

## 위암조직에서 나타나는 Phospholipase C 활성도의 변화

고신대학교 의과대학 병리학교실<sup>1</sup>, 생화학교실<sup>2</sup>, 일반외과학교실<sup>3</sup>  
이화여자대학교 병리학교실<sup>4</sup> 및 포항공과대학 생명과학과<sup>5</sup>

김 영 옥<sup>1</sup> · 조 무 연<sup>2</sup> · 이 승 도<sup>3</sup>  
김 성 숙<sup>4</sup> · 서 판 길<sup>5</sup> · 허 만 하<sup>1</sup>

### Alteration of Phospholipase C Activity in Human Gastric Cancer Tissues

Young Ok Kim, M.D.<sup>1</sup>, Moo Youn Cho, Ph.D.<sup>2</sup>, Sung Do Lee, M.D.<sup>3</sup>  
Sung Sook Kim, M.D.<sup>4</sup>, Pann-Ghill Suh, Ph.D.<sup>5</sup> and Man-Ha Huh, M.D.<sup>1</sup>

Department of Pathology<sup>1</sup>, Biochemistry<sup>2</sup>, and General Surgery<sup>3</sup>, Kosin University  
Medical Center, Department of Pathology, Ewha Women's University Hospital<sup>4</sup>,  
Department of Life Science, Pohang Institute of Science and Technology<sup>5</sup>

Phospholipase C (PLC) plays a pivotal role in transmembrane signal transduction pathway for cellular proliferation differentiation and growth. Thus far, there have been few reports in which PLC activity was investigated in human malignant neoplastic tissues. In the present study, we evaluated PLC activity in 23 human gastric cancer tissues and normal mucosal tissues to investigate whether alteration of PLC activity is associated with gastric cancer. The amount of [<sup>14</sup>C] diacylglycerol, one of the earliest products of inositol phospholipid hydrolysis by PLC, was measured by thin layer chromatography. Also, expression of PLC- $\gamma$  1, which is one of the most important PLC isozymes, was examined by immunohistochemistry using specific monoclonal antibody directed against PLC- $\gamma$ 1. The results are summarized as follows. PLC activity in all 23 gastric cancer tissues ( $1.35 \pm 1.04$  units/mg of protein) was significantly higher than normal mucosal tissues ( $0.28 \pm 0.21$  units/mg of protein) ( $P < 0.001$ ). PLC activity in gastric cancer tissues was not correlated with histologic grade ( $P > 0.05$ ). PLC- $\gamma$ 1 immunoreactivity was detected in all of 23 cases studied. The intensity and extent of PLC- $\gamma$ 1 immunoreactivity was not correlated with PLC enzyme activity, although stronger intensity was demonstrated in malignant cells in comparison to normal gland epithelial cells.

The present study provides the first evidence of significant elevation of PLC activity in human stomach cancer tissues. Our results strongly suggest that PLC might be involved in tumorigenesis and/or progression (uncontrolled continuous cycling of cells) of human gastric cancer. Further studies are needed to elucidate the role of elevated PLC activity in cancer tissues. (Korean J Pathol 1996; 30: 210~217)

**Key Words:** Phospholipase C, Diacylglycerol, Phospholipase C- $\gamma$ 1, Human gastric cancer

## 서 론

세포의 유전자 발현, 성장, 분화 및 증식과 같은 본질적인 기능은 phospholipase C (PLC)가 관여하는 신호전달체계에 의하여 조절되고 있다<sup>1-3</sup>. PLC는 이 신호전달체계중 phosphatidylinositol 4,5-biphosphate(IP2)를 분해하여 2차 신호전달분자인 inositol 1,4,5-triphosphate(IP3)와 1,2-diacylglycerol (DAG)을 생성하는 효소이다<sup>1-4</sup>. IP3는 세포내 소기관으로부터 칼슘의 방출을 유도하며<sup>5</sup>, DAG는 protein kinase C (PKC)를 활성화시키는데<sup>1-4</sup>, 세포내 칼슘의 증가가 종양 발생과 밀접히 관여되어 있다는 점은 이미 보고된 바 있다<sup>5-7</sup>.

