

CDH1 유전자 다형성 -160C>A와 대장결장암 발생에 관한 정량적 메타분석

조재승¹⁾, 유미경¹⁾, 박은정²⁾, 설재웅¹⁾, 지선하¹⁾

1) 연세대학교 보건대학원, 국민건강증진연구소, 대사증후군 연구사업단

2) 대사증후군 연구사업단

Cadherin-1 (CDH1) polymorphism and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis

Jae seong Jo, Mi Kyung Lyu, Eun Jung Park, Jae Woong Sull, Sun Ha Jee
Department of Epidemiology and Health Promotion, Institute for Health Promotion, Graduate School
of Public Health, Yonsei University, Seoul, Korea

Abstract

Purpose: Conflicting results on the association between cadherin-1 (CDH1) gene -160C>A polymorphism and risk of colorectal cancer have been reported. In order to clarify the effect of CDH1 polymorphism on the risk of colorectal cancer, we intended to perform a meta-analysis using published data. **Methods:** We attempted to search English literatures for all literat of possible effects of CDH-1 gene on colorectal cancer in human published prior to February 2010. We used a random effect model to perform a meta-analysis of 6 case-control studies that provided information related to the effects of CDH1 gene on colorectal cancer. **Results:** In a meta-analysis, a total of 13,278 participants (case: 6,603, control: 6,675) were included from selected 6 studies. From 5 studies for CDH1 -160C>A (rs16260) in relation to colorectal cancer, when compared with the reference genotype, the odds for CA genotype was 0.919 (0.858, 0.985; $p = 0.017$), whereas the odds for AA genotype was 0.800 (0.704, 0.909; $p = 0.001$). Similarly, from 2 studies for CDH1 -347G>A (rs5030625) in relation to colorectal cancer was 1.331 (1.029, 1.722; $p = 0.029$). **Conclusion:** Our findings support that CDH1 -160C>A is significantly associated with colorectal cancer risk. Further studies are needed.

Key words: Gene, Colorectal cancer, Cadherin-1, meta-analysis

접수일(2010년 03월 03일), 수정일(1차 : 2010년 05월 07일), 게재확정일(2010년 05월 12일)

*본 연구는 서울시 산학연 협력사업의 지원 (10526)과 보건복지가족부 암정복추진연구 개발사업 지원으로 이루어진 것임(0920330).

*교신저자: 지선하 / E-mail : jsunha@yuhs.ac

1. 서 론

대장결장암은 외국에서 가장 발생이 높은 암중에 하나이며, 또한 중국, 한국을 포함한 아시아 국가에서도 그 유병률이 증가하고 있다 [1,2]. 최근 외국 보고에 의하면 가족력에 의한 대장결장암의 발생은 전체 대장결장암 발생의 3분의 1, 약 30%, 정도를 차지하고 있으며 아직 잘 알려지지 않은 유전자들에 의해 영향을 받을 것으로 추측하고 있다 [3,4].

최근 전장유전체분석(Genome-Wide Association, GWA) 연구들에 따르면, 유전에 의한 대장결장암 발생은 8q24 [5,6], 8q23.3 (EIF3H) [7], 10p14 [7], 11q23 [8], 15q13 [9] 그리고 18q21 (SMAD7) [8,10]와 같은 유전자를 알아내어 비록 개개의 관련성은 작지만 다수의 단일염기다형성(SNP)의 영향을 받는다는 가설을 제시하고 있다.

현재까지, 대장결장암에 위험을 주는 유전자로 CDH1(Cadherin-1)이 거론되고 있으며, CDH1 유전자는 칼슘 의존성 유착분자(E-cadherin)의 유전자이다. 이것은 칼슘 의존성 유착분자 상피세포 세포유착 복합물을 구성하는 것으로서, 염색체 16q22.1에 위치하는 CDH1에 의해 부호화된 97-kDa 막을 통한 당단백이다 [11,12]. 칼슘 의존성 유착분자가 대장결장암을 포함한 각종 암 발생에서 어떠한 작용을 하는지에 대한 여부가 잘 알려져 있지 않으나, 암 발생은 칼슘 의존성 유착분자의 부분적 또는 전체적으로 손상을 초래한다고 한다고 알려져 있다[13].

칼슘 의존성 유착분자의 대표적인 다형성으로 -160C/A (rs16260)와 -347G/GA (rs5030625) 이 최근 많이 거론되고 있으며, 국내외에서 -160C>A와 관련하여, 대장결장

암과의 연관성에 대한 몇몇의 논문이 발표되고 있다 [14-19]. 또한, 대장결장암과 관련하여 유전자 다형성에 관한 연구와 일부 유전자 다형성중 GSTM1에 대해 대규모 메타분석결과도 발표되었다. 또한, 대장결장암에 대한 전장유전체 연구결과가 발표되고 있어 이 분야의 연구가 매우 활발함을 알 수 있다. 이 연구는 최근에 발표된 유전자 다형성 중 관심의 대상이 되고 있는 CDH1유전자 다형성 -160C>A의 연구들을 모아서 메타분석을 실시함으로써 대장결장암의 유전성을 이해하는 도움을 주고자 하였다.

2. 연구대상 및 방법

2.1 연구논문의 수집

메드라인 (MEDLINE) 문헌검색을 통하여 2010년 2월까지 유전자 다형성 -160C>A와 대장결장암(colorectal cancer)과의 관계를 연구한 모든 논문을 확인하였다. 문헌검색에 사용된 주요어는 CDH1 polymorphism, -160C/A, 대장결장암, 대장암(colon cancer), 직장암(rectal cancer)이었다. 확인된 논문에 수록된 참고문헌과 고찰 논문 등을 통해 관련된 논문을 추가적으로 수집하였다. 총 7개의 원저 논문이 확인되었다(Figure 1). 수집된 논문은 두 연구자 (지와 조)에 의해 미리 설정된 기준에 따라 메타분석에 포함여부를 결정하였다. 논문이 메타분석에 포함되었기 위해서는 1) 사람을 대상으로 한 연구이어야 하고, 2) 환자군과 대조군 연구, 혹은 전향적 코호트 연구, 3) 분석에 필요한 각종 통계치가 보고되어 있어야 한다.

