

<해설논문 (Review Article)>

만성 B형간염 환자에서 발생한 간세포암종에 대한 인체유전역학 연구

서울대학교 의과대학 내과학교실, 간연구소

김윤준 · 이호석

Abstract

Genetic epidemiological study on single nucleotide polymorphisms associated with hepatocellular carcinoma in patients with chronic HBV infection

Yoon Jun Kim, M.D., Hyo-Suk Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine and Liver Research Institute,
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea*

Hepatocellular carcinoma (HCC) is associated with hepatitis B virus (HBV) as an etiologic agent in 80% of cases, and is the major cause of death among HBV carriers. Family history of HCC is a known risk factor for the development of HCC among chronically HBV infected patients; therefore, genetic factors are likely to modify the risk of HCC. However, the genetic factors that determine progression to HCC remain mostly to be recovered. It is estimated that there are millions of single nucleotide polymorphisms (SNPs) within human genome and they are likely to explain much of the genetic diversity of individuals. In this review, the natural history of HBV infection and host genetic factors related to HCC, study design and target gene selection for the detection of SNPs related to the occurrence of HCC were discussed. Also, several SNPs or haplotypes, which were reportedly associated with increased or reduced risk of HCC occurrence in patients with chronic HBV infection, were reviewed. Especially, recent studies in Korea, one of the HBV endemic areas, were discussed. Screening of these polymorphisms might be useful in clinical practice to stratify the lower or higher risk group for HCC and might modify the design of HCC surveillance programs in patients with chronic HBV infection, if further genetic susceptibilities are identified. The ongoing studies of the distributions and functions of the implicated allele polymorphisms will not only provide insight into the pathogenesis of HCC, but may also provide a novel rationale for new methods of diagnosis and therapeutic strategies. (**Korean J Hepatol 2008; 15:7-14**)

Key words: Hepatitis B, Chronic; Polymorphism, Single Nucleotide; Carcinoma, Hepatocellular; Genetic association study; Genetic epidemiology

◇ Received February 2, 2009; accepted February 28, 2009

◇ Abbreviations: CYP, cytochrome; GST, glutathione S-transferase; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HDAC, histone deacetylase; NAT, N-acetyltransferase; SNP, single nucleotide polymorphism; SPP-1, secreted phospho-protein-1; TGF, transforming growth factor; UGT, UDP-glucuronosyltransferase.

◇ Corresponding author: Yoon Jun Kim, E-mail: yoonjun@snu.ac.kr; Phone: 02) 2072-3081; Fax: 02) 743-6701

주소: 서울시 종로구 연건동 28번지, 서울대학교병원 내과 (우)110-744

서 론

초기의 전체 유전자 지도를 만들려는 시도에서 유전자의 다형성은 기존에 생각했던 것보다 훨씬 더 많다는 것이 명확하게 알려졌다.^{1,2} 잘 알려진 대로 가장 흔한 유전자 서열의 변화는 안정적인 단염기의 변화, 즉 단염기다형성(single nucleotide polymorphism; SNP)이다. SNP는 정의상 하나의 인구 집단에서 최소한 더 드문 대립유전자가 1% 이상인 경우만을 말한다.³ 대부분의 SNP는 그 유전자의 발현이나 기능에 큰 영향을 주지 않는다. 인간 게놈에서 이러한 SNP의 전체 숫자는 1억 개 가량 될 것으로 추산되며,⁴ 드문 대립유전자가 10% 이상인 경우만을 추산해 보아도 5백만이 넘을 것으로 생각된다.⁵ SNP는 인간 게놈 전체에 걸쳐 흩어져 있고 대체적인 빈도는 위치에 따라 많은 차이가 있기는 하지만 대략 약 1,000개의 염기서열당 하나 정도이다.⁶ 대체로 50,000~250,000개의 SNP들이 생물학적 의미를 가지고 있을 것으로 생각되며, 이들의 대부분은 30,000개로 생각되는 유전자 안 혹은 그 주변에 위치한다.⁷

1990년대의 분자생물학적 암 연구에서의 가장 큰 연구 성과는 유전적 암 증후군에서 배세포 변이의 중요성을 밝힌 것이라고 할 수 있다.⁸ 그러나 초기의 여러 가지 기대에도 불구하고 유전적 결함은 전체 암의 단지 일부만을 설명할 수 있었다.^{9,10} 예를 들자면 암 발생에 있어서 가장 잘 알려진 두 가지 유전인자, 즉 *BRCA1*과 *BRCA2* 변이의 경우 가족적인 유방암의 20% 이하만을 설명할 수 있을 뿐이다. 더욱이 무작위로 모은 유방암 그룹에서 *BRCA* 유전자 변이는 5%를 넘지 않는다.⁹ 즉, 현재까지의 경험 및 연구에서 대부분의 인구에서 발생하는 암은 아주 드문 선천적인 유전인자의 결함 때문이 아니라 DNA 배열에서의 다형성에 의한 것이 절대적으로 많다는 것이 점차 명확해지고 있다.⁸

본 해설논문에서 저자는 만성 B형간염 환자에서 발생하는 간세포암종(hepatocellular carcinoma, HCC)에 관계되는 SNP들 중 표현되는 유전 형질

이 없거나 작은 SNP에 중점을 두어 논의를 진행하려고 한다.

