

## 한국인에서 DNMT3b 유전자 다형성과 위암의 감수성

가톨릭대학교 의과대학 외과학교실

김성근 · 정 현 · 김신선 · 전경화 · 송교영 · 김진조 · 진형민 · 김 욱 · 박조현 · 박승만  
임근우 · 김승남 · 전해명

**목적:** DNA 메틸화는 암 발생과정에 있어 중요한 기전 중 하나이다. DNA 메틸화는 DNMT (DNA methyltransferase)에 의해 매개되는데 이중 DNMT3b가 암세포에서 주로 암억제 유전자의 메틸화 정도를 조절하는 것으로 알려져 있다. 저자들은 DNMT3b 유전자의 촉진자의 다형성과 한국인에서 위암발생의 연관성을 알아보려고 하였다.

**대상 및 방법:** 2001년 12월에서 2002년 12월까지 가톨릭대학교 성모병원에서 위암으로 진단받고 위 절제술을 받은 사람 중에서 176명과 같은 기간동안 내시경 검사를 시행했던 사람들 중 위암과 관련이 없는 경우 70명을 대상으로 하였다. DNMT3b 촉진자 다형성은 연쇄 효소중합반응과 제한분절 길이 다형성 분석으로 유전형을 관찰하였다. 위암 환자에서 대립유전자 및 유전자형을 대조군과 비교하여 이런 다형성이 한국인에서 위암의 감수성을 증가시키는가에 대하여 연구하였다.

**결과:** DNMT3b 촉진자의 유전형은 환자군에서 14.8% (CC), 71.6% (CT), 13.6% (TT)를 보였고, 대조군에서 40% (CC), 42.9% (CT), 17.1% (TT)를 보였다. CT 이종접합체군에서는 약 4.5배(OR 2.13; 95% CI, 2.324~8.803), TT 동종접합체군에서는 약 2.2배(교차비 1.42; 95% 신뢰구간, 0.899~5.165)의 위암발생률의 증가를 보였다. T 변이체 전체로는 약 3.8배의 위험률 증가를 보였다(교차비 1.88; 95% 신뢰구간 2.040~7.251). 위암의 병기나 조직학적 소견, *Helicobacter pylori* 감염과는 유의한 관계를 보이지 않았다.

**결론:** DNMT3b 촉진자의 다형성은 T 변이체에서 한국인에서 위암 발생 위험도를 증가시킨다. 이러한 다형성과 위암의 병기, 조직학적 유형, *Helicobacter pylori* 감염과는 관련이 없었다.

**중심 단어:** 위암, DNMT3b, 메틸화, 유전자 다형성, 암발생 위험

### 서 론

위암은 전세계적으로 폐암 다음으로 많이 발생하는 암이며 우리나라에서는 전체 암 발생 중 약 20.8%를 차지하고

있는 가장 많이 발생하는 암이다.(1) 위암의 조기검진을 위해서는 위내시경 검사가 가장 민감도가 높은 정확한 검사로 여겨지지만 비용과 침습적인 검사로서 필연적인 검사와 관련된 위험성으로 인해 검사를 꺼리게 되는 경향이 있다. 이를 대처할만한 효과적인 집단 조기검진 프로그램의 부재로 아직도 치료성적의 향상에 한계가 있어 새로운 생물학적 표지자의 발견과 이를 통한 위암의 위험군 조기발견에 관심이 집중되고 있다.

DNA 메틸화는 중요한 후성학적 변이로 CpG dinucleotide의 사이토신(cytosine)의 5'에 DNA methyltransferase가 작용하여 5-methylcytosine으로 치환되는 것이다. 대부분의 CpG island는 포유류의 약 절반의 유전자에서 근위부 촉진자(promoter) 부분에서 발견되고 정상세포에서는 메틸화되지 않는다.(2) 하지만 암세포에서는 이러한 촉진자 부분의 과메틸화가 암에서 일어나는 대표적인 후성학적 변화로 알려져 있다. 또한 메틸화된 CpG 배열이 몇몇 환경적 발암인자의 공격에 대한 민감도를 증가시킨다고 알려져 있다.(3)

