

인 췌장암세포에 대한 Insulin 및 Insulin-like growth factor(IGF-I)의 성장촉진효과

고신대학교 의학부 내과학 교실
구자영 · 박선자

Department of Surgery, University of Texas Medical Branch
James C Thompson

Insulin and IGF-I Stimulate the Growth of Human Pancreatic Cancer Cells in vitro

Ja Young Koo, M.D., Seon Ja Park, M.D.,

Department of Internal Medicine Kosin Medical College, Pusan 602-702, Korea

James C Thompson

Department of Surgery University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas 77550, USA

= Abstract =

Background/Aims : Insulin and IGF-I have trophic effects on a variety of tissue cells, and are known to increase protein and enzyme synthesis of pancreatic acinar cells. The purpose of this study is to assess the effects of insulin and IGF-I on the growth of human pancreatic cancer cells(Mia PaCa-2 and CAPAN2). **Methods** : Mia PaCa-2 ; 48h after plating cells($5-10 \times 10^4$ cells/well), medium was changed to serum-free medium. 48h after changing medium, insulin(0.1-10.0 ug/ml) or IGF-I(0.1-100.0 ng/ml) was added. Cells were counted 4 days after treatment. In another experiment, IGF-I receptor antibody(α IR-3) was added(5000 ng/ml) with or without insulin(1.0 ug/ml). CAPAN2 ; The experiment procedure was the same except cell number($10-20 \times 10^4$ cells/well) and day of cell counting(5 days). α IR-3 was added with or without insulin(1.0 ug/ml) or IGF-I(100.0 ng/ml). All experiments were repeated at least twice. **Results** : 1) Insulin and IGF-I stimulated the growth of both well-

differentiated(CAPAN2) and undifferentiated(Mia PaCa-2) pancreatic cancer cell lines. 2) The concentrations at which insulin stimulated the growth of Mia PaCa-2 and CAPAN2 were 100.0 ng/ml and 1000 ng/ml, respectively, which showed marked differences according to different cell lines. In contrast, IGF-I stimulated the growth of Mia PaCa-2 and CAPAN2 at the same concentration, viz 10.0 ng/ml. 3) α IR-3(5000 ng/ml) inhibited the growth-stimulatory effect of both insulin(1.0 μ g/ml) and IGF-I(100.0 ng/ml) on CAPAN2 cells, but no effects on the stimulation of growth by insulin(1.0 μ g/ml) on Mia PaCa-2 cells. **Conclusions** : Insulin and IGF-I have growth-stimulatory effects on pancreatic cancer cells, and this effect may be exerted through different receptors according to different cancer cells. IGF-I receptor antibodies may become a useful anticancer agent for pancreatic cancer.

Key Words : Pancreatic cancer, Insulin, IGF-I, α IR-3

서론

췌장암은 우리나라에서는 그 발생빈도가 비교적 적은 암이지만 구미각국에서는 상당히 흔한 암으로서 거의 대부분의 예(80-90%)에서 진단시에 이미 전이가 되어 있어서 그 예후가 아주 불량하며, 대부분 진단후 1년 이내에 사망함으로써 5년 생존율은 5% 미만이고, 또한 항암요법이나 방사선 치료가 거의 도움이 되지 않아서 생존율을 향상시키지 못한다¹⁾.

따라서 이러한 췌장암의 치료를 위해서는 그 암의 생물학적 특성이나 발생기전등을 연구하여 보다 효과적인 예방이나 조기 발견, 또는 치료법을 개발하는 것이 중요한데 현재까지 췌장암의 호발인자로서는 흡연, 알콜, 지방식, 췌장염, 담석증, 당뇨병등이 알려져 있으나 흡연이 비교적 밀접한 연관이 있는 것으로 알려진 것외에는 확실한 인자로 정립된 것이 없다²⁾.

이중 당뇨병과 췌장암과의 관계에 대해서는 췌장암 환자의 1/3에서 당뇨병이 있고 당뇨병 환자에서 췌장암이 잘 발생한다는 보고³⁾가 있으며, Streptozotocin으로 당뇨병을 유발시킨 hamster에 이식한 췌장암 세포가 정상 hamster에 이식한 암세포보다

더 잘 자란다는 보고⁷⁾도 있다. 그러나 한편 많은 암세포들이 실험적으로 유발된 당뇨병이 있는 실험동물들에서는 그 성장이 억제되는 것으로 알려져 있고^{6,8,19,20,22)}, 또한 Insulin이 췌장선세포의 효소나 단백질합성을 촉진^{14,18)}시킬 뿐 아니라 rat 췌장암세포의 성장도 촉진¹⁹⁾시키며 최근에는 췌장관세포의 증식을 촉진시킨다⁴⁾는 보고도 있음을 미루어 볼 때 췌장암과 Insulin 및 당뇨병과의 관계는 앞으로 더 연구가 필요할 것으로 생각된다.

그리고 최근 암의 발생 및 진전에 있어서 여러 성장인자들의 역할이 중요한 것으로 밝혀지고 있으며, 췌장암에 있어서도 이러한 여러 성장인자들에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있는 실정이다¹⁰⁾.

이러한 성장인자들중의 하나인 IGF-I은 그 구조상 Insulin과 약 50%에서 그 단백질배열이 동일하며 그 기능도 유사한 점들이 많아서 IGF-II와 더불어 Insulin-like growth factor(IGF)로 불리워지고 있으나, Insulin과는 몇가지 점에서 차이가 있다. 즉 Insulin은 탄수화물의 섭취에 따라 그 혈중 농도(0.5-5 ng/ml)가 많이 변하지만 IGF-I은 혈중에서 carrier protein에 결합되어 있어서 비교적 혈중농도(200 ng/ml)가 일정

하며, Insulin과 IGF-I 및 IGF-II는 각각 구조가 다른 자체의 고유한 수용체를 가짐으로써 그 작용에 있어서 차이를 나타낼 수 있고, 또한 그 작용으로서 Insulin은 glucose transport나 glycogen 합성이나 lipid 합성등 에너지 대사나 혹은 효소합성등 비교적 신속한 작용에 관여하는 반면 IGF-I은 세포의 증식을 촉진시키거나 세포의 분화에 관여하는 것이 주작용이다⁵⁾. 또한 이 IGF-I은 정상에서는 보통 endocrine, paracrine, autocrine의 형태로 platelet derived growth factor나 fibroblast growth factor등 다른 성장인자들과 협동적으로 작용하고 여러 암세포에서 autocrine 혹은 paracrine의 형태로 암의 성장을 촉진시키는 성장인자로 작용하는 것^{10,5)}으로 알려져 있으나 췌장암에 있어서의 역할에 대한 것은 그리 자세히 알려져 있지 않다.