질병 관련 유전자를 찾기 위한 연구 설계

전통적으로 인간의 질병에 있어서, 질병과 관련된 유전적 변이를 찾기 위한 연구는 다음과 같은 2가지 다른 방법에 의하여 이루어졌다. 첫째는 강력하게 형질이 발현되는 단일한 유전자에 의한 질병일 경우 가족 연관 분석(family linkage analysis)이 드문 유전적 질환에서 성공적으로 수행되어 왔으며 이 방법에 의하여 현재까지 1,200개 이상의 질병을 일으키는 유전자가 밝혀졌다. 암과 같이 보다 복잡한 유전적 질환의 경우 적절한 질병 가계의 부족으로 인하여 이와 같은 방법이 성공적이지 못하였는데, 특히 그 원인 유전자가 질병에 중간 정도 혹은 그 이하의 작은 영향을 미칠 경우 특히 그러하였다.⁷

두 번째 방법은 더 흔하게 사용되는 방법으로서 유전적 관련성 연구(genetic association study)라고 불리는 방법인데 이는 서로 혈연 관계가 없는 사람들을 연구하는 방법이다. 즉, 환자와 대조군으로 이루어진 큰 규모의 코호트 혹은 데이터 세트를 구성한 후 질병에 대하여 아주 적은 영향만을 미치는 SNP와 유전체 일배체를 조사하는 방법이다. 이와 같은 유전적 관련성 연구에서는 각각 환자군과 대조군에서 관심 있는 유전자 부위의 대립유전자, 혹은 유전자형의 빈도를 서로 비교하게 된다. 만약에 환자군에서 어떠한 유전자형이 더 많이 관찰된다면, 이를 이 대립유전자, 혹은 이 유전자형이 어떤 질병의 증가된 위험과 연관되어 있다고 결론 내릴 수 있다. 이와 같은 형태의 연구에서 결론은 대개 이와 같은 다형성이 질병의 위험을 직접 증가시키거나, 혹은 질병에 실제로 영향을 주는 주변의 유전적 변이의 한 마커라고 지어지게 된다.³ 만약 특정한 SNP가 만성 B형간염의 보다 좋은 질병 경과나 HCC로의 진행에 대하여 좋은 경과를 보인다면 그 대립유전자는 'HCC에 대한 보호유전자'로 여겨질 수 있다. 반대로 HCC와 같이 우리가 원하

지 않는 표현형과 어떤 SNP가 연관되어 있다면 그 SNP는 'HCC 유발 유전자'로 볼 수 있게 된다.

연구 대상 유전자의 선택

질병 표현형과 연관된 유전적 마커를 찾는 연구에는 대개 두 가지 전략이 쓰이고 있다. 첫 번째로는 후보유전자 방식이다. 즉, 질병의 병리학적 발병 원인에 근거하여 이와 연관되어 있는 유전자를 선택하여 그 유전자 주변에 있는 SNP들을 조사하는 방법이다. 다른 말로 설명하자면 이 유전자들은 생물학적 인과론에 잘 맞아떨어지는 설명을 할 수 있는 유전자들이라고 할 수 있다. 이와는 반대로 인간 게놈상에 존재하는 전체 유전자를 다 통틀어서(genome-wide scan) 질병을 일으키는, 혹은 막는 유전자를 찾을 수도 있다.¹¹ 이는 최근에 점차로 발달하고 있는 칩 기술에 의하여 질병 연구에 있어서도 실용화되고 있다.¹²

처음에 언급한 방법에 의해서 만성 B형간염에서의 관련 유전자를 찾기 위한 연구에서 유전자의 선택은 대개 그 유전자의 기능과 B형간염바이러스(hepatitis B virus, HBV)에 대한 인체의 반응, HCC로의 진행에 관여하는 유전자의 역할에 의한다. B형간염의 수직감염이 일어난 환자의 경우 HCC의 발생 위험은 북미나 북유럽의 환자에서 남녀 비율이 8:1에 달한다.¹³ 그러므로 우리가 쉽게 이해할 수 있듯이 성호르몬의 항상성과 관련된 유전자가 후보가 될 수 있을 것이다. 아플라톡신 B1과 같은 발암성분이 HCC의 주요 원인이므로 이와 같은 환경에서의 발암인자를 활성화시키거나 무력화시킬 수 있는 개인별 능력에 따른 유전자 차이 또한 많은 연구자의 관심을 끌어 왔다. 이와 같은 생물학적 과정과 관련된 유전자들이 후보유전자 방식에서 후보가 될 수 있을 것이다. 후보유전자들은 대개 1) HBV에 대한 면역학적 반응을 조절하는 유전자, 2) 호르몬이나 약품 대사와 관련된 유전자, 3) 혈관 신생이나 섬유화와 같은 간실질의 병리학적 변화와 관련된 유전자, 4) 간경변의 발생과 관련된 유전자로 나누어 볼 수 있다. 그 외에도

