

췌장암의 원인 및 발암기전

연세대학교 의과대학 내과학교실

송시영

Etiology and Carcinogenesis of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma

Si Young Song, M.D.

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Pancreatic cancer is currently the major leading cause of cancer-related deaths in the Western countries with an overall 5-year survival rate of less than 3%. The key aim of investigation is to identify the cellular population in which some of the earliest molecular events occur, presumably the ultimate target for carcinogenic insult. Advances in pathological classification and genetics have improved our descriptive understanding of this disease. However, important aspects of pancreatic cancer biology remain poorly understood. Factors associated with the increased risk of pancreatic cancer include smoking, chronic pancreatitis, diabetes, prior gastric surgery, and exposure to radiation or chemicals. A number of syndromes have been identified with the increased incidence of pancreatic cancer, including familial atypical multiple-mole melanoma syndrome, hereditary nonpolyposis colorectal cancer, and hereditary pancreatitis, etc. Recently, there have been growing evidences that stem cell biology could provide new insights into the understanding of cancer biology. Three postulates regarding the relationship between stem and tumor cells have been proposed. First, the similarities in the mechanisms that regulate self-renewal of normal stem cells and cancer cells. Second, the possibility that tumor cells might arise from normal stem cells and third, the notion that tumors might contain ‘cancer stem cells’ - rare cells with indefinite proliferative potential which drive the formation and growth of tumors. New insights for the cancer stem cells and their possible markers in pancreatic cancer have been suggested recently. Further observations of molecular and cellular events in the early stage of pancreatic carcinogenesis may have important implications regarding the cellular lineage responsible for pancreatic ductal metaplasia and neoplasia, and provide further support for the presence of stem cell capabilities within mature pancreatic epithelium. (**Korean J Gastroenterol 2008;51:71-83**)

Key Words: Pancreatic cancer; Etiology; Carcinogenesis; Genetic alterations; Cancer stem cell

서론

췌장암은 인체암 중에서 가장 예후가 불량한 암의 하나로,

2년 생존율이 10% 내외에 불과하고 병원 방문 당시에 이미 병이 진행되어 수술을 시행할 수 없는 경우가 90%에 달한다. 이와 같은 이유에서 췌장암은 다른 어떤 암에 비해서 조

연락처: 송시영, 120-752, 서울시 서대문구 신촌동 134
 연세대학교 의과대학 내과학교실
 Tel: (02) 2228-1957, Fax: (02) 2227-7900
 E-mail: sysong@yuhs.ac

Correspondence to: Si Young Song, M.D.
 Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 134, Sinchondong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
 Tel: +82-2-2228-1957, Fax: +82-2-2227-7900
 E-mail: sysong@yuhs.ac

기진단의 중요성이 강조되고 있으나 아직 췌장암을 조기에 진단하기에는 많은 어려움이 있다. 다양한 분자생물학, 세포생물학, 방사선학적인 발달이 있었지만 췌장암의 조기 진단을 위해서는 췌장암의 보다 정확한 원인 및 발암과정에 대한 분자생물학적인 규명이 핵심적인 요인이며, 이는 궁극적으로 새로운 진단표지자의 개발 및 새로운 치료법 및 예방법 개발에 필수적이다.

과거 수십 년 동안 췌장암, 특히 췌관 선암종(ductal adenocarcinoma)의 발암과정에 대한 많은 관심이 기울어져 왔으나 다른 소화기암과는 달리 전암병변이 뚜렷하지 않으며, 수술을 시행하는 경우가 드물어 조직 확보가 용이하지 않고, 뚜렷한 동물모델이 없는 등의 문제점으로 췌장암의 발암과정 연구에 많은 제약이 있었다. 그러나 최근 들어 다양한 분자생물학적인 연구기법의 발달로 췌장암 발생에 관여하는 분자생물학, 세포생물학 변화에 대한 많은 지식이 축적되면서 보다 폭넓은 이해가 가능하다.

다른 암의 발생과 마찬가지로 췌장암의 발생 역시 환경 요인과 유전 요인에 의해 발생하며, 이 중 유전 요인으로는 염색체 이상에서부터 돌연변이에 이르는 다양한 유전 변이들이 축적되어 발생한다. Karyotyping, comparative genomic hybridization (CGH), allelotyping 등의 기법을 통해 다양한 양상의 염색체 소실과 추가가 췌장암에서 확인되었으며, 발암과정에 중요한 역할을 하는 다양한 종양억제유전자(tumor suppressor gene), 암유전자(oncogene), genome-maintenance 유전자 변이 등이 규명되었다. 이외에도 promotor region의 CpG island methylation, telomerase shortening, telomerase reactivation, microsatellite instability 등의 분자생물학적인 변이들도 관여하며, 이러한 다양한 유전적인 변화들은 췌장암 발암과정의 여러 단계에 작용하여, 췌장암 발생과 진행에 중요한 역할을 하고 있음이 규명되었다.¹⁻⁹ 그러나 아직까지 다른 암에 비해 췌장암 발암과정에 대한 이해는 상대적으로 미약한 편이며 향후 이에 대한 보다 많은 관심과 집중이 필요하다.

췌장암의 원인

모든 암의 원인이 불분명하듯이 췌장암에서도 그 원인은

Table 1. Risk Factors for Pancreatic Cancer

1. Increased age (>45 years)
2. Cigarette smoking
3. Chronic pancreatitis
4. Prior history of lung, head and neck, and bladder cancer
5. Diabetes mellitus - long standing
6. High intake of fried or fatty food

명확하지 않다. 더욱이 췌장암에서는 다른 암에 비해 암 발생의 원인으로 작용하는 전암병변 역시 뚜렷하지 않다.

흔히, 췌장암이 발생하기 쉬운 요인에는 45세 이상, 흡연력, 두경부, 폐 및 방광암의 과거력, 당뇨병, 고지질식이 등이 있으며 최근에는 만성췌장염 및 일부 유전질환에서 췌장암 발생률이 증가한다고 알려져 있다(Table 1, 2).

1. 만성췌장염과 췌장암과의 관계

최근 들어 WHO에서는 만성췌장염을 췌장암 발생의 고위험군으로 선정하였으나, 아직까지 만성췌장염이 췌장암의 전암병소라는 데에는 많은 이견을 보이고 있다. 일반적으로 만성췌장염이 췌장암의 전암병소로 간주되는 이유로 첫째, 만성 췌장의 염증으로 인해 췌세포의 손상 및 증식이 반복됨으로써 비정상적인 췌세포 증식이 초래될 가능성이 높고 이는 Barrett 식도, 위절제술(B-II 문합술), 췌양성대장염 등에서의 발암기전과 동일하다고 생각되고 있다. 둘째, 만성췌장염의 발생빈도와 췌장암의 발생빈도가 서로 비례하여 증가한다는 점, 셋째, 췌장암의 호발 연령대가 만성췌장염에 비해 10-20년 후라는 점, 넷째, 췌장의 국소 특히 두부에서 만성췌장염과 췌장암이 공존하는 경우가 흔하다는 근거들을 들 수 있다.

만성췌장염 환자에서 췌장암이 발생할 가능성은 약 3% 내외로 알려져 있는데, 1960년부터 1989년까지 16개의 연구 결과를 취합한 연구에서 총 2,429명의 만성췌장염 환자 중 86명(3.5%)에서 췌장암이 발생하였다.¹⁰ 만성췌장염 환자에서는 비단 췌장암의 발생률만 증가하는 것이 아니라 상부 호흡기 또는 상부 소화관 악성종양의 발생빈도도 증가하는데 이는 흡연 또는 알코올 등에 의한 복합적인 발암 원인에 기인하기 때문으로 생각한다.

2. 췌장암의 유전 소인

췌장암 환자 중 약 5-10%에서는 유전 소인을 갖고 있다. 췌장암 환자에서 췌장암의 가족력이 있는 경우는 7.8% 정도로 일반인에서의 췌장암 발생률 0.6%에 비해 현저히 빈도가 높다.¹¹⁻¹³ 췌장암이 잘 발생한다고 알려진 유전 질환으로는 hereditary pancreatitis, ataxia-telangiectasia, hereditary

Table 2. Inherited Disorders Associated with Pancreatic Cancer

1. Hereditary pancreatitis
2. Multiple endocrine neoplasia
3. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer
4. Familial adenomatous polyposis and Gardner's syndrome
5. Familial atypical multiple mole melanoma syndrome
6. Von Hippel-Lindau syndrome
7. Single family of insulin-dependent diabetes mellitus and nine cases of pancreatic cancer through three generations

nonpolyposis colorectal carcinoma (HNPCC), Von Hippel-Lindau 증후군, familial atypical mole-multiple melanoma (FAMMM) 증후군 등을 들 수 있다. 아직까지 췌장암 발생이 증가하는 원인은 잘 알려져 있지 않으나 최근 들어 이와 연관된 유전자 변이를 규명하기 위한 많은 노력이 있다.

