환경성 발암 기전에서 유전자-환경 상호작용의 역할

한소희* · 이경무*,**†

*서울대학교 의과대학 예방의학교실, **서울대학교병원 임상의학연구소
(2010. 2. 1. 접수/2010. 2. 15. 수정/2010. 2. 24. 채택)

The Role of Gene-environment Interaction in Environmental Carcinogenesis

Sohee Han* · Kyoung-Mu Lee*,**†

*Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

**Clinical Research Institute, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

(Received February 1, 2010/Revised February 15, 2010/Accepted February 24, 2010)

ABSTRACT

Evidences supporting gene-environment interaction are accumulating in terms of environmental exposure including lifestyle factors and related genetic variants. One form of defense mechanism against cancer development involves a series of genes whose role is to metabolize (activation/detoxification) and excrete potentially toxic compounds and to repair subtle mistakes in DNA. The purpose of this article is to provide a brief review of the notion of gene-environment interaction, environmental/occupational carcinogens and related cancers, and previous studies of gene-environment interaction on cancers caused by exposure to carcinogenesis. With a number of studies on the interaction between lifestyle factors (e.g., smoking and diet) and genetic polymorphisms in genes involved in xenobiotic metabolism and DNA repair excluded, only several studies have been conducted on the interactive effects between polymorphisms of *CYPs*, *GSTs*, *ERCCs*, *XRCCs* and environmental/occupational carcinogens such as vinyl chloride, benzo[a]pyrene, and chloroform on carcinogenesis or genotoxicity. Future studies may need to be conducted with sufficient number of subjects and based on occupational cohorts to provide useful information in terms of advanced risk assessment and regulation of exposure level.

Keywords: gene-environment interaction, environmental cancer, polymorphisms, cancer, carcinogen

I. 서론

전통적으로 질병의 발생 기전을 설명하는 여러 모형에서 공유되는 기본 개념은 질병은 주요 질병 원인뿐만 아니라 개인의 건강 상태(특성) 및 환경이 관여한다는 것이다.¹⁾ 암은 우리나라 사망 원인 중 1위로, 다른 만성질환인 고혈압이나 당뇨, 만성신부전, 뇌졸중 등과 마찬가지로 주요한 병원체 요인에 의해 발생하는 전염성 질환과 달리 다양한 환경적 및 유전적 원인들의 복합적인 작용에 의해 발생한다는 사실이 알려져 있다. 발암원(carcinogen)에 대한 환경적인 혹은 직업적인 노

출로 야기되는 발암 기전에서는 대사과정이나 DNA 복구 유전자에 존재하는 유전적 다형성(genetic polymorphisms)^{a)}이 노출에 폭로되는 개인의 질병 발생에 대한 감수성(individual susceptibility)^{b)}을 결정하기도 한다.²⁻¹⁴⁾

질병 발생에서 환경적인 요인과 유전적 요인이 함께 작용한다는 개념은 오래되었다고 할 수 있으나, 실제로 이 두 가지 요인을 동시에 고려하여 수행한 역학 연구(epidemiological study)는 유전적 다형성을 확인할 수

†Corresponding author : Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine/Clinical Research Institute, Seoul National University Hospital
Tel: 82-2-740-8408, Fax: 82-2-747-4830
E-mail : kmlee92@snu.ac.kr

^{a)}유전자들이 사람들 간에 미세하게 다르게 나타나는데, DNA 사슬의 특정 부위에 어떤 사람은 A(아데닌)를 가지고 있고, 어떤 사람은 C(사이토신)를 가지고 있는데 이것을 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)라 불리며 인간 유전체에 약 1,000만 개 정도가 존재한다고 한다.

^{b)}질병의 잠재적 위험성을 가리킨다.

있게 된 이후에야 본격적으로 수행되기 시작하였다. 유전적인 요인이나 환경 유해 물질에 대한 개개인의 대사 능력, 즉, 숙주 요인 또는 개개인의 감수성에 대한 평가는 전통적인 역학 연구에서는 어려웠기 때문에, 이러한 단점을 보완하기 위하여 “역학적인 연구에서 생체지표(biomarker)를 이용하는 방법론”으로 정의되는 분자역학(molecular epidemiology),¹⁵⁾ 그리고 “유전적인 요인과 환경적인 요인의 상호작용에 관한 역학 연구”로 정의되는 유전역학(genetic epidemiology)¹⁶⁾ 분야가 1980년대부터 새로이 생겨나게 되었다.

한편, 2000년대 이후 인간게놈프로젝트(Human Genome Project)^c 및 International HapMap Project (www.hapmap.org), 그리고 이후 파생된 post-genomics 분야로부터 방대한 양의 유전체 및 발현 정보가 축적되고 있는데, 이러한 새로운 정보가 의학적 혹은 공중보건학적으로 이용될 수 있기 위해서는 인구집단을 대상으로 한 역학 연구가 반드시 필요하다. 이러한 맥락에서, ‘인간의 유전적 변이가 건강 또는 질병에 미치는 영향을 규명하기 위해 인구 집단을 대상으로 하는 연구에 역학적인 방법 및 접근법을 체계적으로 적용하는 분야’로 유전체역학(Human Genome epidemiology: HuGE)이란 개념이 제안되었고¹⁶⁾ 많은 연구가 수행되어 왔다.

최근 미국 NIH(National Institute of Health)에서는 GEI(The Gene, Environment and Health Initiative; 2007-2010)라는 대형 연구 프로젝트를 통해 생활 습관 요인을 포함한 환경적인 노출에 관한 연구(Exposure Biology Program)와 유전적인 변이에 관한 연구(Genetics Program) 두 축을 체계적으로 통합하여 유전자-환경간 상호작용(gene-environment interaction)의 총체적 규명을 위한 토대를 구축하고 있다(<http://www.gei.nih.gov/index.asp>). 그리고 미국 국립독물프로그램(National Toxicology Program, NTP)에서는 동물 모델을 이용하여 환경적 물질들의 독성 및 질병 발생 메커니즘에서 유전자-환경간 상호작용의 역할에 관하여 연구하는 Host Susceptibility Program을 수행 중에 있다(<http://ntp.niehs.nih.gov/>).

유전자-환경 간 또는 유전자-유전자 간의 상호작용에 대한 검정력은 주효과(main effect)에 대한 검정력에 비

하여 현저히 떨어지는 단점을 가지고 있다.¹⁷⁾ 하지만 기존 연구의 컨소시움(consortium) 구성 또는 새로운 대규모 유전체 코호트 구축으로 극복되어 가고 있다는 것을 고려할 때, 환경적 또는 직업적인 노출과 유전적인 다형성 간의 상호작용이 인간의 질병 발생에 미치는 영향을 규명하는 연구가 더욱 활발하게 수행될 것으로 전망된다.

이에 본 논문에서는 유전적 변이를 환경성 발암 기전에 직접적으로 관여하는 유전자에 한정하고, 유전적 다양성과 암 연관성 연구 및 다양한 발암원에 대한 노출이 건강 상태에 미치는 영향이 특정 유전적 변이에 따라서 달라지는 유전자-환경 간 상호작용에 대한 기존 연구들을 정리, 소개하고자 한다.

