

[원저]

환경성 요인이 위암조직의 *RUNX3* 유전자 promoter 과메틸화에 미치는 영향

엄상용¹, 장연위¹, 우병완², 윤효영², 송영진², 윤세진³, 현대선⁴, 박주승⁵, 김용대¹, 김 헌¹, 강종원¹

충북대학교 의과대학 예방의학교실¹, 외과학교실², 내과학교실³, 충북대학교 생활과학대학 식품영양학과⁴, 을지대학교 의과대학 외과학교실⁵

- 요약 -

연구배경	<i>RUNX3</i> 는 암억제 유전자로서, 위암의 40%이상에서 <i>RUNX3</i> 유전자 promoter의 과메틸화가 존재한다. 본 연구는 한국인에서 식이 요인을 포함한 환경적 요인과 <i>RUNX3</i> 유전자 promoter의 과메틸화의 관련성을 파악하고자 하였다.
방 법	확진된 위암 환자 142명을 대상으로 위험요인 노출에 대해 조사하였다. 위암 조직의 DNA에서 <i>RUNX3</i> 유전자 promoter 과메틸화를 조사하였다.
결 과	<i>RUNX3</i> promoter 과메틸화가 없는 군과 있는 군의 일반적 특성은 유의한 차이가 없었다. 김치와 콩류, 찌개류, 찜과 초콜렛 등의 당류와 비타민 B6를 많이 섭취할수록 위암 조직의 <i>RUNX3</i> promoter 과메틸화가 유의하게 많은 것으로 나타났다. 탄수화물과 비타민 C 섭취도 경계상 유의미성 정도로 <i>RUNX3</i> promoter 과메틸화를 높이는 것으로 나타났다.
결 론	일부 식습관은 <i>RUNX3</i> promoter 과메틸화와 유의한 관련성을 보여 위암 발생 기전에 관여할 가능성을 시사하였다. (대한임상건강증진학회지 2008;8(2):117~122)
중심단어	위암, 식이, <i>RUNX3</i> , 과메틸화

서 론

위암은 한국인에게 가장 흔한 암이지만¹⁾ 정확한 발생기전에 대해서는 아직도 밝혀지지 않고 있다. 위암을 효율적으로 예방하기 위해서는 위암발생과 관련성이 있는 여러 가지 환경적 요인과 유전적 요인을 확인하고 이들 사이의 관계를 규명하는 연구가 필요하다.

*RUNX*는 Runt domain transcription factor로서 TGF- β superfamily 신호전달의 중요 표적이며 그중 하나인 *RUNX3*/*PEBP2aC*/*AML2*는 암억제 유전자로서 포유류의 위암과 밀접한 관련이 있으며 위암 환자의 60%에서 *RUNX3*의 발현이 감소하거나 상실된다고 보고되었다.²⁾ 지금까지 수행된 연구들은 주로 *RUNX3* 유전자의 기능을 밝히는데 주안점을 두어왔으나 *RUNX3*의 발현을 억제하는 promoter 과메틸화를 유발하는 원인이 무엇

인지에 대한 연구는 수행된 바 없어 어떤 음식이나 영양소 섭취가 위암의 *RUNX3*의 promoter 과메틸화와 관련되어 있는지를 조사할 필요가 있다. 식이요인 중에서 위암과 관련성이 잘 알려져 있는 것이 짠 음식과 질산염 화합물^{3,4)}이지만 이러한 요인과 *RUNX3*의 promoter 과메틸화와의 관련성에 대해서도 보고된 바 없다.

본 연구는 식이, 음주, 흡연 등의 환경적 요인과 한국인 위암 환자의 암 조직에서 *RUNX3*의 promoter 과메틸화간에 관련성이 있는지 확인하고자 수행되었다.

연구대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 충청지역 두 개 대학병원에서 조직병리학적으로 위암으로 새롭게 진단받아 수술 받은 환자 중에서 위암 조직을 얻을 수 있는 환자를 연구대상으로 하였다. 총 142명의 위암 환자가 포함되었다.

* 이 논문은 2005년 정부(교육인적자원부)의 재원으로 한국학술진흥재단의 지원을 받아 수행된 연구임(KRF-2005-015-E00107).

