

벤젠 대사에 있어서 CYP2E1 유전자다형성의 영향

정효석* · 김기웅¹ · 장성근

순천향대학교 자연과학대학 화학과

¹한국산업안전공단 산업안전보건연구원

Influences of CYP2E1 Gene Polymorphism on the Metabolism of Benzene

Hyo Seok Jeong*, Ki-Woong Kim¹ and Sung Keun Chang

Department of Chemistry, Graduate School of Soonchunhyang University, Asan-Si 336-754, Korea

¹Center for Occupational Disease Research, Occupational Safety & Health Research Institute, Korea Occupational Safety & Health Agency, 34-6, Gusan-dong, Bupyeong-gu, Incheon, 403-711, Korea

(Received September 2, 2002)

(Accepted September 26, 2002)

ABSTRACT : In this study, the biochemical role of genetic polymorphism in modulating urinary excretion of benzene metabolite as phenol level has been investigated in 90 workers exposed to benzene in the petroleum refinery plants of Korea. The mean concentration of volatile benzene in the refinery environment was 0.042 mg/m³ (SD, 0.069) and that of urinary phenol was 7.42 mg/g creatinine (SD, 11.3). The frequencies of CYP2E1 genotypes, namely CYP2E1*1/*1, CYP2E1*1/*2 and CYP2E1*2/*2 were 2.2% (2 subjects), 6.7% (6 subjects) and 91.1% (82 subjects), respectively, and allele frequencies for CYP2E1*1 and CYP2E1*2 were 0.06 and 0.94. The airborne benzene concentration was significantly related to the concentration of phenol in urine ($r = 0.640$, $p < 0.01$). The urinary phenol level was significantly correlated with CYP2E1*2/*2 ($r = 0.590$, $p < 0.05$). The various biological (i.e. age and liver function parameters) or lifestyle factors (i.e. medication, smoking, alcohol and coffee intake), also taken into account as potential confounders, did not influence the correlations found. These results suggested that CYP2E1 genotypes might play an important role in the metabolism of benzene.

Key Words : Benzene, Phenol, Cytochrome P4502E1(CYP2E1)

I. 서 론

Benzene은 하나의 고리를 가진 방향족탄화수소(mono-cyclic aromatic hydrocarbon; MAH)계 물질로서 페인트, 플라스틱, 고무제조, 세정제, 희석제 및 다른 화학물질의 합성에 널리 사용되고 있다(IPCS, 1993). benzene은 발암성 물질로(Rossi 등, 1999) 체내 흡수시 약 40% 정도가 변하지 않은 상태로 호흡기를 통하여 排氣되고 그 나머지가 흡수되어 조혈기관(ACGIH, 2000; Vigliani 등, 1964), 재생불량성 빈혈(Brandit 등, 1977; Rozman 등, 1968) 및 백혈병(Green 등, 1981) 등을 유발하는 것으로 알려져 있다. 체내에 있어서 흡수된 이물질(xenobiotic)의 대사는 phase I과 phase II 반응을 거치면서 이루어지는데, phase I 반응은 흡수된 물질을 극성화 및 수용성이 큰 물질로 생물학적 변

형을 시킴으로서 활성화 기능을 가지게 하며, phase II 반응은 phase I 반응이 의하여 생성된 물질을 생체내 물질과 포합반응(conjugation)을 통하여 생물활성이 적은 물질로 변형시켜 배설을 촉진시키는 역할을 한다. 따라서 benzene뿐만 아니라 대부분 화학물질의 노출에 의하여 유발되는 체내 독성은 본래의 흡수된 물질보다 phase I 반응에 의하여 생성되는 활성화된 대사 중간체에 의한 영향이 더 크다고 볼 수 있다.

