

한국 여성의 유방암 발병에 있어 *Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR)* 유전자 다형성과 식이 간의 상호 관련성

서울대학교 의과대학 예방의학교실, ¹한림대학교 의과대학 사회의학교실
²아산중앙병원 외과, ³서울대학교 의과대학 외과학교실

이상아 · 김동현¹ · 유근영 · 안세현² · 노동영³ · 조국진³ · 강대희

Interaction of *Methylenetetrahydrofolate Reductase* Genetic Polymorphism with Diet in Breast Cancer in Korean Women

Sang-Ah Lee, Dong-Hyun Kim¹, Keun-Young Yoo, Se-Hyun Ahn²,
Dong-Young Noh³, Kook-Jin Choe³ and Daehee Kang

Departments of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine,
Seoul 110-799, Korea; ¹Department of Preventive Medicine,
Hallym University College of Medicine, Choon-Chun;

²Asan Medical Center, Ulsan University College of Medicine, Seoul, Korea;

³Departments of Surgery, Seoul National University College of Medicine,
Seoul 110-799, Korea

To evaluate the interactive effect of *methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)* genotype and dietary factors on the development of breast cancer, a hospital based case-control study was conducted in South Korean study population consisting of 189 histologically confirmed incident breast cancer cases and their 189 age-matched controls without present or previous history of cancer. A PCR-RFLP method was used for the genotyping of *MTHFR (C677T)* and statistical evaluations were performed by unconditional logistic regression analysis. Consumption of some dietary factors, such as, green vegetables (OR=0.3, 95%CI: 0.2-0.6), white vegetables (OR=0.3, 95%CI: 0.1-0.7) mushrooms (OR=0.4, 95%CI: 0.3-0.7), and meats (OR=1.7, 95%CI: 1.1-2.8) significantly decreased or increased the risk of breast cancer. Although the breast cancer risk was 1.7-fold (95% CI: 0.8-3.2) increased in women with *MTHFR TT* genotype, the association was not statistical significant. Women with *MTHFR TT* genotype and low green vegetable intake increased 5.6-fold risk of breast cancer compared to high green vegetable intake group containing *MTHFR CC/CT* genotype. Women with *MTHFR TT* genotype and low mushroom intake increased 4.4-fold risk of breast cancer compared to women with high mushroom intake containing *MTHFR CC/CT* genotype. However, the interaction was not significant (p for trend=0.96, for green vegetable; p for interaction=0.56, for mushroom).

Our findings suggest that *MTHFR* polymorphism did not influence individual susceptibility to breast cancer. However *MTHFR* (C667T) genotype and some diet intakes appeared to have the interactive effect in breast cancer development.

Key Words: *MTHFR*, Genetic polymorphism, Green vegetable, Mushrooms, Breast cancer

서 론

*Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)*는 5, 10-methylenetetra hydrofolate를 5-methyltetrahydrofolate로 전환시키는 것을 촉매함으로써 세포의 메틸화 반응을 조절하는 중요한 대사효소이다.¹⁾ *in vitro* 실험에서 *MTHFR* 유전자의 677번에 C 염기가 T 염기로 변하면 *MTHFR* 단백질에 알라닌이 발린으로 전환되며, 이는 효소의 활성을 저하시킨다. 즉 CC 유전자형을 지닌 *MTHFR*에 비하여 CT는 약 30% 정도가 그리고 TT는 약 65% 정도 그 활성이 떨어지는 것으로 보고되었다.¹⁾ 또한 최근 한 연구는²⁾ *MTHFR* TT 유전자형은 CC 유전자형에 비해 DNA 메틸화 수준을 반 정도 떨어뜨리는 것으로 나타났다.

