

## 환경오염 물질과 에피제네틱스

박성균\* · 이선동\*·\*\*†

\*미시간대학교 보건대학원 환경보건학과, \*\*상지대학교 한의과대학  
(2009. 9. 3. 접수/2009. 9. 30. 수정/2009. 10. 15. 채택)

## Environmental Pollutants and Epigenetics

Sung-Kyun Park\* · Sun-Dong Lee\*·\*\*†

\*Department of Environmental Health Sciences, School of Public Health, University  
of Michigan, Ann Arbor, MI, U.S.A.

\*\*School of Oriental Medicine, Sangji University, Wonju, Kangwon, Korea

(Received September 3, 2009/Revised September 30, 2009/Accepted October 15, 2009)

### ABSTRACT

Since Barker found associations between low birth weight and several chronic diseases later in life, the hypothesis of fetal origins of adult disease (aka, Barker Hypothesis) and epigenetics have been emerging as a new paradigm for gene-environment interaction of chronic disease. Epigenetics is the study of heritable changes in gene silencing that occur without any change in DNA sequence. Gene expression can be regulated by several epigenetic mechanisms, including DNA methylation and histone modifications, which may be associated with chronic conditions, such as cancers, cardiovascular disease, and type-2 diabetes. One carbon metabolism which involves the transfer of a methyl group catalyzed by DNA methyltransferase is an important mechanism by which DNA methylation occurs in promoter regions and/or repetitive elements of the genome. Environmental factors may induce epigenetic modification through production of reactive oxygen species, alteration of methyltransferase activity, and/or interference with methyl donors. In this review, we introduce recent studies of epigenetic modification and environmental factors, such as heavy metals, environmental hormones, air pollution, diet and psychosocial stress. We also discuss epigenetic perspectives of early life environmental exposure and late life disease occurrence.

**Keywords:** environment, epigenetics, DNA methylation, histone modification, one-carbon metabolism

### 1. 서 론

태아와 신생아때 겪는 환경이 어른이 되어 비전염성 질병에 걸릴 확률과 매우 밀접하게 연관되어 있다는 가설이 최근 많은 주목을 받고 있다.<sup>1,2)</sup> 여기서의 환경은 인간의 생명 발생초기부터 정상적인 삶을 영위하기 위해서 필요한 것으로 유전자들을 제외한 모든 공간적 범위를 말한다. 다시 말하면 공기, 물, 토양 등의 자연 및 사회환경 뿐만 아니라 외부로부터 섭취되는 음식 및 영양, 그리고 임신 중 태아가 머무는 곳인 엄마의 자궁 등을 포함한다. 태아는 이러한 외부 환경에 적응하게 되는데 (developmental plasticity), 예를 들어 영양분이

나 산소 공급이 부족하면 그에 맞게 세포나 조직의 구조 그리고 대사 기능 등이 변화되어 태어나게 된다.<sup>3)</sup> 이러한 생명의 초기단계에 일어나는 영구적인 반응을 태아 프로그래밍(fetal programming)이라 하는데, 프로그래밍은 발달하는 세포들이 생명 초기단계에서 자주 일어나는 환경에 적응하는 잠재된 능력의 결과라 할 수 있다.

태아기에 받는 영향으로 인해 질병이 프로그램될 수 있다는 것을 밝혀낸 역학연구들은 “성인병의 태아(발달) 기원설(Fetal(developmental) origins of adult disease hypothesis)”, 혹은 “바커 가설(Barker hypothesis)”의 기초를 다지게 되었다. 바커(David Barker)는 저체중으로 태어난 사람이 심장질환과 당뇨병 위험성이 높다는 연구결과<sup>4-6)</sup>를 바탕으로 이 가설을 발전시켰으며, 이후 여러 동물실험<sup>7-10)</sup>을 통해 “성인병의 태아(발달) 기원설”은 많은 지지를 얻고 있다. 발달기에 프로그램된 유전

†Corresponding author : School of Oriental Medicine,  
Sangji University  
Tel: 82-33-730-0665, Fax: 82-33-730-0653  
E-mail : sdlee@mail.sangji.ac.kr

자가 이후 유년기에서 성인기에 이르기까지 어떤 외부 환경 자극을 계속 받게 되면 발현(expression)하거나 잠묵(silencing)하여 성인병을 일으키게 되는 것이다.

이러한 가설을 바탕으로 유전자 발현의 생물학적 기전을 연구하는 에피제네틱스(epigenetics)가 생물학-보건 의료계에서 활발히 논의되고 있다.<sup>11-13)</sup> 암,<sup>14-16)</sup> 제 2형 당뇨병,<sup>17)</sup> 비만,<sup>18)</sup> 치매,<sup>7,10,19)</sup> 자폐증,<sup>20)</sup> 그리고 천식 및 알러지<sup>21)</sup> 등 많은 환경성 질병의 발생 기전을 이해하는데 에피제네틱 연구가 진행되고 있다. 특히 에피제네틱 변형(epigenetic modification)에서 환경이 중요한 역할을 하고 있음이 알려지면서 에피제네틱스가 유전자-환경 상호작용(gene-environmental interaction) 연구의 중요한 한축으로 자리잡고 있다. 이에 본 연구는 에피제네틱스의 개념과 기전 등을 알아보고 특히 최근에 문제가 되고 있는 중금속, 환경호르몬 및 대기오염을 중심으로 환경오염 물질의 에피제네틱 영향을 고찰하고자 한다.

## 2. 에피제네틱스의 개념

전통적인 개념으로써 질병발생의 개인적 차이에 관한 환경과 유전의 종합적 연구는 환경에 대한 노출 차이, 질병에 대한 취약성, 그리고 분자 수준에서 일어나는 유전자 변형과의 관계를 연구하는 것이다.<sup>22)</sup> 이와 같은 연구들은 인간의 질병에서 유전자형(genotype)의 변화, 즉 돌연변이(mutation)의 역할에 대해 주로 관심을 가져왔다. 하지만, 게놈(genome)과 환경과의 상호작용을 보다 더 잘 이해하기 위해서는 에피제네틱 기전에 대한 이해가 필요하다. 태아와 신생아기에 노출된 환경이 나중에 질병 등 표현형(phenotype)에 변화를 주는 기전 중 하나가 에피제네틱 표지자(epigenetic markers)의 변화이다. 에피제네틱 표지자는 게놈에 저장되어 있는 정보가 어떤 형식으로 발현되는지 결정하는데 중요한 역할을 하기 때문이다.

“에피제네틱스(epigenetics)”라는 용어는 발생생물학자인 웨딩턴(Conrad Waddington)이 그의 연구를 소개하기 위해 그리스 용어 후성설(後成說)(epigenesis: 수정란이 발생하고 있는 동안에 점차 몸의 각 부분이 특정한 조직이나 기관이 되도록 결정된다는 학설(네이버 백과사전에서 인용), 후생설(後生說)로도 쓰임)을 변형시켜 처음 사용한 것으로 알려져 있다.<sup>23)</sup> 이후 생물-유전학의 많은 발전과 더불어 최근에는 “DNA 염기서열의 변화없이 발생하는 유전자 발현의 유전 가능한 변화를 연구하는 학문”으로 정의한다.<sup>11,13,22,23)</sup> (“후성학(後成學)” 또는 “후생학(後生學)”)으로 번역되기도 하지만 보다 정확한 의미 전달을 위해 본 논문에서는 후성(생)학 대신

영단어의 발음인 “에피제네틱스”로 표기함.) 에피제네틱 변화들은 DNA와 염색질(chromatin)의 분자단위의 변형을 포함하는데, 이 중 제일 연구가 많이 되고 있는 것은 시토신(cytosine) 5번 탄소의 메틸화(methylation)에 의한 DNA 변형인 DNA 메틸화이다. 이밖에 유전자 발현을 조절하는 에피제네틱 기전으로 히스톤 변형(histone modification)에 의한 염색질 구조의 변형과 microRNA에 의한 전사후 조절(post-transcriptional control) 등이 있다.<sup>11)</sup>

## 3. 에피제네틱 기전과 특징

앞서 얘기한대로 DNA 메틸화와 히스톤 변형 등의 에피제네틱 기전에 의해 유전자 발현이 조절이 되는데, 여기서는 잘 알려져 있는 DNA 메틸화와 이와 관련된 히스톤 변형에 대해 간략히 소개하고자 한다.<sup>24)</sup>

