

## 도파민의 위암세포증식에서의 역할

대구가톨릭대학교 의과대학 외과학교실

정희준 · 채현동 · 박기호

**목적:** 도파민은 중추신경전달물질이지만 위장관에서 도파민수용체와 결합하여 점막상피세포 증식, 상피세포의 보호, 위암 세포증식과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 위암에서 기원한 세포주를 이용하여 도파민과 각각의 도파민 수용체가 위암 세포 증식과 억제에 작용하는 역할에 대해 알아보았다.

**대상 및 방법:** 위암세포기원에서 각각 유래한 세포주인 SNU601과 KCU-C2를 이용하여 RNA 추출 후 RT-PCR 시행 후 도파민수용체 D1, D2L과 D2S 각각에 대한 primer로 PCR을 시행하여 수용체 유전자의 상대적인 발현정도를 측정하였다. 도파민과 D1 수용체의 대항제인 SCH 23390과 D2 수용체 대항제인 raclopride를 사용하여 약물처리에 따른 위암세포주에서 세포 증식에 대한 분석을 하였다.

**결과:** KCU-C2 세포주에서 D1과 D2L과 D2S 유전자 mRNA의 상대적인 발현정도는 모두 높은 발현을 보였지만, SNU 601 세포주에는 mRNA의 발현이 모두 낮은 수준이었으며, 특히 D2L mRNA는 발현되고 있지 않았다. 약물처리에 따른 위암세포주에서 세포증식에 대한 분석에서는 D1과 D2S 수용체를 통한 도파민의 신호는 세포의 증식을 억제하였고 D2L 수용체를 통한 도파민의 신호는 세포의 증식을 유도하였다.

**결론:** 본 연구를 통해 도파민이 위암의 세포증식과 억제에 관여하며, 도파민의 이러한 효과는 도파민의 신호가 어느 수용체를 통해 전달되었느냐에 따라 위암세포의 증식과 억제가 이루어짐을 알 수 있었다.

**중심 단어:** 도파민, 위암, 위암세포주, 도파민수용체

### 서 론

위암은 우리나라에서 가장 흔히 발생하는 악성종양 중 하나로 위암의 발생기전에 대해서는 수많은 연구들이 이루어졌으며 많은 성과들도 얻었지만 최근까지도 위암의 발생 및 위암세포의 증식에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 이러한 연구 중 도파민은 중추신경전달물질로 중추신경계에서

운동, 인지와 감정을 조절하지만, 말초에는 혈관의 긴장도, 신장 기능, 위장관의 운동을 조절하며, 세포의 증식을 조절한다. 또한 위장관에서 도파민은 점막상피세포 증식 조절에 중요한 역할을 하며, (1) 상피세포의 보호와 위궤양의 발생과도 관련이 있는 것으로 알려져 있다. (2,3) 도파민의 기능은 막 수용체인 도파민수용체(dopamine receptor)와 결합하여 이루어지게 되는데 특히 도파민의 세포증식 조절 신호를 매개함에 있어서는 수용체의 종류와 분포하는 세포에 따라 다른 효과를 나타낸다. 위암에서 도파민이 위 점막상피의 증식을 조절할 수 있고 위암조직에서 정상과 비교해서 D2 수용체의 농도가 감소되어 있다(4)는 보고를 통해 위암의 발생과 진행에도 도파민과 도파민 수용체가 관여할 것으로 생각되며 이를 이용하여 저자들은 위암세포주를 대상으로 도파민 수용체의 발현 양상을 파악하고, 도파민과 도파민 D1과 D2 수용체가 이들 세포들의 증식에 어떻게 관여할 것인지를 알아보았다.

### 방 법

#### 1) 위암 세포주의 배양

한국세포주은행에서 분양받은 반지세포암종(singet ring cell carcinoma)을 가진 34세 한국 남자 환자의 복수로부터 채취한 세포에서 유래한 세포주인 SNU 601과 58세 한국 남자 위암환자에서 림프절로 전이된 선암(adenocarcinoma) 세포로부터 유래한 세포주인 KCU-C2를 각각을 10% fetal bovine serum이 든 DMEM과 F12 배양액으로 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 배양하였다.

#### 2) 위암세포주에서 D1과 D2 도파민수용체의 발현양상 (RNA 추출과 역전사증합효소연쇄반응(RT-PCR))

배양 중인 세포에서 전체 RNA를 추출하여 trypsin-EDTA로 세포를 떼어내어 PBS로 씻은 다음, TRIzol reagent (Invitrogen, Carlsbad, CA) 1 ml을 첨가하여 혼합하고, chloroform 0.3 ml을 넣어 잘 섞어준 후 실온에서 10분간 반응시키고 4°C 12,000 rpm에서 30분간 원심분리하였다. 맑은 위층을 새 튜브에 옮겨 담고 동일한 양의 isopropyl alcohol을 섞어 4°C 12,000 rpm에서 30분간 원심분리하여 RNA를 침전시킨 후 75% 에탄올로 씻어주고 RNase가 없는 DEPC 증류수에 녹였다.

