

GSTM1과 GSTT1, 그리고 CYP1A1, CYP2E1 다형성이 폐암발생에 미치는 영향에 대한 환자-대조군연구

남홍매, 김 헌, 강종원, 배장환¹⁾, 최강현¹⁾, 이기형¹⁾, 김승택¹⁾, 원중희²⁾, 김용민²⁾

충북대학교 의과대학 예방의학교실, 내과학교실¹⁾ 및 정형외과학교실²⁾

A Case-Control Study on Effects of Genetic Polymorphisms of GSTM1, GSTT1, CYP1A1 and CYP2E1 on Risk of Lung Cancer

Hong-Mei Nan, Heon Kim, Jong-Won Kang, Jang Whan Bae¹⁾, Kang Hyeon Choe¹⁾, Ki Hyeong Lee¹⁾, Seung Taik Kim¹⁾, Choong Hee Won²⁾, Yong Min Kim²⁾

Department of Preventive Medicine, Department of Internal Medicine¹⁾ and Department of Orthopaedic Surgery²⁾, College of Medicine, Chungbuk National University

Objectives: This study was performed to investigate effects of genetic polymorphisms of glutathione S-transferase M1 (GSTM1), glutathione S-transferase M1 (GSTT1), cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) and cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) on lung cancer development.

Methods: Ninety-eight lung cancer patients and 98 age-sex matched non-cancer patients hospitalized in Chungbuk National University Hospital from March 1997 to August 1998, were the subjects of this case-control study. Direct interview was done and genotypes of GSTM1, GSTT1, CYP1A1 and CYP2E1 were investigated using multiplex PCR or PCR-RFLP methods with DNA extracted from venous blood. Effects of the polymorphisms of GSTM1, GSTT1, CYP1A1 and CYP2E1, lifestyle factors including smoking, and their interactions on lung cancer were statistically analyzed.

Results: GSTM1 was deleted in 67.01% of the cases and 58.16% of the controls, and the odds ratio(95% CI) was 1.46(0.82-2.62). GSTT1 deletion was 58.76% for the lung cancer patients and 50.00% for the controls(OR:1.43(0.81-2.51)). The frequencies of Ile/Ile, Ile/Val and Val/Val of the CYP1A1 polymor-

phisms were 59.18%, 35.71%, and 5.10% for the cases, and 52.04%, 45.92%, 2.04% for the controls, respectively. Risk of lung cancer was not associated with polymorphism of CYP1A1 ($\chi^2_{trend}=0.253$, p-value>0.05). The respective frequency of c1/c1, c1/c2, c2/c2 genotypes for CYP2E1 were 50.00%, 42.86%, 7.14% for the lung cancer patients, and 66.33%, 30.61%, 3.06% for the controls ($\chi^2_{trend}=5.783$, p<0.05). c2 allele was a significant risk factor for lung cancer. We also observed a significant association of cigarette smoking history with lung cancer risk. The odds ratio(95% CI) of cigarette smoking was 3.03(1.58-5.81). In multiple logistic analysis including genotypes of GSTM1, GSTT1, CYP1A1 and CYP2E1, and smoking habit, only smoking habit came out to be a significant risk factor for lung cancer.

Conclusion: Genetic polymorphisms of GSTM1, GSTT1, CYP1A1 and CYP2E1 are not so strongly associated with lung cancer as lifestyle factors including cigarette smoking.

Korean J Prev Med 1999;32(2):123-129

Key Words: Lung cancer, GSTM1, GSTT1, CYP1A1, CYP2E1, Polymorphism

서론

폐암은 위암, 간암 등과 더불어 한국인에서 흔히 발생하는 암종의 하나로서, 한국인 남성 10명중 약 1명, 여성 30명중 약 1명이 폐암에 걸린다(Kim 등, 1995). 이러한 질병의 발생요인에는 감염증과 같은 단일 요인만이 작용하는 것이 아니라 여러 가지 환경적 요인과 다양한 유전적 요인이 함께 영향을 주고 있다. 그러나

현재 그 발생원인에 대한 연구는 주로 환경적 요인에 대한 연구에 중점을 두고 있고 개체간의 유전적 요인의 차이에 대한 연구는 아직 많이 이루어져 있지 않다. 다환성 방향족 탄화수소(polycyclic aromatic hydrocarbon, 이하PAH)는 담배연기에 많이 존재하는데 이는 흡연자의 암 발생 위험도를 증가시키는 주요한 요인이다. 이 물질은 cytochrome P450 enzyme(CYP)과 같은 phase I enzyme에

의하여 산화되어 반응성이 강한 중간대사산물로 변하여, DNA 등의 거대분자와 결합할 수 있다. 한편 이 중간대사산물은 glutathione S-transferase(GST) 등을 포함한 phase II enzyme에 의하여 해독된다(Nebert 등, 1991).

GST는 환원된 glutathione(이하 GSH)을 다양한 전자친화성 물질과 결합시켜서, 독성물질의 독성을 저하시키는데(Groppi 등, 1991), 이중 mu 형(이하 GSTM1)의 발현은 사람마다 차이가 있으며, 동서양을 막론하고 약 50% 정도에

서 전혀 검출되지 않는다(Harada 등, 1987; Board, 1991; 出口, 1992). 또한 폐암 환자의 혈액 중 백혈구의 GSTM1 활성은 그 대조군에 비하여 유의하게 낮다(Seidegard 등, 1988; Seidegard 등, 1990). 따라서 GSTM1이 결손되어 있는 경우에는 폐암 등이 잘 생길 것으로 추정된다.

