

한국인 폐암환자와 대조군의 CYP2D6 유전적 다형성에 관한 연구

전진호¹, 이창희¹, 엄상화¹, 손병철¹, 박준한¹, 정귀옥¹,
손창학², 윤혜경³, 손춘희⁴, 김형인⁵, 정진숙⁵

인제대학교 의과대학 예방의학교실¹, 내과학교실², 병리학교실³

동아대학교 의과대학 내과학교실⁴, 병리학교실⁵

= Abstract =

PCR and RFLP-based CYP2D6(B) and CYP2D6(T) Genotyping for Korean Lung Cancer Cases and Controls

Jin-Ho Chun¹, Chang-Hee Lee¹, Sang-Hwa Urm¹, Byung-Chul Son¹, Jun-Han Park¹, Kui-oak Jung
Chang-Hak Sohn², Hye-Kyoung Yoon³, Choon-Hee Son⁴, Hyung-In Kim⁵, Jin-Sook Jeong⁵

Department of Preventive Medicine¹, Internal Medicine², Pathology³, Inje University College of Medicine

Department of Internal Medicine⁴, Pathology⁵, Dong-A University College of Medicine

The genetically determined CYP2D6 activity is considered to be associated with cancer susceptibility with inter-individual variation. Genetic polymorphism of CYP2D6(B) and CYP2D6(T) was determined by the two polymerase chain reaction(PCR) and BstN1 and EcoN1 restriction fragment length polymorphisms(RFLP) for 67 lung cancer cases and 95 healthy volunteer controls. The cases were composed of 26 squamous cell carcinoma, 14 small cell carcinoma, 10 adenocarcinoma, 3 large cell undifferentiated carcinoma, and 14 not histologically diagnosed.

The results were gained from the 142 subjects (57 cases and 85 controls) who observed successfully in two PCR and BstN1/EcoN1 RFLP. Only one and no mutant allele of the CYP2D6(B) and CYP2D6(T) gene was detected, that is, the frequency of mutant allele was very low; 0.7%(1/142) and 0%(0/142), respectively. Detected mutant allele of the CYP2D6(B) was heterozygous type(WM). The odds ratios for lung cancer susceptibility with CYP2D6(B) and CYP2D6(T) genotype were not calculated. These results are similar to the previous understanding that the mutant allele is very rare in Orientals

□ This paper was supported by NON DIRECTED RESEARCH FUND, Korea
Research Foundation, 1996

compared to Caucasians, therefore, it considered that CYP2D6(B) and CYP2D6(T) genotypes have maybe no association with lung cancer susceptibility in Koreans.

This is the basic data of CYP2D6(B) and CYP2D6(T) genotypes for Koreans. It would be helpful for further study to determine lung cancer susceptibility of Koreans with the data about CYP1A1, CYP2E1, GSTM1 from future study.

Key words : Genetic polymorphism, CYP2D6(B), CYP2D6(T), lung cancer susceptibility

I. 서 론

인간은 수많은 화학물질에 폭로되어 생활하고 있으며 이들 환경기인성 물질에 의하여 암을 비롯한 다양한 질환에 이환되고 있다. 폐암은 대표적인 환경기인성 암의 하나로 흡연이 폐암의 가장 중요한 단일 원인이라는 데에는 이견이 있을 수 없으나 흡연자 전원이 폐암에 이환되지는 않는다는 경험적 관찰은 발암작용의 많은 부분이 개인의 감수성에 따라 차이를 보일 수 있음을 시사하게 되었다(Fraumeni, 1975; Mulvihill, 1976).

즉 환경폭로에 의한 외인성물질(xenobiotics)의 대사는 주로 간에서 제 1상 효소(phase I enzymes)의 작용에 의한 생체전환과정(biotransformation)을 통하여 이루어지는 것으로(Amdur 등, 1991) 이들 효소에 의한 물질 대사는 개체 간에 많은 차이를 보이며 (Jotshy 등, 1977; Breimer 등, 1983; Harris, 1989), 이러한 대사능의 차이는 환경기인성 발암작용의 감수성에도 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Idle, 1991; Nebert, 1991; Harris, 1991; Shields & Harris, 1991).

물질대사의 개체 간 차이와 질병 감수성 간의 관련성에 대한 연구 중 debrisoquine의 대사능과 폐암 감수성 간의 연관성에 관한 연구는 대표적인 것으로, 1977년 Mahgoub 등이 유럽과 캐나다 등지에서 고혈압 치료제로 이용되고 있는 debrisoquine의 대사능을 비교 연구하여 동 약물의 체내 대사능이 개체별로 차이가 있을 수 있다고 보고하고, 1984년 Ayesb 등이 debrisoquine의 대사표현형의 개체 간 차이가 폐암 발

생의 감수성과 관련이 있다고 보고한 이래, 현재까지 질병 발생의 감수성과 물질 대사능의 관련성에 대한 많은 연구가 이루어졌다. (Perera, 1978; Vessel and Penno, 1983; Tucker 등, 1986; Schulte, 1988; Idle 1989; Vineis and Caporaso, 1991; Nebert, 1991; Wolf 등, 1994).

Debrisoquine의 대사능과 폐암 발생 감수성의 관련성에 대한 생물학적 근거는 흡연 기인성 발암물질은 거의가 발암전구물질(procarcinogen)의 형태로 존재하여 대사를 신속히 하는 표현형(extensive metabolizer, EM)일수록 이들이 체내에서 발암성을 지니는 물질로 활성화 되는율이 높아 발암작용이 커지며, 반대로 대사를 느리게 하는 표현형(poor metabolizer, PM)일수록 발암물질로 활성화 되지 않고 전구물질 상태 그대로 배출되어 폐암이 발생할 가능성이 작아지는 것으로 설명된다(Caporaso 등, 1991; Nebert, 1991; London 등, 1994).

한편 최근까지의 연구는 이러한 근거를 바탕으로 debrisoquine 대사능의 표현형과 폐암 감수성 간의 연관성에 관한 연구가 주류를 이루었으나(Perera, 1978; Idle, 1979 & 1989; Law 등, 1989; Caporaso 등, 1989, 1990 & 1991; Harris, 1991; Benitez 등, 1991; Nebert, 1991; Wolf 등, 1992), 분자생물학적·유전약물학적 연구에 의하여 동 약물을 비롯한 수종의 치료약제가 cytochrome p450 효소계에 의하여 대사됨이 밝혀지고(Nebert, 1987; Skoda 등, 1988; Amdur 등, 1991) 중합효소연쇄반응법(PCR)에 의한 분자생물학적 접근이 용이하게 되어(Skoda 등, 1988; Kimura 등, 1990;

Heim & Meyer, 1990) 구미 선진국에서는 debrisoquine 대사 효소계(cytochrome p450 2D6, CYP2D6)의 유전적 다형성(genetic polymorphism)과 폐암발생 간의 연관성에 대한 연구가 활발히 이루어졌으며(Dahl 등, 1993; Armstrong 등, 1994; Wolf 등, 1994; London 등, 1994), 가까운 일본이나 중국에서도 자국민을 대상으로 한 CYP2D6 효소계의 유전적 다형성에 대한 역학적 연구도 많이 이루어져(Nakamura 등, 1985; Bertillon 등, 1992; Wang 등, 1993; Yokota 등, 1993) 다양한 'CYP2D6 유전자군'(‘CYP2D6 Panel’)의 유전적 다형성이 알려져 있다.

