

원발성 폐암에 있어서 Telomerase 활성도에 대한 연구

부산대학교 의과대학 내과학교실, 생화학교실*

윤상명, 곽경록, 황지윤, 박삼석, 전두수, 김철민*, 이민기, 박순규

= Abstract =

Telomerase Activity in Primary Lung Cancers

Sang Myung Yun, M.D., Kyung Rok Kwak, M.D., Jee Yoon Hwang, M.D.,
Sam Seok Park, M.D., Doo Soo Jeon, M.D., Cheol Min Kim, M.D.,*
Min Ki Lee, M.D., Soon Kew Park, M.D.

Department of Internal Medicine and Department of Biochemistry,
College of Medicine, Pusan National University, Pusan, Korea*

Background : Telomerase enzyme activity is not detected in most normal cells, a phenomenon believed to be associated with limitations on cellular proliferation. Since this activity is detected in nearly all human tumor, including lung cancers, it has been suggested that telomerase activation may be coupled to acquisition of malignant phenotype. In this study, we determined whether telomerase activity was associated with tumor pathologic stage.

Methods : Primary tumor specimens obtained by bronchoscopic biopsies from 33 patients were analyzed. Telomerase activity was measured by means of a modified Telomeric Repeat Amplification Protocol (TRAP) assay.

Results : Telomerase activity was detected in 23 of the 27 non-small-cell lung cancer and 5 of 6 small-cell lung cancer. A few primary tumors did not appear to have detectable telomerase activity. Positive associations were found between the telomerase-positive rate and tumor stage ($p < 0.05$).

Conclusion : High telomerase activity is detected frequently in primary lung cancers that exhibit high tumor cell proliferation rates and advanced pathologic stage. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1999, 46 : 195-203)

Key words : Telomere, Telomerase, Lung cancer, TRAP.

서 론

Telomere는 진핵 세포의 염색체 말단에 위치하는 반복 서열의 DNA로서 염색체의 안정성을 유지시켜주며 DNA 복제의 완성에 필수적인 기능을 수행한다¹⁾. 분열하는 세포에서 종에 따라 차이는 있지만 telomere는 비교적 일정한 크기로 항상 유지된다. 그러나 선형 염색체의 말단 DNA 부위는 지금까지 알려진 DNA 중합효소가 복제할 수 없다는 것이 오래 전부터 제기되어온 문제점이다. 왜냐하면 5'→3'으로 반보존적으로 일어나는 종래의 복제 기작으로는 선형 DNA의 지연 가닥을 완벽하게 복제할 수 없기 때문이다. 이는 말단복제문제라고 불린다²⁾.

따라서 이것이 해결되지 않으면 점진적인 세포 분열에 따라 telomere의 소실이 일어날 것이고 결국 telomere 안쪽에 있는 유전 물질의 손상에 의해 세포가 생명을 다하게 될 것이다. Telomere의 길이는 RNA를 포함하는 핵단백질 복합체인 telomerase에 의하여 특이적으로 연장될 수 있다³⁾. Telomerase는 연속적인 복제에 의해 발생하는 telomere의 점진적인 소실을 보상하기 위해 염색체의 말단에 telomere의 TTAGGG 반복 서열을 덧붙인다. 반복되는 세포 분열 뒤 체세포의 telomere가 결정적으로 짧아지게 되면 세포들은 더 이상 분열할 수 없게 되는데 예외적으로 어떤 세포들은 telomere의 반복 서열의 소실을 보상함으로써 불멸성을 획득하기도 한다^{4,5)}.

Telomerase는 대부분의 인간 체세포에는 존재하지 않지만 증식이 활발한 생식세포 및 간세포에서는 활성을 유지하며, 종양 조직의 약 85%에서 검출된다고 한다⁶⁾.

Hiyama 등⁷⁾은 수술적으로 절제한 폐암 조직에서 소세포암의 100%에서, 비소세포암의 80.1%에서 telomerase 활성이 발현됨을 보고하였다. 대부분의 정상 조직에서 telomerase 활성은 체세포에서는 발현되지 않고 종양 조직 근처에서 발현된다.

