

폐암발생의 위험인자로서 흡연과 Paraoxonase 1 유전자 다형성

¹충북대학교 의과대학 예방의학교실, ²단국대학교 의과대학 내과학교실, ³서울대학교 의과대학 예방의학교실,
⁴충북대학교 의과대학 내과학교실, ⁵충북대학교 의과대학 흉부외과학교실
이철호¹, 이계영², 홍윤철³, 최강현⁴, 김용대¹, 강종원¹, 김 현¹, 홍장수⁴

Cigarette Smoking and Polymorphism of the Paraoxonase 1 Gene as Risk factors for Lung Cancer

Chul-Ho Lee¹, Kye Young Lee², Yun-Chul Hong³, Kang-Hyeon Choe⁴, Yong-Dae Kim¹, Jong-Won Kang¹, Heon Kim¹, Jang Soo Hong⁴

Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Chungbuk National University¹; Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine²; Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine³; Department of Internal Medicine⁴, and Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery⁵, Chungbuk National University Hospital

Background : The paraoxonase enzyme plays a significant role in the detoxification of various organophosphorous compounds in mammals, and paraoxonase (PON) 1 is one of the endogenous free-radical scavenging systems in the human body. In this study, we investigated the interaction between cigarette smoking and the genetic polymorphism of *PON1* with lung cancer in Korean males.

Methods : Three hundred thirty five patients with lung cancer and an equal number of age-matched controls were enrolled in this study. Every subject was asked to complete a questionnaire concerning their smoking habits and alcohol drinking habits. A 5' exonuclease assay (TaqMan) was used to genotype the *PON1* Q192R polymorphism. The effects of smoking habits and drinking habits, the *PON1* Q192R polymorphism and their interactions were statistically analyzed.

Results : Cigarette smoking and the Q/Q genotype of *PON1* were significant risk factors for lung cancer. Individuals carrying the Q/Q genotype of *PON1* were at a higher risk for lung cancer as compared with those individuals carrying the Q/R or R/R genotype (odds ratio, 2.84; 95% confidence interval, 1.69 - 4.79). When the groups were further stratified by the smoking status, the Q/Q *PON1* was associated with lung cancer among the current or ex-smokers (odds ratio, 2.56; 95% confidence interval, 1.52 - 4.31). Current smokers or ex-smokers who had the Q/Q genotype showed an elevated risk for lung cancer (odds ratio: 15.50, 95% confidence interval: 6.76 - 35.54) as compared with the group of subjects who never smoked, and had the Q/R or R/R genotype. The odds ratios (95% confidence interval) of smokers with the *PON1* Q/Q type compared to the nonsmokers with the *PON1* Q/R or R/R type were 53.77 (6.55 - 441.14) for squamous cell carcinoma, 6.25 (1.38 - 28.32) for adenocarcinoma, and 59.94 (4.66 - 770.39) for small cell carcinoma, and these results were statistically significant.

Conclusion : These results suggest that cigarette smoking and the *PON1* Q/Q genotype are risk factors for lung cancer. The combination of cigarette smoking and the *PON1* Q/Q genotype significantly increased the lung cancer risk irrespective of the histologic type of cancer. (*Tuberc Respir Dis* 2005; 58: 490-497)

Key words : Lung cancer, Paraoxonase 1, Cigarette smoking, TaqMan real-time PCR

서 론

우리나라에서 폐암은 한국인 남성에서 두 번째로 많이 발생하는 암이며, 위암이나 간암의 발생률은 해

마다 감소하는 추세에 있는 반면, 폐암으로 인한 사망 자수는 급격히 증가하고 있다¹. 다환성 방향족 탄화수소(polycyclic aromatic hydrocarbons; PAH)는 대표적인 폐암 발암 물질로서², 체내에서 산소 유리기(reactive oxygen species)를 발생시킨다³. PAH 대사에 관련하는 효소의 유전적 다형성은 PAH의 생활성화 등을 통하여 PAH의 암 발생 효과에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다^{4,5}.