현재의 생물학적 발암기전과 관련된 다른 유전자들의 그룹도 있을 수 있다. 즉, 세포주기 조절, DNA 손상 수복, 세포의 운동성, 유전자 발현 조절, 세포자멸사, 세포증식 등과 관련된 유전자들도 암의 발생과 밀접한 연관을 가질 수 있다.¹⁴

만성 B형간염 환자의 자연경과와 간세포암종 발생에 관여하는 유전적 인자들

만성 HBV감염은 전세계적으로 중요한 의학상의 문제이며 3억 5천만 명 이상의 인구가 감염되어 있다. 일반적으로 HBV에 노출되었을 때 감염이 되지 않는 사람에서부터 치명적인 HCC에 이르기까지 매우 다양한 임상적 경과를 보인다.¹⁵ HCC는 그 발생 원인에 있어서 80% 이상에서 HBV와 연관되어 있고,¹⁶ 만성 B형간염 환자에서 주된 사망 원인 중 하나인데 남자의 경우 그 일생에 있어서의 HCC의 위험이 27%, 여성의 경우는 4%에 달한다.¹⁷ 다른 말로 표현하자면, 만성 B형간염 환자에서 단지 그 일부에서는 HCC로 진행을 하지만, 반면 대다수에서는 HCC으로 진행하지 않는다고 하겠다. 만성 B형간염의 감염 자체, 중증도, 간경변, HCC로의 진행에 대한 개인적, 혹은 종족적 차이는 아직 분명하지 않으나 다음과 같은 점들이 관련되어 있다고 생각된다. 1) 바이러스 요인으로 바이러스의 양, 유전형, 바이러스의 변이 등을 생각할 수 있다. HBV는 잘 알려진 대로 매우 빨리 변이종을 만들며 숙주의 면역학적 반응에 대하여 회피 기전으로 높은 유전적 변이를 가진다.¹⁸ 2) 바이러스 감염에 대한 선천면역, 혹은 적응성 면역을 포함하는 인체 면역학적 인자 또한 바이러스에 대한 면역학적 반응을 조절하거나 인체의 바이러스에 대한 감수성을 제어함으로써 중요하다. HBV의 빠른 변이는 HBV에 특이적인 세포독성 림프구가 항체를 통하거나 세포매개성 면역반응을 통하여 HBV의 증식을 효과적으로 통제하지 못하게 한다.^{19,20} 3) 인체의 유전학적 인자 또한 많은 감염성 질환에서의 예후에 중요한 인자로 인식되고 있다.²¹⁻²⁴ 무엇보다도 만성 B형간염 환자에서 HCC의 가족력은 중요

한 HCC의 위험인자인 것이 잘 알려져 있다.²⁵

이외의 인자들로는 아플라톡신 B1 섭취, 흡연, 과다한 알코올 섭취 등의 환경적 요인이 HCC를 단독으로 일으킬 수도 있고, 이런 요인들은 대개 서로 간의 상승작용이 있다.²⁶ 이와 같이 여러 인자들 간의 상호작용은 현재 잘 알려져 있지 않으나 유전자-환경인자 상호작용이 HCC의 위험을 결정할 가능성이 충분히 있다. 많은 연구가 발표, 혹은 진행되고 있으나, 현재로서는 HCC로의 진행을 결정하는 유전적 인자에 관하여서는 충분히 알려져 있지 않다고 하는 것이 옳다고 하겠다.

간세포암종에서의 유전적 관련성 연구

위에서 살펴본 바와 같은 후보유전자의 일부에 대한 유전적 관련성 연구가 이미 시행되었다. HCC의 발병과 관련된 이와 같은 유전자 중, 약품이나 호르몬의 대사와 관련된 유전자가 많이 연구되었고 HBV의 제거와 관련되었거나 HBV, 혹은 HCC에 대한 면역학적 반응과 관련된 유전자들이 최초로 점검된 유전자들이라고 할 수 있다.

사이토크롬 P450 2E1(CYP2E1)은 인간이 계속 노출되는 중요한 HCC 유발 인자인 N-nitrosodimethylamine을 대사하는 유일한 효소이다. 또한 간 내에서 CYP2E1의 농도는 아주 높게 유지되며, 만성 알코올 섭취에 의하여 이 효소의 발현은 유도된다. 따라서 다른 조직에 비하여 HCC에 대한 개인의 감수성은 CYP2E1 효소의 유전적 다형성에 의하여, 특히 만성 음주자의 경우 그 유전적 영향을 받을 수 있음을 이론적으로는 유추할 수 있다. 그러나 본 대학의 연구팀은 이전의 연구에서 유전형 *c1/c2*, *c2/c2*가 어느 것도 HCC와의 관련성이 없음을 확인한 바 있고, 이는 알코올 섭취 유무와도 무관하였다.²⁷ 이와는 반대로 Yu 등은 *c1/c1* 유전자형이 흡연자에서 HCC 발생 위험성과 연관되어 있음을 밝혔는데, 이 효과는 비흡연자에 있어서는 유효하지 않았다.²⁸ 특히 *c1/c1* 유전자형은 흡연이 오랜 기간 이루어진 그룹에서 더욱 확연히 HCC의 위험과 연관되어 있었는데 이 유전자형을

가진 만성 흡연자에서 만성 음주는 HCC의 발생에 또한 영향을 주는 것으로 조사되었다.