Telomerase의 활성은 절제 부위에서 종양 세포의 존재를 확인하기 위한 유용한 지표로 이용될 수 있다.

최근에는 적은 고형의 조직으로도 아주 민감하게 telomerase 활성을 검출할 수 있는 polymerase chain reaction(PCR)에 근거한 Telomeric Repeat Amplification Protocol(TRAP) assay가 개발되어 임상 검체의 telomerase 활성 연구에 이용되고 있다. 본 연구에서는 조직학적으로 확진된 소세포암 및 비소세포암 환자들을 대상으로 기관지 내시경 생검을 통해 얻어진 조직으로 TRAP assay를 통한 telomerase 활성을 측정하여 폐암에 있어서 telomerase 활성이 악성 종양의 유용한 지표가 되는지 확인하고자 하였고, 아울러 수술적인 절제에 의해 얻어진 조직으로 행해진 이전의 연구 결과들과 비교함으로써 기관지 내시경적 생검 조직의 telomerase 활성 검출의 유용성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1998년 6월부터 1998년 8월까지 부산대학병원을 내원하여, 원발성 폐암으로 추정되어 기관지 내시경적 생검을 통하여 병리 조직학적 검사를 실시한 바로 인접한 부위를 추가로 취하여 생리식염수로 세척한 뒤 즉시 -70℃ 초저온 냉동고에 담아 실험시까지 보관하였다. 폐암으로 확진된 총 33례를 대상으로 하였고, 그 중 상피 세포암이 21례, 선암이 6례, 소세포암이 6례를 차지하였다.

2. 방 법

TRAP법에 의한 Telomerase 활성 측정 및 결과 분석

Telomerase 활성은 Kim 등⁸⁾에 의한 TRAP assay를 이용하여 TRAPEZETM Telomerase Detection Kit(Oncor Co. U.S.A)를 사용하여 측정 및 분석하였다. 실험 과정은 제작사의 지침에 따라 조직 추출, primer에 방사성 동위원소 부착, TRAP 반응, poly-

acrylamide gel 전기영동, Phosphorimager에 의한 결과 분석등의 과정으로 실시하되 다음과 같이 일부 변경하였다. 조직 추출 단계는 생검 조직을 해동하는 즉시 얼음에 담아 4°C를 유지하면서 모든 조작을 실시하였다. 생검 조직을 microcentrifuge tube에 넣고 100 μ l의 1× CHAPS lysis buffer(10 mM Tris-HCl, pH 7.5, 1 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0.1 mM Benzamidine, 5 mM β -mercaptoethanol, 0.5% CHAPS, 10% Glycerol)를 첨가하여 예리한 가위로 잘게 자르고, 멸균된 일회용 pestle를 장착한 Pellet Pestle Motor(Kontes Co., U.S.A) 세포파쇄기를 이용하여 약 10초간 세포를 파쇄시켜 균질액을 만들었다. 조직 균질액을 30분간 얼음에 둔 후, microcentrifuge(Centrifuge 5417R, Eppendorf Co. Germany)로 4°C를 유지하면서 12,000g에서 20분간 원침하였다. 상층액 약 80 μ l를 새 tube에 옮겨 모아서 단백질 농도 측정 kit(BIORAD Co. U.S.A.)로 정량 측정한 뒤 1×CHAPS lysis buffer로 희석하여 1 μ g / μ l 가 되도록 하였다.

TRAP 반응에 사용될 TS primer(5'-AAT CCG TCG AGC AGA GTT-3')의 5'-말단 labeling은 다음과 같이 실시하였다. 20 μ l의 반응액은 γ -³²P-ATP (3000 Ci/mmol, 10 μ Ci/ml) 2.5 μ l, TS primer 10.0 μ l, 10X kinase buffer 2.0 μ l, T4 polynucleotide kinase (10 units/ μ l) 0.5 μ l 및 증류수 5.0 μ l 로 구성되게 하였다. 이 반응액을 37°C에서 20분간 반응시킨 후 85°C에서 5분간 가열하여 효소를 불활성화시켜 반응을 중지시킨 후 4°C에 보관하였다.

