

난소종양에서의 Melanoma Antigen Genes (MAGE)와 Synovial Sarcoma on X chromosome (SSX)의 발현

김영옥 · 박진경 · 김광휘 · 박종욱¹
전창호² · 김 원³ · 장희경

고신대학교 의과대학 병리학교실
계명대학교 의과대학 면역학교실
대구가톨릭대학교 의과대학 진단검사의학교실
경남 정보대학교 의무행정학과

접 수 : 2004년 9월 24일
게재승인 : 2004년 10월 26일

책임저자 : 장 희 경
우 602-702 부산시 서구 암남동 34
고신대학교 의과대학 병리학교실
전화: 051-990-6323
Fax: 051-241-7420
E-mail: changhkg@ns.kosinmed.or.kr

Expression of Melanoma Antigen Gene (MAGE) and Synovial Sarcoma on X chromosome (SSX) in Ovarian Tumors

Young Ok Kim, Jean Kyung Park, Kwang Hui Kim, Jong Wook Park¹,
Chang Ho Cheon², Won Kim³ and Hee Kyung Chang

Department of Pathology, Kosin University School of Medicine, Busan; ¹Department of Immunology, Medical College of Keimyung University, Daegu; ²Department of Laboratory Medicine, Medical College of Daegu-Catholic University, Daegu; ³Department of Medical Administration, Kyungnam College of Information and Technology, Busan, Korea

Background : Several cancer-testis antigen genes or gene families have been isolated to date, including Melanoma Antigen Gene (MAGE) and Synovial Sarcoma on X chromosome (SSX). This study attempted to investigate the possibility of immunotherapy for ovarian cancer and to explore the prevalence of the expression of MAGE and SSX. **Methods :** The fresh tissue samples were obtained from 5 cases of normal ovaries, 6 cases of non-neoplastic disease, 21 cases of benign ovarian tumors, and 12 cases of malignant ovarian tumors. The expression of MAGE A1-6 and SSX 1-9 was detected by nested reverse transcription-polymerase chain reaction using each common primers sets for MAGE A1-6 and SSX 1-9. **Results :** The expression rate of MAGE 1-6 mRNA was 23.0% (5/21) for the benign ovarian tumors and 91.7% (11/12) for the malignant ovarian tumor, whereas the normal ovaries (0/5) and non-neoplastic ovarian tissues (0/6) did not express MAGE ($p < 0.05$). The expression rate of SSX was 40.0% (2/5) for the normal ovaries, 23.0% (5/21) for the benign ovarian tumors, and 33.3% (4/12) for the malignant ovarian tumors, while the non-neoplastic ovarian tissues showed no expression of SSX ($p > 0.05$). A relationship between the two genes was not observed (κ coefficient=0.32). **Conclusions :** These results suggest that the gene products of MAGE and SSX can be useful for the immunotherapy of ovarian cancer patients and that MAGE can be a more promising target than SSX from the viewpoint of applicability and cancer-specificity.

Key Words : Ovarian cancer; MAGE; SSX; Common primers

난소암은 진단 당시 이미 진행된 시기에 발견되는 경우가 많고 수술과 항암제 치료에도 불구하고 재발률이 높으며, 사망률이 높은 여성 생식기의 악성 종양이다.^{1,2} 특히, 재발된 경우에는 대부분 항암 약물치료에 저항성을 보이기 때문에, 보조 및 대체 요법의 개발이 요구되며 난소 종양에서의 면역 요법에 대한 연구가 필요하다.^{1,2}

면역 요법의 적절성을 알아보기 위해서 조사해야 할 항목은 일차적으로 종양 세포에서 면역 반응을 유도할 수 있는 종양 항원이 존재하는가하는 점이다.^{3,4} 종양의 종류에 따라 발현되는 종양 항원의 종류도 다르며, 발현율의 차이는 다양하다.^{3,4} 또한

종양이 성장하고 진화함에 따라 종양 항원의 발현 양상이 이질성을 보이므로, 발현되는 종양 항원의 종류가 많을수록 치료 방법에서 선택의 폭이 넓어진다.^{3,4} 난소암에 대한 보고에 의하면, 종양 주변에 침윤된 림프구가 조직적합항원의 제한적인 방법으로 종양 세포를 인지한다고 하였다. 난소암과 관련된 면역계가 존재할 수 있다는 점이 제기되어 왔다.⁵ 그러나 난소암에서의 종양 항원의 발현에 관한 연구는 많지 않으며, 한국 여성의 난소암을 이용한 연구도 전무한 실정이다. 따라서 난소암에서의 종양 항원의 존재와 발현율을 알아보는 것이 임상에서 면역 요법 실시보다 선행되어야 한다.

