

Estrogen 대사 효소의 유전자 다형성과 한국인 유방암 환자의 유전적 감수성에 대한 연구

김현준¹ · 이수진² · 공구^{1*}
한양대학교 의과대학 ¹병리학교실 및 ²산업의학교실

Genetic polymorphism of Estrogen metabolising enzymes and individual genetic susceptibility to breast cancer in Korean

Hyun Jun Kim¹, Soo-jin Lee², and Gu Kong^{1*}

Departments of Pathology¹ and Occupational and environmental Medicine², College of Medicine, Hanyang University
#17 Haengdang-Dong, Sungdong-Ku, Seoul, 133-792, Korea

(Received January 29, 2003 / Accepted February 14, 2003)

To determine the frequencies of the genotypes of estrogen metabolising enzyme (CYP17, CYP1A1, CYP1B1, and COMT) and to identify the high-risk genotypes of these metabolic enzymes to breast cancer in Korean, the author has analysed 115 breast cancer patients and corresponding age and sex matched healthy controls using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). A2/A2 genotype in CYP17 polymorphism, m2/m2 genotype in CYP1A1 polymorphism, and Val/Val genotype in CYP1B1 had 0.95, 1.40 and 0.76 relative risks to breast cancer comparing with reference genotypes of each polymorphism, respectively. Among the genotypes of COMT enzyme polymorphism, L/H and L/L genotypes had 0.97 and 1.54 relative risks to breast cancer, respectively. According to the number of high risk genotype, the patients with one or two putative high risk genotypes had 0.95 and 1.94 relative risks to breast cancer, respectively. This study have demonstrated the unique frequency of genotypes of estrogen metabolizing enzyme in Korean healthy women, which will provide the basic data and insights to study the estrogen related conditions in Korean women including breast and endometrial cancers. And it also indicates that the well-known high risk genotypes of estrogen metabolizing enzymes are not significantly associated with the development of breast cancer in Korean women.

Key words : estrogen metabolising enzyme, breast cancer, genetic polymorphism and susceptibility

서 론

유방암의 발생에 있어 인종간의 대한 차이는 이미 잘 알려져 있다. 즉 한국, 일본 및 중국 등의 동양인이 백인에 비해 낮은 빈도를 보이고 있다(Parkin *et al.*, 1985). 이러한 차이에는 여러 요인이 관여되는 것으로 알려져 있으며, 이런 요인으로, 발암 원인 물질, 특히 내인성 및 외인성 estrogen의 노출 정도, estrogen 대사 효소 활성화도, DNA 수복계의 활성화도, 여러 종양 관련 유전자의 변이율 등의 차이에 관여 할 것으로 생각된다. 이들 중 estrogen 대사 효소의 활성화도는 유전적으로 결정되며, 대부분의 외부 및 내부 발암 물질이 DNA와 결합하여 변이를 일으키기 위해서 이

들 효소에 의해 활성화되기 때문에, 유방암 발생에 대한 개인의 감수성과 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다(Hulka, 1991; Perera, 1987, 1997; Perera and Mooney, 1993). 최근의 이들 효소에 대한 활성화도와 밀접한 연관이 있는 다형성 유전자부위가 알려짐으로써, 이들 estrogen대사 효소 유전자와 유방암의 발생 빈도와 개인의 유전적 감수성(individual genetic susceptibility)과의 상관관계를 밝히려는 연구가 활발히 진행되고 있다. estrogen 대사에 관여하는 효소 유전자로는, phase I 과정, 즉 estrogen 생성에 관여하는 효소로, cytochrome P450 family(CYPs)의 CYP 1A1, CYP 1B1, CYP 17이 있으며, Phase II 과정의 catechol-O-methyltransferase(COMT)등이 중요 효소들로 알려져 있다. 외인성 또는 내인성 estrogen은 phase I 대사에 의해 활성화되고 활성화된 estrogen은 DNA와 결합하여 DNA

*To whom correspondence should be addressed

adduct를 형성하며, 한편으로 활성화된 발암물질은 phase II 대사에 의해 비활성된다. 인체 DNA의 손상 및 변이는 estrogen과 결합된 DNA adduct 형성에 의해 발생되므로 phase I과 phase II 대사 효소의 활성화도에 따른 DNA adduct 양에 의해 유방암 발생의 위험도가 결정 될 것으로 생각된다(Review; Dunning *et al.*, 1999).

유방암의 발생에 있어 estrogen 대사 효소의 다형성 및 유형과 상대적 위험도에 대한 많은 연구가 여러 인종에서 진행되고 있으며, 이런 대사 효소들의 유전자 조합 유형에 의해 유방암의 발생의 고위험군의 분류 및 인종간의 유방암의 발생빈도의 차이 등을 설명하기 위한 연구가 최근에 시행되고 있다(Dunning *et al.*, 1999)

그러므로 본 연구에서는 정상 한국인과 유방암 환자군에서 estrogen 대사와 관련된 phase I 및 phase II 대사의 대표적인 효소인 CYP1A1, CYP1B1, CYP17 및 COMT에 대한 유형 빈도의 분포를 PCR-RFLP 방법을 이용하여 분석하고, 각 유전자 유형에 따른 상대적 위험도를 측정함으로써 이들 유전자의 다형성과 한국인에서 유방암 발생과의 연관성을 규명하고자 하였다.

