

한국인 남성에서 GSTM1과 CYP1A1 유전자 다형성과 원발성폐암의 유전적 감수성

경북대학교 의과대학 내과학교실¹, 경북대학교 암연구소², 경북대학교병원 호흡기센터³

배낙천¹, 이수연², 채포희¹, 강경희¹, 김경록¹, 차승익¹,
채상철¹, 김창호^{1,3}, 정태훈^{1,3}, 박재용^{1,2,3}

= Abstract =

Polymorphisms of GSTM1 and CYP1A1, and Susceptibility to Primary Lung Cancer in Korean Males

Nack Cheon Bae, M.D.¹, Su Yeon Lee, M.S.², Po Hee Chae, M.D.¹,
Kyung Hee Kang, M.D.¹, Kyung Rock Kim, M.D.¹, Seung Ick Cha, M.D.¹,
Sang Chul Chae, M.D.¹, Chang Ho Kim, M.D.^{1,3},
Tae Hoon Jung, M.D.^{1,3}, Jae Yong Park, M.D.^{1,2,3}

¹Department of Internal Medicine, School of Medicine, and

²Cancer Research Center, Kyungpook National University, Taegu, Korea

³Respiratory Center, Kyungpook National University Hospital, Taegu, Korea

Background : Lung cancer is frequently cited as an example of a disease caused solely by exposure to environmental carcinogens. However, there is a growing realization that the genetic constitution is also important in determining individual's susceptibility to lung cancer. This genetic susceptibility may result from functional polymorphisms of the genes involved in carcinogen metabolism. In this study, the association between GSTM1 and CYP1A1 polymorphisms and the lung cancer risk in Korean males was investigated.

Materials and Method : The study population consisted of 153 male lung cancer patients and 143 healthy male controls. The GSTM1 and CYP1A1 genotypes were determined by multiplex PCR and PCR-RFLP analysis.

Address for correspondence :

Jae Yong Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Kyungpook National University Hospital

Samduk 2Ga 50, Taegu, 700-712, Korea

Phone : 053-420-5536 Fax : 053-426-2046 E-mail : jaeyong@kyungpook.ac.kr

Result : There were no significant differences in the frequency of the GSTM1 null genotype between the cases and the controls. When the cases were categorized by their histologic type, the frequency of the GSTM1 null genotype in the small cell carcinoma group was higher than those of the controls(67.2% vs 55.9%), but the difference was not statistically significant(OR=1.772 ; 95% CI=0.723-4.340). The distribution of the CYP1A1 MspI genotypes among the cases were similar to those among the controls. When the cases were grouped by their histologic type, the m1/m1, m1/m2, m2/m2 genotypes frequencies among the small cell carcinomas(23.0%, 38.5%, and 38.5%, respectively) were significantly different from those of the controls(36.4%, 46.2%, and 17.4%, respectively, $p < 0.05$). When the m1/m1 genotype was used as a reference, the m1/m2 and m2/m2 genotypes were associated with an increased risk for small cell lung cancer(m1/m2 genotype : OR=1.337, 95% CI=0.453-3.947 ; m2/m2 genotype : OR=3.374, 95% CI=1.092-10.421).

Conclusion : These results suggest that the GSTM1 and CYP1A1 genotypes may be a genetic determinant of the risk for lung cancer, particularly small cell carcinoma. Further investigation is needed to confirm these results. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2001, 50 : 568-578)

Key words : Polymorphism, GSTM1, CYP1A1, Susceptibility, Lung cancer.

서 론

폐암의 80-90%는 흡연과 연관되어 발생하며, 흡연자의 폐암발생 상대위험도는 비흡연자의 20배 이상에 달한다^{1,2}. 그러나 흡연자 모두에서 폐암이 발생하는 것은 아니며 흡연자의 20%이하에서 폐암이 발생하여, 흡연자에 있어서 폐암발생 여부는 심한 개인차를 보인다³. 흡연자에서 폐암발생은 담배에 존재하는 발암물질에 노출정도 즉 흡연량, 흡연기간 및 흡입정도(depth of inhalation) 등에 의해서도 영향을 받지만 개인의 유전적 감수성의 차이에서도 영향을 받는다⁴⁻⁶. 폐암발생의 유전적 감수성을 결정하는 주요인자로는 발암물질 대사에 관여하는 유전자의 다형성(polymorphism)과 p53과 L-myc 등의 종양억제유전자 혹은 발암유전자의 다형성이 관심의 대상이 되고있다⁷⁻⁹. 담배에는 약 50여종의 발암전구물질(procarcinogen)이 있으며, 이들 가운데 polycyclic aromatic hydro-carbons(PAHs)과 tobacco-specific nitrosamine이 주요 암전구물질로 알려져 있다¹⁰. 발암전구물질은 체내에서 산화효소제인 cytochrome P450(CYP1A1, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 등)에

