
자궁경부의 염증 및 종양병변에서 Epstein-Barr 바이러스의 검출

고려대학교 의과대학 병리학교실, 산부인과학교실¹

정혜진·이응석·림정화·박설희·김인선·강재성¹

= Abstract =

Detection of Epstein-Barr virus in the inflammatory and neoplastic uterine cervical lesions

Hye Jin Jeong, M.D., Eung Seok Lee, M.D., Zhen Hua Lin, M.D., Seol-Hee Park, M.D.,
In Sun Kim, M.D., and Jae-Sung Kang, M.D.¹

Department of Pathology, Obstetrics and Gynecology¹, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

The prevalence of Epstein-Barr virus(EBV) in the uterine cervix was investigated to define the possible etiologic role in cervical carcinogenesis. The viral genotyping and LMP-1 30bp deletion were also studied. The materials included 169 uterine cervical swabs(152 within normal limits, 12 atypical squamous cells of uncertain significance, 3 low grade intraepithelial lesions, and 2 high grade squamous intraepithelial lesion) and 104 uterine cervical tissues obtained from hysterectomy specimens(32 carcinoma in situ, 9 microinvasive squamous cell carcinomas, 37 invasive squamous cell carcinomas, 7 adenocarcinomas, 7 adenosquamous carcinomas, and 12 cervicitis). EBV detected by PCR for EBNA-1 was positive in 52(56.5%) of 92 invasive and noninvasive cervical carcinomas, and 80(48.8%) of 164 inflammatory or normal cervixes. The viruses detected in carcinomas were all type A, and LMP-1 30bp deletion form was more frequent in premalignant and malignant cervical lesions than in nonneoplastic cervixes. From the above results, it may be concluded that EBV is one of common viruses detected in uterine cervix of Korean women, and type A virus and LMP-1 30bp deletion form may have a role in cervical carcinogenesis.

Key words: Epstein-Barr virus, Uterine cervix, Genotype, LMP-1

연락처자 : 김인선

주 소 : (136-705) 서울 성북구 안암동 5가 126-1, 고려대학교 의과대학 병리학교실

전 화 : 02-920-6373

팩 스 : 02-923-1340

E-mail address: iskim@korea.ac.kr

서 론

자궁경부암은 우리나라 여성에서 발생하는 암의 22%를 차지하는 가장 흔한 암종으로 대부분이 편평 세포암종과 선암종인데 이들의 95%정도는 인 유두종 바이러스(human papillomavirus, HPV)와 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 인유두종 바이러스의 여섯 개의 early gene 중 E6와 E7이 숙주의 Rb 또는 p53의 기능을 억제함으로써 세포 증식을 초래하는데, E6와 E7이 이들 종양억제유전자와 결합할 수 있는 능력에 따라 인 유두종 바이러스의 발암 능력이 결정된다. 그러나 E6와 E7이외의 여러 인자가 공동으로 작용하여야만 할 것이라고 추측되고 있으며 현재는 흡연과 헤르페스 2형 바이러스의 역할이 가장 중요시되고 있다.^{1,2)}

Epstein-Barr virus(이하 EBV라 약함)는 인체에 발생하는 종양 DNA 바이러스로서 면역 기능이 떨어진 환자에서 림프종이 발생할 때 흔히 연관된다는 사실과 비인두 이외의 장기에서도 미분화 암종과 유사한 조직학적 특징을 갖는 암종 뿐 아니라 통상적인 유형의 암종에서도 검출된다는 보고들이 있어 최근 연구의 대상이 되고 있다.³⁻¹³⁾

자궁경부의 상피 세포에서 EBV가 증식하고 분비될 수 있다는 사실을 보고하였고 이후 자궁경부암의 발생에도 관여한다는 사실을 Sixbey 등^{14,15)}이 처음으로 보고하였다.¹⁶⁾ Becan 등¹⁾은 중합효소연쇄반응법으로 자궁경부의 상피 세포에 이상이 있는 경우의 18%에서 EBV가 검출되었다고 보고하였으며, Landers 등¹⁷⁾은 중합효소연쇄반응법과 in situ hybridization법을 이용하여 자궁경부상피내종양(CIN) 2와 3의 8%와 침윤성 암종의 43%에서 EBV가 검출되었음을 보고하였다. 그러나 Taylor 등¹⁸⁾은 중합효소연쇄반응법으로 시행한 결과 세포 도말에서 이상소견을 보이는 환자 92명의 36%에서 바이러스가 검출됨과 동시에 정상인 235명 중 42%에서도 검출되므로 EBV가 자궁경부암의 발암 과정에 직접 관여하는 것이 아니라 암이 발생한 후에 감염된 것일지도 모른다는 의문을 제기하였다.

