

Apc 유전자 결핍 마우스의 특성과 활용

식품의약품안전청 국립독성연구소 병리부

안 병 우 · 김 대 중 · 장 동 덕

Characteristics and Applicability of *Apc* Gene-mutated Mice in Chemopreventive Studies

Byeongwoo Ahn, Dae Joong Kim and Dong Deuk Jang

Department of Pathology, National Institute of Toxicology Research,
Korea Food and Drug Administration, Seoul 122-704, Korea

It is generally recognized that rodent models for analysis and prevention of carcinogenesis can be classified into three categories, *i.e.*, traditional chemical carcinogenic, chronic inflammatory, and transgenic or gene-knockout animal models. With our knowledges about basic mechanisms and etiology of human carcinogenesis, the transfer from traditional chemical carcinogenesis models to chronic inflammation or genetic model is now in fashion. Although the primary objective of the model developments is to elucidate the basic mechanism and etiology of carcinogenesis, those models are being adapted into chemoprevention studies and used for identifying potential chemopreventive agents. Mouse lines that harbor germ-line mutation in *Apc* gene such as *Apc*^{Min/+}, *Apc*^{D716}, *Apc*^{A474} and so forth are being considered to be useful animal models for investigating colorectal cancer chemopreventive agents because they bear similarities in molecular and genetic mechanisms to humans and, therefore, spontaneously develop numerous polyps in intestines, as in human familial adenomatous polyposis coli, and require relatively short period (12~15 weeks) to develop grossly identifiable tumors. Even though the relevance or extrapolation of data from gene-mutated mice remains to be validated further, *Apc* gene-mutated mice model in practice would be more applicable in chemoprevention studies than any other gene-mutated models.

Key Words: *Apc*, Carcinogenesis, Chemoprevention, Gene-mutated animal model

서 론

일반적으로 암은 음식물, 흡연, 환경오염 등 화학물질의 노출에 의한 것과 각종 미생물의 감염

에 따른 만성염증 등에 의하여 주로 발생하는 것으로 알려져 있다. 그러나 어떤 원인이든 세포 혹은 분자생물학적 수준에서 보면 대부분의 암발생에는 원형암유전자(proto-oncogenes)나 암억제유전자(tumor suppressor genes) 등과 같은 세포의 성장

과 관련된 유전자의 돌연변이가 관여되어 있다고 알려져 있다. 이러한 유전자의 돌연변이는 세포의 정상적인 신호전달(signal transduction), 세포간 연락(intercellular communication), 성장과 분화(growth and differentiation), 세포사(cell death) 등을 조절하는 각종 단백질의 변화를 초래함으로써 세포가 암화되는 결과를 낳게 된다. 화학적 암예방(cancer chemoprevention)은 이러한 암발생 과정 중의 중요한 각종 단백질이나 호르몬의 발현을 변화시키거나 조절하는 기능을 가진 약물, 비타민, 미네랄, 식품성분 등 암예방 후보물질을 사람이나 동물 혹은 세포주 등 특정 생물체에 개입(intervention)시켜 암의 진행을 지연하거나 억제하는 것을 말한다. 암예방 물질을 검색하는 방법으로 많이 이용하고 있는 동물생체시험은 적용하는 동물모델의 적합성이 무엇보다 중요하다. 암예방 연구를 위한 동물모델을 선택하는데 있어서 고려하여야 할 사항으로는 첫째, '사람에서 발생하는 암과 가장 유사한 성질 즉, 암이 발생하는 장기를 비롯하여 발생원인이나 유전적인 혹은 분자수준의 메커니즘이 사람과 유사성을 보이는가', 둘째, '종양 발생률이나 정도가 지나치게 높아서 후보물질의 암예방 효과를 입증하기 어렵지는 않은가', 셋째, '전암병변(preneoplastic lesion)과 같은 조기에 확인할 수 있는 지표가 있는가' 하는 것이다.¹⁾

Min 마우스(Multiple intestinal neoplasia; Min, *Apc^{Min}*)는 사람의 대장암모델로서 많은 사람들의 연구의 대상이 되고 있으며, 그 과정을 통하여 다양한 암예방 후보물질의 효과를 검색할 수 있는 타당성이 충분한 것으로 인정되고 있다. 그러므로 본고에서는 Min 마우스와 그 아류에 해당되는 *Apc* 유전자 결핍마우스(*Apc* gene-mutated mice)의 종류, 특성 및 이용 등에 대하여 살펴보고자 한다.

