

[원저]

한국인과 중국 연변지역의 조선족에서 *hOGG1*과 *L-myc* 그리고 대사효소 등의 다형성과 흡연 및 음주가 폐암발생에 미치는 영향에 대한 비교연구

하정호¹, 이계영², 최강현³, 김현⁴, 강종원⁴, 김용대⁴, 노성일⁴, 임동혁⁴, 엄상용⁴

동국대학교 의과대학 신경과학교실¹, 건국대학교 의과대학 내과학교실², 충북대학교 의과대학 내과학교실³, 충북대학교 의과대학 예방의학교실⁴

- 요약 -

연구배경	폐암은 한국에서 두 번째로 흔한 암종으로 한국인과 중국 연변지역 조선족의 폐암 사망률이 다르다. 본 연구는 폐암과 관련된 것으로 알려진 여섯 가지 유전자인 cytochrome P450 1A1(CYP1A1)과 cytochrome P450 2E1(CYP2E1), 그리고 glutathione S-transferase mu(GSTM1)와 theta(GSTT1), 8-hydroxyguanine glycosylase(hOGG1), <i>L-myc</i> protooncogene, 환경적 요인들이 한국인과 중국 거주 조선족의 폐암에 미치는 영향을 규명하고자 수행되었다.
방 법	한국인 폐암환자 114명과 대조군 115명, 중국 거주 조선족 폐암환자 68명과 대조군 57명을 모집하여 환자-대조군 연구로 수행하였다. 설문조사로 인적사항과 환경적 요인을 조사하였고, 정맥혈에서 DNA를 추출하여 CYP1A1과 CYP2E1 그리고 GSTM1, GSTT1, hOGG1, <i>L-myc</i> 유전자 유형을 분석하였다.
결 과	한국인에서 GSTT1 유전자가 결손인 경우 폐암의 대응위험도가 3.1(1.8-5.4)로 통계적으로 유의하게 높았다. CYP1A1 유전자가 Val/Val 형인 경우 Ile/Ile 형에 비해 대응위험도가 0.14(0.05, 0.40)로 유의하게 낮았다. GSTT1과 CYP1A1은 다변량분석에서도 폐암과 유의한 관련성을 보였다. 나머지 유전자형은 폐암과 유의한 관련성을 보이지 않았다. 중국 거주 조선족에서 다변량분석결과 hOGG1과 <i>L-myc</i> 유전자가 폐암과 유의한 관련성을 보여 한국인과 조선족에서 폐암과 관련된 유전자 유형이 다른 것으로 나타났다. 흡연은 한국인과 조선족 모두에서 유의하게 폐암을 증가시키는 것으로 재확인되었다.
결 론	이러한 결과는 유전적 요인이 동일하더라도 한국과 중국에서 폐암 발생에 영향을 미치는 유전자가 상이하여 강한 유전자-환경요인의 상호작용이 존재함을 시사하는 것이다 (대한임상건강증진학회지 2006;6(2):120~128)
중심단어	폐암, 이민자 연구, CYP1A1, CYP2E1, GSTM1, GSTT1, hOGG1, <i>L-myc</i>

서 론

폐암은 위암, 간암 등과 더불어 한국인에게 흔히 발생하는 암 중의 하나이며, 남녀 모두에서 그 발생률이 급격하게 증가하고 있다. 서울시 거주자의 폐암 표준화 발생률은 남자가 인구 10만 명당 연간 28.2명이고 여자는 13.3명이며, 표준화

사망률은 남자가 10만 명당 연간 35.9명이고, 여자는 9.0명이다.¹⁾ 중국인에서는 폐암이 가장 흔한 암으로서, 남자 폐암사망률은 북경시 인구 10만 명당 연간 38.7명이며, 북경시 이외의 농촌지역에서는 10만 명당 연간 51.3명으로서 한국인에 비하여 높다.²⁾ 이에 비하여, 한국인과 같은 민족인 중국 연변 조선족의 폐암 사망률은 남녀 평균 인구 10만 명당 연간 17.0명으로서, 같은 지역에 거주하고 있는 한족에 비하여 현저히 낮다.³⁾

그런데 폐암 발생이나 사망과 매우 밀접한 관련이 있는 흡연률을 조사해보면 폐암 사망률과 상이하다. 한국인 남성의 흡연률이 68.2%로서 중국인 남성의 61%보다 높을 뿐 아니라,

* 본 연구는 한국과학재단 국제공동연구 지원에 의하여 이루어진 것임.
(F01-2001-000-20029-0)

• 교신저자 : 김 현 충북대학교 의과대학
• 주 소 : 충북 청주시 흥덕구 개신동 12
• 전 화 : 043-261-2857
• E-mail : kimheon@cbsu.ac.kr
• 접수 일 : 2005년 7월 7일

• 채 택 일 : 2006년 5월 24일

흡연량에서는 1990년~1992년의 한국인 연간 평균 흡연량이 3010 개비로서 같은 기간의 중국인 연간 평균 흡연량 1900 개비의 1.6배에 해당한다.⁴⁾ 이는 담배 등의 환경적 요인과 함께 유전적 요인도 폐암발생에서 매우 중요한 부분을 차지한다는 것을 의미하는 것이다.

