

Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer

— 췌장암의 분자생물학적 병인 —

연세대학교 의과대학 내과학교실

송 시 영

서 론

췌장암이 인체암 중에서 가장 예후가 불량한 암의 하나임은 주지의 사실로, 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 조기진단의 중요성이 강조되고 있으나 아직 췌장암을 조기에 진단하기에는 많은 어려움이 있다. 다양한 분자생물학적, 세포생물학적, 방사선학적 발달이 있어왔지만 췌장암의 조기 진단을 위해서는 췌장암의 보다 정확한 발암과정에 대한 분자생물학적 규명이 핵심적인 요인이며, 이는 궁극적으로 새로운 진단표지자의 개발 및 새로운 치료법 및 예방법 개발에 필수적이다.

과거 수십 년 동안 췌장암, 특히 췌관 선암(ductal adenocarcinoma)의 발암과정에 대한 많은 관심이 기울어져 왔으나 다른 소화기암과는 달리 전암병변이 뚜렷하지 않고, 수술을 시행하는 경우가 드물어 조직 확보가 용이하지 않고, 뚜렷한 동물모델이 없는 등의 문제점으로 췌장암의 발암과정 연구에 많은 제약이 있어왔다. 그러나 최근들어 다양한 분자생물학적 연구 기법의 발달로 췌장암의 발생에 관여하는 분자생물학적, 세포생물학적 변화에 대한 많은 지식이 축적되면서 보다 폭 넓은 이해가 가능하게 되었다. 본 세미나에서는 다양한 췌장암 중 췌관선암에 대해서 논의하고자 한다.

다른 암의 발생과 마찬가지로 췌장암의 발생 역시 환경적인 요인과 유전적인 요인에 의해 발생하며, 이중 유전적 요인으로는 염색체 이상에서 부터 돌연변이에 이르는 다양한 유전적 변이들이 축적되어 발생한다. Karyotyping, comparative genomic hybridization (CGH), allelotyping 등의 기법을 통해 다양한 양상의 염색체 소실과 추가가 췌장암에서 확인되었으며, 발암 과정에 중요한 역할을 하는 다양한 종양억제유전자(tumor suppressor gene), 암유전자(oncogene), genome-maintenance 유전자 등의 변이들이 규명되었다. 이외에도 promotor region의 CpG

island methylation, telomerase shortening, telomerase reactivation, microsatellite instability 등의 분자생물학적 변이들도 관찰되었으며, 이러한 다양한 유전적 변화들은 췌장암의 발암과정의 초기 또는 후기에 작용하면서, 췌장암이 발생하여 진행하는데 중요한 역할을 하고 있음이 규명되고 있다. 그러나 아직까지는 다른 암에 비해 췌장암의 발암과정에 대한 이해는 상대적으로 미약한 편이며 향후 이에 대한 보다 많은 관심과 집중이 필요하다.

1. 췌장종양의 조직학적 분류

췌장암은 췌관세포에서 기원한 췌관 선암(80~90%)이 대부분을 차지하며, 췌도세포암을 포함하여 여러 아형으로 구분될 수 있다. 췌장암에서 대부분의 유전자 변이는 췌관 선암에서 보고되었으나, 췌관선암 이외의 유형에서도 다양한 유전자 변이가 보고되고 있다(표 1). 이 중 K-ras 암유전자의 초점성 돌연변이는 췌관암에서 가장 흔히 관찰되는 유전자 변이의 하나이며, 췌장암에서 관찰되는 유전적 변화는 표 1과 같다.

2. 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 translocations, deletions, amplification 등의 염색체 이상 유무를 어렵지 않게 알아낼 수 있다. 원발성 췌관 선암세포와 단기간 배양한 췌장암 세포에서 세포유전자 분석을 통해 다양한 염색체의 구조적, 숫적 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 선암보다는 미분화 암에서 염색체 이상이 더 빈번히 관찰된다.

