

진행성 대장암의 nm23 유전자 이종접합성결손

계명대학교 의과대학 외과학교실 · 의과학 연구소 암연구부

배 목 석

= Abstract =

Loss of Heterozygosity of nm23 Gene in Advanced Colorectal Cancer

Ok Suk Bae, M.D.

*Departments of Surgery, Institute for medical science School of Medicine,
Keimyung University, 194 Dong San Dong, Jung Gu, Taegu, Korea*

The incidence of colorectal cancer is continuously increasing in Korea. nm23 gene has been proposed as a potential locus controlling tumor metastasis recently. In this study, we have compared the frequency of nm23 gene deletion in 13 advanced colorectal cancer (Astler-Coller C1, C2, D classification). nm23H1 deletion was detected in one of 13 colorectal adenocarcinomas, no deletion was observed in normal control. These result suggest that some correlation may exist between nm23 gene mutation and colorectal cancer progression, however, the role of nm23-H1 gene is not clear in colorectal cancer.

Key Words: nm23 H1 gene, Colorectal cancer

대장암은 조기에 발견하여 치료하면 완치할 수 있으나, 조기진단을 위한 유용한 대량집단검진방법이 아직까지 없으므로 진행된 상태에서 진단이 되면 그 예후가 좋지 않다. 대장종양임파선 또는 원이부에 전이가 있을 경우에 생존율이 현저히 감소하게 된다. 대장종양의 전이도 타장기종양의 전이와 마찬가지로 전이부의 치료방법이 수술의 핵심을 이루게 된다.

저자는 진행성 대장암이 최근 종양 전이와 연관성이 있다고 연구되어온 nm23유전자와의 관계 유무를 확인하기 위하여 1992년부터 본원에서 수술한 대장암중 주위 임파선에 전이가 확진된 진행성 대장암조직을 선택하여 본 연구를 시작하였다.

재료 및 방법

1) 종 양

13쌍의 진행성 대장암 조직과 대칭되는 정상조직을 1992년 1월부터 1994년 10월까지 수술직후 채취, 종양조직은 육안적으로 종양이 확실한 부위만 정확히 채취하고 정상조직은 장절제 근위부의 접막을 절취하여 액체 질소통에 냉동 보관하였다.

2) DNA 추출, 전기영동, Southern blot

Blin and Stafford 방법으로 조직에서 DNA를 추출하고, 4°C에 보관하여 두었다가 DNA 10 µg을 Bgl II 제한효소로 24시간 37°C에서 진탕한 후 1% agarose gel에 전기영동하고 filter에 이전하였다.

*본 논문은 1994년도 동산의료원 특수과제 연구비에 의해 이루어졌음.

