

소화기질환에서 세포사멸

Apoptosis in Gastrointestinal Disease

김 원 호 *

서 론

다세포 생물이 생존하고 항상성(恒常性, homeostasis)을 유지하기 위해서는 다양한 종류의 세포가 유지되고 재생되어야 하며 서로 협조하여 작용하여야 한다. 세포의 수는 세포증식(增殖)과 세포사(細胞死)의 균형에 의하여 유지되는데 세포증식의 조절기전에 대하여 최근 많은 지식이 축적되었다. 그러나 세포사도 고도의 조절기전에 의하여 통제되며 세포사의 중요성이 세포증식에 뒤지지 않는다는 사실이 널리 인정된 것은 아주 최근의 일이다. 다세포 생물의 분화된 세포는 스스로 죽을 수 있는 능력을 가지는데 이는 내부에 존재하는 자살계획(suicidal program)에 의한다. 이 자살계획이 활성화되면 세포사멸(死滅, apoptosis)이라 불리는 특징적인 형태의 세포사가 일어나는데 사멸은 내부 또는 외부로부터의 다양한 자극에 의하여 촉발될 수 있다. 세포 생존의 변화는 암, 바이러스 감염, 자가면역질환, 퇴행성 신경질환 및 후천성 면역결핍증(acquired immunodeficiency syndrome; AIDS) 등 여러 질환의 병태생리에 관여하며, 세포사멸의 역치(apoptotic threshold)를 변화시키면 이런 질환의 진행에 영향을 미칠 것이므로 새로운 치료 분야로서 유용성이 기대된다¹⁾.

소화관의 항상성 유지와 여러 질병의 병태생리에서 세포사멸의 역할에 대하여 알려진 바는 아직까지 많지 않다²⁾. 그러나 다음과 같은 일반적인 개념으로 보아 세포사멸이 조직의 손상 또는 악성화와 연관된 소화관 질환에서도 중요하다는 것을 유추할 수 있다. 첫째 세포사멸의 증가는 조직의 파괴와 위축으로 이어진다. 둘째 면역반응에 의한 표적세포의 손상은 세포사멸을 유발하기 때문이다.

셋째 적절한 세포사멸 과정의 장애는 세포의 악성화를 초래하기 쉬운 조건을 만든다. 소화관 세포사멸에 대한 이러한 개념에 근거하여 소화관 질환에 대한 다음과 같은 치료전략의 수립이 가능하다. 첫째 상피세포의 사멸을 억제하면 조직재생 및 손상의 복구를 원활하게 할 수 있다. 둘째 림프구 또는 항원전달세포의 사멸을 유도하면 면역매개 조직손상을 억제할 수 있다. 셋째 괴사와는 달리 세포사멸에는 염증반응이 수반되지 않으므로 괴사를 사멸로 전환할 수 있다면 조직손상을 최소화할 수 있다. 넷째 이형화(dysplastic) 또는 악성화한(malignant) 세포 또는 조직의 세포사멸을 유발하면 악성 종양을 치료하거나 예방할 수 있다.

본 고찰에서는 소장, 대장, 식도 및 위 등의 소화관 뿐만 아니라 간, 췌장 등 각종 소화기관의 항상성 유지와 질병의 병인론에서 세포사멸의 역할과 치료 분야에의 응용 가능성에 대하여 현재까지 알려진 바를 정리하고자 한다.

소장 및 대장

1. 소장 및 대장 상피세포의 항상성 유지에 있어서 세포사멸의 역할

소장과 대장의 점막은 같은 원주상피로 덮혀 있지만 점막 표면의 구조와 기능은 상당히 다르다. 소장의 점막은 소장상피세포(enterocyte)를 통한 영양분의 흡수를 원활하게 하기 위하여 선와(crypt)와 용모로 표면적이 최대화되어 있는 반면 대장에서는 영양분을 흡수하지 않고 수분과 전해질만 흡수하며 표면적이 소장만큼 넓을 필요는 없으므로 선와는 있지만 용모는 없고 점막의 표면은 편평하다.

소화관의 상피세포는 항상 빠른 속도로 재생된다. 소화관 상피세포의 수명은 약 5일 전후로서 혈

* 연세대학교 의과대학 내과학교실

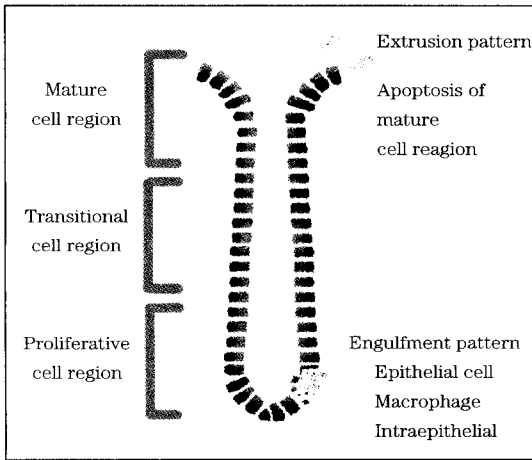


Fig. 1. Apoptosis in GI epithelium

액세포와 함께 인체에서 가장 빠른 속도로 재생되는 조직의 하나이다³⁻⁵⁾. 선와 저부 근처에 있는 간세포(stem cell)로부터 증식된 상피세포는 분화하면서 내강쪽으로 이동하여 점막의 표면 또는 용모의 끝에 다다르게 되는데 점막 표면 또는 용모 끝의 분화된 상피세포는 일정한 속도로 장관의 내강 내로 떨어져 나가며 이를 “extrusion pattern”이라 부른다(Fig. 1)⁶⁻¹⁰⁾.

분화된 상피세포가 어떤 기전으로 제거되는지에 대해서는 아직까지 확실하게 밝혀져 있지 않으며 이 과정에서 세포사멸의 역할에 대해서도 논란의 대상이 되고 있는데 점막 표면 또는 용모 끝의 분화된 상피세포에서 세포사멸이 일어난다는 결정적인 형태학적인 소견은 증명되고 있지 않지만 세포사멸의 특징적인 소견인 DNA fragmentation은 terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end label(TUNEL)법으로 확인되었다¹¹⁾. 이때 점막 표면 또는 용모 끝의 분화된 상피세포의 세포사멸을 유발하는 자극은 확실하지 않으나 세포와 기질 사이의 접촉 차단(anoikosis), 스스로가 분비한 TGF- β , 소화관 내강에 존재하는 butyrate를 포함한 단쇄 지방산 등이 가능한 세포사멸 유발 자극으로 거론되고 있다¹²⁻¹⁷⁾. 한편 선와 증식부의 상피세포에도 사멸이 일어날 수 있는데 이 부위의 사멸세포는 주위의 상피세포, 고유층의 대식세포 또는 상피내 림프구에 의하여 탐식된 후 제거되며 이를 “engulfment pattern”이라 부른다^{5,6,18,19)}. 상피세포의 사멸은 생리적인 변화에 의하여 달라지기도 한다. 상피세포

Table 1. Reasons for Rarity of Small Intestinal Cancer

1. Dilution of carcinogen
2. Fast transit time
3. Scant bacterial population
4. Rapid cell proliferation
5. Effective immune system : IgA, T-cell
6. Enzyme(benzopyrene hydroxylase) detoxify carcinogen
7. Low apoptotic threshold
8. Apoptosis in stem cell region
9. Express bax and p53 but not bcl-2

의 주요 영양소인 butyrate는 사멸을 유발하기도 하는 반면 butyrate가 부족하여도 세포사멸이 증가하며, 고섬유 식이도 상피세포의 사멸을 증가시킨다²⁰⁻²²⁾.

2. 사멸 조절 부전에 의한 소장 및 대장의 질환

a. 대장암

세포사멸 조절기전의 부전은 대장암의 발암과정에 관여한다²³⁾. 대장암의 발암기전은 대장에 비하여 암의 발생률이 훨씬 낮은 소장과 대장 사이의 차이를 살펴봄으로써 어느 정도 이해할 수 있다. 대장에 비하여 소장에서 암의 발생률이 낮은 이유는 소장내에는 수분이 많기 때문에 발암물질이 희석되고 소장의 통과시간이 대장에 비하여 짧으므로 발암물질과 점막의 접촉시간이 짧으며²⁴⁾, 소장내에는 세균이 적거나 없으므로 N-nitroso 복합체 등의 내인성 발암물질의 생성이 적을 뿐만 아니라²⁵⁾, 소장 점막의 세포증식 속도가 대장에 비하여 빠르고, 소장에는 IgA 및 T-세포 매개 면역반응이 더 활발하며 소장에 존재하는 benzopyrene hydroxylase 등의 효소가 발암물질을 해독한다는 것이 전통적인 설명이다(Table 1).

