

## 한국인에서 다발성 골수종 발생 위험과 NQO1 유전자 다형성의 연관성

강성호<sup>1</sup> · 김태영<sup>2</sup> · 김호영<sup>2</sup> · 이윤경<sup>2</sup> · 문희원<sup>1</sup> · 이동순<sup>1,2</sup> · 조한익<sup>1</sup>

서울대학교 의과대학 검사학교실<sup>1</sup>, 암연구소<sup>2</sup>

### Association of NQO1 Polymorphism with Multiple Myeloma Risk in Koreans

Seong-Ho Kang, M.D.<sup>1</sup>, Tae Young Kim<sup>2</sup>, Ho Young Kim<sup>2</sup>, Yun Kyung Lee<sup>2</sup>, Hee Won Moon, M.D.<sup>1</sup>, Dong Soon Lee, M.D.<sup>1,2</sup>,  
and Han Ik Cho, M.D.<sup>1</sup>

Department of Laboratory Medicine<sup>1</sup> and Cancer Research Institute<sup>2</sup>, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background :** NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1) is an important enzyme in the metabolism of xenobiotics. NQO1 <sup>609</sup>C→T (NQO1\*2) has been reported to be associated with reduced enzyme activity, benzene-induced hematotoxicity, and acute leukemia. Incidences of multiple myeloma show interethnic variation and exposure to asbestos, petroleum products, and diesel exhaust is a risk factor for multiple myeloma. We studied the associations of NQO1 polymorphism with multiple myeloma risk, stage, and prognostic factors (hemoglobin, calcium,  $\beta_2$ -microglobulin, M-protein and creatinine).

**Methods :** The frequency of NQO1 polymorphism was investigated in 117 myeloma patients and 166 controls. NQO1 genetic polymorphism was determined by TaqMan allelic discrimination assay. Prognostic factors were obtained from the patients' medical records.

**Results :** The frequencies of the NQO1\*1/\*1, \*1/\*2, and \*2/\*2 genotypes were 31.6%, 63.2%, and 5.1% in the patients, whereas the respective figures in the controls were 31.9%, 48.3%, and 19.9%. The frequency of NQO1\*2/\*2 was significantly lower in patients than in controls and the odds ratio (OR) was 0.24 (95% confidence interval: 0.01-0.68) to NQO1\*1/\*1 genotype, indicating a decreased risk for multiple myeloma. There were no significant differences in tumor stages and other prognostic factors among NQO1 genotypes.

**Conclusions :** A risk for multiple myeloma decreased in NQO1\*2/\*2 genotype in Koreans. We report, for the first time, that NQO1 polymorphism is associated with multiple myeloma risk. (*Korean J Lab Med* 2006;26:71-6)

**Key Words :** NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1, Multiple myeloma, Single nucleotide polymorphism

## 서론

접 수 : 2005년 10월 14일      접수번호 : KJLM1894  
수정본접수 : 2006년 2월 14일  
게재승인일 : 2006년 2월 20일  
교신저자 : 이동순  
우 110-744 서울시 종로구 연건동 28  
서울대학교 의과대학 검사학교실  
전화 : 02-2072-3986, Fax : 02-747-0359  
E-mail : soonlee@plaza.snu.ac.kr

\*본 연구는 보건복지부 암정복추진연구개발사업 지원으로 이루어진 것임(02-1-1-0750).

다발성 골수종의 발생률은 인종에 따라서 차이가 있다. 중국인과 일본인에서의 발생률이 각각 10만 명당 2.3명, 1.7명으로 가장 낮고, 백인에서의 발생률 10만 명당 4.6명으로 중간 수준이며, 미국 흑인에서의 발생률이 10만 명당 8.2명으로 가장 높다[1]. 국내의 발생률에 관한 정확한 자료는 아직까지 없으나, 양 등[2]에 따르면 추정되는 발생률은 10만 명당 0.2명이었고 1980년대 이후 증가하는 추세이다.

다발성 골수종의 발생원으로는 석면, 석유 부산물, 설사제와 고용량의 방사선 노출이 알려져 있고 근래에는 디젤 엔진 배기가스가 다발성 골수종의 원인으로 대두되고 있다[3].

NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1)은 DT-dia-phorase로 불리우며 NADH 혹은 NADPH 의존 두 전자 환원제로 생체 이물질 대사에 중요한 효소이다. NQO1은 여러 종류의 quinone에서 두 개의 전자를 환원하여 각기 해당하는 hydroquinone 유도체를 생성한다. 환원된 hydroquinone의 화학적 특성에 따라 NQO1의 기능이 달라져서 독성이 감소하고 배설되기 쉬워 지기도 하지만, 산소 분자와 반응하여 활성 산소를 만들고 DNA의 알킬화과정에 관여하기도 한다[4]. 일례로 NQO1은 벤젠 대사물질인 1,4-benzoquinone을 hydroquinone로 환원하여 골수에서 독성을 감소시키기도 하지만 1,6-dinitropyrene을 활성화하여 돌연변이를 유발하기도 한다[5].

NQO1의 유전자는 염색체 16번(16q22.1)에 위치하며 대표적인 유전자 다형성인 NQO1\*2 (C609T)는 과오돌연변이(missense mutation)를 야기하여 아미노산을 프롤린(proline)에서 세린(serine)으로 변화시켜 효소 활성을 감소시킨다. NQO1\*2 유전자 다형성은 표현형에 직접 관여하여 NQO1\*2/\*2 유전형에서는 NQO1 효소 활성을 검출할 수 없다. NQO1\*1/\*1 유전형은 야생형(wild-type)으로 가장 높은 NQO1 단백질이 검출되며, NQO1\*2/\*2 유전형에서는 단백질을 검출할 수 없으며 NQO1\*1/\*2 유전형에서는 그 중간 수준의 단백질이 검출된다[6].

NQO1\*2 형은 효소 활성이 없어 벤젠 대사 과정 중 혈액 독성이 있는 benzoquinone을 대사하지 못하여 벤젠 중독, 벤젠 유발성 혈액 독성의 위험을 증가시켰고[7], 급성 백혈병에서는 소아 급성 림프구성 백혈병[8], 성인 급성 골수구성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병[9], 치료 관련 백혈병의 위험을 증가시켰다[10].

다발성 골수종의 발생률이 인종마다 차이가 있고 다발성 골수종의 발생이 발암물질의 노출과 관련이 있다는 것은 생체 이물질 대사 관련 효소의 유전자 다형성이 다발성 골수종 발생과 관련될 수 있음을 예측하게 한다. NQO1 유전자 다형성은 폐암, 방광암, 유방암 등 고형종양에서 연구되었고, 혈액종양에서는 주로 급성 백혈병에서 연관성이 보고되었으나, 다발성 골수종과의 연관성은 현재까지 보고된 바 없다. 이에 저자들은 다발성 골수종 환자를 대상으로 NQO1의 유전형을 분석하여 그 유전자 다형성과 다발성 골수종 발생과의 연관성 여부와, 병기 및 알려진 예후인자와의 연관성 여부를 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

다발성 골수종으로 진단된 환자 117명과 대조군 166명을 연구 대상으로 하였다.

#### 1) 환자군

환자는 1997년 7월부터 2004년 4월까지 서울대학교병원에 내원하여 미국 Southwest Oncology Group (SWOG)이 제시한 기준 [11]에 따라서 다발성 골수종으로 확인된 41세부터 86세의 남자 79명 여자 38명 총 117명을 대상으로 하였다.

#### 2) 대조군

대조군은 건강검진을 위해 서울대학교병원과 원자력병원에 내원한 23세부터 81세의 남자 89명, 여자 77명 총 166명을 대상으로 하였다.

## 2. 방법

#### 1) DNA 추출

환자군의 슬라이드로 보관되어 있던 골수검체 또는 말초혈액과 대조군의 말초혈액에서 QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN Inc., Valencia, CA, USA) 방법에 따라 genomic DNA를 추출하였다.

#### 2) TaqMan 대립유전자 식별 분석(TaqMan allelic discrimination assay)

본 연구에서는 Taq polymerase의 5'→3' exonuclease 기능을 이용한 TaqMan assay[12]로 유전형을 구별하였다.

TaqMan probe는 특정 다형성 부위를 제외한 나머지 염기서열은 동일하며 VIC과 FAM이 reporter dye로서 5' 말단에 표지되어 있고 3' 말단은 TAMRA가 quencher로 표지되어 있는데, 이들은 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)이 진행되는 동안 5'의 reporter가 quencher로부터 이탈하여 형광을 나타내게 되고 NQO1\*1과 NQO1\*2를 특이적으로 검출할 수 있도록 고안된 probe이다. TaqMan assay에 이용한 probe와 primer의 oligonucleotide 염기서열은 Table 1에 제시하였다.

