

## 체질유전자 분석에 관한 연구

한성규\* 지상은\*\* 최선미\*\*\*

### Abstract

## A Study on the analysis of constitutional genes

Han Sung-kyu\* Chi Sang-eun\*\* Choi sun-mi\*\*\*

\* Dong-Ui Clinic of Oriental Medicine\*\* Dep. of Psychology, Korea University  
\*\*\* Korea Institute of Oriental Medicine

There have been several reports that the mechanism of Sasang constitution might be understood in the level of genes. Previous study of the authors showed that HLA types and constitutional information had significant relationships.

One hundred subjects who showed Taeyang characteristics were selected in the present study. HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1, ACE,  $\beta$ -IIAR,  $\beta$ -IIIAR, UCP-1, and ALDH2 polymorphisms were analyzed. Also, ACE,  $\beta$ -IIAR,  $\beta$ -IIIAR, UCP-1, and ALDH2 analyses were performed on the 100 samples of previous study who showed Taeyang characteristics.

Despite of several significant differences of HLA allele frequencies between Taeyang-inclined group and normal control group, this significance level was not sufficient to support the association between constitution and HLA genes, because of the raised alpha error rate. The polymorphisms of ACE,  $\beta$ -IIAR,  $\beta$ -IIIAR, UCP-1, and ALDH2 genes did not show relationship between Taeyang-inclined and Taeyang-inclined groups, whereas BMI showed difference between Taeyang-inclined and Taeyang-inclined groups. ALDH2 in Taeyang-inclined group confirmed the protective role of ALDH2\*2 allele against alcoholism.

Keywords: constitution, HLA, ACE,  $\beta$ -IIAR,  $\beta$ -IIIAR, UCP-1, ALDH2, BMI

### I. 緒 論

최근 체질을 결정하는 본질적인 기전을 유전자 수준에서 찾고자 하는 연구들이 활발하게 시도되고 있다. 서양에서도 Human Genome

Project 가 종결됨과 동시에 개인차(individual differences)에 대한 연구가 주된 축의 하나가 되고 있으며, 그 중 대표적인 분야는 SNP(Single Nucleotide Polymorphism)에 대한 연구이다. Bayer, Glaxo, IBM, Motorola 등의 거대기

\* 동의한의원 \*\* 고려대학교 생리심리학교실 \*\*\* 한국한의학 연구원  
교신저자 : 최선미 주소) 서울시 강남구 청담동 129-11 세신빌딩  
전화) 02-3442-1994 (교판: 233) E-mail) smchoi@kiom.re.kr

업들이 중심이 된 The SNP Consortium (TSC) 에서는 2002년 10월, 180만개의 SNP 의 데이터베이스를 구축했다고 발표한 바 있다.

저자들은 체질의 개념을 유전적인 차이를 통해 밝히고자 하는 연구의 일환으로, HLA (human lymphocyte antigen)와 체질과의 관련성에 대하여 검토한 바 있다<sup>1)</sup>. 본 연구는 선행연구의 연장선 위에서 HLA 뿐 아니라, 체질과 관련되었을 가능성이 보고된 바 있는 ACE(angiotensin converting enzyme),  $\beta$ -IIAR( $\beta$ -adrenaline receptor 2),  $\beta$ -IIIAR( $\beta$ -adrenaline receptor 3), UCP-1(uncoupling protein-1), ALDH2(aldehyde dehydrogenase 2) 의 유전자들에 대하여 분석하였다.

ACE 유전자는 angiotensinogen을 angiotensin 으로 전환시키는 ACE enzyme을 생산하는 유전자이며, 인간의 지구력에 영향을 미치는 유전자이다<sup>2)</sup>. II, ID, DD의 세가지로 나뉘는데, 이들 유전자 type에 따라 지구력에 각기 다른 영향을 미친다. 사상체질과 ACE의 상관성에 관한 몇가지 연구가 있었으나, 뚜렷한 상관을 밝혀내지는 못하였다<sup>3-5)</sup>.