여기에 더하여 최근에 축적된 DNA 손상에 의하여 유발되는 세포사멸에 관한 지식은 소장과 대장 사이의 암 발생률의 차이를 다른 각도에서 설명하는데, 소장의 상피세포는 대장의 상피세포에 비하여 유전자의 손상이 생길 경우 세포사멸로 손상된 세포가 제거될 확률이 높다는 것이다²⁶⁾. 다시 말하면 유전적인 손상을 받아 암으로의 변환 가능성이 있는 세포가 생길 경우 소장에서는 세포사멸이라는 생리적인 과정으로 이들을 신속하게 제거하기 때문에 그렇지 못한 대장에 비하여 암의 발생률이 낮다고 해석할 수 있다⁴⁾. 이에 대한 근거로는 첫째 발암물질 또는 방사선 조사로 DNA 손상을

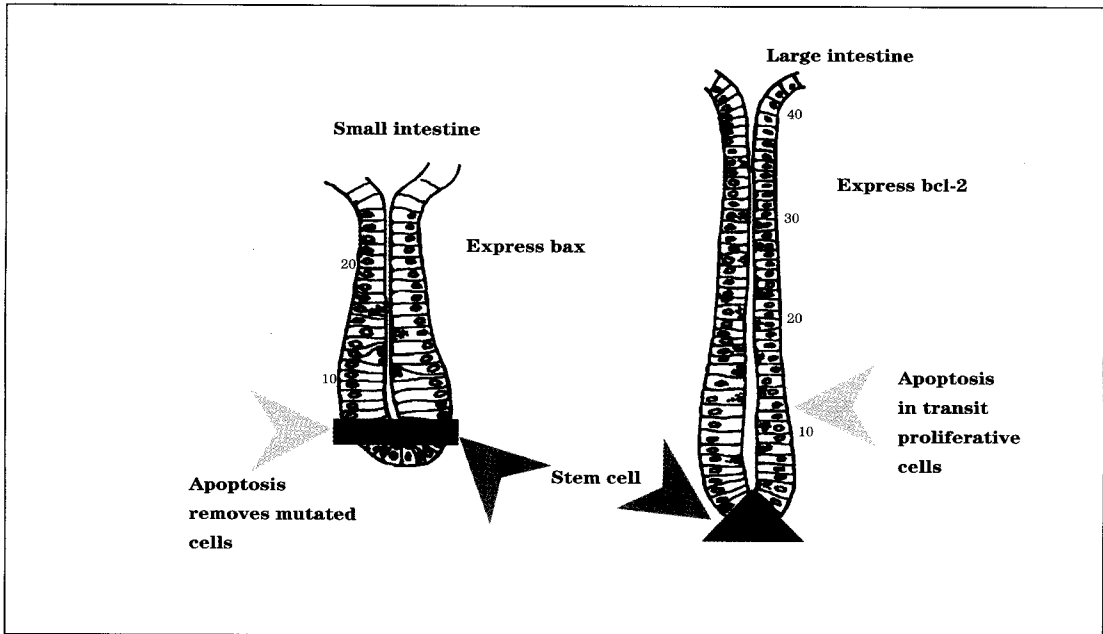


Fig. 2. Reasons explaining the difference in the incidence of malignancy between small and large bowel from the view point of apoptosis

유발할 경우 소장에서는 대장에 비하여 더 심한 세포사멸이 유발될 뿐 아니라 소장에서는 선와 기저로부터 4번째 세포 부위인 간세포(stem cell)가 존재하는 곳에서 세포사멸이 흔히 관찰되는데 반하여 간세포가 선와 기저에 위치하는 대장에서는 세포사멸이 기저부로부터 상당히 떨어진 8번째 세포 부위에서 흔히 관찰되며²⁶⁾, 둘째 대장의 상피세포 특히 간세포가 존재하는 부위의 세포는 정상적으로 세포사멸을 억제하는 유전자인 bcl-2를 발현하고 있는데 반하여 소장의 상피세포는 세포사멸을 유발하는 유전자인 bax와 p53을 발현하고 있다는 점 등을 들 수 있다²⁷⁻²⁹⁾. DNA 손상을 일으킬 경우 소장에서는 증식부의 세포사멸이 증가하지만 대장에서는 증식부가 아닌 곳에서 세포사멸이 일어난다는 사실은 소장과는 달리 대장에서는 DNA 손상을 받은 세포가 살아 남아 증식함으로써 또 다른 변이가 일어날 기회를 얻게 되고 궁극적으로 암이 발생할 수 있다는 것을 의미하며 방사선 치료 및 항암제에 의한 손상이 소장에 흔히 나타나는 이유를 설명한다(Fig. 2)^{3,30,31)}.

세포사멸과 대장암의 연관성은 다음과 같은 근거로 보아 분명하다. 첫째 정상적인 상피세포로부터 선종의 단계를 거쳐 암으로 변환되는 과정에서

순차적이고 점진적인 세포사멸의 감소가 보고되었다³²⁻³⁵⁾. 둘째로 세포사멸 유발 유전자인 p53과 adenomatous polyposis coli(APC)의 변이 및 세포사멸을 억제하는 bcl-2의 과발현이 대장암에서 흔히 관찰된다^{27,36-38)} (Browne 등, 1994; Hague 등, 1994; Merritt 등, 1995; Nakamura 등, 1995). 셋째 sulindac, indomethacin 등의 비스테로이드성 항염증 물질(nonsteroidal anti-inflammatory drugs : NSAID)을 투여하면 대장암의 발생빈도가 낮아지고 가족성 선종성 용종증(familial adenomatous polyposis ; FAP) 환자에서 선종의 크기와 수가 감소하는데 이는 이 약제가 세포사멸을 유발하기 때문이다³⁹⁻⁴⁴⁾. 넷째 대장암 환자에서 암이 없는 부위의 정상 점막은 건강한 사람의 점막에 비하여 담즙산에 의한 세포사멸에 저항성이 높다⁴⁵⁾. 다섯째 암 조직에 의하여 생성되는 물질 또는 암세포 표면에 발현되는 Fas ligand(FasL)가 림프구의 세포사멸을 유발시키거나 암으로 변화된 세포 표면의 Fas(CD-95) 발현이 감소하여 면역감시로부터 벗어나게 된다 (Table 2)^{46,47)}.

발암과정에 관여하는 많은 유전자가 세포사멸 조절기전의 부전과 연관된다는 사실은 많은 연구

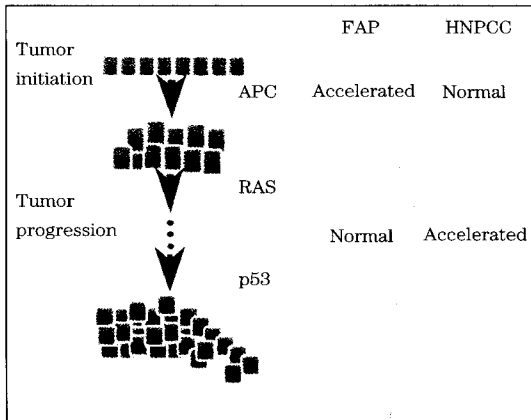


Fig. 3. Different genetic alterations and carcinogenesis in familial adenomatous polyposis (FAP) and hereditary non polyposis colorectal cancer (HNPCC)

Table 2. Role of Apoptosis in Colorectal Carcinogenesis

1. Transformation of epithelial cell to carcinoma is associated with progressive inhibition of apoptosis.
2. Bcl-2 expression and p53, APC mutation, both of which inhibit apoptosis, are common in colorectal carcinoma.
3. Induction of apoptosis by NSAID can lead to regression of adenoma.
4. Resistance to bile acid-induced apoptosis in noncancerous epithelium from colorectal cancer patients.
5. Escape from immune surveillance is related with apoptosis.

의 결과 분명하게 되었으며 대장암의 경우에도 마찬가지이다. 다른 부위의 암 발생과는 달리 대장암의 발생에만 특이하게 관여하는 APC 유전자의 변이는 p53 변이와는 달리 대장암의 발생 초기에 관여한다(Fig. 3). 배세포의 APC 변이가 있는 가족성 선종성 용종증에서는 수백개의 선종이 발생하고 그중 일부는 암으로 진행하며 체세포의 APC 변이도 유전성 암이 아닌 산발성(sporadic) 대장암의 발생에 연관된다. 모든 대장암에서 APC 변이가 일어나는 것은 아니지만 대부분(약 85%)에서는 정상적인 APC 단백질이 발현되지 않으므로 암과 연관된 가장 흔한 유전적 변이로 알려져 있다. p53 및 Ras 등의 변이가 있더라도 APC 변이가 없는 상태에서는 암이 발생하지 않으며 APC 변이가 있더라도 대장이 아닌 장기에는 암이 발생하지 않으므로 APC는 대장 상피세포의 수문장