II. 유전자-환경 상호작용: 정의 및 개념

유전자-환경 상호작용(gene-environment interaction)을 간략하게 정의하면 환경적인 요인이 질병에 미치는 위험도가 개인적인 유전적 변이에 따라서 달라지는 것을 의미하며, 역학적인 용어로 위험도의 변형(risk modification)이라고 한다. 유전적 변이를 중심으로 본다면, 유전적인 변이의 질병에 미치는 위험도가 환경적인 요인에 대한 노출 여부에 따라 달라지는 것으로 정의를 내릴 수 있다. 예를 들어, 최근 대기 오염 등에 의한 환경의 악화에 의하여 천식 등의 환경 질환 발생률이 급격히 증가되고 있는데, 많은 연구들이 천식에 대해 보호 효과를 가지는 유전적 소인을 가지고 있는 사람들은 똑같이 나쁜 환경에 노출된다고 하여도 천식이 발생할 확률이 낮음을 보고하고 있다. 이렇게 유전자 소인을 가진 경우와 그렇지 않은 경우에 환경 인자 노출 여부에 따라 질병 발생 위험도가 다르게 나타나는 현상이 유전자-환경 상호작용이다(Fig. 1).

본 논문에서는 전자의 경우로 정의를 내리고 유전적 변이를 환경성 발암 기전에 직접적으로 관여하는 유전자에 한정하고자 하며, 환경적인 노출을 발암물질에 한정하고자 한다. 또한, 유전적인 변이를 침투성이 낮아 환경적인 인자와의 상호작용이 중요하고, 흔한 빈도를 보여(>1%) 일반 인구 집단에서의 위험도(population attributable risk, PAR)가 높아 공중보건학적인 연구 대상으로서의 우선순위가 높은^{18,19)} 저침투성 유전적 다형성(low penetrance common variant)으로 한정하며, DNA 염기서열의 변화가 생기지 않으면서 유전자의 발현 및 조절에 변화가 일어나는 후생유전학적(epigenetic) 변이²⁰⁾ 또한 제외하기로 한다.

환경적인 요인의 질병에 대한 위험도가 유전적 변이

^c인간을 구성하는 약 30억 개의 정보를 해독하겠다는 사업으로, 80년대 말 미국 주도 아래 미 국립보건원과 유럽, 일본 등 선진국이 참여해 인체게놈 사업기구(HUGO)란 별도의 국제 학술회의가 결성되어 시작된 초 거대 과학 프로젝트를 가리킨다.

Fig. 1. Graphical definition of genotype-environment interaction when environmental factor is measured as continuous (a) and categorical variable (b).

에 의해 달라지는 정도와 양상에 따라 좀 더 세분화된 구분이 가능하겠지만, 전형적인 유전자-환경 간 상호작용을 그림으로 나타내면 Fig. 1과 같다. Fig. 1(a)는 환경적인 요인에 대한 노출이 연속변수로 측정될 때 질병 위험도와의 용량-반응적(dose-response) 관계의 강도가 유전자형(genotype)에 따라서 달라지는 것을 기울기의 차이로 보여주고 있다. Fig. 1(b)의 경우는 환경적인 요인에 대한 노출이 범주형으로 측정되었을 경우를 보여주고 있는데, 특정 유전자형을 가지고 있을 경우의 위험도($R_{E/G+}$)와 가지고 있지 않을 경우의 위험도($R_{E/G-}$)가 다름을 막대 그래프로 나타내고 있다(Fig. 1).

유전자-환경 상호작용은 환경적 인자들과 다수의 유전자 간의 상호작용이 질병의 발생에 복합적으로 작용하는 만성 질환 등의 복합 질환에서 먼저 소개되었다. 폐암을 예로 들면, 흡연이 주요한 환경적인 요인으로서 폐암 위험도와는 용량-반응 관계를 보이는데, 담배 연기에 포함된 다환성 방향성 탄화수소(poly aromatic hydrocarbon)의 대사에 관여하는 *cytochrome P450*

*1A1(CYP1A1)*의 T6253C(*MspI*) 다형성 유무에 따라서 그 연관성의 강도가 달라진다.⁵⁾ 그래프 상으로 나타낸다면 Fig. 1(a)와 같이, pack-year가 증가할 수록 폐암의 위험도가 증가하는 기울기가 TT 유전자형을 가질 때와 비교하여, TC 또는 TT 유전자형을 가질 경우에 더 크게 나타난다.

III. 환경성 발암물질과 암

1. 발암물질의 구분

국제암기구(International Agency for Research on Cancer, IARC), 미국 환경보호청(Environment Protection Agency), 유럽연합(European Union, EU), 미국 산업위생전문가회의(American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGHI) 및 미국 국립독물프로그램(National Toxicology Program, NTP) 등 여러 기관에서는 '인체 발암물질'의 인과성을 인정할 수 있는 과학적 증거를 실험실적 연구와 역학적 연구로 나누고 증거의 강도에 따라 몇 가지 등급으로 구분하고 있다.

IARC의 경우를 예로 들면, Group 1(확실한 발암물질), Group 2A(가능성이 높은 발암물질), Group 2B(가능성이 있는 발암물질), Group 3(발암성이 불확실한 것) 및 Group 4(발암물질일 가능성이 거의 없음)로 구분하는데, 실험실적 연구와 역학적 연구 모두에서 충분한 증거가 있는 경우 Group 1, 실험실적 연구 성적에서 인과성이 확실하며, 역학적 연구 성적에서도 긍정적인 연구 성적을 보이나 보다 정밀한 역학적 연구가 더 필요한 경우 Group 2A, 실험동물 연구에서의 인과성은 확실하나 역학 연구 성적이 아직 불충분한 경우를 Group 2B로 분류하며, 2010년 1월 현재, 각각 108, 66, 248종이 인체에 암을 일으키는 것으로 확인되었거나 추정되고 있다.²¹⁾ 한편, NTP에서는 A(확실한 발암물질)와 B(가능성이 있는 발암물질)로 구분하고 있으며, 2005년 현재 11번째 보고서에서 17종을 추가하여 각각 58, 188종이 보고되었다.²²⁾

Table 1에서는 제 1군과 제 2군으로 분류된 인체 발암 물질 중 인구 집단 연구에서 역학적인 증거가 제시된 일부 물질을 중심으로 주요 노출원과 연관성을 보이는 암종을 정리하였다(Table 1).²³⁾

2. 독성 화학물질의 발암 기전

독성 화학물질이 환경 또는 직업적 노출을 통해 인체에 흡수되면 발암물질의 대사과정을 통한 비독성화 체계를 거쳐 발암물질들이 해독되고 체외로 배출된다. 많은 물질들이 Fig. 2(a)에서와 같이 *cytochrome*

