

사상체질유형과 ACE(angiotensin converting enzyme) 유전자 Type(polymorphism)과의 상관관계

최승훈* · 임용빈* · 이준우* · 김홍열** · 강철훈**

Relationship Between The Sasang Constitution and Ace Polymorphism

Choi S.H. · Yim Y.B. · Rhee J.W. · Kim H.Y. · Kang C.H.

Department of Pathology, College of Oriental Medicine, Kyunghee University,

*Institute of Oriental Medicine, Kyunghee University.

Sasang Constitutional Medicine focuses on the different constitutional manifestations of the individual's nature and emotions. The nature and emotions drive the ascending and descending of Qi in the body. And this dynamics of the Qi's ascent and descent shapes the different types of structures, functions and temperaments.

Although Sasang Constitutional Medicine has many advantages, its diagnosis of the constitution still depends on the doctors' own idea and has no objective identification. So many doctors in Korea have been trying to solve this problem. Recently, there are several efforts to find out the relationship between genetic information and constitution.

By the way, May, 1998 there is a astonishing report about the gene which determines the human performance, that is ACE(angiotensin converting enzyme). And it suggests that the I allele was associated with improved endurance performance. ACE has three genotype including II, ID and DD. "I" means insertion and "D" means deletion.

* 경희한의대 병리학교실

** 경희대학교 한의학연구소

We determined the type of the Sasang constitution with QSCC II questionnaire and the one's ACE genotype with PCR of the 127 people and we discovered the relationship between the constitution and the ACE genotype. The result is as follow.

Among 39 people who have the II genotype, 7(18%) belong to Taeum(Taiyin), 9(23.1%) belong to Soyang(Shaoyang) and 23(59%) belong to Soeum(Shaoyin). Among 62 people who have the ID genotype, 18(29%) belong to Taeum(Taiyin), 21(33.9%) belong to Soyang(Shaoyang) and 23(37.1%) belong to Soeum(Shaoyin). Among 26 people who have DD genotype, 11(42.3%) belong to Taeum(Taiyin), 4(15.4%) belong to Soyang(Shaoyang) and 11(42.3%) belong to Soeum(Shaoyin).

This data indicates that there are implicable relationship between the Sasang constitution and ACE genotype. Especially people who have II genotype have much possibility to be a Soeum(Shaoyin) person (59%) and Soyang(Shaoyang) person have less possibility to have DD genotype (15.4%).

With this conclusion, we suggest further study of relationship between the Sasang constitution and ACE genotype and we think that other polymorphism can be a candidate of the partner of Sasang constitution.

I. 서 론

사람들의 얼굴모습이 다른 만큼이나 체질은 천차만별이라고 할 수 있다. 체질은 유전적, 후천적으로 형성되며, 그 기능, 형태 및 심리적으로 표현되는 비교적 안정된 개체의 특성이다.¹⁾ 동서고금을 통하여 체질에 관한 견해는 다양하게 전개되어 왔으며, 의학사상 이제마의 사상체질의학은 가장 성공적인 체질론으로 인정되고 있다. 그의 체질학을 적용하기 위해서는 체질의 정확한 분류가 필요한데, 사상체질의 객관적인 분류는 여전히 학계의 숙제로 남아 있는 실정이다.

그동안 체질 진단의 객관화 연구는 다양하게 진행되었으며, 첫째 형태학적 객관화연구, 둘째 QSCC 설문지를 이용한 심성의 객관화연구, 셋째 진단기기를 이용한 객관화연구, 넷째 체질병증의 객관화연구 등으로 요약되어질 수 있다.

최근 유전자분석을 통한 사상체질유형의 객관화연구가 시도되고 있는데 유전자분석에 의한 체질의 객관화연구는 체질이 유전된다고 하는 측면에서 매우 흥미로운 주제이며, 이에 관한 연구로는 한국한의학연구원의 '유전자분석법에 의한 사상체질 진단의 객관화 연구'라는 연구보고서가 있다. 그 가운데 '체질의학의 유전학적 검토'라는 내용에서 유전자 지문법에 사용되는 유전자를 대상으로 allele distribution을 조사·작성하여 사상체질과의 상관성을 살펴본 바 있다.

