

제21번 염색체의 종양억제유전자 발굴

이응배* · 최진은** · 장진성** · 박재용***

Identification of Tumor Suppressor Genes on Chromosome 21

Eung Bae Lee*, Jin Eun Choi**, Jin-Sung Jang**, Jae Yong Park***

Background: We performed this study to identify the tumor suppressor genes located in the long arm of chromosome 21 in non-small cell lung cancer. **Material and Method:** The genes of USP25 in 21q11.2, NCAM2, ADAMTS1 in 21q21.2, and Claudin-8 (CLDN8), Claudin-17 (CLDN17) and TIAM1 in 21q22.1 were investigated for their gene expressions, genetic alterations and promoter methylation. **Result:** The expressions of CLDN8 and CLDN17 were significantly decreased in 7 (L132, H157, H358, H522, H1299, H1703 and HCC2108) of 13 cell lines, and the expression of ADAMTS1 was also significantly reduced in 6 cell lines (A549, SW900, H1299, H1373, H1703 and H1793). There were no genetic alterations by PCR-SSCP and cDNA cloning in the cell lines with a decreased gene. In the cell lines with a decreased gene expression, the mRNA expression was increased significantly with treatment of 5-Aza-CdR. **Conclusion:** These results suggest that the ADMTS1, CLDN8 and CLDN17 may act as tumor suppressor genes.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2009;42:141-147)

Key words: 1. Lung neoplasm
2. Neoplasm, biology
3. Genes

서 론

폐암은 세계적으로 주된 암 사망원인일 뿐 아니라 국내에서도 흡연인구의 증가, 대기오염, 인구의 고령화 등으로 급격히 증가하고 있으며, 높은 사망률로 인해 암 사망원인의 1위를 차지하고 있다. 폐암은 유전자의 변화들이 축적되어 다단계의 과정을 거쳐 발생하는 유전적 질환으로 정의할 수 있으며, 종양억제유전자(tumor suppressor gene, TSG)와 암유전자(oncogene)의 이상이 폐암의 발생과 진행과정의 주된 기전으로 알려져 있다[1,2]. 폐암 암화과정의 분자생물

학적 병인 규명은 폐암의 예방과 조기진단, 분자생물학적 치료제 개발 등과 같은 폐암에 대한 근본적인 대책수립을 위해 선결되어야 할 과제임에도 불구하고 아직도 폐암의 분자생물학적 병인은 밝혀져 있지 않은 부분이 많다.

종양억제유전자의 비활성화는 한쪽 대립형질의 변이 혹은 메틸화와 다른 쪽 대립형질의 결손에 의해 그 기능이 소실되며[3,4], 따라서 이형체 소실(loss of heterozygosity, LOH) 부위는 종양억제유전자가 그 부위에 존재함을 나타내는 지표가 된다[5,6]. 폐암의 경우 1p, 3p, 5q, 8p, 9p, 11p, 13q, 17p, 22q 등에서 LOH가 흔히 발견되었으며[7-12], 이

*경북대학교 의과대학 경북대학교병원 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Kyungpook National University Hospital, College of Medicine, Kyungpook National University

**경북대학교 의학전문대학원 생화학교실

Department of Biochemistry, School of Medicine, Kyungpook National University

***경북대학교 의과대학 경북대학교병원 내과학교실

Department of Internal Medicine, Kyungpook National University Hospital, College of Medicine, Kyungpook National University

†이 연구는 2003년도 경북대학교병원 생명의학연구소 연구비의 지원으로 이루어졌음.

논문접수일 : 2008년 9월 8일, 심사통과일 : 2008년 10월 27일

책임저자 : 이응배 (700-721) 대구시 중구 동덕로 200, 경북대학교병원 흉부외과

(Tel) 053-420-5675, (Fax) 053-426-4765, E-mail: bay@knu.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

를 통해 *RB*, *p16*, *p53*, *FHIT* 등의 종양억제유전자가 발견되었다[13-15].

21번 염색체가 3개(trisomy)인 다운 증후군(Down syndrome)에서는 폐암, 피부암과 같은 고형종양 위험도가 일반인에 비해 유의하게 낮다(폐암 상대위험도 0.24, 피부암 상대위험도 0.25)[16,17]. 이와 같이 다운 증후군에서 이들 종양의 위험도가 낮은 것은 여분의 21번 염색체가 존재함에 따른 유전자-용량 효과(gene-dosage effect) 때문일 가능성이 있으며, 이는 폐암, 유방암, 피부암의 암화과정에 관여하는 종양억제유전자가 21번 염색체에 존재할 가능성이 높음을 시사한다.

