

## N-Acetyltransferase 2 유전자 다형성과 식이가 위암 발생에 미치는 영향

충북대학교 의과대학 외과학교실 및 <sup>1</sup>예방의학교실, <sup>2</sup>을지의과대학 외과학교실

윤효영 · 김진권 · 송영진 · 박주승<sup>2</sup> · 이철호<sup>1</sup> · 남홍매<sup>1</sup> · 김 현<sup>1</sup>

### Effect of the Genetic Polymorphism of N-acetyltransferase 2 and Diet on the Carcinogenesis of Gastric Cancer in Koreans

Hyo-Yung Yun, M.D., Jin-Kwon Kim, M.D., Young-Jin Song, M.D., Joo-Seung Park, M.D.<sup>2</sup>, Chul-Ho Lee<sup>1</sup>, Hong-Mei Nam, M.D.<sup>1</sup> and Heon Kim, M.D.<sup>1</sup>

**Purpose:** According to the recent studies on the carcinogenic factors of gastric cancer in Koreans, dietary factors, such as stew, roasted fish, and fish boiled in soy with spices, salted foods, as well as smoking, might be risk factors of gastric cancer. N-acetyltransferase 2 (NAT2) is an enzyme that plays a role in the reduction of the toxicity of various carcinogens. There is a possibility that the genetic polymorphism of NAT2 might change a subject's susceptibility to gastric cancer. The aim of this study was to examine the effects of diet, the genetic polymorphism of NAT2 and their interaction on the risk of gastric cancer in Koreans.

**Methods:** The subjects of this case-control study were 214 gastric cancer patients, and 214 controls, who were admitted at the Chungbuk National or Eulji University Hospitals. Each subject was directly interview, by an experienced interviewer, with a structured questionnaire. A NAT2 genetic polymorphism analysis was performed, with a PCR-RFLP technique, and the data analyzed using the PC-SAS software package.

**Results:** Increased intakes of makkoli, soybean paste stew, kimchi and ggakdugi, soy milk, chicken boiled with rice and boiled chicken were all associated with an increased risk of gastric cancer, whereas those of fermented soybean stew, Welsh onion or leek, onions, peaches, chestnuts or ginkgo nuts, fatsia shoots, raw fish, salted seafood and laver were all associated with a decreased risk of gastric cancer. The

odds ratio (95% confidence interval) for gastric cancer for the rapid acetylators was 1.64 (1.12, 2.41), which was statistically significant. With respect to the rapid acetylators, makkoli, kimchi and soy milk were significant risk factors, and Welsh onion/leek and onions were protective factors for gastric cancer. Whereas, soybean paste stew was a risk factor of gastric cancer with the slow or intermediate acetylators.

**Conclusion:** These results suggest the genotype of a rapid acetylation is a risk factor of gastric cancer, and the effects of diet on the risk of gastric cancer vary according to the genotype of the NAT2 enzyme. (*J Korean Surg Soc* 2003; 64:459-465)

**Key Words:** Gastric cancer, Diet, NAT2, Risk factor, Protective factor

**중심 단어:** 위암, 식이습관, NAT2, 위험인자, 보호인자

Departments of Surgery and <sup>1</sup>Preventive Medicine, College of Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, and <sup>2</sup>Department of Surgery, Eulji College of Medicine, Daejeon, Korea

### 서 론

위암은 우리나라에서 가장 많이 발생하는 암이며 우리나라의 연령보정 발생률은 미국과 유럽의 여러 국가와 비교할 때 대단히 높은 수준이다.(1) 위암의 발암요인으로 우선 생각할 수 있는 것이 각종 식이 요인이다. 최근 한국인을 대상으로 한 위암 연구 결과에 의하면, 찌개, 생선 구이, 생선 조림, 짠 음식 등의 식이 요인과 흡연이 위암의 위험인자로 나타났다.(2) 이와 더불어 위암의 가족력도 중요한 위험인자이다. 미국에 거주하는 일본인의 위암 발생률과 5년 생존율이 백인이나 흑인에 비하여 현저히 높다는 사실은 숙주 요인이 위암 발생에서 매우 중요하다는 것을 시사한다.

