

신경상피 뇌종양의 관련 유전자 연구

계명대학교 의과대학 신경외과학교실, 해부학교실*

이해철 · 김동원 · 최인장* · 이장철 · 손은익 · 임만빈 · 김인홍

= Abstract =

Neuroepithelial Tumor Relevant Genes

Hae Cheol Lee, M.D., Dong Won Kim, M.D., In Jang Choi, Ph.D.*

Jang Chull Lee, M.D., Eun IK Son, M.D.,

Man Bin Yim, M.D., In Hong Kim, M.D.

Department of Neurosurgery and Anatomy,* School of Medicine, Keimyung University, Taegu, Korea

Cancer may be a disease of genes, arising from genetic damage of diverse sorts-recessive and dominant mutations, large rearrangement of DNA and gene translocation on chromosomes, all leading to distortions of either the expression or biochemical function of genes. The search for these genetic damage in neoplastic cells now is the most important in cancer research.

It has been found that the cancer relevant genes were located on the specific regions of chromosomes.

To determine whether epidermal growth factor receptor(EGFR), P⁵³ and bcr genes located in chromosomes 7, 17 and 22 are altered, we examined 12 neuroepithelial tumor with Southern blot analysis(five low grade astrocytoma, two high grade astrocytoma, two medulloblastoma, one oligodendrogloma, one ependymoma, one choroid plexus papilloma).

The loss of heterozygosity(LOH) of EGFR gene was detected in two cases of medulloblastoma. The rearrangement of EGFR gene was detected in a case of ependymoma. The LOH of P⁵³ gene was found in a case of choroid plexus papilloma and low grade astrocytoma. The rearrangement of P⁵³ gene was found in a case of oligodendrogloma. The LOH of bcr gene was observed in two cases of medulloblastoma and low grade astrocytoma. The rearrangement of bcr gene was observed in two cases of high grade astrocytoma.

These results suggested that tumorigenesis and tumor development in the neuroepithelial tumor may involve specific gene changes in chromosomes 7, 17 and 22.

KEY WORDS : Neuroepithelial tumor · Southern blot · Loss of heterozygosity · Relevant gene.

*본 논문의 요지는 1993년 대한신경외과 추계 학술대회에서 구연 되었음.

본 논문은 1993년 동산의료원 을종연구비 및 조사연구비로 이루어 졌음.

논문접수일 : 1994년 2월 8일

심사통과일 : 1994년 6월 16일

서 론

신경상피 뇌종양은 World Health Organization (WHO) 분류에 따라 신경원(neuronal)세포, 신경교(glial)세포, 그리고 신경아세포 혹은 교아세포(neuroblastic or glioblastic elements)에서 기원한 종양으로 원발성 성인 뇌종양의 약 50~60%를 차지하고 있다¹²⁾.

뇌종양의 발생원인에 대하여서는 아직 밝혀지지 않고 있으나 최근 세포 유전학과 분자 유전학의 발달로 많은 연구가 진행되고 있다. 종양은 세포 성장에 작용하는 종양 바이러스, 방사선 또는 화학적 발암 물질들에 의해 세포내 유전자 이상이 생김으로써 정상세포가 암세포로 변형되어 나타나는 비정상적인 세포 성장의 결과이며⁴⁾ 관련 유전자의 이상은 크게 두갈래로 나누어 생각할 수 있다. 첫째는 종양 바이러스의 연구를 통해 밝혀진 암 유전자(oncogene)로서 이들의 과다발현과 연관된 염색체 전좌 및 돌연변이 등의 기전에 의한 암 유전자의 활성화 작용이며, 둘째는 암 유전자 역할과는 반대의 개념인 종양억제유전자(tumor suppressor gene)로 염색체 결손 및 돌연변이에 의한 비활성화의 결과이다⁴⁾¹³⁾²⁰⁾.

