



종양단백을 이용한 분자역학 (석면폐증과 규폐증에서 나타난 혈청내 종양단백과 성장인자)

The Molecular Epidemiology of Oncoproteins
(Serum Oncoproteins and Growth Factors in asbestosis and Silicosis)

저 자 : Kari Hemminki M.D. 등
출 처 : Chest 1996; 109 (3): 22S~26S

가톨릭의대 예방의학교실
임 영

직업이나 환경에 의하여 발암인자에 폭로되는 코호트에서 발암성연구는 발암기전에 대하여 반응을 나타내는 생체표지물을 조사하는 분자역학적 접근으로 많은 발전을 하고 있는데 이는 발암기전의 결정적인 단계에서 특정 종양단백이나 성장인자가 과다 발현하는 것을 이용한 것이다. 간혹 이러한 생체표지물의 발현시기가 문제가 되지만 최근 폭로 코호트에서 간편한 면역학적 기법으로 소변이나 혈청 등의 생체시료를 사용하여 쉽게 측정이 가능하여졌고 또한 변종단백의 발현도 알아내는 방법이 연구되고 있다. 즉, 종양 유전자단백이나 성장인자의 아미노산서열에 대한 단핵항체를 사용한 immunoblotting으로 직업이나

환경에 대한 발암위험성을 예측하기도 한다. 가장 잘 알려진 P53발암억제유전자는 많은 암종에서 그 정상 allele가 소실되거나 또는 점변이의 기전으로 발암억제기능을 상실하게 되는데 대부분의 P53 변이유전자가 정상에 비하여 긴 반감기를 가지고 있으므로 세포내 P53단백량과 P53의 변종단백이 증가하고 그에 따라 세포외 체액으로의 분비도 높아지게 된다. 또한 P53은 석면에 의한 폐종양에 민감도가 높아 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)로 P53의 정량이나 변종단백의 측정이 향후 종양위험성이나 예후에 영향을 미치는지를 알아보기 위하여 연구를 수행하였다.

핀란드 헬싱키의 직업병연구소에서 수행된 본 연구는 1978년부터 87년까지 111명의 석면폐증환자를 대상으로 매년 혈액검사를 실시하고 혈청을 분리하여 -70°C에 보존하였는데 이들에 대한 종양발생율은 핀란드 암등록사업을 기초로 하였다. 이에 따르면 111명의 환자중 38명에서 종양이 확인되었고 그중 27명은 폐암이었으며 3명은 중피종 (mesothelioma)이고 나머지 8명은 기타 기관의 종양이었다. 석면폐증환자중 종양군과 비종양군사이에는 나이, 성, 인종, 흡연실태, 석면폭로에서 별 차이가 없었으며 대조군으로는 석면폭로경력이 없는 9명의 건강인을 대상으로 하였다.

측정물질로는 pantropic (항범

성) P53과 mutant(변이성) P53 단백질질을 ELISA assay로 측정하였는데 정상 대조군에서는 이 두 물질이 검출되지 않은 것에 비하여 종양군 석면폐환자에서는 항범성 P53 양성율 7%, 평균 246pg/ml, 변이성 P53 양성율 19%, 평균 330pg/ml이었고 비종양군 석면폐환자에서 항범성 P53 양성율은 1%, 평균은 298, 변이성 P53의 양성율은 6%, 평균은 210pg/ml로 나타났다. 석면폐증 환자에서 항범성과 변이성 P53 평균사이의 상호관계는 상호계수가 0.67로 통계학적으로 유의한 관련도 ($p < 0.005$)를 나타내었고 이러한 종양억제단백을 해마다 측정한 결과 양성출현 연도는 항상 종양의 임상진단시점보다 앞섰고 특히 폐종양증 선암의 경우는 임상진단연도보다 7년전부터 양성으로 나타나는 결과를 보였다. 이러한 결과는 유사한 다른 연구에서 보인 바와 같이 사람의 폐종양조직에서 P53단백양성율이 33-57%로 높게보고한 것과 유사한 양상을 나타내었으며, 또한 쉽게 채취할 수 있는 혈액을 통하여 일정기간마다 추후검사가 가능하고 집단의 연구가 가능하다는 것에 의의가 있다. 이는 비단 폐종양뿐 아니라 대장암이나 전종양단계인 폴립에서도 혈청내

P53의 증가를 나타낸 다른 연구들로 미루어 보아 종양연구에 중요한 지표가 될 것이다.

그와 연결하여 같은 저자에 의하여 연구되었던 규폐증과 석면폐증 환자의 혈청에서 발암단백 ras, myc, fes, src, mos, int-1의 발현도와 성장인자 PDGF, TGF- β 1 측정결과 ras(P21)만이 종양군과 비종양군사이에 유의한 차이를 나타내었고 특히 중피종의 경우 매우 유의한 ras종양인자 양성율을 나타내었다. 또한 이러한 물질의 양성반응은 임상진단시점보다 앞서 나타났는데 이 코호트에서 PDGF의 양성율이 매우 높았으며(54.3%), 진행된 폐증이나 괴상성폐섬유화를 보이는 폐증에서의 PDGF는 통계적으로 매우 유의한 양성율을 나타내었다(규폐증의 경우 10명중 10명, 석면폐증의 경우 36명중 15명). 이는 규폐증과 석면폐증이 병리적인 기전에 차이가 있어 규폐증에서의 섬유화는 성장인자와 보다 밀접한 경로를 취할 것으로 생각되고 있다. 이는 다른 연구자들에 의하여 폐의 섬유화관련 물질로는 PDGF와 TGF- β 1이 이미 잘 알려져 있으나 특히 TGF- β 1의 경우는 섬유화 초기과정에서 발현도가 높고 PDGF는 섬유성 폐질환에서 진행도에 관계없이 지속적인

양성발현을 나타내는 것으로 보고된 것과 일치한다. 유사한 연구보고에 의하면 모두 병변부위 조직내에서의 P53, P21, PDGF, TGF- β 1의 유전자발현과 혈청에서의 단백질 측정치가 높은 일치도를 보이고 있어 향후 혈액이나 소변과 같은생체시료 분석의 타당성을 입증하고 있다.

미국 흡입독성연구소에서 석면 섬유에 의한 DNA손상 기전을 연구한 결과 호흡기 상피세포에서 P53 단백질의 발현이 공동배양후 18시간에서 최고로 측정되었는데 이는 ras 유전자(p21)이 같은 조건에서 18시간 공동배양후 최대발현을 한다는 보고와 일치하는데 이 시간은 세포주기상 G2 phase이며 손상 DNA복구과정의 이상으로 설명되어지고 있다.

진폐증의 합병증으로 폐장이나 기타기관의 종양발생 가능성에 대한 문제가 제기되고 있는 현시점에서 많은 역학적인 연구가 수행되고 있으나 아직 믿을만한 일치된 결론을 입증하지 못하고 있어, 이러한 분자역학분야는 향후 여러 연구분야에 응용할 수 있는 지표로서, 또한 고위험군에서 지속적인 관리의 차원으로 발전할 것으로 생각된다.