

태 경

한양대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Genetic Polymorphisms and Occurrence Risks

Kyung Tae

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), which is the 5th most common cancer worldwide, is believed to be induced by environmental carcinogens and host genetic factors. The main etiologic environmental factors are tobacco, alcohol, viral infection, nutritional deficit, mineral inhalation and history of radiation exposure. Accumulating evidence has shown that genetic polymorphisms influence the risk of environmental carcinogenesis, and that genetic susceptibility plays an important role in the development of HNSCC. Genetic susceptibility to HNSCC may be due to genetic polymorphisms in genes controlling both carcinogen metabolism and repair of DNA damage. We analyzed the associations between genetic polymorphisms in the xenobiotics metabolizing gene, alcohol metabolizing gene and DNA repair genes and the risk of HNSCC in an at-risk Korean population. In conclusion, ADH1B +3170A > G His48Arg and XRCC1 R194W (C > T) polymorphism are associated with an increased risk of HNSCC, and these genotypes could be useful biomarkers for identifying Koreans with a greater risk of HNSCC.

Key Words: Polymorphism, Genetic; Head and Neck Neoplasms; Cytochrome P-450 CYP1A1; DNA Repair

Correspondence to: Kyung Tae

우133-792, 서울시 성동구 왕십리로 222, 한양대학교병원 이비인후-두경부외과학교실

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Hanyang University Hospital, 222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 133-792, Korea

Tel: +82-2-2290-8585

Fax: +82-2-2293-3335

E-mail: kytae@hanyang.ac.kr

Received 7 July 2013

Revised 29 July 2013

Accepted 6 August 2013

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

두경부외과 의사가 흔히 접하게 되는 질환은 두경부암이다. 두경부 악성종양은 전 세계적으로 모든 악성종양 중 5위로서, 매년 644,000명이 발병하며 미국에서만 매년 5만 명 가량이 발병하고 있으며[1], 우리나라의 경우는 2007년 국가암등록사업 연례보고서에 따르면 갑상선암을 제외하더라도 전체 악성 종양의 약 3%를 차지하는 드물지 않은 악성종양이다. 두경부 악성종양은 대부분 편평세포암종으로 초기에 발견된 경우는 다른 부위의 악성종양에 비해 비교적 치료 성공률이 높으나, 진행암의 경우는 국소 치료법의 발달에 힘입어 약간의 생존율 증가를 이루었으나, 아직도 약 절반가량의 환자가 결국 생명을 잃고 있는 만큼 그 심각성이 줄어들지 않

고 있으며 두경부외과 의사에게는 도전이 되는 질환이다. 따라서 두경부 악성종양은 조기진단이 매우 중요하며, 더 나아가 암의 발생 가능성을 초기에 예측하여 환경적, 생활적 위험인자를 낮추는 것이 치료에 있어 매우 중요하다.

인간의 악성 종양은 환경적 요소와 개개인의 유전적 요소와의 상호 작용에 의해 발생하며 이중 약 90% 정도가 환경적 요소의 영향을 받는다[2,3]. 두경부 악성종양의 환경적 원인으로는 흡연, 음주, 영양결핍, 바이러스 감염, 직업적 특수성에 따른 먼지나 광물의 흡입, 방사선 노출 등이 잘 알려져 있으며 이중 흡연과 음주는 많은 역학적 연구를 통해 구강, 인두, 후두, 식도 등의 상부기도소화관의 악성종양과 밀접한 연관이 있음이 밝혀졌다. 하지만 모든 흡연자나 음주자에서 흡연량과 음주량에 비례하여 악성종양의 위험성이 증

가하는 것은 아니며, 여기에는 개인의 유전적 소인에 의한 개인의 감수성 같은 숙주인자가 영향을 미친다. 개개인의 감수성에는 암 유전자나 암억제 유전자와 이에 연관된 유전자의 다형(genetic polymorphism), 암유전자의 활성화, 면역계가 영향을 미친다[4-7]. 유전자 다형으로 인하여 유전자의 기능에 이상이 발생하여 유전적 감수성의 변화를 초래하여 암을 유발하게 된다.

유전자 다형은 돌연변이와는 달리 보통 인구의 1% 이상에서 발견되는 유전정보의 차이를 말하여 거의 대부분이 단일 염기가 치환되는 단일 염기 다형(single nucleotide polymorphism, SNP)이다. 단일 염기 다형은 인종에 따라 빈도에서 많은 차이를 보이며, 이러한 유전자의 작은 차이에 따라 생성되는 아미노산이 변환되고 결국 다른 성질의 단백질이 생성되어 효소의 기능에도 변화를 초래하며, 유전자의 기능에 이상이 발생하면 유전적 감수성의 변화를 초래하여 암을 유발하게 된다[8].

저자는 두경부암 환자의 수술적 치료를 주로 담당하는 두경부외과 의사로서, 수술, 방사선치료, 항암화학요법 등에 의한 두경부암 치료의 한계를 종종 느끼게 되며, 재발이나 이차암 발생 등으로 환자의 생존율이 떨어지는 것을 경험하였다. 따라서 조기에 암을 발견하고 일찍 치료한 것이 중요하며 또한 조기 암을 찾기 위한 지표를 개발하는 것이 중요하리라 생각하며, 두경부암 환자의 유전자 다형에 의한 암발생의 개인적 차이를 연구하고 있는데, 본 지를 통하여 그동안 연구해온 xenobiotics metabolizing gene, alcohol metabolizing gene 및 DNA repair gene의 유전자 다형과 두경부편평세포암 발생 위험도와 관계에 대해 알아보려고 한다.

