

## 대장암에서 MTHFR, HFE 유전자 다형성

이화여자대학교 의과대학 외과학교실

이 령 아

### Case-Control Study for MTHFR and HFE Polymorphisms in Colorectal Cancer

Ryung-Ah Lee, M.D., Ph.D.

Department of Surgery, College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

**Purpose:** A single nucleotide polymorphism is an important genetic variation in various pathologic situations. We examined MTHFR and HFE polymorphisms in a colorectal cancer group compared to those in a normal, healthy control group. **Methods:** Genomic DNA was isolated from whole blood of 99 colorectal cancer patients and 146 normal control patients and was subjected to MTHFR and HFE genotyping by using PCR-based restriction fragment length polymorphism analyses for the MTHFR C677T and A1298C sequences and for the HFE H63D and C282G sequences. Statistical analysis was done using SPSS 11.0. **Results:** The total allele frequencies of MTHFR C677T, A1298C, HFE H63D and C282Y were 0.398, 0.224, 0.014 and 0.022, respectively. The frequencies of homozygous mutants of MTHFR C677T and A1298C were 14.4% and 4.1% in the control group and 6.1% and 1.0% in the case group. There were no homozygous mutants of HFE in either group. Heterozygous mutants of H63D and C282Y were 2.1% and 4.1% in the control group and 4.0% and 5.1%, respectively in the case group. The odds ratio of a MTHFR C677T homozygous mutant was 0.604 (95% CI 0.375~0.973), and that of a MTHFR A1298C heterozygous and homozygous mutants were 0.513 (95% CI 0.298~0.883), but the difference was not statistically significant. **Conclusions:** A homozygous mutant of MTHFR C677T and a homozygous and heterozygous mutant of A1298C showed a protective tendency against colorectal cancer. The HFE polymorphic mutant is quite rare in Korean population, which restricts the application of this polymorphism in a cancer epidemiologic study. The MTHFR C677T

and A1298C variations should be useful predictive markers for colorectal cancer. **J Korean Soc Coloproctol 2005;21:225-232**

**Key Words:** MTHFR, HFE, Polymorphism, Colon cancer  
MTHFR, HFE, 유전자 다형성, 대장암

### 서 론

2001년 인간유전자 지도가 발표된 후<sup>1</sup> 여러 종류의 질병과 관련된 유전자 변이를 전체 유전자를 대상으로 손쉽게 검색할 수 있게 되었다. 이와 같은 유전자 기법의 발달과 심도 있는 연구결과에 의하여 암발생 과정이 단순히 한 가지 과정의 이상에 의한 결과물이 아니라 여러 가지 유전자적, 생화학적 변화들의 복합적인 과정의 산물이라는 데에 의견이 모아지면서 보다 광범위한 체성 돌연변이에 대한 관심이 증가하고 있다.<sup>2</sup>

DNA 염기서열에 자연 발생하는 변이는 단일 뉴클레오타이드 치환, 뉴클레오타이드의 삽입이나 결실, 반복서열 갯수의 변화와 염색체 구조 변화 등 여러 가지 종류가 있다. 이러한 염기서열변이는 발생빈도와 질병을 유발하는 정도에 따라 구분하는데 주로 빈도가 정상 일반 대조군의 1% 이상일 때를 다형성(polymorphism)이라 정의하고 빈도가 1% 이하이며 뚜렷한 기능적 이상이나 질병을 유발하는 유전자 변이를 돌연변이(mutation)라 정의한다.<sup>3</sup> 그러나 모든 종류의 돌연변이가 질병을 유발하지는 않으며 다형성이라 할지

접수: 2005년 3월 25일, 승인: 2005년 8월 2일  
책임저자: 이령아, 158-710, 서울특별시 양천구 목동 911-1  
이화여자대학교 의과대학 외과학교실  
Tel: 02-2650-2659, Fax: 02-2644-7984  
E-mail: ralee@ewha.ac.kr

본 연구는 이화여자대학교 신입교원 연구비(No.: 2003-0195-1)의 지원으로 이루어졌음.

Received March 25, 2005, Accepted August 2, 2005

Correspondence to: Ryung-Ah Lee, Department of Surgery, Ewha Womans University College of Medicine, 911-1 Mok-dong, Yangcheon-gu, Seoul 158-710, Korea.  
Tel: +82-2-2650-2659, Fax: +82-2-2644-7984  
E-mail: ralee@ewha.ac.kr

라도 그 중요도가 경우에 따라 천차만별이어서 빈도에 따라 변이의 중요성을 결정할 수는 없다. 다형성도 몇가지로 대분하는데 그 중, 하나의 뉴클레오타이드 변화를 SNP (single nucleotide polymorphism)라 정의하며, 인간의 유전자 중 약 1,600만개의 SNP가 있을 것으로 추정하고 있다.