그러나 우리나라의 경우 최근에 이르러서야 이 등(1994)에 의하여 debrisoquine 대사능의 표현형 분포에 대한 기초적인 연구만이 이루어졌을 뿐, 분자생물학적 접근법에 의한 debrisoquine 대사 효소계의 유전적 다형성에 대한 연구는 없는 실정이다.

연구자는 우리나라에서도 외국과 마찬가지로 흡연 인구의 증가와 산업적 폭로 및 대기오염의 가중 등에 의하여 가까운 미래에 폐암이 중요한 사망 원인의 하나가 된다는 점(WHO, 1995; 사망원인통계연보, 1995; 보건복지통계연보, 1995; Murray CJL and Lopez AD, 1996)을 중시하여 우리나라 국민을 대상으로 한 'CYP2D6 유전자군'의 유전적 다형성에 대한 기초자료를 제공하고자 하며 이를 통하여 향후 암의 조기발견, 암의 예방을 위한 우리나라에서의 분자역학 연구의 기초를 마련하고자 본 연구를 수행하였다.

II. 연구방법

Debrisoquine 대사에 직접 관여하는 것으로 알려진 CYP2D6 유전자군은 다양한 subtype을 지니는 것으로 알려져 있으나 현재까지는 특정 유전자형으로 대사능을 완전히 설명하지는 못하고 있다. 하지만 이들 유전적 다형성에 따라 대사표현형 및 발암작용의 감수성이 결정되는 것으로 여겨지는 바, 연구자는 우선 대사표현형과 관련하여 가장 많이 연구된 CYP2D6(B)와 최근 보고된 CYP2D6(T)의 유전형에 대하여 한국인을

대상으로 유전적 다형성을 알아보고자 하였다.

연구대상은 선행된 연구에서 대사표현형을 결정하는 유전자형의 차이를 발견할 가능성이 높을 것으로 기대되는 군으로 선정하였다. 즉 현재 폐암으로 진단받아 입원하고 있는 환자와 폐암이 아닌 대조군을 대상으로 하여 (1) 우선 채취된 전혈(whole blood)로부터 DNA를 추출하고, (2) 2D6(B) mutation과 2D6(T) mutation을 포함하는 outer primer로 증합효소연쇄반응(PCR)을 실시하여 CYP2D6 유전자의 일정 부위를 증폭시킨 다음, (3) 2D6(T) mutation을 포함하며 EcoNI restriction site를 생성시키는 inner primer로 2차 PCR을 실시하고, (4) BstNI과 EcoNI을 이용한 Restriction fragment length polymorphism(RFLP)을 시행하여 CYP2D6(B)(G→T1934)와 CYP2D6(T)(Del T1795)의 유전적 다형성을 조사하였다.

전체적인 실험의 전략도와 CYP2D6 유전자 증폭 부위의 염기서열, CYP2D6(B) mutation과 CYP2D6(T) mutation의 위치, primer의 염기서열은 그림 1, 그림 2와 같다.

1. 연구대상

1996년 10월부터 1997년 6월까지 부산지역의 2개

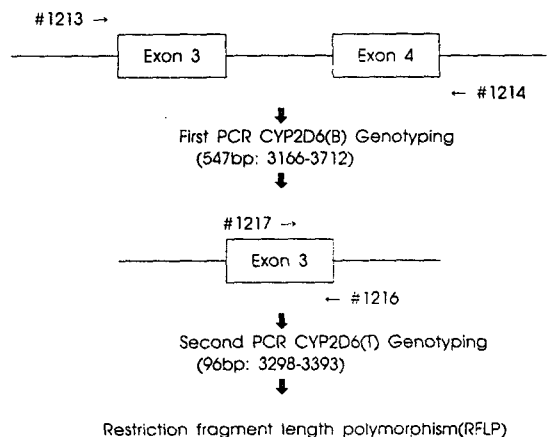


Figure 1. Strategy for CYP2D6(B) and CYP2D6(T) genotyping

대학병원에 폐암으로 입원한 환자와, 수술 또는 건강 검진을 목적으로 동일 병원의 안과, 비뇨기과, 성형외과, 종합검진센터 등을 방문한 사람들 중 암질환의 과거력이 없고 현재 암질환이 아닌 것으로 판정받은 사람(대조군)을 대상으로 하였다.

2. 연구방법

연구대상으로 부터 전혈을 획득하여 (1) DNA 추출 (2) 2차에 걸친 중합효소연쇄반응(PCR) (3) 제한효소분석(RFLP)에 의한 유전적 다형성을 판정하였으며, 임상 기록을 검토하여 조직진단명 등에 대한 정보를 채취하였다.

1) DNA 추출

약 5ml의 전혈에서 획득한 약 2ml의 buffy coat로부터 DNA를 추출하였다. 적량의 lysis buffer와 증류수를 이용하여 백혈구를 용해시킨 후, RNase와 Proteinase K를 가한 다음, Phenol/Chloroform/Water 용액과 Sodium chloride, Ethanol을 이용하여 DNA를 추출하였다. 추출된 DNA를 다시 증류수에 녹여 260nm의 흡광도를 이용하여 UV Spectrophotometry로 정량한 다음, 실험에 임할 때 까지 -20℃에 보관하여 실험에 사용하였다.