저자들은 염색체 21번 장완에 위치하는 9개의 현미부수체 표지자(microsatellite marker)를 이용한 LOH 분석을 통해 비소세포폐암에서 흔히 결손 되는 구역을 조사하여 비소세포폐암의 56%에서 LOH가 존재하며, 특히 21q11.2, 21q21.2 및 21q22.1의 3개 구역에서 LOH가 흔히 존재함을 보고한 바 있다[18]. 이러한 결과는 이들 구역에 폐암의 암화과정에 관여하는 TSG이 존재할 가능성이 높음을 시사한다. 본 연구에서는 폐암의 암화과정에 관여하는 21번 염색체 장완에 존재하는 종양억제유전자를 발굴하기 위해 21q11.2 구역에 존재하는 *USP25* 유전자, 21q21.2 구역의 *NCAM2*, *ADAMTS1* 유전자, 그리고 21q22.1 구역에 존재하는 *Claudin-8* (*CLDN8*), *Claudin-17* (*CLDN17*), *TIAM1* 유전자를 대상으로 비소세포폐암 세포주에서 이들 유전자의 발현 정도와 돌연변이 및 촉진자 메틸화 유무를 조사하였다.

대상 및 방법

1) 폐암 세포주

한국세포주은행(Seoul, Korea)에서 13가지 비소세포폐암 세포주(L132, H23, H157, H226, H358, H460, H422, A549, SW900, H1299, H1373, H1707, H1793, HCC2108)를 분양 받았으며, 세포들은 10% FBS, penicillin G (100 U/mL), streptomycin (100 ug/mL)이 첨가된 RPMI 배지에서 37°C, 5% 이산화탄소 배양기에서 배양하여 실험에 사용하였다.

2) 유전자 발현 조사

폐암 세포주에서 *USP25*, *NCAM2*, *ADAMTS1*, *CLDN8*, *CLDN17*, *TIAM1* 유전자의 발현 정도는 RT-PCR로 조사하였다. 요약하면, 각각의 세포주에서 TRI REAGENT (Invitrogen, Mt Waverly, VIC, Australia)를 사용하여 RNA를 추

Table 1. Primer sequences used in this study

Experiment	Gene	Primer sequence
RT-PCR	<i>USP25</i>	5'-ACCCAGATACTACAGCAAAGC-3' (F)
		5'-TACCAAGGGGAATCGTTTGG-3' (R)
	<i>NCAM2</i>	5'-GAGGGTAGTAGTGCAAAAGG-3' (F)
		5'-ATGATACAACCAGCTGACAG-3' (R)
	<i>ADAMTS1</i>	5'-TGATGATGCAAAGCAGTGTG-3' (F)
		5'-CCTCATCGTGTACTGGACTC-3' (R)
	<i>CLDN8</i>	5'-TGGAGAGTGTGCGCCTTCAT-3' (F)
		5'-CCTCACGCAATTCATCCACA-3' (R)
	<i>CLDN17</i>	5'-CTTATTGGCATCTGTGGCAT-3' (F)
		5'-GACATAACTGGTGGAGGTCT-3' (R)
<i>TIAM1</i>	5'-AGCAAAATCTCGAGCAGTTCC-3' (F)	
	5'-CAAATCAGGTACCAGTCTCACTC-3' (R)	
SSCP	<i>ADAMTS1</i>	5'-TTGGAAGGGCGCGCAGAGCC-3' (F)
		5'-GGCTCTGCGCGCCCTTCCAA-3' (R)
	<i>CLDN8</i>	5'-GCTTTGCTAC TTCTGGCCAG-3' (F)
		5'-CTGGCCAG AAGTAGCAAAGC-3' (R)
	<i>CLDN17</i>	5'-CCAAGTTCAG TCACAGCTAC-3' (F)
		5'-GTAGCTGTGA CTGAACTGG-3' (R)
cDNA cloning	<i>ADAMTS1</i>	5'-TGCCTGGAAGAAAACTTC-3' (F)
		5'-CTTGCCCTCAAAGCTAACAC-3' (R)
	<i>CLDN8</i>	5'-GTCCAGCTGGCTAAAACTCA-3' (F)
		5'-TTTGAATGCAAAGCCCCTTG-3' (R)
	<i>CLDN17</i>	5'-GCAATGGCATTTTATCCCTT-3' (F)
		5'-GGAGCCAAAAGGAGGCATTA-3' (R)

출하였다. RT-PCR은 SuperScript First-Strand Synthesis (Invitrogen)을 이용하여 5 µg의 RNA로 cDNA를 합성하였으며, PCR은 각각의 primer를 이용하여 95°C 30초, 58°C 30초, 72°C 30초, 25~30 cycle로 수행하였다. PCR 산물은 1.5% agarose gel에 전기영동 후 ethidium bromide 염색을 하여 관찰하였다. 실험에 사용한 primer는 Table 1과 같다.