DNA의 각 뉴클레오티드(nucleotide)를 구성하는 4개의 염기, 아데닌(adenine, A), 티민(thymine, T), 구아닌(guanine, G), 시토신(cytosine, C)은 인산기(phosphate, PO<sub>4</sub>)에 의해 A-T, C-G 형태로 서로 쌍을 이루어 존재한다. 고등 진핵세포에서 DNA 메틸화는 대부분 CG 다이뉴클레오티드(CG dinucleotide, CpG)에서 일어나는데, DNA 메틸기 전달효소(DNA methyltransferase, DNMT)에 의하여 메틸 공여자인 S-아데노실 메티오닌(S-adenosylmethionine, SAM)으로부터 시토신의 5번 탄소위치로 메틸기가 전달되는 반응을 DNA 메틸화라 한다(Fig. 1-A). 유전자의 전사(transcription)가 시작되는 DNA 프로모터(promoter) 지역의 CpG가 저메틸화(hypomethylation) 되어 있을 때 RNA 중합효소(RNA polymerase) 등 전사에 필요한 요인들이 문제없이 결합하여 전사가 시작된다(Fig. 1-B). 하지만, CpG가 과메틸화(hypermethylation) 되어 있을 경우, 전사 요인들이 제대로 결합하지 못해 결국 전사가 개시되지 못한다(Fig. 1-C). 유전자 발현을 조절하는 또 다른 기전으로, DNA 메틸화에 의해 유도된 메틸기 결합 단백질(methyl-binding protein)과 히스톤 탈아세틸효소(histone deacetylase)가 복합체를 이루어 전사를 방해한다(Fig. 1-D). 일반적으로 저메틸화는 전사를 방해하지 않아 유전자 발현을 증가시키는 반면, 과메틸화는 반대로 유전자 발현을 억제한다. 아세틸화된 히스톤을 가진 염색질에서는 활발히 전사가 진행하지만, 시토신의 메틸화로 인해 탈아세틸화된 히스톤을 가진 염색질은 히스톤이 촘촘히 연결된 형태로 변하여 전사가 진행되지 않고 결국 유전자가 발현이 되지 못한다(Fig. 1-E).

일반적으로 프로모터 위치의 CpG가 밀집되어 있는 곳, 즉 CpG 섬(CpG island)이 과메틸화될 경우(이를

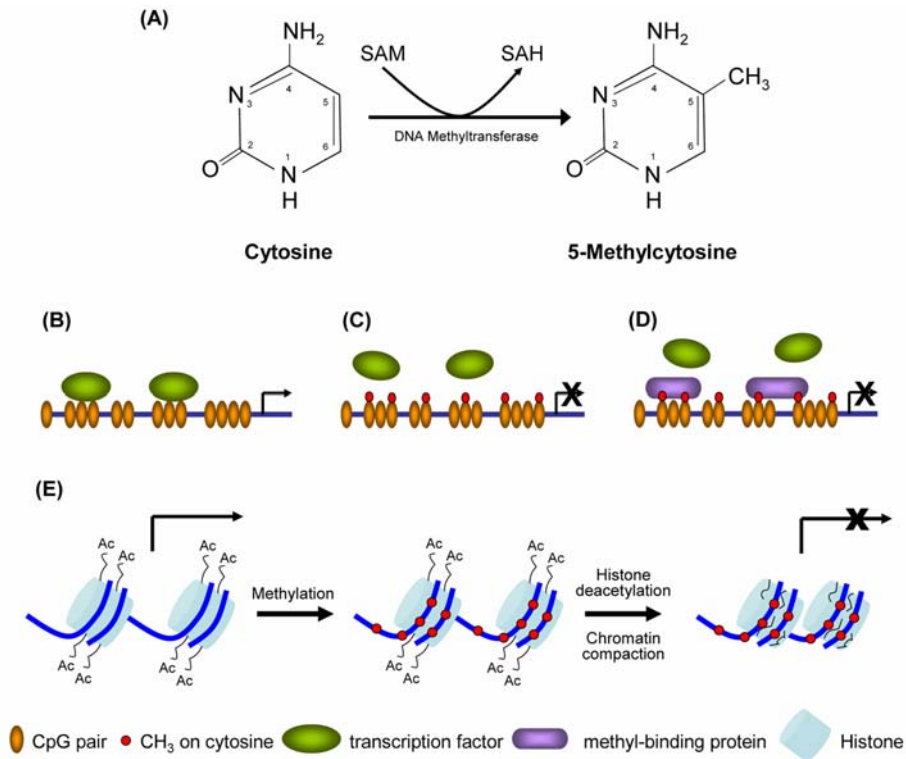


그림 1. 에피제네틱 기전. (A) DNA 메틸화: DNA 메틸기 전달효소 (DNA methyltransferase)에 의하여 메틸 공여자인 S-아데노실 메티오닌(S-adenosylmethionine, SAM)으로부터 시토신의 5번 탄소위치로 메틸기가 전달되고 부산물로 S-아데노실 호모시스틴(S-adenosylhomocysteine, SAH)이 생성. (B) DNA 프로모터 지역의 CpG 저 메틸화는 전사에 필요한 요소들이 문제없이 결합하여 전사가 시작. (C) CpG 과메틸화는 전사 요소들의 결합을 막아 전사를 방해. (D) DNA 메틸화에 의해 메틸기 결합 단백질 (methyl-binding protein)이 유도되고 히스톤 탈아세틸효소(histone deacetylase)가 복합체를 이루어 전사를 방해. (E) 시토신의 메틸화로 인해 탈아세틸화된 히스톤을 가진 염색질은 히스톤이 촘촘히 연결된 형태로 염색질이 압축(chromatin compaction) 되어 전사가 진행되지 않고 유전자가 잠묵함 (gene silencing).

유전자-특이적 과메틸화(gene-specific hypermethylation)라 함), 종양 유전자(oncogene)는 전사를 방해받아 종양이 발달되지 않는 반면, 종양억제 유전자(tumor suppressor gene)는 필요한 종양억제 단백질이 발현되지 않아 발암 위험성이 증가하게 된다. CpG 섬이 아닌 곳, 즉 유전자 발현과 관련없는 전위 요소(transposable element, 또는 transposon) 지역은 저메틸화될 경우(이를 글로벌 저메틸화(global hypomethylation)라 함) 원생-종양 유전자(proto-oncogene)를 활성화시켜 염색체 안정성을 저하시키고 질병을 유발한다.<sup>25,26)</sup>

에피제네틱 기전에서 중요한 것이 메틸기의 공여이다. 1-탄소 대사(one-carbon metabolism)는 DNA 합성과 수리, 그리고 메틸기가 제공되는 필수적인 경로이다.<sup>27)</sup> 앞서 말한 메틸기 공여자인 SAM이 유도되는 경로가 바로 1-탄소 대사이다(Fig. 2: 메티오닌(methionine)에서

SAM이 유도됨). 엽산(folate) 역시 중요한 메틸기 공여자로 호모시스틴(homocysteine)이 메티오닌으로 재메틸화(remethylation) 될 때 작용한다. Tetrahydrofolate (THF) 형태로 섭취된 엽산은 5,10-methyleneTHF을 거쳐 methyleneTHF 환원효소(methylenetetrahydrofolate reductase)에 의해 5-methylTHF로 변하는데, 이 5-methylTHF이 호모시스틴에 의한 메티오닌 생합성의 필수 기질로 결국 SAM 합성에도 중요한 역할을 한다. 또 다른 메틸기 공여자는 콜린(choline)이다. 콜린이 산화되어 생성되는 베테인(betaine) 역시 호모시스틴이 메티오닌으로 전환될 때 메틸기 공여자 역할을 하며(베테인 호모시스틴 메틸기 전달효소(betain homocysteine methyltransferase, BHMT)에 의해 촉매됨), SAM 생성에 기여한다. 따라서 메티오닌과 엽산, 콜린의 식이 섭취, 특히 임신기간 동안의 섭취가 DNA 메틸화 등의

