

위암에서 PPAR- γ 발현의 임상적 의의

서울의료원 외과, ¹내과, ²병리과, ³부설 임상의학연구소, ⁴한림대학교 의과대학 외과학교실, ⁵동부시립병원 외과

조동희 · 신동규 · 강성구 · 박상수 · 윤진 · 김일명 · 윤성민¹ · 이윤경² · 이용직³ · 양대현⁴ · 조익행⁵

목적: 최근 Peroxisome-proliferator-activated receptors (PPAR)의 역할에 대한 관심이 고조되고 있으나 위암에 대한 실제 임상연구는 부족한 실정이다. 이에 저자들은 위암 조직에서의 PPAR- γ 의 발현율과 임상적 의의에 대해 분석을 시행하였다.

대상 및 방법: 2001년 1월부터 2005년 12월까지 서울의료원에서 위암으로 근치적수술을 시행 받은 128명을 대상으로 하였다. 적출된 위조직으로 만들어진 파라핀 블록을 이용해 위암조직 128예와 위암주변 정상조직 128예를 채취하여 PPAR- γ 발현을 면역조직화학염색으로 확인한 후 비교 분석하였다.

결과: 대상 환자의 평균 연령은 61세였으며 남자 84명(65.6%), 여자 44명(34.4%)으로 1.9 : 1이었다. PPAR- γ 발현의 양성률은 정상조직 73/128명(57.0%)에 비하여 위암 조직에서는 104/128명(81.3%)으로 유의하게 높았다($P < 0.001$). 위암조직의 분화도에 따른 PPAR- γ 발현의 차이에서 분화도가 양호한 경우의 양성률(87.0%)에 비해 나쁜 경우 발현율(74.6%)이 낮았으나 통계적 유의성은 없었다($P=0.074$). 위암조직에서의 PPAR- γ 발현 유무와 생존율 사이에 통계적 유의성은 없었으나($P=0.377$) 정상조직에서 PPAR- γ 의 발현은 단변량 분석에서 유의하게 높은 생존율을 보였다($P=0.003$). 5년 생존율과 연관지어 다변량 분석 통계에서 의미가 있었던 것은 UICC TNM 병기뿐이었다($P < 0.001$). TNM 병기별 5년 생존율은 IA-89.9%, IB-90.0%, II-89.7%, IIIA-41.0%, IIIB-25.9%, IV-14.6% 였다.

결론: 위암조직에서 정상조직에 비하여 PPAR- γ 발현이 유의하게 높았으며 위암조직의 분화도가 좋을수록 발현율이 높았다. PPAR- γ 의 정상조직 내 발현이 단변량 분석상 유의한 생존율 향상이 있었지만 다변량 분석에서는 유의성이 없어 향후 이에 대한 좀더 많은 증례로 유의성을 찾는 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어: 위암, Peroxisome-proliferator-activated receptors, PPAR

cular oxygen의 제거, 과산화수소의 분해, 당지질의 합성, 콜레스테롤의 생합성과 분해(담즙 형성), 지방산 산화 등의 기능을 한다고 알려져 있다.(1) peroxisomal proliferator에 의해 활성화된 orphan nuclear receptor가 여러 모양 발현 효과들을 나타내는 분자생물학적 기전으로 증명되었다.(2) 이 수용체는 peroxisome proliferator activated receptor (PPAR)로 불리우며, 핵호르몬 수용체(nuclear hormone receptors: NHRs) family의 하나로서 NHRs에는 에스트로겐, 갑상샘 호르몬 수용체, retinoic acid, Vitamin D3 receptors, retinoid X receptors (RXRs) 등이 있다. 이러한 수용체들은 배위자(ligand)에 의해 활성화되는 전사인자로서 표적 유전자의 전사를 직접적으로 조절한다. 최근 위암과 관련된 많은 유전자 중에서 PPAR는 큰 주목을 받고 있다.(3) PPAR의 종류는 α , δ (또는 β 라고 불리워짐), γ 의 3가지 형태가 있다.(4) 그중 기능이 가장 많이 알려진 PPAR- γ 는 지방 조직에 가장 많이 발현되어 지방 세포의 분화와 세포의 지방 섭취를 조절한다.(5) PPAR- γ 는 지방육종 세포와(6) 유방암 세포의(7) terminal differentiation을 유도하며, 또한 유방암,(8) 전립선암 및 폐암 세포(9)의 성장을 억제하기도 한다. 반면 PPAR- δ 는 PPAR- γ 와는 달리 세포사멸을 억제하여 암 발생에 관여한다.(10) 위암 세포에서도 PPAR- γ 가 발현되며 PPAR- γ 를 활성화시키면 위암 세포의 성장이 억제되고 세포사멸이 유도된다.(11) PPAR- γ 가 위암 세포와 위암 조직뿐만 아니라 장상피화생 조직과 정상 조직에서도 발현되며 PPAR- γ 가 활성화되면 위암 세포의 증식이 억제된다.(12) 그러나 아직까지 인체 위암에서 PPAR- γ 의 역할에 대한 연구는 부족한 실정이다. 본 연구의 목적은 인체 위암 조직에서 PPAR- γ 의 발현과 그것의 임상적 의의에 대해 알아 보고자 하였다.

