

소각장 근로자에서 *GSTM1*의 유전자 다형성이 glycoporphin A 변이 발현율과 소변내 PAH 대사산물 농도와의 관계에 미치는 영향

이경호¹ · 하미나² · 최재욱³ · 조수현^{1,4} · 박정규⁵ · 황응수⁵ · 강대희^{1,4*}

¹서울대학교 의학연구원 환경의학연구소, ²단국대의대 예방의학교실, ³고려대학교 의과대학 예방의학교실,
⁴서울의대 예방의학교실, ⁵서울의대 미생물학교실

Association of glycoporphin A mutant frequency and urinary PAH metabolites influenced by genetic polymorphisms of *GSTM1* in incineration workers

Kyoung-Ho Lee¹, Mina Ha², Jae-Wook Choi³, Soo-Hun Cho^{1,4},
Chung-Gyu Park⁵, Eung-Soo Hwang⁵ and Daehee Kang^{1,4*}

¹Institute of Environmental Medicine, Seoul National University MRC, Seoul, Korea

²DanKook University, ChonAn, Korea

³Korea University, Seoul, Korea

⁴Departments of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine

⁵Departments of Microbiology, Seoul National University College of Medicine, Korea

(Received November 1, 2001 / Accepted November 30, 2001)

ABSTRACT : Eighty-one workers including 38 employees directly incinerating industry wastes were recruited from a company located in South Korea. To evaluate the association between urinary 1-hydroxypyrene glucuronide (1-OHPG) levels, as internal dose of polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) exposure, and glycoporphin A (GPA) mutation frequency, as an early biologic effect indicator. Urinary 1-OHPG levels were measured by synchronous fluorescence spectroscopy after immunoaffinity purification using monoclonal antibody 8E11. Erythrocyte GPA variant frequency (NN or NO) was assessed in MN heterozygotes with a flow cytometric assay. The *GSTM1* and *GSTT1* genotypes were assessed by a multiplex PCR method. The GPA NN phenotype frequency was higher in occupationally exposed group (n=14, mean±S.D. 6.6±12.0 in 10⁶ erythrocyte cells) than in non-exposed group (n=22, 2.1±3.5). Similarly, the GPA(NO or NN) phenotype frequency was higher in exposed group (n=14, 9.7±17.3) than non-exposed group (n=22, 4.2 ± 6.3). The above differences failed to reach statistical significance, but a significant increase was seen in GPA variant frequency levels with increase in urinary 1-OHPG levels (Spearman's correlation: p=0.06 (NO), p=0.07 (NO or NN)). When this association was evaluated by *GSTM1* genotype status, the association between GPA mutation and urinary 1-OHPG levels was stronger in individuals with *GSTM1* present genotype (Spearman's correlation; r=0.50, p=0.02). These results suggest that the association between urinary 1-OHPG and GPA mutation is be modulated by the *GSTM1* genotype.

Keywords : polycyclic aromatic hydrocarbon, incinerator, 1-hydroxypyrene glucuronide, glycoporphin A, genetic polymorphism, glutathione S-transferases

서 론

산업이 발달함에 따라 산업 폐기물의 양도 급증하고 있다. 그리고, 이에 따른 산업 폐기물의 처리양도 증가하고, 처리

과정에서 많은 인체에 유해한 물질이 발생하기도 한다. 산업 폐기물을 처리하는 소각장에서는 다이옥신(dioxin), 중금속 그리고 발암성 다환성방향족 탄화수소류(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs)를 포함하여 다양한 유해인자가 발생되고 있다. 특히, PAHs는 화석연료의 불완전 연소로 인하여 생성되며 환경 중에 널리 분포되어 있으며, 주 오염원으로는

*To whom correspondence should be addressed

화력발전소, 가정 및 산업 난방시설, 연소기관, 소각 및 담배연기 등에서 매우 다양하게 발생되고 있다.

PAHs 폭로의 내부용량(internal dose)물질로서 소변내 1-hydroxypyrene(1-OHP)과 1-OHP에 glucuronide가 결합된 1-hydroxypyrene-glucuronide(1-OHPG)의 연구가 많이 이루어졌다(Jongeneelen *et al.*, 1987; Strickland *et al.*, 1994; Singh *et al.*, 1995; Strickland & Kang, 1999). Glutathione S-transferases(GSTs)는 외부물질이 체내로 들어와 대사 과정에서 제1상 반응을 거친 후 생긴 친전자성 물질에 glutathione을 결합하여, 비독성화(detoxification)하는 중요한 효소로 알려져 있다(Coles & Ketterer, 1990). *GSTM1*는 benzo[a]pyrene(BaP)과 같은 PAHs 물질, mycotoxin과 aflatoxin을 해독하는데 관여하며, 또한 *GSTT1*는 분자량이 작은 탄화수소류, ethylene oxide, diepoxybutane과 유기용제를 해독하는데 관여 한다고 알려져 있다(Ketterer *et al.*, 1988; Pemble *et al.*, 1994). 그리고, 일반인구집단에서 *GSTM1*이 없는 유전자형(null genotype; *gstml*0*)이 아시아 인에게서는 약 50%정도의 분포를 보여 주고 있다(Park *et al.*, 2000).