• 교신저자 : 강 종 원 충북대학교 의과대학 예방의학교실

• 주 소 : 충북 청주시 흥덕구 개신동

• 전 화 : 043-261-2857

• E-mail : jwkwk@paran.com

• 접수일 : 2008년 1월 30일 • 채택일 : 2008년 6월 20일

2. 연구 방법

1) 설문 조사

숙련된 면접 조사원이 구조화된 설문지를 이용하여 연구대상자에 대한 직접 면접조사를 실시하였다. 설문지에는 인적 사항 및 인구학적 요인, 흡연력, 음주력, 직업력, 기타 기호품, 식이 습관 등이 포함되었으며, 식이 습관 조사는 반정량적 식이 섭취빈도 설문지를 이용하여 식품과 음식물의 섭취량 및 섭취 빈도를 파악하였다.⁵⁾ 설문조사는 환자가 입원하여 수술받기 전에 실시하였고 과거 3년간의 평균적인 식이습관을 조사하였다.

2) *RUNX3* 유전자 promoter의 과메틸화 여부 분석

위암조직에서 DNA를 제한 효소 *MspI*와 *HpaII* (New England Biolabs, Beverly, USA)와 각각 반응 시켜 methylation specific digestion을 실시하였다. DNA 500ng과 제한 효소 *MspI* 혹은 *HpaII* 50 unit, 그리고 10X 완충액 5 μ l 처리하여 37°C에서 7일간 반응시켰다. 2X SYBR Master Mix 10 μ l, 제한효소 처리한 DNA(50 ng), 각 CCGG 제한부위에 대한 primer를 이용하여 실시간 연쇄 증합반응(IQcycler, Bio Rad, USA)을 실시하였다(표 1). 각 CCGG 부위에 대하여 *HpaII*로 처리한 위암 DNA를 주형으로 시행한 실시간 연쇄 증합반응의 형광 신호 세기가 효소를 처리하지 않은 genomic DNA를 주형으로 하여 얻은 신호의 80% 이상인 경우를 양성으로 판정하였고, 두 부위 이상에서 양성인 경우를 과메틸화 양성으로 분류하였다.

Table 1. Primer sequences for PCR reactions for promoter regions of *RUNX3* genes

Genes	Site	Primer sequences	Position*
<i>RUNX3</i>	<i>RUNX3</i> -1	Forward : 5'-cttgggtctacgggaatagc-3'	30258-30347
		Reverse : 5'-cgccgtctccgctgc-3'	
<i>RUNX3</i>	<i>RUNX3</i> -2	Forward : 5'-gcaggcggagacggcg-3'	30212-30300
		Reverse : 5'-cttctgtttcccgcttctc-3'	
<i>RUNX3</i>	<i>RUNX3</i> -3	Forward : 5'-gagaagcgggaaagcagaag-3'	30183-30232
		Reverse : 5'-ccctgcgccttgaggc-3'	
<i>RUNX3</i>	<i>RUNX3</i> -4	Forward : 5'-gcctcaggcgcaggcg-3'	30140-30199
		Reverse : 5'-ctcgacggcgccggcg-3'	
<i>RUNX3</i>	<i>RUNX3</i> -5	Forward : 5'-gccgcccgtgcgag-3'	30054-30156
		Reverse : 5'-cacgaggggcgccgc-3'	

*Primers located in the promoter region (Genbank accession number AL023096).

3) 자료 분석

설문 조사를 토대로 개별 식품항목의 섭취를 주당 섭취량으로 환산하여 식이 요인 분석을 하였다. 각 식품군별과 영양소 섭취량은 전체 대상자에서 중위수 또는 삼분위 수준에 따라 2개 군

혹은 3개 군으로 범주화하고, 가장 적은 빈도를 보이는 군을 기준으로 타 집단의 *RUNX3* 과메틸화 발생수준을 비교하였다. 식품군은 식품항목별 섭취 양상을 영양소 성분이 비슷한 식품별로 묶은 다음 Willet⁶⁾의 방법으로 각 식품군의 주당 섭취량을 총 칼로리 섭취량으로 보정한 후 분석하였다. 전체 대상자에서 조사된 변수에 대해 단변수 분석을 시행하였다. 대응비는 2×2 table과 logistic analysis를 통해 산출하였다. 식이요인이 *RUNX3* 유전자 promoter의 과메틸화에 미치는 영향에 대해 성별, 연령을 포함한 다변량 분석을 시행하였다.

