대부종콜포회지 제9권 제1호 1998
Vol. 9, No. 1, Mar., 1998

난소암 환자의 복수내 인슐린양 성장인자 및 인슐린양 성장인자 결합단백의 농도에 관한 연구

성균관대학교 의과대학 산부인과학교실, 삼성제일병원 산부인과
이기헌
한양대학교 의과대학 산부인과학교실
김경태 · 황윤영

=Abstract=

A Significance of Insulin-like Growth Factors (IGFs) and Insulin-like Growth Factor Binding Proteins (IGFBPs) in Ascites of Ovarian Cancer Patients

Ki Heon Lee, M.D.
Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Sungkyunkwan University Samsung Cheil Hospital and Women's Healthcare Center
Kyung Tai Kim, M.D., Youn Yeoung Hwang, M.D.
Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Hanyang University

Based on the facts that expression of insulin-like growth factors(IGFs), their receptors, and insulin-like growth factor binding proteins(IGFBPs) have been found in many different types of malignancies including human ovarian cancer and their potent mitogenic effects in vitro, a role for IGFs mediated autocrine loop in oncogenesis and growth regulation of human malignancies was suggested.

Since ascites support the biological environment for advanced ovarian cancer, it seemed to be resonable to measure the level of growth factors or cytokines in ascites for understanding precise mechanism of those factors in tumor biology.

To investigate their roles and to evaluate prognostic significance in ovarian cancer, the IGFs/IGFBPs system were studied in the ascites, not in sera or cystic fluids, from 22 patients with ovarian cancer, who underwent surgical staging and subsequent cis-platinum based systemic chemotherapyery at the Department of Obstetrics and Gnecology, Hanyang University Hospital from Jan. 1989 through Dec. 1994. Ascites from 7 patients with benign disease were used as the control. IGF-I, II, IGFBP-1, and 3 were measured by immunoradiometric assay.

The IGF-I level was significantly higher in ascites with ovarian cancer compared with those of benign disease(63.3∓11.1 vs 17.9∓6.2ng/ml, p=0.0098), but the level of IGF-II was not significantly different(70.5∓13.9 vs 70.8∓31.5 ng/ml, p=0.2827). IGFBP-1 levels were tend to be lower in ascites of patients with ovarian cancer than that of control(25.2∓9.5 vs 58.6∓28.2ng/ml,

p=0.0637). However, IGFBP-3 levels had no statistically significant difference between two groups(779.7∓110.6 vs 674.7∓175.1ng/ml, p=0.8328). Although growth hormone levels were significantly higher in ascites with metastatic ovarian cancer than those of primary epithelial ovarian cancer, the levels of IGF-I, II, IGFBP-1 and 3 in ascites were not significantly different between two groups. IGF-I levels were correlated with the levels of IGFBP-3 in ascites with ovarian cancer(Y=8.83X-2.0, r=0.745, p=0.0000).

High level of IGF-I in ascites of patients with ovarian cancer in this study was suggested that IGF-I had an important role on growth regulation of ovarian cancer. As majority of ascites were obtained from advanced and poorly differentiated ovarian cancer patients, IGF-I in ascites seemed to be related with intraperitoneal metastasis.

Further large number of study including data from sera or cystic fluid will be needed to elucidate the role of the IGFs and IGFBPs in ascites of patients with ovarian cancer.

Keywords: Ovarian cancer, Ascites, IGF, IGFBP

Ⅰ. 서 론

난소암은 여성암의 중요한 구성 요소로 1993년 우리 나라 보건사회부의 통계에서도 여성에서 발생하는 전체 암 중에서 2.9%를 차지하여 일곱 번째로 많은 발생 빈도를 보이고 있고, 여성의 생식기암으로는 자궁경부암 및 유방암에 이어 세 번째로 많은 발생 빈도를 보이는 악성질환이다.[1] 그동안 다양한 종류의 항암화학요법의 등장과 함께 그 치료법에 있어서는 많은 발전이 이루어져 왔으나, 생존율의 개선은 아직 이루어지지 못한 상태이고, 오히려 여성암에 의한 사망의 주된 원인으로 57%를 차지하고 있으며, 그 비율은 매년 증가하는 추세를 보이고 있다. 이는 조기진단이 어려워서 처음 진단될 당시에 이미 암기 III, IV기의 진행암인 경우가 75%로 대부분을 차지하고 있고, 자궁경부암에서의 질세포진검사와 같은 효과적인 검사 방법이 아직 마련되어 있지 못하여, 조기발견이 힘들다는 사실에 기인함은 이미 주지의 사실이다.

지난 수년간 세포내 신호전달체계(signal transduction system)에 관한 이해와 분자생물학적 연구방법론의 발달로 종양학 분야에서의 발암기전 및 암세포의 생물학적 성상에 관한 지식의 축적은 괄목할 만한 발전을 이루어서, 세포가 발암물질에 의해 유도되어 원종양유전자(proto-oncogene)의 비정상적인 활성화와 종양억제유전자(tumor suppressor gene)의 불활성화 등, 여러 단계의 유전자손상을 거쳐 선택적으로 증식의 기회를 가져서 단클론성 팽창(monoclonal proliferation)을 하게되는, 다단계성 발암과정(multistage process)으로 암발생 및 진행의 과정을 일부나마 이해할 수 있게 되었다. 또한 이 과정에서 다양한 성장인자나 그들의 수용체 및 세포대사 조절물질인 씨토카인(cytokine) 들은, 비정상적으로 활성화된 원종양유전자들의 최종산물 및 세포내 신호전달체계에 관여하는 물질로 발암과정에서 암세포로의 변형 및 증식에 관여하고, 한편으론 숙주의 면역기전을 조절하는 등, 암세포의 증식에 도움을 주는 생물학적 환경을 제공하는 것으로 알려지게 되어, 이들 인자들의 발현정도를 측정함으로서 종양의 활성도를 예측하여 종양표지물질 또는 예후인자로서의 이용 가능성에 관한 연구도 많이 수행되고 있다.