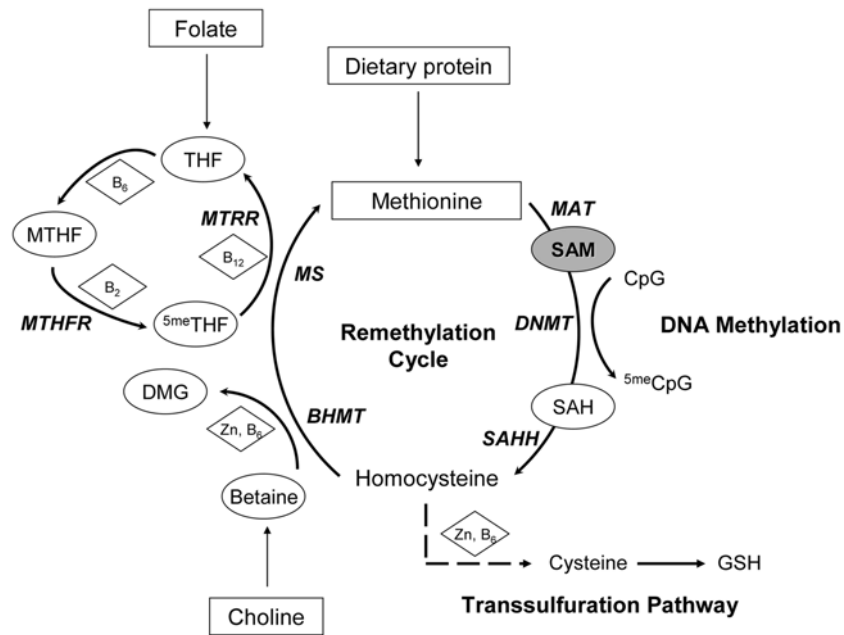


그림 2. 1-탄소 대사(one carbon metabolism). 식이에 의한 메틸기 공여자는 네모 상자, 대사 과정 중 생성되는 메틸기 공여자는 동그라미, 보조인자는 마름모, 대사과정에 참여하는 효소는 굵은 이탤릭체로 표시되어 있다. DNA 메틸화(DNA methylation) 반응에서 메틸기 공여자 역할을 하는 S-아데노실 메티오닌(S-adenosyl-methionine, SAM)은 명암을 넣어 표시하였다. 메틸기 공여자 및 보조인자: B<sub>2</sub>, vitamin B<sub>2</sub>; B<sub>6</sub>, vitamin B<sub>6</sub>; B<sub>12</sub>, vitamin B<sub>12</sub>; CpG, cytosine and guanine linked by a phosphate molecule; <sup>5me</sup>CpG, 5-methyl-CpG; DMG, dimethylglycine; GSH, glutathionine; MTHF, 5,10-methylenetetrahydrofolate; SAH, S-adenosylhomocysteine; THF, tetrahydrofolate; <sup>5me</sup>THF, 5-methyltetrahydrofolate; Zn, zinc. 효소: BHMT, betaine-homocysteine S-methyltransferase; DNMT, DNA methyltransferase; MAT, methionine adenosyltransferase; MS, methionine synthase; MTHFR, 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase; MTRR, 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase reductase; SAHH, S-adenosylhomocysteine hydrolase.

에피제네틱 반응 측면에서 중요하다고 할 수 있다. 최근 많은 연구에서 이와 같은 에피제네틱 변형의 가역성(reversibility)이 보고되고 있다.<sup>8,28,29)</sup>

포유동물에서 에피제네틱 변형은 배우자형성과정(gametogenesis)과 초기 배형성기(embryogenesis)에 주로 일어나며 이때 유전체 전체적으로 탈메틸화(genome-wide demethylation)가 진행되고 수정 후 점차 다시 메틸화가 진행된다.<sup>30)</sup> 하지만 부모로부터 각인된 유전자(imprinted gene)는 탈메틸화에 영향을 받지 않고 유지되어 부모로부터 받은 두개의 대립유전자(alleles) 중 1개만이 나중에 발현되게 되는데, 이를 단일-대립유전자성 발현(mono-allelic expression)이라고 한다.<sup>31)</sup> 즉, 한쪽 부모로부터 받은 대립유전자는 과메틸화되고 다른 대립유전자는 저메틸화되는 형태로 각인이 되어 유전자 발현이 조절된다. 이와 같은 에피제네틱 표지자는 세대를 거쳐 전달되는 것으로 알려져 있다(heritable).<sup>32)</sup> 조부모 세대의 영양 섭취가 손주 세대의 당뇨병과 연관이 있다는 연구가 그 좋은 예이다.<sup>33)</sup>

따라서 태어나 신생아에게 있어 수정단계부터 젖을 땔 때까지 전달되는 정보는 어머니 할머니가 일생동안 경험한 모든 것의 집합체라 할 수 있다.<sup>11)</sup> 또한 중금속<sup>34)</sup>이나 환경호르몬<sup>35)</sup> 등 여러 환경오염물질의 노출이 F1 세대 뿐 아니라 세대를 거쳐 후세대에서도 질병민감성에 영향을 주는 것으로 알려지고 있다.

4. 환경오염 물질의 에피제네틱 영향

환경오염 물질에 의한 생명초기의 에피제네틱 변화는 이후 성인의 질병 발생에 영향을 미칠 수 있다는 점에서 매우 중요하다. 많은 실험 연구들을 통해 중금속, 환경호르몬, 대기오염 물질 등이 활성 산소를 증가시킬 수 있고<sup>36-38)</sup> 이로 인한 산화 스트레스(oxidative stress)는 글로벌 저메틸화와 유전자-특이적 과메틸화를 유발하는 것으로 보고되고 있다.<sup>19,39-42)</sup> 또한 환경오염 물질은 메틸기 전달 효소의 활성을 변화시키며<sup>10,43-45)</sup> DNA 메틸화에 필요한 메틸기 공여자의 유효성에도 영향을 미친다.<sup>44,46-48)</sup> 본 장에서는 최근 보고된 여러 환경오염 물질의 에피제

표 1. 환경 오염 물질의 에피제네틱 영향

물질	대상 세포/기관	노출 기간/평가	에피제네틱 영향	참고문헌
카드뮴	쥐 간세포, K562 cell line	단기	글로벌 저메틸화; DNMT 활성 억제	45 51
	쥐 간세포, HLF 세포	장기	글로벌 과메틸화; DNMT 활성 증가	45 52
	CTPE 세포	장기	글로벌 과메틸화; <i>p16</i> , <i>RASSF1A</i> 과메틸화	53
비소	인간 keratinocytes	단기	글로벌 저메틸화	44
	인간 PBL (인도)	음용수내 비소	<i>p16</i> , <i>p53</i> 과메틸화	46
	인간 PBL (중국)	만성비소중독	<i>p16</i> 과메틸화	60
	인간 PBL (방글라데시)소변, 혈장 비소		글로벌 과메틸화	62
	간암세포	단기	히스톤 과아세틸화	61
납	생쥐 뇌	신생아기	APP mRNA 발현 및 Sp1 활동 증가	66
	원숭이 뇌	신생아기	APP mRNA 발현 및 Sp1 활동 증가	10
	제대혈 (멕시코)	산모 골증납	글로벌 저메틸화 ( <i>Alu</i> , <i>LINE-1</i> )	67
니켈	HBE cell line	단기	MGMT 잠묵, DNMT1 발현 증가, 글로벌 과메틸화, 히스톤 (H4) 저아세틸화	68
	햄스터 cell line (G12)	단기	<i>gpt</i> 서열의 DNA 메틸화 및 염색질 압축	70
BPA	Agouti 생쥐	산모 노출 (발달기)	글로벌 저메틸화	8
DES	생쥐	신생아기	글로벌 저메틸화	78, 79
	생쥐	신생아기	<i>Nsbp1</i> 저메틸화	81
빈클로졸린	쥐	발달기	유전자 특이적 과메틸화; 세대전이 영향	35, 83
POPs	인간 PBL (이뉴잇족)	혈장 POPs	글로벌 저메틸화 ( <i>Alu</i> , <i>LINE-1</i> )	85
다이옥신	생쥐 태아	단기	H19, <i>IGF2</i> 과메틸화	88
대기오염	인간 PBL (이태리)	개인 PM <sub>10</sub> (장기)	글로벌 저메틸화; <i>iNOS</i> 저메틸화	92
	인간 PBL (미국)	자동차배기먼지(단기)	글로벌 저메틸화 ( <i>Alu</i> , <i>LINE-1</i> )	90
	제대혈 (미국)	임신기간 PAH	<i>ACSL3</i> 과메틸화	91

*ACSL3*, acyl-CoA synthetase long-chain family member 3; APP, amyloid precursor protein; BPA, bisphenol-A; CTPE, cadmium-transformed prostate epithelial; DES, diethylstilbestrol; DNMT, DNA methyltransferase; *gpt*, guanine phosphoribosyl transferase; HBE, human bronchial epithelial; HLF, human embryo lung fibroblast; *IGF2*, insulin-like growth factor 2; *iNOS*, inducible nitric oxide synthase; *LINE1*, long interspersed nuclear element-1; MGMT, O<sup>6</sup>-methylguanine DNA methyltransferase; *Nsbp1*, nucleosomal binding protein 1; PAH, polycyclic aromatic hydrocarbon; PBL, peripheral blood leukocyte; POPs, persistent organic pollutants; *RASSF1A*, Ras-association domain family 1;

네틱 영향에 관한 연구를 고찰해 보고자 한다. 각 환경 오염 물질의 에피제네틱 영향을 Table 1에 정리하였다.

