

## 위암조직에서 Cyclin G2 발현의 의의

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 외과학교실, <sup>1</sup>건국대학교 의과대학 외과학교실, <sup>2</sup>현대병원 외과, <sup>3</sup>동국대학교 의과대학 외과학교실

최민규 · 홍성권<sup>1</sup> · 박승배<sup>2</sup> · 백용해<sup>3</sup> · 노재형 · 손태성 · 김성주 · 김 성

**목적:** cyclin G2는 여러 암종에서 세포 주기의 억제적 조절자로 알려져 있으나 위암에서의 발현 양상에 대해서는 거의 보고된 바가 없다. 본 연구에서는 위암에서 cyclin G2의 발현양상을 조사하고 이의 임상적 의의에 대해 알아보았다.

**대상 및 방법:** 1994년 11월부터 1997년 12월까지 위암으로 수술을 시행 받은 172명 환자의 암 조직에서 cyclin G2의 발현여부를 면역조직화학염색을 통해 조사하고 이에 따른 임상 및 병리학적 특성 비교 및 예후분석을 시행하였다.

**결과:** 전체 172개의 암조직 중 43예(25.0%)에서 cyclin G2의 발현이 양성이었다. cyclin G2 발현은 임상병기가 진행될수록 양성률이 더 낮게 나타났으며( $P < 0.001$ ) 종양 침습 깊이가 더 진행된 경우와( $P < 0.05$ ) 림프절 전이가 있거나( $P < 0.05$ ) 림프관 침범이 있는 경우에 cyclin G2의 발현율이 낮았다( $P < 0.05$ ). 생존율의 비교 시 cyclin G2 양성군이 cyclin G2 음성군에 비해서 유의하게 예후가 좋았다( $P < 0.001$ ). 다변량 분석 시 종양의 T 병기, 림프절 전이, 림프관 침범 여부가 독립적 예후인자로 유의하였으나 cyclin G2 발현여부는 유의하지 않았다.

**결론:** cyclin G2는 위암 조직의 25%에서 발현되었으며 이의 발현 음성은 보다 진행된 종양과 연관성이 있었다. cyclin G2는 위암의 증식에 억제 작용을 하는 것으로 생각되며 암 발생기전에 있어 이의 보다 정확한 역할에 대해 보다 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

**중심 단어:** 위암, cyclin G2

### 서 론

위암은 우리나라에서 가장 많이 발생하는 악성종양이며 예전에 비해 사망률이 점차 낮아지고 있지만 아직도 2003년 기준으로 전체 악성종양으로 인한 사망자의 18.5%를 차

지하여 폐암에 이어 두 번째로 높은 사망률을 보이고 있다. 위암의 치료성적을 높이기 위해서 임상적으로 조기진단과 항암화학요법 및 방사선 치료 등의 보조 항암요법들의 중요성이 강조되고 있지만 한편으로 위암을 유발하는 원인인자 및 암세포 발생기전에 대한 분자생물학적 연구 또한 중요하다 할 수 있다.

암 발생은 유전적(genetic) 혹은 후성적(epigenetic) 변화들에 의해 이루어지며 여러 종양억제 유전자나 종양유전자가 세포주기 조절에 관여하는 것으로 알려져 있다.(1) 세포주기에는 조절점(checkpoint)이 있어 성장인자, 세포유착, 스트레스와 같은 외부신호나 손상된 DNA, 유사분열 방추형성과 같은 내부신호에 반응하게 되며 DNA 손상 등이 발생할 시 복구를 위해 세포주기의 진행을 멈추거나 세포고사기전을 작동시키게 된다.(2,3) 종양세포에서는 여러 종양 관련 유전자의 변화 및 세포주기에서의 조절점의 조절변화로 인해 비정상적인 세포의 증식이 일어나게 된다. 세포주기의 조절에 관여하는 인자로서 cyclin dependent kinase (CDK) 및 cyclin dependent kinase inhibitor (CKI) 등은 cyclin과 결합하여 복합체를 형성하고 활성화되어 세포 주기를 진행 또는 억제시킨다.(4) 종양세포에서 이들 cyclin 복합체의 발현 변화가 보고되었고 이로 인해 조절점이 탈조절되고 비정상적 세포증식이 일어나는 것으로 알려져 있다.

현재까지 cyclin은 여러 종류가 발견되었으며 이들은 대개 세포주기의 진행을 촉진하여 암 발생에 기여하는 것으로 밝혀져 있다. 반면 cyclin G1의 homologue인 cyclin G2는 갑상샘암, 유방암 및 구강암 등에서 발현이 감소된다고 보고된 바 있으며(5-7) 이는 cyclin G2가 기존의 cyclin과는 달리 세포 주기의 진행을 억제하는 역할을 갖고 있음을 시사한다. cyclin G2의 위암에서의 역할에 대한 연구는 거의 보고된 바 없으며 이에 저자들은 본 연구에서 위암에서 cyclin G2의 발현 양상, 발현여부에 따른 임상 및 병리학적 특성과 예후인자로서 의의 등을 알아보하고자 하였다.