종양 조직 또는 세포를 대상으로 PLC 활성도를 조사한 연구는 드물다. 1986년, Rillema<sup>8</sup>는 PLC가 흰 쥐의 유방암조직에서 비정상적으로 매우 높다는 사실을 보고하고 PLC의 증가가 암조직의 종양성 성질의 일부 또는 전체를 설명할 수 있다고 주장하였다<sup>8</sup>. PLC 활성도 자체를 측정하는 연구는 흰쥐에서 경구 발암 물질 투여로 생성된 유방암과 폐의 v-fms 또는 v-fes 종양 유전자에 의해 변형된 상피세포주를 대상으로한 두 연구<sup>8,9</sup>가 보고되어 있으며, 이 경우 암조직 또는 암세포주에서 정상보다 PLC 활성도가 수 배 가량 높음이 밝혀졌다<sup>8,9</sup>. PLC는 그 분자량에 따라 3가지 등위효소 (isozyme)로 분류되는데<sup>10,11</sup> 이중 PLC- $\gamma$ 1이 세포의 분화와 증식에 밀접히 관여하고 있는 것으로 알려져 있다<sup>12</sup>. 최근 PLC- $\gamma$ 1에 대한 면역조직화학적 검색과 immunoblotting에 의한 연구에서 유방암(1991)<sup>13</sup>, 대장암(1994)<sup>14</sup>, 수막종(1994)<sup>15</sup>에서 PLC- $\gamma$ 1의 함량이 종양 조직에서 정상 조직보다 수 배 높음이 보고된 바 있다<sup>13-15</sup>. 그러므로 PLC가 정상세포의 증식에 관여할 뿐 아니라 그 불균형이 세포의 악성화 및 악성세포의 증식에도 중요한 역할을 하리라 추정될 수 있다. 그러나, 지금까지 PLC의 활성도에 관한 연구는 주로 in vitro에서 이루어져 왔으며, 실제로 인체 조직을 대상으로 화학적으로 PLC 효소 활성도를 조사한 연구는 수막종<sup>15</sup>에 대한 연구(1994) 이외는 아직 접할 수 없었다. 또한 한국에서 가장 많은 암사망 원인을 차지하는 위암조직에서 이러한 관련성은 밝혀지지 않고 있다.

이러한 바탕위에서, 저자들은 인체의 정상 위점막과 위암조직에 있어서의 PLC의 활성도를 측정, 비교하고 아울러 PLC- $\gamma$ 1의 발현을 면역조직화학적으로 검색하여 이 효소 활성도와 면역조직화학적 발

현 강도와의 관계를 살피고 아울러 위암의 분화도와 PLC 활성도와의 관련성 유무를 검색하고자 본 연구를 시행하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 외과적 가검물의 수집

1994년 9월부터 12월까지 고신의료원에서 위선암의 진단하에 위아전절제술이 시행된 위의 외과적 절제술 가검물중에서 23예의 대상을 선택하였다. 술 후 즉시 출혈과 괴사 병변이 없는 위선암조직과 종양에서 되도록 멀리 떨어진(최소한 10 cm 이상) 정상 위점막조직을 채취하여 생리식염수로 씻고 liquid nitrogen에 냉동시킨 후 다음 계제의 실험 및 검사가 이루어질 때까지  $-70^{\circ}\text{C}$ 의 deep freezer에 보관하였다.

### 2. 병리학적 검색

육안적 검색에서는 종양의 크기 및 위치를 관찰하고 점막양상과 절단면 소견을 근거로하여, 조기위암에서는 Japanese Gastroenterological Endoscopy Society의 기준에 의해, 진행위암에서는 Borrmann분류에 의해 분류하였다. 채취된 정상 점막조직과 종양 조직을 10% 중성 완충 포르말린에 고정하고 파라핀에 포매후 헤마톡실린-에오신 염색을 시행하여 병리형태학적 소견을 관찰하고, 암조직에 대해서는 그 분화정도 및 병리조직학적 유형을 관찰하였다. 이 분화도와 병리조직학적 소견은 PLC 관련 성적과의 상관관계를 검토하는데 사용하였다.

### 3. PLC활성도의 측정

PLC 활성도는 Rillema(1986)<sup>8</sup> 및 Punnonen(1993)<sup>16</sup>의 thin layer chromatography (TLC)방법에 준하여 L-3-phosphatidylinositol, 1-stearoyl 1-2-[ $^{14}\text{C}$ ] arachydonyl ( $^{14}\text{C}$ ]PI, Sigma)에서 유리되는 [ $^{14}\text{C}$ ] DAG의 양으로 측정하였다. 이를 간단히 요약하면 아래와 같다. 정상 위점막과 종양조직을 polytron mixer로 균질화하여 균질액은 100,000 g에서 원심분리하여 상층액을 취하였다. 이 상층액을 사용하여 효소반응은 100 mM Tris, 50 mM  $\text{CaCl}_2$ , [ $^{14}\text{C}$ ] PI, cold PI, 증류수를 첨가하여 총용량을 0.1 ml로 하여  $37^{\circ}\text{C}$ 에서 60분간 시행한 후 전개 용매-hexane : ethyl ether : acetic acid : methanol (90 : 20 : 3 : 2)를 이용하여 silica gel G plate에서 지질을 분리해 내었다. plate중 DAG와 PI에 해당하는 부분을 분리한 후 liquid scintillation technique으로 방사능을 측정하였다. PLC 활성도의 1

