J Korean Gastric Cancer Assoc
2003;3(4):214-220

□ 원 저 □

위암에서 여러 종양억제유전자 부위의 이형접합성 소실과 현미 부수체 불안정성

가톨릭대학교 의과대학 병리학교실 및 [1]외과학교실

조용구 · 김창재 · 박조현[1] · 김영실 · 김수영 · 남석우 · 이석형 · 유남진 · 이정용 · 박원상

Loss of Heterozygosity and Microsatellite Instability at Multiple Tumor Suppressor Genes in Gastric Carcinomas

Young Gu Cho, M.S., **Chang Jae Kim,** M.S., **Cho Hyun Park,** M.D.,[1] **Young Sil Kim,** M.D., **Su Young Kim,** M.D., **Suk Woo Nam,** Ph.D., **Sug Hyung Lee,** M.D., **Nam Jin Yoo,** M.D., **Jung Young Lee,** M.D. and **Won Sang Park,** M.D.

Departments of Pathology and [1]Surgery, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul 137-701, Korea

Purpose: The aim of this study was to investigate the frequency of loss of heterozygosity and the microsatellite instability at multiple tumor suppressor gene loci in gastric adenocarcinomas.
Materials and Methods: Loss of heterozygosity and the microsatellite instability at several tumor suppressor gene loci were analyzed in 29 primary gastric carcinomas by using microdissection and the polymerase chain reaction.
Results: Twenty-three (79%) of the 29 cases demonstrated loss of heterozygosity at one or more loci. The frequency of loss of heterozygosity at the *p53* locus was the highest (63%) and those at the *VHL*, *APC*, *p16*, *Rb*, *MEN1*, *BRCA1*, *DPC4*, 3p21, and 16p13 region were 41%, 36%, 19%, 29%, 33%, 26%, 21%, 32%, and 11%, respectively. Compared with histological type, loss of heterozygosity was more common in diffuse-type gastric cancer ($P<0.01$). Interestingly, 9 of 10 tumors with allelic deletion at the p53 locus showed loss of heterozygosity at other tumor suppressor gene loci. The microsatellite instability was also detected in 6 (20%) of the 29 cases at one or more loci.
Conclusion: These data suggest that frequent loss of heterozygosity and the microsatellite instability at multiple tumor suppressor genes might be required for the development and the progression of gastric carcinomas and that *p53* allelic loss may be the most frequent event in the development of gastric carcinomas. **(J Korean Gastric Cancer Assoc 2003;3:214-220)**

Key Words: Tumor suppressor gene, Gastric cancer, Loss of heterozygosity, Microsatellite instability
중심 단어: 종양억제유전자, 위암, 이형접합성 소실, 현미 부수체 불안정성

서 론

위암은 아시아 지역에서 가장 흔하며 치명적인 악성 종양 중의 하나로 우리나라에서는 전체 악성 종양의 20.9%를 차지하고 있고 성별로는 남성에서 악성 종양의 24.4%, 여성에서는 16.3%의 비율로 발생하고 있다.(1) 최근 분자생물학의 발달로 위암의 발생과 진행에 관련되는 발암유전자, 종양억제유전자, 세포자멸사(apoptosis) 관련 유전자, 그리고 유착 분자(adhesion molecule)들이 발견되었고 이들의 역할과 기전을 밝히기 위한 많은 연구들이 진행되고 있다. 이로 인해 위암의 병인 이해에 대한 많은 진전이 있으나 위암의 발생 및 진행에 대한 분자생물학적 기전은 아직 명확하게 밝혀져 있지 않다.

일반적으로 인체 암의 발생은 종양유전자의 활성화와 종양억제유전자의 불활성화를 포함하는 복합된 다단계 과정으로 여겨지고 있다.(2) 이 중 암세포에서 발견되는 종양억제유전자의 주된 불활성화 기전은 대립형질의 소실, 돌연변이 그리고 촉진자(promotor) 부위의 메틸화 현상에 의한 것으로 밝혀지고 있다.(3) 또한 암 세포에서 흔히 발견되는 염색체 소실 부위에는 암의 발생 및 진행에 관여하는 종양억제유전자가 존재한다고 밝혀져 있으며 이를 이용하여 다양한 종양억제유전자들이 클로닝되었다. 최근까지 인체 여러 종양을 대상으로 흔히 소실된 염색체 부위에서 밝혀진

책임저자 : 박원상, 서울시 서초구 반포동 505번지
가톨릭대학교 의과대학 병리학교실, 137-701
Tel: 02-590-1192, Fax: 02-537-6586
E-mail: wonsang@catholic.ac.kr
접수일 : 2003년 12월 5일, 게재승인일 : 2003년 12월 15일
이 연구는 보건복지부 연구지원사업으로 이루어 진 것임. (02-PJ1-PG10-20699-0004)

