

# GPX1 및 hOGG1 유전자다형성에 따른 유전자의 산화적 손상 및 폐암 발생 위험도 평가

이철호<sup>1)</sup>, 이계영<sup>2)</sup>, 최강현<sup>3)</sup>, 홍윤철<sup>4,5)</sup>, 노성일<sup>1)</sup>, 엄상용<sup>1)</sup>, 고영준<sup>1)</sup>,  
장연위<sup>1)</sup>, 임동혁<sup>1)</sup>, 강종원<sup>1,5)</sup>, 김현<sup>1,5)</sup>, 김용대<sup>1)</sup>

충북대학교 의과대학 예방의학교실<sup>1)</sup>, 단국대학교 의과대학 내과학교실<sup>2)</sup>, 충북대학교 의과대학 내과학교실<sup>3)</sup>,  
서울대학교 의과대학 예방의학교실<sup>4)</sup>, 서울대학교 의학연구원 환경의학연구소<sup>5)</sup>

## Effects of Oxidative DNA Damage and Genetic Polymorphism of the Glutathione Peroxidase 1 (*GPX1*) and 8-Oxoguanine Glycosylase 1 (*hOGG1*) on Lung Cancer

Chul-Ho Lee<sup>1)</sup>, Kye Young Lee<sup>2)</sup>, Kang-Hyeon Choe<sup>3)</sup>, Yun-Chul Hong<sup>4,5)</sup>, Sung-Il Noh<sup>1)</sup>, Sang-Yong Eom<sup>1)</sup>, Young-Jun Ko<sup>1)</sup>,  
Yan Wei Zhang<sup>1)</sup>, Dong-Hyuk Yim<sup>1)</sup>, Jong-Won Kang<sup>1,5)</sup>, Heon Kim<sup>1,5)</sup>, Yong-Dae Kim<sup>1)</sup>

Department of Preventive Medicine, College of Medicine Chungbuk National University<sup>1)</sup>; Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine<sup>2)</sup>; Internal Medicine, College of Medicine Chungbuk National University<sup>3)</sup>;  
Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine<sup>4)</sup>; Institute of Environmental Medicine, SNUMRC<sup>5)</sup>

**Objectives** : Oxidative DNA damage is a known risk factor of lung cancer. The glutathione peroxidase (*GPX*) antioxidant enzyme that reduces hydrogen peroxide and lipid peroxides plays a significant role in protecting cells from the oxidative stress induced by reactive oxygen species. The aim of this case-control study was to investigate effects of oxidative stress and genetic polymorphisms of the *GPX1* genes and the interaction between them in the carcinogenesis of lung cancer.

**Methods** : Two hundreds patients with lung cancer and 200 age- and sex-matched controls were enrolled in this study. Every subject was asked to complete a questionnaire concerning their smoking habits and their environmental exposure to PAHs. The genotypes of the *GPX1* and 8-oxoguanine glycosylase 1 (*hOGG1*) genes were examined and the concentrations of urinary 1-hydroxypyrene (1-OHP), 2-naphthol and 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OH-dG) were measured.

**Results** : Cigarette smoking was a significant risk factor for lung cancer. The levels of urinary 8-OH-dG were higher in the patients ( $p < 0.001$ ), whereas the urinary 1-OHP and

2-naphthol levels were higher in the controls. The *GPX1* codon 198 polymorphism was associated with an increased risk of lung cancer. Individuals carrying the Pro/Leu or Leu/Leu genotype of *GPX1* were at a higher risk for lung cancer (adjusted OR=2.29). In addition, these individuals were shown to have high urinary 8-OH-dG concentrations compared to the individuals with the *GPX1* Pro/Pro genotype. On the other hand, the polymorphism of the *hOGG1* gene did not affect the lung cancer risk and the oxidative DNA damage.

**Conclusions** : These results lead to a conclusion that individuals with the *GPX1* Pro/Leu or Leu/Leu genotype would be more susceptible to the lung cancer induced by oxidative stress than those individuals with the Pro/Pro genotype.

*J Prev Med Public Health 2006;39(2):130-134*

**Key words** : Lung cancer, 8-Hydroxydeoxyguanosine, Glutathione peroxidase 1 (*GPX1*), 8-Oxoguanine glycosylase 1 (*hOGG1*), Genetic polymorphism

## 서론

우리가 살아가는 대기 환경은 수많은 화학물질들로 구성되어 있으며, 다환성 방향족 탄화수소(polycyclic aromatic hydrocarbons; PAH)를 비롯한 다양한 유해물질이 포함되어 있다.

