

NM23/NDP kinase 유전자가 도입된 세포주에서 NM23/NDP kinase 유전자와 c-myc 유전자 발현과의 관계

이근양, 송달원, 김덕준, 김동선,¹ 장성익,² 이인환²

계명대학교 의과대학 이비인후과학교실, ²해부학교실

¹경북대학교 의과대학 해부학교실

간추림 : NM23/NDP kinase 유전자는 1988년 Steeg 등에 의해 항 전이유전자로 알려진 이래 여러 다양한 기능이 보고되었다. 1993년 Postel 등은 NM23/NDP kinase 유전자가 c-myc의 neclease hypersensitive element (NHE)와 반응하는 전사인자 PuF가 NM23/NDP kinase에 그 서열이 있다고 보고하였다.

두정부의 편평상피암에 있어서 c-myc 암유전자의 증폭은 잘 알려져 있으며 전이와도 깊은 관계를 가진다 (Schantz, 1993). 이 c-myc 암유전자가 NM23/NDP kinase 유전자에 의한 조절을 규명하기 위해 두 유전자의 발현을 여러 세포주에서 비교하였으나 직접적 관계는 찾을 수 없었다. 전사인자로서 역할을 규명하기 위하여 c-myc 유전자의 분절이 CAT (chloramphenicol acetyltransferase) 유전자 상부에 위치하는 plasmid DNA를 조성하여 CAT assay 를 하였다.

쥐의 흑색종 세포에서, 쥐에서 유래된 NM23-M2와 c-myc CAT를 세포내 도입 (gene transfer)하여 CAT효소의 활성이 증가됨을 보았다. 사람의 NM23-H2와 c-myc CAT로 조합하여 쥐의 흑색종 세포에 유전자 세포내 도입을 하였을 경우 앞서와 같은 CAT효소의 활성을 볼 수 없었다. 쥐세포에서는 쥐에서 유래된 NM23-M2만이 c-myc 전사인자로서 역할을 하는 것으로 보아 NM23/NDP kinase가 전사인자로서 역할을 하기 위해서는 다른 세포성 인자가 필요하다고 여겨진다.

한편 증식이 유도된 사람 간암세포에서도 NM23-H2와 c-myc의 발현 변화가 유사하여 사람세포에서도 NM23-H2의 c-myc에 대한 전사효과가 유추된다.

찾아보기 낱말 : NM23/NDP Kinase, c-myc, 전사

서 론

전이성이 높거나 낮은 K-1735 쥐 흑색종에서 분리된 NM23/NDP kinase 유전자는 그 전이성과 반대되는 표현을 보여 항 전이성 유전자로 보고되었다 (Steeg 등, 1988). 그후 많은 기능이 추가된 다기능의 유전자로 알려져, 세포의 증식, 분화, 장기형성, 세포의 불멸화, 암화, 정보전달, 세포 물질 (cytokine), 전사인자 등에 영향을 미치는 유전자로 보고되었다 (Keim 등, 1992; Lackso 등, 1992; Okabe-Kado 등, 1995; Yamashiro 등, 1994). NM23/NDP kinase 유전자로 쥐형 (murine type)으로 NM23-M1과 NM23-M2의 두 isotype

과 사람형으로 NM23-H1과 NM23-H2가 보고되어 있으며 이들은 아미노산의 배열과 DNA의 염기 서열에서 82~89%의 일치율을 보이고 있다 (Okada 등, 1995; Stahl 등, 1991; Urano 등, 1992). 항 전이유전자로 알려진 NM23/NDP kinase 유전자의 발현은 몇 가지 쥐 종양 (Steeg, 1989)에서와 사람의 유방암 (Bevillacqua 등, 1989), 간암 (Tokunaga 등, 1993) 등에서 전이성과 반대의 발현을 보이며 실험실에서도 전이성이 높은 K-1735-TK 쥐 흑색종에 NM23/NDP kinase cDNA를 세포내 도입하면 그 전이성이 아주 감소됨이 알려져 있다 (Lakshmi 등, 1993; Leone 등, 1991). 한편 대장암, 직장암에서는 이 유전자의 표현이 전

이성과 무관하며 어린이의 신경아세포종(neuroblastoma)의 경우 오히려 과표현을 보여, 진행된 종양에서 높은 발현을 보였다(Hailat 등, 1991).