약 88,818명의 여성을 대상으로 한 Nurses' Health Study에서는 음주량이 많은 여성의 경우 낮은 엽산의 섭취는 유방암 발병 위험도를 증가시킨다는 결과가 보고되었으며,³⁾ Shanghai에서 1,321명의 환자군과 1,382 대조군으로부터 얻은 결과 또한 유방암 발병에 있어 식이 엽산의 보호 효과를 제안하고 있다.⁴⁾

몇몇 연구자들에게 있어 알코올의 섭취와 더불어 유방암 발병에 있어 엽산의 효과에 대한 관심이 높아지고 있으며, 특히 *MTHFR*의 유전자 다형성이 이러한 엽산의 보호효과와 관련이 있을 것이라고 제안하고 있다.⁵⁾ 현재까지 *MTHFR* C667T과 유방암에 대한 연구는 233명의 유방암 환자와 335명의 대조군을 통하여 이루어진 것이 유일하며, 그 연구 결과 *MTHFR* 유전자 다형성은 유방암 발병의 초기 단계에 영향을 줄 수 있음이 보고되었다. 그러나 이 연구는 백인을 대상으로 실행

한 것으로 유전자 다형성은 인종간 다양성이 큰 것을 고려할 때 한국인의 *MTHFR*의 유전자 다형성 분포와 그것이 유방암 발병에 미치는 영향에 대한 연구가 필요하다. 따라서 본 연구는 한국인은 대상으로 *MTHFR* 유전자 다형성과 유방암 발병 간에 관련성을 밝히고, 유방암 발병에 있어 이러한 유전자 다형성과 식이 요인간에 상호 작용을 알아보려고 계획하였다.

재료 및 방법

1) 연구 대상

본 환자-대조군 연구는 189명의 유방암 환자와 연령 짝짓기가 된 대조군 189명을 대상으로 수행되었다. 대조군은 환자군과 동일한 시기에 병원을 방문한 사람들로서 현재 그리고 과거에도 암의 병력이 없었던 사람을 선택하였다. 모든 연구 대상자는 서울대 병원의 IRB (the Institutional Review Board) 승인 하에 1994년부터 1998년에 걸쳐 3개의 3차 진료 기관(서울대 병원, 보라매 병원, 아산 중앙병원)에서 모집되었다. 연구 대상자들의 선발은 선행된 연구에 자세히 제시되었다.⁷⁾

개인 정보는 혈액을 채취한 모든 참가자들로부터 얻었으며, 그 내용은 일반 사항, 교육, 결혼유무, 유방암 가족력, 출산력과 월경유무, 생활습관(흡연, 음주) 등이며, 잘 훈련된 조사자들에 의해 수집되었다. 음주 습관에 대한 질문은 다음 3가지 질문을 통해 얻었다: (1) 얼마나 자주 음주를 하는가(예 일주일당, 개월당, 년당); (2) 얼마나 오랜 동안 음주를 해왔는가?; (3) 금주를 해 본 경험이 있는가? 식습관은 식품빈도 설문지를 이용하여 직접 면담 형식으로 수집하였으며, 이전의 연구

문헌들에서 나타난 유방암과 관련이 있을 것으로 사료되는 5가지 식품군(녹황색 채소, 백색 채소, 과일, 버섯류, 육류)을 선택하였으며, 섭취 빈도를 질문하였다(매일, 3~4/한달, 3~4/일주일, 전혀 섭취 안음). 녹황색 채소에는 상추, 고추, 깻잎, 당근, 그리고 호박을, 그리고 백색채소는 무 양배추, 콩나물 등을 포함하였다. 또한 육류는 쇠고기, 돼지고기, 그리고 닭고기로 구성되어 있다. 대상자들은 이들 음식을 1년에 평균적으로 얼마나 자주 섭취하는지를 질문 받았다.