이들 유해 환경물질이 인체에 나타내는 효과는 그 종류에 따라 매우 다양하지만, 그 중에서도 폐암 발생의 증가가 가장 심각한 문제로 인식되고 있다. 폐암은 한국인 남성에서 두 번째로 많이 발생하는 암이며 [1], 위암이나 간암의 발생률은 해마다 감소하는 추세에 있는 반면, 폐암으로

인한 사망자수는 급격한 증가 양상을 보이고 있다.

체내에 흡수된 변이원성 대기오염 물질은 인체 내에서 돌연변이와 암을 유발한다 [2]. 그 가운데 PAH가 대표적인 대기오염 물질이자 발암물질로 알려져 있다 [3]. 흡수된 PAH는 체내에서 superoxide anion과 hydrogen peroxide, 그리고 hydroxyl radical과 같은 활성산소(reactive oxygen species;

ROS)를 생성한다 [4,5]. ROS는 반응성이 매우 높아서 DNA의 염기 부분에 산화적 손상을 일으켜 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OH-dG)을 생성하게 되고 이것은 DNA의 복제과정 중에 각종 돌연변이를 유발하게 되며, 궁극적으로 폐암을 유발할 가능성이 높다 [6-8]. 대기오염 물질에 의한 개개인의 인체 영향을 평가하기 위해서는 실제로 그 물질에 의하여 발생된 유전자의 손상 정도를 측정해야만 한다. 산화적 유전자 손상 정도를 측정하기 위하여 혈중 또는 요중 8-OH-dG 농도를 널리 이용하고 있다. 대기오염 물질 노출 후 암 발생까지 매우 오랜 시간이 소요되므로, 대기오염과 암 발생 사이의 인과관계를 입증하기 어려우나, 요중 8-OH-dG 농도와 같은 매우 민감한 변이원성 지표를 사용한다면, 대기오염 정도와 체내 변이원성 효과, 그리고 나아가서는 암 발생과의 관련성을 평가할 수 있다.

유해환경물질의 독성작용은 개인의 유전적 특성에 따라 많은 차이를 보이는 것으로 알려져 있다 [7,9,10]. 변이원성 물질의 대사에 관여하는 유전자와 더불어 활성산소와 관련된 효소의 유전자 다형성도 산화적 손상에 의해 유발된 8-OH-dG의 복구 활성화에 영향을 줄 것이므로 폐암 발생에 영향을 줄 가능성이 높다.

Glutathione peroxidase 1(GPX1)은 유기과산화물과 과산화수소를 제거하는 기능을 하며, 조직 DNA에서 8-OH-dG의 수준을 결정하는데 중요한 역할을 할 가능성이 보고된 바 있다 [11,12]. 특히, 최근에는 GPX1의 유전자 다형성이 폐암발생과 관련이 있다는 보고 [13]도 있어서 한국인에서의 폐암 발생이 GPX1 유전자의 다형성에 따라 달라질 가능성이 있다. 한편, hOGG1 효소는 glycosylase 활성화와 apurinic lyase 활성을 가진 효소로 활성산소에 의해 생성된 8-OH-dG를 DNA로부터 제거해줌으로써 돌연변이를 막아주는 역할을 하는 것으로 알려져 있다 [14,15]. 따라서 본 연구는 한국인에서 GPX1 및 hOGG1 효소의 유전자다형성이 유전자의 산화적 손상 및 폐암발생에 미치는 영향을 파악하고자 시행되었다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구 대상

충북대학교 병원과 단국대학교 병원, 그리고 인하대학교 병원에서 조직병리학적으로 폐암으로 새롭게 진단 받은 환자 200명을 환자군으로 하였다. 한편, 동일 병원에 내원하거나 인접한 지역에 거주하면서 암으로 진단 받은 적이 없는 사람 중에서, 환자군과 성별은 같고 연령 차이는 3세 이내의 사람을 환자군과 1:1로 짝지은 200명을 대조군으로 하였다. 환자군의 평균 연령은 66.8세이고 표준편차가 9.8세였으며, 대조군은 평균 연령이 63.9세이고 표준편차가 10.4세였다. 환자군과 대조군의 성별 분포는 각각 남성이 151명 (75.5%) 여성이 49명 (24.5%)이었다.

