

여성 생식호르몬 영향에 의한 자궁내막과 자궁내막암에서 텔로메레이즈(TELOMERASE)의 활성

계명대학교 의과대학 산부인과학교실, 미생물학교실*
추영애 · 조치흠 · 차순도 · 서성일* · 이태성

=Abstract=

Telomerase Activity of Endometrium Related to the Effects of the Sex Steroid Hormone and Endometrial Cancer

Young Ae Choo, Chi Heum Cho, Soon Do Cha, M.D., Seong Il Suh, M.D.,
Tae Sung Lee, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Microbiology School of Medicine, Keimyung University

During the reproductive period, human endometrium undergoes a pattern of cyclic change. Human endometrium undergoes a complex pattern of proliferation, secretory activity, and menstruation over an approximately 28 days period. Proliferative activity is highest during late proliferative phase under influence of estrogen, and minimal activity in the late secretory and menstrual phase. To study a possible change of telomerase activity during menstrual cycle, telomerase activities in normal and hormone treated endometrium were tested using telomerase repeat amplification protocol(TRAP) assay.

Telomerase activities were detected in 9 of 10 proliferative endometrium(90%), and maximal activity was shown in late proliferative phase. Only 3 of 10 secretory endometrium(30%) revealed weak activity. However telomerase activity was not detected in menstrual phase endometrium(N=2) and senile endometrium(N=3). Four of tamoxifen treated endometrium(N=4) and 1 of provera treated endometrium(N=3) Levels of telomerase activity of treated endometrium(N=4) and late proliferative endometrium(N=6) were as high as them of detected in endometrial cancer and hyperplasia.

Above findings reveal that telomerase activity of endometrium is changed according to menstrual cycle. And the level of telomerase activity is related to proliferative activity of endometrium that is dependent on the status of female sex steroid hormone and tamoxifen treatment.

Key words: Telomerase, Endometrial cancer, Sex steroid hormone

I. 서론

자궁내막은 상피조직과 결체조직으로 이루어져 있으며 또한 난소의 생식호르몬 분비주기에 따라

자궁내막의 선조직, 혈관 및 기질조직에 해부학적 및 기능적인 변화가 초래된다. 이는 자궁내막에 증식 및 분비의 주기적인 변화를 초래하고 또한 월경은 임신을 위하여 준비한 자궁내막에 수정란의 착상이 이루어지지 않을 경우 두꺼워진 자궁내막이

*본 논문은 계명대학교 의과대학 의학유전연구소의 특수과제 연구비로 이루어졌음

탈락하여 출혈을 일으키게 되는 인체에서 호르몬의 영향에 따라 가장 역동적인 변화를 겪게되는 장기이다¹⁾.

증식기에는 난소의 난포성장에 따라 에스트로겐의 분비가 증가하게 되고 이에 따라 자궁내막이 증식하게 되며 그중 선조적이 가장 현저히 증식하는데 동시에 수많은 세포분열이 일어나는 것을 볼 수 있다. 그후 배란이 되고 나면 자궁내막은 에스트로겐과 프로게스테론의 동시 영향을 받는데 특히하게도 자궁내막의 높이는 에스트로겐의 지속적인 영향에도 불구하고 배란전의 높이(5-6 mm) 이상은 자라지 않고 고정되어 있다. 이러한 성장제어는 프로게스테론에 기인하는 것으로 알려져 있으며 이는 주로 프로게스테론이 에스트로겐 수용체 발현의 저해와 에스트라디올을 에스트론 설페이트로 변화시키는 효소생성을 촉진시킴에 따른 세포분열의 감소와 DNA합성을 감소시키는데 관계가 있다²⁾. 뿐만 아니라 에스트로겐은 에스트로겐에 의한 증식작용을 촉진시키는 많은 암유전자를 자극하는데 비하여 프로게스테론은 에스트로겐에 의한 암유전자 mRNA의 전사작용을 억제하여 길항작용을 한다³⁾. 자궁내막의 증식정도는 증식이 초기에서 후기로 진행할수록 더 증가하고 분비기에 가서는 증식작용이 점차 약화된다.