1) 중금속

**카드뮴(Cadmium):** 이따이 이따이 병의 원인 물질로 잘 알려진 카드뮴은 또한 발암물질로도 알려져 있다.<sup>49)</sup> 카드뮴은 DNA 부가체(adduct)를 형성하지 않기 때문에 비유전독성 발암물질로 인식되며 따라서 에피제네틱 기전을 통해 암을 발생시키는 것으로 추측된다.<sup>50)</sup> 하지만 에피제네틱 영향은 카드뮴 노출 기간에 따라 다른 결과를 보이는 것으로 보인다. 단기간 카드뮴에 노출시켰을 때는 세포 증식이 일어나고 글로벌 DNA 저메틸화와 DNA 메틸기 전달효소 활성이 억제되었지만<sup>45,51)</sup> 장

기간 노출이 지속된 경우 글로벌 DNA 과메틸화와 DNA 메틸기 전달효소 활성이 증가하고 고농도에서는 DNA 메틸기 전달효소(DNMT1, DNMT3a, DNMT3b)의 전령 RNA(messenger RNA)가 증가하였다.<sup>45,52)</sup> 또한 인간 전립선 암세포를 이용한 연구에서는 장기간 카드뮴 노출로 유전체 DNA 과메틸화와 DNMT3b의 발현이 증가하였으며 종양억제 유전자, *RASSF1A*(Ras-association domain family 1)와 *p16*의 프로모터 위치의 과메틸화가 발견되었다.<sup>53)</sup> 이 연구는 종양억제 유전자의 과메틸화에 의한 발현 억제가 카드뮴에 의해 전립선 암이 발생하는 중요한 기전임을 보여주었다.

**비소(Arsenic):** 비소와 암 발생에 있어서도 에피제네틱 변형이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 여

러 세포내 실험에서 비소에 의한 글로벌 저메틸화가 발견되었는데 이는 비소에 의해 메틸기 공여자인 SAM이 고갈되면서 유발되는 것으로 보인다.<sup>44,54-56)</sup> 또한 몇몇 연구에 의하면 비소는 종양억제 유전자(*p16*, *p53*, *DAPK*(death-associated protein kinase), *RASSF1A*) 프로모터 지역의 DNA를 과메틸화시켜 결국 종양억제 유전자가 잠복되는 것으로 보고 되었다.<sup>46,57-60)</sup> 이러한 유전자-특이적 과메틸화는 SAM이 고갈되기 전 DNA 메틸기 전달효소의 활성이 증가하면서 나타나는 것으로 보인다.<sup>47)</sup> 최근 보고된 연구에 따르면 비소는 히스톤 탈아세틸효소의 활성을 감소시켜 히스톤 아세틸화를 증가시키고 염색질 개방을 유도한다.<sup>61)</sup> 앞의 에피제네틱 기전에서 설명한대로 염색질 압축(chromatin compaction)은 유전자 발현을 조절하는 중요한 기전이므로 이 연구는 비소에 의한 에피제네틱 변형, 그리고 발암 과정의 일부를 보여준다고 할 수 있다. 비소에 의한 글로벌 DNA 저메틸화가 일반적인 에피제네틱 변형으로 알려졌지만 최근 연구는 반대의 결과를 보고하기도 했다. 매우 높은 농도의 비소에 노출된 방글라데시아인을 대상으로 한 연구에서 비소 노출은 양-반응 형태로 글로벌 DNA 과메틸화를 유발하였다.<sup>62)</sup> 이 연구에서 비소-메틸화 연관성이 혈장내 엽산 농도에 따라 다르다는 것을 발견하였는데, 이는 비소에 의한 에피제네틱 변형이 엽산 등 메틸기 공여자의 섭취에 의해 변할 수 있음을 의미한다. 같은 연구팀은 또 다른 연구에서 비슷한 정도로 비소에 노출되었지만 DNA 과메틸화가 일어나지 않은 사람에게서 피부암 위험성이 높음을 발견하였는데, 비소에 의한 DNA 과메틸화는 적정량의 엽산 섭취에 의해 적용하여 생김 변화될 수 있다고 주장하였다.<sup>63)</sup>

**납(Lead)과 기타 중금속:** 납에 의해 쥐의 간세포 DNA의 저메틸화가 유발된 연구<sup>64,65)</sup>가 발표된 이후 납 노출이 만성 질환을 일으키는 기전으로 에피제네틱스가 최근 주목받고 있다. Zawia 연구팀은 갓 태어난 쥐와 원숭이에게 일정 기간 동안 식이를 통해 납을 섭취시키고 납에 노출되지 않은 대조군과 함께 장기간 관찰하여 알츠하이머병(Alzheimer's Disease)과 관련된 병리현상을 살펴보았다.<sup>10,66)</sup> 신생아기 때 납에 노출된 쥐와 원숭이는 대조군에 비해 노년기에 뇌에서 납의 농도가 높았으며, 산화 스트레스 증가와 DNA 메틸기 전달효소 활성 감소가 관찰되었고, 이와 동시에 알츠하이머병과 관련된 아밀로이드 전구 단백질(amyloid precursor protein, APP)과 베타-아밀로이드( $\beta$ -amyloid, A $\beta$ )가 상승하였다. 본 연구는 발달기 납노출이 알츠하이머 발생에 중요한 원인 중의 하나임을 보여주는 소중한 예이다. 아직까지 인간에서 발달기 납 노출과 에피제네틱

변형 그리고 성인병의 관련성을 증명한 연구는 없으므로 알려졌지만 최근의 한 연구는 그 가능성을 제시하고 있다. Hu 연구팀은 멕시코의 신생아 코호트를 통해 임신부의 골중납 농도가 높을 수록 재태혈의 DNA가 저메틸화됨을 밝혔다.<sup>67)</sup> 하지만 재태혈의 납농도는 연관성이 발견되지 않았다. 골중납은 긴 반감기로 인해 장기 노출 지표로 사용되므로, 이 연구는 아이가 수정 후 태반에서 자라는 동안의 납노출이 이후 성인기에 발현될 유전자의 프로그래밍 등 에피제네틱 변형에 중요할 수 있음을 암시한다. 이밖에, 니켈(Nickel)은 DNA 메틸화와 히스톤 아세틸화 등 에피제네틱 기전을 통해 암을 발생시키는 것으로 인식된다.<sup>68-70)</sup> 크롬(Chromium) 또한 에피제네틱 변형을 유발하고,<sup>71,72)</sup> 부모가 노출될 경우 에피게놈(epigenome)과 계놈을 변형시키고 다음 세대로 발암위험을 전달시킬 수 있는 것으로 밝혀졌으며, 자손의 종양발생의 위험을 증가시킨다.<sup>34)</sup>

## 2) 환경호르몬

**비스페놀-A (Bisphenol-A):** 비스페놀-A는 폴리카보네이트 플라스틱과 에폭시 수지 생산에 쓰이는 내분비 교란물질로 체내 호르몬과 유사하게 작용하여 내분비계를 교란시키는 물질 중 하나이다.<sup>73)</sup> 성장 중 비스페놀-A에 노출되면 남성과 여성의 성기, 젖샘의 생김새와 기능에 변화가 오며, 이는 불임, 유방암과 전립선암 발병률의 확률을 높인다.<sup>74,75)</sup> Ho 등은 처음으로 신생아기에 비스페놀-A를 노출하면 전립선의 에피게놈을 변형시킨다고 보고했다.<sup>76)</sup> 최근 Dolinoy 등은 메틸화 정도에 따라 털 색깔이 변하는 Agouti 생쥐를 이용한 연구에서, 유전적으로 동일한 쌍둥이 Agouti 생쥐가 초기 발달기 동안 서로 다른 비스페놀-A 농도에 노출되었을 때 메틸화 정도가 달라지고 그에 따라 털 색깔이 다른 생쥐로 발현되는 것을 확인하였다.<sup>8)</sup> 또한 이 연구는 비스페놀-A에 의해 유발되는 저메틸화가 엽산과 식물성 에스트로젠인 genistein에 의해 예방됨을 발견하였다. 임신 초기 메틸기 공여자가 풍부한 식품을 섭취하는 것이 중요함을 시사하는 연구라 할 수 있다.