### 2. 연구 방법

#### 1) 설문 조사

숙련된 면접 조사원이 구조화된 설문지를 이용하여 환자군과 대조군에 대하여 직접 면접조사를 실시하였으며 설문지에는 인적 사항 및 인구학적 요인, 그리고 흡연력, 음주력, 직업력 등이 포함되어 있다.

#### 2) GPX1 및 hOGG1 유전자 다형성 분석

환자군과 대조군의 혈액을 EDTA 튜브에 5 ml 정도 채취하여 보관하였다. 대상자 전 부에서 채취한 정맥혈에서 DNA Extractor WB Kit (Wako, Japan)를 이용하여 DNA를 추출한 후 이것을 중합효소 연쇄반응 (polymerase chain reaction; PCR)의 주형으로 이용하였다. GPX1 유전자는 PCR-RFLP 방법을 이용하여 198 codon의 다형성을 조사하였다. 주형 DNA 100 ng, 정해진 시발체 (5'-GCCTGGTGGTGGGTTTCGAGCC-3'과 5'-GACAGCAGCACTGCAACTGCC-3') 10 pmol, dNTP 혼합물 800 nM, MgCl<sub>2</sub> 1.5 mM, Tris-Cl 10 mM, Taq polymerase 2.0 unit를 섞어 총용량이 25  $\mu$ l가 되도록 PCR 반응을 만들었다. 이것을 94  $^{\circ}$ C 15초, 61  $^{\circ}$ C 45초, 그리고 74  $^{\circ}$ C에서 45초간 35 cycle을 반응시킨 후 Dde I 제한효소로 37 $^{\circ}$ C에서 6시간 이상 반응 후 절단하여 유전자형을 결정하였다. 한편, hogg1은 TaqMan PCR 기법

을 이용하여 326번 codon 위치의 유전자 다형성을 확인하였다. 시발체는 5'-CCTCTCCCCACACAGACTCC-3'과 5'-AAGGTGCTTGGGGAATTTCTTTGT-3'를 사용하였고 TaqMan probe는 5'-HEX-CAATCCCGCCATGCTCAGGAGC-Dabcyl-3' (Ser 대립유전자)와 5'-FAM-CAATGCCG CCGATGCTCAGGAGC-Dabcyl-3' (Cys 대립유전자)를 이용하였다. TaqMan PCR 혼합액(총 25  $\mu$ l)은 100 ng DNA와 10 pmol 시발체, 그리고 2.5  $\mu$ mole probe, 1X TaqMan Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, USA)를 혼합하여 사용하였다. iCycler iQ Real-time PCR Thermal cycler (BIO-RAD, USA)로 92  $^{\circ}$ C에서 10분, 95  $^{\circ}$ C에서 15초, 60  $^{\circ}$ C에서 60초로 하여 40 cycle을 반응시켰다. 증폭결과는 iCycler iQ Ver 3.1 (BIO-RAD, USA) 프로그램을 이용해 확인하였다.

3) 요중 1-OHP와 2-naphthol 측정 대상자의 요중 1-OHP와 2-naphthol 농도를 HPLC를 이용하여 측정하였다. 대상자의 소변에 2 N sodium acetate 완충액을 가해 pH를 5.0으로 맞춘 후  $\beta$ -glucuronidase/sulfatase (3216unit:135unit)로 처리하고 37  $^{\circ}$ C에서 16시간 반응시켰다. 반응이 끝난 시료는 acetonitrile로 추출하였다. 소변 시료 및 표준시료의 분석은 펌프 (Waters 600E, Millipore, USA)와 형광검출기 (RF-10AxL, Shimadzu, Japan), 그리고 자동시료주입기 (L-7200, Hitachi, Japan), 자료처리장치 (Chromatopac C-R3A, Shimadzu, Japan)로 구성된 HPLC를 사용하여 분석하였다.

요중 1-OHP 농도는 150 mm 역상컬럼 (TSK gel ODS-80TM, Tosoh, Japan)을 사용하였으며, 이동상은 60% acetonitrile을 사용하여 분당 1 ml의 속도로 흘려주었다. 형광검출기의 파장은 excitation 242 nm, 그리고 emission 388 nm를 사용하였다.

