

한국인 채식 남성에서 비타민 D 수용체 유전자의 *TaqI* 다형성의 분포 및 종골의 골밀도와의 관련성

강병용, 김소연¹, 이상진², 김현희^{3,*}

삼육대학교 생명과학연구소, ¹삼육간호보건대학 사회복지학과,
²삼육의명대학 동물자원학과, ³삼육대학교 생명과학과

The Distribution of *TaqI* RFLP in the Vitamin D Receptor Gene in Korean Vegetarian Men and its Association with Calcaneal Bone Mineral Density

Byung Yong Kang, So Yeon Kim¹, Sang Jin Lee² and Hyun Hee Kim^{3,*}

Research Institute for Life Science, Sahmyook University, Seoul 139-742, Korea

¹Department of Health and Social Welfare, Sahmyook Nursing and Health College, Seoul 130-092, Korea

²Department of Animal Science, Sahmyook College, Seoul 139-742, Korea

³Department of Life Science, Sahmyook University, Seoul 139-742, Korea

ABSTRACT

Numerous studies reported the significant association between genetic polymorphisms in the vitamin D receptor (VDR) gene and various bone phenotypes such as bone mineral density (BMD) and bone quality, although conflicting results were produced. The objective of this study was to investigate the association between a *TaqI* RFLP in the VDR gene and calcaneal BMD in Korean vegetarian men, and its interaction with nutrition status as an environmental factor. BUA (broadband ultrasound attenuation), SOS (sound of speed) and stiffness index of the calcaneus were measured using an ultrasound bone densitometer in 266 Korean men (age: mean \pm SD; 50.9 \pm 12.0 year), and a *TaqI* RFLP in the VDR gene analysed by PCR-RFLP method. In total subjects, the distribution of TT, Tt and tt genotypes occurred with frequencies of 90.8%, 8.8% and 0.4%, respectively. There were no significant associations between this polymorphism and osteopenia-osteoporosis or several bone phenotypes in our subjects irrespectively of nutrition status ($P > 0.05$). Therefore, our results suggest that a *TaqI* RFLP in the vitamin D receptor gene does not contribute to the susceptibility to the calcaneal BMD in Korean men.

Key words : calcaneus, vitamin D receptor and vegetarian

서 론

* To whom correspondence should be addressed.
Tel: +82-2-3399-3564, Fax: +82-2-3399-1729
E-mail: kimhh@syu.ac.kr

골다공증 (osteoporosis)은 다양한 유전적 요인과

환경적 요인들의 상호작용에 의하여 골밀도 (bone mineral density, BMD)의 감소 및 골의 미세구조 이상이 초래되고 이로 인해 골절의 위험성이 높아지는 전신성 골격계 질환이라 정의할 수 있다 (NIH, 1993). 골다공증에 의한 골절의 빈도는 부위에 따라 차이가 있으나 일반적으로 노년기가 되면 급격하게 증가한다. 골절의 위험도는 골밀도, 골의 질, 외부에서 가해지는 충격의 크기 등 여러 가지 요인들에 의해서 결정된다. 이 중 골밀도가 골다공증의 진료에 이용될 수 있는 이유는 골밀도가 골강도의 60~80%를 반영하고 골절의 발생과 밀접한 연관성이 있기 때문이다 (정윤석, 1998).

골밀도는 20~30대를 정점으로 하여 그 이후에는 연령이 증가함에 따라 점차 감소하는 추세를 보이는데, 50세 이하에서는 남녀에서 비슷한 양상을 보이지만, 50세 이상에서는 남녀에서 현저한 차이를 보이며, 이는 여성의 폐경에 기인한다. 이렇듯 연령과 함께 여성의 폐경은 골밀도에 영향을 미치는 가장 중요한 요인으로 알려져 있다. 또한 체중이 증가함에 따라 뼈가 하중을 많이 받게 되는데, 이러한 자극에 의해 골밀도가 증가하는 것으로 알려져 있다. 이외에도 현재까지 알려진 골밀도에 영향을 미치는 요인으로는 유전적 요인, 칼슘 섭취량과 식이, 신체활동 상태, 성호르몬 상태, 흡연 및 음주 등이 거론되고 있다 (오한진 등, 1997; 이승환 등, 2003; 유춘희 등, 2004).

최근, 분자생물학적인 기술의 발달에 의해 골밀도에 미치는 유전적 소인 (genetic predisposition)에 대한 연구가 구미 선진국을 비롯한 여러 나라에서 활발하게 수행되고 있으며, 그 결과, 비타민 D 수용체 유전자를 비롯한 많은 후보 유전자 (candidate gene)들이 골밀도에 영향을 미치는 유력한 유전적 소인인 것으로 밝혀지고 있다 (Liu *et al.*, 2003).

