

H. pylori Infection 감염과 위암 발생

아주대학교 Helicobacter 연구회, 간 및 소화기질환 유전체 연구센터

한상욱 · 조용관 · 정재연 · 박현진 · 김영배 · 남기택 · 김대용 · 주희재 · 최준혁 · 김진홍 · 이기명 · 김명
욱 · 조성원 · 함기백

H. pylori Infection and Gastric Carcinogenesis

Sang-Uk Han, Yong-Kwan Cho, Jae-Yun Chung, Hyun-Jin Park, Young-Bae Kim, Ki-Taek Nam, Dae-Yong Kim, Hee-Jae Joo, Jun-Hyuk Choi, Jin-Hong Kim, Ki-Myung Lee, Myung-Wook Kim, Sung-Won Cho, and Ki-Baik Hahm

Ajou University Helicobacter Reserach Group Genomic Research Center for Gastroenterology, Suwon, Korea

In spite the fact that *H. pylori* infection might be the causative organisms of acute and chronic gastritis, peptic ulcer diseases and the definition as the class I carcinogen by WHO IARC, still debates exist about the relationship between *H. pylori* and gastric carcinogenesis. Epidemiological and animal studies demonstrated a link between gastric cancer and chronic infection with *H. pylori*, but the exact mechanism responsible for the development of gastric cancer in *H. pylori*-infected patients still remain obscure. In order to declare the clear association, definite evidences like that decrement in the incidence of gastric cancer after the eradication of *H. pylori* in designated area compared to non-eradicated region or the blockade of specific mechanism acting on the carcinogenesis by *H. pylori* infection. The other way is to identify the upregulating oncogenes or down-regulating tumor suppressor genes specifically invovled in *H. pylori*-associated carcinogenesis. For that, we established the animal models using C57BL/6 mice strain. Already gastric carcinogenesis was developed in Mongolian gerbils infected with *H. pylori*, but there has been no development of gastric cancer in mice model infected with *H. pylori* after long-term evaluation. Significant changes such as atrophic gastritis were observed in mice model. However, we could observe the development of mucosal carcinoma in the stomach of transgenic mice featuring the loss of TGF-beta signaling by the expressions of dominant negative forms of type

II receptor specifically in the stomach. Moreover, the incidence of gastric adenocarcinoma was significantly increased in group administered with both MNU and *H. pylori* infection than MNU alone, signifying that *H. pylori* promoted the gastric carcinogenesis and there might be host susceptibility genes in *H. pylori*-associated gastric carcinogenesis. Based on the assumption that chronic, uncontrolled inflammation might predispose to carcinogenesis, there have been several evidences showing chronic atrophic gastritis predisposed to gastric carcinogenesis in *H. pylori* infection. Although definite outcome of chemoprevention was not drawn after the long-term administration of anti-inflammatory drug in *H. pylori* infection, the actual incidence of atrophic gastritis and molecular evidence of chemoprevention could be obtained. Selective COX-2 inhibitor was effective in decreasing the development of gastric carcinogenesis provoked by *H. pylori* infection and carcinogen like in chemoprevention of colon carcinogenesis. (J Korean Gastric Cancer Assoc 2002;2:73-80)

Key Words: *Helicobacter pylori*, Gastric cancer, Animal model, Precancerous lesion, Chemoprevention

중심 단어: *Helicobacter pylori*, 위암, 동물모델, 전암병소, 화학적 암예방

서 론

1982년 Warren과 Marshall 박사가 분리 동정한 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)균이 위·십이지장 궤양을 포함하는 단순 소화성 궤양이나 출혈성 소화성 궤양 및 MALToma의 원인균일 것이라는 사실은 이제 모두에게 인정받는 사실로서, 이 발견은 위 질환의 병태생리분야에 일대 혁신적인 변화를 일으켜서 *H. pylori*가 이들 질환의 원인으로 규명되기 전의 시대에는 “No acid, No ulcer”라는 주장과 같이 각종 위 질환의 주요 인자로서 가장 중요한 것이 위산이라고 인정되었고, 이의 결과로 다양한 위산분비 억제제가 개발되어 현재까지도 임상에서 사용되고 있다.(1-3,8) 그러나 강력한 위산분비 억제제를 지속적으로 사용함에도 불구하고 궤양이 재발하고 일부에서는 상부 위장관 출혈이나 위천공이

책임저자 : 함기백, 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5번지
아주대학교 의과대학 소화기내과학교실, 간 및 소화기
질환 유전체 연구센터, 442-749
Tel: 031-219-4381, Fax: 031-219-4399
E-mail: hahmkb@hotmail.com

발생된다든지, 급만성 위염이 만성 위축성 위염 및 장상피 화생으로 진전되어 급기야는 위암으로까지 발전하는 환자의 경우에는 위산 자체만으로는 이들 질환의 병태 생리를 모두 설명하기에는 한계가 있었기 때문에 *H. pylori*의 발견은 위장학에 혁신을 이루었고 위암의 원인인자로까지 규정하기에 이르렀다. 그 결과 *H. pylori*의 존재가 규명되고, 이 균에 의한 새로운 병태 생리가 밝혀짐에 따라 이제는 재발을 반복하거나 위장관 출혈이 동반되는 소화성 궤양, 위 림프종이 병발되는 경우, 위선종이나 미소위암으로 위 점막 절제술을 시행하기 전에 미리 이 균주를 박멸시킴으로써 거의 완치에 가까운 결과를 얻을 수 있었고 더 나아가 환자의 삶의 질 향상에 막대한 공헌을 하여 현재에는 “No *H. pylori*, No ulcer”라는 주장으로 “No acid, No ulcer”가 대체되기까지 이르렀다.(4)