Benzene의 대사기전을 살펴보면, phase I과 phase II 반응에 의하여 세 가지 경로를 따라 대사소실과정(metabolic fate)을 겪게 된다. 먼저, 흡수된 benzene은 phase I 효소군에 속하는 cytochrome P-450(CYP)의 촉매작용에 의하여 benzene oxide(BO)로 1차 대사변형된 후, glutathione-S-transferase(GST)와 포합반응을 통하여 premercapturic acid 형태로 변형되어 배설되는 경로, BO가 epoxidase hydrolase의 작용에 의하여 trans, trans-muconaldehyde(t, t-MAH) 형

*To whom correspondence should be addressed

태로 변형되어 trans, trans-muconic acid(t, t-MA)로 배설되는 경로를 들 수 있으며, 마지막으로 BO가 효소 및 비 효소 작용에 의하여 phenolic 형태로 변형되어 semiquinone 단계를 거쳐 GST와 포합반응을 통하여 체외로 배설되는 단계 등이다(IPCS, 1993).

이와 같이 benzene의 대사는 대사효소에 따라 상이한 경로를 겪게 되지만, CYP에 의하여 BO로 대사변형 된 후 시작됨으로서 전체적인 대사속도의 조절은 CYP에 의하여 BO가 생성되는 단계에서 이루어진다고 볼 수 있다.

CYP뿐 아니라 생체 내에 존재하는 효소들은 체내의 항상성유지에 중요한 역할을 하며, 효소의 발현과 유도는 유전자(DNA)에 의하여 조절된다. 즉, 흡수된 물질이 특정한 유전자를 유도(induction)시켜 mRNA를 합성하고, 이 mRNA의 정보에 의하여 효소가 합성되기 때문이다.

따라서 본 연구에서는 benzene의 대사에 있어서 전체적인 대사속도를 조절하는 단계에 관여하는 CYP2E1의 유전자다형성을 분석하여, 유전자 아형(genotype)과 benzene 대사에 어떠한 상관성이 있는지 파악하고자 한다.

II. 재료 및 방법

1. 연구대상

본 연구 대상은 benzene에 노출되는 정유회사 근로자 중 benzene의 대사에 영향을 줄 수 있는 간장질환을 비롯한 질병과 습관성 약물복용이 없는 건강한 남성 근로자 90명을 무작위로 선정하였다. 또한 대상자들에 대해서는 사전에 작성된 설문지를 이용하여 음주, 흡연 등과 같은 benzene의 대사에 영향을 줄 수 있는 요인을 조사하였다.

2. 연구방법

1) 공기중 Benzene의 노출농도 측정

공기중 benzene 농도의 측정과 분석은 미국국립산업안전보건연구소(National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH)의 공정시험법(method 1501)(NIOSH; 1994)에 의하여 실시하였다. 작업내용에 따라 임의로 작업자를 선정, 작업자의 호흡구 위치에 활성탄을 흡착 물질로 한 개인 시료 포집기(personal air sampler, Gillian, U.S.A.)를 부착하여 공기중 benzene을 포집하였다. 개인시료 포집기의 포집유량은 0.2 ml/min으로 하여 8시간 동안 포집한 후, 유기용제를 포집한 활성탄판의 양쪽을 플라스틱 마개로 봉하고 냉장 보관하여 실험실로 옮긴 후, 흡착제에 이황화탄소(CS₂) 1 ml를 첨가하여 탈착시킨 다음, 가스크로마토그래피(gas chromatography, Hewlett Packard HP 5890 II, U.S.A.)를 사용하여 정량분석 하였다.

2) 뇌중 Benzene의 대사산물 측정

연구대상자의 소변을 작업종료 30분 전(end of shift)에 채취하여 benzene의 대사산물을 분석하였다.

Benzene의 대사산물인 phenol의 배설량은 가스크로마토그래피(gas chromatography, Hewlett Packard HP 5890 II, U.S.A.)를 사용하여 NIOSH 공정시험법(NIOSH, 1994)에 따라 각각의 표준물질을 농도별로 제조 하여 분석한 후, 뇌중 creatinine으로 보정하여 배설량을 산출하였다.

