

감마선 조사된 미성숙 생쥐 난소 내 세포사멸 유전자의 발현에 미치는 Amifostine의 영향

이경희, 이창주, 양현원, 김진규*, 윤용달

한양대학교 자연과학대학 생명과학과, *한국원자력연구소

난소암을 비롯한 암치료에 사용하고 있는 방법 가운데 화학치료요법과 방사선치료는 암환자의 생존율을 증가시킨 반면 빈혈, 구토, 소화기 장애 등의 부작용과 함께 정상세포를 공격한다는 문제점을 가지고 있다. 정상세포를 선택적으로 보호하기 위한 방법으로 치료전처리 물질에 대한 연구가 진행되고 있으며, 그 중 amifostine (WR-2721)은 방사선에 대한 보호제로서 1995년 FDA의 승인을 받은 물질이다. 따라서 본 연구는 감마선에 대한 amifostine의 방어 기작을 알아보고자, 3주령 암컷 생쥐에 amifostine을 전처리 한 후 6.42 Gy의 감마선을 30분 동안 전신 조사하고 난소의 조직학적인 변화와 난소 내 신호전달 물질의 발현 변화를 관찰하였다. 난소를 적출하기 한시간 전 BrdU를 복강 주사하여 증식세포를 판정하였고, reticulin fiber 염색을 통해 난포의 성숙단계를 구분하고 성숙단계별 정상과 퇴화 난포의 비율을 조사하였다. 또한, 감마선 조사직후와 조사 후 6시간에 각 실험군 (대조군, amifostine 처리군, amifostine 처리+감마선 조사군, 감마선 조사군)별로 5마리씩 경추파괴로 도살한 후 난소를 채취하여 DNA 분절화 정도를 알아보았으며, 세포 내 자살 유전자의 발현양상 및 활성화 정도를 조사하였다. 감마선 조사된 생쥐 난소에서는 대조군과 amifostine 처리군에 비하여 난포 내 과립세포의 증식이 감소하였고, 퇴화 난포의 비율이 증가된 것을 관찰하였으며, DNA 손상에 대한 감지자로서 p53의 발현이 증가하였다. 또한 세포자연사를 매개하는데 관여하는 pro-apoptotic 단백질인 Bax의 발현이 증가하였고, DNA 이중나선의 절단된 부위에 결합하여 단백질간의 상호작용을 변화시키는데 관여하는 poly (ADP-ribose) polymerase (PARP)가 활성화됨을 관찰하였다. PARP의 상위 조절자로서 DNA 분절화 현상을 유도하는데 관여하는 효소인 Caspase-3의 활성화 형태로의 전환이 증가되었으며, 세포자연사를 유발하는 세포막 수용체인 Fas (CD95)의 mRNA 발현이 증가되었다. 이에 반해 amifostine을 전처리한 후 감마선을 조사한 실험군에서는 감마선만을 조사한 실험군에 비하여 p53과 Bax의 발현이 감소하였고, PARP가 불활성화 형태를 유지함과 동시에 그것의 상위 조절자인 Caspase-3의 활성화 형태로의 전환이 억제되었다. 본 실험의 결과 amifostine은 감마선에 의해 유도되는 세포사멸을 억제하고, 사멸경로에 관여하는 신호전달 단백질의 발현과 DNA 손상에 대한 핵 내의 복구 효소의 활성화에 영향을 미치는 것으로 사료된다. (Supported by KRF-2000-015-DP-0371)