텔로미어(telomere)는 진핵세포 염색체의 말단에 위치하는 DNA 및 단백질 복합체로 구성되어 있는 구조물로서 염색체의 보호, 위치설정, 및 복제 등에 관여한다고 알려져 있으며 수백 또는 수천 개의 TTAGGG 염기서열이 일렬로 반복된 구조를 하고 있다.^{4,6)} 진핵세포의 염색체는 선상 이중 나선 DNA로 구성되어 있는데 염색체의 복제시 3' 말단이 완전하게 복제가 되지 못하여 염색체의 말단 즉, 텔로미어의 길이가 점점 짧아지게 된다⁷⁾. 그러나 염색체의 복제에 따른 문제점은 세포내의 ribonucleotide protein complex인 텔로메레이즈에 의해 극복되어 진다. 동일인에서 체세포의 텔로미어는 germ line의 텔로미어에 비해 상당히 짧음을 관찰할 수 있는데, 이는 텔로메레이즈의 활성이 체세포에서는 불활성화된 결과이다. 염색체의 텔로미어는 한번 세포분열을 할 때마다 15-200개 정도의 핵산을 소실하는데, 이런 텔로미어의 길이의 단축은 세포의 분열수를 나타내는 mitotic clock(또는 biological clock)의 역할을

할 것으로 생각되고 있으며 또한 충분히 짧아진 텔로미어는 정상세포에 대해 복제능의 노화가 왔음을 시사하는 신호로 작용한다고 생각되고 있다. 그러므로 세포가 복제능의 노화를 피하고 또한 무한정 증식하는 암세포의 경우에는 텔로미어의 보존이 필요함을 뜻하며 이렇게 되기 위해서는 불활성화되어 있는 텔로메레이즈가 재활성화 되어야 한다.^{8,9)}

정상 인간세포는 배양시 제한된 수명을 갖고 있고 정상세포가 암으로 변하는 데는 세포의 노화와정을 극복해야한다. 텔로메레이즈는 정상조직에서 0.5%, 전암성병변에서 30%, 악성종양에서 85%의 활성을 보이는데 정상조직은 새로이 재생되는 조직 특히 창자의 상피세포의 기저층이나 염증세포 등에서 약한 활성이 보고되었다¹⁰⁾. 그러므로 텔로메레이즈의 활성화는 세포의 불멸화나 암화과정에서 중요한 역할을 한다는 것을 알 수 있으며 정상조직에서도 세포의 증식과 관계가 있다는 것을 알 수 있다.

인간의 정상자궁내막은 증식기에는 세포분열이 암과 유사하게 많이 일어나며 분비기에는 프로게스테론이 이를 억제하고 있어 자궁내막의 증식주기에 따라 텔로메레이즈의 활성의 차이가 있으리라는 것을 예견 할 수 있다. 이러한 활성화는 월경주기 뿐만 아니라 최근 호르몬 요법의 증가와 유방암환자에서 약한 에스트로겐제제인 타목시펜을 많이 쓰고 있어 이들 역시 영향을 미칠 수 있다. 본 연구는 텔로메레이즈의 재활성이 주로 암에서 일어나지만 정상월경주기나 여성스테로이드호르몬 투여시에도 변화가 일어나는가를 알아보고 텔로메레이즈의 활성을 측정함으로써 자궁내막암의 조기 발견이 가능한가의 여부를 알아보고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 대상조직:

계명대학교 동산의료원 산부인과에 내원하여 양성의 질환이나 자궁내막암으로 자궁적출술을 시행할 때 수술 칼로 자궁내막조직을 채취하거나 또는 여성스테로이드 호르몬 복용 후나 불임환자에서 자궁내막의 상태를 보기 위하여 자궁내막 소파술에 의한 조직검사시 자궁내막 일부를 채취하여 영하

80℃의 냉동고에 보관하였고 병리조직학적인 진단 및 자궁내막의 월경주기일자결정(dating)으로 얻어지는 결과를 비교한 후에 실험을 실시하였다. 대상 조직은 월경 주기에 따라 각각에 해당하는 자궁내막과 프로게스테론 및 타목시펜 치료 후의 자궁내막이나 자궁내막증식증 및 자궁내막암조직을 이용하였다.

