

한국인 위암에서 KLF4 단백질 발현 양상

가톨릭대학교 의과대학 병리학교실 및 ¹외과학교실

송재휘 · 조용구 · 김창재 · 박조현¹ · 김수영 · 남석우 · 이석형 · 유남진 · 이정용 · 박원상

목적: Zinc finger를 가진 KLF4는 위장관 상피세포의 항상성 유지에 중요한 역할을 하는 종양억제유전자이다. 연구자들은 KLF4 단백질의 발현 변화가 위암의 발생에 관여하는지를 파악하고 위암의 병리 지표들과 연관성이 있는지를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법: 84예의 파라핀 포매된 위암조직에서 암세포들을 각각 3군데에서 펀치하여 새로운 파라핀 블록으로 옮겨 위암의 tissue microarray를 제작하였다. Tissue microarray 절편에서 KLF4 단백질에 대한 항체로 면역화학염색을 실시한 후 발현 양상을 병리 지표들인 조직학적 소견, 침습 정도, 림프절 전이 및 복막파종 등과의 연관성을 조사하였다.

결과: KLF4 단백질은 위점막의 표면과 소와 상피세포의 세포질과 핵에서 주로 발현되고 있었고 조사된 위암 84예 중 43예(51.2%)에서 발현이 현저히 저하되어 있거나 소실되어 있었다. 이러한 KLF4 단백질의 발현 소실은 조직학적 소견, 침습 정도, 림프절 전이 및 복막파종과는 통계적으로 연관성이 없었다.

결론: 이러한 연구 결과는 KLF4 단백질의 발현 소실이 위장관 상피세포의 비정상적인 성장과 분화를 유도하고 위암의 발생 초기에 관여한다는 것을 의미한다.

중심 단어: Kruppel-like factor, Zinc finger 단백질, 세포자멸사, 종양 억제 유전자, 면역화학염색

서 론

Kruppel-like factor (KLF) family는 Sp1과 관련된 전사인자들로 종(species)에 따라 잘 보존된 카르복실 부위(C-terminal)와 DNA의 GC-rich 염기서열과 결합하는 3개의 zinc finger DNA 결합 영역, 그리고 각 유전자마다 염기서열이 다양한 아미노 부위(N-terminal)의 활성화 영역으로 구성되어 있다.(1) 지금까지 KLF family 중 KLF4, KLF5 그리고 KLF6가 위장관 상피세포의 항상성 유지에 중요한 역할을 하는 것

책임저자: 박원상, 서울특별시 서초구 반포동 505번지
가톨릭대학교 의과대학 병리학교실, 137-701
Tel: 02-590-1192, Fax: 02-537-6586
E-mail: wonsang@catholic.ac.kr

접수일: 2005년 8월 29일, 게재승인일: 2005년 9월 9일
본 연구는 한국과학재단 기초의과학연구센터사업지원으로 수행되었음.

으로 알려져 있는데, KLF4는 점막 상피세포의 세포분열 후에 세포의 성장 억제와 분화에 관여하여 주로 성장이 억제되는 세포의 핵에서 과발현되며,(2) KLF5는 장 상피세포의 증식을 유도하는 것으로 보고되었다.(3) 이 중 KLF4는 피부와 혀, 식도, 위 및 대장의 상피세포에서 주로 발현되어 epithelial zinc finger protein, EZF (endothelial kruppel-like zinc finger protein), 혹은 GKLf (gut-enriched kruppel-like factor)로 불리는 전사인자(transcription factor)로 염색체 9번의 염색체의 장완(9q31)에 위치하고 있다.(4,5) 이러한 KLF4는 배양 세포에서 혈청 결핍, 접촉성 성장 억제(contact inhibition) 및 DNA 손상이 있을 때 그 발현이 증가하여 DNA 합성을 억제하는 것으로 알려지고 있다.(5,6) 또한 KLF4는 p53의 존성으로 cyclin-dependent kinase inhibitor 인 p21^{WAF1/Cip1}을 활성화시켜 G1/S에서 세포주기를 억제한다.(6-8) 최근, 대장암, 방광암, 식도암, 위암 등의 여러 인체 종양에서 KLF4 RNA와 단백질 발현의 소실이 관찰되고 있으며 세포주에서 인위적으로 KLF4의 발현을 유도한 결과 세포자멸사와 함께 현저한 세포 성장 억제 효과를 관찰할 수 있어 KLF4는 위장관의 상피세포에서 중요한 종양억제 유전자로 작용하는 것으로 보고되고 있다.(8-12) 이 외에도 위 점막 상피세포에서 KLF4 단백질의 발현을 소실한 생쥐에서는 상피세포의 증식과 함께 acidic mucin과 TFF2 (Trefoil factor family 2)를 발현하여 위암의 전암병변과 유사한 소견을 보여 KLF4는 정상 위점막 상피세포의 항상성 유지에 매우 중요한 단백질로 여겨지고 있다.(13)