재료 및 방법

대상 집단의 선정

① 유방암 실험군의 설정: 유방암으로 진단을 받은 115명의 환자를 실험군의 대상으로 하였다.

② 대조군의 설정: 한국인의 일반 집단에서 각 유전자의 빈도를 밝히기 위해서 암으로 진단받은 경험이 없는 95명의 정상인에서 유전자 빈도 분석을 시행하였으며, 정상 대조군으로 신뢰성을 높이기 위해 실험군의 연령에 따른 분포 빈도를 일치하게 하였다. 각각 실험군 및 대조군으로부터 각각 말초 혈액을 채취하여 실험재료로 사용하였다. 말초 혈액으로부터의 DNA 추출은 Wizard™ Genomic DNA purification system(Promega, Madison, WI, U.S.A.)에 의해 시행하였다.

2) estrogen 대사 효소 다형성을 위한 유전자 부위 결정 방법

유전자의 다형성 분석을 중합효소 연쇄반응-제한효소 절편 길이 다형현상(PCR-RFLP)에 의해 분석하였으며, 다형성을 위한 PCR 반응을 위한 primer의 염기서열은 표 1에 요약하였다.

중합효소 반응(PCR)은 1xPCR buffer(50 mM KCl, 10 mM Tris-cl(pH=8.0, 0.01% gelatin, 0.1% Triton x-100, 1.5 mM MgCl₂), 200 μM dNTPs, 1unit의 Taq DNA polymerase (Takara, Tokyo, Japan)의 혼합액에 각각의 primer 20 pmol 및 0.2 μg의 DNA를 혼합하여 총 20 μl 용량을 맞춘 후

DNA thermal cycler를 이용하여 PCR 반응을 시켰다.

① CYP 17의 MspAII 다형성에 대한 PCR 반응 및 결과 분석:

CYP 17의 MspAII 다형성에 대한 PCR 반응은 Denaturation은 95°C에서 1분 및 annealing은 55°C에서 1분간 연장 반응하였다. PCR 산물은 5 μl를 2% agarose gel에 전기영동 하여 PCR 유무를 확인하였다. PCR 반응이 확인 후 PCR 산물 15 μl, 1x enzyme buffer, MspAII 효소(5 unit/μl) 0.5 μl을 총 20 μl에 맞춘 후에 37°C에서 1일간 부양하였다. 부양후 60-70°C에서 5분간 가열하여 제한 효소를 불활성화시킨 후 2% agarose gel에서 전기 영동하여 제한 효소에 의한 인식 부위 유무에 따라 CYP 17의 Msp I 다형성을 결정하였다. 제한효소 처리 전에 PCR 산물의 염기 크기는 421bp이며 두 개의 allele 모두에 제한 효소의 인식 부위가 있으면 291, 130bp 크기의 band가 나타나며 (A2/A2 type), 한 개의 allele만 있으면 421, 291, 130bp가 나타난다(A1/A2 type). 두 개의 allele 모두가 제한 효소의 인식 부위가 없을 때는 421bp의 band 만이 나타난다(A1/A1 type)(Fig. 1).

② CYP1A1의 Msp I 다형성에 대한 PCR 반응 및 결과 분석:

CYP1A1의 Msp I 다형성에 대한 PCR 반응은 Denaturation은 95°C에서 1분 및 annealing은 60°C에서 1분간 연장 반응하였다. PCR 산물은 5 μl를 2% agarose gel에 전기영동 하여 PCR 유무를 확인하였다. PCR 반응이 확인 후 PCR 산물 15 μl, 1x enzyme buffer, Msp I 효소(5 unit/μl) 0.5 μl을 총 20 μl에 맞춘 후에 37°C에서 1일간 부양하였다. 부양후 60-70°C에서 5분간 가열하여 제한 효소를 불활성화시킨후 2% agarose gel에서 전기 영동하여 제한 효소에 의한 인식 부위 유무에 따라 CYP1A1의 Msp I 다형성을 결정하였다. 제한효소 처리 전에 PCR 산물의 염기 크기는 340bp이며 두 개의 allele 모두에 제한 효소의 인식 부위가 있으면 140, 200bp 크기의 band가 나타나며 (m2/m2 type), 한 개의 allele만 있으면 340, 200, 140bp

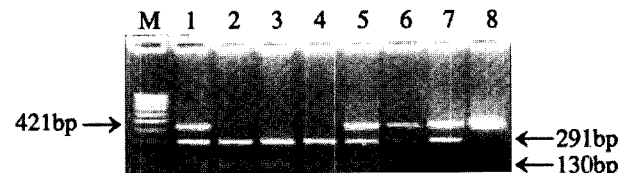


Fig. 1. Genotyping of the CYP17 in Msp IAI polymorphism. Lne 8, predominant homozygotes of A1; Lne 1, 5, 6, 7, heterozygotes of A1/A2; Lane 2,3,4, rare homozygotes for A2 (M: molecular marker).

