

## 식도암에서의 p53 유전자 변이 연구

원자력병원 흉부외과<sup>1</sup>, 분자종양학 연구실<sup>2</sup>, 삼성의료원 흉부외과<sup>3</sup>

박종호<sup>1</sup> · 백희중<sup>1</sup> · 조재일<sup>1</sup> · 김창민<sup>2</sup> · 심영목<sup>3</sup>

p53 유전자는 대표적인 종양억제 유전자이며, 이의 밝혀진 생물학적 기능들은 세포주기 G1에서 S phase로의 이행 조절, 손상된 DNA를 가진 세포의 제거 및 종양세포 성장억제 등이 있다. 이런 p53 유전자의 기능이 소실될 때 실험적으로 세포변형이 일어나고, 생체내에선 종양이 발생되게 된다. p53 유전자의 비활성화는 주로 점변이(point mutation)와 유전자 소실로 인하여 발생된다.

식도암은 세계적으로 다발지역이 편중되어 있으며, 한국에서는 남자 발생빈도 5위의 종양이다. 역학조사에서 식도암의 여러 위험요인들이 보고되고 있으나 아직도 정확한 발암과정 및 원인들에 대해서는 알려져 있지 않다. 이에 한국 식도암 환자에서 p53 유전자 변이의 발생빈도와 변이 양상을 살펴보고, 이를 여러 임상자료와 비교 분석하기 위하여 원자력병원에서 식도암 적출술을 받은 26명을 대상으로 실험을 실시하였다. 실험방법은 적출한 식도종양조직과 정상조직을 채취하여 DNA를 추출한후 Southern blot analysis를 실시하여 17번 염색체 단완부의 유전자 소실을 찾아 보았고, PCR-SSCP(polymerase chain reaction-single stranded conformation polymorphism) 분석을 이용하여 p53 유전자 변이를 검색하였으며, 이중 변이가 발견된 경우는 direct sequencing을 실시하여 변이의 위치와 양상을 살펴 보았다. 또한 환자들의 p53 유전자 변이의 유무에 따라 두 군으로 분류한후 임상 및 병리소견을 비교 분석 하였다.

Southern blot analysis 결과 체질성 이형접합성을 보인 21례중 12례(57%)에서 LOH(loss of heterozygosity)를 관찰하였고, PCR-SSCP에서는 19례(73.1%)에서 mobility shift를 보였다. 유전자 변이는 4, 5, 6, 7, 8번 exon에 비교적 고르게 분포하고 있었으며, 4례에서는 2개의 exon에서 동시에 발생되고 있었다. Exon 5~8사이 16례에서 direct sequencing을 실시하여 3례의 frame shift, 5례의 non-sense mutation, 그리고 8례의 mis-sense mutation을 확인하였다. 이를 두개의 군으로 분류하여 임상 및 병리소견을 비교하였으나 통계적 유의성이 있었던 변수는 없었다.

이상의 결과에서, p53 유전자 변이는 식도암에서 자주 발생되며, 발암과정에 중요한 역할을 하는 것으로 생각되었다. 그러나 p53 유전자 변이와 임상 및 병리소견과의 통계적 유의성은 없었고, p53 유전자 변이가 식도암에서는 예후인자는 아닌 것으로 생각 되었다.