

## 위암 발생 과정에서 $\beta$ -Catenin의 역할

강혜윤 · 최연락 · 김호근

연세대학교 의과대학 병리학교실  
21세기 의과학 사업단

접 수 : 2001년 6월 8일  
게재승인 : 2001년 9월 3일

책임저자 : 김 호 근  
우 120-752 서울시 서대문구 신촌동 134  
연세대학교 의과대학 병리학교실  
전화: 02-361-5263  
Fax: 02-362-0860  
E-mail: hkyonsei@yumc.yonsei.ac.kr

\*이 논문은 1999년도 암정복 연구비의 지원으로 이루어졌음.

### $\beta$ -Catenin Expression in Gastric Carcinogenesis

Haeyoun Kang, Yon Rak Choi and Hoguen Kim

Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine, Brain Korea 21 for Medical Sciences, Seoul, Korea

**Background :** The molecular pathogenesis of gastric carcinoma is not yet well characterized. The purpose of this study is to assess the role of  $\beta$ -catenin in gastric carcinogenesis.

**Methods :** We analyzed  $\beta$ -catenin expression using immunohistochemistry on 68 gastric adenomas and 34 gastric adenocarcinomas, and compared the result with pathological and molecular types of tumors and E-cadherin expression. **Results :** Nuclear expression of  $\beta$ -catenin was noted more frequently in gastric adenomas than in carcinomas (40% vs. 21%,  $0.05 \leq p < 1$ ). There was no significant relationship between nuclear  $\beta$ -catenin expression and histologic degree of adenoma, histologic type of carcinoma or microsatellite instability. E-cadherin expression showed significantly more frequent decrease in the membrane stainability of carcinomas compared to adenomas ( $p < 0.01$ ). **Conclusions :** The frequent nuclear  $\beta$ -catenin expression in gastric adenomas suggests that the  $\beta$ -catenin alteration might play an early role in gastric carcinogenesis.

**Key Words :** Stomach neoplasms, Beta catenin, Cadherins, Microsatellite repeats

$\beta$ -catenin은 세포내 APC (Adenomatous polyposis coli)/ $\beta$ -catenin/Tcf (T cell factor) 경로의 신호 전달 체계와 세포막에서 cadherin-catenin계 세포간 접합부를 구성하는 분자이다.<sup>1</sup>  $\beta$ -catenin은 APC 단백질과 결합하여 glycogen synthase kinase (GSK)-3 $\beta$ 에 의해 인산화되면 세포내 단백질 분해 매개체인 ubiquitin과 결합하여 단백질 분해 효소복합체인 proteasome에 의해 분해된다.<sup>2</sup> APC 유전자의 돌연변이로  $\beta$ -catenin과의 결합이 이루어지지 않거나  $\beta$ -catenin의 유전자 자체의 돌연변이로 인해 인산화 과정이 이루어지지 않으면,  $\beta$ -catenin은 안정화되어 세포질 내에 축적되고, 핵내로 들어가서 Tcf/LEF (lymphoid effector factor) family의 단백질과 결합하여 DNA 전사를 촉진한다.<sup>2</sup> APC/ $\beta$ -catenin/Tcf 경로의 표적 유전자로는 종양유전자인 *c-myc*,<sup>3</sup> 기질 복합체인 *matrilysin*,<sup>4</sup> 세포주기에 관여하는 *cyclin D1*<sup>5</sup> 등이 보고된 바 있다. 이러한 일련의 과정은 초파리의 연구로부터 유래한 이름인 Wingless/Wnt 경로, 또는 APC/ $\beta$ -catenin/Tcf 경로라 불린다.<sup>1</sup>

$\beta$ -catenin 유전자의 돌연변이는 일부 대장암,<sup>6,7</sup> 위암,<sup>8</sup> 간암,<sup>9</sup> 전립선암,<sup>10</sup> 자궁내막암,<sup>11</sup> 속질모세포종(medulloblastoma)<sup>12</sup> 등 여러 암종에서 관찰된다. 또한 피부의 양성 종양인 모기질종

(pilomatrixoma)에서  $\beta$ -catenin 돌연변이가 관찰되었다.<sup>13</sup>  $\beta$ -catenin과 암종과의 관계는 주로 대장암에서 많이 연구되었는데, 전암병변인 대장 선종에서, 특히 종양의 크기가 5 mm 이하인 작은 선종에서  $\beta$ -catenin의 유전자 돌연변이가 더 많이 관찰된다는 보고가 있다. 이것은 대장암의 발암 과정에서  $\beta$ -catenin의 유전자 돌연변이가 발암 초기에 관여한다는 것을 시사한다.<sup>14</sup>

$\beta$ -catenin의 유전자 돌연변이가 위암에서 관찰되지 않는다는 연구<sup>15-17</sup>도 있었으나, 박 등<sup>8</sup>은 위암에서도  $\beta$ -catenin의 유전자 돌연변이가 발견되며, 특히 장형 위암의 약 26.9%에서 관찰된다고 보고하였다.  $\beta$ -catenin은 APC/ $\beta$ -catenin/Tcf 경로에서 신호 전달에 관여할 뿐만 아니라 세포막에 존재하는 E-cadherin,  $\alpha$ -catenin과 결합하여 세포간 접합에도 관여한다. 위암에서는 미만형에서 E-cadherin의 유전자 돌연변이가 약 14%에서 관찰되는 것으로 보고된 바 있다.<sup>18</sup>