3) Cytochrome P-4502E1(CYP2E1) 유전자다형성 분석

채혈된 연구대상자의 혈액 genomic DNA는 QIAamp Blood Kit(Qiagen, Germany)을 이용하여 추출한 후, Uematsu 등의 방법(1994)을 다소 변형하여 *intron 6* 부위에서 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction; PCR) 방법에 의하여 아래와 같이 CYP2E1 유전자다형성 분석을 실행하였다.

추출된 genomic DNA 5 µl, 5 pmole의 primer 1(5'-TG-TCGTTCCCTTCCACAGGGC-3')과 primer 2(5'-TCTGTT-GTCAGGCTAGAGTG-3') 5 µl, 2.5 mM dNTP mixture, 2.5 U Taq polymerase와 PCR buffer를 혼합한 후, Gene cyclerTM (Bio-Rad, USA)를 이용하여 먼저, 95°C에서 5분간 predenaturation 시킨 다음, 94°C에서 1분 denaturation, 60°C에서 1분 동안 annealing, 72°C에서 1분간 extension 하는 과정을 1 cycle로 하여 31 cycles를 실행한 후 마지막으로 72°C에서 2분간 연장 반응하여 유전자를 증폭시켰다. PCR 생성물을 *Dra I*(6 U) 제한효소를 이용하여 37°C에서 12시간 동안 digestion 시킨 후, 4% agarose gel 전기영동을 실시하고 전개된 띠(band)를 관찰하여 CYP2E1의 유전자 아형을 확인하였다.

3. 통계처리

조사대상자에 대한 자료는 개인용 컴퓨터를 이용하여 입력한 후 Version 7.5 SPSS 통계 프로그램(SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 이용하여 χ^2 -test 및 상관성을 분석하였다.

III. 결 과

1. 연구 대상자의 일반적 특성

연구 대상자의 일반적인 특성은 Table 1와 같다. 대상자의 평균연령은 32.39세로 흡연자는 74.4%, 음주자는 93.3%였다. 이들 대상자들에 있어서 간기능 지표인 aspartate aminotransferase(AST), alanine transferase(ALT) 및 γ -glutamyl transferase(GGT)의 평균 측정치는 각각 33.5,

Table 1. Demographic characteristics of the study subjects

Variables	Subjects (n = 90)
Age (years)	32.39(22~49)
No. of smoking	67(74.4%)
No. of drinking	84(93.3%)
AST	33.5±16.9
ALT	27.4±18.5
GGT	28.8±22.2
T-CHO	175.2±35.5
T-Gly	166.6±84.0
T-Pro	7.62±0.38
ALB	4.89±0.20
WBC	7.82±2.55
RBC	4.76±0.36
HGb	15.0±1.1
Exposure levels of benzene (mg/m ³)	0.042±0.069
Levels of urinary phenol (mg/g creatinine)	7.42±11.3

Reference values: AST, 10~45 U/l; ALT, 10~45 U/l; GGT, 7~50 U/l; T-CHOL, 110~240 mg/dl; T-Gly, 35~160 mg/dl; T-Pro, 6.0~8.5 g/dl; ALB, 3.0~5.5 g/dl; WBC, 4.5~11.0 × 10³/μl; RBC, 4.0~5.9 × 10⁶/μl; HGb, 13.5~17.5 g/dl.

27.4와 28.8 U/l로 참고치(reference values)의 정상범위 이내에 분포하였다. total cholesterol(T-CHO)는 175.2(표준 편차±35.5) U/l, triglyceride(T-Gly)는 166.6(표준편차±84.0), total protein(T-Pro)과 albumin(ALB)은 각각 7.62(표준편차±0.38)와 4.89(표준편차±0.20) mg/ml serum로 측정되었으며, WBC(7.82±2.55), RBC(4.76±0.36)와 HGb(15.0±1.1)는 모두 참고치의 정상범위 이내로 측정되었다. 이들 연구대상자들이 노출되는 benzene의 평균농도는 0.042(표준편차±0.069) mg/m³이었으며, 뇌중으로 배설되는 대사산물인 phenol의 평균 배설량은 7.42(표준편차±11.3) mg/g creatinine으로 ACGIH(American Conference of Governmental Industrial Hygienists) 허용기준치(threshold limit values, TLV)의 1/100(benzene)과 1/10(phenol) 수준의 낮은 농도로 측정되었다.

