

암 환자의 혈장 Transforming Growth Factor- β 1 농도

경상대학교대학원 신경생물학과¹, 경상대학교 의과대학 소아과학교실²,
내과학교실³ 및 외과학교실⁴, 경상대학교 암연구소⁵

전지현¹ · 이시은² · 이수진² · 박찬후² · 장정순^{3,5}
하우승^{4,5} · 박순태^{4,5} · 박병규^{2,5,†}

국문초록: 한국인의 대표적인 성인 고형 종양인 위암, 간암, 유방암과 소아 백혈병 및 2종의 소아 고형 종양 환자로부터 혈장 transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) 농도를 sandwich ELISA 분석법을 이용해 측정함으로써 TGF- β 1을 이 질환들에 대한 새로운 종양표지자 (tumor marker)로 사용할 수 있는지 검토하였다. 또한 연령 및 성별에 따른 혈장 TGF- β 1 농도의 정상치를 조사하였다. 신생아에서 70대까지 혈장 TGF- β 1 농도의 차이는 없었고 남녀간의 차이도 없었다. 위암 환자의 혈장 TGF- β 1 농도는 16.0 ± 6.8 ng/ml (평균 \pm 표준편차)로 정상 대조군의 TGF- β 1 농도 (8.3 ± 5.0 ng/ml) 보다 유의하게 높았으나 간암, 유방암 환자의 혈장 TGF- β 1 농도는 대조군과 차이가 없었다. 그리고 위암 환자 16명, 간암 환자 8명, 유방암 환자 7명 중 각각 7명 (43.7%), 1명 (12.5%), 1명 (14.3%)에서만 혈장 TGF- β 1 농도가 증가되었다. 5명의 소아 백혈병 환자에서는 관해 (remission) 여부와 상관없이 혈장 TGF- β 1 농도가 모두 정상 범위에 있었으나 2명의 소아 고형암 환자에서는 종양 절제 전에는 혈장 TGF- β 1 농도가 높았다가 절제 후 정상으로 떨어졌다. 결론적으로 1) 정상인의 혈장 TGF- β 1 농도는 연령 및 성별에 따른 차이가 없다는 것을 알 수 있었고, 2) 성인 고형암인 위암, 간암, 유방암에서는 낮은 민감도로 인해 TGF- β 1을 진단을 위한 선별 검사로 이용하기에는 부적절한 것으로 판단되었으며, 3) 정상 대조군보다 혈장 TGF- β 1 농도가 높았던 위암 환자와 종양 절제 전후로 혈장 TGF- β 1 농도가 민감하게 변했던 소아 고형암 환자에 대해서는 향후 표본 수를 늘려 부가적인 연구를 해야 할 것으로 사료된다.

서 론

Transforming growth factor- β (TGF- β)는 세포의 성장과 분화를 조절하고 세포외 기질 (extracellular matrix)의 생산을 촉진하는 성장 인자이다¹⁸. TGF- β 1은 1983년 사람의 혈소판에서 처음으로 정제되어³ 25 kDa의 동형이합체 (homodimer)로 이루어진 펩티드인 것으로 밝혀졌다. 현재까지 포유류에서는 3종류 (β 1, β 2, β 3)의 TGF- β 동종형 (isoform)이 알려져 있으며 이 중 TGF- β 1이 세포

에서 분비되는 TGF- β 활성의 대부분을 차지한다.

세포의 성장과 분화의 중요한 조절 물질인 TGF- β 와 암 발생간의 관련성을 규명하기 위한 연구가 활발히 수행되어 왔다. 다양한 암 세포주^{6,16,17}를 대상으로 한 실험에서 정상 세포와는 달리 암 세포는 TGF- β 를 처리해도 성장이 억제되지 않았다. 이는 정상 세포가 암 세포로 전환되는 과정에서 TGF- β 에 대한 반응성을 상실하였음을 의미한다. 반응성을 상실한 암 세포는 음성 되먹이기 기전이 차단되어 TGF- β 를 과도하게 분비하게 된다¹⁹. 과도 분비된 TGF- β 는 1) 인체의 면역 기능을 억제하고, 2) 암 조직의 기질 형성을 자극하고, 3) 신생 혈관의 증식을 조장함으로써 암의 진행과 전이를 촉진할 수 있다². 다양한 암 조직에서 면역조직화학염색법 (immunohistochemistry)과 동소보합결합법 (in situ hybridization)으로 TGF- β 의 발현이 정상 조직에 비해 항진된 것으로 알려

* 논문 접수: 1999년 10월 4일

수정재접수: 1999년 11월 19일

† 별책 요청 저자: 박병규, 660-702 경남 진주시 칠암동 90번지, Tel: (0591) 750-8159, Fax: (0591) 752-9339, E-mail: bkpark@nongae.gsnu.ac.kr
이 연구는 1998년도 경상대학교암연구소의 약산암연구비 지원으로 이루어졌음