1998년 5월 『Nature』에 인간의 지구력에 강하게 영향을 미치는 유전자(angiotensin converting enzyme(ACE)라는 효소를 생산하는 유전자)가 보고되었다. 이 ACE enzyme을 생산하는 ACE 유전자는 그 유전자 type에 따라 II, ID, DD의 세 가지로 나뉘는데, 이들 유전자 type이 인간의 지구력에 서로 다른 영향을 미친다는 것이다.

본 연구팀은 인간의 신체적 행위에 영향을 미치는 ACE 유전자type과 사상체질유형 사이에 상관관계가 있을 것으로 추정하고, 그를 확인코자 하였다. 이를 위하여 먼저 QSCCⅡ설문지를 이용하여 사상체질을 결정하였으며, 그리고 나서 구강상피세포에서 DNA를 얻어 PCR로 증폭하여 ACE 유전자 type을 확인한 결과, ACE 유전자 type과 사상체질 유형간에 유의한 관계를 발견하였기에 이에 보고하는 바이다.

Ⅱ. 실험 방법

*검사 대상

상지대학교 한의과대학 수련의	16명
S건설 직원 & KAIST 대학원생	38명
경희대 한의과대학 본과 2년	73명

1. 사상체질 검사

Sample의 사상체질은 QSCCⅡ program을 이용하여 설문지 답변을 입력해서 구하였다.

2. ACE 유전자 검사

1) Sampling

성냥개피를 이용하여 구강내 상피세포를 2~3회 긁어 1.5ml Eppendorf tube(증류수 500 μ l가 담긴)에 풀어주도록 하였다.

2) DNA extraction

1.5ml Eppendorf tube에 담겨진 sample들을 13,000rpm, 1분간 1차 원심분리한다. 동일량의 멸

균 증류수를 넣고 강하게 vortex 후 다시 동일한 조건으로 원심분리한다. 상층액을 Microsuction기(Helix사)로 조심스럽게 제거하고 남은 침전물에 5% chelex(Biorad) 용액 200 μ l를 넣어준 다음 살짝 vortex하고 100 $^{\circ}$ C 끓는 물에서 10분간 끓인다. 10분간 끓인후 13,000rpm에서 5분간 원심분리하고 상층액에서(깊이 1mm정도) DNA용액 1~5 μ l사 용한다.

3) PCR(polymerase chain reaction)²⁾

PCR을 위한 primer는 다음과 같은 염기서열³⁾을 갖는 것을 이용하였으며 합성은 (주)제노텍에서 하였다.

ACE1 5'-CATCCTTTCTCCCATTCTC-3'

ACE2 5'-TGGGATTACAGGCGTGATACAG-3'

ACE3 5'-ATTTTCAGAGCTGGAATAAAATT-3'

PCR 반응액은 전체 25 μ l로 하여 10 \times PCR buffer(Tris(pH9.0)750mM, Ammonium sulfate 150mM, BSA 1.25mg/ml, MgCl₂ 25mM) 2.5 μ l, 10mM dNTP 0.5 μ l, ACE1(10pmole) 2.0 μ l, ACE2(10pmole) 0.7 μ l, ACE3(10pmole) 2.0 μ l, Taq(5unit/ μ l) 0.3 μ l, UNG (1unit/ μ l) 0.5 μ l, 추출된 DNA 5.0 μ l, D·W 11.5 μ l를 0.2 ml PCR tube에 섞어준 후 반응시켰다.

PCR 온도조건은 UNG(uracil-N-glycosylase)를 첨가한 연유로 50 $^{\circ}$ C, 3분 반응시킨 다음 95 $^{\circ}$ C, 3분 반응시켰다. Cycle 반응은 94 $^{\circ}$ C 30sec, 55 $^{\circ}$ C 30sec, 72 $^{\circ}$ C 30sec를 35회 실시하였으며 마무리 반응은 72 $^{\circ}$ C에서 3분간 실시하였다. 사용된 PCR기기는 Perkin Elmer 9600이다.