종양억제유전자를 살펴보면 *Rb*,(4) *p53*,(5) *p16*,(6), *APC*,(7) *VHL*,(8), *BRCA1*,(9) *DPC4*,(10), *FHIT*,(11), *TSC2*,(12) 그리고 *MEN1*(13) 유전자 등이 있다. 이들 종양억제유전자 중 *p53* 유전자는 인체 암의 약 50%에서 그 변이가 발견되고 있으며 세포주기를 포함한 세포 내 여러 신호절달계에도 관여하며 위암의 발생과도 밀접한 연관성이 있는 유전자로 밝혀져 있다.(14) 이 외에도 세포 증식에 중요한 역할을 하는 β-catenin 신호전달계에서 β-catenin의 ubiquitination을 유도하는 *APC* 유전자와 cyclin D1와 cdk4/6의 복합체 형성을 억제하는 *p16* 유전자도 위암에서 비교적 흔히 불활성화되는 유전자로 알려져 있다.(15,16)

한편, 두 개의 대립형질 중 하나의 대립형질이 소실되는 이형접합성 소실은 1세대(generation)당 $1/10^7$로 일어나는 점돌연변이보다 흔하여 1세대 당 $1/10^5$로 발생하며 종양억제유전자를 불활성화시키는 중요한 기전 중의 하나로 여겨지고 있다. 흥미롭게도, 암세포에서 발견되는 대립형질 소실 부위에는 주로 암세포의 증식이나 침습 등을 억제하는 종양억제유전자들이 발견되고 있으며 이를 이용하여 암을 새로이 분류하고 환자의 예후를 예측하는 표식자로 이용하고자 하는 움직임이 있다.

또한 현미 부수체 불안정성(microsatellite instability)은 DNA 복제오류를 교정해 주는 DNA 부정합 교정 유전자(mismatch repair gene)들의 돌연변이로 발생한다. 이에 관련된 유전자로는 *hMSH2*, *hMLH1*, *hMSH6*, *hPMS1*, *hPMS2* 등이 알려져 있다. 흥미롭게도 *hMSH2*와 *hMLH1* 유전자의 경우는 주로 돌연변이로 불활성화되어 DNA에 부정합이 발생하며 *hMLH1*은 촉진자의 메칠화가 주된 부정합의 원인으로 밝혀지고 있다.(17) 이러한 유전자들의 돌연변이의 표현형으로 나타나는 현미 부수체 불안정성은 위암을 비롯한 대장암, 자궁 내막암 등에서 나타나고 있는데 위암에서는 약 10~15%에서 발견된다고 한다.(18,19)

연구자들은 우리나라 위암 조직들을 대상으로 이미 밝혀져 있는 상기한 종양억제유전자들의 염색체 부위에서 각각의 이형접합성 소실과 현미 부수체 불안정성 빈도를 조사하고 각 종양억제유전자들 부위에서 발견되는 대립형질의 소실과 현미 부수체 불안정성이 상호 의존적인 지를 알아보고자 하였다.

방 법

1) 재료 및 DNA 추출

10% 중성 포르말린에 고정된 후 파라핀 포매된 29예의 위암 조직을 사용하였으며 hematoxylin & eosin으로 조직 절편을 염색하였다. 조직 절편은 2명의 병리의사에 의해 Lauren 씨 분류에 따라 장형과 미만형으로 분류하였는데,(20) 장형 위암이 22예였으며 미만형이 모두 7예였다.

정상세포의 혼합으로 인한 대립형질 소실의 위음성을 배제하기 위해 연속 절편들을 제작하여 eosin 염색을 한 후, 현미경 하에서 레이저를 이용한 미세절제를 실시하여 선택적으로 암세포 만을 얻었다(ION LMD, BioKahn Co, Seoul, Korea). 또한 소량의 DNA를 사용함으로써 발생할 수 있는 위양성의 이형접합성 소실 문제를 해결하기 위해 미세절제에는 5,000개 이상의 암세포가 포함되도록 하였다. 정상 DNA는 전이가 없는 위 주위 림프절의 림프구에서 추출하였다. 미세절제된 세포들을 즉시 0.05 M Tris-HCl, 10 mM ethylenediamine tetra-acetic acid (EDTA)와 1% Tween 20 (Sigma, St. Louis, MO)가 포함된 용해 용액 30μl에 넣은 다음, 0.1 mg/ml proteinase K (pH 8.0)를 첨가하고 37°C에서 밤새 방치하였다. proteinase K를 불활성화시키기 위해 95°C에서 15분 간 방치한 다음 1μl의 용액을 중합효소연쇄반응에 사용하였다.