비타민 D 수용체 유전자가 골밀도에 영향을 미친다는 최초의 보고는 Morrison 등 (1994)에 의해 알려졌는데, 이 보고에서 비타민 D 수용체 유전자에 존재하는 다형성 (polymorphism)이 건강한 성인의 골량 (bone mass)에 미치는 유전적 소인의 약 75%를 설명할 수 있다고 주장하였다. 하지만, 그 이후의 연구에서는 비타민 D 수용체 유전자에 존재하는 다형성들과 골밀도 및 골다공증과의 관련성에서 연구 집단마다 결과에 있어서 일치하지 않는 양상을 나타내었는데 (Cooper and Umbach, 1996;

Thakkestian *et al.*, 2004a, b), 이는 각각의 연구마다 실험 계획 및 연구 대상자 수가 다르고, 민족 집단의 유전적, 환경적 배경이 상이하기 때문인 것으로 생각된다.

골밀도 및 골다공증의 유전적 소인을 탐색하기 위한 연구들은 주로 여성을 대상으로 한 경우가 대부분인데, 이로 인해 남성에서의 골다공증에 대한 유전적 소인을 규명하기 위한 연구는 상대적으로 소홀히 다루어졌던 감이 없지 않다 (Gennari and Brandi, 2001). 하지만, 50세 이상의 남성을 대상으로 한 역학조사에서는 골다공증의 유병률이 20%에 달하는 것으로 나타났으며 (Melton, 2001), 특히 대퇴골절로 인한 사망의 경우는 남성이 여성보다 더 높은 빈도를 나타내는 것으로 알려져 있기 때문에 (Kelepouris *et al.*, 1995), 골다공증은 중년 이후 남성의 건강을 위협하는 중요한 질환으로 대두되고 있다. 실제로 75세 이상 남성에서 대퇴골절로 인한 사망률이 30%로 보고 되었는데, 이는 여성의 경우인 9%에 비하여 매우 높은 수치임을 알 수 있다 (Myers *et al.*, 1991). 게다가 국내 남성에 대한 고령 인구의 비율이 점차 증가하고 있는 추세이기 때문에, 활동량이 많은 남성에서의 골다공증은 공중 보건학적으로 매우 중요한 관심사로 부각되고 있다.

이에, 본 연구는 골다공증의 교란요인 (confounding factor)인 흡연이나 알코올 섭취가 제한되어 있고, 채식위주의 식이습관과 비슷한 생활양식 (lifestyle), 그리고 같은 종교적 신념을 가진 제철일 안식일 예수 재림교회에 소속된 남성을 대상으로 하여 비타민 D 수용체 유전자에 존재하는 *TaqI* 다형성의 분포를 조사하고 이 다형성이 종골의 골밀도 및 영양상태와 어떠한 관련성이 있는지를 조사하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 연구 대상

본 연구에서는 채식을 위주로 하고 있는 한국재림교회 교인 601명을 일차 연구 대상자로 선정하였으며, 연구를 수행하기 위하여 이들을 대상으로 일차 설문지 조사와 종골에서의 골밀도검사, 그리고 혈액검사가 이루어졌으며, 이들 중 여성 135명

은 제외되었고, 답안이 부정확하거나 불성실한 경우, 그리고 유전자 분석에 적합하지 않은 혈액 대상자도 제외되었다. 그리고 골밀도에 영향을 줄 수 있는 질환, 즉 당뇨병, 갑상선 및 부갑상선 기능이상, 만성 신질환, 만성 간질환, 류머티스성 관절염, 뇌졸중 등의 과거력이 있거나 스테로이드 제제, 이뇨제 및 항경련제 등과 같은 골대사에 영향을 미칠 수 있는 약물에 대한 복용력이 있는 예는 제외하였다.

최종적으로 설문조사와 골밀도 검사, 그리고 혈액검사를 모두 동시에 시행한 대상자들 중에서 본 연구에 적합한 27~80세의 남자 266명이 선정되었다. 이들을 대상으로 비타민 D 수용체 유전자에 존재하는 *TaqI* 다형성이 종골의 골밀도 값에 미치는 영향을 조사하기 위하여 본 연구를 수행하였다. 이들을 영양상태에 의해 분류했을 때, 완전 채식주의자(vegetarian)와 우유와 계란을 먹는 채식주의자(lacto-ovo vegetarian)는 84명이었고, 고기나 생선을 월 1회 미만정도 먹는 부분 채식주의자나 “생선이나 고기를 가리지 않고 먹는다”라고 답한 대상자들은 182명이었다.

