Immune Network Vol. 1, No. 2, 2001

종양 표지 인자로서 혈장 Transforming Growth Factor-β1에 대한 연구

한미약품 중앙연구소, 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 호흡기센타 흉부외과[1], 서울대학교 의과대학 일반외과[2], 서울대학교 의과대학 혈액종양내과[3], 서울대학교 의과대학 소화기내과[4], 가톨릭대학교 의과대학 산부인과[5]

신 훈 · 임창기 · 최인영 · 이두연[1] · 노동영[2] · 류민희[3] · 이효석[4] · 방영주[3] · 박종섭[5] · 진승원

Study of plasma transforming growth factor-β1 level as a useful tumor marker in various cancers

Hoon Shin, Chang Ki Lim, In Young Choi, Doo Yun Lee[1], Dong Yong Noh[2], Min Hee Ryu[3], Hyo Suk Lee[4], Yung Jue Bang[3], Jong Sup Park[5], Seung Won Jin

Central Research Institute, Hanmi Pharmaceutical Co., Ltd., Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery[1], Respiratory Center, Yongdong Severance Hospital, College of Medicine, Yonsei University, Department of General Surgery[2], Division of Oncology and Hematology[3], Division of Gastroenterology[4], Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University, Department of Obstetrics and Gynecology[5], Catholic University Medical College, Seoul, Korea

Background : Many investigators have found transforming growth factor-β1 (TGF-β1) to be elevated in tumors. Changes in responsiveness to TGF-β1 have been linked to malignant transformation, tumor progression and tumor regression. Many malignant cell lines of epithelial or hematopoietic origin are refractory to the antiproliferative effects of TGF-β1. However, a little is known about the association of TGF-β1 with progression of malignant tumor. **Methods** : In this study, we measured the plasma level of TGF-β1 in various cancer patients and evaluated the utility of plasma TGF-β1 as a possible tumor marker. Plasma TGF-β1 levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay in cancer patients and normal controls. Carcinoembryonic antigen (CEA) and alpha-fetoprotein (AFP) as tumor marker were compared with TGF-β1 in the aspects of sensitivity and specificity. **Results** : The mean of plasma TGF-β1 levels was 1.219 ± 0.834 ng/ml in normal controls, 5.491 ± 3.598 ng/ml in breast cancer, 12.670 ± 10.386 ng/ml in lung cancer, 5.747 ± 3.228 ng/ml in hepatocellular carcinoma and 10.854 ± 7.996 ng/ml in cervical cancer. In comparison with CEA and AFP, TGF-β1 is more sensitive. **Conclusion** : We conclude that the high levels of TGF-β1 are common in the plasma of cancer patients. These results suggest that the plasma TGF-β1 level can be a potent tumor marker in various cancer patients.

Key Words: carcinoembryonic antigen (CEA), alpha-fetoprotein (AFP), cervical cancer, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), transforming growth factor-β1 (TGF-β1), tumor marker

책임저자 : 진승원, 한미약품 중앙연구소 유전공학실
463-400, 경기도 성남시 분당구 삼평동 371 번지
Tel: (031) 709-1202, Fax: (031) 709-3900
E-mail: swjin@hanmi.co.kr

서 론

일반적으로 암은 세포의 증식 및 성장 조절의 이상으

로 인한 세포의 과증식에 의해 발생하며, 세포의 증식 및 분화는 세포와 세포외 기질과의 작용에 영향을 주는 여러 성장인자와 호르몬 등의 상호 작용에 의해 조절되며(1,2), 이렇게 조화롭게 구성된 조절 기전에 이상이 생기면 세포 증식 및 분화 기전의 불균형이 나타나 암이 발생하게 된다(3,4). 인간 transforming growth factor-β 1(TGF-β1)은 분자량 25 kDa이며, 이황화결합으로 연결된 당쇄화되지 않은 동종 이합체(homodimer)의 형태로 존재한다. TGF-β1이 생물학적 활성도를 보이기 위해서는 잠재적 복합체로부터 TGF-β1이 분리되어야 한다. 이것은 in vitro 상태에서 잠재 연관 펩타이드(latency associated peptide)의 파괴(예, 산성화)에 의해서 가능하다. 잠재적 복합체로부터 TGF-β1이 분리되는 생리 기전은 TGF-β 활성도의 조절과 작용위치의 조절에 매우 중요하며 잠재 연관 펩타이드의 가수분해가 그 기전의 일부분으로 생각되어지나 전체 기전은 아직 명확하게 알려지지 않고 있다.

