

제 15차 대한두경부종양학회

■ 연 제 초 록 ■

1

Retinoids의 두경부 편평상피암 세포주의 성장에 대한 효과와 성장조절인자의 관계

유영아*¹⁾ · 윤정인¹⁾ · 조중근 · 서재홍
김석진 · 김열홍 · 김준석
고려대학 생명공학원¹⁾,
고려대학교 의과대학 혈액종양내과학교실

목 적 : Retinoid는 vitamin A와 구조적으로 관련된 자연 산물 및 합성 산물로서 일부 정상 세포나 암세포에 retinoid를 투여하면 현저한 세포 성장 억제 현상이 관찰되어진다는 보고가 있다. Retinoid에 대한 세포 성장 억제는 핵내의 retinoid receptors에 의한 신호 전달을 통해 세포 내의 여러 가지 성장 인자를 발현 증가 혹은 감소시킴으로써 발생하는 것으로 보고 있다. 지금까지 동일 조건하에서 다수의 다양한 두경부 편평상피암세포주를 대상으로한 실험 결과는 현재까지 보고된 바가 없으므로, 저자는 다양한 두경부편평상피암 세포주의 배양을 통해 retinoic acid가 성장에 미치는 영향을 관찰하였다. 또한 retinoic acid가 성장 조절 시스템에 미치는 영향을 알아보기 위한 기초 실험으로 총 20여개의 두경부암 세포주를 대상으로 여러 가지 성장 인자 시스템의 발현을 관찰하였다.

방 법 : 원발성 두경부 편평상피세포암 환자로부터 얻어낸 총 15개의 두경부암 세포주를 DMEM과 Ham's F12 medium의 1:1 혼합액에 10% fetal bovine serum과 antibiotic mycotics를 섞은 배지에서 배양하였고 retinoic acid를 투여 후 10일간 배양하여 cell count를 하였다. Total RNA sample를 1.2% agarose gel에서 전기영동 시킨 후 여러 가지 성장조절 인자를 probe로하여 northern blotting을 하였다.

결 과 : 두경부 편평상피암 세포주 PCI-50에 대해

농도 차이를 두고 retinoic acid를 투여한 결과 10⁻⁶M에서 최대의 성장 억제가 나타났고 그 농도에서의 각세포주의 반응은 성장 억제 정도에 따라 세군-성장 억제 정도가 70%이상인 high sensitive group과 70~30%인 intermediate group 및 30%미만의 억제 효과를 보이는 resistant group-으로 분류할 수 있었다. 또한, 총 20여개의 두경부암 세포주를 대상으로 여러 가지 성장 인자 시스템의 발현을 비교한 결과 세포주에 따라 각기 다양한 성장인자가 발현됨을 관찰하였다.

결 론 : 본 실험에서 두경부암 편평상피암 세포주에 retinoic acid처리를 했을 때 그 성장에 대한 효과에 있어 그 반응 양상에 따라 세 군으로 나눌 수 있어, 다른 보고들에서와 같이 그 효과가 세포주의 성격에 따라 다양하게 나타남을 알 수 있었다. 암화과정에서 steroid/thyroid hormone signal transduction pathway에 의하여 전달된 신호가 성장 인자의 발현을 조절한다는 연구 결과로 볼 때 이러한 과정을 밝혀 내고 비정상적인 과정을 차단 혹은 교정하는 치료법의 개발은 매우 유망한 접근으로 생각된다.

2

두경부편평상피세포암 세포주에서 p16의 유전자 및 단백질발현의 이상

서장수 · 송시연* · 최철기 · 이태윤¹⁾ · 송계원
영남대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실,
미생물학교실¹⁾

배 경 : p16 단백질은 CDK4와 결합하여 CDK4/cyclin D complex의 catalytic activity를 방해함으로써 Rb단백의 인산화를 억제하고 전사효소를 불활성화시켜서 세포주기 G1기에서 S기로의 진행을 저해하여 결

과적으로 과다한 세포증식을 억제하고 있다. 이러한 p16-Rb pathway는 암발생을 억제하는데 매우 중요한 역할을 하는 것으로 생각되며 실제 p16-Rb pathway의 이상은 여러 종류의 암에서 발견되고 있다.