특정한 뇌종양에 특이한 염색체가 소실되는 현상은 그 종양의 발생과 진행에 중요한 종양억제유전자(tumor suppressor gene)가 소실된 염색체에 좌우한다는 사실을 암시하고 있다. 염색체 이상은 초기의 세포유전학 검사로 탐지될 수 있으나²⁵⁾, 염색체 대립형질중 특정한 유전자 소실은 restriction fragment length polymorphism(RFLP)분석법과 같은 특수한 분자기법으로써만 탐지될 수 있다. RFLP분석은 종양억제유전자와 근접된 염색체 부위에 있는 다형성 표지DNA를 검색하는 것으로, 이 다형성 표지DNA는 정상조직에서는 이형접합의 대립인자로 존재하여 Southern blot시 다른 band 들로 나타나며 이를 정상 RFLP라 한다. 어떤 종양이 억제유전자의 소실로 유발되었을 때는 억제유전자와 인접해 있던 표지유전자(maker gene)도 결손되어 Southern blot시 band의 소실이 보이는데 이는 비정상 RFLP로 대립형질의 이형 접합체 소실(loss of heterozygosity, LOH)이라 한다¹⁷⁾²²⁾.

신경상피 뇌종양과 관련된 세포유전학적 검사의 보고를 살펴보면 신경교종에서 양성인 경우 염색체 7번의 획득 그리고 염색체 10, 22번 및 Y의 소실이 보고되고 있으며 악성인 경우 숫자이상으로 염색체 7, 19, 20번의 획득과 염색체 10, 22번 및 Y의 소실이며 구조적 이상에서 약 50% 서 double minutes (DMs)와 homogeneous staining region(HSR)을 보고하며 이런 표지 염색체(marker chromosome)는 이차적으로 나타나는 염색체 이상으로 epidermal growth factor receptor(EGFR), C-myc, erb-B 및 gli 등의 암 유전자 과다발현이 그 원인의 대부분으로 밝혀져 있으며 이런 염색체 이상이 나타나면 암 환자에서 종양의 크기나 상태에 관계 없이 예후가 좋지 않을뿐 아니라 화학치료요법에도 저항한다고 알려져 있다¹⁾²⁾³⁾¹⁸⁾¹⁹⁾. 양성 신경교종에서 염색체 17번 유전자 소실이 10%에서 있으나 염색체 10번 유전자 소실은 없다고 보고되고 있다²³⁾. 또한 악성 신경교종에서 염색체 10번과 염색체 17번 단완 유전자 소실이 보고되고 있고 소실빈도는 염색체 10번의 경우 다형성 교아 세포종에서 53~97%이고 역형성 성상세포종에서는 그 빈도가 낮아 0~15%라 한다⁷⁾⁹⁾¹⁵⁾. 또한 염색체 17번에서는 다형성 교아 세포종과 역형성 성상세포종이 큰 차이 없이 33~50%에서 발견된다고 보고되고 있다¹⁰⁾.

그러나 성상세포종 이외에 펩지 신경교종이나 상의세포종에 대해서는 아직까지 단지 단편적으로 알려져 있는데, 펩지신경교종의 경우 염색체 17번 유전자 소실을 James 등¹⁴⁾의 경우 6례 보고하였고 염색체 10번 유전자 소실을 Rasheed 등¹⁸⁾은 1례에서 보고하였다. 하지만 Venter와 Thomas²³⁾는 36례의 펩지신경교종과 펩지교성상세포종에서 염색체 17번 유전자 소실을 찾지 못하였다. 또한 상의세포종에서는 염색체 9, 17 및 22번의 소실이 보고되고 있으나 맥락총 유두종에 대한 보고는 아직 없었다. 또한 Thomas와 Raffel²²⁾은 수아세포종과 원시성 신경외배엽 종양에서 염색체 17번 단완의 유전자 소실이 가장 호발하며 종양 발달 진행을 주도하는 중요한 부분이 염색체 17번에 있다고 보고 하였다.