4) PCR 결과의 확인

PCR 반응이 끝난후 증폭된 ACE DNA의 확인 4% Agarose(sekem, BRL) gel을 제조하여 0.5×TBE buffer하에서 전기영동을 실시하였다. (agarose 제조시 EtBr은 미리 첨가하였다.) 20min정도 running한 후 polaroid camera로 결과를 transilluminator상에서 촬영하였다. 그림(1)에서 보이는 것처럼 84bp와 64bp 2개의 DNA band가 나타나는데 C라고 명기된 부분이 없이 2개 band만 보이면 DD type이고 3개 band는 II type, 4개 band는 ID type으로 분류된다.

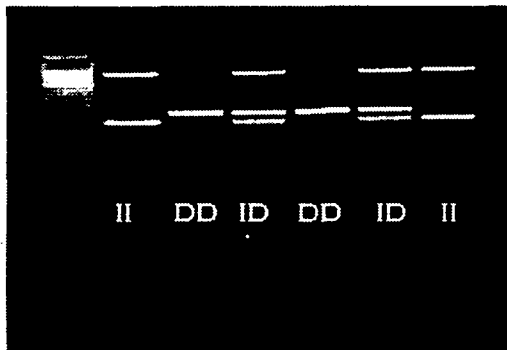


그림 1. ACE 유전자 type

표 1. 사상체질과 ACE 유전자 type과의 상관관계

유전자 체질	II	ID	DD	
태양인	-	-	-	
태음인	7명 (18%)	18명 (29%)	11명 (42.3%)	
소양인	9명 (23.1%)	21명 (33.9%)	4명 (15.4%)	
소음인	23명 (59%)	23명 (37.1%)	11명 (42.3%)	
total	39명 (100%)	62명 (100%)	26명 (100%)	127명

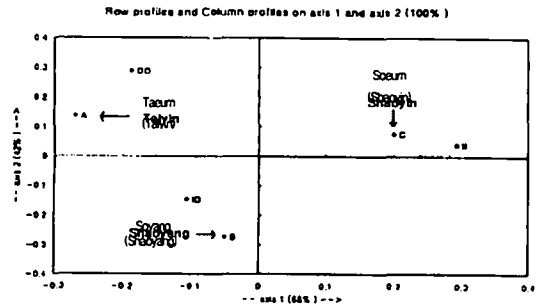


그림 2. ACE 유전자 type과 사상체질유형과의 상관관계

Ⅲ. 실험 결과

실험에 투입된 인원은 다양한 집단으로 구성된 모두 127명으로 표(1)과 같은 결과를 보였다.

뚜렷하게 보이는 결과는 소음인의 경우 II type이 우세하며, 소양인의 경우 DD type이 매우 드물다는 것이다. 통계분석 프로그램의 하나인 대응분석을 이용하여 비교한 결과, 그림(2)와 같은 뚜렷한 관련성을 보였다.

Ⅳ. 고 찰

사상의학의 실제 적용을 위해서 가장 중요한 것은 체질의 감별이라고 할 수 있을 것이다. 이제마가 제시한 체질 진단의 요점은 體形氣像·性質材幹·容貌詞氣·病證藥理⁴⁾의 4가지로 요약된다. 이제마는 이러한 특성들을 종합적으로 판단하여 다양한 체질을 감별하였다. 체질진단의 편의성을 위하여 다양한 방

법들이 제시되었지만, 체질이 어느 한 가지 단편적 요소에 의해 결정될 정도로 단순하지 않기 때문에, 현재까지 체질을 정확하게 진단할 수 있는 방법은 아직 없는 실정이다.