(gatekeeper)이라고 불린다. APC의 변이가 어떤 기전으로 암의 발생에 관여하는지 아직까지 확실하게 알려지지는 않았으나 APC 단백질은 β -catenin과 관계된 신호전달경로 또는 세포접합을 조절하고 사멸을 일으키므로 APC 단백질의 기능이 소실되면 세포증식과 세포사의 불균형이 초래되리라 생각되고 있으며⁴⁸⁾ 실제로 APC 변이가 있는 대장암 세포주에 변이가 없는 APC를 이입시키면 사멸이 일어남이 보고되어 있다⁴⁹⁻⁵²⁾. 세포사멸의 조절 부전은 다른 부위의 발암과정에서와 마찬가지로 대장암의 발생에 있어서도 중요한 역할을 하며 여러 종류의 항암제 또는 발암 예방 물질의 작용기전이 세포사멸을 유발하기 때문이라는 점을 고려할 때 이 분야에 대한 추후의 연구가 기대된다.

b. 감염 및 기타 질환

상피세포의 사멸은 각종 감염 질환의 병태생리에도 작용한다. Shigella flexneri 감염시 숙주 탐식세포의 사멸이 증가하여 면역반응으로부터 세균이 보호되고 세균성 이질의 특징적인 점막농양을 형성하게 되며⁵³⁾, Clostridium difficile toxin A 및 Cryptosporidium parvum도 상피세포의 사멸을 유발한다.^{54,55)}

궤양성 대장염에서 상피세포 사멸이 증가되는데 이는 사멸을 유발하는 TNF- α 등의 사이토카인과 세포표면 수용체인 Fas 발현 증가 및 유리산소기와 관계되며, 유리산소기에 의한 세포사멸의 억제제는 mesalamine 치료효과의 한가지 작용기전이 된다⁵⁶⁾. 실제로 대장의 상피세포는 Fas를 발현하고, Fas 발현은 interferon- γ 처치에 의하여 증강되며 Fas를 통한 신호가 시험관내에서 세포사멸을 유발함이 보고되어 있다⁵⁷⁻⁵⁹⁾. Crohn병에서는 점막고유층 림프구가 정상인의 점막고유층 림프구에 비하여 세포사멸에 대한 저항성이 높으므로 활성화된 림프구가 세포사멸에 의하여 제거되지 않고 남아있게 되어 면역반응이 감쇠되지 않고 염증이 지속된다.

NSAID 및 alcohol 등의 자극에 의한 소화관 손상 사멸에 의하며⁴⁰⁾, anthraquinone 등의 설사를 유발하는 약제도 상피세포의 사멸을 증가시킴으로 탐식세포에 탐식된 대장 상피세포 사멸체로부터 유리된 lipofuscin에 의하여 특징적인 melanosis coli로 나타나게 된다⁶⁰⁾. 허혈 및 허혈후의 재순환에 의한 조직손상에도 세포사멸이 관여하는 것은 다른 장기와 마찬가지이다⁶¹⁾.

식도 및 위

1. 식도 및 위 상피세포의 항상성 유지에 있어서 세포사멸의 역할

식도는 중첩평상피로 피복되어 있으며 위는 대장 및 소장과 마찬가지로 원주상피로 덮혀 있다. 그러나 다른 소화기관에 비하여 식도 및 위 점막의 상피세포의 사멸에 대한 연구는 미미하며 식도상피의 생리적 병리적 과정에 있어서 세포사멸의 역할에 대한 보고는 아직까지 전혀 없다고 해도 과언이 아니다. 그러나 위 점막에서는 사멸체가 흔히 관찰되며⁶²⁾ 세포사멸을 유발하는 유전자인 bax가 점막표면에 발현된다는 사실^{63,64)}은 bax가 매개하는 세포사멸이 상피세포 재생과정에 작용한다는 것을 시사한다.

2. 사멸 조절 부전에 의한 식도 및 위 질환

a. 식도 및 위암

식도 점막의 위상피화생(gastric epithelial metaplasia) 즉 Barrett 식도에서 발생하는 암에서 p53 변이가 흔히 관찰되는 반면^{64,65)} bcl-2 변이는 나타나지 않으며⁶⁶⁾ c-myc을 과발현하는 식도암 세포주에서 이 유전자의 발현을 억제하면 세포사멸이 유발된다는 사실로 보아 이 부위의 발암과정에 세포사멸이 관여한다는 것을 유추할 수 있다⁶⁷⁾. 또한 대장의 선암과 마찬가지로 식도의 편평상피암이 림프구의 사멸을 유발하는 면역억제인자를 분비한다는 보고는 변이세포가 면역감시체계를 벗어나는 기전을 설명한다고 볼 수 있다^{46,64,65)}. 또한 다른 부위의 위장관 암과 마찬가지로 위의 이형세포와 위암세포가 흔히 bcl-2를 발현한다는 것은 발암과정에서 세포사멸의 감소가 중요한 역할을 한다는 것을 의미한다.

b. 감염 및 기타 질환

식도 및 위의 궤양에서 세포사멸의 역할은 불분명하다. 그러나 설치류 실험동물모델에서 각종 원인에 의한 궤양형성이 세포사멸과 연관된다는 것이 보고되었다^{68,69)}. 아직까지 그 근거가 충분하지는 않지만 산, NSAID, 알코올 및 *Helicobacter pylori*(*H. pylori*) 연관 궤양 형성에 세포사멸의 증가가 기여할 가능성은 많다. *H. pylori*는 위염뿐만 아니라 위 및 십이지장 궤양의 일차적 발병 원인으로 알려져 있으며 위암의 발생에도 관여하리라 추정되어 많은 관심을 끌고 있다. 최근 *H. pylori*에 감염된 위 점막에는 정상에 비하여 사멸

세포가 많고 *H. pylori*를 박멸한 후에는 사멸 세포가 감소한다는 관찰에 근거하여 s에 감염된 위 점막의 손상은 상피세포의 사멸에 의한 것임이 알려졌다⁷⁰⁻⁷³⁾. 본 교실에서는 시험관내에서 *H. pylori*가 위암세포주의 사멸을 직접적으로 유발한다는 사실을 최근 보고하였다⁷⁴⁾. 그외에도 무위산증(achlorhydria)과 연관된 자가면역성 위염의 병인에 세포사멸이 관여할 가능성이 제시되었는데 이 질환의 표적세포인 벽세포(parietal cell)의 전구체에 SV-40 T 항원을 과발현시킨 생쥐에서 p53-independent한 벽세포의 사멸이 보고되었으며⁷⁵⁾, 표적세포의 Fas 발현은 세포독성 T세포 매개 세포사멸이 염증반응을 유발할 수 있다는 것을 시사한다.

간

1. 간세포 및 담관상피세포의 항상성 유지에 있어서 세포사멸의 역할

위장관에서와 마찬가지로 간세포와 담관상피세포도 세포의 증식과 사멸의 엄격한 균형에 의하여 그 수와 기능의 항상성이 유지되고 있다. 간세포와 담관상피세포는 수명이 약 200일로 다른 부위의 상피세포에 비하여 turnover가 느리며, 따라서 자발적인 세포사멸은 세포 10,000개당 2-4개에 불과하다⁷⁶⁾. 그러나 금식, 문맥혈류의 차단 또는 간세포 과형성의 회복기에는 세포사멸이 증가한다⁷⁷⁻⁷⁹⁾. 그러므로 phenobarbital, estrogen 및 progesteron, 지방저하제, 그리고 DTT 및 hexachlorocyclohexane 등의 공해물질에 의하여 유발된 간세포 과형성 후의 퇴행모델은 간세포의 사멸을 연구하기 위하여 흔히 이용되고 있다. 간의 정상적인 세포 turnover에 있어서 간세포가 어느 부위에서 죽는지는 분명하지 않으나 최근 문맥부에 인접한 부위(periprotal region)라고 추정되는 progenitor부로부터 방세정맥부(perivenular region)로 세포가 흘러간다는 "streaming liver" 가설이 제시되었다⁸⁰⁾. 방세정맥부의 간세포에 lipofuscin이 증가되어 있고⁸¹⁾ 사멸체(apoptotic body)가 흔히 관찰된다는 사실⁸²⁾은 지속적인 세포의 turnover와 간세포의 점진적인 노화가 이 부위에서 일어난다는 데 대한 근거이다.

간에서 담관상피세포, Kupffer세포, 내피세포 및 지방저장세포 등의 비실질(nonparenchymal) 세포가 전체 세포의 약 1/3에 달하지만 이들 비실질 세포의 기능 또는 항상성의 유지에 있어서 세포

사멸이 어떤 역할을 하는지에 대해서 연구된 바는 매우 미미하다. 담관을 결찰하면 담관상피세포가 증식하여 간내에 수많은 세담관(ductule)을 형성하는데 담관 폐쇄가 해소되면 담관상피세포의 사멸에 의하여 세담관 과형성이 퇴행된다⁸³⁾. 이런 현상의 생리적 중요성은 분명하지 않지만 조직의 항상성 유지에 있어서 세포사멸 조절이 중요함을 시사한다. 간에서 비실질세포는 간세포의 사멸을 조절하는데 작용한다. 예를 들면 간절제 후 비실질세포가 분비하는 TGF- β 가 세포사멸을 유발하여 조직재생을 통제하고, Kupffer세포는 사멸 세포를 탐식하여 제거하는데 작용하며, 독소에 의한 간손상시 비실질세포가 활성화되어 분비하는 사이토카인, 유리산소기 및 단백질분해효소 등의 매개체가 간세포의 사멸을 일으키기도 한다.