위암 발암 과정에 관여하는 분자유전학적 기전은 아직 정립되어 있지 않다. Microsatellite instability (MSI)는 일부 위암종과 전암병변에서 모두 관찰되며, 주로 장형의 위암 발생 과정에 관여하는 것으로 알려져 있다.<sup>19</sup> 최근에 김 등<sup>19</sup>은 MSI가 위암 발생 초기의 유전적 변화일 것이라고 보고한 바 있다. 위암에서

도 대장암만큼 흔하지는 않으나, 20-50%에서 APC 유전자 돌연변이가 관찰되고<sup>15,20</sup>  $\beta$ -catenin의 이상 표현이 있다는 보고<sup>17</sup>를 고려하면,  $\beta$ -catenin이 위암의 발생에도 관여할 것으로 생각되며 대장암의 경우와 같이 발암 과정의 초기에 관여할 가능성이 높다고 생각된다.

암 치료에 있어 조기 발견과 조기 치료는 예후에 중요한 영향을 미친다. 이러한 암 발생 초기 단계의 병리 기전을 밝히는 것은 분자유전학적 치료 등의 새로운 암 치료 방법 개발에 도움이 된다고 생각하여, 본 연구에서는 임상적 응용의 기초를 마련하고자 하는 초기 연구로서 위암의 발생 과정에서  $\beta$ -catenin의 역할을 알아보고자 하였다.

## 재료와 방법

### 재료

1996년부터 1999년까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스 병원에서 채취한 위암 조직 중 위선종 68예와 위선암종 34예에 대하여 파라핀 포매된 조직에서  $\beta$ -catenin 및 E-cadherin 면역조직화학 염색을 실시하였다. 위선종은 대한 병리학회 소화기병리 연구회의 진단 기준<sup>21</sup>에 의거하여 저등급과 고등급으로 나누고, 위선암종은 Lauren 분류법에 따라 장형과 미만형으로 나누었다. 위선암종은 조기 위암 16예와 진행위암 18예를 포함하였다. 환자군은 남자 61명, 여자 39명을 포함하며, 나이는 평균 61.9세였다(37-80세).

### 면역조직화학 염색

각 예의 파라핀 포매 조직 중 종양을 대표하는 블록 하나를 선택하여 5  $\mu$ m 두께로 박절하여  $\beta$ -catenin의 mouse antihuman monoclonal antibody (Transduction Laboratories, Lexington, KY, U.S.A.)를 1:200으로 희석하여 4°C에서 하룻밤 동안 반응시켰다. 발색은 통상적인 avidin-biotin complex 방법으로 하였으며, 발색제는 3,3-diaminobenzidine을 사용하였다. 양성 대조군으로는 피부의 양성 종양인 모기질종을 사용하고, 음성 대조군으로는 정상 위점막을 사용하였다. 염색 결과의 판정은 핵에 양성인(N) 경우와 세포막에 양성인(M) 경우를 나누어 표시하였다.

E-cadherin 염색은 각 예의 파라핀 포매 조직 중 종양을 대표하는 블록 하나를 선택하여 5  $\mu$ m 두께로 박절하여 E-cadherin의 mouse antihuman monoclonal antibody (Transduction Laboratories, Lexington, KY, U.S.A.)를 1:500으로 희석하여 4°C에서 하룻밤 동안 반응시켰다. 발색은 통상적인 avidin-biotin complex 방법으로 하였으며, 발색제는 3,3-diaminobenzidine (DAB)을 사용하였다.<sup>22</sup> 양성 대조군으로는

편평세포암종 조직을 사용하고, 음성 대조군으로는 정상 위점막을 사용하였다. 염색 결과는 정상 위점막의 상피세포와 비교하여 염색성이 증가 또는 같은 정도인(H) 경우와 염색성이 현저하게 감소한(L) 경우로 나누어 표시하였다.

### DNA 추출

파라핀 포매된 조직을 10  $\mu$ m 두께로 박절하여 종양 세포와 이에 상응하는 정상 조직을 선택적으로 채취하여 기존에 알려진 DNA 추출 방법(modified single-step DNA extraction method)으로 DNA를 추출하였다. Lysis buffer는 100 mM Tris buffer (pH 5.0), 50 mM EDTA, 150 mM NaCl, 0.5% SDS, 200  $\mu$ g/mL 단백질 키나아제로 하였으며, 50°C에서 조직이 완전히 녹을 때까지 12-24시간 이상 반응시켰다. 추출된 DNA는 10 mM Tris-HCl (pH 8.0), 1 mM EDTA buffer에 녹인 다음 분광광도계를 이용하여 260 nm 파장에서 흡광도를 측정하고 실험 전까지 4°C에 보관하였다.

