

번호: PO-EP-059					
제 목	아버지의 흡연과 CYP1A1 유전적 다형성이 소아암 발생에 미치는 영향 Interactive effect of paternal smoking and genetic polymorphisms of CYP1A1 on Pediatric Cancer Development				
저 자 및 소 속	이경무1), 강대희1), 안효섭2), 최형수2), 구홍희3), 서종진4), 최지은5), 안윤옥1) 1)서울대학교 의과대학 예방의학교실, 2)서울대학병원 소아과, 3)삼성병원 소아과, 4)아산병원 소아과, 5)보라매병원 소아과 Lee KM1), Kang D1), Ahn HS2), Choi HS2), Goo HH3), Seo JJ4), Choi JE5), Ahn YO1) 1)Department of Preventive Medicine, Seoul National University, 2)Department of Pediatrics, Seoul National University Hospital, 3)Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, 4)Department of Pediatrics, Asan Medical Center, 5)Department of Pediatrics, Borame Hospital				
분 야	역 학 [유전 역학]	발 표 자	발 표 형 식	포스터	
<p>목적: 본 연구는 환자-대조군 역학연구 설계를 통하여 부모의 흡연과 음주를 중심으로 한 환경요인 및 Phase I 효소인 Cytochrome P4501A1(CYP1A1)에 존재하는 유전적 다형성이 소아암에 미치는 영향과, 흡연 등 환경적 노출과 CYP1A1 유전적 다형성의 상호작용이 소아암 발생에 미치는 영향을 평가하였다.</p> <p>방법: 서울대학교병원 소아과, 삼성의료원 소아과, 서울아산병원 소아과, 보라매병원 소아과에서 동시에 각 대상병원에 백혈병, 뇌암, 림프종으로 확진받고 입원한 0-18세의 환아를 환자군으로, 암 이외의 질환으로 입원한 0-18세의 환아를 대조군으로 선정하였다. 2003년 4월부터 2005년 5월까지 부모의 동의 하에 환자군 284명(소아백혈병 178명, 소아뇌종양 62명, 소아림프종 44명), 대조군 298명을 모집한 뒤, 성별과 연령에 관련된 다양한 변수들을 통제하기 위하여 모집된 환자군과 대조군을 성별과 연령(만 0, 1-2, 3-4, 5-6, 7-8, 9-10, 11-12, 13-14, 15세 이상)에 대하여 짝지은 결과, 백혈병의 경우 166명/166명, 뇌종양의 경우 62명/62명, 림프종의 경우 44명/44명의 환자군과 대조군이 선정되었다. 어머니를 대상으로 면접설문조사를 실시하여 출생시 체중, 부모의 학력, 경제수준, 흡연, 음주, 직업, 피임약, 임신중 약물 및 영양보충제, 질병가족력, 아이의 질병력, 농약사용 등에 관한 정보는 훈련된 면접원이 수집하였으며, 연구대상자로부터 2 ml의 전혈을 수집하여 -70°C 초저온 냉동고에 보관하였다. SNP500Cancer, NCBI SNP, JSNP 데이터베이스에서 변이 allele의 빈도 기준을 10%로 하여 10개의 CYP1A1 단일염기서열 다형성(SNP: single nucleotide polymorphism)을 선정한다. 다음, single base extension assay (SNaPshot)를 통하여 유전자형 확인방법을 개발하였다. 48개의 DNA 시료의 유전자형 결과로부터 tagSNPs 프로그램을 사용하여 최종적으로 선정한 5개의 haplotype tagging SNP은 rs2472299 (C>T), -9893G>A, rs1048943 (I462V, A>G), rs4646903 (T>C), rs2198843 (C>G)이었으며, 이에 대한 유전자형 분석을 시행하였다. CYP1A1 haplotype 추정에는 Bayesian 방법을 적용하는 PHASE (ver. 2.0.2) 프로그램을 이용하였으며, 유전자형 자료로부터 추정되는 정확도가 90% 이상인 자료만을 선정하였다. 추정된 haplotype 자료를 이용하여 환자군과 대조군간의 분포를 비교하였고, 이후 개인별 diplotype을 구성하고 각 diplotype과 소아암의 연관성을 다중 로지스틱 회귀분석 모델을 이용하여 살펴보았으며, 아버지의 흡연 상태 및 습관에 따라 층화하여 CYP1A1 유전적 다형성의 효과를 평가하였다.</p> <p>결과: 아버지의 흡연여부에 따라서는 소아백혈병의 위험도의 차이가 관찰되지 않았으나, 집에서 흡연을 할 경우 소아백혈병의 위험도가 1.7배(95% CI=1.04-2.66) 증가하였다. 소아백혈병의 경우 CYP1A1 CGACC haplotype을 포함하지 않는 diplotype을 가지고 있을 경우의 위험도는 전체적으로는 유의하지 않았으나, 아버지가 흡연자일 경우(≥ 400 cigarettes/lifetime)와 집에서 흡연을 할 경우에는 각각 1.9배(95% CI=1.03-3.39) 및 2.3배(95% CI=1.03-5.32)로 유의한 위험도의 증가를 보였다. 소아뇌종양의 경우 CYP1A1 CGATC haplotype을 포함하는 diplotype을 가질 경우의 위험도는 전체적으로 2.8배(95% CI=1.03-6.93)로서 유의한 결과를 보였다. 특히, 아버지가 흡연자일 경우에는 6.1배(95% CI=1.56-24.0), 집에서 흡연을 할 경우에는 13.3배(95% CI=1.49-119), 가정 내 아이가 있는 곳에서 흡연을 할 경우에는 14.6배(95% CI=0.88-241)로 연관성의 강도가 크게 증가하는 경향을 관찰할 수 있었다. 소아림프종의 경우에도 통계학적으로 유의하지는 않았지만 CYP1A1 CGACC haplotype을 포함하지 않는 diplotype을 가지고 있을 경우의 위험도가 아버지가 흡연자일 경우, 집에서 흡연을 할 경우, 가정 내 아이가 있는 곳에서 흡연을 할 경우의 순으로 위험도가 증가하는 경향을 보였다.</p> <p>결론: 본 연구를 통하여 아버지의 출생 후 흡연 및 임신이전의 음주와 소아백혈병, 어머니의 임신 이전의 음주와 소아림프종 사이에 연관성이 있으며, CYP1A1 유전적 다형성이 아버지의 흡연에 대한 노출과 상호작용하여 소아암 발생에 대한 개인감수성 요인으로 작용함을 알 수 있었다.</p>					