

Research Article



한국 성인의 해조류 섭취와 다유전자 위험 점수 간의 상호작용이 염증에 미치는 영향

홍가연 , 신다연

인하대학교 식품영양학과

OPEN ACCESS

Received: Dec 5, 2023
Revised: Mar 19, 2024
Accepted: Apr 1, 2024
Published online: Apr 17, 2024

Correspondence to

Dayeon Shin

Department of Food and Nutrition, Inha University, 100 Inha-ro, Michuhol-gu, Incheon 22212, Republic of Korea.

Tel: +82-32-860-8123

Email: dyshin@inha.ac.kr

© 2024 The Korean Nutrition Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ORCID iDs

Gayeon Hong

<https://orcid.org/0009-0006-9295-8778>

Dayeon Shin

<https://orcid.org/0000-0003-0828-184X>

Funding

This research was part of a project titled "Efficacy/Standardization Technology Development of Marine Healing Resources and Its Life Cycle Safety" funded by the Ministry of Oceans and Fisheries, Republic of Korea (grant No. 20220027).

Conflict of Interest

There are no financial or other issues that might lead to conflict of interest.

Effects of the interaction between seaweed consumption and the polygenic risk score on inflammation in Korean adults

Gayeon Hong and Dayeon Shin

Department of Food and Nutrition, Inha University, Incheon 22212, Republic of Korea

ABSTRACT

Introduction: Seaweed is a sustainable and underexplored source of bioactive compounds with potent anti-inflammatory activities. However, studies on the interaction between seaweed and genes on inflammation are limited.

Purpose: We aimed to evaluate the relationships between seaweed consumption and the polygenic risk scores (PRS) and their interactions with high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels.

Methods: Information on seaweed consumption was collected using a food frequency questionnaire, which included laver, kelp, and sea mustard among the items consumed. A total of 31 hs-CRP-related single nucleotide polymorphisms (SNPs) were selected using genome-wide association studies and clumping analysis, and the individual PRS were calculated by weighting the effect size of each allele in the selected SNPs of 39,369 middle-aged (≥ 40 years) Koreans using the Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES)-Health Examinees (HEXA) cohort data. To investigate the interaction between seaweed intake and the PRS on hs-CRP levels >1 mg/L, hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) were assessed using multivariable Cox proportional hazards models.

Results: During a mean follow-up period of 4.8 years, we recorded 436 patients with elevated hs-CRP levels. Women in the highest tertile of the PRS with the lowest quartile of seaweed intake had an increased incidence of elevated hs-CRP levels compared with women in the lowest tertile of the PRS with the lowest seaweed intake quartile (HR 2.34, 95% CI 1.23–4.45). No significant association was observed among the men.

Author Contributions

Conceptualization: Shin D; Formal analysis: Hong G, Shin D; Funding acquisition: Shin D; Methodology: Hong G, Shin D; Investigation: Hong G, Shin D; Supervision: Shin D; Writing - original draft: Hong G; Writing - review & editing: Hong G, Shin D.

Conclusion: In conclusion, we identified a new interaction between the PRS, seaweed intake, and inflammation in Korean women, and this study suggests that the interaction between the identification of genetic predisposition and dietary seaweed intake may have an impact on determining the risk of developing hyperinflammation in the future.

Keywords: high sensitivity C-reactive protein; polygenic risk score; seaweed; inflammation

서론

염증은 감염에 대한 면역체계의 자연적인 보호반응으로 감염 및 손상된 부위의 항상성을 회복시키는 반응을 의미한다 [1]. 신체는 손상에 반응하고 치유하기 위하여 백혈구를 활성화시키게 되는데 이렇게 활성화된 백혈구는 사이토카인을 생성하게 되고 높은 사이토카인 분비는 염증 반응을 유도하며 [2], 여러 조직과 기관을 손상시키는 과정을 촉진한다 [3]. 고감도 C 반응성 단백질 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)은 수많은 역학 연구에서 심근경색, 뇌졸중, 혈관 질환의 위험 증가와 연관되어 있음이 입증되었다 [4]. hs-CRP는 염증 반응 중, 1) 보체 시스템을 활성화시키는 역할을 하며, 2) 내피 산화질소 합성효소 발현 및 합성을 조절, 3) 세포 부착 분자 발현의 상향조절, 4) 저밀도 지질단백질 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-cholesterol)의 산화를 직접적으로 조절하는 등 면역 반응에서 중요한 역할을 한다 [4]. 염증 반응이 조절되지 않으면 급성 염증은 만성 염증으로 진행될 수 있으며, 활성화된 면역체계가 숙주 조직과 기관에 돌이킬 수 없는 손상을 일으켜 건강에 좋지 않은 결과를 초래할 수 있다 [5]. 따라서 염증 반응의 억제는 면역 체계의 균형 및 건강을 유지하는 데 중요한 요소로 작용할 수 있기 때문에 예방적 차원에서 접근하지 못하면 다른 만성 질환의 유병률을 증가시킬 수 있다. 따라서 예방적 관점에서 고염증을 예방하는 것이 중요하다.

영양이 혈액 및 장내 미생물의 전염증성 분자 특성에 영향을 미칠 수 있다는 것은 잘 알려져 있다 [6]. 해조류는 지용성 및 수용성 섬유질과 칼슘, 요오드, 마그네슘, 인, 칼륨, 아연, 구리, 망간과 같은 미네랄을 가진 높은 영양 품질의 식이 공급원으로 알려져 있으며 [7] 항균, 항산화, 항염증 활성을 가질 수 있다 [8]. 특히, 갈조류의 플로로탄닌은 종양괴사인자알파 (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 인터루킨-6 (interleukin-6, IL-6)와 같은 전염증성 사이토카인의 억제제인 것으로 보고되고 있다 [9]. 실제로 과체중/비만의 남녀의 갈조류 추출물의 섭취가 IL-6의 증가를 억제하여 염증 반응 (inflammatory response)을 약화시킨 연구가 관찰되었고, 이는 갈조류 추출물 섭취가 잠재적인 항염증 특성을 가질 수 있다는 것을 시사한다. 또한 해조류에 포함된 EPA (eicosapentaenoic acid)와 DHA (docosahexaenoic acid)와 같은 불포화지방산 및 오메가-3 지방산이 TNF- α , 혈장 C 반응성 단백질 (C-reactive protein, CRP) 및 IL-6 수치를 낮출 수 있고 [10], 이는 염증수치를 낮출 수 있는 기전으로 설명될 수 있다.

IL-6는 CRP 유전자를 유도하여 염증이 있는 환자에서 CRP 유전자 발현을 크게 증가한 것으로 보고되고 있다 [11]. 또한 *HNFlA* 유전자좌는 CRP와 연관되어 있고 *HNFlA* 다형성은 CRP 수준에 중요한 영향을 미친다고 보고된다 [12]. 이러한 유전자 변이의 영향을 계산한 유전자 위험 점수 (polygenic risk score, PRS)는 질병에 대한 유전자 민감성을 예측하는 지표로 [13], 인간 게놈 전체에 걸친 많은 유전자 변이의 영향을 단일 점수로 집계하며 [14] 이는, 해당 결과

에 대한 위험과 관련이 있는 것으로 결정된 변이체의 유전자형을 기반으로 개인이 갖는 위험을 추정할 수 있게 한다 [15].

기존 연구에서 해조류와 염증 [8,9], 또는 유전자와 염증 사이의 연관성이 조사되고 있지만 [11,12], 염증 관련 유전자가 해조류 섭취와 상호작용하여 염증에 미치는 역할에 대한 연구는 아직 부족하며 전향적 코호트 연구를 사용하여 한국 중년 성인의 염증관련 유전자와 해조류 섭취의 상호작용이 염증 발생 위험에 미치는 영향에 대해서는 연구되어진 바는 없다. 이에 본 연구에서는 한국인의 해조류 섭취와 염증과의 연관성을 예측하기 위한 전체 유전자 위험 점수를 생성하기 위해 PRS를 구축하였고 해조류 섭취 및 PRS와의 상호작용이 염증에 미치는 영향을 평가하는 것을 목표로 하였다. 이는 한국인에게서 작용하는 염증 및 염증질환에 대한 유전자 소인을 파악하고 면역 체계의 균형 및 건강을 유지에 새로운 중재방안을 제시할 수 있을 것이라 생각한다. 따라서 본연구에서는 연구가설로 ‘해조류 섭취 및 PRS의 상호작용은 고염증 발생 위험에 영향을 미친다’로 설정하였다.

