

한국인의 피부 기저세포암종과 편평세포암종의 XRCC1 유전자 다형

강상윤¹ · 이광길² · 심정연³ · 정윤규⁴ · 김남근⁵ · 민완기⁶

포천중문의과대학 분당차병원 성형외과학교실¹, 병리학교실³, 임상의학 연구소⁵, 연세대학교 원주의과대학 성형외과학교실⁴, 병리학교실², 더 스타일 성형외과⁶

Polymorphism in the DNA Repair Gene XRCC1 Associated with Squamous Cell Carcinoma and Basal Cell Carcinoma of the Skin in Koreans

Sang Yoon Kang, M.D.¹, Goang Gil Lee, M.D.², Jeong Yun Shim, M.D.³, Yoon Gyu Chung, M.D.⁴, Nam Keun Kim, Ph.D.⁵, Wan Kee Min, M.D.⁶

¹Departments of Plastic and Reconstructive Surgery, ²Pathology, ³Institute of Clinical Research, Bundang CHA General Hospital, College of Medicine, Pochon CHA University Gyeonggi, Korea, Departments of ⁴Plastic and Reconstructive Surgery, ⁵Pathology, Wonju College of Medicine, Yonsei University, ⁶Clinic of Yonsei Style

Purpose: DNA in most cell is regularly damaged by endogenous and exogenous mutagens. Unrepaired damage resulted in apoptosis or may lead to unregulated cell growth and cancer. Inheritance of genetic variants at one or more loci results in an reduced DNA repair capacity. These polymorphisms are highly prevalent in the population, and therefore the attributable risks for cancer could be high. Several studies have documented that polymorphisms of XRCC1, XPD and XRCC3 are associated with skin cancer, especially, XRCC1 among of them has been reported frequently. So, this study involves the relationship between mutation of XRCC1 of squamous cell and basal cell cancer of the skin and risk of cancer development in Korean population.

Methods: In case control study, study population (n=100, each cancer) is patients who were pathologically diagnosed as skin cancer(squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma) in Yonsei Wonju Christian Hospital and Bundang CHA General Hospital between 1998 and 2004. The samples of DNA from whom no history of pre-

malignant skin lesion and other malignant diseases were reported belonged to the control group(n=210). Blood and tissue samples were analyzed for presence of XRCC1 Arg399Glu, Arg280His, Arg194Trp using PCR/RFLP method.

Results: For Korean, there was a significant correlation between XRCC1 Arg399Gln gene mutation and risk of basal cell carcinoma development(Arg 399Gln(GA), $p=0.012$, OR=2.016, 95% CI; 1.230-3.305) /Arg399Gln (AA), $p=0.011$, OR=1.864, 95% CI; 1.149-3.026). And, there was also significant correlation between XRCC1 Arg194Trp and risk of skin squamous cell carcinoma development (Arg194Trp (CT + TT), $p=0.041$, OR=0.537, 95% CI; 0.301-0.960). In contrast, there was no significant correlation between XRCC1 Arg280His and risk of either basal cell carcinoma or squamous cell carcinoma development.

Conclusion: Our result present that XRCC1 Arg399 Gln in basal cell carcinoma and XRCC1 Arg194Trp in squamous cell carcinoma have possibility of cancer risk and biomarker in Korean population. But XRCC1 Arg280 His known having cancer risk on other studies is not associated with cancer risk to squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma in Korean population.

Key Words: Repair gene, Skin, Squamous cell carcinoma, Basal cell carcinoma, XRCC1

I. 서론

세포 내에서 내부적 또는 외부적 돌연변이 유전자에 의해 복구되지 않은 손상된 염색체는 세포사멸되거나 암으로 발전된다. 이러한 손상된 DNA를 처리하는 유전자가 복구유전자이며, 주로 XRCC1을 포함하는 BER pathway (base excision repair), XPC, XPD와 ERCC1 등을 포함하는 NER pathway(nucleotide excision repair)¹, BRCA1, BRCA2와 XRCC3 등을 포함하는 DSB pathway(double-strand break repair)²와 MMR pathway(mismatch repair) 등³의 네 가지 경로를 통해 유전자를 복구한다. 복구유전자의 돌연변이 역시 단백질 기능의 변화와 손상된 DNA 복구능력의 변화를 가져오게 되고 유전적 불안정성 또는 발암성 인자가 될 수 있다. 복구유전자와 관련된 암은 유

