

人類 染色體 研究*

啓明大學校 醫科大學 解剖學教室

張 性 翼

緒 論

최근에 遺傳工學(Genetic engineering)이 각광을 받으면서 醫學의 各分野에서 遺傳學에 對한 관심이 매우 높아지고 있다. 아울러 過去 10年동안 醫學의 급속적인 發展을 거치면서 遺傳病에 對한 인식이 달라졌고 또한 여러 가지 先天性 疾患들이 遺傳學的인 見地에서 充分히 說明된 단를 發展되어 왔다. 그러므로 現代의 遺傳學 研究는 단순한 Mendel 法則같은 古典的인 것이 아니라 DNA의 염기배열과 遺傳子(Gene)를 찾아내고 DNA를 再組合시켜 새로운 生命까지 창조해 내는 기술까지 도달하게 되었다. 이런 學問을 이해하기 위해서는 染色體에 對한 이해가 우선 필요하다. 이런 관점에서 저자는 染色體의 基本과 臨床的인 活用 및 앞으로 追求해야 할 點을 기술하고자 한다.

染色體란 무엇인가?

染色體(Chromosome)는 그리스어로서 "Colored body"라는 뜻으로 1882년 Waldeyer¹⁾가 처음 命名하였다.

染色體는 遺傳情報의 擔體(carrier)로서 遺傳子(gene)를 갖고 있으며 核內에 散在해 있고 細胞內에 있는 DNA의 대부분은 染色體 上에 위치하고 있다. 染色體의 數 및 形은 生物의 種, 品種, 系統에 따라 다르며 核分裂(nuclear division) 때 일연의 극히 복잡한 행동을 계속하고 있다.

E. Coli 같은 原核生物은 보통 單一 核酸分子로 이루어져 있으므로 여러 가지 DNA ligase나 polymerase로 DNA 염기를 자르거나 재결합하여 突然變異(mutation)를 誘發시켜 새로운 個體를 탄생시킬 수 있다. 이것이 遺傳子 操作의 基本이 된다. 그러나 사람을 포함한 多細胞動物에서는 DNA가 단순히 核內에 遊離된 核酸가닥으로 존재하는

것이 아니라 단백질 및 RNA와 結合하여 染色質(chromatin)의 形態로 되어 있고 이 染色質은 다시 細胞分裂 中期에 아주 농축(condensation)된 DNA를 갖는 여러개의 個個의 染色體로 바뀌게 된다. 사람의 DNA는 Diploid 당 174cm 정도로 길지만 分裂中期에는 몇 μm 의 染色體로 凝縮(packing)되어 있다. 이렇게 될 수 있는 것은 바로 DNA와 結合하고 있는 단백질과의 관계에서 비롯되게 된다.

染色質(Chromatin)에 있는 단백질의 약 15%를 차지하는 histone은 lysine과 arginine이 많이 함유된 +하전을 띄고 있는 분자로서 lysine과 arginine의 상대적인 量에 따라 H1, H2A, H2B, H3, H4로 구분된다. 이 중 H1은 lysine이 아주 풍부한 histone이고 H2A와 H2B는 lysine이 약간 풍부한 histone이며 H3과 H4는 arginine이 풍부한 histone이다. 이런 histone은 DNA의 염기와 結合되어 있어 대체로 DNA의 염기 중 Adenine과 Thymine(A=T)이 많은 부위는 lysine이 풍부하며, Guanine과 Cytocine(G≡C)이 많은 부위는 arginine이 풍부하다. 그러므로 中期에 染色體에서 lysine을 中心으로 A=T가, arginine을 中心으로 G≡C가 많이 凝縮되어 있다.

染色質(Chromatin)을 이루고 있는 단백질의 다른 한 종류는 non-histone으로서 細胞나 組織에 따라 조금씩 차이는 있으나 대체로 RNA polymerase나 DNA polymerase 같은 효소의 구성성분도 되고 染色質의 凝縮에 관여하는 구조단백질의 역할뿐만 아니라 特殊遺傳子의 發現에 영향을 주는 조절단백질의 역할까지 하는 것으로 알려져 있다. 染色質의 形態가 染色體의 形態로 배열되는 과정의 說明은 무수히 많으나 최근에 제시된 Comings²⁾의 모델이 여러 학자들에게 가장 많은 지지를 받고 있다. 그는 凝縮된 250Å의 가는 가닥이 Nuclear complex인 non-histone과 DNA가 結合해서 만든 loop 즉 染色粒(chromomere)을 이루며 이 染色粒의 일부분이 비교적 A=T가 많은 late replicating

* 본 논문은 1982년도 계명대학교 동산의료원 임상연구 보조비로 이루어졌음.

DNA 로 이루어져 있고 loop 사이는 G≡C 가 많은 early replicating DNA 로 구성되어 있다고 했다. 또한 작은 染色粒이 모여 中期 染色體에서 分染帶 (band region)로 보이는 더 큰 染色粒(Chromomere)을 이룬다고 주장했다. 이것이 차후에 說明한 染色體 band 法의 原理가 된다. 아직까지 染色質에서 染色體로 變하는 과정을 완전히 說明할 수 있는 것은 없다.

染色體 研究의 歷史의 背景

무엇 어떤 學問이든 그 分野를 잘 이해하기 위해서는 研究 發展되어 온 과정을 잘 이해하는 것이 무엇보다 重要하다고 본다.

