

## 한국인 두경부 편평세포암 환자에서 Glutathione S-transferase (GST)M1, GSTT1 및 GSTP1 유전자 다형성 및 유전적 감수성\*

한양대학교 의과대학 이비인후과학교실  
태 경 · 서인석 · 강미정 · 조석현 · 김경래 · 이형석

= Abstract =

### Polymorphism of Glutathione S-Transferase(GSTM1, GSTT1, GSTP1 and Genetic Susceptibility to Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in Korean Population \*

Kyung Tae, M.D., In Seok Seo, M.D., Mee Jeong Kang, B.S.,  
Seok Hyun Cho, M.D., Kyung Rae Kim, M.D., Hyung Seok Lee, M.D.  
*Department of Otolaryngology, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea*

**Objectives :** Most of human cancers may result from exposure to environmental carcinogens, and individual effectiveness in the detoxification of these chemicals will influence susceptibility to malignant disease. Glutathione S-Transferases (GSTs) enzymes are involved in the detoxification of active metabolites of many carcinogens from tobacco smoke and may be important in modulating susceptibility to smoke-related cancer. The purpose of this study is to determine the polymorphism of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 in control group and head and neck squamous cell carcinoma group of Korean, and to investigate the effect of GSTs polymorphism on the risk of head and neck cancer.

**Materials and Methods :** A hospital-based case-control study was performed with a group of 133 control individual and 136 head and neck squamous cell carcinoma patients. The polymorphisms of GSTs were analysed using polymerase chain reaction in GSTM1 and GSTT1, and polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism in GSTP1.

**Results :** The relative risk (odds ratio) of GSTM(-) genotype was 1.14 (95% CI, 0.70-1.85) compared to GSTM1(+). The odds ratio of GSTT1(-) genotype was 0.91 (95% CI, 0.55-1.50). In old age ( $\geq 65$ ) group, the odds ratio of GSTT1(-) genotype was 5.2 (95% CI, 1.53-17.89). The GSTP1 Val/Val genotype conferred a 1.7-fold risk (95% CI, 0.40-7.34) of head and neck cancer compared with GSTP1 Ile/Ile genotype. Among the combined genotypes of GSTs, GSTM1(-)/GSTT1(+)/GSTP1 Val/Val and GSTM1(-)/GSTT1(-)/GSTP1 Ile/Val genotypes conferred a 2.6-fold and 1.3-fold risk (95% CI, 0.24-14.15 and 0.43-3.14) compared with the GSTM1(+)/GSTT1(+)/GSTP1 Ile/Ile genotype, respectively.

**Conclusion :** Polymorphism of GSTs might modulate susceptibility to head and neck cancer in Korean population. The genotype of GSTP1 Val/Val and combined genotypes of GSTM1(-)/GSTT1(+)/GSTP1 Val/Val, and GSTM1(-)/GSTT1(-)/GSTP1 Ile/Val might be important risk factors to determine the individual susceptibility to head and neck squamous cell carcinoma.

**KEY WORDS :** Glutathione transferase · Polymorphism · Disease susceptibility · Head and neck · Neoplasm.

\*본 연구는 한이회 연구기금으로 이루어짐.

교신저자: 태 경, 471-701 경기도 구리시 교문동 249-1 한양대학교 의과대학 이비인후과학교실  
전화: (031) 560-2363 · 전송: (031) 566-4884 E-mail: kytae@hanyang.ac.kr

## 서 론

악성종양의 발생은 주위 환경의 발암물질(environmental carcinogens)에의 노출과 복잡한 유전자 변이와의 상호작용과 관련이 있다. 환경적 요소로는 흡연, 음주, 식생활, 직업적 노출 등이 있으며, 유전적 요소로는 발암물질의 대사와 관련된 유전자들의 변화가 암 발생의 중요한 기전으로 인식되고 있다<sup>1-5)</sup>.

두경부 영역의 악성종양에서는 흡연과 음주가 주된 발암 인자이며, 특히 흡연과 관련된 폐암, 두경부암, 유방암, 방광암 등에서 암의 발생 빈도와 개인의 유전적 감수성(individual genetic susceptibility)과의 상관관계를 구명한 연구가 많이 보고되고 있다<sup>4-6)</sup>.

대부분의 환경적 발암물질은 복합적인 효소작용에 의해 대사되며, 대사에 관련된 효소의 활성도에 따라 개인의 감수성 차이가 발생한다. 발암물질 대사에 관련된 효소의 활성도는 유전자 다형성에 따라 달라질 수 있으므로, 유전자 다형성에 의해 암발생에 대한 개인의 감수성 차이가 존재하게 된다<sup>1-4)</sup>.

대부분의 환경적 발암물질(environmental carcinogens)은 활성화 과정(phase I)과 비활성화 과정(phase II)을 포함한 복합적인 효소작용에 의해 대사된다. 활성화 과정(Phase I)은 cytochrome P450 family (CYPs)가 관여하여 활성화된 매개체인 diolepoxide 등을 형성하는 과정이며, 비활성화 과정은 glutathione S-transferase(GST)와 N-acetyl transferase(NAT) 등이 관여하여 활성화된 발암물질을 비활성화 시키는 과정이다. 활성화 과정(Phase I)에 의해 활성화된 발암물질은 DNA와 결합하여 DNA adduct를 형성하여 DNA의 손상 및 변이를 일으켜 암을 유발하고, 비활성화 과정(phase II)에 의해 비활성화 되므로, 활성화 과정(phase I)과 비활성화 과정(phase II) 대사 효소의 활성도의 균형에 따른 DNA adduct 양에 의해 암 발생의 위험도가 결정된다<sup>7)8)</sup>.

