

## 한국인 위암 발병과 H-RAS 유전자 다형성의 연관성 연구

가톨릭대학교 의과대학 성바오로병원 내과학교실

오 정 환

### Study on Association between an H-RAS Gene Polymorphism and Gastric Cancer Development

Jung-Hwan Oh, M.D.

Department of Internal Medicine, St. Paul's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

#### — 78쪽 논문에 대한 논평임 —

위암은 아시아권과 남미에서 발생률이 높은 질환이다. 위암을 일으키는 여러 위험인자들 중 유전적 요인과의 상관관계를 밝히려는 연구가 계속되고 있다. 위암과 유전자 다형성에 대한 연구는 L-myc 유전자에 대한 연구를 시작으로,<sup>1</sup> interleukin-1 (IL-1) 유전자 다형성,<sup>2</sup> tumor-necrosis factor- $\alpha$  (TNFA) 유전자 다형성<sup>3</sup>이 위암과 관련이 있다는 보고가 있었다. 또한 최근에는 CDH1,<sup>4</sup> methylenetetrahydrofolate reductase (MRHFR)<sup>5</sup>의 다형성이 위암 발생을 증가시킨다는 보고가 있었고, IL-1, TNFA와는 달리 IL1RN 유전자 다형성만이 위암 전구병변과 관련 있음이 보고된 바 있다.<sup>6</sup> 하지만 우리나라 연구에서 유전자 다형성과 위암의 관련성에 대한 의미있는 결과를 얻지 못했다. 즉 IL-1B-511 및 IL-1RN 유전자 다형성은 위염, 위궤양, 십이지장궤양, 위암 사이에 차이가 없었으며,<sup>7</sup> IL-1B 유전자 다형성의 직접적 상관성은 없었으나 *H. pylori* 감염군에서 IL-1 $\beta$ -31C의 다형성이 영향을 미칠 가능성에 대해 언급하였고,<sup>8</sup> *H. pylori* cagA, vacA, iceA 유전자와 숙주 IL-1B-511 및 IL-1RN 유전자 다형성과 위암 발생의 연구와,<sup>9</sup> p53 유전자 codon 72 다형성 및 16-bp 중복 다형성과 위암 발생에 대한 연구에서도<sup>10</sup> 의미있는 결과를 얻지 못했다.

H-RAS 유전자는 인간의 위장관 암, 폐암, 유방암의 발생

과 진행에 관계하는데 H-RAS T81C의 단일염기다형성과 방광암과의 연관성에 대한 보고가 있었고<sup>11</sup> 최근에는 소화기암과의 관계에 대한 보고가 있었다. 중국에서의 환자 대조군 연구로 이들은 296명의 소화기암 환자(90 위암, 93 결장암, 103 직장암)와 448명의 대조군을 대상으로 하였다.<sup>12</sup> 그 결과를 보면 H-RAS 81TC와 81CC 유전자형을 가진 그룹에서 위암의 위험도가 3.65로 높은 반면 결장암과 직장암에서의 차이는 없어 소화기계 기관에 차이가 있음을 시사하였다. 하지만 이 연구의 한계점은 위암의 대상자수가 90명으로 수가 충분치 않다는 것과 *H. pylori*에 대한 정보가 없다는 것이다. 그런 의미에서 이번 호에 게재된 Song 등<sup>13</sup>의 논문은 중국인을 대상으로 한 보고보다 발전된 연구라 생각한다. 저자들은 위암환자 151명과 만성위염 환자 321명을 대상으로 비교하여 중국 결과<sup>12</sup>와는 달리, TC, CC 유전자형이 위암 환자군에 비해 위염 대조군에서 높은 빈도를 보였고, 과거 우리나라의 연구들에서처럼, 이번 연구도 유전자 다형성과 위암발생의 연관성을 밝히지는 못했다. 즉 한국인에서의 위암 발생이 *H. pylori*, 어느 한 유전자 다형성으로는 설명이 되지 않음을 확인할 수 있었다. 그럼에도 불구하고 이 논문의 의의는 위암환자만을 대상으로 하였고, 대상자 수도 더 많았으며, 환자와 대조군 모두 *H. pylori* 감염된 환자만을 대상으로 하여 *H. pylori*가 교란변수로 작용할 가능성을 배제한 점이라 하겠다.