人類 染色體에 대한 研究는 1882年 Flemming²⁰이 角膜에서 22個의 染色體를 發表한 것이 처음이며 1912年에 Winiwarter²¹가 남자에게서 47個, 여자에서 48個라고 發表한 것이 획기적인 結果로 인정되어 약 50年間이나 世界의 모든 醫生物學에서 正說로 여겨 왔다. 특히 日本의 Oguma(30²², 37年²³)의 주사에 의해 확정되었기 때문에 우리나라에서도 그렇게 믿고 있었던 것은 당연했다. 1932年 Waardenburg²⁴가 처음으로 染色體 異常을 發表하여 여타까지 환경적 요인, 화학물질의 영향, 性 染色體 異常 등으로 遺傳病의 原因의 分類를 하기 시작했다. 그러나 불행히도 世界大戰을 두번 치르는 동안 많은 진전은 보지 못하다가 1952年 Hsu²⁵에 의해 細胞培養法이 개발되면서 Colchicine을 사용하게 되었고 Hypotonic solution도 사용할 수 있게 되었다. 그러므로 Hsu²⁶가 現代 組織培養法의 始祖라고 할 수 있다. 이런 기술에 힘입어 1956年 Tjio와 Levan²⁷에 의해 사람의 染色體가 男女 共히 46個라는 것이 發表되었고 1959年 Levan과 Hsu²⁸에 의해 확인되었다. 1955年 Osgood와 Brooke²⁹는 白血球의 分裂을 촉진시키는 物質 즉 Phytohemagglutinin(PHA)을 용으로 부터 추출하여 임파구의 培養을 가능케 하여 유명한 Philadelphia 사단의 한 사람인 Nowell³⁰에 의해 白血病환자에게서 Philadelphia 染色體의 出現이 報告되었다. 그러므로 임파구 培養의 歷史는 약 20年밖에 되지 않는다.

1960年 第1回 世界 人類遺傳學會(Denver Conference)³¹를 개최하여 染色體의 길이와 動原體 (centromere)의 위치에 따라 1~22쌍의 常染色體와 XX, XY의 性染色體로 구별하게 되었으며 1966年 Chicago conference³²에 A, B, C, D, E, F, G의 常染色體 group과 XX, XY 性染色體로 구분

하였다.

1963年에 Taylor³³에 의해 ³H-thymidine Autoradiography 法이 개발되어 染色體가 休止期 細胞에서 分化되어 오는 동안 一定하게 複製되지 않고 앞서 언급한 바와 같이 DNA의 염기배열의 차이에 따라 일찍 또는 늦게 複製됨을 알았으며 특히 여자의 性染色體 XX 中 한 個의 X 染色體는 늦게 複製되며(Ohno, 1966)³⁴ 休止期 細胞에서 性 染色質 (female sex chromatin), 즉 Barr body(Barr, 1949)³⁵로 나타나는 있음이 관정되었다(Kikuchi and Sandberg, 1964)³⁶. 그러나 染色體 異常으로 생긴 疾患이타도 Monosomy나 Trisomy 같은 數의 異常이나 染色體 臂(arm, 腕)이 소실된 異常같은 全體 染色體의 形態의 異常이란 되다 局限되었다. 그렇기 때문에 분명히 臨床적으로 染色體 異常으로 나타난 疾患이타도 추측은 되나 이를 解釋할 수 없어서 안타깝게 되었다. 그러던 중 1970年 Caspersson 등³⁷에 의해 染色體가 Quinacrine mustard로 螢光染色됨을 알게 되었으며 染色體 內에 螢光되는 지대로 따라 一定한 帶狀(band)이 發生한다는 Qband 法이 나오게 되었다. 1972年 Pearson³⁸은 남자의 休止期 細胞에서 유난히 밝게 螢光되는 부분을 發見하고 그것은 Y 染色體가 休止期 細胞에서 異質 染色質(heterochromatin)의 形態로 존재하는 것으로 이를 Y-body라 칭하게 되었으며 오늘날 性 鑑別에 유익하게 사용되고 있다. 그러나 Q-band 法은 미판 광미와 slide의 영구보존이 불가능하여 소직 현미경 사진에만 의존해야 하는 결점이 있기 때문에 slide의 영구보존이 가능한 새로운 band 法이 필요하게 되었다. 그래서 Seabright(1971年)³⁹가 판려된을 가수분해시키는 효소를 이용하여 새로운 band를 얻는데 成功한 後 Schüene die⁴⁰은 열기강 생리석염수를 사용했고, Sumner⁴¹는 열단 처리하였으며, Patial 등⁴²은 알카리판으로도 Giemsa에 分染되는 좋은 分染帶(band)를 얻는데 성공하여 G-band가 탄생하게 되었다. band 法은 1971年 Paris conference⁴³에 기준을 마련하여 1975년에 다시 보완되어 ISCN(International Standard for Chromosome Nomenclature)⁴⁴가 1978년에 확립되어 종래 구명하지 못했던 染色體 異常이 거의 밝혀지게 되었다(圖 3). 한편 1974年 Latt⁴⁵나 Perry와 Walf⁴⁶에 의해 Sister chromatid exchange(SCE)가 소개되면서 양쪽 chromatid를 分離 染色하는데 성공했으며 여타까지 發癌性 物質이나 X-선 조사, 심지어 caffeine까지도 SCE를 많이 유발시킨다는 報告가 있다(Perry와 Evans⁴⁷,

Ames 등³⁰⁾, Connors 등³¹⁾, Popescu 등³²⁾, Wolf 등³³⁾, SCE는 아직 기준이 확립되지 않은 상태이며 1981年 第6次 世界 人類 遺傳學會에서 많은 토론을 벌였으나 이에 對한 結論은 내리지 못하였다. 또 한편으로는 Mckusick(1975)³⁴⁾를 中心으로 遺傳子(Gene)에 대한 研究가 활발하여 染色體 內에 各 遺傳子가 어디에 있는가를 조사한 결과 약 200 종류의 遺傳子를 찾아내는데 성공하였다(추후 설명 참조). 이것이 Schüleider³⁵⁾를 中心으로 휴지기 細胞 核 內 染色質(chromatin)에서 遺傳子를 찾으려는 研究와 協조된다면 人類의 모든 遺傳子가 밝혀질 날도 멀지 않을 것이다.