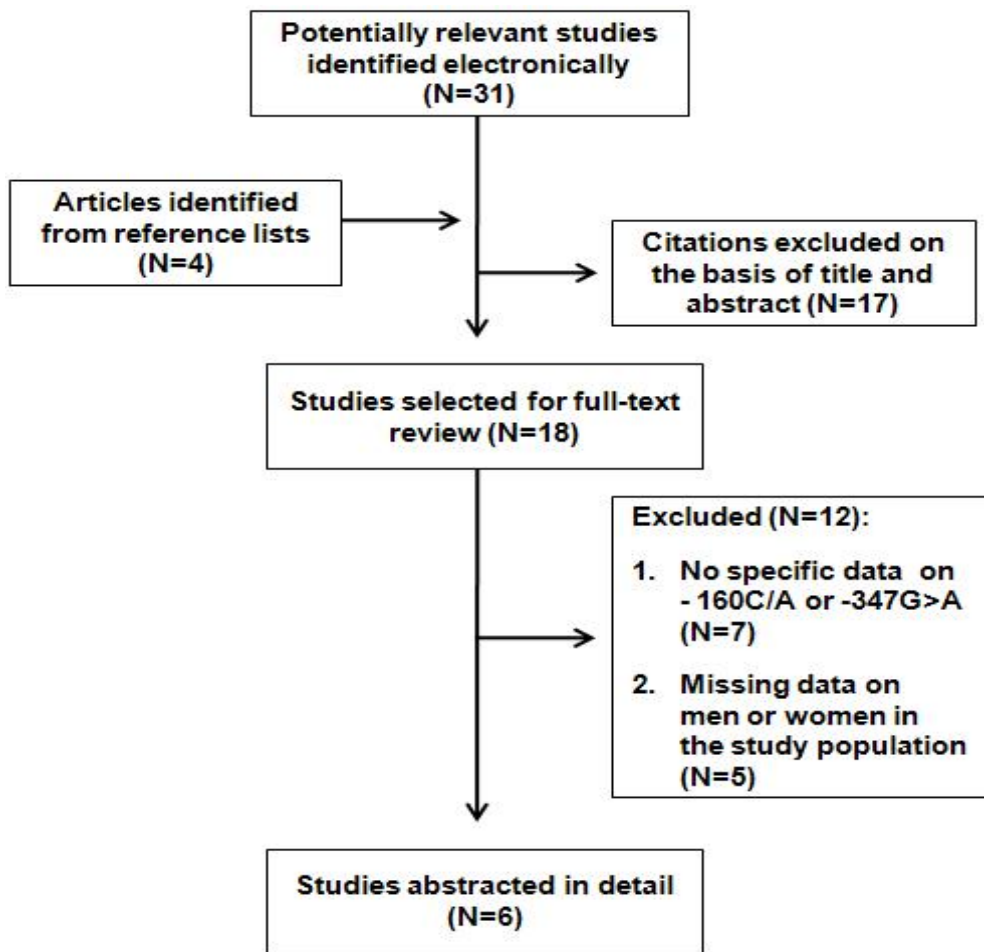


Figure 1. Study flow diagram

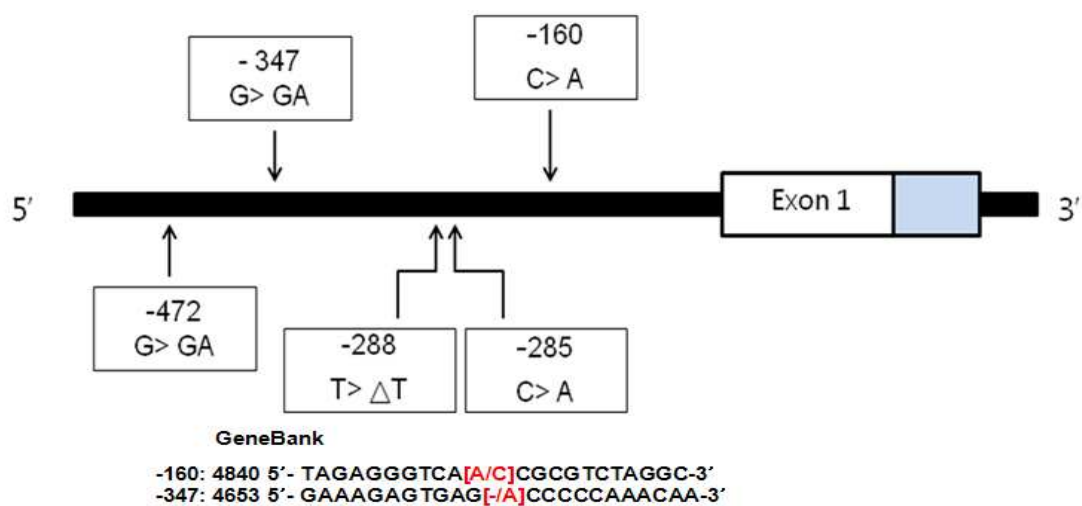


Figure 2. SNP map of the CDH1 promoter and 5' non-coding region. Locations of SNPs are indicated

2.2 분석정보의 추출

메타분석에 이용될 일반적인 정보 (제1저자, 발표연도, 국가명, 표본수, 평균 연령 및 성별분포), 연구 설계 (환자군과 대조군의 설정기준), 유전자 다형성 CDH1의 검사방법 (PCR정보와 사용된 효소 등), 유전자 빈도, 유전자다형의 빈도, Hardy-Weinberg 평형 (equilibrium) 검정여부 등에 대한 정보를 개별 논문으로부터 추출하여 정리하였다.

2.3 통계적 분석방법

우선적으로 각 연구의 Hardy-Weinberg 평형상태로부터 환자군과 대조군의 유전자 다형성 분포의 차이를 검정하고자 X² 통계량을 이용한 적합도 검정을 하였다. 각 논문별 CDH-1 유전자 다형 -160C>A의 검사방법의 신뢰도 평가는 연구방법론 및 유전검사 전문가를 각각 1인씩 선정하여 각 논문들을 독립적으로 분석하여 비교하는 방법을 사용하였다.

