

# 컨트롤 타워 마련과 우수한 보건의료 인프라 적극 활용해야

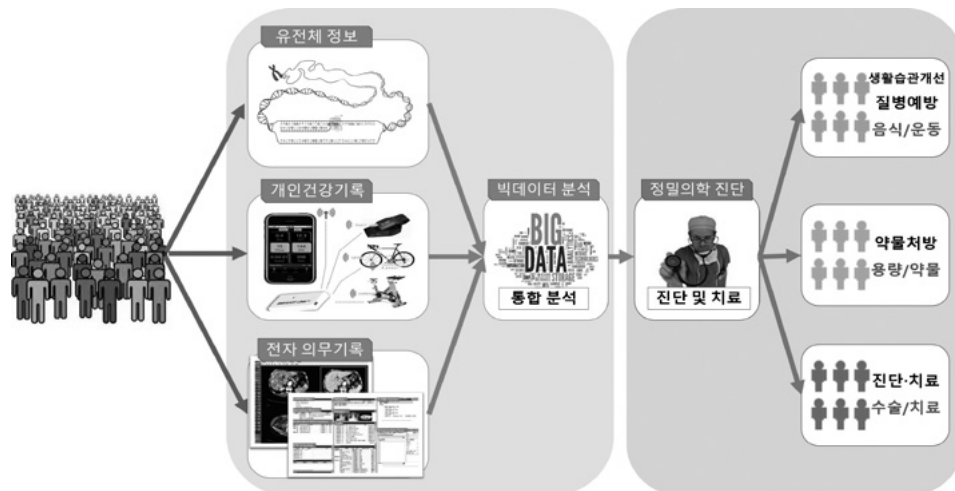
## 한국인 유전체정보 10만명 구축 사업('14-'16) 진행

글\_질병관리본부 유전체센터 형질연구과 김봉조 과장, 김영진 연구원, 문상훈 연구원

### 정밀의료와 유전체정보

정밀의료는 개인의 유전체 및 임상정보, 생활 환경 및 습관 정보 등 질병에 영향을 미치는 다양한 요소를 복합적으로 고려하여 환자에게 최적의 맞춤형 의료를 제공하는 것이다. 이중 유전적 요인은 한 사람이 태어나면서 가지게 되는 가장 기본적인 질병 위험요인이며 생활·습관에 따라 질병에 대한 유전적 위험도가 배가 되기도 한다.

정밀医료를 실현하기 위해서는 질병에 영향을 미치는 유전 요인을 발굴하고 축적하는 것이 매우 중요하다. 전장 유전체연관성분석<sup>1)</sup> 기법을 통해 지난 약 10년간 질병의 유전 요인을 대량으로 발굴 할 수 있게 되었다. 2015년 11월 현재 2,335개의 연구 결과를 통해 질병에 연관된 15,020개의 유전 요인이 발굴되었고 이 정보들은 전장유전체 연관성분석 카탈로그 데이터베이스<sup>2)</sup>에 저장되었다.



[그림 1] 정밀의료의 개념

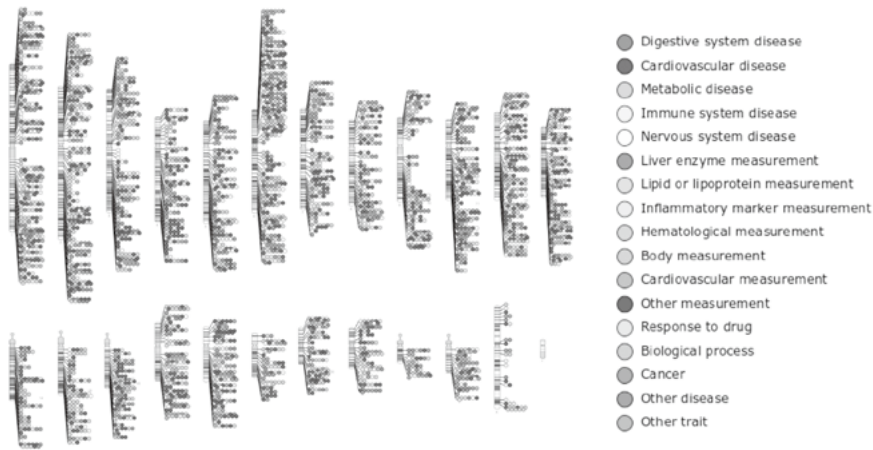
1) 유전체 전장을 대표할 수 있도록 선택된 대량의 단일염기 다형성들을 타이핑하고 이 정보를 역학/임상정보와 연계하여 특정질 환이나 형질과 연관된 유전변이들을 발굴하는 연구

2) GWAS(Genome-Wide Association Study) Catalog: <http://www.ebi.ac.uk/gwas/>

## 대규모 인구집단 유전체 코호트 현황

대규모 인구집단 유전체 코호트<sup>3)</sup> 확보는 정밀의료의 필수 요소 중 하나이다. 수만명 이상 대규모 인구집단 유전체 정보가 확보되면 질병 연관 유전변이 발굴을 가속화 할 수 있다. 2015년 1월 미국 오바마 대통령이 정밀의학추진계획을 발표하면서 요구한 예산의 약 60%(1.3억불)가 100만명의 장기추적 코호트를 구축하고 참여자의 유전체, 생체 시료, 임상역학 정보를 확보하는 사업에 투자될 예정이다.