한편, 위암은 조직학적으로 미만형(diffuse-type)과 장형(intestinal-type)으로 나눌 수 있는데 이중 미만형은 E-cadherin의 기능적 결함에 의하여 장형위암은 *Helicobacter pylori* (이하 *H. pylori*)에 감염된 후 위염과 장형화생(intestinal metaplasia)이 동반되고 샘종(adenoma)의 과정을 거쳐 다단계로 발생하는 것으로 알려지고 있다.(14) 장형위암의 발생과정에서 *H. pylori* 감염 후 장형화생의 발생은 caudal-related homeobox gene family 유전자인 CDX2의 활성화에 의한 것으로 보고되어 있다.(14) 흥미롭게도, KLF4 단백질의 발현은 CDX2 단백질에 의해 조절되는데,(15) 이러한 소견들은 KLF4 단백질이 CDX2와 상호 의존적으로 위암의 발생을 억제하는데 매우 중요한 역할을 한다는 것을 의미한다.

이에 연구자들은 염색체 9번 장완에 존재하고 있는 KLF4

유전자가 위암의 발생과 진행에 관련되는 종양억제 유전자라는 것을 알아보려고 한국인 위암 84예를 포함하는 tissue microarray를 이용하여 KLF4 단백질 발현 양상을 면역조직화학법으로 조사하고 병리지표들과의 상관관계를 비교하였다.

방 법

1) 대상

1998년부터 2000년까지 위 샘암종(adenocarcinoma)으로 진단을 받고 위절제술을 시행한 환자의 파라핀 포매 위 샘암종 조직 중에서 보관상태가 양호한 84예를 연구대상으로 하였다. 환자의 연령은 22세에서 80세 사이였으며 평균 56.3세였고 남녀의 비는 1.8 : 1이었다. 암세포의 위벽 침습 정도에 따른 조기위암은 전체 84예 중 23예, 진행성 위암은 61예였으며, Lauren 씨 분류로는 미만형이 34예, 장형(intestinal)이 50예였다.(16) 위암의 진행 정도, 조직학적 분류 및 전이 여부를 조사하여 KLF4의 발현 여부와 비교 분석하였다.

2) Tissue microarray의 제작

파라핀 블록으로 조직 절편을 제작한 다음 hematoxylin & eosin 염색으로 정상 위 점막과 암 부위를 선정하였다. 정상 위점막은 30예의 위암 블록을 대상으로 단순 위염, 위축(atrophy), 장형화생(intestinal metaplasia) 및 증식성 변화가 포함되도록 각 블록에서 2 혹은 3군데에서 선정하였다. 진행성 암인 경우는 위벽의 층에 따라 3군데를, 조기위암은 점막과 점막하층에서 3군데를 선정하여 사용하였다. Tissue arrayer (Beecher instruments, Silver Spring, MD)를 이용하여 선정된 영역에 해당하는 파라핀 포매 조직을 0.6 mm 크기로 펀치하여 조직을 새로운 블록으로 옮겼다. 조직의 배열은 암조직을 가운데 두고 테두리에 정상 위점막을 배치하도록 하였다.

3) 면역조직화학염색

KLF4 단백질의 발현을 확인하기 위해 항 KLF4 항체(Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA)를 1 : 200으로 희석하여 사용하였다. 발현정도를 높이기 위해 항원회복법과 tyramide signal amplification kit (NEN Life Science, Boston, MA)를 사용하였는데, 이 kit에는 정상 혈청, streptavidin-peroxidase 그리고 biotinylated tyramide가 포함되어 있다. Tissue microarray 파라핀 면역염색은 다음의 두 가지 기준으로 KLF4 항체의 특이성을 확립하였다. 첫째, 동일 희석배수로 정상 토끼 혈청을 사용하여 면역염색을 하였을 때 모든 세포가 음성이었다. 둘째, 염색 강도는 항체의 희석 배수가 클수록 감소하였다.

