

자궁경부암에서의 유전자 발현의 차이에 관한 연구

부산대학교 의과대학 산부인과학교실, *병리학교실
윤만수 · 김기형 · 이동형 · 김지연* · 최경운*

Differential Gene Expression in Uterine Cervical Cancer

Man-Soo Yoon, M.D., Ki-Hyung Kim, M.D., Dong Hyung Lee, M.D.

Jee-Yeon Kim, M.D.*, Kyung-Un Choi, M.D.*

Department of Obstetrics and Gynecology, Department of Pathology*,
College of Medicine, Pusan National University, Busan, Korea

Objective : Identification of the genes differentially expressed in cervical cancer but not in the non-cancerous cervix is important for understanding the molecular basis of cervical cancer and for defining possible prognostic value and therapeutic intervention. We investigated the changes in gene expression accompanying the development and progression of cervical cancer by cDNA microarray.

Methods : To identify molecular alterations in squamous cell carcinoma of uterine cervix, we measured expression profiles for paired cancer and noncancerous cervix samples from three individuals by means of a cDNA microarray representing 17,000 genes.

Results : The 36 genes were noted to have more than a three-fold change in expression (either increased or decreased) in cervical squamous cell carcinoma compared to the non-cancerous cervix in all three experiments. The changed genes are those associated with cell proliferation/apoptosis, signal transduction/transcription, extracellular matrix, enzyme, immune response, cytoskeleton, angiogenesis and others.

Conclusion : The authors predicted that these gene expression profiling experiments will lead to improvements in the basic understanding of pathogenesis of cervical cancer and will promote the discovery of novel molecular markers for cervical cancer diagnosis and therapy.

Key Words : Uterine cervix, Squamous cell carcinoma, cDNA microarray

서 론

세포학적 선별검사의 발달과 질확대경의 이용으로 자궁경부암의 발생률과 사망률은 현저한 감소를 보이고 있지만, 여전히 전 세계적으로 여성에서 가장 흔한 암 중 하나이며 암 사망율의 주요 원인이다.¹ 자궁경부암의 경우 인유두종 바이러스가 주요한 원인으로 잘 알려져 있지만 아직 암발생 과정 전체를 이해하는 데는 부족하고,² 비교적 잘 정립된 표준적인 치료에도 불구하고, 일부에서는 치료에 불응하며 공격적인 진행을 하기도 한다.³ 따라서 암의 성공적인 치료와 정

확한 예후 인자를 알기 위해 새로운 분자생물학적 표적을 밝혀내고, 나아가 자궁경부암 발생과정에 대한 이해를 돕고자 하는 많은 시도가 있어왔다. 이런 시도 중 최근에 개발된 기술인 cDNA 마이크로어레이는 수천 또는 수만개의 cDNA 또는 올리고핵산염(olionucleotide)이 배열된 유리(glass) 위에, 검사 표본(종양조직)과 기준 표본(비종양 또는 정상조직)으로부터 분리한 RNA를 cDNA로 역전사시킨 후 각각 다른 형광물질로 표지하여 부합화를 시행함으로써 해당 유전자의 발현 증가 또는 감소를 확인할 수 있는 방법이다. cDNA 마이크로어레이는 암의 유전자 변화를 한 번에 대량으

로 분석할 수 있는 장점이 있어 암의 유전정보를 파악하는 데 매우 유용하다.^{4,5} 현재 cDNA 마이크로레이를 이용하여 많은 악성종양의 유전자 변화에 대한 연구가 시행되어지면서 그 성과로 일부 종양에서 종양의 새로운 분류나 예후인자들이 밝혀지고 있다.^{6,7} 저자들은 cDNA 마이크로레이를 이용하여 자궁경부암의 유전자 발현의 변화를 분석하여 종양의 악성 전환에 관련된 유전자와 함께 치료나 예후의 분자생물학적 표적을 이해하고자 하였다.

연구 재료와 방법

연구재료

cDNA 마이크로레이 실험을 위해 부산대학교병원에서 자궁경부의 편평세포암종으로 근치적 절제술을 시행받은 환자에서 육안검사상 암종조직과 종양 주위의 비암종조직을 신선한 상태에서 채취하여 즉시 -70℃에서 보관하였다. 이러한 방법으로 3명의 환자에서 암종조직과 비암종조직 각각을 채취하였으며 이들은 모두 FIGO 병기 IB의 편평세포암종으로 진단되었다.

