

# 거식증과 옥시토신수용체 유전자와의 연관성 규명

옥시토신수용체 유전자의 메틸화 수준 차이를 이용한 거식증의 진단과 치료방법 개발 실마리

- 국내연구진이 영국 킹스칼리지와 공동으로 거식증\*과 옥시토신 수용체\*\*와의 관련성을 입증하는 연구결과를 발표했다. 향후 거식증진단과 치료연구의 실마리가 될 것으로 기대된다.

\* 거식증(Anorexia nervosa) : 비정상적인 식생활, 저체중, 체중과 체형에 대한 지나친 관심, 사회성 문제(social difficulties) 등을 특징으로 하는 질환.

\*\* 옥시토신 수용체(OXTR) : 옥시토신과 결합하여 그 신호를 세포 내로 전달하는 수용체 단백질. 옥시토신은 자궁수축 호르몬이자 뇌에서 다양한 사회적 행동을 조절에 중요한 역할을 하는 신경호르몬(neurohormone)으로 작용한다.

- 인제대 서울백병원 정신건강의학과 김율리 교수와 인당분자생물학 연구소 김정현 교수 연구팀이 수행한 이번 연구는 한국연구재단(이사장 정민근)이 추진하는 연구교류지원사업\*의 지원으로 수행되었고, 연구결과는 2월 11일 온라인 과학학술지 플로스원(PLOS ONE)에 소개되었다.

(논문명 : Differential Methylation of the Oxytocin Receptor Gene in Patients with Anorexia Nervosa - A Pilot Study)

- 논란의 여지는 있지만 옥시토신 수용체 유전자는 공감이나 애착형성 같은 사회적 행동에 영향을 주는 것으로 주목받고 있다.

- 자폐증과 옥시토신 수용체와의 관계를 시사하는 연구는 있었지만, 타 질환과의 관련성에 대해서는 알지 못했다.

- 연구팀은 거식증 환자의 옥시토신 수용체 유전자가 정상인에 비해 비정상적으로 메틸화\* 수준이 높다는 것을 발견하였다.

\* 메틸화(methylation) : DNA의 구성물질인 염기에 메틸잔기(methyl group)가 결합하는 것. 척추동물의 경우 시토신 후 구아닌의 염기배열(CpG)을 이룰 때, 시토신 염기의 5번 탄소에 메틸기가 결합해 해당 유전자의 발현에 영향을 줄 수 있는 것

으로 알려졌다.

- 옥시토신 수용체 유전자의 화학적 변화가 거식증의 원인인지 또는 결과로 나타나는 것인지 확실하지 않지만 향후 거식증 진단연구 등의 실마리가 될 것으로 기대된다.
  
- 유전자의 염기배열은 변하지 않지만 염기의 메틸화 수준은 사람마다 어떤 환경에 노출되느냐에 따라 달라질 수 있어 DNA 메틸화 수준이 유전자 발현을 조절하는 기전으로 작용할 수 있다.
  
- 실제 이번 연구결과 거식증 환자군에서 옥시토신 유전자의 메틸화 수준이 높게 나타났다. 특히 이러한 옥시토신 유전자의 메틸화 수준은 거식증의 심각도 지표인 체질량지수(BMI)에 반비례하는 것으로 나타났다.
  
- 한편 연구팀은 거식증에서 유전과 환경 간 상호작용을 규명하고, 치료방법을 개발하는 후속연구를 수행할 계획이다.
  
- 김율리 교수는 “이번 연구결과를 통해 거식증을 분자생물학적으로 보다 정확하게 진단하는 것이 가능할 것으로 예상되며, 치료방법 개발에 한층 다가설 것으로 기대된다” 고 밝혔다.