건강영향에 대한 생물학적인 지표로서 glycophorin A(GPA) 유전자의 변이는 체내의 *in vivo*에서 나타나는 체세포 돌연변이 발현율을 정량하기 위하여 개발되어졌다(Langlois *et al.*, 1986). GPA는 사람의 적혈구 표면에 있는 glycoprotein이며, 유전자는 M과 N의 두 대립형질체가 있는데, 둘 사이에는 2개의 아미노산을 제외하면 분자구조의 차이가 거의 없다. 이 단백질의 기능은 알려져 있지 않으며, 여기서 돌연변이가 발생하였다고 하여도 인체는 정상적인 적혈구의 기능을 가지고 있으므로, 장애를 유발한다고 판단되지 않는다. 그리고, 일반적으로 모든 인종에서 M과 N glycoprotein이 발현되는 것은 약 50%인 것으로 알려져 있다.

본 연구에서의 측정 방법은 골수 원형세포(progenitor cell)의 glycophorin A 유전자에서 일어난 손상을 말초 적혈구에서 나타나는 체세포 변이의 수준에서 측정하는 것이며, M과 N에 대하여 특이적인 단일클론 항체에 형광물질을 부착하여 M또는 N이 결합된 적혈구를 추적해 낼 수 있다(Langlois *et al.*, 1986). 이 분석 방법에서는 2가지의 변이종의 표현형을 보이는데, 그 중 하나의 대립형질만 결합된 경우인 반접합성 변이종인 NO 표현형이고, 나머지는 하나의 대립형질이 두 배의 강도로 발현되어 동형접합성 변이종인 NN 표현형이다(Grant & Bigbee, 1993).

현재까지 PAHs와 같은 유전적 독성물질에 대한 조기 생물학적 영향(early biological effect)의 평가로서 GPA 변이 발현율을 이용한 연구는 극소수 발표되었다(Perera *et al.*,

1993; Schoket *et al.*, 1999). Perera 등(1993)은 주물공장 근로자에서 소변내 PAHs의 대사 산물과 PAH-DNA adducts, 인체내 체세포의 GPA와의 관계에 관한 평가를 하였는데, GPA 변이 발현율과 소변내 대사 산물간에 유의한 관계를 관찰하지 못하였다.

본 연구에서는 산업쓰레기 소각장 근로자를 대상으로, PAH 폭로의 내부용량(internal dose) 물질로서 소변내 1-OHPG와 PAH 폭로의 조기 생물학적 영향(early biological effects)평가로서 인체내 체세포의 GPA 변이 발현율과의 연관성을 평가하는 연구를 수행하였다. 또한 PAHs 대사에 관여하는 제2상 효소인 *GSTM1*과 *GSTT1*의 유전자 다형성에 따라 소변내 1-OHPG의 수준과 GPA 변이 발현율을 평가하였다.

재료 및 방법

실험재료

Monoclonal antibody 8E11(Mab 8E11)는 bovine serum albumin(BSA)에 결합된 guanosine에 의해 개조된 7,8 α -dihydroxy-9 α ,10 α -epoxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo[a]pyrene (BPDE-I)이 생쥐(mice)의 면역 작용에서 만들어졌다(Santella *et al.*, 1984). 1-hydroxypyrene glucuronide(1-OHPG)는 NCI Chemical Carcinogen Repository(MRI, Kansas, MO, U.S.A.)로부터 취득하였다. Methanol은 순도 99.85%로서 HAYMAN(Witham, Essex, U.K.)에서 구입하였다. GPA N-specific antibody BRIC 157와 GPA M-specific antibody 6A7는 International Blood Group Reference Laboratory (Bristol, U.K.)으로부터 구입하였다. PCR 실험에 GST의 gene primer로 사용되어진 β -globin(G5-5 GAA CTC CCT GAA AAG CTA AAG C; G6-5 GTT GGG GTC AAA TAT ACG GTG G)은 BIONEER(Cheongwon, Chungbuk, Korea)로부터 구입했으며, 그 밖의 모든 시약은 가장 최상의 제품을 사용하였다.

