

□ 원 저 □

한국인에서 XPC 유전자의 다형성과 원발성 폐암의 위험도

경북대학교 의과대학 내과학교실¹, 경북대학교병원 호흡기센터²,
경북대학교 의과대학 생화학교실³, 진단방사선과학교실⁴, 예방의학교실⁵

김경록¹, 이수연², 최진은², 김경미³, 장상수¹, 정치영¹, 강경희¹,
전경녀⁴, 차승익^{1,2}, 김창호^{1,2}, 김 신⁵, 정태훈^{1,2}, 박재웅^{1,2,3}

=Abstract=

Polymorphisms of XPC Gene and Risk of Primary Lung Cancer in Koreans

Kyung Rock Kim¹, Su Yeon Lee², Jin Eun Choi², Kyung Mee Kim³,
Sang Soo Jang¹, Chi Young Jung¹, Kyung Hee Kang¹,
Kyung Neoyh Jeon⁴, Sung Ick Cha^{1,2}, Chang Ho Kim^{1,2},
Sin Kam⁵, Tae Hoon Jung^{1,2}, Jae Yong Park^{1,2,3}

¹Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Kyungpook National University, Taegu, Korea

²Respiratory Center, Kyungpook National University Hospital, Taegu, Korea

³Department of Biochemistry, School of Medicine,
Kyungpook National University, Taegu, Korea

⁴Department of Diagnostic Radiology, School of Medicine,
Kyungpook National University, Taegu, Korea

⁵Department of Preventive Medicine, School of Medicine,
Kyungpook National University, Taegu, Korea

Background : DNA repair plays a crucial role in protection from cancer-causing agents. Therefore, a reduced DNA repair capacity can increase the susceptibility to lung cancer. The *XPC* gene contains 15 exons and encodes a 940 amino acid protein that plays a central role in DNA damage recognition of the nucleotide excision repair pathway, which is a major DNA repair mechanism removing the bulky-helix

본 연구는 한국과학재단 지정 경북대학교 생체분자실용화 연구센터의 지원으로 이루어 졌음.

Address for correspondence :

Jae Yong Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Kyungpook National University Hospital,
Samduk 2Ga 50, Taegu, 700-712, Korea

Phone: 053-420-5536, FAX: 053-426-2046, E-mail: jaeyong@kyungpook.ac.kr

distorting DNA lesions caused by smoking. Recently several polymorphisms in the *XPC* gene were identified. In addition, it is possible that these polymorphisms may affect the DNA repair capacity, which modulate cancer susceptibility. The relationship between codon 499 and 939 polymorphisms, and a poly(AT) insertion/deletion polymorphism in the *XPC* gene, and the lung cancer risk were investigated.

Method : The genotypes were determined using either PCR or PCR-RFLP analysis in 219 male lung cancer patients and 150 healthy males controls.

Results : The frequencies of the genotypes (Val499Ala, PAT and Lys939Gln) among the cases were not significantly different from those of the controls. There was no significant association between these polymorphisms and the lung cancer risk when the analyses were stratified according to age, smoking status and the pack-years of smoking. Moreover, the genotypes had no apparent relationship with any of the histological types of lung cancer. There was a linkage disequilibrium among the Val499Ala, PAT and Lys939Gln polymorphisms. The PAT polymorphism had a strong linkage disequilibrium with the Lys939Gln polymorphism (κ value=0.87). The *XPC* haplotypes showed no significant association with the lung cancer risk.

Conclusion : These results suggest that *XPC* Val499Ala, PAT and Lys939Gln polymorphisms are not major contributors to the individual lung cancer susceptibility in Koreans. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2002, 53:113-126)

Key Words : Polymorphism, *XPC*, Susceptibility, Lung cancer.

서론

흡연, 대기오염 등과 같은 환경적인 요인들이 폐암의 주된 원인인 것은 분명하다. 그러나 흡연자의 10-20%에서만 폐암이 발생하고, 폐암의 가족력이 있는 경우 폐암의 위험도가 높은 현상 특히 이러한 가족력의 영향이 여성, 비흡연자, 조기 폐암에서 저명한 현상은 폐암의 발생을 결정하는 개체의 유전적인 소인이 있음을 시사한다¹. 폐암의 유전적 감수성을 결정하는 주요 인자로는 발암물질의 대사, 손상된 DNA의 회복, 세포주기 조절에 관여하는 유전자들의 다형성 (polymorphism)이 관심의 대상이 되고 있다²⁻⁵.

발암물질에 의해 손상된 DNA를 회복하는 기전으로는 직접회복(direct repair), 염기절제회복 (base excision repair), 뉴클레오티드 절제회복 (nucleo-

tide excision repair, 이하 NER), 재조합회복(recombinational repair), 미스매치 회복(mismatch repair) 등이 있다^{6,7}. 이들 가운데 NER은 benzo-[a]pyrene-guanine adducts와 같은 bulky DNA adducts를 제거하는 회복기전으로 손상된 유전자의 인식, 절제, 합성, 연결의 다단계로 진행되는 데 이 과정에는 *Xeroderma pigmentosum group A-F (XPA-F)*, *replication protein A (RPA)* 등과 같은 다수의 유전자가 관여한다^{8,9}. 최근 이들 유전자의 다형성과 폐암의 연관성에 관하여 많은 연구들이 진행되고 있다¹⁰⁻¹².

XPC 유전자는 3p25에 위치하고 940개의 아미노산으로 구성된 단백질을 부호화 (encoding)한다^{6,13}. *XPC* 단백질은 손상된 유전자를 인식함으로써 NER이 일어나도록 하는 NER 과정의 개시 인자 (initiator)로 작용한다¹⁴. 최근 *XPC* 유전자에 다수

Table 1. Primer sequences

Polymorphism	Primer sequences
Intron 9 PAT	F : 5'-TAGCAGCCAGCAGTCAAAG-3' R : 5'-TGTGAATGTGCTTAATGCTG-3'
Exon 8 Ala499Val	F : 5'-CGGCTCTGATTTTGAGCTCTCC-3' R : 5'-GCTTGAAGAGCTTGAGGATGG(←C)*C-3'
Exon 15 Lys939Gln	F : 5'-GGAGGTGGACTCTCTTCTGAYG-3' R : 5'-TAGATCCCAGCAGATGACC-3'

*Primer was mutated.