2. 공기중 Benzene의 노출농도와 뇌중 Phenol의 배출량과의 상관성

연구 대상자들에 있어서 공기중 benzene의 평균 노출농도는 0.042(표준편차±0.069) mg/m³이었고, 뇌중 phenol의 평균 배설량은 7.42(표준편차±11.3) mg/g creatinine이었다.

공기중 benzene과 뇌중 phenol의 배설량과의 상관성(r)은 0.604(p < 0.01)이었다(Fig. 1).

3. CYP2E1 유전자다형성 분석

CYP2E1에 대한 유전자다형성 분석은 CYP2E1 유전자

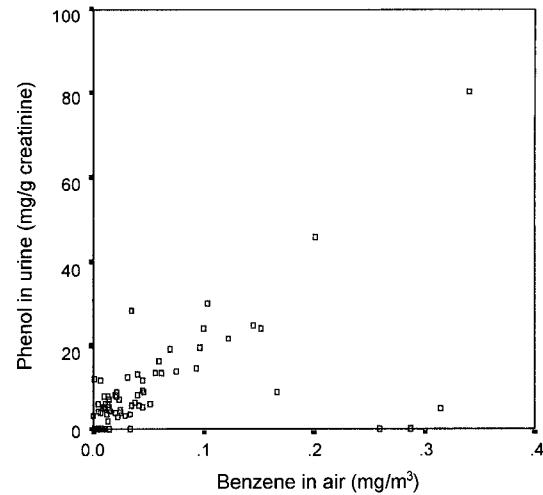


Fig. 1. Correlation between the concentration of benzene in air and phenol in urine among 90 workers exposed to benzene ($r = 0.604$, $p < 0.01$).

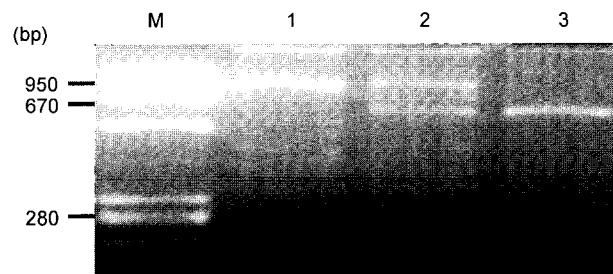


Fig. 2. CYP2E1 genotyping analysis. The amplified fragment is a 950 bp sequence containing the polymorphic site of *Dra I* in *intron 6*. Allele *1/*1 is absent (lane 1) from the *Dra I* site, *2/*2 allele is present (lane 3) and lane 2 is heterozygote type (*1/*2). M is size marker.

Table 2. Genotype and allele frequency of CYP2E1 in study subjects

CYP2E1 (N = 90)	Genotype n (%)		Allele frequency *1 = 0.06, *2 = 0.94
	*1/*1	*1/*2	
	2 (2.2)	6 (6.7)	
	82 (91.1)		

intron 6 부위의 특정 부분을 증폭시킨 PCR 생성물을 *Dra I* 제한효소로 절단한 후, *Dra I*의 polymorphic site 존재 유무에 따라 유전자다형성을 확인하였다(Fig. 2).

대상자 90명에 대하여 CYP2E1 유전자다형성을 분석한 결과, CYP2E1 *1/*1 유전자 아형을 가진 사람은 2.2%(2명), CYP2E1 *1/*2와 CYP2E1 *2/*2 유전자 아형을 가진 사람은 각각 6.7%(6명)와 91.1%(82명)의 분포를 보였다(Table 2).