연구대상

본 연구는 산업쓰레기 소각장에서 일하는 81명의 근로자를 대상으로 이루어 졌으며, 대상 근로자를 두 집단으로 즉, 소각장에서 발생하는 유해 인자에 직접 노출되는 근로자와 그렇지 않은 근로자로 나누어 평가를 하였다. 먼저 직접 노출되는 집단은, 쓰레기를 직접 운반하는 근로자, 쓰레기 소각로(incinerator)를 운영하는 근로자 그리고 소각로 근처에서 쓰레기 처리의 모든 공정을 관리하는 근로자이며, 총 38명이다. 유해인자에 직접 노출되지 않는 근로자의 분류는 같은 직장에서 행정 업무를 하는 근로자와 기타 업무를 하는 근

로자 총 43명이다.

각 근로자의 흡연 여부, 음주, 시료 채취 전의 음식 섭취 그리고 개인 보호구 착용 여부 등의 생활 습관은 자기기입식(self-administered) 설문지를 통하여 조사를 하였다.

시료수집

소변시료(50 ml)는 근로자의 작업이 종료 된 후 polypropylene 튜브에 수집하였으며, 저장은 -70°C의 냉동고에서 보관하였고, 요중 creatinine을 분석하여 보정하였다. 혈액시료(5 ml)는 소변수집 시간과 같은 시간에 EDTA sterile vacutainer 튜브에 채취하였으며, 수집된 혈액은 두 개로 분주를 하였다. 그 중 하나는 GPA 분석을 위하여 -4°C에 보관 하고 분석을 하였으며, 나머지는 GST의 유전자 다형성을 알아 보는 실험에 사용되어 졌고, -70°C에 보관되어졌다.

소변내 1-Hydroxypyrene Glucuronide(1-OHPG) 분석

소변 4 ml를 4N HCl 0.1 ml를 첨가한 후 90°C에서 1 시간 동안 dry-bath incubator에서 hot acid 처리한다. 그리고 methanol 4 ml과 물 4 ml로 Sep-Pak C18 cartridges (Waters, Milford, MA, USA)를 활성화한 후 acid 처리된 소변을 여과시키고, 4ml의 물로 1차 세척을 한 후 30% methanol로 2차 세척을 한다. 마지막으로 80% methanol 4 ml로 cartridge를 통과하여 소변과 분액 시료를 용출하여 culture tube(12×75 mm, Corning, USA)에 받는다. 이 시료를 약 0.5 ml 정도 되도록 Speed Vac을 사용하여 농축을 한 다음, 0.5×phosphate buffered saline(PBS, pH 7.4)를 첨가하여 다시 4 ml이 되도록 한다. 이렇게 처리된 시료는 monoclonal antibody 8E11(MAb 8E11)이 결합된 cyanogen bromide(CNBr)-activated Sepharose 4B를 poly-prep chromatography column(0.8×4 cm, BIORAD)에 충전하여 만들어진 immunoaffinity columns(IAC)을 통과시켜 정제를 한다. 먼저 0.5×PBS 4 ml로 IAC를 세척한 후 시료를 column을 통과시키고, 다시 0.5×PBS 4 ml로 column을 세척한다. 그리고, 0.5×PBS로 희석된 25% Methanol 4 ml를 column을 통과시킨 후 마지막으로 0.5×PBS로 희석된 70% Methanol 4 ml로 column에 결합된 1-OHPG를 분리한다. 처리된 시료를 완전히 건조시킨 후 물 2 ml로 녹인 후 synchronous fluorescence spectroscopy (SFS, Perkin Elmer LS50B Luminescence spectrometer, Norwalk, CT, USA)로 excitation-emission wavelength의 차이를 34 nm로 하여 분석하였다. 각각의 소변 시료는 creatinine kit(Sigma-Aldrich, USA)을 이용하여 creatinine 농도를 측정하고 1-OHPG농도를 보정하였다(Strickland *et al.*, 1994).

Glycophorin A(GPA)의 변이 발현율 분석

분석의 전체과정은 적혈구를 고정하는 단계, 단일클론 항체를 정제하고 형광물질을 부착시키는 단계, 그리고 flow cytometer로 세포의 수를 세는 단계로 구성되어 있다. GPA 변이 빈도의 측정방법은 BR6 GPA 분석 방법으로써 정상적인 적혈구 중에서 변이종 세포의 수를 세는 single-beam flow cytometer(FAC-Scan, Becton Dickinson and Co., NJ, USA)를 이용하였으며, 단일클론 항체에 두 가지 형광 물질을 각각 부착하여 사용하였는데, N 단백질에 대해서는 BRIC 157를, M 단백질에 대해서는 6A7 단일클론 항체를 사용하였다(Langlois *et al.*, 1990). 작동 프로그램은 Consort-II(Hewlette Packard)를 사용하였다.