연구방법

연구대상 및 데이터

본 연구에서는 한국인유전체역학조사사업 (Korean Genome and Epidemiology Study, KoGES)의 일부인 대규모 계층 코호트 연구 도시기반 데이터 (Health Examinee, HEXA)를 활용하였다. KoGES 사업의 HEXA 연구는 우리나라 인구의 주요 만성질환의 역학적, 유전자 특성 및 상호작용을 규명하기 위한 목적으로 설립된 대규모 지역사회 기반 전향적 코호트 연구로 HEXA 연구의 기반 조사는 2004년부터 2013년까지 진행되었으며 후속 데이터는 2013년부터 2016년까지 조사되었다. 데이터에 대한 자세한 설명은 이전 연구에서 설명되었다 [16]. 본 연구에선 KoGES-HEXA 데이터를 사용한 한국 중년 (40세 이상) 39,369명이 포함되었는데 총 178,701명의 참가자 중에서 참가자들은 다음 기준에 따라 제외되었다. 유전자 데이터가 없는 참가자 ($n = 114,508$); hs-CRP에 대한 정보 및 해조류 (김, 다시마/미역) 섭취에 대한 정보가 없는 참가자 ($n = 15,177$); 연령, 체질량지수 (body mass index, BMI), 평균 운동량, 음주, 흡연, 교육 및 소득수준, 결혼여부, 식사정보 (총 에너지, 탄수화물, 지방, 단백질, 섬유질, 무기질, 비타민 섭취량)에 대한 정보가 없는 참가자 ($n = 2,964$), 기준선에서 hs-CRP > 1 mg/L인 사람과 추적조사자료 데이터가 없는 참가자 ($n = 6,683$). 최종적으로 총 39,369명의 참가자 (남성: 13,633명, 여성: 25,736명)가 본 연구 대상으로 선정되었다 (Fig. 1). 본 연구는 2022년 2월 18일 인하대학교 기관생명윤리위원회 (Institutional Review Board, IRB)의 검토 및 승인을 받았으며 (IRB No. 220215-1A), 질병관리청 국립보건연구원 (KBN-2020-016)의 생물자원을 사용하여 수행되었다.

염증 수치의 평가

혈청 hs-CRP 수준은 자동 분석기 (Roche/Hitachi Modular P800; Roche Diagnostics, Tokyo, Japan)를 사용하여 탁도 면역분석법으로 정량화되었다. hs-CRP는 염증 및 고위험 심혈관 질환에 대한 임상 지표로 일반적으로 사용되는 차단점인 3 mg/L 수준에서 이분화 되었다 [17]. 그러나 hs-CRP 수준은 다양한 인종 집단에 따라 현저하게 다르며 [17,18] 서양인에 비해 한국 성인의 CRP 수준이 낮은 것으로 나타났고 [19], 일본과 같은 아시아 인구의 혈청 hs-CRP 수준은 서양 인구의 혈청 hs-CRP 수준에 비해 훨씬 낮다고 보고되고 있다 [20]. 따라서 본 연구에

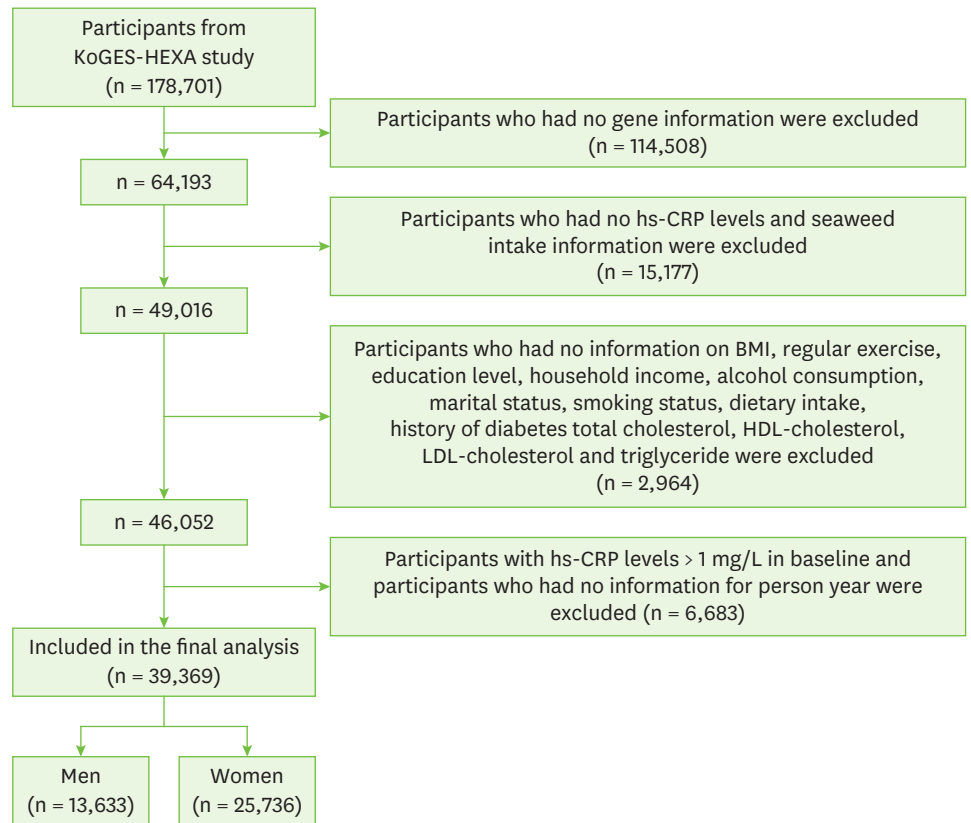


Fig. 1. Flow chart of the study participants.

KoGES-HEXA, Korean Genome and Epidemiology Study-Health Examinees; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; BMI, body mass index; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein.

서는 한국인을 대상으로 진행한 이전 연구에서의 기준점을 참고하여 [21], 고염증의 기준을 hs-CRP > 1 mg/L로 정의하였다. KoGES-HEXA의 기반조사 자료와 추적조사 자료를 사용하여 질병 발생 여부에 따라, 고염증 그룹과 저염증 그룹으로 나누었다. 고염증의 발생여부는 추적조사 자료를 사용하여 정의하였다. 고염증 그룹의 경우, 기반조사 데이터에서 hs-CRP > 1 mg/L가 아니었지만 추적조사 데이터에서 hs-CRP > 1 mg/L인 경우, 고염증 그룹으로 정의하였다. hs-CRP에 대한 추적조사자료 데이터가 없는 참가자를 제외하여 평균 4.8년의 추적 기간 동안 고염증 총 436 사례 (남성: 193명, 여성: 243명)가 관찰되었다.

식사평가

본 연구에서는 한국 성인의 식사섭취량을 평가하기 위해 KoGES에서 106개 항목으로 구성된 반정량적 식품섭취빈도설문지 (semi-quantitative food frequency questionnaire, SQ-FFQ) 를 사용하였다 [22]. FFQ는 대규모 인구 기반 연구에서 식습관과 만성 질환 간의 연관성을 조사하는 데 유용한 도구 중 하나로 참가자들은 지난 1년 동안 섭취한 음식의 빈도와 양에 대해 답변했다. 기반 자료 수치를 활용하여 해조류 섭취량은 김 (Laver, dried), 다시마/미역 (Kelp/Sea mustard) 모두 1일 식품섭취량 (g)으로 평가하였고 총 해조류 (Total seaweed)는 김 1일 식품섭취량 (g)과 다시마/미역 1일 식품섭취량 (g)을 합산한 것으로 계산하였다. 식품섭취빈도 조사에서는 지난 일 년 동안 각 식품 항목에 대해 얼마나 자주 섭취했는지 응답하도록 하였다. 각 1회 섭취 기준량은 김의 경우, 1장 (대)이며 이에 따른 섭취 무게는 2 g이었고 미역/다시

마의 경우, 국 1그릇이며 이에 따른 섭취 무게는 5 g이었다. 분석을 위하여 섭취빈도를 일일 섭취량으로 환산하고 일일 섭취량을 그램으로 환산하여 김과 다시마/미역 각각의 1일 섭취량을 산출하였고, 김과 다시마/미역의 1일 섭취량을 합산하여 총 해조류 1일 섭취량을 산출하였다. 위험비 분석의 경우, 김, 다시마/미역, 총 해조류 섭취량은 4분위수로 분류되어 범주형으로 분석하였고 베타값 분석의 경우, 김, 다시마/미역, 총 해조류 1일 섭취량 (g)으로 연속형으로 분석하였다.

공변량

연령, 성별, 흡연 및 음주 여부, 결혼상태, BMI, 당뇨병 가족력, 총 에너지 섭취량, 교육 및 소득 수준이 포함되었다. 교육수준의 경우, 초등학교 이하, 중학교 졸업, 고등학교 졸업, 대학교 이상 등 4개 범주로 분류되었고 소득수준의 경우, 가구 소득별로 저소득 (월 200만원 미만), 중간 소득 (월 200만원 이상이며 400만원 미만), 고소득 (월 400만원 이상)으로 분류하였다. 흡연 여부는 “평생 담배 20갑 (400개비) 이상 피웠습니까?”라는 질문을 통해 확인하였고 평생 동안 400개비 이상의 담배를 피웠고, 조사 당시에도 여전히 담배를 피우고 있는 사람을 현재 흡연자로, 400개비의 담배를 피운 적이 없다고 응답한 대상자를 비흡연자로 정의하였고, 과거흡연자는 평생 동안 400개비 이상의 담배를 피웠으나 조사 당시에는 흡연하지 않은 자로 정의하였다. 활동은 다음과 같은 질문을 통해 평가되었다: “몸에 땀을 흘릴 만큼 정기적으로 참여합니까?”의 질문에 “예”라고 대답한 피험자를 정기적인 운동그룹, “아니오”라고 답한 응답자를 비정기적 운동그룹으로 배정하였다. 체중과 신장의 건강검진 데이터를 이용하여 BMI를 kg/m^2 단위로 계산하였다. 범주형 변수는 흡연상태 (없음/과거/현재), 음주상태 (없음/과거/현재), 결혼상태 (기혼, 동거/미혼, 이혼, 사별, 별거, 기타), 교육수준 (초등학교 이하/중학교 졸업/고등학교 졸업/대학교 이상), 소득수준 (저소득/중간소득/고소득), 당뇨병 유병여부 (예/아니오)였으며 연속형 변수는 연령, BMI, 총 에너지 섭취량이었다.