이에 본 연구는 계명대학교 동산의료원 신경외과학 교실에서 수술로 확진한 신경상피 뇌종양 12례에 대해 세포유전학적 분석으로 염색체 이상이 빈번하다고 알려진 염색체 7, 17 및 22번에 각각

Table 1. Clinical Materials

Case	Sex/Age	Pathologic diagnosis	Site
CP	M 17	Choroid plexus papilloma	4th V
E	M 4	Ependymoma	Cbll
M-1	M 10	Medulloblastoma	Cbll
M-2	F 1	Medulloblastoma	Cbll
O	M 5	Oligodendrogloma	Cbll
AS-1	F 24	LGA	Cbll
AS-2	F 24	LGA	Lt-F
AS-3	F 20	LGA	Rt-T
AS-4	F 26	LGA	Lt-P
AS-5	M 56	HGA	Rt-T
AS-6	M 63	HGA	Rt-P
AS-7	F 55	LGA	Cbll

Abbreviation : CP=Choroid plexus papilloma ;
E=Ependymoma ;
M=Medulloblastoma ;
O=Oligodendrogloma ;
AS=Astrocytoma ; V=Ventricle ;
Cbll=Cerebellum ; F=Frontal ;
T=Temporal ; P=Parietal ;
LGA=Low grade astrocytoma ;
HGA=High grade astrocytoma

좌위한 EGFR, P⁵³, bcr 유전자의 변화를 분석하여 결과를 얻었기에 보고한다.

재료 및 방법

1. 실험재료

1) 신경상피 뇌종양 조직

본원에서 수술받은 뇌종양 중 WHO 분류에 따른 신경상피 뇌종양 12례(Table 1)와 각각 환자의 말초 혈액을 이용하였다. 즉, 양성 성상세포종 5례, 악성 성상세포종 2례, 수아세포종 2례, 맥락총 유두종, 상의세포종, 펩지신경교종 각각 1례였다. 연령, 성별, 발생부위 및 병리조직학적 진단은 Table 1에 요약하였다.

2) 유전자 probe

종양 DNA 분석을 위해 플라즈미드(plasmid)내

에 삽입된 상태의 EGFR, P⁵³, bcr 유전자를 용출(elution) 하여 이용하였다. 이들 탐지 유전자(gene probe)의 염색체 좌위로는 EGFR은 염색체 7번 단완, P⁵³은 염색체 17번 단완, bcr은 염색체 22번 장완이며 삽입된 DNA 크기는 각각 2.4, 2.0, 1.95kbp (kilobase pair) 였다. 각 탐지 유전자의 cloning되어 있는 자세한 상태는 Table 2에 요약하였다.

1. 실험방법

1) DNA 추출과 Southern blot 분석

-80°C deep freezer에 보관중인 신경상피 뇌종양 조직들과 lysis buffer로 먼저 처리한 각 환자의 말초 혈액(10ml)에서 고분자 DNA를 phenol과 chloroform 처리와 sodium acetate와 isopropanol로 침전시켜 TE buffer에 녹여 사용하였다.

3종류(EGFR, P⁵³, bcr) 유전자들에 대한 RFLP나 유전자 변이 관찰이 용이한 제한효소 Sph I, Xba I, Bam HI과 Hind III로 10μg의 고분자 DNA를 각각 소화 시켰다. 소화된 DNA를 0.8% agarose gel을 이용하여 16 V/cm로 18시간 전기영동 후 gel을 알칼리로 변성시켜 모세혈관 법으로 나일론막으로 소화된 DNA를 옮겨 80°C에 2시간 동안 나일론막을 처리하여 DNA를 나일론막에 정착 시켰다.

순수하게 분리한 탐지유전자들을 megaprime DNA labelling kit(Amersham)로 α-³²P로 표지 시켰다. 4시간전 처리한 소화된 DNA가 정착된 나일론막과 α-³²P로 표지된 탐지유전자를 사용하여 68°C 항온기에 하루밤 두어 상동적인 DNA들이 서로 결합하게 한후 비특이적으로 결합된 것은 세척으로 제거한 다음 자가방사는 강화 스크린이 장착된 cassette 내에서 XK-5 필름(Kodak)을 이용하여 -80°C에서 3~15일간 농축시키고 현상하여 RFLP와 유전자 변이를 분석하였다.

