J Korean Gastric Cancer Assoc
2002;2(3):163-167

□ 원 저 □

Interleukin-1β 및 Interleukin-1 Receptor Antagonist의 유전적 다형성과 한국인 위암과의 연관 관계

가톨릭대학교 의과대학 병리학교실, [1]통계학교실 및 [2]외과학교실

박직영 · 조용구 · 김창재 · 박용규[1] · 김영실 · 박조현[2] · 이석형 · 유남진 · 이정용 · 박원상

Association of the Interleukin-1β and Interleukin-1 Receptor Antagonist Genetic Polymorphism and Korean Gastric Cancer

Jik Young Park, Young Gu Cho, Chang Jae Kim, Yong Kyu Park, Ph.D.[1], **Young Sil Kim,** M.D., **Cho Hyun Park,** M.D.[2], **Sug Hyung Lee,** M.D., **Nam Jin Yoo,** M.D., **Jung Young Lee,** M.D. and **Won Sang Park,** M.D.

Departments of Pathology, [1]Biostatistics, and [2]Surgery, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose: *Interleukin 1β (IL-1β)* polymorphisms are associated with hypochlorhydria, atrophic gastritis, and increased risk of gastric cancer in Caucasians. We tried to determine whether the *IL-1β* and *IL-1 receptor antagonist (IL-1 RN)* genetic polymorphisms contribute to the development of gastric cancer and the specific type of gastritis in Korean.
Materials and Methods: The study population was comprised of 128 gastric cancer patients with histologically proven carcinoma and 63 normal healthy individuals. Sixty-eight carcinomas were of intestinal-type and sixty tumors were of diffuse-type. No patient had a familial gastric cancer history. The 511 bp and 31 bp polymorphisms in the *IL-1β* were genotyped by polymerase chain reaction (PCR)-restriction fragment length polymorphism. The polymorphism of the *IL-1 RN* was analyzed with variable number tandem repeat after PCR.
Results: The genotype of 511C/-31T of *IL-1β* and allele 1 of *IL-1 RN* was dominant in the present subjects. The allelic frequencies of the C allele *IL-1β*, which is a high risk genotype for gastric cancer, were 0.551 and 0.429 in gastric cancer and normal controls, respectively. Statistically, significant difference in allelic frequencies of three polymorphic sites between gastric cancer patients and normal controls, and between intestinal-type and diffuse-type was not observed.
Conclusions: These results suggest that the polymorphisms of *IL-1β* and *IL-1 RN* may not contribute to the development of Korean gastric caner and that other endogenous or exogenous factors will be important for gastric carcinogenesis. **(J Korean Gastric Cancer Assoc 2002;2:163-167)**

Key Words: Stomach cancer, Susceptibility, Genetic polymorphism, Gastritis
중심 단어: 위암, 감수성, 유전적 다형성, 위염

책임저자 : 박원상, 서울특별시 서초구 반포동 505번지
가톨릭대학교 의과대학 병리학교실, 137-701
Tel: 02-590-1192, Fax: 02-537-6586
E-mail: wonsang@catholic.ac.kr
본 연구는 2000년도 보건복지부 암정복추진연구개발사업 지원으로 이루어진 것임.
접수일 : 2002년 8월 2일, 게재승인일 : 2002년 8월 9일

서 론

위암은 아시아 지역에서 높은 발병률을 보이면서 암 사망의 주된 원인 중 하나로 우리 나라에서는 전체 악성 종양의 20.9%를 차지하고 있다.(1) 최근 분자생물학의 발달로 발암유전자, 종양억제유전자, 고사(apoptosis) 관련 유전자, 그리고 유착 분자(adhesion molecule) 등에 대한 연구들이 진행되어 위암의 병인 이해에 대한 많은 진전이 있었으며 또한 *Helicobacter pylori (H. pylori)*가 위암 발생의 위험 인자로 알려지게 되었다. 최근 연구에 의하면 *H. pylori*는 위 점막에서 만성 염증 초기에는 세포 증식과 고사를 유발하나 위 점막이 악성으로 이행할 때에는 고사를 억제하고 상피세포들의 유착능을 떨어뜨리는 것으로 밝혀졌다.(2) 그러나 *H. pylori*에 노출된다고 하여 다 감염되는 것은 아니며 소아 감염 후 자연 제거(spontaneous eradication)되는 경우가 있어 *H. pylori*의 감염에는 인체의 숙주 요인이 중요한 것으로 생각되고 있다.

