

## MMP7, MMP8, MMP9 유전자의 단일염기다형성과 위암 발생 및 림프절 전이와의 연관성 연구

김지혜, 편정아, 이광재<sup>1</sup>, 조성원<sup>1</sup>, 광규범

차의과학대학교 의생명대학 의생명과학과, 아주대학교 의과대학 소화기내과학교실<sup>1</sup>

### Study on Association between Single Nucleotide Polymorphisms of MMP7, MMP8, MMP9 Genes and Development of Gastric Cancer and Lymph Node Metastasis

Ji Hye Kim, Jung-A Pyun, Kwang Jae Lee<sup>1</sup>, Sung Won Cho<sup>1</sup> and Kyu Bum Kwack

Department of Biomedical Science, College of Life Science, CHA University, Seongnam, Department of Gastroenterology, Genomic Research Center for Gastroenterology, Ajou University School of Medicine<sup>1</sup>, Suwon, Korea

**Background/Aims:** Matrix metalloproteinase (MMP) is known to be involved in tumor invasion and metastasis of cancer. This study investigated the association of MMP7 rs11568818, MMP8 rs11225395, MMP9 rs17576 and rs2250889 with gastric cancer (GC) development and lymph node metastasis (LNM).

**Methods:** Samples were obtained from 326 chronic gastritis (CG) and 153 GC patients and genotyped by using the GoldenGate<sup>®</sup> method. Chi-square test was performed to identify the difference of allele distribution between each group (CG vs. GC; CG vs. with LNM GC). The associations of genotype with risk of GC and LNM were estimated by odds ratio and the 95% confidence interval was calculated by logistic regression adjusting for age and sex.

**Results:** The allele and genotype frequencies of MMP7 rs11568818, MMP8 rs11225395, MMP9 rs17576 and rs2250889 were not associated with the development of GC and LNM.

**Conclusions:** In summary, MMP7 rs11568818, MMP8 rs11225395, MMP9 rs17576 and rs2250889 were not associated with the GC development and LNM in Korean population. (Korean J Gastroenterol 2011;58:245-251)

**Key Words:** Stomach neoplasms; Lymph node metastasis; Metalloproteinase 7; Metalloproteinase 8; Metalloproteinase 9

## 서 론

최근 전세계적으로 위암의 발생률 및 사망률이 급속히 떨어지고 있는 반면<sup>1</sup> 여전히 국내에서는 위암이 암 발생률 1위를 나타내고, 사망률은 폐암과 간암에 이어 3위에 이르는 악성 종양이다.<sup>2</sup> 위암의 발생과 관련이 있는 환경적 요인으로는 세계보건기구에서 지정한 제1종 발암물질인 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 감염이 잘 알려져 있다.<sup>3</sup> 그러나 *H. pylori* 감염군의 일부만이 위암으로 발전하며 나아가 림프절 전이가

발생한다. 이는 숙주의 여러 유전인자 중 대표적으로 세포외 기질을 분해하는 효소인 matrix metalloproteinase (MMP) family에 속하는 유전자가 잘 알려져 있다.

암세포가 전이 및 침습하는 기전은 복잡한 과정을 거치게 되는데, 일차적 장벽 역할을 하는 세포외기질 단백질을 분해하는 과정이 중요하다. 이러한 기전에 있어 MMP family 유전자는 다양한 세포에서 발현하는 아연 의존성 내인성 단백질 분해효소로서 젤라틴 혹은 콜라겐 등을 용해시켜 암세포의 침윤과 전이를 돕는 핵심적인 역할을 한다.<sup>4,5</sup> MMP family 유전

Received April 6, 2011. Revised June 15, 2011. Accepted June 17, 2011.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 광규범, 463-836, 경기도 성남시 분당구 야탑동 222, 차의과학대학교 의생명대학 의생명과학과

Correspondence to: Kyu Bum Kwack, Department of Biomedical Science, College of Life Science, CHA University, 222, Yatap-dong, Bundang-gu, Seongnam 463-836, Korea. Tel: +82-31-725-8376, Fax: +82-31-725-8350, E-mail: kbkwack@cha.ac.kr, kbkwack@gmail.com

Financial support: This work was funded by grants from the Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea (A010383, A080734). Conflict of interest: None.

