

사람 간암의 염색체 이상

장 성 익, 백 상 현, 김 홍 태

계명대학교 의과대학 해부학교실

간추림 : 간암에 있어서 HBV와 관련된 암화과정을 알기위하여 원발성 간암과 간암세포주(Hep 3B, PLC/PRF/5, Hep G2)를 대상으로 간암조직 및 간암세포주를 배양하여 G-band법으로 염색체를 조작하여 세포유전학적으로 분석한 결과를 요약하면 원발성 간암에서는 염색체 이상은 발견되었지만 모두 10% 미만으로 clone화 되어 있지 않았다 반면에 간암세포주에서는 염색체 이상이 모두 clone화 되어 있었는데 Hep 3B에서는 1p21 부위의 결손과 6q14 부위의 결손과 t(1;11)(p11,q13)의 전좌형이 특징이었다. 이들 염색체 이상 부위에는 AMY1A, CGA 및 SEA와 HSTF1 유전자가 존재하였다

PLC/PRF/5 세포주에서는 1p21 및 6q14의 결손은 Hep 3B와 같았으며 그 외 1q32 및 1p32의 결손이 clone화 되어 있었고 이 부위에는 CR1과 MYCL1 유전자가 각각 존재하는 부위였다 Hep G2 세포주에서는 1p31 및 1q22 부위의 결손이 특징이었고 GST1과 DAF 유전자가 6q11 및 1p22의 결손 부위에는 CGA 및 SKI 유전자가 각각 존재하는 부위였다. 위의 결과로 미루어 보아 간암의 암화과정은 HBV가 AMY1A 유전자 부위나 근처에 삽입되어 이 유전자의 기능장애를 일으키고 다음 CGA 유전자가 세포조절능력을 상실시켜 암화과정을 밝기 시작하였고 SEA, HSTF1이나 MYCL1 같은 암유전자는 더욱 악성쪽으로 진행시킨 것으로 생각되며 Hep G2 같은 HBsAg(-) 암에서는 어떤 원인이 GST1과 DAF에 기능장애를 일으켜서 CGA에 의한 세포조절능력을 상실하여 암화과정을 밝기 시작하였고 SKI 암유전자가 악성쪽으로 작용했을 것으로 추측된다 어떤 원인인든 CGA 유전자의 기능장애와 관계 있는듯 하므로 향후 CGA 유전자와 간암과의 관계를 계속 연구하는 것이 필요할 것 같다.

찾아보기 낱말 : 암화과정, 세포주, 원발성 간암, 암유전자

서 론

세포의 핵내에는 각기 다른 유전정보를 갖고 있는 수많은 유전자들이 있고 이 유전자는 세포가 분열할 때 염색체에 일정하게 모이게 된다. 그러므로 유전정보에 대하여 이해를 하려면 우선 염색체에 대한 이해를 선행하는 것이 필요하다. 현재 암이란 유전물질의 변화로 정의되어 있다(Bishop, 1988). 암에서 유전물질의 변화를 알기 위하여는 염색체 이상이 특정암에 어떻게 나타나는지를 찾아내는 것이 급선무이다. 정상 세포와 악성세포로 전환되는 과정에서 암유전자(Bishop, 1985)와 항암유전자(Knudson, 1985)의 개념이 정립되어 있지만 이들 유전자를 알아내는데 있어서 세포유전학이 공헌한 바가 크다. 암세포에서 볼 수 있는 염색체 이상은 다양하게 나타나고 있다. 그 중에

서 유전자 작용과 관련하여 분석을 해 보면 염색체의 전좌(translocation)는 암유전자가 염색체에 위치하는 부위와 일치하고 염색체의 결손(deletion)은 항암유전자의 위치와 관계가 있다(Mitelman 등, 1987). 암 유전자의 활성화가 암을 유발하는 것으로는 만성골수성 백혈병(CML)과 악성임파종이 있다. 전자는 abl 암유전자와, 후자는 myc 암유전자의 염색체에서의 전좌가 원인으로 해석하고 있으며 염색체 검사에서도 항상 일정한 형태, 즉 t(9;22)(q34;q11)과 t(8;14)(q24,q24)가 각각 나타나는 것이 특징이다(Rabbitts, 1983, Groffen, 1987). 항암유전자의 비활성화가 암을 유발시키는 대표적인 암은 망막아종(retinoblastoma)으로서 염색체 제13번 장완에 위치한 RB유전자의 소실 또는 기능장애로 발생된다(Knudson, 1985) 그 외에 암세포 염색체 이상으로서 유전물질