그런데 이러한 위염과 소화성 궤양 이외에도 *H. pylori* 감염이 위암의 발생과 연관된다는 사실은 여러 역학적 조사, 실험실적 연구 및 각종 동물 실험을 통하여 주장되어 왔고 이상의 결과로 1994년 세계보건기구의 IARC (Lyon, France) 회의에서 *H. pylori*를 class I carcinogen 즉, 명확한 발암인자로 규정하였다.(5) 이 규정은 매우 중요한 의미를 가지게 되는데 비록 100%는 아니지만 *H. pylori*는 PPI 및 두 가지의 항생제를 포함하는 3제 요법제로 7일간 투여 후에 대개 90% 이상에서 제균이 가능하기 때문에, 만일에 *H. pylori*가 위암의 직접적인 원인 인자로 확실히 규명만 된다면 이는 우리나라와 같이 위암이 암에 의한 사망원인의 수위를 차지하는 현실에서는 *H. pylori* 제균이 암의 화학적 예방법 (chemoprevention)이 될 수도 있기 때문에 엄청난 임상적 및 보건학적 의미를 초래할 수 있는 사실이라 하겠다.(6)

그러나 *H. pylori* 감염에 의한 위암 발생은 아직까지도 논란이 되고 있는 바 이는 역학조사 결과가 위암과 관련이 있다는 그룹과 없다는 그룹 사이에 서로 의견이 상이하고, 동물 실험 결과도 상이하기 때문이며 또한 위암 발생을 증명할 수 있는 명확한 기전을 아직까지는 밝혀내지 못하고 있다. 그럼에도 불구하고 저자 등의 최근 연구결과(7)는 *H. pylori*가 위암 발생에 촉진인자로 작용하며 위암 발생을 촉진시키는 요인을 제거하였을 때 위암 발생이 유의하게 감소됨을 보여 본 종설에서는 이들에 대하여 서술하려 한다.

본 론

1) 실험 동물모델에서 *H. pylori* 감염과 위암 발생

*H. pylori*가 1982년에 처음 동정되어 1983년에 발표(8)될 때만 하여도 이 균주의 임상적 의미에 대하여서는 신뢰가 그리 없었다고 한다. 왜냐하면 이전에도 위 생검에서 발견한 *H. pylori*와 같은 위소화에 관찰되는 염색물을 단지 소화되지 않은 음식의 찌꺼기나 세균조각 정도만으로 간주하였기 때문이었는데 이 균주를 처음 동정한 Marshall 박사가

직접 자신이 배양한 위염 환자에서 분리 배양된 *H. pylori* 균주를 자신에게 투여하여 위 질환이 생김을 보고한 이후에 인정함에 가속을 더하였는데 그렇다고 인간을 실험모델로 계속하여 사용할 수는 없기 때문에 대신 이를 위하여서는 실험동물 모델 개발이 이어져 왔다. 현재까지 돼지, 개, 원숭이, 페렛, 치이타 등의 동물 모델이 제시되었으나 이들 모델들은 흔하게 사용되지 않고 있으며 대신하여 ferret, Mongolian gerbil 및 마우스가 흔하게 사용되고 있다.(9-11)

이들 동물모델에서 *H. pylori* 감염에 의한 위암 발생에 대한 보고는 Mongolian gerbil과 ferret을 이용한 연구에서 이미 밝혀져 만성적 *H. pylori* 감염이 위암을 유발시킨다는 사실이 이미 규명된 바 있다.(12,13) 그러나 이들 연구의 문제점으로는 Mongolian gerbil의 경우 이 동물은 일반적인 발암물질 실험에서도 매우 적은 양의 용량에서도 쉽게 암이 발생하는 매우 약하고 감수성이 높은 개체여서 쉽게 암이 발생하는 모델이므로 *H. pylori* 감염에 의한 위암 발생에 대한 결과에도 다소 회의적이라는 사실이다. 더구나 위암의 조직학적 진단이 일본이나 미국에서 상당한 견해 차이가 있어(실제 미국의 위암 진단기준은 일본에 비하여 매우 엄격함) 일본에서 보고된 *H. pylori* 감염에 따른 Mongolian gerbil에서의 위암 발생 결과에 대하여 정말로 위암까지는 진행되지 않았다는 부정적인 의견이 미국은 물론 일본 내에서도 있다. 그러나 이보다 확실한 위암 발생에 대한 보고로는 MNU나 MNNG와 같은 발암 물질은 선 투여하고 이후에 *H. pylori*를 감염시킨 실험에서는 MNU나 MNNG와 같은 발암 물질 단독 투여군에 비하여 MNU 및 *H. pylori* 추가 투여군에서 유의한 암발생이 증가한 결과로 *H. pylori*는 동물실험상에서 발암 인자로서도 작용하지만 암 발생의 촉진인자 (promoter)로서 역할이 자명한 것으로 보고되고 있다(7,14) (Fig. 1, 2). 그런데 이들의 결과는 개체 간에 차이를 보이는 바, 이는 비록 *H. pylori*에 감염된 환자의 경우 위암이나 MALToma로 진행되는 환자나 소화성 궤양으로 진전되는 환자가 있는 반면에 일부에서는 무증상의 상태로 평생 지속된다는 사실에서와 같이 본 연구자들이 시행한 마우스를 이용한 실험결과나 장기간 Mongolian gerbil를 이용한 실험 결과에서는 위암 발생은 관찰되지 않았다는 연구(9) 결과에서 개체간이나 개체내의 유전적 상태에 따라 *H. pylori* 감염에 의한 위암 발생에 대하여서는 영향을 받음을 알 수 있다. 즉, *H. pylori* 단독으로 위암 발생에 유의한 작용을 줄 수도 있고 위암 발생에 감수성이 있는 유전자를 가지고 있는 개체에서 *H. pylori*가 감염되었을 때 위암 발생이 급진전될 수 있다는 의견이다.(15)