자는 암 조직에서 과발현을 하고<sup>6,7</sup> 암의 증식(proliferation)과 연관성이 있는 것으로 알려져 있으며<sup>8</sup> 이는 MMP 유전자가 암 발생과 전이에서 중요하게 작용함을 시사한다.

MMP family에 속하는 유전자들의 단일염기다형성과 위암을 포함한 악성 종양과의 연관성 연구는 다른 인종에서 보고되었으나,<sup>9-13</sup> 인종이나 실험 설계에 따라 결과의 차이가 있었으며, 아직 한국인에서는 위암과 MMP family와의 연관성에 관한 보고는 부족한 실정이다.

이에 저자들은 한국인 집단에서 MMP7, MMP8, 그리고 MMP9 유전자의 발현에 영향을 줄 수 있는 rs11568818, rs11225395, rs17576, rs2250889 단일염기다형성을 선정하여 이들의 유전자형을 확인하고 연관성 분석을 통해 위암 발생 및 림프절 전이와의 연관성을 조사하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

153명의 위암 환자군과 326명의 만성 위염 환자군이 연구에 참여하였으며, 임상시험 윤리위원회의 승인을 받아 시행하였다(AJIRB-GN2-07-152). 만성 위염 환자군은 2002년 1월부터 2006년 12월까지 아주대학교 병원에 내원한 환자를 대상으로 위내시경 검사를 통해 진단하였다. 위암 환자군은 2001년 1월부터 2008년 12월까지 아주대학교 병원에 내원하여 위내시경 검사와 조직 검사로 위암으로 진단된 후, 수술적 치료를 받은 환자 153명을 대상으로 하였다. 만성 위염 환자군과 위암 환자군 모두 *H. pylori*에 양성인 환자만을 실험 대상으로 하였으며 GENEDIA *Helicobacter pylori* ELISA (Green Cross Medical Science Corp., Eumseong, Korea)로 *H. pylori* 양성 판정 검사를 하였다. 위암 환자군에서 림프절 전이의 병기는 American Joint Committee에서 제시하는 Cancer 6th edition of the gastric cancer staging system의 분류를 기준으로 림프절 전이를 N0, N1, N2, N3로 나누었으며, 종양 침범을 T1, T2, T3, T4로, 원격전이를 M0, M1으로 나누었다. 조직학적으로 위암을 미만형 위암과 장형 위암으로 나누었다(Table 1).

### 2. 혈액에서 DNA 추출

만성 위염 환자군과 위암 환자군으로부터 5 mL의 혈액을 채취한 후 G-DEX™ blood gDNA purification kits (Intron Biotechnology Inc., Seongnam, Korea)를 이용하여 DNA를 추출하였다. 정제된 DNA는 picogreen dsDNA quantification reagent로 농도를 측정하였다. Genomic DNA는 유전자형을 분석할 때까지 -80°C에 보관하였다.

### 3. MMP7, MMP8, MMP9 유전자 단일염기다형성 유전자형 분석

250 ng의 genomic DNA를 GoldenGate® Assay Kit (Illumina Inc., San Diego, CA, USA)를 이용하여 각 단일염기다형성의 유전자형 분석을 하였다. 이 실험은 대립유전자 특이적 프라이머 연장반응(allele specific primer extension)을 통해 이루어졌다. 단일염기다형성의 대립형질을 Cy3와 Cy5의 형광 강도로 구분하여 BeadArray Reader (Illumina Inc.)를 이용하여 그 신호를 분석한 후, BeadStudio III Software (Illumina, Inc.)로 유전자형을 결정하였다.