유전자형 분석

연구 대상자들의 유전자형을 분석하는 과정과 선택된 single nucleotide polymorphisms (SNPs) 유전자형 데이터는 질병관리청 국립보건연구원 국립중앙인체자원은행에서 제공받았다. PRS는 GWAS가 수행된 인구 집단에 의해 영향을 받는 것으로 알려져 있다 [23]. 따라서 KoGES-HEXA 대상자에서 높은 hs-CRP 수준의 위험과 유의미한 관련이 있는 SNP를 선택하기 위해 한국인과 서양인 사이의 유전자 변이를 고려하여, 모든 참가자는 한국인구 특이적 SNP를 분석하는 데 적합한 도구이며 질병관리청 국립보건연구원 (Korea National Institute of Health)의 Korea Biobank Array (Korean Chip, Seoul, Korea) 프로젝트에 의해 설계된 Korean Biobank Array를 사용하여 유전형 분석을 수행하여 hs-CRP 관련 SNP 유전자좌를 식별하였다 [24]. hs-CRP와 genome 전체 연관성의 유의성 역치는 $p\text{-value} < 5 \times 10^{-8}$ 로 정의하였다 [25]. GWAS에 대한 총 SNP 수는 염색체 1부터 22까지 총 170개였다. 질병관리청 유전자 위험도 측정 가이드라인에 따라 PLINK 1.9 software (<https://www.cog-genomics.org/plink/1.9>, accessed on 20 October 2020)를 사용하여 Clumping 분석을 수행한 후, 총 31개의 SNP가 본 연구에서 선정되었다. SNP가 위험과 연관되고 서로 독립적인지 확인하는 데 사용되는 기준에는 (1) GWAS 유의 수준 충족: $p < 5 \times 10^{-8}$ [25], (2) 독립적인 연관 불균형 측정 SNP 쌍 ($r^2 < 0.8$)이 포함되었다 [26]. 고염증 위험에 영향을 미치는 유전자 변이체 선별과정에 따라, 170개의 SNP 중, 기준을 만족하는 31개의 유전변이가 선정되었으며, rs3091244, rs2211320, rs1811472, rs1254933709, rs116922005, rs145138454, rs75486778, rs75486778, rs1659903195, rs763558673, rs6427491, rs2101658881, rs75395243,

Table 1. A total of 31 single nucleotide polymorphisms associated with high-sensitivity C-reactive protein levels

Chromosome number	rs number	Gene	Functional consequence	Variation type	Position (bp)	Minor allele	MAF (%)	Beta	SE	p-value
1	rs3091244	CRP	Upstream transcript variant	SNV	159,684,665	T	0.1406	0.03	0.004	1.05E-20
1	rs2211320	-	-	SNV	159,693,605	G	0.3654	0.02	0.003	4.37E-20
1	rs1811472	-	-	SNV	159,642,349	G	0.1961	0.03	0.003	3.59E-19
1	rs1254933709	-	-	Delins	159,648,708	T	0.1562	0.03	0.003	1.30E-17
1	rs116922005	-	-	SNV	159,642,365	C	0.1347	0.03	0.004	3.34E-17
1	rs145138454	-	-	SNV	159,630,742	TTG	0.1333	0.03	0.004	9.28E-14
1	rs75486778	-	-	Delins	159,633,070	A	0.1157	0.03	0.004	5.67E-12
1	rs2246469	-	-	SNV	159,690,812	A	0.2684	0.02	0.003	1.64E-10
1	rs1659903195	-	-	SNV	159,625,702	C	0.2377	0.02	0.003	3.60E-10
1	rs763558673	-	-	Delins	159,663,285	A	0.05945	0.03	0.005	5.31E-10
1	rs6427491	-	-	SNV	159,712,394	A	0.2327	0.03	0.003	6.16E-10
1	rs2101658881	-	-	SNV	159,640,618	T	0.4784	-0.01	0.002	6.60E-9
1	rs75395243	-	-	SNV	159,604,212	A	0.08832	0.02	0.004	2.59E-8
1	rs12026296	-	-	SNV	159,608,991	C	0.454	-0.01	0.002	2.73E-8
1	rs1571015409	-	-	SNV	159,633,274	T	0.0644	0.03	0.005	4.34E-8
6	rs117072836	LOC124901432	Intron variant	SNV	151,428,534	A	0.012	0.06	0.011	2.63E-8
8	rs188680861	-	-	SNV	243,748	G	7.79E-6	4.14	0.386	8.88E-27
8	rs142912886	-	-	SNV	4,920,388	A	1.56E-5	1.68	0.273	7.76E-10
12	rs2859398	-	-	SNV	121,479,655	T	0.4872	0.02	0.002	2.63E-12
12	rs943426017	-	-	SNV	121,489,586	AT	0.4255	0.02	0.002	1.10E-10
12	rs10083043	OASL	Upstream transcript variant	SNV	121,477,359	G	0.4273	0.02	0.002	3.10E-10
12	rs11065384	HNF1A	Intron variant	SNV	121,423,285	T	0.4703	-0.02	0.002	5.55E-10
12	rs10774580	OASL	Intron variant	SNV	121,476,423	A	0.3215	0.02	0.003	1.83E-9
12	rs1169288	HNF1A	Missense variant	SNV	121,416,650	C	0.482	-0.01	0.002	3.74E-9
12	rs1169291	HNF1A	Intron variant	SNV	121,426,064	C	0.4765	0.01	0.002	1.64E-8
12	rs2701194	-	-	SNV	121,390,078	G	0.4528	0.01	0.002	3.16E-8
12	rs2244608	HNF1A	Intron variant	SNV	121,416,988	G	0.4945	-0.01	0.002	4.47E-8
15	rs1457865177	RYR3	Intron variant	SNV	33,989,364	G	0.0104	0.07	0.012	3.57E-8
19	rs429358	APOE	Coding sequence variant	SNV	45,411,941	C	0.09593	-0.03	0.004	4.63E-12
19	rs56131196	APOC1	Downstream transcript variant	SNV	45,422,846	A	0.1084	-0.02	0.004	3.48E-10
19	rs769449	APOE	Intron variant	SNV	45,410,002	A	0.0749	-0.03	0.005	1.19E-8

MAF, minor allele frequency; SE, standard error; SNV, single nucleotide variation; Delins, deletion-insertion.

rs12026296, rs1571015409, rs117072836, rs18868086, rs142912886, rs2859398, rs943426017, rs10083043, rs11065384, rs10774580, rs1169288, rs1169291, rs2701194, rs2244608, rs1457865177, rs429358, rs56131196, rs769449의 유전자 변이체의 특성은 **Table 1**에 나열되어 있다.

다유전자 위험 점수 (PRS) 구축

PRS는 본 연구에서 hs-CRP에 대한 연관성 분석에 의해 확인된 31개의 SNP의 위험 대립 유전자를 조합하여 생성되었다. PRS는 특정 표현형 (phenotype)에 대한 개인의 유전자 경향성 (propensity)을 점수로 계산할 수 있는 방법으로 [27], 본 연구에서 hs-CRP에 대한 PRS는 질병 관리청 유전자 위험도 측정 가이드라인에 따라 각 개인이 가지고 있는 SNP의 위험대립유전자 (risk allele)의 개수 (0, 1, 2)에 각 대립유전자의 유전자 효과 (risk effect)를 가중치 (weighted)로 곱하는 방법을 통하여 구축하였다 (**Fig. 2**) [27].

$$[\text{Weighted PRS} = \sum_i (\text{Weighted}_i \times \text{Allele}_i)]$$

- 1) *i*: 각각의 SNP
- 2) *Weighted_i*: 해당 SNP의 가중치를 의미하며 해당 SNP가 질병과의 관련성을 나타내는 정도
- 3) *Allele_i*: 해당 SNP에서 관찰된 유전자 변이