반응 혼합물은 전체 부피 5.0  $\mu$ L로 하였는데, 2X TaqMan PCR Master Mix 2.5  $\mu$ L, 각 primer 900 nM, 각 probe 100 nM, DNA template 10 ng이 포함되도록 하였고 384-well plate를 이용하여 GeneAmp PCR System 9700 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)에서 PCR을 시행하였다. Thermal cycling 조건은 50°C에서 2분, 95°C에서 10분 실시 후 95°C 15초, 60°C 1분을 40회 시행하도록 하였다. 반응 후 발생하는 형

Table 1. Sequence of the oligonucleotides for primers and probes

Oligonucleotide	Sequence (5' to 3')
Forward primer	TGCATTCTGTGGCTTCCAA
Reverse primer	CTGGAGTGTGCCCAATGCTA
NQO1_C probe	VIC-TCTTAGAACTCAACTGACA*-TARMA
NQO1_T probe	FAM-TCTTAGAACTCAACTGACA*-TARMA

\*Nucleotides in bold and underlined characters are NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 polymorphic sites.

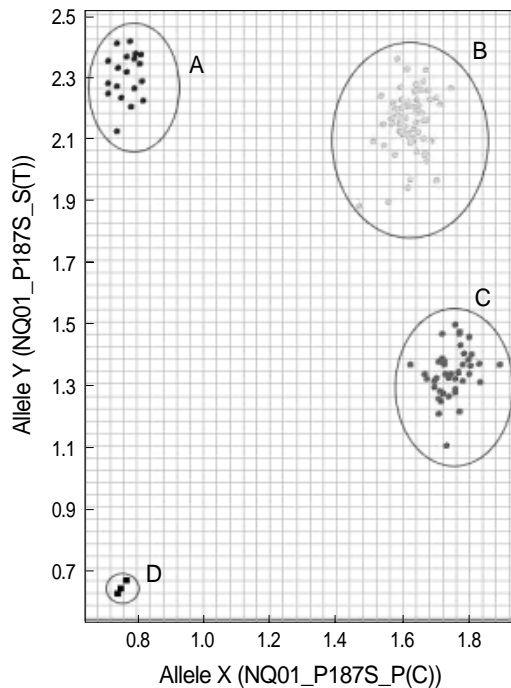


Fig. 1. Detection of NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1) polymorphism using TaqMan allelic discrimination. NQO1 genotypes were selected based on the ratio of the FAM and VIC intensity. A, NQO1\*1/\*1; B, NQO1\*1/\*2; C, NQO1\*2/\*2; D, no template control.

광 신호의 측정은 ABI PRISM Sequence Detection System 7900HT (Applied Biosystems)를 이용하였고, Sequence Detector Software Version 2.0 (Applied Biosystems)를 이용하여 NQO1의 유전형을 분석하였다(Fig. 1).

### 3) 병기 및 기타 예후 인자 조사

병기는 환자의 의무기록, 방사선학 소견, 혈액검사결과를 바탕으로 Salmon에 의하여 개발된 방법[13]을 사용하여 결정하였고 예후와의 연관성이 알려진 헤모글로빈, 혈청 칼슘, 혈청  $\beta_2$ -microglobulin, 혈청 M-protein, 혈청 크레아티닌을 조사하였다.

### 4) 통계적 분석

환자군과 대조군에서 NQO1 유전형 빈도의 차이가 있는지 알아 보기 위해 카이제곱검정을 시행하였다. Unconditional logistic regression을 사용하여 odds ratio (OR)와 95% 신뢰구간을 구하였다. 환자군에서 유전형별로 병기, 헤모글로빈, 혈청 칼슘, 혈청  $\beta_2$ -microglobulin, 혈청 M-protein, 혈청 크레아티닌이 유의한 차이가 있는지 알아 보기 위해 카이제곱검정과 분산분석(ANOVA)을 시행하였다. 통계 프로그램은 SPSS 11.0 for windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였고 유의수준은  $P < 0.05$ 로 하였다.