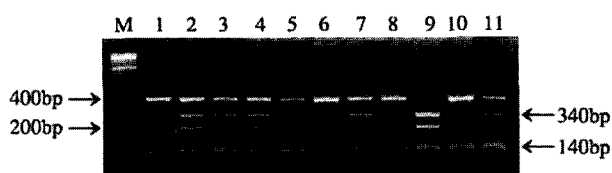


Fig. 2. Genotyping of the CYP1A1 gene in Msp I polymorphism. Lane 9, homozygotes with (+) restriction site of Msp I (m2/m2); Lane 2, 3, 4, 5, 7, 11, heterozygote (m2/m1); Lane 1, 6, 8, 10, homozygotes with (-) restriction site of Msp I (m1/m1) (M: molecular marker).

가 나타난다(m1/m2 type). 두 개의 allele 모두가 제한 효소의 인식 부위가 없을 때는 340bp의 band 만이 나타난다 (m1/m1 type)(Fig. 2).

③ CYP1B1의 Eco 57 I 다형성에 대한 PCR 반응 및 결과 분석:

CYP1B1의 Eco 57 I 다형성에 대한 PCR 반응은 Denaturation 95°C에서 1분, annealing 60°C에서 1분, 그리고 extension 72°C에서 1분을 35 cycle 시행한 후 마지막으로 72°C에서 10분 연장 반응하였다. PCR 반응 확인 후 PCR 산물 15 µl, 1x enzyme buffer, Eco 57 I 효소(5 unit/µl) 0.5 µl을 총 20 µl에 맞춘 후 37°C에서 1일간 부양 하였다. 부양후 70°C에서 5분간 가열후 2% agarose에 전기 영동하여 제한 효소에 의한 인식 부위 유무에 따라 CYP1B1의 Eco 57 I 다형성을 결정하였다. 제한 효소 처리 전에 PCR 산물의 염기 크기는 650bp이며, 두 개의 allele 모두가 제한 효소의 인식 부위가 있으며, 340bp, 310bp 크기의 band가 나타나며(Val/Val type), 한 개만 있으면 650, 340, 310bp의 band가 나타나며(Val/Leu type), 두 개의 allele 모두가 제한 효소의 인식 부위가 없을 때에는 650bp만 나타난다(Val/Val type)(Fig. 3).

④ COMT Hsp 92 II 다형성에 대한 PCR 반응 및 결과 분석:

COMT Hsp 92 II 다형성에 대한 PCR 반응은 Denaturation 95°C에서 1분, annealing 60°C에서 1분, 그리고

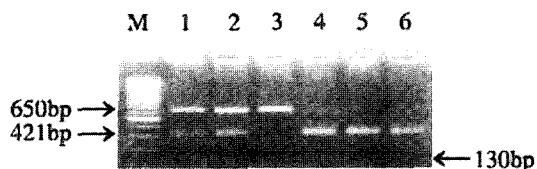


Fig. 3. Genotyping of the CYP1B1 gene. Lane 4, 5, 6, homozygotes with (+) restriction site of Eco 57 I(Leu/Leu); Lane 1, 2, heterozygotes of Eco 57 I polymorphism (Leu/Val); Lane 3, homozygotes with (-) restriction site of Eco 57 I (Val/Val) (M: molecular marker).

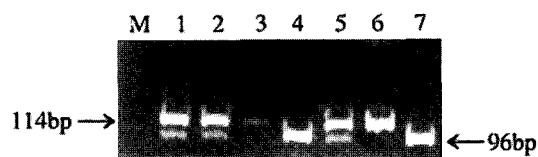


Fig. 4. Genotyping of the COMT gene. Lane 6, homozygotes with (-) restriction site of Hsp II(H/H); Lane 1, 2, 3, 5, heterozygotes of Eco 57 I polymorphism (L/H); Lane 4, 7, homozygotes with (+) restriction site of Hsp II (L/L) (M: molecular marker).