DNA 메틸화는 DNA methyltransferase (DNMT)에 의해 일어나는데 적어도 3가지 종류의 활성화된 DNMT가 존재한다(DNMT1, DNMT3a, DNMT3b).(4,5) DNMT3a와 DNMT3b는 쥐를 이용한 실험에서 유전자의 메틸화를 시작하고 유지하는데 필요하며 적절한 발달에 중요한 역할을 한다는 것이 밝혀졌다.(3) 암 조직에서는 주로 DNMT3b의 두드러진 과발현이 발견되는데 비하여 DNMT1, DNMT3a의 과발현은 중간정도로 발견된다는 사실로 DNMT3b가 암발생에 일정한 역할을 할 것으로 생각된다.(6)

DNMT3b 유전자는 염색체 20q11.2에 자리하고 있으며 전사 시작부위에서 149 염기쌍(bp)만큼 역으로 새로운 촉진자 부분(C46359T)에 C→T 염기전위에 의한 다형성을 보인다. 이것은 촉진자의 활성도를 30% 증가시키는 것으로 밝혀져 있다.(6-8) 2002년 다형성이 암과 관련이 있다는 것은 T 대립유전자를 지닌, 특히 이형접합체에서 폐암의 위험성을 유의하게 증가시킨다는 것이 처음 보고된 이후 유사한 연구들이 각종 고형암에서 각각 다른 민족을 대상으로 수행되고 있다.(7) 이러한 연관성의 기전은 명확하지는 않지만 T 변이가 DNMT3b의 표현을 증가시켜 암억제 유전자의 후성적인 기능손실의 경향을 증가시키는 것으로 가정하였다.(8)

책임저자: 전해명, 서울시 영등포구 여의도동 62  
성모병원 외과, 150-713  
Tel: 02-3779-2020, Fax: 02-786-0802  
E-mail: hmjeon@catholic.ac.kr  
접수일: 2006년 10월 30일, 게재승인일: 2007년 3월 12일

여러 역학적 연구에서 *Helicobacter pylori* 감염과 위암 발생과는 강한 연관이 있다고 보고되고 있으며 *Helicobacter pylori*에 감염되지 않은 사람들보다 *Helicobacter pylori*에 감염되어 있는 사람에서 위암 발생률은 약 6배 높은 것으로 알려져 있다.(9) *Helicobacter pylori* 감염에 의한 위암 발생과 DNMT3b 촉진자의 다형성과의 관계를 알아봄으로써 그동안 알려진 역학적 관계 이외에 위암발생에 기여하는 기전을 알아보고자 하였다.

본 연구는 한국인에서 DNMT3b 촉진자의 다형성과 위암 발생의 상관성을 통한 새로운 생물학적 표지자로의 가능성을 찾아보고자 하였다. 또한 DNMT3b 촉진자의 다형성과 위암의 병기, 조직학적인 분화도 및 *Helicobacter pylori* 감염의 연관성도 알아보고자 하였다.

## 방 법

### 1) 대상

이 환자-대조군 연구에서는 176예의 위암환자와 70예의 대조군을 이용하였다. 환자군은 2001년 12월부터 2002년 12월까지 가톨릭대학교 성모병원에서 위선암으로 진단받고 위 절제술을 받은 사람 중에서 병리 조직학적으로 위암으로 최종 진단된 경우 중 수술 전 항암치료를 받지 않은 사람을 대상으로 하였다. 나이, 병기, 조직학적 분류에는 제한을 두지 않았다. 대조군은 같은 기관에서 같은 기간동안 내시경 검사를 시행했던 사람들 중 위암 및 다른 암의 진단을 받지 않은 경우에서 선택하였다. 본 연구는 임상시험 심사위원회(institutional review board)의 승인을 득하였고, 연구에 포함된 모든 환자들에게 연구내용을 설명하고 서면동의서를 받은 후 수행하였다. 환자군, 대조군 모두 한국인을 대상으로 하였다.

### 2) DNMT3b genotyping

환자군, 대조군에서 모두 각각 10 ml의 혈액을 채취하여 원심분리하여 얻은 백혈구 연층에서 얻은 백혈구침전물에서 DNA를 추출하였다. DNA 채취는 Qiagen Blood Mini Kit