두 가지 다른 수용체 단백질이 TGF-β1 신호전달체계에 관여한다. 하나는 분자량 75 kDa의 TGF-β1 결합 단백질(TGF-βRII)의 이량체로 세포내에서 세린-트레오닌 키나아제(serine-threonine kinase) 활성을 갖는다. 잠재 연관 펩타이드의 분리후 TGF-β1이 결합하면 TGF-βRII는 53 kDa의 신호전달 단백질(TGF-βRII)의 이량체를 인산화한다. TGF-βRII의 인산화는 키나아제(kinase)를 활성화하고, 세포내 단백질을 통하여 일련의 신호 전달 과정이 진행된다. TGF-β1은 간세포를 포함하여 대부분의 상피세포와 혈액세포의 성장을 억제하며 세포 주기 G1 말기의 정지를 유도하고 아포프토시스에 관여하며(5) 신생 혈관 형성과 연골 세포 형성을 촉진하며 여러 세포유착 물질의 발현을 유도한다(6-8). 세포의 증식과 분화의 조절, 세포외 기질의 유지에도 중요한 역할을 하며, 여러 종류의 성장 인자의 생성과 정상적인 조절과정의 불균형으로 인하여 진행되는 암발생과정에서는 주로 암 발현 억제 역할을 한다고 보고되었다(9,10). 종양세포에서 TGF-β1을 포함한 세포 성장 인자의 과발현이 종양의 예후와 관련이 있다고 알려져 있으며(11), TGF-β1은 DNA 합성을 촉진하여 세포 분열을 일으키게 하지만(12) 한편으로는 세포 고유 형질의 전환에 작용하여 정상세포가 암세포로의 형질전환에도 관여하며 종양의 발생과 진행에 중요한 역할을 한다.

그러나, 정상세포와는 달리 이미 진행된 암세포에서는 TGF-β에 대한 반응성을 잃게 되어 TGF-β에 대한 저항성을 나타내기 때문에 TGF-β의 발현이 암의 침윤정도와 관계한다는 보고가 있다(13,14). 암세포에서의 TGF-β에 대한 저항성의 정확한 기전은 알려져 있지 않으나 주로 TGF-β와 결합하는 수용체 유전자의 변이에 의한 것으로 이해되고 있다(15-17). 많은 악성 종양에서 유래된 세포와 암조직에서 TGF-β1 유전자의 과발현이(18-23) 보고된 바 있으나 혈장중의 TGF-β1 농도와 암의 진행과정에 대해서는 현재 많은 연구가 진행중이다. 다양한 TGF-β1의 기능 중에서 생체의 조직이 재구성되거나 치료되는 과정에서 배 형성 과정과 동일한 기전이 관찰되고 특히 암 발생과정에도 비정상적으로 관여하는 것이 밝혀짐에 따라 혈액중 TGF-β1의 농도를 측정함으로써 암의 검사 및 치료 과정에 따른 예후의 예측 지표로 유효성을 가질 것으로 판단된다.

현재까지 여러 종류의 종양을 선별하고 치료 후 경과를 추적하는 종양 표지자로 carcinoembryonic antigen (CEA)과 간암에 특이한 단백질로 alpha-feto protein (AFP), 전립선암에 특이한 항원인 prostate-specific antigen (PSA) 등이 있으나 이들 시약들의 민감도와 특이도는 미흡하다. 암의 진단 연구는 일반적으로 특이성이 높은 종양 표지자를 찾아내서 이 표적에 친화력이 높은 단일클론항체나 DNA-탐침을 개발하는 것이 핵심이 된다. 현재 암의 검사에 사용되고 있는 종양 표지자는 생체내에 다수 존재하는 생리 활성물질이고, 그 함유량은 질병에 따라 어느 정도 상관 관계가 있는 경우도 있지만 실제로는 정상 세포에서도 발견되며, 질적으로도 정상 세포 유래인지 이상 세포 유래인지 판별하기 어렵다. 특히 정량적, 정성적으로 유효한 종양 표지자는 현재 존재하지 않는 상태이다.

본 연구에서는 유방암, 폐암, 자궁경부암 및 간암 환자와 정상인의 혈장 TGF-β1 농도를 측정하고 현재 종양 표지자로 사용되고 있는 AFP와 CEA와의 비교 분석을 통하여 범종양 표지자로서 TGF-β1의 유용성을 연구하였다.

