

I COPD 분야에서 오믹스 연구의 최신동향

김우진

강원대학교 의과대학 내과학교실

Omics study includes genomic, transcriptomic, proteomic, and metabolomics studies. Recent advances in technology of these field enabled omics studies in COPD to understand disease mechanisms, and to identify druggable targets and biomarkers. Here, I describe recent omics studies on COPD. Multi-omics approach is now beginning stage, but will be helpful in subtyping of the heterogeneous disease.

Key Words: COPD, Multi-omics, Genome, Transcriptome, Methylation

Corresponding author: Woo Jin Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kangwon National University, 156, Beakryeong-ro, Chuncheon 24289, Korea

Tel: +82-33-258-9364, Fax: +82-33-255-6567, E-mail: pulmo2@kangwon.ac.kr

1. 서론

오믹스 연구는 유전체, 전사체, 단백질체, 대사체 연구 등으로 나눌 수 있는데, 오믹스 연구의 방법론이 발전하고 있어, 여러 연구팀에서 이를 이용하여 COPD의 발병 기전을 이해하고 치료 타겟과 바이오마커를 발굴하려는 노력을 하고 있다. 이에 최근 COPD 분야의 오믹스 연구 동향을 살펴보고자 한다.

2. 유전체 최신 연구

최근 여러 인종에서 폐기능에 대한 genome-wide association study (GWAS) 결과를 발표하였는데 이전보다 분석에 포함된 대상자들이 늘어나면서 통계적인 파워가 커졌고, 이전보다 많은 유의한 유전자 부위가 폐기능과 연관이 있는 것으로 밝혀지고 있다^{1,2}. 가장 최근에 발표한 논문에 따르면 3만 5천여명의 COPD 환자와 22만명의 대조군을 이용하여 82개의 genome-wide하게 유의한 부위를 찾았고³, 이는 2017년에 발표된 내용보다 두배 이상의 COPD 환자를 대상으로 분석한 결과로 COPD 질환을 이해하는데 도움이 될 것으로 보인다⁴. 이번 연구 결과에서 기능적으로 COPD 질환의 기전과 연관이 될 것으로 추정되는 유전자와 관련 pathway, CT 천식과의 중복되는 유전자, 영상으로 측정된 폐기종과 기도두께 등의 측정값들과의 연관성을 추가적으로 분석하여 COPD의 기전을 이해하는 발판을 마련하였다. 또한 개별 SNP로는 COPD를 예측하기 어렵지만 연관성있는 유전부위가 많이 늘어남에 따라 여러 SNP들로 COPD를 예측할 수 있는 방법도 앞으로 개발될 것으로 기대한다.

유전자 발굴 이후에 어떤 SNP가 질환의 원인이 되는지 밝히는 과정이 필요한데, 최근 최신 연구기법을 이용하여 FAM13A의 원인 부위를 찾은 논문이 발표되었다⁵. FAM13A는 우리나라 환자들을 대상으로도 폐기능 및 COPD와의 연관성이 있다는 것이 발표된 바 있고⁶, 동물실험에서 폐에서의 FAM13A 발현 증가가 COPD를 일으키는 기전에 대하여 연구된 바 있는데⁷, 이번 연구에서 massively parallel reporter assay 기법을 이용하여 여러

개의 후보 위치 중에서 rs2013701의 위험 allele을 가지면 실제로 기관지 세포주에서 FAM13A 단백질 발현과 세포 성장에 차이를 보이는 것으로 보고되었다.

폐기능은 유전적인 요인 이외에 여러 가지 환경적인 영향을 받으므로 환경과의 상호작용을 고려해야 한다. 최근 음식 섭취와의 interaction을 분석하여 추가적인 유전자를 발굴한 내용이 보고되었는데, 오메가3 불포화 지방산 섭취와의 상호작용을 고려하여 폐기능 GWAS를 수행한 결과 DPP10 유전자가 유의하게 폐기능과 연관성이 있는 것으로 밝혀졌다⁸.

앞으로는 NGS 기법이 실용화되면서 whole exome sequencing과 whole genome sequencing을 이용한 연구가 활발해질 것으로 기대된다⁹.