**디에틸stil베스트롤 (Diethylstilbestrol, DES):** DES는 유산을 막기 위해 여성에게 처방되었던 약으로, 사람과 실험동물에서 성장 초기 DES 노출은 생식기의 분화를 교란시키고 구조적, 기능적 이상, 그리고 호르몬에 민감한 장기의 암발병 가능성을 높이는 것으로 보고되었다.<sup>77)</sup> 발달기 동안 생쥐에 DES를 노출할 경우 생쥐 자궁에서 발암유발 종양 유전자인 *c-fos*와 에스트로젠에 민감한 *lactoferrin* 유전자가 탈메틸화 되었다.<sup>78,79)</sup> 계놈 전체에서 일어나는 DNA 메틸화를 분석한 연구는 DES

에 의해 발생한 생쥐의 부고환 기형이 DNA 메틸기 전달효소 발현 증가와 DNA 메틸화와 관련있음을 발견하였다.<sup>80)</sup> Tang 등은 생쥐에 DES나 genistein을 처리했을 때 염색질 재구성(chromatin remodeling)에 중요한 뉴클레오솜 결합 단백질-1(nucleosomal binding protein 1, *Nsbp1*)의 프로모터 지역이 저메틸화되고 *Nsbp1* 유전자가 전 생애를 통해 과발현되는 것을 발견하였다.<sup>81)</sup> 일반적으로 사춘기 이후 난소에서 분비되는 호르몬(estradiol)에 의해 *Nsbp1* 발현이 억제되지만 신생아 초기 DES나 genistein에 노출되면 에피제네틱 기전에 의해 염색질을 재구성해 *Nsbp1* 발현이 증가하고 결국 자궁암 발생 위험이 증가한다. 또한 흥미로운 것은 이와 같은 DES의 부정적인 영향들이 여러 세대에 걸쳐 유전될 수 있다는 것이다.<sup>82)</sup>

**농약류와 기타 환경호르몬:** Skinner 연구팀은 쥐를 이용한 실험에서 배아기 생식기가 분화되는 시기에 항안드로겐성(antiandrogen) 살충제인 빈클로졸린(vinclozolin)에 노출되었을 때, F1 세대뿐 아니라 F4 세대까지 생식기 관련 질병과 면역계 이상, 비이상적인 짝짓기 행동을 보였다.<sup>35,83,84)</sup> 이와 같은 결과는 배계열(germline) 시기의 에피제네틱 변형에 의한 것으로, 환경 요인에 의해 유발된 질병이 세대를 넘어 유전될 수 있음을 보여주는 증거이다. 그린랜드에 사는 에스키모인 이뉴잇족(Inuit)을 대상으로 잔류성 유기오염물질(persistent organic pollutants, POPs)과 글로벌 DNA 메틸화의 연관성에 대한 연구에서 DDT(dichloro-diphenyl-trichloroethane)와 DDE(dichloro-diphenyl-dichloroethylene), PCBs (polychlorinated biphenyls) 등 내분비 교란물질로 잘 알려진 유기염소계 물질 노출이 글로벌 DNA 저메틸화와 관련있음이 보고되었다.<sup>85)</sup> 최기형성(teratogenicity) 물질로 잘 알려진 다이옥신(2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin, TCDD)은 체내로 유입되면 세포의 아릴기 탄화수소 수용체(aryl hydrocarbon receptor)와 결합하여 독성을 나타낸다.<sup>86,87)</sup> 다이옥신을 착상전 배아에 노출시켰을 때 태반내 성장이 억제되었는데, 이는 H19과 인슐린 유사 성장인자 2 유전자(insulin-like growth factor 2 gene, *IGF2*)와 같은 각인 유전자의 DNA 메틸화와 관련된 것으로 보고되었다.<sup>88)</sup>

3) 대기오염

대기오염과 심장 및 호흡기 질환의 연관성은 이제 잘 알려진 사실이며, 특히 민감 집단으로서 노인과 어린이를 대상으로 광범위한 연구가 진행되고 있지만 여전히 정확한 발병기전은 잘 알려져 있지 않다.<sup>38,89)</sup> 최근 몇몇 연구들은 대기오염물질에 의한 건강영향이 에피제네틱

기전을 통해 유발될 수 있다는 새로운 가설을 제기하고 있다.<sup>90-92)</sup> 먼지는 산화-환원을 통한 촉매반응을 통해 활성산소를 증가시키는 것으로 알려져 있다.<sup>38)</sup> 앞서 얘기한대로 활성산소에 의해 유발된 산화 스트레스는 메틸기 전달효소의 기능을 억제시켜 글로벌 DNA 저메틸화를 유발하는데,<sup>39,42)</sup> Belinsky 등은 쥐를 이용한 실험에서 디젤 배기가스에 의해 p-16 유전자-특이적 DNA 과메틸화도 일어난다는 결과를 발표하였다.<sup>93)</sup> Baccarelli 연구팀은 금속제련 공장 노동자를 대상으로 연구를 하였는데, 먼지(PM<sub>10</sub>) 노출에 의해 글로벌 DNA와 유도성 산화질소 합성효소(inducible nitric oxide synthase, *iNOS*)의 프로모터 DNA의 메틸화가 감소하였다.<sup>92)</sup> Baccarelli 등은 Schwartz 연구팀과의 공동 연구(Normative Aging Study)에서 단기간의 자동차 배기먼지 노출에 의해서도 글로벌 DNA 저메틸화가 일어날 수 있음을 보였다.<sup>90)</sup> 같은 연구팀은 이전에 자동차 배기먼지 노출이 심장병 및 퇴행성 뇌질환과 관련이 있는 호모시스틴을 증가시킬 수 있다는 결과를 발표하였는데,<sup>94)</sup> 이는 부분적으로 메틸기 공여자의 유효성 등이 관련된 에피제네틱 기전에 의해 발생한 것으로 보인다. Perera 연구팀은 임신기간 동안 노출된 다환방향족탄화수소(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs)와 소아천식과의 연관성에서 DNA 메틸화의 역할에 대해 연구하였다.<sup>91)</sup> 이 연구팀은 폐와 흉선 조직에서 발견되는 acyl-CoA synthetase long-chain family member 3(ACSL3) 메틸화가 임신기간 PAHs 노출과 관련이 있고 아이가 5세 이전에 천식 증상을 일으킬 확률이 약 4배에 이르는 것으로 보고하였다. 본 연구에 의하면 메틸화된 *ACSL3*는 환경에 의한 소아천식을 나타내는 지표로 사용될 수 있을 것이다.<sup>91)</sup>

4) 기타 환경 요인(식이, 영양, 행동양식)

환경오염 물질외에 다른 환경 요인, 즉, 식이와 영양, 행동양식 등도 에피제네틱 변형과 관련이 있다. 임신기간 동안 모체의 영양섭취와 식이요인들이 태아에게 에피제네틱 프로그래밍을 통해 이후 성인병에 영향을 줄 수 있다는 사실을 앞에서 언급하였다. Fig. 2에 제시된 바와 같이 1-탄소 대사에 관여하는 엽산, 메티오닌, 콜린 등의 메틸기 공여자와 비타민 B6와 B12 등의 보조인자 섭취를 통해 메틸화에 필수요소인 충분한 SAM을 갖게 되고 결국 DNA 메틸화를 촉진할 수 있다. 식이 및 영양에 의한 에피제네틱 영향은 여러 논문에서 자세하게 소개되어 있으니 참고하기 바라며,<sup>13,95,96)</sup> 여기서는 식이 자체가 긍정적인 에피제네틱 변화를 일으킬 뿐 아니라 환경오염물질의 영향을 억제할 수 있다는 연구를

소개하고자 한다. 앞서 소개한 엽산과 genistein에 의해 비스페놀-A의 악영향이 예방될 수 있다는 것이 그 한 예이다.<sup>8)</sup> 또 다른 예로, Schwartz 연구팀은 미국 보스턴 지역 재향 군인을 대상으로 한 연구에서 미세먼지나 자동차 배기먼지에 의해 악화된 심장 기능과 호모시스테인 농도가 엽산과 비타민 B12, 메티오닌 섭취에 의해 상쇄될 수 있다는 결과를 보여주었다.<sup>94,97)</sup> 정확한 기전은 알려지지 않았지만, 호모시스테인을 매개로한 대기오염의 심장질환 영향은 에피제네틱 기전을 통해 일어날 가능성이 있으며 따라서 엽산 등의 섭취를 통해 예방할 수 있다고 하겠다.

마지막으로 어미 행동에 따른 심리적 스트레스와 에피제네틱 변화에 관한 연구들을 소개하고자 한다. 실험 쥐를 이용한 연구는 어미의 보살핌과 사랑의 정도 차이에 따라 새끼 쥐의 메틸화가 달라질 수 있음을 보여주었다.<sup>98-100)</sup> 태어난 새끼를 더 많이 핥아주거나 보살펴주었을 때 뇌의 해마상 용기(hippocampus)의 글루코코티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR) 유전자 프로모터 지역이 메틸화된 반면 어미의 보살핌을 잘 받지 못한 새끼 쥐는 메틸화가 감소하였다. 흥미로운 것은 이렇게 메틸화가 감소되어 태어난 쥐가 성장하였을 때 메티오닌을 투여하면 감소된 글루코코티코이드 수용체 발현이 정상으로 되돌아 온다는 것이다.<sup>101)</sup> 이러한 연구는 부모 행동에 따른 스트레스 반응에 의해 에피제네틱 프로그래밍이 이루어 짐을 보여주는 것으로, 생후 부모의 보살핌과 아이가 성인이 되었을 때 건강이 무관하지 않을 수도 있음을 의미한다.

