

## 위암에서 Transforming Growth Factor- $\beta$ 1의 발현이 세포외 기질 및 맥관 형성에 미치는 영향

한림대학교 의과대학 병리학교실

최 영 희 · 박 영 의

### Expression of Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 and Its Effects on the Extracellular Matrix Formation and Angiogenesis in Gastric Carcinoma

Young Hee Choi and Young Euy Park

Department of Pathology, College of Medicine, Hallym University,  
Chunchun 200-704, Korea

Malignant cells in culture express elevated levels of transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) mRNA and secrete an abundant amount of the TGF- $\beta$ 1 protein. An attempt was made to define the role of the TGF- $\beta$ 1 secreted from tumor cells, as a possible humoral factor which functions in a paracrine manner to stimulate the production of collagen and angiogenesis in gastric carcinoma. The expression of the TGF- $\beta$ 1 by immunohistochemical stain (n=70) in gastric adenocarcinoma tissues was studied. Angiogenesis was evaluated by immunohistochemical staining of tumor vessels, using polyclonal antibody to factor VIII related antigen and counting the three most active areas of neovascularization. The extracellular matrix was counted as area density by using an image analyzer following Masson-Trichrome staining. The prominent reactivity for TGF- $\beta$ 1 was associated with invasion depth (r=0.2, p<0.05), increased number of microvessel (r=0.49, p<0.05) and increased area density of extracellular matrix (r=0.36, p<0.05), respectively. In summary, TGF- $\beta$ 1 may have a role in tumor invasion and metastasis by increased angiogenesis and deposits of extracellular matrix. (Korean J Pathol 1998; 32: 647~654)

**Key Words:** TGF- $\beta$ 1, Angiogenesis, Extracellular matrix, Gastric carcinoma

### 서 론

DeLarco와 Todaro<sup>1</sup>는 retrovirus에 의해 형질 전환된 섬유모세포 배양시 세포외배지에 형질전환을 발현시킬 수 있는 폴리펩티드가 있음을 발견하였고 이를 형질 전환성장인자 (Transforming growth factor: TGF)라 명하였다. 이러한 인자는 두개의 폴리펩티드, 즉 하나는 7 kDa의 단일 사슬로 표피성장인자 수용체에 반응하는

TGF- $\alpha$ 와 둘째는 독특한 수용체에 반응하는 25 kDa의 동일 이합체로 구성되어 있는 TGF- $\beta$ 로 밝혀졌다.<sup>2</sup> 사람의 TGF- $\beta$ 과에는 TGF- $\beta$ 1,  $\beta$ 2,  $\beta$ 3,  $\beta$ 4,  $\beta$ 5군의 아형들이 있는데 이들의 유전자는 64~82%의 상동성을 가지며, 포유류와 조류는 97% 이상의 유전자가 상동성이 있다.<sup>3</sup> TGF- $\beta$ 의 역할은 세포의 형질전환 뿐만 아니라 발암과 배형성 및 면역반응, 맥관형성, 세포외 기질형성에 도 관여한다고 알려졌고, 생물학적인 활성도는 세포의 종류와 세포분화의 정도 및 다른 성장인자의 유무에 따라 다르게 나타난다.<sup>4</sup> 또, TGF- $\beta$ 는 세포의 종류나 실험 조건에 따라 세포의 성장을 촉진시키거나 저해하는 등,<sup>2</sup> 시험관내와 생체내의 실험결과가 상반되는 점이 많기 때문에 TGF- $\beta$ 의 역할을 명확히 이해하기 위해서

접 수: 1998년 2월 9일, 게재승인: 1998년 7월 16일  
주 소: 춘천시 교동 153번지, 우편번호 200-704, E-mail: yhchoi@hallym.or.kr, 한림대 춘천성심병원 해부병리과, 최영희  
ISSN : 0379-1149

는 TGF- $\beta$ 를 조직에서 발현시키는 연구가 필요하다.<sup>5</sup>

저자는 이미 위선암조직에서 TGF- $\beta$ 1의 발현을 면역조직화학적으로 관찰하였으며,<sup>6</sup> 위암에서 TGF- $\beta$ 1의 발현은 침윤 깊이와 연관성을 가져 이를 토대로 TGF- $\beta$ 1가 위암의 침윤 및 전이에 중요한 역할을 한다는 사실을 규명한 바 있다.

흥미로운 사실은 TGF- $\beta$ 1이 섬유모세포를 자극하여 세포외 기질의 합성 및 축적을 유도하는 반면, 단백질 분해 효소의 합성과 분비를 촉진시키고, 단백질 분해효소의 저해제의 합성 및 분비를 증가시킨다는 점이다.<sup>4</sup> 또한, 시험관내에서 내피세포의 성장을 억제시킨다고 한<sup>7</sup> 반면, 생체내에서는 맥관형성을 촉진시킨다.<sup>8</sup> 따라서 본 연구는 한국인에서 가장 빈도가 높은 악성 종양인 위암조직에서 TGF- $\beta$ 1에 대한 면역조직화학적 염색을 시행하여, TGF- $\beta$ 1이 세포외 기질축적 및 맥관형성에 어떠한 영향을 미치는지도 아울러 생체내에서 규명하고자 본 실험을 시도하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 재 료

1993년 9월부터 1996년 8월까지 한림대학교 의과대학 부속 춘천성심병원에서 위절제술을 받은 위암환자 70예를 대상으로 하였다. 위절제술 후 곧 신선한 위암조직을 육안으로 확인하여 출혈, 괴사 혹은 염증과 같은 이차적 변화가 없는 부위를 선별하여 광학현미경 검색 및 면역조직염색을 위하여 10% 중성 포르말린에 고정, 파라핀에 포매하였다. 정상대조군 10예는 위궤양으로 위절제 받은 조직중 정상부위를 사용하였다.