2) Genotyping

MTHFR 유전자형 분석은 Frosst 등의¹⁾ 방법을 사용하였다. 헤파린 처리된 채혈관에 전혈 10 cc 를 채혈한 뒤, 3,000 rpm에서 10분간 원심 분리하

리하여 70°C에 보관하였다. Buffy coat로부터 Applied QIAGEN extraction kit를 이용하여 DNA를 추출하였으며, 분석에 사용한 primer는 5'-TGAAGGAGA AGGTGTCTGCGGA-3' and 5'-AGGACGGTTCGG TGAGA-GTG-3' 이었다. PCR은 PCR thermal cycler (TP2000, Takara Biomedicals, Kyoto, Japan)를 이용하였으며, 반응 조성은 200 ng genomic DNA in 1 x Expand HF buffer (Boehringer Mannheim, Mannheim, Germany), 1.5 mM MgCl₂, 250 M dNTPs, 0.5 M primers and 0.7 units of Expand High Fidelity PCR System Enzyme Mix (Boehringer Mannheim, Germany) 등으로 반응액을 총 30 ul로 하였다. PCR 은 94°C에서 3분 동안 처리한 후, 94°C에서 1분, 55°C에서 2분, 72°C에서 3분 동안 반응시키는 과정을 30회 반복한 뒤, 72°C에서 7분 동안 처리하

Table 1. Selected characteristics for matched breast cancer cases and controls

Characteristics	Cases (%)	Controls (%)	OR (95% CI)
Age			
Under 29	1 (0.5)	1 (0.5)	
30~34	18 (9.5)	18 (9.5)	
35~39	28 (14.8)	28 (14.8)	1.00 ^{MH}
40~54	90 (47.6)	90 (47.6)	
55~69	42 (22.2)	42 (22.2)	
Over 70	10 (5.3)	10 (5.3)	
Education			
Under college	135 (71.4)	145 (86.3)	
At and over college	54 (28.6)	23 (13.7)	0.01 ^{Chisq}
Marital status			
Single	11 (5.8)	3 (1.6)	
Married	178 (94.2)	184 (98.4)	0.05 ^{FET}
Family history			
No	170 (89.9)	181 (95.8)	1.0
Yes	19 (10.1)	8 (4.2)	3.1 (1.1~8.6)
Alcohol drinking			
< 1/month	137 (72.5)	157 (83.1)	1.0
≥ 1/month	52 (27.5)	32 (16.9)	1.6 (1.0~2.8)
Smoking (cig./lifetime)			
< 400	179 (94.7)	116 (92.1)	1.0
≥ 400	10 (5.3)	10 (7.9)	0.8 (0.32~2.16)

MH, Mentel-Hanenszel's chi-square test for trend; Chisq, chi-square test for difference; FET, Fisher's exact test for difference

여 얻어지는 혈장, buffy coat, 그리고 적혈구를 분

였다. PCR 결과물에 *Hinf* I (New England Biolabs

Inc., USA)제한효소로 처리한 뒤 3% agarose gel에서 전기 영동하였다.

3) 통계분석

교차비(ORs)와 95% 신뢰구간(95% CIs)는 unconditional logistic regression model을 이용하여 계산되었다. ORs는 연령, 교육 정도, BMI 그리고 유방암 가족력에 대하여 보정하였다. *MTHFR*과 식이 간의 상호 관련성에 대한 분석은 모델에 multiplicative interaction product를 추가 함으로써 계산하였다. 유방암 발병 위험도에 대한 *MTHFR* 유전자형과 식이 간의 상호 작용 효과를 볼 때는 *MTHFR* 유전자형과 식이 간의 나타나는 변수인 [*MTHFR* 유전자 형] \times [식이섭취]을 logistic 모델에 추가되었다. 모든 분석은 SPSS (version 10.0) 통계 패키지를 이용하여 수행하였다.

