



대변 장내미생물을 채집할 수 있는 가장 좋은 시료

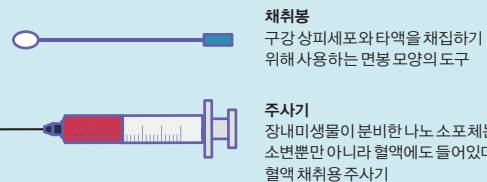
소변 장내미생물이 분비한 나노 소포체 확인용 시료

### 유전자와 장내미생물이 답했다

# 30대 중반, 제 건강 상태는요

글 최영준 기자

20대에는 마냥 젊을 줄 알았다. 서른이 됐을 땐 막연히 서글펐다. 하지만 30대 중반이 되면서 몸이 빠격겨려 이전 걱정이 된다. 처음엔 무릎이 아팠다. 병원에서는 제때 치료하지 않으면 관절염으로 이어질 수 있다며 겁을 줬다. 무릎이 낫기도 전에 위에 문제가 생겼다. 스물한 살 때 농활을 다녀온 뒤부터 음식이 남는 걸 보지 못하며 14년을 살아온 결과일까, 한 달이 넘게 위가 아팠다. 무릎과 위에 이상이 생기자 덜컥 걱정이 되기 시작했다. 앞으로 몸을 어떻게 관리해야 할까. 그래서 나를 위한 맞춤형 의료의 문을 두드렸다.



## 유전자 형질 분석

“설명서를 읽어보고 채취봉으로 시료를 채취해주세요.”

2017년 11월 30일, 기자는 서울 마포구 서강대에 위치한 유전자체질분석 전문 기업 에스엔피제네틱스를 방문했다. 정현섭 이사는 기자에게 시료 채취봉과 설명서, 유전자검사 동의서가 담긴 상자를 내밀었다. 에스엔피제네틱스는 신형두 서강대 생명과학과 교수가 2000년 창업했으며, 생명과학 박사인 정 이사는 2004년 합류했다.

설명서에 따라 밀봉된 튜브 안에 들어 있는 채취봉을 빼서 입안을 약 20초 동안 문지른 뒤 5분 정도 건조시켰다. 구강상피세포와 타액을 채취하는 과정이다. 그런 뒤 채취봉을 튜브에 넣고 이름을 써 정 이사에게 건넸다. 그게 끝이었다. 정 이사는 “일주일 뒤에 검사 결과가 나올 것”이라며 이 유전자를 분석해서 어떻게 몸 상태를 파악하는지 설명하기 시작했다.

2003년 ‘인간게놈프로젝트(Human Genome Project)’가 완료되면서 사람의 유전체 정보가 모두 해독됐다. 이후 유전체를 분석해서 특정 질병의 발생 가능성을 예측하거나 개인별 맞춤형 약물 처방 등 정밀의료가 가능해질 거라는 기대가 커졌다. 이 가운데 질병 위험도 측정은 현재 개인 맞춤형 정밀의료에서 가장 앞서있다.

가장 유명한 사례는 2013년 할리우드 배우 안젤리나 졸리가 유방암을 예방하기 위해 유방 절제술을 받은 일이다. 유방암으로 어머니를 잃은 졸리는 유전자 검사 결과 유방암을 유발하는 것으로 알려진 ‘BRCA1’ 유전자 변이가 발견돼 유방 절제술을 받았다. 맞춤형 약물 처방은 이제 첫 발을 내딛은 수준인 반면 질병 위험도를 비롯한 형질 예측은 세계적으로 이미 많은 기업이 서비스를 제공할 만큼 빠르게 발전했다.

한국은 그간 의사의 승인 하에서만 유전자 분석을 허용해 오다가 생명윤리법이 개정되면서 2016년 6월 30일부터 12가지 형질에 관련된 46개 유전자에 대한 검사는 전문 유전자 분석

기관에서 할 수 있게 됐다. 여기에는 탈모와 비만(체질량지수), 혈당, 혈압, 중성지방, LDL 콜레스테롤, 피부 노화, 피부 탄력, 색소 침착, 탈모, 원형탈모, 카페인 분해 배출, 비타민 C 분해 배출 등이 포함된다.