Glutathione S-transferases(GSTs)는 glutathione 및 세포독성과 유전자독성이 있는 호지질복합체(lipophilic compounds)의 반응을 촉매하는 다기능 단백질로 화학적 발암물질을 비활성화 시킨다<sup>8)</sup>. GSTs는 사람에서  $\alpha$ (GSTA),  $\pi$ (GSTP),  $\theta$ (GSTT),  $\mu$ (GSTM),  $\sigma$ (GSTS) 등의 5가지 군으로 세분할 수 있다<sup>8)9)</sup>.

GSTM1은  $\mu$ 군에 속하며 benzo[a]pyrene, styrene-7,8-oxide, trans-stilbene 등의 발암물질을 비활성화 시키는 역할을 하며<sup>10)</sup>, GSTM1 유전자가 결손(deletion)된 GSTM1(-) [null genotype]은 GSTM1 효소의 기능이 없어 흡연과 관련된 암발생의 확률이 높아진다는 보고가 있다<sup>4-6)</sup>.

GSTT1은  $\theta$ 군에 속하며 epoxybutanes, ethylene oxide, halomethanes, methyl bromide 등의 발암물질 대사에 관여하며<sup>10)</sup>, GSTM1과 마찬가지로 유전자가 결손(deletion)된 null genotype인 GSTT1(-)은 GSTT1 효소의 기능이 없어 흡연과 관련된 암발생이 증가한다는 보고들이 있으나 아직 논란의 여지가 있다<sup>7)10)</sup>.

GSTP1은  $\pi$ 군에 속하며 polycyclic aromatic hydrocarbon(PAH)의 epoxides, ethacrynic acid, acrolein 등의 발암물질을 비활성화 시키는 역할을 한다<sup>9)11)12)</sup>. Codon 105에서 A:T→G:C 전이(transition)에 의해 isoleucine에서 valine으로의 아미노산 치환이 일어나며, GSTP1(Ile/Ile), GSTP1(Ile/Val), GSTP1(Val/Val) 등의 3가지 유전자형으로 분류할 수 있다<sup>8)12)</sup>.

저지들은 한국인 두경부 편평세포암종 환자와 정상 대조군에서 GSTM1, GSTT1, 및 GSTP1의 유전자 다형성 분포를 관찰하고, 두경부 편평세포암종 환자에서 각 임상변수에 따른 GSTs 유전자 다형성의 빈도 변화와 각 GSTs의 유전자 유형 및 유전자 유형의 여러 조합에 따른 상대적 위험도를 측정하여 한국인 두경부 편평세포암종에서 유전자 다형성이 위험인자로 작용하는지를 알아보고 유전적 감수성이 상대적으로 높은 고위험군을 분류하여 예방적 차원에서 중요한 표식자(marker)로서 이용이 가능한 지를 알아보 고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 재 료

환자군은 한양대학교병원 이비인후과에 내원한 환자 중에서 병리조직학적으로 편평세포암종으로 진단받은 두경부암 환자 136례를 대상으로 하였다. 암의 원발부위는 후두암이 63례, 구강 및 구인두암이 52례, 하인두암이 12례, 비인두암이 9례였다. 환자의 연령분포는 33세에서 81세로 평균 58세였고, 성별분포는 남자가 109례, 여자가 27례이었다. 암환자군 중 흡연경력이 없었던 경우가 24례, 흡연경력이 있었던 경우가 112례 였으며, 흡연자 중 흡연량을 40pack×years(하루 흡연갑수×흡연년수)를 기준으로 분류하였을 때<sup>11)</sup> 고용량 흡연군은 43례, 저용량 흡연군은 69례 였다. 음주유무의 조사에서 음주경력이 없었던 경우가 60례, 음주경력이 있었던 경우가 76례 였다. 음주량은 하루에 소주 1/2병을 10년 이상 마신 경우를 기준으로 분류하였을 때<sup>11)</sup> 고용량 음주자는 48례, 저용량 음주자는 28례 였다.

대조군은 만성편도염, 중이염, 부비동염 등의 양성질환으로 병원에 내원한 환자 중 암의 병력이 없는 133례을 대상으로 하였으며 무작위로 선발하였다. 대조군에서 동의를 구하고 혈액을 채취하였으며 설문지를 통하여 나이, 성별, 과

거력, 흡연, 음주 등의 정보를 얻었다.

## 2. 방법

환자군 및 대조군에서 말초 혈액을 채취하여 실험재료로 사용하였으며 말초 혈액은 EDTA 항응고제가 들어있는 튜브에 넣어  $-70^{\circ}\text{C}$ 에 보관한 후 실험에 이용하였다. 말초혈액에서 DNA 추출은 Wizard<sup>TM</sup> Genomic DNA purification system (Promega, Madison, WI, U.S.A.)을 이용하였다.