고 extension 72°C에서 1분을 35 cycle 시행한 후 마지막으로 72°C에서 10분 연장 반응하였다. PCR 반응 확인후 PCR 산물 15 µl, 1x enzyme buffer, COMT Hsp 92 II 효소(5 unit/µl) 0.5 µl을 총 20 µl에 맞춘후 37°C에서 1일간 부양하였다. 부양후 70°C에서 5분간 가열후 2% agarose에 전기 영동하여 제한 효소에 의한 인식 부위 유무에 따라 COMT Hsp 92 II 다형성을 결정하였다. 제한 효소 처리 전에 PCR 산물의 염기 크기는 114bp이며, 두 개의 allele 모두가 제한 효소의 인식 부위가 있으며, 92bp band가 나타나며(L/L type), 한 개만 있으면 114, 92 bp의 band가 나타나며(H/L type), 두 개의 allele 모두가 제한 효소의 인식 부위가 없을 때에는 92 bp만 나타난다(H/H type)(Fig. 4).

통계처리

각각 estrogen 대사 효소들의 다형성에 의한 유형 분포 차이에 대한 평가 및 상대 위험도 차이의 평가를 위해 chi-square test를 사용하였다. Odds' ratio가 각 유전자 유형 및 각 유전자 유형 간의 조합에 따른 상대적 위험도 측정을 위해 사용되었다. 모든 통계 처리는 computer software인 SPSS program(SPSS Inc, Chicago, IL, U.S.A.)를 이용하였다.

결 과

정상인에서 Estrogen 대사 효소들의 다형성의 유형 분포

95명의 정상 한국인에서 estrogen 대사 효소 중 CYP17의 Msp1A I 다형성 유형 분포는 A1/A1, A1/A2, A2/A2 유형이 각각 24.2%, 52.6% 그리고 23.2%였으며, CYP1A1의 Msp I 다형성에 의해서는 m1/m1, m1/m2, m2/m2 유형이 각각 48.4%, 40%, 그리고 11.6%였다. CYP1B1의 Eco 57 다형성에 대한 유형은 Leu/Leu, Val/Leu, Val/Val 유형이 각각 77.9%, 20% 그리고 2.1%였으며, COMT의 Hsp 92 II 다형성에 의해서는 H/H, H/L, L/L 유형이 각각 53.7%, 41.0%, 그리고 5.3%였다(Table 2).

Table 1. Primer sequences used for PCR of CYP1A1, CYP1B1, COMT, and CYP17 genotyping

Gene	Sequences	Annealing Temp. (°C)	PCR products (bp)
CYP17		55	421
Sense	5'-CCATTTCGCACTCTGGAGTCAT-3'		
Anti-sense	5'-GACAGGAGGCTCTTGGGGTA-3'		
CYP1A1		60	340
Sense	5'-CAGTGAAGAGGTGTAGCCGACT-3'		
Anti-sense	5'-TAGGAGTCTTGTCTCATGCC-3'		
CYP1B1		60	650
Sense	5'-TCACTTGCTTTTCTCTCTCC-3'		
Anti-sense	5'-AATTTTCAGCTTGCCCTCTTG-3'		
COMT		60	169
Sense	5'-ACTGTGGCTACTCAGCTGTG-3'		
Anti-sense	5'-CCTTTTTCCAGGTCTGACAA-3'		

PCR : Polymerase Chain Reaction, Temp. : Temperature

Table 2. Estrogen metabolizing enzymes polymorphism in healthy control and breast cancer patients

Genotype of estrogen Metabolizing genes	No. of cases (%)	No. of controls (%)	OR (95%CI)
CYP17 Polymorphism			
A1/A1	31(24.8)	23(24.2)	1.00
A1/A2	64(51.2)	50(52.6)	0.95(0.49-1.83)
A2/A2	30(24)	22(23.2)	1.01(0.47-2.19)
CYP1A1 Polymorphism			
m1/m1	54(43.2)	46(48.4)	1.00
m1/m1	53(42.4)	38(40)	1.19(0.67-2.11)
m2/m2	18(14.4)	11(11.6)	1.40(0.60-3.25)
CYP1B1 Polymorphism			
Leu/leu	97(77.6)	74(77.9)	1.00
Leu/Val	26(20.8)	19(20)	1.04(0.54-2.03)
Val/Val	2(1.6)	2(2.1)	0.76(0.10-5.54)
COMT Polymorphism			
H/H	66(52.8)	51(53.7)	1.00
H/L	49(39.2)	39(41.0)	0.97(0.56-1.69)
L/L	10(8)	5(5.3)	1.54(0.49-4.80)

CI : Confidence Interval, OR : Odds' Ratio

유방암 환자에서 Estrogen 대사 효소들의 다형성의 유형 분포 및 유전자 유형에 따른 상대적 위험도

115명의 유방암 환자에서 CYP 17의 Msp1A I 다형성 유형 분포는 A1/A1, A1/A2 및 A2/A2 유형이 각각 42.8%, 51.2% 및 24.0%였으며, 정상인의 분포에 비교하였을 때 A1/A1에 대한 각 유형의 상대적 위험도는 A1/A2 및 A2/A2 유형이 각각 0.95 및 1.01의 상대적 위험도를 보였다. CYP1A1의 Msp I 다형성 유형 분포는 m1/m1, m1/m2 및 m2/m2 유형이 각각 43.2%, 42.4% 및 14.4%였으며, 정상인의 분포에 비교하였을 때 m1/m1에 대한 각 유형의 상대적 위험도는 m1/m2 및 m2/m2 유형이 각각 1.19 및 1.40 배의 상대적 위험도를 보였으나, 95% 신뢰 구간은 각각 0.67-1.83 및 0.60-3.25로 의의는 없었다.

