

번호 II-8

제 목	국문	Cytochrome P4502E1 및 N-acetyltransferase 1의 유전적 다형성과 흡연의 상호작용이 폐암발생에 미치는 영향			
	영문	Interactive effects between genetic polymorphisms of CYP2E1 & NAT1 and smoking on the development of lung cancer in Korean			
저 자 및 소 속	국문	이경무 ¹ , 이승준 ² , 박수경 ³ , 최인미 ⁴ , 이영주 ⁴ , 김수웅 ⁵ , 최황 ⁵ , 최승호 ⁶ , 김영환 ⁶ , 강대회 ¹ , 조수현 ¹ 서울의대 ¹ 예방의학교실, ⁵ 비뇨기과학교실, ⁶ 내과학교실; ² 한림의대 예방의학교실; ³ 동국의대 예방의학교실; ⁴ 서울대학교 의학연구원 환경의학연구소			
	영문	KM Lee ¹ , SJ Lee ² , SK Park ³ , IM Choi ⁴ , YJ Lee ⁴ , SU Kim ⁵ , H Choi ⁵ , SH Choi ⁶ , YW Kim ⁶ , DH Kang ¹ , SH Cho ¹ ¹ Dept. Preventive Medicine, ⁵ Urology, ⁶ Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine; ² Dept. of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine; ³ Dept. of Preventive Medicine, Dugguk University College of Medicine; ⁴ Institute of Environmental Medicine, SNUMRC			

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

1. 연구 목적
 폐암은 전세계적으로 가장 많이 발생하는 암이며, 국내의 1998년 사망원인 통계에서는 남녀 모두 위암에 이어 두 번째로 높은 암사망률을 보였다. 폐암의 가장 중요한 위험요인은 흡연으로, 흡연시 폭로되는 발암물질의 활성화(activation) 및 해독(deactivation)과정에 관여하는 여러 효소 중 cytochrome P450(CYP) 및 N-acetyltransferase(NAT)의 유전적 다형성과 폐암발생의 연관성에 대해 그 동안 많은 연구가 이루어졌으나, 일치된 결과를 보이지 않고 있어 더 많은 연구가 필요한 실정이다. 국내의 경우에도 우리 연구진이 NAT1 *10 allele과 폐암의 연관성을 보고하였고, Nam등(1999)은 흡연자에게서 환자군과 대조군의 CYP2E1 유전자의 RsaI 다형성 분포에 유의한 차이가 있다고 보고한 바 있다. 그러나, 아직까지 폐암발생에 있어서 한국인을 대상으로 흡연과 유전형의 상호작용 및 유전형의 상호작용에 대한 연구는 보고되지 않았다. 이에 본 연구는 NAT1, CYP2E1의 유전적 다형성 및 NAT1과 CYP2E1 유전형의 조합에 대해 폐암발생의 연관성을 파악하고 흡연과의 상호작용(interaction)이 폐암발생에 미치는 영향에 대하여 살펴보고자 시도되었다.

2. 연구 방법
 환자군은 1998년 2월부터 1999년 7월까지 서울대학교병원 내과에서 병리학적으로 확진된 40세 이상의 남성 폐암환자로서, 악성종양으로 진단받은 과거력이 있는 경우는 제외하였다. 대조군은 서울대학교병원 비뇨기과에 입원한 40세 이상의 남성 비뇨기계 환자로서 역시 악성종양으로 진단받은 과거력이 있는 경우와, 암으로 진단되거나 전신질환이 있는 경우는 제외하였다. 이와 같은 기준에 따라 환자군 157명, 대조군 147명이 선정되었다. 환자들에 대한 연령, 흡연력은 면접 또는 의무기록지를 통해 얻었으며, 혈액은 환자의 구두 동의를 얻어 EDTA tube에 5cc를 채취하였다. 채취한 혈액으로부터 DNA를 추출한 뒤 -20℃에 보관하였으며, CYP2E1 및 NAT1의 유전형을 PCR-RFLP(polymerase chine reaction-restriction fragment length polymorphism)법

으로 확인하였다. 폐암의 위험도는 연령에 대해 보정한 로지스틱 회귀분석을 수행하고 교차비 및 95% 신뢰구간으로 제시하였으며, *CYP2E1 c2* 및 *NAT1 *10 allele*의 유전자형과 흡연의 상호작용은 로짓선형회귀모델을 이용한 우도비 검증법(likelihood ratio test)으로 검정하였다.

3. 연구 결과

*CYP2E1*의 유전형은 환자군에서 *c1/c1*형이 59명(37.3%), *c1/c2*형이 93명(58.9%), *c2/c2*형이 6명(3.8%)이었으며, 대조군에서 각각 61명(42.1%), 76명(52.4%), 8명(5.5%)의 분포를 보였다. *NAT1*의 유전형은 환자군에서 **4/*4*형이 19명(16.5%), **4/*10*형이 63명(54.8%), **10/*10*형이 33명(28.7%), 대조군에서 각각 36명(22.1%), 90명(55.2%), 37명(22.7%)의 분포를 보였으며, 환자군과 대조군 모두 *NAT1 *11 allele*은 존재하지 않았다.

