

## TFF1 유전자의 C/T 다형성과 위암 민감성과의 연관성

가톨릭대학교 의과대학 병리학교실

맹은재 · 송재휘 · 성수윤 · Cao Zhang · 박원상

**목적:** TFF1 유전자의 -2bp에 위치하고 있는 단일염기다형성의 유전자형 및 대립형질 빈도와 *H. pylori* 감염 및 위암 발생 민감성과의 연관성을 조사하고자 하였다.

**대상 및 방법:** 2000년 1월부터 2003년 12월까지 위 샘암종으로 근치적 수술을 시행 받은 167명과 정상 건강인 299명의 DNA를 이용하였다. TFF1 유전자의 단일염기다형성의 유전자형은 중합효소연쇄반응 후 제한효소를 이용한 제한분절길이다형성과 single strand conformation polymorphism의 방법으로 분석하였다. 또한, *H. pylori* 감염은 Giemsa 염색으로 조사하였다.

**결과:** 정상 건강인의 TFF1 단일염기다형성에 대한 유전자형 및 대립형질의 빈도를 위암 환자군과 비교한 결과 통계적으로 의의가 없었다( $P=0.715$  &  $P=0.595$ ). 위암 환자군을 성별로 나누어 정상 건강인과 비교한 경우에도 통계적 의의를 발견할 수 없었다. 또한, 위암 조직의 조직학적 소견 및 환자 연령과 TFF1 단일염기다형성의 유전자형 및 대립형질 빈도를 조사한 결과, 위암 조직의 조직학적 소견 및 연령은 TFF1 유전자 단일염기다형성과 무관하였다( $P=0.088$  &  $P=0.551$ ). 한편, *H. pylori* 감염은 모두 39예에서 관찰되었는데 TFF1 유전자형과는 통계적으로 연관성이 없었다( $P=0.7200$ ).

**결론:** TFF1 유전자의 -2bp에 존재하는 단일염기다형성은 TFF1 단백질의 합성에 큰 영향이 없으며 *H. pylori* 감염과 위암의 발생과는 무관하다는 것을 의미한다.

**중심 단어:** TFF1, 위암, 단일염기다형성, *H. pylori*

### 서 론

위암은 전세계적으로 주된 암 사망 원인 중의 하나이며 우리나라를 비롯한 아시아 국가에서 흔히 발생하고 있다.(1) 우리나라에서 위암은 전체 암 중 20.7%로 남자에서는 24.2%, 여자에서는 16.2%를 차지하고 있다.(2) 최근 분자생물학 기술의 발달로 위암의 발생과 진행에 관련되는 발

암유전자, 종양억제유전자, 세포자멸사 관련 유전자, 그리고 유착 분자(adhesion molecule)들이 발견되었고 이들의 기능적 연구와 암 발생과의 연관성 규명에 관한 많은 연구가 진행되고 있다. 위암 발생의 위험 인자로 밝혀진 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)는 위 점막상피에서 cytosine을 uracil로 deamination 시키는 activation-induced cytidine deaminase (AID)를 발현하도록 유도하여 발암유전자를 비롯한 여러 암 발생 관련 유전자들의 돌연변이를 유발한다.(3) *H. pylori* 균이 위 점막에서 기생하기 위하여는 위 점액의 주성분인 trefoil factor family 1 (TFF1)과의 상호작용이 반드시 필요하므로 *H. pylori*는 위에서만 콜로니를 형성한다.(4) *H. pylori*에 노출된다 하더라도 모든 사람이 다 감염되는 것은 아니며 또한 감염된 모든 사람이 위암이 발생하는 것은 아니므로 *H. pylori* 감염 후 위암의 발생에는 인체의 숙주 요인이 중요한 것으로 생각된다.