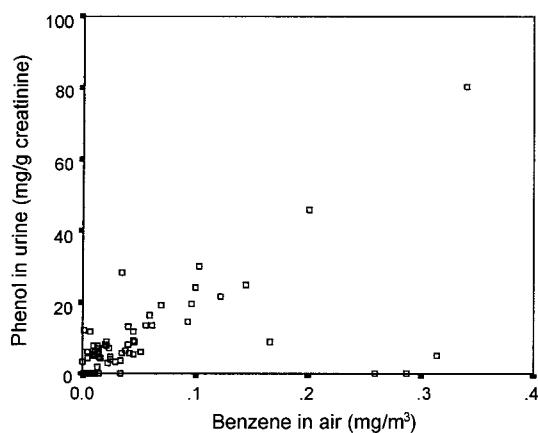


Fig. 3. Correlation between benzene metabolism and CYP2E1*2/*2 genotype ($r = 0.590$, $p < 0.05$).

4. Benzene의 대사와 CYP2E1 유전자 아형(genotype)의 상관성

Benzene 노출 근로자 90명에 대한 공기중 benzene 농도와 뇨중 대사산물인 phenol의 배설량을 측정하여 상관성 ($r = 0.604$, $p < 0.01$)을 분석한 후, benzene의 대사에 관여하는 CYP2E1 유전자다형성의 차이가 benzene의 대사와 어떤 상관성이 있는지를 관찰하였다.

Benzene의 노출 농도에 대한 뇨중 phenol의 배설량과 CYP2E1 유전자 아형과의 상관성을 분석하여 Fig. 3에 나타냈다.

전체 연구 대상자 90명 중에 CYP2E1*1/*1 유전자 아형을 가지는 사람은 2명으로 2.2%의 분포를 보였고, heterozygote 아형인 CYP2E1*1/*2를 가진 사람은 6명으로 6.7%의 분포를 보였다.

Polymorphic site가 있는 CYP2E1*2/*2 유전자 아형을 가진 사람은 전체의 91.1%로 나타났다. CYP2E1*2/*2 유전자 아형에 있어서 공기중 benzene농도와 뇨중 phenol의 배설량에 대한 상관성을 본 결과, 상관성(r)은 0.59로 통계학적으로 유의한 상관성을 보였다($p < 0.05$). 반면, CYP2E1*1/*2 유전자 아형에서는 0.34의 상관성을 보였으나 통계학적인 유의성은 없었고, CYP2E1 *1/*1 유전자 아형의 경우에는 이 유전자 아형을 가진 사람이 2명뿐이었기 때문에 상관성을 분석하지 않았다.

5. Phenol의 배설량과 Benzene의 대사에 영향을 주는 인자와의 상관성

Benzene의 대사에 있어서 영향을 줄 수 있는 요인들은 크게 유전적인 요인, 개인의 생활습관과 건강상태 및 환경적인 요인으로 구분할 수 있다. 앞의 연구결과에서 공기

Table 3. Correlation matrix of selected variables in subjects

Variables	Urinary phenol	p-values
Age	-0.033	0.75
AST	-0.067	0.53
ALT	-0.105	0.33
GGT	0.046	0.66
T-CHO	-0.057	0.60
T-Gly	-0.046	0.67
T-Pro	-0.046	0.67
ALB	-0.055	0.61
WBC	-0.058	0.59
RBC	-0.059	0.58

중 benzene의 농도를 측정하여, benzene의 대사에 관여하는 CYP2E1 유전자다형성 분석을 통하여 benzene의 대사에 있어서 이들 유전자 아형에 따른 상관성을 검토하였다. 그러나 benzene의 대사에 있어서 중요한 역할을 하는 요인 중의 하나가 내인성 물질(endobiotics)의 상태이다.

따라서 benzene의 대사에 영향을 미칠 것으로 생각되는 요인 중에서 특히 근로자의 건강상태(간기능 등), 그리고 자발적인 외인성 요인 즉 흡연, 음주 및 습관성 약물복용과 뇨중 phenol의 배설량에 대한 상관성을 분석하여 Table 3에 나타냈다. GGT를 제외한 나이, AST, ALT, T-CHOL, T-Pro, T-Gly, WBC 및 RBC 등은 뇨중 phenol의 배설량과 음의 상관성을 보였으나 통계학적인 유의성이 없었다.