최근에 본 연구자의 연구결과 암발생 억제 기능이 있는 transforming growth factor-beta (TGF- β) signal을 차단시킨 생쥐 모델에서는 *H. pylori* 감염 후에 위암이 발생된 연구결과에서 개체의 유전적 소인이 *H. pylori* 감염 후의 위 질환을 결정하여 줄 수 있다고 하겠다.(16) 실제로 이들 TGF-

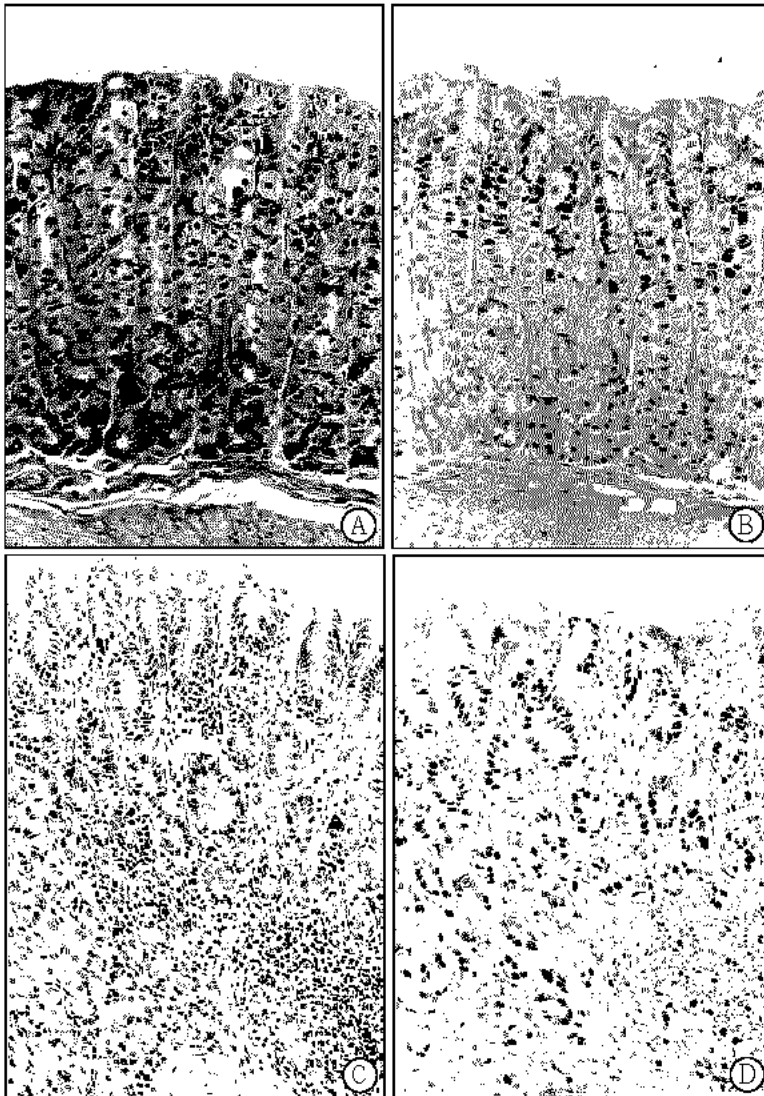


Fig. 1. *H. pylori* 감염 후의 위점막 변화. *H. pylori* 감염 후 (C 및 D)에 감염 전 (A 및 B)에 비하여 유의한 염증의 발생 및 세포증식을 관찰할 수 있다(A 및 C; H&E 염색, B 및 D; PCNA 면역화학염색, ×200).

beta의 신호전달계가 고장이 난 pS2-dnRII라는 생쥐의 경우 같은 상대의 정상 생쥐군에 비하여 TGF-beta의 세포증식 억제 효과의 소실에 의한 증식성 위염(Fig. 3A)이 발생되며 경과 관찰 기간 중의 PCNA labelling index가 유의하게 증가되며(Fig. 3B) 이들의 병리학적 관찰 결과는 Fig. 4에서 보는 바와 같이 아주 심한 위염 및 증식성 위염이 발생되고 급기야는 감염 36주째에 점막암이 위에서 발생됨을 관찰하였다. 이상의 결과를 요약하면 *H. pylori* 감염의 동물모델 연구에서는 *H. pylori* 감염은 중요한 사실은 개체의 유전적 소인 (genetic predisposition)이 중요 요인이라고 하겠다.

p53 단백질은 손상된 DNA에 대하여 적절한 대응을 하여 세포를 복구시키거나 혹은 apoptosis 또는 세포성장을 억제 시켜주는 housekeeping gene인 종양억제 유전자로서 위암을 포함한 각종 암에서 과반수 이상에서 이상이 발견되며 특히 p53의 아상은 Li-Fraumeni 증후군을 유발하는 것으로 잘 알려져 있다.(17) 이러한 p53의 hemizygous mutation된 생쥐

에 *H. pylori*를 감염시켜 보면 굉장히 심한 위점막 증식이 유발되며(18) 비슷하게 APC (adenomatous polyposis coli) 유전자 또한 세포증식을 제어해주는 기능을 하게 되는데 이러한 APC에 변이를 유발시킨 *Min* 생쥐에 *H. felis*를 감염시켜 보면 위 이형성 및 용종증의 발생이 대조군에 비하여 증가한다는 사실(19)로도 숙주의 유전적 변이가 *H. pylori* 감염에 따른 위암형성에 관여한다는 사실을 뒷받침해준다.