-160C/A의 유전자형 연구결과들 간의 통계적 이질성 존재여부에 관한 평가는 Cochran의 Q-검정을 이용하였으며, 산출된 p값을 적용할 경우, 메타분석에서는 Petitti (2001)등과 Higgins(2003) 등이 제시한 바대로 P값이 0.1보다 낮으면, 연구들 간에 통계적인 이질성이 존재한다고 보았다[22,23]. Cochran Q 검정 공식은 다음과 같다.

값을 대상별로 더한 것=U, 측정별로 더한 것=T

$$Q = X^2 = \frac{(k-1)[k\sum T^2 - (\sum T)^2]}{k\sum U - \sum U^2} \quad \text{자유도는 } k-1$$

Higgins의 I² 검정은 Q 검정과 달리 연구의 수나 결과변수의 형태 또는 처리효과의 종류(예 OR)등에 영향을 받지 않도록 만든 지표로, 연구들 간의 이질성 정도가 메타분석 결과에 미치는 영향력의 크기를 정량화해주는 척도이다 [24]. I² 검정의 공식은 다음과 같다.

$df=k-1$, k=사용된 연구의 변수

$$I^2 = [(Q-df/Q) 100 (\%)$$

0%에서 100% 사이의 값을 가지게 되며, 만일 연구들 간의 관찰되는 이질성이 없거나 계산상 음수가 나올 경우 0%로 정의하였다. I² <25%이면 통계적 이질성이 낮은 것으로, 25% < I² <75%이면 중간 정도의 이질성을 가지는 것으로, I² > 75%이면 이질성 정도가 심한 것으로 간주하였다[23]. 모형선택시의 기준 값으로는 I²=50%가 주로 이용되었다.

유전자 다형성 C/A의 영향을 파악하기 위하여 각 논문들은 교차비(Odd ratio, OR)를 추정하기 위한 정보들이 추출되었다. 대립유전자 C/A를 보유하지 않은 군에 비해 C/A를 보유한 군에서 결장암과의 통합교차비(Overall odds ratio)를 측정하기 위하여 고정효과모형(fixed effect model)과 임의효과모형(random effect model) 중 보다 적합한 방법을 사용하였다. 고정효과모형은 연구대상이 되는 모든 논문이 동일한 참값(true effect)을 가지고 있다고 가정하지만, 임의효과모형은 각 논문이 서로 다른 참값을 대상으로 연구하였기 때문에 참값은 확률변수로 간주하고 그에 대한 확률 분포를 제시하는 모형이다[25].

고정효과 모형에서는 general variance

based method를 이용하였다. 먼저 각 논문에 제시된 OR의 95% 신뢰구간으로부터 각 논문의 로그(OR)의 분산을 추정하여, OR 및 신뢰구간은 로그 변환된 상태에서 이용하였다. 각 논문의 로그(OR)의 분산의 역수로서 각 논문의 가중치를 더하였으며, 각 논문의 로그(OR)의 가중치를 이용하여 가중평균, 즉 combined 로그(OR)로, combined 로그(OR)의 분산은 각 논문의 가중치합의 역수로서 제시하였다. 로그 변환된 상태에서 95% 신뢰구간을 구하였고, combined 로그(OR) 및 로그변환 상태의 95% 신뢰구간의 상한, 하한 값을 지수 변환하여 combined OR 및 95% 신뢰구간을 추정하였다[26]. 통합OR 계산을 위한 공식은 다음과 같다[27].

1. In(OR) 결합추정치 (pooled estimate):

$$\ln(OR_{pooled}) = \frac{\sum_{i=1}^k w_i \ln(OR_i)}{\sum_{i=1}^k w_i}$$

2. In(OR) 결합추정치에 대한 표준오차 (SE):

$$SE_{pooled} = \frac{1}{\sqrt{\sum_{i=1}^k w_i}}$$

3. OR에 관한 결합 추정치인 OR_{pooled} 구하기:

$$OR_{pooled} = e^{\ln(OR_{pooled})}$$

4. 결합추정치 OR_{pooled}에 대한 95% 신뢰구간 구하기:

$$95\% CI (OR_{pooled}) = e^{\ln(OR_{pooled}) \pm 1.96 \times SE_{pooled}}$$

임의효과모형에서는 DerSimonian-Laid (DL) method를 사용하였다. 연구들 간의 이질성 존재여부에 대하여 Cochran의 Q검정을 사용하였으며, 이때 고정효과 모형에서 계산된 각 논문의 가중치 및 combined 로그(OR) 및 각 논문의 로그(OR)을 이용하였다. 연구간 변동 (between study variation)에

관한 추정치(t^2 (tan squbeed))를 계산하였으며, 각 논문에 대한 임의효과 모형의 가중치를 이용하여, 각 논문의 로그(OR)와 가중치를 이용하여, 가중평균, 즉, combined 로그(OR)를 구하였다. 여기에서, combined 로그(OR)의 분산은 각 논문의 가중치합의 역수로서 제시되었다. Combined 로그(OR) 및 로그변환상태의 95% 신뢰구간의 상한, 하한 값을 지수 변환하여 combined OR 및 95% 신뢰구간을 추정하였다[26,28]. 통합OR 계산을 위한 공식은 다음과 같다[27].

1. In(OR) 결합추정치 (pooled estimate):

$$\ln(OR_{pooled}) = \frac{\sum_{i=1}^k w_i^* \ln(OR_i)}{\sum_{i=1}^k w_i^*}$$

2. In(OR) 결합추정치에 대한 표준오차 (SE):

$$SE_{pooled} = \frac{1}{\sqrt{\sum_{i=1}^k w_i^*}}$$

3. OR에 관한 결합 추정치인 OR_{pooled} 구하기:

$$OR_{pooled} = e^{\ln(OR_{pooled})}$$

4. 결합추정치 OR_{pooled}에 대한 95% 신뢰구간 구하기:

$$95\% CI (OR_{pooled}) = e^{\ln(OR_{pooled}) \pm 1.96 \times SE_{pooled}}$$

이 논문에서 고정효과모형과 임의효과모형에 의한 각 논문별 교차비, 95% 신뢰구간, 양측검정(two tailed test)에서의 유의수준(level of significance), 누적교차비, 통합교차비 및 동질성 검정 통계량의 산정에는 메타분석용 컴퓨터 프로그램인 Comprehensive Meta-analysis(CMA) version 2.0을 이용하였다[29].