방 법

1) 대상

본 연구는 2001년 1월부터 2005년 12월까지 서울의료원에서 위암으로 근치적수술을 시행 받은 128명을 대상으로 하였다. 위암 환자에서 위 절제 후 제작된 조직의 Paraffine block으로부터 위암 조직 128예와 정상 조직 128예를 채취하여 PPAR- γ 발현을 면역조직화학염색으로 확인한 후 비교 분석하였다. 위암의 병기는 수술 후 TNM 분류로 최종

서 론

과산화소체(peroxisome)은 subcellular organ으로써 mole-

책임저자: 신동규, 서울특별시 강남구 삼성동 171-1번지
서울의료원 외과, 135-740
Tel: 02-3430-0665, Fax: 02-554-3736
E-mail: shinedk@hanmail.net

접수일 : 2006년 8월 18일, 게재승인일 : 2006년 9월 7일

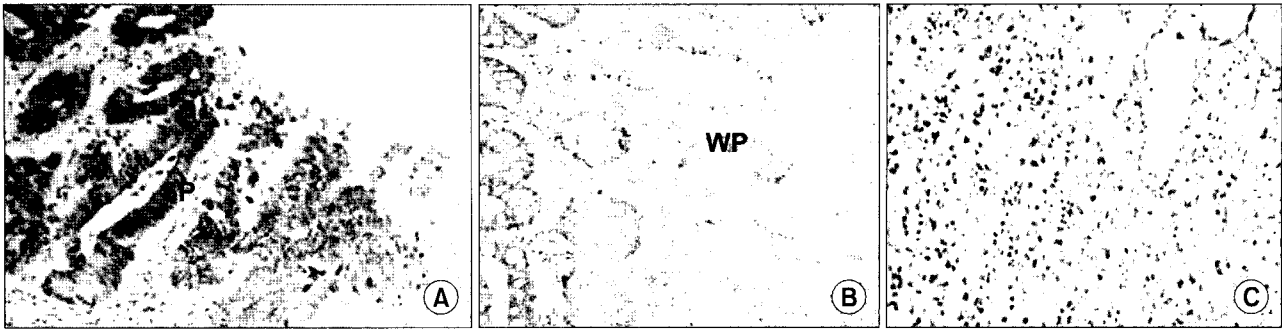


Fig 1. Expression of PPAR- γ in gastric mucosa and carcinomas. Immunohistochemical findings (H&E stain, $\times 100$). (A) Strong positive (SP) finding of moderately differentiated adenocarcinoma area. (B) Weak positive (WP) finding of intestinal metaplasia area. (C) Negative finding of poorly differentiated adenocarcinoma area.

확인하여 결정하였다.

2) 면역조직화학염색 검사

각 증례에서 H&E slide를 모두 재검사하여 병기를 확인하였고, 정상조직과 종양부위가 동시에 있으면서 종양을 대표하고 보관상태가 좋은 조직을 택하여 면역조직화학염색 검사를 시행하였다. Paraffine block을 3 μ m 두께로 박절하여 charged and precleaned slide에 부착시켜 60°C에서 건조시킨 후 58°C dry oven에서 하룻밤 동안 두었다. 크실렌으로 탈파라핀 하고 100%, 95%, 80%, 70% 알코올로 순차적으로 각각 4분 - 2분간 처리한 후 증류수로 5분간 세척하여 합수시켰다. 증류수로 희석한 20% citrate buffer를 끓여 슬라이드를 넣고 10분간 마이크로파로 전처리하였다. 세척완충액으로 4회 세척하고, 조직 내의 내인성 과산화효소를 제거하기 위해 과산화수소 용액에 45°C에서 5분간 반응시켰다. 세척완충액으로 다시 4회 세척한 후 비특이단백의 결합을 제거하기 위하여 protein blocking 용액에 45°C에서 5분간 반응시켰다. 일차 항체로는 PPAR- γ (mouse monoclonal Ig G1, Santa Cruz Biotechnology[®])를 1 : 50으로 희석하여 4°C에서 하룻밤 동안 둔 것을 사용하였다. 일차 항체는 45°C에서 20분간 반응시키고 세척완충액으로 4회 수세한 후 biotin이 부착된 이차 항체를 45°C에서 5분간 반응시켰다. 세척 완충액으로 4회 수세하고 streptavidin-HRP로 45°C에서 5분간 방치하여 biotin-avidin 특이결합을 유도하여 증류수로 4회 세척한 후 DAB로 3~5분간 발색시켰다. 완충액과 증류수로 1회씩 수세한 후 mayer's hematoxylin으로 대조염색을 하였다.