2) 표식자의 선택

모든 표식자의 선정은 높은 빈도의 다형성을 가지면서 중합효소연쇄반응 산물이 200 bp 이하가 되도록 선정하였다. *FHIT* 유전자가 위치하는 3p14~23 부위는 D3S1234, *p16* 유전자 위치는 D9S171 및 IFNA, *p53* 유전자 위치는 TP53, *VHL* 유전자는 D3S1038 및 D3S1110, *APC* 유전자는 D5S346 및 APCII, *Rb* 유전자는 D13S153, *BRCA1* 유전자는 D17S855, *DPC4* 유전자는 D18S474, *MEN1* 유전자는 PYGM 및 int-2, 그리고 *TSC2* 유전자가 위치하는 16p13 부위는 D16S423을 선택하여 사용하였다.

3) 중합효소연쇄반응

암세포 및 정상 세포 DNA를 이용한 중합효소연쇄반응은 94°C에서 40초, 55C 내지 60°C에서 40초, 그리고 72°C에서 40초를 한 주기로 하여 모두 35주기를 실시하였다. 각 시발체에 대한 중합효소연쇄반응 조건은 D3S1234, D5S346, APCII, D9S171, IFNA, D13S153, D16S423, D17S855, D18S474은 55°C, TP53, PYGM, int-2은 58°C, 그리고 D3S1038과 D3S1110은 60°C를 annealing 온도로 하였다. 중합효소연쇄반응액은 1μL의 template DNA, 각 primer 0.4μM, 0.2 mM dNTP, 1.5 mM $MgCl_2$, 0.4 U Taq polymerase, 0.05μL [α-^{32}P]dCTP (10 mCi/mL), 그리고 10 X buffer 1μL로 총량이 10μL가 되게 하였다. 증폭된 DNA는 동량의 formamide loading dye (95% formamide, 20 mM EDTA, 0.05% bromophenol blue, 0.05% xylen cyanol)와 섞은 다음 95°C에서 5분간 변성시켰다. 변성된 정상 및 종양 DNA의 반응산물 2μL를 8.3 M urea를 함유한 6% polyacrylamide sequencing gel에서 80 W로 3시간 동안 전기영동을 실시하였다. 전기영동 후 3 MM chromatography paper (Whatman, Maidstone, England)에 옮겨 건조시킨 후, X-OMAT 필름(Eastman Kodak, Rochester, USA)에 노출시켜 정상 DNA와 대조하여 종양 DNA의 한쪽 대립 유전자가 완전히 또는 거의 보이지 않을

때를 이형접합성 소실이라고 판단하였다. 또한 DNA 복제 오류를 교정해주는 DNA 부정합 교정유전자의 변이로 발생하는 현미 부수체 불안정성은 정상 DNA에 관찰되는 띠 이외에 부가적으로 4 bp 이상 차이가 나는 띠가 관찰되는 경우로 하였다.(21)

4) 통계적 분석

장형 및 미만형 위암과 상기 표식자들의 변화에 대한 통계적 분석은 Chi-Square test로 하였으며 P 값이 0.05 미만인 경우 의의가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

29예의 위암을 대상으로 10개의 종양억제유전자 부위의 이형접합성 상실과 현미 부수체 불안정성을 조사하였다. 모든 예의 위암조직에서 하나 혹은 하나 이상의 표식자에서 이형접합성을 보여주고 있었는데, 이중 23예(79%)는 최소 하나 이상의 표식자에서, 16예(55%)는 2개 이상의 표식자에서 그리고 11예(38%)에서는 3개 이상의 표식자에서 이형접합성 소실을 발견할 수 있었다(Fig. 1, Table 1). 총 10개의 종양억제유전자가 위치하는 염색체 부위 중 *p53* 유전자가 존재하는 17p13 부위가 이형접합성을 보인 16예 중 10예(63%)에서 소실을 보여 가장 높은 빈도의 이형접합성 소실을 보여주었다(Table 1). 각 종양억제유전자 별로의 이형접합성 소실 빈도를 보면 *VHL* 유전자 위치는 이형접합성을 보인 22예 중 9예(41%), *APC* 유전자 부위는 22예 중 8예(36%), *p16* 유전자 부위는 21예 중 4예(19%), *Rb* 유전자는 14예 중 4예(29%), *MEN1*유전자는 24예 중 8예(33%), *BRCA1* 유전자는 19예 중 5예(26%), *DPC4* 유전자는 14예 중 3예(21%), *FHIT* 유전자는 19예 중 6예(32%), 그리고 *TSC2* 유전자는 18예 중 2예(11%)에서 이형접합성 소실을 관찰할 수 있었다(Table 1).