Paraoxonase(PON)는 유기인제 화합물의 대사에 관여하여 그 독성을 제거하는 기능을 하는 효소이다^{6,7}. *PON*은 염색체 7q21-22에 위치하며⁸, *PON1*과 *PON2*,

Address for correspondence : **Jang Soo Hong, MD, Ph.D.**
Professor, Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Chungbuk National University Hospital, 62 Kaeshin-dong, Hungdok-gu, Cheongju, Chungbuk, 361-711 Republic of Korea.
Phone : 043-269-6365 Fax : 043-269-6069
E-mail : jshong@chungbuk.ac.kr
Received : Oct. 27. 2004
Accepted : Apr. 22. 2005

그리고 *PON3* 등이 알려져 있다. 이중 *PON1*은 체내에서 산소 유리기 제거제(scavenger)로도 작용한다^{9,10}. *PON1* mRNA는 사람의 간, 신장, 폐 및 뇌에서 발견된다¹¹. 폐 조직에서는, cytochrome p450과 유사하게, 주로 Clara 세포와 내피세포, 그리고 제 1형 폐포상피세포에서 발견되는 것으로 보고되었다^{12,13}.

PON1 활성은 유전자 다형성에 의해 영향을 받는다. 이 유전자 코돈의 192번 위치에 glutamine(Q)→arginine(R) 아미노산 치환이 있으며, R allele형에 비하여 Q allele형의 paraoxon 가수분해 활성이 현저히 낮다고 보고되었다^{14,15}. 그러나 diazoxon과 soman, 그리고 sarin은 R allele형에 비하여 Q allele형이 더 잘 분해하는 것으로 알려져 있다¹⁵. 이 *PON1* 유전자 다형성은 국가나 인종에 따라 현저히 다르게 분포한다. *PON1* R형 대립유전자의 빈도는 서양인에서 31%, 라틴 아메리카인에서 41%, 일본인에서 62%, 터키인에서 31%, 한국인에서 60%로 보고되었다^{10,16-19}. 이러한 사실로 미루어, *PON1*의 기질로 작용하는 환경성 물질에 의한 폐 독성이 한국인과 외국인 사이에 차이가 있을 것이라고 추정할 수 있다.

이에 저자 등은 한국인 남성에서 *PON1* Q192R 유전자 다형성이 흡연에 의한 폐암발생에 미치는 영향을 평가하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

방 법

1. 연구 대상

2001년 1월 1일부터 2003년 12월 31일 사이에 충북대학교 병원과 단국대학교 병원, 그리고 인하대학교

병원에서 조직병리학적으로 폐암으로 새롭게 진단 받은 남성 환자를 대상으로 폐암 환자군을 모집하였다. 이들 폐암 환자 중에서 연구참여를 거부하거나, 의사소통이 어려운 사람, 그리고 혈액 채취를 할 수 없었던 사람은 대상자에서 제외되었다. 그 결과 최종적으로 335명의 폐암환자가 분석에 포함되었다. 한편, 동일 병원에 내원하거나 인접한 지역에 거주하면서 암으로 진단 받은 적이 없는 남성을 대상으로 대조군을 모집하였다. 환자군에 적용한 동일한 배제기준을 대조군에도 적용하였다. 최종적으로 환자군과 연령을 3세 이내에서 1:1로 짝지은 남성 335명을 대조군으로 하였다.

환자군의 평균 연령은 66.5 ± 8.0 세였으며, 대조군은 평균 연령이 66.6 ± 7.6 세였다. 폐암 환자군의 조직학적 분포는 Table 1과 같다.

2. 연구 방법

1) 설문 조사

숙련된 면접 조사원이 구조화된 설문지를 이용하여 환자군과 대조군에 대하여 직접 면접조사를 실시하였으며 설문지에는 인적 사항 및 인구학적 요인, 그리고 흡연력, 음주력, 직업력 등이 포함되었다.

2) *PON1* 유전자 다형성 분석

환자군과 대조군의 혈액을 EDTA 튜브에 5 ml 정도 채취하여 보관하였다. 대상자에서 채취한 정맥혈에서 DNA Extractor WB Kit(Wako, Japan)를 이용하여 DNA를 추출한 후 이것을 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction; PCR)의 주형으로 이용하

Table 1. Histological distribution of the lung cancer subjects

Histological type	Number (%)
Non-small cell lung cancer	274 (81.8)
Squamous cell	160 (47.8)
Adenocarcinoma	74 (22.1)
Large cell	3 (0.9)
Unspecified	34 (10.2)
Small cell lung cancer	56 (16.7)
Poorly differentiated lung cancer	5 (1.5)
Total	335 (100)

었다.