졌고^{7,24}), 이는 암 환자의 혈중 TGF- β 농도를 측정하고 이를 암 세포의 침윤 정도, 전이 여부, 임상 병기 등의 임상 양상과 비교하는 연구로 이어졌다^{9,13,15,21,25}). 간암, 유방암, 위암, 대장직장암, 폐암, 신세포암, 방광암, 전립선암 등에서 측정한 혈중 TGF- β 1 농도는 암의 종류에 따라 대상 환자의 7~92%에서 증가되어 있었고, 연구에 따라서는 암 세포수, 림프절 전이, 임상 병기 등과 상관 관계를 보여 새로운 종양표지자 (tumor marker)로 부상하고 있다^{5,9,12,13,15,21~23,25,26,28}). 종양표지자는 특정 암의 선별 검사, 치료에 대한 반응의 지표, 잔류 종양의 평가, 예후 인자, 재발의 예측 등의 용도로 사용되고 있다²⁷). 다양한 암 질환에서 상승하는 것으로 알려진 혈중 TGF- β 1은 특이성이 낮은 암배아성 항원 (carcinoembryonic antigen)처럼 특정 암 질환의 진단을 위한 선별 검사용으로는 적합치 않을지 모르나 치료에 대한 반응과 재발의 예측 지표로 활용될 가능성은 충분하다. 또한 종양표지자가 아직 개발되어 있지 않은 암 질환이 많기 때문에 TGF- β 1을 이 질환들에 대한 새로운 종양표지자로 사용 가능한지 검토할 필요가 있다. 기존의 연구는 단일 암 질환만을 대상으로 하였고 동일한 암을 대상으로 했을 때도 혈중 TGF- β 1의 증가 비율에 많은 차이를 보였다. 본 연구에서는 다양한 암 질환에서 혈장 TGF- β 1 농도의 증가 비율을 포괄적으로 분석하고자 기존에 연구된 바 있는 위암, 간암, 유방암에다 소아 백혈병 및 고형암을 연구 대상에 추가하였다. 위암, 간암, 유방암은 한국의 3대 성인암에 해당되며 백혈병은 소아의 가장 흔한 암 질환이다. 그러나 간암의 알파 태아단백 (α -fetoprotein)을 제외하고는 이들에 대한 유용한 종양표지자가 없는 실정이다. 따라서 TGF- β 1을 한국의 대표적인 암 질환에 대한 종양표지자로 사용할 수 있는지를 조사하는 것은 긴요한 일이라고 하겠다.

혈중 TGF- β 1을 종양표지자로 활용하기 위해서는 연령 및 성별에 따른 정상인의 혈중 TGF- β 1 농도를 파악하는 작업이 선행되어야 한다. 현재까지 연령 및 성별에 따른 혈중 TGF- β 1 농도에 대한 체계적인 조사는 국내외적으로 시행된 바가 없고 단지 건강한 성인을 정상 대조군으로 삼았을 때 연령이나 성별에 따른 혈중 TGF- β 1 농도의 차이가 없었다는 보고가 있을 뿐이다²⁶). 이러한 연유로 본 연구에서는 신생아로부터 노년층에 이르기까지 10년 간격으로 연령군을 설정하

고 각 연령군 및 성별로 정상인을 모집하여 이들의 혈중 TGF- β 1 농도를 측정하고 이를 정상치로 활용하고자 하였다.

본 연구에서는 1) 한국인의 연령 및 성에 따른 혈장 TGF- β 1 농도를 조사하고 2) 성인 위암, 간암, 유방암 환자에서 혈장 TGF- β 1의 증가 비율을 파악하고 3) 소아 백혈병, 고형암 환자의 치료 전후로 혈장 TGF- β 1 농도를 비교하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 혈장의 채취

정상 대조군은 건강한 신생아, 신체 계측에 참여한 유아, 유치원생, 초중등 학생, 의료인, 녹내장, 백내장 등으로 안과 병동에 입원한 환자들로 하였다. 환자군으로는 1997년 9월부터 1999년 8월까지 소아암, 위암, 간경변증, 간암, 유방암으로 경상대학교병원에 입원하였던 환자들 중 본 연구에 참여하는데 동의하였던 환자들로 삼았다. 대조군과 환자군으로부터 혈액을 EDTA-Na이 든 용기에 채취하여 4℃에 보관하였다가 3시간 내에 3,000 g로 20분간 4℃에서 원침하였다. 상층액의 2/3 정도만 조심스럽게 수거하여 microfuge tube에 분주하고 영하 80℃에 저장하였다가 실험에 사용하였다.

2. 혈장의 TGF- β 1 농도 측정

TGF- β 1 농도는 sandwich ELISA 방법 (R & D Systems, Inc., Minneapolis, MN, U.S.A.)을 이용하여 측정하였다. 약술하면 혈장을 2.5 N acetic acid/10 M urea로 활성화하고 2.7 N NaOH/1 M HEPES로 중화시킨 다음 96 well-plate에 well 당 표준액 및 검체를 200 μ l씩 넣은 후 상온에서 3시간 방치하고 제조회사에서 제공하는 세척액으로 3회 세척하였다. 이어서 200 μ l의 TGF- β 1 conjugate (horseradish peroxidase labeled polyclonal antibody against TGF- β 1)를 각 well에 넣은 후 상온에서 90분간 반응시켰다. 앞의 세척 과정을 3회 반복한 후 200 μ l의 기질 용액을 각 well에 넣고 20분간 상온에서 반응시켰다. 마지막으로 50 μ l의 반응 종료액을 넣어 반응을 중단시키고 30분 이내에 광학 밀도 (O.D.) 값을 측정하였다. O.D. 값은 450 nm에서 측정한 O.D. 값에서 540 nm에서 측정한 O.D. 값을 감한 값으로 하였다. 이 O.D. 값을 표준액의 O.D. 값으로 얻은 표준 곡선에 대입해