최근에는 Yunis 등³⁶⁾이 high resolution band 法을 개발하여 白血病 환아의 90%가 이 方法으로 질단이 가능하다고 發表하여 注目を 끌고 있다. 이것은 分裂 前中期(early metaphase)에 固定시켜 보는 方法이다. 우리도 빨리 이 方法에 눈을 뜨려 도입을 서두를 필요가 있다.

染色體 檢査法

臨床에서 주로 사용하는 檢査法으로는 休止期(in-

terphase) 細胞 檢査法과 分裂期(mitotic phase) 細胞 檢査法 두가지가 있다.

1. 休止期細胞 檢査法

1) 性 染色質(Sex chromatin) 檢査法

a) Barr 小體(Barr body) : 1949年 Barr¹⁷⁾가 고양이 神經세포의 核內에서 처음 發見한 것으로 身體의 어느 組織에서나 찾아 볼 수 있으나 주로 口腔 粘膜上皮細胞, Fibroblast나 血球細胞 및 羊水 細胞로 檢査한다. 染色은 H-E, Carbol fuchsin, Feulgen, Cresyl violet, Acetoorcein 등이 있으나 모두가 出現率이 낮아 현재는 거의 사용하지 않는다.

b) Y 螢光體(Y-body) : Pearson²⁰⁾에 의해 처음 發見되었다. 크기는 지름이 약 0.25 μ m 이고 男性 細胞의 약 70%에서 관찰되므로 50% 미만의 Barr body 보다 質단이 확실하여 性 鑑別 質단에 優越하게 사용되고 있다. 表 1은 Barr 小體와 Y 螢光體를 비교한 것이다.

2. 分裂期 細胞 檢査法

被檢組織에 따라 方法이 각각 다르다. 여기서는

Table 1. Comparison Barr-body with Y-body

	Barr body	Y body
Represent	Condensed x-chromosome	Highly fluorescent region distal part of long arm, Y.
Usual tissue	Buccal smear	Buccal, peripheral blood
Stain	Basic dye	Quinacrine
Range of normal	XY: 10-35% XY: 0-2%	XX: 0-3% XY: 65-75%
Frequency in newborn	Increased sharply adult value in 3 days	Increased by 1/3 of adult value in 3 days
Special problem	Mosaics, steroid bormon	Region highly polymorphic bright region of other chromosome

실험실에서 가장 많이 쓰이는 임파구 培養 方法만 記述하고자 한다.

培養液(RPMI 1640, TC-199, NCTC-109, MEM, F-10 등) 8ml 와 20% Fetal calf serum 2ml 를 혼합시키고, 혈액 1ml 를 넣어 CO₂ incubator 에 72 시간 培養한다. T-Cell 을 分裂시키기 위해 PHA (0.1ml)를 반드시 넣어야 한다. 培養이 끝나기 2~4시간 전에 Colchicine 또는 Colcimid 0.1ml/ml 를 넣어 染色體가 中期에 모이게 한다. 원심분리 方法은 여러 가지 있는데 어느 것도 관계 없으며

固定은 Metanol 3+Acetic acid 1로 만든 液으로 3회 반복하되 0°C 에서 시행하는 것이 좋다. 染色은 routine 으로 Giemsa 染色을 하며 染色하기 전에 phase-contrast 현미경으로 확인해야 정확하며 어떤 band 法을 시행할 것인가를 그때 결정해야 한다. 몇가지 중요한 band 法을 소개하면 다음과 같다.

a) Q-band 法

固定하여 건조시킨 slide 를 37°C 일반 incubator 에 4일간 둔 후 alcohol 에 固定 후 Quinacrine



Fig. 1. Q-banding pattern



Fig. 2. G-banding pattern(Treated with trypsin and 2 SSC)

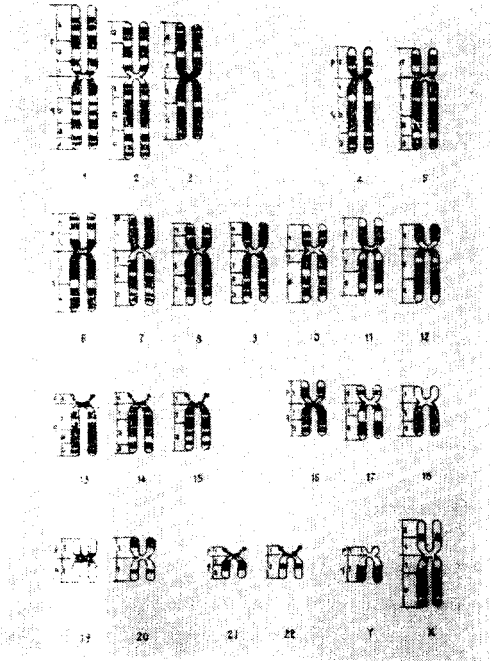


Fig. 3. Banding pattern (Paris conference 1971)

mustard 2.5mg/50ml D.W 에 螢光染色하고 McIlvain buffer (pH8.0)에 씻어 螢光 현미경으로 관찰한다. 저자는 G-group 과 Y 染色體의 異常은 Q-band 法이 좋다고 생각된다(圖 1).