Received February 24, 2006

Revised May 9, 2006

Address Correspondence: Sang Yoon Kang, M.D., Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Bundang CHA General Hospital, College of Medicine, Pochon CHA University, 351 Yatap-dong, bundang-gu, sungnam, Gyeonggi-do 463-712, Korea. Tel: 031) 780-5280 / Fax: 031) 780-5285 / E-mail: sykang@cha.ac.kr

* 본 논문은 2004년 제 57차 대한성형외과학회 추계학술대회에서 구연 발표되었음.

방암, 전립선암, 폐암, 두경부의 편평상피세포암 등이며, 피부암은 XRCC1, XPD, XRCC3의 돌연변이가 관련되어 있다.⁴ XRCC1에 여러 가지의 단일 염기 돌연변이들(SNPs, single nucleotide polymorphism)이 있음이 확인되었고,⁵ 이들은 BER의 작용에 영향을 주어 피부암의 발생에 영향을 주는 것으로 추정한다. XRCC1은 *in vivo*와 *in vitro*에서 직접 SSB(single strand breaks)를 또는 BER 경로를 통해 간접적으로 염색체 손상을 복구하며, XRCC1이 결핍된 세포들은 광범위한 유전독소에 민감해지고 염색체 전위, 결손을 일으킨다.⁶

피부암은 고령화, 환경오염, 오존층의 파괴 등과 함께 증가하는 추세에 있고, 피부암 중 가장 많이 발생하는 종양은 편평세포암종이나 기저세포암종이다. 저자들은 한국인의 피부암에서 XRCC1의 돌연변이와 암발생 위험과의 관계를 확인하고, 한국인의 피부암의 특성을 연구하고자 하였다.

II. 재료 및 방법

가. 연구대상

실험군은 1998년 1월부터 2004년 8월까지 포천중문의과대학 성형외과와 연세대학교 원주의과대학 성형외과에서 비악성흑색종 피부암으로 수술을 받고 병리학적 진단을 받은 기저세포암 환자 110명과, 편평세포암 환자 100명을 대상으로 하였다. 대조군은 포천중문 의과대학과 임상의학 연구소에 보관된 유전자 표본 중 암 또는 전암 병소 병력을 갖지 않은 표본 210명의 표본을 대상으로 하였다. 복구유전자는 XRCC1의 Arg399Glu, Arg280His, Arg194Trp를 조사하였다.

나. 연구방법

1) 유전자 분석

DNA 분리는 DNA추출 키트(extraction column, QIAmp blood kit, Qiagen)에 의해 제조자의 프로토콜에 따라서 paraffin block에 봉입된 환자의 조직 표본 중 비병변 피부조직을 채취하여 분리하였다. XRCC1 Arg399Gln은 XRCC1 399번 아미노산을 포함하는 부분을 증폭시키기 위하여 primer set인 sense primer(5'-CCAAGTACAGCCAGGTCCTA-3')와 antisense primer(5'-AGTCTGACTCCCCTCCGGAT-3')를 사용하여 GeneAmp PCR machine(Perkin Elmer 9600)으로 증폭시켰다. 상기와 같은 PCR 증폭에 의해 생성된 171 bp 생성물을 증폭시키기 위해 94°C에서 30초 동안 변성을, 62°C에서 30초 동안 annealing한 다음, 72°C에서 30초 동안 연장반응시키는 과정을 35회 반복하였다. XRCC1 Arg280His은 XRCC1의 280번 아미노산을 포함하는 부분을 증

폭시키기 위하여 primer set인 sense primer(5'-TGGGGCC TGATTGCTGGGTCTG-3')과 antisense primer(5'-CAGCAC CACTACCACACCCTGAAGG-3')를 사용하여 PCR 증폭에 의해 생성된 282bp 생성물을 얻기 위해 상기와 같은 과정을 반복하였다. XRCC1 Arg194Trp은 XRCC1의 194번 아미노산을 포함하는 부분을 증폭시키기 위하여 primer set인 sense primer(5'-GCCCCGTCCCAGGTA-3')와 antisense primer(5'-AGCCCCAAGACCCTTTCCT-3')를 사용하여 PCR 증폭에 의해 생성된 491 bp 생성물을 얻기 위해 상기와 같은 과정을 반복하였다.