한국인의 GSTT1 유전자 결손률은 백인이나 흑인에 비하여 대단히 높다(Nelson 등, 1995). 이 유전자가 결손된 경우에는 골수이형 증후군(myelodysplastic syndrome)의 위험도가 상승한다고 보고된 바 있다(Chen 등, 1996). GSTT1이 기능적으로 GSTM1과 밀접한 관련성이 있으므로, GSTT1 유전자 결손도 폐암의 위험인자일 가능성이 있다.

CYP1A1은 PAH가 산화되어 phenolic product와 epoxide 등을 생성하는 반응을 촉진시키는 역할을 한다. 사람에게 있어서 PAH 폭로는 피부암이나 폐암의 발생과 연관성이 있으며(IARC 등, 1987), 일본인을 대상으로 한 환자-대조군 연구에 의하면 폐암환자는 C 유전자형이 대조군에 비하여 유의하게 높은 것으로 나타났다(Nakachi 등, 1991). 그러나 Kelsey 등(1994)은 미국흑인에 대한 연구 결과에서, CYP1A1 유전자 다형성 분포가 폐암의 발생에 유의한 영향을 미치지 않는다고 하였다. 따라서 한국인의 CYP1A1 유전자 다형성과 폐암의 연관성에 대해서도 더 연구해볼 필요가 있다.

Cytochrome P450 2E1(이하 CYP2E1)은 소수성적인 여러가지 물질을 대사시키는 기능을 한다(Terelius 등, 1993; Ronis 등, 1994). Guengerich 등(1991)은 CYP2E1의 발현정도가 ethanol, benzene, 그리고 담배연기에 의하여 증가된다는 사실로부터 CYP2E1 유전자 다형성 분포가 암의 발생에 있어서 중요한 역할을 한다고 기술하였다. 또한 CYP2E1은 여러 가지 N-nitrosamine을 활성화시키는 기능도 갖고 있다(Guengerich 등, 1991; Koop 등, 1992; Yamazaki 등, 1992). 폐암과 CYP2E1의 대립유전자 c2형의 관련성에 대한 연구 결과가 연구자

와 민족에 따라 차이가 있으므로(Hirvonen 등, 1992; Kato 등, 1992; Persson 등, 1993), CYP2E1 다형성이 폐암 발생에 미치는 영향에 대해서도 좀 더 많은 연구가 필요하다.

이 네 효소 중 어느 하나만으로 폐암의 발생원인을 모두 설명하기는 어려우며, 같은 물질의 대사과정에도 여러 가지 효소가 복합적으로 작용하므로 이들 효소의 상호작용을 꼭 고려해야만 한다. 따라서 본 연구는 흡연, 음주 등 지금까지 알려진 폐암의 원인과 더불어, GSTM1과 GSTT1, 그리고 CYP1A1, CYP2E1 등의 유전자 다형성이 폐암 발생에 미치는 영향을 규명하고 폐암 발생에서 환경적 요인과 유전적 요인의 상호 관련성을 평가하기 위하여 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 환자-대조군 연구로서 환자군은 1997년 3월부터 1998년 8월까지 충북대학교 병원에서 병리조직학적으로 폐암이 확인된 환자 98명이며, 대조군은 환자군과 성과 연령을 짝지은, 충북대학교 병원의 정형외과에 입원한 암이 없었던 외상환자 98명이다.

2. 설문조사

모든 대상자들에 대하여 면접조사요원이 직접 설문조사를 시행하였다. 설문조사에는 인적사항 및 인구학적 요인, 흡연력, 질병과거력 그리고 기타 관련 요인이 포함되었다.

3. GSTM1과 GSTT1 그리고 CYP1A1, CYP2E1 유전자 다형성 분석

본 연구에서는 환자군과 대조군의 혈액을 채취하고 Promega사의 DNA 추출 kit를 이용하여 제작회사의 방법에 따라 DNA를 추출한 후 이것을 중합효소 연쇄 반응(polymerase chain reaction, 이하 PCR)의 주형으로 사용하였다.

GSTM1과 GSTT1의 유전자 다형성

검사에는 multiplex PCR 기법을 사용하였다(Chen 등, 1996). PCR용 primer는 GSTM1에 대한 sense primer 5'-GAAGGTGGCCTCCTCCTTGG-3'와 anti-sense primer 5'-AATTCTGGA-TTGTAGCAGAT-3', GSTT1에 대한 sense primer 5'-TTCCTTACTGGTC-CTCACATCT C-3'와 anti-sence primer 5'-TCACCGGATCATGGCCAGCA-3', β -globin 유전자에 대한 sense primer 5'-CCACCTCATCCAGTTCACC-3'과 anti-sense primer 5'-GAAGAGCCAAGGACAGGTAC-3' 등, 여섯가지를 동시에 사용하였다. PCR 반응은 genomic DNA 1.0 μ g, dNTP 혼합체 80 μ M, MgCl₂ 1.5 mM, KCl 40mM, Tris-HCl 10mM, pH 8.0, Taq polymerase(Promega, USA) 2.0unit를 섞어 총 용량이 25 μ l로 하여 denaturation 94 $^{\circ}$ C 1분 5초, annealing 60 $^{\circ}$ C 1분, extension 74 $^{\circ}$ C 1분으로 Thermocycler (Perkin Elmer Cetus, UK)에서 35회 증폭시켰다. 증폭된 PCR산물을 2% agarose gel에서 전기영동시켜 ethidium bromide로 염색 후, 210bp 크기의 band가 존재하는가를 확인함으로써 GSTM1의 결손여부를, 그리고 473bp 크기의 band가 존재하는가를 확인함으로써 GSTT1의 결손여부를 판정하였다.