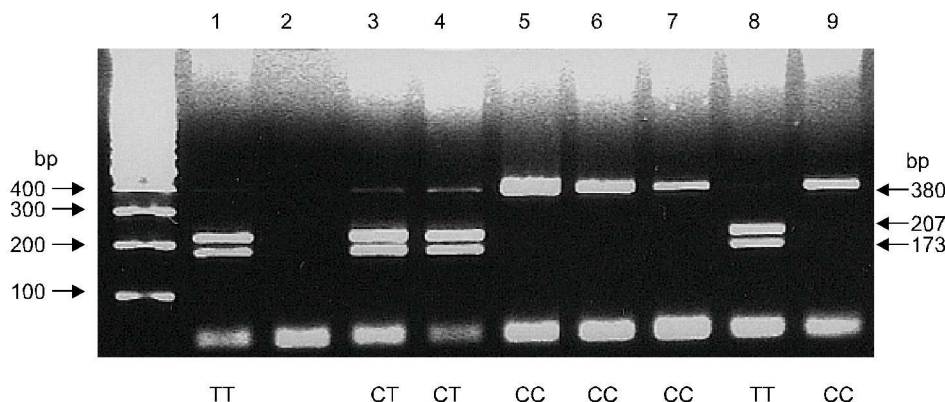
(Qiagen Inc. Valencia, CA)를 이용하였다. DNMT3b의 새로운 촉진자에서 전사 시작부위에 대비하여 -149 염기쌍의 부위에 C→T 염기전위(C46359T, GenBank accession no. AL035071)를 밝히기 위하여 PCR 제한 절단길이 다형성 분석(restriction fragment length polymorphism assay)을 실시하였다. 시동체(primer)는 5'-TGCTGTGACAGGCAGAGCAG-3' (nt 46151- 46170)과 5'-GGTAGCCGGGAAGTCCACGG-3' (nt 46530-46511)를 사용하였다. 여기서 얻어지는 380 염기쌍(bp)은 DNMT3b 유전자의 첫 번째 엑손(exon)을 포함한다. 증폭을 위한 20 μl의 PCR혼합물은 주형 DNA 50 ng, 각각의 시동체 30 pmol, 각 deoxynucleotide triphosphate 250 M, KCl 40 mM, MgCl<sub>2</sub> 1.5 mM, Tris-HCl 10 mM, 그리고 *Taq* polymerase (Bioneer Co., Daejeon, Korea) 1.0 unit를 포함하였다. PCR 증폭은 95°C에서 5분간 변성시킨 후 95°C에서 30초, 65°C에서 30초, 72°C에서 30초의 조건으로 35회 반응시켰다. 마지막으로 72°C에서 10분간 연장하였다. 380 bp의 분절은 *AvrII* (New England BioLabs, Inc., Beverly, MA)을 이용하여 37°C에서 16시간동안 반응시켰다. 반응산물은 2.5% NuSieve 3 : 1 agarose gel에서 전기 영동하였고 ethidium bromide로 염색하여 UV transillumination에서 확인하였다. T 동종유전자의 변이는 *AvrII* 제한부위를 가져 2개의 band (207 bp, 173 bp)로 나타나고, 야생형 C 동종유전자는 *AvrII* 제한부위가 없어 1개의 380 bp band로 나타났다(Fig. 1).

### 3) DNMT3b 촉진자의 다형성과 병기 및 조직학적 분화도와의 관계

위선암 환자에서 얻어진 DNMT3b 촉진자의 다형성과 병기, 조직학적 분화도, Lauren씨 분류와의 연관성을 알아보았다. 위암의 병기는 UICC(5th edition)의 TNM분류에 의한 병기를 사용하였다.

### 4) *Helicobacter pylori* 검출

*Helicobacter pylori* 검출에는 여러 방법이 사용되고 있으나 본 연구에서는 호기효소측정법(Urease breath test)을 사용하였다.



**Fig. 1.** PCR-based restriction fragment length polymorphism genotyping of DNMT3b promoter C46359T. bp = base pair; Lanes 1 and 8: TT variant; Lanes 3 and 4: CT heterozygotes; Lanes 5, 6, 7 and 9: CC wild type.

5) 통계학적 분석

환자군과 대조군의 인구학적 변수의 차이 및 유전자형 차이의 유의성은 chi-square 검정으로 확인하였고 P<0.05인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 판단하였다. DNMT3b 촉진자 변이와 위암 발생의 위험도와는 단변량, 다변량 로지스틱 회귀분석을 통해 95% 신뢰구간에서의 Odds Ratio (OR)로 평가하였으며, 각 유전자형과 임상병리학적 척도와의 연관성은 Fisher's exact test로 분석하였다. 통계처리에는 SPSS (ver.10.0)을 이용하였으며 P 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1) 인구학적 변수

환자군에서 평균연령은 59.6±12.41세였고 대조군은 61.8±11.21세로 두 군 간의 차이는 없었다(P=0.196). 두 군에서 남녀비는 환자군에서 120 : 56, 대조군에서 26 : 44로 같지 않았다(P=0.000).