결 과

유방암에 대하여 알려진 위험요인에 대한 환자군과 대조군 사이의 분포는 Table 1에 나타내었다. 두 군간에 교육(p=0.01), 결혼유무(p=0.05), 유방암에 대한 가족력(OR=3.1, 95%CI: 1.1-8.6) 그리

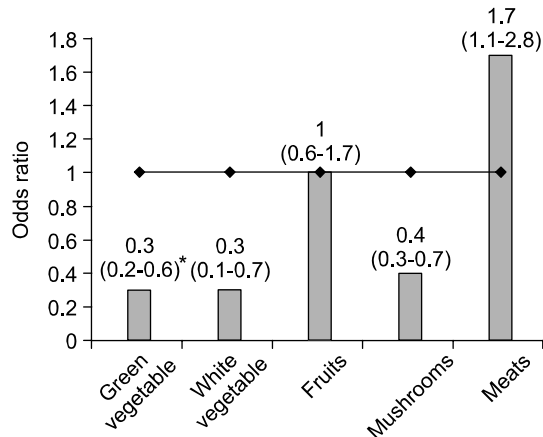


Fig. 1. ORs and 95% CIs for association between selected types of food and breast cancer risk. *OR (95% Confidence Interval): adjusted for age, education, BMI, and family history of breast cancer. 고 음주(OR=1.6, 95%CI: 1.0-2.8)에 따른 차이를

보였다.

식이 요인들 중 녹황색 채소(OR=0.3, 95%CI: 0.2-0.6), 백색 채소(OR=0.3, 95%CI: 0.1-0.7), 그리고 버섯(OR=0.4, 95%CI: 0.3-0.7)의 섭취는 유방암 발병의 위험도를 낮추는 것으로 나타났으며, 육류의 섭취는 그 위험도를 증가시키는 것으로 나타났다(OR=1.7, 95%CI: 1.1-2.8) (Fig. 1).

본 연구 집단에서 *MTHFR* 유전자 형의 분포는 Table 2에 제시하였다. 환자군 중 34%가 CC 유전자형을 보였으며, 54.4%는 CT 유전자형 그리고 11.6%는 TT 유전자형을 나타낸 반면 대조군의 분포는 31.2, 51.6, 그리고 17.2%를 각각 나타내었다. 따라서 *MTHFR* TT 유전자형의 분포는 환자군과 대조군 사이에 차이를 보이지 않았으며, 이는 폐경 유무에 따라 구분하여 분석하였을 경우에도

Table 2. ORs and 95% CIs for association between *MTHFR* genotypes and breast cancer

Genotype	Cases	Controls	OR* (95% CI)
All			
CC	58 (31.2)	50 (34.0)	1.0
CT	96 (51.6)	80 (54.4)	1.0 (0.6-1.7)
TT	32 (17.2)	17 (11.6)	1.7 (0.8-3.4)
CC+CT	154 (82.8)	130 (88.4)	1.0
TT	32 (17.2)	17 (11.6)	1.7 (0.8-3.2)
Premenopausal			
CC	33 (29.5)	24 (29.6)	1.0
CT	59 (52.7)	46 (56.8)	0.8 (0.4-1.7)
TT	20 (17.9)	11 (13.6)	1.5 (0.7-3.8)
CC+CT	92 (82.2)	70 (86.4)	1.0
TT	20 (17.9)	11 (13.6)	1.7 (0.7-3.9)
Postmenopausal			
CC	25 (33.8)	23 (39.0)	1.0
CT	37 (50.0)	32 (54.2)	1.1 (0.5-2.5)
TT	12 (16.2)	4 (6.8)	2.6 (0.7-9.7)
CC+CT	62 (83.8)	55 (93.2)	1.0
TT	12 (16.2)	4 (6.8)	2.4 (0.7-8.4)

*, adjusted for age, education, BMI, and family history of breast cancer
두 군 간의 차이를 보이지 않았다.

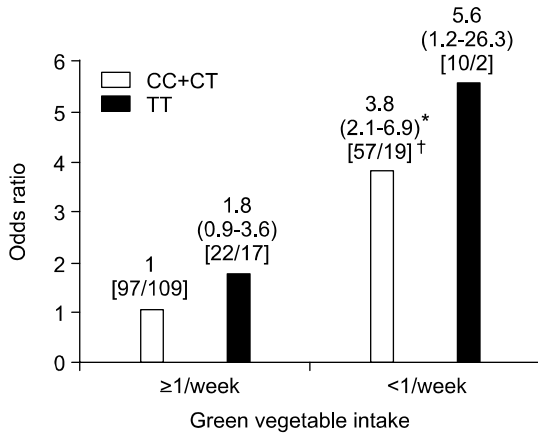


Fig. 2. The ORs* and 95% CIs for *MTHFR* genotypes in relationship to green vegetables intake in breast cancer development. *adjusted for age and family history of breast cancer, p for interaction=0.96, † [no of cases/no of controls].