2) 실험실 모델에서 *H. pylori* 감염과 위암 발생

*H. pylori*균은 microaerophilic condition에서 배양이 가능하며 *H. pylori* 배양 시에는 anaerobic jar 및 microaerophilic condition을 유지하기 위한 CampyPak과 같은 장치 등이 필요하다. 그러므로 이상적으로 세포배양을 이용하여 live bacteria를 감염시켜 인체에서와 똑같은 결과를 유추하는 데는 한계가 있는 것은 사실이다. 그러나 *H. pylori* 균주의 경우에는 이들 균주의 세포벽 항원이나 구성 물질에 의해

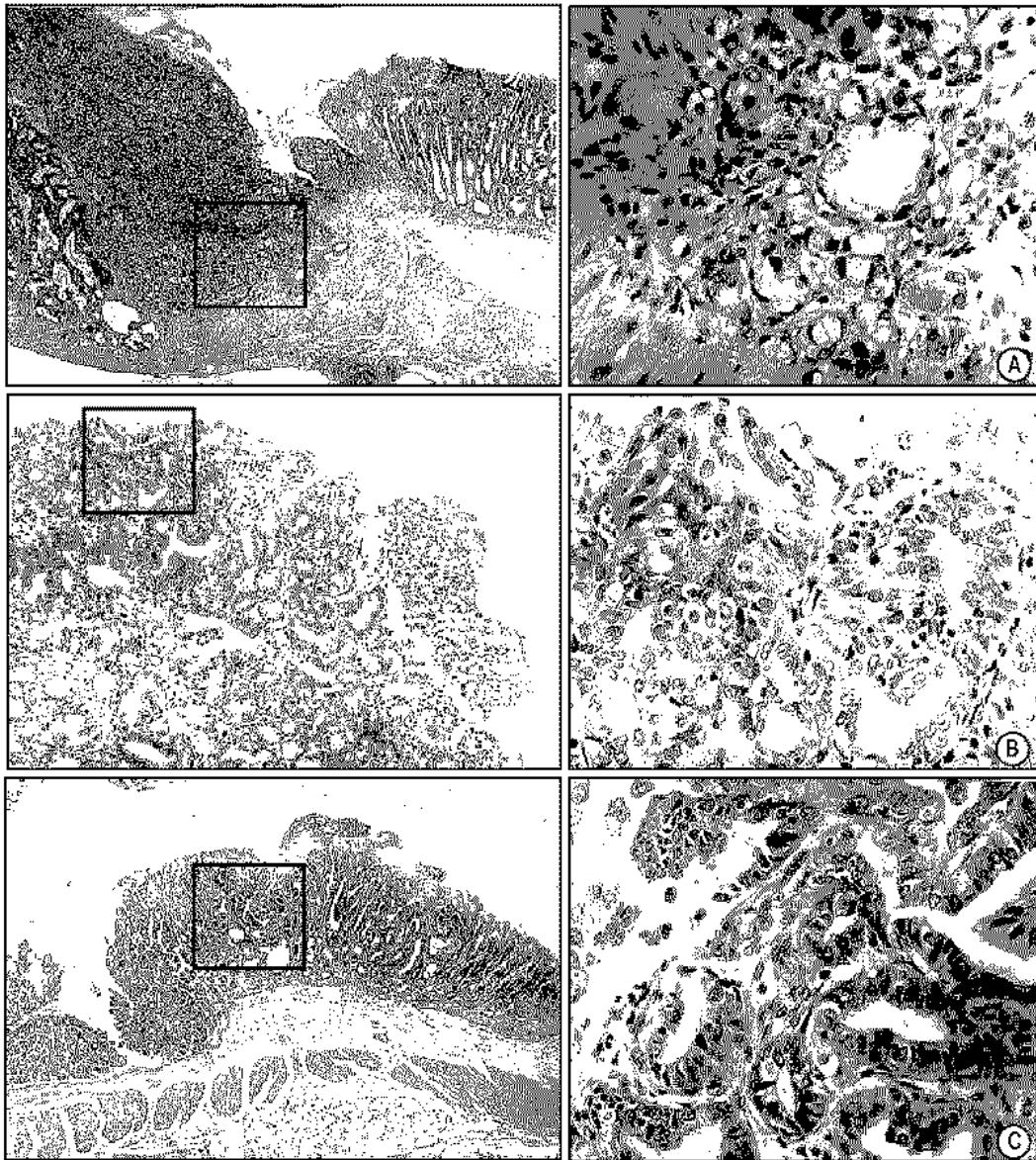


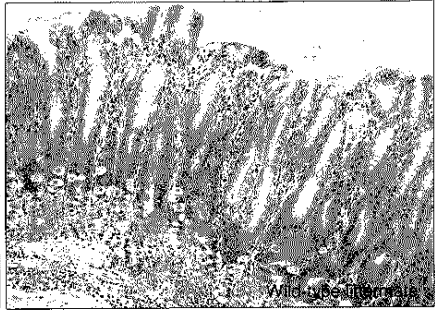
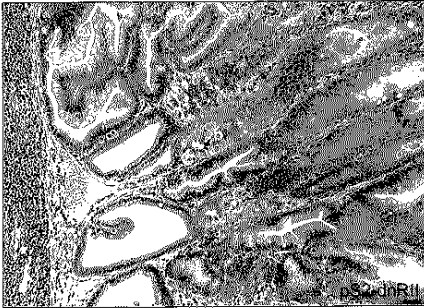
Fig. 2. MNU 투여 후 *H. pylori*를 추가 감염시킨 군의 위점막 변화 (좌측 ×100, 우측 ×200 배율).

여서도 실제 감염 시에와 같은 신호계 전달이 가능하기 때문에 *in vitro*에서도 *H. pylori* 감염에 따른 연구가 가능하다고 하겠다. 실제로 VacA 양성인 *H. pylori*를 위암세포주에 감염시키게 되면 세포주 세포질 내에 공포화가 발생된다는 지백혈구와 동반 처치한 경우에 세포 배양액 내에 IL-8이 증가되며, 산소 유리기 발생에 의한 chemiluminescence 발생이 증가하게 된다.

본 저자의 교실에서는 특히 *H. pylori* 감염 후에 증가되는 COX-2 발현의 정확한 기능을 조사하기 위하여 COX-2를 과발현시킨 세포주(MKN-28-COX-2 및 MKN-45-COX-2)에 *H. pylori*를 감염시켜 본 바 각종 염증의 지표가 감소하고, 세포성장이 증가한다는 사실, 세포의 이동이 증가하거나 apo-

ptosis의 약화가 생긴다는 연구결과를 얻었다. 실제로 *H. pylori* 감염 후에 나타나는 위상피 세포의 변화 중의 하나가 IL-8의 분비가 증가하고 이로 인하여 염증이 악화된다는 사실인데 COX-2 과발현 세포주에서는 mock 이입 세포주에 비하여 유의한 IL-8의 감소를 관찰할 수 있었다(Fig. 5). 