폐암과 관련된 유전적 요인으로서 여러 가지 유전자가 거론되고 있는데 그 중에서 8-oxoguanine glycosylase 1(이하 *hOGG1*)은 활성산소에 의한 발암유발의 주요인자인 8-hydroxyguanine의 수복효소(repair enzyme)로서 폐암을 비롯한 각종 암 발생과 관련되어 있는 것으로 알려져 있다.⁵⁾ 특히 변이된 대장균에서 codon 326에 위치한 *hOGG1* 유전자의 Ser-Cys polymorphism은 8-hydroxyguanine에 대한 수복능력에 있어서 현저한 차이가 있는 것으로 보고되었다.⁵⁾ 또한, *L-myc* protooncogene은 핵형종양원 유전자(nuclear oncogene)로서 폐암의 전이와 예후에 관여하는 유전자로 알려져 있는데, 최근 그 다형성이 폐암의 감수성과 관련이 있다고 보고된 바 있다.⁶⁾ 이밖에 폐암을 유발하는 발암물질의 대사와 관련이 있는 것으로 알려진 주요한 효소들로서 cytochrome P450 1A1(이하 *CYP1A1*)과 cytochrome P450 2E1(이하 *CYP2E1*), 그리고 glutathione S-transferase mu(이하 *GSTM1*)와 theta(이하 *GSTT1*) 등의 유전자가 널리 연구되고 있다.^{7,13)} 이러한 유전자들의 유전적 다형성 양상은 인종간에 현저한 차이를 보인다. 본 연구진은 한국인에서의 이들 유전자 다형성 유형 분포를 조사하여 보고한 바 있다.¹⁴⁾

지금까지의 폐암 발생원인에 대한 연구는 폐암 발생의 환경적 요인이나 유전적 요인 중 하나에만 초점을 맞춘 것이 대부분으로, 이들 두 가지를 동시에 고려한 연구는 그다지 많지 않다. 더욱이, 활성산소에 의한 DNA 손상의 수복효소와 *L-myc* protooncogene, 그리고 발암물질의 대사와 관련이 있는 효소들의 유전적 다형성을 동시에 분석한 연구는 없다. 따라서, 두 가지 중요한 폐암 발병원인을 모두 조사하는 포괄적인 연구가 이루어져야 하며, 이를 위해서는 분자역학적(molecular epidemiological) 연구가 가장 적절한 연구 형태이다. 본 연구진은 한국인 폐암에 대한 분자역학적 연구를 시행하여 흡연과 *CYP2E1* 유전자 다형성이 폐암 발생에 유의한 효과를 미친다는 결과를 보고한 바 있다.⁴⁾

한국인과 조선족의 폐암 사망률에 큰 차이가 관찰되며 흡연율에도 차이가 있을 가능성이 높아 한국인과 유전적 배경이 동일하지만 다른 환경에 노출된 집단인 중국 거주 조선족은 한국인과 폐암 발생에 미치는 유전적, 환경적 요인이 상이할 가능성이 있다. 본 연구는 한국인과 조선족에서 폐암 발생에 영향을 미치는 유전적 요인과 환경적 요인 사이의 상호작용에 차이가 있는지를 규명하기 위해 각각의 두 집단에 대한 환자-대조군 연구로 수행되었다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

연령과 성별을 빈도잡짓기로 하여 환자군과 대조군을 모집하였다. 2001년 4월부터 2004년 3월 사이에 충북대학교병원과 중국 연변병원에 내원한 조선족 중에서 폐암으로 확진된 한국인 폐암환자 114명과 대조군 115명, 중국 연변에 거주하는 조선족 폐암환자 68명과 대조군 57명을 모집하였다. 대조군은 환자군과 동일 병원에 내원한 암 또는 고혈압, 당뇨병과 같은 전신성 질환이 없는 사람을 선정하였다.

2. 연구 방법

1) 설문조사

면접 조사원이 구조화된 설문지를 이용하여 지원자에 대하여 직접 면접조사를 실시하였다. 설문지에는 인적사항과 생활습관에 관한 내용이 포함되었다.

2) *hOGG1* Ser326Cys 유전적 다형성분석

a. 정맥혈 DNA 추출

환자군과 대조군의 정맥혈을 3ml 정도 채취하여 EDTA로 응고를 방지한 다음, DNA를 추출하기 전까지 -20℃에 보관하였다. DNA 추출은 Promega사의 DNA 추출 kit를 이용하였다. 450μl의 혈액에 세포 용해 완충액 1.35ml를 가하고 잘 섞은 후 20초간 원심분리 하였다. 상층액을 버리고 핵 용해 완충액 450μl를 가한 다음 단백질을 침전 용액 150μl를 넣어서 잘 섞고, 상층액을 따서 1.5ml tube에 넣고 isopropanol 450μl와 혼합하여 pellet이 생길 때까지 혼합하고 3분간 원심분리하였다. 상층액을 버리고 70% ethanol로 DNA를 씻어준 다음 말리고, 멸균된 물에 녹여 PCR 반응에 사용하기 전까지 -20℃에 보관하였다.

b. PCR-SSCP

Exon 7에 위치한 Ser326Cys의 유전적 다형성을 확인하기 위하여 두쌍의 primer, 즉 *EcoRI* restriction site가 있는 primer(5'-TGA ATT CGG AAG GTG CTT GGG GAA T-3'와 5'-ACT GTC ACT AGT CTC ACC AG-3')와 *EcoRI* restriction site가 없는 primer(5'-GGA AGG TGC TTG GGG AAT-3'와 5'-ACT GTC ACT AGT CTC ACC AG-3')을 이용하여 PCR을 시행하였다. PCR product를 95℃에서 15분동안 formamide로 변성시킨 다음 신속히 얼음에 꽂아 급냉시켜서 polyacrylamide gel에 loading한 다음 4℃에서 4시간동안 전기영동을 시행하였다. 전기영동이 끝나면 유리판을 silver stain kit로 염색한 다음 UV illuminator로 사진 촬영하여 band를 확인하였다.

3) *L-myc*과 *CYP1A1*, 그리고 *CYP2E1*, *GSTM1*, *GSTT1* 등의 유전자 다형성 분석

유전자의 특정부분만을 증폭하는 방법으로 유전자 다형성을 확인하였다(표 1). *L-myc*과 *CYP1A1*, 그리고 *CYP2E1*의 유전자 다형성 검사에는 PCR-RFLP 방법을, 그리고 *GSTM1*과 *GSTT1*의 유전자 다형성 검사에는 multiplex PCR 기법을 사용하였다. 유전자 결손 이외의 원인으로 인하여 *GSTM1*과 *GSTT1* 유전자의 증폭이 일어나지 않은 것을 확인하기 위하여 β -globin 유전자에 대한 primer도 동시에 반응액에 가하여 증폭시키고 β -globin 유전자가 증폭된 경우에 한해서 유전자 결손 여부를 판정하였다.