대장암은 명실상부한 서구의 중요암종으로 미국에서만 1년에 약 15만명의 신환이 발생하며 조기진단율의 증가와 다각적 치료방법의 발전에도 불구하고 발생률은 감소하지 않고 있다. 최근 아시아 국가들에서 대장암의 발생률이 급증하는 추세이고 특히 우리나라에서는 지난 10년간 급격한 증가 성향을 보여 2002년 보건복지부와 국립암센터의 발표자료에 따르면<sup>4</sup> 대장암의 발생률은 전체국민의 암발생률 중 4위이고 남자에서 위암, 폐암, 간암 다음으로, 여자에서는 유방암, 위암 다음으로 많이 발생하는 암으로 발표되었다. 이러한 급격한 발생률의 증가는 생활습관이나 식생활의 서구화와 관련이 있을 것으로 추측하고 있으나 아직까지는 뚜렷한 역학적 상관관계를 밝히지 못하고 있다.

저자들은 대장암의 발생과정에 관련 있는 것으로 알려진 유전자 다형성 중 염색체 메틸화 관련 유전자인 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)<sup>5</sup>과 철분 저장이상 관련 유전자인 hereditary hemochromatosis (HFE)<sup>6</sup>의 다형성 빈도를 대장암 환자에서 알아보고 그 결과를 대조군과 비교하여 상기 유전자 다형성의 대장암 발생 위험도를 예측해 보고자 본 연구를 시행하였다.

## 방 법

### 1) 연구대상

실험군은 이대목동병원과 원자력병원 외과에 입원하여 치료받았던 환자 중 수술이나 조직검사 후 대장암으로 확진받은 환자 105명을 대상으로 결정하였으며 이 중 혈액시료가 불충분하였거나 DNA 추출이 어려웠던 6예를 제외하고 99명의 환자를 실험군으로 결

정하였다. 대조군은 같은 시기에 양성질환으로 외과에 입원하였던 환자와 종합검진센터에 방문하였던 환자 중에서 성별과 연령을 맞추어서 무작위로 선택한 146명을 대상으로 하였다.

### 2) 실험방법

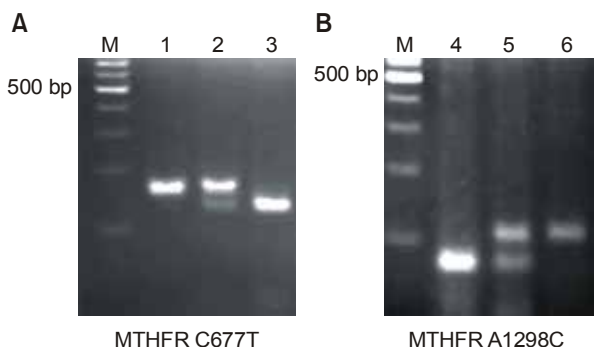
다형성 판독에 대한 실험은 일반적인 RFLP (restriction fragment length polymorphism) 방법을 사용하였다. 실험군과 대조군의 전혈을 2 ml 채취하여 냉동보관하였다가 DNA extraction kit (Qiagen)을 이용하여 genomic DNA를 추출하였다. MTHFR 유전자의 잘 알려진 다형성 부위인 C677T와 A1298C에 대한 시발체와 HFE 유전자의 H63D, C282Y에 대한 시발체를 각각 Table 1과 같이 제작하여 1µg의 cDNA를 대상으로 10X PCR 완충액 2.5µl, dNTP 혼합물 2µl를 첨가하여 증합효소 반응을 시도하여 대상 부위를 증폭시켰다. PCR 조건은 MTHFR의 경우 94°C에서 1분, 60°C에서 1분, 72°C에서 1분씩 40 cycle 시행하였고 HFE의 경우 94°C에서 30초, 55°C에서 30초, 72°C에서 1분씩 35 cycle 시행하였다. 증폭된 결과물을 각각의 다형성 부위를 인지할 수 있는 제한효소로 37°C에서 12시간동안 반응시켰다. 이 결과물을 1% agarose gel에 전기영동하여 ethidium bromide로 염색하였다. 염기서열에 따라 절단된 부위를 판독하여 야생형(wild type), 이형접합성 변이(heterozygous mutant), 동형접합성 변이(mutant type)으로 구분지어 판독하였다. 즉 MTHFR 677의 경우 *HinFI*로 절단한 후 전기영동시 나타나는 띠의 크기에 따라 158bp의 띠가 있으면 야생형, 130bp, 28bp의 띠는 동형접합성 변이로 판독하였고 158bp, 130bp, 28bp의 띠가 나타나는 경우를 이형접합성 변이로 판독하였고, MTHFR 1298의 경우 *MboII*로 절단하고 79bp, 37bp, 29bp가 있으면 야생형, 108bp, 37bp의 띠가 나타나면 동형접합성 변이로 판독하고 108bp, 79bp, 37bp, 29bp의 띠가 나타나는 경우를 이형접합성 변이로 판독하였다(Fig. 1). HFE 63 유전자의 경우 *MboI*로 절단하