이에 저자들은 Insulin 및 IGF-I이 췌장암세포의 성장에 미치는 효과를 인 췌장암세포인 MIA PaCa-2(저분화암)과 CAPAN2(고분화암)에서 조사하여 그 결과를 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 재 료

1)세포주 및 세포배양

본 연구에서 사용한 세포주는 인췌장암 세포중 저분화암세포로 알려져 있는 MIA PaCa-2와 고분화암세포로 알려져 있는 CAPAN2로서, 양자 모두 ATCC(American Type Culture Collection, Rockville, MD)로부터 구입하여 10% Fetal Bovine Serum(FBS : Hyclone, Logan, UT)을 첨가한 배지를 사용하여 가습공기(5% CO₂, 95% air)의 존재하에 37℃의 항온배양기에서 연속배양하였다. 이때 MIA PaCa-2는

Dulbeco's Modified Eagle's Medium (DMEM : Gibco BRL, Gaithersburg, MD)을 배양액으로 사용했고, CAPAN2는 McCoy's 5a배양액(Gibco BRL)을 사용하였다.

2) 성장인자 및 항체

Insulin 및 IGF-I은 Boehringer-mannheim (Mannheim, Germany)사로부터 구입하여 0.01N hydrochloric acid용액으로 용해시켜 각각 2 mg/ml, 10ug/ml의 농도로 만든 stock solution(PBS with 0.1% Bovine Serum Albumin)을 -20℃에 보관하여 사용하였고, IGF-I 수용체 항체인 αIR-3는 Oncogene Science(Uniondale, NY)사에서 구입하여 사용하였다.

2. 실험방법

1) MIA PaCa-2

10% FBS가 포함된 배지에서 자라 exponential growth기에 있는 암세포를 0.1%의 Ethylene diaminetetraacetic acid (EDTA)가 포함된 0.25% trypsin용액(Gibco BRL)으로 5-8분간 처리하여 부착된 암세포를 떼어낸 다음 배양액으로 trypsin을 비활성화시킨 후에 직경이 35mm인 6-well flat-bottomed plate(Corning Glass Works, Corning, NY)에 1 well당 10% FBS를 포함한 배양액 2.5ml와 5-10x10⁴개의 세포를 넣은 다음, 48시간뒤에 well내의 배양액을 혈청이 포함되어 있지 않은 배양액으로 새로 갈아 주었다. 새 배양액을 넣은 후 다시 48시간이 지난후에 Insulin(0.1, 1.0, 3.0, 10.0 ug/ml)이나 IGF-I(0.1, 1.0, 10.0, 100.0 ng/ml)를 첨가하여 4일 뒤에 세포를 trypsin으로 분리시켜 Coulter counter(Coulter Electronics Inc., Hialeah, FL)로 그 수를 계산하였다. 이때 각 농도에 따르는 well수는 3개로 하였고 세포수는 그

3개를 평균하여 계산하였다.

다른 실험에서는 동일 조건하에서 α IR-3(5000 ng/ml)를 Insulin(1.0 ug/ml)과 같이 첨가하여 대조군과 비교하였다.

2) CAPAN2

CAPAN2에서의 실험은 well에 넣은 세포수가 $10\text{-}20 \times 10^4$ 이고 세포수를 계산한 날 이 성장인자를 넣은 후 5일째였던 것을 제외하고는 MIA PaCa-2에서의 실험방법과 동일하였다. 그리고 이때 Insulin 농도중 3.0 ug/ml 및 IGF-I 농도중 0.1 ng/ml은 조사하지 않았으며, α IR-3(5000 ng/ml)는 Insulin(1.0 ng/ml) 및 IGF-I(100 ng/ml)과 같이 첨가하여 대조군과 비교하였다. 그리고 이상의 모든 실험은 최소한 두번이상 시행하여 그 일정성을 점검하였고, 결과에 나타난 수치는 그 중의 하나에서 취하였다.

3. 통 계

각 실험결과의 수치는 $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ 으로 표시하였고, 실험성적의 통계학적 유의성은 ANOVA(one-way analysis of variance) 프로그램을 이용하여 Student's t test로 그 유의성을 검증하였으며, 이때 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 론

1. Insulin의 성장촉진 효과

Insulin은 100.0 ng/ml의 농도에서 MIA PaCa-2세포의 성장을 촉진시켰고, 그 증식효과는 농도가 증가함에 따라 증가하는 경향을 보여(도 1), 10.0 ug/ml의 농도에서는 대조군의 1.5배를 나타내었다(도 3).

CAPAN2세포는 Insulin농도가 1000 ng/ml이었을 때에 그 성장이 촉진되는 것

을 보였고(도 2), 10.0 ug/ml의 농도에서는 대조군에 비해 1.6배의 성장도를 보였다(도 3).

2. IGF-I의 성장촉진 효과

IGF-I은 10.0 ng/ml의 농도에서 MIA PaCa-2에 대한 성장촉진효과를 나타내었고(도 4), 농도가 증가함에 따라 촉진효과도 증가하는 경향을 나타내어 100.0 ng/ml에서 대조군에 비해 1.5배의 성장효과를 보였다(도 6).

IGF-I은 10.0 ng/ml의 농도에서 CAPAN2의 성장을 촉진시켰고(도 5), 100.0ng/ml의 농도에서는 대조군에 비해 1.6배의 성장도를 나타내었다(도 6).

3. α IR-3가 췌장암 세포성장에 미치는 효과

α IR-3는 5000 ng/ml의 농도에서 Insulin(1.0 ug/ml) 및 IGF-I(100.0 ng/ml)가 CAPAN2에 미치는 성장촉진효과를 상쇄시켰으나(도 7), MIA PaCa-2에 대한 Insulin(1.0 ug/ml)의 세포증식효과는 차단하지 못하였다(도 8).