3. 후성유전체 최신 연구

후성유전체는 유전자 발현의 조절과 밀접하게 관련되어 있고, 마이크로 RNA, 히스톤 modification, DNA 메틸화가 발현조절에 관여한다. 이 중에서 DNA 메틸화는 마이크로 어레이 방법이 비교적 표준화되어 있어 연구가 가장 많이 되고 있다. 후성유전체 변화는 장기와 세포에 따라 다른 양상을 보이고, 환경 노출과 나이에 따라 변화하기 때문에 연구를 위해서는 이에 대한 고려가 필요하다.

COPD 및 폐기능과 연관성을 보이는 혈액세포에서의 DNA 메틸화 부위에 대한 연구결과가 여러 인종에서 발표된 바 있다^{10,11}. 혈액의 DNA 메틸화는 비교적 장기적인 질병 발생과정과 연관이 있다는 보고가 있어¹² 노출에 대한 바이오마커 뿐만 아니라 질환의 바이오마커로 역할을 할 수 있을 것으로 기대된다.

4. 전사체 연구

COPD 전사체 연구의 최신 동향에 대해서는 지난 호에 윤 등에 의해 자세하게 기술이 되었다. COPD에서 폐기종의 동반 여부에 따라 임상적인 양상이나 예후가 달라질 수 있다는 보고가 있고, 심지어 기류제한이 없는 경우도 예후에 영향을 줄 수 있다는 보고가 있으나, 폐기종의 명확한 발생 기전에 대해서는 잘 알려져 있지 않다^{13,14}. 최근 국내 COPD 환자에서 폐기종 동반 여부에 따라 폐조직의 유전자 발현 양상에 대해 RNA-seq을 통하여 분석한 결과, 폐기종 동반 여부에 따라 폐조직에서 유전자 발현 양상의 차이를 보이는 것을 알 수 있었다¹⁵. 분석을 통해서 폐기종이 동반되지 않은 COPD의 경우는 cell adhesion의 기전이 추가로 작용하는 것으로 드러났다.

폐는 수십 가지 이상의 다양한 종류의 세포로 구성되어 있고, 세포 종류에 따라 다양한 유전자의 발현 양상을 보인다. 지금까지의 전사체 분석방법은 전체 폐조직에서 여러 가지 세포종류의 유전체 발현 평균값 분석으로 이루어진 반면에, 최근에는 단일세포 전사체의 분석 방법이 발전함에 따라 단일세포 전사체 분석이 많이 응용되고 있다¹⁶.

5. COPD에서 멀티오믹스 자료를 이용한 통합분석

혈액과 기관지폐포세척액 등에서 전사체, 마이크로 RNA, 단백질체, 메타볼롬 자료를 수집하여 비흡연 정상인, 폐기능 정상인 흡연 대조군과 COPD 환자를 구분할 수 있는지 분석한 논문이 스웨덴 그룹에서 발표하였는데, 복합분석으로 수집한 오믹스 자료가 많을수록, 적은 수의 샘플수에서 COPD를 분류할 수 있었다고 보고하였다¹⁷. GWAS의 경우 매우 많은 수의 샘플수가 필요하다는 것이 큰 제한점인데 다양한 조직에서 여러 오믹스 자료를 통해 비교적 적은 수의 샘플수에서 연구가 가능하다는 내용은 흥미로운 부분이다. 이 논문에서는 분석 방법으로 similarity network fusion을 이용하였으나, 아직 통합분석에서 어떤 방법이 가장 정확한지는 정립되지 않았으며, 여러 기법이 제안되고 있고 머신 러닝이 분석에 이용되기도 한다. 향후 멀티오믹스 통합분석 연구

방법의 표준화가 필요할 것이다.

6. 결론

COPD GWAS 결과 여러 유전자가 연관성이 있음이 밝혀졌고, 향후 기능적인 의미에 대해 밝힐 필요가 있을 것이다. 그 외 전사체, 후성유전체, 단백질, 대사체 등의 여러 가지 오믹스 기법들이 발전하고 자료들이 축적됨에 따라 통합분석이 가능해지고 있으며, 이를 통하여 질환의 발병기전과 아형을 밝히는데 도움이 될 것으로 기대하고 있다.