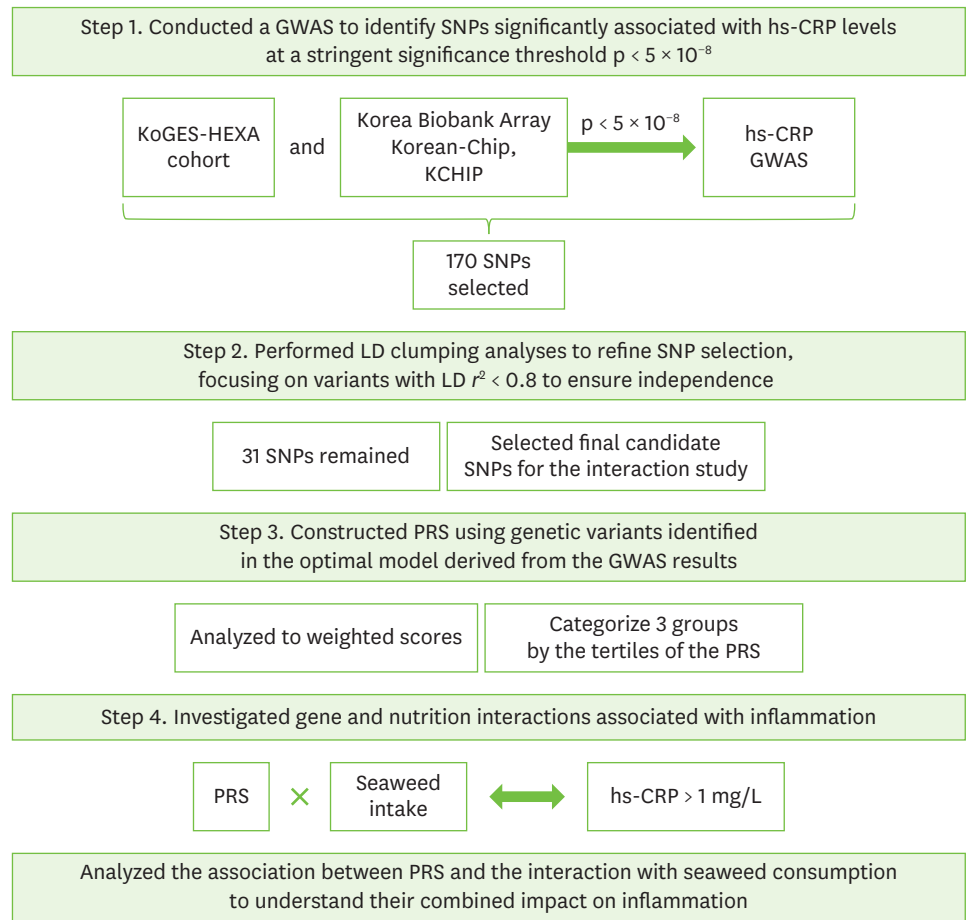


Fig. 2. Study design to generate PRS associated with hs-CRP interaction SNP.

GWAS, genome-wide association studies; SNP, single nucleotide polymorphism; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; KoGES-HEXA, Korean Genome and Epidemiology Study-Health Examinees; KCHIP, Kentucky Children's Health Insurance Program; LD, linkage disequilibrium; PRS, polygenic risk score.

통계분석

김, 다시마/미역, 총 해조류 (김, 다시마/미역) 총 섭취량을 기준으로 참가자를 섭취량에 따라 네 그룹 (제1사분위수/제2사분위수/제3사분위수/제4사분위수)으로 분류하고 PRS의 경우, 삼분위수로 나누어 저위험군 (제1삼분위수), 중간위험군 (제2삼분위수), 고위험군 (제3삼분위수)의 세 그룹으로 분류하였다. 각 그룹 간의 일반적인 특성을 분석하기 위해 범주형 변수는 카이제곱검정 (χ^2 test)을 사용하고 연속형 변수는 t-검정과 general linear model을 사용하였다. 모든 데이터는 평균 (mean) \pm 표준 편차 (standard deviation) 또는 숫자와 백분율로 표시되었다. 다변수 Cox 비례 위험 모델을 사용하여 PRS와 고염증과의 연관성, 김 섭취에 따른 PRS와 고염증과의 연관성, 다시마와 미역 섭취에 따른 PRS와 고염증과의 연관성, 총 해조류 섭취에 따른 PRS와 고염증과의 연관성을 보기 위해 위험비 (hazard ratio, HR)와 95% 신뢰구간 (confidence interval, CI)을 산출하였다. 해조류 섭취와 로그변환된 hs-CRP와의 연관성은 다변수 선형 회귀 분석을 통해 분석하였다. 본 연구의 모든 데이터의 통계 분석에는 SAS 버전 9.4 소프트웨어 (SAS Institute, Cary, NC, USA)를 사용되었고, 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 로 설정하였다.

결과

hs-CRP (> 1 mg/L) 수준에 따른 연구 참여자의 일반적인 특성

Table 2는 high hs-CRP (> 1 mg/L) 유무에 따른 연구 참여자의 일반적인 특성을 나타낸다 (고염증 그룹 남성, n = 193, 저염증 그룹 남성, n = 13,440, 고염증 그룹 여성, n = 243, 저염증 그룹 여성, n = 25,493). PRS 유전자 위험점수의 비율은 남성과 여성 모두에서 유의하게 달랐다. 남성과 여성 모두에서 고염증 그룹은 저염증 그룹에 비해 high-PRS 비율이 유의하게 높았고 low-PRS 비율이 유의하게 낮았다 ($p < 0.05$). 고염증 그룹 남성의 평균 연령은 56.8 ± 8.1 세, 고염증 그룹 여성의 평균 연령은 54.8 ± 7.9 세로 남녀 모두 고염증 그룹의 참여자가 저염증 그룹의 참여자보다 평균 연령이 높았다 ($p < 0.05$). 고염증 그룹 남성의 평균 BMI는 23.9 ± 2.9 로 저염증 그룹의 남성보다 평균 BMI 수치는 낮았으며 여성의 경우, 고염증 그룹 여성의 평균 BMI는 24.0 ± 3.0 으로 저염증 그룹의 여성보다 평균 BMI 수치가 높았다 ($p < 0.05$). 남성에서 LDL-콜레스테롤 수치는 저염증 그룹보다 고염증 그룹에서 유의하게 낮았다 ($p < 0.05$). 교육수준과 소득수준은 여성에서만 유의한 차이를 보였다. 여성 고염증 그룹의 경우, 대학교 이상의 비율보다 초등학교 이하의 교육수준의 비율이 유의하게 더 높았고 여성 저염증 그룹의 경우, 초등학교 이하의 교육수준 보다 대학교 이상의 비율이 유의하게 더 높았다 ($p < 0.05$). 고염증 그룹의 여성과 저염증 그룹의 여성 모두 낮은 소득수준의 비율이 더 높았다 ($p < 0.05$). 남성의 경우, 음주상태에서 유의한 차이가 있었으며 고염증 그룹의 남성과 저염증 그룹의 남성 모두 현재 음주자 비율이 더 높았다 ($p < 0.05$). 식사섭취에 대한 그룹 간의 유의한 차이는 없었다 (Supplementary Table 1).

김, 다시마/미역, 총 해조류 섭취량과 고감도 C반응성단백질 (hs-CRP)의 연관성

성별에 따라 김, 다시마/미역, 총 해조류 (김, 다시마/미역)와 hs-CRP간의 연관성에 대하여 분석하였다. 분석은 연령, BMI, 음주 및 흡연상태, 교육 및 소득수준, 결혼상태, 규칙적인 운동 여부, 당뇨병 유병여부, 총 에너지섭취량을 통제하면서 선형회귀분석을 이용하여 조사하였다. 남성과 여성 모두에서 김, 다시마/미역, 총 해조류 (김, 다시마/미역)와 hs-CRP수치 간의 유의한 연관성은 보이지 않았다 (Supplementary Table 2).

성별에 따른 김 섭취량에 따른 높은 hs-CRP 수준 (> 1 mg/L) 발생률의 위험비 (HR) 및 95% 신뢰 구간 (CI)

각 모델에 따라 다중 선형 회귀분석을 수행하였다. 먼저 Crude 모델과 모델2 (연령/BMI 조정), 모델3 (연령/BMI/음주상태/흡연상태/교육 및 소득수준/결혼상태/규칙적인 운동여부/당뇨병 유병여부/총 에너지섭취량 조정)별로 성별에 따라 김과 염증 간의 연관성에 대한 HR 및 95% CI를 나타낸 표는 다음과 같다 (Supplementary Table 3). 남성과 여성 모두 김 섭취량과 고염증 사이에 유의한 연관성은 없었다 (Supplementary Table 3).

성별에 따른 다시마/미역 섭취량에 따른 높은 hs-CRP 수준 (> 1 mg/L) 발생률의 위험비 (HR) 및 95% 신뢰 구간 (CI)

각 모델 별로 성별에 따라 다시마/미역과 염증 간의 연관성에 대해 분석하였다. 모든 모델에서 다시마/미역 섭취량이 가장 낮은 남성그룹에 비해 2사분위 높은 남성그룹에서 염증에 대한 발생 위험이 높았다 (HR, 1.55, 95% CI, 1.06–2.27; HR, 1.59, 95% CI, 1.08–2.32; HR, 1.59, 95% CI, 1.09–2.33, respectively). 모든 모델에서 다시마/미역 섭취량과 고염증 사이에 유의한 연관

Table 2. Baseline characteristics of study participants according to hs-CRP level