b) G-band 法

가장 보편화된 방법으로 培養된 slide 를 37°C 일 반 incubator 에 1주일間 둔 후 여러가지 방법^{21), 22), 23), 24)}으로 처리할 수 있으나 저자는 1%탄용액으로 60°C 2×SSC 에 1시간 前 처리하고 trypsin 에 3~5 초간 後처 리하므로서 좋은 Band 를 얻을 수 있었다(圖 2).

c) C-band 法(Constitute heterochromatin band)

NaOH 혹은 水酸化 Barium 에 전처리하고 알카리 용액에서 加溫하여 Giemsa 染色하던 動原體 (centromere) 근처에서만 강하게 染色되는 band 가 나타난다. 이것은 核型進化나 種 分化의 方向性을 조사하는데 有用하다.

d) R-band 法(Reverse band)

G-band 와 逆類型을 나타내는 것으로 Autoradiography 에 의한 染色體 類型과 비슷하며 BudR 50~100µg/ml 와 Hoest 33258 50µg/ml 로 처리하여 얻을 수 있다. 이 방법은 XX 性 染色體 異常이 있는 환자에게서 inactive X 染色體를 찾는 데 가장 有用하다.

e) 기타 染色法

i) Cd band 法

알카리성 염류용액 內에서 표본을 加溫하고 Giemsa 染色하여 나타나는 band 로서 C-band 法의 變形이다.

ii) T-band 法

알카리 처리 후 acridine orange 로 染色하면 얻을 수 있는 이 band 는 R-band 法의 變法으로 染色體 先端部(Telomere)가 강하게 染色된다.

iii) N-band 法

염산 및 염화초산의 전처리 후 Giemsa 染色하면 二次狹窄이 특이적으로 染色된다. 이 부위는 nucleolar organizer 로서 RNA 合成 部位이다.

iv) BudR-AO 法

R-band 의 變法으로 5-bromodeoxyuridine 을 갖는 染色體 部位가 acridine orange 에 濃染된다는 것으로 G 나 Q-band 가 잘 나오지 않는 동물재료에 有用하다.

이외에 몇가지 變法이 있으나 생략키로 한다.

染色體 異常

사람에 있어서 染色體 異常은 크게 數的 異常과 構造的 異常으로 구분된다.

1. 數的 異常

① 正倍性(euploidy)

사람의 染色體 數를 $23n$ (n =自然數)로 표시하는데 $n=1$ 일 경우는 半數體(haploid)로 정상 생식세포의 染色體 數를 의미하며 $n=2$ 일 때는 二倍體(diploid)로 正常 體細胞의 染色體를 의미한다. 倍數性의 정도에 따라 3倍體(triploid, $3n$) 4倍體(tetraploid, $4n$)가 있으며 이런것들을 통틀어 多倍性(polyploidy)이라 한다. 多倍性은 細胞分裂은 하지 않고 染色體 複製만 계속될 경우와 細胞核 分裂은 일어나나 細胞質이 물로 되지 않을 경우에 생기는 것으로 일반적으로 생존력이 약하며 流産胎兒에서 종종 發見된다.

② 異數性(aneuploidy, heteroploidy)

正倍性은 染色體 組(set)가 전체로서 증가하는 현상이지만 한 組中 개개의 染色體가 증가할 경우를 異數性이라 하며 주로 不分離(non-disjunction)에 의해 생긴다. 正常보다 1個가 더 많으면 trisomy, 1個가 적으면 monosomy로 표시하며 全 染色體에서 報告되어 있다.

2. 構造的 異常

일반적으로 染色體型(chromosome-type) 異常과 染色分體型(chromatid-type) 異常으로 나눌 수 있다. 前者는 染色體의 複製가 시작되기 전(G_1 期)에 DNA 나선에 결단이 생겼을 때 일어나고 後者는 DNA 複製가 된 染色體 部位(S期 또는 G_2 期)에 생긴 결단에 의해 형성된다. 어느 型에 속하는 가 생략하고 代表的인 것 5가지만 記述하고자 한다.

1) 缺失(deletion)

染色體의 一部가 결단되어 떨어져 나간 상태이다. 臂의 全體가 소실된 경우도 있고 band의 일부가 소실된 경우도 있다. 대표적인 예로는 $5p^-$ type인 Cri-du Chat syndrome이 있다.

2) 重複(duplication)

한 染色體의 일부가 떨어져 나간것이 相同 染色體에 부착되므로서 생기는 染色體 일부의 重複된 상태를 말한다.

3) 轉座(translocation)

떨어진 染色體의 일부가 相異 染色體에 부착되는 現象을 말한다. 두 染色體의 일부가 탈락되어 서로 대칭되게 교환된 경우를 相互轉座(reciprocal translocation)라 하며 특히 動原體 部位에 결단이 생겨 비대칭적으로 부착된 상태가 Robertson氏 轉座 또는 Translocation ofentric fusion type이다.

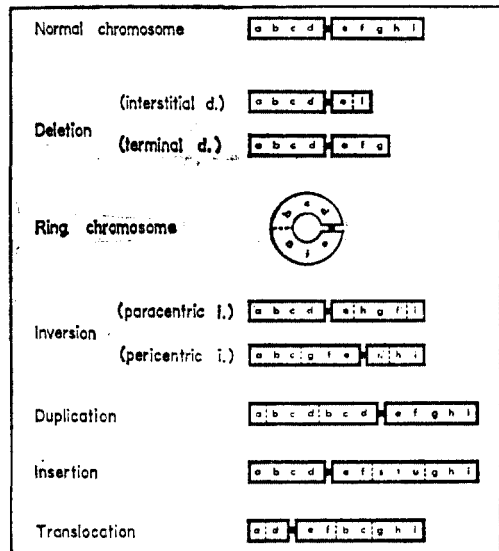
4) 逆位(inversion)

染色體의 일부가 결단되었다가 同一 染色體에 다시 부착되 그 위치가 원래와는 거꾸로 된 상태를 말한다.