췌관 선암에서 translocations, breakpoints, amplification 등 구조적 이상도 흔히 발견된다. 여러 유형의 염색체 소실이 존재하나 1p, 8p, 17p, 19p에서 흔히 일어나며, 환자 당 117개에서 608개까지의 다발성 breakpoints가 보고되고 있다. 염색체가 소실된 부위는 종양억제유전자를 포함하고 있는 경우가 빈번하다. 췌장암에서 흔히 소실되는 locus 18q21은 TGF-beta의 신호전달계에 관여하는 *MADH4/SMAD4/DPC4* 유전자를 포함하고 있으며, 이외에도 *BRCA2* (13q12), 종양억제유전자 *CDKN2A/TP16/MTS1* (9p21), *RBI* (13q14.2), 및 *TP53* (17p13) 등이 있다.

2) 유전자 변이

췌장암에서 여러 경로를 통해 종양억제유전자와 암유전자의 활성도가 변화된다. 비정상적인 세포증식을 억제하는 종양억제유전자는 homozygous deletion (loss of both gene copies), 상

표 1. 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-catenin</i> 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-catenin</i> 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	β -catenin mutation

보 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 기능을 갖고있다. *CDKN2A/p16*의 소실은 Rb-1의 부적절한 인산화를 초래하며 G1/S 세포주기 이행을 촉진시킨다. 췌관 선암에서 *p16*의 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 activin으로 부터의 세포내 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 선암의 90% 이상에서 *KRAS2* 암유전자의 초점성 돌연변이가 관찰된다. Ras 암유전자는 분자량 21,000의 guanine nucleotide 결합 단백질로 세포의 증식 및 분화를 조절하는 신호전달에 중요한 역할을 하고 있다. 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 하고 있다. 인체 암에서는 30% 이상에서 ras 암유전자의 돌연변이가 관찰되는데 이는 활성화된 GTP 결합 Ras 단백질을 안정화시켜 Ras 단백질에 의한 지속적인 신호 자극을 초래하게 한다. Ras 단백질의 활성화는 세포질 속에 존재하는 Raf를 세포막으로 불러들여 활성화시킨다. 세포막으로 이동된 Raf는 kinase로서 MEK와 MAP kinase 같은 단백질들을 연속적으로 인산화시키고, 이와같이 활성화된 MAP kinase는 핵속으로 이동하여 *myc*, *fos*, *jun* 등의 전사인자들을 활성화시켜 세포의 성장 및 분화에 관련된 유전자들을 발현케 함으로써 신호전달을 완결하게 된다. 이와같이 ras 암유전자 돌연변이에 의한 지속적인 Ras-MAP kinase 신호전달계의 활성화가 암을 발생시키며 주로 암발생 초기에 관여한다고 알려져 있다.

3) Epigenetic silencing

종양억제유전자의 비활성화는 homozygous deletion 또는 두 번째 allele의 내부 변이와 동반된 single allelic deletion으로 나타나며 또한 50 promoter region의 CpG island hypermethylation 같은 epigenetic event를 통해 나타나기도 한다.

췌관 선암의 60%에서 *RARB* (20%), *CDKN2A/TP16* (18%), *CACNA1G* (16%), *TIMP3* (11%), *CDH1* (7%), *THBS1* (7%), *MLH1* (4%) 등 여러 유전자의 hypermethylation이 발생함이 알려져 있다. CpG island hypermethylation은 췌관 선암의 90% 이상에서 preproenkephalin (*PENK*) locus의 발현을 억제하는 것으로 알려졌다.

침윤성 췌관 선암의 전구 병변에서도 *CDKN2A/TP16* and *PENK* 유전자의 CpG island methylation 증가가 관찰되며 췌장암의 발암과정에서 전암병소로 알려진 PanIN (Pancreatic

Intraepithelial neoplasia) 병변의 암화과정에도 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 비침윤성 전구 병변에서 유전자 변이의 존재는 침윤성 췌관 선암의 위험이 있는 환자에서 침윤 전 단계 종양의 선별 검사 방법을 개발하는데 도움이 될 것으로 생각된다.