### 방 법

1994년부터 9월부터 1997년 12월까지 위암으로 진단받고

책임저자 : 김 성, 서울특별시 강남구 일원동 50번지,  
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 외과, 135-230  
Tel: 02-3410-0294, Fax: 02-3410-0929  
E-mail: sungkimm@smc.samsung.co.kr

접수일 : 2005년 10월 4일, 게재승인일 : 2005년 11월 17일  
이 연구는 인성의과학연구재단 연구비의 보조로 이루어졌음.

수술을 시행 받은 환자 중 종양의 파라핀 블록 상태가 양호한 172명의 병리 조직을 대상으로 면역조직화학 염색을 시행하고 환자의 의무기록, 수술기록 및 병리결과 보고서를 통한 임상병리학적 인자와의 연관성을 알아보았다.

전체 172명의 환자 중 남자는 101명, 여자는 71명으로 평균 나이는  $56.1 \pm 14.6$ 세였고 평균 추적검사 기간은  $41.0 \pm 33.5$ 개월이었다. 진행성 위암이 147명, 조기 위암이 25명이었다. 병기별로는 I A기 10명(5.8%), I B기 23명(13.4%), II기 24명(14.0%), III A기 32명(18.6%), III B기 28명(16.3%), IV기 55명(32.0%)이었다. 위벽 침윤 정도는 T1 25명(14.5%), T2 24명(14.0%), T3 88명(51.2%), T4 20명(11.6%)이었고 원격전이로 위암 절제가 시행되지 않아 T병기가 분명치 않은 경우가 15명(8.7%)이었다. 림프절 전이는 133명(77.3%)에 있었고 원격전이는 26명(15.1%)에 있었다. 고분화도와 중분화도를 포함하여 분화형으로 분류할 때 56명(32.6%)이 분화형이었고 그 이외의 미분화형이 116명(67.4%)이었다. 병리 조직검사로 확인된 157명의 환자 중 림프관 침범(lymphatic invasion)이 있는 경우가 75명(43.6%), 혈관침범(venous invasion)이 있는 경우가 16명(9.3%), 신경주위 침범(perineural invasion)이 있는 경우가 65명(37.8%)이었다.

위선암종에서 cyclin G2의 발현을 알아보기 위하여 custom-made trephine apparatus를 이용하여 60 core tissue array block (tissue array)을 만든 다음 avidin-biotin-peroxidase complex를 이용한 면역조직화학염색을 시행하였다. Tissue array의 제작을 위해 recipient block에 thin-walled stainless biopsy needle로 60개의 구멍을 만들고, hematoxylin eosin 염색된 종양조직을 현미경 검사하여 대표적 종양부위를 선택한 후 donor block에서 선택된 부위를 원통모양의 core조직 샘플로 분리한 다음 이를 solid stylet으로 recipient block에 직접 사출하였다.

면역조직화학염색으로 일차항체는 goat monoclonal anti-cyclin G2 antibody (Santa Cruz biotechnology, Santa Cruz, CA, USA)를 사용하였다. 파라핀 포매 조직을  $5 \mu\text{m}$  두께의 절편을 만들어 크실렌과 알코올로 처리하여 파라핀을 제거한 다음 증류수로 함수시킨 후 3% 과산화수소에 10분간 처리하여 내인성 과산화 효소(endogenous peroxidase)의 활성을 억제시켰다. 그 후 0.1M tris buffered saline (TBS, pH 7.6)으로 10분간 3회 세척하였다. 1차 및 2차 항체에 대한 비특이적 결합을 억제하기 위하여 protein blocking agent (Lipshaw Co., USA)에 20분간 작용시킨 다음 여분의 용액을 제거한 후 일차 항체를 증류수에 1 : 50으로 희석하여 항온기에서 각각의 조직에 1시간 동안 반응시키고 TBS로 수세하였다. 비오틴이 함유된 이차항체를 실온에서 10분간 반응시킨 후 수세하고 과산화수소가 결합된 streptavidin용액을 다시 30분간 반응시켰다. TBS로 수세하고 DAB solution을 가하여 발색시킨 후 Harris-Hematoxylin으로 대조염색을 하고 광학 현미경으로 관찰하였다.

