

번호 10-6

제 목	국문	환경성 발암물질과 대사 효소의 유전자 다형성이 한국인 위암조직의 p53 및 Ki-ras 유전자 돌연변이에 미치는 영향			
	영문	Effects of Environmental Carcinogens and Genetic Polymorphisms of Metabolic Enzymes on Mutation of p53 and Ki-ras Genes in Korean Stomach Cancer Tissue			
저 자 및 소 속	국문	남홍매, 김현 충북대학교 의과대학 예방의학교실			
	영문	Hong-Mei Nan, Heon Kim Dept. of Preventive Medicine, College of Medicine, Chungbuk National University			
분 야	보건관리 ( )	발 표 자	일반회원 (○)	발표 형식	구 연 (○)
	역 학 ( )		전 공 의 ( )		포스터 ( )
환경 (○)					
진행 상황	연구완료(○), 연구중( ) → 완료 예정 시기 :    년    월				
<p>1. 연구 목적</p> <p>본 연구의 목적은 음식 등의 환경적 요인과, 대사 효소 다형성이라는 유전적 요인이 위암 조직의 p53과 Ki-ras 유전자의 돌연변이에 미치는 영향을 규명하는 것이다. 구체적인 목표는 1) 식이요인, 흡연, 기타 생활 습관 등의 환경적 발암요인 폭로 여부와, CYP1A1, CYP2E1, GSTM1, GSTT1, 그리고 NAT의 유전적 다형성 유형에 따른 위암 발생 위험도를 조사하고, 2) 한국인의 위암 조직에서 발견되는 p53 암억제 유전자와 Ki-ras 암유전자의 돌연변이 여부와 그 유형을 밝히며, 3) 각종 환경적 발암 요인 폭로와, 대사효소 유전자 다형성, 그리고 두 요인의 상호작용이 위암 조직의 p53 암억제 유전자와 Ki-ras 암유전자의 돌연변이에 미치는 영향을 평가하는 것이다.</p> <p>2. 연구 방법</p> <p>본 연구는 102명의 위암 환자와 이들과 연령과 성을 짝지은 대조군 198명을 대상으로 하였다. 식이 섭취 등의 환경적 요인에 대한 폭로 정도는 직접면접을 통하여 조사하였다. CYP1A1, CYP2E1, NAT2의 다형성은 PCR-RFLP 방법으로, 그리고 GSTT1과 GSTM1의 유전자 다형성은 allele-specific PCR 방법으로 확인하였다. RT-PCR로 mRNA를 증폭하고 직접 염기서열을 분석하는 방법으로 p53와 Ki-ras의 돌연변이를 검출하였다. 환자군과 대조군 간에 식이 섭취를 포함한 환경적 요인 폭로 여부와 유전자 다형성 유형, 그리고 돌연변이 발생빈도 등을 비교하였다. 또, 환경적 요인 폭로에 따른 p53과 Ki-ras의 돌연변이의 차이여부도 조사하였다.</p>					

### 3. 연구 결과

흡연 습관, 위염/장염과 당뇨병, 그리고 악성종양의 과거력 등이 위암 발생과 유의한 관련성이 있었다. 식이 항목으로는 찐감자/조린감자와 튀김감자, 그리고 오징어, 낙지, 마늘, 파, 양파, 김 등이 위암에 대한 보호효과가 있었던 반면, 된장찌개, 콩, 두유, 떠먹는 요구르트 등은 위암의 위험 요인으로 나타났다. NAT2 rapid acetylator의 위암 발생 위험도가 유의하게 높았다. 위암 조직의 11.5%에서 Ki-ras 돌연변이가, 그리고 24.5%에서 p53 돌연변이가 관찰되었는데, 이들 돌연변이와 유의한 관련성이 있는 식이 항목이나 생활습관은 없었다. 생활습관과 유전자 다형성을 포함하는 다변량분석에서는 흡연만이 유일한 위험인자로 판명되었다.

