

자궁내막암에서의 Transforming Growth Factor - β_1 , - β_2 의 발현

한양대학교 의과대학 산부인과학교실
문영진 · 신중식

=Abstract=

Expression of Transforming Growth Factor - β_1 , - β_2 in Human Endometrium of The Uterine Adenocarcinoma

Young Jin Moon M.D., Joong Sik Shin M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Objective: To determine the differences of expression of Transforming Growth Factor (TGF)- β_1 and TGF- β_2 in the human proliferative, secretory, menopausal endometrium, and in hyperplasia and adenocarcinoma of the endometrium.

Materials and methods: Fifty patients were divided into 5 groups. Twenty samples were collected from patients with endometrial hyperplasia (n=10) and adenocarcinoma(n=10) after hysterectomy. Thirty samples were collected from the normal menstrual cycle and the menopausal women as a control group. The histological types of endometrium were proliferative(n=10), secretory(n=10), menopausal(n=10). Immunohistochemical staining was performed through the use of monoclonal antibodies against anti-human TGF- β_1 / β_2 polyclonal IgG rabbit antibody. Expression of TGF- β_1 and TGF- β_2 were judged positive when the staining revealed color development in 5% or more. Specimens were rated absent, trace, weak, moderate and intense. Then, they were scored '4' in case of intense positive for TGF- β_1 and TGF- β_2 , and '0' in case of absent for TGF- β_1 and TGF- β_2 .

Results: Mean scores of TGF- β_1 in glandular cell were proliferative(1.0), secretory (2.3), menopausal endometrium(1.0), endometrial hyperplasia(0) and adenocarcinoma(0). Expression of TGF- β_2 in glandular cell were proliferative(3.8), secretory(3.3), menopausal endometrium(2.8), endometrial hyperplasia(0.3) and adenocarcinoma(0.3). No specific different expression of TGF- β_1 and TGF- β_2 was found between stromal, vascular and myometrium. However, there was similar expression of TGF- β_1 and TGF- β_2 in endometrial hyperplasia and adenocarcinoma group.

Conclusions: TGF- β_1 and TGF- β_2 may have important roles to suppress the development of the precancerous or cancerous lesions in endometrial glandular cells.

Key Words: TGF- β_1 , TGF- β_2 , hyperplasia, adenocarcinoma, endometrium

서론

자궁내막암은 선행된 자궁내막증식증과 관계가

있으며, 자궁내막은 cytokine과 성장인자(growth factor)들이 작용하는 표적이 된다. 이들 cytokine과 성장인자는 자궁내막에서 생리주기 및 임신 시 탈락막 세포와 영양막 세포에 관여하며, 현재는 암의 진

행과 관련되어 많은 연구가 보고 되고 있다. 암의 진행에 관여하는 성장인자로 알려진 물질은 약 20여 가지가 있으며, 이 중 Transforming Growth Factor- β (TGF- β)는 1983년 인간의 혈소판¹⁾과 태반²⁾에서 처음으로 정제되었으며 다양한 기능을 가지고 있는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 현재 척추동물에서는 다섯 종류가 알려져 있으나 사람을 포함한 포유동물에서는 TGF- β_1 , β_2 , β_3 의 3가지가 밝혀져 있고 이중 TGF- β_1 이 가장 많이 발견되고 잘 알려져 있다.^{3,4)} TGF- β 는 세포의 종류나 성장인자 같은 환경에 따라 세포의 성장을 촉진 시키거나 억제하는 두 가지 기능을 가진 것으로 알려져 있다.⁵⁾ TGF- β 는 일반적으로 상피세포와 임파계세포 등의 성장을 억제하고 간질세포(mesenchymal cell) 기원의 세포는 성장 촉진에 관여하는 것으로 알려져 있다.⁴⁾