염색결과의 판독은 염색 강도를 음성(0), 약(1), 중(2), 강(3)으로 하고 염색범위는 종양 내에서 양성 세포가 출현하지 않은 경우(0), 1~25% 양성(1), 26~50% 양성(2), 50% 이상 양성(3)으로 하여 두 점수의 합이 2 이하인 경우를 음성, 3 이상인 경우를 양성으로 판독하였다.

SPSS 11.5 프로그램(SPSS Inc. Chicago, IL)를 이용하여 통계분석을 시행하였으며 cyclin G2와 여러 임상 및 병리학적 요인과의 교차분석은 Chi-square test를 이용하였다. 생존율은 Kaplan-Meier 생존분석을 이용하였으며 각 군 간의 유의성 평가는 log rank test, 예후인자의 다변량 분석은 Cox-regression test를 시행하였다. P 값이 0.05 이하인 경우를 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

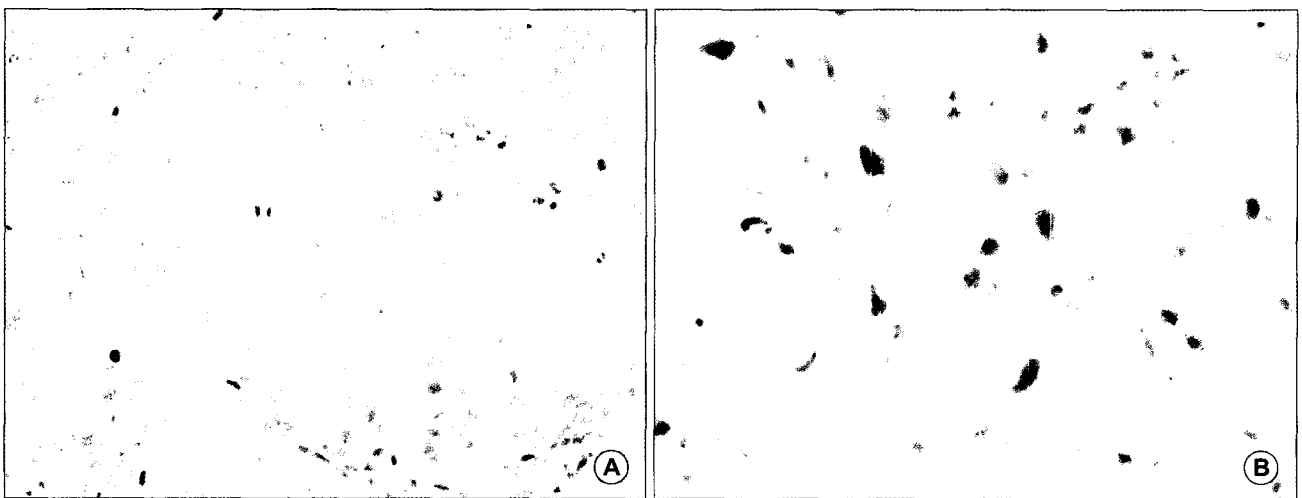


Fig. 1. Typical results of cyclin G2 immunohistochemical staining. (A) cyclin G2 (-): no expression of cyclin G2 was found in tumor tissues ( $\times 100$ ). (B) cyclin G2 (+): cytoplasmic expression of cyclin was detected more than 5% of tumor cells ( $\times 400$ ).

## 결 과

전체 172개 위암 조직에서 면역조직화학 염색 결과에 따른 cyclin G2의 발현 양성은 43명(25%), 발현 음성은 129명(75%)이었다(Fig. 1). cyclin G2 발현과 각 임상 및 병리학적 요인과의 연관성에 따른 분석에서 연령, 성별, 세포 분화도,

원격 전이 여부, 혈관 및 신경 주위 침범과는 통계적 유의성이 없는 반면, 조기 및 진행위암 여부, 병기, 위벽 침윤 정도, 림프절 전이 여부, 림프관 침범 여부 등과는 통계적 유의성을 보였다(Table 1).

cyclin G2 양성 발현군에서는 조기위암이 30.2%의 비율을 보였으나 발현 음성군에서는 조기위암의 비율이 9.3%였고 진행성 위암이 90.7%로 cyclin G2의 발현여부가 위암의

Table 1. Correlation between cyclin G2 expression and clinicopathological features