유전자 다형성 시험

수집된 혈액에서 DNA를 추출하였고, glutathione S-transferase(GST) M1과 T1의 유전자 다형성은 multiplex PCR을 이용하여 확인하였다(Chen *et al.*, 1996). PCR 반응의 조성은 d-nucleoside triphosphate(dNTP) 0.2 mM, Tris-HCl(pH8.3) 10 mM, KCl 50 mM, MgCl₂ 1.5 mM, Taq polymerase 1.25 unit(TaKaRa R004A), 각 primer 50 pmole, template 5 µl(50-100 ng/µl)로 반응액이 총 50 µl가 되게 하였다. Thermal cycler는 BioRad사의 Gene cyclerTM를 사용하여 94°C 4분 동안 pre-incubation 시킨 후, denaturation 과정으로 94°C 20초, annealing-primer 부착과정으로 57°C 20초, extension-DNA 복사 과정으로 72°C 45초를 30회 반복하였고, 그 후 다시 72°C 5분간 thermal cycler에서 incubation 시켰다. 여기서 얻어진 PCR product 10 µl를 3% Metaphor agarose gel(FMC BioProducts Cat. 50180)에 loading하여 50 Volt에서 1시간 동안 running 한 후 UV transilluminator하에서 band를 확인하고 사진을 남겼다. *GSTM1*은 210 bp, *GSTT1*은 480 bp 위치에서 확인되는 것을 기준으로 유전자 다형성을 확인하였고, β-globin을 내부 대조군으로 설정하였다.

자료처리 방법

통계적 자료 처리에서 두 집단 간 차이의 유의성을 판단 하기 위해서 Mann-Whitney test을 이용하였고, 흡연과 소변 내 PAHs의 대사 산물 등과 같은 변수들의 상관 관계는 Pearson과 Spearman correlation coefficient를 이용하였다. 소변내 1-OHPG와 GPA 변이 발현율의 관계는 양 변수를 log 치환하여 중회귀선형분석(multiple linear regression analysis)을 이용하여 분석을 하였다. 모든 자료 분석은 SPSS 9.0 통계 패키지(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 분석을 하였으며, 통계적 유의성 검정수준은

Table 1. Urinary 1-OHPG levels (mol/mol creatinine) in relation to smoking status and genetic polymorphisms*

Groups	Incinerator workers		Controls		All subjects		
	N	Mean±S.D.	N	Mean±S.D.	N	Mean±S.D.	
1-OHPG	38	0.29±0.19	41	0.26±0.20	79	0.27±0.20	p=0.07
Smoking							
Smokers	29	0.28±0.13	22	0.30±0.20	51	0.29±0.16	p=0.85
Non-smokers	6	0.37±0.39	16	0.23±0.21	22	0.27±0.27	p=0.12
		p=0.63		p=0.04		p=0.02	
<i>GSTM1</i>							
Present	18	0.25±0.09	20	0.22±0.13	38	0.24±0.12	p=0.11
Null	16	0.27±0.15	20	0.30±0.26	36	0.29±0.22	p=0.68
		p=0.95		p=0.43		p=0.56	
<i>GSTT1</i>							
Present		0.26±0.14	30	0.28±0.23	51	0.27±0.20	p=0.40
Null	21	0.27±0.10	10	0.21±0.11	23	0.24±0.11	p=0.22
	13	p=0.54		p=0.66		p=0.83	

*All statistical tests were performed by Mann-Whitney test.

p<0.05로 정하였다.

결 과

산업 쓰레기 소각장에 근무하는 근로자 81명을 대상으로 본 연구가 이루어 졌으며, 남성 근로자는 71명, 여성 근로자는 10명이며, 근로자들의 연령은 20세에서 60세까지 다양하게 분포하고 있으며, 평균 연령은 34.7세였다. 산업쓰레기 소각시 발생하는 유해인자가 직접 폭로되는 집단(38명, 평균 연령: 34.2세)과 같은 사업장 내에 직접적으로 유해인자에 폭로되지 않는 집단(43명, 35.0세)으로 나누어 비교하였다.

직접 유해인자에 폭로된 집단에서 1-OHPG의 농도가 높게 나타나고 있었으나, 경계역 상의 통계적인 차이를 보여 주었다(p=0.07, by Mann-Whitney test)(Table 1). PAHs 폭로 집단(n=38)에서의 소변내 1-OHPG의 산술평균과 표준편차는 0.29±0.19 μmol/mol creatinine이며, 비폭로군(n=41)은 0.26±0.20 μmol/mol creatinine로 나타났다. 흡연과 1-OHPG 농도와의 관계는 소각로 근로자 집단에서는 유의한 차이를 보이지 않았고, 현장 대조군에서만 유의한 차이를 보여 주고 있었다(Table 1). *GSTM1*과 *T1*은 소변내 1-OHPG의 농도를 소각로 근로자 집단과 현장 대조군으로 나누어 비교해 보았을 때 통계적으로 유의한 차이를 발견할 수 없었다(Table 1). Log치환된 1-OHPG의 농도와 흡연자의 하루 흡연량과의 상관 관계는 전체 근로자와 현장대조군에서 흡연량이 증가 함에 따라 통계적으로 유의하게 증가됨을 볼 수 있었다(Spearman's correlation coefficient=0.32, p=0.01, n=79) (Fig. 1).

