

위암조직에서 hMLH1 유전자 promoter의 과메틸화가 p53 및 Ki-ras 돌연변이에 미치는 영향에 대한 연구

남홍매, 송영진, 윤효영, 박주승, 강종원, 김현*

충북대학교 의과대학 예방의학교실

위암은 우리 나라 전체 남자 악성종양의 25%, 그리고 전체 여자 악성종양의 17%를 차지하고 있으며 연령보정 발생률은 미국과 유럽의 여러 국가와 비교할 때 대단히 높다. 위암 발생에 p53 암억제 유전자와 Ki-ras 암유전자의 돌연변이가 관련되어 있다는 것은 잘 알려져 있다. 한편, 정상세포에는 DNA 복제 과정 중의 착오를 교정하는 부정합 교정 기능이 있으며, 이러한 기능을 대표하는 부정합 교정 유전자가 hMLH1인데, 전체 위암의 30% 이상에서 이 유전자 promoter 부분의 과메틸화가 존재한다. 이렇게 hMLH1 유전자 promoter에 과메틸화가 있는 위암에서는 hMLH1의 mRNA나 단백질의 발현이 현저히 감소되므로 부정합 교정 기능이 상실되고, 그 결과 p53과 Ki-ras를 포함한 각종 유전자의 돌연변이가 발생할 가능성이 높다. 본 연구는 한국인을 대상으로 위암조직에서 hMLH1 유전자 promoter의 과메틸화가 p53과 Ki-ras 돌연변이에 미치는 영향을 규명하고자 시행하였다. 병리조직학적으로 위암으로 진단 받은 환자 73명을 본 연구의 대상으로 하였다. 환자로부터 위암조직을 적출하여 DNA와 RNA를 추출하였다. hMLH1 유전자 promoter의 과메틸화 여부는 methylation-specific PCR 방법으로 확인하였으며, p53과 Ki-ras의 돌연변이 여부는, RT-PCR로 mRNA를 증폭하고 염기서열을 분석하는 방법으로 검출하였다. 단변수 분석과, 성별과 연령을 포함한 다변량 분석 결과 hMLH1 유전자 promoter 과메틸화가 있는 환자에서 과메틸화가 없는 환자에 비하여, 경계적 유의성을 보이며, p53 돌연변이가 더 적은 것으로 나타났다(OR: 0.308, 95% CI: 0.092-1.029). 그러나, hMLH1 유전자 promoter의 과메틸화와 Ki-ras 돌연변이 사이에는 유의한 관련성이 관찰되지 않았다. 이 결과는 위암 조직의 p53 돌연변이와, 반복서열 불안정성이나 hMLH1 promoter의 과메틸화와의 사이에 negative correlation이 존재한다는 Hiroyuki 등의 보고와 일치하는 것이다. hMLH1 유전자 promoter의 과메틸화와 Ki-ras 돌연변이 사이의 관련성에 대해서는 아직 보고된바가 없으므로 이 부분에 대해서는 앞으로 좀 더 많은 연구가 필요하다. 본 연구는 보건복지부 보건의료기술 연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임. (HMP-00-B-21000-0034)

ONCOLOGICAL SCIENCES