

원 저

약물대사효소 CYP2C19, CYP2D6의 다형성과 사상체질의 관련성 연구

이상규¹, 김현주², 박혜정², 이정호², 권덕운³, 주종천¹, 최선미⁴, 이혜숙², 김윤경²

¹원광대학교 한의과대학, ²원광대학교 약학대학 한약학과, ³익산원광한의원, ⁴한국한의학회연구원

Association between Genetic Polymorphisms of the CYP2C19, CYP2D6 and Types of *Sasang* Constitutional Medicine

Sang-gyu Lee¹, Hyun-ju Kim², Hye-jung Park², Jeong-ho Lee², Deog-yun Kwon³,
Jong-cheon Joo¹, Sun-mi Choi⁴, Hye-suk Lee², Yun-kyung Kim²

¹College of Oriental Medicine, ²College of Pharmacy, Wonkwang University
³Wonkwang Oriental Medicine Clinic, ⁴Korea Institute of Oriental Medicine

Objectives : The types of *Sasang* constitutional medicine (SCM) have definite effect on response to herbal drugs. The majority of human P450 dependent xenobiotic metabolism is carried out by polymorphic enzymes which can cause abolished, altered or enhanced metabolism. Therefore, we evaluated the relation of major CYP2C19, 2D6 polymorphism with *Sasang* types.

Methods : 214 healthy subjects were recruited with informed consent; 172 among them had *Sasang* diagnosis by QSCC2. CYP2D6, 2C19 polymorphism were determined by PCR-RFLP method.

Results : None of the *Sasang* types showed significant difference in CYP2D6, 2C19 polymorphism. However, the *Tae-um* type showed relatively low frequency of CYP2D6 *10/*10 polymorphisms with low activity (p=0.110). In the *So-yang* type, specific *3/*3 genotype which is a poor metabolizer of CYP2C19*3 was detected (p=0.078).

Conclusion : These results suggest that the *Tae-um* type which is said to have high liver function in SCM has the tendency of high drug-metabolizing enzyme activity. With further study, the CYP polymorphism could serve as a scientific tool for SCM diagnosis.

Key Words : *Sasang* constitutional medicine, *Sasang* diagnosis, polymorphism, cytochrome P450

서 론

Human genome 프로젝트가 끝나 이제는 유전자의 기능에 대한 연구와 개개인의 유전자 차이를

나타내는 3백만에서 천만의 인간염기의 다형성에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있다. 이러한 다형성 분석은 환자의 특성에 맞춘 처방약이나 보통의 건강인에게서 질병의 발생을 예방하는데 효과적으로 이용될 것으로 기대되어 맞춤의학(Individually-tailored medicine, Individually-tailored disease prevention)이 21세기 의학의 새로운 조류로 떠오르고 있다¹⁾.

그러나 이와 같은 개개인의 특성을 증시하는 의학의 개념은 일찍이 한의학에서 더 잘 구현되어 사용되고 있다. 변증론치에서 더 나아가 우리나라

· 접수 : 2007년 1월 20일 · 논문심사 : 2007년 1월 22일
· 채택 : 2007년 2월 1일
· 교신저자 : 김윤경, 전북 익산시 신룡동 344-2
원광대학교 약학대학 한약학과
(Tel : 063-850-6803, Fax : 063-850-6803,
E-mail : hestia@wku.ac.kr)
· 이 논문은 2004년도 한국학술진흥재단의 지원에 의하여 연구되었음(KRF-2004-003-I01901).

한의학은 1894년 이제마의 <동의수세보원> 저술 이후 개개인의 특징을 4가지 체질로 구별하고 각 체질의 병증을 다시 구별하여 진단하는 사상체질 의학이 발달하여 왔다. 이 사상체질의학의 핵심적인 전제는 각 체질별로 생리적인 대사기능에 차이가 있고 이것이 외형으로 반영되며 또한 병리적인 질병의 발생이 다르며 여기에 적합한 약물이 따로 있어 이를 사용해야 한다는 것이다.

이러한 체질의 진단법 중에서 가장 최종적인 의미를 갖는 것은 약물 투여 후의 반응으로 주증이 호전되었는가 부작용과 같은 이상반응이 없는가 하는 점이다. 진단에 의해서 체질이 분류되면 체질별로 음식이나 약물에 대한 반응이 다른 것에 근거하여 체질에 따라 다른 약제를 사용하여 질병을 치료하게 된다.

일반적으로 약물의 체내이동경로는 약물동력학에서 말하는 ADME - 흡수(absorption), 분포(distribution), 대사(metabolism, 생체내 변환), 배설과정(elimination)으로 나누어 볼 수 있다. 이러한 약물의 체내이용 과정에 영향을 미칠 수 있는 것은 환자의 특성(유전적 특성, 성별, 나이, 몸무게, 흡연, 음주습관 등)과 질병상태이다²⁾. 최근 약물유전학(Pharmacogenetics)과 약물유전체학(Pharmacogenomics)에서는 이러한 약물반응에 대한 개체간 차이를 유발하는 유전인자에 대하여 연구하고 있다. 즉 각 질환별로 어떤 유전자의 다형성이 관련되었는지와 인종별 또는 개체별로 어떤 유전자의 다형성이 있어 약물반응에 관여하는지가 활발히 연구되고 있다^{3,4)}.

체질의학에서는 약제의 사용에 따른 반응이 관건이 되는데 이렇게 체질별로 다른 약제가 사용되는 이유를 몇가지로 추정해 볼 수 있다. 우선 약물의 대사과정에서의 환자의 유전적 차이에 초점을 맞추어 약물 대사효소(drug metabolizing enzymes)의 측면에서 각 체질마다 대사효소에 차이점이 있어 대사시킬 수 있는 약제가 다르기 때문에 다른 약제를 쓴다고 가정해볼 수 있다⁵⁾. Oxidation,

Hydrolysis, Acetylation과 같은 간에서의 metabolic pathway가 유전적인 영향을 많이 받아 유전적 차이로 대사 작용의 차이가 나타나 특정음식이나 약제가 대사되거나 또는 대사되지 않으므로 체질마다 약리작용을 나타낼 수 있는 약제가 다를 것이라고 추정할 수 있다. 유전적인 다형성으로 특정 대사효소의 발현 혹은 활성에 변화가 있다면 그 효소가 대사하는 약물의 작용에 큰 영향을 미치게 된다. 활성이 낮아지면 분해가 되지 않으므로 오랜시간 혈중에 남아있거나 혈중농도가 높아져 부작용이나 독성을 나타내게 되고 활성이 높아지면 약물의 분해가 빨라져 약물이 충분히 작용하기 전에 대사, 배설되어 효과를 기대하기 어렵게 된다.