GPA 변이 발현율은 M과 N glycoprotein 대립형질체를

동시에 가지고 있는 사람에서만 측정이 가능하고, 따라서 연구대상의 약 50%정도에서만 측정이 가능하다. 소각업무 종사자 38명 중 14명에서, 현장대조군 43명중 22명에서만 GPA 변이 정도를 파악할 수 있었다. 그 결과 소각업무 종사자 14명의 Glycophorin A(GPA) NN 변이 발현율(평균±표준편차, 6.6±12.0 in 10⁶erythrocyte cells)이 현장대조군 22명(2.1±3.5)의 GPA NN 변이 발현율보다 높게 나타났고, GPA NO+NN 변이 발현율 또한 소각업무 종사자(n=14, 9.7±17.3)가 현장대조군(n=22, 4.2±6.3)보다 높게 나타나고 있었으나, 그 차이는 통계적으로 유의하지는 않았다. 또한 GPA NO+NN 변이 발현율은 *GSTM1* null genotype(n=13, 8.27±17.44)이 *GSTM1* present genotype (n=22, 5.28±7.74)보다 높게 나타났고, *GSTT1*에서도 마찬가지로 null genotype (n=12, 7.37±9.59)이 present genotype (n=23, 5.88±13.41)보다 높게 나타났으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

소변내 1-OHPG의 농도의 수준이 증가함에 따라 GPA 변이 발현 수준이 증가되고 있었고(Spearman's correlation: p=0.06 [NO], p=0.07 [NO+NN])(Fig. 2), *GSTM1* present genotype에서 GPA NO+NN 변이 발현율과 소변내 1-OHPG의 상관 관계를 비교해 볼 때 통계적으로 유의하게 증가하고 있었다(Spearman's correlation; r=0.50, p=0.02) (Fig. 3).