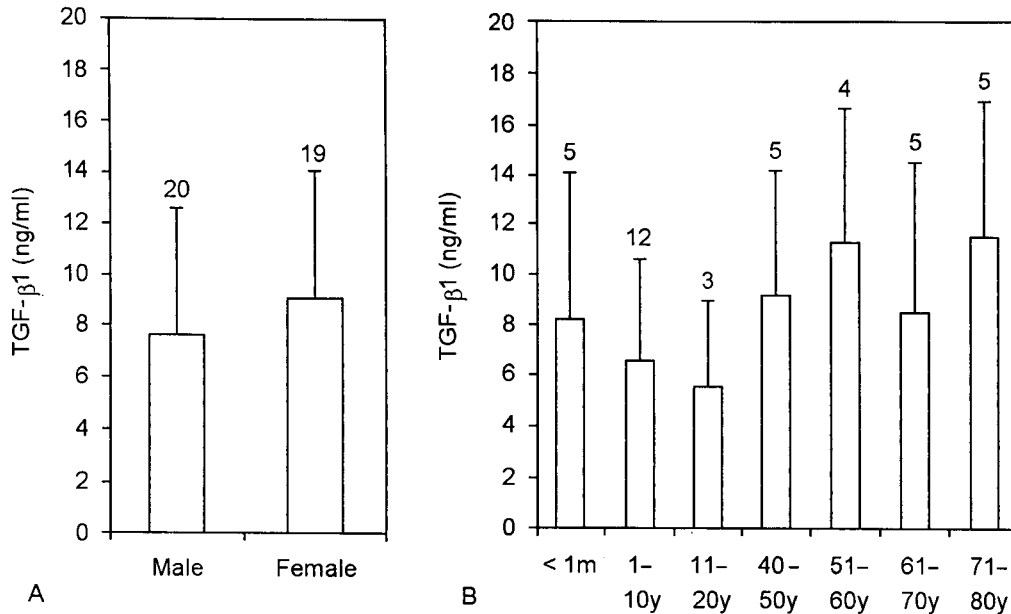


Fig. 1. (A) Plasma TGF-β1 concentrations of male and female controls. There was no statistical difference between the mean TGF-β1 levels of male and female controls ($p=0.33$). (B) Plasma TGF-β1 levels of each age group. Again, any significant difference was not observed among the mean TGF-β1 levels of each age group. In both (A) and (B), the values are shown as means \pm standard deviations and the numbers above the bars represent the number of enrolled people.

검체의 농도를 구하였다.

3. 통계

자료의 분석은 SAS 통계 프로그램을 사용하였으며 비교 대상군 간의 분석으로서 대조군의 연령군 별 혈장 TGF-β1 농도의 비교는 Kruskal-Wallis test, 나머지 비교는 Wilcoxon rank sum test를 이용하였으며 p 값이 0.05 이하인 경우를 의미 있는 것으로 하였다.

결 과

1. 대조군의 혈장 TGF-β1 농도

대조군은 총 39명으로 남자 20명, 여자 19명이었다. 대조군의 혈장 TGF-β1 농도는 8.3 ± 5.0 ng/ml (평균 \pm 표준편차)이었으며 남자 대조군의 TGF-β1 농도는 7.6 ± 5.0 ng/ml, 여자 대조군의 TGF-β1 농도는 9.1 ± 5.0 ng/ml로 남녀간의 유의한 차이는 없었다 (Fig. 1A). 대조군의 연령에 따른 혈장 TGF-β1 농도도 연령군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (Fig. 1B).

2. 환자군의 혈장 TGF-β1 농도

1) 소아암 환자의 혈장 TGF-β1 농도

소아암 환자는 총 7명으로 이들의 진단명 및 혈장 TGF-β1 농도는 Table 1과 같다. 백혈병이 5례로 급성 림프구성 백혈병 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 4례, 급성 골수성 백혈병 (acute myeloblastic leukemia, AML) 1례였으며, 고형암이 2례로 수모세포종 (medulloblastoma, MBL), 연소형 과립막세포종 (juvenile granulosa cell tumor, JGCT) 각 1례였다. 백혈병 환자 5명 중 3명에서는 관해 전의 혈장 TGF-β1 농도만을 측정하였으나 나머지 2명에서는 관해 전후로 TGF-β1 농도를 측정하였다. 5명 모두 혈장 TGF-β1 농도가 정상 범위에 있었고, 관해 전후로 TGF-β1 농도의 뚜렷한 변화도 없었다 (Fig. 2A). 고형 종양 환자 2명에 대해서는 종양의 외과적 절제 전후로 TGF-β1 농도를 측정하였다. 이들은 종양의 절제 전에는 2명 모두 혈장 TGF-β1 농도가 증가되어 있었고 절제 후에는 TGF-β1 농도가 정상 수준으로 복귀하였다 (Fig. 2B). 소아 고형암 2례 중 1례는 수모세포종으로 제 4뇌실에서 발생했던 증례로 종양의 해

Table 1. Plasma transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) levels of seven children with pediatric tumors

Diagnoses	Age/Sex	Plasma TGF- β 1 levels (ng/ml) at		
		1st determ.	2nd determ.	3rd determ.
ALL	11 y/m	3.6	3.8 (9d)*	8.4 (7w)*
ALL	3 y/m	1.5	1.4 (1m)*	1.6 (8w)*
ALL	5 y/f	6.2		
ALL	16 y/m	6.0		
AML	13 y/f	1.6		
MBL	5 y/m	26.0	16.2	
JGCT	10 y/f	22.7	5.1	

The first determination of plasma TGF- β 1 levels from 5 leukemic children was made before the achievement of remission.

*: Duration of remission when determinations of plasma TGF- β 1 levels were made.