TRAP 반응은 2 μ g의 단백질이 25 μ l의 반응액에서 반응을 하도록 조성을 맞추되 시료를 제외한 모든 반응액의 성분들은 함께 섞어서 분주함으로써 각 반응 검체간에 반응액 조성의 차이가 없도록 하였다. 각 반응액은 10×TRAP buffer(200 mM Tris-HCl, pH 8.3, 15 mM MgCl₂, 630 mM KCl, 0.5% Tween 20, 10 mM EGTA, 0.1% BSA) 2.5 μ l, 50×dNTP Mix (25 mM each dATP, dTTP,

dGTP and dCTP) 0.5 μ l, ³²P-TS primer 1 μ l, TRAP Primer Mix(RP Primer, K1 primer, TSK1 template) 0.5 μ l, Taq polymerase(5 units / μ l, TAKARA Co., Japan) 0.2 μ l 및 증류수 18.3 μ l와 검체(1 μ g / μ l) 2 μ l로 구성되어 총 25 μ l가 되게 하였다. 고온에서 반응 도중에 증발을 방지하기 위하여 반응액에 mineral oil 20 μ l을 증충하였다. 반응액은 PCR heating block(Mastercycler 5330, Eppendorf Co. Germany)에서 30°C에 30분간 반응시켜 검체 속에 포함되어있다고 생각되는 telomerase가 반응하도록 한 후 94°C에서 30초간 반응시켜 반응을 중지시킨 다음 94°C에서 30초, 60°C에서 30초를 한 단위로 하는 증폭 반응을 30회 반복하였다. 그리고 증폭된 산물은 전기 영동시까지 4°C에 보관하였다.

반응액의 10분의 1에 해당하는 loading dye(0.25% Bromophenol Blue, 0.25% Xylene Cyanol, 50% Glycerol, 50 mM EDTA, pH 8.0)를 섞어서 12.5% polyacrylamide gel(acrylamide : bis-acrylamide = 19 : 1)과 0.5×TBE buffer에서 20V의 일정 전압으로 3시간 분리한다. 그후 gel을 건조시켜서 autoradiography를 시행하거나 Phosphorimager(Molecular Dynamics Co. U.S.A.)로 화학 분석을 실시하여 결과를 분석하였다. 모든 TRAP 반응액에는 PCR 반응시 Taq polymerase 억제제의 존재 여부를 확인하기 위한 내부 표준 기질이 포함되어 있으므로, 검체로서 10×CHAPS lysis buffer만 사용한 음성 반응액에서와 같이 36bp의 band만이 보이는 경우는 음성으로 판정하고, 36bp 뿐만 아니라 50bp, 56bp, 62bp, 68bp 등의 6bp 단위로 길어지는 TRAP 산물이 함께 나타나야만 양성으로 판정하여 검체에 telomerase가 있는 경우로 해석하였다. 모든 검체에서 85°C에서 5분간 가열하거나 RNase를 전처리한 후 TRAP 반응을 실시한 결과와 비교하여 그 차이가 각 검체에서의 순수한 telomerase 활성을 반영하는 것으로 판단하였다.

Table 1. Associations among cell types, clinical stage and telomerase activity as determined by TRAP assay in lung cancer tissues from bronchoscopic biopsies