IV. 고찰

근로자들이 작업장에서 노출되는 유해화학물질과 이들의 대사산물을 측정하여 생물학적인 모니터링을 실시하는 것은 노출에 따른 유해정도를 평가하는데 특이성이 큰 방법 중의 하나이다(Gobba 등, 1997). 그러나 노출되는 물질의 대사산물을 측정하여 평가하는 데는 여러 요인에 의한 제한점을 가지고 있다. 그러한 요인 중에 대표적인 것이 노출농도, 생활습관, 건강상태, 항상성 조절 인자 및 유전적인 특성 등을 들 수 있다. 특히, 유전적인 요인은 benzene뿐만 아니라 많은 이물질 대사에 있어서 개인의 감수성, 대사능의 차이를 평가하는데 매우 중요하다. 그러한 이유는 흡수된 물질에 의하여 특정한 유전자가 유도되어 mRNA를 합성하고, 효소들은 이 mRNA의 정보에 의해서 합성되어진 후, 대사에 관여함으로 이물질 대사에 관여하는 효소의 유도와 활성이 유전자에 의해서 조절되기 때문이다.

지방산, 스테로이드 및 prostaglandine 등의 내인성 물질뿐만 아니라 화학물질, 환경오염물질 및 약물 등의 대사에 관여하는 효소인 CYP는 다양한 반응을 통하여 흡수된 물질을 수용성물질로 변형시키는 작용을 하는 효소이다(Lu 등, 1980). 이 효소는 내인성 물질뿐만 아니라 이물질 대

사에 있어서 특이성과 중복성을 가지는 성질이 있으며, 밝혀진 CYP subfamily의 종류만도 인체의 경우 수백 종으로 알려지고 있다. 때문에 이 효소의 발현은 종(species), 성별(sex), 노출물질에 따라서 많은 차이를 보인다(Nelson 등, 1996). 인종에 따라서 차이(Kato 등, 1992; Quinones 등, 1999; Gattas 등, 2000)뿐만 아니라 질병 및 암 발생에 있어서 민감성이 있다고 보고되었다(Kato 등, 1994; Carr 등, 1996; Tanaka 등, 1997; Murata 등, 2001).

따라서 이 연구는 benzene의 대사에 관여하는 이물질 대사효소인 CYP2E1 유전자다형성이 benzene의 대사에 어떠한 영향을 미치는지를 연구하였다. 연구 대상자에 있어서 이들 이물질 대사효소의 활성 및 유전자다형성에 영향을 미칠 수 있는 요인을 제거하기 위하여 사전에 작성된 설문지를 이용하여 간장질환 및 특정한 질병이 없으며, 습관적으로 약물복용을 하지 않는 benzene에 노출되는 남성 근로자 90명을 선정하였다. 대상자의 평균연령은 32.39세로, 흡연자와 음주자는 각각 74.4%와 93.3%이었다. 대상자들의 간기능 상태와 혈액학적 측정치는 참고치의 정상범위 내에 있었으며, benzene의 노출과 관련한 기타의 건강장애는 관찰되지 않았다. 이와 같은 결과는 ACGIH 허용기준치의 약 1/100 정도의 benzene에 노출되고 있으므로 나타난 결과로 생각된다. 또한 이들 연구 대상자들에 있어서 뇨중 phenol의 배설량도 ACGIH의 biological exposure indices(BEI) 농도의 1/10 정도의 수준으로서 benzene의 노출농도를 뒷받침하는 결과로 생각된다.

생명체는 이물질이 체내에 흡수되면 이들 물질을 제거시키기 위한 자기방어 작용을 하는데, 그와 같은 반응중의 하나가 이물질 대사효소의 활성화이다. 이물질 대사효소는 기질에 대한 특이성을 나타내는 반면, 서로 다른 기질에 대한 대사의 중복성과 또한 같은 기질이라 하더라도 여러 동위효소가 동일한 기질 대사에 관여하기도 한다. CYP2E1은 benzene뿐만 아니라 알코올 및 카페인에 의해서도 유발된다(Gonzalez 등, 1994).