### 2. 고찰

본 연구에서 GSTT1과 GSTM1, 그리고 CYP1A1, CYP2E1 유전자 다형성의 분포가 환자군과 대조군 사이에 유의한 차이를 보이는 것은 없었다. 단지 GSTM1 유전자 다형성이 경제상의 의미성을 보였을 뿐이다. 일본인 위암 환자에 대한 환자-대조군 연구에서 adenocarcinoma 환자의 56.8%에서 GSTM1이 결손되어 있었는데, 이는 본 연구의 57.8%와 매우 유사한 수치이다. 그러나, GSTM1 결손이 대조군에 비하여 환자군이 유의하게 높은 것으로 나타났다. GSTT1 결손은 환자와 대조군 사이에 유의한 차이가 없어서 본 연구의 결과와 일치하다. 또한 Kato 등이 일본인을 대상으로 한 연구에서 CYP2E1과 GSTM1의 유전자 다형성은 위암발생과 유의한 관련성이 없었다. NAT2는 acetylation 속도를 2단계로 분류하였을 때에는 rapid acetylator의 위험도가 유의하게 높은 것으로 나타났으나, slow와 intermediate, 그리고 rapid의 3단계로 나누어 분석한 경향 분석에서는 유의하지 않았다. NAT2 유전자 다형성과 위암 발생 사이의 관련성에 대해서는 본 연구에서 최초로 그 유의성이 보고된 것으로, 외국에서도 연구된 사례가 없으므로 앞으로 이 부분에 대한 연구가 더 이루어져야 할 것이다. Ki-ras는 11.5%의 변이 양성률을 보였다. 일본인의 c-Ki-ras codon 12의 변이여부를 조사한 연구에 의하면 돌연변이율은 10.5%였다. 이태리 위암환자에 대하여 조사한 연구에서는 Ki-ras의 점 돌연변이가 20.6%로 나타났으며, 이는 본 연구의 결과보다 높은 편이다. 각종 식이요인 중에서 암 조직내 Ki-ras 돌연변이와 유의한 상관관계를 보였던 것은 없었으며 흡연과 음주 습관도 Ki-ras 돌연변이 여부와 관련성이 없었다. p53 유전자 돌연변이는 24.7%에서 관찰되었는데, 이는 Palli등이 이태리인을 대상으로 한 분자역학적 연구에서 31.4%의 p53 돌연변이가 발견된 것보다 유사하다. 그러나, Hongyo 등은 이태리 위암환자의 65%에서 p53 유전자 돌연변이가 발견되었고, 이중 대부분이 G:C to A:T 변이라고 보고하였는데, 이 수치는 본 연구의 결과에 비하여 매우 높은 것이다. 또, 화란의 위암환자에서 발생한 p53 유전자 점 돌연변이의 91%가 G:C to A:T 변이를 나타냈다. 이러한 결과는 유럽의 위암이 우리나라의 위암과 생물학적으로 차이가 있을 수 있음을 시사하는 것이다. 이와는 반대로, 일본인과 영국인의 위암 조직을 비교한 결과 p53는 stage의 변화와 특별한 관련이 없었으며, 두 나라 사이에도 차이가 없는 것으로 나타났다. 이는 두 민족에서 발생한 위암의 생물학적 특성이 특별히 다르지 않다는 것을 의미한다. 각종 식이요인과 흡연, 그리고 음주 중에서 위암 조직내 p53 돌연변이와 유의한 상관관계가 있었던 것은 없었다. Palli 등은 p53 돌연변이는 음식 등에 함유된 alkylating agent에 의한 것이라고 주장하고 있으며, Poremba 등도 p53이 음식 내에 함유된 발암물질에 의하여 돌연변이가 일어나는 가장 중요한 목표가 된다고 주장하였다. 그러나, 본 연구에서 p53 돌연변이와 연관된 음식 항목을 찾아낼 수 없었다. 이 부분에 대해서는 앞으로 좀 더 많은 연구가 필요하다고 생각된다.

본 연구는 생활습관과 개체의 감수성, 그리고 p53과 Ki-ras 유전자 돌연변이라는 여러 가지 요소를 동시에 고려한 종합적인 연구로서 새로운 유형의 분자역학적 연구이며, 앞으로의 위암 연구에 새로운 방향을 제시하였다고 평가할 수 있다.