Genomic DNA 500ng을 template로 사용하며, 최종 반응액 100 μ l에는 정해진 primer(표 1)와 dNTP 혼합체 80 μ M, MgCl₂ 1.5mM, KCl 40mM, Tris-HCl 10mM, pH 8.0, Taq polymerase 2.0 unit이 포함되어있다. 그 위에 100 μ l의 mineral oil을 증첨시키고 DNA thermal cycler로 35회 증폭시켰다. 증폭된 산물 10 μ l에 물 7 μ l, 제한효소 1 μ l, 그리고 10X 완충액 2 μ l를 가하고 37 $^{\circ}$ C에서 6 시간이상 반응시켰다. 2% agarose gel에서 100V로 1시간 혹은 12% acrylamide gel에서 200V로 1시간 정도 전개한 다음 ethidium bromide로 염색한 후 자외선 아래에서 관찰하였다. 정해진 크기의 band를 확인하여 유전자 유형을 판정하였다(표 1).

Table 1. Primers used for genotyping and band patterns according to the genotype of the *CYP1A1*, *CYP2E1*, *GSTM1*, *GSTT1*, *hOGG1*, and *L-myc* genes

Gene	Primer	Band size	Type
<i>L-myc</i>	5'-ACG GCT GGT GGA GTG GTA GA-3'	613	LL
	5'-AAG CTT GAG CCC CTT TGT CA-3'	481	SS
		613, 481	LS
<i>CYP1A1</i>	5'- GAA CTG CCA CTT CAG CTG TC -3'	139	Ile/Ile
	5'- GAA AGA CCT CCC AGC GGT CA -3'	120	Val/Val
		120, 139	Ile/Val
<i>CYP2E1</i>	5'- CCA GTC GAG TCT ACA TTG TCA -3'	410	TT
	5'- TTC ATT CTG TCT TCT AAC TGG -3'	360	CC
		410, 360	CT
<i>GSTM1</i>	5'- GAA GGT GGC CTC CTC CTT GG -3'	165	Undeleted
	5'- AAT TCT GGA TTG TAG CAG AT -3'	none	Deleted
<i>GSTT1</i>	5'- TTC CTT ACT GGT CCT CAC ATC TC -3'	473	Undeleted
	5'- TCA CCG GAT CAT GGC CAG CA -3'	none	Deleted

3. 자료분석

이상에서 얻어진 모든 결과는 전산화하여 PC-SAS for Windows ver. 8.2로 분석하였다. 조사된 모든 인자에 대한

단변수 분석을 실시하고 생활습관 요인과 유전자 다형성의 상호 조정된 효과를 평가하기 위해 multiple logistic 분석을 시행하였다. 유전자 유형이 폐암 발생에 미치는 영향을 분석할 때는 연령과 성별을 보정하였다.

연구 결과

1. 일반적 특성

한국 폐암환자는 66.8세로 대조군의 63.4세보다 3세 가량 많았고 중국 거주 조선족 폐암환자는 60.9세, 대조군은 62.1세로 한국 폐암환자가 중국 거주 조선족 폐암환자에 비해 나이가 많았다. 신장과 체중도 한국인이 중국 거주 조선족에 비해 작은 것으로 나타났다. 성별 분포는 한국인과 중국 조선족 모두에서 남성이 약 70%, 여성이 약 30%였다(표 2).

Table 2. Distribution of age, height, and weight in the study subjects

variable	Koreans		Korean-Chinese	
	Cases	Controls	Cases	Controls
Age, years, mean \pm s.d	66.8 \pm 10.3*	63.4 \pm 9.6	60.9 \pm 10.1	62.1 \pm 10.1
Weight, kg, mean \pm s.d.	57.1 \pm 8.6	58.7 \pm 9.2	61.7 \pm 12.3*	69.2 \pm 18.0
Height, cm, mean \pm s.d.	161.3 \pm 7.8	161.5 \pm 8.3	167.1 \pm 6.9	167.6 \pm 5.6
Sex, n (%)				
Male	86 (75.4)	76 (66.1)	55 (80.9)	44 (77.2)
Female	28 (24.6)	39 (33.9)	13 (19.1)	13 (22.8)
Pack-year, mean \pm s.d.	49.3 \pm 26.9*	30.5 \pm 18.0	22.8 \pm 13.1	22.1 \pm 11.3

* p-value < 0.05, comparison between cases and controls by t-test

2. 흡연 및 음주

흡연량은 환자군과 대조군 모두 한국인이 중국 조선족에 비해 많았다. 환자군과 대조군의 흡연량은 한국인에서만 유의한 차이가 관찰되었다(표 2). 한국인에서 흡연 경험자는 흡연을 전혀 하지 않은 사람에 비해 폐암이 약 3.3배 많이 발생하는 것으로 나타났고 흡연량에 따라 양-반응 관계를 보였다(표 3). 중국 거주 조선족에서도 흡연자가 비흡연자에 비해 폐암이 약 2.3배 많이 발생하는 것으로 나타났다(표 3). 중국 조선족이 한국인에 비해 음주 빈도가 더 많았고, 음주와 폐암간에는 대부분 유의한 관련성이 관찰되지 않았으나 중국 조선족에서 술을 거의 매일 마시는 사람은 한달에 3회 이하로 마시는 사람에 비해 폐암 발생이 약 3.4배 높은 것으로 관찰되었다(표 3).