최근에 여러 연구자들은 이들 인자 중에서 특히 인슐린양 성장인자(insulin-like growth factors, 이하 IGFs라 칭함)가 여러 종류의 암에서, 암조직내 농도 및 환자의 혈청내 농도가 증가함을 보고하고 있어, 이들 암의 발생 및 진행 과정에 IGFs 및 이와 관련된 인자들이 어떤 역할을 담당하고 있을 것임을 시사하고 있다.[2-6]

난소암의 경우에서도 원발성 및 전이성 난소암의 경우에서는 물론 OVCAR-3 등의 난소암 세포

주에서 IGFs, 인슐린양 성장인자 수용체(insulin-like growth factor receptors, 이하 IGFRs라 칭함) 및 인슐린양 성장인자 결합단백(insulin-like growth factor binding proteins, 이하 IGFBPs라 칭함)이 함께 발현됨이 확인되었고,[7,8] 난소암 환자의 혈청 및 낭종액에서의 농도가 양성 난소종양 환자의 혈청 및 낭종액에서의 농도보다 유의하게 높은 수준이었다는 몇몇 보고가 있었다.[9-11] 또한 관내 실험에서 난소암세포의 유사분열을 조장하는 효과가 있음이 확인되어,[2] 난소암 세포로의 변형이나 증식 및 난소암의 진행과정에 IGFs 및 이와 관련된 인자들이 어떤 역할을 담당할 것으로 추측되고 있다.

한편 난소암은 여성 생식기에서 발생하는 다른 고형암과는 달리 흔히 복수를 동반하는 경우가 많은데, 암세포 자체에서 분비되거나 또는 숙주에서의 면역반응 기전에 의해 생성된 수많은 성장인자들이나 씨토카인들이 복수 내에 존재하는 것으로 알려져, 최근에는 난소암 환자의 복수내에서 이들 성장인자들이나 씨토카인의 농도 및 그의 생물학적인 역할에 관한 연구들이 관심의 대상이 되고 있다.[12-16] 이는 이들 성장인자들이나 씨토카인이 암종괴의 양에 비례하여 그 농도가 증가하고, 대개 자가분비 또는 인접분비인자로 작용하기 때문에 생성되는 곳에서 가장 근접한 장소에 모이게 되므로, 난소암 환자의 혈청에서 이들 성장인자들이나 씨토카인의 농도를 측정하는 것보다 난소암 종괴의 생물학적 환경을 이루고 있는 복수내에서 그 농도를 직접 측정하는 것이, 이러한 성장인자들이나 씨토카인의 생물학적인 역할을 이해하는 데 좋은 방법으로 여겨지고 있기 때문이다.[14-16] 그러나 현재까지 난소암 환자의 복수내에서 이들 성장인자들이나 씨토카인의 농도에 관한 연구보고는 구미에서 몇몇 보고가 있을 뿐 국내에서는 미진한 실정이다.

따라서 본 연구에서는 난소암 환자의 복수 내에서 IGFs와 IGFBPs 및 IGFs의 발현에 영향을 주는 것으로 알려진 뇌하수체 성장호르몬(growth hormone, 이하 GH라 칭함)의 농도를 측정하여, 난소암 환자에 있어서 이들 인자들의 생물학적 작용 및 이들 인자들 상호간의 상관관계를 알고자 본 연구를 시행하였다.

Ⅱ. 연구 대상 및 방법

1. 연구 대상 환자

1989년 1월부터 1994년 12월까지 한양대학병원 산부인과에 입원하여 수술적 병기설정을 위한 개복술을 시행하였던 난소암 환자 중 복수양을 500ml 이상 얻을 수 있었던 환자 22예를 연구 대상으로 하였다.

대상군의 연령 중앙치는 56세(17 73세)였고, 조직학적 분류로는 상피성 난소암이 16예(72.7%), 전이성 난소암이 6예(27.3%)였다. 상피성 난소암 16예의 암기별 분포는 I기 및 II기의 초기 암이 3예(18.7%), III기 8예(50%), IV기인 경우가 5예(31.3%)였고, 전체 난소암 22예 중 분화도 1의 고분화도를 보인 경우는 3예(13.6%), 분화도 2는 2예(9.1%), 분화도 3 이상의 저분화도를 보인 경우가 17예(77.3%)였다. 수술시 소견으로 복수의 양은 1,000 5,000ml였던 경우가 13예(59.1%), 5,000 ml 이상이었던 경우가 7예(31.8%)였으며, 종양의 크기는 직경 15cm 이상인 경우가 7예(31.8%), 15 cm 미만인 경우가 15예(68.2%)였고, 수술 후 잔존 종괴의 크기는 17예(77.3%)의 환자가 2cm 이상이었다. 수술 전에 혈청 CA 125 값을 측정하였던 경우는 15예였는데, 이들 모두에서 CA 125 값은 35 U/ml 이상으로 증가되어 있었다(Table 1). 이들 대상군은 전 예에서 수술 후 cis-platinum을 기본으로 하는 복합항암화학요법을 6-12회 시행하였으며, 주기적인 추적관찰을 시행하였는데 평균적인 추적관찰 기간은 36개월이었다.

대조군으로는 복수가 있었던 양성질환자 7명을 선정하였는데, 3예는 중증 임신성 고혈압 환자, 2예는 양성 난소종양 환자, 나머지 2예는 간경변 환자에서 복수를 채취하였다.

2. 검체의 처리

채취한 복수는 멸균된 거즈를 통해 여과한 후, 원심분리기를 이용하여 1,800G로 20분간 원심분리 하였고, 이에서 상층액만을 취하여 실험을 시행하기 전까지는 -70℃에 냉동 보관하였다. 모든 기구는 멸균된 기구를 사용하였으며, 모든 과정이 무균적 조작이 되도록 주의하였다.

Table 1. Clinical characteristics in patients with ovarian cancer(n=22)

Age Median: 56	Range: 17 73
Histologic Type	Grade Ⅰ 3
Epithelal 16	Ⅱ 2
Metastatic 6	Ⅲ and Ⅳ 17
Stage Ⅰ and Ⅱ 3	Ascites volume(ml)
Ⅲ 8	＜1000 2
Ⅳ 5	1000 5000 13
CA 125 at diagnosis(U/ml)	＞5000 7
＜35 0	Tumor size(cm)
≥35 15	＜15
Unknown 7	≥15 7

3. 복수내 IGFs, IGFBPs 및 GH의 농도 측정

본 연구에서의 IGFs(I 및 II), GH 및 IGFBPs(1 및 3)의 측정은 Diagnostic System Laboratories (DCL, Webster, TX)에서 구입한 kit를 이용하였으며 Immunoradiometric assay(IRA assay)로 측정하였다. 복수 내의 농도는 유리된 IGF-I, II 및 IGFBP-1, 3를 측정하였으며, 각 샘플은 이중(duplicate)으로 실험하여 평균치의 농도를 산출하였다. 각 농도에 따른 표준편차도 아울러 계산하였다.