결 과

1. EGFR 유전자의 변화

염색체 7번 단완 부위를 표지하는 EGFR 탐지

Table 2. Cloned genes used in analysis of tumor DNA

Genes	Chromosomal locus	Name of clone	Vector	Size of inserted DNA	Cloning site
EGFR	7p13-p12	pE7	pBR 332	2.4 kb	Cla I
P ⁵³	17p13	php53B	pBR 323	2.0 kb	Bam HI
bcr	22q11	pbcR	pUC 12	1.95 kb	Hind III

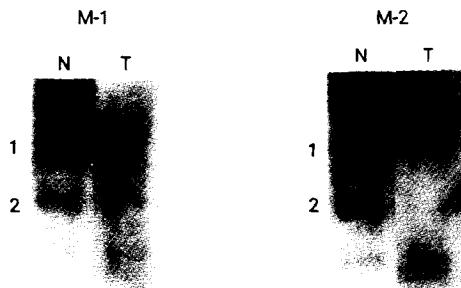


Fig. 1. Loss of constitutional heterozygosity on chromosome 7 in medulloblastoma tissues(M-1, M-2) by RFLP of Sph I/EGFR. N, DNA from normal tissues(peripheral leukocytes) : T, DNA from medulloblastoma tumor tissues. 1 and 2 represent allelic fragments. Abbreviations are same as in Table 1.

유전자를 Sph I 제한 효소를 사용하여 RFLP 분석 결과 정상세포에서는 3개의 band 가 보이나 수아세포종 2례중 M-1에서는 첫째, M-2에서는 둘째 band의 소실이 보이므로 체질적 이형접합체 소실이 있음을 알 수 있었다(Fig. 1).

Hind III로 분해한 상의세포종 DNA에 대한 EGFR 유전자의 Southern blot 분석결과 6.55 kbp 크기의 band가 하나 더 나타나고 있으므로 EGFR 유전자의 재배열을 의심할 수 있다(Fig. 2).

그러므로 신경상피 뇌종양 12례중 9례(75%)에서 EGFR 유전자 변화는 관찰되지 않았고 나머지 3례(25%)에서 변화를 보였다. 이중 수아세포종 2례에서 체질적 이형접합체 소실(LOH)을, 상의세포종 1례에서는 유전자 재배열(rearrangement)이 나타났다(Table 3).

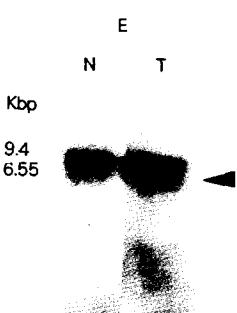


Fig. 2. Rearrangement of EGFR gene in ependymoma tissue(E) by using of Hind III/EGFR. Arrow indicates extraband(6.55 kbp) Abbreviations are same as in Table 1 and Fig. 1.

Table 3. Alterations of EGFR gene in neuroepithelial tumors

Pathology(case)	Normal	Abnormal	
	LOH	Rearrangement	
LGA (5)	5	—	—
HGA (2)	2	—	—
M (2)	—	2	—
E (1)	—	—	1
O (1)	1	—	—
CP (1)	1	—	—
(12)	9	2	1

Abbreviations are same as in Table 1

2. P^{53} 유전자 변화

염색체 17번 단완 부위를 표지하는 P^{53} 탐지 유전자를 Hind III 제한 효소를 사용하여 RFLP 분석 결과 맥락총 유두종 1례와 양성 성상세포종 1례에서 체질적 이형접합체 소실을 보여주었고(Fig. 3), Barn HI으로 분해한 펩지신경교종 DNA에 대한 P^{53} 유전자의 Southern blot 분석결과 정상조직의 DNA는 P^{53} 유전자가 23.1 kbp와 9.4 kbp 사이 하나의 band로 나타나나 종양 조직에서는 12.5 kbp 크기의 extraband가 하나 더 나타났으므로 P^{53} 유전자의 재배열을 의심할 수 있었다(Fig. 4).

그러므로 신경상피 뇌종양 12례중 9례(75%)에서 P^{53} 유전자 변화는 관찰되지 않았고 나머지 3례(25%)에서 변화를 보였다. 이중 맥락총 유두종 1례와 양성 성상세포종 1례에서 체질적 이형접합체 소실을, 펩지신경교종 1례에서는 유전자 재배열을 관찰할 수 있었다(Table 4).