조직학적 분류와 이형접합성 소실을 비교하면 미만형 7예 모두는 하나 이상의 표식자에서 이형접합성 소실을 보였으며 장형은 22예 중 16예(73%)가 하나 이상의 표식자에서 이형접합성 소실을 보여주어 이형접합성 소실 빈도는 미만형이 장형에 비해 의의있게 높았다($P<0.01$, Table 2). 상기한 종양억제유전자들 부위와 이형접합성 소실간의 연관성 조사에서는, p53 유전자 부위에서 이형접합성 소실을 보여준 10예 중 9예에서 다른 종양억제유전자 부위에서도

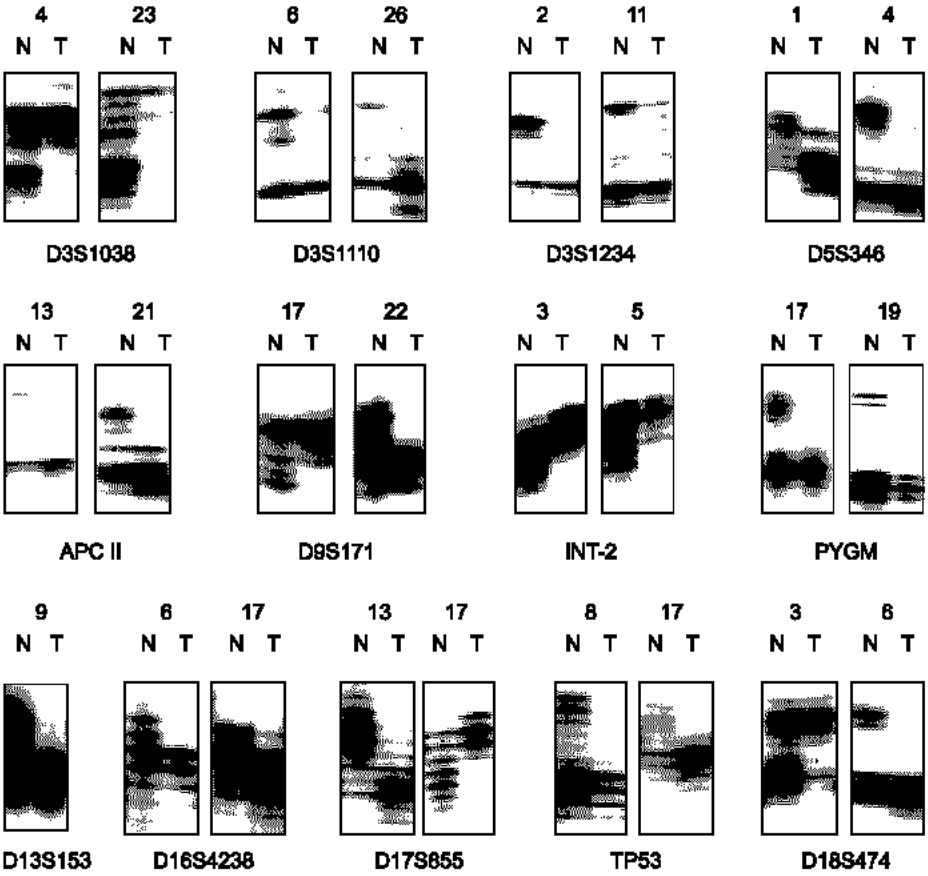

Fig. 1. Representative examples of LOH analysis at multiple tumor suppressor gene loci. N = normal DNA; T = tumor DNA. The numbers at the top represent the case numbers.

Table 1. LOH and microsatellite instability at multiple tumor suppressor gene loci in gastric carcinoma

Case	Type	VHL	APC	p16	Rb	P53	MEN1	BRCA1	DPC	FHIT	TSC2	LOH	MI
1	In	NI	+	-	-	+	-	-	NI	-	-	2/8	
2	In	+	NI	-	-	NI	-	-	-	+	-	2/8	
3	In	-	NI	NI	-	+	+	-	+	+	-	4/8	
4	In	+	+, MI	-	ND	-	+	+	+	-	MI	5/8	2
5	D	-	-	NI	-	-	+	-	NI	NI	-	1/7	
6	In	+	+	NI	NI	+	-	-	+	-	+	5/8	
7	In	+	-	+, MI	NI	NI	-	NI	-	ND	-	2/6	1
8	In	MI	+	NI	ND	+	-	NI	MI	+	MI	3/4	3
9	In	-	-	-	+	NI	-	NI	-	-	-	1/8	
10	In	-	-	-	NI	NI	-	-	-	NI	-	0/7	
11	In	+	-	-	-	NI	-	-	-	+	-	2/9	
12	D	-	-	-	NI	+	-	NI	NI	-	NI	1/6	
13	D	NI	+	-	-	NI	+	+	NI	NI	-	3/6	
14	In	NI	-	-	ND	ND	-	-	ND	-	-	0/6	
15	In	+	+	NI	ND	NI	+	NI	-	-	-	3/6	
16	In	NI	-	MI	+	-	-	NI	-	NI	NI	1/5	1
17	In	MI	+	+	MI	+	+	+	MI	MI	+	6/6	4
18	D	-	NI	+	+	+	NI	-	-	NI	NI	3/6	
19	In	-	NI	NI	-	+	+	+	NI	+	-	4/7	
20	In	NI	-	-	NI	NI	-	-	NI	NI	NI	0/4	
21	In	-	+	-	NI	NI	-	-	NI	-	NI	1/6	
22	D	-	NI	+	NI	-	NI	-	NI	-	NI	1/5	
23	In	+	-	NI	NI	+	NI	+	-	-	-	3/7	
24	In	-	-	-	-	-	-	NI	NI	-	-	0/8	
25	In	-	NI	-	NI	NI	-	-	NI	NI	-	0/5	
26	D	+	NI	-	-	-	-	NI	-	NI	NI	1/6	
27	D	+	-	-	+	NI	NI	NI	-	-	-	2/7	
28	In	-	-	-	-	+	+	-	MI	+	MI	3/8	2
29	In	-	-	-	NI	NI	NI	NI	NI	-	NI	0/4	
LOH		9/22	8/22	4/21	4/14	10/16	8/24	5/19	3/14	6/19	2/18	23/29	
%		41	36	19	29	63	33	26	21	32	11	79	20