본 론

1. 생체이물 대사 유전자

대부분의 화학적 발암물질은 그 자체가 바로 작용하는 것이 아니라 대사과정을 거쳐 활성화가 되어야 암을 유발하게 된다. 대표적인 화학적 발암물질인 polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH)은 phase I과 phase II 과정의 대사를 거치게 되는데 phase I 과정은 cytochrome P450 family (CYPs)가 관여하여 활성화된 매개체인 diolepoxide 등을 형성하는 과정이며, phase II 과정은 glutathione S-transferase (GST)와 N-acetyltransferase (NAT) 등이 관여하여 활성화된 발암물질을 비활성화 시키는 과정이다. Phase I 대사에 의해 화학적 발암물질이 활성화되고 활성화된 발암물질은 DNA adduct를 형성하여 DNA의 손상 및 변이를 일으켜 암을 야기하며, 한편으로 활성화된 발암물질은 phase II 대사에 의해 비활성화 되므로 phase I과 phase II 대사 효소의 활성화도의 균형에 따른 DNA adduct 양에 의해 암 발생의 위험도가 결정된다[9,10].

CYPs는 화학적 발암물질의 활성화를 담당하므로 암발생 과정에서 중요한 역할을 하며 많은 CYPs의 동종효소(isoenzyme)가 발

견되었으며 유전적으로 결정된 동종효소의 기능 차이가 개개인의 유전적 감수성의 차이로 작용한다. CYP1A1는 담배에 들어있는 PAH 중 대표적인 화학적 발암물질인 benzo[a]pyrene (BaP)의 대사에 관여하며 여러 CYP1A1 유전자 다형이 알려져 있다. 저자는 CYP1A1의 유전자 다형 중 2개의 유전자 다형을 연구하였는데, 하나는 MspI 제한효소 인식부위에서의 다형이며 하나는 MspI 제한효소 인식부위 다형과 매우 밀접한 연관관계를 나타내는 exon 7 codon 462에서의 유전자 다형이다[11,12]. Codon 462의 유전자 다형은 adenine이 guanine으로 변이되면서 CYP1A1의 heme 결합부위에서 isoleucine (Ile)이 valine (Val)으로 치환된다. CYP1A1 codon 462 유전자 다형과 개인의 유전적 감수성과의 연관관계에 관한 연구에서 인종에 따라 상반된 결과를 보이는데, 폐암에서 일본인의 경우는 밀접한 연관이 있었고 백인종의 경우에는 연관이 없었다[13,14].

GST는 glutathione의 nucleophilic conjugation을 촉매하여 화학적 발암물질을 비활성화하는 효소이며 사람에서는 α , μ , π , θ 등의 4가지 군이 있다[15,16]. GSTM1은 이중 Mu에 속하며 benzo[a]pyrene의 활성화된 형태인 diolepoxide를 비활성화 시키는 역할을 하며 GSTM1 유전자는 A나 B의 기능적 allele가 있는 경우와 기능적 allele가 결손된 경우가 있는데 기능적 allele가 결손된 경우 GSTM1 효소의 기능이 없어 흡연과 관련된 암발생의 확률이 높다는 보고가 있다.

저자는 한국인 두경부편평세포암 환자와 정상 대조군을 대상으로 대립인자-특이중합반응을 이용하여 CYP1A1 MspI 제한효소 인식부위 다형과 codon 462의 유전자 다형, GSTM1 유전자 다형을 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다(Table 1)[11,12].

정상 한국인에서 CYP1A1의 MspI 제한효소 인식부위의 유전자 다형 분포는 m1/m1 (39.6%), m1/m2 (47.9%), m2/m2 (12.5%)였으며 두경부암 환자에서의 CYP1A1 유전자 다형 분포는 m1/m1 (31.2%), m1/m2 (52.7%), m2/m2 (16.1%)로 암발생 확률이 높은 것으로 알려진 m2/m2 군이 정상 대조군에 비해 약간 높았으나 통계적 유의성은 없었다. 두경부암 환자에서 CYP1A1 MspI 유전자 다형에 의한 상대적 위험도는 CYP1A1 m1/m1과 비교하여 m1/m2 및 m2/m2가 각각 1.39과 1.63으로 약간 증가하였으나 통계적 유의성은 없었다. GSTM1의 유전자 다형 분포는 정상 대조군의 경우 GSTM1(-) (45%), GSTM1(+) (55%)였으며, 두경부암 환자의 경우는 GSTM1(-)이 53.8%, GSTM1(+)이 46.2%로 정상 대조군에 비해 GSTM1(-)이 약간 높았으나 통계적 유의성은 없었다. GSTM1 유전자의 다형에 의한 상대적 위험도는 GSTM1(-)에 비해 GSTM1(+)이 1.5이었다. 두 유전자 다형을 조합하는 경우의 상대적 위험도는 후두암의 경우 CYP1A1 m2/m2 및 GSTM1(-) 조합의 상대적 위험도가 2.66배이고 구강, 인두암의 경우 CYP1A1 m1/m2 및 GSTM1(-) 조합의 상대적 위험도가 2.67배로 각각 가장 높은 상대 위험도를 보였다[11].

Table 1. Genetic polymorphism of xenobiotic metabolism gene, alcohol metabolism gene, and DNA repair gene and risk of head and neck squamous cell carcinoma

