

기관고유연구사업 최종보고서

(과제번호 : 1110240)

연구과제명 (국문): 발암경로를 기반으로 한 위선암종의
분류법의 의의

연구과제명 (영문): Significance of oncogenic
pathway-based classification of gastric adenocarcinoma

과제책임자 : 국 명철

국 립 암 셴 터

(뒷면)

(측면)

	↑ 5cm ↓
	과 제 명
	발 위 암 선 경 암 로 종 의
	기 분 류 법 의 의 의
	국 립 암 셴 터
	↑ 3cm ↓

1. 이 보고서는 국립암센터 기관고유연구
사업 최종보고서입니다.

2. 이 보고서 내용을 인용할 때에는 반드시
국립암센터 연구사업 결과임을 밝혀야
합니다.

(14 pont, 고딕체)

↑
6cm
↓

제 출 문

국립암센터 원장 귀하

이 보고서를 기관고유연구사업 “발암경로를 기반으로 한 위선암종의 분류
법의 의의” 과제의 최종보고서로 제출합니다.

2012. 1. 31.

국립암센터

과 제 책 임 자 : 국 명철

목 차

< 요약 문 >

(한글) -----	1
(영문) -----	3
1. 연구의 최종목표 -----	4
2. 연구의 내용 및 결과 -----	4
3. 연구결과 고찰 및 결론 -----	12
4. 연구성과 및 목표달성도 -----	12
5. 연구결과의 활용계획 -----	13
6. 참고문헌 -----	14
7. 첨부서류 -----	14

< 요약 문 >

연구분야(코드)	분자표지자를 이용한 암 진단표지자 연구(I-3)	과제번호	1110240
과제명	발암경로를 기반으로 한 위선암종의 분류법의 의의		
연구기간/연구비 (천원)	합계	2011년 1월 1일 ~ 2011년 12월 31일	50,000
	1차년도	2011년 1월 1일 ~ 2011년 12월 31일	50,000
과제책임자	성명	국명철	소속
	전화번호	031-920-1745	전자우편
책임단어	국문	발암경로, 위선암종, 종양분류, 예후인자, 면역조직화학염색	
	영문	oncogenic pathway, gastric adenocarcinoma, tumor classification, prognostic factor, immunohistochemistry	
<p>◆ 연구목표</p> <p>위암종에서 기존의 조직학적 분류 및 표현형 분류에 발암경로를 기반으로 한 분류를 추가하여 이러한 분류법이 가지는 임상적 의의를 고찰함.</p>			
<p>◆ 연구내용 및 방법</p> <p>- 2002년에서 2005년 사이의 수술 증례중 stage II, III, IV 600증례에 대하여 슬라이드를 리뷰하고 Tissue microarray block(TMA)을 제작함.</p> <p>- 병리소견 검색 및 조직학적 분류: WHO 분류와 Lauren 분류를 시행함.</p> <p>- Phenotype 분류: MUC2, MUC5AC, MUC6, CD10 면역염색 시행함.</p> <p>- Pathway-based classification: Ooi등이 논문에서 보고된 pathway에 대하여 각 3개씩의 대표 물질을 선정하여 TMA 블록에 대해 면역염색을 실시함. 발현 이상을 보이는 물질의 수에 따라 0-3까지 scoring 함.</p> <p>Stem cell pathway signature Wnt/β-catenin pathway signature NF-κB pathway signature</p>			