### 4. 통계분석

실험에 사용된 만성 위염 환자군 및 위암 환자군의 선별과

**Table 1.** Clinicopathological Characteristics of Patients with Chronic Gastritis and Gastric Cancer

Characteristic	Chronic gastritis n (%)	Gastric cancer n (%)	p-value <sup>a</sup>
Patients (n)	326	153	
Age (mean, yr)	55.2	57.8	
≤50	103 (31.6)	46 (30.07)	<0.0001
51-60	129 (39.57)	40 (26.14)	
60-70	93 (28.53)	46 (30.07)	
≥71	1 (0.31)	21 (13.73)	
Gender			0.0005
Male	160 (49.1)	101 (66)	
Female	166 (50.9)	52 (34)	
Lymph node metastasis			
N0	-	94 (61.4)	
N1	-	32 (20.9)	
N2	-	22 (14.4)	
N3	-	5 (3.3)	
Tumor invasion			
T1		69 (45.1)	
T2		37 (24.2)	
T3		44 (28.8)	
T4		3 (2)	
Metastasis			
M0		152 (99.3)	
M1		1 (0.7)	
Staging			
IA		62 (40.5)	
IB		27 (17.6)	
II		22 (14.4)	
IIIA		20 (13.1)	
IIIB		13 (8.5)	
IV		9 (5.9)	
Histological classification			
Diffuse		18 (11.80)	
Intestinal		117 (76.50)	
Mixed		7 (4.60)	
Unclassified		11 (7.20)	

<sup>a</sup>chi-square test.

유전자형의 결정에 오류가 없었는지를 판단하기 위해 카이제곱검정(version 9.1.3; SAS Institute, Cary, NC, USA)을 통해 하디-와인버그 평형상태를 확인하였다. 만성 위염 환자군, 위암 환자군, 림프절 전이가 있는 위암 환자군에서 *MMP7*, *MMP8*, *MMP9* 유전자의 대립인자의 빈도, 유전자형의 빈도를 구하였다. 대립인자와 질병과의 연관성 분석을 위해 카이제곱검정을 수행하였다. 유전자형과 질병과의 연관성 분석은 나이와 성별을 보정하여 로지스틱 회귀분석을 하였다. 분석모형은 공우성(AA vs. AB vs. BB), 우성(AA vs. AB+BB), 그리고 열성(AA+AB vs. BB)으로 나누어 PLINK를 사용하여 분석하였다(version 1.07, <http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink>). 공우성 모형을 통해 소수 대립인자형이 하나씩 증가함에 따라 질병과의 연관성을 나타내는지를, 우성 모형을 통해 소수 대립인자형의 존재 여부가 질병과 연관성이 있는지를 확인하고자 하였으며, 열성 모형으로 다수 대립인자형의 존재 여부에 따른 질병과의 연관성을 확인하고자 하였다. 이 세가지 모형의 분석을 통해 소수 대립인자형이 어떠한 모형에서 작용하는지 확인할 수 있다.

## 결 과

### 1. 연구 대상자의 특성

만성 위염군 환자군의 평균 나이는 55.2세이고 위암 환자

군의 평균 나이는 57.8세였으며, 만성 위염 환자군은 남성이 49.1%, 여성이 50.9%였고 위암 환자군은 남성이 66.0%, 여성이 34.0%였다. 위암 환자군 내에서 림프절 전이에 따른 분포는 N0, N1, N2, N3 단계에 따라 각각 61.4%, 20.9%, 14.4%, 3.3%였다. 종양 침습은 T1, T2, T3, T4 단계에 따라 각각 45.1%, 24.2%, 28.8%, 2.0%였다. 원격 전이가 있는 위암 환자는 0.7%였으며 99.3%는 원격 전이가 없었다. 위암의 병기는 IA, IB, II, IIIA, IIIB, IV 단계에 따라 각각 40.5%, 17.6%, 14.4%, 13.1%, 8.5%, 5.9%였다. 또한 위암을 조직학적으로 나눌 때 미만형 위암이 11.8%, 장형 위암이 76.5%였다(Table 1).

### 2. *MMP7* rs11568818, *MMP8* rs11225395, *MMP9* rs17576, rs2250889 단일염기다형성과 위암 발생, 림프절 전이와의 연관성 분석

만성 위염 환자군과 위암 환자는 하디-와인버그 평형상태에 있는 것을 확인하였다( $p > 0.05$ ). 또한 만성 위염 환자군과 림프절 전이가 있는 위암 환자도 하디-와인버그 평형상태를 만족하였다( $p > 0.05$ ).

대립인자와 질병과의 연관성 분석을 위해 카이제곱검정을 수행한 결과 rs11568818 (A vs. G), rs11225395 (G vs. A), rs17576 (G vs. A), rs2250889 (C vs. G) 단일염기다형성은 만성 위염과 위암, 만성 위염과 림프절 전이가 있는 위암 그룹에서 의미있는 빈도 차이는 없었다.