고 찰

Glycophorin A 분석은 주로 전리방사능에 노출된 사람의 골수 원형 세포(progenitor)의 glycophrin A 유전자에서 일

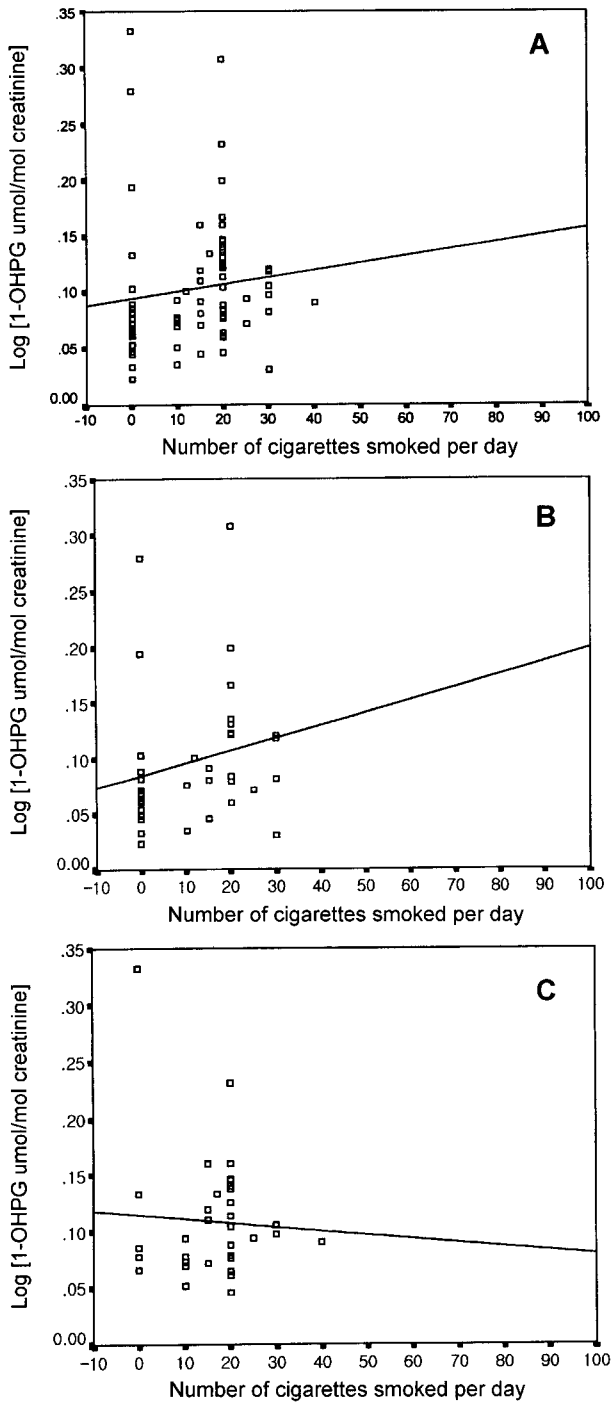


Fig. 1. Relationship between log[1-OHPG] and number of cigarettes smoked per day (A: in all workers, Spearman's correlation, $r=0.32$, $p=0.01$, $n=79$, B: in on-site controls, $r=0.36$, $p=0.03$, $n=41$, C: in incinerators, $r=0.20$, $p=0.26$, $n=38$).

어난 손상을 말초 적혈구에서 나타나는 체세포 변이의 수준에서 측정하는 것이다. 주로 연구는 히로시마 원폭 피해자와

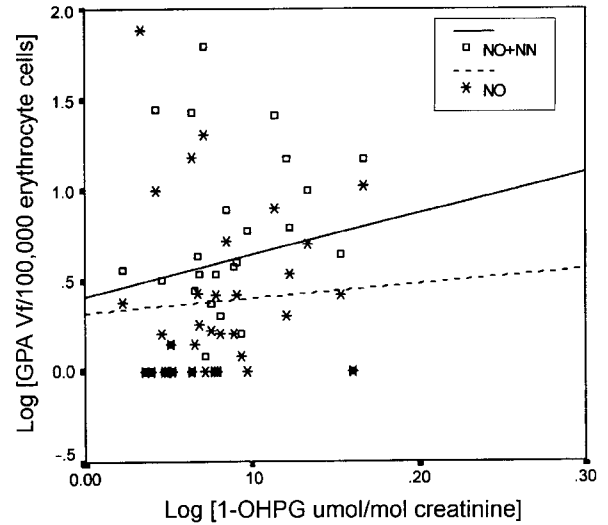


Fig. 2. Relationship between log[GPA variant frequencies (NO): - -] and log[GPA variant frequencies (NO+NN): —] and log[1-OHPG] in incinerator workers (NO: Spearman's correlation coefficient = 0.33, $p=0.06$, NO+NN: Spearman's correlation coefficient = 0.32, $p=0.07$)

체르노빌 원전 사고 당시 방사능에 노출된 사람을 대상으로 연구가 이루어져 왔다(Langlois *et al.*, 1987, 1993; Jensen *et al.*, 1995).

본 연구는 PAHs에 폭로된 소각장 근로자의 GPA 변이 발현율이 비폭로 집단과 비교해 보았을 때 유의하게 나오지는 않았지만, GPA NO 변이와 GPA NO+NN에서 소변내 1-OHPG와의 상관 관계를 볼 때 유의하게 증가하는 것을 알 수 있었다(Spearman's correlation: $p=0.06$ [NO], $p=0.07$ [NO+NN]). 이 결과는 PAHs 폭로의 내부 용량 물질인 1-OHPG가 유전 독성 물질의 조기 생물학적 영향(early biological effects)평가 물질로서 GPA 변이 발현율을 예측할 수 있는 물질임을 암시하는 것이다.

연령과 GPA 변이 발현율을 볼 때 연령이 증가할수록 변이 빈도가 증가한다는 국내 연구결과가 있지만, 통계적으로 유의하지는 않았다(하미나 등, 2000). 본 연구에서도 연령과 GPA 변이 빈도 발현율과 상관 관계가 보이지 않았다. 흡연을 하는 집단과 비흡연 집단을 비교해 볼 때, 본 연구에서는 GPA 변이 발현율의 차이를 발견할 수가 없었으나, 기존에 선행되었던 연구에 의하면, 히로시마 원폭 생존자에 관한 연구에서 하루 흡연량에 따라 GPA 변이 발현율이 증가하는 것으로 보고되어 졌다(Akiyama *et al.*, 1996). 하지만, 1-OHPG와 흡연량과의 관계는 통계적으로 매우 유의한 상관 관계를 보이고 있다. 이와 같은 결과는 이미 잘 알려져 있는 결과와 동일하게 나타났다.