TFF1 단백질은 하나 혹은 두 개의 삼엽형 모티프(trefoil motif)를 가지는 작은 분자로서, 내부에 6개의 cystein 아미노산이 3개의 이황결합(disulfide bond)을 통해 특징적인 3개의 고리 구조들을 형성한다.(5) 이 단백질은 점액을 분비하는 세포들에서 합성되는데 세포내의 점액 과립(mucus granule) 내에 존재하다가 점액과 함께 상피세포의 표면으로 분비된다.(6) 세 종류의 TFF 단백질 중 TFF1은 주로 위 점막의 소화(foveolar) 및 상피세포에서 생산된다.(7) 연구자들은 이전 연구에서 TFF1 유전자의 코딩 시작부위 -2bp에 존재하고 있는 새로운 단일염기다형성을 발견하였고, 44.2%의 위암 조직에서 TFF1 단백질의 발현 감소나 소실이 관찰되었으나 TFF1 유전자 변이와는 연관성이 없었다.(8) 일반적으로 유전자에서 단백질 코딩을 시작하는 ATG를 포함하여 -3bp에서 +4bp까지를 Kozak 염기서열이라 부른다.(9) 이 중 -3bp에 위치하는 purine 염기서열이 translation에 가장 중요한 역할을 하며, -2bp 위치에서는 cytosine (C)이 thymine (T)보다 translation에 더욱 효과적인 것으로 알려져 있다.(9)

연구자들은 TFF1 유전자 -2bp에 위치하는 단일염기다형성에 의한 T-type 대립형질이 TFF1 유전자의 translation과 *H. pylori* 감염에 영향을 미쳐 위암 발생에 대한 민감성(susceptibility)이 증가할 것으로 생각하였다. 이에 본 연구에서 위암 환자 167명과 정상 건강인 299명을 대상으로 TFF1 유전자의 -2bp에 존재하는 단일염기다형성에 대한 유전자

책임저자: 박원상, 서울시 서초구 반포동 505번지  
가톨릭대학교 의과대학 병리학교실, 137-701  
Tel: 02-590-1192, Fax: 02-537-6586  
E-mail: wonsang@catholic.ac.kr

투고일(2008년 6월 4일), 수정일(1차: 2008년 6월 9일,  
2차: 8월 18일), 게재확정일(2008년 8월 20일)  
본 연구는 학국과학재단 기초의과학 연구센터사업지원으로 수행  
되었음(R13-2002-005-05001-0).

형과 대립형질 빈도를 조사하여 *TFF1* 유전자의 단일염기 다형성과 위암 발생의 민감성을 확인하였다.

## 대상 및 방법

### 1) 대상

본 연구는 2000년 1월부터 2003년 12월까지 가톨릭대학교 의과대학 강남성모병원에서 위 샘암종으로 근치적 수술을 시행 받은 167명과 정상 건강인 299명을 대상으로 하였다. 위암 환자 시료는 위 절제 후 동결된 정상 점막 조직에서, 건강인은 말초 혈액에서 DNA를 추출하여 *TFF1* 유전자 단일염기다형성의 유전자형 및 대립형질의 빈도를 조사하였다. 위암 시료 167예는 남자가 114예, 여자가 53예였으며 평균 발병 나이는 62세였다. 위암 시료는 Lauren의 분류에 의하면 장형 위암이 77예(46.1%), 미만형이 90예(53.9%)였다.(10) 또한 *H. pylori* 감염 여부는 각 환자 시료 중 정상 위 점막을 대상으로 Giemsa 염색법으로 조사하였다. 정상 건강인은 남자가 163예, 여자가 136예였으며 평균 나이는 43세였다. 민족간의 차이를 배제하기 위하여 위암 환자와 정상 건강인은 모두 한국인을 대상으로 하였다. 한편, *TFF1* 유전자형과 단백 발현과의 연관성을 확인하기 위하여 4개의 위암세포주(SNU-216, SNU-484, SNU-520, KATO-III)에서 DNA와 단백을 추출한 다음 유전자형은 polymerase chain reaction (PCR)-single strand conformation polymorphism (SSCP)로, 단백 발현은 western blot으로 조사하여 비교하였다.

### 2) DNA 추출

위암 환자의 DNA는 위암 조직 부위에서 5 cm 이상 떨어진 정상 위 점막조직을 대상으로 기존 방법을 변형하여 DNA 추출을 실시하였다.(11) 대조군 정상 건강인의 DNA는 말초 혈액 전혈을 이용하여 Maxwell<sup>®</sup> 16 Blood DNA purification kit로 제조사의 지시에 따라 Maxwell<sup>®</sup> 16 Instrument (Promega, Madison, WI, USA)에서 추출하였다. 추출된 DNA의 순도와 농도는 Nanodrop<sup>®</sup> ND-1000 spectrophotometer (Nanodrop technologies, Wilmington, DE, USA)에서 측정 후 PCR에 사용하였다.