2. 사멸 조절 부전에 의한 간 및 담관 질환

a. 알코올성 간질환

역학 및 실험적 근거에 의하여 알코올은 대표적인 간독소(hepatotoxin)임이 밝혀져 있다. 생쥐에게 알코올을 섭취시키면 사멸체의 수가 증가할 뿐 아니라 정상적인 간과는 달리 중심정맥과 떨어진 부위에서도 사멸체가 흔히 관찰된다. 알코올 섭취에 따른 사멸체의 숫적 증가 및 분포의 변화는 알코올 섭취 기간이 길면 더욱 뚜렷해지고 반대로 금주하면 회복된다⁸⁴⁻⁸⁶⁾. 에탄올의 세포독성 효과는 alcohol dehydrogenase에 의하여 에탄올로부터 유리된 acetaldehyde가 세포주기 진행을 지연시키고 세포사멸을 유발하기 때문이다⁸⁵⁾. 알코올은 또한 유리산소기의 발생을 증가시키고 중심정맥부(zone 3)의 저산소증을 유발하며 항산화제를 고갈시킨다^{82,87)}. 이러한 직접적인 효과 이외에도 에탄올은 사이토카인 분비에 따른 염증반응을 유발하여 간접적으로 간세포의 사멸을 일으키기도 한다. 실제로 알코올성 간질환은 혈중 TNF- α 의 증가와 연관되고 알코올성 간염의 예후는 혈중 TNF- α 치와 비례하며 시험관내에서 염증성 사이토카인은 배양된 간세포의 사멸을 유발한다는 것이 알려져 있다⁸⁸⁾. TNF- α 이외에도 transforming growth factor- β (TGF- β)도 알코올성 간질환의 병인에 관여하는데 TGF- β 는 간세포의 사멸을 유발하고 섬유화를 촉진한다고 알려져 있다⁸⁹⁾. 따라서 금주하는 것에 더하여 이러한 사이토카인 매개 반응을 차단하여 세포사멸과 섬유화를 억제하면 알코올 등에 의한 독성 간질환을 완화시킬 수 있을 것으로 기대되고 있다.

b. 담즙정체

원발성 담즙성 간경변⁹⁰⁾, 원발성 경화성 담관염, 담관 폐쇄증(atresia), 간이식 거부반응^{91,92)}, 이식편대 숙주질환(graft-versus-host disease) 등의 간질환에서 담즙정체는 흔하다. 담즙정체성 간질환은 담관상피세포의 파괴에 기인하며 점진적인 세담관의 소실 즉 ductopenia를 초래한다. 이러한 질환에서 담관상피세포의 소실은 세포 매개성 면역반응에 의하여 세포독성 T세포가 표적세포의 사멸을 유발하기 때문이라고 알려져 있다. 담즙정체는 담관상피세포 뿐만 아니라 간세포의 사멸도 유발한다. 담관 소실에 의하여 담즙의 흐름이 차단되면 간세포내에 소수성(hydrophobic) 담즙산이 축적되고 높은 농도가 되면 간세포의 손상을 초래한다(Fig. 4)⁹³⁾. 원발성 담즙성 간경변 및 기타의 담즙정체성 간질환의 치료에 사용되는 친수성(hydrophilic) 담즙산인 ursodeoxycholate는 반대로 간세포의 사멸을 억제한다.

c. 자가면역성 및 바이러스성 간질환

자가면역성 간염은 젊은 여자에 호발하며 혈중 γ -globulin치의 상승이 특징이고 부신피질 호르몬제 또는 immuran 등의 면역억제 치료에 잘 반응한다. 자가면역성 간염에서 죽은 세포의 잔해는 "Councilman body"라 불리는데 이는 간세포의 사멸체임이 밝혀졌다. 실제로 사람의 질환에서 가장 먼저 기술된 세포사멸은 자가면역성 간염에서 나타나는 문맥 주위 염증부에서 관찰된 것이다. 이 질환에서 간세포의 사멸은 세포성 면역반응에 의하여 매개된다. 즉, 세포독성 T세포가 Fas 경로를 통해 신호를 전달하거나 또는 perforin과 granzyme B 등을 포함하는 세포독성 세포막(cytotoxic granule)을 분비하여 표적세포인 간세포의 사멸을 유발하기 때문이라고 생각되고 있다.

바이러스성 간질환에서 조직손상의 기전은 분명하지 않으나 바이러스에 의한 직접적인 손상 이외에도 면역매개 반응이 중요하며 그 중에서도 Fas 경로가 바이러스성 간질환의 병태생리에서 핵심적인 역할을 하리라 생각되고 있다. 정상적인 간세포도 약간의 Fas를 발현하고 있으나⁹⁴⁻⁹⁶⁾, B형 또는 C형 간염 바이러스에 감염되면 발현이 증강되고 interferon 치료 후 감소한다^{97,98)}. 특히 C형 간염에서 염증이 활발한 부위에 Fas를 발현하는 세포가 많은 것으로 보아 활성화 림프구가 발현하는 Fas ligand(FasL)와 반응하여 간세포의 사멸이 유발된다는 것을 쉽게 유추할 수 있다⁹⁹⁾. 실제로

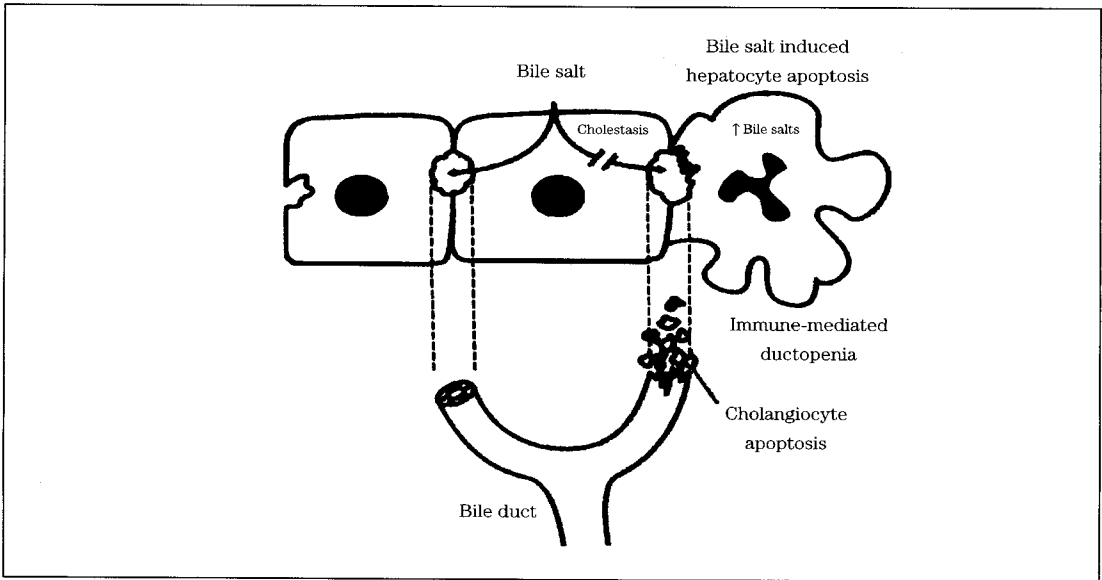


Fig. 4. Apoptosis of hepatocytes and cholangiocytes in cholestatic liver diseases. Immune-mediated destruction of cholangiocytes occurs by apoptosis leading to ductopenia. The ductopenia causes impairment of bile flow or cholestasis, leading to retention and accumulation of toxic bile salts within the hepatocyte. The high concentrations of toxic bile salts then induce hepatocyte apoptosis.