책임저자: 채현동, 대구광역시 남구 대명4동 3056-6번지  
대구가톨릭대학교 의과대학 외과학교실, 705-825  
Tel: 053-650-4429, Fax: 053-624-7185  
E-mail: saxochea@hanmail.net

접수일: 2006년 4월 24일, 게재승인일: 2006년 7월 20일

Table 1. RT-PCR primers used for the detection of dopamine receptors D1 and D2

Primer	Sequence	Annealing temperature (°C)	RT-PCR product (bp)	
D1	f*	5'-CAGTCCACGCCAAGAATTGCC-3'	60	455
	r†	5'-ATTGCACTCCTTGGAGATGGAGCC-3'		
D2L	f*	5'-GCAGCCGAGCTTTCAGGGCC-3'	62	529
	r†	5'-GGGATGTTGCAGTCACAGTG-3'		
D2S	f*	5'-GAGGGCTCCACTAAAGGAGG-3'	62	417
	r†	5'-GGGATGTTGCAGTCACAGTG-3'		
GAPDH	f*	5'-GTCAGTGGTGGACCTGACCT-3'	53	396
	r†	5'-AGGGGAGATTCAGTGTGGTG-3'		

f\* = forward primer; r† = reverser primer.

세포주의 세포에서 도파민수용체 D1과 D2의 발현정도를 알아보기 위해 추출한 전체 RNA를 대상으로 RNA PCR core kit (Applied Biosystems, Foster City, CA)를 이용하여 RT-PCR을 하였다. cDNA 합성은 분리된 RNA 4 µg을 oligo dT (16 mer)를 사용하여 20 µl의 용량으로 역전사(reverse transcription)를 시행하였다. 반응 혼합액의 조성은 RNA 4 µg, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1×PCR buffer, 각각 1 mM dNTP, 1 U/µl RNase inhibitor, 2.5 U/µl MuLV reverse transcriptase, 2.5 µM oligo d(T)<sub>16</sub>로, 반응 조건은 실온에서 10분, 42°C 60분, 99°C 5분, 4°C 5분으로 하였다. 이렇게 만들어진 cDNA를 이용하여 glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH)와 도파민수용체 D1, D2L과 D2S 각각에 대한 primer로 PCR을 시행하였다. 도파민수용체의 상대적 발현정도를 비교하기 위한 internal control로 이용한 GAPDH의 primer는 GeneBank의 mRNA 서열(Assession number BC 001601)을 대상으로 Primer 3 website를 이용하여 결정하였다. PCR 반응 혼합액의 조성은 1×PCR buffer, 각각 200 µM dNTP mix, 1 U Taq DNA polymerase (KOMA Biotech, 서울), primer 0.20 µM로 역전사 산물 0.5 µl을 넣고 증류수로 전체 양이 10 µl가 되도록 하여, 95°C에서 5분간 초기 변성시킨 후 95°C 30초, 일정온도(Table 1)에서 30초, 72°C 30초의 조건으로 25회(GAPDH)와 35회(도파민수용체 D1, D2L과 D2S) 반복하였다. PCR 산물은 3% agarose gel에서 전기영동하고 ethidium bromide (EtBr)로 염색하고, Gel Document System (BioRad, Hercules, CA)을 이용하여 디지털영상을 얻었다. 전기영동상의 각 띠의 농도를 Scion Image analysis system (버전 beta 4.02, Scion Image, Frederick, MD)을 이용하여 측정하고, D1, D2L과 D2S 수용체 유전자의 상대적인 발현정도는 측정된 농도 값을 GAPDH의 농도 값으로 나누어 결정하였다.