결 과

1. 일반적 특성

대상자 142명 중에서 위암 조직의 *RUNX3* promoter 과메틸화가 없는 군이 81명, 과메틸화가 있는 군이 61명이었다. *RUNX3* promoter 과메틸화 없는 군의 평균연령이 60.5세± 10.4세였고

Table 2. Distribution of cigarette smoking and alcohol drinking amounts in gastric cancer cases with or without *RUNX3* promoter hypermethylation

Variables	<i>RUNX3</i> promoter hypermethylation, number (%)		OR (95% CI)	P-value
	Negative	Positive		
Smoking history				0.7444
Non-smoker	31 (38.8)	22 (36.1)	1.00	
Smoker	49 (61.2)	39 (63.9)	1.12 (0.56-2.23)	
Cigarette index*				0.7960 [‡]
0	30 (37.5)	21 (34.4)	1.00	
1-15	8 (10.0)	9 (14.8)	1.61 (0.53-4.85)	
16-34	26 (32.5)	21 (34.4)	1.15 (0.52-2.57)	
35-	16 (20.0)	10 (16.4)	1.89 (0.34-2.35)	
Alcohol consumption				0.3778
Never	27 (33.8)	25 (41.0)	1.00	
Ever	53 (66.2)	36 (59.0)	0.73 (0.37-1.46)	
Ethanol uptake per week (g/week) [†]				0.6449 [‡]
0	27 (33.3)	25 (41.0)	1.00	
≤ 280	36 (44.4)	24 (39.3)	0.72 (0.34-1.52)	
280 <	18 (22.2)	12 (19.7)	0.72 (0.29-1.79)	

*Cigarette index means cigarette consumption in pack times duration of smoking in years.

[†] Ethanol uptake per week (g/week) means average ethanol uptake in gram times the average frequency of alcohol consumption per week during last 12 months.

[‡] P-value for χ^2_{trend} .

RUNX3 promotor 과메틸화가 있는 군의 평균연령은 57.7 ± 11.2 세로 두 군간에 유의한 차이가 없었고 두 군간에 성별 분포에도 유의한 차이가 없었다. *RUNX3* promotor 과메틸화가 없는 군과 있는 군의 흡연여부와 누적흡연량, 음주습관과 주당 음주량도 두 군에서 유의한 차이가 관찰되지 않았다(표 2).

2. 식이습관이 위암 조직의 *RUNX3* promotor 과메틸화에 미치는 영향

총 22개의 식품군 중에서 김치와 콩류, 그리고 찌개류, 그

Table 3. Distribution of dietary intake amounts according to *RUNX3* promoter hypermethylation status in gastric cancer tissue

Variables	<i>RUNX3</i> promoter hypermethylation, number (%)		OR (95% CI)	P-value for χ^2_{trend}
	Negative	Positive		
Fruits				
Low	45 (55.6)	27 (44.3)	1.00	0.4218
High	36 (44.4)	34 (55.7)	2.35 (0.65-2.82)	
Meat				
Low	42 (51.9)	31 (50.8)	1.00	0.6766
High	39 (48.1)	30 (49.2)	0.85 (0.40-1.82)	
Red meat				
Low	41 (50.6)	32 (52.5)	1.00	0.4389
High	40 (49.4)	29 (47.5)	0.75 (0.35-1.57)	
Chicken				
Low	48 (59.3)	28 (45.9)	1.00	0.3393
High	33 (40.7)	33 (54.1)	1.42 (0.69-2.89)	
Kimchi				
Low	49 (60.5)	23 (37.7)	1.00	0.0120
High	32 (39.5)	38 (62.3)	2.69 (1.23-5.83)	
Soybean foods				
Low	48 (59.3)	24 (39.3)	1.00	0.0100
High	33 (40.7)	37 (60.7)	2.72 (1.27-5.81)	
Soybean pastes				
Low	44 (54.3)	29 (47.5)	1.00	0.1313
High	37 (45.7)	32 (52.5)	1.81 (0.84-3.92)	
Jams, honey, candies and chocolate				
Low	67 (82.7)	39 (63.9)	1.00	0.0193
High	14 (17.3)	22 (36.1)	2.64 (1.17-5.97)	
Stews				
Low	48 (59.4)	24 (39.3)	1.00	0.0252
High	33 (40.7)	37 (60.7)	2.40 (1.12-5.16)	

Table 4. Distribution of nutrient intake amounts according to *RUNX3* promoter hypermethylation status in gastric cancer tissue