의 다형성이 보고된 바 있고 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNPs>), Shen 등¹⁵은 XPC 유전자의 intron 9에 존재하는 poly(AT) 삽입/결손 (insertion/deletion) 다형성 (이하 PAT 다형성)이 두경부 편평상피암의 위험도와 유의한 관계가 있다고 보고하였다. 저자들은 XPC 유전자의 PAT 다형성과 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNPs>에 등록된 XPC 유전자의 exon 부위에 존재하는 단일염기다형성 (coding single nucleotide polymorphism, cSNP)에 따른 폐암의 위험도를 조사하였다.

대상 및 방법

1. 환자-대조군 모집

환자군은 1998년 1월부터 1998년 12월까지 경북대학교병원 내과에서 병리학적으로 폐암으로 진단된 남자 폐암환자 245명 가운데 DNA가 보관된 219명을 대상으로 하였으며 악성종양으로 진단 받은 과거력이 있는 경우는 제외하였다. 대조군은 1998년 1월부터 1998년 12월까지 경북대학교병원 건강검진센터를 방문한 건강인들 가운데 폐암군과 연령 (± 5 years)과 성을 match하여 무작위로 선택한 남자 150명을 대상으로 하였다.

2. 실험방법

환자-대조군의 연령, 성, 흡연력, 과거력 등은 면접

이나 병력지를 통해 얻었으며, 시료는 전혈 5cc를 구두 동의하에 채취하였으며, Quiagene DNA extraction kit (Cat. No.:29106, Hildel, German)를 이용하여 DNA를 추출하였다.

XPC 유전자의 PAT 유전자형은 PCR 방법을 이용하여 조사하였고 Val499Ala (T1601C)과 Lys-939Gln (A2920C) 유전자형은 PCR과 Restriction-Fragment-Length-Polymorphism (RFLP) 방법을 통해 조사하였다. 본 연구에서 사용된 primer의 염기서열은 Table 1과 같다. PAT 다형성 조사를 위한 PCR 반응조성은 dNTP 0.2mM, Tris-HCl (pH 8.3) 12.5mM, KCl 67.5mM, MgCl₂ 1.8mM, Taq polymerase 1unit (Takara Otsu, Japan), 각 primer 10pmol, template 2 μ l (100ng/ μ l)으로 총 20 μ l로 반응하였으며 94 $^{\circ}$ C 5분, 36회 반복의 94 $^{\circ}$ C 30초, 65 $^{\circ}$ C 30초, 72 $^{\circ}$ C 30초, 다시 72 $^{\circ}$ C 5분으로 수행하였다. PCR 산물 5 μ l를 2% agarose gel (USB)에서 전기영동 하여 PCR 산물을 확인하였다. PCR 산물이 266bp이면 삽입/결손이 없는 경우이며, PCR 산물이 344bp이면 intron 9에서 5bp가 결손된 부위에 83bp가 삽입된 것이다 (Fig. 1).

XPC 유전자 exon 8에 존재하는 Val499Ala 다형성 조사를 위한 PCR 반응조성은 dNTP 0.2mM, Tris-HCl (pH 9.0) 75mM, ammonium sulfate 15mM, BSA (0.1 μ g/ μ l), MgCl₂ 2.5mM, Taq polymerase 1unit (Takara Otsu, Japan), 각 primer 10pmol, template 2 μ l (100ng/ μ l)로 총 20 μ l로 반응하였으며 94 $^{\circ}$ C 5분, 36회 반복의 94 $^{\circ}$ C

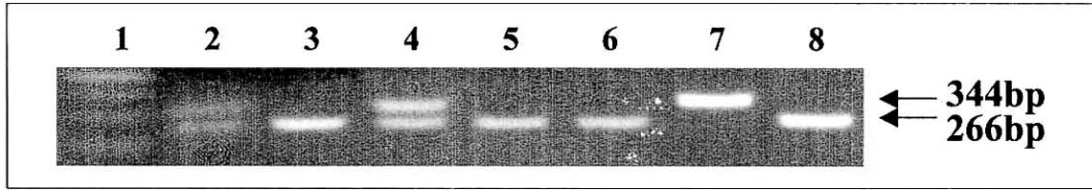


Fig. 1. Representative figure of *XPC* poly(AT) insertion/deletion genotype.

Lane 1 : marker; lane 2&4 : PAT(-/+) genotype; lane 3,5, 6, & 8 PAT(-/-) genotype; & lane 7 : PAT(+/+) genotype.

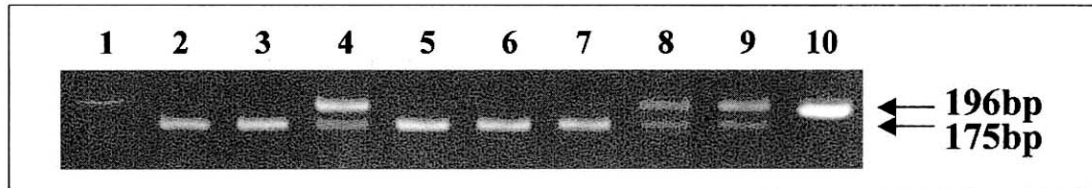


Fig. 2. Representative figure of *XPC* Val499Ala genotype.

The 21bp product was too small to accurately resolve.

Lane 1 : marker; lane 2, 3, &5-7 : Ala/Ala genotype; lane 4, 8 & 9 : Ala/Val genotype; & lane 10 : Val/Val genotype.

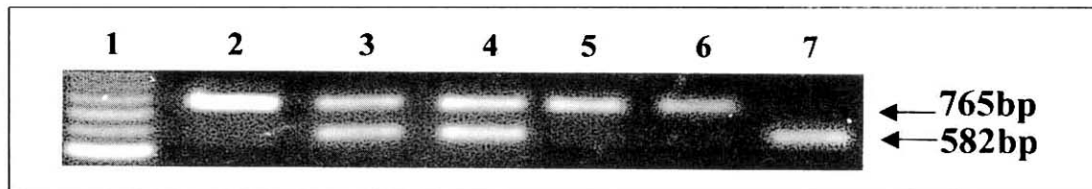


Fig. 3. Representative figure of *XPC* Lys939Gln genotype.