CYP1A1의 유전자 다형성 분석을 위한 PCR primer는 HincII 제한부위가 포함되도록 두가지 primer, 즉 5'-GAACTGCCACTTCAGCTGTC-3'와 5'-GAAAGACCTCCAGCGGTCA-3'를 사용하였다. PCR은 총 용량이 25 μ l로 하여 denaturation 94 $^{\circ}$ C 1분 30초, annealing 53 $^{\circ}$ C 1분 30초, extension 74 $^{\circ}$ C 30초로 35회 증폭시켰다. 증폭된 PCR 산물을 2% agarose gel에서 전기영동시켜 ethidium bromide로 염색 후 187bp의 band를 확인하였다. 이렇게 나온 PCR산물 10 μ l에 HincII 10unit를 섞어 총 용량이 20 μ l가 되게 하여 37 $^{\circ}$ C에서 6시간 이상 반응시켰다. 그 다음 반응산물 15 μ l를 12% PAGE gel에서 전기영동시켜 ethidium bromide로 염색 후 최종 유전

자형을 확인하였다. 제한 부위가 없는 139bp와 48bp의 band만 보이는 것을 Ile/Ile 유전자형, 120bp와 48bp의 band만 보이는 것은 Val/Val 유전자형, 그리고 139bp와 120bp 그리고 48bp의 band가 보이는 것을 Ile/Val 유전자형으로 하였다.

CYP2E1의 유전자 다형성 분석을 위한 PCR primer는 *RsaI* 제한부위를 생성하는 두가지 primer, 즉 5'-CCAGTCG-AGTCTACATTGTCA-3'와 5'-TTCA-TTCTGTCTTCTAACTGGCA-3'를 사용하였다. PCR은 총 용량을 25 μ 로 하여 denaturation 94 $^{\circ}$ C 1분, annealing 53 $^{\circ}$ C 1분, extension 74 $^{\circ}$ C 30초로 35회 증폭시켰다. 증폭된 PCR 산물을 2% agarose gel에서 전기영동시켜 ethidium bromide로 염색 후 410bp의 band를 확인하였다. 이렇게 나온 PCR산물 10 μ 에 *RsaI* 10unit를 섞어 총 용량이 20 μ 가 되게 하여 37 $^{\circ}$ C에서 6시간이상 반응시켰다. 반응산물 15 μ 를 1.5% agarose gel에서 전기영동시켜 ethidium bromide로 염색 후 최종 유전자형을 확인하였다. 제한 부위가 없는 410bp의 band만 보이는 것을 c2/c2 유전자형, 360bp와 50bp의 band가 보이는 것은 c1/c1 유전자형, 그리고 410bp와 360bp 그리고 50bp의 band가 보이는 것을 c1/c2 유전자형으로 분류하였다.

4. 자료분석

이상에서 얻어진 결과를 PC-SAS 패키지를 이용하여 통계분석하였다. 조사된 폭로인자 각각에 대하여 우선 단변수 분석을 시행하고, 단변수 분석에서 유의하였던 인자들과 성별 등의 기본 인자를 포함한 다변량 분석을 시행하였으며, 최종적으로 네 유전자의 다형성 유형과 흡연을 포함한 다변량 분석을 실시하였다.

결 과

환자군과 대조군의 평균연령±표준편차는 각각 63.4±8.7세와 62.4±9.7세로 나타났으며, 폐암과 밀접한 연관이 있는 누적 흡연량(packyear)의 평균±표준편

차는 각각 35.5±29.2와 18.2±20.0으로 나타났다. 성별, 연령 그리고 폐암의 각종 폭로인자에 대한 환자군과 대조군 사이의 비교는 Table 1과 같다.

성별, 연령, 음주습관 그리고 수혈 과거력, 천식, 비염, 알레르기 과거력 등은 환자와 대조군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보여주지 않았지만 흡연습관과 결핵, 고혈압 그리고 당뇨병 등의 과거력은 환자와 대조군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 나타났는데, OR(95% CI)는 각각 3.03(1.58-5.81), 2.43(1.08-5.41), 0.24(0.08-0.74), 0.05(0.01-0.35)이었다. 결핵 과거력이 폐암 발생의 위험요인으로 나타났으므로 흡연이 교란변수로 작용하였을 가능성을 고려하여 결핵 과거력과 흡연여부의 상호작용에 대하여 분석을 시행하였다. 그 결과 흡연과 결핵 과거력이 밀접한 연관성을 갖고 있는 것으로 나타났다(p<0.01, Table 5). 흡연자와 비흡연자에 대하여 층화분석을 시행한 결과에 의하면 결핵 과

거력과 폐암 발생 사이에 통계적으로 유의한 연관성이 없었다(p>0.05, Table 6). 즉 결핵 과거력이 폐암의 위험인자로 확인된 것은 흡연이 교란변수로 작용하였기 때문이라고 할 수 있다.