TGF- β 가 선상피세포의 성장을 억제하기 때문에 자궁내막증식증이나 자궁내막암에서는 TGF- β 의 성장 억제 작용이 변형되었다고 생각할 수 있다. 종양발생에 있어서 TGF- β 의 발현에 대한 연구는 자궁내막암, 유방암 이외에도 다른 종양과 정상세포에서도 연구 중이다. 이러한 연구는 특정세포 배양법에 한정되어 연구되었고 TGF- β_1 에 대해서만 연구되어 온 실정이다. 본 연구에서는 정상조직에서 종양화상태(자궁내막증식증, 자궁내막암)로 분화하는 기전이 TGF- β 의 paracrine, autocrine 기전에 의한다는 가정하에 실시하였다. 따라서 정상 자궁내막의 증식기와 분비기, 폐경기, 자궁내막증식증 및 자궁내막암의 조직에서 TGF- β_1 , TGF- β_2 의 발현 빈도 및 조직내의 분포를 비교하여 각 조직간에 TGF- β_1 , TGF- β_2 에 의한 세포 변형 및 종양발생과의 관계를 연구하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

1994년 1월부터 1997년 5월까지 한양대학병원 산부인과에 내원한 환자 중 호르몬 치료와 동반된 난소질환이 없는 환자를 대상으로 하였다. 연구 대상군은 폐경 후 나타난 자궁내막증식증 및 자궁내막암으로 전자궁적출술을 시행 받은 환자 각각 10명을 대상으로 하였고 대조군으로는 자궁근종, 자궁

선근종 등 자궁내막 이외의 원인으로 전자궁적출술을 시행 받은 환자 중 정상적인 생리주기(28일-32일)였던 환자 20명(증식기 10명, 분비기 10명)과 폐경기 환자 10명으로부터 자궁내막 조직을 채취하였다.

2. 면역조직화학 염색 방법

선상피조직, 기질조직, 결체조직, 혈관조직, 근육조직 등 자궁내막조직은 각 부위별로 TGF- β_1 과 TGF- β_2 로 면역조직화학 염색을 실시하였다. 모든 연구 대상 조직은 10% 중성 포르말린에 하루동안 고정하였고, 탈수한 뒤 파라핀에 포매된 조직블록을 만들었으며, 4mm 두께로 박절하고 탈 파라핀 및 함유과정을 거친 뒤 TGF- β_1 과 TGF- β_2 에 대한 면역조직화학 염색을 실시하였다. 일차 항체로 anti-human TGF- β_1 polyclonal IgG rabbit antibody(Santa Cruz Biochemistry, USA)와 anti-human TGF- β_2 polyclonal IgG rabbit antibody(Santa Cruz Biochemistry, USA)를 사용하였다. 박절한 표본은 10% 염소 혈청(goat serum)과 10mM phosphate buffered saline으로 10분간 전처리하여 비특이성 반응을 차단한 후 phosphate buffered saline으로 수세한 후 1:100으로 희석하여 10mg/ml로 맞춘 일차항체를 사용하여 상온에서 1시간 동안 반응시켰다. 이차 항체는 LSAB-Kit(DAKO, Santa Barbara, CA, USA)를 이용하였으며 Aminoethylcarbasole(AEC)로 발색하고 Mayer hematoxylin에 20초간 대조 염색한 후 glycerine jelly로 봉입하여 현미경으로 검사하였다.

3. TGF- β 의 측정 방법 및 면역조직화학 염색 강도

TGF- β 의 측정은 면역 염색 발현의 결과로 측정하였으며 판정은 자궁내막 상피세포와 기질세포 조직으로 구분하여 적어도 5% 이상에서 반응이 나타날 때를 양성으로 판정하였다. TGF- β 의 면역 염색 강도는 Miller,⁶⁾ Gold⁷⁾ 등이 제시한 방법을 채택하였다. 즉, 면역 염색 정도에 따라 음성(absent, ; 0점), 극미량(trace, ; 1점), 경도(weak, +; 2점), 중등도(moderate, ++; 3점), 고도(intense, +++; 4점) 등으로 구분하여 각각의 대상 조직에 점수를 부여하였다.