재료 및 방법

1. 대상 환자 및 시료

혈중 TGF-β1의 농도를 측정하기 위한 대상 시료는 유방암, 폐암, 자궁 경부암 및 간암 환자의 혈장으로 하였으며, 정상 대조군의 혈액 채취를 병행하였다. 각 암종의

대상시료는 조직병리 검사로 확진된 환자로부터 수술전에 채취한 혈액에서 분리한 혈장시료이며 유방암 시료 121 예와 간암 시료 84 예는 서울대학교 병원 혈액종양내과로부터, 폐암 시료 45 예는 영동 세브란스병원 흉부외과로부터, 자궁 경부암 시료 190 예는 가톨릭대학교 의과대학 강남성모병원 산부인과로부터 확보하여 실험하였다. 정상 대조군으로는 현재 질병을 앓고 있지 않은 건강한 정상인 290 예의 혈액을 채혈하여 사용하였다.

각 암종 및 정상 대조군의 혈액 시료 채취는 EDTA 혈장분리관을 이용하여 채혈한 즉시 혈장을 분리하였는데, 3000 g의 속도로 20분 동안 4 ℃에서 원심분리 후 상청액인 혈장을 1.5 ml 시험관에 나누어 담은 후 -70 ℃에 냉동 보관한 뒤 실험에 사용하였다.

2. 혈중 TGF-β1, AFP, CEA의 농도 측정

혈중 TGF-β1의 농도는 human TGF-β1 immunoassay kit (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)을 사용하여 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)방법을 이용하여 측정하였다. TGF-β1은 거대 분자량을 갖는 비활성 복합체의 형태로 만들어 지며 이 복합체는 성숙된 TGF-β1과 latency associated peptide(LAP), latent TGF-β1 binding protein (LTBP)의 3개의 단백질로 이루어져 있다. LAP는 TGF-β1의 성숙화 과정중에 잘려진 N 말단기의 일부이며, LTBP는 여러 개의 당단백질 복합체로 이루어져 있으며 크기는 120 180 kD 정도이다. TGF-β1이 수용체와 결합하여 활성을 나타내기 위해서는 비활성 복합체로부터 유리되어야 한다.

초산과 Urea 등의 용액을 처리하면 단백질의 변성이 일어나 TGF-β1, LAP, LTBP 등이 분리된다. 이러한 반응은 비가역적으로 일어나기 때문에 중화 반응시 유리된 TGF-β1은 다시 비활성 복합체를 형성하지 않는다. 따라서, 활성화 반응과 중화 반응을 실시하는 경우 유리된 TGF-β1을 얻을 수 있고 정량 분석을 실시 할 수 있다. 각 검체는 latent TGF-β1을 활성화한 뒤 농도를 측정하였다. 각 검체를 용해하여 100 μl를 취한 후 2.5 N acetic acid/10 M urea로 산성화(활성화)한 뒤 2.7 N NaOH/1 M HEPES를 사용하여 중화시켰다. 이 후 검체 희석액을 사용하여 희석한 뒤 TGF-β II형 수용체가 coating된 96 well 마이크로타이터 플레이트에 각 검체와 표준액을 넣은 후 뚜껑을 닫아 실온에서 (약 20 - 25 ℃) 3시간 동안 반응시켰다. 표준액과 검체액을 세척액을 사용하여 세척한 후 항 TGF-β1 항체-HRP (horseradish peroxidase) conjugate를 각 well에 넣어 1시간 30분 동안 결합시켰다. 결합하지 않은 항 TGF-β1 항체-HRP conjugate를 세척액으로 세척한 후 기질액을 넣어 20분 동안 발색반응을 하였다. 이 후 반응 정지 용액을 첨가하여 450 nm에서 흡광도를 측정하였다. 표준액과 검체는 각각의 시료가 2 well이 되도록 실험하였으며 coefficient of variance (%)값이 10 이상을 넘는 검체에 대해서는 분석에서 제외하였다.

혈액중 CEA의 농도는 Solid phase ELISA 방법을 이용하는 assay kit(S-RAM Inc., 한국)을 이용하여 측정하였다. Monoclonal CEA 항체가 흡착된 well에 혈장시료를 가한다. 세척 후 항 CEA 항체-HRP conjugate를 가하면 결합되어 샌드위치 형태를 만든다. 이어 효소기질을 가하면 항체에 표지된 효소의 양에 따라 기질을 분해하여 발색하게 되고 반응 정지액 황산을 가하여 반응을 정지시키고 이 발색도를 450nm에서 측정한다. 이 발색도는 CEA의 농도와 비례한다.

혈액중 AFP의 농도는 AFP assay kit(S-RAM Inc. 한국)을 이용하여 측정하였다. Monoclonal AFP 항체가 흡착된 well에 혈장을 가한다. 세척 후 HRP가 표지 된 AFP 항체를 가하면 결합되어 샌드위치 형태를 만든다. 이어 효소기질을 가하면 항체에 표지 된 효소의 양에 따라 기질을 분해하여 발색하게 되고 이 발색도를 450nm에서 측정하며 AFP의 농도에 따라 비례한다.