Variables	Men			Women		
	High hs-CRP group (hs-CRP level > 1 mg/L; n = 193)	Low hs-CRP group (hs-CRP level ≤ 1 mg/L; n = 13,440)	p-value	High hs-CRP group (hs-CRP level > 1 mg/L; n = 243)	Low hs-CRP group (hs-CRP level ≤ 1 mg/L; n = 25,493)	p-value
PRS level			0.007			0.001
Low (Men: -0.304 to 0.015, Women: -0.291 to 0.016)	50 (25.9)	4,492 (33.4)		56 (23.0)	8,520 (33.4)	
Middle (Men: 0.016 to 0.147, Women: 0.017 to 0.148)	59 (30.6)	4,488 (33.4)		86 (35.4)	8,495 (33.3)	
High (Men: 0.148 to 0.854, Women: 0.149 to 1.910)	84 (43.5)	4,460 (33.2)		101 (41.6)	8,478 (33.3)	
Age (yrs)	56.8 ± 8.1	55.3 ± 8.3	0.012	54.8 ± 7.9	53.0 ± 7.6	< 0.001
BMI (kg/m ²)	23.9 ± 2.9	24.4 ± 2.6	0.008	24.0 ± 3.0	23.5 ± 2.9	0.016
Biochemical levels						
Total cholesterol (mg/dL)	188.7 ± 33.5	192.3 ± 34.9	0.161	199.7 ± 35.5	199.6 ± 34.9	0.969
HDL-cholesterol (mg/dL)	50.2 ± 13.8	48.9 ± 11.7	0.138	55.9 ± 12.9	54.6 ± 12.6	0.143
LDL-cholesterol (mg/dL)	106.9 ± 28.4	113.7 ± 32.4	0.003	121.2 ± 32.4	120.6 ± 31.6	0.752
Triglycerides (mg/dL)	157.8 ± 121.2	157.8 ± 121.2	0.186	112.6 ± 72.8	121.6 ± 74.2	0.056
Regular exercise			0.412			0.395
Yes	82 (42.5)	5,320 (39.6)		123 (50.6)	13,601 (53.4)	
No	111 (57.5)	8,120 (60.4)		120 (49.4)	11,892 (46.7)	
Diabetes history			0.677			0.689
Yes	21 (10.9)	1,341 (10.0)		14 (5.8)	1,323 (5.2)	
No	172 (89.1)	12,099 (90.0)		229 (94.2)	24,170 (94.8)	
Married status			0.537			0.534
Married or cohabitating	182 (94.3)	12,802 (95.3)		212 (87.2)	22,566 (88.5)	
Single, divorced, widowed, or separated	11 (5.7)	638 (4.8)		31 (12.8)	2,927 (11.5)	
Education level			0.369			0.001
Less than elementary school	15 (7.8)	1,168 (8.7)		60 (24.7)	4,425 (17.3)	
Graduate middle school	30 (15.5)	1,577 (11.7)		46 (19.0)	4,483 (17.6)	
Graduate high school	71 (36.8)	5,423 (40.4)		106 (43.6)	11,255 (44.2)	
College	77 (39.9)	5,272 (39.2)		31 (12.7)	5,330 (20.9)	
Income level (won/month)			0.521			< 0.001
< 2 million	58 (30.0)	3,640 (27.1)		104 (42.8)	8,123 (31.9)	
≥ 2 to < 4 million	87 (45.1)	6,032 (44.9)		99 (40.7)	11,123 (43.6)	
≥ 4 million	48 (24.9)	3,768 (28.0)		40 (16.5)	6,247 (24.5)	
Smoking status			0.327			0.304
None	47 (24.4)	3,916 (29.1)		232 (95.5)	24,753 (97.1)	
Past	93 (48.2)	5,936 (44.2)		5 (2.1)	303 (1.2)	
Current	53 (27.5)	3,588 (26.7)		6 (2.5)	437 (1.7)	
Drinking status			0.037			0.448
None	30 (15.5)	2,816 (20.9)		171 (70.4)	17,616 (69.1)	
Past	22 (11.4)	1,008 (7.5)		6 (2.5)	405 (1.6)	
Current	141 (73.1)	9,616 (71.6)		66 (27.1)	7,472 (29.3)	

Categorical variables are represented as numbers (%). Continuous variables are represented as mean ± standard deviation.

The p-values were based on the t-test for continuous variables and the χ^2 tests for categorical variables.

hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; PRS, polygenic risk score; BMI, body mass index; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein.

성은 없었다. 남성에서 다시마/미역 섭취량과 고염증 사이에 유의한 연관성을 보였으나, 여성에선 유의한 연관성을 보이지 않았다 (Supplementary Table 4).

성별에 따른 총 해조류 섭취량에 따른 높은 hs-CRP 수준 (> 1 mg/L) 발생률의 위험비 (HR) 및 95% 신뢰 구간 (CI)

각 모델 별로 성별에 따라 총 해조류 (김, 다시마, 미역)와 염증 간의 연관성에 대해 분석하였다. 모든 모델에서 남성과 여성 모두 총 해조류 섭취량과 고염증 사이에 통계적으로 유의한 연관성은 관찰되지 않았다 (Supplementary Table 5).

성별에 따른 다유전자 위험 점수에 따라 높은 hs-CRP 수준 (> 1 mg/L) 발생률의 위험비 (HR) 및 95% 신뢰 구간 (CI)

남성과 여성의 높은 hs-CRP 수준과 PRS의 연관성에 대한 HR 및 95% CI는 **Table 3**과 같다. 남성의 경우 다변수 Cox 비례 위험 모델에서 높은 PRS 그룹이 낮은 PRS 그룹보다 염증 발생률이 더 높았다. Crude 모델과 모델2 (연령, BMI 보정), 모델3 (연령, BMI, 음주상태, 흡연상태, 교육 및 소득수준, 결혼상태, 규칙적인 운동여부, 당뇨병 유병여부, 총 에너지섭취량 보정) 모두 염증 발생률이 각각 1.67배, 1.68배, 1.69배 높았다 (HR, 1.67, 95% CI, 1.18–2.37; HR, 1.68, 95% CI, 1.19–2.39; HR, 1.69, 95% CI, 1.19–2.40, respectively). 여성 중에서 고염증 발생률은 높은 PRS인 그룹에서 더 높은 것으로 나타났으며 다변수 Cox 비례 위험 모델에서 높은 PRS 여성 그룹이 낮은 PRS 여성 그룹에 비해 모든 모델에서 고염증 발생률이 각각 1.77배, 1.76배 더 높았다 (HR, 1.77, 95% CI, 1.28–2.45; HR, 1.76, 95% CI, 1.27–2.44, respectively).

김, 다시마/미역, 총 해조류 섭취량에 따른 다유전자 위험 점수에 따른 고염증 C 반응성 단백질 수준 (hs-CRP > 1 mg/L) 발생률의 위험 비율 (HR) 및 95% 신뢰 구간 (CI)

Table 4는 다유전자 위험 점수와 김, 다시마/미역, 총 해조류 (김, 다시마, 미역) 섭취와 관련된 고염증 간의 연관성에 대한 HR 및 95% CI를 나타낸다. 우리는 남성과 여성 모두에서 염증에 대한 PRS와 해조류의 상호작용을 확인했다. 남성의 경우, 김, 다시마/미역에서만 유의한 결과를 보였다. 김 섭취량이 3사분위인 그룹에서 높은 PRS를 가진 남성에서 고염증의 발생 위험이 높았다 (HR, 1.94, 95% CI, 1.03–3.63). 다시마/미역 섭취량이 2사분위인 그룹에서 높은 PRS를 가진 남성은 다시마/미역 섭취량이 가장 적은 그룹에서 낮은 PRS를 가진 남성보다 고염증의 발생 위험이 더 높았다 (HR, 2.11, 95% CI, 1.15–3.88). 김 섭취량이 가장 적은 그룹에서 높은 PRS를 가진 여성은 낮은 PRS를 가진 여성보다 고염증의 발생 위험이 더 높았다 (HR, 2.48, 95% CI, 1.28–4.82). 또한 다시마/미역 섭취량이 가장 적은 그룹에서 높은 PRS를 가진 여성은 낮은 PRS를 가진 여성보다 고염증의 발생 위험이 더 높았다 (HR, 2.09, 95% CI, 1.02–4.30). 총 해조류 (김, 다시마, 미역) 섭취량이 가장 적은 그룹에서 높은 PRS를 가진 여성은 낮은 PRS를 가진 여성보다 염증이 발생할 위험이 더 높았다 (HR, 2.34, 95% CI, 1.23–4.45).

Table 3. Adjusted HRs and 95% CIs of high hs-CRP level (> 1 mg/L) incidence depending on polygenic risk score by sex

Polygenic risk score	Cases/Total	High hs-CRP level					
		Model 1		Model 2		Model 3	
		HR (95% CI)	p for trend	HR (95% CI)	p for trend	HR (95% CI)	p for trend
Men			0.002		0.002		0.002
Low score (-0.304 to 0.015)	50/4,542	1.00 (Ref)		1.00 (Ref)		1.00 (Ref)	
Middle score (0.016 to 0.147)	59/4,547	1.18 (0.81–1.72)		1.20 (0.82–1.74)		1.20 (0.81–1.74)	
High score (0.148 to 0.854)	84/4,544	1.67 (1.18–2.37)		1.68 (1.19–2.39)		1.69 (1.19–2.40)	
Women			0.001		0.001		0.001
Low score (-0.291 to 0.016)	56/8,576	1.00 (Ref)		1.00 (Ref)		1.00 (Ref)	
Middle score (0.017 to 0.148)	86/8,581	1.53 (1.09–2.14)		1.52 (1.09–2.13)		1.52 (1.08–2.12)	
High score (0.149 to 1.910)	101/8,478	1.77 (1.28–2.45)		1.76 (1.27–2.44)		1.76 (1.27–2.44)	

Model 1: crude model. Model 2: additionally adjusted for age and BMI. Model 3: additionally adjusted for alcohol consumption, smoking, education level, income level, marital status, regular exercise status, status of diabetes mellitus and total energy intake.