Variable	Cyclin G2 (-) (n=129)	Cyclin G2 (+) (n=43)	P value
Mean age (yr)	55.9 ± 14.8	56.7 ± 13.9	0.766
Sex			
Male	75 (58.1%)	26 (60.5%)	0.789
Female	54 (41.9%)	17 (39.5%)	
Degree of advancement			
EGC	12 (9.3%)	13 (30.2%)	0.001
AGC	117 (90.7%)	30 (69.8%)	
Histology			
Differentiated	39 (30.2%)	17 (39.5%)	0.260
Undifferentiated	90 (69.8%)	26 (60.5%)	
Stage			
I	16 (12.4%)	17 (39.5%)	<0.001
II	15 (11.6%)	9 (20.9%)	
III	50 (38.8%)	10 (23.3%)	
IV	48 (37.2%)	7 (16.3%)	
Depth of invasion*			
T1	12 (10.3%)	13 (31.7%)	0.006
T2	17 (14.7%)	7 (17.1%)	
T3	69 (59.5%)	19 (46.3%)	
T4	18 (15.5%)	2 (4.9%)	
Lymph node metastasis			
Absent	22 (17.1%)	17 (39.5%)	0.002
Present	107 (82.9%)	26 (60.5%)	
Distant metastasis			
Absent	106 (82.2%)	40 (93.0%)	0.085
Present	23 (17.8%)	3 (7.0%)	
Lymphatic invasion <sup>†</sup>			
Absent	54 (46.6%)	28 (68.3%)	0.017
Present	62 (53.4%)	13 (31.7%)	
Venous invasion <sup>†</sup>			
Absent	101 (87.1%)	40 (97.6%)	0.071
Present	15 (12.9%)	1 (2.4%)	
Perineural invasion <sup>†</sup>			
Absent	66 (56.9%)	26 (63.4%)	0.466
Present	50 (43.1%)	15 (36.6%)	

\*Unresected 15 cases with distant metastasis were excluded for depth of invasion was uncertain; <sup>†</sup>Pathologically confirmed 157 cases were analyzed excluding unresected 15 cases with distant metastasis.

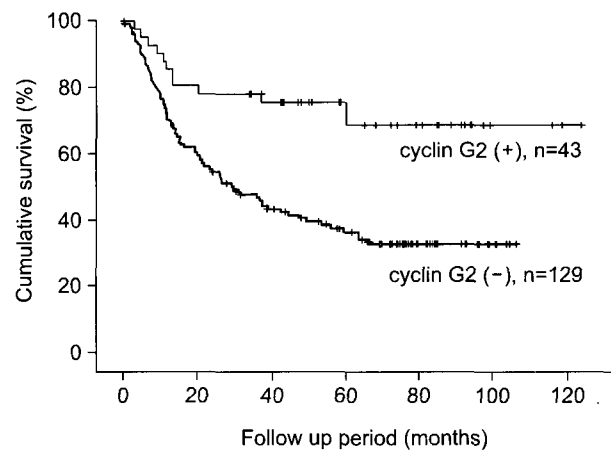
**Table 2.** Univariate analysis of prognostic factors

Variable	No. of patients	5-yr OS* (%)	P value
AGE			
<60	94	48.6	0.449
≥60	78	42.9	
Sex			
Male	101	46.2	0.695
Female	71	46.2	
Degree of advancement			
EGC	25	95.8	0.000
AGC	147	39.8	
Histology			
Differentiated	56	58.2	0.053
Undifferentiated	116	41.1	
Stage			
I	33	93.0	0.000
II	24	87.5	
III	60	44.3	
IV	55	0.0	
Depth of invasion <sup>†</sup>			
T1	25	95.8	0.000
T2	24	70.1	
T3	88	43.2	
T4	20	8.9	
Lymph node metastasis			
Absent	39	89.7	0.000
Present	133	32.7	
Distant metastasis			
Absent	146	54.3	0.000
Present	26	0.0	
Lymphatic invasion <sup>‡</sup>			
Absent	82	70.5	0.000
Present	75	28.0	
Venous invasion <sup>‡</sup>			
Absent	141	53.1	0.049
Present	16	31.3	
Perineural invasion <sup>‡</sup>			
Absent	92	61.2	0.004
Present	65	37.6	
Cyclin G2 expression			
Negative	129	36.2	0.000
Positive	43	75.5	

\*OS = overall survival; <sup>†</sup>Unresected 15 cases with distant metastasis were excluded for depth of invasion was uncertain; <sup>‡</sup>Pathologically confirmed 157 cases were analyzed excluding unresected 15 cases with distant metastasis.

**Table 3.** Multivariate analysis of prognostic factors by Cox proportional hazard model

Variable	RR	95% CI	P value
T1	1.00		
T2	4.58	1.00~20.98	0.050
T3	5.64	1.36~23.40	0.017
T4	7.41	1.63~33.62	0.009
Lymph node metastasis	3.05	1.34~6.94	0.008
Distant metastasis	3.19	1.49~6.84	0.003
Lymphatic invasion	1.90	1.16~3.10	0.011



**Fig. 2.** Survival curves of 172 patients with gastric cancer according to the expression of cyclin G2. The prognosis of cyclin G2 (+) patients was significantly better than that of cyclin G2 (-) patients ( $P < 0.001$ ).