Interleukin 1 복합체(complex)는 염색체 2q13-14에 위치하고 있는 *interleukin 1α (IL-1α)*, *interleukin 1β (IL-1β)* 그리고 *interleukin 1 receptor antagonist (IL-1RN)* 유전자들로 구성되며 모두 interleukin 1 수용체에 결합한다.(3,4) 이 중 IL-1α와 IL-1β는 염증 유도성 사이토카인(proinflammatory

cytokine)이며 IL-1 RN은 항염증성(anti-inflammatory) 사이토카인으로 작용한다. 그리고 *H. pylori* 감염 시 위 점막에서 증가하여 염증의 시작과 진행에 중요한 역할을 하고 위산 분비(gastric acid secretion)를 억제하는 *IL-1β*의 유전적 다형성(genetic polymorphism)은 위산 분비, 장형화생(intestinal metaplasia), 만성 위축성 위염(chronic atrophic gastritis)과 위암의 발생과도 밀접한 연관성을 가지는 것으로 보고되고 있다.(5-9) *IL-1β*의 유전적 다형성은 세 군데로 전사시작부위 (transcription start site)에서 -511, -31 그리고 3954 bp에 위치하고 있는데, -511 bp와 -31 bp의 유전적 다형성은 위암 발생 및 *H. pylori* 감염과 직접적 연관성이 있으나 3,954 bp 위치의 다형성은 위암 발생과 밀접한 관련이 없는 것으로 보고되었다.(8,9) 한편, *IL-1 RN* 유전자의 다형성은 2번째 인트론 (intron)에 86 bp가 연속 반복되는 것으로 IL-1 β 생산에는 영향을 미치지만 *H. pylori* 감염과는 무관한 것으로 알려져 있다.(8,9)

본 연구는 우리 나라에서 악성 종양의 수위를 차지하고 있는 위암의 발생이 *IL-1β* 및 *IL-1 RN* 유전자의 유전적 다형성과 연관성이 있는지를 알아보고자 128명의 위암 환자와 건강한 정상인 63명에서 *IL-1β* 유전자의 -511과 -31 다형성 부위의 유전자형을 제한 분절 길이 다형성(restriction fragment length polymorphism)법으로 그리고 *IL-1 RN*의 다형성 부위의 유전자형을 variable number of tandem repeat (VNTR)로 조사하여 비교하였다.

방 법

1) 연구대상

1999년 이후 서울, 부천 및 수원에 위치하고 있는 병원에서 근치적 위절제술을 받은 128명의 위암 환자와 건강한 정상인 63명을 대상으로 하였다. 위암 환자는 조직 절편의 림프구에서, 정상인은 말초 혈액의 림프구에서 추출한 DNA를 사용하였다. 위암 환자나 정상인 모두 암에 대한 가족력이 의심되거나 다른 장기나 부위에서 암을 동반한 경우에는 본 연구 대상에서 제외시켰다. 위암 환자의 파라핀 포매 조직을 5μm 두께로 박절하여 hematoxylin & eosin 염색을 실시한 후 3명의 진단병리 의사가 독립적으로 Lauren 분류에 따라 분류하였다.(10) 장형이(intestinal-type) 68예였으며 미만형이(diffuse-type) 60예였는데 한 슬라이드에 장형과 미만형이 같이 존재하는 경우는 본 연구에서 제외시켰다.