2. 연구 방법

1) 설문 조사

본 연구의 일차 설문조사는 2003년 12월부터 2004년 1월까지 기입식 횡단적 조사연구(cross-sectional study)로 실시되었으며 한국재림교인을 대상으로 자기 기입식 설문 조사 방법을 사용하였다. 자기기입식 설문지를 통해 연구대상자들의 채식여부와 영양상태, 운동 정도 및 골다공증 가족력 등이 조사되었다.

사용된 영양 설문지는 연세대학교 의과대학 예방학교실과 미국 하버드 대학에서 공동 개발한 설문 조사지를 사용하였고, 생활습관 설문지는 4명의 전문인들과 협의하여 일반 특성 조사를 위한 설문지를 만들어 사용하였다.

2) 골밀도 측정

골밀도 측정 기기는 MEDILIMK (프랑스)에서 제조한 초음파 골밀도 검사기(PEGASUS CDR NO-CE0459)를 사용하였고, 측정 방법은 초음파를 이용하여 종골(calcaneus)의 특성 및 상태를 측정하였다. 종골의 골밀도 값은 정량적 초음파 검사법

에 의해 BUA (broadband ultrasound attenuation, dB/MHz; 초음파 크기)와 SOS (speed of sound, m/sec; 음파속도)를 측정하였으며, stiffness index는 $0.67*[BUA]+0.28*[SOS]-420$ 의 계산식에 의해 추정하였다(van Daele *et al.*, 1994).

BUA는 광대 초음파 회색도를 나타내며, 주로 초음파를 이용하여 뼈의 밀도를 나타내는 지수이다. 이 측정치에 대한 T-score 값은 1994년 세계보건기구(WHO)에 의해 -2.5 이하이면 골다공증을 나타내고, -1.0~-2.4이면 골감소증, -1.0 이상이면 보통, 0.0 이상이면 극히 정상적인 수준임을 나타낸다. 이에 본 연구 대상자들의 골다공증 여부는 BUA T-score 값이 -1.0~-2.4 인 골감소증군과 -2.5 이하인 골다공증군을 합하여 골감소증-골다공증군으로 정의하였고 BUA T-score 값이 -1.0 이상인 대상자들은 정상군으로 분류하였다.

3) 중합효소 연쇄반응

인간의 혈액으로부터 DNA의 분리는 automatic DNA isolator (Miniban, Bionex, Co. Ltd., Korea)에 의해 이루어졌으며, 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)은 비타민 D 수용체 유전자의 *TaqI* 다형성을 분석하기 위하여 수행하였다. 반응액은 전술한 방법에 의해 분리한 DNA 약 150 ng에 10 pmol 농도의 primer쌍, 200 μM 농도의 dNTP, 10 mM Tris-HCl (pH 8.3), 0.01% gelatin, 50 mM KCl, 1.5 mM MgCl₂를 첨가하여 총 50 μL으로 제조하였으며, 이를 이용하여 PCR 반응을 수행하였다. 비타민 D 수용체 유전자의 *TaqI* 다형성을 검출하기 위한 primer 쌍은

sense primer,

5'-CAGAGCATGGACAGGGAGCAAG-3'와

anti-sense primer,

5'-GCAACTCCTCATGGCTGAGGTCTC-3'를

이용하였다(Spector *et al.*, 1995).

이렇게 준비한 반응액은 PCR cycler에서 94°C에서 30초, 59°C에서 30초, 그리고 72°C에서 1분의 단계들을 1주기로 하여 총 30주기 동안 반응을 지속시킨 다음에 모든 반응을 완성하였다.

4) 유전자형 결정

PCR 반응이 완성된 이후에 반응산물 중, 12 μL를 취하여 제한 효소인 *TaqI*를 처리하여 65°C incubator에서 6시간 동안 반응시키고, 이를 2% agarose

gel에서 전기영동 한 후에, ethidium bromide를 이용하여 분리한 DNA 단편을 염색한 다음에, UV transilluminator하에서 그 결과를 기록하였다.

5) 통계 분석

비타민 D 수용체 유전자에 존재하는 *TaqI* 다형성에 대한 유전자형 분석 결과로부터 대립 유전자 빈도를 추정하였으며, 이 다형성에 의해 나타나는 유전자형이나 대립 유전자 빈도에 대한 범주형 자료들의 비교는 χ^2 의 독립성 검정법에 의해 분석하였으며, 본 연구에서 관찰한 유전자형 분포에 대한 Hardy-Weinberg 평형 여부는 χ^2 의 적합성 검정법에 의해 분석하였다. 범주형 자료들에 대한 신체 측정치들의 비교는 독립표본 t-검정 (independent t-test)과 일원 분산분석법 (one-way ANOVA test)을 이용하여 분석하였으며, 통계적 유의성은 $P=0.05$ 수준에서 판정하였다. 모든 통계적 분석은 SPSS-WIN version 13.0 프로그램을 이용하여 수행하였다.