Table 1. Selected human chemical carcinogens: modified from Luch, 2005²³⁾

Compounds*	Group		Source of exposure	Cancer type
	IARC	NTP		
Aminoazo dyes				
o-Aminoazotoluene	2B	B	pigments; colouring oils; immunosuppressant	liver, lung, bladder
N,N-dimethyl-4-aminoazobenzene	2B	B	colour polishes; waxes (no longer in use)	lung, liver
Anticancer drugs				
Melphalan	1	A	chemotherapy	leukemia
Thiotepa	1	A	chemotherapy (no longer in use)	leukemia
Aromatic amines/amides				
2-Naphthylamine	1	A	dyes; antioxidant (no longer in use)	bladder
4-Aminobiphenyl	1	A	dyes; antioxidant (no longer in use); research tool	bladder
2-Acetylaminofluorene	2A	B	model compound; tested as a pesticide	liver, bladder
Aromatic hydrocarbons				
Benzene	1	A	ambient air	leukemia
Benzo[a]pyrene (BAP)	1	B	coal tar; roofing; cigarette smoke	skin, lung, stomach
dichloromethane	2B	B	n-hexane	
2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD); Dioxin	2A	A	no commercial use; tested as a pesticide	lung, lymphoma, liver
Polychlorinated biphenyls (PCBs)	1	B	flame retardants; hydraulic fluids	liver, skin
Metals (and compounds)				
Arsenic	1	A	natural ores; alloys; pharmaceutical agent	skin, lung, live [‡]
Cadmium	1	A	natural ores; pigments; batteries; ceramics	lung, prostate, kidney
Lead	2A	B	paint in older homes	lung
Nickel	2B	A	natural ores; alloys; electrodes; catalysts	lung, nasal cavity
Natural carcinogens				
Aflatoxin B ₁	2B	A	mycotoxin (found in contaminated food)	liver
Asbestos (fibrous silicates)	1	A	thermal insulation; gaskets (declining usage)	lung, mesothelioma
N-nitroso compounds				
N-Nitrosodimethylamine	2A	B	polymers; batteries; nematocide (no longer in use)	liver, lung, kidney
4-(N-Nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)	1	B	research tool; cigarette smoke	lung, liver
Olefines				
Ethylene oxide	1	A	glycol and polyester production; sterilization	leukaemia, lymphoma
Vinyl chloride (VC)	1	A	plastics (PVC); co-polymers	liver (angiosarcoma)
Trichloroethylene	2A	B	degreasing operations; adhesives; lubricants	liver, kidney
Paraffines/ethers				
1,2-Dichloroethane (Ethylene Dichloride)	2B	B	VC production; solvent; degreaser (no longer in use)	liver, lung, breast
Bis(chloromethyl)ether	1	A	technical applications (rarely used)	lung
Mustard gas (sulphur mustard)	1	A	chemical warfare in First World War; research	lung
Nitrogen mustard	2A	B	limited application as antineoplastic agent	lung, skin, lymphoma

*According to the National Toxicology Program 10th Report on Carcinogens, the compounds listed are known to be human carcinogens or reasonably anticipated to be human carcinogens. This assessment is based on IARC(International Agency for Research on Cancer) and NTP(National Toxicology Program).

P450 등에 의해서 활성화(activation)되는 과정을 거친 후, glutathione-S-transferase(GST) 등에 의해 해독과정(detoxification)을 거치는데 이 과정이 제대로 수행되지 못할 경우에 DNA 손상을 일으켜 암으로 진행되는 과정을 거치게 된다.^{24,25)}

활성화 과정에 관여하는 주요 효소인 cytochrome P450(CYP)는 외부에서 화학물질이 체내로 들어간 후 일어나는 대사과정 중 산소첨가반응을 행하는 효소군의 총칭으로 철(Fe) 이온을 가지는 heme 단백질로, 인체에서만 현재 11가지의 CYP family(CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5, and CYP4A11)가 알려져 있는데, 각각은 여러 가지 기질(substrate)들에 일정 수준의 특이성을 보이는 동효소(isoform)가 존재한다.²⁶⁾

GST는 cytochrome 효소계를 거친 반응 중간물의 전환을 촉매하거나 친전자성(electrophilic) 화학물의 비활

성화에 의해 발암물질에 대한 인체의 보호체계를 형성한다. 또한 체내에서 생성되는 free radical을 제거함으로써 세포를 산화스트레스로부터 보호하는 역할도 담당한다. GST는 17~28 kDa의 효소로 외부물질이 체내로 들어와 제1상 반응을 거친 후 생긴 친전자성 물질에 glutathione을 결합하여 해독하는 역할을 하는데, GST계 효소는 GST- α (GSTA), GST- μ (GSTM), GST- π (GSTP), GST- θ (GSTF) 등 아형이 알려져 있다.²⁷⁻²⁹⁾

독성물질의 대사결과 DNA 손상이 초래된다고 하더라도 세포내의 DNA 복구 시스템에 의해서 원상으로 회복되면 정상 세포로서 기능을 계속하게 되지만, 완전하게 복구되지 않고 실수를 동반하게 될 경우 암으로 진행될 수 있다(Fig. 2(b)).^{24,30,31)} DNA 복구 시스템은 BER(base-excision repair), NER(nucleotide excision repair), DSBR(double strand break repair) 등의 여러 기전으로 구성되어 있다(Fig. 2).

Fig. 2. Role of xenobiotic metabolism (a) and DNA repair (b) in carcinogenesis.

3. 발암원 대사 및 복구 유전자 다형성과 암의 연관성

이와 같이 환경성 발암기전에는 대사과정 및 DNA 복구과정에 많은 유전자가 관여되어 있는데, 이들 유전자에 다형성이 존재할 경우 유전자 발현에 변화가 올 수 있고, 이로 인해, 개인적 감수성에 차이를 가져올 수 있다. 예를 들어, *GSTM1*의 대립유전자 형질이 다 없는 null type은 발암물질 비독성화 과정 장애로 발암물질의 체내 축적을 증가시키기 때문에 암을 유발하게 된다.

발암원 노출로 인한 인체 발암과정에 관여하는 유전자 다형성과 암의 연관성에 대한 보고는 1993년 Bell³²⁾의 *glutathione S transferase M1(GSTM1)*과 방광암과의 관련성에 대한 내용으로 처음으로 이루어졌으며, 이후 현재까지 분자역학 또는 유전체역학 영역에서 활발히 수행되고 있다. Table 2에서는 독성물질의 대사 관련 유전자 및 DNA 복구 유전자에 존재하는 유전적 다형성이 암발생에 미치는 영향을 코호트연구, 메타분석 및 통합연구(Pooled analysis)에서 역학적으로 확인된 경우에 한정하여 정리하였다. 폐암을 예로 들면, *CYP1A1*, *GSTM1*, *ERCC2*, *XPA*, *OGGI*, *XRCC1* 등의 유전자에 유전적 다형성이 존재할 경우 폐암의 위험도가 증가 혹은 감소함이 증명되었다(Table 2).^{2,4-14,33-36)}

각 유전적 다형성은 직접적으로 유전자의 전사(transcription) 또는 효소의 활성도(activity)에 영향을 주거나, 혹은 그러한 중요 유전적 다형성과 염색체 상에서 연관관계(linkage disequilibrium)에 놓여 있다고 해석할 수 있다.^{37,38)} 유전자형과 표현형의 관계에 대한 연구는 Table 2에 정리된 역학적 연구 결과를 증명하는 중요한 도구 중의 하나이다.

IV. 발암원에 대한 노출과 유전적 다형성 간의 상호작용

1. 암

흡연 또는 식이요인과 다양한 암발생 위험도의 관련성이 유전적 다형성의 유무에 따라 다르게 나타남은 많은 연구들에 의하여 밝혀지고 있다. 흡연의 경우 하루에 피는 담배 개피 수, 흡연기간, 총 흡연량과 암의 연관성의 강도와 *CYP1A1*, *GSTM1*, *NAT* 등의 유전자의 다형성과의 상호작용이, 식이의 경우 고기를 익히는 정도와 *NAT* 유전자에 존재하는 다형성, 항산화비타민의 섭취와 DNA 복구 유전자의 다형성 간의 상호작용이 보고되었다.^{39,40)}

한편, 흡연이나 식이 외의 환경적 및 직업적인 발암물질에 대한 노출과 관련하여 유전자-환경 상호작용이 암 발생에 미치는 영향에 관한 연구는 많지 않다. 소수

의 연구들이 환경성 발암물질에 대한 노출과 유전적 다형성 간의 상호작용이 암 발생에 미치는 영향을 주로 환자-대조군 연구 설계를 통해 평가하였으며, 그 결과를 Table 3에 정리하였다(Table 3).⁴¹⁻⁴³⁾