비록 *MTHFR* TT 유전자형을 지닌 여성의 경우 유방암 발병의 위험도가 1.7배(95% CI: 0.8-3.2) 증가하기는 하지만 통계적으로 유의한 결과를 보이지는 않았다. *MTHFR* TT 유전자형을 지니고 녹황색 채소의 섭취도가 낮은 여성의 경우에는 *MTHFR* CC/CT 유전자형을 지니고 녹황색 채소의 섭취도가 높은 여성에 비하여 유방암 발병 위험도가 5.6배 높은 것으로 나타났으며(Fig. 2), 또한 *MTHFR* 유전자형과 버섯의 섭취에 따른 상호 관련성 역시 유사한 경향을 보여 그 위험도는 4.4배 정도 증가하는 것으로 나타났다(Fig. 3). 그러나 이들 결과의 상호 작용에 대한 p 값은 통계적으로 유의하지 않아 두 요인간에 상승 효과는 없는 것으로 나타났다(p for interaction=0.96, 녹황색 채소; p for interaction=0.56, 버섯류).

고찰

본 연구 결과 *MTHFR* 유전자형과 유방암 발병간에 관련성은 발견되지 않았다. Hardy-Weinberg equilibrium으로 고려해 볼 때, *MTHFR* TT homozygotes allele 빈도는 11.6%였으며, 이는 선행된 연구들의 결과와 유사하다(17.2%, Chinese⁸⁾; 14.8%, Japanese⁹⁾; 15%, Caucasians³⁾).

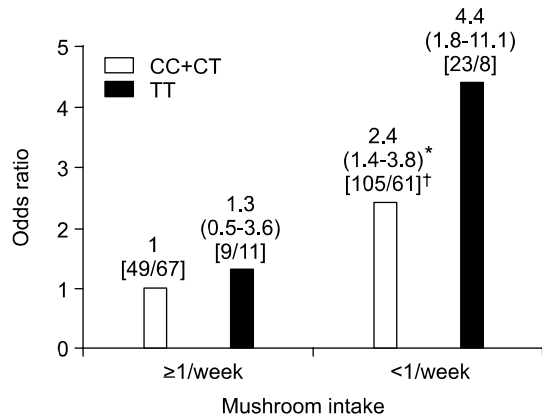


Fig. 3. The ORs* and 95% CIs for *MTHFR* genotypes in relationship to mushroom intake in breast cancer development. *adjusted for age and family history of breast cancer, p for interaction=0.56, **[no of cases/no of controls].

MTHFR C667T의 유전자 다형성과 유방암 발병에 대한 이전의 연구 결과들은 일관되지 않다. Gershoni-Baruch 등⁵⁾은 *MTHFR* C677T allele은 양쪽성 유방암 혹은 유방암과 난소암을 모두 지니고 있는 유대인 여성에게서 그 빈도가 높다고 보고하였다. Sharp 등¹⁰⁾은 스코틀랜드 여성을 대상으로 62명의 환자군과 66명의 대조군을 통한 환자-대조군 연구를 한 결과 *MTHFR* 유전자 형과 유방암간에 상호 관련성을 발견할 수 없었다. 반면, Campell 등⁶⁾이 실시한 연구에서는 낮은 *MTHFR* 활성 유전자형은 백인 여성의 유방암 발병의 조기 단계에서 영향을 줄 수 있음을 보고하였다. 선행 연구들의 이러한 일관되지 못한 결과는 적은 표본 수, 대상자 선정상의 문제, 인종간에 *MTHFR* allele 분포의 차이 등에 의해 나타나는 것으로 보인다.