Table 3. Distribution of smoking and alcohol intake of cases and controls

Race			Number (%)		OR(95% CI)	p-value
			Controls	Cases		
Koreans	Smoking history	Never	51 (44.4)	22 (19.3)	3.3 (1.8, 6.0)	< 0.0001
		Ever	64 (55.7)	92 (80.7)		
	Pack-year	0	52 (45.6)	22 (19.5)	1.7 (0.7, 4.1)	0.2605
		1-19	17 (14.9)	12 (10.6)		
		20 +	45 (39.5)	79 (69.9)		
	Alcohol intake	Less than three times per month	35 (44.9)	56 (49.2)	0.6 (0.3, 1.4)	0.2347
		Once to five times a week	18 (23.1)	18 (15.8)		
		Almost everyday	25 (32.1)	40 (35.1)		
Korean-Chinese	Smoking history	Never	20 (35.7)	13 (19.4)	2.3 (1.0, 5.2)	0.0420
		Ever	36 (64.3)	54 (80.6)		
	Pack-year	0	20 (36.4)	13 (21.0)	2.2 (0.8, 5.6)	0.1160
		1-19	15 (27.3)	21 (33.9)		
		20 +	20 (36.4)	28 (45.2)		
	Alcohol intake	Less than three times per month	13 (32.5)	5 (12.5)	3.4 (0.9, 12.7)	0.0657
		Once to five times a week	10 (25.0)	13 (32.5)		
		Almost everyday	17 (42.5)	22 (55.0)		

p-values are calculated by chi-square tests

3. 유전자 유형

한국인에서 *GSTT1*이 결손형인 경우 비결손형에 비해 폐암 발생이 3.1배로 유의하게 높았고 *GSTM1*은 유의한 관련성을 보이지 않았다. *CYP1A1*은 Ile/Ile형에 비해 Ile/Val인 경우 폐암이 적었고 Val/Val인 경우는 더 적어서 Val 대립유전자가 폐암 발생을 감소시키는 것으로 나타났다. *CYP2E1*과 *L-myc*은 폐암과 관련성이 관찰되지 않았다. *hOGG1*은 Ser/Ser에 비해

Ser/Cys형이 0.76배, Cys/Cys형이 0.31배로 나타나 Cys 대립유전자가 폐암이 덜 발생하게 하는 유전적 요인으로 나타났다(표 4).

단변수분석에서 중국 조선족에서는 *GSTT1*, *GSTM1*, *CYP1A1*, *CYP2E1*, *hOGG1* 어느 것도 폐암 발생과 유의한 관련성이 관찰되지 않았고 *L-myc*이 SS인 경우 LL에 비해 경계상 유의미성($p=0.0845$) 정도로 폐암이 덜 발생하는 것으로 관찰되었다(표 5).

Table 4. Genotype distribution of Korean cases and controls

Genotype		Number (%)		Odds ratio (C.I.)	p-value
		Controls	Cases		
<i>CYP1A1</i>	Ile/Ile	42 (18.6)	59 (26.1)	0.82 (0.45, 1.46)	0.5
	Ile/Val	46 (20.4)	50 (22.1)		
	Val/Val	24 (10.6)	5 (2.2)		
<i>CYP2E1</i>	c1/c1	68 (63.6)	73 (64.0)	1.03 (0.58, 1.84)	0.9117
	c1/c2	33 (30.8)	39 (34.2)		
	c2/c2	6 (5.6)	2 (1.8)		
<i>GSTM1</i>	Positive	59 (53.2)	55 (48.3)	1.33 (0.77, 2.30)	0.3056
	Null	52 (46.9)	59 (51.8)		
<i>GSTT1</i>	Positive	75 (67.6)	45 (39.5)	3.10 (1.78, 5.42)	< 0.0001
	Null	36 (32.4)	69 (60.5)		
<i>hOGG1</i>	Ser/Ser	26 (22.6)	36 (31.6)	0.76 (0.41, 1.42)	0.3965
	Ser/Cys	60 (52.2)	66 (57.9)		
	Cys/Cys	29 (25.2)	12 (10.5)		
<i>L-myc</i>	LL	42 (40.8)	37 (32.5)	1.61 (0.86, 2.99)	0.1344
	LS	39 (37.9)	52 (45.6)		

p-values are calculated by chi-square tests

Table 5. Genotype distribution of Chinese-Korean cases and controls

Genotype		Number (%)		Odds ratio (C.I.)	p-value
		Controls	Cases		
<i>CYP1A1</i>	Ile/Ile	37 (64.9)	41 (60.3)	1.17 (0.54, 2.52)	0.6825
	Ile/Val	18 (31.6)	24 (35.3)		
	Val/Val	2 (3.5)	3 (4.4)		
<i>CYP2E1</i>	c1/c1	35 (63.6)	42 (64.6)	0.90 (0.41, 1.97)	0.7859
	c1/c2	18 (32.7)	19 (29.2)		
	c2/c2	2 (3.6)	4 (6.2)		
<i>GSTM1</i>	Positive	36 (64.3)	40 (58.8)	0.78 (0.37, 1.63)	0.5018
	Null	20 (35.7)	28 (41.2)		
<i>GSTT1</i>	Positive	40 (71.4)	54 (79.4)	0.66 (0.29, 1.51)	0.3214
	Null	16 (28.6)	14 (20.6)		
<i>hOGG1</i>	Ser/Ser	12 (22.2)	12 (18.2)	0.97 (0.37, 2.56)	0.9473
	Ser/Cys	27 (50.0)	26 (39.4)		
	Cys/Cys	15 (27.8)	28 (42.4)		
<i>L-myc</i>	LL	10 (18.9)	19 (28.8)	0.71 (0.28, 1.80)	0.4642
	LS	24 (45.3)	32 (48.5)		

p-values are calculated by chi-square tests

4. 다변량분석 결과

연령과 성별 그리고 흡연, *CYP1A1*, *CYP2E1*, *GSTM1*, *GSTT1*, *L-myc*, *hOGG1* 유전자형을 포함시킨 다변량 분석을 실시하였다. *CYP1A1*은 Ile/Ile와 나머지 유전자 유형으로 구분하였고 *CYP2E1*은 c1/c1과 기타로, *L-myc*은 LL과 기타로, *hOGG1*은 Cys/Cys와 기타로 구분하였다. 연령과 성별은 모든 군에서 폐암 발생에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

한국 거주 한국인에서 흡연이 폐암 발생을 4.4배 증가시키며, *CYP1A1*이 Ile/Val 또는 Val/Val 형인 경우 Ile/Ile 형에 비해 0.36배로 낮아지는 것으로 나타났으며, *GSTT1* 결손형인 경우 비결손형인 유형에 비해 폐암 발생이 2.44배 증가하는 것으로 나타났다(표 6).