3. 정상 참고치 결정을 위한 통계 처리 방법

ROC (Receiver Operating Characteristic) curve 분석은 연속적으로 변하는 cut-off value에서의 민감도(sensitivity)와 1-특이도(specificity)에 의해 그려지는 곡선으로서 진단방법의 타당성을 결정하고 여러 진단방법들을 비교하는 분석법으로 알려져 있다(24). 본 연구에서는 ROC curve 분석을 이용하여 TGF-β1의 값의 변화에 따라 민감도와 특이도를 구하고, 정상 참고치는 민감도와 특이도를 모두 고려하여 정확도가 최대화 되는 점 즉, 정상인을 암 환자로 판단하는 오류와 암 환자를 정상이라고 판단할 오류 모두를 최소화시키는 값을 판단 기준으로 하여 결정되었다.

4. 기존 종양 표지자와의 민감도 및 특이도 비교

유방암, 간암, 정상시료 각각 50 예와 폐암 시료 45 예, 자궁경부암 시료 49 예를 임의로 선별하여 TGF-β1 정량 키트와 대조 종양 표지자로서 간암의 경우

alpha-fetoprotein(AFP)를 유방암, 폐암, 자궁경부암의 경우 carcinoembryonic antigen(CEA)를 이용하여 민감도와 특이도를 확인하였다. 비교실험은 국제 정도 관리 협회(CAP)로부터 인증을 받은 검사실시 인증기관인 SCL(서울임상연구소)에서 실시하였다. 정상 참고치 결정 후 TGF-β1과 기존 종양 표지자와의 민감도 및 특이도 비교를 위해 McNemar 검정을 사용하였다.

결 과

1. 각각의 암 환자 혈장에서의 TGF-β1 농도

유방암, 폐암, 자궁경부암 및 간암환자의 혈장 시료에서의 TGF-β1 농도를 Table I에 나타내었으며, 각각의 암환자의 혈장 시료에서의 TGF-β1 농도의 분포를 Fig. 1에 나타내었다.

2. TGF-β1 정상 참고치 결정을 위한 ROC curve 분석

Table II에 나타난 바와 같이 ROC curve 분석 결과 각 암환자의 TGF-β1 정상 참고치는 자궁 경부암과 간암 환자에서는 2.0 ng/mL, 유방암 환자에서는 1.5 ng/mL, 폐암 환자에서는 2.5 ng/mL로 정할 때 가장 높은 정확도를 나타내었다.

3. 다른 종양 표지자와의 민감도 및 특이도 비교

Table III에 나타난 바와 같이 TGF-β1과 다른 종양 표지자와의 민감도 비교에서는 유방암, 폐암, 자궁경부암과 간암 모두에서 대조 종양 표지자로 사용한 AFP와 CEA보다 TGF-β1의 민감도가 높음을 알 수 있었으며, McNemar 검정 결과 간암에서는 p-value가 0.0015로 나타났으며, 그 외의 암종에서 p-value가 0.00001로 나타나 TGF-β1과 다른 종양 표지자간에 민감도에 있어 통계적

Table Ⅱ. Cut-off value of TGF-β1 concentrations in various cancer patients using ROC curve analysis.

	TGF-β1 Cut-off value (ng/ml)	Sensitivity	Specificity
Breast cancer	1.5	0.868	0.817
Lung cancer	2.5	0.978	0.952
Cervical cancer	2.0	0.963	0.934
Hepatocellular carcinoma	2.0	0.952	0.934