Hereditary pancreatitis는 autosomal dominant 양상으로 유전되며 젊은 연령층에서 반복적인 췌장염 소견을 보이는 질환으로 비장정맥 및 간문맥의 혈전이 동반되는 경우가 빈번하고 췌장의분비 기능부전, 당뇨병 및 가상낭종과 같은 만성 췌장염의 합병증을 호소하는 경우도 흔하다. 췌장염은 평균 14세 정도에서 처음으로 발생하며 췌장암이 발생하는 평균 연령은 57세이고 70세까지 췌장암이 발생할 가능성이 40-75%에 이른다. Hereditary pancreatitis는 염색체 7q35에 위치해 있는 cationic trypsinogen gene의 돌연변이에 기인하는 것으로 추측되고 있으나, 이들 환자에서 췌장암 이외의 다른 암의 빈도는 증가하지 않는 것으로 미루어 췌장암의 발생 원인이 만성췌장염 자체에 기인할 것이라는 견해도 있다.^{14,15}

Ataxia-telangiectasia는 autosomal recessive로 유전되는 질환으로 점진적인 소뇌 ataxia, telangiectasia, 부비동 또는 호흡기 감염, oculomotor apraxia 등의 임상 양상을 보이는 질환이다. 이들 환자는 DNA repair에 관여하는 유전자의 돌연변이가 동반되어 있기 때문에 백혈병, 유방암, 위암 및 췌장암

등과 같은 악성종양의 발생빈도가 높다.

HNPCC에서도 역시 췌장암의 빈도가 증가하는데, autosomal dominant 양상으로 유전되며 대장암과 함께 유방암, 자궁암, 난소암 및 췌장암이 잘 동반되며, nucleotide repeat를 안정시켜주는 mismatch repair 유전자의 돌연변이에 의해 암이 발생된다고 알려져 있다. Von Hippel-Lindau 증후군에서 췌장암의 발생 원인도 동일한 유전자 변이에 기인한다.

FAMMM 증후군은 autosomal dominant로 유전되는 질환으로 수많은 정상 또는 비정상적인 nevi와 함께 악성 melanoma가 동반되는 질환으로 p16 유전자의 돌연변이가 췌장암의 발생과 관련이 있다.

췌장종양의 조직학적인 분류

췌장암은 췌관세포에서 기원한 췌관 선암종(80-90%)이 대부분을 차지하며, 췌도세포암종을 포함하여 여러 아형으로 구분될 수 있다. 췌장암에서 대부분의 유전자 변이는 췌관 선암종에서 보고되었으나, 췌관선암종 이외의 유형에서도 다양한 유전자 변이가 있다. 이 중 *K-ras* 암유전자의 초점 돌연변이는 췌관암에서 가장 흔히 관찰되는 유전자 변이의 하나이며, 다양한 췌장암에서 관찰되는 유전 변화를 표시하였다(Table 3).

Table 3. Histologic Subtypes of Pancreatic Cancer and Predominant Genetic Alterations

Tumor	Histologic features	Known genetic alterations
Ductal adenocarcinoma	Abnormal gland formation; desmoplastic stroma; well-to poorly-differentiated	<i>KRAS2</i> point mutation, <i>CDKN2A</i> , <i>TP53</i> , and <i>MADH4</i> inactivation, multiple other genetic alterations
Osteoclast-like giant cell tumor	Undifferentiated neoplastic epithelial cells and osteoclast-like non-neoplastic giant cells	<i>KRAS2</i> point mutation
Serous cystadenoma	Numerous small cysts around a central stellate scar	Loss of <i>VHL</i>
Mucinous cystadenocarcinoma	Cystic tumor containing mucin-producing epithelium; "ovarian-type" stroma	<i>KRAS2</i> point mutation, <i>TP53</i> loss
Intraductal papillary-mucinous carcinoma	Intraductal localization; papillary structures of mucin-producing epithelium	<i>KRAS2</i> point mutation, <i>STK11/LKB1</i> gene inactivation, overexpression of <i>HER-2/NEU</i> , loss of heterozygosity of 6q, 17p, 18q, and 8p
Acinar cell carcinoma	Acinar cell differentiation, occasional endocrine differentiation; lobules separated by scant stroma; solid and trabecular regions	<i>KRAS2</i> point mutation, <i>APC/β</i> -catenin alterations, allelic loss on 11p
Pancreatoblastoma	Acinar cell differentiation, squamoid nests, occasional endocrine differentiation; lobules and nests separated by dense fibrous stroma	<i>APC/β</i> -catenin mutations, <i>MADH4</i> loss, overexpression of <i>IGF2</i> , allelic loss of 11p
Solid-pseudopapillary carcinoma	Monomorphic cells of epithelial origin; may express mesenchymal or endocrine markers; solid with central pseudopapillary pattern	<i>β</i> -catenin mutation

췌장선암종의 진행과정

췌장선암종은 정상 입방형 또는 낮은 원주형 췌관 세포가 췌장상피내종양(pancreatic intraductal neoplasia, PanIN)이라는 일련의 병변을 거쳐 침습암종으로 진행된다고 설명하고 있다(Table 4). 정상 상피세포가 PanIN-1A (flat hyperplasia)에서, PanIN-1B (ductal papillary hyperplasia)로 진행하고, PanIN-2 (ductal papillary hyperplasia with atypia)를 거쳐 PanIN-3 (severe ductal dysplasia or carcinoma *in situ*)로 진행한 후 침윤암으로 발전한다. PanIN-1보다는 PanIN-3가 관찰될 경우에 침습암이 발생할 위험도가 높아진다(Fig. 1).

최근 분자병리학적인 연구를 통해 과형성 췌관과 형성이 상 췌관이 췌장암의 전암병변이라 간주할 수 있는 많은 근거들이 제시되고 있다. PanIN-1으로부터 PanIN-3까지 일어나는 일련의 형태학적인 변화는 유전자의 단계적인 변화와 연관성을 갖고 있으며, 침윤 췌장암에서 관찰되는 다양한 유전자 변화와도 많은 부분에서 일치하고 있기 때문에 췌장암 발생의 단계적인 과정으로 이해하고 있다.

췌관선암종의 발암과정에서 *HER-2/neu*, *K-ras*, *p21^{WAF/CIP1}* 유전자 변이는 PanIN 초기 병변에서 관찰되기 시작하며, *Id-1/ Id-2*, *p53*, *cyclin D1*, *DPC4/Smad4*, *p16^{INK4A}*, *BRCA2* 유전자 이상은 PanIN의 후기 병변에서 관찰된다. *K-ras* 암유전

Table 4. New Nomenclature for Classification of Duct Lesions in the Pancreas

Normal	Normal
Squamous metaplasia	Epidermoid metaplasia, multi-layered metaplasia
PanIN-1A	Pyloric gland metaplasia, goblet cell metaplasia, mucinous hypertrophy, flat duct lesion without atypia, mucinous ductal hyperplasia, simple hyperplasia, mucinous cell hyperplasia, flat ductal hyperplasia, non-papillary epithelial hypertrophy
PanIN-1B	Papillary hyperplasia, papillary duct lesion without atypia, and ductal hyperplasia
PanIN-2	Atypical hyperplasia, papillary duct lesion with atypia, low-grade dysplasia, and some cases of moderate dysplasia. Mucous metaplasia and pyloric gland metaplasia commonly involve small branch ducts or extend into lobules surrounding PanIN in ducts. Such involvement has been called adenomatoid or adenomatous hyperplasia, especially when the change dominates involvement of ductal epithelium. It is regarded as part of the spectrum of PanIN-1.
PanIN-3	Carcinoma in situ, intraductal carcinoma, high-grade dysplasia, severe dysplasia, and some cases of moderate dysplasia

Pancreas Cancer Think Tank sponsored by NCI (1999, Sep. 16-19, Park City, Utah).

PanIN, pancreatic intraductal neoplasia.