결 과

1. 연구대상자들의 신체적 특징

총 266명의 연구 대상자들의 신체적인 특징은 Table 1에 나타내었다. 이들 중 완전 채식주의자 (vegan)와 우유와 계란을 먹는 채식주의자 (lacto-ovo vegetarian)들을 합한 84명을 채식주의군으로 분류하였고, 고기나 생선을 월 1회 미만 먹는 부분 채식주의자나 “생선이나 고기를 가리지 않고 먹는다”라고 답한 대상자들 182명은 모두 비채식군으로 분류하였다.

연구 대상자들을 채식주의군과 비채식군으로 나눈 후에 이들의 신체적인 특징을 독립표본 t-검정으로

Table 1. Characteristics of male subjects

Parameters	Mean \pm SD (Number)		
	Total (266)	Omnivore (182)	Vegetarian (84)
Age (year)	50.9 \pm 12.0	51.1 \pm 12.3	50.7 \pm 11.5
BMI (kg/m ²)*	22.4 \pm 2.7	22.5 \pm 2.5	21.9 \pm 2.8
BUA (dB/MHz)	62.5 \pm 5.5	62.4 \pm 5.3	62.8 \pm 5.8
SOS (m/sec)	1647.9 \pm 43.5	1647.9 \pm 43.0	1647.9 \pm 44.9
Stiffness	83.3 \pm 13.1	83.2 \pm 12.9	83.5 \pm 13.3

* $P < 0.05$.

비교하였을 때, 두 군간에 체질량지수 값에서 유의한 차이가 검출되었다 ($P < 0.05$).

2. 비타민 D 수용체 유전자의 *TaqI* 다형성과 골다공증과의 관계

비타민 D 수용체 유전자의 *TaqI* 다형성은 740 bp의 PCR 증폭산물을 제한 효소인 *TaqI*에 의해 절단했을 때, 495 bp와 245 bp의 2 단편으로 절단되는 T 대립 유전자와 290 bp, 245 bp 및 205 bp의 3 단편으로 절단되는 t 대립 유전자로 이루어져 있으며, 이러한 2종류의 대립 유전자들의 조합에 의해 각각의 개체들은 부모로부터 물려받은 대립 유전자들의 종류에 따라 TT, Tt 및 tt로 구성된 3가지 종류의 유전자형으로 이루어져 있다 (Fig. 1).

총 266명의 연구 대상자들 중 250명에서 유전자형이 결정되었는데, 이 다형성에 대한 유전자형 및 대립 유전자 분포를 조사한 결과, TT 유전자형은 227명 (90.8%)에서 검출되어 가장 높은 빈도를 나타내었으며, Tt 유전자형은 22명 (8.8%)에서 검출되었으며, tt 유전자형은 1명 (0.4%)에서 검출되어 가장 낮은 분포를 나타내었다. 관찰된 유전자형 분포가 Hardy-Weinberg 평형에 적합한 지를 조사하기 위해서 χ^2 의 적합도 검정을 수행한 결과, 관찰된 유전자형 분포는 Hardy-Weinberg 평형으로부터 벗어나지 않은 양상을 나타내었다 ($P=0.56$). 따라서, 본 연구 표본은 선택 편견 (selection bias)이 작용하지 않은 한국인을 대표할 수 있는 표본임을 나타내고 있다.

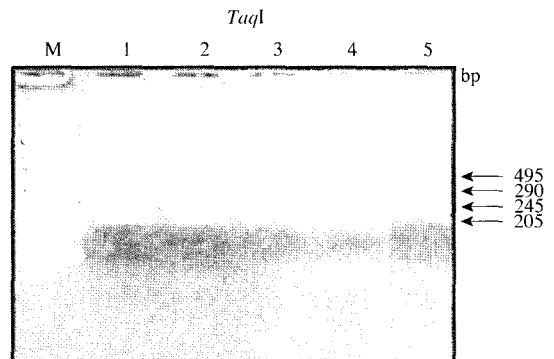


Fig. 1. A *TaqI* polymorphism in the vitamin D receptor gene. Lane M, molecular size marker; lane 1~3 and 5, TT genotypes; lane 4, Tt genotype.