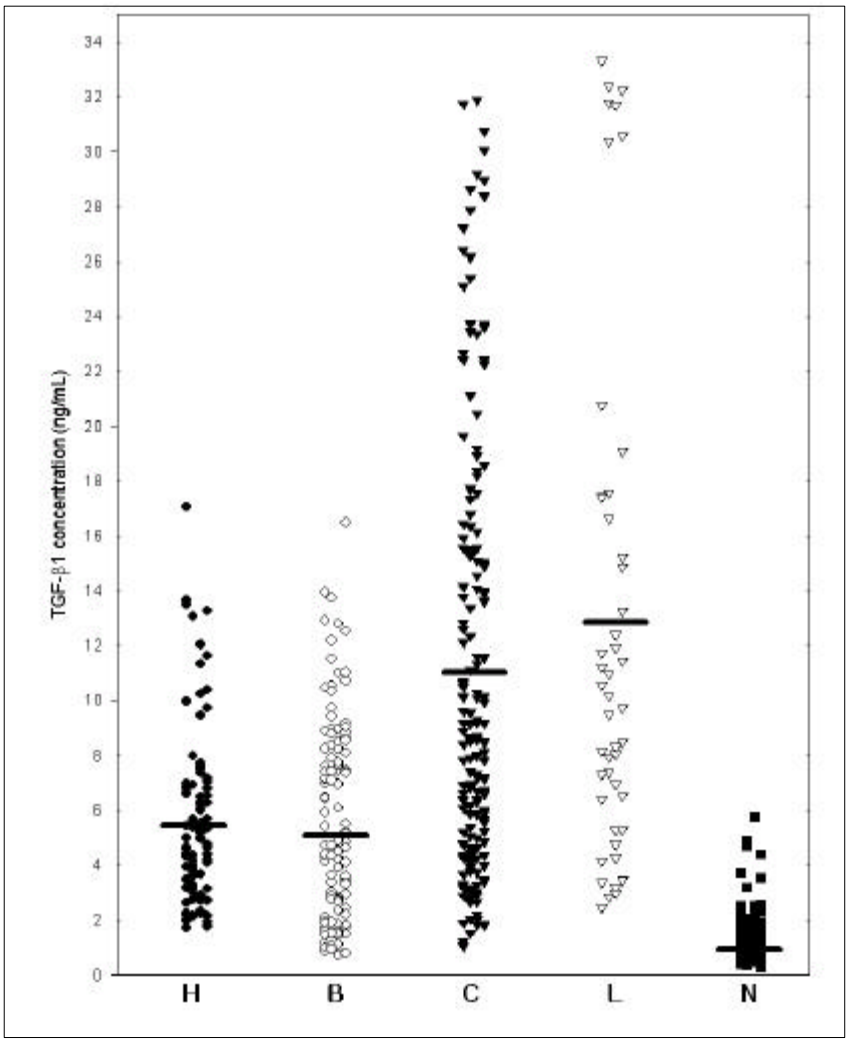
Table Ⅰ. TGF-β1 concentrations in the plasma of various cancer patients and normal controls.

	Plasma TGF-β1 concentration (Mean ± Standard Deviation, ng/ml)	Number of patients
Breast cancer	5.491 ± 3.598	121
Lung cancer	12.670 ± 10.386	45
Cervical cancer	10.854 ± 7.996	190
Hepatocellular carcinoma	5.747 ± 3.228	84
Normal	1.219 ± 0.834	290

Table Ⅲ. Comparison of sensitivity and specificity with CEA and AFP in various cancer patients and normal controls.

Tumor marker		CEA	AFP	TGF-β β β1
Sensitivity	Breast cancer (50 case)	1/50 (2.0%)	-	50/50 (100.0%)
	Lung cancer (45 case)	11/45 (24.4%)	-	44/45 (97.8%)
	Cervical cancer (49 case)	2/49 (4.1%)	-	49/49 (100.0%)
	Hepatocellular carcinoma (50 case)	-	38/50 (76.0%)	50/50 (100.0%)
Specificity (Normal 50 case)		50/50 (100.0%)	50/50 (100.0%)	50/50 (100.0%)

Cut-off value : CEA < 4.5 ng/ml, AFP < 15 ng/ml, TGF-β1 < 2.0 ng/ml



H : Hepatocellular carcinoma, B : Breast cancer, C : Cervical cancer, L : Lung cancer, N : Normal control

Fig. 1. Distribution of TGF-β1 concentration in the plasma of various cancer patients and normal controls. Solid bars represent mean values.

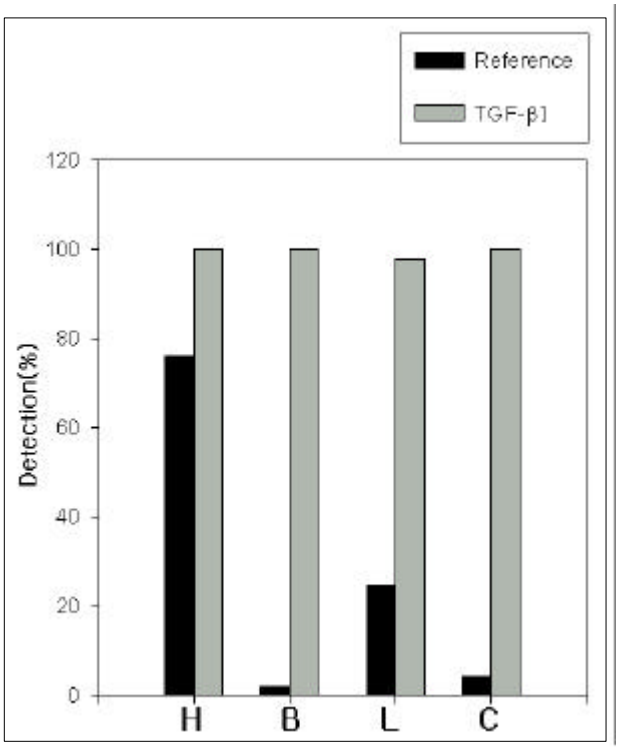
으로 유의한 차이가 있음을 확인하였다. Fig. 2에서는 TGF-β1과 다른 종양 표지자간의 민감도 차이를 확실히 관찰 할 수 있다.