### 3) 약물처리에 따른 위암세포주에서 세포 증식

각 세포주의 세포들을 각각 5×10<sup>3</sup>개씩 24 well plate에 분주하여 48시간 동안 10% FBS가 함유된 DMEM과 F12 배지

에 배양한 후 FBS가 2% 되도록 섞어준 DMEM과 F12 배지로 바꾸어 다시 48시간 동안 안정화시킨 후 약물을 처리하였다. 처리한 약물로는 도파민과 D1 수용체의 대항제(antagonist)인 SCH 23390과 D2 수용체 대항제인 raclopride를 사용하였다. 우선 SCH 23390과 raclopride 각각을 최종농도가 10 µM 이 되도록 30분간 처리한 후 도파민을 각각 1 µM과 10 µM 의 농도로 처리하였다. 그리고 24시간마다 같은 농도의 도파민으로 바꾸어 주고 48시간 후와 72시간 후의 살아있는 세포의 수를 측정하였다. 세포수의 측정은 acridine orange와 ethidium bromide (EtBr), Hoechst (bisbenzimidazole H 33258)를 각각 0.001%가 되도록 넣어 염색한 후 각각의 well을 9구획으로 나누어 5군데를 디지털 카메라로 찍어 형광현미경상(365 nm 파장)에서 살아있는 세포와 죽은 세포를 구분하여 측정하였으며 동일하게 3번 반복 실험하였다.

### 4) 통계분석

통계분석을 위해 SPSS 11.5 판을 사용하였다. 각각의 세포주에서 세포의 증식은 one-way ANOVA로 분석하였다. 각각의 경우 유의수준은 0.05를 기준으로 하였다.

## 결 과

### 1) 위암세포주에서 D1과 D2 도파민수용체의 발현양상

도파민수용체 D1과 D2L과 D2S 유전자 mRNA의 상대적인 발현정도는 측정된 농도 값을 GAPDH의 농도 값으로 나누어 결정하였다. KCU-C2 세포주는 이들 세 종류의 mRNA 모두 높은 발현을 보였지만, SNU601 세포주에는 KCU-C2와 비교해서 이들 mRNA의 발현이 모두 낮은 수준이었으며, 특히 D2L mRNA는 발현되고 있지 않았다(Fig. 1, 2).

### 2) 약물처리에 따른 위암세포주에서 세포 증식에 대한 분석

위암세포의 성장조절에 도파민과 도파민수용체들이 어

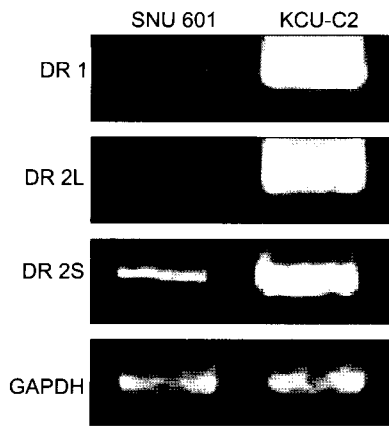


Fig. 1. Expression of dopamine receptor DR1, DR2L and DR2S mRNA was analyzed by using RNA extracts from two stomach cancer cell lines, SNU 601 and KCU-C2.

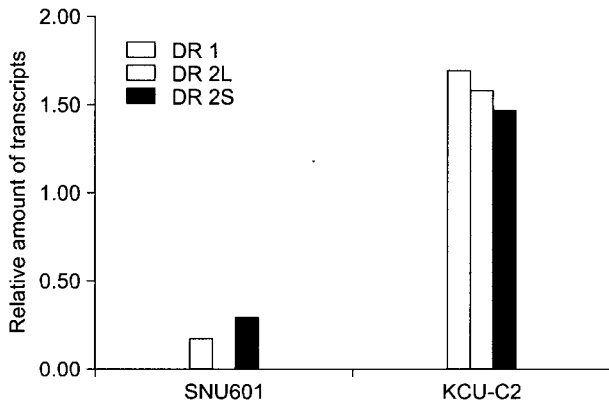


Fig. 2. Comparison of expression of dopamine receptor D1, D2L and D2S from SNU 601 and KCU-C2 stomach cancer cells. The PCR products were analyzed by gel electrophoresis and a densitometer to determine their values.

면 역할을 할 것인지를 도파민과 D1과 D2 수용체 각각의 대항제와 도파민을 위암세포주에 처리하고 살아있는 세포 수를 측정함으로써 세포의 증식 양상을 알아보았다. 세포 수의 측정은 A/H/E 염색을 하여 측정하였다. 도파민이 세포의 증식에 어떠한 영향을 주는지 알아보기 위해서 도파민만을 처리하였을 때, D2L 수용체가 발현되지 않는 SNU 601의 경우 도파민을 처리한 후 48시간과 72시간에서 처리한 농도에 비례하여 세포의 증식이 통계적으로 유의하게 억제되었다( $P < 0.05$ )(Fig. 3). D1과 D2 수용체의 발현이 높은 KCU-C2의 경우 48시간에서는 세포의 증식이 억제되는 양상을 보였으나, 72시간에는 증식이 유도되는 양상을 보였는데, 두 경우 모두 통계적으로 유의하지는 않았다(Fig. 3). 세포의 증식에 D1 수용체를 통한 도파민의 효과를 알아보기 위해 D2 수용체의 대항제인 raclopride으로 D2 수용체를 차단한 후 도파민을 처리한 경우 SNU 601은 도파민만을 처리한 경우에