### MSI

1997년 NCI consensus meeting<sup>22</sup>에서 정한 5개의 표지자(BAT 26, BAT 25, D2S123, D5S346, D17S250)를 사용하여 MSI 양성인 종양 중 2군데 이상에서 MSI 양성인 종양을 high MSI (MSI-H)로 세분하여 해당 유전자 및 관련 유전자의 변화를 분석하였다. 중합효소연쇄반응은 50 ng의 genomic DNA에 총 20  $\mu$ L가 되도록 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 20 pmol 시발체, 0.2 mM dATP, dGTP, dTTP, 5 mM dCTP, 1 Ci [<sup>32</sup>P] dCTP (3000 Ci/mmol; NEN DuPont, Boston, MA, U.S.A.), 1X PCR buffer와 1.25 U Taq polymerase (GIBCO-BRL, Grand Island, NY, U.S.A.)를 첨가하였다. 변성을 위하여 95°C에서 5분간 가열하였고 80°C에서 10분간 반응을 멈추는 동안 Taq polymerase를 첨가하였으며, 이 후 변성을 95°C에서 30초간, 재결합 과정을 55-60°C에서 30초간, 72°C에서 15초간 신장하는 세 과정을 20-30회 반복 시행하였고, 마지막으로 신장 과정을 72°C에서 5분간 진행하였다. 이상과 같이 합성된 중합효소연쇄반응 산물은 같은 부피의 loading buffer (95% formamide, 20 mM EDTA, 0.05% xylene cyanol FF and 0.05% bromophenol blue)에 섞어 95°C에서 10분간 가열한 다음 즉시 얼음에 넣고 그 중 5  $\mu$ L만을 6% denaturing polyacrylamide gel에 loading하여 60 W로 1시간 30분-2시간 동안 전기영동하였다. 전기영동이 끝난 gel을 1시간 동안 말린 후 Kodak XAR-5 필름(Kodak, Rochester, NY, U.S.A.)에 현상하여 합성물을 판독하였다. 이때 microsatellite의 삽입이나 결손이 있는 경우 정상 대조군의 조직에서 합성된 DNA의 띠와는 다른 크기의 합성 DNA가 종양조직에 존재하는데, 이를 MSI 양성으로 판정하였다.

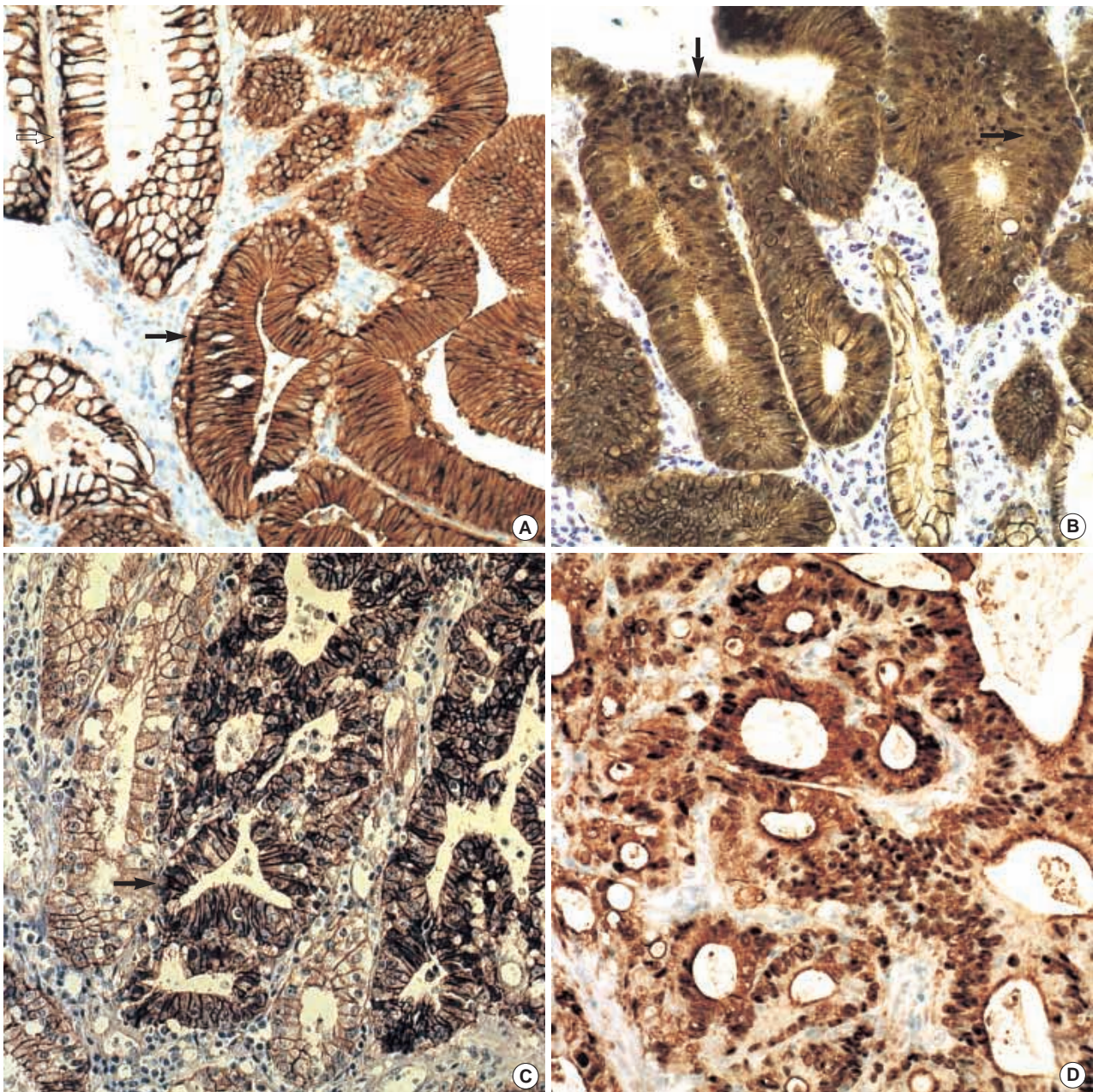


Fig. 1. Normally the gastric mucosal epithelial cells express  $\beta$ -catenin along the epithelial cell membrane (open arrow). Immunohistochemical stain for  $\beta$ -catenin in gastric adenomas shows membranous expression (arrow) pattern (A) and nuclear expression (arrow) pattern (B). The immunohistochemical stain for  $\beta$ -catenin in gastric carcinomas shows membranous expression (arrow) pattern (C) and nuclear expression pattern (D). Gastric adenomas show more frequent nuclear expression of  $\beta$ -catenin than gastric carcinomas.