No.	Cell type	Age(y)/sex	Clinical stage	TRAP assay result
1.	Squamous cell carcinoma	47/M	III	positive
2.	Squamous cell carcinoma	56/M	IIIb	positive
3.	Squamous cell carcinoma	48/M	IV	positive
4.	Squamous cell carcinoma	55/M	IV	positive
5.	Squamous cell carcinoma	56/F	IIIb	positive
6.	Squamous cell carcinoma	52/M	IV	positive
7.	Squamous cell carcinoma	61/M	IIIa	positive
8.	Squamous cell carcinoma	58/M	IV	positive
9.	Squamous cell carcinoma	44/M	IIIb	positive
10.	Squamous cell carcinoma	56/M	II b	positive
11.	Squamous cell carcinoma	52/M	IIIa	positive
12.	Squamous cell carcinoma	52/M	II b	positive
13.	Squamous cell carcinoma	62/M	IIIb	positive
14.	Squamous cell carcinoma	49/M	IIIa	positive
15.	Squamous cell carcinoma	65/M	IIIa	positive
16.	Squamous cell carcinoma	61/M	IIIb	positive
17.	Squamous cell carcinoma	66/M	II b	positive
18.	Squamous cell carcinoma	58/M	IV	positive
19.	Squamous cell carcinoma	75/M	IV	positive
20.	Squamous cell carcinoma	48/M	II a	negative
21.	Squamous cell carcinoma	65/M	II b	negative
22.	Adenocarcinoma	68/M	IIIb	positive
23.	Adenocarcinoma	43/M	IIIa	positive
24.	Adenocarcinoma	53/M	II b	negative
25.	Adenocarcinoma	49/M	IV	positive
26.	Adenocarcinoma	51/M	IIIb	positive
27.	Adenocarcinoma	48/F	IIIa	negative
28.	Small cell carcinoma	62/M	extensive	positive
29.	Small cell carcinoma	64/M	extensive	positive
30.	Small cell carcinoma	49/M	extensive	positive
31.	Small cell carcinoma	45/F	limited	negative
32.	Small cell carcinoma	68/M	limited	positive
33.	Small cell carcinoma	63/M	limited	positive

Table 2. Composition of telomerase activity in small-cell and non-small-cell lung cancer tissues from bronchoscopic biopsies

Histology	No. of telomerase negative samples	No. of telomerase positive samples
Small-cell lung cancer	1	5(83)
Non-small-cell lung cancer	4	23(85)
Squamous	2	19(90)
Adenocarcinoma	2	4(67)
Total	5(15)	28(85)

Parentheses represent percentages.

Table 3. Comparison of tumor stage with telomerase activity in primary non-small-cell lung cancer

Clinical stage	No. of telomerase negative samples	No. of telomerase positive samples
II	3(50)	3(50)
III	1(7)	13(93)
IV	0(0)	7(100)
Total	4(15)	23(85)

Parentheses represent percentages.

통계 처리

임상 병기 II 와 III 혹은 IV에서의 telomerase 양성률의 비교는 Fisher's exact test를 이용하였고, $p < 0.05$ 를 통계학적 의의가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

기관지 내시경적 생검으로 얻어진 총 33례의 폐암 조직 중 28례에서 telomerase 활성 양성을 보였다 (Table 1). 비소세포암에 있어서 telomerase 활성은 85% (27례 중 23례)에서 양성을 보였고, 소세포암에 있어서는 83% (6례 중 5례)에서 양성을 보였다 (Table 2). 소세포암 중 1례, 비소세포암 중 4례에서 telomerase 활성이 검출되지 않았다. 비소세포암 중 편평 상피암의 90%, 선암의 67%에서 양성을 보여 편평 상피암에서 telomerase 활성 양

성율이 더 높은 결과를 보였다. 폐암 조직에서 검체 간에 telomerase 활성의 정도는 다양하였으며 병기와 telomerase 활성의 정도는 정량적으로는 일치하지 않았다 (Fig. 1). 그러나 비소세포암의 병기와 telomerase 양성률의 빈도는 병기에 따른 차이가 있어, telomerase 활성은 임상 병기 II에서 50%에서 양성을 보였고, III에서 93%에서 양성을 보였고, IV에서는 100%에서 양성을 보였다 (Table 3). 임상 병기 III 이나 IV의 경우 임상 병기 II에 비해 telomerase 활성 양성률이 의미있게 높았다 ($p < 0.05$).

