

두경부 종양조직에서 Binding Protein의 발현에 의한 비분비성 Basic Fibroblast Growth Factor(FGF2)의 활성화

Yonsei Cancer Center, Yonsei University
College of Medicine, Lombardi Cancer
Center, Georgetown University
School of Medicine

Hyun Cheol Chung, Frank Czubayko,
Richard V. Smith, Anton Wellstein

섬유아세포 성장인자군(fibroblast growth factor family : FGF)에 속하는 많은 polypeptide 성장인자는 상처치유와 종양 증식과정에서 신생혈관의 생성을 유도한다. 여러 연구자들에 의해 정상 태아, 정상 성인의 조직과 암조직내에 고농도의 acidic FGF(FGF1)와 basic FGF(FGF2)가 관찰되었고 이들의 강력한 내피세포증식작용도 이미 관찰되었다. 그러나 정상 조직에서는 이들 두 FGF가 세포막외 기질에 부착되어 있으며 세포외로 분비에 필요한 signal peptide를 가지고 있지 않아 어떠한 기전에 의해 이들 두 인자가 세포막에 존재하는 수용체에 결합하여 신호전달체계가 작동되는지는 규명되어 있지 않다.

최근 signal sequence를 포함하고 이들 FGF1 및 FGF2와 가역적 결합을 하는 분비성 결합단백질(binding protein : BP)이 관찰되어 본 연구에서는 종양성장에서 이 BP의 역할을 규명하고자 한다. 먼저 정상 뇌, 심장, 근육, 신장, 피부, 간, 비장, 폐조직과 11예의 두경부 평편상피암조직과 2개의 평편상피세포암세포주에서 BP의 mRNA를 Northern blot으로 조사한 바, 2개의 상피세포암 세포주와 9예의 암환자 조직에서 mRNA의 발현이 관찰되었다. 다음 단계로 FGF2를 생성하나, 분비는 하지 못하는 SW-13 세포주에 BP의 유전자를 형질도입시 SW-13의 종양형성능이 증가하였다. 이 증가된 종양형성능이 BP에 결합하여 분비된 FGF2가 가정하고 여기에 항FGF2 항체를 투여시 다시 SW-13세포주의 종양형성능이 감소함을 관찰하였다.

SW-13세포막외로 FGF2가 분비됨을 확인하기 위하여 우태아혈청이 없는 세포배양액으로 SW-13세포주를 배양후 배양액을 수확하여 heparin-sepharose를 사용하여 용출한 바, FGF2가 용출되는 지점에서 생물학적 활성이 관찰되었으며 이 활성 역시 항FGF2 항체에 의해 소실되었다. 마지막으로 생체 실험을 하기위해 자연 SW-13 암세포주와 BP 유전자를 형질도입한 SW-13 암세포주를 누드마우스에 피하 주입후 종양형성능을 조사한 바, 형질도입이 시행된 SW-13 암세포주만 누드마우스에서 종양을 형성함이 관찰되었다. 이러한 결과로 분비된 BP가 비분비성 FGF를 분비시켜 활성화함을 in vitro 및 in vivo에서 확인되었다. 아울러 많은 두경부암 조직에서 관찰되는 BP의 발현은 이들이 신생혈관의 생성을 촉진함으로써 암의 진행에 관련됨을 제시하였다. 따라서 두경부 종양의 예후인자로서 BP 유전자 발현의 임상적 의의에 대한 연구가 계속 필요하겠다.

흑색종에서 종양 성장인자를 표적으로 한 생물학적 전이 억제 치료

Yonsei Cancer Center, Yonsei University
College of Medicine Lombardi Cancer
Center, Georgetown University
School of Medicine

Hyun Cheol Chung, Nicola Hartman,
Anton Wellstein

종양생성은 정상세포의 형질전환과 지속적 증식에 의해 발생하는 현상이다. 종양생성후 이차적인 종양의 진행은 종양세포와 주위 정상기질의 상관관계에 의해 발생한다. 따라서 종양세포에서 분비되는 polypeptide 종양 성장인자가 숙주의 반응을 유도하는 가장 중요한 인자로 여겨진다. 끊임없이 증식을 계속하는 암세포에서 분비되는 polypeptide 성장인자의 중요한 역할은 종양조직내로 영양분을 공급할 수 있는 신생혈관을 생성함이다. 실제로 많은 연구에 의해 신생혈관의 생성이 없는 종양이