CYP1A1은 담배에서 유래한 다환식 방향족 탄화수소를 발암성분으로 전환하는 효소이다. 이 효소의 *MspI* 혹은 *Ile-Val* 유전자형은 만성 B형간염 환자 중 흡연자에서 HCC의 발생과 연관되어 있었으나 비흡연자에서는 연관성이 발견되지 않았다.²⁹ 흡연과 관련된 HCC의 위험은 CYP1A1의 취약한 대립유전자와 CYP1A1에 의하여 생성된 다환식 방향족 탄화수소의 대사산물을 중화시키는 glutathione S-transferase(GST) M1를 가지고 있는 그룹에서 가장 뚜렷하였다. Yu 등은 *GSTM1*을 가지고 있지 않은 그룹에서 습관적인 알코올 섭취가 HCC의 위험과 연관성이 있다는 것을 보였다.³⁰ 유전자-환경 상호작용의 관점에서 보자면 아플라톡신 B1-알부민 결합물질의 농도와 HCC의 위험이 *GSTM1* 혹은 *T1*이 없는 유전자형에서 통계적인 관련이 있었고 그렇지 않은 그룹에서는 별 영향이 없었다.³⁰

Glucuronidation은 주변 환경에서나 세포 대사에서 생성되었거나 혹은 치료적인 목적으로 투여한 약물의 중요한 대사경로이다.³¹ 그러므로 2번 염색체의 *UGT1A* 유전자좌에 위치한 UDP-glucuronosyltransferases(UGT)가 빌리루빈, 부신피질 호르몬, 담즙산, 다환식 탄화수소, 이종환식의 아민들, 모르핀, 항우울제, 비스테로이드성 소염진통제, 항암제 등의 다양한 기질을 가진다는 것은 별로 놀라운 일이 아니다.³¹ 그 중 효소 활성도가 낮은 *UGT1A*3*은 HCC의 위험과 연관되어 있다고 알려져 있다.³² 반면에 최근 *UGT1A* 유전자좌 전체를 분석한 결과에 의하면 *UGT1A* 유전자의 다형성은 HCC의 위험과 통계적 관련이 없다는 연구 결과가 나오기도 하였다.³³

방향족 아민은 인간에서 또 하나의 중요한 HCC의 발암물질이다. N-acetyltransferase(NAT)는 이 아민 화합물의 대사적인 활성화나 무독화에 관련되어 있는 효소이다. 이 효소의 *NAT2* 다형성은 흡연을 하는 만성 B형간염 환자에서 HCC와의 관련성이 증명되었으나, 비흡연자에서 이 관련성은

유효하지 않았다.³⁴

만성 B형간염 환자에서 DNA 손상이 있다는 점은 잘 알려져 있다. *XRCCI* 유전자의 399번 코돈의 Arg-to-Gln 다형성은 DNA 손상과 연관되어 있다고 알려졌는데 *XRCCI* Gln 대립유전자는 용량의존적으로 50세 미만에서 발생하는 HCC와 연관되어 있었고 그 이후의 HCC와는 연관되어 있지 않았다. *GSTT1*이 없는 유전자형에서는 HCC의 위험성을 높이지 않았으나 *GSTM1*이 없는 유전자형에서는 어린 나이에 발생하는 HCC의 위험성을 줄여 주었다. *GSTT1*과 *GSTM1* 유전자형의 다양한 조합이 *XRCCI*과 HCC의 관련성에 다양한 영향을 미치는데, 예를 들자면, *GSTT1*이 없고 *GSTM1*을 가진 개인에서 Gln/Gln 유전형을 가졌을 때 Arg/Arg 유전자형에 비하여 HCC의 위험이 크다고 할 수 있는 것들이다. 그러므로 GST의 상태는 *XRCCI* 다형성과 HCC와의 관련성에 영향을 주는 것으로 생각된다.³⁵

최근의 많은 연구 결과가 p53 암억제유전자가 HCC의 발생과정에 중요한 역할을 한다는 점을 지지하고 있다.³⁶⁻³⁸ 만성적으로 HBV에 감염된 사람들 중에서 HCC의 발생과 관련하여 p53 유전자의 72번째 코돈의 Pro 대립유전자가 만성 간질환 및 HCC가 1등친에서 발생한 가족력과 상승작용을 일으킨다는 점이 알려졌다. 즉, 만성 간질환과 Pro 대립유전자를 동시에 가지고 있는 개인에서 HCC의 위험성은 상승하였다. 흡연과 *GSTM1* 유전형은 p53 유전자의 다형성이 HCC에 끼치는 영향에 추가적인 영향을 끼쳤다. *GST* 유전형이 없는 사람에서는 단지 흡연자에서만 p53 유전자형이 증가된 HCC의 위험성과 관련이 있었다. 흡연과 관련된 HCC에서 또한 p53 다형성은 사이토크롬 P450 1A1과 카르티노이드 농도와 상호작용이 있었다.³⁹