GSTM1의 결손은 환자군과 대조군 사이에 유의한 차이가 없었다(OR:1.46, 95% CI:0.82-2.62). GSTT1의 결손도 환자군과 대조군 사이에 유의한 차이를 보여주지 않았다(OR:1.43, 95% CI:0.81-2.51)(Table 2). CYP1A1 유전자 다형성은 환자군과 대조군 사이에 유의한 차이가 없었으나($\chi^2_{trend}=0.253$, p-value>0.05), CYP2E1 유전자 다형성이 환자와 대조군 사이에 유의한 차이가 있는 것으로 나타났으며($\chi^2_{trend}=5.783$, p-value<0.05) 아주 드물게 존재하는 c2/c2형의 빈도가 환자군이 대조군에 비하여 현저히 높았다. CYP1A1과 CYP2E1의 유전자 다형성에 관한 결과는 Table 3와 Table 4와 같다. CYP2E1 유전자 다형성과 흡연여부의 상호작용에 대하여 층화분석을 시행한 결

Table 1. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) for sex, drinking, smoking habit, and past medical histories

	Case (%)	Control (%)	OR	95% CI
Gender				
Male	76 (77.55)	76 (77.55)	1.00	-
Female	22 (22.45)	22 (22.45)	1.00	0.51-1.96
Drinking				
Never	28 (28.87)	35 (35.71)	1.00	-
Ever	69 (71.13)	63 (64.29)	0.73	0.40-1.34
Smoking				
Never	18 (18.56)	40 (40.82)	1.00	-
Ever	79 (81.44)	58 (59.18)	3.03	1.58-5.81
Tuberculosis history				
Never	76 (78.35)	88 (89.80)	1.00	-
Ever	21 (21.65)	10 (10.20)	2.43	1.08-5.49
Hypertension history				
No	93 (95.88)	82 (84.54)	1.00	-
Yes	4 (4.12)	15 (15.46)	0.24	0.08-0.74
Diabetes history				
No	96 (98.97)	80 (81.63)	1.00	-
Yes	1 (1.03)	18 (18.37)	0.05	0.01-0.35
Transfusion history				
Never	93 (95.88)	92 (93.88)	1.00	-
Ever	4 (4.12)	6 (6.12)	1.52	0.41-5.55
Histories of asthma, rhinitis and other allergies				
Never	93 (95.88)	93 (94.90)	1.00	-
Ever	4 (4.12)	5 (5.10)	1.25	0.33-4.80

과 흡연자에서만 CYP2E1 유전자 다형성이 폐암 발생과 관련 있는 것으로 나타나고 비흡연자에서는 CYP2E1 유전자 다형성이 환자군과 대조군 사이에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(Table 7). 폐암의 중요한 위험인자인 흡연습관과

GSTM1, GSTT1, 그리고 CYP1A1, CYP2E1 등 네가지 유전자 다형성 유형을 포함시킨 다변량 로지스틱 분석을 시행하였으며 그 결과는 Table 8과 같다. 다변량 로지스틱 분석에서 GSTM1과 GSTT1의 결손 여부, 그리고 CYP1A1,

CYP2E1 유전자 다형성은 폐암발생과 관련 없는 것으로 나타났으며, 흡연 여부가 폐암 발생의 위험요인으로 나타났다.

고 찰

GSTM1이 결손된 경우에는 체내 DNA-adduct 양이 증가하며(Ketterer 등, 1992), 흡연자 소변의 변이원성이 높아진다(Hirvonen 등, 1994). GSTM1의 탈락률은 한국인 61.07%(김현 등, 1998)로 매우 높고, 일본인 52%(Jourenkova 등, 1997), 일반적인 백인 40-45%(Hirvonen 등, 1995), 핀란드인 46%(Hirvonen 등, 1995), 스페인인 49.4%(To-Figueras 등, 1997), 독일인 54%(Kempkes 등, 1996) 등이다. 본 연구에서 GSTM1 유전자 결손의 OR은 0.68(95% CI: 0.38-1.22)로 폐암과 관련성이 없는 것으로 나타났는데 이는 일본인을 대상으로 한 Kihara 등(1993)의 연구나, 백인을 대상으로 한 d'Erruci 등(1996)의 연구결과와는 다른 것이다. 한편, GSTM1 결손은 위암(Harada 등, 1992)과 한국인 방광암(김현 등, 1998)의 유의한 위험인자로 보고된 바 있다.

본 연구에서는 GSTT1 결손이 폐암 발생에 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났는데 이는 To-Figueras 등(1997)의 연구 결과와 같다. Nelson 등(1995)은 한국인의 GSTT1 유전자 탈락률은 60.2%, 중국인의 탈락률은 64.4%, 백인의 탈락률은 15.7-23.7%, 흑인의 탈락률은 21.8%, 그리고 멕시코인의 탈락률은 9.7%라고 보고하였으며 To-Figueras 등(1997)은 스페인인의 GSTT1 탈락률은 19.2%로 보고하였다. 본 연구에서 대조군의 GSTT1 탈락률은 50%로 Nelson 등(1995)의 연구결과에 비해서는 좀 낮은 편이지만 백인, 흑인, 멕시코인 등에 비하면 매우 높은 것이다. GSTT1 유전자 결손은 자매염색분체 교환빈도(SCE)를 증가시키고, 골수이형 증후군 위험도를 상승시키지만(Chen 등, 1996), 한국인 방광암에 대해서는 보호효과를 갖고 있었다(김현 등 a, 1998). 따라서 GST 유전자 결손과 폐암발생 사이의 관련성에 대해서