The 183bp product was not shown in this figure.

Lane 1 : marker; lane 2, 5 & 6 : Lys/Lys genotype; lane 3 & 4 : Lys/Gln genotype; & lane 7 : Gln/Gln genotype.

20초, 60℃ 20초, 72℃ 30초, 다시 72℃ 5분으로 수행하였다. PCR 산물 5μl를 2% agarose gel (USB)에서 전기영동 하여 PCR 산물이 196bp임을 확인하였다. 확인된 PCR 산물 5μl에 제한효소 *HhaI* (New England Biolab) 5unit를 처리하여 총 20μl로 37℃에서 overnight 반응시킨 후 6% acrylamide gel (USB)에서 전기영동 한 후 자외선 하에서 확인하였다. PCR 산물을 *HhaI*로 처리할 경우 *XPC* codon 499번 아미노산이 Val인 경우는

*HhaI*로 처리하면 절단되지 않고 Val이 T→C 변이에 의해 Ala으로 대치된 경우는 *HhaI*로 처리하면 175bp와 21bp로 절단된다 (Fig. 2).

XPC 유전자 exon 15에 존재하는 Lys939Gln 다형성 조사를 위한 PCR 반응조성은 dNTP 0.2mM, Tris-HCl (pH 8.3) 10mM, KCl 50mM, MgCl₂ 1.5mM, Taq polymerase 1unit (Takara R001A, Japan), 각 primer 25pmol, template 2μl (100ng/μl)로 총 20μl로 반응하였으며 94℃ 5분, 35회 반

Table 2. Characteristics of cases and controls

	Cases (n=219)	Controls (n=150)
Age (years)	61.5±9.5	60.5±9.8
Smoking status ^{*,*}		
Current	191 (89%)	103 (69%)
Former	13 (6%)	34 (22%)
Never	11 (5%)	13 (9%)
Pack-years ^{§,*}	40.1±24.5	31.5±19.8

^{*}Data missing for 4 cases.; [§]In current and former smokers; p<0.05, cases versus controls.

복의 94℃ 1분, 60℃ 30초, 72℃ 1분, 다시 72℃ 10분으로 수행하였다. PCR 산물 5μl를 1% agarose gel (USB)에서 전기영동 하여 PCR 산물이 765bp임을 확인하였다. 확인된 PCR 산물 5μl에 제한효소 *PvuII* (New England Biolab) 5unit를 처리하여 총 20μl로 37℃에서 overnight 반응시킨 후 1% agarose gel (USB)에서 전기영동 한 후 자외선 하에서 확인하였다. PCR 산물을 *PvuII*로 처리할 경우 *XPC* codon 939번 아미노산이 Lys인 경우는 *PvuII*로 처리하면 절단되지 않고 Lys이 A→C 변이에 의해 Gln으로 대체된 경우는 *PvuII*로 처리하면 582bp와 183bp로 절단된다 (Fig. 3).

3. 자료분석

폐암군과 대조군의 비교는 continuous variables은 Student's t-test로 categorical variables은 Chi-square test로 하였고 대응비는 (odds ratio, 이하 OR)와 95% 신뢰구간 (confidence interval, 이하 CI)은 다중로짓회귀분석 (multiple logistic regression analysis)을 통해 구하였다. 다형성간의 상호관계는 Chi-square test와 우연의 일치를 배제한 kappa치¹⁶를 구하여 조사하였다.

결 과

폐암군과 대조군의 연령과 흡연력은 Table 2와 같

다. 평균연령은 폐암군 61.5 (±9.5)세 대조군 60.5 (±9.8)세로 유의한 차이가 없었으나, 폐암군에서 current smoker가 89%로 대조군의 69%에 비해 유의하게 많았으며 흡연자 (current and former smokers)에서 흡연량 (pack-years, 이하 갑-년)도 폐암군은 평균 40.1 (±24.5) 갑-년으로 대조군의 31.5 (±19.8) 갑-년에 비해 유의하게 많았다 (p<0.05).

XPC Val499Ala (T1601C) 유전자형은 폐암군의 경우 Ala/Ala, Val/Ala, Val/Val형이 각각 47.7%, 46.8%, 5.5%였고 대조군은 각각 51.7%, 41.6%, 6.7%로 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다. 유전자형에 따른 폐암의 위험도는 고 빈도로 존재하는 Ala/Ala형을 기준으로 Val/Ala형과 Val/Val형의 위험도로 구하였으며 Ala/Ala형에 비해 Val/Ala형과 Val/Val형의 OR은 1.21 (95% CI, 0.78-1.89)과 1.02 (95% CI, 0.41-2.54)로 통계적으로 유의한 의미가 없었다 (Table 3). 폐암군과 대조군을 연령, 흡연력과 흡연 인-년으로 구분한 경우에도 Val499Ala 유전자형과 폐암의 위험도는 유의한 관계가 없었으며 폐암의 조직형을 구분하여 비교한 경우에도 Val499Ala 유전자형과 폐암의 위험도는 유의한 관계가 없었다 (Table 3).