RNA 분리

-70℃에서 보관된 세 쌍의 자궁경부 편평상피암종과 자궁경부의 비암종조직에서 standard TRI reagent RNA isolation protocol (Molecular Research Center, Inc. Cincinnati, USA)을 이용하여 RNA를 분리하였다. 이 분리된 RNA는 agarose gel 전기영동법으로 28S와 18S 띠를 확인하였다.

cDNA microarray 방법

17,000개의 유전자를 함유한 human cDNA 마이크

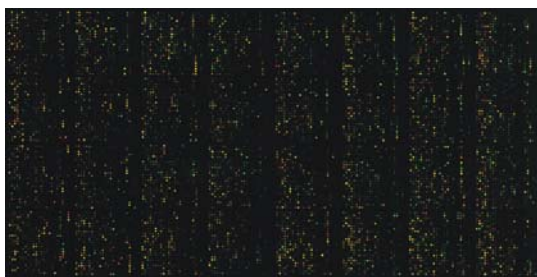


Fig. 1. 17,000 genes were spotted onto a glass and the fluorescent image was scanned with Axon scanner GenePix 4000B. The red spots were up regulated genes and green spots were down regulated genes in squamous cell carcinoma of uterine cervix.

로레이를 사용하였다(GenomicTree, Inc. Daejeon, Korea). 이 17,000개의 유전자에는 human β -actin, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH), α -tubulin 등의 housekeeping gene들이 내부 대조군으로 포함되어 있다. 세 환자에게서 얻은 자궁경부 편평상피암종 조직과 비암종 조직에서 추출한 mRNA를 cDNA로 역전사시킨 후 각각 Cy3-dUTP와 Cy5-dUTP를 표지하였다. GT 부합화함(hybridization chamber)에 마이크로레이 칩 슬라이드를 놓고 Cy3-dUTP와 Cy5-dUTP로 표지된 암종조직과 비암종조직의 cDNA를 잘 섞은 후 슬라이드에 놓고 덮개 유리를 덮었다. 이 부합화함을 65℃에서 하룻밤 동안 배양(incubation)시켰다. 부합화된 마이크로레이의 형광 영상을 Axon Scanner GenePix 4000B (Axon Instruments, Inc. CA, USA)를 이용하여 스캔하고 GenePix Pro 3.0 (Axon Instruments, Inc. CA, USA)을 이용하여 분석하였다.

연구 결과

동일 환자의 자궁경부 편평세포암종과 종양 주위 비암종조직 세 쌍에서 cDNA 마이크로레이를 시행하여 각각의 유전자 발현을 형광염색의 발현 농도로 측정하였다. 발현이 증가된 유전자는 빨간색, 감소된 유전자는 녹색으로 발현되었다(Fig. 1 and 2). 발현에 차이를 보이는 유전자 중 3쌍에서 공통적으로 3배 이상 증가되거나 감소되는 유전자에 의미를 두었다. 시행한 3쌍의 cDNA 마이크로레이 결과에서 공통적으로 3배 이상 변화를 보이는 유전자는 36개였다. 3쌍에서 모두 3배 이상 증가된 유전자는 21개였으며 3배 이

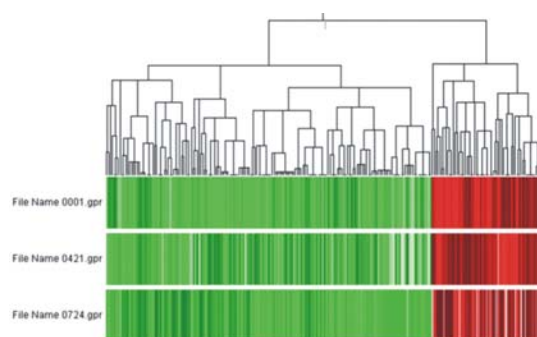


Fig. 2. Genes were subjected to a hierarchical clustering with differential expression between squamous cell carcinoma and non-cancer tissue.

