

# 太陰人, 少陽人, 少陰人別 Cytochrome P450 유전자의 2D6, 2C9, 1A2 DNA 부위에 대한 SNPs과 Haplotype에 관한 연구

박종오 · 임남규<sup>1</sup> · 이용훈<sup>2</sup> · 채희진<sup>3</sup> · 남궁욱 · 김동희\*

대전대학교 한의과대학, 1: (주)파마코디자인, 2: 중앙대학교 통계학과, 3: 연세대학교 인지과학과

## Studies on the SNPs and Haplotype of Cytochrome P450 gene in Tae-eum, So-yang and So-eum persons

Jong Oh Park, Nam Kyoo Lim<sup>1</sup>, Yong Heun Lee<sup>2</sup>, Heui Jin Chae<sup>3</sup>, Uk Namgung, Dong Hee Kim\*

*Department of Pathology, Oriental Medical College, Taejeon University, 1: Pharmacodesign(Inc), 2: Department of Statistics, Chungang University, 3: Department of Cognitive Science, Yonsei University.*

In oriental medicine, human being is classified into four groups according to their body constitution status (tae-yang, tae-eum, so-yang, and so-eum persons) considering the differences in function of internal organs and characteristics. Four body constitution, called "sa-sang" has been recognized as an important factor for diagnosing the patients before medical treatment. Yet, the criteria to divide body constitutions or its scientific principle are not clearly defined. As an initial effort to elucidate biological principles underlying four body constitution groups, we studied genetic variations among three constitution groups (tae-eum, so-yang, and so-eum persons). Noting distinct responses to ingested food and administered drugs among three groups, SNPs and haplotype experiments were performed in 2D6, 2C9, and 1A2 DNA regions of the cytochrome P450 gene. Significant variability in SNPs types was found in 2D6 region. Moreover, haplotyping in 2D6 region showed relatively high occurrences of haplotype 3 and 5 in so-eum person, haplotype 6 in tae-eum person, and haplotype 1 in so-yang person. These results indicate that individuals with different body constitutions respond differently to ingested food and drugs, which might reflect constitution-specific genetic background. The genetic approach would therefore be useful to reveal intrinsic differences among four constitution body groups in the responsiveness to various drugs and external stimulations to human body

**Key words :** 四象人, SNPs, Haplotype, Cytochrome P450

### 서 론

사상의학은 19세기말 이제가 창시한 의학체계로서 사람을 臟腑의 大小와 性情의 차이에 따라서 太陽人, 太陰人, 少陽人, 少陰人의 네 가지 유형으로 나누어, 病證의 原因과 治法을 구분하는 특징을 가진다<sup>1)</sup>. 그러나 사상의학은 그 이론과 처방 구성의 특이성 때문에 1894년 동의수세보원이 발표된 이후로 지속적으로 논란의 대상이 되어왔다. 그 중에서도 가장 논란이 되었던 것은 사상인을 감별하는 방법 및 그 정확성에 관한 것이었다<sup>2)</sup>. 이러한 문제를 극복하기 위해서 頭部측진법<sup>3)</sup>, 맥진법<sup>4,5)</sup>,

신체형태지수<sup>6,7)</sup>, 설문검사법<sup>8)</sup>, 顔面部 形象分類法<sup>9,10)</sup>, 약물복용법<sup>11)</sup>, 적외선활영법<sup>12)</sup>과 O-ring test법<sup>13,14)</sup> 등의 다양한 방법이 개발되고 사용되었지만, 객관성을 높이는 과제가 남아있다. 서양의학에서도 Hippocrates의 체액설에 의거하여 Galenus가 인간을 다혈질, 담즙질, 흑담즙질, 점액질의 四類型체질로 나누었으며, 19세기에 Kretschmer는 精神身體醫學의 관점에서 비만형, 세장형, 투쟁형으로 나누어 구분하였고, 해부학적으로는 Eppinger와 Hess가 交感神經型과 迷走神經型의 유형으로 나누어 질병을 해석하였다<sup>15)</sup>. 현대에 이르러 이들 학설은 주로 심리학 내지 정신병태학적인 면에서 연구되고 있으며<sup>16)</sup>, 특히 최근에 유전학의 발전으로 인해 개개인의 유전학적인 차이와 질병 발생과의 관련성에 대한 이해의 깊이가 더해가고 있다. 더불어 서양의학에서도 체질(Constitution)이란 용어가 넓게 사용되고

\* 교신저자 : 김동희, 대전시 동구 용운동 96-3, 대전대학교 한의과대학  
E-mail : dhkim@dju.ac.kr, Tel : 042-280-2623