발암물질에 의한 암발생의 첫 단계는 외부에서 유입된 이물질(xenobiotics)이 인체 내에서 microsomal mixed-function enzyme 등의 제 1상 효소에 의하여 전자친화성이 강한

책임저자 : 송영진, 충북 청주시 개신동 62  
☎ 361-711, 충북대학교병원 외과  
Tel: 043-269-6361, Fax: 043-266-6037  
E-mail: yjsong@med.chungbuk.ac.kr

접수일 : 2003년 4월 2일, 게재승인일 : 2003년 6월 5일

중간 대사물질을 형성하고, 이 대사산물이 DNA나 그 외의 거대분자와 공유결합하는 것으로 생각하고 있다.(3)

Aryl hydrocarbon N-acetyltransferase (이하 NAT)는 이물질 대사에 관여하는 효소로서, 체내 대사를 거쳐서 활성화된 각종 발암물질의 대사산물에 작용하여 그 독성을 줄이는 역할을 한다. Arylamine은 체내의 대사과정에 의하여 활성화되어 강력한 변이원성을 나타내게 되는데, 이 물질이 NAT에 의하여 N-acetylation되어 amide 형태로 변화하게 되면 독성이 거의 없는 물질이 된다. 그러나 NAT가 충분히 존재하지 못하는 경우에는 O-acetylation을 거쳐서 acetoxy arylamine 유도체가 생성되며, 이것은 스스로 분해되어 반응성이 매우 강한 최종 발암물질을 형성하게 된다.(4) 개인별 acetylation 속도는 크게 rapid, intermediate, 그리고 slow acetylator로 분류되며, 이러한 acetylation 속도의 차이는 간의 NAT 활성화에 의하여 결정된다. 따라서 NAT2 등의 유전자 다형성에 따라서 위암에 대한 감수성이 변화할 가능성을 배제할 수 없다.

본 연구는 식이 습관과 NAT2의 유전자 다형성, 그리고 두 요인의 상호작용이 한국인의 위암 발생에 미치는 영향을 규명하기 위하여 시행하였다.

**방 법**

**1) 연구 대상**

본 연구는 1997년 1월부터 2001년 12월까지 충북대학교 병원(n=142)과 을지대학병원(n=72)에서 조직검사 결과 처음으로 위선암으로 진단된 214명의 환자를 대상으로 하였다. 대조군은 1998년 1월부터 2001년 12월까지 충북대학교 병원에 입원한 환자 중 소화기 증상이 아닌 다른 증상으로 입원한 환자 중에서 각각의 환자군과 성별이 같고 연령은 3세 이내로 비슷한 환자를 1 : 1로 무작위로 짝지어 선정하였다.

**2) 설문조사**

모든 대상자들에 대하여 숙련된 면접조사가원이 직접 설문 조사를 시행하였다. 설문조사에는 인적사항 및 인구학적요인, 그리고 흡연력, 음주력, 질병 과거력, 식이습관, 기타 관련요인들이 포함되어 있다.

식이 설문조사에는 89가지 식이 항목에 대한 반정량적 섭취빈도표를 이용하였다. 환자군의 경우 위암으로 진단 받기 1년 전, 대조군의 경우는 해당 병원을 방문하기 1년 전의 식습관에 대하여 조사하였다. 각 음식의 섭취량은 1회 섭취량과 주당 섭취 빈도를 곱하여 산출하였다. 식이 항목별 열량 섭취는 각 음식의 섭취량과 해당 음식의 단위 무게당 열량을 곱하는 방법으로 추산하였으며, 각 식이 항목의 열량을 모두 합산하여 총 섭취열량을 산출하였다. 각 식이 항목의 섭취량은 Willett 등(5)의 방법을 이용하여 열량에

대한 보정을 시행하였다.

**3) NAT2의 유전적 다형성 분석**

환자군과 대조군의 혈액을 채취하고 Promega사의 DNA 추출 kit를 이용하여 DNA를 추출한 후 이것을 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction, 이하 PCR)의 주형(template)으로 사용하였다.