고 찰

Insulin은 그 자체로 세포의 성장을 촉진시키는 작용을 가지고 있기는 하지만 이 작용은 섬유세포, 근육세포, 간세포, 난소세포, 위장관상피세포, 폐세포등 대부분의 세포들에서 DNA합성을 위해서 IGF-I이나 IGF-II에 비해 정상 혈중농도보다 훨씬 더 높은 농도(500 ng/ml)를 필요로 하며, 그러한 농도에서 Insulin은 I형 Insulin 수용체(IGF-IR)에 결합함으로써 세포증식 작용이 이루어지고 이러한 작용은 IGF-IR항체에 의

해 억제되는 것으로 알려져 있다⁵⁾. 그러나 최근 rat 췌장암세포(AR42J)가 정상 혈중농도의 Insulin에 의해 그 성장이 촉진되는 것으로 밝혀지고¹³⁾, 또한 IGF-I 수용체가 없는 rat 간암세포에서는 Insulin의 성장촉진 작용이 정상 혈중농도에서 관찰됨¹³⁾으로써, Insulin의 암세포에 대한 성장촉진효과가 정상혈중 농도에서 Insulin 수용체에 의해 이루어 질 수도 있음을 시사하였다.

본 연구에서 Insulin은 저분화암인 MIA PaCa-2세포의 성장을 100 ng/ml농도에서 촉진하였고 농도가 증가함에 따라 그 촉진 효과도 증가함으로 보여 10.0 ug/ml의 농도에서는 대조군에 비해 1.5배의 성장을 나타내었다. MIA PaCa-2에 대한 Insulin의 세포성장효과에 대해 Beauchamp등¹⁾은 soft agar에서 그 증식의 정도를 조사하여 10 ng/ml의 농도에서 성장촉진효과가 있었고 이러한 혈중농도는 당을 주입한 정상 개의 췌장정맥혈에서 관찰할 수 있음¹²⁾을 보고하였으며, 본 실험과 같은 조건에서 실험한 Liehr등¹⁷⁾도 본 실험에서의 농도와 비슷한 3.0 ng/ml에서 Insulin이 MIA PaCa-2에 대한 세포증식촉진효과가 있음을 보고하였다.

본 실험에서는 soft agar를 사용하지 않았고 10 ng/ml의 농도에서의 증식효과를 조사하지 않았으므로 Beauchamp등¹⁾의 연구와 정확한 비교는 할 수 없었지만 Liehr등¹⁷⁾의 보고와 본 실험에서 관찰된 것처럼 MIA PaCa-2에 대해 성장촉진효과를 가지는 Insulin의 농도가 전술한 다른 세포들에서 관찰된 500 ng/ml보다는 훨씬 낮았고, 또한 본 실험에서 IGF-I수용체 항체인 α IR-3에 의해서도 Insulin의 세포증식효과가 소실되지 않는 점을 감안할 때 Insulin이 저분화암인 MIA PaCa-2세포에 대해서 Insulin 수용체를 통하여 정상혈중농도 범위내에서 직접적인 세포증식효과를 가짐을 시사하였다.

그러나 고분화암인 CAPAN2세포에 대해 Insulin은 1000 ng/ml의 고농도에서 성장촉진효과를 보였고, 또한 그 성장촉진 효과는 IGF-I 수용체 항체인 α IR-3에 의해 억제됨으로써 Insulin의 작용이 Insulin에 대한 친화력이 적은 IGF-I수용체를 통해 이루어짐을 시사하였으며, 이상의 결과들로 미루어 볼 때 Insulin이 췌장암세포의 증식에 미치는 효과는 암세포의 분화도나 종류에 따라서 각각 다르게 나타날 수 있음을 알 수 있었다.

그리고 특히 췌장암에 있어서 저분화암의 빈도가 많은 것을 감안할 때 저분화암인 MIA PaCa-2세포가 Insulin에 의해 증식이 촉진된다는 사실은 종래 당뇨병에서 췌장암의 성장이 촉진된다는 보고들^{2,7,26)}과는 상이한 결과를 보였는데, 이러한 원인으로서는 Beauchamp등은 췌장암에 생기는 당뇨병이 성인형(type 2)으로서 오히려 혈청 Insulin의 농도가 높음으로써 췌장암의 성장을 촉진시킬 수도 있을 것이라고 했고, 또한 당뇨병에 의한 고혈당이 암의 성장을 촉진시킬 수 있는 인자로 주장되기도 하였으며²⁾, 본 연구에서의 결과는 Beauchamp등¹⁾의 결과와 같이 Insulin이 췌장암의 성장에 직접적인 효과를 가짐을 시사하는 것으로서 앞으로 이에 대하여 더 깊은 연구가 필요할 것으로 생각되었다.

본 연구에서 IGF-I은 MIA PaCa-2 및 CAPAN2 모두에 대해 10 ng/ml의 농도에서 성장촉진 효과를 보임으로써 정상혈중 농도에서 IGF-I이 췌장암세포의 증식을 촉진시키는 것을 나타내었으며, 또한 CAPAN2에서는 IGF-I 항체인 α IR-3에 의해 그 성장촉진 효과가 상실되는 것을 관찰할 수 있었다. 이러한 결과는 Ohmura등²⁰⁾의 MIA PaCa-2 및 Bergmann등³⁾의 ASPC-1, COLO-357등의 췌장암세포들에서도 관찰할 수 있었는데, 특히 그들은 IGF-I이 췌장암 세포에서 생산되어 세포자신이 가지고 있는

IGF-I 수용체를 통해 자신에게 작용함으로써 세포의 증식이 이루어지는 소위 "autocrine growth factor"(자가성장인자)²⁵⁾의 일종임을 주장하였다. 따라서 이로 미루어 볼 때 이러한 α IR-3을 비롯한 IGF-I 수용체 항체들^{15,16,27)}이 암의 치료제로 사용될 수도 있음을 알 수 있었고, 이런 면에서 최근 nude mouse 실험에서 IGF-I 수용체 항체(α IR-3)가 인근육종의 성장을 억제했다는 보고¹¹⁾는 매우 흥미 있는 일로서 앞으로 이 방면에 대한 연구가 중요할 것으로 생각되었다.