Table 2. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) for GSTM1 and GSTT1

	Case(%)	Control(%)	OR	95% CI
GSTM1				
Undeleted	32 (32.99)	41 (41.84)	1.00	-
Deleted	65 (67.01)	57 (58.16)	1.46	0.82-2.62
GSTT1				
Undeleted	40 (41.24)	49 (50.00)	1.00	-
Deleted	57 (58.76)	49 (50.00)	1.43	0.81-2.51

Table 3. Distribution of CYP1A1 genotypes in the cases and the controls

	CYP1A1 genotype		
	Ile/Ile(%)	Ile/Val(%)	Val/Val(%)
Case	58 (59.18)	35 (35.71)	5 (5.10)
Control	51 (52.04)	45 (45.92)	2 (2.04)

$\chi^2_{trend}=0.253, p\text{-value}>0.05$

Table 4. Distribution of CYP2E1 genotypes in the cases and the controls

	CYP2E1 genotype		
	c1/c1 (%)	c1/c2 (%)	c2/c2 (%)
Case	49 (50.00)	42 (42.86)	7 (7.14)
Control	65 (66.33)	30 (30.61)	3 (3.06)

$\chi^2_{trend}=5.783, p\text{-value}<0.05$

Table 5. Distribution of smoking status according to tuberculosis history

Tuberculosis-history	Ever smoker	Never smoker
Ever	28 (20.44)	3 (5.17)
Never	109 (79.56)	25 (94.83)

$\chi^2=7.102, p<0.01$

Table 6. Distribution of smoking status according to tuberculosis history in the cases and the controls

Tuberculosis history	Ever smoker		Never smoker	
	Case	Control	Case	Control
Ever	20	8	1	2
Never	59	50	17	38

$p>0.05$

$p>0.05$

Table 7. Distribution of smoking status according to CYP2E1 genotypes

CYP2E1 genotype	Ever smoker		Never smoker	
	Case	Control	Case	Control
c1/c1	40 (50.63)	40 (68.97)	8 (44.44)	25 (62.50)
c1/c2	33 (41.77)	16 (27.59)	9 (50.00)	14 (35.00)
c2/c2	6 (7.59)	2 (3.45)	1 (5.56)	1 (2.50)

$p<0.05$

$p>0.05$

Table 8. Multiple linear logistic regression analysis

Variable	β	S.E.*(β)	Wald chi-square	OR	95% CI
GSTM1 deletion	0.39	0.31	1.53	1.47	0.80-2.73
GSTT1 deletion	0.47	0.31	2.36	1.60	0.88-2.92
CYP1A1	1.45	0.90	2.61	4.28	0.73-24.9
CYP2E1	0.70	0.74	0.90	2.01	0.47-8.56
smoking	1.29	0.35	13.27	3.63	1.81-7.26

*S.E. standard error

는 앞으로 좀 더 많은 연구가 필요하다고 생각한다.

한국인의 CYP1A1 유전자 다형성 조사 결과에 의하면 Ile/Ile, Ile/Val, Val/Val 유전자형이 각각 54.88%, 40.65%, 4.47%로 나타났다(김현 등 b, 1998). 일본인에서는, Ile/Ile, Ile/Val, 그리고 Val/Val 유전자형에 해당하는 A(m1/m1), B(m1/m2), C(m2/m2) 유전자형이 각각 44.3%, 45.1%, 10.6%로 나타났다(Nakachi 등, 1991). 미국 백인 여성에서는 A, B, C 유전자형이 각각 79.8%, 17.55, 2.7%로 나타났다(Taioli 등, 1995). 본 연구에서의 CYP1A1 유전자 다형성 유형에 대한 결과는 Ile/Ile, Ile/Val, Val/Val 유전자형이 환자군에서는 각각 59.18%, 35.71%, 5.10%로, 대조군에서는 각각 52.04%, 45.92%, 2.04%로 환자군과 대조군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다($\chi^2_{trend}=0.253$, p-value>0.05). 그러나, Nakachi 등(1991)이 시행한 일본인에 대한 환자-대조군 연구에 의하면 폐암환자는 C 유전자형이 대조군에 비하여 유의하게 높았으며, GSTM1 결핍자 중 CYP1A1 유전자의 다형성 유형이 (Val/Val)인 경우에 폐암발생 가능성이 더욱 커지고(Nakachi 등, 1993), 특히 흡연과 가장 밀접한 연관이 있는 폐의 편평 상피암이 더욱 현저히 증가되는 것으로 나타났다(Nazar-Srewart V 등, 1993). 이러한 차이는 한국인에서 열성 유전자형 Val/Val형(혹은 C형)분포가 일본인에 비해서는 훨씬 높은 편이지만 미국 백인과는 비슷하기 때문일 것으로 생각된다.