For both medulloblastoma and juvenile granulosa cell tumor, the first determination was done before the resection of tumor, and the second determination, following the resection.

ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloblastic leukemia; MBL, medulloblastoma; JGCT, juvenile granulosa cell tumor

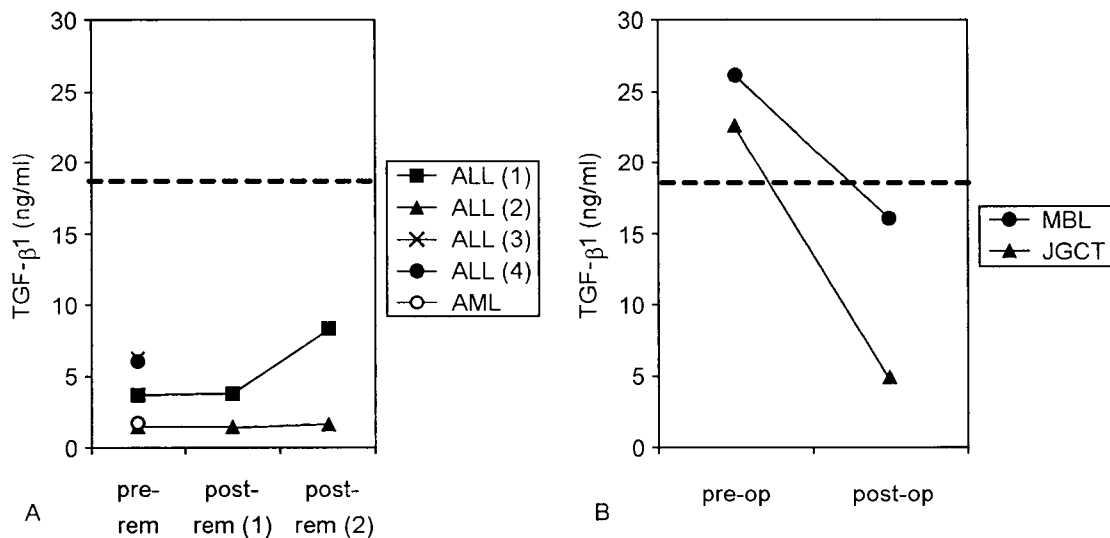


Fig. 2. (A) Changes in the plasma TGF- β 1 levels of 5 leukemic children in between the pre- and post-remission states. All the values were within the normal range and they didn't show appreciable changes. Horizontal dotted line represents the plasma TGF- β 1 level that is 2 standard deviations above the mean value of the controls. ALL: acute lymphoblastic leukemia, AML: acute myeloblastic leukemia (B) Alterations in the plasma TGF- β 1 levels of children with medulloblastoma (MBL) and juvenile granulosa cell tumor (JGCT) between pre- and post-operation. Pre-operative high TGF- β 1 levels declined to the normal range on tumor resection in both children. Horizontal dotted line is same as in (A).

부학적 위치로 인해 완전 절제는 하지 못했으나 잔류 종양 조직은 매우 작았다. 다른 1례는 연소

형 과립막세포종으로 우측 난소에서 발생했던 증례로 FIGO 분류법상²⁰⁾ 병기 Ic에 해당되었으며

Table 2. Plasma TGF- β 1 levels of adult patients and the proportion of patients with elevated TGF- β 1 levels in each disease group

Diagnoses	Plasma TGF- β 1 levels (mean \pm S.D. in ng/ml)	No. of patients with elevated TGF- β 1 levels among total (%)
Control	8.3 \pm 5.0	
Stomach cancer	16.0 \pm 6.8	7/16 (43.7%)
Liver cirrhosis	6.1 \pm 0.9	0/4 (0%)
Primary liver cancer	8.8 \pm 6.2	1/8 (12.5%)
Breast cancer	8.3 \pm 7.5	1/7 (14.3%)

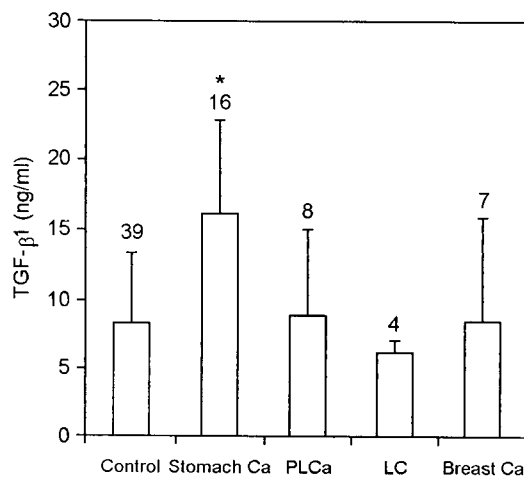


Fig. 3. Plasma TGF- β 1 concentrations of patients with adult cancers and liver cirrhosis (LC). The values are shown as means \pm standard deviations. The numbers above the bars represent the number of enrolled people in each disease group. Only the mean TGF- β 1 level of stomach cancer group was significantly higher (indicated by asterisk) than that of control group ($p=0.0025$). PLCa; primary liver cancer.

종양은 완전히 제거되었다.