우리나라는 만성 B형간염의 유병률이 높은 지역으로 최근의 유전체 연구의 활성화에 따라 B형간염에서 HCC 발생과 관련된 유전체 연구가 활발히 전개되고 있다. HCC는 다혈관성인 암으로서 HCC의 진행에 혈관내피세포 성장인자가 중요한 역할을 할 가능성이 일찍이 예상되었다. 최근에 공 등

은 혈관내피세포 성장인자의 -634CC 유전형과 *Ht1*: CCGAGCCC at -2578/-1203/-1190/-1179/-1154/-634/-7/+936 일배체형의 이형접합보인자에서 HCC의 예후가 좋다는 점을 밝힌 바 있다.⁴⁰ 이들은 *ITGAV* 인트론의 rs9333289, rs11685758, 3'-untranslated region의 rs1839123, haplotype 3(T-T-A)이 간염의 만성화와 HCC의 진행에 취약하다고 보고하였다.⁴¹ DNA의 생성과 메틸레이션에 작용하는 methylenetetrahydrofolate reductase의 1298A>C 다형성과 methionine synthase reductase의 66AG+GG 다형성 또한 한국인에서 HCC의 발생과 연관이 있었다.⁴² 그 외에도 윤 등은 MDM2 SNP 309와 p53 Arg72Pro가 만성 B형간염을 가진 한국인에서 조기에 발생하는 HCC와 연관이 있음을 확인한 바 있다.⁴³

본 저자가 속한 연구진은 만성 B형간염의 진행과 HCC의 발생에 관하여 만성 B형간염바이러스에 대한 면역학적 다양성을 나타내는 유전자와 여러 암 관련 유전자를 중심으로 다양한 연구 결과를 발표한 바 있다.⁴⁴⁻⁵⁴ 포식세포에 의하여 주로 분비되는 IL-10은 조력T세포에서 분비되는 싸이토카인의 발현을 강력하게 억제하는 면역 억제 싸이토카인이다.⁵⁵ 본 연구팀은 IL-10의 우리나라 및 코카시안, 흑인에서 흔한 일배체형인 *IL-10-haplotype2[A-C-C-T](IL-10-ht2)*가 만성 B형간염 환자에서 용량의존적으로 HCC의 발생과 연관되어 있다는 점을 밝힌 바 있다.⁵³ 전체적인 분석에서 *IL-10-ht2*는 HCC의 이른 시기의 발병과 연관이 있었고 간경변으로의 진행과도 연관이 있었다. 반면에 IL-6의 촉진부에 위치하는 다형성은 간경변으로의 진행과 HCC의 발생에 아무 영향을 주지 않았다.⁵²

Transforming growth factor-β(TGF-β)는 암 발생의 초기에는 암억제유전자로 작용하나 암이 진행함에 따라 암 성장 및 전이의 촉진인자로 작용한다.⁵⁶ *TGF-β* 유전자의 10번째 코돈의 *Pro/Pro* 유전형은 유방암의 경우에는 급격히 감소할 위험과 연관되어 있는데,⁵⁷ [-509C>T; L10P] 일배체형, 즉 TGF-β를 많이 분비하는 유전형의 경우 교차

비 0.74로 HCC의 위험성이 저하되어 있음을 발표한 바 있다.⁵³ 반면에 NF- κ B의 핵 내로의 이동을 방해하여 그 역할을 억제하는 *NFKBIA*의 유전적 다형성은 HCC의 발병과 아무 관련이 없었다.⁴⁹ 세포매개성 면역반응에 관계된 싸이토카인 중 IGF2는 T림프구의 증식과 밀접한 연관이 있는데 *IGF2+2482C/C*와 *+820G/G* 유전형은 HCC의 발생과 강력히 연관되어 있었다.⁴⁸ 세포자멸사와 관련된 유전자 중에서는 Fas가 HCC와 관련이 있었는데 *Fas-1377G>A* 유전형은 HCC에 대하여 보호 효과를 보임이 증명되었다.⁴⁴

Secreted phosphoprotein-1(SPP1)은 전이된 HCC에서 과발현되는 물질인데 *SPP1 ht2/h2*나 *1800 T/T* 유전형을 가진 사람에서 HCC로의 진행이 빨랐다.⁴⁶ 발현에 중요한 조절인자인 히스톤의 아세틸기 제거와 관련된 histone deacetylase (HDAC)의 유전형 중에서는 *HDAC10-589C>T*에서 효소의 전사가 항진되어 있었고 HCC로의 진행을 촉진하였다.⁴⁵