3) 면역조직화학염색 검사의 판독

결과는 병리의사가 1주간의 간격을 두고 2회 판독하였다. 세포질 및 세포막에서 붉은 갈색으로 진하게 발현되는 경우는 강양성(S), 세포질에서만 약하게 발현되는 경우는 약양성(W)으로 판정하였으며, 관찰대상의 50% 이상이 양성인 경우에 diffuse (D), 50% 미만인 경우에 focal (F)라고

판정하였다(Fig. 1).

4) 통계 분석

생존율과 관련된 인자를 분석하기 위해 환자의 병력 기록, 수술 기록 및 병리 기록을 검토하여 환자측 요인(host factor), 암중 요인(tumor factor)으로 나누어 수집 분석하였다. 환자측 요인으로는 성별, 나이를 조사하였으며, 암중 요인으로는 위암의 위치, 크기, TNM stage, Borrmann형, 조직학적 분화도를 각각 조사하였다. 환자의 연령은 60세를 전후로 나누어 분석하였다. 환자의 추적은 의무기록, 전화통화를 통해 재발여부, 재발일자, 생존여부, 사인, 사망일자를 파악하였다. 128명 중 3명에서 수술관련 합병증으로 사망하여 이 경우를 제외한 125명에 대한 생존율통계를 분석하였다. 위암조직과 그 주위 정상조직에서의 PPAR- γ 의 존재를 비교하였고, 정상조직에서 장상피화생의 유무와 PPAR- γ 발현과의 연관성을 비교하였으며, 위암조직과 정상조직에서의 PPAR- γ 발현의 유무와 생존율의 연관성을 비교 분석하였다. 나이, Borrmann형, 위치, 크기, 조직학적 종류, 분화도, TNM stage에 따른 생존율의 차이를 단변량, 다변량 분석을 통해 조사하였다. 통계분석은 SPSS 11.0 for windows program[®]을 사용하여 단변량 분석에는 chi-square test, 다변량 분석에는 logistic regression test를 이용하였고, 생존율의 분석은 Kaphlan-Meier법과 Cox proportion hazard법을 이용하였다.

결 과

1) 대상자의 임상적 특징

분석의 대상이 된 위암 환자 128명 중 3명의 수술관련 합병증으로 사망한 환자를 제외한 125명에 대한 평균 추적기간은 33개월(3~67개월)이었다. 위암 환자의 평균 연령은 61세, 남자 84명(65.6%), 여자 44명(34.4%)으로 1.9 : 1이었다. 위암의 병기는 제6판 UICC (International Union Against Cancer)분류에 따라 분류하였는데 TNM 병기별 5년 생존율

Table 1. Clinicopathologic characteristics of patients and 5 year survival rates

Variables	No. of case	5YSR (%)	P value		
			Univariate	Multivariate	
Age	<60 yr	57	80.6	0.053	0.051
	≥60 yr	68	61.9		
Sex	Male	82	66.8	0.425	
	Female	43	76.7		
UICC TNM stage	IA	50	89.9	<0.001	
	IB	16	90.0		
	II	26	89.7		
	IIIA	13	41.0		
	IIIB	9	25.9		
	IV	11	14.6		
Size (cm)	0 < <5	65	91.1	<0.001	0.946
	5 ≤ <10	53	44.9		
	10 ≤	7	71.4		
Borrmann	B 1	2	Cannot be computed	<0.001	0.861
	B 2	8	62.5		
	B 3	52	56.6		
	B 4	9	26.7		
	EGC	53	90.5		
	Unclassified	1	Cannot be computed		
Histology	WD	21	Cannot be computed		
	MD	47	70.7		
	PD	37	60.6		
	SRC	20	66.5		
Location	Upper third	2	0.0	0.483	0.640
	Middle third	26	67.7		
	Lower third	96	71.3		
	Whole body	1	Cannot be computed		
PPAR-r (Tumor)	Negative	23	69.3	0.377	0.846
	Positive	102	69.9		
PPAR-r (Non-tumor)	Negative	54	55.5	0.003	0.251
	Positive	71	85.4		

이 IA (50명)-89.9%, IB (16명)-90.0%, II (26명)-89.7%, IIIA (13명)-41.0%, IIIB (9명)-25.9%, IV (11명)-14.6로 나타났다 (Table 1).