이같은 가정 하에서 본 연구는 우선 약물대사 효소에 대한 것에 초점을 맞추었다. 간의 Phase I 효소로 약물의 산화(Oxidation)과정에서 가장 큰 비중을 차지하는 것은 CYP450 약물대사 효소계이다. Cytochrome P450(CYP450)은 내·외인성 물질의 대사를 담당하는 monooxygenase system에서 terminal oxidation을 수행하는 대표적인 oxidase로 대부분이 간장내의 실질세포인 간세포의 endoplasmic reticulum에 존재하며, flavoprotein, NADPH- cytochromeP450 reductase와 hemoprotein isozymes로 구성되어 있다. 이들의 함량과 활성은 많은 화학물질들에 의해 증가되거나 감소될 수 있으며 변화된 CYP450의 양과 활성은 또다시 다른 화학물질의 대사에 영향을 미칠 수 있다^{6,7)}. 역할은 생체내 물질 뿐만 아니라 체외에서 유입된 약물, 환경에서 유래하는 각종 유해물질, 발암이나 돌연변이 등을 유발시키는 여러 외인성 화학물질(Xenobiotics)의 체내 활성화를 유도하여 독성과 관련되고 이들은 여러 종류의 Isozyme을 갖는 것으로 알려져 있으며 개체간의 유전적 다형성이 많이 연구되고 있다^{8,9)}. 본 과제에서는 그 중 다형성의 분포가 높으며 많은 약물의 대사와 관련이 있는 CYP450 2D6, 2C19에 관심을 가지고 연구하였다.

연구 방법

1. 체질진단과 정맥혈 채취

유전형 검색을 위하여 2004년부터 6월부터 12월 까지 20-30대의 건강한 한국인에게 연구내용에 대하여 충분히 설명한 후 214명의 서면 동의서를 얻어 사상체질진단을 하고 정맥혈채취를 하였다. 체질진단은 사상체질의학학회의 QSCCⅡ 설문지와 김¹⁰⁻¹²⁾이 만들어 사용해 온 문진표를 이용하여 시행하였다. 피험자의 정맥혈액은 2ml EDTA가 들어 있는 무균실리콘 진공채혈관으로 정맥천자하였다. 채혈즉시 전혈은 -20℃에서 보관하였다. 피험자는 진찰에서 최근 2주 동안 질환을 앓거나 약물을 복용하지 않은 건강한 피험자만을 선택하였다.

2. Genomic DNA 분리

말초 정맥에서 혈액을 채취하여 EDTA 처리가 된 튜브에 넣은 뒤, 실험할 때까지 -20℃에 냉동 보관하였다. 냉동 보관된 혈액을 상온에서 녹인 뒤, 혈액 300 μ l와 세포 용해 용액(cell lysis solution) 900 μ l를 1.5ml 튜브에 넣고 실온에서 Rotamix에 10분간 돌린 후 3,500rpm에서 5분간 원심 분리시켜 상층액을 버리고 남은 pellet에 핵 용해 용액(nuclei lysis solution)을 300 μ l 첨가하여 pipette으로 잘 섞은 다음 37℃에서 1시간 동안 반응시켰다. 여기에 단백질 침전 용액(protein precipitation solution) 100 μ l를 첨가하고 3,500rpm에서 10분간 원심분리 하여 genomic DNA가 포함된 상층액을 깨끗한 1.5ml 튜브에 옮기고 이소프로판올(isopropanol)을 300 μ l를 첨가한 후 부드럽게 섞었다. 다시 3,500rpm에서 5분간 원심분리한 후 상층액을 버리고 pellet에 70% 알코올을 섞어 세척한 뒤 pellet을 clean bench 안에서 말렸다. 여기에 50 μ l DNA rehydration solution(TE solution)을 첨가하여 4℃에서 24시간 녹인 후 얻어진 DNA를 중합효소연쇄반응을 할 때까지 -20℃에 보관하였다.

만 2일이 지나면 DNA가 균질화 되기 때문에 본 연구에서도 48시간 이후의 genomic DNA를 사용하였으며 분리된 DNA의 농도와 순수도 측정은 OD260/OD280 흡광도의 비율로 결정하였다.

PCR machine은 TaKaRa(Code TP600)제품을 사용하였고 각각의 Primer는 (주)제노텍 제품을 RFLP에 사용한 enzyme은 NEB제품을 사용하였다.

3. Analysis of CYP2D6 genotyping

CYP2D6*10 유전자형 검색은 CYP2D6 유전자의 exon1에 존재하는 C188T 돌연변이를 확인하기 위하여 polymerase chain reaction (PCR)-restriction fragment length polymorphism (RFLP)을 이용하여 확인하였다. CYP2D6의 forward primer로 primer 9 (5'-ACC AGG CCC CTC CAC CGG-3')을 reverse primer로 primer 10 (5'-TCT GGT AGG GGA GCC TCA GC-3')와 primer 10B (5'-GTG GTG GGG CAT CCT CAG G-3')를 사용하였다. 여기에서 primer 9과 primer10B의 PCR은 CYP2D6*2 유전자형을 배제하기 위한 것이다.

PCR반응은 총 반응액 25 μ l중에 10 \times PCR buffer (mg++plus), 200 μ M dNTP, 5pmol primer, 2.5U DNA polymerase와 100ng genomic DNA를 넣고 94℃ 5분 반응후, 94℃ 30초, 65℃ 30초, 72℃ 45초의 순환을 32회 반복 후 72℃에서 10분 반응시켰다. PCR생성물은 2.5% agarose gel에 전기영동하여 EtBr로 염색한 후 UV transilluminator로 확인하였다.