PON1 유전자 다형성은 TaqMan PCR 기법을 이용하여 확인하였다. 우선, 일부 대상자에 대하여 PCR-RFLP 방법으로 *PON1* 유전자형을 확인하고 이와 동일한 결과를 얻을 수 있었던 TaqMan 실시간 PCR 조건을 실험에 이용하였다. 시발체는 5'-CTGAGCAC-TTTTATGGCACAATGA-3' 과 5'-ACCACGCTA-AACCCAAATACATCTC-3'을 사용하였으며, TaqMan 탐침자는 5'-VIC-CCTACTTACAATCCTG-NFQ-3' (Q 대립유전자)와 5'-FAM-CCCTACTTACGATCCTG-NFQ-3'(R 대립유전자)을 이용하였다. TaqMan PCR

혼합액(총 25 ul)은 100 ng DNA와 10 pmol 시발체, 그리고 2.5 μmole 탐침자, 1X TaqMan Universal PCR Master Mix(Applied Biosystems, USA)를 혼합하여 사용하였다. iCycler iQ Real-time PCR Thermal Cycler (BIO-RAD, USA)로 92°C에서 10분, 95°C에서 15초, 60°C에서 60초로 하여 40 cycle을 반응시켰다. 증폭결과는 iCycler iQ Ver 3.1(BIO-RAD, USA) 프로그램을 이용해 확인하였다. (Figure 1)

3) 자료 분석

SAS Proprietary Software Release 8.1(SAS Institute, Cary, USA)을 이용하여 통계분석을 시행하였으며 p-value 0.05 이하를 유의한 것으로 판정하였다.

Student t-test를 이용하여 환자군과 대조군의 연령과 누적흡연량(pack-year)이 환자군과 대조군 사이에 차이가 있는지 검정하였다. 누적흡연량은 “[일일 평균 흡연개비 수 × 흡연기간(년)] / 20” 수식으로 산출하였다. 연령과 흡연에 의한 영향을 보정한 *PON1* 유전자 다형성의 교차비(odds ratio; OR)를 계산하기 위하여 로지스틱 분석을 이용하였다. 폐암 유발과정에서 *PON1* 유전자 다형성과 흡연의 상호작용을 평가하기 위하여, 흡연과 *PON1* 유전자형에 따라, 비흡연자이며 *PON1* Q/R 혹은 R/R형인 사람과 비흡연자이며 Q/Q형인 사람, 그리고 흡연자이며 Q/R 혹은 R/R형인 사람, 흡연자이며 Q/Q형인 사람 등의 4군으로 나누어 비흡연자이며 *PON1* Q/R 혹은 R/R형인 사람을 비교군으로 하여 폐암 발생에 미치는 영향을 층화분석으로 평가하였다. 연령과 흡연, 그리고 *PON1* 유전자 다형성의 영향이 보정된 폐암 발생에 대한 교차비를 산출하기 위해서 우도비 경향분석법(likelihood ratio test for trend)을 시행하였다.

결 과

과거 흡연력은 환자군 322명(96.1%)과 대조군 272명(81.2%)에서 관찰되었고, 두 군 사이의 교차비(95% 신뢰구간)는 6.00(3.07 - 11.02)로 흡연자가 비흡연자에 비하여 폐암발생 위험도가 유의하게 증가하였다. 또한 누적흡연량의 평균±표준편차는 환자군 45.1±26.2