4) 유전자 과발현

췌장암에서는 염색체의 변이 또는 유전자의 돌연변이뿐만 아니라 특정 유전자의 과발현 또는 억제도 관찰되고 있다. 췌장암에서 과발현된다고 알려진 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 이형성 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-alpha (TGF-alpha), 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 규명되고 있다. 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 면역 조직 형광 분석을 통해 60예의 절제된 췌장암 중 60예 전예에서 확인되었고 현재 췌장암의 치료의 새로운 면역 표적으로 평가되고 있다.

췌장암에서 유전자 발현에 대한 분석은 침윤성 췌관 선암세포에 대한 숙주 조직의 반응에 대한 이해에도 도움이 된다. 세포주가 아닌 침윤성 췌장암 조직에서 SAGE를 통해 규명된 12종의 과다 발현 유전자에 대한 In situ hybridization이 최근 시행되었다. 검사한 유전자 중 일부는 선암상피세포를 둘러싼 desmoplastic region 내의 간질 세포와 혈관 내피 세포에서 발현되는 반면, 다른 유전자들은 암상피 세포에 근접한 간질 세포에서 발현되었는데 이는 desmoplastic response에 있어서 유전자 발현의 지역적 차이점을 시사하는 것이다. 침윤성 췌관 선암을 둘러싼 desmoplastic tissue 내에서의 유전자 발현의 변화는 종양-숙주 상호 반응을

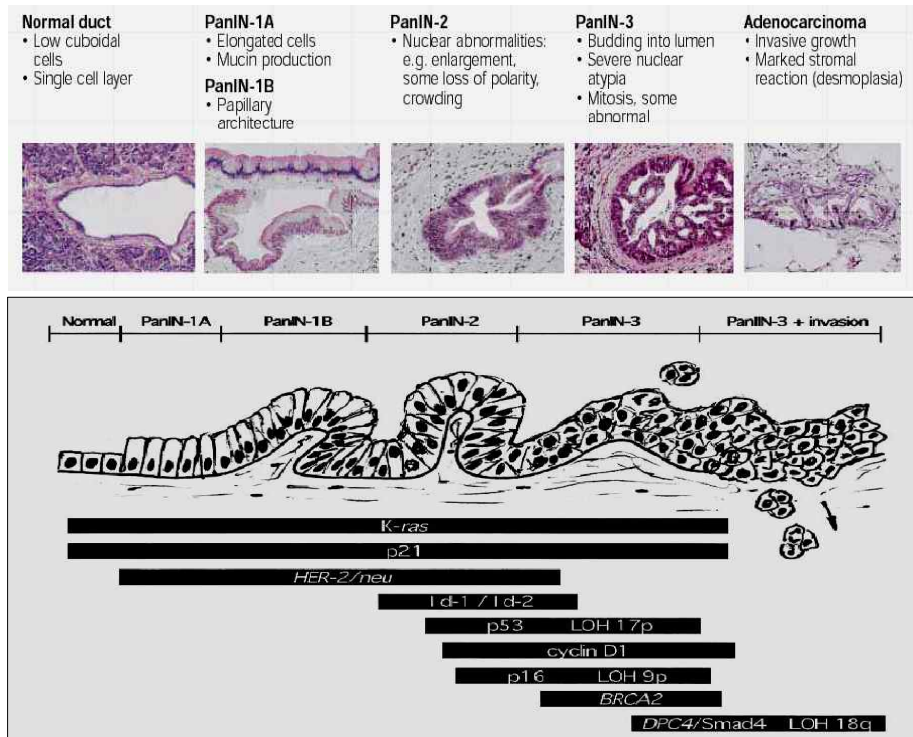
반영하며 이는 향후 치료의 가능한 표적으로 사용할 수 있다.