결론적으로 Insulin과 IGF-I은 췌장암 세포의 증식을 촉진시키는 인자로서 그 세포증식의 효과는 세포의 분화도나 종류에 따라 다르게 나타날 수 있음을 알 수 있었고, 특히 Insulin이 MIA PaCa-2세포의 성장을 정상농도의 범위내에서 촉진시키는 결과는 매우 흥미로운 소견으로서 췌장암과 당뇨병 및 Insulin과의 관계에 있어서 앞으로 더 깊은 연구가 이루어져야 할 것으로 생각되었으며, IGF-I이 췌장암의 증식을 촉진시킬 수 있는 성장인자인만큼 이의 작용을 차단할 수 있는 α IR-3을 비롯한 IGF-I 수용체 항체들이 췌장암의 발육을 억제함으로써 앞으로 췌장암의 유용한 치료제가 될 수 있다고 생각되었다.

요 약

Insulin 및 IGF-I이 췌장암의 성장에 미치는 영향을 조사하기 위해 MIA PaCa-2(저분화암) 및 CAPAN2(고분화암)을 대상으로 해서 세포배양실험을 통해 그 성장효과를 조사하였던 바 다음과 같은 성적을 얻었다.

1. Insulin 및 IGF-I은 각각 100.0 ng/ml 및 10.0 ng/ml의 농도에서 MIA PaCa-2에 대한 성장촉진효과를 보였고, 양자 모두 농도가 증가함에 따라 성장촉진효

과가 증가하는 경향을 보여 각각 10.0 ug/ml 및 100.0 ng/ml에서는 그 성장도가 대조군의 1.5배를 나타내었다.

2. CAPAN2세포에 대해서 Insulin 및 IGF-I은 각각 1000 ng/ml 및 10.0 ng/ml의 농도에서 성장촉진효과를 나타내었고, 10.0 ug/ml 및 100.0 ng/ml에서는 대조군의 1.6배에 달하는 성장촉진효과를 보였다.

3. IGF-I 수용체 항체인 α IR-3는 5000 ng/ml의 농도에서 CAPAN2에 대한 Insulin(1.0 ug/ml) alc IGF-I(100.0 ng/ml)의 성장촉진효과를 차단하였으나 MIA PaCa-2에 대한 Insulin(1.0 ug/ml)의 성장촉진효과를 차단하지 못하였다.

이상의 결과로 미루어 Insulin 및 IGF-I은 췌장암의 성장을 촉진시키는 인자로서 그 작용이 세포분화도나 종류에 따라 다를 수 있었고, IGF-I 수용체 항체들이 췌장암의 치료에 사용될 수 있다고 생각되었다.

참 고 문 헌

1. Beauchamp RD, Lyons RM, Yang EY, Coffey RJ, Moses HL : Expression of and response to growth regulatory peptides by two human pancreatic carcinoma cell lines. *Pancreas* 5: 369-80, 1990
2. Bell RH, Sayers HJ, Pour PM, ray MB, McCullough PJ : Importance of diabetes in inhibition of pancreatic cancer by streptozotocin. *J Surg Res* 46: 515-19, 1989
3. Bergmann U, Funatomi H, Yokoyama M, Berger HG, Korc M : Insulin-like

- growth-factor I overexpression in human pancreatic cancer : evidence for autocrine and paracrine roles. *Cancer Res* 55:2007-11, 1995
4. Bhattacharyya E, Panchal A, Wilkins TJ, Ondarza J, Hootman SR : Insulin, transforming growth factors and substrats modulate growth of guinea pig pancreatic duct cells in vitro. *Gastroenterol* 109:944-52, 1995
5. Clemmons DR : Structural and functional analysis of insulin-like growth factors. *Brit Med Bullet* 45: 465-80, 1989
6. Cohen ND, Hilf R : Influence of insulin on growth and metabolism of 7.12-dimethylbenz(a) anthracene-induced mammary tumors. *Can Res* 34:3245-52, 1974
7. Fisher WE, McCullough PJ, Mukunda BR, Rogers DH, Bell RH : Diabetes enhances growth of pancreatic carcinoma cells. *Surgery* 104: 431-36, 1988
8. Goranson ES, Tilser TJ : Studies on the relationship of alloxan-diabetes and tumor growth. *Cancer Res* 15: 626-31, 1955
9. Ishikawa O, Ohhigashi M, Wada A : Morphologic characteristics of pancreatic carcinoma with diabetes mellitus. *Cancer* 64:1107-12, 1989
10. JH Walsh and GJ Dockary : Gut peptides : biochemistry and physiology. New York, Raven Press Ltd. 825-49, 1994
11. Kalebic T, Toskos M, Helman LJ : In vivo treatment with antibody against IGF-I receptor suppresses growth of human rhabdomyosarcoma and down-regulates p34^{CDC2}. *Cancer Res* 54: 5331-34, 1994
12. Kanazawa Y, Kuzuya T, Ide T : Insulin output via the pancreatic vein and plasma insulin response to glucose in dogs. *Am J Physiol* 215: 620-26, 1968
13. Koontz JW, Iwahashi M : Insulin as a potent, specific growth factor in a rat hepatoma cell line. *Science* 211: 947-49, 1981
14. Kore M, Owerbach D, Quinto C, Rutter WJ : Pancreatic islet-acinar cell interaction : amylase messenger RNA levels are determined by insulin. *Science* 213:351-53, 1981
15. Kull FC, Jacobs S, Su YF, Svoboda ME, Van Wyk JJ, Cuatrecasas P : Monoclonal antibodies to receptors for insulin and somatomedin C. *J Biol Chem* 25: 6561-66, 1983
16. Li SL, Katō J, Paz IB, Kasuya J, Yamaguchi YF : Two new monoclonal antibodies against the α subunit of the human insulin-like growth factor-I receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 196: 92-98, 1993
17. Liehr RM, Melnykovich, Solomon TE : Growth effects of regulatory peptides on human pancreatic cancer lines PANC-1 and MIA PaCa-2. *Gastroenterol* 98: 1666-74, 1990
18. Logsdon CD : Stimulation of Pancreatic acinar cell growth by CCK, epidermal growth factor, and insulin in vitro. *Am J Physiol* 251: G487-94, 1986
19. Mossner J, Logsdon CD, Goldfine