그리고 CYP1B1의 Eco 57 다형성에 대한 다형성 유형의 분포는 유방암 환자에서 Leu/Leu, Leu/Val, Val/Val 유형이 각각 77.6%, 20.8% 및 1.6%였으며 Leu/Leu 유형에 대한 Leu/Val, Val/Val 유형들은 각각 1.04 및 0.76의 상대적 위험도를 보였다. COMT의 Hsp 92 II의 다형성 유형 분포는 H/H, H/L, L/L이 각각 52.8%, 39.2% 및 8%였으며 H/H 유형에 대한 상대적 위험도는 H/H 및 L/L이 각각 0.97 및 1.54의 상대적 위험도를 보였다. 그러나 95% 신뢰 구간에서 H/H 유형에 대한 L/L 유형의 상대적 위험도는 0.49-4.80으로 의의는 없었다(Table 2).

고위험 유전자 유형의 개수에 따른 상대적 위험도 평가 각 estrogen 대사 효소의 고위험 유전자 유형의 개수 따

Table 3. Relative risks to breast cancer according to number of high-risk genotypes of estrogen-metabolizing genes

No. of high-risk genotypes	No. of cas (%)	No. of control	OR (95% CI)
No putative high-risk genotypes	76(60.8)	59(62.1)	
One putative high-risk genotypes	39(31.2)	32(33.7)	1.00
Two putative high-risk genotypes	9(7.2)	4(4.2)	0.95(0.53-1.69)
Three putative high-risk genotypes	1(0.8)	0(0)	1.94(0.58-6.50)
All four putative high-risk genotypes	0(0)	0(0)	

CI : Confidence Interval, OR : Odds' Ratio

른 상대적 위험도를 평가 하였다. 표 3 에서 보는바와 같이 고위험 유전자 유형이 없는 집단에 대해 1개 또는 2개를 갖고 있는 집단이 각각 0.95 및 1.94배의 상대적 위험도를 보였으나, 2개의 고위험군을 갖고 있는 집단의 95% 신뢰구간이 0.58-6.50으로 통계학적 의의는 없었다.

고 찰

인체에 발생하는 대부분의 암은 외부 또는 내부로부터 폭로되는 발암인자와 이러한 발암인자에 대한 폭로는 개개인의 유전적 인자 사이의 상호작용에 의해 발생한다(Hulka, 1991; Perera and Mooney, 1993). 이론적으로 외부의 발암 물질(흡연, 대기오염, 화학제 등)에 대한 노출로부터 개개인의 대한 감수성이 차이가 있는 것으로 생각되어 왔다. 이러한 개개인의 감수성 차이는 Xenobiotics 대사 효소의 활성화도, DNA 수복계의 활성화도, 발암에 관여하는 종양 유전자 및 종양 억제 유전자의 변이율 등의 차이에서 비롯된다. 발암 물질의 폭로와 개인적 감수성에 대한 연구의 방법으로 Xenobiotics의 대사효소(phase I 및 II)에 대한 상대적 위험도를 결정하고 이로부터 얻은 지표를 암 예방에 이용하려는 연구가 여러 암종들에서 시행되고 있다(Idle 1991; Perera, 1987, 1997; Schulte and Perera, 1993; Raunio *et al.*, 1995).

Estrogen은 유방암의 발생과 가장 밀접한 발암 요소로 이론적으로 Estrogen 대사 효소의 활성화도에 따라 유방 세포내의 estrogen 노출 정도가 결정된다. 본 연구에서 유전자 유형을 분석한 효소들은 estrogen 생성 및 대사에 있어 중요한 효소로, CYP 17 효소는 Steroid 호르몬 생성을 주관하는 주 조절 효소(rate limiting enzyme)이며, CYP1A1 과 CYP1B1는 estrogen은 hydroxylation에 의해 활성화 되는데, 이 과정에 관여하는 효소로써, 각각 2, 4-hydroxy estrogen 형성을 촉매한다. 활성화된 estrogen은 주로 COMT효소에 의해 비활성화된다. 이런 효소들은 효소 활성화도와 연관이 있는 유전적 다형성이 최근에 알려지고 있으며, 이러한 estrogen 대사 효소의 유전자 다형성은 인종에 따라 차이가 있는 것으로 알려지고 있다(Dunning *et al.*, 1999)