의 획득이 있는데 이 경우는 염색체의 다배성(polyploidy)과 염색체의 특정부위의 증폭에 의한 동질염색부위(HSR), 이중소염색체(double minutes) 및 동완염색체(isochromosome) 등이 있다. 이것은 암세포 분열과정 중에 발생하는 것으로서 상당히 진행된 암에서 나타나며 대체로 환자의 예후도 좋지않다. 암 염색체 연구의 어려움 가운데 하나는 일차성 염색체 이상과 이차성 염색체 이상을 구별하는 것이다. 왜냐하면 처음 암화과정을 밟을때 염색체 이상을 소위 clone화된 이상으로 추측하고 있다(Sandberg, 1990). 현재 혈액암 계통은 염색체 이상이 어느정도 특정화되어 있기 때문에 환자의 예후판정이나 치료판정에 응용되고 있지만(Mitelman 등, 1987) 아직 고형암에 대하여는 특정암에 대한 특정염색체의 특수부위의 이상이 확립된 것이 없고 연구 중에 있는 형편이다. 간암에 대한 연구로는 Simon 등 (1982)이 세포주를 대상으로 제1번 및 9번 염색체 이상을 보고한 이래 4q의 재배열(Blanquet 등, 1988) 및 제17번과 18번 염색체의 전좌(Hino 등, 1986)의 보고가 있고 최근에 제1번, 5번, 6번, 9번, 및 제22번 염색체의 구조적 이상이 보고된 것(Simon 등, 1990)이 거의 전부이며 아직 국내에서 발표된 것은 없다. 저자는 HBs Ag(+)인 원발성 간암과 HBs Ag(+) 간암세포주 및 HBs Ag(-) 간암세포주를 사용하여 염색체 이상을 상호 비교 분석하므로써 간암의 암화과정을 추적해 보고 특히 B형 간염에 기인된 간암의 암화과정을 알아보고자 본 연구를 시작하게 되었다.

재료 및 방법

1. 재 료

복수로 부터 분리한 원발성 간암세포 및 간암세포주(Hep 3B, PLC/PRF/5, Hep G2)

2. 실험방법

1. 염색체의 핵형분석

(1) 배 양(culture)

수술실에서 가져온 복수를 15,000rpm에서 5분간 원심분리하여 상층액은 제거하고 가라 앉은 세포들을 15%의 우태아 혈청(fetal bovine serum, Gibco제)과 항생제(streptomycin-penicillin; 1,000mcg/ml, 1,000units/ml)가 들어있는 F10 배양액으로 섞

어준 다음 배양 flask에 옮겨 담아서 37°C, 5% CO₂ 배양기에서 배양하였다. 이때 배지는 3~4일마다 교환해 주었으며 세포가 과다하게 증식되었을 때는 계대배양(subculture)하여 다시 배양하였다. 간암세포주의 배양은 액화질소(liquid nitrogen)에 보관 되어 있던 세포를 dry ice를 이용해 운반하여, 37°C 수조에서 급속 용해한 후 37°C로 데운 혈청이 들어있지 않은 F10배양액 10ml에 녹은 1ml의 세포를 매우 천천히 첨가한 후 1,000rpm에서 5분간 원심분리 과정을 2회 실시하고 15% 우태아 혈청과 항생제가 들어있는 F10 배양액에서 4~5개월간 배양하였다.

(2) 세포수확(harvest)

위와 같이 배양된 원발성 간암과 간암세포주에 colcemide(10mg/ml, Gibco제)를 ml당 8μ씩 첨가하여 90분간 배양하고 난 다음 0.5% trypsin과 5.3 mM EDTA가 들어 있는 용액으로 1분간 처리하여 세포들을 flask의 표면으로 부터 분리하여 1,500rpm으로 3분간 원심분리한 다음 부유액(supernatant)을 제거하고 미리 37°C 수조에 담구워 두었던 0.075M KCl 저장액(hypotonic solution) 5ml을 첨가하여 37°C수조에서 15분간 세포들을 팽창시켰다. 여기에 미리 준비하여 -20°C 냉장고에 보관해 둔 고정액(glacial acetic acid; methanol=1:3) 1ml를 첨가하여 pipette로 섞어준 후 1,500rpm으로 3분간 원심분리하여 부유액을 버리고 세포의 덩어리가 회개될 때 까지 고정단계를 3~4회 더 실시하였다. 이렇게하여 만들어진 세포덩어리에 고정액을 약간량 첨가하여 부드럽게 섞어준 후 각각의 세포를 완전히 분리시켰다. 표본 제작은 젖은 거즈위에 마른 slide를 올려두고 세포 부유액을 1~2방울 떨어뜨리고 공기건조 시켜서 만들었다.