**Table 2.** Genotype Distribution of *MMP7*, *MMP8*, and *MMP9* Polymorphisms and Their Impact on Gastric Cancer Risk

Gene/SNP	Chronic gastritis n (%)	Gastric cancer n (%)	Model	OR	95% CI	p-value
<i>MMP7</i> rs11568818						
AA	280 (85.89)	128 (83.66)	Allele	1.195	0.725-1.970	0.484 <sup>a</sup>
AG	45 (13.8)	24 (15.69)	Additive	1.104	0.655-1.860	0.711 <sup>b</sup>
GG	1 (0.31)	1 (0.65)	Dominant	1.087	0.630-1.874	0.765 <sup>b</sup>
			Recessive	2.069	0.107-40.009	0.630 <sup>b</sup>
<i>MMP8</i> rs11225395						
GG	150 (47.62)	67 (45.27)	Allele	1.006	0.748-1.352	0.969 <sup>a</sup>
AG	127 (40.32)	67 (45.27)	Additive	1.016	0.755-1.369	0.914 <sup>b</sup>
AA	38 (12.06)	14 (9.46)	Dominant	1.121	0.748-1.678	0.580 <sup>b</sup>
			Recessive	0.806	0.417-1.556	0.520 <sup>b</sup>
<i>MMP9</i> rs17576						
GG	153 (47.37)	75 (50.34)	Allele	1.100	0.813-1.487	0.538 <sup>a</sup>
AG	143 (44.27)	63 (42.28)	Additive	0.902	0.656-1.239	0.524 <sup>b</sup>
AA	27 (8.36)	11 (7.38)	Dominant	0.865	0.581-1.289	0.477 <sup>b</sup>
			Recessive	0.936	0.443-1.976	0.861 <sup>b</sup>
<i>MMP9</i> rs2250889						
CC	161 (49.85)	85 (55.92)	Allele	0.856	0.627-1.169	0.329 <sup>a</sup>
GC	143 (44.27)	58 (38.16)	Additive	0.844	0.607-1.173	0.313 <sup>b</sup>
GG	19 (5.88)	9 (5.92)	Dominant	0.789	0.531-1.174	0.243 <sup>b</sup>
			Recessive	0.948	0.411-2.189	0.901 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>chi-square test, <sup>b</sup>logistic regression.

**Table 3.** Genotype Distribution of MMP7, MMP8, and MMP9 Polymorphisms and Their Impact on LNM risk

Gene/SNP	Chronic gastritis n (%)	With LNM gastric cancer n (%)	Model	OR	95% CI	p-value
<b>MMP7rs11568818</b>						
AA	280 (85.89)	46 (77.97)	Allele	1.594	0.834-3.047	0.156 <sup>a</sup>
AG	45 (13.8)	13 (22.03)	Additive	1.442	0.709-2.935	0.312 <sup>b</sup>
GG	1 (0.31)	0 (0)	Dominant	1.466	0.713-3.015	0.298 <sup>b</sup>
			Recessive	0.000	-	0.992 <sup>b</sup>
<b>MMP8rs11225395</b>						
GG	150 (47.62)	30 (50.85)	Allele	1.127	0.734-1.731	0.584 <sup>a</sup>
AG	127 (40.32)	23 (38.98)	Additive	0.896	0.577-1.390	0.623 <sup>b</sup>
AA	38 (12.06)	6 (10.17)	Dominant	0.856	0.476-1.540	0.604 <sup>b</sup>
			Recessive	0.895	0.348-2.299	0.818 <sup>b</sup>
<b>MMP9rs17576</b>						
GG	153 (47.37)	26 (44.07)	Allele	0.999	0.653-1.530	0.998 <sup>a</sup>
AG	143 (44.27)	30 (50.85)	Additive	1.015	0.641-1.608	0.950 <sup>b</sup>
AA	27 (8.36)	3 (5.08)	Dominant	1.160	0.649-2.071	0.617 <sup>b</sup>
			Recessive	0.605	0.172-2.126	0.433 <sup>b</sup>
<b>MMP9rs2250889</b>						
CC	161 (49.85)	30 (50.85)	Allele	0.956	0.651-1.485	0.841 <sup>a</sup>
GC	143 (44.27)	26 (44.07)	Additive	0.977	0.608-1.568	0.922 <sup>b</sup>
GG	19 (5.88)	3 (5.08)	Dominant	1.030	0.578-1.835	0.921 <sup>b</sup>
			Recessive	0.746	0.206-2.701	0.655 <sup>b</sup>

SNP, single nucleotide polymorphism; MMP, matrix metalloproteinase; LNM, lymph node metastasis.

