

구강편평상피암종에서 Aurora-2 kinase 발현에 대한 면역조직화학적 연구

한세진 · 김세웅 · 김경욱

단국대학교 치과대학 구강악안면외과학교실

Abstract

IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY OF AURORA-2 KINASE IN THE ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

Se-Jin Han, Se-Woong Kim, Kyung-Wook Kim

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Dentistry, Dankook University

Aurora kinases represent a novel family of serine/threonine kinases crucial for cell cycle control. Aurora-2 kinase is mainly involved in centrosome function, mitotic entry, and spindle assembly. Aurora-2 kinase overexpression causes centrosome amplification and the formation of multipolar mitotic spindles, which leads to tumor aneuploidy and so it has been found to play an important role in tumorigenicity in many cancers such as colorectal cancer, breast cancer and cervical cancer.

Hence, the goal of this study is to identify the correlation of clinicopathological factors and overexpression of Aurora-2 kinase in oral squamous cell carcinoma.

We studied the immunohistochemical staining of Aurora-2 kinase in 20 specimens of 20 patients with oral squamous cell carcinoma and the relationships between Aurora-2 kinase over expression and each of the clinico-pathological parameters were analyzed by Pearson correlation analysis. Statistical significance was set at $P < 0.05$.

The results were as follows.

1. In the immunohistochemical study of poorly differentiated and invasive oral squamous cell carcinoma, the high level staining of Aurora-2 kinase was observed.
2. The correlation between immunohistochemical Aurora-2 kinase expression and histopathological differentiation of specimens was significant.

These findings suggest that overexpression of Aurora-2 kinase may play a important role in carcinogenesis of oral squamous cell carcinoma.

Key words: Aurora-2 kinase, Oral squamous cell carcinoma, Immunohistochemical staining

I. 서 론

구강암은 전 세계적으로 발생하는 암종으로 지난 수십 년 동안 진단과 치료방법에 있어 많은 발전이 있어왔지만, 아직까지도 높은 재발률과 나쁜 예후를 보여주는 중앙의 형태 중 하나이다.^{1,2)} 이런 이유로 최근 많은 연구들이 근본적인

암종의 발생 원인과 그에 따른 조절 인자들을 찾아내기 위한 분자생물학적 연구(molecular pathogenesis)를 시행하였으며, 그러한 노력의 일환으로 발암 기전의 다단계설에 입각한 암종의 다양한 유전적 변이를 밝혀내게 되었다.³⁻⁵⁾ 실례로 epidermal growth factor receptor (EGFR), Ras, cyclin D1, p16 및 ERK1/2 같은 활성 발암 유전자

들이 알려져 있으며 그 중 EGFR은 두경부 암종의 약 80-90%에서 발현의 증가가 관찰될 뿐만 아니라 암종에서 그 발현을 인위적으로 억제할 경우, 국소적 재발 및 전이를 감소시키는 효과를 나타낸다고 알려져 있다.⁶⁻¹⁰⁾ 이러한 연구 결과들은 암세포에서 변이, 활성화되는 물질들을 이용하여 역으로 암의 성장 및 전이를 억제할 수 있다는 것을 시사한다.^{11,12)}

최근 세포 주기(cell cycle)를 조절하는 serine/threonine kinase의 일종인 Aurora kinase에 대한 연구들이 보고되고 있다. 최초의 Aurora kinase는 초파리(*Drosophila*)의 유전자 연구를 통해 발견되었으며 이의 변이(mutation) 시, 세포 분열 과정 중 중심체 분리(centrosome separation)의 실패를 야기하여 단극성의 방추체(monopolar spindle)를 형성하게 되는데 그 모양이 복극의 "Aurora"와 유사하여 명명하게 되었다.¹³⁾ 그 후 다양한 종에서 Aurora kinase의 일종들이 발견되었고 구조적으로 그들은 비교적 유사한 C-terminal catalytic domain을 가진 반면, 매우 다양한 크기와 배열을 나타내는 N-terminal domain을 가지고 있기에 그 차이에 따라 각각 다른 명칭으로 분류 되었다.¹⁴⁻¹⁶⁾ 인간에서는 현재까지 Aurora-2 (aurora A, aik1, btak, stk15, ark1), Aurora-1 (aurora B, aik2, stk12, ark2), Aurora-3 (aurora c, aik3, aie2, stk13) 3가지 형태의 kinase가 발견되었다. Aurora-2 kinase는 세포의 유사분열(mitosis) 시 구심체 역할을 하는 중심체(centrosome)의 복제와 분리를 조절하는 기능을 한다. 또한 Aurora-1 kinase는 그의 발현 억제 시 다핵세포가 형성됨에 따라 세포질분열(cytokinesis)에 관여한다고 추측되고 있으며, Aurora-3 kinase의 기능은 아직까지 명확히 밝혀지지 않았다.¹⁹⁾