4. 통계학적 분석

통계학적 분석은 증례수가 적어서 비모수 통계기법을 사용하였으며 Fisher exact test로 하였다. 상관관계 분석은 SAS 프로그램을 이용하여 상관관계 공식을 산출하였으며, 상관계수 및 이의 통계학적 의의를 구하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 복수내 IGFs의 농도

난소암 환자의 복수내 IGF-1의 농도는 63.3∓11.1ng/ml로 대조군인 양성 질환자의 복수내 농도인 17.9∓6.2ng/ml에 비하여 통계학적으로 유의하게 높았다(p=0.0098)(Table 2, Fig. 1).

그러나 IGF-II의 경우에는 난소암 환자의 복수내에서의 농도가 70.5∓13.9ng/ml, 대조군의 복수내에서의 농도는 70.8∓31.5ng/ml로 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(p=0.2877) (Table 2, Fig. 2).

Table 2. IGFs Levels in Ascites

	Benign(n=7)	Malignant(n=22)	p-value
IGF-Ⅰ	17.9±6.2	63.3±11.1	0.0098
IGF-Ⅱ	70.8±31.5	70.5±13.9	0.2827

Mean±SEM, Unit: ng/ml

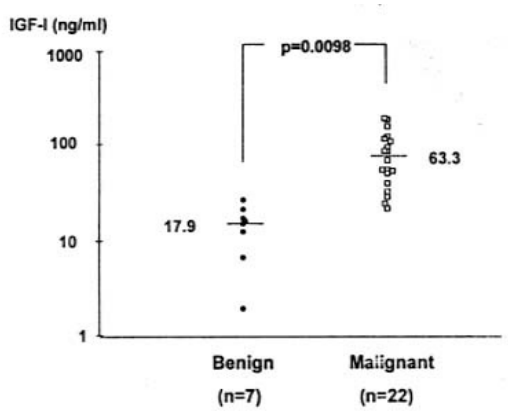

Fig. 1. IGF-Ⅰ Levels in Ascites

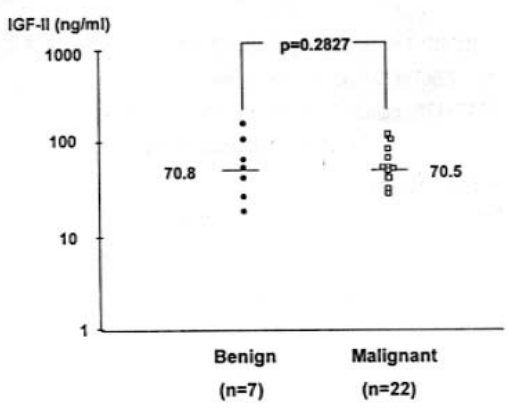

Fig. 2. IGF-Ⅱ Levels in Ascites

2. 복수내 IGFBPs의 농도

IGFBP-1의 농도는 난소암 환자의 복수 내에서의 농도가 25.2∓9.5ng/ml로 대조군인 양성 질환자의 복수내 농도인 58.6∓28.2ng/ml보다 낮은 경향을

보였으나 통계학적으로 유의한 차이를 보인 것은 아니었다(p=0.0637)(Table 3, Fig. 3).

Table 3. IGFBPs & GH Levels in Ascites

	Benign(n=7)	Malignant(n=22)	p-value
IGFBP-1	58.6±28.2	25.2±9.5	0.0637
IGFBP-3	674.7±175.1	779.7±110.6	0.8328
GH	1.10±0.86	0.90±0.16	0.0923

Mean±SEM, Unit: ng/ml

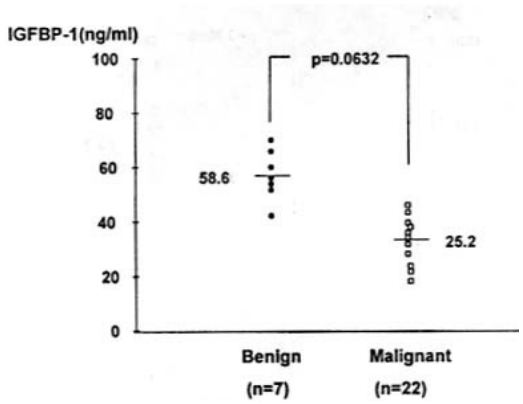

Fig. 3. IGFBP-1 Levels in Ascites

IGFBP-3의 농도는 난소암 환자의 복수 내에서는 779.7∓110.6ng/ml, 대조군의 복수 내에서는 674.7∓175.1ng/ml로 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.8328)(Table 3, Fig. 4).

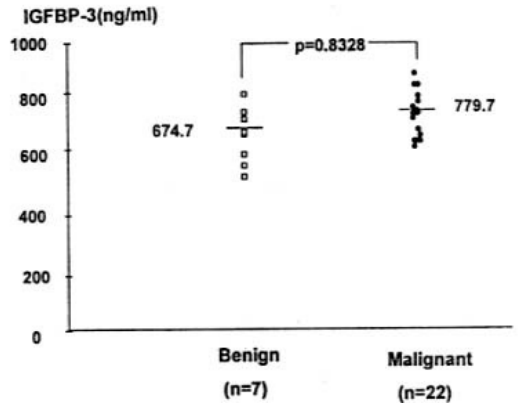

Fig. 4. IGFBP-3 Levels in Ascites

3. 복수내 GH의 농도

IGFs의 발현에 영향을 주는 것으로 알려진 뇌하수체 GH의 복수내 농도를 측정한 결과, 난소암 환자의 복수에서는 0.90∓0.16ng/ml, 대조군인 양성 질환자의 복수에서는 1.10∓0.86ng/ml로 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.0923)(Table 3, Fig. 5). 이로서 두 군간의 농도 측정에 있어서 GH의 농도 차이에 따른 영향을 배제할 수 있었다.