이러한 사실은 *H. pylori* 감염 후에 induction된 COX-2 발현에 의하면 위암 발생에 직간접적으로 관여할 수 있다는 실험적 사실이 되겠다.(20) 즉, 직접적인 영향으로는 세포의 증식을 아주 증대시킬 수 있으며 apoptosis에 대하여 저항성을 가지게 하고 VEGF와 같은 암세포성장 및 전이에도 관여하는 성장인자의 증가 등이 그것이라 하겠다. Shirin 등(21)의 연구결과에 의하면 만성적인 *H. pylori* 감염은 apoptosis 저

(A) Inflammation (x100)



(B) Proliferation (x100)

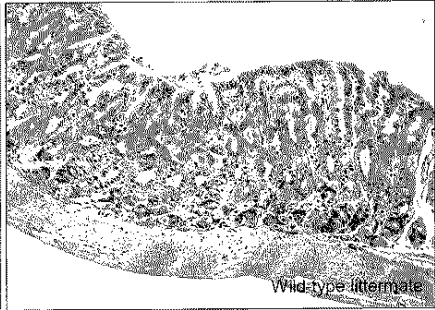


Fig. 3. pS2-dnRII와 wild-type littermate에서 *H. pylori* 감염 후의 위결막 변화. (A) *H. pylori* 감염 후 pS2-dnRII 군에서 wild-type littermate에 비하여 유의한 점막비후를 관찰할 수 있다(PCNA 면역화학검사, $\times 100$). (B) *H. pylori* 감염 후 시간경과에 따른 PCNA-LI의 변화.

항성을 유도하는데 이는 p27kip1의 유의한 감소와 연관되어 있어 *H. pylori* 감염이 위암으로의 진전에 관여하게 된다 고 한다.

또 다른 *H. pylori* 감염과 위암 발생 간의 기전을 잘 설명해 줄 수 있는 기전으로는 gastrin의 증가를 들 수 있다. 만성적인 *H. pylori* 감염은 위전정부에 위치한 D cell의 기능을 약화 또는 apoptosis 시킴으로서 상대적으로 gastrin의 분비를 증가시키고 이 결과 증가된 산분비로 인하여 소화성 궤양이 발생하는 것은 주지의 사실이다. 그런데 gastrin은 위결막 세포의 성장에도 관여할 수 있으며 특히 *H. pylori* 감염의 경우에는 MAP kinase의 활성화에 의한 AP-1과 같은 전사인자의 증가, *c-fos* 및 *c-jun*과 같은 early response gene의 증가를 초래하여 세포의 성장 및 분열이 증대되게 된다. 특히 gastrin의 증가에는 이외에도 IL-1beta, TNF-beta 및 NF-

kB 등이 관여하는 것으로 알려져 있다.(1)