Tissue microarray 블록을 5 μm 두께로 박절하여 poly-L-

lysine-coated slide 위에 부착시키고 60°C에서 2시간 건조시켰다. 항원 회복(antigen retrieval)을 위해 citrate buffer (0.01 mol/L, pH 5.6)에 탈파라핀된 조직절편이 부착된 슬라이드를 담그고 pressure cooker를 이용하여 microwave (750 W)에 5분간 3회 가열하고 20분간 pressure cooker 안에 유지시켰다. Phosphate-buffered saline (PBS)에 수세한 후 1% 과산화수소에서 내인성 peroxidase 활성을 억제시켰다. TNT buffer (0.1 mol/L Tris-HCl, pH 7.4, 0.15 mol/L NaCl and 0.05% Tween 20)로 10분간 2번 수세한 후 TNB buffer (0.1 mol/L Tris-HCl, pH 7.4, 0.15 mol/L NaCl and 0.5% blocking reagent)를 처리하였다. PBS로 수세한 후 1 : 200으로 희석된 KLF4 항체를 가하고 4°C에서 하룻밤 반응시켰다. 이후 biotin과 결합된 이차 항체를 가하고 37°C에서 50분간 반응시킨 후 streptavidin-peroxidase 복합체를 가하고 실온에서 30분간 반응시킨 다음, biotinylated tyramide를 실온에서 7분간 처리하였다. 각 반응 단계마다 TNT buffer에 5분씩 3번 수세한 후 다음 단계를 실시하였다. 반응산물은 diaminobenzidine (Sigma, St Louis, MO)으로 발색시키고 hematoxylin으로 대조 염색한 다음 흐르는 물에 세척하고 발상으로 봉합하였다. 염색 결과는 3명의 병리사가 독립적으로 판단하였는데 정상 위점막에서는 모든 상피세포가 양성 반응을 보여 위암의 경우 각 예마다 3군데의 조직 중 2군데 이상에서 각각 50% 이상의 암세포에서 발현된 경우를 양성으로 판정하였다.

결 과

면역조직화학염색상 KLF4 단백질은 모든 예의 위 점막 상피세포에서 발현되었으며 주로 세포질과 핵에서 양성 있었고, 핵 염색은 일부 점막상피세포와 선와(crypt)에서 양성 반응을 보였다(Fig. 1). 위 점막 고유관의 림프구를 비롯한 염종세포에서는 국소적으로 KLF4 단백질을 약하게 발현하고 있었다. 위암 조직 주위에서 흔히 관찰되는 정상 위 점막의 증식성 샘(gland), 장형화생, 그리고 위축성 변화에 따른 KLF4 단백질의 발현 차이는 발견할 수 없었다. 위암 조직 내 암세포에서 KLF4 단백질이 발현된 예는 모두 84예 중 41예(48.8%)로 43예(51.2%)의 위샘암종에서 KLF4 단백질 발현이 현저히 감소하였거나 소실되어 있음을 알 수 있었다(Table 1). 흥미롭게도 KLF4 단백질 발현이 양성으로 관찰된 위암에서는 대부분의 암세포에서 양성을 보였으며 그 발현 정도는 정상 위 점막에서의 발현과 큰 차이가 없거나 강한 양성 반응을 보였다. Lauren 씨의 조직학적 분류에 따른 미만형 위암 34예 중 16예(47.1%)에서, 그리고 장형 50예 중 25예(50.0%)에서 KLF4의 발현을 관찰할 수 있었으며, 통계적으로 조직학적 분류와 KLF4 단백질의 발현 소실은 유의한 상관관계를 발견할 수 없었다(Table 1). KLF4의 발현과 위암의 진행과 관련된 병리적 인자들간의 비교에서는 림프절 전이와 상관없이 점막하층까지 암세포의 침윤이 있는 조기 위