Type = histologic type; In = intestinal type; D = diffuse type; NI = non-informative; + = positive for LOH; - = negative for LOH; MI = microsatellite instability; ND = not determined.

Table 2. Number of LOH at multiple tumor suppressor loci in gastric carcinoma according to the Lauren's classification.

	One	Two	Three or more	Total (%)
Intestinal	3	4	9	16/22 (73)
Diffuse	4	1	2	7/7 (100)
Total	7	5	11	23/29 (79)

이형접합성 소실을 보여주어 p53 유전자의 소실이 다른 종양억제유전자의 대립형질 소실에 영향을 미치는 경향을 보였으나 통계적 의미는 없었다. 흥미롭게도 장형 위암 한 예에서는 10개의 종양억제 유전자 부위 모두에서 이형접합성 소실과 현미 부수체 불안정성이 관찰되었다.

반복되는 염기 서열의 삽입 혹은 결손으로 생기는 현미 부수체 불안정성은 29예의 위암 중 6예(20%)에서 관찰되었으며 이들의 조직학적 분류는 모두 장형 위암이었다(Fig. 2). *DPC4* 유전자와 *TSC2* 유전자 부위는 각각 3예에서 현미 부수체 불안정성을 보여주었으며 case 17번은 4개의 염색체 부위에서 불안정성이 관찰되었다(Table 1).

고 찰

최근 위암 연구에 분자생물학이 접목됨에 따라 위암 발생은 정상의 점막 상피세포가 종양억제유전자, 종양유전자

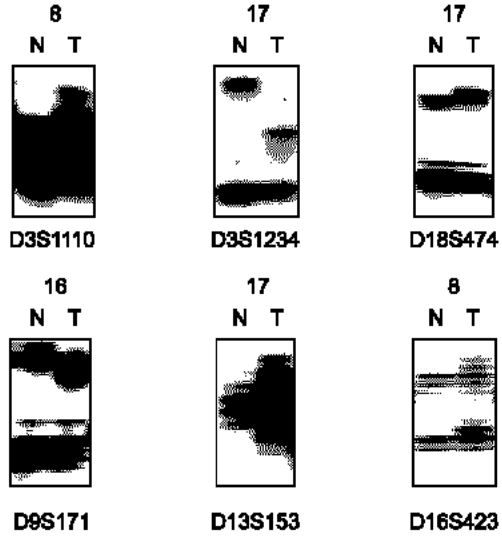

Fig. 2. Representative examples of microsatellite instability at multiple tumor suppressor gene loci. N = normal DNA; T = tumor DNA. The numbers at the top represent the case numbers.

그리고 DNA 교정유전자의 변이와 발현 변화가 축적됨으로써 암세포로 변형되고 증식하여 나타나는 복잡한 다단계 과정임이 밝혀졌다. 이러한 연구들로 위암의 발생 이해에 큰 발전이 있었으나 위암의 조기 진단, 암 진행에 관한 정확한 표식자의 개발 및 새로운 치료 약제의 개발을 위한 대상 유전자의 발굴 등은 아직 초보적인 단계에 있다고 할 수 있다. 또한 비교유전자 교잡법과 이형접합성 소실 등을 이용하여 위암의 발생에 직접적인 연관성이 있는 유전자를 발굴하기 위한 연구가 수많이 진행되었으나 아직까지 위암 특이적 종양억제유전자나 진행에 관련된 정확한 표식자는 없는 실정이다.