### 1) GSTM1 유전자 다형성 결정

Comstock 등<sup>13)</sup>의 방법을 이용하여 중합효소연쇄반응(Polymerase Chain Reaction, PCR) 유무에 따라 유전자 다형성을 결정하였다. GSTM1 다형성을 위한 중합효소반응은  $94^{\circ}\text{C}$ 에서 5분간 반응시킨 후, denaturation은  $95^{\circ}\text{C}$ 에서 10초, annealing은  $60^{\circ}\text{C}$ 에서 20초, 그리고 extension은  $72^{\circ}\text{C}$ 에서 45초로 하여 30cycles을 시행한 후 마지막으로  $72^{\circ}\text{C}$ 에서 5분간 연장반응을 시켰다. 중합효소반응산물을 2% agarose gel에 전기영동하여 중합효소반응 유무를 확인한 후 273bp band가 있으면 GSTM1(+)로, band가 없으면 GSTM1(-)로 분류하였다(Fig. 1).

GSTM1 primer(Comstock 등<sup>13)</sup>);

Forward :  $5' - \text{GAA CTC CCT GAA AAG CTA AAG C} - 3'$

Reverse :  $5' - \text{GTT GGG CTC AAA TAT ACG GTG G} - 3'$

### 2) GSTT1 유전자 다형성 결정

Warwick 등<sup>14)</sup>의 방법을 이용하여 중합효소연쇄반응(PCR) 유무에 따라 유전자 다형성을 결정하였다. GSTT1 다형성을 위한 중합효소반응은  $94^{\circ}\text{C}$ 에서 5분간 반응시킨 후, denaturation은  $95^{\circ}\text{C}$ 에서 10초, annealing은  $60^{\circ}\text{C}$ 에서 20초, extension은  $72^{\circ}\text{C}$ 에서 45초로, 30 cycles을 시행한 후 마

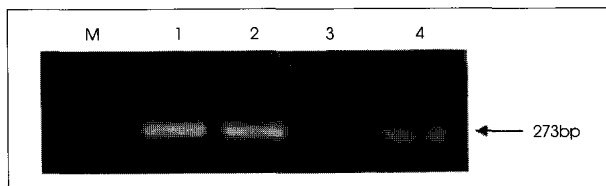


Fig. 1. Genotypes of GSTM1. Lane 1, 2, 4 : GSTM1(+) ; homozygously and heterozygously present allele, Lane 3 : GSTM1(-) ; homozygously null allele, M : size marker.

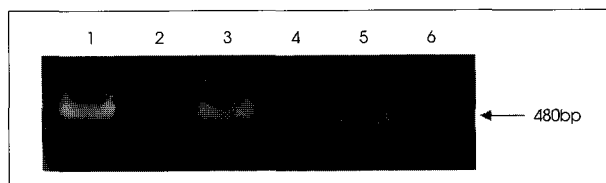


Fig. 2. Genotypes of GSTT1. Lane 1, 3, 5, 6 : GSTT1(+) ; homozygously and heterozygously present allele, Lane 2, 4 : GSTT1(-) ; homozygously null allele.

지막으로  $72^{\circ}\text{C}$ 에서 5분간 연장반응을 시켰다. 중합효소반응산물을 2% agarose gel에 전기영동하여 중합효소반응 유무를 확인한 후 480bp band가 있으면 GSTT1(+)로, band가 없으면 GSTT1(-)로 분류하였다(Fig. 2).

GSTT1 primer(Warwick 등<sup>14)</sup>);

Forward :  $5' - \text{TTC CTT ACT GGT CCT CAC ATC TC} - 3'$

Reverse :  $5' - \text{TCA CCG GAT CAT GGC CAG CA} - 3'$

### 3) GSTP1 유전자 다형성 결정

GSTP1 유전자 다형성은 중합효소 연쇄반응-제한효소 절편 길이 다형현상(PCR-RFLP, Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism)에 의해 분석하였다. 중합효소반응은  $94^{\circ}\text{C}$ 에서 3분간 반응시킨 후, denaturation은  $95^{\circ}\text{C}$ 에서 15초, annealing은  $61^{\circ}\text{C}$ 에서 30초, 그리고 extension은  $72^{\circ}\text{C}$ 에서 60초로 30cycles을 시행한 후 마지막으로  $72^{\circ}\text{C}$ 에서 5분간 연장반응을 시켰다. 중합효소반응산물을 2% agarose gel에 전기영동하여 329bp의 중합효소연쇄반응 산물의 유무를 확인하였다. 중합효소반응산물 유무를 확인한 후 중합효소반응산물  $15\mu\text{l}$ , 1x enzyme buffer, Alw26I 효소  $0.5\mu\text{l}$ 를 총  $20\mu\text{l}$ 에 맞추어  $37^{\circ}\text{C}$ 에서 1일간 부양하였다. 부양 후  $65^{\circ}\text{C}$ 에서 20분간 가열하여 제한효소를 불활성화시킨 후 2% agarose gel에 전기영동하여 제한효소에 의한 인식 부위 유무에 따라 GSTP1 다형성을 결정하였다. Alw26 I 제한효소 처리전의 중합효소반응 산물의 크기는 329bp이며, 두 개의 대립유전자 모두에 제한효소의 인식 부위가 있으면 113bp, 216bp 크기의 2가지 band가 나타나며 (Val/Val), 한 개의 대립유전자에만 있으면 329bp, 216bp, 113bp 크기의 3가지 band가 나타나고 (Ile/Val), 두 개의 대립유전자 모두에 제한효소의 인식부위가 없을 때에는 329bp의 band 만이 나타난다 (Ile/Ile) (Fig. 3).