2) *IL-1* 유전자 다형성 조사

IL-1β 유전자의 -511과 -31 다형성 부위는 각각 중합효소연쇄반응으로 증폭한 후, Bse21I (Bioneer Co. Seoul, Korea)과 AluI (New England Biolabs, Beverly, MA, USA) 제한효소(restriction enzyme)들을 이용하여 제한 분절 길이 다형성법으로 조사하였으며 *IL-1 RN* 유전자의 인트론 2 다형성 부위는 중합효소연쇄반응 후 VNTR로 증폭산물의 크기를 비교함으로써 검색하였다. 이 때 사용된 시발체(primer)들의 염기서열은 -511 bp 부위는 5'-CATTTTAGGCAG-AGCTCATCT-3'과 5'-CTTAAGTTTAGGAATCTTCC-CACT-3', -31 bp 부위는 5'-ATGAACCAGAGAATTATCTCA-GTT-3'과 5'-AGGAGAGACAGAGAAAGAAAGAG-3'이었고 *IL-1 RN* 유전자형 조사를 위한 시발체는 5-CCCCTC-AGCAACACTCC-3'와 5'-GGTCAGAAGGGCAGAGA-3'을 사용하였다. 중합효소연쇄반응은 DNA 2μl, 시발체 각각 1 μmol/L, dNTP 0.5μmol/L, $MgCl_2$ 1.5 mmol/L, Taq polymerase 0.8 Unit 와 10X 완충용액 2μl를 첨가하여 총 20μl가 되도록 하였다. 혼합액을 94°C에서 13분간 변성시킨 후 94°C에서 40초, 53~55°C에서 40초와 72°C에서 40초씩 각각 35회 반복하였으며 72°C에서 5분간 연장반응을 실시하였다. *IL-1β* 유전자의 다형성은 증폭된 DNA 중 5μl 증폭 산물을 1% 아가로즈 겔에 전기영동하여 확인하였고 제한효소를 첨가한 후, 37°C에서 3시간 이상 반응시키고 2% 아가로즈 겔에서 각 분절들의 크기를 검사하였다. *IL-1 RN* 유전자의 다형성은 증폭산물을 2% 아가로즈 겔에 전기영동하여 크기를 비교하였다.

3) 통계분석

*IL-1β*와 *IL-1 RN* 유전자들의 각 다형성 부위를 포함하는 대립형질들의 Hardy-Weinberg equilibrium은 chi-square test로 분석하였다. 각 대립형질의 일배체형 빈도(haplotype frequency)는 Haplotype Frequencies (EH) software 프로그램(ftp://linkage.rockfeller.edu/software/eh)을 이용하여 조사하였다. 각 다형성 부위에서 대립형질들의 유전자형과 위암 발생과의 연관성은 chi-square test로 분석하였다.

결 과

128예의 위암 환자와 63예의 정상인을 포함하여 총 191예의 DNA로 *IL-1* 유전자들의 다형성 부위를 증폭한 다음 유전자형을 조사하였다(Fig. 1). *IL-1β* 유전자의 -511 bp와 -31 bp에서 관찰된 다형성은 이전에 보고된 대로 C ↔ T 이행성(transition)이었으며,(7-9) C 혹은 T 대립형질의 빈도는 서로 비슷하였다(Table 1). *IL-1 RN* 유전자의 인트론 2

Table 1. Estimates of allele frequencies in 191 Korean populations

Loci \ Allele	1	2	3
IL-1β -511	0.5314	0.4686	
IL-1β -31	0.4738	0.5262	
IL-RN	0.8822	0.0995	0.0183