Table 1. Primer sequences for MTHFR and HFE polymorphisms

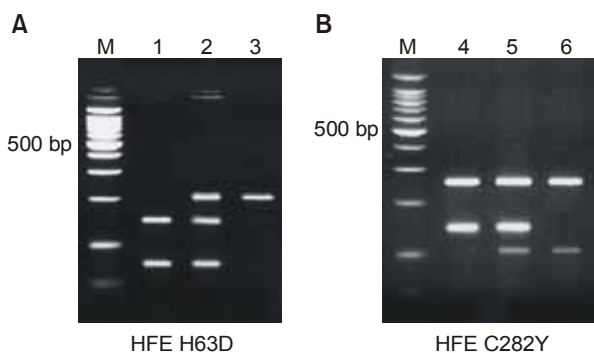
Gene	Forward primer	Reverse primer
MTHFR* C677T	5'-CCTTGAACAGGTGGAGGCC-3'	5'-CAAAGAAAAGCTGCGTGATGAT-3'
MTHFR* A1298C	5'-GCAAGTCCCCAAGGAGG-3'	5'-GGTCCCCACTTCCAGCATC-3'
HFE <sup>†</sup> H63D	5'-ACATGGTTAAGGCCTGTTGC-3'	5'-GCCACATCTGGCTTGAATT-3'
HFE <sup>†</sup> C282Y	5'-TGC AAGGGTAAACAGATCC-3'	5'-CTCAGGCACTCCTCTCAACC-3'

\*Methylenetetrahydrofolate reductase; <sup>†</sup> Hereditary hemochromatosis.

여 140bp의 띠가 나타나는 것을 야생형, 200bp의 띠가 나타날 때를 동형접합성 변이로 판독하였으며 HFE 282의 경우 *RsaI*으로 절단하여 248bp, 140bp가 나타나면 야생형, 248bp, 111bp의 띠가 나타나면 동형접합성 변이로 판독하였다(Fig. 2). 야생형과 동형접합성 변이의 띠가 동시에 나타나는 경우를 이형접합성 변이로 판독하였다.



**Fig. 1.** Ethidium bromide - stained 1% agarose gel showing PCR products corresponding to a fragment of MTHFR after digestion with *HinFI* or *MboII*. (A) PCR products of MTHFR 677 sequence. Lane 1 showed 158bp band for wild type and lane 3 showed 130bp band for mutant type. Lane 2 is mixed type that meant heterozygous type. 28bp band was not shown in this picture. (B) PCR product of MTHFR 1298 fragment. Lane 4 showed 79bp band for wild type and lane 6 showed 108bp band for mutant type. Lane 5 is mixed type that meant heterozygous type. M, marker: MTHFR, methylenetetrahydrofolate.



**Fig. 2.** Ethidium bromide - stained 1% agarose gel showing PCR products corresponding to a fragment of HFE after digestion with *MboI* or *RsaI*. (A) PCR products for HFE 63 sequence. Lane 1 showed 140bp band for wild type and lane 3 showed 200bp band for mutant type. Lane 2 is mixed type that meant heterozygous type. (B) PCR product of HFE 282 fragment. Lane 4 showed 248bp, 140bp bands for wild type and lane 6 showed 248bp, 111bp band for mutant type. Lane 5 is mixed type that meant heterozygous type. M, marker: HFE, hereditary hemochromatosis.

### 3) 통계

통계분석은 SPSS 11.0 프로그램을 사용하여 logistic 회귀분석을 실시하였다. 교차비(odds ratio, OR)와 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)을 계산하고 각각을 비교하였다.

## 결 과

### 1) 임상적 특징

대조군의 성비는 1 : 0.9이고 실험군의 성비는 1 : 0.98로 양군간 차이는 없었다. 평균연령은 대조군의 경우 45.1±12.8세이고 실험군의 경우 51.6±10.6세로 실험군의 평균연령이 다소 높았으나 통계적인 차이는 없었다. 실험군의 경우 조직병리학적으로 분류하면 TNM 분류법에 따라 1기가 5명, 2기가 29명, 3기가 46명, 4기가 19명이었고 전체환자의 81.8%인 81명의 원발부위가 직장이었다. 그 외 상행결장암이 11예, 횡행결장암이 2예, 하행결장암이 5예 포함되었다.

### 2) MTHFR 유전자형

유전자형의 다형성 빈도는 Table 2에 요약하였다. MTHFR 677번 유전자는 대조군의 경우 야생형인 CC

**Table 2.** Frequencies of polymorphisms of MTHFR and HFE (N, %)

Variant	Control group	Case group
<b>MTHFR* C677T</b>		
CC	49 (33.6%)	28 (29.2%)
CT	77 (52.7%)	65 (65.7%)
TT	20 (13.7%)	6 (6%)
<b>MTHFR* A1298C</b>		
AA	75 (51.4%)	67 (67.7%)
AC	65 (44.5%)	31 (31.3%)
CC	6 (4.1%)	1 (1.0%)
<b>HFE<sup>†</sup> H63D</b>		
CC	143 (97.9%)	95 (96.0%)
CG	3 (2.1%)	4 (4.0%)
GG	0	0
<b>HFE<sup>†</sup> C282Y</b>		
GG	140 (95.9%)	94 (94.9%)
GA	6 (4.1%)	5 (5.1%)
AA	0	0

\*Methylenetetrahydrofolate reductase; <sup>†</sup> Hereditary hemochromatosis.