3) 유전자의 변이 및 결손 유무 조사

유전자의 촉진자 부위의 변이와 결손 유무는 PCR-SSCP (Single Strand Conformational Polymorphism) 방법을 이용하여 조사하였고 엑손 부위는 유전자들의 cDNA를 클로닝하여 염기서열분석 방법을 통해 변이와 결손 유무를 조사하였다. PCR은 Table 1의 primer를 사용하여 95°C 20초, 56°C 20초, 72°C 20초, 35 cycle로 수행하였다. PCR 산물 5 µL에 10 µL의 loading buffer (95% formamide, 0.05% xylene cyanol, 0.05% bromophenol blue, 20 mM EDTA)와 혼합하여 95°C에서 5분간 가열하고 급속 냉각상태로 15% non-

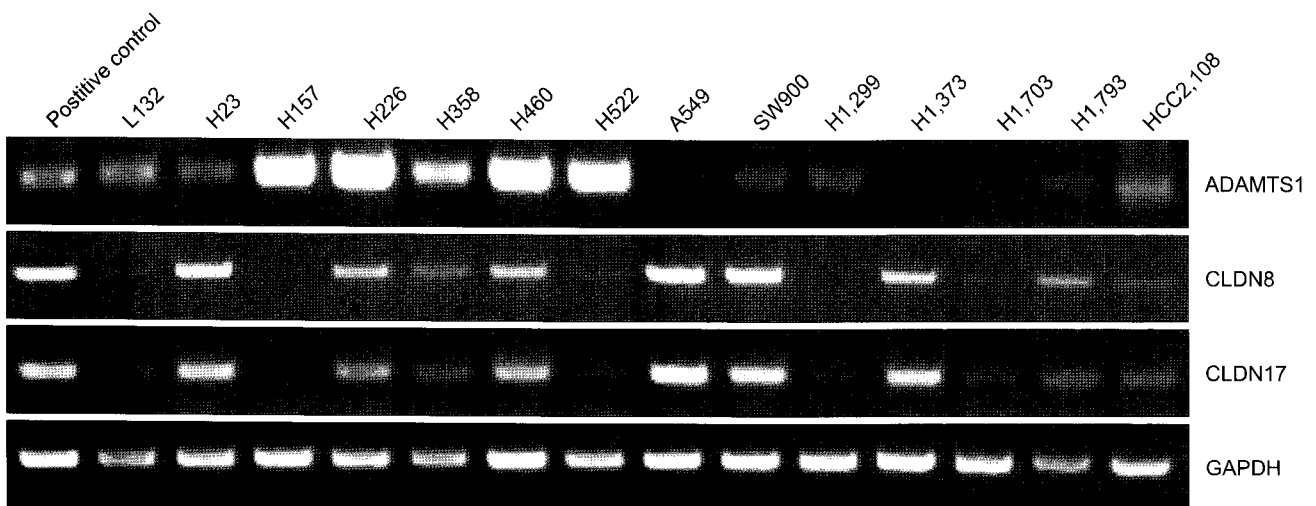


Fig. 1. Expression pattern of ADAMTS1, CLDN8 and CLDN17 mRNAs in non-small cell lung cancer cell lines. Expression of GAPDH was used as a control for RNA quality and loading.

denaturing polyacrylamide (acrylamide : bis-acrylamide=69 : 1) gel에 loading하여 12시간 전기영동 한 후 silver 염색하여 확인하였다. 염기서열 분석은 RT-PCR을 통해 획득한 cDNA 절편을 pGEM-T Easy vector (Promega, Madison, USA)의 multicloing 부위에 삽입하고 염기서열분석을 통해 확인하였으며 cDNA 클로닝을 위한 PCR primer는 Table 1과 같다.