### 2. 방 법

1) 임상기록: 연구대상 환자들의 임상기록과 병리보고지 등을 재검토하여 연령, 임상적 병기 및 수술후 병의 진행과정들을 조사하였다.

2) 광학현미경적 검색: 10% 포르말린에 고정하고 포매한 후 헤마톡실린-에오신염색을 하여 조직학적 진단과 전이된 림프절인지를 확인하고 계수하였다. 먼저 종양의 유형과 분화정도를 대한병리학회의 위암 취급규정 시안의 방법에 따라 유두선암종, 관상선암종, 점액선암종과 인화세포암종으로 분류하였다.<sup>9</sup> 관상선암종은 분화도에 따라 선의 구조나 세포의 모양이 장형화생시의 상피와 유사할 때 고분화선암종, 선의 구조를 간혹 보이는 선암종을 저분화선암종, 그리고 그 중간의 분화를 보일 때 중분화선암종으로 분류하였다. 또한, 종양의 침습깊이를 조사하여 분류하였는데, 침습깊이가 점막이나 점막하조직에 국한되어 있는 경우를 T1, 종양이 근육층을 침습하였으나 장막을 완전히 침습하지 않은 경우를 T2, 종양이 장막을 완전히 침습하였으나, 장막을 넘어 주위 조직으로의 침습이 없는 경우를 T3, 그리고 종양이 장막을 완전히 침습하고 주위 대망이나 소망으

로 침습한 경우를 T4로 각각 구분하였다.

3) 위암조직에서 TGF- $\beta$ 1의 면역조직화학적 염색성 및 판정: 조직절편을 항온기에서 56~58°C로 30분 가온시킨 후 실온에서 탈파라핀화한 다음 탈수를 시키고 히알루로니다제 (hyaluronidase, 1 mg/ml; Sigma)로 실온에서 30분간 반응시켰다. 그 후, 30분간 인산염완충액에 처리된 10% 정상 차단 양 혈청 10%를 반응시킨 다음, 비오틴으로 처리된 TGF- $\beta$ 1 항체 (Genzyme 80-1835-03)를 4°C에서 10~12시간 반응시켰다.<sup>10</sup> 그 후 페록시다제 (peroxidase, DAKO LSAB kit)로 처리하고, 기질 (LSAB kit, hydrogen peroxide)로 20분간 발색반응을 거쳐, Mayer의 헤마톡실린으로 대조염색한 후 글리세롤 봉입제 (DAKOPATTS)로 봉입하여 광학 현미경하에서 관찰하였다. 일차항체 대신 정상 쥐 혈청으로 반응시켜 음성대조로 사용하였다.

염색 강도는 저배율 (40배)에서 확실히 보이는 경우를 2, 고배율 (100배)에서 확실히 보이는 경우를 1 그리고, 염색성이 전연 나타나지 않는 경우를 0으로 하였다. 또한, 정량적분석에 있어서는 다음과 같이 점수화하였다. 염색된 세포가 없는 경우, 0; 염색된 종양세포가 전체 종양세포의 0~1/3 이하일 때를 1, 1/3~2/3 이하일 때를 2 그리고 2/3 이상일 때를 3으로 하였다. 이상과 같이 면역조직화학적 염색의 결과 판정은 염색강도와 정량적인 값의 합을 staining score로 하여 분석하였다.<sup>11</sup>

4) 화상분석기를 이용한 세포외 기질의 양 측정: Masson-Trichrome으로 염색된 조직절편들은 Sony RGB 12 inch color monitor에 나타나는 조직절편의 상을 읽는 high resolution 3CCD color video camera head (DXC-3000AP)를 이용하여 광학현미경 [Axiophot microscope (Carl-Zeiss)]에서 관찰하였다. 그 상은 AT Vista inside the Dell System 220 personal computer로 동시에 계수화되었다. 자동화분석은 IBAS automatic image processing system (Kontron, Munchen, Germany)을 이용하여 수행하였다. 이 system은 다르게 염색된 결합조직 구성요소를 구별하기 위하여 사용하였다. 결합조직 구성요소에 상응하는 면적비율은 Sony RCG color monitor의 full screen 단위로 계산하였다. 각각의 조직으로부터 200배에서 적어도 6개의 다른 부분을 관찰하여 평균값을 결합조직의 면적비로 하였다.<sup>12</sup>

5) 미세혈관 염색 및 측정: Factor VIII related antigen의 면역조직화학적 염색은 TGF- $\beta$ 1와 같은 방법으로 실시하였으며, TGF- $\beta$ 1의 발현을 관찰한 부위중에서 비교적 혈관 분포가 많은 부위 3곳을 선정하여 200배 시야에서 미세혈관수를 계수하여 그 평균치를 구하였다. 직경이 약 60  $\mu$ m (적혈구보다 대략 8배) 이상 크거나 두꺼운 근육안에 있는 혈관과 경화성 부위에 있는 혈관은 제외하였으며, 단일 내피세포나 내피세포의 집락은 내강의 유무에 관계없이 포함시켰다.

6) 통계학적 분석: 본 연구에 나타낸 각 수치는 평균  $\pm$  표준편차로 표시하였으며 통계학적 처리는 Statistical

Analysis System 통계 프로그램을 이용하였다. 분산분석 (Kruskal-Wallis test), 상관분석 (Spearman correlation analysis), Fisher's exact test를 이용하여 p값이 0.05 이하일 경우만 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

## 결 과

### 1. 대상환자의 임상 및 병리조직학적 소견

대상환자 70예의 연령분포는 27세부터 77세였으며, 50세 이하가 15예 (21%)였다. 성별은 남자 43예 (60.6%), 여자 27예, 침윤깊이에 따른 분류에서는 T1이 18예

(25.7%), T2가 19예 (27.1%), T3가 12예 (17.1%) 그리고, T4가 21예 (30.0%)였다.