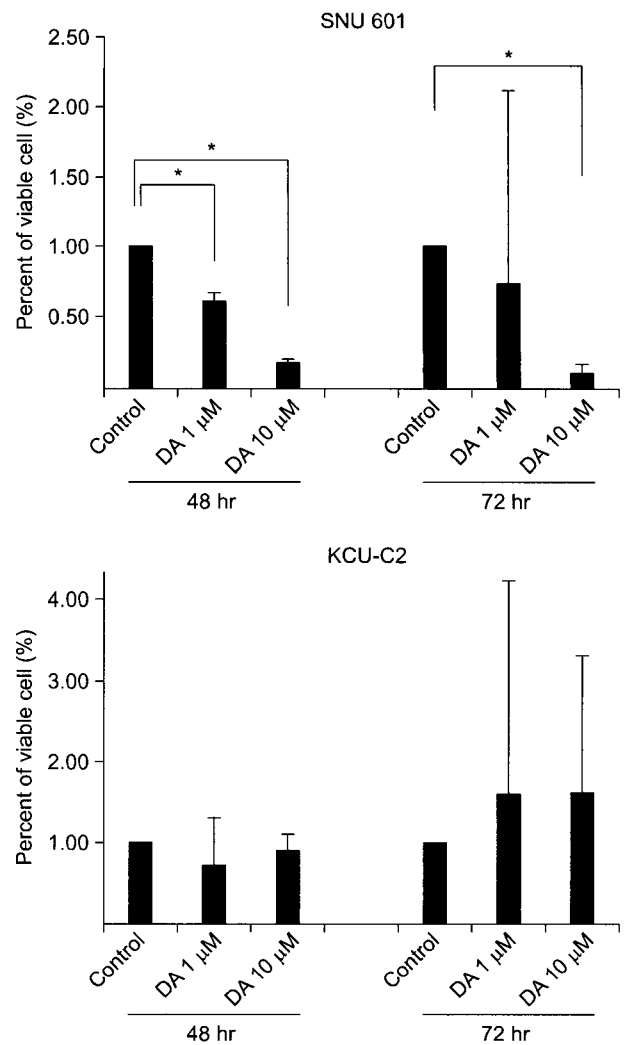
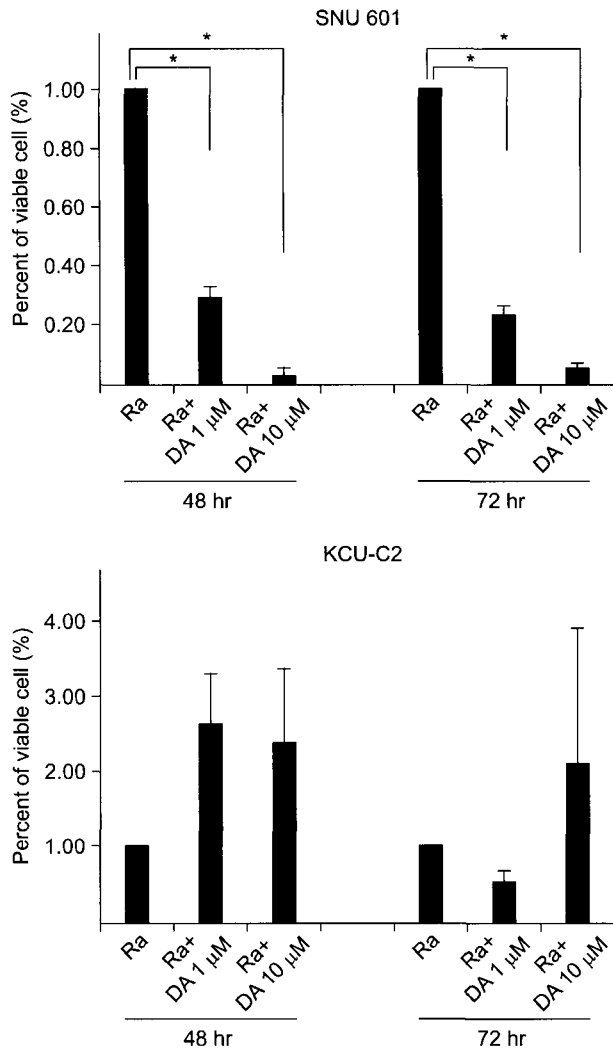


Fig. 3. Effects of dopamine (DA) on the proliferation of SNU 601 and KCU-C2 cells. The cells were exposed to the indicated dopamine (DA) concentration (1 μm and 10 μm), and the number of viable cells was determined 48 and 72 h later. The values from each group are expressed as a percentage relative to the untreated control (100%). Values are shown as mean ± SD. \* $P < 0.05$ .