**본 논문의 요지는 1994년 7월 2~6일 싱가포르에서 열린 제 15차 국제대학대장항문학회에서 발표되었음.

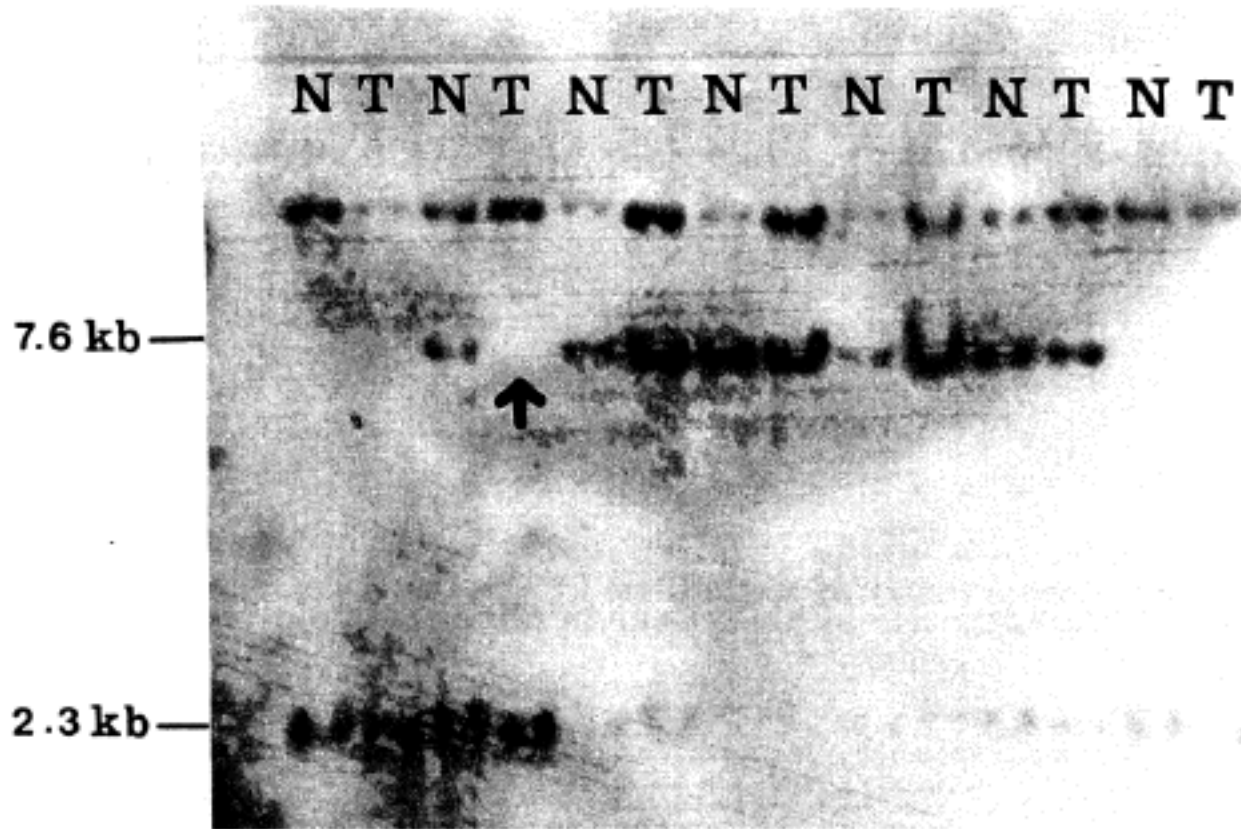


Fig. 1. Allelic deletion of nm23H1 gene in tumors. Southern blot analysis of DNA from tumors (T) and their corresponding normal mucosa. Arrow: position of allelic deletion.

3) 탐지자 제작과 hybridization

nm23 recombinant DNA로 부터 plasmid DNA의 large scale plasmid preparation 방법으로 nm23 c-DNA를 분리한 후 P³²를 부착하여 탐지자를 만들었다. Filter를 12시간 prehybridization 시킨후 탐지자로 37°C에서 12시간 hybridization하고 filter를 SSC용액으로 세척한 후 -70°C에서 auto-radiography를 하고 판독하였다.

결 과

종양조직 13예중 1예에서 nm23H1 이종접합성 결손을 보였으나, 정상조직에는 발견되지 않았다(Fig. 1).

고 찰

종양전이는 악성종양 환자의 주사망 원인이며 수술 중 육안으로 종양전이가 확인되지 아니한 환자에서도 이미 종양이 타부위로 미세하게 전이가 되었을 가능성

이 상당히 높으며 술중 종양전이가 확인된 예에서는 이의 적극적인 치료가 필요하다. nm23유전자는 152개의 아미노산을 가지고 있으며 염색체 17q22에 위치해 있고 전이 억제, 악성종양화와 관련되어진 것으로 알려져 있으며 nm23-H1 nm23-H2 두유전자로 구성되어 있다. 이 유전자의 종양전이 억제 기전은 정확하게 밝혀져 있지 않으나, Kantor등⁵⁾은 nm23이 주화인자(chemotactic factor)에 대한 반응감소로 세포 이동을 감소시키므로 종양침윤이나 전이를 감소시키는 것으로 보고하였다.

Wang등⁶⁾은 종양전이가 확인된 8예의 대장암중 4예에서 변이를 보고했으며 Haut등³⁾은 정상 점막보다도 종양조직에서 nm23 표현이 증가된 것을 보고하였다.

Cohn등²⁾은 대장악성종양에서 nm23H1 allelic deletion이 원이부 전이와 관련이 있는 것으로 보고하였고 Hennessy등⁴⁾은 인체 유방종양에서 nm23의 표현과 전이억제로 생존율을 높인다고 보고하였다. 그러나 Bevilacqua등¹⁾은 nm23RNA는 정상 세포들간에 다양하게 존재하고 있고, 많은 임파선에 전이된 유방종양에서 nm23의 표현이 증가되지 아니한 것을

보고했다.

대장종양에 관련된 nm23의 역할은 아직 확실하지는 않다. 저자는 한국인의 진행성 대장암 13예중 1예에서 nm23H1 이종접합성결손을 확인하였으나, 그의 대칭되는 대장 정상조직에서는 변이를 발견하지 못했으므로 이 nm23유전자가 대장암의 암화, 전이과정과의 관계를 본 실험만으로는 확인하기 어렵고 더 많은 실험의 축적이 필요할 것으로 사료되며 nm23 유전자의 침범이 등의 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결 론

전이가 확인된 한국인 진행성 대장암(Astler Col-ler stage C1, C2, D)에서 nm23 H1 유전자의 변이를 연구한 결과 종양조직 13예중 1에서 7, 6kb의 이종접합성 결손을 확인했으나 대칭되는 정상조직에서는 변이를 발견하지 못했다. 대장암화와 종양의 전이과정 에 nm23 유전자의 역할이 명확하지 않으며 전이조직 과 더 많은 종양조직으로 실험하는 것이 필요하리라 사료된다.

REFERENCES

1) Bevilacqua G, Sobel ME, Liotta LA ET AL: *Asso-*

ciation of low nm23 RNA levels in human primary infiltrating ductal breast carcinomas with lymph node involvement and other histopathological indicators of high metastatic potential. Ca Res 49: 5185-5190, 1989

2) Cohn KH, Wang F, Desoto-Lapaix F, Solomon WB, et al: *Association of nm23H1 allelic deletion with distant metastasis in colorectal carcinoma. Lancet 338:722-724, 1991*

3) Haut M, Steeg PS, Wilson JKV, et al: *Induction of nm23gene expression in human colonic neoplasms and equal expression in colon tumors of high and low metastatic potential. J of NCI 83: 712-716, 1991*

4) Hennessy C, Henry JA, May FEB, et al: *Expression of the antimetastatic gene nm23 in human breast cancer: An association with good prognosis. J of NCI 83: 281-285, 1991*

5) Kantor JD, McCormick B, Steeg PS: *Inhibition of cell motility after nm23 transfection of human and murine tumor cells. Ca Res 53: 1971-1973, 1993*

6) Wang L, Patel U, Ghosh L, et al: *Mutation in the nm23Gene is associated with metastasis in colorectal cancer. Ca Res 53: 717-720, 1993*