(3) Giemsa band법

위와 같은 방법으로 만들어진 slide를 3~4일간 37°C 배양기 혹은 실온에서 말린 다음 G-band를 실시하였다. 먼저 0.05% trypsin에 약 30초 정도 처리 후 증류수로 씻어준 후 10% Giemsa용액에 5~6분간 염색하였다.

결 과

1. 원발성 간암

원발성 간암은 환자의 복수로 부터 분리한 암세포를 배양하여 염색체를 검사한 결과 염색체의 숫자는 45~47개[modal number(M.N.):46]였고 거의 정상염색체에 가까웠으나 드물게 del(7q36), del(4p16), t(1;22)(p25;pter) 등의 이상이 있었으나 모두 10% 미만으로 clone화 된 이상은 전혀 없었다(Fig. 1).

2. 간암 세포주

Hep 3B 간암 세포주는 HBs Ag(+)로서 염색체 수는 53개에서 63개 사이였으며(M.N.:60), del(1p21), del(6q14) 및 del(10q11)이 85% 이상으로 clone화 되어 있었고 del(5q31)도 58%에서 나타났으며 전좌형의 t(1;11)(p11;q13)이 98%로 발견되었다.

숫적 이상으로는 염색체 제12번, 7번, 10번, 20번, 9번, 17번 및 5번 순서로 trisomy가 clone화 되어 나타났으며 그 외 비 clone화된 염색체도 다수 발견되었다(Fig. 2).

PLC/PRF/5 간암 세포주도 HBs Ag(+)인데 염색체 수는 84개에서 94개 사이로(M.N.:88) hypotetraploidy 양상이었으며 구조적 이상으로서는 del(1p21), del(1q32), del(1q12) 및 17q⁺가 100%에서 발견되었으며 del(6q14), del(1p32)와 15p⁺, 5p⁺ 및 4p⁺가 clone화 되어 나타났으며 그 외에 t(14;21)(pter;pter) 등이 clone화 되어 있었고 비 clone화 된 염색체도 많이 나타났었다(Fig. 3).

Hep G2 간암 세포주는 HBs Ag(-) 간암 세포주로서 염색체수는 49개에서 54개 사이로(M.N.:52) hyperdiploidy 형태였으며 구조적 이상은 del(1p31) 및 del(1q22)가 100%에서 나타났으며 t(1;21)(p22;pter)과 del(6q11)도 98%, 94%로 많이 나타났다. 그 외 비 clone화된 Y loss 등의 염색체 이상도 다소 보였다(Fig. 4).

표 1은 앞서 기술한 것을 정리한 것으로서 염색체의 숫적 이상은 재료마다 달랐으나 구조적 이상은 전체적으로 결손형의 이상이 clone화 되어 있었으며 간암 세포주에는 전좌형의 이상인 t(1;11)(p11;q13)이 Hep 3B에서 t(14;21)(pter;pter)이 PLC/PRF/5에서 G2에서는 t(1;21)(p22,pter)이 각각 clone화 되어

나타난 것이 특징이었다.

HBs Ag(+) 간암 세포주인 Hep 3B와 PLC/PRF/5에서 공통적인 이상은 del(1p21)과 del(6q14)였으며 이들의 이상은 HBs Ag(-) 간암 세포주에서는 발견할 수 없었으며 대신 HBs Ag(-) 간암 세포주에서는 del(1p31)과 del(6q11)의 이상을 발견하였다(Table 2).

Table 1. Consistent chromosomal changes in the primary hepatocellular carcinoma and hepatoma cell lines as revealed by G-banding

Cell	Range of chromosome Number	Structural Abnormality
Primary HCC	45~47(M N :46)	del(7q36)
Hep. 3B	53~63(M N :60)	del(1p21), del(6q14) del(10q11), t(17q) t(1;11)(p11;q13)
PLC/PRF/5	84~94(M.N.:88)	del(1p21), del(1q32), del(1p32), del(6q14) t(14;21)(pter:pter)
Hep G2	49~54(M.N.:52)	del(1p31), del(1q22) del(6q11) t(1.21)(p22:pter)

Table 2. The common specific karyotype in the primary hepatocellular carcinoma and hepatoma cell lines

Cell	Kind of Abnormalities	Regionon Chromosome
Primary HCC [HBs Ag(+)]	deletion	7q36
Cell line		
Hep 3B [HBs Ag(+)]	deletion	1p21, 6q14
PLC/PRF/5 [HBs Ag(+)]		
Hep G2[HBs Ag(-)]	deletion translocation	1p31, 6q11 t(1,21) (p22;pter)