NAT2 유전자 다형성은 PCR-RFLP 기법을 이용하여 확인하였다. 시발체는 5'-TGA CGG CAG GAA TTA CAT TGT C-3'와 5'-ACA CAA GGG TTT ATT TTG TTC C-3'를 사용하였다. DNA 500 ng과 시발체, 그리고 4가지 dNTP 200µM 씩, 3.0 mM MgCl<sub>2</sub>, 1X GeneAmp 반응 완충액(reaction buffer), Taq polymerase 2.5 unit 등을 넣은 후 DNA thermal cycler (Perkin-Elmer, Norwalk, CT)로 95°C에서 30초, 55°C에서 30초, 74°C에서 30초의 cycle을 35회 증폭하였다. 증폭된 산물(559 bp)의 일부는 BamHI과 KpnI로 처리하고 37°C에서 6시간 이상 반응시켰으며, 나머지는 TaqI로 처리하여 65°C에서 6시간 이상 반응시켰다. 제한 반응이 끝나면 2% agarose gel에서 30분 정도 전개한 다음 ethidium bromide로 염색하여 자외선 아래에서 관찰하였다. NAT2의 유전자형 및 활성화도 판정은 Deguchi(6)의 연구를 근거로 하였다.

**4) 자료 분석**

설문조사의 결과와 유전자 다형성 유형, 그리고 돌연변이 존재여부 등에 대한 정보를 컴퓨터 화일화하여 입력하고 PC-SAS 패키지로 분석하였다. P-value 0.05 이하를 유의한 것으로 판정하였다.

조사된 식이 항목 각각에 대하여 단변수 분석을 우선 시행하였다. 각 식이 항목에 대하여 대조군의 열량보정 섭취량의 중앙값보다 대상자의 섭취량이 많은 경우는 고섭취군

**Table 1.** Age and sex distributions of cases and controls

	Numbers (%)	
	Cases	Controls
Age		
< 40	12 (5.6)	13 (6.1)
40 ~ 49	27 (12.6)	25 (11.7)
50 ~ 59	64 (29.9)	62 (28.9)
60 ~ 69	78 (36.5)	79 (36.9)
> 70	33 (15.4)	35 (16.4)
Sex		
Male	146 (68.2)	143 (66.8)
Female	68 (31.8)	71 (33.2)
Total	214 (100)	214 (100)

으로 적은 경우는 저섭취군으로 분류하고 대응비를 산출하였다. 대응비 산출에는 2×2 분할표와 조건부 로지스틱 분석(conditional logistic analysis)을 이용하였다.

NAT2 유전자 다형성 유형에 따라서 층화분석을 시행하였다. NAT2 유전자형은 rapid acetylator와, intermediate 혹은 slow acetylator의 두 군으로 나누어, 각 유전자형에서 식이 항목이 위암 발생 위험도에 미치는 영향을 각각 평가하였

다. 성별과 연령의 영향이 보정된 대응비를 산출하기 위해서는 unconditional logistic analysis를 시행하였다.

**결 과**

**1) 일반적 특성**

본 연구에서 환자군의 연령은 평균이 58.9세이고 표준편

**Table 2.** Distributions of intake amount of food items which was significantly different between cases and controls

		Number (%)		AOR (95% CI)
		Cases	Controls	
Makkolli	Low	83 (38.8)	107 (50.0)	Reference
	High	131 (61.2)	107 (50.0)	1.62 (1.09, 2.42)
Soybean paste stew	Low	69 (32.2)	107 (50.0)	Reference
	High	145 (67.8)	107 (50.0)	2.07 (1.39, 3.09)
Fermented soybean stew	Low	128 (59.8)	107 (50.0)	Reference
	High	86 (40.2)	107 (50.0)	0.68 (0.46, 1.00)
Kimchi	Low	86 (45.5)	107 (50.0)	Reference
	High	128 (54.5)	107 (50.0)	1.51 (1.12, 2.44)
Welsh onion, leek	Low	150 (70.1)	107 (50.0)	Reference
	High	64 (29.9)	107 (50.0)	0.43 (0.29, 0.63)
Onion	Low	147 (68.7)	107 (50.0)	Reference
	High	67 (31.3)	107 (50.0)	0.47 (0.32, 0.71)
Tomato	Low	129 (60.3)	107 (50.0)	Reference
	High	85 (39.7)	107 (50.0)	1.67 (1.13, 2.46)
Peach	Low	130 (60.8)	107 (50.0)	Reference
	High	84 (39.2)	107 (50.0)	0.62 (0.42, 0.93)
Chestnut, ginkgo nut	Low	130 (60.8)	107 (50.0)	Reference
	High	84 (39.2)	107 (50.0)	0.64 (0.43, 0.96)
Fatsia shoots	Low	129 (56.1)	107 (50.0)	Reference
	High	94 (43.9)	107 (50.0)	0.81 (0.55, 1.19)
Soy milk	Low	88 (41.1)	107 (50.0)	Reference
	High	126 (58.9)	107 (50.0)	1.60 (1.06, 2.42)
Boiled chicken	Low	90 (42.1)	107 (50.0)	Reference
	High	124 (57.9)	107 (50.0)	1.49 (1.00, 2.20)
Raw fish	Low	130 (60.8)	107 (50.0)	Reference
	High	84 (39.2)	107 (50.0)	0.68 (0.46, 1.01)
Salted seafood	Low	128 (59.8)	107 (50.0)	Reference
	High	86 (40.2)	107 (50.0)	0.67 (0.45, 1.00)
Laver	Low	127 (58.9)	107 (50.0)	Reference
	High	88 (41.1)	107 (50.0)	0.73 (0.47, 1.04)