Table 1. Summary of the clinicopathologic findings in gastric cancer patients

Case No	Age/Sex	Location	Size(cm)	Gross*	Histopathology <sup>#</sup>
1	63/F	antrum	4×2	III	tubular, well
2	42/F	body	3×2	III	tubular, mod.
3	38/M	body	7×7	III	tubular, poor.
4	67/F	body	7×6	I	tubular, poor.
5	42/M	antrum	4×4	II	tubular, mod.
6	49/M	body	2×2	III	tubular, well
7	58/M	body	6×4	II	tubular, poor.
8	48/M	antrum	6×5	III	tubular, mod.
9	59/M	fundus	13×12	I	tubular, mod.
10	49/M	body	10×6	IV	tubular, mod.
11	32/M	body	2×2	III	tubular, poor.
12	58/F	body, antrum	6×5	III	tubular, poor.
13	57/F	body	5×4	III	tubular, poor.
14	60/M	body, antrum	5×5	III	tubular, poor.
15	54/F	pylorus	1×1	IIc(E)	tubular, poor.
16	58/F	body	1×1	III	tubular, mod.
17	65/F	body	3×3	III	tubular, poor.
18	63/M	antrum	1×1	IIc(E)	tubular, mod.
19	60/F	body	5×3	III	tubular, poor.
20	34/F	body	3×2	III	tubular, mod.
21	61/M	pylorus	3×3	III	tubular, poor.
22	70/M	body	5×4	II	tubular, mod.
23	72/F	antrum	4×3	III	tubular, poor.

\*; Borrmann classification, E; Early gastric cancer, # well; well differentiated, mod; moderately differentiated, poor; poorly differentiated

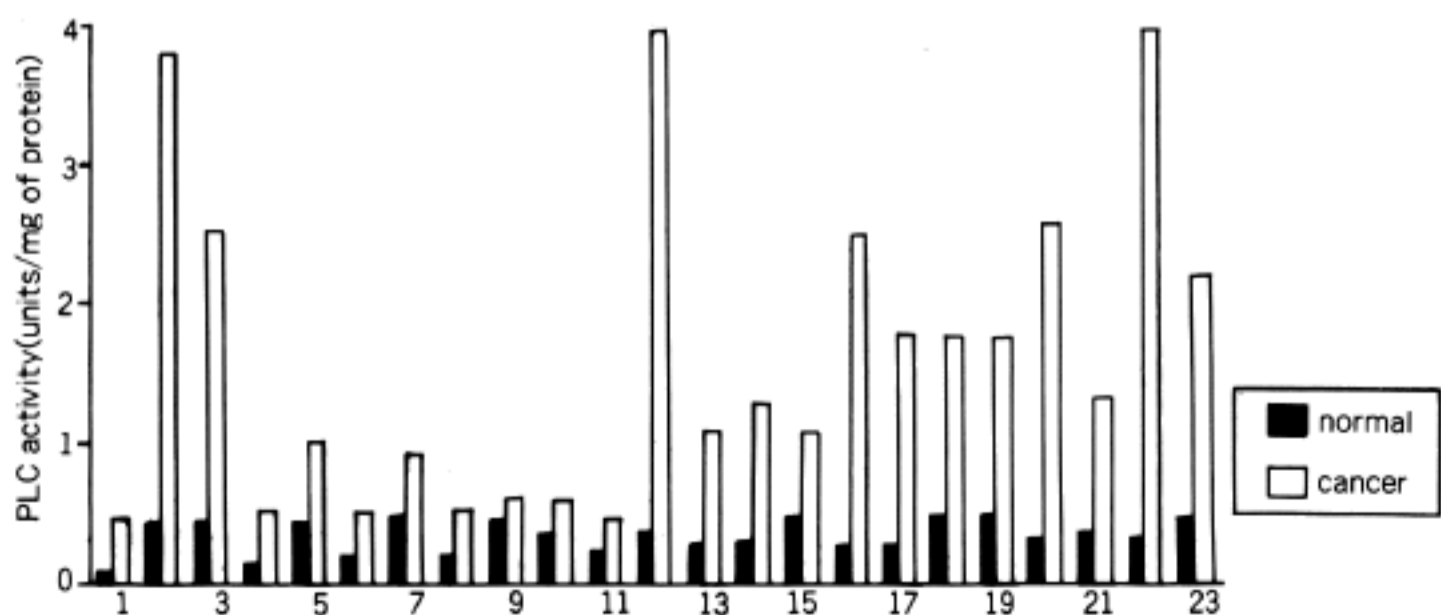


Fig. 1. PLC activity in all 23 gastric cancer tissues is significantly higher than normal mucosal tissues.

unit는 37°C에서 60분간 기질을 100% 분해하는 양으로 정하였고, 각 예의 활성도의 값을 조직내 총단백질량으로 나누었다. 조직내 총단백질량은 Lowry법<sup>17</sup>에 의하여 측정하였다.

