

유전역학적 연구방법: 유전자 분리모형 분석

지 선 하

연세대학교 보건대학원 역학 및 질병관리학과

1. 서 론

지난 반세기동안 역학적인연구는 주로 만성질환발생의 원인을 규명하고, 만성질환의 발생을 낮추는데 주력해왔다. 즉, 만성질환발생의 위험요인 (흡연, 음주, 콜레스테롤, 혈압 등)을 밝혀내고, 그 위험요인의 효과적인 관리를 통해 일부 만성질환의 발생률을 감소시켰다(Marmot, 1984; Burke, 1989). 그러나, 만성질환의 발생률은 여전히 높은 상태를 보이고 있다. 이는, 그동안 역학적인연구에 의해 밝혀진 위험요인이 질병발생의 전부를 설명할 수 없을 뿐만 아니라 위험요인 자체가 시간에 따라 계속적으로 변화한다는 제한점을 가지고 있음을 나타낸다. 만성질환 발생의 위험요인 연구에 반하여 유전인자 연구는 만성질환의 발생원인을 이해하는데 도움을 줄 뿐만 아니라, 대개 한번 정해진 유전자형태는 일생동안 변화되지 않는다는 장점을 가지고 있다. 물론, 만성질환발생과 관련있는 유전자를 가지고 있다는 것이 질병발생을 위한 필요조건은 될 수 있어도 충분조건은 될 수 없다. 그러므로, 만성질환발생을 가장 잘 이해하기 위해서는 역학연구를 통한 환경적 위험요인과 유전학에서 밝혀낸 유전자에 대한 지식을 함께 이용하고, 이 두가지의 상호작용까지 고려하여야 할 것이다. 그러나, 현재까지는 질병발생 위험요인 연구에 비하여 유전인자 연구가 그리 많이 이루어지지 않았기 때문에 이에 대한 앞으로의 활발한 연구가 필요하다고 본다.

역사적으로 볼 때 역학과 유전학 두분야는 서로 오랫동안 관련성을 맺어 왔으며 그결과 최근 새로운

학문분야로 나타난 것이 유전역학이다. 1978년에 Mortan과 Chung이 처음으로 유전역학(genetic epidemiology)이라는 용어를 사용한 바 있으며 이후 유전역학의 정의와 범위에 대해서 학자들간에 다소간 차이를 보이고 있다. 대개 유전역학이란 인구 집단을 대상으로 질병발생에 환경적요인과 유전적요인의 독립적인 역할과 상호작용을 연구하는 분야로서 정의된다. 유전역학은 서로 다른 학제간 고유의 경험과 기술을 바탕으로 인구집단에서 질병발생을 예방하고자 하는 목표를 가지고 있다. 유전역학 분야의 발전은 최근 분자(molecular)수준에서 유전질환의 이해와 유전자의 분리, 진단, 치료 등을 가능하게 한 분자생물학(molecular biology)의 급격한 발전에 의해서 가속화되기 시작하였다. 결과적으로 유전역학분야는 분자수준에서 유전자변이의 연구와 역학분야에서의 지속적인 위험요인 탐색연구가 합쳐져서 앞으로 만성질환발생을 이해하고, 좀 더 정확하게 고위험집단을 찾아내는데 획기적인 역할을 할 것으로 기대된다.

본 고찰에서는 유전역학적 연구방법의 전반적인 이해와 그중에서도 그동안 유전역학분야에서 가장 많이 사용하였던 유전자분리모형분석을 통해서 질병이나 질병발생의 위험요인에 대한 유전적 기전(genetic mechanism)을 파악하는 방법의 이해와 향후 연구방향에 대해서 알아보기로 한다.

