인간 배아 줄기세포와 암 세포에서의 C6orf62의 발현 패턴

유한나 · 류중기 · 최성준 · 김진경†
차의과학대학교 의생명과학대학원 유전자조절실험실

Expression of C6orf62 in Human Embryonic Stem Cells and Cancer Cells

Hanna Yoo, Jung Ki Yoo, Seoung-Jun Choi and Jin Kyeoung Kim†
Dept. of Biomedical Science, College of Life Science, CHA University, Seongnam 463-836, Korea

ABSTRACT

Pluripotency and self-renewal capacity of human embryonic stem cells (hESCs) are retained by hESCs related genes as OCT4, SOX2 and NANOG. These genes are shown high expression level in diverse cancer cells and have potential role in the carcinogenesis. On the contrary to this, several genes which are up-regulated in the differentiated hESCs are involved to suppress the carcinogenesis or proliferation of cells. We discovered several genes in immortalized lung fibroblast (WI-38 VA13) by suppression subtractive hybridization. Among them, we focused chromosome 6 open reading frame 62 (C6orf62) which is uncharacterized, mapped to 6p22.3 and generated to Hepatitis B virus X-transactivated proteins (HBVx-transactivated proteins, XTP). Aim of this study was to characterize C6orf62 through analyzing of expression pattern in various cell lines. Expression of C6orf62 was significantly up-regulated in diverse normal cell lines than cancer cell lines. And C6orf62 was up-regulated in differentiated hESCs (endothelial cells, neural cells) compared to those of undifferentiated hESCs. Also, C6orf62 in WI-38 cells was highly up-regulated during G1/S transition of the cell cycle. Taken together, C6orf62 is shown expression pattern similar to differentiated hESCs-associated genes which down-regulated in cancer cells. Therefore, we assume that C6orf62 may participate to suppress the proliferation and to induce differentiation through regulating the cell cycle.

(Key words : C6orf62, hESCs, Differentiation, Proliferation, Cell cycle)

서 론

인간 배아 줄기세포는 포배의 내부 세포괴로부터 확립된 세포로 전분화능(pluripotency)과 자가 재생 능력(self-renewal)을 가지며 모든 세포로 분화할 수 있는 능력을 가진 세포이다(Thomson 등, 1998). 이러한 특성 때문에 재생의학과 신약 개발 등 의학 분야의 치료 재료로써 주목받고 있으며, 배아 줄기세포가 어떻게 자가 재생 능력, 전분화능을 유지하고, 다른 세포(cell lineage)로 분화하는지에 대한 분자적 메커니즘을 밝히는 연구가 활발히 이루어지고 있다. 어린 배아 줄기세포의 전분화능과 자가 재생 능력을 유지하는 데에는 OCT4, SOX2, NANOG 등의 많은 알려진 유전자들이 관여하며, 배아 줄기세포 단계에서 특이적으로 발현하는 특성 때문에 미분화 표지자로도 사용되고 있다(Babaie 등, 2007). 이러한 유전자들은 어린 배아 줄기세포의 끊임없는 재활성화(reactivation)에 핵심적 역할을 하고 있음과 동시에, 그 유전자적 기능 때문에 여러 종류의 암세포의 발생과 진행에도 관여를 하고 있다(Bass 등, 2009; Schoenhals 등, 2009; Collene 등, 2009). 반대로 PDX1, NKX2-5, bH1 globin 등은 각각 전장(foregut)의 내피, 심장의 중배엽, 난황낭 세포 등 배아 줄기세포로부터 분화된 세포에서 나타나는 유전자로, 각각의 분화된 세포에서 표지자로 활용된다(Hirst 등, 2006). 이들 중에서 종종 암세포의 발생과 성장을 저해하는 암 억제자(tumor suppressor)와 같은 기능을 가지는 유전자가 보고되고 있다(Ma 등, 2008). 따라서 배아 줄기세포의 자가 재생 능력 유지와 분화, 암 형성의 촉진과 억제는 상호연관성이 있는 것으로 생각되며, 이와 관련된 유전자를 찾는 것은 이러한 현상들의 분자적 메커니즘을 밝히는데 도움이 될 것으로 사료된다.