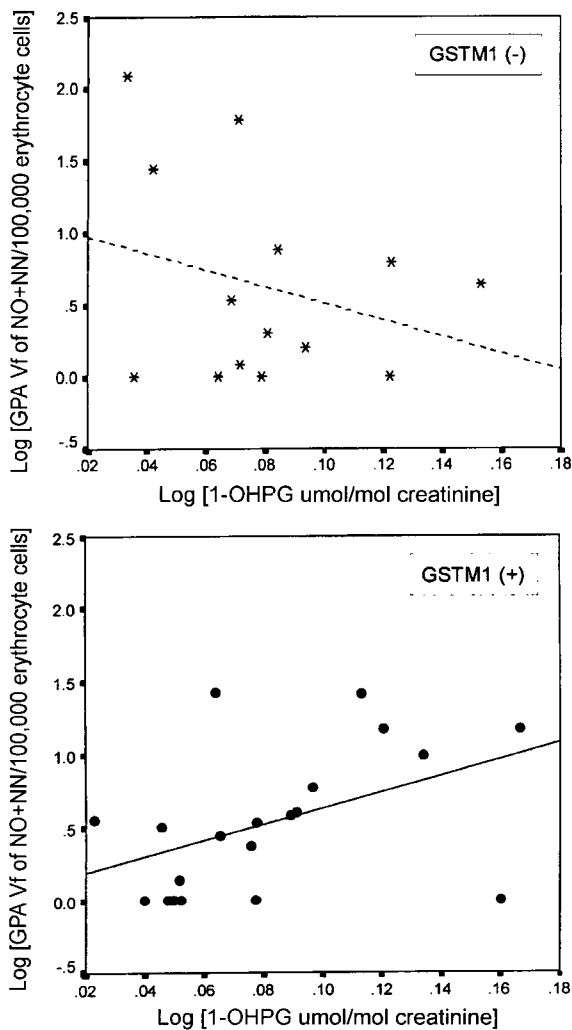


Fig. 3. Correlation between log[GPA variant frequencies NO+NN] and urinary log[1-OHPG] categorized by *GSTM1* genotype; *GSTM1* null genotype (Spearman's correlation, $r = -0.11$, $p = 0.71$), *GSTM1* present genotype ($r = 0.50$, $p = 0.02$).

지금 까지 PAHs의 폭로에 대한 생물학적인 지표로 1-hydroxypyrene(1-OHP)이 많이 이용되었다. 하지만 본 연구에서는 PAHs 중의 하나인 pyrene의 주요 대사 산물로 1-OHPG를 분석 하였다. 1-OHPG는 1-OHP보다 약 3에서 5 배까지 더 많은 형광성을 띠는 것으로 알려져 있으므로, PAHs의 폭로량이 적은 근로자에게서도 높은 감도로 생물학적 지표를 평가 할 수 있다(Strickland *et al.*, 1994; Singh *et al.*, 1995). 또한 *GSTM1* null genotype에서 log 치환된 GPA 변이 발현율과 log 치환된 1-OHPG와의 관계에서 음의 상관성을 보이고, *GSTM1* present genotype에서는 양의 상관 관계를 보이고 있다. 이는 GPA와 PAHs의 폭로량에 따른 *GSTM1* 유전자 다형성의 관계에서 어떠한 관계가 있

는 것으로 추측되나, 명확하게 설명이 어려우므로 향후 더 연구가 필요로 할 것으로 판단된다.

결론적으로, glycophorin A 변이 발현율 평가는 직업적으로 PAHs와 같은 유해 물질에 노출되는 집단에서 유해인자에 의한 영향을 잘 반영하여 노출평가에서 유용한 생물학적 지표로서 활용 가능성을 보여 주고 있다.

감사의 글

본 연구는 교육부 1999년도 BK21 의생명 분야의 지원과 서울대학교 발전기금 및 간접연구 경비에서 지원된 연구비(99-14-2088)에 의해 수행되었음.