종양-고환 항원은 종양 면역에서 중요한 역할을 하는 데, 지금까지 Melanoma Antigen Gene (MAGE), GAGE, Synovial Sarcoma on X chromosome (SSX) 등 20여개의 항원이 발견되었다.⁶⁻¹⁴ 이 중 MAGE는 가장 잘 알려져 있는 종양 고환 항원으로 악성 흑색종 및 여러 악성 종양에서 발현된다. 이 항원은 12개 이상의 유전자로 구성되며, 이 중 MAGE 1-6 유전자가 발현율이 높은 것으로 보고되고 있다.¹⁵ SSX는 활막 육종에서 18번 염색체와 X 염색체의 전위에 관여한다고 최초로 보고되었으나, 최근에 종양-고환 항원에 속한다고 밝혀졌고, SSX 1-9 개의 유전자로 구성되어 있다.¹⁶

MAGE와 SSX 유전자의 연구에 대부분 역전사 중합효소연쇄반응(reverse transcription-poly-merase chain reactin: RT-PCR)으로 유전자의 아형별로 각각 검출하는 방법이 이용되어 왔다. 그리고 연구 내용에서 악성 종양의 종류와 조사된 유형에 따라 그 발현 빈도가 보고자마다 다양하다. 그러나 각 유전자의 공통시발체(common primers)를 이용하는 것이 개개 아형의 시발체를 이용하여 여러번 PCR하는 것보다 빠르고 경제적으로 유전자의 발현을 검출할 수 있으며 검출률 또한 높다.¹⁷

난소암에서 효과적인 치료법의 대안이 필요하다는 점을 고려할 때, 종양 고환 항원의 발현을 조사하여 면역요법의 적절성을 연구하는 것은 난소암의 치료에 의미가 있다고 생각한다. 이에 수술로 절제된 신선한 정상 난소, 비종양성 난소 질환, 양성 난소 종양 및 악성 난소 종양 조직을 대상으로 하여 MAGE A1-6과 SSX 1-9의 공통 시발체를 이용해서 역전사 중합 효소 연쇄반응을 시행한 후 각각의 mRNA의 발현율을 조사하고자 하였다. 또한 PCR 산물을 subcloning한 후 직접 DNA 염기서열 분석기를 이용하여 각 항원의 아형을 조사함으로써 난소암에서의 면역요법의 적절성과 일차적인 정보를 제공하고자 한다.

재료와 방법

재료

고신외과대학 복음병원에서 2001년 12월부터 2002년 4월까지 수술로 적출된 신선한 난소조직을 이용하였다. 전체 연구 대상은 44명으로 정상 난소 조직 5예, 비종양성 난소 질환 6예, 양성 난소 종양 21예, 악성 난소 종양 12예였다. 다른 장기에 종양에 있는 경우는 제외시켰다. 조직학적 분류는 WHO 분류를 이용하였으며, 병기는 1985년 FIGO 임상병기를 기준으로 하였다. 정상 난소 조직은 5예로, 연령은 42-52세(평균 46.2세)였다. 자궁 근종이나 샘근증으로 전자궁 적출술과 난소난관 절제술을 시행받은 환자에서 채취하였으며, 난소의 크기는 2-3 cm (평균 2.5 cm)였다. 비종양성 난소 질환군은 6예로 연령은 21-53세(평균 40세)였다. 난소 병태의 크기는 3-8 cm (평균 4.6 cm)였으며, 난포낭 3예, 자궁내막낭 2예, 난소난관농양 1예였다. 양성 난소 종양

환자군은 21예로 연령은 21-69세(평균 48.3세)였으며, 난소 종양의 크기는 3-14 cm (평균 9.5 cm)였다. 난소 종양은 장액성 종양 8예, 점액성 종양 4예, 성숙기형종 9예였다. 악성 난소 종양 환자군은 12예로 연령은 19-66세(평균 49.1세)였으며, 종양의 크기는 11-30 cm (평균 15.5 cm)였다. 경계성 악성 5예, 악성이 6예였으며, 이 중 장액성이 6예, 점액성 4예, 미분화형 2예였다. 병기는 Ia기 6예, Ic기 1예, IIa기 1예, IIIc기가 3예였다.