<p>- Well-known tumor-related alterations in gastric cancers: p53, MLH1, MHS2, E-cadherin, c-erbB2에 대하여 발현이상을 관찰함.</p> <p>- 임상병리소견 및 환자 예후와의 관련성 분석 : 각 pathway signature의 score와 환자의 overall survival의 관련성을 Kaplan-Meier 법 및 Cox proportional hazards model을 이용한 multivariate analysis를 통해 분석함.</p> <p>- 기존의 histologic classification 또는 phenotypic classification에 의한 분류 중 특정 유형에 특정 pathway signature activation이 호발 하는지를 Pearson's chi-square test 또는 Fisher's exact test를 사용하여 분석함. 이러한 분석을 바탕으로 분류법간의 소견의 결합으로 규정되는 특정 종양군이 존재하는 지 분석함. 이러한 종양군이 임상적 특성 및 환자 예후와 유의한 관련성이 있는 지에 대하여 univariate analysis 및 multivariate analysis를 시행함.</p>														
<p>◆ 연구성과</p> <p>-정량적 성과</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>구분</th> <th>달성치/목표치¹⁾</th> <th>달성도(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SCI 논문 편수</td> <td>4</td> <td>작성중</td> </tr> <tr> <td>IF 합</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>기타 성과</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>1) 총연구기간내 목표 연구성과로 기 제출한 값</p> <p>-정성적 성과</p>			구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)	SCI 논문 편수	4	작성중	IF 합			기타 성과		
구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)												
SCI 논문 편수	4	작성중												
IF 합														
기타 성과														
<p>◆ 참여연구원 (최종연도 참여인원)</p>	<p>성명</p>	<p>국명철</p>												

※ 요약문의 총분량은 2page 이내로 제한함

Project Summary

Title of Project	Significance of oncogenic pathway-based classification of gastric adenocarcinoma
Key Words	oncogenic pathway, gastric adenocarcinoma, tumor classification, prognostic factor, immunohistochemistry
Project Leader	Myeong-Cherl Kook
Associated Company	
<p><purpose> Investigation of the clinical significance of the newly proposed pathway-based classification combining with the histologic and phenotypic classification of gastric carcinomas.</p> <p><methods> - 600 cases of stage II, III and IV resected gastric adenocarcinomas were reviewed and tissue microarray blocks were prepared. Immunohistochemical stain was done with antibodies for phenotypic markers, pathway-based classification signatures (Stem cell pathway signature, NF-kB pathway signature, Wnt/β-catenin pathway signature) and other known tumor related alterations(p53, E-cadherin, c-erbB2, MLH1, MSH2). - Analysis of the relations between the histologic classification or the phenotypic classification and the pathway-based classification and combining them to make some specifically defined groups. - Analysis of the correlation between the pathway-based classification and patient overall survival and disease specific survival.</p> <p><results> - All cases reviewed and TMA blocks were prepared. - WHO and Lauren classification were done and other clinicopathologic parameters were collected. - IHC stain was prolonged and some parts of experiments were delayed. Analysis of the clinical significance was delayed. Experiments are still going on and expected to be finished without problem.</p>	

1. 연구의 최종목표

위선암종에서 기존의 조직학적 분류 및 표현형 분류에 pathway-based classification을 추가하여 이러한 분류법이 가지는 의의를 고찰함.

- pathway-based classification 자체의 환자예후 예측인자로서의 유용성을 분석함.
- 분류법 간의 소견의 결합으로 규정되는 특정 종양군이 존재하는 지, 또한 이러한 종양군이 임상적 특성 및 환자 예후와 유의한 관련성이 있는 지를 분석함.

2. 연구의 내용 및 결과

1) 연구 배경 :

위선암종의 진단에 있어서 여러 분야에서 많은 발전이 있었으나 최종적으로 암을 진단하는 병리학적 진단과정에서는 대부분 HE 염색슬라이드에 대한 조직학적 소견에 의존하고 있다. 현재 위선암종의 분류 또한 이러한 조직학적 소견에 의해 전적으로 결정되고 있으며 그 중 가장 널리 사용되고 있는 것은 WHO분류와 Lauren분류이다. 그러나, 현재의 분류법은 실제로는 조직학적으로도 매우 다양한 종양이 하나의 분류로 묶여있는 상황으로 병리의사들 간의 높은 불일치율이 나타나는 등 정확하지 못하다. 또한 발암기전이나 환자의 예후와의 관련성이 낮게 나타나서 종양의 연구나 임상치료에 있어서 유용성이 높지 못하다(Roy 1998).