고 찰

혈액암에 있어서는 암의 종류에 따라 특수한 염색체 이상이 발견되어 환자의 예후나 치료효과의 판정에 있

어서 많은 도움을 주고 있다. 그러나 고형암에서는 많은 염색체 이상이 발견되고 있지만 그 양상이 매우 복잡하고 다양하여서 특수 부위에 대한 특수 염색체 이상이 아직 정립된 것은 없다. 암화과정의 기전을 이해하기 위하여는 염색체 이상이 단순할수록 용이한데 실제로 실험실에서 볼 수 있는 암 염색체 이상은 너무 복잡하며 특히 간암은 배양했을때 생존율이 극히 저조할 뿐더러 세포 분열을 시키는데 어려움이 많아 세포유전학적으로 연구된 것이 많지 않다. 간암은 B형 간염 virus(hepatitis B virus; 이하 HBV)와 밀접한 관계가 있는 암으로서 이 HBV가 숙주 간세포에 삽입되어 어떻게 유전물질을 변화시키지는 아직 모르고 있다. 간암의 세포유전학적 연구로는 염색체 제1번 및 9번의 결손(simon 등, 1982)이 발표된 이래 제17번과 18번 염색체의 전좌의 보고(Hino 등, 1986)가 있고 4q의 재배열(Blanquet 등, 1988) 및 염색체 제1, 5, 6, 9 및 22번의 구조적 이상(Simon 등, 1990) 등이 보고 되어 있으나 그 결과는 각각 틀린다.

본 실험에서는 원발성 간암에서는 염색체 숫자가 이배성(diploid) 근처였지만 구조적 이상이 모두 10% 미만의 clone화 되지 못한 이상들만 발견되어 의의를 찾을수가 없었다. 반면에 간암세포주에서는 모두 특징적인 염색체를 발견할 수 있었다. 즉, Hep 3B 세포주에서는 염색체 수가 과이배성(hyperdiploid)을 나타낸 것은 세포주로 형질전환되면서 비 정상적인 세포분열의 결과 때문이라고 추측되고 염색체 특수 부위의 구조적 이상은 제1번 염색체에서 가장 많이 발견되었다. 1p21 부위에는 AMY1A(Amylase, alpha 1A) 등 amylase에 관여 되는 유전자들이 존재하며(Stephen과 Brien, 1990), 6q14 부위에는 CGA 유전자(glycoprotein hormone)가 존재하고(Hoshina 등, 1984), 10q11 부위에는 ADK 유전자가 존재하며 이 부위에는 암 유전자는 아직 밝혀진 것은 없다. 11q13 부위에는 SEA 암유전자와 HSTF1 암유전자가 존재한다(Donis-Keller 등, 1987). 일반적으로 암 염색체 이상 가운데 결손은 항암유전자의 염색체에서의 위치와, 전좌는 암유전자의 염색체에서의 위치와 일치한다(Sandberg, 1990). 그러므로 Hep 3B에서는 AMY1A, CGA 및 ADK가 항암유전자로서 활성화 되었을 가능성이 있고 SEA와 HSTF1은 암유전자로서 활성화 되었을 가능성이 높다.