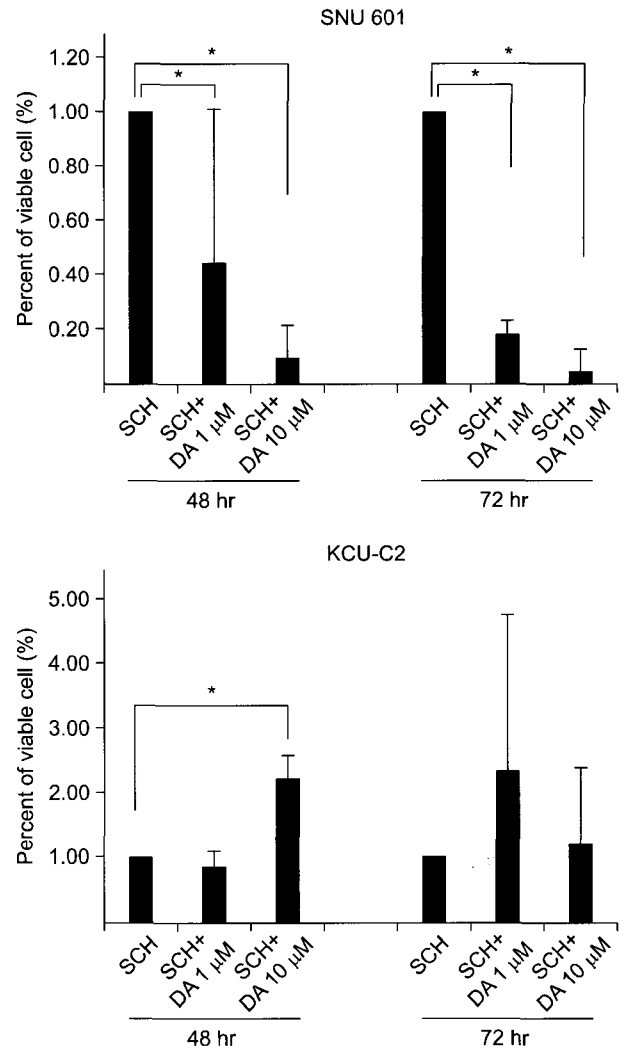
서처럼 48시간과 72시간에 처리한 도파민의 농도에 비례하여 세포의 증식이 억제되었다( $P < 0.05$ )(Fig. 4). 하지만 KCU-C2의 경우 48시간과 72시간 모두에서 세포의 증식이 증가되는 양상을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다(Fig. 4). 세포의 증식에 D2 수용체를 통한 도파민의 효과를 알아보기 위해 D1 수용체의 대항제인 SCH 23390으로 D1 수용체를 차단한 후 도파민을 처리하여 생존 세포의 수를 분석하였다. SNU 601 세포는 위의 두 경우에서처럼 각 조건에서 세포의 증식이 억제되었다( $P < 0.05$ )(Fig. 5). 하지만 KCU-C2세포들은 세포의 증식이 유도되었는데, 특히 48시간에서 10 μM 도파민 농도에서는 도파민을 처리하지 않은 경우보다 생존세포가 2배 정도 증가되어 있었다( $P < 0.05$ )(Fig. 5).



**Fig. 4.** Effects of D2 receptor antagonist raclopride (Ra) on the proliferation of SNU 601 and KCU-C2 cells. The cells were exposed to the indicated dopamine (DA) concentration (1  $\mu$ m, 10  $\mu$ m) in the presence of raclopride (10  $\mu$ m), and the number of viable cells was determined 48 and 72 h later. The values from each group are expressed as a percentage relative to the untreated control (100%). Values are shown as mean  $\pm$  SD. \* $P$  < 0.05.

## 고찰

도파민은 중추신경계통에서 운동, 인지와 감정을 조절하는 중요한 신경전달물질이지만, 말초에서도 혈관의 긴장도, 신장의 기능과 위장관의 운동을 조절하며, 세포의 증식을 조절하는데도 관여한다고 알려져 있고 실제로 도파민이 T cell의 증식을 조절하며, (5) 뇌하수체 암세포의 증식을 도파민수용체를 통해 억제한다(6)는 보고들을 통해 도파민이 세포증식을 조절할 수 있음을 알 수 있다. 위장관에서도 점막 상피세포 증식 조절에 중요한 역할을 하며, 상피세포의 보



**Fig. 5.** Effects of D1 receptor antagonist SCH 23390 (SCH) on the proliferation of SNU 601 and KCU-C2 cells. The cells were exposed to the indicated dopamine (DA) concentration (1  $\mu$ m, 10  $\mu$ m) in the presence of SCH23390 (10  $\mu$ m), and the number of viable cells was determined 48 and 72 h later. The values from each group are expressed as a percentage relative to the untreated control (100%). Values are shown as mean  $\pm$  SD. \* $P$  < 0.05.