NM23/NDP kinase 단백질은 염기서열 분석에서 nucleoside diphosphate kinase (NDP kinase) 유전자의 서열과 동일하여 이 효소의 기능을 가지는 것으로 알려져 있으며 초파리의 abnormal wing disc (awd) 유전자와도 높은 동질성을 보이고 있다. 즉 이 awd 유전자는 뇌세관 증합(microtubule polymerization)과 관련된 NDP kinase의 활성을 가지며(Biggs 등, 1990), 초파리의 발달(development)과 분화를 조절한다(Wallet 등, 1990). NM23/NDP kinase 유전자가 분화의 진행에 미치는 영향에 대한 보고로 Lakso 등(1992)은 NM23/NDP kinase 유전자가 쥐의 장기분화에 관여하여 기능적 분화와 분화된 조직을 유지하게 함을 밝혔다. 사람의 백혈병 세포주에서도 분화를 유도하면 NM23/NDP kinase 유전자의 발현이 변화되었다(Yamashiro 등, 1994). 이 밖에도 분화가 끝난 적혈구에서도 발현되어 분화의 유지에도 관여함이 알려졌다(Gilles 등, 1991). Postel 등(1993)은 PuF 전사인자가 NM23-H2/NDP kinase 유전자와 동일하며 c-myc의 발현을 조장함이 알려졌다며 nuclease hypersensitive element (NHE)의 유무에 따라 NM23-H2의 전사능은 변화되어 NHE가 전사능을 매개한다고 하였다.

저자들은 두정부 편평상피암에서 증폭 및 활성화가 일어나며 전이성에도 영향을 미치는 c-myc 유전자 발현에 NM23/NDP kinase의 영향을 규명하고자 NM23/NDP kinase 유전자의 transfectant를 만들었으며 그 밖의 여러 세포주에서 c-myc 유전자와 NM23-H2 및 NM23-M2 간의 발현관계를 비교하고, c-myc CAT과 NM23-H2 및 NM23-M2를 함께 세포내 도입하여 CAT 효소의 활성을 측정하여 c-myc에 대한 NM23/NDP kinase의 전사효과를 유추하였다.

재료 및 방법

세포배양

쥐의 흑색종에서 유래된 전이성이 높은 FE7 세포주와 전이성이 낮은 G6세포주를 10% FBS가 포

함된 Dulbecco MEM배지를 사용하여 5% CO₂, 37°C에서 배양하였다.

Transfectant 제작

FE7 세포주에서 pBSNM23-H2와 pBSNM23-M2 plasmid DNA를 세포내 도입하고 대조군은 neo유전자만 도입하였다. Lipofectin 방법(GIBCO-BRL)에 의거하여 plasmid DNA 10 µg에 대해 lipofectin 40 µg를 사용하였으며, 이 DNA용액을 60 mm dish에서 60% 가량 포화된 세포에 넣고 6 시간 배양한 후 24 well에 분주하고 3~4주후에 1 ng/ml의 G418(GIBCO-BRL)이 든 배지로 plasmid DNA가 도입된 세포를 선별하였다.

CAT assay를 위한 plasmid DNA제작

c-myc 유전자의 1.9 kb pst myc절편을 pUC/19(Takara) plasmid에서 CAT 유전자 앞에 삽입하였다(Fig. 1). NM23-H2는 0.5 kb의 Xho-Not 절편을 NM23-M2는 0.5 kb의 Xho-Xho절편을 pBSK에 삽입하였다.