XPC intron 9의 PAT 다형성 빈도 및 유전자형에 따른 폐암의 위험도는 Table 4와 같다. PAT(-/-), PAT(-/+), PAT(+/-)형의 빈도는 폐암군의 경우 각각 42.0%, 45.7%, 12.3%로 대조군의

Table 3. Analysis of XPC Val499Ala (T1601C) genotype frequencies, OR^as, and 95% CI^as for lung cancer by selected variables

	Number (%)								Adjusted OR(95% CI)			
	Cases ^{a1}				Controls ^{a1}							
	CC	CT	TT	CC	CT	TT	CC	CT	TT	CC	CT	TT
All subjects	104(47.7)	102(46.8)	12(5.5)	77(51.7)	62(41.6)	10(6.7)	100	1.21(0.78-1.89)				1.02(0.41-2.54) ^c
Age (years)												
≤61	43(46.7)	43(46.7)	6(6.5)	38(52.8)	31(43.1)	3(4.2)	100	1.25(0.66-2.38)				2.02(0.46-8.83) ^d
>61	61(48.4)	59(46.8)	6(4.8)	39(50.6)	31(40.3)	7(9.1)	100	1.20(0.65-2.20)				0.60(0.18-1.98)
Smoking status ^{a2}												
Current	88(46.3)	93(48.9)	9(4.7)	51(50.0)	45(44.1)	6(5.9)	100	1.19(0.72-1.96)				0.94(0.31-2.85) ^c
Former	9(69.2)	3(23.1)	1(7.7)	19(55.9)	11(32.4)	4(11.8)	100	0.44(0.08-2.25)				0.42(0.04-4.65)
Never	4(36.4)	5(45.5)	2(18.2)	7(53.8)	6(46.2)	0(0.0)	100	1.58(0.26-9.64)				
Pack-years												
≤39	40(55.6)	28(38.9)	4(5.6)	37(47.4)	32(41.0)	9(11.5)	100	0.81(0.41-1.60)				0.41(0.11-1.49) ^e
>39	57 (43.2)	69(52.3)	6(4.5)	33(56.9)	24(41.4)	1(1.7)	100	1.66(0.88-3.13)				3.41(0.39-29.75)
Histologic types ^{a3}												
SQ ^f	55(44.7)	60(48.8)	8(6.5)				100	1.35(0.81-2.26)				1.24(0.44-3.48) ^c
AD ^g	25(50.0)	24(48.0)	1(2.0)	77(51.7)	62(41.6)	10(6.7)	100	1.25(0.64-2.44)				0.51(0.06-4.45)
SM ^h	22(53.7)	16(39.0)	3(7.3)				100	0.89(0.42-1.87)				1.09(0.27-4.44)

^aodds ratio; ^bconfidence interval; ^cadjusted for age and pack-years; ^dadjusted for pack-years; ^eadjusted for age; ^fsquamous cell carcinoma; ^gadenocarcinoma; ^hsmall cell carcinoma; ^{a1}Data missing for one case and one control due to genotyping failure.; ^{a2}Data missing for 4 cases.; ^{a3}Four large cell carcinomas were excluded.

Table 4. Analysis of XPC intron 9 PAT genotype frequencies, OR^as, and 95% CI^bs for lung cancer by selected variables

	Number (%)						Adjusted OR(95% CI)			
	Cases			Controls ^{#1}						
	-/-	-/+	+/+	-/-	-/+	+/+	-/-	-/+	+/+	
All subjects	92(42.0)	100(45.7)	27(12.3)	61(40.9)	73(49.0)	15(10.1)	1.00	0.79(0.50-1.26)	1.22(0.59-2.51) ^c	
Age (years)										
≤61	43(46.7)	38(41.3)	11(12.0)	29(40.3)	35(48.6)	8(11.1)	1.00	0.62(0.31-1.22)	0.88(0.31-2.49) ^d	
>61	49(38.6)	62(48.8)	16(12.6)	32(41.6)	38(49.4)	7(9.1)	1.00	0.98(0.52-1.82)	1.68(0.61-4.64)	
Smoking status ^{#2}										
Current	78(40.8)	89(46.6)	24(12.6)	40(39.2)	52(51.0)	10(9.8)	1.00	0.79(0.46-1.34)	1.24(0.54-2.88) ^c	
Former	6(46.2)	6(46.2)	1(7.7)	15(44.1)	15(44.1)	4(11.8)	1.00	0.93(0.24-3.66)	0.63(0.06-7.27)	
Never	6(54.5)	3(27.3)	2(18.2)	6(46.2)	6(46.2)	1(7.7)	1.00	0.50(0.08-3.01)	1.32(0.07-23.33)	
Pack-years										
≤39	36(50.7)	24(33.8)	12(15.5)	39(50.0)	32(41.0)	7(9.0)	1.00	0.82(0.41-1.64)	1.86(0.66-5.26) ^e	
>39	49(36.8)	71(53.4)	13(9.8)	16(27.6)	35(60.3)	7(12.1)	1.00	0.67(0.33-1.33)	0.60(0.20-1.77)	
Histologic types ^{#3}										
SQ ^f	52(41.9)	59(47.6)	13(10.5)				1.00	0.81(0.48-1.37)	0.98(0.42-2.28) ^c	
AD ^g	18(36.0)	26(52.0)	6(12.0)	61(40.9)	73(49.0)	15(10.1)	1.00	1.04(0.51-2.12)	1.35(0.45-4.07)	
SM ^h	20(48.8)	15(36.6)	6(14.6)				1.00	0.59(0.27-1.29)	1.20(0.40-3.58)	

^aodds ratio; ^bconfidence interval; ^cadjusted for age and pack-years; ^dadjusted for pack-years; ^eadjusted for age; ^fsquamous cell carcinoma;

^gadenocarcinoma; ^hsmall cell carcinoma; ^{#1}Data missing for one control due to genotyping failure.; ^{#2}Data missing for 4 cases;

^{#3}Four large cell carcinomas were excluded.