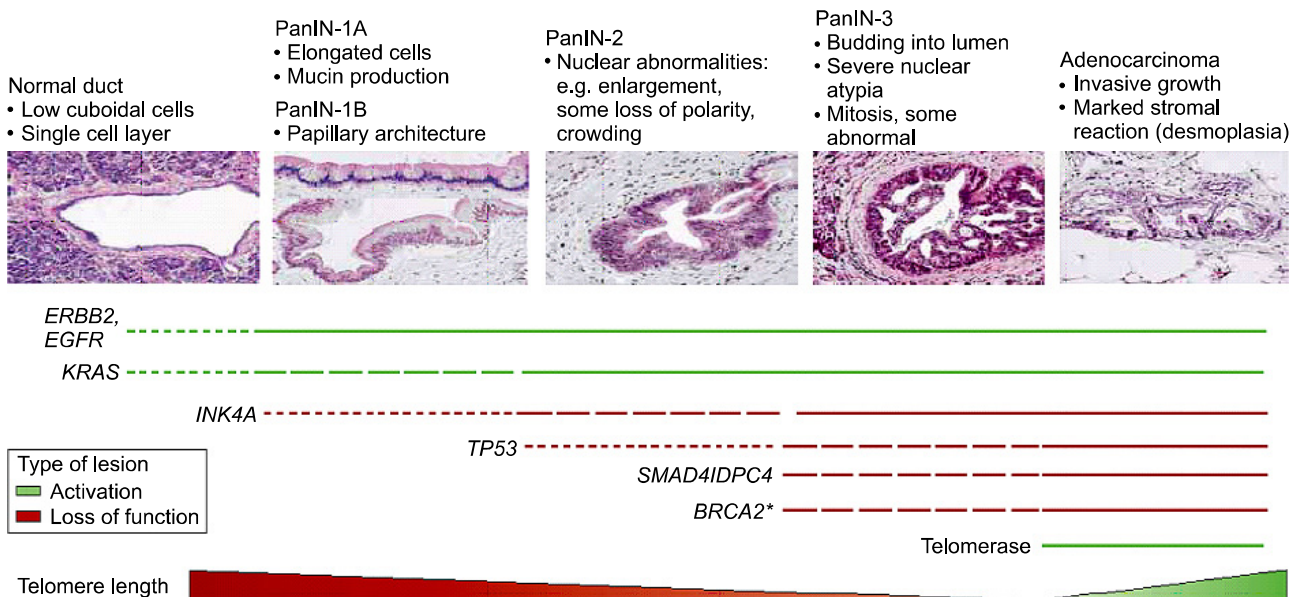


Fig. 1. PanIN model for pancreatic carcinogenesis. PanIN, pancreatic intraductal neoplasia.

자의 돌연변이는 정상 췌관세포에서도 드물게 관찰되기는 하나 PanIN-1A 병변과 같이 초기 PanIN 병변에서 관찰되기 시작하며 암화과정이 진행됨에 따라 돌연변이 빈도가 증가한다. *HER-2/neu* 암유전자의 과발현 역시 PanIN-1A 병변에서는 82%, PanIN-3 병변에서는 100%에서 과발현이 관찰되어 암화과정의 진행과 비례하여 증가한다.

PanIN 병변 초기부터 관찰되는 *p21^{WAF/CIP1}*의 과발현은 *K-ras* 암유전자 돌연변이 또는 *HER-2/neu* 암유전자 과발현의 이차적인 결과이다. *p16^{INK4A}*의 발현 소실은 nuclear atypia가 없는 PanIN-1A과 PanIN-1B에 비하여 PanIN-2/3 병변에서 높은 빈도를 보인다. *p53* 유전자 기능 소실이 일어나는 것처럼 Cyclin D1의 과발현은 PanIN의 진행 중간 과정에 일어난다. Id 단백질은 basic helix-loop-helix protein에 길항 작용을 하며, 분화를 억제하고 세포 증식을 증가시킨다.

Id-1과 Id-2 역시 PanIN-1A/1B에 비해 PanIN-2/3 또는 침윤암에서 발현이 현저히 증가한다. PanIN 병변이 보다 진행된 후기에는 *DPC4/Smad4* 및 *BRCA2* 유전자 소실이 관찰된다.

이와 같이 췌장암의 발암과정에는 초기 PanIN 병변에서부터 다양한 유전자 변이가 점진적으로 축적되어 침윤암을 형성하게 되고 궁극적으로는 원발 병소에서부터 원격장기로의 전이를 초래하여 환자를 사망에 이르게 한다.

췌장암에서 유전체 및 유전자 변이

1. 염색체 변이

염색체 변이는 거의 모든 종류의 췌장암에서 발견된다. Metaphase spread karyotyping, CGH, allelotyping 등의 low-resolution technique을 이용하여 translocation, deletion, amplification 등의 염색체 이상 유무를 어렵지 않게 알아낼 수 있다.^{6,7} 원발 췌관 선암세포와 단기간 배양한 췌장암 세포에서 세포유전자 분석을 통해 다양한 염색체의 구조, 수적인 이상이 보고되었다. 염색체 소실이 더 빈번히 관찰되는데 염색체 6, 12, 13, 17, 18, Y의 소실이 흔하며, 염색체 4, 9, 21의 소실도 보고되었다. 일반적으로 분화된 췌관 선암종보다는 미분화 암종에서 염색체 이상이 더 빈번하다.

췌관 선암종에서 translocation, breakpoint, amplification 등 구조 이상도 흔하다. 여러 유형의 염색체 소실이 존재하나 1p, 8p, 17p, 19p에서 흔히 일어나며, 환자당 117개에서 608개까지의 다발성의 breakpoints가 보고되고 있다. 염색체가 소실된 부위는 종양억제유전자를 포함하고 있는 경우가 빈번하다. 췌장암에서 흔히 소실되는 locus 18q21은 TGF- β 의 신호전달계에 관여하는 *MADH4/SMAD4/DPC4* 유전자를 포함하고 있으며, 이외에도 *BRCA2* (13q12), 종양억제유전자 *CDKN2A/TP16/MTS1* (9p21), *RBI* (13q14.2), *TP53* (17p13) 등이 있다(Table 5).

Table 5. Genetic Alterations in Pancreatic Cancer

Genes	Chromosome	Mechanism of inactivation	Frequency (%)
Tumor suppressor			
<i>p16</i>	9P	LOH+IM Homozygous deletion Hypermethylation	40 40 15
<i>p53</i>	17p	LOH+IM	50-75
<i>DPC4</i>	18q	Homozygous deletion LOH+IM	30 20
<i>BRCA2</i>	13q	Germline mutation	4-7
<i>MKK4</i>	17p	Homozygous deletion, LOH+IM	4
<i>LKB1/STK11</i>	19p	LOH+IM, Homozygous deletion	5
<i>ALK5 & TGFB2</i>	9q, 3p	Homozygous deletion	4
<i>RBI</i>	13q	Mutation/small deletion	0-7
Oncogenes			
<i>K-ras</i>	12p	Point mutations codon 12, 13	80-100
<i>HER-2/neu</i>	17q	Overexpression	70
<i>MYB, AKT2, AIB1</i>	6q, 19q, 20q	Amplification	10-20
DNA mismatch repair			
<i>MSH2, MLH1, others</i>	2p, 3p, others	Unknown	<5

LOH, loss of heterozygosity; IM, intragenic mutation.