3. 췌장선암의 진행과정

췌장선암은 정상 입방형 또는 낮은 원주형 췌관 세포가 췌장상피내종양(pancreatic intra-ductal neoplasia)(PanIN)라는 일련의 병변을 거쳐 침습성 암으로 진행된다고 설명되고 있다. 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 침윤성 암으로 발전한다. PanIN-1보다는 PanIN-3가 관찰될 경우에 침습성 암이 발생할 위험도가 높아진다.

최근 분자 병리학적 연구를 통해 과형성 췌관과 이형성 췌관이 췌장암의 전암병변이라 간주할 수 있는 많은 근거들이 제시되고 있다. PanIN-1으로 부터 PanIN-3까지 일어나는 일련의 행태학적 변화는 유전자의 단계적 변화와 많은 연관성을 갖고 있으며, 침윤성 췌장암에서 관찰되는 다양한 유전자 변화와도 많은 부분에서 일치하고 있기 때문에 췌장암 발생의 단계적인 과정으로 설명되고 있다.

췌관선암의 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 암유전자의 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 유전자의 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 침윤성 암에서 발현이 현저히 증가한다. PanIN 병변이 보다 진행된 후기에는 DPC4/Smad4 및 BRCA2 유전자의 소실이 관찰된다. 이와 같이 췌장암의 발암과정에는 초기 PanIN 병변에서 부터 다양한 유전자 변이가 점진적으로 축적되어 침윤성 암을 형성하게되고 궁극적으로는 원발성 병소에서부터 원격장기로의 전이를 초래하여 환자를 사망에 이르게한다.



4. 췌관 선암의 기원세포는 무엇인가?

-줄기세포의 역할-

암의 발생이 유전자 돌연변이나 염색체 재배열과 같은 유전적 사건에 의해 발생한다는 가설로부터 암의 발생은 단클론일 수 밖에 없다는 결론이 제시되었고, 이는 여러 종양에서 이미 실험적으로 증명된 바 있다. 이러한 연구는 암발생의 생물학적 이해와 함께 암의 유전적 치료를 가능하게 하는 기초적인 연구로서도 매우 중요하다. 그러나 현재까지 어떤 특정세포가 해당 암발생의 기원세포인가에 대해서는 아직 확실하지 않으며, 췌관선암에서도 예외는 아니다. 임상에서 수행되는 환자의 병리학적 검사 결과가 췌관세포의 표현형을 보이기는 하지만 과연 이들 암의 가장 시초가 되는 기원 세포가 췌관세포에서 출발했는지는 아직 확실하지 않으며, 최근들어 이에 대한 많은 새로운 가설들이 제시되고 있으며 최근들어 많은 관심이 기울여지고 있는 성체줄기세포(adult stem cell)와 암의 발생에 관해 새로운 보고들이 증가하고 있다.

단일 세포에서 유래할 것으로 생각되고 있는 암은 정상적인 기전으로 조절되지 않는 무한한 세포 증식이 종괴를 형성하고 결국에는 환자를 죽음에 이르게 한다. 그러나 동일한 암종괴 안에서도 세포분화도를 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 개념으로도 생각될 수 있다.

이와같은 현상을 설명해 줄 수 있는 대표적인 예로 teratoma 또는 teratocarcinoma와 같은 종양을 들 수 있다. 물론 teratoma 또는 teratocarcinoma는 모두 germ cell 기원의 종양이지만, somatic cell 기원의 종양에서도 이와같은 사실을 추측케 해 주는 경우를 임상에서 드물지 않게 접할 수 있다.