RFLP는 총 반응액 20 μ l중에 PCR product 5 μ l와 10 \times NEBuffer 4, 100unit Hph I 제한효소를 혼합하여 37℃에서 24시간 반응시켰다. 반응이 끝난 생성물은 2.5% agarose gel상에서 전기영동한 후 EtBr로 염색하여 UV transilluminator로 확인하였다.

PCR 산물의 크기는 534bp이며 제한효소를 이용하여 절단시킨 경우 C188T의 돌연변이가 있는 경우 376, 98 및 69bp 3개의 밴드가 얻어지지만

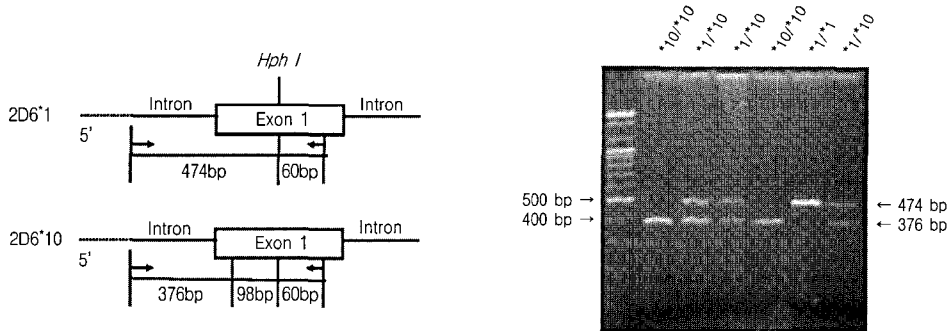


Fig. 1. Genotyping for the CYP2D6*10 allele. The CYP2D6*10 allele was detected by the PCR-RFLP. After digestion of PCR product with *Hph I*, wild type shows 474 and 60bp, heterozygous mutant shows 474/376/98/60bp, and homozygous mutant shows 376/98/60bp, respectively. *1/*1; wild type, *1/*10; heterozygous mutant, and *10/*10; homozygous mutant.

돌연변이가 없는 경우 474bp와 60bp 두 개의 밴드를 얻었다(Fig.1).

4. Analysis of CYP2C19*2 genotyping

Genomic DNA에 네 가지의 중합효소 연쇄반응 용액인 nucleotide, sense primer, antisense primer, Taq polymerase를 넣고 반응시킨 후, CYP2C19*2 대립형질을 검색하기 위해서 intron 4 - exon 5 junction을 flank하는 primer를 이용하였다. CYP2C19*2의 forward primer 염기서열은 5'-AAT TAC AAC CAG AGC TTG GC-3'이고 reverse primer의 염기서열은 5'-TAT CAC TTT CCA TAA

AAG CAA G-3'이다. PCR반응은 총 반응액 20 μ l 중에 template genomic DNA 100 ng, 5pmol primer, 200 μ M dNTP 혼합액, 10 \times Buffer, 1.5 mM MgCl₂, 1Unit Taq. polymerase 를 넣고 94 $^{\circ}$ C에서 5분간 변성시킨 후, 다시 94 $^{\circ}$ C에서 1분간 DNA변성과정(denaturation), 55 $^{\circ}$ C에서 1분간 primer 결합과정(annealing), 72 $^{\circ}$ C에서 1분간 합성과정(extension)을 35cycle 시행하고 마지막 cycle에서는 최종 DNA합성단계를 72 $^{\circ}$ C에서 5분간 실시하여 합성되어가는 DNA의 3'-end쪽이 완전히 filling될 수 있도록 하였다. 이 반응물을 2% agarose gel에서 전기영동하여 중합효소 연쇄반응으로부터 얻

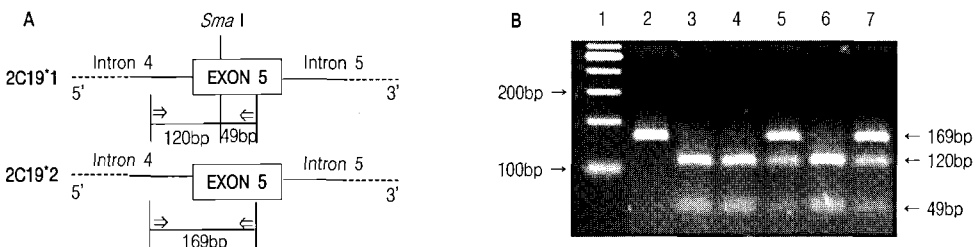


Fig. 2. PCR-based diagnostic test for CYP2C19*2 mutation.

A : Strategy used to genotype genomic DNA from human blood, utilizing PCR amplification of exon 5 followed by *Sma I* digestion (CYP2C19*2). B : Gel electrophoresis photograph showing the analysis of CYP2C19*2. Note : Lane 1 is 100bp size marker. Lane 2 is homozygous(CYP2C19*2/*2), lane 3,4 and 6 are wild type CYP2C19*1/*1, lane 5 and 7 are heterozygous(CYP2C19*1/*2).

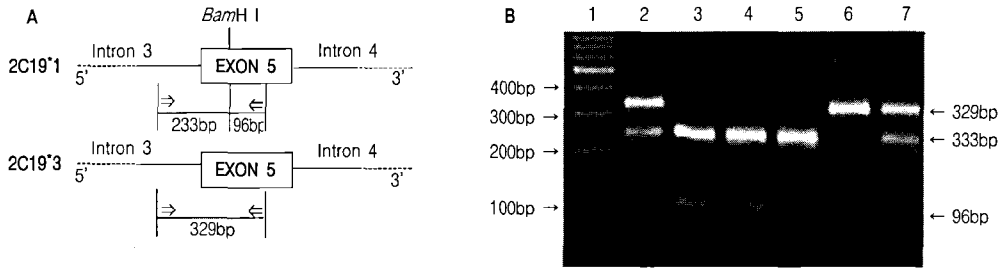


Fig. 3. PCR-based diagnostic test for CYP2C19*3 mutation.