2. 유전자 변이

췌장암에서 여러 경로를 통해 종양억제유전자와 암유전자의 활성도가 변화된다. 비정상적인 세포증식을 억제하는 종양억제유전자는 homozygous deletion (loss of both gene copies), 상보 allele의 내부 변이와 동반된 single allele loss (loss of one gene copy) 등에 의해 비활성화된다. 반면에 암유전자는 mutation, translocation, amplification, overexpression 등에 의해 활성화된다. 염색체 9p에 위치한 *CDKN2A/p16*는 췌장암에서 흔히 비활성화되는 유전자의 하나이다. p16은 cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitor 군에 포함되며 CDK 4, 6에 의해 Rb-1 단백질의 인산화를 억제하는 기능이 있다. *CDKN2A/p16*의 소실은 Rb-1의 부적절한 인산화를 초래하며 G1/S 세포주기 이행을 촉진시킨다. 췌관 선암종에서 p16의 소실은 homozygous deletion (40%), single allele loss (40%), promoter hypermethylation (15%) 등 다양하게 나타난다. TP53 gene (chromosome 17p)의 비활성화는 췌장암의 50-75%에서 관찰되며 두 번째 allele의 내부 변이와 동반된 한 allele의 소실로 인해 발생한다. p53은 DNA 손상에 따른 G1, G2에서 세포 주기 정지를 유도하며 p53의 소실은 DNA 손상에도 불구하고 세포 주기가 진행되게 하여 유전자 이상을 함유한 비정상적인 세포들의 증식을 유발한다. *MADH4/SMAD4/DPC4* 종양 억제 유전자(chromosome 18q)는 췌장암의 55% 정도에서 homozygous deletion (~30%), single allele loss (~25%) 등의 형태로 인해 비활성화된다. *MADH4/SMAD4/DPC4*의 소실은 TGF- β 와 activin으로부터의 세포 내 신호 전달 경로를 방해하여 세포 사멸 촉진 기능의 소실 또는 G1/S 세포주기 checkpoint 조절기능의 파괴에 의해 세포 성장 억제 조절 기능이 소실되는 결과를 초래한다. *Ras* 암유전자의 돌연변이 빈도는 인체암 중 췌장암에서 가장 빈번히 발생한다. 췌관 선암종의 90% 이상에서 *KRAS2* 암유전자의 초점 돌연변이가 관찰된다. *Ras* 암유전자는 분자량 21,000의 guanine nucleotide 결합 단백질로 세포의 증식 및 분화를 조절하는 신호전달에 중요한 역할을 한다. 정상세포에서 Ras 단백질은 비활성화된 GDP 결합물 또는 활성화 GTP 결합물의 상태로 존재하며 raf, MEK 및 ERK 등의 단백질인산화 효소를 포함한 단백질인산화 연쇄반응을 활성화시키는 다양한 성장인자 수용체와 연계된 mitogenic 신호전달에 중추적인 역할을 한다. 인체 암에서는 30% 이상에서 ras 암유전자의 돌연변이가 관찰되는데 이는 활성화된 GTP 결합 Ras 단백질을 안정화시켜 Ras 단백질에 의한 지속적인 신호 자극을 초래한다. Ras 단백질의 활성화는 세포질 속에 존재하는 Raf를 세포막으로 불러들여 활성화한다. 세포막으로 이동된 Raf는 kinase로서 MEK와 MAP kinase 같은 단백질들을 연속적으로 인산화하고, 이와 같이 활성화된 MAP kinase는 핵속으로

이동하여 *myc*, *fos*, *jun* 등의 전사인자들을 활성화시켜 세포의 성장 및 분화에 관련된 유전자들을 발현하여 신호전달을 완결한다. 이와 같이 *ras* 암유전자 돌연변이에 의한 지속적인 Ras-MAP kinase 신호전달계의 활성화가 암을 발생시키며 주로 암발생 초기에 관여한다. 췌장암 발생에 가장 중요한 역할을 하는 Ras-MAP kinase 신호전달계를 억제함으로써 췌장암 발암과정에 대한 이해와 함께 항암치료를 개발하기 위한 시도들이 있다.^{16,17} 아울러 최근에는 high throughput technology의 발달로 다양한 췌장암 관련 신규유전자들이 속속 보고되고 있으며 저자도 최근에 *CUG2*란 신규 유전자를 규명한 바 있다.¹⁸

3. Epigenetic silencing

종양억제유전자의 비활성화는 homozygous deletion 또는 두 번째 allele의 내부 변이와 동반된 single allelic deletion으로 나타나며 또한 5' promoter region의 CpG island hypermethylation 같은 epigenetic event를 통해 나타나기도 한다.

췌관 선암종의 60%에서 *RARB* (20%), *CDKN2A/TP16* (18%), *CACNA1G* (16%), *TIMP3* (11%), *CDHI* (7%), *THBS1* (7%), *MLH1* (4%) 등 여러 유전자의 hypermethylation이 발생함이 알려져 있다. CpG island hypermethylation은 췌관 선암종의 90% 이상에서 preproenkephalin (*PENK*) locus의 발현을 억제한다.

침윤췌관선암종의 전구 병변에서도 *CDKN2A/TP16*, *PENK* 유전자의 CpG island methylation 증가가 관찰되며 췌장암의 발암과정에서 전암병소로 알려진 PanIN (Pancreatic Intraepithelial neoplasia) 병변의 암화 과정에도 병변이 암화되는 과정에 비례하여 증가하고, PanIN-3 병변의 21%에서 *TP16* methylation 이상이 관찰되며 PanIN-3 병변의 46%에서 *PENK* 유전자 methylation 이상이 관찰된다. 향후 비침윤 전구 병변에서 유전자 변이의 존재는 침윤췌관선암종의 위험이 있는 환자에서 침윤 전 단계 종양의 선별 검사 방법을 개발하는데 도움이 될 것으로 생각한다.

4. 유전자 과발현

췌장암에서는 염색체의 변이 또는 유전자의 돌연변이뿐만 아니라 특정 유전자의 과발현 또는 억제도 관찰된다. 췌장암에서 과발현되는 유전자로는 주로 성장 호르몬과 이와 관련된 수용체를 포함한다. Tyrosine-kinase 활성도를 가지는 transmembrane glycoprotein을 encoding하는 *HER2/NEU/ERBB2*는 정상 췌장 내분비와 외분비 세포 모두에서 발현된다. *HER2/NEU*의 과발현은 precursor (PanIN) 병변과 잘 분화된 췌관 선암에서 뚜렷하며 PanIN 병변의 형성이상 정도와 상관관계가 있다.

췌장암에서는 다양한 tyrosine-kinase 성장인자 수용체와

리간드의 발현이 증가되어 있다. Epidermal growth factor receptor (EGFR) ligand인 epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor- α (TGF- α), amphiregulin 등이 증가되어 있으며 이들 단백질 발현의 증가와 생존율과는 음의 상관관계가 있다. Fibroblast growth factor (FGF), FGF-receptor, insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-1 receptor, nerve growth factor (NGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) 등의 발현증가도 보고되었으며 tumorigenicity의 증가와 연관이 있다.

최근 serial analysis of gene expression (SAGE), cDNA microarrays, oligonucleotide array를 포함한 유전자 발현을 전체 또는 부분적으로 검사할 수 있는 다양한 기술들이 췌장암에서도 적용되고 있으며 정상 조직과 비교하여 췌장암 조직에서 다양한 종류의 유전자 발현이 현저히 증가되었음이 규명되었다. 과발현된 단백질이 혈액이나 췌장액에 분비된다면 이는 향후 유용한 선별 검사 표지자로서 역할을 할 수 있으며 또한 췌장암에 대한 새로운 치료법을 개발하는 표적이 될 수 있다. 일례로 mesothelin의 과발현은 최근 면역조직화학 분석을 통해 60세의 절제된 췌장암 중 60예 전 예에서 확인되었고 현재 췌장암의 치료의 새로운 면역 표적으로 평가되고 있다.

췌장암에서 유전자 발현에 대한 분석은 침윤췌관선암세포에 대한 숙주 조직의 반응에 대한 이해에도 도움이 된다. 세포주가 아닌 침윤췌장암 조직에서 SAGE를 통해 규명된 12종의 과다 발현 유전자에 대한 in situ hybridization이 최근 시행되었다. 검사한 유전자 중 일부는 선암상피세포를 둘러싸는 desmoplastic region 내의 간질 세포와 혈관 내피 세포에서 발현되는 반면, 다른 유전자들은 암상피 세포에 근접한 간질 세포에서 발현되었는데 이는 desmoplastic response에 있어서 유전자 발현의 지역적인 차이점을 시사하는 것이다. 침윤췌관선암을 둘러싼 desmoplastic tissue 내에서의 유전자 발현의 변화는 종양-숙주 상호 반응을 반영하며 이는 향후 치료의 가능한 표적으로 사용할 수 있다.

앞에서 기술한 유전적인 요인 이외에도 면역기전의 이상, 식이 또는 알코올과의 연관요소, 만성췌장염과의 연관관계 등에 관한 보고들도 있다.^{19,21}

분자생물학적인 변이가 세포주기에 미치는 영향

세포 주기의 조절 장애는 비정상적인 세포 증식을 유도하며 궁극적으로는 췌장암을 포함한 대부분의 암 발생과 진행에 중요한 역할을 한다. G₁ 세포주기에서 S 주기로의 진행을 조절하는 세포 증식망막아세포종 유전자 경로의 이상이 췌도 선암종에서도 높은 빈도로 보고되었다. 또한 EGF, TGF- β 신호 전달 경로가 세포 주기 진행을 조절하는 cyclin

D1, p21^{WAF1/CIP1} 같은 단백질의 활성도를 조절한다.