Table 2. Distribution of *TaqI* RFLP in the vitamin D receptor gene between normal BMD and osteopenia-osteoporosis groups

Genotypes	Subjects	
	Normal BMD (126)	Osteopenia-Osteoporosis (124)
TT	118 (93.7%)	109 (87.9%)
Tt	8 (6.3%)	14 (11.3%)
tt	0 (0.0%)	1 (0.8%)
$\chi^2=2.9774, df=2, P=0.2257$		

Table 3. Characteristics of study subjects according to *TaqI* RFLP in the vitamin D receptor gene in total subjects

Parameters	Mean \pm SD (Number)		
	TT (227)	Tt (22)	tt (1)
Age (year)	51.3 \pm 12.0	48.8 \pm 10.3	65.0 \pm 0.0
BMI (kg/m ²)	22.4 \pm 2.7	21.9 \pm 2.2	22.0 \pm 0.0
BUA (dB/MHz)	62.7 \pm 5.4	61.2 \pm 5.3	67.8 \pm 0.0
SOS (m/sec)	1647.0 \pm 40.9	1655.8 \pm 58.3	1653.0 \pm 0.0
Stiffness	83.2 \pm 12.5	84.6 \pm 17.3	88.3 \pm 0.0

1994년 WHO 기준에 의하여 BUA에 대한 T-score 값에 의해 분류된 정상인과 골감소증-골다공증 집단에 대한 비타민 D 수용체 유전자의 *TaqI* 다형성 분포를 비교하였을 때, 두 군간에 유전자형 빈도에서 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다 ($P > 0.05$) (Table 2).

3. 비타민 D 수용체 유전자의 *TaqI* 다형성과 종골 골밀도와와의 관계

Table 3는 총 250명의 연구 대상자들에 대하여 비타민 D 수용체 유전자의 *TaqI* 다형성을 구성하는 각각의 유전자형에 따른 종골의 골밀도 값을 비교한 결과이다. 일원 분산분석을 수행한 결과, 유전자형에 따른 종골의 골밀도 값에서 통계적으로 유의한 차이가 검출되지 않았다 ($P > 0.05$). 또한, 연구 대상자들을 영양상태에 따라 비채식군(omnivores) (Table 4)과 채식군(vegetarians) (Table 5)으로 나누어서 각각 일원 분산분석과 독립표본 t-검정을 수행했을 때에도 역시 이 다형성은 어떠한 종골의 골밀도 값과도 유의한 관련성을 나타내지 않았다 ($P > 0.05$). 교란인자의 효과를 통제하기 위

Table 4. Characteristics of study subjects according to *TaqI* RFLP in the vitamin D receptor gene in omnivores

Parameters	Mean \pm SD (Number)		
	TT (155)	Tt (16)	tt (1)
Age (year)	51.4 \pm 12.2	49.8 \pm 11.1	65.0 \pm 0.0
BMI (kg/m ²)	22.6 \pm 2.6	22.1 \pm 2.3	22.0 \pm 0.0
BUA (dB/MHz)	62.7 \pm 5.2	60.3 \pm 5.5	67.8 \pm 0.0
SOS (m/sec)	1646.7 \pm 40.5	1651.1 \pm 54.8	1653.0 \pm 0.0
Stiffness	83.1 \pm 12.4	82.7 \pm 16.2	88.3 \pm 0.0

Table 5. Characteristics of study subjects according to *TaqI* RFLP in the vitamin D receptor gene in vegetarians

Parameters	Mean \pm SD (Number)		
	TT (72)	Tt (6)	tt (0)
Age (year)	37.0 \pm 2.8	50.9 \pm 12.3	0.0 \pm 0.0
BMI (kg/m ²)	19.0 \pm 0.9	21.9 \pm 3.0	0.0 \pm 0.0
BUA (dB/MHz)	69.5 \pm 11.2	63.3 \pm 5.4	0.0 \pm 0.0
SOS (m/sec)	1712.0 \pm 42.4	1647.5 \pm 41.7	0.0 \pm 0.0
Stiffness	105.9 \pm 4.4	83.9 \pm 12.8	0.0 \pm 0.0

하여 연령을 통제한 상태에서 분산 분석을 수행하였는데, 이 경우에도 역시 유의한 관련성이 관찰되지 않은 것으로 나타났다 ($P > 0.05$).

고 찰

본 연구는 총 266명의 한국재림교회 남성들만을 대상으로 진행되었다. 이들 중 완전 채식주의자(strict vegetarian)와 우유와 계란을 먹는 채식주의자(lacto-ovo vegetarian)들 84명을 채식군으로 분류하였고, 고기나 생선을 월 1회 미만정도 먹는 부분 채식주의자나 “생선이나 고기를 가리지 않고 먹는다”라고 답한 대상자들 182명은 모두 비채식군으로 분류하였다.