한편, 특이도에서는 Table III에서 보는 바와 같이 정상인에서는 TGF-β1 및 대조 종양 표지자 모두 정상참고치 이하를 나타내어 양군에서 특이도는 100%로 동일하였고, 의미있는 차이는 없었다.

고 찰

악성 위암과 유방암 조직에서 TGF-β1 발현의 증가는 암조직의 침윤과 전이의 진행과정에 TGF-β1이 중요한 역할을 하는 것을 보여준다(22,25).

Shirai 등(26)의 보고에서는 간세포암 환자의 혈장 TGF-β1 농도는 정상인은 물론 만성 간염과 간경화 환자



H : Hepatocellular carcinoma, B : Breast cancer,
C : Cervical cancer, L : Lung cancer
Cut-off value : CEA < 4.5 ng/ml, AFP < 15 ng/ml,
TGF-β1 < 2.0 ng/ml

Fig. 2. Comparison of sensitivity with other tumor marker proteins in various cancer patients.

의 경우보다 높게 나타나고 적절한 치료 후에는 상당히 감소되며, 혈청 AFP (alpha-fetoprotein) 농도와는 특별한 상관성은 보이지 않는다. 또한, 전립선암 환자의 혈장 TGF-β1 농도가 정상인 보다 2배 이상 증가하며 유방암, 폐암환자의 혈장내 TGF-β1 농도 증가에 대한 여러 연구자들의 보고가 있다(27-29). Shim 등(30)은 결장-직장암 환자에서 혈청 TGF-β1 농도가 정상인 보다 유의적으로 증가하며 암의 진행정도와도 관계되어 결장-직장암의 마커로서의 가능성을 제시하였다.

현재 종양을 선별하고 치료 후 경과를 추적하는 종양 표지자로 CEA, AFP, PSA 등이 쓰이고 있으나 이들의 민감도와 특이도는 매우 미흡하며 제한된 암종에서만 사용되고 있다. 본 연구에서는 TGF-β1의 정량 검사에 의한 암 진단의 유용성을 연구하기 위해 유방암, 폐암, 자궁 경부암 및 간암 환자의 혈장시료를 분석한 결과, 각 암종에 대한 종양 표지자의 정상 참고치를 기준으로 하였을 때 민감도에 있어 대조 종양 표지자(CEA, AFP)에 비해 P value <0.05로 유의하게 차이가 있음을 확인하였다. 또한, 연구결과 Table II에 나타난 바와 같이 약 87%에서 98%의 암 환자에서 정상인보다 높은 TGF-β1 농도를 보였으며 이러한 비율은 폐암과 결장-직장암을 대상으로 한 다른 보고(29,30)의 결과보다 증가된 수치이다. Fig. 1에서 보는 바와 같이 TGF-β1 농도는 정상대조군과 각 암 시료에서 분포양상이 뚜렷이 대별된다. 이러한 결과는 혈장 TGF-β1의 농도를 측정함으로써 효과적으로 상기 암들을 종합적으로 선별할 수 있는 가능성을 시사한다. 반면, 본 연구에서 정상인에서는 TGF-β1 및 대조 종양 표지자 모두 정상 참고치 이하를 나타내는 결과를 얻어 특이도는 차이가 없었다. 민감도와 특이도를 종합해서 고려하면, TGF-β1은 다른 종양 표지자에 비해 암 진단에 있어 정확도를 높일 수 있는 것으로 판단된다. 한편 여러 암종에서 공히 혈중 TGF-β1 농도가 증가되어 있어 TGF-β1은 특정 암종에 대해 특이하지는 않는 것으로 판단되는데, 특정 암종의 표지자로 사용되기 보다는 범 종양 표지자로서 사용될 수 있는 가능성을 갖는다고 하겠다.

