

## 위암에서 암성장억제인자로서의 Smad3의 역할

아주대학교 의과대학 외과학교실, <sup>1</sup>원자력병원 혈액종양내과학교실,  
<sup>2</sup>서울대학교 의과대학 외과학교실, <sup>3</sup>미국 국립암연구소

한상욱, 김홍태<sup>1</sup>, 양한광<sup>2</sup>, 김성진<sup>3</sup>

(배경 및 목적) TGF- $\beta$ 는 세포의 성장과 분화를 조절하는 성장인자로 암화과정 초기에는 암세포의 성장을 억제하는 기능이 알려져 있다. TGF- $\beta$ 는 수용체에 결합하여 신호를 전달하는데, 중요한 신호 매개물질로 Smad2, 3, 4가 알려져 있다. 위암을 비롯한 많은 장기의 악성종양에서 TGF- $\beta$  수용체 및 Smad2, Smad4의 돌연변이가 알려져 있지만 Smad3의 돌연변이는 현재까지 보고된 바가 없다. 저자들은 본 연구를 통하여 Smad3의 발현을 위암조직과 위암세포에서 관찰하고자 하였고 Smad3의 발현이 암성장에 어떤 영향을 미치는지를 알고자 하였다.

(대상 및 방법) Smad3 단백질의 발현을 9개의 위암세포주와 8쌍의 위암과 주변 정상 위점막에서 Western blot과 RT-PCR을 이용하여 확인하였다. Smad3의 발현이 미약한 SNU-484 세포주에 Smad3를 과발현시켜 TGF- $\beta$ 신호의 회복과 TGF- $\beta$ 에 의한 세포증식 억제를 Luciferase assay 및 [<sup>3</sup>H]thymidine incorporation 분석을 통해 확인하였다. 각각의 세포주를 누드마우스의 피하지방에 접종하여 암성장을 비교하였으며 접종 후 10주 후의 종양을 적출한 후 HE 염색을 통하여 병리소견을 관찰하였고 E-cadherin의 발현을 Western blot과 면역조직화학염색을 통해 비교하였다.

(결과) 8명 위암 환자의 정상 위점막은 모두 Smad3를 발현하였지만 그들의 위암조직 중 3명의 위암조직은 Smad3의 발현이 미약하여 Smad3의 발현 소실이 위암의 초기 발생에 관여함을 알 수 있었다. 9개의 위암세포주중 두 세포주는 Smad3의 발현이 미약하였는데 이 두 세포주는 모두 TGF- $\beta$ 의 처리에 무반응하는 세포였다. 7 군데의 Smad3 primer를 이용하여 돌연변이의 여부를 PCR로 확인한 결과 모든 세포주에서 돌연변이는 없었으며 TGF- $\beta$  처리에 무반응하는 세포는 mRNA의 발현도 미약함을 RT-PCR로 확인하였다. Smad3의 발현이 미약한 SNU-484 세포주를 이용하여 Smad3를 안정적으로 과발현하는 세포주를 만들어 Luciferase assay를 실시한 결과 SNU-484는 TGF- $\beta$ 의 첨가에 의한 3TP또는 SBE의 활성이 없었으나 Smad3 과발현 SNU-484 세포의 경우 활성이 있음이 관찰되어 TGF- $\beta$  신호체계가 회복되었음을 알 수 있었고, TGF- $\beta$ 는 이 세포의 증식도 유의하게 억제함을 [<sup>3</sup>H]thymidine incorporation 분석을 통하여 확인하였다. 암성장억제인자로 알려진 E-cadherin은 SNU-484에서는 관찰할 수 없었으나 Smad3 과발현 SNU-484 세포는 E-cadherin을 발현하였다. SNU-484를 피하접종한 후 10주 뒤에 성장한 종양의 부피는 평균 6,012 mm<sup>3</sup>이었으나 Smad3 과발현세포의 경우 740 mm<sup>3</sup>로 전자의 종양에 비해 유의하게 작았다. 전자의 종양에서는 왕성한 혈관 증식을 관찰하였으나 후자의 경우 혈관 증식이 미미하였고 E-cadherin을 발현을 Western blot과 면역조직화학염색을 통하여 관찰할 수 있었다.

(결론) 상기 결과는 Smad3의 발현이 암화 과정의 초기에는 암성장억제의 역할이 있음을 의미하고 E-cadherin의 발현과 상관성이 있음을 시사한다.