[붙임] 연구결과 개요, 연구결과 문답, 용어설명, 그림설명 및 연구자 이력사항

# 연구결과개요

## 1. 연구배경

거식증(Anorexia nervosa)은 유전자와 환경의 상호작용(Gene-environment interaction)에 의해 발생하는 질환으로, 저체중, 비정상적인 식생활, 체중과 체형에 대해 지나친 관심과 불안, 사회성의 어려움(social difficulties)을 특징으로 한다. 최근 활발히 진행되고 있는 후성유전학(epigenetics)은 유전자와 환경의 상호 작용에 의한 질병 발생을 가장 잘 설명할 수 있는 기전 중에 하나이다. 옥시토신은 사회적 행동(social behavior)을 조절하는 신경 호르몬일 뿐 아니라, 에너지 대사(energy metabolism)에도 관여한다. 따라서 본 연구팀은 거식증의 유전자와 환경의 상호 작용(Gene-environment interaction)을 규명할 수 있는 유전자로 옥시토신 수용체 유전자(Oxytocin receptor, OXTR)에 주목하게 되었고, 이 유전자의 후성유전학 차이, 즉 methylation level의 차이를 거식증과 정상대조군에서 분석/비교하였다.

## 2. 연구내용

OXTR 유전자의 methylation level을 bisulphite sequencing 방법을 이용하여 분석한 결과, 거식증 환자와 정상 대조군간의 methylation level의 뚜렷한 차이를 관찰 할 수 있었다. 특히 OXTR 유전자의 epigenetic regulation(DNA서열의 차이가 없지만 유전되는 형질)에 중요한 역할을 하는 MT2 region와 첫째 exon에서, 거식증 환자에서만 특징적으로 hypermethylation된 CpG site를 발견하였다(그림 참조). MT2 region의 hypermethylation은 OXTR 유전자의 발현을 감소시킨다고 알려져 있기 때문에 거식증 환자의 OXTR 유전자의 발현이 정상군에 비해 감소되어 있을 가능성이 높다.

또한 거식증 환자에서 hypermethylation된 CpG site들의 methylation level은 거식증의 심각성을 가리키는 지표인 체질량지수(kg/m<sup>2</sup>, BMD)와 통계적으로 유의한 반비례의 관계를 보였다. 이 중 한 CpG site의 methylation level은 체질량지수 뿐 아니라 섭식장애의 정신병리(eating disorder psychopathology) 지표와도 상관관계를 보였다. 이 결과들을 종합하면, OXTR 유전자 DNA의 후성유전학적 변화는 거식증과 관련되어 있다는 사실을 시사한다.

## 3. 기대효과

OXTR 유전자의 후성유전학 변화가 거식증의 원인인지 아니면 거식증 때문에 발생한 현상인지 현재 확실하지 않지만, 이번 연구 결과를 통해 거식증 환자와 정상군에서 뚜렷이 구별

되는 methylation pattern을 발견했기 때문에 이를 이용하면, 거식증을 분자생물학적으로 보다 정확하게 진단하는 것이 가능할 것으로 예상된다. 또한 거식증에 옥시토신 시스템이 관련되어 있다는 증거를 밝혔기 때문에 치료 방법 개발에 한층 다가설 것으로 기대 된다.

## 용 어 설 명

### 1. 플로스 원(PLOS ONE)

- 미국 공공과학도서관(Public Library of Science)이 출판하는 다학제 (interdisciplinary) 온라인 오픈액세스 과학전문지

### 2. 옥시토신 수용체 유전자(OXTR)

- 옥시토신 수용체(Oxytocin receptor)는 옥시토신과 결합하여 그 신호를 세포 내로 전달하는 기능을 한다. 이 수용체에 대한 정보를 담고 있는 유전자의 유전자형(genotype) 차이는 개인 간의 공감능력, 사회성 같은 사회적 행동(social behavior)의 차이와 연관성을 보이는 등 사회적 행동의 조절에 관여한다.

### 3. 후성유전학(epigenetics)

- DNA 염기배열 변화 없이 DNA와 히스톤의 화학적 구조의 변화, 이에 따른 유전자 발현의 변화를 연구하는 학문. 유전자의 염기배열은 변하지 않지만 DNA를 구성하는 염기의 메틸화 수준은 사람마다 어떤 환경에 노출되느냐에 따라 달라질 수 있어 DNA 메틸화 수준이 유전자 발현을 조절하는 기전으로 작용할 수 있다.