$\beta$ -IIAR는 포유동물의 평활근 및 백색지방에 널리 분포되어 있으며,  $\beta$ -IAR,  $\beta$ -IIIAR와 같이 카테콜라민의 수용체로서 작용한다.  $\beta$ -IIAR의 유전자 다형성은 Arg16Gly, Gln27Glu, Val34Met 및 Thr164Ile의 변이가 보고되었는데, 그 중  $\beta$ -IIAR의 27번 단백질의 변이는 wild type 유전자의 glutamine이 glutamate로 치환된 것으로, 사람에서는 동형정상접합형(Gln27), 이형변이접합형(Gln27Glu) 및 동형변이접합형(Glu27)의 세 가지 형태의 유전자가 발현된다. 변이형 유전자를 가진 사람은 선천적으로 카테콜라민 수용체의 27번 단백질에 변이가 발생하여 정상유전자를 가진 사람에 비해 카테콜라민에 대한 감수성이 낮아지게 되고, 지방세포의 중성지방 산화가 정상유전자를 가진 사람에 비해 낮아지므로 상대적으로 비만이 유발될 가능성이 크다.  $\beta$ -IIAR의 유전자 다형성과 비만의 상관성에 대해

이미 연구 보고된 바 있으며<sup>6-8)</sup>, 사상체질과  $\beta$ -IIAR 유전자 다형성에 관해서는 20대 남성의 경우에 소양인 Mutant Type 비율이 다른 체질에 비해서 유의하게 높은 것으로 보고된 예가 있다<sup>5)</sup>.

사람의 교감신경계는 에너지 소비기관인 갈색지방조직에서 지방 대사 및 포도당 대사를 촉진하여 대사적 열생산 능력을 증가시키는 작용을 가지고 있으며, 에너지 대사의 균형을 조절하는 중요한 역할을 한다. 에너지 소비를 증가시키는 교감신경의 작용은 주로 이러한 조직에 존재하는  $\beta$ -IIIAR를 경유하여 발현한다는 것이 알려져 있다. 따라서 교감신경계의 기능이나  $\beta$ -IIIAR에 이상이 있으면 체내에서 에너지 소비가 제대로 일어나지 않아 비만을 초래할 것으로 예상되며, 비만과 관련된 유전적 소인의 하나로 교감신경의  $\beta$ -IIIAR의 유전적 이상과 발현현상이 알려지고 있다<sup>9-10)</sup>. 사상체질과  $\beta$ -IIIAR유전자 다형성에 관해서는 30대 남성의 경우 유의한 차이가 있는 것으로 보고된 예가 있다<sup>5)</sup>.

UCP-1(uncoupling protein-1)은 갈색지방의 미토콘드리아 내막에 존재하며, 체내 열생산을 통해 체온유지의 기능을 수행하는 것으로 알려져 있고<sup>11)</sup>, 백색지방에 널리 분포되어 있는 UCP-2와 근육조직에 분포되어 있는 UCP-3 및 뇌에 분포되어 있는 UCP-4는 UCP-1과 높은 유전자의 상동성을 보인다. UCP-1은 갈색지방의 미토콘드리아 내막에 존재하며 지방산을 산화시켜 미토콘드리아 내막의 수소이온을 방출하는 통로의 기능을 수행한다. 미토콘드리아 내막의 낮은 수소이온 농도는 ATP 생성효소의 작용을 방해하여 에너지 생성을 억제하며 결과적으로 중성지방의 산화를 통한 에너지는 열로써 방출된다<sup>12-13)</sup>. 갈색지방의 기능장애는 설치류의 비만 동물모델에서 비만의 유도과 관계가 있다고 보고되었으며<sup>14)</sup>, 최근의 연구보고에서는 사람 갈색지방의 UCP-1 유전자 다형성이 체중 증가와 저칼로리 식이에 대한 저항성과 관련이 있음

이 제시되고 있다<sup>15)</sup>.