Plasmid DNA의 세포내 도입 및 CAT assay

세포주를 60 mm Petri dish에 5×10^5 개 분주하고 24시간 배양후 plasmid DNA를 DEAE dextran 방법에 의하여 세포내 도입하였다. 세포를 혈청이 없는 배지로 씻은 후 10% Nu 혈청 3ml를 가한후 DNA mixture(plasmid DNA 10 µg, DEAE dextran 400 µg, MEM 50 µg)와 세포내 도입의 정도를 보기 위해 1 µg의 luciferase expression plas-

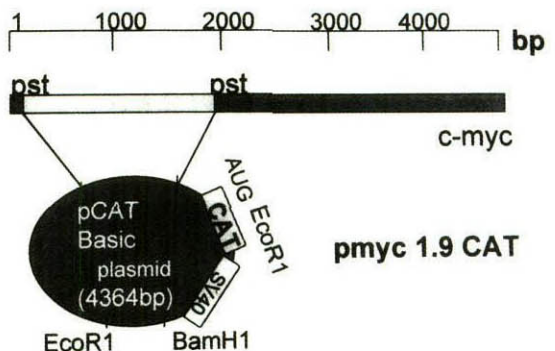


Fig. 1. 1.9Kb pst-myc CAT DNA construct.

mid pCEV/luc를 세포 위에 뿌리고 40~45분간 배양하였다. 다시 10% DMSO를 2분간 작용시킨 후 PBS로 수세하고 7.5% DMEM으로 2일간 배양하였다. Trypsin으로 세포를 수확하고 sonication으로 단백질을 추출하여 65°C에서 10분간 배양하여 세포에 내재한 deacetylase를 불활성화 하였다. 세포 추출물 40 μ l를 14 C-chloramphenicol (0.25 μ Ci) 5 μ l, 8 mM acetylCoA 10 μ l, 1 M Tris.HCl (pH 7.8) 25 μ l와 함께 37°C에서 3시간 반응시킨 후 차가운 0.25 M Tris-HCl 250 μ l로 반응을 중지시키고 ethyl acetate로 chloramphenicol을 추출하였다. 추출물은 20 μ l ethyl acetate에 다시 부유하여 silica gel (TLC plate)에서 점적하여 말린후, chloroform:methanol (1:1) 용액에서 상방으로 움직이게 하여 (ascending development) X-ray film에 노출하고 spot의 강도를 조사하였다.

Northern blot analysis

RNA는 TRIzol (GIBCO BRL)에 의해 세포피로부터 분리되었다. 간략히 기술하면 세포피에 TRIzol 반응액을 1ml를 가하여 부유시키고 실온에 10분간 방치한 후 chloroform 0.2ml를 가하여 4°C에서 12,000 rpm으로 15분간 원심하고 상층액을 취하여 isopropanol 0.5 ml를 가하고 4°C에서 12,000 rpm으로 10분간 원심하여 그 침전물(RNA)을 얻는다. 이것을 75% methanol로 수세한 후 말리고 1mM EDTA용액에 녹였다. 20 μ g의 RNA를 formaldehyde가 든 1% agarose gel에 전기영동 분리하고 nylon mem-brane에 옮겼다(Sambrook 등, 1989). NM23-H2과 NM23-M2의 BamH1-EcoR1 분절과 c-myc의 EcoRI-Hind III 분절을 hybridization probe로 하였다. 이 probe를 megapriming labeling kit (Amersham)로 [α - 32 P] dCTP로 표지하고 membrane 및 3시간 동안 전처리 된 (prehybridization) hybridization 용액 [formamide 5 ml, 5 M NaCl (PH 7.2) 1 ml, 5% dextran sulfate 2 ml]과 함께 비닐 주머니에 넣어 42°C에서 16시간 반응시킨후 실온에서 2 $\times$ SSC 100 ml 용액에서 5분간, 60°C에서 2 $\times$ SSC와 1% SDS 200 ml 용액에서 20분간, 실온에서 0.1 $\times$ SSC 100 ml 용액으로 40분간 수세한 후 물기를 없애고 X-ray 필름에 노출하였다.