최근에 식약청의 남 등과의 공동 연구결과(미발표자료)에서 이러한 사실에 근거하여 선택적 COX-2 억제제를 *H. pylori*에 의한 위암 발생군에서 부여한 결과 유의한 위암 발생억제 결과를 얻어 COX-2 발현이 *H. pylori* 감염에 의한 위암 발생에 깊숙히 관여한다는 사실을 알 수 있었다. 최근의 연구결과(22)에 의하면 *H. pylori* 감염 후에는 특히 apoptosis가 약화되어 세포가 계속해서 증가함에 따라 위암 발생이 생길 수 있다는 연구결과가 있으며, 또한 최근에 Saitama 암센터의 Fujiki 박사그룹에서는 *H. pylori*에 있는 MP-1이라는 단백질에 의하여 세포증식 및 TNF-alpha가 유도될 수 있고 MP-1이 ras 단백질과 같이 작용하면 아주 강한 암 발생의 promoter로 작용함을 보고(23)하였으며 Akhtar 등(24)은 *H. pylori* 감염이 COX-2 유전자의 promoter methy

(A) Immunohistochemical staining (24 weeks, x100)

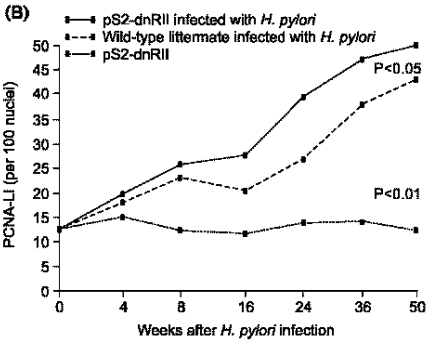
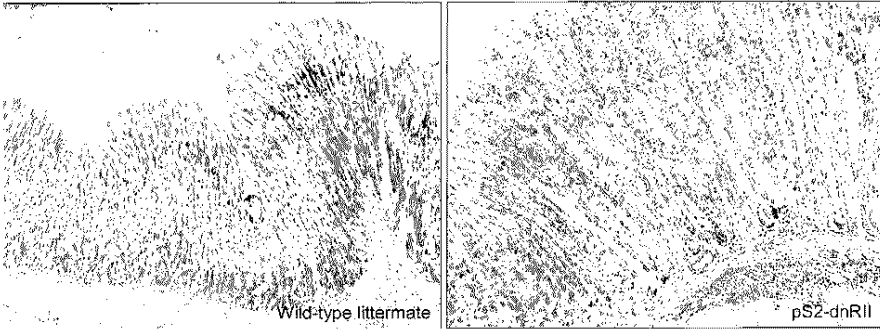


Fig. 4. pS2-dnRII 형질전환 생쥐에서 *H. pylori* 감염 후의 위점막 변화. *H. pylori* 감염 후 항염증 cytokine의 신호전달 소실로 wild-type littermate에 비하여 유의한 염증의 증가 (A) 및 증식억제 효과의 소실에 의한 과증식성 위염 (B)의 소견이 보일.

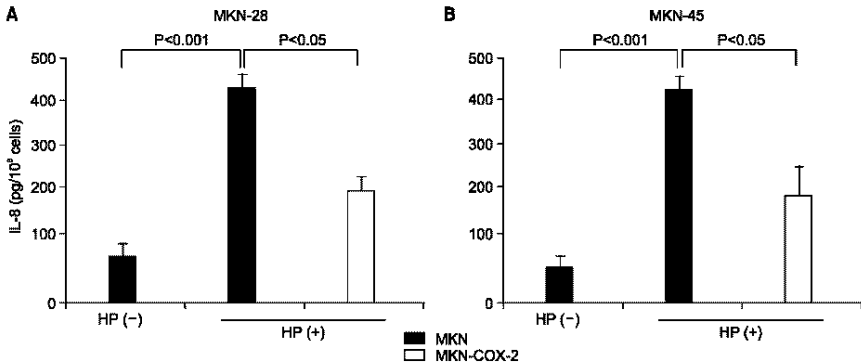


Fig. 5. *H. pylori* 감염 후 위점막 상피세포에서의 IL-8의 변화. 배양된 위 점막 상피세포에서 *H. pylori* 감염에 의한 IL-8이 증가하며 COX-2 과발현 세포에서는 mock transfected 세포에 비하여 유의한 IL-8의 감소를 관찰할 수 있음.

lation의 loss와 연관되어 앞서 지적된 바와 같은 COX-2 발현이 증가하면 이는 위암 발생에 유리한 기전으로 작동됨을 발표하였다. 그러나 위암 발생에 관여하는 결정적인 분자생물학적 기전 자체가 완전히 밝혀져 있지 않기 때문에 이에 대한 연구가 진전되어야 *H. pylori* 감염에 따른 위암 발생의 *in vitro* evidence를 제시할 수 있겠다.

이러한 숙주의 유전적 이상은 *H. pylori* 감염에 의하여 이차적으로 유도될 수 있다는 아주 중요한 연구결과를 최근에 일본의 Higashi 등(25)이 발표하여 *H. pylori* 감염이 위암 발생에 관여하는 oncogenic factor라는 사실이 입증되었다. 이들의 연구결과에 의하면 *H. pylori* 감염은 감염된 상피세포에 tyrosine phosphorylation을 유도하여 상피세포의 성장인자를 처리했을 때와 동일한 결과를 초래하며 type IV secretion system을 통하여 CagA-SHP-2 공동체를 유발시킨다는 사실이다.