Genetic polymorphism	Genotype	Cases (%)	Control (%)	OR (95% CI)	Reference
Xenobiotic metabolism gene					
CYP1A1 MspI	m1/m1	29 (31.2)	38 (39.6)	1	11
	m1/m2	49 (52.7)	46 (47.9)	1.39 (0.74-2.62)	
	m2/m2	15 (16.1)	12 (12.5)	1.63 (0.67-4.03)	
CYP1A1 Codon 462	Ile/Ile	61 (57.0)	68 (59.1)	1	12
	Ile/Val	34 (32.0)	42 (36.5)	0.9 (0.51-1.59)	
	Val/Val	12 (11.0)	5 (4.4)	2.68 (0.89-8.03)	
GSTM1	+	43 (46.2)	53 (55.0)	1	11
	-	50 (53.8)	43 (45.0)	1.43 (0.81-2.54)	
Alcohol metabolism gene					
ADH1B +3170A>G	*2*2	108 (48.0)	174 (57.8)	1	29
	*1*2	87 (38.7)	112 (37.2)	1.44 (0.88-2.36)	
	*1*1	30 (13.3)	15 (5.0)	1.89 (1.23-2.92)	
ALDH2 +1951G>A	*1*1	152 (67.6)	204 (67.8)	1	29
	*1*2	71 (31.6)	89 (29.6)	1.59 (0.91-2.51)	
	*2*2	2 (0.9)	8 (2.7)	0.40 (0.11-1.51)	
DNA repair gene					
XPD +23591G>A	GG	235 (89.0)	309 (90.4)	1	6
	GA	29 (11.0)	30 (8.8)	1.94 (0.92-4.08)	
	AA	0	3 (0.8)		
XPD +35931A>C	AA	232 (86.9)	298 (85.6)	1.0	6
	AC	32 (12.0)	48 (13.8)	0.98 (0.51-1.88)	
	CC	3 (1.1)	2 (0.6)	2.68 (0.71-10.10)	
XPC-PAT	-/-	35 (47.9)	38 (46.1)	1	43
	-/+	29 (39.3)	33 (40.4)	0.95 (0.48-1.88)	
	+/+	9 (12.8)	11 (13.5)	0.89 (0.33-2.39)	
ERCC1 C8092A	CC	36 (54.6)	38 (58.2)	1	7
	CA	26 (39.4)	23 (34.3)	1.19 (0.80-3.19)	
	AA	4 (6.0)	5 (7.5)	0.84 (0.51-3.61)	
XRCC1R194W (C>T)	CC	60 (48.4)	101 (69.7)	1	5
	CT	53 (42.7)	39 (26.9)	2.65 (1.34-5.24)	
	TT	11 (8.9)	5 (3.5)	2.36 (1.14-4.88)	
XRCC1 R280H (G>A)	GG	116 (83.5)	139 (82.7)	1	5
	AG	22 (15.8)	29 (17.3)	1.05 (0.47-2.33)	
	AA	1 (0.7)	0 (0.0)		
XRCC1 R399G (G>A)	GG	70 (52.6)	86 (54.7)	1	5
	AG	53 (39.9)	64 (40.8)	0.68 (0.36-1.29)	
	AA	10 (7.5)	7 (4.5)	1.22 (0.63-2.37)	

OR (95% CI); odds ratios (95% confidential interval).

CYP1A1 exon 7 codon 462 유전자 다형의 분포는 정상 대조군의 경우 Ile/Ile, Ile/Val, Val/Val 유형이 각각 59.1%, 36.5%, 4.4%였으며, 두경부암 환자군의 경우는 Ile/Ile, Ile/Val, Val/Val 유형이 각각 57%, 32%, 11%로 Val/Val 유형이 정상 대조군과 비교하여 두경부암 환자군에서 통계학적으로 유의하게 높았으며 성별, 발생위치(후두, 구강, 인두), 흡연 유무 및 흡연량, 연령에 따른 분포의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 두경부암 환자군에서 CYP1A1 exon 7 codon 462 유전자 다형에 의한 상대적 위험도는 Ile/Ile 유형에 대해서 Ile/Val가 0.9배, Val/Val가 2.68배의 상대적 위험도를 보였다. CYP1A1 exon 7 다형성에 따른 유전자 유형과 GSTM1의 결손에 따른 유전자 유형을 조합한 상대적 위험도는 CYP1A1 Ile/Ile과 GSTM1(+) 조합을 기준으로 하였을 때 두경부암 환자군에서 CY-

PIA1 Val/Val, GSTM1(-)의 조합은 5.17배의 높은 상대적 위험도를 보였다[12].

2. 알코올 대사 유전자

여러 전향적 연구와 환자-대조군 연구를 통해 매일 일정량 이상의 알코올을 섭취하는 사람은 비음주자에 비해 구강, 인두, 후두, 식도의 악성종양의 위험성이 증가하는 것이 알려져 있다[17,18]. 또한 몇몇의 동물실험들은 종양유발물질로서의 알코올의 기전에 대해 보고하였다[19]. 이에 국제암연구소(International Agency for Research on Cancer, IARC)에서는 알코올이 구강, 인두, 후두, 식도, 간, 대장, 유방암의 원인이라고 보기에 충분하다고 결론을 내렸다[20,21]. 음주에 의한 암 발생 기전은 상부소화기관에 직접적 알

코올의 접촉에 의한 국소 작용, 담배나 다른 종양유발물질에 대한 화학적 용매의 역할, 암유발 유전자 대사 효소의 유도, 활성 산소 및 지질 과산화물 생성, 비타민이나 미네랄 등의 영양 결핍, 면역체계 약화 등으로 설명된다[22].

알코올은 두경부 악성종양과도 밀접한 관련을 지니고 있다. 여러 종양유발물질이 직접 독성작용을 하기도 하지만 대사과정중의 대사산물에 의해 독성작용이 나타나는 경우가 많은데, 알코올 역시 에탄올의 중간대사산물인 아세트알데히드(acetaldehyde)가 종양유발 작용을 한다. 그 기전으로는 아세트알데히드가 DNA 합성과 복구를 방해하여 유전적 이상을 초래한다는 것이 실험을 통해 밝혀진 바 있으며[23], 또한 아세트알데히드는 DNA와 공유 결합해 DNA adduct를 형성하여 DNA 손상을 유발하는데, 비음주자에 비해 음주자에서 DNA adduct가 증가된다는 것이 알려져 있다[24]. 또한 두경부 악성종양과 관련이 있는 이유로는 음주 후 아세트알데히드가 혈액보다 타액에 10-20배 가량 높은 농도로 존재한다는 것이 밝혀진 바 있다[25].

