Tuberculosis and Respiratory Diseases 결핵 및 호흡기질환, Vol. 52, No. 1, Jan, 2002

□원 저□

한국인에서 hOGG1 유전자의 Ser326Cys 다형성과 원발성 폐암의 위험도

경북대학교 의과대학 내과학교실[1], 경북대학교병원 호흡기센타[2],
경북대학교 의과대학 진단방사선과학교실[3], 경북대학교 의과대학 생화학교실[4]

채상철[1], 김경록[1], 주소영[2], 이수연[2], 강경희[1], 전경녀[3],
차승익[1], 김창호[1,2], 정태훈[1,2], 박재용[1,2,4]

= Abstract =

Ser326Cys Polymorphism of hOGG1 Gene and Risk of Primary Lung Cancer in Koreans

Sang Chul Chae[1], Kyung Rock Kim, M.D.[1], So-Young Joo, M.S.[2], Su Yeon Lee, M.S.[2],
Kyung Hee Kang, M.D.[1], Kyung Neoyh Jeon[3], Seung Ick Cha, M.D.[1],
Chang Ho Kim, M.D.[1,2], Tae Hoon Jung, M.D.[1,2], Jae Yong Park, M.D.[1,2,4]

[1]*Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Taegu, Korea*
[2]*Respiratory Center, Kyungpook National University Hospital, Taegu, Korea*
[3]*Department of Diagnostic Radiology, School of Medicine, Kyungpook National University, Taegu, Korea*
[4]*Department of Biochemistry, School of Medicine, Kyungpook National University, Taegu, Korea*

Background : DNA repair plays a crucial role in protecting the genome from cancer-causing agents. Therefore, a reduced DNA repair capacity can increase the susceptibility to cancer. The human OGG1 (hOGG1) gene encodes DNA glycosylase/apurinic lyase and excise 8-hydroxyguanine, one of the major premutagenic DNA lesions, which is produced by oxygen radical forming agents including smoking. Recently several polymorphisms in the hOGG1 gene were identified, and it is possible that these polymorphisms may affect the DNA repair capacity and thus modulate cancer susceptibility. The relationship between the codon 326 polymorphism (Ser to Cys) in the hOGG1 gene and lung cancer risk was investigated.

Address for correspondence :
Jae Yong Park, M.D.
Department of Internal Medicine, Kyungpook National University Hospital
50, Samduk 2Ga, Taegu, 700-712, Korea
Phone : 053-420-5536 Fax : 053-426-2046 E-mail : jaeyong@kyungpook.ac.kr

Materials and Method : The Ser326Cys genotypes were determined using PCR-RFLP analysis in 299 primary lung cancer patients and 186 healthy controls who were frequency (case:control=3:2) matched according to age and sex.

Result : The frequencies of the Ser326Cys genotypes (Ser/Ser, Ser/Cys and Cys/Cys) among cases (23.4%, 51.8%, and 24.7%, respectively) were not significantly different from those among the controls (22.6%, 52.1% and 25.3%, respectively). When the analyses were stratified according to age, sex, smoking status and pack-years of smoking, no significant association between this polymorphism and lung cancer risk was found. Moreover, the Ser326Cys genotype showed no apparent relationship with any of the histological types of lung cancer.

Conclusion : These result suggest that the hOGG1 Ser326Cys polymorphism is not a major contributor to individual lung cancer susceptibility in Koreans. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2002, 52 : 5-13)

Key words : Polymorphism, hOGG1, Susceptibility, Lung cancer

서 론

폐암의 80-90%는 흡연과 연관되어 발생하며 흡연자의 폐암발생 상대위험도는 비흡연자의 20배 이상에 달한다[1,2]. 그러나 모든 흡연자에서 폐암이 발생하지 않고 흡연자의 10-20%에서만 폐암이 발생하는 사실은 폐암의 발생에 개체의 유전적인 소인이 관여함을 시사한다[3,4]. 폐암발생의 유전적 감수성을 결정하는 주요 인자로는 발암물질 대사에 관여하는 유전자들의 다형성(polymorphism)과 손상된 유전자의 회복(repair)에 관여하는 유전자들의 다형성이 관심의 대상이 되고있다[5,6].