연구 결과

연구 대상인 정상조직 및 폐경기조직 그리고 자궁내막증식증과 자궁내막암 조직의 임상적인 특성은 Table 1과 같다. 자궁내막의 선상피세포와 기질세포에서 TGF- β 의 면역조직화학 염색은 각 대상 조직 중 발현 양상 정도가 가장 많이 나타난 것을 그 군의 대표 발현으로 택하였고, 이와 별도로 면역조직화학 염색의 강도는 각각의 대상조직에 점수를 부여하여 평균값으로 표기하였다.(Table 2)

1. 자궁내막 선상피세포에서의 TGF- β_1 의 발현

본 연구에서 정상 자궁내막 선상피세포의 증식기에서는 TGF- β_1 의 평균점수는 1.0으로 측정되었지만 발현강도는 대부분 조직에서 거의 나타나지 않았고, 폐경기 환자의 선상피 역시 비슷한 소견 (1.1),

이 관찰되었지만 분비기 내막에서는 중등도(++)의 발현과 점수에서도 2.3점을 나타냈다. 연구 대상군인 자궁내막증식증과 자궁내막암 조직에서는 전혀 발현이 되지 않았다.(Table 2, Fig. 1)

2. 자궁내막 기질세포에서의 TGF- β_1 의 발현

자궁내막 기질세포에서는 정상조직 및 폐경기, 자궁내막증식증, 자궁내막암 조직 등 거의 모든 조직에서 발현이 되지않았다.(Table 2, Fig. 2)

3. 자궁내막 선상피세포에서의 TGF- β_2 의 발현

증식기, 분비기 등 정상조직과 폐경기내막 등 대조군으로 설정된 자궁내막의 조직에서는 거의 대부분의 조직에서 중등도(++)의 현저한 발현과 점수도 2.8에서 3.8까지 높게 측정되었다. 하지만 자궁내막증식증과 자궁내막암에서는 3예에서 trace(\pm) 소견을 보였을 뿐 거의 발현되지 않았다.(Table 2, Fig. 1)

Table 1. Clinical characteristics

| Endometrium | No. of cases | Ages(years) | Parity |
|----------------|--------------|----------------|---------------|
| Proliferative | 10 | 35.5 \pm 3.6 | 2.6 \pm 0.7 |
| Secretory | 10 | 36.9 \pm 2.1 | 2.1 \pm 0.9 |
| Menopause | 10 | 60.9 \pm 8.7 | 4.5 \pm 1.8 |
| Hyperplasia | 10 | 55.0 \pm 4.7 | 3.2 \pm 1.1 |
| Adenocarcinoma | 10 | 58.2 \pm 6.2 | 3.7 \pm 1.5 |

Values are represented as mean \pm SD

Table 2. Expression and intensity of immunostaining for TGF- β_1 and TGF- β_2 in the endometrium

| Endometrium | TGF- β_1 | | TGF- β_2 | |
|----------------------------------|--------------------------------------|------------|----------------|----------------|
| | Glands | Stroma | Glands | Stroma |
| Proliferative(n=10) ^a | — ^b (1.0) ^c | — (0.3) | ++ (3.8) | \pm (1.7) |
| Secretory(n=10) | ++ (2.3) | — (0.3) | ++ (3.3) | — (0) |
| Menopause(n=10) | — (1.1) | — (0) | ++ (2.8) | \pm (0.8) |
| Hyperplasia(n=10) | — (0) | — (0) | — (0.3) | — (0) |
| Adenocarcinoma(n=10) | — (0) | — (0) | — (0.3) | — (0) |

^a n, the number of samples for TGF- β_1 and TGF- β_2

^b The symbols represent the median expression. : absent, : trace, +: weak, ++: moderate

^c The numbers represent the mean score. 1, slightly staining; 4, intense staining

Fig 1. The presence of TGF- β immunoreactivity in the glandular epithelium of the normal, menopausal, hyperplastic and carcinomatous endometrium

4. 자궁내막 기질세포에서 TGF- β_2 의 발현

정상 기질세포의 증식기와 폐경기 조직에서는 trace(±)의 발현과 0.8-1.7정도의 점수 분포를 보였고 분비기조직 및 자궁내막증식증, 자궁내막암조직에서는 전혀 발현되지 않았다.(Table 2, Fig. 2)

결체조직, 혈관조직, 근육조직 등에서는 TGF- β_1 과 TGF- β_2 모두 발현되지 않았다.