#### 4. 면역조직화학적 검색

서등<sup>10</sup>의 방법에 따라 만들어지고 ELISA법으로 검증된 PLC- $\gamma$ 1의 단클론 항체(클론 F7-2, D7-3의 혼합, 1  $\mu$ g/ml-서판김제즈)를 이용하였다. 정상 위점막 조

직과 위암조직을 대상으로 avidin-biotin-immunoperoxidase complex(ABC)법으로 면역조직화학적 검색을 시행하여 PLC- $\gamma$ 1 항원 존재 부위를 관찰하고 정상 위점막과 종양 조직사이의 발현도의 차이 및 위암조직에서의 발현도의 차이를 비교하였다. 그리고 이 발현도의 강도를 PLC활성도와 비교하였다. PLC- $\gamma$ 1에 대한 발현 강도의 판정은 다소 연한 갈색으로 관찰되는 것을 +로, 진한 갈색으로 관찰되는 것을 ++로 판정하였다.

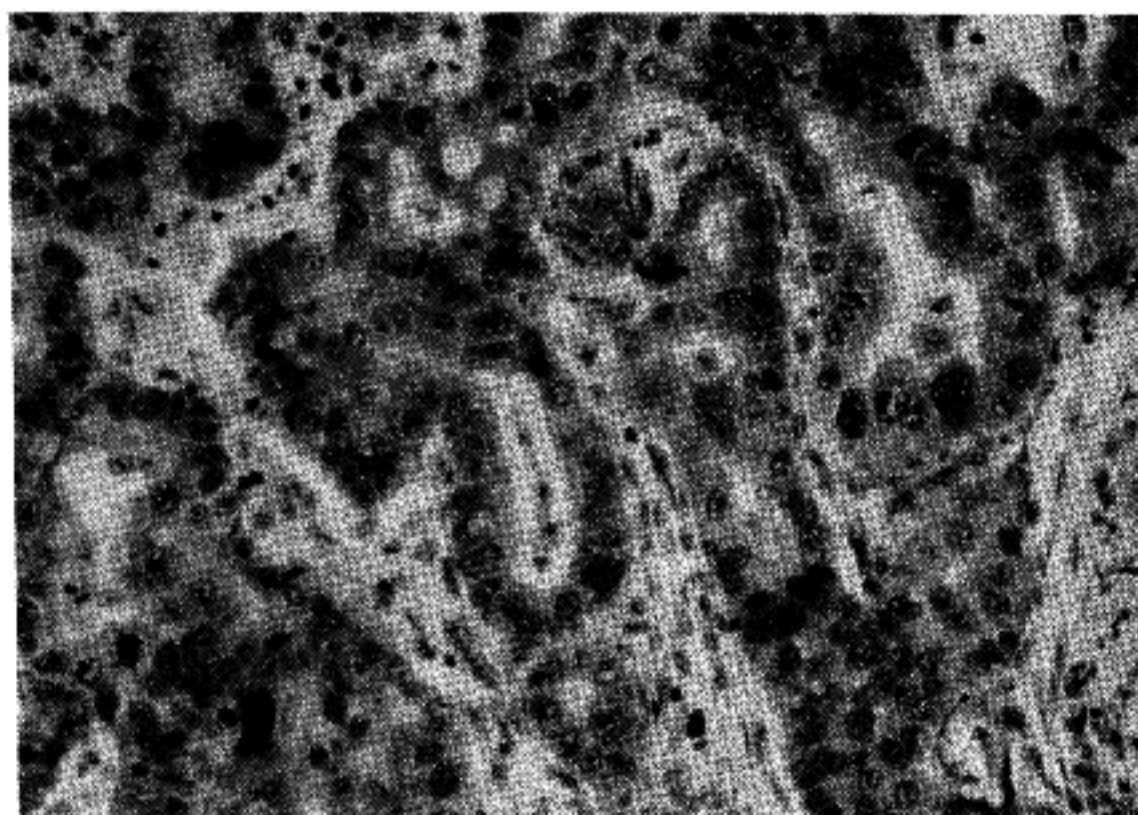


Fig. 2. Intense cytoplasmic immunoreactivity for PLC- $\gamma$ 1 is seen in gastric adenocarcinoma.

