

대장암 환자에서 선암종과 선종성 용종의 Leptin 발현

한양대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실²

손 원 · 전대원 · 이오영 · 이학현 · 백유흠 · 이강녕 · 이상표 · 이항락
윤병철 · 최호순 · 이동후 · 장기석² · 백승삼²

=Abstract=

Leptin expression in adenocarcinomas and adenomatous polyps in patients with colon cancer

Won Sohn, M.D., Dae Won Jun, M.D., Oh Young Lee, M.D., Hak Hyun Lee, M.D.,
Yoo Hum Baek, M.D., Kang Yeoung Lee, M.D., Sang Pyo Lee, M.D., Hang Lak Lee, M.D.,
Byung Chul Yoon, M.D., Ho Soon Choi, M.D., Dong Hoo Lee, M.D.,
Ki Seok Jang, M.D.² and Seung Sam Paik, M.D.²

*Departments of Internal Medicine and Pathology²,
Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea*

Background : Though leptin, the adipocytes-derived hormone, plays an important role in obesity, it can act as a growth factor for several cancers including gastrointestinal malignancies. Based on this background, we investigated whether leptin expression correlated with the clinicopathological characteristics or disease outcome in patients with colon cancer. We immunohistochemically analyzed the expression of leptin in a "colon adenoma-carcinoma sequence" in the normal colon mucosa, an adenomatous polyp and adenocarcinoma tissue, from a surgical resection for each patient.

Methods : We collected samples from 24 patients with a colorectal adenocarcinoma that was removed in either a total colectomy or hemicolectomy, and who presented with an adenomatous polyp and an adenocarcinoma in the same surgical specimen. Leptin expression was assessed using immunohistochemical methods and was evaluated by grading the staining intensity as 0, +1, +2, +3.

Results : Whereas leptin expression was observed in 4.2% (1/24) of the normal colon mucosa, adenomatous polyps and adenocarcinomas showed 33.3% (8/24) and 50.0% (12/24) expression of leptin, respectively ($p < 0.05$), suggesting that leptin expression in the adenomatous polyps and adenocarcinomas was higher than in the normal colon mucosa ($p < 0.05$). There was no significant difference in leptin expression between the adenomatous polyps and adenocarcinomas, statistically. There was no relationship between leptin expression and patients age, sex, BMI (body mass index), cancer stage, and lymph node metastasis. However, the tumor size in the positive leptin expression group was larger than in the negative leptin expression group (5.6±2.2 cm vs 3.9±1.4 cm; $p < 0.05$).

Conclusions : Since leptin expression in adenomatous polyps and adenocarcinomas was higher than in the normal colon mucosa and leptin expression significantly correlated with the tumor size, leptin might play a role in the development of an adenomatous polyp and an adenocarcinoma in the colon. However, leptin does not contribute to the progression of colon adenoma, and further evaluation studies will be required. (Korean J Med 72:352-359, 2007)

Key Words : Leptin, Colon, Adenomatous polyps, Adenocarcinoma, Colon cancer

• Received : 2006. 4. 17

• Accepted : 2006. 8. 28

• Correspondence to : Oh Young Lee, M.D., Hanyang University Hospital, Department of Internal Medicine, 17 Haengdang-dong, Sungdong-gu, Seoul, Korea E-mail : leeoy@hanyang.ac.kr

서 론

우리나라에서 대장암의 발생빈도는 점점 증가하여 2002년 대장암의 발생율은 위암, 폐암, 간암에 이어서 4 번째로 많은 비율을 차지하고 있다¹⁾. 최근 생활의 서구화와 함께 비만에 대한 관심이 증가하면서 많은 연구에서 비만이 대장암 발생율과 밀접한 관계가 있음이 보고되고 있다^{2, 3)}. 대장암은 선종-암종 연속성 이론에 의한 암발생과정이 여러 분자 유전학적 분석에 의하여 입증되었으며⁴⁻⁷⁾, 대장암의 전구병변인 선종을 발견하여 대장암으로의 이행을 예방하려는 대장암 검진이 중요시되고 있다. 여러 역학적 연구를 통하여 기존의 위험인자로 알려진 대장암의 가족력, 저섬유소 및 고지방 식이, 흡연, 과도한 음주, 비스테로이드성 소염 진통제, 칼슘, 비타민 등 외에 비만⁸⁻¹⁰⁾과 대장암의 발생에 대한 관심이 증가하고 있으며¹¹⁾, 이 중 특히 비만과 같은 대사 증후군에 관심이 고조되고 있다.