2) First PCR and BstN1 restriction analysis for CYP2D6(B) Genotyping

CYP2D6 gene의 Intro 3에 위치한 G1934가 T로 치환되는 2D6(B) genotyping을 위한 1차 PCR은 Intron 2에 위치한 Primer 1213(TGG TGG ATG GTG GGG CTA AT)와 Intron 4에 위치한 Primer 1214(AAA TCC TGC TCT TCC GAG GC)를 이용하여 시행하였으며, PCR의 조건은 다음과 같았다. 즉 0.5ml eppendorf tube에 buffer B(Tris HCl 100: KCl 500: MgCl₂ 200: H₂O 200) 5.0ul, 1.875mM dNTP 8.0ul, 8.0pmol/ul로 희석된 primer 1213 2.5ul 및 primer 1214 2.5ul, Taq polymerase(Perkin Elmer) 0.5ul, DNA 0.5 ul(0.05ug)

과 증류수 31.0ul를 가하여 총 50ul를 만든 다음, 증발을 막기 위해 mineral oil 50ul를 중층하고 Thermal cycler(Ericomp, USA)에서 94℃ 1분 30초 동안 1 cycle 가동시킨 다음, denaturation 94℃ 1분, annealing 65℃ 1분, extension 72℃ 1분의 과정을 35 cycle 반복한 후, 72℃ 4분 1 cycle을 거쳤다. 완성된 1차 PCR 산물을 2% agarose gel에 전기영동한 다음, ethidium bromide로 염색하여 UV light 하에서 밴드를 관찰하였다. RFLP는 1차 PCR 산물과 BstN1 제한효소를 이용하여 시행하였으며, CYP2D6 유전자의 증폭 부위와 primer의 염기서열, 제한효소에 의한 절단부위에 따라 관찰되는 밴드의 크기가 57, 11, 69, 161, 250bp인 경우를 homogenous wild type(WW), 57, 11, 69, 161, 250, 411bp인 경우를 heterogenous mutant type(WM), 57, 11, 69, 411bp인 경우 homogenous mutant type(MM)로 판정하였다.

3) Second PCR and EcoN1 restriction analysis for CYP2D6(T) Genotyping

CYP2D6 gene의 Exon 3에 위치한 T1795의 소실(deletion)로 말미암아 stop codon이 형성되며, 따라서 전사의 중단이 발생되어 현재까지 설명되지 않았던 debrisoquine 대사능의 표현형과 유전적 다형성 간의 상관성 규명을 가능하게 하는 2D6(T) mutation은 가장 최근에 발견된 CYP2D6 유전자군의 한 형태로(Saxena 등, 1994), 상기 1차 PCR의 산물을 이용하여 2차 PCR과 RFLP를 거침으로써 그 genotyping이 가능하였다. 즉 Primer 1217(GGG CCT GGG CAA GAA GTC CCTG)와 Primer 1216(TCT GCC CAT CAC CCA CCG GAG)를 이용하여 PCR을 시행하였으며, PCR의 조건은 DNA 대신 0.5ul의 1차 PCR 산물을 사용한 점과 annealing time 67℃ 1분으로 동 과정을 15 cycle 반복한 점을 제외하고는 1차 PCR과 동일하였다. 완성된 2차 PCR 산물을 3-4% Nusieve agarose gel에 전기영동한 다음, ethidium bromide로 염색하여 UV light 하에서 밴드를 관찰하였다. RFLP는 2차 PCR 산물과 EcoN1 제한효소를 이용하여 시행하였으며, CYP2D6

유전자의 증폭 부위와 primer의 염기서열, 제한효소에 의한 절단부위에 따라 관찰되는 밴드의 크기가 96bp 만인 경우를 homogenous wild type(WW), 96, 73, 23bp인 경우를 heterogenous mutant type(WM), 73, 23bp인 경우 homogenous mutant type(MM)로 판정하였다.

4) 1차 PCR 산물의 상동성 검증

한편 CYP2D6 gene은 인접한 CYP2D7, CYP2D8 등의 pseudogene과 높은 상동성(homology)을 보이므로 (Nebert 등, 1987; Kimura 등, 1989), 1차 PCR의 산물이 CYP2D6 유전자에서 유래하였는가를 Nar I 제한효소를 이용하여 확인하는 과정을 거쳤다. 즉 유전자의 증폭 부위와 primer의 염기서열, 제한효소에 의한 절단부위에 따라 1차 PCR 시 동 primer를 이용하는 경우 CYP2D6, CYP2D7, CYP2D8 유전자에 대한 Nar I

RFLP의 기대되는 결과는 표 1과 같으며 이 과정을 통하여 본 실험의 1차 PCR 산물은 CYP2D6에서 유래하였음을 확인하였다(그림 3).

III. 연구성적

1. 연구대상자의 구성

환자군과 대조군의 구성은 표 2와 같다. 환자군은 총 67명으로 그 중 53명에서 조직진단이 가능하였다. 환자군에 대한 폐암의 조직학적 분류에 따른 구성은 squamous cell carcinoma 26명, small cell carcinoma 14명, adenocarcinoma 10명, large cell undifferentiated carcinoma 3명 이었다. 대조군은 총 95명으로 과별 분포는 안과 16 명, 비뇨기과 9명, 성형외과 9명, 종합 검진수진자 61명 이었다.

Table 1. The expected results of NarI restriction analysis for CYP2D6, CYP2D7 and CYP2D8

Restriction enzyme	CYP2D6(547bp)	CYP2D8(546bp)	CYP2D7
Nar I	371, 176	546	Not priming

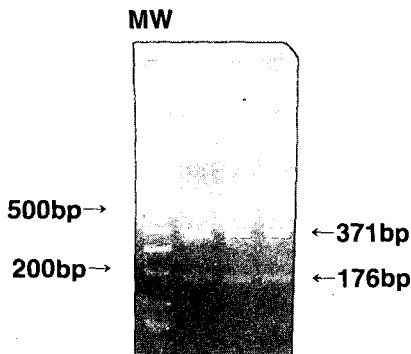


Figure 3. Nar I RFLP on the first PCR products for CYP2D6 genotyping (MW, Molecular weight)

Table 2. Composition of subjects

Case (n=67)	Control (n=95)
Squamous cell carcinoma 26	Ophthalmology 16
Small cell carcinoma 14	Urology 9
Adenocarcinoma 10	Plastic surgery 9
Large cell carcinoma 3	MPHSS* 61
(undifferentiated)	
Missed histology 14	

*: The clients of multiphasic health screening service

2. 유전적 다형성

1) CYP2D6(B)

1차 PCR 산물의 크기는 547bp 였으며, BstNI을 이용하여 RFLP를 시행한 결과 57, 11, 69bp의 밴드는 크기가 너무 작아 잘 판독할 수 없었으므로 161, 250, 411bp의 밴드에 근거하여 결과를 판독하였다. 그 결과 1례의 heterogenous mutant type을 제외하고는 모두 homogenous wild type(WW) 으로 관찰되었다(그림 4).