증폭된 단편들을 Arg399Gln(G > A) 변이를 인식할 수 있는 제한 효소로 MspI(BioLab, England) 6U, Arg280His(G > C) 변이를 인식할 수 있는 제한 효소로 RsaI(BioLab, England) 6U, Arg194Trp(C > T) 변이를 인식할 수 있는 제한 효소로 MspI(BioLab, England) 6U를 사용하여 37°C에서 하룻밤 동안 분해하였고 반응량은 15 µl로 하였다. 처리한 단편들은 2% agarose gel로 전기영동 후 돌연변이 상태를 관찰하였다. XRCC1 Arg194Trp는 4% agarose gel을 사용하였다.

유전자 분석의 결과가 나오지 않은 것은 결과 분석 시 개체수에서 제외하여 결과 후 개체수의 변동이 있었다. XRCC1 Arg399Gln(GG) 유전자형은 92 bp, 62 bp와 16bp의 3개의 단편으로, Arg399Gln(GA) 유전자형은 154bp, 92 bp, 62 bp와 16 bp의 4개의 단편으로, Arg399Gln(AA) 유전자형은 154bp와 16bp의 2개의 단편으로 분해되었다. XRCC1 Arg280His(GG) 유전자형은 141 bp로, Arg280His (GA) 유전자형은 282 bp와 141 bp의 2개의 단편으로, Arg280His (AA) 유전자형은 282bp로 분해되었다. XRCC1 Arg194Trp(CC) 유전자형은 293 bp, 178 bp와 20 bp의 3개의 단편으로, Arg194Trp(CT) 유전자형은 313 bp, 293 bp, 178 bp과 20 bp의 4개의 단편으로, Arg194Trp(TT) 유전자형은 313 bp과 178 bp의 2개의 단편으로 분해되었다.

2) 통계

대조군과 실험군의 돌연변이 발생의 비교위험도를 측정하기 위하여 odd ratio(OR)와 95% 신뢰구간(95% CI)을 구하였다. 환자군과 대조군의 일반적인 특징을 분석하기 위하여 성별에는 Chi-square test와 연령에는 ANOVA test를 하였다. 다변량 분석을 위해서 logistic 회귀분석을 사용하였는데 가능한 교란변수(confounder; 연령, 성별)에 대해서는 조정을 하여 adjusted OR(AOR)을 계산하였다. 통계는 SAS for window, version 8.2(SAS inc., North Carolina, USA)를 사용하였다. *p* 값은 < 0.05를 의미 있는 것으로 정하였다.

III. 결 과

비악성흑색종성 피부암으로 수술을 받고 병리학적 진단을 받은 기저세포암 환자와, 편평상피세포암 환자를 대상으로 XRCC1 Arg399Glu, Arg280His, Arg194Trp의 돌연변이형에 대한 빈도를 PCR/RFLP와 DNA 염기서열 분석법을 통하여 조사하였다(Fig. 1-3).

가. XRCC1 Agr399Gln의 결과

1) XRCC1 Agr399Gln의 편평상피세포암 비교

대조군은 191례이고 평균 나이는 46.4세였으며, 성비는 1:1.76(남:여)이었다. 대조군의 연령분포는 20-40세가 46.1%, 41-60세가 30.3%, 60세 이상이 23.6%였다. 실험군은 98례이었으며, 평균 나이는 71.2세였고 성비는 1:1.4(남:여)이었다. 연령 분포는 20-40세가 0.0%, 41-60세가 28.6%, 60세 이상이 56.17%였다. 대립유전자 빈도는 G가 68.8%이고 A가 31.2%였다. 염기 형태는 GG가 51.31/48.98(대조군/실험군, %), GA가 42.41/39.80, AA가 6.28/11.22,

GA+AA는 48.69/51.02였다. 대조군과 통계학적 차이 및 암 발생 위험도 의미 있는 차이는 없었다($p=0.712$)(Table I).