CYP17 유전자는 steroid 17 α -hydroxylase의 활성화도와 관계가 있는 cytochromeP450 family의 한 효소군으로, 최근에 유전자의 다형성이 있음이 증명되었으며, MSP1A I 제한효소에 의한 부분에 유전자 유형, A1(wild type), A2(variant type) 있음이 알려져 있다(Feigelson *et al.*, 1998; Zuber *et al.*, 1986). A2가 A1보다 CYP17 효소의 발현이 증가되어 활성화도가 높으므로, A1/A1유형에 비해 A2/A2의 유전자 유형이 유방암의 상대적 위험도가 증가할 것으로 생각되나, 본 연구에서는 A2/A2 유전자가 1.01의 상대적 위험도를 보였으며, 이러한 결과는 인종에 관계없이 1.0-1.5의 상대적 위험도를 보이는 결과와 일치한다. (Feigelson *et al.*, 1997; Haiman *et al.*, 1999; Huang *et al.*, 1999). 본 연구와 기존의 다른 연구의 결과를 종합할 때, 인종에 관계없이 CYP17 효소의 다형성은 유방암의 발암 과정에는 다른 요소에 비해 의의 있게 관여하지 않을 것으로 생각된다.

CYP1A1 유전자는 aryl hydrocarbon hydroxylase의 활성화도와 관계가 있는 cytochrome P450 family의 한 효소군으로, PAH에 의한 활성화도 실험에 의해 다형성이 있음이 증명되었다(Gonzalez, 1989; Nebert and Gielen, 1972; Thomas *et al.*, 1972). 백인종 그리고 동양인등에서 인종간에 차이가 있음이 보고 되고 있다. 유방암에서 CYP1A1 MSP I 다형성과 개인적 유전적 감수성에 대한 연구가 보고 되고 있다. 이들의 보고에 의하면 인종에 관계없이 m2/m2 유형이 m1/m1에 대해 1.0-1.5의 상대적 위험도를 보였다 (Bailey *et al.*, 1998a; Huang *et al.*, 1999). 이들의 보고와 비슷하게, 본 연구에서도 한국인에서 CYP1A1의 다형성에 의한 유전적 감수성은 유방암 환자군에서 m1/m1 유형에 대해 m2/m2가 약 1.40의 상대적 위험도를 보이는 것으로 나타났다.

CYP1B1 유전자는 CYP1A1 유전자와 마찬가지로 hydroxylation에 관여하는 효소로 4-hydroxy estradiol의 형성을 촉매한다(Hayes *et al.*, 1996; Shimada *et al.*, 1996). 표 4에서보는 바와 같이, 인종에 따라 유형의 빈도 분포가 매우 상이하다. 유형중에서 활성화도가 제일 높은 유형인 Leu/Leu 유형은 중국인에서 13.0%이며, 백인에서 30%, 흑

인에서는 5%의 빈도 분포를 보이고 있다(Bailey *et al.*, 1998b; Zheng *et al.* 2000). 본 연구의 결과에 의하면, 정상 한국인에서 Leu/Leu 유형 분포는 2%로 매우 낮은 빈도를 보이고 있다. 이런 인종간의 차이는 유방암에서의 Leu/Leu 유형에 유전적 감수성의 인종간의 차이로 나타나는데, 중국인에서는 Leu/leu 유형이 약 2.3배(95% 신뢰 구간; 1.2-3.7)로 통계학적 의의가 있는 높은 상대적 위험도를 보이고 있는 반면에, 다른 인종에서는 0.7-1.4의 상대적 위험도로 본 연구의 한국인 상대적 위험도와 비슷하였다(Bailey *et al.*, 1998b; Zheng *et al.*, 2000).

COMT 대사 효소는 활성 estrogen을 비활성으로 대사시키는 중요 효소로써 codon185의 G의 A으로의 치환에 따라 효소의 활성도가 차이가 난다(H, L 유형)(Bertocci *et al.*, 1991; Lachman *et al.*, 1996; Zhu *et al.*, 1993). 백인의 약 28%가 활성도가 낮은 L/L 유형으로 나타나고 있으며, 본 연구의 결과와 중국인 대상의 결과에 의하면 동양에서는 매우 낮은 3-5%의 빈도를 보이고 있으나, 상대적 위험도는 중국인에서는 약 4배로 보고 고 있으며, 백인 및 흑인에서는 0.8-1.0 으로 나타났다. 본 연구에서 한국인은 L/L유형이 1.5의 상대적인 위험도를 보여, 중국인과 다른 인종과의 중간의 상대적 위험도를 나타내고 있다(Huang *et al.*, 1999, Millikan *et al.*, 1998).