Table 2. Distribution of subjects by NQO1 genotype and odds ratios for multiple myeloma

	NQO1 genotype			Total	P*
	*1/*1	*1/*2	*2/*2		
Case (%)	37 (31.6)	74 (63.2)	6 (5.1)	117	0.001
Control (%)	53 (31.9)	80 (48.2)	33 (19.9)	166	
OR (95% CI)	1.0	1.33 (0.78-2.24)	0.26 (0.01-0.68)		

\*Statistical significance were tested by  $\chi^2$  method.

Abbreviations: NQO1, NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Table 3. Comparison of prognostic factors by NQO1 genotype

	NQO1 genotype			P*
	*1/*1	*1/*2	*2/*2	
Hemoglobin (g/dL)	10.0 $\pm$ 1.9	10.0 $\pm$ 2.4	8.8 $\pm$ 1.4	NS
Calcium ( $\mu$ mol/L)	2.3 $\pm$ 0.3	2.2 $\pm$ 0.3	2.5 $\pm$ 0.4	NS
$\beta_2$ -microglobulin (mg/L)	7.1 $\pm$ 9.7	6.6 $\pm$ 10.0	5.5 $\pm$ 3.1	NS
M-protein (g/dL)	3.1 $\pm$ 1.9	3.9 $\pm$ 2.0	3.3 $\pm$ 3.2	NS
Creatinine ( $\mu$ mol/L)	147.7 $\pm$ 277.6	166.2 $\pm$ 199.8	147.6 $\pm$ 149.4	NS

\*Statistical significances were tested by one way analysis of variances among groups.

Abbreviations: NS, not significant; See Table 2.

## 결 과

### 1. 환자군과 대조군에서 NQO1 유전자 다형성 분석

117명과 대조군 166명에서 TaqMan 대립유전자 식별 분석으로 NQO1 유전형을 얻었다.

환자군에서 \*1/\*1 유전형은 37명(31.6%), \*1/\*2 유전형은 74명(63.2%), \*2/\*2 유전형은 6명(5.1%)이었고 대조군에서는 각각 53명(31.9%), 80명(48.2%), 33명(19.9%)으로 환자군에서 \*2/\*2 유전형 빈도가 유의하게 낮았고 \*1/\*2 유전형 빈도가 유의하게 높았다(Table 2).

\*2/\*2 유전형에서 \*1/\*1 유전형에 대해 OR이 0.26 (95% 신뢰구간: 0.01-0.68)로 유의하여( $P=0.006$ ) \*2/\*2 유전형이 \*1/\*1 유전형에 비해 다발성 골수종 발생 위험이 유의하게 낮았다(Table 2).

### 2. NQO1 유전자 다형성과 예후인자 연관성 분석

환자의 의무기록과 방사선학적 소견, 혈액검사 결과를 바탕으로 병기를 결정할 수 있었던 환자는 108명이었고 환자의 의무기록에서 헤모글로빈, 혈청 칼슘, 혈청  $\beta_2$ -microglobulin, 혈청 M-protein, 혈청 크레아티닌 결과를 찾을 수 있었던 환자는 각각 114명, 108명, 100명, 94명, 110명이었다. 유전형 별로 병기를 카이제곱검정하였을 때 유의한 차이를 발견할 수 없었고, 분산분석(ANOVA)으로 헤모글로빈, 혈청 칼슘, 혈청  $\beta_2$ -microglobulin,

혈청 M-protein, 혈청 크레아티닌을 유전형 별로 비교해 보았을 때 유의한 차이를 발견할 수 없었다(Table 3).

## 고 찰

본 연구에서 대조군의 NQO1 \*1/\*1, \*1/\*2, \*2/\*2 유전형 빈도는 31.9%, 48.2%, 19.9%로 기존의 한국인을 대상으로 NQO1 유전형 빈도를 조사한 연구 결과[14] 33.3%, 47.8%, 18.8%와 비슷하였다. NQO1 유전형 빈도는 인종에 따라서 차이가 있어 비 라틴계 백인에서 \*1/\*1, \*1/\*2, \*2/\*2 유전형 빈도는 56.1%, 39.5%, 4.4%, 라틴계에서는 32.3%, 52.2%, 15.5%, 미국 흑인에서는 61.0%, 33.8%, 5.2%, 아시아인에서는 31.4%, 48.3%, 20.3% 이었다[14]. 환자군의 NQO1\*1/\*1, \*1/\*2, \*2/\*2 유전형 빈도는 31.6%, 63.2%, 5.1%로 \*2/\*2 유전형 빈도가 대조군에 비해 유의하게 감소하여 \*2/\*2 유전형에서 다발성 골수종의 위험이 감소하였고(OR: 0.26, 95% 신뢰구간: 0.01-0.68), \*1/\*2 유전형 빈도가 유의하게 증가하였다.