	<i>RUNX3</i> promoter hypermethylation, number (%)		OR (95% CI)	P-value for χ^2_{trend}
	Negative	Positive		
Carbohydrate				
Low	31 (38.3)	17 (28.3)	1.00	0.0847
Medium	30 (37.0)	16 (26.7)	0.92 (0.38-2.25)	
High	20 (24.7)	27 (45.0)	1.38 (0.89-2.13)	
Calcium				
Low	31 (38.3)	16 (26.2)	1.00	0.2193
Medium	26 (32.1)	22 (36.1)	1.87 (0.79-4.43)	
High	24 (29.7)	23 (37.7)	1.29 (0.83-1.99)	
Vitamin C				
Low	31 (38.3)	17 (27.9)	1.00	0.0803
Medium	32 (39.5)	15 (24.6)	0.86 (0.35-2.09)	
High	18 (22.2)	29 (47.5)	1.68 (1.09-2.59)	
Folate				
Low	30 (37.0)	17 (27.9)	1.00	0.9708
Medium	26 (32.1)	22 (36.1)	0.98 (0.38-2.57)	
High	25 (30.9)	22 (36.1)	1.08 (0.64-1.84)	
Vitamin E				
Low	24 (29.6)	24 (39.3)	1.00	0.4082
Medium	27 (33.3)	19 (39.2)	0.70 (0.29-1.70)	
High	30 (37.0)	18 (29.5)	0.75 (0.48-1.16)	
Vitamin B6				
Low	32 (36.5)	15 (24.6)	1.00	0.0452
Medium	24 (29.6)	23 (37.7)	2.15 (0.88-5.23)	
High	25 (30.9)	23 (37.7)	1.33 (0.86-2.07)	

리고 잼과 초콜렛 등의 당류를 많이 섭취할수록 위암 조직의 *RUNX3* promotor 과메틸화가 유의하게 많은 것으로 나타났다(표 3). 총 22개의 영양소 중에서는 비타민 B6 섭취가 많은 경우 위암 조직의 *RUNX3* promotor 과메틸화가 유의하게 많았고 탄수화물과 비타민 C 섭취도 경계상 유의미성 정도로 *RUNX3* promotor 과메틸화를 높이는 것으로 나타났다(표 4). 나트륨 섭취와 *RUNX3* promotor 과메틸화간에는 유의한 관련성이 관찰되지 않았다.

고 찰

RUNX3 유전자가 탈락하면 세포 증식이 촉진되고 세포자멸사(apoptosis)가 억제되고 TGF- β 1에 잘 반응하지 않게 되어

위 상피세포의 과다형성(hyperplasia)이 나타난다.⁷⁾ *RUNX3*가 없는(knockout) 생쥐는 신경과 흥선 형성에 장애가 있고 위 조직이 위암과 유사하며 출생 직후에 죽는다.⁸⁾ *Runx* 단백질은 생체 발달 단계에서 *CD4* locus의 발현을 상유전적(epigenetic)으로 억제하거나 일시적으로 *CD4*의 전사를 억제한다.⁹⁾ *RUNX3*가 발현되지 않는 세포에 *RUNX*를 외부에서 투여한 연구에서도 *RUNX3*는 위 상피세포의 증식을 조절하는 인자로서 위암 발생에 관여한다고 보고되었다.¹⁰⁾ Waki 등¹¹⁾은 부검시 얻어진 위장관 조직에서 *RUNX3* promoter 과메틸화를 조사한 결과 60세 이상군에만 과메틸화가 나타났으며, 그 이하 연령에서는 과메틸화가 없었다고 보고하였으나 본 연구에서 위암 환자를 대상으로 *RUNX3* 과메틸화가 있는 군과 없는 군의 연령을 비교한 결과에서는 유의한 차이가 없었다. Hou 등¹²⁾도 위암 조직의 p16 과메틸화 여부가 환자의 연령이나 성별에 의해 영향을 받지 않는 것으로 보고하여 본 연구 결과와 일치하였다. 이는 연령이 증가함에 따라 노화현상으로서 *RUNX3* promoter 과메틸화가 나타나며, 일부 위암환자에서는 *RUNX3* promoter 과메틸화가 정상적인 노화 현상에 비해 일찍 나타나 이에 따른 신호전달체계의 오류에 의하여 위암이 발생할 가능성이 있음을 시사한다.