2) DNMT3b 촉진자의 다형성과 위암 발생 위험도의 관계

두 군에서의 DNMT3b 촉진자의 유전형의 분포를 보면 환자군에서 CC 형이 14.8%, CT 형이 71.6%, TT 형이 13.6%였고 대조군에서 CC 형이 40.0%, CT 형이 42.9%, TT 형이 17.1%였다. T 변이와 위암 발생 위험도의 관계를 로지스틱 회귀분석을 통해 알아보았다. CC 동종접합체와 비교할 때 CT 이종접합체는 위암발생 위험도가 4.253배 증가되어 있었고(교차비 2.13, 95% 신뢰구간 2.324~8.803) TT 동종접합체는 2.154배 위험도의 증가를 보였다(교차비 1.42, 95% 신

Table 1. DNMT3b genotypes and allele frequencies of case and control subject and their association with gastric cancer

| DNMT3b C46359T |              |              |              |              |                     |
|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------------|
| Genotype       | Cancer group | Normal group | P-value      | OR*          | 95% CI <sup>†</sup> |
|                | No. (%)      | No. (%)      |              |              |                     |
| CC             | 26 (14.8)    | 28 (40.0)    |              | 1            |                     |
| CT             | 126 (71.6)   | 30 (42.9)    | <b>0.000</b> | <b>4.523</b> | <b>2.324~8.803</b>  |
| TT             | 24 (13.6)    | 12 (17.1)    | 0.086        | 2.154        | 0.898~5.165         |
| CT+TT          | 150 (85.2)   | 42 (60.0)    | <b>0.000</b> | <b>3.846</b> | <b>2.040~7.251</b>  |
| Total          | 176          | 70           |              |              |                     |

\*odds ratio; <sup>†</sup>95% confidence interval.

뢰구간 0.899~5.165). 하지만 신뢰구간에서 1 미만이 포함되므로 유의하지는 않았다. T 대립유전자(T allele)에서 위험도가 3.847배 증가하였다(교차비 1.88, 95% 신뢰구간 2.040~7.251). 여기서 T 변이가 CC 동종접합체와 비교하여 위암의 발생 위험도가 의미있게 높은 것을 알 수 있었다(Table 1).

3) DNMT3b 촉진자의 다형성과 위암병기와의 관계

DNMT3b 촉진자의 유전형과 위암의 병기와의 관계를 보면 CC, CT, TT 각각의 형과 위암과의 병기는 P값이 0.972로 연관이 없었다. CC형, CT+TT 형과 병기와의 분석에서도 p값이 0.817로 유의한 관계가 없었다(Table 2).

4) DNMT3b 촉진자의 다형성과 조직학적 분화도와의 관계

DNMT3b 촉진자의 유전형과 조직학적 유형과의 관계를 보면 CC, CT, TT 각각의 형과 위암의 분화도는 P값이 0.080으로 유의한 상관관계가 없는 것으로 나타났다. CC형, CT+TT 형과 위암의 분화도와의 분석에서도 P값이 0.086으로 같은 결과를 나타냈다. CC, CT, TT 각각의 형과 Lauren 분류와의 연관성은 없었다. CC형, CT+TT형과의 분석에서도 P값이 0.470으로 서로 연관이 없는 것으로 나타났다(Table 2).

Table 2. DNMT3b genotypes and their association with stage, differentiation and Lauren's classification of stomach cancer group

|                         | DNMT3B genotype      |           |           |           |
|-------------------------|----------------------|-----------|-----------|-----------|
|                         | CC (%)               | CT (%)    | TT (%)    | CT+TT (%) |
| stage                   |                      |           |           |           |
| I                       | 13 (17.8)            | 51 (69.9) | 9 (12.3)  | 60 (82.2) |
| II                      | 3 (11.5)             | 20 (76.9) | 3 (11.5)  | 23 (88.5) |
| III                     | 5 (11.6)             | 31 (72.1) | 7 (16.3)  | 38 (88.4) |
| IV                      | 5 (14.7)             | 24 (70.6) | 5 (14.7)  | 29 (85.3) |
|                         | P-value*             |           | 0.972     |           |
|                         | P-value <sup>†</sup> |           | 0.817     |           |
| Differentiation         |                      |           |           |           |
| Well                    | 4 (15.4)             | 19 (73.1) | 3 (12.5)  | 22 (84.6) |
| Moderate                | 3 (6.0)              | 43 (86.0) | 4 (8.0)   | 47 (94.0) |
| Poor                    | 19 (19.0)            | 64 (64.0) | 17 (17.0) | 81 (81.0) |
|                         | P-value*             |           | 0.080     |           |
|                         | P-value <sup>†</sup> |           | 0.086     |           |
| Lauren's classification |                      |           |           |           |
| Intestinal              | 10 (13.3)            | 58 (77.3) | 7 (9.3)   | 65 (86.6) |
| Mixed                   | 5 (11.1)             | 32 (71.1) | 8 (17.8)  | 40 (88.9) |
| Diffuse                 | 11 (19.6)            | 36 (64.3) | 9 (16.1)  | 45 (80.4) |
|                         | P-value*             |           | 0.398     |           |
|                         | P-value <sup>†</sup> |           | 0.470     |           |