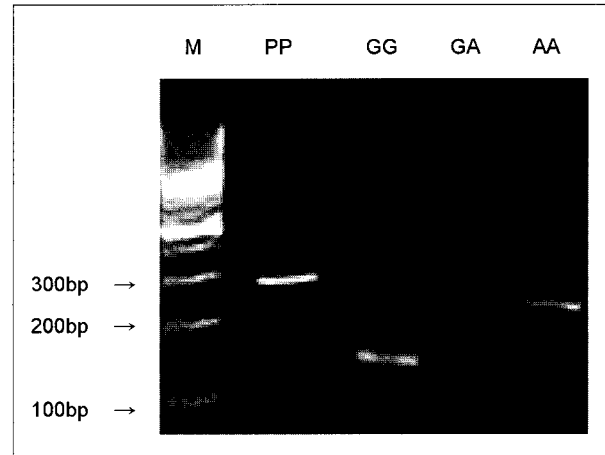


Fig. 2. RFLP analysis of the XRCC1 Arg280His(G > A) mutation using enzyme *MspI*. M: 100 bp marker DNA, GG: normal genotype, GA: heterozygous genotype, AA: homozygous mutant genotype.

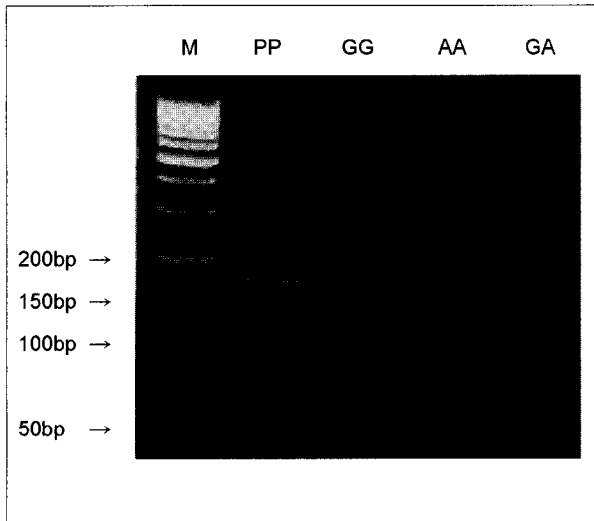


Fig. 1. RFLP analysis of the XRCC1 Arg399Gln(G > A) mutation using enzyme *MspI*. M: 100bp marker DNA, PP: PCR product, GG: normal genotype, GA: heterozygous genotype, AA: homozygous mutant genotype.

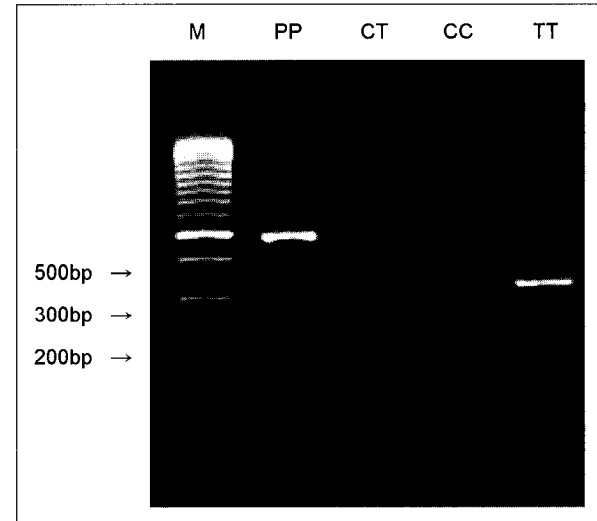


Fig. 3. RFLP analysis of the XRCC1 Arg194Trp(C > T) mutation using enzyme *MspI*. M: 100 bp marker DNA, CC: normal genotype, CT: heterozygous genotype, TT: homozygous mutant genotype.

