

1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃와 그의 유사체들이 대장 암세포의 증식에 미치는 영향
 오윤신*, 김은지, 윤정한. 한림대학교 자연과학대학 생명과학부

현대 성인병중 암은 흡연, 스트레스, 육류섭취 등의 증가로 인해 그 발생율이 점차 증가하고 있다. 특히 대장암은 환경적인 요인 특히 식이 요인으로 인한 발생의 차이를 나타내는 것이 역학조사를 통해서 밝혀졌다. 최근 연구에 의하여 비타민 A, 비타민 C, β -carotene과 같은 영양소는 대장암에 대한 예방 작용을 한다고 알려졌다. 이와 더불어 비타민 D는 역학조사, 동물실험, 세포실험 등을 통해 대장암에 대한 항암물질로 알려졌다. 특히 비타민 D의 활성형인 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ (1 α ,25(OH)₂D₃)는 Ca 대사의 유지와 세포의 성장과 분화를 조절하는데 중요한 역할을 한다. 그러나 이러한 비타민 D를 항암제로 이용하려면 많은 양을 장기간에 투여해야 하는데, 이 경우 혈청이나 소변의 Ca 농도가 올라가는 hypercalcemia와 hypercalciuria와 같은 부작용이 나타난다. 이러한 점을 보완하기 위하여 Ca 대사에 영향을 미치지 않는 유사체들이 많이 개발되고 있는데, EB1089와 CB1093, MC 1288, KH1060 등이 대표적인 것들이다. 이중 EB1089는 1 α ,25(OH)₂D₃의 22번과 24번 탄소에 두 개의 이중결합이 첨가된 유사체이고, CB1093은 결사슬에 1개의 삼중결합을 가지고 있는 유사체이다. 이러한 유사체들은 1 α ,25(OH)₂D₃보다 세포 증식을 억제하고 분화를 촉진시키는데 더욱 효과가 있다고 보고되고 있다. 본 실험에서는 비타민 D의 활성형인 1 α ,25(OH)₂D₃와 그의 유사체인 EB1089와 CB1093이 인간의 대장암에서 유래한 HT-29 세포의 증식에 미치는 영향에 대해 비교하고자 했다. 대장 암세포에 대한 이들의 반응을 알아보기 위해 세포는 Dulbecco's Modified Eagle's Medium : Nutrient Mixture Ham's F12에 5 μ g/ml transferrin과 5 ng/ml selenium, 1 mg/ml bovine serum albumin을 첨가한 serum-free medium (SFM)에서 배양하고, 1 α ,25(OH)₂D₃, EB1089와 CB1093을 0 M, 10⁻⁹ M, 10⁻⁸ M, 10⁻⁷ M로 농도를 달리하여 첨가하였다. SFM에 아무것도 첨가하지 않고 세포를 배양했을 때, 3일 후에는 5배, 6일 후에는 세포수가 11배까지 증가하다가 9일 후에는 더 이상 증가하지 않았다. 3일 후 1 α ,25(OH)₂D₃를 첨가한 배지에서 배양한 세포는 가장 높은 농도인 10⁻⁷ M에서만 증식이 감소하기 시작했으나, EB1089나 CB1093의 경우 10⁻⁹ M에서부터 효과가 나타나기 시작하여 10⁻⁷ M에서는 15 \pm 1%까지 감소되었다. 6일 후에 1 α ,25(OH)₂D₃에서는 10⁻⁷ M에서 14 \pm 3%의 감소를 보인 반면, EB1089와 CB1093에서는 1 α ,25(OH)₂D₃ 감소의 약 2배 정도인 33 \pm 1%, 32 \pm 1%가 감소되었다. 최종적으로 9일에는 1 α ,25(OH)₂D₃는 10⁻⁷ M에서만 16 \pm 3% 감소시켰고, EB1089는 10⁻⁹ M의 21 \pm 2%에서부터 10⁻⁷ M의 41 \pm 1%, CB1093은 18 \pm 3%부터 최고 40 \pm 1%의 감소를 보였다. 두 유사체를 비교하면 EB1089가 CB1093보다 평균 5 \pm 2% 정도 세포수를 더 감소시키는 것을 볼 수 있었다. 요약하면 1 α ,25(OH)₂D₃에 의한 대장암 세포증식 억제는 10⁻⁷ M에서만 관찰되었고, 유사체인 EB1089와 CB1093은 1 α ,25(OH)₂D₃보다 더 낮은 농도(10⁻⁹ M)에서 큰 효과를 볼 수 있었는데, 그

중에서도 EB1089의 효과가 더 뛰어났다고 할 수 있다. 이 연구는 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 를 섭취시 나타나는 hypercalcemia와 hypercalciuria를 일으키지 않는 유사체들이 대장암 치료나 예방에 임상적으로 사용할 수 있는 가능성을 제시해준다.