본 론

1) 대장암과 대장암모델

최근 식생활의 서구화(westernized dietary habits)로 한국인 암사망률 4위를 차지하는 대장암은 서구사회에서는 폐암 다음으로 높은 암으로 인한 사망원인이 되고 있으며, 이들 대장암 환자 중 약 15% 정도는 유전이 원인으로 알려져 있다.²⁾ 대장

암은 유전에 의한 것이든 혹은 다른 원인에 의한 것이든 정상 점막조직이 양성의 폴립을 거쳐 암으로 진행되는 과정이 대개 비슷한 경로를 밟으며, 실험동물을 이용하여 발생을 쉽게 재현할 수 있고, 미지의 물질이 가진 암예방 효과를 비교적 수월하게 검색할 수 있기 때문에 화학적 암예방 연구가 가장 보편화된 종양 중의 하나이다.

실험동물을 이용한 대장암의 인위적 발생에 많이 이용되어온 1,2-dimethylhydrazine (DMH)나 그 대사체인 azoxymethane (AOM)과 같은 hydrazine 계 화학물질은 대장암의 발생률이 높고 대장 점막 이상선와세포소(aberrant crypt foci, ACF)라고 하는 특이한 전암병변이 존재한다는 장점이 있으나, *APC* (adenomatous polyposis coli) 유전자의 돌연변이가 주된 발생원인이 되는 사람의 경우와는 달리 *ras* 유전자의 활성화가 주된 원인으로 지목되고 있어 원인이나 진행과정이 사람의 대장암과는 차이가 있는 것으로 받아들여지고 있다. 따라서 *Apc* 결핍마우스는 화학물질을 이용한 대장암 모델 보다는 사람 대장암에 보다 가까운 동물모델이라고 할 수 있다. 즉, 사람에서 가족성 선종성 폴립증(familial adenomatous polyposis, FAP)의 원인이 되는 *APC*의 상동유전자(murine homolog)인 마우스 *Apc* 유전자의 돌연변이로 종양이 발생되기 때문이다. 그리고 폴립이 대장에서 주로 발생하는 사람과 달리 주로 소장에서 다발성으로 발생한다는 차이는 있지만 종양발생이 유전성을 띤다는 것과 일부는 악성 종양으로 진행되어 대장암이 될 수 있으며, 사람과 매우 유사한 메커니즘으로 진행된다는 것도 그 이유가 된다. 암예방 물질의 평가에 중요한 척도가 되는 종양의 발생률은 소장에서는 100%에 육박하여 대조군과 실험군을 비교하는 것이 아무 의미가 없으나, 발생률이 다양한 대장에서는 발생률이 중요한 척도가 되며, 소장과 대장 모두 폴립의 크기와 마리당 평균발생개수(tumor multiplicity)는 차이를 비교하기에 좋은 지표로 이용될 수 있다. 폴립이 발생하기까지 10~12주 정도로 비교적 단기간에 결과를 확인할 수 있기 때문에 전암병변을 필요로 하지 않으며, 데이터를 수집하는 과정이 비교적 수월하다는 것이 또 다른 장점이다. 실제로 폴립의 개수나 크기 등의 데이터를 얻기 위해서는 부검 후 마

우스의 소화관의 양끝을 묶고 고정액으로 부풀리고 일정시간이 경과 후 장간막을 따라 절개하여 내부를 세척한 다음 입체현미경으로 10배 확대하여 관찰하면 된다.