또한, 수술 후에 암조직이 완전히 제거되지 않은 경우에는 혈장내 TGF-β1 농도가 감소하지 않고 지속적으로 증가하며, 혈장내 TGF-β1 농도가 수술 후에도 증가되어 나타난다면 잔류 암의 가능성을 고려해야한다고 하였으나, 암의 진행정도(stage of disease)와 수술 후 TGF-β1과의 상관성은 관찰할 수 없다(28). 방사선 치료를 받은 폐암환자를 대상으로 치료 전과 치료 후에 혈장내 TGF-β1 농도를 측정한 결과 치료 전에 폐암환자의 50%에서 혈장 TGF-β1 농도가 증가하며, 치료 후 암의 증세가 나타나지 않은 환자의 경우에는 TGF-β1 농도가 정상인의 경우와 크게 다르지 않으나 암 조직이 남아있거나 재발한 환자의 경우에는 정상인보다 높은 TGF-β1 농도를 보인다(29). 결장-직장암 환자와 간세포암 환자를 대상으로 수술 전과 후의 혈액 내 TGF-β1 농도를 비교한 연구보고에서도 수술 전 증가된 TGF-β1 농도가 수술로 암조직을 제거한 후에는 정상인과 유사한 농도를 유지하였다(30,31). 이러한 연구보고와 간세포암 조직에서 TGF-β1 mRNA와 단백질의 농도가 증가하며 면역조직화학염색으로 간암 세포내에 TGF-β1이 존재함을 확인한 보고(23)와 관련해서 암환자에서 증가된 혈액내 TGF-β1 농도는 암세포에서 직접 TGF-β1의 합성과 분비가 증가되어 나타난 결과로 생각할 수 있다.

따라서, 수술이나 다른 외과적 치료를 받은 암 환자에

있어서 암의 치료에 대한 암 조직의 반응과 상태를 추적하는 방법으로 혈액내 TGF-β1 농도가 이용될 수 있음을 시사하였으며 이러한 가능성을 여러 종류의 암종에서 여러 명의 환자를 대상으로 확인할 필요가 있다고 생각된다.

결 론

TGF-β1은 생체내에서 면역반응, 상처 치유, 세포 외부 기질 유지, 교원질 형성, 세포성장 등 다양하게 영향을 미치며, 여러 악성 종양 세포에서 TGF-β1 유전자의 과발현이 보고되었다.

본 연구에서는 유방암, 폐암, 자궁 경부암 및 간암 환자와 정상인의 혈장 TGF-β1 농도를 측정하고 현재 종양 표지자로 사용되고 있는 CEA, AFP와의 비교 분석을 통해 CEA, AFP보다 TGF-β1의 민감도가 더 높음을 확인하였으며, 여러 종류의 암에서 혈장내 TGF-β1 농도가 임상적으로 유용한 종양 표지자로서 사용될 수 있는 가능성을 확인하였다.

참 고 문 헌

1. Nowell PC : The clonal evolution of tumor cell populations Science 194;23-28, 1976
2. Vogelstein B, Kinzler KW : The multistep nature of cancer. Trends Genet 9;138-141, 1993
3. Weinberg RA : A molecular basis of cancer. Sci Am 249:126-142, 1983
4. Quintanilla M, Brown K, Ramsden M : Carcinogen specific mutation and amplification of Ha-ras during mouse skin carcinogenesis. Nature 322;78-80, 1986
5. Lin P, Liu C, Tsao MS : Inhibition of proliferation of cultured rat liver epithelial cells at specific cell cycle stages by transforming growth factor β. Biochem Biophys Res Commun 143:26-30, 1987
6. Ignotz RA, Endo T, Massague J : Cell adhesion receptors as targets for transforming growth factor β action. Cell 51:189-197, 1987
7. Pignatelli M, Bodmer WF : Integrin receptor mediated differentiation and growth inhibition is enhanced by transforming growth factor β in colorectal tumor cells grown in collagen gels. Int J Cancer 44:518-523, 1989
8. Ruoslahti E, Pierschbacher MD : New perspectives in cell adhesion : RGD and integrins. Science 238:491-497, 1987
9. Rodriguez GC, Berchuck A, Whitaker RS : Epidermal growth factor receptor expression in normal ovarian epithelium and ovarian cancer II. Relationship between receptor expression and response to epidermal growth factor. Am J Obstet Gynecol 164:745-750, 1991
10. Gajdusek CM, Luo Z, Mayberg MR : Basic fibroblast growth factor and transforming growth factor beta-1: synergistic mediators of angiogenesis in vitro. J Cell Physiol 157:133-144, 1993
11. Pusztai L, Lewis CE, Lorenzen J, McGee JOD : Growth factor:Regulation of normal and neoplastic growth. J Pathol 169:191-201, 1993
12. Moses HL, Branum EL, Proper JA, Robbinson RA, Transforming growth factor production by chemically transformed cells. Cancer Res 41:2842-2848, 1981
13. Manning AM, Williams AC, Game SM, Paraskeva C : Differential sensitivity of human colonic adenoma and carcinoma cells to transforming growth factor β (TGF β) : conversion of an adenoma cell line to a tumorigenic phenotype is accompanied by a reduced response to the inhibitory effect of TGF β. Oncogene 6:1471-1476, 1991
14. Arrick BA, Lopez AR, Elfmann F, Ebner R, Damsky CH, Derynck R : Altered metabolic and adhesive properties and increased tumorigenesis associated with increased expression of transforming growth factor beta 1. J Cell Biol 118:715-726, 1992
15. Park K, Kim SJ, Bang YJ, Park JG, Kim NK, Roberts AB, Sporn MB : 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 β. Proc Natl Acad Sci 91:8772-8776, 1994
16. Markowitz S, Wang J, Meyeroff L, Parsons R, Sun LZ, Lutterbaugh J, Fan RS, Zborowska E, Kinzler KW, Vogelstein B : Inactivation of the type II TGF β receptor in colon cancer cells with microsatellite instability. Science 268:1336- 1338, 1995
17. Wang J, Sun L, Myeroff L, Wang X, Gentry LE, Yang J, Liang J, Zborowska E, Markowitz S, Willson JK : Demonstration that mutation of type II TGF-β receptor inactivates its tumor suppressor activity in replication