사람 간암세포에서 유래된 세포주 (PLC/PRF/5)의 증식유도

Hepatocyte Growth Factor (HGF)에 반응하는 PLC/PRF/5 세포주에 10 ng/ml의 HGF를 3시간, 6시간 작용시켜 증식을 유도하고 총 RNA를 추출하여 NM23-H2 및 c-myc의 발현을 비교하였다.

결 과

Transfectant

FE7 세포주에 neo 유전자를 포함한 사람의 nm23-H1/H2 유전자 및 쥐의 nm23-M2 유전자를 도입하고 G418에 의해 선별하여 세포주를 도입된 유전자에 따라 FE7-H1/2-2 (이하 H1/2-2) H1/2-4, FE7-M2-3 (이하 M2-3) M2-6 등으로 명명하였다.

NM23/NDP kinase와 c-myc 유전자의 발현 비교

사람에서 유래된 각종 세포주에서 nm23-H2/NDP kinase와 c-myc 유전자의 표현을 RNA수준에서 비교하였다(Fig. 2). NM23-H2의 발현은 모든 세포주에서 공히 발현하였으며 세포주간의 발현 양상차이는 비교적 적은 편이었다. c-myc의 발현은 흑색종, 별아교세포종 (astrocytoma), 신경아교세포종, 위암에서 유래한 세포주에서는 발현이 낮거나 거의 없었으며 이자(췌장)암, 유방암, 큰창자 등에서 유래한 세포주에서는 아주 높거나 비교적 높은 발현을 보여 사람의 세포주에서는 두 유전자 (NM23-H2와 c-myc)의 발현 사이에 상관관계를 밝힐 수 없었다.

Transfectant에서 NM23/NDP kinase의 c-myc 유전자에 대한 전사효과

CAT assay를 통하여 전사효과를 유추하였다. 쥐 NM23/NDP kinase의 표현이 높은 M2-3와 M2-6 세포주를 선택하여 c-myc-pst CAT와 NM23-M2를 cotransfection하고 사람의 NM23/NDP kinase transfectant는 이 유전자의 표현이 높은 H1/2-2와 H1/2-4를 택하여 c-myc-pst CAT와 NM23-H2를 cotransfection하였다. Fig. 3에서와 같이 myc-pst CAT과 NM23-M2를 cot-

ransfection하였을 경우 (Fig. 3, lane 2) chloramphenicol의 acetylation이 NM23-M2/NDP kinase에 의해 유도되어 대조군에 비해 2~4배에 달했다. 반면에 사람의 nm23/NDP kinase의 transfectant에서는 CAT유전자의 chloramphenicol acetylation유도가 일정치 않았다 (Fig. 4).

HGF로 증식이 유도된 PLC/PRF/5 세포주에서의 NM23-H2와 c-myc의 발현비교

Fig. 5에서와 같이 두 유전자의 표현은 10 ng/ml 및 100 ng/ml 농도의 HGF를 3시간 작용시켰을 경우 두 유전자의 발현이 공히 급격한 증가를 보였으나 6시간이 되면서 급히 떨어져 10 ng/ml 농도에서는 NM23-H2의 경우 대조군 이하로 떨어졌으며 100 ng/ml 농도의 경우 발현의 하강이 다소 느렸다.

고찰

c-myc-pst CAT와 NM23-M2/NDP kinase를 cotransfection한 세포주, M2-3과 M2-6에서의 CAT assay에서 chloramphenicol의 acetylation이 대조군인 FE7과 G6 세포주에 비해 2~4배 높이 측정되었다. 반면 사람의 NM23/NDP kinase와 c-myc-pst CAT를 H1/2-2 및 H1/2-4 세포주에 cotransfection 한 경우는 chloromphenical의 acetylation에 일정치 않은 영향을 미쳤다. 즉 쥐형인 NM23-M2/NDP kinase단백질은 쥐세포에서 c-myc유전자에 전사효과를 보였으나 사람형인 NM23-H2/NDPkinase 단백질은 쥐세포에서 c-myc유전자의 전사효과를 발견할 수 없었다. 최근 Berberich와 Postel (1995)은 NM23-H2/NDP kinase B 유전자내에 PuF가 encoding되어 NDP (nucleoside diphosphate)와 NDP (nucleoside triphosphate)사