## 통계

Univariate analysis로 Chi-square 방법을 사용하였고, 표본수가 적은 경우에는 Fisher's exact test를 사용하였다.  $\beta$ -catenin의 핵 발현과 E-cadherin의 세포막 발현과의 관계를 위선종과 위선암중 간에 비교한 결과는 Cochran-Mantel-Haenszel Statistics 방법을 이용하였다.

## 결 과

### $\beta$ -catenin과 E-cadherin 면역조직화학 염색(Fig. 1, 2)

$\beta$ -catenin의 핵 발현은 위선종 68예 중 27예(40%)에서 양성으로, 위선암중 34예 중 7예(21%)보다 많았으나 통계학적으로 의의는 없었다( $0.05 \leq p < 1$ ). 세포막 발현은 위선종 68예 중

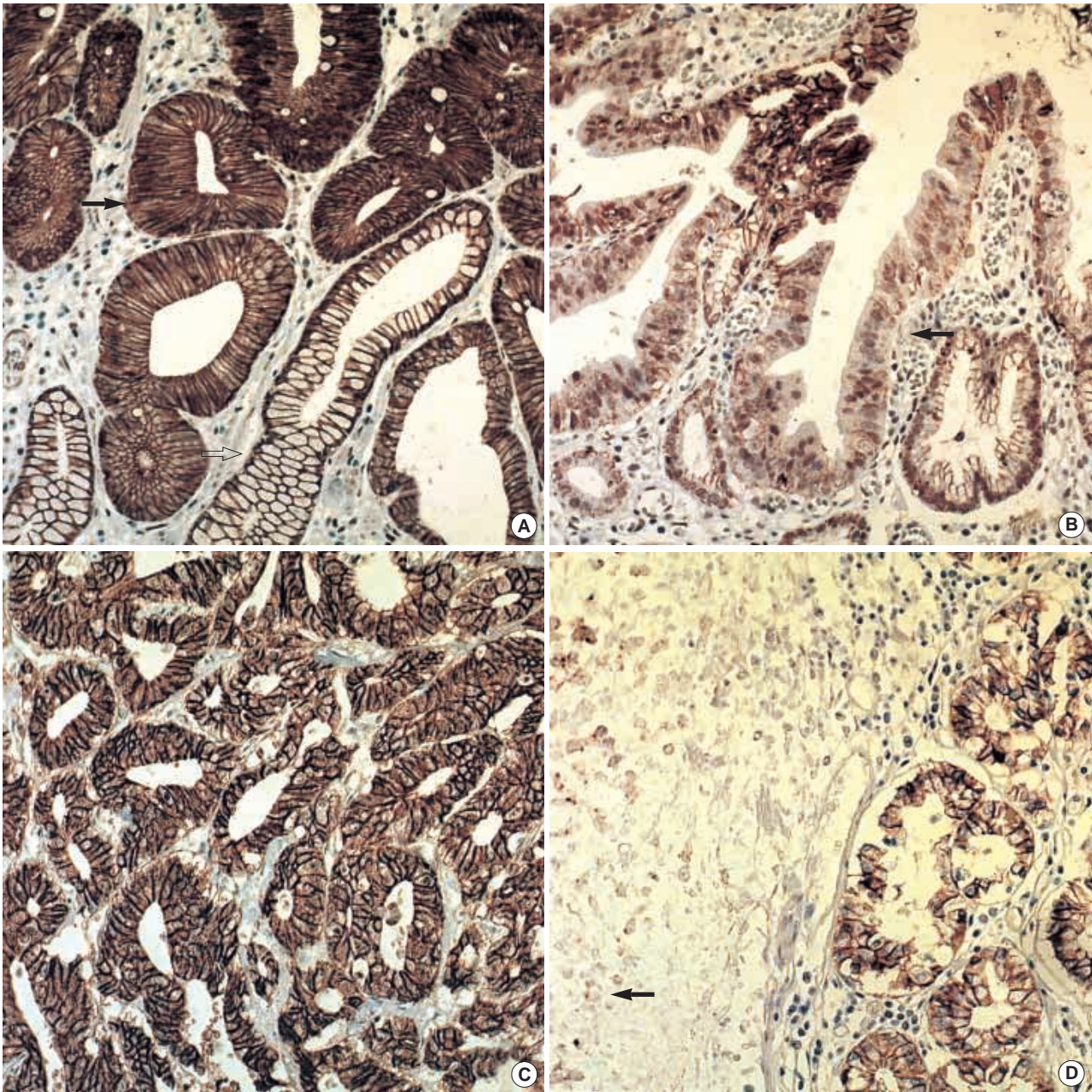


Fig. 2. The immunohistochemical stain for E-cadherin in gastric adenomas shows the same or increased (in this figure, increased) membranous expression (arrow) pattern compared to normal gastric mucosa (open arrow) (A) and decreased membranous expression (arrow) pattern (B). The immunohistochemical stain for E-cadherin in gastric carcinomas shows the same or increased (in this figure, increased) membranous expression pattern (C), and decreased membranous expression (arrow) pattern (D). Gastric carcinomas show more frequent decrease in membranous expression of E-cadherin compared to gastric adenomas.