Lee 등³⁾은 음주와 흡연에 따라 위암발생 위험도에 유의한 차이가 없는 것으로 보고하였으나 한국인을 대상으로 한 다른 연구 결과 음주군이 비음주군에 비해 위암발생 위험도가 유의하게 높은 것으로 보고되었고¹³⁾ De Stefani 등¹⁴⁾은 남아메리카인을 대상으로 한 연구에서도 음주가 위암발생 위험을 2.4 배 증가시킨다고 보고하였다. Homann 등¹⁵⁾은 흰쥐를 대상으로 한 연구에서 알코올과 장내 미생물에 의해 생성된 acetaldehyde는 염산을 파괴할 수 있으며 그 결과 과메틸화 정도가 변화한다고 보고하였다. 본 연구에서는 *RUNX3* promoter 유전자의 과메틸화 여부와 음주간에는 유의한 관련성을 보이지 않았다. 이는 음주가 *RUNX3* promoter 유전자의 과메틸화를 통한 위암발생 과정에는 관여하지 않음을 시사하는 것이며 음주가 위암 발생에 어떠한 기전으로 영향을 미치는가에 대해서는 추가적인 연구가 필요한 것으로 판단된다.

김치와 콩류, 그리고 찌개류, 잼과 초콜릿 등의 당류를 많이 섭취할수록 위암조직의 *RUNX3* promoter 유전자의 과메틸화가 유의하게 많은 것으로 나타났다. 김치는 질산염을 많이 함유하고 있고¹⁶⁾ 김치가 발효하는 과정에서 질산염은 감소하지만 2차 아민은 계속 증가하며 특히 새우젓을 넣은 배추김치에서 이러한 현상이 더 현저하다.¹⁷⁾ 김치가 위에서 소화되는 과정에서 nitrosodimethylamine 양이 증가한다.¹⁸⁾ 섭취한 질산염의 80%는 환원되어 아질산염으로 변하고 아질산염은 위 조직의 nitrosation을 유발하여 N-nitroso 화합물을 생성하며 이는 위벽에 직접 작용

하여 위암을 유발한다.¹⁹⁾ 본 연구 결과 김치를 많이 섭취한 위암 환자의 위암 조직에서 *RUNX3* promoter의 과메틸화가 더 많이 나타나는 경향이 관찰되어, 김치에 포함된 질산염에 의해 발생한 N-nitroso 화합물이 promoter의 과메틸화에 관여한다고 추론할 수 있지만 정확한 기전을 규명하기 위해서는 추가적인 연구가 필요할 것이다.

김치에는 다양한 종류의 채소와 양념이 함유되어 있고 고추나 마늘, 그리고 생강은 항산화효과가 있다고 알려져 있고 다양한 페놀 유도체, carotenoids, flavonoids, 비타민 C 등의 항산화 성분도 함유되어 있다.²⁰⁾ Wachsmann 등²¹⁾은 DNA에 8-hydroxydeoxyguanosine(이하 8-OH-dG)가 생성되면 DNA의 저메틸화(hypomethylation)가 유도되는 것으로 보고하였다. Chan 등²²⁾도 포유류 세포에 감마선을 조사하면 8-OH-dG의 생성이 증가됨과 함께 DNA의 저메틸화 현상이 동반된다고 보고하였다. 이는 김치에 함유되어 있는 항산화 성분이 산화적 스트레스를 억제하여 *RUNX3* promoter 유전자의 과메틸화를 유도할 가능성도 있음을 시사하는 것이지만 항산화 작용이 *RUNX3* promoter 또는 기타 암억제 유전자에도 관여하는지에 대해서는 추후 연구가 필요하다.

본 연구 결과 두류를 많이 섭취할수록 *RUNX3* promoter의 과메틸화가 증가하는 것으로 나타나 기존¹³⁾의 연구결과와 일치하였고 비타민 B6를 많이 섭취할수록 위암조직의 *RUNX3* promoter 유전자의 과메틸화가 많이 생기는 것으로 나타났다. Slattery 등²³⁾은 비타민 B6가 DNA의 과메틸화를 유도해서 결장암의 발생위험을 증가시킨다고 보고하였다. 두류 및 비타민 B6와 *RUNX3* promoter의 과메틸화의 관련성에 대해서는 충분한 연구가 이루어지지 않아 추가적인 연구가 필요한 것으로 판단된다.