4) 5-Aza-2'-deoxycytidine (5-Aza-CdR) 처리 후 유전자의 발현양 변화조사

유전자의 발현 감소가 유전자 촉진자 부위의 methylation에 의한 것인지를 규명하기 위해 demethylating agent인 5-Aza-CdR를 발현이 감소되었던 세포에 처리하고 quantitative real-time RT-PCR을 통해 유전자의 발현양을 조사하였다. 요약하면, 지름 100 mm의 plate당 1×10^6 의 암세포주를 분주하고 24시간 배양 후 $1 \mu\text{M}$ 의 농도로 5-Aza-CdR (Sigma Chemical Co, St Louis, USA)를 배지에 넣어 3일간 배양하였다. 그런 다음 5-Aza-CdR를 넣지 않은 배지로 24시간 동안 배양한 후 total RNA를 분리하고 ABI 7000 (Applied Biosystems, Foster City, USA)을 사용하여 95°C 20초, 60°C 60초 40 cycle로 quantitative real time RT-PCR을 수행하였다.

결 과

1) 폐암 세포주에서 유전자의 발현

13가지 비소세포폐암 세포주 가운데 7가지 세포주(L132,

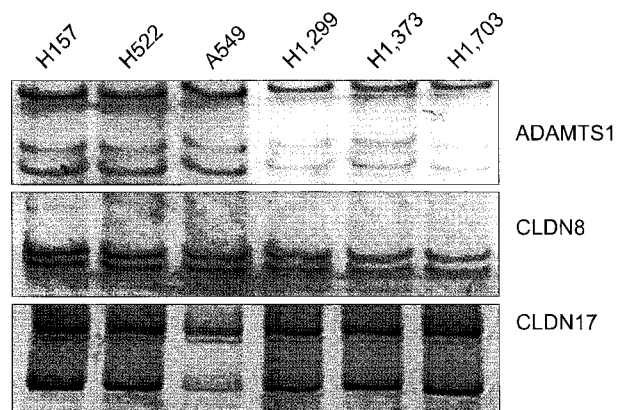


Fig. 2. Representative figures of SSCP on promoter regions of ADAMTS1, CLDN8 and CLDN17 genes.

H157, H358, H522, H1299, H1703, HCC2108)에서 CLDN8, CLDN17의 발현이 유의하게 감소되어 있었으며, ADAMTS1의 경우 6가지 세포주(A549, SW900, H1299, H1373, H1703, H1793)에서 발현양이 유의하게 감소되어 있었다(Fig. 1). USP25, NCAM2, TIAM1 유전자의 발현양은 폐암 세포주에서 유의한 감소가 없었다(data not shown).

2) 유전자의 유전적 변화(genetic alteration)

유전자의 촉진자 부위의 변이와 결손 유무는 PCR-SSCP 방법으로 조사하였다. CLDN8과 CLDN17의 발현이 감소되어 있었던 세포주(H157, H522, H1299, H1703)와 발현 감소가 없었던 세포주(A549, H1373)에서 동일한 band pat-