또 다른 분류체계로서 종양세포에서 생성되는 mucin의 종류에 따른 표현형 분류법(phenotypic classification)이 사용되고 있다. 이러한 분류법은 세포의 표현형을 바탕으로 여러 종류의 전암성 병변들과 암종들간의 관련성을 관찰하고 발암기전을 추정하는데 도움을 주고 있다. 그러나, 임상적인 사용에 있어서는 일부 표현형이 침습도나 예후와 관련성이 있는 것으로 보고되고 있으나 대부분 기존의 조직학적 침습 소견이나 TNM 병기 등과 함께 분석되었을 때는 충분한 유의성이 관찰되지 않아 아직은 임상적인 중요성이 부족한 상황이다(Tajima 2006).

최근 발암과정을 기반으로 한 종양분류법(pathway-based classification)이 제안되고 있다. 이것은 세포분열, 세포사, DNA 손상복구, 신호전달과정 등 세포내 중요한 생물학적 시스템 중 어떠한 부분에 이상이 있느냐에 따라 종양을 분류하는 것이다. Bild 등은 대표적인 signal transduction pathways 각각에 대하여 pathway의 활성화 상태를 정확히 반영할 수 있는 gene expression pattern을 관찰하여 “pathway signature”를 고안하였고 이를 바탕으로 종양을 분류하여 그 의의를 고찰하였다(Bild 2006). 몇가지 pathway signature의 값에 따라 clustering 하였을 때, lung cancer, breast cancer, ovarian cancer에서 각각 환자의 생존률과 유의한 관련성이 있음을 관찰하여 이러한 종양분류방식이 임상적으로도 의의를 가질 것임을 보여주었다(Fig1). 또한, 이에 따르면 breast cancer cell line의 경우 Ras pathway의 activity에 따라 각 항암물질에 대한 반응도가 달라짐을 관찰하여 이러한 분류방식이 target therapy agent의 개발에도 유용할 것임을 시사하였다.

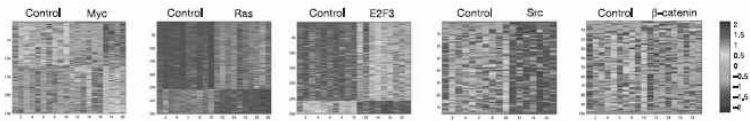


Fig1. a) Gene expression patterns that predict pathway deregulation.

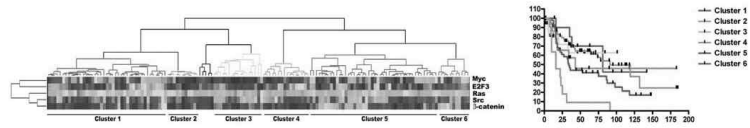


Fig1. b) Hierarchical clustering of predictions of pathway deregulation.

이러한 분류방식을 대량의 gastric cancer 증례를 대상으로 시도한 논문이 최근 보고되었다(Ooi 2009). Ooi 등은 싱가포르, 호주, 영국 등의 위암 299 증례를 대상으로 11개의 oncogenic pathway signature를 분석하였다. 이들은 proliferation/stem cell, NF- κ B, Wnt/ β -catenin pathway가 주로 활성화 되어있는 것을 관찰하였고 proliferation/stem cell pathway와 Wnt/ β -catenin pathway를 결합한 score 또는 proliferation/stem cell pathway와 NF- κ B pathway를 결합한 score가 환자의 overall survival과 유의한 연관성이 있었다(Fig2). 또한 이러한 소견은 TNM stage를 포함한 multivariate analysis에서도 그 유의성이 유지됨을 관찰하였다.

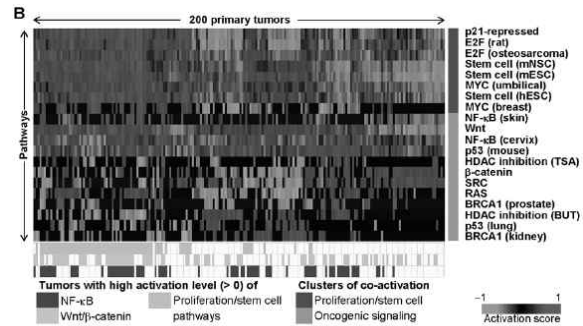


Fig2. a) Patterns of pathway activation in primary gastric cancers.