소화기에 속한 모든 장기들은 내배엽에서 유래한 상피세포들과 중배엽에서 유래한 간엽세포들이 주요 구성성분이다. 따라서 상피세포의 기원이 되는 세포가 모든 상피성 종양의 기원세포로 추정되고 간엽세포의 기원이 되는 세포가 모든 간엽성 종양의 기원세포일 것으로 추정된다. 이와 같은 가설에 근거하여 발생초기나 분화과정에서 소화기를 구성하는 세포들 중에서 간엽성 종양 및 상피성 종양의 기원세포로 추정되는 세포들을 각각 찾아내고 이들에서 기존에 알려진 CD34와 c-kit와 같은 줄기세포의 표지자 발현을 확인하거나 새로운 표지자를 찾아내어 이들의 특성 규명과 분화과정을 밝힐 수 있게 된다면 췌장암은 물론 소화기 종양의 기원세포와 암형성에 관여하는 유전적 특성을 밝힐 수 있을 것으로 기대된다.

간에 화학물질을 이용하여 만성적인 손상을 가하거나 발암물질을 투여하면 간조직에서 세포담관 세포의 구조를 보이는 소위 난원형세포(oval cell)의 증식을 관찰할 수 있다. 난원형세

포는 난원형의 핵과 세포소기관의 발달이 미미한 세포질을 함유하고 있으며 아직 확실하지는 않으나 canal of Hering과 terminal ductule을 연결하는 세포들중에, periduct의 소세포 중에, 또는 간실질과 문맥 사이의 limiting plate에 존재할 것으로 생각되고 있다. 이들 난원형세포는 간모세포의 후대세포로 성숙조직에 존재하는 줄기세포이며 여러 성장인자 및 cytokine에 의해 세포증식과 분화를 촉진받아 간 재생에 중요한 역할을 하고, 암 발생에도 관여하여 간암세포의 전구세포로서 역할을 할 것으로 생각되고 있다. 난원형세포가 간세포암의 전구세포가 될 것으로 생각되는 근거로는 간세포암의 종양표지자로 널리 사용되고 있는 alpha-feto-protein의 단백 및 mRNA를 발현한다는 점을 들 수 있다. 간에 발생하는 암에는 조직학적으로 여러 유형이 있지만 대표적인 두가지로는 간세포암(hepatocellular carcinoma)과 담관세포암(cholangiocarcinoma)을 들 수 있다. 그런데 임상적 특징이나 조직학적으로 간세포암 또는 담관세포암으로 각각을 뚜렷하게 구분짓기 어려운 경우를 경험할 수 있는데 이는 이러한 유형의 암 발생에 난원형세포의 역할을 짐작케 해주는 중요한 소견으로 생각되고 있다.

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 태생기때와 마찬가지로 줄기세포가 존재하는지 여부에는 논란이 많다.

소화관 상피세포가 일생동안 계속적인 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 추측되고 있다. 햄스터의 췌관세포에서 간세포(Hepatocyte)가 생성되었으며, 성체 췌관상피세포와 태아 mesenchyme의 혼합액을 nude mice 피하에 주사하였을 때 insulin과 glucagon 양성인 선방세포로 분화한다고 보고되었다. 이와 같은 사실을 종합할 때 아마도 췌관 상피세포는 췌장의 줄기세포 또는 protodifferentiated stem cell로 작용을 하며 태생기때 소도세포, 선방세포 및 췌관세포에서 유래되었음과 마찬가지로 성체에서도 이들 다양한 세포로 분화할 수 있는 능력이 있음을 시사하는 소견으로 생각된다.

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

지금까지 췌장암에 관한 분자생물학적, 세포생물학적 연구에 많은 제약이 있어왔던 원인으로서는 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 췌관선암의 표현형을 보이는 동물모델은 없다. Mice, rat, guinea pig 등의 동물에 다양한 발암물질을 노출시켰을 때 발생하는 대부분의 췌장암은 인체 췌장암의 90% 이상을 차지하는 췌관선암이 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 췌관선암의 표현형을 보이며 K-ras 암유전자 및 p53 억제 암유전자의 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. 이와같은 사실은 hamster에서 다양하게 분화할 수 있는 능력을 갖고 있는 줄기세포가 태생기때 췌장 발생과정과 유사하게 췌관세포에 위치하며 이들 세포에서 새롭게 소도세포를 형성할 가능성을 시사한다.