중국 조선족에서는 흡연이 폐암을 11.4 배 증가시키며, *hOGG1* 유전자가 Ser/Ser 또는 Ser/Cys인 경우에 비해 Cys/Cys인 경우 폐암 발생이 약 1.87 배 증가하며, *L-myc* 유전자가 S 대립유전자인 경우 LL인 경우에 비해 폐암 발생 위험이 0.60 배로 감소하는 것으로 관찰되었다(표 6).

Table 6. Multiple logistic regression analysis result of Korean and Korean-Chinese

	Variable	Odds ratio (Confidence interval)	p-value
Koreans (N=208)	Sex	2.15 (0.82, 5.65)	0.1207
	Age	1.02 (0.99, 1.06)	0.1667
	Smoking	4.39 (1.74, 11.03)	0.0017
	<i>CYP1A1</i>	0.36 (0.21, 0.61)	0.0001
	<i>CYP2E1</i>	0.56 (0.22, 1.42)	0.2194
	<i>GSTM1</i>	1.14 (0.59, 2.19)	0.6947
	<i>GSTT1</i>	2.44 (1.27, 4.71)	0.0076
	<i>hOGG1</i>	0.65 (0.39, 1.08)	0.0952
	<i>L-myc</i>	1.02 (0.68, 1.53)	0.9176
Korean -Chinese (N=109)	Sex	3.15 (0.52, 19.14)	0.2136
	Age	0.99 (0.95, 1.04)	0.7279
	Smoking	11.35 (2.05, 62.78)	0.0053
	<i>CYP1A1</i>	1.95 (0.57, 6.68)	0.2859
	<i>CYP2E1</i>	1.09 (0.39, 3.05)	0.8639
	<i>GSTM1</i>	0.76 (0.31, 1.85)	0.5501
	<i>GSTT1</i>	0.48 (0.18, 1.32)	0.1549
	<i>hOGG1</i>	1.87 (1.01, 3.44)	0.0449
	<i>L-myc</i>	0.60 (0.37, 0.96)	0.0352

GSTT1, *GSTM1* : positive - 0, null -1
CYP1A1 : Ile/Ile - 0, Ile/Val or Val/Val - 1
CYP2E1 : c1/c1 - 0, c1/c2 or c2/c2 - 1
L-myc : LL -0, LS or SS -1
hOGG1 : Ser/Ser or Ser/Cys -0, Cys/Cys -1

고 찰

한국인의 폐암 발생연령이 중국 거주 조선족에 비해 늦은

것으로 나타나 환경적 요인에 따라서 폐암 발생연령이 다를 가능성을 시사하였다. 한국인에 비해 중국 거주 조선족의 체격이 큰 것으로 나타났는데, 이는 연령의 차이에 의한 요인과 함께 환경적 요인이 작용했을 가능성이 있으나 이 연구만으로 확실한 결론을 내리기는 어려운 것으로 판단된다. 흡연량은 한국인이 중국 거주 조선족에 비해 더 많은 것으로 나타났고 흡연 경험은 한국인과 조선족이 유사하였다. 음주 빈도는 한국인에 비해 중국 조선족이 더 많은 것으로 나타났다. 이러한 환경적 또는 생활습관 요인의 차이가 폐암 발생에 영향을 미쳤을 가능성이 높은 것으로 판단된다. 한국인에서는 *GSTT1*과 *CYP1A1* 유전자 다형성이 폐암 발생에 유의한 영향을 미치는 것으로 나타났고, 중국 거주 조선족에서는 *L-myc*과 *hOGG1* 유전자가 폐암 발생에 영향을 미치는 것으로 나타나 폐암 발생에 영향을 미치는 유전자 유형도 서로 달랐다. 이는 gene-gene 또는 gene-environment의 교호작용에 의해 나타났을 가능성이 높은 것으로 판단된다.

Kohno 등¹⁵⁾은 *hOGG1* 유전자는 Cys 대립유전자가 DNA repair 활성이 낮고 편평세포암 발생이 높은 것으로 보고하였다. 그러나 Janssen 등¹⁶⁾은 Cys 대립유전자 또는 Ser 대립유전자와 효소활성이 관계가 없다고 보고하였고 다른 연구 결과도 이와 유사하여 현재까지 암 발생 위험과 *hOGG1* 유전자 유형간의 관련성에 대해서는 일관된 결론을 내리기 어려운 것으로 판단된다.¹⁷⁻²⁰⁾ 또한 Klungland 등²¹⁾은 *hOGG1*을 거치지 않는 DNA repair 기전이 있다고 보고하여 반드시 *hOGG1* 유전자 유형이나 효소 활성이 암 발생에 영향을 미치지 않을 가능성을 제시하였다. 본 연구에서 *hOGG1* 유전자 유형은 중국 조선족에서 폐암 발생에 영향을 미치고 한국 거주 한국인의 폐암과 유의한 관련성을 보이지 않아 *hOGG1*이 폐암 발생에 미치는 요인은 다른 유전적 요인 또는 환경적 요인의 영향을 받는, 즉 gene-gene interaction 또는 gene-environment interaction의 영향을 받을 가능성을 시사하였으나 본 연구의 표본수가 충분하지 않아 추가적인 연구가 필요한 것으로 판단된다.