EBV는 핵항원인 EBNA-2, 3A, 3B, 3C 유전자 산물의 다양성 때문에 A형(또는 1형)과 B형(또는 2형) 두 종류로 구분한다.^{19,20)} A형은 주로 미국, 유럽 및 아시아에서 분리되는 유형으로 B 림프구 불멸화 능력이 B형보다 강한 것으로 알려져 있으나 환자의 면역성에 따라 차이가 있다.²¹⁻²⁴⁾ B림프구의 불멸화에 필수적인 LMP-1은 세포막에 위치하는 단백질로 세포의 증식을

촉진하고, 세포사멸을 억제하는 것으로 알려져 있다.²⁵⁻²⁷⁾ 이 유전자의 3' 근처에서 30 bp 결손이 있는 경우 C말단부위의 10개 아미노산이 모자라게 된다. 이 결손은 비인두의 미분화암종이나 호즈킨 림프종 환자에서 예후에 나쁜 영향을 미친다는 사실이 보고되어 있으나 아직 논란의 여지가 있다.²⁸⁻³⁰⁾

저자들은 자궁경부의 염증성 병변과 자궁경부암에서 EBV가 관여하는지를 알아보려고 세포검체와 전자궁 절체로 얻은 자궁경부 조직에서 EBV를 검출한 후, 검출된 바이러스의 유형 검사와 LMP-1 30 bp 결손형 검사를 시행하였다.

연구재료 및 방법

1. 재료

1999년 3월부터 5월까지 암 검사를 목적으로 고려대학교 안암병원 산부인과 외래에 내원한 30~60세 여성 169명의 자궁 경부로부터 세포를 채취하였다. 이들은 동시에 시행한 세포도말 표본을 재검토한 결과 정상 범위에 속하는 검체가 152례, atypical squamous cells of uncertain significance(ASCUS) 12례, 저등급 편평상피세포내 병변(low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) 3례 및 고등급 편평상피세포내 병변(high grade intraepithelial lesion, HSIL) 2례였다. 또한 1994년에서 1998년 사이에 조직학적 진단이 확실하고 파라핀 포매 조직의 이용이 가능한 자궁경부 검체 중 편평상피내 암종 32례, 미세 침윤성 편평세포암종 9례, 침윤성 편평세포암종 37례, 선암종 7례, 선편평세포암종 7례를 연구대상으로 하였으며, 암 이외의 질환으로 적출된 자궁경부암 12례도 포함하였다.

2. 연구방법

1) 대조군 세포주 배양

EBNA-1 중합효소연쇄반응과 EBV A형 및 LMP-1 비결손형에 대한 양성 대조군으로 B95-8 세포주를 사용하였고, EBV B형에 대한 양성 대조군으로 Jijoye 세포주, LMP-1 결손형에 대한 양성 대조군으로 SNU-99 세포주를 사용하였다. 이들 세포주의 배양은 RPMI-1640을 사용하였고 10% FBS(fetal bovine serum)와 100U의 항생제를 첨가하였다. 배지는 3~4일마다 갈

아주고 DNA 추출을 위해 5×10^5 cells/ml의 세포를 취하였다.

2) DNA 추출

파라핀 블록을 각각 10 μ m씩 2조각을 절단한 후 1.5 ml eppendorf tube에 넣은 다음 파라핀을 제거하기 위해 xylene 1 ml을 넣고 5분동안 방치하였다가 12,000 rpm으로 7분간 원심분리하였다. 이런 과정을 2회 반복한 다음 무수 에탄올 1 ml을 가하고 5분간 방치한 후 7분간 원심분리하는 과정을 다시 3회 반복하고 무수 에탄올을 제거하기 위해 상온에서 시료를 완전히 건조시켰다.