ALDH2는 acetaldehyde를 분해하는 효소를 생산하는 유전자로서 ADH(alcohol dehydrogenase)와 더불어 알콜에 대한 분해능력을 결정하며, ALDH2의 유전자 변이형인 ALDH2\*2 allele은 각 인종마다 빈도에 차이가 있는데, alcoholism에 protective한 작용을 하는 것으로 알려져 있다<sup>16-17)</sup>.

본 연구의 목적은 이러한 유전자들이 체질경향성에 따라 어떠한 차이를 보이는가를 확인하는데 있다. 가장 흔한 체질경향성을 가진 태음경향성 그룹과 가장 희소한 체질경향성을 가진 태양경향성 그룹을 비교함으로써, 이러한 차이점을 보다 분명하게 검증할 수 있을 것으로 가정되었다.

## II. 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

동의한의원에 내원한 환자들 중 서로 다른 한의사에 의하여 실시한 진단이 태음인으로 일치하게 분류된 100명의 피험자들을 태음경향성 그룹으로 선택하였으며, 태양경향성 그룹은 저자들의 선행연구<sup>1)</sup>에서 사용되었던 그룹의 자료와 DNA를 동일하게 사용하였기 때문에 이들을 분류한 감별지표 및 채택근거 또한 동일하다(표 1).

표 1. 감별지표 및 채택근거

감 별 지 표	채 택 근 거
어깨>골반	肺黨 > 肝黨
둔부, 하체 약함	上升之氣 과다로 하체허약
이마 넓고 수직	안면부에서 肺黨에 속할 것으로 추정됨
목소리 큼	肺大로 인한 呼散之氣 大
알콜에 대한 분해 능력 弱	肝小로 인한 吸聚之氣 弱
육류에 대한 반응, 기호 불량	태양인 적합 약물에는 육류가 없음
성격 예민, 화 잘냄, 외향적, 활동적	哀怒之氣 과다

### 2. 연구방법

HLA는 12th International Histocompatibility Workshop에서 기술된 방식대로, HLA-A, B는 Amplification Refractory Mutation System(ARMS)-PCR method<sup>18)</sup>에 의하여, HLA-DR은 PCR-Sequence Specific Oligonucleotide Probes method<sup>19)</sup>에 의하여 분석하였다. HLA 정상인 대조군은 카톨릭 의대 조혈모세포은행에서 보유하고 있는 한국인 정상인 200명을 대상으로 하였다.

ACE,  $\beta$ -IIAR,  $\beta$ -IIIAR, UCP-1, ALDH2는 PCR-RFLP법(Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism)을 사용하여 분석하였다.

ACE 유전자에는 두 가지 대립형질(allele)의 다형성(polymorphism)이 있는데 인트론(intron)16 후반부에 약 287bp의 유전자 분절이 삽입(insertion)되어 있는 대립형질(I allele)과 결손(deletion)되어 있는 대립형질(D allele)이 있다. ACE 유전자의 다형성 판독은 band를 관찰하여 84bp에만 band가 나타나면 DD형, 371bp, 65bp band가 나타나면 II형, 371bp, 84bp, 65bp band가 나타나면 ID형으로 판독하였다.

$\beta$ -IIAR의 유전자 다형성은 27번 아미노산인 glutamine이 glutamate으로 치환된 것으로 사람에서는 동형정상접합형(Gln27, 정상형), 이형변이접합형(Gln27Glu, 변이형) 및 동형변이접합형(Glu27, 변이형)의 세 가지 형태의 유전자가 발현이 된다.  $\beta$ -IIAR 유전자의 다형성 판독은 band를 관찰하여 174bp, 97bp, 55bp band가 나타나면 Gln27 homozygotes(QQ), 229bp, 174bp, 97bp, 55bp band가 나타나면 Gln27Glu27 heterozygotes(QE), 229bp, 97bp band가 나타나면 Glu27 homozygotes(EE)로 판독하였다.