다양한 국가에서 대규모 인구집단 유전체 코호트를 구축하고 있으며 영국은 50만명, 미국은 10만명과 20만명 규모의 유전체 코호트를 운영하고 있다. 세계 최대 규모인 50만명의 코호트를 구축하고 있는 영국 UK Biobank는 만성질환의 유전, 유전-환경 요인 연구를 위해서 유전체정보와 임상정보를 구축했다. 대표적으로 16개 만성질환<sup>4)</sup>을 대상으로 관련 임상정보를 중점적으로 수집하고 있다.



[그림 2] 인간유전체의 질병에 영향을 미치는 유전변이 지도 (GWAS catalog)

<표 1> 국가별 대규모 인구집단 유전체 코호트 현황

국가	연도	샘플 수	사업명
미국	2011년	10만명	UCSF-Kaiser RPGEH study
대만	2012년	5만명	Taiwan Biobank Academia Sinica
영국	2013년	50만명	UK Biobank
미국, 유럽 등	2013년	10만명	iGene Train Transplantation
미국	2013년	20만명	Million Veteran Program
브라질	2014년	1만5천명	ELSA-Brazil Biobank
중국	2014년	1만5천명	Chinese Kadoorie Biobank
한국	2014년	10만명	한국인유전체역학조사사업 한국인유전체분석사업

\* UCSF: University of California San Francisco

\* RPGEH: The Research Program on Genes, Environment, and Health

\* BiLEVE: Biobank Lung Exome Variant Evaluation

\* ELSA-Brazil1: The Brazilian Longitudinal Study for Adult Health

3) 코호트는 고대 로마 군대의 한 단위를 가리키던 말로, 의학 분야에서 쓰이는 정의로는 어떤 특성을 공유하는 많은 사람들의 모임일 일컫는다. 예를 들면 1950년 출생자 코호트, 미국 Framingham 지역 거주민 코호트 등이 있다. 코호트 연구로부터 얻은 대표적인 연구 결과로는 영국 British Doctors Study로부터 밝혀낸 ‘담배는 폐암의 원인’ 등이 있다.

4) 당뇨, 심혈관, 호흡기, 골절, 류마티스 관절염, 치매(알츠하이머, 파킨슨), 뇌졸중, 위암, 난소암, 전립선암, 림프종, 폐암, 대장암, 유방암, 방광암

## 한국인 대규모 인구집단 유전체정보 확보

대규모 인구집단 유전체정보를 확보하기 위해서 질병관리본부 국립보건연구원 유전체센터에서는 한국인 유전 정보가 반영된 주문제작칩<sup>5)</sup>(이하 한국인칩)을 제작하고 이를 이용하여 정보를 생산하였다. 수십만 개 이상의 유전 정보를 얻을 수 있는 대표적인 연구 방법은 유전체 칩을 사용하는 것이다. 유전체 칩은 동전 크기보다 약 10배 정도 작은 크기이며 하나의 칩에서 수십만 개 이상의 유전정보를 확인할 수 있다. 그러나 기존 상용 유전체 칩은 서양인 중심으로 설계되어 있어 한국인을 포함한 아시아인의 유전체를 대표하는 유전정보가 부족하다. 또한 최신 염기서열분석 정보가 반영되어 있지 않아 신규 유전 변이 발굴 연구에 한계점이 존재한다. 이러한 한계점을 극복하기 위해서 유전체 선진국에서는 자국민에 최적화된 유전체칩을 제작하고 유전체 연구에 활용하고 있다. 영국의 UK Biobank array와 미국의 Kaiser Permanente/UCSF array는 염기 서열 분석을 통하여 발굴된 유전정보를 기반으로 하여 영국, 미국의 유전체 연구에 최적화된 맞춤형 유전체칩이다. 제작된 유전체칩은 대량으로 생산할 경우 일반적으로 사용되는 상용칩보다 저렴하기 때문에 예산 절감과 동시에 최신 유전 정보를 생산할 수 있다는 장점이 있다.