2. 자궁경부암 조직으로부터 단백질분리;

조직 60-100 mg을 phosphate-buffered saline(PBS, 10mM HEPES-KOH, pH7.5, 1.5 mM MgCl₂, 10 mM KCl, 1mM DTT)으로 1-2회 세척후에 lysis buffer (10mM Tris-Cl, pH 7.5, 1mM MgCl₂, 1mM EGTA, 0.1mM PMSF, 5 mM 2-mercaptoethanol, 0.5% CHAPS, 10% glycerol)내에서 분쇄기로 분쇄한후 얼음에서 30분간 방치한 다음 4℃에서 12,000×g로 30분간 원심하여 상층액을 회수하였다. 회수한 상층액은 -80℃에 보관하면서 실험에 사용하였다. 단백질 정량은 Bradford assay(Bio-Rad Co.)법에 의해 시행하였고 분리한 단백질 3 µg을 취하여 Kim 등¹¹⁾의 방법에 의해 TRAP(telomerase repeat amplification protocol)을 시행하였다.

3. 세포주 배양 및 단백질분리:

양성대조군으로 사용할 HeLa cell은 10% fetal bovine serum, 1% penicillin 및 streptomycin이 함유된 F-10 Nutrient Mixture를 사용하여 37℃, 5% CO₂에서 배양하였다. 배양한 세포에 Lysis Buffer(50 mM, Tris-Cl pH7.4, 25 mM EDTA, pH8.0, 650 mM NaCl 5%, Triton X-100), 0.2 M phenyl-methyl-sulfonyl fluoride, 및 protease inhibitor cocktail(0.02 mM aprotinin, 2 mM leupeptin, 5 mM phenanthroline, 28 mM benzamidine-HCl)을 넣고 잘 섞은 다음 얼음에 30분간 방치한 다음 4℃, 12,000×g로 30분간 원심하여 상층액을 회수하였다. 회수한 상층액은 -70℃에 보관하면서 실험에 사용하였다. 단백질 정량은 조직에서와 동일하게 하여 시행하였고 0.03 µg, 0.3 µg, 3 µg을 취하여 Kim 등¹¹⁾의 방법에 의해 TRAP을 시행하였다.

4. Telomerase repeat amplification protocol-(TRAP)

먼저 0.1 g의 Cx primer(5'-CCCTTACCCTTACCCTTACCCTAA3')를 0.2 ml tube에 넣은 후 Speed-Vac(Savant Co.)을 이용하여 완전히 말린 다음 10 µl 액체상태의 AmpliWax를 첨가하여 완전히 굳혀 층을 분리하였다. 그런 후 5X TRAP buffer(100 mM Tris-Cl, pH 8.3, 5 mM EGTA, 50 mg bovine serum albumin, 50 µg/ml T4g32 protein), 0.1 µg의 Ts primer(5'-AATCCGTCGAGAGTTG3'), 50 mM의 deoxyribonucleotides, 2U의 Taq polymerase(Perkin Elmer), 0.3 µl의 α-32P-dCTP (Amersham Co., 10 uCi/ul), 그리고 3 µg의 상기방법으로 추출한 단백질을 넣어 23℃에서 50분간 방치함으로써 텔로메레이즈에 의해 Ts primer가 연장되도록 하고 나서 이 반응물질을 94℃에서 5분간 가열하여 텔로메레이즈의 활성을 정지시킴과 동시에 wax를 녹임으로써 Cx primer가 Taq polymerase와 혼합되도록 하였다. 이 혼합물을 thermal cycler(GeneAmp PCR System 2400, Perkin Elmer Co.)에서 94℃에서 30초, 50℃에서 30초, 그리고 72℃에서 1분으로 하여 총 34회 실시하였다. 그런 후 상기 반응액을 15% non-denaturing polyacrylamide gel 상에서 분리하여 말린 다음 X-ray film에 5시간 노출시켰다. 양성 대조군으로 HeLa 세포주를 이용하였으며 활성정도는 이태성 등¹²⁾의 방법에 준하여 실시하였다.