전체 연구대상자들의 평균 나이는 50.9세로 채식군의 50.7세와 비채식군의 51.1세는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 평균 체질량지수(BMI, kg/m²)는 비채식군(22.5 kg/m²)이 채식군(21.9 kg/m²)에 비해 통계적으로 유의하게 ($P < 0.05$) 높은 수치를 나타내었다. 그러나, 이 수치는 WHO에서 정한 과체중(BMI 25.0 kg/m² 이상) 기준에 의하면 정상수치로 보여지며, 2001년 국민건강·영양조사(보건

복지부, 2002)에서 조사된 50세 한국 성인 남성의 평균 체질량지수인 23.9 kg/m^2 보다도 다소 낮았다.

초음파를 이용하여 골밀도를 측정된 국내 연구(권용섭, 2000)에 의하면, 본 연구 대상자들의 평균 연령인 51세와 비슷한 50~59세 그룹의 경우 BUA값은 70.53 dB/MHz 로 측정되었다. 또 다른 연구로 오한진 등(1999)이 실시한 정량적 초음파 측정기인 QUS로 종골에서 측정된 한국 여성의 BUA 수치를 보면, 50~54세 그룹 54명의 평균 BUA값은 78.3 dB/MHz 으로 측정되었다. 본 연구대상자의 BUA값은 62.5 dB/MHz 으로 조사되어, 선행연구의 일반인 집단에 비해 낮은 골밀도 수치를 보여주고 있다.

총 266명의 연구 대상자들 중에서 유전자형 분석을 수행한 250명에 대하여 비타민 D 수용체 유전자의 *TaqI* 다형성과 골감소증-골다공증 및 종골에서 측정된 골밀도와의 관련성을 분석한 결과, 유전자형에 따른 골감소증-골다공증의 빈도 및 종골의 골밀도 값에서 통계적으로 유의한 차이가 검출되지 않았다. 또한, 연구 대상자들을 영양상태에 따라 비체식군과 체식군으로 나누어서 관련성 여부를 조사한 결과에서도 역시 이 유전자 다형성은 어떤 group에서도 종골의 골밀도 값과 유의한 관련성을 나타내지 않았다.

따라서, 본 연구 결과에 의하면, 비타민 D 수용체 유전자 다형성이 남성 비체식군 및 체식군 모두에서 종골의 골밀도 값과 뚜렷한 상관관계가 발견되지 않았는데, 이는 폐경 후 골다공증 환자의 비타민 D 수용체 유전자 다형성과 골밀도 사이에 아무런 상관관계가 발견되지 않았다는 민용기 등(1999)이 수행했던 이전의 국내 연구 결과와도 일치하였다.

비타민 D 수용체 유전자의 *TaqI* 다형성은 이 유전자의 9번째 exon에 위치하고 있으며, 이 부위에서 ATT 염기쌍이 ATC 염기쌍으로 치환되는 돌연변이에 의해 생성된다(Fallow, 1994). 그러나, 이러한 형태의 돌연변이는 두 경우 모두 아미노산인 isoleucine을 암호화하는 침묵 돌연변이(silent mutation)이기 때문에 단백질의 3차 구조에는 아무런 영향도 미치지 못한다. 그럼에도 불구하고, 이 유전자 다형성이 폐경기가 지난 덴마크 여성 집단에서 골밀도와의 관련성이 알려졌을 뿐 아니라(Jorgensen *et al.*, 1996), 라틴계 미국인 집단에서는 전립선

암과의 관련성이 보고되기도 하였다(Ingels *et al.*, 1997).

이러한 결과들을 토대로 하여, 비타민 D 수용체 유전자에 존재하는 *TaqI* 다형성이 단백질의 3차 구조에는 아무런 영향을 미치지 않지만, mRNA 안정성(mRNA stability)과 같은 전사 조절에 관여할 가능성이 제기되기도 하였다. 그러나, 백혈구 및 전립선암 세포주(cell line)를 이용한 연구에서는 두 세포주 모두에서 T 대립 유전자와 t 대립 유전자 사이에 mRNA 안정성에서 유의한 차이가 검출되지 않아 이 다형성이 생체 기능에 미치는 효과에 대해서는 회의적인 시각이 지배적이다(Verbeek *et al.*, 1997). 이러한 이유로, 비타민 D 수용체 유전자의 *TaqI* 다형성이 몇몇 연구에서 골밀도 및 전립선암과 같은 표현형과 관련성을 나타내는 이유는 이 유전자 다형성이 실제로 단백질의 구조나 발현 양상에 영향을 미치는 것이 아니라 이러한 역할을 수행하는 다른 대립 유전자와 연관 불평형(linkage disequilibrium) 관계에 있기 때문에 이러한 임상적인 관련성이 나타나는 것으로 생각된다. 연관 불평형은 관련성 연구에서 민족 집단간에 상반된 양상을 나타낼 수 있기 때문에, 골밀도와의 관련성에서 한국인 집단과 서양인 집단에서 상반된 결과가 나온 이유도, 연관 불평형 양상의 차이가 하나의 요인일 것으로 생각된다(Long *et al.*, 2004). 즉, 서양인 집단에서는, 비타민 D 수용체 유전자의 *TaqI* 다형성이 원인이 되는 대립 유전자와 강한 연관 불평형을 나타내는 반면에, 한국인 집단에서는 이러한 강한 연관 불평형 현상이 나타나지 않아 종골의 골밀도 값과 유의한 관련이 검출되지 못했다고 해석할 수 있다.