Aurora-2 kinase에 대한 관심이 높아지는 이유는 이들의 결함이 발생될 경우, 매우 심각한 세포의 비정상적인 유사분열이 따르며 또한 다양한 악성 종양에서 그 국소적인 과발현이 관찰되었고 이것이 암세포 발생(tumorigenesis)과 밀접한 관련이 있기 때문이다.²⁰⁻²²⁾ 특히, 몇몇 세포 배양 및 동물연구는 Aurora-2 kinase에 대한 억제제를 암종의 치료를 위해 사용하였을 경우, 매우 긍정적인 결과를 보여주었다.^{23,24)}

최근 구강편평상피암종과 Aurora-2 kinase의 발현과의 연관성에 대한 연구가 진행되고 있지만 아직까지 미미한 수준이며 특히, Aurora-2 kinase의 발현에 따른 암종 환자의 임상 병리학적 양상과의 연관성에 대한 연구는 거의 전무하다. 이에 본 연구는 구강편평상피암종에서 조직학적 특성에 따른 Aurora-2 kinase의 발현 양상을 검사하고 환자의 임상적 정보와 조직병리학적 분류에 따른 Aurora-2 kinase 발현의 차이에 대한 상관관계를 알아보고 구강편평상피암종에서 Aurora-2 kinase의 역할을 논의하고자 하였다.

II. 연구 재료 및 방법

1. 연구 재료

단국대학교 치과대학 부속 치과병원 구강악안면외과에서 구강편평상피세포암으로 최종 진단 받은 환자 20명의 수술 후 절제된 조직 20편과 간접적인 비교를 위해 상피내암으로 진단 받은 절제 조직 3편을 사용하였다.

절제된 조직은 10% neutral buffered formalin으로 8-12시간 고정 후 통상적인 방법으로 paraffin block으로 만들어졌다.

2. 연구 방법

1) 면역조직화학적 염색

구강내 암종으로 확인된 조직의 paraffin block에서 6 μm의 절편을 만들어 통상적인 탈 파라핀 과정을 거친 후 항원을 회복시키기 위하여 0.01 M citrate buffer (pH 6.0)에 15분간 끓였다. Buffer 용액이 식은 후 phosphate buffered saline (pH 7.4) 액에 3분씩 3회 수세 후 내인성 peroxidase를 차단하기 위하여 90 ml methanol/10 ml 30% H₂O₂ 용액에 실온에서 15분간 반응시켰다. 그 후 실온에서 3분씩 3회 PBS로 수세 후 일차 항체인 쥐 단일클론(JLM28) 항체인 Aurora-2 kinase (Novocastra, UK)를 1:50으로 항체 희석액으로 희석하여 실온에서 2시간 반응시켰다. 그 후 3분씩 3회 PBS로 수세 후 항체 enhancer (Labvision Corp., USA)로 30분간 실온에서 반응시킨 후 PBS로 2회 수세하였다. 그 후 HRP polymer (Labvision Corp., USA)로 실온에서 30분 반응시킨 후 역시 PBS로 3회 수세하였다. 그 후 Diaminobenzidine용액(Labvision Corp., USA)으로 15분간 반응시켰다. 그 후 증류수로 수세 후 hematoxylin으로 약하게 대조염색 하고 다시 graded alcohol로 탈수시킨 후 xylene으로 투명화 시켜 balsam으로 cover glass를 덮고 광학현미경으로 관찰하였다. 판독은 1인의 구강병리의사에 의해 시행되었으며, 핵에 염색된 정도를 0: 염색안됨, +: 경미한 염색, ++: 중등도의 염색, +++: 강한 염색으로 표시한 후, 최종적으로 중등도 및 강한 염색은 over expression으로 경미하거나 염색이 안 된 표본은 normal expression으로 분류하였다.