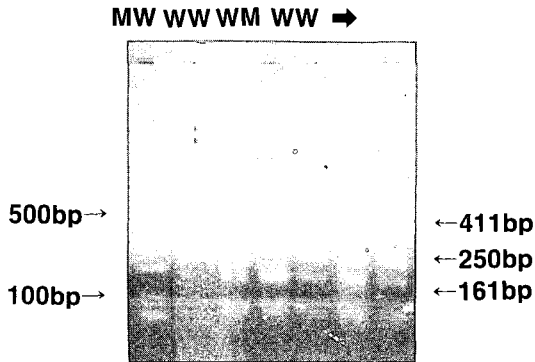


Figure 4. Result of BstN1 RFLP for CYP2D6(B) genotyping (MW, Molecular weight; WW, Homogenous wild type; WM, Heterogenous mutant type)

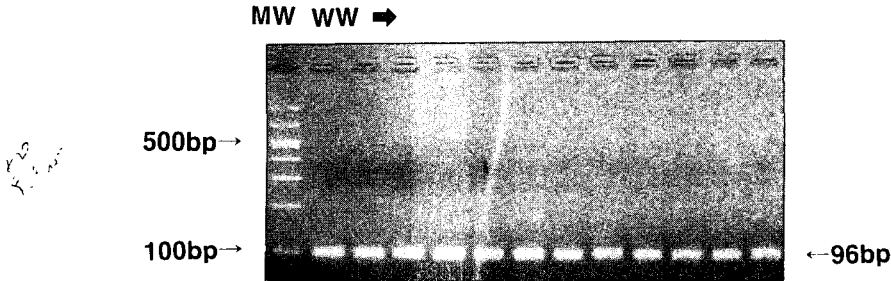


Figure 5. Result of EcoN1 RFLP for CYP2D6(T) genotyping (MW, Molecular weight; WW, Homogenous wild type)

2) CYP2D6(T)

완성된 2차 PCR 산물의 크기는 96bp 였으며, EcoN1 RFLP 결과 mutant type은 단 1례도 없이 모두 homogenous wild type(WW) 으로 관찰되었다(그림 5).

이상의 결과를 요약하면 표 3과 같다. 즉 전혈 채취와 2차에 걸친 PCR, 그리고 BstN1 및 EcoN1를 이용한 RFLP가 모두 가능하였던 례는 142례(환자군 57명, 대조군 85명)로 이들에 대한 실험 결과 유전형에서 mutant allele이 관찰된 례는 CYP2D6(B)는 1례에 불과하였고 CYP2D6(T)는 단 1례도 없어, 전체적으로 CYP2D6(B) mutant allele의 발현률은 0.7%(1/142), CYP2D6(T) mutant allele의 발현률은 0%(0/142) 이었

Table 3. The frequency of CYP2D6(B) and CYP2D6(T) mutant allele in Korean lung cancer cases and controls

	Case (n=57)	Control (n=85)	Total (n=142)	Odds ratio
2D6B				
W/W	56	85	141	1.00
W/M	1	0	1	NE
M/M	0	0	0	NE
2D6(T)				
W/W	57	85	142	1.00
W/M	0	0	0	NE
M/M	0	0	0	NE

W/W, Homogenous wild type; W/M, Heterogenous mutant type; M/M, Homogenous mutant type; NE, Not evaluated

으며, 관찰된 1례의 CYP2D6(B) mutant allele는 heterozygous type 이었다. CYP2D6(B)와 CYP2D6(T)의 대사유전형의 조합에 따른 폐암 발생의 odds ratio는 mutant allele의 발현률이 극히 낮아 산출하지 못하였다.

IV. 고 찰

1977년 Mahgoub 등은 항고혈압제인 debrisoquine의 인체내 대사에 관한 연구를 통하여 특정 대상자들이 대부분의 대상자에 비하여 동 약물의 대사산물인 4-hydroxydebrisoquine을 적게 배설하며, 이에 따른 과도한 강압 효과를 경험하였다고 보고하여 외인성물질의 체내 대사능이 개체별로 다를 수 있다는 사실을 보고 함으로써 인간에서 cytochrome P450 효소계 발현에 의한 약물대사의 유전적 다형성에 관한 연구의 근거를 마련하였다.

이어 Ayesb 등(1984)은 폐암환자와 대조군을 대상으로 한 debrisoquine 대사표현형의 비교 연구에서 EM의 경우 주로 발암전구물질의 형태로 존재하는 흡연 기인성 물질을 체내에서 발암성을 지니는 물질로 활성화 하는율이 높아 발암작용이 커지며, 반대로 PM의 경우 체내에서 발암물질로 활성화 되지 않고 전구물질 상태 그대로 배출되는 관계로 폐암환자들에서 일반인에 비하여 EM이 많다고 보고하여 debrisoquine의 대사표현형이 폐암발생의 감수성 표식자로 이용될 수 있음을 시사하였다. 이와는 반대로 PM의 경우 대사속도와 대사능의 저하로 환경기인성 유해물질의 체내 축적을 야기시키며, 이로 인하여 질병 발생을 증가시키기도 하는 데 이에 관하여는 debrisoquine의 PM 표현형과 파킨슨병 간의 관련성에 대한 보고가 있다(Barbeau 등, 1985; Poirier 등, 1987; Nebert 등, 1991).

이러한 연구를 근거로 외인성물질 대사능의 개체간 차이와 질병 감수성 간의 관련성에 대한 연구는 초기 단계의 대사표현형 연구에서 최근의 분자생물학적 연구에 이르기까지 다양하게 이루어져 왔다. 즉 초기

단계의 연구는 debrisoquine 대사표현형의 개체간 차이와 폐암 발생 감수성의 관련성에 대하여 주로 진행되었으며(Perera, 1978; Idle, 1979 & 1989; Law 등, 1989; Caporaso 등, 1989, 1990 & 1991; Speirs 등, 1990; Harris, 1991; Benitez 등, 1991; Nebert, 1991; Wolf 등, 1992), 뒤이어 Eichelbaum 등(1987)이 CYP2D6 효소계의 유전자 코드가 22번 염색체에 encoding 되어 있음을 발견하고, Skoda 등(1988)이 Xba I 제한 효소분석을 이용하여 11.5kb와 44kb의 백인 PM을 나타내는 2가지 mutant allele를 확인하였으며, Kimura 등(1990)에 의하여 CYP2D6 유전자의 염기서열이 밝혀지고, Heim과 Meyer(1990)가 특정 primer를 이용한 allele-specific PCR 증폭법을 개발함으로써 CYP2D6의 유전적 다형성에 대한 연구가 다수 이루어졌다(Vineis and Caporaso, 1991; Bertilsson 등, 1992 & 1995; Roots 등, 1992; Dahl 등, 1993; Wang 등, 1993; Yokota 등, 1993; Armstrong 등, 1994; Wolf 등, 1994; London 등, 1994).

이와 아울러, 유전약물학(pharmacogenetics) 분야에서는 Kalow(1982)를 비롯한 여러 연구자에 의하여 약물대사에 있어 인종 간의 차이가 언급되었다(Vessel & Penno, 1983; Tucker 등, 1986; Peart 등, 1986; Kalow, 1991 & 1992; Eichelbaum, 1992; Bertilsson, 1992 & 1995; Kiiwet 등, 1993; Hirvonen 등, 1993; Dahl & Bertilsson, 1993; Evans, 1993).