<sup>a</sup>chi-square test, <sup>b</sup>logistic regression.

만성 위염 환자군과 위암 환자군 사이에서 유전자형과 질병과의 연관성 분석을 위해 공우성 모형(rs11568818: AA vs. AG vs. GG, rs11225395: GG vs. AG vs. AA, rs17576: GG vs. AG vs. AA, rs2250889: CC vs. GC vs. GG), 우성모형(rs11568818: AA vs. AG+GG, rs11225395: GG vs. AG+AA, rs17576: GG vs. AG+AA, rs2250889 CC: vs. GC+GG), 열성모형(rs11568818: AA+AG vs. GG, rs11225395: GG+AG vs. AA, rs17576: GG+AG vs. AA, rs2250889 CC+GC vs. GG) 모두 의미있는 유전자형 빈도 차이가 없었다(Tables 2, 3).

## 고 찰

MMP family는 세포외기질을 분해하는 효소로서<sup>5</sup> 현재까지 24종류가 알려져 있고 콜라겐 분해효소(collagenase), 젤라틴 분해효소(gelatinase), stromelysin, membrane-type이 있으며 구조에 따라 5가지의 분비형 타입과 3가지의 membrane type으로 나뉜다.<sup>14,15</sup> MMP는 암세포를 성장, 이동, 신생시키고 혈관 생성을 촉진시키며 전이, 침범의 기작에 있어서 중요한 역할을 하기 때문에<sup>15</sup> MMP의 과발현은 암의 마커로서 중요한 인자이다.<sup>5</sup>

MMP 유전자의 promoter 영역에 위치한 단일염기다형성은 유전자의 발현량에 영향을 줄 수 있으며, 엑손(exon)에 위

치해 있는 단일염기다형성은 아미노산의 성질을 바꾸어 단백질의 3차, 4차 구조에 영향을 줄 수 있기 때문에 이 영역의 다형성은 다양한 질병의 감수성과 연관되어 있음이 보고되었다.<sup>16-18</sup>

MMP7은 11번 염색체 11q21-q22에 위치해 있으며, collagen I, II, III, V, IV, elastin 등을 분해시킨다.<sup>19</sup> MMP7의 mRNA는 정상 조직보다 위암 조직에서 많이 발현하며, 이들의 과발현은 위암 환자에서 림프절 침습 혹은 혈관 침습과 관련이 있는 것으로 보고되었다.<sup>20</sup> MMP7 유전자의 프로모터 영역에 있는 rs11568818 단일염기다형성 부위에서 A 대립인자에서 G 대립인자로의 치환은 MMP7 유전자의 발현량을 증가시킨다고 보고되었다.<sup>21</sup> Zhang 등<sup>22</sup>에 따르면, 위암에서 GG 유전자형이 AA+AG 유전자형보다 위암의 발생을 약 2.6배 증가시키며, 흡연자이거나 가족력이 있는 경우 위암의 발생률이 증가한다. Sugimoto 등<sup>23</sup>의 연구 결과에서는 G 대립인자는 위암의 발생, 병기, 암의 위치, 조직학적 형태와 연관성을 보고하였다. Kubben 등<sup>24</sup>은 MMP7 rs11568818과 *H. pylori* 감염, 위암 발생, 생존율과의 연관성을 보고하였다. 이 다형성은 위암 뿐만 아니라, 대장암, 자궁암, 난소암과 연관성이 있다고 보고되었다.<sup>25-27</sup> 그러나 이와 상반되는 결과로서 MMP7 rs11568818이 위암 발생 및 림프절 전이와 연관성이 없는 것으로도 보고된 바 있다.<sup>22</sup>

MMP8은 11번 염색체 11q22.3에 있으며 콜라겐 I, II, III,

V, VII, VIII, 젤라틴을 분해시킨다.<sup>19</sup> Decock 등<sup>28</sup>은 *MMP8* rs11225395와 유방암의 림프절 전이와의 연관성 연구에서 기능 연구를 하여 T 대립인자는 C 대립인자에 비해 promoter activity를 의미있게 증가시킨다고 보고하였다. 이 다형성은 아직 위암과의 연관성 보고가 없으며, 조기 양막 파열(pre-term premature rupture of membrane), 기관지확장증(bronchiectasis), 간세포암종(hepatocellular carcinoma)과도 연관성이 없는 것으로 보고되었다.<sup>29-31</sup>