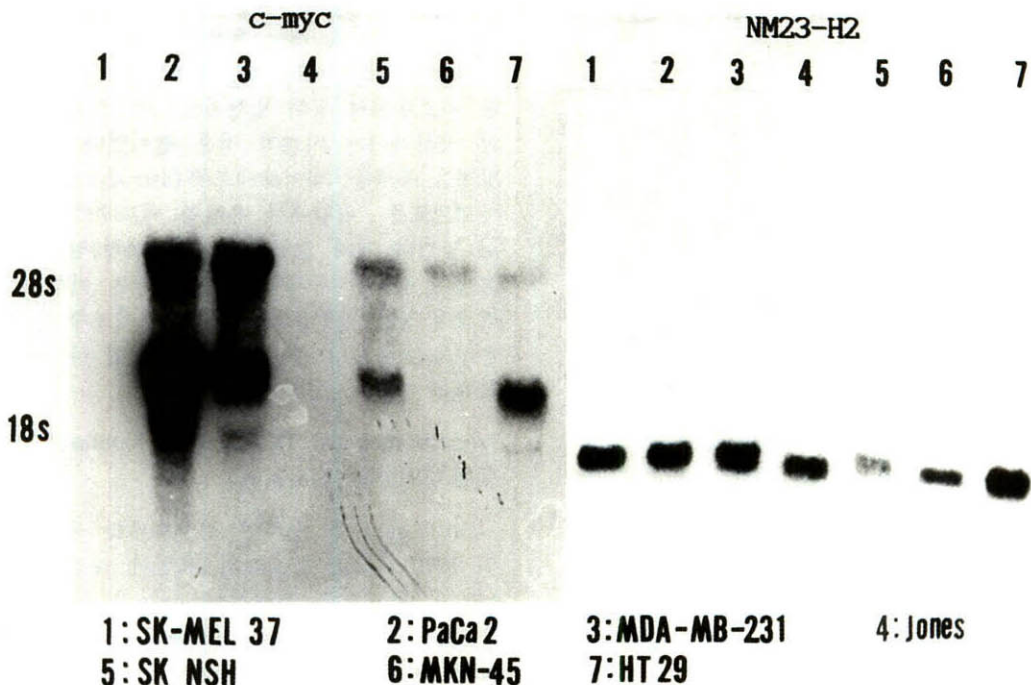


Fig. 2. The expression of NM23-H2 and c-myc in human cell lines. Lane 1; SK-MEL-37, melanoma cell line. Lane 2; PaCa, pancreatic cancer cell line, Lane 3; MDA-MB-231, breast cancer cell line, Lane 4; Jones, astrocytoma cell lines, Lane 5; SK-NSH, neuroblastoma cell lines, Lane 6; MKN-45, stomach cancer cell line Lane 7; HT 29, colon cancer cell line.