의해 활성화되고 glutathione S-transferase(GST), N-acetyltransferase(NAT) 등의 포합(conjugation) 효소계에 의해 해독(detoxification)된다. 이들 효소계 유전자의 다형성에 따라 개체의 발암물질 대사능력의 차이가 있을 수 있으며, 폐암의 발생 위험도도 이들 유전자의 다형성에 따라 차이가 난다고 한다⁷⁻⁹. 그러나, 인종에 따라 유전인자의 빈도와 분포 등의 차이가 있기 때문에 유전자 다형성에 관한 국외의 성적들을 한국인에 적용하는 데는 한계가 있다. 저자들은 한국인에서 발암물질 대사효소계 유전자의 다형성에 따른 폐암의 위험도를 조사하고자 연구를 시행하였으며, 특히 본 연구에서는 담배 내에 존재하는 benzo[a]pyrene(BaP) 등의 PAHs의 대사에 관여하는 GSTM1과 CYP1A1 유전자 다형성에 따른 폐암의 상대위험도를 조사하였다.

대상 및 방법

1. 환자-대조군 모집

환자군은 1998년 1월부터 1998년 9월까지 경북대

Table 1. Primer sequences

Primer	Sequences	Product size (bp)
GSTM1	5'-GAACTCCCTGAAAAGCTAAAGC-3'	215
	5'-GTTGGGCTCAAATATACGGTGG-3'	
GSTT1	5'-TTCCTTACTGGTCCTCACATCTC-3'	480
	5'-TCACCGGATCATGGCCAGCA-3'	
β -globin	5'-CAACTTCA \overline{T} CCACGTTACC-3'	268
	5'-GAAGAGCCAAGGACAGGTAC-3'	
CYP1A1	5'-TAGGAGTCTTGTCTCATGCCT-3'	340
	5'-CAGTGAAGAGGTGTAGCCGCT-3'	

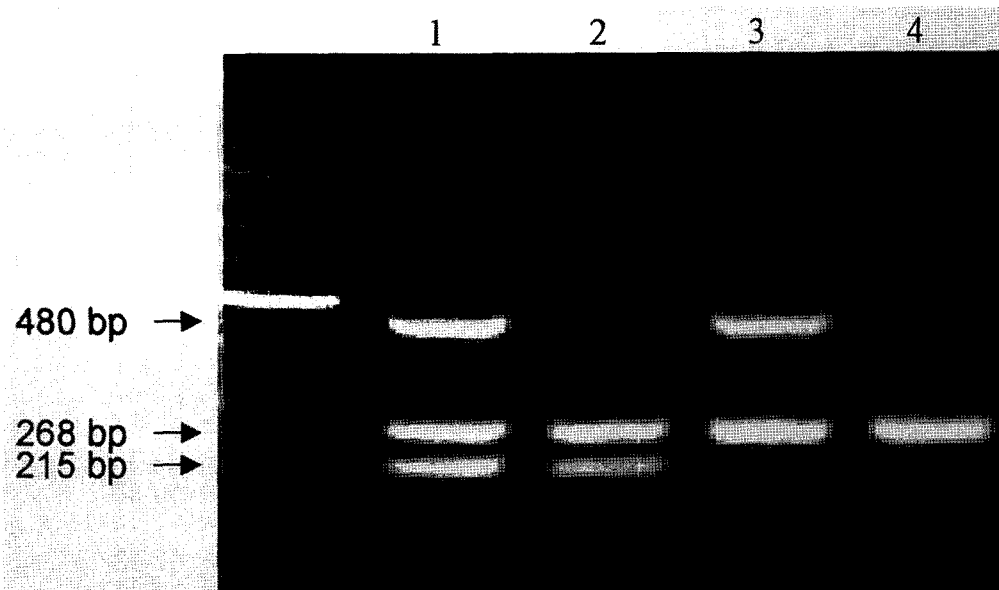


Fig. 1. Representative figure of multiplex PCR for GSTM1 and GSTT1 genes. B-globin gene was used as an internal control. Lane 1:M1(+)/T1(+); Lane 2:M1(+)/T1(-); Lane 3:M1(-)/T1(+); lane 4:M1(-)/T1(-).

학교병원 내과에서 병리학적으로 폐암으로 확진된 환자들을 대상으로 하였으며 악성종양으로 진단받은 과거력이 있는 경우는 제외하였다. 대조군은 1998년 1월부터 1999년 8월까지 경북대학교병원 건강검진센터를 방문한 40세이상의 검진자들을 대상으로 하였으며 호흡기질환이 있는 경우와 악성종양이 있거나 악성종양의 과거력이 있는 경우는 제외하였다.