이 다형성의 대립 유전자 분포를 민족 집단간에 비교해보면, 한국인(0.05~0.06)(Kang *et al.*, 2005)은 물론 아시아 집단의 경우에는 다른 인종들에 비해서 가장 낮은 t 대립 유전자 빈도(0.03)를 나타낸 반면에, 서양인 집단은 가장 높은 빈도(0.39)를 나타내어 인종 간에 대립 유전자 빈도에 있어서 유의한 차이를 나타내었다(Hustmyer *et al.*, 1993). 이러한 유전적 배경(genetic background)의 차이는 비타민 D 수용체 유전자의 *TaqI* 다형성과 임상적인 표현형을 연구할 경우에 서로 상반된 결과를 나타낼 가능성을 시사하며, 정확한 연구 결과를 도출하기 위해서는 순수한 민족 집단을 대상으로 연

구를 수행하는 일이 중요하다는 사실을 암시하고 있다.

비록, 본 연구에서는 비타민 D 수용체 유전자에 존재하는 *TaqI* 다형성이 영양상태에 관계없이 한국인 남성에서 종골의 골밀도 값과 유의한 관련성을 나타내지는 않았지만, 비타민 D 수용체 유전자에는 여러 종류의 다형성이 알려져 있기 때문에 (Selvaraj et al., 2004), 다른 종류의 다형성을 이용하여 골밀도와의 관련성을 조사하기 위한 추가 연구를 수행할 필요가 있을 것으로 사료되며, 본 연구 group에서도 현재, 이러한 연구를 진행중에 있다.

결 론

비타민 D 수용체 유전자에 존재하는 *TaqI* 다형성에 관하여 유전자형 빈도로부터 대립 유전자 빈도를 계산한 결과, 본 연구 대상자들의 대립 유전자 빈도가 T 대립 유전자인 경우 95.2%인 반면에 t 대립 유전자인 빈도는 4.8%로 t 대립 유전자에 비해서 T 대립 유전자의 빈도가 훨씬 더 높은 것으로 나타났다.

이 유전자 다형성의 유전자형 분포와 연구 대상자들에서 골감소증-골다공증의 빈도 및 종골의 골밀도 값과의 관련성을 조사했을 때, 모든 경우에서 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았으며 ($P > 0.05$), 연구 대상자들을 채식군과 비채식군의 두 군으로 나누어서 분석했을 경우에도 역시 유의한 관련성을 나타내지 않았기 때문에 ($P > 0.05$), 이 다형성이 골다공증의 예측이나 진단에 적절한 유전자 표지가 아님을 나타내었다.

따라서, 비타민 D 수용체 유전자가 골밀도 및 골다공증에 미치는 정확한 영향을 평가하기 위해서는 보다 더 많은 연구 대상자들과 이 유전자에서 확인된 보다 더 많은 유전자 다형성을 이용한 추사가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