이 연구에서는 우리나라 위암 조직을 대상으로 다른 종양에서 특이적 종양억제유전자로 밝혀져 있는 10개 유전자 부위의 이형접합성 소실과 현미 부수체 불안정성을 조사하였다. 그 결과, 29예의 위암 중 23예(79%)는 하나 이상, 16예(55%)는 2개 이상, 그리고 11예(38%)에서는 3개 이상의 표식자에서 이형접합성 소실을 발견할 수 있었다. 각 유전자별로는 세포 주기 중 G1 저지(arrest)와 세포자멸사에 관여하는 *p53* 유전자 부위가 가장 높은 빈도(63%)의 이형접합성 소실을 보였다(Table 1). 현재까지 연구에 의하면 *p53* 유전자의 대립형질 소실 및 돌연변이는 50% 이상의 위암에서 관찰되고 있으며 이러한 변화는 암세포의 성장을 도와주는 것으로 알려져 있다.(14,22) 또한, *p53* 유전자 변이는 위암 발생 초기에 일어나며 *p53* 유전자의 돌연변이는 세포자멸사를 억제하여 환자의 예후가 나쁜 것으로 보고되어 있다.(23) 이러한 사실들을 종합하면 *p53* 유전자 부위의 이형접합성 소실은 위암 발생 초기에 일어나며 위암에서 가장 흔히 발견되는 유전자 변이라고 할 수 있다.

염색체 5q21 부위에 위치하고 있는 *APC* 유전자는 *p53*과 함께 세포 증식에 중요한 역할을 하는 β-catenin의 파괴를 유도하는 유전자로 위암의 약 4~22%에서 돌연변이가 관찰되며 주로 장형 위암에서 변이가 흔한 것으로 보고되어 있다.(24) 이 연구에서 *APC* 유전자 부위의 이형접합성 소실은 높은 빈도(36%)로 관찰되었으며 이 결과는 다른 연구들이 조사한 빈도와 유사하여,(24) *APC* 유전자 부위의 이형접합성 소실 또한 위암의 발생 및 진행에 관여한다고 생각된다. 그러나 위암에서 *APC* 유전자의 돌연변이 빈도는 비교적 낮으므로, 아마도 *APC* 유전자가 위치하고 있는 5q21 부위에는 위암의 발생과 관련되는 다른 종양억제유전자의 존재 가능성을 배제할 수 없다.

한편, 염색체 3번 단완의 경우, 위암 조직과 세포주에서 비교적 흔한 대립형질 소실이 관찰되어 위암의 발생과 관련된 종양억제유전자가 존재할 것으로 추정되고 있다.(25) 이 연구에서는 *VHL* 유전자가 존재하는 부위에서 41% 그리고 *FHIT* 유전자 부위에서 32%의 이형접합성 소실이 관찰되었다. 그러나 다른 연구자의 조사에 의하면 위암에서 *VHL* 유전자 부위의 이형접합성 소실 빈도는 67%로 높으나 *VHL* 유전자의 돌연변이는 없어 이 부위에 다른 위암 특이 종양억제유전자의 가능성이 제시되었다.(26) 한편, *FHIT* 유전자는 발암물질에 의한 위암 발생을 억제하고 세포자멸사의 기전으로 발생된 위암을 제거하여 강력한 위암 치료제에 대한 대상 유전자로 대두되고 있다.(27) 그러므로 염색체 3번은 좀 더 많은 예의 위암을 대상으로 정확한 염색체 소실 부위와 각 유전자에 대한 변이 조사가 필요하리라 생각된다.

흥미롭게도 다발성 내분비 종양 환자에서 변이가 관찰되는 *MEN1* 유전자는 하나의 대립형질 변화에 의해 불활성화되는 것으로 알려져 있다.(28) 이 연구에서 *MEN1* 유전자가 위치하는 11q13 부위는 조사된 위암의 33%에서 이형접합성 소실이 관찰되어 *MEN1* 유전자가 다발성 내분비 종양 이외에 위암의 발생에도 관여한다는 가능성을 제시하고 있다. *MEN1* 유전자 산물인 menin 단백은 proteinase C, raf 그리고 mitogen-activated protein kinase에 의해 활성화되는 matrix metalloproteinase 9의 발현을 억제하여 종양 세포의 침습을 억제하는 것으로 알려져 있다.(29) 그러므로 이 연구에서 발견된 *MEN1* 유전자 부위의 이형접합성 소실은 아마도 위암의 진행에 관여할 것으로 생각된다. 앞으로 위암을 대상으로 menin 단백의 기능 소실에 대한 연구가 필요하다고 판단된다.