### 3) PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)

위암환자의 정상 위 점막조직과 건강인의 혈액에서 추출된 DNA는 *TFF1* 유전자의 coding 시작 부위인 ATG의 -2bp에 있는 단일염기다형성을 포함하도록 하는 시발체를 이용하여 증폭하였다.(12) 모든 PCR은 총 20  $\mu$ l의 반응액에 1  $\mu$ l template DNA, 0.5  $\mu$ M primer들, 0.2  $\mu$ M의 deoxynucleotide triphosphate, 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.4 Unit의 Ampli Taq gold polymerase (Perkin-Elmer, Foster City, CA, USA), 그리고 2  $\mu$ l

의 10X 완충용액이 포함되도록 하였다. 모든 PCR 반응액은 95°C에서 12분간 변성시킨 후 35주기(denaturing for 30s at 95°C, annealing for 30 s at 60°C and extension for 30s at 72°C)를 실시하고 72°C에서 5분간 방치하여 해당부위를 증폭시켰다. 증폭된 PCR 산물들은 제한효소 *BsrDI* 5 Unit로 65°C에서 4시간 반응시킨 후 2% agarose 겔에서 그 결과를 판독하였으며, agarose 겔에서 얻은 결과는 SSCP를 실시하여 한번 더 확인하였다.

### 4) PCR-SSCP

SSCP는 총 10  $\mu$ l의 반응액에 1  $\mu$ l template DNA, 0.5  $\mu$ M primer들, 0.2  $\mu$ M의 deoxynucleotide triphosphate, 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.4 Unit의 Ampli Taq gold polymerase (Perkin-Elmer, Foster City, CA, USA), 0.5  $\mu$ Ci-[32P]dCTP (Amersham, Buckinghamshire, UK)와 1  $\mu$ l 10X buffer가 포함되도록 한 후 PCR로 증폭하여 실시하였다. 증폭 주기는 상기 PCR-RFLP와 같은 방법을 사용하였고 PCR 증폭 산물은 98% formamide/5mmol/L NaOH를 동량으로 섞은 다음 95°C에서 5분간 변성시킨 후 10% glycerol을 포함시킨 SSCP gel (FMC Mutation Detection Enhancement system; Intermountain Scientific, Kaysville, UT, USA)에 14~16시간 동안 전기영동을 실시하였다. 전기영동한 겔을 3MM Whatman 종이에 부착시키고 건조시킨 후 Kodak X-OMAT film (Eastman Kodak, Rochester, NY, USA)에서 autoradiography로 판독하였다.

### 5) Western blot

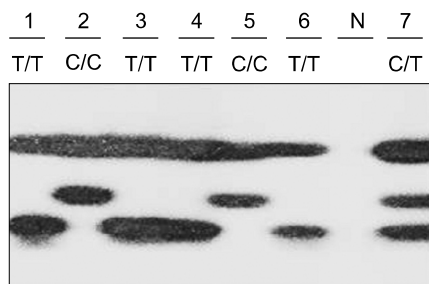
배양된 위암 세포주에 lysis buffer (10 mM Tris-Cl, 5 mM EDTA, 130 mM NaCl, 1% Triton X-100), proteinase inhibitor cocktail을 넣고 얼음에서 30분간 방치한 뒤 10,000 g에서 원심분리하고 상층액을 취한 후 단백질을 정량하고 15% acrylamide 겔에서 전기영동하고 nitrocellulose membrane에 전기이동시켰다. 전기이동 후 Blotto 용액(5% 탈지 분유가 함유된 TBS-T buffer)에서 4시간 동안 진탕하고 일차항체를 2시간 반응시킨 다음 TBS-T buffer로 세척하였다. 이차항체에 1시간 반응시킨 후 ECL (Amersham, Buckinghamshire, UK) 방법으로 autoradiography를 시행하였다. 일차항체는 anti-TFF1 goat polyclonal antibody (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA)를 1 : 500으로 희석하여 사용하였다.

