생연령을 앞당기거나 치명적인 질환과 관련이 있을 것이라고 추측은 계속되고 있다.

관상동맥질환의 조기발생 (early onset)이 갖는 역학적 의미는 대단히 중요하다. 미국의 경우 지난 30여년간 역학적인 연구로 밝혀진 위험인자 즉, 총 콜레스테롤, 흡연, 음주 등을 국가적인 차원에서 제대로 관리하여 온 결과 관상동맥질환의 발생을 50% 이상 감소시켰다고 한다. 그러나 젊은 층 즉 40대에서의 관상동맥질환의 발생과 사망은 감소되지 않고 있다는 것이 미국 보건성의 발표이다. 즉, 관상동맥질환의 위험요인으로서 환경적인 요인을 아무리 관리하여도 젊은층에서의 관상동맥질환 발생을 줄일 수 없다는 것이다. 즉, 젊은 층에서의 관상동맥질환 발생은 조기발생과 관련이 있는 것으로 볼 수 있다. 이것은 곧 이 연구의 가설과 연결이 된다. 즉, 관상동맥질환과 관련된 요인으로서 유전적인 요인을 가진 경우는 조기발생을 가져올 것이라는 것이다. 이 가설은 이 연구에서 부분적으로 증명되었다고 볼 수 있다. 이 연구에서 추정된 FVII 유전자 모형을 근접한 가족, 즉, 추정된 유전자 모형을 잘 설명하는 가족에서 실제로 관상동맥 발생이 유의하게 낮아 있었다. 구체적으로 보면 FVII 유전자형을 근접하게 따르는 군을 주 유전자 우세 가족이라고 하고, 그렇지 않은 군을 환경영 요인 우세 가족이라고 할 때 두 군간의 발생연령의 차이는 약 5세 정도였다. 그리고 환경요인 우세가족에 비해 주 유전자 우세가족에서 조기발생(59세이전)이 될 가능성이 8배 이상 높았다는 결과가 이를 증명하고 있는 것이다. 유전역학에서 이러한 접근은 처음 시도되는 것으로서 앞으로 학문적으로나 실용적으로 큰 의미를 가질 것으로 본다. 우선, 학문적으로는 유전자 검사를 통하여 관련성 연구를 실시할 경우 무조건 대상자를 선정하는 것보다는 추정 유전자 고위험군을 선별하여 실시할 경우 더욱 높은 관련성 (linkage)을 볼 수 있을 것

이다. 또한, 실용적으로도 가족단위 검진에서 유전자 검진을 실시하기전에 간단한 표현형검사, 즉 가족 구성원들의 간단한 검진을 통해서 대상 가족이 추정 유전자 모형을 근접한 정도를 판단할 수 있다. 이러한 결과에 따라 유전자 검사를 통한 진단방법이 제안될 수도 있고, 환경적인 위험요인 관리가 제안될 수도 있을 것이다.

이러한 여러 가지 잠재적인 가능성에도 불구하고 이 연구의 결과를 일반화하는 데는 여러 가지 제한점이 따른다. 첫째, 연구대상수가 적다는 것이다. 연구대상 환자 즉 proband의 수가 67명이고 전체 가족수를 포함하여 414명에 불과하기 때문에 통계적학인 검증력이 낮은 것으로 본다. 그러나 이러한 적은 수임에도 불구하고 segregation 분석에서 유의한 추정 유전자 모형을 찾을 수 있었다는 것은 과반수이상의 가족에서 5명이상의 비교적 대형가족이 포함되었기 때문이라고 생각된다. 이 연구의 또 다른 제한점으로는 연구대상자로부터 응고인자 검사를 위한 혈액채취를 단 1회만 실시하였으므로, 응고인자의 인체내 생물학적 변동을 줄일수 없었다는 점이다. 특히 본 연구자료가 선택적으로 뽑혔을 가능성도 배제하기가 어렵다. 이 연구에서 이러한 제한점은 연구결과를 해석시키는 방향으로 작용하였을 것으로 본다. 그러나 이러한 주요 제한점들에도 불구하고 이 연구에서 성공적으로 FVII 농도의 주 유전자 모형을 찾을 수 있었던 점으로 보아 앞으로도 이러한 연구의 성공 가능성을 보여주었다는 점에서 연구의 의의를 찾을 수 있다. 특히 앞으로 이 연구에서 지적되는 연구의 제한점들을 보완할 경우 더욱 구체적이고 실용적인 주 유전자 모형을 찾을 수 있을 것으로 기대한다.