III. 결 과

정상월경주기가 있는 여성의 자궁내막조직에서 텔로메레이즈 활성도는 10례의 증식기 자궁내막증 9례에서 활성을 보여 90%의 활성도를 나타내었으며 이중 후기증식기(6례)에서 가장 높은 활성을 나타냈다. 분비기의 자궁내막조직에서는 10례중 3례에서 약한 활성을 나타내었으며 이들은 모두 초기 분비기의 조직이었고 7례의 후기분비기의 조직에서는 활성을 관찰할 수 없었다. 2례의 월경중인 자궁내막에서는 활성을 전혀 관찰할 수 없었으며 폐경기 이후의 위축성 자궁내막에서도 활성은 관찰할 수 없었다.(Fig. 1, Table 1)

Fig 1. Telomerase activity in normal endometrial tissue during menstrual cycle. Lane 1 and lane 2: late proliferative phase; lane 3 and lane 4: 16th day of secretory phase; lane 5 and lane 6: 23th day of secretory phase; lane 7: 25th day of secretory phase; lane 8: 26th day of secretory phase; lane 9: endometrial carcinoma.

Table 1. Telomerase activity in normal endometrial cycle.

Menstrual cycle (N*)	Negative	Low	High
Proliferative endometrium			
Early (4)	0	1	3
Late (6)	0	1	5
Secretory endometrium			
Early, 16th day (3)	0	3	0
Late, over 25th day (7)	7	0	0
Menstrual phase (2)	2	0	0
Senile endometrium (3)	3	0	0

*N ; sample number tested

프로베라를 투여한 3례의 자궁내막조직에서는 1례에서 약한 활성 정도의 텔로메레이즈 활성을 보였으나 나머지 2례에서는 관찰할 수 없었다. 타목시펜을 6개월, 2년 및 4년간 사용한 유방암환자의 자궁내막조직에서 텔로메레이즈의 활성을 관찰한 결과 그 활성 정도는 자궁내막암에서 관찰된 것과 비슷한 정도로 높은 활성이 관찰되었다. 그리고 텔로메레이즈 활성 정도는 타목시펜의 사용기간이 길수록 감소됨이 관찰되었다. 자궁내막 증식증(4례)에서 1례는 약한 활성을, 나머지 3례에서는 강한 활성을 나

Fig. 2. Telomerase activity in different conditions of endometrium. Lane 1: Tamoxifen treated for 6 months; lane 2: Tamoxifen treated for 2 years; lane 3: Tamoxifen treated for 4 years; lane 4: Provera treated for 20 days; lane 5: Provera treated for 30 days; lane 6, 7 and lane 8: complex hyperplasia without hyperplasia; lane 9: endometrial carcinoma.

Table 2. Telomerase activity in different conditions of endometrium.

Status of endometrium(N*)	Telomerase activity		
	Negative	Low	High
Tamoxifen treated (4)	0	1	3
Provera treated (3)	2	1	0
Complex hyperplasia (4)	0	1	3
Endometrial carcinoma (6)	0	1	5

*N; sample numbers tested

타내었다. 자궁내막암 환자(6례)에서는 1례에 약한 활성을, 5례에서 강한 활성도가 관찰되었다.(Fig. 2, Table 2)

IV. 고 찰

인간의 암화과정에 대한 연구에서 노화와 암에 관계되는 텔로미어-텔로메레이즈의 가설은 새로운 지평을 열고 있다. 이러한 가설은 정상인간 체세포는 텔로메레이즈의 활성이 없으나 일단 암화된 세

포들은 지속적인 분열을 위하여 텔로메레이즈의 활성이 필요하다는데 기인한다. 텔로미어의 길이는 이의 길이를 늘이는 기전과(텔로메레이즈) 길이를 축소시키는 작용(end replication problem)사이의 상호 조절작용에 의하여 유지된다. 텔로메레이즈는 배아기의 세포와 성인 남성의 germline cell에 발현이 되고 정상체세포에서 느리게 재생되는 증식기의 세포(hematopoietic stem cells, activated lymphocytes, basal cells of epidermis, intestinal crypt cells, endometrial tissue)에서만 나타나는 것으로 알려져 있다.¹³⁻¹⁷⁾