2) 정상조직과 위암조직 사이의 PPAR-γ 발현의 비교

PPAR-γ의 발현을 양성과 음성으로 분류하여 정상조직과

Table 2. PPAR-γ expression rate of gastric cancer tissue and normal tissue (P<0.001)

	Normal tissue	Gastric cancer tissue
PPAR-γ (+)	73 (57.0%)	104 (81.3%)
PPAR-γ (-)	55 (43.0%)	24 (18.7%)
Total number	128	128

Table 3. Difference of PPAR-γ expression according to gastric cancer differentiation (P=0.074)

	Well to Moderately differentiation	Poorly differentiation
PPAR-γ (+)	60 (87.0%)	44 (74.6%)
PPAR-γ (-)	9 (13.0%)	15 (25.4%)
Total number	69	59

위암조직에서 비교 분석하였다. 위암조직에서의 PPAR-γ의 발현율(81.3%)이 정상조직에서의 발현율(57.0%)보다 통계적으로 유의하게 높았다(Table 2, P<0.001). 위암조직의 분화도에 따른 PPAR-γ 발현의 차이에서 분화도가 양호한 경우의 양성률(87.0%)이 나쁜 경우 발현율(74.6%)보다 높았으나 통계적 유의성은 없었다(Table 3, P=0.074). PPAR-γ의 발현을 음성, focal weak 양성, focal strong 양성, diffuse weak 양성, diffuse strong 양성의 5가지로 구분하여 정상조직과 위암조직에서의 발현을 비교 분석하였다. (W: weakly (+), S: strong (++) , F: focal, D: diffuse) 정상조직에서는 PPAR-γ 발현의 강도에 따라 증례수가 점차 감소하고 위암조직에서는 PPAR-γ 발현이 진행될수록 증례 수가 늘어남이 확인되었다(Fig. 2, P<0.001).

3) 정상조직에서 PPAR-γ 발현과 장상피화생(Intestinal Metaplasia)의 연관성

정상조직에서 조직병리검사상 장상피화생 동반유무와 PPAR-γ 발현의 차이에 대해 비교해 보았다. 정상조직에서 PPAR-γ 양성인 경우(57/62, 91.9%)에서 음성인 경우(16/66, 24.2%)에 비해 장상피화생이 유의하게 관찰되었다(Table 4, P<0.001).

4) PPAR-γ 발현 유무 사이의 5년 생존율 비교

분석 대상인 128예 중에서 수술관련 합병증으로 사망한 3예를 제외한 125예로 생존율을 비교하였다. 위암조직에서의 PPAR-γ 발현 유무와 5년 생존율 사이에 통계적 유의성은 없었으나(Fig. 3, P=0.377) 정상조직에서 PPAR-γ의 발현

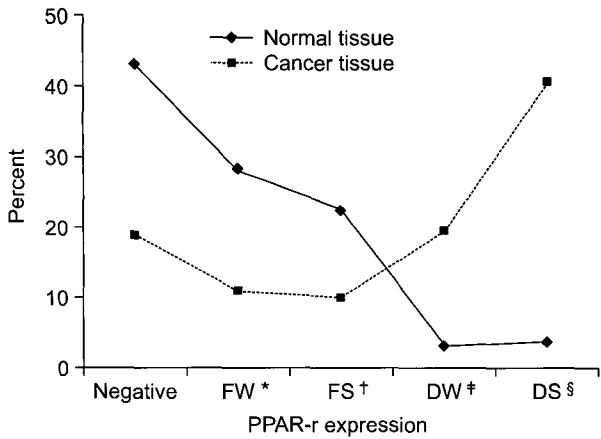


Fig. 2. PPAR- γ expression patterns between normal tissue and gastric cancer tissue of patients ($P < 0.001$). *FW = focal weak positive; †FS = focal strong positive; ‡DW = diffuse weak positive; §DS = diffuse strong positive.

Table 4. Difference of PPAR- γ expression in normal tissue according to intestinal metaplasia ($P < 0.001$)

	IM* (+)	IM* (-)	Total number
PPAR- γ (+)	57 (91.9%)	16 (24.2%)	73
PPAR- γ (-)	5 (8.01%)	50 (75.8%)	55
Total number	62	66	128

*IM = Intestinal metaplasia.