Howsam 등(2004)은 음식을 통해 흡입될 수 있는 유기염소계화합물(organochlorine compound, OC)과 방광암과의 관련성을 *p53* 유전자 돌연변이 유무로 층화하여 살펴보았으며, 독립적으로는 영향이 없던 혈청 중 *p,p'*-dichlorodiphenyldichloroethylene(DDE)가 *p53* null type에서만 *p,p'*-DDE의 농도가 높을수록 방광암의 발생 위험도가 높게 나타나는 것을 관찰함으로써 환경-유전자 상호작용을 확인하였다.⁴⁴⁾ Infante-Rivard 등(2002)은 소독을 목적으로 사용하는 염소의 처리로 인한 부산물인 Trihalomethane(THMs) 및 Chloroform이 고농도로 노출될 경우, *GSTT1* null type 및 *CYP2E1**5 type에서 위험도가 더욱 증가하는 것을 관찰하였으며,⁴²⁾ Xiong 등(2001)은 주로 담배를 통해 흡수될 수 있는 benzo(a)pyrene이 *GSTT1* present type에서는 유병암 발생 위험도가 2.6배인 반면, null type에서는 8.0배로 더 크게 나타남을 보였다.⁴³⁾

2. 유전적 손상

주로 단면연구(cross-sectional study) 또는 비교연구설계의 형태로 주로 직업적 노출군을 대상으로 유전자형과 유전적 손상 정도를 측정한 연구들이 수행되고 있다(Table 4)^{13,45-51)}. 이 연구들은 유전적 손상 정도가 유전자형에 따라서 차이를 보인다는 것이 주요한 연구 결과인데, 발암원에 대한 노출과 유전적 다형성 간의 상호작용이 암에 미치는 영향을 직접적으로 평가하지는 않았으나, 발암기전에 유전적 다형성이 관여함을 보여주고 있다는 점에서 발암원에 대한 노출과 유전자 다형성 간의 상호작용을 지지하는 연구로 볼 수 있다.

Ji 등(2010)과 Li 등(2009)은 염화비닐(Vinyl Chloride, VC) 노출군을 연구 대상으로 하였으며, *ALDH2*, *CYP2E1*, *GSTP1*, *XRCC1*, *ERCC2*, 그리고 *XPD* 유전자 각각이 특정 유전자형을 가지면서 VC 노출 정도가 높을 경우 염색체 이상, 소핵 빈도 및 *p53*, *ras-p21* 등의 발암기전에 작용하는 유전자 돌연변이에 상승작용을 보이는 것을 관찰하였다.^{13,45)} Wong 등(2008)과 da Silva 등(2008)은 농약 및 살충제 노출 우려가 있는 직업군을 대상으로 유전자-환경 상호작용을 평가하였다. Wong 등은 *GSTP1* Ile/Ile 유전자형 및 *XRCC1* Arg/Arg 유전자형을 함께 가지고 있는 경우, da Silva 등은 *PON* Gln/Gln 유전자형을 가지면서 *GSTM1* present, *GSTT1* present, 또는 *CYP2E1**1A/*1A 유전

Table 2. Selected susceptibility biomarkers in genes related to xenobiotic metabolism and DNA repair in epidemiological studies

Gene	Polymorphism	Cancer	Study design	No. of Studies	No. of Subjects (Cases/Controls)	Variant genotype	OR (95% CI)	Reference
Phase I								
<i>CYP1A1</i>	Ile ⁴⁶² Val	lung cancer	PA	7	82 / 652	Ile/Val+Val/Val	3.0 (1.51-5.91)	Hung <i>et al.</i> , 2003 ⁽²⁾
		esophageal squamous cell carcinoma	MA	9	754 / 1,563	Ile/Val	1.4 (1.091-1.71)	
						Val/Val	2.5 (1.62-3.91)	Yang <i>et al.</i> , 2005 ⁽⁴⁾
						Ile/Val+Val/Val	1.4 (1.17-1.78)	
	T ⁶²³⁵ C (<i>MspI</i>)	lung cancer	PA	13	1,971 / 2,130	CC	2.0 (1.26-3.08)	Lee <i>et al.</i> , 2008 ⁽⁵⁾
Phase II								
<i>GSTM1</i>	present/null	lung cancer	PA	46	unknown	null	1.5 (1.31-1.80)	Shi <i>et al.</i> , 2008 ⁽⁶⁾
		head and neck cancer	PA	11	2,334 / 2,766	null	1.3 (1.07-1.62)	Hashibe <i>et al.</i> , 2003 ⁽⁷⁾
		head and neck cancer	MA	26	4,224 / 5,333	null	1.2 (1.06-1.42)	Hashibe <i>et al.</i> , 2003 ⁽⁷⁾
		bladder cancer	MA	17	2,149 / 3,646	null	1.4 (1.66-1.68)	Engel <i>et al.</i> , 2002 ⁽³³⁾
		nasopharyngeal cancer	MA	8	1,112 / 1,601	null	1.4 (1.21-1.66)	Zhuo <i>et al.</i> , 2009 ⁽⁸⁾
<i>GSTM1/T1/TP1</i>	null/null/Ile ¹⁰⁵ Val	head and neck cancer	PA	11	2,334 / 2,766	combination of <i>GSTs</i>	2.1 (1.113-81)	Hashibe <i>et al.</i> , 2003 ⁽⁷⁾
NER (Nucleotide excision repair)								
<i>ERCC2</i>	K ⁷⁵³ Q Lys ⁷⁵³ Gln	non-cardia neoplasm	NCC	-	128 / 1,175	GG vs. AA+AG	1.8 (1.02-3.12)	Capella <i>et al.</i> , 2008 ⁽⁹⁾
		lung cancer	MA	15	5,004 / 6,478	Gln/Gln	1.3 (1.14-1.49)	Kiyohara <i>et al.</i> , 2007 ⁽¹⁰⁾
<i>XP4</i>	G23A	lung cancer	MA	7	1,913 / 1,882	G/G	0.7 (0.61-0.89)	Kiyohara <i>et al.</i> , 2007 ⁽¹⁰⁾
<i>XPD</i>	Lys ⁷⁵³ Gln	melanoma	NCC	-	218 / 870	high sun exposure, Lys/Gln	3.1 (1.43-6.82)	Han <i>et al.</i> , 2005 ⁽¹¹⁾
BER (base excision repair)	Asp ³¹² Asn	melanoma	NCC	-	218 / 870	high sun exposure, Asp/Asn	2.6 (1.23-5.30)	Han <i>et al.</i> , 2005 ⁽¹¹⁾
<i>OGG1</i>	Ser ³²⁰ Cys	lung cancer	MA	7	3,253 / 3,371	Cys/Cys	1.2 (1.01-1.53)	Hung <i>et al.</i> , 2005 ⁽¹²⁾
DSBR (double-strand break repair)								
<i>XRCC1</i>	Arg ²⁸⁰ His Arg ¹⁰⁴ Trp Arg ³⁹⁰ Gln Arg ¹⁰⁴ Trp	lung cancer	NCC	-	108 / 216	Arg/His+His/His	1.8 (1.0-3.4)	Ratnasinghe <i>et al.</i> , 2001 ⁽³⁵⁾
		head and neck cancer	PA	3	430 / 695	Gln/Gln	0.6 (0.32-0.94)	Huang <i>et al.</i> , 2005 ⁽³⁶⁾
		breast cancer	MA	40	21,467 / 22,766	Arg/Arg	1.6 (1.22-2.09)	Li <i>et al.</i> , 2009 ⁽³⁷⁾
		tobacco-related cancers*	MA	16	4,895 / 5,977	Arg/Trp or Trp/Trp	0.9 (0.77-0.95)	Hung <i>et al.</i> , 2005 ⁽¹²⁾
<i>XRCC2</i>	R ¹⁸⁸ H	breast cancer	NCC	-	1,004 / 1,385	¹⁸⁸ H non-carriers, topQ vs. bottomQ	0.6 (0.40-0.75)	Han <i>et al.</i> , 2004 ⁽³⁸⁾
<i>XRCC3</i>	Thr ²⁴¹ Met	breast cancer	MA	10	13,198 / 12,541	Met/Met vs. Thr/Thr+Thr/Met	1.1 (1.06-1.23)	Han <i>et al.</i> , 2006 ⁽⁴³⁾
		non-melanoma skin cancer	MA	4	1,599 / 2,209	Met/Met vs. Thr/Thr+Thr/Met	0.8 (0.62-0.93)	Han <i>et al.</i> , 2006 ⁽⁴³⁾
Direct repair								
<i>MGMT</i>	Phe ⁸⁴ Leu	head and neck cancer	PA	3	430 / 695	Leu/Phe+Phe/Phe	0.7 (0.51-0.98)	Huang <i>et al.</i> , 2005 ⁽³⁶⁾
						Ile/Val+Val/Val	0.7 (0.47-0.92)	