· 접수 : 2002/09/04 · 수정 : 2002/09/30 · 채택 : 2002/11/30

있으며<sup>17,18)</sup>, 향후에도 유전학을 이용한 의학의 발전이 기대되고 있다<sup>19)</sup>. SNPs(Single Nucleotide Polymorphisms)이란 단일 염기 다형성으로써, 진핵 세포 속의 염색체가 갖고 있는 염기서열 중, 개체간의 차이가 있는 변이를 말한다. 사람의 유전자에는 대략 1000개당 1개 단일 염기 변이가 나타난다. 이런 변이가 질병에 연관되어 있을 경우에는 같은 질병이라고 해도 발병 원인과 病因이 달라지고, 아울러 치료효과가 높은 치료제의 종류 및 용량에 차이가 있을 수 있음을 암시한다. 실제로 후천적인 요인이나 환경적인 요인 이외에 선천적인 요인에 의한 질병의 발생은 SNPs의 차이 때문으로 알려져 있어 주목받고 있다<sup>20,21)</sup>. Haplotype(일배체형)이란 이들 여러 개의 단일염기변이집합으로써 각각의 Chromosome에서 항상 같이 유전되는 부분으로, 이를 바탕으로 질병이나 다형성의 원인을 찾을 수 있으며<sup>22,23)</sup>, 최근에는 대단위 실험(High throughput experiment)이 가능해짐에 따라 많은 실험으로부터 여러 개의 SNPs의 분석을 통해 획득된 집단(Population) 개념의 Haplotype이 도입되고 있다<sup>24)</sup>. 자녀의 사상이 결정됨에 있어 부모의 사상인 유형으로만 유전된다는 입장과 그렇지 않다는 입장이 있지만<sup>9,25)</sup>, 더 객관적인 방법으로 사상을 분별하고자 하는 노력의 일환으로 지문 및 손금분류법<sup>26,27)</sup>이나 면역혈액학적 분류법<sup>28)</sup> 등의 유전학적 검사법이 연구되었으며, 유전학적 검사를 통한 사상인 분류법 개발에 대한 기대가 높아지고 있다<sup>29)</sup>. 이에 본 실험에서는 사상인별로 섭취한 음식 및 약물에 대한 반응이 다른 것에 근거하여<sup>30,31)</sup>, 섭취된 물질의 독성을 제거해주는데 핵심적으로 작용하는 것으로 알려진 Cytochrome P450 유전자를 중심으로 SNPs와 Haplotype을 분석하였다<sup>32)</sup>. 특히 Cytochrome P450 유전자의 2D6, 2C9, 1A2 부분은 Cytochrome P450중에서도 약물대사에 있어서 중요한 부분으로 알려져 있다. 본 연구에서는 태음인, 소양인, 소음인으로부터 채취한 혈액에서 분리한 DNA를 이용하여 2D6, 2C9, 1A2의 SNPs와 Haplotype을 생물통계학적으로 분석하여 차이를 알아보고, 유전자 수준에서의 사상인 감별법의 개발가능성을 알아보고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 사상 감별 및 혈액 채취

본 실험을 위해 대전대학교 한의과대학교 본과2학년 학생을 대상으로 약물반응, 설문지 검사 및 맥진 등의 방법을 사용하여, 감별 결과가 모두 일치하는 경우에만 사상인으로 구분하였다. 피 실험자는 총 34명으로서 태음인 11명, 소양인 12명, 소음인 11명이었다. 태양인으로 감별된 경우는 1명이므로 실험에서 제외하였다. 공복시, 같은 시간에 항응고제(anticoagulant)를 포함한 유리관에 개인당 10cc를 채혈하였다.

### 2. DNA추출 및 염기서열 결정

채혈한 혈액중 1cc로부터 추출 시약 및 kit를 이용하여 genomic DNA를 분리하였다. 기존에 알려진 Cytochrome P450유전자의 2D6, 2C9 및 1A2에 단일 유전자 다형성을 보

는 서열을 중심으로 각각의 DNA에 특이적인 primer를 제작하여 중합효소증폭반응(Polymerase chain reaction; PCR) 방법으로 특정 부분을 증폭하였다. 각각의 2D6, 2C9, 1A2 DNA에 대해 500-700 base pair 크기의 DNA를 2개씩 분리 정제한 후, ABI3700 automatic sequencer 및 제작사에서 제시된 방법 및 시약(Big Dye kit)을 이용하여 각 DNA의 염기서열을 결정하였다<sup>33)</sup>.

### 4. 분석 방법

ABI3700에서 산출되는 Cytochrome P450 중 2D6, 2C9, 1A2 부분의 Trace데이터를 Phred 프로그램을 통해 분석하여 sequence를 결정하였다. Phred 프로그램을 통해 해독된 개인별 염기서열에서 이형집합체(Heterozygoty) 부분을 EM (Expectation Maximization) 알고리즘을 사용하여 전체에서의 각각의 SNPs의 빈도 비율을 추정하였다. 이 추정량에 근거하여 이배체(Diploid) 염색체를 각기 분리하여 염기서열로 변환한 후, 각각의 SNPs를 분석하고, 각 유전자별로 Haplotype을 분석하였다<sup>34,35)</sup>.