Table I. XRCC1 Agr399Gln: GG vs. GA vs. AA in Squamous Cell Carcinoma

	Controls=N(%)	Cases=N(%)	OR	95% CI
GG	98(51.3)	48(49.0)	1.00	-
GA	81(42.4)	39(39.8)	0.98	0.59 - 1.65
AA	12(6.3)	11(11.2)	1.87	0.77 - 4.55
GA+GG	93(48.7)	50(51.0)	1.1	0.67 - 1.79
Total	191(100)	98(100)		

Table II. XRCC1 Agr399Gln: GG vs. GA vs. AA in Basal Cell Carcinoma

	Controls=N(%)	Cases=N(%)	OR	95% CI
GG	98(51.3)	39(36.1)	1.00	-
GA	81(42.4)	65(60.2)	2.02	1.23 - 3.31*
AA	12(6.3)	4(3.7)	0.84	0.26 - 2.72
GA+GG	93(48.7)	69(63.9)	1.86	1.15 - 3.03*
Total	191(100)	108(100)		

*: $p < 0.05$

Table III. XRCC1 Agr280His: GG vs. GA vs. AA in Squamous Cell Carcinoma

	Controls=N(%)	Cases=N(%)	OR	95% CI
GG	169(82.0)	74(78.7)	1.00	-
GA	35(17.0)	18(19.1)	1.17	0.63 - 2.21
AA	2(1.0)	2(2.1)	2.28	0.32 - 16.52
GA+GG	37(18.0)	20(21.3)	1.23	0.67 - 2.27
Total	206(100)	94(100)		

Table IV. XRCC1 Agr280His: GG vs GA vs AA in Basal Cell Carcinoma

	Controls=N(%)	Cases=N(%)	OR	95% CI
GG	169(82.0)	74(78.7)	1.00	-
GA	35(17.0)	18(19.1)	1.17	0.63 - 2.21
AA	2(1.0)	2(2.1)	2.28	0.32 - 16.52
GA+GG	37(18.0)	20(21.3)	1.23	0.67 - 2.27
Total	206(100)	94(100)		

2) XRCC1 Agr399Gln의 기저세포암 비교

대조군은 191례, 실험군은 108례였으며 실험군의 평균 나이는 평균 67.9세였으며 성비는 1 : 0.85 (남 : 여)였다. 연령분포는 20 - 40세가 0.01%, 41 - 60세가 18.8%, 60세 이상이 80.1%였다. 대립유전자 빈도는 G가 66.2%이고 A가 33.8%였다. 염기 형태는 GG가 51.31/36.11(대조군/실험군, %), GA가 42.41/60.19, AA가 6.28/3.70, GA+AA는 48.69/63.89였다. GA($p=0.012$, OR=2.016, 95%CI; 1.230 - 3.305)와 GG($p=0.011$, OR=1.864, 95% CI; 1.149-3.026)로 모두 대조군과의 차이 및 암발생 위험 증가의 의미있는 차이가 있었다(Table II).

나. Arg280His의 결과

1) XRCC1 Agr280His의 편평상피세포암 비교

대립유전자 빈도는 G가 88.2%이고 A가 11.8%였다. 염

기 형태는 GG가 82.04/78.72(대조군/실험군, %), GA가 16.99/19.15, AA가 0.97/2.13, GA+AA는 17.96/21.28였다.

대조군 및 암발생 위험에 의미있는 차이가 없었다($p=0.527$)(Table III).

2) XRCC1 Agr280His의 기저세포암 비교

대립유전자 빈도는 G가 89.0%이고 A가 11.0%였다. 염기 형태는 GG가 82.04/78.90(대조군/실험군, %), GA가 16.99/20.18, AA가 0.97/0.92, GA+AA는 37/23였다. 대조군 및 암발생 위험의 의미있는 차이가 없었다($p=0.537$)(Table IV).