3. 연구 성적

3.1 연구문헌의 정성적 메타분석

이 연구의 최종분석에 포함된 연구는 모두 6편으로서 2002년에서 2009년에 외국잡지에 발표된 것 이었다(Table 1). 연구논문을 SNP로 나누면 -160C/A는 4편이고, 1편은 -347G>A, 그리고 나머지 1편은 -160C/A와 -347G>A를 모두 본 것이다. 연구논문에서 연구대상자의 연령이 40세 이상인 논문이 3편이었고 나머지 논문은 20세 이상을 연구대상자로 포함하였다. 성별로는 최종분석에 포함된 모든 연구들이 남자와 여자를 대상으로 실시한 연구이었다. 이 연구 분석에 사용된 6편의 논문에서 총 연구대상자는 13,278명이었고 환자군은 6,603명, 대조군은 6,675명이었다. 연구문헌의 Hardy-Weinberg 평형 검정에 대해서는 Zou et al 논문만을 제외하고는 다른 5편의 논문은 결과를 보고하였으며 모두 Hardy-Weinberg 평형을 만족하였다.

3.2 대장결장암 발생에 유전자 다형성 -160C>A의 관련성 분석

유전자 다형성 -160 C/A에서 유전자형 CC를 비교군으로 정하고 유전자형 CA와 AA와의 관련성을 보았다. 유전자 다형성 -160C/A 유전자형 AA 그리고 CA와 대장결장암의 관계를 각각 분석하기 위해 임의 효과모형과 고정효과모형을 동시에 시행하여 각 모형의 결과로 제시된 동질성 검정을 위한 통계량을 이용하여 동질성 여부를 판정하였다. 유전자 다형성 -160 C/A에서 동질성 검정 통계량은 유전자형 AA의 경우, 8.060 ($p=0.089$)이었으며, $I^2=50.300(\%)$ 이었으며, 유전자형 CA의 경우는 동질성 검정

통계량의 값이 15.112 ($p=0.004$)이었으며, $I^2=73.530(\%)$ 이었다.

전체 5개의 연구논문에서 Pittman 등 (2009)을 제외한 4개 논문의 통합 OR는 CA형은 $OR=1.190$ (95% 신뢰구간 0.927-1.529; $p=0.172$), AA형은 $OR=0.723$ (95% 신뢰구간 0.488-1.073; $p=0.107$)로 모두 유의하지 않았다. 그러나 Pittman 등(2009) 논문을 포함한 5개 전체에서 합 OR은 CA형은 $OR=0.919$ (95% 신뢰구간 0.858-0.985; $p=0.017$), AA형은 $OR=0.800$ (95% 신뢰구간 0.704-0.909; $p=0.001$)로 유의하였다(Figure 4).

3.3 대장결장암 발생에 유전자 다형성 -347G>A의 관련성 분석

유전자 다형성 -347 G/A에서 유전자형 GG를 비교군으로 정하고 유전자형 GA와의 관련성을 보았다. 유전자 다형성 -347 G/A 과 대장결장암의 관계를 분석하기 위해 임의 효과모형과 고정효과모형을 동시에 시행하여 각 모형의 결과로 제시된 동질성 검정을 위한 통계량을 이용하여 동질성 여부를 판정하였다. 동질성검정 통계량 값은 0.684 ($p=0.408$)이었으며, $I^2=0.000(\%)$ 이었다. 현재까지 두 개 논문만이 보고되었으며, 각각은 대장결장암발생에 있어서 통계적으로 유의한 관련성을 보이지 않았다. 그러나 이 두 논문의 통합 OR를 계산할 경우 유전자형 GG에 비교하여 GA는 $OR=1.331$ (95% 신뢰구간 1.029-1.722)로 유의하였다(Figure 5).

Table 1. Summary of general characteristic in case-control studies of CDH1 polymorphism and colorectal cancer

Investigators	Year	Age	Male (%)	Ethnic group	Colorectal cancer	Percent of familial cases (%)	Case	Control	Selection of cases	Selection of control
Nakamura et al	2002	40-73	50	Japanese	Total	NR	96	147	Hospital patient	Healthy controls
Porter et al	2002	36-68	60	European	Sporadic	55.9	128	171	Hospital patient	Healthy controls
Shin et al	2004	22-85	45	Korean	Sporadic	0	260	147	Hospital patient	Healthy controls
Cattaneo et al	2006	17-87	47	European	Sporadic	NR	106	246	Hospital patient	Healthy controls
Grunhage et al	2007	44-68	54	European	Familial	50.5	94	217	Population based cases from a cohort study	Population based controls from a cohort study
Zou et al	2009	27-85	52	Chinese	Total	NR	290	335	Hospital patient	Healthy controls
Pittman et al	2009	50-68	48	Caucasian	Total	15.9	5679	5412	NSCCG	NSCCG

NR: not responded

NSCCG: National study of Colorectal cancer genetics

Table 2. Summary of genetic characteristics in case-control studies of CDH1 polymorphism and colorectal cancer

Investigators, year	HWE	MAF (%)	SNP	Comparison
Porter et al, 2002	Satisfied	24.9	-160C/A	CA vs CC AA vs CC
Shin et al, 2004	Satisfied	27.9	-347G/A	GA vs GG
Shin et al, 2004	Satisfied	22.4	-160C/A	CA vs CC AA vs CC
Cattaneo et al, 2006	Satisfied	25.4	-160C/A	CA vs CC AA vs CC
Grunhage et al, 2007	Satisfied	31	-160C/A	CA vs CC AA vs CC
Zou et al, 2009	NR	47.2	-347G/A	GA vs GG
Pittman et al, 2009	Satisfied	28	-160C/A	CA vs CC AA vs CC