2) *Apc* 유전자 결핍마우스의 유래와 특성

*APC*는 그 기능을 잃어버리면 세포가 종양의 성질을 띠게 되는 사람에서의 암억제유전자(tumor suppressor gene)로서 *APC* 단백질은 정상 대장점막에서는 상피세포의 세포질내에서 발현되며, 세포의 옆과 아래쪽(basolateral)부분에서 강하게 발현된다. 선와세포(crypt cell)에서는 상층부에 있는 세포에 강하게 발현되는 것으로 보아 세포의 정상적인 성숙과 관련이 있다고 보여진다.³⁾ *APC*의 손상에 따라 대장에 발생하는 다발성 폴립증을 사람에서는 FAP로 통칭하고 있지만, 마우스의 경우에는 상동유전자인 *Apc*의 손상된 위치에 따라 폴립의 발생정도가 다르고 대장암 모델동물로서 중요성 면에서 차이가 있기 때문에 동물의 계통에 엄격한 구분을 두고 있다. *Apc* 유전자 결핍마우스의 효시가 된 *Apc^{Min}* 마우스의 유래를 간단하게 살펴보면, 80년대 후반 미국 위스칸신대학교 McARDLE Laboratory for Cancer Research에서 유전독성 발암물질 *N*-ethyl-*N*-nitrosourea (ENU)를 이용한 유전성 돌연변이(germ-line mutation)를 연구하는 과정에서 ENU를 투여한 수컷 C57BL/6J(B6) 마우스와 아무 것도 처치하지 않은 암컷 AKR/J 마우스를 교배해서 얻은 암컷 새끼 중의 일부가 특이적인 신경증상(circling)을 보이는 것이 발견되었고, 이것이 유전되는지를 알아보고자 다시 B6 수컷과 교배하여 얻은 새끼 중에서 빈혈증상을 비롯하여 소장과 대장에 다발성의 폴립이 발생하고 이러한 특이한 증상이 유전된다는 것이 확인되었다. 이들 마우스에서는 초기의 신경증상은 사라졌고, 소장과 대장에 다발성의 폴립을 야기하는 *Apc* 유전자의 돌연변이는 두 가닥의 대립유전자(allele) 중 한쪽에만 나타나는 이형접합체(heterozygote)를 이루고 있으며 (*Min* -/+), 이러한 마우스를 야성형(wild type)의 암컷과 교배함으로써 새끼중의 반수가 같은 유전형질을 지닌 계통이 유지가 된다. 이때 암컷으로 *Min*/+ 형질의 마우스를 사용하면 임신유지를 유지하지 못하는데 이는

어미의 빈혈증세 때문이며, 만일 *Min*/+끼리 교배를 했을 때 나타날 가능성이 있는 돌연변이 유전자의 동형접합체(homozygote)를 보유한 새끼(*Min* -/-)는 발생과정 중에 자궁내에서 사망한다. 생후 10~12주부터 발생하기 시작하는 *Min* 마우스의 폴립은 사람의 FAP와 달리 종양의 주요발생부위가 소장이라는 점이 특징이다. *Min* 마우스에 관한 최초보고에 의하면 소장과 대장의 폴립의 평균발생수는 29±10이나 실험계에 따라 변이가 다소 심하다. 폴립의 크기는 직경이 1~8 mm에 이르고 형태는 전형적인 용종형(polypoid type), 유두모양(papillary type) 혹은 무경형(sessile type, 고착형)이며 나이가 들면 국소적 침윤성을 보이는 선암종으로 발전하기도 한다. 조직학적으로 보면 폴립은 용모모양(villous type)과 관모양(tubular type)으로 구분될 수 있다. *Min* 마우스의 평균수명은 119±31일로 보고되어 있다.^{4,5)}

Apc 유전자는 18번 염색체에 위치하며 2,845개의 아미노산을 코딩하는데 FAP의 모델동물로 개발된 *Apc* 결핍마우스는 돌연변이의 위치에 따라 코딩하는 아미노산 개수가 결정되며 현재까지 5종류가 알려져 있다. *Apc* 유전자의 850번 코돈(codon)이 아미노산을 생산할 수 없는 코돈으로 돌연변이(nonsense mutation)가 일어난 *Apc^{Min/+}* 마우스, 716번 코돈에 존재하는 *Apc^{Δ716}* 마우스, 1,309번에 위치한 *Apc^{1309N}* 마우스, 474번에 존재하는 *Apc^{Δ474}* 마우스, 1638번에 존재하는 *Apc¹⁶³⁸* 마우스 등이며 표기된 숫자 만큼의 아미노산을 코딩한다. 이러한 돌연변이의 위치는 폴립의 발생개수에도 영향을 미치며 대개 10번 엑손보다 15번 엑손에서 이러한 돌연변이가 나타날 때 폴립의 발생수가 증가되는 것으로 알려져 있다. *Apc^{1309N}*, *Apc^{Δ474}*, *Apc^{Min/+}*에서는 발생하는 폴립이 평균 100개 내외로 서로 비슷하며 *Apc^{Δ716}*의 경우에는 400여 개로 매우 높고 *Apc¹⁶³⁸*에서는 약 10개 정도로 매우 적다.^{4,6-9)}