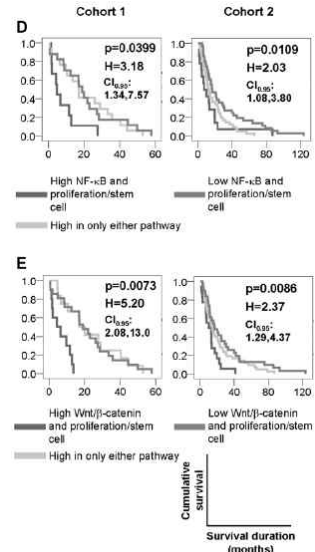


Fig2. b) Pathway interactions influence patient survival.

기존의 분류법이 조직학적 소견이나 phenotype 등 종양세포의 분화 상태에 관련되어 있는데 비하여 이러한 pathway-based classification은 발암기전과의 연관성 및 종양세포의 생물학적 특성을 반영하고 있어 상호보완적이라 할 수 있다. 따라서, 기존의 분류법에 pathway signature를 반영하여 재분류하면 임상적으로 매우 유용한 위선암종의 분류법이 될 수 있을 것이라 생각된다. 다만, 기존의 연구에서 pathway signature를 관찰하기 위해 cDNA microarray를 시행하였으나 이러한 분석법은 실제 환자 진료에는 사용하기에 어려움이 있어서 이를 진료환경에서의 daily-practice에 적용 가능한 방법으로 대처하여 연구해 볼 필요가 있다.

이에 본 연구자는 Ooi 등의 연구에서 예후예측인자로서의 의의가 있는 것으로 보고된 3가지 pathway signature의 분석을 기존의 병원병리조직에서 면역조직화학염색을 통하여 시도하고 이러한 pathway-based classification이 임상적 사용 가능성을 검증해보고자 한다. 이와 함께 기존의 분류법과의 결합을 통해 보다 유용한 종양군의 분류가 가능한 지 분석하고자 본 연구를 계획하였다.

2) 연구 방법

- (1) 병리소견 검색 및 조직학적 분류
 - 대상 증례: 2003년에서 2005년 사이의 수술 증례중 stage II, III, IV 전체 증례. Tissue microarray block(TMA)을 제작함. Gastric cancer의 intratumoral heterogeneity를 고려하여 조직

학적으로 상이한 중앙성분에 대해서는 각각의 부분에서 별도의 core를 채취하며 core의 직경은 2mm core를 사용함.

- 병리소견 검색 및 조직학적 분류: WHO 분류와 Lauren 분류를 시행함.

(2) Phenotypic classification: TMA 블록에 대해 MUC2, MUC5AC, MUC6, CD10 면역염색 시행함. 염색결과 gastric marker인 MUC5AC 또는 MUC6 양성인 경우 gastric phenotype으로, intestinal marker인 MUC2 또는 CD10 양성인 경우 intestinal phenotype으로, 양쪽 marker에 양성인 경우 mixed phenotype으로, 양쪽에 모두 음성인 경우 unclassified phenotype으로 분류한다.

(3) Pathway-based classification: Ooi 등의 연구에서 환자의 생존률과 유의한 연관성을 보여준 3가지 pathway(Proliferation/stem cell, NF-kB, Wnt/ β -catenin)에 대하여 활성화 여부를 검사한다. Ooi 등의 논문에서 pathway signatures를 선정하기 위해 인용된 원 논문을 검토하여 가장 발현정도가 높은 유전자 중 3개씩의 대표 유전자를 선정하고 이들의 발현 여부를 TMA 블록에 대한 면역염색을 실시하여 관찰한다. 발현 이상을 보이는 물질의 수에 따라 0-3까지 scoring 한다.

- Stem cell pathway signature:

Assou 등은(Assou 2007) hESCs의 transcriptome을 분석한 38개의 연구결과를 분석하여 분화된 세포에 비해 hESCs에서 발현정도가 2배 이상 증가되거나 절반이상으로 감소한 유전자들의 목록을 구하였다. 이 목록에 포함된 총 5,567개의 유전자 중 48개의 유전자가 10개 이상의 연구에서 발현이 증가되어 있었다. 저자들은 또한 동일한 U133A Genechip을 이용한 5개의 hESCs 분석 연구와 3개의 정상 태아 및 성인조직세포의 분석 연구를 비교하여 각 세포에서의 발현양상을 분석하였는데 이 중 비교적 hESCs에서 높은 빈도로 발현되는 유전자는 40개였고 오직 hESCs에서만 발현되는 유전자는 10개이었다(Fig3).