본 연구에서 정상 자궁내막에서 텔로메레이즈는 증식기의 자궁내막에서 활성이 일어나며 이의 작용은 후기 증식기에 가장 강하게 나타나며 이때의 활성 정도는 자궁내막암에서의 정도와 유사하게 나타나는 것을 알 수 있다. 이 시기는 에스트로겐의 분비가 가장 많은 시기로서 에스트로겐에 의하여 증식기는 후기로 이행될수록 내막이 점차 두꺼워지면서 표층상피와 내막선의 세포는 키가 커지고 원주형이 되면서 수많은 세포분열이 일어나게 되는데 이러한 활발한 증식이 텔로메레이즈의 활성에 직접적인 영향을 미치는 것 같다. 증식기를 지나 분비기의 자궁내막은 주로 프로게스테론의 영향을 받게되며 프로게스테론은 자궁내막의 분화작용에 주로 관여하며 에스트로겐에 길항적이어서 DNA합성과 세포분열이 월경후기에 감소하게 되며 이에 따라 텔로메레이즈의 활성 역시 약하게 되어 후기 분비기에는 활성이 없어지는 것을 알 수 있다. 그러나 최근 이 효소의 활성은 정상 피부세포나 조혈세포¹⁴⁾, 정상 자궁경부조직세포와 구강점막세포¹⁷⁾ 등에서도 발현이 되는 것으로 알려져 있으며 특히 hair follicles에서는 활발히 재생되는 조직에서 모발생성의 일정기에 나타나는 것으로 알려져 있다.

이러한 결과로 볼 때 텔로메레이즈의 활성은 암화와 관계 있다기 보다 세포의 증식과 관계가 있다는 것을 알 수 있다. Belair 등¹⁸⁾은 정상인간의 요도상피와 방광암 조직을 배양한 세포와 배양하지 않은 세포에서 텔로메레이즈의 활성을 비교해 본 결과 방광암 조직에서는 배양여부에 관계없이 텔로메레이즈의 활성을 보이나 정상세포는 배양을 하지 않은 경우엔 활성이 없으나 이들을 증식성 배양(proliferating culture)시에는 암조직에서 보다는 약하나 활성을 보이고 있으며 전립선이나 유방세포 배

양시에도 유사한 결과를 보였으며 정상세포도 비증식성 배양시에는 텔로메레이즈의 활성이 아주 약하거나 나타나지를 않아 이는 정상세포에서 텔로메레이즈가 비활성화되어 있다가 암화시 활성화되는 것이 아니고 생체내에서의 정상세포나 암세포의 증식이 서로 다른 차이점에 기인하는 것으로 보고하였다.

텔로메레이즈는 생식기간 동안에는 정상자궁내막에서도 주기에 따라 강한 활성을 보이나 폐경 이후에서는 보이지 않으므로 자궁내막암에 대한 진단적 가치는 생식기 동안에는 의미가 없으나 폐경 이후의 여성에서는 중요한 가치를 가진다고 볼 수 있다. 또 자궁내막에서 텔로메레이즈 활성도는 여성 생식 호르몬변화에 따라 변하므로 여성생식호르몬의 텔로메레이즈 활성 조절 기전을 밝히므로 향후 자궁내막암의 치료와 예방에 많은 가능성을 보인다고 하겠다.

타목시펜은 1977년에 FDA에 의하여 진행된 유방암의 치료제로 허가가 된 이후로 많이 쓰여지고 있으나 최근 이들을 장기적으로 사용한 환자에서 자궁내막암이 유발된다는 보고가 있는 후 이들의 자궁내막조직에 대한 작용기전에 관하여 많은 연구가 되고 있다. 타목시펜은 diethylstilbestrol과 유사한 항에스트로겐 제제이다. 대부분의 항에스트로겐이나 에스트로겐제제는 여러 장기의 에스트로겐 수용체에 작용하므로 이들의 작용을 나타내나 유방조직 이외의 에스트로겐양 작용은 아직 잘 알려져 있지 않다. 타목시펜은 자궁내막세포배양시 세포의 증식을 자극한다. Transforming growth factor(TGF)- β 는 유방암세포나 자궁내막암세포에서 중요한 암증식억제작용을 하며 이들의 감소나 증가는 종양세포의 증식이나 억제에 관계한다. Gong 등¹⁹⁾은 실험적으로 에스트로겐이 없는 상태에서 에스트로겐이나 타목시펜은 자궁내막암 세포에서 TGF- β 생성의 감소를 가져오는 것을 증명하였다. 그러나 타목시펜은 유방암세포에서는 TGF- β 의 생성증가를 가져온다. 그러므로 타목시펜이 자궁내막조직에 전암상태의 변화를 가져오는 것은 TGF- β 감소에 기인하는 것으로 알려져 있다. 타목시펜은 대부분의 경우에 있어 자궁내막상피에서는 위축성 변화를 가져오나 선조직의 선상 증대와 콜라겐의 증가를 동반한 기질조직의 부종을 가져오는데 결과적으로 타목시펜은