2. 실험방법

환자-대조군의 나이, 성, 흡연력, 과거력 등은 면접이나 병력지를 통해 얻었으며, 시료는 전혈 5cc를 환자의 구두 동의하에 채취하였으며, Qiagen DNA extraction kit (Cat. No : 29106)를 이용하여 DNA를 추출하였다.

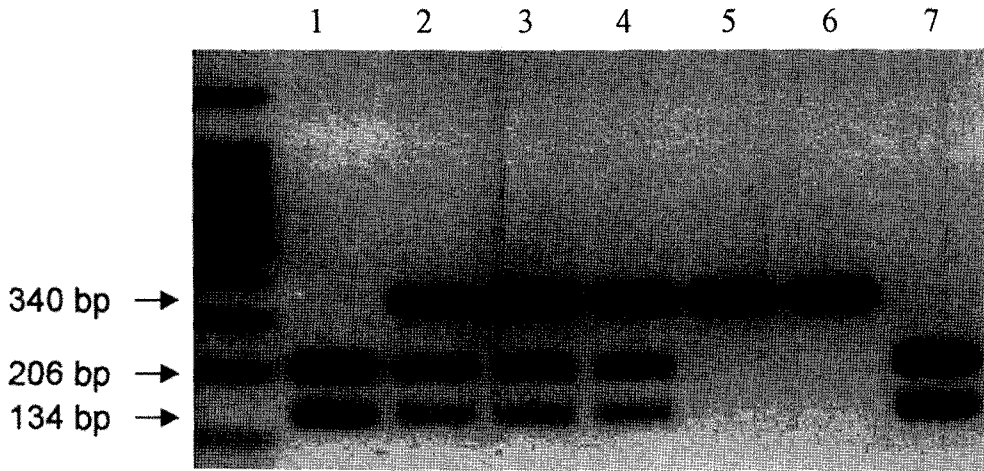


Fig. 2. Representative figure of CYP1A1 MspI genotype. Lane 1 and 7:m2/m2 (homozygote mutant type); Lane 2,3 and 4:m1/m2 (heterozyte mutant type); Lane 5 and 6:m1/m1 (wild type).

Table 2. Characteristics of the study population

	Cases	Controls
Population	153	143
Age (years)	61 ± 8.8	61 ± 8.9
Smoking status (%)		
Current	91.5	67.8 ^a
Former	5.2	14.7
Never	3.3	17.5
Pack-years	39 ± 16.1	31 ± 22.2 ^a

^ap<0.05 ; ^bin current and former smokers

GSTM1의 유전자형은 β -globin을 내부대조군으로 하여 GSTT1 유전자의 다형성과 함께 다중중합효소 연쇄반응 (multiplex PCR)으로 조사하였다. Primer의 염기서열은 Table 1과 같다. PCR 반응의 조성은 dNTP 4 mM, Tris-HCl(pH 8.3), Taq polymerase 1 unit, 각 primer 7.5 pmole, template 2 μ l 으로 총 20 μ l 로 반응하였으며, 94 $^{\circ}$ C 1분, 40회 반복으로 94 $^{\circ}$ C 1분, 66 $^{\circ}$ C 1분, 72 $^{\circ}$ C 1분, 다시 72 $^{\circ}$ C 10분으로 수행하였다. PCR 산물 5 μ l 를 2% agarose gel에 120 V, 1시간동안 전기영동 후 자외

선하에서 확인하였다(Fig. 1).

CYP1A1 MspI 유전자 다형성은 PCR과 Restriction Fragment Length Polymorphism(RFLP) 방법을 이용하였으며, primer의 서열은 Table 1과 같다. PCR 반응조성은 dNTP 4 mM, Tris-HCl (pH 8.3), Taq polymerase 1 unit(Takara R001A, Japan), 각 primer 25 pmol, template 2 μ l (100 ng/ul)으로 총 20 μ l 로 반응을 하였으며 94 $^{\circ}$ C 5분, 40회 반복의 94 $^{\circ}$ C 30초, 58 $^{\circ}$ C 20초, 72 $^{\circ}$ C 45초, 다시 72 $^{\circ}$ C 10분으로 수행하였다. PCR 산물 5 μ l

Table 3. Distribution of GSTM1 genotypes in cases and controls

	Case Null/total	Control Null/total	OR ^a	95% CI ^b
All	85/153 (55.6) ^c	80/143 (55.7)	0.984	0.622-1.558
Age(years)				
≤60	31/64 (48.4)	36/64 (56.3)	0.731	0.364-1.465
>60	54/89 (60.7)	44/79 (55.7)	1.227	0.664-2.270
Smoker ^d				
≤30 pys ^e	30/54 (55.6)	43/76 (56.6)	0.959	0.475-1.937
>30 pys	55/99 (55.6)	37/67 (57.8)	1.014	0.543-1.891