방법

RNA 분리

채취한 조직을 조직 분쇄기에 넣고 2 mL의 RNAzolB (Bio-tex, Sandiego, USA)를 첨가한 후 분쇄기를 이용하여 조직을 갈았다. 조직 용해액의 1/10량의 클로르포름을 첨가하여 혼합한 후 12,000 rpm으로 15분간 원심하여 분리된 상층의 RNA층을 수거하였다. RNA용액과 동량의 100% 이소프로판올을 첨가한 후 -20°C에 16시간 이상 보관하여 RNA를 침전시켰다. RNA-isopropanol 혼합액을 12,000 rpm으로 원심분리하여 RNA pellet을 만든 뒤 상층액을 제거하였다. 여기에 냉각시킨 70% 에탄올을 1 mL 첨가하여 RNA pellet을 세척한 뒤 원심분리하여 상층의 에탄올 용액을 제거하였다. 그리고, RNA pellet을 diethyl pyrocarbonate-distilled water (DEPC-DW)에 녹인 후 spectrophotometry로 260 nm 파장에서 OD값을 측정하여 RNA 농도를 구하였다.

cDNA 합성

total RNA에 5XRT buffer 2 μ L, 10 mM dATP 0.25 μ L, 10 mM dGTP 0.25 μ L, 10 mM dTTP 0.25 μ L, 10 mM dGTP 0.25 μ L, MMLV reverse transcriptase (200 U/L, Promega, USA) 0.25 μ L, RNase inhibitor (28 U/L, Promega, USA) 0.25 μ L, 50 M oligodT primer 0.5 μ L, DEPC-DW 4 μ L를 첨가하여 혼합액을 만들었다. 이 혼합액에 total RNA (1 μ L/ μ L)를 2 μ L 첨가한 후 mineral oil을 1방울 떨어뜨린 후 실온에 10분간 두었다. 이 혼합액을 42°C에서 60분간 열처리하여 cDNA를 합성하였으며, 증류수로 1:1로 희석한 뒤 PCR에 이용하였다.

Nested PCR

MAGE 1-6 공통 시발체(Table 1)를 이용한 1, 2차 PCR

10X PCR buffer 3 μ L, 25 mM MgCl₂ 1.8 μ L, 10 mM dATP 0.3 μ L, 10 mM dGTP 0.3 μ L, 10 mM dTTP 0.3 μ L, 10 mM dCTP 0.3 μ L, 10 mM dTTP 0.3 μ L, 10 mM dCTP 0.3 μ L, 50M sense 및 antisense common primer 0.25 μ L, Taq polymerase (5 U/L, Promega, USA) 0.25 μ L를 혼합하였다. 여기에 증류수를 넣어 최종 반응액이 25 μ L가 되게 하여 PCR 혼합액을 만들었다. PCR 혼합액을 PCR tube에 넣

고 역전하 반응물을 5 μ L 넣어 혼합하였다. Mineral oil 1방울을 떨어뜨리고 PCR 기계(Cetus 480, Perkin Elmer Co, USA)에 넣어 5분간 가열한 후, 94°C 30초, 57°C 45초, 72°C 45초를 1 cycle로 해서 35 cycle 반응시켜 DNA를 증폭시켰다. 그리고, 72°C에서 5분간 반응시킨 후 완료하였다. 2차 PCR은 1차 PCR 산물을 증류수로 10배 희석한 후 이 PCR산물 2 μ L에 증류수 3 μ L이 들어 있는 시험관에 mineral oil 1방울을 넣은 후 94°C에서 5분간 가열하였다. 그 다음 94°C 30초, 57°C 45초, 72°C 45초를 1 cycle로 하여 35 cycle로 반응시켰으며, 72°C에서 5분간 처치하여 완료하였다. 1% agarose gel에 PCR 산물을 전기영동한 뒤, UV-transilluminator를 이용하여 증폭된 DNA band를 관찰하였다.