하지만 이제마가 제시한 體形氣像·性質材幹·容貌詞氣·病證藥理라고 하는 체질의 판단 기준도 실제 환자를 진단하는 과정에서 의사의 주관성을 배제시킬 수 없기 때문에 체질 진단의 객관성을 확보하기 위한 노력은 그간 사상의학 연구의 가장 큰 관심거리였다고 할 수 있다. 체질 진단의 객관화 연구는 다양한 방면에 걸쳐 이루어졌다. 그 내용을 구체적으로 살펴보면, 첫째 형태학적 객관화연구로 이에 유제척도법, 두부측진법, 두면부의 형태학적 특징의 정량화 등이 있으며, 둘째 QSCC설문지를 이용한 심성의 객관화연구, 셋째 적외선체열촬영진단기, EAV, 희수식 맥진기, 양도락, 홍채진단기, 유전자 분석 등 진단기기를 이용한 객관화연구와 넷째 체질 병증의 객관화연구 등이 있다.⁵⁾

또한 최근 유전자분석에 의한 체질의 객관화연구는 체질이 유전된다는 측면에서 상당히 흥미로운 주제이며, 이에 관한 연구로는 한국한의학연구원의 '유전자분석법에 의한 사상체질 진단의 객관화 연구'가 있다. 그 가운데 '체질의학의 유전학적 검토'라는 내용에서 유전자 지문법에 사용되는 VNTR인 MCT 118과 STR 중 3종의 locus(THO1, vWA, CSF1PO)를 대상으로 allele distribution을 조사·작성하여 사상체질과의 상관성을 살펴본 바 있다. 그 논문의 서두에서 '사람의 모든 형질은 유전자의 정보에 따라 나타나는 것이며 사상의학에서 제시하는 체질적 속성 역시 유전자가 지닌 형질에 내재되어 있는 속성이라 할 수 있다'고 하여 체질의학의 유전학적 검토에 대한 당위성을 분명히 밝혀 놓고 있다.⁶⁾ 그리고 조는 '성정은 정신과 육체적 요소를 포

괄한다는 의미에서 보면 선대의 다양한 형질이 유전된다고 볼 수 있고, 그런 다형성을 기준으로 4분화시킨 것이 사상체질이다. 따라서 사상체질이 성정에 의해 규정되었다면 성정은 여러 유전형질의 총합으로 정의할 수 있으므로 성정, 즉 체질은 유전된다고 볼 수 있다.'고 하여 체질이 유전됨을 주장하였고 '유사한 기능성 유전자들의 조합들이 있고, 또 이들을 계통적으로 묶어주는 보다 상위의 조합들이 점점 계열화 된다면 결국 애노회락지기라는 4가지 기능으로 대별될 수 있다.'고 하여 유전자의 발현과 성장과의 연결에 대한 가정을 제시하고 있다.⁷⁾

그러나 유전자와 체질의 상관관계를 추구하는 과정에서 유념해 두어야 할 사실은 인간의 DNA는 30억개의 염기배열로 이루어지고 있으며, 특히 1989년에는 700개 이상의 유전자의 위치가 특정한 염색체상에 결정되었다는 사실이 알려진 바 있다. 즉 수많은 유전자중에서 어떤 유전자를 위주로 사상체질과 연계를 시켜나갈 것인지에 대한 구체적인 제시가 없으면 유전자와 체질과의 관계는 호기심으로만 끝나고 말 것이다. 유전자 지문법에 사용되는 유전자들은 그 다형성에 의미는 있을지 모르지만 그들 유전자형질의 발현이 의미가 없으므로 단순히 감별을 위한 감별에 지나지 않는다고 볼 수 있다.

1998년 5월 『Nature』에 인간의 지구력에 강하게 영향을 미치는 유전자가 보고되었는데, 이는 angiotensin converting enzyme(ACE)라는 효소를 생산하는 유전자이다. 이 ACE enzyme을 생산하는 ACE 유전자는 그 유전자 type에 따라 II, ID, DD의 세가지로 나뉘는데, 이들 유전자 type이 인체의 지구력에 각기 다른 영향을 미친다는 것이다. 이 논문에서는 이를 증명하는 두가지 실험이 보고되었는데, 첫째 실험은 7,000미터가 넘는 산을 산소보조기 없이 등정한 33명의 영국인 남성 등산가중에서