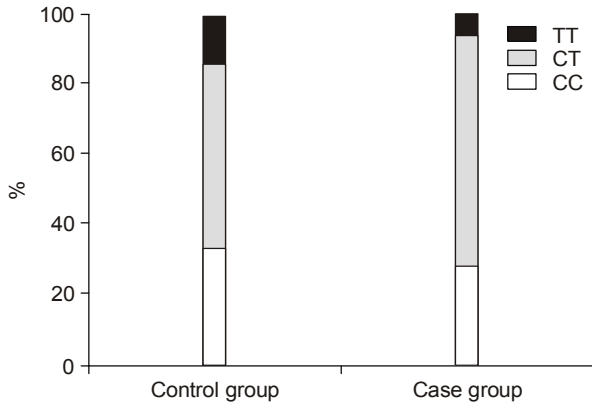


Fig. 3. Polymorphic feature of MTHFR 677 sequence of control and colorectal cancer group by percentage. TT mutant type was more detected in control group.

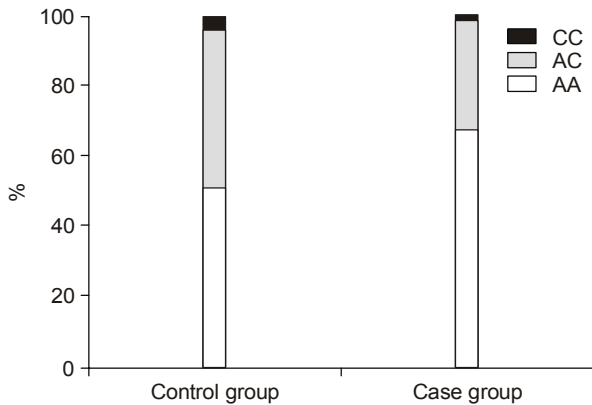


Fig. 4. Polymorphic feature of MTHFR 1298 sequence of control and colorectal cancer group by percentage. AA wild type was more detected in case group but CC mutant type was frequent in control group.

가 49예(33.6%), CT 77예(52.7%), TT 20예(13.7%)였고 실험군의 경우 CC 28예(28.2%), CT 65예(65.7%), TT 6예(6%)였다(Fig. 3). MTHFR 1298번 유전자는 대조군의 경우 야생형인 AA가 75예(51.4%), AC 65예(44.5%), CC 6예(4.1%)였고 실험군의 경우 AA 67예(67.7%), AC 31예(31.3%), CC 1예(1.0%)로 판독되었다(Fig. 4).

### 3) HFE 유전자형

HFE 유전자의 mutant는 hereditary hemochromatosis 질환을 유발하는 병발인자이며 이 병이 진행되면 대개 어린 나이에 치명적인 간기능 이상 소견을 보이므로 본 연구 시작 전에 동형접합성 변이는 없을 것으로 예상되었고 실험결과 HFE63과 HFE282 서열 모두 동형접합성 변이는 발견되지 않았다. HFE63은 대조군의

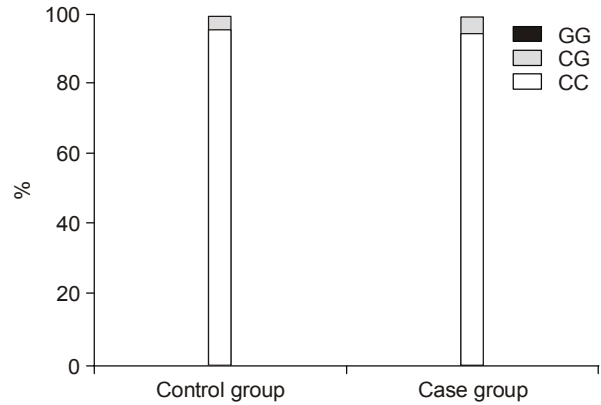


Fig. 5. Polymorphic feature of HFE 282 sequence of control and colorectal cancer group by percentage. There were no differences of genotype in both group. Homozygous mutant was not detected in both groups.

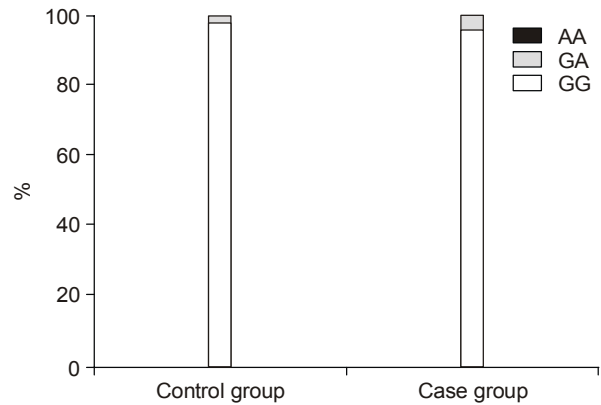


Fig. 6. Polymorphic feature of HFE 63 sequence of control and colorectal cancer group by percentage. We found no homozygous mutant type in both group.