## 결 과

### 1. SNPs 분석

Auto-Sequencing을 통해 해독한 부분 중 Cytochrome 1A2, 2C9과 2D6에서 발견된 SNPs는 총 12개로서 각각 2개, 4개와 6개이다. 총 12개의 SNPs를 분석한 결과는 아래 표1, 표2 및 표3과 같다. 1A2와 2C9에서는 낮은 비율로 SNPs가 존재하는 반면에, 2D6는 상당한 다형성이 나타남을 알 수 있었다. 그러나 발견된 각각의 SNPs type을 사상인별로 분석해보면 차이를 나타내는 경우는 없는 것으로 나타났다.

표 1. 1A2에서 발견된 SNPs가 위치한 chromosome number, SNPs 위치, allele type, SNPs의 frequency 및 각 SNPs의 사상별 비율

SNPs ID <sup>1)</sup>	Chromosome No.	SNPs position	Allele type	Frequency <sup>2)</sup>	사상구별(%) <sup>4)</sup>		
					태음	소양	소음
1	15	84108	C/A	0.6765	90.9	54.2	59.0
2	15	87811	C/T	0.2059	31.8	16.7	13.6

(1. 본 실험에서 유전자 염기서열 해독 후 찾은 SNPs들을 위치순으로 정하여 번호를 붙인 것임. 2. 현재 미국의 National Center for Biotechnology Information(NCBI)에 등록되어 있는 것을 기준으로, 본 연구에서 발견된 SNPs의 염기 형태로서 Wild type(Standard유형)/SNPs type으로 표시한 것임. 3. 총 34명의 피실험자 중 발견된 A형이나 T형을 갖는 SNPs 유형을 갖은 사람의 비율을 의미함. 4. 각 사상인별로 A, T type의 SNPs 유형을 갖는 사람의 백분율.)

표 2. 2C9에서 발견된 SNPs가 위치한 chromosome number, SNPs 위치, allele type, SNPs의 frequency 및 각 SNPs의 사상별 비율

SNPs ID	Chromosome No.	SNPs position	Allele type	Frequency	사상구별(%)		
					태음	소양	소음
1	10	1,966,701	G/T	0.0299	0	0	9.1
2	10	2,005,688	C/T	0.0299	0	4.2	4.6
3	10	2,006,801	A/C	0.0149	0	4.2	0
4	10	2,006,825	A/C	0.0299	0	0	9.1

표 3. 2D6에서 발견된 SNPs가 위치한 chromosome number, SNPs 위치, allele type, SNPs의 frequency 및 각 SNPs의 사상별 비율

SNPs ID	Chromosome No.	SNPs position	Allele type	Frequency	사상구별(%)		
					태음	소양	소음
1	22	5736	G/C	0.0147	46	0	0
2	22	5799	G/C	0.6471	72.7	62.5	57.1
3	22	6341	T/G	0.6765	77.3	66.7	61.9
4	22	6388	G/A	0.0735	9.1	12.5	0
5	22	6430	A/G	0.5147	45.5	54.2	47.6
6	22	6486	T/C	0.6471	72.7	66.7	57.1

2. Haplotype 분석

Cytochrome P450 유전자의 1A2, 2C9과 2D6에서 발견된 SNPs의 집합체인 Haplotype을 분석한 결과는 아래 표4, 표5 및 표6과 같다. 보정빈도결과가 5이상인 경우만을 조사한 결과, 2C9에서는 사상인별로 구별되는 Haplotype이 발견되지 않았지만, 1A2와 2D6에서는 차이점을 발견할 수 있었다(표 4.5.6).

즉, 1A2의 Haplotype 1에서 태음인이 10%, 소음인이 40%인 반면에 소양인은 50%로 소양인이 높게 나타났고, Haplotype 4에서는 소양인이 25%, 소음인이 16%인 반면에 태음인은 58%로 높게 나타났다. 2D6의 Haplotype 3에서는 태음인 14.3%, 소양인 0%, 소음인 85.7%, Haplotype 5에서 태음인 0%, 소양인 12.5%, 소음인 87.5%로 두 경우에 소음인에서 높게 나타났고, Haplotype 6에서는 태음인 71.4%, 소양인 0%, 소음인 28.6%로 태음인에서 상당히 높게 나타남을 알 수 있었고, 또한 Haplotype 1에서는 태음인 30.8%, 소양인 53.9%, 소음인 15.4%로 소양인에서 높게 나타남을 알 수 있었다(그림 1.2.3).

표 4. 1A2에서 분석된 Haplotype과 그 유형 및 EM 알고리즘을 이용한 비율 추정량과 사상별 비율 추정량

Haplotype ID	SNPs ID_1	SNPs ID_2	EM 알고리즘 추정치 <sup>2</sup>	보정 결과 빈도 <sup>3</sup>	사상구별(%) <sup>4</sup>		
					태음	소양	소음
1	C	C	0.294	20	10.0	50.0	40.0
2	A	C	0.5	34	38.2	29.4	32.4
3	C	T	0.0294	2	0	50.0	50.0
4	A	T	0.176	12	58.0	25.0	17.0