PLC/PRF/5 세포주는 염색체 수가 저 사배성(hy-

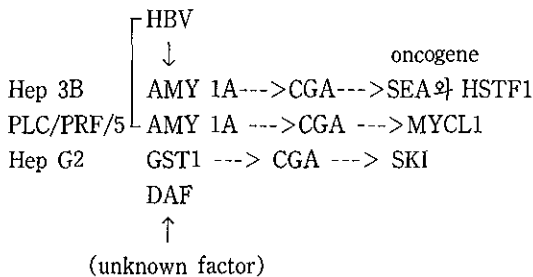
potetraploid) 양상을 보였는데 아마도 세포분열이 endomitosis나 ednoreduplication의 결과로 해석되어진다. 여기에서 나타난 구조적 이상 가운데 1p21과 6q14의 결손은 Hep 3B와 같았으나 1q32 및 1p32의 결손은 100%에서 발견되었는데 전자에는 CR1 유전자가 후자에는 MYCL1 암유전자가 각각 존재한다(Wilson 등, 1986; Ibsen 등, 1987). 일반적으로 염색체 수가 많아질수록 구조적 이상도 많아지는 경향이 있는것(Mitelman 등, 1988)을 참조하면 PLC/PRF/5에서 발견된 많은 clone화 된 구조적 이상도 세포분열 도중에 발생한 구조적 이상이 아닌가 추측된다. 위의 두 간암세포주는 공히 HBs Ag(+) 세포주로서 HBV와 관계가 있을것으로 추측되어 HBV whole probe로 southern 한 결과 모두 양성으로 확인되었다(미 발표 결과). 즉 HBV가 세포내에 존재하고 있다고 생각된다. 아직 HBV가 간세포 염색체의 어느 부위에 삽입되는지를 정확히 모르고 있지만 11q22(Bowcock 등, 1985), 1p21-22(Shaul 등, 1986) 및 17q12-23(Henderson 등, 1988) 부위에 삽입될 가능성이 제시된 바 있다. 1p21 부위는 두 세포주 공히 거의 100%에서 결손을 나타내어 HBV가 그 원인이 아닌가 강력히 시사해 준다. 그러나 6q14는 아직 HBV와 관계가 없는 것으로 이해되지만 CGA 유전자가 hormone을 조절하는 유전자인 점을 감안할 때 CGA 유전자 기능의 결핍으로 정상세포가 조절능력을 상실하여 암화과정을 밟게 된것으로 생각된다.

암화과정에 있어서 암유전자의 활성화가 반드시 일차적인 원인이 되지 않은것을 감안하면 Hep 3B에 있어서 SEA나 HSTF1 암유전자가 직접적인 원인이라고는 생각되지 않으나 향후 여기에 대한 보충실험이 더 필요한 것 같다.

PLC/PRF/5 세포주에서는 복잡한 염색체의 구조적 이상이 발견되었으나 처음 암화과정을 밟은 것은 Hep 3B와 같았을 것이고 이차적으로 MYCL1 암유전자 등이 진행암으로 계속 증식시켰을 것으로 추측된다.

한편 HBs Ag(-) 간암세포주인 Hep G2에서는 1p31 및 1q22의 결손이 100%에서 나타났는데 1p31 부위에는 GST1 유전자가 존재하고(Seidegard 등, 1988), 1q22 부위에는 DAF 유전자가 존재한다(Rey-Campos 등, 1987). 6q11 부위에는 CGA

유전자가 존재하며(Hoshina 등, 1984), 1p22에는 SKI 암유전자가 존재한다(Chaganti 등, 1986). 이 세포주가 hepatoblastoma에서 기인된 세포이고 HBs Ag(-)것을 감안했을 때 GST1 유전자와 DAF 유전자가 항암유전자로서 일차적인 기능상실로 인하여 CGA 유전자에 영향을 주고 다시 SKI 암유전자가 관여된 암화과정을 밟은 것으로 해석되어진다. 위의 설명을 간단히 도식화 해 보면 다음과 같다.



그러므로 HBV가 AMY1A 유전자에 혹은 부근에 삽입되어 이 유전자의 기능저하 내지 상실로 인한 CGA 유전자의 세포조절 능력을 상 ↓시키므로서 암화과정을 밟기 시작하여 일단 암으로 되면 암유전자가 더욱 악성쪽으로(실험실에서는 세포주 쪽으로) 암화시키는 것으로 생각되고 Hep G2 같은 암은 항암유전자의 기능상실로 인한 CGA의 세포조절능력 상실이 원인이 되고 암유전자가 활성화되어 악성으로 진행된다 고 생각된다. 특히 간암에서는 CGA 유전자의 기능과 매우 밀접한 관계가 있으므로 향후 이에 대한 보충실험이 요망된다.

