

번호 05-6

제 목	국문	ADH, CYP2E1, GSTP1 遺傳子多型이 肺조직내 酵素 expression에 미치는 영향			
	영문	Relation between genetic polymorphisms of ADH, CYP2E1, GSTP1 and their expression in Caucasian lung tissue			
저 자 및 소 속	국문	양 미희 ¹ , 콜스 브라이언 ² , 카들루바 프레드 ² ¹ 서울대학교 의과대학 예방의학교실, ² 미국국립독성연구소 분자역학과			
	영문	Mihi Yang ¹ , Brian F. Coles ² , Fred F. Kadlubar ² ¹ Dept. of Preventive Medicine, College of Medicine, Seoul National University, ² Dept. of Molecular Epidemiology, National Center for Toxicology, U.S.A.			
분 야	보건관리 ()	발 표 자	일반회원 (o)	발표 형식	구 연 (o)
	역 학 (o)		전 공 의 ()		포스터 ()
환 경 ()					
진행 상황	연구완료(o), 연구중() → 완료 예정 시기 : 년 월				

1. 연구 목적

폐암을 효과적으로 예방하기 위하여 폐암 감수성의 개인차연구가 유전적 개인차인 유전자 다형을 중심으로 점점 요구되고 있다. 본 연구에서는 환경에서 유래하는 폐암유발물질의 대사 및 發癌化에 관여하는 효소인 Alcohol dehydrogenases(ADHs), Cytochrome P450 2E1 (CYP2E1), Glutathione S-transferases(GSTs)의 유전자다형 및 표현형의 분포를 조사하고 유전자다형과 표현형의 관련을 연구하여 폐암의 개인차를 고려, 그 예방에 기여하기 위하여 수행되었다.

2. 연구 방법

연구대상은 미국 중남부 알칸소주에 살던 28명의 백인이었고, 그들이 제공한 폐조직에서 DNA, cytosol, microsome을 분리하여, 각각 유전자다형, ADH효소활성분석 및 GST정량, CYP2E1효소활성을 측정하였다.

간단히 기술하면, 유전자다형진단은 폐조직의 genomic DNA로 부터 RFLP (restriction fragment length polymorphism)을 이용하였고, ADH효소활성은 cytosol로 부터 NAD에서 NADH로 환원하는 능력을 UV- spectrophotometer로, GST정량은 cytosol을 S-linked glutathione-agarose column으로 정제후 HPLC로 분석하였다.

CYP2E1의 효소활성은 p-nitrophenol이 p-nitrocatechol로 산화되는 능력을 고감도인 HPLC/EC로 분석하였다.

폐조직의 Aldehyde-DNA adducts는 ³²P post labeling법을 이용, reversed HPLC법으로 측정하였다.

특히 유전자다형은, ADH중에서는 백인종에서 다형이 보고된 ADH3의 유전자다형을 조사하였고, CYP2E1은 5'-flanking region의 RsaI-polymorphism을, GSTP1의 다형은 codon 104와 113의 점돌연변이에 근거하였다.

3. 연구 결과

폐조직내 ADH와 CYP2E1의 효소활성분포는 정규분포를 따르므로 효소활성이 다른 여러군이 존재하리라고 추정하기는 어려웠다. 그러나 *ADH3*1/*1* (n=8)군에서 *ADH3*2/*2* (n=3) 보다 유의적으로 높은 효소활성(enzyme activity)을 보였고(2.17 ± 0.78 nmol/min/mg protein vs. 0.01 ± 0.00 : $P < 0.05$), 이 ADH효소활성은 폐조직의 Aldehyde-DNA adducts량과 양의 관계(positive correlation)가 나타났다 ($0.05 < P < 0.1$).

CYP2E1의 경우, 그 효소활성의 차(variation)는 약 5 배의 개인차($5.7-29.3$ pmol/ mg/10 mins)를 보였고, *CYP2E1-c1/c2* type은 연구대상중 1명 존재하였고, 그 외는 *CYP2E1-c1/c1*type이었다. *CYP2E1-c1/c2* type연구대상의 CYP2E1효소활성(23 pmol/mg/10 mins)은 *CYP2E1-c1/c1*type 연구대상의 평균(13.8 pmol/mg/10 mins)보다 높았다.

GST정량결과, GST-isozymes중 GSTP1은 약 85 %를 차지하여 폐조직내 主 GST이었으나, GSTP1의 유전자다형은 GSTP1량과는 관련이 없었다.

4. 고찰

본 연구는 폐조직내 ADH효소활성과 ADH3의 유전자다형 및 aldehyde-DNA adducts의 관계를 처음으로 밝힌 것으로 큰 의의가 있다.

CYP2E1의 경우, *CYP2E1-c1/c2* type이 백인에서는 적으므로 본 연구에서 보인 경향, 즉, CYP2E1효소활성이 *CYP2E1-c1/c1* type 연구대상보다 *CYP2E1-c1/c2* type 연구대상에서 높았다는 것은 연구대상을 늘려 확인함이 필요하다.

GSTP1의 경우, 기질에 따라 유전자다형이 표현형에 미치는 영향이 다르므로 (ref. Coles *et al.* 2000), 본 연구에서는 GST량으로 비교하였는데 폐조직내 높은 분포에도 불구하고 그 다형은 폐조직의 GST량에 영향을 미치지 않았다. 따라서, GSTP1이외의 isozymes, 예를 들면 GSTalpha 등의 다형과 GST량과의 관계도 장차 고려되어야겠다.

앞으로 種差를 고려, 위 세 가지 대사효소의 한국인유전자다형을 조사하여 폐암감수성 연구를 확대 실시해 나아가는 것은, 폐암유발성인 환경독성물질을 규제함과 더불어, 나아가는 한국의 폐암을 개인별로 효과적으로 예방하는데 기여하리라 생각된다.

Ref. Coles B, Yang M, Lang NP, Kadlubar FF. Expression of hGSTP1 alleles in human lung and catalytic activity of the native protein variants towards 1-chloro-2,4-dinitro- benzene, 4-vinylpyridine and (+)-anti benzo[a]pyrene-7,8-diol-9,10-oxide. Cancer Lett, 156(2):167-75, 2000.