고 찰

TGF- β 는 25KD의 분자량을 갖는 이 황산염결합(disulfide-linked homodimer)의 이중체 단백질로 알려져 있으며 사람에게 존재하는 3가지 아형은 분자구조도 비슷하며 같은 수용체에 결합한다.^{4,5,8,9)}

TGF- β 는 자궁내막에서 많은 기능이 보고 되어 있다. 임신과 관련된 기능으로는 영양막의 침투와 증식의 조절,¹⁰⁾ 착상 시 태아의 거부에 대한 모체의 면역억제 작용,^{11,12)} 착상 전 태아의 분화와 성장,¹³⁾ 태아의 착상¹⁴⁾ 등이다. 즉, 태아와 탈락막의 존재하에 영양막 세포의 조절 및 탈락막의 침투를 조절하는 autocrine, paracrine regulator로 작용하여^{11,15)} 임신 유지 기능을 하며 월경의 유도에 중요한 역할을 한다.^{11,16)}

TGF- β 의 다른 기능을 살펴보면 생체내에서 면역반응, 분화, 상처치유, 세포유착, 세포 외 기질유지의 단백질에 관여하는 것으로 알려져 있으며 가

Fig 2. The presence of TGF- β immunoreactivity in the stromal cells of the normal, menopausal, hyperplastic and carcinomatous endometrium

장 중요한 기능은 상피세포를 포함한 많은 세포들의 성장억제에 관여하는 것이다.³⁾ 성장조절 반응의 소실은 암으로 분화하는데 중요한 역할을 하며 성장억제 신호는 수용체I, II라 명명된 transmembrane serine/threonine kinase와 간접적으로 관계되어 있다.^{9,17)} 이와 같이 수용체가 비활성화 될 때 세포들은 TGF- β 에 대한 반응을 상실하게 되고 TGF- β 의 성장억제 작용의 상실은 암세포로 분화되는 중요한 과정으로 설명된다.¹⁸⁾ 최근 위암에서는 TGF- β type II 수용체(TGF- β RII)의 비활성에 의한 유전자 변이에 의한 것으로 보고하고 있다.¹⁸⁾

본 연구는 정상 월경주기의 증식기에서는 상피세포, 기질세포가 모두 증식을 할 것이라는 가정하에 연구를 시작하였으며, 정상적인 증식기 내막과 본 연구 대상인 자궁내막증식증과 자궁내막암 조직에서 TGF- β 의 발현을 비교하였다. 따라서 정상조직과 전암 단계 및 암으로의 과정 중 선상피세포와 기질세포에서의 TGF- β 의 변화에 초점을 두었다. Kauma 등은 인간의 자궁내막에서 TGF- β mRNA level은 증식기에는 매우 낮으며 분비기에 거의 2배 정도 증가하며, 임신초기 탈락막에서는 거의 5배에 달한다고 보고하였다.¹⁹⁾ 본 연구 결과에서도 선상피세포에서 TGF- β_1 의 발현은 증식기에서는 거의 나타나지 않았고, 분비기에서 중등도(++)로 발현이 나타나 TGF- β 는 강력한 상피세포 억제기능이 증명되었다. 자궁내막 상피세포에서의 TGF- β_1 의 발현이 증식기보다 분비기에 많이 발현되었는데 이는 상피세포가 분비선으로 분화하는데 관여하는 것으

로 생각된다.²⁰⁾ 비활성인 폐경기 자궁조직에서의 TGF- β_1 , TGF- β_2 의 면역조직염색 및 발현 강도는 선상피세포에서는 활성기인 증식기 내막과 비슷하게(Table 2, Fig. 1) 나타났지만 기질세포에서는 발현이 감소된 양상을 보였다(Table 2, Fig. 2). TGF- β_2 의 발현은 증식기, 분비기 모두 중등도(++)의 강한 발현을 나타냈지만 기질세포에서는 TGF- β_1 와 같이 TGF- β_2 에서도 거의 발현이 되지않았다. 이와 같이 조직에서 세포성분에 따라 다른 발현 양상과 발현 강도의 차이가 나타나는 것은 TGF- β 의 특이항체를 사용한 다른 연구에서도 보고되었다.^{7,21)} 그러나 이와 같은 면역조직 염색 및 발현의 차이는 특이항체의 결합력의 차이라기보다는 자궁내막에서 분화과정동안 다른 시간에 각각의 TGF- β 가 다른 작용을 나타낸 것으로 보여진다.⁷⁾