대장암 발생시 비만과 연관지를 때 암발생에 영향을 줄 수 있는 여러 호르몬들 중 leptin은 지방조직에서 분비되는 물질로¹²⁾ 음식섭취와 신체조성을 조절하고¹³⁾, 비만 시에 증가한다고 한다¹⁴⁾. 최근에는 leptin이 비만과 관련성이 깊은 대장암 발생에 연관성이 깊다는 연구가 보고되고 있으며, 혈중 leptin 농도가 증가할수록 대장암 위험도가 3배 증가한다는 보고도 있다¹⁵⁾. 그리고 고지방 식이가 혈중 leptin 농도상승을 통해 대장세포 증식과 암분화 발생을 초래함으로써 혈중 leptin 농도와 대장세포 증식의 의미있는 상관관계가 있다고 보고하고 있다¹⁶⁾. 그러나 대부분의 연구가 실험실에서 이루어진 결과들이며, 대장암과 선종 조직에서 leptin의 발현과의 연관성에 대한 연구가 있으나 각각 다른 환자에서 선종과 대장암 조직을 이용하여 leptin 발현에 영향을 미치는 여러 요인들을 통제할 수 없다는 문제점이 있으며, 더구나 leptin 발현에 따른 대장암 환자에서의 임상양상의 차이를 비교한 연구는 없는 상태이다.

이러한 배경하에 본 연구에서는 한양대학교 병원에서 약 10년 동안 대장암으로 장절제 수술을 시행한 환자 546예 중에서 정상 대장 점막, 선종성 용종, 선암종이 동시에 모두 있는 환자 24예를 선택하여 각각의 leptin 발현을 비교함으로써 대장암 발생과 leptin 발현의 상관관계 및 동일 환자에서 대장 종양 상태에 따른 leptin 발현 유무에 따라 대장암 환자의 임상적 특징을 비교함으로

써 대장 종양 발생시 leptin의 역할과 병의 중증도나 예후와의 상관성이 있는지를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1991년 2월부터 2000년 5월까지 한양대학교병원에 입원하여 대장암으로 진단받고 장절제 수술을 시행한 환자 546예 중 절제한 수술 표본에 정상 대장 점막, 선종성 용종을 동시에 동반하고 있는 환자 24명을 대상으로 하여 후향적으로 조사하였다. 대장암으로 진단받고 장절제 수술한 표본 중에서 정상 대장 점막 및 선종성 용종을 동시에 동반하고 있는 24개의 표본을 선별하여 각각 절제한 장에서 정상 대장 점막, 선종성 용종, 선암종 조직에서의 leptin 발현에 대하여 조사해 보았다.

2. 면역조직화학 검사

Leptin에 대한 면역조직염색은 ABC (avidin-biotin peroxidase complex) 방법을 이용하여 시행하였다. 선택된 환자의 10% 포르말린으로 고정된 파라핀 포매 조직에서 4 μ m 두께로 절편을 만들고, 60°C에서 30분 보온 후 10% 자일렌으로 10분씩 세 차례 탈파라핀을 시켰다. 단계적으로 알코올을 처리하여 염수화 과정을 거친 후 흐르는 물에서 2분간 씻고 증류수에 담겼다. 항원성 노출을 위해 구연산 완충액(10 mL/L, pH 6.0)에서 전자레인지로 이용해 5분간 처리하였다. 내인성 과산화효소의 활성을 억제하기 위해 3% 과산화수소로 30분 정도 처리한 후 증류수로 씻어냈다. 일차항체로는 Leptin (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA)을 1:200배율로 희석하여 사용하였다. 이차항체는 실온에서 두 시간 동안 반응시켰다. 발색제는 3,3'-diaminobenzidine을 사용하였고, Mayer's hematoxylin으로 대조 염색하였다. 면역염색 결과는 두 명의 병리의사가 반정량적으로 판독하였다. 염색 강도는 음성인 경우를 0, 양성이면서 약한 경우를 1+, 중등도인 경우를 2+, 강한 경우를 3+으로 하였고, 염색 범위에 따라 미만성(diffuse), 부분성(focal), 표면성(surface)으로 나누어 이 중에서 미만성만을 발현 양성으로 택하였다.