2) 통계학적 분석

면역조직화학적 염색 결과에 따른 Aurora-2 kinase 발현과 암종의 임상적, 조직학적 양상과의 관계를 알아보기 위해 20명 환자의 성별, 나이(60세≤, 60세>), 조직학적 분화도(well, moderate, poor), TNM 분류 및 TNM stage에 따라 각각 분류하였다. 그 후 Aurora-2 kinase의 과발현과

연관성을 검증하기 위해 pearson correlation analysis를 사용하였으며, 연관계수 $[r] > 0.6$, 유의성은 5% 이하로 하였다.

Ⅲ. 연구 결과

1. 면역조직화학적 염색 소견

암종 조직과의 간접비교를 위해 관찰된 상피내암 조직의 경우, Aurora-2 kinase의 발현이 거의 관찰되지 않았다 (Fig. 1).

반면, 중등도 분화 구강편평상피세포 암종의 경우, 중앙세포의 핵에서 자주색으로 염색되는 Aurora-2 kinase의 발현을 관찰할 수 있었으며, 저등도 분화 구강편평상피세포 암종의 경우에 더욱 증가된 Aurora-2 kinase 발현을 관찰

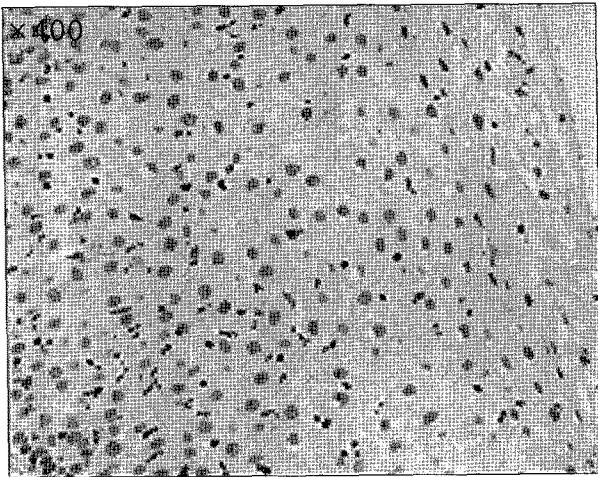


Fig. 1. Immunohistochemical stainings for Aurora-2 kinase of oral carcinoma in situ ($\times 400$).

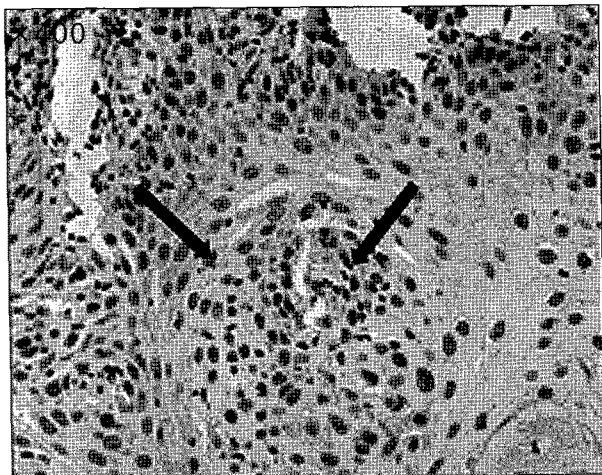


Fig. 2. Immunohistochemical stainings for Aurora-2 kinase of moderate differentiated oral squamous cell carcinoma ($\times 400$).

할 수 있었다 (Fig. 2, 3).