섭취한 에탄올은 90% 이상이 간에서 대사되는데, 세포질에 있는 알코올탈수소효소(alcohol dehydrogenase, ADH), 세포질세망(endoplasmic reticulum, ER)에 있는 미소체 에탄올 산화계(microsomal ethanol oxidizing system, MEOS), 과산화소체(peroxisome)에 있는 카탈라아제(catalase)의 세 가지 경로를 통해 대사된다. 이 세 경우 모두 아세트알데히드가 생성되며 이는 알데히드 탈수효소(aldehyde dehydrogenase, ALDH)에 의해 아세테이트로 최종 산화된다[26].

에탄올을 아세트알데히드로 대사하는 효소인 ADH는 세포질에 위치하는 효소로서, 아미노산 서열에 차이를 보이는 이소성 효소들이 조직에 따라 달리 분포한다. ADH는 class I에 ADH1A, ADH1B, ADH1C, class II에는 ADH4, class III에는 ADH5, class IV에는 ADH7, class V에는 ADH6로 5개의 class에 7개의 다른 이소성 효소로 분류된다. 이 중 class I의 세 가지 ADH1A, ADH1B, ADH1C 유전자는 4q21-23에 서로 가까이 존재하며, ADH1B와 ADH1C의 유전자 다형이 많이 연구되었다[27].

ADH1B에서 기능적으로 중요한 유전자 다형은 exon 3의 +3170A>G His48Arg인데 염기가 adenine(A)일 경우 histidine이 생성되고 이 경우를 *2 대립유전자로 표기하고, 염기가 guanine(G)인 경우 arginine이 생성되며 이 경우를 *1 대립유전자로 표기한다. ADH1B *2 대립유전자는 더 빠른 대사능력을 가져 ADH1B*2/*2 유전자형은 ADH1B*1/*1 유전자형에 비해 약 70-80배, ADH1B*1/*2 유전자형에 비해 약 40배의 산화능력을 가지고 있다. ADH1C에서 기능적으로 중요한 유전자 다형은 Ile350Val과 Arg272Gln인데 codon 350에서 valine과 codon 272에서 glutamine을 *1 대립유전자로 표기하고, codon 350에서 isoleucine, codon 272에서 arginine을 *2 대립유전자로 표기하는데 ADH1C *1 대립유전자는 *2 대립유전

자에 비해 약 2.5배의 산화능력을 가지는 것으로 알려져 있다[28].

두경부암종 환자에서 ADH 유전자의 변이에 대한 연구는 미미한 실정이며 일부 연구에서 구강 및 구인두암, 하인두암의 위험성과 연관이 있다는 보고가 있으나 서로 상충된 결과들로 논란이 있으며, 특히 아미노산 서열의 변화를 초래한다고 밝혀진 ADH1B +3170A>G His48Arg과 ADH1C +13044A>G Ile350Val 유전자 다형에 대해서 연구가 집중되어 있다. 저자도 한국인 두경부편평세포암 환자군 290명, 정상 대조군 358명을 대상으로, 말초 혈액을 이용하여 ADH1B +3170A>G His48Arg 유전자 다형을 TaqMan assay법으로 분석하였으며, 다음과 같은 결과를 얻었다(Table 1)[29]. ADH1B +3170A>G His48Arg에서 변이 대립유전자인 G 대립유전자의 빈도는 27.5%였으며, AA, AG와 GG의 3가지 유전자형의 빈도는 환자군과 대조군에서 각각 48.0%, 38.7%, 13.3% 및 57.8%, 37.2%, 5.0%였다. AA 유전자형을 기준으로 하였을 때 AG, GG 유전자형의 두경부편평세포암종의 상대위험도는 각각 1.44 (95% 신뢰구간=0.88-2.36), 1.89 (95% 신뢰구간=1.23-2.92)로 GG 유전자형에서 통계학적으로 유의하게 증가하였다. 음주량과 흡연량에 따라 비교하였을 때 ADH1B +3170A>G의 GG 유전자형에서 두경부편평세포암종의 상대위험도가 비음주군 및 사회적 음주군, 비흡연군 및 경흡연군에서는 통계학적으로 유의하지 않았으나, 고음주군에서는 11.90 (95% 신뢰구간=2.65-52.63), 고흡연군에서는 4.72 (95% 신뢰구간=1.54-14.30)로 크게 증가하였다. 이상의 결과로 미루어 ADH1B +3170A>G His48Arg 유전자 다형은 한국인 두경부편평세포암 발생과 연관이 있으며 한국인 두경부편평세포암종 발생의 고위험군을 선별하는 분자생물학적 표지자가 될 수 있을 것으로 사료된다[29]. 아울러 흡연량과 음주량에 따라 분류하여 ADH1B +3170A>G 유전자 다형에 따른 두경부편평세포암종의 발생 위험성이, 고흡연자와 고음주자에서 유의하게 교차비가 증가하였는데, 이 사실은 이들 유전자 다형이 알코올 대사와 관련하여 이들 유전자 다형이 알코올 대사 효소의 활성도에 영향을 미쳐 두경부편평세포암종의 위험성을 증가시킨다는 가설을 지지한다고 사료된다.

ALDH는 17가지의 이소성 효소가 밝혀져 있고 이 중 ALDH2가 인간에서 알데히드 대사의 주된 효소이다. ALDH2 +1951G>A의 유전자 다형에 의해 glutamate (GLU)가 lysine (Lys)으로 치환되는 변이 대립유전자인 A 대립유전자의 동종접합자인 경우에는 활성도가 없어 알데히드를 분해할 능력이 없으며, 이로 인해 안면홍조, 빈맥 등의 증상 때문에 알코올 섭취가 어렵다[30]. ALDH2 +1951G>A에서 A 대립유전자의 빈도는 서구인에 비해 동양인에서 비교적 많은 것으로 알려져 있다[31].