A : Strategy used to genotype genomic DNA from human blood, utilizing PCR amplification of exon 4 followed by Bam H I digestion (CYP2C19*3). B : Gel electrophoresis photograph showing the analysis of CYP2C19*3. Note : Lane 1 is 100bp size marker. Lane 2 and 7 are heterozygous (CYP2C19*1/*3), lane 3,4 and 5 are wild type (CYP2C19*1/*1), lane 6 is homozygous (CYP2C19*3/*3).

어진 DNA를 확인하였다.

CYP2C19*2의 RFLP는 총 반응액 20 μ l 중에 PCR product 4 μ l와 10 \times Sma I 용완충액, 10unit Sma I 제한효소를 혼합하여 25 $^{\circ}$ C에서 2시간 이상 반응시켰다. 반응이 끝난 생성물은 2.5% agarose gel상에서 전기영동한 후 EtBr로 염색하여 UV transilluminator로 확인하였다(Fig. 2).

5. Analysis of CYP2C19*3 genotyping

CYP2C19*3 대립형질을 검색하기 위해서 exon 4의 한 쪽에 있는 intron 염기서열의 primer를 이용하였다. CYP2C19*3 PCR에 사용한 forward primer 염기서열은 5'-TAT TAT TAT CTG TTA ACT AAT ATG A-3'이고 reverse primer의 염기서열은 5'- ACT TCA GGG CTT GGT CAA TA-3'이다. PCR반응은 총 반응액 20 μ l 중에 template genomic DNA 100 ng, 5 pmol primer, 200 μ m dNTP 혼합액, 10 \times Buffer, 1.5 mM MgCl₂, 1Unit Taq. polymerase 를 넣고 94 $^{\circ}$ C에서 5분간 변성시킨 후, 다시 94 $^{\circ}$ C에서 30초간 DNA변성과정(denaturation), 49.7 $^{\circ}$ C에서 30초간 primer결합과정(annealing), 72 $^{\circ}$ C에서 45초간 합성과정(extension)을 35cycle 시행하고 마지막 cycle에서는 최종 DNA합성단계를 72 $^{\circ}$ C에서 5분간 실시하여 합성

되어가는 DNA의 3' -end쪽이 완전히 filling될 수 있도록 하였다. 이 반응물을 2% agarose gel에서 전기영동하여 중합효소 연쇄반응으로부터 얻어진 DNA를 확인하였다.

CYP2C19*3의 RFLP는 총 반응액 20 μ l 중에 PCR product 2 μ l와 10 \times BamH I 용완충액, 10 \times BSA, BamH I 제한효소를 혼합하여 37 $^{\circ}$ C에서 24시간 반응시켰다. 반응이 끝난 생성물은 2.5% agarose gel상에서 전기영동한 후 EtBr로 염색하여 UV transilluminator로 확인하였다(Fig.3).

6. 통계학적 분석

SPSS 프로그램을 이용하여 chi-square test를 사용하여 p-value가 0.05이하인 경우 통계적으로 유의하다고 간주하였다.

연구 결과

1. 채혈 및 사상체질진단 분석

총 214명의 자원자 중 QSCC2 설문지로 사상체질이 나온 사람은 172명으로 80.4%였다. 체질이 진단된 172명 중 사상체질의 비율은 표 1와 같았다. 전체 중 태음인이 27.9%, 소양인이 28.5%, 그리고 소음인이 43.6%를 보였다(Table 1).

2. CYP2D6 유전자형의 검색

연구 결과 각 체질과의 상관성은 높지 않았으나 총 CYP2D6*10B homozygous가 25.1%, CYP2D6*10B heterozygous가 43.9%로 다른 연구와 비슷한 양상을 보였다(Table 2).

그러나 전체적으로 태음인과 다른 타입에서 다른 양상을 보여 이를 태소로 크게 분류하고 *1/*1과 *1/*10을 EM으로, *10/*10을 IM으로 보고 분석한 결과 태음인에서 IM의 발생빈도가 다른 체질에 비해 낮았다($p=0.110$)(Table 3). 이는 추후 지

속적인 연구로 실험개체의 수를 늘린다면 충분히 유의성 있는 결과가 나올 수 있으리라고 생각된다.

3. CYP2C19 유전자형의 검색

본 연구에서 CYP2C19 유전자형을 분석한 결과 6가지의 다른 대립형질 band가 관찰되었다. 그 중 PM에 해당하는 돌연변이 유전자형의 빈도가 16.1%로 표현형의 빈도와 유사한 분포를 보였다 (Table 4).

이들 CYP2C19 유전자형과 사상체질과의 상관

Table 1. The Percentage of *Sasang* Diagnosis by QSCC 2 and the Ratio of *Sasang* Types

	Person	Ratio(%)
Volunteers	214	100
<i>Sasang</i> Diagnosis (QSCC 2)	172	80.4
<i>Sasang</i> Types	Person	Ratio(%)
<i>Tae-um</i> types	48	27.9
<i>So-yang</i> types	49	28.5
<i>So-um</i> types	75	43.6
Total	172	100

Table 2. Association between CYP2D6 Genotype and *Sasang* Types.

<i>Sasang</i> types	CYP2D6 no. (%)			Total	p
	*1/*1	*1/*10	*10/*10		
<i>Tae-um</i> types	18 (37.5)	22 (45.8)	8 (16.7)	48 (100)	0.537
<i>So-yang</i> types	13 (26.5)	21 (42.9)	15 (30.6)	49 (100)	
<i>So-um</i> types	22 (29.7)	32 (43.2)	20 (27.0)	74 (100)	
Total	53 (31.0)	75 (43.9)	43 (25.1)	171 (100)	

The data were analysed by χ^2 -test. P=Present, N=Null

Table 3. Association between CYP2D6 Phenotypes and *Sasang Tae-so* Types.

<i>Sasang</i> types	CYP2D6 no. (%)		Total	p
	EM	IM		
<i>Tae</i> types	40 (83.3)	8 (16.7)	48 (100)	0.110
<i>So</i> types	88 (71.5)	35 (28.5)	123 (100)	
Total	128 (74.9)	43 (25.1)	171 (100)	

The data were analysed by χ^2 -test.
EM=*1/*1, *1/*10. PM=*10/*10

성을 분석한 결과는 아래와 같으며 CYP2C19*2 genotype보다 CYP2C19*3 genotype이 상관성이 높았으나 유의성이 없었다(Table 5, 6). 이 CYP2C19 유전자의 표현형과 사상체질과의 상관성을 분석한 결과는 아래의 표와 같으며 유의성이 없었다

(Table 7).