5) 等腕 染色體(Isochromosome)

染色體 異常分割로서 長腕(q)과 短腕(p), 短腕(p)과 短腕(p)끼리 부착된 상태를 말한다. 위의 것들을 圖示하면 表 2와 같다.

Table 2. Kinds of chromosomal structural aberration.



3. 染色體 異常에 의한 臨床症候群

현재까지 알려진 染色體 異常 症候群은 16번과 17번 染色體를 제외한 모든 染色體에 報告되어 있다. 常染色體 異常과 性 染色體 異常으로 區別되며 表 3과 같다. 表 3은 各 染色體 단독 症候群만 표시되어 있으나 이밖에도 여러가지 轉座가 많이 報告되어 있다. 體染色體 異常중에서 Down's syndrome이 가장 빈도가 높아 출생빈도가 $1/600 \sim 1/800$ 정도로 추산되고 비교적 오래 생존하며 정신 박약의 약 10%정도를 차지하고 있다. 다음이 13 trisomy와 18 trisomy로서 출생빈도는 $1/3,000 \sim 1/10,000$ 이다.

Table 3. Chromosome Abnormality and Clinical Defect in Human

Chromosome Number	Syndrome	Clinical Defects
1	Ring(1) syndrome Partial 1q trisomy	Delayed development, Moderate mental retardation. Severe malformation, Agenesis and thymic aplasia, Elfin Face, Low set ears, Early deaths.
2	Pericentric inversion (p11-p-12)	Birth of malformed children.
3	Partial 3p trisomy (trisomic for 3q21 p26) Duplication 3q21 qter Deletion 3p25 pter	Congenital heart disease, Mental retardation (IQ=47) Hypertelorism, Visceral anomalies.
4	4p monosomy	Severe growth retardation and encephalopathy, Microcephaly, Cleft palate, Coloboma. Mental retardation (IQ20).
	4p trisomy	Significantly retarded ossification, Mental retardation (IQ 55).
	4q trisomy	Mental retardation(IQ 50), Growth retardation.
	Partial 4q monosomy	Mental deficiency and growth retardation.
5	5p Monosomy (cri du chat syndrome)	Microcephaly, Hypertelorism hypotonia, Mental retardation (IQ 20).
	5p trisomy	Distinct hypotelorism, Mental retardation (IQ=20-80).
6	Partial 6p trisomy	Mental deficiency seems considerable.
	Ring(6) syndrome	Microcephaly.
7	Partial 7q trisomy	Mental retardation.
8	8 trisomy	Mental retardation (IQ=50-80).
	8q ter trisomy	Mental retardation (IQ=50-70).
	8p trisomy	Mental retardation (IQ=20-30).
9	9p trisomy	Mental retardation (IQ=55). Delayed development of language, Psychological agitation, Instability and disorders in coordination.
	Partial 9q trisomy	Mental retardation is considerable. Agitation, Abnormal movement of the arms and legs.
	9 trisomy	Microcephaly, Dislocation of the hip, knees and elbows, Cardiac malformation, Psychomotor retardation.
	9p monosomy	Mental retardation (IQ=30-60)
	Ring(9) syndrome	Mental retardation, Microcephaly with trigonocephaly.
10	Partial 10q trisomy	Growth retardation, Microcephaly, Encephalopathy is usually severe.
	10p trisomy	Absence of the sucking reflex, Persistent neonatal jaundice, Growth retardation, Muscular hypoplasia and hypotonia, Cardiac and renal malformations, Mental retardation.
11	Partial 11q trisomy	Abdominal muscle is weak. Hypoplasia of the penis, Mental retardation seems considerable.

Chromosome Number	Syndrome	Clinical Defects
12	Partial 12p monosomy	Growth retardation, Microcephaly, Mental retardation (IQ=20-50).
13	13 trisomy (patau's syndrome)	Cleft palate, Ocular malformations, Cardiac malformations, Urinary malformations, Digestive anomalies, Early death.
	Partial 13 trisomy	Persistence of fetal hemoglobin Harelip and cleft palate.
	Distal 13 monosomy	Face is asymmetrical, Retinal colobomata and cataract, Retinoblastoma, Abnormal genitalia, Mental retardation (IQ 50).
14	Proximal 14 trisomy	Mental deficiency is severe. Microcephaly.
15	Proximal 15 trisomy	Facial dysmorphia, Microcephaly, Mental retardation, (IQ=20-50).
	Partial 15 monosomy	Psychomotor retardation (IQ=35-normal).
18	18 trisomy (Edward syndrome)	Growth retardation with hypoplasia of the skeletal muscle, Rocker-bottom feet, Cardiac and renal malformation, Overlapping fingers.
	18p monosomy or 18p-syndrome	Mental retardation (IQ=25-75). Dental anomalies, Behavioral disorder, Schizophrenia, Deafness.
	Partial 19q monosomy or 18q-syndrome	Craniofacial dysmorphia, Genital organ abnormal, Ocular malformation, Mental retardation (IQ 30).
	Ring(18) syndrome	Cleft palate, Mental retardation.
19	19q trisomy	Cleft palate, Abnormalities of bronchia, Hypoplasia of the gallbladder, Intestinal malformation.
20	20p trisomy	Subnormal IQ, Bone anomaly.
21	21 trisomy	Cardiac malformation, Digestive malformation, Bone malformation, Mental retardation (IQ=50).
	Ring(21) syndrome	Ocular malformation: Cataract, Corneal opacity and nystagmus, Cardiac malformation, Renal malformatuon. Skeletal mulformation.
	Proximal 21 monosomy	Skeletal malformation. Mental retardation (IQ 50), Finger malformation.
	21q-(philadelphia type)	Ph1 chromosome, Blovel cancer.
22	22 trisomy	Growth retardation, Cardiac malformation, Mental retardation (IQ=20). Walking and taking abnormalities.
	Ring(22) syndrome	Syndactylies, Mental retardation (IQ=50).
Sex Chromosomes	Turner's syndrome (45,XO)	Small stature and impuberty, Cardio vascular malformation, Renal malformation, Anomalies of the the knees, wrists and hands, Weffed neck, Congenital cataract and deafness, X-linked traits and diseases, External genitalia remain infantile. Secondary sexual characteristics do not appear. Psychomotor development is variable.
	47, XXX syndrome	Subnormal mentality with schizophrenic tendencies, Menstrual disorder.