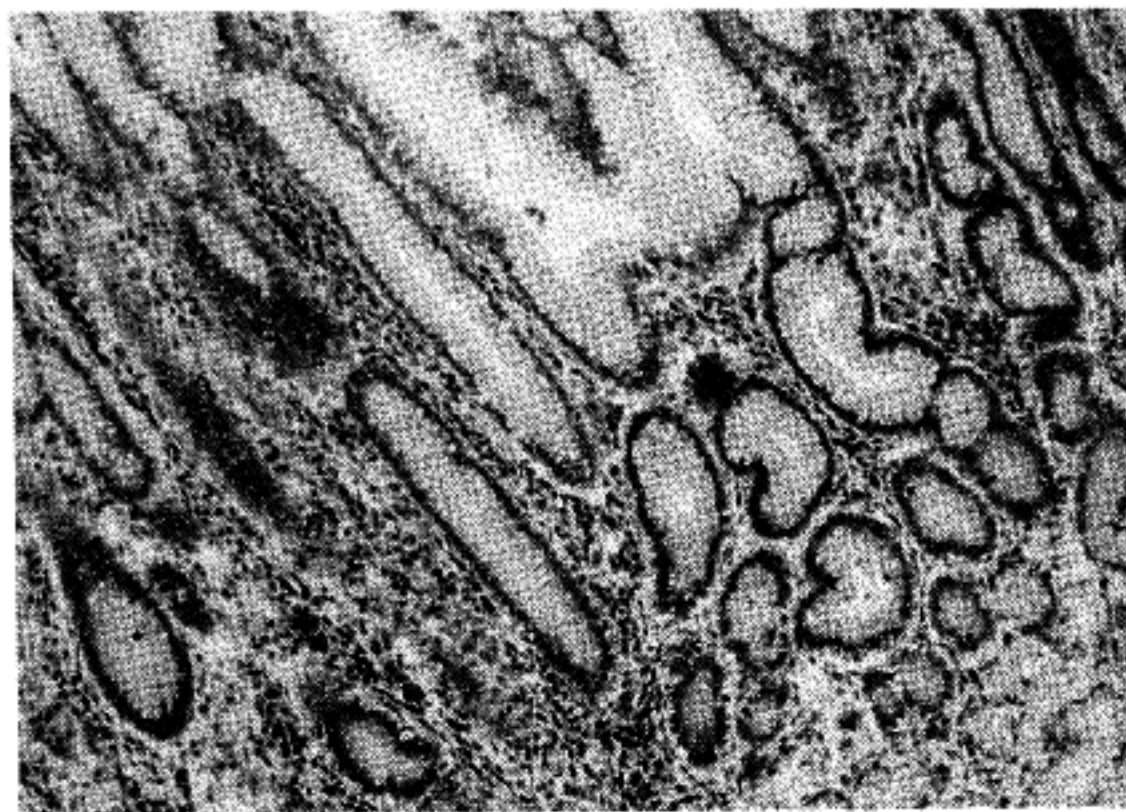


Fig. 3. Weak or negative immunoreactivity for PLC- $\gamma$ 1 is seen in normal gastric mucosa.

### 5. 통계학적 유의성 검정

PLC 활성도의 차이는 student t test로 검정하였으며, p-value가 0.05 이하인 경우를 유의있는 것으로 간주하였다.

## 결 과

### 1. 임상 및 병리학적 소견(Table 1)

연령분포는 32~72세였고(평균: 55세), 남녀비는

**Table 2.** Phospholipase C activity and immunoreactivity for PLC- $\gamma$ 1 in gastric cancer tissues and normal mucosal tissues

Case No	Phospholipase C activity (units/mg of protein)		PLC- $\gamma$ 1 immunoreactivity
	Normal mucosa	Cancer tissue	Cancer tissue
1	0.06	0.43	++
2	0.4	3.79	+
3	0.41	2.52	+
4	0.12	0.48	+
5	0.4	0.97	+
6	0.15	0.46	+
7	0.43	0.88	+
8	0.16	0.47	+
9	0.41	0.56	+
10	0.3	0.54	++
11	0.17	0.4	+
12	0.31	3.9	+
13	0.16	1.05	+
14	0.25	1.22	+
15	0.41	1.05	+
16	0.2	2.43	+
17	0.21	1.72	+
18	0.41	1.74	+
19	0.42	1.7	+
20	0.25	2.5	+
21	0.3	1.27	+
22	0.26	3.9	+
23	0.4	2.13	+
Mean $\pm$ SD	0.28 $\pm$ 0.21	1.35 $\pm$ 1.04	

(+: weak immunoreactivity, ++: intense immunoreactivity)

1.09 : 1이었으며 종양의 위치는 체부와 유문부가 많았으며, 크기는 1~13 cm(평균: 5 cm)이었다. 2예가 조기 위암 IIc형이었고, 21예는 진행위암이었으며, 대부분 Borrmann분류 III형이었다. 조직학적 분류는 WHO 분류에 따라 나누었고, 23예 모두 관상선암종이었다. 이 중 고분화가 2예, 중분화가 9예, 저분화가 12예였다.

### 2. PLC활성도

각 예의 PLC 활성도는 Table 2에 기술하였다.

23예 모두에서 PLC 활성도는 종양조직에서는  $1.35 \pm 1.04$  units/mg of protein으로 정상 위점막조직의  $0.28 \pm 0.21$  units/mg of protein보다 1.4~15배(평균: 5배) 높았으며, 이는 통계학적으로 유의성이 있었다( $p < 0.001$ ) (Fig. 1).