SSX 1-9 공통 시발체(Table 2)를 이용한 1, 2차 PCR

94°C 30초, 60°C 30초, 72°C 30초를 1 cycle로 하여 25 cycle 반응시켜 DNA를 증폭시켰다. 그 다음 72°C에서 5분간 반응시킨 후 완료하였다. 2차 PCR은 1차 PCR 산물을 증류수로 10배 희석한 후 이 PCR산물 2 μ L에 증류수 3 μ L가 들어 있는 시험관에 mineral oil 1방울을 넣은 다음 94°C에서 2분간 가열하였다. 94°C 30초, 60°C 30초, 72°C 30초를 1 cycle로 하여 25 cycle로 반응시켰으며, 72°C에서 5분간 처치하여 완료하였다. 나

Table 1. MAGE common primers designed for nested PCR

PCR	Oligonucleotide*
1st set	
sense	CTGAAGGAGAAGATCTGCC
antisense	CTCCAGGTAGTTTTCTGCAC
2nd set	
sense	CTGAAGGAGAAGATCTGCCWGTG
antisense	CCAGCATTTCTGCCTTTGTGA

*Primer pairs 1 (sense)/2 (antisense) and 3 (sense)/4 (antisense) are common to MAGE gene 1 through 6 and 10. The locations of sequence 1 and sequence complementary to 2 are as follows; in MAGE 1, bp 473-1,375; MAGE 2, bp 2,842-3,770; MAGE3, bp 2,307-3,235; MAGE 4a, bp 9,436-10,362; MAGE 4b, bp 2,836-3,762; MAGE 5a, bp 2,922-3,846; MAGE 5b, bp 2,922-3,841; MAGE 6, bp 2,106-3,034; MAGE 10, bp 1,802-2,800.

The locations of sequence 3 and sequence complementary to 4 are as follows; in MAGE 1, bp 473-1,013; MAGE 2, bp 2,840-3,408; MAGE 3, bp 2,304-2,873; MAGE 4a, bp 9,436-10,000; MAGE 4b, bp 2,836-3,400; MAGE 5a, bp 2,922-3,483; MAGE 5b, bp 2,922-3,483; MAGE 6, bp 2,103-2,672; MAGE 10, bp 1,799-2,438.

Table 2. Common primers of SSX 1-9 for nested PCR

PCR	Oligonucleotide
1st set	
sense	GTGCCATGAACGGAGACGA
antisense	GTCTGTGGGTCCAGGCATGT
2nd set	
sense	GTGCCATGAACGGAGACGA
antisense	TGTTTCCCCCTTTGGGTCC

머지는 MAGE 반응과 동일하였다.

DNA sequencing

nested RT-PCR에서 MAGE, SSX 유전자의 발현을 보인 예에서 RT-PCR 산물을 subcloning한 후에, wizard plus SV minipreps kit를 이용하여 template DNA를 얻었다. 그 후 automatic DNA sequencer (마크로젠, 서울, 한국)를 이용하여 염기서열을 조사하였다. Sequence data는 NCBI (NIH, USA) Blast Search Program에 의해 분석하였다.

통계 분석

MAGE, SSX 유전자 발현의 통계학적 유의성에 대해 χ^2 test를 사용하였고, $p < 0.05$ 일 때 통계학적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

MAGE 1-6 mRNA의 발현

정상 및 비종양성 난소 질환군에서는 MAGE 1-6 mRNA의 발현이 한 예에서도 관찰되지 않았다. 양성 종양군에서는 전체 21예 중 5예(23.0%)에서 발현을 보였다. 장액성 양성 종양 8예 중 3예(37.0%), 점액성 양성 종양 4예 중 1예(25.0%), 기형종 9예 중 1예(11.0%)로, 장액성 종양에서 다소 높은 발현을 보였