Chromosome Number	Syndrome	Clinical Defects
48, XXXX syndrome		Dysmorphic features, Hip dislocation, IQ=50-100.
Klinefelter's syndrome (47, XXY)		Increase of excretion of FSH, Psychotic disorders, Small size testes, Feminization
46, XX male		Genitalia are morphologically identical to klinefelter's syndrome.
47, XYY male		Subnormal intelligence, Aggressive behavior, Antisocial character.
49, XXXXY syndrome		Mental retardation (IQ=20-50)

이외에도 表 3에서와 같이 많이 보고 되어 있지만 그 출현율은 대단히 낮다.

性 染色體 異常은 Turner syndrome과 Klinefelter syndrome이 대표적인 예이며 前者는 女性이나 2次 性徵이 발달하지 않는 것으로 1/2,500의 빈도로 나타난다. 45, XO 형이 약 55%, Mosaicism (46, XX/45, XO, 47, XXX/45, XO, 47, XXX/46, XX, 46, XX/45, XO)이 약 10%, Isochromosome, X(46, X, i(Xq), 46, i(Xq)/45, XO)가 약 20%, Deletion 및 기타가 15%이다. 後者는 男性으로 2次 性徵이 잘 발달되지 않는 것으로 47, XXY가 제일 많으며 약 1/400의 빈도로 나타난다. 이밖에 XXXY, XXYY, XYYY, XXXX/XXXY, XXXY/XXXXY 등이 報告되어 있다. 以外에도 XXX型 異常, XYY 異常 및 XX-male syndrome 등이 있다.

染色體와 遺傳因子

과거에는 사람의 遺傳形式을 연구하는 방법으로 變異 遺傳因子가 다음 세대로 계속 전달되고 있는 家

系를 여러 世代에 걸쳐 統計 調査하기도 하고 人類 集團에서 볼 수 있는 遺傳病에 대한 情報를 統計 처리하여 해석하였다. 이런 古典의 方法은 世代가 길고 가족구성원의 數가 적으며 빈도가 적은 遺傳病은 놓치기 쉬운 난점이 많았다. 현대에 와서 人類 遺傳子를 규명하기 위한 획기적인 업적은 1960年 Barski 등³⁷⁾에 의해 발표된 體細胞 雜種法(Somatic hybridization)이다.

그후 rat와 mouse間的 interspecific hybrid (Ephrussi와 Weiss, 1965)³⁸⁾를 얻는데 성공하였으며 1967年 Weiss와 Green³⁹⁾에 의해 처음으로 Human-rodent間的 hybrid가 성공하였다. 그리하여 1969年 Nabholz 등⁴⁰⁾에 의하여 G6PD와 HPRT의 遺傳子가 X 染色體 內에 존재함을 始發로 해서 현재까지 약 200종류의 遺傳子(Gene)가 報告되어 있다. 특히 최근에 Goss와 Harris⁴¹⁾에 의해 방사선을 Hybrid에 조사하므로써 새로운 遺傳子를 찾는 등의 새로운 각도에서의 연구가 현재에도 진행되고 있다. 지금까지 알려진 人類 染色體地圖는 表 4와 같다.

Table 4. Human Gene Assignment

Chromosome No.	Locus
Chromosome 1	Adenovirus 12: Chromosome 1 modification site
	Adenylate kinase-2
	Amylase-1 (salivary)
	Amylase-2 (pancreatic)
	Duffy blood group(F) 1
	Elliptocytosis-1 (Rh linked)
	Enolase (phosphopyruvate hydratase)
	-L-Fucosidase
	Fumarate hydratase-1 (fumarase)
	Guanylate kinase-1
	Guanylate kinase-2
	Peptididase C