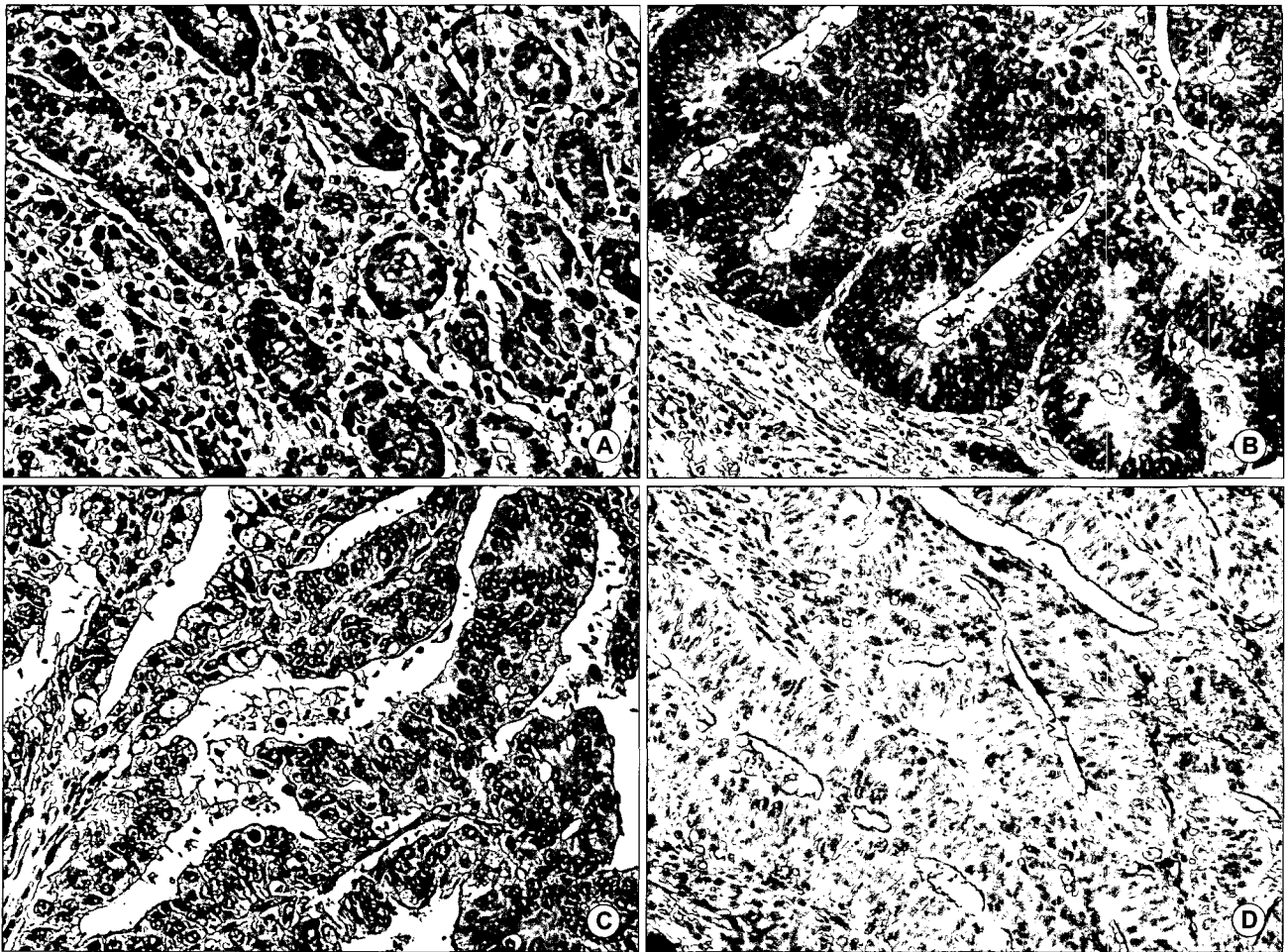


Fig. 1. Expression of KLF4 in gastric mucosa and cancer by immunohistochemistry. (A) Gastric mucosal epithelial cells showed positive immunoreactivity for KLF4, mainly in cytoplasm and nucleus. (B) Gastric adenocarcinoma with strong immunopositive reaction for KLF4 in tumor cells. (C & D) Gastric carcinomas showing markedly reduced or loss of expression of KLF4 (Original magnification; A~D, $\times 200$).

암은 43.5% (23예 중 10예)에서, 진행성 위암에서는 50.8% (61예 중 31예)에서 KLF4 단백 발현을 관찰할 수 있었다 (Chi-Square test, $P=0.5485$). 이 외에 위암세포의 분화 정도, 위 주위 림프절로의 전이와 복막 파종(peritoneal dissemination)도 KLF4 단백 발현 소실과는 통계적으로 의미있는 관계를 발견할 수 없었다(Table 1).