다. Arg194Trp의 결과

1) XRCC1 Agr194Trp의 편평상피세포암 비교

대립유전자 빈도는 C가 77.9%이고 T가 22.1%였다. 염

Table V. XRCC1 Agr194Trp: CC vs. CT vs. TT in Squamous Cell Carcinoma

	Controls=N(%)	Cases=N(%)	OR	95% CI
CC	89(43.63)	36(59.02)	1.00	-
CT	96(47.06)	23(37.70)	0.59	0.32 - 1.07
TT	19(9.31)	2(3.28)	0.26	0.06 - 1.18
CT+TT	115(56.37)	25(40.98)	0.54	0.03 - 0.96*
Total	204(100)	61(100)		

*: $p < 0.05$

Table VI. XRCC1 Agr194Trp: CC vs. CT vs. TT in Basal Cell Carcinoma

	Controls=N(%)	Cases=N(%)	OR	95% CI
CC	89(43.63)	40(44.94)	1.00	-
CT	96(47.06)	42(47.19)	0.97	0.58 - 1.64
TT	19(9.31)	7(7.87)	0.82	0.32 - 2.11
CT+TT	115(56.37)	49(55.06)	0.95	0.58 - 1.57
Total	204(100)	89(100)		

Table VII. Combination Genotype of XRCC1 Arg399Gln and Arg194Trp

	Controls (N)	Cases (N)	OR	95% CI	<i>p</i>
XRCC1 399 (GG)/XRCC1 194 (CC)	34	32	1.0000	-	-
XRCC1 399 (GG)/XRCC1 194(CT+TT)	64	31	0.5146	0.2698 to 0.9816	0.0497
XRCC1 399 (GG+GA)/XRCC1 194 (CC)	72	73	1.0773	0.6018 to 1.9284	0.8822
XRCC1 399 (GG+GA)/XRCC1 194 (CT+TT)	107	75	0.7447	0.4229 to 1.3114	0.3141
XRCC1 399 (GA+AA)/XRCC1 194 (CC)	49	49	1.0625	0.5691 to 1.9838	0.8746
XRCC1 399 (GA+AA)/XRCC1 194 (CT+TT)	44	48	1.1591	0.6156 to 2.1823	0.7472
XRCC1 399 (AA)/XRCC1 194 (CC)	11	8	0.7727	0.2757 to 2.1661	0.7950
XRCC1 399 (AA)/XRCC1 194 (CT+TT)	1	4	4.2500	0.4507 to 40.0772	0.3570

기 형태는 CC가 43.63/59.02개(대조군/실험군, %), CT가 47.06/37.70, TT가 9.31/3.28, CT+TT는 56.37/40.98였다. CT와TT를 합할 경우($p=0.041$, $OR=0.537$, 95% CI: 0.301-0.960)으로 대조군과의 차이 및 암발생 위험 증가에 의미 있는 차이가 있었다(Table V).

2) XRCC1 Agr194Trp의 기저세포암 비교

대립유전자 빈도는 C가 69.6%이고 T가 31.4%였다. 염기 형태는 CC가 43.63/44.94(대조군/실험군, %), CT가 47.06/47.19개, TT가 9.31/7.87, CT+TT는 56.37/55.06였다. 대조군 및 암발생 위험에 의미있는 차이가 없었다($p=0.835$) (Table VI).

라. Combination genotype

피부의 비흑색종성 피부암 전체에서 세 가지의 XRCC1 복구유전자의 조합을 비교했을 때 XRCC1 Agr399Gln(GG)와 XRCC1 Agr194Trp (CT+TT)의 조합이 의미있는 차이를 나타내었다($p=0.0497$, $OR=0.515$, 95% CI: 0.269-0.981) (Table VII).

IV. 고 찰

여러 연구에서 복구유전자가 유전자의 변이로부터 DNA 복구와 유전자의 안정성을 유지하는데 중요한 역할을 하며, 돌연변이의 생성은 DNA 복구능력의 저하로 암발생의

위험을 높인다고 하였다. 적어도 특이한 네 가지의 DNA 복구 경로가 있는데, XRCC1을 포함하는 BER경로(base excision repair), XPC, XPD와 ERCC1 등을 포함하는 NER 경로(nucleotide excision), BRCA1, BRCA2와 XRCC3 등을 포함하는 DSBR 경로(double-strand-break repair)와 MMR 경로(mismatch repair)들이 해당된다. BER은 산화성 염색체 손상과 SSB(single strand breaks)의 복구에 관여하며, BER을 조절할 경우 UVA에 대한 세포 민감성에 변화를 가져온다.⁷