3. 통계

통계 프로그램은 SPSS (version 13.0)을 사용하였고,

leptin의 발현 유무에 따른 대상 환자의 나이, 성별, 체질량 지수, 종양 크기, 암병기, 임파선 전이여부에 대한 상관관계를 분석하기 위해 두 군 간에 연속형 변수는 Mann-Whitney test로 범주형 변수는 Fisher's exact test를 하였다. 정상 대장 점막, 선종성 용종, 선암종 조직간에 각각의 leptin 양성발현율과 각 군 간의 비교는 일원배치분산 분석법인 oneway ANOVA (analysis of variances)와 사후검정인 Duncan's multiple comparison test를 사용하였다. *p* 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

약 10년 동안 대장암으로 진단받고 장절제 수술을 시행한 환자 546예 중 24예에서 같은 환자에서 선종성 용종, 선암종을 동시에 얻을 수 있었으며, 이들 대상 환자 24명 중 남자가 18명, 여자가 6명이었으며, 평균 연령은 60.8±8.9세였으며, 평균 신장은 163.8±5.8 cm, 평균 체중은 61.2±7.7 kg, 평균 체질량 지수(BMI: Body Mass Index)는 22.8±2.5 kg/m²이었다. 선종성 용종의 크기는 1.2±0.9 cm였고, 선암종의 크기는 4.8±2.0 cm이었다. 대장암의 병기는 Dukes 병기법에 따라 분류하여 병기 A는 3명(12.5%), 병기 B는 8명(33.3%), 병기 C는 8명(33.3%), 병기 D는 5명(20.8%)이었다. 임파선 전이는 음성인 11명(45.8%), 양성인 13명(54.2%)이었다(표 1).

Table 1. Basic characteristics of study patients

Age (years, mean±SD)	60.8±8.9
Gender (Male : Female)	18 : 6
Height (cm, mean±SD)	163.8±5.8
Weight (kg, mean±SD)	61.2±7.7
BMI (kg/m ² , mean±SD)	22.8±2.5
Tumor size (cm, mean±SD)	4.8±2.0
Lymph node metastasis	
Negative	11 (45.8%)
Positive	13 (54.2%)
Stage	
A	3 (12.5%)
B	8 (33.3%)
C	8 (33.3%)
D	5 (20.8%)

2. 정상 대장 점막, 선종성 용종, 선암종에 따른 leptin의 발현

전체 환자 24명의 절제된 대장에서 각각 정상 대장 점막, 선종성 용종, 선암종 조직의 leptin 발현 정도를 비교해 보았다(표 2, 그림 1).

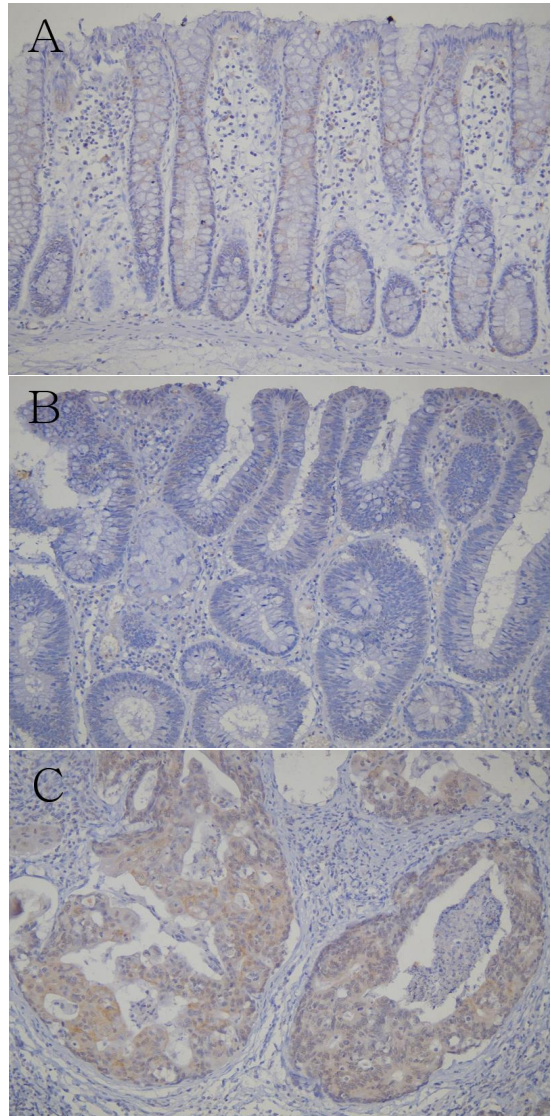


Figure 1. Immunohistochemical staining for leptin receptors in the normal colon mucosa (A, ×40) and in an adenomatous polyp (B, ×40) and an adenocarcinoma (C, ×200) of the colon. The staining appears to be largely localized to the cytoplasm and cell membrane of epithelial cells.