폐암은 전 세계적으로 발병률이 높으며, 주요 사망원인 중 하나이다. 폐암은 조직학적으로 비소세포폐암(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)과 소세포폐암(small cell lung carcinoma, SCLC)으로 나뉜다. 비소세포폐암은 소세포폐암에 비해 치료하기 어렵고 예후도 좋지 않으며 폐선암(lung adenocarcinoma, AC)과 폐편평세포암(lung squamous cell carcinoma SCC)의 두 가지 주요 타입으로 다시 나뉜다. 많은

* 이 연구는 교육과학기술부 주관인 Stem Cell Research Program(2006-2004127)의 지원으로 수행되었음.

† Corresponding author : Phone: +82-31-725-8394, E-mail: kyeoung66@hanmail.net

연구팀이 이 두 폐암에서의 유전자 발현을 profiling 하였고, 정상 폐와 폐암에서 다르게 발현하는 유전자들을 발표하였다(Lacroix 등, 2008; Nacht 등, 2001). 대표적으로 p53, Ki-67, vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR), Bcl-2 등이 폐암의 발생에 관여하고 있었다(Cristofalo 등, 1998; Serrano 등, 1997; Hahn 등, 2002). 이러한 암 관련 유전자들의 기능적 해석은 암의 발생을 이해하고 진단하는 데에 도움을 주었다(Beer 등, 2002). 그러나 아직 폐암의 발생과 진행에 대한 메커니즘과 폐암 자체에 대한 분자적 성격이 명확히 밝혀지지 않았다.

선행연구로, 우리는 suppression subtractive hybridization(SSH)을 통해 정상 폐 유래 섬유 아세포보다 불사화된 폐 세포에서 많이 발현되는 유전자들을 밝혀냈다(Jung 등, 2009). 그 중 특징과 기능이 크게 밝혀지지 않은 유전자 chromosome 6 open reading frame 62(C6orf62)에 초점을 맞추어 어떠한 유전자적 특징을 가지는지 연구하였다. C6orf62는 chromosome 6의 6p22.3에 위치하고 있으며, 229 아미노산을 가지는 단백질로 translation 된다(NCBI Accession No.81688). 본 연구에서, 우리는 C6orf62의 발현 패턴을 통해 그 특징을 밝히고, 나아가 배아 줄기세포의 분화와 폐암에 관련된 유전자로서의 중요성과 기능을 예상하고자 한다.

재료 및 방법

세포배양

인간 배아 줄기세포(CHA3-hESCs), 내피세포(endothelial cells, ECs), 신경세포(Neural cells, NCs)는 CHA Stem Cell Institute로부터 제공받았다. 그 밖에 실험에 사용된 여러 세포 주는 American Type Culture Collection(Manassas, VA)과 한국세포은행(Seoul, Korea)으로부터 확립하였다. 각각의 세포 주에 적합한 배양액에 10% FBS, 100 μg/ml의 페니실린과 스트렙토마이신을 첨가하였으며, 모든 세포 주는 5.0% CO_2와 37℃의 환경하에 배양되었다.

폐 조직

폐 선암(AC) 조직과 폐 편평세포암(SCC) 조직은 Korea Lung Tissue Bank로부터 제공받았다. 한 환자로부터 정상조직과 암 조직을 함께 채취한 한 쌍의 형태로 이루어져 있으며, 폐 선암 조직 11쌍과 폐 편평세포암 조직 10쌍으로 실험을 진행하였다. 모든 조직 샘플을 TRI-REAGENT®(Molecular Research Center; Cincinnati, Ohio, USA)에 담은 채로 균질화 하였고 사용 전까지 −80℃에 보관하였다.

Total RNA 추출

여러 세포주와 폐 조직으로부터 TRI-REAGENT®를 이용하여 RNA를 분리하였다. ND-1000 분광광도계(NanoDrop Technologies, Inc.)를 이용하여 A_{260}와 A_{260}/A_{280} 비율을 측정하였고 1.2% 아가로즈 젤에 전기영동하여 RNA의 상태를 판단하였다. 남아 있는 genomic DNA의 오염을 방지하기 위해 DNase I(Roche, Germany)을 37℃에서 20분간 처리하였다.