여러 가지 복구유전자들 중 피부암과 관련이 있다고 보고되는 것은 XRCC1, XPD, XRCC3, ERCC1 등이며 이들 중 XRCC1이 악성 흑색종과 비흑색종성 피부암 양측에서 관찰된다.^{8,9}

XRCC1은 효소적 기능은 알려져 있지 않지만, DNA 손상을 인지하는 poly(ad-nosine diphosphate(ADP)-ribose) polymerase(PARP), glycosylases와 gap filling을 담당하는 APE1, DNA polymerase- β , DNA ligaseIII을 coding하는 일종의 nucleating factor로 작용한다.^{10,11} 결국 XRCC1 (X-ray repair complementing defective in Chinese hamster 1)은 BER에서 손상된 염기가 제거된 후 endonuclease와 일종의 scaffold로 작용하여 손상된 부위를 복원하는데 중요한 역할을 하며,¹² 이에 대한 역학조사에서 세 가지의 돌연변이:R194W, R399Q, R280H:가 자주 보고되었다.^{8,9}

본 연구에서 Arg194Trp(C > T)는 편평세포암종에서 이형접합 변이체와 동형접합변이체인 CT와 TT를 조합하였을 경우 wild 형태인 CC와 차별화되어(CT+TT: OR=0.537, 95% CI; 0.301-0.960, $p=0.041$) 의미있는 암발생의 위험성 증가를 나타내었다. 그러나 CT와 TT각각은 암발생의 위험성을 증가시키는 양상을 보였으나 통계적 의미는 없었다(CT: OR=0.592, 95% CI; 0.326-1.076, $p=0.066$, TT: OR=0.260, 95% CI; 0.058-1.175). 하지만 기저세포암종에서는 이들 상호간의 상관관계를 찾을 수가 없었다. 이것은 Goode 등이 백인종에서 XRCC1 Arg194Trp가 방광, 폐, 유방, 위에서 암발생 위험률을 낮춘다는 보고와, Luun 등¹³이 DNA 손상의 biomarker로서 Arg194Trp가 상관성이 없다고 한 연구보고와는 상반되지만, Han 등¹⁴이 편평세포암종에서 암발생의 위험을 의미있게 증가시킨다고 한 연구와는 일치하는 결과였다.

XRCC1 Arg399Gln은 기저세포암종에서 GA(OR=2.016 95% CI;1.230-3.305, $p=0.012$)와 GA+AA(OR=1.864, 95% CI; 1.149-3.026, $p=0.011$)가 모두 암발생의 위험성과 정관계의 유의한 상관관계가 있었고, 편평세포암종에서는 상관관계가 없었다. 오히려 Han 등¹⁴은 Arg399Gln이 평생 5번 이상의 일광화상을 입은 적이 있거나, 지속적인 일광노출이 있는 군에 한하여 편평세포암종 발생의 위험성을 낮추

는 것으로 보고하였으며 이런 피부암발생의 위험요소가 없는 경우는 역관계가 형성된다고 하였고, 기저세포암종과 악성 흑색종에서는 상관관계가 없다고 하였다. Nelson 등⁹은 일광 화상이 3회 미만인 경우 Arg399Gln가 암발생 억제 효과가 있다고 하였으나, 3회 이상일 경우는 의미있게 편평세포암종과 기저세포암종의 발생 위험을 증가시킨다고 하였다. 자외선에 의한 염색체 손상이 피부암의 발생에 중요한 요소로 인정되고 있지만 이 연구들은 일광 화상과 노출이 미치는 영향을 서로 엇갈리게 보고하고 있다.

XRCC1 Arg280His는 편평세포암종과 기저세포암종에서 모두 상관관계가 없는 것으로 나타났다. XRCC1 Arg280His는 방광암, 식도암, 한국인의 두경부 암 등에서 의의가 없는 것으로 보고하였다.¹⁵ XRCC1 Arg280His는 암과의 관련성에 연구가 적을 뿐 아니라, 이번 연구에서도 그 관련성이 없는 것으로 보고되어 biomarker로서는 한계가 있다.