37예(54%)에서 양성, 위선암중 34예 중 18예(53%)에서 양성으로 서로 차이를 보이지 않았다(Table 1).  $\beta$ -catenin의 핵 발현은 위선종의 경우 고등급 22예 중 9예(41%)에서 양성, 저등급 46예 중 18예(39%)에서 양성을 보였고, 위선암중의 경우 미만형 13예 중 2예(15%)에서 양성, 장형 21예 중 5예(24%)에서 양성으로 위선종의 등급이나 위암중의 Lauren 분류에 따른

차이는 보이지 않았다.

E-cadherin에 대한 면역조직화학 염색 결과 위선암중 34예 중 26예(76%)에서, 위선종 68예 중 32예(47%)에서 세포막 발현 정도가 현저히 감소하여 위선종보다 위선암중에서 E-cadherin의 세포막 발현 감소가 유의 있게( $p < 0.01$ ) 더 많았다(Table 1). 위선종의 경우 고등급 22예 중 8예(36%)에서, 저

**Table 1.**  $\beta$ -catenin expression and membranous E-cadherin expression on immunohistochemical stain

	Adenoma n (%)	Carcinoma n (%)	p-value
Nuclear $\beta$ -catenin expression	27 (39.71)	7 (20.59)	0.05 ≤ p < 1
Membranous $\beta$ -catenin expression	37 (54.41)	18 (52.94)	NS
Decrease or loss of membranous E-cadherin expression	32 (47.06)	26 (76.47)	< 0.01

등급 46예 중 24예(52%)에서 세포막 발현 감소를 보였고, 위선암종의 경우 미만형 13예 중 11예(84%)에서, 장형 21예 중 15예(71%)에서 세포막 발현 감소를 보여 위선종의 등급이나 위선암종의 Lauren 분류에 따른 차이는 보이지 않았다.

### MSI와 $\beta$ -catenin의 핵 발현과의 관계

위선종 68예 중 MSI 양성인 11예, MSI 음성인 57예 있었으며, 위선암종 34예 중 MSI 양성인 21예, MSI 음성인 13예 있었다. 이 중 위선종은 MSI 양성 종양 중 3예(27%), MSI 음성 종양 중 24예(42%)에서  $\beta$ -catenin의 핵 발현이 양성되었고, 위선암종은 MSI 양성 종양 5예(24%), MSI 음성 종양 2예(15%)에서 양성이었다. 즉,  $\beta$ -catenin의 핵 발현이 위선종은 MSI 음성인 종양에서 더 많고, 위선암종은 MSI 양성인 종양에서 더 많은 경향이었으나 통계학적인 의미는 없었다.

### $\beta$ -catenin의 핵 발현과 E-cadherin의 세포막 발현

$\beta$ -catenin의 핵 발현과 E-cadherin의 세포막 발현과의 상관 관계를 알아보기 위하여 통계학적으로 분석하여 보았다. 위선종에서는  $\beta$ -catenin의 핵 발현 양성인 27예 중 16예(59%)에서 E-cadherin의 세포막 발현이 감소하였고, 위선암종에서는  $\beta$ -catenin의 핵 발현 양성인 7예 모두(100%) E-cadherin의 세포막 발현 감소를 보였다. 그러나 위선종이나 위선암종 모두에서  $\beta$ -catenin 핵 발현 여부와 E-cadherin의 세포막 발현 감소 여부는 통계학적으로 의미 있는 차이가 없었다.

## 고 찰

면역조직화학 염색 결과 통계학적으로 의미는 없었으나, 위선종에서  $\beta$ -catenin의 핵 발현이 암종에서보다 더 자주 관찰되는 경향을 나타내었다. 이전의 위암에 대한  $\beta$ -catenin 연구들에서는 위선종은 포함하지 않은 채 위암종의 조직이나 세포주만 가지고 연구하였는데, 본 연구에서는 위선종을 포함시켜  $\beta$ -catenin의 핵 발현을 확인하였다. 비록 수치상 통계학적인 의미