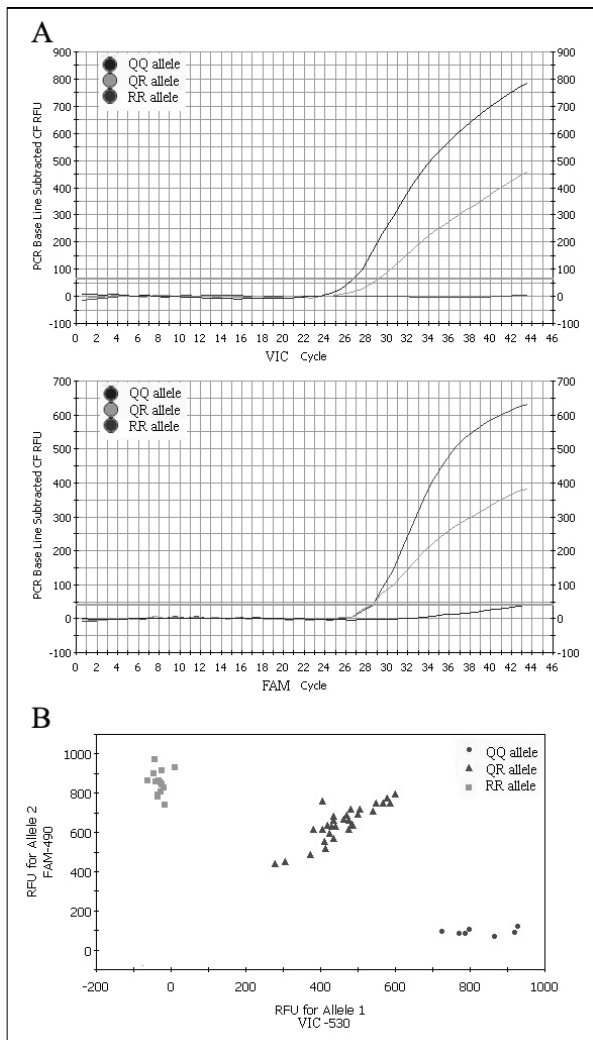


Figure 1. Relative fluorescence level of the VIC probe (A upper) and the FAM probe (A lower) for real-time PCR, and the X-Y plot for QQ (●), QR (▲), and RR (■) types of the *PON1* gene (B).

pack-years, 대조군 28.1±23.2 pack-years로 환자군이 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 많았다. 그러나 과거 흡주력은 환자군과 대조군에서 유의한 차이가 나타나지 않았다(Table 2).

대상자의 *PON1* 유전자형 분포는 Table 3과 같다. 환자군과 대조군에서 R allele형의 빈도는 각각 0.621과 0.657로 관찰되었으며, *PON1* 유전자를 R/R, Q/R, Q/Q형의 3군으로 나누어 분석한 경향분석에서, *PON1* 효소활성이 낮은 Q allele 수의 증가는 폐암발생 위험도와 관련이 없는 것으로 나타났다. 그러나 R/R과 Q/R 유전자형을 한 군으로 묶어 비교하였을 때 Q/Q형의 폐암에 대한 교차비(95% 신뢰구간)는 2.84(1.69 - 4.79)로, Q/R 혹은 R/R형인 경우에 비하여 Q/Q형에서 폐암 발생 위험도가 유의하게 증가하는 것으로 나타났다(Table 3).

PON1 유전자형과 흡연이 폐암발생에 미치는 영향의 상호작용을 분석하였다. 흡연자에서 *PON1* Q/Q형

인 사람이 Q/R 혹은 R/R형인 사람에 비하여 폐암에 대한 교차비(95% 신뢰구간)가 2.56(1.52 - 4.31)으로 폐암발생 위험도가 통계적으로 유의하게 증가하였다(Table 4). 그러나 비흡연자에서는 Q/Q형의 폐암발생 위험도가 유의하지 않았다.

폐암의 조직학적 유형에 따라 환자군을 분류하고 그에 짝지은 대조군과 비교한 결과에서, 비흡연자 편평세포암종의 교차비와 흡연자 편평세포암종, 선암종, 소세포암종의 교차비가 각각 16.62, 1.74, 2.73, 4.66 등으로 증가하는 경향을 보였으나, 표본수가 작아 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 4).

또한, *PON1* 유전자형과 흡연의 상호작용이 폐암발생에 미치는 영향을 알아보기 위하여 연구 대상자를 흡연과 *PON1* 유전자형에 따라, 비흡연자이며 *PON1* Q/R 혹은 R/R형인 사람과 비흡연자이며 Q/Q형인 사람, 그리고 흡연자이며 Q/R 혹은 R/R형인 사람, 흡연자이며 Q/Q형인 사람 등의 4군으로 나누어 비흡연자

Table 2. Distribution of the selected characteristics in cases and controls

Variable	Number (%)		OR (95% CI)*	p-value
	Cases (n=335)	Controls (n=335)		
Smoking status				
Never smoker	13 (3.9)	63 (18.8)	1.00	<0.001
Current or ex-smoker	322 (96.1)	272 (81.2)	6.00 (3.07 - 11.72)†	
Pack-years (mean ± SD‡)	45.1 ± 26.2	28.1±23.2		<0.001
Drinking status				
Never drinker	96 (28.7)	91 (27.2)	1.00	0.647
Current or ex-drinker	239 (71.3)	244 (72.8)	0.92 (0.64 - 1.32)§	

*OR (95% CI): odds ratio (95% confidence interval).

† Adjusted for age.

‡ Standard deviation

§ Adjusted for age and cigarette smoking.

Table 3. The *PON1* genotype in lung cancer cases and the controls and their associations with the risk for lung cancer

<i>PON1</i> genotype	Number (%)		OR (95% CI)*	p-value
	Cases (n=335)	Controls (n=335)		
R/R	142 (42.4)	131 (39.1)	1.00	0.160†
Q/R	132 (39.4)	178 (53.1)	0.68 (0.49 - 0.95)	
Q/Q	61 (18.2)	26 (7.8)	2.16 (1.28 - 3.62)	
R/R or Q/R	274 (81.8)	309 (92.2)	1.00	<0.001
Q/Q	61 (18.2)	26 (7.8)	2.84 (1.69 - 4.79)	

*Odds ratio (95% confidence interval) adjusted for age and smoking history.