그러나 CYP2C19*3의 유전자형을 사상체질 중 양인과 음인으로 나누어 분석한 결과 p값이 0.078의 상관성을 보였다(Table 8). 이는 소양인에서만 희귀한 *3/*3의 유전자형이 2명 나타난 결과로 유

Table 4. Frequencies of CYP2C19 Phenotypes in This Study

CYP2C19 phenotype (CYP2C19*2, CYP2C19*3)		no. (%)
Homozygous EM	*1/*1, *1/*1	92 (43.6)
Heterozygous EM	*1/*2, *1/*1	61 (28.9)
	*1/*1, *1/*3	24 (11.4)
PM	*1/*2, *1/*3	12 (5.7)
	*2/*2, *1/*1	20 (9.5)
	*1/*1, *3/*3	2 (0.9)

Table 5. Association between CYP2C19*2 Genotype and *Sasang* Types.

<i>Sasang</i> types	CYP2C19*2 no. (%)			Total	p
	*1/*1	*1/*2	*2/*2		
<i>Tae-um</i> types	27 (56.3)	18 (37.5)	3 (6.3)	48 (100)	0.681
<i>So-yang</i> types	25 (51.0)	20 (40.8)	4 (8.2)	49 (100)	
<i>So-um</i> types	43 (57.3)	23 (30.7)	9 (12.0)	75 (100)	
Total	95 (55.2)	61 (35.5)	16 (9.3)	172 (100)	

The data were analysed by χ^2 -test.

Table 6. Association between CYP2C19*3 Genotype and *Sasang* Types.

<i>Sasang</i> types	CYP2C19*3 no. (%)			Total	p
	*1/*1	*1/*3	*3/*3		
<i>Tae-um</i> types	39 (81.3)	9 (18.8)		48 (100)	0.273
<i>So-yang</i> types	39 (79.6)	8 (16.3)	2 (4.1)	49 (100)	
<i>So-um</i> types	62 (82.7)	13 (17.3)		75 (100)	
Total	95 (55.2)	61 (35.5)	16 (9.3)	172 (100)	

The data were analysed by χ^2 -test.

Table 7. Association between CYP2C19 Phenotypes and *Sasang* Types.

<i>Sasang</i> types	CYP2C19 no. (%)		Total	p
	EM	PM		
<i>Tae-um</i> types	39 (86.7)	6 (13.3)	48 (100)	0.798
<i>So-yang</i> types	40 (81.6)	9 (18.4)	49 (100)	
<i>So-um</i> types	65 (83.3)	13 (16.7)	75 (100)	
Total	144 (83.7)	28 (16.3)	172 (100)	

The data were analysed by χ^2 -test.

EM = *1/*1, *1/*1. *1/*2, *1/*1. *1/*1, *1/*3.

PM = *1/*2, *1/*3. *2/*2, *1/*1. *1/*1, *3/*3.

의성은 없었으나 실험대상의 수가 많아지고 같은 경우가 많아진다면 유의성을 보일 수 있을 것으로 생각된다. 그럴 경우 소양인에게서만 나타나는 특이마커로 사용할 수도 있으리라고 생각되어 지속적인 연구를 수행할 예정이다.

고 찰

사상의학의 발전과정에서 가장 논란이 되어 온 것은 사상인의 체질을 객관적으로 감별하는 방법이며 지금까지 개발된 방법도 여러 가지이다. 자기진단형 설문지 QSCC¹³⁾, 체질의 특징적인 사항을 문진하는 한의사에 의한 문진표¹⁰⁾, 신체의 형태특징에 따른 체질분류법¹⁴⁾, 안면부형상분류법¹⁵⁾, 손금이나 지문 분류법^{16,17)}, 피부타입 분류법 등이 연구개발되어 사용되고 있으며 최근에는 유전학적인 발전에 따른 유전자에 의한 사상체질 분류법에 대한 기대가 높아지고 있다.

사상의학적으로 볼 때 태음인은 간대폐소(肝大肺小)한 체질로 체형은 허리부위가 잘 발달하고 목덜미가 빈약하다. 흡수하는 기운은 강하고 내뿜는 기운은 약하게 타고나 음식의 종류에 관계없이 잘 흡수하므로 배가 불러도 먹을 것이 있으면 또 먹어 영양과잉인 경우가 많고, 대체로 체격이 건강하며 살이 잘 찌는 편이다. 내뿜는 기운이 부족하여 호흡기능이 약하여 해수, 천식이 잦은 편이고 순환기 질환인 고혈압, 중풍에 노출되기 쉬운 편이다. 건강하면 땀이 잘 나면서 땀을 쏟고 나면 상쾌해지는 경우가 많고 건강하지 못하면 땀이 잘 안 난다.

소양인은 비대신소(脾大腎小)한 체질로 체형은 외형상 가슴부위가 잘 발달하고 엉덩이 부위가 빈약하다. 자기 자신이나 가정에는 소홀하면서도 항상 밖의 일을 좋아하고 남의 일에는 희생을 아끼지 않는 속성이 있다. 받아들이는 기능은 강하지만 내보내는 기능은 약하게 타고났으므로 입맛이 없어 고생하지는 않는다. 대개 잘 먹으면서도 살이 찌지 않는 타입이며 혹시 체하면 두통이 심하게 나타나는 것이 특징이다. 비뇨생식기의 기능이 약해서 방광이나 신장 등 배설기관에 질병이 오기 쉽다. 평소 기운이 없다는 소리를 잘 하지 않는 편이다. 내보내는 기능을 약하게 타고난 편이므로 대변이 잘 통하면 건강하다. 평소에 대변을 순조롭게 보지만, 몸이 불편하면 변비가 생긴다. 땀이 난다고 특별히 피로감을 느끼지는 않는다.