### 6) Statistical analysis

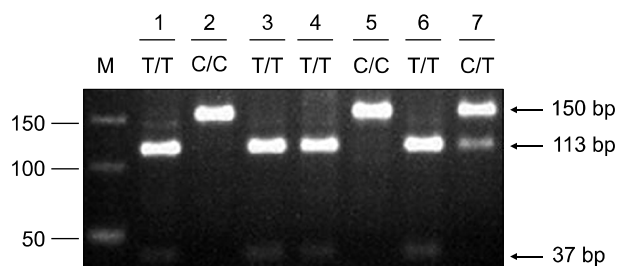
정상 건강인과 위암 환자에서 *TFF1* 유전자의 -2bp 단일염기다형성에 대한 유전자형 및 대립형질의 빈도 차이는 Chi-square test를 이용하여 조사하였으며 P값이 0.05 이하인 경우 의미 있게 판정하였다. 상기 단일염기다형성과 성별, 나이 및 조직학적 분류와의 연관성도 함께 조사하였다.

**Table 1.** Association between the *TFF1* gene polymorphism in patients with gastric cancer and control

Parameter	Genotype						P value
	Gastric cancer (n=167)			Control (n=299)			
	C/C	C/T	T/T	C/C	C/T	T/T	
Gender							
Male	34	66	14	52	86	25	0.651
Female	11	29	13	39	74	23	0.355
Age							
≤50	8	21	6	70	135	40	
>50	37	74	21	21	25	8	
Histology							0.088
Intestinal	26	45	19				
Diffuse	19	50	8				
Total	45	95	27	91	160	48	0.715



**Fig. 1.** Single strand conformation polymorphism (SSCP) showing 3 genotypes in the *TFF1* gene; homozygote with C/C and T/T genotype and heterozygote with C/T genotype. N, PCR-negative control.



**Fig. 2.** Three genotypes of the *TFF1* gene by restriction fragment length polymorphism analysis using *BsrDI* restriction enzyme, which cut the PCR product (150 bp in size) into 113 bp and 37 bp fragments. M, molecular marker (50 bp ladder).

## 결 과

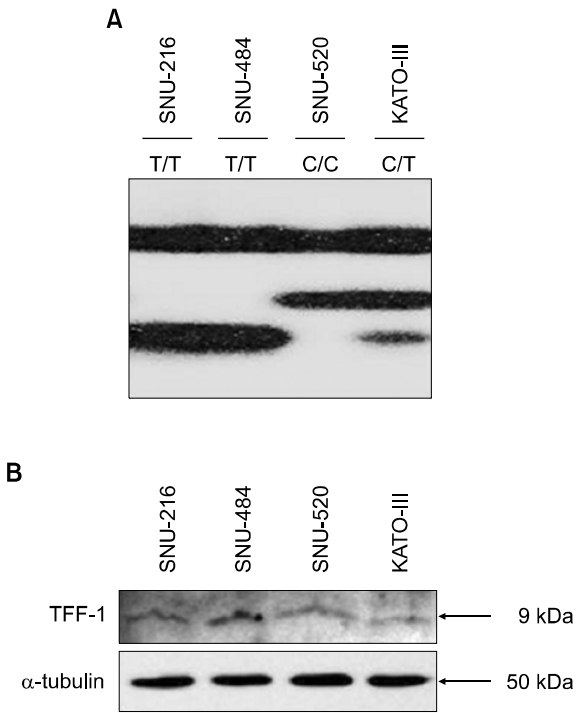
정상 건강인과 위암 환자에서 *TFF1* -2bp 단일염기다형성을 PCR-RFLP와 PCR-SSCP로 조사한 유전자형 빈도를 Table 1에 기술하였다. Fig. 1과 2에서 보는 바와 같이 *TFF1* -2bp 단일염기다형성은 PCR-RFLP와 PCR-SSCP에서 3가지 유전자형을 관찰할 수 있었다. 정상 건강인에서 *TFF1* 유전자형은 C/C가 91예(30.4%), C/T가 160예(53.5%), 그리고 T/T가 48예(16.1%)였으며 T와 C의 대립형질 빈도는 각각 41.9%와 58.1%였다. 위암 환자에서 *TFF1* 유전자형은 C/C가 45예(26.9%), C/T가 95예(56.9%), 그리고 T/T가 27예(16.2%)였으며 T와 C의 대립형질 빈도는 각각 44.6%와 55.4%였다. 정상 건강인에서 남녀간 성별에 따른 유전자형 및 대립형질 빈도 차이는 없었으며( $P=0.815$  &  $P=0.555$ ), 50세를 기준으로 한 연령과의 비교에서도 통계적 의미는 없었다( $P=0.324$  &  $P=0.262$ ). 정상 건강인의 *TFF1* 단일염기다형성에 대한 유전자형 및 대립형질의 빈도를 위암 환자군과 비교한 결

과 통계적 의미가 없었다( $P=0.715$  &  $P=0.595$ ). 위암 환자군을 성별로 나누어 정상 건강인과 비교한 경우에도 통계적으로 차이를 발견할 수 없었다.