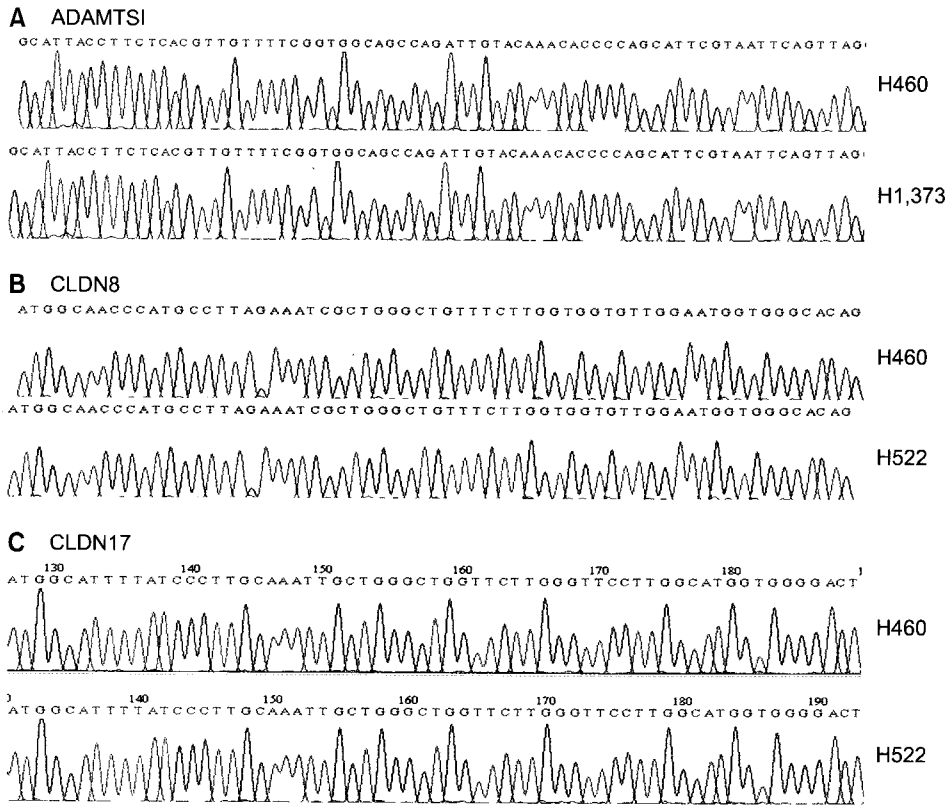


Fig. 3. Representative figures of cDNA sequencing of ADAMTS1, CLDN8 and CLDN17 genes.

tem을 보였으며, ADAMTS1의 경우에도 유전자의 발현 감소가 있었던 세포주(A549, H1299, H1373, H1703)와 발현 감소가 없었던 세포주(H157, H522)에서 동일한 band pattern을 보였다(Fig. 2). 이러한 결과는 유전자의 발현 감소가 촉진자 부위의 genetic alteration와는 관계가 없음을 시사한다.

유전자의 엑손부위의 genetic alteration 유무는 cDNA를 클로닝하고 염기서열분석을 통해 조사하였다. ADAMTS1의 경우 유전자의 발현 감소가 없었던 H460 세포주와 발현 감소가 있었던 A549, H1373, H1793 세포주로부터 cDNA를 합성하고 염기서열분석을 하였으며. CLDN8과 CLDN17은 발현이 감소되어 있지 않았던 H460 세포주와 발현 감소가 있었던 H157, H522, H1299, H1703 세포주로부터 cDNA를 합성하고 염기서열분석을 하였다. 발현이 감소되었던 모든 세포주에서 염기서열 분석상 genetic alteration은 관찰되지 않았다(Fig. 3).

3) 유전자의 후생유전적 변화(epigenetic alteration)

폐암 세포주에서 유전자의 발현 감소가 촉진자 부위의 methylation에 의한 것인지를 규명하기 위해 demethylating agent인 5-Aza-CdR를 처리한 후 mRNA의 발현량을 quantitative real time RT-PCR 방법으로 조사하였다. 발현이 감소

되어 있지 않았던 세포주에서는 발현량의 유의한 변화가 없었으나 발현이 감소되어 있었던 세포주에 5-Aza-CdR를 처리한 경우 유전자의 발현량이 유의하게 증가되었다(Fig. 4). 이러한 결과는 폐암 세포주에서 이들 유전자의 발현 감소는 유전자의 촉진자 부위 methylation에 의한 것임을 나타낸다.

고찰

저자들은 비소세포폐암에서 염색체 21번 장완의 3개 지역(21q11.2, 21q21.2, 21q22.1)에서 LOH가 흔히 존재함을 선행연구에서 밝힌바 있으며 이러한 결과는 이 지역에 TSG이 존재할 가능성을 시사한다[18]. 본 연구는 폐암의 암화과정에 관여하는 TSG을 발굴하기 위해 21q11.2 구역에 존재하는 USP25, 21q21.2 구역의 NCAM2, ADAMTS1 그리고 21q22.1 구역의 CLDN8, CLDN17, TIAM1 유전자에 대해 조사하였다. 폐암 세포주에서 ADAMTS1, CLDN8, CLDN17 유전자의 발현 감소가 흔히 관찰되었으며, 이들 유전자의 발현 감소는 유전자의 촉진자 부위 methylation과 연관이 있었다.