차가 11.1세였으며, 대조군은 평균이 58.6세이고 표준편차가 10.5세였다. 환자군과 대조군의 연령별·성별 분포는 Table 1과 같으며, 양 군 사이에 차이가 없었다.

2) 식이 습관

여러 가지 식이습관 중에서 막걸리, 된장찌개, 김치와 깍두기, 두유, 백숙이나 삼계탕 등을 환자군에서 유의하게 많이 섭취하는 것으로 나타났다. 가장 큰 대응비를 보인 것은 된장찌개로 고섭취군의 대응비와 95% 신뢰구간이 2.07 (1.39, 3.09)이었다. 반면, 청국장, 파나 부추, 양파, 복숭아,

밤이나 은행, 두릅, 생선회, 젓갈류, 김 등은 대조군이 환자군에 비하여 유의하게 더 많이 먹은 것으로 나타났다. 가장 작은 대응비를 보인 것은 파와 부추로서 고섭취군의 대응비와 95% 신뢰구간이 0.43 (0.29, 0.63)이었다(Table 2).

3) NAT2 유전자 다형성과 위암

NAT2 아세틸화 속도를 ‘느림’, ‘중간’, ‘빠름’의 3단계로 나누어 분석한 경향분석에서 아세틸화 속도가 증가하면서 위암 발생 위험도가 유의하게 증가하는 것으로 나타났다. ‘느림’과 ‘중간’을 한 군으로 묶어 2단계로 분류하였을 때에

Table 3. Distribution of NAT2 genotype in cases and controls

NAT2 genotype	Number (%)		OR (95% CI)	Chi-square	P-value
	Cases	Controls			
Slow	21 (10.0)	24 (11.3)	Reference	4.31*	<0.05
Intermediate	69 (32.7)	93 (43.6)	0.85 (0.44, 1.65)		
Rapid	121 (57.3)	96 (45.1)	1.44 (0.76, 2.74)		
Slow or intermediate	90 (42.7)	117 (54.9)	Reference	5.91	<0.05
Rapid	121 (57.3)	96 (45.1)	1.64 (1.12, 2.41)		
Total	211 (100)	213 (100)			

\*Chi-square for trend (P-value<0.05)

Table 4. Adjusted odds ratios and 95% confidence intervals for food items that the intake was statistically different between cases and controls by the NAT2 genotype