$\beta$ -IIIAR의 구조는 지방세포의 7회 막통과 단백질이며, 첫 번째 세포내 루프의 tryptophane이 arginine으로 치환된 변이유전자가 비교적 흔하고, 사람에서는 동형정상접합형(Trp64, WW), 이형변이접합형(Trp64Arg, WR) 및

동형변이접합형(Arg64, RR)의 세 가지 형태로 발현되며, 전기영동후 β-IIIAR 유전자의 다형성 판독은 band를 관찰하여 97bp, 64bp, 61bp, 15bp band가 나타나면 Trp64 homozygotes (WW), 158bp, 97bp, 64bp, 61bp, 15bp band가 나타나면 Trp64Arg64 heterozygotes (WR), 158bp, 64bp, 15bp band가 나타나면 Arg64 homozygotes (RR)로 판독하였다.

UCP-1 유전자의 다형성은 promoter region -3826자리의 염기 A(Adenine)가 G(Guanine)로 치환된 것으로 사람에서는 동형정상접합형(AA, 정상형), 이형정상접합형(AG, 변이형) 및 동형변이접합형(GG, 변이형)이 있으며, 전기영동후 다형성 판독은 band를 관찰하여 157bp, 122bp band가 나타나면 AA homozygotes, 279bp, 157bp, 122bp band가 나타나면 AG heterozygotes, 279bp band만 나타나면 GG homozygotes로 판독하였다.

ALDH2 유전자 다형성은 동형정상접합형(A1/A1, 정상형), 이형정상접합형(A1/A2, 변이형) 및 동형변이접합형(A2/A2, 변이형)이 있으며, 전기영동후 다형성 판독은 band를 관찰하여 126bp 만 나타나면 A1/A1 homozygotes, 126bp, 135bp 가 나타나면 A1/A2 heterozygotes, 135bp 만 나타나면, A2/A2 heterozygotes로 판독하였다.

### 3. 통계분석

통계처리는 SPSS 11.0을 사용하였다. 유전자들의 빈도는  $\chi^2$  test 를 통해 비교되었으며, 성별 및 체질에 따른 BMI(Body Mass Index)의 차이는 Student t-test를 통해 비교되었다.

## Ⅲ. 결 과

### 1. 인구학적 분포

본 연구에서는 모집단에서 랜덤하게 피험자를 선택한 것이 아니라, 체질경향성이 분명한 피험자만을 대상으로 하였기 때문에 인구학적 분포에서 태양경향성 그룹과 태음 경향성 그룹

은 분명한 차이점을 나타내었다(표 2, 표 3).

표 2. 체질경향성에 따른 성별 및 연령 분포

체질경향성	성별	연령대						계
		10대	20대	30대	40대	50대	60대 이상	
태양	남	0	5	47	29	10	5	96
	여	1	0	3	0	0	0	4
태음	남	0	0	19	9	1	2	31
	여	1	9	32	8	12	7	69

표 3. 성별에 따른 체질 분포

체질경향성	성별		계
	남	여	
태양	96	4	100
태음	31	69	100
계	127	73	200

$$\chi^2 = 91.144, df = 1, p = 0.000.$$

### 2. 태음경향성 그룹의 HLA 분석

태음경향성 그룹과 체질이 판별되지 않은 정상인 대조군간의 HLA type 의 차이가 나타난 지표들은 표 4 - 6 에 보여졌다.

표 4. 태음경향성 그룹과 대조군의 HLA-A alleles 분포

HLA-A	태음경향성 그룹 N=99 (%)	대조군 N=209 (%)
1	3(3.0)	9(4.3)
2	50(50.5)	88(42.1)
3	5(5.1)	5(2.4)
11	24(24.2)	51(24.4)
24	39(39.4)	81(38.8)
26	9(9.1)	27(12.9)
28	0(0.0)	1(0.5)
29	3(3.0)	4(1.9)
30	10(10.1)	26(12.4)
31	10(10.1)	22(10.5)
32	0(0.0)	2(1.0)
33	24(24.2) <sup>a</sup>	74(35.4)