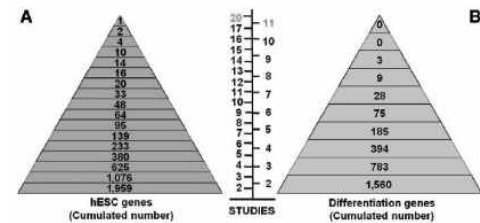


Fig3. a) Meta-analysis of published hESC and differentiation gene lists.

상 연구에서 높은 빈도로 또한 높은 mean expression ratio를 가지고 나타나는 유전자 중 오직 hESCs에서만 발현되는 유전자를 기준으로 다음 3가지 유전자를 signature로 선택하였다: POU5F1(POU domain class5 transcription factor1, OCT4), LIN28(Lin-28 homolog), NANOG(Nanog homeobox).

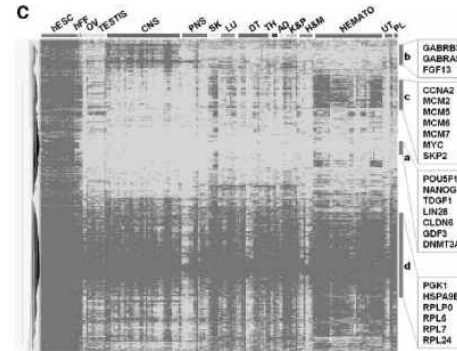


Fig3. b) Heat map of gene expression detection across 24hESC and 193 fetal and adult tissues samples.

Abbreviation	Name	Chromosomal location	UniGene	No. of studies	Ratio of mean expression*
<i>POU5F1</i>	POU domain, class 5, transcription factor 1	6p21.31	Hs.249184	20	56.4
<i>TDGF1</i>	Teratocarcinoma-derived growth factor 1	3p21.31	Hs.385870	17	55.0
<i>DPP4</i>	Developmental pluripotency associated 4	3q13.13	Hs.317659	16	30.1
<i>LIN28</i>	Lin-28 homolog (C. elegans)	1p56.11	Hs.86154	16	24.8
<i>NANOG</i>	Nanog homeobox	12p13.31	Hs.329296	15	88.9
<i>DNMT3B</i>	DNA (cytosine-5-)-methyltransferase 3 beta	20q11.2	Hs.251673	15	27.8
<i>TERF1</i>	Telomeric repeat binding factor (NIMA-interacting) 1	8q13	Hs.442707	15	18.9
<i>SEMA6A</i>	Semaphorin 6A	5q23.1	Hs.156967	15	12.3

Fig3. c) Genes overexpressed in hESCs compared to differentiated cell types in at least 10 studies

- Wnt/ β -catenin pathway signature:

Bild 등은(Bild 2006) cultured human mammary epithelial cells에 adenovirus vector를 이용하여 특정 신호전달체계의 대표물질을 발현시키고 이때 발현정도가 높아지는 유전자들을 조사하여 이 유전자목록의 발현상태를 그 신호전달체계의 활성화를 나타내는 signature로 사용하였다. Willert 등은(Willert 2002) embryonal carcinoma cells를 Wnt-3A로 처리한 후 cDNA microarray를 통하여 발현이 증가한 유전자를 검색하였다. 본 연구에서는 이들의 실험에서 선정된 유전자들 중 높은 발현증가를 보이며 여러 악성종양과 관련성이 알려진 유전자 중 다음 3가지 유전자를 signature로 선택하였다: CYP24A1(Cytochrome P450, family 24, subfamily A, polypeptide 1), BAMBI(BMP and activin membrane-bound inhibitor homolog), ID2(inhibitor of DNA binding 2).