양성인 군(85.4%)이 음성인 군(55.5%)에 비해 생존율이 높았으며 이것은 단변량분석에서 유의성($P=0.003$)이 있었으나 다변량 분석에서는 $P=0.251$ 로 유의하지 않은 것으로 나왔다(Fig. 4).

5) 5년 생존율과 연관된 인자의 단변량, 다변량 분석

단변량 분석에서 의미가 있는 것들은 UICC TNM 병기, 종양크기, Borrmann 분류, 정상조직에서 PPAR- γ 의 발현여부 등이었으나 다변량 분석에서 통계적으로 의미가 있었던 것은 UICC TNM 병기뿐이었다(Table 1).

고찰

위암은 전 세계적으로 암으로 인한 사망 원인 중 두 번째의 요인이며 우리나라에서는 암의 발생빈도 중 1위를 차지하고 이로 인한 사망률 역시 높기 때문에 가장 중요한 단일 질환으로 생각된다. 지난 수십년간 계몽되고 발전된 식생활 문화로 다소 위암발생이 준듯 하지만 여전히 연간 20,000여명에 달하는 새로운 위암환자의 발생과 이에 따른

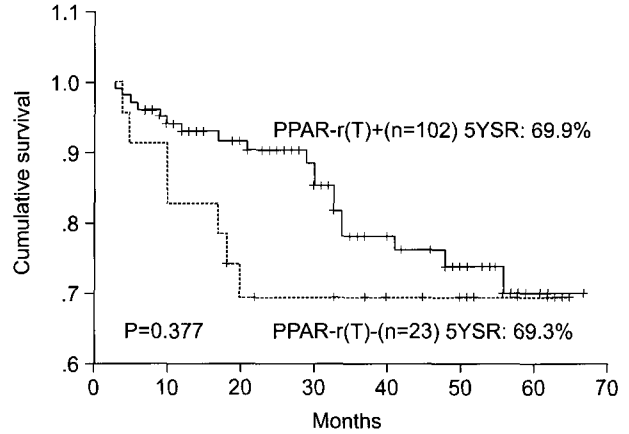


Fig. 3. 5-year survival rates according to PPAR- γ expression on cancer tissue of gastric cancer patients. *PPAR-r (T): PPAR-r expression on gastric cancer tissue.

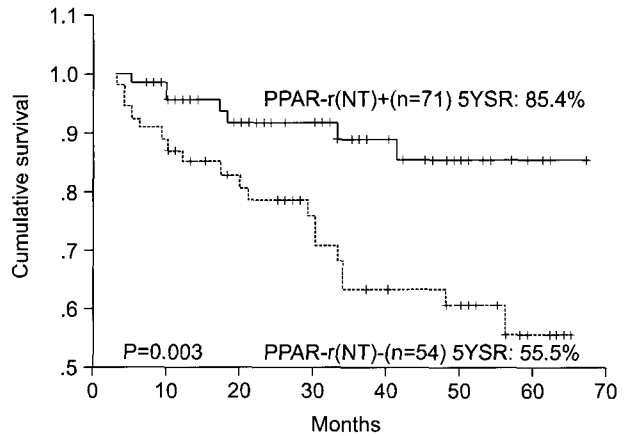


Fig. 4. 5-year survival rates according to PPAR- γ expression on normal tissue of gastric cancer patients. *PPAR-r (NT): PPAR-r expression on normal tissue.

개인과 사회가 부담하는 의료비의 규모는 상당히 높은 규모이므로 이들 암에 대한 발병 기전과 예방 및 치료에 대한 연구는 매우 중요하고 시급한 과제라고 할 수 있다. 최근 전사인자인 PPAR 및 그 배위자(ligand)들의 항암 작용에 관한 여러 연구 결과들이 발표되고 있는데 여러 암세포에서 이들의 항암효과는 어느 정도 확증적이거나 위암에 대한 실제 임상연구는 상당히 부족한 상태이다. 이에 본 연구에서는 지난 5년간 본원에서 위암으로 수술 받은 환자들의 조직을 이용하여 위암조직에서 PPAR- γ 의 발현과 여러 임상적 특징 및 그 의의에 대하여 비교 분석을 시행하였다.