결론

혈액응고인자 factor VII (FVII)은 관상동맥질환 발생에 중요한 위험인자로 대두되고 있으며, FVII 농도는 환경적인 요인과 유전적인 요인에 의해 영향을 받고 있다. 그러나 아직 FVII 활성과 관계되는 유전적 모형이 정확히 안 밝혀져 있다. 이 연구의 목적은 혈장 FVII 농도의 환경적 및 유전적인 영향을 알아보고, FVII의 유전적 기전을 밝힌다. 더불어 이 연구에서 추정된 유전자 모형에 근접한 가족에서 관상동맥질환 발생연령이 유의하게 낮아 있는지를 알아 보고자 하였다.

연구대상은 1997년 1년 동안 연세의료원 심장혈관센

터에 내원하여 관상동맥조영술을 받은 환자와 환자의 가족들로서 연구에 참여하기로 동의한 67가족의 가족 구성원 587명이었으며, 실제로 검진에 참여한 대상은 414명이었다. 연구대상자들은 예약된 검진 날짜에 적어도 12시간 공복을 한 상태에서 Y병원 임상병리과에 내원하여 혈압측정, 혈액채취, 설문조사 및 가계도 작성을 하였다. 이 연구에서는 최종적으로 얻어진 유전자 모형으로부터 계산된 각 가족의 -2 log likelihood 값을 이용하여 전체 대상가족 67가족을 1) 주 유전자 우세가족 (gene dominant family), 2) 중간형가족 (moderate gene dominant family), 3) 환경요인 우세가족 (environmental factor dominant family)으로 구분하였다.

연구대상자들의 평균 연령은 40.3세이었고, 연령범위는 7세에서 86세이었다. 연구 대상주 proband에 해당되는 환자 67명의 평균 연령은 60.6 세이었고, 발생연령의 범위는 43 - 86세 (표준편차 8.5세)이었다. 이들 번수들이 교정된 FVII 농도의 가족구성원간 상관관계를 알아본 결과 부부(spouse)간 상관성은 0.12, 부모-자식 (parents-offspring)간의 상관성은 0.31, 그리고 자녀들 (sib)간 상관성은 0.40이었다. 이들로부터 다유전자 유전율(polygenic heritability, h^2)은 0.37이었다.

연령, 성, 비만도(BMI), 흡주 및 흡연이 교정된 FVII을 사용하여 단계적으로 유전자 모형을 평가한 결과가 가장 적합한 유전자 모형은 autosomal codominant모형이었다. 이 유전자 모형에서 제시하는 유전자다형의 분포는 HH 59.4 HL 35.4 LL 5.2%이고, 유전자다형별 FVII의 평균은 111.6, 123.2, 184.3%로 나타났다. 또한 추정 유전자의 allele 빈도는 H 0.8, L 0.2이며, FVII 농도의 전체 변량을 39.9% 설명하는 것으로 밝혀졌다.

관상동맥질환의 조기발생을 가질 위험은 환경요인 우세가족에 비해 중간형은 4.3배 (95% 신뢰구간 0.71-25.6) 높았고, 주 유전자 우세가족의 경우는 8.4배 (95% 신뢰구간 1.3-55.8) 높았으며 통계학적으로 유의하였다.

이 연구는 비교적 적은 가족수임에도 불구하고 FVII 농도의 주 유전자 모형을 성공적으로 찾을 수 있었던 점으로 보아 앞으로 이러한 연구의 가능성을 보여주었다는 점에서 연구의 의의를 찾을 수 있다. 특히 앞으로 이 연구에서 지적되는 연구의 제한점들을 보완할 경우 더욱 구체적이고 실용적인 주 유전자 모형을 찾을 수 있을 것으로 기대한다.

참고문헌

- 김현경, 송경순, 윤영섭, 심원홍, 고은나, 지선하. 혈장 PAI-I, factor VII 및 섬유소원 농도와 관상동맥질환의 연관성. 한국지혈혈전학회지. 1999;6(1):43-48.
- 지선하. 유전역학적 연구방법 : 유전자 분리모형분석. 한국역학회지 1997;19(2):95-102.
- Balleisen L, Bailey J, Epping PH, Schulte H, van de Loo J. Epidemiology study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population: I. Baseline data on the relation to age, gender, body weight, smoking, alcohol, pill using and menopause. *Thromb Haemost* 1985;54:475-479.
- Bonny GE. On the statistical determination of major gene mechanisms in continuous human traits: regressive models. *Am J Med Genet* 1984;18:731-749.
- Cannings E, Thompson EA, Skolnick MH. Probability functions on complex pedigrees. *Adv Appl Prob* 1978;10:26-61
- Clauss A. Gerinnungs physiologische Schnell methode Zur Bestimmung des fibrigens. *Acta Haematol* 1957;17:237-246.
- Demerais FM, Bonney GE (1989). Equivalence of the mixed and regressive models for genetic analysis I. Continuous traits. *Genet Epidemiol* 1989; 6:597-617
- Hoffman CJ, Miller RH, Hultin MB. Correlation of factor VII activity and antigen with cholesterol and triglycerides in healthy young adults. *Arteriocler Thromb* 1992;12:267-270.
- Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993;118:956-963.
- Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease. The atherosclerosis risk in communities(ARIC) study. *Circulation* 1997;96:1102-8.
- Green F, Kelleher C, Wilkes H, Temple A, Meade T, Humphries S. A common genetic polymorphism