고 찰

본 연구는 세포 증식이 빠르고 진행된 병기의 폐암에 있어서 높은 telomerase 활성을 보인다는 이전의 연

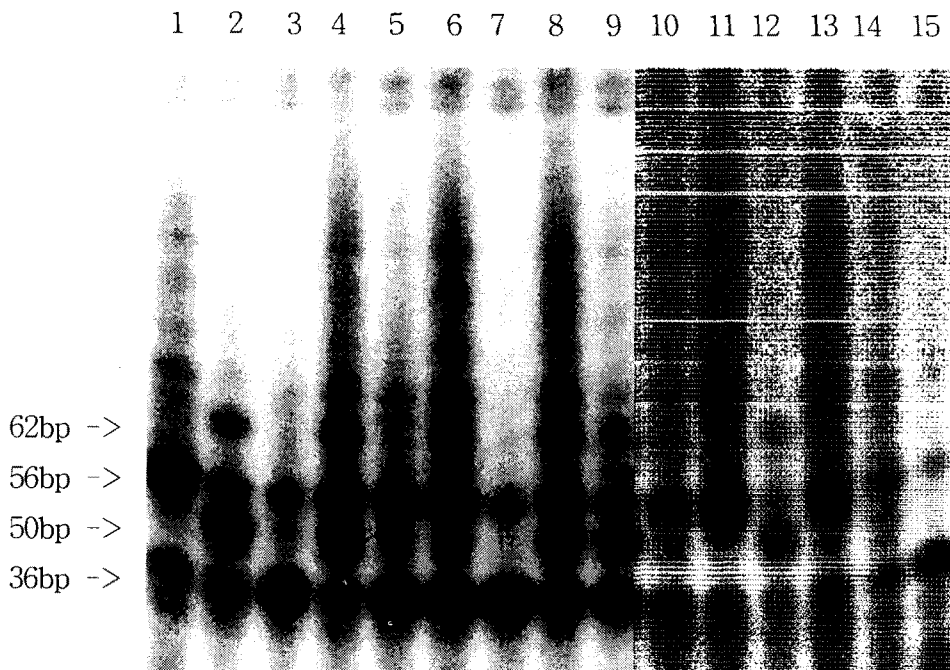


Fig. 1. Telomeric repeat amplification protocol(TRAP) assays of primary lung cancer tissues. Samples obtained from bronchoscopic biopsy were extracted by mechanical homogenization in detergent lysis buffer and the supernatants were used for TRAP assays. Telomerase activity results in a 6-bp ladder when the PCR products are electrophoresed on a polyacrylamide gel. Tumor samples of squamous cell carcinoma (stage IV) showed strong 6-bp ladder signals(lane 4).

구를 확인하고 아울러 기관지 내시경적 생검을 통한 telomerase 활성 검출의 유용성을 평가하기 위해 고안되었다. 이전의 연구들에서는 세포주 배양을 통해 얻어진 22개의 정상 배양 세포와 정상인으로부터 얻어진 55개의 정상 조직에서는 난소 및 정소와 같은 생식 세포를 제외한 어떤 검체에서도 telomerase 활성이 검출되지 않았으나 94개의 종양 세포주에서는 모두 telomerase 양성이었다고 한다⁵⁾. 수술적 절제나 폐암 세포주 배양을 통해 얻어진 검체로 행해진 연구에서는 비소세포암에서 각각 72.9%, 81.8%, 소세포암에서 모두 100%로 폐암 조직의 비슷한 비율에서 telomerase 활성 양성을 보였다⁷⁾. 이러한 결과는 이 등⁸⁾에 의한 국내의 연구에서도 재확인된 바 있다. 이는 대부분의 폐암에서 telomerase가 활성화되어 있음

을 암시한다. 따라서 TRAP assay는 폐암 조직과 흉수와 같은 체액에서 증식이 활발한 세포의 존재를 검출하는데 있어 효과적인 방법이 될 수 있다고 사료되었다. Telomerase의 활성은 세침 흡인술에 의한 검체등을 포함한 거의 모든 형태의 임상 검체에서 검출될 수 있어 Yang 등⁹⁾은 흉수 천자를 통해 얻어진 세포들에서 telomerase 활성을 보고하였다. Arai 등¹⁰⁾은 기관지 폐포 세척액에서도 telomerase 활성을 검출함으로써 lung cancer의 유용한 선별 검사가 될 수 있음을 제시하였고, Naoyuiki 등¹¹⁾은 폐암 환자에서 얻어진 기관지 세척액의 82%에서 telomerase 활성이 검출됨을 보고하였다.