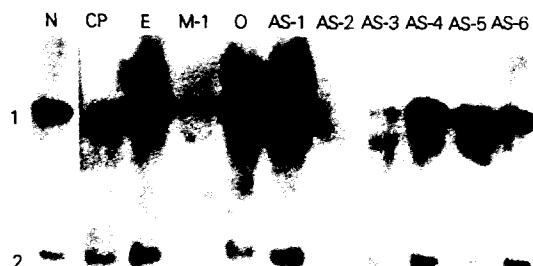


Fig. 3. Loss and retention of constitutional heterozygosity on chromosome 17 in neuroepithelial tissues (CP, E, M-1, O, AS-1, AS-2, AS-3, AS-4, AS-5, and AS-6 in order lanes) by RFLP of Hind III/ P^{53} . Abbreviation and numbers are same as in Table 1 and Fig. 1.

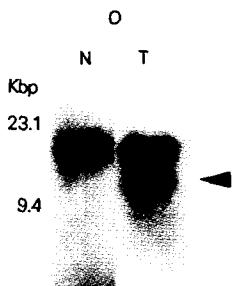


Fig. 4. Rearrangement of P^{53} gene in oligodendrogloma(O) by using of Bam HI/ P^{53} . Arrow indicates extraband(12.5 kbp). Abbreviations are same as in Table 1 and Fig. 1.

Table 4. Alterations of P^{53} gene in neuroepithelial tumors

Pathology(case)	Normal	Abnormal	
		LOH	Rearrangement
LGA (5)	4	1	—
HGA (2)	2	—	—
M (2)	2	—	—
E (1)	1	—	—
O (1)	—	—	1
CP (1)	—	1	—
(12)	9	2	1

Abbreviations are same as in Table 1

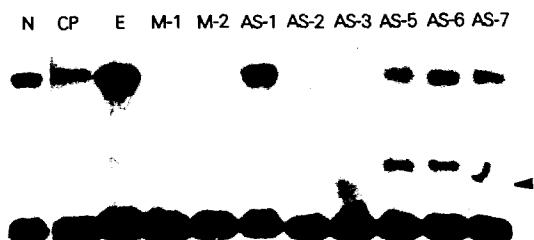


Fig. 5. Loss and retention of constitutional heterozygosity on chromosome 22 in neuroepithelial tissues (CP, E, M-1, M-2, AS-1, AS-2, AS-3, AS-5, AS-6 and AS-7 in order lanes) and rearrangement of bcr gene in high astrocytoma(AS-5, AS-6) by RFLP of $Xba\backslash bcr$. Arrow indicates extraband(4.0 kbp). Abbreviation and numbers are same as in Table 1 and Fig. 1.

3. bcr 유전자 변화

염색체 22번 장완 부위를 표지하는 bcr 탐지 유전자를 $Xba\backslash$ 제한 효소를 사용하여 RFLP 분석 결과 수아세포종 2례와 양성 성상세포종 2례에서 체질적

Table 5. Alterations of bcr gene in neuroepithelial tumors

Pathology(case)	Normal	Abnormal	
	LOH	Rearrangement	
LGA (5)	3	2	—
HGA (2)	—	—	2
M (2)	—	2	—
E (1)	—	—	—
O (1)	1	—	—
CP (1)	1	—	—
(12)	6	4	2

Abbreviations are same as in Table 1

이형접합체 소실을 보여주고 있었으며, 악성 성상세포종 2례에서 4.0 kbp 크기의 extraband 가 나타나는 bcr 유전자의 재배열을 관찰할 수 있었다 (Fig. 5).

그러므로 bcr 유전자 변화는 악성 성상세포종 2례, 수아세포종 2례에 관찰되었고, 양성 신경상피뇌종양에서는 6례 중 2례의 양성 성상세포종에서만 관찰되었다(Table 5).

고 칠

신경상피뇌종양의 암화과정은 다른 장기에서와 마찬가지로 우성으로 작용하여 표적세포를 악성으로 형질전환시키는 유전자와 열성으로 작용하여 유전자가 없거나 기능 장애를 일으켜 세포가 정상성장은 못하고 결국 암으로 이행되게 하는 유전자가 관여하는 것으로 알려져 있다⁴⁾¹⁴⁾.