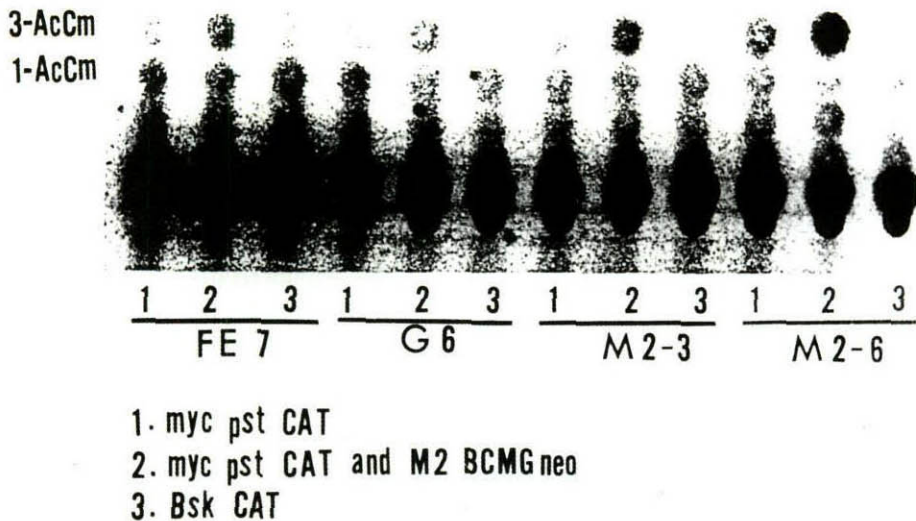


Fig. 3. Acetylation of c-myc in NM23-M2 transfectants, M2-3, M2-6 in which myc-pst CAT alone, myc-pst CAT and M2BCMgneo combined, and BSK CAT alone for negative control were transfected.

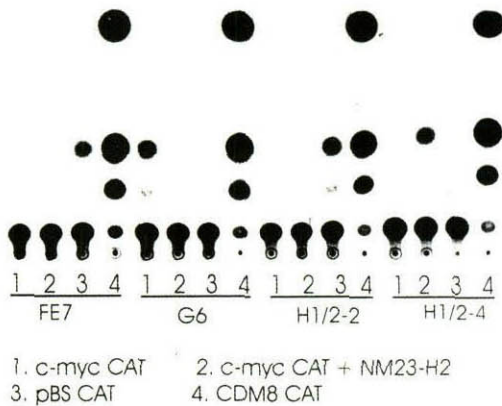


Fig. 4. Acetylation of c-myc in NM23-H1/H2 transfectants, H1/2-2, H1/2-4, in which myc-pst CAT alone, myc-pst CAT negative control were transfected.

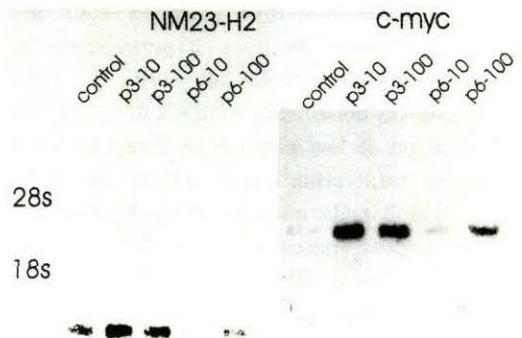


Fig. 5. The expression of NM23-H2 and c-myc in PLC/PRF/5 cells.
control : untreated
P3-10 : 10ng/ml of HGF for 3hr
P3-100 : 100ng/ml of HGF for 3hr
P6-10 : 10ng/ml of HGF for 6hr
P6-100 : 100ng/ml of HGF for 6hr

이에서 γ -phosphate왕복을 촉매하여 이 유전자가 c-myc에 대한 전사효과가 있다고 하였다 (Gilles 등, 1991; Postel과 Ferrone, 1994). 실제 실험실에서 쥐세포에 대한 NM23-M2/DNP kinase는 앞서 보고된 PuF와 유사한 기능을 하였다. 사람 세포에서 전사효과 등을 보였던 NM23-H2/NDP

kinase 유전자는 쥐세포에서 같은 효과를 볼 수 없었으며 쥐 유전자인 NM23-M2/NDP kinase가 PuF와 같은 c-myc유전자에 대한 전사 기능을 보였다는 것은 NM23/DNP kinase의 기능하는데 있어서 각기 종(species)에 따른 세포성인자가 필요할 것으로 생각된다. 한편 NM23-H1에 의해 조절

되는 것으로 알려져 있는 세포성장 (Sorschers 등, 1993; Lee 등, 1997), 세포주기의 S-phase (Caligo 등, 1995)는 c-myc에 의해 강하게 조절되어 역시 종에 따른 세포성 인자와 함께 NM23-H2 혹은 NM23-M2에 의해 조절될 것으로 여겨진다.