세포주기 중 G₁ 주기에서 S 주기로의 이행은 세포분열을 조절하는 핵심적인 단계이며, 이를 G₁-S checkpoint로 부른다. 췌장암에서 망막아세포종 유전자 변이는 거의 관찰되지 않지만 망막아세포종 단백질(pRb)은 G₁에서 S 주기로의 이행을 조절하는 중요한 단백질이다. pRb의 인산화는 세포 주기의 진행과 DNA 합성에 필수적인 유전자 전사 과정을 촉진시키는 E2F family의 발현 물질의 분비를 유도한다. Rb의 전사는 cyclin과 cyclin-dependent kinases (Cdk)에 의해 조절된다. cyclin/Cdk complex가 조합되고 활성화되어 Rb의 인산화와 S 주기로의 진행을 촉진한다. Cyclin D1 (CCND1)은 pRb 인산화에 따라서 세포 주기 진행에 보조 인자이다. CCND1의 과발현은 여러 암에서 예후가 나쁘다는 것을 표시하며 췌장암에서 68%까지 발견되어 나쁜 예후와 연관을 보여준다. cyclin/Cdk complex가 Rb를 인산화하는 능력은 cyclin-dependent kinase inhibitors에 의해 조절되는데 p21^{WAF1/CIP1}, p16^{INK4A}, p27^{KIP}가 있다.

p21^{WAF1/CIP1} (CDKN1A)은 pRb 인산화에 필요한 cyclin E/Cdk2 complex의 활성화를 억제함으로써 pRb 인산화와 연속되는 세포 주기 진행을 막는다. p21^{WAF1/CIP1}의 기능은 복잡하여 낮은 농도에서 cyclin D1/Cdk4 complex를 조합하는 인자로 작용하며 pRb 인산화를 목적으로 하는 cyclin D1/Cdk4 효소 활성도에 필요하다. 췌장암에서 p21^{WAF1/CIP1} 돌연변이가 보고되었으나 이는 polymorphisms을 나타낸다. p21^{WAF1/CIP1} 단백질 발현은 p53, DPC4/Smad4, Ras를 포함한 많은 신호 전달 물질에 의해 조절된다. 종양억제유전자인 INK4A는 염색체 9p21에 존재하며 G₁/S phase transition point에서 세포 주기 진행의 key regulator인 the Cdk inhibitor p16^{INK4A}을 코딩한다. p16^{INK4A}는 Cdk4, Cdk6와 결합하여 pRb 인산화와 G₁ 세포 주기 증지를 감소시키는 이화작용을 억제하는 cyclin D1과 결합을 막아준다. p16^{INK4A}는 대체로 사람의 암에서는 비활성화되어 있으며 췌관 선암종에서도 90% 이상 비활성화되어 있다. 종양억제유전자인 p53의 변이는 사람 암에서 절반 정도에서 일어나며 췌장암의 50-75%에서 p53이 비활성화되어 있다는 보고가 있다. P53 단백질은 세포 사멸의 조절 기능을 포함한 많은 생물학적인 기능이 있다. 세포 주기 조절과 관련하여 p53은 p21^{WAF1/CIP1}의 세포 내 농도를 증가시킴으로써 DNA손상에 따르는 세포 증식을 막아준다.

세포주기를 조절하는 기전은 세포 내의 조절 물질의 지배하에 있다. 대개 세포 표면의 수용체가 동종의 리간드, 호르몬, 성장 인자들과 결합함으로써 세포 외부의 신호와 반응한다. 리간드 결합은 중간 과정의 신호 전달 물질을 통해 일련의 반응을 유발시켜 핵 내에서 cyclin D1과 and p21^{WAF1/CIP1}의 활성도와 농도에 영향을 준다. 성장 인자의 수용체와 그 하부의 신호 전달 경로에서의 조절과 발현 이상은 췌장을 포

함한 대부분의 장기에서의 암에서 발견된다.

여러 가지 성장 인자들은 두 가지 세포 표면 수용체 중 하나의 수용체를 활성화키는 것으로 알려져 있다. 즉 내인 tyrosine kinase 활성도를 가지는 receptor tyrosine kinases (RTK)와 GTP-binding protein을 통해서 작용하는 G-protein coupled 수용체들(GPCR)이다. 이들 수용체는 MAP kinase cascade를 거쳐서 일부 작용을 갖고 있는 Ras 단백질의 작용에 영향을 받는다.

HER2/neu의 변이, TGF-β와 하향 신호 전달 물질들의 과발현, Ras, Smad 등의 돌연변이 등이 췌장암에서 높은 빈도로 발견된다. 이러한 변이의 대부분은 세포 주기 조절 물질에 작용하여 세포분열 경로를 활성화하며 궁극적으로는 정상적인 조절 통제능을 벗어난 세포 증식을 유발한다. HER2/neu (c-erb-B2)는 RTK epidermal growth factor receptor (EGF-R) family의 일부이다. 이 명칭은 사람 EGF 수용체로부터 기원하였다. RTK의 HER family에는 HER1, HER2, HER3, HER4의 네 가지 종류가 있다. HER2/neu의 과발현이 상피 세포의 악성 변이를 일으키며 이는 EGF와 TGF-α 같은 리간드에 의해 효과가 증강된다. 췌장암에서 정상 췌장에서와 비교하여 단백질과 mRNA 수준에서 모두 EGFR (HER1)와 리간드인 EGF, TGF-α 발현이 증가하였다. 췌장암의 50%에서 HER2/neu 단백질 과발현이 증명되었다. K-ras oncogene 활성화는 90% 이상의 췌장암에서 나타난다. Codon 12에서 항상 일어나는 변이는 p21ras 단백질 변형의 생성으로 나타난다. 변이 Ras 단백질은 GTP와 결합한 상태로 남아 지속적인 활성화를 유도하여 세포 주기 진행을 계속적으로

자극한다.

TGF-β 성장 억제 경로는 Smad 단백질 1-8을 통해 신호 전달을 한다. Smad 기능의 특징은 세 가지 그룹으로 나뉜다: receptor-regulated Smads (Smad1, 2, 3, 5, 8), common partner Smad (Smad4) 및 inhibitory Smads (Smad6, 7)의 세 가지이다. 췌장암 세포에서 리간드로 유발된 TGF-β 수용체 활성화는 Smad3과 Smad4의 heterodimeric complex가 형성시키고 이 complex가 핵 내로 전이되어 Smad4가 세포 주기 억제 인자인 p21^{WAF1/CIP1}과 p15^{INK4B}를 활성화한다.

염색체 18q에 위치하는 Smad4를 coding하는 유전자인 DPC4 (MADH4)의 변이 또는 homozygous deletion은 췌도 선암종의 55%에서 발견된다. Smad4의 손실은 cdk inhibitor의 조절을 방해하며 망막아세포 전달 통로를 활성화하여 세포 주기를 G₁에서 S 주기로 진행시키며 세포 증식을 증가시킨다.

췌관 선암종의 원인으로서는 암줄기세포의 역할

1. 암줄기세포란 무엇인가?

암 발생이 유전자 돌연변이나 염색체 재배열과 같은 유전적인 사건에 의해 발생한다는 가설로부터 암 발생은 단클론 세포로부터 출발한다는 결론이 제시되었고, 이는 여러 종양에서 이미 실험적으로 증명된 바 있다. 그러나 아직까지 어떤 단일 세포가 암발생 과정의 가장 최초의 역할을 하는 세포인가에 대해서는 확실하지 않으며, 췌관선암종에서도 예

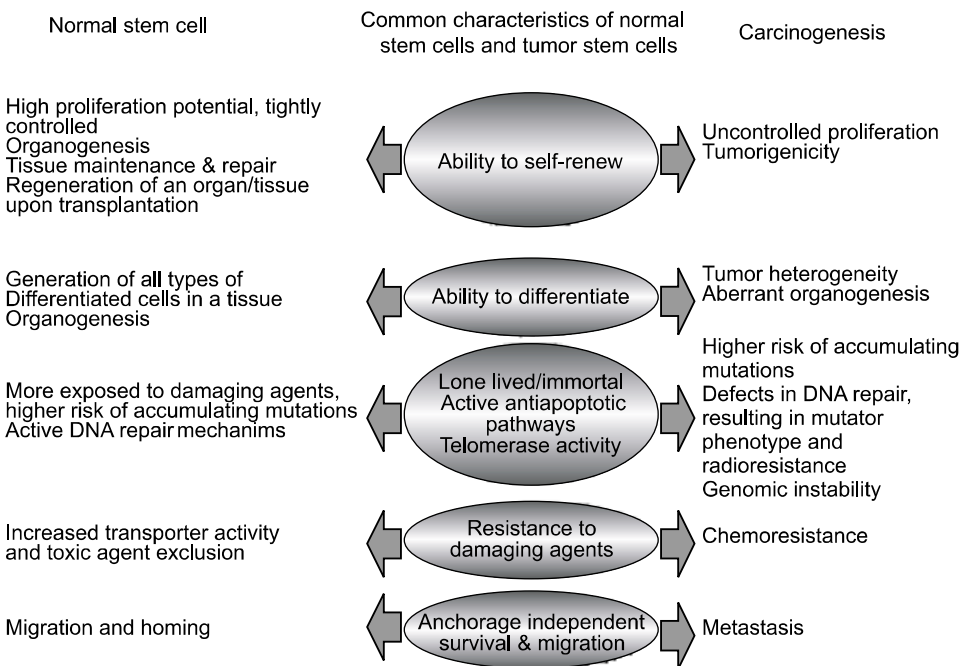


Fig. 2. Similarities between normal stem cells and cancer cells.