RT-PCR

cDNA는 1 μg의 RNA로부터 SuperScript™ First-Strand Synthesis System(Invitrogen; Carlsbad, CA, USA)을 이용하여 역전사 하였고, 합성된 cDNA의 양을 표준화 하기 위해 18S rRNA를 사용하였다. 중합효소 연쇄 반응은 다음의 조건으로 수행하였다. cDNA의 변성을 위해 94℃에서 5분, 그 후 94℃에서 30초, 각 primer의 annealing 온도에서(Table 1) 30초, 72℃에서 30초 처리주기를 35회 반복하였고, 마지막 신장단계를 위해 72℃에서 5분간 처리하였다. PCR 산물을 확인하기 위해 1% 아가로즈 젤에 전기영동 하였고, PCR은 3번 반복 수행하였다.

Serum Stimulation

정상 폐 유래 섬유아 세포주인 WI-38을 10개의 100 mm 배양접시에 각각 1×10^6 세포 수를 seeding 하였다. 10% FBS가 포함된 배양액으로 70% 정도의 밀도에 이를 때까지 배양하였다. 그 후, Serum-free 배양액에서 48시간 동안 배양한 후에 다시 10% FBS가 포함된 배양액으로 교체해 주었고, 각 배양접시 안의 세포를 차례로 0, 0.5, 1, 2, 4, 6, 12, 24, 30, 48시간이 지난 후에 Trypsin EDTA로 모은 후 total RNA를 분리하였다(Yoo 등, 2008).

Quantitative RT-PCR (qRT-PCR)

WI38의 serum stimulation으로 얻은 세포들로 SYBR Green I kit (Qiagen; Hilden, Germany)을 이용하여 qRT- PCR을 수행하였다. CFX96™ Real time System (Bio-Rad, Philadelphia, USA)을 사용하였으며, 결과는 comparative

Table 1. Sequence of primer pairs

Gene name	Primer sequences (5′~3′)	TM*	Size (bp)**
C6orf62 (RT-PCR)	F: 5′-CAGCTCCATGCTCCTCGATA-3′ R: 5′-CTGTGGCAGGTAGAGGCAGA-3′	57℃	354
C6orf62 (qRT-PCR)	F: 5′-TGAGCCGCAAGGACAAGACTGG-3′ R: 5′-GGTGCCAACTGCCCAGTGGG-3′	60℃	173
Cyclin D (RT-PCR)	F: 5′-ATGTTCGTGGCCTCTAAGATGA-3′ R: 5′-CGTGTGAGGCGGTAGTAGGACAG-3′	55℃	374
18S rRNA	F: 5′-TACCTACCTGGTTGATCCTG-3′ R: 5′-GGGTTGGTTTTGATCTGATA-3′	55℃	243

* TM: Temperature, ** bp: base pair.

threshold (Ct) 법을 이용하여 분석하였다. 우선 C6orf62의 발현 수준을 18S로 표준화하고 ($\Delta C_t = C_{t\ C6orf62} - C_{t\ 18s\ rRNA}$), 기준으로 삼은 0시간째 세포에서의 발현 수준을 1로 놓았을 때, 그와 비교하여 다른 시간에서 얻은 세포의 발현 수준을 비율로 나타내었다 ($\Delta\Delta C_t = \Delta C_{t\ C6orf62\ (나머지\ 시간\ 각각의\ 세포)} - \Delta C_{t\ C6orf62\ (0시간째\ 세포)}$, $2^{(-\Delta\Delta Ct)}$).