생쥐의 복강내로 항Fas 항체를 주입한 후 심한 간세포의 사멸과 연관된 간부전이 일어난다는 사실이 보고되었다¹⁰⁰). 또한 시험관내에서 항Fas 항체가 배양된 간세포의 사멸을 유발한다는 사실¹⁰¹)과, B형 간염바이러스 표면항원(HBsAg) 과발현 생쥐에서 HBsAg 특이 세포독성 T세포에 의한 간세포의 사멸과 C형 간염 바이러스 특이 세포독성 T세포에 의한 간세포의 사멸기전이 보고된 바 있다^{102, 103}). 간염에서 일반적으로 “piecemeal necrosis”라 불리는 현상은 잘못 지어진 명칭으로 세포독성 T세포에 의한 표적세포 즉, 간세포의 사멸을 반영하는 것이며⁸⁷), “국소 간세포 용해(focal hepatocytolysis)”라 불리는 현상도 주위의 염증 반응을 동반하지 않는 것으로 보아 국소적인 간세포의 용해라기보다는 바이러스에 감염된 세포의 사멸에 기인한다고 할 수 있다. 또한 “acidophilic body”는 바이러스에 의한 직접적인 간세포의 사멸에 의한다.

d. 간암

발암과정에서 한번의 변환으로 정상세포가 암세포로 변하는 것은 아니며 여러 단계의 과정을 거친

다는 사실은 대장암 모델 뿐 아니라 간암발생 동물 모델에서도 밝혀져 있다. 첫번째 과정은 개시 (initiation)라 불리는데, 중요 유전자의 변이가 원인일 것으로 생각되고 있다. 어떤 특정한 한 세포에서 발암과정이 개시되면 정상세포에 비하여 증식이 용이하게 되므로 촉진(promotion)이라 불리는 과정을 거치면서 서서히 큰 클론을 형성하게 되며 궁극적으로는 진행(progression)되어 다른 장기로 전이하게 된다. 각각의 단계에서 여러 유전자의 변이가 관여하리라 생각되며 최근 이에 대한 연구가 매우 활발하다. 발암과정의 촉진단계에서 세포 증식의 증가 뿐 아니라 세포사멸의 감소가 세포수의 증가에 기여하며^{76, 104}) 세포사멸의 억제로 인하여 세포의 생존 확률이 높아지면 이차적인 변이가 일어나기 쉬운 조건을 갖게 된다. 정상적인 상피세포가 기저막(basement membrane)으로부터 유리(detach)되면 세포사멸이 일어나게 된다¹⁰⁵). 그러나 암으로 변환된 세포는 기저막으로부터 유리되어도 세포사멸이 억제되어 혈액 또는 림프계를 순환할 수 있으며 궁극적으로 원발병소에서 떨어진 부위의 전이병소에서 살아남게 된다. 다른 부위의 발암과정과 마찬가지로 간암의 발생에

Table 3. Gastrointestinal Diseases in Which Apoptosis May Be Important

Esophagus	Liver
Barrett's reflux disease	Diseases targeting hepatocytes
Esophageal cancer	Cholestasis
Stomach	Toxic hepatitis
Peptic ulcer	Viral disease
Atrophic gastritis	Hepatocellular carcinoma
Gastric cancer	Diseases targeting cholangiocytes
Small bowel	Primary sclerosing cholangitis
Malabsorption syndrome	Primary biliary cirrhosis
Radiation enteritis	AIDS-associated cholangitis
Colon	Cholangiocarcinoma
Inflammatory bowel disease	Pancreas
Colon cancer	Acute pancreatitis
Radiation proctitis	Chronic pancreatitis
	Pancreatic carcinoma

서도 세포사멸의 억제가 중요하다는 것은 p53의 변이는 간암 특히 aflatoxin B1 섭취가 많은 지역의 간암에서 흔히 관찰되며, 항암화학요법에 대한 저항 또한 p53의 변이와 연관된다¹⁰⁶⁻¹⁰⁸는 사실로 보아 분명하다.

체 장

1. 체장의 항상성 유지에 있어서 세포사멸의 역할

체장은 소포와 내분비세포로 구성되어 있는데, 체장의 항상성 유지에 있어서 세포사멸의 역할에 대하여 연구된 바는 미미하다¹⁰⁹.

2. 사멸 조절 부전에 의한 체장 질환

a. 만성 췌장염

만성 췌장염은 췌관의 폐쇄, 과도한 알코올 섭취가 원인이 되거나 원인 미상으로 발생하는데 어떤 경우라 할지라도 소포(acina) 세포의 위축이 선조직의 감소를 초래한다. 조직의 위축은 세포사멸의 증가와 연관된다는 일반적인 관점과 마찬가지로 만성 췌장염 동물모델에서 소포세포의 사멸이 증명되었다¹¹⁰⁻¹¹⁵. 현재까지 소포세포의 사멸 기전에 대해 알려진 바가 거의 없으므로 세포사멸의 억제가 만성 췌장염에서 어떤 임상적 의의를 갖는지에 대해서 예측하기는 어렵다. 그러나 간에서와 같이 TGF- β 는 췌장의 섬유화를 촉진하고 소포세포의 사멸을 유발하므로 TGF- β 매개 반응을 차단하면

만성 췌장염에 유의할 것으로 생각되지만¹¹⁶, 세포사멸을 억제하면 소포세포의 피사가 촉진되어 염증반응이 심해지고 이어 조직손상이 일어날 수 있다는 점을 함께 고려해야 할 것이다.

b. 급성 췌장염

급성 췌장염은 알코올, 담관결석, 고지혈증, 고칼슘혈증, 약제, 바이러스 감염 및 외상 등과 연관되어 발생하는 췌장의 심한 염증성 질환으로 소포세포의 피사에 의하여 활성화된 소화효소가 췌장 조직내로 유출되기 때문에 염증반응이 계속 증폭된다. 세포사멸은 염증반응을 일으키지 않으므로 피사를 사멸로 전환시킬 수 있으면 급성 췌장염의 정도를 완화시킬 수 있을 것으로 기대된다^{117,118}. 이러한 관점에서 볼 때 담관폐쇄가 opossum에서는 피사를 유발하는 반면 쥐에서는 세포사멸과 위축을 초래한다는 사실은 매우 흥미롭다^{119,120}. 그러나 반대로 세포사멸이 급성 췌장염의 발생기전으로 작용할 수 있음도 보고되어¹²¹ 세포사멸의 역할에 대한 양면성이 거론되고 있다.

c. 췌장암

췌장암도 다른 부위 소화기 암과 마찬가지로 p53의 변이와 bcl-2의 과발현이 흔한 것으로 보아 세포사멸 조절부전이 발암과정에 관여할 것임은 분명하다^{122,123}. 즉, bcl-2 과발현 및 p53 변이에 의하여 세포사멸에 대한 역치가 높아지면 이형화 세포(dysplastic cell)가 살아 남을 확률이 높아지므로

로 연이은 다단계의 변이가 일어날 시간을 벌게 된다. 같은 맥락으로 세포사멸을 유발하는 치료는 췌장암을 치료하기 위한 전략으로 이용될 수 있다. 한가지 흥미로운 사실은 leuteinizing hormone releasing hormone(LH-RH) 및 somatostatin analog가 췌장암 동물모델에서 세포사멸을 유발함으로써 암의 성장을 억제한다는 보고이다^{124,125)}.

d. 기타

자가반응 T세포에 의한 β 세포의 사멸이 제 I형 당뇨병의 발생 원인이라는 것이 최근 밝혀지면서, 췌장 내분비세포의 사멸에 대한 관심이 높아지고 있다^{126,127)}.

결론

세포사멸은 우연히 일어나는 것이 아니라 엄격하게 통제된 생리적, 생화학적, 유전적인 과정을 거친 현상이다. 많은 소화기 질환이 과도한 세포사멸 또는 세포사멸의 감소와 연관된 세포의 변이에 의하여 발생하므로(Table 3) 세포사멸을 억제 또는 촉진시킴으로써 이들 질환을 치료할 수 있을 것으로 기대되고 있으며 소화기는 다른 장기에 비하여 국소적인 접근이 용이하다는 점을 고려할 때, 세포사멸의 조절은 소화기 질환에 대한 21세기의 새로운 치료전략으로 기대가 모아지고 있다.

REFERENCES

1. 김원호 (1996) : 세포사멸과 질병. *녹십자외보*, **24** : 275-288.
2. Jones BA, Gores GJ (1997) : Physiology and pathophysiology of apoptosis in epithelial cells of the liver, pancreas, and intestine. *Am J Physiol*, **273** : G1174-1188
3. Clarke AR, Gledhill S, Hooper ML, Bird CC, Wyllie AH (1994) : P53 dependence of early apoptotic and proliferative responses within the mouse intestinal epithelium following gamma-irradiation. *Oncogene*, **9** : 1767-1773
4. Watson AJ (1995) : Manipulation of cell death--the development of novel strategies for the treatment of gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther*, **9** : 215-226
5. Moss SF, Agarwal B, Arber N, Guan RJ, Krajewska M, Krajewski S, Reed JC, Holt PR (1996) : Increased intestinal Bak expression results in apoptosis. *Biochem Biophys Res Comm*, **223** : 199-203
6. Potten CS (1992) : The significance of spontaneous and induced apoptosis in the gastrointestinal tract of mice. *Cancer Met Rev*, **11** : 179-195
7. Han H, Iwanaga T, Fujita T (1993) : Species-differences in the process of apoptosis in epithelial cells of the small intestine: an ultrastructural and cytochemical study of luminal cell elements. *Arch Histol Cytol*, **56** : 83-90
8. Hall PA, Coates PJ, Ansari B, Hopwood D (1994) : Regulation of cell number in the mammalian gastrointestinal tract: the importance of apoptosis. *J Cell Sci*, **107** : 3569-3577
9. Shūbahara T, Sato N, Waguri S, Iwanaga T, Nakahara A, Fukutomi H, Uchiyama Y (1995) : The fate of effete epithelial cells at the villus tips of the human small intestine. *Arch Histol Cytol*, **58** : 205-219
10. Khosraviani K, Williamson K, Hamilton P(1996) : Apoptosis and proliferation: the balance [letter; comment]. *Gastroenterology*, **110** : 1323-1324
11. Gavrielli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA (1992) : Identification of programmed cell death in situ via specific labelling of nuclear DNA fragmentation. *J Cell Biol*, **199** : 491-501
12. Agrez MV, Bates RC (1994) : Colorectal cancer and the integrin family of cell adhesion receptors: current status and future directions. *Eur J Cancer*, **30A** : 2166-2170
13. Bates RC, Buret A, van Helden DF, Horton MA, Burns GF (1994) : Apoptosis induced by inhibition of intercellular contact. *J Cell Biol*, **125** : 403-415
14. Hermiston ML, Gordon JI (1995) : In vivo analysis of cadherin function in the mouse intestinal epithelium: essential roles in adhesion, maintenance of differ-