Food item	NAT2 genotype		P-value of test for homogeneity
	Slow or intermediate	Rapid	
Makkolli	1.17 (0.66, 2.08)	2.18 (1.24, 3.83)	NS*
Soybean paste stew	2.48 (1.39, 4.44)	1.79 (1.03, 3.12)	NS
Fermented soybean stew	0.76 (0.44, 1.34)	0.60 (0.35, 1.03)	NS
Kimchi	1.04 (0.60, 1.82)	2.13 (1.23, 3.69)	NS
Welsh onion, leek	0.43 (0.24, 0.76)	0.42 (0.23, 0.74)	NS
Onion	0.47 (0.27, 0.83)	0.49 (0.28, 0.86)	NS
Tomato	0.71 (0.40, 1.26)	0.64 (0.37, 1.10)	NS
Peach	0.58 (0.32, 1.05)	0.69 (0.40, 1.18)	NS
Chestnut, ginkgo nut	0.65 (0.36, 1.16)	0.66 (0.38, 1.14)	NS
Fatsia shoots	1.21 (0.69, 2.11)	0.54 (0.31, 0.94)	NS
Soy milk	1.25 (0.69, 2.26)	2.01 (1.13, 3.56)	NS
Boiled chicken	1.36 (0.76, 2.37)	1.57 (0.89, 2.74)	NS
Raw fish	0.63 (0.36, 1.10)	0.72 (0.42, 1.26)	NS
Salted seafood	0.67 (0.38, 1.18)	0.68 (0.39, 1.18)	NS
Laver	0.89 (0.51, 1.56)	0.57 (0.33, 0.99)	NS

\*NS = not significant.

도 아세틸화 속도 ‘빠름’의 위험도가 유의하게 높았으며, 그 대응비와 95% 신뢰구간은 1.64 (1.12, 2.41)이었다(Table 3).

**4) NAT2 유전자 다형성에 따른 각종 식이 항목과 위암의 관련성**

각 식이항목과 위암과의 관련성을, NAT2 아세틸화 속도 ‘느림’ 혹은 ‘중간’과 ‘빠름’의 2단계로 나누어 층화분석하였다. NAT2 아세틸화 속도가 빠른 군에서 막걸리, 된장찌개, 김치, 두유 등이 위암의 위험도를 증가시키는 것으로 나타났으며, 파/부추와 양파, 그리고 검은 위암의 위험도를 감소시키는 것으로 나타났다. 한편, NAT2 아세틸화 속도가 ‘느림’ 혹은 ‘중간’ 군에서는 된장찌개가 위암의 유의한 위험인자였으며, 파/부추와 양파가 유의한 보호인자였다. 그러나, 청국장, 토마토, 복숭아, 밤/은행, 두릅, 백숙/삼계탕, 생선회, 젓갈류, 김 등은 층화분석을 시행하였을 때, NAT2의 어느 유전자형에서도 유의한 관련성을 찾을 수 없었다(Table 4).

**고 찰**

위암 발생에 영향을 미치는 식이 요인으로는 질산염 화합물을 포함하는 식품,(7,8) 고염 식품(2,9-11) 등이 대표적인 발병 요인으로 알려져 있다. 식수, 녹색 채소, 가공육, 치즈, 등에 포함된 질산염이나, 가공육, 곡류, 구운 음식, 채소 등에 포함된 아질산염, 그리고 여러 종류의 생선, 가공된 돼지 고기, 차, 곡류, 맥주, 몇 종류의 양념 등에 포함된 이차 amine 또는 alkylamide 등은 체내에서의 일련의 반응을 거쳐 위암 발생을 유도하는 강력한 발암 물질로 알려진 N-nitroso 화합물을 생성한다.(12) 또한 고염 식품의 경우에는 염분 그 자체의 효과와 더불어 이들 음식에 포함된 N-nitroso 화합물이 위암 발병에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 반면에, 신선한 야채와 과일의 섭취는 위암 발생의 위험을 낮추는 것으로 보고되었는데,(13) 이는 이런 음식에 포함되는 비타민 C, 비타민 E, beta-carotene 등에 의한 N-nitroso 화합물 생성의 억제(14,15)와 산화 억제 작용(16) 등으로 그 기전이 설명되고 있다.

본 연구에서는 된장찌개, 김치와 깍두기, 두유, 백숙이나 삼계탕 등이 위암의 위험인자로 나타났으며, 청국장, 파나 부추, 양파, 복숭아, 밤이나 은행, 두릅, 생선회, 젓갈류, 김 등이 위암의 보호인자로 나타났다. 이러한 결과는 고추장, 된장, 불에 직접 구운 생선, 고염 식품 등의 식이 요인과 흡연이 위암의 발병 요인으로 나타났고, 빈대떡, 두부, 양배추, 시금치, 참기름 등의 식이 요인이 위암의 보호인자로 나타났다는 Lee 등(2)의 한국인 대상 환자-대조군 연구 결과와 완벽하게 일치하는 것은 아니다. 그러나, 고염식품이라고 할 수 있는 된장찌개, 김치/깍두기 등이 위험인자로 나타난 것과, 파나 부추, 양파, 복숭아, 밤이나 은행, 두릅 등의

과일이나 채소가 보호효과를 나타낸 것은 기존의 연구결과와 일치하는 것이다.