Chromosome No.	Locus
	6-Phosphogluconate dehydrogenase
	Phosphoglucomutase-1
	Rhesus blood group (Rh)
	5 S Ribosomal RNA
	Uridine kinase
	Nucleosidemonophosphate kinase (Uridine monophosphate kinase)
	UDP glucose pyrophosphorylase
	Zonular pulverulent cataract (Cae)
Chromosome 2	Acid phosphatase-1 (red cell type)
	-1-Antitrypsin(Pi)
	Galactose enzyme activator
	Hemoglobin(-or-)
	Interferon-1 Immunoglobulin heavy chains (Gm)
	Isocitrate dehydrogenase-1
Chromosome 3	Malate dehydrogenase-1
	Aconitase (mitochondrial)
	Galactose-1-Phosphate uridylyltransferase
Chromosome 4	Hemoglobin(-or-)
	Phosphoglucomutase-2
Chromosome 5	Antiviral state repressor regulator
	Diphtheria toxin sensitivity
	Hexosaminidase B
	Interferon-2
Chromosome 4	FGAR amidotransferase (Ade B)
or 5	Esterase activator
Chromosome 6	B-cell alloantigens
	Chido blood group
	Complement component 2
	Complement component 8
	C3 proactivator (properdin factor B)
	Glyoxalase 1
	HLA-A
	HLA-B
	HLA-C
	HLA-D
	Immune response loci
	Malic enzyme-1
	Monkey RBC receptor
	P blood group
	Pepsinogen
	Phosphoglucomutase-3
	Rodgers blood group
	Superoxide dismutase-2 (mitochondrial)
Chromosome 7	Colton blood group
	-Glucuronidase
	Hageman factor (Factor XII)
	3-Hydroxyacyl-Co A dehydrogenase

Chromosome No.	Locus
	Kidd blood group
	Malate dehydrogenase-2 (mitochondrial)
	SV40-associated phenotypes
	-T antigen
	-transforming factors
	-transplantation antigen
	-V-antigen
	-tumorigenic factors
	-surface antigens
	-viral DNA
Chromosome 8	F III factor regulator
	Gluthione reductase
Chromosome 9	ABO blood group
	Aconitase (cytoplasmic)
	Adenylate kinase-1
	Adenylate kinase-3
	Nail-patella syndrome
Chromosome 10	Adenosine kinase
	Glutate- -semialdehyde synthetase
	Glutamate-oxaloacetate transaminase (cytoplasmic)
	Hexokinase-1
	Pyrophosphatase (inorganic)
Chromosome 11	Acid phosphatase-2 (lysosomal)
	Esterase A ₄
	Lactate dehydrogenase A
	Species antigen 1 (lethal antigen)
Chromosome 12	Citrate synthase (mitochondrial)
	Enoase-2
	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase
	Lactate dehydrogenase B
	Serine hydroxymethylmethyltransferase
	Triose phosphate isomerase
	Peptidase B
Chromosome 13	Esterase D
	Retinoblastoma-1
	Ribosomal RNA (18 S and 29 S)
Chromosome 14	GAR formyltransferase
	Purine nucleoside phosphorylase
	(Ribosomal RNA (18 S and 28 S))
	Tryptophanyl-tRNA synthetase
Chromosome 15	Hexosaminidase A
	Hexosaminidase C
	Isocitrate dehydrogenase (mitochondrial, NADP dependent)
	Mannose phosphate isomerase 2-Microglobulin
	Pyruvate kinase (M2)
	Ribosomal RNA (18 S and 28 S)
Chromosome 16	Adenine phosphoribosyltransferase
	Antiviral state derepressor -Haptoglobin

Chromosome No.	Locus
Chromosome 17	Interferon production
	Lecithin: cholesterol acyltransferase
	Thymidine kinase, mitochondrial
	Adenovirus 12: Chromosome 19 modification site
	Galactokinase
Chromosome 18	Thymidine kinase (cytoplasmic)
	Chorionic gonadotropin
Chromosome 19	Peptidase A
	Echo 11 virus receptor
Chromosome 20	Glucose phosphate isomerase (phosphohexose isomerase)
	Peptidase D
	Poliovirus receptor
	Adenosine deaminase
	Desmosterol: cholesterol conversion enzyme
Chromosome 21	Inosine triphosphatase
	Glutathione peroxidase
	Glycinamide ribonucleotide synthetase
Chromosome 22	Interferon sensitivity (receptor)
	Ribosomal RNA (18 S and 28 S)
	Superoxide dismutase-1 (cytoplasmic)
	-Galactosidase
X Chromosome	Ribosomal RNA (18 S and 28 S)
	Dihydrotestosterone receptor
	-Galactosidase
	Glucose-6-phosphate dehydrogenase
	Hypoxanthine phosphoribosyltransferase
	Ornithine transcarbamylase
	Phosphoglycerate kinase
	Species antigen-X
	Tyrosine aminotransferase regulator
	Xg blood group
Y Chromosome	H-Y antigen

向後 展望

앞서 소개한 바와 같이 현재의 染色體 研究는 매우 광범위해졌다. 몇가지로 分類되 보면 Yunis 등³⁸⁾을 중심으로한 새로운 Band 法, Mckusik³⁹⁾을 중심으로 Gene Mapping, Levan 등⁴⁰⁾을 주축으로 한 Cancer approach 가 앞으로 계속 研究될 전망이다. 그러나 우리나라에서는 하루 달리 遺傳 相談실을 개설하여 우선 先天性 遺傳疾患부터 原因的으로 예방하는 것이 급선무일 것 같다.

參 考 文 獻

1. Wang, H.C., and Federoff, S.: Banding in human chromosomes treated with trypsin. *Nature New Biol.*, 232: 52, 1971.
2. Comings, D.E.: Chromosome banding. *J. Histochem. Cytochem.*, 23: 461-462, 1975.
3. Flemming, W.: Beitrage zur kenntniss der zelle und ihrer Lebenserscheinungen. *Arch. Mikr. Anat.*, 20: 1-86, 1882.
4. Winiwarter, M.D.E.: Etudes sur la spermatogenese humainal. *Arch. Biol.*, 27: 91-190, 1912.