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; BMI, body mass index.

고찰

본 연구에서는 한국유전체역학연구의 일부인 대규모 계통 코호트 연구 도시기반 (KoGES-HEXA) 데이터를 활용하여 한국 중년 성인 남녀를 대상으로 해조류 섭취와 염증과 관련된 유전자의 변이 및 다유전자 위험 점수 간의 상호작용이 염증에 미치는 영향을 조사하였다. 본

Table 4. Adjusted HRs and 95% CIs of hs-CRP level > 1 mg/L incidence depending on polygenic risk score by laver, kelp/sea mustard, total seaweed intake

Intakes	PRS score		
	Low	Middle	High
Laver (g/day)			
Men			
Quartile 1: 0.00–0.16	1.00 (Ref)	0.94 (0.47–1.91)	1.33 (0.69–2.56)
Quartile 2: 0.21–0.42	0.68 (0.32–1.47)	1.17 (0.60–2.31)	1.12 (0.57–2.17)
Quartile 3: 0.50–1.00	0.89 (0.42–1.90)	0.86 (0.42–1.80)	1.94 (1.03–3.63)
Quartile 4: 1.50–9.00	0.95 (0.44–2.08)	1.31 (0.62–2.76)	1.68 (0.85–3.30)
p for trend	0.743	0.682	0.183
p interaction		0.411	
Women			
Quartile 1: 0.00–0.16	1.00 (Ref)	1.38 (0.66–2.89)	2.48 (1.28–4.82)
Quartile 2: 0.21–0.42	1.55 (0.77–3.13)	1.51 (0.75–3.06)	2.15 (1.11–4.18)
Quartile 3: 0.50–1.00	0.97 (0.44–2.12)	2.10 (1.07–4.12)	1.47 (0.72–3.00)
Quartile 4: 1.50–9.00	0.78 (0.33–1.87)	1.62 (0.77–3.43)	1.57 (0.74–3.35)
p for trend	0.293	0.703	0.114
p interaction		0.431	
Kelp/Sea mustard (g/day)			
Men			
Quartile 1: 0.00–0.16	1.00 (Ref)	0.96 (0.48–1.90)	0.94 (0.47–1.88)
Quartile 2: 0.20–0.41	0.94 (0.45–1.98)	1.62 (0.85–3.09)	2.11 (1.15–3.88)
Quartile 3: 0.53–1.07	0.95 (0.47–1.94)	0.86 (0.43–1.83)	1.72 (0.93–3.19)
Quartile 4: 1.25–15.00	0.74 (0.30–1.81)	1.09 (0.49–2.41)	1.65 (0.83–3.31)
p for trend	0.591	0.662	0.082
p interaction		0.112	
Women			
Quartile 1: 0.00–0.25	1.00 (Ref)	2.25 (1.10–4.61)	2.09 (1.02–4.30)
Quartile 2: 0.41–0.62	0.92 (0.68–7.54)	1.01 (0.92–9.08)	2.32 (1.07–10.30)
Quartile 3: 1.07–1.96	1.52 (0.19–3.05)	1.99 (0.93–8.68)	1.41 (1.18–10.48)
Quartile 4: 2.50–22.50	0.81 (0.35–1.88)	1.35 (0.63–2.88)	1.99 (0.98–4.03)
p for trend	0.703	0.312	0.672
p interaction		0.742	
Total seaweed (g/day)			
Men			
Quartile 1: 0.00–0.58	1.00 (Ref)	0.95 (0.49–1.84)	0.99 (0.51–1.92)
Quartile 2: 0.59–1.35	0.57 (0.25–1.31)	0.98 (0.48–2.01)	1.44 (0.76–2.72)
Quartile 3: 1.41–2.07	0.94 (0.46–1.93)	0.94 (0.47–1.91)	1.51 (0.81–2.84)
Quartile 4: 2.08–24.00	0.66 (0.31–1.93)	0.96 (0.48–2.45)	1.50 (0.80–2.78)
p for trend	0.485	0.857	0.276
p interaction		0.134	
Women			
Quartile 1: 0.00–0.72	1.00 (Ref)	1.46 (0.72–2.96)	2.34 (1.23–4.45)
Quartile 2: 0.75–1.50	1.34 (0.67–2.70)	1.91 (0.99–3.67)	1.95 (1.01–3.74)
Quartile 3: 1.51–2.92	1.13 (0.51–2.48)	1.73 (0.84–3.54)	1.16 (0.53–2.54)
Quartile 4: 2.96–31.50	0.76 (0.34–1.71)	1.35 (0.66–2.74)	1.85 (0.94–3.62)
p for trend	0.381	0.344	0.563
p interaction		0.843	

Values are presented as HR (95% CI). Adjusted for age, BMI, alcohol consumption, smoking, education level, income level, marital status, regular exercise status, status of diabetes mellitus, and total energy intake. HR, hazard ratio; CI, confidence interval; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; PRS, polygenic risk score; BMI, body mass index.

연구에서는 염증관련 유전자를 포함한 PRS점수가 염증발생과 긍정적인 연관이 있었으며, 다유전자 위험 점수가 높을수록 염증 발생 위험은 남녀 모두에서 통계적으로 유의하게 증가했음을 확인하였다 (남성: HR, 1.69, 95% CI, 1.19–2.40; 여성: HR, 1.73, 95% CI, 1.27–2.44). 실제로 이전연구에서 염증관련 유전자의 높은 PRS 그룹의 여성은 낮은 PRS 그룹의 여성보다 염증 유병률이 더 높았다 (odds ratio [OR], 1.81, 95% CI, 1.176–2.787) [28]. 본 연구에서 hs-CRP 수준과 가장 큰 연관성이 있는 유전자로 *CRP*, *HNFI1A*, *APOE*가 포함되었다. 염증 지표인 CRP는 유전자 *CRP*, *HNFI1A*, *APOE*와 연관이 있었다. *CRP* 유전자는 1번 염색체에 위치하고 있으며 *CRP* 유전자의 유전자 다형성은 혈장 CRP와 연관되는 것으로 나타났다 [29]. 염증이 있는 환자에서 *CRP* 유전자 발현은 크게 증가한 것으로 보고되고 있으며 [11], 본 연구에서 *CRP* SNP rs3091244은 hs-CRP 수준과 유의한 연관성이 있었다. 실제로 600명의 흑인 유전자형의 여러 *CRP* SNP에 대해 분석한 이전 연구에서 CRP 발현을 조절하는 가장 중요한 SNP이 rs3091244라고 보고되었다 [30]. 우리 연구에서는 염증과 연관이 있는 유전자로 *HNFI1A*가 발견되었다. 12번 염색체에 위치한 *HNFI1A*는 간, 췌장, 신장의 다양한 대사 기능에 중요한 전사 인자로 작용하고 주로 간에서 발현되기 때문에 간에서 합성되는 CRP의 중요한 조절인자로 여겨진다 [31]. 이는 *HNFI1A*의 다양한 유전변이가 지질과 포도당 대사를 조절하는 경로 및 염증 반응을 조절하는 경로 사이에 복잡한 상호작용을 일으킬 수 있다는 것을 의미한다 [32]. 실제로 본 연구에서 발견된 *HNFI1A* 유전자 rs1169288의 변이체를 가질수록, 모로코 인구에서의 대사증후군 유병률의 증가가 관찰되었다 (OR, 2.08, 95% CI, 1.38–3.14, $p = 0.0005$) [33]. 본 연구에서 발견된 유전자인 *APOE*는 혈장 CRP에 중요한 영향을 미치는 것으로 확인된 유전자 중 하나로 [12], 체코 중년 성인 (45–69세)을 대상으로 진행된 무작위 연구에서 혈장 hs-CRP에 대한 *APOE* 유전자형의 영향이 보고된 바 있다 [34]. 따라서, 본 연구에서 확인된 *CRP*, *HNFI1A*, *APOE*는 혈장 CRP에 영향을 미쳐 염증 활성에 관여하며 이들의 돌연변이는 만성질환을 유발시킬 수 있다.

본 연구에서는 해조류 섭취와 염증 간에 통계적으로 유의한 연관성은 발견되지 않았다. 선행연구에 따르면, 염증성 질환에서의 해조류 보충은 유익한 효과를 보인다. 해조류를 자주 섭취한 20–65세의 한국인 남녀에서 당뇨병 발병 위험의 감소가 보고되었고 (남성: OR, 0.66, 95% CI, 0.43–0.99; 여성: OR, 0.80, 95% CI, 0.51–1.24) [35], 평균 연령 21.5세의 건강한 여성 14명을 대상으로 진행한 이중맹검, 위약대조 연구에서 해조류 추출물 (Astaxanthin)을 8주 동안 하루 2 mg씩 보충한 결과, CRP 농도는 50% 이상 낮아진 결과를 보였다 ($p < 0.05$) [36]. 또한 고지방식사와 함께 칠레 해안에서 채취한 미역 (*Ulva species*) 추출물을 먹인 6주령 수컷 C57BL/6N 쥐에서 인슐린 저항성과 염증성 사이토카인의 순환의 감소가 보고되었다. 염증 억제 효과는 최대 61.8%였다 [37]. 이는 해조류에 함유된 후코이단이 염증 사이토카인의 분비를 감소시키고 항염증 사이토카인 자극하여 세포의 면역 기능을 강화시키기 때문으로 볼 수 있다 [38]. 그러나 이와 상반된 연구결과도 존재하였다. 해조류에는 요오드나 비소 등의 중금속도 함유되어 있어 건강에 악영향을 미칠 수도 있다 [39]. 앞선 선행연구와는 대조적으로, 톳 추출물을 3주간 경구투여한 쥐에서 IL-1 β , IL-6 및 TNF- α 의 생성이 약간 강화된 것으로 나타났으며 [40], 실제로 한국 남성을 대상으로 한 연구에서 해조류 섭취가 많을수록 대사증후군 유병률은 증가하는 것으로 나타났다 (OR, 1.25, 95% CI, 1.05–1.50) [41]. 이처럼 해조류에 대한 기존 연구들의 방향성은 일치하지 않는 경향을 보인다.