HWE: hardy-weinberg equilibrium NR: not respond

MAF: minor allele frequency

SNP: single nucleotide polymorphism

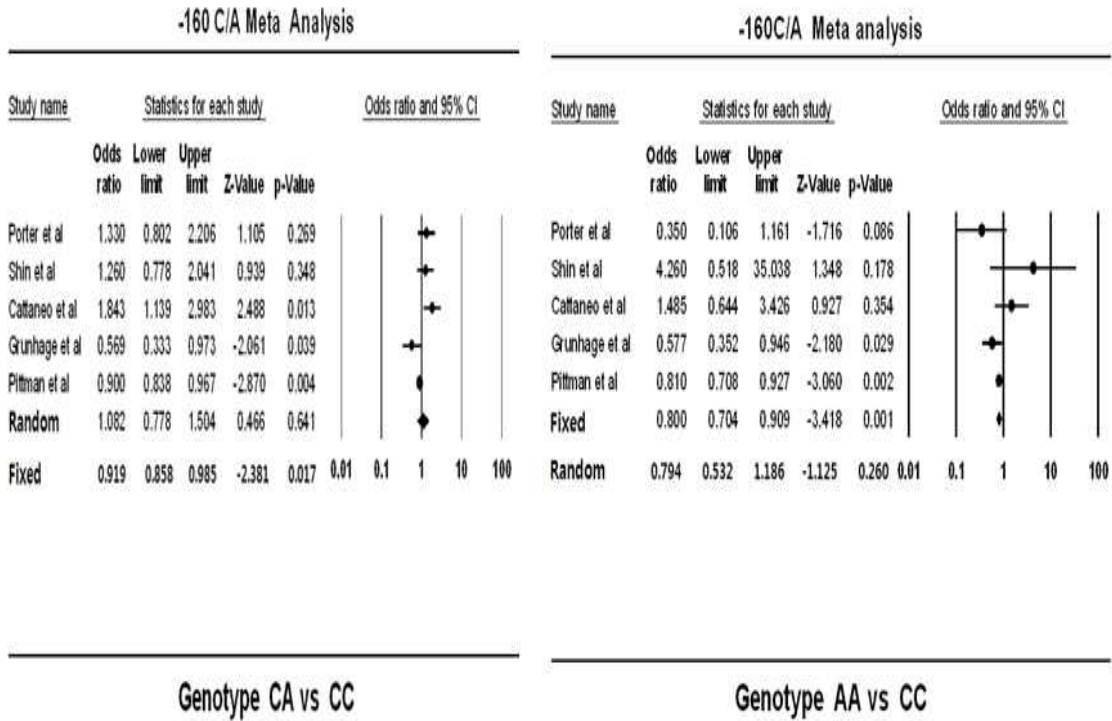


Figure 3. Forest plot for the association between CDH1 -160C/A polymorphism and risk of colorectal cancer

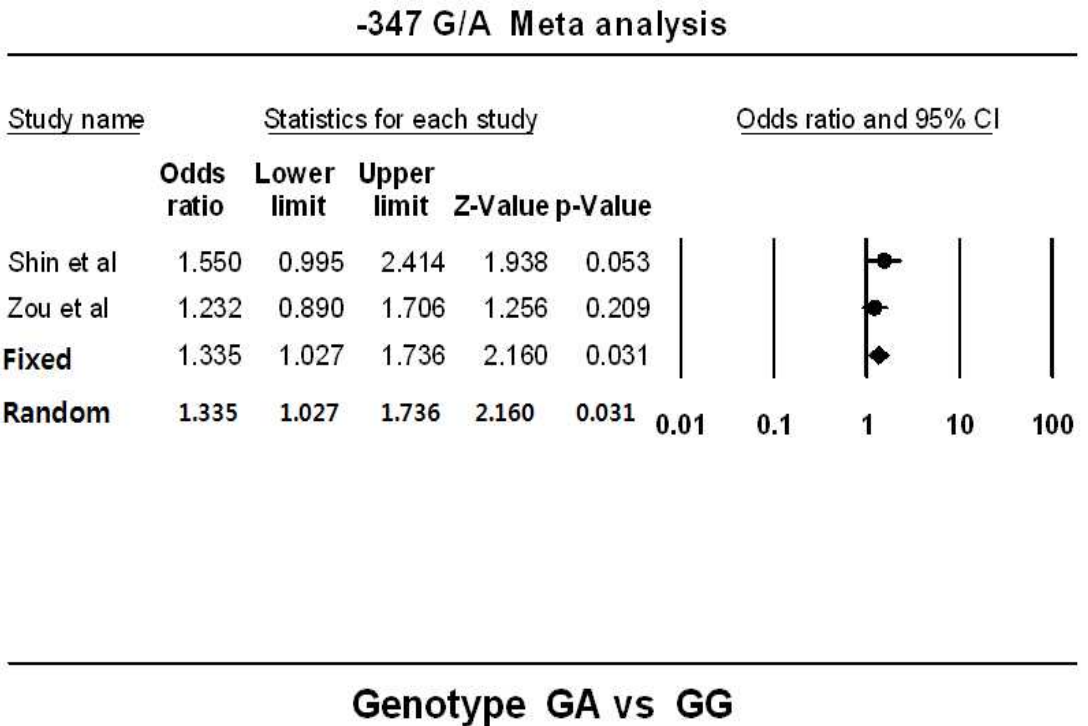


Figure 4. Forest plot for the association between CDH1 -347G/A polymorphism and risk of colorectal cancer