호와 위궤양의 발생과도 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 이러한 세포증식에서의 도파민의 역할에 대해 본 연구에서는 도파민의 세포증식 조절 효과를 알아 보기 위해 도파민 수용체의 발현 양상이 다른 두 종류의 위암세포주를 대상으로 도파민을 투여하였으나 각 세포주 간의 세포증식 조절 효과에 대한 유의한 차이가 없었다. 이는 도파민수용체들은 모두 도파민과 결합할 수 있지만, 대상 세포의 도파민 수용체 발현양상에 따라 세포증식 조절 효과가 다르며 수용체의 종류에 따라 그 기능이 다를 수 있음을 알 수 있었다. 따라서 도파민의 세포증식 효과에 있어 대상 세포의 도파민수용체 발현양상과 수용체의 종류가 도파민 효과와 매

우 밀접하게 관계함을 알 수 있었고 위암세포기원에 따라 도파민의 세포증식 효과가 다르다는 것을 알 수 있었다.

도파민수용체는 G protein-coupled receptor 무리에 속하며, G 단백질과 결합하여 이차전령물질을 활성화시키거나 특정한 신호전달체계를 활성화 또는 억제시키며 생리적 반응을 나타낸다. 현재까지 알려진 도파민수용체는 다섯 종류로 이들은 다시 그들의 구조와 성질에 의해서 D1 유사수용체(D1과 D5)와 D2 유사수용체(D2, D3와 D4)의 두 집단으로 나눈다. 이것은 도파민의 신호를 세포 안으로 전달하는 과정에서 결합하는 G 단백질과 adenylyl cyclase (AC)와의 상호작용에 따라 분류한 것으로 D1 유사수용체는 G<sub>s</sub> 단백질을 통해 AC를 활성화하여 세포내의 cAMP 형성을 촉진시키고, D2 유사수용체는 Gi/Go 단백질을 통해 세포내 cAMP의 축적을 낮춘다고 알려져 있다.(7,8) 그 중 D2 수용체는 전사 과정에서 대체 접합(alternative splicing)에 의해 D2L (long form)과 D2S (short form) 두 종류의 mRNA가 만들어지며, 각각 444개와 415개의 아미노산으로 구성되어 있다.(9,10) 이들 수용체는 중추신경계뿐만 아니라 혈관, 심장, 신장, 위장관 등 다양한 말초조직에 분포되어 있으면서 세포의 증식을 조절하는 데도 관여한다고 알려져 있고 도파민의 세포증식 조절 신호를 매개함에 있어서는 수용체의 종류와 분포하는 세포에 따라 다른 효과를 나타내기도 한다. D1 수용체는 혈관에서 평활근세포가 있는 중간층에 주로 분포하며, 혈관을 확장시키는데 관여한다고 알려져 있으며,(11) 평활근세포의 증식과 혈관수축으로의 이동을 억제한다는 보고가 있다.(12) D2 수용체는 세포종류에 의존적으로 세포증식을 억제 혹은 촉진하는 세포반응을 조절하는데,(13) 뇌하수체의 프로락틴생성세포(lactotroph)와 신경세포에서 칼륨이온통로(potassium channel)를 활성화하여 세포막의 과분극을 유발하고, AC의 활성을 막아 호르몬의 분비와 유전자 전사를 저해하며, 칼슘이온통로(calcium channel)와 세포증식을 억제한다.(14-16) 이와는 달리 중간엽(mesenchymal)에서 기원한 세포들에서는 D2 수용체가 phospholipase C의 활성을 자극하여 칼슘의 이동을 유도하고, MAPK cascade를 활성화하여 유전자의 전사와 세포증식, 세포의 형질전환을 유도한다고 알려져 있다.(17)