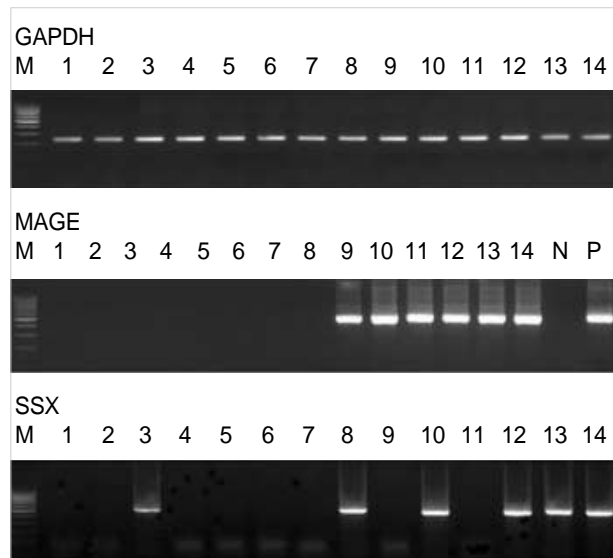


Fig. 1. Electrophoretic analysis of RT-nested PCR amplification products with common primers (lane 1-3: normal, 4-6: non-neoplastic ovarian lesions, 7-9: benign tumor, 10-14: malignant tumor, N: negative control, P: positive control). The PCR products of GAPDH: 450 bp, SSX: 495 bp, MAGE: 490 bp were amplified.

Table 3. Expression of MAGE 1-6 and SSX 1-9 in ovarian tissues

	No. of cases	MAGE 1-6 mRNA positive (%)	SSX 1-9 mRNA positive (%)
Normal	5	0 (0.0)	2 (40.0)
Non-neoplastic lesion	6	0 (0.0)	0 (0.0)
Benign tumor	21	5 (23.8)	5 (23.8)
serous tumor	8	3 (37.5)	2 (25.0)
mucinous tumor	4	1 (25.0)	0 (0.0)
benign cystic teratoma	9	1 (11.1)	3 (33.3)
Malignant tumor	12	11 (91.6)	4 (33.3)
serous tumor	6	6 (100)	3 (50.0)
mucinous tumor	4	3 (75.0)	0 (0.0)
undifferentiated	4	2 (100)	1 (50.0)

다. 악성 종양군에서는 12예 중 경계성 점액성 종양 1예를 제외하고는 모든 예(92.0%)에서 발현을 보였다. 정상 및 비종양성 난소 질환군과 양성 종양군에서 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($p<.05$)(Fig. 1, Table 3).

양성 및 악성 난소 종양에서 발현되는 MAGE 아형

nestd RT PCR에서 MAGE 1-6 유전자의 발현을 보인 5예의 양성 종양 중 장액성 종양(3예)에서는 A3 1예, A4 1예, 4a 1예, 점액성 종양(1예)에서는 4b, 성숙기형종(1예)에서는 A3 유형이 검출되었다. MAGE 1-6 유전자가 검출된 악성 종양 11예 중에서 장액성 종양에서는 A2 1예, A3 2예, A4 1예, A3과 A6 형이 함께 검출된 1예가 있고, A4 2예, A4와 4b가 함께 검출된 1예가 있었다. 점액성 종양에서는 A4가 2예, A1이 1예였다. 미분화형 암종에서는 A1이 1예, A3이 1예에서 검출되었다(Table 4).

SSX 1-9 mRNA의 발현

정상 난소 조직 5예 중 2예에서 발현을 보였으며, 비종양성 난소 질환에서는 한 예도 발현되지 않았다. 양성 종양군에서는 전체 21예 중 5예(23.0%)에서 발현을 보였다. 조직학적 유형별로는 장액성 양성 종양 8예에서 2예(25.0%)에서 발현되었으며, 점액성 양성 종양 4예는 한 예도 발현되지 않았고(0.0%), 성숙기형종 9예에서 3예(33.3%)가 발현되어 성숙 기형종에서 다소 높은 발현율을 보였다. 경계성 악성 종양은 전혀 발현을 보이지 않았으며, 장액성 악성 종양은 4예에서 3예(75.0%), 점액성 악성 종양 1예는 발현되지 않았다(0.0%), 미분화암 2예 중 1예(50.0%)에서 발현을 보였다(Fig. 1, Table 3).