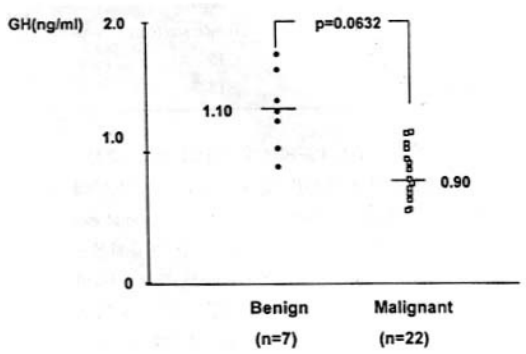

Fig. 5. GH Levels in Ascites

4. 원발성 상피성 난소암과 전이성 난소암에서의 복수내 IGFs와 IGFBPs의 농도 비교

상피성 난소암 16예와 전이성 난소암 6예에 대한 IGFs와 IGFBPs의 농도를 비교한 결과 IGF-1의 농도는 각각 58.9∓11.7ng/ml 대 84.1∓26.8ng/ml (p=0.55), IGF-II의 농도는 각각 91.3∓17.9ng/ml 대 60.0∓14.7ng/ml (p=0.10), IGFBP-1의 농도는 각각 25.4∓10.3ng/ml 대 47.5∓21.2ng/ml (p=0.74), IGFBP-3의 농도는 각각 770∓110ng/ml 대 590∓240ng/ml (p=0.48)로서 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 반면 GH의 농도는 각각 0.77∓0.1ng/ml 대 1.13∓0.5ng/ml로 전이성 난소암에서의 그 농도가 통계학적으로 유의하게 높았다(p=0.001)(Table 4).

5. 항암제 반응에 따른 비교

전 예에서 cis-platinum을 기본으로 하는 복합항암화학요법을 6 12회 시행하였으며, 항암화학요법에 대한 반응군은 10예(46%), 비반응군은 12예

(54%)였다. 반응군 10예 중 완전관해는 5예(23%), 부분관해는 5예(23%)였는데, 이들 중 5예는 2년 이내에, 다른 2예는 3년 내에 사망하였고, 현재 생존자는 3예이다. 현재 생존자 3예는 모두 완전관해를 보였던 환자들이었다. 비반응군 12예의 분포는 지속성암이 4예(18%), 진행암이 8예(36%)였으며, 이들은 모두 2년 이내에 사망하였다(Table 5).

Table 4. IGFBPs & GH Levels in Ascites(epithelial vs metastatic)

	Epithelial(n=16)	Metastatic(n-6)	p-value
IGF-Ⅰ	58.9±11.7	84.1±26.8	0.55
IGF-Ⅱ	91.3±17.9	60.0±14.7	0.10
IGFBP-1	25.4±10.3	47.5±21.2	0.74
IGFBP-3	770.0±110	590±240	0.48
GH	0.77±0.1	1.13±0.5	0.001

Mean±SEM, Unit: ng/ml

6. 항암제 치료에 대한 반응도에 따른 복수내 IGFs와 IGFBPs의 농도 비교

반응군 10예와 비반응군 12예에 대한 IGFs와 IGFBPs의 농도를 비교한 결과 IGF-1의 농도는 각각 42.2∓12.3ng/ml 대 69.7∓3.9ng/ml (p=0.24), IGF-II의 농도는 각각 57.4∓20.0ng/ml 대 88.2∓5.0ng/ml (p=0.67), IGFBP-1의 농도는 각각 36.9∓17.7ng/ml 대 19.9∓2.5ng/ml (p=0.7), IGFBP-3의 농도는 각각 723∓187ng/ml 대 840∓30ng/ml (p=0.6)로 양 군간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 또한 GH의 농도는 각각 0.89∓0.29ng/ml 대 0.8∓0.04ng/ml로서 이 역시 양 군간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 6).

Table 5. Response to chemotherapy based on surgical or clinical criteria

Response to chemotherapy	No. of patients(%)
Responders	10(46)*
Complete response	5(23)
Partial response	5(23)
Nonresponders	12(54)**
Failure	4(18)
Clinical progression of disease	8(36)

*: 5/10 death within 2 years, 2/5: within 3 years
**: all died of disease within 2 years

Table 6. IGFBPs & GH Levels in Ascites(responder vs nonresponder)

	Responder (n=10)	Nonresponder (n=12)	p-value
IGF-Ⅰ	42.2±12.3	69.7±3.9	0.24
IGF-Ⅱ	57.4±20.0	88.2±5.0	0.67
IGFBP-1	36.9±17.7	19.9±2.5	0.7
IGFBP-3	723.0±187	840±30	0.6
GH	0.89±0.3	0.8±0.04	0.25

Mean±SEM, Unit: ng/ml

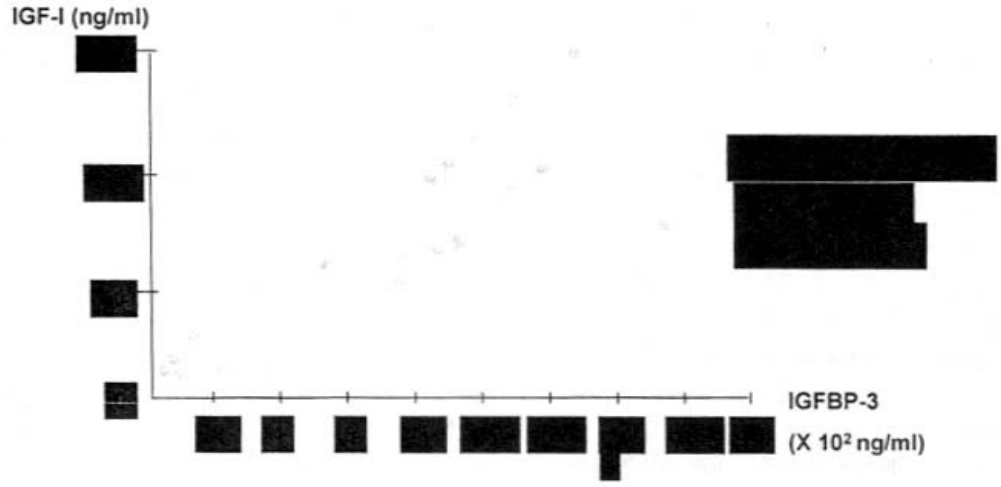

Fig. 6. The correlation between IGF-Ⅰ and IGFBP-3

7. 난소암 환자의 복수내 IGFs의 농도와 IGFBPs의 농도의 상관관계

난소암 환자의 복수에서 측정된 IGFs의 농도와 IGFBPs의 농도 사이에 어떠한 상관관계가 있는지 알아보기 위하여 동일한 실험군에서 각각의 복수내 IGFs 및 IGFBPs의 농도를 비교하여 본 결과, IGFBP-3의 농도가 IGF-I의 농도와 Y=8.83X-2.0의 공식으로 나타내어지는 통계학적으로 유의하게 높은 상관관계를 보였다(r=0.745, p=0.0000) (Fig. 6).