(1. 1A2에서 찾은 SNPs의 조합에 의해 생성된 전체 Haplotype에 임의로 번호를 부여한 것임. 2. EM 알고리즘이란 통계학에서 서로 상관관계가 있는 다변량 구조의 데이터에서 서로 간의 상관관계를 고려하여 결측치나 새로운 데이터를 생성하기 위하여 모수를 추정하는 알고리즘으로서, 본 실험에서는 Pooled DNA Sequence에서 찾은 SNPs 중 Heterozygosity 부분이 2개 이상인 사람의 경우, 여러 가지 경우의 수가 나타날 확률을 구하기 위하여 EM 알고리즘을 사용하였으며, 제시된 값은 이를 통해 획득된 전체 중 각각의 Haplotype의 비율임. 3. 2번에서 추정된 비율값을 바탕으로 가장 확률이 높은 경우의 수를 추정하여, 피실험자의 Pooled Sequence에서 개개의 Chromosome별 Sequence를 추정하여 전체 중 각각의 Haplotype이 나타난 빈도 수를 의미하며, 총합은 34명분으로써 68개임. 4. 각각의 Haplotype에 대한 사상인별 백분율.)

표 5. 2C9에서 분석된 Haplotype과 그 유형 및 EM 알고리즘을 이용한 비율 추정량과 사상별 비율 추정량

Haplotype ID	SNPs ID_1	SNPs ID_2	SNPs ID_3	SNPs ID_4	EM 알고리즘 추정치	보정 결과 빈도	사상구별(%)		
							태음	소양	소음
1	G	C	A	A	0.897	61	36.1	36.7	27.9
2	G	C	C	A	0.015	1	0	100	0
3	T	C	A	A	0.024	2	0	0	100
4	G	T	A	A	0.029	2	0	50.0	50.0
5	G	C	A	C	0.029	2	0	0	100

표 6. 2D6에서 분석된 Haplotype과 그 유형 및 EM 알고리즘을 이용한 비율 추정량과 사상별 비율 추정량

Haplotype ID	SNPs ID_1	SNPs ID_2	SNPs ID_3	SNPs ID_4	SNPs ID_5	SNPs ID_6	EM 알고리즘 추정치	보정 결과 빈도	사상구별(%)		
									태음	소양	소음
1	G	G	T	G	A	T	0.230	13	30.8	53.9	15.4
2	G	G	G	G	A	T	0.003	1	0	0	100
3	G	G	G	G	G	C	0.061	7	14.3	0	85.7
4	G	G	G	A	A	C	0.029	2	0	100	0
5	G	C	T	G	A	T	0.079	8	0	12.5	87.5
6	G	C	G	G	A	C	0.100	7	71.4	0	28.6
7	G	C	G	G	G	C	0.424	26	34.6	50.0	15.4
8	G	C	G	A	A	T	0.015	1	100	0	0
9	G	C	G	A	A	C	0.030	2	50.0	50.0	0
10	C	G	T	G	A	T	0.015	1	1	0	0

Haplotype 1 Haplotype 2 Haplotype 4

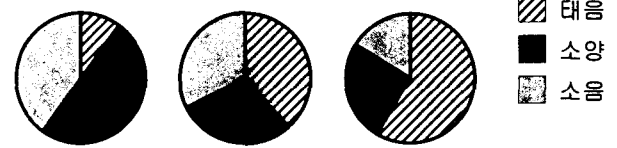


그림 1. 1A2에서 분석된 Haplotype중 보정결과 빈도가 5이상인 경우의 사상별 추정 비율

Haplotype 1

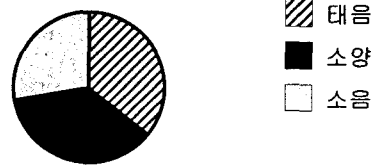
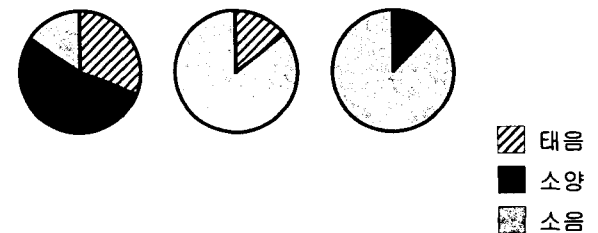