정 이사는 “미국의 경우 당뇨나 천식처럼 복합적인 원인에 의해 발병하는 질병 관련 유전자를 제외한 다수의 유전자를 전문 분석기관에서 검사할 수 있다”며 “국내에서는 과학적인 근거가 상대적으로 많이 쌓인 형질 중에서 중증 질환과 관련된 형질을 검사할 수 있도록 허용한 상태”라고 말했다. 암과 같은 질병 관련 유전자 검사는 병원에서 의사의 승인을 받아야만 할 수 있다.

### 46개 유전자에서 SNP 분석

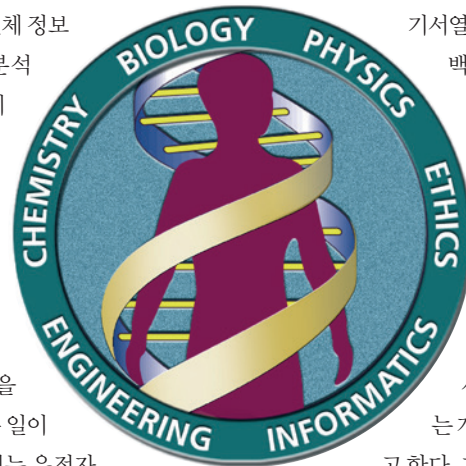
유전자 형질 분석의 기본적인 원리는 이렇다. 세포의 염색체 속에 들어 있는 우리 몸의 설계도인 유전체는 30억 개의 염기쌍으로 이뤄져 있으며, 아데닌(A), 티민(T), 구아닌(G), 시토신(C)의 염기가 쌍을 이뤄 배열돼 있다. 30억 쌍의 염

기서열 중에 실제 생물학적인 기능을 지닌 단백질 코딩 영역을 만드는 유전자 서열이 차지하는 비중은 1.1~1.4%이며, 현재까지의 연구 결과에 의하면 2만 5000~3만 개로 추정된다. 그밖에 단백질을 만들지 않는 유전자가 약 1만 개 정도 있어서 인간의 유전자는 모두 약 3만 5000개로 밝혀져 있다.

인간의 유전체를 구성하는 염기서열은 약 99.9% 일치하지만 0.1% 정도는 개인마다 다르며, 이를 유전변이형이라고 한다. 가령 특정 단백질의 설계 정보를 담은

유전자의 염기서열 일부가 조금씩 다를 수 있다는 뜻이다. 인간의 유전변이형 중 90% 이상으로 가장 높은 비율을 차지하는 변이형은 단일염기다형성(SNP)이다. 사람마다 다른 외모와 체질, 질병 발생 위험, 특정 약에 대한 약효 차이 등의 상당 부분이 SNP에 의해 결정되는 것으로 알려졌다. 국내에서 시행되는 유전자 형질 분석은 12가지 형질과 밀접한 관련이 있는 46개 유전자의 SNP를 분석한다.

12가지 형질과 46개 유전자의 상관관계, 특히 SNP에 따른



인간게놈프로젝트의 로고(왼쪽). 인간 유전체를 구성하는 모든 염기서열을 해독하는 프로젝트로, 1990년에 시작해 2003년에 완료했다.

채취봉으로 구강상피세포와 타액을 채취하는 모습. 약 20초 동안 문지른 뒤 약 5분간 건조시켜 밀봉한다.



권민가

형질 예측은 지금까지 밝혀진 연구결과를 토대로 한다. 다만 이를 분석하는 방식은 분석기관마다 차이가 있다. 가령 과체중(체질량지수) 가능성을 예측할 때는 'FTO' 'MC4R' 'BDNF' 유전자를 분석한다. 하지만 염기서열에 있는 SNP 중 어떤 것을 체질량지수와 연관지을지 해석하는 기준은 분석기관마다 다르다. 예컨대 어떤 기관은 FTO 유전자에서 SNP 1개만 확인하는 반면 SNP 2개를 분석해 과체중 가능성을 판단하는 기관도 있다.