† p-value was estimated by using a chi-square test for trend.

이며 *PON1* Q/R 혹은 R/R형인 사람을 비교군으로 하여 폐암발생 위험도를 평가하였다. 그 결과 비흡연자이며 *PON1* Q/R 혹은 R/R형인 군, 비흡연자이며 *PON1* Q/Q형인 군, 흡연자이며 Q/R 혹은 R/R형인 군, 흡연자이며 Q/Q형군으로 이행할수록 폐암 발생

위험도는 통계적으로 유의하게 증가하는 경향을 보여 주었다. 특히 흡연자이며 Q/Q형인 사람의 폐암 발생 위험도는 비흡연자이며 Q/R 혹은 R/R형인 사람의 폐암발생 위험도의 15.50배로 나타났다(Table 5).

편평세포암종에 대한 분석에서 흡연자이며 *PON1*

Table 4. Distribution of the *PON1* genotype according to the smoking habit in cases and controls

Histological type	<i>PON1</i> genotype	Never smoker			Current or ex-smoker		
		Cases	Controls	OR (95% CI)*	Cases	Controls	OR (95% CI)*
Total subjects	R/R or Q/R	11	59		263	250	
	Q/Q	2	4	2.14 (0.31 - 14.65)	59	22	2.56 [†] (1.52 - 4.31)
Squamous cell carcinoma	R/R or Q/R	1	27		131	118	
	Q/Q	1	1	16.62 (0.41 - 679.85)	27	14	1.74 (0.87 - 3.47)
Adenocarcinoma	R/R or Q/R	5	12		55	56	
	Q/Q	1	1	0.61 (0.01 - 34.34)	13	5	2.73 (0.91 - 8.23)
Small cell carcinoma	R/R or Q/R	1	12		45	42	
	Q/Q	0	0	-	10	2	4.66 (0.96 - 22.70)

*Odds ratio (95% confidence interval) adjusted for age.

[†] p-value < 0.01

Table 5. Combined effects of the *PON1* genotype and the smoking habit on the risk for lung cancer

Histological type	Group	Never smoker		Current or ex-smoker		p-value* for trend test
		<i>PON1</i> R/R or Q/R	<i>PON1</i> Q/Q	<i>PON1</i> R/R or Q/R	<i>PON1</i> Q/Q	
Total subjects	Cases	11	2	263	59	<0.001
	Controls	59	4	250	22	
	OR (95% CI) [†]	1.00	2.14 (0.31 - 14.65)	5.64 [†] (2.90 - 10.99)	15.50 [†] (6.76 - 35.54)	
Squamous cell carcinoma	Cases	1	1	131	27	<0.001
	Controls	27	1	118	14	
	OR (95% CI) [†]	1.00	16.62 (0.41 - 679.86)	30.03 [†] (4.02 - 224.50)	53.77 [†] (6.55 - 441.14)	
Adenocarcinoma	Cases	5	1	55	13	<0.05
	Controls	12	1	56	5	
	OR (95% CI) [†]	1.00	0.61 (0.01 - 34.34)	2.39 (0.79 - 7.27)	6.25 [§] (1.38 - 28.32)	
Small cell carcinoma	Cases	1	0	45	10	<0.01
	Controls	12	0	42	2	
	OR (95% CI) [†]	1.00	-	12.72 [§] (1.58 - 102.23)	59.94 [†] (4.66 - 770.39)	

*p-value was adjusted for age, the *PON1* genotype and the smoking habit.

[†] Odds ratio (95% confidence interval) adjusted for age, the *PON1* genotype and the smoking habit using a logistic regression model with the group of never smokers who had the *PON1* Q/R or R/R genotype as the reference group.

[‡] p-value < 0.01.

[§] p-value < 0.05.

Q/R 혹은 R/R형인 사람의 교차비는 30.03, 흡연자이며 Q/Q형인 사람의 교차비는 53.77로 통계적으로 유의하게 증가하였다. 비흡연자이며 Q/Q형인 사람과 흡연자이며 Q/R 혹은 R/R형인 사람의 선암종에 대한 교차비는 각각 0.61과 2.39로 유의하지 않았으나, 흡연자이며 Q/Q형인 사람의 선암종에 대한 교차비는 6.25로 유의하였다. 흡연자이며 *PONI* Q/R 혹은 R/R형인 사람의 소세포암종에 대한 교차비 12.72와 흡연자이며 Q/Q형인 사람의 소세포암종에 대한 교차비 59.94도 통계적 유의성을 나타냈다.