진행 정도와 유의한 상관관계를 보였다. 또한 cyclin G2 발현 양성군은 병기 중 I기, II기의 비율이 60.5%를 차지하는 반면 cyclin G2 발현 음성군은 III기, IV기의 비율이 76.0%로 cyclin G2의 발현 음성군에서 진행된 병기의 비율이 높았다. 이와 함께 cyclin G2 발현 음성군의 경우 발현 양성군에 비해 위벽 침윤 정도가 더 진행된 경우의 비율이 유의하게 높았고 림프절 전이가 있는 경우와 림프관 침범이 있는 경우의 비율 또한 통계적으로 유의하게 높았다.

각 임상병리학적 인자들의 예후인자로서 단변량 분석 결과 조기 및 진행위암 여부, TNM 병기, 위벽 침윤 정도, 림프절 전이, 원격 전이, 림프관 침범, 혈관 침범, 신경주위 침범, cyclin G2 발현유무가 통계적으로 유의한 인자들로 나타났다(Table 2). cyclin G2 발현이 음성인 경우 5년 생존율이 36.2%였고 발현이 양성일 경우 75.5%로 음성 발현군의 예후가 유의하게 불량하였다(Fig. 2).

단변량 분석에서 통계적 의의가 있었던 위벽 침윤 정도, 림프절 전이, 원격 전이, 림프관 침범, 혈관 침범, 신경주위

침범, cyclin G2 발현유무 등을 예후인자로 조사한 다변량 분석에서는 위벽 침윤 정도, 림프절 전이, 원격 전이, 림프관 침범이 유의한 독립적 예후 인자였으나 혈관 침범, 신경주위 침범, cyclin G2 발현유무는 통계적 유의성이 없었다 (Table 3).

## 고 찰

세포의 자기 복제과정은 세포주기로 불리는 복잡하고 정교한 조절과정을 거치게 되며 세포주기의 조절에 영향을 미치는 유전자적 변이는 정상적인 세포의 성장과 분화의 조절을 손상시키고 비정상적인 세포의 무절제한 성장을 일으킨다. 세포주기 조절인자로 cyclin, CDK 및 CKI 등이 있는데 cyclin-CDK 복합체는 여러 종류의 기질(substrate)를 인산화시켜 세포주기의 진행에 관여하고 p16, p21, p53과 같은 여러 암억제유전자에 의한 조절을 받는 것으로 알려져 있다. cyclin은 구조적 유사성, 세포 분열 주기의 작용 시점 등에 따라 서로 다른 군으로 분류되며 CDK 및 cyclin-CDK 복합체는 세포성장의 조절기능 외에도 세포주기와 관계없이 세포대사나 신호전달(signal transduction) 등에도 관여하는 것으로 알려져 있다.(8) 암 발생에 있어 cyclin의 역할에 대한 많은 연구가 있어 왔는데 특히 위암의 경우 cyclin D, cyclin E의 발현 및 이의 임상병리학적, 예후인자로서의 의의에 대한 보고가 있어 왔지만(9-12) cyclin G2의 역할에 대한 연구는 거의 없는 실정이다.

cyclin G는 새로운 c-src family kinase에 대한 검색 중 처음 발견되었으며(13) 이후 cyclin G1의 homologue로 cyclin G2가 분류되었다. 이들은 서로 53%의 amino acid sequence와 60%의 nucleotide sequence의 동질성을 보이지만 단백질의 구조, 세포주기에 따른 발현 및 생물학적 기능에 있어 차이점을 보이고 있다.(8,14) 구조적으로 cyclin G2는 cyclin G1보다 더 긴 아미노산 배열을 갖고 있으며 cyclin G1에 없는 단백질 불안정성 PEST 서열을 포함하고 있어 세포주기 내 분해에 관련된 이의 잠재적 역할을 시사하고 있으며 cyclin G1 mRNA의 발현은 세포주기에 걸쳐 변동이 없는 반면, cyclin G2는 late-S phase에 최고 농도에 도달하는 것으로 알려져 있다. 또한 cyclin G1은 rat과 mouse에서 p53에 의해 발현이 유도되는 target gene의 하나로 알려져 있는데(15,16) DNA 손상 제제인 actinomycin 처리 시 cyclin G1과 G2 둘 다 발현이 유도되지만 cyclin G1은 p53에 의존적인데 반해 cyclin G2는 p53에 비의존적으로 발현이 되는 것으로 보고되었다.

cyclin G1의 생물학적 기능은 아직 논란이 있는데 cyclin G1은 p53의 전사 표적물(transcriptional target)로서 DNA 손상 발생 시 세포주기의 G2/M기에서의 정지와 함께 발현이 증가되어 DNA 손상 복구와 세포성장 억제에 관련이 있음이 시사된 반면(17,18) DNA 손상 복구 후에는 p53에 비의존