GSTP1 primer(Watson 등<sup>15)</sup>);

Forward :  $5' - \text{GTA GTT TGC CCA AGG TCA AG} - 3'$

Reverse :  $5' - \text{AGC CAC CTG AGG GGT AAG} - 3'$

### 4) 임상변수에 따른 GST 다형성과 상대적 위험도에 대한 분석

환자군을 성별, 연령, 발생위치, 흡연 유무, 흡연량, 음주

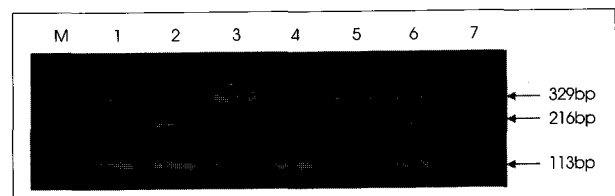


Fig. 3. Genotypes of GSTP1. Lane 1, 3, 4, 5, 7 : homozygous Ile/Ile, Lane 6 : heterozygous Ile/Val, Lane 2 : homozygous Val/Val, M : size marker.

유무, 음주량에 따라 분류하였으며, 연령은 65세를 기준으로 두 군으로 나누었고, 발생위치는 구강 및 인두암군과 후두암군으로 분류하였다. 흡연량은 40 pack×years(하루 흡연갑수×흡연년수)를 기준으로 저용량 흡연군과 고용량 흡연군으로 분류하였다. 음주량은 10년 이상 하루에 소주 1/2병 마신 양을 기준으로 고용량 음주군과 저용량 음주군으로 분류하였다. 각 임상 변수에 따른 유전자 다형성의 빈도와 유전자 유형의 조합에 따른 상대적 위험도를 비교 검토하였다.

### 5) 통계처리

임상 변수에 따른 GSTs의 다형성 분포 차이에 대한 평가 및 상대적 위험도 차이의 평가를 위해 chi-square test, Student's t-test와 logistic regression을 사용하였으며, odds ratio를 구하여 각 유전자 다형성 및 유전자 다형성의 조합에 따른 상대적 위험도를 측정하였다. 유의수준은 0.05이하로 하였고, 모든 통계처리는 SPSS program(SPSS

Inc, Chicago, IL, U.S.A.)을 이용하였다.

## 결 과

### 1. GSTM1 유전자 다형성 분포

133례의 대조군에서 GSTM1(-)과 GSTM1(+)은 각각 54.9%, 45.1%이었고, 136례의 두경부 편평세포암종 환자군에서는 GSTM1(-)과 GSTM1(+)은 각각 58.1%, 41.9%이었다(Table 1). GSTM1(-)의 상대적 위험도(odds ratio)는 GSTM1(+)에 비교하여 1.14(95%CI, 0.70-1.85)였다. 고용량 흡연군(>40pack×years)에서만 비교할 경우 GSTM1(-) 유형의 상대적 위험도는 2.4(95%CI, 0.53-10.84)로 증가하였다. 성별, 발생부위, 흡연유무, 흡연량, 음주유무 및 음주량과 연령 등에 따른 유전자 다형성의 유의한 차이는 없었다(Table 2).

**Table 1.** Frequency of GSTM1 genotypes in head and neck cancer patients

Population	Genotypes(%)		Total(%)	p-value
	GSTM1(+)	GSTM1(-)		
Control	60(45.1)	73(54.9)	133(100.0)	NS*
Cancer patients	57(41.9)	79(58.1)	136(100.0)	
Odds ratio(95% CI)	1	1.14(0.70-1.85)		

\*NS : not significant

**Table 2.** GSTM1 genetic polymorphism in head and neck cancer patients

	Genotypes(%)		Total(%)	p-value
	GSTM1(+)	GSTM1(-)		
Sex				NS*
Male	45(41.3)	64(58.7)	109(100.0)	
Female	12(44.4)	15(55.6)	27(100.0)	
Location				NS
Larynx	28(45.2)	34(54.8)	62(100.0)	
Oral cavity & pharynx	29(39.2)	45(60.8)	74(100.0)	
Smoking history				NS
Non-smoker	10(41.7)	14(58.3)	24(100.0)	
Smoker	47(42.0)	65(58.0)	112(100.0)	
Low dose	28(40.6)	41(59.4)	69(100.0)	
High dose	19(44.2)	24(55.8)	43(100.0)	
Alcohol history				NS
Non-drinker	23(38.8)	37(61.2)	60(100.0)	
Drinker	34(44.7)	42(55.3)	76(100.0)	
Low dose	15(53.6)	13(46.4)	28(100.0)	
High dose	19(39.6)	29(60.4)	48(100.0)	
Age				NS
< 65	44(44.9)	54(55.1)	98(100.0)	
≥65	13(34.2)	25(65.8)	38(100.0)	

\*NS : not significant

**Table 3.** Frequency of GSTT1 genotypes in head and neck cancer patients

Population	Genotypes(%)		Total(%)	p-value
	GSTT1(+)	GSTT1(-)		
Control	44(33.1)	89(66.9)	133(100.0)	NS*
Cancer patients	48(35.3)	88(64.7)	136(100.0)	
Odds ratio(95% CI)	1	0.91(0.55-1.50)		