High Pure PCR Template Preparation Kit(Boehringer Mannheim Co. Mannheim, Germany)의 과정에 따라 DNA를 추출하였다. 간단히 요약하면 Kit내에 들어있는 lysis buffer 200 μ l를 시료에 첨가하고 proteinase K 40 μ l를 넣은 다음 55°C에서 24시간 반응시켰다. Binding buffer 200 μ l를 첨가하여 72°C에서 10분간 반응시킨 후 isopropanol 100 μ l를 첨가하고 그 용액을 Kit내에 들어있는 filter tube에 옮겨 8,000rpm에서 1분간 원심분리하였다. Washing buffer 500 μ l를 넣은 후 다시 8,000rpm에서 원심분리를 하는데 이 때 마지막 10초간은 13,000rpm으로 시행하였다. 이 과정을 2회 반복하였다. DNA는 72°C에서 미리 데워놓은 elution buffer 200 μ l를 첨가하여 8,000rpm으로 원심분리하다 마지막 10초는 13,000rpm에서 시행하였다.

면봉법으로 얻은 시료는 PBS(pH 7.4)가 들어있는 시험관에 넣었다가 12,000rpm에서 원심분리 후, lysis buffer(TE buffer, 0.1% SDS)와 proteinase K를 첨가하여 55°C에서 24시간 방치한 다음 100°C에서 끓인 후, 즉시 얼음에 넣었다.

배양한 세포주에서의 DNA 추출은 원심분리하여 얻은 세포에 PBS(pH 7.4) 200 μ l와 binding buffer 200 μ l를 첨가하고 proteinase K 40 μ l를 넣고 72°C에서 10분간 반응시킨 후, High Pure PCR Template Preparation Kit(Boehringer Mannheim Co. Mannheim, Germany)의 과정에 따라 DNA를 추출하였다. 추출한 DNA는 분광광도계로 농도를 측정하여 -20°C에 보관하였다가 사용하였다.

3) EBV의 검출

EBV의 존재를 확인하기 위해 EBV 핵항원(EBNA-1)에 대한 시발체를 사용하여 중합효소연쇄반응을 시행하였다. 시발체의 염기서열은 다음과 같다.

Forward : 5' TGATAACCATGGACGAGGAC 3'

Reverse : 5' CTTCAAGTTGCATTGGC TGC 3'

중합효소연쇄반응은 2 mM dNTP, 10 \times PCR 완충액, 1.0mM MgCl₂, Taq polymerase(Bioline Co. Reno, Nevada, USA) 1 unit, 10 μ M 시발체, template DNA 200~500ng을 각각 가하여 최종 반응액이 25 μ l가 되게 하였다. 반응 조건은 95°C에서 7분, 94°C에서 1분, 58°C에서 40초, 72°C에서 40초, 35회 반복한 후 다시 72°C에서 7분동안 시행하였다. EBV 양성 대조로는 B95-8 세포주를 사용하였다. 중합연쇄반응 산물은 138bp이며, 2% agarose gel에서 전기 영동하고 ethidium bromide로 염색하여 UV-transilluminator에서 확인한 후, 폴라로이드 사진기로 촬영하였다.

4) EBNA-3C에 의한 유형 분류

EBNA-3C 중합효소연쇄반응에 사용한 시발체는 다음과 같다.

Forward : 5' GAGAAGGGGAGCGTGTGTTGT 3'

Reverse : 5' GCTCGTTTTTGACGTCGGC 3'

Nested PCR primer

Forward : 5' TCATAGAGGTGATTGATGTT 3'

Reverse : 5' ATGTTTCCGATGTGGCTTAT 3'

EBV A형에 대한 양성 대조로는 B95-8 세포주를 사용하였고 B형에 대한 양성 대조는 Jijoye 세포주를 사용하였다. 중합효소연쇄반응의 반응액은 EBNA-1 시발체를 사용한 반응액과 동일한 조건에서 시행하였다. 중합효소연쇄반응 산물은 첫번째 중합효소연쇄반응에서는 A형이 153bp, B형이 246bp에서 확인되었고, 2차 중합효소연쇄반응에서는 A형이 75bp, B형이 168bp에서 확인되었다. 1차 반응에서 확인되지 않은 시료들은 2차 중합효소연쇄반응을 시행하였다. 반응은 94°C에서 1분, 55°C에서 40초, 72°C에서 40초간 35회 시행하였다.

5) LMP-1 결손형에 대한 분석

(1) LMP-1에 대한 중합효소연쇄반응 : LMP-1 중합효소연쇄반응에 사용한 시발체는 다음과 같다.