\*P-value between CC, CT, TT and pathologic status; <sup>†</sup>P-value between CC, CT+TT and pathologic status.

**Table 3.** DNMT3b genotypes and allele frequencies and their association with *H. pylori* status

| DNMT3b C46359T |                  |            |         |       |                     |
|----------------|------------------|------------|---------|-------|---------------------|
| Genotype       | <i>H. pylori</i> |            | P-value | OR*   | 95% CI <sup>†</sup> |
|                | (+) group        | (-) group  |         |       |                     |
|                | No. (%)          | No. (%)    |         |       |                     |
| CC             | 17 (20.0)        | 37 (23.0)  |         | 1     |                     |
| CT             | 55 (64.7)        | 10 (62.7)  | 0.615   | 1.185 | 0.612 ~ 2.277       |
| TT             | 13 (15.3)        | 23 (14.3)  | 0.649   | 1.230 | 0.505 ~ 2.995       |
| CT+TT          | 68 (80.0)        | 124 (77.0) | 0.592   | 1.193 | 0.625 ~ 2.277       |
| Total          | 85 (34.6)        | 161 (65.4) |         |       |                     |

\*odds ratio; <sup>†</sup>95% confidence interval.

**5) DNMT3b 촉진자의 다형성과 *Helicobacter pylori* 감염과의 관계**

두 군 모두에서 *Helicobacter pylori* 감염률은 34.6% (85/246)이었다. *Helicobacter pylori* 감염군에서 위암 발생률은 87.1% (74/85)이었고, 비감염군에서는 63.4% (102/161)로 유의한 차이가 있었다(P=0.000). DNMT3b 촉진자의 다형성과 *Helicobacter pylori* 감염과의 관계의 분석에서 T 변이가 있는 경우 *Helicobacter pylori* 감염이 1.193배 증가하는 것으로 나타났으나 통계적인 유의성은 없었다(Table 3).

**고찰**

위암은 세계 여러나라에서 여전히 암과 관련된 사망에서 수위를 점하고 있다. 우리나라에서는 연간 인구 10만명 당 24.3명의 사망률을 보여 암 사망환자 중 2번째를 차지하고 있다.(10) 위암은 DNA 과메틸화가 높은 빈도로 나타난다. 위암에서 CpG 섬의 과메틸화로 인하여 비활성화가 되는 유전자들이 많이 보고되고 있다. 그 예로 p15, p16, MGMT, hMLH1, E-cadherin 등이 있다.(11-16) 또 다른 연구에서는 위암에서 CpG 섬의 과메틸화의 유병률과 위암의 부위, 조직학적 유형과의 연관성이 있다고 보고하였다.(17)

DNA 메틸화는 배아발생과정에서 필수적이며 많은 암의 발생에 필수적인 이상 잠복된 유전자 등 각인된 유전자의 전사 억제에 중요한 역할을 한다.(18) 이러한 DNA 변화는 DNMT (DNA methyltransferase)에 의해 매개된다. 특정 유전자의 CpG 메틸화는 두가지 유형의 메틸화로 정의될 수 있다. 첫 번째는 메틸화 되어있지 않은 DNA의 새로 개시된 (de novo) 메틸화로 주로 DNMT3 류에 의해 매개된다. 다음은 반측메틸화된(hemimethylated) CpG dinucleotide에서 메틸화를 유지시키는 것으로 주로 DNMT1에 의해 매개된