2) 위암, 간경변증, 간암, 유방암 환자의 혈장 TGF- β 1 농도

위암, 간경변증, 간암, 유방암 환자의 혈장 TGF- β 1 농도는 Table 2와 같다. 이들은 모두 진단을 받은 즉시 혈장을 채취하였으므로 외과적 절제는 받지 않은 상태였다. 위암 환자의 43.7%가 혈장 TGF- β 1 농도가 높았던 반면 간암 환자는 12.5%, 유방암 환자는 14.3%만이 TGF- β 1 농도가 증가되어 있었다. 간경변증 환자는 TGF- β 1 농도가 모두 정상 범위에 있었다. 위암 환자의 혈장

TGF- β 1 농도의 평균치는 정상 대조군보다 통계적으로 유의하게 높았으나 ($p=0.0025$), 간암, 간경변증, 유방암 환자는 대조군과 차이가 없었다 (Fig. 3). 종양의 크기, 병기, 림프선 전이와 혈장 TGF- β 1 농도와는 상관 관계가 없었다. 일례로 진행성 위암 환자 13명 중 5명만이 혈장 TGF- β 1 농도가 높았던 반면 조기 위암 환자는 3명 중 2명에서 TGF- β 1 농도가 증가되어 있었다 (자료 제시되지 않음).

고 찰

암 질환에서 TGF- β 1을 새로운 종양표지자로 이용할 수 있는지를 조사하기 위해서는 정상인의 혈중 TGF- β 1 농도를 파악하여야 한다. 지금까지는 건강한 성인의 혈중 TGF- β 1 농도를 기준으로 특정 암 환자에서 혈중 TGF- β 1 농도의 증가 여부를 평가한 연구만 시행되었다^{5,12,21,23,25}. 그러나 정상인의 혈중 TGF- β 1 농도가 연령 및 성별에 따라 어떤 양상을 보일지는 불분명한 상황으로 이에 대해서는 소수의 제한적인 연구 결과만 있을 뿐이다. estrogen, androgen을 비롯한 호르몬이 세포의 TGF- β 생산을 조절하는 것으로 알려져 있어^{14,10,11,14} 남녀간의 혈장 TGF- β 1 농도가 상이할 가능성은 존재한다. 그러나 남녀간의 혈중 TGF- β 1 농도를 비교한 자료는 극소수에 불과하다. Wakefield 등²⁶은 성인 남자와 폐경기 전후 여자 및 임신부간의 혈장 TGF- β 1 농도에 차이가 없었다고 보고한 바 있다. 한편 연령에 따른 혈중 TGF- β 1 농도의 분석도 거의 이루어진 바가 없어 Wakefield 등²⁶이 자료의 제시 없이 20에서 60대까지 혈장 TGF- β 1 농도의 차이가 없었다고 한 보고를 꼽을 수 있는 정도이다. 게다가 소아의 혈중 TGF- β 1

농도에 관한 보고는 국내외적으로 전무한 실정이다. 이에 따라 본 연구에서는 신생아에서 70대까지 연령군 및 성별로 혈장 TGF- β 1 농도를 비교 분석하였다.

정상인의 혈장 TGF- β 1 농도는 20~30대가 조사 대상에서 누락되었지만 신생아에서 노년층에 이르기까지 통계적으로 유의한 차이가 없었으며 성별에 따른 차이도 없었다. 따라서 연령 및 성별에 따라 혈장 TGF- β 1의 정상치를 세분할 필요는 없다고 판단되었다. 정상 대조군의 혈장 TGF- β 1 농도의 평균치는 8.3 ng/ml, 표준편차는 5 ng/ml로 정상인의 혈장 TGF- β 1 농도의 상한치를 18.3 ng/ml (평균치+표준편차의 2배수)로 설정할 수 있었다. 이 상한치는 기존의 보고^{12,23,26)}에 비해 높았는데 이는 혈장의 분리 방법이 달랐던 것이 한 요인이라 생각된다²⁶⁾.

암 환자의 혈중 TGF- β 1 농도를 조사한 최초의 연구로 1995년 Ivanovic 등⁹⁾이 3기 및 4기의 전립선암 (전립선 밖으로 확산된 종양) 환자의 혈장 TGF- β 1 농도는 2기 전립선암 (전립선에 국한된 종양)이나 양성 전립선 비대증 (benign prostatic hyperplasia) 환자의 혈장 TGF- β 1 농도보다 높아 TGF- β 1 농도는 종양의 침윤 정도를 반영할 것이라고 보고한 바 있다. 같은 해 Kong 등¹²⁾은 유방암 환자의 81%에서 혈장 TGF- β 1 농도가 높았고, 종양이 수술로 완전히 제거된 경우는 수술 후 TGF- β 1 농도가 수술 전의 농도보다 감소한 반면 종양이 완전히 절제되지 못한 경우는 수술 후의 TGF- β 1 농도가 수술 전과 차이가 없어 혈장 TGF- β 1 농도를 유방암 수술 후 잔류 종양의 평가용으로 사용할 수 있다고 하였다. 이 후로 간암^{22,23)}, 유방암¹²⁾, 대장직장암^{21,25)}, 위암¹⁵⁾, 폐암¹³⁾, 신세포암²⁸⁾, 방광암⁵⁾ 등에서 혈중 TGF- β 1 농도의 임상적 의의에 대해 다양한 연구 결과가 발표된 바 있다.