는 없었으나, 위선암종보다 위선종에서  $\beta$ -catenin의 핵 발현이 더 자주 관찰되는 결과를 얻었다. 이는  $\beta$ -catenin이 위암 발생의 초기 단계에 관여할 가능성을 시사한다. Miyazawa 등<sup>17</sup>은 크기가 작고 점막에 국한된 위암종은  $\beta$ -catenin이 미만성으로 핵 발현을 나타내고, 크기가 크고 점막 하층 이상 침윤하는 위암종은 불균일한(heterogeneous) 핵 발현을 나타내며, 특히 침습 선단(invasion front)에 더 진하게 염색되는 양상을 보인다고 하였다. 이는  $\beta$ -catenin의 이상이 위암 발생 과정중 초기에 관여할 것이라는 본 저자들의 가설과 부분적으로 일치하는 점이 있다. 이들은 장형 위암종이 자가성장기(autonomous growth phase)를 지나 침윤할 때  $\beta$ -catenin이 중요한 역할을 한 후 다시 세포막으로 돌아가 암 조직의 구조를 이루는 데 관여할 것이라고 해석하였다.  $\beta$ -catenin의 핵 발현 증가는 APC 유전자나  $\beta$ -catenin의 유전자의 돌연변이가 있는 경우와 같이  $\beta$ -catenin이 세포질내에서 분해되지 않고 축적되는 경우 나타난다. 위암 발생 과정에서 전암병변인 위선종에서  $\beta$ -catenin이나 axin/conductin, GSK-3 $\beta$  등의 유전자 돌연변이가 선암종으로 진행하기 전단계에서 나타나  $\beta$ -catenin의 핵 발현으로 이어지고, 이것이 DNA 전사를 통해 *c-myc*, *cyclin D1*, *matrix metalloproteinase-7* 등 표적 유전자를 발현시킴으로써 세포의 성장과 분화와 관련되어 암종으로 진행되는 것이 아닌가 생각된다. 이 과정에서 위암종의  $\beta$ -catenin 핵 발현 정도가 위선종과 차이를 보이는 이유 중 하나는 종양의 미세환경의 영향을 고려할 수 있을 것으로 생각하였다. 한 예로 성체의 발생 과정에서 낭배기(gastrulation)에 transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 유사 분자인 BMP4는 핵내  $\beta$ -catenin의 기능을 저하시킨다는 보고가 있다.<sup>23</sup> 이와 관련하여 사람의 위암 세포주에서도 TGF- $\beta$  receptor II의 돌연변이가 보고된 바 있다.<sup>24</sup> Kirchner 등은 대장암에서  $\beta$ -catenin의 면역조직화학 염색 양상이 성체의 낭배 형성기의 양상과 유사함을 지적하면서, 선종이나 암종의 세관 형성 부분과 침윤 부위의  $\beta$ -catenin 염색상이 각 부위의 미세 환경의 차이에 따라 달라질 수 있음을 시사하였다.<sup>25</sup>

대장암의 일부에서 MSI가 발견되고 이들은 DNA 복제 오류 교정에 관여하는 유전자들의 장애에 의한 것이라는 유전적 기전이 밝혀졌다.<sup>26</sup> Microsatellite는 1개 내지 6개의 염기가 반복되어 인체 유전체 전체에 걸쳐 분포되어 있는 전체 100 염기쌍 이하의 반복되는 염기서열로, non-coding DNA 염기서열에 위치하고 있는 것이 특징적이다. 효모나 대장균 등에도 이러한 반복적인 염기서열이 존재하는데, 돌연변이체의 경우 이들은 MSI를 보이며 이는 DNA 복제 오류 교정에 관여하는 유전자의 이상으로 일어남이 확인되었다. 인체에서도 정상 세포에서는 일정하게 나타나는 microsatellite의 길이가 대장암을 비롯한 많은 예의 악성 종양들의 일부에서는 MSI를 보이고, 이들은 DNA 복제 오류 교정에 관여하는 유전자들의 장애에 의한 것이라는 유전적 기전이 밝혀졌다. Mirabelli-Primdahl 등은 대장암에서의  $\beta$ -catenin 유전자 돌연변이는 MSI의 빈도가 높은(MSI-H) 암종

에서 많이 관찰된다고 보고하였다.<sup>6</sup> 이들은 53예의 MSI-H 직장결장암 중 13예(25%)에서  $\beta$ -catenin의 유전자 돌연변이가 관찰되었다고 보고하였고, MSI가 없거나 낮은(MSS, MSI-L) 직장결장암에서는  $\beta$ -catenin의 유전자 돌연변이가 관찰되지 않았다고 보고하였다.<sup>6</sup> 일부 대장암에서  $\beta$ -catenin의 유전자 돌연변이가 MSI-H 종양에서 자주 관찰된다는 보고와<sup>6</sup> 위암종에서도 위암 발생 초기에 MSI가 관여할 것이라는 보고에<sup>19</sup> 근거하여, 본 연구에서도  $\beta$ -catenin의 핵 발현과 MSI와의 상관 관계를 알아보았다.  $\beta$ -catenin의 핵 발현이 MSI와 통계학적으로 의미 있는 관련성을 나타내지는 않았으나 위선종에서는 MSI가 없거나 낮은(MSS, MSI-L) 종양, 위선암종에서는 MSI의 빈도가 높은(MSI-H) 종양에서 더 자주 관찰되었다.  $\beta$ -catenin의 핵 발현이 MSI와 통계학적으로 의미 있는 관련성을 나타내지 않은 것을 보아 mutator pathway와  $\beta$ -catenin 발현과 관련이 없을 가능성이 많다고 생각되나, 이에 대한 연구는 더 많은 표본을 가지고 시행할 가치가 있다고 생각된다.