II. 유전역학적 연구방법론

가. 유전역학의 특성

유전역학은 기존의 역학(epidemiology), 인구집

단유전학(population genetics), 그리고 유전의학(medical genetics)과는 다른 세가지 특성이 있다. 첫째, 주로 환경적요인을 가지고 연구해온 역학연구에 유전요인을 포함한다는 면에서 역학연구와 차이점이 있고, 둘째, 미생물이나 동물이 아닌 인간의 질병을 대상으로 연구한다면에서 인구집단유전학과 다르며, 병원에 있는 환자만이 아닌 인구집단을 대상으로 한다는 점에서 유전학과 다르다.

나. 유전역학에서 보는 질병발생원인

기존의 역학연구에서는 질병 발생원인을 주로 흡연, 음주, 방사선 등 환경적 요인과 병원성 미생물이나 바이러스와 같은 감염성요인에 중점을 두었다. 그러나 유전역학에서는 위험요인의 범위를 더욱 확장하여 DNA에서 하나의 분자베이스(molecular base)가 잘못되어 나타날 수 있는 단일 유전자(single gene)와 좀더 넓은 범위의 염색체 변이와 같은 유전적요인 그리고 환경적요인과 유전적요인이 합쳐있는 다인형(multifactorial)이 있다. 다인형은 유전인자가 차지하는 비율에 따라 고 유전율(high heritability)과 저 유전율(low heritability)로 분류되고 있다(Table 1). 유전율은 표현형의 변이중 유전인자에 의해 설명되는 변이의 비율로 표시된다.

다. 유전역학의 범위와 접근방법

Fig. 1은 유전역학연구에서 주로 사용되는 접근방법으로, 질병에서부터 유전자연구에 이르는 하향식(top down)방법과 유전자연구로부터 질병에 이르는 상향식(bottom up)방법이 있다. 유전역학연구의 연

구대상은 질병은 물론 질병발생과 관련된 모든 종류의 위험요인들이 그 대상이 될 수 있다. 이때 질병

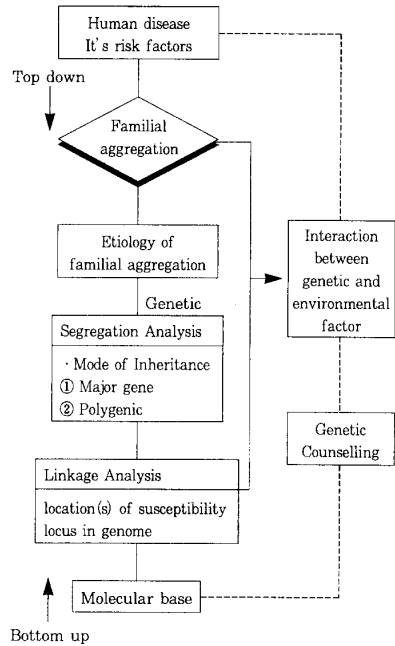


Fig. 1. Steps of Genetic Epidemiology

Table 1. Etiology spectrum from a genetic viewpoint

Category	Examples
Molecular (single gene)	Inborn errors of metabolism (PKU), A T at 6th codon leads to Glu-Val substitution
Chromosomal	Trisomy 21 Down syndrome
Multifactorial	
High heritability	Isolated birth defects (Cleft lip and palate)
Low heritability	Coronary heart disease, COPD
Infectious	Bacterial, viral, and fungal infection
Environmental	Radiation, smoking, alcohol

Source: Khoury et al., 1993

이나 질병의 위험요인이 가족집적성을 보일 때 유전역학연구는 시작된다. 가족집적성이 보일 경우에 우선 가족집적성의 원인을 밝히는 일이 중요하다. 가족집적성의 원인으로 문화적요인(cultural inheritance)과 유전적 요인(genetic inheritance)을 들 수 있다. 예를 들면 담배를 많이 피우는 민족이나 가족에서 폐암 발생이 많이 나타날 수 있으므로 담배로 인해라도 가족집적성이 보일 수 있다. 가족력(family history)과 심장병과의 관계를 본 연구(Ferkins, 1986)에서 혼란변수로서 환경적 요인을 통제하면 할수록 가족력의 의미가 점차 사라짐을 보였다. 이는 환경적요인의 결집으로 가족집적성을 보이는 또하나의 예이다. 그러나 환경적 요인을 통제한 후에도 가족집적성이 계속 남아 있는 경우 유전적 기전(genetic mechanism)을 알아보기 위하여 유전자 분리모형 분석(segregation analysis)를 하게 된다.