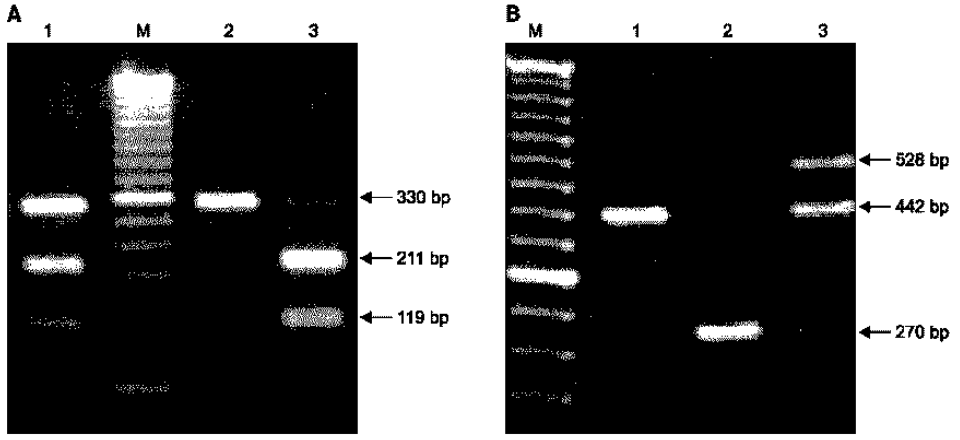

Fig. 1. A, genotypes at -511 bp of the *IL-1β* gene: lane 1 for C/T (330, 211, and 119 bp), lane 2 for C/C (330 bp), lane 3 T/T (211 and 119 bp). B, VNTR analysis of the *IL-1 RN* gene: lane 1 for allele 1/1 (442 bp), lane 2 for allele 2/2 (270 bp), lane 3 for allele 1/3 (442 and 528 bp), M, 50-bp DNA ladder.

Table 2. Estimated haplotype frequencies and linkage disequilibrium coefficients of IL-β and IL-1 RN

Population	Loci	Haplotype						Disequilibrium		
		C-C	C-T	T-C	T-T	442-270	442-270	D'	X^2	P
GC*	-511/-31†	0.01974	0.53104	0.43729	0.01193			0.9511	208.62	0
(n=128)	-511/RN‡	0.50682	0.01559	0.38771	0.00003	0.02836	0.06148	0.0158	7.15	0.028
	-31/RN	0.39413	0.00551	0.50040	0.01012	0.05739	0.03245	0.0036	3.31	0.191
Normal	-511/-31	0.01613	0.47594	0.49181	0.01613			0.9355	99.03	0
(n=63)	-511/RN	0.43457	0.01182	0.42257	0.01199	0.04567	0.07338	0.0002	0.69	0.708
	-31/RN	0.42257	0.01199	0.43457	0.01182	0.07338	0.04567	0.0002	0.69	0.708

*, gastric cancer; †, IL-1β gene polymorphic sites; ‡, IL-1 RN gene polumorphic site
D'= D/Dmax for association of most common allele at each locus

Table 3. IL-1 genotype frequencies in gastric cancer patients and controls

Loci	Genotype	Control (n=63)	Gastric cancer (n=128)	Odd ratio (95% CI*)	Gastric cancer Intestinal	Diffuse	Odd ratio (95% CI*)
IL-1β -511	C/C	16	43	1.00	27	16	1.00
	C/T	30	55	0.68 (0.33 ~ 1.41)	27	28	1.75 (0.78 ~ 3.95)
	T/T	17	30	0.66 (0.29 ~ 1.50)	14	16	1.93 (0.75 ~ 4.97)
IL-1β -31	C/C	17	30	1.00	13	17	1.00
	C/T	30	57	1.08 (0.51 ~ 2.26)	28	29	0.79 (0.33 ~ 1.93)
	T/T	16	41	1.45 (0.63 ~ 3.33)	26	15	0.44 (0.17 ~ 1.15)
IL-RN	442/442	50	110	1.00	60	50	1.00
	442/528	3	4	0.61 (0.13 ~ 2.81)	2	2	1.2 (0.16 ~ 8.83)
	442/270	5	5	0.46 (0.13 ~ 1.64)	2	3	1.8 (0.29 ~ 11.2)
	270/270	5	9	0.82 (0.26 ~ 2.57)	4	5	1.5 (0.38 ~ 5.89)

*, Confidence interval

다형성도 보고된 대로 86 bp의 염기들이 반복되고 있었는데, 본 연구에서 발견된 대립형질은 모두 3가지로 86 bp의 tandem repeat 염기서열이 4번 반복된 442 bp의 대립형질 1, 2번 반복된 270 bp의 대립형질 2, 그리고 5번 반복된 528 bp의 대립형질 3이었다(Fig. 1).(8,9) 세 가지의 대립형질 중 442 bp의 대립형질 1이 가장 높은 빈도로 관찰되었다(Table 1). *IL-1* 유전자 다형성 부위들의 대립형질은 chi-square test에서 모두 Hardy-Weinberg equilibrium에 포함되었다. 또한, 일배체형 빈도에서도 *IL-1β* 유전자의 -511과 -31 부위에 C 혹은 T이면서 대립형질 1의 *IL-1 RN* 유전자를 가진 유전자형의 빈도가 높았다(Table 2).