- entiation, and regulation of programmed cell death. *J Cell Biol*, **129** : 489-506
15. Rak J, Mitsuhashi Y, Erdos V, Huang SN, Filmus J, Kerbel RS (1995) : Massive programmed cell death in intestinal epithelial cells induced by three-dimensional growth conditions: suppression by mutant c-H-ras oncogene expression. *J Cell Biol*, **131** : 1587-1598
 16. Hague A, Hicks DJ, Bracey TS, Paraskeva C (1997) : Cell-cell contact and specific cytokines inhibit apoptosis of colonic epithelial cells: growth factors protect against-independent apoptosis. *Br J Cancer*, **75** : 960-968
 17. Metcalfe A, Streuli C (1997) : Epithelial apoptosis. *Bioassay*, **19** : 711-720
 18. Iwanaga T (1995) : The involvement of macrophages and lymphocytes in the apoptosis of enterocytes. *Arch Histol Cytol*, **58** : 151-159
 19. Moss SF, Holt PR (1996) : Apoptosis in the intestine. *Gastroenterology*, **111** : 567-568
 20. Hague A, Paraskeva C (1995) : The short-chain fatty acid butyrate induces apoptosis in colorectal tumour cell lines. *Eur J Cancer Prev*, **4** : 359-364
 21. Hague A, Elder DJ, Hicks DJ, Paraskeva C (1995) : Apoptosis in colorectal tumour cells: induction by the short chain fatty acids butyrate, propionate and acetate and by the bile salt deoxycholate. *Int J Cancer*, **60** : 400-406
 22. Luciano L, Hass R, Busche R, von Engelhardt W, Reale E (1996) : Withdrawal of butyrate from the colonic mucosa triggers "mass apoptosis" primarily in the G0/G1 phase of the cell cycle. *Cell Tissue Res*, **286** : 81-92
 23. Kinzler KW, Vogelstein B (1996) : Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell*, **87** : 159-170
 24. Winauer SJ, Shike M (1992) : Dietary factors in colorectal cancer and their possible effects upon the earlier changes of hyperproliferation and adenoma formation. *J Natl Cancer Inst*, **84** : 74-75
 25. Forman D (1987) : Dietary exposure to N-nitroso compounds and the risk of human cancer. *Cancer Surv*, **6** : 719-738
 26. Li YO, Fan CY, O' Connor PJ, Winton DJ, Potten CS (1992) : Target cells for the cytotoxic effects of carcinogens in the murine small bowel. *Carcinogenesis*, **13** : 261-368
 27. Merritt AJ, Potten CS, Watson AJ, Loh DY, Nakayama K, Nakayama K, Hickman JA (1995) : Differential expression of bcl-2 in intestinal epithelia. Correlation with attenuation of apoptosis in colonic crypts and the incidence of colonic neoplasia. *J Cell Sci*, **108** : 2261-2271
 28. Sinicrope FA, Ruan SB, Cleary KR, Stephens LC, Lee JJ, Levin B (1995) : bcl-2 and p53 oncoprotein expression during colorectal tumorigenesis. *Cancer Res*, **55** : 237-241
 29. Kitada S, Krajewski S, Miyashita T, Krajewska M, Reed JC (1996) : Gamma-radiation induces upregulation of Bax protein and apoptosis in radiosensitive cells in vivo. *Oncogene*, **12** : 187-192
 30. Merritt AJ, Potten CS, Kemp CJ, Hickman JA, Balmain A, Lane DP, Hall PA (1994) : The role of p53 in spontaneous and radiation-induced apoptosis in the gastrointestinal tract of normal and p53-deficient mice. *Cancer Res*, **54** : 614-617
 31. Orazi A, Du X, Yang Z, Kashai M, Williams DA (1996) : Interleukin-11 prevents apoptosis and accelerates recovery of small intestinal mucosa in mice treated with combined chemotherapy and radiation. *Lab Invest*, **75** : 33-42
 32. Bedi A, Pasricha PJ, Akhtar AJ, Barber JP, Bedi GC, Giardiello FM, Zehnbauer BA, Hamilton SR, Jones RJ (1995) : Inhibition of apoptosis during development of colorectal cancer. *Cancer Res*, **55** : 1811-1816
 33. Payne CM, Bernstein H, Bernstein C, Garewal H (1995) : Role of apoptosis in biology and pathology: resistance to apoptosis in colon carcinogenesis. *Ultrastruct Pathol*, **19** : 221-248
 34. Strater J, Koretz K, Gunthert AR, Moller P (1995) : In situ detection of enterocytic apoptosis in normal colonic mucosa and in familial adenomatous polyposis. *Gut*, **37** : 819-825
 35. Koike M (1996) : Significance of spontaneous apoptosis during colorectal tumorigenesis. *J Surg Oncol*, **62** : 97-108
 36. Browne SJ, Williams AC, Hague A, Butt AJ, Paraskeva C (1994) : Loss of APC protein expressed by human colonic epithelial cells and the appearance of a specific low-molecular-weight form is associated with apoptosis in vitro. *Int J Cancer*, **59** : 56-64
 37. Hague A, Moorghen M, Hicks D et al. (1994) : Bcl-2 expression in human colorectal adenomas and carcinomas. *Oncogene*, **9** : 3367-3370
 38. Nakamura T, Sakai T, Nariya S (1995) : Cell death in colorectal polyps as evaluated by in situ 3'-tailing reaction and its relationship to BCL-2 expression. *Pathol Int*, **45** : 721-728
 39. Ahnen D, Piazza G, Alberts D, Paranka N, Burt R, Pamukcu R (1995) : Sulindac sulfide (SS) and sulfone (FGN-1) both inhibit the growth of colon cancer cell lines by inducing apoptosis (Abstract). *Gastroenterology*, **108**(suppl) : A443
 40. Koutsos MI, Shiff SJ, Qiao L, Rigas B (1995) : Aspirin and other NSAIDs inhibit the proliferation of colon adenocarcinoma cells: effects on cell cycle and apoptosis (Abstract). *Gastroenterology*, **108**(suppl) : A492