결 과

본 연구팀은 유전자 C6orf62의 발현 정도를 여러 세포주와 조직에서 비교하기 위해 역전사 중합효소 연쇄 반응을 시행하였다. C6orf62는 배아 줄기세포(CHA3 hESCs)에서보다 분화된 형태인 내피세포와 신경세포에서 높은 발현 수준을 보였다(Fig. 1). 또한, 각각의 정상 세포 주에서 그들의 암 세포 주와 비교하였을 때 C6orf62의 발현 정도가 높은 수준을 보임을 관찰하였으며, 몇 가지 암 세포 주에서 발현이 낮게

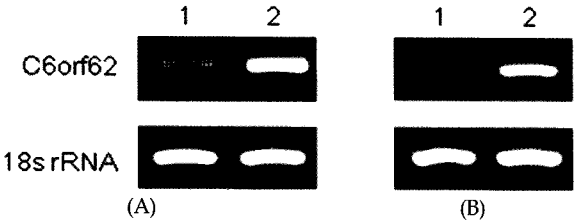


Fig. 1. Expression pattern of C6orf62 in human ESCs and differentiated cells. (A) 1: CHA3-hESCs, 2: Endothelial cells. (B) 1: CHA4-hESCs, 2: Neural cells

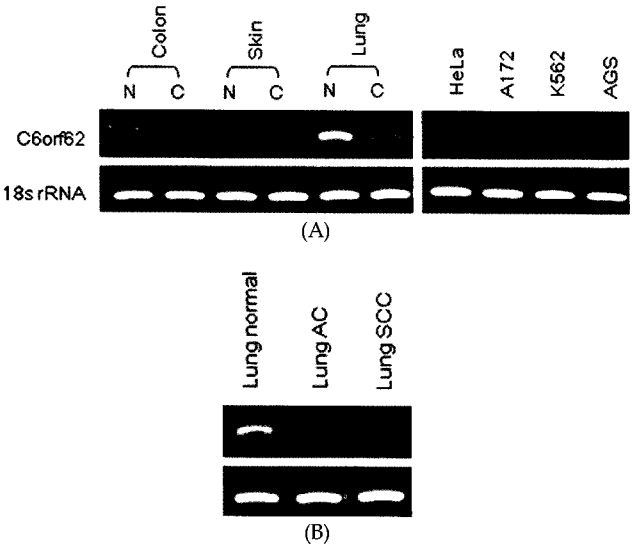


Fig. 2. C6orf62 mRNA expression in various cell lines by RT-PCR. (A) Pairs of normal and cancer cell lines and other cancer cell lines. N: normal, C: cancer; colon N (CCD-18Co), C (KM1214, carcinoma); Skin N (CCD-38SK), C (WM-266-4, skin melanoma); Lung N (WI-38, fibroblast), C (NCI-H596, adenosquamous carcinoma); HeLa (cervix adenocarcinoma), A172 (glioblastoma), K562 (erythroleukemia), AGS (stomach adenocarcinoma) (B) Lung normal (fibroblast, WI-38), and lung AC (adenocarcinoma, HCC-1588), lung SCC (squamous cell carcinoma, A549) cells.