나라마다 차이도 있다. 정 이사는 “동일한 형질이라도 한국인과 서양인의 유전체에서 이를 결정하는 유전자 혹은 SNP가 다른 경우가 있다”며 “검사 결과의 정확도를 높이기 위해 질병관리본부에서 제공하는 한국인 8800명의 유전체 분석 데이터를 기준으로 삼고 있다”고 밝혔다.

가령 혈관 벽에 쌓여 심장과 뇌의 혈관성 질환을 유발하는 LDL 콜레스테롤의 경우 ABO라는 유전자를 포함해 총 8가지 유전자를 검사해 위험성을 판단할 수 있다. 하지만 에스엔피 제네틱스의 경우 한국인에게 영향을 미치는 것으로 밝혀진 3개 유전자(ABO, HMGCR, MYL2)를 집중적으로 검사한다. 8개 유전자를 검사했을 때보다 정확도는 더 높다.

2009~2010년 질병관리본부에서 한국인 유전체 데이터 구

축 사업 실무를 담당했던 신영아 아이크로진 대표는 “과거 해외에서 이뤄진 대규모 유전체 분석 프로젝트는 서양인을 중심으로 진행된 만큼 이 정보를 토대로 이뤄진 연구 결과와 한국인의 유전자를 비교하면 검사 결과가 정확하지 않을 수 있다”며 “실제 한국인 유전체 데이터를 구축하면서 한국인과 서양인에게서 다르게 나타나는 관상동맥 질환을 유발하는 유전자 변이를 확인했다”고 말했다.

### 과체중·탈모는 '위험', 피부 노화는 '안심'

검사를 받고 정확히 일주일 뒤 결과가 나왔다. 문자메시지가 왔다. 두근거리는 마음으로 홈페이지에 접속해서 비밀번호를 입력하고 결과를 확인했다. 유전자 형질 분석 결과의 첫 페이지에는 '성인병은 유전적 소인에 환경적 인자(생활습관 등)가 더해져 발생한다'는 문구가 적혀 있다. '유전자 결정론'으로 흐르지 말라는 의미다.

하지만 그걸 감안하더라도 상당히 충격적인 결과였다. 개인 정보에 해당하는 만큼 모두 밝힐 수는 없지만, 12가지 가운데 5가지의 타고난 유전적 형질이 위험군에 속하는 것으로 나타났다. 가령 비만을 판단하는 기준인 체질량지수의 경우 한국인 100명을 위험도가 높은 순으로 1부터 100까지 순위를 매긴다고 할 때, 기자는 13.6번째로 분석됐다.

체질량지수에 관련해 분석한 유전자는 'FTO' 'MC4R' 'BDNF' 등 3개였다. FTO는 포만감을 조절하는 역할을 담당하며 과식 습관, 고열량 음식에 대한 선호도에 영향을 미친다. MC4R은 식사량과 에너지 비축량 등에 영향을 준다. 특히 가족력이 있는 과체중과 연관된 것으로 알려져 있다. BDNF는 배가 부르다는 신호를 뇌에 전달하는 역할과 관련이 있다.

이 유전자들의 SNP 차이가 타고난 체질량지수의 위험도를 결정하는데, 기자의 경우 3개 유전자에서 과체중과 관련한 SNP 개수가 한국인 8800명의 유전자-실제 체형 분석 결과와 비교했을 때 상위 13.6%에 속했다. 현재 기자는 보통 체격이지만 아버지가 과체중이고, 평소 음식을 절제하지 못하는 편이며, 쉽게 살이 찐다고 느꼈는데 수긍이 가는 결과였다.