연락처: 오정환, 130-709, 서울시 동대문구 전농 2동 620-56  
성바오로병원 내과  
Tel: (02) 958-2455, Fax: (02) 968-7250  
E-mail: ojeh@catholic.ac.kr

Correspondence to: Jung-Hwan Oh, M.D.  
Department of Internal Medicine, St. Paul's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, 620-56, Jeonong 2-dong, Dongdaemun-gu, Seoul 130-709, Korea  
Tel: +82-2-958-2455, Fax: +82-2-968-7250  
E-mail: ojeh@catholic.ac.kr

위암은 한 가지로 설명되지 않은 다양한 원인을 가지고 있다. 따라서 위암과 유전자 다형성의 연구에서 단일염기다형성으로 복잡한 위암을 모두 설명하는 것은 무리라고 생각한다. 또한, 아시아권과 남미에서 위암발생률이 높아 지역적인 차이가 있는 것처럼, 외국에서 의의있는 연구라 할지라도 우리나라의 연구는 의미있는 결과를 가져오지 못함은 이미 여러 연구에서 보여 주고 있다. 즉 유전자 다형성의 결과는 인종간의 차이가 있어<sup>14</sup> 심지어 같은 아시아권이라 할지라도 중국의 연구<sup>12</sup>와 Song 등<sup>13</sup>의 연구결과는 차이가 있었다. 그러나 이러한 차이는 연구 방법이나 대상자와 대조군의 수 차이에서도 일어날 수 있는 결과이므로 향후 더 많은 대상자에서의 연구가 반복될 필요가 있다. 또한 유방암<sup>15</sup>과 전립선암<sup>16</sup>의 연구에서 보여주듯이 한 유전형보다 여러 유전형을 대상으로 한 연구가 그 암의 위험도를 더욱 잘 예측할 수 있었다. 이는 여러 위험한 유전자 다형성을 함께 가지고 있을 때 위암 발생이 증가하는 결과를 얻을 수 있음을 시사하는 것이다. 또한 *H. pylori*의 감염여부가 위암 발생에 미치는 영향이 크므로 이번 Song 등<sup>13</sup>의 연구처럼 여러 요인에 대해 고려된 더 많은 연구 결과가 필요하다 하겠다. 결론으로 유전자 다형성과 위암의 관계에 대한 더 많은 연구는 위암의 병태생리를 규명하는데 도움이 되고, 위암 발생에 영향을 주는 유전자 다형성을 지닌 고위험군에서의 위내시경검사로 위암의 조기 발견은 물론 보다 미세 침습적 치료를 가능하게 할 수 있을 것이다. 향후 유전자 다형성에 대한 적극적 연구가 위암의 생물표지자(biomarker)를 밝히는 데 충분한 역할을 할 수 있기를 기대한다.

### 참고문헌

1. Ishizaki K, Kato M, Ikenaga M, Honda K, Ozawa K, Toguchida J. Correlation of L-myc genotypes to metastasis of gastric cancer and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1990;82: 238-239.
2. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000;404:398-402.
3. Gorouhi F, Islami F, Bahrami H, Kamangar F. Tumour-necrosis factor-A polymorphisms and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2008;98:1443-1451.
4. Gao L, Nieters A, Brenner H. Meta-analysis: tumour invasion-related genetic polymorphisms and gastric cancer susceptibility. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:565-573.
5. Boccia S, Hung R, Ricciardi G, et al. Meta- and pooled analyses of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms and gastric cancer risk: a huge-GSEC review. *Am J Epidemiol* 2008;167:505-516.
6. Peleteiro B, Lunet N, Carrilho C, et al. Association between cytokine gene polymorphisms and gastric precancerous lesions: systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:762-776.
7. Lee JH, Kim GH, Heo J, et al. IL-1beta and IL-1RN polymorphisms in gastroduodenal diseases. *Korean J Med* 2003; 65:22-31.
8. Kang WK, Park WS, Chin HM, Park CH. The role of interleukin-1beta gene polymorphism in the gastric carcinogenesis. *Korean J Gastroenterol* 2004;44:25-33.
9. Lee SH, Kim TO, Lee DH, et al. *Helicobacter pylori* cagA, vacA, iceA gene and Interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms in gastric carcinoma. *Korean J Med* 2006;71:24-37.
10. Kim JM, Lee OY, Lee CG, et al. p53 codon 72 and 16-bp duplication polymorphisms of gastric cancer in Koreans. *Korean J Gastroenterol* 2007;50:292-298.
11. Taparowsky E, Suard Y, Fasano O, Shimizu K, Goldfarb M, Wigler M. Activation of the T24 bladder carcinoma transforming gene is linked to a single amino acid change. *Nature* 1982;300:762-765.
12. Zhang Y, Jin M, Liu B, et al. Association between H-RAS T81C genetic polymorphism and gastrointestinal cancer risk: a population based case-control study in China. *BMC Cancer* 2008;8:256.
13. Song HJ, Pyun JA, Lee KJ, Cho SW, Kwack KB. Study on association between an H-RAS gene polymorphism and gastric cancer development. *Korean J Gastroenterol* 2010;56:78-82.
14. Loh M, Koh KX, Yeo BH, et al. Meta-analysis of genetic polymorphisms and gastric cancer risk: variability in associations according to race. *Eur J Cancer* 2009;45:2562-2568.
15. Gerger A, Langsenlehner U, Renner W, et al. A multigenic approach to predict breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2007;104:159-164.
16. Nam RK, Zhang WW, Jewett MA, et al. The use of genetic markers to determine risk for prostate cancer at prostate biopsy. *Clin Cancer Res* 2005;11:8391-8397.