고 찰

흡연이 전반적인 암 사망 원인 중 30%를 차지하며²⁰, 폐암 발생 원인의 약 87%가 흡연인 것으로 알려져 있다²¹. 본 연구에서 흡연자의 폐암에 대한 교차비(95% 신뢰구간)가 6.00(3.07 - 11.72)으로, 폐암 발생 위험도가 통계적으로 유의하게 증가하는 것으로 나타나 흡연이 폐암을 유발한다는 수많은 기존의 연구 결과를 다시 한 번 확인하였다. 또한 누적흡연량도 환자군이 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 많았다. 음주가 폐암의 위험요인으로 보고 된 바 있으나²², 본 연구의 결과는 그렇지 않았다. 이는 음주여부가, 강력한 폐암 위험요인인 흡연 여부와 밀접한 관련이 있어서, 과거의 연구에서 폐암에 대한 유의한 위험인자로 나타났으나, 본 연구에서는 흡연의 영향을 통계적으로 보정하였으므로 음주가 유의하지 않게 나타난 것으로 판단된다.

유전자 다형성은 발암물질의 활성화와 호르몬 대사, 그리고 DNA 수복과 같은 생체 내 대사과정을 통하여 암 발생 과정에 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며⁴⁵, 이러한 유전자 다형성의 분포는 국가나 인종에 따라서 현저한 차이가 있다²³. 본 연구에서 활성화소와 관련된 것으로 알려진 *PONI* 유전자의 R 대립 유전자의 빈도가 대조군에서 0.657로 관찰되었는데, 이러한 결과는 과거 연구결과, 즉 한국인의 0.6010과 일본인의 0.6218와 비슷한 수준이지만, 핀란드 백인의 0.3116, 라틴 아메리카인의 0.4117, 터키인의 0.3019 등과는 현저한 차이를 보이는 것이다.

*PONI*은 유기인제 화합물의 독성제거와 지질 과산화에 관여하는 효소로^{6,7,24}, 폐 조직의 Clara cell과 내피세포, 그리고 제1형 폐포 상피세포에서 주로 발견되는 것으로 알려져 있다^{12,13}. 폐의 폐포내막 부위는 PAH나 유기인제 화합물과 같은 환경 독성물질에 직접적으로 노출되는 부위로, 이곳에서 *PONI*은 흡연이나 대기오염물질에 의한 독성을 제거하는데 중요한 역할을 할 것이다. 그리고 *PONI* 유전자의 Q allele형은 R allele형에 비하여 몇 배 낮은 효소 활성을 가지며¹⁵, 흡연이 *PONI* 효소 활성을 감소시키는 것으로 알려져 있다²⁵. 흡연자에서 *PONI* Q/Q형의 교차비가 2.56으로서 통계적으로 유의하였으나, 비흡연자에서는 그 교차비가 2.14로 낮아졌으며 통계적으로 유의하지 않았던 본 연구의 결과는 흡연에 의한 기존의 결과²⁵와 일치하는 것이다.

폐암의 조직학적 유형에 따라 환자군을 분류하고 그에 짝지은 대조군과 비교한 결과에서, 비흡연자 편평세포암종의 교차비와 흡연자 편평세포암종, 선암종, 소세포암종의 교차비가 각각 16.62, 1.74, 2.73, 4.66 등으로 증가하는 경향을 보였으나, 통계적으로 유의하지는 않았다. 이는 Q/Q형의 빈도가 17.2%에 불과하여 폐암 환자를 조직학적 유형으로 나누었을 때, *PONI* Q/Q형 비흡연 폐암 환자는 최대 1명, 흡연 폐암 환자는 최대 27명에 불과하여 통계적 검정력이 낮아지게 되고 그 결과 통계적 유의성에 이르지 못한 것으로 판단된다.