1975년 Southern이 제한효소와 탐지유전자를 사용하여 고분자DNA로부터 특정부위의 DNA 절편을 분리동정할 수 있는 중요한 분자생물학 기법을 발견함으로 뇌종양 연구에 분자생물학적 접근이 가능해졌다¹⁷⁾.

염색체 이상은 세포유전학적으로 밝힐 수 있으나 염색체상의 대립형질중 부분적인 유전자 소실은 RFLP분석법과 같은 특수한 분자기법으로써만 탐지될 수 있다. RFLP분석은 가상의 억제 유전자와 근접된 염색체 부위에 있는 다형성 표지DNA를 검색하는 것으로, 이 다형성 표지DNA는 정상조직에서는 이형접합의 대립인자로 존재하여 Southern blot시 다른 band들로 나타나며 이를 정상 RFLP라 한다. 어떤 종양이 억제유전자의 소실로 유발되었을

때는 억제유전자와 인접해 있던 표지유전자도 결손되어 대립인자중 정상 대립인자만 검색되므로 Southern blot시 band의 소실이 보이는데 이는 비정상 RFLP로 대립형질의 이형접합체 소실로 간주된다¹⁷⁾²¹⁾. 이형접합체 소실이 생기게되는 염색체 변화의 기전에 대하여 잘 밝혀져 있지 않으나 뇌종양의 진행시 일어나는 생화학적이상이 정상적인 세포분열을 차단하면 염색체 소실이 유발된다고 한다. 일례로 많은 종양의 DNA에서 발견되는 cytosine methylation의 감소는 유사분열시 염색체의 쌍(pair)형성을 방해한다고 한다¹¹⁾. RFLP분석은 대립형질의 염색체 결손부위를 다양한 뇌종양에서 검출할 수 있는 강력한 방법이다. 이 결손 유전물질은 악성암으로 형질전환시킬 수 있는 암억제유전자가 내포되어 있다고 간주되고 있다. 이형접합체소실은 다형성 교아종뿐만 아니라, 뇌하수체선종, 뇌수막종, 신경초종 등에서도 발견되고 있다²¹⁾.

본 연구에서는 12례의 신경상피세포종양의 RFLP를 분석하였다. 2례의 수아세포종 전례에서 염색체 7번 단완에 좌위한 EGFR 탐지유전자, 염색체 22번 장완에 좌위한 bcr탐지유전자에 종양DNA의 이형접합체 소실이 보였고 또한 맥락총유두종 1례와 양성 성상세포종양 5례중 1례에서는 염색체 17번에 좌위한 P⁵³탐지유전자에 종양DNA의 이형접합체 소실이 관찰되었다.

Thomas와 Raffel²²⁾은 23례중 14례의 수아세포종에서 염색체 17번 단완, 6번 장완 그리고 16번 장완의 이형접합체 소실이 나타남을 보고하였고, 이는 수아세포종 병리조직의 불균질적 특성때문이라고 하였다. Venter와 Thomas²³⁾는 양성 교종에서는 염색체 17번 단완, 1번의 이형접합체 소실이 있었고, 악성 교종에서는 염색체 10번의 이형접합체 소실이 발견되었으며 다형성 교아세포종과 같은 더욱 심한 악성인 경우에는 EGFR유전자 변화를 동반함을 밝혀 종양의 악성도와 문자생물학적 변화와 관련이 있음을 주장하였다. 또한 본 연구에서는 수아세포종 2례 모두와 양성 성상세포종 5례중 2례에서 공통적으로 염색체 22번 장완의 이형접합체 소실이 나타났는데 이는 같은 종양억제유전자 소실이 수아세포종과 신경교종의 발생에 공히 작용함을 시사하였다. 하나의 세포가 정상상태에서 암화상태로의 형질전환은 암유전자 과다발

현으로 발생되며, Southern blot 검사시 세포성 암유전자(proto-oncogene)인 N-myc과 EGFR이 신경아세포종과 다형성 교아세포종에 암유전자의 증폭(amplification)과 재배열(rearrangement)로 나타난다고 하였다⁶⁾¹⁶⁾.