유전자 분리모형 분석의 목적은 표현형(phenotype)의 자료가 단일유전자(single gene) 혹은 다수유전자(polygene)에 의해 영향을 받는지를 밝히고자 하는 것이다. 어떤 표현형의 자료에 대해서 전혀 유전적인 정보가 없는 경우에 유전자분리모형 분석은 기초적인 중요한 유전적 기전에 대한 정보를 제공하게 된다. 예를 들면, 단일유전자가 표현형의 변이와 관련이 있을 경우 열성형(dominant), 우성형(recessive), 혼합형(codominant)을 결정할 수 있으며, 이에따른 세가지 유전자형태(mating 혹은 genotype)의 평균을 제시하게 된다.

일단 유전자분리모형분석이 끝나면 유전자 연결분석(linkage analysis)을 통해서 질병과 관련된 후보유전자(candidate gene)나 DNA marker를 결정할 수 있게 된다. 즉, 질병과 관련이 있는 유전자의 염색체상에서의 위치를 파악하게 되는 것이다. 이러한 정보는 곧바로 질병을 진단하는 데에도 사용되지만 분자생물학적인 차원에서 유전자의 탐색에도 결정적인 정보를 제공하게 되는 것이다. 지금까지 설명한 방향이 질병에서 유전자연구로 이르는 유전역학의 하향식 연구(top down)이고 반대로 진행되는 접근방식이 상향식(bottom up)연구이다. 본 고찰에서는 유전자분리모형을 통한 표현형자료의 유전적 기전에 대해서 구체적으로 알아보기로 한다.

Ⅲ. 유전자분리모형 (Segregation Analysis)

유전자분리분석은 기본적으로 인간에서의 멘델의 제 1법칙, 즉, 유전자의 분리법칙을 검증하는 것이다. 예를들면, 자식들에서의 표현형이 멘델의 유전법칙을 따르는지를 알아보는 것으로서 가계자료로부터 구체적인 유전자분리형태를 알아볼 수 있다. 이 기법은 질병과 관계있는 표현형에 영향을 줄 수 있는 유전자분리기전을 확인하는 유일한 방법으로 평가 되고 있다.

가. 목적

유전자분리분석은 표현형의 분포와 변이가 단일로쿠스(locus)에 의해 영향을 받는지를 알아보는 것이다. 여기서 로쿠스는 유전자가 위치하고 있는 곳으로서 최근에, 로쿠스는 유전자와 상호 같은 개념으로 사용되고 있다. 여기서 말하는 로쿠스는 유전자(genetic inheritance)일 수도 있고 또는 환경적인 영향(cultural inheritance)에 의한 결과일 수도 있다. 따라서 일단 단일로쿠스에 의해 설명이 된다면 이것이 실제로 유전자에 의한 것인지를 밝혀야 한다. 이때 유전자에 의한 것인 경우 단일유전자인지, 아니면 몇가지 환경적인 요인의 영향과 결부된 다인형(multifactorial) 모형과 혼합형(mixed) 모형인지를 밝혀게 된다.