이들 마우스는 소화관에 발생하는 폴립 외에도 암컷에서는 유선종양이 자연적으로 가끔 발생되는데 발생률을 보면 *Apc^{Δ474}*는 18.5%, *Apc^{Min/+}*는 약 10% 정도 된다. *Min* 마우스에서 유선종양이 발견되는 시기는 대개 114±25일령 무렵이며 평균수명이 120일 정도임을 고려할 때 평균수명보

다 오래 사는 마우스에서 유선종양의 발생률도 증가하리라 생각된다.^{8,10} *Apc*^{M74} 마우스에서 발생률이 다소 높은 것은 평균수명이 *Min* 마우스보다 길기 때문일 것이다. 이들 마우스에서 발생하는 유선종양에는 선암종(adenocarcinoma)과 선극세포종(adenoacanthoma)이 모두 관찰된다.⁸ 사람에서 원발성 유방암환자의 약 18%가 *APC* 유전자의 체세포돌연변이(somatic mutation)를 보이고 있음에도 불구하고 사람에서는 선극세포종이 매우 드물고 *APC* 유전자의 유전성 돌연변이(germ-line mutation)가 반드시 유방암을 일으키지는 않는다는 사실에 비추어 보아 마우스에서 *Apc* 유전자의 돌연변이에 의한 유선암의 발생은 사람의 유방암과는 다른 발생기전을 갖고 있음을 암시하고 있다.¹¹

Apc 유전자의 돌연변이를 갖고있는 마우스의 유선세포는 화학물질에 민감하기 때문에 이러한 마우스에 화학물질을 처리할 경우에 정상 마우스보다 유선종양의 발생률을 높일 수 있다. 10~13 일령의 마우스에 ENU를 50 mg/kg용량으로 복강 투여하고 65일 후 유선종양 발생을 조사한 결과 정상 마우스에서는 종양이 나타나지 않았으나 *Min* 마우스에서는 37.5%의 발생률을 나타내었다.¹⁰

3) *Apc* 유전자 결핍마우스의 활용

대장암의 발생원인은 매우 다양하기 때문에 암 예방 물질의 검색모델에 적용되고 있는 후보물질의 종류와 작용기전도 다양하다. 실제 임상에서 사용되고 있는 물질의 재검증 차원이나 잠재적인 후보물질의 효능을 검색하기 위한 도구로서 *Apc* 결핍마우스가 많이 이용되고 있다. 가장 대표적인 것으로는 아스피린으로 대표되는 비스테로이드성 소염제군(non-steroidal antiinflammatory drugs)이다.^{12,13} 쉐린딘이나 피록시캄을 투여하였을 때 *Min* 마우스의 폴립발생은 유의성 있게 감소하였으며,^{14,15} 이 물질들은 사람의 FAP에서도 유사한 효능을 나타내었다.¹⁶ 이들 약물이 암세포를 억제하는 분자수준의 기전은 정확치 않으나 이들이 공통적으로 갖고 있는 cyclooxygenase (COX)의 억제 기능과 관련이 있다고 알려져 있다. COX는 세포막의 인지질에서 유리된 아라키돈산을 기질로 하여 염증과정의 주요 매개물질인 프로스타글란딘

을 합성하는 효소로서 1형(COX-1)과 2형(COX-2) 두 가지가 존재한다. 사람의 대장에서 COX-2를 조직에서 생산하는 세포에 대해서는 다소간의 논란이 있으며, *Min* 마우스에서도 대장과 소장조직에 대하여 실시한 COX-2의 면역조직염색 결과 간질세포와 큰포식세포(macrophages)에서 주로 양성반응을 보이고 있다는 주장과 상피세포에서 양성을 띠고 있다는 주장이 있어 논란이 되고 있으나,^{17,18} nimesulide와 JTE-522 같은 선택적 COX-2 억제제(selective COX-2 inhibitor)를 *Apc* 결핍마우스에 투여하였을 때 폴립의 발생이 억제되었다는 보고로 미루어볼 때 이들 마우스의 폴립조직에 COX-2가 존재한다는 것은 명확하다.^{8,19}