본 연구에서는 기관지 내시경적 생검 조직으로 telomerase 활성을 검출한 결과 조직학적으로 확진된

비소세포암의 85%에서, 소세포암의 83%에서 양성을 보였다. 수술적 절제나 세포주 배양을 통해 얻어진 검체로 행해진 이전의 연구 결과와 비슷한 결과를 보였으며 이는 기관지 내시경으로 접근이 가능한 기관지 내 병변을 가진 폐암에서 기관지 내시경적 생검을 통해 얻어진 조직에서 telomerase 활성 검출이 유용성을 가질 수 있음을 보여 주며, 향후 폐암의 조기 진단에 있어서 내시경적 생검을 통한 telomerase 활성 검출의 활용 가능성을 제시한다. 그러나 조직학적으로 진단된 폐암 환자의 일부에서는 telomerase 활성을 보이지 않았다. 이는 폐암 세포들이 telomerase 활성을 가지지 않았을 가능성이 있거나, telomerase 활성으로 telomere가 연장된 뒤 telomerase 활성이 억제된 경우, 세포의 휴지기로 인한 telomerase의 감소, telomerase 활성 정도가 낮아, 이용 가능한 assay로 검출 불가능한 경우, 말단 복제 문제를 보상할 수 있는 또 다른 기전의 존재 등을 고려할 수도 있다¹²⁾. 그러나, 기술상의 실수나 기관지 내시경적 생검을 통한 검체에 암세포가 포함되어 있지 않았을 가능성도 완전히 배제하지는 못한다. 이전의 연구에서 telomerase 활성 정도는 신경아세포종¹³⁾, 유방암¹⁴⁾, 위암¹⁵⁾, 백혈병¹⁶⁾ 등에서 병기의 진행 정도와 비례하였고, 신세포암¹⁷⁾, 간암¹⁸⁾ 등에서는 그러한 비례 관계가 관찰되지 않았다. Juan등¹²⁾은 폐암에 있어서 telomerase 활성 정도와 병기의 진행 정도와 비례 관계가 있음을 보고하였다. 폐암과 유방암에서 telomerase의 활성은 아주 초기 단계에서도 존재한다. Shay등¹⁹⁾의 연구에서는 흡연자에서 얻어진 조직학적으로 정상인 상피의 15%에서 낮지만 검출 가능한 telomerase 활성을 보였고, 과형성, 화생, 이형성 상피등에서 telomerase 활성이 검출된 검체의 비율이 높았고 상피내 암의 모든 검체에서 telomerase 활성이 검출됨을 확인함으로써 흡연자의 폐암 발생에 있어 초기에는 낮은 수준의 telomerase 활성을 보이다가 침습적인 폐암으로 진행하면서 telomerase의 활성 정도가 높아짐을 보고하였다. 본 연구에서 telomerase 활성은 비소세포암에 있어서 진행된 병기의 폐암에서 낮은 병기의 폐암에

비해 의미있게 telomerase 양성률이 더 높음을 확인할 수 있었다.($p < 0.05$).

그러나, 일부 양성 종양과 상피내 암에서 telomerase 활성이 없음이 보고되어 있다^{20, 21)}. 최근 연구들의 결과에 의하면 임상적으로 명백한 암에서 telomerase 활성이 낮거나 검출이 되지 않는 경우 이러한 암은 퇴화 가능한 암세포를 포함하고 있음을 암시하고 telomerase의 활성이 높은 암의 경우 주로 별개의 세포로 구성되어 있음을 제시한다. 따라서 암세포는 telomerase 없이 퇴화 가능한 것과 telomerase 활성을 지니면서 무한 증식을 할 수 있는 것으로 구분되어 질 수 있다. 폐암의 임상 경과에 있어서 이러한 유한, 무한 증식의 능력을 분석하는 것은 유용한 예후 예측의 수단이 될 수 있을 것이다. 또한 telomerase 억제제의 개발은 미래 암 치료에 있어서 소중한 접근이 될 수 있을 것이다.