외부 및 내부로부터 폭로된 estrogen은 phase I 대사효소(CYPs)와 phase II 대사효소(COMT)의 활성도에 의해 인체 내에서 활성도가 결정되며 이론적으로 이러한 두 대사과정에 관여하는 여러 효소들의 다형성에 의한 유형을 조합할 때

유전적 감수성 결정은 더욱 유효할 것이며, 암 예방에 있어 상대적 위험도가 높은 집단을 예상할 수 있는 중요한 자료를 제공할 수 있을 것으로 생각된다(Mooney and Perera, 1996; Perera, 1997). 표 3은 고위험 유전자 유형의 갖고 있는 개수에 따라 유방암 발생의 상대적 위험성을 조사하여, estrogen 대사 효소들이 한국인의 유방암 발암 과정에 미치는 영향을 간접적으로 조사하였으나, 고위험 유전자 유형을 2개를 갖은 집단은 약 2배의 상대적 위험도를 가졌으나, 통계학적 의의는 없었다. 본 연구의 표본이 작아, 연령별, 폐경의 유무, 지방 섭취량, BMI 지표에 따라 세분하여 estrogen 대사효소 유형과 유방암 발암과의 관계를 조사하지 못하였지만, estrogen 대사 효소의 각각의 고위험 유형에 대해, 또는 유형 조합에 의한 분석 모두에서 estrogen 대사효소와 한국인의 유방암 발암과정과는 의의 있는 연관성이 없는 것으로 생각된다.

본 연구에서는 정상 한국인의 estrogen 대사 효소의 유전자 유형의 분포를 조사하였다. 표 4에서 보는 것처럼, 정상인에서 한국인과 다른 인종간의 estrogen 대사효소의 유전자 유형의 분포를 요약하였다. 흥미 있는 사실은, estrogen 생성(CYP17) 또는 활성화(CYP1A1, CYP1B1)에 고위험 유형의 정상인 분포에서, CYP17의 A2/A 유형 분포는 중국 및 일본인에서는 각각 28%, 21%였으며, 흑인 및 백인에서는 13%, 15%였으며, 본 연구에서 한국인에서는 23%이며, 또한 CYP1A1 m2/m2 는 한국인 및 중국인에서 약 12%나 흑인이나 백인은 1-3%으로, 백인 및 흑인에서의 유방암의 높은 발생 빈도가 높은 집단에 비해 오히려 동양인에서 고위

Table 4. Ethnic Difference in Genotype Frequencies of the Estrogen Metabolizing Enzymes

Enzyme	Genotype (%)			Reference
	A ₁ /A ₁	A ₁ /A ₂	A ₂ /A ₂	
CYP17 Polymorphism				
Caucasian	22	50	28	Haiman <i>et al.</i> (1999)
African-American	39	48	13	Feigelson <i>et al.</i> (1997)
Chinese	22	50	28	Huang <i>et al.</i> (1999)
Korean	24	53	23	This study
CYP1A1 Polymorphism	m ₁ /m ₁	m ₁ /m ₂	m ₂ /m ₂	
Caucasian	84	13	3	Bailey <i>et al.</i> (1998 a)
African-American	56	39	5	Bailey <i>et al.</i> (1998 a)
Chinese	34	53	13	Huang <i>et al.</i> (1999)
Korean	49	40	11	This study
CYP1B1 Polymorphism	Val/Val	Val/Leu	Leu/Leu	
Caucasian	12	58	30	Zheng <i>et al.</i> (1999)
African-American	44	51	5	Bailey <i>et al.</i> (1998 b)
Chinese	22	63	15	Bailey <i>et al.</i> (1998 b)
Korean	78	20	2	This study
COMT polymorphism				
Caucasian	22	50	28	Millikan <i>et al.</i> (1998)
African-American	27	47	26	Millikan <i>et al.</i> (1998)
Chinese	53	44	3	Huang <i>et al.</i> (1999)
Korean	54	41	5	This study

협군의 빈도분포가 반대로 증가되어 있었다. 이런 역비례 관계는 COMT에 대한 고위험 유형(L/L)에서도 마찬가지로 관찰되는데, 백인 및 흑인에서는 28% 및 13%인 반면 한국인과 중국인에서 각각 3% 및 5%였다. 이러한 인종간에서 estrogen 대사 주요 효소들의 빈도 분포는, 즉 백인 및 흑인에서의 유방암의 높은 발생 빈도가 높은 집단에 비해 오히려 동양인에서 고위험군의 유형의 높은 빈도를 보이는 것은, estrogen 대사 효소는 다른 기준에 알려진 발암 요소들, 폐경의 유무, 지방 섭취량, BMI지표 보다 유방암의 발암과정에서 의의 있는 영향을 미치지 않는 것으로 생각된다.