Table 1. Genes up-regulated by over 3-fold in three squamous cell carcinoma of uterine cervix

Gene name	GenBank Accession No.
Cell proliferation/apoptosis	
Topoisomerase II alpha (TpoII)	A1337434
Topoisomerase II binding protein 1 (TpoBP1)	R97785
Serum glucocorticoid regulated kinase (SGK)	A1375353
Carbonic anhydrase II (CAII)	H23187
Proliferating cell nuclear antigen (PCNA)	AA450265
Pituitary tumor transforming gene 1 (PTTG1)	A1362866
Signal transduction/transcription	
GTP binding protein CRFG	H94877
LIM and senescent cell antigen like domains 1	AA504265
Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 4 (MAP kinase kinase kinase)	AA417711
N-myc interactor	AA279762
Importin alpha-1	AA489087
Metastasis associated 1	N71159
MCM6	AA663995
Extracellular matrix	
Bamacan/SMC3	AA463411
Immune response	
Interferon, gamma	AA878880
Interferon, gamma-inducible protein 16	AA490996
Indoleamine-pyrrole 2, 3 dioxygenase	AA478279
Enzyme	
Hypoxanthine phosphoribosyltransferase 1	N47312
Cathepsin L	W73874
Others	
Mitochondrial ribosomal protein L23	AA454015
Metallothionein 1B (functional)	H72723

상 감소된 유전자는 15개였다.

의미있는 변화를 보인 유전자를 유형별로 살펴보면, 세포증식 및 세포자멸사(cell proliferation /apoptosis)와 관련된 유전자로 topoisomerase II alpha, topoisomerase II binding protein 1, serum glucocorticoid regulated kinase, carbonic anhydrase II, proliferating cell nuclear antigen, pituitary tumor transforming gene 1 등이 증가하였고, B cell CLL/lymphoma 10, E2F transcription factor 6, cyclin A1 등은 감소하였다. 세포 신호전달과 전사(signal transduction/transcription)와 관련하여 GTP binding protein CRFG, LIM and senescent cell antigen like domains 1, mitogen-activated kinase kinase kinase 4, N-myc regulator 등은 증가하였으나, TGF beta induced factor 2는 감소를 보였다. 세포외기질(extracellular matrix) 관련 유전자 중 bamacan/SMC3은 증가를, aggrecan 1과 leucine proline enriched proteoglycan 1 등은 감소를 보였고, interferon gamma, interferon gamma inducible protein 16,

indoleamine-pyrrole 2, 3 dioxygenase 등 면역계 관련 유전자는 증가하였다. 혈관형성(angiogenesis) 관련 유전자인 endoglin과 세포 골격(cytoskeleton) 등에 관련된 dystrophin, cadherin 12 유전자는 감소하였고, 효소 관련 유전자를 포함한 기타 유전자들의 증가 또는 감소가 관찰되었다(Table 1 and 2).

고 찰

최근에 종양의 유전자 변이에 대한 연구는 종양의 진단, 치료, 예후의 판정과 함께 종양의 발생과정을 이해하기 위해 다양한 방법으로 연구 중이다. 이들 중 최근에 도입된 cDNA 마이크로어레이 기술은 유전자 분석의 속도를 가속화시킬 수 있을 것으로 기대되어 주된 관심사로 떠올랐다. 마이크로어레이는 유리 칩에 붙은 유전자 조각들의 작은 배열로 마이크로어레이 위의 유전자 조각들과 형광물질로 표기된 시료사

Table 2. Genes down-regulated by over 3-fold in three squamous cell carcinoma of uterine cervix

Gene name	GenBank Accession No
Cell proliferation/apoptosis	
B cell CLL/lymphoma 10 (BCL10)	AA279060
E2F transcription factor 6	AA935533
Cyclin A1	AA777001
Signal transduction/transcription	
TGF beta-induced factor 2	AA903500
Extracellular matrix	
Aggrecan 1	A1744681
Leucine proline enriched proteoglycan 1	AA976184
Cytoskeleton	
Dystrophin	AA461118
Cadherin 12	A1740827
Angiogenesis	
Endoglin (CD105)	AA446108
Enzyme	
3-hydroxyanthranilate 3, 4-dioxygenase	A1005031
Calpain 10	AA489024
Others	
Limbin	AA465650
Endothelin 3	T67004
Sodium Channel, voltage-gated, type I, beta	R53504
Transthyretin	A1829222