2. 면역조직화학적 염색 결과에 따른 Aurora-2 kinase expression과 암종의 임상적, 조직학적 양상과의 관계

총 20개의 표본 중에 9례(45%)에서 Aurora-2 kinase의 과발현(over expression)이 있었다. 20명 환자의 조직학적 분화도에 따른 암종의 분류에서 고등도 분화는 13례(65%)였으며 중등도는 3례(15%), 저등도 분화 암종은 4례(20%)였다. 암종의 TNM 분류에서 T2가 11례(55%)로 가장 많았고 T3 7례(35%), T4 2례(10%)였고 T1은 없었다. 림프절 전이 여부는 20례 중 9례(45%)에서 있었으며, 원격 장기의 전이는 3례(15%)로 나타났다. TNM 분류에 따른 병기는 stage 2가 8례(40%)로 가장 많았고 stage 3과 stage 4는 각각 6례(30%)를 차지하였다.

통계 방법에 의한 암종의 임상적, 조직학적 양상과의 연관성 검증 결과, 암종의 조직학적 분화도 양상과 Aurora-2 kinase 발현과의 상관성이 유의하게 나타났으며 다른 요인들은 Aurora-2 kinase 발현의 차이와 유의성이 없었다 (Table 1).

Ⅳ. 총괄 및 고찰

대부분의 암세포에서 나타나는 특징은 세포주기 checkpoint 조절 인자들의 결함과 정상세포와 비교하여 DNA의 양적 및 구조적인 변화 등이 있다는 것이다.²⁵⁾ 흔히 세포는 DNA 복제 전의 G1 phase, S phase, 세포분열 전의 G2 phase 그리고 mitosis 와 같이 4단계의 세포주기를 통하여 증식과 분열을 반복한다. 그러나 세포는 손상을 입었거나

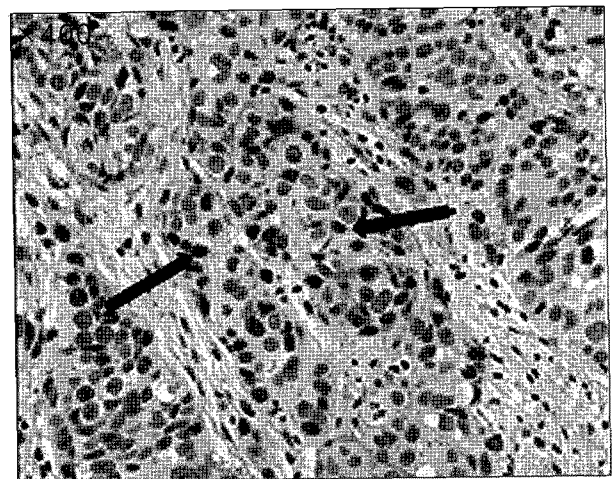


Fig. 3. Immunohistochemical stainings for Aurora-2 kinase of poor differentiated and invasive oral squamous cell carcinoma ($\times 400$).

Table 1. The correlation between immunohistochemical Aurora-2 kinase expression and clinical and pathological factors

Variable	Case (n)	Aurora-2 staining pattern		r	P
		normal expression (n=)	over expression (n=)		
Sex					
Male	11	4	7	0.414	
Female	9	7	2	0.069	
Age					
60 ≤	5	3	2	0.058	
60 >	15	8	7	0.808	
Histological differentiation					
Well	13	10	3	0.631*	
Moderate	3	1	2	0.003*	
Poor	4	0	4		
Tumor size					
T1	0	0	0		
T2	11	8	3	0.458	
T3	7	3	4	0.042	
T4	2	0	2		
Nodal status					
N (-)	11	7	4	0.219	
N (+)	9	4	5	0.354	
Metastasis					
M (-)	17	11	6	0.464	
M (+)	3	0	3	0.039	
TNM stage					
I	0	0	0		
II	8	6	2	0.472	
III	6	4	2	0.036	
IV	6	1	5		