즉 debrisoquine 대사표현형의 경우, 대부분 소규모 연구의 결과에 의한 것이긴 하나 PM 발현률은 미국(Nakamura 등, 1985)과 유럽(Alvan 등, 1990), 스웨덴(Bertilsson 등, 1992) 등의 백인(Caucasian)에서 약 7% 정도를 나타내었던 반면, 일본 0%(Nakamura 등, 1985), 중국 0.7%(Lou 등, 1987)와 0.78-1.48%(Bertilsson 등, 1992), 한국 0%(Lee 등, 1994) 등으로 동양인에서는 매우 낮았고, 흑인의 경우 0-8.1%로 다양하였다(Mbanefo 등, 1980; Iyun 등, 1986; Sommers 등, 1989; Kalow, 1991).

또한 cytochrome P450 효소계 중 debrisoquine 대사와 밀접한 관련이 있는 것으로 여겨지는 CYP2D6(B)

의 유전적 다형성에서 CYP2D6(B) mutant는 백인 PM에서 가장 흔히 나타나는 변이형(mutant allele)이지만 동양인에서는 거의 찾아 보기 힘든 등, CYP2D6의 유전적 다형성도 인종 간에 커다란 차이를 보이고 있다. 즉 PM mutant의 발현률은 백인 33.3%(Broly 등, 1991; Dahl 등, 1992), 중국인 0.4-1.2%(Johansson 등, 1991; Wang 등, 1993; Xie 등, 1996), 아프리카 흑인 1.8%(Masimirembwa 등, 1993), 아메리카 흑인 8.5%(Evans 등, 1993), 사우디아라비아인 1-2%(McLellan 등, 1997) 등으로 표현형과 마찬가지로 동양인이 백인에 비하여 현저히 낮았다.

이상의 여러 연구와 일본이나 중국의 자국민을 대상으로 한 CYP2D6의 유전적 다형성에 대한 연구(Nakamura 등, 1985; Kondo, 1991; Bertillon 등, 1992; Wang 등, 1993; Yokota 등, 1993)를 통하여 여러 subtype의 CYP2D6 유전자 다형성이 알려져 있으나(표 4) 우리나라는 표현형 분포에 대한 연구(이 등, 1994)만이 부분적으로 시도되었을 뿐, 대사유전형에 관한 연구는 없다. 또한 현재까지는 특정한 유전자형과 대사 표현형 간의 상관성이 일치하지 않아 완전한 설명이 이루어지지 않고 있으나, 백인의 경우 CYP2D6(A), CYP2D6(B), CYP2D6(D) 유전형의 조합으로 PM 표현형의 90-95%를 설명할 수 있다고 한다(Heim & Mey-

er, 1990; Broly 등, 1991). 즉 대사표현형과 발암작용의 감수성은 이들 CYP2D6 유전자 subtype의 조합에 따라 결정되는 것으로 여겨지며, 따라서 본 연구에서는 그간의 연구를 통하여 PM 표현형과 가장 밀접한 관련이 있는 것으로 여겨지는 CYP2D6(B)와, 최근 표현형과 관련이 있을 것으로 새로이 보고된 CYP2D6(T)의 유전형(Saxena 등, 1994)에 대하여 한국인에 있어서의 유전적 다형성을 알아보코자 하였다.

한편, 이와 관련된 선행 연구는 주로 백인을 대상으로 하여 CYP2D6 대사표현형과 폐암 발생의 감수성 간의 관련성 연구 형태로 이루어졌으며, 대부분 폐암환자와 대조군을 대상으로 하여 PM의 발현률 차이와 이에 따른 폐암 발생의 odds ratio를 구하였다. 그 결과 폐암 발생의 odds ratio(95% 신뢰구간)는 영국인 5.9(2.2-15.6)(Ayesh 등, 1984)과 4.8(1.2-20.1)(Law 등, 1989), 독일인 1.4(0.9-2.4)(Roots 등, 1988 & 1992), 스페인인 1.5(0.5-4.9)(Benitez 등, 1991), 미국인 2.8(0.3-25.9)(Caporaso 등, 1990), 프랑스인 1.2(0.6-2.7)(Duc-he 등, 1991), 벨기에인 1.3(0.5-3.9)(Horsmans 등, 1991) 등으로 전체적으로는 폐암 발생의 odds ratio가 1.7(1.3-2.4)로 나타나 non-PM 표현형의 폐암 발생 감수성이 약간 증가한 것으로 평가되었다(Rannug 등, 1995).

Table 4. CYP2D6 Genetic Polymorphism

Designation	Site	AA Change	XbaI RFLP	Activity	Comments
CYP2D6	Wt	--	29	Normal	Wildtype
CYP2D6A	Del A2637	Yes	29	Absent	Stop Codon
CYP2D6B	G→T1934	Yes	29 or 44	Absent	Splice site defect
CYP2D6C		Yes	29	?	
CYP2D6D	Deleted	Yes	11.5	Absent	Entire gene deleted
CYP2D6J	C→T188	Yes	42, 44 or 29	? ↓	Seen in Chinese, Same as CYP2DCH1
CYP2D6J	G→C4268	Yes	42, 44 or 29	? ↓	Same as CYP2DCH1
CYP2D6L	C→T2938	Yes	175, 44, 42 or 29	? ↓	Not found in the CYP2D6J so may be link to amplified gene
CYP2D6L	G→C4268	Yes	175, 44, 42 or 29	? ↓	Same as CYP2D6J -- Amplified
CYP2D6L	G→C1726	No	175, 44, 42 or 29	--	Not reported in CYP2D6J
CYP2D6CH1	C→T188	Yes	29, 42 or 44	↓	Same as CYP2D6J

하지만 주로 백인을 대상으로 한 CYP2D6 대사유전형과 폐암 발생의 감수성 간의 관련성 연구에서는 폐암 발생의 odds ratio(95% 신뢰구간)는 영국인 1.2(0.6-2.3)(Wolf 등, 1992), 독일인 2.9(1.0-8.8)(Kerb 등, 1992), 노르웨이인 0.6(0.3-1.2)(Tefre 등, 1992), 핀란드인 6.4(1.0-40.9)(Hirvonen 등, 1993), 스웨덴인 0.6(0.2-2.0)(Alexandrie 등, unpublished) 등으로 전체적으로는 폐암 발생 odds ratio가 1.0(0.7-1.5)로 나타나 non-PM 유전형은 폐암 발생 감수성의 증가와 관련이 없는 것으로 평가되었다(Rannug 등, 1995).

따라서 본 연구에서도 상기 선행 연구에서와 같이 대사유전형의 차이를 관찰할 가능성이 높을 것으로 인정되는 폐암 환자군과 대조군을 연구대상으로 하였으며, 두 군간에 유전자형에 차이를 보일 경우 이에 따른 폐암 발생의 odds ratio를 산출하고자 하였다.