경우 야생형인 CC형이 143예(97.9%)이고 CG형이 3예로 2.1%였으며 실험군의 경우 CC형이 95예(96%), CG형이 4예(4%)를 나타내어 양군간 특이한 차이점을 보이지 않았다(Fig. 5). HFE282 유전자는 대조군에서는 야생형인 GG가 140예(95.9%), GA가 6예(4.1%)였고 실험군에서는 GG가 94예(94.9%), GA가 5예(5.1%)로 역시 양군간 의미있는 차이는 없었다(Fig. 6).

### 4) 각 유전자의 대립유전자 빈도(allele frequency)와 교차비(odds ratio)

MTHFR 유전자의 경우 C677T 유전자의 대립유전자 빈도는 대조군에서 0.4041, 실험군에서 0.3889이었고 A1298C 유전자의 경우는 대조군에서 0.2637, 실험군에서 0.1667이었다. HFE 유전자는 H63D의 대립유전

자 빈도가 대조군에서 0.0103, 실험군에서는 0.0202이었고 C282Y의 경우 대조군에서 0.0205, 실험군에서 0.0252였다(Table 3).

교차비 측정을 위한 logistic 회귀분석을 시행한 결과(Table 4) MTHFR 677유전자의 경우 CC와 CT, TT를 비교했을 때 OR 1.168, 95% CI 0.661~2.064 (P= 0.593)이었고 CC,CT와 TT를 비교했을 때 OR 0.604, 95% CI 0.375~0.973 (P=0.038)로 동형접합성 변이인 경우 야생형이나 이형접합성 변이보다 위험도가 의미있게 낮아 대장암의 발생 위험도가 낮은 것으로 분석되었다. MTHFR 1298 유전자의 경우는 AA와 AC,CC를 비교해 볼때 OR 0.513, 95% CI 0.298~0.883 (P=0.016)이고 AA, AC와 CC를 비교할 때 OR 0.434, 95% CI 0.145~1.301 (P=0.136)으로 AA 야생형이 이형접합성 변이나 동형접합성 변이와 비교할 때 대장암에 대한 위험이 적은 것으로 분석되었다.

HFE 63의 경우 야생형 대 이형접합성 변이의 OR이 2.054, 95% CI 0.439~9.607 (P=0.361)이었고 HFE282의 경우 OR 1.027, 95% CI 0.299~3.530 (P=0.967)로 두 가지 유전자 모두 heterozygous polymorphism의 여부가 대장암 발생 위험과는 관련이 없는 것으로 분석되었

Table 3. Allele frequency of each polymorphisms

Genes	Control group	Case group	Total
MTHFR* C677T	0.4041	0.3889	0.398
MTHFR* A1298C	0.2637	0.1667	0.224
HFE† H63D	0.0103	0.0202	0.014
HFE† C282Y	0.0205	0.0252	0.022

\*Methylenetetrahydrofolate reductase; † Hereditary hemochromatosis.

Table 4. Odds ratio and 95% confidence interval for genetic polymorphism and colon cancer

Genes	S.E*	P†	OR‡	95% CI§	
				Lower	Upper
MTHFR   C677T CC/CT,TT	0.290	0.593	1.168	0.661	2.064
MTHFR   C677T CC,CT/TT	0.243	0.038	0.604	0.375	0.973
MTHFR   A1298C AA/AC,CC	0.277	0.016	0.513	0.298	0.883
MTHFR   A1298C AA,AC/CC	0.560	0.136	0.434	0.145	1.301
HFE¶ H63D	0.787	0.361	2.054	0.439	9.607
HFE¶ C282Y	0.630	0.967	1.027	0.299	3.530

\*Standard error; † P value; ‡ Odds ratio; §Confidence interval; ||Methylenetetrahydrofolate reductase; ¶Hereditary hemochromatosis.

다.

## 고 찰

MTHFR은 대장암과 관련된 유전자 다형성 중에서 가장 많이 연구되어 있는 유전자이다.<sup>7,8</sup> 잘 알려져 있는 바와 같이 MTHFR의 유전자는 염색체의 1p36.3 locus에 위치하고 있으며 5, 10 methylenetetrahydrofolate를 5-methyltetrahydrofolate로 전환시키는 효소로서 이 과정에서 발생하는 메틸기가 homocysteine에 전달되어 methionine을 합성하도록 한다. 이 효소에 대한 유전자의 가장 흔한 변이는 677번 유전자의 C가 T로 치환되어 alanine이 valine으로 변하는 것이며 그 외 1282 유전자의 A가 C로 치환되어 glutamine이 alanine으로 변화하는 다형성도 비교적 흔하게 보고되어 있다.<sup>9</sup> 이러한 염기서열의 변화는 유전자 활성도를 40~80%까지 저하시키고 이로 인해 homocysteine이 체내에 축적되고 methionine의 합성이 저하되어 여러 종류의 암과 신부전, 혈관성 질환 등을 유발하는 것으로 알려져 있다.