그러나, 분화도에 따른 PLC 활성도의 차이는 고분화와 중분화를 합하여 분화가 좋은 군으로 간주하여 저분화군과 PLC 활성도를 비교하였으나 상호관련성이 인정되지 않았으며, 통계학적으로 유의성은 없었다 ( $p > 0.05$ ).

### 3. 면역조직화학적 검색

PLC- $\gamma$ 1에 대해 23예 위암조직 모두에서 세포질에 양성반응을 보였으며 (Fig. 2), 정상 위점막세포에서는 일반적으로 음성반응을 보이거나 부위에 따라 미약한 양성반응을 보였다 (Fig. 3). 그러나, 위암조직에서의 발현 강도는 대체로 비슷한 정도로써, PLC 활성도의 차이를 반영하지 못하였다 (Table 2). 즉, 화학적으로 측정된 PLC 활성도가 면역염색보다도 현저하게 더 예민하였다.

## 고 찰

PLC 신호전달체계는 외부로부터의 정보를 2차 신호전달분자를 통해 세포내부로 전달하는 경로인데, PLC는 세포막에서 2차 신호전달분자인 IP3와 DAG를 생성하는 효소이다<sup>1-4</sup>. IP3는 칼슘을 동원하며, DAG는 PKC를 활성화시키는데 이로써, 세포의 증식, 분화 및 성장이 일어나게 된다<sup>5,6</sup>. 세포막에서의 PLC 신호전달체계를 통해 정상 세포의 증식이 조절되고 있으므로, 종양유전자의 과다발현 또는 다른 기전으로 이 신호전달체계에 변조가 있게되면 계속적으로 세포가 증식하여 악성세포가 될 수 있다는 견해가 제기된 바 있다<sup>1,8</sup>.

1986년, Rillema<sup>8</sup>는 DMBA에 의해 흰쥐에서 생성

된 6예의 유방암과 정상 유방조직을 대상으로 하여 PLC 활성도를 측정하였고 유방암 조직에서의 활성도가 정상조직의 활성도보다 수배 높다는 사실을 밝히고, PLC의 비정상적인 상승이 암조직의 종양성 성질의 일부 또는 전부를 설명할 수 있을 것이라고 주장하였다<sup>8</sup>. 또한, 1986년 Jackowski<sup>9</sup>는 v-fms 또는 v-fes 종양 유전자에 의해 변형된 폐의 상피세포주에서 PLC 활성도가 비변형세포주보다 9~25배 높음을 발표하였다<sup>9</sup>. 따라서, 세포의 증식을 특징으로 하는 악성종양과 정상조직에 있어서 신호전달체계에 차이가 있으리라는 주장은 쉽게 이루어질 수 있다. 이러한 바탕위에서, 본 연구자들은 위암조직과 정상위 점막을 대상으로 신호전달체계중 중요한 역할을 하는 PLC의 활성도를 측정, 비교하였다. 이를 더 자세히 설명하면, 1986년 Rillema<sup>8</sup>에 의해 사용되고, 1994년 Johnson<sup>15</sup>에 의하여도 수막종의 PLC 활성도를 측정하는 방법으로 활용된 TLC법을 이용하여 조직 내의 [<sup>14</sup>C]DAG/[<sup>14</sup>C]PI 양으로 측정하는 것이다.

인체의 종양조직을 대상으로 PLC 활성도를 화학적 및 면역조직화학적으로 조사한 연구는 수막종을 대상으로 한 1994년의 Johnson<sup>15</sup>의 한 보고가 있는데 정상 수막조직의 활성도를 측정, 비교하지 않은 아쉬움이 있다. 본 연구에서는 PLC 분해산물의 하나인 DAG양을 측정함으로써 PLC의 활성도를 검색하였는데, 23예 연구 대상 모두에서 PLC 활성도가 정상조직보다 종양조직에서 1.4~15배(평균 5배) 높았는 바 이 성적은 위암의 발생이나 성장 기전에 PLC를 통한 신호전달체계가 관여하고 있다는 추정을 가능하게 한다. 그러나, 인체 악성 종양 조직을 대상으로한 이 분야의 연구를 접할 수 없어서 다른 성적과 비교, 검토할 수가 없었다. 또한 PLC가 종양의 분화도에 직접 관계하는지의 여부는 아직 밝혀져 있지 않다. 그러나 본 연구에서는 종양의 분화도에 따른 PLC 활성도의 차이는 인정되지 않았기 때문에, PLC 관련 신호전달체계의 이상은 위선암의 분화도와는 직접 관련되어 있지 않고 종양의 일반적인 특징인 세포의 끝없는 증식과 관련되어 있다고 생각된다.