Table 2. Leptin expression in normal colon mucosa, adenomatous polyp and adenocarcinoma

Cases	Number	Leptin (%)	
		Negative	Positive
Normal colon mucosa	24	23 (95.8%)	1 (4.2%)
Adenomatous polyp	24	16 (66.7%)	8 (33.3%)*
Adenocarcinoma	24	12 (50.0%)	12 (50.0%)*

* $p < 0.05$ versus normal colon mucosa by a oneway ANOVA (analysis of variance) with Duncan's multiple comparison test

† $p < 0.05$ versus normal colon mucosa by oneway ANOVA (analysis of variance) with Duncan's multiple comparison test

Leptin 양성발현율은 정상 대장 점막에서 4.2% (1명/24명), 선종성 용종에서 33.3% (8명/24명), 선암종에서 50.0% (12명/24명)로 선종성 용종에서의 leptin 양성 발현율이 정상 대장 점막에서보다 더 높았으며($p < 0.05$), 선암종에서도 정상 대장 점막보다 더 높았다($p < 0.05$). 그러나, 선종성 용종과 선암종 간에 leptin 양성발현율은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$) (그림 2).

정상 대장 점막은 leptin 발현 음성이 95.8% (23명)였고, 양성이 4.2% (1명)로 이 중 1+는 1명, 2+는 0명, 3+는 0명이었다. 선종성 용종은 leptin 발현 음성이 66.7% (16

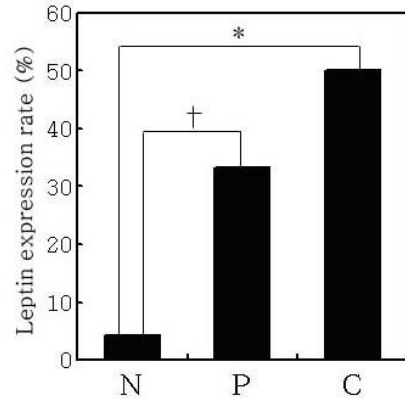


Figure 2. The leptin expression rate in normal colon mucosa, adenomatous polyp and adenocarcinoma. The leptin expression rate was calculated as the percentage of the positive leptin expression count in each group (normal colon mucosa, adenomatous polyp, adenocarcinoma). The leptin expression rate for adenomatous polyp (33.3%) and adenocarcinoma (50.0%) was higher than for normal colon mucosa (4.2%).

* $p < 0.05$ by a oneway ANOVA (analysis of variance) with Duncan's multiple comparison test

N, normal colon mucosa

P, Adenomatous polyp

C, Adenocarcinoma

Table 3. Clinicopathologic features according to expression of leptin in patients with colon cancer

	Expression of Leptin		<i>p</i> value
	Negative (n=12)	Positive (n=12)	
Age (years, mean±SD)	60.2±8.9	61.3±9.5	0.443*
Gender (Male : Female)	8 : 4	10 : 2	0.640†
BMI (kg/m ² , mean±SD)	23.1±3.1	22.5±1.9	0.713*
Tumor size (cm, mean±SD)	3.9±1.4	5.6±2.2	0.02*
Lymph node metastasis			
Negative	7 (58.3%)	4 (33.3%)	0.414†
Positive	5 (41.7%)	8 (66.7%)	
Stage			
A	2 (16.7%)	1 (8.3%)	0.491†
B	5 (41.6%)	3 (25.0%)	
C	2 (16.7%)	6 (50.0%)	
D	3 (25.0%)	2 (16.7%)	

BMI, Body Mass Index

* Mann-Whitney test (p value < 0.05 was considered statistically significant)

† Fisher's exact test (p value < 0.05 was considered statistically significant)

명)였고, 양성인 33.3% (8명)로 이 중 1+는 6명, 2+는 2명, 3+는 0명이었다. 선암종은 leptin 발현 음성이 50.0% (12명)였고, 양성인 50.0%(12명)로 이 중 1+는 6명, 2+는 6명, 3+는 0명이었다. 따라서, leptin 발현 유무는 정상 대장 점막, 선종성 용종, 선암종 간에 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$)(표 2).

3. Leptin 발현 유무에 따른 환자의 특성

대장암 진단을 받고 장절제술을 시행한 24명의 장절제 표본 중 각각 대장암 조직에서 leptin 발현 유무를 보아 발현 양성인 군과 음성인 군으로 나누어 환자의 특성을 비교하였다(표 3).