저자는 한국인 두경부편평세포암 환자에서 ALDH2의 +1951G>A Glu487Lys 유전자 다형을 분석하였는데, ALDH2의 +1951G>A Glu487Lys에서 GG, GA와 AA의 3가지 유전자형의 빈도는 환자군

과 대조군에서 각각 66.2%, 32.3%, 1.5% 및 68.4%, 28.6%, 3.0%였으며, GG 유전자형을 기준으로 하였을 때 GA와 AA 유전자형의 두 경부편평세포암종의 상대위험도는 각각 1.61 (95% 신뢰구간= 0.95-2.73), 0.61 (95% 신뢰구간= 0.23-1.59)로 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1). 또한 ALDH2 +1951G>A 유전자 다형은 음주량과 흡연량에 따라 비교하였을 때 통계학적으로 유의한 차이가 없었다[29].

3. DNA 수선 유전자

인간의 세포는 다양한 외부 환경에 노출되어 있으며 직, 간접적으로 영향을 받는다. 하루에 한 세포 당 약 10,000개의 염기가 손상되어 무염기부가 발생하는데 이는 10^6 뉴클레오티드당 1.5개의 무염기부가 생성되는 정도이다. DNA의 손상은 화학적 돌연변이원, 세독성물질, 자외선이나 방사선 같은 외적 요인이나 우발적 염기치환, 복제 오류, 활성산소 같은 내적 요인에 의해 일어나게 되며, DNA 손상이 일어나면 DNA 복구 경로를 통해 복구되거나, 복구되기에는 많은 손상이 있을 때는 최종적으로 세포 소멸과정을 통해 세포자멸사(apoptosis)에 이르게 되는데, 이러한 복구 과정에 문제가 발생하였을 경우 비가역적인 돌연변이를 일으켜 악성종양이 발생할 수 있다[32,33].

DNA 복구의 시작은 우선 세포주기를 중단하고 이에 관련된 단백질들이 DNA 복구 경로를 활성화시키고, DNA 복구 단백질들 손상을 부위로 이동시키며, 전사 반응을 활성화 시킨다. 이 과정에서 손상이 중대할 경우에는 세포 소멸의 과정을 유도하게 된다. DNA 복구 경로는 그 방식에 따라 크게 뉴클레오티드 절제 복구(nucleotide excision repair, NER), 염기 절제 복구(base excision repair, BER), 미스매치 복구(mismatch repair, MMR), 양가닥 DNA 중단 복구(double-strand DNA break repair)의 4가지로 분류되며, 이에 관련되는 단백질로 130여 가지가 알려져 있다. 뉴클레오티드 절제 복구 경로는 약 37개의 유전자가 관여하며 대표적인 유전자로는 ERCC1, ERCC2/XPD, ERCC4/XPF 등이 있다[34]. 염기 절제 복구는 약 40여 가지의 유전자가 관여하며, 대표적인 유전자로 XRCC1이 있다[35]. 미스매치 복구 경로는 약 26개의 유전자를 포함하며 DNA 복제과정에서 야기된 일차적으로 잘못 짝지어진 뉴클레오티드를 교정하며, hMSH2, hMLH1 등의 유전자가 관여한다. 전리 방사선이나 활성 산소, 화학물질 등에 의해 유발되는 이중가닥 DNA 중단 복구 경로에는 상이 말단 결합과 상동 재조합의 과정을 거치며 30여 가지의 유전자가 관여되며 대표적으로 BRCA2, XRCC2가 있다[36].

뉴클레오티드 절제 복구 경로는 가장 널리 적용되는 기전으로서 잘못된 DNA 가닥을 절제해내고 상보 서열을 주형으로 새로운 복제가 일어나게 되는 방식으로 진행이 되며 전사가 되지 않는 부분의 손상을 회복시키는 global genome repair (GGR)와 전사가 되는

유전자 부위의 손상을 복구하는 transcription coupled repair (TCR)로 구분된다. 뉴클레오티드 절제 복구 경로는 발암물질의 부가물, intrastrand cross-link, 자외선에 의한 cyclobutane pyrimidine dimers (CDPs), 6-4 photoproduct 등과 같은 많은 병변을 제거하는 역할을 한다. 뉴클레오티드 절제 복구 경로는 첫째 손상된 부위의 인자, 둘째 손상 부위의 절제, 셋째 병변을 포함하는 가닥의 제거, 넷째 보조 가닥을 주형으로 삼아 상응하는 정상 염기서열의 복제, 다섯째 복구된 염기 조각을 결합하는 과정으로 진행된다. 가장 먼저 XPE와 XPC/hHR23B 단백질이 손상된 DNA 부위를 인지하는 것으로 시작되는데 이 단백질들이 XPA/RPA 복합체와 이보다 더 큰 TFIIH 복합체를 불러들인다. 잘못 복제된 DNA 가닥과 XPB와 XPD를 포함하는 TFIIH 복합체의 접합으로 인해 RNA polymerase II는 차단되게 되고 TFIIH 복합체는 DNA의 helicase 역할로서 DNA 꼬임을 풀게 된다. 이후 ERCC1, XPF 복합체가 손상된 염기 서열을 절제해 내는데 이때 대개 27-30 염기 서열이 제거된다. 이후 절제된 부위에서 DNA polymerase에 의해 복제가 일어나며 ligase I에 의해 연결된다[37].