3) 역학적 연구결과에 의한 *H. pylori* 감염과 위암

이미 기술한 바와 같이 retrospective cohort 연구결과와 여러 역학 조사에 의하여 *H. pylori* 감염이 위암과 연관되어 있다는 보고가 다수 있는데 반하여 오히려 전혀 무관하고 심지어 역관계가 있다는 역학조사 결과도 있다. 특히 아프리카인의 경우 높은 *H. pylori* 감염률에도 불구하고 위암 발생은 매우 낮다는 보고도 있는데 이 경우에는 기생충 감염에 의하여 비록 *H. pylori* 감염은 많이 되어 있지만 기생충 감염에 다른 면역계 조절 즉, Th2 림프구 반응이 유도되기 때문에 *H. pylori*에 의한 위 질환은 높지 않다는 연구결과로 이 결과는 다소 특수한 상황이기도 하나 *H. pylori* 감염과 위암 발생 간에는 전혀 관계가 없다는 주장까지도 있다.(26) *H. pylori* 감염과 위암 발생과의 관계를 규명하기 위한 제일 좋은 실험으로는 일정지역의 주민에게 모두 *H. pylori*를 제거시킨 후에 제거를 시킨 지역에서의 위암 발생이 기타의 비제균 지역보다는 유의하게 낮다는 연구결과를 얻을 수만 있다면 보다 명확한 증거로 제시될 수 있겠으며 이미 동물실험 결과는 보고된 바 있다.(27) 이러한 연구는 현재 일본에서 진행되고 있어 이의 결과에 귀추가 주목되고 있다. 그러나 최근에 New England Journal of Medicine에 발표된 Uemura 등(28)의 연구결과는 *H. pylori* 감염이 확실한 위암의 유발인자일 것이라는 사실에 비중을 높이고 있다.

4) *H. pylori* 감염에 의한 염증조절에 의한 위암 발생 감소

조절되지 않은 만성적인 염증이 암을 유발할 수 있을 것이라는 가정은 췌장성 대장암이 대장암의 위험인자라는 사실과 바렛식도가 식도암의 전암병소일 것이라는 사실에 기인하여서도 충분히 가능성이 높은 가설이다. 저자 등은 *H. pylori* 감염에 의하여 위점막 손상이 초래되는 기전 중 특히 산화적 손상(oxidative stress)에 대하여 연구하여 왔는데 이

미 *H. pylori* 감염이 oxidative DNA damage를 유발시킨다는 사실을 발표하였는 바 특기할 사실은 이들 DNA 손상이 *H. pylori*를 제거시킴으로서 감소된다는 사실로 만성적인 *H. pylori*에 의한 염증을 조절해 줌으로서 *H. pylori* 감염에 의한 위암 발생을 줄일 수 있을 것이라는 가정이 가능하다.(6) 이러한 가설하에 만성적으로 *H. pylori*를 감염시킨 생쥐에서 항산화작용이 있고 항염증작용이 있는 rebamipide를 장기 투여한 실험에서 비록 이들 약제가 *H. pylori*에 의한 위암 발생을 줄이지는 못하지만 위암의 전암병소로 알려져 있는 만성 위축성 위염의 발생을 유의하게 감소시켰으며 분자 생물학적으로도 위암 발생에 관여하는 omithine decarboxylase라든지 PCNA의 발현감소와 함께 ICAM-1 등의 발현을 유의하게 감소시키며 암억제 기능이 있는 pS2/TFF1의 발현 증가가 있다는 결과를 얻었는데 이는 *H. pylori* 자체를 박멸시켜야 위암을 줄일 수 있을 것이라는 주장과 달리 만성적인 염증을 약화시킬 수 있는 방법도 광의의 의미에서 화학적 암예방 기능이 있을 수 있고 *H. pylori* 감염을 위암 발생의 측면에서는 고려되어야 중요한 사실이라 하겠다.(28)

결 론

H. pylori 감염에 의한 위암 발생 간의 상관관계에서 대한 연구는 다각적으로 이루어지고 있으며 특히 본 연구자는 최근에 SNP 분석이나 differential display 및 microarray 분석을 이용하여 *H. pylori* 감염에 대한 개체 간의 유전적 배경의 차이를 규명함으로써 위암 발생과 *H. pylori* 감염 간의 관계규명은 물론 *H. pylori* 감염에 유리한 감수유전자를 밝혀냄으로서 이들 질환의 예방 및 치료에 도움을 주기 위한 유전체 연구를 진행하고 있다. 현재까지의 연구결과는 명확한 “원인-결과”를 확실하게 밝혀 내는 데는 도달하지 못하였지만 *H. pylori* 감염이 위암 발생에 관여된다는 다양한 증거들이 속속 밝혀지고 있다고 하겠다.

감사의 글

본 연구를 위하여 바이오 보건 기술개발사업(01-PJ10-PG6-01GN14-007) 연구비의 지원에 의하여 이루어졌습니다.

REFERENCES

1. Konturek PC, Konturek SJ, Pierzchalski P, Bielanski W, Duda A, Marlicz K, Starzynska T, Hahn E. Cancerogenesis in *Helicobacter pylori*-infected stomach-role of growth factors, apoptosis, and cyclooxygenases. Med Sci Monit 2001;7:1092-1107.
2. Sipponen P, Hyvarinen H. Role of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of gastritis, peptic ulcer and gastric cancer. Scand J Gastroenterol 1993;28:3-6.