결 론

여기에 보인 몇 가지 유전자의 B형간염 및 HCC로의 진행에 미치는 효과는 분명히 전체 유전자가 미치는 효과의 아주 일부분에 불과할 것이다. 또한 여러 유전자 간의 상호작용이 매우 복잡할 것으로 예상되기 때문에 하나의 대립유전자형이 HCC로의 진행 혹은 보호를 전부 설명할 수는 없을 것으로 예상된다. 그리고 유전자와 환경 요인과의 관계 또한 현재 잘 밝혀지지 않았으나, 매우 큰 영향을 미칠 가능성이 있다. 그러나 여러 가지 유전적 다형성이나 일배체형이 집단적으로 미치는 영향이 상호간의 여러 상승작용이나 길항작용을 통하여 간염의 진행이나 HCC의 발생에 영향을 미칠 수 있다는 것은 비교적 분명하다고 생각된다. 더욱이 최근에 개발되고 있는 여러 유전역학적인 방법론이나 genome-wide scan, 새로이 제시되는 여러 후보유전자들에 의하여 이런 유전적 증거는 더욱 더 보강될 것으로 보인다. 이러한 연구는 또한 바이러

스의 유전형, 인종적 차이, 여러 환경인자의 정확한 측정 등을 통하여 그 상호작용에 대하여서도 추가적인 보완을 요한다고 할 것이다. 반면에 유전역학적 연구의 특성상 서로 상반되거나 일치하지 않는 여러 연구 결과와 함께 각각 다른 인종, 다른 환경 요인, 다른 전염경로를 가진 코호트에서 나오는 다양한 결과들이 이런 인체유전학적 연구의 결과를 해석하기 어렵게도 한다. 그러나 현재까지의 연구 결과만으로 보더라도 인체의 유전적 특성이 간염의 진행이나 감염, HCC의 발병에 집합적으로 영향을 미친다는 것은 명백하다고 하겠다.

이 해설논문에서 저자는 만성 B형간염 환자에서 HCC 발생의 증가 및 감소와 연관된 여러 다형성이나 일배체형을 열거하여 보았다. 이런 유전학적 증거들이 실제 임상에 사용되거나 혹은 확정되기 위해서는 반드시 이러한 결과가 독립적인 코호트나 독립적인 연구에서 반복적으로 증명되어야 하며, 가급적 기능적 연구에서 증명이 되고 중재적 연구에서 또한 증명이 되어야 한다고 저자는 믿는다. 그러므로 현재 발표되고 있는 여러 연구의 결과들이나 저자가 위에 제시한 여러 유전형의 영향은 현재로서는 단지 하나의 불완전한 제시로 이해하여야 할 것이다. 그러나 이러한 유전역학적 방법에 의하여 찾아진 유전인자들이 매우 중요한 HCC의 원인 유전자일 가능성 또한 상존한다는 점을 간과해서는 안 될 것이다.

궁극적으로 HCC의 발생에 영향을 주는 유전인자가 확인된다면 현재 임상에서 행하고 있는 HCC의 발병감시체제를 변화시킬 수 있는 가능성이 있다.⁵¹ 즉, 유전자검사를 통하여 HCC의 고위험군과 저위험군을 선별하여 각각의 위험성에 맞게 적절히 디자인된 HCC의 발병감시체제를 도입하여 HCC 발생 감시에 대한 환자의 비용을 경감시켜 줄 수 있을 것이다. 그 외에도 관련 유전자나 관련 유전자의 변이가 HCC의 발생에 영향을 주는 기전을 기능적으로 밝힐 수 있다면 HCC의 병리학적인 발생 원인을 밝히는 데 새로운 각도에서 도움을 줄 수 있을 것이고, 발생 원인에 기초한 새로운 HCC의 진단 및 치료법의 개발에 도움을 줄 가능성이

있음을 잊어서는 안 되겠다.⁵⁹ 이는 우리가 지속적으로 HCC의 발생에 영향을 주는 유전 요인의 연구를 필요로 하는 중요한 근거의 하나라 할 수 있다.