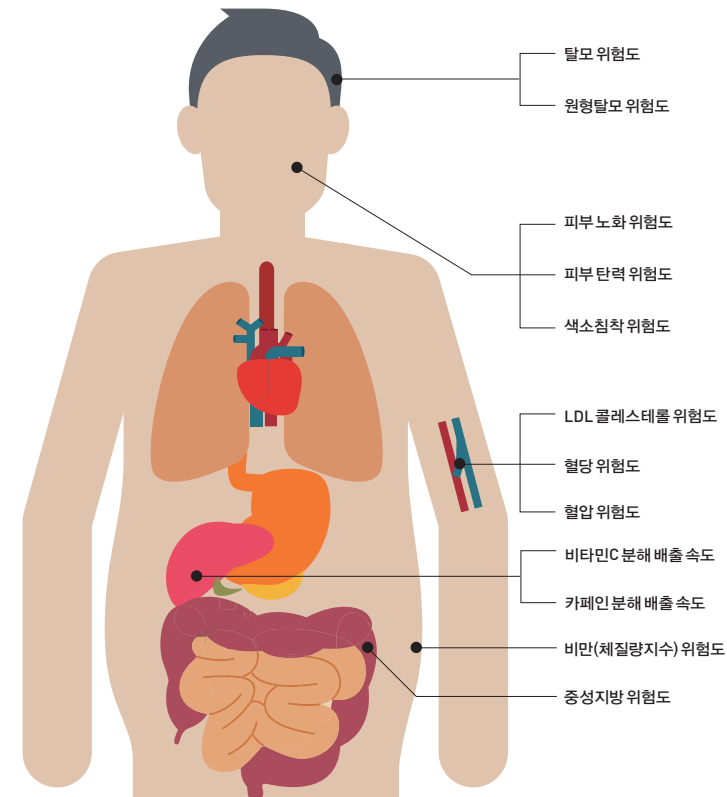
'남자의 자존심'인 탈모 역시 비슷한 결과가 나왔다. 기자는 20대 후반부터 탈모로 고민이 많았다(과학동아 2016년 2월호에 탈모 치료법 체험기를 썼을 정도다). 탈모는 한국인 상위 12%에 해당하는 것으로 나타나 위험군으로 분류됐다.

긍정적인 결과도 있었다. 평소 '피부가 좋다'는 말을 종종 들

었는데, 피부에 신경을 쓰는 편이 아니었던 만큼 대수롭지 않게 생각했다. 그런데 유전자 분석 결과 피부 노화 위험도가 낮은 편으로 분석됐다.

과체중과 탈모는 평소에도 신경을 썼지만, 그 외에 위험군으로 나온 3가지 형질은 의외의 결과였다. 매년 정기적으로 받는 건강검진에서는 늘 '정상'으로 나왔다. 정 이사는 “유전자 형질 분석은 현재 상태를 진단한 것이 아니라 향후 가능성을 예측한 것”이라며 “분석 결과를 토대로 앞으로 건강관리를 하는 일이 더욱 중요하다”고 말했다.

### 유전자 검사로 확인 가능한 12가지 형질



유해한 미생물(왼쪽)과 이들이 분비한 나노소포체(오른쪽). 위는 폐렴구균, 아래는 황색포도상구균이다.