음주와 위암의 관련성에 대한 연구에서, 음주자에서 위암 발생의 위험도가 증가되며,(10,17-20) 특히 분문부 위암의 발생률을 증가시키는 것으로 보고된 바 있다.(21) 본 연구에서는 막걸리를 많이 마시는 경우에 위암 발생의 위험도가 증가하는 것으로 나타나 기존의 연구결과와 일치하였다. 알코올의 섭취에 의한 위암발생 위험도의 증가는 알코올 대사산물인 acetaldehyde의 발암성 기전으로 설명할 수 있는데, Homann 등(22)은 흰쥐를 대상으로 시행한 연구에서 알코올에 의한 장내 미생물의 산화에 의하여 유발된 acetaldehyde는 인체에 필수적인 아미노산중의 하나인 엽산의 파괴를 초래할 수 있으며 이로 인한 엽산결핍은 암 발생 위험도를 증가시킬 수 있다고 보고하였다.

NAT2 효소는 발암성 aryl amines과 polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs)의 해독에 관여하는 것으로 보고되고 있다.(23) NAT2 유전자형 사이의 관련성 연구에서 대부분의 암에서는 아세틸화 속도가 느린 사람들의 암 발생 위험도가 아세틸화 속도가 빠른 사람에 비하여 높다. 그러나 결장 및 직장암에서는 NAT2 아세틸화 속도가 빠른 사람들의 경우 식이 heterocyclic amines의 활성화로 인하여 아세틸화 속도가 느린 사람들에 비해 암 발생의 위험도가 증가한다.(24-26) Kim 등(27)은 외국의 보고와 달리 한국인 중 NAT2 아세틸화 속도가 빠른 환자들에서 방광암의 위험도가 증가하며 이 경우 백혈구의 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)의 수치와 소변의 1-hydroxypyrene (1-OHP)의 농도와 관련이 있는 것으로 보아 PAHs의 N-acetylation이 ROS의 생산을 증가시키는 것으로 설명하였다. 본 연구에서는 NAT2 아세틸화 속도가 빠른 사람들이 아세틸화 속도가 느린 사람들에 비해 위암 발생 위험도가 높은 것으로 나타나 Ladero 등(28)과 유사한 결과를 보였으나 다른 암종들과는 그 양상이 달랐다.

본 연구에 의하면 NAT2 유전자형에 따라서 암발생 위험도에 유의한 영향을 미치는 식이요인이 서로 차이가 있는 것으로 나타났다. 막걸리, 김치, 두유 등을 많이 섭취할수록 NAT2 아세틸화 속도가 빠른 사람에서 위암 발생 위험도가 증가하는 것으로 나타났다. 일반적으로 김치는 발효 중에는 질산염 함량이 지속적으로 감소하나 이차 amine은 증가하는 것으로 알려져 있으며 Kim 등(29)은 모든 종류의 김치를 인공 소화시킨 경우 Nitrosodimethylamine이 증가한다고 보고하였다. 반면 김을 많이 섭취할수록 NAT2 아세틸화 속도가 빠른 사람에서 위암 발생 위험도에 대한 억제효과가 있는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 NAT2 유전자형에 의하여 식이 구성성분의 발암성이나 항암성 효과를 변화시킬 수 있으며, 그 결과 위암 발생에 대한 개체간의 감수성이 달라지게 되는 것으로 해석할 수 있다. 파/부추와 양파는 NAT2 유전자형에 관계없이 강력한 위암발생 억제효과를

보였다. 기존의 연구에서 파와 양파 등의 allium 식물은 위암을 억제하는 효과가 강한 것으로 알려져 있으며, 본 연구의 결과도 이와 일치하는 것이다. 파와 양파 등의 allium 야채는 유기황 물질(organosulphur compounds)이 많이 포함되어 있는 phase II enzyme의 활성을 증가시키고 세포증식과 분화를 억제할 수 있는 것으로 알려져 있다. 이에 비하여 된장찌개는 NAT2 유전자형에 관계없이 위암에 대한 위험요인으로 작용하였다.