분화정도에 따른 분류에서는 선관암종이 57예로 고분화는 19예 (27.1%), 중분화 26예 (36.6%), 그리고 저분화는 12예 (16.9%)였다. 또한, 점액선암종 9예 (12.7%), 인환세포암종 4예 (5.6%)였다.

### 2. 정상 및 암조직에서 TGF- $\beta$ 1 발현, 세포외 기질, 맥관형성에 관한 비교

정상조직 및 위암조직 주위의 정상조직에서 TGF- $\beta$ 1에 대한 면역조직화학적 염색을 한 바 위오목부위의 침

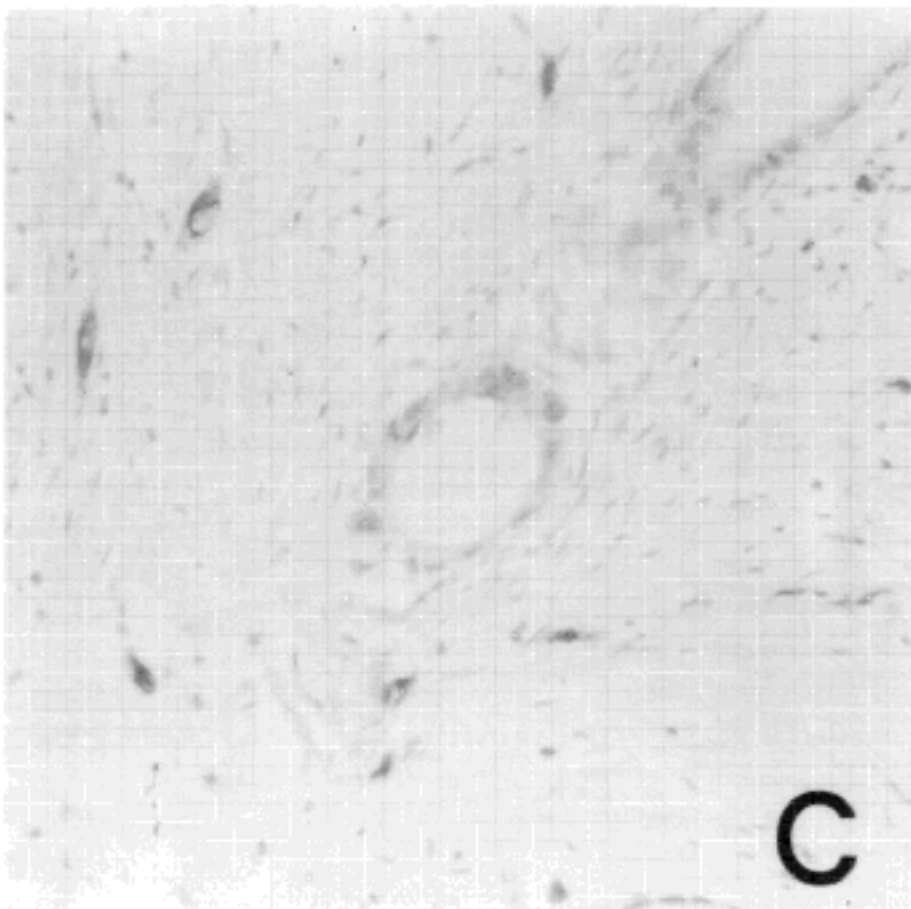
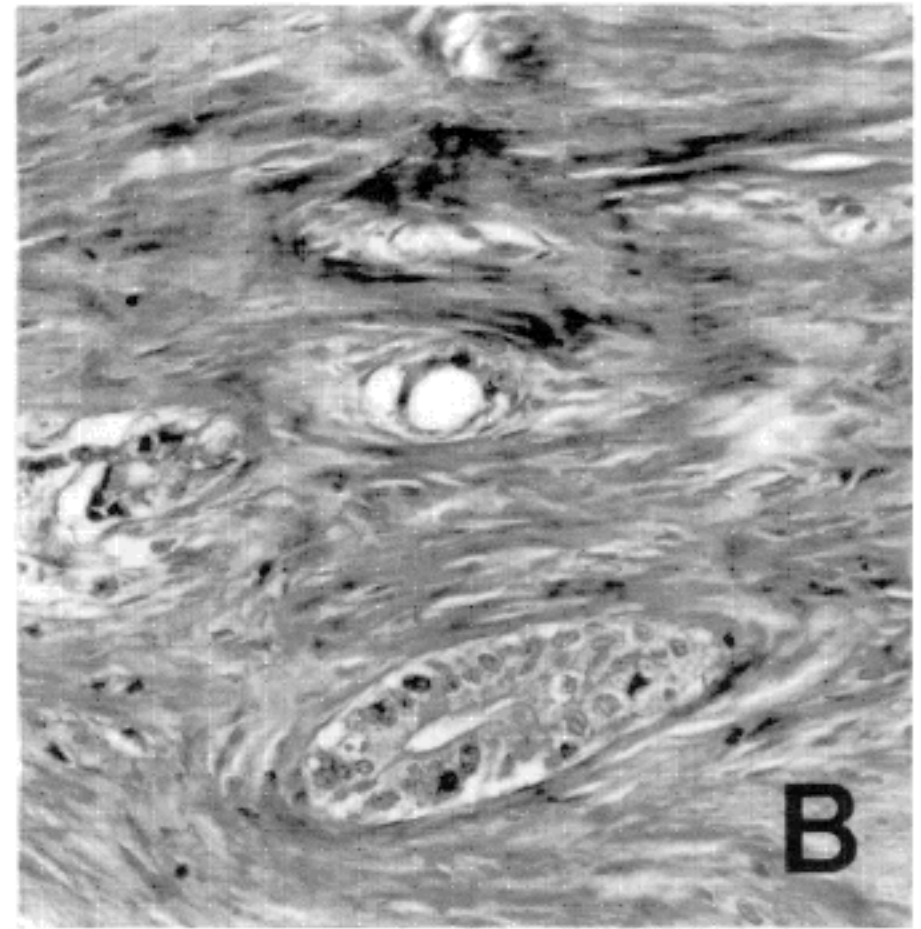
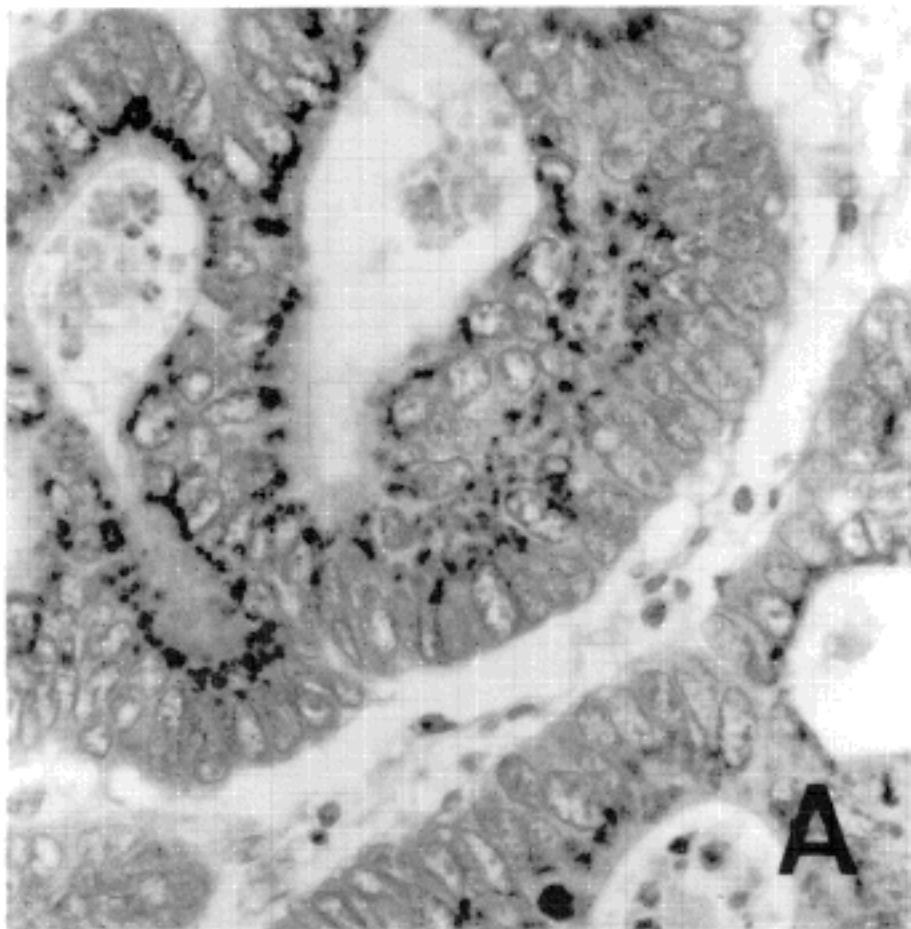