따라서 이번 연구에서 음주 및 흡연습관, 간기능 검사지표 등과 유전자다형성에 대한 상관성을 본 결과, CYP2E1 유전자다형성과의 상관성은 없었다. 또한 이들 인자와 공기중 benzene 농도와 뇨중 phenol의 배설량에 대한 상관성을 분석한 결과에서도 상관성이 없는 것으로 나타났다(Table 3). 이와 같은 결과는 건강한 사람에 있어서 phenol의 배설량에 이들 인자가 미치는 영향이 매우 적거나 없기 때문인 것으로 생각된다.

김 등(1999, 2000)은 한국인 551명을 대상으로 하여 CYP2E1 유전자다형성의 분포를 조사한 연구에서 *Dra I* polymorphic site가 있는 CYP2E1*2/*2 유전자 아형은 77.1%, heterozygote 아형은 13.4%, polymorphic site가 없는 CYP2E1 *1/*1은 9.4%라고 보고하였다(1999, 2000).

이번 연구에서 benzene 노출 근로자 90명에 대한 CYP2E1 유전자다형성을 분석한 결과, CYP2E1*2/*2는 91.1%, CYP2E1*1/*2와 CYP2E1*2/*2는 각각 6.7%와 2.2%로 나타났다. 본 연구와 김 등(1999, 2000)이 수행한 연구결과를 비교할 때 CYP2E1 유전자다형성의 분포가 다소 차이를 보였는데, 이러한 결과는 시료수의 차이 때문에 나타난 결과라고 생각된다.

따라서 CYP2E1 유전자다형성과 benzene의 대사 상관성을 관찰한 결과, polymorphic site가 있는 CYP2E1*2/*2 유전자 아형에서는 상관성이 0.59로 통계학적으로 유의하게 높은 상관성을 보인($p < 0.05$) 반면, CYP2E1*1/*2 유전자아형에서는 0.34의 상관성을 보였으나 통계학적으로 유의성이 없었다.

따라서 본 연구에서 나타난 결과를 종합해 보면, benzene의 대사에 영향을 줄 수 있는 음주, 흡연 및 간기능 등이 조절된 상태에서 benzene의 대사와 CYP2E1*2/*2 유전자 아형에서 높은 상관성을 보인 것은 CYP2E1*2/*2 유전자 아형에 의하여 benzene의 대사가 촉진되어 나타난 결과라 생각된다.

감사의 글

본 연구는 순천향대학교 학술연구조성비 학술연구과제(20010104)로 지원을 받아 수행되었습니다.

참고문헌

- ACGIH (2000): Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for the Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati. Ohio.
- Brandit, L., Nilsson, Pg. and Mitelman, F. (1997): Non-industrial exposure to benzene as leukemogenic risk factor, *Lancet.*, **2**, 1067-1074.
- Carr, L.G., Yi, I.S., Li, T.-K. and Yin, S.J. (1996): Cytochrome P4502E1 genotypes, alcoholism, and alcoholic cirrhosis in Han Chinese and Atayal natives of Taiwan, *Alcohol Clin Exp Res.*, **20**, 43-46.
- IPCS (1993): Environmental Health Criteria 150, Benzene. World Health Organization: Geneva.
- Gobba, F., Ghittori, S., Imbriani, M., Maestri, L., Capodaglio, E. and Cavalleri, A. (1997): The urinary excretion of solvents and gases for the biological monitoring of occupational exposure: a review, *Sci. Total Environ.*, **199**, 3-12.
- Gattas, G.J. and Soares-Vieira, J.A. (2000): Cytochrome P450-2E1 and glutathione S-transferase mu polymorphisms among Caucasians and mulattoes from Brazil,