Table 5. Analysis of XPC exon 15 Lys93Gln (A2920C) genotype frequencies, OR^as, and 95% CI^bs for lung cancer by selected variables

	Number (%)						Adjusted OR(95% CI)		
	Cases			Controls ^{#1}					
	AA	AC	CC	AA	AC	CC	AA	AC	CC
All subjects	91(41.6)	101(46.1)	27(12.3)	55(37.2)	76(51.3)	17(11.5)	1.00	0.71(0.45–1.13)	1.01(0.50–2.04) ^c
Age (years)									
≤61	43(46.7)	38(41.3)	11(12.0)	26(36.1)	37(51.4)	9(12.5)	1.00	0.55(0.28–1.09)	0.72(0.26–1.99) ^d
>61	48(37.8)	63(49.6)	16(12.6)	29(38.2)	39(51.3)	8(10.5)	1.00	0.89(0.47–1.67)	1.43(0.52–3.88)
Smoking status ^{#2}									
Current	77(40.3)	90(47.1)	24(12.6)	37(36.3)	54(52.9)	11(10.8)	1.00	0.77(0.42–1.23)	1.07(0.47–2.45) ^c
Former	6(46.2)	6(46.2)	1(7.7)	14(42.4)	15(44.5)	4(12.1)	1.00	0.87(0.22–3.45)	0.60(0.05–6.88)
Never	6(54.5)	3(27.3)	2(18.2)	4(30.8)	7(53.8)	2(15.4)	1.00	0.29(0.05–1.82)	0.53(0.04–7.51)
Pack-years									
≤39	36(50.7)	24(33.8)	12(15.5)	36(46.8)	33(42.9)	8(10.4)	1.00	0.73(0.36–1.48)	1.50(0.55–4.12) ^e
>39	48(36.1)	72(54.1)	13(9.8)	15(25.9)	36(62.1)	7(12.1)	1.00	0.63(0.31–1.27)	0.58(0.19–1.71)
Histologic types ^{#3}									
SQ ^f	52(41.1)	60(58.4)	13(10.5)				1.00	0.74(0.43–1.26)	0.83(0.36–1.91) ^c
AD ^g	18(36.0)	26(52.0)	6(12.0)	55(47.2)	76(51.3)	17(11.5)	1.00	0.90(0.44–1.84)	1.13(0.38–3.37)
SM ^h	20(48.8)	15(36.6)	6(14.6)				1.00	0.52(0.24–1.13)	0.98(0.33–2.91)

^aodds ratio; ^bconfidence interval; ^cadjusted for age and pack-years; ^dadjusted for pack-years; ^eadjusted for age; ^fsquamous cell carcinoma;

^gadenocarcinoma; ^hsmall cell carcinoma.; ^{#1}Data missing for one control due to genotyping failure.; ^{#2}Data missing for 4 cases.;

^{#3}Four large cell carcinomas were excluded.

Table 6. Linkage disequilibrium between XPC Val499Ala (T1601C) and intron 9 PAT polymorphisms in 149 controls[#]

XPC Val499Ala (T1601C) genotype	XPC intron 9 PAT genotype [*]		
	-/-	-/+	+/+
TT	9	0	0
TC	35	27	1
CC	20	45	12

[#]Data missing for one control due to a failure of genotyping.

^{*}The polymorphisms are linked, $p < 0.001$ by Pearson chi-square test.; $k = 0.07$

Table 7. Linkage disequilibrium between XPC Val499Ala (T1601C) and Lys939Gln (A2920C) polymorphisms in 146 controls[#]

XPC Val499Ala (T1601C) genotype	XPC Lys939Gln (A2920C) genotype [*]		
	-/-	-/+	+/+
TT	9	0	0
TC	28	30	3
CC	15	48	13

[#]Data missing for 4 control due to a failure of genotyping.

^{*}The polymorphisms are linked, $p < 0.001$ by Pearson chi-square test.; $k = 0.08$

Table 8. Linkage disequilibrium between XPC intron 9 PAT and XPC Lys939Gln (A2920C) polymorphisms in 146 controls[#]

XPC intron 9 PAT genotype	XPC Lys939Gln (A2920C) genotype [*]		
	AA	AC	CC
PAT -/-	52	8	1
PAT -/+	0	70	2
PAT +/+	0	0	13

[#]Data missing for 4 control due to a failure of genotyping.

^{*}The polymorphisms are linked, $p < 0.001$ by Pearson chi-square test.; $k = 0.87$

40.9%, 49.0%, 10.1%와 유의한 차이가 없었다. PAT(-/-)형에 대한 PAT(-/+)형과 PAT(+ /+)형의 OR는 각각 0.79 (95% CI, 0.50-1.26)과 1.22 (95% CI, 0.59-2.51)로 유의한 의미가 없었으며, 연령, 흡연력, 흡연 갑-년, 조직형을 구분한 경우에도 PAT 다형성과 폐암의 위험도는 유의한 관계가 없었다.

XPC exon 15의 Lys939Gln (A2920C) 다형성 빈도 및 유전자형에 따른 폐암의 위험도는 Table 5와 같다. Lys939Lys, Lys939Gln, Glu939Gln 형의 빈도는 폐암군의 경우 각각 41.6%, 46.1%, 12.3%

로 대조군의 37.2%, 51.3%, 11.5%와 유의한 차이가 없었다. Lys939Lys형에 대한 Lys939Gln형과 Glu939Gln형의 OR는 각각 0.71 (95% CI, 0.45-1.13)과 1.01 (95% CI, 0.50-2.04)로 유의한 의미가 없었으며, 연령, 흡연력, 흡연 인-년, 조직형을 구분한 경우에도 Lys939Gln 유전자형과 폐암의 위험도는 유의한 관계가 없었다.

XPC 유전자의 Val499Ala과 PAT 다형성, 그리고 Val499Ala과 Lys939Gln 다형성은 다형성간의 연관비평형이 있었으나 kappa치는 각각 0.07과

0.08로 높지 않았다 (Table 6과 7). PAT와 Lys939Gln 다형성은 κ 치가 0.87로 높은 연관 비평형 (linkage disequilibrium)을 보였다 (Table 8). 즉 PAT(-/-)형 61명 가운데 52명 (85.2%)이 Lys939Lys형이었고 PAT(-/+)형 72명 가운데 70명(97.2%)이 Lys939Gln형이었으며 PAT(+ /+)형 13예는 모두 Gln939Gln형으로 PAT(-) 대립유전자 (allele)와 Lys939 대립유전자 그리고 PAT(+) 대립 유전자와 Gln939 대립유전자는 유의한 관계가 있었다.