Leptin 발현 양성인 군은 12명이었고, leptin 발현 음성인 군도 12명이었다. 대장암 조직에서의 leptin 발현 유무에 따른 나이, 성별, 체질량 지수(BMI: Body Mass Index) 등의 환자 특성은 통계학적으로 차이가 없었다($p > 0.05$). 그러나 중앙의 크기에서 leptin 발현 음성인 군은 3.9 ± 1.4 cm, leptin 발현 양성인 군은 5.6 ± 2.2 cm으로 leptin 발현 양성인 군이 음성인 군에 비하여 중앙 크기가 컸다($p < 0.05$). 임파선 전이 여부에서는 leptin 발현 음성인 군(12명)에서 임파선 전이 음성은 7명(58.3%)으로 양성인 5명(41.7%)보다 많았고, leptin 발현 양성인 군(12명)에서 임파선 전이 음성은 4명(33.3%)으로 양성인 8명(66.7%)보다 적었으나 두 군 간에 통계학적 차이는 없었다($p > 0.05$). Dukes 병기법으로 분류한 암병기는 leptin 발현 음성인 군(12명)에서는 병기 A가 2명(16.7%), 병기 B가 5명(41.6%), 병기 C가 2명(16.7%), 병기 D가 3명(25.0%)이었고, leptin 발현 양성인 군(12명)에서는 병기 A가 1명(8.3%), 병기 B가 3명(25.0%), 병기 C가 6명(50.0%), 병기 D가 2명(16.7%)이었다. 두 군 간에 암병기의 차이는 없었다($p > 0.05$).

고 찰

Leptin은 ob gene의 산물으로써¹⁷⁾ 지방세포에서 분비되는 물질로 처음 보고되었다^{18, 19)}. Leptin은 음식섭취와 에너지 소비를 조절하는 것에 관여한다고 알려져 있다²⁰⁾. 혈중 leptin 농도는 공복 시나 체중감소 시 증가하고, 반면에 과식이나 과체중 시 증가한다고 한다^{14, 21)}. 이와 같이 여러 연구에서 leptin과 비만과의 연관성이 알려져 있다. 그러나 아직까지 leptin이 세포증식인자로서의 역할이나 암발생과정에서의 역할에 대해 정확히 알려져 있지는

않다. 하지만 최근 연구들에 의하면 leptin이 여러가지 암 발생에 증식인자로서 작용함이 알려져 있다²²⁾. 특히 leptin은 혈관내피세포의 증식이나²³⁾, 평활근 증식에 관여하여 암발생에 증식인자로 작용한다고 한다²⁴⁾.

인간의 대장세포와 대장암세포 내에 leptin 수용체가 발현되고, 이러한 leptin이 p42/44 mitogen-activated protein kinase의 인산화를 통하여 대장세포 및 대장암세포의 증식이 유도되며²⁵⁾, leptin이 대장상피세포주에서 Insulin-like growth factor (IGF-1)와의 상호작용을 통하여 대장상피세포의 생존과 확장에 관여한다는 보고도 있다²⁶⁾. Bolukbas 등²⁷⁾은 혈중 leptin 농도가 높을수록 대장암 발생율이 증가한다고 보고하였고, Attoub 등²⁸⁾은 동물실험에서 leptin이 phosphoinositide 3-kinase, rho, rac의 존성 신호전달체계를 통하여 암발생 초기 상태에서 대장상피세포의 침윤성을 조장한다고 보고하였다. 또한 Hirose 등²⁹⁾은 동물실험에서 높은 혈중 leptin 농도가 쥐 실험에서 azoxymethane의 유도에 의한 대장암의 전구세포병변의 증식을 초래한다고 보고하였다. Rouet-Benzineb 등³⁰⁾은 leptin이 인간대장세포인 HT-29 세포에서 NF-kappaB 신호체계를 통한 세포자멸(apoptosis)을 유도하는 sodium butylate에 대하여 방해작용을 함으로써 대장암세포의 증식에 역할을 한다고 보고하였다.

따라서 본 연구에서는 leptin의 발현과 대장암의 연관성을 알아보고, 대장암 환자 중에서 leptin 발현 양성인 군과 음성인 군의 환자의 특성을 비교하여 보았다. 양 군 간에 연령이나 성별차이는 없었고, 체질량 지수(BMI: Body Mass Index)도 차이가 없었다. 여러 연구들에 의하면 혈중 leptin 농도와 비만의 정도를 나타내는 체질량 지수(BMI: Body Mass Index)와의 상관성이 입증되었으나³¹⁾ 본 연구에서는 대장세포조직에서의 leptin 발현 유무와 체질량 지수(BMI: Body Mass Index)와의 상관관계는 없었다($p > 0.05$). 이것은 아마도 24명의 환자군들의 체질량 지수(BMI: Body Mass Index)를 WHO (World Health Organization) 분류법³²⁾으로 분류해 볼 때 저체중 1명(4%), 정상체중 18명(75%), 과체중 5명(21%), 비만 0명(0%), 고도비만 0명(0%)으로 환자군의 체질량 지수(BMI: Body Mass Index) 분포가 고르지 않아서인 것으로 생각된다. Leptin 발현 양성 유무에 따른 중앙크기는 leptin 발현 양성인 군이 음성인 군보다 그 크기가 더 컸다($p < 0.05$). 그러나 Leptin 발현 양성유무에 따른 암병기와 임파선 전이 여부와의 상관관계는 본 연