$$a: \chi^2 = 3.860, df=1, p=0.049.$$

표 5. 태음경향성 그룹과 대조군의 HLA-B alleles 분포

HLA-B	태음경향성 그룹 N=99 (%)	대조군 N=209 (%)
7	7(7.1)	16(7.7)
8	2(2.0)	1(0.5)
13	14(14.1)	29(13.9)
14	2(2.0)	8(3.8)
18	0(0.0)	1(0.5)
27	7(7.1)	8(3.8)
35	17(17.2)	23(11.0)
37	1(1.0)	9(4.3)
38	1(1.0)	2(1.0)
39	2(2.0)	8(3.8)
40	0(0.0)	3(1.4)
46	7(7.1)	11(5.3)
48	4(4.0)	14(6.7)
50	0(0.0)	1(0.5)
51	12(12.1) <sup>a</sup>	47(22.5)
52	7(7.1)	10(4.8)
54	14(14.1)	22(10.5)
55	4(4.0)	3(1.4)
56	0(0.0)	3(1.4)
57	1(1.0)	1(0.5)
58	8(8.1)	28(13.4)
59	1(1.0)	8(3.8)
60	10(10.1)	18(8.6)
61	20(20.2) <sup>b</sup>	23(11.0)
62	19(19.2)	50(23.9)
63	0(0.0)	1(0.5)
67	3(3.0)	4(1.9)
70	0(0.0)	3(1.4)
71	4(4.0) <sup>c</sup>	0(0.0)
75	1(1.0)	4(1.9)
76	0(0.0)	1(0.5)

a:  $\chi^2 = 4.286$ ,  $df = 1$ ,  $p=0.038$ ; b:  $\chi^2 = 4.731$ ,  $df = 1$ ,  $p=0.030$ ; c:  $\chi^2 = 8.556$ ,  $df = 1$ ,  $p=0.003$ .

표 6. 태음경향성 그룹과 대조군의 HLA-DRB1 alleles 분포

HLA-DR B1	태음경향성 그룹 N=100 (%)	대조군 N=209 (%)
1	6(6)	20(9.6)
3	4(4)	15(7.2)
4	36(36)	89(42.6)
7	15(15)	37(17.7)
8	16(16)	28(13.4)
9	14(14)	34(16.3)
10	1(1)	9(4.3)
11	10(10)	16(7.7)
12	19(19)	35(16.7)
13	20(20)	44(21.1)
14	11(11)	29(13.9)
15	30(30)	52(24.9)
16	2(2)	7(3.3)

### 3. 태양경향성 그룹의 음주 경향성과 ALDH2

저자들의 선행연구에서 태양경향성 그룹에 나타난 음주의 경향성을 유전적인 수준에서 검토하기 위하여 ALDH2를 분석하였다(표 7). 주량이 소주 2병 이상인 피험자들을 술에 강한 그룹으로, 주량이 소주 반병 이하이면서 알콜을 소량만 섭취해도 얼굴이 붉어지는 그룹을 술에 약한 그룹으로 분류하였으며, 이에 해당하지 않는 보통 정도의 알콜 섭취 그룹을 중간 그룹으로 분류하였다. 그룹간의 ALDH2 유전자 분포의 차이는 매우 유의하였다( $\chi^2 = 27.675$ ,  $df = 4$ ,  $p = 0.000$ ).

표 7. 태양경향성 그룹의 음주 수준과 ALDH2의 분포

ALDH2	음주			계
	강	중	약	
A1/A1	18	23	10	51
A1/A2	2	7	22	31
A2/A2	0	0	4	4
계	20	30	36	86

$\chi^2 = 27.675$ ,  $df = 4$ ,  $p = 0.000$ .