5. Oguma, K.: A further study on the human chromosomes. *Arch. Biol.*, 40 : 205-226, 1930.
6. Oguma, K.: The segmentary structure of the human x-chromosome compared with that of rodents. *J. Morph.*, 61 : 59-93, 1937.
7. Waardenburg, P.J.: Mongolismus. *Genet.*, 20 : 51-56, 1932.
8. Hsu, T.C., Mammalian chromosomes in vitro. *J. Hered.*, 43 : 167, 1952.
9. Tjio, J.H., and Levan, A.: The chromosome number of man. *Hereditas*, 42 : 1-6, 1956.
10. Levan, A., And Hsu, T.C.: The human idiogram. *Hereditas*, 45 : 665-674, 1959.
11. Osgood, E.E., and Brooke, J.H.: Continuous tissue culture of leukocytes from human leukemic bloods by application of "gradients" Principle. *Blood*, 10 : 1010-1022, 1955.
12. Nowell, P.C.: Phytohemagglutinin: A initiator of mitosis in cultures of human leukocytes. *Cancer Res.*, 26 : 462, 1960.
13. Denver Report: A proposed standard system of nomenclature of human mitotic chromosomes. *Lancet*, I : 1663-1667, 1960.
14. Chicago Report: Standardization in human cytogenetics the national foundation, N. Y., : 1-11, 1966.
15. Taylor, J.H.: The replication and organization of DNA. *Mol. Genet.*, 1 : 65-111, 1963.
16. Ohno, S.: Single x derivation of sex chromatin. *Sex Chromat.*, 24 : 113-128, 1966.
17. Barr, M.L.: A morphological distinction between neurons of the male and female in cat. *Nature*, 163 : 676-677, 1949.
18. Kikuchi, Y., and Sandberg, A.A.: Chronology and pattern of human chromosome replication. *J. Nat. Cancer Inst.*, 34 : 795-813, 1964.
19. Caspersson, T., Zech, L., and Johansson, C.: Quinacrine mustard fluorescence of human chromosomes. *Esp. Cell Res.*, 61 : 474-475, 1970.
20. Pearson, P.: Technique for identifying Y chromosomes in human interphase nuclei. *Nature*, 226 : 78-80, 1972.
21. Seabright, M.: A rapid banding techniques for human chromosome. *Lancet*, II, : 971-972, 1971.
22. Schnedl, W.: Banding patterns of human chromosome. *Nature New Biol.*, 233 : 93-94, 1971.
23. Sumner, A.T.: New techniques for distinguishing between human chromosome. *Exp. Cell Res.*, 81 : 223-236, 1971.
24. Patil, S., Merrick, S., and Lubs, M.: Identification of each human chromosome with a modified giemsa stain. *Science*, 173 : 821, 1971.
25. Paris Report: Standardization in human cytogenetics. *Birth Defects. Orig. Art. Ser.* VIII : 1-46, 1971.
26. ISCN: Report of the standing committee on human cytogenetic nomenclature. The National Foundation, N. Y., : 1-395, 1978.
27. Latt, S. A.: Localization of sister chromatid exchange in human chromosomes. *Science*, 185 : 74-76, 1974.
28. Perry, P., and Wolff, S.: New giemsa method for the differential staining of sister chromatids. *Nature*, 251 : 156-158, 1974.
29. Perry, P., and Evans, H.J.: Cytological detection of mutagen carcinogen exposure by sister chromatid exchange. *Nature*, 258 : 121-125, 1975.
30. Ames, B.N., McCann, J., and Yamasaki, E.: Methods for detection carcinogens and mutagens with the salmonella/mammalian microsome mutagenicity test. *Mutation Res.* 31 : 347-364, 1975.
31. Connors, T.A., Pox, P.J., Farmer, A. B., and Jarman, M.: Some studies of the active intermediates formed in the microsomal metabolism of cyclophosphamide and isophamide. *Biochem. Pharmacol.*, 23 : 115-129, 1974.
32. Popescu, N.C., Tumbell, D., and Dipaolo, J. A.: SCE and chromosome analysis with

- the use of several carcinogens and noncarcinogens *J. Natl. Cancer Inst.*, 59 : 289—293, 1977.
33. Wolff, S., Rodin, B., and Cleavers, J.E. : sister chromatid exchanges induced by mutagenic carcinogen normal and xeroderma pigmentosa cells. *Nature (London)*, 265 : 347—349, 1977.
34. McKusick, V.A. : Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive and x-linked phenotypes. Johns Hopkins Univ. Press, Baltimore, 1975.
35. Schüleder, R.L. : Chromosomes in interphase nuclei. *Nature(London)*, 270 : 134—139, 1979.
36. Yunis, J.J., Ball, D.W., and Sawyer, J.D. : G banding patterns of high-resolution human chromosomes. *Hum. Gent.*, 49 : 291—306, 1979.
37. Barski, R.M., Brunette, D.M., and Cornefet, F. : Production dans des cultures in vitro de deux souches cellulaires en association, de cellules de "hybride". *C.R. Hebd. Seances. Acad. Sci.*, 251 : 1825—1827, 1960.
38. Ephrussi, B., and Weiss, M.C. : Interspecific hybridization of somatic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 53 : 1040—1042, 1965.
39. Weiss, M.C., and Green, H. : Human-mouse hybrid cell lines containing partial complement of human chromosomes and functioning human genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 58 : 1104—1111, 1967.
40. Nabholz, M., Miggiano, V., and Bodmer, W. : Genetic analysis with human-mouse somatic cell hybrids. *Nature*, 223 : 358, 1969.
41. Goss, S.J., and Harris, H. : New method for mapping genes in human chromosomes, *Nature (London)*, 255 : 680—684, 1975.
42. Levan, A., Lovan, G., and Mitelman, F. : Chromosomes and cancer. *Hereditas*, 86 : 15—30, 1977.