요중 2-naphthol 농도는 250 mm 역상 컬럼 (J'sphere ODS-H80, YMC, USA)을 사용하였으며, 이동상은 38% acetonitrile을 사용하여 분당 1 ml의 속도로 흘려주었다. 형광검출기의 파장은 excitation 227 nm, 그리고 emission 355 nm를 사용하였다.

요중 creatinine 농도를 Jaffe 법으로 측정

**Table 1.** Lung cancer risk according to cigarette smoking and alcohol drinking

Variable	No. (%)		OR (95% CI)*	p-value
	Cases (N=200)	Controls (N=200)		
Cigarette smoking				
Never smoker	32 (16.0)	74 (37.0)	1.00	<0.001
Current smoker or ex-smoker	168 (84.0)	126 (63.0)	8.13 (3.66-17.86)†	
Alcohol drinking				
Never drinker	88 (44.0)	76 (38.0)	1.00	0.064
Current drinker or ex-drinker	112 (56.0)	124 (62.0)	0.63 (0.38- 1.03)†	

\* OR (95% CI): odds ratio (95% confidence interval).

† Adjusted by age and sex

‡ Adjusted by age, sex and cigarette smoking.

**Table 2.** Geometric means (geometric standard deviations) of urinary 8-hydroxydeoxyguanosine, cotinine, 1-hydroxypyrene and 2-naphthol concentrations in cases and controls

Variables	No. (%)		p-value
	Cases (N=200)	Controls (N=200)	
8-Hydroxydeoxyguanosine	3.10 ( 2.09)	1.95 ( 2.17)	<0.001
Cotinine	9.85 (11.41)	34.07 (25.15)	<0.001
1-Hydroxypyrene	0.04 ( 4.32)	0.05 ( 3.10)	0.106
2-Naphthol	1.91 ( 5.51)	2.49 ( 5.42)	0.091

(unit : μmol/mol creatinine)

**Table 3.** Polymorphic distribution of the *GPX1* and *hOGG1* genes in cases and controls

Genes	Allele types	No. (%)		OR (95% CI)*	p-value†
		Cases	Controls		
<i>GPX1</i>	Pro/Pro	116 (58.0)	154 (77.0)	1.00	<0.001
	Pro/Leu or Leu/Leu	84 (42.0)	46 (23.0)	2.29 (1.44-3.62)	
<i>hOGG1</i>	Ser/Ser	40 (20.0)	31 (15.5)	1.00	0.570
	Ser/Cys or Cys/Cys	160 (80.0)	169 (84.5)	1.17 (0.67-2.08)	

\* OR and 95% CI were adjusted for age, sex and smoking history.

† p-value for logistic analysis

**Table 4.** Geometric mean (geometric standard deviation) of urinary 8-hydroxydeoxyguanosine concentration according to genetic polymorphism of the *GPX1* and the *hOGG1* gene

Genes	Allele types	Geometric means (Geometric S.D)		
		Cases	Controls	Total
<i>GPX1</i>	Pro/Pro	3.30 (2.36)	1.83 (2.07)	2.34 (2.26)
	Pro/Leu or Leu/Leu	2.91 (1.88)	2.56* (3.20)	2.81* (2.09)
<i>hOGG1</i>	Ser/Ser	2.73 (2.41)	2.15 (2.30)	2.51 (2.22)
	Ser/Cys or Cys/Cys	3.20 (2.10)	1.94 (2.11)	2.53 (2.15)

(unit : μmol/mol creatinine)

\* p<0.05 by Student's t-test according to the allele types.

## 결 과

대상자들의 과거 및 현재 흡연율은 환자군과 대조군에서 각각 84.0%와 63.0%로 조사되어 흡연에 의한 폐암발생 위험도는 8.13 (95% CI=3.66-17.86)이었다 (p<0.001)(Table 1). 한편, 과거 음주력은 폐암 발생위험도를 다소 감소시키는 것으로 나타났지만 통계적으로 유의하지는 않았다.

요중 8-OH-dG 농도의 기하평균(기하표준편차)은 환자군 3.10(2.09) μmol/mol creatinine, 대조군 1.95(2.17) μmol/mol creatinine으로 환자군의 경우가 대조군에 비해서 유의하게 높았다 (p<0.001). 연구시점 당시의 대상자들의 PAH 노출 정도를 파악하기 위해서 생체노출지표인 요중 1-OHP 및 2-naphthol 농도, 그리고 요중 cotinine 농도를 각각 측정하였다. 그 결과, 요중 cotinine의 농도는 대조군의 경우가 환자군보다 유의하게 높은 것으로 나타났으며, 요중 1-OHP 및 2-naphthol의 농도는 대조군이 환자군보다 다소 높은 경향이 있었지만 통계적인 유의성은 없었다 (Table 2).