본 연구에서 식이 조사는 새로 진단받은 위암환자를 대상으로 수술받기 이전에 수행되었고, 과거 3년간 평균적인 식이습관을 조사하여 최대한 위암 진단이나 증상에 의해 변화되기 이전의 식이를 반영하고 식이습관과 위암 조직의 promoter 과메틸화의 시간적 선후관계를 명확히 하고자 노력하였다. 하지만 암 발생은 수년 이상의 오랜 기간에 걸쳐 서서히 진행되며 환자가 자각하지 못하는 사이에 식이 및 기타 생활습관이 변화할 가능성을 배제할 수 없으며, 이는 암 환자를 대상으로 하는 식이역학 연구의 제한점이다. 이와 함께 헬리코박터 감염여부도 위암 발생에서 중요한 변수지만 본 연구를 계획할 당시 조사항목에 포함되지 않아서 분석에 포함시키지 못한 것도 본 연구의 다른 제한점이다.

본 연구에서 사용한 과메틸화 확인 방법은 methylation-specific PCR 방법에 비하여 몇 가지 장단점이 있다. 제한효소 처리방법은 모든 CpG 부위를 검사할 수 없고 CCGG 부위만 확인

할 수 있다. Methylation-specific PCR 방법은 개별 CpG 부위의 메틸화를 따로따로 평가할 수 없는 반면, 제한효소 처리방법은 각 CCGG 부위의 메틸화를 개별적으로 확인할 수 있고 정량적인 결과를 얻을 수 있지만 조사하는 CpG 부위가 달라지면 메틸화 결과가 달라질 수 있다.²⁴⁾ *RUNX3* promoter의 CpG island의 모든 영역에서 과메틸화가 동시에 발생하는 것으로 보고되어²¹¹⁾, 두 개 CCGG 부위에 동시에 메틸화가 일어난 경우를 과메틸화가 있다고 판정한 것은 타당한 것으로 판단된다.