위암 조직의 조직학적 소견과 *TFF1* 단일염기다형성의 유전자형 및 대립형질 빈도를 조사한 결과 위암 조직의 조직학적 소견은 *TFF1* 유전자 단일염기다형성과 무관하였다( $P=0.088$  &  $P=0.551$ ). 또한, 50세를 기준으로 한 위암 환자의 연령과 *TFF1* 유전자형 및 대립형질 빈도 비교에서도 통계적 의미를 발견할 수 없었다( $P=0.826$  &  $P=0.632$ ).

한편, *H. pylori* 감염 조사에서는 39예의 위 점막에서 양성 반응을 보였는데 *H. pylori*는 C/C 유전자형의 26.7% (12/45), C/T의 21.1% (20/95), 그리고 T/T의 35% (7/27)에서 관찰할 수 있었으며 통계적으로 *H. pylori* 감염과 *TFF1* 유전자의 다형성과는 연관성이 없었다( $P=0.7200$ ).

4개 위암세포주에서의 *TFF1* 유전자형은 SNU-520 세포주에서 C/C, KATO-III에서 C/T, SNU-216과 SNU-484에서는 T/T 유전자형을 보였으며, 유전자형 결과를 western blot의 결과와 비교한 결과 *TFF1* 유전자형에 따른 단백질 발현 차이



**Fig. 3.** Genotype and expression of the TFF1 in 4 gastric cancer cell lines. Genotype was analyzed by SSCP (A) and expression of TFF1 protein was confirmed by Western blot analysis using a monoclonal mouse anti-TFF1 antibody (B).

는 발견할 수 없었다(Fig. 3).

**고 찰**

TFF1 단백질은 위 점막세포에서 발현하여 위 점막을 보호하고 점액의 안정화 요소로 작용하며 세포 성장을 조절하여 종양의 발생이나 성장을 억제하는 종양억제유전자다. 이에 대한 증거로 TFF1 단백질 발현이 위샘종과 위암의 50~60%에서 감소 혹은 소실되어 있으며, (13,14) TFF1 유전자를 knockout 시킨 쥐에서는 위 점막의 이형성을 가진 종양성 증식과 함께 침습성 암이 발생하였다. (15) 또한, 유전자 조작으로 TFF1 단백질의 발현을 감소시킨 쥐에서 위 점막의 과증식과 샘종의 형성이 관찰되었다. (16) 이 외에도 TFF1은 기능적으로 세포 증식을 억제하였고 위암에서 발견된 돌연변이들을 이입한 경우 세포자멸사가 현저히 저하되었다. (17) 이러한 결과들을 종합하면 TFF1 단백질은 위암 발생에 특이적으로 관계하는 종양억제유전자 중의 하나라는 것을 알 수 있다.

연구자들은 이전 연구에서 TFF1 유전자의 코딩 시작부위 -2bp에 존재하고 있는 새로운 단일염기다형성을 발견하여 보고한 바 있다. (8) 흥미롭게도 코딩 시작의 -2bp 위치는 mRNA에 리보솜이 결합하여 단백질 합성을 시작하는데 중요

한 정보를 제공하는 Kozak consensus 염기서열에 해당한다. (9) Kozak 염기서열은 모든 유전자에서 ATG 시작 코돈을 포함하여 -3bp로부터 +4bp에 해당하며, 7bp로 구성된 RccAUGG (R은 purine계 핵산) 염기서열로 -3과 +4 위치에 있는 R과 G가 단백질 합성을 시작함에 있어 제일 중요한 핵산이다. (9) 또한, Kozak의 연구 결과에 의하면 -2bp 위치에서는 cytosine (C)이 thymine (T)보다 단백질 합성의 시작에 더욱 효과적인 핵산이다. (9) 이에 연구자들은 TFF1 유전자의 -2bp에 위치하는 단일염기다형성이 TFF1 단백질 발현 감소를 유발하여 위암 발생에 관여할 것으로 생각하고 본 연구를 계획하였다.