*CYP2E1*의 경우 *c1/c2* 또는 *c2/c2*형일 경우 *c1/c1*형을 가진 경우에 비하여 폐암발생의 위험도가 유의하게 증가하지는 않았으나, 흡연력과 유의한 상호작용이 관찰되었으며($p=0.001$), 고흡연군으로서 *c1/c2* 또는 *c2/c2*형을 가진 경우 저흡연군으로서 *c1/c1*형을 가진 경우에 비해 폐암발생의 위험도가 $OR=2.5(95\% CI: 1.0-6.1)$ 로 유의하였다. *NAT1*의 경우에도 **4/*10* 또는 **10/*10*형을 가질 때, **4/*4*형을 가진 경우에 비하여 유의하게 위험도가 증가하지는 않았으나, 흡연력과 유의한 상호작용을 보였으며($p=0.01$), 고흡연군으로서 **4/*10* 또는 **10/*10*형을 가질 경우 저흡연군으로서 **4/*4*형을 가진 경우에 비해 위험도가 $OR=4.0(95\% CI: 1.4-11.1)$ 로 유의하였다. 한편, *CYP2E1*과 *NAT1* 사이의 유전자간 상호작용은 유의하지 않은 것으로 나타났으나($p=0.23$), *c2 allele*과 **10 allele*을 동시에 가질 경우에 그 외의 조합의 경우와 비교한 위험도는 $OR=1.6(95\% CI: 1.0-2.6)$ 으로서 경계역 유의성($p=0.06$)을 가지는 것으로 나타나 *CYP2E1*과 *NAT1* 사이의 유전자간 상호작용이 폐암발생의 위험을 증가시킬 가능성이 있음을 보여주고 있다. 또한, *CYP2E1*과 *NAT1*의 유전자형 조합을 *c2* 및 **10 allele*을 동시에 가질 경우와 그 외 조합인 경우의 두 가지로 구분하고 흡연력과 상호작용을 분석한 결과 *CYP2E1*과 *NAT1*의 유전자 조합 역시 흡연력과 유의한 상호작용을 보였으며($p=0.018$), 고흡연군으로서 *c2* 및 **10 allele*을 동시에 가질 경우 저흡연군으로서 그 외의 조합을 가질 경우에 비해 폐암발생의 위험도가 $OR=3.5(95\% CI: 1.4-9.0)$ 로서 유의하였다.

4. 고찰

*CYP2E1 c2 allele*의 빈도는 대조군에서 31.7%로 나타나 핀란드인에서 거의 발견할 수 없었다는 보고와 일본인에서 19%였다는 보고에 비하여 인종간의 차이를 보이고 있다. *NAT1 *10 allele*의 빈도는 대조군에서 50.3%로 나타났는데, 일본인에서 보고된 53%와 비슷한 결과이지만 백인에서 보고된 24.5%에 비해서는 높은 결과로 역시 인종간에 큰 차이를 보이고 있다.

35 pack·years 이상의 고흡연군에서 *CYP2E1 c2* 및 *NAT1 *10 allele*이 폐암의 위험요인으로 작용한다는 것은 유전자와 환경인자의 상호작용을 의미하는 것으로, 이 결과를 통해 환경적 또는 직업적인 노출이 클 경우 *CYP2E1* 및 *NAT1*의 유전적 다형성이 폐암발생에 있어서 중요한 요인이 될 수 있음을 유추할 수 있다. 또한, 통계적으로 유의하지는 않았으나, 본 연구결과가 폐암발생에서 *CYP2E1*과 *NAT1*의 유전자간 상호작용이 존재할 가능성을 제시하였는데, 이는 *c2 allele*과 **10 allele*을 동시에 가질 경우에 폐암발생 위험이 증가함을 시사하는 것이다. 뿐만 아니라, *CYP2E1*과 *NAT1* 유전형의 조합에 대해서도 흡연과의 유의한 상호작용을 확인할 수 있어, 유전자간 상호작용 역시 고흡연군에서 뚜렷한 영향을 미치고 있음을 알 수 있었다.

본 연구는 1) 병원내 대조군의 선정, 2) *NAT1* 유전자형 분석에서 현재까지 밝혀진 많은 유전형을 다 밝히지 못하여 분류 오류가 발생하였을 수 있다는 점, 3) 표현형을 직접 측정하지 않았다는 점 등의 한계점을 가지고 있으나, 이러한 제한점들이 본 연구에서 결과의 방향을 바꿀 수 있다고 보기는 어렵다고 판단된다. 반면, 비교적 적은 표본수를 대상으로 유전자-환경, 유전자-유전자, 유전자-유전자-환경간의 상호작용이 폐암의 위험성을 증가시킬 수 있음을 보여주는 의미있는 결과를 얻을 수 있었다고 사료된다.