발암물질에 의해 손상된 유전자를 회복하는 기전으로는 직접회복(direct repair), 염기 절제회복(base excision repair, 이하 BER), 뉴클레오티드 절제회복(nucleotide excision repair, 이하 NER), 재조합회복(recombinational repair), 미스매치 회복(mismatch repair) 등이 있다[7,8]. 이들 가운데 NER은 benzo[a]pyrene-guanine adducts와 같은 bulky adducts를 제거하며 BER은 방사선, 산화, 메틸화에 의해 손상된 작은 염기 손상을 제거한다[7,8]. BER은 여러 단계의 과정으로 일어나는데 먼저 DNA glycosylase에 의해 이상염기의 디옥시리보스와 N-글리코시드의 결합이 분해되어 손상된 염기가 제거되고, apurinic/apyrimidinic(AP) endonuclease에 의해 당-인산사슬의 인산디에스테르 결합이 절단되어 외가닥 절단(single strand break)이 형성된다. 그런 다음 X-ray repair cross-complementing group 1, poly(ADP-ribose) polymerase와 DNA ligase에 의해 손상 받지 않은 쪽의 DNA 사슬을 주형으로 하여 DNA가 복원되어 회복이 이루어진다[9,10].

8-hydroxyguanine(8-oxoG)은 O_2^-, H_2O_2 등과 같은 reactive oxygen species(ROS)에 의해 초래되는 주요 DNA damage인데, 8-oxoG은 cytosine 대신 adenine과 염기쌍을 형성함에 따라 폐암을 비롯한 여러 종양에서 흔히 관찰되는 G:C→T:A 변이를 초래한다[11-14]. human 8-oxoguanine glycosylase 1 (hOGG1) 유전자는 8-oxoG을 제거하는 DNA glycosylase/AP-lyase를 암호화(encode)하는 유전자로 다수의 다형성부위가 보고된바 있다[15,16]. 유전자의 다형성에 따른 8-oxoG 염기 절제회복 능력의 변화에 관해서는 아직 확실히 밝혀져 있지 않으나, 이들 다형성 가운데 일부는 손상된 유전자인 8-oxoG의 회복 능력의 변화와 이에 따른 폐암의 발생위험도의 변

화를 초래할 수 있을 것으로 생각된다. 저자들은 hOGG1 유전자의 exon 7에 존재하는 codon 326의 C→G 전환에 의해 Ser→Cys으로 대체되는 유전자 다형성에 따른 폐암의 위험도를 조사하였다.

대상 및 방법

1. 환자-대조군 모집

환자군은 1998년 1월부터 1998년 12월까지 경북대학교병원 내과에서 병리학적으로 폐암으로 확진된 299명을 대상으로 하였으며 악성종양으로 진단받은 과거력이 있는 경우는 제외하였다. 대조군은 1998년 1월부터 1999년 12월까지 경북대학교병원 건강검진센터를 방문한 건강인들 가운데 폐암군과 연령(±5 years)과 성을 match하여 무작위로 선택한 186명을 대상으로 하였다.

2. 실험방법

환자-대조군의 나이, 성, 흡연력, 과거력 등은 면접이나 병력지를 통해 얻었으며, 시료는 전혈 5cc를 환자의 구두 동의하에 채취하였으며, Qiagene DNA extraction kit (Cat. No:29106)를 이용하여 DNA를 추출하였다.