Fig. 1. Immunohistochemical staining for TGF- $\beta$ 1 shows a positivity in gastric carcinoma (A). Representative Masson-Trichrome staining shows a positivity in the stroma of gastric carcinoma(B). Immunoperoxidase staining for endothelial cells with factor VIII related antigen in the gastric carcinoma (C).

단에 있는 세포, 고유판의 림프구 및 벽세포 대부분에서 핵아래의 세포질에 과립형으로 양성반응을 보였다.

TGF-β1의 면역조직화학 염색에서 정상위조직보다 암조직에서 발현이 증가하였고 (Fig. 1A), 이를 staining score로 표시하면 정상조직은 2.3이었고, 암조직은 3.44였다 (Fig. 2). 세포외 기질에서도 정상보다 암조직에서 증가하였고 (Fig. 1B) 이를 면적비로 표시하면, 정상에서  $2.9 \pm 0.99\% \times 200$ 이었고, 암조직에서  $38.73 \pm 15.74\% \times 200$  (Fig. 3)이었다. 맥관형성에서도 정상조직보다 암조직에서 많이 형성되었고 (Fig. 1C), 이를 수치로 표시하면, 정상조직은  $9.65 \pm 6.39$ 개/ $\times 200$ 이었고, 암조직에서  $36.92 \pm 30.52$ 개/ $\times 200$ 이었다 (Fig. 4). 이를 조합한바, 정상과 암조직 사이에 통계학적으로 유의한 차이를 보였다 ( $p < 0.05$ ) (Table 1).

3. 임상-병리학적 인자들과 TGF-β1 발현과의 관계

환자의 연령, 성별, 분화, 림프절 전이 및 분화와 TGF-β1의 발현과는 무관하였으나, 침윤이 깊을수록 발현은 통계학적으로 유의하게 증가하였다 ( $r=0.19$ ;  $p < 0.05$ , Table 2).

4. 임상-병리학적 인자들과 세포외기질의 침착과의 관계

세포외 기질 침착 정도는 200배 시야에서 7.09%부터 69.56%까지 다양하였으며, 연령, 성별, 침윤깊이, 림프절전이 여부 및 분화정도와 무관하였다 (Table 2).