NQO1의 대상 기질은 광범위하여 quinone, quinone-imine, glutathionyl-substituted naphthoquinone, dichlorophenolindolphenol 등을 환원시킨다. Quinone 뿐만 아니라 dinitropyrene, nitrophenylaziridine, nitrobenzamide 등의 니트로화합물(nitro compound)도 대사한다[5]. 발암물질로 잘 알려져 있는 benzo[a]pyrene은 NQO1에 의해서 발암물질 형성이 억제되고, 암을 일으키는 이종원자고리 아민(heterocyclic amine)은 NQO1에 의해 활성화된다. 여러 고형종양에서 NQO1 유전자 다형성과의 연관성이 연구되었고, 폐암, 유방암, 신장암 등에서 그 연관성이 밝혀졌으나[15-17], 그 반대의 결과를 보인 연구들도 있었다. 연구마다 상반된 결과를 보이는 것은 인종의 차이 때문이거나, 연구대상수가 적거나, NQO1에 의해서 대사된 물질은 약물이나 생체이물질 대사의 제2상(phase 2) 효소에 의해서 다시 대사되므로 제2상 효소에 의한 영향 때문일 것으로 추측된다.

본 연구에서 혈액 독성을 증가시키고 급성 백혈병 발생 위험을 증가시킨 NQO1\*2/\*2 유전형에서의 다발성 골수종 발생 위험이 유의하게 낮아서 다발성 골수종 발생에서의 NQO1의 기능은 벤젠 독성과 관련된 급성 백혈병 발생에서의 기능과는 상반될 것으로 추정된다. 이것은 전술한 대로 NQO1이 해독화 효소인 동시에 활성화 효소이기 때문일 것이다. 또한 환자군에서 NQO1의 효소 활성이 있는 \*1/\*2 유전형이 많은 것으로 보아 NQO1이 다발성 골수종의 발암 물질을 활성화하는 것으로 추정된다.

NQO1 유전자 다형성과 예후 인자(혈청 칼슘, 혈청  $\beta_2$ -microglobulin, 혈청 M-protein, 혈청 크레아티닌)와의 연관성을 유전형 별로 분석해 보았을 때 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 그러므로 NQO1 유전자 다형성이 다발성 골수종 발생 초기에 관여하고 증식에는 관여하지 않을 것으로 생각된다.

혈액종양에서 지금까지 알려진 NQO1의 기능은 주로 벤젠독성

과 관련되었다. 벤젠은 CYP2E1에 의해서 benzene oxide와 oxepin으로 대사되며 benzene oxide는 자연적으로 재배열되어 phenol로 변하고 phenol은 다시 CYP2E1에 의해서 hydroquinone으로 바뀌며 hydroquinone은 골수 myeloperoxidase에 의해 골수 독성이 있는 benzoquinone으로 변환한다[18]. NQO1은 benzoquinone을 hydroquinone으로 변환하여 혈액 독성을 감소시킨다. 따라서 NQO1의 효소 활성이 낮은 NQO1\*2 유전형은 혈액 독성이 있는 benzoquinone을 대사하지 못하므로 급성 백혈병의 발생 위험이 높다. 벤젠은 다발성 골수종의 가능한 원인 인자로 알려져 왔으나, 몇몇 연구에서는 명확한 연관성을 찾지 못하였다[19, 20]. 또한 본 연구에서 벤젠 독성을 증가시키는 NQO1\*2/\*2 유전형에서 다발성 골수종 발생위험이 낮았다.

다발성 골수종의 다른 원인 물질인 디젤 엔진 배기가스와 다발성 골수종과의 연관성은 구미의 코호트 연구[3]와 환자대조군 연구[21]에서 제시되었다. 디젤 엔진 배기가스에는 일산화탄소, 질소산화물, 황산화물, polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH), nitro-PAH가 포함되어 있다. International agency for research on cancer (IARC)는 1989년 디젤 엔진 배기가스가 인간에서 발암성의 가능성이 높은 요인(2A)으로 분류하였다. 디젤 엔진 배기가스 중 암을 일으키는 화합물은 확실하지 않지만 동물에서 암을 발생시킬 수 있는 nitro-PAH가 가능성이 높다.