hOGG1 유전자형은 PCR과 Restriction-Fragment Length Polymorphism(RFLP) 방법을 통해 조사하였으며, primer의 서열은(Genbank accession no. : AJ131341) 5'-TTCAGTGCCGACCTGCGCCG(primer was mutated A→G)A-3' (forward)와 5'-TGGGTGGGGATGGGGAGAGAG-3' (reverse)로 하였다. PCR 반응조성은 dNTP 0.2mM, Tris-HCl (pH 8.3) 10mM, KCl 50mM, $MgCl_2$ 1.5mM, Taq polymerase 1 unit (Takara R001A, Japan), 각 primer 25pmol, template 2㎕ (100 ng/ul)으로 총 20㎕로 반응을 하였으며 94℃ 5분, 35회 반복의 94℃ 30초, 62℃ 20초, 72℃ 30초, 다시 72℃ 10분으로 수행하였다. PCR 산물 5㎕를 2% agarose gel(USB)에서 전기영동하여 PCR 산물이 161bp(base pair)임을 확인하였다. 확인된 PCR산물 5㎕에 제한효소 DpnII (New England Biolab) 5 unit를 처리하여 총 20㎕로 37℃에서 4시간 반응시킨 후 6% acrylamide gel에 120 V, 1시간 전기영동한 후 자외선 하에서 확인하였다. PCR산물을 DpnII로 처리할 경우 hOGG1 codon 326번 아미노산인 Ser이 C→G 전환에 의해 Cys으로 대치된 경우는 161bp PCR산물을 DpnII로 처리할 경우 절단되지 않는다(Fig. 1).

3. 자료분석

폐암군과 대조군의 비교는 continuous variables은 Student's t-test로 categorial variables은 Chi-square test로 하였고 대응비(odds ratio, 이하 OR)와 95% 신뢰구간(confidence interval, 이하 CI)은 다중로짓회귀분석(multiple logistic regression analysis)을 통해 구하였다. 모든 자료의 분석은 SAS windows version 6.12를 이용하였다.

Fig. 1. Representative figure of hOGG1 Ser326Cys genotype.
Lane 1 : marker ; Lane 2, 3 and 5 : Ser/Cys genotype ; lane 4 and 7 : Ser/Ser genotype ; and lane 6 : Cys/Cys genotype.

Table 1. Characteristics of cases and controls

	Cases (n=299)	Controls (n=186)
Age (years)	64±9.0	63±10.0
Sex		
Male	245 (81.9%)	145 (78.0%)
Female	54 (18.1%)	41 (22.0%)
Smoking status*		
Current	236 (78.9%)	99 (53.2%)
Former	12 (4.0%)	31 (16.7%)
Never	51 (17.1%)	56 (30.1%)
Pack-Years*	40±25.5	30±20.5

*$p<0.05$, cases versus controls.

Table 2. Frequencies of hOGG1 Ser326Cys genotypes in cases and controls

Genotype	Cases No.[a] (%)	Controls No. (%)	OR[b, c] (95% CI[d])
Ser/Ser	70 (23.4)	42 (22.6)	1.00
Ser/Cys	155 (51.8)	97 (52.1)	1.00 (0.63-1.60)
Cys/Cys	74 (24.8)	47 (25.3)	0.94 (0.56-1.61)

[a]number ; [b]odds ratio ; [c]adjusted for age, sex and pack-years ; [d]confidence interval.

결 과

폐암군과 대조군의 연령과 흡연력은 Table 1과 같다. 평균연령과 남·녀 비는 폐암군과 대조군의 유의한 차이가 없었으나, 폐암군에서 current smoker가 78.9%로 대조군의 53.2%에 비해 유의하게 많았으며 흡연자(current and former smokers)에서 흡연양(pack-years, 이하 인-년)도 폐암군은 평균 40±25.5 인-년으로 대조군의 30±20.5 인-년에 비해 유의하게 많았다($p<0.05$).

hOGG1 Ser326Cys 유전자형은 폐암군의 경우 Ser/Ser, Ser/Cys, Cys/Cys형이 각각 23.4%, 51.8%, 24.8%였고 대조군은 각각 22.6%, 52.1%, 25.3%로 두 군 사이에 유의한 차이가 없었으며, Ser/Ser형에 비해 Ser/Cys형과 Cys/Cys형의 OR는 1.00 (95% CI, 0.63-1.60)과 0.94(95% CI, 0.56-1.61)로 통계적으로 유의한 의미가 없었다(Table 2).