*MMP9*는 20번 염색체 20q11.2-q13.1에 위치해 있으며 collagen IV, V, VII, lamin 등을 분해시킨다.<sup>19</sup> 유전자의 엑손 영역에 있는 nonsynonymous 단일염기다형성은 아미노산에 변화를 주어 단백질이나 표현형에 변화를 줄 수 있다. *MMP9* rs2250889 다형성의 C 대립 인자에서 G 대립 인자로의 치환은 아미노산을 프롤린에서 아르기닌으로 변화시키며 이는 아미노산 성질을 변화시켜 단백질의 구조변화를 유도할 수 있다. 이 다형성은 위암 발생과는 연관성이 없지만, 림프절 전이가 있는 위암에서 아르기닌이 3.4배 유의하게 더 많은 빈도수가 보고되었다.<sup>32</sup> 또한 *MMP9* rs2250889 단일염기다형성과 거대 세포동맥염 피부 악성흑색종에서 primary melanoma, 녹내장과는 연관성이 있었다.<sup>18,33,34</sup> 그러나 피부암, 골반장기탈출증, 알츠하이머와는 연관성이 없는 것으로 보고되었다.<sup>13,35,36</sup>

*MMP9* rs17576 단일염기다형성은 G 대립인자에서 A 대립인자로 변화되면 아미노산을 글루타민에서 아르기닌으로 치환시킨다. 단일염기다형성 rs2250889는 위암 발생과는 연관성이 없지만, 림프절 전이가 있는 위암과는 연관성이 보고되었다.<sup>32</sup> 이외에도 골반장기탈출증과 연관성이 있다고 보고되었으나, 피부암과는 연관성이 없는 것으로 보고되었다.<sup>13,35</sup>

이번 연구에서는 한국인의 *MMP7* rs11568818, *MMP8* rs11225395, *MMP9* rs17576, rs2250889는 만성 위염 환자군과 위암 환자군 사이에 유의적인 차이를 보이지 않았으며, 만성 위염 환자군과 림프절 전이가 있는 위암 환자군 사이에서도 차이를 보이지 않았다. *MMP* family에 속하는 유전자와 위암 및 림프절 전이의 연관성은 연구마다 상반된 결과를 보이며, 이번 연구 결과에서는 모든 SNP에서 유의하지 않은 결과를 나타내었다.

이번 연구에서는 한국인에게 보다 적합한 표본을 선정하기 위해 위암의 발생 인자인 *H. pylori*에 감염된 만성 위염 환자군과 위암 환자군을 선정하여 강력한 환경요인의 영향을 제어하였다. 그러나 이전 연구들은 *H. pylori* 양성 및 음성인 환자가 모두 포함되었거나 양성 여부를 알 수 없었으며, 대조군으로 건강한 사람을 사용하거나, 만성 위염과 같은 질병 유무가 불분명했다. 또한 *MMP7* rs11568818, *MMP8* rs11225395, *MMP9* rs17576, rs2250889 단일염기다형성의 빈도수 차이가 인종마다 달랐다. 미국 국립생물정보센터의 dbSNP (sin-

gle nucleotide polymorphism database, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>)에 따르면 *MMP9* rs17576의 경우 유럽 인종과 아시아 인종에서 소수 대립인자의 빈도 차이는 크게 없었지만 나머지 단일염기다형성에는 2-3배 정도의 빈도 차를 보였다. 이러한 표본 선정의 차이 및 인종별 유전자형의 빈도 차이가 상반된 연구결과에 영향을 주었을 것으로 생각된다.

결론으로, 한국 인종에서는 *MMP* family에 속하는 *MMP7* rs11568818, *MMP8* rs11225395, *MMP9* rs17576, rs2250889 단일염기다형성과 위암 발전, 림프절 전이와의 연관성을 확인하지 못하였다. 추후의 연구에서는 시료의 수를 증가시키고 *MMP* family에 속하는 유전자 뿐만 아니라 암 발생이나 전이에 연관된 다양한 유전자에 대한 추가 연구를 진행하여 한국인의 위암 발생이나 림프절 전이에 관여하는 유전적 인자를 찾는 것이 중요할 것으로 생각된다.