권용섭. 초음파를 이용한 골밀도 측정장치 개발, 건국대학교 대학원, 2000.
민용기, 김종원, 정재훈, 이명식, 이문규, 김광원. 한국인 폐

경후 골다공증 환자의 비타민 D 수용체 유전자 다형성, 대한골대사회지 1999; 6: 40-46.
보건복지부. 2001 국민건강·영양조사, 2002.
오한진, 김종한, 정호연, 윤현구, 한인권. 정량적 초음파 측정기 QUS-2로 종골에서 측정된 한국 여성의 BUA, 대한폐경회지 1999; 5: 40-47.
오한진, 황일순, 임창훈, 한기욱, 윤현구, 한인권. 중년 남성의 골밀도와 연관된 요인 분석, 대한골대사회지 1997; 4: 113-122.
유춘희, 이정숙, 이일하, 김선희, 이상선, 강순아. 한국 남자의 연령별 골밀도에 영향을 미치는 영양요인 분석, 한국영양학회지 2004; 37: 132-142.
이승환, 이성희, 권영록, 이한진. 성인 남성의 골밀도와 관련된 요인, 가정의학회지 2003; 24: 158-165.
정윤석. 정량적 초음파측정기를 이용한 골다공증의 진단 및 유용성 검토, 골다공증 연수강좌, 연세의료원 내분비 연구소, 1998.
Cooper GS and Umbach DM. Are vitamin D receptor polymorphisms associated with bone mineral density? a meta-analysis, J Bone Miner Res 1996; 11: 1841-1849.
Fallow S. Allelic variation and the vitamin D receptor, Lancet 1994; 343: 1242.
Gennari L and Brandi ML. Genetics of male osteoporosis, Calcif Tissue Int 2001; 69: 200-204.
Hustmyer FG, DeLuca HF and Peacock M. *Apal*, *Bsm1*, *EcoRV* and *TaqI* polymorphisms at the human vitamin D receptor gene locus in Caucasians, Blacks and Asians, Hum Mol Genet 1993; 2: 487.
Ingles SA, Ross RK, Yu MC, Irvine RA, LaPera G, Haile RW and Coetzee GA. Association of prostate cancer risk with vitamin D receptor genetic polymorphisms, J Natl Canc Inst 1997; 89: 166-170.
Jorgensen HL, Scholler J, Sand JC, Bjuring M, Hassager C and Christiansen C. Relation of common allelic variation at vitamin D receptor locus to bone mineral density and postmenopausal bone mass: Cross sectional and longitudinal population study, Br Med J 1996; 313: 586-590.
Kang BY, Jung IG, Kim SY, Oh SD and Lee KO. The vitamin D receptor gene polymorphism in Korean young men and an association with body composition or bone mineral density, Korean J Genet 2005; 27: 107-117.
Kelepouris N, Harper KD, Gannon F, Kaplan FS and Haddad JG. Severe osteoporosis in men, Ann Intern Med 1995; 123: 452-460.
Liu YZ, Liu YJ, Recker RR and Deng HW. Molecular studies of identification of genes for osteoporosis: the 2002 update, J Endocrinol 2003; 177: 147-196.
Long JR, Zhao LJ, Liu PY, Lu Y, Dvornyk V, Shen H, Liu

- YJ, Zhang YY, Xiong DH, Xiao P and Deng HW. Patterns of linkage disequilibrium and haplotype distribution in disease candidate genes, *BMC Genetics* 2004; 5: 1-7.
- Melton LJ 3rd, The prevalence of osteoporosis: gender and racial comparison, *Calcif Tissue Int* 2001; 69: 179-181.
- Morrison NA, Qu JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, Sambrook PN and Eisman JA. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles, *Nature* 1994; 367: 284-287.
- Myers AH, Robinson EG, van Natta ML, Michelson JD, Collins K and Baker SP. Hip fractures among the elderly: factors associated with in-hospital mortality, *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1128-1137.
- NIH Consensus Development Conference, Diagnosis, Prophylaxis and treatment of osteoporosis, *Am J Med* 1993; 94: 646-650.
- Selvaraj P, Kurian SM, Chandra G, Reetha AM, Charles N and Narayanan PR. Vitamin D receptor gene variants of *BsmI*, *Apal*, *TaqI* and *FokI* polymorphisms in spinal tuberculosis, *Clin Genet* 2004; 65: 73-76.
- Spector TD, Keen RW, Ardent NK, Morrison NA, Major PJ, Nguyen TV, Kelly PJ, Baker JR, Sambrook PN, Lanchbury JS and Eisman JA. Influence of vitamin D receptor genotype on bone mineral density in postmenopausal women: a twin study in Britain, *Br Med J* 1995; 310: 1357-1360.
- Thakkinstian A, D'Este C and Attia J. Haplotype analysis of VDR gene polymorphisms: a meta-analysis, *Osteoporos Int* 2004a; 15: 729-734.
- Thakkinstian A, D'Este J, Eisman J, Nguyen T and Attia J. Meta-analysis of molecular association studies: vitamin D receptor gene polymorphisms and BMD as a case study, *J Bone Miner Res* 2004b; 19: 419-428.
- van Daele PL, Burger H, Algra D, Hofman A, Grobbee DE, Birkenhager JC and Pols HA. Age-associated changes in ultrasound measurements of the calcaneus in men and women: the Rotterdam Study, *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1751-7.
- Verbeek W, Gombart AF, Shiohara M, Campbell M and Koeffler, HP. Vitamin D receptor: no evidence for allele-specific mRNA stability in cells which are heterozygous for the *TaqI* restriction enzyme polymorphism. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 238: 77-80.