그림 2. 2C9에서 분석된 Haplotype중 보정결과 빈도가 5이상인 경우의 사상별 추정 비율

Haplotype 1 Haplotype 3 Haplotype 5



Haplotype 6 Haplotype 7

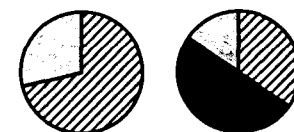


그림 3. 2D6에서 분석된 Haplotype중 보정결과 빈도가 5이상인 경우의 사상별 추정 비율

## 고찰

개개인의 신체적 특징을 파악하고 이를 질병의 원인 및 치료방법에 응용하고자 한 것은 동서양 의학의 공통점으로써, 서양 의학에서는 Galenus가 인간을 다혈질, 담즙질, 흑담즙질, 점액질의 四類型체질로 나눈 이래로 개개의 체질적인 차이는 꾸준한 관심대상이었으며<sup>15)</sup>, 동양의학에서도 黃帝內經 靈樞의 陰陽五十人篇과 通天篇에 二十五人과 五人의 차이점을 구분한 이래로<sup>36)</sup> 변증과 치료에서 주요한 위치를 점하고 있었다. 四象醫學은 1894년 東武 李濟馬가 東醫壽世保元을 통해서 발표한 의학체계로서 생리, 병리, 치료적인 측면에서 이전의 어떠한 이론보다 진보된 것이었으며, 지속적으로 논란의 대상이 되어왔다. 특히 지금까지도 사상인을 객관적으로 감별하는 방법을 개발하는 것이 큰 해결과제로 남아 있다<sup>37)</sup>. 그동안 사상인의 외형적인 형상 및 성정의 차이를 이용한 구별방법이 개발되었지만 객관성 및 신뢰도를 높이는 문제가 남아있다. 체격이나 형상의 경우 식생활 습관, 환경적인 요인의 변화에 따라 바뀔 수 있고, 성정의 차이를 심리적인 검사법만으로 모두 알기에는 어려운 점이 있기 때문에, 시대와 환경에 따라서 변하지 않고 구별이 용이한 방법을 개발하는 것이 시급하며, 근래에 유전자수준에서의 사상인 감별 노력이 시도되고 있다<sup>38)</sup>. 사상인이 형상, 체형 및 성정에 차이점이 있는 것이 분명하지만, 외형적인 면 외에 사상인에게 있어서 가장 큰 특징이라면 식품이나 약물에 대한 사상인별 반응의 특이성이라 할 수 있을 것이다<sup>39)</sup>. 때문에 사상인에 適合, 不適合한 약물 및 식품의 분류법이 다양하게 제시되었고<sup>15,40,41)</sup>, 사상의학에서는 이를 치료와 예방의학적 측면에서 주요하게 다루고 있다. 일반적으로 대부분의 음식물과 약물의 독성성분은 간에서 대사가 이루어지는데, 이 과정에서 사상인별로 나타나는 간대사 작용의 차이점이 결국은 섭취된 음식이나 약물에 대한 적합 및 부적합한 반응으로 나타난다고 추정된다. 따라서 이 과정에 관여하는 사상인별 유전자 수준의 차이점을 이용한 연구가 가능할 것이다. 최근에 서양의학에서는 생물유전학의 발전으로 인해 개개인의 유전학적인 차이와 질병 발생과의 관련성에 대한 이해가 깊어지고 있으며, 향후에도 유전학을 이용한 의학의 발전이 기대되고 있다<sup>42)</sup>. 약리유전체학은 약과 유전형질의 상관관계를 연구하여 유전적인 차이로 인한 약물의 부작용을 최소화하고 그 효능을 최대화하는 방법을 모색하는 분야로써, 신약개발에서 뿐 아니라 향후 현재의 확실적인 약물사용에서 벗어나 각 사람의 유전적인 특징에 따라 약물의 종류와 복용량을 선택할 수 있게 하여, 이른바 맞춤의학의 실용화를 앞당길 것으로 기대되고 있다<sup>43,44,45)</sup>. 이를 가능케 하는 것은 개개인의 SNPs의 차이점을 분석할 수 있기 기술의 개발인데, 현재 다양한 종류의 SNPs 분석에 대한 연구가 진행되고 있다<sup>46,47)</sup>. SNPs란 단일 염기 다형성으로써, 유핵 세포 속의 염색체가 갖고 있는 30억개의 염기서열 중, 개인간의 차이가 있는 변이를 말하는데, 일반적으로 후천적인 요인이나 환경적인 요인 이외에 선천적인 요인에 의한 질병의 발생은 SNPs의 차이 때문으로 알려져 있다<sup>21)</sup>. Haplotype(일배체형)이란 여러 개의 단일 염기 다형성의 집합을 의미하는데, 이를 바탕으로 질병이나 다형성