한편 세포증식 (Lee 등, 1997; Sorschers 등, 1993), 세포주기 (특히 S-phase)는 NM23-H1이 조절에 관여하는 것으로 알려져있다 (Caligo 등, 1995). 그러나 본 실험에서 HGF로 간암세포주를 증식 유도하였을 경우 NM23-H2와 c-myc의 발현 변화는 같은 역학적 관계를 보여 두 유전자의 상관 관계를 강하게 암시하고 있다. 즉 c-myc 유전자의 세포증식과 세포주기의 조절작용에 세포주의 종에 따라서 NM23-H2 혹은 NM23-M2가 영향을 미치는 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Berberich SJ, Postel EH : PuF/nm23-H2/NDPK-B transactivates c-myc promoter-CAT gene via a functional nuclease hypersensitive element. *Oncogene* 10:2343-2347, 1995.
- Bevilacqua G, Sobel ME, Liotta LA, Steeg PS : Association of low nm23 RNA levels in human primary infiltrating ductal breast carcinomas with lymph node involvement and other histopathological indicators of high metastatic potential. *Cancer Res* 49:5185-5190, 1989.
- Biggs J, Hersperger E, Steeg PS, *et al.* : A *Drosophila* gene that is homologous to a mammalian gene associated with tumor metastasis codes for a nucleoside diphosphate kinase. *Cell* 63:933-940, 1990.
- Caligo MA, Cipollin G, Fiore L, *et al.* : Nm23 gene expression correlates with cell growth rate and S-phase. *Int J Cancer* 60:837-842, 1995.
- Gilles AM, Presecan E, Vonica A, Lascu I : Nucleoside diphosphate kinase from human erythrocytes. *J Biol Chem* 266:8784-8789, 1991.
- Hailat N, Keim DR, Melhem RF, *et al.* : High level of p19/nm23 protein in neuroblastoma are associated with advanced stage disease and with N-myc gene amplification. *J Clin Invest* 88:341-345, 1991.
- Keim D, Hailat N, Melhem R, *et al.* : Proliferation-related expression of p19/nm23 nucleoside diphosphate kinase. *J Clin Invest* 89:919-924, 1992.
- Lakshmi MS, Parker C, Sherbet GV : Metastasis-associated MTS1 and nm23 genes affect tubulin polymerisation in B16 melanomas; a possible mechanism of their regulation of metastatic behavior of tumors. *Anticancer Res* 13:299-304, 1993.
- Lakso M, Steeg PS, Westphal H : Embryonic expression of nm23 during mouse organogenesis. *Cell Growth Different* 3:873-879, 1992.
- Leone A, Flatow U, King CR, *et al.* : Reduced tumor incidence, metastatic potential, and cytokine responsiveness of nm23-transfected melanoma cells. *Cell* 65:25-35, 1991.
- Lee IH, Okada K, Baba H, *et al.* : Up-regulation of nm23/NDP kinase expression in regenerating hepatocytes. *Int J Oncology* 11:965-970, 1997.
- Okabe-Kado J, Kasukabe T, Hozumi M, *et al.* : A new function of nm23/NDP kinase as a differentiation inhibitory factor, which does not require its kinase activity. *FEBS Lett* 363:311-315, 1995.
- Okada K, Urano T, Baba H, *et al.* : Independent and differential expression of two isoforms of human nm23: analysis of the promoter regions of the nm23-H1 and H2 genes. *Oncogene* 13:1937-1943, 1995.
- Postel EH, Berberich SJ, Flint SJ, *et al.* : Human c-myc transcription factor PuF identified as nm23-H2 nucleoside diphosphate kinase, a candidate suppressor of tumor metastasis. *Science* 261:428-429, 1993.
- Postel EH, Ferrone CA : Nucleoside diphosphate kinase enzyme activity of nm23-H2/PuF is not required for its DNA binding and in vitro transcriptional functions. *J Biol Chem* 269:8627-8630, 1994.
- Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T : Mole-