## 2. 요약 및 결론

이제까지 환경오염물질과 기타 환경요인에 의한 에피제네틱 영향을 살펴보았다. 정확한 기전은 아직 잘 알려져 있지 않지만 이러한 환경요인들은 DNA 메틸화와 히스톤 변형을 통해 유전자 발현과 표현형을 변화시키는 것으로 생각된다. 특히 이런 환경이 유도한 에피제네틱 변화들이 태아기 등 생명의 중요한 시기에 나타난다면 향후 성인기의 환경 요인에 의해 프로그램된 유전자가 발현될 수도 또는 잠복될 수도 있어 질병취약성 그리고 생존을 변화시킬 수 있다. 이 가설은 환경보건학적인 측면에서도 중요한 의미를 담고 있다. 첫째, 환경오염물질을 감소시키려는 노력과 더불어 가임기 여성들의 임신과 부모로서의 역할에 관한 건강과 교육에 대한 투자가 함께 이루어지는 것이 매우 중요하다 할 수 있다. 이미 태교의 중요성은 널리 알려져 있지만, 태반을 둘러싼 모든 환경요인이 태어난 아이가 성장하

였을 때 나타날 질병에도 영향을 미칠 수 있다는 사실을 인지하며 임신기를 잘 보낸다면, 그런 산모에게서 태어난 아이는 보다 건강한 삶을 유지할 가능성이 높다. 둘째, 환경보건과 관련된 접근에서 장기적인 관점을 가져야 한다. 만성병에 걸리기 쉽게 프로그램되어 태어났다 하더라도 부정적인 환경요인의 노출을 제한한다면 프로그램된 유전자의 발현이 억제되어 만성병 발병을 예방할 수도 있다. 또한 환경오염물질에 의한 영향을 상쇄시킬 수 있는 식습관을 통해서도 만성병의 위험성을 감소시킬 수 있을 것이다. 이러한 고려사항들은 WHO가 최근 발행한 보고서 “식이, 영양, 그리고 만성질환의 예방”에도 잘 반영되어 있다.<sup>102)</sup> 미국 국립보건원(National Institutes of Health)은 2004년 9월, 향후 보건의료계가 풀어나가야 할 이정표를 제시하면서 중점적으로 연구 및 투자할 8가지 새로운 분야를 발표하였는데 그 중 하나가 바로 에피제네틱스이다(<http://nihroadmap.nih.gov/epigenomics/>). 이전까지 질병의 원인을 밝히는 연구들이 유전자와 환경 각각에 집중되었다면 앞으로는 에피제네틱스를 포함한 유전자-환경 상호작용을 고려한 연구로의 전환이 요구될 것으로 보인다. 앞으로 질병 발생의 새로운 패러다임으로서 환경과 에피제네틱스 연구가 활발히 진행되길 기대해 본다.

## 참고문헌

1. Barker, D. J., Eriksson, J. G., Forsen, T. and Osmond, C. : Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *International Journal of Epidemiology*, **31**(6), 1235-1239, 2002.
2. Barker, D. J. : In utero programming of chronic disease. *Clinical Science (Lond)*, **95**(2), 115-128, 1998.
3. Tang, W. Y. and Ho, S. M. : Epigenetic reprogramming and imprinting in origins of disease. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, **8**(2), 173-182, 2007.
4. Barker, D. J. : Fetal origins of coronary heart disease. *British Medical Journal*, **311**(6998), 171-174, 1995.
5. Barker, D. J., Osmond, C., Golding, J., Kuh, D., Wadsworth, M. E. : Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *British Medical Journal*, **298**(6673), 564-567, 1989.
6. Hales, C. N., Barker, D. J., Clark, P. M., Cox, L. J., Fall, C. and Osmond, C., *et al.* : Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *British Medical Journal*, **303**(6809), 1019-1022, 1991.
7. Bolin, C. M., Basha, R., Cox, D., Zawia, N. H., Maloney, B., Lahiri, D. K., *et al.* : Exposure to lead and the developmental origin of oxidative DNA damage



- in the aging brain. *FASEB Journal*, **20**(6), 788-790, 2006.
8. Dolinoy, D. C., Huang, D. and Jirtle, R. L. : Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **104**(32), 13056-13061, 2007.
  9. Krause, E. T., Honarmand, M., Wetzell, J. and Naguib, M. : Early fasting is long lasting: differences in early nutritional conditions reappear under stressful conditions in adult female zebra finches. *Public Library of Science ONE*, **4**(3), e5015-0000, 2009.
  10. Wu, J., Basha, M. R., Brock, B., Cox, D. P., Cardozo-Pelaez, F. and McPherson, C. A., et al. : Alzheimer's disease (AD)-like pathology in aged monkeys after infantile exposure to environmental metal lead (Pb): evidence for a developmental origin and environmental link for AD. *Journal of Neuroscience*, **28**(1), 3-9, 2008.
  11. Gluckman, P. D., Hanson, M. A., Cooper, C., Thornburg, K. L. : Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *New England Journal of Medicine*, **359**(1), 61-73, 2008.
  12. Waggoner, D. : Mechanisms of disease: epigenesis. *Seminars in Pediatric Neurology*, **14**(1), 7-14, 2007.
  13. Waterland, R. A. and Michels, K. B. : Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *Annual Review of Nutrition*, **27**, 363-388, 2007.
  14. Esteller, M. : Epigenetics in cancer. *New England Journal of Medicine*, **358**(11), 1148-1159, 2008.
  15. Lopez, J., Percharde, M., Coley, H. M., Webb, A. and Crook, T. : The context and potential of epigenetics in oncology. *British Journal of Cancer*, **100**(4), 571-577, 2009.
  16. Yoo, C. B. and Jones, P. A. : Epigenetic therapy of cancer: past, present and future. *Nature Reviews Drug Discovery*, **5**(1), 37-50, 2006.
  17. Simmons, R. A. : Developmental origins of beta-cell failure in type 2 diabetes: the role of epigenetic mechanisms. *Pediatric Research*, **61**(5 Pt 2), 64R-67R, 2007.
  18. Campion, J., Milagro, F. I. and Martinez, J. A. : Individuality and epigenetics in obesity. *Obes Rev*, **10**(4), 383-392, 2009.
  19. Zawia, N. H., Lahiri, D. K., Cardozo-Pelaez, F. : Epigenetics, oxidative stress, and Alzheimer disease. *Free Radical Biology & Medicine*, **46**(9), 1241-1249, 2009.
  20. Schanen, N. C. : Epigenetics of autism spectrum disorders. *Human Molecular Genetics*, **15 Spec No 2**, R138-50, 2006.
  21. Steinke, J. W., Rich, S. S. and Borish, L. : 5. Genetics of allergic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **121**(2 Suppl), S384-7; quiz S416, 2008.
  22. Foley, D. L., Craig, J. M., Morley, R., Olsson, C. A., Dwyer, T. and Smith, K., et al. : Prospects for epigenetic epidemiology. *American Journal of Epidemiology*, **169**(4), 389-400, 2009.
  23. Holliday, R. : Epigenetics: a historical overview. *Epigenetics*, **1**(2), 76-80, 2006.
  24. Allis, C. D., Jenuwein, T., Reinberg, D. Overview and Concepts. In: Allis, C. D., Jenuwein, T., Reinberg, D., Caparros, M.-L., eds. *Epigenetics*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2007.
  25. Robertson, K. D., Wolffe, A. P. : DNA methylation in health and disease. *Nature Reviews Genetics*, **1**(1), 11-19, 2000.
  26. Slotkin, R. K., Martienssen R. : Transposable elements and the epigenetic regulation of the genome. *Nature Reviews Genetics*, **8**(4), 272-285, 2007.
  27. Zeisel, S. H. : Importance of methyl donors during reproduction. *American Journal of Clinical Nutrition*, **89**(2), 673S-677S, 2009.
  28. Vickers, M. H., Gluckman, P. D., Coveny, A. H., Hofman, P. L., Cutfield, W. S., Gertler, A., et al. : Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology*, **146**(10), 4211-4216, 2005.
  29. Waterland, R. A., Jirtle, R. L. : Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Molecular and Cellular Biology*, **23**(15), 5293-5300, 2003.
  30. Santos, F., Hendrich, B., Reik, W., Dean, W. : Dynamic reprogramming of DNA methylation in the early mouse embryo. *Developmental Biology*, **241**(1), 172-182, 2002.
  31. Kaneko-Ishino, T., Kohda, T., Ono, R. and Ishino, F. : hypothesis: the necessity of a monoallelic gene expression mechanism in mammalian development. *Cytogenetic and Genome Research*, **113**(1-4), 24-30, 2006.
  32. Bird, A. : Perceptions of epigenetics. *Nature*, **447**(7143), 396-398, 2007.
  33. Kaati, G., Bygren, L. O. and Edvinsson, S. : Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *European Journal of Human Genetics*, **10**(11), 682-688, 2002.
  34. Cheng, R. Y., Hockman, T., Crawford, E., Anderson, L. M. and Shiao, Y. H. : Epigenetic and gene expression changes related to transgenerational carcinogenesis. *Molecular Carcinogenesis*, **40**(1), 1-11, 2004.
  35. Anway, M. D., Leathers, C. and Skinner, M. K. : Endocrine disruptor vinclozolin induced epigenetic transgenerational adult-onset disease. *Endocrinology*, **147**(12), 5515-5523, 2006.
  36. Ercal, N., Gurer-Orhan, H., Aykin-Burns, N. : Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **1**(6), 529-539, 2001.
  37. Bindhumol, V., Chitra, K. C. and Mathur, P. P. : Bisphenol A induces reactive oxygen species gener-