수 mm이상의 크기로 자랄수 없음이 관찰되었다. 또한 이들 신생혈관은 영양분의 공급뿐 아니라 압의 전이를 유도하는 통로가 되기도 한다. 따라서 이러한 신생혈관 생성의 억제는 종양의 증식과 함께 전이를 억제시킬 수 있을것으로 기대된다. 최근 heparin과 결합하는 종양성장인자인 pleiotrophin (PTN)이 내피세포의 성장을 촉진시킴으로써 신생혈관의 생성을 유도하고 종양의 성장을 촉진시킴으로 보고되었다. 연구자들은 이 PTN이 정상 내피세포, 섬유아세포에서는 관찰되지 않는 반면, 유방암, 전립선암, 폐암조직에서는 발현됨을 관찰하였다. 또한 누드마우스에서 종양생성능이 없는 세포주에 PTN 유전자를 형질도입시 종양생성능이 발생함을 관찰하였다. 따라서 본 연구에서는 종양 세포주에서 발현되는 PTN과 종양의 생성 및 전이능과의 상관성을 조사하였다.

사람의 전이성 악성 흑색세포종의 세포주인 1205 LU를 사용하여 본 연구를 진행하였다. 이 세포주는 heparin과 결합하는 성장인자인 PTN을 생성하며 누드 마우스에 피하주입시 종양생성과 함께 폐전이 발생하였다. 그리고 생체의 검사상 PTN이 이 세포주에서 분비되는 측정가능한 유일한 heparin과 결합하는 성장인자임을 확인하였다. 아울러 이 흑색종이 형성된 누드 마우스의 혈액내에서 PTN의 생물학적 활성도를 관찰할 수 있었다. 생체의 세포주 실험에서 분비된 PTN의 활성도가 heparinoid pentosanpolysulfate(PPS)에 의해 억제됨을 아울러 관찰할 수 있었다. 마지막으로 누드 마우스에서 1205 LU 세포주가 종양을 형성하고 전이가 발생하는 과정에서 PTN의 기여도를 조사하기 위하여 이 세포주를 피하주입하고 PPS를 복강내 투여하였다. 그 결과 원발부위의 종양성장에는 이 약제의 효과가 없었던 반면, 치료를 시행한 마우스군에서 폐전이가 감소하였다.

따라서 PPS는 PTN의 활성을 억제함으로써 암의 전이를 억제함을 관찰할 수 있었다.

28

갑상선 유두상암종에서 암유전자 단백질과 상피성장인자 수용체의 표현양상

고려대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실
박병훈* · 정광운 · 최종욱

갑상선 유두상암종은 비교적 분화가 좋은 암종으로 국소침습을 잘하고 림프절전이의 빈도가 많으나 다른 두경부 악성종양과는 달리 예후가 매우 양호하여 그동안 갑상선 유두상암종의 종양학적인 연구는 미흡하였다.

이에 저자들은 갑상선 유두상암종에서 ras 및 neu암유전자 단백질과 상피성장인자 수용체의 표현양상과 환자 및 종양측 인자와의 상관관계를 파악하여 갑상선 유두상암종의 생물학적 특성을 알아보고자 최근 3년간 갑상선 유두상암종으로 수술을 시행하였던 40례를 대상으로 ras 및 neu암유전자 단백질과 상피성장인자 수용체에 대한 면역조직화학적염색을 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) ras 및 neu암유전자 단백질과 상피성장인자 수용체에 대한 양성표현율은 각각 33%, 97% 및 62%이었다.

2) 원발병소의 병기가 진행될수록 ras의 양성표현율이 높았다.

3) 환자의 연령, 갑상선 피막의 침습의 유무 및 경부 림프절전이의 유무와 ras 및 neu암유전자 단백질과 상피성장인자 수용체의 양성표현율은 차이가 없었다.

29

갑상선 결절에서의 암유전자 발현에 대한 연구

전남대학교 의과대학 의과학교실
배문오 · 윤정환 · 제갈영중

종양의 발생에 대한 분자유전학연구가 활발해짐에 따라 갑상선 결절도 역시 어떠한 원인에 의해 제공되어져 일어나는 체세포의 돌연변이에 의해 발생 되어진다는 사실이 규명되어지고 있으며 최근들어 발달되어진 분자 기술로 종양병변에서 결국