기존의 연구에서는 해조류 추출물을 공급원으로 사용하였지만 본 연구 집단은 구운 김, 미역 튀각 등의 식사 형태로 해조류를 소비하였다. 또한 동물과 인간 사이에 섭취되는 해조류

의 영양성분과 생체 이용률은 다양할 수 있으므로 기존의 동물 실험 연구가 본 연구의 해조류와 염증의 관계를 직접적으로 설명하지 못할 수 있으며 그 차이는 해조류의 성질, 복용량, 실험 기간에 따라 달라질 수 있다 [42]. 따라서 명확한 연관성을 위해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에서는 고염증 발생에 대한 PRS의 효과는 해조류 섭취량에 따라 달라지는 것으로 밝혀졌으며 김, 다시마/미역, 총 해조류 섭취량이 가장 낮으면서 다유전자 위험 점수가 높은 여성의 경우, 염증 발생 위험이 각 2.48배, 2.09배, 2.34배 증가하였다. 기존 선행연구에 따르면, 염증 및 면역과 관련된 PRS가 높은 한국 성인에서 갑상선 기능 항진증이 악화될 위험성의 증가가 보고되었는데, 이는 특히 해조류 섭취가 적을 때 증가되었다 (OR, 3.43, 95% CI, 1.43–3.36, $p = 0.02$) [28]. 하지만 이와 반대되는 연구결과로 해조류 섭취는 PRS와 상호작용하여 갑상선암 위험에 영향을 미쳤는데 해조류 섭취량이 많은 (> 2.65 g/일) 고-PRS 그룹은 저-PRS 그룹에 비해 갑상선암 발병 위험이 4.02배 높은 결과를 보였다 (OR, 4.02, 95% CI, 2.88–5.59, $p = 0.04$). 또한 해조류 섭취량이 많은 참가자는 PRS와 관계없이 해조류 섭취량이 적은 참가자보다 갑상선암 발생률이 더 높았으며 해조류 섭취량이 많으면서 고-PRS 그룹인 경우, 저-PRS 그룹에 비하여 갑상선암 발병률이 4.02배 증가했다 [43]. 이처럼 기존연구들의 방향성은 일치하지 않는 경향을 보인다. 그러나 해조류에는 *VIPR2* (vasoactive intrinsic peptide receptor) 변종의 효과를 변경하여 대사 항상성을 조절하는 다당류가 포함되어 있다. *VIPR2* rs6950857의 GG 유전자형을 가진 남성은 해조류 섭취량이 가장 낮은 5분위와 비교했을 때, 가장 높은 5분위수의 해조류를 섭취한 후 대사증후군 발생률이 감소하였다 (HR, 0.78, 95% CI, 0.62–0.98) [44].

본 연구에서의 결과는 높은 PRS를 가진 개인이 해조류 섭취가 저조할 때, 고염증 발병 가능성이 더 높았다. 해조류는 마그네슘 (Magnesium, Mg)의 공급원 중 하나로 DNA 및 RNA 안정성 유지뿐만 아니라, 염증 조절의 생리적 기능을 가지고 있기 때문에 고혈압 및 대사증후군 환자의 염증 또는 동맥경화증에 긍정적인 효과를 나타낸다 [7,45]. 실제로 3–6개월 동안 마그네슘 섭취량을 요구량의 25% 및 50%로 줄였을 때, 쥐의 경골에서 TNF- α 의 증가가 관찰되었으며 [46]. Mazidi 등 [47]의 메타분석에서는 Mg 보충으로 인한 혈청 hs-CRP 수준의 유의한 감소를 보고하였다 (Mean Difference -1.33 mg/L, 95% CI, -2.63, -0.02, $p < 0.001$, $I^2 = 29.1\%$). 12주 동안 다낭성 난소 증후군 환자에게 마그네슘 및 아연을 동시에 보충하였을 때, 혈청 hs-CRP 수준과 ($p = 0.001$), TNF- α 의 유전자 발현이 크게 감소되었다 ($p = 0.03$) [48]. 이는 염증에서 중요한 역할을 하는 이온인 칼슘에 대한 길항작용으로 인하여 염증 요인이 감소되었다고 할 수 있으며 [49], Mg 섭취가 혈청 CRP 수준과 반비례하다는 것을 의미한다.

이 연구는 몇 가지 장점을 가진다. 첫째, 연령, BMI, 음주 및 흡연 여부, 결혼 상태, 신체 활동, 총 식사 섭취량과 같이 결과에 영향을 미칠 수 있는 교란요인을 최대한 보정하였다. 둘째, 다유전자 위험 점수와 염증 간의 연관성에 있어서 성별에 따른 차이를 조사했다 셋째, 본 연구는 전향적 코호트 연구로 인과관계 설명이 가능하다. 이러한 장점에도 불구하고 본 연구에는 몇 가지 한계가 존재한다. 첫째, 기초조사의 식생활 정보만을 사용하였기 때문에 본 연구기간 동안 식생활에 변화가 있을 가능성이 있다. 둘째, 본 연구는 한국의 중장년층을 대상으로 하였기 때문에 다른 연령층이나 인종에는 적용할 수 없다. 셋째, 전체 대상자로부터 많은 수의 샘플이 제외되었기 때문에, 최종 선정된 샘플에 대한 결과의 일반화 가능성에 한계가 있을 수 있다. 이는 연구설계의 한계로 표본의 크기가 충분하지 않기 때문으로 더 큰 규모의 연

구를 수행하거나 다양한 인구 그룹에서의 연구를 고려하는 것이 중요하다. 본 연구에서는 해조류 섭취가 적으면서 높은 PRS를 가진 한국 중년 여성일수록, 염증 발생에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 요약하면, 낮은 해조류 섭취와 다유전자 위험 점수 변이는 고염증 발생으로 이어질 수 있다. 이는 만성질환의 유발원인이 될 수 있는 염증과 관련된 다유전성 위험 예측에 대한 향후 연구에 도움이 될 것이라 사료된다.

요약

본 연구에서는 해조류 섭취와 염증과 관련된 유전자의 변이 및 다유전자 위험 점수 간의 상호작용이 염증에 미치는 영향을 확인하였다. 남성과 여성 모두 PRS가 높은 그룹에서 염증 발생 위험은 증가하였다. 본 연구에서는 해조류의 섭취가 염증과 직접적인 관련이 있는 것으로 밝혀지지 않았지만, 해조류 섭취와 다유전자 위험 점수 변이 사이에선 통계적으로 유의한 결과를 보였다. 특히, 낮은 해조류의 섭취는 높은 다유전자 위험 점수를 가진 여성에서 고염증 발생 위험이 높았다. 따라서 본 연구결과는 한국인에게서 작용하는 염증 및 염증질환에 대한 유전자 소인을 파악할 수 있고 면역 체계의 균형 및 건강 유지에 새로운 중재방안을 제시할 수 있음을 기대한다.

SUPPLEMENTARY MATERIALS

Supplementary Table 1

Dietary intake according to hs-CRP level of study participants

Supplementary Table 2

Association between laver, kelp/sea mustard, total seaweed intake with hs-CRP

Supplementary Table 3

Adjusted HRs and 95% CIs of high hs-CRP level (> 1 mg/L) incidence depending on laver intake by sex

Supplementary Table 4

Adjusted HRs and 95% CIs of high hs-CRP level (> 1 mg/L) incidence depending on kelp/sea mustard intake by sex

Supplementary Table 5

Adjusted HRs and 95% CIs of high hs-CRP level (> 1 mg/L) incidence depending on total seaweed intake by sex