\*NS : not significant

**Table 4.** GSTT1 genetic polymorphism in head and neck cancer patients

	Genotypes(%)		Total(%)	p-value
	GSTT1(+)	GSTT1(-)		
Sex				NS*
Male	40(36.7)	69(63.3)	109(100.0)	
Female	8(29.6)	19(70.4)	27(100.0)	
Location				NS
Larynx	24(38.7)	38(61.3)	62(100.0)	
Oral cavity & pharynx	24(32.4)	50(67.6)	74(100.0)	
Smoking history				NS
Non-smoker	6(25.0)	18(75.0)	24(100.0)	
Smoker	42(37.5)	70(62.5)	112(100.0)	
Low dose	25(36.2)	44(63.8)	69(100.0)	
High dose	17(39.5)	26(60.5)	43(100.0)	
Alcohol history				NS
Non-drinker	18(30.0)	42(70.0)	60(100.0)	
Drinker	30(39.5)	46(60.5)	76(100.0)	
Low dose	12(42.9)	16(57.1)	28(100.0)	
High dose	18(37.5)	30(62.5)	48(100.0)	
Age				<0.05
< 65	29(29.6)	69(70.4)	98(100.0)	
≥65	19(50.0)	19(50.0)	38(100.0)	

\*NS : not significant

## 2. GSTT1 유전자 다형성 분포

133례의 대조군에서 GSTT1(-)과 GSTT1(+)은 각각 66.9%, 33.1%이었고, 136례의 두경부 편평세포암종 환자군에서 GSTT1(-)과 GSTT1(+)은 각각 64.7%, 35.3%이었다(Table 3). GSTT1(-)의 상대적 위험도(odds ratio)는 GSTT1(+)에 비교하여 0.91(95% CI, 0.55-1.50)이었으며, 65세 이상의 고령층에서만 비교하였을 경우 GSTT1(-)의 상대적 위험도는 5.2(95% CI; 1.53-17.89)였다. 성별, 발생부위, 흡연유무, 흡연량, 음주유무 및 음주량 등에 따른 유전자 다형성의 유의한 차이는 없었다(Table 4).

## 3. GSTP1 유전자 다형성 분포

GSTP1의 3가지 유전자 유형 Ile/Ile, Ile/Val, Val/Val이 각각 대조군에서는 69.9%, 27.8%, 2.3%이었고, 환자군에서는 66.9%, 29.4%, 3.7%의 분포를 나타내었다(Table 5). 유전자 다형성에 의한 상대적 위험도(odds ratio)는 GSTP1 Ile/Ile를 기준으로 GSTP1 Ile/Val이 1.11(95% CI, 0.65-1.88), GSTP1 Val/Val이 1.70(95%CI, 0.40-7.34)이었다. 고용량 흡연군( $\geq 40\text{pack} \times \text{years}$ )에서 비교할 경우 GS-

TP1 Ile/Val 유형의 상대적 위험도는 GSTP1 Ile/Ile과 비교하여 2.3(95%CI, 0.44-12.87)이었다. 성별, 연령, 발생부위, 흡연유무, 흡연량, 음주유무 및 음주량 등에 따른 유전자 다형성의 유의한 차이는 없었다(Table 6).

## 4. GSTM1, GSTT1, GSTP1 유전자 조합에 따른 상대적 위험도

유전자 유형 조합에 따른 상대적 위험도는 GSTM1(+)/GSTT1(+)/GSTP1 Ile/Ile의 유전자 조합을 기준으로, GSTM1(-)/GSTT1(+)/GSTP1 Val/Val 유전자 조합과 GSTM1(-)/GSTT1(-)/GSTP1 Ile/Val 유전자 조합의 상대적 위험도는 각각 2.6(95%CI : 0.24-14.15)과 1.3(95% CI : 0.43-3.14)이었다(Table 7). 고용량 흡연군에서 상대적 위험도를 비교하였을 때 GSTM1(-)/GSTT1(-)/GSTP1 Ile/Val의 유전자 조합이 1.75의 상대적 위험도를 나타내었다(95%CI : 0.08-12.29). 후두암군만을 따로 비교하였을 때 GSTM1(-)/GSTT1(+)/GSTP1 Val/Val의 조합은 3.4의 상대적 위험도를 나타내었다(95%CI : 0.29-20.95).

**Table 5.** Frequency of GSTP1 genotypes in head and neck cancer patients

Population	Genotypes (%)			Total (%)	p-value
	Ile/Ile	Ile/Val	Val/Val		
Control	93(69.9)	37(27.8)	3(2.3)	133(100.0)	NS*
Cancer patients	91(66.9)	40(29.4)	5(3.7)	136(100.0)	
Odds ratio(95% CI)	1	1.11(0.65-1.88)	1.7(0.40-7.34)		