유전자 다형성의 빈도는 종족별, 지역별 다양성과 밀접한 관련이 있으므로 질병과의 관련성을 분석할 때 종족간, 국가간 차이를 고려하여야 한다.<sup>8-10</sup> 국내에서도 대장암에서의 N-actyltransferase 2나 thymidylate synthase 등의 유전자 다형성에 대해 보고된 바 있다.<sup>11,12</sup> 서구의 보고에 의하면 일반적으로 MTHFR 677의 대립유전자 빈도는 0.29~0.43 사이로 알려져 있다.<sup>8,13</sup> 대립유전자 빈도는 대상집단에서 특정 유전자를 가진 대립유전자(염색체의 한 가닥)가 차지하는 빈도를 의미하며 이는 유전자 역학에서 특정 유전자 변이의 빈도를 나타내는 지표로 사용된다.

1999년 대장암에서 MTHFR과 MTR (methionine syn-

thase) 유전자 다형성을 보고하였던 Ma 등<sup>14</sup>은 백인의 대장암에서 MTHFR 677의 OR을 1.10, 대립유전자 빈도 0.35로 보고하였다. 우리나라에서는 1998년 박 등<sup>15</sup>이 일반대중의 MTHFR 677 유전자 다형성의 동형접합성 변이의 빈도를 16.1%로 보고하였으며 1999년 양 등<sup>16</sup>은 고혈압 환자군과 정상혈압인 군에서 동형접합성 변이의 빈도를 16.3%로 보고하였다. 2002년 김 등<sup>17</sup>은 건강한 한국인에서 MTHFR C677T와 A1298C의 빈도를 보고하였는데 C677T의 경우 13.4%, A1298C의 경우 2.0%의 동형접합성 변이율을 보고하였다. 이와 같은 결과는 서구의 결과와 거의 유사한 수치이며, 특히 MTHFR C677T의 경우 서구인들과 유사한 정도의 유전자 다형성이 존재하는 것으로 생각된다.

Slattery 등<sup>18</sup>은 대장암에서의 MTHFR C677T 유전자의 실험-대조군 연구에서 9.5%의 동형접합성 변이율을 보고하였고 OR 1.03, 대립유전자 빈도 0.43으로 발표하였으며 MTHFR 유전자 다형성이 통계적으로 대장암의 발생 위험도를 변화시키지는 않으나 엽산, 비타민 B6, B12등의 섭취를 하는 경우 위험도를 반감시키는 것으로 결론지었다. de Jong 등<sup>8</sup>은 보고된 여러 논문의 결과를 종합 분석하여 대립유전자 빈도가 0.35라고 하였으며 동형접합성 변이의 경우 OR 0.74로 대장암에 대한 보호효과가 있다고 종합하였다. 본 연구에서는 MTHFR C677T의 동형접합성 변이가 대조군에서는 14.4%, 대장암 환자에서는 6.1%로 대조군에서의 동형접합성 변이의 빈도가 높았고, 대립유전자 빈도가 대조군에서 0.40, 실험군에서 0.39로 서구의 여러 보고들과 비교할 때 큰 차이가 없는 것으로 분석되었다. OR는 CC/CT,TT를 비교할 때 1.168이었고 CC,CT/TT를 비교할 때 0.064로, 동형접합성 변이가 있는 경우 야생형이나 이형접합성 변이의 경우보다 대장암의 위험도가 낮은 것으로 분석되었다.

MTHFR A1298C의 경우 동형접합성 변이가 있는 경우 미미한 대장암 위험도 감소효과가 있다고 보고되어지고 있는데<sup>8,10</sup> 본 연구 결과에서는 AA,AC/CC를 비교할 때 OR 0.434, AA/AC,CC를 비교할 때 0.513로, 전자의 경우 통계학적인 의미가 없어(P=0.136) 야생형에 비해 동형접합성 변이나 이형접합성 변이형 유전자가 있는 경우에만 의미있게 대장암 발생 위험도가 낮은 것으로 분석되었다(P=0.016). 이를 종합하면 MTHFR C677A의 동형접합성 변이형과 MTHFR A1298C의 동형 및 이형접합성 변이형이 존재하는 경우 대장암에 대한 보호효과가 있는 것으로 분석된다.

Hereditary hemochromatosis는 철분의 과잉저장으로 인하여 치명적인 결과를 초래하는 상염색체 열성의 유전적 질환으로 hemojuvelin이나 hepcidin에 대한 유전자 이상으로부터 발생한다.<sup>19</sup> 보다 경미한 형태의 성인형 변이형은 HFE 유전자나 transferrin 수용체 2에 대한 동형접합성 변이가 존재하는 경우 유발되는 것으로 알려져 있다. Hereditary hemochromatosis 질병은 간기능 장애를 유발하며 이로 인해 간세포암이 유발될 수 있으므로 간세포암에 대한 위험인자로 간주되어 왔다.<sup>20</sup> 영양소의 부족이나 과잉섭취가 암 발생을 조절하는지에 대한 대규모 역학적 연구가 진행되면서 철분에 대한 관심도 증가하게 되었다. 지금까지 발표된 연구결과에 의하면 철분과잉이 백혈병이나 대장암 등과 관련이 있는 것으로 생각되며.<sup>21,22</sup> 치명적인 결과를 초래하는 hemojuvelin이나 hepcidin의 유전자 이상보다는 빈도가 높고 경미한 이상인 HFE 유전자 다형성과 암 발생과의 연관성에 대한 관심이 모아졌다. Nelson<sup>23</sup>은 33개의 논문을 종합하여 철분이 대장암 발생과 연관성이 있다고 보고한 바 있다.

