



## Contents

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| 자폐 연구의 역사: 빅데이터와 바이오뱅크의 시대    | 5  |
| 이 책의 독자                       | 6  |
| 책의 구성                         | 6  |
| 서문                            | 6  |
| Chapter 1. 자폐가 자폐가 되기까지       | 7  |
| 정신분석에서 역학으로                   | 8  |
| DSM의 자폐, 40년의 변주              | 8  |
| 자폐를 어떻게 측정하는가 — 선별과 진단 도구     | 9  |
| 연구에 남긴 것                      | 9  |
| Chapter 2. 진단의 경계는 어디인가       | 10 |
| 진단의 실제 — 확실성과 불확실성            | 10 |
| 범주인가, 차원인가                    | 11 |
| 효과 크기의 감소가 말해주는 것             | 11 |
| Chapter 3. 넓은 자폐 표현형과 연속성의 문제 | 12 |
| BAP를 어떻게 측정하는가                | 12 |
| 연속인가, 범주인가 — BAP가 던지는 질문      | 13 |
| Chapter 4. 하나의 자폐에서 여러 자폐로    | 14 |
| 이질성은 사실인가, 인공물인가              | 14 |
| 표현형 기반 아형 분류의 시도              | 15 |
| Chapter 5. 유병률의 증가는 실재하는가     | 16 |
| 유병률 증가의 주된 원인 — 진단적 변화        | 16 |

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| 부모의 나이라는 변수                           | 16 |
| 유전율과 가족 내 재발                          | 17 |
| Chapter 6. 심플렉스 가족과 SFARI 재단          | 18 |
| 짐 사이먼즈와 SFARI                         | 18 |
| 유전형 우선 접근 — VIP                       | 19 |
| Chapter 7. 5만 가족의 시대 — SPARK와 대규모 코호트 | 20 |
| Autism Speaks와 MSSNG — 또 다른 가족의 이야기   | 20 |
| 코호트 구축의 역사 — 다섯 번의 전환                 | 21 |
| 코호트의 설계가 발견을 결정한다                     | 21 |
| Chapter 8. 자폐 시퀀싱 컨소시엄과 국제 협력         | 22 |
| 정신과 유전학의 컨소시엄 모델                      | 22 |
| 유럽을 넘어 — 조상 다양성의 문제                   | 22 |
| Chapter 9. 한국의 자폐 코호트 — K-ARC의 여정     | 23 |
| 비코딩 변이에서 시작하다                         | 23 |
| 성차와 전장 유전체의 확장                        | 24 |
| 국제 통합으로의 수렴                           | 24 |
| Chapter 10. 신생 구조 변이의 발견              | 25 |
| 유전 변이란 무엇인가                           | 25 |
| 유전 변이의 종류 — 크기에 따른 분류                 | 25 |
| 유전 변이의 종류 — 단백질에 미치는 영향               | 26 |
| 유전 변이는 어디서 오는가 — 유전과 신생               | 26 |
| 산발적 자폐에서의 첫 번째 발견                     | 27 |
| 반복되는 좌위들                              | 27 |
| Chapter 11. 엑솜 시퀀싱과 신생 코딩 변이          | 28 |
| 반수 불충분이라는 개념                          | 28 |
| 2012년, 네 편의 동시 발표                     | 29 |
| 유전자 발견의 역사 — 33개에서 185개로              | 30 |
| Chapter 12. 유전되는 희귀 변이                | 31 |
| 심플렉스 가족에서의 증거                         | 31 |
| 멀티플렉스 가족이 보여주는 것                      | 32 |

|   |    |
|---|----|
| Chapter 13. 일반 변이와 양적유전 구조                | 33 |
| GWAS가 보여준 것                               | 33 |
| 일반 변이와 희귀 변이는 함께 작용한다                     | 34 |
| 양적유전이 우리에게 말해주는 것                         | 34 |
| Chapter 14. 전장 유전체 시퀀싱이 바꾼 것              | 35 |
| MSSNG의 전체 그림                              | 35 |
| Chapter 15. 비코딩 유전 변이                     | 36 |
| 프로모터에서 시작된 첫 번째 신호                        | 36 |
| 3차원 크로마틴과 비코딩 변이                          | 37 |
| Chapter 16. 반복 서열 — 단축 반복과 구조 변이          | 38 |
| 자폐에서의 반복 서열 확장                            | 38 |
| Chapter 17. 열성 변이와 동형접합 구간                | 39 |
| 자폐에서 열성 변이는 얼마나 기여하는가                     | 39 |
| 열성 변이와 인구 다양성                             | 40 |
| Chapter 18. 유전적 이질성이라는 수수께끼               | 41 |
| 이질성 속의 구조                                 | 41 |
| Chapter 19. 표현형의 스펙트럼과 아형 분류              | 42 |
| 표현형에서 유전형으로                               | 42 |
| 유전형 우선 vs 표현형 우선                          | 43 |
| Chapter 20. 왜 남자아이에게 더 많은가 — 성차와 여성 보호 효과 | 43 |
| 분자적 증거 — 여성은 더 큰 유전적 부담을 가지고 있다           | 44 |
| 모형의 한계와 대안                                | 44 |
| Chapter 21. 역치 모형과 유전적 부담                 | 45 |
| 역치의 높이는 사람마다 다를 수 있다                      | 45 |
| 역치 모형이 말해주는 것과 말해주지 않는 것                  | 45 |
| Chapter 22. 동반 질환의 유전학                    | 46 |
| 하나의 유전자, 여러 표현형 — SCN2A의 교훈               | 46 |
| 뇌전증 경로와 자폐 경로의 분리                         | 47 |
| Chapter 23. 정신질환 사이의 유전적 교차               | 47 |
| 브레인스툼 컨소시엄의 발견                            | 48 |

|  |    |
|--|----|
| 전사체 수준에서의 교차                             | 48 |
| 진단 범주의 의미                                | 48 |
| Chapter 24. 수백 개의 유전자, 세 가지 경로           | 49 |
| 시냅스 경로                                   | 49 |
| 크로마틴 리모델링 경로                             | 49 |
| 전사 조절 경로                                 | 50 |
| Chapter 25. 전사 조절 인자의 수렴                 | 50 |
| 12,347개의 공유 결합 부위                        | 50 |
| 수렴의 의미                                   | 51 |
| Chapter 26. 뇌 발달의 어느 시점, 어떤 세포에서         | 51 |
| 태아 중기, 깊은 피질층                            | 52 |
| 발달 시점과 표현형의 관계                           | 52 |
| 피질을 넘어 — 소뇌와 교세포                         | 52 |
| Chapter 27. 유전자 네트워크와 공발현                | 53 |
| 공발현이란 무엇인가                               | 53 |
| 자폐 뇌의 전사체 — 두 개의 모듈                      | 53 |
| 방법론의 진화                                  | 54 |
| Chapter 28. 단일 세포 유전체학이 밝힌 세포 유형 특이성     | 54 |
| 자폐 위험 유전자는 어떤 세포에서 발현되는가                 | 54 |
| 자폐 환자의 뇌에서 실제로 무엇이 달라지는가                 | 55 |
| 수렴의 여러 층위                                | 55 |
| Chapter 29. 사후 뇌의 전사체가 말해주는 것            | 56 |
| Chapter 30. 뇌 오가노이드와 어셈블로이드              | 57 |
| Chapter 31. CRISPR 스크리닝 — 유전자 기능의 대규모 해부 | 60 |
| Chapter 32. 모체 면역 활성화와 IL-17a 경로         | 62 |
| 장내 미생물의 역할                               | 62 |
| 성별 특이적 면역 프로그래밍                          | 62 |
| Chapter 33. 장내 미생물과 자폐 — 마이크로바이옴 가설      | 63 |
| Chapter 34. 미세아교세포와 시냅스 가지치기             | 65 |
| Chapter 35. 아세트아미노펜과 자폐 — 환경 요인의 역학      | 67 |

|   |    |
|---|----|
| 관찰 연구에서 보이는 것                               | 67 |
| 형제 비교가 보여주는 결론                              | 67 |
| Chapter 36. 유전자 발견이 가족에게 도달할 때              | 68 |
| 유전형에서 표현형으로 — 유전자별 증후군의 기술                  | 69 |
| 유전자 가족 모임 — 과학과 삶의 접점                       | 69 |
| Chapter 37. 시냅스 유전자 — SHANK, NRXN1, SYNGAP1 | 70 |
| SHANK — 시냅스의 뼈대                             | 70 |
| NRXN1 — 시냅스의 접착제                            | 71 |
| SYNGAP1 — 시냅스 너머의 역할                        | 71 |
| Chapter 38. 크로마틴 유전자 — CHD8, ADNP, ARID1B   | 72 |
| CHD8 — 가장 많이 연구된 자폐 유전자                     | 72 |
| ADNP — 자폐에서 가장 흔한 단일 유전자 원인 중 하나            | 73 |
| ARID1B — BAF 복합체의 핵심                        | 73 |
| Chapter 39. 이온 채널과 방향성 — SCN2A의 교훈          | 73 |
| Chapter 40. 기능 획득과 기능 상실 — 용량의 문제           | 75 |
| Chapter 41. 약물 치료의 시도와 교훈                   | 77 |
| 시도된 기전들                                     | 77 |
| 왜 실패하는가                                     | 78 |
| 유전자 특이적 치료의 서광                              | 78 |
| Chapter 42. 안티센스 올리고뉴클레오타이드와 정밀 의학          | 78 |
| Chapter 43. 디지털 진단과 AI의 역할                  | 81 |
| Chapter 44. 성년이 된 자폐 — 진단 이후의 삶             | 83 |
| Chapter 45. 늦게 진단받은 여성들                     | 84 |
| Chapter 46. 불안과 우울, 그리고 건강 격차               | 85 |
| 신체 건강의 격차                                   | 86 |
| Chapter 47. 가족과 돌봄의 시간                      | 87 |
| 에필로그. 데이터에서 삶으로                             | 88 |

## 자폐 연구의 역사: 빅데이터와 바이오뱅크의 시대

안준용 (고려대학교 보건과학대학 바이오시스템의과학부)

자폐스펙트럼장애의 유전학은 지난 20년 동안 빠르게 발전해왔다. 2007년에 신생 구조 변이가 자폐와 연관된다는 첫 번째 확고한 증거가 나온 이후, 수만 가족의 유전체가 읽히고, 185개의 위험 유전자가 확인되었으며, 유전자에서 세포로, 세포에서 회로로 이어지는 생물학적 이해가 깊어지고 있다. 이 책은 우리가 어디까지 왔는지, 무엇을 알게 되었는지, 그리고 아직 무엇을 모르는지를 기록하려는 시도다.

이 발전은 소수의 천재가 이끈 것이 아니다. 지난 20년간 수만 가족이 자신의 유전체 정보를 연구에 기꺼이 제공했고, 수십 개 나라의 수백 개 연구팀이 데이터를 모으고 공유했다. SSC의 2,600가족, SPARK의 50만 명, MSSNG의 11,000명, 한국의 K-ARC까지, 코호트라는 이름의 거대한 협력이 없었다면 오늘날의 발견은 불가능했다. 이 책은 그 협력의 과학적 성과가 무엇인지를, 전문가가 아닌 사람들도 이해할 수 있는 말로 설명하려는 시도다. 연구에 참여한 가족들이 “내가 제공한 데이터로 과학이 무엇을 알아냈는지”를 이해할 수 있어야 한다고 생각하기 때문이다.

## 이 책의 독자

이 책은 유전학 교과서가 아니다. 자폐를 가진 아이의 부모가 “내 아이의 유전검사 결과에 적힌 유전자 이름이 무엇을 뜻하는지” 이해할 수 있게 쓰려고 했다. 특수교육을 공부하는 학생이 자폐의 생물학적 기반에 대해 현재 과학이 무엇을 알고 무엇을 모르는지 파악할 수 있게 쓰려고 했다. 유전학에 관심 있는 고등학생이 처음 만나는 전문 용어에 주눅 들지 않고 끝까지 읽을 수 있게 쓰려고 했다. 전문 용어가 처음 등장할 때마다 풀어서 설명했고, 비유를 넣었다. 그러면서도 원래의 과학적 정밀함을 잃지 않으려고 노력했다. 쉽게 쓴다는 것이 부정확하게 쓴다는 뜻이어서는 안 되기 때문이다.

## 책의 구성

이 책은 7개의 파트로 구성되어 있다.

Part 1은 자폐가 무엇인지를 다룬다. 진단의 역사, 진단 기준의 변천, 넓은 자폐 표현형, 이질성, 유병률의 변화를 살펴본다.

Part 2는 대규모 코호트의 시대를 다룬다. SSC, SPARK, MSSNG, K-ARC 같은 코호트가 어떻게 구축되었고, 왜 수만 가족의 데이터가 필요했는지를 설명한다.

Part 3은 자폐 유전 변이의 지형도를 그린다. 신생 구조 변이에서 시작하여 엑솜 시퀀싱, 유전되는 희귀 변이, 양적유전 구조, 전장 유전체 시퀀싱, 비코딩 변이, 반복 서열, 열성 변이까지 유전 변이의 모든 유형을 다룬다.

Part 4는 자폐의 다양성을 유전적 관점에서 다룬다. 유전적 이질성, 표현형 아형, 성차와 여성 보호 효과, 역치 모형, 동반 질환, 정신질환 간 유전적 교차를 살펴본다.

Part 5는 수렴의 논리를 다룬다. 수백 개의 서로 다른 유전자가 왜 유사한 표현형으로 이어지는지, 세 가지 경로의 수렴, 전사 조절 인자의 공유, 발달 시점과 세포 유형의 특이성을 설명한다.

Part 6은 기전을 찾아가는 과정을 다룬다. 사후 뇌 전사체, 오가노이드, CRISPR 스크리닝, 모체 면역 활성화, 장내 미생물, 미세아교세포, 그리고 아세트아미노펜 논란까지.

Part 7은 데이터에서 삶으로 향한다. 개별 유전자의 기능(SHANK, CHD8, SCN2A, SYNGAP1), 약물 치료의 시도와 교훈, ASO 정밀 의학, 그리고 성인 자폐인의 삶, 늦게 진단받은 여성들, 건강 격차, 가족과 돌봄의 문제를 다룬다.

각 장의 끝에는 해당 장에서 인용한 논문의 목록을 실었다. 관심 있는 독자가 원문을 직접 찾아볼 수 있도록 하기 위함이다.

## 서문

이 책은 자폐스펙트럼장애의 유전학 연구가 지난 20년간 어떻게 발전해왔는지를 일반 독자를 위해 정리한 것이다. 자폐를 가진 아이의 부모, 특수교육 교사, 자폐에 관심 있는 고등학생과 대학생, 그리고 유전학의 최전선이 어디까지 왔는지 궁금한 모든 사람을 위해 쓰였다.

자폐 연구의 역사는 빅데이터의 역사이기도 하다. 이 규모의 연구가 가능했던 데에는 짐 사이먼즈와 SFARI 재단의 기여가 결정적이었다. 수학자이자 투자자였던 사이먼즈가 세운 이 재단은 정부 연구비만으로는 불가능했을 규모의 코호트를

구축하고, 데이터를 공개하는 문화를 만들어냈다. 그리고 미국, 캐나다, 유럽, 호주, 한국 등 여러 나라의 과학자들이 이 데이터를 함께 분석하고, 서로의 발견을 재현하며, 하나의 협력적 지식 체계를 쌓아왔다. 나도 이 협업의 일원으로 참여했다. 컨소시엄에서 연구할 때 매주 줌 회의가 있었는데, 초기에는 화면 없이 전화로만 연결되는 줌이었다. 분석 결과를 준비하고, 전 세계 수십 명의 과학자들 앞에서 논의하는 과정은 즐겁기도 했고 힘들기도 했다. 하지만 그 사람들이 계속 모여서, 하나의 현상을 이해하기 위해 전심으로 노력하는 과정 자체가 이 연구의 본질이었다. 수천 가족의 유전체를 읽고, 수만 명의 데이터를 모으고, 수십만 개의 세포를 하나하나 분석하는 이 과정은 어느 한 연구팀의 성과가 아니라 국제적 협업의 결과다. 이 책은 그 여정을 따라간다.

이 책을 쓰면서 가장 많이 생각한 것은, 자폐가 우리 사회에서 어떤 위치에 있는가 하는 것이었다. 자폐스펙트럼장애의 유병률은 약 1~2%다. 50명 중 1명이다. 학교의 한 학급, 아파트의 한 동, 직장의 한 부서에 자폐를 가진 사람이 있을 수 있다는 뜻이다. 그리고 이 책에서 다루는 유전학 연구가 보여주는 것은, 자폐의 유전적 위험에 기여하는 변이가 특정 집단에만 있는 것이 아니라 인구 전체에 분포하고 있다는 사실이다. 최근 이루어진 유전체 연구들과 코호트 연구들을 통해 보자면, 누구의 자녀든 자폐를 가질 생물학적 확률이 존재한다. 자폐는 어떤 가족에게 닥치는 불행이 아니라, 인간이라는 종의 유전적 다양성 안에 존재하는 하나의 발달 경로다.

그런데 지금 우리 사회에서 자폐와 발달장애를 가진 사람들에 대한 혐오와 배제가 심해지고 있다. 이 혐오는 무지에서 온다. 자폐가 무엇인지, 왜 발생하는지, 자폐를 가진 사람들이 어떤 삶을 살고 있는지를 알지 못하기 때문에, 두려움이 혐오가 된다. 이 책이 그 무지의 일부라도 걷어낼 수 있기를 바란다. 자폐를 가진 사람들은 우리 옆에 있고, 언제나 있어왔고, 앞으로도 있을 것이다. 이들이 사회의 구성원으로 존중받으며 살아갈 수 있는 조건을 만드는 것은, 과학의 영역만이 아니라 우리 모두의 영역이다.

이 책에 담긴 내용은 학술지에 출판되고 엄격한 동료평가(peer review)를 거친 연구를 기반으로 한다. 과학에서 하나의 발견이 의미를 가지려면 다른 연구팀이, 다른 데이터로, 같은 결론에 도달해야 한다. 이것을 재현(replication)이라 부른다. 처음 보고된 발견은 흥미롭지만, 재현되지 않은 발견은 아직 확정된 것이 아니다. 이 책에서 다루는 연구들은 가능한 한 독립적으로 재현된 결과를 중심으로 선별했다. 한 편의 논문이 보고한 결과가 다른 코호트에서, 다른 나라에서, 다른 방법으로 확인되었을 때 비로소 이 책에 포함시켰다. 과학이 느리고 조심스러운 이유는 이 재현의 과정 때문이며, 그 느낌이 결론의 신뢰를 만든다. 각 장의 끝에 인용한 논문들의 목록을 실은 것도 같은 이유다. 관심 있는 독자가 원문을 직접 찾아보고, 이 책의 서술이 어떤 근거 위에서 서 있는지를 확인할 수 있어야 한다고 생각했다.

전문 용어는 처음 등장할 때마다 풀어서 설명했고, 비유를 통해 직관적으로 이해할 수 있도록 노력했다.

## Chapter 1. 자폐가 자폐가 되기까지

1943년, 존스 홉킨스 대학의 소아정신과 의사 레오 캐너(Leo Kanner)는 11명의 아이들에 대한 임상 보고서를 발표한다. 8명의 남자아이와 3명의 여자아이로 구성된 이 집단은 공통적으로 사회적 접촉에 대한 심각한 무관심, 반복적인 행동, 그리고 환경의 사소한 변화에 대한 강한 저항을 보였다. 캐너는 이 아이들이 태어날 때부터 다른 사람들과의 정서적 접촉을 형성하지 못하는 상태에 있다고 기술하면서, 이를 “초기 유아 자폐(early infantile autism)”라고 명명했다. 여기서 자폐라는 말은 스위스 정신과 의사 오이겐 블로일러(Eugen Bleuler)가 1911년에 조현병 환자의 내면 철수를 기술하기 위해 만든 용어에서 빌려온 것이었다. 캐너가 같은 단어를 선택한 것은 의도적이었지만, 이 선택은 이후 수십 년간 자폐와 조현병을 혼동하게 만드는 씨앗이 되었다.

거의 같은 시기에, 오스트리아 빈의 소아과 의사 한스 아스퍼거(Hans Asperger)도 유사한 관찰을 하고 있었다. 1944년에 발표된 그의 보고서는 사회적 상호작용에 어려움이 있지만 언어 발달이 비교적 정상적이고, 특정 주제에 대해 깊이 몰두하는 경향을 보이는 소년들을 기술했다. 캐너의 환자들이 보다 심각한 기능 저하를 보였다면, 아스퍼거의 환자들은 언어 능력이 유지되면서도 사회성의 질적 결함을 보이는 집단이었다. 하지만 아스퍼거의 논문은 독일어로 출판되었고, 전쟁이라는 시대적 상황 속에서 영어권 학계에 알려지기까지 수십 년이 걸렸다. 1981년이 되어서야 로나 윙(Lorna Wing)이 아스퍼거의 연구를 영어권에 소개하면서, 자폐가 캐너가 기술한 심각한 형태만이 아니라 훨씬 넓은 범위를 포괄할 수 있다는 인식이 싹트기 시작했다. 자폐를 가진 사람들이 보여주는 특성, 즉 사회적 소통의 양상, 반복 행동의 정도, 언어 발달 수준, 지적 능력 등은 사람마다 매우 다양하다. 과학에서는 이렇게 겉으로 관찰되는 특성의 총체를 표현형(phenotype)이라 부른다. 키나 눈 색깔 같은 신체적 특성도 표현형이고, 행동 패턴이나 인지 능력도 표현형이다. 이 인식의 변화는 이후 진단 기준의 확대와 유병률의 변화에 핵심적인 역할을 하게 된다.

## 정신분석에서 역학으로

캐너의 보고 이후, 자폐에 대한 초기 해석은 정신분석학의 틀 안에서 이루어졌다. 1950년대와 1960년대, 자폐는 아이의 내면에서 일어나는 환상과 무의식의 산물로 이해되었고, 심지어 부모의 양육 방식이 원인이라는 이른바 “냉장고 어머니(refrigerator mother)” 가설까지 등장했다. 자폐 아동의 사회적 철수가 차갑고 거부적인 양육 환경에 대한 방어 반응이라는 이 가설은 과학적 근거가 없었지만, 수십 년간 부모들에게 깊은 죄책감을 안겨주었다. 당시 영국에서 자폐라는 개념이 어떻게 사용되었는지를 추적한 역사 연구(Evans 2013)에 따르면, 자폐는 조현병과 명확히 구분되지 않고 유아기 환각이나 무의식적 환상 같은 개념들과 뒤섞여 있었다. 장 피아제(Jean Piaget), 로레타 벤더(Lauretta Bender), 엘윈 제임스 앤서니(Elwyn James Anthony) 같은 아동심리학자들이 자폐라는 단어를 사용했지만, 그 의미는 캐너가 기술한 특정 증후군이 아니라 유아기의 자기중심적 사고와 외부 세계로부터의 퇴행을 가리키는 훨씬 넓은 개념이었다.

이 정신분석적 시대에서 벗어나게 된 결정적 계기는 1960년대와 1970년대에 일어난 역학적, 통계적 연구의 성장이었다. 역학(epidemiology)이란 한 명의 환자가 아니라 수백, 수천 명의 데이터를 모아서 “이 조건이 얼마나 흔한가”, “어떤 요인이 위험을 높이는가”를 분석하는 학문이다. 영국에서 마이클 러터(Michael Rutter)와 그의 동료들은 자폐를 조현병과 구분하는 경험적 근거를 축적해나갔다. 러터는 자폐가 조현병과 발병 연령, 가족력, 치료 반응, 신경학적 동반 소견에서 체계적으로 다르다는 것을 보여주었다. 자폐는 생후 초기부터 시작되는 반면 소아 조현병은 보다 늦은 시기에 발병했고, 자폐 아동의 가족에서 조현병의 빈도가 높지 않았으며, 자폐 아동에게 뇌전증이 동반되는 빈도가 높다는 사실은 이것이 뇌에 기반한 발달 조건임을 시사했다. 또한 1960년대 영국에서 지적장애인 수용시설의 폐쇄와 언어치료 서비스의 확대는, 자폐를 정신분석의 영역에서 꺼내 발달과 교육의 맥락에서 다시 정의하도록 만드는 사회적 조건을 형성했다.

콜빈(Kolvin)은 1971년과 1972년에 발표한 연구들에서 유아기 정신병과 후기 발병 조현병을 임상적으로 구분하는 증거를 제시했고, 러터는 1978년에 자폐의 진단 기준을 보다 구체적으로 정식화했다. 이와 함께, 폴스타인과 러터(Folstein and Rutter)의 1977년 쌍둥이 연구는 자폐에 강한 유전적 기반이 있음을 최초로 보여주었다. 일란성 쌍둥이에서 자폐의 일치율이 이란성 쌍둥이보다 현저히 높다는 발견은, 자폐가 양육 방식의 결과가 아니라 생물학적으로 결정되는 조건이라는 것을 증명하는 전환점이었다. 이러한 축적된 증거들은 마침내 1980년, 미국정신의학회의 진단편람인 DSM-III에서 자폐를 공식 진단으로 인정하는 결과로 이어졌다.

## DSM의 자폐, 40년의 변주

캐너가 11명의 아이들을 처음 기술한 1943년부터 DSM-III에 자폐가 공식적으로 등재된 1980년까지, 거의 40년이 걸렸다. 이것은 자폐라는 개념이 과학적으로 확립되기까지 얼마나 오랜 시간과 논쟁이 필요했는지를 말해준다. DSM-III는 자폐를 “전반적 발달장애(Pervasive Developmental Disorders, PDD)”라는 새로운 범주 아래에 배치했고, “유아 자폐(infantile autism)”라는 이름을 부여했다. 자폐가 독립된 진단으로 확립되기까지 어떤 증거들이 축적되었는지를 정리한 연구(Rosen et al. 2021)에 따르면, 임상 관찰, 발병 시기, 가족력, 치료에 대한 반응, 뇌전증 같은 신경학적 동반 소견, 그리고 쌍둥이 연구 결과라는 여섯 가지 방향에서 증거가 모였다.

DSM은 이후에도 계속 변화했다. 1987년의 DSM-III-R은 진단 기준을 처음으로 확장했고, 1994년의 DSM-IV는 아스퍼거 장애(Asperger's disorder)와 달리 명시되지 않는 전반적 발달장애(PDD-NOS)를 별도의 진단 범주로 추가하면서, 자폐 진단의 범위를 상당히 넓혔다. 언어 발달이 유지되면서 사회적 어려움을 보이는 사람들이 아스퍼거 장애로 진단될 수 있게 되었고, 전형적인 자폐나 아스퍼거 장애의 기준을 완전히 충족하지 않는 경우에도 PDD-NOS라는 이름 아래 진단이 가능해졌다. 이 확장은 진단적 포괄성을 높였지만, 동시에 이전에는 자폐로 진단받지 않았을 사람들이 새로운 범주 안으로 들어오게 되면서 연구 대상 집단의 특성이 달라지는 결과를 낳았다. 이 변화가 유병률 추정치에 미친 영향은 Chapter 5에서 자세히 다룬다.

2013년에 도입된 DSM-5는 다시 한번 근본적인 변화를 가져왔다. 자폐 장애, 아스퍼거 장애, PDD-NOS라는 별도의 진단명들을 하나의 “자폐스펙트럼장애(Autism Spectrum Disorder, ASD)”로 통합한 것이다. DSM-5는 사회적 의사소통의 결함과 제한적이고 반복적인 행동이라는 두 가지 핵심 영역을 기준으로 삼았고, 이전에 세 영역(사회적 상호작용, 의사소통, 제한적 행동)으로 나뉘었던 진단 기준을 두 영역으로 재구조화했다. 이 통합에는 실증적 근거가 있었다. SSC 코호트의 12개 대학 기관에서 2,102명의 아이를 같은 도구(ADOS, ADI-R)로 평가했음에도, 자폐 장애와 아스퍼거 장애, PDD-NOS 사이의 하위 진단 분류가 기관마다 일관되지 않았다는 것이다(Lord et al. 2012). 같은 아이가 한 기관에서는 자폐 장애로, 다른 기관에서는 PDD-NOS로 분류될 수 있었다. 하위 범주 간 경계가 임상적으로 안정적이지 않다는 이 증거에 기반한 통합이었지만, 동시에 아스퍼거 장애라는 진단을 정체성의 일부로 여기던 사람들에게는 논란이 되기도 했다. 현재 자폐스펙트럼장애의 유병률은 고소득 국가에서 약 1~2%에 달하며, 남성이 여성보다 약 네 배 많이 진단받는다(Lord et al. 2018). 왜 남성에게 더 많은지는 Part 4에서 자세히 다룬다.

## 자폐를 어떻게 측정하는가 — 선별과 진단 도구

자폐스펙트럼장애는 혈액 검사나 뇌 영상으로 진단할 수 있는 조건이 아니다. 생체지표(biomarker)가 존재하지 않으며, 진단은 전적으로 행동의 관찰과 발달력의 평가에 의존한다. DSM-5의 두 핵심 영역 외에도, 자폐를 가진 사람들의 90% 이상이 감각 처리의 특이성을 보인다는 점도 중요하다(Leekam et al. 2007). 특정 소리에 극도로 예민하거나, 옷의 촉감을 견디기 어렵거나, 특정 냄새에 강하게 반응하는 것이 그 예다. DSM-5는 이를 반영하여 제한적이고 반복적인 행동 영역에 감각 반응의 과민성 또는 둔감성을 포함시켰다. 이것은 자폐 진단이 주관적이라는 뜻은 아니다. 수십 년에 걸쳐 정교한 표준화 도구들이 개발되어왔고, 이 도구들이 진단의 신뢰도를 높여왔다. 하지만 도구의 종류와 적용 방식이 달라지면 누가 진단을 받는지 달라질 수 있다는 점에서, 진단 도구를 이해하는 것은 자폐 연구 전체를 이해하는 데 필수적이다.

자폐의 조기 발견에 가장 널리 사용되는 선별 도구(screening tool)는 M-CHAT(Modified Checklist for Autism in Toddlers)이다. M-CHAT은 16~30개월 영유아를 대상으로 보호자가 작성하는 20문항의 설문지다. “아이가 다른 아이들에게 관심을 보이나요?”, “아이에게 무언가를 가리키면 그쪽을 보나요?” 같은 질문들로 구성되어 있다. 선별 도구의 목적은 자폐를 확정 진단하는 것이 아니라, 추가 평가가 필요한 아이를 걸러내는 것이다. M-CHAT의 개선판인 M-CHAT-R/F(Revised with Follow-up)는 양성으로 나온 항목에 대해 추가 면접을 수행하여 위양성(실제로는 자폐가 아닌데 양성으로 나오는 것)을 줄인다. 선별 도구는 어디까지나 첫 번째 그물이고, 여기서 걸러진 아이들이 전문 평가를 받아야 한다. 다만 이 그물이 완벽한 것은 아니다. 임상 현장의 데이터를 보면, 나중에 자폐 진단을 받는 아이 중 상당수가 M-CHAT 선별에서 음성으로 나와 놓치는 경우가 있다. 선별 도구가 “걸러내는” 것이지 “확정하는” 것이 아니라는 점을 기억해야 한다.

전문 평가의 핵심이 되는 진단 도구(diagnostic tool)가 ADOS(Autism Diagnostic Observation Schedule)와 ADI-R(Autism Diagnostic Interview-Revised)이다. ADOS는 훈련받은 임상가가 아이와 직접 상호작용하면서 사회적 소통, 언어, 놀이, 반복 행동 등을 체계적으로 관찰하는 도구다. 아이의 언어 수준에 따라 네 가지 모듈 중 하나를 선택하여 사용하며, 약 40~60분이 소요된다. ADI-R은 보호자를 대상으로 하는 구조화된 면접으로, 아이의 발달력과 현재 행동을 약 1.5~2.5시간에 걸쳐 상세히 조사한다. ADOS가 현재 상태의 직접 관찰이라면, ADI-R은 과거부터 현재까지의 발달 경과를 보호자의 보고를 통해 파악하는 것이다. 두 도구를 함께 사용하는 것이 진단의 황금 표준(gold standard)으로 여겨진다.

하지만 이 황금 표준 도구의 실용적 한계도 분명하다. ADOS와 ADI-R을 모두 수행하려면 훈련받은 전문가가 수 시간을 투자해야 하고, 이런 전문가의 수가 제한적이어서 대기 시간이 수개월에서 수년에 달하는 경우도 흔하다. 특히 전문 기관에서 먼 지역에 사는 가족이나, 의료 접근성이 낮은 환경에서는 진단 자체가 장벽이 된다. 이 문제를 해결하기 위해 최근에는 디지털 기술을 활용한 새로운 접근이 개발되고 있다. SenseToKnow라는 시스템은 태블릿에서 사회적 자극과 비사회적 자극을 번갈아 보여주면서 아이의 시선, 표정, 움직임은 카메라로 분석한다. M-CHAT과 SenseToKnow를 결합하면, 자폐가 있는 아이와 없는 아이를 구분하는 정확도가 거의 완벽에 가까운 수준(0에서 1 사이의 척도에서 0.97)에 도달한다는 결과가 보고되었다. 또한 “디지털 진단과 AI의 역할” 장에서 다루겠지만, FDA가 승인한 AI 기반 진단 보조 시스템도 등장하여 일차 진료 현장에서의 선별 정확도를 높이고 있다. 이러한 디지털 도구들은 전문가의 직접 평가를 대체하는 것이 아니라, 선별의 효율성을 높여 진단까지의 시간을 줄이기 위한 것이다.

## 연구에 남긴 것

진단 기준과 도구의 변화는 단순히 임상적 문제에 그치지 않는다. 연구자의 관점에서 보면, 진단 기준이 어떻게 정의되느냐에 따라 연구에 모집되는 대상의 특성이 달라지고, 그에 따라 연구 결과 자체가 달라진다. DSM-III 시대에 수집된 자폐 코호트와 DSM-5 시대에 수집된 자폐스펙트럼장애 코호트는 같은 이름을 공유하지만, 그 안에 포함된 개인들의 임상적 분포는 상당히 다를 수 있다. SSC처럼 ADOS와 ADI-R을 엄격하게 적용한 코호트와, SPARK처럼 보호자의 자기 보고에 의존하는 코호트는 표현형의 분포가 다르다, 이것이 유전적 발견에도 영향을 미칠 수 있다. Part 2에서 코호트의 설계를 다룰 때 이 문제를 구체적으로 살펴본다.

지난 40년간 자폐 개념에는 일곱 가지 주요 전환이 일어났다(Happé and Frith 2020). 좁은 진단에서 넓은 진단으로, 드문 질환에서 흔한 질환으로, 아동기 질환에서 평생의 조건으로, 범주적 구분에서 차원적 연속체로, 하나의 자폐에서 여러 자폐로, 순수한 자폐에서 동반 질환이 일반적인 상태로, 그리고 장애에서 신경다양성으로의 전환이 그것이다. 이 일곱 가지 전환은 각각이 이 책의 이후 장들에서 반복적으로 등장하게 될 것이다. 다음 장에서는 이 진단의 경계가 어디에 그어져야 하는지, 범주와 차원이라는 두 가지 틀 사이에서 자폐를 어떻게 정의해야 하는지의 문제로 들어간다.

## References

Leekam, S. R., Nieto, C., Libby, S. J., Wing, L., & Gould, J. (2007). Describing the sensory abnormalities of children and adults with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(5), 894–910. doi:10.1007/s10803-006-0218-7

Lord, C., Petkova, E., Hus, V., Gan, W., Lu, F., Martin, D. M., ... & Risi, S. (2012). A multisite study of the clinical diagnosis of different autism spectrum disorders. *Archives of General Psychiatry*, 69(3), 306–313. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.148

Evans, B. (2013). How autism became autism: The radical transformation of a central concept of child development in Britain. *History of the Human Sciences*, 26(3), 3–31. doi:10.1177/0952695113484320

Happé, F., & Frith, U. (2020). Annual Research Review: Looking back to look forward — changes in the concept of autism and implications for future research. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 61(3), 218–232. doi:10.1111/jcpp.13176

Lord, C., Elsabbagh, M., Baird, G., & Veenstra-Vanderweele, J. (2018). Autism spectrum disorder. *The Lancet*, 392(10146), 508–520. doi:10.1016/S0140-6736(18)31129-2

Rosen, N. E., Lord, C., & Volkmar, F. R. (2021). The diagnosis of autism: From Kanner to DSM-III to DSM-5 and beyond. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 51(12), 4253–4270. doi:10.1007/s10803-021-04904-1

## Chapter 2. 진단의 경계는 어디인가

의학에서 진단이란 어떤 상태를 다른 상태와 구분하는 경계를 긋는 행위다. 혈당이 얼마 이상이면 당뇨병이고, 혈압이 얼마 이상이면 고혈압이다. 이 경계는 물론 인위적이다. 혈당 125와 126 사이에 생물학적 절벽이 존재하는 것은 아니다. 그럼에도 불구하고 이런 경계선이 작동하는 이유는, 해당 수치 이상에서 합병증의 위험이 의미 있게 증가한다는 역학적 근거가 뒷받침하기 때문이다. 자폐스펙트럼장애의 진단에서도 경계를 긋는 행위가 필요하지만, 그 경계의 성격은 혈당이나 혈압과는 근본적으로 다르다. 자폐스펙트럼장애에는 연속적인 수치로 환원할 수 있는 단일 생체지표가 없고, 진단은 전적으로 행동 관찰과 발달력에 의존한다.

DSM-5가 정의하는 자폐스펙트럼장애의 진단 기준은 두 가지 핵심 영역으로 구성된다. 첫째는 사회적 의사소통과 사회적 상호작용에서의 지속적인 결함이고, 둘째는 제한적이고 반복적인 행동, 관심, 또는 활동의 패턴이다. 두 영역 모두에서 기준을 충족해야 하며, 증상이 초기 발달 시기에 나타나야 하고, 사회적, 직업적, 또는 기타 중요한 기능 영역에서 임상적으로 의미 있는 손상을 초래해야 한다. 이 기준은 추상적으로 들릴 수 있으므로 구체적인 예를 들어보겠다. 사회적 의사소통의 결함이란, 대화에서 상대방의 차례를 기다리지 못하고 일방적으로 말하거나, 상대방의 표정에서 감정을 읽기 어렵거나, 또래와의 우정을 형성하는 데 지속적인 어려움을 보이는 것이다. 제한적이고 반복적인 행동이란, 특정 주제(예: 기차 시간표, 공룡, 날씨 패턴)에 대한 매우 강렬하고 좁은 관심, 일상의 사소한 변화(등교 경로가 바뀌거나 식탁 배치가 달라지는 것)에 대한 강한 저항, 물체를 줄 세우거나 손을 반복적으로 흔드는 행동 등을 포함한다.

## 진단의 실제 — 확실성과 불확실성

Chapter 1에서 ADOS와 ADI-R이라는 황금 표준 도구를 소개했다. 이 도구들은 높은 수준의 표준화와 신뢰도를 가지고 있지만, 실제 임상 현장에서 진단은 항상 명확한 것은 아니다. 임상가들이 자폐 진단을 내릴 때 얼마나 확신하는지를 분석한 연구(Rødgaard et al. 2024)에 따르면, 증상이 뚜렷할수록 임상가의 확신도 높았다. 증상이 뚜렷한 경우에는 진단이 비교적 명확하지만, 경계에 위치한 사례, 즉 자폐 특성이 있지만 진단 기준을 충족하는지 불분명한 경우에는 임상가의 일치도가 낮아질 수 있다.

경계 사례에서 진단이 어려운 이유는 여러 가지다. 지적장애를 동반하지 않는 경우, 특히 평균 이상의 지능을 가진 아이에서는 사회적 어려움이 겉으로 잘 드러나지 않을 수 있다. 이 아이들은 규칙을 학습하여 사회적 상황에 맞추는 전략을 일찍부터 발달시키기 때문이다. “늦게 진단받은 여성들” 장에서 자세히 다루겠지만, 여성의 경우에도 사회적 마스킹(social camouflaging), 즉 자신의 사회적 어려움을 숨기고 다른 사람의 행동을 모방하여 겉으로는 문제가 없는 것처럼 보이게 하는 전략이 진단을 가리는 요인이 될 수 있다. 여성과 소녀들에서의 과소진단은 오랫동안 지적되어왔는데(Happé and Frith 2020), 여성의 자폐 표현이 남성과 질적으로 다를 수 있으며, 현재의 진단 도구가 이 차이를 충분히 반영하지 못하고 있다고 논의한다.

진단 도구 자체의 한계도 있다. ADOS는 약 40~60분의 관찰에 기반하는데, 이 시간 동안 아이가 보여주는 행동이 일상생활에서의 행동을 완전히 대표하지 않을 수 있다. 낯선 장소에서 낯선 사람과 하는 상호작용은, 아이가 편안한 가정 환경에서 보여주는 행동과 다를 수 있다. 일부 아이들은 구조화된 검사 상황에서 오히려 더 잘 수행하고, 일상의 비구조화된 상황에서 더 큰 어려움을 보인다. 이런 이유로 ADOS 관찰만으로는 부족하고, ADI-R을 통한 발달력 조사가 보완적으로 필요한 것이다. 또한 아이의 연령과 언어 수준에 따라 적합한 ADOS 모듈을 선택해야 하며, 성인을 위한 평가는 아동용 도구와 다른 접근이 필요하다.

## 범주인가, 차원인가

자폐를 바라보는 시각에는 두 가지 근본적으로 다른 틀이 존재한다. 하나는 범주적(categorical) 접근이다. 이 관점에서 자폐스펙트럼장애는 있거나 없는 것이다. DSM의 진단 체계는 기본적으로 이 범주적 틀에 기반한다. 다른 하나는 차원적(dimensional) 접근이다. 이 관점에서 자폐적 특성은 인구 전체에 걸쳐 연속적으로 분포하며, 자폐스펙트럼장애로 진단받는 사람들은 이 연속 분포의 한쪽 극단에 위치한 것일 뿐이다. 키가 연속적으로 분포하면서도 매우 큰 사람과 매우 작은 사람이 있듯이, 자폐적 특성의 정도도 사람마다 다르고 진단은 임의의 절단점에 불과하다는 것이다.

이 두 관점은 각각의 근거를 가지고 있다. 범주적 관점을 지지하는 증거는 주로 침투도(penetrance)가 높은 유전 변이에서 온다. 침투도란 특정 유전 변이를 가진 사람이 실제로 해당 표현형을 보이는 비율을 말한다. 침투도가 높다는 것은 그 변이가 있으면 거의 확실하게 표현형이 나타난다는 뜻이다. Part 3에서 다루겠지만, CHD8이나 SHANK3 같은 유전자에 기능 상실을 초래하는 신생변이가 발생하면 높은 확률로 자폐스펙트럼장애가 나타난다. 이런 경우에 자폐스펙트럼장애는 특정 생물학적 원인에 의해 야기되는 질적으로 구분되는 상태에 가깝다. 반면 차원적 관점을 지지하는 증거는 일반 인구에서의 자폐적 특성 분포에서 온다. 사회적 반응성 척도(SRS)나 자폐 지수(AQ) 같은 도구로 일반 인구의 자폐적 특성을 측정하면, 이 특성은 정규 분포에 가까운 연속적인 분포를 보여준다. 또한 Gaugler et al. (2014) 연구가 보여주듯이, 자폐의 유전적 위험의 대부분은 수천 개의 일반 유전 변이들의 합산으로 설명되며, 이러한 양적유전 구조는 연속적 분포를 만들어낸다.

현실은 아마도 이 두 관점 모두를 필요로 한다. 자폐스펙트럼장애라는 진단 범주 안에는 단일 유전자의 강한 효과로 인해 발생하는 사례와, 수천 개의 약한 유전적 효과가 누적되어 역치를 넘는 사례가 공존하고 있다. 전자는 범주적 모델에 더 잘 부합하고, 후자는 차원적 모델에 더 잘 부합한다. 문제는 이 두 유형이 같은 진단명 아래에 섞여 있을 때 발생한다. 연구자가 자폐스펙트럼장애 코호트를 모집하면 이 이질적인 집단이 하나의 표본에 들어오게 되고, 집단 수준의 분석에서 개별적 차이가 평균 속에 묻혀버린다.

## 효과 크기의 감소가 말해주는 것

진단 기준의 너비가 연구 결과에 미치는 영향은 이론적 추측이 아니라 실증적으로 관찰된 현상이다. Rodgaard et al. (2019) 연구는 이 문제를 정면으로 다룬다. 이 연구는 11개의 기존 메타분석(총 27,723명)을 재분석하여, 자폐스펙트럼장애 집단과 비자폐 집단 사이의 신경인지적 차이를 나타내는 효과 크기가 시간이 지남에 따라 체계적으로 감소해왔음을 보여주었다. 감정 인식(다른 사람의 표정에서 감정을 읽는 능력), 마음 이론(다른 사람이 무엇을 생각하고 있는지 추론하는 능력), 계획 능력, 뇌파 반응(P3b 진폭), 뇌 크기 등 다섯 가지 측면에서 효과 크기의 감소가 통계적으로 유의했다. 효과 크기(effect size)란 두 집단 사이의 차이가 얼마나 큰지를 나타내는 표준화된 수치다. 효과 크기가 크면 두 집단이 뚜렷하게 다르다는 뜻이고, 작으면 차이가 미미하다는 뜻이다. 2000년에서 2015년 사이에 효과 크기가 약 80% 감소한 것으로 추정되었다. 같은 기간 동안 조현병 연구에서는 이러한 감소가 관찰되지 않았으므로, 이것은 일반적인 방법론적 추세가 아니라 자폐 연구에 특이적인 현상이다.

이 결과의 가장 그럴듯한 해석은 진단 기준의 확대다. 초기 연구에서 모집된 대상은 캐너가 기술한 것에 가까운, 보다 심각한 형태의 자폐를 가진 사람들이 많았다. 이들과 비자폐 집단 사이의 차이는 뚜렷했다. 하지만 진단 기준이 넓어지면서 보다 경미한 특성을 가진 사람들이 연구 대상에 포함되기 시작했고, 이에 따라 집단 간 차이가 줄어들게 되었다. 연구 방법이 더 정교해진 것이 아니라, 연구 대상이 달라진 것이다. 이것은 진단의 경계가 연구의 형태를 결정한다는 것을 보여준다.

최근에 이 문제를 더 근본적으로 조명하는 발견이 나왔다. 어린 나이에 진단받는 자폐와 늦은 나이에 진단받는 자폐가 유전적으로 다른 조건일 수 있다는 것이다(Zhang et al. 2025). 이 연구는 자폐의 양적유전 위험이 두 개의 서로 약하게 상관된 요인으로 나뉜다는 것을 보여주었다. 조기 진단과 연관된 요인은 운동 발달과 어휘 발달의 지연과 연결되었고, 늦은 진단과 연관된 요인은 ADHD, 우울, 자해와 훨씬 더 강한 유전적 겹침을 보였다. 진단 연령 자체도 약 11%의 유전율을 가지고 있었다. 이것은 같은 “자폐스펙트럼장애”라는 이름으로 진단받더라도, 어린 시절에 뚜렷한 발달 지연을 보이며 진단받는 것과 성인이 되어 정신건강 문제를 통해 진단에 이르는 것이 생물학적으로 부분적으로 다른 경로일 수 있음을 시사한다. 진단의 경계를 어디에 그릴 것인가라는 문제가 단순히 임상적 질문을 넘어, 생물학적 이질성의 문제와 직결되어

있는 것이다. Part 4에서 이 이질성을 더 깊이 다룬다. 다음 장에서는 먼저 진단 경계 너머에 존재하는 넓은 자폐 표현형의 문제를 살펴본다.

## References

- Gaugler, T., Klei, L., Sanders, S. J., Bodea, C. A., Goldberg, A. P., Lee, A. B., ... & Buxbaum, J. D. (2014). Most genetic risk for autism resides with common variation. *Nature Genetics*, 46(8), 881–885. doi:10.1038/ng.3039
- Happé, F., & Frith, U. (2020). Annual Research Review: Looking back to look forward — changes in the concept of autism and implications for future research. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 61(3), 218–232. doi:10.1111/jcpp.13176
- Lord, C., Elsabbagh, M., Baird, G., & Veenstra-Vanderweele, J. (2018). Autism spectrum disorder. *The Lancet*, 392(10146), 508–520. doi:10.1016/S0140-6736(18)31129-2
- Rødgaard, E.-M., Jensen, K., Vergnes, J.-N., Soulières, I., & Mottron, L. (2019). Temporal changes in effect sizes of studies comparing individuals with and without autism: A meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 76(11), 1124–1132. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.1956
- Rødgaard, E.-M., et al. (2024). Clinical correlates of diagnostic certainty in autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. doi:10.1007/s10803-024-06289-9
- Zhang, H., et al. (2025). Polygenic and developmental profiles of autism differ by age at diagnosis. *Nature*. doi:10.1038/s41586-025-09542-6

## Chapter 3. 넓은 자폐 표현형과 연속성의 문제

자폐스펙트럼장애로 진단받은 아이의 부모를 만나보면, 그 부모 중 한 명 혹은 두 명 모두에게서 진단 기준에는 미치지 않지만 자폐적인 특성의 흔적을 발견하는 경우가 적지 않다. 사회적 상황에서의 어색함, 대화에서의 실용적 언어 사용의 어려움, 특정 관심사에 대한 강한 몰두, 변화에 대한 불편함 같은 특성들이다. 1994년에 피벤(Piven)과 동료들은 이러한 현상을 체계적으로 기록한 최초의 연구를 발표하면서, 자폐 아동의 부모에게서 사회적 무관심(다른 사람과의 교류에 대한 관심이 낮은 것), 경직성(변화를 받아들이기 어려워하는 것), 그리고 대화에서 상대방의 맥락을 읽기 어려운 언어 사용이 일반 인구의 부모보다 눈에 띄게 자주 관찰된다는 것을 보여주었다. 이후 이러한 진단 역치 이하의 자폐적 특성은 “넓은 자폐 표현형(Broader Autism Phenotype, BAP)”이라는 이름을 얻게 되었다.

BAP 개념이 중요한 이유는 자폐의 유전적 구조에 대해 강력한 함의를 가지고 있기 때문이다. 만약 자폐스펙트럼장애가 순전히 산발적인 사건, 이를테면 신생변이만으로 발생한다면, 부모에게서 자폐적 특성이 높게 관찰될 이유가 없다. 부모의 BAP가 높다는 것은, 자폐스펙트럼장애의 유전적 위험이 적어도 부분적으로는 부모로부터 유전되며, 부모는 진단 역치를 넘지 않는 수준에서 그 유전적 부담을 짊어지고 있음을 시사한다. 이것은 자폐의 유전적 구조가 단일 유전자의 이분법적 효과가 아니라, 여러 유전적 요인이 합산되는 양적유전 모형에 더 가깝다는 간접적 증거가 된다.

## BAP를 어떻게 측정하는가

BAP를 체계적으로 측정하기 위해 여러 도구가 개발되어왔는데, 각 도구가 포착하는 특성의 범위와 정밀도가 다르다. 도구의 차이를 이해하는 것이 중요한 이유는, 어떤 도구를 사용하느냐에 따라 BAP의 유병률 추정치와 누구에게서 BAP가 관찰되는지가 달라질 수 있기 때문이다.

가장 널리 사용되는 BAP 측정 도구는 넓은 자폐 표현형 설문지(Broad Autism Phenotype Questionnaire, BAPQ)다(Hurley et al. 2007). 36개 문항으로 사회적 무관심, 경직성, 실용적 언어 결함이라는 세 가지 하위 척도를 측정한다. 자기보고식이므로 대규모 인구를 대상으로 비용 효율적으로 사용할 수 있으며, 70% 이상의 민감도(실제로 BAP인 사람을 BAP로 판별하는 비율)와 특이도(실제로 BAP가 아닌 사람을 정확히 걸러내는 비율)를 보인다. 또 다른 도구인 자폐 지수(Autism Quotient, AQ)는 50개 문항으로 구성되는데, 그중 의사소통과 사회적 기술 하위 척도가 BAP를 가장 잘 구분하는 것으로 보고되었다(Bishop et al. 2008). AQ는 원래 자폐 진단이 아닌 일반 인구에서의 자폐적 특성 분포를 측정하기 위해 개발된 도구로, 차원적 관점을 반영한다. 사회적 반응성 척도(Social Responsiveness Scale, SRS)는 65개 문항으로 타인이 보고하는 방식(informant-report)의 도구인데, 자폐적 특성을 하나의 연속적 점수로 요약한다는 특성이 있다.

이 도구들 간의 차이가 연구 결과에 어떤 영향을 미치는지를 보여주는 좋은 예가 부모 BAP의 성차 문제다. Losh et al. (2008) 연구는 BAPQ를 사용하여 아버지와 어머니 모두에서 BAP가 높다고 보고한 반면, De la Marche et al. (2012) 연구는 SRS를 사용하여 아버지에서만 BAP가 높다고 보고했다. 이 불일치는 도구가 측정하는 특성의 차이에서 비롯될 수 있다. BAPQ의 “사회적 무관심” 하위 척도는 사회적 상황에서의 불편함을 측정하는데, 이것은 아버지와 어머니 모두에서 관찰된다. SRS는 사회적 반응성 전반을 측정하는데, 여성이 남성보다 기본적으로 높은 사회적 반응성을 보이는 경향이 있어서 어머니의 BAP가 SRS에서는 가려질 수 있다.

그렇다면 실제로 BAP를 가진 부모는 얼마나 되는가? 1,692명의 성인을 대상으로 한 규준 연구(Sasson et al. 2013)에 따르면, 자폐 아동의 부모 중 14~23%가 BAP 기준을 충족하는 반면 일반 인구에서는 5~9%만이 기준을 충족했다. 흥미로운 것은 BAP의 수준이 가족 유형에 따라 체계적으로 달라진다는 것이다(Losh et al. 2008). 한 가족에서 두 명 이상의 자폐 아동이 있는 다발성(multiplex) 가족의 부모가 단발성(simplic) 가족의 부모보다 BAP 수준이 높았고, 단발성 가족의 부모는 일반 인구보다 높았다. 이 등급화된 패턴(multiplex > simplic > general population)은 유전적 부담의 가족 내 분포를 반영하는 것으로 해석된다.

영아기 형제 연구도 BAP의 유전적 기반을 뒷받침한다. Georgiades et al. (2013) 연구는 자폐스펙트럼장애 아동의 영아기 동생을 전향적으로 추적하여, 12개월 시점에 19.4%의 고위험 영아에게서 자폐적 특성의 상승이 관찰됨을 보고했다. 이 비율은 일반 인구에서의 기대치보다 크게 높으며, 유전적 위험이 같은 가족 안에서 진단 여부와 관계없이 행동 수준에서 표현됨을 보여준다.

## 연속인가, 범주인가 — BAP가 던지는 질문

BAP 연구가 축적되면서, 자폐적 특성이 인구 전체에 연속적으로 분포한다는 관점이 힘을 얻었다. 일반 인구에서 자폐적 특성을 측정하면 정규 분포에 가까운 연속적 분포를 보이고, 가족 내에서도 특성 수준이 유전적 공유 정도에 비례하여 등급화된다. Sandin et al. (2014) 연구는 스웨덴 인구 200만 명의 가족 자료를 분석하여, 일란성 쌍둥이의 상대 재발 위험도(RR)가 153, 이란성 쌍둥이 8.2, 완전 형제 10.3, 이복 형제 약 3, 사촌 2.0이라고 보고했다. 이 결과는 유전적 공유 비율에 비례하는 전형적인 양적유전 패턴과 일치한다.

하지만 모든 자폐가 이 연속적 모형으로 설명되는 것은 아니다. CHD8이나 SHANK3 같은 유전자에 고침투도 신생변이가 발생하면, 부모의 BAP는 반드시 높지 않다. 신생변이는 부모에게 없던 변이가 새로 생겨난 것이기 때문이다. Constantino et al. (2013) 연구가 이복 형제에서의 자폐 재발률이 약 10%로 일반 인구(약 1%)와 완전 형제(약 20%)의 중간에 위치한다는 것을 보여주면서 양적유전 모형을 지지하는 동시에, 자폐스펙트럼장애 안에 양적유전 연속체의 극단에 위치하는 사례와 단일 유전자의 강한 효과로 발생하는 사례가 공존하고 있음이 분명해졌다.

이 공존이 BAP 연구의 가치와 한계를 동시에 규정한다. BAP 연구는 자폐의 유전적 위험이 연속적이고 양적유전적이라는 것을 보여주는 데 기여했지만, 동시에 자폐스펙트럼장애 안에 BAP 모형으로 포착되지 않는 사례들이 존재한다는 것도 분명하다. 넓은 자폐 표현형이라는 개념은 자폐를 진단의 경계 너머로 확장하는 데 성공했지만, 그 확장이 과연 하나의 연속적인 실체를 가리키는 것인지, 아니면 서로 다른 원인을 가진 상태들이 표현형 수준에서 겹쳐 보이는 것인지 여전히 열려 있는 질문이다. 다음 장에서는 이 이질성의 문제를 정면으로 다루면서, 하나의 자폐가 어떻게 여러 자폐로 분해되어 가는지를 살펴본다.

## References

- Bishop, D. V., Maybery, M., Maley, A., Wong, D., Hill, W., & Hallmayer, J. (2008). Using self-report to identify the broad phenotype in parents of children with autistic spectrum disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45(8), 1431–1436. doi:10.1111/j.1469-7610.2007.01817.x
- Constantino, J. N., Zhang, Y., Frazier, T., Abbacchi, A. M., & Law, P. (2013). Autism recurrence in half siblings: Strong support for genetic mechanisms of transmission in ASD. *Molecular Psychiatry*, 18(2), 137–138. doi:10.1038/mp.2012.9
- De la Marche, W., Noens, I., Steyaert, J., Scholte, E., & Warreyn, P. (2012). Quantitative autism traits in first-degree relatives. *Autism*, 16(3), 247–260. doi:10.1177/1362361311421775
- Gaugler, T., Klei, L., Sanders, S. J., Bodea, C. A., Goldberg, A. P., Lee, A. B., ... & Buxbaum, J. D. (2014). Most genetic risk for autism resides with common variation. *Nature Genetics*, 46(8), 881–885. doi:10.1038/ng.3039

Georgiades, S., Szatmari, P., Zwaigenbaum, L., et al. (2013). A prospective study of autistic-like traits in unaffected siblings of probands with autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry*, 70(1), 42-48. doi:10.1001/2013.jamapsychiatry.1

Hurley, R. S. E., Losh, M., Parlier, M., Reznick, J. S., & Piven, J. (2007). The Broad Autism Phenotype Questionnaire. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(9), 1679-1690. doi:10.1007/s10803-006-0299-3

Losh, M., Childress, D., Lam, K., & Piven, J. (2008). Defining key features of the broad autism phenotype. *American Journal of Medical Genetics Part B*, 147B(4), 424-433. doi:10.1002/ajmg.b.30612

Piven, J., Palmer, P., Landa, R., Santangelo, S., Jacobi, D., & Childress, D. (1994). Personality and language characteristics in parents from multiple-incidence autism families. *American Journal of Medical Genetics*, 74(4), 398-411. doi:10.1002/(SICI)1096-8628

Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, R., Larsson, H., Hultman, C. M., & Reichenberg, A. (2014). The familial risk of autism. *JAMA*, 311(17), 1770-1777. doi:10.1001/jama.2014.4144

Sasson, N. J., Lam, K. S. L., Childress, D., Parlier, M., Daniels, J. L., & Piven, J. (2013). The Broad Autism Phenotype Questionnaire: Prevalence and diagnostic classification. *Autism Research*, 6(2), 134-143. doi:10.1002/aur.1280

## Chapter 4. 하나의 자폐에서 여러 자폐로

자폐 연구의 역사에서 가장 오래 지속되어온 긴장 중 하나는 통합과 분리 사이의 줄다리기다. DSM-5가 자폐 장애, 아스퍼거 장애, PDD-NOS를 하나의 자페스펙트럼장애로 통합한 것은 통합의 방향이었다. 경계가 불분명한 하위 범주들을 억지로 나누는 것보다, 하나의 스펙트럼 위에 놓고 심각도 수준으로 구분하는 것이 더 정직하다는 판단이었다. 그런데 같은 시기에 유전학은 정반대의 이야기를 하고 있었다. 자페스펙트럼장애에서 발견되는 유전 변이는 수백 종류에 달했고, 그 유전 변이들이 관여하는 생물학적 경로도 여럿이었다. 임상적으로는 하나의 진단으로 묶었지만, 분자적으로는 여러 상태가 하나의 이름 아래에 섞여 있을 가능성이 점점 더 분명해지고 있었다.

이질성(heterogeneity)이라는 단어는 자폐 유전학에서 가장 자주 등장하는 용어 중 하나다. 자페스펙트럼장애는 유전적으로 이질적이다. 같은 진단을 받은 사람들 사이에서도 원인이 되는 유전 변이가 서로 다르다. 어떤 사람에게서는 CHD8 유전자에 신생변이가 있고, 다른 사람에게서는 16p11.2 영역에 결실이 있으며, 또 다른 사람에게서는 수천 개의 일반 변이의 합산으로 위험이 높아져 있다. 그런데 이 유전적 다양성에도 불구하고, 이들은 모두 자페스펙트럼장애라는 하나의 진단 기준을 충족한다.

## 이질성은 사실인가, 인공물인가

이 질문에 대해 몬트리올 대학의 로랑 모트롱(Laurent Mottron)은 도발적인 관점을 제시한다. Mottron (2020) 연구는 자폐의 이질성이 생물학적 실재가 아니라 진단 기준의 확대가 만들어낸 인공물(artifact), 즉 실제로 존재하는 것이 아니라 측정 방식이 만들어낸 가짜 현상일 수 있다고 주장한다. 유병률 추정치가 만 명당 4명에서 현재 36명당 1명으로 20~30배 증가하는 동안, 자폐와 비자폐 집단 사이의 효과 크기는 약 80% 감소했다. 유병률이 늘어나는 만큼 효과 크기가 줄어들었다면, 현재의 자페스펙트럼장애 범주 안에는 원래의 자폐와 질적으로 다른 사람들이 대거 포함되어 있을 수 있다는 것이다.

Mottron (2023) 연구는 이 관점을 더 발전시켜 “원형적 자폐(prototypical autism)”라는 개념을 제안한다. 원형적 자폐란, 사회적 편향의 부재, 온전한 운동 발달, 해로운 의학적 표지의 부재, 그리고 가족 내 응집성을 특징으로 하는, 보다 좁게 정의된 자폐의 원형이다. 현재의 DSM-5 범주가 이 원형적 자폐와 증후군적 자폐(특정 유전 증후군에 의해 발생하는 자폐 표현형)와 표현형 모방(phenocopy)을 구분하지 않고 한데 묶고 있다는 비판이다. Mottron (2025) 연구는 이를 “비대칭적 발달 분기(asymmetric developmental bifurcation, ADB)”라는 이론적 틀로 확장하면서, 원형적 자폐를 둔위 출산이나 왼손잡이와 같은 인간 발달의 자연적 변이체로 해석한다.

## 표현형 기반 아형 분류의 시도

모트롱의 관점이 진단 범주의 축소를 통해 이질성을 해결하려는 시도라면, 다른 방향에서는 넓은 범주를 유지하되 그 안에서 의미 있는 하위 집단을 찾으려는 시도가 활발하다. 최근 여러 독립적인 연구에서 자폐스펙트럼장애 내의 아형(subtype)을 찾으려는 작업이 진행되었고, 흥미롭게도 서로 다른 방법과 다른 코호트를 사용했음에도 유사한 결론에 수렴하는 경향을 보인다.

이 시도들 중 최근의 사례를 보면, SPARK 코호트에서 239개의 표현형 특성을 사용하여 통계적 군집 분석을 적용한 결과 네 개의 잠재 아형이 발견되었다(Litman et al. 2025). 첫 번째는 사회적/행동적 어려움이 두드러지지만 발달 지연은 없는 집단, 두 번째는 자폐와 발달 지연이 복합된 집단, 세 번째는 전반적으로 어려움이 보통 수준인 집단, 네 번째는 모든 영역에서 어려움이 큰 집단이었다. 이 네 집단은 양적유전 위험 점수(PRS)와 신생변이 프로파일에서도 차이를 보여, 표현형의 구분이 유전적 구조의 차이를 반영하고 있음을 시사했다.

또 다른 시도는 AUTISMS-3D라는 프레임워크(Mandelli et al. 2024)로, 언어, 지적 능력, 운동 기능, 적응 행동이라는 네 가지 축으로 자폐의 하위 유형을 분류했다. 이 프레임워크로 아형을 예측하는 정확도가 98%에 달했다는 것은, 표현형 차원들의 조합이 자폐의 다양성을 구조화하는 데 유용할 수 있음을 보여준다. Prince et al. (2023) 연구는 완전히 다른 접근, 혈장 대사체(plasma metabolomics) 분석으로 세 개의 하위 집단을 구분하면서, 행동 수준의 이질성이 분자 수준의 차이와도 연결될 수 있음을 보여주었다.

표현형 세분화의 힘을 가장 직접적으로 보여준 사례가 있다. SSC 코호트의 남성 597명을 대상으로 표현형 기반의 k-평균 군집 분석을 수행한 후 각 군집에 대해 별도의 GWAS를 실시했다. 전체 집단에 대한 표준 GWAS에서는 유전체 수준에서 유의한 좌위가 하나도 발견되지 않았지만, 표현형으로 세분화한 군집 GWAS에서는 65개의 유의한 좌위가 발견되었다(Narita et al. 2020). 이 결과는 자폐스펙트럼장애 집단의 이질성이 유전적 신호를 희석시키고 있으며, 보다 균질한 하위 집단으로 나누면 숨어 있던 유전적 연관이 드러난다는 것을 보여주는 강력한 증거다.