LMP-1 primer

Forward : 5' GGCCACATGACCCGCTGC 3'
 Reverse : 5' TGATTAGCTAAGGCATTCCCA 3'
 Nested PCR primer
 Forward : 5' AGCGACTCTGCTGGAAATGAT 3'
 Reverse : 5' AGCCTATGACATGGTAATGC 3'

LMP-1 30bp 결손형에 대한 양성 대조로는 SNU-99 세포주를 사용하였고 비 결손형에 대한 양성 대조로는 B95-8 세포주를 사용하였다. 중합효소연쇄반응의 반응액은 EBNA-1 시발체를 사용할 때와 동일한 조건으로 시행하였으며 모든 시료들이 1차 반응에서 확인되지 않아 2차 반응에서 확인하였다. 2차 반응에서 결손형은 237bp에서 확인되었고 비 결손형은 267bp에서 확인되었다. 반응은 94℃에서 1분, 56℃에서 40초, 72℃에서 40초간 35회 시행하였다.

(2) LMP-1 30bp 결손에 대한 Southern blot

LMP-1 시발체를 사용하여 시행한 중합효소연쇄반응 산물을 확인한 후 결손 부위에 대한 probe 및 공통 부위에 대한 probe를 이용하여 Southern blot을 시행함으로써 LMP-1 30bp 결손 여부를 재확인하였다. Southern blot은 ECL 3'-oligolabelling and detection system(Amersham Pharmacia Biotech Co. Burkinghamshire, England)을 이용하여 권장된 사용방법에 따라 시행하였다. 전기 영동한 agarose gel을 막(Nylon membrane, Boehringer Mannheim Co. Mannheim, Germany)에 12시간이상 capillary transfer시킨 후, 막을 6×SSC에 5분동안 담가둔 후 30분간 건조시켰다. 80℃에서 1시간 동안 처리한 후, prehybridization 완충액에 막을 담그고 42℃에서 2시간 동안 방치하였다. Prehybridization 완충액에 5-10ng의 probe를 넣고 42℃에서 15시간 반응시켰다. Probe 서열은 LMP-1 30bp 결손이 있는 부위에 대한 것은 5'-TCATGATTCCGGCCAGGCGGCGGT-3'이며 LMP-1 보존 부위에 대한 것은 5'-TTAGTGATAGTAGCTTAGCTGAACT-3'을 사용하였다. 5×SSC/0.1% SDS로 실온에서 5분 동안 두 번, 1×SSC/0.1% SDS로 50℃에서 15분간 두 번, 0.15M NaCl과 0.1M Tris base로 구성된 완충액 1(pH 7.5)로

실온에서 1분간 수세하였다. 새로운 완충액 1에 20배 희석한 liquid block을 넣고 실온에서 1시간동안 둔 후, 완충액 1로 1분간 수세하였다. Horseradish peroxidase를 0.4M NaCl 및 0.1M Tris base로 이루어진 완충액 2 (pH 7.5)에서 1:1000으로 희석하여 1시간 동안 반응시켰다. 완충액 2로 5분씩 4회 수세한 후 검출 시약 1과 2를 같은 량으로 섞은 후, 1분간 막을 담가두었다. 막을 Saran wrap으로 싸서 카셋트에 고정한 후 필름을 놓고 현상하였다.

6) 통계학적 분석

각 질환 군 사이의 EBV 검출 빈도와 유형 및 LMP-1 30 bp 결손형 빈도의 차이는 chi-square test로 검증하였다.

결 과

1. EBNA-1을 이용한 EBV 검출

EBNA-1 시발체를 이용한 중합효소연쇄반응에서 EBV 양성률은 세포학적 검사를 위한 검체 총 169례 중 세포학적 이상이 없는 152례의 78례(51.3%)와 상피세포의 이상을 보였던 ASCUS, LSIL 및 HSIL 17례 중 7 (41.2%)에서 바이러스가 검출되었다. 파라핀 포매 조직에서는 염증병변 12례 중 2례, 상피내암종 32례 중 20례, 미세 침윤성 편평 세포암종 9례 중 6례, 침윤성 편평세포암종 37례 중 18례, 선암종과 선편평세포암종 14례 중 8례에서 양성이었다(Table 1, Fig. 1).

