된다.

KSPM-75

Gene-gene interaction of CCND1, ESR1 and CDK7 on the risk of breast cancer detected by multifactor dimensionality reduction and logistic regression

유방암과 CCND1, ESR1, CDK7 유전자 다형성의 상호작용; 로지스틱 회귀분석과 multifactor dimensionality reduction (MDR)의 분석 비교

최지영[1], Marylyn D. Ritchie[2], Alison A. Motsinger[2], 이경무[1], 노동영[3], 유근영[1], Jason H. Moore[2], 강대희[1]

(1) 서울대학교 의과대학 예방의학교실, (2) Department of Molecular Physiology & Biophysics Center for Human Genetics Research, Vanderbilt University, (3) 서울대학교 의과대학 외과학교실

Objectives: Estrogens induce cell proliferation by stimulating progression through the G1 phase of the cell cycle. Cyclin D1 complex, which plays a critical role in the G1/S cell cycle checkpoint, is activated by cyclin dependent kinase 7 (CDK7) complex. The activity of estrogen receptor alpha (ESR1) is modulated by phosphorylation through CDK7. We assessed whether the single nucleotide polymorphisms (SNPs) of selected genes involved in the cell cycle regulation, e.g. CCND1 (G870A), ESR1 (P325P, T594T), and CDK7 (C99T) were involved in the risk of sporadic breast cancer in Korean women.

Methods: A case-control study was conducted consisting of histologically confirmed breast cancer cases (N=695) and controls (N=533) with no present or previous history of cancer recruited from three teaching hospital in Seoul during 1995-2002. SNPs of CCND1, ESR1, and CDK7 were determined by matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight (MALDI-TOF) mass spectrometry. To identify the polymorphism associated with breast cancer risk, we investigated the data using both the multifactor dimensionality reduction (MDR) and the logistic regression. The gene-gene interaction between the SNPs on the breast cancer was also evaluated by comparing the MDR with the logistic regression.

Results: CCND1 AA genotype (OR=1.6, 95% CI=1.11-2.25) and CDK7 TT genotype (OR=1.8, 95% CI=1.25-2.61) significantly increased the risk of breast cancer by the logistic regression analysis. Although in the absence of any statistically significant independent main effects of ESR1 genetic polymorphisms, the MDR identified a statistically significant gene-gene interaction between CDK7 TT and ESR1 CC of P325P ($p<0.001$). The significant gene-gene interaction was also observed by the logistic regression (p for interaction=0.002) the CDK7 TT genotype 4.8 fold increased the risk of breast cancer in women with ESR1 CC genotype of P325P (OR=4.8, 95% CI=2.17-10.13). The relationship was constant after adjusting the other significant environmental factors.

Conclusion: These results suggest that the gene-gene interaction between CDK7 and ESR1 was observed by both MDR and logistic regression analysis. The MDR could be the alternative and complementary approach for analyzing the SNP data even in absence of any statistically significant main genetic effects.

KSPM-96

MSX1유전자의 sequencing을 통한 구순 구개열 발생 관련 유전자 연구

MSX1 gene polymorphisms in Korean nonsyndromic cleft lip and palate patients : Case-control study

박정용[1], 박병윤[2], 김현숙[3], 이종은[4], 남정모[5], 김숙[4], 서일[5], 지선하[6], 강대룡[5]

(1) 연세대학교 대학원 보건학과, (2) 연세대학교 의과대학 성형외과학교실, (3) 연세대학교 의과대학 진단검사의학교실, (4) DNAlink, (5) 연세대학교 의과대학 예방의학교실, (6) 연세대학교 보건대학원 국민건강증진연구소

목적: 구순 구개열(Non-syndromic cleft lip with or without palate(NSCL/P))은 안면부에서 가장 흔한 기형이다. 전 세계적으로 500-1000명당 1명 정도의 발생을 보이며 구순 구개열의 발생원인은 아직 명확하게 규명되지 못했으나 유전적인 요인, 임신 중 태내환경, 기타 환경적인 요소로서 발생한다고 생각되어지고 있다. 본 연구는 구순 구개열의 원인과 관련한 유전자로서 가장 많이 연구되어지는 MSX1을 우리나라 사람을 대상으로 염기서열을 분석하였고 환자 대조군 분석을 통하여 질병과 연관성을 보이는 단일염기 다형성을 비교 분석하였다.

방법: 본 연구의 환자군은 세브란스병원 성형외과에 내원한 Non-syndromic cleft lip with/without palate 환자 52명이었다. 대상자들은 혈액을 채취하였고 유전 연구에 동참한다는 동의서와 설문지를 받았다. 대조군은 남녀 96명을 대상으로 혈액을 채취하였다. 여성 대조군 48명은 세브란스 병원 산부인과에 건강검진으로 내원한 40세에서 50세 사이의 질병력이 없고 건강한 여성이 대상이었고 남성 대조군은 현재 병원에 근무하고 있는 근로자로서 건강검진 수검자 중에서 건강문제가 없는 20-60대 사이의 남성 48명을 대상으로 하였다. 환자군과 대조군은 혈액을 채취하여 DNA를 분리하였고 여성 대조군 48명을 대상으로 염기 분석하였다. 증폭된 산물들은 ABI Prism 3700을 이용하여 분석하였고 HAPLOVIEW를 이용하여 LD를 분석하였다. HWE와 D' 통계, LD, 환자 대조군 분석은 SAS Genetics ver. 9.1.2로 확인하였다.

결과: MSX1의 단일 염기 다형성은 exon1과 exon2 사이의 intron을 제외하고 promoter region을 포함한 9.8kb의 범위를 분석하였는데 exon 1에서 3개의 다형성이 나타났고 exon 2에서 2개, Promoter region에서 9개의 다형성을 발견할 수 있었다. 총 14개 중에서 이미 발표된 다형성은 5개였고 9개는 발표가 되지 않은 다형성이었으며 최종적으로 genotyping 대상 다형성은 -1836G/A, -1508C/A, -1507G/A, G24S, A34G, G110G, 1170G/A가 선택되었다. 분석에 이용된 유전자 MSX1은 7개의 SNP를 분석하였다. 환자 대조군에서 비차비를 구한 결과 통계적으로 유의한 결과를 보인 SNP는 없었으나 MSX1의 두 번째 exon의 1170G/A에서 유의한 allele trend(p-val-