적으로 세포성장을 촉진시키는 역할이 있음이 보고된 바 있다.(19) 또한 cyclin G1이 유방암, 전립선암, 대장직장암, 자궁 평활근종(leiomyoma) 등에서 발현이 증가되어 있고 antisense cyclin G1이 뼈육종(osteogenic sarcoma)의 증식을 억제하는 점 등 종양세포의 성장을 촉진시키는 것으로 알려져 왔다.(20-23) 세포성장에 있어 이와 같은 서로 다른 효과를 나타내는 것에는 cyclin G1의 발현 농도와 시기가 중요할 것이라는 주장이 보고된 바 있다.(24)

cyclin G2는 세포성장의 억제인자인 TGF  $\beta$ 1이나 dexamethasone에 의해 발현이 유도되며 기존의 cyclin들과는 달리 CDK와 결합하지 않고 protein phosphatase 2A와 결합하여 G1/S 세포주기에서의 정지 및 apoptosis와 연관되어 세포성장을 억제하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다.(25,26) 또한 cyclin G2는 갑상샘 및 구강조직에서 정상 조직에서 선종 혹은 이형성을 거쳐 암 조직으로 갈수록 발현율이 감소함이 보고되었으며 악성변화에 중요한 역할을 할 것으로 생각되고 있다.(5,7) 한편 위암의 경우 위암 세포주에 cyclin G2를 transfection시켜 발현시키면 clone의 숫자와 부피가 감소하고 세포의 증식능력이 감소함이 관찰되어 cyclin G2가 세포주기의 억제적 조절을 담당하는 것으로 보고된 바 있다.(27)

본 연구에서는 위암에서 cyclin G2의 발현과 이의 임상 및 병리학적 특성 및 예후인자로서의 가능성을 알아보고자 하였다. cyclin G2의 발현은 위암의 침범깊이, 림프절 전이, 림프관 침범과 밀접한 연관성을 보이는 것으로 나타났으며 발현 음성인 군에서 보다 진행된 병기의 비율이 높게 나타났다. 이는 cyclin G2가 위암에서 종양세포 증식의 촉진보다는 억제적 역할이 있음을 시사하고 있다.

한편 저자들은 추가적으로 정상 위 조직에서 cyclin G2가 대부분 발현됨을 확인한 바 있는데 갑상샘 혹은 구강조직의 경우와 같이 이의 발현이 정상조직에서 암 조직 및 암의 진행을 따라 점차 감소한다고 추정해 볼 때, cyclin G2가 정상세포에서 암세포로의 변환과정에 작용할 가능성을 생각할 수 있을 것이다. 또한, 본 연구에서 관찰된 바와 같이 이미 발생된 위암에서 cyclin G2의 음성발현이 보다 진행된 암과 연관이 있음은 cyclin G2가 발생한 암세포의 증식 및 진행 기전 규명과 예후 인자로서의 역할 등에 중요한 의의를 지니고 있을 가능성도 보여 주고 있다. 하지만 본 연구에서 각 임상 및 병리학적 인자들의 예후 인자로서의 의의를 분석하였을 때, 다변량 분석의 경우 cyclin G2 발현 양성군의 5년 생존율이 75.5%, 발현 음성군이 36.2%로 유의한 차이가 있었으나 다변량 분석에서는 T, N, M 병기와 림프관 침범만이 유의한 예후인자인 반면 cyclin G2는 독립적인 예후인자로 작용하지 않는 것으로 나타났다. 한편 암세포 분화도의 차이는 서로 다른 유전자적 변이 및 암 발생 경로를 시사하는데(28) 본 연구에서는 분화형과 미분화형에 따른 cyclin G2의 발현의 차이를 보이지 않아 cyclin G2가 분화도

에 따른 암의 유형에 관계없이 공통적으로 작용하고 있음을 시사하고 있다.

본 연구에서는 비록 cyclin G2가 기존의 TNM 병기와 함께 고려 시 독립적 예후인자로서 의의는 없었지만 이의 발현여부가 위암의 진행 및 생존율과 유의한 연관성을 보이고 있음을 알 수 있었으며 향후 보다 더 많은 환자에서 이의 의의를 밝히고 특정 환자군에서 cyclin G2가 가질 수 있는 임상적, 병리학적 가치에 대한 연구가 요구된다 하겠다. 또한 cyclin G2의 정상세포에서 암세포로의 변환과정에서의 역할, 위암 세포의 증식 기전에서의 역할 및 이를 이용한 위암의 치료 가능성에 대해서도 보다 많은 연구가 필요하다.