HFE 유전자는 염색체 6p21.3에 위치하며 HFE 유전자 이상 중 가장 흔한 것은 C282Y와 H63D이다. C282Y 이상은 845번 뉴클레오타이드의 missense 돌연변이에 의해 G가 A로 치환되어 cysteine이 tyrosine으로 전환되는 돌연변이이다. H63D는 187번 뉴클레오타이드의 C가 G로 치환되어 histidine이 aspartate로 전환되는 돌연변이이다. HFE 단백질은 343 residue의 type I transmembrane protein으로서 class I light chain beta 2-microglobulin과 붙어 있으며 transferrin 수용체에 결합하면 철분을 함유한 transferrin의 결합력을 5~10배 감소시킨다. C282Y 변이는 HFE 단백질의 구조를 변화시키고 beta 2-microglobulin의 접근을 억제하여 그 이동과 세포표면에서의 활동을 저해한다고 한다. H63D 변이는 위와 같은 변화를 유발하지 않으므로 C282Y보다 기능손상을 적게 일으키는 것으로 생각한다.<sup>6</sup> C282Y의 경우 유럽인에서는 1.1~28.4%까지 국가에 따라 다양한 유전자 변이율이 보고되어 있으나 아시아인이나 인도인, 호주인, 아프리카인 등에서는 거의 발견되지 않는다고 한다.<sup>24</sup>

본 연구에서는 C282Y와 H63D 유전자 모두 동형접합성 변이는 발견하지 못하였으며 대립유전자 빈도도 0.022, 0.014으로 매우 낮았다. 이형접합성 변이의 경우 C282Y는 대조군에서 4.1%, 실험군에서 5.1% 존재하였고 H63D의 경우 대조군에서 2.1%, 실험군에서 4.0% 존재하였으며 양 군간 통계적 차이가 없었다. 즉

한국인에서의 HFE 유전자 이상의 가능성은 매우 낮으며 대장암 발생과의 연관성도 확인할 수 없었으므로 한국인에서 대장암의 위험도를 예측하기 위한 지표로 사용되기는 어려울 것으로 생각한다.

유전자 연구는 인간의 유전자 이상을 확인하여 개인의 암 발생 위험도를 예측하고 이것을 임상적으로 적용하여 위험도가 높은 특정 집단에서보다 전문화된 선별검사를 시행하고 이로 인해 암의 발생을 조기에 발견하여 조기에 치료할 수 있도록 하는 것이 궁극적인 목표이다.<sup>3</sup> SNP는 비교적 덜 치명적이면서 보다 보편적인 유전자 이상이다. 현재까지 보고된 SNP 결과를 종합하면 특정 유전자 한 가지의 변화를 확인하여 대장암의 발생 위험도를 계산해 내는 것은 매우 제한적이라는 것을 알 수 있다.<sup>25,26</sup> 대장암의 유전자 역학적 측면에서 가장 많이 연구되어 있는 MTHFR 유전자와 비교적 잘 알려지지 않은 HFE 유전자의 유전자 다형성의 빈도를 알아보고 서로 기능이 연결되어 있지 않은 유전자의 이상을 분석하여 일반인에서 대장암 위험을 예측하는 척도로 이 정보를 활용할 수 있는지 알아보는 것이 이 연구의 주 목적이었다. 그러나, 결과적으로는 HFE의 유전자 다형성의 빈도가 너무 낮아 대장암의 위험도를 측정할 수가 없었으므로 MTHFR의 변이와의 연관성을 파악하기는 어려웠다. 단지 MTHFR 유전자 변이가 있는 경우 대장암의 발생을 감소시키는 것을 확인할 수 있었으며 이는 추후 발생빈도가 높은 또 다른 유전자 다형성의 연구 결과와 종합하여 우리나라의 대장암 위험도를 예측하는데 유용한 지표로 사용할 수 있을 것으로 기대된다.

## 결 론

유전자 검색시 MTHFR 유전자의 C677T의 동형접합성 변이형이거나 A1298C의 이형, 및 동형접합성 변이가 있는 경우 대장암 발생 위험도가 낮을 것으로 예측할 수 있다. HFE 유전자의 다형성은 한국인에서는 빈도가 너무 낮아 선별검사법으로 사용하기는 어렵다. 추후 많은 종류의 유전자 다형성을 검색하여 위험도를 측정하면 한국인에게 유용한 유전자 선별검사를 개발할 수 있을 것으로 기대한다.