본 연구에서 CYP2E1의 유전자 다형성분포는 환자군과 대조군 사이에 유의

한 차이가 있었는데, 흡연의 영향을 보정한 경우에는 CYP2E1 유전자 다형성이 폐암에 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. Oyama 등(1997)이 일본인을 대상으로 진행한 폐암에 대한 환자-대조군 연구에 의하면 편평상피암 환자의 CYP2E1 유전자 다형성 중 c(c2/c2)형이 대조군에 비하여 훨씬 높은 것으로 나타났는데 이는 본 연구 결과와 일치한다. CYP2E1 유전자 다형성 분포는 민족에 따라 다른데, 미국 흑인 폐암환자의 환자-대조군 연구에서는 c1/c1, c1/c2, c2/c2형이 환자군에서는 각각 89.1%, 10.9%, 0.0%, 그리고 대조군에서는 각각 86.8%, 12.3%, 0.9%였으며, 환자군과 대조군 사이에 유의한 차이가 없었다. 그러나 미국 멕시코인에 대한 환자-대조군 연구에서는 c1/c1, c1/c2, c2/c2 유전자형이 폐암환자에서는 각각 86.7%, 11.1%, 2.2%, 대조군에서는 각각 70.7%, 28.3%, 1.1%로 유의한 차이가 있었으며(Wu 등, 1997), 이 결과는 본 연구의 결과와 일치한다. 그러나 핀란드인(Kato 등, 1994) 브라질인(Hirvonen 등, 1993), 일본인(Sugimura 등, 1995), 미국인(Watanabe 등, 1995) 등에서는 CYP2E1 유전자 다형성이 폐암과 관련이 없다고 보고되었다. 또한 본 연구에서 대조군의 c2 대립유전자형의 빈도($fc_2=0.18$)는 중국인($fc_2=0.23$)(Kato 등, 1992)에 비해서는 낮지만, 스웨덴인($fc_2=0.05$)(Persson 등, 1993)이나 핀란드인($fc_2=0.012$)(Hirvonen 등 1992), 그리고 미국흑인($fc_2=0.07$)(Wu 등, 1997)에 비해서는 현저히 높았다. 스웨덴인에 대한 연구에서는 c2 대립유전자를 갖고 있는 사람이 폐암에 대한 위험도가 도리어 낮으며(Persson 등, 1993), 미국인을 대상

으로 한 연구에서도 c2형 대립유전자가 결핍된 사람은 폐암에 대한 위험도가 증가된다고 보고되었는데(Wu 등, 1997) 이는 본 연구 결과와 반대되는 것이다. 민족에 따른 이러한 연구결과의 차이는 c2형 대립유전자 빈도의 차이 및 환경적 요인의 차이 때문이라고 생각되지만 아직까지 확실한 증거는 없다. 따라서 CYP2E1 유전자 다형성과 폐암발생 사이의 관련성 및 그 발생기전에 대해서는 좀 더 많은 연구가 필요하다.

폐암의 위험인자로 알려진 흡연이 본 연구에서도 폐암과 아주 밀접한 연관성이 있는 것으로 나타났다(OR: 3.03, 95% CI:1.58-5.81). 이밖에 고혈압이나 당뇨병 등 질병이 없는 사람이 고혈압이나 당뇨병 과거력이 있었던 사람에 비하여 폐암에 대한 위험도가 높은 것으로 나타났다(OR:0.24, 95% CI:0.08-0.74; OR:0.05, 95% CI:0.01-0.35). 따라서 고혈압 과거력과 흡연 사이, 당뇨병 과거력과 흡연 사이의 상호작용을 분석해본 결과 고혈압이나 당뇨병 과거력이 흡연과는 관련성이 없는 것으로 나타났다(p>0.05). 이러한 결과는 아마 설문조사를 하는 과정 중 정보 비뚤림(information bias)이 발생되었을 가능성이 있기 때문이라고 생각된다. 본 연구는 표본수가 적은 등 제한점도 없지 않지만 한국인을 대상으로 폐암과 관련된 네가지 유전자 다형성 분포 및 흡연과 유전자 다형성 분포간의 상호 관련성을 밝혔다는 점에서 향후 폐암에 대한 더 깊은 연구를 진행하는데 있어서 좋은 기초자료로 이용될 수 있을 것이라고 생각한다.

요 약

1997년 3월부터 1998년 6월까지 충북 대학교병원 내과에 입원하여 치료를 받은 폐암환자 98명과 암 아닌 다른 질환을 가진 대조군 98명을 대상으로 흡연, 음주, 여러 가지 질병과거력 등을 포함한 생활습관과, GSTM1과 GSTT1, 그리고 CYP1A1, CYP2E1 유전자 다형성 양상을 조사하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. GSTM1의 결손은 환자군이 67.01%, 대조군이 58.16%로 확인되었으며, OR(95% CI)이 1.46(0.82-2.62)으로 폐암 발생에 대해 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

2. GSTT1의 결손은 환자군이 58.76%, 대조군이 50.00%로 확인되었으며, OR(95% CI)가 1.43(0.81-2.51)으로 폐암 발생과 관련이 없는 것으로 나타났다.

3. CYP1A1 유전자 다형성은 Ile/Ile, Ile/Val, Val/Val 환자군이 각각 59.18%, 35.71%, 5.10%, 대조군이 각각 52.04%, 45.92%, 2.04%로 CYP1A1 유전자 다형성과 폐암 위험도 사이의 관련성은 유의하지 않은 것으로 나타났다($\chi^2_{trend}=0.253$, p-value>0.05).