두 관점, 모트롱의 원형적 자폐 모형과 유전학의 이질성 분해 접근은 서로 대립하는 것처럼 보이지만, 공유하는 인식이 있다. 현재의 자폐스펙트럼장애 범주가 생물학적으로 균질한 단일 집단을 반영하지 않는다는 것이다. Rabot et al. (2023) 연구는 이 두 관점의 역사를 정리하면서, 캐너의 원형에서 DSM 스펙트럼으로, 그리고 현재의 이질성 위기까지의 흐름을 추적한다. 차이는 해결 방법이 있다. 모트롱은 범주를 좁혀서 균질한 원형을 추출하자고 제안하고, 유전학자들은 넓은 범주를 유지하되 유전형에 의한 하위 분류로 이질성을 해소하자고 제안한다. 이 긴장은 Part 3에서 유전 변이를 다룰 때, Part 4에서 표현형 다양성을 다룰 때, 그리고 Part 5에서 수렴을 다룰 때 반복적으로 등장하게 될 것이다. 다음 장에서는 자폐의 유병률 증가가 실재하는 것인지를 묻는다.

### References

- Litman, T., et al. (2025). Latent classes of autism spectrum disorder: A finite mixture model analysis of phenotypic heterogeneity in SPARK. *American Journal of Human Genetics*. doi:10.1038/s41588-025-02224-z
- Mandelli, V., et al. (2024). AUTISMS-3D: A multidimensional framework for autism subtypes. *Nature Mental Health*. doi:10.1186/s13229-024-00613-5
- Mottron, L. (2020). Autism heterogeneity: Fact or artifact? *Molecular Psychiatry*, 26, 3659-3661. doi:10.1038/s41380-020-0748-y
- Mottron, L., Bherer, C., & Bherer, L. (2023). Prototypical autism: New diagnostic criteria and a bifurcation model. *Acta Psychologica*, 237, 103938. doi:10.1016/j.actpsy.2023.103938
- Mottron, L. (2025). Asymmetric developmental bifurcations. *Trends in Cognitive Sciences*. doi:10.1038/s41380-025-03275-8
- Narita, A., Nagai, M., Togashi, N., et al. (2020). Clustering by phenotype and genome-wide association study in autism. *Translational Psychiatry*, 10(1), 290. doi:10.1038/s41398-020-00951-x
- Prince, E., et al. (2023). Phenotype-driven subgroups of autism with distinct plasma metabolomic signatures. *Molecular Autism*. doi:10.1186/s13229-023-00568-z
- Rabot, J., Bherer, C., & Mottron, L. (2023). Genesis, modelling, and remedies for the heterogeneity of autism research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 148, 105139. doi:10.1016/j.neubiorev.2023.105201

## Chapter 5. 유병률의 증가는 실재하는가

자폐스펙트럼장애의 유병률 추정치는 지난 반세기 동안 극적으로 변화했다. 이 변화의 궤적을 구체적인 숫자로 추적해보면 규모가 실감된다. 1960년대와 1970년대의 역학 연구들은 유병률을 만 명당 약 4명, 즉 0.04%로 추정했다. 이 시기에 자폐는 드문 질환이었고, 캐너가 기술한 심각한 형태에 가까운 사례들만이 포착되고 있었다. 1980년대에 DSM-III가 자폐를 공식 진단으로 인정하면서 유병률은 만 명당 약 10명으로 올라갔다. 1990년대 후반에서 2000년대 초반에는 만 명당 약 60명(170명당 1명)으로 뛰었는데, 이것은 DSM-IV가 아스퍼거 장애와 PDD-NOS를 도입한 시기와 겹친다. 2010년대에는 68명당 1명, 이어서 54명당 1명으로 계속 상승했다. 2020년대의 가장 최근 미국 CDC 추정치는 36명당 1명(약 2.8%)이다. 만 명당 4명에서 36명당 1명으로, 반세기 만에 약 70배가 증가한 셈이다.

이 숫자를 처음 접하면 자연스럽게 떠오르는 질문이 있다. 실제로 자폐를 가진 사람이 그만큼 늘어난 것인가, 아니면 우리가 더 많이 발견하게 된 것인가? 이 질문에 대한 과학적 합의는 후자 쪽에 가깝지만, 답은 단순하지 않다.

### 유병률 증가의 주된 원인 — 진단적 변화

Matson and Kozlowski (2011) 연구는 유병률 증가의 원인으로 작용할 수 있는 여러 방법론적 요인을 정리한다. 가장 큰 요인은 진단 기준의 확대다. Chapter 1에서 다루었듯이, DSM-III에서 DSM-III-R로, DSM-III-R에서 DSM-IV로, DSM-IV에서 DSM-5로 진단 기준이 넓어질 때마다 새로운 인구가 진단 범주 안으로 들어왔다. 아스퍼거 장애의 도입(DSM-IV, 1994)은 언어 발달이 정상이면서 사회적 어려움을 보이는 사람들을 포함시켰고, PDD-NOS는 전형적인 자폐의 기준을 완전히 충족하지 않는 사례들까지 진단 가능하게 만들었다. 이전에는 “조금 특이한 아이”로만 여겨졌을 사람들이 새로운 진단명 아래로 들어오게 된 것이다.

두 번째 요인은 인식의 증가다. 부모, 교사, 소아과 의사 등 아이들과 접하는 사람들 사이에서 자폐에 대한 인식이 높아지면서, 이전에는 진단을 받지 않았을 경미한 사례들이 의료 체계 안으로 들어오게 되었다. 미디어의 역할도 크다. 영화, 드라마, 책에서 자폐가 다루어지면서 “혹시 우리 아이도?”라는 질문이 늘어나고, 이것이 진료실 방문과 진단으로 이어진다. 특히 인터넷의 보급 이후 자폐 관련 정보에 대한 접근성이 크게 높아졌고, 성인 자가 진단(self-identification)의 비율도 증가했다.

세 번째 요인은 진단 대체(diagnostic substitution)다. 이전에 지적장애로 진단받았던 아이들 중 상당수가, 진단 기준이 변화하면서 자폐스펙트럼장애로 재분류되었다. 미국의 특수교육 통계를 보면, 자폐로 분류된 학생 수가 증가하는 시기에 지적장애로 분류된 학생 수가 감소하는 패턴이 관찰된다. 질환이 새로 생긴 것이 아니라 같은 아이들의 진단명이 바뀐 것이다.

네 번째 요인은 선별의 확대다. M-CHAT 같은 선별 도구가 소아과 정기 검진에 포함되기 시작하면서, 이전에는 놓쳤을 사례들이 조기에 포착되고 있다. 디지털 선별 도구의 발전도 기여하고 있다. Chapter 1에서 언급한 SenseToKnow 같은 기술은 선별의 민감도를 높이는 방향으로 작용한다.

Mottron (2021) 연구는 이 유병률 증가를 자폐 연구의 위기로 해석한다. 유병률이 70배 증가하는 동안 효과 크기가 80% 감소했다면, 현재의 유병률 추정치에 포함된 사람들 중 상당수가 원래의 자폐와 생물학적으로 다른 집단일 수 있다. 이것은 연구 대상의 이질성을 높여 유전적 발견의 검정력을 떨어뜨리고, 집단 수준의 비교 연구에서 의미 있는 차이를 탐지하기 어렵게 만든다. Chapter 4에서 다룬 Narita et al. (2020) 연구의 결과, 전체 집단에서 GWAS가 실패하지만 표현형으로 세분화하면 유의한 좌위가 나타난다는 것은 이 문제를 직접 보여준다.

### 부모의 나이라는 변수

유병률 증가의 원인을 진단적 인공물로만 설명하기 어려운 이유 중 하나는 부모 연령의 변화다. 선진국에서 초산 연령은 지난 수십 년간 꾸준히 높아져 왔고, 아버지의 나이가 자폐스펙트럼장애의 위험 인자라는 역학적 증거는 다수의 대규모 인구 기반 코호트에서 반복적으로 확인되었다. Kong et al. (2012) 연구는 아이슬란드의 78개 부모-자녀 3인 가족에 대한 전장 유전체 시퀀싱을 통해, 아버지의 나이가 신생변이 수의 거의 모든 변이를 설명한다는 것을 보여주었다. 아버지 나이가 1년 늘어날 때마다 자녀에게 전달되는 신생변이가 약 2개씩 추가되며, 신생변이 수는 약 16.5년마다 두 배가 된다. 이 발견은 아버지의 나이가 자폐스펙트럼장애의 위험을 높이는 구체적인 생물학적 기전을 제시한다. 정자를 만드는 정원세포(spermatogonia)는 평생 분열을 반복하면서 DNA 복제 오류를 축적하고, 그 결과 고령 아버지의 정자는 젊은 아버지의 정자보다 더 많은 신생변이를 담고 있게 된다.

이 발견은 아이슬란드에만 국한되지 않았다. 5개국 577만 명의 인구 코호트를 분석한 연구(Sandin et al. 2016)에서도 같은 패턴이 확인되었다. 50세 이상 아버지의 경우 상대 위험도가 1.66이었다. 이것은 50세 이상 아버지의 자녀가 자폐를 가질 확률이 20대 아버지의 자녀에 비해 약 66% 높다는 뜻이다. 어머니의 나이도 독립적인 위험 인자로 작용했다. 특히 어머니의 나이가 20세 미만인 경우에도 위험이 증가하는 U자형 관계가 관찰되어, 부모 연령 효과가 단순히 신생변이 축적만으로 설명되지 않을 수 있음을 시사했다. 핀란드의 4,713명 자폐 사례를 분석한 연구(Lampi et al. 2013)는, 아버지의 고령은 캐너형 자폐와, 어머니의 고령은 아스퍼거 장애 및 기타 전반적 발달장애와 각각 다른 하위 유형에 연관된다는 것을 보고하여, 부모 연령의 효과가 자폐의 하위 유형에 따라 다를 수 있음을 시사했다.

## 유전율과 가족 내 재발

유병률의 증가가 실재하든 인공물이든, 자폐스펙트럼장애가 강한 유전적 기반을 가진다는 사실은 의심의 여지가 없다. Sandin et al. (2014) 연구는 스웨덴의 200만 명 아동 인구 코호트에서 가족 유형별 재발 위험도를 체계적으로 추정했다. 일란성 쌍둥이의 상대 재발 위험도가 153으로 가장 높았고, 이란성 쌍둥이 8.2, 완전 형제 10.3, 모계 이복 형제 3.3, 부계 이복 형제 2.9, 사촌 2.0이었다. 유전적 공유 비율이 감소함에 따라 재발 위험도가 체계적으로 감소하는 이 패턴은 양적유전 모형에 부합한다. 이 연구에서 추정된 유전율(heritability)은 약 50%였다. 유전율이란 인구 집단에서 특정 형질의 변이 중 유전적 요인에 의해 설명되는 비율이다. 유전율 50%란 자폐가 발생할 위험의 차이 중 절반이 유전적 요인으로 설명된다는 뜻이지, 한 개인에게서 자폐의 50%가 유전 때문이라는 뜻이 아니다. 유전율은 집단 수준의 통계량이다. 이 수치는, 이전의 쌍둥이 연구들이 보고한 90%대보다 낮았지만 여전히 높은 수준이다. 최적 모형에는 유전적 요인과 비공유 환경 요인만 포함되었고, 공유 환경의 기여는 모형에 필요하지 않았다.

Constantino et al. (2013) 연구의 이복 형제 재발률 약 10%와 Miller et al. (2019) 연구의 교차 질환 가족 응집(자폐 아동의 동생에서 ADHD 위험 3.7배 상승)은 자폐의 유전적 구조가 다른 신경발달 질환과 부분적으로 공유된다는 것을 보여주며, 이 주제는 Part 4에서 다시 다룬다.

유병률 증가, 부모 연령의 영향, 가족 내 재발 패턴이라는 세 가지 역학적 관찰은 모두 같은 방향을 가리킨다. 자폐스펙트럼장애는 강한 유전적 기반을 가지고 있으며, 그 유전적 구조는 다양한 종류의 변이를 포함하는 복잡한 것이다. 유병률 증가의 상당 부분은 진단적 변화로 설명되지만, 부모 연령 증가에 의한 신생변이 축적 같은 생물학적 요인도 완전히 배제할 수는 없다. 이 유전적 구조를 실제로 해부하기 위해서는 대규모 코호트와 유전체 시퀀싱 기술이 필요했다. Part 2에서는 그 기술적, 제도적 기반이 어떻게 구축되었는지를, Part 3에서는 그 기반 위에서 발견된 유전 변이들의 지형도를 살펴본다.

## References

- Constantino, J. N., Zhang, Y., Frazier, T., Abbacchi, A. M., & Law, P. (2013). Autism recurrence in half siblings: Strong support for genetic mechanisms of transmission in ASD. *Molecular Psychiatry*, 18(2), 137–138. doi:10.1038/mp.2012.9
- Kong, A., Frigge, M. L., Masson, G., Besenbacher, S., Sulem, P., Magnusson, G., ... & Stefansson, K. (2012). Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*, 488(7412), 471–475. doi:10.1038/nature11396
- Lampi, K. M., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Lehti, V., Helenius, H., Gissler, M., Brown, A. S., & Sourander, A. (2013). Parental age and risk of autism spectrum disorders in a Finnish national birth cohort. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43(11), 2526–2535. doi:10.1007/s10803-012-1696-0
- Matson, J. L., & Kozłowski, A. M. (2011). The increasing prevalence of autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5(1), 418–425. doi:10.1016/j.rasd.2010.06.004
- Miller, M., Musser, E. D., Young, G. S., Olson, B., Steiner, R. D., & Nigg, J. T. (2019). Sibling recurrence risk and cross-aggregation of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *JAMA Pediatrics*, 173(2), 147–152. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.4076
- Mottron, L. (2021). A radical change in our autism research strategy is needed: Back to prototypes. *Autism Research*, 14(10), 2213–2220. doi:10.1002/aur.2494
- Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, R., Larsson, H., Hultman, C. M., & Reichenberg, A. (2014). The familial risk of autism. *JAMA*, 311(17), 1770–1777. doi:10.1001/jama.2014.4144

Sandin, S., Schendel, D., Magnusson, P., Hultman, C., Surén, P., Susser, E., ... & Reichenberg, A. (2016). Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Molecular Psychiatry*, 21(5), 693–700. doi:10.1038/mp.2015.70

## Chapter 6. 심플렉스 가족과 SFARI 재단

자폐스펙트럼장애의 유전적 구조를 밝히기 위해서는 대규모의 체계적인 표본이 필요하다. 한두 가족을 깊이 분석하는 것만으로는 전체 그림을 그릴 수 없고, 수천 가족의 유전체를 비교해야 반복적으로 변이가 발생하는 유전자를 통계적으로 확인할 수 있다. 그런데 단순히 많은 수의 자폐 환자를 모으는 것만으로는 충분하지 않다. 표본의 설계, 즉 어떤 가족 구조를 가진 참여자를 어떻게 모집하느냐가 발견할 수 있는 유전 변이의 종류를 결정한다. 이 장에서는 자폐 유전학의 가장 영향력 있는 코호트 중 하나인 사이먼즈 심플렉스 컬렉션(Simons Simplex Collection, SSC)이 어떤 설계 철학에 기반하여 만들어졌는지를 살펴본다.

SSC를 이해하려면 먼저 심플렉스(simplex)와 멀티플렉스(multiplex)라는 두 가지 가족 유형의 구분을 알아야 한다. 심플렉스 가족은 한 가족 안에서 자폐스펙트럼장애를 가진 사람이 한 명뿐인 가족을 말한다. 부모와 형제자매 모두 자폐가 아닌데, 그 가족에서 한 명의 아이만 자폐스펙트럼장애를 가지고 있는 경우다. 반면 멀티플렉스 가족은 두 명 이상의 가족 구성원이 자폐스펙트럼장애를 가진 가족이다. 이 구분이 유전학적으로 중요한 이유는, 두 유형의 가족에서 작동하는 유전적 기전이 다를 수 있기 때문이다. 심플렉스 가족에서는 부모에게 없던 유전 변이가 자녀에게서 새로 발생한 신생변이가 주된 원인일 가능성이 높다. 부모와 형제가 모두 영향을 받지 않는다는 것은, 유전적 위험이 가족 안에서 공유되기보다 해당 아이에게서 새로 생겨났을 가능성을 시사하기 때문이다. 멀티플렉스 가족에서는 유전되는 변이(inherited variants)가 더 중요한 역할을 할 수 있다. 여러 가족 구성원이 영향을 받는다는 것은, 부모가 가지고 있는 유전적 위험 요인이 자녀에게 전달되고 있을 가능성을 의미한다.

## 짐 사이먼즈와 SFARI

자폐 유전학이 오늘날의 규모에 도달하기까지, 정부 연구비만으로는 불가능했을 투자를 한 사람이 있다. 짐 사이먼즈(Jim Simons, 1938~2024)다. 사이먼즈는 MIT에서 수학 학사를, UC 버클리에서 23세에 수학 박사를 받은 수학자였다. 스토니브룩 대학의 수학과 학과장을 지내면서, 중국의 수학자 천성선(Shiing-Shen Chern)과 함께 미분기하학의 핵심 업적인 천-사이먼즈 이론(Chern-Simons theory)을 발표했다. 1978년에 학계를 떠나 르네상스 테크놀로지스(Renaissance Technologies)라는 헤지펀드를 설립했는데, 수학자와 물리학자를 고용하여 금융 시장의 패턴을 양적으로 분석하는 전략을 개척했다. 이 펀드는 역사상 가장 수익률이 높은 투자 회사 중 하나가 되었다.

사이먼즈와 그의 아내 매릴린 사이먼즈(Marilyn Simons)는 1994년에 사이먼즈 재단(Simons Foundation)을 설립하여 기초과학 연구를 지원하기 시작했다. 짐과 매릴린은 학문적, 개인적 이유 모두에서 신경과학에 관심을 가지고 있었다. 2003년, 사이먼즈 부부는 신경과학자와 자폐 전문가들을 모아 원탁회의를 열었고, 이 자리에서 자폐 연구에 대한 체계적 투자의 청사진이 만들어졌다. 이것이 SFARI 재단(Simons Foundation Autism Research Initiative, SFARI)의 시작이었다. 가족 연구에서 자폐에 유전적 기여가 있다는 초기 증거가 나오고 있었고, SFARI는 유전학을 통해 자폐의 원인을 밝히는 데 집중하기로 했다. 특히 부모에게는 없고 자녀에게서 새로 생겨난 신생변이를 찾는 것이 초기 전략이었다. 신생변이는 부모로부터 물려받은 것이 아니라 생식세포에서 우연히 발생한 것이므로, 그 효과가 클 가능성이 높다는 논리였다.

2004년, SFARI 재단은 제럴드 피시바흐(Gerald Fischbach)를 SFARI의 초대 과학 책임자로 영입했다. 피시바흐는 컬럼비아 대학의 의생명과학 학장이었던 신경과학자로, 사이먼즈와의 첫 만남에서 SFARI의 리더십을 맡아달라는 제안을 받았다. 피시바흐가 2024년에 쓴 추모 글에 따르면, 사이먼즈의 경영 철학은 “최고의 인재를 찾아서, 그들에게 공을 넘기는 것”이었다. 사이먼즈는 연구의 세부 방향에 간섭하지 않았지만, 데이터 관리와 공유에는 특별한 관심을 기울였다. SFARI Gene이라는 중앙 데이터베이스가 만들어져 여러 소스의 정보를 통합했고, 연구자들에게 데이터를 적극적으로 공개하는 문화를 확립했다. 유전체 시퀀싱 비용이 하락하면서 더 많은 표본이 필요해졌을 때, SFARI 재단은 개별 연구자에게 연구비를 지원하는 것을 넘어, 민간 협력을 통해 대규모 코호트를 직접 구축하고 검증된 사후 뇌 조직 컬렉션을 체계적으로 수집하는 새로운 모델을 만들어냈다. SSC가 바로 이 모델의 첫 번째 산물이었다.

사이먼즈는 2024년 5월 10일, 86세의 나이로 뉴욕에서 세상을 떠났다. SFARI 재단 현 대표 데이비드 스퍼겔(David Spergel)은 추모사에서 “짐은 수학, 기초과학, 그리고 자폐에 대한 우리의 이해에 이미 거대한 영향을 미친 조직을 만들었다”고 말했다. SFARI 재단은 영구적으로 운영되도록 설계되어 있어, 그가 떠난 후에도 그의 비전은 계속된다. SFARI, SSC, SPARK는 사이먼즈가 없었으면 존재하지 않았을 자원이며, 이 책에서 다루는 자폐 유전학의 발견 대부분이

이 자원에 기반하고 있다. 수학자의 정밀성, 투자자의 규모, 그리고 과학에 대한 순수한 호기심이 결합된 독특한 자선 모델이었다.

Fischbach and Lord (2010) 연구는 SSC의 설계와 구축 과정을 기술한다. SSC는 2,000가족 이상의 심플렉스 4인 가족(quad) 가족을 모집했다. 4인 가족란 자폐 환자(proband), 영향받지 않은 형제자매(sibling), 그리고 양쪽 부모로 구성된 네 명의 가족 단위를 말한다. 이 설계의 핵심적인 장점은 같은 가족 안에서 자폐 환자와 영향받지 않은 형제자매의 유전체를 직접 비교할 수 있다는 것이다. 형제자매는 부모로부터 같은 유전적 배경을 물려받지만 자폐를 가지고 있지 않으므로, 환자에게만 있고 형제에게는 없는 유전 변이를 찾으면 그것이 자폐와 관련된 변이일 가능성이 높다. 외부의 비관련 대조군을 사용하는 것보다 교란이 적다는 것도 큰 장점이었다. 서로 다른 인종이나 지역 출신의 사람들을 비교하면, 자폐와 관련 없는 인구 집단 간의 유전적 차이가 결과를 왜곡할 수 있는데(이것을 인구 구조에 의한 교란이라 한다), 같은 가족 안에서 비교하면 이 문제가 자동으로 해결된다.

SSC의 모집은 미국과 캐나다의 12개 대학 의료 기관에서 이루어졌고, 엄격한 표현형 검증 절차가 적용되었다. 모든 환자는 ADOS와 ADI-R을 포함한 표준화된 진단 평가를 받았고, 인지 검사, 적응 행동 평가, 의료력 조사가 함께 수행되었다. 기관 간 신뢰도(cross-site reliability)를 확보하기 위해 임상가들이 정기적으로 교정 훈련을 받았고, SFARI Base라는 중앙 데이터베이스에 모든 표현형과 유전체 데이터가 통합 저장되어 연구자들에게 공개되었다. 출판 당시 1,887명의 환자가 등록되어 있었고, 남녀 비율은 약 6:1이었다. 이 코호트에서 나온 유전체 데이터는 이후 자폐 유전학의 이정표가 되는 다수의 발견을 가능하게 했고, Part 3에서 다루게 될 신생 구조 변이, 신생 코딩 변이, 비코딩 변이 연구의 기반이 되었다.

## 유전형 우선 접근 — VIP

SSC가 자폐스펙트럼장애 진단을 받은 사람에서 유전 변이를 찾는 “표현형 우선(phenotype-first)” 접근이었다면, SFARI 재단은 이와 상보적인 접근도 시도했다. 사이먼즈 변이 개인 프로젝트(Simons Variation in Individuals Project, VIP)는 특정 유전 변이를 가진 사람들을 먼저 찾고, 이들의 표현형을 체계적으로 기술하는 “유전형 우선(genotype-first)” 접근을 취했다. Simons VIP Consortium (2012) 연구에 기술된 이 프로젝트의 첫 번째 대상은 16p11.2 결실 또는 중복을 가진 사람들이었다. 16p11.2는 염색체 16번의 짧은 팔에 위치한 약 600킬로베이스 크기의 영역으로, 이 영역의 결실은 자폐스펙트럼장애, 지적장애, 거대두증(macrocephaly)과 연관되고, 중복은 조현병, 소두증(microcephaly)과 연관되는 것으로 알려진 대표적인 구조 변이 좌위다.

VIP의 의의는 같은 유전 변이를 가진 사람들 사이에서도 표현형이 얼마나 다양한지를 체계적으로 보여주었다는 것이다. 16p11.2 결실을 가진 사람들 중 일부는 자폐스펙트럼장애로 진단받았지만, 다른 일부는 자폐 없이 지적장애만 보였고, 또 다른 일부는 정상 범위의 인지 기능을 가지고 있었다. 같은 유전 변이가 있어도 그 표현형 결과가 사람마다 다르다는 것, 즉 침투도(penetrance)가 불완전하다는 것은 유전적 배경(genetic background)이나 환경적 요인이 표현형을 조절한다는 것을 의미했다. 이 관찰은 이후 자폐 유전학에서 반복적으로 확인되는 주제, 유전적 이질성뿐 아니라 같은 유전 변이 안에서의 표현형 이질성이라는 문제를 처음으로 체계적으로 드러냈다.

SSC와 VIP라는 두 프로젝트는 자폐 유전학에서 표본 설계가 얼마나 중요한지를 보여주는 사례다. 심플렉스 가족에 집중하는 것과 특정 유전 변이 보유자에 집중하는 것은 서로 다른 질문에 답할 수 있게 해준다. SSC는 “자폐의 유전적 원인으로 어떤 유전 변이들이 있는가?”라는 발견 지향적 질문에 최적화되어 있고, VIP는 “특정 유전 변이가 있을 때 어떤 표현형이 나타나는가?”라는 해석 지향적 질문에 최적화되어 있다. 다음 장에서는 이 두 접근을 넘어, 더 큰 규모의 코호트가 어떻게 구축되었는지를 살펴본다.

## References

Fischbach, G. D. (2024). Jim Simons (1938–2024). *Nature Neuroscience*, 27, 1636–1637. doi:10.1038/s41593-024-01723-2

Fischbach, G. D., & Lord, C. (2010). The Simons Simplex Collection: A resource for identification of autism genetic risk factors. *Neuron*, 68(2), 192–195. doi:10.1016/j.neuron.2010.10.006

Simons VIP Consortium. (2012). Simons Variation in Individuals Project (Simons VIP): A genetics-first approach to studying autism spectrum and related neurodevelopmental disorders. *Neuron*, 73(6), 1063–1067. doi:10.1016/j.neuron.2012.02.014

## Chapter 7. 5만 가족의 시대 — SPARK와 대규모 코호트

SSC가 약 2,700개의 심플렉스 4인 가족 가족을 모집하는 데 수년이 걸렸다면, 그다음 단계의 질문은 분명했다. 더 많은 가족을 더 빠르게 모집할 수 있는 방법은 없는가? 유전학에서 표본 크기는 곧 통계적 검정력이고, 검정력은 곧 발견의 범위를 결정한다. 통계적 검정력이란, 실제로 존재하는 차이를 탐지할 수 있는 능력을 말한다. 표본이 적으면 큰 차이만 잡아낼 수 있고, 표본이 많으면 작은 차이까지 잡아낼 수 있다. SSC의 2,700가족에서 발견할 수 있었던 것은 효과 크기가 큰 신생변이들이었다. 하지만 자폐스펙트럼장애의 유전적 위험의 대부분이 개별 효과가 작은 일반 변이의 합산에 있다는 것이 밝혀지면서, 이런 작은 효과를 탐지하려면 수만 명 규모의 코호트가 필요하다는 것이 분명해졌다.

2015년, SFARI는 SPARK(Simons Foundation Powering Autism Research for Knowledge)를 발족했다. SPARK Consortium (2018) 연구에 기술된 이 프로젝트의 목표는 5만 가족, 즉 약 25만 명의 개인을 모집하는 것이었다. 이 규모는 SSC의 거의 20배에 달했다. 규모의 확대를 가능하게 한 핵심 혁신은 모집 방식의 변화였다. SSC가 12개 대학 의료 기관에서 직접 대면 평가를 통해 모집했다면, SPARK는 웹 기반 플랫폼을 통한 원격 모집을 도입했다. 참여를 원하는 가족은 온라인으로 등록하고, 표준화된 설문을 작성하며, 우편으로 타액 채취 키트(침을 담은 작은 용기)를 받아 DNA 시료를 보냈다. 침 속에 포함된 구강 세포에서 DNA를 추출할 수 있기 때문이다. 이 접근은 전통적인 대면 모집에 비해 비용이 획기적으로 낮았고, 지리적 장벽을 제거하여 대학 의료 기관에 접근하기 어려운 가족들도 참여할 수 있게 했다.

물론 웹 기반 모집에는 타협이 따랐다. SSC에서 모든 참여자가 ADOS와 ADI-R이라는 황금 표준 도구로 직접 평가받은 것과 달리, SPARK의 자폐스펙트럼장애 진단 확인은 주로 보호자의 자기 보고에 의존했다. 진단의 정확성이 떨어질 수 있다는 우려가 있었지만, SPARK는 이를 참여자 재접촉(recontact) 기능으로 보완하려 했다. 특정 유전적 소견이 발견된 참여자에게 다시 연락하여 추가 평가를 수행할 수 있는 구조를 설계한 것이다. 또한 SPARK는 심플렉스 가족에 한정하지 않고 멀티플렉스 가족, 단독 참여자(부모 없이 환자만), 그리고 유전적으로 진단된 증후군적 자폐 사례까지 포괄적으로 모집했다. SSC가 신생변이 발견에 최적화된 균질한 코호트였다면, SPARK는 다양한 연구 질문에 활용할 수 있는 넓은 표본이었다.

## Autism Speaks와 MSSNG — 또 다른 가족의 이야기

SFARI 재단과 함께 자폐 연구의 인프라를 구축한 또 하나의 핵심 조직이 Autism Speaks다. 이 조직의 탄생에도 한 가족의 이야기가 있다. 밥 라이트(Bob Wright)는 제너럴 일렉트릭(GE)의 부회장이자 NBC의 CEO로 20년 이상 재직한 미디어 산업의 거물이었다. 그와 그의 아내 수잔 라이트(Suzanne Wright)의 손자가 자폐스펙트럼장애 진단을 받은 것이 계기가 되어, 2005년에 Autism Speaks를 설립했다. SFARI 재단이 기초과학 연구에 집중한 것과 비교하면, Autism Speaks는 연구와 함께 인식 개선, 입법 활동, 보험 개혁에도 적극적이었다. 미국 의회에서 2006년 자폐 대응법(Combating Autism Act)을 통과시켜 9억 2,100만 달러의 연구 예산을 확보한 것, 유엔에서 세계 자폐 인식의 날(World Autism Awareness Day)을 제정하게 한 것, 미국 32개 주에서 자폐 보험 개혁 법률을 이끌어낸 것이 대표적인 성과다. 밥 라이트는 NIH의 350억 달러 예산 중 자폐에 할당되는 금액이 약 1억 6,900만 달러에 불과하다는 점을 지적하면서, 정부 연구비가 자폐의 유병률에 비해 심각하게 부족하다고 주장했다. 이 부족분을 민간 자선이 메우고 있다는 것이 자폐 연구의 독특한 구조다.

Autism Speaks는 연구 측면에서도 중요한 기여를 했다. 특히 AGRE(Autism Genetic Resource Exchange)를 흡수하여 멀티플렉스 가족 중심의 유전체 자원을 확보했고, 이를 기반으로 MSSNG 프로젝트를 발족했다. SPARK가 규모를 추구했다면, MSSNG는 깊이를 추구했다. MSSNG는 AGRE에 등록된 가족들을 대상으로 전장 유전체 시퀀싱(whole-genome sequencing, WGS)을 수행하는 프로젝트였다. 엑솜 시퀀싱이 단백질을 만드는 유전자 영역(약 유전체의 1.5%)만을 읽는 것이라면, 전장 유전체 시퀀싱은 유전체 전체, 즉 코딩 영역과 비코딩 영역 모두를 읽는 것이다. 비코딩 영역에는 유전자의 발현을 조절하는 인핸서(enhancer), 프로모터(promoter), 절연체(insulator) 같은 조절 요소들이 포함되어 있고, 이 영역의 변이가 자폐에 기여할 수 있다는 가능성은 이미 여러 연구에서 제기되고 있었다.

Trost et al. (2022) 연구는 MSSNG의 11,312명(자폐 환자 5,100명 포함) 전장 유전체 시퀀싱 데이터를 분석하여, 자폐스펙트럼장애의 유전적 구조를 가장 포괄적으로 기술한 결과를 보고했다. 이 연구의 핵심 발견은 변이 유형별 기여도 추정이었다. 전체 진단적 변이 중 52%가 서열 수준의 변이(SNV, 작은 삽입결실)에서, 46%가 구조 변이(CNV, 역위, 전위)에서, 그리고 2%가 미토콘드리아 변이에서 발견되었다. 전체적인 진단 수율은 14.1%였다. 진단 수율(diagnostic yield)이란 유전체를 분석한 환자 중에서 자폐의 원인으로 지목할 수 있는 구체적인 유전 변이가 발견된 비율을 말한다. 14.1%라는 것은 전장 유전체 시퀀싱을 수행해도 약 86%의 사례에서는 명확한 단일 유전적 원인을 지목할 수 없다는 것을 의미했다. MSSNG의 또 다른 특징은 AGRE에서 유래한 멀티플렉스 가족이 상당수 포함되어 있다는 점이었다. SSC가 심플렉스 가족에서 신생변이를 찾는 데 최적화되었다면, MSSNG는 멀티플렉스 가족에서 유전되는 변이의 역할을 연구하는 데 더 적합한 코호트였다.

AGP(Autism Genome Project)도 이 시기의 중요한 다국적 협력체였다. AGP Consortium (2007) 연구는 자폐가 가족 안에서 어떤 유전체 영역과 함께 전달되는지를 추적하는 연관 분석이라는 방법을 사용하여 자폐 위험 영역을 찾으려 했다. 이 방법은 이후의 대규모 시퀀싱 기술에 의해 대체되었지만, AGP는 여러 나라의 연구자들이 표본과 데이터를 공유하는 국제 협력의 모델을 확립했다는 점에서 중요하다. 자폐 유전학이 단일 연구실의 작업이 아니라 컨소시엄 과학(consortium science)으로 전환되는 데 AGP가 기여한 바는 크다.

## 코호트 구축의 역사 — 다섯 번의 전환

자폐 유전학의 코호트 역사를 넓게 보면, 1997년 AGRE(Autism Genetic Resource Exchange)의 설립에서 시작하여 현재까지 다섯 번의 전략적 전환이 있었다. 첫 번째는 멀티플렉스에서 심플렉스로의 전환(2007)이다. AGRE가 멀티플렉스 가족에서 유전되는 변이를 찾는 데 집중했다면, SSC는 심플렉스 가족에서 신생변이를 찾는 쪽으로 전략을 바꾸었고, 이것이 자폐 유전자 발견의 돌파구가 되었다. 두 번째는 엑솜에서 전장 유전체로의 전환(2015~)이다. MSSNG와 WGSPD가 유전체의 나머지 98.5%를 읽기 시작했다. 세 번째는 병원 모집에서 인구 기반으로의 전환(2012~)이다. 덴마크의 iPSYCH 코호트는 국가 등록 체계를 통해 18,381명의 자폐 환자를 인구 기반으로 확인하여, 병원에 오는 사람만 연구하는 편향을 줄였다. 네 번째는 깊은 표현형에서 규모로의 전환(2018~)이다. SSC의 엄격한 ADOS/ADI-R 평가에서 SPARK의 웹 기반 설문으로 전환하면서, 규모를 20배 키웠지만 표현형의 깊이는 타협했다. 다섯 번째는 단일 조상에서 다중 조상으로의 전환(2020~)이다. K-ARC, GALA, 중국 코호트 등이 유럽계 중심의 편향을 극복하기 시작했다.

이 다섯 전환의 결과로 현재의 연구 규모가 만들어졌다. Satterstrom et al. (2020) 연구에서 35,584명, Fu et al. (2022) 연구에서 63,237명, Kim et al. (2025) 연구에서 78,685명의 통합 분석이 가능해진 것이다. 하지만 동시에 한 가지 역할도 드러났다. 유전체 데이터가 가장 풍부한 코호트(SSC, SPARK, MSSNG)에는 성인기 결과 데이터가 거의 없고, 성인기 결과를 장기 추적하는 코호트(UK Biobank, 덴마크 등록 체계)에는 심층 유전체 데이터가 부족하다. 유전적 원인을 아는 아이가 성인이 되었을 때 어떤 삶을 살게 되는지를 알기 위해서는, 이 두 종류의 데이터가 한 코호트 안에서 만나야 한다. 이것은 자폐 유전학의 다음 과제 중 하나다.

## 코호트의 설계가 발견을 결정한다

이 코호트들의 비교에서 드러나는 핵심 교훈은, 코호트의 설계가 발견할 수 있는 것의 범위를 결정한다는 것이다. SSC는 심플렉스 4인 가족 설계로 신생변이 발견에 탁월했고, 실제로 자폐 유전학의 초기 신생변이 발견 대부분이 이 코호트에서 나왔다. SPARK는 규모와 다양성으로 일반 변이의 효과를 연구하고 표현형 하위 집단을 정의하는 데 강점을 가졌다. MSSNG는 전장 유전체 시퀀싱과 멀티플렉스 가족 포함으로 비코딩 변이와 유전되는 변이의 기여를 탐구하는 데 적합했다. 어떤 코호트도 모든 질문에 답할 수 없었고, 각 코호트는 자폐의 유전적 구조라는 퍼즐의 서로 다른 조각을 제공했다.

Glahn et al. (2019) 연구는 가족 기반 연구의 가치를 재조명하면서, 대규모 사례-대조 연구만으로는 포착하기 어려운 유전적 현상들, 이를테면 불완전 침투도, 가변적 표현도(variable expressivity), 양적유전 전달 불균형(polygenic transmission disequilibrium)을 가족 설계가 더 잘 다룰 수 있다고 주장했다. 자폐 유전학이 점점 더 큰 사례-대조 코호트를 추구하는 와중에도, SSC처럼 엄밀하게 설계된 가족 코호트의 가치는 줄어들지 않았다. 다음 장에서는 이러한 개별 코호트들을 하나의 분석 프레임워크 안에서 통합하는 시도, 자폐 시퀀싱 컨소시엄의 이야기로 들어간다.

### References

- Autism Genome Project Consortium. (2007). Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nature Genetics*, 39(3), 319–328. doi:10.1038/ng1985
- Glahn, D. C., Nimgaonkar, V. L., Raventós, H., Contreras, J., McIntosh, A. M., Thomson, P. A., ... & Escamilla, M. A. (2019). Rediscovering the value of families for psychiatric genetics research. *Molecular Psychiatry*, 24(4), 523–535. doi:10.1038/s41380-018-0073-x
- SPARK Consortium. (2018). SPARK: A US cohort of 50,000 families to accelerate autism research. *Neuron*, 97(3), 488–493. doi:10.1016/j.neuron.2018.01.015
- Trost, B., Thiruvahindrapuram, B., Chan, A. J. S., Engchuan, W., Higginbotham, E. J., Howe, J. L., ... & Scherer, S. W. (2022). Genomic architecture of autism from comprehensive whole-genome sequence annotation. *Cell*, 185(23), 4409–4427. doi:10.1016/j.cell.2022.10.009

## Chapter 8. 자폐 시퀀싱 컨소시엄과 국제 협력

개별 코호트가 각각의 장점을 가지고 있다 하더라도, 자폐스펙트럼장애의 유전적 구조를 본격적으로 해부하기 위해서는 이 코호트들의 데이터를 통합하여 분석하는 과정이 필요했다. 하나의 코호트에서 특정 유전자에 신생변이가 한두 명에게서 발견되었다고 해서 그것이 자폐 위험 유전자라고 확정할 수는 없다. 유전자가 충분히 크다면 우연에 의해서도 변이가 관찰될 수 있기 때문이다. 같은 유전자에 신생변이가 여러 명의 환자에게서 반복적으로 발견되어야, 그리고 그 빈도가 우연에 의한 기대치를 통계적으로 유의하게 초과해야 비로소 위험 유전자로 인정받을 수 있다. 이 반복 관찰을 확보하기 위해서는 수천, 수만 명 규모의 통합 분석이 필수적이었다.

자폐 시퀀싱 컨소시엄(Autism Sequencing Consortium, ASC)은 이 필요에 응답하여 만들어진 국제 협력체다. Buxbaum et al. (2012) 연구에 기술된 ASC는 마운트 시나이 의과대학, 브로드 연구소, 카네기 멜론 대학, 예일 대학, 피츠버그 대학 등 주요 연구 기관들이 참여하여 엑솜 시퀀싱 데이터를 공유하고 통합 분석하는 프레임워크를 구축했다. ASC의 핵심 전략은 여러 코호트의 데이터를 하나로 합쳐서 분석하는 것(데이터 풀링, data pooling)이었다. SSC, AGRE, 그리고 다수의 개별 코호트에서 수행된 엑솜 시퀀싱 결과를 하나의 분석 파이프라인 안에서 함께 분석함으로써, 개별 코호트에서는 불가능했던 통계적 검정력을 확보하는 것이었다.

ASC가 발전시킨 핵심 통계 도구가 TADA(Transmission and De novo Association) 프레임워크다. TADA는 신생변이, 유전된 변이, 사례-대조 비교의 증거를 하나의 모형 안에서 통합하여 유전자 수준의 연관 검정을 수행한다. 유전자의 크기(큰 유전자는 우연히 변이가 생길 확률이 높으므로 이를 보정해야 한다), 변이의 유형(기능 상실, 미스센스, 동의 변이), 그리고 유전자가 변이에 얼마나 민감한지(제약 정도, constraint)를 고려하여 각 유전자가 진정한 자폐 위험 유전자일 확률을 추정한다. 이 프레임워크를 통해 ASC는 단계적으로 자폐 위험 유전자 목록을 확장해왔다. Sanders et al. (2015) 연구에서 65개, Satterstrom et al. (2020) 연구에서 102개, Fu et al. (2022) 연구에서 185개의 유전자가 통계적으로 신뢰할 수 있는 자폐 위험 유전자로 확인되었고, 현재는 전체 자폐 위험 유전자 수가 약 1,000개에 달할 것으로 추정된다. 이 유전자 발견의 역사는 Part 3에서 자세히 다룬다.

### 정신과 유전학의 컨소시엄 모델

ASC의 컨소시엄 모델은 자폐 분야에서 독립적으로 발전한 것이 아니라, 정신과 유전학 전반에서 일어난 컨소시엄 과학의 흐름 안에 있었다. 정신질환 유전체학 컨소시엄(Psychiatric Genomics Consortium, PGC)은 조현병, 양극성 장애, 주요 우울장애, ADHD 등 주요 정신질환의 GWAS 데이터를 통합하는 메가 컨소시엄으로, 2009년에 설립되어 현재 40개국 800명 이상의 연구자가 참여하고 있다. PGC의 모델은 간단했다. 개별 연구실이 각자의 표본으로 GWAS를 수행하면 검정력이 부족하지만, 모든 표본을 하나로 합치면 의미 있는 발견이 가능하다는 것이었다. 이 전략은 조현병에서 108개의 유전적 좌위를 발견한 2014년의 연구에서 극적으로 입증되었고, 자폐 유전학에도 같은 논리가 적용되었다.

Sanders et al. (2017) 연구는 전장 유전체 시퀀싱을 정신과 유전학에 적용하기 위한 또 다른 컨소시엄, 전장 유전체 시퀀싱 정신과 유전체학 컨소시엄(Whole Genome Sequencing for Psychiatric Genomics, WGSPD)을 기술한다. 이 컨소시엄은 엑솜에서 전장 유전체로의 전환이 어떤 추가적인 발견을 가능하게 하는지를 탐구하기 위해 설립되었다. 엑솜 시퀀싱이 단백질 코딩 영역의 변이만 볼 수 있는 반면, 전장 유전체 시퀀싱은 비코딩 조절 요소, 구조 변이, 반복 서열 확장 등 유전체의 나머지 98.5%에 있는 변이도 포착할 수 있다. 이 확장된 시야가 자폐 유전학에 어떤 새로운 발견을 가져왔는지는 Part 3의 후반부에서 다루게 된다.

### 유럽을 넘어 — 조상 다양성의 문제

자폐 유전학의 대규모 코호트들이 가진 가장 심각한 한계 중 하나는 조상(ancestry) 다양성의 부족이었다. SSC, SPARK, MSSNG 모두 참여자의 대다수가 유럽계(European ancestry)였고, 아시아, 아프리카, 라틴아메리카 인구는 극히 소수에 불과했다. 이것은 단순한 대표성의 문제가 아니라 과학적 한계를 초래한다. 유전 변이의 빈도는 인구 집단에 따라 다르고, 특정 인구에서 흔한 변이가 다른 인구에서는 드물 수 있다. 유럽계 인구에서 발견된 위험 변이가 다른 인구에서도 같은 효과를 가지는지는 별도의 검증이 필요하며, 비유럽계 인구 고유의 위험 변이는 유럽계 중심의 코호트에서는 발견조차 되지 않을 수 있다.

이 문제를 해결하기 위한 노력이 최근에야 본격화되고 있다. GALA(Genetic Analysis of Latin American Autism) 연구는 6,977명의 라틴아메리카계 자폐 환자를 포함한 코호트를 구축하여, 비유럽계 인구에서의 자폐 유전학 연구의 기반을 마련하고 있다. 한국의 K-ARC 코호트는 동아시아계 인구에서 가장 큰 자폐 유전체 자원을 제공하고 있으며, 중국에서도 대규모 자폐 코호트 구축이 진행되고 있다. 이러한 노력들은 자폐의 유전적 구조가 인구 집단에 걸쳐 보편적인

것인지, 아니면 인구 특이적 요소가 있는지를 검증하는 데 필수적이다. 다음 장에서는 이 조상 다양성 문제와 직접적으로 연결되는 한국의 자폐 코호트, K-ARC의 이야기를 다룬다.

## References

- Buxbaum, J. D., Daly, M. J., Devlin, B., Lehner, T., Roeder, K., & State, M. W. (2012). The Autism Sequencing Consortium: Large-scale, high-throughput sequencing in autism spectrum disorders. *Neuron*, 76(6), 1052–1056. doi:10.1016/j.neuron.2012.12.008
- Fu, J. M., Satterstrom, F. K., Peng, M., Brand, H., Collins, R. L., Dong, S., ... & Talkowski, M. E. (2022). Rare coding variation provides insight into the genetic architecture and phenotypic context of autism. *Nature Genetics*, 54(9), 1320–1331. doi:10.1038/s41588-022-01104-0
- Sanders, S. J., He, X., Willsey, A. J., Ercan-Sencicek, A. G., Samocha, K. E., Cicek, A. E., ... & State, M. W. (2015). Insights into autism spectrum disorder genomic architecture and biology from 71 risk loci. *Neuron*, 87(6), 1215–1233. doi:10.1016/j.neuron.2015.09.016
- Sanders, S. J., Neale, B. M., Huang, H., Werling, D. M., An, J.-Y., Dong, S., ... & Buxbaum, J. D. (2017). Whole genome sequencing in psychiatric disorders: The WGSPD consortium. *Nature Neuroscience*, 20(12), 1661–1668. doi:10.1038/nn.4602
- Satterstrom, F. K., Kosmicki, J. A., Wang, J., Breen, M. S., De Rubeis, S., An, J.-Y., ... & Buxbaum, J. D. (2020). Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism. *Cell*, 180(3), 568–584. doi:10.1016/j.cell.2019.12.036

## Chapter 9. 한국의 자폐 코호트 — K-ARC의 여정

자폐 유전학의 대규모 코호트들이 거의 모두 유럽계 인구를 중심으로 구축되어왔다는 것은 앞 장에서 언급한 바 있다. SSC, SPARK, MSSNG의 참여자 대다수가 유럽계 혈통이었고, 동아시아, 아프리카, 라틴아메리카 인구의 대표성은 극히 낮았다. 이것은 자폐 유전학만의 문제가 아니라 인간 유전체학 전반의 구조적 편향이었지만, 그 결과는 구체적이다. 유럽계 인구에서 발견된 유전적 연관이 다른 인구에서도 재현되는지는 검증이 필요하고, 특정 인구에서만 빈도가 높은 유전 변이는 유럽계 중심의 연구에서 원천적으로 발견되지 않는다. 이 공백을 채우기 위한 시도 중 하나가 한국 자페스펙트럼장애 연구 컨소시엄(Korean Autism Research Consortium, K-ARC)이다.

K-ARC는 한국의 자페스펙트럼장애 가족들의 유전체 자료를 체계적으로 수집하고, 국제 코호트들과의 통합 분석을 통해 교차 인구 보편성을 검증하는 것을 목표로 한다. 한국 코호트는 2022년에 242개 심플렉스 가족(813명)의 전장 유전체 시퀀싱으로 시작하여, 이후 634가족(2,104명), 1,400가족(3,730명)으로 성장했고, 가장 최근의 통합 분석에서는 SSC와 SPARK를 포함한 78,685명 규모의 국제 통합 분석에 핵심 구성 요소로 참여했다. 코호트의 성장 자체가 연구 역량의 축적 과정이기도 했다. 초기에는 비코딩 변이의 탐색에서 시작하여, 전장 유전체 수준의 성차 분석, 반복 서열 확장, 비코딩 변이 연관 검정 도구 개발, 그리고 가족 내 표현형 편차를 이용한 유전자 발견까지, 방법론적 범위가 점차 확장되어왔다.

### 비코딩 변이에서 시작하다

K-ARC의 첫 번째 대규모 연구는 비코딩 신생변이와 크로마틴 상호작용의 관계를 탐구한 것이었다. Kim et al. (2022) 연구는 한국의 242개 심플렉스 가족(813명)에 대해 전장 유전체 시퀀싱을 수행하고, 비코딩 영역에서 발생한 신생변이가 3차원 크로마틴 상호작용을 통해 자폐 관련 유전자의 발현을 교란하는지를 분석했다. 인핸서-프로모터 크로마틴 상호작용(enhancer-promoter chromatin interaction)이란, 유전자의 발현을 조절하는 인핸서가 물리적으로 멀리 떨어져 있는 프로모터와 3차원 공간에서 접촉하여 유전자 발현을 제어하는 기전을 말한다. DNA가 세포핵 안에서 실타래처럼 접혀 있기 때문에, 선형 유전체상에서 수십만 염기쌍 떨어진 두 영역이 3차원에서는 바로 옆에 위치할 수 있고, 이 접촉이 유전자 발현 조절에 핵심적인 역할을 한다.

이 연구의 핵심 발견은 두 가지였다. 첫째, 비코딩 신생변이 중 크로마틴 상호작용을 교란하는 변이가 자폐 환자에게서 유의하게 많이 관찰되었다. 둘째, 이 효과는 지능지수(IQ)가 낮은 환자에게서 특히 강했다. 이 결과는 SSC의 1,902가족과 MSSNG의 517명에서 독립적으로 재현되었고, 한국 가족에서 채취한 세포를 역분화시켜 만든 유도만능줄기세포(hiPSC, 피부나 혈액 세포를 배아 상태처럼 되돌린 세포)에서의 기능 검증도 수행되었다. 유도만능줄기세포에 대해서는 Part 6에서 자세히 다룬다. 이 연구는 두 가지 측면에서 의미가 있었다. 하나는 최초의 대규모 한국인 자폐 전장 유전체 시퀀싱

데이터를 생산했다는 것이고, 다른 하나는 비코딩 유전 변이가 자폐에 기여하는 기전을 제시했다는 것이다. 이후 K-ARC의 비코딩 변이 연구는 Part 3에서 더 자세히 다루게 된다.

## 성차와 전장 유전체의 확장

코호트가 성장하면서 연구 질문의 범위도 넓어졌다. Kim et al. (2024) 연구는 한국의 673개 가족(2,255명)을 포함한 전장 유전체 시퀀싱 분석에서, 자폐스펙트럼장애의 성차에 초점을 맞추었다. 자폐 여성에게서 신생 단백질 절단 변이(protein-truncating variant)가 남성보다 유의하게 많이 관찰된다는 것, 그리고 자폐 아동의 어머니가 아버지보다 높은 양적유전 부담을 견딘다는 것, 즉 여성이 같은 수준의 유전적 위험을 가지고도 자폐 표현형이 나타나지 않는 여성 보호 효과(female protective effect)를 지지하는 결과였다. 이 연구의 중요한 기여는 이러한 성차가 유럽계 인구에서만 관찰되는 것이 아니라 한국 코호트에서도 독립적으로 재현된다는 것을 보여준 점이다. 유전학에서 발견의 가치는 다른 인구에서의 재현에 의해 배가되며, K-ARC는 동아시아 인구에서의 재현 코호트로서의 역할을 수행했다.

같은 해에 발표된 다른 연구는 단축 반복(short tandem repeat, STR) 확장에 초점을 맞추었다. Kim et al. (2024) 연구는 한국의 634가족(2,104명)에서 희귀 STR 확장이 대뇌 피질의 바깥쪽 층(2/3층)에 위치하는 흥분성 뉴런의 유전자와 그 유전자 근처의 조절 영역에서 빈번하게 관찰되며, 사회적 장애의 증가 및 적응 행동의 저하와 연관된다는 것을 보고했다. 이 결과는 Trost et al. (2020) 연구가 MSSNG 코호트에서 보고한 유럽계 결과를 한국 코호트에서 독립적으로 재현한 것으로, STR 확장이 인구를 가리지 않는 교차 인종 위험 인자임을 보여주었다.

## 국제 통합으로의 수렴

K-ARC 연구의 일관된 전략은 한국 코호트에서 발견한 것을 국제 코호트에서 재현하거나, 국제 코호트와 통합 분석을 수행하는 것이었다. 이 전략의 정점은 Kim et al. (2025) 연구에서 나타난다. 이 연구는 한국, SSC, SPARK를 포함한 78,685명(21,735가족, 24,050명 환자)의 통합 데이터에서, 가족 내 표준화 편차(within-family standardized deviation, WFSD)라는 새로운 표현형 측정 방법을 도입했다. 기존의 자폐 유전학 연구가 환자와 비환자를 이분법적으로 구분하거나 절대적 표현형 점수를 사용했다면, WFSD는 같은 가족 안에서 환자의 표현형이 가족 평균으로부터 얼마나 벗어나 있는지를 측정한다. 가족의 유전적, 환경적 배경을 자동으로 통제하는 셈이다. 이 방법으로 18개의 새로운 자폐 위험 유전자를 발견했고, 11개 유전자에서 유전 변이의 위치에 따라 표현형이 달라지는 유전자 내 이질성(within-gene heterogeneity)을 관찰했다.

Lee et al. (2026) 연구는 K-ARC의 또 다른 방향을 보여준다. 지금까지의 자폐 유전학은 주로 한 사람에게서 발견되는 하나의 강력한 변이에 초점을 맞추어왔다. 하지만 이 연구는 한 사람이 두 개의 유전자에 동시에 희귀 변이를 가지는 공동 발생(co-occurrence) 패턴에 주목했다. 동아시아(K-ARC)와 유럽계(SSC, SPARK)를 포함한 52,670명의 유전체를 분석한 결과, 특정 유전자 쌍에서 희귀 변이의 공동 발생이 자폐 환자에서 유의하게 빈번했다(동아시아 오즈비 8.97, 유럽계 7.65). 개별 유전자 수준에서는 효과가 보이지 않던 유전된 희귀 변이가, 두 유전자의 조합으로 보면 강한 위험 요인으로 드러난 것이다. 발견된 162개의 유전자 쌍은 세포골격(cytoskeletal) 경로, 특히 액틴 결합과 미세소관 결합에 수렴했는데, 이것은 신생변이가 수렴하는 크로마틴/전사 조절 경로와는 구별되는 새로운 경로다. 실험적으로도 TIAM2와 WDR19라는 유전자 쌍을 동시에 억제했을 때 섬모(cilia) 형성이 심각하게 교란되었지만, 각각을 단독으로 억제했을 때는 경미한 효과만 나타나 유전자 쌍의 시너지 효과가 확인되었다. 이 발견은 자폐의 유전적 위험이 단일 변이만의 문제가 아니라 여러 변이의 조합에 의해서도 결정될 수 있다는 것을 보여주며, 유전된 변이의 “잃어버린 유전율(missing heritability)”을 설명하는 한 가지 방향을 제시한다.

242가족에서 시작하여 78,685명 통합 분석에 이르기까지, K-ARC의 궤적은 비유럽계 코호트가 세계적 자폐 유전학 연구에 기여하는 하나의 모델을 보여준다. 한국 특이적 발견을 추구한 것이 아니라, 한국 코호트의 데이터를 국제 데이터와 함께 분석하여 교차 인종 보편성을 입증하는 방향으로 연구를 설계한 것이다. 동시에, 비코딩 변이에 대한 지속적인 강조와 방법론적 도구 개발(CWAS-Plus, WFSD)은 K-ARC가 단순한 재현 코호트를 넘어 독자적인 과학적 기여를 만들어왔음을 보여준다. Part 3에서는 이 코호트들에서 실제로 어떤 유전 변이들이 발견되었는지, 그 변이들의 지형도를 본격적으로 그려본다.

## References

Lee, H., Ko, K., Kim, S., Lee, G. H., Kim, S. W., Lee, J., ... & An, J.-Y. (2026). Co-occurrence of rare variants implicates gene pairs in cytoskeletal pathways and is associated with increased severity in autism spectrum disorder. *Genome Biology*. doi:10.1186/s13059-026-04041-x

Kim, S., Trost, B., Engchuan, W., Nguyen, C. Q., Wilfert, A. B., Backstrom, I., ... & An, J.-Y. (2022). Non-coding de novo mutations in chromatin interactions are implicated in autism spectrum disorder. *Molecular Psychiatry*, 27(11), 4680-4694. doi:10.1038/s41380-022-01697-2

Kim, S. W., Lee, H., Song, D. Y., Lee, G. H., Ji, J., Park, J. W., ... & An, J.-Y. (2024). Whole-genome sequencing of autism spectrum disorder in a Korean cohort reveals sex-specific differences in familial transmission. *Genome Medicine*, 16(1), 85. doi:10.1186/s13073-024-01385-6

Kim, J. H., Koh, I. G., Lee, H., Lee, G. H., Song, D. Y., Kim, S. W., ... & An, J.-Y. (2024). Short tandem repeat expansions in cortical layer-specific genes implicate in phenotypic severity and adaptability of autism spectrum disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 78(10), 598-607. doi:10.1111/pcn.13676

Kim, Y., Jeong, M., Koh, I. G., Kim, C., Lee, H., Kim, J. H., ... & An, J.-Y. (2024). CWAS-Plus: An integrative framework for category-wide association study of noncoding variants. *Briefings in Bioinformatics*, 25(4), bbae358. doi:10.1093/bib/bbae323

Kim, S. W., Lee, H., Song, D. Y., Lee, G. H., Han, J. H., Lee, J. W., ... & An, J.-Y. (2025). Evaluation of familial phenotype deviation improves de novo variant-enriched gene discovery in autism spectrum disorder. *Genome Medicine*, 17(1), 12. doi:10.1186/s13073-025-01532-7

Trost, B., Engchuan, W., Nguyen, C. M., Thiruvahindrapuram, B., Dolzhenko, E., Backstrom, I., ... & Scherer, S. W. (2020). Genome-wide detection of tandem DNA repeats that are expanded in autism. *Nature*, 586(7827), 80-86. doi:10.1038/s41586-020-2579-z

## Chapter 10. 신생 구조 변이의 발견

이 장부터 자폐스펙트럼장애에서 발견된 유전 변이들을 본격적으로 다루기 시작한다. 그 전에 유전 변이가 무엇인지, 어떤 종류가 있는지를 먼저 정리하고 넘어가자. 유전학에서 사용하는 용어들이 처음에는 복잡하게 느껴질 수 있지만, 기본 원리를 이해하면 이후의 내용이 훨씬 수월해진다.

### 유전 변이란 무엇인가

우리 몸의 모든 세포에는 유전체(genome)라는 설계도가 들어 있다. 이 설계도는 약 30억 개의 글자로 이루어져 있는데, 글자의 종류는 A, T, G, C 네 가지뿐이다. 이 30억 글자의 배열을 하나의 거대한 책이라고 생각해보자. 이 책 안에는 약 2만 개의 유전자(gene)가 들어 있다. 유전자란 단백질을 만드는 설명서에 해당하는 구간이다. 뼈를 단단하게 하는 콜라겐, 산소를 운반하는 헤모글로빈, 뇌에서 신경 신호를 전달하는 나트륨 채널, 이 모든 단백질의 설계 정보가 유전자에 적혀 있다.

모든 사람의 유전체는 99.9% 이상 동일하지만, 나머지 0.1%에 해당하는 부분에서 사람마다 차이가 있다. 이 차이를 유전 변이(genetic variant)라고 부른다. 한 사람의 유전체를 참조 유전체(reference genome)와 비교하면, 약 400만에서 500만 개의 유전 변이가 발견된다. 대부분의 유전 변이는 건강에 아무런 영향을 미치지 않는다. 혈액형이 A형인지 B형인지를 결정하는 것도 유전 변이이고, 눈동자 색깔이 다른 것도 유전 변이 때문이다. 하지만 드물게, 유전 변이가 중요한 유전자의 기능을 교란하면 질환으로 이어질 수 있다.

여기서 한국어 번역의 오래된 문제를 하나 짚고 넘어가자. 한국의 과학 교과서에서는 영어 'allele'을 '대립유전자'로 번역해왔다. 이 번역은 혼란을 일으킨다. '대립유전자'라는 말이 마치 유전자의 한 종류처럼 들리기 때문이다. 실제로 allele은 유전자가 아니라, 유전체의 특정 위치에 존재할 수 있는 서로 다른 버전의 서열, 즉 유전 변이를 가리킨다. 유전자가 책의 한 장(chapter)이라면, 유전 변이는 그 장의 특정 위치에 있는 글자가 어떤 판본에서는 A이고 다른 판본에서는 G인 것에 해당한다. 이 책에서는 allele을 '유전 변이'로 표기하며, 유전자(gene)와 명확히 구분한다.

### 유전 변이의 종류 — 크기에 따른 분류

유전 변이는 크기에 따라 크게 세 가지로 나눌 수 있다.

첫 번째는 단일 염기 변이(single nucleotide variant, SNV)다. 30억 글자 중 딱 한 글자만 다른 경우다. 참조 유전체에서 G인 자리가 어떤 사람에서는 T로 바뀌어 있는 것이다. 한 사람의 유전체에는 이런 한 글자 차이가 약 400만 개 정도 있다. 대부분은 무해하지만, 한 글자 변화가 단백질의 아미노산을 바꾸거나 단백질 합성을 중단시키면 큰 영향을 미칠 수 있다.

두 번째는 삽입결실(insertion/deletion, indel)이다. 짧은 서열, 보통 1개에서 50개 정도의 글자가 추가되거나 빠지는 것이다. 여기서 중요한 것은 빠지거나 추가되는 글자 수가 3의 배수인지 여부다. 유전자에서 단백질을 만들 때 DNA를 세 글자씩 끊어 읽는데, 이것을 코돈(codon)이라 한다. 세 글자가 하나의 아미노산을 지정한다. 만약 한 글자나 두 글자가 빠지면 이 세 글자 단위의 읽기 틀(reading frame)이 밀려버린다. 원래 “나는 밥을 먹는다”라는 문장에서 ‘는’이라는 글자 하나가 빠지면 “나 밥을 먹는다”가 되는 것이 아니라, 세 글자씩 끊어 읽는 규칙 때문에 “나밥 을먹 는다”처럼 의미 없는 문장이 되어버린다. 이것을 읽기 틀 이동(frameshift)이라 부른다. 읽기 틀이 밀리면 그 지점 이후의 모든 아미노산이 엉뚱한 것으로 바뀌고, 대개 곧 종결 신호(stop codon)를 만나 단백질 합성이 초기에 중단된다. 반면 세 글자나 여섯 글자가 빠지면 읽기 틀은 유지되면서 아미노산 한두 개만 빠지게 되는데, 이것을 읽기 틀 유지(in-frame) 삽입결실이라 한다. 이 경우 단백질이 완전히 망가지지는 않지만, 빠진 아미노산이 기능에 중요한 부위에 있으면 문제가 될 수 있다.

세 번째가 이 장의 주제인 구조 변이(structural variant)다. 50 글자(염기쌍) 이상, 때로는 수천에서 수백만 글자에 이르는 큰 규모의 변화를 말한다. 유전체 책에서 한 글자가 바뀌는 것이 오타자라면, 구조 변이는 한 장이 통째로 찢겨 나가거나(결실, deletion), 같은 장이 두 번 인쇄되어 들어가거나(중복, duplication), 한 장이 거꾸로 제본되거나(역위, inversion), 한 장이 다른 권의 중간에 끼어드는(전위, translocation) 것에 해당한다. 결실과 중복은 유전자의 복사본 수를 바꾸기 때문에 복사수 변이(copy number variation, CNV)라고도 부른다. 한 사람의 유전체에는 약 1,000~2,000개의 구조 변이가 있는데, 글자 수로 따지면 모든 단일 염기 변이를 합친 것보다 더 많은 영역이 구조 변이에 의해 영향을 받는다. 그만큼 개별 구조 변이의 규모가 크다는 뜻이다.

## 유전 변이의 종류 — 단백질에 미치는 영향

유전 변이가 단백질을 만드는 유전자 안에 있을 때, 그 변이가 단백질에 어떤 영향을 미치느냐에 따라 분류할 수도 있다. 이 분류는 이후 장들에서 반복적으로 등장하므로 여기서 정리해둔다.

동의 변이(synonymous variant)는 DNA 글자가 바뀌었지만 지정하는 아미노산은 같은 경우다. 유전 코드에는 여분의 코드가 있어서, 서로 다른 코돈이 같은 아미노산을 지정할 수 있기 때문이다. 예를 들어 GAA와 GAG 모두 글루탐산이라는 아미노산을 지정한다. 그래서 세 번째 글자가 A에서 G로 바뀌어도 만들어지는 단백질은 같다. 동의 변이는 대부분 건강에 영향을 미치지 않는다.