위는 아니다. 췌장암의 대부분이 병리학적으로 췌관세포의 표현형을 보이기는 하지만 과연 이들 암의 가장 시초가 되는 기원 세포가 췌장을 구성하는 세포 중에서 췌관세포로부터 출발했다고만은 이야기할 수 없는 여러 근거들이 속속 제시되고 있다.²²⁻²⁶

최근 들어 줄기세포 연구가 활발히 진행되면서 새로운 암 줄기세포(cancer stem cell)란 개념이 도입되기 시작했다. 이는 정상적인 줄기세포가 생체 내에 지속적으로 존재하면서 끊임없는 분열과 분화 과정을 거쳐 새로운 세포들을 생성하는 것과 마찬가지로 암의 시작에도 이를 조절하는 줄기세포가 존재할 수 있으며, 이들 암줄기세포는 기존의 정상적인 줄기세포의 유전자 변이를 통해서 또는 줄기세포의 분화과정 중에 어떤 특정한 세포에 유전자 변이가 초래되어 무한히 암세포를 만들어내고 다양한 표현형으로 분화할 수 있는 암세포를 끊임없이 생성하기 때문에 마치 줄기세포의 기능과 동일한 역할을 한다는 점에서 불허진 개념이다. 정상적인 줄기세포의 역할과 암화과정에서 암줄기세포의 역할이 유사하다는 개념을 설명하였다(Fig. 2). 즉 정상 줄기세포가 갖고 있는 특성인 self-renewal ability, 분화를 할 수 있는 능력, 항세포사멸능 및 telomerase 활성도를 통한 장기생존 기능, 다양한 세포 손상 물질에 대한 내성 능력 및 anchorage independent 성장을 하거나 이동을 할 수 있는 기능 등이 그것이다.

단일 세포에서 유래할 것으로 생각하는 암은 정상적인 기원으로 조절되지 않는 무한한 세포 증식이 종괴를 형성하고 결국에는 환자를 죽음에 이르게 한다. 그러나 동일한 암 종괴 안에서 세포분화도 및 표현형을 비롯한 여러 특성이 각각의 암세포마다 상이함은 단일 세포에서 유래된 암세포들의 증식 분화 양상이 항상 획일적이지 않다는 것을 의미하며, 이는 줄기세포가 무한히 증식을 하면서 다양한 유형으로 분화하는 과정과 흡사한 개념으로 생각할 수 있다. 이와 같은 현상을 설명해 줄 수 있는 대표적인 예로 teratoma 또는 teratocarcinoma와 같은 종양을 들 수 있다. 물론 teratoma 또는 teratocarcinoma는 모두 germ cell 기원의 종양이지

만, 이미 혈액암에서는 CD34+/CD38-인 세포가 백혈병의 암줄기세포라는 것이 밝혀져 있고, 이를 근거로 한 치료법이 임상에서 널리 이용되고 있다. 소화기암을 포함한 somatic cell 기원의 고형암에서도 이와 같은 사실이 최근 밝혀지고 있다.

수술을 통해 얻은 암조직 또는 암세포주를 nude 또는 SCID/NOD mice에 이식을 하더라도 항상 암이 생기는 것은 아니다. 경우에 따라서는 매우 작은 수의 세포를 이식했음에도 불구하고 암이 쉽게 생기는 경우도 있으며 조직 덩어리 또는 많은 수의 세포를 이식했음에도 불구하고 동물에서 암이 전혀 형성되지 않는 경우도 있다. 이와 같은 이유를 설명해 줄 수 있는 한 가설 역시 암줄기세포의 존재 여부이다. 즉 종양 또는 세포주 내에 존재하는 소수의 암줄기세포가 이식되지 않은 경우에는 동물에서의 종양 형성에 어려움이 있다는 이론이다. 최근 들어 이와 같은 이론에 근거하여 암 줄기세포가 존재한다는 매우 흥미로운 연구결과가 유방암 및 뇌암에서 발표되었다.^{24,25} Medulloblastoma 및 glioblastoma 환자에서 얻어진 암세포에서 CD133 표지자가 음성인 세포와 양성인 세포를 분리한 후 CD133-인 세포는 100,000개의 세포를 NOD/SCID mice에 이식을 하더라도 암이 발생하지 않았으나, CD133+인 세포는 100개를 주입해서도 종양이 형성되었고 medulloblastoma와 glioblastoma multiforme에 암줄기세포가 존재하며 이는 표지자가 CD133 양성인 세포였다.²⁵ 이후 속속 다양한 고형암에서 암줄기세포의 특성으로 간주될 수 있는 표지자들이 발표되고 있으며, 췌장암에서는 CD24+/CD44+/ESA+ 세포가 또는 CD133+/CXCR4+ 양성인 세포가 췌장암의 암줄기세포 표지자라고 각각 보고하였다(Table 6). 그러나 아직까지 췌장암의 암줄기세포 표지자로서 표지자가 모든 것을 대변할 수 있는 상황은 아니며 누구도 부인할 수 없는 보다 확실한 표지자가 규명되어야 하고 이를 위해 많은 연구들이 진행되고 있다. 저자의 실험실에서도 이를 위한 노력을 하고 있으나 상기 발표된 표지자만으로 췌장암의 암줄기세포 표지자라고 대표성을 부여하기에는 어려운 결과들을 얻고 있다.

Table 6. Recently Suggested Cancer Stem Cell Markers in Solid Tumor

Cancer type	Cancer stem cell marker	Reference
Breast cancer	CD24-/CD44+/Lin-	Clarke MF. PNAS 2003;100:3983
Brain tumor	CD133+	Dirks PB. Nature 2004;432:396
Prostate cancer	CD133+/ITG $\alpha_2\beta_1$ ^{high}	Collins AT. J Cell Sci 2004;117:3539
Melanoma	CD20+	Fang D. Cancer Res 2005;65:9328
Hepatocellular Ca	CD133+	Moriwaki H. BBRC 2006;351:820
Colon cancer	CD133+	De Maria R. Nature 2007;445:111
Pancreatic cancer	CD24+/CD44+/ESA+ CD133+/CXCR4+	Simeone DM. Cancer Res 2007;67:1030 Hermann PC. Cell Stem Cell 2007;1:313

2. 췌장에서 암줄기세포 존재의 가능성

소화기계 장기는 내배엽에서 유래한 상피세포들과 중배엽에서 유래한 간엽세포들로 구성되어 있다. 따라서 상피세포의 기원이 되는 세포가 모든 상피 종양의 기원세포로 추정되고 간엽세포의 기원이 되는 세포가 모든 간엽 종양의 기원세포일 것으로 추정된다. 이와 같은 가설에 근거하여 발생 초기나 분화과정에서 소화기를 구성하는 세포들 중에서 간엽 종양 및 상피 종양의 기원세포로 추정되는 세포들을 각각 찾아내고 이들에서 기존에 알려진 다양한 줄기세포 표지자 발현을 확인하거나 새로운 표지자를 찾아내어 이들의 특정 규명과 분화과정을 밝힐 수 있게 된다면 췌장암은 물론 소화기종양의 암줄기세포와 암형성에 관여하는 유전적인 특성을 밝힐 수 있을 것으로 기대한다.

췌장은 크게 소도세포, 선방세포 및 췌관세포의 세 종류의 세포로 구성되어 있다. 췌관세포에는 centroacinar 세포, ductule 및 duct 등이 포함된다. 태생기 췌장 형성시기에는 pancreatic budding으로부터 유래된 췌관세포로부터 이들 세 종류의 세포 모두가 형성되며 이와 같은 이론은 별다른 이견 없이 받아들여지고 있다. 그러나 성숙된 췌장에서도 태생기 때와 마찬가지로 줄기세포가 존재하는지 여부에는 논란이 많다.