의 원인을 찾고 있다<sup>21)</sup>. 이와 같이 개개인의 유전적인 차이점을 분석하여 질병의 원인, 치료 및 예방을 도모한다는 개념은 사상인에 따라 질병의 원인, 치료와 양생법이 다르다고 주장하는 사상의학의 입장과 많은 유사점을 가지고 있다. 특히 섭취된 물질의 체내 대사과정이 유전적인 차이점에 의해 다를 수 있다는 점은 사상의학의 가장 큰 특징이라 할 수 있는 사상인에 적합한 식품 및 약물의 구분법과 일맥상통하는 부분이라 할 수 있을 것이다. 식품이나 약재가 인체내에 섭취되면 간을 거치면서 독성이 제거되는데, 이 과정에서 주요하게 작용하는 유전자가 Cytochrome P450으로 알려져 있다. 즉, 이 유전자의 SNPs의 형태에 따라 섭취된 성분이 동일하다 해도 개인별로 약효가 차이가 나고, 혹은 부작용도 나타날 수 있는 것이다. 따라서 사상인에게 있어서도 Cytochrome P450의 유전적인 차이점들이 나타날 것으로 예상할 수 있으며, 이런 차이점들로 인해 식품이나 약물이 개개인의 차이에 따라서 약이나 독으로 작용한다고 볼 수 있다. Cytochrome P450 중에서도 특히 약물대사와 밀접하다고 알려진 부분은 2D6, 2C9, 1A2부분이다. Cytochrome 2D6 부분은 Beta Blockers와 Antidepressants 및 Antipsychotics 등의 약물대사와 관련되고<sup>48,49,50)</sup>, 2C9 부분은 Proton Pump Inhibitors와 Anti-epileptics 등의 약물대사와 관련되며<sup>51,52)</sup>, 1A2 부분은 caffeine, clomipramine, clozapine, cyclobenzaprine 등의 약물대사와 관련된다<sup>53,54,55)</sup>. 이런 부위의 SNPs와 Haplotype유형의 차이는 이들 약물들이 체내에서 대사되는 과정에 영향을 미치게 된다. 본 실험에서는 이 2D6, 2C9, 1A2부분의 SNPs와 Haplotype을 분석하여 사상인별로 차이점이 있는지를 알아보고자 하였다. 위에서 언급된 유전자를 대상으로 기존에 알려진 SNPs의 위치를 중심으로 각각의 유전자에서 500-700bp 단위로 각각 2개의 Fragment를 Auto-sequence하여 사상인별로 추출된 피실험자의 염기서열을 해독하였다. 실험결과 Cytochrome 1A2와 2C9에서는 낮은 비율로 SNPs가 존재하는 것을 알 수 있었으며, 반면에 Cytochrome 2D6는 상당한 다형성이 나타남을 알 수 있었지만, 1개의 SNPs를 통해 사상인별 차이를 나타내는 경우는 없는 것으로 나타났다(표1.2.3). 하지만 위의 결과에서 알 수 있듯이 주로 Cytochrome 2D6에서 한국인에서 많은 다형성이 나타남을 알 수 있었으며, 아울러 다른 부위보다 사상인의 차이점이 이 부분에서 나타날 수 있음을 추정할 수 있게 되었다. Cytochrome 1A2, 2C9과 2D6에서 발견된 SNPs의 집합체인 Haplotype을 분석한 결과, 보정빈도결과가 5이상인 경우만을 조사하면 2C9에서는 사상인별로 구별되는 Haplotype이 발견되지 않았지만, 1A2와 2D6에서는 차이점을 발견할 수 있었다(표4.5.6.). 즉, 1A2의 Haplotype 1에서는 소양인이 높게 나타났고, Haplotype 4에서는 태음인이 높게 나타났다. 2D6의 Haplotype 3와 Haplotype 5에서는 소음인에서 높게 나타났고, Haplotype 6에서는 태음인에서 상당히 높게 나타남을 알 수 있었고, 또한 Haplotype 1에서는 소양인에서 높게 나타남을 알 수 있었다(그림1.2.3.). 이런 결과는 1A2와 2D6에서의 사상인별 차이점을 보여준다. 특히 2D6 같은 경우는 한국인에서 많은 다형성이 나타나면서도 일정한 유형으로 분류가 가능하며, 사상인의 차이점과도 연관지어 해석할 수 있

음을 암시하며, 2D6가 주로 관여하는 Beta Blockers, Antidepressants와 Antipsychotics 등의 각종 정신과 약물들이 사상인별로 다르게 대사될 가능성이 높음을 보여주는 것이다. 또한 사상인에 따라 동일한 식품이나 본초약물이 체내에서 다르게 작용한다는 사상의학의 이론과 기본적으로 합치되는 것으로써, 추후에 약물반응과 관련되어 본 연구에서 분석되었던 1A2, 2C9과 2D6의 3개 유전자 이외의 다른 유전자들을 연구함에 따라 사상인의 특징을 유전자 수준에서 좀더 분명히 할 수 있을 것으로 기대된다.

## 결 론

감별된 사상인의 혈액세포로부터 분리한 DNA에 대하여 인체에 약물대사와 관련된 Cytochrome P450 중 2D6, 2C9, 1A2부분의 단일 염기 다형성(SNPs)과 일체배형(Haplotype)을 분석하여 사상인별로 차이점이 있는지를 알아보았다. SNPs type에서는 2D6, 2C9, 1A2에서 사상인별로 유의성 있는 차이점이 발견되지 않았지만 2D6에서 다양한 SNPs type이 분류되었다. 또 이들 부위에 대한 Haplotype을 조사한 결과 사상인별로 유의성 있는 차이점이 발견되었다. 이는 사상인별로 동일한 식품이나 약물에 대하여 대사과정이 다르게 나타날 수 있음을 보여주는 것으로써, 사상의학의 기본이론과 부합되는 결과로 볼 수 있다. 또한 유전적인 차이점을 이용한 새로운 유전학적 사상인 감별법 개발의 가능성을 보여주는 결과로써, 추후로 태양인에 대한 연구 및 Cytochrome P450 중 2D6, 2C9, 1A2를 제외한 부분의 SNPs와 Haplotype type에 대한 연구가 이루어진다면, 사상인별로 다양한 약물들의 대사과정의 차이를 밝힐 수 있을 것으로 기대된다.