본 연구에는 소아암으로 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 수모세포종, 과립막세포종이 포함되었는데 흥미롭게도 백혈병 환자의 혈장 TGF- β 1 농도는 모두 정상 범위에 있었을 뿐 아니라 화학요법으로 관해에 도달한 후나 전이나 TGF- β 1 농도의 차이가 없었던 반면 고형 종양인 수모세포종과 과립막세포종 환자의 혈장 TGF- β 1 농도는 수술 전에는 높았다가 수술 후 정상으로 복귀하는 양상을 보였다. 이러한 현상에 대한 기작으로서 첫째, 백혈병 세포는 TGF- β 에 대한 반응을 유지하고 있어 암 세포가 TGF- β 1을 과잉

분비하지 않을 것이라는 것과 둘째, 고형 종양은 암 세포뿐 아니라 암의 지지 조직 (stromal tissue)에서도 TGF- β 1이 대량으로 생산될 것이라고 유추해 볼 수 있겠다. 소아 백혈병이나 수모세포종, 과립막세포종 환자의 혈장 TGF- β 1 농도를 조사한 것은 본 연구가 전세계적으로 최초이고 결과도 흥미로우나 표본 수가 적어 향후 소아 고형암을 대상으로 한 집중적인 연구가 요망된다.

본 연구에서 위암 환자의 혈장 TGF- β 1 농도는 대조군에 비해 의미 있게 높았으나 간암, 간경변증, 유방암 환자의 TGF- β 1 농도는 대조군과 차이가 없었다. 또한 위암 환자의 43.7%, 간암 환자의 12.5%, 유방암 환자의 14.3%에서 혈장 TGF- β 1 농도가 높았으며 간경변증 환자는 단 1명도 혈장 TGF- β 1 농도가 높았던 예가 없었다.

Maehara 등¹⁵⁾은 217명의 위암 환자를 대상으로 면역조직화학염색법으로 암 조직의 TGF- β 1 발현을 조사하여 TGF- β 1 발현 조직은 비 발현 조직에 비해 암 세포의 장막 침범 및 주변 조직으로의 침윤 정도가 심했고, 림프절 전이가 더 흔했으며 장기 생존율도 낮았다고 하였다. 그러나 암 조직의 TGF- β 1 발현 여부와 혈장 TGF- β 1 농도와는 아무런 상관 관계가 없었고 수술 전후의 혈장 TGF- β 1 농도도 변화가 없어 암 조직에서 합성되는 TGF- β 1은 암 세포의 침윤성과 전이와는 관련이 있으나 혈중 TGF- β 1 농도에 영향을 주지는 않을 것이라고 하였다. 그러나 간암, 유방암, 대장직장암, 전립선암 등을 대상으로 한 타 연구에서는 혈중 TGF- β 1 농도가 암 세포의 침윤 정도와 전이 여부와 관련성을 보인 것으로 알려져^{9,21,25)} 상반된 결과를 내고 있다. 본 연구에서는 위암 세포의 침윤 정도와 림프절 전이 여부와 혈장 TGF- β 1 농도 간에 상관 관계가 없어 Maehara 등¹⁵⁾의 연구 결과와 유사한 소견을 보였다.

26명의 간암 환자를 대상으로 한 연구²³⁾에서 이들의 혈장 TGF- β 1 농도는 19.3 ± 19.5 ng/ml (평균 \pm 표준편차)로 대조군의 1.4 ± 0.8 ng/ml 보다 현저히 높았고 26명 중 24명 (92%)에서 TGF- β 1 농도가 증가돼 있었다. 그러나 본 연구에서는 간암 환자의 12.5%에서만 혈장 TGF- β 1 농도가 증가돼 현저한 차이가 있었다. 간경변증 환자의 혈장 TGF- β 1 농도도 일부에서 증가돼 있으리라 예측하였으나²³⁾ 모두 정상 범위에 있었다.

유방암 환자의 혈장 TGF- β 1 농도에 관한 연구는 매우 상이한 결과를 보인 바 있다. Kong 등¹²⁾은

유방암 환자 26명 중 21명 (81%)이 혈장 TGF- β 1 농도가 높았고 수술로 종양의 완전 절제가 가능했던 환자들에서는 수술 후 혈장 TGF- β 1 농도가 수술 전에 비해 감소하였으나 수술로 종양을 완전히 제거할 수 없었던 예에서는 수술 전후로 혈장 TGF- β 1 농도의 차가 없어 TGF- β 1을 잔류 종양의 평가용으로 이용할 수 있을 것이라고 하였다. 반면 Wakefield 등²⁰⁾은 26명의 진행성 유방암 환자 중 2명만이 혈장 TGF- β 1 농도가 높았다고 하였다. 본 연구에서도 유방암 환자의 불과 14.3%에서만 혈장 TGF- β 1 농도가 높게 측정되었다.

이상 문헌상의 지견에서 보듯이 단일 암 질환만을 대상으로 하였던 기존의 연구에서 암 환자의 혈장 TGF- β 1 농도의 증가 비율은 암의 종류에 따라 결과가 달리 나왔을 뿐 아니라 동일한 암에 대해서도 연구자에 따라 상이한 결과를 보이는 경우가 많아 현재로서는 명확한 결론을 내리기가 어렵다. 한국의 대표적인 성인암 및 소아암을 대상으로 했던 본 연구에서도 암 환자의 혈장 TGF- β 1 농도의 증가 비율은 암의 종류에 따라 매우 다양하게 나왔다. 위암 환자의 43.7%, 간암 환자의 12.5%, 유방암 환자의 14.3%만이 혈장 TGF- β 1 농도가 높게 나와 이 정도의 민감도로는 혈장 TGF- β 1을 이 질환들의 진단을 위한 선별 검사로 활용하기는 어려워 보인다. 그러나 진단시 혈장 TGF- β 1 농도가 높은 위암 환자의 경우에는 TGF- β 1을 치료에 대한 반응의 지표, 재발의 예측 등의 용도로 사용할 수 있으리라 본다. 향후 위암에 대해서는 표본수를 늘려 이 점을 검증할 필요가 있겠다. 한편 표본 수가 2례에 불과했지만 두 종류의 소아 고형암에서는 혈장 TGF- β 1 농도가 모두 증가하였다가 종양의 외과적 절제 후 TGF- β 1 농도가 정상으로 떨어져 향후 소아 고형암에 대한 집중적인 연구가 요망된다.