질병관리본부 국립보건연구원 유전체센터에서는 한국인유전체역학조사사업을 2001년부터 수행하여 현재 약 21만명 규모의 샘플을 모집하고 약 500여개의 임상정보를 수집하였다. 2014년부터는 한국인유전체분석사업, 포스터게놈 다부처 유전체사업의 일환으로 한국인칩사업을 수행하여 2015년까지 전체 코호트 샘플 21만명 중 3만 5천명의 유전체 정보를 확보하였고 2016년까지 약 10만명의 유전체정보를 확보함으로써 정밀의료를 위한 핵심인프라로 활용될 예정이다.

## 한국인칩의 특성

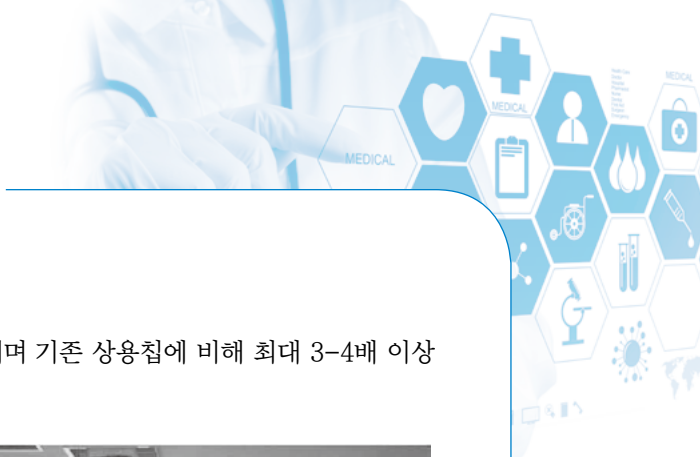
한국인칩은 2014년에 제작된 약 83만개의 유전정보를 담고 있는 유전체칩이다. 기존에 생산된 한국인 염기서열 분석 정보, 유전체칩 정보를 기반으로 하여 한국인 유전체 연구에 최적화되도록 제작되었다. 연구 활용성이 높고 정교한 한국인칩 제작을 위해 관련 분야 전문가를 초빙하여 자문을 받았다. 2014년 4월에 한국인칩 사업 설명회를 시작으로 2014년도에 총 5회의 설명회 및 자문회를 개최하였으며 한국인칩에 포함될 콘텐츠에 대한 전문가 자문과 의견을 최종 제작 시에 반영하였다. 한국인칩 제작완료 후 2015년 5월 13일 보건의료유전체사업 성과발표회를 개최하여 제작된 한국인칩 콘텐츠와 실제 유전체 정보 분석 결과를 발표하였다. 이 발표회에는 관련 분야 학회를 통해 공지하여 수십 명의 연구자가 참석하였으며 유전체, 임상, 역학 분야 등의 전문가를 패널로 초청하여 한국인칩사업 방향과 한국인칩의 향후 활용방안에 대해 토론하여 각 분야 전문가들의 의견을 수렴하였다.

한국인칩 콘텐츠는 크게 2가지로 구성되었다. 첫째로 유전체 대표성 확보를 위한 유전정보를 포함하였으며, 둘째로 단백질 기능에 영향을 줄 것으로 예상되는 유전정보, 기존 연구를 통해 질병에 연관된 것으로 보고된 유전정보 등 기능 유전변이를 포함하고 있다. 재현성<sup>6)</sup> 99.77%, 정확성<sup>7)</sup> 99.73%를 확보하였으며 이는 기존에 널리 사

5) customized chip: 사용자가 원하는 콘텐츠를 담아 제작된 칩

6) 재현성은 두 번 이상 반복된 실험에서 동일한 유전 정보가 동일하게 확보되는지를 확인하는 것이다.

7) 정확성은 해당 칩에서 생산된 유전 정보가 다른 실험을 통해 유전 정보와 동일한지 여부를 확인하는 것이다.



용되는 상용칩의 재현성 기준 99.5%, 정확성 99.5% 보다 높은 수치이며 기존 상용칩에 비해 최대 3-4배 이상의 경제적 절감효과를 얻을 수 있다.



[그림 3] 보건의료유전체사업 성과발표회 - 한국인칩 제작 발표



[그림 4] 한국인칩 시제품

## 한국인칩을 이용한 한국인 대규모 유전체정보 확보 기대효과

정밀의료를 실현하기 위해서는 코호트, 헬스케어산업, 전자건강기록, 빅데이터분석기술 등 핵심인프라 구축이 우선되어야 한다. 한국인칩사업을 통해 생산되는 10만명 규모의 유전체정보는 아시아에서 최대 규모이며 전 세계적으로 손꼽히는 기반 정보이다. 생산되는 코호트 기반 유전체정보는 정밀의료의 다른 핵심인프라와 연계되어 질병 관련 유전요인 발굴 및 질병의 예측·예방을 통해 정밀의료 실현을 앞당길 수 있을 것으로 기대된다.