Ⅳ. 고 찰

그 동안 난소암에서의 IGFs 및 IGFBPs의 발현도에 관한 연구는 암조직 자체, 혈청내 농도측정, 최근에는 낭종액내에서의 농도 측정으로 대부분의 연구가 이루어져 왔으나,[7-11] IGFs 및 IGFBPs가 대개는 자가분비 또는 인접분비인자로 작용하기 때문에[17,18] 난소암 종괴의 생물학적 환경을 이루고 있는 복수 내에서 이들의 농도를 직접 측정하는 것이 IGFs 및 IGFBPs의 역할을 이해하는데 더욱 좋은 방법으로 여겨지기에 본 연구에서는 이들의 농도를 복수내에서 측정하였다.

본 연구에서 난소암 환자의 복수내 IGF-I의 농도가 증가된 결과는 기존의 연구 결과에서와 마찬가지로 난소암의 증식에 관한 IGF-체계의 작용을 반영한 것으로 사료되며, 이의 자가분비 또는 인접분비인자로서의 기능을 확인하였다고 할 수 있다. 또한 본 연구의 대상이었던 난소암 환자들이 대부분 저분화도의 진행된 난소암 환자들이었음을 고려해 보면, 복수 내의 증가된 IGF-I의 농도는 복강내 전이 등, 암의 진행과정에 있어서 특히 기능을 발휘하는 것이 아닌가 추측된다. 하지만 난소암 환자의 복수 내에서 성장인자들이나 씨토카인의 농도 측정에 관한 연구 결과의 보고는 현재로선 거의 없는 실정으로, 우리 나라에서는 김 등(1996)이 interleukin-6(IL-6)의 증가를,[19] 나 등(1995)이 IGF-I 농도의 증가를 보고한 바가 있을 뿐이다.[20]

세포의 성장, 분화에 관여하는 IGF-체계는 IGFs, IGFRs 및 이들의 작용을 조절할 수 있는 IGFBPs로 크게 대별할 수 있다.

IGFs는 I 및 II의 두 가지 아형이 있는데, 명칭이 시사하는 바와 같이 인슐린(더 정확히 말해서 pro-insulin)과 상당한 아미노산 구조의 동질성을 지니고 있다.[21,22] IGF-I은 somatomedin-C로도 알려져 있으며[23] 70개의 아미노산으로 구성된 폴리펩티드(polypeptide)인데, 정상인에 있어서는 뇌하수체에서 분비되는 성장호르몬(growth hormone, GH)의 농도에 반응하여 주로 간에서 생성되는 것으로 생각되었으나, 이의 mRNA는 모든 조직에서 다 규명되고 있고, 이의 기능은 GH의 효과를 매개함으로써 정상적인 성장 및 분화를 조절하는 가장 중요한 인자의 하나로 알려져 있다.[24,25] 반면에 IGF-II는 67개의 아미노산으로 구성된 폴리펩티드로 IGF-I과 60%의 아미노산 구조의 동질성을 보이며, 태아조직에서 상당량이 발견되어 태아기에 있어서 성장의 촉진자로 작용하는 것이 아닌가 하는 가설도 있지만, 이의 분명한 생리학적인 기능은 아직 불분명하다.[26]

IGF-I 및 IGF-II의 생물학적인 활성도는 대상세포의 표면에 존재하는 그들의 특이한 수용체와 결합함으로서 발휘되는데, 이들은 각각 IGF-I 수용체(또는 type-Ⅰ 수용체) 및 IGF-Ⅰ 수용체(또는 type-Ⅱ 수용체)로 알려져 있다. IGF-Ⅰ 수용체는 사람의 인슐린 수용체와 상당히 구조적으로 유사한데, 두개의 α-쇄(α-chains)와 두 개의 β-쇄(β-chains)로 이루어진 이형사중체(heterotetramer) 구조를 이루고 있으며, α-쇄는 세포 외부에 존재하여 IGF-I과 결합하는 부분(extracellular ligand binding domain)을, β-쇄는 α-쇄와 연결된 일부의 세포외 부분을 제외하고는 대개가 수용체의 세포막 및 세포내 구조(transmembrane and intracellular domains)를 이루며, tyrosine kinase 활성을 지니는 것으로 알려져 있다.[27,28] 반면에 IGF-Ⅱ 수용체는 단일쇄의 폴리펩티드 구조를 이루며, tyrosine kinase 활성을 지니고 있지 않다. 인슐린 및 IGFs는 그들의 수용체에 대하여 상당한 교차반응도를 보이고는 있으나,[29] IGF-Ⅱ 수용체에 대한 인슐린 및 IGF-Ⅰ의 결합은 친화력이 높지 않기 때문에,[30] IGF-Ⅱ 수용체는 이들 수용체와 인슐린 및 IGFs의 결합을 조정함으로써 이들 성장인자들의 기능을 조절하는 것이 아닌가 생각되고 있다.

정상조직에서 IGFs 및 이에 관련된 인자들의 생리적인 기능 외에도, 최근 여러 연구자들의 관내실험 결과에서 IGFs는 강력한 유사분열 유발인자(mitogen)로 유방암, 평활근종, 대장암, 지방육종 및 Wilms 종양 등에서 과발현 됨이 보고되었고,[26] 특히 유방암의 경우에서는 IGF-Ⅰ이 강력한 유사분열 유발물질일 뿐만 아니라, 난포호르몬의 유방암세포 성장자극 효과를 항진시키는 것으로 알려져,[31] 난포호르몬과 연관된 것으로 알려진 다른 종류의 암에서도 IGF-I이 발암과정 및 진행에 중요한 역할을 할 것으로 시사되었다.