이의 부합화 반응을 이용하여 유전자의 활동도 검사와 유전자 변이의 조사에 사용된다. 수천 또는 수만개의 유전자 조각들이 하나의 마이크로어레이에 놓여질 수 있기 때문에 전체 유전자 발현을 한 번의 실험에서 얻을 수 있다.^{4,5} 이러한 대량 분석이 가능해지면서 현재까지 여러 암종에서 cDNA 마이크로어레이를 통한 유전자 분석이 시행되어 암의 새로운 하위 분류가 제시되거나 새로운 진단 표지자나 예후인자들이 밝혀지고 있다.^{6,7}

자궁경부암은 인유두종 바이러스가 주요한 원인 인자로 알려져 있고, 이와 관련되어 종양 발생 과정이 설명되어지고 있다. 인유두종 바이러스 산물 중 종양 단백질인 E6과 E7은 각각 p53과 RB에 결합하여 세포 주기 억제 경로를 차단함으로써 종양 형질 전환을 일으키게 한다.² 그러나 인유두종 바이러스에 감염된 경우 대개 6-12개월 내 자궁경부내 병변이 사라지고, 소수에서만 고등급 상피내 병변과 자궁경부암으로 진행한다는 점에서 볼 때 바이러스를 유지시키고 종양 발생에 참여하게 하는 다른 요소들이 있을 것이다. 인간 유두종 바이러스 외 다른 감염, 호르몬, 면역 저하, 유전적 소인 등이 다른 위험 인자들로 추측되며 관련된

유전적 변화에 대한 보고가 있다.^{2,8} cDNA 마이크로어레이는 이러한 연구 경향에 매우 유용하여 자궁경부암의 발생과정을 이해하는데 뿐만 아니라 진단과 치료 및 예후 판단에 이용할 수 있는 분자 표적의 후보들을 제안해 오고 있다.⁹⁻¹³ 따라서, 저자들은 자궁경부의 편평세포암종에서 17,000개의 유전자를 포함한 cDNA 마이크로어레이를 시행하여 특징적인 유전자 발현의 변화를 살펴보고 그 의미를 분석하였다. 본 연구에 시행한 3쌍의 cDNA 마이크로어레이 결과에서 공통적으로 3배 이상 변화를 보이는 유전자는 36개였다. 이들 중 21개는 종양조직에서 3배 이상 증가하였고, 15개는 종양조직에서 3배 이상 감소하였다. 유전자의 계통학적 분류와 유전자 ontology 분석에 따르면 변화를 보이는 유전자들은 주로 세포 성장과 증식(cell growth/proliferation), 세포 신호전달과 전사조절(signal transduction/transcription), 면역반응(immune response), 효소(enzyme), 세포 골격(cytoskeleton), 세포외간질(extracellular matrix) 등에 관계되는 것들이었다(Table 1 and 2). 이들 중에는 PCNA (proliferating cellular nuclear antigen)와 같이 자궁경부암에서도 잘 알려진 세포증식능력 표지자의¹⁴ 증가가 관찰되어져서 본 연구에 이용된

cDNA 마이크로어레이 칩에 포함된 human β -actin, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH), α -tubulin 등의 내부 대조군과 함께 실험의 신뢰도와 유용성을 확인하는데 기여하고 있다.