## 감사의 글

이 연구에 도움을 주신 원자력의학원 외과 황대용 선생님, 진단검사의학과 홍영준 선생님과 이화여자대

학교 의과대학 외과 김광호 선생님, 가정의학과 이상화 선생님께 진심으로 감사드립니다.

## REFERENCES

- Hood L, Galas D. The digital code of DNA. *Nature* 2003; 421:444-8.
- Savage SA, Chanock SJ. Using germ-line genetic variation to investigate and treat cancer. *Drug Discov Today* 2004;9: 610-8.
- Balasubramanian SP, Cox A, Brown NJ, Reed MW. Candidate gene polymorphisms in solid cancers. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:593-601.
- 보건복지부. 한국중양암등록사업 23차 2002년도 연례보고서 2002. 서울: 보건복지부; 2003. [cited 2005.3.22], URL: <http://www.ncc.re.kr>
- Curtin K, Bigler J, Slattery ML, Caan B, Potter JD, Ulrich CM. MTHFR C677T and A1298C polymorphisms: diet, estrogen, and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:285-92.
- Hanson EH, Imperatore G, Burke W. HFE gene and hereditary hemochromatosis: a HuGE review of human genome epidemiology. *Am J Epidemiol* 2001;154:193-206.
- Sharp L, Little J. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism and colorectal neoplasia: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2004;159:423-43.
- de Jong MM, Nolte IM, te Meerman GJ, van der Graaf WT, de Vries EG, Sijmons RH, et al. Low-penetrance genes and their involvement in colorectal cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1332-52.
- Yin G, Kono S, Toyomura K, Hagiwara T, Nagano J, Mizoue T, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms and colorectal cancer: the Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Cancer Sci* 2004;95:908-13.
- Keku T, Millikan R, Worley K, Winkel S, Eaton A, Bischoff L, et al. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase codon 677 and 1298 polymorphisms and colon cancer in African Americans and whites. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1611-21.
- 박영석, 이광수, 진규영, 이흥우, 전호경, 김현준 등. 한국인 대장암 환자에서 N-acetyltransferase 2 효소의 다형성에 따른 유전적 감수성에 대한 연구. *대한대장항문학회지* 1998; 14:155-64.
- 김주형, 김영배, 최진혁, 김정미, 정수현, 서광욱. 대장암의 예후 인자로서 Thymidylate Synthase 유전자 다형성의 의의. *대한대장항문학회지* 2004;20:151-6.
- Little J, Sharp L, Duthie S, Narayanan S. Colon cancer and genetic variation in folate metabolism: the clinical bottom line. *J Nutr* 2003;133(11 suppl 1):3758S-66S.
- Ma J, Stampfer MJ, Christensen B, Giovannucci E, Hunter DJ, Chen J, et al. A polymorphism of the methionine syn-

- these gene: association with plasma folate, vitamin B12, homocyst(e)ine, and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:825-9.
15. 박경숙, Podskarbi T, 유은아, 신윤숙. 한국인의 MTHFR 유전자 C677T 변이. *한국유전학회지* 1998;20:23-8.
  16. 양동호, 강문수, 최종순, 하권수, 홍세용. 한국인에서 5,10-mrthylenetetrahydrofolate reductase 유전자다형성에 관한 연구. *대한내과학회지* 1999;56:41-6.
  17. 김남근, 강금덕, 김한집, 김선희, 남윤성, 이수만 등. 건강한 한국인에서 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR C677T와 A1298C) 유전자 돌연변이연구. *한국유전학회지* 2002;24:227-34.
  18. Slattery ML, Potter JD, Samowitz W, Schaffer D, Leppert M. Methylenetetrahydrofolate reductase, diet, and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8: 513-8.
  19. Pietrangelo A, Caleffi A, Henrion J, Ferrara F, Corradini E, Kulaksiz A, et al. Juvenile hemochromatosis associated with pathogenic mutation of adult hemochromatosis genes. *Gastroenterology* 2005;128:470-9.
  20. Racchi O, Mangerini R, Rapezzi D, Gaetani GF, Nobile MT, Picciotto A, et al. Mutations of the HFE gene and the risk of hepatocellular carcinoma. *Blood Cells Mol Dis* 1999; 25:350-3.
  21. Nelson RL, Davis FG, Persky V, Becker E. Risk of nepolastic and other diseases among people with heterozygosity for hereditar hemochromatosis. *Cancer* 1995;76:875-9.
  22. Dorak MT, Burnett AK, Worwood M. Hemochromatosis gene in leukemia and lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2002;43: 467-77.
  23. Nelson RL. Iron and colorectal cancer risk: human studies. *Nut Rev* 2001;59:140-8.
  24. Beckman LE, Saha N, Spitsyn V, Van Landeghem G, Beckman L. Ethnic differences in the HFE codon 282 (Cys/Tyr) polymorphism. *Hum Hered* 1997;47:263-7.
  25. Hemminki K, Forsti A, Lorenzo Bermejo J. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) are inherited from parents and they measure heritable events. *J Carcinog* 2005;4:2-8.
  26. Erichsen HC, Chanock SJ. SNPs in cancer research and treatment. *Br J Cancer* 2004;90:747-51.
-