^aOdds ratio ; ^bconfidence interval ; ^cnumbers in parenthesis, percentage ; ^dcurrent and former smoker ; ^epack-years

를 1% agarose gel(USB)에서 전기영동하여 PCR 산물이 340 bp임을 확인하였다. 확인된 PCR 산물 5 μ l 에 제한효소 MspI(New England Biolab) 2.5 unit를 처리하여 총 20 μ l 로 37 $^{\circ}$ C에서 4시간 반응 후 2% agarose gel에 120 V, 1시간 전기영동한 후 자외선 하에서 확인하였다(Fig. 2).

3. 자료분석

자료의 분석은 SAS windows version 6.12를 이용하여 선형로지회귀분석을 수행하여 대응비(odds ratio) 및 95% 신뢰구간을 구하였다.

결 과

1. 환자군 및 대조군의 특징

환자군과 대조군의 연령과 흡연력은 Table 2와 같다. 평균연령은 환자군과 대조군의 유의한 차이가 없었으나, 환자군에서 current smoker가 91.5%로 대조군의 67.8%에 비해 유의하게 많았으며 흡연자(current and former smokers)에서 흡연양(pack-years, 인년)도 환자군은 평균 39인년으로 대조군의 31인년에 비해 유의하게 많았다.

2. GSTM1 유전자형과 폐암위험도

GSTM1 소실형 [이하 GSTM1(-)형]은 폐암군은 55.6%, 대조군은 55.7%로 두 군간에 차이가 없었다. 폐암군과 대조군을 연령과 흡연량으로 구분하여 분석한 경우에도 유의한 차이는 없었다(Table 3). 폐암군을 조직형에 따라 구분하여 비교한 결과는 Table 4와 같다. GSTM1(-)형인 경우 소세포폐암에서 대응비가 1.772(95% CI=0.371-2.405)였으나 통계적 유의성은 없었다.

3. CYP1A1 MspI 유전자형과 폐암 위험도

CYP1A1 MspI 유전자형은 대조군의 경우 m1/m1, m1/m2, m2/m2형이 각각 36.4%, 46.2%, 37.4%였고, 폐암군은 각각 35.3%, 47.1%, 17.6%로 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다. 폐암의 조직형을 구분하여 비교한 경우 편평상피암과 선암은 대조군과 유의한 차이가 없었으나 소세포암의 경우에는 m1/m1, m1/m2, m2/m2형의 빈도가 각각 23%, 38.5%, 38.5%로 대조군과 유의한 차이가 있었다(Table 5). CYP1A1 MspI 유전자형이 m1/m1인 경우에 대해 m1/m2인 경우 소세포암의 대응비는 1.337(95% CI = 0.453-3.947)이었으며, m2/m2인 경우의 대응비

Table 4. Association between GSTM1 null genotype and lung cancer risk stratified by histologic type

Histology	Cases null/total	Controls null/total	OR ^a	95% CI ^b	P
SQ ^d	45/81 (55.6) ^c	80/143 (55.9)	0.984	0.569-1.704	0.981
AD ^e	22/46 (52.2)	80/143 (55.9)	0.722	0.371-1.405	0.207
SM ^f	18/26 (67.2)	80/143 (55.9)	1.772	0.723-4.340	0.337

^aOdds ratio ; ^bconfidence interval ; ^cnumbers in parenthesis, percentage.

^dSquamous cell carcinoma ; ^eadenocarcinoma ; ^fsmall cell carcinoma.

Table 5. Distribution of CYP1A1 MspI genotype in controls and cases

	CYP1A1 MspI Genotype			P ^a
	m1/m1	m1/m2	m2/m2	
Controls	52/143 (36.4) ^b	66/143 (46.2)	25/143 (17.4)	
Lung cancer	54/153 (35.3)	72/153 (47.1)	27/153 (17.6)	0.981
SQ ^c	32/81 (39.5)	38/81 (46.9)	11/81 (13.6)	0.729
AD ^d	16/46 (34.8)	24/46 (52.2)	6/46 (13.0)	0.702
SM ^e	6/26 (23.0)	10/26 (38.5)	10/26 (38.5)	0.047

^a χ^2 test for comparison with controls ; ^bnumbers in parenthesis, percentage ;

^cSquamous cell carcinoma ; ^dadenocarcinoma ; ^esmall cell carcinoma

는 3.374(95% CI=1.092-10.421)로 통계적으로 유의하였다(Table 6).