참 고 문 헌

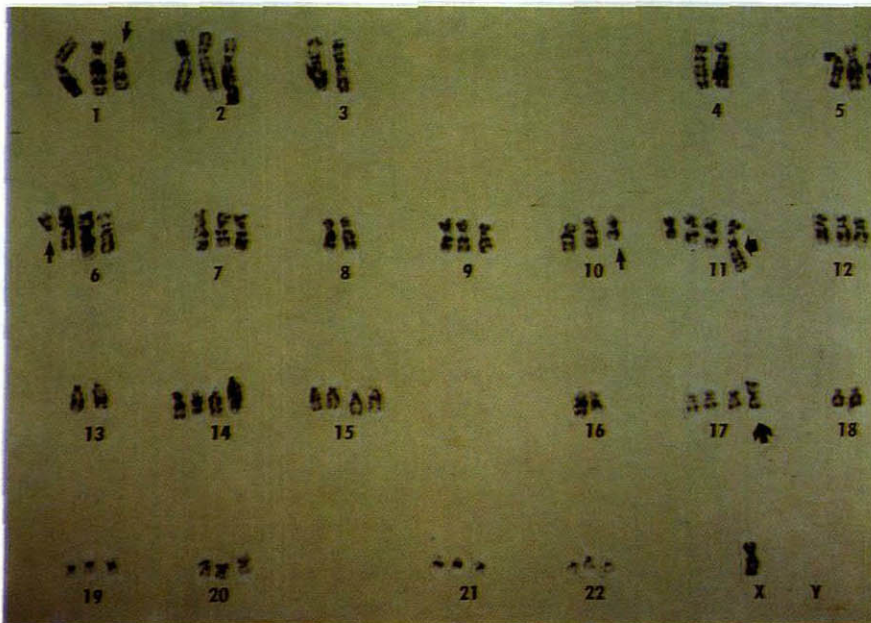
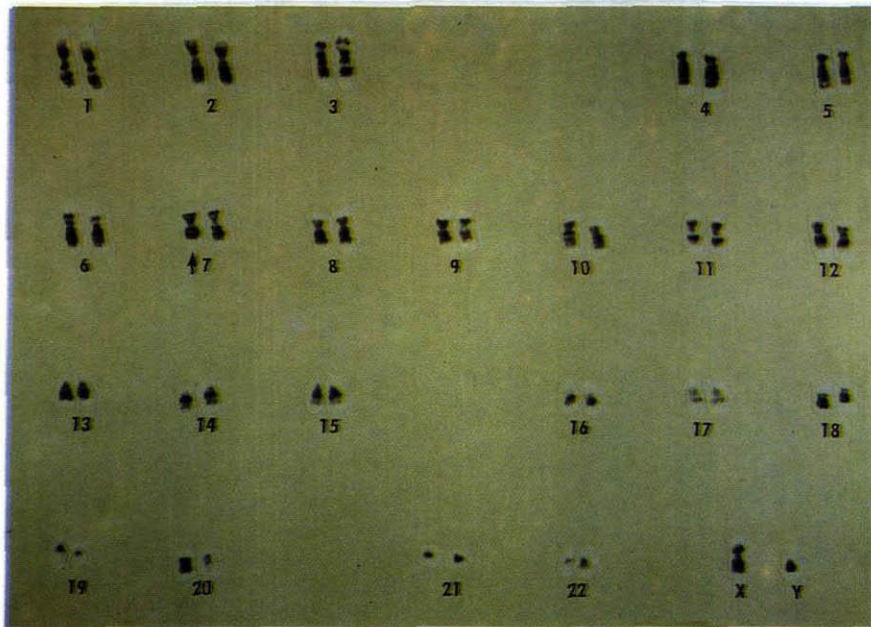
- Bishop JM : Viral oncogenes. Cell 42:23-38, 1985.
- Bishop JM . The molecular genetics of cancer. Leukemia 2. 199-208, 1988.
- Blanquet V, Garreau F, Chenivresse X, Brechot C, Turleau C . Regional mapping to 4q 32.1 by in situ hybridization of a DNA domain rearranged in human liver cancer. Hum Genet 80:274-276, 1988.
- Bowcock AM, Pinto MR, Rey E, Kuyl JM . The PLC/PRF/5 human hepatoma cell line. II. Chromosomal assignment of hepatitis B virus integration sites. Cancer Genet Cytogenet 18:19-26, 1985.
- Chaganti RSK, Balazs J, Jhanwar SC, Bailey RB, Arlin ZA : The cellular homologue of the transforming gene of SKV avian retrovirus maps to human chromosome. Cytogenet Cell Genet 43:181-186, 1986.
- Donis-Keller H, Green P, Helms Cy, Cartin-hour S, Weiffenbach B, Stephens K, Keith TP, Bowden DW, Smith DR, Lander ES : A genetic linkage map of the human genome. Cell 51: 319-337, 1987
- Groffen J, Heisterkamp N, Stam K . Activation of c-abl as a result of the Ph1 translocation in chronic myelocytic leukemia. Adv Viral Oncol 7:77-97, 1987.
- Henderson AS, Ripley S, Hino O, Rogler CE : Identification of a chromosomal aberration associated with a hepatitis B DNA integration site in human cells. Cancer Genet Cytogenet 30:269-275, 1988.
- Hino O, Shows TB, Rogler CE . Hepatitis B virus integration site in hepatocellular carcinoma at chromosome 17;18 translocation. Proc Natl Acad Sci USA 83:8338-8342, 1986.
- Hoshina M, Boothby MR, Hussa RD, Hino O : Segregation patterns of polymorphic restriction sites of the gene encoding the alpha subunit of human chorionic gonadotropin in trophoblastic disease Proc Natl Acad Sci USA 81(8):2504-2507, 1984.
- Knudson Jr AG : Hereditary cancer, oncogenes, and antioncogenes. Cancer Res 45:1437-1443, 1985.
- Ibson JM, Waters JJ, Twentymen PR, Bleehe NM, Rabbitts PH : oncogene amplification and chromosomal abnormalities in small cell lung cancer. J Cell Biochem 33(4):267-288, 1987.
- Mitelman F, Heim S . The significance of karyotypic changes in human neoplasia. Haematologica 72:29-33, 1987