25명을 찾아 그들의 ACE type을 검사하고 1,906명의 심혈관 질환이 없는 영국인 남성과 유전자 분포를 비교한 결과, 일반인에 비해서 등산가에서 II type이 현저하게 많고 반면에 DD type은 거의 없었다. 더구나 8,000미터가 넘는 산을 등정한 15명의 등산가중에는 II type이 6명이고 ID type이 9명으로 DD type은 한 명도 없었다. 둘째 실험은 영국 군대로 선발된 123명의 코카서스인의 ACE 유전자 type에 의해 이루어졌다. 이들 중에서 78명이 10주의 신체단련 프로그램에 통과했으며 15kg의 바벨을 팔을 구부린 채로 들고 얼마나 버티는 지를 훈련기간의 시작과 끝에 각각 평가했는데 훈련기간이 시작할 때는 유전자 type과 상관 없이 평균 119.8 ± 6.2초를 버텼는데 반해 훈련기간이 끝날 때는 II type과 ID type에서는 각각 79.4 ± 25.2, 24.7 ± 8.8초가 증가하여 현저한 향상을 보인 반면에 DD type에서는 7.1 ± 14.9초가 증가하여 큰 향상이 없었다. 향상한 정도만 비교해 보면 II type이 DD type에 비해 11배나 증가한 것이다.⁸⁾

한편 DD유형으로 분류된 사람들은 무리한 훈련이나 운동으로 몇 개월이 지난 후 좌측심실이 커지는 것이 발견되었으며 이는 심장질환으로 사망할 확률이 높다고 밝혔다.

이 ACE enzyme을 생산하는 유전자 type에는 두가지가 있는데, 250 base pair의 DNA fragment의 존재의 유무에 의해, I(insertion) type, D(deletion) type으로 나누고 이들이 이루는 유전자 type은 II, ID, DD의 세가지가 된다. 이들 유전자 type은 ACE를 생산하는 양과 관계가 있는데, II type은 ACE를 가장 적게 생산하고, DD type은 ACE를 가장 많이 생산하며 ID type은 중간 정도이다.⁹⁾

인체의 간에서 만들어진 Angiotensinogen 은

renin이라는 효소에 의해 Angiotensin I으로 변하고 ACE에 의해 Angiotensin II로 다시 전환된다. Angiotensin I은 inactive(불활성) form이며 Angiotensin II는 active(활성) form이다. Angiotensin II의 기능은 혈관의 확장과 축소에 관여하는 것으로 알려져 있으며 각 조직마다 조금씩 차이가 있다. 궁극적으로 심장의 기능에 영향을 주고 있으며 Angiotensin Converting Enzyme은 혈관상피 세포에 부착되어 있다가 일종의 signal transduction에 의해 세포내의 Angiotensin II의 증가를 유발시킨다.

Endocrine renin-angiotensin system은 혈액 순환의 조절에 중요한 역할을 담당하는데, ACE는 vasodilator kinins를 degrade시키고 angiotensin I을 angiotensin II로 바꾸는 역할을 한다. 더욱이 국소 renin-angiotensin system은 tissue growth에 영향을 미치는데, ACE 유전자 type중에서 D type이 I type에 비해서 tissue ACE의 높은 활동성과 연관이 있다. 특히 육체적 훈련에 의해 좌측심실의 크기가 증가하는데, 이는 ACE 유전자 type과 높은 상관성을 가지며, 좌측심실 비대는 DD type에서 빈번하게 나타났다.¹⁰⁾

한편 사상체질유형중에서 순환기가 약한 체질은 태음인으로 알려져 있는데, 『東醫壽世保元』에서는 “太陰人, 恒有怯心. ……若怯心至於怕心則, 大病作而怔忡也. 怔忡者, 太陰人病之重證也” 라 하였으며, 송은 그의 알기쉬운 사상의학에서 ‘태음인은 호흡기와 순환기 기능이 약해서 심장병, 고혈압, 중풍, 기관지염, 천식 등에 걸리기 쉽다, 또 습진, 두드러기와 같은 피부질환이나 대장염, 치질, 노이로제 등도 유의해야 할 질병으로 꼽는다.’고 하였다.¹¹⁾

본 연구에서는 인간의 신체적 행위에 영향을 미치는 ACE 유전자type과 사상체질유형 사이에 관련이

있을 것으로 추정하고 127명을 대상으로 하여 QSCCⅡ설문지를 이용한 사상체질유형과 ACE 유전자 type의 결과를 비교하였다.