나. 유전적 기전(genetic mechanism)의 종류

유전역학에서 최종 밝히고자 하는 것은 표현형의 변이가 멘델유전법칙에 의한 단일유전자(single gene)의 영향을 받는지, 아니면 다수의 유전자(polygene)에 의해 영향을 받는지이다. 이를 위해서는 이밖에 모든 가능한 유전형태를 배제해 주는 방법을 사용한다. 즉, 가능한 유전형태로는 우선 문화적 유전형(cultural inheritance)을 들 수 있는데 순수히 환경적인 요인임에도 불구하고 표현형이 마치 유전에 의한 결과인 것처럼 보이는 경우이다. 앞서 언급한 바와 같이 흡연, 음주, 운동, 식습관 등의 결집으로 인해 질병발생이 집적되어 나타나는 경우이다. 또다른 유전형태로는 다인형 유전형(multifactorial inheritance)으로서 다수의 유전자형(polygene)에다 문화적유전형이 결부된 형태

이다. 실제로 많은 만성질환이 이부분에 속한다. 마지막으로 혼합형 유전형태(mixed model of inheritance)가 있는데 단일유전자형태에다 다인형 유전형이 합쳐진 모형이다.

다. 유전자분리모형에서 사용되는 모수 (model parameter)

유전자 분리모형의 가장 중요한 개념은 표현형의 변이가 유전자에 의해 영향을 받고 있다고 가정하고 이때 유전자의 빈도(q), mating형태에 따른 평균(μ), 분산(σ^2), 유전자의 전이(τ), 가족중 상관성(ρ) 등을 모형에서의 모수로 사용하는 것이다(Khoury, 1993).

유전자의 빈도모수 (frequency parameters): 단일유전자일 경우 인구집단에서 유전자의 빈도는 Hardy-Weinberg equilibrium(Hardy, 1908)을 따르게 된다. 예를들면 대립유전자 A와 B가 있을 경우 빈도모수는 다음과 같이 계산된다. 여기서 $q=1-p$ 이다.

$$\begin{aligned} f(AA) &= p^2 \\ f(AB) &= 2pq \\ f(BB) &= q^2 \end{aligned}$$

유전자형태별 평균 (mean): 단일유전자라고 가정될 경우 부의 유전자 AB와 모의 유전자 AB가 합쳐질 경우 나올 수 있는 가능한 mating 형태로는 AA, AB, BB이고 이것이 멘델의 유전법칙을 따를 경우 각각의 표현형의 평균을 $\mu_1(AA)$, $\mu_2(AB)$, $\mu_3(BB)$ 로 가정할 수 있다. 이때 $\mu_1(AA)$ 와 $\mu_2(AB)$ 를 같은 평균으로 놓을 경우 우성유전 (dominant)모형이 되고, $\mu_2(AB)$ 와 $\mu_3(BB)$ 을 같은 평균으로 놓을 경우 열성유전형(recessive) 모형이 되며, $\mu_1(AA)$, $\mu_2(AB)$, $\mu_3(BB)$ 각각이 서로 다른 평균을 보일 경우 혼합형 유전형 (codominant)이 된다.

전이모수(transmission parameters): 멘델의 모형에 따른 세가지 mating에 따른 구체적인 유전자형태가 부모로부터 자식에게 전이될 확률을 의미한다. 즉, 대립유전자 (allele) A를 부모로부터 자식에게 전이될 확률을 (3x1)벡터 τ 로 표시될 때 세 개의 가능한 부모의 유전자형태에 따른 확률은 다음과 같다.

Parental genotype P (transmitting allele A)

AA	$\begin{bmatrix} 1 \\ 1/2 \\ 0 \end{bmatrix} = \tau$
AB	
BB	

즉, 단일유전자가 존재하면서 멘델의 유전법칙을 따른다면 전이확률은 $\tau_1(1.0)$, $\tau_2(0.5)$, $\tau_3(0.0)$ 가 된다(Elston, 1980). 이러한 전이모수는 유전자의 유병률과 같은 것으로 가정할 때도 있고 유전자분리모형에서 표현형의 분포에 따라 추정되어질 수도 있다.

표현형 변이의 분산 (variance): 유전에 의한 것과 환경적인 요인에 의한 분산이 합쳐진 전체분산(σ^2)이 모수로서 포함되어진다. 이러한 분산은 나중에 유전율을 계산할 때 분모로서 사용된다.