본 연구에서는 *IL-1* 유전자들의 각 다형성 부위마다 각 유전자형과 위암 발생과의 연관성을 조사한 결과 통계적 의의를 발견할 수 없었다(Table 3)(chi-square test). 특히, 위산 분비를 줄이고 위암 발생에 대한 고위험성 유전자형으로 알려져 있는 *IL-1β* 유전자의 -511 bp 부위의 C 대립형질의 경우에도 그 빈도가 위암 환자에서는 0.551이었으며 정상인에서는 0.492로 통계적 의의를 발견할 수 없었다(chi-square test, $P<0.331$). 또한 *IL-1* 유전자들의 유전자형은 위암의 형태학적인 분류인 장형과 미만형에서 유의한 차이를 발견할 수 없었다(Table 3).

고 찰

위암은 우리 나라에서 가장 흔한 악성 종양이며 전 세계적으로는 암으로 인한 사망 원인 중 2위를 차지하고 있다. 이러한 위암의 발생과 *H. pylori* 감염과의 연관성은 역학적 조사, 실험실 연구 및 동물 실험 등을 통하여 제기되었으며 1994년 세계보건기구는 *H. pylori*를 class I 발암물질로 규정하고 있다.(11-15) 이 외에도 종양억제유전자인 p53의 돌연변이와 *IL-1β*의 과발현을 유도하는 유전자 다형성도 *H. pylori*와 함께 위축성 위염(atrophic gastritis), 장형 화생 (intestinal metaplasia), 이형성증(dysplasia)을 거쳐 위암을 유발하는 요인으로 밝혀지고 있다.(8,9,16)

현재까지 밝혀진 *H. pylori* 감염과 위암 발생과의 관계를 보면 *H. pylori*에 감염된 세포는 IL-8의 생산을 증가시키고 중성구(neutrophil)와 단핵구(monocyte)를 동원하여 염증 반응을 유발한다. 자극된 중성구와 단핵구는 IL-1β와 tumor necrosis factor (TNF-α)를 분비하여 벽세포(parietal cell)의 산(acid) 생산을 줄여 위액의 산도를 떨어뜨려 저산증 (hypochlorhydria)을 유발하고 위축성 위염을 유발한다.(17) 그러나 *H. pylori*에 감염된 사람들 중 소수에서만 위암이 발생하고 있어 *H. pylori* 감염 후 균 증식은 숙주인 인간의 어떤 요인에 의존적이며 이에 따른 균주의 표현형은 인간의 반응 정도를 결정할 것으로 여겨지므로 위암의 발생에는 아마도 *H. pylori strain*이나 숙주의 유전자형이 가장 중요한 영향을 미칠 것으로 생각되고 있다. 최근 연구에 의하면 *IL-1β*의 -31 bp 부위와 -511 bp 부위의 유전적 다형성이 *IL-1β*의 과발현을 유도하는데 -31 bp 부위는 C/C 유전자형이 -511 bp 부위는 T/T 유전자형이,(8,9,17) 그리고 *TNF-α* 유전자의 경우 308 bp 부위의 A/A 유전자형이 IL-1β의 과발현과 밀접한 연관성이 있는 것으로 보고되어 있다.(18) 이러한 연구 결과들은 위암의 발생에 인체의 여러 요소가 복합적으로 작용하며 특정 유전자의 유전자형이 중요한 역할을 한다는 사실과 위암의 전암 병변(precancerous lesion)에서 암 발생 단계를 추정할 수 있다는 측면에서 의의를 가진다고 할 수 있다.