#### 4. 체질경향성 그룹의 BMI 차이

BMI 는 남녀별로 차이가 있을 가능성이 있으므로, 먼저 성별을 독립변수로 한 Student t-test를 실시하였다(표 8). 남녀에 따른 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았으므로, 남녀를 합친 후 체질별로 Student t-test를 실시하였다(표 9). 태양경향성 그룹과 태음경향성 그룹 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 나타났다( $p=0.018$ ).

표 8. 성별에 따른 BMI

	성별	N	Mean	Std.
				Deviation
BMI	M	47	21.964	2.435
	F	36	22.402	3.264

$p=0.502$ (two-tailed).

표 9. 체질경향성에 따른 BMI

BMI	체질경향성	N	Mean	Std.
				Deviation
BMI	태양	41	21.423	1.888
	태음	42	22.868	3.362

$p=0.018$ (two-tailed).

#### 5. 체질경향성에 따른 유전자 차이

체질경향성에 따른 유전자들의 차이는 유의하게 나타나지 않았다(표 10 - 14).

표 10. 체질경향성에 따른 ACE 의 분포

		체질경향성		계
		태양	태음	
ACE	DD	19	11	30
	ID	52	57	109
	II	28	30	58
계		99	98	197

$\chi^2 = 2.427$ ,  $df=2$ ,  $p=0.297$ .

표 11. 체질경향성에 따른 B2 의 분포

		체질경향성		계
		태양	태음	
$\beta$ -IIAR	Gln27Gln	73	82	155
	Gln27Glu	24	16	40
	Glu27Glu	2	0	2
계		99	98	197

$\chi^2 = 4.118$ ,  $df=2$ ,  $p=0.128$ .

표 12. 체질경향성에 따른 B3 의 분포

		체질경향성		계
		태양	태음	
$\beta$ -IIIAR	Trp64Trp	65	71	136
	Trp64Arg	34	25	59
	Arg64Arg		2	2
Total		99	98	197

$\chi^2 = 3.633$ ,  $df=2$ ,  $p=0.163$ .

표 13. 체질경향성에 따른 UCP-1 의 분포

		체질경향성		계
		태양	태음	
UCP-1	AA	31	19	50
	AG	42	52	94
	GG	26	27	53
계		99	98	197

$\chi^2 = 3.958$ ,  $df=2$ ,  $p=0.138$ .

표 14. 체질경향성에 따른 ALDH2 의 분포

		체질경향성		계
		태양	태음	
ALDH2	A1/A1	59	65	124
	A1/A2	36	30	66
	A2/A2	4	3	7
계		99	98	197

$\chi^2 = 0.974$ ,  $df=2$ ,  $p=0.615$ .

#### IV . 고찰 및 결론

태음경향성 그룹과 정상인 대조군 사이에 차이가 나타나는 HLA 지표들은 HLA-A33 ( $p=0.049$ ), HLA-B51( $p=0.038$ ), HLA-B61 ( $p=0.030$ ), HLA-B71( $p=0.003$ ) 으로 나타났으나, 통계적인 유의도는 높지 않았다. 사용된 독립적인 테스트의 수를 감안하여 Bonferroni correction을 했을때는 차이를 관찰할 수 없었다. 그러나 본 연구에 사용된 카톨릭 의대에서 보유하고 있는 정상인 샘플의 체질 경향성을 알 수 없으며, 태음인이 수적으로 가장 많은 체질임을 고려할 때, 차이가 나타나지 않는 것은 체질과 HLA 가 관련이 없을 가능성 뿐 아니라 정상인 대조군에 포함된 태음인에 의해서 그 효과가 상쇄되었을 가능성을 배제할 수 없을 것이다.

태양경향성 그룹에서 나타난 ALDH2 유전자의 분포는 태음경향성 그룹과 통계적으로 유의한 차이는 없었기 때문에, 체질과 관련되어 있다고 볼 수는 없었다. 한편, 음주 수준과 ALDH2 유전자의 분포에서는, ALDH2\*2 allele을 가진 경우 술에 강한 사람이 현저하게 적은 것으로 나타났으며, 이는 ALDH2\*2 allele 이 alcoholism 에 방어적 역할을 한다는 기존의 연구들<sup>16,17</sup>)과 일치하는 결과이다.