References

1. Burkart KM, Sofer T, London SJ, Manichaikul A, Hartwig FP, Yan Q, et al. A genome-wide association study in hispanics/latinos identifies novel signals for lung function. *The hispanic community health study/study of latinos*. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:208-19.
2. Wyss AB, Sofer T, Lee MK, Terzikhan N, Nguyen JN, Lahousse L, et al. Multiethnic meta-analysis identifies ancestry-specific and cross-ancestry loci for pulmonary function. *Nat Commun* 2018;9:2976.
3. Sakornsakolpat P, Prokopenko D, Lamontagne M, Reeve NF, Guyatt AL, Jackson VE, et al. Genetic landscape of chronic obstructive pulmonary disease identifies heterogeneous cell-type and phenotype associations. *Nat Genet* 2019;51:494-505.
4. Hobbs BD, de Jong K, Lamontagne M, Bossé Y, Shrine N, Artigas MS, et al. Genetic loci associated with chronic obstructive pulmonary disease overlap with loci for lung function and pulmonary fibrosis. *Nat Genet* 2017;49:426-32.
5. Castaldi PJ, Guo F, Qiao D, Du F, Naing ZZC, Li Y, et al. Identification of functional variants in the FAM13A chronic obstructive pulmonary disease genome-wide association study locus by massively parallel reporter assays. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:52-61.
6. Kim WJ, Lim MN, Hong Y, Silverman EK, Lee JH, Jung BH, et al. Association of lung function genes with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2014;192:473-80.
7. Jiang Z, Lao T, Qiu W, Polverino F, Gupta K, Guo F, et al. A chronic obstructive pulmonary disease susceptibility gene, FAM13A, regulates protein stability of β -catenin. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:185-97.
8. Xu J, Gaddis NC, Bartz TM, Hou R, Manichaikul AW, Pankratz N, et al. Omega-3 fatty acids and genome-wide interaction analyses reveal DPP10-pulmonary function association. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:631-42.
9. Qiao D, Ameli A, Prokopenko D, Chen H, Kho AT, Parker MM, et al. Whole exome sequencing analysis in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Hum Mol Genet* 2018;27:3801-12.
10. Lee MK, Hong Y, Kim SY, Kim WJ, London SJ. Epigenome-wide association study of chronic obstructive pulmonary disease and lung function in Koreans. *Epigenomics* 2017;9:971-84.
11. Busch R, Qiu W, Lasky-Su J, Morrow J, Criner G, DeMeo D. Differential DNA methylation marks and gene comethylation of COPD in African-Americans with COPD exacerbations. *Respir Res* 2016;17:143.
12. Chen R, Xia L, Tu K, Duan M, Kukurba K, Li-Pook-Tham J, et al. Longitudinal personal DNA methylome dynamics in a human with a chronic condition. *Nat Med* 2018;24:1930-9.
13. Bhatt SP, Washko GR, Hoffman EA, Newell JD Jr, Bodduluri S, Diaz AA, et al. Imaging advances in chronic obstructive pulmonary disease. Insights from the genetic epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPDGene) Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:286-301.
14. Oelsner EC, Hoffman EA, Folsom AR, Carr JJ, Enright PL, Kawut SM, et al. Association between emphysema-like lung on cardiac computed tomography and mortality in persons without airflow obstruction: a cohort study. *Ann Intern Med* 2014;161:863-73.
15. Jeong I, Lim JH, Oh DK, Kim WJ, Oh YM. Gene expression profile of human lung in a relatively early stage

- of COPD with emphysema. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2643-55.
16. Chambers DC, Carew AM, Lukowski SW, Powell JE. Transcriptomics and single-cell RNA-sequencing. *Respirology* 2019;24:29-36.
 17. Li CX, Wheelock CE, Sköld CM, Wheelock ÅM. Integration of multi-omics datasets enables molecular classification of COPD. *Eur Respir J* 2018;51.