감사의 글

본 연구는 2000년도 한양대학교 교내연구비 지원에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

- Bailey LB Roodi N, Verrier CS, Dupont WD, Parl FF (1998 a): Breast cancer and CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 polymorphism: Evidence of a lack of association in Caucasian and African-American. *Cancer Res* **58**, 65-70.
- Bailey LB Roodi N, Dupont WD, Parl FF (1998b): Association of Cytochrome P450 1B1(CYP1B1) polymorphism with steroid receptor status in breast cancer. *Cancer Res* **58**, 5038-5041.
- Bertocci B, Miggiano V, Da prada M, Lahm HW, Malherbe P (1991): human catechol-O-methyltransferase: cloning and expression of the membrane-associated form. *Proc natl Acad Sci USA*: **88**, 1416-1420.
- Dunning AM, Healey CS, Pharoach PD, Teare MD, Ponder BA, Easton DF (1998): A systematic review of genetic polymorphism and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev* **7**, 843-854.
- Feigelson HS, Coetzee GA, Lolonel LN, Ross RK, Henderson BE (1997): A polymorphism in the CYP17 gene increase the risk of breast cancer. *Cancer Res* **57**, 1063-1065.
- Feigelson HS, Shames LS, Pike MC, Coetzee GA, Stanczyk FZ, Henderson BE (1998): Cytochrome P450c17 alpha gene (CYP 17) polymorphism is associated with serum estrogen and progesterone concentration. *Cancer res* **58**, 585-587.
- Gonzalez FJ (1989): The molecular biology of the cytochrome P450s, *Pharmacol Rev* **40**, 243-288.
- Haiman CA, Hankinson SE Spiegelman D (1999): The relationship between a polymorphism in CYP17 with plasma hormone levels and breast cancer. *Cancer Res* **59**, 1015-1020.
- Hayes CL, Spink DC, Spink BC, Cao JQ, Walker NJ, Sutter TR (1996) : 17 β -estradiol hydroxylation catalyzed by human cytochrome P4501B1. *Proc Natl Acad Sci USA* **93**, 9776-9781.
- Huang CS, Chern HD, Chang KJ, Cheng CW, Hsu SM, Shen CY (1999): Breast cancer risk associated with genotype polymorphism of the estrogen-metabolizing genes CYP17, CYP1A1, and COMT: a multigenic study on cancer susceptibility. *Cancer Res* **59**, 4870-4875.
- Hulka BS (1991): Epidemiological studies using biological markers: Issues for epidemiologists. *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev* **1**, 13-19. .
- Idle JR (1991): Is environmental carcinogenesis is modulated by host polymorphism? *Mutation Res* **247**, 259-266.
- Lachman H Papolo D, Saito T, Yu YM, Szumlanski C, Weishilboum R (1996): Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychotic disorders. *Pharmacogenetic* **6**, 243-250.
- Millikan RC, Pittman GS, Tse CJ, Duell E, Newman B, Savitz D, Moorman P, Boissy RJ, Bell DA (1998) : Catechol-O-methyltransferase and breast cancer risk. *Carcinogenesis* **11**, 1943-1947.
- Nebert DW and Gielen JE (1972): Genetic regulation of aryl hydrocarbon hydroxylase induction in the mouse. *Fed Proc* **31**, 1315-1325.
- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J (1985): Estimates of the world wide incidence of eighteen major cancer in 1985. *Int J Cancer* **54**, 594-606.
- Perera FP (1987): Molecular cancer epidemiology: A new tool in cancer prevention. *J Natl Cancer Inst* **78**, 887-898.
- Perera FP (1997): Environment and Cancer: Who are susceptible? *Science* **278**, 1068-1073.
- Perera FP, Mooney LA (1993): The role of molecular epidemiology in cancer prevention. In DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA(eds): "Cancer Prevention." Philadelphia: J.B. Lippincott, 1-15.
- Raunio H, Husgafvel-Pursiainen K, Snttila S, Hietanen E, Hirvonen A and Pelkonen O (1995): Diagnosis of polymorphisms in carcinogen-activating and inactivating enzymes and cancer susceptibility--a review. *Gene* **159**, 113-121.
- Schulte PA, Perera FP (1993): Molecular epidemiology: Principles and Practices. New York: Academic Press.
- Shimada T, Hayes CL, Yamazaki H, Amin S, Hecht SS, Guengrich FP, Sutter TR (1996): Activation of chemically diverse procarcinogens by human cytochrome P-450 1B1. *Cancer Res* **56**, 2979-2984.
- Zheng W, Xie DW, Jin F, Cheng JR, Dai Q, Wen, WQ, Shu X0, Gao YT (2000): genetic polymorphism of cytochrome P450-1B1 and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev* **9**, 147-159.
- Zhu B, Liehr J (1993): Inhibition of the catechol-O-methyltransferase-catalyzed methylation of 2-and 2-hydroxyestradiol by catecholamines: implications for the mechanism of estrogen-induced carcinogenesis. *Arch Biochem Biophys* **304**, 248-256.
- Zuber MX, Simpson ER, Waterman MR (1986): Expression of bovine 17 alpha-hydroxylase cytochrome P-450 cDNA in non-steroidogenic (COS-1) cells. *Science* **234**, 1258-1261.