PPARs는 3개의 동형(PPAR- α , PPAR- β , PPAR- γ)들로 이루어진 ligand-activated transcription factors로서 세포의 증식과 분화에 관여하는 nuclear receptor superfamily의 구성

물질이다. PPARs는 RXRs와 표적유전자의 발현을 조절하는 복합체를 형성하고 이 이합체(dimer)에 배위자가 결합함으로써 구조적 변화가 일어나 corepressors의 분리와 그에 따른 coactivators의 결합을 가능하게 한다. PPAR-RXR heterodimer와 coactivator 복합체는 전사를 조절하기 위해 표적유전자들의 promoter regions에 있는 peroxisome proliferators response elements (PPREs)에 결합하여 phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 (PTEN)의 발현을 증가시키며, 이러한 PTEN은 AKT 활성화억제를 통해 세포사멸을 유도하게 된다.(13) PPAR- γ 는 지방세포에서 많이 발현되고 지방형성을 자극하며 대장, 위장, 소장, 간장, 그리고 췌장에서 발현되는 것으로 보고되었다.(14) PPAR- α 는 간장에 주로 분포하며 지방산 산화, 포도당 신생성, 그리고 아미노산 대사 등을 조절하는 것으로 알려져 있다. PPAR- β 는 피부손상 치료에 관여하고 지방연소의 조절 인자로 추정되고 있다.(15) 최근의 연구결과 합성 배위자에 의한 PPAR- γ 의 활성화가 폐암의 증식을 억제하고 혈관신생을 억제하는 효과가 있으며(16), PPAR- γ 배위자가 위암 세포, 폐암 세포, 그리고 간암 세포의 성장을 억제하거나 세포자멸사를 유도한다는 보고가 있다.(17-19)

현재 제2형 당뇨병에 사용 중인 경구용 혈당 강하제 중 thiazolidinedione계열의 약물들(troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone)은 대표적인 PPAR- γ 배위자로서 Nagamine 등은 사람 위암세포주에서 troglitazone이 PPAR- γ 와 p53에 의존적인 기전을 통해 세포자멸사를 유도한다고 보고하였으며,(20) 생쥐의 위암형성에 관한 연구에서 PPAR- γ 가 위암형성을 억제하였고 PPAR- γ 배위자인 troglitazone은 PPAR- γ 에 의존적인 방식으로 암예방 효과를 보인다고 한다.(21) Chang 등(22)은 15명의 조기 위암 환자와 30명의 진행성 위암 환자, 그리고 대조군으로 정상인 30명의 내시경 생검으로부터 채취한 조직을 사용하여 real time PCR 및 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 방법을 사용하여 COX-2, PPAR- δ , PPAR- γ 와 PGE₂, 15d-PGJ₂를 각각 측정하였다. 연구결과 COX-2는 정상인(3.46 ± 1.72)에 비해 조기 위암 환자와 진행성 위암 환자에서 8.32 ± 4.84 와 8.16 ± 2.67 로 현저하게 발현이 증가되어 있으나 이에 반해 PPAR- δ 와 PPAR- γ 는 정상인(125.1 ± 92.5 와 0.78 ± 0.61)에 비해 조기 위암 환자와 진행성 위암 환자에서 98.7 ± 108.9 와 $.57 \pm 0.47$, 그리고 102.0 ± 76.3 와 0.60 ± 0.43 로 다소 감소하였다. 하지만 저자들의 경우에서는 대조군을 정상인으로 한 것이 아니라 동일 위암 환자의 위암조직과 정상조직을 비교한 것이기 때문에 앞의 논문과 비교할 수 없는 상황이지만 정상조직의 양성률(57.0%)에 비해 위암조직에서의 양성률(81.3%)이 유의하게 높은 것으로 나왔다($P < 0.001$). PPAR- γ 는 위암조직 자체 내에서 높은 발현 상태를 보이고, 또한 *Helicobacter pylori* 감염이 위 점막 내의 PPAR- γ 발현 증대와 관련이 있고, *Helicobacter pylori*에 감염된 위암 환자들의 위 점막 조직

내에서 proinflammatory cytokines이 높은 수준으로 발현되므로 PPAR- γ 와 proinflammatory cytokines이 위암발생과 관련이 있을 것으로 생각되며 특정한 PPAR- γ 배위자와 항염증 약물들은 암 예방기능을 갖는 작용제로서의 치료적인 가능성을 갖고 있다고 한다.(23) 본 연구에서는 위암조직에서 PPAR- γ 발현이 정상조직보다 유의하게 증가할 뿐만 아니라 정상조직에 비하여 PPAR- γ 발현의 정도도 더 강함이 관찰 되었다. 또한 정상조직에서 장상피화생이 있는 경우 PPAR- γ 발현 양성이 증가되었다. 이러한 결과는 위암 발생과 PPAR- γ 의 연관성을 보여주는 것이며 향후 이를 뒷받침하기 위한 연구로서 정상조직과 분화도에 따른 위암조직에 대한 면역조직화학검사와 RT-PCR 검사가 필요할 것으로 생각된다. 또한 PPAR- γ 의 배위자로서 제2형 당뇨병에 현재 사용 중인 thiazolidinedione계열의 약물을 장기간 복용한 그룹에서의 위암발생률에 대한 일반인들과의 비교 조사 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결 론