21번 염색체의 TSG에 관한 연구는 흔치 않다. 폐암에서

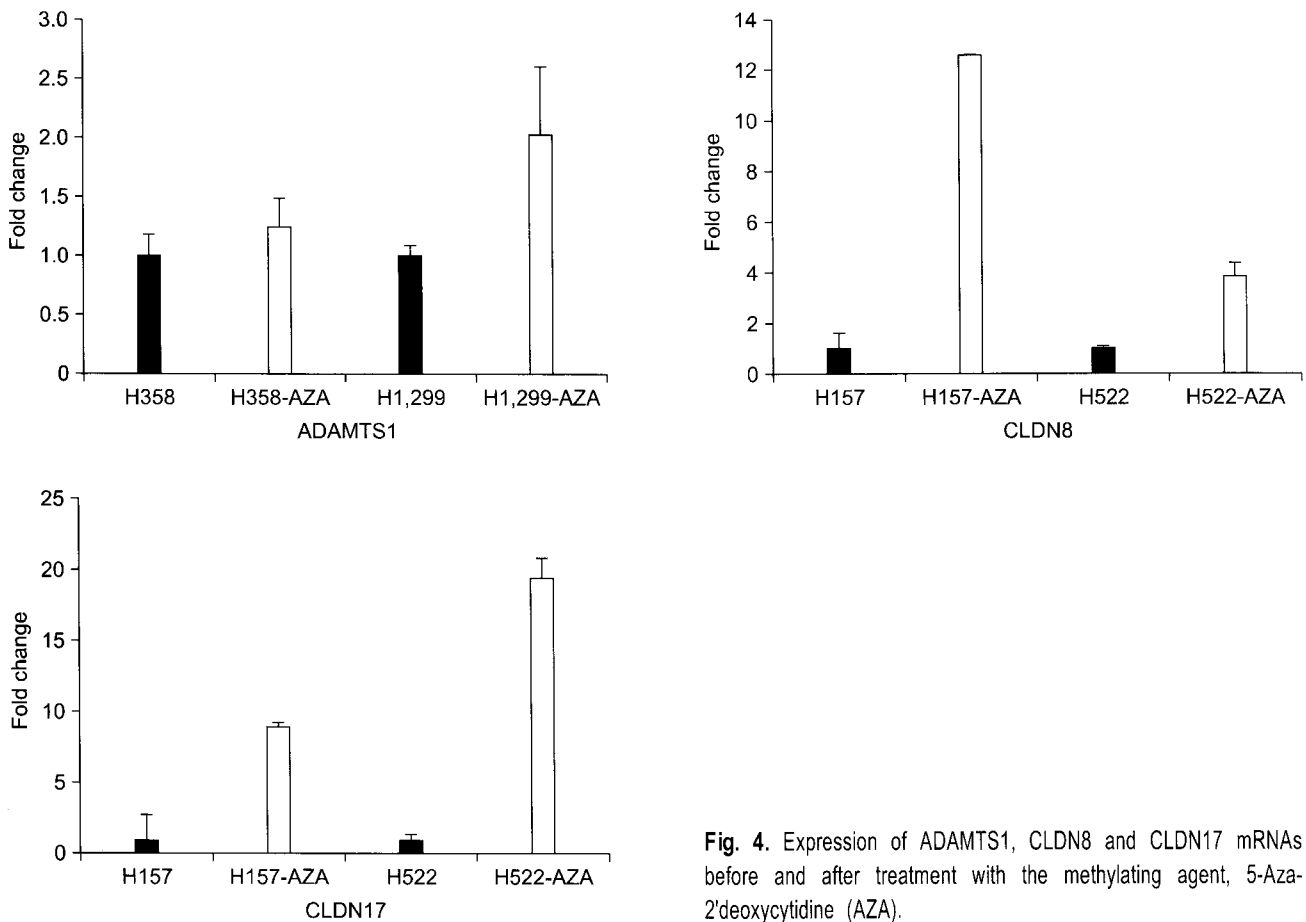


Fig. 4. Expression of ADAMTS1, CLDN8 and CLDN17 mRNAs before and after treatment with the methylating agent, 5-Aza-2'deoxyctidine (AZA).

21번 염색체가 관심의 대상이 되지 않은 주된 이유는 폐암에서 LOH를 분석한 연구결과에서 비롯되었다. Sato 등[9]과 Girad 등[19]은 비소세포폐암에서 21번 염색체의 LOH 빈도는 30% 전후로 보고하면서 이러한 빈도는 TSG의 존재 가능성 보다는 무작위의 유전적 변화(random genetic change)일 가능성이 높다고 하였다. 그러나 이들 연구는 1개의 표지자 혹은 5개의 표지자를 이용한 조사로 지엽적인 연구라는 문제점이 있다.