고 찰

위암은 우리나라에서 전체 암의 20.2%를 차지하고 있으며 암 사망률도 폐암에 이어 2위를 차지하고 있다.(16) 그러나 불행하게도 위암의 정확한 분자생물학적 발암기전은 아직까지 밝혀지지 않고 있는 실정이다. Yuasa (14)는 미만형과 장형 위암이 서로 다른 분자생물학적 발암기전에 의한다는 위암의 새로운 다단계 모델을 제시하였다. 이에 따르면 미만형은 세포간 결합분자인 E-cadherin의 기능적 결함

에 의하여 발암과정이 비교적 짧다. 이에 반하여 장형위암은 *H. pylori*에 감염된 후 위 점막에 위축성 위염이 발생하고 정상 위 점막에서 발현되지 않던 CDX2 단백질의 이상적 발현과 함께 장형화생이 동반되고 APC/ β catenin 유전자의 이상으로 샘종(adenoma)이 발생하며 CDX2 단백질의 발현 소실과 함께 위암이 발생하는 것으로 보고되고 있다.(14) 위암에서 CDX2 단백질의 발현 소실은 여러 다른 연구자들에 의해 보고되어 있다.(17-19). 흥미롭게도, KLF4 단백질 발현은 CDX2 단백질에 의해 조절되는데,(15) 이러한 소견들은 KLF4 단백질이 CDX2와 상호 의존적으로 위암의 발생을 억제하는데 매우 중요한 역할을 한다는 것을 의미한다.

KLF family는 여러 대상 유전자들의 발현을 조절하여 세포의 분화, 발달, 성장과 관련된 신호 전달계, 세포 증식 그리고 세포자멸사 등에 관여하는데 지금까지 KLF4, KLF5 그리고 KLF6가 위장관 상피세포의 항상성 유지에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 이 중 KLF4는 점막의 상

Table 1. Correlation between KLF4 expression and pathologic parameters

Pathologic parameters	KLF4		P-value*
	+	-	
Depth of invasion			
AGC	31	30	0.5485
EGC	10	13	
Histologic type			
Intestinal	25	25	0.7913
Diffuse	16	18	
Peritoneal dissemination			
+	6	9	0.4514
-	35	34	
L/N [†] Metastasis			
+	18	22	0.5051
-	23	21	
Total	41	43	

*Chi-Square test; [†]lymph node.

부 선와(upper crypt) 내 비증식성의 분화된 세포에서 주로 발현되어 점막 상피세포의 세포분열 후에 세포의 성장 억제와 분화에 관여하는 종양 억제 유전자로 보고되어 있다.(2)

이에 연구자들은 KLF4 단백질 발현이 한국인 위암의 발생 및 진행에 관여하는 지를 알아보기 위하여 위샘암종 84예를 대상으로 KLF4 단백질에 대한 면역염색을 실시한 결과 43예(51.2%)의 위샘암종에서 KLF4 단백질의 발현이 현저히 저하되어 있거나 소실되어 있음을 관찰할 수 있었다(Fig. 1). 또한 KLF4 단백질의 발현 소실이 위암의 조직학적 유형과 진행과 관련된 침윤 정도, 림프절 전이 및 복막 파종 등과 무관한 결과를 보인 것은 아마도 위암 발생 초기에 위 점막 상피세포에서 KLF4 유전자가 불활성화되었기 때문이라고 생각된다. 최근, KLF4의 발현 소실이 위암의 림프절로의 전이와 나쁜 예후와 밀접한 연관성이 있어 KLF4가 위암의 진행과 관련된 종양억제 유전자라는 보고가 있으나,(20) 연구자들은 다음의 연구 결과들이 KLF4가 위암 발생 초기에 작용하는 종양억제 유전자라는 본 연구의 결과와 일치한다고 생각한다. 첫째, KLF4 변이형을 가진 생쥐에서 위 점막 상피세포의 증식과 비정상적인 분화 소견과 함께 상피세포에서 전암 병변의 특징인 acidic mucin과 TFF2의 발현을 보였으며,(21) 둘째, KLF4 단백질 발현은 위암 발생 초기에 활성화되는 CDX2 단백질에 의해 조절되고 있으며,(15) 위 점막은 *H. pylori* 감염 및 음식물 등에 의해 쉽게 손상을 받을 수 있는데 DNA 손상이 있을 때 KLF4의 발현이 증가하여