XRCC1의 돌연변이와 암발생의 위험은 피부암에만 국한된 것이 아니라 두경부의 편평세포암종, 방광암, 유방암, 폐암 등 다른 암과의 연관성도 있어서, 피부암과 관련된 XPD, XRCC3, XPF 등 다른 복구유전자에 대한 지속적인 연구와, 악성 흑색종에 대한 복구유전자 다형도 연구를 할 필요가 있다.

V. 결 론

저자들의 실험을 통하여 한국인의 XRCC1 돌연변이들 중에서 XRCC1 Arg399Gln이 기저세포암에서, XRCC1 Arg 194Trp가 편평세포암종에서 암발생 위험과 관련된 정관계의 통계학적 의미있는 돌연변이 유전자로 확인되어 biomarker로서의 가능성을 확인하였다. 피부암과 관련되어 보고된 XRCC1 Arg280His는 한국인에서 편평세포암종과 기저세포암종의 발생 위험과 관련이 없는 것으로 확인하였다.

REFERENCES

- Friedberg EC: How nucleotide excision repair protects against cancer. *Nat Rev Cancer* 1: 22, 2001
- Khanna KK, Jackson SP: DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection. *Nat Genet* 27: 247, 2001
- Aquilina G, Bignami M: Mismatch repair in correction of replication errors and processing of DNA damage. *J Cell Physiol* 187: 145, 2001
- Goode EL, Ulrich CM, Potter JD: Polymorphisms in DNA repair genes and associations with cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11: 1513, 2002
- Shen MR, Jones IM, Mohrenweiser H: Nonconservative amino acid substitution variants exist at polymorphic frequency in DNA repair genes in healthy humans. *Cancer*

- Res* 58: 604, 1998
6. Thompson LH, West MG: XRCC1 keeps DNA from getting stranded. *Mutat Res* 459: 1, 2000
 7. Kim KJ, Chakrabarty I, Li GZ, Grosch S, Kaina B, Runger TM: Modulation of base excision repair alters cellular sensitivity to UVA1 but not to UVB1. *Photochem Photobiol* 75: 507, 2002
 8. Winsey SL, Haldar NA, Marsh HP, Bunce M, Marshall SE, Harris AL, Wojnarow-ska F, Welsh KI: A variant within the DNA repair gene XRCC3 is associated with the development of melanoma skin cancer. *Cancer Res* 60: 5612, 2000
 9. Nelson HH, Kelsey KT, Mott LA, Karagas MR: The XRCC1 Arg399Gln polymorphism, sunburn, and non-melanoma skin cancer: evidence of gene-environment interaction. *Cancer Res* 62: 152, 2002
 10. Kubota Y, Nash RA, Klungland A, Schar P, Barnes DE, Lindahl T: Reconstitution of DNA base excision-repair with purified human proteins: interaction between DNA polymerase β and the XRCC1 protein. *EMBO J* 15: 6662, 1996
 11. Zhang X, Morera S, Bates PA, Whitehead PC, Coffey AI, Hainbucher K, Nash RA, Sternberg MJ, Lindahl T, Freemont PS: Structure of an XRCC1 BRCT domain: a new protein-protein interaction module. *EMBO J* 17: 6404, 1998
 12. Vidal AE, Boiteux S, Hickson ID, Radicella JP: XRCC1 coordinates the initial and late stages of DNA abasic site repair through protein-protein interactions. *EMBO J* 20: 6530, 2001
 13. Lunn RM, Langlois RG, Hsieh LL, Thompson CL, Bell DA: XRCC1 polymorphisms: effects on aflatoxin B1-DNA adducts and glycoprotein A variant frequency. *Cancer Res* 59: 2557, 1999
 14. Han J, Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ: Genetic variation in XRCC1, sun exposure, and risk of skin cancer. *Br J Cancer* 91: 1604, 2004
 15. Tae K, Lee HS, Park BJ, Park CW, Kim KR, Cho HY, Kim LH, Park BL, Shin HD: Association of DNA repair gene XRCC1 polymorphisms with head and neck cancer in Korean population. *Int J Cancer* 111: 805, 2004