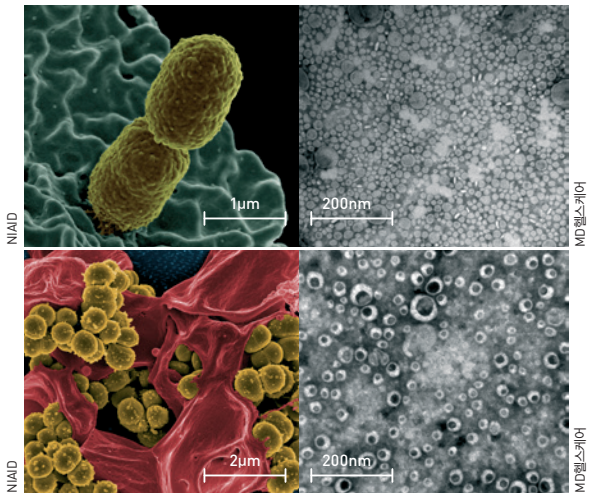
## 장내미생물 검사

유전자 검사에 이어 최근 '핫'하다는 장내미생물 분석 검사도 받아왔다. 인체가 정상적인 기능을 유지하는 데 장내미생물이 중요한 역할을 한다는 연구 결과가 나온 지는 오래됐다. 암 발병이나 항암 면역치료제의 효과 조절 등 장내미생물과 직접적인 관련이 없어 보이는 영역에서도 장내미생물이 상당한 영향력을 미친다는 연구 결과가 잇따르면서 주목받고 있다.

의사 출신인 김윤근 전(前) 포스텍 생명과학과 교수는 인체의 장내미생물을 분석해서 건강 상태를 분석하는 기술을 개발하고 2014년 MD헬스케어라는 벤처를 세웠다. MD헬스케어가 서울대병원, 이화여대목동병원 등에서 환자 1만여 명을 대상으로 장내미생물을 검사한 결과 위암, 대장암, 폐암 등 9가지 암에 대한 진단 정확도가 90% 이상인 것으로 분석됐다. MD헬스케어는 2018년 2월 장내미생물을 분석해서 암과 심장질환, 호흡기질환 등 건강 상태를 알려주는 서비스를 시작한다.

### 장내미생물 정보 담은 나노소포체

기자는 2017년 11월 말 서울 마포구 상암동에 위치한 MD헬스케어 연구소에서 장내미생물 검사를 받았다. 방법은 유전자 분석보다 훨씬 까다로웠다. 우선 마음대로 배출시키기가 극도로 어려운 대변을 '모아와야' 한다. 대변 검사는 장내미생물 검사만큼 당연하다고 생각했지만, 추가로 소변과 혈액도 채취



했다. 이원희 MD헬스케어 연구소장은 “미생물이 분비하는 나노 소포체를 분석하기 위해 소변과 혈액을 채취한다”고 설명했다.

나노 소포체는 세포의 외막에서 분비되는 20~200nm(나노미터:1nm는 10억분의 1m) 크기의 작은 물질로, 세포 사이에서 정보를 전달하는 매개체 역할을 한다. 크기가 아주 작아 세포막 성분으로 둘러싸여 있기 때문에 장간막을 통과할 수 있어 혈액과 소변에도 나노 소포체가 들어 있다. 특히 각 나노 소포체는 어떤 세포에서 나왔는지 알려주는 유전정보를 담고 있다. 따라서 소변과 혈액에서 분리한 나노 소포체의 유전정보를 분석하면 어떤 미생물이 장속에 살고 있는지 알 수 있다.

이 소장은 “대변 속 미생물과 혈액, 소변의 나노 소포체로 알아낸 장내미생물 정보를 토대로 몸 상태를 파악할 수 있다”고 말했다. 예컨대 정상인과 특정 질병을 앓고 있는 환자들의 장내미생물 분포 데이터와 검사를 받은 사람의 장내미생물 분포를 비교해서 어느 쪽에 가까운지 진단하는 방식이다. 이 소장은 “환자군의 장내미생물 분포를 반영한 위험도를 100점, 정상인 그룹을 0점으로 가정했을 때 검사 결과 위험도가 50점으로 나왔다면 현재 정상 상태라 해도 향후 질병으로 발전할 가능성이 있다고 해석한다”고 설명했다.

특히 환자군에서 그 분포가 월등히 높은 장내미생물이 있다면 그 장내미생물을 질병 여부를 알려주는 마커로 활용할 수 있다. 반대로 건강한 사람에게 많고 환자에게 없는 미생물도 선별해낼 수 있다. MD헬스케어 연구소는 유익한 장내미생물을 찾아내 그 미생물이 분비하는 나노 소포체가 암의 진행을

억제한다는 사실을 쥐 실험으로 확인하고 현재 관련 특허를 출원 중이다.