소음인은 신대비소(腎大脾小)한 체질로 체형은 가슴이 빈약하고 엉덩이 부위가 잘 발달했다. 매사에 자기 본위로 생각하여 실리에는 매우 강하다. 평소 한숨을 자주 쉰다. 또한 소심하여 작은 일에도 불안한 마음을 가지고 신경질적이다. 소화기능이 약한 편이라 대식가가 없는 편이지만 소화기능에 이상이 없는 경우도 있다. 내보내는 기능은 강하지만 받아들이는 기능이 약하다. 그래서 많이 먹으면 탈이 나고, 먹자니 배가 불러서 못 먹으므로 체격이 마른 편이 많다. 내보내는 기운이 강하기 때문에 변비로 고생하지는 않는다. 몸이 불편하면 복통설사가 잦고 특히 음식을 보아도 먹고 싶은 생각이 안 생기고, 먹어도 가슴이 그득하며 허한 땀이 나고 땀을 흘리면 대개 피로를 느낀다^{18,19)}.

Table 8. Association between CYP2C19*3 Genotypes and Sasang Um-yang Types.

Sasang types	CYP2C19 no. (%)			Total	p
	*1/*1	*1/*3	*3/*3		
Um types	101 (82.1)	22 (17.9)		123 (100)	
Yang types	39 (79.6)	8 (16.3)	2 (4.1)	49 (100)	0.078
Total	140 (81.4)	30 (17.4)	2 (1.2)	172 (100)	

The data were analysed by χ^2 -test.

본 연구에서 QSCCⅡ 설문지에 의해 체질이 진단된 이는 80.4%였으며 비율은 소음인:소양인:태음인=44:28:28로 이는 동의수세보원의 내용 중 사상인 변증론에서 나온 소음:소양:태음=2:3:5와는 다르다(太少陰陽人 以今時目見 一縣萬人數大略論之則 太陰人五千人也 少陽人三千人也 少陰人二千人也 太陽人數 絕少 一縣中 或三四人 十餘人而已). 그러나 현대적인 QSCCⅡ를 이용한 다른 연구결과들과는 비슷한 양상을 보였다.

지난 30여년간 임상약리학이 발전하면서 약물 대사효소의 다형성과 이에 따른 약효의 차이는 계속적으로 연구되어 밝혀지고 있다. CYP 효소군에서 유전적인 다형성 연구가 가장 잘 이루어져 있는 것은 2A6, 2D6, 2C19과 2C9 등인데⁵⁾ 한국인에서의 CYP450효소의 다형성은 2E1, 2C19, 2A6, 2D6등이 연구된 바 있다²⁰⁻²⁴⁾. 가장 큰 역할을 차지하는 CYP450 3A4는 다형질성을 보이지 않는다고 보고되어 있고²⁵⁾ CYP450 2C9도 많은 약물의 대사와 관련이 있으나 한국인에게서 2C9 variant의 비율이 극도로 낮으므로 체질과의 관련성을 생각하는 것이 의미가 없다고 생각된다²⁶⁾. 본 논문에서 다룬 CYP450 2D6, 2C19는 그 중 다형성의 분포가 높으며 많은 약물의 대사와 관련이 있는 isotype들이다.

CYP2D6는 다양한 antidepressants, neuroleptics, cardioactive compound와 같은 폭넓게 사용되는 약물을 대사하는 효소이다. 이 CYP2D6 유전자는 현재까지 70개가 넘는 alleles이 발견되었을 만큼 많은 다형성을 보이며 이에 따라 효소활성에도 많은 차이가 있다. 정상적인 효소활성을 보이는 그룹은 Extensive metabolizers(EM)이라 하고 효소활성이 증가된 그룹은 Ultrarapid metabolizers(UM), 효소활성이 적거나 없는 그룹은 Poor metabolizers(PM)로 지칭하는데 백인에서는 1-2%가 UM이며 5-10%가 PM으로 나타난다. 그러나 한국인에서는 PM이 200명 중에서 1명 이하로 그 빈도가 매우 낮으나 대사능이 일정수준 감소되어 있는

CYP2D6*10B 돌연변이 유전형을 가진 사람의 빈도가 매우 높아(CYP2D6*10B homozygous 28%, CYP2D6*10B heterozygous 45%) 한국인에서 평균 CYP2D6 효소 활성도가 백인에서보다 낮은 원인이 되고 있다²⁷⁾. 최근 CYP2D6의 대사능이 유전적으로 결핍되어 있는 정신분열증 환자에서는 대사능이 정상인 환자에 비해 항정신병 약물의 장기간 투여시 지발성 운동장애(tardive dyskinesia)의 발생빈도가 더 크거나 장애의 정도가 더 큰 것으로 제시되고 있다. 또한 CYP2D6 다형성과 Parkinson's disease, Alzheimer's disease과 같은 정신질환과의 관련성도 연구되고 있다. 사상체질에서 정신적인 불안, 긴장, 우울증의 경향을 나타내 정신질환의 가능성이 높은 체질이 있으므로 항정신병 약물의 대사와 관련있는 CYP2D6의 다빈도 유전자형의 분포를 체질별로 검색하여 이의 polymorphism과 사상체질이 어떠한 관련이 있는가를 연구하는 것이 의미있을 것이라고 생각하였다.

CYP2D6는 다양한 antidepressants, neuroleptics, cardioactive compound와 같은 폭넓게 사용되는 약물을 대사하는 효소로서 또한 태음인에게서 유의성은 없었으나 IM의 비율이 낮게 나타났다. 이는 태음인에게서 약물대사효소의 활성이 높다는 것으로 체질에 따른 간대(肝火)의 장부형국과 흡수하는 기운이 강하다는 것을 반영하는 것으로 생각된다.