체질경향성에 따른 BMI 는 태음경향성 그룹의 BMI 가 통계적으로 더 높은 것으로 나타났다. 비록 두 그룹의 성별 비율이 현저한 차이가 있지만, 성별에 따라서는 통계적으로 유의한 차이가 없었기 때문에, 이 결과는 태양경향성 그룹이 태음경향성 그룹보다 더 BMI 가 낮다는 것으로 해석하는데 무리가 없을 것으로 생각된다. 이것은 기본적으로 체질감별지표 중에 체형이 중요한 요인으로 작용하기 때문이기도 할 것이다.

본 연구에서는 체질경향성에 따른 ACE,  $\beta$ -PIIAR,  $\beta$ -IIIAR, UCP-1, ALDH2 의 유전자 다형성의 분포에 있어서의 차이점은 나타

나지 않았다.

멘델의 유전법칙을 따르지 않는 질병과 관련된 유전자 연구에 있어서는 ASP(Affected Sib Pair) 또는 TDT(Transmission Disequilibrium Test) 와 같은 연구방법론들이 사용된다. 이중 TDT 는 자식에서 전해지지 않은 부모의 allele을 대조군으로 사용하는 방법으로서, 유전적인 연구에 있어서 중요하게 고려해야 할 문제점 중 하나인 population stratification 의 문제점을 극복할 수 있는 방법이다<sup>20</sup>). 본 연구에 있어서는 이러한 연구방법론을 적용하지는 못하였기 때문에, 근본적인 한계점을 지닌다. 우리나라는 다인종 사회가 아니기 때문에, population stratification 의 가능성이 서구사회에 비해서는 덜할 수도 있으나, 그 효과가 무시될 수는 없을 것이다.

체질 분석에 어떠한 연구방법론이 적합한지에 대해서는 연구된 바 없다. 또한 체질 감별에 있어서 확증할 수 있는 방법론이 없기 때문에, 연구를 통하여 내릴 수 있는 결론은 극히 제한적일 수 밖에 없다. 특히, 본 연구에서 설정한 태양경향성 그룹이 곧 태양인이라고 할 수는 없는데, 태양인은 상대적으로 희소하여, 감별 근거와 지표에 대한 타당도 (validity)에 대해서 전문가들의 합의가 이루어지지 않은 상태이기 때문이다. 또한 본 연구에서 사용된 감별 근거의 신뢰도(reliability)는 직접적으로 논할 수 없다. 왜냐하면, 본 연구에서는 두 명의 한의사의 진단이 일치하는 대상자만을 선택했기 때문에 이들을 대상으로 test-retest 의 신뢰도를 구할 경우 당연히 신뢰도가 매우 높을 수 밖에 없기 때문이다. 따라서 보다 정확한 실험설계와 체질이 확고하게 입증된 피험자들의 가계를 대상으로 한 연구들을 통하여 유전 양식에 대한 모델이 정립되어야만 유전과 체질과의 관련성에 대한 보다 명확한 결론을 내릴 수 있을 것으로 생각된다.