본 연구에서는 우리 나라 정상인 63명과 위암 환자 128명에서 추출한 191예의 DNA를 대상으로 *H. pylori* 감염 및 위암의 발생과 밀접한 관계가 있다고 보고된 *IL-1β* 유전자와 *IL-1 RN* 유전자의 다형성 빈도를 조사하여 *IL-1* 유전자들의 특정 유전자형이 한국인 위암의 발생에 어떠한 영향을 미치는지 알아보았다. *IL-1β* 유전자의 -511과 -31 bp 부위의 다형성 빈도는 위암 환자와 정상인의 두 군 사이에서 대립형질들 간 큰 차이가 없었으며, *IL-1 RN* 유전자의 다형성 부위 유전자형 조사에서는 대립형질 1, 2, 3은 관찰되었으나 일본인이나 유럽인에서 관찰되었던 대립형질은 4, 5는 볼 수 없었다(Table 2). 특히, 위산 분비를 줄이고 위암 발생에 대한 고위험성 유전자형으로 밝혀진 -511의 C 대립형질 빈도는 위암 환자와 정상인에서 통계적인 차이가 없었다(Table 1). 또한 *IL-1*β와 *IL-1 RN* 유전자들의 어떤 유전자형도 위암의 발생과는 무관한 것으로 조사되었으며 위암의 형태학적 분류인 장형과 미만형에서 유의한 차이를 발견할 수 없었다(Table 3). 비록 본 연구에 포함된 시료가 191예로 제한적이지만 이러한 연구 결과는 한국인의 위암 발생에는 *IL-1* 유전자들의 유전적 다형성이 영향을 미치지 못하는 것을 의미한다.

IL-1 유전자들의 유전적 다형성이 서양인의 위암과 일본인의 위염 및 십이지장 궤양의 발생에 중요한 영향을 미친다는 결과들이 보고되어 있다.(7-9) 하지만, Kato 등(2001)은 위축성 위염, 장형 화생 및 위암을 포함하는 총 669예의 위질환에서 즉 저자들의 연구 결과와 같이 *IL-1* 유전자들의 유전적 다형성을 조사한 결과 위축성 위염과 장형 화생은 *IL-1β*의 다형성과 밀접한 연관성을 가지나 위암의 발생과는 무관하다고 보고하여 저자들과 일치되는 연구 결과를 발표하였다.(19) 이를 종합하면, 서양인의 경우 *IL-1* 유전자들의 유전적 다형성이 *H. pylori* 감염 후 위축성 위염 및 위암의 발생에 중요한 영향을 미치지만 일본인과 한국인의 위암 발생에는 *IL-1* 유전자들의 유전적 다형성 요인 이외에 또 다른 인자들의 변화가 첨가되어야 한다는 것을 암시한다. 그러나 본 연구의 경우, 위암 환자 및 정상인의 연구 규모가 제한적이므로 한국인에서 *IL-1* 유전자들의 유전적 다형성과 *H. pylori* 감염, 위축성 위염 및 위암 발생과의 연관성을 명확히 밝히기 위하여는 앞으로 *IL-1* 유전자들의 다형

성에 대한 광범위한 조사 연구가 필요하리라고 생각한다.

역학적 연구에 의하면 위암 발생에 대한 고위험 인자는 성(gender), *H. pylori* 감염, 고염(high salt) 섭취, 내 외부의 nitroso compound에 노출되는 경우 등을 들 수 있다. 그러므로 *H. pylori* 감염 후 위암 발생까지는 *IL-1* 유전자들의 다형성과 같은 내부적 요인 이외에도 상기와 같은 외부적 요인들과 큰 역할을 할 것으로 기대된다.

결 론

우리 나라에서 악성 종양의 수위를 차지하고 있는 위암의 발생이 *IL-1β* 유전자의 유전적 다형성과 연관성이 있는지를 알아보고자 *IL-1β* 유전자의 -511 bp와 -31 bp 다형성 부위를 제한 분절 길이 다형성법으로 그리고 *IL-1 RN*의 다형성은 variable number of tandem repeat로 조사하여 총 128명 위암 환자의 각 다형성 부위의 유전형과 정상인 63명의 유전자형을 비교 조사하였다.