참고문헌

- Akiyama, M., Kyoizumi, S., Kusunoki, Y., Hirai Y., Tanabe K., and Cologne, J.B. (1996): Monitoring exposure to atomic bomb radiation by somatic mutation, *Environ. Health Pers.*, **104**(S3), 493-496.
- Chen, H., Sandler, D.P., Talyor, J.A., Shore, D.L., Liu, E., Bloomfield, C.D., and Bell, D.A. (1996): Increased risk for myelodysplastic syndromes among those with glutathione S-transferase theta 1(*GSTT1*) gene defect, *Lancet*, **347**, 195-197.
- Coles, B. and Ketterer, B. (1990): The role of glutathione and glutathione transferases in chemical carcinogenesis, *Crit. Rev. in Biochem. & Mol. Biol.*, **25**, 47-70.
- Grant, S.G. and Bigbee, W.L. (1993): *In vivo* somatic mutation and segregation at the human glycophorin A(GPA) locus: phenotypic variation encompassing both gene-specific and chromosomal mechanisms, *Mutat. Res.*, **288**, 163-172.
- Jensen, R.H., Langlois, R.G., Bigbee, W.L., Grant, S.G., Moore, D., Pilinskaya, M., Vorobtsova, I., Pleshanov, P. (1995): Elevated frequency of glycophorin A mutations in erythrocytes from chernobyl accident victims, *Radiation Research*, **141**, 129-135.
- Jongeneelen, F.J., Arizon, R.B., and Henderson, M.P.T. (1987): Determination of hydroxylated metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in urine, *J. Chromatogr.*, **413**, 227-232.
- Ketterer, B. (1988): The protective role of glutathione and glutathione transferases in mutagenesis and carcinogenesis, *Mutat. Res.*, **202**, 343-361.
- Langlois, R.G., Bigbee, W.L., and Jensen, R.H. (1986): Measurements of the frequency of human erythrocytes with gene expression loss phenotypes at the glycophorin A locus, *Hum. Genet.*, **74**, 353-362.
- Langlois, R.G., Bigbee, W.L., Kyoizumi, S., Nakamura, N., Bean, M.A., Akiyama, M., and Jensen, R.H., (1987): Evidence for increased somatic cell mutations at the glycophorin A locus in atomic bomb survivors, *Science*, **236**, 445-448.
- Langlois, R.G., Nisbet, B.A., Bigbee, W.L., Ridinger D.N. and Jensen, R.H. (1990): An improved flow cytometric assay for somatic mutations at the glycophorin A locus in humans,

- Cytometry*, **11**, 513-521.
- Langlois, R.G., Akiyama, M., Kusunoki, Y., Dupont, B.R., Moore, D.H.II, Bigbee, W.L., Grant, S.G., and Jensen, R.H. (1993): Analysis of somatic cell mutations at the glycophorin A locus in atomic bomb survivors: A comparative study of assay methods, *Radiation Research*, **136**, 111-117.
- Park, S.K., Yoo, K.Y., Lee, S.J., Kim, S.U., Ahn, S.H., Noh, D.Y., Choe, K.J., Strickland, P.T., Hirvonen, A., and Kang, D. (2000): Alcohol consumption, glutathione S-transferase M1 and T1 genetic polymorphisms and breast cancer risk, *Pharmacogenetics*, **10**, 301-309.
- Pemble, S., Schroeder, K.R., Spencer, S.R., Meyer, D.J., Hallier, E., and Bolt, H.M. (1994): Human glutathione S-transferase theta(*GSTT1*): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism, *Biochem. J.*, **309**, 271-276.
- Perera, F.P., Tang, D.L., O'Neill, J.P., Bigbee, W.L., Albertini, R.J., Santella, R., Ottman, R., Tsai, W.Y., Dickey, C., Mooney, L.A., Savelle, K., and Hemminki, K. (1993): HPRT and glycophorin A mutations in foundry workers: Relationship to PAH exposure and to PAH-DNA adducts, *Carcinogenesis*, **14**, 969-973.
- Santella, R., Lin, C.D., Cleveland, W.L. and Weinstein, I.B. (1984): Monoclonal antibodies to DNA modified by benzo[a]pyrene diol-epoxide. *Carcinogenesis*, **5**, 373-377.
- Schoket, B., Poirier, M.C., Mayer, G., Torok, G., Kolozsi-Ringelmann, A., Bognar, G., Bigbee, W.L., and Vincze, I. (1999): Biomonitoring of human genotoxicity induced by complex occupational exposures, *Mutation Research*, **445**, 193-203.
- Singh, R., Tucek, M., Maxa, K., Tenglerova, L., and Weyand, E.H. (1995): A rapid and simple method for the analysis of 1-hydroxypyrene glucuronide: a potential biomarker for polycyclic aromatic hydrocarbon exposure, *Carcinogenesis*, **16**, 2909-2915.
- Strickland, P.T. and Kang, D. (1999): Urinary 1-hydroxypyrene and other PAH metabolites as biomarkers of exposure to environmental PAH in air particulate matter, *Toxicol. Lett.*, **108**, 191-199.
- Strickland, P.T., Kang, D., Bowman, E. D., Fitzwilliam, A., Downing, T. E., Rothman, N., Groopman, J. D., and Weston, A. (1994): Identification of 1-hydroxypyrene glucuronide as a major pyrene metabolite in human urine by synchronous fluorescence spectroscopy and gas chromatography mass spectrometry, *Carcinogenesis*, **15**, 483-487.
- 하미나, 유근영, 하성환, 김동현, 조수현 (2000): 저선량 방사선 노출에 대한 생물학적 지표로서 glycophorin A 변이 발현율 측정의 유용성 평가, *예방의학회지*, **33**, 165-173.