2001년 1월부터 2005년 12월까지 서울의료원에서 위암으로 진단받고 근치적 위절제술을 시행 받은 환자 128명을 대상으로 적절한 위조직으로 제작된 파라핀 블록을 이용하여 정상조직과 위암조직에 면역화학염색방법을 통한 PPAR- γ 발현을 조사하여 관련인자들을 비교 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 위암조직에서 PPAR- γ 발현이 정상조직에 비하여 통계적으로 유의하게 높았다. 위암조직에서 PPAR- γ 발현 유무와 생존율 사이에는 통계적 유의성이 없었지만 위암주위 정상조직에서 PPAR- γ 발현 양성인 그룹이 음성인 그룹에 비해 단변량분석상 유의한 생존율 향상이 있었다. 5년 생존율에 대한 분석에서 단변량, 다변량 분석 모두에서 통계적 의미가 있었던 것은 림프절 전이와 UICC TNM 병기뿐이었다.

REFERENCES

1. Vamecq J, Latruffe N. Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. *Lancet* 1999;354:141-148.
2. Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* 1990;347:645-650.
3. Tingting Wang, Jian Xu, Xiaofei Yu, Renchi Yang, Zhong Chao Han. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ in malignant disease. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2006;58:1-14.
4. Kliewer SA, Forman BM, Blumberg B, Ong ES, Borgmeyer U, Mangelsdorf DJ, Umesono K, Evans RM. Differential expression and activation of a family of murine peroxisome proliferator-activated receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;

- 91:7355-7359.
5. Chawla A, Schwarz EJ, Dimaculangan DD, Lazar MA. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma: adipose-predominant expression and induction early in adipocyte differentiation. *Endocrinology* 1994;135:798-800.
 6. Tontonoz P, Singer S, Forman BM, Sarraf P, Fletcher JA, Fletcher CD, Brun RP, Mueller E, Altik S, Oppenheim H, et al. Terminal differentiation of human liposarcoma cells induced by ligands for peroxisome proliferator-activated receptor γ and the retinoid X receptor. *Proc Natl Sci USA* 1997;94:237-241.
 7. Mueller E, Sarraf P, Tontonoz P, Evans RM, Martin KJ, Zhang M, Fletcher C, Singer S, Spiegelman BM. Terminal differentiation of human breast cancer through PPAR- γ . *Mol Cell* 1998;1:465-470.
 8. Elstner E, Mueller C, Koshizuka K, Williamson EA, Park D, Asou H, Shintaku P, Said JW, Heber D, Koeffler HP. Ligands for peroxisome proliferator-activated receptor - γ and retinoic acid receptor inhibit growth and induce apoptosis of human breast cancer cells in vitro and in BNX mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:8806-8811.
 9. Tsubouchi Y, Sano H, Kawahito Y, Mukai S, Yamada R, Kohno M, Inoue K, Hla T, Kondo M. Inhibition of human lung cancer growth by the peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonists through induction of apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;270:400-405.
 10. He TC, Chan TA, Vogelstein B, Kinzler KW. PPAR delta is an APC-regulated target of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cell* 1999;99:335-345.
 11. Takahashi N, Okumura T, Motomura W, Fujimoto Y, Kawabata I, Kohgo Y. Activation of PPAR gamma inhibits cell growth and induces apoptosis in human gastric cancer cells. *FEBS Lett* 1999;455:135-139.
 12. Sato H, Ishihara S, Kawashima K, Moriyama N, Suetsugu H, Kazumori H, Okuyama T, Rumi MA, Fukuda R, Nagasue N, et al. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma in gastric cancer and inhibitory effects of PPAR gamma agonists. *Br J Cancer* 2000;83:1394-1400.
 13. Marie Yeo, Ki-Baik Hahm. Role of COX-2 and PPAR in Gastric Carcinogenesis. *Korean J Gastroenterol* 2004;44:53-56.
 14. Auwerx J. Nuclear receptors. I. PPAR gamma in the gastrointestinal tract: gain or pain. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282:G581-585.
 15. Wang YX, Lee CH, Tjep S, Yu RT, Ham J, Kang H, Evans RM. Peroxisome-proliferator-activated receptor delta activates fat metabolism to prevent obesity. *Cell* 2003;113:159-170.
 16. Denning GM, Stoll LL. Peroxisome proliferator-activated receptors: potential therapeutic targets in lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:23-34.
 17. Leung WK, Bai AH, Chan VY, Yu J, Chan MW, To KF, Wu JR, Chan KK, Fu YG, Chan FK, et al. Effect of peroxisome proliferator activated receptor gamma ligands on growth and gene expression profiles of gastric cancer cells. *Gut* 2004; 53:331-338.
 18. Li M, Lee TW, Mok TS, Warner TD, Yim AP, Chen GG. Activation of peroxisome proliferator- activated receptor -gamma by troglitazone (TGZ) inhibits human lung cell growth. *J cell biochem* 2005;96:760-774.
 19. Toyoda M, Takagi H, Horiguchi N, Kakizaki S, Sato K, Takayama H, Mori M. A ligand for peroxisome proliferator activated receptor gamma inhibits cell growth and induces apoptosis in human liver cancer cells. *Gut* 2002;50:563-567.
 20. Nagamine M, Okumura T, Tanno S, Sawamukai M, Motomura W, Takahashi N, Kohko Y. PPAR- γ ligand-induced apoptosis through a p53-dependent mechanism in human gastric cancer cells. *Cancer Sci* 2003;94:338-343.
 21. Lu J, Imamura K, Nomura S, Mafune K, Nakajima A, Kadowaki T, Kubota N, Terauchi Y, Ishii G, Ochiai A, et al. Chemopreventive Effect of Peroxisome proliferator-activated receptor- γ on gastric carcinogenesis in mice. *Cancer Res*, 2005;65:4769-4774.
 22. Chang YW, Cho HL, Jang JY, Dong SH, Kim HJ, Kim BH, Lee JI, Chang R. Role of Cyclooxygenase-2 (COX-2) and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) in Gastric Cancer. *Korean J Gastroenterol* 2004;43:291-298.
 23. Konturek PC, Kania J, Kukharsky V, Raithe M, Ocker M, Rembiasz K, Hahn EG, Konturek SJ. Implication of peroxisome proliferator-activated receptor and proinflammatory cytokines in gastric carcinogenesis: link to Helicobacter pylori-infection. *J Pharmacol Sci* 2004;96:134-143.