## 결 론

위암 조직에서 cyclin G2의 발현이 음성인 경우는 보다 더 진행된 종양 침습 깊이와 림프절 전이 및 림프관 침범의 존재와 유의한 관련성을 보였으며 발현 양성군에 비해 진행된 병기의 비율이 높았다. 이는 cyclin G2가 위암에 있어 종양세포 증식에 억제적 역할을 함을 시사한다. 또한 발현 양성군의 생존율이 발현 음성군에 비해 유의하게 높아 예후 인자로서 의의를 찾을 수 있었으나 다변량 분석 상 독립적 예후 인자로 작용하지는 않았다. 본 연구를 통하여 cyclin G2가 위암의 증식 및 진행에 중요한 역할을 하고 있음을 알 수 있었으며 향후 이의 암 발생 및 증식에서의 정확한 작용 기전 및 임상적, 병리학적 의의에 대한 보다 많은 연구가 필요하다고 생각한다.

## REFERENCES

- Hartwell LH, Kastan MB. Cell cycle control and cancer. *Science* 1994;266:1821-1828.
- Kastan MB, Bartek J. Cell-cycle checkpoints and cancer. *Nature* 2004;432:316-323.
- Michalides R. Cell cycle regulators: role in etiology, prognosis and treatment in cancer. *Ann Oncol* 2002;13 Suppl 4:39.
- Grana X, Reddy EP. Cell cycle control in mammalian cells: role of cyclins, cyclin dependent kinases (CDKs), growth suppressor genes and cyclin-dependent kinase inhibitors (CKIs). *Oncogene* 1995;11:211-219.
- Ito Y, Yoshida H, Uruno T, et al. Decreased expression of cyclin G2 is significantly linked to the malignant transformation of papillary carcinoma of the thyroid. *Anticancer Res* 2003;23:2335-2338.
- Frasor J, Danes JM, Komm B, Chang KC, Lyttle CR, Katzenellenbogen BS. Profiling of estrogen up- and down-regulated gene expression in human breast cancer cells: insights into gene networks and pathways underlying estrogenic control of proliferation and cell phenotype. *Endocrinology* 2003;144:4562-4574.
- Kim Y, Shintani S, Kohno Y, Zhang R, Wong DT. Cyclin G2 dysregulation in human oral cancer. *Cancer Res* 2004;64:8980-8986.
- Horne MC, Goolsby GL, Donaldson KL, Tran D, Neubauer M, Wahl AF. Cyclin G1 and cyclin G2 comprise a new family of cyclins with contrasting tissue-specific and cell cycle-regulated expression. *J Biol Chem* 1996;271:6050-6061.
- Akama Y, Yasui W, Yokozaki H, et al. Frequent amplification of the cyclin E gene in human gastric carcinomas. *Jpn J Cancer Res* 1995;86:617-621.
- Muller W, Noguchi T, Wirtz HC, Hommel G, Gabbert HE. Expression of cell-cycle regulatory proteins cyclin D1, cyclin E, and their inhibitor p21 WAF1/CIP1 in gastric cancer. *J Pathol* 1999;189:186-193.
- Takano Y, Kato Y, van Diest PJ, Masuda M, Mitomi H, Okayasu I. Cyclin D2 overexpression and lack of p27 correlate positively and cyclin E inversely with a poor prognosis in gastric cancer cases. *Am J Pathol* 2000;156:585-594.
- Xiangming C, Natsugoe S, Takao S, et al. The cooperative role of p27 with cyclin E in the prognosis of advanced gastric carcinoma. *Cancer* 2000;89:1214-1219.
- Tamura K, Kanaoka Y, Jinno S, et al. Cyclin G: a new mammalian cyclin with homology to fission yeast Cig1. *Oncogene* 1993;8:2113-2118.
- Bates S, Rowan S, Vousden KH. Characterisation of human cyclin G1 and G2: DNA damage inducible genes. *Oncogene* 1996;13:1103-1109.
- Okamoto K, Beach D. Cyclin G is a transcriptional target of the p53 tumor suppressor protein. *Embo J* 1994;13:4816-4822.
- Zauberman A, Lupo A, Oren M. Identification of p53 target genes through immune selection of genomic DNA: the cyclin G gene contains two distinct p53 binding sites. *Oncogene* 1995;10:2361-2366.
- Jensen MR, Factor VM, Thorgeirsson SS. Regulation of cyclin G1 during murine hepatic regeneration following Dipin-induced DNA damage. *Hepatology* 1998;28:537-546.
- Shimizu A, Nishida J, Ueoka Y, et al. CyclinG contributes to G2/M arrest of cells in response to DNA damage. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;242:529-533.
- Kimura SH, Ikawa M, Ito A, Okabe M, Nojima H. Cyclin G1 is involved in G2/M arrest in response to DNA damage and in growth control after damage recovery. *Oncogene* 2001;20:3290-3300.
- Perez R, Wu N, Klipfel AA, Beart RW, Jr. A better cell cycle target for gene therapy of colorectal cancer: cyclin G. *J Gastrointest Surg* 2003;7:884-889.
- Baek WK, Kim D, Jung N, et al. Increased expression of cyclin G1 in leiomyoma compared with normal myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:634-639.
- Skotzko M, Wu L, Anderson WF, Gordon EM, Hall FL.