3. Asaka M, Kudo M, Kato M, Sugiyama T, Takeda H. Long-term *Helicobacter pylori* infection-from gastritis to gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:9-15.
4. Graham DY. *Helicobacter pylori*: its epidemiology and its role in duodenal ulcer disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6: 105-113.
5. International Agency for research of Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans (Vol. 60); Infection with *Helicobacter pylori*. Lyon: 1994, pp. 170-240.
6. Hahm KB, Lee KJ, Choi SY, Kim JH, Cho SW, Yim H, Park SJ, Chung MH. Possibility of chemoprevention by the eradication of *Helicobacter pylori*: Oxidative DNA damage and apoptosis in *H. pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1853-1857.
7. Han SU, Joo HJ, Hahm KB, Cho YK, Kon DY, Kim MW. *Helicobacter pylori* gastric carcinogenesis in mice. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:253-261.
8. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1984;16:1311-1315.
9. 김성우, 한상욱, 김영배, 주희재, 조용관, 김명옥, 조성원, 함기백. 장기 *Helicobacter pylori* 감염 마우스 모델수립과 위암 발생에 미치는 영향. *대한소화기학회지* 2002;39:22-32.
10. 한상욱, 주희재, 이위교, 김옥환, 조용관, 김명옥. *Helicobacter pylori*에 감염된 마우스 위점막의 초기 병리학적 변화. *대한소화기학회지* 1999;34:11-19.
11. 함기백, 이기명, 김영배, 한상욱, 김명옥. *Helicobacter pylori* 감염 실험 동물 모델. *대한소화기학회지* 2001;37:399-405.
12. Hirayama F, Takagi S, Iwao E, Yokoyama Y, Haga K, Honda S. Development of poorly differentiated adenocarcinoma and carcinoid due to long-term *Helicobacter pylori* colonization in Mongolian gerbils. *J Gastroenterol* 1999;34:450-454.
13. Honda S, Fujioka T, Tokieda M, Satoh R, Nishizono A, Nasu M. Development of *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinoma in Mongolian gerbils. *Cancer Res* 1998;58:4255-4259.
14. Rugge M, Cassaro M, Leandro G, Baffa R, Avellini C, Bufo P, Stracca V, Battaglia G, Fabiano A, Guerini A, Mario FD. *Helicobacter pylori* in promotion of gastric carcinogenesis. *Dig Dis Sci* 1996;41:950-953.
15. Peek RM, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinoma. *Nature Rev Cancer* 2002;2:28-37.
16. Hahm KB, Lee KM, Kim YB, Hong WS, Lee WH, Han SU, Kim MW, Ahn BO, Oh TY, Lee MH, Green J, Kim SJ. Conditional loss TGF- β signaling leads to increased susceptibility to gastrointestinal carcinogenesis in mice. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1-13.
17. Harris CC. p53 tumor suppressor gene: from the basic research laboratory to the clinic-an abridged historical perspective. *Carcinogenesis* 1996;17:1187-1198.
18. Moss SF. Cellular markers in the gastric precancerous process. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:91-109.
19. Fox JG, Dangler C, Whary MT, Edelman W, Kucherlapati R, Wang TC. Decreased histopathologic and immune response to *Helicobacter felis* infection in mice carrying a truncated APC gene. *Cancer Res* 1997;57:3972-3878.
20. Hahm KB, Lim HY, Sohn S, Kwon HJ, Lee KM, Lee JS, Surh YJ, Kim YB, Joo HJ, Kim WS, Kim JH, Cho SW. Role of COX-2 induction in the development of *H. pylori*-associated gastritis and gastric cancer. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2002;21:103-114.
21. Shirin H, Sordillo EM, Kolevska TK, Hibshoosh H, Kawabata Y, Oh SH, Kuebler JE, Delohery T, Weghorst CM, Weinstein IB, Moss SF. Chronic *Helicobacter pylori* infection induces an apoptosis-resistant phenotype associated with decreased expression of p27kip1. *Infection Immunity* 2000;68:5321-5328.
22. Jang TJ, Kim JR. Proliferation and apoptosis in gastric antral epithelial cells of patients with *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol* 2000;35:265-271.
23. Saganuma M, Kurusu M, Okabe S, Sueoka N, Yoshida M, Wakatsuki Y, Fujiki H. *Helicobacter pylori* membrane protein 1: a new carcinogenic factor of *Helicobacter pylori*. *Cancer Res* 2001;61:6356-6359.
24. Akhtar M, Cheng Y, Magno RM, Ashktorab H, Smoot DT, Meltzer SJ, Wilson KT. Promoter methylation regulates *Helicobacter pylori*-stimulated cyclooxygenase-2 expression in gastric epithelial cells. *Cancer Res* 2001;61:2399-2403.
25. Higashi H, Tsutsumi R, Muto S, Sugiyama T, Azuma T, Asaka M, Hatakeyama M. SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of *Helicobacter pylori* CagA protein. *Science* 2002;295:683-686.
26. Fox JG, Wang TC, Nagler-Anderson C. The African enigma: the parasite's perspective. *Gut* 2002;49:156-157.
27. Shimizu N, Ikehara Y, Inada K, Nakanishi H, Tsukamoto T, Nozaki K, Kaminishi M, Kuramoto S, Sugiyama A, Katsuyama T, Tatematsu M. Eradication diminishes enhancing effects of *Helicobacter pylori* infection on glandular stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Res* 2000;60: 1512-1514.
28. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *New Engl J Med* 2001;345:784-789.
29. Hahm KB, Kim DH, Kim YB, Joo HJ, Lee JS, Surh YJ, Kim JH, Cho SW. Effect of long-term administration of rebamipide on gastric inflammation and carcinogenesis in mice. Proceeding of Mucosta symposium on San Francisco. *Aliment Pharmacol Ther* (submitted, 2002).