error positive colon carcinoma cell. J Biol Chem 270:22044-22049, 1995

18. Derynck R, Jarrett JA, Chen EY, Eaton DH, Bell JR, Assoian RK, Roberts AB, Sporn MB, Goeddel DV : Human transforming growth factor β complementary DNA sequence and expression in normal and transformed cells. Nature 316:701-705, 1985
19. Massague J : Type β transforming growth factor from feline sarcoma virus-transformed rat cells. J Biol Chem 259:9756-9761, 1984
20. Gomella LG, Sargent ER, Wade TP, Anglard P, Linehan WM, Kasid A : Expression of transforming growth factor α in normal human adult kidney and enhanced expression of transforming growth factor α and β1 in renal cell carcinoma. Cancer Res 49:6972-6975, 1989
21. Barrett-Lee P, Travers M, Luqmani Y, Coombes RC : Transforming growth factors in human breast cancer : clinical correlates. Br J Cancer 61:612-617, 1990
22. Yoshida K, Yokozaki H, Niimoto M, Ito H, Ito M, Tahara E : Expression of TGF-β1 and procollagen type I and type III in human gastric carcinoma. Int J Cancer 44:394-398, 1989
23. Ito N, Kawata S, Tamura S, Takaishi K, Shirai Y, Kiso S, Yabuuchi I, Matsuda Y, Nishioka M, Tarui S : Elevated levels of transforming growth factor β1 messenger RNA and its polypeptide in human hepatocellular carcinoma. Cancer Res 51:4080-4083, 1991
24. Altman DG, Bland JM : Diagnostic tests 1: Sensitivity and specificity. BMJ 308;1552, 1994
25. Dalal BI, Keown PA, Greenberg AH : Immunocytochemical localization of secreted transforming growth factor β1 to the advancing edges of primary tumors and to lymph node metastases of human mammary carcinoma. Am J Pathol 143:381-389, 1993
26. Shirai Y, Kawata S, Tamura S, Ito N, Tsushima H, Takaishi K, Kiso S, Matsuzawa Y : Plasma transforming growth factor β1 in patients with hepatocellular carcinoma. Cancer 73: 2275-2279, 1994
27. Ivanovic V, Melman A, Davis-Joseph B, Valcic M, Geliebter J : Elevated plasma levels of TGF-β1 in patients with invasive prostate cancer. Nature Medicine 1:282-284, 1995
28. Kong FM, Anscher MS, Murase T, Abbott BD, Iglehart JD, Jirtle RL : Elevated plasma transforming growth factor β1 levels in breast cancer patients decrease after surgical removal of the tumor. Ann Surg 222:155-162, 1995
29. Kong F-M, Washington MK, Jirtle RL, Anscher MS : Plasma transforming growth factor-β1 reflects disease status in patients with lung cancer after radiotherapy : a possible tumor marker. Lung Cancer 16:47-59, 1996
30. Shim KS, Kim KH, Han WS, Park EB : Elevated serum levels of transforming growth factor-β1 in patients with colorectal carcinoma. Cancer 85:554-561, 1999
31. Shirai YS, Kawata S, Ito N, Tamura S, Takaishi K, Shinichi K, Tsushima H, Matsuzawa Y : Elevated levels of plasma transforming growth factor-β1 in patients with hepatocellular carcinoma. Jpn J Cancer Res 83:676-679, 1992