폐암군과 대조군을 연령, 성별, 흡연력과 흡연 인-년으로 구분하여 hOGG1 유전자형에 따른 폐암의 대응비는 Table 3과 같다. Sugimura 등[17]이 Ser/Ser형+Ser/Cys형에 비해 Cys/Cys형을 갖는 경우 폐암의 위험도가 높다고 보고한 바 있어 저자들도 Ser/Ser형과 Ser/Cys형에 대한 Cys/Cys형의 폐암의 위험도를 구하였으며, 연령, 성별, 흡연력 등으로 구분한 경우에도 hOGG1 유전자형과 폐암의 위험도는 유의한 차이가 없었다. 폐암의 조직형을 구분하여 비교한 경우에도 hOGG1 유전자형과 폐암의 위험도는 유의한 관계가 없었다(Table 4).

Table 3. Stratification analysis of hOGG1 Cys326Cys genotype in cases and controls

Variables	Cases No.[a] (%)	Controls No. (%)	OR[b] (95% CI[c])
Age (years)			
≤63	37/147 (25.2)	27/105 (25.7)	0.95 (0.53-1.70)[d]
>63	37/152 (24.3)	20/81 (24.7)	0.93 (0.49-1.78)
Sex			
Male	61/245 (24.9)	37/145 (25.5)	0.97 (0.38-2.52)[e]
Female	13/54 (24.1)	10/41 (24.4)	0.94 (0.58-1.51)
Smoking status			
Current	60/236 (25.4)	24/99 (24.2)	1.10 (0.63-1.91)[f]
Former	2/12 (16.7)	7/31 (22.6)	0.67 (0.17-3.82)
Never	12/51 (23.5)	16/56 (28.6)	0.78 (0.33-1.87)
Pack-Years			
≤30	28/139 (20.1)	31/116 (26.7)	0.69 (0.38-1.24)[f]
>30	46/160 (28.8)	16/70 (22.9)	1.39 (0.72-2.70)

[a]number ; [b]odds ratio ; [c]confidence interval ;
[d]adjusted for sex and pack-years ; [e]adjusted for age and pack-years;
[f]adjusted for age and sex.

Table 4. Association between hOGG1 Cys326Cys genotype and lung cancer risk stratified by histologic types

	Number (%)	ORa,[b] (95% CI[c])
Controls	47/186 (25.3)	1.00
Histology[d]		
Squamous cell ca.	39/145 (26.9)	1.09 (0.67-1.78)
Adenoca.	28/103 (27.2)	1.10 (0.64-1.91)
Small cell ca.	6/47 (12.8)	0.43 (0.17-1.08)

[a]odds ratio ; [b]adjusted for age, sex and pack-years ;
[c]confidence interval ; [d]4 large cell carcinomas were excluded.

고 찰

hOGG1 유전자는 3p26.2에 위치하며 damaged DNA로부터 8-oxoG을 절제하는 DNA glycosylase /AP-lyase를 암호화한다[20,21]. hOGG1은 복식스플라이싱(alternative splicing)에 의해 여러 아형이 존재하는데 7번 exon을 갖는 제1형(1a과 1b형)과 7번 exon 대신 8번 exon을 갖는 제2형(2a-2e)으로 분류되며, 1a형과 2a형이 인체 조직에 존재하는 주요 아형이다[22]. 이들 아형 가운데 1a형은 유일하게 카복시말단에 핵이행시그널(nuclear localization signal)을 갖고 있어 핵 유전자 손상의 회복에 관여하며, 다른 아형들은 미토콘드리아 DNA의 손상을 회복하는데 관여한다[22-24].

hOGG1 유전자에는 다수의 다형성이 알려져 있다[15,16]. 이들 다형성 가운데 아미노산의 변화가 초래되는 다형성은 exon 1의 codon 46 다형성(Arg→Gln)과 exon 7의 codon 326 다형성(Ser→Cys)이 있으나, codon 46 다형성은 빈도가 매우 낮아[15] 본 연구에서는 codon 326 다형성에 따른 폐암의 위험도를 조사하였다. 다형성의 빈도는 인종에 따라 차이가 있는데[25,26], Cys 대립유전자를 갖는 빈도는 일본인은 41%-43%[15,17], 중국인은 61%[17], 그리고 유럽인의 경우 22%-24%로 보고된 바 있다[27,28]. 본 연구에서 한국인의 경우 Cys 대립유전자의 빈도는 51%였는데 이와 같은 빈도는 유럽인의 22-24%에 비해 현격히 높았으며, 중국인에 비해서는 빈도가 낮고 일본인에 비해서는 높았다.