본 연구에서 보이는 위선종에서의  $\beta$ -catenin 핵 발현 증가는, 위암이 대장암보다는 APC 돌연변이나  $\beta$ -catenin의 유전자 돌연변이의 빈도가 상대적으로 적다는 점, 그리고  $\beta$ -catenin의 유전자 돌연변이가 없어도 핵 발현이 증가되어 있는 위암종의<sup>17</sup> 예들이 존재한다는 점 등을 고려할 때, 대장암과는 다른 기전으로 나타날 가능성이 높다고 여겨진다. 최근 간세포암종에서도  $\beta$ -catenin 핵 발현은 있으나 돌연변이가 없는 증례들에서 axin의 유전자 돌연변이가 존재한다는 것과 이것이 세포증식능과 관련이 있음을 밝힌 논문이 보고되었다.<sup>27</sup> 위암종에서도 이와 같이 APC/ $\beta$ -catenin/Tcf-4 경로 중 axin이나 GSK-3 $\beta$ 와 같은 분자에 돌연변이가 있을 가능성을 배제할 수 없다.  $\beta$ -catenin 돌연변이와 MSI의 관계도 대장암에서는 MSI-H 종양에서만 관찰된 반면, 자궁내막암에서는 MSI-H 종양(33%)과 MSS/MSI-L 종양(50%)에서 모두  $\beta$ -catenin의 유전자 돌연변이가 관찰되었다고 보고되었다.<sup>6</sup> 서로 다른 장기에 생기는 암의  $\beta$ -catenin 핵 발현, 돌연변이, 그리고 MSI와의 관계가 조금씩 차이를 보이는 것은 각 장기마다 노출되는 발암물질이 다르고, 기원 세포의 성상이 다름에 기인할 것이다.

$\beta$ -catenin은 세포간 접합에 관여하는 분자이고 이것이 세포질내에 증가하면 세포간 접합부위의 결합이 더 견고해진다는 보고와,<sup>28</sup>  $\beta$ -catenin의 tyrosine 인산화가 E-cadherin/catenin 복합체의 기능을 저하시킨다는 보고<sup>29</sup> 등에 근거하여  $\beta$ -catenin의 핵 발현과 E-cadherin과의 상관관계를 통계학적으로 분석하여 보았다. 위선종이나 위선암종에서  $\beta$ -catenin 핵 발현 양성인 종양과 음성인 종양 간에 E-cadherin의 세포막 발현 감소 여부는 통계학적으로 유의 있는 차이가 없었다. 그러나  $\beta$ -catenin의 핵 발현이 양성이면서 E-cadherin의 세포막 발현이 감소한 예는  $\beta$ -catenin 핵 발현 양성 위선암종의 E-cadherin 세포막 발현 감소 빈도가 위선종의 그것보다 통계적으로 유의있게 더 많았다. 이러한 결과는  $\beta$ -catenin의 핵 발현이 위선종과 위선암종

에서 E-cadherin의 세포막 발현 감소에 서로 다른 정도의 영향을 미쳤을 가능성을 시사한다고 생각된다. 따라서 앞으로 이 증례들에 대한 E-cadherin 및  $\beta$ -catenin 유전자 돌연변이 여부 확인이 필요할 것이다.

암 치료에 있어 조기 발견과 조기 치료는 예후에 중요한 영향을 미치는데, 이러한 암 발생 초기 단계의 병리 기전을 밝히는 것은 분자 유전학적 치료 등의 새로운 암 치료 방법 개발에 도움이 될 것이라고 생각한다. 실제로, Mareel 등은 cadherin/catenin 복합체가 세포의 성장과 분화, 그리고 세포간의 접합에 관여하는 분자인 점에 착안하여 항침습치료(anti-invasive therapy)의 표적이 될 수 있는 실험적 근거들을 들어 앞으로 새로운 암 치료 방법으로서의 가능성을 제시하였다.<sup>30</sup> 예를 들면, *in vitro* 상에서 E-cadherin이나  $\alpha$ -catenin의 결합이 있는 세포에 이들을 encoding 하는 유전자를 삽입하면 침윤성의 세포 표현형이 비침윤성의 세포로 형질 전환을 한다는 것이다.<sup>30</sup> 또, Wingless/Wnt pathway의 Wnt-1은 성장을 촉진하기는 하나 세포간의 접합은 안정화시킨다는 점<sup>30</sup> 등은,  $\beta$ -catenin을 이용하여 세포의 접합을 조절함으로써 암세포의 침윤성을 조절할 수 있는 가능성을 시사한다. 따라서 위암의 발생 과정에서  $\beta$ -catenin의 역할을 규명하려는 본 연구와 같은 연구는 이 분야에 대한 임상적 응용의 기초를 마련할 것으로 기대된다.

결론적으로 저자들은  $\beta$ -catenin이 위암 발생 초기 단계, 특히 위선종의 발생 및 초기 침윤 단계와 관련이 있다고 생각하며,  $\beta$ -catenin의 핵 발현이 MSI와 통계학적으로는 의미 있는 관련성이 나타나지 않은 것을 보아 위암종의 유전자적 유형과  $\beta$ -catenin 발현과는 특이한 상관 관계가 없다고 생각된다.