PONI 유전자형과 흡연의 상호작용에 대한 분석에서는 흡연과 *PONI* 유전자형에 따라, 효소활성이 감소할수록 폐암 발생 위험도가 유의하게 증가하는 경향을 보여주었다. 특히 흡연자이며 Q/Q형인 사람은 비흡연자이며 Q/R 혹은 R/R형인 사람에 비하여 폐암에 대한 교차비(95% 신뢰구간)가 15.50(6.76 - 35.54)으로 폐암 발생 위험도가 크게 증가하는 것으로 나타났다. 이 교차비 값은 흡연의 폐암에 대한 교차비(6.00)와 *PONI* Q/Q형의 폐암에 대한 교차비(2.84)를 곱한 값(17.04)과 비슷한 값이다. 대상자를 폐암의 조직학적 유형에 따라 나누어 이러한 분석을 시행하였을 때에도 편평상피암종, 선암종, 소세포암종 등 모든 암종에서 비슷한 양상을 나타냈다. 이러한 결과는, 흡

연과 *PON1* Q/Q형이 폐암발생에 있어서 서로 상승적 (synergistic)으로 작용하고 있으며, 둘 간의 상호작용에 multiplicative model이 적용되고 있음을 나타내는 것이다. 즉 효소활성이 낮은 *PON1* Q/Q형을 가진 사람은 흡연에 의하여 더욱 효소 활성이 저하되고, 그 결과 담배 연기 중의 발암물질을 효과적으로 제거하지 못하여 폐암 발생 위험도가 증가됨을 시사하는 결과이다. 문헌검색 결과 *PON1* 유전자와 폐암의 관련성에 대한 연구는 아직까지 보고 된 것이 없다.

결론적으로 본 연구에서는 흡연과 *PON1* 유전자 다형성이 폐암 발생 위험도를 증가시켰으며, 흡연과 *PON1* 유전자 다형성의 상호작용은 조직학적 유형에 관계 없이 폐암 발생 위험도를 더 크게 증가시키는 것으로 판단된다.

요 약

연구배경 :

Paraoxonase는 산소유리기 제거효소의 하나로서, 유기인제 화합물의 독소제거에 있어서 중요한 역할을 한다. 본 연구에서는 한국인 남성에서 *PON1* Q192R 유전자 다형성이 흡연과 관련하여 폐암발생에 미치는 영향을 조사하였다.

대상 및 방법 :

연구대상자는 조직 병리학적으로 폐암으로 새롭게 진단받은 남성 환자 335명과, 이들과 3세 이내에서 연령을 짝지은 동수의 대조군으로 하였다. 직접면접조사를 통하여 인적사항과 직업력 그리고 흡연력, 음주력 등을 조사하였다. TaqMan 실시간 중합 효소 연쇄 반응을 이용하여 *PON1* 유전자 다형성을 확인하고, 폐암과 흡연 그리고 *PON1* 유전자 다형성 유형 사이의 상호 관련성을 통계적으로 분석하였다.

결 과 :

흡연과 *PON1* 유전자 Q/Q형이 폐암 발생 위험도를 유의하게 증가시켰다. 흡연자에서 *PON1* Q/Q형인 사람이 Q/R 혹은 R/R형인 사람에 비하여 폐암에 대한 교차비(95% 신뢰구간)가 2.56(1.52 - 4.31)으로 폐암발생 위험도가 통계적으로 유의하게 증가하였다. 비흡연자이며 *PON1* Q/R 혹은 R/R형인 사람을 비교

군으로 하였을 때, 비흡연자이며 *PON1* Q/Q형인 군, 흡연자이며 Q/R 혹은 R/R형인 군, 흡연자이며 Q/Q형 군으로 이행할수록 대응비는 모든 세포유형에서 유의하게 증가하였다. 특히 흡연자이며 Q/Q형인 사람은 비흡연자이며 *PON1* Q/R 혹은 R/R형인 사람에 비하여, 편평세포암종은 53.77(6.55 - 441.14)배, 선암종은 6.25(1.38 - 28.32)배, 소세포암종은 59.94(4.66 - 770.39)배 더 잘 생기는 것으로 나타났다.

결 론 :

흡연과 *PON1* Q/Q형은 폐암의 위험인자이며, 흡연과 *PON1* Q/Q형은 조직학적 유형에 관계없이 폐암 발생 위험도를 서로 상승적으로 증가시키는 것으로 판단된다.