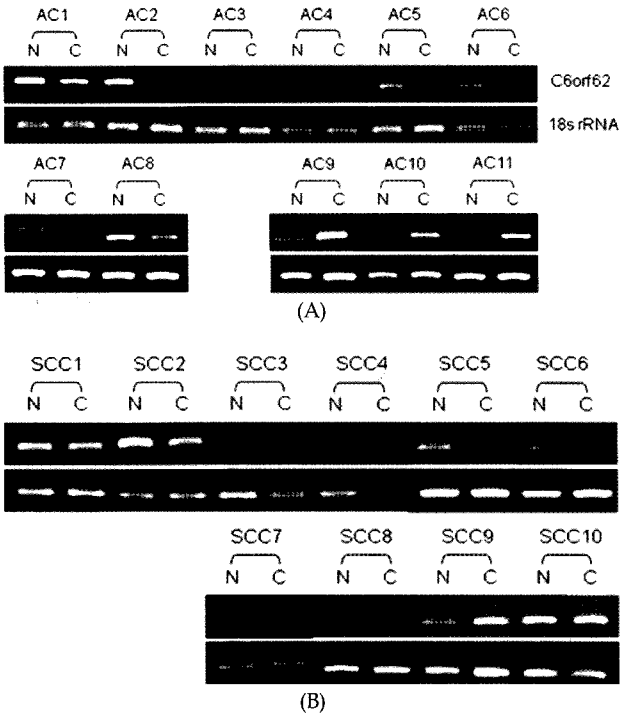


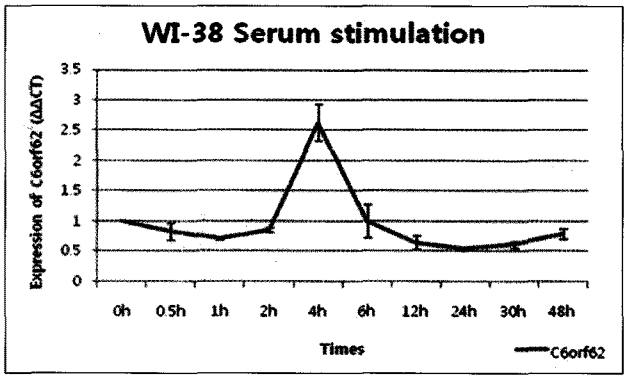
Fig. 3. RT-PCR analysis of C6orf62 mRNA expression in lung AC and SCC tissues. 11 and 10 tissue pairs were examined for each types of cancer, respectively. N: normal tissue, C: cancer tissue. (A) The relative expression of C6orf62 in lung AC tissues. 8 pairs (all of 11 pairs) of AC tissues are up-regulated in normal type. (B) The relative expression of C6orf62 in lung SCC tissues. 6 pairs (all of 10 pair) of SCC tissues are up-regulated in normal type.

일어남을 관찰하였다(Fig. 2A). 특히 정상 폐 유래 섬유아세포 주에서 여러 폐암 세포주보다(폐 선암, 폐 편평세포암, 폐 선편평세포암) 훨씬 강하게 발현되고 있음을 관찰하였다(Fig. 2A, B). 이러한 발현 양상이 조직에서도 동일하게 일어나는지를 비교하기 위해 조직에서 발현 차이를 보았으며, 11쌍의 폐 선암 조직 중 8쌍이(72.7%), 10쌍의 폐 편평세포암 조직 중 6쌍이(60%) 세포 주에서와 마찬가지로 정상 조직에서 암 조직보다 높은 C6orf62의 발현량을 보였다(Fig. 3).

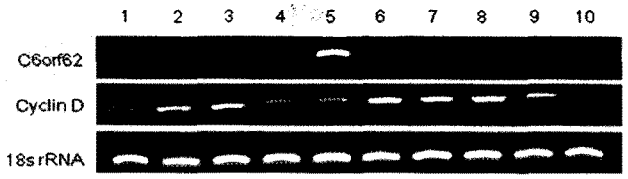
C6orf62가 세포주기와 관련되어 있는지 알아보기 위해 정상 폐 유래 섬유아 세포주 WI-38의 동기화(synchronizing)를 유도했다(Fig. 4). 각 시간별 세포들의 cyclin D 발현 수준으로 보아 G1/S 변환기는 약 4시간 후에 나타난 것으로 보인다. C6orf62는 이 G1/S 변환기에서 다른 세포주기에서보다 훨씬 많은 발현 수준을 보이고 있었다.

고 찰

인간 배아 줄기세포 표지자의 하나인 OCT4는 잘 알려진 바와 같이 배아 줄기세포에서 많은 발현량을 보이는 유전자이다. 이는 배아 줄기세포의 자가 재생 능력을 유지할 수 있도록 함과 동시에 위암, 방광암, 전립선암, 폐암 등 여러 종류의 암세포에서 높은 발현 수준을 보인다(Chen 등, 2009;



(A)



(B)

Fig. 4. Serum stimulation. C6orf62 expression levels at the proposed G1/S transition in WI-38 cells. (A) qRT-PCR were analyzed using Bio-Rad real-time PCR machine. Each gene level was normalized using 18S rRNA. (B) Expression of C6orf62 in serum-stimulated cells. Lane 1: 0 h, Lane 2: 0.5 h, Lane 3: 1 h, Lane 4: 2 h, Lane 5: 4 h, Lane 6: 6 h, Lane 7: 12 h, Lane 8: 24 h, Lane 9: 30 h, Lane 10: 48 h.