PLC에는 그 분자량에 따라 3가지 등위효소  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ 가 있는데 이 등위효소들은 각각 다른 수용체와 기전에 의해 활성화된다<sup>10-12</sup>. 이 중 PLC- $\gamma$ 1이 암유전자 src와 염기배열의 유사성을 가지고 있으며<sup>11</sup>, 여러가지 성장인자들이 PLC- $\gamma$ 1의 인산화에 관여하는 것으로 알려져 있다<sup>11,12</sup>. 즉 PLC- $\gamma$ 1은 Epidermal Growth Factor(EGF)<sup>18</sup>, Platelet-Derived Growth Factor(PDGF)<sup>18,19</sup>, Nerve-Growth Factor(NGF)<sup>20</sup>, Fibroblast

Growth Factor(FGF)<sup>21</sup> 등의 성장인자 수용체와 결합하여 이들 수용체의 tyrosine kinase의 활성화에 의해 tyrosine기에 인산화가 일어남으로써 세포의 증식 및 분화에 관여하고 있다<sup>18-21</sup>.

1988년, 서등<sup>10</sup>이 PLC 등위효소에 대한 단클론항체를 개발함으로써, 이 항체를 이용한 면역조직화학적 검색과 immunoblotting을 이용한 연구가 이루어지게 되었다. 1991년 Arteaga<sup>13</sup>은 21예의 사람 원발성 유방암에서 PLC- $\gamma$ 1의 함량이 정상보다 수배 높음을 보고한 바 있으며, 1994년 노등<sup>14</sup>은 17예의 대장암에서 PLC- $\gamma$ 1이 정상조직보다 3~4배 증가되었으나, 종양 조직과 정상 조직에서 PLC- $\beta$ 나  $\delta$ 의 함량 자체에는 변화가 없고 면역조직화학적으로 과표현은 없음을 보고하였다<sup>13,14</sup>. 그러나, 이러한 보고는 모두 악성 종양조직내의 PLC 등위효소들의 함량을 조사한 것으로, 본 연구와 같이 PLC의 분해산물을 측정함으로써 PLC의 활성도 자체를 조사한 보고를 접하기 어렵다는 사실을 본 연구자들은 주목하여 본 연구를 시행하였다. 1994년, Johnson<sup>15</sup>은 14예의 인체 수막종을 대상으로 PIP2 hydrolysis법에 의하여 PLC- $\gamma$ 1의 활성도를 측정하고, 면역조직화학적 검색에서 EGF 수용체에 양성반응을 보인 수막종에서의 PLC- $\gamma$ 1의 활성도가 음성 반응을 보인 수막종에서보다 더 높다고 주장하였다<sup>15</sup>. 이 결과에 따르면, 수막종에서는 EGF 수용체의 tyrosine kinase가 PLC- $\gamma$ 1 활성도를 조절한다<sup>15</sup>. Johnson<sup>15</sup>의 연구에서 PLC- $\gamma$ 1에 대한 면역조직화학적 검색의 결과는 PLC- $\gamma$ 1의 활성도와 일치하지 않고 있다<sup>15</sup>.

본 연구에서는 PLC- $\gamma$ 1에 대한 면역조직화학적 검색결과, 위암조직 모두에서 세포질에 양성반응을 보여, 이 효소 존재부위가 세포질임을 세포생물학적으로 확인할 수 있었다. 그러나, 이 발현강도의 차이가 PLC 활성도의 차이와는 일치하지 않았기 때문에 면역조직화학적 검색이 이 단백질 효소의 세포내 국소 소재를 밝힐 수는 있었으나, PLC 활성도의 차이를 반영하지 못하는 것으로 해석하였으며, 이는 단백질의 면역조직화학적 검출이 정량적이지 못하다는 지견을 확인하는 셈이다.

본 연구는 인체 암조직과 정상조직을 대상으로 PLC 활성도를 측정, 비교하여 위암조직에서 PLC의 활성도가 정상 조직에 비하여 현저하게 높다는 사실을 밝혔으며, 위암에서 PLC 신호전달체계가 관여한다는 사실을 밝힘으로써 위암에 있어서의 PLC의 병리생물학적 의의를 밝히는 발판을 마련하였다. 앞으로 PLC와 종양유전자, 암억제유전자, 성장인자 등과의 관련성 등에 대한 더 많은 연구가 필요하리라

생각된다.

### 결 론

위암으로 위아전절제술이 시행된 23예의 위암조직과 정상 위점막조직을 대상으로 TLC법을 이용하여 신호전달체계중 세포의 증식과 밀접히 관련되어 있다고 알려져 있는 PLC의 활성도를 측정, 비교하였다. PLC 활성도는 2차 신호전달분자인 [<sup>14</sup>C] DAG의 양을 계량함으로써 측정하였다. 아울러 이 효소의 기능중 가장 중요한 역할을 하는 등위효소인 PLC- $\gamma$ 1에 대한 면역조직화학적 검색을 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) PLC 활성도는 위암조직에서 정상 위점막조직보다 평균 5배 (1.4~15) 높았다 ( $P < 0.001$ ).