미스센스 변이(missense variant)는 DNA 글자가 바뀌면서 다른 아미노산이 지정되는 경우다. GAA가 GCA로 바뀌면 글루탐산 대신 알라닌이 들어간다. 단백질에서 아미노산 하나가 바뀌는 것이 얼마나 심각한지는 경우에 따라 다르다. 비슷한 성질의 아미노산으로 바뀌면 단백질 기능이 유지될 수 있지만, 성질이 완전히 다른 아미노산으로 바뀌거나 단백질의 핵심 부위에서 변화가 일어나면 기능이 크게 손상될 수 있다. 미스센스 변이는 해석이 가장 어려운 변이 유형이기도 하다. 단백질을 완전히 망가뜨리지는 않지만 기능을 미묘하게 바꿀 수 있기 때문이다.

기능 상실 변이(loss-of-function variant, LoF variant)는 단백질 합성을 완전히 중단시키는 변이를 총칭한다. 넌센스 변이(nonsense variant)는 아미노산을 지정하는 코돈이 종결 코돈으로 바뀌어 단백질 합성이 중간에 멈추는 것이고, 읽기 틀 이동 삽입결실(frameshift indel)은 앞서 설명한 대로 읽기 틀이 밀려서 단백질이 엉뚱하게 만들어지다가 곧 멈추는 것이며, 접합 부위 변이(splice site variant)는 유전자의 인트론(단백질을 만들지 않는 중간 구간)을 잘라내는 과정에 필요한 신호를 망가뜨려서 정상적인 단백질이 만들어지지 않게 하는 것이다. 기능 상실 변이가 발생하면 해당 유전자의 한 복사본에서 정상 단백질이 전혀 만들어지지 않는다. 자폐 유전학에서는 이 기능 상실 변이가 가장 강력한 위험 인자로 작용한다.

## 유전 변이는 어디서 오는가 — 유전과 신생

모든 사람은 부모에게서 유전체의 한 복사본씩을 물려받는다. 아버지에게서 받은 복사본과 어머니에게서 받은 복사본, 합쳐서 두 복사본이 한 세트를 이룬다. 한 사람이 가진 400~500만 개의 유전 변이 대부분, 약 99.98%는 부모에게도 있던 것이 자녀에게 전달된 것이다. 이것을 유전된 변이(inherited variant)라 부른다.

하지만 나머지 약 0.02%, 숫자로는 약 60~80개의 유전 변이는 부모에게 없던 것이 자녀에게서 새로 생겨난 것이다. 이것을 신생변이(de novo variant)라 부른다. 'de novo'는 라틴어로 '새롭게'라는 뜻으로, 부모의 정자나 난자가 만들어지는 과정에서 DNA 복제 오류에 의해 완전히 새로 발생한 변이를 가리킨다. Chapter 5에서 다루었던 이 오류는

아버지의 정자에서 훨씬 더 자주 발생하며, 아버지의 나이가 많을수록 신생변이의 수가 늘어난다. 우리가 가진 약 70개의 신생변이 중 약 80%는 아버지의 정자에서 유래한 것이다.

여기서 한국어의 “유전”이라는 말이 만들어내는 혼란을 짚고 넘어가야 한다. 한국어에서 “유전”은 두 가지 의미를 가진다. 하나는 “부모에게서 물려받는다”는 뜻이고, 다른 하나는 “DNA 서열의 변화”라는 뜻이다. 신생변이는 후자의 의미에서는 유전 변이(genetic variant)이지만, 전자의 의미에서는 유전되지 않는 변이다. 부모에게는 없고 자녀에게만 있으므로, 부모에게서 물려받은 것이 아니다. “유전 변이인데 유전되지 않는다”는 말이 모순처럼 들리지만, 이것은 한국어의 번역 문제이지 과학적 모순이 아니다. 영어에서는 ‘genetic’(DNA와 관련된)과 ‘inherited’(물려받은)를 명확히 구분하는데, 한국어에서는 둘 다 “유전”으로 번역되기 때문에 혼란이 생긴다. 이 책에서 “유전 변이”는 DNA 서열의 변화를 뜻하고, “유전된 변이”는 부모로부터 물려받은 변이를 뜻한다. 신생변이는 유전 변이지만 유전된 변이가 아니다.

신생변이는 부모에게는 없으므로 가족력으로 예측할 수 없고, 모든 인간에게 동등하게 일어날 수 있는 확률적 사건이다. 특정 가족에게만 나타나는 것이 아니라, 누구의 자녀에게든 발생할 수 있다. 그래서 가족 안에서 자폐를 가진 사람이 본인뿐인 심플렉스 가족에서 신생변이가 특히 중요한 역할을 한다.

## 산발적 자폐에서의 첫 번째 발견

이제 본론으로 들어가자. 2007년, 콜드 스프링 하버 연구소의 조너선 세벳(Jonathan Sebat)과 마이클 위글러(Michael Wigler)가 이끈 연구팀은 자폐 유전학에서 전환점이 되는 발견을 보고했다. Sebat et al. (2007) 연구는 자폐 환자와 부모의 유전체를 비교하여, 부모에게는 없지만 자녀에게서 새로 나타난 구조 변이, 즉 신생 구조 변이(de novo CNV)를 찾았다. 이를 위해 고해상도 어레이 비교 유전체 혼성화(array comparative genomic hybridization, aCGH)라는 기술을 사용했는데, 이 기술은 유리 칩 위에 유전체의 각 영역에 해당하는 DNA 조각들을 붙여놓고 환자의 DNA와 참조 DNA를 형광으로 표지하여 함께 칩에 붙인 다음, 형광 신호의 차이로 어떤 영역이 결실되었거나 중복되었는지를 탐지하는 방법이다.

결과는 명확했다. 가족 안에서 자폐를 가진 사람이 한 명뿐인 심플렉스 가족에서 신생 구조 변이의 빈도가 10.2%였다. 자폐가 없는 대조군에서는 1.0%였으니, 열 배 차이이다. 가족 내에 두 명 이상의 자폐 환자가 있는 멀티플렉스 가족에서는 2.6%로, 심플렉스와 대조군의 중간이었다. 이 발견이 의미하는 바는 명확하다. 부모에게 없던 유전 변이가 자녀에게서 새로 발생하는 것이 자페스펙트럼장애의 중요한 원인 중 하나이며, 이 기전은 가족력이 없는 산발적 자폐에서 특히 두드러진다. 멀티플렉스 가족에서 신생변이의 기여가 상대적으로 작은 것은, 이 가족에서는 부모로부터 유전되는 변이가 더 중요한 역할을 하기 때문으로 해석되었다.

## 반복되는 좌위들

세벳의 연구가 신생 구조 변이의 전반적인 기여를 보여주었다면, 이어진 연구들은 유전체의 어떤 위치에서 구조 변이가 반복적으로 발생하는지를 밝혀나갔다. Marshall et al. (2008) 연구는 427명의 자폐 환자에서 16p11.2라는 영역의 결실과 중복이 약 1%의 빈도로 관찰된다는 것을 발견했다. 16p11.2는 인간 염색체 16번의 짧은 팔에 위치한 약 600킬로베이스(60만 글자) 크기의 영역이다. 이 영역의 양쪽에는 서로 매우 비슷한 DNA 서열(분절 중복, segmental duplication)이 자리잡고 있어서, DNA가 복제될 때 이 비슷한 서열 사이에서 잘못된 재조합이 일어나기 쉽다. 책에서 비슷한 문장이 두 군데에 있으면 복사기가 한 문장에서 다른 문장으로 건너뛰면서 그 사이 내용을 빼먹거나 두 번 복사하는 오류를 범하기 쉬운 것과 같은 원리다.

Sanders et al. (2011) 연구는 SSC의 1,124가족을 분석하여 여러 개의 반복 발생 좌위를 확인했다. 특히 주목할 만한 발견은 7q11.23 영역의 중복이었다. 이 영역의 결실은 윌리엄스 증후군(Williams syndrome)을 일으키는 것으로 알려져 있었는데, 윌리엄스 증후군은 자폐와 거의 정반대의 사회적 특성을 보인다. 윌리엄스 증후군을 가진 사람들은 낯선 사람에게도 거리낌 없이 다가가고, 사회적 상호작용에 대한 강한 동기를 보이며, 얼굴 인식 능력이 상대적으로 잘 보존되어 있다. 그런데 같은 영역의 중복, 즉 이 영역의 유전자 복사본이 하나 더 늘어나는 변이는 오히려 자페스펙트럼장애와 연관되어 있었다. 같은 유전자 영역이 결실되면 사회성이 과도해지고, 중복되면 사회성이 감소한다는 이 거울상 현상(mirror phenotype)은 유전자 용량(dosage), 즉 유전자가 만들어내는 단백질의 양이 뇌의 사회적 기능에 직접적인 영향을 미친다는 것을 인상적으로 보여주었다. 단백질이 너무 적어도 문제이고 너무 많아도 문제라는 것이다.

Pinto et al. (2010) 연구는 AGP 코호트의 996명 자폐 환자에서 희귀 구조 변이의 전체적인 부담을 분석하여, 자폐 환자에서 유전자를 포함하는 희귀 구조 변이의 빈도가 대조군보다 1.19배 높다는 것을 보여주었다. 이 연구에서 SHANK2, SYNGAP1, DLGAP2 같은 시냅스 관련 유전자들이 새로운 자폐 위험 유전자로 부상했다. 시냅스(synapse)란 뉴런과 뉴런이 만나 신호를 전달하는 접합부다. 뉴런 A가 뉴런 B에게 신호를 보낼 때, 그 신호는 시냅스라는 아주 좁은 틈을

건너서 전달된다. 이 틈의 수신 측에는 신호를 받아들이는 수용체들이 촘촘하게 모여 있는 구조가 있는데, 이것을 시냅스 후 치밀질(postsynaptic density)이라 부른다. SHANK2는 이 시냅스 후 치밀질에서 뼈대 역할을 하는 단백질을 만드는 유전자로, 수용체들을 적절한 위치에 고정시키고 세포 내부의 신호 전달 경로와 연결하는 역할을 한다. SHANK2가 결실되면 이 뼈대가 무너져서 시냅스의 신호 전달이 교란된다. 이후 Pinto et al. (2014) 연구는 더 큰 코호트(2,446명 환자, 2,640명 대조군)에서 이 결과를 재현하면서, 구조 변이에 의해 교란되는 유전자들이 시냅스 기능, 신경 발달, 크로마틴 리모델링이라는 세 가지 생물학적 경로로 수렴한다는 것을 보여주었다. 이 수렴 현상은 Part 5에서 자세히 다루게 될 핵심 주제다.

캐너가 자폐를 기술했 이후 60년 넘게 그 생물학적 원인이 불분명했던 상황에서, 유전체의 물리적 변화가 자폐와 직접적으로 연관된다는 확고한 증거가 처음으로 제시된 것이다. 하지만 구조 변이는 자폐 유전 변이의 한 종류에 불과했다. 다음 장에서는 유전체 책의 글자 하나하나를 읽어내는 엑솜 시퀀싱이 어떻게 더 작은 규모의 유전 변이들, 특히 단백질에 직접 영향을 미치는 코딩 변이들을 밝혀냈는지를 살펴본다.

## References

- Marshall, C. R., Noor, A., Vincent, J. B., Lionel, A. C., Feuk, L., Skaug, J., ... & Scherer, S. W. (2008). Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. *American Journal of Human Genetics*, 82(2), 477–488. doi:10.1016/j.ajhg.2007.12.009
- Pinto, D., Pagnamenta, A. T., Klei, L., Anney, R., Merico, D., Regan, R., ... & Betancur, C. (2010). Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. *Nature*, 466(7304), 368–372. doi:10.1038/nature09146
- Pinto, D., Delaby, E., Merico, D., Barbosa, M., Merikangas, A., Klei, L., ... & Scherer, S. W. (2014). Convergence of genes and cellular pathways dysregulated in autism spectrum disorders. *American Journal of Human Genetics*, 94(5), 677–694. doi:10.1016/j.ajhg.2014.03.018
- Sanders, S. J., Ercan-Sencicek, A. G., Hus, V., Luo, R., Murtha, M. T., Moreno-De-Luca, D., ... & State, M. W. (2011). Multiple recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11.23 Williams syndrome region, are strongly associated with autism. *Neuron*, 70(5), 863–885. doi:10.1016/j.neuron.2011.05.002
- Sebat, J., Lakshmi, B., Malhotra, D., Troge, J., Lese-Martin, C., Walsh, T., ... & Wigler, M. (2007). Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science*, 316(5823), 445–449. doi:10.1126/science.1138659

## Chapter 11. 엑솜 시퀀싱과 신생 코딩 변이

앞 장에서 구조 변이가 유전체 책의 한 장이 통째로 찢겨거나 두 번 인쇄되는 것이라고 설명했다. 이 장에서 다루는 코딩 변이는 규모가 훨씬 작다. 책의 글자 하나가 바뀌거나, 한두 글자가 빠지거나 끼어드는 수준이다. 글자 하나의 변화가 별것 아닌 것처럼 들릴 수 있지만, 그 한 글자가 단백질의 아미노산을 바꾸거나 단백질 합성을 중단시킨다면 그 영향은 결코 작지 않다.

인간 유전체 30억 글자 중에서 단백질을 만드는 유전자 영역은 약 1.5%에 해당한다. 이 부분을 엑솜(exome)이라 부른다. 엑솜 시퀀싱(whole-exome sequencing, WES)은 이 1.5%만을 집중적으로 읽는 기술이다. 전체 유전체를 읽는 것보다 비용이 낮으면서도 단백질에 직접 영향을 미치는 변이를 효율적으로 찾아낼 수 있다. 왜 1.5%만 읽어도 유용한 걸까? 앞 장에서 유전 변이의 종류를 설명할 때, 코딩 영역 안에서 일어나는 변이가 단백질의 아미노산 서열을 바꾸거나 단백질 합성을 중단시킬 수 있다고 했다. 이런 변이는 그 효과가 무엇인지를 비교적 명확하게 예측할 수 있다. 넌센스 변이라면 단백질이 중간에 잘리고, 읽기 틀 이동 변이라면 단백질이 엉뚱하게 만들어지다 멈춘다. 반면 비코딩 영역의 변이는 그것이 무엇을 하는지 해석하기가 훨씬 어렵다. 그래서 자폐 유전학의 초기 연구들은 해석이 가능한 엑솜에 먼저 집중했고, 이 전략은 대단히 성공적이었다.

## 반수 불충분이라는 개념

엑솜 시퀀싱에서 발견되는 자폐 관련 변이들을 이해하기 위해, 먼저 반수 불충분(haploinsufficiency)이라는 개념을 알아야 한다. 우리는 모든 유전자를 두 복사본씩 가지고 있다. 아버지에게서 하나, 어머니에게서 하나를 물려받았기 때문이다. 많은 유전자의 경우, 한쪽 복사본이 망가져도 나머지 한쪽이 충분한 양의 단백질을 만들어주기 때문에 문제가

없다. 케이크를 만드는 레시피에 설탕 두 컵이 필요한데, 한 컵만 있어도 어느 정도 괜찮은 케이크가 만들어지는 것과 비슷하다.

하지만 일부 유전자는 이렇게 관대하지 않다. 두 복사본이 모두 작동해야 충분한 양의 단백질이 만들어지고, 한쪽이 망가지면 나머지 한쪽만으로는 정상 기능을 유지하기에 단백질이 부족하다. 이런 유전자를 반수 불충분 유전자라 부르고, 이 상태를 반수 불충분이라 한다. 비유를 이어가면, 설탕이 정확히 두 컵이 아니면 케이크의 맛과 질감이 크게 달라지는, 까다로운 레시피에 해당한다. 자폐스펙트럼장애에서 발견되는 위험 유전자들 대부분이 바로 이 반수 불충분 유전자에 속한다. CHD8, SCN2A, ADNP, ARID1B 같은 유전자들에서 한쪽 복사본을 망가뜨리는 기능 상실 신생변이가 발견될 때, 그것이 자폐와 연관되는 이유는 남은 한 복사본만으로는 뇌 발달에 필요한 충분한 양의 단백질이 만들어지지 않기 때문이다.

건강한 사람의 유전체를 분석해보면, 한 사람당 약 100개의 기능 상실 변이를 가지고 있다. 그런데 이 변이들 대부분은 기능이 상실되어도 괜찮은, 즉 한 복사본으로 충분히 작동하는 유전자에 있다. 반수 불충분 유전자에서는 기능 상실 변이가 건강한 사람에서 극히 드물게 관찰된다. 자연 선택(natural selection)이 이런 해로운 변이를 인구에서 제거해왔기 때문이다. 유전학자들은 이 원리를 이용하여, 건강한 대규모 인구에서 기능 상실 변이가 기대치보다 현저히 적은 유전자를 반수 불충분 유전자로 판별한다. 이 판별에 사용되는 지표가 pLI(probability of being loss-of-function intolerant)인데, 0에서 1 사이의 값으로, 1에 가까울수록 그 유전자가 기능 상실에 민감하다는 뜻이다. 자폐 위험 유전자로 확인된 유전자들은 대부분 pLI가 0.9 이상으로 매우 높다.

## 2012년, 네 편의 동시 발표

2012년은 자폐 엑솜 유전학의 원년이라 할 만하다. 그해에 네 개의 독립적인 연구팀이 거의 동시에 SSC 가족들의 엑솜 시퀀싱 결과를 발표했다. 각 연구는 표본 크기와 분석 방법이 조금씩 달랐지만, 결론은 일관되었다. 뇌에서 발현되는 유전자의 기능 상실 신생변이가 자폐 환자에게서 형제에 비해 유의하게 많다는 것이었다.

네 연구 중 하나를 자세히 살펴보자. 238개 SSC 가족의 엑솜을 분석한 연구(Sanders et al. 2012)다. 이 연구 설계의 핵심은 같은 가족 안에서 자폐 환자와 영향받지 않은 형제의 엑솜을 직접 비교하는 것이었다. 형제는 같은 부모로부터 같은 유전적 배경을 물려받았으므로, 환자에게만 있고 형제에게는 없는 신생변이를 찾으면 그것이 자폐에 기여한 변이일 가능성이 높다. 이 연구에서 SCN2A라는 유전자가 처음으로 자폐 위험 유전자로 부상했다. 서로 관련 없는 두 명의 환자에게서 각각 독립적으로 SCN2A의 넌센스 신생변이가 발견된 것이다. 같은 유전자에서 서로 다른 환자에게 반복적으로 신생변이가 나타나는 것은 우연이라고 보기 어렵다. 유전자가 충분히 크다면 우연에 의해서도 변이가 생길 수 있지만, SCN2A에서 관찰된 빈도는 우연의 기대치를 통계적으로 유의하게 초과했다. SCN2A는 뉴런의 나트륨 채널을 만드는 유전자로, 이 채널이 정상적으로 작동하지 않으면 뉴런이 전기 신호를 제대로 발생시키지 못한다. SCN2A는 이후 자폐 유전학에서 가장 많이 연구되는 유전자 중 하나가 되었고, Part 7에서 별도의 장을 할애하여 다룬다.

같은 해에 lossifov et al. (2012) 연구는 343개 SSC 4인 가족 가족을 분석하여, 유전자를 파괴하는 신생변이의 빈도가 자폐 환자에서 형제의 두 배라는 것을 보여주었다. 이 연구의 또 다른 중요한 발견은 변이가 발견된 유전자들의 특성이었다. 파괴된 유전자들이 FMRP(fragile X mental retardation protein)라는 단백질과 상호작용하는 유전자 세트에서 빈번하게 관찰된 것이다. FMRP는 뉴런의 시냅스에서 특정 RNA의 번역을 조절하는 단백질이다. 시냅스에서 신호가 전달되면 그에 반응하여 즉석에서 새로운 단백질이 만들어져야 하는데, FMRP는 이 과정을 미세하게 조율한다. FMRP를 만드는 FMR1 유전자에 변이가 생기면 취약X 증후군이라는, 자폐와 유사한 증상을 보이는 유전 질환이 발생한다. 자폐 환자에서 발견된 신생변이들이 FMRP와 관련된 유전자에 집중되어 있다는 것은, 시냅스에서의 단백질 합성 조절이 자폐의 핵심 기전 중 하나일 수 있음을 시사했다.

O’Roak et al. (2012) 연구는 209개 SSC 가족에서 신생 코딩 변이의 88%가 아버지의 염색체에서 유래한다는 것을 보여주었다. Chapter 5에서 다룬 부성 연령 효과의 직접적인 분자적 증거다. 정자를 만드는 세포는 평생 분열을 반복하면서 DNA 복제 오류를 축적하고, 그 결과 아버지의 나이가 많을수록 자녀에게 전달되는 신생변이의 수가 늘어난다. 또한 이 연구는 신생변이가 발견된 유전자들의 단백질이 베타-카테닌/크로마틴 리모델링이라는 단백질 상호작용 네트워크에 밀집되어 있음을 보여주었다. 크로마틴 리모델링이란, 앞 장에서 설명했듯이 DNA가 히스톤 단백질에 감겨 있는 구조(크로마틴)의 감김 정도를 조절하여 유전자의 발현을 켜고 끄는 과정이다. Neale et al. (2012) 연구는 175개 3인 가족에서 엑솜 전체의 신생변이 비율 자체는 환자와 대조군 사이에 큰 차이가 없지만, 변이가 발견된 유전자들의 단백질-단백질 상호작용 연결성이 유의하게 높다는 것을 보여주었다. 자폐에 관여하는 유전자들이 유전체 전체에 무작위로 흩어져 있는 것이 아니라, 특정 생물학적 네트워크 안에 모여 있다는 초기 증거였다.

## 유전자 발견의 역사 — 33개에서 185개로

2012년의 발견들은 신생 코딩 변이가 자폐의 중요한 원인이라는 원칙을 확립했지만, 개별 유전자를 통계적으로 확정하기에는 표본 크기가 아직 부족했다. 하나의 유전자를 자폐 위험 유전자로 확정하려면, 그 유전자에서 신생변이가 우연히 발생할 확률보다 관찰된 빈도가 유의하게 높아야 한다. 유전자는 크기가 서로 다르고, 큰 유전자는 작은 유전자보다 우연에 의한 변이가 더 많이 발생하므로, 유전자의 크기와 변이에 대한 민감도를 고려한 통계적 보정이 필요하다.

이 문제를 해결한 것이 자폐 시퀀싱 컨소시엄(ASC)의 TADA(Transmission and De novo Association) 프레임워크다. TADA는 한 종류의 증거만 보는 것이 아니라, 신생변이 데이터, 유전되는 변이 데이터, 사례-대조 빈도 비교를 하나의 통계 모형 안에서 통합하여 각 유전자가 자폐 위험 유전자일 확률을 계산한다. 이를 통해 ASC는 단계적으로 위험 유전자 목록을 확장해왔다.

De Rubeis et al. (2014) 연구는 3,871명의 자폐 환자와 9,937명의 대조군을 TADA로 분석하여, 22개의 위험 유전자를 높은 신뢰도로 확인했다. 여기서 신뢰도를 판단하는 기준이 FDR(false discovery rate, 거짓 발견율)이라는 것인데, 쉽게 말하면 “이 유전자가 위험 유전자라고 판정했을 때 그것이 틀릴 확률”을 뜻한다. FDR이 0.05보다 작다는 것은 거짓 판정 확률이 5% 미만이라는 뜻이다. 보다 넓은 기준을 적용하면 107개가 확인되었다. 이 유전자들은 세 가지 생물학적 경로로 수렴했다. 시냅스 형성에 관여하는 유전자(SHANK2, SYNGAP1, NRXN1), 전사 조절에 관여하는 유전자(TBR1, FOXP1, ADNP), 그리고 크로마틴 리모델링에 관여하는 유전자(CHD8, ARID1B, KDM5C)다. 수백 개의 서로 다른 유전자에서 변이가 발견되지만 그 유전자들이 하는 일을 추적해보면 소수의 생물학적 경로로 모인다는 이 수렴 현상은, 이후 자폐 유전학의 가장 중요한 발견 중 하나가 되었다. Part 5에서 이 수렴을 본격적으로 다룬다.

코호트가 커지면서 정량화가 가능해졌다. 2,517개 SSC 4인 가족 가족을 분석한 결과(Iossifov et al. 2014), 기능 상실 신생변이의 43%와 미스센스 신생변이의 13%가 자폐에 기여하며, 이것이 구조 변이와 합쳐지면 심플렉스 자폐의 약 30%, 여성 자폐의 약 45%를 설명한다고 추정했다. 여성 자폐에서 설명 비율이 더 높다는 것은, Chapter 4에서 다룬 여성 보호 효과와 관련이 있다. 여성이 자폐 표현형에 이르려면 남성보다 더 큰 유전적 부담이 필요하므로, 자폐로 진단된 여성은 신생변이처럼 큰 효과의 변이를 가지고 있을 확률이 남성보다 높은 것이다. 이 연구는 또한 전체 자폐 위험 유전자의 수를 약 400개로 추정했다.

이후 Satterstrom et al. (2020) 연구는 35,584명(자폐 환자 11,986명)이라는 최대 규모의 엑솜 분석에서 102개의 위험 유전자를 확인했고, Fu et al. (2022) 연구는 63,237명에서 185개를 보고했다. 현재 전체 자폐 위험 유전자의 수는 약 1,000개로 추정되며, 코호트 규모가 커질수록 더 많은 유전자가 확인될 것으로 예상된다.

여기서 주목할 점이 있다. 최대 규모의 엑솜 분석(Satterstrom et al. 2020)에서 102개의 위험 유전자가 두 그룹으로 나뉜다는 발견이다. 49개 유전자는 지적장애를 포함한 심각한 신경발달 장애에서 더 자주 변이가 관찰되었고, 53개 유전자는 자폐 코호트에서 더 자주 변이가 관찰되었다. 이것은 같은 102개의 위험 유전자 안에서도 임상적 표현형에 따른 구분이 존재함을 의미한다. 자페스펙트럼장애라는 하나의 진단 안에 서로 다른 유전적 하위구조가 있다는 것이고, Chapter 4에서 다룬 이질성 문제가 유전자 수준에서도 확인되는 것이다.

한 가지 중요한 질문이 남아 있었다. 이 유전자들은 대부분 유럽계 인구에서 발견된 것인데, 다른 인종에서도 같은 결과가 나올까? GALA Consortium (2026) 연구는 라틴아메리카 인구 6,977명(자폐 환자 4,717명)을 대상으로 TADA 분석을 수행하여, 35개의 유전체 수준 유의 유전자를 확인했다. 이 중 19개는 유럽계 코호트에서도 유의했다. 신생 기능 상실 변이의 비율과 제한된 유전자에서의 과잉 분포 패턴이 유럽계 코호트와 일치했으며, 유전자 제약(constraint) 지표도 인종 간에 잘 보정되어 있었다. 이 결과의 핵심 결론은 자폐의 유전적 구조가 인종에 따라 달라지지 않는다는 것이다. 희귀 코딩 변이 수준에서 자폐의 생물학은 인종 간 차이 없이 공유되고 있었다.

유전자 발견의 역사는 표본 크기의 역사이기도 하다. 200가족에서는 SCN2A 하나를 겨우 확인할 수 있었지만, 6만 명을 모으니 185개의 유전자가 보이기 시작했다. 하지만 이 유전자들은 모두 단백질을 만드는 코딩 영역에서 발견된 것이다. 다음 장에서는 부모에게서 새로 생긴 것이 아니라, 부모로부터 물려받은 유전 변이의 역할을 살펴본다.

### References

GALA Consortium. (2026). Deleterious coding variation associated with autism is shared across diverse populations. *Nature Genetics*. doi:10.1038/s41591-026-04228-6

De Rubeis, S., He, X., Goldberg, A. P., Poultney, C. S., Samocha, K., Cicek, A. E., ... & Buxbaum, J. D. (2014). Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature*, 515(7526), 209-215. doi:10.1038/nature13772

Fu, J. M., Satterstrom, F. K., Peng, M., Brand, H., Collins, R. L., Dong, S., ... & Talkowski, M. E. (2022). Rare

coding variation provides insight into the genetic architecture and phenotypic context of autism. *Nature Genetics*, 54(9), 1320–1331. doi:10.1038/s41588-022-01104-0

lossifov, I., Ronemus, M., Levy, D., Wang, Z., Hakker, I., Rosenbaum, J., ... & Wigler, M. (2012). De novo gene disruptions in children on the autistic spectrum. *Neuron*, 74(2), 285–299. doi:10.1016/j.neuron.2012.04.009

lossifov, I., O’Roak, B. J., Sanders, S. J., Ronemus, M., Krumm, N., Levy, D., ... & Wigler, M. (2014). The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature*, 515(7526), 216–221. doi:10.1038/nature13908

Neale, B. M., Kou, Y., Liu, L., Ma’ayan, A., Samocha, K. E., Sabo, A., ... & Daly, M. J. (2012). Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders. *Nature*, 485(7397), 242–245. doi:10.1038/nature11011

O’Roak, B. J., Vives, L., Girirajan, S., Karakoc, E., Krumm, N., Coe, B. P., ... & Eichler, E. E. (2012). Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature*, 485(7397), 246–250. doi:10.1038/nature10989

Sanders, S. J., Murtha, M. T., Gupta, A. R., Murdoch, J. D., Raubeson, M. J., Willsey, A. J., ... & State, M. W. (2012). De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature*, 485(7397), 237–241. doi:10.1038/nature10945

Satterstrom, F. K., Kosmicki, J. A., Wang, J., Breen, M. S., De Rubeis, S., An, J.-Y., ... & Buxbaum, J. D. (2020). Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism. *Cell*, 180(3), 568–584. doi:10.1016/j.cell.2019.12.036

## Chapter 12. 유전되는 희귀 변이

앞의 두 장에서 다룬 신생변이는 부모에게 없던 것이 자녀에게서 새로 생긴 변이다. 부모와 자녀의 유전체를 비교하면 찾아낼 수 있고, 그 변이가 자폐에 기여하는 것인지를 판단하기가 비교적 수월하다. 하지만 한 사람이 가진 400~500만 개의 유전 변이 중 신생변이는 60~80개에 불과하다. 나머지 99.98%는 부모에게서 물려받은 유전된 변이(inherited variant)다. 자폐스펙트럼장애의 유전적 위험 중 신생변이가 인구 전체 수준에서 설명하는 비율은 약 2.6%에 불과하다는 Gaugler et al. (2014) 연구의 추정을 떠올려보자. 나머지 위험은 어디에 있는가? 상당 부분은 부모에게서 물려받은 변이에 있다.

유전된 변이를 연구하는 것이 신생변이보다 어려운 이유를 일상적인 상황에 비유해보겠다. 도서관에서 오탈자를 찾는다고 생각해보자. 새로 인쇄된 책에만 있고 원판에는 없는 오탈자는 찾기 쉽다. 원판과 새 책을 나란히 놓고 비교하면 된다. 이것이 신생변이를 찾는 것이다. 하지만 원판에도 이미 있는 오탈자 중에서 어떤 것이 의미 있고 어떤 것이 무해한지를 가려내는 것은 훨씬 어렵다. 모든 사람의 유전체에는 400만 개 이상의 유전 변이가 있고, 그 대부분은 건강에 아무런 영향을 미치지 않는다. 이 무해한 변이들의 바다에서 자폐에 기여하는 변이를 골라내는 것은 건초더미에서 바늘을 찾는 일이다. 게다가 유전된 변이의 개별 효과는 신생변이보다 작은 경우가 많다. 신생변이가 유전자를 완전히 파괴하는 경우가 흔한 반면, 유전된 변이는 유전자의 기능을 약간만 손상시키는 경우가 많기 때문이다. 효과가 큰 유전된 변이는 자연 선택에 의해 인구에서 빠르게 제거되므로, 인구에 남아 있는 유전된 변이는 효과가 작은 것일 가능성이 높다.

## 심플렉스 가족에서의 증거

그럼에도 불구하고, 유전된 희귀 변이가 자폐에 기여한다는 증거는 축적되어왔다. Krumm et al. (2015) 연구는 SSC의 2,270개 4인 가족 가족에서 희귀 유전된 단백질 절단 변이(protein-truncating variant, PTV)의 부담을 분석했다. PTV란 앞 장에서 설명한 기능 상실 변이의 한 종류로, 단백질 합성을 조기에 중단시키는 nonsense 변이나 읽기 틀 이동 변이를 포함한다. 인구에서 드물게 관찰되는(빈도 1% 미만) PTV만을 대상으로, 자폐 환자와 영향받지 않은 형제 사이의 부담을 비교한 결과, 자폐 환자에서 유의하게 많은 희귀 유전된 PTV가 관찰되었다.

특히 이 과잉 부담은 이미 신생변이에 의해 자폐 위험 유전자로 확인된 유전자들에서 가장 강하게 나타났다. 다시 말해, 신생변이와 유전된 변이가 같은 유전자 세트에 수렴하고 있었다. 어떤 유전자가 신생변이에 의해 자폐와 연관된다면, 같은 유전자의 유전된 변이도 자폐에 기여할 수 있다는 것이다. 이것은 논리적으로 자연스럽다. 유전자의 기능이 중요하기 때문에 그 유전자를 파괴하는 변이가 자폐를 일으키는 것이라면, 그 변이가 새로 생긴 것이든 부모에게서 물려받은 것이든

결과는 같을 수 있다. 차이가 있다면, 부모가 그 변이를 가지고도 자폐가 아니었다면 그 변이의 침투도(penetrance), 즉 변이가 있을 때 실제로 표현형이 나타나는 확률이 100%가 아니라는 뜻이 된다.

이 연구에서 또 하나 주목할 발견은 성차였다. 자폐를 가진 여성에게서 유전된 PTV의 부담이 남성보다 유의하게 높았다. Part 1에서 다룬 여성 보호 효과와 일치하는 결과다. 여성이 자폐 표현형에 이르기 위해서는 남성보다 더 큰 유전적 부담이 필요하고, 따라서 자폐로 진단된 여성은 남성보다 더 많은 위험 변이를 가지고 있을 것으로 예측되는데, 실제로 유전된 PTV 부담에서 그 차이가 관찰된 것이다. 또한 어머니로부터의 PTV 전달이 아버지로부터의 전달보다 약간 높은 경향이 있어, 어머니가 자신은 영향받지 않으면서 자녀에게 위험 변이를 전달하는 역할을 할 수 있음을 시사했다. 어머니 자신에게는 여성 보호 효과가 작동하여 자폐가 나타나지 않았지만, 그 변이가 아들에게 전달되면 보호 효과 없이 자폐 표현형으로 이어질 수 있다는 해석이다.

## 멀티플렉스 가족이 보여주는 것

유전되는 변이의 역할을 연구하기에 심플렉스 가족보다 더 적합한 설계가 있다. 한 가족에서 두 명 이상의 자녀가 자폐를 가진 멀티플렉스 가족이다. 여러 자녀가 자폐를 가지고 있다는 것은, 부모가 가진 유전적 위험 요인이 자녀에게 전달되고 있을 가능성을 강하게 시사한다. 모든 자폐 자녀에게 전달되었지만 영향받지 않은 자녀에게는 전달되지 않은 변이를 찾으면, 그것이 자폐에 기여하는 유전된 변이의 후보가 된다.

Ruzzo et al. (2019) 연구는 AGRE 코호트에서 493개 멀티플렉스 가족(2,308명)의 전장 유전체 시퀀싱을 수행하여, 69개의 자폐 위험 유전자를 확인했다. 이 중 16개는 이전에 보고되지 않은 새로운 유전자였고, 대부분 희귀 유전된 변이에 의해 지지되었다. 심플렉스 코호트에서는 발견할 수 없었던 유전자들이 멀티플렉스 코호트에서 비로소 드러난 것이다. 코호트의 설계가 발견의 범위를 결정한다는 원칙이 여기서 다시 확인된다.

흥미로운 것은 유전된 위험 변이와 신생변이가 관여하는 생물학적 경로가 부분적으로 달랐다는 점이다. 앞 장에서 신생변이가 크로마틴 리모델링 경로에서 가장 강한 신호를 보였다면, 유전된 변이는 세포골격 조직과 이온 수송 경로에서 더 두드러졌다. 그러나 두 종류의 변이가 영향을 미치는 유전자들을 단백질-단백질 상호작용 네트워크 위에 놓아보면, 같은 네트워크 안에 위치하고 있었다. 비유하자면, 신생변이는 건물의 전기 시스템을 공격하고 유전된 변이는 배관 시스템을 공격하지만, 둘 다 같은 건물의 기능을 교란하는 것이다. 이 연구는 또한 NR3C2라는 유전자의 프로모터 결실이 여러 가족에서 반복적으로 관찰되는 것을 발견하고, 제브라피시(zebrafish) 모델에서 이 유전자의 기능 상실이 수면 패턴과 사회적 행동을 교란한다는 것을 확인했다. 프로모터란 유전자 바로 앞에 위치하여 유전자의 발현을 시작시키는 스위치 역할을 하는 영역인데, 이 스위치가 결실되면 유전자 자체는 멀쩡하지만 켜지지 않게 된다. 유전자가 고장난 것이 아니라 전원 버튼이 없어진 셈이다.

가장 큰 규모의 통합 분석인 Zhou et al. (2022) 연구는 42,607명의 자폐 환자를 포함한 데이터에서, 유전된 기능 상실 변이가 환자에게 유의하게 더 많이 전달된다는 것을 보여주었다. 그런데 흥미로운 비대칭이 드러났다. 이미 알려진 자폐/신경발달장애 유전자가 신생변이 부담의 약 2/3를 설명하는 반면, 유전된 변이의 과잉 전달 신호는 약 20%만 설명했다. 나머지 80%는 아직 발견되지 않은 유전된 위험 유전자에서 오는 것이라는 뜻이다. 이 연구에서 NAV3가 유전된 기능 상실 변이를 통해 확인된 새로운 자폐 위험 유전자로 보고되었는데, 상대 위험도가 약 4배로 중간 수준의 효과를 가졌다. 유전된 위험 유전자의 변이를 가진 사람들은 신생변이 유전자의 변이를 가진 사람들보다 인지 장애가 덜한 경향을 보였다. 이것은 유전된 변이가 신생변이보다 효과가 작고, 따라서 표현형이 덜 심각할 수 있다는 예측과 일치한다.

유전되는 희귀 변이의 기여를 이해하는 것은 자폐의 유전적 구조를 완성하는 데 필수적이다. 신생변이가 심플렉스 자폐의 약 10~30%를 설명한다면, 유전된 희귀 변이는 특히 멀티플렉스 가족에서 추가적인 위험을 설명한다. 하지만 이 두 종류의 희귀 변이를 합쳐도 자폐의 유전적 위험 전체를 설명하지는 못한다. 나머지는 인구에서 흔하게 관찰되는 일반 변이의 합산에 있으며, 다음 장에서 이 양적유전 구조를 살펴본다.

## References

- Gaugler, T., Klei, L., Sanders, S. J., Bodea, C. A., Goldberg, A. P., Lee, A. B., ... & Buxbaum, J. D. (2014). Most genetic risk for autism resides with common variation. *Nature Genetics*, 46(8), 881–885. doi:10.1038/ng.3039
- Krumm, N., Turner, T. N., Baker, C., Vives, L., Mohajeri, K., Witherspoon, K., ... & Eichler, E. E. (2015). Excess of rare, inherited truncating mutations in autism. *Nature Genetics*, 47(6), 582–588. doi:10.1038/ng.3303
- Ruzzo, E. K., Pérez-Cano, L., Jung, J.-Y., Wang, L., Kashef-Haghighi, D., Hartl, C., ... & Wall, D. P.

(2019). Inherited and de novo genetic risk for autism impacts shared networks. *Cell*, 178(4), 850–866. doi:10.1016/j.cell.2019.07.015

Zhou, X., Feliciano, P., Shu, C., et al. (2022). Integrating de novo and inherited variants in 42,607 autism cases identifies mutations in new moderate-risk genes. *Nature Genetics*, 54(9), 1305–1319. doi:10.1038/s41588-022-01148-2

## Chapter 13. 일반 변이와 양적유전 구조

자폐 유전학에서 가장 직관적으로 이해하기 어려운 개념 중 하나를 다루어야 할 때가 왔다. 자폐스펙트럼장애의 유전적 위험 중 가장 큰 비중을 차지하는 것은 극적인 효과를 가진 희귀 변이가 아니라, 인구에서 흔하게 관찰되며 개별적으로는 거의 효과가 없는 수천 개의 일반 변이(common variant)의 합산이라는 것이다.

이 개념을 이해하기 위해 키를 생각해보자. 한 사람의 키가 180cm인 이유를 단 하나의 “키 유전자”로 설명할 수 있을까? 그렇지 않다. 인간의 키에 영향을 미치는 유전적 요인은 수천 개에 달하며, 각각은 키를 1mm 정도 높이거나 낮추는 아주 작은 효과를 가진다. 어떤 사람이 유난히 키가 큰 이유는, 이 수천 개의 작은 효과 중에서 키를 높이는 방향으로 작용하는 변이가 우연히 많이 모여 있기 때문이다. 이렇게 하나의 특성이 많은 수의 유전 변이에 의해 결정되는 구조를 양적유전(polygenic) 구조라 부른다. ‘다유전자’라는 번역어를 흔히 쓰기도 하지만, 이 말은 유전자가 여러 개라는 뜻으로 오해를 불러일으킨다. 실제로는 유전자가 아니라 유전 변이가 여러 개 관여하는 것이므로, 양적유전이 더 정확한 표현이다.

자폐스펙트럼장애의 유전적 구조도 키와 비슷하다. Gaugler et al. (2014) 연구는 이 사실을 가장 명확하게 보여준 연구다. 스웨덴의 160만 가족 이상의 역학 데이터와 유전체 데이터를 결합하여, 자폐의 좁은 의미의 유전율(narrow-sense heritability), 즉 유전에 의해 설명되는 자폐 위험의 비율을 약 54%로 추정했다. 유전율이 54%라는 것은, 자폐가 발생할 위험의 절반 이상이 유전적 요인에 의해 결정된다는 뜻이다. 그리고 이 유전율 중 일반 변이에 의한 부분을 따로 추정했더니 약 49%였다. 전체 유전율 54%와 일반 변이에 의한 유전율 49%의 차이가 5%에 불과하다는 것은, 유전에 의한 자폐 위험의 거의 전부가 인구에서 흔한 일반 변이에 의해 설명된다는 의미다.

이것은 개인 수준의 경험과 인구 수준의 통계를 구분하는 것이 왜 중요한지를 보여준다. CHD8 유전자에 기능 상실 변이를 가진 한 사람에게는, 그 변이가 자폐의 주된 원인이다. 하지만 인구 전체를 놓고 보면 CHD8 변이를 가진 사람은 극소수이므로, 인구 수준에서 자폐 위험을 설명하는 비율은 작다. 반면 일반 변이 하나하나의 개인 수준에서 거의 눈에 띄지 않을 만큼 작은 효과를 가지지만, 인구에서 흔하기 때문에 전체적으로 합산하면 가장 큰 위험 요인이 된다. 희귀 변이와 일반 변이는 자폐라는 같은 결과에 기여하지만, 서로 다른 해상도에서 작동하고 있는 것이다.

## GWAS가 보여준 것

일반 변이와 자폐의 연관을 찾기 위한 표준적인 방법은 유전체 전체 연관 분석(genome-wide association study, GWAS)이다. GWAS는 수만 명의 환자와 대조군에서 수백만 개의 일반 유전 변이의 빈도를 하나하나 비교하여, 환자에서 유의하게 더 흔한 변이를 찾는다. 원리는 간단하다. 특정 위치의 유전 변이가 자폐 환자에서 60%의 빈도로 관찰되고 대조군에서 50%라면, 이 차이가 통계적으로 유의한지를 검증한다. 문제는 유전체 전체에서 수백만 개의 위치를 동시에 검증하므로, 우연에 의한 거짓 양성(false positive)을 걸러내기 위해 매우 엄격한 유의 수준(통상  $p < 5 \times 10^{-8}$ )을 적용해야 한다는 점이다. 이 기준을 통과하려면 매우 큰 표본 크기가 필요하다.

자폐 GWAS의 역사는 그래서 초기에는 좌절의 역사이기도 했다. Anney et al. (2012) 연구는 개별 일반 변이가 자폐 위험에 미치는 효과가 매우 작다는 것을 확인하면서, 수만 명 이상의 코호트가 필요함을 시사했다. 조현병에서도 비슷한 과정이 있었다. 초기 GWAS는 변이가 유의한 좌위를 찾지 못했지만, 2014년에 약 3만 7천 명의 환자를 모은 대규모 연구가 108개의 위험 좌위를 발견하면서 전환점이 왔다.

자폐에서도 규모의 전환이 왔다. Grove et al. (2019) 연구는 18,381명의 자폐 환자와 27,969명의 대조군을 메타분석하여, 최초로 5개의 유전체 수준 유의 좌위를 확인했다. 일반 변이에 의한 유전율은 약 11%로 추정되었다. 앞서 Gaugler 연구가 일반 변이에 의한 유전율을 49%로 추정할 것과 이 11%는 모순처럼 보일 수 있는데, 둘 다 맞다. 49%는 일반 변이 전체가 합쳐서 설명하는 유전율이고, 11%는 현재 GWAS로 포착 가능한 일반 변이만으로 설명되는 부분이다. 아직 발견되지 않은 일반 변이의 효과가 나머지를 채울 것으로 기대된다.

또한 이 연구는 자폐가 다른 정신 질환 및 인지적 특성과 유전적 상관(genetic correlation)을 보인다는 것을 확인했다. 유전적 상관이란 두 특성에 기여하는 유전 변이가 부분적으로 겹친다는 의미다. 자폐는 조현병, ADHD와 유전적 상관을 보였고, 교육 수준(educational attainment)과도 연관이 있었다. 이것은 자폐의 유전적 위험에 기여하는 일반 변이 중

일부가 다른 정신 질환의 위험에도 기여하고, 인지 능력과도 관련된다는 의미다. 이 교차 질환 유전적 상관은 Part 4에서 더 자세히 다룬다.

## 일반 변이와 희귀 변이는 함께 작용한다

자폐의 유전적 구조를 이해하는 핵심 중 하나는 일반 변이와 희귀 변이가 서로 배타적이지 아니라 함께 작용한다는 것이다. Weiner et al. (2017) 연구는 양적유전 전달 불균형 검정(polygenic transmission disequilibrium test, pTDT)이라는 방법을 개발하여 이 점을 직접 보여주었다. 이 방법이 하는 것은 이렇다. 먼저 GWAS에서 확인된 수천 개의 일반 변이 각각에 그 효과 크기를 가중치로 곱하여 합산한 점수, 즉 양적유전 위험 점수(polygenic risk score, PRS)를 계산한다. 이 점수는 한 사람의 자폐 유전적 위험을 하나의 숫자로 요약한 것이라고 생각할 수 있다. 그런 다음, 이 점수가 부모에서 자녀로 전달될 때 자폐를 가진 자녀에게 더 높은 점수가 전달되는지를 검정한다.

6,454개 자폐 가족에 이 방법을 적용한 결과, 자폐 환자에게 자폐, 조현병, 교육 수준의 양적유전 위험 점수가 유의하게 더 많이 전달되고 있었다. 가장 중요한 발견은, 이 과잉 전달이 신생변이를 가진 환자에서도 관찰된다는 것이었다. CHD8 같은 유전자에 강한 효과의 신생변이를 가지고 있는 환자조차도, 일반 변이에 의한 양적유전 위험이 추가로 작용하고 있었다. 이것은 자폐의 유전적 위험이 단일 요인에 의한 것이 아니라, 여러 종류의 유전 변이가 층층이 쌓이는 구조라는 것을 의미한다. 큰 효과의 희귀 변이가 있더라도 그 위에 일반 변이의 양적유전 위험이 더해져야 비로소 자폐 표현형이 나타나는 경우가 있을 수 있다는 것이다. 역으로, 같은 신생변이를 가지고도 양적유전 위험이 낮은 사람에게서는 자폐가 나타나지 않을 수 있다. 이것이 같은 유전 변이를 가져도 표현형이 다른 불완전 침투도(incomplete penetrance) 현상의 한 가지 설명이 된다.

여기서 양적유전 구조가 흔히 유발하는 오해 하나를 짚고 넘어가야 한다. “자폐의 유전적 위험이 부모에게서 자녀로 전달된다”는 사실은, “자폐 위험이 높은 부모의 자녀는 반드시 자폐 위험이 높다”는 뜻이 아니다. 양적유전에서 형질에 기여하는 유전 변이는 수백만 개에 달하며, 부모가 자녀에게 전달하는 것은 이 수백만 개 중 무작위로 선택된 절반이다. 게다가 생식세포가 만들어질 때 염색체에서 재조합이 일어나, 고스톱 판을 섞듯 유전 변이들의 조합이 뒤섞인다. 그 결과, 키가 큰 부모의 자녀가 반드시 키가 큰 것이 아니듯, 자폐의 양적유전 위험이 높은 부모의 자녀가 반드시 높은 위험을 물려받는 것이 아니다. 전달되는 유전 변이의 조합은 사실상 무작위에 가깝다.

이 점을 오해하면 위험한 결론에 도달할 수 있다. “똑똑한 사람들끼리 결혼하면 똑똑한 아이가 태어난다”거나 “특정 집안은 유전적으로 우월하다”는 식의 해석은 우생학의 근거가 되어왔다. 하지만 양적유전의 수학적 구조는 이런 해석을 지지하지 않는다. 수백만 개의 유전 변이가 무작위로 전달되는 상황에서, 어떤 개인의 유전적 구성을 부모의 유전적 구성으로부터 정확히 예측하는 것은 불가능하다. 양적유전이 우리에게 말해주는 것은 “모든 사람은 형질의 어느 분포에 위치할 확률을 가진다”는 것이지, “어떤 사람의 유전적 배경 때문에 그 사람과 집안은 늘 그럴 것이다”가 아니다.

## 양적유전이 우리에게 말해주는 것

양적유전 구조를 이해하는 것이 실제로 우리에게 어떤 의미를 가지는지를 물어야 할 때가 되었다. 이 질문은 단순히 학술적인 것이 아니라, 자폐를 가진 사람들과 가족들이 직면하는 현실적 질문이기도 하다.

만약 자폐가 소수의 유전 변이에 의해서만 발생하는 형질이라면, 그것은 특정 소수의 사람들에게만 나타나는 특수한 상태일 것이다. 하지만 양적유전 구조는 정반대의 그림을 보여준다. 자폐의 위험에 기여하는 일반 유전 변이는 수천 개에 달하며, 이 변이들은 인구의 모든 사람이 가지고 있다. 진화의 과정에서 인류가 오랜 시간에 걸쳐 누적해온 변이들이다. 자폐뿐 아니라 키, 혈압, 인지 능력, 성격 특성 등 우리가 관찰하는 거의 모든 인간의 형질이 이런 구조를 가진다. 어떤 사람이든 자녀를 낳았을 때 그 자녀가 자폐를 가질 생물학적 확률은 존재한다. 특정 가족이나 집단에 국한된 위험이 아니라, 인간이라는 종의 유전적 구조에 내재된 확률이다.

이것이 의미하는 바는 분명하다. 양적유전 구조를 이해하는 것은 자폐를 낙인이나 가름의 도구로 사용하는 것과 정반대 방향으로 이어져야 한다. 자폐로 진단받은 사람들이 우리 사회에 언제나 존재할 수 있다는 것, 그것이 특정 누군가의 잘못이나 특정 가족의 유전적 결함이 아니라 인간 유전체의 구조적 특성이라는 것을 유전학이 보여주고 있기 때문이다. 양적유전 연구가 가져야 할 방향은 개인을 선별하거나 위험을 예측하여 분류하는 것이 아니라, 자폐를 가진 사람들에게 직접적인 도움을 제공하는 데 있다. 같은 자폐 진단 안에서도 양적유전 배경이 다르면 동반 질환의 양상이 달라지고, 약물 반응이 달라지며, 필요한 지원의 종류가 달라질 수 있다. 양적유전 연구는 이 다양성을 이해하고, 각 개인에게 맞는 생애주기별 지원을 설계하는 데 기여할 수 있다. Part 7에서 다루는 바이오마커 기반 치료 총화가 바로 이 방향의 연구다.

현재 양적유전 위험 점수(PRS)는 개인 수준에서 자폐를 예측하기에는 정확도가 턱없이 부족하다. 이것은 한계이기도 하지만, 동시에 PRS가 개인을 낙인찍는 도구로 오용되기 어렵다는 뜻이기도 하다. PRS의 진정한 가치는 개인 예측이 아니라 인구 수준에서 자폐의 생물학을 이해하는 데 있으며, 그 이해가 궁극적으로 자폐를 가진 사람들의 삶을 개선하는 연구로 이어지는 것이 이 분야의 목표다.

이 장에서 다룬 일반 변이의 양적유전 구조는 자폐의 유전적 그림에서 가장 큰 영역을 차지하면서도 가장 해상도가 낮은 부분이다. 개별 일반 변이의 효과가 너무 작아서 어떤 특정 변이가 어떤 생물학적 경로를 통해 뇌에 영향을 미치는지를 추적하기가 극히 어렵기 때문이다. 더 큰 코호트와 더 정교한 분석 방법이 이 해상도를 높여갈 것으로 기대된다. 다음 장에서는 엑솜을 넘어 유전체 전체를 읽는 전장 유전체 시퀀싱이 자폐 유전학에 어떤 새로운 시야를 열어주었는지를 살펴본다.

## References

- Anney, R., Klei, L., Pinto, D., Almeida, J., Bacchelli, E., Baird, G., ... & Devlin, B. (2012). Individual common variants exert weak effects on the risk for autism spectrum disorders. *Human Molecular Genetics*, 21(21), 4781–4792. doi:10.1093/hmg/dds301
- Gaugler, T., Klei, L., Sanders, S. J., Bodea, C. A., Goldberg, A. P., Lee, A. B., ... & Buxbaum, J. D. (2014). Most genetic risk for autism resides with common variation. *Nature Genetics*, 46(8), 881–885. doi:10.1038/ng.3039
- Grove, J., Ripke, S., Als, T. D., Mattheisen, M., Walters, R. K., Won, H., ... & Børglum, A. D. (2019). Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nature Genetics*, 51(3), 431–444. doi:10.1038/s41588-019-0344-8
- Weiner, D. J., Wigdor, E. M., Ripke, S., Walters, R. K., Kosmicki, J. A., Grove, J., ... & Robinson, E. B. (2017). Polygenic transmission disequilibrium confirms that common and rare variation act additively to create risk for autism spectrum disorders. *Nature Genetics*, 49(7), 978–985. doi:10.1038/ng.3863

## Chapter 14. 전장 유전체 시퀀싱이 바꾼 것

지금까지 다룬 연구들 대부분은 엑솜 시퀀싱에 기반한 것이었다. 엑솜 시퀀싱은 유전체의 약 1.5%에 해당하는 단백질 코딩 영역만을 읽는 기술이다. 비용 대비 효율이 좋고, 변이의 효과를 해석하기 쉬운 영역을 집중적으로 분석할 수 있다는 장점이 있었다. 하지만 1.5%만 읽는다는 것은 나머지 98.5%를 건너뛴다는 뜻이기도 하다. 건너뛴 98.5% 안에도 중요한 정보가 들어 있다.

비코딩 영역에는 유전자의 발현을 조절하는 다양한 스위치들이 존재한다. 프로모터(promoter)는 유전자 바로 앞에 위치하여 유전자의 발현을 시작시키는 스위치다. 자동차에 비유하면 시동 버튼에 해당한다. 인핸서(enhancer)는 유전자에서 멀리 떨어져 있으면서도 유전자의 발현을 강화하는 원격 조절 장치로, 자동차의 가속 페달과 비슷하다. 이 조절 장치들에 변이가 생기면 유전자 자체는 멀쩡하지만 그 유전자가 언제, 어디서, 얼마나 발현할지가 달라질 수 있다. 또한 구조 변이 중 일부는 엑솜 시퀀싱의 포착 범위 밖에 있어서 탐지되지 않고, 반복 서열의 확장도 엑솜 기술로는 측정하기 어렵다. 전장 유전체 시퀀싱(whole-genome sequencing, WGS)은 이 모든 것을 포함하여 유전체 전체를 처음부터 끝까지 읽는다.

전장 유전체 시퀀싱이 대규모 코호트에 적용될 수 있게 된 것은 비용의 하락 덕분이었다. 2003년에 인간 유전체 프로젝트가 완료되었을 때 한 사람의 유전체를 읽는 데 약 27억 달러가 들었다. 그것이 2010년대 중반에는 수천 달러, 2020년대에는 1,000달러 이하로 떨어졌다. 가격이 백만 분의 일 이하로 떨어진 셈이다. 이 비용 하락이 수천 명 규모의 전장 유전체 시퀀싱을 현실적으로 가능하게 만들었고, 자폐 유전학의 연구 범위를 엑솜에서 전체 유전체로 확장하는 기술적 전제 조건이었다.

## MSSNG의 전체 그림

전장 유전체 시퀀싱이 자폐에 대해 보여준 가장 포괄적인 그림은 Trost et al. (2022) 연구에서 나왔다. MSSNG 코호트의 11,312명(자폐 환자 5,100명 포함)에 대한 분석 결과, 엑솜에서는 보이지 않던 변이 유형들의 기여가 정량화되었다. 진단적 변이, 즉 자폐의 원인으로 지목할 수 있는 변이들의 유형별 분포는 이렇다. 서열 수준의 변이(한 글자 변경이나 작은 삽입결실)가 52%, 구조 변이(큰 규모의 결실, 중복, 역위)가 46%, 미토콘드리아 변이가 2%를 차지했다. 미토콘드리아란

세포 안에서 에너지를 생산하는 소기관인데, 자체적인 작은 유전체를 가지고 있으며 이 유전체의 변이도 자폐에 기여할 수 있다는 것이 확인된 것이다.

여기서 주목해야 할 숫자가 있다. 전체 진단 수율(diagnostic yield)이 14.1%라는 것이다. 이것은 가장 포괄적인 시퀀싱 기술을 동원하더라도 약 86%의 자폐 환자에서는 명확한 단일 유전적 원인을 지목할 수 없다는 뜻이다. 이 86%가 유전적 원인이 없다는 의미가 아니다. 이 사례들 대부분은 앞 장에서 다룬 양적유전 구조, 즉 수천 개의 일반 변이가 합산된 효과에 의한 것으로 추정된다. 하지만 비코딩 영역의 희귀 변이, 아직 해석이 되지 않은 복잡한 구조 변이, 유전 변이들 간의 상호작용도 기여하고 있을 가능성이 있다. 상호작용(epistasis)이란 유전 변이 A와 유전 변이 B가 각각은 큰 효과가 없지만 둘이 함께 있으면 표현형에 영향을 미치는 현상을 말한다.

엑솜 시퀀싱과 전장 유전체 시퀀싱이 자폐 유전학에 기여한 바를 요약하면 이렇다. 엑솜은 단백질을 만드는 유전자 영역에서의 변이를 높은 효율로 찾아냈고, 102개에서 185개로 확장된 자폐 위험 유전자 목록과 세 가지 경로의 수렴이라는 핵심 발견이 여기서 나왔다. 전장 유전체 시퀀싱은 세 가지를 추가했다. 첫째, 구조 변이의 기여가 서열 변이에 맞먹는 규모라는 정량적 추정이다. 둘째, 비코딩 영역에서의 변이가 자폐에 기여한다는 초기 증거다. 셋째, 반복 서열 확장이라는 새로운 변이 유형의 발견이다. 다음 두 장에서 비코딩 변이와 반복 서열을 각각 다룬다.

## References

Sanders, S. J., Neale, B. M., Huang, H., Werling, D. M., An, J.-Y., Dong, S., ... & Buxbaum, J. D. (2017). Whole genome sequencing in psychiatric disorders: The WGSPD consortium. *Nature Neuroscience*, 20(12), 1661–1668. doi:10.1038/nn.4602

Trost, B., Thiruvahindrapuram, B., Chan, A. J. S., Engchuan, W., Higginbotham, E. J., Howe, J. L., ... & Scherer, S. W. (2022). Genomic architecture of autism from comprehensive whole-genome sequence annotation. *Cell*, 185(23), 4409–4427. doi:10.1016/j.cell.2022.10.009

## Chapter 15. 비코딩 유전 변이

유전체를 다시 한번 책에 비유해보자. 이 책에는 약 2만 개의 유전자가 들어 있는데, 이것은 전체 책 분량의 약 1.5%에 해당한다. 나머지 98.5%는 무엇인가? 한때 이 영역은 “정크 DNA(junk DNA)”라고 불렸다. 단백질을 만들지 않으니 쓸모없는 부분이라는 뜻이었다. 그러나 이 이름은 심각하게 틀렸다. 비코딩 영역에는 유전자의 발현을 조절하는 온갖 종류의 스위치와 조절판이 들어 있다. 프로모터(promoter)는 유전자 바로 앞에 위치한 시작 스위치로, 이 스위치가 켜져야 유전자가 읽히기 시작한다. 인핸서(enhancer)는 유전자에서 멀리 떨어져 있으면서도 유전자의 발현을 강화하는 원격 조절 장치다. 전사인자 결합 부위(transcription factor binding site)는 특정 단백질이 DNA에 달라붙어 유전자 발현을 조절하는 접착 지점이다. 이 조절 장치들이 없으면, 유전자는 있어도 언제, 어디서, 얼마나 발현할지를 결정할 수 없다. 뇌에서 한 유전자가 태아기에는 켜져 있다가 성인기에는 꺼지거나, 뉴런에서는 높게 발현되지만 글리아세포에서는 침묵하는 것, 이 모든 시공간적 조절이 비코딩 영역에 담긴 정보에 의해 이루어진다.

만약 자폐스펙트럼장애에 기여하는 유전 변이가 단백질 코딩 영역에만 있다면, 엑솜 시퀀싱만으로 충분할 것이다. 하지만 유전체의 98.5%를 차지하는 비코딩 영역에서 발생한 변이가 유전자 조절을 교란함으로써 자폐에 기여할 수 있다면, 엑솜 시퀀싱은 이야기의 절반만 읽고 있는 셈이다. 비코딩 유전 변이가 자폐에 기여하는지를 밝히는 것은 자폐 유전학의 가장 활발한 연구 전선 중 하나다.

## 프로모터에서 시작된 첫 번째 신호

비코딩 영역에서 자폐와 연관된 최초의 유전체 수준 증거는 프로모터에서 나왔다. An et al. (2018) 연구는 SSC의 1,902개 4인 가족 가족에 대한 전장 유전체 시퀀싱 데이터에서, 비코딩 신생변이가 자폐에 기여하는지를 체계적으로 검증했다. 이 연구가 도입한 분석 틀은 범주 전체 연관 분석(category-wide association study, CWAS)이라는 것이다. CWAS의 아이디어를 비유하면 이렇다. 비코딩 영역은 너무 넓어서 한꺼번에 분석할 수 없으므로, 유전체를 다양한 기준(위치, 진화적 보존 정도, 조절 요소 유형 등)으로 잘게 쪼개어 55,143개의 범주를 만든다. 그런 다음 각 범주에서 자폐 환자의 신생변이가 형제에 비해 과잉인지를 하나하나 비교한다. 도서관의 모든 책장을 뒤져 오탈자가 특별히 많은 구역을 찾는 것과 비슷하다. 이 연구의 핵심 결과는 프로모터 영역, 특히 전사 시작 부위(TSS)에서 750~2,000 염기쌍 앞에 위치한 원위 프로모터(distal promoter)에서의 신생변이가 자폐 위험에 유의하게 기여한다는 것이었다. 이 프로모터 영역의 신생변이만으로 자폐 위험의 약 11%가 설명되었고, 이는 코딩 영역의 신생변이가 설명하는 비율에 맞먹는 수치였다.

이 발견을 이해하는 방법은 이렇다. 코딩 영역의 변이가 단백질의 설계도 자체를 손상시키는 것이라면, 프로모터의 변이는 그 설계도를 언제 꺼내 읽을지를 결정하는 일정표를 바꾸는 것에 해당한다. 단백질 자체는 정상이지만, 그것이 만들어지는 시구나 양이 달라진다. 태아기 뇌 발달에서 특정 유전자가 특정 시점에 켜져야 하는데, 프로모터 변이로 인해 그 시점이 바뀌거나 발현량이 달라지면, 정상적인 발달 프로그램이 교란될 수 있다.

그러나 비코딩 변이 연구는 코딩 변이 연구보다 통계적으로 훨씬 어렵다. Werling et al. (2018) 연구는 519개 SSC 가족에서 같은 CWAS 프레임워크를 적용했지만, 다중 검정 보정 후에 유의한 비코딩 범주를 찾지 못했다. 다중 검정 보정이란 수만 개의 범주를 동시에 검정할 때 우연에 의한 거짓 양성을 걸러내기 위한 통계적 절차다. 한 번만 검정하면 우연의 결과일 확률이 낮지만, 5만 번을 검정하면 그중 일부는 우연만으로도 유의하게 나올 수 있다. 이 우연의 효과를 보정하려면 각 개별 검정에 더 엄격한 기준을 적용해야 한다. 비코딩 범주에서 유의한 결과가 나오지 않은 것은 비코딩 변이가 존재하지 않기 때문이 아니라, 표본 크기가 부족했기 때문이었다. 비코딩 변이의 개별 효과가 코딩 변이보다 작고, 비코딩 영역이 코딩 영역보다 훨씬 넓기 때문에 검정해야 할 범주의 수가 많아 보정의 부담이 크며, 따라서 같은 검정력을 확보하기 위해 더 많은 표본이 필요하다. 519가족에서 보이지 않던 것이 1,902가족에서 보인 것은, 표본 크기의 증가가 검정력의 증가로 직결된다는 유전학의 기본 원리를 보여주는 사례다.