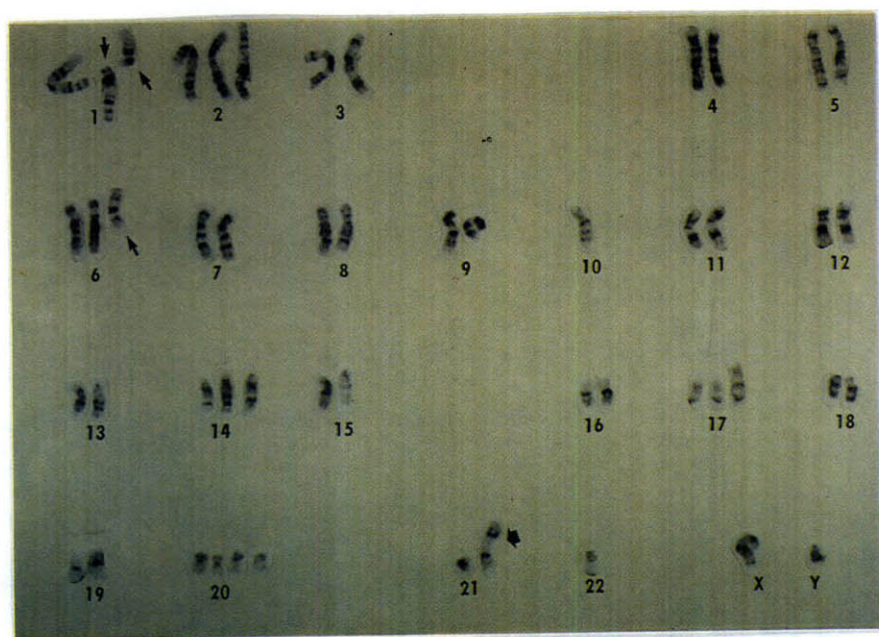
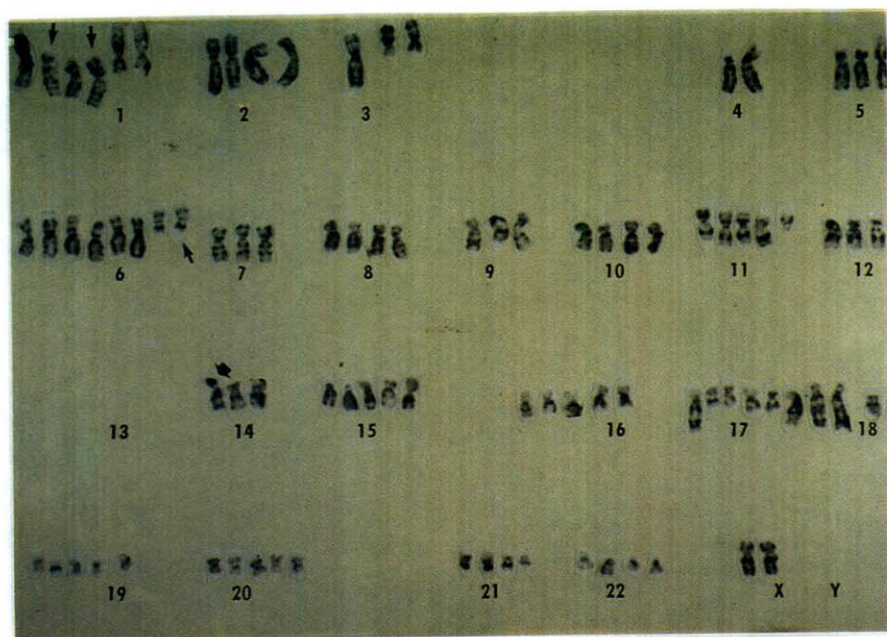
- Mitelman F, Heims : consistent involvement of only 71 of the 329 chromosomal bands of the human genome in primary neoplasia-associated rearrangements. *Cancer Res* 48:7115-7119, 1988.
- Rabbitts TH, Forster A, Matthews JG : The break-point of the philadelphia chromosome 22 in chronic myeloid-leukaemia is distal to the immunoglobulin lambda light chain constant region genes. *Mol Biol Med* 1:11-19, 1983b.
- Rey-Campos J, Rubinstein P, Rodriguez de CS : Decay-accelerating factor, genetic polymorphism and linkage to the RCA(regulator of complement activation) gene cluster in humans. *J Exp Med* 166(1):246-252, 1987.
- Sandberg AA : The chromosomes in human cancer and leukemia, 2nd Ed. New York Elsevier, 1990.
- Seidegard J, Vorachek WR, Pero RW, Pearson WR : Hereditary differences in the expression of the human glutathione transferase active on trans-stilbene oxide are due to a gene deletion. *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 7293-7297, 1988.
- Shaul Y, Garcia PD, Schonberg S, Rutter WJ : Integration of hepatitis B virus DNA in chromosome-specific satellite sequences. *J Virol* 59(3):731-4, 1986.
- Simon D, Aden Dp, Knowles B : Chromosomes of human hepatoma cell lines. *Int J Cancer* 30:27-33, 1982.
- Simon D, Munoz SJ, Maddrey WC, Knowles BB : Chromosomal rearrangements in a primary hepatocellular carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 45:255-260, 1990.
- Stephen J, Brien O : Human maps. 5th Ed, Gold Spring Harbor Lab. Press 1990, pp 24.
- Wilson JG, Murphy EE, Wong W, Klickstein LB, Weis JH, Fearon T : Identification of a restriction fragment length polymorphism by a ccr1 cDNA that correlates with the number of CR1 on erythrocytes. *J Exp Med* 164:50-59, 1986.