Sugimura 등[17]은 hOGG1 codon 326 유전자형에 따른 폐암의 위험도를 조사하였는데 이들은 Cys/Cys 형을 갖는 경우 Ser/Ser+Ser/Cys형에 비해 폐암의 대응비가 1.71(95% CI, 0.92-3.19)로 높고 특히 편평상피암의 경우 대응비가 3.01(95% CI, 1.33-6.83)로 유의하게 높았다고 하였다. 그러나 유럽인을 대상으로 한 Hardie 등[27]과 Wikman 등[28]은 hOGG1 codon 326 유전자형과 폐암의 위험도는 유의한 상관관계가 없었다고 보고하였다. 본 연구에서도 폐암의 위험도는 hOGG1 codon 326 유전자형과 유의한 관계가 없었으며, 연령, 성별, 흡연력, 조직형을 구분한 경우에도 유의한 상관관계가 없었다.

hOGG1 유전자형과 폐암의 위험도에 관한 지금까지 보고된 성적들은 연구자들에 따라 다르며 일본인을 대상으로 한 연구 외에는 hOGG1 codon 326 유전자형이 폐암 위험도와 유의한 관계를 보였다는 보고는 없다[17,27,28]. 본 연구에서도 서양인을 대상으로 한 연구들[27,28]과 같이 hOGG1 유전자형은 폐암의 위험도와 유의한 상관관계가 없었다. 본 연구와 서양인을 대상으로 한 연구의 결과가 일본인을 대상으로 한 연구와 다른 이유는 확실치 않으나 몇 가지의 해석이 가능하다. 첫째, 인종의 차이 때문일 수 있다. 즉 유전자 다형성의 빈도와 분포는 인종에 따라 차이가 있기 때문에 인종에 따라 hOGG1 유전자에 존재하는 다른 다형성과의 연관비평형(linkage disequilibrium)에 의한 영향 때문일 수 있다[29]. 둘째, 식이 습관, 지역적·환경적인 요소의 차이 때문일 수 있다. 예를 들면 8-oxoG은 흡연, 방사선 등에 의해 형성될 뿐 아니라 세포의 정상적인 대사과정에서도 형성되기 때문에 식이 습관의 차이에 따른 내인성 8-oxoG의 형성 정도의 차이가 영향을 미칠 수 있다[30]. 셋째, 각각의 연구에서 성별, 흡연력의 차이 등이 고려되어야 할 것 같다[31]. 이상의 결과로 hOGG1 유전자의 codon 326 다형성은 한국인에서 폐암의 위험도를 결정하는 주요한 인자는 아닌 것 같다 그러나 보다 많은 예들을 대상으로 한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :
폐암의 80-90%는 흡연과 관계가 있으나 흡연자의 일부에서만 폐암이 발생하는 현상은 개체의 유전적 소인이 폐암발생을 결정하는 주요 요인임을 시사한다. 저자들은 한국인에서 DNA 회복 유전자인 hOGG1 유전자의 codon 326 다형성과 폐암의 위험도를 조사하였다.

방 법 :
1998년 1월부터 1998년 12월까지 경북대학교병원 내과에서 병리학적으로 폐암으로 확진된 환자를 대상으로 하였으며 악성종양으로 진단받은 과거력이 있는 사람은 제외하였다. 대조군은 1998년 1월부터 1999년 12월까지 경북대학교병원 건강검진센터를 방문한 40세 이상의 검진자들을 대상으로 하였으며 호흡기질환이나 악성종양이 있는 경우는 제외하였다. 대상인의 나이, 성, 흡연력, 과거력 등은 면접이나 병력지를 통해 얻었으며, 시료는 전혈 5cc에서 DNA를 추출하고 PCR과 RFLP법을 통해 hOGG1 유전자 다형성을 조사하였다.