- Retroviral vector-mediated gene transfer of antisense cyclin G1 (CYCG1) inhibits proliferation of human osteogenic sarcoma cells. *Cancer Res* 1995;55:5493-5498.
23. Reimer CL, Borrás AM, Kurdistani SK, et al. Altered regulation of cyclin G in human breast cancer and its specific localization at replication foci in response to DNA damage in p53 +/+ cells. *J Biol Chem* 1999;274:11022-11029.
  24. Zhao L, Samuels T, Winckler S, et al. Cyclin G1 has growth inhibitory activity linked to the ARF-Mdm2-p53 and pRb tumor suppressor pathways. *Mol Cancer Res* 2003;1:195-206.
  25. Bennin DA, Don AS, Brake T, et al. Cyclin G2 associates with protein phosphatase 2A catalytic and regulatory B' subunits in active complexes and induces nuclear aberrations and a G1/S phase cell cycle arrest. *J Biol Chem* 2002;277:27449-27467.
  26. Horne MC, Donaldson KL, Goolsby GL, et al. Cyclin G2 is up-regulated during growth inhibition and B cell antigen receptor-mediated cell cycle arrest. *J Biol Chem* 1997;272:12650-12661.
  27. Liu J, Cui ZS, Luo Y, Jiang L, Man XH, Zhang X. Effect of cyclin G2 on proliferative ability of SGC-7901 cell. *World J Gastroenterol* 2004;10:1357-1360.
  28. Yasui W, Oue N, Kuniyasu H, Ito R, Tahara E, Yokozaki H. Molecular diagnosis of gastric cancer: present and future. *Gastric Cancer* 2001;4:113-121.

**= Abstract =**

**Cyclin G2 Expression in Gastric-cancer Tissues**

**Min-Gew Choi, M.D., Seong Kweon Hong, M.D.<sup>1</sup>, Sung Bae Park, M.D.<sup>2</sup>, Yong Hae Paik, M.D.<sup>3</sup>, Jae Hyung Noh, M.D., Tae Sung Sohn, M.D., Sung Joo Kim, M.D. and Sung Kim, M.D.**

Department of Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, <sup>1</sup>College of Medicine, Konkuk University, <sup>2</sup>Hyundai Hospital, <sup>3</sup>College of Medicine, Dongguk University, Seoul, Korea

**Purpose:** Cyclin G2 has been reported to be a negative cell-cycle regulator in various cancer tissues. However, the pattern of cyclin G2 expression in gastric cancer is relatively unknown. We investigated the expression of cyclin G2 in gastric cancer tissues and evaluated the clinical significance of its expression.

**Materials and Methods:** Well-preserved gastric cancer tissues were consecutively obtained from 172 patients who underwent gastric cancer operations at Samsung Medical Center between November 1994 and December 1997. Cyclin G2 expression in the tissues was examined immunohistochemically, and the clinicopathological features and prognostic significance according to the expression were analyzed.

**Results:** Of the 172 gastric cancer tissues, cyclin G2 expression was positive in 43 tissues (25.0%). According to the stage, cyclin G2 expression was lower in more advanced stages ( $P < 0.001$ ). Negative expression of cyclin G2 was positively correlated with more advanced depth of tumor invasion ( $P < 0.05$ ), presence of lymph-node metastasis ( $P < 0.05$ ) and presence of lymphatic invasion ( $P < 0.05$ ). The prognosis of the cyclin G2 (+) group was significantly better than that of the cyclin G2 (-) group ( $P < 0.001$ ). Multivariate analysis revealed that T stage, lymph-node metastasis, distant metastasis, and lymphatic invasion were independent prognostic factors, but the expression of cyclin G2 was not.

**Conclusion:** Cyclin G2 was expressed in 25% of the gastric cancer tissues, and negative expression of cyclin G2 was associated with more advanced tumor progression. Cyclin G2 may be a negative cell-cycle regulator in gastric cancer, and further studies are necessary to elucidate its exact role in the mechanism of carcinogenesis. (**J Korean Gastric Cancer Assoc 2005;5:273-280**)

---

**Key Words:** Gastric cancer, Cyclin G2