연구자들은 정상 건강인 299명과 위암 환자 167명의 TFF1 유전자 -2bp에 존재하는 단일염기다형성에 대한 유전자형과 대립형질의 빈도와 위암 발생과의 연관성을 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 첫째, TFF1 유전자의 -2bp에 위치하는 C 혹은 T의 단일염기다형성에 대한 유전자형과 대립형질은 정상 건강인과 위암 환자군 모두에서 성별 및 나이와 통계적으로 차이가 없었다. 둘째, TFF1 유전자의 단일염기다형성은 한국인의 위암 발생과 직접적인 연관성이 없었다 (P=0.715 & P=0.595). 셋째, TFF1 유전자의 단일염기다형성은 위암 조직의 조직학적 분류와 통계적으로 무관하였다. 넷째, TFF1 유전자 단일염기다형성은 H. pylori 감염 여부와 연관성이 없었다. 연구자들이 in vitro 상에서 TFF1 유전자 단일염기다형성에 따른 각각의 대립형질의 단백질 합성 정도를 조사하지는 못하였고 좀 더 많은 건강인과 환자를 대상으로 한 연구가 앞으로 필요하겠지만, 상기의 결과들은 TFF1 유전자의 -2bp에 존재하는 단일염기다형성은 TFF1 단백질 합성에 큰 영향이 없다는 것을 의미한다.

TFF 단백질들의 작용 기전에 대하여는 수용체매개반응이 관여할 것으로 생각하고 있으나 정확한 수용체는 밝혀지지 않고 있다. (18) TFF1 단백질은 단합체형(monomer) 또는 이합체형(dimer)로 존재하며 이합체는 carboxyl 말단에 쌍을 이루지 않는 하나의 cysteine 잔기를 통해 형성된다. (5) 흥미롭게도, TFF1의 이합체형은 단합체형보다 위암세포주의 증식을 현저히 감소시키며, (19) 위암의 주요 원인으로 여겨지는 H. pylori 균도 반드시 이합체형의 TFF1에 결합하여 위 점막에 기생한다. (4) 본 연구에 사용된 시료들의 위암 주위 조직에서 H. pylori 감염을 Giemsa 염색으로 조사한 결과, 모두 39예(23.3%)에서 H. pylori 양성을 관찰할 수 있었지만, TFF1 유전자형과는 통계적으로 연관성은 없었다(P=0.7200). 이러한 결과는 1) 일반적으로 위암 조직에서 H. pylori의 감염율이 정상인의 위 점막에서의 감염율보다 현저히 떨어진다는 점, 2) 정상 위 점막에서 만성 위염으로 진행할수록 장형 화생 등에 의해 H. pylori 양성율이 감소하는 현상, 3) 염색에 사용된 위암 조직의 점막 부위에 따른 H. pylori 양성율의 다양성, 4) Giemsa 염색에 따른 위음성, 그리고 5) H. pylori의 정착에 TFF1 단백질의 발현은 중요하지만 TFF1

유전자형에 따른 단백질 발현 양과는 무관할 가능성 등이 관련되어 있을 것으로 생각된다.

이 외에도 위암세포주를 대상으로 *TFF1* 유전자형을 조사하고 western blot으로 *TFF1* 단백질의 발현 정도를 비교한 결과 유전자형에 따른 *TFF1*의 단백질 발현은 큰 차이가 없었다(Fig. 3). 이러한 결과는 *TFF1* 유전자의 전사 혹은 단백질 발현이 promoter 부위의 다형성에 의한 영향 이외에도 GATA-6, HNF-3, TNF-alpha 등의 단백질들에 의해 조절되고 있을 뿐만 아니라 *TFF1* 유전자의 hypermethylation과 장형화생과 같은 위 점막 변화 등에 영향을 받기 때문이라고 생각된다.(20-23) *TFF1*의 기능과 발현 소실에 대한 분자생물학적 기전이 아직 분명하지 않지만 본 연구 결과로 위암 조직에서 흔히 발견되고 있는 *TFF1*의 발현 소실은 *TFF1* 유전자의 -2bp에 위치하는 단일염기다형성과는 무관하며 위 점막세포의 위축 및 장형화생으로 인한 *TFF1* 단백질의 생산 감소가 주된 원인으로 생각된다.