*L-myc*은 종양원 유전자로 후기 발암기(late tumorigenesis)에 작용하며 전사에 관여하는 요인(transcriptional factor)으로²²⁾ 출생 이후 폐 조직에만 발현되는 것으로 알려져 있어 폐암 발생의 감수성과 예후에 관한 연구에 중요하다.²³⁾ *L-myc*은 LL, LS, SS의 세 가지 유전자 유형을 가지며 아직 각 대립유전자의 기능에 어떠한 차이가 있는지는 규명되어 있지 않지만 S 대립유전자가 암 발생 감수성을 증가시킬 가능성이 있다.²²⁾ *L-myc* 유전자 유형은 인종에 따라 차이를 보이며 연령과도 관련성이 있어 수명과 관련된 유전자일 가능성이 제기되고 있다.²⁴⁻²⁶⁾ *L-myc*은 미국 흑인에게 LL 유전자가 매우 드문 경우를 제외하고는

여러 인종에서 S 대립유전자의 분포가 40-50% 정도인 것으로 보고되어 있다.²⁹⁾ 본 연구 결과도 두 집단 모두 대조군의 *L-myc* 분포는 이와 유사한 분포를 보였다. *L-myc* 유전자 유형은 한국인의 폐암과 유의한 관련성을 보이지 않았으나 중국 거주 조선족에서 LS 또는 SS 형인 경우 wild type인 LL 형에 비해 폐암 발생 위험이 약 40% 감소하는 것으로 나타났다. Shih 등²⁹⁾은 *L-myc* 유전자는 폐암 환자와 대조군에서 차이가 없지만 진행된 폐암에서는 LL 형에 비해 LS와 SS형이 더 많이 발견되어 *L-myc* 유전자는 폐암 발생보다는 진행과 예후와 관련된 인자라고 보고하였다. 본 연구는 연구 계획단계에서 폐암의 세포형이나 병기 등의 임상적 특성에 대한 조사를 계획하지 않아 *L-myc* 유전자가 폐암의 진행과 예후에 어떠한 영향을 미치는지 기존 연구와 비교할 수 없다는 제한점이 있어 본 연구 결과가 기존 연구결과와 상이하게 나타난 것이 폐암 병기(stage)에 의한 차이인지, 적은 대상자 수 때문에 발생한 우연한 발견인지 구분하기 어려우며 더 큰 대상자와 함께 임상적 지표를 추가한 연구를 통해 규명되어야 할 것으로 판단된다.

Chan-Yeung 등²⁸⁾은 홍콩 인구집단에서 *GSTT1* 유전자형이 결손형인 경우 비결손형에 비해 폐암 발생이 증가한다고 보고하였고 *GSTM1* 유전자형과 폐암 발생간에는 유의한 관련성이 없다고 보고하였다. Yang 등²⁹⁾은 중국인 여성에서 *GSTM1* 유전자형은 폐암 발생에 영향을 미치지 않으며 *CYP1A1* 유전자형 중에 Val 대립유전자가 폐암 발생을 증가시킨다고 보고하였다. Quinones 등³⁰⁾은 칠레 인구집단에서 *CYP1A1* 유전자의 Val 대립유전자와 *GSTM1* 결손형이 폐암 발생을 유의하게 증가시키며 *CYP2E1* 유전자형은 폐암 발생과 관련이 없는 것으로 보고하였다. 본 연구 결과 한국인에서 *GSTT1* 유전자가 결손인 경우 비결손형에 비해서 폐암 발생이 약 3.1배 증가하고 *GSTM1* 유전자형은 폐암 발생과 관련성을 보이지 않아 Chan-Yeung 등의 연구²⁸⁾와 일치하는 결과를 보이고 있으나 *CYP1A1* 유전자형 중에서 Val 대립유전자가 폐암 발생을 감소시키는 것으로 나타나 Yang 등의 연구와는 상반된 결과를 보였다. 중국 거주 조선족에서는 이들 유전자형이 폐암 발생과 관련성을 보이지 않아 해석에 어려움이 있다.

흡연이 폐암 증가에 미치는 영향은 서구 지역에 비해 극동 지역에서 낮은 것으로 알려져 있고, 차를 마시는 습관이 폐암 등의 암을 방지해 준다는 가능성이 제기되고 있다. 본 연구에서 한국 거주 한국인과 중국 거주 조선족의 폐암 발생에 영향을 미치는 유전적 요인 및 환경적 요인이 상이하게 나타난다는 것보다 많은 연구대상과 자세한 환경요인에 대한 조사를 병행한 연구를 수행할 필요성을 강력하게 제기하는 것으로 판단된다.

본 연구의 제한점으로는, 한국과 중국의 연구진과 사용언어가 상이하여 설문조사 과정이 동일하지 않았다는 점과, 연

구 수행기간중 중국에서 발생한 중증 급성 호흡기 증후군 (Severe Acute Respiratory Syndrome: SARS)로 한동안 연구의 연속성이 보장되지 않았던 점, 이와 관련해서 중국 대상자의 숫자가 충분하지 않아 지표의 통계적 안정성이 충분히 보장되지 못한 점, 한국인에서 폐암 환자와 대조군의 연령이 3년가량 달라 유의하게 차이가 있었다는 점 등이 있다. 하지만 유전자 유형은 수정과 동시에 결정되며 음주와 흡연 습관이 3년 정도의 차이로 크게 영향을 받을 가능성은 낮은 것으로 판단되어 연령의 차이가 결과에 큰 영향을 미치지 않았을 것으로 판단된다. 또한 연구 계획단계에서 폐암의 세포형이나 병기 등의 임상적 특성에 대한 조사를 계획하지 않아 세포유형이나 임상적 특성에 대한 분석을 하지 못한 것도 제한점으로 판단된다.