다.(19,20) 이중 DNMT3b가 여러 암종에서 의미있는 과발현이 DNMT1, DNMT3a보다 많다는 것이 알려져 있다.(6,17) DNMT3b는 유전자의 능동 억제와 암세포의 생존에 필요하다는 것이 알려져 있다.(21) 또한 DNMT3b는 여러 아형이 있어 암발생기전에 중요한 연관이 있는 여러 형태와 각기 다른 활성을 지닌 DNMT3b 변이형이 있다.(3)

촉진자의 메틸화는 정상과 암세포에서 모두 선택적인 유전자 불활성화의 기전에서 중요한 역할을 하며 나아가 유전자 전사, 발현, 각인, 게놈의 안정성 유지 등의 많은 세포내 활동에서도 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.(22) 최근 DNMT3b 촉진자 다형성과 여러 암의 발생위험과의 연관이 있음이 보고되고 있다. 하지만 어떤 표현형이 암발생위험도를 증가시키는지에 관해서는 차이가 있다. 어떤 연구에서는 폐암에서 DNMT3b 촉진자 다형성의 T 동종유전자가 암발생위험도의 증가와 유의한 연관이 있다고 하였다.(7,23) 하지만 Montgomery 등(8)은 유방암에서 DNMT3b 촉진자 다형성의 C 동종유전자가 TT 동종접합체와 비교하여 암발생 위험도가 유의하게 증가하였다고 보고하였다. 본 연구에서는 T 변이 유전형이 3.8배정도 위암발생의 위험도의 증가가 있음을 알 수 있었으며 이를 이용하여 위암위험군의 새로운 표지자로의 이용 가능성이 있을 것이다.

DNMT3b 촉진자의 다형성과 암의 조직학적 유형과의 관계에 대한 연구들이 있어왔다. Shen 등(7)은 비히스페닉계 백인에서 DNMT3b 46539C→T 다형성과 폐암발생 위험도와와의 관계에 대해 보고하였다. CC 동종접합체와 비교하였을 때 CT 이종접합체 유전형의 경우 폐암의 발생 위험도를 유의하게 증가시킨다고 하였다. 이러한 변이에 따른 위험도의 관계는 선암에서보다 편평세포암에서 연관성이 더 크다고 하였다. 반면 Lee 등(23)은 DNMT3b -283T→C, -579G→T 다형성에 관한 연구에서 폐암발생의 위험도와와의 관계는 선암에서 연관이 있었지만 편평세포암에서는 관계가 없었다고 하였다. 이런 차이는 다형성이 발생한 유전자 부위의 차이, 인종의 차이, 암발생인자의 차이 등에 의한 것으로 가정할 수 있다고 하였다. 하지만 본 연구에서는 DNMT3b 촉진자 다형성의 유전형의 분포와 위암의 조직학적 분화도와와의 연관성은 찾을 수 없었다. 이러한 차이는 서로 다른 종양의 발생 기전의 차이에 기인한 것이라고 생각할 수 있을 것이다. 조직에 특이한 방법으로 여러 DNMT가 복잡한 상호작용을 한다는 것도 가능하다고 생각된다. 또한 인종과 환경의 차이도 원인이 될 수 있을 것이다.

결과에서 DNMT3b 촉진자의 표현형과 위암 병기와의 연관성이 없다고 하였다. 하지만 이 결과가 DNMT3b 촉진자 다형성과 위암의 예후와 연관이 없다고 단정짓기는 어렵다고 생각한다. Wang 등(22)은 두경부암 환자에서 DNMT3b 촉진자의 다형성이 예후를 예상하는 표지자가 될 수 있다고 하였다. 당 연구에서 DNMT3b 촉진자의 유전형과 TNM 병기와의 통계학적으로 유의한 연관이 없었다. 하지만 생

존분석에서는 등중접합체의 생존기간이 통계적으로 유의하게 길다는 결과를 얻을 수 있었다. 위암의 예후와 DNMT3b 촉진자 다형성과의 관계를 밝히기 위해서 계속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 위암의 발생부위와 DNMT3b 촉진자 다형성과의 연관성에 대한 연구도 필요할 것으로 생각된다.