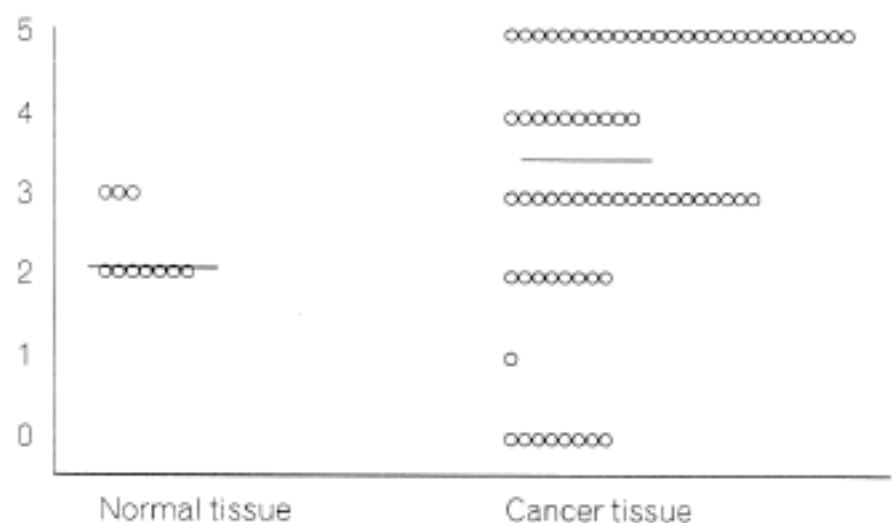


Fig. 2. Staining score of TGF-β1 immunohistochemical expression. Bars represent mean values.

5. 임상-병리학적 인자들과 맥관형성과의 관계

200배 시야에서 미세혈관의 수는 2.33개부터 141.00개였으며, 침윤깊이가 깊을수록 ( $r=0.28$ ;  $p < 0.05$ ) 림프절전이가 있는 경우 의미있게 증가하였으나 ( $r=0.28$ ;  $p < 0.05$ ) (Table 2), 연령, 성별, 분화등급에 따른 유의성은 없었다. Kruskal-Wallis 검정에 의하여서도, 침윤깊이에 따라 미세혈관의 수는 유의한 차이가 관찰되었다 ( $p < 0.05$ ).

림프절 전이가 없는 경우는 200배시야에서 평균 28.99개 (SD=27.29; 범위, 2~95)이었고 림프절전이가 있는 경우 42.14개 (SD=31.72; 범위, 6~141)이었다.

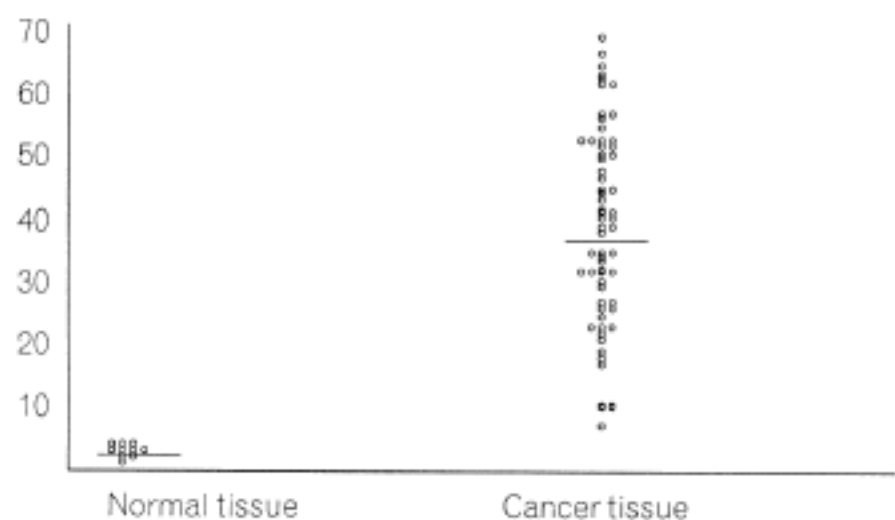


Fig. 3. Area percentage of extracellular matrix in gastric carcinoma. Bars represent mean values.

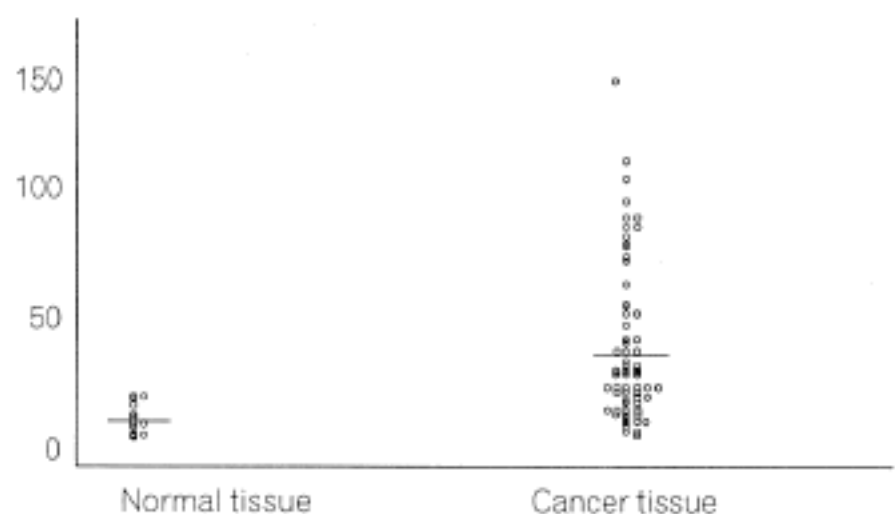


Fig. 4. Microvessel count by immunohistochemical staining for factorVIII related antigen. Bars represent mean values.

Table 1. TGF-β1 staining score, extracellular matrix density and vessel number

	TGF-β1 staining score	Extracellular matrix (%/×200)	Vessel number (number/×200)
Control	$2.30 \pm 0.48$	$2.90 \pm 0.99$	$9.65 \pm 6.39$
Cancer	$3.44 \pm 1.59$	$38.73 \pm 15.74$	$36.92 \pm 30.52$