양성 및 악성 난소 종양에서 발현되는 SSX 유전자의 각 유형

SSX 1-9 유전자의 발현을 보인 7예 중 정상 난소 조직에서는 SSX 4가 1예, SSX 5가 1예, 장액성 양성 종양에서는 SSX 4

Table 4. Isoypes of 16 positively detected cases by PCR with MAGE common primer in benign and malignant ovarian tumor

MAGE isotype	No. of positive cases (%)
A1	2 (12.5)
A2	1 (6.2)
A3	5 (31.3)
A4	4 (25.0)
-4a	1 (6.2)
-4b	1 (6.2)
A3+A6	1 (6.2)
A4+A6	1 (6.2)

Table 5. Isoypes of 11 positively detected cases by PCR with SSX common primer in ovarian tissues

SSX isotype	No. of positive case (%) (total No.=11)
SSX 1	2 (17.2)
SSx 4	8 (72.7)
SSX 5	11 (9.0)

가 2예, 성숙기형종에서는 SSX 4가 1예, SSX 1은 2예가 검출되었다. 악성 종양에서는 장액성 악성 종양에서 SSX 4가 3예, 미분화암종 1예에서는 SSX 4가 검출되었다(Table 5).

고 찰

난소암은 한국 여성 악성 종양 중 8위를 차지하며 부인암중에서는 사망률 1위를 차지하는 중요한 질환이다.¹⁸ 사망률이 높은 이유는 효과적인 조기 진단 프로그램이 정립되어 있지 않고 각각 증상이 드물어, 진단 당시 이미 진행된 시기에 발견되는 경우가 많고 재발이 많기 때문이다.¹² 이런 환자들을 위한 새로운 치료 방법으로 면역 요법에 대한 연구가 시작되었다. 면역 요법이 환자에게 가능한지를 판단하기 위해서는, 종양 세포에 대한 면역 반응을 유도할 수 있는 종양 항원의 종류에 대한 조사가 선행되어야 한다.³⁴ 최근 들어 MAGE 유전자를 포함하여, 다양한 암종에서 공통적으로 발현되지만, 정상 조직에서는 주로 고환조직에서만 발현되는 종양-고환 항원 유전자군에^{3,4,10} 대한 연구가 이루어지고 있다.^{6,7} MAGE 유전자는 두경부암, 폐암, 유방암, 식도암 등 여러 악성 종양에서 발현되는 것으로 알려져 있다.^{6,7,19}

Yamada 등²⁰은 정상 난소 조직과 양성 난소 종양에서는 MAGE 유전자가 발현되지 않았으나 악성 종양에서는 발현되기 때문에 난소암에서 MAGE 유전자를 이용한 면역 치료의 유용성을 주장하였다. Gillespie 등²¹도 악성 종양에서 높은 MAGE 유전자의 발현을 보고하였으나, 정상 조직과 양성 종양에서도 발현된다고 보고하였다. 본 연구에서도 이전 두 연구 결과와 동일하게 악성 종양군에서 92.0%의 높은 발현율을 보였으며, 정상 조직과 비종양성 난소 조직에서는 전혀 발현을 보이지 않았

다($p < 0.05$). 양성 종양에서 일부 발현을 보였으나 정상 조직은 발현이 되지 않은 반면, 악성 종양에서는 경계성 악성 종양 1예를 제외하고 모두 발현되었기 때문에 난소암에서 종양 관련 항원인 MAGE 유전자가 발현됨을 확인할 수 있었다.