색인단어: 만성 B형간염, 단염기다형성, 간세포암종, 유전적 관련성 연구, 유전역학

참고문헌

- Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-1351.
- Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921.
- Risch NJ. Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature* 2000;405:847-856.
- Botstein D, Risch N. Discovering genotypes underlying human phenotypes: past successes for mendelian disease, future approaches for complex disease. *Nat Genet* 2003; 33(Suppl):228-237.
- Kruglyak L, Nickerson DA. Variation is the spice of life. *Nat Genet* 2001;27:234-236.
- Carlson CS, Eberle MA, Rieder MJ, Smith JD, Kruglyak L, Nickerson DA. Additional SNPs and linkage-disequilibrium analyses are necessary for whole-genome association studies in humans. *Nat Genet* 2003;33:518-521.
- Risch N. The genetic epidemiology of cancer: interpreting family and twin studies and their implications for molecular genetic approaches. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:733-741.
- Ponder BA. Cancer genetics. *Nature* 2001;411:336-341.
- Nathanson KL, Wooster R, Weber BL. Breast cancer genetics: what we know and what we need. *Nat Med* 2001; 7:552-556.
- Peto J. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature* 2001;411:390-395.
- Erichsen HC, Chanock SJ. SNPs in cancer research and treatment. *Br J Cancer* 2004;90:747-751.
- Liu C, Batliwalla F, Li W, Lee A, Roubenoff R, Beckman E, et al. Genome-wide association scan identifies candidate polymorphisms associated with differential response to anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis. *Mol Med* 2008;14:575-581.
- Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis* 1999;19:271-285.
- Furberg AH, Ambrosone CB. Molecular epidemiology, biomarkers and cancer prevention. *Trends Mol Med* 2001; 7:517-521.
- Iino S. Natural history of hepatitis B and C virus infections. *Oncology* 2002;62(Suppl 1):18-23.
- Yu MC, Yuan JM, Govindarajan S, Ross RK. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Can J Gastroenterol* 2000;14:703-709.
- Dickinson JA, Wun YT, Wong SL. Modelling death rates for carriers of hepatitis B. *Epidemiol Infect* 2002;128:83-92.
- Brunetto MR, Rodriguez UA, Bonino F. Hepatitis B virus mutants. *Intervirology* 1999;42:69-80.
- Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol* 1995;13:29-60.
- Guidotti LG, Chisari FV. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annu Rev Immunol* 2001;19:65-91.
- Abel L, Dessein AJ. The impact of host genetics on susceptibility to human infectious diseases. *Curr Opin Immunol* 1997;9:509-516.
- McNicholl J. Host genes and infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 1998;4:423-426.
- McNicholl JM, Cuenco KT. Host genes and infectious diseases. HIV, other pathogens, and a public health perspective. *Am J Prev Med* 1999;16:141-154.
- McGuire W, Hill AV, Allsopp CE, Greenwood BM, Kwiatkowski D. Variation in the TNF-alpha promoter region associated with susceptibility to cerebral malaria. *Nature* 1994;371:508-510.
- Yu MW, Chang HC, Liaw YF, Lin SM, Lee SD, Liu CJ, et al. Familial risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers and their relatives. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1159-1164.
- Chen CJ, Yu MW, Liaw YF. Epidemiological characteristics and risk factors of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:S294-S308.
- Lee HS, Yoon JH, Kamimura S, Iwata K, Watanabe H, Kim CY. Lack of association of cytochrome P450 2E1 genetic polymorphisms with the risk of human hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1997;71:737-740.
- Yu MW, Gladek-Yarborough A, Chiamprasert S, Santella RM, Liaw YF, Chen CJ. Cytochrome P450 2E1 and glutathione S-transferase M1 polymorphisms and susceptibility to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1995; 109:1266-1273.
- Yu MW, Chiu YH, Yang SY, Santella RM, Chern HD, Liaw YF, et al. Cytochrome P450 1A1 genetic polymorphisms and risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers. *Br J Cancer* 1999;80:598-603.
- Yu MW, Chiu YH, Chiang YC, Chen CH, Lee TH, Santella RM, et al. Plasma carotenoids, glutathione S-transferase M1 and T1 genetic polymorphisms, and risk of hepatocellular carcinoma: independent and interactive effects. *Am J Epidemiol* 1999;149:621-629.
- Tukey RH, Strassburg CP. Human UDP-glucuronosyltransferases: metabolism, expression, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000;40:581-616.
- Vogel A, Kneip S, Barut A, Ehmer U, Tukey RH, Manns MP, et al. Genetic link of hepatocellular carcinoma with polymorphisms of the UDP-glucuronosyltransferase UGT1A7 gene. *Gastroenterology* 2001;121:1136-1144.
- Ehmer U, Vogel A, Schutte JK, Krone B, Manns MP, Strassburg CP. Variation of hepatic glucuronidation: novel functional polymorphisms of the UDP-glucuronosyltrans-