## 감사의 글

본 연구의 일부는 2002학년도 대전대학교 교내학술연구지원비(20020038)에 의하여 수행되었음.

## 참고문헌

1. 이재마. 동의수세보원. 서울. 여강출판사. 47,48,288,305-7,310, 1986.
2. 김달래. 설문지를 이용한 체질감별방법의 신뢰도에 관한 연구. 사상의학회지 4(6). 798-803, 1994.
3. 박석언. 사상두부촉진법. 醫林 147. 235-246, 1982.
4. 권도연. 체질의학과 체질침. 동양의학 창간호 22-26, 1975.
5. 나경찬. 회수식 맥진기를 이용한 사상체질 감별법. 대한한의학회지 14. 139-153, 1993.
6. 박경아, 김희진, 허경석, 안수경, 이성호, 이종은, 이원택, 사상체질과 신체형태지수와의 연관성. 대한체질인류학회지 13 권 4호. 134-141, 2000.
7. 이의주, 고병일, 송일병, 사상인의 형태학적 특징에 관한 연구. 사상의학회지 10. 181-220, 1998.
8. 김선호. 사상체질분류검사(QSCC)의 타당화연구. 대한사상의

- 학회지 5(1). 61-80, 1993.
9. 유주열. 동의사상의학강좌. 대성의학사. 74-170, 119,120, 1999.
10. 고병희, 홍석철, 송일병. 사상체질별 두면부의 형태학적인 특징. 대한사상의학회지 8(1). 81-98, 1993.
11. 경희대학교 한의과대학 제42기 졸업준비위원회. 정선 한국의 체질의학. 서울. 대성문화사. 45-49, 1994.
12. 조봉관, 고병희, 마사오 사이토. 적외선 체열촬영을 이용한 체질판별의 특징 파라미터의 추출. 사상의학회지 7. 265-274, 1995.
13. 大村惠昭. 圖說 바이오디지탈 O-ring 테스트의 실습. 일본. 醫道の 日本社. 1986.
14. 정원조. 사상체질감별에 있어서 한약을 이용한 오링테스트 결과보고. 서울. 대한한의학회지 14(2). 131-142.
15. 윤길영. 사상체질의학론. 보성사. 19-26,338-354, 1973.
16. 노정우. 사상의학총론. 서울. 경희대학교 한의과대학. 23-29, 1972.
17. Saller R, Iten F, Reichling J. Dyspeptic pain and phytotherapy—a review of traditional and modern herbal drugs. Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd 8(5). 263-73, 2001.
18. Lew-Ting CY, Hurwicz ML, Berkanovic E. Personal constitution and health status among Chinese elderly in Taipei and Los Angeles. Soc Sci Med 47(6). 821-30, 1998.
19. 의학유전학. Thomson&Thomson의학유전학 편찬위원회. 정답. 1-3, 33, 2002.
20. Julio Licinio and Ma-Li wong. Pharmacogenomic(The Search for Individualized Therapies). 2002.
21. Bader JS. The relative power of SNPs and haplotype as genetic markers for association tests. Pharmacogenomics 2(1). 11-24, 2001.
22. Laurent Excoffier and Montgomery Slatkin. Maximum-Likelihood Estimation of Molecular Haplotype Frequencies in a Diploid Population. Mol. Biol. Evol. 921-927, 1995.
23. Taylor DR, Kennedy MA. Beta-adrenergic receptor polymorphisms and drug responses in asthma. Pharmacogenomics 3(2). 173-84, 2002.
24. Drysdale CM, McGraw DW, Stack CB, Stephens JC, Judson RS, Nandabalan K. Complex promotor and coding region 2-adrenergic receptor haplotypes alter receptor expression and prediction in vivo responsiveness. Proc Natl Acad Sci USA 97. 10483-10488, 2000.
25. 대한사상체질의학회 공식 홈페이지, <http://www.esasang.com/qna.htm>.
26. 김이석, 정민석, 박성식. 지문과 사상체질 유형의 관계. 대한체질인류학회지 12. 235-241, 1999.
27. 정민석, 김이석, 박성식. 사상체질 유형에 따른 손바닥문, 손금의 특징. 한국한의학회지 5. 101-110. 1999.