가족중의 상관관계 (familial correlation): 배우자중의 상관관계를 나타내는 모수가 유전자분리모형에 포함될 수 있다. 주로 환경적인 영향을 나타내는 배우자간 상관관계(ρ_{sp} , spouse) 그리고 유전적인 영향을 암시하는 부모-자식 상관관계(ρ_{po} , parent-offspring), 그리고 자식들간의 상관관계(ρ_{sib} , sib-ship)가 있을 수 있다. 더 구체적으로 부와 자식(ρ_{fo}), 모와 자식(ρ_{mo})간의 상관관계까지도 구분하여 볼 수 있다.

라. 유전자 분리모형의 종류 (mode of inheritance)

1) 일반적 모형 (general model)

표현형의 전체변이를 Y라고 놓을 때 다음과 같은 식 1을 일반적 모형이라고 한다.

$$Y = p + \mu_1 + \mu_2 + \mu_3 + \sigma^2 + \tau_1 + \tau_2 + \tau_3 + \rho_{sp} + \rho_{po} + \rho_{sib} \quad \text{식 1}$$

식 1은 앞서 설명한 유전자분리모형에서 사용되는 모든 가능한 모수가 포함되어진 상태로서 표현형의 변이를 가장 잘 설명할 수 있는 상태라고 보는 것이다. 다음 단계로서 여러 가지 모수들 중에서 목적에 따라 제한된 모형 (restricted model)을 만들어 일반적 모형과 비교 검토하여 보는 것이다. 이때 물론 환경적인 영향을 배제하기 위하여 그동안 역학적인 연구 결과에서 표현형의 혼란변수(confounding vari-

able)라고 알려진 변수, 예를들면, 연령, 흡연, 비만도, 음주 등을 통제해준 표현형을 유전자분리모형의 전체 변이 즉, Y로 사용한다.

2) 다수유전자모형 (polygene model)

유전자분리모형중 가장 간단한 모형중의 하나이다. 즉, 보통 기존의 역학에서 표현형을 설명하는 대표값인 평균과 분산으로만 이루어진 단일평균모형(unimodel)이 한 예이다. 즉, 여러개 유전자의 작은 영향들이 부가적으로 모여서 마치 하나의 평균을 이루는 것처럼 보이는 경우이다. 물론 이것은 유전자 없는 경우에도 단일평균을 보일 수 있는 것이다. 따라서 가족중 상관관계 도수를 단계적으로 포함시켜봄으로서 환경적인 영향과 유전적인 영향을 알아볼 수 있다. 이때 부모-자식간의 상관관계 ρ_{po} 를 이용하여 유전율 (heritability)을 다음과 같은 공식에 의해 계산할 수 있다(Demenais, 1989).

$$\text{유전율 (heritability, } h^2) = 2 \cdot \rho_{po} \cdot (\sigma^2 / \sigma_e^2)$$

식 2

여기서 σ_e 는 표현형의 전체변이 즉, 유전요인과 환경적요인에 의한 분산을 의미한다. σ^2 는 평균과 분산을 포함하여 가족중 주로 환경적 영향에 의한 배우자간 상관관계와 유전에 의한 부모-자식간의 상관관계를 포함한 모형에서의 분산이다. Table 2의 모형 3

의 경우에서 부모-자식간의 상관관계 0.18를 이용하면 약 36%의 유전율을 산출할 수 있다(Coresh, 1993). 단일평균모형을 일반적 모형과 비교하여 검정한 결과 통계학적으로 유의하게 나오면 단일평균모형은 일반적모형과 차이가 있다. 즉, 유전역학적인 면에서 이 표현형을 단일평균모형으로 설명하는 것은 옳지 않다는 제안을 하게 된다.