결론적으로 본 연구를 통해 1) 연령 및 남녀에 따른 혈장 TGF- β 1 농도의 차이는 없다는 것을 알 수 있었고 2) 혈장 TGF- β 1을 위암, 간암, 유방암의 진단을 위한 선별 검사로 사용하기는 부적절해 보였으며 3) 위암과 소아 고형암의 경우 표본수를 늘려 수술 전후의 혈장 TGF- β 1 농도를 비교하는 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Arrick BA, Korc M and Derynck R (1990): Differential regulation of expression of three transforming growth factor β species in human breast cancer cell lines by estradiol. *Cancer Res*, **50(2)**: 299-303.
- 2) Arrick BA, Lopez AR, Elfman F, Ebner R, Damsky CH and Derynck R (1992): Altered metabolic and adhesive properties and increased tumorigenesis associated with increased expression of transforming growth factor β 1. *J Cell Biol*, **118(3)**: 715-726.
- 3) Assoian RK, Komoriya A, Meyers CA, Miller DM and Sporn MB (1983): Transforming growth factor- β in human platelets. *J Biol Chem*, **258(11)**: 7155-7160.
- 4) Butta A, MacLennan K, Flanders KC, Sacks NPM, Smith I, McKinna A, Dowsett M, Wakefield LM, Sporn MB, Baum M and Colletta AA (1992): Induction of transforming growth factor β 1 in human breast cancer *in vivo* following tamoxifen treatment. *Cancer Res*, **52(15)**: 4261-4264.
- 5) Eder IE, Stenzl A, Hobisch A, Cronauer MV, Bartsch G and Klocker H (1996): Transforming growth factors-beta 1 and beta 2 in serum and urine from patients with bladder carcinoma. *J Urol*, **156(3)**: 953-957.
- 6) Geiser AG, Burmester JK, Webbink R, Roberts AB and Sporn MB (1992): Inhibition of growth by transforming growth factor-beta following fusion of two nonresponsive human carcinoma cell lines. Implication of the type II receptor in growth inhibitory responses. *J Biol Chem*, **267(4)**: 2588-2593.
- 7) Gorsch SM, Memoli VA, Stukel TA, Gold LI and Arrick BA (1992): Immunohistochemical staining for TGF- β 1 associates with disease progression in human breast cancer. *Cancer Res*, **52(24)**: 6949-6952.
- 8) Hoosein NM, McKnight MK, Levine AE, Mulder KM, Childress KE, Brattain DE and Brattain MG (1989): Differential sensitivity of subclasses of human colon carcinoma cell lines to the growth inhibitory effects of transforming growth factor-beta 1. *Exp Cell Res*, **181(2)**: 442-453.
- 9) Ivanovic V, Melman A, Davis-Joseph B, Valcic

- M and Geliebter J (1995): Elevated plasma levels of TGF- β 1 in patients with invasive prostate cancer. *Nature Med*, **1(4)**: 282-284.
- 10) Jeng MH and Jordan VC (1991): Growth stimulation and differential regulation of transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), TGF- β 2, and TGF- β 3 messenger RNA levels by norethindrone in MCF-7 human breast cancer cells. *Mol Endocrinol*, **5(8)**: 1120-1128.
 - 11) Jeng MH, ten Dijke P, Iwata KK and Jordan VC (1993): Regulation of the levels of three transforming growth factor β mRNAs by estrogen and their effects on the proliferation of human breast cancer cells. *Mol Cell Endocrinol*, **97(1-2)**: 115-123.
 - 12) Kong F-M, Anscher MS, Murase T, Abbott BD, Iglehart JD and Jirtle RL (1995): Elevated plasma transforming growth factor- β 1 levels in breast cancer patients decrease after surgical removal of the tumor. *Ann Surg*, **222(2)**: 155-162.
 - 13) Kong F-M, Washington MK, Jirtle RL and Anscher MS (1996): Plasma transforming growth factor- β 1 reflects disease status in patients with lung cancer after radiotherapy: a possible tumor marker. *Lung Cancer*, **16(1)**: 47-59.
 - 14) Kyprianou N and Isaacs JT (1988): Identification of a cellular receptor for transforming growth factor-beta in rat ventral prostate and its negative regulation by androgens. *Endocrinology*, **123(4)**: 2124-2131.
 - 15) Maehara Y, Kakeji Y, Kabashima A, Emi Y, Watanabe A, Akazawa K, Baba H, Kohnoe S and Sugimachi K (1999): Role of transforming growth factor- β 1 in invasion and metastasis in gastric carcinoma. *J Clin Oncol*, **17(2)**: 607-614.
 - 16) Manning AM, Williams AC, Game SM and Paraskeva C (1991): Differential sensitivity of human colonic adenoma and carcinoma cells to transforming growth factor beta (TGF- β): conversion of an adenoma cell line to a tumorigenic phenotype is accompanied by a reduced response to the inhibitory effects of TGF-beta. *Oncogene*, **6(8)**: 1471-1476.
 - 17) Markowitz SD, Myeroff L, Cooper MJ, Traicoff J, Kochera M, Lutterbaugh J, Swiriduk M and Willson JK (1994): A benign cultured colon adenoma bears three genetically altered colon cancer oncogenes, but progresses to tumorigenicity and transforming growth factor-beta independence without inactivating the p53 tumor suppressor gene. *J Clin Invest*, **93(3)**: 1005-1013.
 - 18) Massague J (1990): The transforming growth factor-beta family. *Annu Rev Cell Biol*, **6**: 597-641.
 - 19) Niitsu Y, Urushizaki Y, Koshida Y, Terui K, Mahara K, Kohgo Y and Urushizaki I (1988): Expression of TGF-beta gene in adult T cell leukemia. *Blood*, **71(1)**: 263-266.
 - 20) Piver MS, Rose PG and Freedman MF (1988): Change in international federation of gynecology and obstetrics staging. *Am J Obstet Gynecol*, **158**: 678-679.
 - 21) Shim KS, Kim KH, Han WS and Park EB (1999): Elevated serum levels of transforming growth factor- β 1 in patients with colorectal carcinoma; its association with tumor progression and its significant decrease after curative surgical resection. *Cancer*, **85(3)**: 554-561.
 - 22) Shirai Y, Kawata S, Ito N, Tamura S, Takaishi K, Kiso S, Tsushima H and Matsuzawa Y (1992): Elevated levels of plasma transforming growth factor- β in patients with hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res*, **83(7)**: 676-679.
 - 23) Shirai Y, Kawata S, Tamura S, Ito N, Tsushima H, Takaishi K, Kiso S and Matsuzawa Y (1994): Plasma transforming growth factor- β 1 in patients with hepatocellular carcinoma. Comparison with chronic liver diseases. *Cancer*, **73(9)**: 2275-2279.
 - 24) Truong LD, Kadmon D, McCune BK, Flanders KC, Scardino PT and Thompson TC (1993): Association of transforming growth factor- β 1 with prostate cancer: an immunohistochemical study. *Hum Pathol*, **24(1)**: 4-9.
 - 25) Tsushima H, Kawata S, Tamura S, Ito N, Shirai Y, Kiso S, Imai Y, Shimomukai H, Nomura Y, Matsuda Y and Matsuzawa Y (1996): High levels of transforming growth factor β 1 in patients with colorectal cancer: association with disease progression. *Gastroenterology*, **110(2)**: 375-382.