REFERENCES

1. Ahmed AU. An overview of inflammation: mechanism and consequences. *Front Biol (Beijing)* 2011; 6(4): 274-281. [CROSSREF](#)
2. Jabbour HN, Sales KJ, Catalano RD, Norman JE. Inflammatory pathways in female reproductive health and disease. *Reproduction* 2009; 138(6): 903-919. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
3. Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, Williams EP, Zalduondo L, Samir P, et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes. *Cell* 2021; 184(1): 149-168.e17. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
4. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk: rationale for screening and primary prevention. *Am J Cardiol* 2003; 92(4B): 17K-22K. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
5. Friedman E, Shorey C. Inflammation in multimorbidity and disability: an integrative review. *Health Psychol* 2019; 38(9): 791-801. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
6. Sears B, Ricordi C. Role of fatty acids and polyphenols in inflammatory gene transcription and their impact on obesity, metabolic syndrome and diabetes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16(9): 1137-1154. [PUBMED](#)
7. Shannon E, Abu-Ghannam N. Seaweeds as nutraceuticals for health and nutrition. *Phycologia* 2019; 58(5): 563-577. [CROSSREF](#)
8. El-Beltagi HS, Mohamed AA, Mohamed HI, Ramadan KM, Barqawi AA, Mansour AT. Phytochemical and potential properties of seaweeds and their recent applications: a review. *Mar Drugs* 2022; 20(6): 342. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
9. Ryu B, Kim S. Pharmacological potential of phlorotannins from marine brown algae marine pharmacognosy. In: *Marine Pharmacognosy: Trends and Applications*. Boca Raton (FL): CRC Press, 2012. p.153-60.
10. Pahwa R, Goyal A, Jialal I. Chronic inflammation. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
11. Memoli B, Procino A, Calabrò P, Esposito P, Grandaliano G, Pertosa G, et al. Inflammation may modulate IL-6 and C-reactive protein gene expression in the adipose tissue: the role of IL-6 cell membrane receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293(4): E1030-E1035. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
12. Ridker PM, Pare G, Parker A, Zee RY, Danik JS, Buring JE, et al. Loci related to metabolic-syndrome pathways including LEPR, HNF1A, IL6R, and GCKR associate with plasma C-reactive protein: the Women's Genome Health Study. *Am J Hum Genet* 2008; 82(5): 1185-1192. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
13. Murray GK, Lin T, Austin J, McGrath JJ, Hickie IB, Wray NR. Could polygenic risk scores be useful in psychiatry?: a review. *JAMA Psychiatry* 2021; 78(2): 210-219. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
14. Lambert SA, Abraham G, Inouye M. Towards clinical utility of polygenic risk scores. *Hum Mol Genet* 2019; 28(R2): R133-R142. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
15. Igo RP, Bailey JNC. Genetic risk scores in complex eye disorders. In: Gao XR, editor. *Genetics and Genomics of Eye Disease*. Amsterdam: Elsevier; 2020. p.259-75.
16. Kim Y, Han BG; KoGES group. Cohort profile: The Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES) consortium. *Int J Epidemiol* 2017; 46(4): 1350. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
17. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107(3): 499-511. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
18. Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Stanek HG, Das SR, Vongpatanasin W, et al. Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(3): 464-469. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
19. Lee YJ, Lee JH, Shin YH, Kim JK, Lee HR, Lee DC. Gender difference and determinants of C-reactive protein level in Korean adults. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47(7): 863-869. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
20. Saito I, Sato S, Nakamura M, Kokubo Y, Mannami T, Adachi H, et al. A low level of C-reactive protein in Japanese adults and its association with cardiovascular risk factors: the Japan NCV-Collaborative Inflammation Cohort (JNIC) study. *Atherosclerosis* 2007; 194(1): 238-244. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
21. Park SW, Park SS, Kim EJ, Sung WS, Ha IH, Jung B. Sex differences in the association between self-rated health and high-sensitivity C-reactive protein levels in Koreans: a cross-sectional study using data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Health Qual Life Outcomes* 2020; 18(1): 341. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

22. Ahn Y, Kwon E, Shim JE, Park MK, Joo Y, Kimm K, et al. Validation and reproducibility of food frequency questionnaire for Korean genome epidemiologic study. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61(12): 1435-1441. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
23. Elgart M, Lyons G, Romero-Brufau S, Kurniansyah N, Brody JA, Guo X, et al. Non-linear machine learning models incorporating SNPs and PRS improve polygenic prediction in diverse human populations. *Commun Biol* 2022; 5(1): 856. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
24. Moon S, Kim YJ, Han S, Hwang MY, Shin DM, Park MY, et al. The Korea Biobank Array: design and identification of coding variants associated with blood biochemical traits. *Sci Rep* 2019; 9(1): 1382. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
25. Chen Z, Boehnke M, Wen X, Mukherjee B. Revisiting the genome-wide significance threshold for common variant GWAS. *G3 (Bethesda)* 2021; 11(2): jkaa056. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
26. Galan D, Perry BI, Warriar V, Davidson CC, Stupart O, Easton D, et al. Applying Mendelian randomization to appraise causality in relationships between smoking, depression and inflammation. *Sci Rep* 2022; 12(1): 15041. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
27. Choi SW, Mak TS, O'Reilly PF. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nat Protoc* 2020; 15(9): 2759-2772. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
28. Song MY, Park S. Association of polygenetic risk scores related to immunity and inflammation with hyperthyroidism risk and interactions between the polygenetic scores and dietary factors in a large cohort. *J Thyroid Res* 2021; 2021: 7664641. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
29. Hage FG, Szalai AJ. C-reactive protein gene polymorphisms, C-reactive protein blood levels, and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(12): 1115-1122. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
30. Rhodes B, Morris DL, Subrahmanyam L, Aubin C, de Leon CF, Kelly JF, et al. Fine-mapping the genetic basis of CRP regulation in African Americans: a Bayesian approach. *Hum Genet* 2008; 123(6): 633-642. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
31. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem* 2004; 279(47): 48487-48490. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
32. Armendariz AD, Krauss RM. Hepatic nuclear factor 1-alpha: inflammation, genetics, and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20(2): 106-111. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
33. Morjane I, Kefi R, Charoute H, Lakbakbi El Yaagoubi F, Hechmi M, Saile R, et al. Association study of HNF1A polymorphisms with metabolic syndrome in the Moroccan population. *Diabetes Metab Syndr* 2017; 11 Suppl 2: S853-S857. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
34. Hubacek JA, Peasey A, Pikhart H, Stavek P, Kubinova R, Marmot M, et al. APOE polymorphism and its effect on plasma C-reactive protein levels in a large general population sample. *Hum Immunol* 2010; 71(3): 304-308. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
35. Lee HJ, Kim HC, Vitek L, Nam CM. Algae consumption and risk of type 2 diabetes: Korean National Health and Nutrition Examination Survey in 2005. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2010; 56(1): 13-18. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
36. Park JS, Chyun JH, Kim YK, Line LL, Chew BP. Astaxanthin decreased oxidative stress and inflammation and enhanced immune response in humans. *Nutr Metab (Lond)* 2010; 7(1): 18. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
37. Oh JH, Kim J, Lee Y. Anti-inflammatory and anti-diabetic effects of brown seaweeds in high-fat diet-induced obese mice. *Nutr Res Pract* 2016; 10(1): 42-48. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
38. Hwang PA, Phan NN, Lu WJ, Ngoc Hieu BT, Lin YC. Low-molecular-weight fucoidan and high-stability fucoxanthin from brown seaweed exert prebiotics and anti-inflammatory activities in Caco-2 cells. *Food Nutr Res* 2016; 60(1): 32033. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
39. Murai U, Yamagishi K, Kishida R, Iso H. Impact of seaweed intake on health. *Eur J Clin Nutr* 2021; 75(6): 877-889. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
40. Park SY, Hwang E, Shin YK, Lee DG, Yang JE, Park JH, et al. Immunostimulatory effect of enzyme-modified *Hizikia fusiforme* in a mouse model in vitro and ex vivo. *Mar Biotechnol (NY)* 2017; 19(1): 65-75. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
41. Shin A, Lim SY, Sung J, Shin HR, Kim J. Dietary intake, eating habits, and metabolic syndrome in Korean men. *J Am Diet Assoc* 2009; 109(4): 633-640. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
42. Vodouhè M, Marois J, Guay V, Leblanc N, Weisnagel SJ, Bilodeau JF, et al. Marginal impact of brown seaweed *Ascophyllum nodosum* and *Fucus vesiculosus* extract on metabolic and inflammatory response in overweight and obese prediabetic subjects. *Mar Drugs* 2022; 20(3): 174. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
43. Song SS, Huang S, Park S. Association of polygenetic risk scores related to cell differentiation and inflammation with thyroid cancer risk and genetic interaction with dietary intake. *Cancers (Basel)* 2021; 13(7): 1510. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

44. Park H, Jeon H, Lee KJ, Kim CG, Shin D. Seaweed intake modulates the association between *VIPR2* variants and the incidence of metabolic syndrome in middle-aged Koreans. *Food Funct* 2023; 14(20): 9446-9456. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
45. Cherry P, O'Hara C, Magee PJ, McSorley EM, Allsopp PJ. Risks and benefits of consuming edible seaweeds. *Nutr Rev* 2019; 77(5): 307-329. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
46. Rude RK, Gruber HE, Norton HJ, Wei LY, Frausto A, Kilburn J. Reduction of dietary magnesium by only 50% in the rat disrupts bone and mineral metabolism. *Osteoporos Int* 2006; 17(7): 1022-1032. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
47. Mazidi M, Rezaie P, Banach M. Effect of magnesium supplements on serum C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci* 2018; 14(4): 707-716. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
48. Afshar Ebrahimi F, Foroozanfard F, Aghadavod E, Bahmani F, Asemi Z. The effects of magnesium and zinc co-supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress, and gene expression related to inflammation in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Biol Trace Elem Res* 2018; 184(2): 300-307. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
49. Aneiros E, Philipp S, Lis A, Freichel M, Cavalié A. Modulation of Ca²⁺ signaling by Na⁺/Ca²⁺ exchangers in mast cells. *J Immunol* 2005; 174(1): 119-130. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)