### 대장내시경 검사 권고

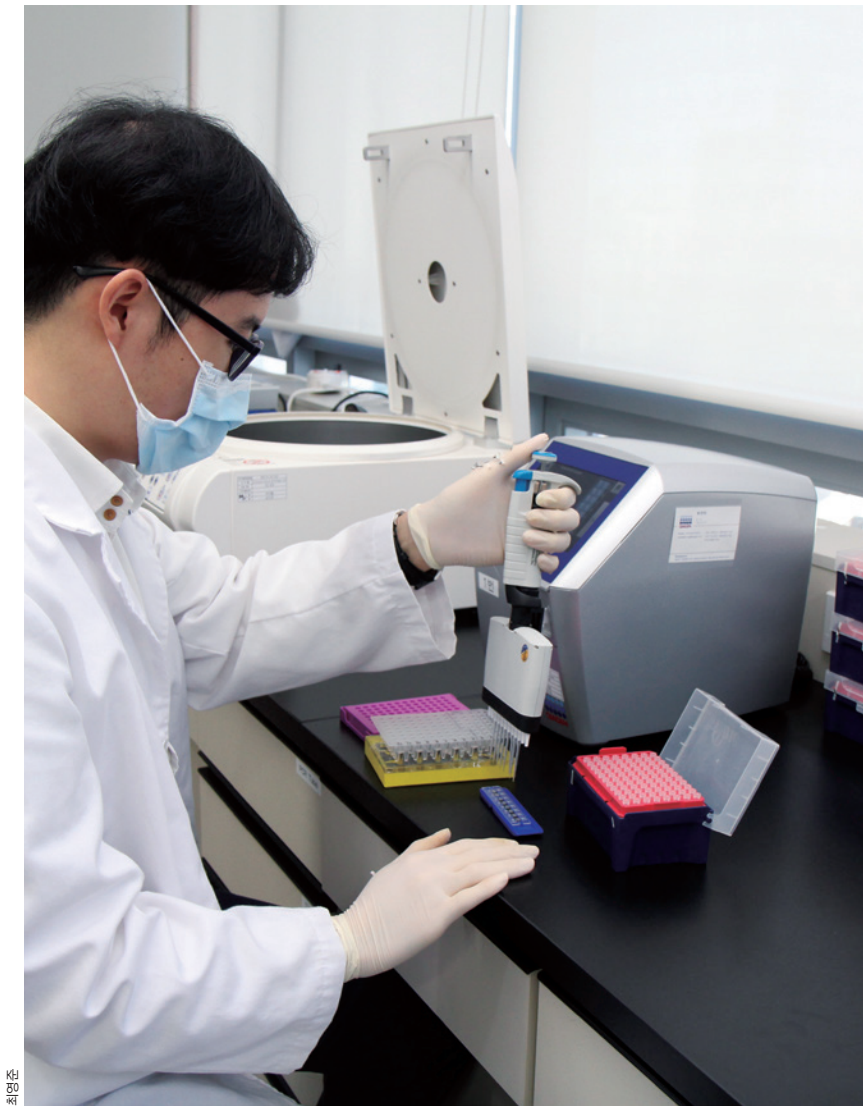
검사를 받고 약 3주가 지난 뒤 결과가 나왔다. 분석 결과에는 낮은 미생물 이름이 40종가량 적혀 있었다. 위장질환을 유발하는 ‘헬리코박터 파이로리’ 정도만 눈에 띄었다. 7장에 걸친 분석 결과에서 맨 마지막장에 질병 별로 유익한 미생물과 해로운 미생물이 정상인에 비해 얼마나 많고 적은지 이해하기 쉽게 점수로 알려주는 분석 결과가 나왔다. 숫자를 하나씩 비교하면서 안도감이 들다가도 심장이 철렁 내려앉기를 수차례 반복했다.