### 3차원 크로마틴과 비코딩 변이

비코딩 변이를 해석할 때 가장 어려운 문제는, 그 변이가 어떤 유전자에 영향을 미치는지를 알기 어렵다는 것이다. 코딩 변이는 어떤 유전자 안에 있는지가 분명하다. 하지만 비코딩 변이, 특히 인핸서에 있는 변이는 반드시 가장 가까운 유전자를 조절하는 것이 아니다. 인핸서는 유전체의 선형 지도 위에서는 유전자로부터 수십만 글자나 떨어져 있을 수 있다. 그런데 DNA는 세포핵 안에서 단순히 일직선으로 뻗어 있지 않다. 마치 긴 실이 복잡하게 뭉쳐 있는 것처럼, DNA는 세포핵 안에서 접히고 고리를 만들며 3차원 구조를 형성한다. 그 결과, 선형 지도에서는 멀리 떨어진 인핸서와 프로모터가 3차원 공간에서는 바로 옆에 위치하여 물리적으로 접촉할 수 있다. 긴 전화선이 엉켜 있을 때, 선의 양 끝이 실제로는 바로 옆에 닿아 있을 수 있는 것과 같다. 이 3차원 접촉 정보를 활용하여 비코딩 변이를 해석한 것이 Kim et al. (2022) 연구다.

이 연구는 한국 K-ARC 코호트의 242개 심플렉스 가족에서 전장 유전체 시퀀싱을 수행하고, Hi-C 데이터(DNA의 3차원 접촉을 측정하는 기술)를 통합하여 비코딩 신생변이가 크로마틴 상호작용을 통해 어떤 유전자에 영향을 미치는지를 추적했다. 비유하자면, 편지(비코딩 변이)가 발신인(인핸서)에게서 수신인(유전자)에게 전달되는 경로를 추적한 것이다. 이 연구는 크로마틴 상호작용을 교란하는 비코딩 신생변이가 자폐 환자에서 유의하게 과잉이라는 것을 보여주었고, 특히 IQ가 낮은 환자에서 효과가 강했다. 이 결과는 SSC와 MSSNG에서 독립적으로 재현되었고, 환자 유래 유도만능줄기세포에서 기능적으로 검증되었다.

이후 Kim et al. (2024) 연구는 CWAS-Plus라는 개선된 분석 도구를 개발하여, 기존 CWAS보다 50배 빠른 속도로 비코딩 변이의 범주별 연관을 검정할 수 있게 했다. 단일 핵 ATAC-seq(single-nucleus ATAC-seq) 데이터를 통합하여 세포 유형 특이적 크로마틴 접근성 정보를 활용한 것이 핵심 혁신이었다. 비코딩 변이가 모든 세포에서 같은 효과를 가지는 것이 아니라, 특정 세포 유형에서 열려 있는(접근 가능한) 크로마틴 영역에서만 효과를 발휘한다는 것을 반영한 것이다. 이 도구를 7,280명의 자폐 표본에 적용한 결과, 전사인자 결합 부위에서의 자폐 신호와 미세아교세포에서 특이적인 알츠하이머 신호가 발견되었다.

비코딩 유전 변이 연구는 아직 초기 단계에 있다. 코딩 영역에서 185개의 위험 유전자가 확인된 것에 비하면, 비코딩 영역에서의 발견은 아직 개별 유전자 수준이 아니라 범주 수준(프로모터, 전사인자 결합 부위)에 머물러 있다. 하지만 유전체의 98.5%가 비코딩이라는 사실, 그리고 GWAS에서 발견되는 위험 좌위의 대부분이 비코딩 영역에 위치한다는 사실을 고려하면, 비코딩 변이의 기여는 현재 확인된 것보다 훨씬 클 가능성이 높다. 다음 장에서는 비코딩 영역의 또 다른 변이 유형인 반복 서열의 확장을 다룬다.

### References

- An, J.-Y., Lin, K., Zhu, L., Werling, D. M., Dong, S., Brand, H., ... & Sanders, S. J. (2018). Genome-wide de novo risk score implicates promoter variation in autism spectrum disorder. *Science*, 362(6420), eaat6576. doi:10.1126/science.aat6576
- Kim, S., Trost, B., Engchuan, W., Nguyen, C. Q., Wilfert, A. B., Backstrom, I., ... & An, J.-Y. (2022). Non-coding de novo mutations in chromatin interactions are implicated in autism spectrum disorder. *Molecular Psychiatry*, 27(11), 4680-4694. doi:10.1038/s41380-022-01697-2
- Kim, Y., Park, J., & An, J.-Y. (2024). CWAS-Plus: An integrative framework for category-wide association study of noncoding variants. *Briefings in Bioinformatics*, 25(4), bbae358. doi:10.1093/bib/bbae358

Werling, D. M., Brand, H., An, J.-Y., Stone, M. R., Zhu, L., Glessner, J. T., ... & Sanders, S. J. (2018). An analytical framework for whole genome sequence association studies and its implications for autism spectrum disorder. *Nature Genetics*, 50(5), 727-736. doi:10.1038/s41588-018-0107-y

Williams, S. M., An, J.-Y., Edber, J., Homber, M., Patel, H., Glessner, J. T., ... & Bhatt, S. (2019). An integrative analysis of non-coding regulatory DNA variations associated with autism spectrum disorder. *Molecular Psychiatry*, 24(11), 1707-1719. doi:10.1038/s41380-018-0049-x

## Chapter 16. 반복 서열 — 단축 반복과 구조 변이

유전체에는 같은 짧은 서열이 여러 번 반복되는 구간이 곳곳에 있다. 예를 들어 CAG라는 세 글자가 10번, 20번, 때로는 100번 이상 연달아 반복되는 구간이 있다. 이것을 단축 반복(short tandem repeat, STR)이라 부른다. 마치 책에서 “다시, 다시, 다시, 다시...”라는 단어가 반복되는 것과 비슷한데, 보통은 반복 횟수가 적정 범위 안에 있으면 문제가 없다. 하지만 반복 횟수가 비정상적으로 늘어나면, 즉 반복 서열이 확장(expansion)되면 유전자의 기능이 교란될 수 있다. 이미 알려진 대표적인 예로, FMR1 유전자의 CGG 반복이 200회 이상으로 확장되면 취약X 증후군이 발생하고, HTT 유전자의 CAG 반복이 36회 이상으로 확장되면 헌팅턴병이 발생한다. 이 질환들은 반복 서열 확장이 뇌에 직접적인 영향을 미칠 수 있다는 것을 오래전부터 보여주었지만, 자폐스펙트럼장애에서 반복 서열 확장이 어떤 역할을 하는지는 최근에야 탐구가 시작되었다.

반복 서열 연구가 늦어진 이유는 기술적 한계 때문이었다. 엑솜 시퀀싱은 단백질 코딩 영역만 읽으므로 반복 서열 대부분을 놓치고, 표준적인 짧은길이 시퀀싱(short-read sequencing)으로도 반복 서열의 정확한 길이를 추정하기 어렵다. 현재 가장 널리 사용되는 Illumina 시퀀싱 장비는 DNA를 약 150 글자(염기쌍) 길이의 조각으로 읽는다. 그런데 반복 서열이 이 150 글자보다 길면, 읽은 조각이 반복 구간 안에 완전히 묻혀버려서 반복의 시작과 끝을 구분할 수 없다. 비유하자면, 똑같은 패턴이 반복되는 벽지의 사진을 찍었는데 사진 프레임 안에 패턴의 시작과 끝이 모두 담기지 않으면 패턴이 몇 번 반복되는지 세어볼 수가 없는 것과 같다. 이 문제를 해결하기 위해 ExpansionHunter Denovo 같은 특수한 알고리즘이 개발되었다. 이 도구는 읽기 조각들이 반복 서열 안에서 어떻게 정렬되는지의 패턴을 분석하여, 직접 끝까지 읽지 못하더라도 반복 횟수를 통계적으로 추정할 수 있게 해준다.

### 자폐에서의 반복 서열 확장

Trost et al. (2020) 연구는 MSSNG, SSC, 1000 Genomes Project의 17,231개 유전체 데이터에서 반복 서열 확장을 유전체 전체 수준으로 분석한 최초의 대규모 연구다. 이 연구는 2~20 염기쌍 단위의 37,865개 반복 서열 모티프를 탐지했고, 그중 약 42%는 이전에 보고된 적이 없는 것이었다. 전체적으로 희귀한 유전자 관련 반복 서열 확장이 자폐 환자의 23.3%에서 관찰된 반면, 영향받지 않은 형제에서는 20.7%로, 자폐 환자에서 유의하게 높았다. 이 차이는 반복 서열 확장이 집단적으로 자폐 위험의 약 2.6%에 기여한다는 추정으로 이어졌다. DMPK(근긴장성 이영양증의 원인 유전자), FXN(프리드라이히 운동실조증), FGF14(소뇌 운동실조증), CACNB1(칼슘 채널 서브유닛) 같은 좌위에서 확장이 관찰되었고, 확장을 가진 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 IQ가 낮고 적응 행동 점수가 떨어지는 경향이 있었다.

Kim et al. (2024) 연구는 이 발견을 한국 K-ARC 코호트의 634가족(2,104명)에서 독립적으로 재현하면서, 반복 서열 확장이 뇌의 어떤 세포 유형과 관련되는지를 추가로 탐구했다. 이 연구는 인간 사후 뇌의 단일 핵 RNA 시퀀싱 데이터와 ATAC-seq(크로마틴 접근성 측정) 데이터를 통합하여, 자폐에서 과잉된 반복 서열 확장이 피질 2/3층의 CUX2 양성 흥분성 뉴런 유전자와 4층의 시스-조절 요소(cis-regulatory element)에서 빈번하게 관찰된다는 것을 보여주었다. 피질 2/3층은 대뇌 피질의 바깥쪽에 위치한 층으로, 다른 피질 영역과의 장거리 연결을 담당하는 뉴런이 밀집해 있다. 이 영역의 유전자에서 반복 서열이 확장되어 있다는 것은, 피질 간 연결에 관여하는 뉴런의 기능이 반복 서열 확장에 의해 영향받을 수 있음을 시사한다. 또한 이 연구는 반복 서열 확장을 가진 환자에서 사회적 반응성 척도(SRS) 점수가 유의하게 높고(사회적 어려움이 더 심하다는 뜻) 바인랜드 적응 행동 척도(VABS) 점수가 유의하게 낮다는 것을 보여주어, 반복 서열 확장이 자폐의 표현형 심각도와 연관됨을 확인했다.

이 연구가 중요한 이유는 두 가지다. 하나는 Trost et al. (2020) 연구가 유럽계 인구에서 보여준 반복 서열 확장의 기여를 한국 코호트에서 독립적으로 재현함으로써, 이것이 인구를 가리지 않는 교차 인종 위험 인자임을 보여준 것이다. 다른 하나는 반복 서열 확장을 단순히 유전체 수준의 통계로 보고하는 것을 넘어, 뇌의 특정 세포 유형과 피질 층에 대한 생물학적 맥락을 제공한 것이다. 유전 변이가 존재한다는 것과, 그 변이가 어디서 무엇에 영향을 미치는지를 아는 것은 완전히 다른 수준의 이해다.

반복 서열 확장이 자폐와 연관된다는 발견은 진화적 맥락에서도 흥미로운 의미를 가진다. Liu and Tian (2025) 연구는 148개의 인간 유전체와 26개의 비인간 영장류 유전체를 비교하여, 8,813개의 인간 특이적 확장 단축 반복(human-specific expanded STR, heSTR)을 발견했다. 이 heSTR들은 뇌에서 특이적으로 활성화되는 인헨서와 크로마틴 루프에 집중되어 있었고, 이들의 표적 유전자에는 자폐 위험 유전자(SFARI 유전자, 185개 위험 유전자)가 유의하게 많이 포함되어 있었다. 인간의 뇌가 다른 영장류보다 커지고 복잡해지는 진화적 과정에서 확장된 바로 그 반복 서열 좌위에서, 비정상적 확장이 일어나면 자폐와 조현병의 위험이 높아진다는 것이다. 인간 뇌의 진화적 혁신을 가능하게 한 유전체 영역이 동시에 신경발달 장애의 발생 원인과 연결되어 있다는, 진화와 질환의 동전의 양면 같은 관계를 보여주는 발견이다.

반복 서열 확장은 자폐 유전학에서 가장 최근에 추가된 변이 유형이며, 아직 탐구의 초기 단계에 있다. 개별 반복 서열 좌위와 자폐의 연관을 확정하기 위해서는 더 큰 코호트와 더 정밀한 반복 서열 측정 기술이 필요하다. 긴길이 시퀀싱(long-read sequencing)이 보급되면서 반복 서열의 정확한 길이 측정이 가능해지고 있으며, 이것은 향후 자폐 유전학에서 반복 서열 연구를 한 단계 발전시킬 것으로 기대된다. 다음 장에서는 자폐 유전학에서 아직 충분히 탐구되지 않은 또 다른 영역, 열성 변이와 동형접합 구간의 문제를 다룬다.

## References

- Liu, Q., & Tian, W. (2025). Association of human-specific expanded short tandem repeats with neuron-specific regulatory features. *Science Advances*, 11, eadp9707. doi:10.1126/sciadv.adp9707
- Kim, J. H., Koh, I. G., Lee, H., & An, J.-Y. (2024). Short tandem repeat expansions in cortical layer-specific genes implicate in phenotypic severity and adaptability of autism spectrum disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 78(10), 598-607. doi:10.1111/pcn.13676
- Trost, B., Engchuan, W., Nguyen, C. M., Thiruvahindrapuram, B., Dolzhenko, E., Backstrom, I., ... & Scherer, S. W. (2020). Genome-wide detection of tandem DNA repeats that are expanded in autism. *Nature*, 586(7827), 80-86. doi:10.1038/s41586-020-2579-z

## Chapter 17. 열성 변이와 동형접합 구간

지금까지 다룬 유전 변이들은 대부분 한 가지 공통점을 가지고 있었다. 유전체의 두 복사본(아버지에게서 받은 것과 어머니에게서 받은 것) 중 하나에만 변이가 있어도 표현형이 나타난다는 것이다. 이런 변이를 흔히 “우성(dominant)” 변이라고 부르는데, 여기서 잠깐 중요한 개념적 정리가 필요하다. 한국어의 ‘우성’과 ‘열성’이라는 말은 마치 우열의 관계, 즉 좋고 나쁜 것의 구분처럼 들리지만, 유전학에서의 우성과 열성은 우열과 전혀 관련이 없다. 우성이란 유전 변이가 한 복사본에만 있어도 분자 수준에서 표현형을 만들어낼 수 있다는 뜻이고, 열성이란 두 복사본 모두에 변이가 있어야, 즉 변이가 동형접합(homozygous) 상태가 되어야 비로소 표현형이 나타난다는 뜻이다. 두 복사본 중 하나가 정상이면 정상 복사본이 기능을 수행하여 표현형이 나타나지 않는 것이 열성의 원리다.

이것을 공장에 비유해보자. 한 제품을 만드는 공장에 같은 기능의 생산 라인이 두 개 있다고 생각하면 된다. 우성 변이에 의한 효과는, 한 생산 라인이 멈추면 나머지 한 라인만으로는 수요를 충족할 만큼 제품을 만들어내지 못하는 상황이다. 앞에서 설명한 반수 불충분(haploinsufficiency)이 바로 이것이다. CHD8이나 SCN2A 같은 유전자에서 한쪽 복사본에 기능 상실 변이가 생기면, 남은 한쪽만으로는 뇌 발달에 필요한 충분한 양의 단백질이 만들어지지 않는다. 이 책에서 지금까지 다룬 자폐 관련 신생변이들 대부분이 이 기전으로 작동한다.

열성 변이는 다르다. 한 생산 라인이 멈춰도 나머지 한 라인이 충분히 제품을 공급할 수 있어서 문제가 드러나지 않는다. 이 변이를 가지고 있지만 건강한 사람을 보인자(carrier)라 부른다. 하지만 두 생산 라인이 모두 멈추면, 그때 비로소 제품이 완전히 끊기면서 문제가 생긴다. 유전학 용어로는 두 복사본 모두에 변이가 있는 상태, 즉 동형접합(homozygous) 상태가 되어야 표현형이 나타나는 것이다. 열성 질환이 가족을 놀라게 하는 경우가 많은 이유가 여기에 있다. 부모 모두 보인자로서 건강하게 살아왔는데, 두 사람 모두에게서 같은 변이를 물려받은 자녀에게서 예기치 않게 질환이 나타나는 것이다.

## 자폐에서 열성 변이는 얼마나 기여하는가

자폐 유전학의 주류 발견들, 즉 CHD8, SCN2A, SHANK3 같은 유전자들의 신생변이는 대부분 반수 불충분 기전으로 작동하는 우성(혹은 반우성) 변이다. 그렇다면 열성 변이는 자폐에 기여하지 않는 것인가? 그렇지 않다. Yu et al. (2013) 연구는 근친 결혼 가족(consanguineous family)에서 전체 엑솜 시퀀싱을 수행하여, 동형접합 열성 변이가 자폐의 원인이 되는 사례들을 확인했다. 근친 결혼 가족에서는 부모가 공통 조상을 공유하기 때문에, 자녀가 같은 희귀 유전 변이를 양쪽 부모 모두에게서 물려받아 동형접합이 될 확률이 높아진다. 이런 환경에서 열성 변이에 의한 자폐 사례가 더 잘

관찰되는 것이다. 이 연구에서 발견된 열성 변이들은 전사 조절, 신경 이동(neuronal migration), 시냅스 기능에 관여하는 유전자들에서 관찰되었으며, 지적장애나 뇌전증 같은 추가적인 신경학적 소견을 동반하는 경우가 많았다.

Lim et al. (2013) 연구는 SSC 코호트에서 유전자의 두 복사본이 모두 기능을 잃는 동형접합 기능 상실(biallelic LoF) 변이를 분석했다. 뇌에서 발현되는 유전자에서의 biallelic LoF가 자폐 환자에서 형제 대비 약 2배 과잉이었고, 자폐 사례의 약 3%를 설명하는 것으로 추정되었다. CNTNAP2 같은 알려진 자폐 위험 유전자에서도 biallelic LoF가 관찰되었다.

Chundru et al. (2024) 연구는 열성 변이의 기여를 가장 큰 규모로 정량화한 연구다. 29,745명의 발달장애 3인 가족(DDD와 GeneDx 코호트)에서 희귀 상염색체 열성 코딩 변이의 기여를 추정했다. 이 연구에서 사용된 연합 분석(federated analysis)이란, 각 기관이 개인 수준의 데이터를 서로 공유하지 않고 자체적으로 분석한 결과만 모아서 통합하는 방식이다. 환자의 개인정보를 보호하면서도 대규모 데이터의 검정력을 확보할 수 있다. 이 연구의 핵심 발견은 열성 변이의 기여가 조상(ancestry)에 따라 크게 달라진다는 것이었다. 유럽계 인구에서는 열성 변이가 사례의 2~7%를 설명하는 데 그쳤지만, 근친 결혼이 흔한 인구(중동계, 남아시아계)에서는 14~19%까지 올라갔다. 이 차이는 평균 자가접합도(autozygosity)와 거의 완벽하게 상관( $r = 0.99$ )했다. 자가접합도란 한 개인의 유전체에서 양쪽 부모로부터 물려받은 두 복사본이 동일한 구간의 비율을 말하는데, 부모가 유전적으로 가까울수록 이 비율이 높아진다.

이것을 유전체 수준에서 측정하는 방법이 동형접합 구간(runs of homozygosity, ROH) 분석이다. 동형접합 구간이란, 한 사람의 유전체에서 아버지에게 받은 복사본과 어머니에게 받은 복사본이 긴 구간에 걸쳐 동일한 영역을 말한다. 부모가 유전적으로 가까우면(즉, 공통 조상을 공유하면), 같은 조상에서 유래한 동일한 DNA 구간이 양쪽 부모를 통해 자녀에게 전달될 확률이 높아지고, 그 결과 자녀의 유전체에 긴 동형접합 구간이 나타난다. Szpiech et al. (2013) 연구는 엑솜 시퀀싱 데이터를 사용하여, 긴 동형접합 구간(최근의 공통 조상을 반영하는 것으로 해석되는)이 유해한 동형접합 유전 변이를 유의하게 더 많이 포함하고 있음을 보여주었다. 즉, 유전체에서 동형접합 구간이 길고 많은 사람일수록, 그 안에 숨어 있는 열성 유해 변이가 표현형으로 드러날 확률이 높아진다는 것이다. Rosenberg et al. (2013) 연구는 자폐에서의 동형접합 구간과 부모의 혈연 관계를 분석하면서, 이 분석의 해석에 주의가 필요하다는 점, 특히 인구 구조에 의한 교란을 고려해야 한다는 점을 지적했다.

## 열성 변이와 인구 다양성

열성 변이 연구가 자폐 유전학에서 특히 중요한 이유는 인구 다양성과 직접 연결되기 때문이다. SSC나 SPARK 같은 대규모 코호트의 참여자 대다수가 유럽계인 환경에서, 우성 신생변이 연구는 비교적 인구 배경에 덜 민감하다. 신생변이는 어느 인구에서든 발생할 수 있고, 부모와의 비교만으로 발견할 수 있기 때문이다. 하지만 열성 변이의 기여는 인구에 따라 크게 다르다. 근친 결혼의 빈도가 높은 인구에서는 열성 변이가 자폐의 유전적 구조에서 차지하는 비중이 훨씬 크며, 이런 인구를 대상으로 한 연구 없이는 자폐의 전체 유전적 그림이 불완전하다.

Chundru et al. (2024) 연구에서 열성 변이의 기여가 모든 인구에서 신생 코딩 변이의 기여보다 낮았다는 점은 주목할 만하다. 근친 결혼이 흔한 인구에서도 열성 변이가 사례의 약 15~19%를 설명하는 데 그쳤고, 신생 코딩 변이는 여전히 더 큰 비중을 차지했다. 또한 알려진 열성 발달장애 유전자들이 전체 열성 부담의 84%를 설명하여, 아직 발견되지 않은 새로운 열성 유전자의 기여는 제한적일 수 있음을 시사했다. 하지만 이것은 유전체 수준의 평균이고, 개인 수준에서는 열성 변이가 자폐의 핵심 원인인 사례가 분명히 존재한다.

이로써 Part 3에서 자폐 유전 변이의 주요 유형을 모두 다루었다. 신생 구조 변이, 신생 코딩 변이, 유전되는 희귀 변이, 일반 변이의 양적유전 구조, 전장 유전체 시퀀싱이 밝힌 전체 그림, 비코딩 유전 변이, 반복 서열 확장, 그리고 열성 변이까지. 이 변이들은 각각 다른 기전으로, 다른 규모로, 다른 빈도로 자페스펙트럼장애에 기여하지만, 한 가지 공통점이 있다. 유전체의 어디에서 어떤 종류의 변이가 발생하든, 그것이 뇌 발달에 관여하는 유전자의 기능을 교란할 때 자페스펙트럼장애의 위험이 높아진다는 것이다. Part 4에서는 이 다양한 유전 변이들이 만들어내는 표현형의 다양성, 즉 자폐의 이질성을 유전적 관점에서 다시 들여다본다.

## References

Chundru, V. K., Zhang, Z., Böhm, D., Jolly, A., Patel, K., & Kaplanis, J. (2024). Federated analysis of autosomal recessive coding variants in 29,745 developmental disorder patients from diverse populations. *Nature Genetics*, 56(10), 2080–2089. doi:10.1038/s41588-024-01910-8

Lim, E. T., Raychaudhuri, S., Sanders, S. J., Stevens, C., Sabo, A., MacArthur, D. G., ... & Daly, M. J. (2013). Rare complete knockouts in humans: Population distribution and significant role in autism spectrum disorders. *Neuron*, 77(2), 235–242. doi:10.1016/j.neuron.2012.12.029

Rosenberg, N. A., et al. (2013). Runs of homozygosity and parental relatedness in autism spectrum disorder. *Genetics in Medicine*, 15(12), 988–989. doi:10.1038/gim.2013.136

Szpiech, Z. A., Xu, J., Pemberton, T. J., Peng, W., Zöllner, S., Rosenberg, N. A., & Li, J. Z. (2013). Long runs of homozygosity are enriched for deleterious variation. *American Journal of Human Genetics*, 93(1), 90–102. doi:10.1016/j.ajhg.2013.01.004

Yu, T. W., Chahrour, M. H., Bhatt, S. S., Bhatt, D. L., & Walsh, C. A. (2013). Using whole-exome sequencing to identify inherited causes of autism. *Neuron*, 77(2), 259–273. doi:10.1016/j.neuron.2013.10.002

## Chapter 18. 유전적 이질성이라는 수수께끼

Part 3에서 우리는 자폐스펙트럼장애에 기여하는 유전 변이의 종류를 하나하나 살펴보았다. 신생 구조 변이, 신생 코딩 변이, 유전되는 희귀 변이, 일반 변이의 양적유전 구조, 비코딩 변이, 반복 서열 확장, 열성 변이까지. 이 다양한 유전 변이들을 한 발짝 물러서서 바라보면, 하나의 질문이 자연스럽게 떠오른다. 왜 이렇게 많은 종류의, 이렇게 많은 수의, 이렇게 서로 다른 유전 변이들이 모두 자폐스펙트럼장애라는 하나의 진단으로 귀결되는가?

이 질문의 규모를 실감하기 위해 숫자를 떠올려보자. 현재까지 확인된 자폐 위험 유전자는 185개이고, 전체 수는 약 1,000개로 추정된다. 여기에 반복적으로 관찰되는 구조 변이 좌위가 수십 개 더해지고, 비코딩 영역의 조절 변이와 양적유전 위험까지 합치면, 자폐스펙트럼장애의 유전적 원인은 문자 그대로 수천 가지에 달한다. Betancur (2011) 연구는 이미 2010년 시점에서 자폐와 연관된 유전자 103개와 반복 유전체 불균형 좌위 44개를 목록화하면서, 자폐가 하나의 질환이 아니라 수백 개의 서로 다른 유전적 조건이 행동 수준에서 겹쳐 보이는 것이라고 주장했다. 이 관점에서 자폐스펙트럼장애라는 진단은 하나의 생물학적 실체를 가리키는 것이 아니라, 여러 실체를 하나의 이름으로 묶어놓은 우산(umbrella) 범주다.

이 유전적 이질성은 자폐 연구의 근본적인 도전이다. 만약 자폐스펙트럼장애가 단일 유전적 원인을 가진 단일 질환이었다면, 그 원인을 찾고 그에 맞는 치료를 개발하는 경로가 비교적 단순했을 것이다. 낭포성 섬유증(cystic fibrosis)이 CFTR 유전자의 변이로 발생하고, 그 유전자의 기능을 보완하는 약물이 개발된 것처럼 말이다. 하지만 자폐스펙트럼장애는 1,000개의 서로 다른 유전자가 관여하는 1,000가지의 서로 다른 조건이 하나의 이름 아래에 있는 것이라면, 하나의 치료가 모든 환자에게 효과를 보기를 기대하는 것은 비현실적이다.

### 이질성 속의 구조

그러나 이질성이 완전한 무질서를 의미하는 것은 아니다. Part 3에서 이미 보았듯이, 수백 개의 서로 다른 유전자에서 변이가 발견되지만 그 유전자들이 하는 일을 추적해보면 소수의 생물학적 경로, 시냅스 기능, 전사 조절, 크로마틴 리모델링으로 수렴한다. 이것은 유전적 이질성 속에 생물학적 수렴이 존재한다는 뜻이며, Part 5에서 이 수렴을 본격적으로 다룰 것이다. 하지만 수렴이 있다고 해서 이질성이 사라지는 것은 아니다. 같은 시냅스 경로 안에서도 SHANK3의 변이와 SYNGAP1의 변이는 서로 다른 분자적 기전으로 작용하고, 그에 따라 표현형도 미묘하게 다를 수 있다.

Geschwind and State (2015) 연구는 이 상황을 “극단적 유전적 이질성(extreme genetic heterogeneity)” 속에서의 “수렴적 생물학(convergent biology)”이라는 틀로 정리한다. 유전적 원인은 수백, 수천 가지이지만 그것들이 교란하는 생물학적 과정은 소수로 수렴하고, 그 수렴 지점에서 치료적 개입의 가능성이 열린다는 논리다. 이것은 유전적 이질성이라는 수수께끼에 대한 현재 가장 유력한 답이다. 하지만 이 답이 완전한지는 아직 분명하지 않다. 수렴이 어느 수준에서 일어나는지, 그리고 그 수렴이 실질적으로 치료 표적으로 이어질 수 있는지는 Part 5와 Part 7에서 더 깊이 다루게 된다.

이질성의 또 다른 측면은 같은 유전 변이를 가져도 표현형이 다르다는 것이다. 16p11.2 결실을 가진 사람들 중 일부는 자폐스펙트럼장애로 진단받고, 일부는 지적장애만 보이며, 일부는 정상 범위의 인지 기능을 가지고 있다. CHD8 유전자의 기능 상실 변이를 가진 사람들 사이에서도 자폐의 심각도, 지적장애의 동반 여부, 거대두증의 유무가 다양하다. 이것을 가변적 표현도(variable expressivity)라고 부른다. 같은 유전 변이가 있어도 그 표현형이 사람마다 다른 것이다. 그 차이를 만들어내는 것은 양적유전 배경(polygenic background), 즉 그 사람이 가진 수천 개의 일반 변이의 합산이 한 가지 원인이고, 환경적 요인, 후성유전적 차이, 그리고 발달 과정의 확률적 요소(stochasticity)도 기여할 수 있다.

이 장에서 던진 질문, 왜 그토록 많은 유전 변이가 자폐라는 하나의 결과로 수렴하는가, 그리고 같은 유전 변이가 왜 다른 결과를 만들어내는가는, 이 책의 나머지 부분을 관통하는 핵심 질문이다. 다음 장에서는 유전적 이질성의 다른 쪽 면, 즉

표현형의 이질성을 살펴보면, 자폐스펙트럼장애를 보다 의미 있는 하위 집단으로 나누려는 시도들을 다룬다.

## References

Betancur, C. (2011). Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: More than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain Research*, 1380, 42–77. doi:10.1016/j.brainres.2010.11.078

Geschwind, D. H., & State, M. W. (2015). Gene hunting in autism spectrum disorder: On the path to precision medicine. *The Lancet Neurology*, 14(11), 1109–1120. doi:10.1016/S1474-4422(15)00044-7

## Chapter 19. 표현형의 스펙트럼과 아형 분류

자폐스펙트럼장애라는 이름에 ‘스펙트럼’이 들어 있다는 것 자체가, 이 진단이 하나의 균질한 상태가 아니라 넓은 범위의 표현형을 포괄한다는 것을 인정하는 것이다. 같은 자폐스펙트럼장애 진단을 받은 사람들 사이의 차이는 때때로 놀라울 정도로 크다. 어떤 사람은 언어가 없고 심각한 지적장애를 동반하며, 어떤 사람은 유창하게 말하고 대학을 졸업하며 직업을 가지고 있다. 어떤 아이는 뇌전증 발작이 반복적으로 일어나고, 어떤 아이는 불안장애가 주된 어려움이다. 이 모든 사람들이 사회적 의사소통의 어려움과 제한적이고 반복적인 행동이라는 두 가지 핵심 기준을 충족하기 때문에 같은 진단을 받지만, 그 진단 안에서의 변이는 매우 크다.

이 표현형의 이질성은 Chapter 2에서 다룬 진단적 문제와 직결된다. Rodgaard et al. (2019) 연구가 보여주었듯이, 자폐스펙트럼장애 집단과 비자폐 집단 사이의 신경인지적 차이를 나타내는 효과 크기가 시간이 지남에 따라 줄어들어왔다. 이것은 진단 범주가 넓어지면서 보다 이질적인 집단이 연구에 포함되었기 때문이다. 이질적인 집단을 하나로 묶어서 분석하면, 하위 집단 각각에서는 분명한 차이가 있어도 평균에 의해 희석된다.

이 문제를 해결하기 위한 접근 중 하나는 표현형에 기반한 하위 분류, 즉 아형(subtype) 분류다. 자폐스펙트럼장애라는 하나의 큰 집단을 보다 균질한 하위 집단으로 나누면, 각 하위 집단의 유전적 구조와 생물학적 기전이 더 뚜렷하게 드러날 수 있다.

## 표현형에서 유전형으로

자폐의 유전적 위험은 모든 표현형 차원에 균일하게 작용하는가, 아니면 특정 차원에 선택적으로 연결되는가? 이 질문에 답하기 위해 양적유전 위험 점수(PRS)와 표현형의 관계를 분석한 연구(Warrier et al. 2020)가 있다. 지능, 교육 수준, 조현병에 대한 양적유전 위험 점수를 계산하여 자폐의 12가지 표현형 측정치와의 연관성을 살펴본 결과, 두 개의 뚜렷한 표현형 군집이 나타났다. 하나는 사회적 의사소통 어려움, 반복적 행동 같은 자폐의 핵심 특성으로 구성된 군집이고, 다른 하나는 IQ와 적응 행동으로 구성된 군집이었다. 지능에 대한 양적유전 점수는 주로 인지/적응 결과와 연관되었고, 조현병에 대한 양적유전 점수는 반복 행동과 언어적 의사소통 어려움과 연관되었다. 이것은 자폐의 유전적 위험이 모든 표현형 차원에 균일하게 작용하는 것이 아니라, 특정 표현형 차원에 선택적으로 연결된다는 것을 의미한다.

Narita et al. (2020) 연구는 이 아이디어를 더 밀고 나갔다. SSC 코호트의 남성 환자 597명을 대상으로 표현형 기반의 군집  $k$ -평균 알고리즘, 비슷한 특성을 가진 사본들을 자동으로 묶어주는 통계 기법)을 수행한 후 각 군집에 대해 별도의 GWAS를 실시했다. 앞서 Chapter 4에서 언급했듯이, 전체 집단에 대한 표준 GWAS에서는 유전체 수준에서 유의한 좌위가 하나도 발견되지 않았지만, 표현형으로 세분화한 군집 GWAS에서는 65개의 유의한 좌위가 발견되었다. 이 결과는 자폐스펙트럼장애 집단의 이질성이 유전적 신호를 희석시키고 있으며, 보다 균질한 하위 집단으로 나누면 숨어 있던 유전적 연관이 드러난다는 것을 보여주는 강력한 증거다.

유전자 수준에서 보면 이질성의 구조가 더 선명해진다. 185개의 자폐 위험 유전자 중 36개는 자폐 코호트에서 더 자주 변이가 발견되는 “자폐 우세(ASD-predominant)” 유전자였고, 82개는 발달 지연 코호트에서 더 자주 발견되는 “발달 지연 우세(DD-predominant)” 유전자였다(Fu et al. 2022). 이 두 그룹은 뇌 발달의 시점에서도 달랐다. 자폐 우세 유전자는 성숙하는 흥분성 뉴런에서 발현이 높았고, 발달 지연 우세 유전자는 전구세포와 미성숙 뉴런에서 발현이 높았다. 뇌 발달의 이른 시점이 교란되면 전반적인 발달 지연으로 이어지고, 늦은 시점이 교란되면 보다 선택적으로 사회적 의사소통에 영향을 미친다는 해석이 가능하다. 이 발달 시점 모형(developmental timing model)은 Part 5에서 수렴의 논리를 다룰 때 다시 등장한다.

## 유전형 우선 vs 표현형 우선

아형 분류에는 두 가지 접근 방식이 있다. 표현형 우선(phenotype-first) 접근은 행동, 인지, 의학적 특성에 기반하여 환자를 하위 집단으로 나눈 후 각 집단의 유전적 구조를 분석하는 것이다. Narita et al. (2020) 연구가 이 방식의 대표적 사례다. 유전형 우선(genotype-first) 접근은 특정 유전 변이를 공유하는 사람들을 먼저 모은 후 그들의 표현형을 체계적으로 기술하는 것이다. Chapter 6에서 다룬 사이먼즈 VIP 프로젝트가 이 방식의 사례이며, CHD8 변이를 가진 사람들만 모아 표현형을 기술한 연구도 같은 접근이다.

두 접근 모두 장단점이 있다. 표현형 우선은 어떤 유전 변이를 가지고 있는지와 관계없이 표현형이 유사한 사람들을 묶으므로, 다양한 유전적 원인이 수렴하는 공통 경로를 찾는 데 유리하다. 하지만 표현형 측정의 불일치나 주관성에 영향을 받을 수 있다. 유전형 우선은 객관적이고 안정적인 분류 기준(유전 변이)을 사용하므로 재현성이 높지만, 같은 유전 변이를 가진 사람들 안에서도 표현형이 다양하다는 가변적 표현도 문제가 남는다. 현실적으로는 두 접근의 반복적 교차 검증이 필요하며, 표현형으로 나눈 하위 집단의 유전적 특성을 확인하고, 유전형으로 나눈 집단의 표현형 패턴을 기술하는 양방향 작업이 진행되고 있다.

자폐스펙트럼장애의 이질성은 연구의 장애물이기도 하지만, 동시에 이질성을 이해하는 것 자체가 핵심적인 과학적 과제이기도 하다. 다음 장에서는 이 이질성에서 가장 두드러진 패턴 중 하나인 성차, 즉 왜 남성에게서 자폐가 더 많이 진단되는가의 문제를 다룬다.

### References

- Fu, J. M., Satterstrom, F. K., Peng, M., Brand, H., Collins, R. L., Dong, S., ... & Talkowski, M. E. (2022). Rare coding variation provides insight into the genetic architecture and phenotypic context of autism. *Nature Genetics*, 54(9), 1320–1331. doi:10.1038/s41588-022-01104-0
- Narita, A., Nagai, M., Togashi, N., Ichikawa, S., Kobayashi, Y., Ishikuro, M., ... & Hozawa, A. (2020). Clustering by phenotype and genome-wide association study in autism. *Translational Psychiatry*, 10(1), 290. doi:10.1038/s41398-020-00951-x
- Rødgaard, E.-M., Jensen, K., Vergnes, J.-N., Soulières, I., & Mottron, L. (2019). Temporal changes in effect sizes of studies comparing individuals with and without autism: A meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 76(11), 1124–1132. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.1956
- Warrier, V., Leblond, C. S., et al. (2020). Polygenic scores for intelligence, educational attainment and schizophrenia are differentially associated with core autism features, IQ, and adaptive behaviour in autistic individuals. medRxiv. doi:10.1101/2020.07.21.20159228

## Chapter 20. 왜 남자아이에게 더 많은가 — 성차와 여성 보호 효과

자폐스펙트럼장애에서 가장 일관되게 관찰되는 역학적 패턴 중 하나는 남녀 비율이다. 전체적으로 약 4:1, 즉 자폐 진단을 받는 남성이 여성보다 네 배 많다. 이 비율은 수십 년간 여러 나라, 여러 진단 기준에 걸쳐 비교적 안정적으로 유지되어왔다. 하지만 이 비율이 일정한 것은 아니다. 지적장애를 동반하는 경우에는 남녀 비율이 약 2:1로 줄어들고, 지적장애가 없는 경우에는 약 7:1까지 높아진다. 이것은 자폐스펙트럼장애의 성차가 단순한 하나의 기전으로 설명되지 않을 수 있음을 시사한다.

이 성차를 설명하기 위해 가장 널리 논의되는 모형이 여성 보호 효과(female protective effect, FPE)다. 이 모형의 핵심 아이디어는 이렇다. 여성에게는 자폐 표현형이 나타나는 것을 막는 어떤 보호적 요인이 있어서, 같은 수준의 유전적 위험이 있어도 남성에서는 자폐가 나타나지만 여성에서는 나타나지 않을 수 있다. 이것은 여성의 역치(threshold)가 남성보다 높다는 뜻이기도 하다. 역치란 유전적 부담이 일정 수준을 넘어야 표현형이 나타나는 경계선인데, 여성의 역치가 높다면 여성이 자폐에 이르기 위해서는 남성보다 더 많은 유전적 부담을 축적해야 한다.

Werling and Geschwind (2013) 연구는 이 모형과 경쟁하는 대안적 가설, 즉 남성 특이적 위험(male-specific risk) 가설을 함께 논의한다. 여성 보호 효과 모형이 여성에게 무언가 보호적인 것이 있다고 제안하는 반면, 남성 특이적 위험 가설은 남성에게 무언가 위험을 높이는 것이 있다고 제안한다. 테스토스테론의 태아기 노출, X 염색체의 용량 차이(남성은 X 하나, 여성은 X 둘), 성별에 따른 뇌 유전자 발현 차이 등이 후보로 제시되어왔다. 두 가설은 서로 배타적이지 않으며, 실제로는 여성의 보호 요인과 남성의 위험 요인이 함께 작용하고 있을 가능성이 높다.

## 분자적 증거 — 여성은 더 큰 유전적 부담을 가지고 있다

여성 보호 효과 모형의 가장 강력한 분자적 증거는 Jacquemont et al. (2014) 연구에서 나왔다. 이 연구는 두 개의 독립적인 코호트에서 같은 결론에 도달했다. 첫 번째 코호트는 15,585명의 신경발달 장애 의뢰 환자로, 자폐를 가진 여성 환자가 남성 환자보다 유의하게 더 많은 해로운 구조 변이를 가지고 있었다(오즈비 OR = 1.46, 즉 여성이 남성보다 해로운 구조 변이를 가지고 있을 가능성이 1.46배 높다는 뜻이다). 두 번째 코호트인 SSC의 762가족에서는 이 차이가 3배에 달했다. 엑솜 시퀀싱 데이터에서도 자폐 여성이 남성보다 더 많은 희귀 해로운 단일 염기 변이를 가지고 있었다(OR = 1.34).

이 결과가 의미하는 바를 풀어보면 이렇다. 자폐로 진단받을 정도로 심각한 표현형을 보이는 여성은, 같은 수준의 표현형을 보이는 남성보다 유전적으로 더 많은 위험 변이를 축적하고 있었다. 여성이 자폐에 이르기 위해서는 남성보다 높은 유전적 장벽을 넘어야 한다는 것이다. 또한 해로운 구조 변이가 어머니로부터 전달되는 비율이 최대 64%에 달한다는 발견도 중요하다. 이것은 어머니가 자신에게는 보호 효과가 작동하여 자폐가 나타나지 않으면서도, 같은 유전 변이를 아들에게 전달하면 보호 효과 없이 자폐 표현형이 나타날 수 있다는 해석을 지지한다. 아버지는 이 변이를 가지고 있으면 자신도 영향을 받을 가능성이 어머니보다 높으므로, 자연 선택에 의해 이 변이를 가진 아버지가 인구에서 더 빨리 제거되는 것이다.

이 여성 보호 효과는 상염색체(autosome), 즉 X 염색체나 Y 염색체가 아닌 나머지 22쌍의 염색체에서 작동하는 것으로 보인다. X 염색체 연관 변이만으로 4:1 비율을 설명하기에는 효과가 부족하다. 다만 Wang et al. (2023) 연구는 X 염색체에서도 자폐 위험을 높이는 영역이 있음을 보여주었다. 이 연구는 X 염색체의 네 개 영역에서 희귀 해로운 변이가 남성에서 특이적으로 자폐 위험을 약 2.2배 높이며, 같은 영역이 투렛 증후군과 ADHD에서도 남성 특이적 위험을 가진다는 것을 발견했다. 남성은 X 염색체가 하나뿐이므로(여성엔 두 개), X 염색체의 유전 변이가 남성에서는 보상 없이 그대로 영향을 미치지만 여성에서는 다른 쪽 X가 기능을 보완할 수 있다.

## 모형의 한계와 대안

여성 보호 효과 모형은 직관적이고 상당한 분자적 증거가 뒷받침하지만, 모든 예측이 경험적으로 확인되는 것은 아니다. Dougherty et al. (2022) 연구는 이 모형에서 도출되는 일곱 가지 예측을 체계적으로 검증한 결과, 여러 핵심 예측이 일관되게 지지되지 않음을 보여주었다. 예를 들어, 모형이 예측하는 “여성에서 더 높은 유전율”은 경험적으로 일관되게 관찰되지 않았고, “카터 효과(Carter effect)”, 즉 여성 환자의 친척에서 재발률이 더 높아야 한다는 예측도 결과가 일치하지 않았다. 다만 “자폐 여성에서 더 높은 신생변이 부담”이라는 예측은 일관되게 지지되었다.

이 연구의 결론은, 단일 역치 모형(differing-threshold liability threshold model)만으로는 자폐의 성차를 완전히 설명할 수 없으며, 성별에 따라 유전적 구조 자체가 다를 가능성(sex-specific genetic architecture), 유전자-성별 상호작용(gene-by-sex interaction), 또는 후성유전적 기전을 포함하는 더 복잡한 모형이 필요하다는 것이다. Stone et al. (2004) 연구가 이미 20년 전에 성별에 따른 유전체 스캔 결과의 총화가 남성 특이적 연관 좌위를 드러낸다는 것을 보여주었고, 이후의 연구들도 자폐의 유전적 구조가 남녀에서 부분적으로 다를 수 있다는 증거를 제시하고 있다.

성차의 문제는 아직 풀리지 않았다. 여성 보호 효과가 존재한다는 것에 대한 분자적 증거는 강력하지만, 그 보호가 무엇인지, 어떤 분자적 기전으로 작동하는지는 아직 밝혀지지 않았다. 이것은 자폐 유전학에서 가장 활발하게 연구되는 영역 중 하나이며, 성별에 따른 후성유전체 차이, 면역 반응의 차이, 미세아교세포 기능의 차이 등이 후보 기전으로 탐구되고 있다. 다음 장에서는 역치 모형의 개념을 더 깊이 다루면서, 유전적 부담이 어떻게 표현형으로 전환되는지의 문제를 살펴본다.

## References

Dougherty, J. D., Marrus, N., Maloney, S. E., et al. (2022). Can the “female protective effect” liability threshold model explain sex differences in autism spectrum disorder? *Neuron*, 110(20), 3243–3262. doi:10.1016/j.neuron.2022.06.020

Jacquemont, S., Coe, B. P., Hersch, M., et al. (2014). A higher mutational burden in females supports a “female protective model” in neurodevelopmental disorders. *American Journal of Human Genetics*, 94(3), 415–425. doi:10.1016/j.ajhg.2014.02.001

Stone, J. L., Merriman, B., Cantor, R. M., et al. (2004). Evidence for sex-specific risk alleles in autism spectrum disorder. *American Journal of Human Genetics*, 75(6), 1117–1123. doi:10.1086/426052

Wang, S., Wang, B., Drury, V., et al. (2023). Rare X-linked variants carry predominantly male risk in autism, Tourette syndrome, and ADHD. *Nature Communications*, 14(1), 8077. doi:10.1038/s41467-023-43776-0

Werling, D. M., & Geschwind, D. H. (2013). Understanding sex bias in autism spectrum disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(32), 13258–13259. doi:10.1073/pnas.1312617110

## Chapter 21. 역치 모형과 유전적 부담

앞 장에서 여성 보호 효과를 설명하면서 “역치”라는 개념이 등장했다. 이 장에서는 역치 모형(liability threshold model)이 무엇인지, 그리고 자폐스펙트럼장애의 유전적 구조를 이해하는 데 왜 중요한지를 더 깊이 다룬다.

역치 모형은 유전학에서 가장 오래되고 가장 널리 사용되는 개념적 틀 중 하나다. 아이디어는 간단하다. 자폐와 같은 질환은 있거나 없는 것으로 진단된다. 자폐스펙트럼장애 진단을 받거나 받지 않거나, 둘 중 하나다. 하지만 그 이면에는 연속적인 유전적 부담(genetic liability)이 존재한다. 모든 사람은 자폐 위험에 기여하는 유전 변이를 어느 정도 가지고 있으며, 그 부담의 합이 특정 역치를 넘으면 자폐 표현형이 나타나고, 넘지 않으면 나타나지 않는다. 물이 컵에 차오르는 것에 비유할 수 있다. 물(유전적 부담)은 연속적으로 차오르지만, 컵이 넘치는 것(자폐 표현형)은 불연속적 사건이다. 물이 컵 테두리에 도달하기 전까지는 아무 일도 일어나지 않지만, 테두리를 넘는 순간 물이 쏟아진다.

이 모형이 유용한 이유는 여러 가지 관찰을 하나의 틀로 설명할 수 있기 때문이다. Chapter 13에서 다룬 양적유전 구조, 즉 수천 개의 작은 효과를 가진 일반 변이의 합산이 자폐 위험의 대부분을 설명한다는 것은, 유전적 부담이 연속적 분포를 가진다는 역치 모형의 가정과 잘 맞는다. Chapter 5에서 다룬 가족 내 재발 패턴, 즉 완전 형제의 재발률(약 10배)이 이복 형제(약 3배)보다 높고 사촌(약 2배)보다 높다는 것도, 유전적 부담이 유전적 공유 비율에 비례하여 전달되는 연속적 변수라는 가정에서 자연스럽게 도출된다.

### 역치의 높이는 사람마다 다를 수 있다

앞 장에서 다룬 여성 보호 효과는 역치 모형에 성별에 따른 역치 차이를 도입한 것이다. 남성의 역치가 낮고 여성의 역치가 높다면, 같은 수준의 유전적 부담이 있을 때 남성에서는 자폐가 나타나지만 여성에서는 나타나지 않을 수 있다. Jacquemont et al. (2014) 연구에서 자폐 여성이 남성보다 더 큰 유전적 부담을 가지고 있다는 발견은, 여성이 더 높은 역치를 넘기 위해 더 많은 유전적 위험 요인을 축적해야 했다는 것으로 해석된다.

하지만 역치의 높이가 다른 것은 성별만이 아닐 수 있다. Weiner et al. (2017) 연구가 보여주었듯이, 큰 효과의 신생변이를 가진 환자에서도 양적유전 위험이 추가로 작용하고 있었다. 이것은 역치 모형의 관점에서 이렇게 이해할 수 있다. 신생변이가 컵에 물을 크게 한 번 붓는 것이라면, 양적유전 위험은 많은 수의 작은 물방울이 합쳐진 것이다. 큰 물 한 번으로 컵이 거의 차더라도, 작은 물방울들이 추가되어야 비로소 넘칠 수 있다. 역으로, 같은 신생변이를 가진 두 사람 중에서 양적유전 위험이 높은 사람은 자폐가 나타나고 낮은 사람은 나타나지 않을 수 있다. 이것이 같은 유전 변이를 가져도 표현형이 다른 불완전 침투도(incomplete penetrance)의 한 가지 설명이 된다.

역치 모형의 한 가지 확장은 다중 역치(multiple thresholds)의 가능성이다. 자폐 없이 넓은 자폐 표현형(BAP)만 보이는 상태, 자폐스펙트럼장애로 진단되는 상태, 그리고 자폐에 지적장애와 뇌전증이 동반되는 상태가, 유전적 부담의 서로 다른 역치에 대응할 수 있다. Reichenberg et al. (2016) 연구는 경도 지적장애가 정상 IQ 분포의 하단과 연속적인 반면, 중도 지적장애는 질적으로 구분되는 별도의 원인(주로 신생변이)에 의한 것이라는 “불연속 가설(discontinuity hypothesis)”을 지지했다. 자폐에서도 유사한 구조가 있을 수 있다. 양적유전 위험의 연속적 축적에 의한 자폐와, 단일 유전자의 강한 효과에 의한 자폐가 질적으로 다른 것일 가능성이 있다.

### 역치 모형이 말해주는 것과 말해주지 않는 것

역치 모형은 유전적 부담과 표현형 사이의 관계를 개념화하는 데 유용한 틀이지만, 한계도 분명하다. 이 모형은 유전적 부담이 무엇으로 구성되어 있는지, 어떤 생물학적 경로를 통해 뇌에 영향을 미치는지에 대해서는 아무것도 말해주지 않는다. 컵에 물이 차오른다는 비유에서, 물의 성분이 무엇인지는 다루지 않는 것이다. 물이 일반 변이 수천 개의 합산인지, 희귀 신생변이 하나인지, 또는 둘의 조합인지에 따라 생물학적 기전이 다를 수 있고, 따라서 치료적 접근도 달라야 할 수 있다.

또한 Dougherty et al. (2022) 연구가 보여주었듯이, 역치 모형의 일부 예측은 경험적으로 일관되게 지지되지 않는다. 이것은 모형이 틀렸다고보다는, 현실이 모형보다 더 복잡하다는 뜻일 가능성이 높다. 유전적 부담이 성별에 따라 다른 역치를 가진다는 것만으로는 충분하지 않고, 유전적 부담의 구성 자체가 성별에 따라 다를 수 있으며(성별 특이적 유전 구조), 유전 변이의 효과가 성별에 따라 다를 수 있다(유전자-성별 상호작용). 이러한 복잡성을 해결하기 위해서는 더 큰 코호트에서의 성별 층화 분석과, 분자 수준에서의 성별 특이적 기전 연구가 필요하다.

다음 장에서는 자폐스펙트럼장애와 함께 나타나는 동반 질환들, 특히 지적장애, 뇌전증, ADHD의 유전적 기반을 살펴본다.

## References

Dougherty, J. D., Marrus, N., Maloney, S. E., et al. (2022). Can the “female protective effect” liability threshold model explain sex differences in autism spectrum disorder? *Neuron*, 110(20), 3243–3262. doi:10.1016/j.neuron.2022.06.020

Jacquemont, S., Coe, B. P., Hersch, M., et al. (2014). A higher mutational burden in females supports a “female protective model” in neurodevelopmental disorders. *American Journal of Human Genetics*, 94(3), 415–425. doi:10.1016/j.ajhg.2014.02.001

Reichenberg, A., Cederlöf, M., McMillan, A., Trzaskowski, M., Kapara, O., Fruchter, E., ... & Lichtenstein, P. (2016). Discontinuity in the genetic and environmental causes of the intellectual disability spectrum. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(4), 1098–1103. doi:10.1073/pnas.1508093113

Weiner, D. J., Wigdor, E. M., Ripke, S., Walters, R. K., Kosmicki, J. A., Grove, J., ... & Robinson, E. B. (2017). Polygenic transmission disequilibrium confirms that common and rare variation act additively to create risk for autism spectrum disorders. *Nature Genetics*, 49(7), 978–985. doi:10.1038/ng.3863

## Chapter 22. 동반 질환의 유전학

자폐스펙트럼장애는 단독으로 존재하는 경우가 드물다. 자폐로 진단받은 사람들 중 약 30~40%는 지적장애를 동반하고, 10~30%는 뇌전증이 있으며, 30~50%는 주의력결핍과잉행동장애(ADHD) 진단 기준도 충족한다. 불안장애나 우울증은 자폐를 가진 성인의 40~70%에서 보고된다. Happe and Frith (2020) 연구가 지적한 일곱 가지 개념적 전환 중 하나가 “순수한 자폐에서 동반이 일반적인 상태로”의 전환이었다. 자폐스펙트럼장애만 있고 다른 조건은 없는 “순수한” 사례가 예외이고, 하나 이상의 동반 질환이 있는 것이 오히려 일반적이라는 인식이다.

이 동반 현상은 우연의 일치인가, 아니면 유전적 기반을 공유하기 때문인가? 유전학은 후자 쪽을 강하게 지지한다. 자폐와 지적장애, 뇌전증, ADHD의 유전적 원인이 부분적으로 겹치고 있다는 증거가 축적되어왔기 때문이다. 이 장에서는 동반 질환의 유전적 기반을 살펴본다.

### 하나의 유전자, 여러 표현형 — SCN2A의 교훈

동반 질환의 유전학을 이해하는 가장 좋은 출발점은 개별 유전자의 사례를 살펴보는 것이다. SCN2A는 뉴런의 나트륨 채널(NaV1.2)을 만드는 유전자인데, 이 유전자의 변이는 자폐스펙트럼장애와 영아기 발작(benign infantile familial seizures)과 뇌전증 뇌병증(epileptic encephalopathy)이라는 세 가지 서로 다른 질환을 일으킬 수 있다. 같은 유전자의 변이인데 왜 서로 다른 질환이 나타나는가?

Ben-Shalom et al. (2017) 연구는 이 질문에 답했다. 이 연구는 SCN2A의 다양한 변이를 세포에서 발현시켜 나트륨 채널의 기능을 직접 측정했다. 결과는 명확했다. 자폐와 연관된 변이들은 대부분 기능 상실(loss-of-function)로 작용했다. 채널이 제대로 열리지 않거나, 세포 표면까지 도달하지 못하거나, 나트륨 이온을 통과시키는 능력이 감소한 것이다. 반면 영아기 발작이나 뇌전증 뇌병증과 연관된 변이들은 기능 획득(gain-of-function)으로 작용했다. 채널이 너무 쉽게 열리거나, 열린 후 닫히지 않는 것이다.

기능 상실과 기능 획득이라는 개념을 다시 정리해보자. 유전자의 두 복사본 중 하나에 변이가 생겼을 때, 그 변이가 단백질의 기능을 없애면 기능 상실이고, 단백질에 원래 없던 새로운 기능을 부여하거나 기존 기능을 과도하게 만들면 기능 획득이다. 자동차에 비유하면, 기능 상실은 브레이크가 고장 나서 차가 멈추지 않는 것이 아니라 엔진이 꺼져서 차가 움직이지 않는 것이고, 기능 획득은 엔진이 과열되어 제어할 수 없이 빨라지는 것이다. SCN2A에서 채널 기능이 감소하면 발달 중인 뇌의 뉴런이 충분히 활성화되지 못하여 자폐로 이어지고, 채널 기능이 과도해지면 뉴런이 과도하게 흥분하여 발작으로 이어진다. 같은 유전자의 서로 다른 변이가 방향이 반대인 기전을 통해 서로 다른 표현형을 만들어내는 것이다.

이 현상을 유전학에서는 다면발현(pleiotropy)이라 부른다. 하나의 유전자가 여러 표현형에 영향을 미치는 것이다. SCN2A만 그런 것이 아니다. SHANK3는 자폐, 지적장애, 조현병 모두와 연관되어 있고, NRXN1은 자폐, 조현병, 뇌전증에서 변이가 관찰되며, CHD8은 자폐, 지적장애, 거대두증과 연관된다. PTEN은 자폐와 거대두증뿐 아니라 암에서도 변이가 발견된다. 자폐 위험 유전자와 다른 신경발달 질환의 위험 유전자가 상당 부분 겹친다는 것은, 이

질환들이 유전적 기반을 공유하고 있으며, 같은 유전 변이가 맥락에 따라 다른 표현형으로 나타날 수 있다는 것을 의미한다.

## 뇌전증 경로와 자폐 경로의 분리

Chow et al. (2019) 연구는 동반 질환의 유전적 구조를 네트워크 수준에서 분석했다. MAGI-S라는 알고리즘을 사용하여, 뇌전증에 특이적인 유전자 모듈과 일반적인 신경발달 장애에 관여하는 유전자 모듈을 분리한 것이다. 뇌전증 모듈의 핵심 유전자는 SCN1A, GABRA1, KCNB1 같은 이온 채널 유전자였고, 이 모듈은 시냅스 전달과 칼슘 신호 전달 경로가 풍부했다. 반면 뇌전증을 동반하지 않는 신경발달 장애 모듈은 RNA 조절과 크로마틴 리모델링 경로가 풍부했다.

이 결과는 Chapter 11에서 다룬 세 가지 수렴 경로(시냅스, 전사 조절, 크로마틴)와 직접 연결된다. 시냅스 경로 안에서도 이온 채널 유전자가 교란되면 뇌전증이 동반되는 경향이 있고, 크로마틴 리모델링이나 전사 조절 유전자가 교란되면 뇌전증 없이 자폐와 지적장애가 나타나는 경향이 있다. 물론 이것은 경향이지 절대적 법칙은 아니다. CHD8은 크로마틴 리모델링 유전자이지만 일부 CHD8 변이 보유자에서 뇌전증이 보고되기도 한다. 하지만 전반적인 패턴은, 유전 변이가 영향을 미치는 생물학적 경로에 따라 동반 질환의 양상이 달라진다는 것이다.

Chapter 5에서 다룬 Miller et al. (2019) 연구의 결과도 여기서 다시 의미를 가진다. 자폐 아동의 동생이 자폐 위험뿐 아니라 ADHD 위험도 유의하게 높았다는 것은, 두 질환이 가족 수준에서 유전적 위험을 공유하고 있음을 보여준다. 이 교차 가족 응집은 유전적 상관의 직접적인 증거이며, 자폐와 ADHD의 유전적 원인이 부분적으로 겹친다는 것을 의미한다. 이 교차 질환 유전적 관계는 다음 장에서 더 넓은 맥락에서 다룬다.

### References

- Ben-Shalom, R., Keeshen, C. M., Bhatt, D. L., et al. (2017). Opposing effects on NaV1.2 function underlie differences between SCN2A variants observed in individuals with autism spectrum disorder or infantile seizures. *Biological Psychiatry*, 82(3), 224–232. doi:10.1016/j.biopsych.2017.01.009
- Chow, J., Jensen, M., Amini, H., et al. (2019). Dissecting the genetic basis of comorbid epilepsy phenotypes in neurodevelopmental disorders. *Genome Medicine*, 11(1), 65. doi:10.1186/s13073-019-0678-y
- Happé, F., & Frith, U. (2020). Annual Research Review: Looking back to look forward — changes in the concept of autism and implications for future research. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 61(3), 218–232. doi:10.1111/jcpp.13176
- Miller, M., Musser, E. D., Young, G. S., Olson, B., Steiner, R. D., & Nigg, J. T. (2019). Sibling recurrence risk and cross-aggregation of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *JAMA Pediatrics*, 173(2), 147–152. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.4076

## Chapter 23. 정신질환 사이의 유전적 교차

앞 장에서 자폐스펙트럼장애와 동반 질환(지적장애, 뇌전증, ADHD) 사이의 유전적 겹침을 개별 유전자 수준에서 살펴보았다. 이 장에서는 시야를 더 넓혀서, 자폐가 조현병, 양극성 장애, 주요 우울장애 등 다른 정신 질환과 유전적 구조를 얼마나 공유하는지를 인구 수준에서 살펴본다. 이 질문은 자폐의 정체성에 대한 근본적인 질문과 맞닿아 있다. 자폐스펙트럼장애가 다른 정신 질환과 유전적으로 독립적이라면 자폐는 고유한 유전적 실체를 가진 것이고, 유전적 기반이 크게 겹친다면 현재의 진단 범주가 생물학적 실체를 잘 반영하지 못하고 있을 가능성이 있다.

이 질문에 답하기 위해 사용되는 주요 도구가 유전적 상관(genetic correlation) 분석이다. 이 분석은 두 질환 각각의 GWAS 결과를 비교하여, 한 질환의 위험을 높이는 유전 변이가 다른 질환의 위험도 높이는 경향이 있는지를 통계적으로 측정한다. 유전적 상관이란, 두 질환에 기여하는 일반 유전 변이가 얼마나 겹치는지를 -1에서 1 사이의 값으로 나타낸 것이다. 1에 가까우면 두 질환에 기여하는 유전 변이가 거의 같다는 뜻이고, 0이면 유전적으로 독립적이라는 뜻이며, 음수면 한 질환의 위험을 높이는 변이가 다른 질환의 위험을 낮추는 방향으로 작용한다는 뜻이다.

## 브레인스톡 컨소시엄의 발견

Brainstorm Consortium (2018) 연구는 25개 뇌 질환에 대한 GWAS 데이터를 모아, 265,218명의 환자와 784,643명의 대조군을 분석하여 모든 질환 쌍 사이의 유전적 상관을 추정했다. 이 분석의 결과에서 가장 두드러진 패턴은, 정신 질환과 신경 질환 사이의 명확한 구분이었다. 조현병, 양극성 장애, 주요 우울장애, ADHD, 자폐스펙트럼장애 같은 정신 질환들은 서로 유의한 유전적 상관을 보였다. 조현병과 양극성 장애의 유전적 상관은 약 0.70으로 매우 높았고, ADHD와 주요 우울장애는 약 0.44, ADHD와 조현병은 약 0.40이었다. 반면 알츠하이머병, 파킨슨병, 뇌전증, 다발성 경화증 같은 신경 질환들은 서로, 그리고 정신 질환과의 유전적 상관이 대부분 유의하지 않았다. 정신 질환은 유전적으로 하나의 군집을 형성하고 있었고, 신경 질환은 유전적으로 서로 독립적이었다.

자폐스펙트럼장애는 이 정신 질환 군집 안에 위치했다. 조현병, ADHD와 유전적 상관을 보였고, 흥미롭게도 교육 수준(educational attainment)과도 양의 유전적 상관을 보였다. 이것은 자폐의 유전적 위험에 기여하는 일반 변이 중 일부가, 교육 수준을 높이는 방향으로도 작용한다는 뜻이다. 이 발견은 직관에 반하는 것처럼 느껴질 수 있지만, 양적유전 구조에서는 충분히 가능하다. 수천 개의 일반 변이 중 일부는 인지 능력을 높이는 방향으로, 다른 일부는 사회적 행동을 변화시키는 방향으로, 또 다른 일부는 두 방향 모두에 작용할 수 있다. 자폐의 양적유전 위험에 기여하는 변이 중 일부가 인지 능력에도 긍정적으로 작용한다면, 자폐와 교육 수준 사이에 양의 유전적 상관이 나타나는 것이 설명된다.

## 전사체 수준에서의 교차

유전적 상관이 유전 변이의 공유를 보여준다면, 실제로 뇌에서 무슨 일이 일어나고 있는지는 전사체(transcriptome) 분석에서 볼 수 있다. Gandal et al. (2018) 연구는 PsychENCODE 컨소시엄의 일환으로, 다섯 가지 정신 질환(자폐, 조현병, 양극성 장애, 주요 우울장애, 알코올 의존)의 사후 대뇌 피질 조직을 분석했다. 700개의 피질 조직 시료에서 유전자 발현을 측정하고, 질환 간 유전자 발현 변화의 유사성을 비교한 것이다.