발암과정에서 생물학적으로 중요한 이슈가 되는 유전자나 효소의 기능을 밝히는 데에도 *Apc* 유전자 결핍마우스는 유용하게 사용되고 있다. 일례로 *Apc*^{M16} 마우스를 COX-2 녹아웃 마우스와 교배하였을 때 *Apc* 녹아웃 형질과 COX-2 녹아웃 형질 두 가지 모두 가진 새끼가 *Apc* 녹아웃 형질만 가진 새끼보다 폴립의 발생수가 현저히 적었으며, 이 실험에서 투여된 COX-2 특이억제제인 MF tricyclic은 폴립의 발생을 현저히 감소시켰다.⁷

종양의 발생과정에 대한 만성염증의 역할과 관련하여 COX-2외에도 꾸준히 제기되는 다른 문제 중의 하나는 일산화질소(nitric oxide, NO)의 역할이다. 생리적 농도의 NO는 세포방어작용이나 세포신호전달조절, 혈관확장 등 항상성 유지에 필수적인 역할을 하지만 만성염증 과정 중에 지속적으로 세포에 자극을 가하는 NO는 스트레스요인으로 작용하여 암발생을 촉진한다고 알려져 있다. *Min* 마우스의 폴립형성에도 이러한 가설의 성립 여부를 확인하고자 세 가지의 수단을 이용한 실험결과가 발표되었다. 즉, NO를 많이 생산하는 효소 inducible nitric oxide synthase (iNOS)를 억제하는 약물을 *Min* 마우스에 투여한 약리학적 억제, iNOS의 기질인 아미노산 L-arginine이 결핍된 사료를 급여한 영양학적 억제, iNOS 유전자를 결핍한 *Min* 마우스를 제조한 유전학적 억제를 시도하여 이 가설을 증명한 바 있다.²⁰ 그러나 다른 실험실에서 생산된 iNOS 녹아웃 *Min* 마우스의 데이터에서는 대조군과 유의성 있는 차이는 없다

는 보고도 있다.²¹⁾

대장암의 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 인식되고 있는 위해인자 중의 하나는 고지방 고칼로리 식이이다. 고지방식이 대장암발생과 밀접한 관련이 있다고 하는 역학조사결과를 Min 마우스모형을 이용하여 성공적으로 증명한 보고가 있다.^{22,23)} Min 마우스에 난백의 단백질과 카제인을 급여하였을 때 난백을 급여한 군에서 폴립의 발생이 증가하였다고 보고하였다.²⁴⁾ 어류에 많이 존재하는 docosahexaenoic acid (DHA)나 eicosapentaenoic acid(EPA) 같은 오메가-3 불포화지방산이 실제로 대장암을 억제하는가 알아보기 위하여 *Apc*^{Min/+} 과 *Apc*^{Δ716} 마우스를 가지고 실시한 실험에서 이들 물질이 폴립의 발생을 억제하였다고 보고되었다.^{25,26)} 불포화지방산의 암예방 효과는 아라키돈산 생성억제와 관련되어 있는 것으로 밝혀졌다. 이런 보고들은 식품성분의 암예방 효과를 검색하는데도 Min 마우스가 효율적으로 사용될 수 있음을 의미하는 것이다.²⁷⁾

Lefebvre등은 지방세포의 분화와 인슐린의 대사에 중요한 역할을 하는 핵막수용체 peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ)가 Min 마우스의 폴립발생에 미치는 영향을 파악하기 위하여 PPAR- γ 작동제(agonist)이자 당뇨병치료제로 개발된 BRL-49,653과 troglitazone을 투여한 실험을 실시하였다.²⁸⁾ 이 실험에서는 결장에서 종양의 크기와 발생빈도를 증가시키고 소장의 폴립은 아무런 차이를 보이지 않았는데 PPAR- γ 가 결장에서만 발현된다는 사실과 관계가 있다고 하였다. PPAR- γ 작동제가 지방세포의 분화를 유도하여 대장의 종양발생을 억제할 것으로 기대한 애초의 가설과는 반대의 결과를 낳았으나,²⁹⁾ Min 마우스를 이용한 암예방 연구의 학문적 수준을 진일보시킨 연구로 평가받고 있다. 향후 PPAR- γ 와 관련하여 더 많은 연구가 진해되어야 하리라고 생각한다.