SSX 유전자는 처음 활막육종에서 X 염색체와 18번 염색체의 전위에 관여하는 유전자로 발견되었다. 그러나, 고환 이외의 정상 조직에서는 발현이 없거나 낮은 반면, 여러 악성 종양에서 발현이 보고되어 종양 고환 항원에 속한다고 알려져 있다.^{10-14,16} SSX 유전자의 기능은 잘 알려져 있지 않으며 9개(SSX1-9)의 유형이 존재한다.¹⁶ 이중 SSX 2와 SSX 4가 악성 종양에서 가장 많이 발현되는 것으로 알려져 있다.¹⁶ 본 연구에서는 정상 조직에서는 40.0% (2/5), 비종양성 조직에서는 발현되지 않았으며(0/6), 양성 종양에서는 23.0%, 악성 종양에서는 33.3%의 발현을 보여 각 군간의 유의한 발현율의 차이는 없었다($p > 0.05$). 아직 난소암에서 SSX의 발현에 관한 연구는 많지 않은 실정이기 때문에, 발현율을 다른 연구 결과와 비교하기 어렵다. 그러나, 일부 연구와 비교해 본다면, Tureci 등²²은 난소암의 50.0%에서 SSX1-5 중 적어도 한 유형의 SSX를 발현한다고 보고하였는데, 본 연구에서는 33.3%로 Tureci 등²²의 연구 결과보다는 다소 낮은 발현율을 보였다. 그러나 92.0%의 높은 발현율을 보이는 MAGE 유전자와는 대조적으로 낮은 발현율을 보여 난소암에서는 SSX 항원보다 MAGE 항원의 발현이 높으며 MAGE 항원을 이용한 면역요법이 더 적합하다고 판단 된다.

일반적으로 종양 고환 항원은 정상 체세포에서는 발현을 보이지 않으며, 고환, 난소, 태반에서는 일부 발현을 보인다고 알려져 있다.^{3,10} 본 연구에서는 정상 난소 조직 5예 중 2예에서 RT-PCR법으로 SSX 4와 SSX 1이 검출되었다. 정상 난소조직에서의 발현에 관해서는 추후 교잡법이나 면역조직화학 검사를 통한 추가적인 연구가 병행되어 SSX mRNA 발현의 의미를 조사해야 한다고 생각된다.

종양 고환 항원의 특징은 종양의 종류에 따라 발현율이 매우 다양하며, 같은 종양 내에서도 종양 고환 항원의 발현율은 매우 다양하게 나타난다.^{3,4} 또한 집중적으로 발현되는 양상을 보여 한 종양에서 동시에 여러 항원을 발현하거나 전혀 발현을 보이지 않는다고 보고되고 있다.³ 본 연구에서도 악성 난소종양군에서 MAGE는 92%의 높은 발현율을 보이는 반면, 같은 악성 종양군에서의 SSX의 발현율은 33%에 불과하여 종양 항원에 따라 발현율의 차이가 현저함을 알 수 있었다. 두 인자의 발현의 상관성을 알아보기 위하여 MAGE의 발현과 SSX의 발현의 상관계수를 조사하였으나, 두 인자의 발현에 분명한 상관성은 없는 것으로 생각된다(카파계수 3.2).

본 연구에서 난소 종양에 발현한 MAGE 아형 중 MAGE A3가 5예(31.3%)로 가장 높았으며, A4가 4예(25%)로 검출되었다. 이전 서구 여성을 대상으로 한 연구에서는 A1과 A3 유형이 많은 반면, 본 연구에서는 A3과 A4 유형이 많음을 알 수 있었다. 난소암 중에서 장액성 종양의 빈도가 가장 높는데, 장액

성 종양 6예 중 2예에서 A3이 발현되어 MAGE 유전자 중 MAGE A3형이 면역 치료에 적합한 유형으로 고려되어야 한다고 생각된다.

MAGE 유전자의 발현은 악성 종양에서 높은 발현을 보여 난소의 악성 종양을 진단하는 데 도움이 될 것으로 생각한다. 또한 난소암에서 두 종양 항원의 검출이 확인됨으로써 면역요법에 적용될 수 있다고 생각되며, 면역요법시 MAGE가 SSX보다 적용범위와 암특이성 측면에서 보다 바람직한 표적 종양 항원이 된다고 본다. 그러나 모든 악성 종양에서 발현된 것이 아니며 양성 종양에서도 낮지만 발현되었기 때문에, 보조인자로 이용되어야 할 것으로 생각되고, 이에 대한 임상 연구도 필요할 것으로 생각한다.