- NF-kB pathway signature:

Hinata 등은(Hinata 2002) skin의 epithelial cell과 fibroblasts의 primary culture를 이용하여 NF-kB를 발현 시킨 후 발현이 증가되는 유전자들을 검색하였다. 이들의 연구에서 발현이 현저히 증가한 유전자 중 다음 3가지 유전자를 signature로 선정하였다: ICAM-1(intercellular adhesion molecule 1), TNFAIP2 (TNF- α induced protein 2), TRAF1 (TNF receptor associated factor 1).

(4) Well-known tumor-related genes in gastric cancer:

p53, MLH1, MSH2, E-cadherin, c-erbB2 등은 gastric cancer에서 잘 알려진 암관련 유전자이며 또한, MLH1, MSH2, c-erbB2는 intestinal type에서, E-cadherin는 diffuse type에서 주로 이상 소견이 관찰되는 것으로 알려져 있다(Tamura G 2006, Tahara E 2004, Keller G 2005). 이러한 물질의 이상발현을 면역조직화학염색으로 검색하여 각 pathway activation과의 관련성을 살펴본다. 면역염색의 판정은 종양세포의 10%이상에서 염색소견이 관찰될 때로 한다.

(5) 환자 예후와의 관련성 분석 : 각 pathway signature의 score와 환자의 overall survival의 관련성을 Kaplan-Meier 법을 사용하여 분석함. Pathway-based classification과 환자의 overall survival과의 관련성에 대해 임상소견, 종양병기, histologic classification, phenotypic classification 등을 포함하여 Cox proportional hazards model을 이용한 multivariate analysis를 실시함.

(6) 기존 분류법과의 관련성 분석 및 분류법 결합시의 의의 분석:

- 각 pathway signature activation과 증례의 병리학적 소견을 Pearson's chi-square test 또는 Fisher's exact test를 사용하여 분석함.

- 기존의 histologic classification 또는 phenotypic classification에 의한 분류 중 특정 유형에 특정 pathway signature activation이 호발 하는지를 Pearson's chi-square test 또는 Fisher's exact test를 사용하여 분석함. 이러한 분석을 바탕으로 분류법간의 소견의 결합으로 규정되는 특정 종양군이 존재하는 지 분석함. 이러한 종양군이 임상적 특성 및 환자 예후와 유의한 관련성이 있는 지에 대하여 univariate analysis 및 multivariate analysis를 시행함.

3) 연구 내용 및 결과

(1) 증례 선정 및 TMA 블록 제작

- 2002년 - 2005년 수술증례 중 stage II-IV 600 증례에 대하여 TMA 블록을 제작하였음.

(2) 병리소견 검색과 조직학적 분류 및 임상병리학적 정보 수집.

- 증례에 대한 WHO 및 Lauren 분류를 제시하였으며 병리보고서의 데이터와 임상정보를 수집하였음. 증례들의 임상병리학적 특성은 표1에 요약하였음.

표 1.

[Sex] male : female	395:205 (1.93:1)
[Age]	22-86 (평균 58)
[WHO type]	
WD + MD + papillary	206 (34.3%)
Signet ring cell	83 (13.8%)
Tubular PD	276 (46%)
Mucinous	35 (5.8%)
[Lauren]	
Intestinal	222 (37%)
Diffuse	260 (43.3%)
Mixed	92 (15.3%)
Indeterminate	26 (4.3%)
[pT]	
T1	14 (2.3%)
T2a	84 (14%)
T2b	188 (31.3%)
T3	281 (46.8%)
T4	33 (5.5%)
[pN]	
N0	21 (3.5%)
N1	289 (48.1%)
N2	157 (26.1%)
N3	133 (22.2%)
[Stage]	
II	217 (36.2%)
IIIa	138 (23%)
IIIb	65 (10.8%)
IV	180 (30%)