- ferase UGT1A4. *Hepatology* 2004;39:970-977.
34. Yu MW, Pai CI, Yang SY, Hsiao TJ, Chang HC, Lin SM, et al. Role of N-acetyltransferase polymorphisms in hepatitis B related hepatocellular carcinoma: impact of smoking on risk. *Gut* 2000;47:703-709.
 35. Yu MW, Yang SY, Pan IJ, Lin CL, Liu CJ, Liaw YF, et al. Polymorphisms in XRCC1 and glutathione S-transferase genes and hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1485-1488.
 36. Sheen IS, Jeng KS, Wu JY. Is p53 gene mutation an indicator of the biological behaviors of recurrence of hepatocellular carcinoma? *World J Gastroenterol* 2003;9:1202-1207.
 37. Lin J, Zhu MH, Zhu S, Qu JH, Li FM, Ni CR. The role of hepatitis B virus X gene and p53 on hepatocellular carcinoma cell growth. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2003;32:43-47.
 38. Ding X, Park YN, Taltavull TC, Thung SN, Jin X, Jin Y, et al. Geographic characterization of hepatitis virus infections, genotyping of hepatitis B virus, and p53 mutation in hepatocellular carcinoma analyzed by in situ detection of viral genomes from carcinoma tissues: comparison among six different countries. *Jpn J Infect Dis* 2003;56:12-18.
 39. Yu MW, Yang SY, Chiu YH, Chiang YC, Liaw YF, Chen CJ. A p53 genetic polymorphism as a modulator of hepatocellular carcinoma risk in relation to chronic liver disease, familial tendency, and cigarette smoking in hepatitis B carriers. *Hepatology* 1999;29:697-702.
 40. Kong SY, Park JW, Lee JA, Park JE, Park KW, Hong EK, et al. Association between vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and survival in hepatocellular carcinoma patients. *Hepatology* 2007;46:446-455.
 41. Lee SK, Kim MH, Cheong JY, Cho SW, Yang SJ, Kwack K. Integrin alpha V polymorphisms and haplotypes in a Korean population are associated with susceptibility to chronic hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2009;29:187-195.
 42. Kwak SY, Kim UK, Cho HJ, Lee HK, Kim HJ, Kim NK, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and methionine synthase reductase (MTRR) gene polymorphisms as risk factors for hepatocellular carcinoma in a Korean population. *Anticancer Res* 2008;28:2807-2811.
 43. Yoon YJ, Chang HY, Ahn SH, Kim JK, Park YK, Kang DR, et al. MDM2 and p53 polymorphisms are associated with the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Carcinogenesis* 2008;29:1192-1196.
 44. Jung YJ, Kim YJ, Kim LH, Lee SO, Park BL, Shin HD, et al. Putative association of Fas and FasL gene polymorphisms with clinical outcomes of hepatitis B virus infection. *Intervirology* 2007;50:369-376.
 45. Park BL, Kim YJ, Cheong HS, Lee SO, Han CS, Yoon JH, et al. HDAC10 promoter polymorphism associated with development of HCC among chronic HBV patients. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;363:776-781.
 46. Shin HD, Park BL, Cheong HS, Yoon JH, Kim YJ, Lee HS. SPP1 polymorphisms associated with HBV clearance and HCC occurrence. *Int J Epidemiol* 2007;36:1001-1008.
 47. Park BL, Kim YJ, Cheong HS, Kim LH, Choi YH, Lee HS, et al. Association of common promoter polymorphisms of MCP1 with hepatitis B virus clearance. *Exp Mol Med* 2006;38:694-702.
 48. Kim YJ, Yoon JH, Kim CY, Kim LH, Park BL, Shin HD, et al. IGF2 polymorphisms are associated with hepatitis B virus clearance and hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;346:38-44.
 49. Kim LH, Shin HD, Park BL, Jung JH, Kim JY, Kim YJ, et al. Identification of variants in NFKBIA and association analysis with hepatocellular carcinoma risk among chronic HBV patients. *Hum Mutat* 2003;21:652-653.
 50. Kim YJ, Lee HS, Yoon JH, Kim CY, Park MH, Kim LH, et al. Association of TNF-alpha promoter polymorphisms with the clearance of hepatitis B virus infection. *Hum Mol Genet* 2003;12:2541-2546.
 51. Kim YJ, Lee HS, Im JP, Min BH, Kim HD, Jeong JB, et al. Association of transforming growth factor-beta1 gene polymorphisms with a hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Exp Mol Med* 2003;35:196-202.
 52. Park BL, Lee HS, Kim YJ, Kim JY, Jung JH, Kim LH, et al. Association between interleukin 6 promoter variants and chronic hepatitis B progression. *Exp Mol Med* 2003;35:76-82.
 53. Shin HD, Park BL, Kim LH, Jung JH, Kim JY, Yoon JH, et al. Interleukin 10 haplotype associated with increased risk of hepatocellular carcinoma. *Hum Mol Genet* 2003;12:901-906.
 54. Kim LH, Lee HS, Kim YJ, Jung JH, Kim JY, Park BL, et al. Identification of novel SNPs in the interleukin 6 receptor gene (IL6R). *Hum Mutat* 2003;21:450-451.
 55. Redpath S, Ghazal P, Gascoigne NR. Hijacking and exploitation of IL-10 by intracellular pathogens. *Trends Microbiol* 2001;9:86-92.
 56. Cui W, Fowles DJ, Bryson S, Duffie E, Ireland H, Balmain A, et al. TGFbeta1 inhibits the formation of benign skin tumors, but enhances progression to invasive spindle carcinomas in transgenic mice. *Cell* 1996;86:531-542.
 57. Ziv E, Cauley J, Morin PA, Saiz R, Browner WS. Association between the T29-->C polymorphism in the transforming growth factor beta1 gene and breast cancer among elderly white women: The Study of Osteoporotic Fractures. *JAMA* 2001;285:2859-2863.
 58. Kim BC, Mamura M, Choi KS, Calabretta B, Kim SJ. Transforming growth factor beta 1 induces apoptosis through cleavage of BAD in a Smad3-dependent mechanism in FaO hepatoma cells. *Mol Cell Biol* 2002;22:1369-1378.
 59. Kim YJ, Lee HS. Single nucleotide polymorphisms associated with hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Intervirology* 2005;48:10-15.