참고문헌

1. Current World Literature. Current Opinion in Obstetrics & Gynecology 1999; 11: 87-112.
2. Auersperg N, Wong AS, Choi KC, Kang SK, Leung PC. Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology, and pathology. Endocr Rev 2001; 22: 255-88.
3. Scanlan MJ, Gure AO, Jungbluth AA, Old LJ, Chen YT. Cancer/testis antigens: an expanding family of targets for cancer immunotherapy. Immunol Rev 2002; 188: 22-32.
4. Osanto S. Vaccine: Trials for the Clinician: Prospects for Tumor Antigens. Oncologist 1997; 2: 284-99.
5. Marchand M, van Baren N, Weynants P, et al. Tumor regression observed in patients with metastatic melanoma treated with an antigenic peptide encoded by gene MAGE-3 and presented by HLA-A1. Int J Cancer 1999; 80: 219-30.
6. van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. Science 1991; 254: 1643-7.
7. Chomez P, De Backer O, Bertrand M, De Plaen E, Boon T, Lucas S. An overview of the MAGE gene family with the identification of all human members of the family. Cancer Res 2001; 61: 5544-51.
8. Thurmer B, Haendle I, Roder C, et al. Vaccination with mage-3A 1 peptide -pulsed mature, monocyte-derived dendritic cells expands specific cytotoxic T cells and induces regression of some metastases in advanced IV melanoma. J Exp Med 1999; 190: 1669-78.
9. De Backer O, Arden KC, Boretti M, et al. Characterization of the MAGE genes that are expressed in various human cancers and in normal testis. Cancer Res 1999; 59: 3157-65.
10. Chen Y-T, Scanlan MJ, Obata Y, Old LJ. Identification of human tumor antigens by serological expression cloning (SEREX), biologic therapy of cancer, 1st ed, Philadelphia: Lippincott, 2000; 557-70.

11. Clark J, Rocques PJ, Crew AJ, *et al.* Identification of novel genes, SYT and SSX, involved in the t(X:18) (p11.2;q11.2) translocation found in human synovial sarcoma. *Nat Genet* 1994; 7: 502-8.
12. Crew AJ, Clark J, Fisher C, *et al.* Fusion of SYT to two genes, SSX1 and SSX2, encoding proteins with homology to the Kruppel-associated box in human synovial sarcoma. *EMBO J* 1995; 14: 2333-40.
13. Tureci, Sahin U, Schobert I, *et al.* The SSX-2 gene, which is involved in the t(X:18) translocation of synovial sarcomas, codes for the human tumor antigen HOM-MEL-40. *Cancer Res* 1996; 56: 4766-72.
14. Gure AO, Tureci O, Sahin U. SSX: A multigene family with several members transcribed in normal testis and human cancer. *Int J Cancer* 1997; 72: 965-71.
15. De Plaen E, Arden K, Traversari C, *et al.* Structure, chromosomal localization, and expression of 12 genes of the MAGE family. *Immunogenetics* 1994; 40: 360-9.
16. Gure AO, Wei LJ, Old LJ, Chen YT. The SSX gene family; characterization of 9 complete genes. *Int J Cancer* 2002; 101: 448-53.
17. Park MS, Park JW, Jeon CH, Lee KD, Chang HK. Expression of Melanoma Antigen Genes (MAGE) by common primers for MAGE-A1 to-A6 in colorectal carcinomas among Koreans. *J Korea Med Sci* 2002; 17: 497-501.
18. The annual report of Korean National Cancer Center, 2002.
19. Lee KD, Chang HK, Jo YK, Kim BS, Lee BH, Lee YW. Expression of MAGE 3 gene product in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Anticancer Res* 1999; 19: 5037-42.
20. Yamada A, Kataoka A, Shichijo S, *et al.* Expression of MAGE-1, MAGE-2, MAGE -3/-6 and MAGE-4a/-4b genes in ovarian tumors. *Int J Cancer* 1995; 64: 388-93.
21. Gillespie AM, Rodgers S, Wilson AP, *et al.* MAGE, BAGE, and GAGE: Tumor antigen expression in benign and malignant ovarian tissue. *Br J Cancer* 1998; 78: 816-21.
22. Tureci O, Chen YT, Sahin U. Expression of SSX genes in human tumors. *Int J Cancer* 1998; 77: 19-23.