구에서는 의미있게 나오지 않았다. 이전 여러 연구에서 leptin이 증식인자로서 대장 점막 및 대장암과 상관성이 있다는 연구는 몇몇 있었으나 본 연구처럼 대장조직에서의 leptin 발현과 환자의 임상 특징을 비교하여 leptin이 대장점막 및 대장암에서 예후인자나 병의 중증도와 관계를 알아보려고 하는 연구는 거의 없었다. 대장암 환자 중에서 Leptin 발현 양성 군이 음성인 군에 비해 종양 크기가 컸다는 결과는 leptin이 대장암에서 암세포의 증식과 상관성이 있다고 생각해 볼 수 있으나 이외에 암병기나 임파선 전이 여부 같은 병의 중증도나 예후와의 상관성은 찾지 못하였고, 이는 추가연구가 필요할 것으로 생각된다.

대장암은 정상대장, 선종성 용종, 선암종으로 단계적으로 진행되는 것은 이미 잘 알려져 있다. 본 연구는 대장암 발생과의 상관관계를 알아보기 위하여 대장암으로 진단되어 장절제 수술을 받은 환자의 절제된 장에 선암종, 선종성 용종, 정상 대장 조직을 모두 갖고 있는 24명을 대상으로 leptin 발현을 조사해 보았다. 정상 대장 조직에 비해 선종성 용종, 선암종에서 leptin 발현율이 의의있게 높음을 알 수 있었고, 이는 leptin이 대장암 발생과 상관성이 있을 것으로 추정해 볼 수 있다.

본 연구에서 leptin의 면역조직화학적 염색은 Hardwick 등²⁵⁾의 연구를 참고하여 염색 강도는 음성인 경우를 0, 양성인면서 약한 경우를 1+, 중등도인 경우를 2+, 강한 경우를 3+으로 하였고, 염색 범위에 따라 미만성(diffuse), 부분성(focal), 표면성(surface)으로 나누어 이 중에서 미만성만을 발현 양성으로 택하였다. 이 중에서 부분성과 표면성을 정확히 고려하지 못한 점이라든지 후향적으로 대상 환자를 조사하였기에 혈중 leptin 농도와의 상관관계를 연구하지 못한 점은 아쉬움으로 남는다. 또한 leptin 발현 양성 유무에 따른 대장암 환자의 특성에서 대장암의 조직학적 분화에 따른 차이라든지 항암치료에 대한 반응 여부, 수술 종류에 의한 차이, 생존률에 따른 차이 등은 좀 더 연구가 필요할 것으로 생각된다. 그리고 본 연구에서 정상 대장 점막, 선종성 용종, 대장암 조직에서의 leptin 발현만을 근거로 상관성을 추정하였기 때문에 혈중 leptin 농도와 조직에서의 leptin의 발현과의 상관성, 다른 증식인자들과의 관련성, 예를 들면 COX-2 (Cyclooxygenase-2)나 PPAR (Peroxisome proliferators-activated receptor)의 발현과의 상관성 등의 연구가 보완되어야 할 것으로 생각한다.

대장암에서 leptin의 역할은 정확히 규명되지는 않았고, 현재도 연구 중으로 최근에는 leptin이 대장암외에 염증성 대장 질환에서 대장 염증과의 상관성도 보고되고 있다^{33, 34)}. 결론적으로 본 연구에서는 leptin 발현이 선종성 용종이나 선암종에서 증가되어 있고 종양의 크기와 상관관계가 있는 소견으로 미루어 대장종양의 발생에 관여할 것으로 사료되나 대장 선종성 용종과 대장 선암종간에 차이가 없으므로 종양의 진전에는 관련되지 않은 것으로 사료된다. 이에 향후 더 자세한 분자생물학적 기전 및 종양표지자와의 연관 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

목적 : 지방세포에서 분비하는 호르몬인 leptin은 비만에 중요한 역할을 할 뿐 아니라 위장관암을 포함한 일부 악성 종양에서 성장 인자로서 작용할 수 있다. 이러한 배경하에 본 연구에서는 대장암에서 leptin 발현과 임상 병리학적 특성 및 질환과의 상관성을 알아보려고 하였다. 대장암으로 진단받고 장절제 수술을 시행한 환자 중 장절제 표본에 정상 대장 점막, 선종성 용종, 선암종을 동시에 동반하고 있는 환자를 선별하여 면역조직화학적 으로 leptin 발현을 조사함으로써 “대장 선종-암종 연속성”에 따른 발현 차이를 분석하였다.