*GPX1* 유전자의 Pro/Pro 유전자형은 환자군에서 58.0%, 대조군에서 77.0%로 관찰되어 Pro/Leu 또는 Leu/Leu 유전자형을 가진 사람은 Pro/Pro 유전자형을 가진 사람에 비해 폐암발생 위험도가 2.29 (95% CI=1.44-3.62)배 높은 것으로 나타났다 (p<0.001)(Table 3).

한편, *hOGG1* 유전자의 Ser/Ser형은 환자군에서 20.0%, 대조군에서 15.5%로 관찰되었으며, Ser/Cys 또는 Cys/Cys 유전자형은 Ser/Ser형에 비해 폐암발생 위험도가 1.17배로 나타나 통계적인 유의성이 관찰되지 않았다 (p=0.570)(Table 3).

유전자 다형성에 따른 요중 8-OH-dG의 농도에 차이가 있는지를 t-test를 통하여 검정하였다. 그 결과, *GPX1* 유전자의 Pro/Leu 또는 Leu/Leu 유전자형을 가진 사람의 경우가 Pro/Pro 유전자형을 가진 사람에 비해 요중 8-OH-dG의 농도가 유의하게 높은 것으로 나타났으며, 대조군만을 대상으로 한 분석에서도 Pro/Leu 또는 Leu/Leu 유전자형을 가진 사람의 경우가 유의하게 높은 것으로 나타났다 (p<0.05). 그러나 환자

하여 요중 1-OHP와 2-naphthol 농도를 보정하였다.

### 4) 요중 8-OH-dG 농도의 측정

대상자의 요중 8-OH-dG 농도는 시판되는 ELISA kit (8-OH-dG Check, Japan Institute for the Control of Aging, Japan)를 사용하여 분석하였다. 측정은 제조사의 설명서에 따라 시행하였다.

### 5) 자료 분석

설문조사 결과와 PAH 대사산물 농도 그리고 요중 8-OH-dG 농도, *GPX1* 및 *hOGG1* 유전자 다형성 유형 사이의 관련성을 PC-

SAS 패키지(Release 8.01)를 이용하여 분석하였다. p-value는 0.05 이하를 유의한 것으로 판정하였다.

통계분석은 Student's t-test를 이용하여 PAH 대사산물과 8-OH-dG의 농도가 환자-대조군에 따라 차이가 있는지 검정하였고, 유전자 다형성 유형에 따른 요중 8-OH-dG의 농도가 환자-대조군에서 차이가 있는지를 검정하였다. 또한, 성과 연령에 의한 영향을 보정한 대응비(odds ratio; OR)를 계산하기 위하여 로지스틱 분석을 이용하였다.

군의 경우에는 유전자 다형성에 따른 요중 8-OH-dG 농도에 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다 (Table 4). 한편, hOGG1 유전자의 다형성에 따른 요중 8-OH-dG 농도는 환자군과 대조군 모두에서 Ser/Ser 유전자형을 가진 사람과 그렇지 않은 사람 사이에 통계적으로 유의한 차이를 관찰할 수 없었다 (Table 4).

## 고 찰

전체 암 사망 원인의 약 30%는 흡연에 의한 것이며 [16], 폐암의 경우는 발생 원인의 약 87%가 흡연인 것으로 알려져 있다 [17]. 본 연구에서도 흡연자에서의 폐암 발생 위험 교차비가 8.13 (95% CI=3.66-17.86)으로 높게 나타나 흡연이 폐암 발생의 의미있는 위험요인이 됨을 보여주었다.