= Abstract =

Expression of the Peroxisome-proliferator-activated Receptor- γ in Human Gastric Cancer

Dong Hui Cho, M.D., Dong Gue Shin, M.D., Sung Gu Kang, M.D., Sang Su Park, M.D., Jin Yoon, M.D., Il Myung Kim, M.D., Seong Min Yoon, M.D.¹, Yun Kyung Lee, M.D.², Yong Jik Lee, Ph.D.³, Dae Hyun Yang, M.D.⁴ and Ik Hang Cho, M.D.⁵

Departments of Surgery, ¹Internal Medicine, and ²Pathology, ³Research Institute, Seoul Medical Center, Seoul, ⁴Department of Surgery, Hallym University College of Medicine, Anyang, ⁵Department of Surgery, Seoul Municipal Dongbu Hospital, Seoul, Korea

Purpose: Recently, interest in peroxisome-proliferator-activated receptors (PPAR) has increased, although clinical studies of the effect of PPAR- γ expression on gastric cancer have not been reported yet. In this study, we investigated the role of PPAR- γ expression in gastric cancer patients.

Materials and Methods: One hundred twenty-eight (128) samples of both gastric cancer and normal tissues were obtained from 128 patients who had undergone at a curative gastrectomy at Seoul Medical Center from Jan. 2001 to Dec. 2005. PPAR- γ expression was determined by using immunohistochemical staining, and the results were analyzed. The statistical analysis was based on clinicopathological findings and the differences in survival rates.

Results: The mean age of the patients was 61, and the male : female ratio was 1.9 : 1. PPAR- γ expression was significantly higher in cancer tissues than in normal tissue (81.3% vs. 57.0%, $P < 0.001$). There was insignificant difference between well and moderately differentiated types and poorly differentiated types in terms of the expression of PPAR- γ (87.0% vs. 74.6%, $P = 0.074$). In the univariate analysis the survival rate was significantly increased when PPAR- γ was expressed in normal tissue ($P = 0.003$). In the multivariate analysis, only the UICC TNM staging had significance related to the survival rate.

Conclusion: The rate of PPAR- γ expression was higher in cancer tissue than it was in normal tissue from gastric cancer patients. In the univariate analysis, PPAR- γ expression in normal tissue had significance with respect to survival, but the multivariate analysis showed no such significance. Thus, we should further evaluate more cases to determine whether or not such a significance exists. (**J Korean Gastric Cancer Assoc 2006;6: 250-256**)

Key Words: Gastric cancer, Peroxisome-proliferator-activated receptors, PPAR