위암과 각종 유전자 다형성 사이의 관련성에 대한 지금까지의 연구가 일치된 결과를 보여주지 못하는 것은, 식이요인 또는 그 이외의 환경적 요인과 유전적 다형성을 동시에 고려하지 않았기 때문으로 생각된다. 이에 저자는, 이러한 기존 연구의 단점을 보완하기 위해, 식이요인과 유전자 다형성을 동시에 고려한 환자-대조군 연구를 수행하였다. 본 연구에서 NAT2 유전자 다형성이 환자군과 대조군에서 유의한 차이를 보여주었으며, NAT2 아세틸화가 빠른 사람에서 위암 발병 위험요인의 역할이 강화될 수 있음을 알 수 있었다.

**결 론**

충북대학교병원과 을지대학병원 외과에 입원하여 새롭게 위암으로 진단 받아 수술 받는 위암 환자 214명과, 3세 이내에서 연령과 성을 빈도로 짝지은 동일 병원 입원 환자가운데 암이 아닌 다른 질환으로 입원한 환자 214명을 대상으로 식이 습관 등과 NAT2 유전자 다형성 분포양상을 조사하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) 막걸리, 된장찌개, 김치와 깍두기, 두유, 백숙이나 삼계탕 등은 위암의 위험인자로, 그리고 청국장, 파나 부추, 양파, 복숭아, 밤이나 은행, 두릅, 생선회, 젓갈류, 김 등은 위암의 보호인자로 나타났다.
- 2) NAT2 아세틸화 속도가 증가하면서 위암 발생 위험도가 유의하게 증가하는 것으로 나타났으며, 아세틸화 속도 ‘빠름’의 대응비와 95% 신뢰구간은 1.64 (1.12, 2.41)이었다.
- 3) NAT2 아세틸화 속도가 빠른 군에서 막걸리, 김치, 두유 등이 위암의 위험도를 증가시키는 것으로 나타났다. 된장찌개는 NAT2 아세틸화 속도가 ‘느림’ 혹은 ‘중간’ 군과 ‘빠름’ 군에서 모두 유의한 위험인자로, 그리고 파/부추와 양파는 양 군에서 모두 유의한 보호인자로 나타났다.
- 4) 이상의 결과는 NAT2 아세틸화 속도에 따라 위암 발생에서 각종 음식의 위험인자 혹은 보호인자로서의 역할이 변화할 수 있음을 시사하는 것이다.

**REFERENCES**

1) Headquarters of Korea Central Cancer Registry, Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea. Annual Report of the

Korea Central Cancer Registry Program (2000.1~2000.12), 2002.