CYP2C19의 유전자는 chromosome10q24에 존재하고 있으며 현재까지 돌연변이로 intron4-exon5의 681position에 G-A로 바뀐 CYP2C19*2와 exon4의 636position에 G-A로 바뀐 CYP2C19*3가 발견되었으며, 이는 동양인에서 omeprazole을 이용한 CYP2C19 표현형검색의 대사결핍자를 94-100% 반영한다고 보고하였으며, CYP2C19의 돌연변이 중에서 CYP2C19*2가 대부분인 75-85%를 차지하고 있으며 나머지는 CYP2C19*3를 나타낸다고 보고하였다. 서양인에는 CYP2C19*2만이 발견되고 있으며 CYP2C19*3는 발견되지 않아 CYP2C19

에도 뚜렷한 민족간의 차이를 보이고 있다. 최근 서양인에서 CYP2C19*4와 CYP2C19*5의 돌연변이 유전자가 발견되었으나 한국인에서는 발견되지 않았다²¹⁾. 한국인에서 CYP2C19의 돌연변이 유전자형의 빈도는 16.7%로 표현형 검색에서 대사결핍자의 빈도가 15-23%를 보이는 것과 유사한 분포를 보인다. CYP2C19 대사결핍자는 CYP2C19에 의하여 대사되는 약물인 omeprazole, s-mephenytoin, diazepam 등을 투여할 때 유해작용이 초래될 수 있다. 이는 일반적인 체질 분포 비율로 알려진 동의수세보원의 2 : 3 : 5와도 유사한 점이 있을 뿐 아니라 사상체질의학에서 체질에 따라 다른 의약품의 부작용을 호소하는 것과는 연관이 있을 것으로 생각된다. 따라서 본 연구는 사상체질에서 소화기계의 기능차이와 관련지어 건강인에서 CYP2C19의 유전형형을 검색하여 이의 polymorphism이 사상체질과 관련성이 있는가를 연구하였다. CYP2C19은 mephobarbital, propranolol, diazepam, amitriptyline, imipramine, clomipramine, 선택적인 serotonin reuptake 억제제(SSRI : selective serotonin reuptake inhibitor)인 citalopram, omeprazole 등 CYP2C19에 의해 대사되는 약물들의 발견이 증가되고 있어서 임상적으로 매우 중요하다. CYP2C19의 대사결핍자는 위와 같은 약물을 투여할 때 유해작용이 초래될 수 있다. 체질에 따른 차이는 없었으나 다만 소양인에게서 활성이 낮은 *3/*3의 유전자형이 나타나 높은 상관성을 보였으며 이것도 경우의 수가 너무 적어 지속적인 연구가 필요하다고 생각된다.

본 연구에서 사용한 약물대사효소들의 유전자형은 일반적으로 태음인보다 소양인이나 소음인에서 활성이 적은 타입의 발현률이 높았으나 유의성은 없었다. 이는 전체 샘플수에 비해 실험군에 해당하는 체질과 유전형군의 수가 많기 때문에 나타나는 현상으로 통계적으로 샘플의 수를 늘리면 좀 더 유의성 있는 결과를 얻을 수 있을 것이라고 생각된다.

그간 체질과 유전자의 관계에 대한 연구는 여

러 건 수행된 바가 있으나 유전자 분석법에 의한 사상체질진단의 객관화 연구는 실제로 유전정보를 가지고 있는 gene 부분이 아닌 intron 부분의 repetitive sequence를 사용하여 체질과의 상관관계를 조사한 것으로 직접적으로 체질과 관련있는 결과를 내지는 못하였다²⁸⁾.

그 외 사상 관련 유전자 연구는 대부분 질환과 관련있는 Angiotensin Converting Enzyme이나 Apolipoprotein E와 같은 1-2개의 유전자의 polymorphism에 대한 것으로 한의학적인 활용도가 높지 않고²⁹⁾ 체질별 SNP와 Haplotype에 관한 연구는 체질과 관련성 있는 결과가 나온 장점이 있으나 약물대사효소의 활성과 관련된 주요한 유전형을 분석한 것이 아니어서 약물대사효소의 작용과 직접 연결시키기가 어려운 점이 있었다³⁰⁾.

반면 본 연구는 한의학적인 체질별 약물사용의 이론에 기초하여 약물의 반응과 체내이용에 연결되어 있는 약물대사과정에 대한 유전자를 선택하고 한국인에게서 빈도가 높다고 알려진 약물대사효소 CYP2D6나 2C19의 다형성을 기본으로 하여 사상체질과의 관련성을 연구함으로써 한의학적인 해석으로 사상체질의 체질별 기능, 약물이용의 차이를 약물대사효소 유전형의 차이로 검증하여 과학적 근거를 제시하고자 노력하였다. 이후 유전자에 의한 사상체질 분류법 개발에 활용가능하며 사상체질별 약물대사효소의 다형성이 밝혀지면 이미 연구되어 있는 다형성에 의한 효소의 활성을 접목하여 이후 실제 한약재의 대사 시에 어떤 약물대사효소가 활성화되는가를 연구하여 연결시킴으로서 인체와 한약재의 관계를 밝힐 수 있는 장점이 있다. 그렇게 될 경우 체질별 약물대사효소 유전형 차이에 따른 한약재 사용뿐 아니라 체질에 맞는 양약의 약물 사용법을 권장할 수도 있다는 의의가 있다고 생각된다.

결론

본 연구는 사상체질의학의 과학적 근거를 찾아

보고자 2-30대의 건강한 자원자로서 QSCC 2 진단법에 의해 분류된 태음인, 소양인, 소음인 그룹 총 172명에 대하여 약물대사효소중 CYP2C19, CYP2D6의 유전자 다형성과의 상관성을 연구한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. CYP2D6 다형성은 태음인에게서 다른 체질보다 대사율이 낮은 *10/*10 IM의 비율이 낮게 나타났으나 유의성은 없었다(p=0.110).

2. CYP2C19 다형성은 체질에 따른 차이는 없었으나 다만 소양인에게서 CYP2C19*3의 PM인 *3/*3의 유전자형이 나타나 다른 체질보다 비교적 높은 상관성을 보였다(p=0.078).

이상의 결과로 보아 간에서의 약물대사를 담당하는 효소중 CYP2D6, 2C19는 유의성은 없으나 주로 태음인에서 활성이 높은 경향이 있는 것을 알 수 있었으며 간대(肝大)의 지표로 사용할 수 있는 가능성이 있다고 생각되는 바 추후에 좀더 많은 실험대상군과 보다 많은 관련유전자 다형성에 대한 연구가 이루어질 경우 다른 유전자들과 함께 사상체질분류의 객관성을 확립할 진단의 과학적 근거로 사용가능할 것으로 생각된다.