이러한 제한점이 있지만 본 연구 결과 확인된 폐암 발생에 영향을 미치는 요인들이 두 집단에서 서로 다르다는 사실은 향후 여러 가지 연구의 가능성과 함께 가설 설정에 활용될 수 있을 것이며, 구체적인 환경-유전자 교호작용을 규명하기 위해서는 더 큰 규모의 추가적인 연구가 필요할 것으로 판단된다. 또한 유전자 검사가 아직 보편적으로 수행되고 있지 않지만 향후 보편화될 가능성이 있으며 이 경우 폐암 발생 위험이 높은 유전자 유형을 가진 인구집단을 폐암 고위험군으로 분류하여 다른 인구집단에 비해 더 집중적인 1차 및 2차 예방 프로그램을 개발, 적용하는 것이 가능해질 것이다.

결 론

흡연과 음주 등의 생활습관요인은 한국인과 중국 거주 조선족인에서 폐암 발생에 미치는 영향에 차이가 있었고, 유전자 유형도 두 집단에서 폐암에 미치는 영향이 서로 달라서 폐암 발생에 있어서 환경적 요인과 함께 유전적 요인이 복합적으로 작용하며 이들 요인이나 다른 환경적 요인 간에는 교호작용이 있을 것으로 판단된다. 한국인과 중국 거주 조선족에서는 흡연이 폐암 발생 위험을 4-11배 증가시키는 것으로 나타나 한민족의 폐암 발생에 흡연이 중요한 역할을 하는 것으로 나타났다.

참고문헌

1. 김진복, 안윤옥, 신명희, 안돈희. 서울시 지역암등록 통계 1992-1995. 보건복지부. 1998.
2. 耿貫一. 流行病學 第一版. 人民衛生出版社. 1979.

3. 김창길, 박송림, 남홍매, 오선옥, 전정옥, 최련화 등. 연길시 주민 사망원인에 관한 조사분석. 중국위생통계 1997;14:36-7.
4. 남홍매, 김현, 강종원, 배장환, 최강현, 이기형 등. *GSTM1*과 *GSTT1*, 그리고 *CYP1A1*, *CYP2E1* 다형성이 폐암발생에 미치는 영향에 대한 환자-대조군연구. 대한예방의학회지 1999;32:123-9.
5. Sugimura H, Kohno T, Wakai K. *hOGG1* Ser326Cys polymorphism and Lung Cancer Susceptibility. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999;8:669-74.
6. Kawashima K, Nomura K, Hirai H, Fukushi S, Karube T, Takeuchi K. Correlation of *L-myc* RFLP with metastasis, prognosis and multiple cancer in lung cancer patients. Int J Cancer 1992;50: 557-61.
7. Tobacco Alert. The tobacco epidemic: a global public health emergency. WHO. 1996.
8. Seidegard J, Perw RW, Markowitz MM, Roush G, Miller DG, Beattie EJ. Isoenzyme(s) of glutathione S-transferase(class Mu) as a marker for the susceptibility to lung cancer: a follow up study. Carcinogenesis 1990;11:33-6.
9. Chen H, Sandler DP, Taylor JA, Shore DL, Liu E, Bloomfield CD, et al. Increased risk for myelodysplastic syndromes in individuals with glutathione transferase theta 1(*GSTT1*) gene defect. Lancet 1996;347:295-7.
10. Mclemore TL, Adelberg S, Liu MC. Expression of *CYP1A1* gene in patients with lung cancer: evidence for cigarette smoke-induced gene expression in normal lung tissue and for pulmonary carcinomas. J Natl Cancer Inst 1990;82:1333-9.
11. Kato S, Shields PG, Caporaso NE. Cytochrome p4502E1 genetic polymorphisms racial variation, and lung cancer risk. Cancer Res 1992;52:6712-5.
12. Masahiro K, Masako K, Kazumasa N. Risk of smoking for spumous and small cell carcinomas of the lung modulated by combinations of *CYP1A1* and *GSTM1* gene polymorphisms in a Japanese population. Carcinogenesis 1995;16:2331-6.
13. Nakachi K, Imai K, Hayashi S, Kawajiri K. Polymorphism of the *CYP1A1* and glutathione S-transferase genes associated with susceptibility to lung cancer in relation to cigarette dose in a Japanese population. Cancer Res 1993;53:2994-9.
14. 김현, 김승택, 오탉근. 한국인의 ACE, TNF- β , APOE, VDR, EDH17B2, *CYP1A1*, *GSTM1*, *GSTT1*, NAT2, 그리고 ALDH2 유전자 유형분포에 대한 조사 연구. 보건복지부 보건의료기술개발사업보고서. 1999.
15. Kohno T, Shinmura K, Tosaka M. Genetic polymorphisms and alternative splicing of the *hOGG1* gene, that is involved in the repair of 8-hydroxyguanine in damaged DNA. Oncogene 1998; 25:3219-25.
16. Janssen K, Schlink K, Gotte W, Hippler B, Kaina B, Oesch F. DNA repair activity of 8-oxoguanine DNA glycosylase 1(*OGG1*) in human lymphocytes is not dependent on genetic polymorphism Ser326/Cys326. Mutat Res 2001;9:207-16.
17. Xu J, Zheng SL, Turner A. Associations between *hOGG1* sequence variants and prostate cancer susceptibility. Cancer Res 2002;15: 2253-7.
18. Wikman H, Risch A, Klimek F. *hOGG1* polymorphism and loss of heterozygosity (LOH): significance for lung cancer susceptibility in a Caucasian population. Int J Cancer 2000;15:932-7.
19. Hanaoka T, Sugimura H, Nagura K. *hOGG1* exon 7 polymorphism and gastric cancer in case-control studies of Japanese Brazilians and non-Japanese Brazilians. Cancer Lett 2001;10:53-61.
20. Hardie LJ, Briggs JA, Davidson LA. The effect of *hOGG1* and glutathione peroxidase I genotypes and 3p chromosomal loss on 8-hydroxydeoxyguanosine levels in lung cancer. Carcinogenesis 2000;21:167-72.
21. Klungland A, Rosewell I, Hollenbach S. Accumulation of premutagenic DNA lesions in mice defective in removal of oxidative base damage. Proc Natl Acad Sci 1999;9:13300-5.
22. Shih CM, Kuo YY, Wang YC, Jian SL, Hsu YT, Wu HY, et al. Association of *L-myc* polymorphism with lung cancer susceptibility and prognosis in relation to age-selected controls and stratified cases. Lung Cancer 2002;36:125-32.
23. Zimmermann KA, Yanocopoulos GD, Gollum RG. Differential expression of *myc* family genes during murine development. Nature 1986;319:780-3.
24. Togo AV, Suspitsin EN, Grigoriev MY. *L-myc* polymorphism in cancer patients, healthy blood donors and elderly, tumor-free individuals in Russia. Int J Cancer 2000;85:747-50.
25. Chenevix-Trench G, Southall M, Kidson C. Restriction fragment length polymorphism of *L-myc* and *myb* in human leukemia and lymphoma in relation to age-selected controls. Br J Cancer 1989;60:872-4.
26. Young J, Buttenshaw R, Butterworth L. Association of the SS genotype of the *L-myc* gene and loss of 18q sequences with a worse clinical prognosis in colorectal cancers. Oncogene 1994;9: 1053-6.
27. Weston A, Caporaso NE, Perrin LS. Relationship of the *L-myc* DNA polymorphism and relation to metastasis in Norwegian lung cancer patients. Br J Cancer 1990;61:809-12.
28. Chan-Yeung M, Tan-Un KC, Ip MSM, Tsang KWT, Ho SP, Ho JCM, et al. Lung cancer susceptibility and polymorphisms of glutathione S-transferase genes in Hong Kong. Lung Cancer 2004;45:155-60.
29. Yang XR, Wacholder S, Xu Z, Dean M, Clark V, Gold B, et al.