전세계적으로 *TFF1* 유전자의 단일염기다형성과 질병 민감성에 대한 연구 결과가 보고된 바 없고 연구자들이 사용한 표본의 수가 적지만 저자들은 본 연구를 통해 *TFF1* 유전자의 -2bp에 위치하고 있는 단일염기다형성은 한국인에서 위암의 발생 및 조직학적 분류와 무관함을 알 수 있었다. 하지만 앞으로 *TFF1* 단백질의 위 점막에서의 발현 기전과 많은 환자 표본에 대한 추후 조사 연구들이 위암의 병인을 이해하고 위 점막 방어 기전에 대한 이해를 넓혀 줄 것이다.

## 결 론

연구자들은 본 연구에서 *TFF1* 유전자의 -2bp에 위치하고 있는 단일염기다형성의 유전자형 및 대립형질 빈도와 위암 발생과의 연관성을 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 첫째, *TFF1* 유전자의 -2bp에 위치하는 C 혹은 T의 단일염기다형성에 대한 유전자형과 대립형질은 정상 건강인과 위암 환자군 모두에서 성별 및 나이와 통계적으로 차이가 없었다. 둘째, *TFF1* 유전자의 단일염기다형성은 한국인의 위암 발생과 직접적인 연관성이 없었다( $P=0.715$  &  $P=0.595$ ). 셋째, *TFF1* 유전자의 단일염기다형성은 위암 조직의 조직학적 분류와 통계적으로 무관하였다. 넷째, *TFF1* 유전자 단일염기다형성은 *H. pylori* 감염 여부와 연관성이 없었다. 이러한 결과들로 *TFF1* 유전자의 -2bp에 존재하는 단일염기다형성은 *TFF1* 단백질의 합성에 큰 영향이 없으며 위암의 발생과는 무관하다는 것을 의미한다.

## REFERENCES

- Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics 2005. CA Cancer J Clin 2005;55:10-30.
- Shin HR, Jung KW, Won YJ, Park JG. 2002 annual report of the Korea central cancer registry: based on registered data from 139 hospitals. J Korean Cancer Assoc 2004;36:103-114.
- Matsumoto Y, Marusawa H, Kinoshita K, Endo Y, Kou T, Morisawa T, Azuma T, Okazaki I, Hondo T, Chiba T. Helicobacter pylori infection triggers aberrant expression of activation-induced cytidine deaminase in gastric epithelium. Nat Med 2007;13:470-476.
- Clyne M, Dillon P, Daly S, O'Kennedy R, May FE, Westley BR, Drumm B. Helicobacter pylori interacts with the human single-domain trefoil protein TFF1. Proc Natl Acad Sci 2004;101:7409-7414.
- Thim L. A new family of growth factor-like peptides. FEBS Lett 1989;250:85-90.
- Poulsom R. Trefoil peptides. Baillieres Clinical Gastroenterol 1996;113-134.
- Wright NA, Hoffmann W, Otto WR, Rio M-C, Thim L. Rolling in the clover: the trefoil factor family (TFF)-domain peptides, cell migration and cancers. FEBS Lett 1997;408:121-123.
- Park WS, Oh RR, Park JY, Lee JH, Shin MS, Kim HS, Lee HK, Kim YS, Kim SY, Lee SH, et al. Somatic mutations of the trefoil factor family 1 gene in gastric cancer. Gastroenterology 2000;119:691-698.
- Kozak M. Point mutations define a sequence flanking the AUG initiator codon that modulates translation by eukaryotic ribosomes. Cell 1986;44:283-292.
- Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand 1965;64:31-49.
- Lee JY, Dong SM, Kim SY, Yoo NJ, Lee SH, Park WS. A simple, precise and economical microdissection technique for analysis of genomic DNA from archival tissue sections, Virchows Arch 1998;433:305-309.
- Park WS, Oh RR, Park JY, Lee JH, Shin MS, Kim HS, Lee HK, Kim YS, Kim SY, Lee SH, et al. Somatic mutations of the trefoil factor family 1 gene in gastric cancer. Gastroenterology 2000;119:691-698.
- Luqmani Y, Bennett C, Paterson I, Corbishley CM, Rio MC, Chambon P, Ryall G. Expression of the pS2 gene in normal, benign, and neoplastic human stomach. Int J Cancer 1989; 44:806-812.
- Muller W, Borchard F. pS2 protein in gastric carcinoma and normal mucosa: association with clinicopathological study. Eur J Cancer 1996;32:1585-1590.
- Lefebvre O, Chenard MP, Masson R, Linares J, Dierich A, LeMeur M, Wendling C, Tomasetto C, Chambon P, Rio MC. Gastric mucosa abnormalities and tumorigenesis in mice lacking the pS2 trefoil protein. Science 1996;274:259-262.
- Tebbutt NC, Giraud AS, Inglese M, Jenkins B, Waring P, Clay FJ, Malki S, Alderman BM, Grail D, Hollande F, et al. Reciprocal regulation of gastrointestinal homeostasis by SHP2