- ID, Willams JA : Do insulin and the insulin-like growth factors(IGFs) stimulate growth of the exocrine pancreas? Gut 28: 51-55, 1987
20. Ohmura E, Okada M, Onoda N, Kamiya Y, Murakami H, Tsushima T, Shizume K : Insulin-like growth factor I and transforming growth factor α as autocrine growth factors in human pancreatic cancer cell growth. Cancer res 50: 103-7, 1990
21. Pavelic K, Slijepcevic, Pavelic J : Growth and treatment of Ehrlich tumor in mice with alloxan-induced diabetes. Cancer Res 39: 1807-13, 1979
22. Pavelic K, Slijepcevic M : Growth of a thymoma in diabetic mice treated with insulin. Eur J Cancer 14: 675-79, 1975
23. Sleisenger MH and Fordtran JS. Gastrointestinal disease 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1982-94, 1993
24. Sloan GM, Harrison LC, Underhill LH, Brennan MF : Inhibition of tumor size by streptozotocin-induced diabetes mellitus. J Surg Res 30: 463-72, 1981
25. Sporn MB, Roberts AB : Autocrine growth factors and cancer. Nature 313: 745-7, 1985
26. Wynder EL, Mabuchi K, Maruchi N, Fortner JG : A case control study of cancer of the pancreas. Cancer 31: 641-45, 1973
27. Xiong L, Kasuya J, Li SL, Kato J, Yamaguchi YF : Growth-stimulatory monoclonal antibodies against human insulin-like growth factor I receptor. Proc Natl Acad Sci 89: 5356-60, 1992

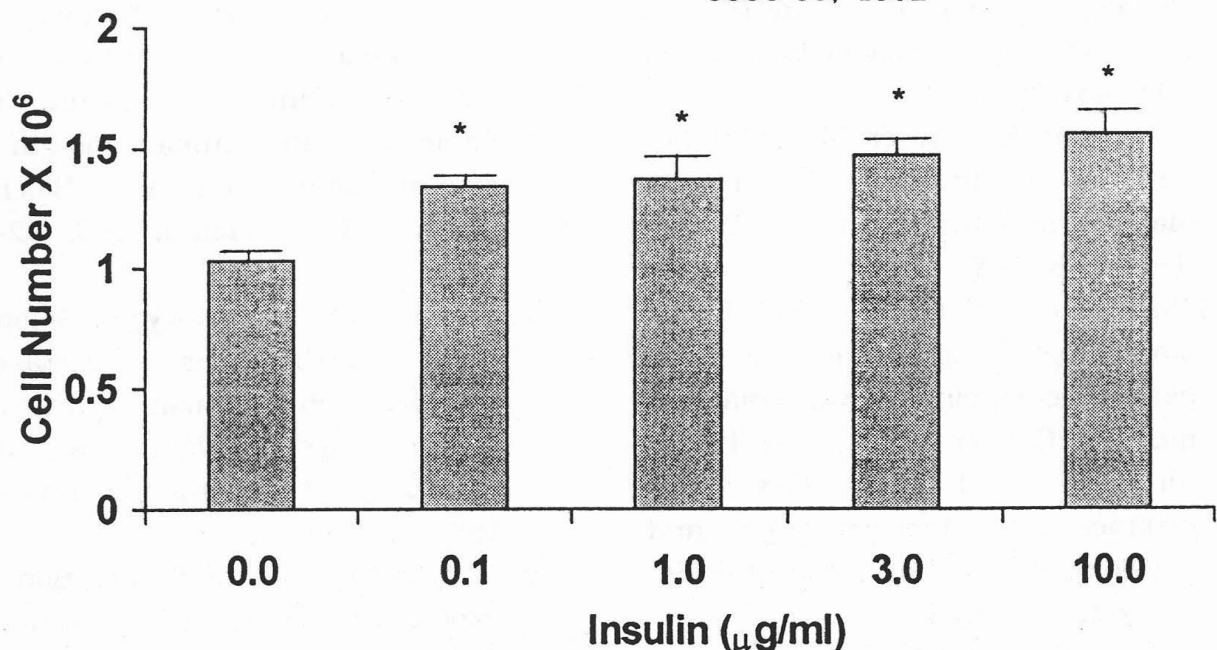


Fig.1. Effect of insulin on the growth of Mia paca-2 cells.

Cell count was done on 4 days after adding insulin in serum-free media * $p < 0.05$ vs control