자궁내막의 증식기와 분비기에서 TGF- β 와 estrogen, progesterone 과의 작용은 확실하게 밝혀져 있지 않지만 estrogen의 자궁내막 증식작용에 의해 자궁내막암이 촉진된다고 생각되며 이러한 과정 중 TGF- β 가 성장조절의 국소적 매개체로 작용한다는 보고도 있다.²²⁾ 또한 정상내막조직과 자궁내막증식증, 자궁내막암에서의 estrogen 농도를 비교하였을 때 혈관으로부터 기질까지 estrogen이 선상피세포 도달 전에 이미 증가한다고 보고되었으며, 상피세포에서 악성으로의 변화는 기질-상피세포사이의 상호작용의 상실을 동반과 몇몇 cytokine의 증가나 억제에 의한다고 하였다.⁷⁾ 자궁내막증식증과 자궁내막암의 발생은 progesterone이 없는 estrogen의 자극이나 progesterone의 부족에 기인한다. 따라서 복잡성 자궁내막증식증에서 TGF- β mRNA와 단백질 발현의 증가는 아마 progesterone의 부족과 관련되며, 이는 estrogen에 반응한 TGF- β mRNA의 증가와 progesterone에 반응한 TGF- β mRNA가 감소하는 연구와 일치한다.²³⁾ Progesterone 제제는 자궁내막에서 항 증식 작용이 있으며 자궁내막증식증의 치료제로도 사용되고 있다. 따라서 progesterone 제제는 정상자궁조직이나 자궁내막증식증에서 TGF- β 를 통한 성장을 역조절하는 것으로 가정된다.⁷⁾ 또한 TGF- β 가 자궁선상피암에서 estrogen에 의한 증식에는 큰 역할을 하지 못 한다는 연구²⁴⁾와 progesterone이 estrogen 비의존성 progesterone 수용체를 통하여 자궁내막암을 억제한다는 보고도 있다.²⁵⁾

유방암과 관련된 연구에서는 TGF- β_1 의 발현의 증가는 암의 진행과 관련이 되어 보고 되었으며,²⁶⁾ TGF- β 와 자궁내막증식증, 자궁내막암에 대한 이전의 연구에서는 TGF- β_1 , TGF- β_2 , TGF- β_3 가 선상피세포와 기질세포에서 모두 동반되어 과 발현된 경우와⁷⁾ TGF- β_1 의 발현이 비정상조직과 비교하여 상피세포성분에서 증가했다는 보고가 있었다.²⁷⁾ 그러나 본 연구에서는 TGF- β_2 의 선상피조직에서 아주 극미량(trace) 염색된 조직이 자궁내막증식증과 자궁내막암에서 3예(mean score 0.3점) 나타났을 뿐 나머지 조직에서는 전혀 발현되지 않았다(Table 2). 정상적인 상대조직과 암세포조직과의 배양에서 TGF- β 가 성장에 어떤 조절인자로 작용하는지는 많은 연구에서 밝혀지고 있지만 TGF- β 가 자궁내막증식증이나 자궁내막암에서 자궁내막세포의 성장을 촉진시키는지 억제 시키는지는 아직까지도 확실하게 밝혀져 있지 않다.⁷⁾

본 연구에서는 최근 여러 악성종양의 전이과정에 중요한 역할을 한다고 알려진 성장인자 중에서 TGF- β 의 발현에 대해서 살펴보았다. 결론적으로 TGF- β_1 은 선상피세포의 분비기보다 증식기에서 발현도가 감소되었으며 자궁내막증식증과 자궁내막암에서는 전혀 발현되지 않았다. TGF- β_2 는 선상피세포의 증식기, 분비기, 폐경기등에서 중등도의 유사한 발현도를 나타내었으나 자궁내막증식증과 자궁내막암에서는 현저한 감소를 나타내었다. 이상의 결과로 TGF- β_1 은 estrogen과 anti-estrogen 효과를 갖는 progesterone의 영향을 받는 것으로 생각되며 TGF- β_1 의 감소는 TGF- β_2 의 감소와 함께 자궁내막의 선상피에서 전암 및 암으로의 분화과정에 직접, 간접적으로 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다.