체액 내에서 높은 친화력으로 IGFs와 결합하여 IGFs의 운반 및 안정성의 유지에 관여하는 물질로 인슐린양 성장인자 결합단백(insulin-like growth factor binding proteins, IGFBPs)이 IGFBP-1부터 IGFBP-6까지의 여섯 가지 종류가 알려져 있는데,[32] 이들은 단순한 운반자로서의 기능 외에도 IGFs와 그들의 수용체 사이의 결합을 조정함으로서 세포성장에 관한 IGFs의 기능을 조절하는 역할도 지니며, 이들 중 혈청 내에서 가장 높은 농도를 보는 것은 IGFBP-3이다.

Figueroa와 Yee(1992)는 IGF-Ⅰ과 IGF-Ⅰ 수용체 사이의 결합에 대한 직접적인 조정을 통해 인간의 유방암 세포에 대한 IGF-I의 성장촉진 효과를 중화시킬 뿐만 아니라, 유리 IGF-Ⅰ(free IGF-Ⅰ)의 국소적인 농도를 변화시킴으로써 IGF-Ⅰ 수용체의 발현에 영향을 줄 수 있다는 가설을 제시하여, IGFBP-Ⅰ이 IGF-Ⅰ에 대한 암세포의 반응을 변화시킴으로써 암세포 성장을 조절할 수 있음을 주장하였다.[33] 암세포의 성장에 대한 IGFBPs의 작용은 IGFBPs의 종류와 그 농도, 연구 대상이었던 암세포주의 종류에 따라 촉진 효과 및 억제 효과가 모두 보고되어 있는데, Elgin 등(1987)은 IGFBP-Ⅰ이 이에 노출된 세포주에서 DNA 합성을 증가시킴을 보고하였고,[34] 반면에 Ritvos 등(1988) 및 Liu 등(1991)은 융모상피암 세포주와 섬유아세포에서 DNA 합성 증가에 관한 IGF-I의 효과를 억제함으로써 세포성장에 억제인자로 작용한다고 보고한 바 있다.[35,36] 본 연구의 결과에서는 난소암 환자의 복수 내에서 IGFBP-Ⅰ의 농도가 대조군인 양성 질환자의 복수 내에서 보다 낮은 농도를 보여, 세포성장에 억제인자로 작용한다는 주장과 부합되는 결과로 추정해 볼 수도 있겠으나, 이의 차이가 통계학적으로 유의한 것은 아니었다.

한편 IGFs는 암세포의 성장뿐만 아니라 암세포의 전이에도 작용하는 것으로 알려졌는데, 암의 침윤과 전이를 설명하는 유착, 단백분해, 이동의 3단계 가설에서 특히 이동에 관련되는 것으로 보인다.[37] 즉 화학적 자극에 의하여 암세포를 유인하거나 또는 암세포의 운동성을 직접적으로 자극함으로써 이차적인 장소로 암세포를 이동시키는 것으로 이해되고 있다. 암세포가 전이될 때 특정한 기관으로 향하여지는 주향성에 관한 여러가지 가설이 제시되고 있는데,[38] 그 중 하나는 암세포들이 여러 기관으로 광역적으로 퍼져나가지만 특정 기관에서는 그 기관의 조직에서 분비되는 성장인자 등에 의하여 암세포가 용이하게 정착하여 성장할 수 있는 환경 조건을 만들어 준다는 가설로, 유방암 또는 폐암 등이 폐나 간에 전이되는 경우에 IGFs가 전이를 용이하게 해주는 성장인자로서 중요한 역할을 할 수 있다는 것이 한 예가 된다.

또한 순환중인 암세포가 표적기관에서 국소적으로 분비되는 특정인자들에 의한 화학유주반응(chemotaxis)에 의하여 종양의 전이를 일으킨다는 가설이 있는데, 이는 Kohn 등(1992)이 OVCAR-3 난소암 세포주에서 IGFs와 인슐린에 반응하여 암세포가 이동하는 것을 실험적으로 증명한 바 있다.[39]

Yee 등(1991)의 연구에 의하면 난소암의 경우에서도 원발성 및 전이성 난소암의 경우는 물론 다양한 난소암 세포주에서 IGF-I 수용체 mRNA가 규명되었을 뿐만 아니라, OVCAR-3라는 난소암 세포주에서는 IGF-I 및 IGFBPs가 분비되어, IGF-I 매개성 자가분비체계(IGF-I mediated autocrine loop)에 필요한 모든 요소가 난소암 세포주에서 발현됨을 발표하여, 난소암의 발암과정 및 진행에도 IGFs 및 IGFBPs가 관여할 것으로 알려지게 되었다.[7]

Karasik 등(1994)은 상피성 난소암의 낭종액 내에서 IGF-I 및 IGFBP-2의 농도가 증가되어 있음을 보고하였고,[10] 암세포의 악성도 및 침윤성의 정도에 비례하여 암조직 내에서 IGFBP-2 mRNA 발현이 증가되는 것으로 보아 낭종액내 증가된

IGFBP-2는 자가분비 조절기전에 의해 난소암 자체에서 생성이 증가되는 것으로 설명하였다.11)

난소암의 성장조절에 IGF-I 및 IGFBPs과 난포호르몬의 상호작용의 가능성도 제시되었는데, Krywicki 등(1993)은 난포호르몬 반응성을 지닌 PEO4 라는 난소암 세포주를 대상으로 실험한 결과 IGFBPs mRNA의 발현이 난포호르몬에 의해서 조절되어 IGFBP-5 mRNA 발현은 증가되지만 그 외의 IGFBP mRNA는 감소한다고 보고한 바 있다.40)

이와 같은 기존의 연구 결과들이나 본 연구의 결과로 볼 때, 난소암의 증식 및 전이에 있어서 IGFs 특히 IGF-I 및 IGFBPs의 관련은 명백한 것으로 사료되며, 특히 복수 내에서의 이들의 발현정도는 난소암의 진행 과정과 깊은 관계가 있을 것으로 여겨진다. 하지만 발암과정 및 증식 등 암의 진행과정에는 이들 인자 외에도 다양한 인자들, 예를 들어 혈소판 유래 성장인자(platelet-derived growth factors, PDGF), 상피성 성장인자(epidermal growth factors, EGF), 섬유아세포 성장인자(fibroblast growth factors, FGF), 혈관내피 성장인자(vascular endothelial growth factors, VEGF) 등의 작용과 interleukin 2, 6, 종양괴사인자(tumor necrosis factors, TNF)와 같은 여러 가지 씨토카인의 작용 및 이들 상호간의 복합적인 연관성 등,12,13) 아직도 밝혀져야 할 많은 부분들이 남아있기 때문에, 발암과정이나 암세포의 생물학적 성상을 더 자세히 이해하고, 이에 관계되는 인자들의 종양표지물질 또는 예후인자로서의 유용성을 고려하기까지에는, 더 많은 증례에서 이러한 인자들의 혈청학적 정량분석 및 분자생물학적 연구는 물론 이들 상호간의 상관관계에 관한 부단한 연구가 수행되어야 할 것으로 사료된다.