일부 연구에서의 telomerase 활성과 예후 사이의 관계를 살펴보면 신경아세포종¹³⁾, 유방암¹⁴⁾, 위암¹⁵⁾에서는 telomerase의 활성이 높을 경우 예후가 불량하였지만, 신세포암¹⁷⁾에서는 그렇지 않았다. Juan등¹²⁾은 통계적으로 유의하지는 않았지만 telomerase 활성이 높은 비소세포암에서 telomerase 음성에 비해 더 나쁜 예후를 가짐을 보고하였다. 이러한 연구 결과는 telomerase의 예후 예측에 있어 명확한 역할을 설명하지는 못하고 있으며 더 많은 환자들을 대상으로 더 장기간의 추적이 필요할 것으로 생각된다. 본 연구에서는 연구 기간이 짧아 예후에 대해서는 비교해 보지 못하였으므로 본 연구에 이용된 검체 제공자들에 대한 추적 연구를 통하여 telomerase 활성이 예후 예측 인자로 이용될 수 있는지 연구해 볼 계획이다.

요 약

연구배경 :

염색체의 안정성을 유지시켜 주며 DNA 복제의 완성에 필수적인 역할을 하는 telomere는 RNA를 포함하는 핵 단백질 복합체인 telomerase에 의해 반복 서

열을 덧붙임으로써 안정화 되고, 이러한 telomere의 안정화에 의해 세포들은 불멸성을 획득하게 된다. 폐암에서 telomerase의 활성이 조기에, 높은 빈도에서 검출됨이 여러 연구에서 확인된 바 있다. 본 연구는 조직학적으로 확진된 소세포암 및 비소세포암 환자들을 대상으로 기관지 내시경적 생검 조직으로 telomerase 활성을 측정함으로써 폐암에 있어서 telomerase 활성이 악성 종양의 유용한 지표가 되는지 확인함과 동시에 기관지 내시경 생검의 telomerase 활성 검출의 유용성을 평가하고자 하였다.

방 법 :

폐암으로 추정되어 내시경적 생검시 동시에 채취한 조직 중 조직학적 진단이 이루어진 폐암 33례를 대상으로 하였다. Polymerase chain reaction에 기초한 TRAP assay를 이용하여 telomerase 활성을 측정하였다.

결 과 :

총 33례의 폐암 조직 중 28례에서 telomerase 활성 양성을 보였다. 비소세포암에 있어서 telomerase 활성은 85% (27례 중 23례)에서 양성을 보였고, 소세포암에 있어서는 83% (6례 중 5례)에서 양성을 보였다. 소세포암 중 1례, 비소세포암 중 4례에서 telomerase 활성이 검출되지 않았다. 폐암 조직에서 검체간에 telomerase 활성의 정도는 다양하였다. Telomerase 활성은 임상 병기 II에서 50%에서 양성을 보였고, III에서 93%에서 양성을 보였고, IV에서는 100%에서 양성을 보였다. 임상 병기 III 이나 IV의 경우 임상 병기 II에 비해 telomerase 활성 양성률이 의미있게 높았다($p < 0.05$).