CYP1A1 and *GSTM1* polymorphisms in relation to lung cancer risk in Chinese women. *Cancer Lett* 2004;214:197-204.

30. Quinones L, Lucas D, Godoy J, Caceres D, Berthou F, Varela N, et al. *CYP1A1*, *CYP2E1* and *GSTM1* genetic polymorphisms: The effect of single and combined genotypes on lung cancer susceptibility in Chilean people. *Cancer Lett* 2001;174:35-44.

[Abstract]

A Comparative Study on the Effects of Genetic Factors, Smoking and Alcohol Intake on Lung Cancer in Koreans and Korean-Chinese

Jeong-Ho Ha¹, Kye Young Lee², Kang-Hyeon Choe³, Heon Kim⁴, Jong-Won Kang⁴, Yong-Dae Kim⁴,
Sung-Il Noh⁴, Dong-Hyuk Yim⁴, Sang-Yong Eom⁴

Department of Neurology, College of Medicine, Dong-Kuk University¹,

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Konkook University²,

Department of Internal Medicine³ and Department of Preventive Medicine⁴ College of Medicine,
Chungbuk National University

Background	Lung cancer is the second most frequent cancer in Korea. The mortality of lung cancer is different in Korean- Chinese. This study was aimed to evaluate the effects of six genes, cytochrome P450 1A1(<i>CYP1A1</i>), cytochrome P450 2E1(<i>CYP2E1</i>), glutathione S-transferase mu(<i>GSTM1</i>) and theta(<i>GSTT1</i>), 8-hydroxyguanine glycosylase(<i>hOGG1</i>), and <i>L-myc</i> protooncogene, and environmental factors on lung cancer in Koreans and, Korean-Chinese.
Methods	One hundred and fourteen Korean lung cancer patients, and 115 Korean controls who were recruited at Chungbuk National University Hospital, and 68 Korean-Chinese lung cancer patients and 57 Korean-Chinese controls who were at Yanbian University Hospital were included in this case-control study. After separating DNA from peripheral blood, genotypes of the <i>CYP1A1</i> , <i>CYP2E1</i> , <i>GSTM1</i> , <i>GSTT1</i> , <i>hOGG1</i> , and <i>L-myc</i> genes were analysed.
Results	In Koreans, the odds ratio(OR) of <i>GSTT1</i> null genotype on lung cancer was 3.1(1.8-5.4), which was statistically significant. <i>GSTM1</i> null type showed an odds ratio of 1.3(0.8-2.3). <i>CYP2E1</i> and <i>L-myc</i> genotype showed no significant effect on the lung cancer risk. The risk of lung cancer was lower in Koreans with <i>CYP1A1</i> Val/Val type than in those with the other <i>CYP1A1</i> genotypes. In Korean-Chinese, polymorphisms of the <i>hOGG1</i> and <i>L-myc</i> showed significant effects on lung cancer risk. Smoking showed a greater effect in Korean-Chinese than in Han-Chinese. The lung cancer related genes and smoking were different in Korean and Korean-Chinese.
Conclusions	These results imply that gene-environmental interaction shows a strong impact on the carcinogenesis of lung cancer in Koreans and Korean-Chinese (Korean J Health Promot Dis Prev 2006;6(2):120~128)
Key words	lung cancer, migration study, <i>CYP1A1</i> , <i>CYP2E1</i> , <i>GSTM1</i> , <i>GSTT1</i> , <i>hOGG1</i> , <i>L-myc</i>

• Address for correspondence : Heon Kim
Department of Preventive Medicine, College of Medicine,
Chungbuk National University
• Tel : 043-261-2857
• E-mail : kimheon@cbu.ac.kr