CI=0.8-56)였다.

고 찰

4. GSTM1과 CYP1A1 유전자형의 조합과 폐암 위험도

GSTM1 유전자형과 CYP1A1 MspI 유전자형을 조합한 결과는 Table 7과 같다. GSTM1(+)이며 CYP1A1 m1/m1을 갖는 경우는 폐암군에서 14.4%, 대조군에서 17.5%였다. GSTM1(+) CYP1A1 m1/m1을 갖는 경우에 대해 GSTM1(-)이면서 CYP1A1 유전자형이 m1/m2 혹은 m2/m2인 경우의 폐암전체에 대한 대응비는 1.232(95% CI=0.606-2.232)이었고 편평세포암, 선암, 소세포암의 경우의 대응비는 각각 1.141(95% CI=0.471-2.760), 0.830(95% CI=0.325-2.121), 6.827(95%

최근 개체의 유전적 감수성이 폐암발생을 결정하는 주요인자로 인식되고 있다. 담배에는 PAH, N-nitrosamines, active oxygen species, aldehydes, metal 등의 50여종이상의 발암전구물질이 있다¹⁰. 이들 발암전구물질이 폐암을 일으키는 기전은 아직 밝혀져 있지 않으나 BaP 등의 PAHs는 주로 편평세포암과 연관이 있다¹¹.

GST는 발암전구물질을 포함한 다양한 생체이물질을 glutathione과 포함시켜 해독하는 대표적인 효소이다. 인간에는 alpha(α , GSTA), mu(μ , GSTM), pi(π , GSTP), theta(θ , GSTT)로 분류되는 4가지 종류의 세포질 GST가 존재하며 여러 가지의 유전자들

Table 6. ORs^a (and 95% CIs) for lung cancer by CYP1A1 MspI genotypes

Genotype	All	SQ ^b	AD ^c	SM ^d
m1/m1	1.0	1.0	1.0	1.0
m1/m2	1.082 (0.643-1.820)	0.913 (0.495-1.683)	1.172 (0.558-2.463)	1.337 (0.453-3.947)
m2/m2	1.077 (0.547-2.120)	0.752 (0.321-1.761)	0.839 (0.290-2.429)	3.374 ^e (1.092-10.421)
m1/m2, m2/m2	1.081 (0.663-1.760)	0.870 (0.489-1.548)	1.083 (0.535-2.119)	1.915 (0.719-5.144)

^aORs were adjusted of age and pack-years

^bSquamous cell carcinoma ; ^cadenocarcinoma ; ^dsmall cell carcinoma ; ^ep<0.05

Table 7. ORs^a for the combined effect of GSTM1 and CYP1A1 genotypes on lung cancer

GSTM1	CYP1A1	All OR (95% CI) ^b	SQ ^c OR (95% CI)	AD ^d OR (95% CI)	SM ^e OR (95% CI)
+	m1/m1	1.0	1.0	1.0	1.0
-	m1/m1	1.483 (0.672-3.272)	2.140 (0.833-5.494)	0.632 (0.196-2.036)	5.390 (0.6-50)
+	m1/m2, m2/m2	1.501 (0.720-3.129)	1.655 (0.674-4.064)	0.964 (0.364-2.552)	4.926 (0.6-43)
-	m1/m2, m2/m2	1.232 (0.606-2.232)	1.141 (0.471-2.760)	0.830 (0.325-2.121)	6.827 (0.8-56)

^aORs were adjusted of age and pack-years

^bConfidence interval ; ^csquamous cell carcinoma ; ^dadenocarcinoma ;

^esmall cell carcinoma ; ^fp<0.05

에서 형성되는 다수의 아형이 알려져 있다^{12,13}. 이들 효소들은 비슷한 구조를 갖고 있으며 기질(substrate)도 중복되지만 어떤 기질에 대해서는 특이하게 작용하는데 GSTM1, GSTM3와 GSTP1은 PAHs 대사산물의 비활성화에 주로 관여하고 GSTT1은 monohalomethane, ethylene oxide의 대사에 관여한다^{12,13}. GSTM1 유전자좌 (locus)에는 a, b, zero 와 같이 3가지의 allele(대립유전자, 이하 allele)이 존재한다. GSTM1b allele은 GSTM1a allele의

base 534위치에 C→G transversion이 있는 점이 다르며 이로 인해 172번 아미노산이 lysin에서 asparagine으로 대체되지만 GSTM1a와 GSTM1b는 효소의 기능 차이가 없기 때문에 GSTM1으로 명명되며, 0 allele은 유전자가 결손된 경우이다. GSTM1의 유전자형은 A(AA 혹은 A0), B(BB 혹은 B0), AB와 0(00)형으로 분류되는데 A, B, AB형은 GSTM1(+)형으로 그리고 0형은 GSTM1(-)형으로 명명된다. GSTM1(-)형인 개체는 GSTM1 효소