3) 단일유전자형 모형 (major gene model)

유전자분리모형의 가장 중요한 목적은 표현형의 자료에서 단일유전자에 의한 영향이 있는지의 여부를 밝히는 일이다. 단일유전자의 경우 세가지 가능한 mating 형태의 각각의 평균 ($\mu_1(AA)$, $\mu_2(AB)$, $\mu_3(BB)$)을 나타내는 도수를 포함한다고 하여서 세개의 평균으로 구성된 모형 (three distribution)이라고도 한다. 또한 단일유전자가 멘델의 유전자 전이확률을 따른다고 가정하여 전이 도수 (transmission parameter) $\tau_1(1.0)$, $\tau_2(0.5)$, $\tau_3(0.0)$ 를 포함한다. 또한 가족중 상관관계 계수도 포함할 수 있다. 보통, 단일유전자형 모형에서는 유전율의 계산이 의미가 없게 나올 수도 있다.

4) 환경요인형 모형 (environmental model)

이 모형은 확장된 다수유전자모형이라고도 하며 단일유전자형 모형과 다른점은 유전자 전이 확률을 멘델리언 질환 $\tau_1(1.0)$, $\tau_2(0.5)$, $\tau_3(0.0)$ 에서 비 유

Table 2. Results of REGC analysis of apoB data on 116 families ascertained through the Johns Hopkins CAD family study

Model	qL	μ_{LL}	μ_{LH}	μ_{HH}	σ^2	τ_{LL}	τ_{LH}	τ_{HH}	ρ_{sp}	ρ_{po}	$-2ln(L)$	X^2
1. Unimodel	(1.0)	150.3			1.324				(0)	(0)	8,342.1	46.1**
2. Unimodel	(1.0)	150.4			1.323				0.22	(0)	8,333.1	53.1**
3. Unimodel	(1.0)	150.7			1.328				0.24	0.18	8,299.3	13.3**
4. Major gene	68%	129.0	161.8	199.9	813	(1.0)	(0.5)	(0.0)	0.34	(0)	8,293.3	7.3
5. Major gene	69%	130.1	162.2	200.0	851	(1.0)	(0.5)	(0.0)	0.34	0.02	8,293.2	7.2
6. Sporadic	71%	127.6	166.9	208.4	671	=qL	=qL	=qL	0.46	(0)	8,320.4	34.4**
7. Sporadic	47%	136.9	137.0	185.0	930	=qL	=qL	=qL	0.37	0.18	8,290.9	4.9
8. General	74%	126.4	168.0	209.7	706	0.80	0.60	0.42	0.50	0.12	8,286.0	

ApoB adjusted for: age, sex, age², sex*age, sex*age², body mass index, alcohol consumption, and cigarette smoking. () indicates the parameter was fixed. *p<0.05 **p<0.001

Source: Coresh et al., 1993

전적인 전이확률인 유전자 빈도(q)나 다른 전이확률을 이용하는 것이다. 이 모형 역시 세가지 가능한 mating 형태의 각각의 평균을 나타내는 모수를 포함한다고 하여서 세 개의 평균으로 구성된 모형(three distribution) 이라고도 한다.

마. 유전자분리모형의 평가

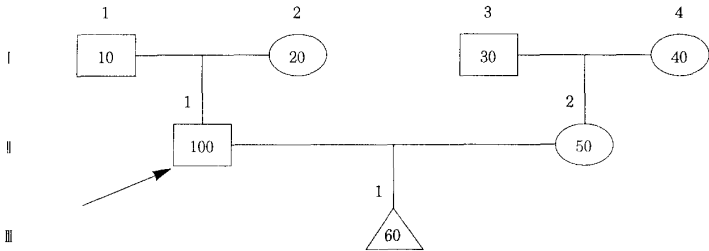
앞서 설명한 몇 개의 유전자분리모형 중에서 연구하고자 하는 표현형의 변이에 가장 적합한 모형을 찾는 일은 항상 중요한 과정중의 하나이다. 최근에 Case Western Reserve University에서 개발한 SAGE (statistical analysis of genetic epidemiology, 1996)라는 분석패키지를 사용하면 쉽게 유전자분리모형 분석이 가능하게 된다. 표현형이 연속형변수인 경우 REGC를 사용하고, 이분형인 경우는 REGDL를 이용한다. 일반적모형과의 통계적인 차이 검증을 위해서는 maximum likelihood ratio와 Akaike's information criteria (AIC)를 이용한다(Snieder, 1997). AIC는 카이제곱값 - 2