이 외에도 *Rb*, *BRCA1*, *DPC4*, *p16*, 그리고 *TSC2* 유전자 부위의 이형접합성 소실은 29%, 26%, 21%, 19% 그리고 11%의 빈도로 관찰되었다. 이 중 *Rb* 유전자는 세포 주기에서 S phase로의 이행에 반드시 필요한 유전자로 cdk 4/6 복합체 형성을 억제한다.(30) p16은 늦은 G1 단계에서 *Rb* 유

전자의 인산화를 조절하고 인체 종양에서는 주로 두 대립형질 모두의 소실과 과메칠화에 의해 불활성화되는 유전자로 알려져 있다.(31) 이러한 결과들은 위암의 발생이 *p53* 유전자 변화 이외에도 다양한 종양억제유전자의 변이에 의한 다단계 과정이며 매우 다양한 유전자들의 변이가 위암의 진행과 관련됨을 시사한다고 할 수 있다.

위암은 형태학적으로 장형과 미만형으로 나누어 진다.(20) 일반적으로 장형 위암은 위축성 위염과 장형 화생이 생긴 다음 발생하여 분화가 잘 된 암으로, 그리고 미만형은 위 점막세포에서 특별한 전구병변 없이 발생하여 미분화된 암으로 여겨지고 있다. 이 연구에서 여러 종양억제유전자 부위의 이형접합성 소실이 미만형에서 장형 위암보다 통계적으로 의의있게 높은 빈도로 발견되었는데, 이는 아마도 장형 위암과 미만형 위암의 암 발생 및 진행 기전이 서로 다르다는 것을 의미하고 이들 유전자들의 소실이 암세포의 분화에도 큰 영향을 미친다고 판단된다.

암은 여러 유전자의 변이가 축적되어 발생하며 하나 이상의 종양억제유전자 변이가 위암을 비롯한 여러 인체 암에서 흔히 발견되고 있다.(19) 연구자들은 조사된 위암 29예 중 16예에서 2개 이상의 종양억제유전자 부위에서 이형접합성 소실을 관찰할 수 있었고 11예에서는 3개 이상의 유전자 부위에서 소실이 관찰되었다. 흥미롭게도 3개 이상의 유전자 부위에서 소실이 관찰되었던 11예 중 8예는 *p53* 유전자 부위에서 이형접합성 소실을 동반하고 있었다. 이러한 결과로 *p53* 유전자의 결함은 다른 염색체 부위의 소실을 비롯한 불안정성을 유도하여 암세포에 변이가 축적되고 이로 인해 암세포는 더욱 빠른 성장을 할 수 있다고 생각된다.

DNA의 짧은 반복 염기서열의 결손이나 삽입으로 인하여 발생하는 현미 부수체 불안정성 또한 암의 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.(18,19) 연구자들은 이전 보고에서 52예의 위암 중 16예(31%)에서 현미 부수체 불안정성을 보고한 바 있다.(21) 이 연구에서는 조사된 29예 중 6예(20%)에서 상기한 종양억제유전자 부위들의 현미 부수체 불안정성이 발견되었다. 이러한 결과들로 현미 부수체 불안정성이 종양억제유전자의 기능적 결함을 유도하며 주로 위암 발생 후기에 관여한다고 추정된다. 앞으로 좀 더 많은 위암을 대상으로 좀 더 많은 표식자를 이용한 현미 부수체 불안정성 연구는 위암의 병인 이해를 더욱 넓혀주리라고 생각된다.