본 연구에서 종양 DNA의 유전자 재배열을 관찰하였는데 상의세포종 1례에서 EGFR유전자, 펩지신경교종 1례에서 P⁵³ 유전자, 악성 성상세포종 2례에서 bcr유전자의 재배열을 각각 나타내는 특이한 extraband가 있었다. EGFR은 tyrosine kinase로 알려진 암유전자의 일종으로 tyrosine잔유물에 다른 단백질의 인산화를 촉진하고 이를 통해 유사분열신호를 변화시켜 세포증식을 유도하는 기능이 있다⁸⁾. 악성 신경교종의 40%에서 이 유전자의 재배열이 관찰되며 이는 종양형성의 원인이라기 보다는 악성의 표현형(phenotype)으로 간주하였고, 또한 60% 다형성 교아세포종에서 재배열이 없는 이유로 악성종양의 발생과 진행은 여러가지 기전이 관여한다는 것을 암시하였다⁶⁾¹⁷⁾. MacGregor와 Ziff¹⁶⁾는 수아세포종의 20~40%에서 C-myc 과다발현이 있으면서 glial fibrillary acidic protein(GFAP) 발현과 역비례함을 보이고 신경아세포종, 폐암, 유방암에서처럼 환자의 예후와 비례한다고 하였다. 이러한 분자생물학적 견지에서, 신경상피 뇌종양을 포함하여 모든 고형암의 발생은 암유전자, 항암유전자 및 염색체 변화가 복합된 다단계 변화를 거친다고 하였다²⁴⁾. 수아세포종에서는 C-myc암유전자의 과다발현과 염색체 17번 단완에 좌위한 종양억제유전자의 이형접합체 소실이¹⁶⁾, 다형성 교아세포종에서는 염색체 10번의 이형접합체 소실과 EGFR 유전자증폭이 종양의 발생과 진행에 관여된다고 보고하였다⁵⁾.

본 연구에서도 신경상피 뇌종양의 형성과 진행에 염색체 7번, 17번 그리고 22번에 좌위한 여러가지 암유전자의 활성화와 종양억제유전자의 이형접합체 소실이 관여할 것으로 생각되며 이에 대한 계속적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요약

신경상피 뇌종양 12례(양성 성상세포종 5례, 악성 성상세포종 2례, 수아세포종 1례, 펩지신경교종 1

례, 상의세포종 1례, 맥락총 유두종 1례)를 대상으로 염색체 7, 17 및 22번에 각각 좌위한 EGFR, P⁵³ 및 bcr 유전자의 변화를 찾기위해 Southern blot 분석을 시행하였다.

결과에서 EGFR 유전자의 이형접합체 소실은 2례의 수아세포종 그리고 재배열은 1례의 상의세포종에서 검색되었고, P⁵³ 유전자의 이형접합체 소실은 1례의 맥락총 유두종과 1례의 양성 성상세포종에서, 재배열은 1례의 꿩지신경교종에서 발견되었으며 bcr 유전자의 이형접합체 소실은 2례의 수아세포종과 2례의 양성 성상세포종에서 그리고 재배열은 2례의 악성 성상세포종에서 관찰되었다.

위의 결과로 신경상피 뇌종양의 암화과정이나 발달에 염색체 7, 17 및 22번내의 특이한 유전자 변화가 관여하는 것으로 사료되었다.