n = number of patients, r = correlation coefficient, P = P value

*Pearson correlation analysis, significance [r] > 0.6, P < 0.05

세포주기를 완수할 수 없을 때에 세포주기의 진행을 정지시키는 checkpoints 라는 surveillance 시스템이 있다. 먼저 G1/S와 G2/M checkpoints는 DNA 복제와 duplicated chromosome의 분리 전에 genome의 fidelity를 각각 점검하는 것을 말하는데, 즉 이것은 염색체(chromosome)가 손상된 DNA 상태로는 복제와 유사분열(mitosis) 단계로의 진행을 허락하지 않게 하는 것이다. 세포는 그 외에도 유사분열 과정에서 염색체가 방추체(spindle)에 완전히 정렬될 때까지 metaphase에서 anaphase로의 전환을 지연시킴으로써 염색체의 정상적인 분리(segregation)를 명확히 하는 mitotic checkpoint (또는 spindle checkpoint)를 갖고 있다. 대부분의 암세포는 이러한 checkpoints의 결손 또는 비정상적인 조절에 의한 결과이고, 이것은 결국 genomic evolution을 야기하게 된다. Checkpoints의 실패는 많은 외부적인 요인과 세포 내에서 checkpoints 자체의 error rate에 의해서 많은 신호전달계에서 세포의 손상이 완전히 회복되지 않은 상태에서 세포가 또 다른 세포주기를 시작함에 의해서 야기되며, 그것이 흔히 암을 세포주기질병(cell

cycle disease)이라고 부르는 이유이다.^{26,27)}

또한 DNA의 양적 변화들은 전체 염색체의 증폭 또는 소실에 기인하며, 이러한 현상은 세포의 유사분열 시기동안 염색체의 부적절한 분리(segregation)가 가장 중요한 원인이다. 그렇기 때문에 정확한 염색체의 분리가 매우 중요하며 세포 분열시 나타나는 중심체(centrosome)가 정상세포에서 적절한 염색체 분리를 조율하는 역할을 하기 때문에 최근에 많은 주목을 받게 되었다. 중심체는 microtubule nucleation을 위한 고정체로 기능함과 동시에 미세소관들을 유사분열 시 방추체 형태로 변화시키는 구심점 역할을 한다.^{28,29)} 이러한 중심체의 복제(duplication)를 조절하는 단백질을 AIRKs라고 하며, 현재까지 다양한 생명체에서 발견되었고 인간에서는 Aurora-2 kinase (Aurora A), Aurora-1 (Aurora B), Aurora-3 (Aurora C)가 알려져 있다.¹⁹⁾

Aurora kinase들은 공통적으로 구조상 regulatory domain인 NH₂ 말단기와 catalytic domain인 COOH 말단기를 가지고 있다. COOH 말단기의 형태가 Aurora-2 kinase, Aurora-1, Aurora-3 사이에서 약 70%이상 동일

성을 가지고 있는 반면에 regulatory domain은 다양한 특징을 가지고 있으며, catalytic domain 내 threonine site에서의 인산(phosphorylation)이 kinase의 활성화를 위해 필수 조건이라는 사실이 유전자 배열 분석 및 변이 연구를 통해 밝혀졌다.³⁰⁾ 배열 및 구조적으로 상당히 유사함에도 불구하고 Aurora kinase들의 세포내 분포는 상당히 다르다. Aurora-2의 경우, 세포 주기의 S phase 후반에서 다음 G1 phase 시작까지 pericentriolar material로 한정되어 있으며, 유사분열 과정동안 방추체 미세소관의 극 근심부 말단부(pole proximal ends)에 방사된다. 반면, Aurora-1의 경우, 세포핵에 남아 있다가 prometaphase에서 metaphase 사이에 centromere로 이동하며, anaphase 시작 후에 세포질 분열이 종료될 때까지 midbody에서 유지된다. 이런 subcellular distribution의 차이로 인해 Aurora-2와 Aurora-1은 각각 다른 기능을 나타내게 되는데 Aurora-2가 주로 중심체 복제, mitotic entry, spindle assembly에 관여하는데 반해, Aurora-1은 세포질 분열, chromatin modification, microtubule-kinetochore attachment 과정에 관여한다고 알려져 있다.³¹⁾