DNA 합성을 억제한다는 사실 등이다.(5,6)

KLF4는 p53 의존성으로 cyclin-dependent kinase inhibitor 인 p21^{WAF1/Cip1}을 활성화시켜 G1/S에서 세포주기를 억제하며(6-8) 세포자멸사 유도에 의한 세포 성장 억제 효과를 보여 위장관의 상피세포에서 종양억제 유전자로 작용하는 것으로 알려지고 있다.(8-12) 종합적으로 위 점막상피세포에서 KLF4 단백질의 발현 소실로 인해 p21^{WAF1/Cip1}이 불활성화되고 세포자멸사가 억제됨으로써 위점막 상피세포는 지속적으로 증식하여 암을 형성하는 것으로 추정되며, KLF4 단백질은 위 점막 상피세포의 항상성을 유지하고 위암 발생의 초기에 불활성화되는 종양억제유전자로 생각된다.

결론

한국인 위샘암종 84예를 대상으로 tissue microarray를 제작한 다음 위장관 점막의 상피세포 항상성 유지에 관련되는 KLF4 단백질의 발현을 면역조직화학법으로 조사하여 위암의 51.2%에서 KLF4의 발현이 현저히 저하되어 있거나 소실되어 있음을 알 수 있었다. KLF4의 발현 소실은 위암의 조직학적 분류와 위암의 진행 지표인 침윤 정도, 림프절 전이와 복막 파종과는 통계적으로 무관하였다. 이러한 결과들로 KLF4 단백질의 발현 소실이 위암 발생 초기에 일어난다고 추정되며 KLF4의 발현 소실로 위암세포는 세포자멸사로부터 암세포 자신을 보호하고 p21 단백질 발현 감소에 의해 지속적으로 세포주기를 활성화시켜 위암이 발생 및 진행한다고 할 수 있다.

REFERENCES

- Black AR, Black JD, Azizjhan-Clifford J. Sp1 and Kruppel-like factor family of transcription factors in cell growth regulation and cancer. *J Cell Physiol* 2001;188:143-160.
- Shields JM, Christy RH, Yang VW. Identification and characterization of a gene encoding a gut-enriched Kruppel-like factor expressed during growth arrest. *J Biol Chem* 1996;271:20009-20017.
- Bateman NW, Tan D, Pestell RG, Black JD, Black AR. Intestinal tumor progression is associated with altered function of KLF5. *J Biol Chem* 2004;279:12093-12101.
- Yet S-F, McAnulty MM, Folta SC, et al. Human EZF, a Kruppel-like zinc finger protein, is expressed in vascular endothelial cells and contains transcriptional activation and repression domains. *J Biol Chem* 1998;273:1026-1031.
- Garrett-Sinha LA, Eberspaecher H, Seldin MF, de Crombrughe B. A gene for a novel zinc-finger protein expressed in differentiated epithelial cells and transiently in certain mesenchymal cells. *J Biol Chem* 1996;271:31384-31390.
- Zhang W, Geiman DE, shields JM, Dang DT, Mahatan CS. The gut-enriched Kruppel-like factor (Kruppel-like factor 4)