41. Pasricha PJ, Bedi A, O' Connor K, Rashid A, Akhtar AJ, Zahurak ML, Piantadosi S, Hamilton SR, Giardiello FM (1995) : The effects of sulindac on colorectal proliferation and apoptosis in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*, **109** : 994-998
42. Shiff SJ, Qiao L, Tsai LL, Rigas B (1995) : Sulindac and sulindac sulfide reduce the level and activity of cyclin dependent kinases and induce apoptosis in HT-29 colon adenocarcinoma cells(Abstract). *Gastroenterology*, **108**(suppl) : A537
43. Goldberg Y, Nassif II, Pittas A, Tsai L, Dynlacht BD, Rigas B, Shiff SJ (1996) : Sulindac and sulindac sulfide alter the levels of pRb and p53 and the cyclin dependent kinase inhibitor p21 in HT-29 colon cancer cells. *Oncogene*, **12** : 893-901
44. Hong SP, Ha SH, Park IS, Kim WH (1998) : Induction of apoptosis in colon cancer cells by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Yonsei Med J*, **39** : 287-295
45. Garewal H, Bernstein H, Bernstein C, Sampliner R, Payne C (1996) : Reduced bile acid-induced apoptosis in "normal" colorectal mucosa: a potential biological marker for cancer risk. *Cancer Res*, **56** : 1480-1483
46. Ebert EC, Roberts AI, Devereux D, Nagase H (1990) : Selective immune-suppressive action of a factor produced by colon cancer cells. *Cancer Res*, **50** : 6158-6161
47. von Reyher U, Strater J, Kittstein W, Gschwendt M, Krammer PH, Moller P (1998) : Colon carcinoma cells use different mechanism to escape CD-95-mediated apoptosis. *Cancer Res*, **58** : 526-534
48. Peifer M (1997) : β -Catenin as oncogene: the smoking gun. *Science*, **275** : 1752-1753
49. Korinek V, Barker N, Morin PJ, van Wichen D, de Weger R, Kinzler KW, Vogelstien B, Clevers H (1997) : Constitutive transcriptional activation by a β -Catenin-Tcf complex in APC⁺ colon carcinoma. *Science*, **275** : 1784-1787
50. Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW (1996) : Apoptosis and APC in colorectal tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, **93** : 7950-7954
51. Morin PJ, Sparks AB, Korinek V, Barker N, Clevers H, Vogelstein B, Kinzler KW (1997) : Activation of β -Catenin-Tcf signaling in colon cancer by mutations in β -Catenin or APC. *Science*, **275** : 1787-1790
52. Efstathiou JA, Noda M, Rowan A, Dixon C, Chinery R, Jawhari A et al. (1998) : Intestinal trefoil factor controls the expression of the adenomatous polyposis coli-catenin and the E-cadherin-catenin complexes in human colon carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, **95** : 3122-3127
53. Zychlinsky A, Prevost MC, Sansonetti PJ (1992) : *Shigella flexneri* induces apoptosis in infected macrophages. *Nature*, **358** : 167-169
54. Wada Y, Mori K, Iwanaga T (1997) : Apoptosis of enterocytes induced by inoculation of a strain of attaching and effacing *Escherichia coli* and verotoxin. *J Veter Med Sci*, **59** : 815-818
55. Fiorentini C, Fabbri A, Falzano L, Fattorossi A, Matarrese P, Rivabene R, Donelli G (1998) : Clostridium difficile toxin B induces apoptosis in intestinal cultured cells. *Infect Immun*, **66** : 2660-2665
56. Sandoval M, Liu X, Mannick EE, Clark DA, Miller MJ (1997) : Peroxynitrite-induced apoptosis in human intestinal epithelial cells is attenuated by mesalamine. *Gastroenterology*, **113** : 1480-1488
57. 김원호, 하성호, 강진경, 박인서 (1997) : Interferon- γ 가 대장암세포주 HT-29의 Fas-매개 세포 사멸에 미치는 영향. *대한소화기학회지*, **29** : 620-631
58. 김원호, 하성호, 강진경, 박인서 (1997) : 대장암세포주에서 Fas 매개 세포사멸(apoptosis)의 분자적 조절기전 : 세포사멸관련 유전자 발현 및 protein kinase C와 protein phosphatase의 역할. *대한대장항문학회지*, **13** : 301-315
59. Koshiji M, Adachi Y, Sogo S, Taketani S, Oyaizu N, Than S et al. (1998) : Apoptosis of colorectal adenocarcinoma (COLO 201) by tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and/or interferon-gamma (IFN-gamma), resulting from down-modulation of bcl-2 expression. *Clin Exp Immunol*, **111** : 211-218
60. Byers RJ, Marsh P, Parkinson D, Haboubi NY (1997) : Melanosis coli is associated with an increase in colonic epithelial apoptosis and not with laxative use. *Histopathology*, **30** : 160-164
61. Ikeda H, Suzuki Y, Suzuki M, Koike M, Tamura J, Tong J, Nomura M, Itoh G (1998) : Apoptosis is a major mode of cell death caused by ischemia and ischemia/reperfusion injury to the rat intestinal epithelium. *Gut*, **42** : 530-537
62. Sterle M, Pipan N (1994) : Analysis of the cell death in the mucoid epithelium of the mouse stomach. *Folia Histochem Cytobiol*, **32** : 155-160
63. Hague A, Manning AM, Hanlon KA, Huschtscha LI, Hart D, Paraskeva C (1993) : Sodium butyrate induces apoptosis in human colon tumour cell lines in a p53-independent pathway: implications for the possible role of dietary fibre in the prevention of large-bowel cancer. *Int J Cancer*, **55** : 498-505
64. Krajewski S, Krajewska M, Shabaik A, Miyashita T, Wang HG, Reed JC (1994) : Immunohistochemical determination of in vivo distribution of Bax, a dominant inhibitor of bcl-2. *Am J Pathol*, **145** : 1323-1336
65. Sarbia M, Porschen R, Borchard F, Horstmann O, Willer R, Gabbert HE (1994) : P53 protein expression and prognosis in squamous cell carcinoma of the esophagus.

- Cancer*, **74** : 2218-2223
66. Goldblum JR, Rice TW (1995) : bcl-2 protein expression in the Barrett's metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence. *Mod Pathol*, **8** : 866-869
 67. Zhao X, Wang X, Zhou C, Peng R, Yan S, Wu M (1995) : Abrupt reduction of c-myc expression by antisense RNA inducing terminal differentiation and apoptosis of human esophageal cancer cell line. *Sci China*, **38** : 580-589
 68. Harding RK, Morris GP (1977) : Cell loss from normal and stressed gastric mucosae of the rat. An ultrastructural analysis. *Gastroenterology*, **72** : 857-863
 69. Stachura J, Tarnawski A, Dabros W (1993) : Apoptosis: genetically programmed physiologic cell loss in normal gastric oxyntic mucosa and in mucosa of grossly healed gastric ulcer. *J Clin Gastroenterol*, **17** : s70-s77
 70. Correa P, Miller MJ (1995) : Helicobacter pylori and gastric atrophy-cancer paradoxes. *J Natl Cancer Inst*, **87** : 1731-1732
 71. Mannick EE, Bravo LE, Zarama G et al. (1996) : Inducible nitric oxide synthase, nitrotyrosine, and apoptosis in Helicobacter pylori gastritis: effect of antibiotics and antioxidants. *Cancer Res*, **56** : 3238-3243
 72. Moss SF, Calam J, Agarwal B, Wang S, Holt PR (1996) : Induction of gastric apoptosis by Helicobacter pylori. *Gut*, **38** : 498-501
 73. Fan X, Crowe S, Bamford K, van Houten N, Reyes V, Ernst PB (1997) : H. pylori-mediated apoptosis of gastric epithelial cells. *Immunol Cell Biol*, **75**(S1) : A119
 74. 김원호, 여말희, 이꽃실, 이용찬, 박인서, 이경원 (1999) : Helicobacter pylori에 의한 위암세포주 사멸. *대한소화기학회지*. (in press)
 75. Li Q, Karam SM, Gordon JI (1995) : Diphtheria toxin-mediated ablation of parietal cells in the stomach of transgenic mice. *J Biol Chem*, **270** : 15777-15788
 76. Schulte-Hermann R, Grasl-Kraupp B, Bursch W (1994) : Tumor development and apoptosis. *Int Arch Allergy Immunol*, **105** : 363-367
 77. Schulte-Hermann R, Bursch W, Grasl-Kraupp B, Oberhammer F, Wagner A, Jirtle R (1993) : Cell proliferation and apoptosis in normal liver and perineoplastic foci. *Environ Health Perspect*, **101** : 87-90
 78. Bayly AC, Roberts RA, Dive C (1994) : Suppression of liver cell apoptosis in vitro by the non-genotoxic hepatocarcinogen and peroxisome proliferator-nafenopin. *Cell Biol*, **125** : 197-203
 79. Faa G, Ledda-Columbano GM, Ambu R, Congiu T, Cori P, Riva A, Columbano A (1994) : An electron microscopic study of apoptosis induced by cycloheximide in rat liver. *Liver*, **14** : 270-278
 80. Arber N, Zajicek G, Ariel I (1988) : The streaming liver II. Hepatocyte life history. *Liver*, **8** : 80-87
 81. Benedetti A, Jezequel AM, Orlandi F (1988) : A quantitative evaluation of apoptotic bodies in rat liver. *Liver*, **8** : 172-177
 82. Benedetti A, Jezequel AM, Orlandi F (1988) : Preferential distribution of apoptotic bodies in acinar zone 3 of normal human and rat liver. *J Hepatol*, **7** : 319-324
 83. Bhathal PS, Gall JAM (1985) : Depletion of hyperplastic biliary epithelial cells by apoptosis following removal of the proliferative stimulus. *Liver*, **5** : 311-325
 84. Murphy MP, Tipton KF (1992) : Effects of chronic ethanol feeding on rat liver mitochondrial energy metabolism. *Biochem Pharmacol*, **43** : 2663-2667
 85. Goldin RD, Hunt NC, Clark J, Wickramasinghe SN (1993) : Apoptotic bodies in a murine model of alcoholic liver disease: reversibility of ethanol-induced changes. *J Pathol*, **171** : 73-76
 86. Baroni GS, Marucci L, Benedetti A, Mancini R, Jezequel A-M, Orlandi F (1994) : Chronic ethanol feeding increases apoptosis and cell proliferation in liver. *J Hepatol*, **20** : 508-513
 87. Patel T, Gores GJ (1995) : Apoptosis and hepatobiliary disease. *Hepatology*, **21** : 1725-1741
 88. Leist M, Gantner F, Jilg S, Wendel A (1995) : Activation of the 55 kDa TNF receptor is necessary and sufficient for TNF-induced liver failure, hepatocyte apoptosis, and nitrite release. *J Immunol*, **154** : 1307-1316
 89. Lin J-K, Chou C-K (1992) : In vitro apoptosis in the human hepatoma cell line induced by transforming growth factor β 1. *Cancer Res*, **52** : 385-388
 90. Bernuau D, Feldmann G, Degott C, Gisselbrecht C (1981) : Ultrastructural lesions of bile ducts in primary biliary cirrhosis. A comparison with the lesions observed in graft versus host disease. *Hum Pathol*, **12** : 782-793
 91. Nawaz S, Fennell RH (1994) : Apoptosis of biliary epithelial cells in hepatic allograft rejection. *Histopathology*, **25** : 137-142
 92. Krams SM, Egawa H, Quinn MB, Villanueva JC, Garcia-Kennedy R, Martinez OM (1995) : Apoptosis as a mechanism of cell death in liver allograft rejection. *Transplantation*, **59** : 621-625
 93. Patel T, Bronk SF, Gores GJ (1994) : Increases of intracellular magnesium promote glycodeoxycholate-induced apoptosis in rat hepatocytes. *J Clin Invest*, **94** : 2183-2192
 94. Roberts JM, Searle JW, Cooksley WGE (1993) : Histological patterns of prolonged hepatitis C infection. *Gastroenterol Jpn*, **28** : 37-41