연구 결과 전혈 채취와 2차에 걸친 PCR, 그리고 BstN1 및 EcoN1를 이용한 RFLP가 모두 가능하였던 142례(환자군 57명, 대조군 85명) 중 mutant allele가 관찰된 례는 CYP2D6(B) 1례에 불과하였고 CYP2D6(T)는 단 1례도 없어, 전체적으로 CYP2D6(B) mutant allele의 발현률은 0.7%(1/142), CYP2D6(T) mutant allele의 발현률은 0%(0/142) 이었으며, 관찰된 CYP2D6(B) mutant allele는 heterozygous type(WM) 이었다. CYP2D6(B)와 CYP2D6(T)의 대사유전형에 따른 폐암 발생의 odds ratio는 산출할 수 없었다. 이러한 결과는 동양인에서의 PM 발현율이 극히 낮다고 한 기존의 연구 결과와 일치하는 소견이었으며, 따라서 일본인, 중국인 등에서와 같이 한국인의 경우에도 CYP2D6 유전형이 폐암 발생에 미치는 영향은 매우 적은 것으로 여겨진다. CYP2D6(B)와 CYP2D6(T)의 유전형 조합과 폐암 발생 간의 관련성을 관찰하고자 한 시도 또한 mutant allele의 발현률이 극히 낮아 이루어지지 못하였다.

본 연구는 우선 연구대상자의 수가 충분하지 않고, 흡연(Llerena 등, 1996; Uematsu, 1996; Bouchardy 등, 1996), 성 호르몬(Llerena 등, 1996), 기타 약물의 병용 등 연구 결과에 영향을 미칠 수 있는 특성들에 대한

철저한 통제가 이루어지지 않았으며, 무엇보다도 관찰된 mutant allele의 율이 극히 낮아 결과에 대한 해석을 내리기가 힘들다는 제한점을 지니고 있다. 즉 전술한 바와 같이 한국인과 같은 동양인에서는 CYP2D6 mutant의 발현율이 매우 낮은 바, 한국인에서의 CYP2D6 유전형에 따른 폐암 발생의 감수성 구명을 위하여는 대규모의 연구가 필요할 것으로 생각되며, 2D6(B)와 2D6(T)의 유전형 외에도 여러 subtype의 CYP2D6 유전자 다형성에 대한 연구와, 특히 한국인을 대상으로 한 debrisoquine 대사표현형과 유전형 간의 관련성 연구가 우선적으로 시행되어야 할 것으로 생각된다. 또한 Nakachi 등(1993)에 의하면 일본인과 같은 동양인에서도 CYP1A1과 GSTM1의 변이형을 동시에 지닐 경우 폐암 발생률이 41배 까지 증가할 수 있다고 하므로, 한국인을 대상으로 그 간의 연구에서 폐암 발생과 관련이 있다고 알려진(Rannug 등, 1995) CYP1A1, CYP2E1, GSTM1 등의 유전형에 대한 연구도 이루어져야 할 것이다.

그럼에도 불구하고 본 연구는 한국인을 대상으로 CYP2D6 유전적 다형성 구명을 시도한 기초 연구란 점에 의의를 둘 수 있겠으며, 그 결과가 국제 간의 비교에 기본적인 자료로 제공되어 질 것이다. 더우기 폐암은 흡연인구의 증가와 대기오염의 가중 등에 의하여 우리나라에서도 이미 중요한 사망 원인의 하나가 되고 있으므로, 이들 cytochrome P450 효소계의 유전적 다형성에 따라 폐암 발생의 감수성이 달라진다면, 이를 이용하여 폐암에 걸릴 확률이 높은 군을 감지해 낼 수 있을 것이며, 더우기 최근 활발히 연구되고 있는 다른 유전자의 유전적 다형성 연구에 대하여도 기초를 제공할 수 있을 것으로 생각된다.

V. 결 론

한국인을 대상으로 CYP2D6 유전자군의 유전적 다형성을 파악하고자 중합효소연쇄반응(PCR)과 제한효소분석(RFLP)을 이용한 CYP2D6(B)와 CYP2D6(T)의 유전형과 폐암 발생의 관련성을 관찰하였다. 연구대상

은 2개 대학병원에서 폐암으로 진단받은 환자 67명과 건강대조군 95명으로, 생체시료로는 전혈을 이용하여 2차에 걸친 PCR과 BstN1 및 EcoN1 RFLP를 시행하였다.

연구 결과 전혈 채취와 2차에 걸친 PCR, 그리고 BstN1 및 EcoN1를 이용한 RFLP가 모두 가능하였던 142례(환자군 57명, 대조군 85명) 중 mutant allele가 관찰된 레는 CYP2D6(B) 1례에 불과하였고 CYP2D6(T)는 단 1례도 없어, 전체적으로 CYP2D6(B) mutant allele의 발현률은 0.7%(1/142), CYP2D6(T) mutant allele의 발현률은 0%(0/142)이었으며, 관찰된 CYP2D6(B) mutant allele는 heterozygous type(WM)이었다. CYP2D6(B)와 CYP2D6(T)의 대사유전형과 그 조합에 따른 폐암 발생의 odds ratio는 산출하지 못하였다. 본 연구는 한국인을 대상으로 cytochrome P450 효소계의 유전적 다형성에 따른 폐암 발생의 감수성을 구명하고자 한 기초적 연구로서 의의를 지닌다.