- Occup Med.*, **50**, 508-511.
- Gonzalez, F.J. and Gelboin, H.V. (1994): Role of cytochrome P450 in the metabolic activation of chemical carcinogens and toxins, *Drug Metab Rev.*, **26**, 165-183.
- Green, J.D., Synder, C.A., Lobue, J., Goldstein, B.D. and Albert, R.E. (1981): Acute and chronic dose-response effect of benzene inhalation on peripheral blood, bone marrow and spleen cells of CD-1 male mice, *Toxicol Appl Pharmacol.*, **59**, 204-214.
- Kato, S., Shields, P.G., Caporaso, N.E., Hoover, R.N., Trump, B.F., Sugimura, H., Weston, A. and Harris, C.C. (1992): Cytochrome P450IIE1 genetic polymorphisms, racial variation, and lung cancer risk, *Cancer Res.*, **52**, 6712-6715.
- Kato, S., Shields, P.G., Caporaso, N.E., Sugimura, H., Trivers, G.E., Tucker, M.A., Trump, B.F., Weston, A. and Harris, C.C. (1994): Analysis of cytochrome P4502E1 genetic polymorphisms in relation to human lung cancer, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, **3**, 515-518.
- Lu, A.Y.H. and West, S.B. (1980): Multiplicity of mammalian microsomes P-450, *Pharmacol Rev.*, **31**, 277-295.
- Murata, M., Watanabe, M., Yamanaka, M., Kubota, Y., Ito, H., Nagao, M., Katoh, T., Kamataki, T., Kawamura, J., Yatani, R. and Shiraishi, T. (2001): Genetic polymorphisms in cytochrome P450 (CYP) 1A1, CYP1A2, CYP2E1, glutathione S-transferase (GST) M1 and GSTT1 and susceptibility to prostate cancer in the Japanese population, *Cancer Lett.*, **165**, 171-177.
- Nelson, D.R., Koymans, L., Kamataki, T., Stegeman, J.J., Feyereisen, R., Waxman, D.J., Waterman, M.R., Gotoh, O., Coon, M.J., Estabrook, R.W., Gunsalus, I.C. and Nebert, D.W. (1996): P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature, *Pharmacogenetics*, **6**, 1-42.
- NIOSH (1994): NIOSH manual of analytical methods, 4th ed., Method 2004, U.S. Department of Health and Human Services, Cincinnati.
- Quinones, L., Berthou, F., Varela, N., Simon, B., Gil, L. and Lucas, D. (1999): Ethnic susceptibility to lung cancer: differences in CYP2E1, CYP1A1 and GSTM1 genetic polymorphisms between French Caucasians and Chilean populations, *Cancer Lett.*, **141**, 167-171.
- Rossi, A.M., Guarnieri, C., Rovesti, S., Gobba, F., Ghittori, S., Vivoli, G. and Barale, R. (1999): Genetic polymorphisms influence variability in benzene metabolism in humans, *Pharmacogenetics*, **9**, 445-451.
- Rozman, C., Woessner, S. and Saez-Serrania, J. (1968): Acute erythrocytosis after benzene poisoning, *Acta Haemat.*, **40**, 234-237.
- Tanaka, F., Shiratori, Y., Yokosuka, O., Imazeki, F., Tsukada, Y. and Omata, M. (1997): Polymorphism of alcohol-metabolizing gene affects drinking behavior and alcoholic liver disease in Japanese men, *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **21**, 596-601.
- Uematsu, F., Ikawa, S., Kikuchi, H., Sagami, I., Kanamaru, R., Abe, T., Satoh, K., Motomiya, M. and Watanabe, M. (1994): Restriction fragment length polymorphism of the human CYP2E1 (cytochrome P450IIE1) gene and susceptibility to lung cancer: possible relevance to low smoking exposure, *Pharmacogenetics*, **4**, 58-63.
- Vigliani, E.C. and Saita, G. (1964): Benzene and leukemia, *N. Eng. J. Med.*, **271**, 872-876.
- 김기웅, 강성규, 양정선, 김태균, 손남석, 정효석 (1999): 유해인 자별 생물학적 지표물질 개발에 관한 연구(III), 산업안전보건 연구원 연구보고서.
- 김기웅, 강성규, 김태균, 손남석, 정효석 (2000): 유전자다형성 분석에 의한 건강장해 평가(I), 산업안전 보건연구원 보고.