감사의 글

이 논문은 2004년도 충북대학교 학술연구지원사업의 연구비 지원에 의하여 연구되었음

참 고 문 헌

1. Central Cancer Registry Center in Korea. *Annual report of the central cancer registry in Korea*. Seoul: Ministry of Health and Welfare; 2003.
2. Cohen AJ. *Outdoor air pollution and lung cancer*. *Environ Health Perspect* 2000;108:743-50.
3. Kim YD, Lee CH, Nan HM, Kang JW, Kim H. *Effects of genetic polymorphisms in metabolic enzymes on the relationships between 8-hydroxydeoxyguanosine levels in human leukocytes and urinary 1-hydroxypyrene and 2-naphthol concentrations*. *J Occup Health* 2003;45:160-7.
4. Caporaso N. *Selection of candidate genes for population studies*. *IARC Sci Publ* 1999;148:23-36.
5. Wild CP, Law GR, Roman E. *Molecular epidemiology and cancer: promising areas for future research in the post-genomic era*. *Mutat Res* 2002;499:3-12.
6. Li WF, Furlong CE, Costa LG. *Paraoxonase protects against chlorpyrifos toxicity in mice*. *Toxicol Lett* 1995;76:219-26.
7. Pond AL, Chambers HW, Chambers JE. *Organophosphate detoxication potential of various rat tissues via A-esterase and alioesterase activities*. *Toxicol Lett* 1995;78:245-52.
8. Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN.

- The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. Genomics* 1996;33:498-507.
9. Humbert R, Adler DA, Disteche CM, Hassett C, Omiecinski CJ, Furlong CE. *The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism. Nat Genet* 1993;3:73-6.
 10. Hong SH, Song J, Min WK, Kim JQ. *Genetic variations of the paraoxonase gene in patients with coronary artery disease. Clin Biochem* 2001;34:475-81.
 11. Rodrigo L, Hernandez AF, Lopez-Caballero JJ, Gil F, Pla A. *Immunohistochemical evidence for the expression and induction of paraoxonase in rat liver, kidney, lung and brain tissue. Implications for its physiological role. Chem Biol Interact* 2001;137:123-37.
 12. Mango GW, Johnston CJ, Reynolds SD, Finkelstein JN, Plopper CG, Stripp BR. *Clara cell secretory protein deficiency increases oxidant stress response in conducting airways. Am J Physiol* 1998;275:L348-56.
 13. Romanova LK, Goriachkina VL. *Cytophysiology of lung bronchiolar secretory cells: source of inflammation "antimediators". Arkh Patol* 1999;61:20-7.
 14. La Du BN, Aviram M, Billecke S, Navab M, Primo-Parmo S, Sorenson RC, et al. *On the physiological role(s) of the paraoxonases. Chem Biol Interact* 1999;119-120:379-88.
 15. Davies HG, Richter RJ, Keifer M, Broomfield CA, Sowalla J, Furlong CE. *The effect of the human serum paraoxonase polymorphism is reversed with diazoxon, soman and sarin. Nat Genet* 1996;14:334-6.
 16. Marchesani M, Hakkarainen A, Tuomainen TP, Kaikkonen J, Pukkala E, Uimari P, et al. *New paraoxonase 1 polymorphism I102V and the risk of prostate cancer in Finnish men. J Natl Cancer Inst* 2003;95:812-8.
 17. Furlong CE, Li WF, Richter RJ, Shih DM, Lusic AJ, Alleve E, et al. *Genetic and temporal determinants of pesticide sensitivity: role of paraoxonase (PON1). Neurotoxicol* 2000;21:91-100.
 18. Kondo I, Yamamoto M. *Genetic polymorphism of paraoxonase 1 (PON1) and susceptibility to Parkinson's disease. Brain Res* 1998;806:271-3.
 19. Aynacioglu AS, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM, Nacak M, Tapanyigit EE, Roots I. *Paraoxonase 1 mutations in a Turkish population. Toxicol Appl Pharmacol* 1999;157:174-7.
 20. American Cancer Society. Tobacco use. In: American Cancer Society, editors. *Cancer facts & figures 2001*. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2001. p. 29-32.
 21. World Health Organization. *Tobacco or health: a global status report*. Geneva: World Health Organization; 1997. p. 10-48.
 22. Potter JD, McMichael AJ. *Alcohol, beer and lung cancer: a meaningful relationship? Int J Epidemiol* 1984;13:240-2.
 23. Bartsch H, Rojas M, Alexandrov K, Camus AM, Castegnaro M, Malaveille C, et al. *Metabolic polymorphism affecting DNA binding and excretion of carcinogens in humans. Pharmacogenetics* 1995;5:S 84-90.
 24. Tward A, Xia YR, Wang XP, Shi YS, Park C, Castellani LW, et al. *Decreased atherosclerotic lesion formation in human serum paraoxonase transgenic mice. Circulation* 2002;106:484-90.
 25. Senti M, Tomas M, Anglada R, Elosua R, Marrugat J, Covas MI, et al. *Interrelationship of smoking, paraoxonase activity, and leisure time physical activity: a population-based study. Eur J Intern Med* 2003;14:178-84.