

제목	국문	환경성 발암물질 및 유전자 다형성이 위암의 hMLH1 유전자 promoter 의 과메틸화와 반복서열 불안정성, 그리고 p53 및 Ki-ras 돌연변이에 미치는 영향에 대한 분자역학적 연구			
	영문	Effects of environmental carcinogens and genetic polymorphisms on the hypermethylation of hMLH1 gene promoter, microsatellite instability and mutations of the p53 and Ki-ras genes in gastric cancer			
저자 및 소속	국문	남홍매 <sup>1</sup> , 박주승 <sup>2</sup> , 윤효영 <sup>3</sup> , 송영진 <sup>3</sup> , 현대선 <sup>4</sup> , 강종원 <sup>1</sup> , 김현 <sup>1</sup> 충북대학교 의과대학 예방의학교실 <sup>1</sup> , 을지의과대학 외과학교실 <sup>2</sup> , 충북대학교 의과대학 외과학교실 <sup>3</sup> , 충북대학교 생활과학대학 식품영양학과 <sup>4</sup>			
	영문	Hong-Mei Nan <sup>1</sup> , Joo-Seung Park <sup>2</sup> , Hyo-Yung Yun <sup>3</sup> , Young-Jin Song <sup>3</sup> , Taisun Hyun <sup>4</sup> , Jong-Won Kang <sup>1</sup> , Heon Kim <sup>1</sup> <i>Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Chungbuk National University<sup>1</sup>, Department of Surgery, Eulji College of Medicine, Korea<sup>2</sup>, Department of Surgery, College of Medicine, Chungbuk National University<sup>3</sup>, Department of Food and Nutrition, College of Home Economics, Chungbuk National University<sup>4</sup></i>			
분야	역학 [유전역학]	발표자	남홍매 [일반회원]	발표형식	구연
진행상황	연구중 → 완료예정시기 : 2001년 10월 20일				
<p>1. 목적</p> <p>위암은 한국인에서 가장 많이 발생하는 암으로서, 식이 습관 등의 환경적 요인과 유전자 다형성 등의 유전적 요인이 원인으로 고려될 수 있다. 최근에는 부정합 교정 유전자인 hMLH1 promoter 의 과메틸화가 위암의 30%이상에서 존재하는 것으로 보고된 바가 있다. 이렇게 hMLH1 유전자 promoter 에 과메틸화가 있는 위암에서는 hMLH1 의 mRNA 나 단백질의 발현이 현저히 감소되므로 부정합 교정 기능이 상실되고, 그 결과 p53 과 Ki-ras 를 포함한 각종 유전자의 돌연변이가 발생할 가능성이 높다. 본 연구의 목적은 한국인에서 환경적 발암 요인과 숙주 요인, 그리고 두 요인의 상호작용이 hMLH1 유전자 promoter 의 과메틸화 및 반복서열 불안정성 여부에 미치는 영향을 파악하고, 이러한 유전적 불안정성이 위암 발생과 위암 조직의 p53 과 Ki-ras 유전자 돌연변이에 미치는 영향을 규명하는 것이다.</p> <p>2. 방법</p> <p>병리조직학적으로 위암으로 진단 받은 환자 96 명과 이들과 성과 연령을 짝지은 대조군 192 명을 모집하고, 이들에 대하여 식이습관과 음주, 그리고 흡연 등의 위암 위험요인 폭로에 대한 직접 면접조사를 실시하였다. 모든 대상자에 대하여 GSTT1 과 GSTM1, 그리고 ALDH2, CYP1A1, CYP2E1, NAT2, L-myc 의 유전자 다형성을 조사하였다. 위암환자 조직에서 추출한 DNA 를 이용하여 methylation-specific PCR 방법으로 hMLH1 유전자 promoter 의 과메틸화 여부를 확인하였고, RT-PCR 로 p53 과 Ki-ras 의 염기서열을 분석하여 돌연변이를 검출하였다. 반복서열 불안정성 여부는, 환자조직에서 추출한 DNA 와 혈액에서 추출한 DNA 를 이용하여 PCR 방법으로 확인하였다.</p> <p>3. 결과</p> <p>음주습관, 위염/장염과 담석증/담낭염 등이 위암 발생과 유의한 관련성이 있었다. 식이 항목으로는 곡물류와 감자류가 위암에 대해 보호효과가 있는 것으로 나타났으며, 영양소에서는 칼슘, 나트륨, 나이아신, 조섬유 등의 섭취량이 많을수록 위암발생률이</p>					

높은 것으로 나타났다. L-myc 과 ALDH2, 그리고 CYP1A1, CYP2E1, GSTM1, GSTT1, NAT2 등의 유전자 다형성 분포는 환자군과 대조군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다. 위암환자의 38.5%에서 hMLH1 유전자 promoter 의 과메틸화가 나타났고, 42.7%에서 반복서열 불안정성을 보여주었으며, hMLH1 유전자 promoter 의 과메틸화와 반복서열 불안정성 사이에는 유의한 관련성이 없었다. 흡연과 음주, 그리고 영양소와 식이 항목 중에서 hMLH1 유전자 promoter 의 과메틸화 여부와 유의한 관련성이 있는 변수는 없었다. 위암환자에서 hMLH1 유전자 promoter 의 과메틸화와 반복서열 불안정성 여부에 따른 유전자 다형성 분포를 조사한 결과, ALDH2 유전자 다형성과 hMLH1 유전자 promoter 과메틸화 사이에 유의한 관련성이 있는 것으로 나타났다. p53 돌연변이와 유의한 관련성이 있는 식이항목이나 영양소는 없는 것으로 나타났다. 한편, 식이 항목에서 과일류와 두류를 많이 섭취할수록 Ki-ras 돌연변이가 유의하게 감소하는 반면, 된장류를 많이 섭취할수록 Ki-ras 돌연변이가 증가하는 것으로 나타났다. 또한, p53 돌연변이와 hMLH1 promoter 과메틸화 사이에 경계적 유의성이 있는 것으로 나타났으나, 반복서열 불안정성은 p53 이나 Ki-ras 유전자 돌연변이 분포양상과 유의한 관련성이 없었다.

#### 4. 고찰

이러한 결과는 곡물류와 감자류가 위암에 보호효과가 있음을 시사하는 것이다. 또한, ALDH2 NN 유전자형을 갖고 있는 대상자가 ND 혹은 DD 유전자형을 갖고 있는 대상자에 비하여 hMLH1 유전자 promoter 과메틸화가 유의하게 많은 것으로 나타났는데, 이는 ALDH2 NN 유전자형을 갖고 있는 사람이 다른 유전자형에 비하여 음주량이 많으므로, ALDH2 유전자형과 음주습관이 hMLH1 유전자 promoter 의 과메틸화에 영향을 미칠 수 있음을 시사하는 것이다. hMLH1 유전자 promoter 과메틸화가 있는 환자에서는 과메틸화가 없는 환자에 비하여 p53 돌연변이가 더 적은 것으로 나타났는데, 이는 위암의 발생과정에 있어서 두 가지 서로 다른 molecular pathway, 즉 tumor suppressor pathway 와 mismatch repair pathway 가 선택적으로 관여할 수 있음을 시사하는 것이며, 따라서 mismatch repair pathway 와 직접적으로 관련된 다른 위암 발생기전이 존재할 것으로 사료된다.

※ 본 연구는 보건복지부 보건의료기술연구개발사업(2000.5-2002.4)지원으로 수행되었음.