2) 분화도에 따른 PLC 활성도의 차이는 관찰되지 않았다 ( $P > 0.05$ ). 따라서 PLC는 암의 분화도와는 직접 관련되어 있지 않는 것으로 해석된다.

3) PLC- $\gamma$ 1에 대한 면역조직화학적 검색에서 종양세포의 세포질에 과립상의 양성 반응을 보였지만 PLC 활성도에 상응하는 발현 강도의 차이는 인정되지 않았다.

이 결과는 인체 위암의 발생과 성장에 있어서 PLC가 밀접하게 관련되어 있다는 사실을 나타낸다. 그러나, 그 기전에 대해서는 아직 밝혀진 바 없으며 이에 관한 앞으로의 연구가 기대된다.

### 참 고 문 헌

1. Rillema JA. Possible role of phospholipase C in the regulation of cell division in normal and neoplastic cells. *Med Hypotheses* 1989; 29: 1-4.
2. Nishizuka Y. Studies and perspective of protein kinase C. *Science* 1988; 23: 305-13.
3. Berridge MJ, Irvine RF. Inositol phosphate and cell signalling. *Nature* 1989; 341: 197-205.
4. Berridge MJ, Irvine RF. Inositol triphosphate, a novel second messenger in cellular signal transduction. *Nature* 1984; 312: 315-21.
5. Rasmussen B, Goodman BP. Relationship between calcium and cyclic nucleotide in cell activation. *Physiol Rev* 1977; 57: 421-509.
6. Veigl M, Vanaman TC, Sedwich WD. Calcium and calmodulin in cell growth and transformation. *Biochem Biophys Acta* 1984; 738: 21-48.

7. Miller K. Calcium and cancer. *Med Hypotheses* 1978; 3: 263-4.
8. Rillema JA. Phospholipase C activity in normal rat mammary tissues and in DMBA-induced rat mammary tumors. *Proc of Soc for Exp Biol and Med* 1986; 181: 450-3.
9. Jackowski S, Rettenmier CW, Sherr CJ, Rock CO. A guanine nucleotide-dependent phosphatidyl 4,5 diphosphate-phospholipase C in cells transformed by the V-fms and V-fes oncogenes. *J Biol Chem* 1986; 261: 4978-85.
10. Suh PG, Ryu SH, Choi WC, Lee KY, Rhee SG. Monoclonal antibodies to three phospholipase C isoenzymes from bovine brain. *J Biol Chem* 1988; 263: 14497-504.
11. Rhee SG, Suh PG, Ryu SH, Lee SY. Studies of inositol phospholipid specific phospholipase C. *Science* 1989; 244: 546-60.
12. Rhee SG, Choi KD. Regulation of inositol phospholipid specific phospholipase C isozymes. *J Biol Chem* 1992; 267: 12393-6.
13. Arteaga CL, Johnson MD, Todderud G, Coffey RJ, Carpenter G, Page DL. Elevated content of the tyrosine kinase substrate phospholipase C- $\gamma$ 1 in primary human breast carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 10435-9.
14. Noh DY, Lee YH, Kim SS, et al. Elevated content of phospholipase C- $\gamma$ 1 in colorectal cancer tissues. *Cancer* 1994; 73: 36-41.
15. Johnson MD, Horiba M, Winnier AR, Arteaga CL. The epidermal growth factor receptor is associated with phospholipase C- $\gamma$ 1 in meningiomas. *Human Pathol* 1994; 25: 146-53.
16. Punnonen K, Denning M, Lee E, Li L, Rhee SG, Yuspa SH. Keratinocyte differentiation is associated with changes in the expression and regulation of phospholipase C isoenzymes. *J of Inv Derma* 1993; 101: 719-26.
17. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193: 265-76.
18. Meisenheider J, Rhee SG, Hunter T. Phospholipase C- $\gamma$  is a substrate for the PDGF and EGF receptor protein tyrosine kinases in vivo and in vitro. *Cell* 1989; 57: 1109-22.
19. Wahl MI, Olashaw NE, Nishibe S, Rhee SG, Pledger WJ, Carpenter G. Platelet derived growth factor induces a rapid and sustained tyrosine phosphorylation of phospholipase C- $\gamma$  in quiescent BALB/c3T3 cells.

- Mol Cell Biol 1989; 9: 2934-43.
20. Kim UH, Fink D, Kim HS, et al. Nerve growth factor stimulates phosphorylation of PLC- $\gamma$  in PC 12 cells. J Biol Chem 1991; 266: 1359-62.
21. Burgess WH, Dionne CA, Kaplow J, et al. Characterization and cDNA cloning of phospholipase C- $\gamma$ , a major substrate for heparin binding growth factor 1 (acidic fibroblastic growth factor) activated tyrosine kinase. Mol Cell Biol 1990; 10: 4770-7.
-