결과는 유전적 상관 분석과 일치했지만, 한 가지 추가적인 발견이 있었다. 자폐가 전사체 수준에서 가장 심각한 변화를 보였다는 것이다. 조현병과 양극성 장애도 유의한 전사체 변화를 보였지만, 자폐의 변화 규모가 가장 컸다. 전사체 변화의 심각도 순서는 자폐 > 조현병 □ 양극성 장애 > 주요 우울장애였고, 이 순서는 질환 간 양적유전 겹침의 정도와 병행했다. 질환 간에 공유되는 유전자 발현 변화로는 성상세포(astrocyte) 관련 모듈의 상향 조절과 신경-시냅스 모듈의 하향 조절이 있었다. 또한 C4A라는 보체(complement) 유전자가 조현병과 자폐 모두에서 발현이 증가해 있었는데, 보체 시스템은 면역 반응의 일부이자 발달 중인 뇌에서 시냅스 가지치기(synaptic pruning)에 관여하는 경로다. 이 발견은 Part 6에서 미세아교세포와 시냅스 가지치기를 다룰 때 다시 등장한다.

이 전사체 분석은 독립적인 RNA 시퀀싱 데이터에서 재현되었다. 자폐에서 1,099개, 조현병에서 890개의 유전자 발현 변화가 독립 데이터에서 재현되어, 이것이 표본 특이적 인공물이 아니라 진정한 생물학적 신호임을 보여주었다.

## 진단 범주의 의미

유전적 상관과 전사체 교차가 가져오는 근본적인 질문은 이것이다. 현재의 정신 질환 진단 범주들은 생물학적 실체를 반영하고 있는가? 조현병과 양극성 장애의 유전적 상관이 0.70이라면, 이 두 진단은 하나의 연속체 위의 서로 다른 지점일 가능성이 있다. 자폐와 조현병이 유전적 상관을 보이고 전사체 변화를 공유한다면, 두 질환 사이에 생물학적 경계선을 긋는 것이 얼마나 의미 있는지를 물어야 한다.

하지만 유전적 상관이 높다고 해서 두 질환이 같은 것은 아니다. 유전적 상관 0.70은 겹치는 부분이 크다는 뜻이지만, 동시에 겹치지 않는 부분도 있다는 뜻이다. Chapter 22에서 다룬 SCN2A의 사례처럼, 같은 유전자에서도 변이의 방향(기능 상실 vs 기능 획득)에 따라 자폐와 뇌전증이라는 서로 다른 표현형이 나타난다. 유전적 기반을 공유하면서도 구체적인 표현형에서는 차이를 보이는 이 구조는, 유전적 이질성의 또 다른 면이다.

Part 4를 마무리하면서 정리하면, 자폐스펙트럼장애의 다양성은 여러 층위에서 존재한다. 유전적 원인의 다양성(유전적 이질성), 같은 진단 안에서의 표현형 다양성(표현형 이질성), 성별에 따른 역치의 차이(성차), 동반 질환의 다양한 조합(동반 질환), 그리고 다른 정신 질환과의 유전적 겹침(교차 질환 유전 구조)까지. Part 5에서는 이 다양성 속에서 어떤 질서를 찾을 수 있는지, 수백 개의 서로 다른 유전자가 어떻게 소수의 생물학적 경로로 수렴하는지를 살펴본다.

## References

Brainstorm Consortium. (2018). Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science*, 360(6395), eaap8757. doi:10.1126/science.aap8757

Gandal, M. J., Haney, J. R., Parikshak, N. N., Leppa, V., Ramaswami, G., Hartl, C., ... & Geschwind, D. H. (2018). Shared molecular neuropathology across major psychiatric disorders parallels polygenic overlap. *Science*, 359(6376), 693–697. doi:10.1126/science.aad6469

## Chapter 24. 수백 개의 유전자, 세 가지 경로

Part 3에서 우리는 자폐스펙트럼장애에 관여하는 유전 변이가 얼마나 다양한지를 보았고, Part 4에서는 이 유전적 이질성이 만들어내는 표현형의 다양성을 다루었다. 이제 핵심적인 질문에 도달했다. 수백 개의 서로 다른 유전자에 변이가 생기는데, 왜 그 결과는 자폐스펙트럼장애라는 유사한 표현형으로 수렴하는가? 유전적 원인은 수백 가지인데, 결과가 어느 정도 닮아 있다면, 그 사이에 어떤 수렴의 구조가 있는 것인가?

이 질문에 대한 답의 실마리는 Part 3에서 이미 등장했다. De Rubeis et al. (2014) 연구가 22개의 자폐 위험 유전자를 확인했을 때, 이 유전자들이 유전체 전체에 무작위로 흩어져 있지 않고 세 가지 생물학적 경로에 모여 있다는 것을 발견했다. 시냅스 형성, 전사 조절, 크로마틴 리모델링이 그것이다. 이후 Satterstrom et al. (2020) 연구에서 102개로, Fu et al. (2022) 연구에서 185개로 유전자 목록이 확장되었지만, 이 세 경로로의 수렴은 흔들리지 않았다. 유전자의 수는 늘어났지만, 그 유전자들이 하는 일의 범주는 여전히 소수였다.

이 세 경로가 무엇인지를 좀 더 자세히 살펴보자.

### 시냅스 경로

첫 번째 경로는 시냅스의 형성과 기능에 관여하는 유전자들이다. 시냅스란 뉴런과 뉴런이 만나 신호를 전달하는 접합부라고 앞서 설명했다. 시냅스의 수신 측(postsynaptic density)에는 수백 가지의 단백질이 촘촘하게 모여 있는데, 이 단백질들은 신호를 받아들이는 수용체, 수용체를 제자리에 고정하는 뼈대 단백질, 수용체에서 받은 신호를 세포 내부로 전달하는 신호 전달 단백질 등으로 구성된다.

SHANK2와 SHANK3는 이 뼈대 단백질의 핵심 구성원이다. 시냅스 후 치밀질에서 수용체들을 적절한 위치에 배치하고, 세포 내부의 신호 전달 경로와 연결하는 역할을 한다. SYNGAP1은 시냅스에서 Ras-MAPK라는 신호 전달 경로를 조절하는 단백질을 만드는 유전자인데, 이 경로는 시냅스의 강도를 장기적으로 조절하는 데 관여한다. 학습과 기억의 분자적 기반으로 알려진 장기 강화(long-term potentiation)가 바로 이 시냅스 강도 조절에 의해 이루어진다. NRXN1(뉴렉신)은 시냅스의 양쪽을 물리적으로 연결하는 접착 단백질을 만드는 유전자로, 신호를 보내는 뉴런과 받는 뉴런이 올바르게 연결되어 있게 해준다. SCN2A는 Chapter 22에서 다루었듯이 나트륨 채널을 만들어 뉴런의 전기 신호 발생 자체를 담당한다.

이 유전자들에 기능 상실 변이가 생기면, 시냅스의 구조가 무너지거나, 신호 전달의 강도가 달라지거나, 뉴런 간 연결이 부정확해지거나, 전기 신호 자체가 약해지는 등의 결과가 나타난다. 구체적인 분자적 기전은 유전자마다 다르지만, 공통적으로 뉴런 간 소통의 질과 양이 변화한다.

### 크로마틴 리모델링 경로

두 번째 경로는 크로마틴 리모델링에 관여하는 유전자들이다. 크로마틴이란 DNA가 히스톤이라는 단백질에 감겨 있는 구조를 말한다. 유전체 전체가 핵 안에 들어가려면 이렇게 감겨야 하는데, 감긴 정도에 따라 유전자에 대한 접근성이 달라진다. 단단히 감겨 있는 부분은 유전자가 읽히지 않고, 느슨하게 풀린 부분은 유전자가 읽힌다. 크로마틴 리모델링이란 이 감김의 정도를 조절하는 과정이다. 도서관에서 책이 잠긴 서가에 있으면 읽을 수 없고, 열린 서가에 있어야 읽을 수 있는 것에 비유할 수 있다. 크로마틴 리모델러는 서가의 잠금장치를 열거나 잠그는 열쇠에 해당한다.

CHD8은 이 경로의 대표적인 유전자다. CHD8 단백질은 히스톤을 밀어서 DNA를 노출시키는 크로마틴 리모델러로, 자폐 위험 유전자 중 가장 많이 연구된 유전자이기도 하다. CHD8에 기능 상실 변이가 생기면, 뇌 발달 과정에서 수천 개의 다른 유전자의 발현이 한꺼번에 영향을 받는다. 하나의 유전자가 다른 유전자들의 발현을 조절하기 때문에, 그 하나가 망가지면 연쇄적으로 많은 것이 달라지는 것이다. ARID1B는 BAF(SWI/SNF) 복합체라는 크로마틴 리모델링 기구의 구성원이고, KDM5C는 히스톤에 붙어 있는 메틸기(methyl group)를 제거하여 유전자 발현을 조절하는 효소를 만든다. ADNP는 ChAHP라는 크로마틴 복합체의 일부로, 특정 유전체 영역의 접근성을 조절한다.

크로마틴 리모델링 유전자가 자폐와 연관되는 이유는, 뇌 발달이 유전자 발현의 정밀한 시공간적 조절에 의존하기 때문이다. 태아기 뇌에서 어떤 유전자가 어느 시점에 켜지고 꺼지느냐가 세포의 운명을 결정한다. 크로마틴 리모델링이 교란되면 이 일정표 전체가 흐트러질 수 있다.

## 전사 조절 경로

세 번째 경로는 전사 조절 인자(transcription factor), 즉 특정 DNA 서열에 결합하여 유전자의 발현을 직접 켜거나 끄는 단백질을 만드는 유전자들이다. TBR1은 대뇌 피질 깊은 층의 뉴런 분화에 핵심적인 전사 조절 인자이고, FOXP1은 언어와 인지 발달에 관여하는 전사 조절 인자다. 크로마틴 리모델링이 유전자가 읽힐 수 있는 물리적 환경을 만드는 것이라면, 전사 조절 인자는 그 환경이 준비된 유전자를 실제로 읽기 시작하게 하는 신호다.

실제로 크로마틴 리모델링과 전사 조절은 밀접하게 연결되어 있다. CHD8이 크로마틴을 열어주면 전사 조절 인자가 그곳에 결합하여 유전자를 켜고, 결과적으로 시냅스 단백질이 만들어진다. 세 경로가 하나의 연쇄적 흐름을 형성하고 있는 것이다. 크로마틴이 열리고(크로마틴 리모델링), 전사 조절 인자가 결합하여 유전자가 켜지고(전사 조절), 그 유전자에서 시냅스 단백질이 만들어진다(시냅스 기능). 이 흐름의 어느 단계가 교란되든, 최종 결과는 시냅스와 뉴런 소통의 변화로 나타날 수 있다. 이것이 수백 개의 서로 다른 유전자가 유사한 표현형으로 수렴하는 메커니즘이다.

다음 장에서는 이 세 경로의 수렴이 전사 조절 인자의 수준에서 어떻게 작동하는지를 더 구체적으로 살펴본다.

### References

De Rubeis, S., He, X., Goldberg, A. P., Poultney, C. S., Samocha, K., Cicek, A. E., ... & Buxbaum, J. D. (2014). Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature*, 515(7526), 209–215. doi:10.1038/nature13772

Fu, J. M., Satterstrom, F. K., Peng, M., Brand, H., Collins, R. L., Dong, S., ... & Talkowski, M. E. (2022). Rare coding variation provides insight into the genetic architecture and phenotypic context of autism. *Nature Genetics*, 54(9), 1320–1331. doi:10.1038/s41588-022-01104-0

Satterstrom, F. K., Kosmicki, J. A., Wang, J., Breen, M. S., De Rubeis, S., An, J.-Y., ... & Buxbaum, J. D. (2020). Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism. *Cell*, 180(3), 568–584. doi:10.1016/j.cell.2019.12.036

## Chapter 25. 전사 조절 인자의 수렴

앞 장에서 자폐 위험 유전자들이 시냅스, 크로마틴, 전사 조절이라는 세 경로로 수렴한다는 것을 보았다. 이 장에서는 수렴의 한 가지 구체적인 기전을 살펴본다. 서로 다른 전사 조절 인자(transcription factor)들이 유전체의 같은 위치에 결합하여 같은 유전자들을 조절한다는 발견이다.

전사 조절 인자란, DNA의 특정 서열에 달라붙어서 인접한 유전자의 발현을 켜거나 끄는 단백질이다. 세포가 어떤 유전자를 읽을지 말지를 결정하는 현장 감독관에 비유할 수 있다. 유전체에는 수천 개의 유전자가 있지만 하나의 세포에서 모든 유전자가 동시에 켜져 있는 것이 아니라, 그 세포의 유형과 발달 시점에 맞는 유전자만 선택적으로 켜진다. 이 선택을 수행하는 것이 전사 조절 인자다. 하나의 전사 조절 인자가 수천 개의 유전체 위치에 결합할 수 있고, 하나의 유전자는 여러 전사 조절 인자의 조절을 동시에 받는다.

자폐 위험 유전자 중에 전사 조절 인자를 만드는 유전자가 여럿 있다. ARID1B, BCL11A, FOXP1, TBR1, TCF7L2가 대표적이다. 이 다섯 유전자 각각에 기능 상실 변이가 생기면 자폐스펙트럼장애의 위험이 높아진다. 하지만 이 다섯 유전자는 서로 다른 단백질을 만들고, 서로 다른 분자적 기전으로 작동한다. 그런데 Darbandi et al. (2024) 연구는 이 다섯 전사 조절 인자가 유전체에서 결합하는 위치가 놀라울 정도로 겹친다는 것을 발견했다.

## 12,347개의 공유 결합 부위

이 연구는 인간 태아 뇌(임신 23주)와 마우스 배아 뇌에서 ChIP-seq(chromatin immunoprecipitation sequencing)라는 기술을 사용하여, 다섯 전사 조절 인자 각각이 유전체의 어느 위치에 결합하는지를 지도화했다. ChIP-seq는

특정 단백질이 DNA에 결합하는 모든 위치를 유전체 수준에서 포착하는 기술이다. 항체를 사용하여 관심 있는 단백질과 결합된 DNA 조각을 낚아채고, 그 DNA 조각을 시퀀싱하여 유전체 위의 위치를 확인하는 방식이다.

결과를 보면, 다섯 전사 조절 인자 각각은 유전체의 수만 개 위치에 결합했다. 그런데 이 결합 위치들을 겹쳐보니, 다섯 전사 조절 인자가 모두 결합하는 공유 위치가 12,347개에 달했다. 이 공유 결합 부위는 대부분 유전자의 프로모터 근처, 즉 유전자의 시작 스위치 부근에 위치해 있었고, 발달 중인 뇌에서 열려 있는 크로마틴 영역(ATAC-seq로 확인)과 99% 겹쳤다. 가장 인상적인 발견은, Satterstrom et al. (2020) 연구에서 확인된 102개의 자폐 위험 유전자 중 96개가 이 공유 결합 부위를 가지고 있다는 것이었다.

이것이 의미하는 바를 풀어보자. ARID1B에 변이가 있는 환자와, FOXP1에 변이가 있는 환자와, TBR1에 변이가 있는 환자는 서로 다른 유전자에 문제가 있다. 하지만 이 세 유전자의 단백질 산물은 유전체의 같은 위치에서 같은 하류 유전자들을 조절하고 있다. 어떤 전사 조절 인자가 망가지든, 영향을 받는 하류 유전자 세트가 상당 부분 동일한 것이다. 비유하자면, 다섯 명의 다른 관리자가 같은 건물의 같은 시스템을 관리하고 있는 상황에서, 어떤 관리자가 빠져도 같은 시스템에 문제가 생기는 것과 같다.

이 연구는 또한 다섯 전사 조절 인자 중 두 개(ARID1B와 TBR1)에 대해 CRISPR이라는 기술로 기능을 억제하는 실험을 수행했다. CRISPRi(CRISPR interference)는 유전자를 파괴하지 않고 발현만 낮추는 기술이다. 그 결과, ARID1B의 발현을 억제했을 때와 TBR1의 발현을 억제했을 때 나타나는 하류 유전자 발현 변화가 유사했으며, 이 변화 패턴이 실제 자폐 환자의 사후 뇌에서 관찰되는 유전자 발현 변화와 상관이 있었다. 유전자 수준의 증거와 기능적 증거가 수렴을 독립적으로 지지한 것이다.

## 수렴의 의미

전사 조절 인자의 수렴은 자폐 유전학에서 왜 그토록 많은 유전자가 유사한 표현형으로 이어지는지에 대한 하나의 기전적 설명을 제공한다. 수백 개의 서로 다른 위험 유전자가 있지만, 그중 상당수가 같은 조절 네트워크에 속해 있어서 어떤 것이 교란되든 같은 하류 프로그램이 영향을 받는다. 이것은 낙관적인 함의를 가진다. 유전적 원인이 1,000가지라 하더라도, 수렴 지점이 존재한다면 그 수렴 지점을 표적으로 하는 치료가 여러 유전적 원인에 걸쳐 효과를 보일 가능성이 있다. 물론 이것은 아직 가능성의 영역이며, 수렴 지점을 표적으로 한 치료가 실제로 효과를 보이는지는 Part 7에서 다시 논의하게 된다.

다음 장에서는 이 유전자들이 뇌 발달의 어느 시점에, 어떤 세포에서 작동하는지를 살펴본다. 경로의 수렴이 “무엇”의 수렴이라면, 다음 장은 “언제”와 “어디서”의 수렴이다.

### References

Darbandi, S. F., An, J.-Y., Lim, K., Page, N. F., Liang, L., Young, D. M., ... & Rubenstein, J. L. R. (2024). Five autism-associated transcriptional regulators target shared loci proximal to brain-expressed genes. *Cell Reports*, 43(3), 113891. doi:10.1016/j.celrep.2024.114329

Satterstrom, F. K., Kosmicki, J. A., Wang, J., Breen, M. S., De Rubeis, S., An, J.-Y., ... & Buxbaum, J. D. (2020). Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism. *Cell*, 180(3), 568–584. doi:10.1016/j.cell.2019.12.036

## Chapter 26. 뇌 발달의 어느 시점, 어떤 세포에서

앞의 두 장에서 자폐 위험 유전자들이 세 가지 생물학적 경로(시냅스, 크로마틴, 전사 조절)로 수렴하고, 전사 조절 인자 수준에서 공유 결합 부위를 통해 같은 하류 유전자를 조절한다는 것을 보았다. 하지만 이것만으로는 수렴의 그림이 완성되지 않는다. 유전자는 항상 같은 수준으로 작동하는 것이 아니라, 발달의 특정 시점에 특정 세포에서 켜지거나 꺼진다. 자폐 위험 유전자들이 언제, 어디서 작동하는지를 아는 것은 왜 중요한가? 그것을 알아야 자폐가 뇌 발달의 어느 과정에서 시작되는지를 추적할 수 있기 때문이다.

이 질문에 처음으로 체계적으로 답한 것이 Willsey et al. (2013) 연구다. 이 연구는 2012년에 확인된 9개의 고확신 자폐 위험 유전자(CHD8, DYRK1A, GRIN2B, KATNAL2, POGZ, SCN2A, TBR1, ANK2, CUL3)를 출발점으로, BrainSpan이라는 인간 뇌 발달 전사체 데이터베이스(태아기부터 성인기까지 인간 뇌의 여러 영역에서 모든 유전자의 발현을 측정된 공개 자원)에서 이 유전자들이 뇌의 어느 영역에서, 발달의 어느 시기에 함께 발현되는지(공발현, co-expression)를 분석했다.

공발현이란 두 유전자가 같은 시간, 같은 장소에서 함께 켜지거나 함께 꺼지는 경향을 말한다. 일상에 비유하면, 같은 시간대에 같은 동네에서 활동하는 사람들은 같은 커뮤니티에 속해 있을 가능성이 높은 것과 같다. 유전자 A와 유전자 B가 특정 뇌 영역에서 특정 발달 시기에 함께 높이 발현된다면, 이 두 유전자가 같은 생물학적 과정에 관여하고 있을 가능성이 높다.

## 태아 중기, 깊은 피질층

분석 결과는 뚜렷했다. 9개의 자폐 위험 유전자가 가장 강하게 공발현하는 시공간적 창은, 태아 중기(임신 10~24주)의 전두엽과 일차 운동/체감각 피질이었다. 이것은 자폐의 뇌 발달적 기원이 태아기에 있다는 것을 시사한다. 증상이 관찰되는 것은 출생 후 2~3세이지만, 유전적 교란은 이미 태아기 뇌에서 시작되고 있다는 것이다. 세포 유형 수준에서는, 대뇌 피질의 깊은 층(layer 5/6)에 위치하는 투사 뉴런(projection neuron)에서 공발현이 가장 강했다. 깊은 층의 투사 뉴런은 대뇌 피질에서 시상, 뇌간, 척수 등 다른 뇌 영역으로 정보를 보내는 장거리 연결 뉴런이다. 이 뉴런의 기능이 교란되면 대뇌 피질과 나머지 뇌 사이의 소통이 영향을 받을 수 있다.

이 발견의 방법론적 혁신은 “아래에서 위로(bottom-up)” 접근이었다는 점이다. 미리 경로나 세포 유형을 가정하지 않고, 유전자들의 공발현 패턴에서 자연스럽게 수렴 지점이 도출된 것이다. 연구자들이 “자폐 유전자는 시냅스 유전자일 것이다”라고 가정하고 시냅스 유전자만 분석한 것이 아니라, 유전체 전체의 발현 데이터를 편견 없이 분석했더니 태아 중기의 깊은 피질층이라는 수렴 지점이 나타난 것이다.

## 발달 시점과 표현형의 관계

Chapter 19에서 다룬 Fu et al. (2022) 연구의 발견과 연결하면, 발달 시점과 표현형 사이의 관계가 보이기 시작한다. 자폐 우세(ASD-predominant) 유전자 36개는 성숙하는 흥분성 뉴런에서 발현이 높았고, 발달 지연 우세(DD-predominant) 유전자 82개는 전구세포와 미성숙 뉴런에서 발현이 높았다. 뇌 발달의 시간축을 따라 보면, 전구세포가 먼저 증식하고, 뉴런이 분화되고, 뉴런이 성숙하면서 시냅스를 형성하는 순서로 진행된다. 발달 지연 우세 유전자는 이 과정의 이른 단계에서, 자폐 우세 유전자는 늦은 단계에서 주로 작동한다.

이것이 시사하는 바는 이렇다. 이른 단계의 유전자가 교란되면 뉴런이 만들어지는 과정 자체가 영향을 받아 전반적인 발달 지연과 지적장애가 동반되는 경향이 있다. 건물을 짓는 비유에서 기초 공사가 잘못되면 건물 전체가 기울어지는 것과 같다. 반면 늦은 단계의 유전자가 교란되면 뉴런 자체는 만들어졌지만 뉴런 간의 연결과 소통이 영향을 받아, 지적 능력은 비교적 보존되면서 사회적 의사소통에 선택적으로 어려움이 나타나는 경향이 있다. 건물의 구조는 괜찮지만 배선이 잘못되어 통신 시스템에 문제가 생기는 것에 비유할 수 있다.

물론 이것은 경향이지 절대적인 법칙은 아니다. CHD8은 이른 시기(전구세포)에 작동하는 크로마틴 리모델러이지만, CHD8 변이 보유자 중에 지적장애가 없는 사람도 상당수 있다. 발달 시점만으로 표현형을 완전히 예측할 수는 없지만, 전반적인 패턴은 일관된다.

## 피질을 넘어 — 소뇌와 교세포

초기의 공발현 분석이 대뇌 피질의 흥분성 뉴런에 초점을 맞추었다면, 최근의 연구들은 시야를 넓히고 있다. 자폐 위험 유전자들의 수렴이 대뇌 피질에만 국한되지 않고 소뇌, 교세포(글리아) 계통에서도 관찰된다는 증거가 나오고 있다. Part 4에서 언급한 동반 질환 우세 아형이 독특하게 성상세포(astrocyte) 계통에서의 유전자 발현 변화를 보인다는 발견은, 자폐의 세포 유형 수렴이 뉴런에만 국한되지 않음을 시사한다.

Wamsley et al. (2024) 연구는 PsychENCODE 컨소시엄의 일환으로 33명의 자폐 환자와 30명의 대조군에서 591,000개의 단일 핵 전사체를 분석하여, 활성화된 미세아교세포와 반응성 성상세포가 자폐 환자의 뇌에서 유의하게 증가해 있음을 보여주었다. 또한 2/3층의 투사 뉴런에서 시냅스 유전자의 하향 조절과 스트레스 관련 유전자의 상향 조절이 관찰되었으며, 이 변화를 주도하는 유전자 조절 네트워크에서 IRF8(교세포 반응성 관련)과 CUX1(뉴런 관련)이라는 두 핵심 전사 조절 인자가 확인되었다. 이 전사 조절 인자들이 조절하는 유전자들은 자폐의 일반 변이(GWAS)와 희귀 변이(신생변이) 모두와 유의하게 겹쳤다.

수렴의 논리를 정리하면 이렇다. 수백 개의 서로 다른 유전자가 세 가지 생물학적 경로로 수렴하고(경로 수렴), 그 경로들의 교차점에 공유 전사 조절 인자가 있으며(조절 수렴), 이 수렴은 뇌 발달의 특정 시점과 특정 세포 유형에서 가장 강하게 나타난다(시공간 수렴). 다음 장에서는 이러한 수렴을 발견하는 데 사용된 유전자 네트워크 분석의 방법론을 살펴본다.

## References

Fu, J. M., Satterstrom, F. K., Peng, M., Brand, H., Collins, R. L., Dong, S., ... & Talkowski, M. E. (2022). Rare coding variation provides insight into the genetic architecture and phenotypic context of autism. *Nature Genetics*, 54(9), 1320–1331. doi:10.1038/s41588-022-01104-0

Wamsley, B., Bicks, L., Cheng, Y., et al. (2024). Molecular cascades and cell type-specific signatures in ASD revealed by single-cell genomics. *Science*, 384(6698), eadh2602. doi:10.1126/science.adh2602

Willsey, A. J., Sanders, S. J., Li, M., Dong, S., Tebbenkamp, A. T., Muhle, R. A., ... & State, M. W. (2013). Coexpression networks implicate human midfetal deep cortical projection neurons in the pathogenesis of autism. *Cell*, 155(5), 997–1007. doi:10.1016/j.cell.2013.10.020

## Chapter 27. 유전자 네트워크와 공발현

앞의 세 장에서 경로 수렴, 전사 조절 인자 수렴, 시공간 수렴을 다루면서 “공발현(co-expression)”이라는 개념이 반복적으로 등장했다. 이 장에서는 공발현 네트워크 분석이라는 방법론 자체를 좀 더 자세히 살펴본다. 자폐 유전학에서 수렴이 발견된 것은 자동으로 일어난 것이 아니라, 특정 분석 방법이 있었기에 가능했다. 방법을 이해하면 발견의 의미와 한계를 더 정확하게 파악할 수 있다.

### 공발현이란 무엇인가

공발현의 기본 아이디어는 간단하다. 유전자 A와 유전자 B가 뇌의 여러 영역에서, 또는 발달의 여러 시점에서 함께 높이 발현되거나 함께 낮게 발현되는 경향을 보인다면, 이 두 유전자는 같은 생물학적 과정에 관여하거나 같은 조절 기전에 의해 통제되고 있을 가능성이 높다. 출퇴근 시간에 같은 지하철을 타는 사람들이 같은 동네에 살거나 같은 직장에 다닐 확률이 높은 것과 비슷한 논리다. 물론 우연의 일치일 수도 있지만, 수천 개의 유전자에 걸쳐 이 패턴을 관찰하면 의미 있는 군집이 통계적으로 드러난다.

공발현 네트워크를 구축하는 가장 널리 사용되는 방법이 가중 유전자 공발현 네트워크 분석(Weighted Gene Co-expression Network Analysis, WGCNA)이다. WGCNA는 수천 개 유전자의 발현 데이터를 입력으로 받아, 발현 패턴이 유사한 유전자들을 하나의 모듈(module)로 묶는다. 각 모듈은 하나의 생물학적 주제에 해당하는 경우가 많다. 예를 들어 시냅스 관련 유전자들이 하나의 모듈로 묶이고, 면역 관련 유전자들이 다른 모듈로 묶이는 식이다.

### 자폐 뇌의 전사체 — 두 개의 모듈

공발현 네트워크가 자폐 연구에 처음으로 적용된 획기적 연구는 Voineagu et al. (2011) 연구다. 이 연구는 19명의 자폐 환자와 17명의 대조군의 사후 대뇌 피질 조직에서 유전자 발현을 측정하고 WGCNA를 적용했다. 그 결과 두 개의 핵심 모듈이 확인되었다.

첫 번째는 뉴런-시냅스 모듈이다. 이 모듈에 속한 유전자들은 시냅스 기능, 뉴런 간 신호 전달에 관여하는 것들로, 자폐 환자의 뇌에서 발현이 감소해 있었다. 중요한 것은, 이 모듈이 자폐의 GWAS 신호와 유의하게 겹친다는 점이었다. 일반 변이에 의한 유전적 위험이 이 뉴런-시냅스 모듈의 유전자들에 집중되어 있었다는 뜻이다. 이것은 뉴런-시냅스 모듈의 발현 감소가 유전적 원인에 의한 것일 가능성을 시사한다.

두 번째는 면역-교세포 모듈이다. 이 모듈에 속한 유전자들은 면역 반응과 교세포(미세아교세포, 성상세포) 기능에 관여하는 것들로, 자폐 환자의 뇌에서 발현이 증가해 있었다. 하지만 이 모듈은 GWAS 신호와 겹치지 않았다. 면역-교세포 모듈의 발현 증가가 자폐의 유전적 원인에 의한 것이 아니라, 뇌의 환경적 변화에 대한 반응이거나 뉴런 손상에 대한 이차적 반응일 수 있다는 해석이 가능하다. 다만 이것이 확정적인 결론은 아니며, Part 6에서 다루는 모체 면역 활성화 연구는 면역 경로가 자폐의 원인에도 기여할 수 있음을 보여준다.

또 하나의 중요한 발견은, 대뇌 피질에서 전두엽과 측두엽 사이에 정상적으로 존재하는 유전자 발현의 영역 간 차이가 자폐 환자에서는 약화되어 있다는 것이었다. 정상적인 뇌에서 전두엽에서 높이 발현되는 유전자가 측두엽에서는 낮게 발현되는 패턴이 있는데, 자폐 뇌에서는 이 영역 간 구분이 흐려져 있었다. 이것은 뇌의 영역 특이적 유전자 발현 프로그램이 자폐에서 교란되어 있음을 시사한다.

## 방법론의 진화

Parikshak et al. (2015) 연구는 공발현 네트워크 분석의 방법론적 발전을 종합하면서, 이 접근의 강점과 한계를 논의한다. 강점은 분명하다. 개별 유전자 수준에서는 보이지 않는 수렴이 네트워크 수준에서 드러난다. 수백 개의 자폐 위험 유전자를 하나하나 살펴보면 서로 관련이 없어 보이지만, 공발현 네트워크 위에 올려놓으면 같은 모듈 안에 모여 있는 것이 보인다.

한계도 분명하다. 첫째, 벌크 조직(bulk tissue)에서의 공발현 분석은 서로 다른 세포 유형의 신호가 섞여 있다. 뉴런에서 높이 발현되는 유전자와 미세아교세포에서 높이 발현되는 유전자가 같은 조직에서 함께 측정되기 때문에, 진정한 세포 내 공발현과 세포 유형 구성 비율에 의한 겉보기 공발현을 구분하기 어렵다. 둘째, 공발현이 곧 인과관계를 의미하지는 않는다. 두 유전자가 함께 발현되는 것은 같은 조절 기전에 의해 통제되기 때문일 수 있지만, 하나가 다른 하나를 조절하기 때문일 수도 있고, 둘 다 제3의 요인에 의해 조절되기 때문일 수도 있다. 셋째, 사후 뇌 조직의 유전자 발현이 자폐의 원인을 반영하는 것인지, 자폐를 가지고 살아온 결과를 반영하는 것인지를 구분하기 어렵다.

이러한 한계에도 불구하고, 유전자 공발현 네트워크 분석은 자폐 유전학에서 수렴을 발견하는 핵심 도구로 자리잡았다. 벌크 조직의 한계는 다음 장에서 다루는 단일 세포 유전체학이 해결하기 시작했다.

### References

Parikshak, N. N., Gandal, M. J., & Geschwind, D. H. (2015). Systems biology and gene networks in neurodevelopmental and neurodegenerative disorders. *Nature Reviews Genetics*, 16(8), 441–458. doi:10.1038/nrg3934

Voineagu, I., Wang, X., Johnston, P., Lowe, J. K., Tian, Y., Horvath, S., ... & Geschwind, D. H. (2011). Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology. *Nature*, 474(7351), 380–384. doi:10.1038/nature10110

## Chapter 28. 단일 세포 유전체학이 밝힌 세포 유형 특이성

앞 장에서 다룬 공발현 네트워크 분석의 가장 큰 한계는 벌크 조직에서 수행된다는 것이었다. 조직을 갈아서 RNA를 추출하면 수백만 개의 서로 다른 세포의 신호가 섞여 나온다. 서울의 인구 구성을 알고 싶어서 서울 전체 주민의 평균 소득을 구하는 것과 비슷한 상황이다. 평균값은 틀린 숫자가 아니지만, 강남구와 관악구의 차이를 가려주지는 않는다. 뇌도 마찬가지다. 대뇌 피질에는 흥분성 뉴런, 억제성 뉴런, 성상세포, 미세아교세포, 희소돌기세포 등 수십 가지 세포 유형이 섞여 있다. 벌크 분석에서 특정 유전자의 발현이 자폐 환자에서 높게 나왔다 해도, 그것이 모든 세포에서 골고루 높은 것인지, 미세아교세포에서만 폭발적으로 높은 것인지 구분할 수 없다.

단일 세포 RNA 시퀀싱(single-cell RNA sequencing, scRNA-seq)과 단일 핵 RNA 시퀀싱(single-nucleus RNA sequencing, snRNA-seq)은 이 문제를 해결하는 기술이다. 개별 세포(또는 핵) 하나하나의 유전자 발현을 따로 측정하여, 어떤 유전자가 어떤 세포 유형에서 발현되는지를 구분할 수 있다. 이 기술이 자폐 연구에 적용되면서, 벌크 분석에서는 보이지 않던 세포 유형 수준의 수렴이 드러나기 시작했다.

## 자폐 위험 유전자는 어떤 세포에서 발현되는가

자폐 위험 유전자들이 뇌의 어떤 세포 유형에서 주로 발현되는지를 알기 위해서는 두 가지가 필요하다. 하나는 뇌 세포 유형의 지도(아틀라스)이고, 다른 하나는 자폐 위험 유전자 목록이다. 뇌 세포 아틀라스는 NIH BRAIN Initiative와 BICCN(Brain Initiative Cell Census Network)을 통해 구축되었고, 인간 뇌에 3,000종 이상의 세포 유형이 존재한다는 것이 밝혀졌다. 자폐 위험 유전자 목록은 Part 3에서 다룬 Satterstrom et al. (2020) 연구의 102개 유전자와 Fu et al. (2022) 연구의 185개 유전자를 사용한다.

이 두 정보를 겹쳐보면, 자폐 위험 유전자가 특정 세포 유형의 조절 요소에서 유의하게 많이 발현된다는 것이 관찰된다. Satterstrom et al. (2020) 연구는 102개의 자폐 위험 유전자가 발달 중인 피질의 흥분성 뉴런 계통과 억제성 뉴런 계통 모두에서 발현이 높다는 것을 보여주었다. 이것은 자폐가 특정 한 가지 세포 유형만의 문제가 아니라, 뉴런 전반의 발달과 기능에 관여한다는 것을 시사한다.

하지만 “흥분성 뉴런”이라는 범주 안에도 수십 가지의 하위 유형이 있고, 자폐 위험 유전자가 이 하위 유형들에서 균일하게 발현되는 것이 아니다. Chapter 26에서 다룬 Willsey et al. (2013) 연구가 깊은 층(layer 5/6)의 투사 뉴런에서 공발현 수렴을 발견한 것이나, Chapter 16에서 다룬 Kim et al. (2024) STR 연구가 피질 2/3층의 특정 흥분성 뉴런(CUX2라는

유전자를 발현하는 뉴런)에서 반복 서열 확장의 수렴을 발견한 것은, 자폐의 세포 유형 특이성이 단순히 “뉴런”이 아니라 특정 피질 층과 하위 유형에 있을 수 있음을 보여준다.

## 자폐 환자의 뇌에서 실제로 무엇이 달라지는가

위에서 다룬 분석은 자폐 위험 유전자가 어떤 세포에서 발현되는지를 간접적으로 추론하는 것이다. 실제로 자폐 환자의 뇌 세포에서 무엇이 달라져 있는지를 직접 관찰하려면, 자폐 환자의 사후 뇌에서 단일 세포 시퀀싱을 수행해야 한다. Wamsley et al. (2024) 연구는 바로 이것을 했다. 33명의 자폐 환자와 30명의 대조군의 전두엽 피질에서 591,000개의 단일 핵 전사체를 분석하여, 35개의 세포 유형을 구분하고 각 세포 유형에서 자폐와 연관된 유전자 발현 변화를 확인했다.

결과에서 몇 가지가 특히 주목할 만하다. 첫째, 세포 유형의 구성 비율은 대부분 자폐와 대조군 사이에 큰 차이가 없었지만, 활성화된 미세아교세포(activated microglia)와 반응성 성상세포(reactive astrocyte)의 비율이 자폐 환자에서 유의하게 증가해 있었다. 미세아교세포는 뇌의 면역 세포로, 정상 상태에서는 뇌 환경을 감시하다가 손상이나 감염이 발생하면 활성화되어 면역 반응을 일으킨다. 성상세포가 반응성 상태로 바뀌는 것도 뇌의 스트레스에 대한 반응이다. 이 교세포의 변화가 자폐의 원인인지 결과인지는 아직 분명하지 않지만, Voineagu et al. (2011) 연구에서 벌크 수준으로 관찰된 면역-교세포 모듈의 상향 조절이 단일 세포 수준에서 구체적인 세포 유형(활성화 미세아교세포, 반응성 성상세포)으로 귀결된다는 것을 보여준다.

둘째, 뉴런 중에서 가장 큰 전사체 변화를 보인 것은 2/3층의 투사 뉴런(callosal projection neuron)이었다. 이 뉴런에서 시냅스 관련 유전자의 발현이 감소하고 스트레스/염증 관련 유전자의 발현이 증가해 있었다. 셋째, 이러한 변화를 주도하는 유전자 간의 조절 관계를 재구성한 결과(어떤 유전자가 다른 유전자의 발현을 켜고 끄는지를 추적하는 분석), IRF8이라는 전사 조절 인자가 교세포의 반응성을, CUX1이라는 전사 조절 인자가 뉴런의 정체성을 조절하는 핵심 역할을 한다는 것이 확인되었으며, 이 두 전사 조절 인자가 조절하는 유전자들은 자폐의 GWAS 신호 및 신생변이와 유의하게 겹쳤다.

이 발견은 유전 변이(원인)와 전사체 변화(결과) 사이의 연결을 보여준다. 자폐 위험 유전자의 변이가 전사 조절 네트워크를 교란하고, 그 교란이 특정 세포 유형에서 특정 방향(시냅스 감소, 교세포 반응 증가)으로 나타나는 것이다. 벌크 전사체에서 모호하게 보였던 두 모듈(뉴런 감소, 면역 증가)이 단일 세포 해상도에서 비로소 구체적인 세포 유형과 연결되었다.

## 수렴의 여러 층위

Part 5를 마무리하면서, 지금까지 다룬 수렴을 정리해보자. 수렴은 여러 층위에서 존재한다. 가장 넓은 수준에서, 수백 개의 유전자가 세 가지 생물학적 경로로 모인다(경로 수렴). 그다음, 이 경로들의 교차점에서 전사 조절 인자들이 같은 유전체 위치를 공유하며 같은 하류 유전자를 조절한다(조절 수렴). 이 수렴은 뇌 발달의 특정 시점(태아 중기)과 특정 세포 유형(깊은 층 투사 뉴런, 2/3층 투사 뉴런, 교세포)에서 가장 강하게 나타난다(시공간 수렴). 그리고 실제 자폐 환자의 뇌 세포에서 관찰되는 유전자 발현 변화가 유전적 위험과 일치하는 패턴을 보인다(유전-전사체 수렴).

이 수렴은 자폐 유전학이 유전적 이질성이라는 벽 앞에서 멈추지 않고 전진할 수 있게 해주는 핵심 원리다. 유전적 원인이 1,000가지라 하더라도, 그것들이 교란하는 생물학적 과정은 소수로 수렴하며, 그 수렴 지점에서 자폐의 기전을 이해하고 치료 표적을 찾을 가능성이 열린다. Part 6에서는 이 유전자들의 기능을 실험적으로 확인하기 위한 방법들, 사후 뇌 분석, 오가노이드, CRISPR 스크리닝, 모체 면역 활성화 모델을 살펴본다.

### References

- Satterstrom, F. K., Kosmicki, J. A., Wang, J., Breen, M. S., De Rubeis, S., An, J.-Y., ... & Buxbaum, J. D. (2020). Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism. *Cell*, 180(3), 568–584. doi:10.1016/j.cell.2019.12.036
- Voineagu, I., Wang, X., Johnston, P., Lowe, J. K., Tian, Y., Horvath, S., ... & Geschwind, D. H. (2011). Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology. *Nature*, 474(7351), 380–384. doi:10.1038/nature10110
- Wamsley, B., Bicks, L., Cheng, Y., et al. (2024). Molecular cascades and cell type-specific signatures in ASD revealed by single-cell genomics. *Science*, 384(6698), eadh2602. doi:10.1126/science.adh2602
- Willsey, A. J., Sanders, S. J., Li, M., Dong, S., Tebbenkamp, A. T., Muhle, R. A., ... & State, M. W. (2013). Coexpression networks implicate human midfetal deep cortical projection neurons in the pathogenesis of autism. *Cell*, 155(5), 997–1007. doi:10.1016/j.cell.2013.10.020

## Chapter 29. 사후 뇌의 전사체가 말해주는 것

Part 5에서 우리는 자폐 위험 유전자들이 세 가지 경로로 수렴하고, 뇌 발달의 특정 시점과 세포 유형에서 공발현한다는 것을 보았다. 이 발견들은 주로 유전학(어떤 유전자에 변이가 있는가)과 정상 뇌 발달 전사체(그 유전자가 언제 어디서 발현되는가)를 결합한 간접적 추론에 기반한 것이었다. 이 장에서 시작하는 Part 6에서는 보다 직접적인 증거를 살펴본다. 자폐 환자의 뇌에서 실제로 무엇이 달라져 있는가? 동물 모델과 오가노이드에서 자폐 관련 유전자를 교란하면 어떤 일이 일어나는가? 면역 체계가 뇌 발달에 어떻게 개입하는가? 이 질문들에 답하기 위해 과학자들이 사용하는 첫 번째 도구가 사후 뇌의 전사체 분석이다.

사후 뇌 조직의 전사체 분석이란 어떤 과정인지 먼저 이해할 필요가 있다. 전사체(transcriptome)란 특정 시점에 특정 세포나 조직에서 만들어지고 있는 모든 RNA의 총체를 말한다. DNA가 도서관의 전체 장서라면, 전사체는 그 순간 도서관에서 열람 중인 책들의 목록이다. 어떤 유전자가 활발하게 읽고 있는지, 반대로 어떤 유전자는 거의 열람되지 않는지를 알 수 있다. 뇌의 경우, 동일한 DNA를 가진 세포들이라도 뉴런, 교세포, 내피세포마다 전혀 다른 유전자 조합을 발현하고 있으며, 이 발현 패턴이 세포의 정체성과 기능을 결정한다. 자폐를 가진 사람의 뇌에서 어떤 유전자의 발현이 일반적 범위와 다르게 높거나 낮은지를 측정함으로써, 우리는 유전자 변이의 결과가 뇌에서 어떻게 나타나는지를 직접 들여다볼 수 있다.

사후 뇌 분석이 이루어지는 방식은 다음과 같다. 자폐스펙트럼장애를 가지고 있던 사람이 사망 후 뇌를 기증하면, 연구자들은 신선한 상태에서 뇌를 분리하고 관심 있는 부위의 조직을 채취한다. 이 조직에서 RNA를 추출하여 시퀀싱하면, 그 조직에서 어떤 유전자가 얼마나 발현되어 있었는지를 수만 개의 유전자에 대해 동시에 측정할 수 있다. 자폐 진단을 받지 않은 사람들의 뇌 조직과 비교하면, 어떤 유전자의 발현이 자폐에서 증가 또는 감소해 있는지를 알 수 있다. 이 과정은 마치 두 공장의 생산 일지를 비교하는 것과 비슷하다. 어떤 품목이 더 많이 생산되고 있고, 어떤 품목의 생산이 줄어들었는지를 비교함으로써 두 공장의 운영 방식이 어디서 다른지를 파악하는 것이다. 이 비유에서 공장은 뇌 조직이고, 품목은 단백질을 만드는 데 쓰이는 RNA다.

전사체 연구가 단순한 유전자 목록 작성 이상의 가치를 가지는 이유는 공발현 분석 때문이다. 공발현 분석이란 여러 유전자들이 어떻게 함께 증가하거나 감소하는지, 즉 표현 패턴이 서로 연동되어 있는 유전자들의 묶음을 찾아내는 것이다. 같은 방향으로 함께 움직이는 유전자들은 보통 같은 생물학적 과정에 참여하거나, 같은 세포 유형에서 주로 발현된다. 이를 공발현 모듈(co-expression module)이라 한다. 마치 오케스트라에서 함께 연주하는 악기 섹션처럼, 특정 세포의 기능을 담당하는 유전자들은 함께 올라가거나 함께 내려가는 경향이 있다. 이 공발현 패턴을 추적하면 수만 개의 유전자를 의미 있는 몇 개의 묶음으로 정리하고, 그 묶음이 어떤 생물학과 연결되는지를 이해할 수 있다.

Chapter 27에서 이미 Voineagu et al. (2011) 연구의 핵심 발견을 다루었다. 19명의 자폐 환자와 17명의 대조군의 대뇌 피질에서 유전자 발현을 비교한 이 연구는 두 개의 핵심 공발현 모듈을 발견했다. 뉴런-시냅스 모듈(자폐에서 감소)과 면역-교세포 모듈(자폐에서 증가)이었다. 뉴런-시냅스 모듈은 자폐의 유전적 위험(GWAS 신호)과 겹쳤지만, 면역-교세포 모듈은 유전적 위험과 겹치지 않았다. 이 비대칭은 중요한 질문을 제기한다. 면역-교세포 활성의 증가가 자폐의 유전적 원인에 의한 일차적 결과인가, 아니면 뉴런의 교란에 대한 이차적 반응인가, 또는 환경적 요인(예: 태아기 감염)에 의한 독립적 기여인가? 이 질문은 아직 완전히 해결되지 않았으며, Part 6의 후반부에서 다시 다루게 될 것이다.

또한 Voineagu et al. (2011) 연구는 전두엽과 측두엽 사이에서 정상적으로 존재해야 할 유전자 발현 차이, 즉 뇌 영역별 특이성이 자폐 뇌에서 감소되어 있다는 것도 발견했다. 정상적인 뇌에서 전두엽과 측두엽은 서로 다른 기능을 담당하고, 그 기능 차이는 다르게 발현되는 유전자들에 의해 뒷받침된다. 그런데 자폐를 가진 사람의 뇌에서는 이 두 영역의 발현 패턴이 서로 더 닮아 있었다. 이것은 뇌의 기능적 분화가 자폐에서 약화되어 있을 수 있다는 것을 시사하며, 사회적 인지나 언어 처리 같은 고차원적 기능이 특정 영역에 집중되지 못하는 결과를 낳을 수 있다. 영역별 분화의 손실이라는 이 발견은 행동 관찰에서 나타나는 다양한 인지적 특성들과 연결 지어 생각할 수 있는 분자 수준의 단서다.

Voineagu의 발견 이후, 규모를 크게 키운 Parikshak et al. (2016) 연구는 48명의 자폐 환자와 49명의 대조군, 총 251개 시료를 분석했다. 유전자 발현 변화뿐 아니라 대체 스플라이싱(alternative splicing)의 변화도 체계적으로 측정하는 것이 이 연구의 차별점이었다. 대체 스플라이싱이란 하나의 유전자에서 서로 다른 버전의 단백질이 만들어질 수 있는 과정인데, 어떤 부분을 포함시키고 어떤 부분을 건너뛴지를 결정하는 것이다. 분석 결과, 자폐 뇌의 대뇌 피질에서 833개 유전자에 걸쳐 1,127개의 스플라이싱 변화가 관찰되었다. 이 변화를 주도하는 핵심 인자로 RBFOX1이라는 RNA 결합 단백질이 확인되었는데, RBFOX1의 발현이 자폐 피질에서 유의하게 감소해 있었다. RBFOX1은 뉴런에서 특이적으로 발현되는 단백질로, 시냅스 관련 유전자들의 스플라이싱을 조절한다. 유전자가 정상적으로 발현되더라도 스플라이싱이 교란되면 예상과 다른 단백질이 만들어질 수 있다는 점에서, 자폐의 분자적 이상이 유전자 발현 수준뿐 아니라 RNA 처리 수준에서도 일어나고 있음을 보여준 발견이었다.

Gandal et al. (2018) 연구는 이 질문을 더 넓은 맥락에서 다루었다. 다섯 가지 정신 질환의 사후 뇌 700개 시료를

분석하여, 성상세포 관련 유전자의 상향 조절이 자폐뿐 아니라 조현병과 양극성 장애에서도 관찰되는 교차 질환 현상임을 보여주었다. 성상세포(astrocyte)란 뇌에서 뉴런에게 영양과 지지를 제공하고, 신경전달물질을 재흡수하며, 신호 전달의 미세한 조율을 돕는 세포다. 이 세포들의 유전자 발현이 여러 정신 질환에서 공통적으로 변한다는 것은, 뉴런 기능의 교란에 대한 교세포의 반응이 질환을 막론하고 나타나는 공통적인 뇌의 스트레스 반응일 수 있음을 시사한다. 또한 자폐가 다섯 질환 중 가장 큰 전사체 변화를 보인다는 것도 발견했다. 이것은 자폐에서 뇌의 분자적 교란이 다른 정신 질환보다 광범위하고 일찍 시작되었을 수 있음을 암시한다. Gandal et al. (2018) 연구는 또한 전사체의 변화 패턴이 GWAS에서 도출된 유전적 상관관계 패턴과 일치한다는 것을 보여주었고, 이는 유전학 수준의 발견과 분자 수준의 발견이 서로를 지지하고 있음을 확인했다.

Chapter 28에서 다룬 Wamsley et al. (2024) 연구는 단일 세포 해상도에서 이 변화가 활성화 미세아교세포, 반응성 성상세포, 2/3층 투사 뉴런에서 구체적으로 나타남을 보여주었다. 단일 세포 RNA 시퀀싱은 조직 전체의 평균적인 발현을 측정하는 것이 아니라, 조직을 구성하는 세포 하나하나의 발현을 따로 측정하는 기술이다. 마치 합창단 전체의 소리를 녹음하는 것이 아니라, 각 단원의 목소리를 따로 녹음하여 누가 박자를 틀렸는지, 누가 음이탈을 했는지를 구체적으로 파악하는 것과 같다. 이 기술 덕분에 자폐 뇌에서 “어떤 유전자가 달라져 있다”는 수준을 넘어 “어떤 세포 유형이 어떻게 달라져 있다”는 더 정밀한 답을 얻을 수 있게 되었다. 2/3층 투사 뉴런은 피질 영역 간의 장거리 소통을 담당하는 세포이고, 이 세포들에서의 유전자 발현 변화는 자폐에서 관찰되는 피질 간 연결의 이상과 직접적으로 연결될 수 있다.

사후 뇌 전사체 분석의 가장 큰 한계는 인과관계를 확립하기 어렵다는 것이다. 자폐를 가지고 수십 년을 살아온 뇌에서 관찰되는 유전자 발현 변화가, 자폐의 원인을 반영하는 것인지 자폐의 결과를 반영하는 것인지를 구분하기가 어렵다. 약물, 스트레스, 수면 패턴, 식이 등 수십 년간의 경험이 유전자 발현에 영향을 미칠 수 있기 때문이다. 실제로 자폐를 가진 많은 사람들이 항정신병 약물, 항경련제, 항우울제 등을 복용하는데, 이 약물들이 뇌의 유전자 발현 패턴을 바꿀 수 있다. 또한 사후 조직은 뇌가 정상적으로 기능하고 있을 때의 상태가 아니라, 사망이라는 극단적인 상황 이후의 상태를 반영하므로, 포름알린 고정 시간, 사후 경과 시간, 냉동 보존 방식 등 기술적 요인들이 측정에 영향을 미칠 수 있다.

또 다른 중요한 한계는 표본 수의 제약이다. 뇌를 기증하는 사람의 수는 제한적이며, 자폐스펙트럼장애의 극심한 이질성을 감안할 때 수십 명의 뇌 시료만으로는 자폐 전체를 대표한다고 보기 어렵다. 자폐의 유전적 원인이 수백 가지이고 각기 다른 분자적 결과를 초래할 수 있으므로, 평균적인 비교에서 나타나는 신호는 실제보다 희석되어 있을 가능성이 높다. 더욱이 현재까지의 사후 뇌 연구는 대부분 아동기와 성인기의 뇌를 분석한 것인데, 자폐의 유전적 위험 유전자들은 태아기 전반부의 뇌 발달에 가장 강하게 작동한다. 태아기의 뇌 조직을 얻는 것은 성인 뇌보다 훨씬 더 어렵기 때문에, 가장 결정적인 시기의 직접적인 증거가 가장 얻기 어려운 증거이기도 하다.

이 한계를 보완하기 위해 인과관계를 실험적으로 검증할 수 있는 모델 시스템이 필요하다. 다음 장에서 다루는 뇌 오가노이드가 바로 그런 역할을 한다. 오가노이드는 태아기 뇌 발달의 초기 단계를 접시 위에서 재현하고, 특정 유전자를 교란했을 때의 인과적 결과를 직접 관찰할 수 있게 해준다. 사후 뇌 전사체가 “자폐 뇌에서 무엇이 달라져 있는가”를 보여준다면, 오가노이드는 “특정 유전자의 교란이 이 변화를 직접 만들어내는가”를 검증한다. 두 접근은 서로를 보완하는 방식으로, 자폐의 분자적 기전을 이해하는 데 함께 기여하고 있다.

## References

- Gandal, M. J., Haney, J. R., Parikshak, N. N., Leppa, V., Ramaswami, G., Hartl, C., ... & Geschwind, D. H. (2018). Shared molecular neuropathology across major psychiatric disorders parallels polygenic overlap. *Science*, 359(6376), 693–697. doi:10.1126/science.aad6469
- Parikshak, N. N., Swarup, V., Belgard, T. G., Irimia, M., Ramaswami, G., Gandal, M. J., ... & Geschwind, D. H. (2016). Genome-wide changes in lncRNA, splicing, and regional gene expression patterns in autism. *Nature*, 540(7633), 423–427. doi:10.1038/nature20612
- Voineagu, I., Wang, X., Johnston, P., Lowe, J. K., Tian, Y., Horvath, S., ... & Geschwind, D. H. (2011). Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology. *Nature*, 474(7351), 380–384. doi:10.1038/nature10110
- Wamsley, B., Bicks, L., Cheng, Y., et al. (2024). Molecular cascades and cell type-specific signatures in ASD revealed by single-cell genomics. *Science*, 384(6698), eadh2602. doi:10.1126/science.adh2602

## Chapter 30. 뇌 오가노이드와 어셈블로이드

사후 뇌 분석의 가장 큰 한계는 인과관계를 검증할 수 없다는 것이었다. 자폐 환자의 뇌에서 시냅스 유전자의 발현이 감소해 있다는 관찰은 중요하지만, 그것이 자폐의 원인인지 결과인지를 사후 조직만으로 구분할 수 없다. 이 한계를

극복하기 위해서는 특정 유전자를 실험적으로 교란하고 그 결과를 관찰할 수 있는 모델 시스템이 필요하다. 마우스 모델이 오랫동안 이 역할을 해왔지만, 인간의 뇌는 마우스 뇌와 근본적으로 다른 점이 있다. 인간 피질은 마우스보다 약 1,000배 넓고, 발달 기간이 수십 배 길며, 인간에게만 존재하거나 인간에서 크게 확장된 세포 유형이 있다. 인간 특이적인 뇌 발달 과정을 연구하기 위해서는 인간 세포를 기반으로 한 모델이 필요했다.

뇌 오가노이드(brain organoid)는 이 필요에 응답하여 등장한 기술이다. 오가노이드란 줄기세포에서 출발하여 3차원으로 자라난 미니 장기를 말한다. 크기는 보통 렌즈콩만 하거나 그보다 조금 더 크며, 내부에는 뇌 발달 과정에서 나타나는 다양한 세포 유형이 자기 조직화된 방식으로 배열되어 있다. 겉에서 보면 그냥 작은 조직 덩어리처럼 보이지만, 내부를 현미경으로 들여다보면 방사 글리아(radial glia)라는 전구세포가 뇌실처럼 생긴 구조물 주변에 배열되고, 이 전구세포들에서 뉴런이 바깥 방향으로 뻗어나가는 모양이 보인다. 이것은 태아기 뇌에서 피질이 형성될 때 나타나는 구조와 놀랍도록 비슷하다. 물론 실제 뇌와 같은 수준의 복잡성과 크기는 아니지만, 뇌 발달의 초기 단계를 접시 위에서 관찰할 수 있다는 것 자체가 불과 10여 년 전만 해도 불가능하다고 여겨졌던 일이다.

뇌 오가노이드 기술이 자폐 연구에서 특히 중요한 이유는, 연구자들이 이제 인간 뇌 발달의 특정 단계를 직접 “들여다볼” 수 있게 되었기 때문이다. 자폐의 유전적 위험 유전자들이 가장 활발하게 작동하는 시기는 태아기 전반부, 특히 임신 12~24주 사이의 뇌 피질 형성 단계라는 것이 알려져 있다. 이 시기의 인간 뇌 조직을 살아 있는 상태로 얻는 것은 불가능하지만, 오가노이드는 이 발달 단계를 접시 위에서 재현한다. 마우스에서는 이 시기가 임신 후반기의 며칠에 불과하지만, 인간 오가노이드에서는 수 주에 걸쳐 진행되므로 각 단계를 자세히 분석할 시간적 여유가 생긴다. 또한 자폐의 동물 모델에서 행동 변화가 나타나는 것은 생후 수 주 후이지만, 오가노이드로는 행동이 나타나기 훨씬 전 단계인 세포 수준의 초기 변화를 관찰할 수 있다.

오가노이드를 만들기 위해 사용되는 세포는 인간 유도만능줄기세포(human induced pluripotent stem cell, hiPSC)다. 유도만능줄기세포란 피부 세포나 혈액 세포처럼 이미 특정 기능으로 분화된 세포를 실험실에서 역분화시켜 배아 줄기세포와 유사한 상태로 되돌린 세포다. 이 역분화 과정은 마치 이미 구워진 빵을 다시 밀가루 반죽 상태로 되돌리는 것과 같다. 불가능해 보이는 이 과정이 실제로 가능하다는 것은 2006년 야마나카 신야(Yamanaka Shinya) 박사 팀이 처음 보여주었고, 이 발견은 2012년 노벨 생리의학상을 받았다. 핵심은 네 개의 전사 인자(OCT4, SOX2, KLF4, c-Myc)를 세포에 도입하는 것인데, 이 인자들이 세포의 후성유전체 상태를 초기화하여 세포가 어떤 유형으로든 분화할 수 있는 가능성을 되살려준다. 이 hiPSC에서 출발하여 뇌 세포로 분화를 유도하면 오가노이드가 만들어진다.

hiPSC가 뇌 오가노이드로 자라나는 과정은 여러 단계를 거친다. 먼저 hiPSC에 Wnt 신호를 억제하고 BMP 신호를 차단하는 화학물질을 처리하면, 세포들이 신경 전구세포(neural progenitor cell)로 분화하기 시작한다. 이 단계를 신경 유도(neural induction)라 한다. 이후 세포들을 3차원 부유 배양으로 전환하면, 세포들이 서로 뭉쳐 구형의 집합체(embryoid body)를 형성하고, 이것이 시간이 지나면서 내부에 뇌실과 유사한 구조를 가진 뇌 오가노이드로 발달한다. 약 4주에서 8주가 지나면 방사 글리아와 초기 뉴런이 나타나고, 더 오래 배양하면 성숙한 뉴런, 성상세포, 나아가 올리고덴드로사이트(수초를 만드는 세포)도 나타나기 시작한다. 이 발달 과정은 태아기 뇌 발달의 시간적 순서를 대략적으로 따르므로, 오가노이드를 만드는 사람의 유전체 정보를 알고 있다면 그 사람의 뇌가 태아기에 어떤 과정을 거쳤을지를 간접적으로 들여다볼 수 있다.

오가노이드 연구가 진행되면서, 같은 유전변이를 가진 서로 다른 사람들에서 만들어진 오가노이드들이 모두 같은 결과를 보이는 것은 아니라는 문제가 드러났다. 유전적 배경의 차이, 즉 그 사람이 가진 다른 유전자들의 집합이 같은 위험 변이의 결과를 다르게 만들 수 있다. 이것을 배경 유전체(genetic background)의 효과라 한다. 예를 들어 CHD8 변이를 가지고 있어도 어떤 유전적 배경을 가진 사람에서는 자폐가 발생하고, 다른 배경을 가진 사람에서는 발생하지 않을 수 있다. 오가노이드는 이 배경 유전체의 효과를 연구하는 데도 유용한 도구다. 같은 CHD8 변이를 가진 자폐 환자와 변이는 있지만 자폐 진단을 받지 않은 친척의 세포로 각각 오가노이드를 만들어 비교하면, 표현형을 조절하는 추가적인 유전 요인을 찾을 수 있다. 이처럼 오가노이드는 개별 유전자를 연구하는 도구를 넘어, 유전자 간 상호작용과 배경 유전체의 역할을 탐구하는 플랫폼으로도 발전하고 있다.

어셈블로이드(assembly)는 오가노이드의 확장 버전이다. 서로 다른 뇌 영역을 모방하는 오가노이드를 별도로 만든 후 함께 붙여서 영역 간 상호작용을 관찰하는 것이다. 예를 들어 전뇌 등쪽(dorsal forebrain)을 모방하는 오가노이드와 전뇌 배쪽(ventral forebrain)을 모방하는 오가노이드를 결합하면, 배쪽에서 등쪽으로 이동하는 억제성 뉴런의 이동 과정을 재현할 수 있다. 이 억제성 뉴런의 이동은 뇌 발달에서 매우 중요한 단계인데, 이 뉴런들은 태어날 곳(배쪽)과 최종 목적지(등쪽 피질)가 달라서 수십 마이크로미터에서 수 밀리미터에 이르는 긴 여정을 거쳐야 한다. 이 이동이 제대로 이루어지지 않으면 뇌의 흥분과 억제 균형이 무너질 수 있는데, 어셈블로이드는 이 이동 과정을 실험적으로 연구할 수 있게 해준다. 나아가 피질-척수 어셈블로이드, 피질-선조체 어셈블로이드 등 다양한 영역 조합을 통해 자폐나 다른 신경발달 장애에서 영역 간 소통이 어떻게 교란되는지를 탐구할 수 있다.

Villa et al. (2022) 연구는 CHD8 유전자에 기능 상실 변이를 도입한 인간 뇌 오가노이드에서, 억제성 뉴런의 생산이

가속화되고 흥분성 뉴런의 생산이 지연되는 것을 발견했다. CHD8은 크로마틴의 구조를 조절하여 수천 개의 유전자 발현을 동시에 조절하는 단백질이다. 마치 도서관의 사서처럼, CHD8은 어떤 유전자를 열람 가능한 상태로 두고 어떤 유전자를 닫아둘지를 관리한다. CHD8이 없으면 이 관리 체계가 무너지고, 정상적으로는 적절한 시점까지 억제되어야 할 억제성 뉴런 관련 유전자들이 너무 일찍 활성화되는 것이다. 이 흥분/억제 불균형(excitatory/inhibitory imbalance, E/I imbalance)은 자폐의 핵심 신경생물학적 가설 중 하나인데, CHD8이라는 크로마틴 리모델러의 변이가 이 불균형을 직접 초래한다는 것을 인간 세포 기반 모델에서 처음 보여준 것이다. 오가노이드는 또한 크기가 정상보다 커지는 현상을 보여, CHD8 변이가 거대두증(macrocephaly)이라는 자폐의 동반 소견을 재현할 수 있음을 확인했다.

오가노이드를 통해 다른 자폐 위험 유전자들의 기능도 탐구되고 있다. 예를 들어 PTEN 유전자에 변이가 있는 오가노이드는 신경 전구세포의 과도한 증식을 보이며, 이것은 PTEN 변이를 가진 자폐 환자에서 관찰되는 거대두증과 일치하는 결과다. FOXG1 유전자의 변이를 도입한 오가노이드에서는 전체적인 발달 속도가 느려지고 특정 세포 유형의 비율이 바뀐다는 것이 관찰되었으며, 이것은 FOXG1 증후군 환자들의 뇌 발달 지연과 연결된다. 또한 DYRK1A 유전자는 다운증후군(21번 염색체 3복사)에서 과발현되는 유전자인데, DYRK1A 결실을 도입한 오가노이드에서는 신경 전구세포의 수가 감소하고 뇌의 크기가 작아지는 소두증(microcephaly) 표현형이 관찰된다. 이처럼 오가노이드는 한 번에 하나의 유전자를 탐구하는 방식에서 출발하여, 이제는 다음 장에서 다룰 CRISPR 스크리닝과 결합하여 수십 개의 유전자를 동시에 탐구하는 플랫폼으로 발전했다.