Atlasi 등, 2007; Monsef 등, 2010). Oct4는 POU-domain, class 5, transcription factor-1(POU5F1)을 가지고 있으며, 이 유전자의 발현으로 인해 정상세포는 종양세포로의 변화를 겪게 되고, 결국 암 줄기세포(cancer stem cell)를 형성하게 된다(Karoubi 등, 2010). 이와 상반된 성격을 가지는 유전자 중에서, PDX1(pancreatic duodenal homeobox-1)은 췌장으로의 발생과 분화에 있어 중추적인 역할을 하며 전장 내피(foregut endoderm)의 표지자로 사용된다(Claire 등, 2006). PDX1은 위암세포보다 정상 위세포에서 두드러지게 발현하는데, 위암세포의 증식을 억제하고 caspases 3, 8, 9, 10의 활성을 통해 세포사멸을 유도하며 암세포의 이동을 억제하는 등의 암 억제 유전자와 같은 강력한 기능을 나타낸다(Ma 등, 2008).

본 실험에서, C6orf62는 PDX1과 유사한 발현 양상을 보이고 있다. 여러 정상 세포주에서 암세포주보다 높은 발현 수준을 보였고, 이러한 발현 현상은 특히 폐암세포와 조직에서 두드러지게 나타났다(Fig. 1, 2). 특정한 분화 세포에 특이적이진 않았지만 분화하면서 발현이 증가하는 양상 또한 보였다. 나아가 C6orf62는 세포주기에서도 연관성을 보였다(Fig. 4). G1/S 변환기는 세포주기의 첫 번째 check point로 DNA가 완전하고 복제할 준비가 되어 있을 때에 정상적인 S기로의 전환이 이루어지게 된다. 여기에 p53과 같은 암 억제 유전자와 여러 cyclin, CDK 등이 조절자로 관여하게 되는데, C6orf62가 G1/S 변환기에서 높은 수준으로 발현하고 있었다(Reddy 등, 1994). 발현 현상 만으로 기능을 판단하기에는 이르지만, C6orf62가 G1/S 변환기에 관여하고 있는 것과, 정상세포나 분화된 세포에서 발현을 높게 유지하는 패턴에 연관성이 있음을 생각해 볼 수 있다.

C6orf62에 초점을 맞추고 실험을 진행하기 전에는, C6orf62는 정상 폐 유래 섬유아세포보다 불사화된 폐 유래 섬유아세포에서 높게 발현하는 유전자중 하나였고, Hepatitis B virus X (HBVx)에 의해 활성화 되는 단백질(HBVx-activated protein 12, TPX12)로 검색되었기 때문에(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/) OCT4나 NANOG와 같이 배아 줄기세포의 재생 능력 유지와 암의 발생에 관여할 것으로 예측했다. HBVx는 간암(hepatocellular carcinoma, HCC)의 발생에 주된 기능을 하는 것으로 잘 알려져 있다(Anzola 등, 2004). HBVx는 핵전사인자(nuclear transcription factor)와 상호작용을 하거나, 세포질에서의 신호 전달 체제를 변형시켜 DNA와 직접 결합하지 않고도 전사(transcription)의 활성에 영향을 준다(Kim 등, 1991). 이러한 기능을 통해 성장인자나 암 유전자 등의 전사를 증가시키도록 몇 가지 신호전달 체제를 조절하고 세포주기 진행을 촉진한다(Feitelson 등, 1997). 또한, p53과 같은 암 억제 유전자를 억제하고 DNA repair 메커니즘에 작용하여 돌연변이가 축적되도록 유도하며 세포사멸을 억제하여 암세포의 생존을 돕는 등 다양한 측면에서 종양의 발생, 유지를 돕는다(Diao 등, 2007; Elmore 등, 1997; Jia 등, 1999). HBVx에 의해 활성화 되는 단백질(HBVx-transactivated protein, XTP) XTP 시리즈는 현재 9개의 유전자가 밝혀져 있고 보고가 많이 되어 있지 않지만 HBVx의 성격과 부합하여 암의 형성과 관련된 기능을 보일 것으로 기대된다. XTP4에 해당하는 C17orf37은 유방암과 전립선 암세포에서 높은 발현 수준을 보이며 암세포 생성에 관여하고, TPX6인 DLEU1는 만성 임파성 백혈병이 발생하는 분자적 메커니즘에서 암억제 유전자와 함께 공동 조절되는 비암호화 단백질(non-coding protein)임이 보고되었다(Dasgupta 등, 2009; Mertense 등, 2009). TPX12 유전자인 C6orf62는 암세포를 유도하는 메커니즘에 관련되어 있을 것으로 예상되었다. 하지만 본 실험을 통해서 반대의 결과를 얻었고 이것으로 C6orf62는 실험을 통해 도출된 다른 분자적 기능을 가지고 있는 것으로 사료된다.