참고문헌

1. 보건복지부 한국중앙암등록본부. 한국중앙암등록사업 연례 보고서 2002. 1~2002. 12. 서울: 2003.
2. Li QL, Ito K, Sakakura C, Fukamachi H, Inoue K, Chi XZ, Lee KY, Nomura S, Lee CW, Han SB, Kim HM, Kim WJ, Yamamoto H, Yamashita N, Yano T, Ikeda T, Itohara S, Inazawa J, Abe T, Hagiwara A, Yamagishi H, Ooe A, Kaneda A, Sugimura T, Ushijima T, Bae SC, Ito Y. Causal relationship between the loss of *RUNX3* expression and gastric cancer. *Cell* 2002;109:113-24.
3. Lee JK, Park BJ, Yoo KY, Ahn YO. Dietary factors and stomach cancer: a case-control study in Korea. *Int J Epidemiol* 1995; 24:33-41.
4. Mirvish SS. The etiology of gastric cancer. Intragastric nitrosamide formation and other theories. *J Natl Cancer Inst* 1983;71:629-47.
5. Kim MK, Lee SS, Ahn YO. Reproducibility and validity of a self-administered semiquantitative food frequency questionnaire among middle-aged men in Seoul. *Korean J Commun Nutr* 1996;1:376-394.
6. Willett W, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol* 1986;124:17-27.
7. Bae SC, Choi JK. Tumor suppressor activity of *RUNX3*. *Oncogene*. 2004;23:4336-40.
8. Levanon D, Brenner O, Otto F, Groner Y. *RUNX3* knockouts and stomach cancer. *EMBO Rep* 2003;4:560-4.
9. Taniuchi I, Littman DR. Epigenetic gene silencing by Runx proteins. *Oncogene* 2004;23:4341-5.
10. Fukamachi H, Ito K. Growth regulation of gastric epithelial cells by *RUNX3*. *Oncogene* 2004;23:4330-5.
11. Waki T, Tamura G, Sato M, Terashima M, Nishizuka S, Motoyama T. Promoter methylation status of DAP-kinase and *RUNX3* genes in neoplastic and non-neoplastic gastric epithelia. *Cancer Sci* 2003;94:360-4.
12. Hou P, Ji MJ, Shen JY, He NY, Lu ZH. Detection of p16 hypermethylation in gastric carcinomas using a seminested methylation-specific PCR. *Biochem Genet* 2005;43:1-9.
13. 남홍매. 환경성 발암물질 및 유전자 다형성이 위암의 hMLH1 유전자 promoter의 과메틸화와 반복서열 불안정성, 그리고 p53 및 Ki-ras 돌연변이에 미치는 영향에 대한 분자역학적 연구. 충북대학교 의학박사학위논문. 2002.
14. De Stefani E, Boffetta P, Carzoglio J, Mendilaharsu S, Deneo-Pellegrini H. Tobacco smoking and alcohol drinking as risk factors for stomach cancer: a case-control study in Uruguay. *Cancer Causes Control* 1998;9:321-9.
15. Homann N, Tillonen J, Salaspuro M. Microbially produced acetaldehyde from ethanol may increase the risk of colon cancer via folate deficiency. *Int J Cancer* 2000;86:169-73.
16. Kim JH, Shin HS. Effects of main raw material and jeot-kal (fermented fish sauce) on formation of N-nitrosamines during kimchi fermentation. *J Food Hyg Safety* 1997;12:333-9.
17. Kim SY, Hyon JS, Oh CK, Oh MC, Park CS, Kang SB. Changes of secondary, tertiary amines and quaternary ammonium compounds, and formation of N-nitrosamine during fermentation of Kimchi and anchovy sauce. *J Korean Soc Food Nutr* 1994;23:704-10.
18. Kim KR, Shin JH, Lee SJ, Kang HH, Kim HS, Sung NJ. The formation of N-nitrosamine in kimchi and salt-fermented fish under simulated gastric digestion. *J Food Hyg Safety* 2002;17:94-100.
19. Mirvish SS. Role of N-nitroso compounds (NOC) and N-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC. *Cancer Lett* 1995;93:17-48.
20. Lee J-Y, Kunz B. The antioxidant properties of baechu-kimchi and freeze-dried kimchi-powder in fermented sausages. *Meat Science* 2005;69:741-7.
21. Wachsman JT. DNA methylation and the association between genetic and epigenetic changes: relation to carcinogenesis. *Mutat Res* 1997;375:1-8.
22. Chan CL, Wu Z, Eastman A, Bresnick E. Irradiation-induced expression of O6-methylguanine-DNA methyltransferase in mammalian cells. *Cancer Res* 1992;52:1804-9.
23. Slattery ML, Schaffer D, Edwards SL, Ma KN, Potter JD. Are dietary factors involved in DNA methylation associated with colon cancer? *Nutr Cancer* 1997;28:52-62.
24. Nakagawa H, Nuovo GJ, Zervos EE, Martin EW Jr, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A. Age-related hypermethylation of the 5' region of MLH1 in normal colonic mucosa is associated with microsatellite-unstable colorectal cancer development. *Cancer Res* 2001;61:6991-5.
25. Durst KL, Hiebert SW. Role of RUNX family members in transcriptional repression and gene silencing. *Oncogene* 2004;23: 4220-4.

[Abstract]

Effects of Environmental Factors on *RUNX3* Promoter Hypermethylation in Gastric Cancer Tissue

Sang-Yong Eom¹, Yanwei Zhang¹, Byung-Wan Woo², Hyo-Young Yun², Young-Jin Song², Sei-Jin Youn³,
Taisun Hyun⁴, Joo-Seung Park⁵, Yong-Dae Kim¹, Heon Kim¹, Jong-Won Kang¹

Departments of Preventive Medicine¹, Departments of Surgery², Departments of Internal Medicine³,
College of Medicine Chungbuk National University; Department of Food and Nutrition⁴,
Chungbuk National University; Department of Surgery, Eulji University⁵

Background	This study aimed to investigate the effects of environmental factors on hypermethylation of the <i>RUNX3</i> gene promoter gastric cancer tissues in Korea.
Methods	142 gastric cancer patients were enrolled. Exposure data to environmental factors were collected by interview. Hypermethylation of the <i>RUNX3</i> gene promoters were analyzed in gastric cancer tissue.
Results	Kimchi, soybean foods, stews, jam, honey, candies, chocolate and vitamin B6 intake increased the risk of hypermethylation of the <i>RUNX3</i> gene promoter.
Conclusions	Some dietary factors may be related with hypermethylation of the <i>RUNX3</i> gene promoter in gastric cancer tissue. (Korean J Health Promot Dis Prev 2008;8(2):117-122)
Key words	Gastric cancer, Diet, <i>RUNX3</i> , Hypermethylation

• Address for correspondence : **Jong-Won Kang**
Departments of Preventive Medicine, College of medicine
Chungbuk National University
• Tel : 043-261-2857
• E-mail : jwkwkdk@paran.com