IL-1β 유전자의 -511과 -31 bp 부위의 다형성 빈도는 위암 환자와 정상인 군 모두에서 두 대립형질 간 큰 차이가 없었으며, *IL-1 RN* 유전자의 다형성 부위에서는 86 bp의 tandem repeat 염기서열이 4번 반복된 442 bp의 대립형질 1, 2번 반복된 270 bp의 대립형질 2, 그리고 5번 반복된 528 bp의 대립형질 3만 관찰되었고 일본인나 유럽인에서 관찰되었던 대립형질은 4, 5는 볼 수 없었다. 특히, 위산 분비를 줄이고 위암 발생에 대한 고위험성 유전자형으로 밝혀진 -511의 C 대립형질 빈도는 위암 환자와 정상인에서 통계적인 차이가 없었다. 또한 *IL-1β*와 *IL-1 RN* 유전자들의 어떤 유전자형도 위암의 발생 및 형태학적 분류와 무관하였다.

REFERENCES

1. Suh CI, Suh K-A, Park S-H, Chang HJ, Ko J-W, Ahn D-H. Annual report of the central cancer registry in Korea-1998. J Korean Cancer Assoc 2000;32:827-834.
2. Ebert MP, Schandl L, Malfertheiner P. Helicobacter pylori infection and molecular changes in gastric carcinogenesis. J Gastroenterol 2002;37(supple 13):45-49.
3. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. Blood 1996;87:2095-2147.
4. Arend WP, Malyak M, Guthridge CJ, Gabay C. Interleukin-1 receptor antagonist: role in biology. Annu Rev Immunol 1998; 16:27-55.
5. Wolfe MM, Nompleggi DJ. Cytokine inhibition of gastric acid secretion-a little goes a long way. Gastroenterology 1992;102: 2177-2178.
6. Kato S, Onda M, Yamada S, Matsuda N, Tokunaga A, Matsukura N. Association of the interleukin 1 genetic polymorphism and gastric cancer risk in Japanese. J Gatroenterol 2001; 36:696-699.
7. Furuta T, El-Omar EM, Xiao F, Shirai N, Takashima M, Sugimurra H. Interleukin 1 polymorphism increase risk of hypochlorhydria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan. Gastroenterology 2002;123:92-105.
8. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, Herrera J, Lossowska J, Yuan C-C, Rothman N, Lanyon G, Martin M, Fraumeni J Jr, Rabkin CS. Interleukin 1 polymorphism associated with increased risk of gastric cancer. Nature 2000;404:398-402.
9. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, Herrera J, Lossowska J, Yuan C-C, Rothman N, Lanyon G, Martin M, Fraumeni J Jr, Rabkin CS. Correction: Interleukin 1 polymorphism associated with increased risk of gastric cancer. Nature 2001;412:99.
10. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histoclinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand 1965;64:31-49.
11. International Agency for research of Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human (Vol. 60); Infection with *Helicobacter pylori*. Lyon: 1994, pp. 170-240.
12. Yoshida N, Sugimoto N, Hirayama F, Nakamura Y, Ichikawa H, Naito Y, Yoshikawa T. Helicobacter pylori infection potentiates aspirin induced gastric mucosal injury in Mogolian gerbils. Gut 2002;50:589-590.
13. Sugiyama T, Hige S, Asaka M. Development of an H. pylori-infected animal model and gastric cancer: recent progress and issues. J Gastroenterol 2002;37 Suppl 13:6-9.
14. Kikuchi S. Epidemiology of Helicobacter pylori and gastric cancer. Gastric Cancer 2002;5:6-15.
15. Miwa H, Go MF, Sato NH. Pylori and gastric cancer: the Asian enigma. Am J Gastroenterol 2002;97:1106-1112.
16. Yasui W, Tahara E. Molecular diagnosis of gastrointestinal cancers. Gan To Kagaku Ryoho 1998;25:186-193.
17. Peek RM, Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas. Nature Reviews Cancer 2002;2:28-37.
18. Lanas A, Garcia-Gonzalez MA, Santolaria S, Crusius JB, Serrano MT, Benito R, Pena AS. TNF and LTA gene polymorphisms reveal different risk in gastric and duodenal ulcer patients. Genes Immun 2001;2:415-421.
19. Kato S, Onda M, Yamada S, Matsuda N, Tokunaga A, Matsukura N. Association of the interleukin-1β genetic polymorphism and gastric cancer risk in Japanese. J Gastroenterol 2001;36:696-699.