## 요 약

**목적:** *MMP* family 유전자들은 다양한 인종들에서 암의 발생 전이, 침윤과 연관성이 있음이 보고되었다. 이번 연구는 *MMP7* rs11568818, *MMP8* rs11225395, *MMP9* rs17576, rs2250889 다형성과 한국인의 위암 발생, 림프절 전이와의 연관성을 조사하였다.

**대상 및 방법:** 153명의 위암 환자군과 326명의 만성 위염 환자군으로부터 DNA를 추출하였다. 그 후 *MMP7* rs11568818, *MMP8* rs11225395, *MMP9* rs17576, rs2250889 단일염기다형성을 Golden Gate<sup>®</sup> 방식으로 유전자형을 분석하였고, PLINK를 이용하여 로지스틱 회귀분석을 하였으며 SAS에서 카이제곱검정을 통해 대립인자와 질병과의 연관성을 분석하였다.

**결과:** 4개 단일염기다형성은 만성 위염 환자군과 위암 환자군 사이에 의미있는 연관성은 없었으며, 만성 위염 환자군과 림프절이 있는 위암 환자군 사이에서도 유의한 차이를 발견할 수 없었다.

**결론:** 한국인에게서는 전이에 관련된 *MMP* family 유전자인 *MMP7* rs11568818, *MMP8* rs11225395, *MMP9* rs17576, rs2250889 단일염기다형성은 위암 발생, 림프절 전이와는 연관성이 없을 것으로 생각된다.

**색인단어:** 위암; 림프절 전이; 기질단백분해효소7; 기질단백분해효소8; 기질단백분해효소9

## REFERENCES

1. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12:354-362.