NQO1이 대사하는 디젤 엔진 배기 가스 중 nitro-PAH에 속하는 화합물에는 1,6-dinitropyrene, 3-nitrobenzathrone이 있다. 1,6-dinitropyrene은 동물에서 암을 유발할 수 있고 NQO1이 1,6-dinitropyrene을 활성화하며 NQO1은 1,6-dinitropyrene으로 인한 돌연변이 발생을 증가시킬 수 있다[5]. 동물에서 강력한 돌연변이원인 3-nitrobenzathrone은 NQO1에 의해 환원되어 DNA adduct를 형성한다[22]. 추후에 다발성 골수종 발생에서 1,6-dinitropyrene, 3-nitrobenzathrone의 역할을 알게 된다면 NQO1 유전자 다형성과 다발성 골수종과의 연관성을 이해하는데 도움이 될 것이다. 또한 NQO1에 의해서 활성화된 물질이 제2상 효소에 의해서 다시 대사되므로 제2상 효소의 유전자 다형성에 대한 동시 연구도 필요하다.

결론적으로 본 연구에서 한국인 NQO1\*2/\*2 유전형은 다발성 골수종 발생 위험이 낮았다. 이 연구는 한국인 다발성 골수종 발생 위험과 NQO1 유전자 다형성의 연관성을 처음으로 보여주는 연구로서 추후에 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요하며 다른 생체 이물질 대사 효소와의 연관성에 대한 연구도 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

**배경 :** NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1)은 생체 이물질 대사에 중요한 효소이다. 대표적인 유전자 다형성인 NQO1\*2 (C609T)는 효소 활성을 감소시키고, 벤젠 유발성 혈액

독성의 위험을 증가시키며, 급성 백혈병과 관련되었다. 다발성 골수종은 인종마다 그 발생률이 다르고, 석면, 석유부산물, 디젤 엔진 배기가스가 위험인자로 알려져 있다. 본 연구에서는 NQO1의 유전형을 분석하여 그 유전자 다형성과 다발성 골수종 발생의 연관성 여부와 병기 및 알려진 예후인자(헤모글로빈, 혈청 칼슘, 혈청  $\beta_2$ -microglobulin, 혈청 M-단백, 혈청 크레아티닌)와의 연관성 여부를 알아보고자 하였다.

**방법** : 환자군 117명, 대조군 166명을 대상으로 NQO1의 유전자 다형성 빈도를 조사하였다. TaqMan 대립유전자 식별 분석으로 NQO1 유전자 다형성을 결정하였다. 환자의 의무기록에서 예후인자를 조사하였다.

**결과** : NQO1\*1/\*1, \*1/\*2, \*2/\*2 유전형 빈도는 환자군에서 31.6%, 63.2%, 5.1%였고 대조군에서는 각각 31.9%, 48.2%, 19.9%였다. 환자군에서 대조군보다 \*2/\*2 유전형 빈도가 유의하게 낮았고( $P=0.001$ ), \*1/\*1 유전형에 대해 odds ratio (OR)이 0.24 (95% 신뢰구간: 0.01-0.68)로 다발성 골수종 발생의 위험이 유의하게 감소하였다( $P=0.006$ ). 유전형 별로 병기와 다른 예후인자에서 유의한 차이는 없었다.