더욱 흥미로운 점은 BOP-induced hamster의 췌장 선방세포가 시간이 경과함에 따라 췌관상피세포로 둘러싸인 관상 구조로 이행하는 것이 흔히 관찰되는데 이는 선방세포에서 췌관세포로 이행분화됨을 시사하는 소견으로 이 역시 다양한 세포로 분화가 가능한 줄기세포의 존재를 시사한다. 이와같이 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-alpha transgenic mice의 췌장 및 인체의 만성췌장염 환자에 이르기까지 대부분의 췌장 손상을 초래하는 여러 가지 조건하에서 일차적으로 관찰되는 변화는 바로 선방세포가 췌관세포로 이행하는 양상이라 할 수 있다. 이와같은 이행분화과정이 태생기 때에서나 관찰되는 Pdx1 유전자에 의해 조절됨을 보고된바 있으며, 이와같은 변화는 아마도 췌장암이 췌관세포 자체에서도 발생할 수도 있으나 선방세포에서 이행분화한 췌관의 표현형을 띄는 progenitor 세포에서 발생하였을 가능성도 높다는 점을 시사하며, 향후 이와 연관된 다양한 과학적 근거들이 제시될 수 있을 것으로 기대되며, 췌장암 발암과정의 새로운 접근을 통한 조기진단법 개발에 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Park SW, Lee JE, Kim HS, Chung JB, Kang JK, Song SY. Implication of developmentally regulated genes in pancreatic carcinogenesis: A DNA microarray study. Digestive Disease Week, American Gastroenterology Association, USA, May, 2003
2. Chung HW, Kim SA, Lee JE, Park SW, Chung JB, Kang JK, Song SY. Are the cellular origins of invasive ductal adenocarcinoma and intraductal papillary mucinous neoplasm different? Digestive Disease Week, American Gastroenterology Association, USA, May, 2003
3. Lee JE, Kim SA, Choi Eric, Park SW, Chung JB, Kim HS, Song SY. Role of overexpression of factors regulating pancreatic embryogenesis in acinar to ductal transdifferentiation in vitro and pancreatic carcinogenesis and establishment of two normal rat pancreatic ductal cell lines under the concept of acinar-ductal transdifferentiation. Digestive Disease Week, American Gastroenterology Association, USA, May, 2003
4. Wen J, Gang J, Kim H, Koh J, Koh S, Song S. Antitumor effect of a novel drug BMI-1040 through the arrest of cell cycle progression in the G2/M phase. Molecular Biology of the cell, Abstracts Presented at the 43rd American Society for Cell Biology Annual Meeting, December 13-17, 2003 San Francisco, CA
5. Park Y, Wen J, Kim H, Song S. Molecular pathway for [6]-Gingerol-induced cell cycle arrest and apoptosis of human pancreatic cancer cells. Molecular Biology of the cell, Abstracts Presented at the 43rd American Society for Cell Biology Annual Meeting, December 13-17, 2003 San Francisco, CA
6. Bang SM, Chung HW, Park SW, Chung JB, Kang JK, Yoon MJ, Lee JD, Song SY. The Usefulness of 18FDG-PET scan in determination of treatment response in pancreatic cancer. Digestive Disease Week, American Gastroenterology Association, USA, May, 2003
7. Bang SM, Choo YS, Park YJ, Hong SP, Park SW, Chung JB, Kang JK, Song SY. Brca-2 Mutation Is Very Rarely Associated with Korean Patients of Pancreatic Cancer. Digestive Disease Week, American Gastroenterology Association, USA, May, 2003
8. Chung H, Song S, Kim S, Park S, Chung J, Kang J. Chemopreventive effect of farnesyltransferase inhibitor in Syrian golden hamster model of pancreatic cancer induced by BOP. European Gastroenterology Week, Swiss, Genova, October, 2002
9. Shin SK, Seung Shin Y, Park WS, Chung JP, Chung JB, Kang JK, Song SY. Thymidine phosphorylase expression as a useful prognostic marker in pancreatic cancer. American Gastroenterology Association, DDW, USA, May, 2002
10. Chung HW, Park JY, Kim SA, Shin Y, Park SW, Chung JB, Kang JK, Song SY. Comparison of concurrent chemoradiation between paclitaxel/furtulon and gemcitabine/furtulon for the locally advanced pancreatic Adenocarcinoma. American Gastroenterology Association, DDW, USA, May, 2002
11. Park SW, Lee JE, Lee JH, Shin Y, Chung JP, Chung JB, Song SY. Establishment and characterization of a new pancreatic tumor cell line from intraductal papillary mucinous tumor (IPMT) American Gastroenterological Association, DDW, May, 2001
12. Kim JW, Lee JE, Park SW, Koh JS, Chung HH, Song SY. Farnesyltransferase inhibitors (FTIs) blocks