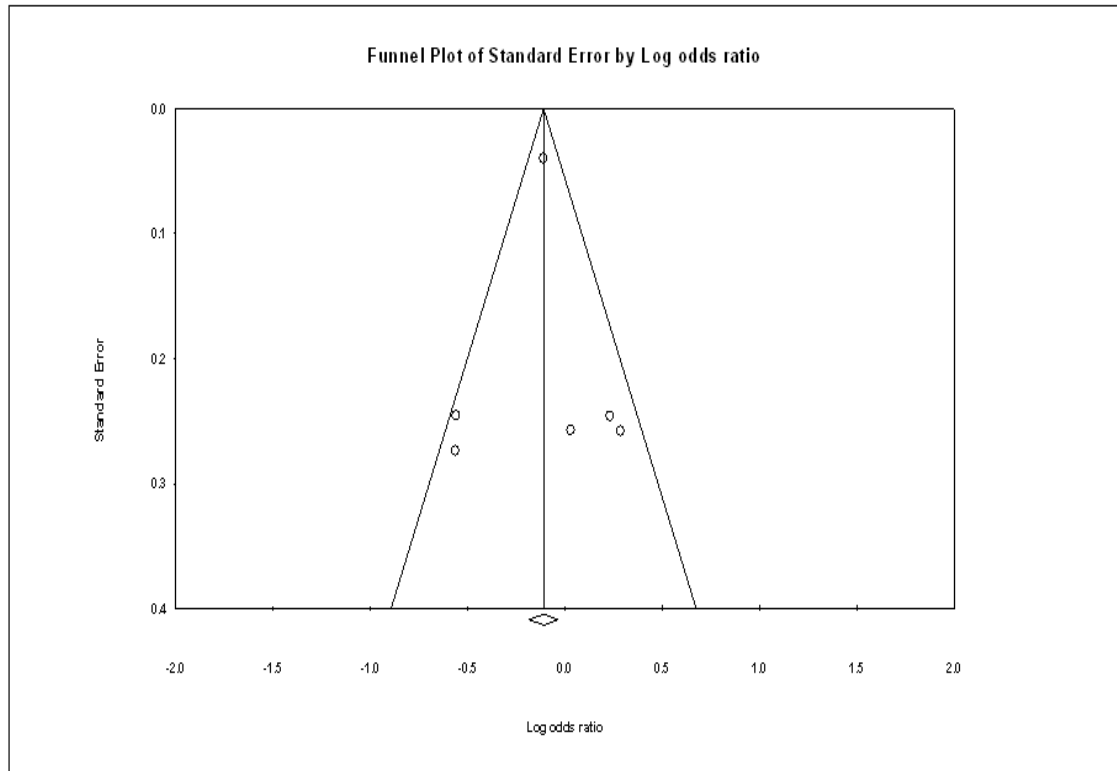


Figure 5. Funnel plot of the published studies considered in the meta-analysis

4. 고찰

이 연구는 대장결장암 발생에 관여하는 유전적 기전을 이해하고자 최근 많이 발표되고 있는 CDH1 유전자의 다형성 -160 C/A와 -347G>A에 대해서 메타분석을 실시하였다, 2002년에서 2009년에 유전자다형성 -160 C/A는 4개 논문, -347G>A는 한 개 논문 그리고 -160 C/A와 -347G>A를 모두 발표한 한 개 논문이 각각 발표되었다.

첫 번째 유전자 다형 -160 C/A의 경우는 비록 5개 논문이지만 4개 연구는 매우 동질적인 결과를 보였고, 이를 통합한 OR는 1.190으로 관련성이 유의하지 않았다. 그러나 2009년에 발표된 Pittman 등의 결과는 OR=0.919, 95%신뢰구간 0.858-0.985, 유의

도 0.017로 매우 유의한 관련성을 보였다. 비록 단일 연구지만 이를 포함 5개 연구결과 전체 통합 OR은 0.919 (95% 신뢰구간: 0.858-0.985)로 Pittman 등의 연구결과와 같은 결론을 보이게 되었다. 이는 Pittman 등의 연구에서 대상자수가 4,000명이 넘었던 반면에 이를 제외한 4개의 연구들의 전체 대상자를 합하여도 1,000명에도 도달하지 못한 데서 온 결과이다. 이러한 상황에서 메타분석의 결과를 통해 결론 내리기가 상당히 조심스런 부분이 있다. 우선, Pittman 등의 연구결과가 발표되지 않았더라면 유전자 다형성 -160 C/A은 대장결장발생을 증가시키는 유전자 다형성으로 결론 내릴 가능성이 높을 것이다. 그러나 대규모 연구결과로서 기존 연구결과와 전혀 대비되는 결과를 보이고 있는 Pittman 등의 결과가 메타분석

에 더해지면, 이 연구에서와 같이 결론이 달라질 가능성이 높다.

연구결과에 제시하지는 않았지만, CDH1의 -160 C/A 유전자 다형성에 있어 총 7편의 논문 중 유럽국가(영국 2편, 이태리 1편, 독일 1편)에 해당하는 4편은 고정효과모형에서 CA형의 OR값은 0.913 (95% 신뢰구간 0.852-0.979; $p=0.011$)으로 음의 관계를 보이는 반면, 동양인의 경우는 한국인 Shin 등 논문의 CA형의 OR 값이 1.260(95% 신뢰구간 0.778-2.041; $p=0.348$)으로 양의 관계로 유의성은 없었다. 유럽지역 내 유사 인종 간에도 연구결과 값에 차이를 보였는데 Porter 등(영국)과 Cattaneo 등(이태리)은 양의 결과를 보였으나, Pittman 등(영국)과 Grunhage 등(독일)의 연구결과는 음의 결과를 보였다. Ahn 등의 논문에 따르면 E-Cadherin의 배선 돌연변이는 서구와 아시아 지역이 다른 것으로 보고되고 있는데 서구 지역은 변이의 빈도가 높고 절단(truncating) 배선 돌연변이가 많이 관찰되는 반면 아시아 국가에서는 몇몇 개의 상이한 과오 돌연변이만이 보고되고 있다고 하였다[30]. 그러나 대장결장암과의 관련성을 본 논문으로서 이 연구 분석에 사용된 동양인의 논문은 단지 1편으로서 CDH1의 -160 C/A 유전자 다형성에 있어 인종 간의 차이를 확인하기에는 한계가 있다고 사료되며, 추후 다양한 인종에 있어 CDH1의 -160 C/A 유전자 다형성에 대한 연구가 필요하겠다.

이 연구에서 다음 세 가지 면에서 이들 연구결과들을 상세히 고찰하고자 하였다. 우선 동질적인 연구결과를 보인 4개의 연구 설계 면에서 어떤 동질성이 있고, 어떤 차이점이

있는지를 고찰하였다. 둘째로, Pittman 등의 결과는 기존 4개의 연구결과와 연구 설계 면에서 어떤 차이점이 있는지를 고찰하였다. 세 번째는 CDH1 유전자의 실험실적인 유전적 특성을 고려할 때 대장결장암에 미치는 영향의 개연성을 고찰하였다.