세포 성장 및 증식에 관련된 여러 유전자들의 발현 증가는 다른 종양과 마찬가지로 자궁경부암의 발생과 성장에 중요한 요소이다. PCNA를 비롯하여 Tpo II (topoisomerase II alpha), TpoBP1 (topoisomerase II binding protein 1), SGK (serum glucocorticoid regulated kinase), CAII (carbonic anhydrase II), PTTG (pituitary transforming gene) 등이 증가하였고, BCL10 (B cell CLL/lymphoma 10)은 감소하였다. TpoII는 자궁 경부암을 포함한 종양들에서 세포 증식의 표지자로서 알려져 있고,¹⁵ TpoBP1도 세포 주기에 관련하여 세포 증식에 관여한다.¹⁶ PTTG는 최근 알려진 종양 유전자로 종양에서 세포 증식을 유도하여 여러 다른 종양에서 증가가 보고된다.¹⁷ 세포자멸사를 억제하는 역할을 하는 SGK와, 세포자멸사를 유도하는 BCL10의 증가와 감소는 정상적인 세포 성장 및 증식 경로를 파괴하여 자궁경부암 발생 과정에 참여할 것이다.¹⁸ 자궁경부암 발생 과정에서 인간유두종바이러스의 E7 종양단백은 Rb 단백질에 결합하여 Rb 단백질에 의한 E2F-1의 차단을 제거함으로써 세포 주기를 촉진하는 역할을 하는데, 최근 E2F-6 (E2F transcription factor 6)는 다른 E2F family와는 다르게 전사를 억제하여 종양 억제 역할을 하는 것으로 알려져 있다.¹⁹ 따라서, 여기서 감소한 E2F-6는 자궁경부암 발생 과정의 Rb 단백질 관련 경로에서 새로운 보조 인자로서의 가능성을 제시한다. 한편, 함께 감소한 cyclin A1은 Rb 단백질, E2F-1, p21 family 등과 결합하여 세포 주기 조절에 관여한다.²⁰

세포 신호 전달 경로 및 전사 조절에 관여하는 유전자의 변화를 또한 관찰할 수 있는데, GTP-binding protein CRFG, LIM and senescent cell antigen-like domains 1, MAP kinase kinase kinase, N-myc interactor 등은 모두 세포 성장과 관련된 신호 전달에 관여하고, importin, alpha 1은 특히 SGK의 핵내 국소화를 유도한다.²¹ MCM 6는 최근 자궁경부암의 cDNA 마이크로어레이와 tissue array를 이용한 한 보고에서 자궁경부암과 고등급 상피내 병변을 저등급 상피내 병변 또는 정상 상피와의 감별에 이용할 수 있는 표지자로서 제안하고 있다.¹⁰ MTA1은 염색질 재형성과 전사조절 유전자로 여러 종양에서 종양의 예후에 영향을 준다고 보고된다.²² 전사를 억제하는 TGF beta induced factor 2는 이

번 연구에서 감소되어 있었다.

세포외 기질 유전자의 변화는 종양 발생 과정에서 조직 재형성(tissue remodeling)에 중요한 인자이다. 여기서 증가한 bamacan/SMC3는 beta-catenin과 함께 위장관계 종양 발생에 기여한다.²³ leucine proline enriched proteoglycan 1과 aggrecan 1은 cartilage associated protein으로서 연골세포의 종양 형질 전환에 관여한다고 하나²⁴ 자궁경부암에서의 역할은 알려져 있지 않으며 이번 연구에서 감소하는 것으로 나타났다. 세포 골격의 유지는 세포의 분화, 세포 주기의 진행, 그리고 세포의 사멸에 이르기까지의 과정에 중요한데, 이번 연구에서 감소한 근육섬유에서 발견되는 세포 골격 단백질인 dystrophin과 세포막 단백질인 cadherin 12의 역할은 명백하지 않으나 비정상적인 세포 골격 구조는 종양 세포에 영향을 줄 것이다.

면역 반응 관련 유전자의 발현은 여러 종양에서 다양하게 보고되는데, 특히 자궁경부암에서 바이러스에 의한 종양 유도 기전이 기여하는 바가 크다는 점을 생각한다면 이와 관련된 유전자의 변화는 의미가 크다. 최근 보고에서 고위험군 인유두종 바이러스에 감염된 경우 세포 면역 기전에 손상을 주어 interferon gamma를 포함한 사이토카인 분비에 장애를 일으키는 경우 자궁경부암으로 진행하고 그렇지 않은 경우 자궁경부암이 발생하지 않는다고 한다.²⁵ 이번 연구에서는 interferon gamma와 이와 관련된 interferon gamma inducible protein 16, indoleamine-pyrrole 2, 3 dioxygenase 등이 증가하였는데, 이것으로 정상적인 세포 면역 기전의 기능에도 불구하고 자궁경부암으로 진행하게 하는 다른 경로의 존재를 추측해 볼 수 있으며, 또는 이러한 유전자의 증가와 단백질 과발현과의 상관관계를 의심해 볼 수 있겠다.