따라서 세포검사나 조직검사에서 세포의 이상이 없었던 164례 중 80례(48.8%)에서 EBV가 양성 있었고, 세포이상이 있었던 ASCUS와 상피내 종양 49례

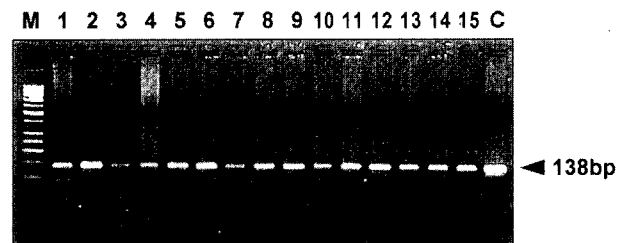


Fig. 1. Analysis of EBV using EBNA-1 primer
 Lane 1 - 8 : Cervical carcinoma, Lane 9 - 15 : Normal cervix,
 Lane C : B95-8 (EBV control), M : 50bp marker

Table 1. Detection and typing of EBV

Categories	No. of cases	No. of EBNA-1 positive cases	EBV type	
			type A	type B
Within normal limit	152	78	71	7
Cervicitis	12	2	2	—
ASCUS [*]	12	5	4	1
LSIL [†]	3	1	1	—
HSIL [‡]	2	1	1	—
CIS [§]	32	20	20	—
Microinvasive SCC	9	6	6	—
Invasive SCC	37	18	18	—
Adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma	14	8	8	—

* Atypical squamous cell of uncertain significance, † Low grade squamous intraepithelial lesions, ‡ High grade squamous intraepithelial lesions, § Carcinoma in situ, || Squamous cell carcinoma.

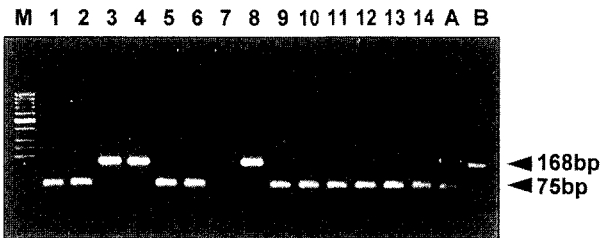


Fig. 2. EBV typing using EBNA-3C primer
Lane 1 - 8 : Normal cervix, Lane 9 - 14 : Cervical carcinoma, Lane 3, 4, 8 : EBV type B, Lane A : Type A control (B95-8), Lane B : Type B control (Jijoye), M : 50bp marker

중 27례 (55.1%)와 침윤성 암종 60례 중 32례 (53.3%)에서 EBV가 검출되어 각 군간의 차이가 없었다.

2. EBNA-3C를 이용한 EBV 유형 분류

세포 검사나 조직검사에서 세포의 이상이 없었던 85례 중 77례

Table 2. Analysis of LMP-1 30bp deletion

Categories	No. of EBNA-1 positive cases	LMP-1 30bp deletion			
		Deletion	deletion	Mixed	ND [¶]
Within normal limit	78	10	65	3	—
Cervicitis	2	1	—	—	1
ASCUS [*]	5	—	5	—	—
LSIL [†]	1	—	1	—	—
HSIL [‡]	1	—	1	—	—
CIS [§]	20	16	1	—	3
Microinvasive SCC	6	5	1	—	—
Invasive SCC	18	14	2	—	2
Adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma	8	5	3	—	—

* Atypical squamous cell of uncertain significance, † Low grade squamous intraepithelial lesions, ‡ High grade squamous intraepithelial lesions, § Carcinoma in situ, || Squamous cell carcinoma, ¶ Not done

(90.6%)가 A형이었고, 8례(9.4%)가 B형이었던 반면, 저등급 및 고등급 상피내 병변, 상피내 암종 및 침윤성 암종 모두 A형으로 분류되었다(Table 1, Fig. 2).

3. LMP-1 30bp 결손형에 대한 결과

세포의 이상이 없었던 85례 중 검사가 가능한 79례와 ASCUS 5례 중 LMP-1 30bp결손형은 14례(16.7%)였고, 상피내 종양 19례 중 16례 (84.2%)와 침윤성 암종의 30례 중 24례(80%)가 결손형에 해당하여 비 종양성 병변에 비해 유의있게 상피내 종양이나 침윤성 암종에서 결손형이 많이 검출되었다($p < 0.05$). (Table 2, Fig. 3)