XPD의 helicase 작용은 5'에서 3' 방향으로 일어나며 XPD 단독으로는 그 활성도가 매우 낮으나 TFIIH 복합체의 44-kD subunit의 236 amino acid N-terminal과의 상호작용을 통해 그 활성도가 10여배 강화된다. *In vitro* 연구에서 변이된 XPD를 포함하는 TFIIH 복합체에서 DNA 전사과정은 영향을 받지 않았으나 손상된 DNA의 양측의 절제가 중단됨을 확인하고 XPD의 helicase 역할이 DNA 복구에 중요한 역할을 한다는 것이 확인되었다. TFIIH 복합체는 전사, RNA polymerase II, transcription activator, RAR 또는 ER등의 nuclear hormone receptor 등을 인산화 시키는 cdk-activation kinase (CAK) 복합체에 관여한다[38]. 따라서 XPD 유전자의 변이는 복구 경로, 전사, 세포자멸사 과정에 장애를 유발하며 이러한 장애는 유전적 증후군을 유발하고 악성종양의 발생에 기여할 수 있다. XPD 유전자는 19q13.3에 위치하며 23개의 exon으로 이루어져 있고 54.3 kb의 크기이며 현재까지 약 17개의 단일 염기 다형이 알려져 있다.

XPD 유전자 다형과 DNA 손상 복구 능력의 관련성에 대한 여러 연구에서 XPD exon 10의 codon 312에 위치하는 +23591G>A의 변이에 의해 aspartic acid (Asp)가 asparagine (Asn)으로 치환되는 경우와 XPD exon 23의 codon 751에 위치하는 +35931A>C의 변이에 의해 lysine이 glutamine (Gln)으로 치환되는 경우 DNA 복구 능력에 영향을 미치는 것으로 보고되었다. Lunn 등[39]은 XPD codon 751의 변이가 X선 조사에 의한 DNA 손상의 복구를 감소시킨다고 보고 하였으며, 다른 보고에서는 XPD Asp312Asn와 Lys751Gln이 모두 DNA 복구 능력을 감소시킨다고 하였다[40].

두경부암종에서도 XPD 유전자 다형에 대한 몇몇의 연구가 있는데 Sturgis 등[41]은 ERCC1 8092CC과 XPD codon 312의 +23591G

>A 유전자 다형을 분석하여 각각의 유전자 다형은 두경부편평세포암종의 발생위험도와 연관이 없지만 둘 모두의 위험 유전자형을 가지고 있는 경우(ERCC1 8092CC와 XPD 23591 GA/AA)에는 상대위험도 1.78 (0.99-3.17)로 두경부편평세포암종의 위험성이 증가된다고 보고하였다.

저자는 한국인 두경부편평세포암종 환자군 290명, 정상 대조군 358명을 대상으로, 말초 혈액을 이용하여 single base extension (SBE)법으로 XPD +23591G>A, +35931T>G 유전자 다형 및 일배체형을 분석하였는데, XPD +23591G>A에서 GG, GA와 AA의 3가지 유전자형의 빈도는 환자군과 대조군에서 각각 89.0%, 11.0%, 0% 및 90.3%, 8.8%, 0.9%였으며, GG 유전자형을 기준으로 하였을 때 GA 유전자형의 상대적 위험도는 1.94 (0.92-4.08)였고, AA 유전자형은 환자군에서 0%의 빈도에 이어서 상대적 위험도를 구하지 못하였다. XPD +35931A>C에서 AA, AC와 CC의 3가지 유전자형의 빈도는 환자군과 대조군에서 각각 86.9%, 12.0%, 1.1% 및 85.6%, 13.8%, 0.6%였으며, AA 유전자형을 기준으로 하였을 때 AC, CC 유전자형의 상대적 위험도는 각각 0.98 (0.51-1.88), 2.68 (0.71-10.1)이었다(Table 1). 이상의 결과와 같이 유전자 다형과 두경부편평세포암종의 발생 위험성에 대한 통계학적으로 유의한 관계가 없었으며, 흡연 유무와 음주 유무 그리고 나이와 성별에 따른 분석에서도 통계학적 유의성은 찾을 수 없었다[6]. 하지만 XPD +23591G>A에서 GA 유전자형의 상대적 위험도가 1.94 (95% CI; 0.92-4.08)로 두경부편평세포암종의 위험성을 다소 증가시키는 경향이 있어 추후 추가적인 연구가 필요하리라 생각된다(P=0.08).

XPC유전자는 RAD23 유전자와 복합체를 이루어 DNA 손상의 감지와 손상된 부위로 XPA를 유도하는 기전으로 뉴클레오티드 절제 복구 과정을 시작하는데 중요한 역할을 한다. XPC 유전자 다형은 intron 9의 1,457-1,462에서 GTAAC의 5bp 결손과 83bp poly (A's and T's, AT) 삽입에 의한 XPC-PAT 다형과 XPC exon 15의 단일염기다형(Lys939>Gln)의 두 가지 유형이 알려졌고 *in vitro* 연구에서 XPC exon 15의 단일염기다형은 XPC의 기능에는 영향을 미치지 않는 것으로 보고되었다[42]. XPC-PAT 다형은 개인의 DNA 복구 능력을 감소시켜 폐와 두경부 영역의 암 발생에 대한 유전적 감수성을 증가시킨다고 알려져 있다. 저자는 한국인 두경부편평세포암 환자 73명과 정상 대조군 82명에서 XPC-PAT 유전자 다형을 조사하였는데, XPC-PAT의 -, +, ++의 3가지 유전자형의 빈도는 환자군과 대조군에서 각각 47.9%, 39.3%, 12.8% 및 46.1%, 40.4%, 13.5%로 두군 사이에 유전자 다형의 빈도 차이가 없어 XPC-PAT 다형은 두경부편평세포암의 발생 위험도와 연관이 없다고 결론을 내렸다(Table 1)[43].

또한 저자는 뉴클레오티드 절제 복구 과정에 관여하는 ERCC1 유전자의 C8092A 유전자 다형을 두경부편평세포암 환자와 정상 대조군에서 분석하였는데 ERCC1 C8092A C/C, C/A, A/A 3가지

유전자형의 빈도는 환자군과 대조군에서 각각 54.6%, 39.4%, 6.0% 및 58.2%, 34.3%, 7.5%로 이 유전자 다형도 두경부편평세포암종 발생 위험도와 연관이 없었다(Table 1)[7].