Ⅴ. 결 론

1989년 1월부터 1994년 12월까지 한양대학병원 산부인과에 입원하여 수술적 병기설정을 위한 개복술을 시행한 후 복합항암화학요법을 실시하였던 난소암 환자들 중, 일차 개복술시 복수를 500 ml 이상 얻을 수 있었고, 추적관찰이 가능하였던 환자 22명과, 대조군으로 양성 질환에 의한 복수를 가진 7명을 대상으로 하여 복수 내에서 IGF-I, II 및 IGFBP-1,3의 농도를 Immunoradiometric assay로 측정하여 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 난소암 환자의 복수 내에서의 IGF-I의 농도는 63.3∓11.1ng/ml였고, 대조군의 복수 내에서의 농도는 17.9∓6.2ng/ml로 난소암 환자의 복수내 IGF-I의 농도가 대조군의 복수에서의 농도에 비하여 통계학적으로 유의하게 높았다(p=0.0098). 그러나 IGF- II의 경우에는 난소암 환자의 복수 내에서의 농도가 70.5∓13.9ng/ml, 대조군의 복수 내에서의 농도는 70.8∓31.5ng/ml로 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(p=0.2877).

2. 난소암 환자의 복수내에서의 IGFBP-1의 농도는 25.2∓9.5ng/ml, 대조군의 복수내에서의 농도인 58.6∓28.2ng/ml로, 난소암 환자의 복수내 IGFBP-1의 농도가 대조군의 복수에서의 농도에 비하여 낮은 경향을 보였으나 통계학적으로 유의한 차이를 보인 것은 아니었다(p=0.0637). IGFBP-3의 농도는 난소암 환자의 복수 내에서는 779.7∓110.6 ng/ml, 대조군의 복수 내에서는 674.7∓175.1ng/ml로 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.8328).

3. 상피성 난소암 16례와 전이성 난소암 6예에 대한 IGFs와 IGFBPs의 농도를 비교한 결과 IGF-1, IGF-II 및 IGFBP-1, IGFBP-3의 농도는 각각 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 반면 GH의 농도는 각각 0.77∓0.1ng/ml 대 1.13∓0.5ng/ml로 전이성 난소암에서의 그 농도가 통계학적으로 유의하게 높았다(p=0.001).

4. 항암제에 대한 반응에 따른 IGFs와 IGFBPs 농도 차이를 알아보기 위하여 반응군 10예와 비반응군 12예의 IGFs와 IGFBPs의 농도를 비교한 결과 IGF-I, IGF-II 및 IGFBP-1, IGFBP-3과 GH의 농도는 각각 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

5. 난소암 환자의 복수에서 측정된 IGFs의 농도와 IGFBPs의 농도 사이에 어떠한 상관관계가 있는지 알아보기 위하여 동일한 실험군에서 각각의 복수내 IGFs 및 IGFBPs의 농도를 비교하여 본 결과, IGFBP-3의 농도와 IGF-I의 농도 사이에서만 Y=8.83X-2.0의 공식으로 나타내어지는 통계학적으로 유의하게 높은 상관관계를 보였다(r=0.745, p=

0.0000).

이상과 같은 연구 결과로 볼 때, 난소암의 증식 및 전이에 있어서 IGFs **특히** IGF-I **및** IGFBP-3**의 관련은 명백한 것으로 사료되며, 특히 복수 내에서의 이들의 발현 정도는 난소암의 진행 과정과 깊은 관계가 있을 것으로 여겨진다. 하지만 발암 과정이나 암세포의 생물학적 성상을 더 자세히 이해하고, 이에 관계되는 인자들의 종양표지물질 또는 예후인자로서의 유용성을 고려하기 위하여는, 혈청학적 정량분석과 함께 더 많은 증례에서 난소암에 관한** IGFs**의 작용 외에도** PDGF, EGF, FGF, VEGF **등의 다양한 성장인자들이나**, IL-2,6, TNF **같은 여러가지 씨토카인의 작용 및 이들 상호간의 복합적인 연관성 등등에 관한 부단한 연구가 수행되어야 할 것으로 사료된다.**