방법 : 대장암으로 진단받고 장절제 수술을 시행한 환자 중 장절제 표본에 정상 대장 점막, 선종성 용종을 동시에 동반하고 있는 24명의 환자를 대상으로 선택하여 분석하였다. 24개의 표본에서 각각 정상 대장 점막, 선종성 용종, 선암종 조직에서의 leptin 발현을 면역조직 염색으로 알아보았다. 결과는 반정량적으로 판독하였으며, 염색 강도는 음성인 경우를 0, 양성인면서 약한 경우를 1+, 중등도인 경우를 2+, 강한 경우를 3+으로 하였다.

결과 : Leptin 발현은 정상 대장 점막에서 4.2% (1명/24명)인 반면에 선종성 용종에서 33.3% (8명/24명), 선암종에서 50.0% (12명/24명)로 선종성 용종에서의 leptin 발현이 정상 대장 점막에서보다 더 높았으며($p < 0.05$), 선암종에서도 정상 대장 점막보다 더 높았다($p < 0.05$). 그러나 선종성 용종과 선암종 군간에 leptin 발현은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$). 대장암 조직에서의 Leptin 발현 유무와 나이, 성별, 체질량 지수(BMI: Body Mass Index), 암병기, 임파선 전이 여부등과는 상관관계를 보이지 않았으나 종양의 크기는 leptin 발현 음

성인 군이 3.9±1.4 cm, leptin 발현 양성인 군이 5.6±2.2 cm으로 leptin 발현 양성인 군이 음성인 군에 비하여 종양 크기가 더 컸다($p<0.05$).

결론 : 본 연구에서는 동일 환자에서 선종성 용종이나 선암종에서 정상 대장 점막 보다 leptin 발현이 통계학적으로 유의있게 높았고, leptin 발현 양성인 군이 음성인 군보다 대장암의 크기가 더 컸다는 결과로 보아 leptin이 대장에서 선종성 용종과 선암종의 발생에 중요한 역할을 할 것으로 사료된다. 그러나 선종성 용종과 선암종에서의 leptin 발현은 차이가 없었기에 leptin과 선종성 용종에서 선암종으로의 진행과의 상관성은 찾지 못하였다. 따라서 추후 좀더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 렙틴, 대장, 선종성 용종, 선암종, 대장암

REFERENCES

- 1) Korean Central Cancer Registry. Annual report of Korean Cancer Registry: 2001.1-2001.12.
- 2) Rapp K, Schroeder J, Klenk J, Stoehr S, Ulmer H, Concin H, Diem G, Oberaigner W, Weiland SK. Obesity and incidence of cancer: a large cohort study of over 145,000 adults in Austria. *Br J Cancer* 93:1062-1067, 2005
- 3) Bianchini F, Kaaks R, Vainio H. Overweight, obesity, and cancer risk. *Lancet Oncol* 3:565-574, 2002
- 4) Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 61:759-767, 1990
- 5) Baker SJ, Fearon ER, Nigro JM, Hamilton SR, Preisinger AC, Jessup JM, van Tuinen P, Ledbetter DH, Barker DF, Nakamura Y, White R, Vogelstein B. Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinoma. *Science* 244:217-221, 1989
- 6) Law DJ, Olschwang S, Monpezat JP, Lefrancois D, Jagelman D, Petrelli NJ, Thomas G, Feinberg AP. Concerted nonsyntenic allelic loss in human colorectal carcinoma. *Science* 241:961-965, 1988
- 7) Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL. Genetic alterations during colorectal tumor development. *N Engl J Med* 319:525-532, 1988
- 8) Zahm SH, Cocco P, Blair A. Tobacco smoking as a risk factor for colon polyps. *Am J Public Health* 81:846-849, 1991
- 9) Kearney J, Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Bleday R, Willett WC. Diet, alcohol, and smoking and the occurrence of hyperplastic polyps of the colon and rectum (United States). *Cancer Causes Control* 6:45-56, 1995
- 10) Martinez ME, McPherson RS, Levin B, Gliber GA. A case-control study of dietary intake and other lifestyle risk factors for hyperplastic polyps. *Gastroenterology* 113:423-429, 1997
- 11) Papapolychroniadis C. Environmental and other risk factors for colorectal carcinogenesis. *Tech Coloproctol* 8:S7-S9, 2004
- 12) Considine RV. Regulation of leptin production. *Rev Endocr Metab Disord* 2:357-363, 2001
- 13) Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes* 45:1455-1462, 1996
- 14) Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannessian JP, Marco CC, Mckee LJ, Bauer TL, Caro JF. Serum immunoreactive leptin concentration in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 334:292-295, 1996
- 15) Stattin P, Palmqvist R, Soderberg S, Biessy C, Ardnor B, Hallmans G, Kaaks R, Olsson T. Plasma leptin and colorectal cancer risk: a prospective study in Northern Sweden. *Oncol Rep* 10:2015-2021, 2003
- 16) Liu Z, Uesaka T, Watanabe H, Kato N. High fat diet enhances colonic cell proliferation and carcinogenesis in rats by elevating serum leptin. *Int J Oncol* 19:1009-1014, 2001
- 17) Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372:425-432, 1994
- 18) Masuzaki H, Hosoda K, Ogawa Y, Shigemoto M, Satoh N, Mori K, Tamura N, Nishi S, Yoshimasa Y, Yamori Y, Nakao K. Augmented expression of obese (ob) gene during the process of obesity in genetically obese-hyperglycemic Wistar fatty (fa/fa) rats. *FEBS Lett* 378:267-271, 1996
- 19) Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, Kern PA, Friedman JM. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1:1155-1161, 1995
- 20) Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 395:763-770, 1998
- 21) Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Henry R, Mudaliar SR, Olefsky J, Caro JF. Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans: studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 45:699-701, 1996