- mediates the transactivating effect of p53 on the p21WAF1/Cip1 promoter. *J Biol Chem* 2000;275:18391-18398.
7. Shie JL, Chen ZY, Fu M, Pestell RG, Tseng CC. Gut-enriched Kruppel-like factor represses cyclin D1 promoter activity through Sp1 motif. *Nucleic Acids Res* 2000;28:2969-2976.
 8. Shie JL, chen ZY, Obrien MJ, Pestell RG, Lee ME, Tseng CC. Role of gut-enriched Kruppel-like factor in colonic cell growth and differentiation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:G806-814.
 9. Zhao W, Hisamuddin IM, Nandan MO, Babbin BA, Lamb NE, Yang VW. Identification of Kruppel-like factor 4 as a potential tumor suppressor gene in colorectal cancer. *Oncogene* 2004;23:395-402.
 10. Ohnishi S, Ohnami S, Laub F, et al. Downregulation and growth inhibitory effect of epithelial-type Kruppel-like transcription factor KLF4, but not KLF5, in bladder cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;308:251-256.
 11. Wang N, Liu ZH, Wang XQ, Zhou CN, Wu M. Down-regulation of gut-enriched Kruppel-like factor expression in esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2002;8:966-970.
 12. Wei D, Gong W, Kanai M, et al. Drastic down-regulation of Kruppel-like factor 4 expression is critical in human gastric cancer development and progression. *Cancer Res* 2005;65:2746-2754.
 13. Katz JP, Perreault N, Goldstein BG, et al. Loss of Klf4 in mice causes altered proliferation and differentiation and precancerous changes in the adult stomach. *Gastroenterology* 2005;128:935-945.
 14. Yuasa Y. Control of gut differentiation an intestinal-type gastric carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2003;3:592-600.
 15. Dang DT, Mahatan CS, Dang LH, Agboola IA, Yang VW. Expression of the gut-enriched kruppel-like factor (Kruppel-like factor 4) gene in the human colon cancer cell line RKO is dependent on CDX2. *Oncogene* 2001;20:4884-4890.
 16. Shin H-R, Jung K-M, Won Y-J, Park J-G. 2002 annual report of the Korea Central Cancer Registry: Based on registered data from 139 hospitals. *Cancer Research and Treatment* 2004;36:103-114.
 17. Bai Y-Q, Yamamoto H, Akiyama Y, et al. Ectopic expression of homeodomain protein CDX2 in intestinal metaplasia and carcinomas of the stomach. *Cancer Lett* 2002;176:47-55.
 18. Seno H, Oshima M, Taniguchi M-A, et al. CDX2 expression in the stomach with intestinal metaplasia and intestinal-type cancer: Prognostic implications. *Int J Oncol* 2002;21:769-774.
 19. Kaimaktchiev V, Terracciano L, Tornillo L, et al. The homeobox intestinal differentiation factor CDX2 is selectively expressed in gastrointestinal adenocarcinomas. *Mod Pathol* 2004;17:1392-1399.
 20. Wei D, Gong W, Kanai M, Schlunk C, Wang L, Yao JC, Wu TT, Huang S, Xie K. Drastic down-regulation of Kruppel-like factor 4 expression is critical in human gastric cancer development and progression. *Cancer Res* 2005;65:2746-2754.
 21. Katz JP, Perreault N, Goldstein BG, et al. Loss of Klf4 in mice causes altered proliferation and differentiation and precancerous changes in the adult stomach. *Gastroenterology* 2005;128:935-945.

= Abstract =

Expression Pattern of KLF4 in Korean Gastric Cancers

Jae Hwi Song, Yong Gu Cho, Chang Jae Kim, Cho Hyun Park, M.D.¹, Su Young Kim, M.D., Suk Woo Nam, Ph.D., Sug Hyung Lee, M.D., Nam Jin Yoo, M.D., Jung Young Lee, M.D. and Won Sang Park, M.D.

Departments of Pathology and ¹Surgery, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose: KLF4, a member of the KLF family, is a zinc finger tumor suppressor protein that is critical for gastric epithelial homeostasis. Our aim was to determine whether the altered expression of KLF4 might be associated with gastric cancer development and, if so, to determine to which pathologic parameter it is linked.

Materials and Methods: For the construction of the gastric cancer tissue microarray, 84 paraffin-embedded tissues containing gastric cancer areas were cored 3 times and transferred to the recipient master block. The expression pattern of KLF4 was examined on tissue microarray slides by using immunohistochemistry and was compared with pathologic parameters, including histologic type, depth of invasion, lymph node metastasis, and peritoneal dissemination.

Results: The KLF4 protein was expressed in cytoplasm and nucleus of superficial and foveolar epithelial cells in the normal gastric mucosa. We found markedly reduced or loss of KLF4 expression in 43 (51.2%) of the 84 gastric cancer tissues. There was no significant correlation between KLF4 expression and pathologic parameters, including histologic type, depth of invasion, lymph node metastasis and peritoneal dissemination.

Conclusion: Our findings suggest that altered expression of KLF4 may contribute to abnormal regulation of gastrointestinal epithelial cell growth and differentiation and to the development of Korean gastric cancer, as an early event. (**J Korean Gastric Cancer Assoc 2005;5:200-205**)

Key Words: Kruppel-like factor, Zinc finger protein, Apoptosis, Tumor suppressor, Immunohistochemistry