### 4. 메틸화(methylation)

- DNA의 구성 물질인 핵염기에 메틸 잔기(methyl group)가 달라붙는 현상을 가리킨다. 척추동물의 경우, 시토신 후 구아닌의 염기배열 (CpG)을 이룰 때, 시토신 염기의 5번 탄소에 메틸기가 달라붙는다. 메틸화는 유전자의 발현에 영향을 줄 수 있는 것으로 알려졌다.

### 5. CpG site

- 염기 배열 상에서 cytosine nucleotide 다음 바로 guanine nucleotide가 오는 배열을

가리키며, CpG site의 cytosine은 메틸잔기와 결합하여 5-methylcytosine로 메틸화(methylation) 될 수 있다. 이러한 methylation은 유전자의 발현을 조절하는 기전으로 작용할 수 있다.

## 그림 설명

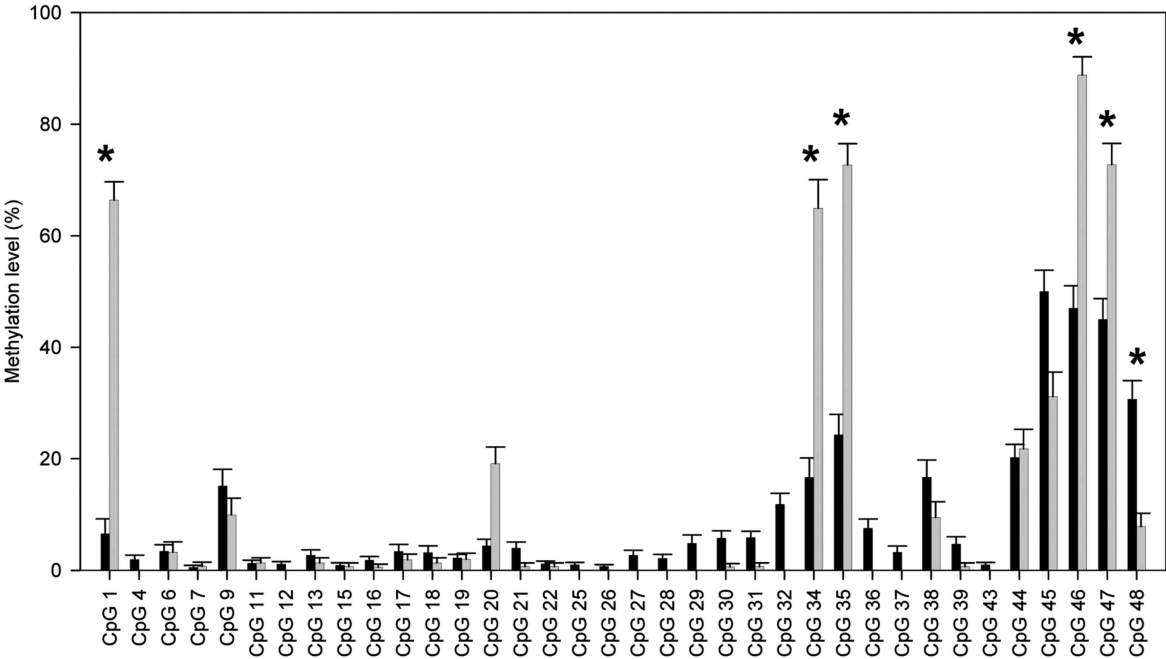


그림. 옥시토신 수용체 유전자의 메틸화(methylation) 수준 비교

검은색 막대는 정산군의 메틸화 수준, 회색 막대는 거식증 환자의 메틸화 수준을 보여준다. 별표로 표시되었듯이 두 군 간은 뚜렷한 메틸화 수준의 차이를 보인다.