- 2) Lee JK, Park BJ, Yoo KY, Ahn YO. Dietary factors and stomach cancer: a case-control study in Korea. *Int J Epidemiol* 1995;24:33-41.
- 3) Tsuchiya C, Ohshima S, Takahama M. Detection of c-Ki-ras oncogene mutation in gastric adenomas with formalin-fixed, paraffin-embedded biopsy materials. *J Gastroenterol* 1997; 32:28-33.
- 4) Hein DW, Rustan TD, Doll MA, Bucher KD, Ferguson RJ, Feng Y, et al. Acetyltransferase and susceptibility to chemicals. *Toxicol Lett* 1992;64-65:123-30.
- 5) Willett W, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol* 1986;124:17-27.
- 6) Deguchi T. Sequences and expression of alleles of polymorphic arylamine N-acetyltransferase of human liver. *J Biol Chem* 1992;267:18140-7.
- 7) Mirvish SS. The etiology of gastric cancer. Intra-gastric nitrosamide formation and other theories. *J Natl Cancer Inst* 1983;71:629-47.
- 8) Forman D. Gastric cancer, diet, and nitrate exposure. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294:528-9.
- 9) Tajima K, Tominaga S. Dietary habits and gastro-intestinal cancers: a comparative case-control study of stomach and large intestinal cancers in Nagoya, Japan. *Jpn J Cancer Res* 1985;76:705-16.
- 10) Hu JF, Zhang SF, Jia EM, Wang QQ, Liu SD, Liu YY, et al. Diet and cancer of the stomach: a case-control study in China. *Int J Cancer* 1988;41:331-5.
- 11) Graham S, Haughey B, Marshall J, Brasure J, Zielezny M, Freudenheim J, et al. Diet in the epidemiology of gastric cancer. *Nutr Cancer* 1990;13:19-34.
- 12) Bogovski P, Bogovski S. Animal species in which N-nitroso compounds induce cancer. *Int J Cancer* 1981;27:471-4.
- 13) Hirayama T. A large scale cohort study on cancer risks by diet-with special reference to the risk reducing effects of green-yellow vegetable consumption. *Princess Takamatsu Symp* 1985;16:41-53.
- 14) Raineri R, Weisburger JH. Reduction of gastric carcinogens with ascorbic acid. *Ann N Y Acad Sci* 1975;258:181-9.
- 15) Bartsch H, Ohshima H, Pignatelli B. Inhibitors of endogenous nitrosation. Mechanisms and implications in human cancer prevention. *Mutat Res* 1998;202:307-24.
- 16) Burton GW, Ingold KU. Beta-Carotene: an unusual type of lipid antioxidant. *Science* 1984;224:569-73.
- 17) Correa P, Fontham E, Pickle LW, Chen V, Lin YP, Haenszel W. Dietary determinants of gastric cancer in south Louisiana inhabitants. *J Natl Cancer Inst* 1985;75:645-54.
- 18) Jedrychowski W, Wahrendorf J, Popiela T, Rachtan J. A case-control study of dietary factors and stomach cancer risk in Poland. *Int J Cancer* 1986;37:837-42.
- 19) Haenszel W, Kurihara M, Segi M, Lee RK. Stomach cancer

- among Japanese in Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 1972;49: 969-88.
- 20) Kato S, Shields PG, Caporaso NE, Hoover RN, Trump BF, Sugimura H, et al. Cytochrome P450IIIE1 genetic polymorphisms, racial variation, and lung cancer risk. *Cancer Res* 1992;52:6712-5.
- 21) Kabat GC, Ng SK, Wynder EL. Tobacco, alcohol intake, and diet in relation to adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Cancer Causes Control* 1993;4:123-32.
- 22) Homann N, Tillonen J, Salaspuro M. Microbially produced acetaldehyde from ethanol may increase the risk of colon cancer via folate deficiency. *Int J Cancer* 2000;86:169-73.
- 23) Hein DW, Doll MA, Rustan TD, Gray K, Feng Y, Ferguson RJ, et al. Metabolic activation and deactivation of arylamine carcinogens by recombinant human NAT1 and polymorphic NAT2 acetyltransferases. *Carcinogenesis* 1993;14:1633-8.
- 24) Meyer UA. Polymorphism of human acetyltransferases. *Environ Health Perspect* 1994;102:213-6.
- 25) Grant DM, Goodfellow GH, Sugamori KS, Durette K. Pharmacogenetics of the human arylamine N-acetyltransferases. *Pharmacology* 2000;61:204-11.
- 26) Gil JP, Lechner MC. Increased frequency of wild-type arylamine-N-acetyltransferase allele NAT2\*4 homozygotes in Portuguese patients with colorectal cancer. *Carcinogenesis* 1998; 19:37-41.
- 27) Kim WJ, Lee HL, Lee SC, Kim YT, Kim H. Polymorphisms of N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferase mu and theta genes as risk factors of bladder cancer in relation to asthma and tuberculosis. *J Urol* 2000;164:209-13.
- 28) Ladero JM, Agundez JA, Olivera M, Lozano L, Rodriguez-Lescure A, Diaz-Rubio M, et al. N-acetyltransferase 2 single-nucleotide polymorphisms and risk of gastric carcinoma. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:115-8.
- 29) Kim KR, Shin JH, Lee SJ, Kang HH, Kim HS, Sung NJ. The formation of N-nitrosamine in kimchi and salt-fermented fish under simulated gastric digestion. *J Food Hyg Safety* 2002; 17:94-100.