- 26) Wakefield LM, Letterio JJ, Chen T, Danielpour D, Allison RSH, Pai LH, Denicoff AM, Noone MH, Cowan KH, O'Shaughnessy JA and Sporn MB (1995): Transforming growth factor- β 1 circulates in normal human plasma and is unchanged in advanced metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*, **1(1)**: 129-136.
- 27) Wu JT (1999): Review of circulating tumor markers: from enzyme, carcinoembryonic protein to oncogene and suppressor gene. *Ann Clin Lab Sci*, **29(2)**: 106-111.
- 28) Wunderlich H, Steiner T, Kosmehl H, Junker U, Reinhold D, Reichelt O, Zermann DH and Schubert J (1998): Increased transforming growth factor β 1 plasma level in patients with renal cell carcinoma: a tumor-specific marker? *Urol Int*, **60(4)**: 205-207.

=Abstract=

Plasma Transforming Growth Factor- β 1 Levels of Cancer Patients

**Ji-Hyun Jeon¹, Si-Eun Lee², Sue-Jin Lee², Chan-Hoo Park², Joung Soon Jang^{3,5},
Woo Song Ha^{4,5}, Soon Tae Park^{4,5} and Byung-Kiu Park^{2,5,†}**

*Department of Neurobiology¹, Gyeongsang National University Graduate School,
Departments of Pediatrics², Internal Medicine³, and General Surgery⁴,
Gyeongsang National University College of Medicine, Gyeongsang Institute
of Cancer Research⁵, Chinju, 660-702, Republic of Korea*

To evaluate the usefulness of transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) as a new tumor marker, we determined the plasma TGF- β 1 levels using sandwich ELISA assay in cancer patients. Patients with three most common adult cancers in Korea (stomach, liver and breast cancer) and children's cancers (leukemia and two kinds of solid tumor) were enrolled for the study. Furthermore, 39 individuals were subjected to age and sex-stratified plasma TGF- β 1 analysis. No statistical difference was demonstrated with respect to age or sex. The mean plasma TGF- β 1 level (16.0 ng/ml) of stomach cancer patients was significantly higher than that (8.3 ng/ml) of controls. However, there was no difference among the mean plasma TGF- β 1 levels of liver, breast cancer patients and controls. Seven of 16 patients (43.7%) with stomach cancer, one of 8 (12.5%) with liver cancer, and one of 7 (14.3%) with breast cancer showed higher TGF- β 1 levels compared to controls. Plasma TGF- β 1 concentrations of five leukemic children remained in the normal range regardless of the remission state. In contrast, initial high TGF- β 1 levels from two children with solid tumors returned to normal range on surgical resection of tumors. From the above results, we could conclude that plasma TGF- β 1 levels of apparently healthy individuals seem to be rather constant irrespective of difference in age or sex, and the plasma TGF- β 1 has the limited value as a screening test for the diagnosis of aforementioned adult cancers because of its low sensitivity. Finally, additional studies need to be pursued for the large number of stomach cancer and pediatric solid tumor patients in order to reach a secure conclusion on the usefulness of plasma TGF- β 1 as a tumor marker in these patients.

Key Words: Plasma, Transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), Tumor marker, Cancer patients

[Korean J. Biomed. Lab. Sci., 5(2): 181-190, December, 1999]

[†] Corresponding author