- and STAT-mediated trefoil gene activation in gp130 mutant mice. *Nat Med* 2002;8:1089-1097.
17. Yio X, Diamond M, Zhang JY, Weinstein H, Wang LH, Werther L, Itzkowitz S. Trefoil factor family-1 mutations enhance gastric cancer cell invasion through distinct signaling pathways. *Gastroenterology* 2006;130:1696-1706.
  18. Otto WR, Thim L. Trefoil factor family-interacting proteins. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:2939-2946.
  19. Calnan DP, Westley BR, May FEB, Floyd DN, Marchbank T, Playford RJ. The trefoil peptide TFF1 inhibits the growth of the human gastric adenocarcinoma cell line AGS. *J Pathol* 1999;188:312-317.
  20. Al-azzeah ED, Fegert P, Blin N, Gott P. Transcription factor GATA-6 activates expression of gastroprotective trefoil genes TFF1 and TFF2. *Biochim Biophys Acta* 2000;1490:324-332.
  21. Beck S, Sommer P, dos Santos Silva E, Blin N, Gott P. Hepatocyte nuclear factor 3 (winged helix domain) activates trefoil factor gene TFF1 through a binding motif adjacent to the TATAA box. *DNA Cell Biol* 1999;18:157-164.
  22. Koike T, Shimada T, Fujii Y, Chen G, Tabei K, Namatame T, Yamagata M, Tajima A, Yoneda M, Terano A, et al. Up-regulation of TFF1 (pS2) expression by TNF-alpha in gastric epithelial cells. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:936-942.
  23. Ribieras S, Lefebvre O, Tomasetto C, Rio MC. Mouse Trefoil factor genes: genomic organization, sequences and methylation analyses. *Gene* 2001;266:67-75.

**= Abstract =**

**An Association of C/T Polymorphism in the *TFF1* Gene and the Susceptibility to Gastric Cancer**

**Eun Jae Maeng, Jae Hwi Song, Ph.D., Soo Yoon Sung, Zhang Cao, M.D. and Won Sang Park, M.D.**

Department of Pathology, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** This study investigated whether a single nucleotide polymorphism (SNP) located at position -2 in the Kozak sequence of the *TFF1* gene is associated with *H. pylori* infection and the development of gastric cancer in Koreans.

**Materials and Methods:** We enrolled 167 patients with gastric cancer from January 2000 to December 2003 and also 299 healthy controls during the same period. The genotype of the *TFF1* SNP was analyzed by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism and single strand conformation polymorphism. We also examined the *H. pylori* infection by Giemsa staining.

**Results:** No significant difference in the allele or the *TFF1* SNP genotype frequency was observed between the patients with gastric cancer and the control subjects ( $P=0.595$  and  $P=0.715$ , respectively). When stratified by the histological subtype of gastric cancer and the age of the patients, the risk was not statistically significant between the two study groups ( $P=0.088$  and  $P=0.551$ , respectively). *H. pylori* infection was detected in 39 cases and it was not associated with the *TFF1* genotype.

**Conclusion:** These findings suggest that this *TFF1* gene polymorphism is not associated with *H. pylori* infection and gastric cancer in Koreans and so it doesn't contribute to the susceptibility to gastric cancer in Koreans. (**J Korean Gastric Cancer Assoc 2008;8:113-119**)

---

**Key Words:** TFF1, Gastric cancer, Kozak sequence, Single nucleotide polymorphism, *H. pylori*