Abbreviations: *CYP1A1*=cytochrome P450, family 1, subfamily a, polypeptide 1; *ERCC*=excision repair cross complementing; *GSTM1*=glutathione S-transferase mu 1; *GST*=glutathione S-transferase; MA=meta-analysis; *MGMT*=O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase; NCC=nested case-control; *OGG1*=8-oxoguanine DNA glycosylase; OR=odds ratio; PA=pooled analysis; Q=quartile; *XP4*=xeroderma pigmentosum group A; *XPD*= xeroderma pigmentosum group D; *XRCC*=x-ray repair cross-complementing group

*included cancers of the lung, upper aerodigestive tract, bladder, stomach, liver, and pancreas, as well as myeloid leukemia

Table 3. Modification of the association between carcinogen exposure and cancer by genetic polymorphisms

Author, Year	Country	Cancer	No. of Subjects (Cases/ Controls)	Exposure [carcinogen]	Exposure Assessment	Gene	Polymorphism	Main Results
Howsam <i>et al.</i> 2004 ⁽⁴¹⁾	Spain	Colorectal cancer	132 / 76	<i>p,p'</i> - DDE (4,4'- dichlorodiphenyltrichl oroethene)	GC	<i>p53</i>	present/null	increased risk only for tumors overexpressing <i>p53</i> protein (medium vs low, 2.9 (1.11-7.76); high vs low, 3.4 (1.39-8.47), $P_{interaction}=0.047$)
Infante-Rivard <i>et al.</i> 2003 ⁽⁴²⁾	Canada	Childhood ALL	491 / 491	trihalomethane	questionnaire	<i>GSTT1</i>	present/null;	increased with the <i>GSTT1</i> null genotype in the postnatal period ($IOR=9.1$ (1.44-57.82)),
						<i>CYP2E1</i>	*5	increased with the <i>CYP2E1</i> *5 genotype during pregnancy ($IOR_{79\%}=9.8$ (1.10-86.01))
				chloroform	questionnaire	<i>CYP2E1</i>	*5	increased with the <i>CYP2E1</i> *5 genotype in the postnatal period ($IOR_{79\%}=10.2$ (1.15-89.89))
Xiong <i>et al.</i> 2001 ⁽⁴³⁾	US	Breast cancer	100 / 105	benzo(a)pyrene diol-epoxide	BPDE mutagen sensitivity	<i>GSTT1</i>	present/null	risk was more pronounced in those who had the <i>GSTT1</i> null variant compared >0.38 to ≤0.38 <i>GSTT1</i> present genotype, $OR=2.6$ (1.38-5.02) <i>GSTT1</i> null genotype, $OR=8.0$ (1.16-55.3)

Abbreviations: BPDE=Benzo(a)pyrene [B(a)P] diol-epoxide; $IOR=OR_{ge}/(OR_g \times OR_e) \times Z$, g stands for genotype, e for exposure, and Z for the OR between exposure and genotype in the controls, assumed to be 1 based on the independence assumption; *GSTT1*=glutathione S-transferase theta 1; *CYP2E1*=cytochrome P450, family 2, subfamily e, polypeptide 1

Table 4. Modification of the association between carcinogen exposure and genetic damage by genetic polymorphisms

Author, Year	Country	Target population	No. of subjects Exposed (Non-exposed)	Exposure [carcinogen]	Average Dose	Gene	Polymorphism	Genetic damage	Main Results
Ji <i>et al.</i> 2010 ⁽⁴⁵⁾	China	workers exposed VC	402 (141)	Vinyl Chloride	exposure group, 28005.58 ng	<i>ALDH2</i> ; <i>CYP2E1</i> ; <i>GSTP1</i> ; <i>XRCC1</i>	Glu ³⁹⁴ Lys; c1c2; Ile ¹⁰⁵ Val; Arg ³⁹⁹ His;	induction of CBMN (chromosomal damage)	higher CBMN frequency than their wild-type homozygous in exposed workers, respectively
Li <i>et al.</i> 2009 ⁽³⁾	French	workers employed in VC polymerization plants	546	Vinyl Chloride	3184 ppmV	<i>XRCC1</i> <i>ERCC2</i> <i>XPB</i>	Arg ³⁹⁹ Gln Asp ³¹² Asn Lys ⁷⁵¹ Gln	induction of p53 mutation induction of ras-p21 mutation	allele dosage effect of ³⁹⁹ Gln ($P=0.002$) allele dosage effect of ³¹² Asn ($P<0.0001$) allele dosage effect of ⁷⁵¹ Gln ($P<0.0001$)
Wang <i>et al.</i> 2008 ⁽⁴⁶⁾	Taiwan	pesticide-exposed fruit growers and non-exposed controls	135 (106)	pesticide	spraying duration= 7 h/mo	<i>GSTP1</i> + <i>XRCC1</i>	Ile ³⁹⁴ Val; Arg ³⁹⁹ Gln	DNA tail moment (DNA damage)	increased level of DNA damage for high pesticide-exposed subjects (<i>GSTP1</i> Ile/Ile with <i>XRCC1</i> ³⁹⁹ Arg/Arg genotypes vs. <i>GSTP1</i> Ile/Val, Val/Val with <i>XRCC1</i> ³⁹⁹ Arg/Gln, Gln/Gln genotype ($P=0.004$))
da Silva <i>et al.</i> 2008 ⁽⁴⁷⁾	Brazil	Agricultural workers exposed to pesticides and controls	108 (65)	pesticide	exposure duration= 29.8± 14.2 y	<i>PON</i> + <i>GSTM1</i> / <i>GSTT1</i> / <i>CYP2E1</i>	Gln ¹⁹² Arg; present/null present/null *1A/5B	cytokinesis-blocked human lymphocyte MN	increased effect of combined <i>PON</i> Gln/Gln and <i>GSTM1</i> present, <i>GSTT1</i> present, and <i>CYP2E1</i> *1A/*1A variant on MN frequency only for exposed group ($P<0.05$)
Leng <i>et al.</i> 2008 ⁽⁴⁸⁾	US	cancer free smokers	278	benzo[a]pyrene	40.9±25.5 ciggy	<i>DNMT1</i> 3A	3-4 haplotypes	chromosome aberration	allele dosage effect of ³⁹⁹ Gln ($P=0.004$, 50% ↑)
Ketelslegers <i>et al.</i> 2008 ⁽⁴⁹⁾	Flanders	adolescents participated FLESH biomonitoring study	429	ethylene		<i>CAT</i>	C ²⁶² T *0	induction of CEA DNA damage	variant allele associated with increased genotoxic levels ($P=0.027$) increased comet levels in null individuals ($P=0.035$)
			361	HCB		<i>mEH</i> <i>MhSOD</i> <i>CYP1A1</i> <i>GSTT</i> <i>mEH</i> <i>CYP1A1</i> <i>BRC42</i>	Ile ¹³⁹ R Val ¹⁶ Ala *m1 *0 Ile ¹³⁹ R T ⁴⁶¹ N N ¹⁷⁴ H	8-OHdG MN MN 8-OHdG 8-OHdG CEA	lower levels in individuals with at least one variant allele ($P=0.033$) lower levels in homozygous variants ($P=0.019$) lower levels in individuals with at least one variant allele ($P=0.000$) increased levels in null individuals ($P=0.041$) lower levels in individuals with at least one variant allele ($P=0.023$) variant allele associated with increased levels ($P=0.05$) higher levels in homozygous variants ($P=0.046$)
Pavanello <i>et al.</i> 2005 ⁽⁵⁰⁾	Poland	male coke oven workers from two Polish plants	67	PAH B[a]P		<i>GSTM1</i> <i>XPC</i> <i>XP4</i>	active/null PAT A23G	anti-B[a]PDE-DNA adduct adduct dosage effect	raised in workers without <i>GSTM1</i> activity (null) ($P=0.0246$) adduct dosage effect ($P=0.028$) adduct dosage effect ($P=0.049$)
Lodovici <i>et al.</i> 2004 ⁽⁵¹⁾	Italy	healthy smokers	41	benzo[a]pyrene	range=3-1.58 ng/day	<i>CYP1A1</i> + <i>GSTM1</i> + <i>GSTP1</i>	T ⁶³⁵ C; Ile ⁴⁰² Val; Ile ¹⁰⁵ Val	BPDE-DNA adduct	increased level of BPDE-DNA adducts for subjects with high risk genotype (high risk genotype (<i>CYP1A1</i> CC, <i>GSTM1</i> ⁴⁰² Val, and <i>GSTP1</i> ¹⁰⁵ Val) vs. low risk genotype (<i>CYP1A1</i> TT, <i>GSTM1</i> ⁴⁰² Ile, and <i>GSTP1</i> ¹⁰⁵ Ile))