고 찰

EBV는 주로 유년기에 감염되어 평생동안 잠복기 형태로 인체 내에 존재하게 된다. 초기 감염은 구인두 점막을 침범한 다음 다시 B림프구를 침범하는데 이때는 용해성 감염으로 10개가 넘는 항원을 표현하게 되

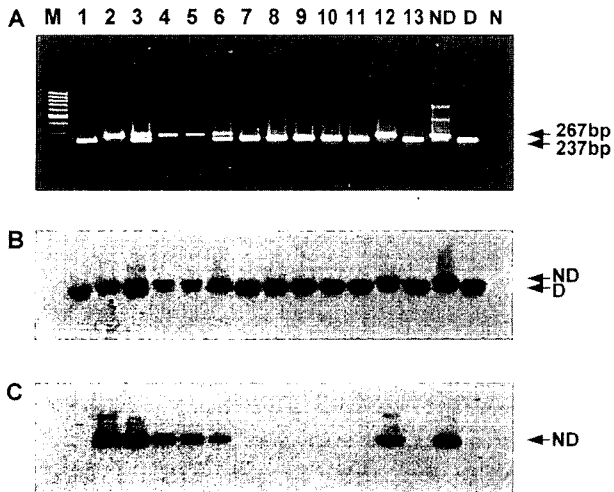


Fig. 3. LMP-1 30bp deletion study
 A : PCR using LMP-1 primer, B : Southern blot using LMP-1 conserved probe for both forms, C : Southern blot using LMP-1 probe for deletion site.
 Lane 2, 4, 5, 12 : Non-deletion type, Lane 1, 7-11, 13 : Deletion type, Lane 3, 6 : Mixed type,
 Lane ND : Non-deletion type control, B95-8, Lane D : Deletion type control, SNU99, Lane N : Negative control, Lane M : 50bp marker

나 회복기에 숙주 내에 있는 CD4+와 CD8+인 T 림프구의 작용으로 소수의 항원성을 갖는 B림프구만이 남아 숙주의 면역 방어기전을 피할 수 있게 된다.³¹⁾ 이때 면역 기능에 결함이 없는 사람에서는 잠복형으로만 남아있게 되지만 가끔 주기적으로 바이러스가 분비되어 다른 사람에게 전파될 수 있는 보균자 역할을 한다. EBV는 잠복기 상태로 인체에 존재하기 때문에 단순히 암종에서 바이러스가 검출되었다는 사실만으로 암 발생에 직접적 역할을 한다고 확정지을 수는 없으나 종양에서 검출된 바이러스로부터 추출한 바이러스 유전자가 단클론성인 것이 밝혀져 EBV의 감염이 종양 발생 이전에 일어났음을 증명해 준다.^{8,32)} 그러나 잠복상태로 존재하던 바이러스가 어떻게 암을 유발할 수 있는가에 대한 기전은 아직 밝혀진 것이 없으나 다른 암종과 관련된 바이러스와 마찬가지로 여러 인자들과 함께 작용함으로써 암을 유발할 것으로 추측하고 있다. 즉 지역적, 인종적 또는 유전적 차이가 중요하며 위장과 같은 장소에서는 *Helicobacter pylori*에 보조인자로 작용함으로써 위암이나 악성림프종 발생에 기여할 수 있다고 한다.

자궁경부에서 EBV는 자궁경부 상피 세포 이상이

있는 예들에서 보다 침윤성 암종에서 검출율이 높다는 보고가 있으나,^{1,17)} 정상인 경우나 세포 이상을 보이는 경우 모두에서 바이러스 검출율이 유사하였음을 보고하였다. 최근 Sasagawa 등³³⁾은 침윤성 암종의 55%와 정상 자궁의 26%에서 EBV가 검출되었음을 보고하여 자궁경부암에서 EBV의 역할을 강조한 바 있다. 본 연구에서는 세포의 이상이 없는 경우나 이상이 있는 경우 모두에서 EBV 검출율에 차이가 없어 Taylor 등¹⁸⁾의 결과와 유사하였다. 그러나 비 암종성 병변에서는 B형이 소수이지만 검출되었던 반면, 암종에서는 모두 A형으로 분류되어 B림프구에서처럼 A형이 B형에 비해 세포의 불멸화 능력이 많기 때문인지 여부에 대해서는 더 연구가 필요하다고 생각한다.