\*NS : not significant

**Table 6.** GSTP1 genetic polymorphism in head and neck cancer patients

	Genotypes (%)			Total (%)	p-value
	Ile/Ile	Ile/Val	Val/Val		
Sex					NS*
Male	72(66.1)	34(31.2)	3(2.7)	109(100.0)	
Female	19(70.4)	6(22.2)	2(7.4)	27(100.0)	
Location					NS
Larynx	43(69.4)	16(25.8)	3(4.8)	62(100.0)	
Oral cavity & pharynx	48(64.9)	24(32.4)	2(2.7)	74(100.0)	
Smoking history					NS
Non-smoker	19(79.2)	4(16.7)	1(4.1)	24(100.0)	
Smoker	72(64.3)	36(32.1)	4(3.6)	112(100.0)	
Low dose	48(69.6)	19(27.5)	2(2.9)	69(100.0)	
High dose	24(55.8)	17(39.5)	2(4.7)	43(100.0)	
Alcohol history					NS
Non-drinker	39(65.0)	18(30.0)	3(5.0)	60(100.0)	
Drinker	52(68.4)	22(28.9)	2(2.7)	76(100.0)	
Low dose	18(64.3)	10(35.7)	0(0.0)	28(100.0)	
High dose	34(70.8)	12(25.0)	2(4.2)	48(100.0)	
Age					NS
< 65	66(67.3)	29(29.6)	3(3.1)	98(100.0)	
$\geq 65$	25(65.8)	11(28.9)	2(5.3)	38(100.0)	

\*NS : not significant

**Table 7.** Combined genotypes of GSTs in head and neck cancer patients

Genotypes	Control	Cancer patient	Odds ratio	95% CI
M(+)/T(+)/AA	13( 9.8)	15( 11.0)	1	*
M(+)/T(+)/AG	5( 3.8)	3( 2.2)	0.52	0.10- 2.60
M(+)/T(-)/AA	31( 23.3)	27( 19.9)	0.76	0.31- 1.87
M(+)/T(-)/AG	9( 6.8)	11( 8.0)	1.06	0.34- 3.36
M(+)/T(-)/GG	2( 1.5)	1( 0.7)	0.43	0.04- 5.35
M(-)/T(+)/AA	17( 12.8)	21( 15.4)	1.07	0.40- 2.85
M(-)/T(+)/AG	8( 6.0)	6( 4.4)	0.65	0.18- 2.37
M(-)/T(+)/GG	1( 0.7)	3( 2.2)	2.60	0.24-14.15
M(-)/T(-)/AA	32( 24.0)	28( 20.7)	0.76	0.31- 1.86
M(-)/T(-)/AG	15( 11.3)	20( 14.8)	1.30	0.43- 3.14
M(-)/T(-)/GG	0( 0)	1( 0.7)	*	*

Total 133(100.0) 136(100.0)  
M(-) : GSTM1(-), M(+): GSTM1(+), T(-) : GSTT1(-), T(+): GSTT1(+), AA : GSTP1 Ile/Ile, AG : GSTP1 Ile/Val, GG : GSTP1 Val/Val, \* : uncalculable

## 고 찰

인간에서 발생하는 대부분의 암은 외부 또는 내부로부터 폭로되는 발암인자와 개인의 유전인자 사이의 상호 작용에 의해 발생한다<sup>1)</sup>. 주위 환경의 발암물질에 노출된 사람들 중 일부에서만 암이 발생하는 것으로 미루어, 각 개인에 따라 암 발생의 감수성 차이가 있는 것으로 여겨지며 유전자의 차이가 개인간의 감수성 차이에 영향을 준다<sup>12)</sup>.

GST는 phase I 대사에 의해 활성화된 발암물질을 해독하는 phase II 효소군 중의 하나이며, GSTM1, GSTT1, 및 GSTP1 등에서 유전자 다형성이 보고되었다<sup>13-15)</sup>. 1번 염색체에 위치하는 GSTM1 유전자는 여러 인종에서 큰 차이 없이 약 20~50%에서 결손되는 것으로 보고되었다<sup>6,7,10)</sup>. GSTT1 유전자 결손(deletion)은 서양인에서 약 20% 정도이며<sup>16)</sup>, Seidegard 등에 의하면 독일인에서는 30~40%, 스웨덴인에서는 10%로 보고되었다<sup>17)</sup>. Rebbeck 등에 의하면 서양인에 비해 동양인에서 GSTT1 유전자의 결손(deletion)이 약 60%로 다소 높았다<sup>10)</sup>. 본 연구에서 GSTM1과 GSTT1 유전자의 결손은 각각 54.9%와 66.9%로 이들의 보고와 유사하였다.

GSTM1은 98~100%에서 유전자형과 표현형이 일치하며 GSTM1 유전자 결손형에서는 GSTM1 효소의 활성도가 없으므로 담배 등에서 배출되는 PAH의 활성 물질을 대사시킬 수 없어 이론적으로 GSTM1(-) 유형은 담배와 연관성이 있는 암종에서 상대적으로 위험도가 높은 것으로 알려져 있다. 두경부암에서 GSTM1 유전자 다형성 분석에 의한 개인의 유전적 감수성을 결정하는 상대적 위험도 연구를 보면, 미국인에서는 GSTM1(-)가 GSTM1(+)에 비교하여 2.37의 상대적 위험도를 보이며, 두경부암의 발생에 있어 GSTM1 유전자 다형성이 개인의 유전적 감수성에 관여된다고 하였

다<sup>18)</sup>. 영국인을 대상으로 한 연구에 의하면 GSTM1(-) 유형은 유전적 감수성과 연관이 없었고<sup>19)</sup>, 일본인에 대한 연구에서는 GSTM1(-)의 상대적 위험도가 흡연경력이 있는 두경부암 환자 중 구강, 인두암에서는 1.77이나 후두암에서는 0.97로 오히려 낮게 나타났으며, 후두암군 중 나이가 60세 이하의 군에서는 상대적 위험도가 3.86으로 높았다<sup>20)</sup>. 본 연구의 결과에서 보면 한국인 두경부 편평세포암종 환자에서 GSTM1(-) 유전자 유형이 1.14의 상대적 위험도를 보였으며, 고용량 흡연군에서 비교하면 GSTM1(-) 유형의 상대적 위험도가 GSTM1(+) 유형에 비해 2.4(95% CI, 0.53-10.84)로 GSTM1 유전자 다형성이 고용량 흡연군에서 두경부암 발생의 위험인자로 작용하였다.