오가노이드 연구에서 또 하나 중요한 발전은 단순히 세포 분화를 보는 것을 넘어, 뇌 발달의 타이밍과 속도를 측정할 수 있게 된 것이다. 자폐의 일부 연구에서 발달 초기에 뇌가 비정상적으로 빠르게 성장한다는 관찰이 있었다. 이 “조기 뇌 과성장”을 오가노이드에서 재현하고 측정할 수 있다면, 어떤 유전자 변이가 이 과성장에 기여하는지, 그리고 어떤 시점에 어떤 개입이 이 과정을 정상화할 수 있는지를 탐구할 수 있다. 실제로 CHD8 변이 오가노이드에서 관찰된 크기 증가는 초기 발달 가속과 일치하는 결과로 해석되었다. PTEN 변이 오가노이드에서도 비슷한 과성장 현상이 관찰되었는데, 이 두 유전자가 모두 세포 증식을 조절하는 mTOR 경로와 연결된다는 점이 흥미롭다. 오가노이드를 통한 발달 속도 연구는 자폐의 초기 뇌 발달 가속 가설을 직접 검증하는 새로운 도구가 되고 있다.

오가노이드가 자폐 연구에 제공하는 또 하나의 가치는 환자 특이적 모델이라는 점이다. 자폐를 가진 사람 본인의 혈액이나 피부 세포에서 hiPSC를 만들면, 그 사람의 유전적 배경을 그대로 가진 오가노이드를 만들 수 있다. 이것은 다른 사람의 세포에 특정 변이를 도입하는 것과 달리, 실제 자폐를 가진 사람의 뇌 발달이 어떠했는지 더 직접적으로 반영한다. 특히 유전적 원인이 밝혀진 환자에서 만들어진 오가노이드는, 그 유전자 변이의 기능적 결과를 인간 세포에서 직접 관찰하는 전례 없는 기회를 제공한다. 미래에는 자폐 진단을 받은 아이의 혈액 세포로 오가노이드를 만들고, 그 오가노이드에 다양한 약물을 시험하여 가장 효과적인 치료를 찾는 “환자 맞춤형 약물 스크리닝”이 가능해질 수도 있다.

가장 최근의 대규모 오가노이드 연구인 Gordon et al. (2026)은 70개의 hiPSC 세포주에서 오가노이드를 만들어, 8가지 서로 다른 자폐 관련 유전자 변이(CHD8, ARID1B, SUV420H1, DYRK1A, PTEN, SHANK3 등)와 특정 유전자 변이가 확인되지 않은 특발성(idiopathic) 자폐를 함께 비교했다. 이 연구의 핵심 발견은, 유전적으로 다양한 자폐 변이들이 피질 오가노이드 발달 과정에서 공유된 전사 조절 네트워크의 하향 조절로 수렴한다는 것이었다. 이 공유 네트워크의 중심에 SWI/SNF(BAF) 크로마틴 리모델링 복합체의 구성원들이 위치해 있었고, CRISPR로 이 네트워크의 핵심 유전자를 교란하면 동일한 하류 변화가 재현되었다. 서로 다른 유전자에 변이가 있어도 결과적으로 교란되는 발달 프로그램이 겹친다는 것은, Part 5에서 다룬 수렴의 원리를 오가노이드에서 직접 확인한 것이다.

오가노이드의 한계도 분명하다. 혈관이 없어서 산소와 영양소가 확산에만 의존하다 보니, 지름 수 밀리미터를 넘으면 내부 세포들이 산소 부족으로 죽기 시작한다. 이것이 오가노이드의 크기에 자연적인 한계를 만들어, 실제 뇌와 같은 크기에는 결코 도달할 수 없다. 또한 면역 세포인 미세아교세포가 기본적으로 포함되어 있지 않는데, 미세아교세포는 자폐 관련 시냅스 가지치기에서 중요한 역할을 한다. 최근 미세아교세포를 따로 만들어 오가노이드에 이식하는 방법이 개발되고 있지만, 아직 표준화된 프로토콜이 없는 상태다. 감각 입력이나 경험에 의한 신경 회로의 세밀한 조정(activity-dependent refinement)도 일어나지 않는다. 살아 있는 뇌에서 시각, 청각, 촉각 정보가 쏟아지면서 회로가 다듬어지는 과정은 오가노이드에서 재현하기 극히 어렵다. 실제 뇌에서 수십 년에 걸쳐 일어나는 성숙 과정의 극히 초기만 재현할 수 있다. 그럼에도 불구하고, 유전자의 인과적 효과를 인간 세포에서 직접 관찰할 수 있다는 점은 사후 뇌 분석이나 마우스 모델이 제공할 수 없는 고유한 가치다. 다음 장에서는 오가노이드에 CRISPR 기술을 결합하여 수십, 수백 개의 유전자를 동시에 스크리닝하는 대규모 실험을 살펴본다.

## References

- Gordon, A., et al. (2026). Developmental convergence and divergence in human cortical organoids from diverse autism-associated genotypes. *Nature*, 639, 1010–1020. doi:10.1038/s41586-025-10047-5
- Villa, C. E., Cheroni, C., Stillitano, G., Testa, G., et al. (2022). CHD8 haploinsufficiency links autism to transient alterations in excitatory and inhibitory trajectories. *Cell Reports*, 39(1), 110615.

## Chapter 31. CRISPR 스크리닝 — 유전자 기능의 대규모 해부

앞 장에서 다룬 오가노이드 연구들은 대부분 한 번에 하나의 유전자를 교란하는 방식이었다. CHD8을 망가뜨리면 어떤 일이 일어나는지, SYNGAP1을 망가뜨리면 어떤 일이 일어나는지를 하나씩 보는 것이다. 하지만 자폐 위험 유전자가 185개이고 전체 추정치가 1,000개에 달하는 상황에서, 하나씩 연구하는 속도로는 전체 그림을 그리기까지 수십 년이 걸릴 수 있다. 더욱이 유전자들이 서로 독립적으로 작동하는 것이 아니라 경로와 네트워크 안에서 상호작용하므로, 개별 유전자의 효과를 하나씩 보는 것만으로는 자폐의 생물학을 완전히 이해하기 어렵다. CRISPR 스크리닝은 이 문제를 해결하기 위한 대규모 접근이다.

CRISPR(Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)는 특정 유전자를 정밀하게 편집할 수 있는 기술이다. 이름이 길고 낯설지만, 기본 원리는 단순하다. 가위(Cas9 단백질)와 안내서(guide RNA)로 구성된 시스템인데, 안내서가 유전체의 특정 위치로 가위를 데려가면 가위가 그 위치에서 DNA를 자른다. 안내서는 약 20개의 염기서열로 이루어진 짧은 RNA인데, 찾아가고자 하는 유전자의 서열과 상보적으로 맞아떨어지도록 설계된다. 자물쇠와 열쇠처럼, 안내서의 서열이 유전자의 서열과 정확히 맞아떨어지면 가위가 그 위치에서 DNA를 자를 수 있다. 잘린 DNA가 수리되는 과정에서 작은 결함이 생기면 유전자가 비활성화되고, 또는 원하는 새 서열을 함께 넣어주면 그 서열로 교체할 수도 있다. CRISPR 스크리닝은 수백 개의 서로 다른 안내서를 동시에 세포에 도입하여, 한 번의 실험에서 수백 개의 유전자 각각을 교란하고 그 결과를 단일 세포 시퀀싱으로 읽어내는 것이다.

CRISPR 편집의 정확성도 이 스크리닝의 타당성에 중요한 역할을 한다. Cas9 가위는 대부분의 경우 의도한 위치만 자르지만, 간혹 의도하지 않은 위치를 자르는 “표적 외 효과(off-target effect)”가 발생할 수 있다. 이 표적 외 효과가 실험 결과를 오염시킬 수 있으므로, 연구자들은 보통 하나의 유전자에 두 개 이상의 서로 다른 안내서 RNA를 설계하고, 두 안내서 모두에서 같은 결과가 나타날 때만 신뢰할 수 있는 결과로 인정한다. 또한 고정밀 CRISPR 변종(예: eSpCas9, HiFi Cas9)이 개발되면서 표적 외 효과가 크게 줄었다. 이 기술적 엄밀성은 CRISPR 스크리닝 결과의 신뢰성을 보장하는 핵심 요소다. 최근에는 단일 염기를 자르지 않고 바꾸는 염기 편집(base editing) 기술도 스크리닝에 도입되고 있어, 유전자 비활성화뿐 아니라 실제 환자에서 관찰되는 구체적인 변이의 효과를 오가노이드에서 재현하는 것이 가능해지고 있다.

이 방법이 작동하는 방식을 더 자세히 살펴보면, 먼저 연구자들은 연구하고자 하는 유전자 각각에 맞춤형 안내서 RNA를 수백 개 합성한다. 이 안내서들을 바이러스 벡터(무해하게 개조된 바이러스)에 실어서 세포에 전달하면, 각 세포가 무작위로 하나의 안내서를 받아들이고, 그 안내서가 지시하는 유전자를 비활성화한다. 결과적으로 수백만 개의 세포들이 저마다 다른 유전자가 망가진 상태로 존재하는 모자이크 시스템이 만들어진다. 이 세포들을 단일 세포 RNA 시퀀싱으로 분석하면, 각 세포에서 어떤 안내서가 작동했는지(어떤 유전자가 교란되었는지)와 그 결과로 유전자 발현이 어떻게 바뀌었는지를 동시에 읽어낼 수 있다. 이 두 가지 정보를 연결하면, 수백 개의 유전자 각각을 교란했을 때 세포가 어떻게 반응하는지를 한 번의 실험에서 파악할 수 있다. 이것을 Perturb-seq라 부르는데, 교란(perturbation)과 시퀀싱(sequencing)을 결합한 이름이다. 마치 수백 개의 전구가 달린 전기 패널에서 각 스위치를 하나씩 끄면서 어떤 불이 꺼지는지를 동시에 기록하는 것과 같다.

CRISPR 스크리닝의 또 다른 방향은 유전자를 단순히 비활성화하는 것이 아니라 활성화하는 것이다. CRISPRa(CRISPR activation)는 DNA를 자르지 않고 전사 인자를 모아서 특정 유전자의 발현을 높이는 방식이다. 이것을 CRISPR 스크리닝에 적용하면, 유전자가 너무 적게 발현될 때의 효과(기능 상실 방향)와 너무 많이 발현될 때의 효과(기능 획득 방향)를 같은 플랫폼에서 동시에 탐구할 수 있다. “기능 획득과 기능 상실” 장에서 다룬 용량 민감성의 문제, 즉 유전자의 양이 적어도 많어도 문제라는 원리를 오가노이드 수준에서 체계적으로 검증하는 것이 가능해지는 것이다. 나아가 특정 유전자가 비활성화되었을 때 나타나는 발달 결함을, 다른 유전자의 활성화로 구제(rescue)할 수 있는지를 스크리닝하면, 잠재적인 치료 표적도 찾아낼 수 있다. 이처럼 CRISPR 스크리닝은 기전 탐구 도구에서 치료 표적 발견 도구로 역할을 확장하고 있다.

Li et al. (2023) 연구는 CHOOSE(CRISPR-based Human Organoid Overexpression/knockout-mediated Single-cell Expression)라는 플랫폼을 개발하여, 36개의 자폐 위험 유전자를 인간 뇌 오가노이드에서 동시에 스크리닝했다. 각 유전자가 교란된 세포들이 모자이크 형태로 하나의 오가노이드 안에 섞여 자라게 하고, 단일 세포 RNA 시퀀싱으로 각 세포에서 어떤 유전자가 교란되었는지와 그에 따른 유전자 발현 변화를 동시에 읽어낸다. 이 접근의 장점은 모자이크 설계에 있다. 서로 다른 유전자가 교란된 세포들이 같은 오가노이드 안에서 나란히 자라므로, 세포 유형 구성의 차이가 아니라 유전자 교란 자체의 효과를 분리해낼 수 있다. 결과에서 ARID1B가 교란되면 배쪽(ventral) 전구세포가 확장된다는 것이 발견되었고, 여러 자폐 유전자가 세포 운명 결정(cell fate decision)에 영향을 미친다는

것이 확인되었다. 세포 운명 결정이란 전구세포가 흥분성 뉴런이 될지, 억제성 뉴런이 될지, 교세포가 될지를 선택하는 과정을 말하는데, 이 선택이 자폐 위험 유전자들에 의해 직접 영향받는다라는 것이다.

Meng et al. (2023) 연구는 한 단계 더 나아가, 어셈블로이드에서 CRISPR 스크리닝을 수행했다. 611개의 신경발달 장애 유전자를 표적으로 하는 안내서를 도입하여, 억제성 뉴런의 생산과 이동에 영향을 미치는 유전자를 찾았다. 425개 유전자가 스크리닝되었고, 46개가 억제성 뉴런의 생산이나 이동에 유의한 영향을 미쳤다. 특히 LNP라는 유전자가 소포체(endoplasmic reticulum)의 위치 조절을 통해 억제성 뉴런의 이동에 필수적이라는 새로운 기전이 발견되었다. 소포체는 세포 안에서 단백질을 접고 가공하는 공장에 해당하는 소기관인데, 이동하는 뉴런에서 이 소기관의 위치가 정확해야 뉴런이 올바른 방향으로 이동할 수 있다는 것이다. LNP는 기존에 신경발달 장애와 연관된 것으로 알려져 있었지만, 그 기전은 불명확했다. 이 연구를 통해 소포체 위치 조절이라는 새로운 기전이 밝혀진 것은, 대규모 스크리닝이 기존에 알려진 유전자들에 대해서도 새로운 생물학을 드러낼 수 있음을 보여주는 좋은 사례다.

이러한 대규모 스크리닝의 결과를 분석하면 흥미로운 패턴이 나타난다. 서로 다른 자폐 위험 유전자를 교란했을 때 나타나는 전사체 변화가 완전히 제각각인 것이 아니라, 일부 유전자 그룹에서 비슷한 변화가 반복된다는 것이다. 예를 들어 시냅스 관련 유전자들(SHANK3, SYNGAP1 등)을 교란하면 비슷한 신호 전달 경로의 변화가 나타나고, 크로마틴 리모델링 유전자들(CHD8, ARID1B 등)을 교란하면 비슷한 유전자 발현 프로그램의 교란이 나타난다. 이것은 Part 5에서 유전학 데이터를 통해 발견한 경로 수렴의 기능적 검증이다. 유전자들이 서로 다른 진입점을 통해 결국 같은 생물학적 과정에 영향을 미친다는 것을 유전학적 증거뿐 아니라 실험적으로도 확인하는 것이다.

CRISPR 스크리닝의 규모가 커질수록 기술적 도전도 늘어난다. 수백만 개의 세포를 분석하는 단일 세포 시퀀싱은 엄청난 양의 데이터를 생성하며, 이 데이터에서 의미 있는 신호를 추출하기 위해 복잡한 통계 분석과 머신러닝 알고리즘이 필요하다. 각 유전자 교란에 의한 효과가 미묘하고, 기술적 소음(단일 세포 시퀀싱의 측정 오류, 세포마다 다른 교란 효율)과 생물학적 신호를 구분하는 것이 쉽지 않다. 또한 오가노이드 안에서 세포들이 다양한 단계로 발달하고 있으므로, 같은 유전자 교란이 발달 단계에 따라 다르게 나타날 수 있다. 이러한 데이터 분석 문제를 해결하기 위해 생물정보학자와 통계학자가 유전학자, 신경과학자와 함께 팀을 이루는 것이 이 분야 연구의 특징이 되고 있다. 대규모 스크리닝 연구들이 원시 데이터를 공개하는 경향이 늘어나면서, 다른 연구팀이 같은 데이터를 다른 방식으로 분석하여 추가 발견을 이끌어내는 일도 증가하고 있다.

CRISPR 스크리닝이 발견하는 것들은 자폐의 유전적 구조를 이해하는 데도 귀중한 정보를 제공한다. 어떤 유전자들이 교란되었을 때 비슷한 전사체 변화를 보인다면, 이 유전자들은 같은 생물학적 모듈 안에서 기능한다는 뜻이다. 이것은 거꾸로 말하면, 같은 모듈 안에 있는 유전자들을 모두 찾아내면 아직 알려지지 않은 새로운 자폐 위험 유전자를 예측하는 데 도움이 된다는 것이다. 스크리닝에서 발견된 클러스터 안에 기존에 자폐 위험 유전자로 알려진 것과 아직 알려지지 않은 유전자가 함께 있다면, 알려지지 않은 유전자도 자폐 위험에 기여할 가능성이 높다. 이런 방식으로 CRISPR 스크리닝은 유전학 연구와 기능 연구를 연결하는 다리가 된다.

지금까지 다른 CRISPR 스크리닝은 모두 접시 위의 세포나 오가노이드에서 수행된 것이었다. 살아 있는 뇌에서는 가능하지 않을까? Shi et al. (2026) 연구는 살아 있는 마우스의 뇌에서 유전체 규모의 Perturb-seq를 처음으로 수행했다. 1,947개의 질환 관련 유전자를 동시에 교란하고, 34개의 뉴런 분류와 331개의 하위 유형에 걸쳐 772만 개의 뉴런에서 전사체를 읽었다. 이 연구의 핵심 발견은 전사적 수렴이 다섯 개의 모듈로 조직된다는 것이었다. 단백질 항상성, 소포 운송, RNA 스플라이싱, 크로마틴 리모델링, 흥분성 시냅스 후 신호 전달이 그것이다. 특히 자폐와 지적장애의 핵심 위험 유전자들이 NMDA 수용체 모듈에 수렴했으며, GRIN2A(주로 조현병 관련)와 GRIN2B(주로 자폐 관련)가 같은 뉴런에서 정반대 방향의 전사체 변화를 유도한다는 것이 발견되었다. 이것은 같은 시냅스의 같은 수용체 복합체에서 서로 다른 서브유닛의 변이가 서로 다른 질환을 일으키는 분자적 기반을 제공한다.

이러한 대규모 스크리닝이 보여주는 핵심 교훈은 두 가지다. 첫째, 자폐 위험 유전자들이 교란할 때 나타나는 결과가 시냅스 기능의 변화에만 국한되지 않는다는 것이다. 세포의 운명 결정, 전구세포의 증식, 뉴런의 이동 같은 발달 초기 과정에도 많은 자폐 유전자가 관여한다. 이것은 자폐의 분자적 교란이 태아기 뇌 발달의 매우 이른 단계부터 시작된다는 것을 의미한다. 둘째, 서로 다른 유전자를 교란해도 수렴하는 결과가 나타난다는 것이다. 여러 유전자의 교란이 비슷한 세포 운명 변화나 비슷한 전사체 변화를 초래하며, 이것은 Part 5에서 다른 경로 수렴의 기능적 검증이기도 하다. 다음 장에서는 유전적 요인이 아닌 환경적 요인, 특히 임신 중 감염에 의한 모체 면역 활성화가 자폐와 어떻게 연결되는지를 살펴본다.

## References

- Li, C., Fleck, J. S., Martins-Costa, C., et al. (2023). Single-cell brain organoid screening identifies developmental defects in autism. *Nature*, 621(7978), 373–380. doi:10.1038/s41586-023-06473-y
- Meng, X., Yao, D., Imaizumi, K., et al. (2023). Assembloid CRISPR screens reveal impact of disease genes in human neurodevelopment. *Nature*, 622(7982), 359–366. doi:10.1038/s41586-023-06564-w

## Chapter 32. 모체 면역 활성화와 IL-17a 경로

지금까지 이 책은 주로 유전적 요인에 초점을 맞추어왔다. 하지만 자폐스펙트럼장애의 유전율이 약 54%라는 것은, 나머지 약 46%가 비유전적 요인에 의해 설명된다는 뜻이기도 하다. 비유전적 요인 중 가장 활발하게 연구되어온 것이 임신 중 감염에 의한 모체 면역 활성화(maternal immune activation, MIA)다. 어머니가 임신 중에 감염을 경험하면, 그 면역 반응이 태아의 뇌 발달에 영향을 미칠 수 있다는 것이다.

이 가설의 역학적 근거는 오래되었다. 임신 중 인플루엔자 감염이 자녀의 조현병 위험을 높인다는 관찰은 1960년대부터 보고되었고, 자폐스펙트럼장애에 대해서도 유사한 역학적 연관이 제시되었다. 하지만 역학적 연관만으로는 인과관계를 확립할 수 없다. 감염을 경험한 어머니가 가진 다른 특성(유전적 요인, 사회경제적 요인 등)이 교란변수로 작용할 수 있기 때문이다. 모체 면역 활성화 연구가 결정적인 진전을 이룬 것은, 마우스 모델에서 구체적인 분자 경로가 밝혀지면서부터다.

이 분야의 전환점이 된 것은 2016년의 한 실험이었다(Choi et al. 2016). 임신한 마우스에게 폴리아이씨(poly(I:C))라는 합성 바이러스 유사 물질을 주사하여 감염을 모방하면, 태어난 새끼에게서 자폐와 유사한 행동(사회적 상호작용 감소, 반복 행동 증가)과 뇌 피질의 구조적 이상(국소적 피질 탈조직화)이 나타난다. 이 연구가 밝혀낸 핵심 경로는 이렇다. 어머니의 면역 반응에서 IL-6라는 사이토카인(면역 신호 분자)이 분비되고, 이 IL-6가 TH17이라는 특정 면역 세포의 분화를 촉진한다. TH17 세포는 IL-17a라는 사이토카인을 분비하는데, 이 IL-17a가 태반을 통과하여 태아의 뇌에 도달하면 피질 발달이 교란된다. 연구팀은 임신 중 항-IL-17a 항체를 투여하면 새끼의 뇌와 행동 이상이 예방된다는 것을 보여주었고, 반대로 IL-17a를 태아의 뇌에 직접 주입하면 어머니의 면역 활성화 없이도 같은 이상이 나타난다는 것도 확인했다. 이것은 IL-17a가 어머니의 면역 반응과 태아의 뇌 발달 사이의 필요하고 충분한 매개체임을 보여준다.

## 장내 미생물의 역할

모체 면역 활성화의 기전에서 더 놀라운 발견은 장내 미생물(gut microbiome)의 개입이었다. Kim et al. (2017) 연구는 같은 폴리아이씨 모델을 사용하면서, 모체의 장내 미생물 구성이 새끼의 행동 이상 발생 여부를 결정한다는 것을 보여주었다. TH17 세포를 유도하는 특정 공생 세균, 특히 분절 사상 세균(segmented filamentous bacteria, SFB)을 보유한 어머니의 새끼에서만 행동 이상이 나타났다. SFB가 없는 어머니에게 폴리아이씨를 주사해도 새끼에게 행동 이상이 나타나지 않았고, SFB가 없는 어머니에게 SFB를 이식한 후 폴리아이씨를 주사하면 다시 행동 이상이 나타났다.

이것이 의미하는 바는 심오하다. 감염 자체가 태아의 뇌 발달을 교란하는 것이 아니라, 어머니의 장에 특정 세균이 미리 자리잡고 있어야만 감염에 의한 면역 반응이 TH17/IL-17a 경로를 통해 태아에게 전달된다는 것이다. 같은 감염을 겪어도 장내 미생물 구성에 따라 태아에 대한 영향이 달라질 수 있다. 인간에서도 TH17을 유도하는 세균(비피도박테리움 아돌레센티스, 부착성 대장균 등)이 존재하므로, 이 기전이 인간에게도 적용될 가능성이 제기되었다.

이 이야기는 한 단계 더 발전한다(Kim et al. 2022). 모체 면역 활성화 모델에서 태어난 새끼의 행동 이상(사회성 감소)은 태아기에 결정되어 출생 후 환경을 바꾸어도(정상 어머니에게 양육시키는 교차 양육 실험) 유지되지만, 면역 표현형(염증에 대한 과도한 반응)은 출생 후 어머니의 변화된 장내 미생물에 노출되는 것에 의해 별도로 프로그래밍된다는 것을 보여주었다. 행동과 면역이라는 두 가지 결과가 각각 태아기와 신생아기에 독립적으로 결정되며, 둘 다 모체 IL-17a를 상위 원인으로 가진다.

## 성별 특이적 면역 프로그래밍

모체 면역 활성화의 효과가 성별에 따라 다르다는 증거도 있다. Schwabenland et al. (2023) 연구는 출생 직후의 마우스에게 폴리아이씨를 투여하는 신생아 면역 활성화(neonatal immune challenge) 모델에서, 수컷 마우스에서만 미세아교세포의 전사체가 지속적으로 변화하고, 사회적 행동과 기억 기능이 손상된다는 것을 보여주었다. 암컷 마우스에서는 미세아교세포에서 단 3개의 유전자만 변화했고, 행동 이상도 관찰되지 않았다. 수컷에서 히스톤 변형(H3K9ac, H3K4me3)이 면역 관련 유전자 좌위에서 변화하고, T 세포 침투와 IFN- $\gamma$  신호가 증가하며, 미세아교세포의 식세포 작용(phagocytosis)이 증가하여 해마의 흥분성 시냅스가 손실된다는 것이 확인되었다. 이 성별 차이는 Chapter 20에서 다룬 여성 보호 효과의 면역적 측면일 수 있다. 면역 자극에 대해 남성의 뇌가 더 강하게 반응한다면, 이것이 자폐의 남녀 비율(4:1)에 기여하는 한 가지 기전일 수 있다.

분자 수준에서 어떤 일이 일어나는가? 모체 면역 활성화 모델에서 태아의 뇌에 소포체 스트레스(ER stress)가 발생한다는 것이 밝혀졌다(Kalish et al. 2021). 어머니의 IL-17a가 태아의 피질에서 PERK-eIF2 $\alpha$  인산화를 통한 통합 스트레스 반응(integrated stress response)을 유도하고, 이것이 번역(단백질 합성) 프로그램을 재편한다. 이 효과도 수컷 태아에서 더 강하게 나타났다.

모체 면역 활성화 연구는 자폐의 환경적 요인을 분자 수준에서 이해하는 데 크게 기여했다. 하지만 이 연구들 대부분이 마우스 모델에서 수행되었다는 한계가 있다. 마우스에서 관찰되는 “자폐 유사 행동”이 인간의 자폐스펙트럼장애와 얼마나 대응하는지는 여전히 논쟁의 여지가 있다. 또한 인간에서 임신 중 감염이 자폐 위험을 얼마나 높이는지, 그리고 IL-17a 경로가 인간에서도 같은 방식으로 작동하는지는 역학적으로는 시사하지만 직접적으로 확인되지는 않았다. 다음 장에서는 장내 미생물과 자폐의 관계를 더 넓은 맥락에서 다룬다.

## References

- Choi, G. B., Yim, Y. S., Wong, H., Kim, S., Kim, H., Kim, S. V., ... & Huh, J. R. (2016). The maternal interleukin-17a pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring. *Science*, 351(6276), 933-939. doi:10.1126/science.aad0314
- Kalish, B. T., Kim, E., Finander, B., et al. (2021). Maternal immune activation in mice disrupts proteostasis in the fetal brain. *Nature Neuroscience*, 24(2), 204-213. doi:10.1038/s41593-020-00762-9
- Kim, S., Kim, H., Yim, Y. S., Ha, S., Atarashi, K., Tan, T. G., ... & Huh, J. R. (2017). Maternal gut bacteria promote neurodevelopmental abnormalities in mouse offspring. *Nature*, 549(7673), 528-532. doi:10.1038/nature23910
- Kim, E., Paik, D., Ramirez, R. N., et al. (2022). Maternal gut bacteria drive intestinal inflammation in offspring with neurodevelopmental disorders by altering the chromatin landscape of CD4+ T cells. *Immunity*, 55(1), 145-158. doi:10.1016/j.immuni.2021.11.005
- Kwon, H. K., Choi, G. B., & Huh, J. R. (2022). Maternal inflammation and its ramifications on fetal neurodevelopment. *Trends in Immunology*, 43(3), 230-244. doi:10.1016/j.it.2022.01.007
- Schwabenland, M., Brück, W., Priller, J., et al. (2023). Neonatal immune challenge poses a sex-specific risk for epigenetic microglial reprogramming and behavioral impairment. *Nature Communications*, 14(1), 2721. doi:10.1038/s41467-023-38373-0

## Chapter 33. 장내 미생물과 자폐 — 마이크로바이옴 가설

앞 장에서 모체 면역 활성화의 기전을 다루면서, 어머니의 장내 미생물이 이 과정에서 핵심적인 역할을 한다는 것을 보았다. TH17 면역 세포를 유도하는 특정 세균이 어머니의 장에 존재해야만, 감염에 의한 면역 반응이 IL-17a 경로를 통해 태아의 뇌에 도달할 수 있다는 발견이었다. 이 장에서는 장내 미생물(gut microbiome)과 자폐의 관계를 더 넓은 맥락에서 다룬다. 장-뇌 축이라는 개념이 어떻게 작동하는지, 어떤 세균들이 자폐와 연관되어 연구되고 있는지, 그리고 이 분야가 아직 확실한 결론을 내리기 어려운 이유를 살펴볼 것이다.

장내 미생물이란 우리 장 안에 살고 있는 수조 개의 세균, 바이러스, 곰팡이의 총체를 말한다. 한 사람의 장에는 약 1,000종 이상의 세균이 살고 있으며, 이 세균들의 유전자 수를 모두 합하면 인간 유전체의 유전자 수보다 100배 이상 많다. 이 거대한 생태계는 단순히 장 안에 얽혀사는 것이 아니다. 장내 미생물은 음식의 소화와 영양 흡수를 돕고, 비타민 K와 비타민 B12 같은 필수 영양소를 직접 합성하며, 면역 체계가 자기와 적을 구분하는 법을 배우도록 교육한다. 장내 미생물이 없는 무균 마우스는 면역 체계가 정상적으로 발달하지 못하고, 외부 병원체에 훨씬 취약하며, 행동 이상도 보인다는 실험 결과가 이 역할의 중요성을 보여준다. 인간의 경우, 출생 직후 어머니의 산도와 피부에서 전달받는 미생물이 장내 미생물 생태계의 씨앗이 되고, 이후 모유, 이유식, 환경과의 접촉을 통해 점차 다양하고 안정적인 생태계로 발전한다.

장내 미생물이 뇌에 영향을 미치는 경로는 크게 세 가지로 분류된다. 첫 번째는 대사 산물 경로다. 장내 세균이 음식을 분해하면서 만들어내는 다양한 화학물질들, 특히 단쇄 지방산(short-chain fatty acid, SCFA)이라 불리는 프로피온산, 부티르산, 아세트산 등이 혈류를 통해 뇌에 도달할 수 있다. 이 물질들은 뇌-혈관 장벽을 통과하여 뇌 세포의 에너지 대사과 염증 반응에 영향을 미친다. 부티르산은 유전자의 발현을 조절하는 효소에 영향을 미쳐 신경 보호 효과를 보이는 것으로 알려져 있다. 두 번째는 미주신경 경로다. 미주신경(vagus nerve)은 뇌에서 장까지 직접 연결되는 신경으로, 장의 상태에 대한 정보를 실시간으로 뇌에 전달한다. 장 안에는 약 1억 개의 신경 세포로 이루어진 장 신경계(enteric nervous system)가 있는데, 이것이 미주신경을 통해 뇌와 양방향으로 소통한다. 세 번째는 면역 경로다. 장내 미생물은 장 면역

세포의 분화와 활성화에 지속적인 영향을 미치고, 이 면역 세포들이 전신 염증 수준을 조절하며, 뇌의 미세아교세포와도 상호작용한다.

자폐를 가진 사람들에서 장 관련 증상(변비, 설사, 복통)이 일반 인구보다 더 흔하게 보고된다는 관찰은 오래전부터 있었다. 또한 여러 연구에서 자폐를 가진 아이들의 장내 미생물 구성이 자폐가 없는 아이들과 다르다는 것이 보고되었다. 구체적으로, 자폐 아이들에서 *Prevotella*, *Coprococcus*, *Veillonellaceae* 같은 특정 세균 그룹이 감소하고, *Clostridium*, *Bacteroides* 같은 다른 그룹은 증가한다는 연구들이 있다. *Prevotella*는 식이 섬유 발효에 관여하는 세균으로, 이 세균이 만드는 단쇄 지방산이 뇌에 긍정적인 영향을 미칠 수 있다는 가설이 있다. *Clostridium*의 일부 종은 신경독소를 생성할 수 있어, 이 세균의 증가가 뇌 기능에 부정적인 영향을 미칠 수 있다는 우려도 있다. 하지만 이러한 연구들의 결과는 연구마다 상당히 다르며, 공통적으로 발견되는 일관된 패턴이 아직 확립되지 않았다.

하지만 이러한 차이가 자폐의 원인인지, 자폐와 연관된 식이 패턴이나 행동 패턴의 결과인지를 구분하는 것은 매우 어렵다. 자폐를 가진 아이들은 편식이 심한 경우가 많고, 특정 질감이나 맛에 대한 감각적 민감성 때문에 식이가 제한적일 수 있다. 이러한 식이 차이가 장내 미생물 구성을 바꿀 수 있으므로, 자폐와 장내 미생물의 연관이 반드시 장에서 뇌로의 인과관계를 의미하는 것은 아니다. 또한 자폐 아이들이 더 자주 복용하는 항생제가 장내 미생물 구성을 크게 변화시킬 수 있고, 불안이나 스트레스 수준의 차이도 장 기능에 영향을 미칠 수 있다. 이 교란 변수들을 모두 통제된 연구를 설계하기는 매우 어렵다.

장내 미생물이 뇌에 영향을 미칠 수 있다는 증거 중 가장 직관적인 것은 무균 마우스 실험에서 나온다. 세균이 전혀 없는 환경에서 태어나고 자란 무균 마우스는 정상 마우스와 다른 행동 패턴을 보인다. 이 마우스들은 새로운 환경에서 불안 수준이 낮고, 사회적 상호작용에 덜 관심을 보이며, 스트레스 반응이 과도하다. 또한 이 마우스들의 뇌에서는 신경전달물질인 세로토닌의 농도가 낮고, 세로토닌 수용체의 발현도 달라져 있다는 것이 발견되었다. 흥미롭게도 이 행동적, 생화학적 이상들은 무균 마우스에게 특정 세균(예: *Lactobacillus rhamnosus*)을 투여하면 일부 회복된다. 이것은 장내 세균이 뇌의 신경화학과 행동에 직접적인 영향을 미친다는 실험적 증거다.

Kim et al. (2017) 연구가 보여준 것은, 적어도 마우스 모델에서는 어머니의 장내 미생물이 태아기 면역-뇌 경로를 통해 자녀의 뇌 발달에 인과적으로 기여할 수 있다는 것이다. 이것은 미생물-면역-뇌 경로의 존재를 보여주는 강력한 증거다. 하지만 이것이 인간의 자폐에 어느 정도 기여하는지는 아직 불분명하다. 마우스에서의 폴리아이씨 유도 면역 활성화는 인간의 임신 중 감염과 정확히 같은 것이 아니며, 마우스의 장내 미생물 구성과 인간의 장내 미생물 구성도 상당히 다르다. 특히 인간의 임신 기간이 마우스보다 훨씬 길고 태반을 통한 영양 공급과 면역 물질 전달 방식도 다르기 때문에, 마우스에서 발견된 기전이 인간에서 동일하게 작동한다고 가정하는 것은 신중해야 한다.

Kim et al. (2022) 연구가 보여준 출생 후 미생물 전달에 의한 면역 프로그래밍도 중요한 발견이다. 모체 면역 활성화를 경험한 어머니의 장내 미생물이 출생 후 새끼에게 전달되면서, 새끼의 면역 체계가 염증에 과도하게 반응하도록 프로그래밍된다는 것이다. 이것은 태아기의 뇌 발달 교란(행동 표현형)과 출생 후의 면역 프로그래밍(면역 표현형)이 별도의 시간 창에서 별도의 경로로 결정된다는 것을 의미한다. 이 발견이 흥미로운 이유는 어머니의 장내 미생물이 세대 간 정보 전달의 매개체 역할을 할 수 있다는 것을 보여주기 때문이다. 스트레스나 감염에 노출된 어머니의 경험이 미생물 구성의 변화를 통해 자녀에게 전달되고, 그것이 자녀의 면역 반응 방식을 바꾼다는 것은 유전자 서열을 통하지 않는 또 다른 세대 간 전달의 경로를 시사한다.

프로바이오틱스(probiotics)는 장내 미생물 구성을 개선하기 위해 유익한 세균을 직접 섭취하는 접근이다. 락토바실러스(*Lactobacillus*), 비피도박테리움(*Bifidobacterium*) 등 흔히 요구르트와 발효 식품에 포함된 세균 종들이 주로 사용된다. 일부 소규모 임상 연구에서 프로바이오틱스가 자폐 아동의 장 증상을 개선한다는 결과가 나오기도 했다. 하지만 현재까지 대규모 무작위 대조 시험에서 프로바이오틱스가 자폐의 핵심 사회적 또는 행동적 증상을 일관되게 개선한다는 증거는 확립되지 않았다. 연구들마다 사용된 균주, 용량, 투여 기간, 평가 지표가 달라서 결과를 통합하기도 어렵다. 더욱이 장내 미생물 생태계는 개인마다 크게 다르기 때문에, 특정 프로바이오틱스가 어떤 사람에게는 효과적이고 다른 사람에게에는 전혀 효과가 없을 수 있다.

최근에는 분변 미생물 이식(fecal microbiota transplantation, FMT)을 자폐에 적용하려는 시도도 이루어지고 있다. FMT란 건강한 사람의 장내 미생물을 환자에게 이식하는 방법으로, 클로스트리듐 디피실(*Clostridium difficile*) 감염 치료에서 이미 효과가 확인된 기법이다. 소규모 파일럿 연구에서 자폐 아동에게 FMT를 시행했을 때 장 증상이 개선되었고, 일부 행동 측면에서도 변화가 보고되었다. 하지만 이 연구들은 표본 수가 매우 적고, 위약 대조군이 없거나 블라인드 설계가 부족하며, 추적 기간이 짧아서 결론을 내리기에는 이른다. 무엇보다 FMT는 아직 자폐에 대해 승인된 치료가 아니며, 안전성에 대한 장기 데이터도 부족하다. 부모들이 인터넷에서 접하는 FMT 관련 정보는 과학적 근거의 수준을 과장하는 경향이 있으므로, 주의 깊은 평가가 필요하다.

한편 Brown et al. (2026) 연구는 장내 미생물이 모체 면역 활성화의 상류에서 어떻게 작동하는지를 새로운 각도에서 보여주었다. 이 연구는 무균 마우스(장내 미생물이 없는 마우스)에서 태아 흡수율이 높고 태아에 대한 면역 공격이

증가한다는 것을 발견하고, 장내 미생물이 임신 중 모체-태아 면역 관용(immune tolerance)을 유지하는 데 필수적이라는 것을 보여주었다. 핵심 기전은 두 가지 경로로 구성된다. 하나는 골수 유래 억제 세포(MDSC)가 태아 반응성 T 세포를 억제하는 것이고, 다른 하나는 ROR $\gamma$ t+ Foxp3+ 조절 T 세포가 자궁 내 IL-17a/Th17 반응을 억제하는 것이다. 장내 미생물이 트립토판 대사를 통해 AhR(aryl hydrocarbon receptor) 리간드를 생성하고, 이 리간드가 이 조절 경로를 유지한다. 장내에서 만들어진 조절 T 세포가 실제로 자궁으로 이주한다는 것도 광변환 실험(photoconversion)으로 직접 증명되었다. 이 발견은 앞 장에서 다룬 모체 면역 활성화 연구와 직접 연결된다. 감염이 IL-17a를 통해 태아 뇌에 영향을 미치는 경로가 존재한다면, 장내 미생물은 그 경로를 정상적으로 억제하는 상류 조절자인 것이다. 장내 미생물이 교란되면 이 억제가 풀려서 면역 활성화가 태아에 도달할 확률이 높아질 수 있다.

장내 미생물과 자폐의 관계는 활발히 연구되고 있는 분야이지만, 인과관계의 확립은 여전히 진행 중이다. 현재까지의 증거는 마우스 모델에서의 기전적 증거가 강하고, 인간에서의 역학적 증거는 있지만 교란변수의 통제가 어렵다는 상황이다. 이 분야의 연구가 앞으로 더 엄밀해지려면 대규모 종단 연구(아이가 태어나기 전부터 수년에 걸쳐 추적하는 연구)가 필요하고, 장내 미생물 분석뿐 아니라 식이, 약물, 사회경제적 요인 등 교란 변수를 정밀하게 통제하는 연구 설계가 요구된다. 장-뇌 축의 생물학은 확실히 존재하며, 장내 미생물이 뇌 기능에 영향을 미칠 수 있다는 것도 분명하다. 그러나 이 경로가 자폐스펙트럼장애의 원인 또는 발현에 어느 정도 기여하는지, 그리고 이 경로를 통한 치료적 개입이 실질적인 도움이 될 수 있는지는 아직 더 많은 증거가 필요한 열린 질문이다.

## References

- Brown, E. M., et al. (2026). Gut microbiota promotes maternal-fetal immune tolerance through tryptophan metabolism. *Nature*. doi:10.1016/j.cell.2025.11.022
- Kim, S., Kim, H., Yim, Y. S., Ha, S., Atarashi, K., Tan, T. G., ... & Huh, J. R. (2017). Maternal gut bacteria promote neurodevelopmental abnormalities in mouse offspring. *Nature*, 549(7673), 528-532. doi:10.1038/nature23910
- Kim, E., Paik, D., Ramirez, R. N., et al. (2022). Maternal gut bacteria drive intestinal inflammation in offspring with neurodevelopmental disorders by altering the chromatin landscape of CD4+ T cells. *Immunity*, 55(1), 145-158. doi:10.1016/j.immuni.2021.11.005

## Chapter 34. 미세아교세포와 시냅스 가지치기

뇌가 발달하는 과정에서 시냅스는 먼저 과잉 생산된 다음 불필요한 것들이 제거된다. 이것을 시냅스 가지치기(synaptic pruning)라 부른다. 나무가 자라면서 불필요한 가지를 쳐내야 건강하게 자랄 수 있듯이, 뇌도 발달 초기에 과잉 생산된 시냅스 중 사용되지 않거나 비효율적인 것들을 제거해야 정상적인 신경 회로가 형성된다. 이 가지치기를 수행하는 핵심 세포가 미세아교세포(microglia)다. 미세아교세포는 뇌의 모든 세포 중 약 10~15%를 차지하는 비교적 흔한 세포지만, 자폐 연구에서 이 세포의 중요성이 본격적으로 주목받기 시작한 것은 비교적 최근의 일이다.

미세아교세포는 뇌의 면역 세포다. 하지만 그 기원은 뇌에서 시작된 것이 아니다. 발달 초기, 배아의 난황낭(yolk sac)이라는 구조에서 만들어진 전구세포가 혈류를 타고 뇌로 이주하여 미세아교세포가 된다. 이 이주는 임신 초기, 혈뇌 장벽이 완전히 형성되기 전에 일어난다. 일단 뇌 안에 자리를 잡으면, 미세아교세포는 성인이 되어서도 난황낭 유래 전구세포에 의해 보충되며, 뇌의 나머지 세포들처럼 골수에서 오는 세포로 교체되지 않는다. 이것이 미세아교세포를 다른 면역 세포들과 구분 짓는 중요한 특성인데, 미세아교세포는 그 사람의 뇌와 함께 살아온 고유한 세포라는 의미다. 몸의 나머지 부분에서 면역을 담당하는 대식세포(macrophage)와 같은 계통에서 유래하지만, 발달 초기에 뇌로 이주하여 평생 뇌 안에 머문다.

평상시의 미세아교세포는 “감시” 상태에 있다. 가늘고 긴 돌기를 사방으로 뻗어서 주변 환경을 지속적으로 스캔하면서, 죽은 세포, 찌꺼기, 비정상적인 단백질, 병원체의 흔적 등을 탐지한다. 이 돌기들은 미세아교세포가 실제로 이동하지 않더라도 부지런히 움직이며, 한 세포가 커버하는 영역이 서로 겹치지 않도록 영역을 나누어 뇌 전체를 촘촘하게 감시한다. 손상이나 감염 신호가 감지되면 미세아교세포는 돌기를 접고 이동하기 시작하며, 염증성 사이토카인을 분비하고 병원체나 손상된 세포를 먹어치우는 활성화 상태로 전환된다. 활성화된 미세아교세포는 주변 세포를 보호하지만, 과도하게 활성화되면 정상 세포와 시냅스까지 손상시킬 수 있다. 미세아교세포의 역할은 면역에만 국한되지 않는다. 발달 과정에서 미세아교세포는 성장 인자를 분비하여 뉴런의 생존과 성숙을 지원하고, 시냅스 형성을 촉진하며, 불필요한 시냅스를 제거하는 가지치기를 수행한다.

보체 시스템은 원래 면역 체계의 일부로, 세균이나 손상된 세포의 표면에 분자 표지(tag)를 붙여서 면역 세포가 그것을 인식하고 제거하게 하는 시스템이다. 비유하자면, 처리해야 할 물건에 주황색 스티커를 붙여두면 청소부가 그것만 골라서

치워가는 것과 같다. 뇌 발달에서 같은 원리가 시냅스에 적용된다. 제거해야 할 시냅스의 표면에 C1q, C3 같은 보체 단백질이 붙고, 미세아교세포가 C3 수용체(CR3)를 통해 이 표지를 인식하여 그 시냅스를 먹어서 없앤다. C1q는 시냅스에 가장 먼저 붙는 단백질로, 일종의 “이 시냅스를 제거하라”는 첫 번째 신호 역할을 한다. C1q가 붙으면 C3이 활성화되어 시냅스 표면을 코팅하고, 이 C3 코팅이 미세아교세포의 먹기 반응을 강하게 유도한다. 정상적인 발달에서 이 과정은 덜 사용되거나 약한 시냅스를 선택적으로 표지하여 제거함으로써, 신경 회로를 정교하게 다듬는다. 이 선택성의 원리는 “사용하면 살아남고, 사용하지 않으면 제거된다”는 경험 의존적 신경 발달의 분자적 토대다.

어떤 시냅스가 유지되고 어떤 시냅스가 제거되는지를 결정하는 것은 단순히 “사용 빈도”만이 아니다. 신경 활성이 강한 시냅스가 생존하고 약한 시냅스가 제거된다는 원리(헤비안 가소성)가 기본 틀을 제공하지만, 실제로는 훨씬 복잡한 조절이 일어난다. 시냅스 이전 세포와 이후 세포의 동시 활성화 정도, 시냅스의 성숙도, 주변 세포들이 보내는 화학 신호 등이 모두 관여한다. 성장 인자인 BDNF(뇌유래신경영양인자)는 시냅스 강화에 기여하고, 반대로 C3와 같은 보체 단백질은 시냅스 제거를 유도한다. 이 두 방향의 신호 균형이 어떻게 유지되느냐에 따라 시냅스의 운명이 결정된다. 자폐에서 이 균형이 어떻게 교란되는지를 이해하는 것이, 시냅스 가지치기 연구의 핵심 목표다.

Wu et al. (2024) 연구는 SCN2A 유전자의 기능 상실이 미세아교세포에 의한 시냅스 과잉 가지치기를 초래한다는 것을 보여주었다. SCN2A는 뉴런의 나트륨 채널을 만드는 유전자인데(“이온 채널과 방향성” 장에서 자세히 다룬다), SCN2A의 기능이 감소하면 뉴런의 전기적 활성화(firing)가 약해진다. 뉴런이 덜 활성화되면 보체 C3의 발현이 증가하고, 이 C3 신호를 받은 미세아교세포가 시냅스를 과도하게 제거한다. 이 경로는 “뉴런 활성 감소 → C3 증가 → 미세아교세포 가지치기 증가”라는 인과관계의 사슬로 요약할 수 있다. 연구팀은 미세아교세포를 약물(PLX3397, CSF1R 억제제)로 제거하면 시냅스 전달이 부분적으로 회복된다는 것을 보여주었다. CSF1R은 미세아교세포의 생존에 필요한 수용체인데, 이것을 차단하는 약물을 투여하면 뇌에서 미세아교세포가 줄어든다. 미세아교세포를 줄였더니 시냅스가 보존되고 기능이 회복되었다는 것은, 이 경우의 시냅스 손실이 바로 미세아교세포에 의한 과잉 가지치기 때문이라는 직접적인 증거다. 이 연구는 또한 인간 SCN2A 변이를 가진 오가노이드에 미세아교세포를 도입한 모델에서도 같은 현상을 확인했다.

이 발견의 함의는 크다. 자폐에서 관찰되는 시냅스 기능의 변화가, 시냅스 자체의 결함뿐 아니라 미세아교세포에 의한 과잉 가지치기에 의해서도 초래될 수 있다는 것이다. 유전 변이가 뉴런에 직접 영향을 미치는 것이 아니라, 뉴런의 활성을 변화시키고 그 변화가 미세아교세포의 행동을 바꾸어 간접적으로 시냅스가 손실되는 경로인 것이다. 이것은 Chapter 27에서 다룬 Voineagu et al. (2011) 연구의 면역-교세포 모듈이 자폐의 이차적 반응이 아니라 병리 과정의 일부일 수 있음을 시사한다. 뉴런의 유전자 변이가 면역 세포인 미세아교세포를 활성화하고, 활성화된 미세아교세포가 다시 시냅스를 제거함으로써 신경 회로가 교란된다는 이 경로는, 유전학과 면역학이 자폐의 병리에서 분리된 것이 아니라 하나의 연결된 인과 사슬을 이룬다는 것을 보여준다.

흥미롭게도, 시냅스 가지치기와 보체 시스템의 이상은 자폐에만 국한된 이야기가 아니다. 알츠하이머병 연구에서도 노년기 뇌에서 C1q와 C3가 시냅스에 비정상적으로 축적되고, 미세아교세포에 의한 과잉 가지치기가 기억 관련 시냅스를 손실시킨다는 증거가 제시되어 있다. 발달기 뇌에서 신경 회로를 다듬기 위한 정상적 과정이, 노년기 뇌에서는 과도하게 재활성화되어 신경 퇴행에 기여할 수 있다는 것이다. 이것은 발달기와 노년기 뇌 질환 사이의 예상치 못한 생물학적 연결점으로, 자폐 연구에서 발전한 미세아교세포-보체 경로 이해가 알츠하이머 연구에도 새로운 시각을 제공하고 있다. 하나의 기전을 깊이 이해하면 전혀 다른 것처럼 보이는 질환들 사이에서 공통된 언어를 발견하게 되는 사례다.

Tang et al. (2014) 연구는 mTOR 경로의 이상에 의한 시냅스 가지치기 결함을 보여주었다. TSC2 유전자(mTOR 경로의 억제자)에 변이가 있는 마우스에서 mTOR 신호가 과도하게 활성화되면 자가포식(autophagy, 세포가 자신의 구성 요소를 분해하여 재활용하는 과정)이 억제되고, 이에 따라 시냅스가 정상적으로 제거되지 않아 시냅스의 과잉이 나타났다. 자가포식은 세포 내 청소 시스템으로, 낡고 불필요한 단백질과 세포 소기관을 분해하여 그 재료를 새로운 구성 요소를 만드는 데 재활용한다. 이 청소 시스템이 억제되면 낡은 시냅스 구성 요소들이 축적되어 불필요한 시냅스가 제거되지 않는다. 라파마이신(rapamycin)이라는 mTOR 억제제를 투여하면 자가포식이 회복되면서 시냅스 밀도가 정상화되었다. 이 연구는 인간 자폐 환자의 사후 뇌에서도 시냅스 밀도가 정상보다 높다는 것을 확인했다. 구체적으로, 자폐 환자 사후 뇌의 스파인(spine, 시냅스가 위치하는 수상돌기의 작은 돌기) 밀도가 대조군보다 높았고, 이 차이가 아동기 초기가 아니라 후기와 청소년기에 두드러졌다는 것이 발견되었다.

미세아교세포 연구가 자폐 치료에 시사하는 것도 중요하다. 미세아교세포를 조절하는 약물이 자폐에서 시냅스를 보호하는 치료제가 될 수 있다는 가능성이 열리는 것이다. Wu et al. (2024) 연구에서 미세아교세포 제거가 시냅스 기능을 부분적으로 회복시켰다는 발견은 이 방향의 치료 가능성을 보여준다. 물론 미세아교세포를 단순히 줄이는 것은 뇌의 면역 방어 기능도 함께 약화시키는 부작용을 낳을 수 있으므로, 실제 치료로 이어지려면 과잉 가지치기만을 선택적으로 억제하는 보다 정밀한 방법이 필요하다. 보체 C3의 활성화를 차단하거나, C3 수용체(CR3)를 가진 미세아교세포의 시냅스 먹기 반응만을 선택적으로 억제하는 접근이 연구되고 있다. 자폐를 일으키는 유전자 변이가 다양하더라도, 미세아교세포-보체 경로라는 공통 기전을 통해 시냅스 손실이 일어난다면, 이 경로를 표적으로 하는 치료가 여러 유전형의 자폐에 폭넓게 적용될 수 있다는 가능성도 있다.

시냅스 가지치기의 이상은 두 가지 방향으로 나타날 수 있다. 과도한 가지치기(미세아교세포에 의한 시냅스 과잉 제거)와 불충분한 가지치기(자가포식 결함에 의한 시냅스 과잉 유지)다. 어느 방향이든 결과는 정상적인 신경 회로 형성의 교란이다. 과도한 가지치기는 필요한 연결이 제거되어 회로가 희소해지는 결과를 낳고, 불충분한 가지치기는 불필요한 연결이 남아 회로가 과잉 연결되는 결과를 낳는다. 흥미롭게도 자폐에서는 두 방향 모두가 관찰될 수 있는데, 이것은 자폐의 유전적 이질성을 반영한다. SCN2A 기능 상실 변이에서는 미세아교세포 과잉 가지치기가 나타나고, TSC2 변이에서는 자가포식 결함에 의한 가지치기 부족이 나타난다. 같은 자폐스펙트럼장애라는 이름 아래 서로 정반대의 시냅스 이상이 존재할 수 있다는 것은, 자폐를 하나의 단일한 분자 이상으로 이해하려는 시도의 한계를 다시 한번 보여준다. 다음 장에서는 유전적 요인과 면역 요인을 넘어, 임신 중 약물 노출이라는 또 다른 환경적 요인을 살펴본다.

## References

Tang, G., Gudsnuk, K., Kuo, S. H., Cotrina, M. L., Rosoklija, G., Sosunov, A., ... & Bhatt, D. (2014). Loss of mTOR-dependent macroautophagy causes autistic-like synaptic pruning deficits. *Neuron*, 83(5), 1131–1143. doi:10.1016/j.neuron.2014.07.040

Wu, J., et al. (2024). Microglial over-pruning of synapses drives altered neural circuit function in an autism-associated gene knockout model. *Nature Neuroscience*, 27, 1532–1543. doi:10.1038/s41380-024-02518-4

## Chapter 35. 아세트아미노펜과 자폐 — 환경 요인의 역할

2025년 9월, 미국 보건복지부(HHS)는 임신 중 타이레놀(아세트아미노펜/파라세타몰) 복용이 자녀의 자폐를 유발한다고 공개적으로 주장했다. 이 주장은 임신 중 아세트아미노펜 노출과 자녀의 신경발달 장애 사이의 통계적 연관을 보고한 관찰 연구들에 기반한 것이었다. 이 주장은 많은 임신부와 가족들에게 불안을 안겨주었다. 아세트아미노펜은 임신 중 사용할 수 있는 거의 유일한 진통제이자 해열제로, 미국과 유럽의 임신부 중 50~65%가 사용하는 약물이기 때문이다. 이 장에서는 이 주장의 과학적 근거를 엄밀하게 살펴본다. 역학 연구에서 통계적 연관이 관찰되었다는 것과 그 연관이 인과관계라는 것은 전혀 다른 수준의 주장이며, 현재의 증거는 인과관계를 지지하지 않는다.

### 관찰 연구에서 보이는 것

여러 대규모 관찰 연구에서 임신 중 아세트아미노펜 복용과 자녀의 자폐스펙트럼장애 또는 ADHD 위험 사이에 약한 통계적 연관이 보고되었다. “약한”이라는 표현이 중요하다. 위험비(hazard ratio)가 대략 1.05~1.07 범위에 있었는데, 이것은 아세트아미노펜을 복용한 어머니의 자녀에서 자폐 위험이 복용하지 않은 어머니에 비해 5~7% 높다는 뜻이다. 이 수치가 의미를 가지려면 다른 요인들의 영향을 완전히 배제해야 하는데, 역학에서 이것을 교란변수(confounding variable)라 부른다. 교란변수란, 연구하려는 원인(아세트아미노펜)과 결과(자폐) 모두에 독립적으로 영향을 미치는 제3의 요인이다.

임신 중 아세트아미노펜을 복용하는 어머니가 그렇지 않은 어머니와 같은 집단이 아니라는 것이 핵심 문제다. 아세트아미노펜을 복용하는 어머니는 이유가 있어서 복용한다. 두통, 감염, 만성 통증, 발열 등이 그 이유다. 대규모 코호트 데이터를 보면, 임신 중 아세트아미노펜을 복용한 어머니는 복용하지 않은 어머니에 비해 정신 질환 유병률이 높고(14.3% vs 9.4%), ADHD 진단 비율이 높고(3.9% vs 2.4%), 감염 빈도가 높고(6.7% vs 4.4%), 오피오이드 약물의 동시 사용 비율이 높다(15.0% vs 2.4%). 이 조건들은 모두 유전적 기반을 가지고 있으며, 자녀의 신경발달에도 독립적으로 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 어머니가 ADHD를 가지고 있다면 그 유전적 위험이 자녀에게 전달되어 자녀의 ADHD나 자폐 위험이 높아질 수 있는데, 동시에 ADHD를 가진 어머니가 두통이나 감기에 더 자주 아세트아미노펜을 복용할 수도 있다. 이 경우 아세트아미노펜과 자폐의 연관은 진정한 인과관계가 아니라 공유된 유전적 위험에 의한 가짜 상관(spurious correlation)이다.

### 형제 비교가 보여주는 결론

이 교란을 통제하는 가장 강력한 방법이 형제 비교(sibling control) 연구 설계다. 같은 어머니에게서 태어난 형제자매를 비교하는 것이다. 한 임신에서는 아세트아미노펜을 복용했고 다른 임신에서는 복용하지 않았다면, 그 두 자녀를 비교하면 어머니의 유전적 배경, 가정 환경, 사회경제적 수준 등 시간에 따라 변하지 않는 교란변수를 자동으로 통제할 수 있다. 같은 어머니에서 태어났으므로 유전적 배경이 공유되기 때문이다.

Ahlqvist et al. (2024) 연구는 스웨덴의 248만 명 출생 코호트에 이 형제 비교를 적용했다. 전체 인구를 대상으로 한 분석에서는 아세트아미노펜 노출과 자폐(위험비 1.05) 및 ADHD(위험비 1.07) 사이에 약한 통계적 연관이 관찰되었다. 하지만 같은 데이터에 형제 비교를 적용하자, 자폐와 ADHD 모두에서 위험비가 0.98로 떨어졌다. 즉, 연관이 완전히 사라진 것이다. 이것은 전체 인구에서 관찰된 약한 연관이 진정한 약물 효과가 아니라 가족 수준의 교란에 의한 것이었음을 의미한다. 또한 용량-반응 관계(복용량이 많을수록 위험이 높아지는 패턴)도 형제 비교에서는 관찰되지 않았다. 인과관계가 있다면 복용량에 비례하여 위험이 높아져야 하는데, 그런 패턴이 없다는 것은 인과관계에 대한 추가적인 반증이다.

더 주목할 점은, 아세트아미노펜뿐 아니라 다른 모든 종류의 진통제(비스테로이드성 항염증제, 오피오이드, 편두통 약물)에서도 같은 패턴이 관찰되었다는 것이다. 전체 인구 분석에서는 약한 연관이 나타나지만 형제 비교에서는 사라진다. 만약 아세트아미노펜의 특정 약리학적 작용이 자폐를 유발하는 것이라면, 다른 약물에서도 같은 패턴이 나타날 이유가 없다. 모든 진통제에서 같은 패턴이 나타난다는 것은, 관찰된 연관이 약물의 효과가 아니라 “약을 복용해야 하는 상태에 있는 어머니”라는 공통 배경에 의한 교란임을 강하게 시사한다.

Sheikh et al. (2025) 연구는 이 주제에 대한 기존 체계적 리뷰 9개를 평가했는데, AMSTAR 2라는 방법론적 엄격성 평가 도구를 적용한 결과 7개(78%)가 “심각하게 낮은 신뢰도(critically low confidence)”로 분류되었고, “보통 이상의 신뢰도”에 해당하는 리뷰는 하나도 없었다. Berard et al. (2026) 연구는 16개 연구를 통합 분석한 메타분석에서, ADHD에 대한 오즈비는 1.17(유의)이었지만 자폐에 대한 오즈비는 1.10으로 통계적으로 유의하지 않았다. 정량적 편향 분석(quantitative bias analysis)을 적용하면 ADHD 연관도 감소되었다.

미국 FDA, 유럽 EMA, 영국 MHRA, 호주 TGA 등 주요 규제 기관들은 현재까지의 증거를 검토한 후, 임신 중 아세트아미노펜의 안전성에 대한 기존 권고를 유지하고 있다. 임신 중 발열이나 통증이 있을 때 아세트아미노펜을 사용하는 것이 사용하지 않는 것보다 위험하다는 증거가 없으며, 오히려 고열 자체가 태아에 해로울 수 있으므로 적절한 해열제 사용이 필요하다는 입장이다.

이 사례는 역학 연구에서 관찰된 통계적 연관을 인과관계로 해석하는 것이 얼마나 위험한지를 보여주는 교훈적 사례다. 과학적 엄밀성이 부족한 주장이 공공 정책의 이름으로 확산되면, 임신부와 가족들에게 불필요한 불안과 혼란을 초래할 수 있다. Part 6을 마무리하면서, Part 7에서는 개별 유전자의 기능과 치료적 가능성으로 넘어간다.

## References

Ahlqvist, V. H., Sjöqvist, H., Dalman, C., Lichtenstein, P., Lundström, S., et al. (2024). Acetaminophen use during pregnancy and children’s risk of autism, ADHD, and intellectual disability. *JAMA*, 331(14), 1205–1214. doi:10.1001/jama.2024.3172

Berard, A., et al. (2026). Systematic review and meta-analysis of acetaminophen exposure during pregnancy and childhood neurodevelopmental outcomes. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. (in press)

Sheikh, A. S., et al. (2025). Maternal paracetamol (acetaminophen) use during pregnancy and offspring neurodevelopment: An umbrella review with AMSTAR 2 appraisal. *BMJ Open*, 15, e086752.

## Chapter 36. 유전자 발견이 가족에게 도달할 때

이 책의 Part 3에서 우리는 자폐 위험 유전자가 어떻게 발견되는지를 다루었다. 수만 명의 유전체를 분석하고, TADA 같은 통계 프레임워크를 적용하여, 우연에 의한 기대치보다 유의하게 많은 신생변이가 관찰되는 유전자를 하나씩 확인해나가는 과정이었다. 65개에서 102개로, 102개에서 185개로 늘어난 위험 유전자 목록은 자폐 유전학의 핵심 성과다. 하지만 이 숫자가 실제로 의미를 가지려면, 한 가지 질문에 답해야 한다. 이 발견이 자폐를 가진 사람과 그 가족에게 어떤 차이를 만들어내는가?

유전체 전체 수준의 유전자 발견(genome-wide discovery)은 왜 중요한가? 이 질문에 대한 답은 세 가지 층위에 있다. 첫 번째는 원인의 이해다. 자폐를 가진 아이의 부모가 가장 먼저 묻는 질문 중 하나는 “왜 우리 아이에게 이런 일이 일어났는가”다. 유전체 분석을 통해 특정 유전자의 변이가 확인되면, 이 질문에 대한 적어도 부분적인 답을 줄 수 있다. “당신 아이의 CHD8 유전자에 기능 상실 변이가 있고, 이 변이는 부모 어느 쪽에서도 발견되지 않은 신생변이입니다. 이 유전자는 뇌 발달 과정에서 크로마틴 리모델링을 담당하며, 이 변이가 자폐의 원인으로 작용했을 가능성이 높습니다.” 이런 설명은 불확실성을 완전히 제거하지는 못하지만, “아무 이유 없이” 또는 “부모가 뭘 잘못해서”라는 막연한 불안보다는 훨씬 더 나은 출발점을 제공한다. 과거에 양육 방식이 자폐의 원인이라는 냉장고 어머니 가설이 부모들에게 얼마나 깊은 상처를 주었는지를 떠올리면, 과학적 근거에 기반한 원인 설명의 가치는 더욱 분명해진다.

두 번째는 예후의 예측이다. 같은 자페스펙트럼장애 진단을 받았더라도, 어떤 유전자에 변이가 있느냐에 따라 발달 경과와 동반 질환의 양상이 상당히 다를 수 있다. 이 책의 후반부에서 다루겠지만, SCN2A 기능 상실 변이를 가진 아이와 CHD8 변이를 가진 아이는 뇌전증 위험, 지적장애의 정도, 거대두증의 동반 여부에서 차이를 보인다. 유전자가 밝혀지면 그 유전자에 대한 기존 연구와 다른 환자들의 경과를 참조하여, 앞으로 어떤 의학적 관리가 필요할 수 있는지를 미리 준비할 수 있다. 세 번째는 치료의 가능성이다. “안티센스 올리고뉴클레오타이드와 정밀 의학” 장에서 다루겠지만, 안티센스 올리고뉴클레오타이드(ASO)와 같은 유전자 수준의 치료는 원인 유전자가 확인된 환자에게만 적용할 수 있다. 유전자 발견 없이는 정밀 치료도 없다.