세포 주기에서 Aurora-2 kinase의 기능이 알려지면서 그와 암종과의 관련성에 대한 연구들이 시작되었으며, 그 결과 현재까지 유방암, 직장암 및 난소, 전립선, 신경조직 등 다양한 부위의 암세포에서 과발현 또는 amplified 된다는 사실을 알게 되었고 Aurora-2가 암화(tumorigenesis)를 촉진하는 인자로 작용하며 그것이 암화에 미치는 작용을 설명할 수 있게 되었다.²⁰⁻²²⁾ 먼저 Aurora-2의 과발현은 중심체의 amplification을 야기하고 이는 다극성의 유사분열 방추체(multipolar mitotic spindle)를 만들게 되며 비대칭적인 염색체 분할(unequal chromosome division)로 인해 결과적으로 돌연변이 세포가 만들어지게 된다.³²⁾ 또한 Anand 등³³⁾의 연구를 통해 Aurora-2의 과발현이 비정상적인 방추체가 형성되었음에도 불구하고 mitotic spindle checkpoint를 무시한 채로 anaphase로 이행시킨다는 것을 알게 되었다. 다른 한편, Katayama³⁴⁾ 등은 Aurora-2와 tumor suppressor gene인 p53과의 관계에 대해 보고하였는데, Aurora-2가 p53을 인산화 시켜 그 활성을 방해함과 동시에 p53의 분해를 촉진한다고 하였다.

Haarrington 등²³⁾은 직장암, 난소암과 위암에서 Aurora-2 kinase의 증가된 발현이 50% 이상에서 관찰되었고 유방의 침습적인 duct adenocarcinoma에서는 94% 이상에서 과발현이 관찰되었다고 보고하였다. 본 연구에서 Aurora-2 kinase의 발현을 알아보기 위한 면역조직화학적 검사 결과, 정상조직과는 달리 구강편평세포암종에서 Aurora-2 kinase의 발현이 증가하는 것을 관찰할 수 있었다. 모두 20개의 조직 표본 중 9례(45%)에서 Aurora-2 kinase의 과발현이 관찰되었는데 이러한 결과는 Twe 등³⁵⁾

의 경부암(cervical cancer) 연구에서 조사된 총 95개의 표본 중 42례(44%)에서 Aurora-2 kinase의 과발현이 관찰되었다는 보고와 비슷한 수치였다.

한편 본 연구에서 특이한 점은 침습성이 없는 상피내암에서 Aurora-2 kinase의 발현이 아주 미약하였고 또한 조직병리학적 조직 소견 상 분화가 잘 되어 있고 침습성이 덜한 구강편평세포암종에 비해 저분화도의 침습적인 구강편평상피세포암종에서 Aurora-2 kinase의 강한 발현이 관찰되었다는 것이다. 이는 Aurora-2 kinase의 발현 정도가 암종의 분화도 또는 침습성과 상관관계가 있을 수 있다는 것을 추측할 수 있었으며, 이는 면역조직화학적 염색 결과에 따른 Aurora-2 kinase 과발현과 암종의 임상적, 조직병리학적 양상과의 관계를 알아보기 위한 통계학적 분석에서 증명되었다. 이를 위해 사용된 통계 방법인 pearson correlation analysis의 상관 계수 r은 그 값이 0.6 이상일 경우, 연관성이 매우 높다고 해석할 수 있으며 0.4 이상인 경우는 중등도의 연관성을 나타내며 그 이하인 경우는 아주 낮은 연관성을 나타낸다고 해석할 수 있다. 본 연구에서는 상관 계수(r)를 0.6 이상으로 설정하였기에 조직학적 분화도에 따른 Aurora-2 kinase 발현과의 연관성만이 유의하다고 해석하였다.