(자유도 즉, 모형에 포함되어진 모수의 수)로 계산되며, 모형의 적합도와 절약형모형(parsimony)을 선택하는데 척도로 사용된다. 물론 이때 분석되는 자료는 가계자료 (pedigree data)가 필요하고 각 가계구성원의 표현형에 대한 분석이 우선되어야 한다. 기본적으로 유전역학에서 사용되는 가계자료 형태와 자료입력 방법은 Fig. 2와 같다.

바. 관상동맥질환의 위험요인의 유전자분리분석 결과

관상동맥질환의 위험요인으로 알려진 일부 표현형에 대한 그 동안의 유전자분리 분석을 한 연구결과를 요약하면 Table 3과 같다. 수축기혈압, 공복시 인슐린과 혈당, 노산, 중성지방, 그리고 Apo AII의 경우는 다수 유전자모형에 의해 영향을 받고 있으며, 총 콜레스테롤, LDL, ApoAI, ApoB의 경우 단일유전자형과 다수유전자모형에 의해 영향을 받는 것으로 정리되고 있다(Sing, 1990).

한 표현형에 대해서 단일유전자형과 다수유전자형이 동시에 존재하는 것으로 평가되는 경우에는 분석



Study	Family	Ind' ID	Dad' ID	Mom' ID	Sex	Height	SBP	DBP	Cholesterol
KMICFS	00001	100	10	20	M	170	122	80	170
KMICFS	00001	50	30	40	F	159	120	78	170
KMICFS	00001	10			M	167	120	70	142
KMICFS	00001	20			F	150	120	88	200
KMICFS	00001	30			M	169	140	85	212
KMICFS	00001	40			F	161	120	98	245
KMICFS	00001	60	100	50	N

Fig. 2. Example of pedigree data used in segregation analysis

Table 3. Evidence for the segregation of a single gene with major effects from selected pedigree studies

Trait	Significant contribution of	
	Single	Polygene
	Locus	Factors
Systolic blood pressure	No	Yes
Fasting insulin	No	Yes
Fasting glucose	No	Yes
Uric acid	No	Yes
Triglycerides	No	Yes
Total cholesterol	Yes	Yes
Low density lipoprotein C	Yes	Yes
High density lipoprotein C	Yes	Yes
Apolipoprotein AI	Yes	Yes
Apolipoprotein AII	No	Yes
Apolipoprotein B	Yes	Yes

Source: Sing et al., 1990

에 사용된 가계자료들을 두 유전자형태에 따라 분류할 수 있다. 이때 서로 다른 유전적 기전을 갖는 가계군과 환경적요인과의 관련성을 보는 것, 그리고 최종적으로 질병발생에는 어떤 차이가 있는지를 알아보는 것은 앞으로 유전자분리분석에서 중요한 연구과제로 남을 것으로 생각된다.