를 생성하지 못하고 따라서 생체이물 특히 PAH의 대사산물을 해독능력의 장애가 있다^{14,15}. GSTM1(-)형의 빈도는 서양인의 경우 38-67%, 일본인과 중국인 등의 동부 아시아인은 33-63%, 흑인은 22-35%로 인종에 따라 차이가 있다¹⁶. 이 등¹⁷은 한국인에서 GSTM1(-)형의 빈도가 53.3%로 보고한 바 있는데 본 연구에서도 대조군의 경우 52.9%가 GSTM1(-)형으로 이들의 성적과 유사하였다.

GSTM1 유전자형과 흡연에 의해 초래되는 질환 즉 폐암, 방광암, 식도암 등의 위험도와와의 관계에 관해서는 많은 연구들이 있었다. 폐암에 관한 연구결과들을 종합하면 효소의 활성도를 기준으로 GSTM1 상태를 평가한(phenotyping method) 연구들에서는 GSTM1(-) 표현형인 경우는 대응비가 2.12로 유의하게 높았으나 유전자형을 기준으로 GSTM1 상태를 평가한(genotyping method) 연구들의 경우에는 GSTM1(-) 유전자형인 경우의 대응비가 1.13으로 비교적 낮아 GSTM1(-) 유전자형이 폐암의 위험인자인지에 관한 의문이 제시되기도 한다^{16,18}. 그러나 이와 같은 유전자형과 폐암의 관계를 조사한 성적을 인종에 따라 구분해보면 서양인의 경우에는 GSTM1 유전자형과 폐암 위험도는 유의한 상관관계가 없지만 일본인의 경우는 대응비가 1.38-1.60으로 유의하게 높아 인종에 따라 차이를 보인다¹⁸⁻²⁰. 이 등¹⁷은 GSTM1(-) 유전자형인 경우 편평상피암의 대응비가 2.25(95% CI : 1.12-4.51, $p < 0.05$)로 높았다고 하였으나, 본 연구에서는 GSTM1(-)형인 경우 통계적 유의성은 없었으나 소세포폐암의 대응비가 1.772로 높았으나 편평상피암의 경우에는 대응비가 0.984로 GSTM1 유전자형과 관계가 없었다.

대표적인 산화효소계인 cytochrome P450(CYP, or P450 family)은 60-200종이 알려져 있다. 인간에는 지금까지 CYP1, CYP2, CYP3, CYP4, CYP5를 포함한 14 여종이 알려져 있으며, A, B, 등으로 표기되는 다수의 아형이 존재한다²¹. 이들 효소들은 기질이 중복되지만 어떤 기질에 대해서는 특이하게 작용하는데 CYP1A1, CYP2C 등은 PAH의 활성화, 그

리고 CYP2E1, CYP2A 등은 nitrosamine을 활성화한다^{22,23}. CYP1A1은 BaP 등의 PAH들을 산화시키는 aryl-hydrocarbon hydroxylase(AHH)를 coding하는 유전자로서 염색체 15q22-ter에 위치한다. 지금까지 밝혀진 CYP1A1 유전자의 다형성부위는 4 곳으로 exon 7에 2곳, intron 7과 3'-noncoding sequence에 각각 1곳이 존재한다. 이들 가운데 3'-noncoding sequence에 존재하는 T→C 변이에 의한 다형성에 관하여 가장 많은 연구가 진행되었다. 이 부위의 다형성은 비록 noncoding sequence에 존재하지만 표현형 조사에서 T→C 변이가 있는 경우 AHH 활성도가 증가한다고 한다. 따라서 T→C 변이에 의한 m2 대립유전자를 갖는 경우 AHH 활성도가 높고 따라서 PAH의 활성화가 증가되기 때문에 m2 대립유전자를 갖는 개체는 흡연에 의한 폐질환의 위험도가 높을 것으로 추정된다^{9,24-27}.

정상인에서 CYP1A1 MspI 다형성의 빈도는 GSTM1과는 달리 동서양인에서 뚜렷한 차이가 있다^{20,27-30}. 일본인의 경우는 m1/m1, m1/m2 및 m2/m2의 빈도가 각각 49.0%, 40.4%와 10.6%인데 비해 서양인의 경우는 각각 78-84%, 15-20%, 0.3-2%로 유전자형의 빈도가 차이가 있다. 본 연구에서는 대조군에서 CYP1A1 MspI 유전자형인 m1/m1, m1/m2, m2/m2의 빈도가 각각 38.8%, 42.4%, 18.8%로 서양인과는 뚜렷한 차이를 보였고 일본인과의 약간의 차이가 있는 듯 하였다.