21번 염색체의 TSG에 관한 연구는 대부분 21q11-21q21 구역에 집중되어 있다. 유방암과 구강암에서 D21S1431과 D211437 사이의 21q11-21q21 구역에서 LOH가 흔히 관찰되었다[20-22]. ANA (Abundant in Neuroepithelium Area)와 USP (Ubiquitin-Specific Protease) 유전자가 21q11-21q21 구역에서 분리되었으나 이 구역에 LOH가 있었던 종양에서 ANA와 USP 유전자의 변이가 발견되지 않았기 때문에 이들은 ANA와 USP 유전자는 TSG가 아닐 것으로 발표하였다[23,24]. 그러나 이들 연구의 결론 도출에는 2가지 문제점이 있다. 즉, ANA와 USP 유전자의 촉진자 부위의 메틸화

유무에 대한 연구를 시행하지 않았으며, haploinsufficient TSG일 가능성에 대한 연구가 부족하다. TSG은 결손, 변이 혹은 촉진자의 메틸화에 의해 양쪽 대립형질 모두에 이상이 초래된 경우에 종양억제능력이 소실된다는 Kundson[25]의 'two hit' 가설이 정설이었으나 최근 한쪽 대립형질의 이상으로 TSG의 발현이 50% 감소한 경우에도 종양억제능력이 감소하는 haploinsufficient TSG들이 밝혀지고 있다[26-28]. 따라서 ANA와 USP 유전자에 대한 추가적인 연구와 이들 두 유전자 이외의 TSG 규명을 위한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론

21번 염색체에 존재하는 USP25, NCAM2, ADAMTS1, CLDN8, CLDN17, TIAM1 유전자의 발현정도를 RT-PCR로 조사하여 ADAMTS1, CLDN8, CLDN17 유전자의 발현이 비소세포폐암에서 흔히 감소되어 있음을 밝혔다. 또한 비소세포폐암에서 ADMATS1, CLDN8, CLDN17 유전자의

발현 감소 기전을 규명하기 위하여 이들 유전자의 변이와 촉진자 메틸화 유무를 조사하였으며, 이들 유전자의 발현 감소는 유전자 촉진자 부위의 methylation과 연관이 있음을 규명하였다. 이상의 연구 결과는 ADMTS1, CLDN8, CLDN17 유전자는 폐암의 암화과정에 관여하는 TSG일 가능성을 시사하며, 유전자의 발현 감소는 유전자 촉진자 부위의 methylation에 의함을 시사한다. 이들 유전자의 폐암의 암화과정에서의 역할에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Minna JD, Sekido Y, Fong Y, Gazdar AF. *Molecular biology of lung cancer*. In: DeVita TV, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: principles and practice of oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott. 1997;849-57.
2. Chan DC, Soriano A, Kane MA, Helfrich B, Bunn PA. *Biology of lung cancer*. In: Hanse HH. *Textbook of lung cancer*. 1st ed. London: Martin Dunitz. 2000;27-73.
3. Kundson AG. *Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma*. Proc Natl Acad Sci USA 1971;68:820-3.
4. Jones PA, Laird PW. *Cancer epigenetics comes of age*. Nat Genet 1999;21:163-7.
5. Stanbridge EJ. *Human tumor suppressor genes*. Annu Rev Genet 1990;24:615-7.
6. Weinberg RA. *Tumor suppressor genes*. Science 1991;254:1138-46.
7. Gasparian AV, Laktionov KK, Belialova MS-O, Pirogova NA, Tatosyan AG, Zborovskaya IB. *Allelic imbalance and instability of microsatellite loci on chromosome 1p in human non-small cell lung cancer*. Br J Cancer 1998;77:1604-11.
8. Rabbits P, Douglas J, Daly M, et al. *Frequency and extent of allelic loss in the short arm of chromosome 3 in non-small cell lung cancer*. Genes Chrom Cancer 1989;1:95-105.
9. Sato S, Nakamura Y, Tsuchiya E. *Difference of allelotype between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung*. Cancer Res 1994;54:5652-5.
10. Merlo A, Gabrielson E, Askin F, Sidransky D. *Frequent loss of chromosome 9 in human primary non-small cell lung cancer*. Cancer Res 1994;54:640-2.
11. Weber JL, May PE. *Abundant class of human DNA polymorphisms which can be typed using the polymerase chain reaction*. Am J Hum Genet 1989;44:388.
12. Tamuka K, Zhang X, Murakami Y, et al. *Deletion of three distinct regions on chromosome 13q in human non-small cell lung cancer*. Int J Cancer 1997;74:45-9.
13. Friend SH, Bernards R, Rogelj S, et al. *A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma*. Nature 1986;323:643-6.
14. Reissmann PT, Koga H, Takahashi R, et al. *Inactivation of the retinoblastoma susceptibility gene in non-small cell lung cancer*. Oncogen 1993;8:1913-9.
15. Sozzi G, Veronese ML, Negrii M, Baffa R, Cotticelli MG, Inoue H. *The FHIT gene at 3p14.2 is abnormal in lung cancer*. Cell 1996;85:17-26.
16. Stage D, Sommelet D, Geneix A, et al. *A tumor profile in Down syndrome*. Am J Med Genet 1998;78:207-16.
17. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. *Risk of leukaemia and solid tumors in individuals with Down's syndrome*. Lancet 2000;355:165-9.
18. Lee EB, Park TI, Park SH, Park JY. *Loss of heterozygosity on the long arm of chromosome 21 in non-small cell lung cancer*. Ann Thorac Surg 2003;75:1597-600.
19. Girard L, Zochbauer-Muller S, Virmani AK, Gazdar AF, Minna JD. *Genome-wide allelotyping of lung cancer identifies new regions of allelic loss, differences between small cell lung cancer and non-small cell lung cancer, and loci clustering*. Cancer Res 2000;60:4894-906.
20. Ohgaki K, Lida A, Kasumi F, Sakamoto G, Akimoto M, Emi M. *Mapping of a new target region of allelic loss to a 6-cM interval at 21q21 in primary breast cancers*. Genes Chromosomes Cancer 1998;23:244-7.
21. Sakara K, Tamura G, Nishizuka S, et al. *Commonly deleted regions on the long arm of chromosome 21 in differentiated adenocarcinoma of the stomach*. Genes Chromosomes Cancer 1997;18:318-21.
22. Yamamoto N, Uzuwa K, Miya T, et al. *Frequent allelic loss/imbalance on the long arm of chromosome 21 in oral cancer. Evidence for three discrete tumor suppressor gene loci*. Oncol Reports 1999;6:1223-7.
23. Kohno T, Kawanishi M, Matsuda S, et al. *Homozygous deletion and frequent allelic loss of the 21q11.1-q21.1 region including the ANA gene in human lung carcinoma*. Genes Chromosomes Cancer 1998;21:236-43.
24. Groet J, Ives JH, Jones TA, et al. *Narrowing of the region of allelic loss in 21q11-21 in squamous non-small cell lung carcinoma and cloning of a novel ubiquitin-specific protease gene from the deleted segment*. Genes Chromosomes Cancer 2000;27:153-61.
25. Kundson AG. *Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma*. Proc Natl Acad Sci USA 1971;68:820-3.
26. Cook DL, Gerber AN, Tapscott SJ. *Modeling stochastic gene expression: Implications for haploinsufficiency*. Proc Natl Acad Sci 1998;95:15641-6.
27. Venkatachalam S, Tyner SD, Pickering CR, Boley S, Recio L. *Is p53 haploinsufficient for tumor suppression? Implications for the p53 +/- mouse model in carcinogenicity testing*. Toxicol Pathol 2001;29(suppl):147-54.
28. Tucker T, Friedman JM. *Pathogenesis of hereditary tumors: beyond the "two hit" hypothesis*. Clin Genet 2002;62:345-57.