**결론** : 한국인 NQO1\*2/\*2 유전형에서 다발성 골수종 발생 위험이 감소하였다. 저자들은 NQO1 유전자 다형성과 다발성 골수종과의 연관성을 처음으로 보고한다.

## 참고문헌

- Daniel B. The incidence and epidemiology of plasma cell neoplasms. *Stem Cells* 1995;13(Suppl 2):1-9.
- Yang SH, Kim TY, Kim BK, Koh YW, Kwak DS, Kim NK, et al. A statistical Study of Multiple Myeloma in Korea. *Korean J Hematol* 1995;30:345-61. (양성현, 김태유, 김병국, 고윤웅, 광동석, 김노경 등. 한국인에서의 다발성 골수종의 통계적 관찰. *대한혈액학회지* 1995;30:345-61.)
- Lee WJ, Baris D, Jarvholm B, Silverman DT, Bergdahl IA, Blair A. Multiple myeloma and diesel and other occupational exposures in Swedish construction workers. *Int J Cancer* 2003;107:134-8.
- Ross D, Kepa JK, Winski SL, Beall HD, Anwar A, Siegel D. NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1): chemoprotection, bioactivation, gene regulation and genetic polymorphisms. *Chem Biol Interact* 2000;129:77-97.
- Hajos AK and Winston GW. Purified NAD(P)H-quinone oxidoreductase enhances the mutagenicity of dinitropyrenes in vitro. *J Biochem Toxicol* 1991;6:277-82.
- Siegel D, McGuinness SM, Winski SL, Ross D. Genotype-phenotype relationships in studies of a polymorphism in NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1. *Pharmacogenetics* 1999;9:113-21.
- Rothman N, Smith MT, Hayes RB, Traver RD, Hoener B, Campman S, et al. Benzene poisoning, a risk factor for hematological malignancy, is associated with the NQO1 609C→T mutation and rapid fractional excretion of chlorzoxazone. *Cancer Res* 1997;57:2839-42.
- Krajinovic M, Sinnett H, Richer C, Labuda D, Sinnett D. Role of NQO1, MPO and CYP2E1 genetic polymorphisms in the susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer* 2002;97:230-6.
- Smith MT, Wang Y, Kane E, Rollinson S, Wiemels JL, Roman E, et al. Low NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 activity is associated with increased risk of acute leukemia in adults. *Blood* 2001;97:1422-6.
- Larson RA, Wang Y, Banerjee M, Wiemels J, Hartford C, Le Beau MM, et al. Prevalence of the inactivating 609C→T polymorphism in the NAD(P)H:quinone oxidoreductase (NQO1) gene in patients with primary and therapy-related myeloid leukemia. *Blood* 1999;94:803-7.
- Durie BG and Salmon SE. Multiple myeloma, macroglobulinemia, and monoclonal gammopathies. In: Hoffbrand AV, Brain MC, et al. eds. *Recent advances in hematology*. Edinburgh: Churchill-Livingston. 1977:243-56.
- Shi MM, Myrand SP, Bleavins MR, de la Iglesia FA. High throughput genotyping for the detection of a single nucleotide polymorphism in NAD(P)H quinone oxidoreductase (DT diaphorase) using TaqMan probes. *Mol Pathol* 1999;52:295-9.
- Durie BG and Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975;36:842-54.
- Kelsey KT, Ross D, Traver RD, Christiani DC, Zuo ZF, Spitz MR, et al. Ethnic variation in the prevalence of a common NAD(P)H quinone oxidoreductase polymorphism and its implications for anti-cancer chemotherapy. *Br J Cancer* 1997;76:852-4.
- Chen H, Lum A, Seifried A, Wilkens LR, Le Marchand L. Association of the NAD(P)H:quinone oxidoreductase 609C→T polymorphism with a decreased lung cancer risk. *Cancer Res* 1999;59:3045-8.
- Menzel HJ, Sarmanova J, Soucek P, Berberich R, Grunewald K, Haun M, et al. Association of NQO1 polymorphism with spontaneous breast cancer in two independent populations. *Br J Cancer* 2004;90:1989-94.
- Schulz WA, Krummeck A, Rosinger I, Eickelmann P, Neuhaus C, Ebert T, et al. Increased frequency of a null-allele for NAD(P)H:quinone oxidoreductase in patients with urological malignancies. *Pharmacogenetics* 1997;7:235-9.
- Ross D. Metabolic basis of benzene toxicity. *Eur J Haematol Suppl* 1996;60:111-8.
- Sonoda T, Nagata Y, Mori M, Ishida T, Imai K. Meta-analysis of multiple myeloma and benzene exposure. *J Epidemiol* 2001;11:249-

- 54.
20. Wong O, Harris F, Rosamilia K, Raabe GK. An updated mortality study of Workers at a petroleum refinery in Beaumont, Texas, 1945 to 1996. *J Occup Environ Med* 2001;43:384-401.
21. Flodin U, Fredriksson M, Persson B. Multiple myeloma and engine exhausts, fresh wood, and creosote: a case-referent study. *Am J Ind Med* 1987;12:519-29.
22. Arlt VM, Stiborova M, Henderson CJ, Osborne MR, Bieler CA, Frei E, et al. Environmental pollutant and potent mutagen 3-nitrobenzanthrone forms DNA adducts after reduction by NAD(P)H:quinone oxidoreductase and conjugation by acetyltransferases and sulfotransferases in human hepatic cytosols. *Cancer Res* 2005;65:2644-52.