결론적으로, C6orf62는 배아 줄기세포의 분화에 관련되어 있고, 정상세포에서 암 억제 유전자와 같은 잠재적 기능을 가지고 있을 것으로 예상되며, 이러한 기능은 세포주기의 G1/S 변환기를 조절하는 능력과도 연관되어 있을 것으로 사료된다. 또한 C6orf62를 계속적으로 연구 한다면 줄기세포 분화나 폐암 형성의 분자적인 메커니즘을 이해하는 데에 도움이 될 수 있을 것으로 사료된다.

인용문헌

1. Anzola M (2004): Hepatocellular carcinoma: role of hepatitis B and hepatitis C viruses proteins in hepatocarcinogenesis. J Viral Hepat 11:383-393.
2. Atlasi Y, Mowla SJ, Ziaee SA, Bahrami AR (2007): OCT4, an embryonic stem cell marker, is highly expressed in bladder cancer. Int J Cancer 120:1598-1602.
3. Babaie Y, Herwig R, Greber B, Brink TC, Wruck W, Groth D, Lehrach H, Burdon T, Adjaye J (2007): Analysis of Oct4-dependent transcriptional networks regulating self-renewal and pluripotency in human embryonic stem cells. Stem Cells 25:500-510.
4. Bass AJ, Watanabe H, Mermel CH (2009): SOX2 is