본 연구에 사용한 세포주인 SNU 601은 KCU-C2와 비교해서 D1과 D2 수용체의 발현이 대체적으로 낮았으며, 특히 D2L의 발현은 없었고, D2S는 발현되고 있었다. 이에 비해 KCU-C2는 D1과 D2L, D2S 모두 높은 발현 양상을 보였다. 위암세포증식에 있어 도파민수용체 각각의 기능을 알아보기 위한 방법으로 첫째, 도파민 D1 수용체의 기능을 구체적으로 알아보기 위해 D2 수용체의 대항제인 raclopride로 D2 수용체를 차단한 후 도파민을 처리하였는데 SNU 601에서 도파민만을 처리한 경우에서처럼 세포의 증식이 억제되었다. 이를 통해 도파민 D1 수용체를 통한 도파민의 신호는 세포증식을 억제함을 알 수 있었다. 둘째, 위암세포증식에

D2 수용체의 역할을 알아보기 위해 SCH 23390으로 D1 수용체를 차단하고 도파민의 효과를 보았다. KCU-C2의 경우 D2 수용체를 통한 도파민이 세포증식을 유도하고 있음을 보여 주었고 SNU 601의 경우 D2 수용체로 도파민 신호가 전달되고 있음에도 KCU-C2와는 상반되게 세포증식이 억제되었다. SNU 601은 D2 수용체의 두 isoform 중에서 D2S만 발현되고 D2L은 발현되지 않는다는 점에서 D2S 수용체를 통한 도파민의 신호는 세포를 억제하는 쪽으로 작용했다는 것을 의미하며, D2S와 D2L 모두 발현되는 KCU-C2에서 세포증식이 유도된 것은 D2S보다는 D2L에 의한 것으로 생각된다. 이는 D2L 수용체는 세포증식을 유도하고 D2S는 억제하는 서로 상반된 작용을 할 것임을 의미한다고 생각된다. 이것은 유전자의 산물인 두 단백질이 경우에 따라서는 다른 역할을 할 수 있고 D2L과 D2S는 서로 다른 G-단백질과 결합하여,(18) 이후 세포내 신호전달에서 다른 경로로 전달되고(19) 이 중 D2S 수용체의 경우 신호전달과정에서 phospholipase D를 자극하여 세포증식을 억제하기 때문이라고 생각된다.(20) 그러므로 D1과 D2S 수용체는 위암 세포의 증식을 억제할 수 있지만, D2L은 오히려 세포의 증식을 유도할 수 있음을 알 수 있었다.

## 결 론

위암세포주를 대상으로 한 본 연구를 통하여 도파민의 세포증식 조절 효과에 있어 대상 세포의 도파민수용체 발현양상과 수용체의 종류가 세포증식에 있어 매우 중요한 역할을 함을 알 수 있었다. 또한 도파민은 위암세포의 증식을 조절할 수 있으며, 도파민의 위암세포증식조절 효과는 도파민이 신호가 어느 수용체를 통해 전달되었느냐에 따라 다르다는 것을 알 수 있었다. 요컨대 위암세포에서 도파민과 도파민 수용체의 발현이 위암진행에 대한 예측인자로서의 사용가능성과 각 수용체의 발현조절이 치료의 한 분야로서 사용될 수 있을것으로 생각되며 이를 임상적으로 이용되기 위해서는 더욱 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

1. Tutton PJ, Barkala DH. Biogenic amines as regulator of the proliferative activity of normal and neoplastic cells. *Anticancer Res* 1987;17:1-12.
2. Mac Naughton W, Wallace JL. A role for dopamine as an endogenous protective factor in the rat stomach. *Gastroenterology* 1989;96:972-980.
3. Glavin GB, Hall AM. Central and peripheral dopamine DA1 receptor modulation of gastric secretion and experimental gastric mucosal injury. *Gen Pharmacol* 1995;26:1277-1279.
4. Basu S, Dasgupta PS. Alteration of dopamine D2 receptors in