CYP1A1과 폐암발생위험과의 관계는 많은 환자-대조군연구에서 조사된 바 있다. Kawajiri 등²⁸은 일본인을 대상으로 한 연구에서 m2/m2형인 경우 m1/m1형에 비해 폐암의 대응비가 3.09였으며 특히 편평상피암의 경우는 대응비가 4.64로 높았다고 보고하였다. 그러나 이와는 대조적으로 서양인을 대상으로 한 연구에서는 CYP1A1 유전자형과 폐암의 위험도는 유의한 관계가 없다는 보고가 많다^{29,30}.

이상의 결과를 종합하면 GSTM1(-)형과 CYP1A1 유전자형이 m2/m2인 경우 소세포암의 위험도가 높았다. 그러나 보다 많은 예를 대상으로 한 연구가 필

요할 것으로 생각된다.

요 약

서 론 :

폐암의 80-90%는 흡연과 관계가 있으나 흡연자의 일부에서만 폐암이 발생하는 현상은 개체의 유전적 소인이 폐암발생을 결정하는 주요 요인임을 시사한다. 저자들은 한국인에서 발암물질 대사효소계의 유전자 다형성에 따른 폐암의 위험도를 조사하고자 연구를 시행하였으며 본 연구에서는 담배 내에 존재하는 benzo(a)pyrene 등의 polycyclic aromatic hydrocarbon의 대사에 관여하는 GSTM1과 CYP1A1 유전자 다형성에 따른 폐암의 상대위험도를 조사하였다.

방 법 :

1998년 1월부터 1998년 9월까지 경북대학교병원내과에서 병리학적으로 폐암으로 확진된 환자를 대상으로 하였으며 악성종양으로 진단받은 과거력이 있는 사람은 제외하였다. 대조군은 1998년 1월부터 1999년 8월까지 경북대학교병원 건강검진센터를 방문한 40세 이상의 검진자들을 대상으로 하였으며 호흡기질환이나 악성종양이 있는 경우는 제외하였다. 대상인의 나이, 성, 흡연력, 과거력 등은 면접이나 병력지를 통해 얻었으며, 시료는 전혈 5cc에서 DNA를 추출하고 PCR과 RFLP법을 통해 GSTM1과 CYP1A1의 유전자 다형성을 조사하였다.

결 과 :

GSTM1(-)형인 경우 소세포폐암의 대응비가 1.772로 높았으나 통계적 유의성은 없었다. CYP1A1 MspI 유전자형이 m2/m2인 경우 m1/m1형인 경우에 비해 소세포폐암의 대응비가 3.374(95% CI=1.092-10.421)로 유의하게 높았다.

결 론 :

GSTM1과 CYP1A1 유전자형은 폐암의 위험도를 결정하는 인자로 생각되나, 보다 많은 예를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Shopland DR, Eyre HJ, Pechacek TF. Smoking-attributable cancer mortality in 1991 : is lung cancer now the leading cause of death among smokers in the United States? *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1142-8.
2. Shottenfel D. Epidemiology of Lung Cancer. In : Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, editors. *Lung Cancer : Principles and Practice*. 1st ed. Philadelphia : Lippincott-Raven;1996. p. 305-21.
3. Spitz MR, Wu X, Lippman SM. Markers of susceptibility. In : Roth JA, Cox JD, Hong WK, editors *Lung Cancer*. 1st ed. Malden : Blackwell Science;1998. p. 1-24.
4. Harris CC. Tobacco smoke and lung disease : who is susceptible? *Ann Intern Med* 1987;105: 607-9.
5. Sellers TA, Poter JD, Bailey-Wilson JE, Rich SS, Rothschild H, Elston RC. Lung cancer detection and prevention : evidence for an interaction between smoking and genetic predisposition. *Cancer Res* 1992;52:2694-7.
6. Wu X, Delclos GL, Annegers JF, Bondy ML, Horn SE, Henry B, et al. A case-control study of wood dust exposure, mutagen sensitivity, and lung cancer risk. *Cancer Epidemio Biomarkers Prev* 1995;4:583-8.
7. London SJ, Daly AK, Cooper J, Navidi WC, Carpenter CL, Idle JR. Polymorphism of glutathione S-transferase M1 and lung cancer risk among African-Americans and Caucasians in Los Angeles country, California. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1246-53.
8. Kawajiri K, Nakachi K, Imai K, Watanabe J,