상피세포에는 자극이 없으나 기질조직이나 선조직에는 약한 에스트로겐작용을 나타내므로 이러한 결과를 초래 할 수 있다.²⁰⁻²²⁾ 본 실험에서도 타목시펜을 쓰는 경우 강한 텔로메레이즈의 활성을 볼 수 있었으며 이는 상피약제의 자궁내막 선상피와 기질조직에 대한 에스트로겐양 작용에 의한 것으로 볼 수 있으며 텔로메레이즈의 활성은 상피세포의 증식보다는 기질조직이나 선조직의 증식이 관계되는 것으로 보인다. 또 상기 변화로 인하여 지속적인 타목시펜을 사용할 때 따라올 수 있는 자궁내막 폴립, 자궁내막 증식증 및 자궁내막암을 설명할 수 있을 것으로 본다.²³⁻²⁸⁾

자궁내막이외의 여성생식기 조직에서의 텔로메레이즈의 활성은 Yokoyama 등²⁹⁾은 89.5%의 생식기간동안의 여성 생식기의 자궁과 난관의 상피세포에서 텔로메레이즈의 활성을 보였으며 정상 자궁내막의 상피세포에서는 자궁내막암에서와 유사한 활성을 보여 본연구와 유사한 결과를 보였다.

태아나 성인의 고환 및 난소에서는 텔로메레이즈 활성이 있으나 성숙한 정자나 난자에서는 활성이 없다. 송진화 등³⁰⁾은 정상 난소조직에서 텔로메레이즈의 활성은 9/15에에서의 아주 약한 양성 반응의는 없었고 갱년기 전후로 비교해 보아 난소기능의 여부는 텔로메레이즈의 활성과는 상관관계가 없었다. 난소의 양성종양에서는 활성이 없었으나 난소암은 경계성암부터 활성을 보였고 상피성 난소암에서는 모두 텔로메레이즈 양성을 보여 상피성 난소암에서는 텔로메레이즈가 중요한 진단적 가치를 가질 수 있는 것으로 보고하였다.

이상의 결과로 보아 자궁내막에서의 텔로메레이즈의 활성은 에스트로겐의 증식작용과 관련되어 활성화되며 이는 프로게스테론에 의하여 활성도가 줄어든다는 것을 알 수 있으며 타목시펜은 항에스트로겐으로 작용하나 텔로메레이즈의 활성에 관계하는 것으로 보아 자궁내막 증식작용과 자궁내막암 유발에 관한 기전을 시사한다고 볼 수 있다. 이러한 여성 생식호르몬과 텔로메레이즈의 활성도와와의 관계는 향후 텔로메레이즈활성에 관계되는 약제에 의한 치료적인 방향과 여성생식호르몬에 의한 암유발의 기전을 밝히는데 중요한 기여를 하리라는 것을 알 수 있다.

V. 결 론

자궁내막은 상피조직과 결체조직으로 이루어져 있으며 또한 월경주기의 호르몬 변화에 따라 증식 및 분비기의 변화를 하게되고 월경은 임신을 위하여 준비한 자궁내막에 수정란의 착상이 이루어지지 않을 경우 두꺼워진 자궁내막이 탈락하는 현상으로 인체에서 호르몬의 영향에 따라 가장 역동적인 변화를 겪게되는 장기이다.