DNA의 산화적 손상지표인 요중 8-OH-dG 농도가 환자군에서 대조군보다 유의하게 높았다. 이는 암환자의 요중 8-OH-dG 농도가 대조군보다 50% 정도 높다고 한 Rozalski 등 [18]과 Erhola 등 [19]의 연구 결과나, Ichinose 등 [20]의 연구에서 생쥐의 폐조직 DNA의 8-OH-dG가 디젤 배기 분진의 노출량에 따라 증가하고, 이것이 폐중앙 발병과 상관관계를 보였다는 결과와도 일치하는 것이다. 또한, 비소세포암종 (non-small cell carcinoma)의 경우 방사선 치료를 받는 동안, 그리고 소세포암종은 약물치료를 받은 후에 요중 8-OH-dG 농도가 감소한다는 Erhola 등 [19]의 연구 결과도 있으므로 8-OH-dG, 즉 DNA의 산화적 손상은 폐암 발생 초기 단계 뿐 아니라 진행 과정에서도 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

본 연구 대상자들의 최근 PAH 노출 정도를 평가하기 위하여 요중 1-OHP 농도와 2-naphthol 농도를 측정하였으며 흡연에 대한 지표로서 요중 cotinine 농도를 측정하였다.

8-OH-dG의 농도가 비교적 오래 전부터 축적된 DNA의 산화적 손상을 반영하는 좋은 지표이지만 이것은 질병이 발생하고 난 후의 최근 노출까지도 포함하기 때문에 환자군과 대조군의 최근 PAH 노출 정

도를 파악해 볼 필요가 있기 때문이다. Chuang 등 [10]은 택시 기사를 대상으로 시행한 연구에서 요중 8-OH-dG 농도와 1-OHP 농도가 유의한 상관성을 보였다고 보고하였으며, PAH를 다량 포함하는 디젤 배기 분진에 노출된 생쥐의 폐조직 DNA에서 8-OH-dG 농도가 디젤 배기 분진의 투여량에 따라 증가한다는 Ichinose 등 [20]의 결과, 그리고 직업적으로 PAH 노출이 없는 건강한 한국인 남성을 대상으로 시행한 Kim 등 [9]의 연구에서도 말초혈액 DNA의 8-OH-dG 농도가 요중 1-OHP 농도와 유의한 상관성을 보였다고 보고하였다. 이러한 연구들은 PAH 노출이 8-OH-dG의 생성과 밀접한 관련이 있음을 시사한다. 본 연구에서 요중 1-OHP 및 2-naphthol 농도는 대조군의 경우가 환자군에 비해서 다소 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 또한 요중 cotinine의 농도는 대조군의 경우가 환자군에 비해 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타났다. 이러한 결과는 폐암환자의 경우 거의 모든 사람이 진단과 동시에 흡연을 중단하였기 때문으로 해석할 수 있으며 더구나 모든 사람이 병원에 입원한 상태이므로 자동차나 대기오염을 통한 PAH 노출 정도가 대조군에 비해 적기 때문으로 생각된다. 이러한 사실을 감안하면 과거에 산화적 스트레스로 인해 유발된 유발된 8-OH-dG의 양은 본 연구에서 측정된 환자군과 대조군 사이의 차이보다 더욱 큰 차이가 있을 가능성이 있다.

폐암환자의 상당수는 3번 염색체의 단완 위치(3p21)가 결손되었음이 알려져 있다 [21,22]. GPX1 유전자는 selenium 의존성 해독효소로서 바로 염색체 3p21 위치에 존재한다는 것이 *in situ* hybridization 방법으로 확인되었다 [23]. GPX1 효소는 세포 내에서 생성된 과산화수소와 다양한 종류의 과산화물을 제거해 줌으로써 세포를 보호하는 역할을 한다 [11,12]. 따라서 GPX1의 변이형인 Leu/Leu 유전자형은 과산화물의 효과적인 제거 능력이 부족하기 때문에 산화적 스트레스에 의한 유전자손상도 Pro/Pro 유전자형에 비해 상대적으로 클 가능성이 있다. 본 연구에서 Pro/Leu 또는

Leu/Leu 유전자형을 가진 사람은 Pro/Pro 유전자형을 가진 사람에 비해 폐암 발생에 대한 위험도가 2.29배 높게 나타나 미국인을 대상으로 한 Ratnasinghe 등 [13]의 폐암 환자-대조군 연구와 거의 유사한 결과를 보였다 (OR=2.3, p<0.001). 아울러, 이들 유전자형을 가진 사람은 요중 8-OH-dG의 농도도 유의하게 높은 것으로 나타났다. 이러한 사실은 Pro/Leu 또는 Leu/Leu 유전자형을 가진 경우 Pro/Pro 유전자형과 유사한 정도의 발암물질에 노출되더라도 활성 산소를 효과적으로 제거하지 못하게 되어 산화적 스트레스에 의한 유전자손상이 증가하게 되며 이로 인해 궁극적으로 폐암이 발생되었을 가능성을 시사해준다. 다만, 환자군의 경우는 요중 8-OH-dG의 농도가 유전자형에 따라서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았는데, 이것은 환자군이 매우 높은 수준의 산화적 스트레스에 노출되고 이로 인한 체내 8-OH-dG 생성이 너무 높아짐으로써 각종 제거효소의 복구능력의 한계를 벗어남으로 인해 나타난 결과일 가능성이 있다. 그러나, 이에 대해서는 추가적인 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