또한 호즈킨 림프종에서 나쁜 예후와 연관된 것으로 알려진 LMP-1 30bp 결손형을 조사한 결과 자궁경부암에서 의미 있게 많이 검출된다는 사실을 알 수 있었다. 본 연구에서 환자의 예후와의 관계를 연구한 것은 아니지만 자궁경부암의 발생 과정에 LMP-1 30bp 결손형이 관련이 있을지도 모른다는 사실을 시사해주고 있다. 아직까지 우리나라에서는 자궁경부암이나 비 종양성 자궁경부에서 EBV의 검출률이나 유형 분류에 대해 보고한 논문이 없어 비교할 만한 자료는 없으나, 본 연구를 통해 자궁경부에서는 A형의 EBV가 더 많이 존재한다는 사실과 종양에서는 LMP-1의 결손과 더 관련이 있다는 사실을 알 수 있었다.

자궁경부암 발생에 EBV가 어떻게 관여하는지를 규명하기 위해서는 검출된 바이러스의 단클론성의 증명과 발암과정에서 HPV와의 연관성, 그리고 자궁도말 표본에서 EBV감염에 의한 형태학적 변화가 어떻게 관찰될 수 있는지에 대한 연구가 필요하리라 생각한다.

결 론

우리나라 여성의 자궁경부암과 비종양성 자궁경부 병변에서 EBV를 검출하고 유형을 분석한 결과, EBV는 비 종양성 병변이나 암종에서 유사한 검출률을 보였고, 유형 분석에서는 자궁경부암 전례가 A형으로 분류된 반면 비 종양성 자궁경부병변에서는 A형과 함께 B형이 소수 검출되었다. LMP-1 30bp 결손형의 빈도는 비 종양성 자궁경부병변에서 보다 자궁경부암에서 의의있게 높았다. 따라서 우리나라 여성의 자궁경