95. Hiramatsu N, Hayashi N, Katayama K, Mochizuki K, Kawanishi Y, Kasahara A, Fusamoto H, Kamada T (1994) : Immunohistochemical detection of Fas antigen in liver tissue of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, **19** : 1354-1359
96. Mita E, Hayashi N, Iio S, Takehara T, Hijioka T, Kasahara A, Fusamoto H, Kamada T (1994) : Role of Fas ligand in apoptosis induced by hepatitis C virus infection. *Biochem Biophys Res Commun*, **204** : 468-474
97. Okazaki M, Hino K, Fujii K, Kobayashi N, Okida K (1996) : Hepatic Fas antigen expression before and after interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci*, **41** : 2453-2458
98. Ferenbach DA, Haydon GH, Rae F, Malcomson RD, Harrison DJ (1997) : Alteration in mRNA levels of Fas splice variants in hepatitis C-infected liver. *J Pathol*, **183** : 299-304
99. Mita E, Hayashi N (1997) : Apoptosis in human diseases : role of Fas system in liver cell injury by viral hepatitis. *Jpn J Clin Pathol*, **45** : 477-482
100. Ogasawara J, Watanabe-Fukunaga R, Adachi M, Matsuzawa A, Kasugai T, Kitamura Y, Itoh N, Suda T, Nagata S (1993) : Lethal effect of the anti-Fas antibody in mice. *Nature*, **364** : 806-809
101. Enari M, Hase A, Nagata S (1995) : Apoptosis by a cytosolic extract from Fas-activated cells. *EMBO J*, **14** : 5201-5208
102. Ando K, Moriyama T, Guidotti LG, Wirth S, Schreiber R, Schlicht H, Huang S (1993) : Mechanisms of class I restricted immunopathology. A transgenic mouse model of fulminant hepatitis. *J Exp Med*, **178** : 1541-1554
103. Ando K, Hiroishi K, Kaneko T, Moriyama T, Muto Y, Kayagaki N, Yagita H, Okumura K, Imawari M (1997) : Perforin, Fas/Fas ligand, and TNF-alpha pathways as specific and bystander killing mechanisms of hepatitis C virus-specific human CTL. *J Immunol*, **158** : 5283-5291
104. Martin SJ, Green DR (1995) : Apoptosis and cancer; the failure of controls on cell death and cell survival. *Crit Rev Oncol Hematol*, **18** : 137-153
105. Grosmann J, Mohr S, Lapentina EG, Flocchi C, Levine AD (1998) : Sequential and rapid activation of select caspases during apoptosis of normal intestinal epithelial cells. *Am J Physiol*, **274** : G1117-1124
106. Choi SW, Hytiroglou P, Geller SA, Kim SM, Chung KW, Park DH, Theise ND, Thung SN (1993) : The expression of p53 antigen in primary malignant epithelial tumors of the liver: an immunohistochemical study. *Liver*, **13** : 172-176
107. Hickman JA, Potten CS, Merritt AJ, Fisher TC (1994) : Apoptosis and cancer chemotherapy. *Philos Trans R Soc London B Biol Sci*, **345** : 319-325
108. Kerr JFR, Winterford CM, Harmon BV (1994) : Apoptosis. Its significance in cancer and cancer therapy. *Cancer*, **73** : 2013-2026
109. Andersson R, Wang X (1998) : Patterns of pancreatic cell death : apoptosis versus oncosis. *Pancreas*, **17** : 281-288
110. Walker NI, Winterford CM, Williamson RM, Kerr JFR (1993) : Ethionine-induced atrophy of rat pancreas involves apoptosis of acinar cells. *Pancreas*, **8** : 443-449
111. Rao MS, Yeldandi AV, Subbarao V, Reddy JK (1993) : Role of apoptosis in copper deficiency-induced pancreatic involution in the rat. *Am J Pathol*, **142** : 1952-1957
112. Kishimoto S, Iwamoto S, Masutani S, Yamamoto R, Jo T, Saji F, Terada N, Sasaki Y, Imaoka S, Sugiyama T (1994) : Apoptosis of acinar cells in the pancreas of rats fed on a copper-depleted diet. *Exp Toxicol Pathol*, **45** : 489-495
113. Nishino H, Muroi T, Hoashi S, Tomita H, Sekimoto T, Yamada H, Ootsuka I, Niitsu A, Kouno M, Nohara A et al. (1994) : The influence of the alcohol and the low protein diet on rat pancreas. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi*, **91** : 1220-1227
114. Doi R, Wada M, Hosotani R, Lee JU, Koshiba T, Fujimoto K, Mori C, Nakamura N, Shiota K, Imamura M (1997) : Role of apoptosis in duct obstruction-induced pancreatitis involution in rats. *Pancreas*, **14** : 39-46
115. Jimi A, Kojiro M, Miyasaka K, Kono A, Funakoshi A (1997) : Apoptosis in the pancreas of genetically diabetic rats with disrupted cholecystokinin (CCK-A) receptor gene. *Pancreas*, **14** : 109-112
116. Tachibana I, Imoto M, Adjei PN, Gores GJ, Subramaniam M, Spelsberg TC, Urrutia R (1997) : Overexpression of TGF beta-regulated zinc finger encoding gene, TIEG, induces apoptosis in pancreatic epithelial cells. *J Clin Invest*, **99** : 2365-2374
117. Bhatia M, Wallig MA, Hofbauer B, Lee HS, Frossard JL, Steer ML, Saluja AK (1998) : Induction of apoptosis in pancreatic acinar cells reduces the severity of acute pancreatitis. *Biochem Biophys Res Comm*, **246** : 476-483
118. Hahm KB, Kim JH, You BM, Kim YS, Cho SW, Yim H, Ahn BO, Kim WB (1998) : Induction of apoptosis with an extract of *Artemisia asiatica* attenuates the severity of cerulein-induced pancreatitis in rats. *Pancreas*, **17** : 153-157
119. Walker NI (1987) : Ultrastructure of rat pancreas after experimental ductal ligation. I. The role of apoptosis and intraepithelial macrophages in acinar cell depletion. *Am J Pathol*, **126** : 439-451
120. Kaiser AM, Saluja AK, Sengupta A, Saluja M, Steer ML (1995) : Effects of cycloheximide on pancreatic endonuclease activity, apoptosis, and severity of acute

- pancreatitis. *Am J Physiol*, **269** : C1295-C1304
121. Ortiz EM, Dusetti NJ, Vasseur S, Malka D, Bodeker H, Dagorn JC, Iovanna JL (1998) : The pancreatitis-associated protein is induced by free radicals in AR4-2J cells and confer cell resistance to apoptosis. *Gastroenterology*, **114** : 808-816
122. Simon B, Weinel R, Hohne M, Watz J, Schmidt J, Kortner G, Arnold R (1994) : Frequent alterations of the tumor suppressor genes p53 and DCC in human pancreatic carcinoma. *Gastroenterology*, **106** : 1645-1651
123. Lumadue JA, Griffin CA, Osman M, Hruban RH (1995) : Familial pancreatic cancer and the genetics of pancreatic cancer. *Surg Clin North Am*, **75** : 845-85
124. Szende B, Srkalovic G, Schally AV, Lapis K, Broot K (1990) : Inhibitory effects of analogs of luteinizing hormone-releasing hormone and somatostatin on pancreatic cancer in hamsters. Events that accompany tumor regression. *Cancer*, **65** : 2279-2290
125. Szepeshazi K, Lapis K, Schally AV (1990) : Effect of combination treatment with analogs of luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) or somatostatin and 5-fluorouracil on pancreatic cancer in hamsters. *Int J Cancer*, **49** : 260-266
126. Augstein P, Stephan LA, Allison J, Elefanty AG, Ekberg M, Kay TW, Harrison LC (1998) : Beta-cell apoptosis in an accelerated model of autoimmune diabetes. *Mol Med*, **4** : 495-501
127. Sainio-Pollanen S, Erkkila S, Alanko S, Hanninen A, Pollanen P, Simell O (1998) : The role of Fas ligand in the development of insulinitis in nonobese diabetic mice. *Pancreas*, **16** : 154-159