- human malignant stomach tissue. *Dig Dis* 1997;42:1260-1264.
5. Saha B, Mondal AC, Basu S, Dasgupta PS. Circulating dopamine level, in lung carcinoma patients, inhibits proliferation and cytotoxicity of CD4+ and CD8+ T cells by D1 dopamine receptors: an in vitro analysis. *Int Immunopharmacol* 2001; 1:1363-1374.
  6. An JJ, Cho SR, Jeon DW, Park KW, Ahn YS, Baik JH. Anti-proliferative effects and cell death mediated by two isoforms of dopamine D2 receptors in pituitary tumor cells. *Mol Cell Endocrinol* 2003;206:49-62.
  7. Gingrich JA, Caron MG. Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors. *Annu Rev Neurosci* 1993;16:299-321.
  8. Missale C, Nash S, Robinson S, Jaber M, Caron M. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 1998;78: 189-225.
  9. Bunzow JR, Van Tol HHM, Grandy DK, Albert P, Salon J, Christie M, Machida CA, Neve KA, Civelli O. Cloning and expression of a rat D2 dopamine receptor. *Nature* 1988;336: 783-787.
  10. Dal Toso R, Sommer B, Ewert M, Herb A, Pritchett DB, Bach A, Shivers BD, Seeburg PH. The dopamine D2 receptor: two molecular forms generated by alternative splicing. *EMBO J* 1989;8:4025-4034.
  11. Amenta F, Ricci A. Autoradiographic localization of dopamine DA1 receptors in the rat renal vasculature using [3H] SCH 23390 as a ligand. *J Auton Pharmacol* 1990;10:373-383.
  12. Yasunari K, Kohno M, Hasuma T, Horio T, Kano H, Yokokawa K, Honda Y, Tamura Y. Dopamine as a novel anti-migration and antiproliferative factor of vascular smooth muscle cells through dopamine D1-like receptors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3164-3173.
  13. Civelli O, Bunzow JR, Grandy DK. Molecular diversity of the dopamine receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1993;33: 281-307.
  14. Albert PR, Neve KA, Bunzow JR, Civelli O. Coupling of a cloned rat dopamine-D2 receptor to inhibition of adenylyl cyclase and prolactin secretion. *J Biol Chem* 1990;265:2098-2104.
  15. Senogles SE. The D2 dopamine receptor mediates inhibition of growth in GH4ZR7 cells: involvement of protein kinase-C epsilon. *Endocrinology* 1994;134:783-789.
  16. Arita J, Hashi A, Mazawa S, Suzuki S. D2 dopamine-receptor-mediated inhibition of proliferation of rat lactotropes in culture is accompanied by changes in cell shape. *Neuroendocrinol* 1998;69:163-171.
  17. Ghahremani MH, Forget C, Albert PR. Distinct roles for G $\alpha_2$  and G $\beta\gamma$  in signaling to DNA synthesis and G $\alpha_3$  in cellular transformation by dopamine D2S receptor activation in BALB/c 3T3 cells. *Mol Cell Bio* 2000;20:1497-1506.
  18. Khan ZU, Mrzljak L, Gutierrez A, de la Calle A, Goldman-Rakic PS. Prominence of the dopamine D2 short isoform in dopaminergic pathways. *Proc Natl Acad* 1998;95:7731-7736.
  19. Choi EY, Jeong DW, Park KW, Baik JH. G protein-mediated mitogen-activated protein kinase activation by two dopamine D2 receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;256:33-40.
  20. Senogles SE. D2s dopamine receptor mediates phospholipase D and antiproliferation. *Mol Cell Endocrinol* 2003;209:61-69.

**= Abstract =**

**Roles of Dopamine in Proliferation of Gastric-Cancer Cells**

**Hee Jun Jeong, M.D., Hyun Dong Chae, M.D. and Ki Ho Park, M.D.**

Department of Surgery, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

**Purpose:** Dopamine is a neurotransmitter, but in the GIT, the roles of dopamine are a regulator of epithelial cell proliferation, an endogenous protective factor, and a regulator of stomach cancer cell proliferation. By using two different gastric-cancer cell lines, we assessed the effects of dopamine and dopamine receptors on the proliferation of human gastric-cancer cells.

**Materials and Methods:** To assess the effects of dopamine and dopamine receptors on the proliferation of human gastric-cancer cells, we investigated cell proliferation and the expression of D1, D2L, and D2S receptor in two gastric-cancer cell lines, SNU 601 and KCU-C2. The effects of dopamine and dopamine receptors on the level of the cell proliferation were determined by staining with an A/H/E (acridine orange, hoechst and ethidium bromide) mixture.

**Results:** After dopamine treatment, the cell viability was significantly decreased in SNU 601 cells ( $P < 0.05$ ) where the D2L receptor was absent, but not in KCU-C2 cells. After treatment with raclopride, a D2 receptor antagonist, dopamine-dose-dependent inhibition of cell proliferation was observed in SNU 601 cells ( $P < 0.05$ ). After treatment with SCH 23390, a D1 receptor antagonist, dopamine significantly increased cell proliferation in KCU-C2 cells ( $P < 0.05$ ), but inhibited cell proliferation in SNU 601 cells (no D2L receptor).

**Conclusion:** The dopamine signal via the D1 or the D2S receptor inhibited proliferation of gastric-cancer cells, but that via the D2L receptor increased proliferation. These results suggest that the regulatory effects of dopamine in the gastric-cancer cell proliferation may be controlled by using dopamine receptors. (**J Korean Gastric Cancer Assoc 2006;6:132-138**)

---

**Key Words:** Dopamine, Gastric cancer, Gastric-cancer cell line, Dopamine receptors