4. CYP2E1 유전자 다형성은 c1/c1, c1/c2, c2/c2 형이 환자군에서 각각 50.00%, 42.86%, 7.14%, 대조군에서 각각 66.33%, 30.61%, 3.06%로 CYP2E1 활성이 폐암 발생에 유의한 영향을 미치는 것으로 나타났다($\chi^2_{trend}=5.783$, p-value<0.05). 특히 환자군이 대조군에 비하여 아주 드문 대립유전자인 c2형이 더 많은 것으로 나타났다.

5. 폐암과 밀접한 연관이 있는 흡연습관의 OR(95% CI)이 3.03(1.58-5.81)으로 확인되어, 폐암의 위험인자로 재확인되었다.

6. GSTM1, GSTT1, CYP1A1, CYP2E1과 흡연습관을 포함한 다변량 분석에서 흡연습관만이 유의한 폐암의 위험인자로 나타났다. 이 결과로부터 위의 4가지 유전자의 다형성이 폐암발생에 미치는 영향은, 흡연을 포함한 환경적 요인에 비하여 크지 않을 것으로 판단된다.

참고문헌

김현, 김원재, 이형래, 이무송, 김철환, 김로사, 남홍매(a). N-Acetyltransferase 2와 glutathione S-transferase mu 및 theta 다형성이 방광암 발생에 미치는 영향에 대한 환자-대조군 연구. *예방의학회지* 1988;31(2):275-284
 김현, 김승택, 오태근(b). 한국인의 ACE, TNF- β , APOE, VDR, EDH17B2, CYP1A1, GSTM1, GSTT1, NAT2, 그리고 ALDH2 유전자 유형 분포에 대한 조사 연구. *보건의료*

기술연구개발사업 연차실적보고서 1998.
 Board EG. Biochemical genetics of glutathione S-transferase in man. *Am J Human Genet* 1991; 33: 36-43
 Chen H, Sandler DP, Taylor JA, Shore DL, Liu E, Bloomfield CD, Bell DA. Increased risk for myelodysplastic syndromes in individuals with glutathione transferase theta 1 (GSTT1) gene defect. *Lancet* 1996; 347: 295-297
 d'Errico A, Taioli E, Chen X, Vineis P. Genetic metabolic polymorphisms and the risk of cancer: A review of the literature. *Biomarkers* 1996; 1: 149-173
 Groppi A, Coutelle C, Fleury B, Iron A, Begueret J, Couzigou P. Glutathione S-transferase class in French alcoholic cirrhotic patients. *Hum Genet* 1991; 87: 628-630
 Guengerich FP, Kim D-H, Iwasaki M. Role of human cytochrome p4502E1 in the oxidation of many low molecular weight cancer suspects. *Chem Res Toxicol* 1991; 4: 168-179
 Harada S, Abai M, Tanak N, Agarwal D, Goedde HW. Liver glutathione S-transferase polymorphism in Japanese and its pharmacogenic importance. *Human Genet* 1987; 75: 322-325
 Harada S, Misawa S, Nakamura T, Tanaka N, Ueno E, Nozoe M. Detection of GSTM1 gene deletion by polymerase chain reaction and its possible correlation with stomach cancer in Japanese. *Human Genet* 1992; 90: 62-64
 Hirvonen A, Nylund L, Kociba P, Husgafvel-Pursiainen K, Vainio H. Modulation of urinary mutagenicity by genetically determined carcinogen metabolism in smokers. *Carcinogenesis* 1994; 15: 813-815
 Hirvonen A, Pelin K, Tammilehto L, Karjalainen A, Linnainmaa K. Inherited GSTM1 and NAT2 defects as concurrent risk modifiers in asbestos-related human malignant mesothelioma. *Cancer Res* 1995; 55: 2981-2983
 Hirvonen A. Genetic factors in individual responses to environmental exposures. *JOEM* 1995; 37: 37-43
 Hirvonen A, Husgafvel-Pursiainen K, Anttila S, Karjalainen A, Vainio H. The human CYP2E1 gene and lung cancer: DraI and RsaI restriction fragment length polymorphism in a Finnish study population. *Carcinogenesis* 1993; 14: 85-88
 Hirvonen A, Husgafvel-Pursiainen K, Anttila S. The human CYP2E1 gene and lung cancer: DraI and RsaI restriction fragment

length polymorphisms in a Finnish study population. *Carcinogenesis* 1992; 14: 85-88

IARC. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42. Lyon: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. 1987.

Kato S, Shields PG, Caporaso NE, Sugimura H, Trivers GE, Tucker MA, Trump BF, Weston A, Harris CC. Analysis of cytochrome p450 2E1 genetic polymorphisms in relation to human lung cancer. *Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev* 1994; 3: 515-518

Kato S, Shields PG, Caporaso NE. Cytochrome p4502E1 genetic polymorphisms racial variation, and lung cancer risk. *Cancer Res* 1992; 52: 6712-6715

Kelsey K, Wiencke J, Spitz M. A race-specific genetic polymorphism in the CYP1A1 gene is not associated with lung cancer in African Americans. *Carcinogenesis* 1994; 15: 1121-1124

Kempkes M, Golka K, Reich S, Reckwitz T, Bolt HM: Glutathione S-transferase GSTM1 and GSTT1 null genotypes as potential risk factors for urothelial cancer of the bladder. *Arch Toxicol* 1996; 71: 123-126

Ketterer B, Harris JM, Talaska G, Meyer DJ, Pemble SE, Taylor JB, Lang NP, Kadlubar FF. The human glutathione S-transferase supergene family, its polymorphism, and its effects on susceptibility to lung cancer. *Environ Health Perspect.* 1992; 98: 87-94