- associated with lower coagulation factor VII levels in healthy individuals. *Arterioscler Thromb* 1991;11:540-546.
- Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the procain study in healthy men. *Arterio Thromb* 1994;14:54-59.
- Howard PR, Bovill EF, Pike J, Church WR, Tracy RP. Factor VII antigen levels in a healthy blood donor population. *Thromb Haemost* 1994;72:21-7.
- Iacoviello L, Castelnovo AD, Knijff PD, et al. Polymorphism in the coagulation factor VII gene and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;338:79-85.
- Marchetti G, Patracchini P, Papacchini M, Ferrati M, Bernardi F. A polymorphism in the 5' region of coagulation factor VII gene (F7) caused by an inserted decanucleotide. *Hum Genet* 1993;90:575-576.
- Marchetti G, Patracchini P, Gemmati D, et al. Detection of two missense mutations and characterization of a repeat polymorphism in the factor VII gene (F7). *Hum Genet* 1992;89:497-502.
- Meade TW, Mellows S, Brozovic M, et al. Haemostic function and ischemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986;2:533-537.
- Meade TW, Ruddock V, Chakrabarti R, Miller GJ. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993;342:1076-1079.
- Mennen LI, de Maat MPM, Schouten EG, et al. Coagulation factor VII, serum-triglycerides and the R/Q353 polymorphism: differences between older men and women. *Thromb Haemost* 1997;78:984-986.
- Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994;90:61-68.
- Pfeiffer RA, Ott R, Gilgenkrantz S, Alexandre P. Deficiency of coagulation factors VII and X associated with deletion of a chromosome 13 (q34). *Hum Genet* 1982;62:358-360.
- S.A.G.E. Statistical analysis for genetic edpidemiology, release 3.1. Computer program package available from department of epidemiology and biostatistics, Rammelkamp center for education and research, Metrohealth campus, Case Western Reserve University, Cleveland, 1997.

=Abstract=

**A Study of Major Gene Dominant Family for Factor VII Concentration :
Segregation Analysis**

Sun Ha Jee¹, Kyung Sooon Song², Won Heum Shim³, Il Suh⁴, Hyun Kyung Kim¹,
Young-sup Yoon¹, Eunna Go¹, Jung Yong Park¹, Miyang Kim¹, Sujeong Kim¹

Graduate School of Health Science and Management¹, Department of Clinical Pathology², Internal Medicine³ and Preventive Medicine⁴
College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea.

Elevated plasma level of factor VII is a risk factor for coronary artery disease. We investigated environmental, familial, and genetic influences on factor VII levels. We used maximum likelihood segregation analysis to fit several genetic and nongenetic modes of inheritance to the data to determine whether Mendelian inheritance of a major gene could best explain the familial distribution of factor VII. The study population included 414 family members of 67 subjects who had undergone elective coronary arteriography. The factor VII level was adjusted for age, gender, body mass index, smoking and alcohol drinking ($R^2=20.6\%$).

Factor VII levels revealed strong familial aggregation with estimated correlation spouse of 0.12, parent-offspring of 0.31, and siblings of 0.40. Regressive models were used to examine inter-individual variation in adjusted factor VII levels in these 67 families. This analysis strongly favored a major gene model with codominant transmission. Genotypic means were 111.6, 123.2, and 184.3% with relative frequencies of 59.4%, 35.4%, and 5.2%. This putative major gene explains 39.9% of the total variance of factor VII. Likelihood was used to search for etiologic heterogeneity by sorting pedigrees into groups that favor one model over another. Compared to pedigrees less favoring Mendelian models, pedigrees favoring Mendelian codominant models have almost 8 times earlier onset of coronary heart disease.

These family data suggest that there are strong familial and genetic effects on the factor VII activity in these high risk families. Therefore, linkage studies in these families may be worthwhile to clarify the molecular basis of factor VII levels.

Key Words: factor VII activity, segregation, major gene, gene dominant family score