IV. 요약 및 결론

유전역학은 인구집단에서 질병발생에 환경적요인과 유전적 요인의 역할과 상호작용을 연구하는 분야이다. 유전자분리분석은 질병이나 질병과 관계있는 위험요인이 멘델의 유전법칙에 의해 전이되는지에 대한 통계학적 증거를 제공하고 있다. 이 기법은 유전인자에 관한 정보와 함께 이루어질 때 질병발생 위험요인의 유전적 기전에 대한 보다 자세한 이해를 할 수 있게된다. 그동안 인구집단을 대상으로 체계적인 역학연구를 통해 질병발생과 관련있다고 밝혀진 위험요인들은 많이 있으나 유전적 기전에 대한 연구는 안되어 있는 상태이다. 따라서 이러한 질병이나 질병발생의 위험요인들이 유전자에 의해 영향

을 받고 있는지를 우선적으로 밝혀주는 유전역학연구는 역학은 물론 분자생물학적인 차원에서의 유전학연구에도 귀중한 정보를 제공하게 되는 것이다. 특히 최근에 분자생물학의 급속한 발전과 함께 유전자의 검사가 쉬워짐에 따라 유전역학에서의 유전자 분리모형 분석은 더욱 활기를 얻을 것으로 기대되며, 동시에 유전인자와 환경인자를 포함한 유전역학적 접근은 만성질환의 발생을 포괄적으로 이해하는데 도움을 줄 것으로 생각된다.

참고문헌

- Marmot MG. Life style and national and international trends in coronary heart disease mortality. *Postgraduate Med J* 1984;60(699):3 8.
- Burke GL, Sprafka JM, Folsom AR. Trends in CHD mortality, morbidity and risk factor levels from 1960 to 1986: the Minnesota Heart Survey. *Intern J Epidemiol* 1989;18(Suppl 1):S73 S81.
- Morton NE, Chung CS (eds). *Genetic epidemiology*. NewYork: Academic press, 1978, pp 3 11.
- Perkins KA. Family history of coronary heart disease: is it an independent risk factor? *Am J Epidemiol* 1986;124(2):182-194.
- Khoury MJ, Beaty TH, Cohen BF. *Fundamental of genetic epidemiology*. Oxford University Press, 1993.
- Hardy GH. Mendelian proportions in a mixed population. *Science* 1908;28:49-50.
- Elston RC, Stewart JH. A general model for the genetic analysis of pedigrees. *Human Heredity* 1980;21:523-542.
- Demenais FM, Bonney GE. Equivalence of the mixed and recessive models for genetic analysis I. (published erratum appears in *Genet Epidemiol* 1990;7(1):103) *Continuous traits*. *Genetic Epidemiol* 1989;6:597-617.
- Coresh J, Beaty TH, Kwiterovich PO. Inheritance of plasma Apolipoprotein B level in families of patients undergoing coronary arteriography at an early age. *Genetic Epidemiol* 1993; 10:159 176.
- SAGE (statistical analysis of genetic epidemiology) version 2.2. Case Western Reserve University, 1996.

Snieder H, van Doornen LJ, Boomsma DI. The age dependency of gene expression for plasma lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *Am J Human Genetics* 1997;60(3):638-650.

Sing CF, Kaprio J, Perusse L, Moll PP. Genetic differences in risk of disease within and between populations. *World Rev Nutr Diet* 1990;63:220-235.

=Abstract=

Segregation Analysis in Genetic Epidemiology

Sun Ha Jee

*Department of Epidemiology and Disease Control,
Graduate School of Health Science and
Management, Yonsei University*

Genetic epidemiology is an emerging field with diverse interests, one that represents an important

interaction between the two parent disciplines: genetics and epidemiology. Segregation analysis was originally designed to test whether or not an observed mixture of phenotypes among offspring is compatible with Mendelian inheritance. Over the years, segregation analysis has broadened to encompass, but the ultimate goal is the same: to test for compatibility with Mendelian expectations by estimating parameters of a given model of inheritance.

Segregation analysis tests explicit models of inheritance on family data. The analytic strategy relies heavily on fitting genetic models, along with a few arbitrary nongenetic models, and selecting the model that best explains the data. While showing an adequate fit to a genetic model of inheritance in a single data set does not constitute proof that a trait or disease is in truth under genetic control, it may be considered strong statistical evidence. Even though segregation analysis has its limitations, it remains a powerful tool for identifying genetic mechanisms that may control traits associated with disease or contribute to disease risk.