*Helicobacter pylori*는 1994년 WHO에서 위암에서 명백한 (type I) 발암물질로 규정되었다. 정확한 발병 기전은 아직 알려져 있지 않지만 역학적 조사, 동물실험 등에서 명백한 연관성을 나타내고 있다. 본 연구에서도 *Helicobacter pylori* 감염군에서 위암의 발생률이 높은 것을 알 수 있었다. *Helicobacter pylori* 감염과 DNMT3b 촉진자 다형성과의 연관성에 대한 연구는 아직 없었다. 저자들이 *Helicobacter pylori* 감염군과 비감염군에서 DNMT3b 촉진자 다형성의 분포를 알아본 결과는 두 군에서의 차이가 없었다. 이에 따라 *Helicobacter pylori* 감염이 DNMT3b 촉진자 다형성에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

## 결 론

본 연구에서 한국인에서 DNMT3b 촉진자의 다형성, 그 중에서도 T 변이 유전형이 위암발생의 위험도를 증가시키는 것을 알 수 있었다. 위암의 병기, 조직학적 유형과 DNMT3b 촉진자 다형성의 표현형과는 특별한 연관성을 보이지 않았다. *Helicobacter pylori* 감염과의 관계에서도 유의한 연관성을 찾을 수 없었다. 본 연구에서는 대조군의 숫자가 환자군보다 적어 선택오류가 발생할 수 있었다는 점에서는 제한점이 있었다. 본 연구의 결과를 확정하기 위해서는 앞으로 다기관에서 더 많은 수의 환자-대조군 연구가 필요하다고 생각한다.

## REFERENCES

1. Lee HJ, Yang HK, Ahn YO. Gastric cancer in Korea. *Gastric Cancer* 2002;5:177-182.
2. Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet* 2002;3:415-428.
3. Bachman KE, Rountree MR, Baylin SB. Dnmt3a and Dnmt3b are transcriptional repressors that exhibit unique localization properties to heterochromatin. *J Biol Chem* 2001;276: 32282-32287.
4. Robertson KD. DNA methylation, methyltransferases, and cancer. *Oncogene* 2001;20:3139-3155.
5. Weisenberger DJ, Velicescu M, Cheng JC, Gonzales FA, Liang G, Jones PA. Role of the DNA methyltransferase variant DNMT3b3 in DNA methylation. *Mol Cancer Res* 2004;2: 62-72.
6. Robertson KD, Uzvogyi E, Liang G, Talmadge C, Sumegi J, Gonzales FA, Jones PA. The human DNA methyltransferases (DNMTs) 1, 3a and 3b: coordinate mRNA expression in normal tissues and overexpression in tumors. *Nucleic Acids Res* 1999;27:2291-2298.
7. Shen H, Wang J, Spitz MR, Hong WK, Mao HL, Wei Q. A novel polymorphism in human cytosine DNA-methyltransferase-3B promoter is associated with an increased risk of lung cancer. *Cancer Res* 2002;62:4992-4995.
8. Montgomery KG, Liu MCP, Eccles DM, Campbell IG. The DNMT3b C→T promoter polymorphism and risk of breast cancer in a british population: a case-control study. *Breast Cancer Res* 2004;6:390-394.
9. Houghton J, Wang TC. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a new paradigm for inflammation-associated epithelial cancers. *Gastroenterology* 2005;128:1567-1578.
10. Korean Gastric Cancer Association. Nationwide gastric cancer report in Korea. *J Korean Gastric Cancer Assos* 2002;2:105-114.
11. Fleisher AS, Estellar M, Wang S, Tamura G, Suzuki H, Yin J, Zou TT, Abraham JM, Kong D, Smolinski KN, Shi YQ, et al. Hypermethylation of the hMLH1 gene promoter in human gastric cancers with microsatellite instability. *Cancer Res* 1999;59:1090-1095.
12. Esteller M, Corn PG, Baylin SB, Herman JG. A gene hypermethylation profile of human cancer. *Can Res* 2001;61:3225-3229.
13. Fleisher AS, Esteller M, Tamura G, Rashid A, Stine OC, Yin J, Zou TT, Abraham JM, Kong D, Nishizuka S. et al. Hypermethylation of the hMLH gene promoter is associated with microsatellite instability in early human gastric neoplasia. *Oncogene* 2001;20:329-335.
14. Kanyama Y, Kenji H, Nakayama H, Koderia Y, Ito K, Akiyama S, Nakao A. Detection of p16 promoter hypermethylation in serum of gastric cancer patients. *Cancer Sci* 2003; 94:418-420.
15. Lee TL, Leung WK, Chan MW, Ng EK, Tong JH, Lo KW, Chung SC, Sung JJ, To KF. Detection of gene promoter hypermethylation in the tumor and serum of patients with gastric carcinoma. *Clin Cancer Res* 2002;8:1761-1766.
16. Oue N, Oshimo Y, Nakayama H, Ito R, Yoshida K, Matsusaki K, Yasui W. DNA methylation of multiple genes in gastric carcinoma: association with histological type and CpG island methylator phenotype. *Cancer Sci* 2003;94:901-905.
17. Sarbia M, Gedert H, Klump B, Kiel S, Iskender E, Gabbert HE. Hypermethylation of tumor suppressor genes (p16INK4A, P14ARF and APC) in adenocarcinomas of the upper gastrointestinal tract. *Int J Cancer* 2004;111:224-228.
18. Jones PA, Takai D. The role of DNA methylation in mammalian epigenetics. *Science* 2001;293:1068-1073.
19. Okano M, Bell DW, Haber DA, Li E. DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt 3b are essential for de novo methylation and mammalian development. *Cell* 1999;99:247-257.
20. Hermann A, Gowher H, Jeltsch A. Biochemistry and biology of mammalian DNA methyltransferases. *Cell Mol Life Sci*