Min 마우스에서 종양발생에 중요한 기여를 하리라 추정되는 단백질의 형질을 제거하거나 도입하여 그 기능을 파악하는데 이용한 최근의 여러 연구결과는 Min 마우스가 암발생 연구에 광범위하게 이용될 수 있음을 시사하는 것이어서 흥미롭다. p53 형질녹아웃을 도입한 Min 마우스

(*Apc*^{Min/+} p53 -/+ , *Apc*^{Min/+} p53 -/-)에서 종양의 발생이 증가하였다는 발표로 암억제유전자 p53의 기능을 재확인할 수 있었다.³⁰⁾ Insulin-like growth factor-2 (IGF-2)의 과발현이 종양을 촉진하므로 *Apc*^{Min/+} 마우스를 IGF-2 유전자가 변형된 마우스와 교배하여 IGF-2의 기능을 밝힌 보고도 있다.³¹⁾ 이 실험에서는 bovine keratin 10 promoter를 이용하여 IGF-2를 과발현시킨 Min 마우스에서는 결장의 종양이 대조군의 그것보다 크기와 개수가 10 배 이상 증가하였다. IGF-2 발현을 억제시킨 Min 마우스에서는 소장의 폴립이 크기와 개수가 많이 감소함을 보여주었다.³¹⁾

이상에서 Min 마우스 혹은 *Apc* 유전자 결핍 마우스의 이용에 대하여 간략하게 살펴보았으며, 결론적으로 볼 때 이러한 종류의 마우스는 대장암의 예방에 기여하는 식품성분이나 약물의 검색에 효율적으로 응용이 될 수 있을 뿐만 아니라 반대로 암위해인자(cancer risk factors)를 찾아내는데도 중요한 수단이라고 생각된다.

결 론

형질전환 마우스나 형질녹아웃 마우스는 특정 유전자만을 단일 변수로 취하고 있기 때문에 암 발생 기전을 연구하거나 새로운 표적을 정하는데 매우 유리한 연구수단이 되고 있다. 따라서 암예방 기전의 합리성을 바탕으로 그것과 일치하는 신물질을 검색하면 매우 유용한 수단이 될 것이다. 인체와 최대한의 적합성을 담보하기 위해서는 도입하거나 제거하는 유전자가 사람의 것과 일치되는 것(상동유전자)이어야 한다. 현재까지는 이러한 조건을 가진 유전자 결핍 또는 변형동물의 종류는 많지 않다. 사람에서 암이 발생하는데 결정적인 역할을 하는 유전자의 종류와 특성이 충분히 밝혀진 것은 아니기 때문에 새로운 동물모형을 만드는 데는 적지 않은 어려움이 계속될 것이다. 또한 정상적으로 존재하는 어떤 유전자를 제거했을 때 나타날 수 있는 예측하지 못한 부작용의 가능성도 있으며, 이 문제를 해결하는데는 최근 관심이 집중되고 있는 인간 유전체 사업(human genome project)의 완결과 계속되는 유전자암호 해독작업이 많은 도움이 될 것이다.

설치류에서 암에 민감한 유전자를 찾아내면 약물의 표적을 정할 수 있고 그에 따른 신약개발에 길잡이가 될 것이다. 그러나 이것은 사람의 상동 유전자가 암발생 과정에서 동물과 비슷한 역할을 한다는 것을 전제로 한다. 사실은 동물이 사람은 종특이성(species specificity)을 비롯해서 암발생 기전(mechanistic pathway)에서 적지 않은 차이를 보이고 있기 때문에 동일한 화학물질에 대한 발암성도 서로 다른 경우가 많다. 예를 들면, 사람의 고지혈증 치료제로 사용되고 있는 clofibrate, ciprofibrate 같은 퍼옥시좀 증식제(peroxisome proliferator, PP)는 설치류에 분명한 간암을 일으키지만 PPAR- α 가 거의 없는 사람에서는 암을 일으키지 않는 것으로 알려져 있다. 이처럼 사람과 동물의 반응이 차이가 나는 것에 대한 원인이 명확히 밝혀진 부분도 있으나 그렇지 못한 부분도 많은 점을 고려해 볼 때 이러한 사실들은 동물에서 얻어진 암예방 효과가 사람에서는 그대로 적용되는 않을 수도 있음을 암시하는 것이다. 그러나 유전자 변형동물을 이용한 암예방 연구에서 얻어진 데이터도 외삽의 어려움은 항존하지만, 유전자 변형동물에서는 암이 발생되거나 억제되는 기전을 어느 정도 예측할 수 있다는 장점 때문에 이러한 동물을 이용한 연구는 당분간 지속될 것이며, 장래에 사람과 실험동물의 유전자의 차이에 대한 충분한 지식이 확보되면 동물에서 얻은 데이터를 사람에게 보다 수월하게 적용할 수 있을 것이다.