hOGG1 효소의 326번 codon 위치의 Serine 아미노산이 Cystein으로 치환된 유전자형은 그렇지 않은 유전자형에 비해서 8-OH-dG의 제거능력이 낮아서 산화적 스트레스에 의한 유전자 돌연변이에 보다 민감한 것으로 알려져 있다 [24]. 실제로 일본인과 하와이 거주자를 대상으로 한 역학연구에서 hOGG1 Cys/Cys 유전자형은 Ser/Ser 형에 비해 폐암발생의 위험도가 2.0-3.6 배 높은 것으로 보고되었다 [25]. 그러나 일본인을 대상으로 한 다른 연구와 코카시안 등을 대상으로 한 연구에서는 hOGG1 유전자의 유전자다형성과 폐암발생이 관련이 없는 것으로 나타났으며 [26,27], 한국인 대장암 환자를 대상으로 한 연구 [28]에서도 hOGG1 유전자의 유전자다형성과는 관련이 없는 것으로 보고되었다. 이와 같은 연구결과의 상이성은 인종에 따른 유전적 차이로 인해 유전자-환경 상호작용(gene-environmental interaction)이 서로 다르기 때문에 생긴 현상일 수 있

다. 본 연구의 결과는 *hOGG1*의 Ser/Cys 또는 Cys/Cys 유전자형의 경우가 Ser/Ser 유전자형에 비해 폐암발생의 위험도가 1.2배 정도 높은 것으로 조사되었으나 통계적인 유의성은 없었다. 이러한 결과는 우리나라 사람의 경우 실제로 *hOGG1*의 유전자 다형성이 폐암발생과 관련이 없을 가능성도 있지만 대상자수가 충분히 크지 않아서 나타난 결과일 가능성도 배제할 수 없다. 또한 폐암은 그 세분화된 종류에 따라 매우 다양한 특성을 가지므로 이들 효소의 유전자다형성이 특정한 종류의 폐암과 고만 관련되어 있을 가능성도 있다. 본 연구에서 폐암을 보다 세분하지 못한 것이 제한점으로 생각되며, 이러한 가능성은 향후 보다 많은 환자를 대상으로 한 연구를 통해서 밝혀져야 할 것으로 생각된다.

**결론**

한국인을 대상으로 DNA의 유전자 손상이 폐암발생에 미치는 영향을 파악하고 이것이 *GPX1* 효소 및 *hOGG1* 효소의 유전자 다형성에 따라 어떻게 달라지는지를 평가하고자 하였다. 연구 결과, 폐암 발생은 흡연과 유의한 관련성이 있었고, DNA 산화적 손상의 지표인 요중 8-OH-dG 농도는 환자군에서 대조군보다 유의하게 높았다. 한편, *GPX1* Pro/Leu 또는 Leu/Leu 유전자형의 경우는 Pro/Pro 유전자형에 비해 폐암 발생 위험도가 2.29 (95%CI=1.44-3.62)로 유의하게 증가하였으며, 전체 대상자와 대조군의 경우, 이들 유전자형을 가진 사람의 요중 8-OH-dG 농도가 상대적으로 높게 나타났다. 그러나 *hOGG1* 효소의 유전자 다형성에 따른 폐암 발생 위험도 및 요중 8-OH-dG의 농도는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 이 결과는 *GPX1*의 Pro/Leu 또는 Leu/Leu 유전자형을 가진 경우 Pro/Pro 유전자형과 유사한 정도의 발암물질에 노출되더라도 활성산소를 효과

적으로 제거하지 못하게 되어 산화적 스트레스에 의한 유전자손상이 증가하게 되며 이로 인해 궁극적으로 폐암 발생 위험이 더욱 증가할 가능성을 시사하는 것이다.