cDNA 마이크로어레이를 통한 유전자 변화를 관찰하면서 항암 요법의 표적을 찾아볼 수 있는데, 유방암에서 TpoII 과발현과 항암제 반응 정도가 좋은 상관관계를 보이며,²⁶ CAII의 경우 유방암과 혈액종양에서 CAII 억제 작용을 이용한 항암 치료에 대해 연구 중이다.²⁷ 혈관형성과 관련된 유전자로 유일하게 변화를 보인 endoglin (CD105)의 경우 신생혈관형성의 표지자로 종양의 진행에 관여하여 다른 종양에서는 항암치료의 표적으로 보고되지만²⁸ 이번 연구에서는 감소를 보였다. 일부 공격적인 진행을 보이는 자궁경부암의 치료에 있어 TpoII와 CAII를 표적으로 하는 항암 치료의 가능성을 제시해 주는 부분이다.

이상과 같이 cDNA 마이크로어레이를 통한 자궁경부암에서 유전자 발현연구는 자궁경부암의 중앙 발생 과정에 관련된 유전자에 대한 대량의 정보를 얻을 수 있으며 진단에 필요한 표지자와 치료 표적을 찾는 데 유용하다. 반복적이고 대규모적인 연구, 그리고 중앙 세포만의 특이적인 유전자를 선별할 수 있는 미세박리(microdissection)와 같은 기술을 접목한다면 나아가 자궁경부암에서 유전자 변화에 기반한 중앙의 분류 및 치료를 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Pisani P, Bray F, Parkin DM. Estimation of the worldwide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer* 2002; 97: 72-81.
2. zur Hansen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 342-50.
3. American Society of Cytopathology. Cervical cancer cytology practice guidelines. *Acta Cytol* 2001; 45: 201-26.
4. DeRisi J, Penland L, Brown PO, Bittner ML, Meltzer PS, Ray M, et al. Use of a cDNA microarray to analyse gene expression patterns in human cancer. *Nat Genet* 1996; 14: 457-60.
5. Russo G, Zegar C, Giordano A. Advantages and limitations of microarray technology in human cancer. *Oncogene* 2003; 22: 6497-507.
6. Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, Huard C, Gaasenbeek M, Mesirov JP, et al. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science* 1999; 286: 531-7.
7. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403: 503-11.
8. Magnusson PK, Sparen P, Gyllenstein UB. Genetic link to cervical tumors. *Nature* 1999; 200: 29-30.
9. Shim C, Zhang W, Rhee CH, Lee JH. Profiling of differentially expressed genes in human primary cervical cancer by complementary DNA expression array. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 3045-50.
10. Cheng Q, Lau WM, Tay SK, Chew SH, Ho TH, Hui KM. Identification and characterization of genes involved in the carcinogenesis of human squamous cell cervical carcinoma. *Int J Cancer* 2002; 98: 419-26.
11. Chen Y, Miller C, Mosher R, Zhao X, Deeds J, Morrissey M, et al. Identification of cervical cancer markers by cDNA and tissue microarrays. *Cancer Res* 2003; 63: 1927-35.
12. Liu SS, Cheung AY, Ngan HY. Differential gene expression in cervical cancer cell lines before and after ionizing radiation. *Int J Oncol* 2003; 22: 1091-9.
13. Ahn WS, Bae SM, Lee JM, Namkoong SE, Han SJ, Cho YL, et al. Searching for pathogenic gene functions to cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 41-8.
14. Tjalma WA, Weyler JJ, Bogers JJ, Pollefliet C, Baay M, Goovaerts GC, et al. The importance of biological factors (bcl-2, bax, p53, PCNA, MI, HPV and angiogenesis) in invasive cervical cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 97: 223-30.
15. Gibbons D, Fogt F, Kasznica J, Holden J, Nikulasson S. Comparison of topoisomerase II alpha and MIB-1 expression in uterine cervical squamous lesions. *Mod Pathol* 1997; 10: 409-13.
16. Yamane K, Chen J, Kinsella TJ. Both DNA topoisomerase II-binding protein 1 and BRCA1 regulate the G2-M cell cycle checkpoint. *Cancer Res* 2003; 63: 3049-53.
17. Hamid T, Kakar SS. PTTG and cancer. *Histol Histopathol* 2003; 18: 245-51.
18. Wyllie AH. Apoptosis and carcinogenesis. *Eur J Cell Biol* 1997; 73: 189-97.
19. Cartwright P, Muller H, Wagener C, Holm K, Helin K. E2F-6: a novel member of the E2F family is an inhibitor of E2F-dependent transcription. *Oncogene* 1998; 17: 611-23.
20. Yang R, Muller C, Huynh V, Fung YK, Yee AS, Koeffler HP. Functions of cyclin A1 in the cell cycle and its interactions with transcription factor E2F-1 and the Rb family of proteins. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 2400-7.
21. Maiyar AC, Leong ML, Firestone GL. Importin-alpha mediates the regulated nuclear targeting of serum and glucocorticoid inducible protein kinase (Sgk) by recognition of nuclear localization signal in the kinase central domain. *Mol Biol Cell* 2003; 14: 1221-39.
22. Sasaki H, Moriyama S, Nakashima Y, Kobayashi Y, Yukiue H, Kaji M, et al. Expression of the MTA1 mRNA in advanced lung cancer. *Lung Cancer*. 2002 Feb; 35(2): 149-54.
23. Ghiselli G, Coffee N, Munnery CE, Koratkar R, Siracusa LD. The cohesin SMC3 is a target for beta-catenin/TCF4 transactivation pathway. *J Biol Chem* 2003; 278: 20259-67.
24. Matsui Y, Araki N, Tsuboi H, Tsumaki N, Nakata K, Kawabata H, et al. Differential expression of aggrecan mRNA isoforms by chondrosarcoma cells. *Anticancer Res* 2002; 22: 4169-72.
25. de Jong A, van Poelgeest MI, van der Hulst JM, Drijfhout JW, Fleuren GJ, Melief CJ, et al. Human papillomavirus type 16-positive cervical cancer is associated with impaired CD4+ T-cell immunity against early antigens E2 and E6.