28. 양기상. 유형체질감별의 면역혈청학적 연구. 서울. 경희한의 대논문집. 경희대학교 한의과대학. 33-45, 1983.
29. 조동욱, 이창수, 고병희, 홍석철, 이의주, 조황성. 사상의학의 객관화를 위한 유전적 분석 연구. 한국한의학회소논문집 2. 402-406, 1996.
30. 김숙희, 김화영, 이필자, 권도원, 김용욱, 체질의학의 체질분류법에 따른 식품기호도와 영양상태의 상관성에 관한 연구 한국영양학회지 제18권 제2호, 1985.
31. 경희대학교 한의과대학 제42기 졸업준비위원회. 정선 한국의 체질의학. 서울. 대성문화사. 45-49, 1994.
32. Wienkers LC, Wynalda MA. Multiple Cytochrome P450 Enzymes Responsible for the Oxidative Metabolism of the Substituted (S)-3-Phenylpiperidine, (S,S)-3-[3-(Methylsulfonyl)phenyl]-1-propylpiperidine Hydrochloride, in Human Liver Microsomes. *Drug Metab Dispos.* 30(12). 1372-1377, 2002.
33. Kris Irizarry, Vlad Kustanovich, Cheng Li, Nik Brown, Stanley Nelson, Wing wong and Christopher J. Lee. Genome-wide analysis of single-nucleotide polymorphisms in human expressed sequences. *Nature genetics.* volume 26. 2000.
34. Brent Ewing and Phil Green. Base-Calling of Automated Sequencer Trace Using Phred. *Genome Research.* 1998.
35. Andrew G. Clark. Inference of Haplotype from PCR-amplified Samples of Diploid Populations. *Mol. Biol. Evol.* 111-122, 1990.
36. 楊維傑. 黃帝內經靈樞釋解. 臺北. 藥君出版社業有限公司. 440-451, 500-509, 1977.
37. 金達來. 설문지를 이용한 체질감별방법의 신뢰도에 관한 연구. *사상의학회지* 6. 798-803, 1994.
38. 조동욱, 이창수, 고병희, 홍석철, 이의주, 조황성. 사상의학의 객관화를 위한 유전적 분석 연구. 한국한의학회소논문집 2. 402-406, 1996.
39. 金洲. 四象醫藥性理臨床論. 大星文化社. 서울. 1-38, 1998.
40. 김주. 사상의약성리임상론. 대성문화사. 서울. 71, 1998.
41. 이명복. 체질을 알면 건강이 보인다. 대광출판사. 79-88, 1994.
42. 의학유전학. Thomson&Thomson의학유전학 편찬위원회. 정답. 1-3, 33, 2002.
43. McCarthy JJ, Hilfiker R. The use of single-nucleotide polymorphism maps in pharmacogenomics. *Nat Biotechnol* 18(5). 505-8, 2000.
44. Iida A, Saito S, Sekine A, Nakamura Y. SNP collection, pharmacogenomics, and the future of drug therapy. *Gan To Kagaku Ryoho* 29(9). 1665-73, 2002.
45. Adam GI. The development of pharmacogenomic models to predict drug response. *Curr Opin Drug Discov Devel* 4(3). 296-300, 2001.
46. The International SNP Map Working Group. A map of humal genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms, *Nature* 409. 928-933, 2001.
47. Cargill M, Altshuler D, Ireland J, Sklar P, Ardlie K, Patil N. Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes. *Nature Genet* 22. 231-238, 1999.
48. Hu Y, Kupfer D. Enantioselective metabolism of the endocrine disruptor pesticide methoxychlor by human cytochromes p450(p450s): major differences in selective enantiomer formation by various p450 isoforms. *Drug Metab Dispos.* 30(12). 1329-36, 2002.
49. Ellingrod VL, Schultz SK, Arndt S. Abnormal movements and tardive dyskinesia in smokers and nonsmokers with schizophrenia genotyped for cytochrome P450 2D6. *Pharmacotherapy* 22(11). 1416-9, 2002.
50. Gillam EM. Opposites attract, or do they? Rethinking the P450 2D6 pharmacophore model. *Trends Pharmacol Sci.* 23(11). 501, 2002.
51. Lee CR, Pieper JA, Hinderliter AL, Blaisdell JA, Goldstein JA. Evaluation of cytochrome P4502C9 metabolic activity with tolbutamide in CYP2C9 heterozygotes. *Clin Pharmacol Ther.* 72(5). 562-71, 2002.
52. Tassies D, Freire C, Pijoan J, Maragall S, Monteagudo J, Ordinas A, Reverter JC. Pharmacogenetics of acenocoumarol: cytochrome P450 CYP2C9 polymorphisms influence dose requirements and stability of anticoagulation. *Haematologica.* 87(11). 1185-91, 2002.
53. Frye RF, Schneider VM, Frye CS, Feldman AM. Plasma levels of TNF-alpha and IL-6 are inversely related to cytochrome P450-dependent drug metabolism in patients with congestive heart failure. *J Card Fail* 8(5), 315-9, 2002.
54. Fradette C, Bleau AM, Pichette V, Chauret N, Du Souich P. Hypoxia-induced down-regulation of CYP1A1/1A2 and up-regulation of CYP3A6 involves serum mediators. *Br J Pharmacol.* 137(6). 881-91, 2002.
55. Takahashi E, Fujita K, Kamataki T, Arimoto-Kobayashi S, Okamoto K, Negishi T. Inhibition of human cytochrome P450 1B1, 1A1 and 1A2 by antigenotoxic compounds, purpurin and alizarin. *Mutat Res.* 508(1-2). 147, 2002.