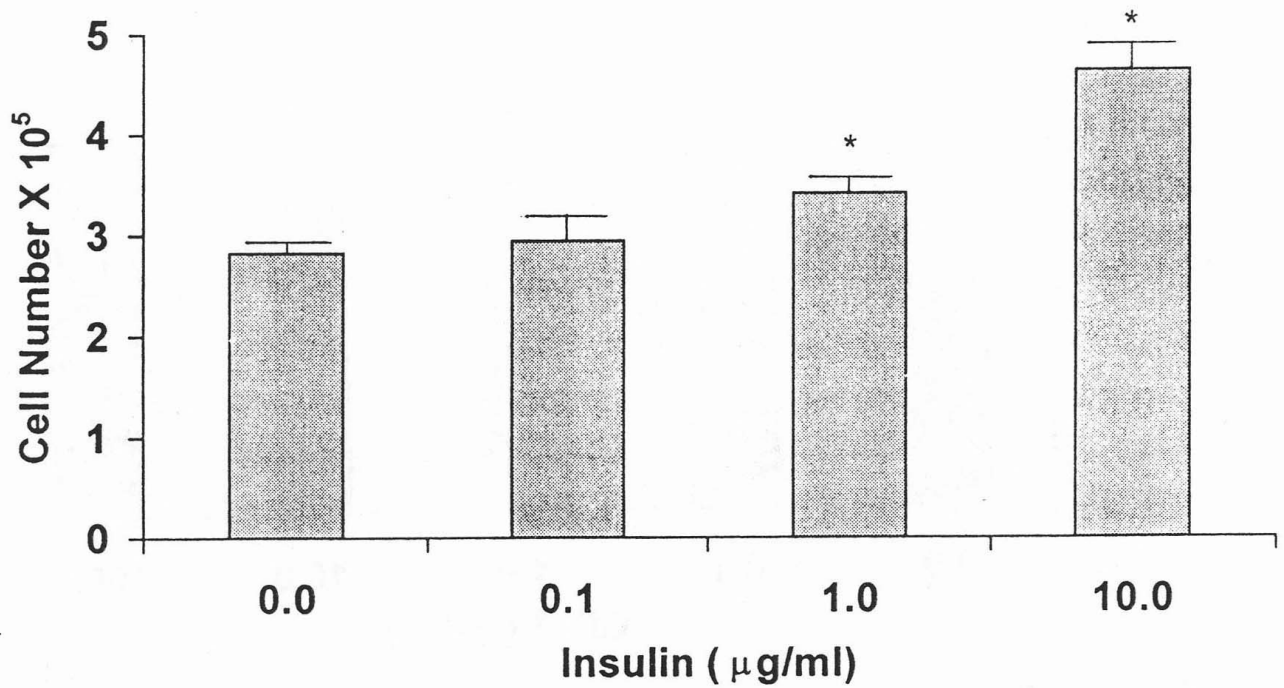


Fig.2. Effect of insulin on the growth of CAPAN2 cells.

Cell count was done on 5 days after adding insulin in serum-free media * $p < 0.05$ vs control

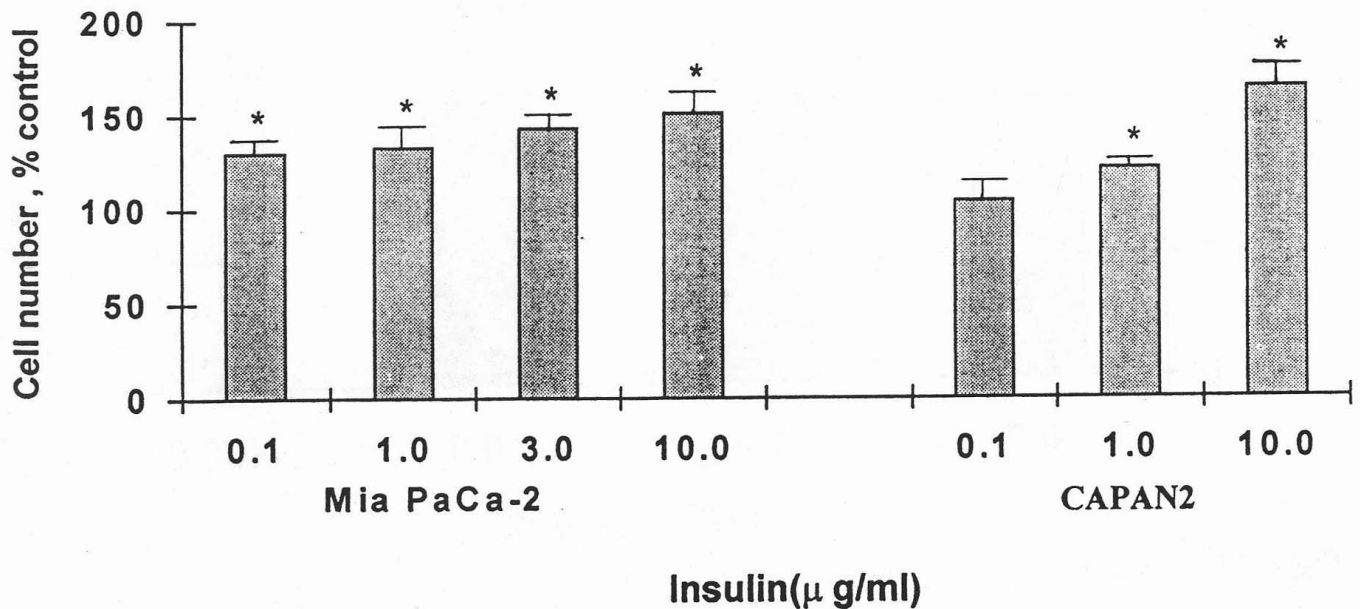


Fig.3. Comparative effect of insulin on the growth of Mia PaCa-2 and CAPAN2 cells

* $p < 0.05$ vs control

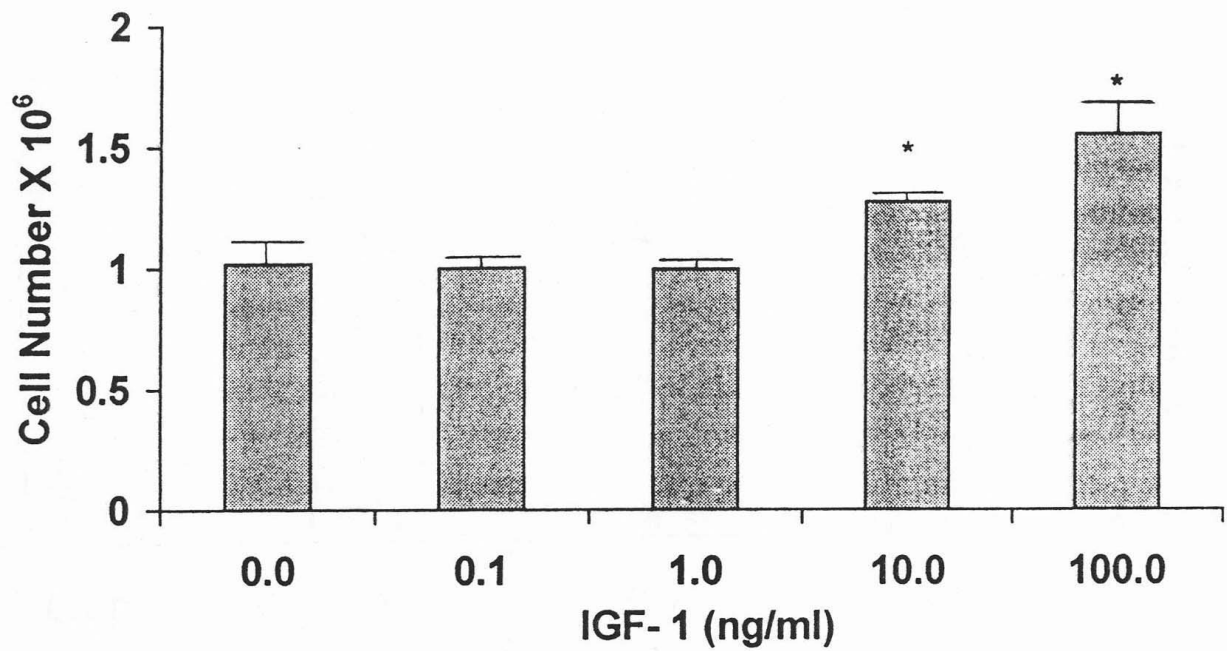


Fig.4. Effect of IGF-1 on the growth of Mia PaCa-2 cells.