**참고문헌**

1. Central Cancer Registry Center in Korea. Annual Report of the Central Cancer Registry in Korea. Seoul: Ministry of Health and Welfare; 2003
2. Hemminki K. Environmental carcinogens. In: Cooper CS, Grover RL (eds) Chemical Carcinogenesis and Mutagenesis. vol I. New York: Raven Press; 1990. p. 33-62
3. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human. Polynuclear Aromatic Compounds, part 1, vol 32. Lyon: IARC; 1983
4. Flowers L, Ohnishi ST, Penning TM. DNA strand scission by polycyclic aromatic hydrocarbon o-quinones: Role of reactive oxygen species, Cu(II)/Cu(I) redox cycling, and o-semiquinone anion radicals. *Biochemistry* 1997; 36: 8640-8648
5. Ohnishi S, Kawanishi S. Double base lesions of DNA by a metabolites of carcinogenic benzo[a]pyrene. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290: 778-782
6. Floyd RA, Watson JJ, Harris J, West M, Wong PK. Formation of 8-hydroxydeoxyguanosine, hydroxyl free radical adduct of DNA in granulocytes exposed to the tumor promoter, tetradecanoylphorbolacetate. *Biochem Biophys Res Commun* 1986; 137: 841-846
7. Floyd RA. The role of 8-hydroxyguanine in carcinogenesis. *Carcinogenesis* 1990; 11: 1447-1450
8. Lee CH, Lee KY, Choe KH, Hong YC, Kim YD, Kang JW, Kim H. Effects of oxidative DNA damage induced by polycyclic aromatic hydrocarbons and genetic polymorphism of the paraoxonase-1 (PON1) gene on lung cancer. *J Prev Med Pub Health* 2005; 38(3): 345-350 (Korean)
9. Kim YD, Lee CH, Nan HM, Kang JW, Kim H. Effects of genetic polymorphisms in metabolic enzymes on the relationships between 8-hydroxydeoxyguanosine levels in human

leukocytes and urinary 1-hydroxypyrene and 2-naphthol concentrations. *J Occup Health* 2003; 45: 160-167

10. Chuang CY, Lee CC, Chang YK, Sung FC. Oxidative DNA damage estimated by urinary 8-hydroxydeoxyguanosine: influence of taxi driving, smoking and areca chewing. *Chemosphere* 2003; 52: 1163-1171
11. Chu FF, Esworthy RS, Chu PG, Longmate JA, Huycke MM, Wilczynski S, Doroshov JH. Bacteria-induced intestinal cancer in mice with disrupted Gpx1 and Gpx2 genes. *Cancer Res* 2004; 64: 962-968
12. Esworthy RS, Mann JR, Sam M, Chu FF. Low glutathione peroxidase activity in Gpx1 knockout mice protects jejunum crypts from gamma-irradiation damage. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: G426-436
13. Ratnasinghe D, Tangrea JA, Andersen MR, Barrett MJ, Virtamo J, Taylor PR, Albanes D. Glutathione peroxidase codon 198 polymorphism variant increases lung cancer risk. *Cancer Res* 2000; 60: 6381-6383
14. Shimura K, Kasai H, Sasaki A, Sugimura H, Yokota J. 8-hydroxyguanine (7,8-dihydro-8-oxoguanine) DNA glycosylase and AP lyase activities of hOGG1 protein and their substrate specificity. *Mutat Res* 1997; 385: 75-82
15. Girard PM, D'Ham C, Cadet J, Boiteux S. Opposite base-dependent excision of 7,8-dihydro-8-oxoadenine by the Ogg1 protein of *Saccharomyces cerevisiae*. *Carcinogenesis* 1998; 19: 1299-1305
16. American Cancer Society. Tobacco Use. In: American Cancer Society, (Ed). Cancer Facts & Figures 2001. Atlanta: American Cancer Society; 2001. p. 29-32
27. Sunaga N, Kohno T, Yanagitani N, Sugimura H, Kunitoh H, Tamura T, Takei Y, Tsuchiya S, Saito R, Yokota J. Contribution of the NQO1 and GSTT1 polymorphisms to lung adenocarcinoma susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 730-738
28. Kim JL, Park YJ, Kim KH, Kim JI, Song BJ, Lee MS, Kim CN, Chang SH. *hOGG1* Ser326Cys polymorphism modifies the significance of the environmental risk factor for colon cancer. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 956-960