XPC 유전자의 Val499Ala, PAT, Lys939Gln 다형성의 haplotype에 따른 폐암의 위험도는 Table 9와 같다. 유전자형 분석이 불가능했던 5예 (폐암군 1예와 대조군 4예)와 haplotype을 분석할 수 없었던 5예 (폐암군 1예와 대조군 4예)를 제외한 폐암군 217예와 대조군 142예를 대상으로 분석하였다. Val-PAT(-)-Lys형, Ala-PAT(-)-Lys형과 Ala-PAT(+)-Gln형의 빈도가 폐암군은 각각 29.0%, 35.7%와 35.3%였고 대조군은 각각 27.1%, 37.0%와 35.9%로 두 군간에 유의한 차이가 없었고 Val499-PAT(-)-Lys939형에 대한 Ala499-PAT(-)-Lys939형과 Val939- PAT(+)-Gln939형의 폐암 위험도는 각각 0.88 (95% CI, 0.60-1.30)과 0.89 (95% CI, 0.61-1.31)로 통계적 유의성이 없었다. 연령, 흡연력, 흡연 인-년, 조직형을 구분한 경우에도 XPC 유전자의 haplotype에 따른 폐암의 위험도는 유의한 차이가 없었다.

고 찰

폐암은 제II형 유전자-환경 상호작용 (gene-environment interaction) 질환 군에 속한다^{17,18}. 즉 유전적 인자는 발암물질에 노출되지 않은 경우에는 폐암의 발생에 영향을 미치지 않으나 발암물질에 노출된 경우 발암물질에 의한 폐암의 발생에 중요한 영향을 미치며, 유전적 인자는 적은 양의 발암

물질에 노출된 경우에 폐암의 발생에 보다 중요한 영향을 미친다^{17,18}.

사람 개개인이 특정 질병에 대한 감수성에 차이가 있는 이유는 개개인 별로 게놈상에 존재하는 variation (변이) 때문이며, 이들 변이 가운데 가장 흔히 나타나는 변이가 SNP로 인간 게놈에 자연적으로 나타나는 변이의 약 90%를 차지하며, 이외 삽입/결손 변이 등이 있다^{19,20}. 일반적으로 특정 변이가 집단 (population)의 1% 이상에서 나타날 경우를 다형성이라 하며 1% 보다 낮은 경우는 mutation (돌연변이)라 한다^{20,21}. SNP는 인간 게놈에 1,000bp 마다 1개 정도의 빈도로 나타나서 인간 게놈상 약 3백만 SNP가 존재할 것으로 추정된다^{3,22}. 이들 SNP 가운데 유전자의 기능에 영향을 미칠 수 있는 유전자의 발현조절 부위에 위치하는 SNPs와 exon 부위에 위치하는 cSNP들이 질병과 상관관계가 있을 가능성이 크다^{2,23}.

저자들은 NER과정의 개시인자인 XPC 단백질을 부호화하는 XPC 유전자의 cSNPs와 폐암의 연관성을 조사하였으며, 또한 Shen 등¹⁵이 두경부 편평상피암과 관계가 있다고 보고한 intron 9의 PAT 다형성과 폐암의 관계를 조사하였다. 다형성의 빈도는 인종에 따라 차이가 있는 경우가 많은데²⁴⁻²⁶, Gozukara 등²⁷이 84명의 미국 국립보건원 공여자 (NIH donor)들에서 조사한 Val499Ala 유전자형의 빈도는 Val/Val형, Val/Ala형과 Ala/Ala형이 각각 2%, 42%와 56%로 본 연구의 대조군의 성적 즉 6.7%, 41.6%와 51.7%와 유사하였다. PAT 다형성의 경우 PAT(+) 대립유전자의 빈도는 백인의 경우 33.3%, 흑인은 28.1%, Hispanic-White는 29.6% 그리고 중국인의 경우 35.3%로 보고된 바 있다¹⁵. 본 연구에서 정상 한국인의 경우 PAT 대립유전자의 빈도는 34.6%로 다른 인종들과 유사하였다. Khan 등²⁸은 98명의 NIH donor에서 Lys939Gln 다형성의 Gln 대립유전자의 빈도가 38.3%로 보고한 바 있는데 본 연구에서 한국인의 경우 Gln 대립유

Table 9 Analysis of XPC haplotypes^{#1} frequencies, OR^as, and 95% CI^bs for lung cancer by selected variables

	Number ^a (%)							
	Cases				Controls ^{#1}			
	1-1-1 [§]	2-1-1	2-2-2	1-1-1	2-1-1	2-2-2	1-1-1	2-2-2
All subjects	126(29.0)	155(35.7)	153(35.3)	77(27.1)	105(37.0)	102(35.9)	1.00	0.88(0.60-1.30)
Age (years)								
≤61	55(29.9)	69(37.5)	60(32.6)	35(25.7)	50(36.8)	50(36.8)	1.00	0.85(0.48-1.50)
>61	71(28.4)	86(34.7)	93(37.2)	42(28.4)	52(35.1)	52(35.1)	1.00	0.90(0.53-1.53)
Smoking status ^{#2}								
Current	111(29.4)	131(34.7)	136(36.0)	54(27.6)	71(36.2)	71(36.2)	1.00	0.90(0.57-1.40)
Former	5(19.2)	13(50.0)	8(30.8)	18(27.3)	23(34.8)	23(34.8)	1.00	2.08(0.59-7.38)
Never	9(40.9)	6(27.3)	7(31.8)	5(22.7)	8(36.4)	8(36.4)	1.00	0.36(0.08-1.64)
Pack-years								
≤39	36(25.0)	60(41.7)	48(33.3)	47(31.8)	45(30.4)	45(30.4)	1.00	1.39(0.77-2.53) ^e
>39	81(30.9)	85(32.4)	96(36.6)	25(21.9)	49(43.0)	49(43.0)	1.00	0.66(0.37-1.19)
Histologic types ^{#3}								
SQ ^f	76(31.1)	84(34.4)	84(34.4)				1.00	0.81(0.52-1.27)
AD ^g	26(26.0)	36(36.0)	38(38.0)	77(27.1)	102(35.9)	102(35.9)	1.00	0.91(0.50-1.67)
SM ^h	22(26.8)	33(40.2)	27(32.9)				1.00	1.06(0.57-1.99)

^{#1}Data missing for one case and 4 controls due to genotyping failure. One case and 4 controls having rare haplotypes were excluded;
^{#2}Data missing for 4 cases.; ^{#3}Four large cell carcinomas were excluded.
[§]Each subject contributes two haplotypes to the analysis, thus, the total number of haplotypes in each column is twice the number of subjects.
[§]The wild allele was denoted with 1 and the polymorphic allele with 2. The order of polymorphisms is as following: Val1499Ala(T1601C), intron 9 PAT, and Lys939Gln (A2920C). ^aodds ratio; ^bconfidence interval; ^cadjusted for age and pack-years; ^dadjusted for pack-years; ^eadjusted for age; ^fsquamous cell carcinoma; ^gadenocarcinoma; ^hsmall cell carcinoma.