(3) Phenotypic classification

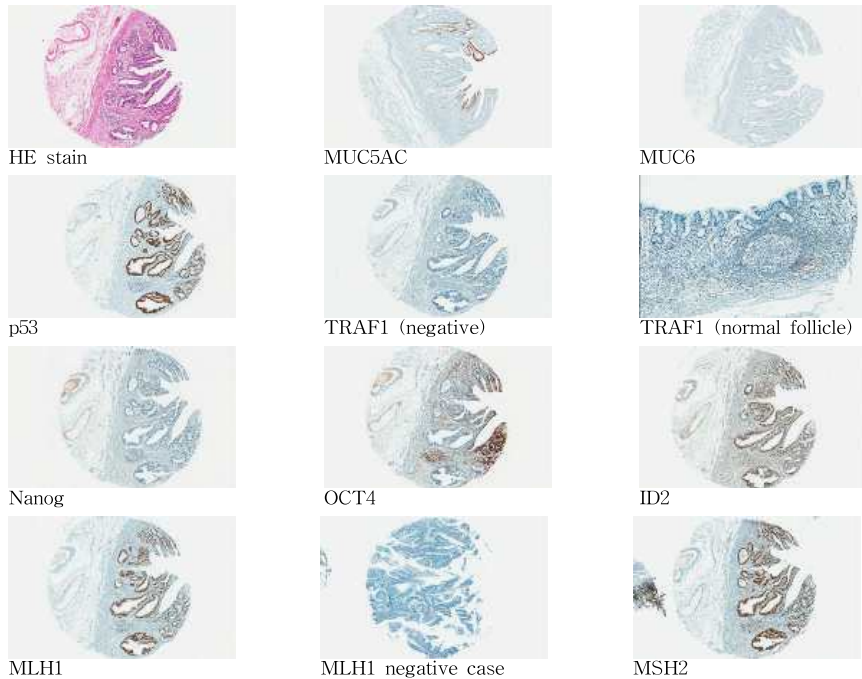
- Gastric marker와 intestinal marker의 발현양상을 관찰하고 아래 기준에 따라 phenotypic classification을 시행하였음. Gastric phenotype: MUC5AC 또는 MUC6 양성, Intestinal phenotype: MUC2 또는 CD10 양성, Hybrid phenotype: gastric phenotype 소견과 intestinal phenotype 소견이 함께 양성, Unclassified phenotype: 모든 marker에 음성.

(4) Well-known tumor related genes/Pathway based classification

Gastric cancer에서 잘 알려져 있는 암관련 유전자인 p53, MLH1, MSH2, E-cadherin, c-erbB2에 대하여 발현양상과 Pathway signature에 대한 발현양상을 살펴보기 위한 면역조직화학염색을 시행할 예정이었으나 검사 인력과 기기의 여력이 불충분하여 염색실험이 진전되지 못하였음. 현재 Pathway signature로 사용되는 항체들에 대한 염색조건을 확립하였고 p53과 E-cadherin의 염색이 시행되었으며 계속하여 면역염색실험을 진행 중인 상태임.

(5) 분류법간의 비교 및 결합/임상적 의의 분석

면역조직화학염색 실험의 지연으로 분류법과 임상소견과의 분석은 아직 시행되지 못하였음.



3. 연구결과 고찰 및 결론

면역조직화학염색 실험의 지연으로 결과에 대한 분석은 아직 시행되지 못하였으나 TMA블록의 제작과 정상 및 대표종양샘플에 대한 면역염색 테스트는 모두 완료된 상태이므로 별도의 문제점은 없는 상태임. 따라서 상반기 중에는 면역조직화학염색 실험을 완료하고 하반기내에 논문을 작성할 수 있을 것으로 기대함.

4. 연구성과 및 목표달성도

(1) 연구성과

가. 국내 및 국제 전문학술지 논문 게재 및 신청
해당 사항 없음.

나. 국내 및 국제 학술대회 논문 발표
해당 사항 없음.

다. 산업재산권
해당 사항 없음.

라. 저 서
해당 사항 없음.

마. 연구성과의 정부정책 기여
해당 사항 없음.

바. 기타연구성과
해당 사항 없음.