- 22) Somasundar P, McFadden DW, Hileman SM, Vona-Davis L. *Leptin is a growth factor in cancer. J Surg Res* 116:337-349, 2004
- 23) Park HY, Kwon HM, Lim HJ, Hong BK, Lee JY, Park BE, Jang Y, Cho SY, Kim HS. *Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro. Exp Mol Med* 33:95-102, 2001
- 24) Oda A, Taniguchi T, Yokoyama M. *Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. Kobe J Med Sci* 47:141-150, 2001
- 25) Hardwick JC, van den Brink GR, Offerhaus GJ, van Deventer SR, Peppelenbosch MP. *Leptin is a growth factor for colonic epithelial cells. Gastroenterology* 121:79-90, 2001
- 26) Fenton JI, Hord NG, Lavigne JA, Perkins SN, Hursting SD. *Leptin, insulin-like growth factor-1, and insulin-like growth factor-2 are mitogens in ApcMin/+ but not APC+/+ colonic epithelial cell lines. Cancer Epigenol Biomarkers Prev* 14:1646-1652, 2005
- 27) Bolukbas FF, Kilic H, Bolukbas C, Gumus M, Horoz M, Turhal NS, Kavakli B. *Serum leptin concentration and advanced gastrointestinal cancers: a case controlled study. BMC Cancer* 4:29, 2004
- 28) Attoub S, Noe V, Pirola L, Bruyneel E, Chastre E, Mareel M, Wymann MP, Gespach C. *Leptin promotes invasiveness of kidney and colonic epithelial cells via phosphoinositide 3-kinase-, rho-, and rac-dependent signaling pathways. FASEB J* 14:2329-2338, 2000
- 29) Hirose Y, Hata K, Kuno T, Yoshida K, Sakata K, Yamada Y, Tanaka T, Reddy BS, Mori H. *Enhancement of development of azoxymethane-induced colonic premalignant lesions in C57BL/KsJ-db/db mice. Carcinogenesis* 25:821-825, 2004
- 30) Rouet-Benzineb P, Aparicio T, Guilmeau S, Pouzet C, Descatoire V, Buyse M, Bado A. *Leptin counteracts sodium butyrate-induced apoptosis in human colon cancer HT-29 cells via NF-kappaB signaling. J Biol Chem* 279:16495-16502, 2004
- 31) Zimmet P, Hodge A, Nicolson M, Staten M, de Courten M, Moore J, Morawiecki A, Lubina J, Collier G, Alberti G, Dowse G. *Serum leptin concentration, obesity, and insulin resistance in Western Samoans: cross sectional study. BMJ* 313:965-969, 1996
- 32) World health organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation of Obesity. Geneva, Switzerland, June 3-5, 1997*
- 33) Sitaraman S, Liu X, Charrier L, Gu LH, Ziegler TR, Gewirtz A, Merlin D. *Colonic leptin: source of a novel proinflammatory cytokine involved in IBD. FASEB J* 18:696-698, 2004
- 34) Siegmund B, Sennello JA, Jones-Carson J, Gamboni-Robertson F, Lehr HA, Batra A, Fedke I, Zeitz M, Fantuzzi G. *Leptin receptor expression on T lymphocytes modulates chronic intestinal inflammation in mice. Gut* 53:965-972, 2004