=국문 초록=

배경: 폐암의 암화과정에 관여하는 21번 염색체 장완에 존재하는 종양억제유전자를 발굴하고자 하였다. 대상 및 방법: 21q11.2 구역의 USP25, 21q21.2 구역의 NCAM2, ADAMTS1, 그리고 21q22.1 구역의 Claudin-8 (CLDN8), Claudin-17 (CLDN17), TIAM1 유전자를 대상으로 비소세포폐암 세포주에서 이들 유전자의 발현 정도와 돌연변이 및 촉진자 메틸화 유무를 조사하였다. 결과: 13가지 비소세포폐암 세포주 가운데 7가지 세포주(L132, H157, H358, H522, H1299, H1703, HCC2108)에서 CLDN8, CLDN17의 발현이 유의하게 감소되었고, ADAMTS1의 경우 6가지 세포주(A549, SW900, H1299, H1373, H1703, H1793)에서 발현양이 유의하게 감소되었다. 유전자 발현의 감소가 있는 세포주와 그렇지 않은 세포주간의 PCR-SSCP의 band pattern의 차이가 없으며 염기서열의 분석에서도 genetic alteration은 관찰되지 않았다. 발현이 감소되어 있는 세포주에 5-Aza-CdR을 처리한 경우 유전자의 발현양이 유의하게 증가되었다. 결론: ADAMTS1, CLDN8, CLDN17 유전자는 폐암의 암화과정에 관여하는 종양억제유전자일 가능성을 시사하며, 유전자의 발현 감소는 유전자 촉진자 부위의 methylation에 의함을 시사한다.

- 중심 단어 : 1. 폐종양
2. 종양, 생물학
3. 유전자