## 참고문헌

1. Polakis P. The adenomatous polyposis coli (APC) tumor suppressor. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1332: F127-47.
2. Roose J, Huls G, Beest M, et al. Synergy between tumor suppressor APC and the beta-catenin-Tcf4 target Tcf1. *Science* 1999; 285: 1923-5.
3. Brabletz T, Herrmann K, Jung A, Faller G, Kirchner T. Expression of nuclear beta-catenin and c-myc is correlated with tumor size but not with proliferative activity of colorectal adenomas. *Am J Pathol* 2000; 156: 865-70.
4. Brabletz T, Jung A, Dag S, Hlubek F, Kirchner T.  $\beta$ -catenin regulates the expression of the matrix metalloproteinase-7 in human colorectal cancer. *Am J Pathol* 1999; 155: 1033-8.
5. Tetsu O, McCormick F. Beta-catenin regulates expression of cyclin D1 in colon carcinoma cells. *Nature* 1999; 398: 422-6.
6. Mirabelli-Primdahl L, Gryfe R, Kim H, et al.  $\beta$ -catenin mutations specific for colorectal carcinomas with microsatellite instability but

- occur in endometrial carcinomas irrespective of mutator pathway. *Cancer Res* 1999; 59: 3346-51.
7. Brabletz T, Jung A, Hermann K, Gunther K, Hohenberger W, Kirchner T. Nuclear overexpression of the oncoprotein beta-catenin in colorectal cancer is localized predominantly at the invasion front. *Pathol Res Pract* 1998; 194: 701-4.
  8. Park WS, Oh RR, Park JY, *et al.* Frequent somatic mutations of the beta-catenin gene in intestinal-type gastric cancer. *Cancer Res* 1999; 59: 4257-60.
  9. Miyoshi Y, Iwao K, Nagasawa Y, Aihara T, Sasaki Y, Imaoka S. Activation of the beta-catenin gene in primary hepatocellular carcinomas by somatic alteration involving exon 3. *Cancer Res* 1998; 58: 2524-7.
  10. Voeller HJ, Truica CI, Gelmann EP.  $\beta$ -catenin mutations in human prostate cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 2520-3.
  11. Fukuchi T, Sakamoto M, Tsuda H, Maruyama K, Nozawa S, Hirobashi S.  $\beta$ -catenin mutations in carcinoma of the uterine endometrium. *Cancer Res* 1998; 58: 3526-8.
  12. Zurawel RH, Chiappa SA, Allen C, Raffel C. Sporadic medulloblastomas contain oncogenic beta-catenin mutations. *Cancer Res* 1998; 58: 896-9.
  13. Chan EF, Gat U, McNiff JM, Fuchs E. A common human skin tumour is caused by activating mutations in beta-catenin. *Nat Genet* 1999; 21: 410-3.
  14. Samowitz WS, Powers MD, Spirio LN, Nollet F, van Roy F, Stattery ML.  $\beta$ -catenin mutations are more frequent in small colorectal adenomas than in larger adenomas and invasive carcinomas. *Cancer Res* 1999; 59: 1442-4.
  15. Jawhari AU, Noda M, Farghing MJG, Pignatelli M. Abnormal expression and function of the E-cadherin-catenin complex in gastric carcinoma cell lines. *Br J Cancer* 1999; 80: 322-30.
  16. Candidus S, Bischoff P, Becker K-F, Hoffer H. No evidence for mutations in the  $\alpha$ - and beta-catenin genes in human gastric and breast carcinomas. *Cancer Res* 1998; 56: 49-52.
  17. Miyazawa K, Iwaya K, Kuroda M, *et al.* Nuclear accumulation of beta-catenin in intestinal-type gastric carcinoma: correlation with early tumor invasion. *Virchows Arch* 2000; 437: 508-13.
  18. Becker K, Kremmer E, Eulitz M, *et al.* Analysis of E-cadherin in diffuse-type gastric cancer using a mutation-specific monoclonal antibody. *Am J Pathol* 1999; 155(6): 1803-9.
  19. Kim JJ, Baek MJ, Kim L, *et al.* Accumulated frameshift mutations at coding nucleotide repeats during the progression of gastric carcinoma with microsatellite instability. *Lab Invest* 1999; 79: 1113-20.
  20. Chan A, Luk J, Hui WM, Lam SK. Molecular biology of gastric carcinoma: From laboratory to bedside. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 1150-60.
  21. Kim H, Jin SY, Jang JJ, *et al.* Grading system for gastric epithelial proliferative diseases. *Korean J Pathol* 1997; 31: 389-400.
  22. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, *et al.* A national cancer institute workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 5248-57.
  23. Angerer L, Angerer R. Regulative development of the sea urchin embryo: signalling cascades and morphogen gradients. *Semin Cell Dev Biol* 1999; 10: 327-34.
  24. Park K, Kim SJ, Bang YJ, *et al.* Changes in the transforming growth factor beta (TGF-beta) type II receptor gene in human gastric cancer cells: correlation with sensitivity growth inhibition by TGF-beta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 8772-6.
  25. Kirchner T, Brabletz T. Patterning and nuclear  $\beta$ -catenin expression in the colonic adenoma-carcinoma sequence. *Am J Pathol* 2000; 157: 1113-21.
  26. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, *et al.* Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 105-10.
  27. Satoh S, Daigo Y, Furukawa Y, *et al.* AXIN1 mutations in hepatocellular carcinomas, and growth suppression in cancer cells by virus-mediated transfer of AXIN1. *Nat Genet* 2000; 24: 245-50.
  28. Ramesh S, Nash J, McCulloch PG. Reduction in membranous expression of  $\beta$ -catenin and increased cytoplasmic E-cadherin expression predict poor survival in gastric cancer. *Br J Cancer* 1999; 81: 1392-7.
  29. Debruyne P, Vermeulen S, Mareel M. The role of the E-cadherin/catenin complex in gastrointestinal cancer. *Acta Gastroenterol Belg* 1999; 62: 393-402.
  30. Mareel M, Berx G, Van Roy F, Bracke M. Cadherin/catenin complex: a target for antiinvasive therapy? *J Cell Biochem* 1996; 61: 524-30.