**Table 2.** Correlation of TGF-β1 expression, extracellular matrix and angiogenesis with clinicopathological variables

	TGF-β1 expression		Extracellular matrix		Vessel number	
	staining score	r	(%/×200)	r	(number/×200)	r
Age		0.02535		0.10381		-0.02841
≤50	3.40±1.55		35.12±16.17		43.40±43.38	
>50	3.45±1.62		39.72±15.62		35.23±26.50	
Sex		-0.04285		-0.04285		-0.14320
Male	3.44±1.69		39.21±16.46		40.39±39.93	
Female	3.44±1.45		37.97±14.80		31.64±29.68	
L/N metastasis		0.13869		-0.04041		0.27645 <sup>a</sup>
(-)	3.14±1.74		39.45±16.56		28.99±27.29	
(+)	3.64±1.48		38.25±15.36		42.14±31.72	
Invasion depth		0.19466 <sup>a</sup>		0.01596		0.28078 <sup>a</sup>
T1	2.67±1.23		39.12±18.24		20.86±16.36	
T2	3.00±1.89		39.08±16.79		35.19±32.07	
T3	3.38±1.75		32.71±11.00		35.19±39.68	
T4	4.33±0.86		41.54±14.88		48.83±26.03	
Differentiation <sup>b</sup>		0.09196		0.03886		0.13782
Tub. well	3.79±1.39		40.74±17.56		34.32±25.96	
Tub. mod	2.77±1.58		34.82±14.04		27.36±22.32	
Tub. poor	3.83±1.59		40.58±17.15		52.22±45.30	
Signet ring cell	4.22±1.20		41.08±16.27		45.46±28.33	
Mucinous	3.25±2.36		43.87±14.09		46.00±36.57	

<sup>a</sup>p<0.05, r = Spearman's correlation coefficient, <sup>b</sup>Tub. well, Tubular adenocarcinoma, well differentiated; Tub. mod, Tubular adenocarcinoma, moderately differentiated; Tub. poor, Tubular adenocarcinoma, poorly differentiated; Signet ring cell, Signet ring cell adenocarcinoma; Mucinous, Mucinous adenocarcinoma

### 6. TGF-β1의 면역조직화학적 발현, 세포외 기질 및 맥관형성의 상호관계

위암조직의 세포외기질 및 미세혈관수는 각각 TGF-β1의 staining score과의 Spearman's correlation coefficients가 0.36595, 0.49375로 비례하는 양성빈도를 보였다 (p<0.05). 또한 세포외 기질과 미세혈관수 사이에도 Spearman's correlation coefficient가 0.23312로 비례하였다 (p<0.05).

### 고 찰

본 연구에서 TGF-β1의 발현이 증가할수록 기질의 양도 의미있게 증가 (r=0.36, p<0.05)하였는데, Yoshida 등<sup>13</sup>은 비경화성 위암세포주보다 경화성 위암세포주에

서 TGF-β1의 mRNA발현이 증가되었다고 하였다. 그 외에도 Mahara 등<sup>14</sup>은 TGF-β1의 발현이 증가할수록 기질의 양이 증가하였다고 발표하였다. Hirayama 등<sup>11</sup>도 증식성 위벽염 (linitis plastica) 형태의 위암에서 침윤하는 세포에 TGF-β1의 발현이 증가하였고, 세포간질의 증식도 촉진하는 양상을 보였다고 발표하였다. TGF-β1이 기질에 작용하는 기전으로는 크게 세가지로 설명할 수 있다.<sup>15,16</sup> 첫째, 직접적으로 교원질이나 파이브로넥틴의 합성을 유도하여 기질의 양을 증가시킨다. 두 번째 기전으로는 기질의 단백질을 조절한다. 즉, 단백분해효소의 합성과 분비를 감소시키고, 단백분해효소 저해제의 합성과 분비를 촉진하므로 기질을 축적시킨다. 세 번째로, 파이브로넥틴이나 인테그린 (integrins)에 대한 수용체의 합성을 증가시킨다는 것이다.

또한, 본 실험에서 Factor-VIII related antigen을 이용

하여 혈관내피세포를 염색, 맥관형성을 관찰한 결과 림프절 전이가 있고 ( $r=0.27$ ;  $p<0.05$ ), 침윤이 깊어질수록 ( $r=0.28$ ;  $p<0.05$ ), 의미있는 증가를 보여 맥관형성과 침윤 및 전이가 연관이 있음을 알 수 있었고, TGF- $\beta$ 1의 염색지수의 증가가 맥관형성과 의미있게 변화하여 ( $r=0.49$ ;  $p<0.05$ ), TGF- $\beta$ 1이 맥관형성에도 관여함을 알 수 있었다. Factor VIII related antigen은 항혈우병 인자 (Factor VIII)의 세가지 기능적 구성체의 하나로 혈관의 내피세포에서 합성되며, 거핵구, 혈소판, 비만세포에서도 발견된다. Factor-VIII related antigen은 내피세포의 증식에 있어서 특이적 표지자로 사용되며,<sup>17</sup> 이것을 이용하여 종양의 맥관형성을 규명하고 각 예후인자와 비교해 보는 연구가 다양한 암에서 진행되어 왔다. 맥관은 종양의 성장과 전이에 필요한 영양분을 공급하는 통로이며, 종양이 1 mm<sup>3</sup> 정도만 되어도 맥관형성이 일어나기 시작한다.<sup>18</sup> 맥관이 형성되면, 종양은 더욱 빠르게 성장, 주위로 침윤하고 결국에는 전이가 일어난다.<sup>19</sup> 종양이 원발성이든 전이성이든지 모두 맥관형성에 의존하여 성장하며, 종양의 크기가 커질수록 모세혈관이 증가하는 것은 필수적이다.<sup>19</sup>

전이의 단계를 살펴보면, 맥관형성은 종양세포들에게 길을 열어주는데,<sup>19</sup> 특히 정상조직의 혈관과는 달리 새로 생긴 모세혈관들은 단절이 된 기저막때문에 빈틈이 생겨서 종양세포들이 빠져나가기 용이하다고 하였다.<sup>20</sup>

병리조직학적 연구에서는 흑색종,<sup>21</sup> 유방암,<sup>20</sup> 전립선암,<sup>22</sup> 비소세포폐암,<sup>23</sup> 및 고환 생식세포종양<sup>24</sup> 등에서 보이는 맥관형성을 악성도 및 전이의 예후인자로 제시된 바 있다.