(2) 목표달성도

가. 연구목표의 달성도

최종목표	세부목표	달성내용	달성도(%)
위선암종에서 기존의 조직학적 분류 및 표현형 분류에 pathway-based classification을 추가하여 이러한 분류법이 가지는 의의를 고찰함	병리소견 검색 및 대상 선정, 조직학적 분류, 임상병리학적 특성 분석	WHO/Lauren 분류시행, 임상병리학적 특성 분석, TMA블록제작.	100 %
	면역조직화학염색 시행	면역염색실험진행이 지연되었음. 계속 시행중.	25 %
	기존 분류법과의 비교 및	면역염색실험 지연으로	0 %

	임상병리학적 소견과의 연관성 분석	연기됨.	
--	--------------------	------	--

나. 평가의 착안점에 따른 목표달성도에 대한 자체평가

평가의 착안점	자 체 평 가
병리소견 검색, 조직학적 분류	조직학적 소견 review 및 임상병리학적 특성 분석, TMA블록제작.
Phenotype classification	Gastric, Intestinal, Hybrid, Unclassified type으로 분류.
Pathway-based classification	면역염색실험진행이 지연되었음. 계속 시행중.
기존 분류법과의 비교 및 결합	면역염색실험 지연으로 연기됨.
임상적 의의 분석	면역염색실험 지연으로 연기됨.

5. 연구결과의 활용계획

(1) 연구종료 2년후 예상 연구성과

구 분	건 수	비 고
학술지 논문 게재	1	Modern Pathology (IP: 4.176)
산업재산권 등록		
기 타		

(2) 연구성과의 활용계획

1) 기대효과: Pathway signature를 이용한 연구결과를 실제로 임상진단과정에 접목할 수 있는 방법론을 확립하는 것은 분자종양학적 연구의 최선지건을 빠른 시일내에 실제 진료에 이용할 수 있게 한다는 점에서 큰 의의가 있다. 또한, 기존의 분류법에 pathway signature를 반영하여 재분류하면 환자 예후와 관련성이 있고 중앙발생기전과도 연관성이 높은 매우 유용한 위선암종의 분류법을 만들 수 있을 것이라 생각된다. 이에 따라 진료 및 연구에 있어서 수술후 환자의 예후 판정 및 항암표적 연구 등에 적합한 위암분류법을 제공할 수 있을 것으로 기대한다.

2) 후속 연구: 위암과 관련된 tumor suppressor gene들의 발현양상과의 관련성을 관찰하여 oncogenetic pathway를 기반으로 한 위암종분류를 시도해 볼 수 있다. Pathway signature의 양상에 따라 항암치료후 예후의 차이를 비교하여 표적단백으로의 가능성을 판단해보는 것이 필요하다.

6. 참고문헌

Roy P, Piard F, Dusserre-Guion L, et al. Prognostic comparison of the pathological classifications of gastric cancer: a population-based study. *Histopathology* 1998;33:304-310.

Tajima Y, Yamazaki K, Makino R, et al. Gastric and Intestinal phenotypic marker expression in early differentiated type tumors of the stomach. *Clin Cancer Res* 2006;12(21):6469-6479.

Bild AH, Yao G, Chang JT, et al. Oncogenic pathway signatures in human cancers as a guide to targeted therapies. *Nature* 2006;439(19):353-357.

Ooi CH, Ivanova T, Wu J, et al. Oncogenic pathway combinations predict clinical prognosis in gastric cancer. *PLoS Genet* 5(10):2009.

Assou S, Carrouer TL, Tondeur S, et al. A meta-analysis of human embryonic stem cells transcriptome integrated into a web-based expression atlas. *Stem Cells* 2007;25:961-973.

Willert A, Epping M, Pollack JR, et al. A transcriptional response to Wnt portein in human embryonic carcinoma cells. *BMC Dev Biol* 2002;2:8.

Hinata K, Gervin AM, Zhang YJ, et al. Divergent gene regulation and growth effects by NF-kB in epithelial and mesenchymal cells of human skin. *Oncogene*. 2003;22:1955-1964.

Tamura G. Alterations of tumor suppressor and tumor related genes in the development and progression of gastric cancer. *WJGE* 2006;12(2):192-198.

Tahara E. Genetic pathways of two types of gastric cancer. *IARC Sci Publ*. 2004;157:327-349.

Keller G, Hoefler H, Becker KF. Molecular medicine of gastric adenocarcinomas. *Expert Rev Mol Med*. 2005;7(17):1-13.

7. 첨부서류

없음.