V. 결 론

Aurora-2 kinase는 세포분열 시 중심적인 역할을 하는 centrosome의 복제와 분리를 조절하는 기능을 하며, 이 효소의 과발현이 발생할 시, 세포의 유전적 불안정성 및 변이로 종양세포를 만들어내게 된다. 이에 구강편평세포암종에서 Aurora-2 kinase의 면역조직화학적 연구를 통해서 그 발현을 확인하해보고자 하였다. 결론적으로 Aurora-2 kinase 발현이 정상조직세포에서 보다 구강편평세포암종에서 증가하였고 Aurora-2 kinase 발현과 구강편평상피암종의 분화도와 침습성에 따른 상관관계에 유의성이 있음을 확인할 수 있었다. 향후 더 많은 임상적, 조직학적 데이터의 축적과 그와의 Aurora-2 kinase 발현과의 관련성에 대한 연구가 필요하며 이는 Aurora-2 kinase가 좋은 예후 인자로서 사용이 가능하게 할 것이라 사료된다.

References

1. Mao L, Hong WK, Papadimitrakopoulou VA : Focus on head and neck cancer. *Cancer Cell* 5 : 311, 2004.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E *et al* : Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 56 : 106, 2006.
3. Freier K, Bosch FX, Flechtenmacher C *et al* : Distinct site-specific oncoprotein overexpression in head and neck squamous cell carcinoma: a tissue microarray analysis. *Anticancer Res* 23 : 3971, 2003.