참고 문헌

- 1) Kensler TW, Tsuda H, Wogan GN. United States-Japan workshop on new rodent models for the analysis and prevention of carcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 1033-1037.
- 2) Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996; 87: 159-170.
- 3) Smith KJ, Johnson KA, Bryan TM, Hill DE, Markowitz S, Willson JKV, Paraskova C, Petersen GM, Hamilton SR, Vogelstein B, Kinzler KW. The APC gene product in normal and tumor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 2846-2850.
- 4) Moser AR, Pitot HC, Dove WF. A dominant mutation that predisposes to multiple intestinal neoplasia in the mouse. *Science* 1990; 247: 322-324.
- 5) Thompson MB. The Min mouse: a genetic model for

- intestinal carcinogenesis. *Toxicol Pathol* 1997; 25: 329-332.
- 6) Fodde R, Edelmann W, Yang K, van Leeuwen C, Carlson C, Renault B, Breukel C, Alt E, Lipkin M, Khan PM, Kucherlapati R. A targeted chain-termination mutation in the mouse *Apc* gene results in multiple intestinal tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 8969-8973.
- 7) Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, Oshima H, Hancock B, Kwong E, Trzaskos JM, Evans JF, Taketo MM. Suppression of intestinal polyposis in *Apc*^{d716} knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell* 1996; 87: 803-809.
- 8) Sasai H, Masaki M, Wakitani K. Suppression of polyposis in a new mouse strain with a truncated *Apc*^{d974} by a novel COX-2 inhibitor, JTE-522. *Carcinogenesis* 2000; 21: 953-958.
- 9) Ito M, Miura S, Noda T. Mouse model for familial polyposis coli and *APC* gene mutations. *Tanpakshitu Kakusan Koso* 1995; 40: 2035-2044.
- 10) Moser AR, Mattes EM, Dove WF, Lindstrom MJ, Haag JD, Gould MN. *Apc*^{Min}, a mutation in the murine *Apc* gene, predisposes to mammary carcinomas and focal alveolar hyperplasias. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 8977-8981.
- 11) Furuuchi K, Tada M, Yamada H, Kataoka A, Furuuchi N, Hamada J, Takahashi M, Todo S, Moriuchi T. Somatic mutations of the *Apc* gene in primary breast cancers. *Am J Pathol* 2000; 156: 1997-2005.
- 12) Williams CS, Smalley W, DuBois RN. Aspirin use and potential mechanisms for colorectal cancer prevention. *J Clin Invest* 1997; 100: 1325-1329.
- 13) Earnest DL, Hixson LJ, Alberts DS. Piroxicam and other cyclooxygenase inhibitors: potential for cancer chemoprevention. *J Cell Biochem Suppl* 1992; 161: 156-166.
- 14) Beazer-Barclay Y, Levy DB, Moser AR, Dove WF, Hamilton SR, Vogelstein B, Kinzler KW. Sulindac suppresses tumorigenesis in the Min mouse. *Carcinogenesis* 1996; 17: 1757-1760.
- 15) Jacoby RF, Marshall DJ, Newton MA, Novakovic K, Tutsch K, Cole CE, Lubet RA, Kelloff GJ, Verma A, Moser AR, Dove WF. Chemoprevention of spontaneous intestinal adenomas in the *Apc*^{Min} mouse model by the nonsteroidal anti-inflammatory drug piroxicam. *Cancer Res* 1996; 56: 710-714.
- 16) Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Piantadosi S, Hyland LM, Celano P, Booker SV, Robinson CR, Offerhaus GJ. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1313-1316.
- 17) Hull MA, Booth JK, Tisbury A, Scott N, Bonifer C, Markham AF, Coletta PL. Cyclooxygenase 2 is up-