전자의 빈도는 37.1%로 이들 성적과 유사하였다.

다형성의 빈도 뿐 아니라 다형성간의 상관관계도 인종에 따라 차이를 보이는 경우가 많다²⁴⁻²⁶. Gozukara 등²⁷은 Val499Ala 다형성과 Lys939Gln 다형성간에 연관비평형이 있다고 보고한 바 있고 Khan 등²⁸은 Val499Ala 다형성과 PAT 다형성간에 연관비평형이 있다고 보고한 바 있다. 본 연구에서도 이들의 성적과 같이 조사한 3개의 다형성간에 연관비평형이 있었다. 이상의 성적을 종합하면 *XPC* 유전자의 Val499Ala, PAT, Lys939Gln 다형성의 빈도와 다형성간의 연관비평형은 인종에 따라 의미 있는 차이는 없는 것으로 생각된다.

XPC 유전자의 다형성과 폐암의 위험도에 관한 보고는 아직 없으나 Shen 등¹⁵은 PAT 다형성은 두경부 편평상피암의 위험도와 유의한 관계가 있다고 보고하였다. 즉 이들은 두경부암 환자의 PAT(+) 대립유전자의 빈도는 40.9%로 대조군의 33.3%에 비해 유의하게 높았고 PAT(-/-)형에 비해 PAT (-/+)형과 PAT(+/-)형의 두경부암 편평상피암 위험도는 각각 1.44 (95% CI, 1.01-2.05)와 1.85 (95% CI, 1.12-3.05)로 높았다고 보고하였다. 그러나 본 연구에서는 PAT(-/-)형에 대한 PAT(+/-)형의 폐암 위험도는 1.22 (95% CI, 0.59-2.51)로 통계적 유의성이 없었으며 편평상피암의 위험도도 0.98 (95% CI, 0.42-2.29)로 PAT 다형성에 따른 위험도의 차이가 없었다. 본 연구의 결과가 Shen 등¹⁵의 연구와 다른 것은 두경부암과 폐암의 위험인자의 차이와 이로 인한 발암과정의 차이 때문일 것으로 생각된다. 즉 흡연이 두경부암과 폐암의 공통된 주요 원인이지만 두경부암의 경우 흡연의 상대적 중요성이 폐암에 비해 낮고 흡연이외에 알코올, 자외선 혹은 방사선노출 등이 두경부암의 또 다른 중요 요인으로 작용하기 때문일 것으로 생각된다²⁹. 이와 같은 요인 이외에도 유전자간의 상호관계와 같은 유전적인 요인의 차이와 각각의 연구에서 성별, 흡연력 등의 차이도 고려되어야 할 것 같다^{24-26,30}. 이상의 결과로 *XPC* 유전

자의 Val499Ala, PAT, Lys939Gln 다형성은 한국인에서 폐암의 위험도를 결정하는 주요한 인자는 아닌 것 같다. 그러나 보다 많은 한국인들을 대상으로 한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

폐암의 80-90%는 흡연과 관계가 있으나 흡연자의 일부에서만 폐암이 발생하는 현상은 개체의 유전적 소인이 폐암발생을 결정하는 주요 요인임을 시사한다. 저자들은 한국인에서 DNA 회복 유전자인 *XPC* 유전자의 codon 499와 codon 939 다형성 그리고 intron 9에 존재하는 poly(AT) 삽입/결손 (PAT) 다형성에 따른 폐암의 위험도를 조사하였다.

방 법 :

1998년 1월부터 1998년 12월까지 경북대학교병원 내과에서 병리학적으로 폐암으로 확진된 남자 폐암환자 219명을 대상으로 하였으며 악성종양으로 진단받은 과거력이 있는 사람은 제외하였다. 대조군은 1998년 1월부터 1998년 12월까지 경북대학교병원 건강검진센터를 방문한 40세 이상의 검진자들을 대상으로 하였으며 호흡기질환이나 악성종양이 있는 경우는 제외하였다. 대상인의 나이, 성, 흡연력, 과거력 등은 면접이나 병력지를 통해 얻었으며, 시료는 전혈 5cc에서 DNA를 추출하고 PCR 혹은 PCR-RFLP법을 통해 *XPC* 유전자의 다형성을 조사하였다.

결 과 :

조사한 3부위의 *XPC* 유전자의 다형성은 폐암과 유의한 관계가 없었으며 연령, 흡연력, 흡연 인-년 등으로 구분한 경우에도 다형성에 따른 폐암의 위험도는 유의한 차이가 없었다. 폐암의 조직형을 구분하여 비교한 경우에도 *XPC* 유전자의 다형성과 폐암의 위험도는 유의한 관계가 없었다. *XPC* 유전자의 Val499Ala, PAT, Lys939Gln 다형성은 다형성간에 연관비평형 (linkage disequilibrium) 있

있으며, 특히 PAT 다형성과 Lys939Gln 다형성은 kappa 치가 0.87로 높았다. XPC 유전자의 3부위 다형성의 haplotype도 폐암과 유의한 관계가 없었으며 연령, 흡연력, 흡연 인-년, 조직형을 구분한 경우에도 haplotype에 따른 폐암의 위험도는 유의한 차이가 없었다.