우선 첫 번째 고려사항으로 동질적인 3개 연구에서 연구 디자인은 모두 hospital based case-control 연구이었다. 그러나 결과가 다른 두 편의 논문인 Grunhage 등 논문과 Pittman 등 논문은 cohort 연구에 기반을 둔 population based case-control 연구에 가까웠다. 둘째, 연구 대상자의 인종은 한편의 한국인 논문을 제외하고는 모두 유럽의 백인을 대상으로 하였다. 연구 대상자의 대조군에서의 minor allele frequency (MAF)를 비교하였을 때에는 결과가 달랐던 2편의 논문인 Grunhage 등 논문과 Pittman 등 연구에서 각각 31%와 28%로 다른 3편의 논문의 24.9%, 22.4%, 25.4%로 더 높았다. 이런 연구 대상자간의 minor allele frequency의 차이가 연구 결과가 상이한 이유 중의 하나일수 있겠다. 또한 세 번째 고려 사항으로서 연구 대상자에 있어서 familial cases의 비율이다. Porter 등과 Grunhage 등 연구의 경우에 familial cases의 비율이 50% 이상으로 높았으나 Pittman 등 논문과 Shin 등 논문은 연구 대상자 대부분이 sporadic cases 이었다.

이 연구는 CDH1 유전자의 또 다른 유전자 다형 -347G>A와 대장결장암과의 관련성을 메타 분석하였다. 지금까지 2편의 논문이 있었으며 한편은 한국인, 다른 한편은 중국인 대상이었다. 두 편 논문 모두 동일한 양의

상관성을 보였고 메타 분석 결과도 통계적으로 유의하게 대장암과의 양의 관련성을 보고하였다. 그러나 두 편 논문의 minor allele frequency는 27.9%와 47.2%로 상의하였다. 이 유전자 SNP에 대한 결론을 얻기 위해서는 추가적인 연구가 필요하며 특히 다른 인종을 대상으로 한 연구가 필요하겠다.

이 밖에 한국인을 대상으로 CDH1과 돌연변이에 대한 연구로서 Kim 등은 한국인의 가족성대장암 빈도를 증가시키는 것으로 보고된 바가 있었으나, T340A SNP에 해당되는 것이었으며, 위암과 직장암 등에 대해 CDH1의 -160 C/A 다형성이 E-cadherin 유전자의 전사 조절에 직접적인 영향을 주는 것으로 보고된 바가 있고, A대립유전자의 변이가 암 발생의 고위험군을 감별할 수 있는 유용한 유전자 지표로 보고된 논문들이 있다. 그러나 이러한 논문들을 근거로 아미노산 조성의 바뀌므로 질병과의 연관성이 있는 것으로 생각되지만, 이와 관련된 기능적 연구는 보고된 바가 없으며, 해당되는 다양한 SNP 연구들을 확인할 필요가 있겠다[31-33].

대장결장암은 여러 가지 위험요인들의 결과로서, 환경적 그리고 유전적 요인과의 상호작용에 일반적으로 많은 영향을 받는다고 보고되고 있다[34]. 대장결장암의 발생에서, promoter methylation 또는 돌연변이로 인한 칼슘 의존성 유착분자의 somatic inactivation이 발생하며, 이러한 현상은 세포 mobility와 B-catenin/TCF transcription 요인을 증가시킨다. 그리하여, Wnt/B-catenin signaling의 activation을 벗어나게 한다[35].

CDH1 유전자의 잘 알려진 다형성으로서의 CDH1-160C>A (rs16260)은 CDH1에 영향을 주는 것으로 알려져 있으며, 또한 암 발생과 직접적인 영향을 준다고 한다. 현재까지 국내외에서 CDH1-160C>A와 대장결장암을 포함한 각종 암 발생과의 연관성에 대한 연구들이 보도되고 있으나, 그 결과는 일관성이 없었다[36,37]. 따라서 이 분야에 대한 이해수준을 높이기 위해서는 추가적 연구가 필요하다고 생각된다.

본 연구에서 사용한 방법론인 메타분석은 다음 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫째, 유의한 연구결과는 출판 가능성이 높은 반면에 유의하지 않은 연구결과는 출판 가능성이 낮게 된다. 그러나 본 연구에 이용된 6편의 자료를 통해서는 출판편의의 개입여부에 대해서 정확히 판단할 수 없다. 그림 5에서 보여 지는 Funnel plot이 이미 출판된 연구들만을 가지고 메타분석을 하여 생길 수 있는 publication bias의 중요한 예라고 할 수 있다. 둘째, 연구에 포함된 hospital-based control이 대장결장암의 발생에 위험을 주는 것으로 알려진 CDH1의 genotype의 빈도와 관련이 있을 수 있다. 즉, 일반 지역사회 대조군에서의 CDH1의 genotype의 빈도와 차이가 있을 수 있다. 마지막으로, 메타분석을 위한 최종분석에 포함하기까지의 논문 검색 방법에 있어서 완전성에 결함이 있을 수 있다.

이상의 연구결과를 종합해보면, 본 연구에서 유전자다형 -160C>A의 정량적 메타분석을 실시한 결과 CDH1 유전자 다형성 -160C>A (rs16260)은 대장결장암 발생과 유의한 관련성을 보였다. 이 분야에 대한 보