- ation in the liver of male rats. *Toxicology*, **188**(2-3), 117-124, 2003.
38. Brook, R. D., Franklin, B., Cascio, W., Hong, Y., Howard, G., Lipsett, M., *et al.* : Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation*, **109**(21), 2655-2671, 2004.
  39. Franco, R., Schoneveld, O., Georgakilas, A. G. and Panayiotidis, M. I. Oxidative stress, DNA methylation and carcinogenesis. *Cancer Letters*, **266**(1), 6-11, 2008.
  40. Xu, Y., Wang, Y., Zheng, Q., Li, X., Li, B., Jin, Y., *et al.* : Association of oxidative stress with arsenic methylation in chronic arsenic-exposed children and adults. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **232**(1), 142-149, 2008.
  41. Prins, G. S., Tang, W. Y., Belmonte, J., Ho and S. M. Perinatal exposure to oestradiol and bisphenol A alters the prostate epigenome and increases susceptibility to carcinogenesis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, **102**(2), 134-138, 2008.
  42. Valinluck, V., Tsai, H. H., Rogstad, D. K., Burdzy, A., Bird, A., Sowers, L. C. : Oxidative damage to methyl-CpG sequences inhibits the binding of the methyl-CpG binding domain (MBD) of methyl-CpG binding protein 2 (MeCP2). *Nucleic Acids Research*, **32**(14), 4100-4108, 2004.
  43. Poirier, L. A., Vlasova, T. I. : The prospective role of abnormal methyl metabolism in cadmium toxicity. *Environmental Health Perspectives*, **110 Suppl 5**, 793-795, 2002.
  44. Reichard, J. F., Schnekenburger, M. and Puga, A. : Long term low-dose arsenic exposure induces loss of DNA methylation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **352**(1), 188-192, 2007.
  45. Takiguchi, M., Achanzar, W. E., Qu, W., Li, G. and Waalkes, M. P. : Effects of cadmium on DNA-(Cytosine-5) methyltransferase activity and DNA methylation status during cadmium-induced cellular transformation. *Experimental Cell Research*, **286**(2), 355-365, 2003.
  46. Chanda, S., Dasgupta, U. B., Guhamazumder, D., Gupta, M., Chaudhuri, U. and Lahiri, S., *et al.* : DNA hypermethylation of promoter of gene p53 and p16 in arsenic-exposed people with and without malignancy. *Toxicological Science*, **89**(2), 431-437, 2006.
  47. Goering, P. L., Aposhian, H. V., Mass, M. J., Cebrian, M., Beck, B. D., Waalkes, M. P. : The enigma of arsenic carcinogenesis: role of metabolism. *Toxicological Science*, **49**(1), 5-14, 1999.
  48. Sutherland, J. E., Costa, M. : Epigenetics and the environment. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **983**, 151-160, 2003.
  49. ATSDR. Toxicological profile for cadmium. Atlanta, GA: U.S. Department of Health & Human Services, 1999.
  50. Waalkes, M. P. : Cadmium carcinogenesis in review. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **79**(1-4), 241-244, 2000.
  51. Huang, D., Zhang, Y., Qi, Y., Chen, C. and Ji, W. : Global DNA hypomethylation, rather than reactive oxygen species (ROS), a potential facilitator of cadmium-stimulated K562 cell proliferation. *Toxicology Letters*, **179**(1), 43-47, 2008.
  52. Jiang, G., Xu, L., Song, S., Zhu, C., Wu, Q. and Zhang, L., *et al.* : Effects of long-term low-dose cadmium exposure on genomic DNA methylation in human embryo lung fibroblast cells. *Toxicology*, **244**(1), 49-55, 2008.
  53. Benbrahim-Tallaa, L., Waterland, R. A., Dill, A. L., Webber, M. M. and Waalkes, M. P. : Tumor suppressor gene inactivation during cadmium-induced malignant transformation of human prostate cells correlates with overexpression of de novo DNA methyltransferase. *Environmental Health Perspectives*, **115**(10), 1454-1459, 2007.
  54. Benbrahim-Tallaa, L., Waterland, R. A., Styblo, M., Achanzar, W. E., Webber, M. M. and Waalkes, M. P. : Molecular events associated with arsenic-induced malignant transformation of human prostatic epithelial cells: aberrant genomic DNA methylation and K-ras oncogene activation. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **206**(3), 288-298, 2005.
  55. Chen, H., Liu, J., Zhao, C. Q., Diwan, B. A., Merrick, B. A. and Waalkes, M. P. : Association of c-myc overexpression and hyperproliferation with arsenite-induced malignant transformation. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **175**(3), 260-268, 2001.
  56. Sciandrello, G., Caradonna, F., Mauro, M. and Barbata, G. : Arsenic-induced DNA hypomethylation affects chromosomal instability in mammalian cells. *Carcinogenesis*, **25**(3), 413-417, 2004.
  57. Chai, C. Y., Huang, Y. C., Hung, W. C., Kang, W. Y. and Chen, W. T. : Arsenic salts induced autophagic cell death and hypermethylation of DAPK promoter in SV-40 immortalized human uroepithelial cells. *Toxicology Letters*, **173**(1), 48-56, 2007.
  58. Chen, W. T., Hung, W. C., Kang, W. Y., Huang, Y. C. and Chai, C. Y. : Urothelial carcinomas arising in arsenic-contaminated areas are associated with hypermethylation of the gene promoter of the death-associated protein kinase. *Histopathology*, **51**(6), 785-792, 2007.
  59. Cui, X., Wakai, T., Shirai, Y., Hatakeyama, K. and Hirano, S. : Chronic oral exposure to inorganic arsenate interferes with methylation status of p16INK4a and RASSF1A and induces lung cancer in A/J mice. *Toxicological Science*, **91**(2), 372-381, 2006.
  60. Zhang, A. H., Bin, H. H., Pan, X. L., Xi and X. G. : Analysis of p16 gene mutation, deletion and methylation in patients with arseniasis produced by indoor unventilated-stove coal usage in Guizhou, China. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, **70**(11), 970-975, 2007.