결 론

연구자들은 29예의 위암을 대상으로 10개의 종양억제유전자 부위에 대한 이형접합성 소실과 현미 부수체 불안정성을 조사하여 이형접합성 소실과 함께 현미 부수체 불안정성이 위암의 발생 및 진행에 중요한 역할을 한다는 것을 알 수 있었다. 또한 여러 종양억제유전자 중 *p53* 유전자 부위의 소실은 위암에서 가장 흔하며 이로 인한 p53 유전자의 결함은 다른 염색체 부위의 소실과 불안정성을 유도하여 위암의 발생 및 진행에 관여할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Suh CI, Suh K-A, Park S-H, Chang HJ, Ko J-W, Ahn D-H. Annual report of the central cancer registry in Korea-1998. J Korean Cancer Assoc 2000;32:827-834.
2. Vogelstein B, Kinzler KW. The multistep nature of cancer. Trend Genet 1993;9:138-141.
3. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Pathologic basis of disease. 6th ed. Philadelphia, Saunders, 1999. p. 260-327.
4. Lee WH, Bookstein R, Hong F, Young SJ, Shew YJ, Lee EY. Human retinoblastoma susceptibility gene: cloning, identification, and sequence. Science 1987;235:1394-1399.
5. Isobe M, Emanuel BS, Givol D, Oren M, Croce CM. Localization of gene for human tumour antigen to band 17p13. Nature 1986;320:84-85.
6. Kamb A, Shattuck-Eidens D, Eekes R, et al. Analysis of the p16 (CDKN2) as a candidate for the chromosome 9p melanoma susceptibility locus. Nat Genet 1994;8:22-26.
7. Kinzler KW, Nilbert MC, Su L-K, Vogelstein B, Bryan TM, Levy DB. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. Science 1991;353:661-665.
8. Latif F, Tory K, Gnarra J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. Science 1993; 260:1317-1320.
9. Hall JM, Lee MK, Morrow J, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. Science 1990; 250:1684-1689.
10. Hahn SA, Schutte M, Hoque AT, et al. DPC4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1. Science 1996;271:350-353.
11. Ohta M, Inoue H, Cotticelli MG, et al. The *FHIT* gene, spanning the chromosome 3p14.2 fragile site and renal carcinoma-associated t(3;8) breakpoint, is abnormal in digestive tract cancers. Cell 1996;84(4):587-597
12. Heske E, Neumann H, Scheithauer B, Herbst E, Short M, Kwiatkowsk D. Loss of heterozygosity in the tuberous sclerosis (TSC2) region of chromosome band 16p13 occurs in sporadic as well as TSC-associated renal angiomyolipomas. Genes Chromosomes & Cancer 1995;13:295-298.
13. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. Science (Washington DC) 1997;276:404-407.
14. Peek RM Jr, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas. Nat Rev Cancer 2002;2:28-37.
15. Rhyu MG, Park WS, Jung YJ, Choi SW, Meltzer SJ. Allelic deletions of MCC/APC and p53 are frequent late events in human gastric carcinogenesis. Gastroenterology 1994;106:

1584-1588.
16. Zhao GH, Li TC, Shi LH, et al. Relationship between inactivation of p16 gene and gastric carcinoma. World J Gastroenterol 2003;9:905-909.
17. Leung SY, Yuen ST, Chung LP, Chu KM, Chan AS, Ho JC. hMLH1 promoter methylation lack of hMLH1 expression in sporadic gastric carcinomas with high-frequency microsatellite instability. Cancer Res 1999;59:159-164.
18. Chong JM, Fukayama M, Hayashi Y, et al. Microsatellite instability in the progression of gastric carcinoma. Cancer Res 1994;54:4595-4597.
19. Mironov NM, Aguelon MAM, Potapova GI, et al. Alteration of (CA)n DNA repeats and tumor suppressor genes in human gastric cancer. Cancer Res 1994;54:41-44.
20. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma diffuse and so-called intestinal type carcinoma. Acta Pathol Microbiol Scand 1965;119:265-272.
21. Rhyu MG, Park WS, Meltzer SJ. Microsatellite instability occurs frequently in human gastric carcinoma. Oncogene 1994; 9:29-32.
22. Tahara E. Genetic alterations in human gastrointestinal cancers: the application to molecular diagnosis. Cancer 1995;75:1410-1417.
23. Fenoglio-Preiser CM, Wang J, Stemmermann GN, Noffsinger A. TP53 and gastric carcinoma: A review. Hum Mutat 2003; 21:258-270.
24. Fang DC, Luo YH, Yang SM, Li XA, Ling XL, Fang L. Mutation analysis of APC gene in gastric cancer with microsatellite instability. World J Gastroenterol 2002;8:787-791.
25. Kastury K, Baffa R, Druck T, et al. Potential gastrointestinal tumor suppressor locus at the 3p14.2 FHIT site identified by homozygous deletions in tumor cell lines. Cancer Res 1996; 56:978-983.
26. Wijnhoven BP, Lindstedt EW, Abbou M, et al. Rotterdan Esopahgeal tumor study group. Molecular genetic analysis of the von Hippel-Lindau and human peroxisome proliferator-activator receptor gamma tumor-suppressor genes in adenocarcinomas of the gastroesophageal junction. Int J Cancer 2001; 94:891-895.
27. Ishii H, Zanesi N, Vecchione A, et al. Regression of upper gastric cancer in mice by FHIT gene delivery. FASEB J 2003;17:1768-1770.
28. Marx SJ. Multiple endocrine neoplasia type 1. In: Vogelstein B, Kinzler KW eds. The genetic basis of human cancer; 2nd ed. New York, Mcgraw-Hill, 1997. p. 475-500.
29. Wroblewski LE, Pritchard DM, Carter S, Varro A. Gastrin-stimulated gastric epithelial cell invasion: the role and mechanism of increased matrix metalloproteinase 9 expression. Biochem J 2002;365:873-879.
30. Serrano M, Hannon GJ, Beach D. A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D/CDK4. Nature 1993;366:704-707.
31. Herman JG, Merlo A, Mao L, et al. Inactivation of the CDKN/p16/MTS1 gene is frequently associated with aberrant DNA methylation in all common human cancers. Cancer Res 1995;55:4525-4530.