2. Lee HJ, Yang HK, Ahn YO. Gastric cancer in Korea. *Gastric Cancer* 2002;5:177-182.
3. Herrera V, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and gastric adenocarcinoma. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:971-976.
4. Curran S, Murray GI. Matrix metalloproteinases in tumour invasion and metastasis. *J Pathol* 1999;189:300-308.
5. Stamenkovic I. Matrix metalloproteinases in tumor invasion and metastasis. *Semin Cancer Biol* 2000;10:415-433.
6. Mukherjee S, Roth MJ, Dawsey SM, et al. Increased matrix metalloproteinase activation in esophageal squamous cell carcinoma. *J Transl Med* 2010;8:91.
7. Samantaray S, Sharma R, Chattopadhyaya TK, Gupta SD, Ralhan R. Increased expression of MMP-2 and MMP-9 in esophageal squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:37-44.
8. Liu D, Nakano J, Ishikawa S, et al. Overexpression of matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) correlates with tumor proliferation, and a poor prognosis in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007;58:384-331.
9. Chen TY, Li YC, Liu YF, et al. Role of MMP14 gene polymorphisms in susceptibility and pathological development to hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2348-2356.
10. Chaudhary AK, Pandya S, Mehrotra R, Bharti AC, Jain S, Singh M. Functional polymorphism of the MMP-1 promoter (-1607 1G/2G) in potentially malignant and malignant head and neck lesions in an Indian population. *Biomarkers* 2010;15:684-692.
11. Ayşegül B, Veysi GH, Muzaffer M, Irfan D, Azra A, Hulyam K. Is a single nucleotide polymorphism a risk factor for lung cancer in the matrix metalloproteinase-2 promoter? *Mol Biol Rep* 2011;38:1469-1474.
12. Alakus H, Afriani N, Warnecke-Eberz U, et al. Clinical impact of MMP and TIMP gene polymorphisms in gastric cancer. *World J Surg* 2010;34:2853-2859.
13. Nan H, Niu T, Hunter DJ, Han J. Missense polymorphisms in matrix metalloproteinase genes and skin cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:3551-3557.
14. Murray GI. Matrix metalloproteinases: a multifunctional group of molecules. *J Pathol* 2001;195:135-137.
15. Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer* 2002;2:161-174.
16. Ye S. Polymorphism in matrix metalloproteinase gene promoters: implication in regulation of gene expression and susceptibility of various diseases. *Matrix Biol* 2000;19:623-629.
17. Zhang B, Henney A, Eriksson P, Hamsten A, Watkins H, Ye S. Genetic variation at the matrix metalloproteinase-9 locus on chromosome 20q12.2-13.1. *Hum Genet* 1999;105:418-423.
18. Rodríguez-Pla A, Beaty TH, Savino PJ, Eagle RC Jr, Seo P, Soloski MJ. Association of a nonsynonymous single-nucleotide polymorphism of matrix metalloproteinase 9 with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1849-1853.
19. Somerville RP, Oblander SA, Apte SS. Matrix metalloproteinases: old dogs with new tricks. *Genome Biol* 2003;4:216.
20. Honda M, Mori M, Ueo H, Sugimachi K, Akiyoshi T. Matrix metalloproteinase-7 expression in gastric carcinoma. *Gut* 1996;39:444-448.
21. Jormsjö S, Whatling C, Walter DH, Zeiher AM, Hamsten A, Eriksson P. Allele-specific regulation of matrix metalloproteinase-7 promoter activity is associated with coronary artery luminal dimensions among hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1834-1849.
22. Zhang J, Jin X, Fang S, et al. The functional polymorphism in the matrix metalloproteinase-7 promoter increases susceptibility to esophageal squamous cell carcinoma, gastric cardiac adenocarcinoma and non-small cell lung carcinoma. *Carcinogenesis* 2005;26:1748-1753.
23. Sugimoto M, Furuta T, Kodaira C, et al. Polymorphisms of matrix metalloproteinase-7 and chymase are associated with susceptibility to and progression of gastric cancer in Japan. *J Gastroenterol* 2008;43:751-761.
24. Kubben FJ, Sier CF, Meijer MJ, et al. Clinical impact of MMP and TIMP gene polymorphisms in gastric cancer. *Br J Cancer* 2006;95:744-751.
25. Koskensalo S, Louhimo J, Nordling S, Hagström J, Haglund C. MMP-7 as a prognostic marker in colorectal cancer. *Tumour Biol* 2011;32:259-264.
26. Singh H, Jain M, Mittal B. MMP-7 (-181A>G) promoter polymorphisms and risk for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;110:71-75.
27. Li Y, Jin X, Kang S, et al. Polymorphisms in the promoter regions of the matrix metalloproteinases-1, -3, -7, and -9 and the risk of epithelial ovarian cancer in China. *Gynecol Oncol* 2006;101:92-96.
28. Decock J, Long JR, Laxton RC, et al. Association of matrix metalloproteinase-8 gene variation with breast cancer prognosis. *Cancer Res* 2007;67:10214-10221.
29. Wang H, Parry S, Macones G, et al. Functionally significant SNP MMP8 promoter haplotypes and preterm premature rupture of membranes (PPROM). *Hum Mol Genet* 2004;13:2659-2669.
30. Lee J, Kim HR, Min JW, et al. Lack of association between matrix metalloproteinase 8 promoter polymorphism and bronchiectasis in Koreans. *J Korean Med Sci* 2007;22:667-671.
31. Qiu W, Zhou G, Zhai Y, et al. No association of MMP-7, MMP-8, and MMP-21 polymorphisms with the risk of hepatocellular carcinoma in a Chinese population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2514-2518.
32. Tang Y, Zhu J, Chen L, Chen L, Zhang S, Lin J. Associations of matrix metalloproteinase-9 protein polymorphisms with lymph node metastasis but not invasion of gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:2870-2877.
33. Cotignola J, Reva B, Mitra N, et al. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) polymorphisms in patients with cutaneous malignant melanoma. *BMC Med Genet* 2007;8:10.
34. Cong Y, Guo X, Liu X, et al. Association of the single nucleotide polymorphisms in the extracellular matrix metalloproteinase-9 gene with PACG in southern China. *Mol Vis* 2009;15:1412-1417.
35. Chen HY, Lin WY, Chen YH, Chen WC, Tsai FJ, Tsai CH. Matrix metalloproteinase-9 polymorphism and risk of pelvic organ prolapse in Taiwanese women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod*

Biol 2010;149:222-224.

36. Shibata N, Ohnuma T, Higashi S, et al. Genetic association between matrix metalloproteinase MMP-9 and MMP-3 poly-

morphisms and Japanese sporadic Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 2005;26:1011-1014.