References

- 1) Bigner SH, Mark J, Bigner DD : Chromosomal progression of malignant human gliomas from biopsy to establishment as permanent lines in vitro. *Cancer Genet Cytogenet* 24 : 163-176, 1987
- 2) Bigner SH, Mark J, Bullard DE, et al : Chromosomal evolution in malignant human gliomas starts with specific and usually numerical deviations. *Cancer Genet Cytogenet* 22 : 121-135, 1986
- 3) Bigner SH, Mark J, Burger PC, et al : Specific chromosomal abnormalities in malignant human gliomas. *Cancer Res* 88 : 405-411, 1988
- 4) Bishop JM : The molecular genetics of cancer. *Science* 235 : 305-311, 1987
- 5) Deimling AV, Louis DN, Ammon KV, et al : Association of epidermal growth factor receptor gene amplification with loss of chromosome 10 in human glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 77 : 295-301, 1992
- 6) Ekstrand AJ, James CD, Cavenee WK, et al : Genes for epidermal growth factor receptor, transforming growth factor, and epidermal growth factor and their expression in human gliomas in vivo. *Cancer Res* 51 : 2164-2172
- 7) El-Azouzi M, Chung RY, Farmer GE, et al : Loss of distinct regions on the short arm of chromosome 17 associated with tumorigenesis of human astrocytomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 86 : 7186-7190, 1989
- 1989
- 8) Filmus J, Pollak MN, Cairncross JG, et al : Amplified, overexpressed and rearranged epidermal growth factor receptor gene in a human astrocytoma cell line. *Biochem Biophys Res Commun* 131 : 207-215, 1985
- 9) Fujimoto M, Fults DW, Thomas GA, et al : Loss of heterozygosity on chromosome 10 in human glioblastoma multiforme. *Genomics* 4 : 210-214, 1989
- 10) Fults D, Brockmeyer D, Tullous MW, et al : P⁵³ mutation and loss of heterozygosity on chromosomes 17 and 10 during human astrocytoma progression. *Cancer Res* 52 : 675-679, 1992
- 11) Fults D, Pedone CA, Thomas GA, et al : Alleotype of human malignant astrocytoma. *Cancer Res* 50 : 5784-5789, 1990
- 12) Harsh GR, Wilson CB : Neuroepithelial tumors of adult brain, in Youmans(eds) : *Neurological Surgery*, ed 3. Philadelphia : WB Saunders, 1990, Vol 5, pp3040-3136
- 13) Hollingsworth RE, Lee WH : Tumor suppressor genes : new prospects for cancer research. *J Natl Cancer Res* 83 : 91-96, 1991
- 14) James CD, Carlborn E, Dumanski JP, et al : Clonal genomic alterations in glioma malignancy stages. *Cancer Res* 48 : 6646-6551, 1988
- 15) James CD, Carlborn E, Nordeskjold M, et al : Mitotic recombination of chromosome 17 in astrocytomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 86 : 2858-2862, 1989
- 16) MacGregor DN, Ziff EB : Elevated c-myc expression in childhood medulloblastomas. *Pediatr Res* 28 : 63-68, 1990
- 17) McDonald JD, Dohrmann GJ : Molecular biology of brain tumors. *Neurosurgery* 23 : 537-544, 1988
- 18) Rasheed BKA, Fuller GN, Friedman AH, et al : Loss of heterozygosity for 10q loci in human gliomas. *Genes, Chromosomes & Cancer* 5 : 75-82, 1992
- 19) Rey JA, Bello MJ, de Campos JM : Cytogenetic follow-up from direct preparation to advanced in vitro passages of a human malignant glioma. *Cancer Genet Cytogenet* 41 : 175-183, 1989
- 20) Spandidos DA, Anderson MLM : Oncogenes and onco-suppressor genes : their involvement in cancer. *J Pathol* 157 : 1-10, 1989
- 21) Thapar K, Hoffman HJ, Rutka JT : Medulloblastoma : recent advances from the bench and the bed-

- side. *Crit Rev Neurosurg* 2 : 44-53, 1992
- 22) Thomas GA, Raffel C : *Loss of heterozygosity on 6q, 16q, and 17p in human central nervous system primitive neuroectodermal tumors.* *Cancer Res* 51 : 639-643, 1991
 - 23) Venter DJ, Thomas DGT : *Multiple sequential molecular abnormalities in the evolution of human gliomas.* *Br J Cancer* 63 : 753-757, 1991
 - 24) Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al : *Genetic alterations during colorectal tumor development.* *N Engl J Med* 319 : 523-532, 1988
 - 25) Yamada K, kondo T, Yoshioka M : *Cytogenetic studies in twenty human brain tumors : association of No. 22 chromosome abnormalities with tumors of the brain.* *Cancer Genet Cytogenet* 2 : 293-307, 1980