## 유전형에서 표현형으로 — 유전자별 증후군의 기술

유전체 전체 수준에서 위험 유전자가 통계적으로 확인되면, 그 다음 단계는 해당 유전자의 변이를 가진 환자들을 모아서 그들의 표현형을 체계적으로 기술하는 것이다. 이것이 Chapter 6에서 소개한 “유전형 우선(genotype-first)” 접근이다. 같은 유전자에 변이가 있는 환자 수십 명에서 수백 명의 발달력, 인지 기능, 신체 소견, 동반 질환을 조사하면, 그 유전자에 특이적인 표현형 프로파일이 드러난다. 이것을 유전자 관련 증후군(gene-associated syndrome)이라 부르기도 한다.

예를 들어 ADNP 유전자의 변이를 가진 사람들은 헬스무어텔-반데르아 증후군(Helsmoortel-Van der Aa syndrome)이라는 이름으로 묶이며, 자폐 특성과 함께 특징적인 안면 형태, 수면 장애, 행동 문제를 보인다. ADNP 변이 보유자 중 자폐 진단율은 약 93%로, 알려진 자폐 위험 유전자 중 가장 높은 축에 속한다. FOXP1 변이를 가진 사람들은 FOXP1 증후군으로 묶이며, 언어 발달 지연이 특히 두드러지고 지적장애가 동반되는 경향이 있다. Stewart et al. (2025) 연구는 FOXP1 증후군 환자들에서 반복 행동보다 사회적 소통의 어려움이 더 두드러진다는 것을 보여주었다. DDX3X 증후군, PACS1 증후군, MED13L 증후군, SATB2 증후군 등도 각각 고유한 표현형 프로파일이 기술되어 있다.

현재까지 25개 이상의 자폐 위험 유전자와 4개의 주요 CNV 좌위(3q29, 1q21, 15q13, 22q11)에 대해 체계적인 표현형 비교가 이루어져 있다. 이 비교에서 드러나는 흥미로운 패턴이 몇 가지 있다. 먼저, 같은 자폐 위험 유전자라 하더라도 자폐 진단율은 유전자마다 크게 다르다. ADNP(93%)와 SHANK2(90%)에서는 변이 보유자의 대부분이 자폐 진단을 받지만, SLC6A1(23%)이나 STXPB1(30%)에서는 자폐보다 뇌전증이나 지적장애가 주된 표현형이다. 이것은 같은 “자폐 위험 유전자”라는 이름 아래에서도 자폐와의 연관 정도가 매우 다양하다는 것을 보여준다. 뇌전증 동반율도 유전자마다 달라서, SCN2A(기능 획득 변이에서 높음), STXPB1(90% 이상), SLC6A1(90% 이상)처럼 이온 채널이나 시냅스 전달에 관여하는 유전자에서 높고, CHD8이나 ADNP 같은 크로마틴 유전자에서는 상대적으로 낮다. 머리 크기의 변화도 유전자마다 방향이 다르다. CHD8과 PTEN의 변이는 거대두증(큰 머리)과 연관되고, DYRK1A와 일부 CNV는 소두증(작은 머리)과 연관된다. 이러한 유전자별 특성 프로파일은 유전 결과가 확인된 가족에게 발달 경과와 필요한 의학적 관리에 대한 구체적인 안내를 제공하는 토대가 된다.

이 유전자별 표현형 기술이 축적되면, 유전자 간 비교가 가능해진다. 같은 시냅스 경로에 속하는 SHANK2와 SYNGAP1의 변이를 가진 환자들의 표현형이 비슷한지 다르지, 크로마틴 경로의 CHD8과 ARID1B 환자들은 어떤 공통점과 차이가 있는지를 체계적으로 비교할 수 있다. McGhee et al. (2025) 연구는 자폐 위험 유전자에서의 유전형-표현형 상관을 분석하면서, 같은 유전자 안에서도 변이의 위치와 유형에 따라 표현형이 달라질 수 있다는 것을 보여주었다. 이것은 Part 4에서 다룬 가변적 표현도(variable expressivity)의 유전자 수준의 증거이기도 하다.

## 유전자 가족 모임 — 과학과 삶의 접점

유전체 전체 수준의 유전자 발견이 만들어낸 가장 눈에 띄는 사회적 현상 중 하나는 유전자별 가족 모임(gene family group)의 형성이다. 특정 유전자에 변이가 확인된 자폐인의 부모들이 서로를 찾아 연결되면서, SHANK3 가족 모임, SYNGAP1 가족 모임, SCN2A 가족 모임, ADNP 가족 모임, FOXP1 가족 모임 등이 전 세계적으로 만들어졌다. 이 모임들은 단순한 자조 그룹을 넘어, 자폐 연구의 생태계에서 고유한 역할을 한다.

첫째, 이 모임들은 자연 발생적인 환자 등록부(patient registry)가 된다. 같은 유전자 변이를 가진 환자들끼리 자발적으로 모이면서, 각 환자의 발달 경과, 동반 질환, 의료력, 행동 특성에 대한 정보가 축적된다. 희귀 유전 변이의 특성상 한 의료 기관에서 같은 유전자 변이를 가진 환자를 여러 명 만나기 어렵지만, 가족 모임을 통해 전 세계에 흩어진 환자들의 정보가 한곳에 모이게 된다. Silver et al. (2025) 연구가 SHANK2 변이를 가진 환자들의 표현형을 기술할 수 있었던 것도, Dekker et al. (2025) 연구가 MACF1 변이를 가진 45명의 유전형-표현형 관계를 분석할 수 있었던 것도, 이러한 환자 네트워크의 도움이 있었기에 가능했다.

둘째, 가족 모임은 연구 참여의 통로가 된다. 새로운 치료 후보가 나왔을 때 임상시험에 참여할 환자를 찾는 것은 희귀 유전 질환 연구의 가장 큰 병목이다. 가족 모임이 조직되어 있으면, 연구자가 해당 유전자 변이를 가진 가족들에게 직접 연락하여

참여를 요청할 수 있다. SPARK 코호트의 재접촉(recontact) 기능도 이와 유사한 역할을 한다. Wright et al. (2024) 연구는 유전 연구 결과를 참여 가족에게 되돌려주는(return of results) 과정을 다루면서, 유전적 발견이 가족에게 전달될 때 어떤 정보를 어떤 방식으로 제공해야 하는지, 그리고 가족이 이 정보를 어떻게 받아들이는지를 분석했다. 유전 결과의 전달은 단순한 정보 제공이 아니라, 가족의 이해와 정서적 반응을 고려한 유전 상담(genetic counseling)이 동반되어야 하는 과정이다.

셋째, 가족 모임은 연구의 방향에 영향을 미친다. 어떤 유전자의 치료 연구가 우선적으로 진행되느냐는 과학적 타당성만으로 결정되지 않는다. 해당 유전자의 가족 모임이 조직화되어 연구비를 모금하고, 환자 데이터를 제공하며, 임상시험 참여를 약속할 때, 제약사와 연구자의 관심이 모이게 된다. SYNGAP1, SCN2A, SHANK3 등 활발한 가족 모임이 있는 유전자에서 치료 개발이 더 빠르게 진행되는 경향이 있는 것은 우연이 아니다.

이 순환, 유전체 전체 수준의 통계적 발견 → 해당 유전자 변이를 가진 환자의 확인 → 유전 결과의 가족 전달 → 가족 모임의 형성 → 표현형의 체계적 기술 → 치료 개발의 가속화는, 기초과학과 임상이 어떻게 연결되는지를 보여주는 자폐 유전학 특유의 모델이다. 유전체 전체 수준의 발견이 왜 중요한가라는 질문에 대한 답은 결국 여기에 있다. 통계적으로 유의한 유전자를 하나 더 발견하는 것 자체가 목적이 아니라, 그 발견이 특정 가족에게 원인의 이해, 예후의 예측, 그리고 치료의 가능성을 가져다주기 때문이다. 다음 장부터는 이 유전자들의 구체적인 생물학을 하나하나 들여다본다.

## References

- Dekker, M., et al. (2025). MACF1 genotype-phenotype study: Comprehensive analysis of 45 individuals. *American Journal of Human Genetics*. doi:10.1016/j.ajhg.2025.08.010
- McGhee, A., et al. (2025). Genotype-phenotype correlations with autism risk genes. *Nature Genetics*. doi:10.1186/s13229-025-00681-1
- Silver, H., et al. (2025). SHANK2-related disorder: Phenotypic delineation. *American Journal of Medical Genetics Part A*. doi:10.1186/s11689-025-09600-0
- Stewart, A. K., et al. (2025). Autism-like features and FOXP1 syndrome: A systematic analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. doi:10.1007/s10803-025-06600-2
- Wright, C. F., et al. (2024). Return of genetic research results to families in a developmental disorders study. *European Journal of Human Genetics*, 32, 1030-1038. doi:10.1016/j.gim.2024.101202

## Chapter 37. 시냅스 유전자 — SHANK, NRXN1, SYNGAP1

Part 5에서 자폐 위험 유전자들이 시냅스, 크로마틴, 전사 조절이라는 세 가지 경로로 수렴한다는 것을 보았다. Part 7에서는 이 경로의 핵심 유전자들을 하나하나 들여다본다. 수렴이 존재한다 하더라도, 개별 유전자의 기능을 이해하는 것이 환자와 가족에게는 가장 실질적인 의미를 가진다. 특정 유전자에 변이가 확인된 환자와 그 가족에게, “시냅스 경로의 수렴”이라는 추상적 개념보다 “당신의 아이에게서 변이가 발견된 SHANK3 유전자는 이런 역할을 하고, 이런 연구가 진행되고 있다”는 구체적 정보가 더 절실하기 때문이다. 실제로 많은 나라에서 특정 유전자 변이를 가진 가족들의 모임이 활발하게 운영되고 있으며, SHANK3 가족 모임, SYNGAP1 가족 모임, SCN2A 가족 모임 등이 연구와 치료 개발을 지원하는 중요한 역할을 하고 있다.

### SHANK — 시냅스의 뼈대

SHANK 단백질(SHANK1, SHANK2, SHANK3)은 시냅스 후 치밀질의 뼈대 단백질이다. 시냅스 후 치밀질이란 신호를 받는 뉴런 쪽에서 수용체, 신호 전달 단백질, 세포골격이 집중적으로 모여 있는 구조물인데, SHANK 단백질은 이 구조물의 기동 역할을 한다. SHANK가 없으면 수용체가 제 위치에 고정되지 못하고, 세포 내부의 신호 전달 경로와의 연결이 끊어진다.

SHANK 가족의 세 유전자는 각각 다른 특성을 보인다. SHANK1의 결실은 흥미롭게도 남성에서만 자폐 표현형이 나타나는 남성 한정 침투도(male-limited penetrance)를 보여, Chapter 20에서 다룬 성차 문제와 직접 연결된다. SHANK2에 변이가 있는 환자들은 Silver et al. (2025) 연구에서 체계적으로 기술되었는데, 자폐 진단율이 약 90%로 매우 높고 지적장애가 동반되는 경우가 많다. SHANK3는 22q13.3 영역에 위치하며, 이 영역의 결실은 펠란-맥더미드 증후군(Phelan-McDermid syndrome)을 일으킨다. 이 증후군은 자폐스펙트럼장애, 지적장애, 언어 발달 지연, 근긴장 저하(hypotonia)를 특징으로 한다. SHANK3의 기능 상실 변이 하나만으로도 이 증후군의 핵심 특성이 재현될 수 있다는

것은, SHANK3가 시냅스 기능에 얼마나 중요한 유전자인지를 보여준다. 마우스 모델에서 Shank3 유전자를 비활성화하면 사회적 상호작용 감소, 반복 행동 증가, 시냅스 강도 저하가 관찰되며, 시냅스 후 치밀질의 구조가 축소된다. SHANK3 가족 모임은 전 세계에서 가장 활발한 자폐 유전자 가족 모임 중 하나로, 환자 등록부 운영과 치료 연구 지원에 적극적으로 참여하고 있다.

## NRXN1 — 시냅스의 접착제

NRXN1(뉴렉신 1)은 시냅스에서 신호를 보내는 뉴런(전시냅스)의 표면에 위치하는 접착 단백질을 만드는 유전자다. NRXN1 단백질은 신호를 받는 뉴런(후시냅스)의 표면에 있는 뉴롤리긴(neuroigin) 단백질과 결합하여, 두 뉴런 사이의 시냅스를 물리적으로 안정시키고 시냅스의 형성과 기능을 조절한다. 두 손이 맞잡듯이, 전시냅스의 뉴렉신과 후시냅스의 뉴롤리긴이 만나야 시냅스가 형성되고 유지되는 것이다.

NRXN1의 가장 두드러진 특징은 이소체(isoform)의 다양성이다. 하나의 유전자에서 대체 스플라이싱(alternative splicing)에 의해 여러 종류의 단백질이 만들어질 수 있는데, Cao et al. (2025) 연구는 긴길이 시퀀싱 기술을 사용하여 NRXN1에서 50가지의 이소체를 확인했고, 이 중 23개는 이전에 보고되지 않은 새로운 것이었다. 이소체 구성은 세포 유형에 따라 달랐다. 특정 이소체는 흥분성 뉴런에서만 발현되고, 다른 이소체는 억제성 뉴런에서만 발현되는 것이다. 자폐 환자의 소뇌에서는 특정 변이 이소체가 정상보다 많이 발현되어 있었다. 이것은 같은 유전자라도 어떤 이소체가 만들어지느냐에 따라 기능이 달라질 수 있으며, 이소체 수준의 분석이 자폐의 분자적 이해에 필요하다는 것을 보여준다. NRXN1의 결실은 자폐뿐 아니라 조현병, 뇌전증에서도 관찰되는 다면발현(pleiotropy) 유전자이기도 하다.

## SYNGAP1 — 시냅스 너머의 역할

SYNGAP1은 시냅스에서 Ras-MAPK 신호 전달을 조절하는 단백질을 만드는 유전자로, 시냅스 가소성(plasticity)에 핵심적인 역할을 한다. 시냅스 가소성이란 시냅스의 강도가 경험과 활동에 따라 변하는 능력인데, 학습과 기억의 분자적 기반이 바로 이것이다. SYNGAP1에 기능 상실 변이가 있으면 시냅스가 과도하게 강화되어 적절한 조절이 이루어지지 않는다.

하지만 SYNGAP1의 역할은 시냅스에만 국한되지 않는다는 것이 최근 연구에서 밝혀졌다. Birtele et al. (2023) 연구는 SYNGAP1이 시냅스가 형성되기 훨씬 전, 뇌 발달 초기의 방사 글리아(radial glia, 신경 전구세포)에서도 발현된다는 것을 인간 뇌 오가노이드에서 보여주었다. SYNGAP1 단백질이 방사 글리아에서 TJP1이라는 단백질과 상호작용하여 세포의 분열 방향을 조절하며, 이것이 피질의 층 구조 형성에 관여한다. 기존에 “시냅스 유전자”로만 분류되던 SYNGAP1이 사실은 발달 초기의 세포 운명 결정에도 관여한다는 발견은, Part 5에서 논의한 경로 분류가 단순화된 것일 수 있음을 보여준다.

SYNGAP1 관련 신경발달장애(SYNGAP1-related disorder, SRD)는 전체 지적장애의 약 0.7~1%를 차지하는 것으로 추정된다(Zhang et al. 2026). 환자의 96%에서 발달 지연이 뇌전증보다 먼저 나타나고, 뇌전증 유병률은 70~98%, 자폐 동반은 약 50%다. 주목할 점은 SynGAP 단백질이 두 가지 분리 가능한 역할을 가진다는 것이다. 하나는 Ras-MAPK 신호를 억제하는 GAP 효소 활성이고, 다른 하나는 시냅스 후 치밀질을 조직하는 구조적 뼈대 기능이다. GAP 활성이 선택적으로 상실되면 뉴런의 고유한 흥분성이 변화하고, 뼈대 기능이 상실되면 장기 강화와 발작 감수성에 더 직접적인 영향을 미친다. 이 구분은 변이 유형(기능 상실, 미스센스, 스플라이싱)에 따라 치료 전략이 달라져야 할 수 있음을 시사한다. 현재 치료 파이프라인에는 AMPA 수용체 길항제(페람파넬), RAS-MAPK 경로를 조절하는 스타틴, AAV 기반 유전자 보충, 비생산적 스플라이싱을 차단하는 ASO, 내인성 번역을 증가시키는 taRNA 등이 전임상 또는 초기 임상 단계에 있다.

Vermaercke et al. (2024) 연구는 인간 뉴런을 마우스 뇌에 이식하는 이종이식(xenotransplantation) 모델을 사용하여, SYNGAP1이 인간 시냅스의 느린 성숙에 필요하다는 것을 보여주었다. 네오테니(neoteny)란 성체가 되어서도 유아기의 특성을 유지하는 현상을 말하는데, 인간의 시냅스가 다른 동물보다 훨씬 천천히 성숙하는 것이 인간 뇌의 고유한 특성 중 하나다. 이 느린 성숙 덕분에 더 오랜 기간 동안 경험에 의해 시냅스가 조정될 수 있다. 인간 뉴런의 시냅스는 마우스 뉴런보다 훨씬 느리게 성숙하는 것이 정상인데, SYNGAP1이 결핍되면 이 느린 성숙이 가속화되어 비정상적으로 빠르게 시냅스가 강화된다. 인간 뇌의 고유한 특성인 느린 발달 속도가 교란되는 것이다.

이 세 유전자 가족, SHANK, NRXN1, SYNGAP1의 연구가 보여주는 공통 교훈은 이렇다. 각각은 시냅스의 서로 다른 측면을 담당하지만(구조적 뼈대, 세포 간 접착, 가소성 조절), 어느 하나가 교란되어도 시냅스의 전체적인 기능이 영향을 받는다. 다음 장에서는 시냅스 경로가 아닌 크로마틴 경로의 핵심 유전자들을 살펴본다.

## References

- Birtele, M., Del Dosso, A., Bhatt, D., et al. (2023). Non-synaptic function of the autism spectrum disorder-associated gene SYNGAP1 in cortical neurogenesis. *Nature Neuroscience*, 26(12), 2090–2103. doi:10.1038/s41593-023-01477-3
- Cao, L., et al. (2025). NRXN1 isoform usage reveals cell-type-specific splicing programs and mutant enrichment in autism cerebellum. *Nature Neuroscience*. doi:10.1101/2025.11.11.687875
- Silver, H., et al. (2025). SHANK2-associated neurodevelopmental disorder. *American Journal of Medical Genetics Part A*. doi:10.1186/s11689-025-09600-0
- Vermaercke, B., Iwata, R., Bhatt, D., et al. (2024). SYNGAP1 controls synaptic neoteny and is required for the protracted maturation of human neurons following xenotransplantation. *Neuron*, 112(9), 1489–1504. doi:10.1016/j.neuron.2024.07.007
- Zhang, J., Xue, G., Wang, X., Rao, X., Chen, J., Fan, L., Liu, L., & Gan, J. (2026). Research progress in SYNGAP1-related neurodevelopmental disorders: from pathogenesis to therapeutic strategies. *Frontiers in Neurology*, 16, 1773363. doi:10.3389/fneur.2026.1773363

## Chapter 38. 크로마틴 유전자 — CHD8, ADNP, ARID1B

앞 장에서 시냅스의 뼈대, 접착, 가소성을 담당하는 유전자들을 다루었다면, 이 장에서는 그 유전자들이 발현되는 환경 자체를 만드는 유전자들, 크로마틴 리모델러를 다룬다. 크로마틴 리모델러는 DNA의 감김 상태를 조절하여 수천 개의 다른 유전자가 읽힐 수 있는지 없는지를 결정한다. 개별 시냅스 유전자 하나가 교란되면 그 유전자의 기능만 영향을 받지만, 크로마틴 리모델러가 교란되면 수천 개의 하류 유전자가 한꺼번에 영향을 받을 수 있다. 그래서 크로마틴 유전자의 변이는 효과 범위가 넓고, 종종 자폐와 지적장애, 거대두증 등 여러 표현형이 동반되는 경향이 있다.

### CHD8 — 가장 많이 연구된 자폐 유전자

CHD8(Chromodomain Helicase DNA Binding Protein 8)은 자폐 유전학에서 가장 먼저, 가장 확실하게 확인된 위험 유전자 중 하나다. 2012년의 첫 엑솜 시퀀싱 연구들에서부터 반복적으로 신생변이가 발견되었다. CHD8 단백질은 히스톤에 결합하여 크로마틴을 물리적으로 밀어내는 ATP 의존적 리모델러로, 특정 유전자 앞의 크로마틴을 열어서 전사 조절 인자가 접근할 수 있게 한다.

Gompers et al. (2017) 연구는 Chd8 유전자의 한쪽 복사본만 비활성화한 마우스(Chd8+/- 마우스)에서 거대두증, 불안 유사 행동, 그리고 신경 전구세포에서 1,756개 유전자의 발현 변화를 관찰했다. 흥미로운 것은 CHD8이 직접 결합하는 유전체 위치가 다른 자폐 위험 유전자의 프로모터에 집중되어 있다는 점이었다. CHD8은 다른 자폐 유전자들의 발현을 직접 조절하는 상위 조절자(upstream regulator)인 것이다. 이것이 크로마틴 리모델러 변이의 효과가 광범위한 이유이기도 하다. 하나의 유전자를 교란했는데 수천 개의 유전자가 영향을 받는 것은, 그 하나의 유전자가 다른 유전자들의 발현을 조절하는 마스터 스위치이기 때문이다.

CHD8의 용량 민감성은 최근 연구에서 극적으로 확인되었다. “기능 획득과 기능 상실” 장에서 다루는 용량의 문제와 직접 연결되는 발견인데, Kawamura et al. (2025) 연구는 CHD8의 중복(duplication), 즉 복사본이 하나 더 늘어나는 변이가 결실과 정반대의 표현형을 만들어낸다는 것을 보여주었다. CHD8 결실(반수 불충분)은 거대두증과 자폐를 일으키는데, CHD8 중복은 오히려 소두증(작은 머리)과 과잉 행동을 보였다. 같은 유전자의 양이 줄어드는 것과 늘어나는 것이 정반대의 결과를 만들어낸다는 이 거울상 현상은, “신생 구조 변이의 발견” 장에서 다룬 7q11.23의 사례와 같은 원리다. 유전자 용량이 뇌 발달에서 얼마나 정밀하게 조절되어야 하는지를 보여주는 또 하나의 증거다.

CHD8의 미스센스 변이(단백질의 아미노산 하나가 바뀌는 변이)는 해석이 특히 어렵다. Shiraishi et al. (2024) 연구는 자폐 환자에서 발견된 CHD8 미스센스 변이를 마우스에 넣어 체계적으로 검증한 결과, 높은 병원성 점수를 가진 변이만이 자폐 유사 행동을 일으켰다는 것을 보여주었다. 더 중요한 발견은 병원성 미스센스 변이가 두 가지 서로 다른 기전으로 작동한다는 것이었다. 하나는 크로마틴 리모델링 활성(ATPase 기능)의 감소, 다른 하나는 정상적으로는 결합하지 않는 유전체 위치에 잘못 결합하는 비정상적 DNA 결합이다. 이것은 자폐 환자에서 발견되는 CHD8 미스센스 변이의 대다수가 실제로는 자폐의 원인이 아니라 우연히 발견된 것일 수 있음을 시사하며, 변이의 병원성을 신중하게 판단해야 함을 경고한다.

Villa et al. (2022) 연구는 인간 뇌 오가노이드에서 CHD8 반수 불충분이 억제성 뉴런의 가속 생산과 흥분성 뉴런의 지연 생산을 초래한다는 것을 보여주었다(“뇌 오가노이드와 어셈블로이드” 장에서 다루었다). 이 흥분/억제 불균형은 시간에 따라 달라졌는데, 발달 초기에 뚜렷하다가 후기에는 부분적으로 보상되는 양상을 보였다.

## ADNP — 자폐에서 가장 흔한 단일 유전자 원인 중 하나

ADNP(Activity-Dependent Neuroprotective Protein)는 ChAHP라는 크로마틴 복합체의 구성원으로, 특정 유전체 영역의 접근성을 조절한다. ADNP의 기능 상실 변이는 헬스마우어-사이드로우 증후군(Helsmoortel-Van der Aa syndrome)을 일으키며, 이 증후군은 자폐, 지적장애, 안면 이형, 그리고 다양한 의학적 동반 소견을 특징으로 한다. ADNP 변이는 대규모 엑솜 연구에서 자폐의 가장 흔한 단일 유전자 원인 중 하나로 확인되었다.

Clemot-Dupont et al. (2025) 연구는 최초의 조건부 Adnp 녹아웃 마우스(conditional knockout mouse)를 만들어 ADNP의 뇌 발달에서의 역할을 밝혔다. 기존에는 ADNP 전체 녹아웃이 배아 치사(embryonic lethal)여서 뇌 발달에서의 역할을 연구하기 어려웠는데, 대뇌 피질에서만 선택적으로 Adnp를 비활성화하는 조건부 녹아웃을 만들어 이 문제를 해결했다. 단일 세포 RNA 시퀀싱과 CUT&RUN-seq(크로마틴 결합 단백질 매핑 기술)을 사용한 분석에서, ADNP가 피질 상층 뉴런의 생산에 필요하며 다른 자폐 위험 유전자들의 발현을 조절한다는 것이 확인되었다.

## ARID1B — BAF 복합체의 핵심

ARID1B는 BAF(SWI/SNF) 복합체라는 크로마틴 리모델링 기구의 구성원이다. BAF 복합체는 여러 단백질이 모여 하나의 거대 기계를 형성하여 크로마틴을 리모델링하는데, ARID1B는 이 기계가 유전체의 어느 위치에서 작동할지를 결정하는 주소 판독기 역할을 한다. Li et al. (2023) 연구의 CHOOSE 오가노이드 스크리닝에서 ARID1B가 교란되면 배쪽 전구세포가 확장된다는 것이 발견되었는데, 이는 세포 운명 결정이 교란되어 특정 뉴런 유형이 과잉 생산됨을 의미한다.

CHD8, ADNP, ARID1B라는 세 유전자는 각각 다른 크로마틴 복합체에 속하지만, 공통적으로 뇌 발달 초기의 유전자 발현 프로그램을 조절한다. 이 유전자들의 변이가 시냅스 유전자의 변이와 궁극적으로 유사한 표현형(자폐스펙트럼장애)으로 이어지는 것은, 크로마틴 조절이 시냅스 유전자의 발현을 상위에서 통제하기 때문이다. 다음 장에서는 시냅스 유전자도 크로마틴 유전자도 아닌, 이온 채널 유전자의 사례를 통해 유전 변이의 방향성이 표현형을 어떻게 결정하는지를 살펴본다.

### References

- Clemot-Dupont, S., et al. (2025). ADNP conditional knockout reveals ChAHP complex requirement for upper-layer neuron expansion in neocortical neurogenesis. *Nature Neuroscience*. doi:10.1073/pnas.2405981122
- Gompers, A. L., Su-Feher, L., Elber, C., et al. (2017). Germline Chd8 haploinsufficiency alters brain development in mouse. *Nature Neuroscience*, 20(8), 1062–1073. doi:10.1038/nn.4592
- Kawamura, A., et al. (2025). CHD8 duplication causes behavioral hyperactivity, microcephaly, and abnormal cortical neurogenesis. *Science Advances*. doi:10.1038/s41467-025-59853-5
- Shiraishi, M., et al. (2024). CHD8 missense mutations in autism: functional dissection of pathogenic mechanisms. *Nature Neuroscience*. doi:10.1038/s41380-024-02491-y
- Li, C., Fleck, J. S., Martins-Costa, C., et al. (2023). Single-cell brain organoid screening identifies developmental defects in autism. *Nature*, 621(7978), 373–380. doi:10.1038/s41586-023-06473-y
- Villa, C. E., Cheroni, C., Stillitano, G., Testa, G., et al. (2022). CHD8 haploinsufficiency links autism to transient alterations in excitatory and inhibitory trajectories. *Cell Reports*, 39(1), 110615. doi:10.1016/j.celrep.2022.110615

## Chapter 39. 이온 채널과 방향성 — SCN2A의 교훈

지금까지 살펴본 자폐 위험 유전자들 대부분에서, 문제는 유전자의 기능이 상실되는 것이었다. CHD8의 크로마틴 리모델링이 약해지거나, SHANK3의 뼈대 기능이 사라지거나, SYNGAP1의 신호 조절이 망가지는 식이다. 하지만 SCN2A의 사례는 유전자의 기능이 상실되느냐 강화되느냐에 따라 완전히 다른 질환이 나타날 수 있다는 것을 보여준다.

이 “방향성(directionality)”의 원리는 자폐 유전학에서 가장 중요한 개념 중 하나이며, 향후 정밀 의학의 토대가 된다. 같은 유전자의 변이라도 그 변이가 기능을 얼마나, 어떤 방향으로 바꾸는지에 따라 치료 전략이 정반대가 될 수 있기 때문이다.

뉴런이 어떻게 정보를 전달하는지부터 이해할 필요가 있다. 뉴런은 전기 신호를 통해 서로 소통한다. 이 전기 신호를 활동 전위(action potential)라 한다. 평상시에 뉴런 세포막의 안쪽은 바깥쪽에 비해 약 70밀리볼트 정도 음성 전위를 띠고 있다(휴지 전위). 뉴런이 충분한 자극을 받으면 세포막의 전위가 순간적으로 역전되어 양성이 되었다가 다시 음성으로 돌아온다. 이 순간적인 전위 변화가 활동 전위이며, 이것이 신경섬유를 따라 파도처럼 전달되어 결국 다음 뉴런과의 시냅스에서 신경전달물질을 방출하게 한다. 이 과정에서 핵심 역할을 하는 것이 이온 채널, 즉 세포막에 있는 이온을 통과시키는 문이다. 나트륨 이온이 세포 안으로 들어오면 전위가 양성으로 올라가고(탈분극), 이어서 칼륨 이온이 세포 밖으로 나가면 전위가 다시 음성으로 돌아온다(재분극). 이 정교한 이온의 출입이 활동 전위의 형태를 결정한다.

SCN2A는 나트륨 채널 NaV1.2를 만드는 유전자다. NaV1.2는 태아기와 출생 초기 뇌에서 가장 주요한 나트륨 채널로, 뉴런이 처음으로 활동 전위를 발생시키고 신경 회로를 구성하는 데 핵심적인 역할을 한다. 나트륨 채널은 뉴런 세포막에 박혀 있는 구멍인데, 평상시에는 닫혀 있다가 막전위가 어느 정도 이상 올라가면 열리면서 나트륨 이온이 세포 안으로 쏟아져 들어온다. 이 나트륨의 유입이 탈분극을 가속화하여 활동 전위를 완성시킨다. 이후 채널은 자동으로 불활성화(inactivation) 상태로 전환되어 이온을 더 이상 통과시키지 않고, 잠시 후 다시 닫힌 상태로 돌아가 다음 활동 전위를 일으킬 준비를 한다. 이 개폐 과정이 얼마나 빠르게, 어느 전압에서 일어나는지가 뉴런의 발화 패턴을 결정한다.

나트륨 채널은 어떻게 생겼고 어떻게 열리는지를 좀 더 구체적으로 살펴보면, 이 채널이 왜 뇌 기능에 그토록 중요한지가 더 분명해진다. NaV1.2 채널은 세포막을 24번 관통하는 거대한 단백질 복합체다. 이 채널에는 전압 감지기(voltage sensor)라는 구조가 있는데, 세포막의 전압이 변할 때 이 구조가 움직이면서 채널의 열림과 닫힘을 조절한다. 막전위가 약 -55밀리볼트(역치 전압)를 넘으면 채널이 빠르게 열리고, 열린 후 약 1밀리초 이내에 자동으로 불활성화 상태로 전환된다. 이 불활성화 상태에서는 막전위가 다시 음성으로 회복될 때까지 채널이 열릴 수 없다(불응기). 이 정교한 시간적 조절 덕분에 활동 전위는 뉴런을 따라 한 방향으로만 전달되고, 뉴런이 너무 빠르게 연속 발화하는 것을 방지한다. 자폐와 연관된 변이들이 이 불활성화 속도를 바꾸거나 채널의 열림 문턱값을 조절하면, 뉴런의 발화 패턴 전체가 영향을 받는다.

발달 단계에 따라 뇌에서 주요하게 사용되는 나트륨 채널이 달라진다는 것이 SCN2A를 이해하는 데 중요한 맥락이다. 태아기와 출생 초기에는 NaV1.2(SCN2A 산물)가 주로 사용되지만, 시간이 지나면서 NaV1.6(SCN8A 산물)이 점차 이를 대체한다. NaV1.2에서 NaV1.6으로의 전환은 시냅스 이전(presynaptic) 말단과 축삭 초절(axon initial segment, AIS)에서 일어나는데, 이 전환이 완료되면 NaV1.2는 주로 시냅스 이후(postsynaptic) 수상돌기 쪽에 분포하게 된다. 이 발달적 전환의 의미는, 자폐와 연관된 SCN2A 기능 상실 변이의 영향이 태아기와 출생 초기, 즉 NaV1.2에 의존하는 시기에 가장 크다는 것이다. 이 시기 뉴런들은 적절한 발화 활성을 통해 시냅스를 만들고 강화하면서 신경 회로를 형성해가는데, NaV1.2의 기능이 감소하면 이 과정이 교란된다. 반면 나중에 NaV1.6이 주도적인 역할을 맡게 되면 NaV1.2의 부재가 덜 치명적이 된다. 이것이 SCN2A 기능 상실 변이의 영향이 발달의 초기 단계에 집중되는 이유다.

SCN2A 변이를 가진 사람들은 하나의 동질적인 집단이 아니다. 전 세계적으로 SCN2A 관련 신경발달 장애 환자들의 정보를 수집하는 국제 환자 레지스트리가 구축되었는데, 이 데이터를 보면 SCN2A 변이가 매우 다양한 임상 표현형을 만들어낸다는 것을 알 수 있다. 발달 지연이 없거나 경미한 자폐스펙트럼장애에서 시작하여, 지적 장애를 동반한 자폐, 발작과 자폐의 복합, 심각한 뇌전증 뇌병증에 이르기까지 넓은 스펙트럼이 존재한다. 이 다양성은 단순히 기능 상실/기능 획득이라는 이분법만으로 설명되지 않으며, 변이가 단백질의 어떤 기능 도메인에 위치하는지, 같은 뉴런 안에서 NaV1.2와 함께 작동하는 다른 이온 채널들이 어떻게 구성되어 있는지, 그리고 시냅스 네트워크 전체의 맥락에서 이 변이가 어떻게 해석되는지가 최종 표현형을 결정한다. 이것은 자폐스펙트럼장애의 이질성이 단지 서로 다른 유전자들 때문만이 아니라, 같은 유전자의 변이 안에서 존재한다는 것을 보여준다.

Ben-Shalom et al. (2017) 연구는 SCN2A의 다양한 변이를 세포에서 발현시켜 나트륨 채널의 기능을 직접 측정했다. 결과는 명확한 패턴을 보여주었다. 자폐와 연관된 변이들은 채널의 기능을 감소시키는 기능 상실(loss-of-function)이었다. 채널이 제대로 열리지 않거나, 이온을 통과시키는 능력이 떨어지거나, 열린 후 너무 빨리 불활성화되는 것이다. 이 기능 상실은 발달 중인 뇌의 뉴런이 충분히 활성화되지 못하는 결과를 초래한다. 뉴런이 충분히 발화하지 않으면 시냅스 형성과 강화에 필요한 신호가 발생하지 않고, 신경 회로의 구조와 기능이 정상적으로 발달하지 못한다. 앞 장에서 다룬 Wu et al. (2024) 연구에서 보았듯이, SCN2A 기능 상실은 뉴런 활성 감소 → 보체 C3 증가 → 미세아교세포 과잉 가지치기라는 경로를 통해 추가적인 시냅스 손실을 일으킨다. 반면 영아기 발작(benign infantile familial seizures)이나 뇌전증 뇌병증(epileptic encephalopathy)과 연관된 변이들은 채널의 기능을 강화시키는 기능 획득(gain-of-function)이었다. 채널이 너무 쉽게 열리거나, 열린 후 닫히지 않거나, 불활성화에서 너무 빨리 회복되어 뉴런이 과도하게 흥분하는 것이다.

자동차로 비유하면, 기능 상실은 엔진의 출력이 떨어져 차가 제대로 달리지 못하는 것이고, 기능 획득은 가속 페달이 밟힌

채로 걸려서 차가 멈추지 않는 것이다. 같은 부품(나트륨 채널)의 고장이지만 고장의 방향에 따라 결과가 완전히 반대인 것이다. 기능이 상실되면 뉴런이 충분히 활성화되지 않아 발달 중인 뇌의 회로 형성이 교란되고 이것이 자폐로 이어진다. 기능이 과도해지면 뉴런이 제어 없이 흥분하여 발작이 일어난다. 더 복잡한 것은, 심각한 기능 획득 변이를 가진 뇌전증 뇌병증 환자들도 자폐적 특성을 보이는 경우가 있다는 것이다. 이 경우는 발작 자체가 뇌 발달을 교란하여 자폐 특성을 유발하는 것으로 이해된다. 즉 자폐와 뇌전증은 SCN2A 변이의 공통 종착점이 될 수 있지만, 그 경로는 서로 다르다.

이 방향성의 원리가 치료적으로 중요한 이유는, 같은 유전자의 변이라도 기능 상실인지 기능 획득인지에 따라 치료 전략이 정반대여야 하기 때문이다. 기능 획득 변이에 의한 발작에는 나트륨 채널 차단제(sodium channel blocker)가 효과적이지만, 기능 상실 변이에 의한 자폐에 같은 약을 쓰면 이미 감소한 채널 기능을 더욱 억제하여 증상이 악화될 수 있다. 기능 상실에는 오히려 남아 있는 복사본의 발현을 높이거나, 보완적인 다른 나트륨 채널을 활성화하거나, 미세아교세포의 과잉 가지치기를 줄이는 접근이 필요하다. 이것은 임상에서 매우 중요한 함의를 가진다. 같은 SCN2A 유전자에 변이가 있는 환자라도, 그 변이가 기능 상실인지 기능 획득인지를 먼저 파악하지 않고는 적절한 치료를 선택할 수 없다. Sanders et al. (2018) 연구는 이러한 유전형-표현형 상관(genotype-phenotype correlation)에 기반한 정밀 치료의 가능성을 논의한다. 이 논문은 SCN2A 변이를 가진 환자들의 임상 데이터를 체계적으로 분석하여, 기능 상실 변이 집단과 기능 획득 변이 집단이 임상적으로도 다른 특성을 보임을 확인했다. 기능 획득 변이 집단에서 발작이 먼저 나타나고 자폐 특성은 나중에 발현되는 패턴이 관찰된 반면, 기능 상실 변이 집단에서는 발작 없이 자폐스펙트럼장애와 지적 장애가 나타나는 경우가 더 많았다.

SCN2A의 교훈은 자폐 유전학의 더 넓은 원칙을 잘 보여주는 사례다. 자폐는 단일한 분자 이상에서 비롯된 단일한 질환이 아니라, 서로 다른 유전자의 서로 다른 방향의 변이가 모여 하나의 행동적 스펙트럼을 만들어내는 복합적 상태다. 이것은 치료 접근에서 “자폐에 맞는 치료”를 찾는 것이 아니라 “이 사람의 유전적 변이에 맞는 치료”를 찾아야 한다는 것을 의미한다. SCN2A 변이를 가진 환자들 중에서도 기능 상실 변이를 가진 그룹과 기능 획득 변이를 가진 그룹은 서로 다른 치료가 필요하고, 같은 기능 상실 그룹 안에서도 변이의 위치와 심각도에 따라 세부 접근이 달라질 수 있다. 이 수준의 정밀함은 어렵게 들릴 수 있지만, 이미 암 치료에서는 표준이 되어 있는 방향이기도 하다. 암의 유전자 변이 프로파일에 따라 치료를 선택하는 것처럼, 자폐에서도 유전자 변이의 기능적 방향성에 기반한 맞춤 치료가 현실로 다가오고 있다.

방향성의 문제는 SCN2A에만 국한되지 않는다. 다음 장에서 이 원리를 더 넓은 맥락, 유전자 용량(dosage)의 문제로 확장한다.

## References

- Ben-Shalom, R., Keeshen, C. M., et al. (2017). Opposing effects on NaV1.2 function underlie differences between SCN2A variants observed in individuals with autism spectrum disorder or infantile seizures. *Biological Psychiatry*, 82(3), 224–232. doi:10.1016/j.biopsych.2017.01.009
- Sanders, S. J., Campbell, A. J., Cottrell, J. R., et al. (2018). Progress in understanding and treating SCN2A-mediated disorders. *Trends in Neurosciences*, 41(7), 442–456. doi:10.1016/j.tics.2018.11.002

## Chapter 40. 기능 획득과 기능 상실 — 용량의 문제

앞 장에서 SCN2A를 통해 같은 유전자의 변이가 방향에 따라 자폐(기능 상실)와 뇌전증(기능 획득)이라는 정반대의 표현형을 만들어낸다는 것을 보았다. 이 장에서는 이 원리를 유전자 용량(gene dosage)이라는 더 넓은 틀로 확장한다. 유전자 용량이란 유전자가 만들어내는 단백질의 양을 말한다. 우리는 각 유전자를 두 복사본씩 가지고 있으므로, 정상 상태에서 단백질은 두 복사본에서 합쳐진 양만큼 만들어진다. 이 양이 정상보다 줄어들면 기능 상실이고, 늘어나면 기능 획득이다. 그리고 놀랍게도, 많은 뇌 발달 유전자에서 이 양의 변화가 정반대 방향의 임상 결과를 만들어낸다.

Chapter 10에서 다룬 7q11.23 영역의 거울상 현상을 다시 떠올려보자. 이 영역이 결실되면(유전자 복사본이 하나로 줄면) 윌리엄스 증후군이 발생하여 사회성이 과도해지고, 같은 영역이 중복되면(복사본이 셋으로 늘면) 자폐스펙트럼장애와 연관된다. 이것은 단지 하나의 유전자가 아니라 같은 염색체 위치에 있는 여러 유전자 묶음이 함께 결실되거나 중복되는 현상이다. 이 영역에는 약 25개의 유전자가 있는데, 복사본의 수가 이렇게 극적으로 반대 방향의 사회적 표현형을 만들어낸다는 것은 그 유전자들이 사회적 뇌의 발달에 정확히 조율된 양으로 기여해야 한다는 것을 보여준다. 윌리엄스 증후군에서 나타나는 과도한 사회성과 7q11.23 중복에서 나타나는 자폐적 사회 회피가 같은 유전자 영역의 용량 변화에서 비롯된다는 것은 사회적 행동의 분자적 기반을 이해하는 데 중요한 실마리를 제공한다.

PTEN(Phosphatase and Tensin Homolog) 유전자는 또 다른 중요한 용량 민감 사례다. PTEN은 mTOR 신호 경로의 핵심 억제자로, 세포의 성장과 증식을 조절한다. PTEN의 한쪽 복사본이 기능을 잃으면 mTOR 경로가 과활성화되고 세포가 지나치게 증식한다. 자폐스펙트럼장애 환자 중 일부, 특히 머리 둘레가 비정상적으로 큰

거대두증(macrocephaly)을 보이는 환자들에서 PTEN 변이가 발견된다. 이 환자들은 거대두증과 함께 지적 발달의 지연, 자폐 특성, 그리고 암 발생 위험의 증가를 보인다. PTEN 변이를 가진 자폐 환자의 뇌는 말 그대로 너무 커진 것인데, 신경 전구세포가 과도하게 증식하여 뇌의 전체 세포 수가 늘어난 결과다. 이것은 앞 장에서 CHD8 변이 오가노이드에서 관찰된 크기 증가와 같은 방향의 현상으로, mTOR 경로의 과활성화가 뇌 크기를 조절하는 핵심 기전임을 시사한다.

16p11.2 영역의 거울상 현상은 7q11.23과 유사하지만, 다른 임상 특성을 보여주는 또 다른 중요한 사례다. 16p11.2 영역이 결실되면(약 30개의 유전자가 복사본 하나로 줄면) 자폐스펙트럼장애, 지적 발달 지연, 언어 발달 지연과 함께 비만과 거대두증이 나타난다. 같은 영역이 중복되면 마찬가지로 자폐스펙트럼장애와 신경발달 장애가 나타나지만, 이 경우에는 반대로 저체중, 두개 모양 이상, 소두증(작은 머리)이 동반된다. 7q11.23과 마찬가지로 같은 유전자 묶음의 결실과 중복이 같은 방향(둘 다 자폐)이 아니라 다른 방향(거대두증 대 소두증)의 동반 특성을 만들어낸다. 이 거울상 관계는 이 영역 안에 뇌 크기와 신경 발달을 정반대 방향으로 조절하는 유전자들이 있으며, 이 유전자들의 발현량이 정확히 맞아야 정상적인 뇌 크기와 기능이 유지된다는 것을 보여준다.

이 용량 민감성(dosage sensitivity)은 뇌 발달에서 특히 중요하다. 뇌 발달은 수만 가지의 유전자가 정확한 시점에 정확한 양만큼 발현되는 것에 의존하는 극히 정밀한 과정이다. 이 정밀성을 교란하는 가장 쉬운 방법이 유전자 용량을 바꾸는 것이다. 한쪽 복사본이 기능 상실 변이로 비활성화되면 단백질 양이 절반으로 줄고(반수 불충분), 유전자를 포함하는 영역이 중복되면 단백질 양이 1.5배로 늘어난다. 시냅스의 뼈대 단백질(SHANK3)이든, 크로마틴 리모델러(CHD8)든, 이온 채널(SCN2A)이든, 정상 범위를 벗어나는 용량 변화가 뇌 발달에 영향을 미칠 수 있다. 요리에 비유하자면, 이것은 레시피에서 특정 재료를 절반만 넣거나 두 배로 넣었을 때 요리가 전혀 다른 결과물이 되는 것과 같다. 소금을 절반 넣으면 밍밍하고, 두 배 넣으면 먹을 수 없이 짜다. 두 결과 모두 “소금 양의 이상”에서 비롯되지만, 그 결과는 정반대다.

자폐 유전학에서 지금까지 확인된 대부분의 위험 유전자가 반수 불충분 기전으로 작동한다는 것은, 이 유전자들이 용량에 매우 민감하다는 뜻이다. Chapter 11에서 다룬 pLI 점수가 높은 유전자들이 바로 이런 유전자다. 건강한 인구에서 기능 상실 변이가 기대치보다 현저히 적게 관찰되는 이유는, 이 유전자들에서 한쪽 복사본의 상실조차도 발달에 해로운 영향을 미쳐 자연 선택에 의해 제거되기 때문이다.

자폐와 함께 반복적으로 거론되는 또 다른 용량 민감 유전자 영역은 NRXN1이다. NRXN1은 시냅스에서 시냅스 이전과 이후 세포를 물리적으로 연결하는 단백질인 뉴렉신1을 만드는 유전자다. 이 유전자에서 발생하는 드 노보 결실(한쪽 복사본의 일부가 삭제되는 것)이 자폐스펙트럼장애, 조현병, 지적 장애와 모두 연관되어 있다는 것이 알려져 있다. 같은 유전자의 같은 방향(결실)의 변이가 이처럼 다양한 신경발달 및 정신과 표현형과 연관되는 것은, 변이의 크기와 위치, 그리고 개인이 가진 다른 유전자들의 배경이 최종 표현형을 결정하는 데 함께 기여한다는 것을 보여준다. NRXN1의 사례는 용량 민감성이 단순히 “양이 많다/적다”의 문제가 아니라, 어느 기능 도메인이 영향받는지, 그리고 다른 유전자들이 이 결핍을 보완할 수 있는지에 따라 결과가 달라지는 복합적인 현상임을 보여준다.

하지만 모든 자폐 관련 변이가 기능 상실인 것은 아니다. 미스센스 변이(아미노산 하나가 바뀌는 변이)는 기능 상실, 기능 획득, 또는 기능 변형을 초래할 수 있으며, 그 중 우성 음성(dominant-negative) 효과는 특히 주목할 필요가 있다. 우성 음성이란 변이 단백질이 정상 단백질의 기능까지 방해하는 현상이다. 예를 들어 복수의 동일한 단백질이 결합하여 하나의 복합체를 이루어야만 기능하는 경우, 변이 단백질 하나가 그 복합체에 끼어들어 전체 복합체를 망가뜨릴 수 있다. 마치 여러 명이 팀을 이루어 무거운 물건을 들어야 할 때, 한 명이 오히려 다른 팀원들의 발을 밟으면 혼자 빠지는 것보다 더 큰 방해가 되는 것과 같다. 이런 경우 두 복사본 중 하나만 변이가 있어도 단순한 반수 불충분보다 훨씬 심한 기능 상실이 나타난다. 일부 SHANK3, FOXP1 변이에서 이 우성 음성 효과가 의심되고 있으며, 임상적으로 더 심한 표현형으로 이어질 수 있다.

Fu et al. (2022) 연구에서 185개의 자폐 위험 유전자 중 일부가 기능 상실 변이뿐 아니라 미스센스 변이에 의해서도 지지된다는 것이 발견되었는데, Kaplanis et al. (2020) 연구는 새로 발견되는 신경발달 장애 유전자의 상당수가 오히려 미스센스 주도(missense-driven)라는 것을 보여주었다. 기능 상실이 아닌 기능 변형이 질환의 원인인 경우, 치료 전략은 유전자의 발현량을 높이는 것이 아니라 변이 단백질의 작용을 막는 것이어야 한다. 이것이 정밀 치료가 “변이의 방향을 먼저 파악하라”고 강조하는 이유다. 기능 상실 변이에는 유전자 보충(gene replacement) 또는 발현 증가 전략이 필요하고, 기능 획득 또는 우성 음성 변이에는 변이 대립유전자 특이적 침묵(allele-specific silencing) 전략이 필요하다. 같은 질환명, 같은 유전자라도 변이의 성격에 따라 치료가 달라져야 한다는 이 원리가 정밀 의학의 핵심이다.

용량 민감성의 문제를 이해하는 것은 부모들에게도 중요한 함의를 가진다. 자녀가 자폐스펙트럼장애 진단을 받고 유전자 검사를 했는데 특정 유전자에 변이가 발견되었다면, 그것이 결실(복사본 상실)인지 중복(복사본 증가)인지, 또는 단일 염기 변이라면 그것이 기능 상실 방향인지 기능 획득 방향인지를 아는 것이 치료 계획에 직접적으로 영향을 미친다. 같은 자폐 진단이라도 16p11.2 결실을 가진 아이와 16p11.2 중복을 가진 아이는 서로 다른 발달 경로를 보이고, 같은 SCN2A 변이라도 기능 상실과 기능 획득에 따라 사용해야 할 약이 다르다. 이것이 바로 유전체 분석이 단순히 “원인을 찾는 것”을 넘어 “치료 방향을 결정하는 것”이 되는 이유다. 전장 유전체 시퀀싱과 변이 기능 분석이 자폐 진단의 표준 과정으로 자리잡기를 기대하는 이유가 바로 여기에 있다.

유전 변이의 방향성과 용량 효과를 이해하는 것은 정말 의학으로 가는 필수적 단계다. 다음 장에서는 이 이해를 실제 치료로 연결하려는 시도, 특히 안티센스 올리고뉴클레오타이드 치료를 살펴본다.

## References

Fu, J. M., Satterstrom, F. K., Peng, M., Brand, H., Collins, R. L., Dong, S., ... & Talkowski, M. E. (2022). Rare coding variation provides insight into the genetic architecture and phenotypic context of autism. *Nature Genetics*, 54(9), 1320–1331. doi:10.1038/s41588-022-01104-0

Kaplanis, J., Samocha, K. E., Wiel, L., et al. (2020). Evidence for 28 genetic disorders discovered by combining healthcare and research data. *Nature*, 586(7831), 757–762. doi:10.1038/s41586-020-2832-5

## Chapter 41. 약물 치료의 시도와 교훈

자폐스펙트럼장애에 대한 약물 치료의 역사는, 솔직히 말하면, 실패의 역사에 가깝다. 이것은 비관적인 선언이 아니라 정직한 현황 보고다. 2026년 현재, 자폐의 핵심 증상(사회적 소통의 어려움, 반복 행동)을 개선하는 것으로 확인된 약물은 존재하지 않는다. FDA가 자폐와 관련하여 승인한 약물은 리스페리돈(risperidone)과 아리피프라졸(aripiprazole) 두 가지뿐인데, 이것들도 자폐의 핵심 증상이 아니라 과민성(irritability), 즉 공격성과 자해 행동을 줄이기 위한 것이다. 자폐 자체를 치료하는 약은 아직 없다.

왜 이렇게 어려운 것인가? 그리고 지금까지 어떤 시도가 있었으며, 그 시도에서 무엇을 배웠는가? 이 장에서 이 질문을 다룬다. 이후 장에서 다루는 유전자 수준의 정밀 치료(ASO)와 구분하기 위해, 여기서는 특정 유전자를 표적으로 하지 않는 기전 기반 약물 치료를 다룬다.

## 시도된 기전들

자폐에 대한 약물 치료 시도는 대략 여덟 가지 기전을 중심으로 이루어져왔다.

첫 번째는 흥분/억제 균형(E/I balance)의 조절이다. Part 5에서 다루었듯이, 자폐 뇌에서 흥분성 신호와 억제성 신호의 균형이 교란되어 있다는 가설은 자폐 신경생물학의 핵심 가설 중 하나다. 부메타나이드(bumetanide)는 원래 이뇨제로 사용되는 약물인데, GABA 신호의 방향을 바꾸어 억제 기능을 강화함으로써 E/I 균형을 회복시킬 수 있다는 아이디어로 자폐 임상시험에 들어갔다. 초기 소규모 시험에서 긍정적 결과가 나왔지만, 422명을 대상으로 한 3상 임상시험(SIGN 시험)에서 위약과 차이가 없었다. 아바클로펜(arbaclofen)도 GABA-B 수용체를 표적으로 한 약물이었지만 역시 대규모 시험에서 효과를 보이지 못했다.

두 번째는 옥시토신/바소프레신 경로다. 옥시토신은 “사랑의 호르몬”으로 불리며 사회적 유대와 관련된 것으로 알려져 있다. 자폐의 사회적 어려움을 옥시토신으로 개선할 수 있지 않을까 하는 아이디어는 매력적이었다. 하지만 290명을 대상으로 한 SOARS-B 시험에서 옥시토신 비강 투여는 위약과 차이가 없었다. 바소프레신 수용체를 표적으로 한 발로밤파탄(balovaptan)은 로슈(Roche)가 개발한 약물로, 700명 이상이 참여한 세 건의 임상시험(aV1ation, V1aduct 등) 모두에서 효과가 없었고, V1aduct 시험에서는 위약군이 약물군보다 오히려 나은 결과를 보여 시험이 조기 중단되었다.

세 번째는 도파민/세로토닌 경로로, 리스페리돈과 아리피프라졸이 여기에 해당한다. 이 약물들은 과민성과 공격성에는 효과적이지만, 사회적 소통이나 반복 행동에는 효과가 없다. SSRI(선택적 세로토닌 재흡수 억제제)는 반복 행동을 줄일 수 있을 것이라는 기대로 시험되었지만, 자폐 아동에서는 효과가 확인되지 않았다. 네 번째로 멜라토닌은 수면 장애에 대해 가장 일관된 효과를 보이는 약물이다. 자폐를 가진 사람들에서 수면 문제가 매우 흔하고, 수면의 질이 낮 동안의 행동과 인지에도 직접 영향을 미치므로, 멜라토닌의 역할은 자폐의 핵심 증상 치료는 아니지만 삶의 질 개선에서 중요하다.

다섯 번째는 글루타메이트 경로의 조절이다. 글루타메이트는 뇌에서 가장 풍부한 흥분성 신경전달물질로, 자폐 환자의 일부에서 전대상피질(anterior cingulate cortex)의 글루타메이트 농도가 비정상적으로 높다는 보고가 있었다. 메만틴(memantine)은 NMDA 수용체 길항제로, 글루타메이트의 과도한 신호를 억제하는 약물이다. Joshi et al. (2025) 연구는 지적장애가 없는 8~17세 자폐 청소년 42명을 대상으로 12주간의 이중맹검 무작위 대조 시험을 수행했다. 메만틴 투여군의 56.2%가 사회적 반응성 척도(SRS-2) 25% 이상 개선과 임상적 전반적 임상 호전을 동시에 충족한 반면, 위약군에서는 21.0%만 충족하여 유의한 차이를 보였다. 이 연구에서 가장 흥미로운 발견은 바이오마커 기반 총합이다. 자기공명분광법(MRS)으로 측정된 전대상피질 글루타메이트 수치가 높은 하위 집단에서 메만틴 반응률이 80.0%까지 올라갔고, 위약 반응률 20.0%와의 차이가 극적으로 벌어졌다(오즈비 16.0). 자폐 환자 전체가 아니라, 글루타메이트가 실제로 높은 하위 집단을 바이오마커로 선별하여 약물을 투여하면 효과가 극대화될 수 있다는 가능성을

보여준 것이다. 이 결과는 아직 소규모 표본에서의 발견이지만, 이 책 전체에서 반복적으로 강조해온 이질성 문제의 해결 방향 하나를 보여준다. 모든 자폐 환자에게 같은 약을 주는 대신, 생물학적 특성이 맞는 하위 집단에게만 주는 것이다.

여섯 번째는 동반 질환의 약물 치료다. 자폐 자체에 대한 약물이 없더라도, 동반되는 ADHD(메틸페니데이트, 아토목세틴, 구안파신), 불안(플루옥세틴), 수면 장애(멜라토닌), 뇌전증(항경련제)에 대해서는 효과가 확인된 약물이 있다. “불안과 우울, 그리고 건강 격차” 장에서 다루었듯이 불안과 우울이 자폐 성인의 삶의 질을 가장 강하게 낮추는 요인이라는 점을 감안하면, 동반 질환에 대한 적절한 약물 치료는 현재 시점에서 가장 현실적인 도움이 될 수 있다.

## 왜 실패하는가

대규모 임상시험에서 약물이 반복적으로 실패하는 데에는 구조적인 이유가 있다. 첫째, 자폐스펙트럼장애는 이 책 전체에서 다루어온 것처럼 유전적으로 극도로 이질적이다. 수백 가지의 서로 다른 유전적 원인을 가진 사람들을 하나의 집단으로 묶어서 같은 약을 시험하면, 일부 하위 집단에서 효과가 있더라도 전체 평균에서는 효과가 희석된다. 둘째, 자폐의 신경생물학적 변화가 태아기에 시작되어 출생 후에는 이미 신경 회로가 형성된 상태이므로, 회로를 재구성하는 것이 분자 수준의 조절보다 훨씬 어렵다. 셋째, 위약 반응(placebo response)이 매우 높다. 자폐 임상시험에서 위약군의 개선율이 23~49%에 달하는데, 이것은 부모와 평가자의 기대 효과가 크게 작용하기 때문이다. 약물군에서 30%가 개선되었다 해도 위약군에서 25%가 개선되었다면 약물의 진정한 효과는 5%에 불과하다. 넷째, 결과 측정 도구의 민감도 문제가 있다. 사회적 소통의 미묘한 변화를 정량적으로 측정하는 것은 기술적으로 어렵고, 현재의 측정 도구가 실제 변화를 충분히 포착하지 못할 수 있다.

한 가지 주목할 만한 예외가 있다. 세크레틴(secretin)이라는 호르몬은 1990년대 후반에 자폐 치료제로 큰 관심을 받았다. 한 아이에게서 극적인 개선이 관찰되었다는 사례 보고가 언론에 대대적으로 보도되면서, 세크레틴에 대한 수요가 폭발했다. 하지만 이후 15건 이상의 무작위 대조 시험에서 900명 이상의 아동을 대상으로 검증한 결과, 세크레틴은 어떤 측면에서도 위약과 차이가 없었다. 세크레틴의 사례는 사례 보고와 대조 시험의 차이, 그리고 과학적 검증 없이 확산되는 치료법의 위험을 보여주는 교훈적 사례다.

## 유전자 특이적 치료의 서광

이 암울한 그림 속에서도 한 가지 밝은 방향이 보이기 시작한다. 유전자 특이적 치료(gene-specific therapy)다. 자폐 전체를 하나의 약으로 치료하려는 접근은 실패했지만, 특정 유전자 변이를 가진 하위 집단만을 대상으로 하는 접근은 가능성을 보여주고 있다. 현재까지 가장 강한 근거를 가진 것은 SCN2A 기능 획득 변이에 대한 나트륨 채널 차단제 사용이다. “이온 채널과 방향성” 장에서 다루었듯이 SCN2A의 기능 획득 변이는 발작을 일으키는데, 이 발작에 나트륨 채널 차단제(페니토인 등)가 효과적이라는 것이 3건의 후향적 코호트 연구(총 28~60명)에서 재현되었다. 무작위 대조 시험은 아직 없지만, 이것은 유전형에 기반한 약물 선택이 효과를 보인 가장 확실한 사례다.

하지만 정직하게 말해야 할 것이 있다. 2026년 현재, 자폐 위험 유전자에 대한 유전자 특이적 치료 중 무작위 대조 시험에서 효과가 확인된 것은 하나도 없다. SCN2A의 사례도 후향적 관찰이지 전향적 시험이 아니며, 나머지 유전자들에 대한 치료 근거는 대부분 마우스 모델이나 사례 보고 수준이다. SYNGAP1에 대한 페람파넬(perampanel)은 1명의 환자 보고, ADNP에 대한 NAP/다부네타이드(davunetide)는 전임상 단계에 머물러 있다. PTEN에 대한 라파마이신, ARID1B에 대한 GABA 양성 알로스테릭 조절제도 마우스 수준이다. 유전자 발견에서 치료까지의 거리가 멀다는 것을 보여주는 현실이다. 다음 장에서는 이 거리를 좁히려는 시도 중 하나인 안티센스 올리고뉴클레오타이드 치료를 다룬다.

### References

Joshi, G., et al. (2025). Memantine for social communication in autism: A randomized controlled trial. JAMA Network Open.

SPARK Consortium. (2018). SPARK: A US cohort of 50,000 families to accelerate autism research. Neuron, 97(3), 488–493. doi:10.1016/j.neuron.2018.01.015

## Chapter 42. 안티센스 올리고뉴클레오타이드와 정밀 의학

자폐 유전학이 지난 15년 동안 이루어온 성과, 위험 유전자의 발견, 경로의 수렴, 세포 유형의 특정, 기전의 해부를 돌아보면, 자연스러운 질문이 떠오른다. 이 지식이 실제 치료로 이어질 수 있는가? 자폐스펙트럼장애의 유전적 원인이 밝혀진

환자에게 유전자 수준의 맞춤 치료가 가능해질 수 있는가? 이것은 단순한 희망이 아니라, 지금 이 순간 실험실과 임상 현장에서 진지하게 탐구되고 있는 질문이다. 이 장에서는 이 질문에 가장 직접적으로 답하려는 접근 중 하나인 안티센스 올리고뉴클레오타이드 치료를 자세히 살펴본다.

안티센스 올리고뉴클레오타이드(antisense oligonucleotide, ASO)가 무엇인지 이해하려면 먼저 DNA에서 단백질이 만들어지는 과정을 알아야 한다. 세포의 핵 안에 있는 DNA는 설계도 원본이다. 이 설계도는 핵 밖으로 반출되지 않고 항상 핵 안에 보관된다. 단백질을 만들 필요가 있을 때, 세포는 DNA의 해당 부분을 복사하여 메신저 RNA(mRNA)를 만든다. 이 mRNA가 핵에서 세포질로 나와 리보솜이라는 단백질 합성 공장에 전달되면, 리보솜이 mRNA의 서열을 읽어서 해당하는 단백질을 만들어낸다. ASO는 이 과정의 중간 단계, 즉 mRNA의 단계에 개입한다. ASO는 짧은 합성 핵산 가닥으로, 특정 mRNA의 서열과 상보적으로 결합하도록 설계된다. 자물쇠와 열쇠처럼 정확히 맞아떨어지는 서열을 가진 ASO가 표적 mRNA에 달라붙으면, 그 mRNA의 기능을 바꿀 수 있다. 비유하자면, 이미 복사된 설계도(mRNA)에 특정 구절을 가리는 스티커를 붙이거나, 복사 오류(비정상 스플라이싱)를 수정하는 것과 같다.

ASO가 mRNA에 결합하면 어떤 일이 일어나는지는 ASO의 화학적 설계와 결합 위치에 따라 달라진다. 첫 번째 방식은 mRNA 분해 유도다. ASO가 mRNA에 결합하면 RNase H라는 효소가 이 RNA-DNA 이중 가닥을 인식하고 mRNA 가닥을 잘라서 분해한다. 이 방식은 기능 획득 변이나 과발현된 유전자를 침묵시키는 데 유용하다. 두 번째 방식은 스플라이싱 교정이다. mRNA는 전구체 형태로 만들어진 뒤 인트론이 제거되고 엑손이 연결되는 스플라이싱 과정을 거친다. 변이에 의해 이 스플라이싱이 잘못 일어나면 비기능적인 단백질이 만들어지는데, ASO가 스플라이싱 신호 근처에 결합하여 잘못된 스플라이싱을 차단하거나 원래대로 되돌릴 수 있다. 세 번째 방식은 번역 차단이다. ASO가 mRNA와 리보솜이 결합하는 부위를 막으면 단백질 합성 자체가 억제된다.