Cell count was done on 4 days after adding IGF-1 in serum-free media * $p < 0.05$ vs control

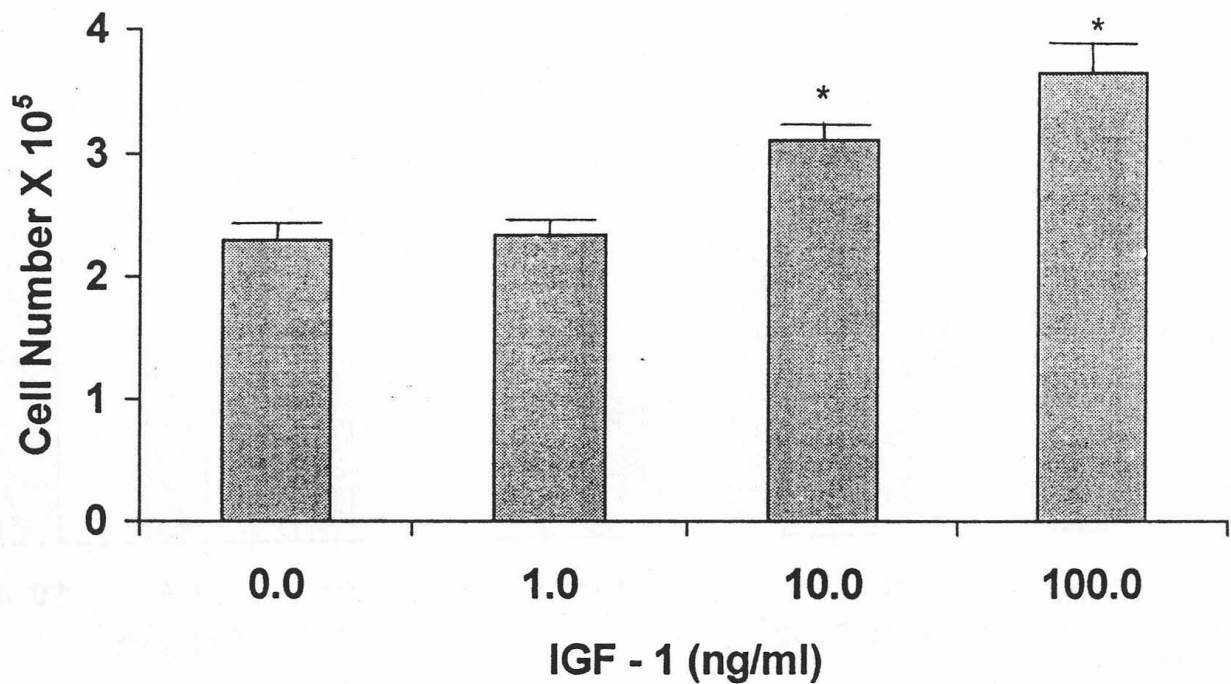


Fig.5. Effect of IGE-1 on the growth of CAPAN2 cells.

Cell count was done on 5 days after adding IGF-1 in serum-free media * $p < 0.05$ vs control

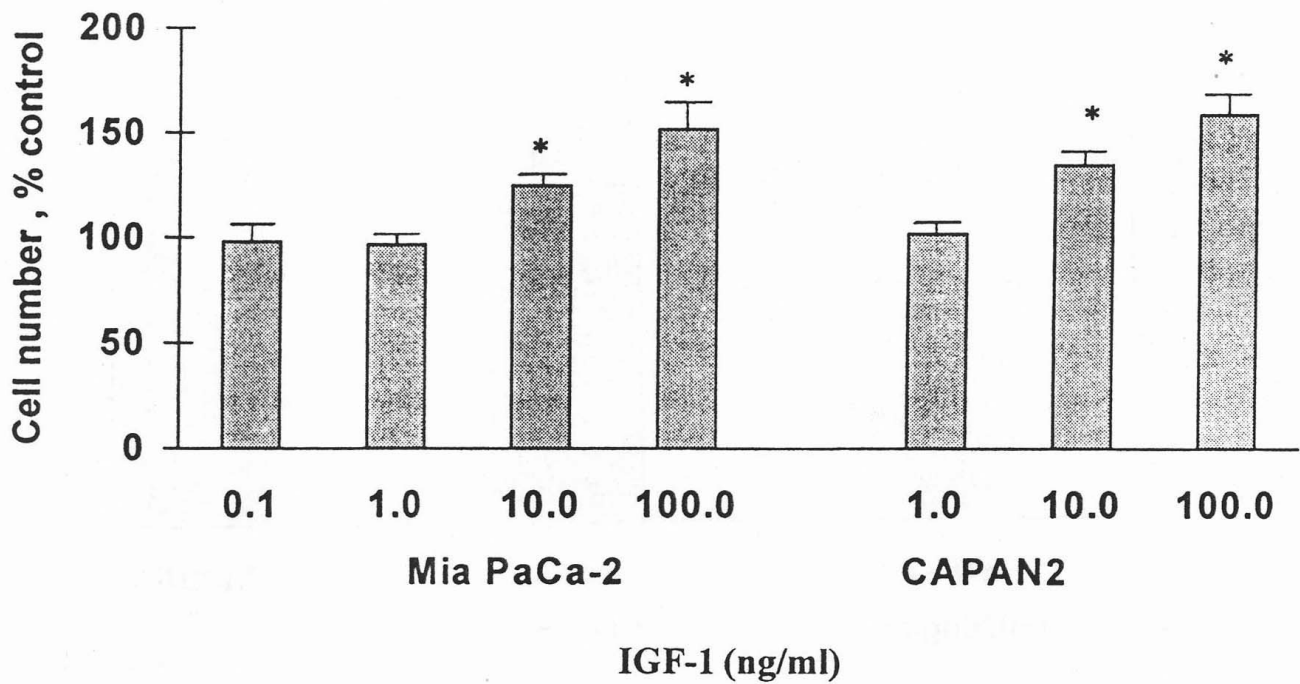


Fig.6. Comparative effect of IGF-1 on the growth of Mia PaCa-2 and CAPAN2 cells.