예컨대 대장암의 경우 유익한 미생물의 종류와 양을 알려주는 점수는 정상 범위보다 조금 높았고, 대장암 환자들에게 많이 나타나는 해로운 미생물은 정상인의 점수 범위보다도 낮았다. 이 정도면 안심이다.

그런데 대장염 항목은 이와 달랐다. 유익한 미생물 점수는 정상 범위보다 조금 높았는데, 해로운 미생물은 점수는 무려 5배나 높았다. 대장염이 지속되면 용종이 발생할 수 있고, 용종은 대장암으로 발전할 가능성이 있다. 이 소장은 “대장암과 대장염에 관여하는 장내미생물은 서로 다르다”며 “미생물 분포를 통해 위험도를 예측해본 만큼 현재 대장에 염증이 있다고 단언할 수는 없지만 수치가 높으니 대장내시경을 받을 필요가 있다”고 말했다.

공로롭게도 대장 용종과 관련해 유익한 미생물 점수는 정상

MD헬스케어 연구원이 장내 미생물의 DNA를 분석하기 위해 시료를 준비하고 있다.



최영준

범위보다 5~6배 높은 반면 해로운 미생물 지표는 정상인보다 10배 정도 낮게 나타났다. 2016년 건강검진에서 대장에 생긴 용종을 절제했는데, 미생물 점수가 마치 이를 알고 반영한 것 같았다.

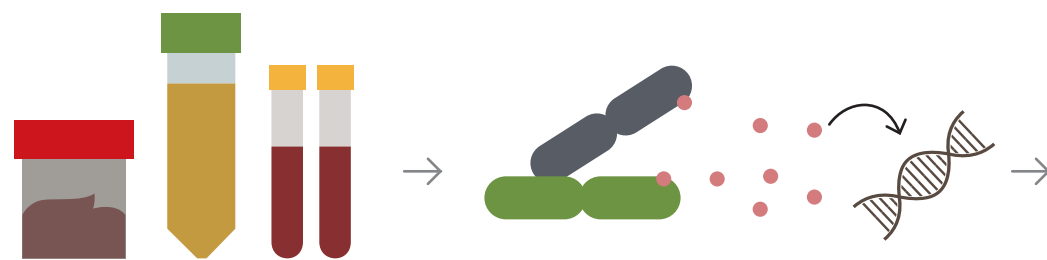
이 소장은 “만성폐쇄성폐질환(COPD) 관련 점수를 보니 흡연을 하지 않는 것 같다”고 말했다. 사실이다. 기자는 흡연을 하지 않는다. 만성폐쇄성폐질환은 발병 원인의 90% 이상이 흡연에 기인한 것으로 알려져 있다. 천식과 관련해 유해한 미생물 점수가 높았던 기자에게 이 소장은 “침구를 자주 청소하는 것이 좋다”고 제안했다.

개인 맞춤형 정밀의료 서비스는 자신의 유전체와 미생물 정보를 활용해 건강을 관리하고 질병을 예방하는 시대가 본격적으로 시작됐음을 의미한다. 신영아 대표는 “이미 해외에서는 자기 유전체 정보의 전체 또는 일부를 휴대용 저장장치(USB) 등에 담아두고 별도의 DNA 분석 과정 없이 개인 유전체 분석 서비스를 이용하고 있다”며 “개인이 주도적으로 자신의 유전 정보를 이용해 건강 정보를 관리하는 시대가 머지않았다”고 말했다.