Abbreviations: *ALDH2*=aldehyde dehydrogenase 2 family; *BPDE*=Benzo(a)pyrene [B(a)P] diol-epoxide; *BRC42*=breast cancer gene 1; *CAT*=catalase; *CBMN*=cytokinesis-block micronucleus; *CEA*=carcinoembryonic antigen; *cigs*=cigarette; *CYP*=cytochrome P450, family 1; d=day; *DNMT1*=DNA (cytosine-5)-methyltransferase 1; *ERCC*=excision repair cross complementing; *GST*=glutathione S-transferase; *MN*=micronucleus; *mSOD*=manganese superoxide dismutase; *PON*=peroxyl radical; *XRCC*=x-ray repair cross-complementing group; y=year

자형을 함께 가지고 있는 경우, 농약 또는 살충제의 직업 환경이 DNA 손상에 미치는 영향이 더 크게 작용함을 보였다.^{46,47)} Leng 등(2008)은 비흡연자 278명을 연구 대상으로 *DNMT1/3B* 유전자가 3-4개의 haplotype (유전자 일배체형)⁴⁸⁾을 형성하고, 특정 haplotype에서 benzene[a]pyrene에 노출될 경우 염색체 이상에 미치는 영향이 더 크게 나타남을 평가하였고,⁴⁸⁾ Ketelslegers 등(2008)은 핀란드의 환경보건서베이(Flanders Environment and Health Survey, FLEHS)를 통하여 ethylene, HCB, 카드뮴(Cd), 그리고 납(Pb)이 *CAT*, *mEH*, *mnSOD*, *CYP1A1*, *GSTT*, 또는 *BRCA2*의 특정 유전자형을 갖는 경우 유전자 손상이 더 크게 나타남을 관찰하였다.⁴⁹⁾ Pavanello 등(2005)은 PAH가 고농도로 노출되는 대표적인 작업 환경인 코크스 오븐 생산 공장의 근로자를 대상으로 연구를 진행하였으며, *GSTM1*, *XPC* 및 *XPA* 유전자 다형성 및 PAH에 노출을 함께 가지고 있는 경우, benz[a]pyrene diol eposide(B[a]PDE)-DNA-adduct⁵⁰⁾ 양이 더욱 증가함을 보임으로써 adduct dosage effect를 확인하였다. 또한 Lodovici 등(2004)은 건강한 흡연자 41명을 대상으로 benzo(a)pyrene과 상승작용을 갖는 *CYP1A1*, *GSTM1* 및 *GSTP1*의 유전자 조합을 확인한 바 있다.⁵¹⁾

V. 결 론

본 논문에서는 유전자-환경간 상호작용의 의미와 환경성 발암기전을 소개하고, 발암원 대사과정 및 DNA 복구유전자에 존재하는 유전적 다형성과 암의 연관성 및 발암원에 대한 노출과 유전적 다형성의 상호작용이 암 및 유전적 손상에 미치는 영향을 보고한 기존 연구

들을 정리 요약하였다. 흡연이나 식이와 같은 몇 가지 환경적인 요인을 제외하면, 환경적 및 직업적인 발암물질에 대한 노출과 관련하여 유전자-환경 상호작용이 암 발생에 미치는 영향에 관한 연구는 아직 미흡한 수준이라고 할 수 있다.

NIEHS(National Institute of Environmental Health Science), EPA(Environmental Protection Agency), 그리고 NTP 등 국외 환경 기구에서는 이미 오래 전부터 환경으로부터 노출되는 발암원 등 위험 물질 규명에 유전자와의 상호작용뿐만 아니라 유전자간 상호작용 연구를 수행해 오고 있다. 우리나라에서도 질병관리본부의 용역과제로서 대규모 유전체 코호트가 구축되어 이 같은 연구 성적을 기대하고 있으며, 또한 매년 국가간 연구 성적을 교류하는 등 협력을 도모하고 있다. 현재 구축 중인 직업 환경 코호트에도 유전자-환경간 상호작용에 관한 연구를 수행한다면, 궁극적으로 질병 위해도를 더욱 정확하게 평가할 수 있을 뿐 아니라, 노출 기준 설정에 유전자-환경 간 상호작용에 대한 연구 결과를 활용할 수 있는 기초 자료 생산이 가능할 것으로 기대된다.

신뢰성 있는 유전자-환경적 상호작용 연구 결과 도출을 위해서는 우선 유전 및 환경적 상호작용 분석이 가능하도록 연구 디자인이 체계적으로 설계되어야 하며, 충분한 표본수 확보가 수반되어야 한다. 최근 대규모 유전체 코호트연구 및 콘소시움의 국제공동연구를 통하여 충분한 표본수를 대상으로 질병 발생 원인과 질병 발생 후 생존 및 예후에 미치는 유전자-환경 상호작용을 규명하기 위한 노력이 경주되고 있으며, 머지않아 우리 나라 연구를 포함한 직업환경콘소시움을 통해 향후 좋은 연구 성과가 산출될 것으로 기대된다.

참고문헌

1. Gordon, J. E. : Epidemiology in modern perspective. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, **47**(7), 564-70, 1954.
2. Hung, R. J., Boffetta, P., Brockmüller, J., Butkiewicz, D., Cascorbi, I., Clapper, M. L., Garte, S., Haugen, A., Hirvonen, A., Anttila, S., Kalina, I., Le Marchand, L., London, S. J., Rannug, A., Romkes, M., Salagovic, J., Schoket, B., Gaspari, L., Taioli, E. : CYP1A1 and GSTM1 genetic polymorphisms and lung cancer risk in Caucasian non-smokers: a pooled analysis. *Carcinogenesis*, **24**(5), 875-882, 2003.
3. Berwick, M., Vineis, P. : Markers of DNA repair and susceptibility to cancer in humans: an epidemiologic review. *Journal of the National Cancer Institute*, **92**(11), 874-897, 2000.