참고문헌

- Oyama T, Matsumoto A, Issue T, Kim YD, Osaki S, Osaki T, Sugio K, Yasumoto K, Kawamoto T. Evidence-based prevention(EBP): approach to lung cancer prevention based on cytochrome 1A1 and cytochrome 2E1 polymorphism. *Anticancer Res.* 2003 Mar-Apr;23(2C): 1731-7.
- 강주섭, 강주희, 이민호. 임상약동학의 이해, 신일상사 2001. 4-5
- Oscarson M. Pharmacogenetics of drug metabolising enzymes:importance for personalised medicine. *Clin Chem Lab Med.* 2003 Apr;41(4):573-80
- Ingelman-Sundberg M. Polymorphism of cytochrome P450 and xenobiotic toxicity. *Toxicology.* 2002 Dec 27;181-182:447-52.
- Meisel C, Roots I, Cascorbi I, Brinkmann U, Brockmoller J. How to manage individualized drug therapy: application of pharmacogenetic knowledge of drug metabolism and transport. *Clin Chem Lab Med.* 2000 Sep;38(9):869-76.
- 한국생화학회. 실험생화학. 서울:탐구당. 1999: 559-560.
- 김경아, 이지숙, 박희준, 김진우, 김창주, 심인섭, 한승무, 임사비나. 인체 간 Microsome에서의 우슬추출물의 CytochromeP450 약물대사효소에 대한 억제작용. *대한한의학회지* 2003;24(2):40-46
- 정혜관, 유호진, 장영수, 박성준, 문영희, 우은란. 생약추출물의 CytochromeP450 약물대사 효소계 저해활성. *생약학회지.* 2002;33(1):35-41.
- Guengerich F.P. chapter 1. Enzymology of rat liver cytochrome P450. In : Guengerich, F. P. *Mammalian Cytochrome P450 Vol. 1, Florida: CRC Press, 1987:1-54.*
- 김종열, 송정모, 김경요. 체질판별의 객관화 방안. *사상의학회지* 1998;10(1):60-62.
- 김종열, 김홍기. '전체적 인상'에 관한 문진항목의 통계적 분석. *사상체질학회지* 2003;15(2):1-11
- 김종열, 김홍기. 익산원광한의원 내원환자의 체질분포에 관한 통계적 분석. *대한한의학회지* 2003;24(3):118-129.
- 김선호. 사상체질분류검사(QSCC)의 타당화연구. *대한사상의학회지.* 1993;5(1):61-80.
- 이의주, 고병희, 송일병. 사상인의 형태학적 특징에 관한 연구. *사상의학회지* 1998;10:181-220.
- 고병희, 홍석철, 송일병. 사상체질별 두면부의 형태학적인 특징. *대한사상의학회지.* 1993;8(1): 81-98.
- 김이석, 정민석, 박성식. 지문과 사상체질 유형의 관계. *대한체질인류학회지.* 1999.;12:235-241.
- 정민석, 김이석, 박성식. 사상체질유형에 따른 손바닥문, 손금의 특징. *한국한의학회연구원논문집.*

- 1999;5:101-110.
18. 유호룡, 임종순, 김윤식, 설인찬. DNA chip을 이용한 사상체질의 연구. 대한한의학회지 2004; 25(1):72-84
 19. Chae H, Lyoo IK, Lee SJ, Cho S, Bae H, Hong M, Shin M. An alternative way to individualized medicine: psychological and physical traits of *Sasang* typology. J Altern Complement Med. 2003 Aug;9(4):519-28.
 20. 박경숙, 목지원. 한국인의 CYP2E1 유전자 다형성, 한국유전학회지. 24(2) 2002.
 21. 채석, 채상우, 양동규, 김형기, 권준택, 염윤기. 한국인에서의 CYP2C19 돌연변이 유전자형의 다형성에 관한 연구. 순천향의대 논문집. 6(2)2000.
 22. 권준택. 니코틴 대사와 CYP2A6 유전자 빈도에 관한 민족적 다형성. 순천향의대 논문집. 6(2)2000.
 23. 권준택, 김형기. 한국인에서의 CYP2C19m1과 CYP2C19m2 돌연변이 유전자형의 다형성. 순천향 의대 논문집. 4(1), 1998.
 24. 전진호, 이창희, 엄상화, 손병철, 박준한, 정귀옥, 손창학, 윤혜경, 손춘희, 김형인, 정진숙. 한국인의 CYP2D6(B)와 CYP2D6(T)의 유전적 다형성에 관한 연구. 1996.
 25. Coutts RT. Polymorphism in the metabolism of drugs, including antidepressant drugs: comments on phenotyping. Psychiatry Neurosci 1994;19: 30-44
 26. Yoon YR, Shon JH, Kim MK, Lim YC, Lee HR, Park JY, Cha IJ, Shin JG. Frequency of cytochrome P450 2C9 mutant alleles in a Korean population. Br J Clin Pharmacol. 2001 Mar;51(3):277-80.
 27. Yoon YR, Cha IJ, Shon JH, Kim KA, Cha YN, Jang IJ, Park CW, Shin SG, Flockhart DA, Shin JG. Relationship of paroxetine disposition to metoprolol metabolic ratio and CYP2D6*10 genotype of Korean subjects.. Clin Pharmacol Ther. 2000 May;67(5):567-76.
 28. 성현제 외. 유전자분석법에 의한 사상체질진단의 객관화 연구(II) 1998.12 한국한의학연구원.
 29. Um JY, Joo JC, Kim KY, An NH, Lee KM, Kim HM. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and traditional *Sasang* classification in Koreans with cerebral infarction. Hereditas. 2003;138(3):166-71.
 30. 박종오, 임남규, 이용훈, 채희진, 남궁옥, 김동희. 태음인, 소양인, 소음인별 Cytochrome P450 유전자의 2D6, 2C9, 1A2 DNA 부위에 대한 SNPs 과 Haplotype에 관한 연구. 동의생리병리학회지. 2002;16(6):1201-1206.