결론

한양대학병원 산부인과에 내원하여 자궁내막증식증 및 자궁내막암으로 진단 받고 수술 받은 20명의 환자 및 정상자궁의 증식기, 분비기 그리고 폐경기 자궁내막 각각 10예를 대상으로 면역조직화학염색 방법을 사용하여 TGF- β_1 과 TGF- β_2 의 면역발현도를 조사하여 다음과 같은 연구 결과를 얻었다

1. TGF- β_1 은 선상피세포에서 분비기보다 증식기에서 발현도가 감소되었으며 자궁내막증식증과 자궁내막암에서는 전혀 발현되지 않았다. 기질세포에서는 전체적으로 모든 대상 조직에서 거의 발현되지 않았다.
2. TGF- β_2 는 선상피세포에서 증식기, 분비기, 폐경기에서 모두 중등도의 발현이 나타났지만 자궁내막증식증과 자궁내막암에서는 거의 발현되지 않았다. 기질세포 역시 극미량의 발현이 일부 조직에서 나타났을 뿐 거의 전체적으로 발현되지 않았다.
3. 결체조직, 혈관조직, 근육조직 등에서는 TGF- β_1 , TGF- β_2 모두 전혀 발현되지 않았다.

결론적으로 이상의 결과들을 근거하여 보았을 때 TGF- β_1 , TGF- β_2 는 자궁의 내막에서 다른 성장인자 및 호르몬 작용등과 함께 어떤 역할을 하고 있으며, 발현의 감소는 전암 및 암 분화에 과정에 중요하게 관련이 있는 것으로 사료된다. 향후 암 발현에 관한 양적 발현도의 비교와 다른 성장인자들과의 연관성에 관한 연구가 추가 된다면 TGF- β 의 발현이 자궁내막암의 전이 과정에 미치는 역할을 밝힐 수 있을 것이며 임상적 활용도 가능할 것으로 생각된다.