4. Vogelstein B, Kinzler KW : The multistep nature of cancer. Trends Genet. 1993, p.138.
5. Schoell WMJ, Janicek MR, Mirhashemi R : Epidemiology and biology of cervical cancer. Semin Surg Oncol 16 : 1999.
6. Rubin Grandis J, Melhem MF, Gooding WE : Levels of TGF- α and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. J Natl Cancer Inst 90 : 824, 1998.
7. Maurizi M, Almadori G, Ferrandina G *et al* : Prognostic significance of epidermal growth factor receptor in laryngeal squamous cell carcinoma. Brit J Cancer 74 : 1253, 1996.
8. Sathyan KM, Nalinakumari KR, Abraham T : Influence of single nucleotide polymorphisms in H-Ras and cyclin D1 genes on oral cancer susceptibility. Oral Oncol 42 : 607, 2006.
9. Auerkari EI : Methylation of tumor suppressor genes p16(INK4a), p27(Kip1) and E-cadherin in carcinogenesis. Oral Oncol 42 : 5, 2006.
10. Wang L, Liu T, Nishioka M : Activation of ERK1/2 and cyclin D1 expression in oral tongue squamous cell carcinomas: relationship between clinicopathological appearances and cell proliferation. Oral Oncol 42 : 625, 2006.
11. He Y, Zeng Q, Drenning SD *et al* : Inhibition of human squamous cell carcinoma growth *in vivo* by epidermal growth factor receptor antisense RNA transcribed from the U6 promoter. J Natl Cancer Inst 90 : 1080, 1998.
12. Caponigro F, Milano A, Basile M : Recent advances in head and neck cancer therapy: the role of new cytotoxic and molecular-targeted agents. Curr Opin Oncol 18 : 247, 2006.
13. Glover DM, Leibowitz MH, McLean DA : Mutations in aurora prevent centrosome separation leading to the formation of monopolar spindles. Cell 81 : 95, 1995.
14. Schumacher JM, Ashcroft N, Donovan PJ : A highly conserved centrosomal kinase, AIR-1, is required for accurate cell cycle progression and segregation of developmental factors in *Caenorhabditis elegans* embryos. Development 125 : 4391, 1998.
15. Schumacher JM, Golden A, Donovan PJ : AIR-2: An Aurora/Ipl1-related protein kinase associated with centrosomes and midbody microtubules is required for polar body extrusion and cytokinesis in *Caenorhabditis elegans* embryos. J Cell Biol 143 : 1635, 1998.
16. Mesilaty-Gross S, Reich A, Motro B : The *Drosophila* STAM gene homolog is in a tight gene cluster, and its expression correlates to that of the adjacent gene *ial*. Gene 231 : 173, 1999.
17. Roghi C, Giet R, Uzbekov R : The *Xenopus* protein kinase pEg2 associates with the centrosome in a cell cycle-dependent manner, binds to the spindle microtubules and is involved in bipolar mitotic spindle assembly. J Cell Sci 111 : 557, 1998.
18. Adams RR, Wheatley SP, Gouldsworthy AM *et al* : INCENP binds the Aurora-related kinase AIRK2 and is required to target it to chromosomes, the central spindle and cleavage furrow. Curr Biol 10 : 1075, 2000.
19. Nigg EA : Mitotic kinases as regulators of cell division and its checkpoints. Nat Rev Mol Cell Biol 2 : 21, 2001.
20. Marumoto T, Honda S, Hara T : Aurora-A kinase maintains the fidelity of early and late mitotic events in HeLa cells. J Biol Chem 278 : 51786, 2003.
21. Sen S, Zhou H, White RA : A putative serine/threonine kinase encoding gene BTAK on chromosome 20q13 is amplified and overexpressed in human breast cancer cell lines. Oncogene 14 : 2195, 1997.
22. Tanner M, Grenman S, Koul A *et al* : Frequent amplification of chromosomal region 20q12-q13 in ovarian cancer. Clin. Cancer Res. 6 : 1833, 2000.
23. Harrington EA, Bebbington D, Moore J : VX-680, a potent and selective small-molecule inhibitor of the Aurora kinases, suppresses tumor growth *in vivo*. Nat Med 10 : 262, 2004.
24. Ditchfield C, Johnson VL, Tighe A : Aurora B couples chromosome alignment with anaphase by targeting BubR1, Mad2, and Cenp-E to kinetochores. J Cell Biol 161 : 267, 2003.
25. Mitelman F, Johansson B, Mertens F : Catalog of Chromosome Aberrations in Cancer. New York, Wiley-Liss, 1994, p.11.
26. Zhou B, Elledge SJ : The DNA damage response: putting checkpoints in perspective. Nature (Lond.) 408 : 433, 2000.
27. CW Lee : Cell cycle checkpoint control. Exp. Mol. Med 33 : 39, 2001.
28. Sakai H : Microtubules in mitosis. Cell Struct. Funct 19 : 57, 1994.
29. Kellogg DR, Moritz M, Alberts BM : The centrosome and cellular organization. Annu. Rev. Biochem 63 : 639, 1994.
30. Bayliss R, Sardon T, Vernos I : Structural basis of Aurora-A activation by TPX2 at the mitotic spindle. Mol Cell 12 : 851, 2003.
31. Fu J, Bian M, Jiang Q : Roles of Aurora Kinases in Mitosis and Tumorigenesis. Mol Cancer Res 5 : 1, 2007.
32. Meraldi P, Honda R, Nigg EA : Aurora-A overexpression reveals tetraploidization as a major route to centrosome amplification in p53/ cells. EMBO J 21 : 483, 2002.
33. Anand S, Penrhyn-Lowe S, Venkitaraman AR : AURORA-A amplification overrides the mitotic spindle assembly checkpoint, inducing resistance to Taxol. Cancer Cell 3 : 51, 2003.
34. Katayama H, Sasai K, Kawai H : Phosphorylation by aurora kinase A induces Mdm2-mediated destabilization and inhibition of p53. Nat Genet 36 : 55, 2004.
35. Twu NF, Yuan CC, Yen MS *et al* : Expression of Aurora kinase A and B in normal and malignant cervical tissue: high Aurora A kinase expression in squamous cervical cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 142 : 57, 2009.

저자 연락처

우편번호 330-714
 충남 천안시 안서동 29
 단국대학교 치과대학 부속병원 구강악안면외과
 한세진

원고 접수일 2009년 11월 12일
 게재 확정일 2010년 02월 05일

Reprint Requests

Se-Jin Han
 Department of OMFS, College of Dentistry, Dankook University
 29 Anseodong, Choeran, Chungnam, 330-714, Korea
 Tel: 82-41-550-1991~3 Fax: 82-41-551-8988
 E-mail: hanimplant@hanmail.net

Paper received 12 November 2009
 Paper accepted 05 February 2010