최근 인간의 정상조직에서도 텔로메레이즈가 활성화되어 있는 경우가 있으며 이의 활성정도는 세포의 증식작용과 관계되는 것으로 보고되고 있다. 이에 정상 월경주기에 따른 텔로메레이즈의 변화와 특히 최근 호르몬 대체요법 및 유방암 환자에서 타목시펜의 사용이 증가하고 있으므로 이들이 텔로메레이즈 활성에 미치는 영향 및 갱년기 이후의 여성에서 텔로메레이즈의 활성의 측정으로 자궁내막암의 조기 발견이 가능한가의 여부를 알기 위하여 본 연구를 실시하였다.

10례의 증식기 자궁내막중 9례에서(90%) 텔로메레이즈의 활성이 나타났으며 그중 후기 증식기에서 가장 높은 활성도를 관찰하였다. 그리고 분비기의 자궁내막에서는 10례중 3례에서(30%) 약한 활성을 나타내었으며 이는 모두 초기 분비기에 있었다. 프로베라를 사용한 경우에는 텔로메레이즈의 활성이 나타나지 않았으며 폐경기 이후의 위축성 자궁내막에서도 활성을 관찰할 수 없었다. 타목시펜을 사용한 유방암환자 4례 모두에서 텔로메레이즈 활성이 나타났으며 타목시펜을 쓰는 기간이 길어질수록 활성도는 떨어 졌다. 후기 증식기에서의 텔로메레이즈의 활성은 자궁내막증식증 및 자궁내막암에서와 같은 강한 활성을 보였다.

이러한 결과로 보아 텔로메레이즈의 활성은 자궁내막의 주기에 따라 현저한 차이를 보이는데 특히 에스트로겐이 활성화에 영향을 미치며 프로게스테론은 이들의 활동을 억제시키는 것을 알 수 있다. 갱년기 이후의 자궁내막은 활성을 보이지 않아 이 시기에서의 활성화는 자궁내막의 증식상태를 반영하는 것으로 볼 수 있으며 암의 조기발견에 유용한 방법이 될 수 있을 것으로 추론되며 타목시펜 역시 활성화에 관계하는 것으로 보아 자궁내막의 증식작

용에 에스트로겐과 유사하게 작용한다는 것을 추정할 수 있다.