결 론 :

소세포암 및 비소세포암 모두에서 telomerase가 활성화 되어 있음을 확인 할 수 있었고, 수술적 절제나 세포주 배양을 통해 얻어진 조직을 이용한 이전의 연구와 비교하였을 때, 기관지 내 병변을 가진 폐암에서 기관지 내시경적 생검 조직에서 telomerase 활성 검출이 유용성을 가질 수 있음을 확인 할 수 있었다. 폐암에 있어서 진행된 병기에서 조기의 폐암에 비해

telomerase 양성률이 더 높음을 확인할 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Zakian VA : Telomeres : begining to understand the end. Science 270 : 1601-1606, 1995
2. Greider CW, Blackburn EH : Telomeres, telomerase and cancer. Sci Am 18 : 173-179, 1996
3. Morin GB : The human telomere terminal transferase enzyme is a ribonucleoprotein that synthesizes TTAGGG repeats. Cell 59 : 521-529, 1989
4. Counter CM, Avilion AA, LeFeuvre CE, Stewart NG, Greider CW, Harley CB, Bacchetti S : Telomere shortening associated with chromosome instability is arrested in immortal cells which express telomerase activity. EMBO J 11 : 1921-1929, 1992
5. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PLC, Coviello, GM, Wright WE, Weinrich SL, Shay JW : Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. Science 266 : 2011-2015, 1994
6. Rhyu M : Telomeres, telomerase, immortality (review). J Natl Cancer Inst 87 : 885-894, 1995
7. Hiyama K, Hiyama F, Ishioka S, Yamakido M, Inai K, Gazdar AF, et al : Telomerase activity in small-cell and non small-cell lung cancers. J Natl Cancer Inst 87 : 895-902, 1995
8. Lee JC, Jong HS, Yoo CG, Han SK, Shim YS, Kim YW : Telomerase activity in lung cancer cell lines and tissues. Lung Cancer 21 : 99-103, 1998
9. Yang CT, Lee MH, Lan RS, Chen JK : Telomerase activity in pleural effusions : diagnostic significance. J Clin Oncol 16 : 567-573, 1998
10. Arai T, Yasuda Y, Takaya T, Ito Y, Hayakawa K, et al : Application of telomerase activity for

- screening of primary lung cancer in bronchoalveolar lavage fluid. *Oncol-Rep* 5 : 405-408, 1998
11. Naoyuki Y, Kazuma O, Junko H : Telomerase activity in Lung cancer cells obtained from bronchial washing. *J Natl Cancer Inst* 90 : 684-690, 1998
 12. Juan A, Fulvio L, Valerie R, Monika E, et al : High telomerase activity in primary lung cancers : Association with increased cell proliferation rates and advanced pathologic stage. *J Natl Cancer Inst* 89 : 1609-1615, 1997
 13. Hiyama E, Hiyama K, Yokoyama T, Matsuura Y, Piatyszek MA, Shay JW : Correlating telomerase activity levels with human neuroblastoma outcome. *Nature Med* 1 : 249-255, 1995
 14. Hiyama E, Gollahon L, Kataoka T, Kuroi K, Yokoyama T, Gazdar AF, et al : Telomerase activity in human breast tumors. *J Natl Cancer Inst* 88 : 116-122, 1996
 15. Hiyama E, Yokoyama T, Tatsumoto N, Hiyama K, Imamura Y, Murakami Y, et al : Telomerase activity in gastric cancer. *Cancer Res* 55 : 3258-3262, 1995
 16. Counter CM, Gupta J, Harley CB, Leber B, Bacchetti S : Telomerase activity in normal leukocytes and in hematologic malignancies. *Blood* 85 : 2315-2320, 1995
 17. Mehle C, Piatyszek MA, Liungberg B, Shay JW, Roos G : Telomerase activity in human renal cell carcinoma. *Oncogene* 13 : 161-166, 1996
 18. Tahara H, Nakanishi T, Kitamoto M, Nakashio R, Shay JW, Tahara E, et al : Telomerase activity in human liver tissues : comparison between chronic liver disease and hepatocellular carcinomas. *Cancer Res* 55 : 2734-2736, 1995
 19. Shay JW, Gazdar AF : Telomerase in the early detection of cancer. *J Clin Pathol* 50 : 106-109, 1997
 20. Samet JM : The epidemiology of lung cancer. *Chest* 103 : 20S-29S, 1993
 21. Stamps AC, Gusterson BA, O'hare MJ : Are tumours immortal? *Eur J Cancer* 28A : 1495-1500, 1992