- Cancer Res 2004; 64: 5449-55.
26. Durbecq V, Paesmans M, Cardoso F, Desmedt C, Di Leo A, Chan S, et al. Topo- isomerase-II-alpha expression as a predictive marker ina population of advanced breast cancer patients randomly treated either with single-agent doxorubicin or single-agent docetaxel. Mol Cancer Ther 2004; 3: 1207-14.
27. Leppilampi M, Koistinen P, Savolainen ER, Hannuksela J, Parkkila AK, Neimela O, et al. The expression of carbonic anhydrase II in hematological malignancies. Clin Cancer Res 2002; 8: 2240-5.
28. Fonsatti E, Altomonte M, Arslan P, Maio M. Endoglin (CD105): a target for anti- angiogenetic cancer therapy. Curr Drug Targets. 2003; 4: 291-6.

국문초록

연구목적 : 자궁경부암에서의 유전자 발현의 차이를 확인하는 것은 자궁경부암의 분자생물학적인 이해와 암의 성공적인 치료와 예후인자를 밝히는 데 중요하다. 저자들은 cDNA 마이크로어레이 방법을 통해 자궁경부암에서의 유전자 발현의 차이를 알아보고자 하였다.

연구방법 : 자궁경부의 편평상피암에서의 분자학적인 변화를 확인하기 위해, 3명의 환자에서 암종조직과 비암종조직 각각을 채취하여 17,000개의 유전자를 함유한 human cDNA 마이크로어레이를 사용하여 유전자의 변화를 조사하였다.

연구결과 : 시행한 3쌍의 cDNA 마이크로어레이 결과에서 공통적으로 3배 이상 변화를 보이는 유전자는 36개였다. 3쌍에서 모두 3배 이상 증가된 유전자는 21개였으며 3배 이상 감소된 유전자는 15개였다. 세포증식 및 세포자멸사, 세포 신호전달과 전사, 세포외기질, 효소 등에 관련된 유전자가 증가 또는 감소하였다. 면역계와 관련된 유전자가 증가를 보였고, 혈관형성, 세포 골격 등에 관련된 유전자가 감소하였다.

결론 : 자궁경부암에서 유전자발현의 차이를 조사하여 자궁경부암의 발생과정에 대한 이해를 돕고 나아가 자궁경부암의 성공적인 치료와 예후 인자를 알기 위한 분자생물학적 표적을 밝혀내는 데에 도움이 될 것으로 사료된다.

중심단어 : 자궁경부, 편평상피암, cDNA 마이크로어레이