맥관형성에 관여하는 인자에는 angiogenin, angiotropin, epidermal growth factor, fibrin, heparin-binding growth factor, lipid-derived angiogenic factor, nicotinamide, platelet-derivative endothelial cell growth factor, transforming growth factor- $\alpha$ , transforming growth factor- $\beta$ 1, vascular endothelial growth factor, tumor necrosis factor- $\alpha$  등이 포함된다.<sup>25</sup> TGF- $\beta$ 1은 간접적으로 단핵구, 대식세포, 호중성 백혈구 및 섬유모세포를 유인하여 맥관형성인자를 분비하게 한다. 시험관내에서 TGF- $\beta$ 1은 내피세포의 DNA합성을 억제하고,<sup>26</sup> 이주를 막는 반면,<sup>27</sup> 생체내에서는 새로운 모세혈관의 형성을 증가시킨다고 보고하였다.<sup>28</sup>

본 연구에서 세포외기질의 침착이 증가할수록 맥관형성은 증가하기에 ( $r=0.233$ ;  $p<0.05$ ), 세포외 기질과 맥관형성 사이에는 연관이 있으리라 생각한다.

혈관형성을 살펴보면, 모세혈관이나 세정맥에서 내피세포가 떨어져 나와 기저판을 분해시켜서 뚫고 나와 주위의 세포외 기질로 침윤하여 들어가는데 이 때, 혹 또는 원뿔 모양의 싹 (bud)이 관찰된다. 이 각각의 싹들이 길어져서 관을 형성하고, 서로 접합하여 혈관고리와 그물을 형성한다.<sup>29,30</sup> 이러한 형태학적 변화들은 내피세포의 이주, 증식, 세포사이의 정렬 및 부착, 그리고 열려

있는 관의 생성으로 요약할 수 있다. 이러한 일련의 과정들은 세포외 기질의 견인력 (traction)으로 설명할 수 있다. 세포외기질과 맥관형성에 관하여 좀더 상세히 기술한다면, 견인력은 내피세포가 세포외기질로 돌진하는 것을 직접적으로 도울뿐 아니라 침윤하기 바로 직전에 세포외 기질을 재형성시키거나 없애는 역할도 한다. 높은 견인력 때문에 내피세포 싹은 멀리 떨어진 세포외기질에 정렬하고 세포가 이주할 수 있는 길을 마련하게 된다.<sup>31</sup> 세포외기질의 견인력 때문에 길이 만들어지므로, 혈관싹들이 쉽게 서로 접합이 생기게 되며, 견인력의 중심이 여럿이라면, 주위에 있는 싹의 끝에 있는 내피세포들이 세포외기질에 정렬하고 이 길을 통하여 서로 붙게되어 공동의 관을 형성하게 된다.<sup>19</sup>

세포외기질과 내피세포간의 견인력은 인테그린이라는 세포골격에 의해 생긴다. 인테그린은 막을 통과하는 수용체로서, talin, vinculin,  $\alpha$ -actinin, paxillin과 같은 액틴과 연관된 단백질들과 연결되어있다.<sup>32</sup> 인테그린은 섬유모세포,<sup>33</sup> 사람의 전이성 흑색종<sup>34</sup>에서 I형 교원질이 견인력을 가지게 하므로 재편성을 하게 한다. TGF- $\beta$ 1과 연관지어 설명하면, TGF- $\beta$ 1이 프로테오글리칸 (proteoglycans), 파이브로넥틴 (fibronectin) 및 교원질의 합성을 증가시키는데,<sup>16</sup> 이 인자들이 맥관형성 과정에 중요하다. 또한 테나신 (tenascin)의 발현도 자극하는데 이것은 신경교종에서 맥관형성과 연관이 있다고 발표되었다.<sup>34</sup> 내피세포가 시험관내에서는 테나신에 붙어서 확산되는데 인테그린이 붙는데 중개를 한다고 하였다.<sup>35</sup>

## 결 론

TGF- $\beta$ 1의 발현은 침윤 깊이가 깊을수록 증가하였고 ( $r=0.19$ ,  $p<0.05$ ), 맥관형성이 증가할수록 ( $r=0.49$ ,  $p<0.05$ ), 세포외 기질이 증가할수록 ( $r=0.36$ ,  $p<0.05$ ) TGF- $\beta$ 1의 발현이 증가하였다.

결론적으로, TGF- $\beta$ 1은 맥관형성 및 세포외 기질의 침착을 촉진하므로 위암의 침윤 및 악성도에 영향을 미치리라 사료된다.

## 참 고 문 헌

1. DeLarco JE, Todaro GJ. Growth factors from murine sarcoma virus-transformed cells. Proc Natl Acad Sci USA 1978; 75: 4001-5.
2. Tucker RF, Branum EL, Shipley GD, Ryan RJ, Moses HL. Specific binding to cultured cells of <sup>125</sup>I-labeled type beta transforming growth factor from human platelets. Proc Natl Acad Sci USA 1984; 81: 6757-61.
3. Massague J. The transforming growth factor-beta family. Annu Rev Cell Biol 1990; 6: 597-641.
4. Roberts AB, Thompson NL, Heine U, Flanders K, Sporn MB. Transforming growth factor beta: possible roles in