목 적 : 이에 저자들은 각각의 세포주에 해당하는 DNA의 염기서열을 결정함으로써 두경부편평상피세포암 발생에 있어서 p16의 유전자적 발현이상을 조사하고자 하였다.

재료 및 방법 : 본 연구에서는 한국에서 확립된 총 8 세포주의 두경부편평상피세포암 세포주들(AMC-HN 1-8)을 대상으로 p16에 대하여 western blotting을 이용하여 단백질발현을, radionuclease protection assay를 이용하여 mRNA을, 자동화 염기서열장치를 이용하여 유전자적 이상을 각각 조사하였다.

결 과 : 본 연구에서 p16 단백질은 전체 8 세포주에서 모두 관찰되지 않았으며(100%), mRNA 발현은 5 세포주(63%)에서 관찰되지 않았는데, 염기서열을 결정한 결과 5 세포주에서 결손을 보였고(63%), 3 세포주에서 점돌연변이를 보임으로써(27%) 8 세포주 모두에서 유전자적 이상을 보였다.

결 론 : 이러한 결과로 미루어 볼 때 p16의 유전자적 이상과 이로인한 단백질발현의 이상은 전사효소를 촉진하고 세포주기를 가속화시킴으로써 두경부암의 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 사료된다.

3

구강 편평세포암에서 p53, p21, bax 단백질의 면역조직화학적 발현양상

김상현 · 황동조* · 최연국
국립의료원 이비인후과

배 경 : 암억제유전자중 p53은 세포의 DNA가 손상을 받으면 생산이 증가되어 p21, bax 유전자 등을 조절하여 손상된 DNA를 복구하며 Apoptosis를 유도하여 암발생을 억제한다. p53의 조절을 받은 p21은 효소(Cdks)의 활성을 억제하여 G1 cell cycle arrest를 초래함으로써 세포성장을 억제하고 PCNA inhibitor로

작용하여 DNA 복제를 방해하며, bax는 bcl-2와 이중결합체(Heterodimers)를 형성하여 bcl-2/bax 비에 따라 세포의 생사를 조절하고 세포의 고사(Apoptosis)를 촉진시키는 것으로 알려져있다.

목 적 : p53, p21, bax 3종의 암억제유전자의 단백질 발현양상을 비교하여 그 상호관계를 알아보하고자 하였다.

재료 및 방법 : 1969년 1월부터 1997년 12월까지 본원에서 구강 편평세포암으로 진단받은 31명의 파라핀 포매조직을 이용하여 면역조직화학적 방법을 통해 각 단백질의 발현양상을 비교하였다.

결 과 : 총 31례중 p53의 양성발현은 15례(48.4%), p21의 양성발현은 22례(71.0%), bax의 양성발현은 24례(77.4%)였다. 이중 p53이 발현되지 않은 16례중에서 p21이 양성발현된 것은 12례로 75.0%, p53이 발현되지 않은 군에서 bax가 양성발현된 것은 13례로 81.3%에서 관찰되었다.

결 론 : 이상의 결과로 구강 편평세포암 발생시에 p21과 bax 유전자는 p53에 의해 조절됨으로써 암억제 유전자로서의 역할을 하리라 사료된다. 그러나 이 두 유전자들의 일부는 p53으로부터 독립적인 경로를 통해 조절되어진다고 사료된다.

4

구강 및 구인두 편평세포암종의 원발병소와 전이림프절에서 Type IV Collagen 및 Matrix metalloproteinase-2의 발현양상

신상훈* · 최 건 · 박호정
체성원 · 정광윤 · 최중욱
고려대학교 의과대학 이비인후-두경부 외과학교실

배 경 : 종양세포에서 분비하는 matrix metalloproteinase-2(MMP-2)는 기저막의 성분중 collagen type IV를 파괴하는 효소로 종양의 침습과 전이에 중요하다. 그러나 두경부편평세포암종의 원발병소와 전이림프절에서 이들의 연구는 미흡하다.

목 적 : 구강 및 구인두 편평세포암종의 원발병소와 전이림프조직에서 이들의 발현양상을 비교하고 전이