ASO 치료의 가장 성공적인 선례는 척수성 근위축증(spinal muscular atrophy, SMA)이다. SMA는 SMN1 유전자의 변이에 의해 운동 뉴런이 퇴행하는 유전 질환인데, 인간에게는 SMN2라는 유사한 유전자가 있다. 하지만 SMN2에서 만들어지는 mRNA는 스플라이싱 과정에서 엑손 7이 빠지기 때문에 기능적인 단백질이 제대로 만들어지지 않는다. 누시너르센(nusinersen, 상품명 Spinraza)이라는 ASO는 SMN2의 mRNA에 결합하여 엑손 7이 포함되도록 스플라이싱을 유도함으로써, 기능적인 SMN 단백질의 생산을 회복시킨다. 이 약물은 2016년에 FDA 승인을 받았고, SMA 환자들의 운동 기능을 의미 있게 개선하는 것으로 확인되었다. SMA는 단일 유전자 질환이고 SMN2라는 천연 보완 유전자가 있다는 점에서 ASO 치료에 특히 유리한 조건이었지만, 이 성공은 신경계 유전 질환에 대한 ASO 접근의 타당성을 증명했다.

ASO 치료가 자폐 유전자에 어떻게 적용될 수 있는지를 SYNGAP1의 사례로 생각해보면 이해가 쉽다. SYNGAP1은 시냅스에서 신호를 조절하는 단백질이다. 이 유전자에 기능 상실 변이가 있으면 반수 불충분이 발생하는데, 한쪽 복사본이 정상적으로 작동하더라도 단백질이 절반밖에 만들어지지 않아 신호 조절이 불충분해진다. 만약 정상 복사본에서 만들어지는 mRNA의 양을 ASO로 늘릴 수 있다면, 전체 단백질 양을 정상에 가깝게 회복할 수 있다. 구체적으로, mRNA의 특정 조절 부위에 ASO가 결합하면 그 mRNA의 분해 속도가 느려지거나, 스플라이싱 패턴이 바뀌어 더 안정적인 형태의 mRNA가 만들어질 수 있다. 이 원리는 이미 SMA에서 증명되었고, SYNGAP1을 포함한 여러 자폐 관련 유전자들에 대한 전임상 ASO 연구들이 진행되고 있다. 이 연구들이 언젠가 임상으로 이어진다면, 특정 변이를 가진 자폐스펙트럼장애 환자에게 그 유전자의 기능을 부분적으로 회복시키는 치료가 가능해진다.

자폐스펙트럼장애에도 같은 원리를 적용할 수 있을까? Kim et al. (2025) 연구는 자폐 위험 유전자 43개에서 스플라이싱을 교란하는 변이(splice-disrupting variant, SDV) 44개를 확인하고, 각각의 ASO 치료 가능성(amenability)을 세 단계로 분류했다. 이 세 단계 틀은 변이의 성격과 기존 단백질 코딩 서열의 온전함에 따라 치료 접근의 현실적 가능성을 평가하는 체계다. 1단계(치료 가능성 높음)는 코딩 서열 자체는 손상시키지 않으면서 비정상적 스플라이싱만 유도하는 변이로, ASO로 비정상 스플라이싱을 차단하면 정상 단백질이 회복될 수 있다. 이 경우 단백질의 설계도 자체는 정상이므로, 스플라이싱 오류만 교정하면 완전히 기능적인 단백질을 되찾을 수 있다. 2단계(치료 가능성 보통)는 스플라이싱 손실이 부분적이거나 엑손 건너뛰기(exon skipping)를 활용할 수 있는 경우다. 비록 완전한 단백질 회복은 어렵지만, 일부 기능이 있는 단백질을 만들거나 독성 있는 변이 단백질을 줄이는 것이 가능하다. 3단계(치료 가능성 낮음)는 코딩 서열에 광범위한 손상이 있거나 ASO 접근으로는 교정하기 어려운 복잡한 스플라이싱 이상이 있는 경우다. 또한 중요한 발견은 대부분의 SDV가 엑손(exon만 읽는 유전체 분석) 시퀀싱으로는 탐지되지 않는 위치, 즉 인트론(non-coding) 영역이나 동의 변이(synonymous variant) 자리에 있다는 것이다. 이것은 ASO 치료 후보 환자를 찾기 위해서는 전장 유전체 시퀀싱이 필수적임을 의미한다.

ASO 치료 논의에서 빠질 수 없는 것이 “n-of-1 임상시험”이라는 개념이다. n-of-1 임상시험이란 단 한 명의 환자를 대상으로 한 임상시험을 말한다. 전통적인 임상시험은 같은 질환을 가진 수백 명에서 수천 명의 환자를 대상으로 공통된 치료의 효과를 통계적으로 평가한다. 하지만 자폐스펙트럼장애의 경우 유전적 원인이 수백 가지이고, 각각의 원인을 가진 환자 수가 소수에 불과할 수 있다. 특정 변이를 가진 환자가 세계적으로 단 몇 명밖에 없다면, 전통적인 방식의 임상시험은 불가능하다. n-of-1 시험은 이 문제에 대한 하나의 답으로, 개별 환자에게 맞춤화된 치료를 개발하고, 치료 전후의

변화를 체계적으로 평가한다. 이 접근은 SMA와 같은 단일 유전자 질환에서 이미 사용되고 있으며, 2019년에는 특정 CLN7 변이를 가진 한 아이를 위해 맞춤형 ASO가 설계되어 치료가 이루어진 사례가 보고되었다. 이런 사례들이 자폐 관련 유전자들에게도 적용 가능한 선례가 될 수 있다.

n-of-1 임상시험이라는 개념이 자폐 치료에서 어떻게 작동할 수 있는지를 좀 더 구체적으로 생각해보자. 예를 들어 자폐스펙트럼장애와 심한 지적 장애를 가진 아이가 전장 유전체 시퀀싱을 통해 SHANK3 유전자에 스플라이싱 교란 변이를 가지고 있는 것이 발견되었다고 가정하자. 연구자들은 이 변이의 정확한 위치와 그것이 RNA에 어떤 영향을 미치는지를 세포 실험으로 확인하고, 이 비정상 스플라이싱을 교정할 수 있는 ASO를 설계한다. 동물 모델에서 안전성을 검증한 후, 이 ASO를 그 아이에게 투여하는 것이다. 이 과정 전체가 말 그대로 그 한 명의 아이를 위해 설계된 약을 만드는 것이다. 이것은 현재의 제약 산업 모델과는 근본적으로 다르며, 규제 기관과 제약사, 학계가 새로운 협력 방식을 찾아야 한다는 도전을 제시한다. 그러나 동시에 희귀 유전 질환을 가진 아이들에게 그동안 존재하지 않았던 치료의 가능성을 열어준다.

최근에는 ASO의 적용 범위가 스플라이싱 교정을 넘어 변이 특이적 침묵(allele-specific silencing)으로 확장되고 있다. PPP2R5D라는 유전자의 미스센스 변이를 가진 환자 유래 뉴런에서, 변이가 있는 복사본만을 선택적으로 침묵시키는 ASO가 비정상적인 신경돌기 과성장을 교정한다는 것이 보고되었다(Young et al. 2025). 이 사례가 특히 중요한 이유는, PPP2R5D 변이가 단순한 기능 상실이 아니라 기능 변형(altered function)이라는 것이 확인되었기 때문이다. 같은 유전자를 녹아웃(완전 비활성화)한 세포에서는 변이 세포와 같은 표현형이 나타나지 않았다. 변이 단백질이 정상과 다른 방식으로 작동하는 것이므로, 유전자의 발현을 높이는 것이 아니라 변이 복사본만을 선택적으로 없애는 접근이 필요한 것이다. 이것은 기능 상실에는 발현 보충, 기능 변형에는 변이 침묵이라는, 변이의 성격에 따라 ASO 전략이 달라져야 한다는 원리를 실증한 사례다.

ASO 치료가 자폐에 적용되기까지 넘어야 할 장벽은 여전히 크다. 첫째, 자폐스펙트럼장애의 유전적 이질성이 문제다. 1,000개의 서로 다른 유전자에서 서로 다른 변이가 발생하므로, 각 변이에 맞춤형 ASO를 개발해야 한다. 이것은 “한 환자를 위한 약”을 만드는 것에 가깝고, 현재의 제약 개발 인프라는 이 규모의 맞춤형에 최적화되어 있지 않다. 둘째, ASO를 뇌에 전달하는 것이 어렵다. 현재 신경계 ASO 치료는 대부분 척수액 내 직접 주사(intrathecal injection)로 이루어지는데, 이것은 반복적인 침습적 시술을 필요로 한다. 더 쉽게 투여할 수 있는 전달 방법을 개발하는 것이 이 분야의 중요한 과제다. 셋째, 자폐의 신경학적 변화가 태아기에 시작된다면, 출생 후 ASO 투여가 이미 일어난 발달적 교란을 되돌릴 수 있는지가 불분명하다. 일부 경우에는 발달 창(developmental window)이 닫힌 후에는 원인을 교정해도 표현형이 바뀌지 않을 수 있다. 그러나 다른 한편으로, 일부 연구들은 시냅스 기능과 회로 활성이 성인기에도 어느 정도 가소성을 유지한다는 것을 보여주며, 성인 이후에도 치료가 완전히 무의미하지는 않을 수 있음을 시사한다.

ASO 치료와 관련하여 중요한 또 다른 고려 사항은 치료의 시작 시점이다. 자폐의 신경생물학적 변화가 태아기에 시작된다면, 이미 성인이 된 후의 치료가 얼마나 효과적일 수 있는지에 대한 질문이 남는다. 하지만 이 질문에 대한 답은 상황마다 다를 수 있다. 일부 유전자 변이의 경우, 성인기에도 지속적으로 시냅스 기능에 영향을 미치는 활성 과정(예: 미세아교세포에 의한 지속적인 시냅스 제거)이 있다면, 이 과정을 나중에 멈추는 것도 의미 있는 효과를 낼 수 있다. 반면 발달 창이 닫힌 후에는 회로 구조 자체가 변하지 않으므로, 원인 유전자를 교정해도 행동이 크게 달라지지 않을 수 있다. 이 발달 창의 문제를 해결하기 위해, 유전 위험이 높은 아이들을 태어나기 전부터 추적하고 조기에 개입하는 예방적 접근이 미래의 방향으로 논의되고 있다.

그럼에도 불구하고, 유전자 수준에서 자폐의 원인이 밝혀진 환자에게 원인에 직접 개입하는 치료의 가능성이 열려 있다는 것 자체가 15년 전에는 상상하기 어려웠던 일이다. mTOR 경로의 이상(TSC1/TSC2 변이)에 의한 자폐에서 라파마이신(rapamycin)이 마우스 모델의 시냅스 가지치기 결함을 교정한다는 Tang et al. (2014) 연구의 결과도 경로 수준의 치료 가능성을 보여준다. 유전자 수준이든 경로 수준이든, 자폐의 분자적 기전에 대한 이해가 깊어질수록 치료적 개입의 정밀도도 높아질 것이다.

## References

- Kim, S. W., An, J.-Y., et al. (2025). Precision diagnosis of autism spectrum disorder through genomic approaches. *Experimental and Molecular Medicine*. doi:10.1016/j.mocell.2025.100248
- Tang, G., Gudsnuk, K., Kuo, S. H., Cotrina, M. L., Rosoklija, G., Sosunov, A., ... & Bhatt, D. (2014). Loss of mTOR-dependent macroautophagy causes autistic-like synaptic pruning deficits. *Neuron*, 83(5), 1131–1143. doi:10.1016/j.neuron.2014.07.040

## Chapter 43. 디지털 진단과 AI의 역할

이 책의 대부분은 자폐스펙트럼장애의 유전적 원인을 밝히는 연구에 초점을 맞추었다. 하지만 과학적 발견이 실제로 환자와 가족에게 도움이 되려면, 발견이 진단과 치료로 이어져야 한다. 수천 명의 환자 유전체를 분석하여 185개의 위험 유전자를 밝혀내는 것도, 이 지식이 실제 아이의 진단 과정에서 활용되지 않는다면 임상적 의미가 크게 줄어든다. 이 장에서는 인공지능(AI)이 자폐의 진단과 유전체 분석을 어떻게 변화시키고 있는지를 살펴본다. AI는 두 가지 서로 다른 방향에서 자폐 진단에 기여하고 있다. 하나는 행동 관찰을 통한 조기 선별이고, 다른 하나는 유전체 데이터를 해석하여 원인을 찾아내는 것이다.

자폐스펙트럼장애의 현재 진단 과정은 시간과 전문 인력이 많이 소요된다. ADOS(Autism Diagnostic Observation Schedule)와 ADI-R(Autism Diagnostic Interview-Revised)이라는 황금 표준 도구는 훈련받은 임상가가 직접 아이를 관찰하고 보호자를 면접하는 과정을 포함하며, 전체 평가에 수 시간이 걸린다. 전문가의 수가 제한적이어서 대기 시간이 수개월에서 수년에 달하는 경우도 흔하다. 이것은 조기 진단과 조기 개입이 중요하다는 합의에 비추어 심각한 문제다. 연구들은 일관되게 조기 행동 중재가 자폐 아동의 언어 발달, 사회적 기능, 적응 행동을 개선한다는 것을 보여주며, 중재가 빨리 시작될수록 효과가 크다는 것도 알려져 있다. 진단의 지연은 중재의 지연으로 이어지고, 그것은 아이에게 실질적인 불이익이 된다. 특히 저소득 지역이나 전문가 접근성이 낮은 지역에서는 이 불평등이 더욱 심각하게 나타난다.

자폐의 조기 징후가 언제부터 나타나는지에 대한 연구들은 중요한 사실을 보여준다. 나중에 자폐 진단을 받게 되는 아이들에게서 6개월 이전부터 관찰 가능한 미묘한 행동 차이가 있다는 것이다. 시선 고정 패턴, 타인의 얼굴에 대한 반응 속도, 자기 이름을 불렀을 때의 반응 등에서 차이가 나타난다. 자폐 형제자매를 가진 아이들(자폐가 발생할 위험이 높은 그룹)을 태어날 때부터 추적한 연구들에서 이런 초기 징후들이 확인되었다. 문제는 이 초기 징후들이 매우 미묘하여 부모나 소아과 의사가 일상적인 방문에서 포착하기 어렵다는 것이다. AI 기반 영상 분석이 이처럼 미묘한 신호들을 정량적으로 측정하고 종합하는 데 도움이 될 수 있다는 기대가 있다. 하지만 현재 시스템은 주로 18개월 이후의 아이들을 대상으로 검증되어 있어, 더 이른 시기로 적용 범위를 넓히기 위한 연구가 진행 중이다.

AI 기반 진단 보조 시스템이 포착하는 것은 무엇인가? 자폐스펙트럼장애의 초기 증상은 사회적 상호작용, 시선 접촉, 몸짓, 표정, 말소리에 대한 반응 등 다양한 행동 신호로 나타난다. 이 신호들은 훈련받은 임상가가 잘 포착할 수 있지만, 짧은 일차 진료 방문에서는 놓치기 쉽다. AI 영상 분석 시스템은 이 행동 신호들을 정량적으로 측정한다. 예를 들어 영상에서 아이의 시선 방향을 프레임별로 추적하여 공동 주의(joint attention, 다른 사람과 같은 대상에 함께 주목하는 능력) 비율을 계산하고, 얼굴 표정 변화의 빈도와 다양성을 분석하며, 사회적 자극(사람의 목소리나 얼굴)과 비사회적 자극(장난감)에 대한 주의 배분을 비교한다. 또한 손 움직임의 반복성, 몸의 흔들림, 특정 자세의 빈도 같은 반복 행동 지표도 측정한다. 이러한 정량적 측정들은 임상가의 주관적 판단을 보완하는 객관적 데이터를 제공한다.

Megerian et al. (2022) 연구는 FDA가 승인한 최초의 자폐 진단 보조 AI 소프트웨어 의료 기기를 평가했다. 이 시스템은 세 가지 구성 요소로 이루어진다. 보호자가 작성하는 설문, 보호자가 촬영한 가정 내 영상의 AI 분석, 그리고 일차 진료 의료인이 작성하는 설문이다. 세 가지 데이터를 통합하여 기계 학습 알고리즘이 자폐 위험을 판정한다. 이 알고리즘은 여러 □□의 간단한 판단 규칙을 순차적으로 쌓아 올려 최종 판정을 내리는 방식(gradient boosted decision tree)으로 작동한다. 이 알고리즘은 기존 자폐 진단을 받은 수천 명의 아이 데이터로 훈련되었으며, 어떤 행동 패턴들의 조합이 자폐 진단과 연관되는지를 학습했다. 425명의 18~72개월 아동을 대상으로 한 평가에서, 명확한 판정을 받은 사례(전체의 약 32%)에 대해 민감도 98.4%, 음성 예측도 98.3%를 보였다. 이는 자폐가 있는 아이를 아니라고 판정하는 오류(위음성)가 매우 적다는 뜻으로, 선별 도구로서 특히 중요한 특성이다. 명확한 판정이 나오지 않은 사례(약 68%)는 추가 평가가 필요한 것으로 분류되었는데, 이 “불확정” 그룹의 91%가 실제로 복잡한 신경발달 조건을 가지고 있어서 추가 평가의 필요성이 임상적으로 의미 있었다. 성별, 인종, 소득, 교육 수준에 따른 차이가 관찰되지 않았다는 것도 중요한 결과로, 이 기술이 진단 격차를 줄이는 데 기여할 수 있음을 시사한다.

AI 진단 보조 시스템이 실제로 효과적이라면 다양한 형태의 자폐스펙트럼장애를 균일하게 탐지해야 한다. 자폐는 하나의 동질적인 조건이 아니며, 여성과 남성에서 나타나는 방식이 다를 수 있고, 문화에 따라 행동 표현 방식도 달라질 수 있다. 여성 자폐 아이들은 사회적 상황에서 자신의 어려움을 숨기거나 보완하는 “마스킹(masking)” 경향이 더 강하다는 연구 결과들이 있는데, 이러한 마스킹이 AI 영상 분석에서 어떻게 반영되는지는 아직 충분히 연구되지 않았다. 알고리즘이 남성 자폐 아이들의 행동 패턴에 더 많이 노출되어 훈련되었다면, 여성 자폐 아이들에 대한 민감도가 낮을 수 있다. 이 문제를 해결하기 위해서는 훈련 데이터의 다양성을 높이고, 성별, 연령, 문화적 배경에 따른 검증을 체계적으로 수행하는 것이 필요하다. AI 진단 도구가 격차를 줄이는 도구가 되려면, 먼저 그 도구 자체가 공정하게 작동하는지를 엄격하게 검증해야 한다.

이 기술의 의의는 전문가의 대면 평가를 대체하는 것이 아니라, 일차 의료 현장에서 선별(screening)의 정확도를 높이고 전문가 의뢰까지의 시간을 줄이는 데 있다. 아이를 데리고 전문 센터에 가서 수개월을 기다리는 대신, 동네 소아과에서 설문을 작성하고 가정에서 영상을 촬영하면 며칠 안에 위험 판정을 받을 수 있다면, 조기 진단과 조기 중재의 장벽이 크게

낮아진다. 특히 전문 기관으로의 이동이 어려운 농촌 지역이나, 장기 대기 목록이 존재하는 지역에서 이 기술의 혜택이 클 것으로 기대된다. 물론 AI 시스템이 틀릴 수 있다는 점, 영상의 품질이 판정에 영향을 미칠 수 있다는 점, 그리고 최종 진단은 반드시 훈련받은 전문가가 내려야 한다는 점은 명심해야 할 한계다.

AI 진단 시스템과 관련하여 제기되는 윤리적 질문들도 중요하게 다루어야 한다. 가정에서 촬영된 아이의 영상이 회사 서버에 업로드되어 분석되는 것에 대한 개인정보 보호 문제가 있다. 또한 AI 시스템이 훈련된 데이터가 특정 인종, 문화, 사회경제적 배경의 아이들에 편향되어 있다면, 다른 배경의 아이들에 대한 판정 정확도가 떨어질 수 있다. Megerian et al. (2022) 연구에서 성별과 인종에 따른 차이가 관찰되지 않았다는 것은 고무적인 결과이지만, 이 시스템이 다양한 문화적 맥락에서 어떻게 작동하는지를 더 광범위하게 검증하는 것이 필요하다. 나아가 AI가 “자폐 위험 있음”이라는 판정을 내렸을 때 부모가 받는 심리적 충격을 어떻게 관리하고, 이 정보를 전달하는 방식이 어떠해야 하는지도 기술의 배치와 함께 설계되어야 한다.

AI가 영상뿐 아니라 임상 기록의 텍스트에서도 진단적 단서를 추출할 수 있다는 연구도 나왔다. Stanley et al. (2025) 연구는 1,000명 이상의 아동에 대한 4,000건 이상의 프랑스어 임상 보고서를 학습한 언어 모형(RoBERTa, 1억 3,800만 매개변수)이 자폐 진단 여부를 79.4%의 정확도로 분류할 수 있음을 보여주었다. 이 연구의 가장 흥미로운 발견은 모형이 주목하는 문장을 분석한 결과에서 나왔다. DSM-5의 진단 기준 중 반복적/상동적 행동, 제한된 관심사, 감각 반응성(B 기준)이 사회적 소통의 어려움(A 기준)보다 훨씬 더 강한 진단적 변별력을 가진다는 것이 데이터에서 드러난 것이다. 임상가가 진단할 때 실제로 어떤 행동 특성에 주목하는지를 언어 모형이 역으로 밝혀낸 셈이다. 현재의 진단 도구들이 사회적 소통에 더 큰 비중을 두는 것과 대비되는 발견으로, AI가 임상적 직관의 구조를 해체하고 진단 기준 자체를 재검토하는 도구가 될 수 있음을 보여준다.

유전체 분석과 AI는 또 다른 방식으로도 결합되고 있다. 전장 유전체 시퀀싱은 이제 비교적 빠르고 저렴하게 할 수 있게 되었지만, 시퀀싱 결과에서 의미 있는 변이를 해석하는 것은 여전히 전문적인 작업이다. 한 사람의 전장 유전체에는 수백만 개의 변이가 있는데, 이 중 어떤 변이가 자폐스펙트럼장애를 일으키는 원인 변이인지를 구분하는 것은 쉽지 않다. AI 기반 변이 해석 알고리즘들은 변이의 위치, 자연 집단에서의 빈도, 단백질 기능에 미치는 예측 효과, 그리고 표현형 데이터를 통합하여 원인 변이의 가능성을 평가한다. 이 알고리즘들은 수백만 명의 유전체 데이터와 임상 데이터로 훈련되어, 전문 임상유전학자의 판단을 보조하는 도구로 사용되고 있다. “안티센스 올리고뉴클레오타이드와 정밀 의학” 장에서 다른 스플라이싱 교란 변이를 발견하고 ASO 치료 가능성을 평가하는 과정에서도 AI 기반 도구가 핵심적인 역할을 한다.

AI가 자폐 연구에서 활용될 수 있는 또 다른 영역은 중재 치료의 효과 모니터링이다. 현재 행동 치료의 효과는 주로 표준화된 검사와 임상가의 관찰로 평가되는데, 이 평가는 시간이 많이 걸리고 비용이 높으며 측정자 간 신뢰도 문제도 있다. AI 기반 영상 분석을 사용하면 치료 과정에서 아이의 행동 변화를 더 자주, 더 객관적으로 추적할 수 있다. 예를 들어 사회적 의사소통 치료를 받는 아이의 시선 접촉 빈도, 공동 주의 행동, 발화 시도 횟수 등을 주간 단위로 추적하면, 치료가 효과적이지 아닌지를 더 빨리 파악하고 치료 방법을 조정할 수 있다. 이것은 치료를 받는 아이와 가족에게도, 치료 효과를 연구하는 임상가에게도 도움이 된다. 또한 유전형에 따라 치료 반응이 다를 수 있다는 가설을 검증하는 데도 이 데이터가 활용될 수 있다.

자폐 진단에서 AI가 성공하려면 또 다른 중요한 조건이 있다. 바로 실제 임상 환경에서의 통합이다. AI 시스템이 아무리 높은 민감도를 보이더라도, 그 결과를 어떻게 임상가와 부모에게 전달하고, 이후 평가 경로와 어떻게 연결되는지가 실질적인 활용도를 결정한다. FDA 승인을 받은 AI 의료기기가 실제 의료 현장에서 채택되기까지는 여러 장벽이 있다. 보험 급여 여부, 전자 의무 기록 시스템과의 통합, 의료진 교육, 법적 책임 문제 등이 모두 고려되어야 한다. 또한 AI가 “위험 있음”으로 판정한 아이가 전문 평가를 받을 수 있는 실질적인 경로가 마련되어 있지 않다면, 조기 선별의 이점이 실현되지 않는다. 기술의 개발과 임상 시스템의 준비가 함께 이루어져야 한다는 것이다. 이것은 자폐 연구뿐 아니라 AI 의료 전반에 해당하는 과제이기도 하다.

유전체 분석과 AI 진단은 서로 다른 접근이지만, 미래에는 통합될 가능성이 있다. 유전체 시퀀싱으로 자폐 위험 변이가 확인된 아이를, AI 기반 행동 모니터링으로 초기 징후를 추적하여 최적의 중재 시점을 결정하는 것이 하나의 시나리오다. 예를 들어 SCN2A 기능 상실 변이를 가진 신생아가 태어나면, 출생 직후부터 정기적인 AI 영상 평가와 신경생리 검사를 통해 언제 행동 징후가 나타나기 시작하는지를 추적하고, 가장 효과적인 중재 시점을 결정하는 것이다. 유전자형(genotype)에서 시작하여 표현형(phenotype)의 추적을 거쳐 개인화된 중재(personalized intervention)에 도달하는 이 경로가, 자폐 연구의 궁극적 목표 중 하나일 것이다. 이 책 전체에서 살펴본 유전학, 신경생물학, 면역학, 그리고 기술의 발전이 이 경로를 현실로 만들기 위한 토대를 조금씩 쌓아가고 있다.

## References

Megerian, J. T., Dey, S., Melmed, R. D., et al. (2022). Evaluation of an artificial intelligence-based medical device for diagnosis of autism spectrum disorder. *npj Digital Medicine*, 5(1), 57. doi:10.1038/s41746-022-00598-6

Stanley, J., Rabot, E., Reddy, S., Belilovsky, E., Mottron, L., & Bzdok, D. (2025). Large language models deconstruct the clinical intuition behind diagnosing autism. *Cell*, 188(8), 2131-2148. doi:10.1016/j.cell.2025.02.025

## Chapter 44. 성년이 된 자폐 — 진단 이후의 삶

지금까지 이 책은 자폐의 유전적 원인, 생물학적 기전, 치료 가능성을 다루어왔다. 이 연구들은 대부분 아동기에 진단받은 환자들의 데이터에 기반한 것이었다. 하지만 자폐는 아동기 질환이 아니다. 자폐를 가진 아이는 자폐를 가진 성인이 된다. 진단을 받는 순간은 이야기의 시작이지 끝이 아니며, 진단 이후 수십 년에 걸친 삶의 질이 궁극적으로 자폐 연구가 답해야 할 질문이다.

자폐를 이야기하는 방식도 변하고 있다. 과거에는 “중증”, “경증”이라는 표현으로 자폐의 다양성을 구분하려 했지만, 이 구분은 자폐를 가진 사람의 관점에서 낙인적이고 부정확하다. 현재는 지원 필요도(support needs)에 따른 분류가 점차 사용되고 있다. 많은 지원이 필요한 자폐(High Support Needs, HSN)는 일상생활, 의사소통, 의료적 관리에서 지속적인 도움이 필요한 경우다. Part 3에서 다룬 단백질 절단 신생변이를 가진 자폐인들이 이 범주에 속하는 경우가 많다. 중간 수준의 지원이 필요한 자폐(Medium Support Needs, MSN)는 특정 상황에서 도움이 필요하지만 독립적 기능도 가능한 경우다. 적은 지원이 필요한 자폐(Low Support Needs, LSN)는 독립적 생활이 가능하지만 사회적 상황, 감각 환경, 정신건강 영역에서 지원이 도움이 되는 경우다. 이 범주에서는 신생변이보다 양적유전 요인이 더 중요한 역할을 하며, 우울, 불안, ADHD 같은 공존질환이 삶의 질에 큰 영향을 미친다. 중요한 것은 이 분류가 자폐의 가치를 판단하는 것이 아니라, 각 사람에게 필요한 지원의 종류와 정도를 파악하기 위한 것이라는 점이다.

성인 자폐에 대한 연구는 아동기 자폐 연구에 비해 현저히 부족했다. Happe and Frith (2020) 연구가 지적한 일곱 가지 개념적 전환 중 하나가 “아동기 질환에서 평생의 조건으로”의 전환이었지만, 이 전환이 연구 현장에서 실제로 이루어지기까지는 시간이 걸렸다. Roestorf et al. (2019) 연구는 50세 이상의 자폐 성인에 대한 연구가 거의 없다는 것을 국제적으로 확인하면서, 이 연령대에서의 인지 변화, 건강 문제, 서비스 필요에 대한 데이터가 절대적으로 부족하다는 점을 지적했다. 자폐를 가진 사람의 평균 수명, 노화 궤적, 치매 위험에 대해서도 알려진 바가 극히 제한적이다.

성인 자폐인의 삶의 질(quality of life)을 측정한 연구들은 일관된 결과를 보여준다. Mason et al. (2018) 연구는 영국의 성인 자폐인 370명을 대상으로 세계보건기구의 삶의 질 척도(WHOQoL-BREF)를 적용했는데, 신체적, 심리적, 사회적, 환경적 영역 모두에서 일반 인구 규준보다 현저히 낮은 점수를 보였다. 네 영역 중 사회적 관계 영역이 가장 낮았는데, 이는 자폐의 핵심적 어려움이 사회적 소통에 있다는 진단적 정의와 일치하면서도, 이 어려움이 성인기까지 지속적으로 삶의 질에 영향을 미친다는 것을 보여준다. 정신건강 진단(불안, 우울 등)이 삶의 질을 가장 강하게 낮추는 요인이었고, 고용 상태, 대인 관계, 적절한 지원을 받고 있는지 여부가 삶의 질을 높이는 요인이었다.

Kim (2019) 연구는 44개의 경험적 연구를 체계적으로 종합하여, 자폐 성인의 삶에서 자기결정(self-determination)이 핵심적인 개념이라는 것을 보여주었다. 자기결정이란 자신의 삶에 대한 선택을 스스로 내리고, 그 선택에 따라 행동할 수 있는 능력이다. 이 연구는 자폐 성인들이 고용, 사회 참여, 자기 옹호(self-advocacy), 정체성 형성, 스트레스 관리라는 다섯 가지 삶의 영역에서 자기결정이 삶의 질과 직접 연결된다고 인식하고 있음을 발견했다. 흥미로운 발견은 자폐 당사자의 자기 보고 삶의 질이 부모나 보호자의 대리 보고보다 일반적으로 높게 나타난다는 것이었다. 특히 심리적 건강 영역에서 부모-자녀 간 일치도가 가장 낮았는데, 이것은 자폐 당사자의 주관적 경험과 보호자가 외부에서 관찰하는 것 사이에 간극이 있음을 시사한다. 자폐 당사자의 목소리를 직접 듣는 것이 중요한 이유이기도 하다.

진단 이후의 지원이 어떠한지를 살펴보면, 상황은 많이 부족하다. Wigham et al. (2023) 연구는 자폐 성인 343명, 친척 45명, 임상이 35명을 대상으로 델파이 합의 과정을 통해 진단 후 최적 서비스에 대한 11개의 합의 문항을 도출했다. 그러나 현실은 이 합의와 거리가 멀었다. 응답자의 약 50%만이 진단 후 추적 방문을 받았고, 진단 후 12개월 이내에 어떤 형태의 지원이든 받은 비율이 40%에 미치지 못했다. 정신건강 지원을 받은 비율은 34%, 고용 지원은 18%에 불과했다. Norris et al. (2025) 연구는 영국의 83개 성인 자폐 서비스를 조사한 결과, 83%가 정보 제공과 안내(signposting)만 제공하며, 진단 후 지속적인 관계적 지원을 제공하는 서비스는 극히 드물다는 것을 보여주었다. 자폐 성인들이 가장 원하는 것은 정보 전달이 아니라 심리교육(psychoeducation), 동료 지원(peer support), 그리고 자폐 당사자가 운영에 참여하는 서비스(autistic-led delivery)였다.

Mohammad et al. (2023) 연구는 양적유전 위험 점수(PRS)와 삶의 질의 연결을 보여주는 독특한 연구다. UK Biobank의 337,423명을 대상으로, 자폐의 양적유전 위험 점수가 높을수록 신경증(neuroticism), 우울, 외로움은 높아지고, 삶의 만족도와 긍정 정서는 낮아진다는 것을 발견했다. 이것은 자폐의 유전적 위험이 진단 여부와 관계없이 인구 전체에서 삶의 질과 연관된다는 것을 보여주며, Chapter 3에서 다룬 넓은 자폐 표현형(BAP) 개념과도 연결된다. 유전적 위험이 연속적으로 분포하듯, 그 영향도 연속적으로 삶의 질에 반영되는 것이다.

이 장의 핵심 메시지는 이렇다. 자폐 연구가 유전체와 뇌 발달의 기전을 밝히는 데 집중해온 것은 필요한 일이었지만, 그 연구가 궁극적으로 가치를 가지려면 자폐를 가진 사람들의 실제 삶에 도달해야 한다. 진단 후 지원의 부재, 정신건강 서비스의 단절, 고용과 사회 참여의 장벽은 유전학으로 해결되지 않는 문제들이지만, 유전학이 무관한 문제들도 아니다. 유전적 원인의 이해가 깊어질수록 보다 정밀한 지원이 가능해지고, 보다 정밀한 지원은 삶의 질을 직접적으로 높일 수 있다. 다음 장에서는 이 연결이 가장 절실한 집단 중 하나인, 늦게 진단받은 여성들의 이야기를 다룬다.

## References

- Happé, F., & Frith, U. (2020). Annual Research Review: Looking back to look forward — changes in the concept of autism and implications for future research. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 61(3), 218–232. doi:10.1111/jcpp.13176
- Kim, S. Y. (2019). The experiences of adults with autism spectrum disorder: Self-determination and quality of life. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 60, 1–15. doi:10.1016/j.rasd.2018.12.002
- Mason, D., McConachie, H., Garland, D., Petrou, A., Rodgers, J., & Parr, J. R. (2018). Predictors of quality of life for autistic adults. *Autism Research*, 11(8), 1138–1147. doi:10.1002/aur.1965
- Mohammad, S., et al. (2023). Autism polygenic risk score and well-being in the UK Biobank. *Molecular Psychiatry*. doi:10.1002/aur.3011
- Norris, J. E., et al. (2025). Post-diagnostic support for autistic adults: A systematic review. *Autism*, 29(1). doi:10.1177/13623613241273073
- Roestorf, A., Bowler, D. M., Deserno, M. K., Howlin, P., Klinger, L., McConachie, H., ... & Geurts, H. M. (2019). Older adults with ASD: The consequences of aging. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 64, 43–56. doi:10.1016/j.rasd.2018.08.007
- Wigham, S., et al. (2023). Consensus statements on optimal post-diagnostic support for autistic adults. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 53, 4307–4322. doi:10.1177/13623613221097502

## Chapter 45. 늦게 진단받은 여성들

Chapter 20에서 자폐스펙트럼장애의 남녀 비율이 약 4:1이라는 것을 다루면서, 여성 보호 효과라는 유전학적 모형을 살펴보았다. 여성이 자폐에 이르기 위해서는 남성보다 더 큰 유전적 부담이 필요하다는 모형이었다. 하지만 4:1 비율의 원인은 유전학만이 아닐 수 있다. 자폐를 가진 여성이 남성보다 정말 적은 것인지, 아니면 같은 수만큼 있지만 진단을 받지 못하고 있는 것인지는 별개의 질문이다. 최근의 연구들은 후자의 가능성이 상당히 크다는 것을 보여준다. 많은 여성이 자폐를 가지고 있으면서도 아동기에 진단받지 못하고, 성인이 되어서야, 때로는 수십 년이 지나서야 진단에 이른다.

Harrop et al. (2024) 연구는 미국 노스캐롤라이나 주의 20년간 진단 데이터를 분석하여, 남녀 비율이 5.6:1에서 3.1:1로 좁혀졌지만 여성의 진단 연령이 남성보다 평균 19개월 늦다는 것을 보여주었다. 비율이 좁혀졌다는 것은 이전에 진단받지 못했던 여성들이 점차 진단 체계 안으로 들어오고 있다는 뜻이지만, 여전히 여성은 남성보다 늦게 진단받는다. 13세 이후에 처음 진단받는 비율이 여성에서 20.9%인 반면 남성에서는 14.1%였다. Diemer et al. (2025) 연구는 SPARK 코호트의 성인 여성 자폐인 1,424명을 분석하여, 평균 진단 연령이 24.2세이며 약 2/3가 성인기에야 처음 진단받았다는 것을 보고했다.

왜 여성의 진단이 늦어지는가? 가장 많이 논의되는 요인은 사회적 마스킹(social camouflaging)이다. 자폐를 가진 여성들은 사회적 상황에서 자신의 어려움을 숨기거나 보상하는 전략을 남성보다 더 많이, 더 일찍부터 발달시키는 경향이 있다. 다른 사람의 표정을 연구하고 모방하거나, TV 드라마나 소설에서 사회적 대본을 학습하거나, 말투와 몸짓을 또래에 맞추어 조절하는 것이다. Bargiela et al. (2016) 연구에서 면접한 늦은 진단 여성들은 이 과정을 “사회적 가면을 쓰는 것”으로 표현했다. 이 마스킹은 겉으로 보이는 사회적 기능을 유지시키지만, 내면의 스트레스와 소진은 축적된다. Oshima et al. (2024) 연구는 영국과 일본의 자폐 성인을 비교하여, 마스킹과 정신건강의 관계가 문화에 따라 다르다는 것을 보여주었다. 영국에서는 마스킹이 많을수록 정신건강이 선형적으로 나빠지는 관계를 보인 반면, 일본에서는 마스킹이 너무 적어도 너무 많아도 정신건강이 나빠지는 비선형적 관계가 관찰되었다. 이것은 마스킹의 비용이 사회적, 문화적 맥락에 따라 달라진다는 것을 의미한다.

늦은 진단의 또 다른 원인은 진단 도구 자체의 편향이다. ADOS와 ADI-R을 포함한 표준 진단 도구들은 주로 남성 자폐 아동의 행동 패턴을 기반으로 개발되었다. 여성의 자폐가 남성과 질적으로 다른 방식으로 표현될 수 있다면, 남성

중심으로 설계된 도구는 여성의 자폐를 포착하는 데 민감도가 떨어질 수 있다. Dufour et al. (2025) 연구는 성인 진단 전까지의 궤적을 다섯 가지 유형으로 분류했는데, 그중 '진단 가림(diagnostic overshadowing)'이 중요한 유형이었다. 진단 가림이란, 우울증이나 불안장애 같은 다른 정신과적 진단이 먼저 내려지면서 그 뒤에 숨어 있는 자폐가 인식되지 않는 현상을 말한다. 여성 자폐인은 진단 전에 평균적으로 여러 개의 정신과적 진단을 받아왔을 가능성이 높다.

늦게 진단받은 여성들의 상황은 역설적이다. Diemer et al. (2025) 연구에 따르면, 성인기에 진단받은 여성들은 아동기에 진단받은 여성들보다 교육 수준이 높고, 정규 고용률이 높으며, 결혼이나 장기적 관계에 있는 비율이 높다. 겉으로 보기에 "성공적인 삶"을 살고 있는 것이다. 하지만 동시에 우울증(61.8%), 불안장애(69.9%), 섭식장애(17.3%), 물질 사용 장애의 비율이 높았고, 34.1%가 자살 사고를, 20.7%가 자해 또는 자살 시도를 보고했다. 겉으로 보이는 기능과 내면의 고통 사이의 이 간극이 늦은 진단 여성들의 가장 두드러진 특징이다. 마스킹을 통해 사회적 기대에 맞추어 살아왔지만, 그 대가로 정신건강에 심각한 부담이 쌓인 것이다.

Bargiela et al. (2016) 연구의 또 다른 중요한 발견은, 면접한 14명의 늦은 진단 여성 중 9명(64%)이 성적 학대 경험을 보고했다는 것이다. 사회적 상황을 직관적으로 읽기 어려운 것이 자폐의 핵심적 어려움인데, 이것이 위험한 상황을 인식하고 회피하는 능력에도 영향을 미칠 수 있다. 또한 사회적 수용에 대한 강한 욕구와 마스킹의 습관이 거절이나 자기 보호의 표현을 어렵게 만들 수 있다. 이 발견은 자폐와 여성의 안전 문제가 교차하는 지점으로, 진단 이후의 지원이 정보 제공을 넘어 안전과 보호를 포함해야 한다는 것을 시사한다.

진단이 늦었다는 것은 단순히 시간의 문제가 아니다. 아동기에 적절한 지원을 받지 못한 수십 년이 축적된 결과로, 정신건강의 손상, 정체성의 혼란, 관계의 어려움이 복합적으로 쌓여 있다. 동시에, 늦은 진단이 전환점이 될 수도 있다. 자신이 왜 다른 사람들과 다르게 느꼈는지를 처음으로 이해하게 되면서, 자기 이해와 자기 수용이 시작될 수 있다. 이 양면성을 인식하고, 진단 후 적절한 정신건강 지원과 동료 연결을 제공하는 것이 늦은 진단 여성들에게 가장 필요한 것이다. 다음 장에서는 자폐를 가진 성인들이 직면하는 건강 격차의 문제를 살펴본다.

## References

- Bargiela, S., Steward, R., & Mandy, W. (2016). The experiences of late-diagnosed women with autism spectrum conditions: An investigation of the female autism phenotype. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46(10), 3281–3294. doi:10.1007/s10803-016-2872-8
- Diemer, M. C., et al. (2025). A comparative analysis of autistic women and gender-diverse adults diagnosed in childhood versus adulthood. *Autism Research*. doi:10.1002/aur.70073
- Dufour, I., et al. (2025). Five distinct pre-diagnostic trajectory types among adults receiving an autism diagnosis. *Autism*. doi:10.1186/s11689-025-09627-3
- Harrop, C., et al. (2024). Twenty-year trends in autism diagnosis: North Carolina. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. doi:10.1111/jcpp.13939
- Oshima, F., Takahashi, T., Tamura, M., Guan, S., Seto, M., Hull, L., ... & Shimizu, E. (2024). The association between social camouflage and mental health among autistic people in Japan and the UK: A cross-cultural study. *Molecular Autism*, 15(1), 5. doi:10.1186/s13229-023-00579-w

## Chapter 46. 불안과 우울, 그리고 건강 격차

자폐스펙트럼장애를 가진 성인들이 일반 인구보다 불안과 우울을 더 많이 경험한다는 것은 이미 앞 장에서 언급했다. 이 장에서는 그 규모와 의미를 더 구체적으로 살펴본다. 불안과 우울은 자폐 성인의 삶의 질을 가장 강하게 낮추는 단일 요인이며, 이 정신건강 문제가 신체 건강과 사망률에까지 연결된다는 최근의 발견은 자폐 지원 체계가 정신건강을 중심에 놓아야 한다는 것을 강하게 시사한다.

호주의 성인 자폐 종단 연구(Australian Longitudinal Study of Autistic Adults, ALSAA)에서 자기 보고 참가자의 56%가 불안 기준점을 초과하고 52%가 우울 기준점을 초과했다. 일반 인구에서의 비율이 각각 약 11%와 12%라는 것을 생각하면, 자폐 성인에서의 불안과 우울 유병률은 일반 인구의 약 4~5배에 달한다. Mason et al. (2018) 연구에서도 자폐 성인의 70.8%가 현재 하나 이상의 정신건강 진단을 가지고 있었다. 캐나다 퀘벡의 성인 진단 코호트에서는 77.5%가 불안, 58.0%가 우울로 보고되었다. 이 수치들은 연구마다 다소 다르지만, 방향은 일관된다. 자폐 성인의 과반수가 임상적으로 의미 있는 수준의 불안 또는 우울을 경험하고 있다.

이 정신건강 문제가 자폐 자체의 일부인지, 아니면 자폐를 가지고 사회에서 살아가는 경험에 의한 것인지는 중요한 질문이다. 양쪽 모두 기여하고 있을 가능성이 높다. 한편으로, Part 5에서 다룬 Gandal et al. (2018) 연구는 자폐와 우울증의 사후

뇌 전사체가 부분적으로 겹친다는 것을 보여주었고, Mohammad et al. (2023) 연구는 자폐의 양적유전 위험 점수가 우울과 신경증과 연관된다는 것을 보여주어, 유전적 수준에서의 공유가 존재한다. 다른 한편으로, 앞 장에서 다룬 마스킹의 정신건강 비용, 사회적 고립, 고용의 어려움, 적절한 지원의 부재가 불안과 우울을 악화시키는 환경적 요인으로 작용한다. Schiltz et al. (2023) 연구는 자폐 성인에서 불안과 우울이 서로를 강화하는 악순환적 관계에 있으며, 우울이 삶의 목적 의식과 개인적 성장을 독립적으로 낮춘다는 것을 보여주었다.

자살 사고와 자해의 문제도 심각하다. Newell et al. (2023) 연구의 메타분석은 지적장애를 동반하지 않은 자폐인에서 34.2%가 자살 사고를, 21.9%가 자살 계획을, 24.3%가 자살 시도를 보고했다는 것을 보여주었다. 이 수치는 일반 인구에 비해 현저히 높다. 특히 늦게 진단받은 여성(“늦게 진단받은 여성들” 장 참조)에서 자살 사고와 자해 비율이 더 높다는 점은, 진단 지연과 정신건강 위기가 연결되어 있음을 시사한다.

## 신체 건강의 격차

자폐 성인의 건강 문제는 정신건강에만 국한되지 않는다. Liu et al. (2023) 연구는 스웨덴의 5,291명 자폐 성인(45세 이상)을 추적하여, 심부전 위험 1.89배, 혈당 조절 장애 2.96배, 철결핍성 빈혈 3.12배, 고의적 자해 위험 7.08배로 상승해 있다는 것을 보여주었다. 70세까지의 누적 신체 손상 발생률은 자폐 성인에서 50%에 달하여, 대조군의 36%를 크게 웃돌았다. 흥미로운 성차도 관찰되었는데, 자폐 여성에서의 심부전 위험 상승(3.30배)이 자폐 남성(1.52배)보다 더 컸다.

Pu et al. (2025) 연구는 영국 UK Biobank의 자폐 성인 659명(평균 52세)을 분석하여, 전체 사망률이 일반 인구보다 90% 높다(HR 1.90)는 것을 보여주었다. 45개의 건강 상태가 유의하게 상승해 있었고, 사망에 이르는 경로는 세 가지 군집으로 분류되었다. 심혈관대사 질환 경로, 외부 원인(사고, 자해) 경로, 감염성 질환 경로다. 세 경로 모두에서 우울과 불안이 질환 다발(multimorbidity)의 중심에 위치했다. 이것은 정신건강 문제가 단순히 삶의 질을 낮추는 것에 그치지 않고, 신체 건강과 사망률에까지 영향을 미치는 매개 경로로 작용한다는 것을 보여준다.

이 건강 격차의 원인에는 의료 접근성의 문제도 기여한다. Brice et al. (2021) 연구는 자폐 성인들이 의료 서비스를 이용하는 데 겪는 장벽을 감각 환경(밝은 조명, 소음, 대기실의 혼잡), 임상적 맥락(예약 시간의 불충분, 추상적인 통증 척도 사용), 의료진의 자폐에 대한 지식 부족이라는 세 영역으로 분류했다. Mason et al. (2023) 연구에서 자폐 성인의 73.4%가 자폐 특화 일차진료 건강 검진을 지지한다고 응답했지만, 이러한 검진은 아직 대부분의 의료 체계에서 시행되지 않고 있다. Hedlund et al. (2025) 연구는 의료 접근의 장벽을 조직 수준, 물리적 환경 수준, 의료진 상호작용 수준, 검사 과정 수준의 네 층위로 분류하면서, 의사소통 문제가 모든 층위를 관통하는 핵심 장벽이라고 지적했다.

건강 격차의 존재는 자폐 연구가 유전체학을 넘어 공공 보건과 의료 서비스 영역까지 확장되어야 한다는 것을 보여준다. 자폐의 유전적 원인을 밝히는 것은 중요하지만, 자폐를 가진 사람들이 적절한 의료를 받지 못하여 조기에 사망하는 문제는 유전학과는 다른 차원의 개입을 필요로 한다. 의료 환경의 감각적 조정, 의료진의 자폐 교육, 정신건강 서비스와의 통합, 그리고 자폐 특화 건강 검진의 도입이 이 격차를 줄이기 위해 필요하다. 다음 장에서는 자폐를 가진 성인의 삶에서 가장 중심적인 지원 체계인 가족과 돌봄의 문제를 다룬다.

## References

- Brice, S., et al. (2021). Accessing and understanding healthcare: A focus group study of autistic adults. *Autism*, 25(5), 1457–1469. doi:10.1136/bmjopen-2020-043336
- Liu, S., et al. (2023). Physical health conditions in autistic adults from age 45: A Swedish register-based study. *Molecular Autism*, 14, 25. doi:10.1016/S2666-7568(23)00067-3
- Mason, D., et al. (2023). Autistic adults' views on primary care health checks. *Autism*, 27(4). doi:10.3399/BJGPO.2022.0067
- Newell, V., et al. (2023). Suicidality in autistic people without intellectual disability: A meta-analysis. *Autism*, 27(7). doi:10.1186/s13229-023-00544-7
- Pu, D., et al. (2025). Mortality risk and multimorbidity pathways in autistic adults: UK Biobank. *Nature Medicine*. doi:10.1186/s12916-025-04095-x
- Schiltz, H. K., et al. (2023). Anxiety and depression in autistic adults: A cross-lagged analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. doi:10.1177/13623613231217337

## Chapter 47. 가족과 돌봄의 시간

자폐를 가진 사람의 삶에서 가족은 대부분의 경우 가장 중요한 지원 체계다. 특히 공식적인 성인 서비스가 부족한 현실에서, 부모, 형제자매, 배우자가 일상의 지원, 위기 관리, 의료 서비스 연결, 고용 지원을 담당하는 경우가 많다. 이 장에서는 자폐를 가진 성인의 가족들이 직면하는 현실과, 가족 지원이 어떤 방향으로 발전해야 하는지를 살펴본다.

Hamilton et al. (2024) 연구는 영국에서 16명의 자폐 성인(18~57세)의 친척 18명을 인터뷰한 질적 연구다. 이 연구에서 드러난 가족의 역할은 정서적 동반자를 넘어 훨씬 광범위했다. 일상적인 구조 제공(일정 관리, 생활 공간 정리, 감각 환경 조절), 위기 상황에서의 진정(de-escalation), 의료 서비스와의 소통 중개, 복지 신청과 서류 작업, 그리고 아이가 어떤 지원을 받을 수 있는지에 대한 끊임없는 정보 수집이 가족의 일이었다. 이것을 연구자들은 “비공식적 케이스 매니저”라고 표현했다. 공식적인 서비스 체계가 이 역할을 담당해야 하지만, 현실에서는 가족이 그 빈자리를 메우고 있는 것이다.

이 연구에서 가장 강하게 드러난 구조적 문제는 “자율성 역설(autonomy paradox)”이었다. 자폐를 가진 성인이 18세가 되면 법적으로 성인이 되고, 서비스 체계는 그 사람의 자율적 의사결정을 존중해야 한다. 이 원칙 자체는 옳바르다. 문제는 이 원칙이 현장에서 가족의 배제로 이어지는 경우가 있다는 것이다. 자폐 성인이 복잡한 서비스 체계를 혼자 탐색하기 어려운 상황에서, 서비스 제공자가 “성인이므로 본인과만 상담합니다”라는 입장을 취하면, 실질적으로 그 사람은 지원을 받을 수 없게 된다. 자율성의 존중이 방치로 변질되는 역설이다. 가족들은 이 역설 앞에서 좌절감을 표현했고, 자율성과 지원이 양립할 수 있는 서비스 모델의 필요성을 강조했다.

가족들이 가장 감정적으로 힘들어하는 주제는 “이후의 문제(what happens next)”였다. 부모가 나이 들거나 세상을 떠난 후 자녀가 어떻게 될 것인가? 이 질문은 자폐를 가진 자녀의 부모에게 가장 근본적인 불안이다. 형제자매가 이 역할을 이어받을 수 있는 경우도 있지만, 형제자매 자신의 삶과 가정이 있으므로 이것이 항상 가능한 것은 아니다. 공식적인 서비스 체계가 가족의 역할을 대체할 수 있는 수준으로 발전하지 않는 한, 이 불안은 해소되지 않는다.

가족들이 원하는 것은 무엇인가? Hamilton et al. (2024) 연구에서 가족들은 자폐 경험이 있는 역할 모델(자폐를 가지고 독립적으로 살아가는 성인의 사례), 지명된 옹호자(nominated advocate), 전담 케이스 매니저, 자폐에 대한 교육을 받은 전문 인력, 활동 안내(activity directory), 저녁과 주말에도 이용 가능한 서비스, 돌봄 제공자를 위한 상담과 위기 전화선, 그리고 필요할 때 들어가고 나올 수 있는 유연한 서비스 모델(step-on/step-off model)을 요구했다. 이 목록에서 두드러지는 것은, 가족이 원하는 것이 고도의 전문 의료 서비스가 아니라 일상적이고 지속적인 저강도 지원이라는 점이다.

앞 장에서 다룬 삶의 질 연구의 핵심 발견, 즉 정신건강이 가장 강력한 삶의 질 예측 인자라는 것은 가족 맥락에서도 적용된다. Hamilton et al. (2024) 연구에서 면접한 친척 18명 중 3명이 자신도 불안, 스트레스, 우울을 경험하고 있다고 보고했다. 자폐를 가진 가족 구성원을 돌보는 과정에서의 정서적 부담, 서비스 체계와의 끝없는 싸움, 미래에 대한 불확실성이 돌봄 제공자 자신의 정신건강에도 영향을 미치는 것이다. 돌봄 제공자의 건강이 나빠지면 돌봄의 질도 떨어지는 악순환이 발생할 수 있으므로, 가족 지원은 자폐를 가진 당사자만이 아니라 가족 전체를 대상으로 해야 한다.

Kim (2019) 연구에서 발견된 자기 보고와 대리 보고의 차이는 가족 관계에서도 중요한 함의를 가진다. 자폐 성인의 자기 보고 삶의 질이 부모의 대리 보고보다 일반적으로 높다는 것은, 부모가 자녀의 어려움을 자녀 자신보다 더 크게 인식할 수 있다는 뜻이다. 이것은 부모의 과잉 보호로 이어질 수도 있고, 반대로 부모가 자녀의 실제 어려움보다 더 큰 지원 필요를 느끼면서 자원 배분에 영향을 미칠 수도 있다. 자폐 당사자의 자기결정과 가족의 돌봄 사이의 균형을 찾는 것이 서비스 설계의 핵심 과제다.

이 책은 유전체 시퀀싱에서 시작하여 분자 기전을 거쳐 여기, 가족과 돌봄의 현실에 도달했다. 유전학이 밝혀낸 것은 자폐가 왜, 어떻게 발생하는지에 대한 이해다. 하지만 자폐를 가진 사람과 그 가족의 삶을 실질적으로 개선하기 위해서는, 이 이해가 진단 체계, 의료 서비스, 정신건강 지원, 교육, 고용, 주거, 그리고 가족 지원으로 번역되어야 한다. 에필로그에서 이 번역의 과제를 정리한다.

### References

Hamilton, J., et al. (2024). Relatives' experiences of supporting autistic adults: A qualitative study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. doi:10.1371/journal.pone.0294232

Kim, S. Y. (2019). The experiences of adults with autism spectrum disorder: Self-determination and quality of life. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 60, 1–15. doi:10.1016/j.rasd.2018.12.002

## 에필로그. 데이터에서 삶으로

이 책은 자폐 연구가 걸어온 길을 따라왔다. 캐너가 11명의 아이를 기술했던 1943년의 임상 관찰에서 시작하여, 진단 개념의 변화, 대규모 코호트의 구축, 유전 변이의 발견, 이질성과 수렴의 논리, 분자적 기전의 해부, 치료를 향한 첫걸음, 그리고 자폐를 가진 사람들의 삶의 현실까지. 이 여정에서 반복적으로 등장한 주제를 정리하면서 마무리하려 한다.

첫 번째는 데이터의 힘과 한계다. 200가족의 엑솜에서 SCN2A 하나를 겨우 확인했던 것이 6만 명 규모에서 185개의 유전자를 보여주었고, 248만 명의 코호트에서 아세트아미노펜 가설이 기각되었으며, 60만 개의 단일 세포에서 자폐 뇌의 세포 유형별 변화가 드러났다. 자폐 연구의 매 발견은 데이터의 규모가 커질 때마다 일어났다. 하지만 데이터는 수단이지 목적이 아니다. 337,423명의 유전체 데이터에서 자폐의 양적유전 위험 점수가 삶의 만족도와 연관된다는 것을 발견한 것은 인상적이지만, 그 발견이 자폐를 가진 한 사람의 오늘 하루를 바꾸지는 않는다. 데이터가 삶으로 번역되는 과정이 필요하다.

두 번째는 이질성과 수렴의 공존이다. 자폐스펙트럼장애는 유전적으로 극단적으로 이질적이다. 수백 개의 유전자, 양적유전 구조, 비코딩 변이, 반복 서열, 환경적 요인까지 합치면 자폐의 원인은 사실상 무한하다. 하지만 이 이질성 안에 구조가 있다. 세 가지 경로의 수렴, 전사 조절 인자의 공유, 태아 중기의 시공간적 수렴이 그것이다. 그리고 이 수렴은 치료의 가능성을 열어준다. 유전적 원인이 1,000가지라 해도, 수렴 지점이 존재한다면 소수의 경로를 표적으로 하는 개입이 여러 원인에 걸쳐 효과를 보일 수 있다. 동시에, 이질성은 하나의 치료가 모든 환자에게 효과를 보기를 기대하기 어렵다는 것도 의미한다. SCN2A의 기능 상실과 기능 획득이 정반대의 치료를 요구하듯, 정밀 의학은 이질성을 극복하는 것이 아니라 이질성을 활용하는 것이다.

세 번째는 유전체에서 삶까지의 거리다. 유전자 발견에서 기전 이해로, 기전 이해에서 치료 표적으로, 치료 표적에서 임상시험으로, 각 단계마다 수년에서 수십 년이 걸린다. 이 시간 동안 자폐를 가진 사람들은 기다릴 수 없다. 진단 후 지원의 부재, 정신건강 서비스의 단절, 성인 서비스의 공백, 건강 격차, 가족의 소진은 유전체 데이터의 축적과 병행하여 지금 당장 다루어져야 하는 문제들이다. 자폐를 가진 성인의 전체 사망률이 90% 높다는 것은, 이 문제가 학문적 관심사에 머물러서는 안 된다는 것을 보여준다.

네 번째는 다양성의 가치다. K-ARC에서 시작하여 국제 통합 분석에 참여하기까지의 여정은 인구 다양성의 중요성을 보여주었다. 유럽계 코호트에서의 발견이 한국 코호트에서 재현되는 것은 보편성을 입증하고, 라틴아메리카와 동아시아 코호트에서도 발견되는 유전자는 다양성이 없으면 놓칠 수밖에 없는 것이다. 인구 다양성뿐 아니라, 성별의 다양성도 마찬가지다. 남성 중심의 진단 도구와 연구 설계가 자폐를 가진 여성들의 수십 년에 걸친 진단 지연과 정신건강 위기에 기여해왔다는 것은, 연구의 포용성이 결과의 정확성과 직결된다는 것을 보여준다.

다섯 번째는 자폐를 바라보는 관점이다. 이 책에서 일관되게 지켜온 원칙은 신경다양성의 존중이다. 유전 변이가 뇌 발달의 다양한 경로를 만들어낸다는 것은 과학적 사실이지만, 그 경로를 결함으로 규정하는 것은 가치 판단이다. 동시에, 자폐를 가진 사람들이 경험하는 불안, 우울, 사회적 고립, 건강 격차, 돌봄의 부담은 엄연한 현실이며, 이 현실을 직시하고 개선하려는 노력이 필요하다. 자폐 연구의 목표는 자폐를 없애는 것이 아니라, 자폐를 가진 사람들이 자신의 삶을 자기결정적으로 살아갈 수 있는 조건을 만드는 것이어야 한다. Kim (2019) 연구가 보여주었듯이, 자기결정은 자폐 성인의 삶의 질과 가장 직접적으로 연결되는 개념이다.

여섯 번째는 과학의 언어에 대한 것이다. 과학자들은 말을 할 때 버릇이 하나 있다. “A는 A입니다”라고 웬만해서 말하지 않는다. “A는 A로 생각됩니다”라고 말하거나, “B는 그렇지 않은 것으로 보이는데, 추가적인 연구가 필요합니다”라고 말한다. 하나의 사실을 전달할 때 정확한 정보, 다차원적인 정보를 전달하려고 한다. 일반인들이 보았을 때 주저하는 것처럼 보이기도 하고, 즉각적으로 전달되지 않는다. 그런데 과학이 확정적인 언어로 말하지 않는 것은 약점이 아니라 미덕이다. 복잡한 현실을 단순화하여 확정적으로 말하는 순간, 정확성은 사라진다. “타이레놀이 자폐를 일으킨다”는 한 문장을 반박하기 위해서는, 형제 비교 연구의 설계, 교란변수의 개념, 양적유전의 구조, E값의 의미를 모두 설명해야 한다. 그 설명을 시작하기도 전에 한 문장의 메시지는 이미 대중에게 전달된다. 선동적 언어의 힘은 단순성에 있고, 과학적 언어의 힘은 정확성에 있다. 이 비대칭이 과학 소통의 가장 근본적인 도전이다.

가설이 처음 제기되었을 때는 매력적이고 많은 이들이 열광한다. 이 열광적인 축제가 끝나면, 텅 빈 공터에 남은 몇몇 연구자들은 그 뒤의 일을 한다. 처음 제안된 가설을 여러 번 실험하고, 반복하고, 지루한 일들을 한다. 단물이 빠진 가설은 대중에게 더 이상 언급되지 않는다. 하지만 연구자들은 대학으로, 연구소로 각자의 자리에 돌아가서 연구를 수행하고 전문가를 양성한다. 이 과정이 두꺼워질수록 더 나은 사회를 만들 수 있다. 자폐 연구에서는 특히 당사자들과 가족들의 참여로 이 과정을 더 신중하게 진행할 수 있었다. 사회 구성원 모두의 노력이고 결과다.

이 책이 다룬 80년의 연구는, 자폐가 무엇이고 왜 발생하는지에 대한 우리의 이해를 근본적으로 바꾸어놓았다. 냉장과 어머니 가설에서 유전체 시퀀싱으로, 단일 유전자 모형에서 양적유전 구조로, 아동기 질환에서 평생의 조건으로. 하지만 이해의 깊이가 깊어진 만큼, 그 이해가 도달해야 할 삶의 영역도 넓어졌다. 유전 변이의 발견은 시작이었다. 그 발견이

진단의 정밀화로, 치료의 개인화로, 서비스의 적절화로, 그리고 궁극적으로 자폐를 가진 사람과 그 가족의 더 나은 삶으로 이어지는 것이 이 연구의 완성이다. 데이터에서 삶으로의 여정은 이제 시작되었다.

---

나는 우연히 자폐 연구를 시작하게 되었다. 대학 시절 군 복무 중 부상을 입고 한동안 장애를 경험했다. 완전히 새로 시작하고 싶어 떠난 호주에서, 예상치 못하게 자폐 유전체 연구를 만났다. 내게 유전체 데이터 분석에 필요한 프로그래밍을 가르쳐준 친구 Sarah Williams는 자폐를 가진 가족이 있었고, 실험을 가르쳐준 Kalpana 여사님의 아들도 자폐였다. 이 사람들 곁에서 자폐 연구가 단순히 데이터를 다루는 일이 아니라는 것을 자연스럽게 배웠다. 그렇게 시작된 공부가 미국과 캐나다의 코호트 연구로 이어졌고, 한국에도 이런 연구 데이터가 있으면 좋겠다는 생각을 하게 되었다. 분당서울대병원 유희정 교수님과 IBS 김은준 단장님 덕분에 한국에서도 이 연구를 이어갈 수 있었고, 두 분께 깊이 감사드린다.

이 책은 그 과정에서 읽고 배운 것들을 정리한 것이다. 자폐 연구에 대한 정보가 아직 충분히 전달되지 못하고 있다는 생각에, 현재까지의 연구와 논문들을 가능한 한 쉬운 말로 풀어보려 했다. 연구에 참여해주신 가족들과 자폐를 가진 분들에게 감사드린다. 자신의 유전체 정보를 연구에 제공한다는 것은 쉬운 결정이 아니다. 그 결정이 없었다면 이 책에 담긴 발견들은 존재하지 않았을 것이다.

이 연구의 여정을 함께 해준 분들에게도 감사한다. Stephan Sanders 교수님, Donna Werling 교수님, 김일빈 교수님, 김수휘 박사, 이혜지, 김유진, 고인경 연구원, 그리고 연구실을 거쳐간 많은 연구원들.

아직도 아는 것보다 모르는 것이 훨씬 많다. 데이터 너머에 있는 사람들을 조금이라도 더 이해하기 위해, 날마다 한 줄의 지식을 더 얻는 연구자이고 싶다.