- cular cloning: a laboratory manual. Coldspring Harbor Laboratory Press, Coldspring Harbor, NY, New York 1989.
- Schantz SP : Biologic markers, cellular differentiation, and metastatic head and neck cancer. Eur Arch Otorhinolaryngol 250:424-428, 1993.
- Sorschers SM, Steeg PS, Feramisco JR, *et al.* : Microinjection of abn nm23 specific antibody inhibits cell division in rat embryo fibroblasts. Biochem Biophys Res Comm 195:336-345, 1993.
- Steeg PA, Bevilacqua G, Kopper L, *et al.* : Evidence for a novel gene associated with low tumor metastatic potential. J Natl Cancer Inst 80:200-204, 1988.
- Steeg PA : Search for metastasis suppressor genes. Invasive-Metastasis 9:351-359, 1989.
- Stahl JA, Leone A, Rosengard AM, *et al.* : Identification of a second human nm23 gene, nm23-H2. Cancer Res 51:445-449, 1991.
- Tokunaga Y, Urano T, Furukawa K, *et al.* : Reduced expression of nm23-H1, but not of nm23-H2, is concordant with the frequency of lymph-node metastasis of human breast cancer. Int J Cancer 55:66-71, 1993.
- Urano T, Takamiya K, Furukawa K, Shiku H : Molecular cloning and functional expression of the second mouse nm23/NDP kinase gene, nm23-M2. FEBS Letters 309:358-362, 1992.
- Wallet V, Mutzel R, Troll H, *et al.* : Dictyostelium nucleoside diphosphate kinase is highly homologous to nm23/awd proteins involved in mammalian tumor metastasis and Drosophila development. J Natl Cancer Inst 82:1199-1202, 1990.
- Yamashiro S, Urano T, Shiku H, Furukawa K : Alteration of nm23 gene expression during the induced differentiation of human leukemia cell lines. Oncogene 9:2461-2468, 1994.

Abstract

Expression Correlation Between NM23/NDP Kinase and c-myc in NM23/NDP Kinase Transfectant Cell Lines

Kun Yang Lee, Dal Wan Song, Deok Jun Kim
Dong Sun Kim¹, Sung Ik Chang², In Hwan Lee²

Department of Otolaryngology and ²Anatomy, Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea

¹Department of Anatomy, Kyungpook University School of Medicine, Taegu, Korea

Since Steeg, et al.(1988) identified NM23/NDP kinase as non-metastasis gene, other multiple functions of have reported. One of them, Postel, et al.(1993) suggested that transcription factor PuF, being encoded by NM23-H2/NDP kinase gene, interacts with nuclease hypersensitive element located upstream of the c-myc gene. C-myc amplification and activation can be present in squamous cell carcinoma of the head and neck as well as in an increased metastatic propensity for individual tumor. To clarify the role of NM23/NDP kinase on c-myc expression, comparison of these two gene expressions in cell lines was done. No direct correlation of expression kinetics was found. A plasmid containing human c-myc fragment was cloned upstream of chloramphenicol acetyltransferase (CAT) gene. When murine melanoma cell line was cotransfected with a murine NM23-M2 including expression vector and c-myc CAT, CAT activity was elevated, while no change of CAT activity was found in the cotransfectant of human NM23-H2 and c-myc CAT. Data suggest that murine NM23-M2 gene transactivates c-myc gene indirectly with a cellular factor in murine cell line which dose not work with human NM23-H2 gene. Additionally, we found same kinetics of NM23-H2/NDP kinase and c-myc expression change correlated with proliferation of PLC/PRF/5 which was induced by HGF.

Key words : NM23/NDP Kinase, c-myc, Transactivation