소화관 상피세포가 일생 동안 지속적인 증식과 세포사멸을 반복하는 것과는 달리 성인 췌장은 간세포와 마찬가지로 정상적인 상태에서는 매우 낮은 증식능을 보인다. 그러나 췌장을 절제하였을 경우에는 췌장세포의 증식이 현저히 증가하는데, 이와 같이 췌장세포의 증식을 유도하는 세포가 아마도 췌관세포에 존재할 것으로 생각되는 줄기세포일 것으로 추측하고 있다. 햄스터의 췌관세포에서 간세포(hepatocyte)가 생성되며, 성체 췌관상피세포와 태아 mesenchyme의 혼합액을 nude mice 피하에 주사하였을 때 insulin과 glucagon 양성인 선방세포로 분화하였다. 이와 같은 사실은 아마도 췌관 상피세포는 췌장의 줄기세포 또는 protodifferentiated stem cell로 작용을 하며 태생기 때 소도세포, 선방세포 및 췌관세포에서 유래되었음과 마찬가지로 성체에서도 이들 다양한 세포로 분화할 수 있는 능력이 있음을 시사하는 소견으로 생각한다.

췌장암에서 흥미로운 점은 췌장의 90% 이상을 선방세포가 차지하고 있으며 단지 10% 정도만이 췌관세포 및 소도세포로 구성되어 있음에도 불구하고 인체 췌장암의 90% 이상에서 췌관선암종(ductal adenocarcinoma)의 표현형을 보인다는 점이다. 이와 같은 사실은 물론 췌장암의 발생이 췌관세포 자체로부터 발생하였을 가능성도 있으나 줄기세포를 포함한 췌관세포 이외의 세포로부터 분화되어 췌관세포의 표현형을 나타낼 가능성을 강력히 시사한다.

지금까지 췌장암에 관한 분자생물학, 세포생물학 연구에 많은 제약이 있어 왔던 원인으로는 대부분의 환자들이 병이 상당히 진행되어서야 발견되므로 수술을 시행할 수 있는 경우가 극히 제한적임에 따라 조직을 통한 연구가 쉽지 않고, 대장암과 같이 전암병소가 뚜렷하지 않으며, 뚜렷한 실험동물 모델이 없다는 점을 들 수 있다. 췌장암의 동물모델로는 syrian golden hamster를 제외하고는 인체와 유사한 췌관선암종의 표현형을 보이는 동물모델이 드물다. Mice, rat, guinea pig 등의 동물에 다양한 발암물질을 노출시켰을 때 발생하는 대부분의 췌장암은 인체 췌장암의 90% 이상을 차지하는 췌관선암종이 아니라 선방세포에서 기원한 췌장암이라는 사실은 인체 췌장암의 암화과정 연구에 많은 제약이 되며 또한 동물의 종에 따라 발암물질의 대사과정에 차이가 있거나 발암물질에 대한 민감도가 췌장을 구성하고 있는 세포에 따라 차이가 있음을 시사한다. Syrian golden hamster에서 nitrosamine 유도체인 BOP [N-nitroso-bis(2-oxopropyl)amine]라는 발암물질을 이용하여 췌장암을 유발시켰을 때 발생하는 췌장암은 인체와 마찬가지로 췌관선암종의 표현형을 보이며 *K-ras* 암유전자 및 *p53* 억제암유전자의 돌연변이가 동반되고 국소암 또는 전이암의 양상 모두를 나타낸다.

흥미로운 점은 hamster 췌장암 조직에서 암발생 병소의 일부에서는 형태학적으로 소도세포와 밀접한 관계를 갖고 있다는 점인데, 연구자의 실험결과에서도 BOP에 의해 새롭게 형성된 췌관세포들이 소도와 근접하여 위치하며, 이들 소도와 인접한 췌관세포로부터 췌장암이 발생함을 관찰할 수 있었다. 이와 같은 사실은 hamster에서 다양하게 분화할 수 있는 능력을 갖고 있는 줄기세포가 태생기 때 췌장 발생과정과 유사하게 췌관세포에 위치하며 이들 세포에서 새롭게 소도세포를 형성할 가능성을 시사한다.²⁶

더욱 흥미로운 점은 BOP-induced hamster의 췌장 선방세포가 시간이 경과함에 따라 췌관 상피세포로 둘러싸인 관상 구조로 이행하는 것이 흔히 관찰되는데 이는 선방세포에서 췌관세포로 이행분화됨을 시사하는 소견으로 이 역시 다양한 세포로 분화가 가능한 줄기세포의 존재를 시사한다. 이와 같이 정상 췌장조직의 90% 정도를 차지하고 있는 선방세포가 어떤 외부자극에 의해 췌관상피세포로 이행하는 변화는 흔히 관찰할 수 있다. 백서의 췌관을 절찰한 후의 췌장조직, 췌장암 발생을 위해 BOP를 주입한 hamster의 췌장, TGF- α transgenic mice의 췌장 및 인체의 만성췌장염 환자에 이르기까지 대부분의 췌장 손상을 초래하는 여러 가지 조건하에서 일차적으로 관찰되는 변화는 바로 선방세포 또는 기존에 존재하던 성체줄기세포로부터 췌관세포로 이행 또는 분화하는 양상이라 할 수 있다.

저자는 MT-TGF- α transgenic mice에서 이와 같은 이행분화과정이 태생기 때 췌장의 발생과정에서 중요한 역할을 하

는 Pdx1 유전자에 의해 조절되고, 췌장에서 전암병소로 알려진 ductal metaplasia가 이와 같은 변화에 의해 초래되며 이때 새로이 소도세포가 생성됨을 일찍이 보고한 바 있으며, 이와 같은 변화는 아마도 췌장암이 췌관세포 자체에서도 발생할 수도 있으나 선방세포에서 이행분화한 췌관의 표현형을 띠는 progenitor 세포나 또는 선방세포 자체 또는 centroacinar cell과 같은 췌장 내에 존재하는 줄기세포로부터 발생하였을 가능성이 있다는 것을 최초로 제시하였다.² 상기 논문을 발표할 때에만 해도 성체 췌장에서 줄기세포의 존재 여부 및 만일 존재한다면 그 위치가 성체 췌관세포 인지, 선방세포 또는 소도세포인지조차에 대해서도 많은 이견이 있었던 상황에서 저자의 논문을 긍정하지 않았던 많은 연구 그룹이 존재하였다.

그러나 최근 Murtaugh 및 Leach는 췌장암의 암화과정에서

암줄기세포의 역할을 그동안의 수 많은 연구결과를 근거로 하여 매우 간단명료하게 정리를 한 매우 흥미로운 결과를 발표하였다.²⁷ Fig. 3은 이를 도식화한 것으로, 성체 외분비 췌장의 만성적인 손상으로 암이 발생할 때 두가지 가설을 설정할 수 있으며, 그중 하나는 저자의 논문과 마찬가지로 췌장의 선방세포가 태생기 때 발현하는 유전자의 재발현과 함께 새로이 metaplastic duct를 형성하거나, 또는 선방세포와 췌관세포 접경지역에 있는 줄기세포로 추정되는 centroacinar cell로부터 새로이 metaplastic duct가 형성되며 이들로부터 전암병변인 PanIN 과정을 거쳐 췌장암이 발생한다고 보고하였다. 즉 이는 췌장암의 발생이 줄기세포 자체 또는 이행 분화를 통해 줄기세포 역할을 할 수 있는 세포로부터 발생할 수 있음을 이야기한 것으로 과연 이런 세포들의 분자생물, 세포생물학 특성이 무엇인지를 규명하는 것이 시

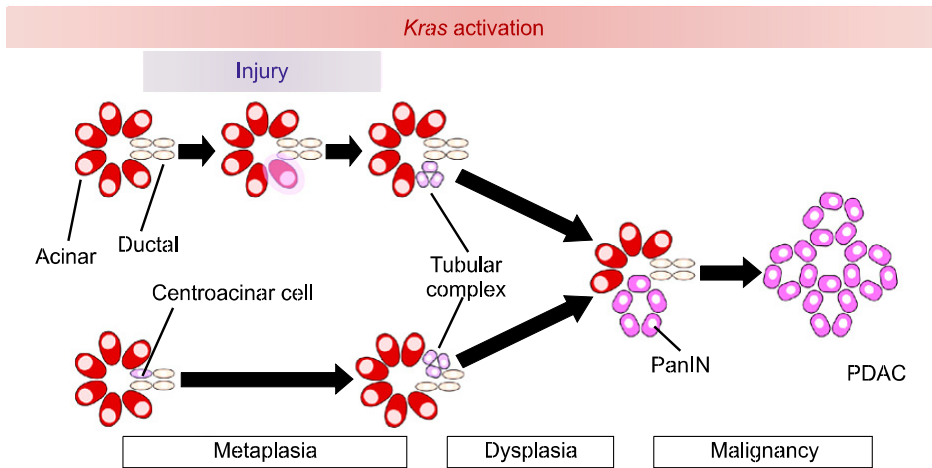


Fig. 3. Potential cellular sources of pancreatic cancer. PanIN, pancreatic intraductal neoplasia; PDAC, pancreatic ductal adenocarcinoma.