부에 존재하는 EBV는 주로 A형에 속하며 LMP-1 30bp 결손형이 종양과 더 관련이 있다는 사실을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Becan IS, Blomfield PI, Johnson MA, Woodman CB, Young LS: Oncogenic viruses and cervical cancer. *Lancet* 1: 907-908, 1989.
2. Kessler II: Etiological concepts in cervical carcinogenesis. *Gynecol Oncol* 12:S7-24, 1981.
3. Boyle MJ, Sewell WA, Scully TB, et al.: Subtypes of Epstein-Barr virus in human immunodeficiency virus associated non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 78:3004-3011, 1991.
4. Gulley ML, Pulitzer DR, Eagan PA, Schneider BG: Epstein-Barr virus infection is an early event in gastric carcinogenesis and is independent of bcl-2 expression and p53 accumulation. *Hum Pathol* 27:20-27, 1996.
5. Imai S, Koizumi S, Sugiura M, et al.: Gastric carcinoma: Monoclonal epithelial cells expressing Epstein-Barr virus latent infection protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 9131-9135, 1994.
6. Leyvraz S, Henle W, Chahinian AP, et al.: Association of Epstein-Barr virus with thymic carcinoma. *N Engl J Med* 312:1296-1299, 1985.
7. Lung ML, Sham JST, Lam WP, Choy DTK: Analysis of Epstein-Barr virus in lung carcinomas in Hong Kong. *Cancer* 70:760-763, 1992.
8. Ott G, Kirchner TH, Muller-Hermelink HK: Monoclonal Epstein-Barr virus genomes but lack of EBV-related protein expression in different types of gastric carcinoma. *Histopathology* 25:323-329, 1994.
9. Pittaluga S, Wong MP, Chung LP, Loke SL: Clonal Epstein-Barr virus and malignant lymphoepithelial-like carcinomas of the lung. *Am J Surg Pathol* 17:678-682, 1993.
10. Selves J, Bibeau F, Brousset P, et al.: Epstein-Barr virus latent and replicative gene expression in gastric carcinoma. *Histopathology* 28:121-127, 1996.
11. Se Thoe SY, Wong KK, Pathmanathan R, Sam CK, Cheng HM: Elevated secretory IgA antibodies to Epstein-Barr virus(EBV) and presence of EBV DNA and EBV receptors in patients with cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 50: 168-172, 1993.
12. Shibata D, Weiss LM: Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinoma. *Am J Pathol* 140:769-774, 1992.
13. Griffin BE, Xue S: Epstein-Barr virus infections and their association with human malignancies : some key questions. *Ann Med* 30:249-259, 1998.
14. Sixbey JW, Lemon SM, Pagano JS: A second site for Epstein-Barr virus shedding: the uterine cervix. *Lancet* 2: 1122-1124, 1986.
15. Sixbey JW, Vesterinen EH, Nedrud JG, Raab-Traub N, Walton LA, Pagano JS: Replication of Epstein-Barr virus in human epithelial cells infected in vitro. *Nature* 306:480-483, 1983.
16. Young LS, Sixbey JW: Epstein-Barr virus and epithelial cells: a possible role for the virus in the development of cervical carcinoma. *Cancer Surv* 7:507-518, 1988.
17. Landers RJ, O'Leary J, Crowley M, et al.: Epstein-Barr virus in normal, pre-malignant and malignant lesions of the uterine cervix. *J Clin Pathol* 46:931-935, 1993.
18. Taylor Y, Melvin WT, Sewell HF, Flannelly G, Walker F: Prevalence of Epstein-Barr virus in the cervix. *J Clin Pathol* 47:92-93, 1994.
19. Kieff E: In *Fields Virology*, eds. Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al. Raven, Philadelphia 1996, pp2343-2396.
20. Chen X, de Pepper S, Arrand JR: Prevalence of the A and B types of Epstein-Barr virus DNA in nasopharyngeal carcinoma biopsies from Southern China. *J Gen Virol* 73: 463-466, 1992.
21. Lin JC, Lin SC, De BK, Chan WP, Evatt BL: Precision of genotyping of Epstein-Barr virus by PCR using three gene loci (EBNA-2, EBNA-3C, and EBER): Predominance of type A virus associated with Hodgkin's Disease. *Blood* 81: 3372-3381, 1993.
22. Kunimoto M, Trauma S, Tabata T, Yoshie O: One-step typing of Epstein-Barr virus by polymerase chain reaction: predominance of type 1 virus in Japan. *J Gen Virol* 73: 455-461, 1992.
23. Young LS, Yao QY, Rooney CM, et al.: New type B isolates of Epstein-Barr virus from Burkitt's lymphoma and from normal individuals in endemic areas. *J Gen Virol* 68: 2853-2862, 1987.
24. Zimmer U, Adldinger HK, Lenoir BM, et al.: Geographical prevalence of two Epstein-Barr virus types. *Virology* 154: 54-66, 1986.
25. Henderson S, Rowe M, Gregory C, et al.: Induction of bcl-2 expression by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 protects infected B cells from programmed cell death. *Cell* 65:1107-1115, 1991.
26. Laherty CD, Hu HM, Opari AW, Wang F, Dixit VM: The Epstein-Barr virus LMP1 gene product induces A20 zinc finger protein expression by activating nuclear factor kappa B. *J Biol Chem* 267:24157-24160, 1992.
27. Wang S, Rowe M, Lundgren E: Expression of Epstein-Barr virus transforming protein LMP1 causes a rapid and transient stimulation of the Bcl-2 homolog Mcl-1 levels in B-cell lines. *Cancer Res* 56:4610-4613, 1996.

28. Kingma EW, Weiss WB, Jaffe ES, Kumar S, Frekko K, Ratteld M: Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 oncogene deletions: correlations with malignancy in Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders and malignant lymphomas. *Blood* 88:242-251, 1996.
29. Knecht H, Bachmann E, Brousset P et al.: Deletions with the LMP-1 oncogene of Epstein-Barr virus are clustered in Hodgkin's disease and identical to those observed in nasopharyngeal carcinoma. *Blood* 82:2937-2942, 1993.
30. Hayashi K, Chen W-G, Chen Y-Y, et al.: Deletion of Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 gene in United States and Brazilian Hodgkin's disease and reactive lymphoid tissue: High frequency of a 30-bp deletion. *Hum Pathol* 28:1408-1414, 1997.
31. Cohen JI: Epstein-Barr virus and the immune system. Hide and seek. *JAMA* 278:510-513, 1997.
32. Hsu HC, Chen CC, Huang GT, Lee PH: Clonal Epstein-Barr virus associated cholangiocarcinoma with lymphoepithelioma-like component. *Hum Pathol* 27:848-850, 1996.
33. Sasagawa T, Shimakage M, Nakamura M, Sakaie J, Ishikawa H, Inoue M: Epstein-Barr virus(EBV) genes expression in cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer: a comparative study with human papillomavirus(HPV) infection. *Hum Pathol* 31:318-326, 2000.