- 참고문헌 -

1. Associan RK, Komoriya A, Meyers CA et al: Transforming growth factor-beta in human platelets. *J Biol Chem* 1983;258:7155-60.
2. Frolik CA, Dart LL, Meyers CA et al: Purification and initial characterization of a type beta transforming growth factor from human placenta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:3676-80.
3. Roberts AB, Sporn MB: The transforming growth factors- β s. In: Sporn MB, Roberts AB, eds. *Peptide growth factors and their receptors*. Heidelberg, Germany, Springer-Verlag 1990;419-72.
4. Cheifetz S, Hernandez H, Laiho Marikki et al: Distinct transforming growth factor- β (TGF- β) receptor subsets as determinants of cellular responsiveness to three TGF- β isoforms. *J Biol Chem* 1990;265:20533-8.
5. Derynck R, Jarrett JA, Chen EY et al: Human transforming growth factor- β complementary DNA sequence and expression in normal and transformed cells. *Nature* 1985;316:701-5.
6. Miller RT, Hapke MR, Greene GL: Immunocytochemical assay for estrogen receptor with monoclonal antibody D753P γ in routinely processed formaldehyde-fixed breast tissue. *Cancer* 1993;71:3541-6.
7. Gold LI, Saxena B, Mittal KR et al: Increase expression of transforming growth factor- β isoforms and basic fibroblast growth factor in complex hyperplasia and adenocarcinoma of the endometrium: evidence for paracrine and autocrine action. *Cancer Res* 1994;54:2347-58.
8. Massague J, Like B: Cellular receptors for type β transforming growth factor. *J Biol Chem* 1985;260:2636-45.
9. Wrana JL, Attisano L, Wieser R et al: Mechanism of activation of the TGF- β receptor. *Nature* 1994;370:341-7.
10. Dungy LJ, Siddiqi TA, Khan S: Transforming growth factor- β_1 expression during placental development. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:853-7.
11. Kauma S, Matt D, Storm S et al: Interleukin-1 β , human leukocyte antigen HLA-DR α , and transforming growth factor- β expression in endometrium, placenta, and placental membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1430-7.
12. Altman DJ, Scheider SL, Thompson DA et al: A transforming growth factor- β_2 (TGF-2)-like immunosuppressive factor in amniotic fluid and localization of TGF-2 mRNA in the pregnant uterus. *J Exp Med* 1990;172:1391-1401.
13. Kanzaki H, Hatayama H, Narukawa S et al: Hormonal regulation in the production of macrophage colony-stimulating factor and transforming growth factor-beta by human endometrial stromal cells in culture. *Horm Res* 1995;44(suppl 2):30-5.
14. Huang HY, Wen Y, Irwin JC et al: Cytokine-mediated regulation of 92-kilodalton type IV collagenase, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1), and TIMP-3 messenger ribonucleic acid expression in human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1721-9.
15. Das SK, Flanders KC, Andrews GK et al: Expression of transforming growth factor- β isoforms (β_2 and β_3) in the mouse uterus: analysis of the periimplantation period and effects of ovarian steroids. *Endocrinology* 1992;130:3459-66.
16. Arici A, MacDonald PC, Casey ML: Modulation of the levels of interleukin-8 messenger ribonucleic acid and

- interleukin-8 protein synthesis in human endometrial stromal cells by transforming growth factor- β_1 . *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3004-9.
17. Lu SL, Akiyama Y, Nagasaki H et al: Mutations of the transforming growth factor- β type II receptor gene and genomic instability in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;216:452-7.
18. Park K, Kim SJ, Bang YJ et al: Genetic changes in the transforming growth factor β (TGF- β) type II receptor gene in human gastric cancer cells: correlation with sensitivity to growth inhibition by TGF-. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:8772-6.
19. Kauma S, Matt D, Strom S et al: Interleukin-1 β , human leukocyte HLA-DR α , and transforming growth factor- β expression in endometrium, placenta, and placental membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:130-7.
20. Marshburn PB, Arici AM, Casey ML et al: Expression of transforming growth factor- β_1 messenger ribonucleic acid and the modulation of deoxyribonucleic acid synthesis by transforming growth factor- β_1 in human endometrial cells. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1152-58.
21. Pelton RW, Sazena B, Jones M et al: Immunohistochemical localization of TGF- β_1 , TGF- β_2 , and TGF- β_3 in the mouse embryo expression patterns suggest multiple roles during embryonic development. *J Cell Biol* 1991;115:1091-1105.
22. Tabibzadeh S: Human endometrium: an active site of cytokine production and action. *Endoc Rev* 1991;12:272-90.
23. Gong Y, Anzai Y, Murphy LC et al: Transforming growth factor gene expression in human endometrial adenocarcinoma cells: regulation by progestins. *Cancer Res* 1991;51:5476-81.
24. Gong Y, Ballejo G, Murphy LC et al: Differential effects of estrogen and antiestrogen on transforming growth factor gene expression in endometrial adenocarcinoma cells. *Cancer Res* 1992;52:1704-9.
25. Terakawa N, Hayashida M, Shimizu I et al: Growth inhibition by progestins in a human endometrial cell line with estrogen-independent progesterone receptors. *Cancer Res* 1987;47:1918-23.
26. Gorsch SM, Memoli VA, Stukel TA et al: Immunohistochemical staining for transforming growth factor-1 associates with disease progression in human breast cancer. *Cancer Res* 1992;52:6949-52.
27. Perlino E, Loverro G, Maiorano E et al: Down-regulated expression of transforming growth factor beta 1 mRNA in endometrial carcinoma. *Br J Cancer* 1998;77:1260-6.