## V. 참고문헌

1. 한성규, 지상은, 최선미. HLA typing 을 이용한 체질 유전자 분석에 관한 연구. 사상체질의학회지. 2001; 13(1): 97-103.
2. Cambien F, Poirier O, Lancerf L, Cambou JP, Bard JM, Bara L, Richard S, Tiret L, Amouyel P, Right B, Alhenc-Gelas F, Soubrier F. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature*. 1992; 359: 641-644.
3. 최승훈. 사상체질유형과 ACE유전자 Type(polymorphism)과의 상관관계. 사상체질의학회지. 1998; 10(2): 283-290.
4. 주종천. 뇌경색환자의 안지오텐신 전환 효소 유전자 다형성과 사상체질. 사상체질의학회지. 2002; 14(1): 132-139.
5. 최선미. 사상체질정보은행 구축 및 유전자 분석에 관한 연구. 서울: 한국한의학 연구원. 2001; 82-91, 97, 98.
6. Meirhaeghe A, Helbecque N. Impact of polymorphism of the human  $\beta 2$  gene on obesity in a French population. *International Journal of obesity*. 2000; 24: 382-387.
7. Yamada K, Ishiyama S. Polymorphism in the 5'-leader cistron of the  $\beta$ -IIAR gene associated with obesity and type 2 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology & Metabolism*. 1999; 84: 1754-1757.
8. Meirhaeghe A, Helbecque N. Impact of polymorphism of the human  $\beta 2$ -adrenoceptor gene on obesity in a French population. *International Journal of obesity*. 2000; 24: 382-387.
9. Mitchell BD, Blangero J, Comuzzie AG, Almasy LA, Shuldiner AR, Silver K, Stern MP, MacCluer JW, Hixson JE. A paired sibling analysis of the beta-3 adrenergic receptor and obesity in Mexican Americans. *J Clin Invest*. 1998; 101(3): 584-587.
10. Nagase T, Aoki A. Lack of association between the Trp64Arg Mutation in the  $\beta$ -IIIAR gene and obesity in Japanese Men: A Longitudinal analysis. *J of Clin Endoc and Metabol*. 1997; 82(4): 1284-1287.
11. Andreu P, Catalina P. The Uncoupling protein, thermogenin. *Biochemistr & Cell Biology* 1998; 30: 7-11.
12. Oppert JM, Vohl MC, Chagnon M, Dionne FT, Cassard-Doulier AM, Ricquier D, Perusse L, Bouchard C. DNA polymorphism in the uncoupling protein(UCP) gene and Human body fat. *International Journal of obesity*. 1994; 18: 526-531.
13. Bernal-Mizrachi C, Weng S, Li B, Nolte LA, Feng C, Coleman T, Holloszy JO, Semenkovich CF. Respiratory uncoupling lowers blood pressure through a leptin-dependent mechanism in genetically obese mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(6):961-8.
14. Heilbronn LK, Kind KL. Association of -3826G Variant in uncoupling protein-1 with increased BMI in overweight Austrian women. *Diabetologia*. 2000; 43: 242-244.
15. Bouchard C, Perusse L, Chagnon YC, Warden C, Ricquier D. Linkage between markers in the vicinity of the uncoupling protein 2 gene and resting metabolic rate in humans. *Hum Mol Genet* 1997; 6(11): 1887-1889.
16. Shen YC, Fan JH, Edenberg HJ, Li TK, Cui YH, Wang YF, Tian CH, Zhou CF, Zhou RL, Wang J, Zhao ZL,

Xia GY. Polymorphism of ADH and ALDH Genes among Four Ethnic Groups in China and Effects upon the Risk for Alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res.* 1997; 21(7): 1272-1277.

17. Maezawa Y, Yamauchi M, Toda G, Suzuki H, Sakurai S. Alcohol-Metabolizing Enzyme Polymorphism and Alcoholism in Japan. *Alcohol Clin Exp Res.* 1995; 19(4): 951-954.

18. Sadler AM, Petronzelli F, Krausa P, Marsh SG, Guttridge MG, Browning MJ, Bodmer JG. Low-resolution DNA typing for HLA-B using sequence-specific primers in allele-

or group-specific ARMS/PCR. *Tissue Antigens.* 1994; 44(3): 148-154.

19. Jordan F, Mcwhinnie AJ, Turner S. Comparison of HLA-DRB1 typing by DNA-RFLP, PCR-SSO and PCR-SSR methods and their application in providing matched unrelated donors for bone marrow transplantation. *Tissue Antigens.* 1995; 45: 103-110.

20. Strachan T, Read AP. Genetic mapping of complex characters: *Human Molecular Genetics.* 2nd ed. North Yorkshire: John Wiley and Sons. 1999: 288.