ACE 유전자를 PCR하는데 있어서 문제는 4% agarose gel을 사용해야 하는 어려움이다. 4% gel은 제조하기가 어렵고 고가의 시약을 많이 사용해야 하기 때문이다. 앞으로는 적은 농도의(2%미만) agarose gel상에서 결과를 확인할 수 있도록 해야 될 것이다.

또한 현재 3종류의 ACE 유전자 type에 국한하지 말고 각각의 유전자에 대한 더 세밀한 분석, 즉 sequencing과 같은 염기서열분석을 실시한다면 특정부위의 돌연변이나 결실로 인한 새로운 체질의 그룹도 가능하다. 데이터에는 쓰지 않았으나, 최근 병리학교실에서 밝혀진 새로운 type의 ACE 유전자는 이러한 내용에 흥미를 더하는 일이라 할 수 있다.

QSCCⅡ설문지는 피검자의 고의성, 이해 미숙 등의 이유로 다소 신뢰도에 문제가 있기는 하지만, 현재까지 사상의학회에서 공인하고 있는 유일한 객관적인 판단기준이다. 그럼에도 불구하고 실험결과에서 보이는 것처럼 ACE 유전자 type과 사상체질유형과의 관련정도는 매우 유의한 것으로 나타났다. 이는 ACE 유전자 type에 대한 검사가 인체의 유전자에 대한 검사이므로 체질유형판단을 위한 매우 객관적인 지표가 될 수 있음을 보여주는 것이다.

결론적으로 ACE 유전자 분석을 사상체질분류에 도입하는 것은 보다 객관적인 사상체질분류를 위해 도움이 될 뿐만 아니라, QSCCⅡ설문에 부적합한 청소년과 외국인의 체질분류에 도움을 줄 것이다. 동시에 사상체질유형과 특정 유전자와의 상관관계가 있음이 밝혀짐에 따라 객관화를 통한 사상의학의 체계화에 결정적인 기여를 할 수 있으리라 사료된다.

V. 결 론

127명에 대한 QSCCⅡ설문지와 ACE 유전자 type을 검사하여 그 상관관계를 조사한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

첫째, II type에는 소음인이 59%로 비교적 많은 것으로 나타났다.

둘째, 소양인은 DD type이 15.4%로 나타나 상호관련이 비교적 적은 것으로 나타났다.

셋째, 태음인과는 DD type이 상관관계가 비교적 높은 것으로 나타났다.

이상의 결론을 통해서 우리는 사상체질유형과 ACE 유전자 type은 상호 비교적 높은 관련성을 가지는 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. 최승훈, 내경병리학, 통나무출판사, pp237, 개정판, 1995.
2. Gelfand D.H., and T.J. White, Thermostable DNA polymerase, PCR protocols, pp. 129~141, Academic Press, San Diego, 1990.
3. A. E. EVANS et al., Polymorphisms of the angiotensin-converting-enzyme gene in subjects who die from coronary heart disease, QJM vol.87 p211~214, 1994.
4. 전국 한의과대학 사상의학교실, 사상의학, 집문당 p129-131, 1997

5. 송일병, 사상체질진단의 객관화 연구에 대한 현황 및 전망, 사상의학회지 Vol.10 No.1 p1~11, 1998.
6. 조황성 외, 유전자 분석법에 의한 사상체질진단의 객관화 연구, 한국한의학연구원 보고서, p63~104, 1997
7. 조황성, 사상체질과 유전학, 사상의학회지 Vol. 10, No.1. p13~24, 1998.
8. H. E. Montgomery et al, Human gene for physical performance, NATURE, vol 393, p 221~222, 1998.
9. Brigitte Rigat et al, An Insertion/Deletion Polymorphism in the Angiotensin I-converting Enzyme Gene Accounting for Half the Variance of Serum Enzyme Levels. J. Clin. Invest., vol 86, 1343~1346, 1990.
10. Hage E. Montgomery et al, Association of Angiotensin-Converting Enzyme Gene I/D Polimorphism With Change in LV Mass in Response to Physical Training, Circulation vol96, No3, 1997.
11. 송일병, 알기쉬운 사상의학, 사상사, p87, 1996.