an amplified lineage-survival oncogene in lung and esophageal squamous cell carcinomas. Nat Genet 41: 1238-1242.
5. Beer DG, Kardia SL, Huang CC, Giordano TJ, Levin AM, Misek DE, Lin L, Chen G, Gharib TG, Thomas DG, Lizyness ML, Kuick R, Hayasaka S, Taylor JM, Iannettoni MD, Orringer MB, Hanash S (2002): Gene-expression profiles predict survival of patients with lung adenocarcinoma. Nat Med 8:816-824.
6. Chen Z, Xu WR, Qian H, Zhu W, Bu XF, Wang S, Yan YM, Mao F, Gu HB, Cao HL, Xu XJ (2009): Oct-4, a novel marker for human gastric cancer. J Surg Oncol 99:414-419.
7. Claire EH, Elizabeth SN, Lisa, Anne KV, Tim T, Edouard GS, Andrew GE (2006): Transcriptional profiling of mouse and human ES cells identifies SLAIN1, a novel stem cell gene. Dev Biol 293:90-103.
8. Collene RJ, Mark B, Grace C, Dhyan C, Luban P, Can L, Tammy CD, Holm Z, George QD, Dean GT (2009): Functional evidence that the self-renewal gene NANOG regulates human tumor development. Stem cell 27:993-1005.
9. Cristofalo VJ, Volker C, Francis MK, Tresini M (1998): Age-dependent modifications of gene expression in human fibroblasts. Crit Rev Eukaryot Gene Expr 8: 43-80.
10. Dasgupta S, Wasson LM, Rauniyar N, Prokai L, Borejdo J, Vishwanatha JK (2009): Novel gene C17orf-37 in 17q12 amplicon promotes migration and invasion of prostate cancer cells. Oncogene 28(32):2860-2872.
11. Diao J, Garces R, Richardson CD (2001): X protein of hepatitis B virus modulates cytokine and growth factor related signal transduction pathways during the course of viral infections and hepatocarcinogenesis. Cytokine Growth Factor Rev 12:189-205.
12. Elmore LW, Hancock AR, Chang SF, Wang XW, Chang S, Callahan CP, Geller DA, Will H, Harris CC (1997): Hepatitis B virus X protein and p53 tumor suppressor interactions in the modulation of apoptosis. PNAS 26:14707-14712.
13. Feitelson MA, Duan LX (1997): Hepatitis B virus X antigen in the pathogenesis of chronic infections and the development of hepatocellular carcinoma. Am J Pathol 150:1141-1157.
14. Hahn WC, Weinberg RA (2002): Modelling the molecular circuitry of cancer. Nat Rev Cancer 2:331-341.
15. Hirst CE, Ng ES, Azzola L, Voss AK, Thomas T, Stanley EG, Elefanty AG (2006): Transcriptional profiling of mouse and human ES cells identifies SLAIN1, a novel stem cell gene. Dev Biol 293:90-103.
16. Jia L, Wang XW, Harris CC (1999): Hepatitis B virus X protein inhibits nucleotide excision repair. Int J Cancer 80:875-887.
17. Jung HM, Choi SJ, Kim JK (2009): Expression profiles of SV40-immortalization-associated genes upregulated in various human cancers. J Cell Biochem 106:703-713.
18. Karoubi G, Cortes-Dericks L, Gugger M, Galetta D, Spaggiari L, Schmid RA (2010): Atypical expression and distribution of embryonic stem cell marker, OCT-4, in human lung adenocarcinoma. J Surg Oncol (PMID: 20721963).
19. Kim C, Koike K, Saito I, Miyamura T, Jay G (1991): HBx gene of hepatitis B virus induces liver cancer in transgenic mice. Nature 351:317-320.
20. Lacroix L, Commo F, Soria JC (2008): Gene expression profiling of non-small-cell lung cancer. Expert Rev Mol Diagn 8:167-178.
21. Ma J, Chen M, Wang J, Xia HH, Zhu S, Liang Y, Gu Q, Qiao L, Dai Y, Zou B, Li Z, Zhang Y, Lan H, Wong BC (2008): Pancreatic duodenal homeobox-1 (PDX1) functions as a tumor suppressor in gastric cancer. Carcinogenesis 29:1327-1333.
22. Mertens D, Philippen A, Ruppel M, Allegra D, Bhattacharya N, Tschuch C, Wolf S, Idler I, Zenz T, Stilgenbauer S (2009): Chronic lymphocytic leukemia and 13q14: miRs and more. Leuk Lymphoma 50: 502-505.
23. Monsef N, Soller M, Isaksson M, Abrahamsson PA, Panagopoulos I (2009): The expression of pluripotency marker Oct 3/4 in prostate cancer and benign. prostate hyperplasia. Prostate 69:909-916.
24. Nacht M, Dracheva T, Gao Y, Fujii T, Chen Y, Player A, Akmaev V, Cook B, Dufault M, Zhang M, Zhang W, Guo M, Curran J, Han S, Sidransky D, Buetow K, Madden SL, Jen J (2001): Molecular characteristics of non-small cell lung cancer. Proc Natl Acad Sci USA. 98:15203-15208.
25. Reddy GP (1994): Cell cycle: regulatory events in G1→S transition of mammalian cells. Cell Cycle 54: 379-386.
26. Schoenhals M, Kassambara A, De Vos J, Schnable LD, Lampen JO (2009): Embryonic stem cell markers expression in cancers. Biochem Biophys Res Commun 383:157-162.
27. Schöler HR, Ruppert S, Suzuki N, Chowdhury K, Gruss P (1990): New type of POU domain in germ line-specific protein Oct4. Nature 344:435-439.
28. Serrano M, Lin AW, McCurrach ME, Beach D, Lowe SW (1997): Oncogenic ras provokes premature cell senescence associated with accumulation of p 53 and p16INK4a. Cell 88:593-602.
29. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS & Jones JM (1998): Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science 282:1145-1147.
30. Yoo JK, Lee DR, Lim JJ, Kim JK (2008): Expression of HBP2 in human spermatogonial stem cell-like cells from nonobstructive azoospermia patients and its role in G1/S transition & downregulation in colon cancer. Reprod Dev Biol 32:211-215.

(접수일자: 2010. 9. 10 / 채택일자: 2010. 9. 17)