참고문헌

- 보건복지부. 보건복지통계연보, 1995
- 이명학, 문화영, 손명호, 손석준, 최진수. 일부 한국인 Debrisoquine 대사분포에 관한 연구. 예방의학회지 1994;27(3);569-579
- 통계청. 사망원인통계연보, 1995
- Alvan G, Bechtel P, Iselius L, et al. Hydroxylation polymorphism of debrisoquine and mephenytoin in European populations. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;39:533-537
- Amdur MO, Doull J, Klaassen CD. Casarett and Doull's Toxicology, Pergamon Press, 1991.
- Armstrong M, Fairbrother K, Idle JR, Daly AK. The cytochrome P450 CYP2D6 allelic variant CYP2D6 J and related polymorphisms in a European population. *Pharmacogenetics* 1994;4:73-81
- Ayesh R, Idle JR, Ritchie JC, et al. Metabolic oxidation phenotypes as makers for susceptibility to lung cancer. *Nature* 1984;312:169-170
- Barbeau A, Cloutier T, Doirier J, et al. Ecogenetics of parkinson's disease: 4-hydroxylation of debrisoquine. *Lancet* 1985;1213-1216
- Benitez J, Ladero JM, Jara C, Carillo JA, et al. Polymorphic oxidation of debrisoquine in lung cancer patients. *Eur J Cancer* 1991;27:158-161
- Bertilsson L, Lou Y, Du Y, Liu Y, et al. Pronounced differences between native Chinese and Swedish populations in the polymorphic hydroxylations of debrisoquine and S-mephenytoin. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51:388-397
- Bertilsson L. Geographical/Interracial differences in polymorphic drug oxidation. *Clin Pharmacokinetics* 1995;29(3):192-209
- Bouchardy C, Benhamou S, Dayer P. The effect of tobacco on lung cancer risk depends on CYP2D6 activity. *Cancer Res* 1996;56(2):251-253
- Breimer DD, et al. Interindividual variations in drug disposition-clinical implications and methods of investigation. *Clin Pharmacogenet* 1983;8:371-377
- Broly F, Gaedigk A, Heim M, et al. Debrisoquine/sparteine hydroxylation genotype and phenotype: analysis of common mutations and alleles of CYP2D6 in a European populations. *DNA Cell Biol* 1991;10:545-558
- Caporaso N, Williams L, Bale S, et al. The distribution of debrisoquine metabolic phenotypes and implications for the suggested association with lung cancer risk. *Genetic Epidemiology* 1989;6:517-524
- Caporaso N, Hayes RB, Dosemeci M, et al. Lung cancer risk, occupational exposure, and the debrisoquine metabolic phenotype. *Cancer research* 1989;49:3675-3679
- Caporaso N, Tucker MA, Hoover RN, et al. Lung cancer and the debrisoquine metabolic phenotype. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1264-1271
- Caporaso N, Landi MT, Vieneis P. Relevance of metabolic polymorphisms to human carcinogenesis: evaluation of epidemiologic evidence. *Pharmacogenetics* 1991;1:4-19
- Dahl ML, Johansson I, Porsmyr-Palmertz M, et al. Analysis of the CYP2D6 gene in relation to debrisoquine and desipramine hydroxylation in a Swedish population. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51:12-17
- Dahl ML, Bertilsson L. Genetically variable metabolism of antidepressants and neuroleptic drugs

- in man. *Pharmacogenetics* 1993;3:61-70
- Duche JC, Joanne C, Barre J, et al. Lack of relationship between the polymorphism of debrisoquine oxidation and lung cancer. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31:533-536
- Eichelbaum M, Baur MP, Dengler HJ, et al. Chromosomal assignment of human cytochrome P450 (debrisoquine/sparteine type) to chromosome 22. *Br J Clin Pharmacol* 1987;23:455-458
- Eichelbaum M, Gross AS. The genetic polymorphism of debrisoquine/sparteine metabolism - clinical aspects. In: Kalow W, editor. *Pharmacogenetics of drug metabolism*. New York: Pergamon Press, 1992:625-648
- Evans DAP, Mahgoub A, Sloan TP, Idle JR, Smith RL. A family and population study of the genetic polymorphism of debrisoquine oxidation in a white British population. *J Med Genet* 1980;17:102-105
- Evans DAP. *Genetic factors in drug therapy. Clinical and molecular pharmacogenetics*. Cambridge University Press, 1993
- Evans WE, Relling MV, Rathman A, et al. Genetic basis for low prevalence of deficient CYP2D6 oxidative drug metabolism in black Americans. *J Clin Invest* 1993;91:2150-2154
- Fraumeni JF Jr. Respiratory carcinogen: An epidemiologic appraisal. *J Natl Cancer Inst* 1975; 55:1039-1046
- Harris CC. Interindividual variation among humans in carcinogen metabolism, DNA adduct formation and DNA repair. *Carcinogenesis* 1989;10: 1563-1566
- Harris CC. Chemical and physical carcinogenesis: advances and perspectives for the 1990s. *Cancer Res Suppl.* 1991;51:5023s-5044s
- Heim M and Meyer UA. Genotyping of poor metabolizers of debrisoquine by allele-specific PCR amplification. *Lancet* 1990;336:529-532
- Hirvonen A, Husgafvel-Pursiainen K, Anttila S, Karjalainen A, Pelkonen O, Vainio H. PCR-based CYP2D6 genotyping for Finnish lung cancer patients. *Pharmacogenetics* 1993;3:19-27
- Horsmans Y, Desager JP, Harvengt C. Is there a link between debrisoquine oxidation phenotype and lung cancer. *Biomed Pharmacother* 1991;45: 359-362
- Idle JR, Mahgoub A, Angelo MM, Dring LG, Lancaster R, Smith RL. The metabolism of [14c]-debrisoquine in man. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 7:257-266
- Idle JR. Cytochrome P450IID phenotypes and human cancer risk. *Cancer detection and Prevention* 1989;14(2):275-280
- Idle JR. Is environmental carcinogenesis modulated by host polymorphism? *Mutat Res.* 1991;247: 259-266.
- Iyuan AO, Lennard MS, Tucker GT, et al. Metoprolol and debrisoquine metabolism in Nigerians: lack of evidence for polymorphic oxidation. *Clin Pharmacol Ther* 1986;40:387-394
- Johansson I, Yue QY, Dahl ML, et al. Genetic analysis of the interethnic difference between Chinese and Caucasians in the polymorphic metabolism of debrisoquine and codeine. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40:533-536
- Johansson I, Oscarsson M, Yue QY, et al. Genetic analysis of the Chinese CYP2D6 locus. Characterization of variant CYP2D6 genes present in subjects with diminished capacity for debrisoquine hydroxylation. *Mol Pharmacol* 1994;46:452-459
- Jotshy SK, Cooper RA, Rowley PT. Alveolar cell carcinoma in identical twins. *Ann Int Med* 1977;87:447-450
- Kalow W. Ethnic differences in drug metabolism. *Clin Pharmacokinet* 1982;7:373-400.
- Kalow W. Interethnic variation of drug metabolism. *Trends Pharmacol Sci* 1991;12:102-107
- Kalow W. *Pharmacogenetics of drug metabolism*. New York: Pergamon Press, 1992.
- Kerb R, Brockmoller J, Drakoulis N, et al. CYP2D6 and GST class mu as host factors of lung cancer susceptibility. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1992;3(Suppl.):131
- Kiivet RA, Svensson JO, Bertilsson L, Sjoqvist F. Polymorphism of debrisoquine and mephenytoin hydroxylation among Estonians. *Pharmacol Toxicol* 1993;72(2): 113-115
- Kimura S, Umeno M, Skoda RC, et al. The human debrisoquine 4-hydroxylase(CYP2D) locus: sequence and identification of the polymorphic CYP2D6 gene, a related gene, and a pseudogene.

