

한국인 갑상선 유두암에서 ret 암 전구 유전자 재배열(ret/PTC)의 발생빈도

성균관대학교 의과대학 내과학교실

함종렬\*, 김동준, 김병준, 김성훈, 정재훈, 민용기, 이명식, 이문규, 김광원

Ret 암 전구 유전자 재배열(rearrangement)에 의하여 발견되는 ret/PTC는 갑상선 유두암에서만 특이하게 발견된다. 1990년 처음 ret/PTC1이 보고된 이후로 ret/PTC2,3 그리고 1997년에는 ret/PTC4까지 발견되었다. Ret/PTC 유전자는 일본 등 아시아보다 서구의 갑상선 유두암에서 더욱 많이 발견되어 인종 및 지역적인 차이가 있을 것으로 유추되어 왔는데, 1998년 '안' 등의 보고에 의하면 우리나라에서는 33예의 갑상선 유두암에서 한예도 발견되지 않았다. 그러나 최근 일본과 중국에서 ret/PTC 유전자의 발생빈도가 각각 36%(ret/PTC1 3/11, ret/PTC2 0/11, ret/PTC3 1/11) 그리고 55%(ret/PTC1 2/11, ret/PTC2 3/11, ret/PTC3 1/11)로 보고하고 있고, 구 소련의 체르노빌 원자로 사고 후 인근 지역의 갑상선암에서 매우 높은 빈도의 ret/PTC 암 유전자 발생률을 보이고 있어 우리나라에서의 발생빈도도 적지 않으리라 사료되어 본 연구를 시행하였다.

1997년 7월에서 12월까지 삼성서울병원에서 갑상선 유두암으로 갑상선전절제술을 시행 받았던 7명의 환자를 대상으로 하였다. 영하 70°C로 냉동된 조직으로부터 RNA를 추출한 후 ret/PTC1,-2,-3에 각각 특이한 시발체(primer)를 사용하여 역전사-중합효소 연쇄반응법(Reverse transcription-Polymerase chain reaction)과 Southern 보합결합법(Southern hybridization)을 이용하여 ret 암 전구 유전자 재배열의 빈도를 관찰하였다.

7명의 갑상선 유두암 환자중 1명에서 ret/PTC1이 발견되어 그 빈도는 14.3%이었다. 그 외 다른 환자에서 ret/PTC2와 3는 보이지 않았다.

Ret 암 전구 유전자 재배열의 결과 발견되는 ret/PTC의 빈도에 대한 본 예비실험의 결과 한국인 갑상선 유두암에서 ret/PTC 암 유전자의 발생빈도는 아시아의 다른 나라에 비하여 적을 것으로 생각되지 않았고 향후 더 많은 수의 환자를 대상으로 한 연구가 필요하리라 생각한다.

MUTATION IN RET PROTO-ONCOGENE IN MEDULLARY THYROID CANCER AND MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 2A(MEN 2A) AND MEN2B WITH HIRSCHCPRUNG'S DISEASE

Soon Jib Yoo, Hee Jin Lee, Yu Bae Ahn, Je Ho Han, Kun Ho Yoon, Moo Il Kang, Bong Yun Cha,

Kwang Woo Lee, Ho Young Son, Sung-Koo Kang, Young-Sill Kim\*, and Byung Kee Kim\*

Department of Internal medicine, \*Dept of Clinical Pathology, The Catholic University of Korea.

Medullary thyroid carcinoma(MTC) may occur as either a nonhereditary disease or a main component of dominantly inherited human cancer syndromes such as multiple endocrine neoplasia type 2A(MEN 2A), MEN 2B and familial medullary thyroid carcinoma(FMTC). Susceptibility loci for the MEN have been mapped to the region of chromosome 10q11.2 containing the RET proto-oncogene, which codes for a transmembrane receptor tyrosine kinase. Recently it is revealed that mutations of RET proto-oncogene are involved in the oncogenesis of MTC, MEN 2A, MEN 2B and FMTC via gain of function and represent as a good example of a dominantly acting oncogenic point mutation initiating human hereditary neoplasia and are associated with some cases of Hirschprung's disease(HSCR) via loss of function.

In this study, we have included 9 cases of MTC. 2 cases presented as a component of MEN. One was MEN 2A and the other MEN 2B with HSCR. We have analyzed tumor extract from formalin-fixed and paraffin-embedded specimens for investigation of the presence of RET point mutations in exon 10, 11, 13 and 16 by single strand confirmation polymorphism(SSCP) analysis. Mutation analysis was performed with PCR-product by direct sequencing. We found a missence mutation(ATG→ACG) resulting in the replacement of methionine with threonine at codon 918 in exon 16, which represent the catalytic core region of the tyrosine kinase domain, in MEN 2B with HSCR patient. And we found a point mutation(TGC→TAC) which results in the replacement of cysteine with tyrosine at codon 630 in exon 11 in one case of clinically sporadic MTC.