Kim J-P, Park I-S, Ahn Y-O, Shin M-H, Ahn D-H, Kang T-W, Ko U-R, Ku P-S, Kim K-Y, Kim K-H, Kim N-K, Kim D-J, Kim D-H, Kim B-S, Kim S-H, Park C-T, Min J-S, Park T-K, Woo B-H, Yoo H, Lee S-W, Lee S-J, Cho K-S, Joo H-Z, Ham E-K. Cancer Incidence in Seoul, Korea: Results of the Implementation Study of the Seoul Cancer Registry. *J Kor Med Sci* 1995; 10: 74-84

Koop DR. Oxidative and reductive metabolism by cytochrome p4502E1. *FSDEB J* 1992; 6: 724-730

Jourenkova N, Reinikanen M, Bouchardy C, Husgafvel-Pursiainen K, Dayer P, Benhamou S, Hirvonen A. Effects of glutathione S-transferases GSTM1 and GSTT1 genotypes on lung cancer risk in smokers. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 515-518

Nakachi K, Imai K, Hayashi S, Kawajiri K. Polymorphism of the CYP1A1 and glutathione S-transferase genes associated

- with susceptibility to lung cancer in relation to cigarette dose in a Japanese population. *Cancer Research* 1993; 53: 2994-2999
- Nakachi K, Imai K, Hayashi SI, 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
- Nazar-Sreewart V, Motulsky AG, Eaton DL, White E, Hornung SK, Leng ZT, Stapleton P, Weiss NS. The glutathione S-transferase mu polymorphism as a marker for susceptibility to lung carcinoma. *Cancer Res* 1993; 53: 2313-2318
- Nebert DW. Role of genetics and drug metabolism in human cancer risk. *Mutat Res* 1991; 247: 267-281
- Nelson HH, Wiencke JK, Christiani DC, Cheng TJ, Zuo ZF, Schwartz BS, Lee BK, Spitz MR, Wang M, Xu X, Kelsey KT. Ethnic differences in the prevalence of the homozygous deleted genotype of glutathione S-transferase theta. *Carcinogenesis* 1995; 16: 1243-1245
- Oyama T, Kawamoto T, Mizoue T, Sugio K, Kodama Y, Mitsudomi T, Yasumoto K. Cytochrome p450 2E1 polymorphism as a risk factor for lung cancer: in relation to p53 gene mutation. *Anticancer Research* 1997; 17: 583-587
- Persson I, Johansson I, Bergling H. Genetic polymorphism of CYP2E1 in a Swedish population. Relationship to the occurrence of lung cancer. *FERS Lett* 1993; 319: 207-211
- Ronis MJJ, Lindros KO, Ingelman sundberg M. The CYP2E family in cytochrome p450. Metabolic and toxicological aspects. *Boca Raton: CRC Press, in press*. 1994.
- Seidegard J, Pero RW, Markowitz MM, Roush G, Miller DG, Beattie EJ. Isoenzyme(s) of glutathione transferase (class mu) as a marker for the susceptibility to lung cancer: a follow up study. *Carcinogenesis* 1990; 11: 33-39
- Seidegard J, Vorachek WR, Pero RW, Pearson WR. Hereditary difference in the expression of the glutathione transferase active on trans-stilbene oxide are due to a gene deletion. *Proceedings of National Academy of Science USA*. 1988; 85: 7293-7297
- Sugimura H, Hamada GS, Suzuki I, Iwase T, Kiyokawa E, Kino I, Tsugane S. CYP1A1 and CYP2E1 polymorphism and lung cancer, case-control study in Rio de Janeiro, Brazil. *Pharmacogenetics* 1995; 5: 145-148
- Taioli E, Trachman J, Chen X, Toniolo P, Garte S. A CYP1A1 Restriction length polymorphism is associated with breast cancer in African-American women. *Cancer Res* 1995; 55: 3757-3758
- Terelius Y, Lindros KO, Albano E. Isozyme-specificity of cytochrome p450 mediated hepatotoxicity. In: Rein H, Ruckpaul K. eds. *Frontiers of Biotransformation, Berlin: Akademie Verlag* 1993; 8: 187-232
- To-Figueras J, Gene M, Gomez-Catalan J, Galan MC, Ramon JM, Rodamilans M, Huguet E, Corbella J. Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) and T1 (GSTT1) polymorphisms and lung cancer risk among Northwestern Mediterraneans. *Carcinogenesis* 1997; 18: 1529-1533
- Watanabe J, Yang JP, Eguchi H, Hayashi S, Imai K, Nakachi K, Kawajiri K. An RsaI polymorphism in the CYP2E1 gene does not affect lung cancer risk in a Japanese population. *Jpn J Cancer Res* 1995; 86: 245-248
- Wu X, Shi H, Jiang H, Kemp B, Hong WK, Delclos GL, Spitz MR. Associations between cytochrome P4502E1 genotype, mutagen sensitivity, cigarette smoking and susceptibility to lung cancer. *Carcinogenesis* 1997; 18: 967-973
- Yamazaki H, Inui Y, Yun C, Guengerich FP, Shimada T. Cytochrome p450 2E1 and 2A6 enzymes as major catalysts for metabolic activation of N-nitrosodialkylamines and tobacco-related nitrosamines in human liver microsomes. *Carcinogenesis* 1992; 13: 1789-1794