61. Ramirez, T., Brocher, J., Stopper, H. and Hock, R. : Sodium arsenite modulates histone acetylation, histone deacetylase activity and HMGN protein dynamics in human cells. *Chromosoma*, **117**(2), 147-157, 2008.
62. Pilsner, J. R., Liu, X., Ahsan, H., Ilievski, V., Slavkovich, V. and Levy, D., *et al.* : Genomic methylation of peripheral blood leukocyte DNA: influences of arsenic and folate in Bangladeshi adults. *American Journal of Clinical Nutrition*, **86**(4), 1179-1186, 2007.
63. Pilsner, J. R., Liu, X., Ahsan, H., Ilievski, V., Slavkovich, V. and Levy, D., *et al.* : Folate deficiency, hyperhomocysteinemia, low urinary creatinine, and hypomethylation of leukocyte DNA are risk factors for arsenic-induced skin lesions. *Environmental Health Perspectives*, **117**(2), 254-260, 2009.
64. Kanduc, D., Rossiello, M. R., Aresta, A., Cavazza, C., Quagliariello, E. and Farber, E. : Transitory DNA hypomethylation during liver cell proliferation induced by a single dose of lead nitrate. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **286**(1), 212-216, 1991.
65. Rossiello, M. R., Aresta, A. M., Prisco, M. and Kanduc, D. : DNA hypomethylation during liver cell proliferation induced by a single dose of lead nitrate. *Bollettino Societa Italiana Biologia Sperimentale*, **67**(12), 993-997, 1991.
66. Basha, M. R., Wei, W., Bakheet, S. A., Benitez, N., Siddiqi, H. K. and Ge, Y. W., *et al.* : The fetal basis of amyloidogenesis: exposure to lead and latent overexpression of amyloid precursor protein and beta-amyloid in the aging brain. *Journal of Neuroscience*, **25**(4), 823-829, 2005.
67. Pilsner, J. R., Hu, H., Ettinger, A., Sánchez, B. N., Wright, R. O., Cantonwine, D., *et al.* : Influence of Prenatal Lead Exposure on Genomic Methylation of Cord Blood DNA. *Environmental Health Perspectives*, (in press), 2009.
68. Ji, W., Yang, L., Yu, L., Yuan, J., Hu, D. and Zhang, W., *et al.* : Epigenetic silencing of O6-methylguanine DNA methyltransferase gene in NiS-transformed cells. *Carcinogenesis*, **29**(6), 1267-1275, 2008.
69. Ke, Q., Davidson, T., Chen, H., Kluz, T. and Costa, M. : Alterations of histone modifications and transgene silencing by nickel chloride. *Carcinogenesis*, **27**(7), 1481-1488, 2006.
70. Lee, Y. W., Klein, C. B., Kargacin, B., Salnikow, K., Kitahara, J. and Dowjat, K., *et al.* : Carcinogenic nickel silences gene expression by chromatin condensation and DNA methylation: a new model for epigenetic carcinogens. *Molecular and Cellular Biology*, **15**(5), 2547-2557, 1995.
71. Kondo, K., Takahashi, Y., Hirose, Y., Nagao, T., Tsuyuguchi, M. and Hashimoto, M., *et al.* : The reduced expression and aberrant methylation of p16(INK4a) in chromate workers with lung cancer. *Lung Cancer*, **53**(3), 295-302, 2006.
72. Schneckeburger, M., Talaska, G. and Puga, A. : Chromium cross-links histone deacetylase 1-DNA methyltransferase 1 complexes to chromatin, inhibiting histone-remodeling marks critical for transcriptional activation. *Molecular and Cellular Biology*, **27**(20), 7089-7101, 2007.
73. NTP, CERHR. NTP-CERHR Monograph on the potential human reproductive and developmental effects of bisphenol A. National Institutes of Health 2008.
74. Maffini, M. V., Rubin, B. S., Sonnenschein, C. and Soto, A. M. : Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-A. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **254-255**, 179-186, 2006.
75. Welshons, W. V., Nagel, S. C. and vom Saal, F. S. : Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology*, **147**(6 Suppl), S56-69, 2006.
76. Ho, S. M., Tang, W. Y., Belmonte, de Frausto, J. and Prins, G. S. : Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer Research*, **66**(11), 5624-5632, 2006.
77. Rubin, M. M. : Antenatal exposure to DES: lessons learned...future concerns. *Obstetrical & Gynecological Survey*, **62**(8), 548-555, 2007.
78. Li, S., Hansman, R., Newbold, R., Davis, B., McLachlan, J. A. and Barrett, J. C. : Neonatal diethylstilbestrol exposure induces persistent elevation of c-fos expression and hypomethylation in its exon-4 in mouse uterus. *Molecular Carcinogenesis*, **38**(2), 78-84, 2003.
79. Li, S., Washburn, K. A., Moore, R., Uno, T., Teng, C. and Newbold, R. R., *et al.* : Developmental exposure to diethylstilbestrol elicits demethylation of estrogen-responsive lactoferrin gene in mouse uterus. *Cancer Research*, **57**(19), 4356-4359, 1997.
80. Sato, K., Fukata, H., Kogo, Y., Ohgane, J., Shiota, K. and Mori, C. : Neonatal exposure to diethylstilbestrol alters the expression of DNA methyltransferases and methylation of genomic DNA in the epididymis of mice. *Endocrine Journal*, **53**(3), 331-337, 2006.
81. Tang, W. Y., Newbold, R., Mardilovich, K., Jefferson, W., Cheng, R. Y. and Medvedovic, M., *et al.* : Persistent hypomethylation in the promoter of nucleosomal binding protein 1 (Nsbp1) correlates with overexpression of Nsbp1 in mouse uteri neonatally exposed to diethylstilbestrol or genistein. *Endocrinology*, **149**(12), 5922-5931, 2008.
82. Newbold, R. R., Padilla-Banks, E. and Jefferson, W. N. : Adverse effects of the model environmental estrogen diethylstilbestrol are transmitted to subsequent generations. *Endocrinology*, **147**(6 Suppl), S11-7, 2006.
83. Anway, M. D., Cupp, A. S., Uzumcu, M. and Skinner, M. K. : Epigenetic transgenerational actions of

- endocrine disruptors and male fertility. *Science*, **308**(5727), 1466-1469, 2005.
84. Crews, D., Gore, A. C., Hsu, T. S., Dangleben, N. L., Spinetta, M. and Schallert, T., *et al.* : Transgenerational epigenetic imprints on mate preference. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **104**(14), 5942-5946, 2007.
  85. Rusiecki, J. A., Baccarelli, A., Bollati, V., Tarantini, L., Moore, L. E. and Bonfeld-Jorgensen, E. C. : Global DNA hypomethylation is associated with high serum-persistent organic pollutants in Greenlandic Inuit. *Environmental Health Perspectives*, **116**(11), 1547-1552, 2008.
  86. Bunger, M. K., Glover, E., Moran, S. M., Walisser, J. A., Lahvis, G. P. and Hsu, E. L., *et al.* : Abnormal liver development and resistance to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin toxicity in mice carrying a mutation in the DNA-binding domain of the aryl hydrocarbon receptor. *Toxicological Science*, **106**(1), 83-92, 2008.
  87. Okey, A. B. : An aryl hydrocarbon receptor odyssey to the shores of toxicology: the Deichmann Lecture. International Congress of Toxicology-XI. *Toxicological Science*, **98**(1), 5-38, 2007.
  88. Wu, Q., Ohsako, S., Ishimura, R., Suzuki, and J. S., Tohyama, C. : Exposure of mouse preimplantation embryos to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) alters the methylation status of imprinted genes H19 and Igf2. *Biology of Reproduction*, **70**(6), 1790-1797, 2004.
  89. Schwartz, J. : Air pollution and children's health. *Pediatrics*, **113**(4 Suppl), 1037-1043, 2004.
  90. Baccarelli, A., Wright, R. O., Bollati, V., Tarantini, L., Litonjua, A. A. and Suh, H. H., *et al.* : Rapid DNA methylation changes after exposure to traffic particles. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **179**(7), 572-578, 2009.
  91. Perera, F., Tang, W. Y., Herbstman, J., Tang, D., Levin, L. and Miller, R., *et al.* : Relation of DNA methylation of 5'-CpG island of ACSL3 to transplacental exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and childhood asthma. *Public Library of Science ONE*, **4**(2), e4488, 2009.
  92. Tarantini, L., Bonzini, M., Apostoli, P., Pegoraro, V., Bollati, V. and Marinelli, B., *et al.* : Effects of particulate matter on genomic DNA methylation content and iNOS promoter methylation. *Environmental Health Perspectives*, **117**(2), 217-222, 2009.
  93. Belinsky, S. A., Snow, S. S., Nikula, K. J., Finch, G. L., Tellez, C. S. and Palmisano, W. A. : Aberrant CpG island methylation of the p16(INK4a) and estrogen receptor genes in rat lung tumors induced by particulate carcinogens. *Carcinogenesis*, **23**(2), 335-339, 2002.
  94. Park, S. K., O'Neill, M. S., Vokonas, P. S., Sparrow, D., Spiro, A., 3rd and Tucker, K. L., *et al.* : Traffic-related particles are associated with elevated homocysteine: the VA normative aging study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **178**(3), 283-289, 2008.
  95. Cobiac, L. : Epigenomics and nutrition. *Forum of Nutrition*, **60**, 31-41, 2007.
  96. Gallou-Kabani, C., Vige, A., Gross, M. S. and Junien, C. : Nutri-epigenomics: lifelong remodelling of our epigenomes by nutritional and metabolic factors and beyond. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **45**(3), 321-327, 2007.
  97. Baccarelli, A., Cassano, P. A., Litonjua, A., Park, S. K., Suh, H. and Sparrow, D., *et al.* : Cardiac autonomic dysfunction: effects from particulate air pollution and protection by dietary methyl nutrients and metabolic polymorphisms. *Circulation*, **117**(14), 1802-1809, 2008.
  98. Fish, E. W., Shahrokh, D., Bagot, R., Caldji, C., Bredy, T. and Szyf, M., *et al.* : Epigenetic programming of stress responses through variations in maternal care. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1036**, 167-180, 2004.
  99. Szyf, M., Weaver, I., Meaney, M. : Maternal care, the epigenome and phenotypic differences in behavior. *Reproductive Toxicology*, **24**(1), 9-19, 2007.
  100. Weaver, I. C., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S. and Seckl, J. R., *et al.* : Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, **7**(8), 847-854, 2004.
  101. Weaver, I. C., Champagne, F. A., Brown, S. E., Dymov, S., Sharma, S. and Meaney, M. J., *et al.* : Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life. *Journal of Neuroscience*, **25**(47), 11045-11054, 2005.
  102. WHO/FAO. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. *World Health Organ Tech Rep Ser*, **916**, i-viii, 1-149, backcover, 2003.