- Am J Human Genetics 1989;45:889-904
- Kondo I, Yonaha M, Okano K, et al. Identification of a novel CYP2D6 allele associated with poor metabolism of sparteine in a Japanese population. *Pharmacogenetics* 1991;1:161-164
- Law MR, Hetzel MR, Idle JR. Debrisoquine metabolism and genetic predisposition to lung cancer. *Br J Cancer* 1989;59:686-687
- Llerena A, Cobaleda J, Martinez C, et al. Interethnic differences in drug metabolism: influence of genetic and environmental factors on debrisoquine hydroxylation phenotype. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1996 ;21(2):129-138
- London SJ, Daly AK, Thomas DC, Caporaso N, Idle J. Methodological issues in the interpretation of studies of the CYP2D6 genotype in relation to lung cancer risk. *Pharmacogenetics* 1994; 4:107-108
- Lou Y-C, Liu Y, Bertilsson L, et al. Low frequency of slow debrisoquine hydroxylation in a native Chinese population. *Lancet* 1987;ii:852-853
- Masimirembwa CM, Johansson I, Hasler A, et al. Genetic polymorphism of CYP2D6 in Zimbabwean population. *Pharmacogenetics* 1993;3: 275-280
- Mahgoub A, Dring LG, Idle JR, Lancaster R, Smith RL. Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man. *Lancet* 1977;2:584-586
- Mbanefo C, Bababunmi EA, Mahgoub A, et al. A study of debrisoquine hydroxylation polymorphism in a Nigerian population. *Xenobiotica* 1980;10:811-818
- McLellan RA, Oscarson M, Seidegard J, et al. Frequent occurrence of CYP2D6 gene duplication in Saudi Arabians. *Pharmacogenetics* 1997;7(3) :187-191
- Mulvihill JJ. Host factors in human lung tumors: An example of ecogenetics in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1976; 53:3-7
- Murray CJL and Lopez AD. *The Global Burden of Disease*. WHO/Havard School of Public Health/World Bank, 1996
- Murray CJL and Lopez AD. *Global Health Statistics*. WHO/Havard School of Public Health/World Bank, 1996
- Nakachi K, Imai K, Hayashi S, Kawajiri K. Polymorphism of the CYP1A1 and GST genes associated with susceptibility to lung cancer in relation to cigarette dose in a Japanese population. *Cancer Res* 1993;53:2994-2999
- Nakamura K, Goto F, Ray WA, et al. Interethnic differences in genetic polymorphism of debrisoquine hydroxylation between Japanese and Caucasian populations. *Clin Pharmacol Ther* 1985;38:402-408
- Nebert DW. Role of genetics and drug metabolism in human cancer risk. *Mutation Research* 1991;247:267-281
- Nebert DW, Gonzalez FJ. P450 genes: structure, evolution and regulation. *Annu Rev Biochem* 1987;56:945-993
- Peart GF, Boutagy J, Shenfield GM. Debrisoquine oxidation in an Australian population. *Br J Pharmacol* 1986;21:465-471
- Perera FP. Molecular cancer epidemiology: a new tool in cancer prevention. *J Natl Cancer Inst* 1978;78: 887-898
- Poirier J, Roy M, Campanella G, et al. Debrisoquine metabolism in parkinsonian patients treated with antihistamine drugs. *Lancet* 1987:386-390
- Rannug A, Alexandrie A-K, Persson I, et al. Genetic polymorphism of cytochrome P450 1A1, 2D6 and 2E1: Regulation and toxicological significance. *J Occup Environ Med* 1995;37(1):25-36.
- Roots I, Drakoulis N, Ploch M, et al. Debrisoquine hydroxylation phenotype, acetylation phenotype and ABO blood groups as genetic host factors of lung cancer risk. *Klin Wochenschr*. 1988;66:87-97
- Roots I, Drakoulis N, Brockmoller J. Polymorphic enzymes cancer risk: concepts, methodology and data review. In: Kalow W, ed. *Polymorphic Enzymes and Cancer Risk: Concepts, Methodology and Data Review*. New York: Pergamon Press, 1992.
- Saxena R, Shaw GL, Relling MV, et al. Identification of a new variant CYP2D6 allele with a single deletion in exon 3 and its association with poor metabolizer phenotype. *Human Molecular Genetics*, 1994.
- Schulte PA. Methodologic issues in the use of biologic markers in epidemiologic research. *Amer J*

- Epidem 1988;126:1006-1016
- Shields, PG and Harris CC. Molecular epidemiology and the genetics of environmental cancer. JAMA 1991;266(5):681-687
- Skoda RC, Gonzalez FJ, Demierre A, Meyer UA. Identification of two mutant alleles of the human cytochrome P450dbI gene(P450 II D1) associated with genetically deficient metabolism of debrisoquine and other drug. Proc Natl Acad Sci 1988;85:5240-5243
- Sommers DK, Moncrieff J, Avenant J. Non-correlation between debrisoquine and metoprolol polymorphism in the Venda. Human Toxicol 1989;8:365-368
- Speirs CJ, Murray S, Davies DS, et al. Debrisoquine and susceptibility to lung cancer. Br J Clin Pharm 1990;29:101-109
- Tefre T, Daly A, Armstrong M, et al. Genotyping of the CYP2D6 gene in lung cancer patients and controls. J Basic Clin Physiol Pharmacol 1992;3 (Suppl.):132
- Tucker CT, Jackson PR, Lennard MS, Woods HF. The detection of polymorphic drug oxidation-some theoretical and practical aspects. In: Ethnic differences in Reaction to Drugs and Xenobiotics. New York, Alan, R. Liss Inc., 1986:413-424
- Uematsu F. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and susceptibility to lung cancer—relevance to smoking. Nippon Rinsho 1996; 54(2):513-517
- Vessel ES, Penno MB. Assessment of methods to identify sources of interindividual pharmacokinetic variations. Clin Pharmacokin 1983;8:378-409
- Vineis P and Caporaso N. The analysis of restriction fragment length polymorphism markers in human cancer: an epidemiological perspective. Int J Cancer 1991;47:26-30
- Wang SL, Huang JD, Lai MD, et al. Molecular basis of genetic variation in debrisoquine hydroxylation in Chinese subjects: Polymorphism in RFLP and DNA sequence of CYP2D6. Clin Pharmacol Ther 1993;53:410-418
- WHO. World Health Statistics, 1995.
- Wolf CR, Smith CAD, Gough AC, et al. Relationship between the debrisoquine hydroxylase polymorphism and cancer susceptibility. Carcinogenesis 1992;13:1035-1038
- Wolf CR, Smith CAD, Bishop T, et al. CYP2D6 genotyping and the Association with lung cancer susceptibility. Pharmacogenetics 1994;4:104-106
- Xie HG, Xu ZH, Luo X, et al. Genetic polymorphisms of debrisoquine and S-mephenytoin oxidation metabolism in Chinese populations: a meta-analysis. Pharmacogenetics 1996;6(3):235-238
- Yokota H, Tamura S, Furuya H, et al. Evidence for a new variant CYP2D6 allele CYP2D6J in a Japanese population associated with lower in vivo rates of sparteine metabolism. Pharmacogenetics 1993;3:256-263