GSTT1 유전자 다형성에 대한 연구는 GSTM1에 비해 늦게 관심을 갖게 되었으며, 아직까지 두경부암에서 개인의 유전적 감수성에 대해 일치된 결과는 없다. 본 연구에서 GSTT1(-) 유형이 0.90(95% CI, 0.55-1.50)의 상대적 위험도를 나타내어 암발생위험인자로 작용하지 않았지만 65세이상의 고령에서 따로 비교하면 상대적 위험도가 5.2(95% CI : 1.53-17.89)로 암발생 확률이 매우 높았으며 65세 이상의 고령군에서는 중요한 암발생 위험지표로의 이용가능성을 보였다.

GSTP1의 codon105의 유전자 다형성 빈도는 서양인과 동양인에서 차이가 있으며, 동양인의 경우는 Ile/Ile(50~70%), Ile/Val(30~40%), Val/Val(3~5%)이었으며, 서양인의 경우 Ile/Ile(30~40%), Ile/Val(40~60%), Val/Val(5~15%)로 나타났다<sup>12)</sup>. 본 연구에서 대조군의 GSTP1 Ile/Ile, Ile/Val, Val/Val 유전자 유형은 각각 69.9%, 27.8%, 2.3%로 다른 보고와 유사하였다. 두경부암에서의 GSTP1 유전자 유형에 따른 상대적 위험도는 Ile/Ile을 기준으로 Val/Val이 1.5-2.0로 보고되었으며,<sup>11)</sup> 본 연구에서도 Ile/Ile를 기준으로 Val/Val 유형에서 상대적 위험도가 1.7(95%CI, 0.40-7.34)이었으며, 고용량 흡연군에서는 2.3(95%CI, 0.44-12.87)의 상대적 위험도를 보여 두경부암의 발생에서 GSTP1 val/val 유전자 유형이 위험인자로 작용하였다.

두경부암종에서 GSTs 유전자 유형 조합에 의한 연구를 보면, 서양인의 경우 GSTM1(-)와 GSTM3(AB, BB)의 조합 유형에서 두경부암 발생의 상대적 위험도가 높았다<sup>13)</sup>. 본 연구에서 유전자 유형 조합에 따른 상대적 위험도는 GSTM1(+)/GSTT1(+)/GSTP1 Ile/Ile의 유전자 조합을 기준으로 하였을 때 GSTM1(-)/GSTT1(+)/GSTP1 Val/Val의 유전자 조합과 GSTM1(-)/GSTT1(-)/GSTP1 Ile/Val의 유전자 조합이 각각 2.6(95%CI : 0.24-14.15)와 1.3(95%CI : 0.43-3.14)의 상대적 위험도를 나타내었으며, 고용량 흡연군에서는 GSTM1(-)/GSTT1(-)/GSTP1 Ile/Val의 조합이 1.75(95%CI : 0.08-12.29)의 상대적 위험도를 나타내었고, 후두암군에서는 GSTM1(-)/GSTT1(+)

GSTP1 Val/Val의 조합이 3.4(95%CI : 0.29-20.95)의 상대적 위험도를 나타내어 이들 유전자 조합형이 두경부 암 발생의 위험인자로 작용하였다.

본 연구의 결과로 볼 때, GSTM1, GSTT1, 및 GSTP1 효소의 유전자 다형성이 한국인 두경부 편평세포암의 발생에 있어 개인의 유전적 감수성 결정에 중요한 요소로 사료되며, 상대적 위험도가 특히 높게 나타난 GSTP1 Val/Val 유형(odds ratio : 1.7)과 유전자 유형의 조합군 중 GSTM1(-)/GSTT1(+)/GSTP1 Val/Val 유형(odds ratio : 2.6)과 GSTM1(-)/GSTT1(-)/GSTP1 Ile/Val 유형(odds ratio : 1.3)이 두경부암 발생 위험도의 표식자로 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

## 결론

한국인 두경부 편평세포암종의 발생에 있어 GSTM1, GSTT1, 및 GSTP1의 유전자 다형성이 개인의 유전적 감수성 결정에 중요한 인자로 작용하는 것으로 사료된다. GSTP1 Val/Val(odds ratio 1.70) 유전자 유형 및 고용량 흡연군에서는 GSTM1(-)(odds ratio 2.4)와 GSTP1 Ile/Val(odds ratio 2.3), 65세 이상의 고령층에서는 GSTT1(-)(odds ratio : 5.2), 유전자 조합형에서는 GSTM1(-)/GSTT1(+)/GSTP1 Val/Val의 조합(odds ratio 2.6)과 GSTM1(-)/GSTT1(-)/GSTP1 Ile/Val의 조합(odds ratio 1.3)이 두경부암 발생에서 개인의 감수성의 표식자로서 이용할 수 있을 것으로 사료된다.