다 분명한 결론을 내리기 위해서는 다양한 인구집단에서 충분한 표본수를 이용한 대규모 추적연구가 필요하며, 또한 이 연구들을 통하여 연구 결과에 타당도를 검증하기 위한 재현성 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106-30.
- [2] Fengju S, Guanglin W, Kexin C. Incidence of colon cancer in Tianjin, China, 1981-2000. *Asia Pac J Public Health* 2005;17:22-5.
- [3] Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer-analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000;343:78-85.
- [4] Aaltonen L, Johns L, Jarvinen H, et al. Explaining the familial colorectal cancer risk associated with mismatch repair (MMR)-deficient and MMR-stable tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13:356-61.
- [5] Zanke BW, Greenwood Cm, Rangrej J, et al. Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on chromosome 8q24. *Nat Genet* 2007;39:989-94.
- [6] Tomlinson I, Webb E, Carvajal-Carmona L, et al. A genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility variant for colorectal cancer at 8q24.21. *Nat Genet* 2007;39:984-8.
- [7] Tomlinson IP, Webb E, Carvajal-Carmona L, et al. A genome-wide association study identifies colorectal cancer susceptibility loci on chromosomes 10p14 and 8q23.3. *Nat Genet* 2008;40:623-30.
- [8] Tenesa A, Farrington SM, Prendergast JG, et al. Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on 11q23 and replicates risk loci at 8q24 and 18q21. *Nat Genet* 2008;40:631-7.
- [9] Jaeger E, Webb E, Howarth K, et al. Common genetic variants at the CRAC1 (HMPS) locus on chromosome 15q13.3 influence colorectal cancer risk. *Nat Genet* 2008;40:26-8.
- [10] Broderick P, Carvajal-Carmona L, Pittman AM, et al. A genome-wide association study show that common alleles of SMAD7 influence colorectal cancer risk. *Nat Genet* 2007;39:1315-7.
- [11] Gumbiner BM. Regulation of cadherin-mediated adhesion in morphogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005;6:622-34.
- [12] Koriyama C, Akiba S, Itoh T, et al. E-cadherin and betacatenin expression in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma and their prognostic significance. *World J Gastroenterol* 2007;13:3925-31.
- [13] Chen HC, Chu RY, Hsu PN, et al. Loss of E-cadherin expression correlates with poor differentiation and invasion into adjacent organs in gastric adenocarcinomas. *Cancer Lett* 2003;201:97-106.
- [14] Pittman AM, Twiss P, Broderick P, et al. The CDH1-160C>A polymorphism

- is a risk factor for colorectal cancer. *Int J Cancer* 2009;125:1622-5.
- [15] Grunhage F, Jungck M, Lamberti C, et al. Association of familial colorectal cancer with variants in the E-cadherin (CDH1) and cyclin D1 (CCND1) genes. *Int J Colorectal Dis* 2008;32:147-54.
- [16] Porter TR, Richards FM, Houlston RS, et al. Contribution of cyclin d1 (CCND1) and E-cadherin (CDH1) polymorphisms to familial and sporadic colorectal cancer. *Oncogene* 2002;21:1928-33.
- [17] Shin Y, Kim IJ, Kang HC, et al. A functional polymorphism (-347GGA) in the E-cadherin gene is associated with colorectal cancer. *Carcinogenesis* 2004;11(25):2173-6.
- [18] Cattaneo F, Venesio T, Molatore S, et al. Functional Analysis and Case-control study of -160C/A polymorphism in the E-cadherin Gene promoter: Association with cancer risk. *Anticancer Research* 2006;26:4627-32.
- [19] Nakamura A, Shimazaki T, Kaneko K, et al. Characterization of DNA polymorphisms in the E-cadherin gene (CDH1) promoter region. *Mutation Research* 2002;502:19-24.
- [20] Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F: *Methods for meta-analysis in medical research.* John Wiley and Sons, New York, 2000.
- [21] Cochran WG: The combination of estimates from different experiments. *Biometrics* 1954;10:101-29.
- [22] Petitti DB. Approaches to heterogeneity in meta-analysis. *Stat Med.* 2001;20:3625-33.
- [23] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
- [24] Lee JY. *Medical Statistics at a Glance.* Seoul, Epublic, 2007.
- [25] DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986;7:177-88.
- [26] Petitt DB. *Meta-analysis, decision analysis, and cost-effectiveness analysis: methods for quantitative synthesis in medicine.* 2nd ed. New York: Oxford University Press;2000.
- [27] Lee JY. Meta-analysis. *J Korean Soc Endocrinol* 2008;23(6):361-78.
- [28] Ahn BJ, Chun SI. Green tea consumption and stomach cancer risk in the Asian population: a meta-analysis of prospective studies. *Korean J Health Promot Dis Prev* 2009;9(3):230-40.
- [29] Borenstein M, Hedges L, Higgins J, et al. *Comprehensive Meta-analysis Version 2.* Engelwood NJ Biostat 2005.
- [30] Ahn YJ, Jang JY, Lee SE, Hwang DW, Song YS, Cho DY, Kim SW. Germline genetic alterations in intraductal papillary neoplasms associated with extrapancreatic tumors. *J Korean Surg Soc* 2009;76:236-45.
- [31] Yoon KA, Ku JL, Yang HK, Kim WH, Park SY, Park JG. Germline mutations of E-cadherin gene in Korean familial gastric cancer patients. *J Hum Genet* 1999;44:177-80.

- [32] Li LC, Chui RM, Sasaki M, Nakajima K, Perinchery G, Au HC, et al. A single nucleotide polymorphism in the E-cadherin gene promoter alters transcriptional activities. *Cancer Res* 2000;60:873-6.
- [33] Park WS, Cho YG, Park JY, Kim CJ, Lee JH, Kim HS, et al. A single nucleotide polymorphism in the E-cadherin gene promoter-160 is not associated with risk of Korean gastric cancer. *J Korean Med Sci* 2003;18:501-4.
- [34] Zou XP, Dai WJ, Cao J. CDH1 promoter polymorphism (-347GGA) is a possible prognostic factor in sporadic colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2009;15(42):5340-5.
- [35] Wheeler JM, Kim HC, Efstathiou JA, et al. Hypermethylation of the promoter region of the E-cadherin gene (CDH1) in sporadic and ulcerative colitis associated colorectal cancer. *Gut* 2001;48:367-71.
- [36] Li LC, Chui RM, Sasaki M, et al. A single nucleotide polymorphism in the E-cadherin gene promoter alters transcriptional activities. *Cancer Res* 2000;60:873-6.
- [37] Wang GY, Lu CQ, Zhang RM, et al. The E-cadherin gene polymorphism 160->A and cancer risk: a HuGE review and meta-analysis of 26 case-control studies. *Am J Epidemiol* 2008;167:7-14.