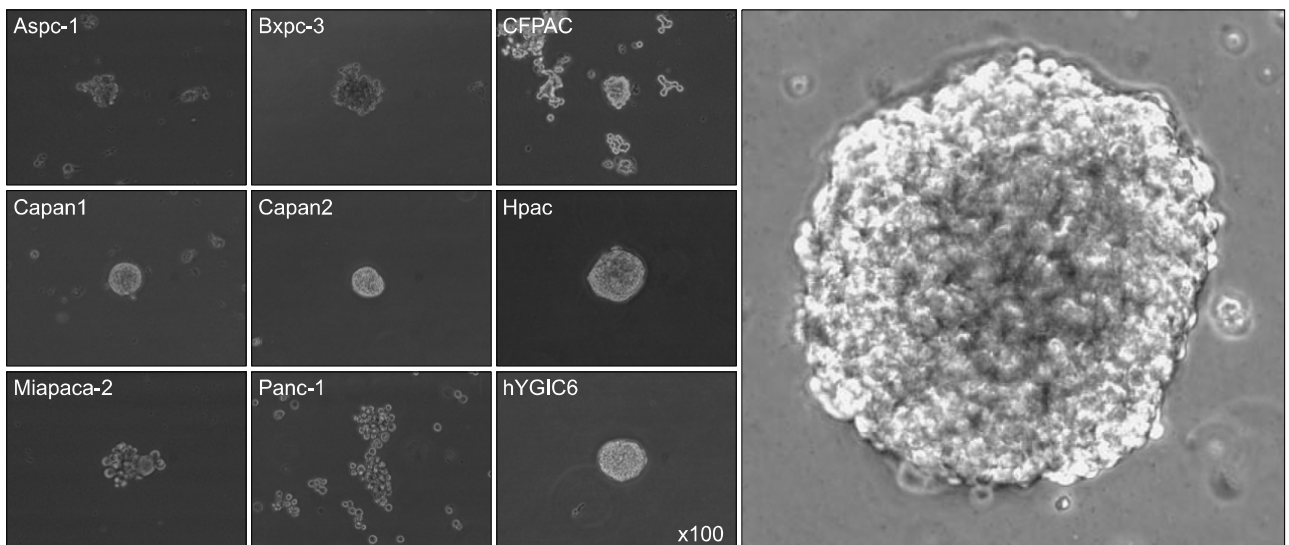


Fig. 4. Tumorsphere formation in various pancreatic cancer cell lines.

급하다.

앞서 언급한 CD24+/CD44+/ESA+ 세포 또는 CD133+/CXCR4+ 세포 이외에도 새로운 표지자를 찾기 위해 특정 세포표면 표지자를 FACS 또는 MACS 기법을 이용한 분리 또는 FACS를 이용한 side population의 분리, 또는 장기간 낮은 농도의 항암제를 노출시킨 후 항암제내성 세포주를 이용한 암 줄기세포 특성을 규명하기 위한 노력 또는 줄기세포가 배양 시 둥그렇게 sphere를 형성한다는 특성을 이용한 tumorsphere 형성을 이용한 연구 등이 진행되고 있다. 저자는 Fig. 4에서 보이는 것과 마찬가지로 다양한 췌장암 세포주 중에서 tumorsphere를 형성하는 세포주가 선택적으로 있으며 이의 특성을 규명하고 동일한 세포주 중에서 tumorsphere를 형성한 세포와 형성치 않은 세포를 이용하여 새로운 표지자를 찾기 위한 노력을 시행하고 있다.

향후 암줄기세포에 관한 연구는 매우 급속도로 가속화 될 것이며 췌장암에서도 예외가 될 수 없다. 암줄기세포에 관한 규명은 암의 원인 규명은 물론 암의 치료, 항암제 내성 기전에 대한 이해를 통한 새로운 항암치료법 개발은 물론 암의 예방에까지 널리 이용될 수 있을 것이다. 머지않은 장래에 이와 연관된 다양한 과학적인 근거들이 제시되어 췌장암 발암과정의 새로운 접근을 통한 조기진단법 개발에 도움이 될 수 있을 것이다.

참고문헌

1. Song SY. Pancreatic cancer. J Korean Med Assoc 2003; 46:729-740.
2. Song SY, Gannon M, Washington MK, et al. Expansion of Pdx1-expressing pancreatic epithelium and islet neogenesis in transgenic mice overexpressing transforming growth factor alpha. Gastroenterology 1999;117:1416-1426.
3. Skrobot Vidacek N, Cukusic A, Ferenac Kis M, et al. Telomere dynamics and genome stability in the human pancreatic tumor cell line MIAPaCa-2. Cytogenet Genome Res 2007;119:60-67.
4. Elkhawily A, Gottlieb K. The pancreas in familial adenomatous polyposis. JOP 2008;8:9-18.
5. Brand RE, Lerch MM, Rubinstein WS, et al. Advances in counseling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. Gut 2007;56:1460-1469.
6. Kowalski J, Morsberger LA, Blackford A, et al. Chromosomal abnormalities of adenocarcinoma of the pancreas: identifying early and late changes. Cancer Genet Cytogenet 2007; 178:26-35.
7. Greer JB, Whitcomb DC, Brand RE. Genetic predisposition to pancreatic cancer: a brief review. Am J Gastroenterol

- 2007;102:2564-2569.
8. Pezzilli R. Familial pancreatic cancer: what's new. JOP 2007; 8:806-807.
9. Silverman DT. Risk factors for pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews. Teratog Carcinog Mutagen 2001;21:7-25.
10. Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of pancreatic carcinoma imaging techniques and tumor markers. Pancreas 1992;7:66-86.
11. Lynch HT. Genetics and pancreatic cancer. Arch Surg 1994; 129:266-268.
12. Lynch HT, Fusaro L, Lynch JF. Familial pancreatic cancer: a family study. Pancreas 1992;7:511-515.
13. Cho JH, Bang SM, Park SW, Chung JB, Song SY. BRCA2 mutations as an universal risk factor for pancreatic cancer has a limited role in Korean ethnic group. Pancreas. 2008, in press
14. Ekbohm A, McLaughlin JK, Karlsson B, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer: a population-based study. J Natl Cancer Inst 1994;86:625-627.
15. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. N Engl J Med 1993;328:1433-1437.
16. Song SY, Meszoely IM, Coffey RJ, Pietenpol JA, Leach SD. K-Ras-independent effects of the farnesyl transferase inhibitor L-744,832 on cyclin B1/Cdc2 kinase activity, G2/M cell cycle progression and apoptosis in human pancreatic ductal adenocarcinoma cells. Neoplasia 2000;2:261-272.
17. Song SY, Sizemore N, Meszoely I, Coffey RJ, Leach SD. Differential sensitivity of pancreatic cancer cells to farnesyl transferase inhibitor correlates with altered subcellular Ras distribution and G2/M cell cycle arrest. Gastroenterology 1998;114:A682.
18. Lee S, Gang J, Jeon SB, et al. Molecular cloning and functional analysis of a novel oncogene, cancer-upregulated gene 2 (CUG2). Biochem Biophys Res Commun 2007;360:633-639.
19. Kim HS, Choo YS, Koo T, et al. Enhancement of antitumor immunity of dendritic cells pulsed with heat-treated tumor lysate in murine pancreatic cancer. Immunol Lett 2006;103: 142-148.
20. Bang S, Kim HS, Choo YS, Park SW, Chung JB, Song SY. Differences in immune cells engaged in cell-mediated immunity after chemotherapy for far advanced pancreatic cancer. Pancreas 2006;32:29-36.
21. Park YJ, Wen J, Bang S, Park SW, Song SY. [6]-Gingerol induces cell cycle arrest and cell death of mutant p53-ex-

- pressing pancreatic cancer cells. *Yonsei Med J* 2006;47:688-697.
22. Song SY. Stem cell. *J Korean Med Assoc* 2001;44:69-79.
23. Song SY. Role of exocrine pancreatic progenitor cells in pancreatic carcinogenesis. *Yonsei Med J* 2004;25(suppl):74S-75S.
24. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:3983-3988.
25. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, et al. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature* 2004;432:396-401.
26. Park BK, Chung HW, Song SY, et al. Role of acinar cell in hamster pancreatic carcinogenesis. *Korean J Gastroenterol* 2003;41:138-144.
27. Murtaugh LC, Leach SD. A case of mistaken identity? Non-ductal origins of pancreatic "ductal" cancers. *Cancer Cell* 2007;11:211-213.
-