- carcinogenesis. Br J Cancer 1988; 57: 594-600.
5. Flanders KC, Thompson NL, Cissel DS, et al. Transforming growth factor-beta1: histochemical localization with antibodies to different epitopes. J Cell Biol 1989; 108: 653-60.
  6. 최영희, 채승완, 이민철 등. 위선암 조직에서 Transforming growth factor- $\beta$  발현에 관한 면역조직화학적 분석. 대한병리학회지 1994; 28: 272-81.
  7. Baird A, Durkin T. Inhibition of endothelial cell proliferation by type beta transforming growth factor: interactions with acidic and basic fibroblast growth factors. Biochem Biophys Res Comm 1986; 138: 476-82.
  8. Roberts AB, Sporn MB, Assoian RK, et al. Transforming growth factor type- $\beta$ : Rapid induction of fibrosis and angiogenesis *in vivo* and stimulation of collagen formation *in vitro* has a different function *in vitro*. Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83: 4167-71.
  9. 대한병리학회 소화기병리학 연구회. 위암의 병리학적 취급 규정 시안. 대한병리학회지 1992; 26: 154-63.
  10. Barral-Netto M, Barral A, Brownell CE, et al. Transforming growth factor-beta in Leishmanial infection: a parasite escape mechanism. Science 1992; 257: 545-8.
  11. Hirayama D, Fujimori T, Satonaka K, Nakamura T, Kitazawa S, Horio M. Immunohistochemical study of epidermal growth factor and transforming growth factor and transforming growth factor- $\beta$  in the penetrating type of early gastric cancer. Hum Pathol 1992; 23: 681-5.
  12. Lepor H, Sunaryadi I, Hartanto V, Shapiro E. Quantitative morphometry of the adult human bladder. J Urol 1992; 148: 414-7.
  13. Yoshida K, Yokozaki H, Nimoto M, Ito M, Tahara E. Expression of TGF- $\beta$  and procollagen type I and type III in human gastric carcinomas. Int J Cancer 1989; 44: 394-8.
  14. Mahara K, Kato J, Terui T, et al. Transforming growth factor  $\beta$ 1 secreted from scirrhous gastric cancer cells is associated with excess collagen deposition in the tissue. Br J Cancer 1994; 69: 777-83.
  15. Sporn MB, Roberts AB, Wakefield LM, de Crombrughe B. Some recent advances in the chemistry and biology of transforming growth factor-beta. J Cell Biol 1987; 105: 1039-45.
  16. Ignoltz RA, Massague J. Transforming growth factor- $\beta$  stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into extracellular matrix. J Biol Chem 1986; 261: 4337-45.
  17. Rosai J. Ackerman's surgical pathology. 8th ed. St Louis. The CV Mosby, 1996; 38.
  18. Ribatti D, Vacca A, Roncali L, Dammacco F. Angiogenesis under normal and pathological conditions. Hematologica 1991; 76: 311-20.
  19. Folkman J. Tumor angiogenesis. Adv Cancer Res 1985; 43: 175-203.
  20. Weidner N, Folkman J, Pozza F, et al. Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early stage breast carcinoma. J Natl Cancer Inst 1992; 84: 1875-87.
  21. Srivastava A, Laidler P, Hughes LE, Woodcock J, Shedden EJ. Neovascularization in human cutaneous melanoma: a quantitative morphological and Doppler ultrasound study. Eur J Cancer Clin Oncol 1986; 22: 1205-9.
  22. Weidner N, Carrol PR, Flax J, Blunenfeld W, Folkman J. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate cancer. Am J Pathol 1993; 143: 401-9.
  23. Macchiarini P, Fontanini G, Hardin MJ, Squartini F, Angeletti CA. Relation of neovascularisation to metastasis of non-small cell lung cancer. Lancet 1992; 340: 145-6.
  24. Olivarez D, Ulbright T, DeRiese W, et al. Neovascularization in clinical stage A testicular germ cell tumor: prediction of metastatic disease. Cancer Res 1994; 54: 2800-2.
  25. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Pathologic basis of disease. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994; 275.
  26. Jennings JC, Mohan S, Linkhart TA, Widstrom R, Baylink DJ. Comparison of the biological actions of TGF- $\beta$ 1 and TGF- $\beta$ 2: differential activity in endothelial cells. J Cell Physiol 1988; 137: 167-72.
  27. Merwin JR, Newman W, Beall LD, Tucker A, Madri J. Vascular cells respond differentially to transforming growth factor  $\beta$ 1 and  $\beta$ 2 *in vitro*. Am J Pathol 1991; 138: 37-51.
  28. Christine HB, Bruce RZ. Tumor interactions with the vasculature: angiogenesis and tumor metastasis. Biochem Biophys Acta 1990; 1032: 89-118.
  29. Ausprunk DH, Folkman J. Migration and proliferation of endothelial cells in preformed and newly formed blood vessels during tumor angiogenesis. Microvasc Res 1977; 14: 53-65.
  30. Paku S, Paweletz N. First steps of tumor-related angiogenesis. Lab Invest 1991; 65: 334-46.
  31. Markwald RR, Fitzharris TP, Bolender DL, Bernanke DH. Structural analysis of cell: matrix association during the morphogenesis of atrioventricular cushion tissue. Dev Biol 1987; 69: 634-54.
  32. Beckerle MC, Yeh RK. Talin: role at sites of cell-substratum adhesion. Cell Motil Cytoskel 1990; 16: 7-13.
  33. Schiro JA, Chan BMC, Roswit WT, et al. Integrin  $\alpha_2\beta_1$  (VLA-2) mediates reorganization and contraction of collagen matrices by human cells. Cell 1991; 67: 403-10.
  34. Klein CE, Dressel D, Steinmayer T, et al. Integrin  $\alpha_2\beta_1$  is upregulated in fibroblasts and highly aggressive melanoma cells in three-dimensional collagen lattices and mediates the reorganization of collagen I fibrils. J Cell

Biol 1991; 115: 1426-36.

35. Adams PC, Pearson D, Shibahara S, Hofsteenge J, Chiquet-Ehrismann R. Tenascin, cDNA cloning and induction by TGF- $\beta$ . EMBO J 1988; 10: 2677-81.

36. Sriramarao P, Mendler M, Bourdon MA. Endothelial cell attachment and spreading on human tenascin is mediated by  $\alpha 2\beta 1$  and  $\alpha v\beta 3$  integrins. J Cell Sci 1993; 105: 1001-12.
-