- regulated and localized to macrophages in the intestine of Min mice. *Br J Cancer* 1999; 79: 1399-1405.
- 18) Williams CS, Luongo C, Radhika A, Zhang T, Lamps LW, Nanney LB, Beauchamp RD, DuBois RN. Elevated cyclooxygenase-2 levels in Min mouse adenomas. *Gastroenterol* 1996; 111: 1134-1140.
 - 19) Nakatsugi S, Fukutake M, Takahashi M, Fukuda K, Isoi T, Taniguchi Y, Sugimura T, Wakabayashi K. Suppression of intestinal polyp development by nimesulide, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, in Min mice. *Jpn J Cancer Res* 1997; 88: 1117-1120.
 - 20) Ahn B, Ohshima H. Suppression of intestinal polyposis in inducible nitric oxide synthase(iNOS)-deficient *Apc^{Min/+}* mice. *Proc Am Assoc Cancer Res* 41. San Francisco, USA, 2000; Abstract No. 529, pp. 83.
 - 21) Coletta PL, Scott DJ, EJ Cartwright, Bonifer C, Hull MA. Intestinal polyposis in *Apc^{Min}* mice on a NOS2 knockout background. *Proc Am Assoc Cancer Res* 41. San Francisco, USA, 2000; Abstract No. 537, pp. 84.
 - 22) Hioki K, Shivapurkar N, Oshima H, Alabaster O, Oshima M, Taketo MM. Suppression of intestinal polyp development by low-fat and high-fiber diet in *Apc^{Δ716}* knockout mice. *Carcinogenesis* 1997; 18: 1863-1865.
 - 23) Wasan HS, Novelli M, Bee J, Bodmer WF. Dietary fat influences on polyp phenotype in multiple intestinal neoplasia mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 3308-3313.
 - 24) Vis EH, Alink GM, Holthaus K, van Boekel MAJS, van Kranen HJ. Influence if different dietary proteins on intestinal polyp formation in the *Apc^{Min}* mouse. *Proc Am Assoc Cancer Res* 41. San Francisco, USA, 2000; Abstract No. 542, pp. 85.
 - 25) Oshima M, Takahashi M, Oshima H, Tsutsumi M, Yazawa K, Sugimura T, Nishimura S, Wakabayashi K, Taketo MM. Effects of docosahexaenoic acid (DHA) on intestinal polyp development in *Apc^{Δ716}* knockout mice. *Carcinogenesis* 1995; 16: 2605-2607.
 - 26) Petrik MB, McEntee MF, Chiu CH, Whelan J. Antagonism of arachidonic acid is linked to the antitumorigenic effect of dietary eicosapentaenoic acid in *Apc^{Min/+}* mice. *J Nutr* 2000; 130: 1153-1158.
 - 27) Kim DJ, Shin DH, Ahn B, Jang DD, Tsuda H, Fukushima S. Chemoprevention of colon cancer by the Korean food stuffs components. "Recent Advances in Molecular Markers for Carcinogenesis & Chemoprevention". *International Symposium of The Korean Society of Toxicology*, Seoul, Korea, 2000; pp. 107-132.
 - 28) Lefebvre AM, Chen I, Desreumaux P, Najib J, Fruchart JC, Geboes K, Briggs M, Heyman R, Auwerx J. Activation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma promotes the development of colon tumors in C57BL/6J-*Apc^{Min/+}* mice. *Nature Med* 1998; 4: 1053-1057.
 - 29) Kitamura S, Miyazaki Y, Shinomura Y, Kondo S, Kanayama S, Matsuzawa Y. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ induces growth arrest and differentiation markers of human colon cancer cells. *Jpn J Cancer Res* 1999; 90: 75-80.
 - 30) Jacoby RF, Cole CE, Kelloff GJ, Lubet RA. Effect of p53 mutation on the chemopreventive efficacy of piroxicam and/or DFMO in the *Apc* mutant Min mouse model of adenomatous polyposis. *Proc Am Assoc Cancer Res* 41. San Francisco, USA, 2000; Abstract No. 541, pp. 85.
 - 31) Hassan AB, Howell JA. Insulin-like growth factor II supply modifies growth of intestinal adenoma in *Apc^{Min/+}* mice. *Cancer Res* 2000; 60: 1070-1076.