- Hayashi S-I. Germ line polymorphism of p53 and CYP1A1 genes involved in human lung cancer. *Carcinogenesis* 1993;14:1085-9.
9. Shields PG, Sugimura H., Capraso NE, Petruzzelli SF, Bowman ED, Trump BF, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbon DNA adducts and the CYP1A1 restriction fragment length polymorphism. *Environ Health Perspect* 1992;98:191-4.
10. Smith CJ, Livingston SD and Doolittle DJ. An international survey of "IARC group I carcinogens" reported mainstream cigarette smoke. *Food Chem Toxicol* 1997;35:1107-30.
11. Deutch-Wenzel R, Brune H, Grimmer G, Dettbam G, Misfeld. J. Experimental studies in rat lungs on the carcinogenicity and dose-response relationships of eight frequently occurring environmental polycyclic aromatic hydrocarbons. *J Natl Cancer Inst* 1983;71:539-44.
12. Wilce MCJ, Parker MW. Structure and function of glutathione S-transferase. *Bioche Biophys Acta* 1994;1205:1-18.
13. Board P, Coggan M, Johnston P, Ross V, Suzuki T, Webb G. Genetic heterogeneity of the human glutathione transferases : a complex of gene families. *Pharmac Ther* 1990;48:357-69.
14. Seidegard J, Vorachek WR, Pero RW, Pearson WR. Hereditary difference in the expression of the human glutathione transferase active on trans-stillbene oxide are due to a gene deletion. *Proc Natl Acad Sci* 1988;85:7203-7.
15. Widersen M, Pearson WR, Engstrom A, Mannervik B. Heterologous expression of the allelic variant μ -class glutathione transferases μ and θ . *Biochem J* 1991;276:519-24.
16. Rebbeck TR. Molecular epidemiology of the human glutathione S-transferase genotypes GSTM1 and GSTT1 in cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:733-43.
17. 이승준, 박계영, 오연목, 강대회, 조수현, 김수웅, 등. 폐암발생과 glutathione S-transferase M1, T1, 및 N-acetyltransferase 1의 유전적다형성과의 연관성에 관한 연구. *결핵 및 호흡기질환* 1999;47:471-8.
18. Houlston RS. Glutathione S-transferase M1 status and lung cancer risk : a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:675-82.
19. McWilliams JE, Sanderson BJS, Harris EL, Rochert-Boe KE, Henner WD. Glutathione S-transferase(GSTM1) deficiency and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:589-94.
20. Chae S, Lee S, Jeon H, Kam S, Kim IS, Kim CH, et al. Genetic polymorphism of xenobiotic-metabolizing enzymes and lung cancer susceptibility in Korean. *Lung Cancer* 2000;29(S1):222-3.
21. Nelson DR, Koyman L, Kamataki T, Stegeman JJ, Feyereisen R, Waxman DJ, et al. P450 superfamily : update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics* 1996;6:1-42.
22. Gelboin HV. Benzo[a]pyrene metabolism, activation, and carcinogenesis : Role and regulation of mixed function oxidase and related enzymes. *Physiol Rev* 1980;60:1107-66.
23. Hecht SS. Biochemistry, biology, and carcinogenicity of tobacco-specific N-nitrosamines. *Chem Res Toxicol* 1998;11:559-603.
24. Kellermann G, Luyten-Kellerman, Shaw CR. Genetic variation of aryl hydrocarbon hydroxylase in human lymphocytes. *Am J Hum Genet* 1973;25:327-31.
25. Trelle L, Korsgaard R, Janzon L, Trelle E. Distri-

- bution and reproducibility of aryl hydrocarbon hydroxylase inducibility in a prospective population study of middle-aged male smokers and nonsmokers. *Cancer* 1985;56:1988-94.
26. Jacob J. The significance of polyaromatic hydrocarbons as environmental carcinogens. *Pure Appl Chem* 1996;68:301-8.
27. Xu X, Kelsey KT, Wiencke JK, Wain JC, Christiani DC. Cytochrome P450 CYP1A1 MspI polymorphism and lung cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:687-92.
28. Kawajiri K, Nakachi K, Imai K, Yoshii A, Shinoda N, Watanabe J. Identification of genetically high risk individuals to lung cancer by DNA polymorphisms of the cytochrome P4501A1 gene. *FEBS Lett* 1990;263:131-3.
29. Alexandrie AK, Sundberg MI, Seidegard J, Tornling G, Rannung A. Genetic susceptibility to lung cancer with special emphasis on CYP1A1 and GSTM1 : a study on host factors in relation to age at onset, gender and histological cancer types. *Carcinogenesis* 1994;15:1785-90.
30. Kelsey KT, Wiencke JK, Spitz MR. A race specific genetic polymorphism in the CYP1A1 gene is not associated with lung cancer in african american. *Carcinogenesis* 1994;15:1121-4.