결 과 :
hOGG1 Ser326Cys 유전자형은 폐암군의 경우 Ser/

Ser, Ser/Cys, Cys/Cys형이 각각 23.4%, 51.8%, 24.8%였고 대조군은 각각 22.6%, 52.1%, 25.3%로 두 군 사이에 유의한 차이가 없었으며, Ser/Ser형에 비해 Ser/Cys형과 Cys/Cys형의 OR는 1.00(95% CI, 0.63-1.60)와 0.94(95% CI, 0.56-1.61)으로 통계적으로 유의한 의미가 없었다. Ser/Ser형+Ser/Cys형에 대한 Cys/Cys형의 폐암의 위험도는 연령, 성별, 흡연력 등으로 구분한 경우에도 유의한 차이가 없었다. 폐암의 조직형을 구분하여 비교한 경우에도 hOGG1 유전자형과 폐암의 위험도는 유의한 관계가 없었다

결 론:

한국인에서 hOGG1 codon 326 유전자형은 폐암의 위험도를 결정하는 주요 인자는 아닌 것으로 생각된다.

감사의 글

본 연구는 한국과학재단 지정 경북대학교 생체분자공학실용화연구센타의 지원에 의한 것임.

참 고 문 헌

1. Shopland DR, Eyre HJ, Pechacek TF. Smoking-attributable cancer mortality in 1991 : is lung cancer now the leading cuase of death among smokers in the United States? J Natl Cancer Inst 1991;83:1142-8.
2. Shottenfel D. Epidemiology of Lung Cancer. In : Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, editors. Lung Cancer : Principles and Practice. 1st ed. Philadelphia : Lippincott-Raven;1996. p. 305-21.
3. Harris CC. Tobacco smoke and lung disease : who is susceptible? Ann Intern Med 1987;105: 607-9.
4. Sellers TA, Poter JD, Bailey-Wilson JE, Rich SS, Rothschild H, Elston RC. Lung cancer detection and prevention : evidence for an interaction between smoking and genetic predisposition. Cancer Res 1992;52:2694-7.
5. 배낙천, 이수연, 채포희, 강경희, 김경록, 차승익, 등. 한국인 남성에서 GSTM1과 CYP1A1 유전자 다형성과 원발성폐암의 유전적 감수성. 결핵 및 호흡기질환 2001;50:568-78.
6. Park JY, Lee SY, Jeon H-S, Bae NC, Chae SC, Joo S-Y, et al. Polymorphism of the DNA repair gene XRCC1 and risk of primary lung cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002;11:23-7.
7. Wood RD, Mitchell M, Sgouros J, Lindahl T. Human DNA repair genes. Science 2001;291: 1284-9.
8. Hoeijmakers JH. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. Nature 2001;411: 366-74.
9. Frosina G, Fortini P, Rossi O, Carrozzino F, Raspaglio G, Cox LS, et al. Two pathways for base excision repair in mammalian cells. J Biol Chem 1996;271:9573-8.
10. Srivastava DK, Berg BJV, Prasad R, Molina JT, Beard WA, Tomkinson AE, et al. Mammalian abasic site base excision repair. J Biol Chem 1998;273:21203-9.
11. Moriya M, Ou C, Bodepudi V, Johnson F, Takeshita M, Grollman AP. Site specific mutagenesis using a gapped duplex vector : a study of translesion synthesis past 8-oxodeoxyguanosine in E. coli. Mutat Res 1991;254:281-8.
12. Cheng KC, Cahill DS, Kasai H, Nishimura S, Loeb LA. 8-Hydroxyguanine, an abundant form of oxidative DNA damage, cause G→T and A→C substitution. J Biol Chem 1992;267:166-72.
13. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris

CC. p53 mutations in human cancer. Science 1991;253:49-53.

14. Hussain SP, Harris CC. Molecular epidemiology of human cancer : contribution of mutation spectra studies of tumor suppressor genes. Cancer Res 1998;18:4023-37.
15. Kohno T, Shinmura K, Tosaka M, Tani M, Kim S-R, Sugimura H, et al. Genetic polymorphisms and alternative splicing of the hOGG1 gene, that is involved in the repair of 8-hydroxyguanine in damaged DNA. Oncogene 1998;16:3219-26.
16. Ishida T, Takashima R, Fukayama M, Hamada C, Hippo Y, Fujii T, et al. New DNA polymorphisms of human MMH/OGG1 gene : prevalence of one polymorphism among lung-adenocarcinoma patients in Japanese. Int J Cancer 1999; 80:18-21.
17. Sugimura H, Kohno T, Wakai K, Nagura K, Genka K, Igarashi H, et al. hOGG1 Ser326Cys polymorphism and lung cancer susceptibility. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999;8:669-74.
18. Asami S, Hirano T, Yamaguchi R, Tomioka Y, Itoh H, Kasai H. Increase of a type of oxidative DNA damage, 8-hydroxyguanine, and its repair activity in human leukocytes by cigarette smoking. Cancer Res 1996;56:2546-2549.
19. Greim H, Csanady G, Filser JG, Kreuzer P, Schwarz L, Wolff T, et al. Biomarkers as tools in human health risk assessment. Clin Chem 1995; 41:1804-8.
20. Arai K, Morishita K, Shinmura K, Kohno T, Kim S-R, Nohmi T, et al. Cloning of a huma homolog of the yeast OGG1 gene that is involved in the repair of oxidative DNA damage. Oncogene 1997; 14:2857-61.
21. Radicella JP, Dherin C, Desmaze C, Fox MS, Boiteux S. Cloning and characterization of hOGG1, a human homolog of the OGG1 gene of Saccharomyces cervisiae. Proc Natl Acad Sci 1997;94:8010-5.
22. Nishioka K, Ohtsubo T, Oda H, Eujiwara T, Kang D, Sugimachi K, et al. Expression and differential intracellular localization of two major forms of human 8-oxoguanine DNA glycosylase encoded by alternatively spliced OGG1 mRNAs. Mol Biol Cell 1999;10:1637-52.
23. Takao M, Aburatani H, Kobayashi K, Yasui A. Mitochondrial targeting of human DNA glycosylases for repair of oxidative DNA damage. Nucleic Acid Res 1998;26:2917-22.
24. Monden Y, Arai T, Asano M, Ohtsuka E, Aburatani H, Nishinmura S. Human MMH (OGG1) type 1a protein is a major enzyme for repair of 8-hydroxyguanine lesions in human cells. Biochem Biophys Res Commun 1999;258: 605-10.
25. Lee S-G, Hong S, Yoon Y, Yang I, Song K. Characterization of publicly available SNPs in the Korean population. Hum Mutat 2001;17:281-4.
26. Park JY, Lee SY, Jeon H-S, Park SH, Bae NC, Lee EB, et al. Lys751Gln polymorphism in the DNA repair gene XPD and risk of primary lung cancer. Lung Cancer 2001;34:in press.
27. Hardie LJ, Briggs JA, Davidson LA, Allan JM, King RFGJ, Williams GI, et al. The effect of hOGG1 and glutathione peroxidase I genotypes and 3p chromosomal loss on 8-hydroxyguanosine levels in lung cancer. Carcinogenesis 2000;21: 167-72.
28. Wikman H, Risch A, Klimek F, Schmezer P, Spiegelhalder B, Dienemann H, hOGG1 polymorphism and loss of heterozygosity(LOH) : significance for lung cancer susceptibility in a Cauca-

sian population. Int J Cancer 2000;89:932-7.
29. Garte S. The role of ethnicity in cancer susceptibility gene polymorphisms : the example of CYP1A1. Carcinogenesis 1998;19:1329-32.
30. Boiteux S, Radicella JP. Base excision repair of 8 -hydroxyguanine protects DMA from endogenous oxidative stress. Biochimie 1999;81:59-67.
31. McWilliams JF, Sanderson BJS, Harris EL, Richert-Boe KE, Henner WD. Glutathione S-transferase M1(GSTM1) deficiency and lung cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1995;4:589-94.