- References -

1. **보건사회부 발표**(1993). **전국 대형** 107 **병원의 암 환자 통계**.
2. Yee D, Cullen KJ, Paik S et al: Insulin-like growth factor II mRNA expression in human breast cancer. Cancer Res 1988; 48: 6691-6696.
3. Hoopener JWM, Mosselman S, Roholl PJM: Expression of insulin-like growth factor I and II genes in human smooth muscle tumor. EMBO J 1988; 7: 1379-1385.
4. Tricoli JV, Rall LB, Karakousis CP: Enhanced level of insulin-like growth factor messenger RNA in human colon carcinomas and liposarcomas. Cancer Res 1986; 46: 6169-6173.
5. Reeve AE, Eccles MR, Wilkins RJ, Bell GI, Millow LJ: Expression of insulin-like growth factor II transcripts in Wilms' tumor. Nature 1985; 317: 258-260.
6. Scott J, Cowell J, Robertson ME et al: Insulin-like growth factor II gene expression in Wilm's tumor and embryonic tissues. Nature 1985; 317: 260-262.
7. Yee D, Morales FR, Hamilton TC, Von Hoff DD: Expression of insulin-like growth factor I, its binding proteins, and its receptor in ovarian cancer. Cancer Res 1991; 51: 5107-5112.
8. Beck EP, Russo P, Gliozzo B et al: Identification of insulin and insulin-like growth factor I(IGF I) receptors in ovarian cancer tissue. Gynecol Oncol 1994; 53(2): 196-201.
9. Seppala M, Than G: Insulin-like growth factor binding protein PP12 in ovarian cyst fluid. Arch Gynecol Obstet 1987; 241(1): 33-35.
10. Karasik A, Menczer J, Pariente C, Kanety H: Insulin-like growth factor-I(IGF-I) and IGF-binding protein-2 are increased in cyst fluids of epithelial ovarian cancer. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78: 271-276.
11. Kanety H, Kattan M, Goldberg I et al: Increased insulin-like growth factor binding protein-2 (IGFBP-2) gene expression and protein production lead to high IGFBP-2 content in malignant ovarian cyst fluid. Br J Cancer 1996; 73(9): 1069-1073.
12. Mills GB, May C, McGill M et al: A putative growth factor in ascitic fluid from ovarian cancer patients. Identification, characterization and mechanism of action. Cancer Res 1988; 48: 1066-1071.
13. Mills GB, May C, Hill M et al: Ascitic fluid from ovarian cancer patients contains growth factors necessary for intraperitoneal growth of human ovarian adenocarcinoma cells. J Clin Invest 1990; 86: 851-855.
14. Kutteh WH, Kutteh CC: Quantitation of TNF-α, interleukin-1β, and interleukin-6 in the effusions of ovarian epithelial neoplasms. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 1864-1869.
15. Mordi MM, Carson LF, Weinberg B et al: Serum and ascitic fluid levels of interleukin-1, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) in patients with ovarian epithelial cancer. Cancer 1993; 72: 2433-2440.
16. Plante M, Rubin SC, Wong GY et al: Interleukin-6 level in serum and ascites as a prognostic factor in patients with epithelial ovarian cancer. Cancer 1994; 73: 1882-1888.
17. Yee D, Paik S, Lebovic G et al: Analysis of IGF-I gene expression in malignancy-evidence for a paracrine role in human breast cancer. Mol Endocrinol 1989; 3: 509-517.
18. Osborne CK, Coronado EB, Kitten LJ et al: Insulin-like growth factor-II (IGF-II): A potential autocrine/paracrine growth factor for human breast cancer

acting via the IGF-I receptor. Mol Endocrinol 1989; 3: 1701-1709.

19. **김영오, 유중배, 김경태, 문 형, 황윤영: 난소암 환자의 복수내** interleukin 2, interleukin 6 **및** tumor necrosis factor-alpha**에 관한 연구. 대한부인종양콜포스코피학회잡지** 1996; 7(1): 1-13.
20. **나영정, 김경태, 유중배, 문영진, 문 형, 황윤영, 신재훈: 난소암 환자의 복수내** insulin-like growth factor-I(IGF-I)**의 농도에 관한 연구. 대한부인종양콜포스코피학회잡지** 1995; 6(4): 227-234.
21. Rinderknecht E, Humbel RE: The aminoacid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. J Biol Chem 1978; 253: 2769-2776.
22. Rinderknecht E, Humbel RE: Primary structure of human insulin-like growth factor II. FEBS Lett 1978; 89: 283-286.
23. Baxter TL: The somatomedins: Insulin-like growth factors. Adv Clin Chem 1986; 25: 49-115.
24. Mathews LS, Norstedt G, Palmiter RD: Regulation of insulin-like growth factor I gene expression by growth hormone Proc Natl Acad Sci USA 1988; 83: 9343-9347.
25. Han VKM, Lund PK, Lee DC, D'Ercole AJ: Expression of somatomedin/insulin-like growth factor messenger ribonucleic acids in the human fetus: Identification, characterization, and tissue distribution. J Clin Endocrinol Metab 1988; 66: 422-429.
26. Zapf J, Froesch VR: Insulin-like growth factors/somatomedins: Structure, secretion,biological actions and physiological roles. Horm Res 1986; 24: 121-130.
27. Ullrich A, Gray A, Tam AW et al: Insulin-like growth factor I receptor primary structure: Comparison with insulin receptor suggests structural determinants that define hormonal specificity. EMBO J 1986; 5: 2503-2512.
28. Massague J, Czech M: The subunit structures of two distinct receptors for insulin-like growth factors I and II and their relationship to the insulin receptor. J Biol Chem 1982; 257: 5038-5045.
29. Fraddin JE, Eastman RC, Lesniak MA, Roth J: Specificity spillover at the hormone receptor-exploring its role in human disease. N Engl J Med 1989; 320: 640-645.
30. Ewton DJ, Falen SL, Florini JR: The type II insulin-like growth factor (IGF) receptor has low affinity for IGF-I analogs: Pleiotypic action of IGFs on myoblast are apparently mediated by the type I receptor. Endocrinology 1987; 120: 115-123.
31. Stewart AJ, Johnson MD, May FEB, Westley BR: Role of insulin-like growth factors and the type I insulin-like growth factor receptor in the estrogen-stimulated proliferation of human breast cells. J Biol Chem 1990; 265: 21172-21178.
32. Baxter RC, Martin JL: Binding proteins for the insulin-like growth factors: Structure, regulation and function. Prog Growth Factor Res 1989; 1: 49-68.
33. Figueroa JA, Yee D: The insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs) in human breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1992; 22: 81-90.
34. Elgin RD, Busby Jr WH, Clemmons DR: An insulin-like growth factor binding protein enhances the biologic response to IGF-I. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 3254-3258.
35. Ritvos O, Ranta T, Jalkanen J et al: Insulin-like growth factor binding protein from human decidua inhibits the binding and biological action of IGF-I in cultured choriocarcinoma cells. Endocrinology 1988; 122: 2150-2157.
36. Liu L, Brinkman A, Blat C, Harel L: IGFBP-1, an insulin-like growth factor binding protein, is a cell growth inhibitor. Biochem Biophys Res Commun 1991; 174: 673-679.
37. Kohn EC, Liotta LA: Tumor invasion and metastasis. In Principles and practice of gynecologic oncology, edited by Hoskins WJ, Perez CA, Young RC. Philadelphia: J B Lippincott company, 1992; 69-86.
38. Schirrmacher V: Experimental approaches, theoretical concepts, and impacts for treatment strategies. Adv Cancer Res 1985; 43: 1-32.
39. Kohn EC, Francis EA, Liotta LA: Heterogeneity of the motility responses in malignant tumor cells: A biological basis for the diversity and homing of metastatic cells. Int J Cancer 1990; 46: 287.
40. Krywicki RF, Figueroa JA, Jackson JG et al: Regulation of insulin-like growth factor binding proteins in ovarian cancer cells by oestrogen. Eur J Cancer 1993; 29A(14): 2015-2019.