⁴⁸⁾단일염기다형성(single nucleotide polymorphisms, SNP)과 같은 유전적 변이들이 약 6만개의 염기서열로 이뤄진 블록(block)으로 움직이는데, 하나의 단위 또는 덩어리로 함께 유전되는 이와 같은 DNA 블록을 일배체형(haplotype)이라 부른다. 만약 일배체형을 모두 보여주는 지도를 작성하면 질병 원인 유전자를 발굴하는 유용한 방법으로 사용할 수 있으며, 이 때문에 인간게놈프로젝트를 주도한 미국 NIH의 프란시스 콜린스 박사를 중심으로 게놈에 위치한 SNP의 위치를 조사해 일배체형 지도를 작성하는 국제 공동 연구가 기획·진행되고 있다.

⁴⁹⁾PAH가 인체 내에 흡수된 후 대사과정을 거쳐 활성화된 형태의 PAH가 critical biomolecule인 DNA와 안정적인 공유 결합을 통해 새로운 부가물을 만든 것으로 이것이 발암물질과 인체 물질 간의 상호작용으로 화학적 발암과정이 시작되는 가장 초기 단계로 이해되고 있다.

4. Yang, C. X., Matsuo, K., Wang, Z. M., Tajima, K. : Phase I/II enzyme gene polymorphisms and esophageal cancer risk: a meta-analysis of the literature. *World Journal of Gastroenterology*, **11**, 2531-2538, 2005.
5. Lee, K. M., Kang, D., Clapper, M. L., Ingelman-Sundberg, M., Ono-Kihara, M., Kiyohara, C., Min, S., Lan, Q., Le Marchand, L., Lin, P., Lung, M. L., Pinarbasi, H., Pisani, P., Srivatanakul, P., Seow, A., Sugimura, H., Tokudome, S., Yokota, J., Taioli, E. : CYP1A1, GSTM1, and GSTT1 polymorphisms, smoking, and lung cancer risk in a pooled analysis among Asian populations. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, **17**(5), 1120-1126, 2008.
6. Shi, X., Zhou, S., Wang, Z., Zhou, Z. : CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms and lung cancer risk in Chinese populations: a meta-analysis. *Lung Cancer*, **59**, 155-163, 2008.
7. Hashibe, M., Brennan, P., Strange, R. C., Bhisay, R., Cascorbi, I., Lazarus, P., Oude Ophuis, M. B., Benhamou, S., Foulkes, W. D., Katoh, T., Coutelle, C., Romkes, M., Gaspari, L., Taioli, E., Boffetta, P. : Meta- and pooled analyses of GSTM1, GSTT1, GSTP1, and CYP1A1 genotypes and risk of head and neck cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **12**, 1509-1517, 2003.
8. Zhuo, X., Cai, L., Xiang, Z., Li, Q., Zhang, X. : GSTM1 and GSTT1 polymorphisms and nasopharyngeal cancer risk: an evidence-based meta-analysis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **28**(1), 46, 2009.
9. Capellá, G., Pera, G., Sala, N., Agudo, A., Rico, F., Del Giudice, G., Plebani, M., Palli, D., Boeing, H., Bueno-de-Mesquita, H. B., Carneiro, F., Berrino, F., Vineis, P., Tumino, R., Panico, S., Berglund, G., Simán, H., Nyrén, O., Hallmans, G., Martinez, C., Dorronsoro, M., Barricarte, A., Navarro, C., Quirós, J. R., Allen, N., Key, T., Bingham, S., Caldas, C., Linseisen, J., Nagel, G., Overvad, K., Tjønneland, A., Boshuizen, H. C., Peeters, P. H., Numans, M. E., Clavel-Chapelon, F., Trichopoulou, A., Lund, E., Jenab, M., Kaaks, R., Riboli, E., González, C. A. : DNA repair polymorphisms and the risk of stomach adenocarcinoma and severe chronic gastritis in the EPIC-EURGAST study. *International Journal of Epidemiology*, **37**(6), 1316-1325, 2008.
10. Kiyohara, C., Yoshimasu, K. : Genetic polymorphisms in the nucleotide excision repair pathway and lung cancer risk: a meta-analysis. *International Journal of Medical Sciences*, **4**(2), 59-71, 2007.
11. Han, J., Colditz, G. A., Liu, J. S., Hunter, D. J. : Genetic variation in XPD, sun exposure, and risk of skin cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, **14**(6), 1539-1544, 2005.
12. Hung, R. J., Hall, J., Brennan, P., Boffetta, P. : Genetic polymorphisms in the base excision repair pathway and cancer risk: a HuGE review. *American Journal of Epidemiology*, **162**(10), 925-942, 2005.
13. Li, H., Ha, T. C., Tai, B. C. : XRCC1 gene polymorphisms and breast cancer risk in different populations: a meta-analysis. *The Breast*, **18**(3), 183-191, 2009.
14. Han, S., Zhang, H. T., Wang, Z., Xie, Y., Tang, R., Mao, Y., Li, Y. : DNA repair gene XRCC3 polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis of 48 case-control studies. *European Journal of Human Genetics*, **14**(10), 1136-1144, 2006.
15. Schulte, P. A., Petera, F. P. : A conceptual and historical framework for molecular epidemiology. *Molecular epidemiology: principles and practices*, ed. Schulte, P. A. and Perera, F. P. San Diego: Academic Press, 1993.
16. Khoury, M. J., Beaty, T. H., Cohen, B. H. : *Fundamentals of genetic epidemiology*. New York: NY: Oxford University Press, 1993.
17. Cuzick, J. : Interaction, subgroup analysis and sample size. *Metabolic polymorphisms and susceptibility to cancer*, ed. Vineis P., et al., Lyon: IARC Scientific Publishers, 1999.
18. Carporaso, N. : Selection of candidate genes for population studies. in *Metabolic polymorphisms and susceptibility to cancer*, Vineis, P., et al., Editors, Lyon, 1999.
19. Zheng, W. : Epidemiological studies of genetic factors for cancer. *Fundamentals of cancer epidemiology*, ed. Nasca PC and Pastides H. 2001: An Aspen Publications.
20. Park, S. K., Lee, S. D. : Environmental pollutants and epigenetics. *Korean Society of Environment Health*, **35**(5), 343-354, 2009.
21. IARC : IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 2009.
22. National Toxicology Program, *Carcinogens listed in the eleventh report*, in *11th Report on Carcinogens*, N.T. Program, Editor. 2005.
23. Luch, A. : Nature and nurture - lessons from chemical carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer*, **5**(2), 113-125, 2005.
24. Wogan, G. N., Hecht, S. S., Felton, J. S., Conney, A. H., Loeb, L. A. : Environmental and chemical carcinogenesis. *Seminars in Cancer Biology*, **14**(6), 473-486, 2004.
25. Poulsen, H. E., Loft, S., Wassermann, K. : Cancer risk related to genetic polymorphisms in carcinogen metabolism and DNA repair. *Journal of Pharmacology and Toxicology*, **72**, 93-103, 1993.
26. Lash, L. H., Putt, D. A., Cai, H. : Drug metabolism enzyme expression and activity in primary cultures of human proximal tubular cells. *Toxicology*, **244**(1), 56-65, 2008.
27. Aliya, S., Reddanna, P., Thyagaraju, K. : Does glutathione S-transferase Pi (GST-Pi) a marker protein for cancer? *Molecular and Cellular Biochemistry*, **253**(1), 319-327, 2003.
28. Taylor and Francis, in *Glutathione S-transferases and carcinogenesis*, Mantle, T. J., Pickett, C. B. and Hayes, J. D., Editors. New York, 1987.
29. Talalay, P., De Long, M. J., Prochaska, H. J. : Identification of a common chemical signal regulating the induction of enzymes that protect against chemical

- carcinogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, **85**(21), 8261-8265, 1988.
30. Modrich, P. : Mismatch repair, genetic stability and tumour avoidance. *Philosophical Transactions of the Royal Society*, **347**(1319), 89-95, 1995.
 31. Friedberg, E. C. : How nucleotide excision repair protects against cancer. *Nature Reviews Cancer*, **1**(1), 22-33, 2001.
 32. Bell, D. A., Taylor, J. A., Paulson, D. F., Robertson, C. N., Mohler, J. L., Lucier, G. W. : Genetic risk and carcinogen exposure: a common inherited defect of the carcinogen-metabolism gene glutathione S-transferase M1 (GSTM1) that increases susceptibility to bladder cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, **85**(14), 1159-1164, 1993.
 33. Engel, L. S., Taioli, E., Pfeiffer, R., Garcia-Closas, M., Marcus, P. M., Lan, Q., Boffetta, P., Vineis, P., Bell, D. A., Autrup, H., Branch, R. A., Brockmüller, J., Daly, A. K., Heckbert, S. R., Kalina, I., Kang, D., Katoh, T., Lafuente, A., Lin, H. J., Taylor, J. A., Romkes, M., Rothman, N. : Pooled analysis and meta-analysis of glutathione S-transferase M1 and bladder cancer: a HuGE review. *American Journal of Epidemiology*, **156**(2), 95-109, 2002.
 34. Han, J., Hankinson, S. E., Ranu, H., De Vivo, I., Hunter, D. J. : Polymorphisms in DNA double-strand break repair genes and breast cancer risk in the Nurses' Health Study. *Carcinogenesis*, **25**(2), 189-195, 2004.
 35. Ratnasinghe, D., Yao, S. X., Tangrea, J. A., Qiao, Y. L., Andersen, M. R., Barrett, M. J., Giffen, C. A., Erozan, Y., Tockman, M. S., Taylor, P. R. : Polymorphisms of the DNA repair gene XRCC1 and lung cancer risk. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, **10**(2), 119-123, 2001.
 36. Huang, W. Y., Olshan, A. F., Schwartz, S. M., Berndt, S. I., Chen, C., Llaca, V., Chanock, S. J., Fraumeni, J. F. Jr, Hayes, R. B. : Selected genetic polymorphisms in MGMT, XRCC1, XPD, and XRCC3 and risk of head and neck cancer: a pooled analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, **14**(7), 1747-1753, 2005.
 37. Guy, C. A., Hoogendoorn, B., Smith, S. K., Coleman, S., O'Donovan, M. C., Buckland, P. R. : Promoter polymorphisms in glutathione-S-transferase genes affect transcription. *Pharmacogenetics*, **14**(1), 45-51, 2004.
 38. Johnson, A. D., Wang, D., Sadee, W. : Polymorphisms affecting gene regulation and mRNA processing: broad implications for pharmacogenetics. *Pharmacology & Therapeutics*, **106**(1), 19-38, 2005.
 39. Lee, S. A. : Gene-diet interaction on cancer risk in epidemiological studies. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, **42**(6), 360-370, 2009.
 40. Taylor, R., Najafi, F., Dobson, A. : Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *International Journal of Epidemiology*, **36**(5), 1048-1059, 2007.
 41. Howsam, M., Grimalt, J. O., Guinó, E., Navarro, M., Martí-Ragué, J., Peinado, M. A., Capellá, G., Moreno, V. : Bellvitge Colorectal Cancer Group.: Organochlorine exposure and colorectal cancer risk. *Environmental Health Perspectives*, **112**(15), 1460-1466, 2004.
 42. Infante-Rivard, C., Amre, D., Sinnett, D. : GSTT1 and CYP2E1 polymorphisms and trihalomethanes in drinking water: effect on childhood leukemia. *Environmental Health Perspectives*, **110**, 591-593, 2003.
 43. Xiong, P., Bondy, M. L., Li, D., Shen, H., Wang, L. E., Singletary, S. E., Spitz, M. R., Wei, Q. : Sensitivity to benzo(a)pyrene diol-epoxide associated with risk of breast cancer in young women and modulation by glutathione S-transferase polymorphisms: a case-control study. *Cancer Research*, **61**(23), 8465-8469, 2001.
 44. Shinka, T., Ogura, H., Morita, T., Nishikawa, T., Fujinaga, T., Ohkawa, T. : Relationship between glutathione S-transferase M1 deficiency and urothelial cancer in dye workers exposed to aromatic amines. *The Journal of Urology*, **159**(2), 380-383, 1998.
 45. Ji, F., Wang, W., Xia, Z. L., Zheng, Y. J., Qiu, Y. L., Wu, F., Miao, W. B., Jin, R. F., Qian, J., Jin, L., Zhu, Y. L., Christiani, D. C. : Prevalence and persistence of chromosomal damage, and susceptible genotypes of metabolic and dna repair genes in chinese vinyl chloride-exposed workers. *Carcinogenesis*, [Epub ahead of print], 2010.
 46. Wang, S., Chanock, S., Tang, D., Li, Z., Jedrychowski, W., Perera, F. P. : Assessment of interactions between PAH exposure and genetic polymorphisms on PAH-DNA adducts in African American, Dominican, and Caucasian mothers and newborns. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, **17**(2), 405-413, 2008.
 47. da Silva, J., Moraes, C. R., Heuser, V. D., Andrade, V. M., Silva, F. R., Kvitko, K., Emmel, V., Rohr, P., Bordin, D. L., Andreazza, A. C., Salvador, M., Henriques, J. A., Erdtmann, B. : Evaluation of genetic damage in a Brazilian population occupationally exposed to pesticides and its correlation with polymorphisms in metabolizing genes. *Mutagenesis*, **23**(5), 415-422, 2008.
 48. Leng, S., Stidley, C. A., Bernauer, A. M., Picchi, M. A., Sheng, X., Frasco, M. A., Van Den Berg, D., Gilliland, F. D., Crowell, R. E., Belinsky, S. A. : Haplotypes of DNMT1 and DNMT3B are associated with mutagen sensitivity induced by benzo[a]pyrene diol epoxide among smokers. *Carcinogenesis*, **29**(7), 1380-1385, 2008.
 49. Ketelslegers, H. B., Gottschalk, R. W., Koppen, G., Schoeters, G., Baeyens, W. F., van Larebeke, N. A., van Delft, J. H., Kleinjans, J. C. : Multiplex genotyping as a biomarker for susceptibility to carcinogenic exposure in the FLEHS biomonitoring study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, **17**(8), 1902-1912, 2008.
 50. Pavanello, S., Pulliero, A., Siwinska, E., Mielzynska, D., Clonfero, E. : Reduced nucleotide excision repair and GSTM1-null genotypes influence anti-B[a]PDE-

- DNA adduct levels in mononuclear white blood cells of highly PAH-exposed coke oven workers. *Carcinogenesis*, **26**(1), 169-175, 2005.
51. Lodovici, M., Luceri, C., Guglielmi, F., Bacci, C., Akpan, V., Fonnesu, M. L., Boddi, V., Dolara, P. : Benzo(a)pyrene diolepoxide (BPDE)-DNA adduct levels in leukocytes of smokers in relation to polymorphism of CYP1A1, GSTM1, GSTP1, GSTT1, and mEH. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, **13**(8), 1342-1348, 2004.