개인 맞춤형 정밀의료에서 향후 해결해야 할 문제는 정보 보안과 분석 결과의 신뢰도를 높이는 일이다. 주민등록번호처럼 개인의 유전체나 미생물 정보가 해킹돼 유출되지 못하도록 보안 기술이 같이 발전해야 한다. 또 유전자와 미생물 분석 결과의 신뢰도도 지금보다 더 끌어올려야 한다. 이를 위해 더 많은 데이터를 쌓아야 한다. 신 대표는 “사물인터넷(IoT)과 웨어러블 기술을 접목해서 개인의 유전체 정보와 생활습관, 질병 이력 등을 꾸준히 추적하는 연구가 필요하다”고 말했다. ④

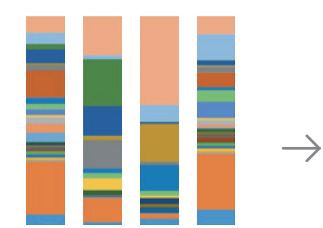
### 장내미생물로 보는 질병 위험도

기존 기술은 대변에서만 장내미생물을 채집해서 분석했다. 반면 최근에는 대변뿐만 아니라 혈액과 소변에서 장내미생물이 분비한 나노 소포체를 추출하는 방법으로 더 정밀하게 미생물 분포 및 건강상태를 파악하기 시작했다.



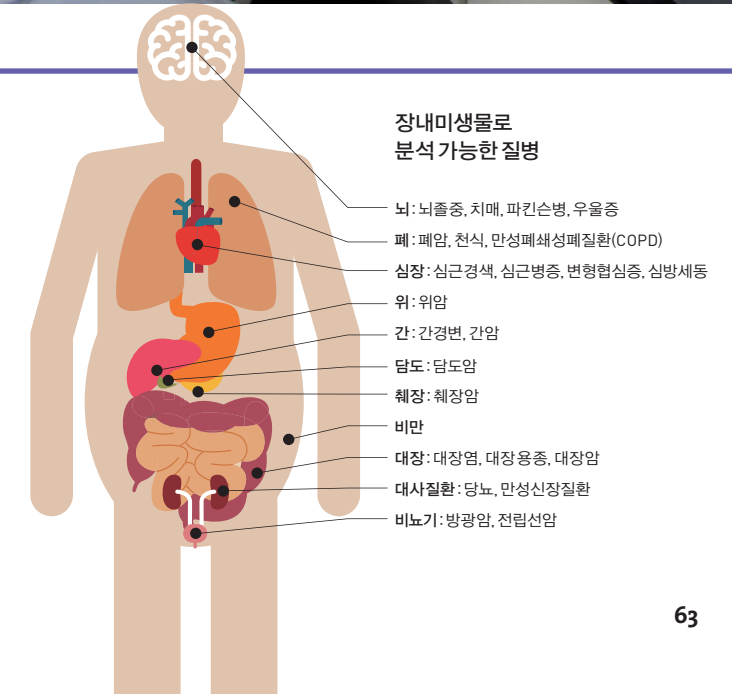
1 대변과 소변, 혈액을 채취한다.

2 대변에서는 장내미생물을 직접 분리해 낼 수 있다. 장내미생물이 분비한 나노 소포체는 장간막을 통과해 소변과 혈액을 타고 흐른다. 소변과 혈액에서 장내미생물이 분비한 나노 소포체를 분리한다.



3 대변과 소변, 혈액에서 분리한 장내미생물과 나노 소포체에서 DNA를 추출해 장내미생물 분포를 파악한다.

4 환자군과 정상인의 장내미생물을 분석해 축적한 유익균과 유해균 자료를 검사 결과와 비교한다. 질병별로 유익균과 유해균의 종류와 분포가 다르기 때문에 현재 질병별 위험도가 어느 정도인지 파악할 수 있다. 현재는 소화기질환에 대한 예측 정확도가 높고, 다른 분야는 데이터를 구축하는 중이다.



### 장내미생물로 분석 가능한 질병

- 뇌: 뇌졸중, 치매, 파킨슨병, 우울증
- 폐: 폐암, 천식, 만성폐쇄성폐질환(COPD)
- 심장: 심근경색, 심근병증, 변형협심증, 심방세동
- 위: 위암
- 간: 간경변, 간암
- 담도: 담도암
- 췌장: 췌장암
- 비만
- 대장: 대장염, 대장용종, 대장암
- 대사질환: 당뇨, 만성신장질환
- 비뇨기: 방광암, 전립선암