- 2004;61:2571-2587.
21. Beaulieu N, Morin S, Chute IC, Robert MF, Nguyen H, MacLeod AR. An essential role for DNA methyltransferase DNMT3B in cancer cell survival. *J Biol Chem* 2002;277:28176-28181.
  22. Wang L, Rodriguez M, Kim ES, Xu Y, Bekele N, El-Naggar AK, Hong WK, Mao L, Oh YW. A novel C/T polymorphism in the core promoter of human de novo cytosine DNA methyltransferase 3B6 is associated with prognosis in head and neck cancer. *Int J Oncol* 2004;25:993-999.
  23. Lee SJ, Jeon HS, Jang JS, Park SH, Lee GY, Lee BH, Kim CH, Kang YM, Lee WK, Kam S, et al. DNMT3B polymorphisms and risk of primary lung cancer. *Carcinogenesis* 2005; 26:403-409.

**= Abstract =**

**DNMT3b Promoter Polymorphism and Risk of Gastric Cancer in the Korean Population**

Sung Geun Kim, M.D., Hun Jung, M.D., Sin Sun Kim, M.D., Kyung Hwa Jeon, M.D., Kyo Young Song, M.D., Jin Jo Kim, M.D., Hyung Min Jin, M.D., Wook Kim, M.D., Cho Hyun Park, M.D., Seung Man Park, M.D., Keun Woo Lim, M.D., Seung Nam Kim M.D. and Hae Myung Jeon, M.D.

Department of Surgery, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

**Purpose:** DNA methylation is an important epigenetic factor in tumorigenesis. We hypothesized that polymorphism of the promoter of the DNA methyltransferase 3b (DNMT3b) genes, which are responsible for regulating the methylation status of tumor suppressor genes, are associated with increased risk of gastric cancer.

**Materials and Methods:** In this hospital-based case-control study, to determine the role of this polymorphism of the promoter of DNA methyltransferase 3b (DNMT3b) genes in gastric cancer, we genotyped 176 cases and 70 control subjects. To determine the genotype, we used a polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism assay. We compared alleles and genotypes between the two groups and revealed an association of DNMT3b promoter polymorphism with increased risk of gastric cancer in the Korean population.

**Results:** Genotype frequencies were 14.8% (Cytosine-Cytosine), 71.6% (Cytosine-Thymine), and 13.6% (Thymine-Thymine) in the case patients and 40.0% (Cytosine-Cytosine), 42.9% (Cytosine-Thymine), and 17.1% (Thymine-Thymine) in the control subjects, respectively. Compared with CC homozygotes, CT heterozygotes had a 4.523-fold increased risk (OR, 2.13; 95% CI, 2.324~8.803), and the TT homozygotes had a 2.154-fold elevated risk (OR, 1.42; 95% CI, 0.899~5.165). For the T variant genotype (CT+TT), there was a 3.846-fold increased risk (OR, 1.88; 95% CI, 2.040~7.251). However, no significance was observed in the genotype distributions of both polymorphisms according to histopathology, stage of stomach cancer. The Same results were observed with Helicobacter infection.

**Conclusion:** DNMT3b promoter polymorphism, especially the T variant genotype, is associated significantly with thean increased risk of gastric cancer. (J Korean Gastric Cancer Assoc 2007;7:9-15)

---

**Key Words:** Gastric cancer, DNMT3b, Methylation, Gene polymorphism, Cancer risk suscotability