우리의 결과와 마찬가지로 유방암 발병의 위험도와 식습관에 대한 연구의 대다수는 높은 채소 섭취가 유방암 발병에 보호 효과가 있음을 제안하고 있다.¹¹⁾ 그러나 과일의 섭취에 대해서는 연구 결과가 분명하지 않다. 카로티노이드나 비타민 C를 함유하고 있는 과일과 채소는 암에 대한 보호효과를 지니고 있는 많은 식이 요인들 중 대표적인 것이다. 카로티노이드와 비타민 C는 항산화

비타민으로서 유방암 발병에 대한 보호 효과가 기대된다. 만일 어떤 주어진 인구집단에서 과일 섭취가 채소보다 더 고르게 섭취하는 경향을 보인다면, 혹은 그 반대의 경우라면, 그리고 두 식품군 모두 섭취하는 양에 따른 보호효과가 동일하다면 넓은 노출 범위를 지니고 있는 식품군은 보다 더 큰 효과를 나타낼지도 모른다.¹¹⁾ 이런 점에 볼 때, 채소의 섭취는 환자 대조군 간에 보다 더 많은 차이를 보이는 것일 수도 있다. 반면 본 연구에 있어 육류의 섭취는 유방암 발병 위험도를 증가시키는 것으로 나타났다. 최근 지방의 특정 형태의 섭취가 유방암 발병 위험도와 관련이 있을 것인지에 대한 평가에 많은 관심의 대상이 되어 왔다. 여러 코호트 연구에 대한 한 pooled analysis¹²⁾의 결과는 탄수화물 섭취를 포화지방산 섭취로 대체했을 경우 유방암 발병과 약한 양의 상관성이 있음이 보고되었으며, 그러나 포화지방산이나 다중불포화지방산에 대한 단일 불포화지방산의 대체는 유방암 발병 억제에 대한 의미있는 결과를 얻지 못하였다. 한국에서의 포화지방산의 급원은 육류에서 주로 얻어지며, 특히 쇠고기, 돼지고기, 그리고 닭고기가 한국에서 섭취하는 대표적인 육류이다.

본 연구에서는 엽산의 농도를 분석하지 못했기 때문에, 유방암 발병에 있어 엽산과 *MTHFR*의 상호 관련성을 직접 측정하지는 못하였다. 비록 선행된 대장암 연구 결과 낮은 엽산 섭취나 높은 알코올 섭취를 하는 개인들 사이에서 *MTHFR* mutant type에 대한 유익한 효과가 관찰되지는 않았지만,¹³⁾ 본 연구에서 유방암 발병 위험에 대한 *MTHFR* 유전자형과 엽산 섭취 사이에 뚜렷한 상호 작용을 보지 못하는 것은 한국 여성에 낮은 평균 엽산 섭취에 의해 설명될 수 있을 것으로 생각된다.¹⁴⁾

혈중 엽산의 농도를 측정하지 못했다는 것 외에도, 본 연구는 병원 인구집단을 이용 및 적은 표본 수 등의 몇 가지 제한점을 안고 있지만, 이러한 제한점들이 본 연구의 결과에 뚜렷한 영향을 주지는 않았을 것으로 생각된다. 더욱이 본 연구가 *MTHFR* 유전자형과 유방암 발병 위험도에 대한 관련성을 측정하기 위한 교차비 1.7을 가정했을 때 검정력은 72% 정도이므로, 본 연구 결과가 한국인 여성에 대한 *MTHFR* 유전자 다형성

과를 설명하는데, 문제가 없을 것으로 사료된다.

결론적으로, *MTHFR* (C677T) 유전자 다형성이 한국인의 유방암 발병 위험도에 대한 *MTHFR* (C677T) 유전자 다형성의 효과는 관찰하지 못하였으나, *MTHFR* (C677T) 유전자 다형성과 몇몇식이 요인(녹황색 채소 및 버섯류)은 상호 관련성을 지니 유방암 발병 위험도에 영향을 미칠 수 있을 것으로 보인다.