결론 :

한국인에서 XPC 유전자의 codon 499와 codon 939 다형성과 PAT 다형성은 폐암의 위험도를 결정하는 주요 인자는 아닌 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Amos CI, Caporaso NE, Weston A. Host factors in lung cancer risk : a review of interdisciplinary studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992;1:505-13.
2. Schwartz AG. Chapter 21. Genetic susceptibility to lung cancer. In : Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrise AT, Minna JD, editors. *Lung cancer*, 2nd ed. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, Co.; 2000. p.389-97.
3. 배낙천, 이수연, 채포희, 강경희, 김경록, 차승익, 등. 한국인 남성에서 GSTM1과 CYP1A1 유전자 다형성과 원발성폐암의 유전적 감수성. *결핵 및 호흡기질환* 2001;50:568-78.
4. 채상철, 김경록, 주소영, 이수연, 강경희, 전경녀, 등. 한국인에서 hOGG1 유전자의 Ser326-Cys 다형성과 원발성 폐암의 위험도. *결핵 및 호흡기질환* 2002;52:5-13.
5. Park JY, Lee SY, Jeon H-S, Bae NC, Chae SC, Joo S-Y, et al. Polymorphism of the DNA repair gene XRCC1 and risk of primary lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:23-7.
6. Wood RD, Mitchell M, Sgouros J, Lindahl T.

Human DNA repair genes. *Science* 2001;291:1284-9.

7. Hoeijmakers, JH. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* 2001; 411:366-74.
8. de Laat WL, Jaspers NGJ, Hoeijmakers JHJ. Molecular mechanism of nucleotide excision repair. *Genes Dev.* 1999;13:768-85.
9. Wakasugi M, Sancar A. Order of assembly of human DNA repair excision nuclease. *J Biol Chem* 1999;274:18759-68.
10. Mohrenweiser HW, Jones IM. Variation in DNA repair is a factor in cancer susceptibility : a paradigm for the promises and perils of individuals and population risk estimation? *Mutat Res* 1998;400:15-24.
11. Butkiewicz D, Rusin M, Enewold L, Shields P, Chorazy M, Harris CC. Genetic polymorphisms in DNA repair genes and risk for lung cancer. *Carcinogenesis* 2001;22:593-7.
12. Park JY, Park SH, Choi JE, Lee SY, Jeon HS, Cha SI, et al. Polymorphisms of the DNA repair gene XPA and risk of primary lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002.
13. Masutani C, Sugasawa K, Yanagisawa J, Sonoyama T, Ui M, Enomoto T, et al. Purification and cloning of a nucleotide excision repair complex involving the xeroderma pigmentosum group C protein and a human homologue of yeast RAD23. *EMBO J* 1994;13:1831-43.
14. Sugasawa K, Ng JMY, Masutani C, Iwai S, van der Spek PJ, Eker APM, et al. Xeroderma pigmentosum group C protein complex is the initiator of global genome nucleotide excision repair. *Mol Cell* 1998;2:

- 223-32.
15. Shen H, Sturgis EM, Khan SG, Qiao Y, Shahnavi T, Eicher SA, et al. An intronic poly (AT) polymorphism of the DNA repair gene *XPC* and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck : a case-control study. *Cancer Res* 2001;61:3321-25.
16. 안윤옥, 유근영, 박병주. 제 5장 분율 및 비율의 통계적 분석. In 안윤옥, 유근영, 박병주, editors. 실용 의학통계론. 진정판. 서울 : 서울대학교 출판부 ; 1996. p.127-69.
17. Kouchry MJ, Wagener DK. Population and familial relative risks of disease associated with environmental factors in the presence of gene-environment interaction. *Amer J Epidemiol* 1993;137:1241-50.
18. Vineis P. Molecular epidemiology: low-dose carcinogens and genetic susceptibility. *Int J Cancer* 1997;71:1-3.
19. Collins FS, Brooks LD, Chakravarti A. A DNA polymorphism discovery resource for research on human genetic variations. *Genome Res* 1998;8:1229-31.
20. Brookes AJ. The essence of SNPs. *Gene* 1999;234:177-86.
21. Wang Z, Moulton J. SNPs, protein structure, and disease. *Hum Mutat* 2001;17:263-70.
22. Taillon-Miller P, Gu Z, Li Q, Hillier L, Kwok PY. Overlapping genomic sequences: a treasure trove of single nucleotide polymorphisms. *Genome Res* 1998;8:748-54.
23. Syvanen AC, Landegren U, Isaksson A, Gyllenstein U, Brookes AJ. Enthusiasm mixed with skepticism about single nucleotide polymorphism markers for dissecting complex disorders. *Eur J Hum Genet* 1999;7:98-101.
24. Garte S. The role of ethnicity in cancer susceptibility gene polymorphisms : the example of *CYP1A1*. *Carcinogenesis* 1998;19:1329-32.
25. Lee S-G, Hong S, Yoon Y, Yang I, Song K. Characterization of publicly available SNPs in the Korean population. *Hum Mutat* 2001;17:281-4.
26. Park JY, Lee SY, Jeon H-S, Park SH, Bae NC, Lee EB, et al. Lys751Gln polymorphism in the DNA repair gene *XPD* and risk of primary lung cancer. *Lung Cancer* 2002;36:15-6.
27. Gozukara EM, Khan SG, Metin A, Emmert S, Busch DB, Shahnavi T, et al. A stop codon in xeroderma pigmentosum group C families in Turkey and Italy: Molecular genetic evidence for a common ancestor. *J Invest Dermatol* 2001;117:197-204.
28. Khan SG, Metter EJ, Tarone RE, Bohr VA, Grossman L, Hedayati M, et al. A new xeroderma pigmentosum group C poly(AT) insertion/deletion polymorphism. *Carcinogenesis* 2000;21:1821-5.
29. Trichopoulos D, Lipworth L, Petridou E, Adami H-O. Chapter 12 Epidemiology of cancer. In : Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and practice of oncology*. 5th ed. Philadelphia : Lippincott-Raven, Inc. ; 1997. p. 231-257.
30. McWilliams JF, Sanderson BJS, Harris EL, Richert-Boe KE, Henner WD. Glutathione S-transferase M1 (*GSTM1*) deficiency and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:589-94.