

대장암에서 Ca^{2+} 에 의한 E-cadherin과 β -catenin의 조절은 Calcium-sensing Receptor 발현과 기능에 의존한다

(Regulation of E-cadherin and β -catenin by Ca^{2+} in Colon Carcinoma Is
Dependent on Calcium-sensing Receptor Expression and Function.
Int J Cancer 2007;121:1455-1462)

요약: 대장암 세포에서 extracellular calcium-sensing receptor (CaSR)의 발현과 기능을 연구하기 위해 CaSR에 대한 siRNA와 CaSR는 발현되지만 세포 외 Ca^{2+} 에 반응하여 이 단백을 upregulate 하지 않는 CBS 대장암 세포의 변종(Ca^{2+} -nonresponsive, NR1)을 이용하여, Ca^{2+} 을 포함하는 배지에서 siRNA-transfected cell이나 NR1 세포들은 세포 증식을 억제하거나 형태학적 변화를 일으키지 못하였고 세포 외 Ca^{2+} 또한 E-cadherin 형성이나 β -catenin의 세포질로부터 세포막으로의 이동을 유발하지는 못하였다. 반면, mock-transfected cell이나 Ca^{2+} -responsive 세포주에서는 Ca^{2+} 의 처치가 세포 증식을 억제시키며 E-cadherin 합성을 증가시키고 β -catenin을 세포질로부터 세포막으로 이동시켰고 c-myc과 cyclin D1의 발현을 down-regulation 하였다. 사람의 대장암 조직에서 CaSR는 정상 대장 crypt의 상피 세포에 비해서 의미 있게 감소되었고, CaSR의 발현이 높은 곳에서 E-cadherin과 β -catenin의 강한 표면 염색이 관찰되었으며 CaSR의 발현이 감소된 곳에서 β -catenin의 표면 발현이 함께 감소되었다. 따라서 이 연구는 CaSR가 대장암 세포에서 이러한 신호전달체계에 결정적인 역할을 한다는 것을 증명하였다.

해설: 세포 외 Ca^{2+} 은 대장에서 성장 조절자인 동시에 항암 역할을 한다. In vitro 연구에서, 인간 대장암 세포는 Ca^{2+} 이 없는 배지에서 세포들이 substratum으로부터 또는 세포 간에 혈접하게 결합하게 함으로써 세포증식을 촉진하는 반면, Ca^{2+} (1.4 mM)이 배지에 포함되면 세포들이 편평해지면서 결합성 상피유닛으로 행동하게 된다. 대장암 세포에서 세포 외 Ca^{2+} 이 어떻게 세포 성장을 억제시키고 형태학적으로 또한 결합구조의 변화를 가져오는지는 아직 충분히 알려져 있지 않다. CaSR는 가장 큰 세포표면수용체의 하나인 G-protein coupled receptor로, 세포 외 Ca^{2+} 의 작은 변화도 감지하는 부갑상샘에서 처음 동정되었고,¹ 이후 위장관을 포함한 다양한 상피세포들에서 관찰되었다.² CaSR가 상피세포 기능 중에서 세포 외 Ca^{2+} 의 효과를 조절하는 역할에 대한 많은 간접적인 증거들이 있지만 아직 명확한 증거는 부족한 실정이며, CaSR가 상피세포에서 어떻게 Ca^{2+} 에 대한 반응

을 조절하는지도 충분히 밝혀져 있지 않다. 최근의 연구들에서는 정상 대장 점막에 비해 대장암 조직에서 이 단백질의 발현이 감소된 것에 기초하여 CaSR가 필요하다는 증거를 제시하였다.^{3,5} 이 연구에서는 대장암 세포주에서 면역화학적으로는 CaSR를 발현시키지만 세포 외 Ca^{2+} 에 대해서는 CaSR를 upregulate 시키지 않는 아 집단을 분리하여 모세포 (Ca^{2+} -responsive, R1)와는 다른 Ca^{2+} -nonresponsive (NR1) 세포로 분류하여 사용하였으며, 이 세포들에서는 Ca^{2+} 이 세포의 증식을 억제하지 못하고 형태학적인 변화를 나타내지 못하였다. 그러나 Western-blot과 면역형광염색을 이용하여 CBS R1 세포에서는 Ca^{2+} 이 없는 상태에서 E-cadherin, β -catenin이 세포 전체에 걸쳐 미만성으로 분포하였고 두 단백질의 대부분은 세포질에 위치한 반면, Ca^{2+} 의 존재 하에서는 두 단백질은 세포 표면으로 이동함을 보여 주었다. NR1 세포나 siRNA 세포에서는 이러한 단백질의 재배치가 관찰되지 않았다. E-cadherin은 분화된 상피를 형성하는 세포상피부착복합체(cell surface adhesion complex)에 매우 중요한 성분이며, β -catenin은 E-cadherin을 따라 세포 표면에 축적되어 E-cadherin의 기능을 보강한다. 또한 세포질/핵 내의 β -catenin은 Wnt signaling의 활성화에 중요한 역할을 하여 성장촉진 인자에 대한 transcription factor activator로서 역할을 하게 된다. 이에 일치하는 결과로, 이 연구에서는 CaSR의 발현과 기능에 따른 β -catenin의 세포 내 위치 변화와 c-myc, cyclin D1의 발현 감소 소견을 보여 주었다.

결론으로, 이번 연구는 CaSR의 발현과 기능이 Ca^{2+} 에 의한 E-cadherin 합성을 촉진하고 세포 표면에서의 E-cadherin, β -catenin의 조절에 필수적임을 보여 주었다. 그러나 대장암에서 CaSR 발현 부족이 CaSR 자체의 결합인지 또는 더 근본적인 결합에 기인하는 것인지는 추가로 연구되어야 할 부분이다.

(정리: 이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실 심기남)

참고문헌

1. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, et al. Cloning and characterization of an extracellular $\text{Ca}(2+)$ -sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993;366:575-580.
 2. Saidak Z, Mentaverri R, Brown EM. The role of calcium-sensing receptor in the development and progression of cancer. *Endocr Rev* 2009;30:178-195.
 3. Chakrabarty S, Wang H, Canaff L, Hendy GN, Appelman H, Varani J. Calcium sensing receptor in human colon carcinoma: interaction with $\text{Ca}(2+)$ and 1,25-dihydroxyvitamin $\text{D}(3)$. *Cancer Res* 2005;65:493-498.
 4. Chakrabarty S, Radjendirane V, Appelman H, Varani J. Extracellular calcium and calcium sensing receptor function in human colon carcinomas: promotion of E-cadherin expression and suppression of beta-catenin/TCF activation. *Cancer Res* 2003;63:67-71.
 5. Sheinin Y, Kállay E, Wrba F, et al. Immunocytochemical localization of the extracellular calcium-sensing receptor in normal and malignant human large intestinal mucosa. *J Histochem Cytochem* 2000;48:595-602.
-