Legends for Figures

- Fig. 1.** G-banded karyotype of primary hepatoma from ascitic fluid
Arrow: del(7q36)
- Fig. 2.** G-banded karyotype of Hep 3B cell line.
Arrows: del(1p21), del(6q14), del(10q11), t(1:11)(p11;q13), i(17q)
- Fig. 3.** G-banded karyotype of PLC/PRF/5 cell line.
Arrows: del(1p21), del(1p32), del(1q32), del(6q14) t(14;21)(pter;pter).
- Fig. 4.** G-banded karyotype of Hep G2 cell line.
Arrows: del(1p31), del(1q22), del(6q11), t(1,21)(p22;pter)

— 사람 간암의 염색체 이상 —





Abstract

Chromosomal Abnormalities in Human Hepatoma

CHANG Sung Ik, BAIK Sang Heun, KIM Hong Tige

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

To a better understanding for molecular mechanism of oncogenesis in hepatoma, primary hepatocellular carcinoma and hepatoma cell lines(Hep 3B, PLC/PRF/5, Hep G2) were subjected to detailed cytogenetic analysis with G-banding method after cell cultures. No cloned chromosomal abnormalities were found in the primary hepatoma(below 10%). On the other hand, all hepatoma cell lines were cloned, the specific chromosomal abnormalities in Hep 3B were del(1p21), del(6q14) and t(1, 11)(p11; q13) Genes of AMY1A, CGA, SEA and HSTF1 were located on 1p21 and 6q14 respectively. SEA and HSTF1 were located on 11q13. Regions of chromosome abnormalities in PLC/PRF/5 were the same found in Hep 3B. Besides, del(1q32) and del(1p32) were also cloned Gene of CR1 and MYCL1 were located on 1q32 and 1p32 respectively The characteristic findings of chromosome abnormalities in Hep G2 were del(1p31) and del(1q22) And GST1 and DAF were located on these regions each other. Del(6q11) and del(1p22) were also found in Hep G2 From the above results, it is presumed that HBV may integrate to AMY1A gene or near this gene and leads to loss of functions to this gene And impaired regulation of CGA occurs in next step. SEA, HSTF1 and MYCL1 oncogenes may act as a progressing factor of tumourgenesis in HBsAg(+) hepatoma. Some factors like chemical agents may cause functional loss of GST1 and DAF at first and functional loss of cell regulation of CGA occurs in next step SKI oncogene may promote the progression of carcinogenesis in this cell line. Whether any causative agents are involed in carcinogenesis of hepatoma, fuctional loss of CGA gene is the most important factor in tumour-genesis in hepatoma.

Key words Carcinogenesis, Cell line, Hepatocellular carcinoma, Oncogenes