* $p < 0.05$ vs control

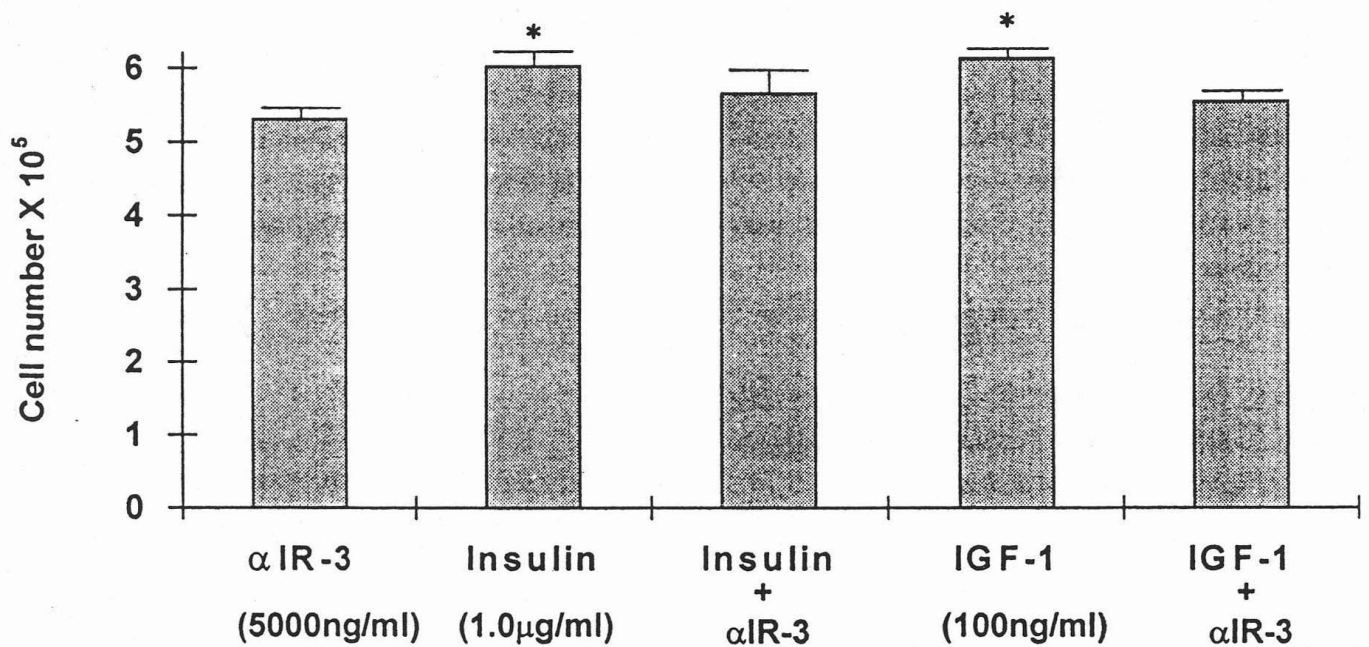


Fig.7. Effect of α IR-3 on the growth of CAPAN2 promoted by insulin and IGF-1.

* $p < 0.05$ vs control

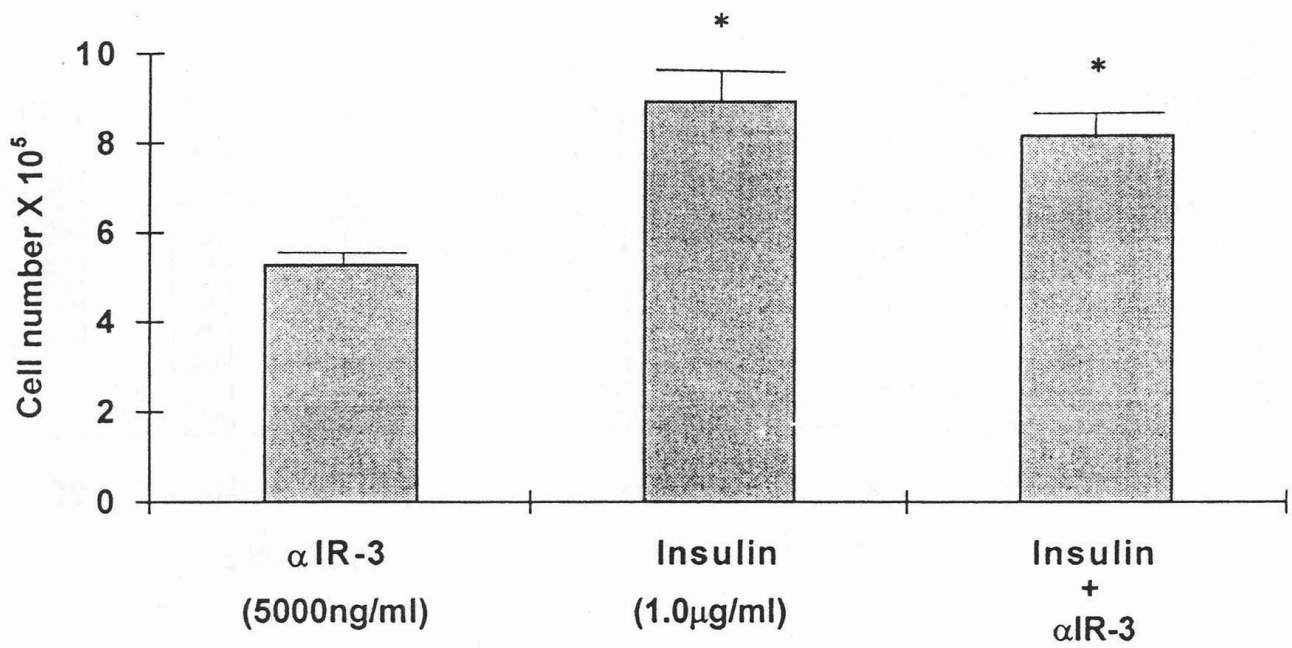


Fig.8. Effect of α IR-3 on the growth of Mia PaCa-2 promoted by insulin.

* $p < 0.05$ vs control