-참고문헌-

1. Noyes RW, Hertig AW, Rock J: Dating the endometrium biopsy. *Fertil Steril* 1950; 1: 3.
2. Gurpide E, Gusberg S, Tseng L: Estradiol binding and metabolism in human endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. *J steroid Biochem* 1976; 7: 891-6.
3. Kirkland JL, Murthy L, Stancel GM: Progesterone inhibits the estrogen-induced expression of c-fos messenger ribonucleic acid in the uterus. *Endocrinology* 1992; 130: 3223-30.
4. Blackburn EH: Structure and function of telomeres. *Nature* 1991; 350: 569-73.
5. Allsopp RC, Vaziri H, Patterson C, Goldstein S, Younglai EV, Futcher AB, Greider CW, Harley CB: Telomeric length predicts replication capacity of human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 10114-8.
6. Lingner J, Cooper JP, Cech TR: Telomerase and DNA end replication, no longer a lagging strand problem? *Science* 1995; 269: 1533-4.
7. Levy MZ, Allsopp RC, Futcher AB, Greider CW, Harley CB: Telomere end-replication problem and cell aging. *J Mol Biol* 1992; 225: 951-60.
8. De Lange T: Activation of telomerase in human tumor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 2882-5.
9. Harley CB, Villeponteau B: telomeres and telomerase in aging and cancer. *Curr Opin Genet Dev* 1995; 5: 249-55.
10. Shay JW, Gazdar AF: Telomerase in the early detection of cancer. *J Clin Pathol* 1997; 50: 106-9.
11. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Hopf G, Covillo GM, Wright WE, Weinrich SL, Shay JW: Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994; 266: 2011-5.
12. 이태성, 서성일, 백원기, 박종옥, 차순도, 최병길, 서민호: 한국인 자궁경부암과 Telomerase 활성과의 관계. *Journal of Korean Cancer Association* 1996; 28: 971-6.
13. Hiyama K, Hirai Y, Kyoizumi S, Akiyama M, Hiyama E, Piatyszek MA, Shay JW, Ishioka S, Yamakido M: Activation of telomerase in human lymphocytes and hematopoietic progenitor. *J Immunology* 1995; 155: 3711-5.
14. Buchkovich KJ, Greider CW: telomerase activity in premalignant and malignant lesion of human oral mucosa. *Mol Biol cell* 1996; 7: 1443-5.
15. Hiyama E, Hiyama K, Yokoyama T, Matsuura Y, Piatyszek MA, Shay JW: Correlating telomerase activity levels with human neuroblastoma outcomes. *Nature Med* 1995; 1: 249-55.
16. Taylor RS, Ramirez RD, Ogoshi M, Chaffin SM, Piatyszek MA: Telomerase activity in malignant and nonmalignant skin condition. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 759-65.
17. Kannan S, Tahara H, Yokozaki H, Mathew B, Nalinakumari KR, Nair MK, Tahara E: Telomerase activity in premalignant and malignant lesion of human oral mucosa. *Cancer Epidem Biomarkers Prevent* 1997; 6: 413-20.
18. Belair CD, Yeager TR, Lopez PM, Reznikoff CA: Telomerase activity, A biomarker of cell proliferation not malignant transformation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 13677-82.
19. Gong Y, Ballejo G, Murphy LC, Murphy LJ: Differential effects of estrogen and antiestrogen on transforming growth factor gene expression in endometrial adenocarcinoma cells. *Cancer Res* 1992; 52: 1704-9.
20. Nuovo MA, Nuovo G, McCaffrey RM, Levine RU, Barron B, Winkler B: endometrial polyps postmenopausal patients receiving Tamoxifen. *Int J Gynecol Pathol* 1989; 8: 125-31.
21. Anteby E, Yagel S, Zucut D, Palti Z, Hochner-Celnikier D: False sonographic appearance of endometrial neoplasia in postmenopausal women treated with tamoxifen. *Lancet* 1992; 340: 433-4.
22. Cohen I, Rosen DJ, Shapira J, Cordoba M, Gilboa S, Altaras MM, Yigael D, Beyth Y: endometrial changes in postmenopausal women treated with tamoxifen for breast cancer. *Br j Obstet Gynaecol* 1993; 100: 567-70.
23. Cross SS, Ismail SM: endometrial hyperplasia in an oophorectomized woman receiving tamoxifen therapy case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 190-2.
24. Mathew A, Chabon AB, Kabakow B, Dracker M, Hirshman RJ: endometrial carcinoma in five patient with breast cancer on tamoxifen therapy. *N Y State J Med* 1990; 90: 207-8.
25. Andersson M, storm HH, Mouridsen HT: Incidence of new primary cancer after adjuvant tamoxifen therapy and radiotherapy for early breast cancer. *J Natl cancer Inst* 1991; 83: 1013-7.
26. Corley D, Rowe J, Curtis MT, Hogan WM, Noumoff JS, Livolsi VA: Postmenopausal bleeding from unusual endometrial polyps in women on chronic tamoxifen therapy. *Obstet Gynaecol* 1992; 79: 111-6.
27. Gal D, Kopel S, Bashevskim M, Lebowicz j, Lev R,

- Tancer L: Oncogenic potential of tamoxifen on endometrial of postmenopausal women with breast cancer. a preliminary report. *Gynaecol Oncol* 1991; 42: 120-3.
 28. De Muylder X, Neven P, De Somer M, Lebowicz J, Lev R, Tancer L: endometrial lesions in patients undergoing tamoxifen therapy. *J Gynecol Obstet* 1991; 36: 127-30.
 29. Yokoyama Y, Takahashi Y, Shinohara A, Lian Z, Tamaya T: Telomerase activity in the female reproductive tract and neoplasms. *Gynecol Oncol* 1998; 68: 145-9.
 30. 송진화, 조치흠, 차순도, 이태성: 난소암에서의 텔로메레이즈(Telomerase) 활성도의 변화 탐색. *대한산부회지* 1998; 41:1029-36.
-