참고 문헌

- 1) Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJ, den Heijer M, Kluijtmans LA, van den Heuvel LP, Rozen R. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995; 10: 111-113.
- 2) Frisco S, Choi SW, Girelli D, Mason JB, Dolnikowski GG, Bagley PJ, Olivieri O, Jacques PF, Rosenberg IH, Corrocher R, Selhub J. A common mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene affects genomic DNA methylation through an interaction with folate status. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99: 5606-5611.
- 3) Zhang S, Hunter DJ, Hankinson SE, Giovannucci EL, Rosner BA, Coditz GA, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of folate intake and risk of breast cancer. *JAMA* 1998; 281: 1632-1637.
- 4) Shrubsole MJ, Jin F, Dai Q, Shu XO, Potter JD, Herbert JR, Gao YT, Zheng W. Dietary folate intake and breast cancer risk: results from the Shanghai breast cancer study. *Cancer Res* 2001; 61: 7136-7141.
- 5) Gershoni-Baruch R, Dagan E, Israeli D, Kasinetz L, Kadouri E, Friedman E. Association of the C677T polymorphism in the *MTHFR* gene with breast and/or ovarian cancer risk in Jewish women. *Eur J Cancer* 2000; 36: 2313-2316.
- 6) Campbell IG, Baxter SW, Eccles DM, Choong DYH. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and susceptibility to breast cancer. *Breast Cancer Res* 2002; 4: R14.
- 7) Yim DS, Park SK, Yoo KY, Yoon KS, Chung HH, Kang HJ, Ahn SH, Noh DY, Choe KJ, Jang IJ, Shin SG, Hirvonen A, Kang D. Relationship between the Val¹⁵⁸Met polymorphism of catechol O-methyltransferase and breast cancer. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 279-286.

- 8) Song C, Xing D, Tan W, Wei Q, Lin D. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms increase risk of esophageal squamous cell carcinoma in a Chinese population. *Cancer Res* 2001; 61: 3272-3275.
 - 9) Matsuo K, Suzuki R, Hamajima N, Ogure M, Kagami Y, Taji H, Kondoh E, Maeda S, Asakura S, Kaba S, Nakamura S, Seto M, Morishima Y, Yajima K. Association between polymorphisms of folate- and methionine-metabolizing enzyme and susceptibility to malignant lymphoma. *Blood* 2001; 97: 3205-3209.
 - 10) Sharp L, Little J, Schofield E, Pavlidou E, Cotton SC, Miedzybrodzka Z, Baird JOC, Haites NE, Heys SD, Grubb DA. Folate and breast cancer: the role of polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Cancer Letter* 2002; 181; 65-71.
 - 11) Gandini S, Mezenich H, Robertson C, Boyle P. Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet: the role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients. *Eur J Cancer* 2000; 36: 636-646.
 - 12) Smith-Warner SA, Spiegelman D, Adami HO, Beeson WL, Van Den Brandt PA, Folsom AR, Fraser GE, Freudenheim JL, Goldbohm RA, Graham S, Kushi LH, Miller AB, Rohan T, Speizer FE, Toniolo P, Willett WC, Woek A, Zeleniuch-Jacquotte A, Hunter DJ. Type of dietary fat and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *In J Cancer* 2001; 92: 767-774.
 - 13) Ma J, Stampfer M J, Giovannucci E, Artigas C, Hunter DJ, Fuchs C, Willet WC, Selhub J, Hennekens CH, Rozen R. Methylenetetrahydro-folate reductase polymorphism, dietary interaction, and risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1997; 57: 1098-1102.
 - 14) Lim HS, Jin HO, Lee JA: Dietary intakes and status of folate in Korean women of child-bearing potential. *Korean J Nutr* 2000; 33: 296-303.
-