- transition of G1/S phase by down regulation of cyclin A, cyclin D1, and MAPK. American Gastroenterological Association, DDW, May, 2001
13. Song SY, Gannon M, Meszoely IM, Scoggins CR, Yang LY, Wright CVE, Coffey RJ. Activation of the pdx1 homeobox gene during TGF α -induced premalignant pancreatic ductal proliferation: in vivo reporter gene analysis using "double transgenic" mice. Digestive Disease Week, Orlando Florida, May 16-19, 1999
 14. 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. American Gastroenterology Association - New Orleans, USA, May, 17-20, 1998, Gastroenterology, Digestive disease week
 15. 김용수, 송시영, 문 정, 김한수, 박승우, 정재복, 강진경. Prostate stem cell antigen in gastric adenoma and cancer. 대한소화기연관학회 합동학술대회, 2003년 11월 19-21. 초록집 p474
 16. 홍성필, 이지은, 송시영, 박승우, 이세준 정준표, 서정훈, 정재복, 강진경. 췌장 Intraductal Papillary Mucinous Tumor (IPMT)의 임상적 특징과 progranulin의 면역조직화학 염색. 대한내과학회, 추계학술대회 초록집, 2002,10.26
 17. Lee JH, Choi JH, Kung WN, Hanrahan JW, Chang J, Song SY, Park SW, Kim DS, Yoon JH, Suh YS, Jang IJ, Nam JH, Kim SJ, Cho MO, Lee JE, Kim KH, Lee MG. A haplotype-based molecular analysis of CFTR mutations associated with respiratory and pancreatic diseases. Human Molecular Genetics 2003;12:2321-32
 18. 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;4, June, in press
 19. Song SY, Gannon M, Washington MK, Scoggins CR, Meszoely IM, Goldenring JR, Marino CR, Sandgren EP, Coffey RJ, Wright CVE, Leach SD. Expansion of Pdx1-Expressing Pancreatic epithelium and islet neogenesis in transgenic mice overexpressing transforming growth factor α . Gastroenterology 1999;117:1416-26.
 20. Leach SD, Scatena CD, Keefer CJ, Goodman HA, Song SY, Yang L, Pietenpol JA. Negative regulation of Wee1 Expression and Cdc2 Phosphorylation during p53-mediated Growth Arrest and Apoptosis. Cancer Research 1998;58:3231-6.
 21. 박병규, 정혜원, 송시영, 박승우, 정재복, 강진경, 이지은, 김선아, 김한수. 햄스터 췌장암 발암 과정의 기원세포로 선방세포의 역할. 대한소화기학회지 2003;41:138-44
 22. 송시영, 췌장암. 대한의사협회지 2003;46:729-40