XRCC1은 1990년에 Thompson 등에 의해 다양한 DNA 손상 약제에 대한 중국 햄스터 난소(Chinese hamster ovary, CHO) 돌연변이 세포주의 과민성을 보완하는 능력을 가진 유전자로 처음 확인되었다[44]. XRCC1 유전자는 염기 절제 복구 과정에 관여한다. 염기 절제 복구 과정은 DNA 이중 나선 구조에는 이상 없이 DNA 염기에만 탈염기화, 알칼리화, 염기 손실 등의 손상이 일어난 경우에 이를 복구하는 과정이다. XRCC1 유전자는 BRCT1, BRCT2의 두 가지 세부구조가 있으며 BRCT1은 DNA 손상이 발생했을 때 즉시 poly (ADP-ribose)에 의한 XRCC1의 집합이 일어나도록 하며 BRCT2는 DNA ligase III와 결합하여 이를 안정화시키고 염기가 손실된 부분과 재조합 분절을 이어주는 역할을 한다[45].

XRCC1 유전자는 60개 이상의 유전자 다형이 알려져 있는데 주로 Arg399Gln과 Arg194Trp, Arg280His 등의 다형과 암 발생과의 관계에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다.

저자는 한국인 두경부편평세포암 환자에서 XRCC1 R194W (C>T)(exon 6), R280H (G>A)(exon 9) 및 R399G (G>A)(exon 10) 등의 3유전자 다형을 분석하였는데, XRCC1 R280H (G>A)와 R399G (G>A)는 두경부편평세포암종 발생 위험도와 연관이 없었지만, R194W (C>T)는 CC, CT와 TT의 3가지 유전자형의 빈도가 환자군과 대조군에서 각각 48.40%, 42.7%, 8.9% 및 69.7%, 26.9%, 3.5%였으며, CC 유전자형을 기준으로 하였을 때 CT 유전자형의 상대적 위험도는 2.65 (1.34-5.24)이었고, TT 유전자형의 상대적 위험도는 2.36 (1.14-4.88)로 유의하게 암발생의 위험도가 증가하였다(Table 1)[5]. 따라서 XRCC1 R194W (C>T)는 두경부편평세포암 발생 가능성이 높은 고위험군을 분류할 수 있는 표지자로 사용할 수 있으리라 생각된다.

결론

한국인 두경부편평세포암 환자를 대상으로 생체이물 대사 유전자, 알코올 대사 유전자, DNA 수선 유전자의 유전자 다형과 두경부편평세포암 발생의 위험도를 분석한 결과 ADH1B +3170A>G His48Arg과 XRCC1 R194W (C>T)의 유전자 다형이 개개인의 암 발생 감수성과 연관이 있었으며, 이들 유전자 다형은 두경부편평세포암종 발생의 고위험군을 선별하는 분자생물학적 표지자로 사용할 수 있을 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: changing epidemiology,

- diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2008;83:489-501.
2. Perera FP. Environment and cancer: who are susceptible? *Science* 1997; 278:1068-73.
 3. Raunio H, Husgafvel-Pursiainen K, Anttila S, Hietanen E, Hirvonen A, Pelkonen O. Diagnosis of polymorphisms in carcinogen-activating and inactivating enzymes and cancer susceptibility--a review. *Gene* 1995;159: 113-21.
 4. de Andrade M, Amos CI, Foulkes WD. Segregation analysis of squamous cell carcinoma of the head and neck: evidence for a major gene determining risk. *Ann Hum Genet* 1998;62:505-10.
 5. Tae K, Lee HS, Park BJ, Park CW, Kim KR, Cho HY, et al. Association of DNA repair gene XRCC1 polymorphisms with head and neck cancer in Korean population. *Int J Cancer* 2004;111:805-8.
 6. Ji YB, Tae K, Lee YS, Lee SH, Kim KR, Park CW, et al. XPD Polymorphisms and Risk of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck in a Korean Sample. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2010;3:42-7.
 7. Yang M, Kim WH, Choi Y, Lee SH, Kim KR, Lee HS, et al. Effects of ERCC1 expression in peripheral blood on the risk of head and neck cancer. *Eur J Cancer Prev* 2006;15:269-73.
 8. Allen-Brady K, Camp NJ. Characterization of the linkage disequilibrium structure and identification of tagging-SNPs in five DNA repair genes. *BMC Cancer* 2005;5:99.
 9. Board P, Coggan M, Johnston P, Ross V, Suzuki T, Webb G. Genetic heterogeneity of the human glutathione transferases: a complex of gene families. *Pharmacol Ther* 1990;48:357-69.
 10. Nebert DW. Role of genetics and drug metabolism in human cancer risk. *Mutat Res* 1991;247:267-81.
 11. Shin CS, Ahn KS, Tae K, Lee HS, Kim HJ, Kong G. Genetic susceptibilities of cytochrome P4501A1 and glutathione S-transferase M1 to the risk for Korean head and neck squamous cell carcinoma patients. *Korean Journal of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 1999;42:202-8.
 12. Ko KM, Ahn KS, Tae K, Lee SH, Kong G. Genetic Polymorphism of Cytochrome P4501A1 Exon 7 and Glutathione S-Transferase M1 in the Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Patients. *Korean Journal of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 1999;42:1405-12.
 13. Alexandrie AK, Sundberg MI, Seidegard J, Tornling G, Rannug A. Genetic susceptibility to lung cancer with special emphasis on CYP1A1 and GSTM1: a study on host factors in relation to age at onset, gender and histological cancer types. *Carcinogenesis* 1994;15:1785-90.
 14. Hirvonen A, Husgafvel-Pursiainen K, Karjalainen A, Anttila S, Vainio H. Point-mutational MspI and Ile-Val polymorphisms closely linked in the CYP1A1 gene: lack of association with susceptibility to lung cancer in a Finnish study population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992;1: 485-9.
 15. Ketterer B. Protective role of glutathione and glutathione transferases in mutagenesis and carcinogenesis. *Mutat Res* 1988;202:343-61.
 16. Mannervik B, Awasthi YC, Board PG, Hayes JD, Di Ilio C, Ketterer B, et al. Nomenclature for human glutathione transferases. *Biochem J* 1992;282 (Pt 1):305-6.
 17. Boffetta P, Hashibe M, La Vecchia C, Zatonski W, Rehm J. The burden of cancer attributable to alcohol drinking. *Int J Cancer* 2006;119:884-7.
 18. Poschl G, Seitz HK. Alcohol and cancer. *Alcohol Alcohol* 2004;39:155-65.
 19. Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007;7:599-612.
 20. Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol* 2007;8:292-3.
 21. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Alcohol consumption and ethyl cabamate. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2010;96:3-1383.
 22. Lieber CS, Garro A, Leo MA, Mak KM, Worner T. Alcohol and cancer. *Hepatology* 1986;6:1005-19.
 23. Obe G, Jonas R, Schmidt S. Metabolism of ethanol in vitro produces a compound which induces sister-chromatid exchanges in human peripheral lymphocytes in vitro: acetaldehyde not ethanol is mutagenic. *Mutat Res* 1986;174:47-51.
 24. Fang JL, Vaca CE. Detection of DNA adducts of acetaldehyde in peripheral white blood cells of alcohol abusers. *Carcinogenesis* 1997;18:627-32.
 25. Homann N, Jousimies-Somer H, Jokelainen K, Heine R, Salaspuro M. High acetaldehyde levels in saliva after ethanol consumption: methodological aspects and pathogenetic implications. *Carcinogenesis* 1997;18: 1739-43.
 26. Salway JG. *Metabolism at a Glance*. 3th ed. London: Wiley-Blackwell; 1994: 86-7.
 27. Bosron WF, Li TK, Vallee BL. New molecular forms of human liver alcohol dehydrogenase: isolation and characterization of ADHIndianapolis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980;77:5784-8.
 28. Edenberg HJ. The genetics of alcohol metabolism: role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants. *Alcohol Res Health* 2007; 30:5-13.
 29. Ji YB, Tae K, Ahn TH, Lee SH, Kim KR, Park CW, et al. ADH1B and ALDH2 polymorphisms and their associations with increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck in the Korean population. *Oral Oncol* 2011;47:583-7.
 30. Harada S, Misawa S, Agarwal DP, Goedde HW. Liver alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase in the Japanese: isozyme variation and its possible role in alcohol intoxication. *Am J Hum Genet* 1980;32:8-15.
 31. Higuchi S, Matsushita S, Imazeki H, Kinoshita T, Takagi S, Kono H. Aldehyde dehydrogenase genotypes in Japanese alcoholics. *Lancet* 1994;343: 741-2.
 32. Mellon I, Bohr VA, Smith CA, Hanawalt PC. Preferential DNA repair of an active gene in human cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:8878-82.
 33. Lowe SW, Schmitt EM, Smith SW, Osborne BA, Jacks T. p53 is required for radiation-induced apoptosis in mouse thymocytes. *Nature* 1993;362: 847-9.
 34. Wood RD. Nucleotide excision repair in mammalian cells. *J Biol Chem* 1997;272:23465-8.
 35. Seeberg E, Eide L, Bjaras M. The base excision repair pathway. *Trends Biochem Sci* 1995;20:391-7.
 36. Pfeiffer P, Goedde W, Obe G. Mechanisms of DNA double-strand break repair and their potential to induce chromosomal aberrations. *Mutagenesis* 2000;15:289-302.
 37. Friedberg EC. How nucleotide excision repair protects against cancer. *Nat Rev Cancer* 2001;1:22-33.
 38. Coin F, Marinoni JC, Rodolfo C, Fribourg S, Pedrini AM, Egly JM. Mutations in the XPD helicase gene result in XP and TTD phenotypes, preventing interaction between XPD and the p44 subunit of TFIIH. *Nat Genet* 1998;20:184-8.
 39. Lunn RM, Helzlsouer KJ, Parshad R, Umbach DM, Harris EL, Sanford KK, et al. XPD polymorphisms: effects on DNA repair proficiency. *Carcinogenesis* 2000;21:551-5.
 40. Spitz MR, Wu X, Wang Y, Wang LE, Shete S, Amos CI, et al. Modulation of nucleotide excision repair capacity by XPD polymorphisms in lung cancer patients. *Cancer Res* 2001;61:1354-7.
 41. Sturgis EM, Dahlstrom KR, Spitz MR, Wei Q. DNA repair gene ERCC1 and ERCC2/XPD polymorphisms and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:1084-8.
 42. Khan SG, Metter EJ, Tarone RE, Bohr VA, Grossman L, Hedayati M, et

- al. A new xeroderma pigmentosum group C poly (AT) insertion/deletion polymorphism. *Carcinogenesis* 2000;21:1821-5.
43. Yang M, Kang MJ, Choi Y, Kim CS, Lee SM, Park CW, et al. Associations between XPC expression, genotype, and the risk of head and neck cancer. *Environ Mol Mutagen* 2005;45:374-9.
44. Thompson LH, Brookman KW, Jones NJ, Allen SA, Carrano AV. Molecular cloning of the human XRCC1 gene, which corrects defective DNA strand break repair and sister chromatid exchange. *Mol Cell Biol* 1990; 10:6160-71.
45. Levy N, Martz A, Bresson A, Spelshauer C, de Murcia G, Menissier-de Murcia J. XRCC1 is phosphorylated by DNA-dependent protein kinase in response to DNA damage. *Nucleic Acids Res* 2006;34:32-41.