**중심 단어 :** Glutathione transferase · 다형성 · 두경부 종양.

## References

- Lieshout EM, Roelofs HM, Peters WH, Manni JJ : *Glutathione S-transferase M1 and T1 and cytochrome P4501A1 polymorphism in relation to the risk for benign and malignant head and neck lesions. Cancer. 1998 ; 81 : 936-943*
- Shin CS, Ahn KS, Tae K, Lee HS, Kim HJ, Kong G : *Genetic susceptibility of CYP1A1 and GSTM1 to the risk for Korean head and neck squamous cell carcinoma patients. Korean J Otolaryngol. 1999 ; 42 : 202-208*
- Ko KM, Ahn KS, Tea K, Lee SH, Kong G : *Genetic polymorphism of cytochrome P4501A1 exon 7 and glutathione S-transferase M1 in the head and neck squamous cell carcinoma patients. Korean J Otolaryngol. 1999 ; 42 : 1405-1412*
- Matthias C, Bockmuhl U, Jahnke V, et al : *Polymorphism in cytochrome P450, CYP2D6, CYP1A1, CYP2E1 and glutathione S-transferase, GSTM1, GSTM3, GSIT1 and susceptibility to tobacco-related cancers : studies in upper aerodigestive tract cancers. Pharmacogenetics. 1998 ; 8 : 91-100*
- Nakachi K, Imai K, Hayashi S, Watanabe J, Kawajiri K : *Genetic susceptibility to squamous cell carcinoma of the lung in relation to cigarette smoking dose. Cancer Res. 1991 ; 51 : 5177-5180*
- Jourenkova N, Reinikainen M, Bouchardy C, Dayer P, Benhamou S, Hirvonen A : *Larynx cancer risk in relation to glutathione S-transferase M1 and T1 genotypes and tobacco smoking. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 1998 ; 7 : 19-24*
- Board PJ : *Biochemical genetics of glutathione S-transferase in man. Am J Hum Genet. 1981 ; 33 : 36-43*
- Board P, Coggan M, Johnston P, Ross V, Suzuki T : *Genetic heterogeneity of the human glutathione transferase : a complex of gene families. Pharmacol. 1990 ; 48 : 357-369*
- Mark WA, Monesola A, Margaret FB, Ann KD : *Polymorphisms in GSTP1, GSTM1 and GSTT1 and susceptibility to colorectal cancer. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 1999 ; 8 : 289-292*
- Rebbeck TR : *Molecular epidemiology of the human glutathione S-transferase genotypes GSTM1 and GSTT1 in cancer susceptibility. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 1997 ; 6 : 733-743*
- Park JY, Stimson PS, Jordan CS, Tajinder K, Philip L : *Association between glutathione S-transferase  $\pi$  genetic polymorphisms and oral cancer risk. Pharmacogenetics. 1999 ; 9 : 497-504*
- Matthias C, Bockmuhl U, Jahnke V, et al : *The glutathione S-transferase GSTP1 polymorphism : effects on susceptibility to oral/pharyngeal and laryngeal carcinomas. Pharmacogenetics. 1998 ; 8 : 1-6*
- Comstock KE, Sanderson BJS, Claffin G, Henner WD : *GSTM1-gene deletion determined by polymerase chain reaction. Nucleic Acids Res. 1990 ; 18 : 3670*
- Warwick A, Sarhanis P, Redman G, Taylor JB, Ketterer B : *Theta class glutathione S-transferase GSTT1 genotypes and susceptibility to cervical neoplasia : Interactions with GSTM1, CYP2D6 and smoking. Carcinogenesis. 1994 ; 15 : 2841-2845*
- Watson MA, Stewart RK, Smith BJ, Massey TE : *Human glutathione S-transferase P1 polymorphism : relationship to lung tissue enzyme activity and population frequency distribution. Carcinogenesis. 1998 ; 19 : 275-280*
- Oude MB, Kieshout EM, Roelofs HM, Peters WH, Manni JJ : *Glutathione S-transferase M1 and T1 and cytochrome P4501A1 polymorphism in relation to the risk for benign and malignant head and neck lesions. Cancer. 1998 ; 82 (5) : 936-943*
- Seidegard J, Ekstrom G : *The role of human glutathione transferases and epoxide hydrolases in the metabolism of xenobiotics. Environ Health Perspect. 1997 ; 105 : 791-799*
- Trizna Z, Clayman GL, Spitz MR, Briggs KL, Goepfert H : *Glutathione S-transferase genotypes as risk factors for head and neck cancer. Am J surgery. 1995 ; 170 : 499-501*
- Jahnke V, Matthias C, Fryer A, Strange R : *Glutathione S-transferase and Cytochrome-P-450 polymorphism as risk factor for squamous cell carcinoma of the larynx. Am J Surg. 1996 ; 172 : 671-673*
- Kihara M, Kubota A, Furukawa M, Kimura H : *GSTM1 gene polymorphism as a possible marker for susceptibility to head and neck cancers among Japanese smokers. Cancer Letters. 1997 ; 112 : 257-262*