기관고유연구사업 결과보고서

(과제번호 : 0810450-1)

연구과제명 (국문)

주요 암종 조직미세배열(tissue microarray; TMA) 제작

연구과제명 (영문)

Production of Tissue Microarrays of major human cancers

과제책임자 : 이 건 국

국 립 암 센 터

주요암종 조직미세배열 제작

국립암센터

1. 이 보고서는 국립암센터 기관고유연구사업 결과보고서입니다.

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

제 출 문

국립암센터 원장 귀하

이 보고서를 기관고유연구사업 “주요 암종 조직미세배열(tissue microarray; TMA) 제작” 과제의 결과보고서로 제출합니다.

2009. 12. 31.

국 립 암 센 터

과 제 책 임 자 : 이 건 국

목 차

< 요 약 문 >

(한글) 1

(영문) 3

1. 연구사업의 최종목표 4

2. 연구사업의 내용 및 결과 4

3. 연구결과 고찰 및 결론 7

4. 연구성과 및 목표달성도 7

5. 연구결과의 활용계획 7

6. 참고문헌

7. 첨부서류

< 요 약 문 >

<table>
<tr><td>연구분야(코드)</td><td colspan="3"></td><td>과제번호</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>과 제 명</td><td colspan="6">주요 암종 조직미세배열(tissue microarray; TMA) 제작</td></tr>
<tr><td rowspan="4">연구기간/연구비
(천원)</td><td>합계</td><td colspan="3">2009 년 3 월 1 일 ~ 2009 년 12 월 31 일</td><td colspan="2">50,000</td></tr>
<tr><td>1차년도</td><td colspan="3">2009 년 3 월 1 일 ~ 2009 년 12 월 31 일</td><td colspan="2">50,000</td></tr>
<tr><td>2차년도</td><td colspan="3">년 월 일 ~ 년 월 일</td><td colspan="2">0</td></tr>
<tr><td>3차년도</td><td colspan="3">년 월 일 ~ 년 월 일</td><td colspan="2">0</td></tr>
<tr><td rowspan="2">과제책임자</td><td>성 명</td><td>이 건 국</td><td>주민등록번호</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>전화번호</td><td>031-920-2330</td><td>전 자 우 편</td><td colspan="2">gklee@ncc.re.kr</td></tr>
<tr><td rowspan="2">색인단어</td><td>국문</td><td colspan="5">인체 암종, 조직미세배열, 위암, 전립선암, 갑상선암, 폐암</td></tr>
<tr><td>영문</td><td colspan="5">human cancer, tissue microarray, stoamch, prostate, thyroid, lung</td></tr>
</table>

◆ 연구목표

<최종목표>

암 예후인자 및 치료제 감수성 인자 등의 발굴을 위한 각종 연구 분야의 활성화하기 위한 조직미세배열 제작시설의 설치 및 주요 암종의 조직미세배열 제작

<당해연도목표>

국립암센터 부속병원 병리과에 보관된 암조직 및 정상조직 등을 활용하여

○ 조직미세배열 제작 facility의 설치

주요 암종 700 예의 TMA 블록 40 쌍

◆ 연구내용 및 방법

국립암센터 부속병원 병리과에 보관된 암조직 및 정상조직 등을 활용하여

○ 주요 호발 암종의 조직미세배열 블록 제작

- 각 호발암종 관련 분야의 전문 병리의 TMA 제작 계획에 따라
- 각 증례의 병리 슬라이드를 (재)검토하여
- 필요한 부위를 각 슬라이드에 포시한 후
- 해당 파라핀 조직 블록으로부터 2-mm 직경의 tissue core를 위하여 새로운 파라핀블록에 옮기는 과정을 반복하여 TMA 블록을 제작함

◆ 연구성과

<정량적 성과>

주요암종 TMA 제작	TMA 블록	기타 성과
1,310 예	58 개	TMA 활용 논문; 3편

<정성적 성과>

- TMA 제작 기술을 보유한 국내기관과 긴밀한 협조관계 구축

◆ 참여연구원 **(최종연도 참여인원)**	성 명	홍은경, 이건국, 장희진, 박원서, 국명철, 유종우, 권영미, 박석연
	주민등록번호	

※ 요약문의 총분량은 2page 이내로 제한함

요약문(영문)

Project Summary

Title of Project	Production of Tissue Microarrays of major human cancers
Key Words	human cancer, tissue microarray, stoamch, prostate, thyroid, lung
Project Leader	Lee, Geon Kook
Associated Company	

Tissue microarray is one of the high throughput technique to define or screen the candidate molecules which may have diagnostic and/or prognostic implications in the certain human malignancies.

The aim of this project is to make well-designed tissue microarrays from the archival paraffin-embedded tissues blocks of the common (or major) human carcinomas. These tissue microarrays would be the basis for the translational studies in the common human carcinomas.

In year 2009, We have made 58 TMA blocks from 298 head and neck cancers (squamous cell carcinomas), 60 prostate adenocarcinomas, 428 lung adenocarcinomas, 464 esophageal squamous cell carcinomas and non-neoplastic gastric mucosa of 60 gastric cancer patients.
Altogether with the TMA blocks made in 2008, we have constructed a total of 166 tissue microarray blocks from 1,060 gastric carcinomas, 315 prostate adenocarcinomas, 383 papillary thyroid carcinomas, 298 head and neck cancers, 428 lung adenocarcinomas, and 464 esophageal carcinomas.

Almost all these tissue microarrays are ready to be used in the related translational studies. In addition, we experienced the work flow related to making tissue microarrays. So this experience will facilitate our efforts to make the next collections of tissue microarrays.

※ 연구사업의 목표, 연구방법, 연구성과를 영문으로 요약하여 2쪽이내의 분량으로 작성

연구사업결과

1. 연구사업의 최종목표

(1) 최종목표 :

암 예후인자 및 치료제 감수성 인자 등의 발굴을 위한 각종 연구 분야의 활성화하기 위한 조직미세배열 제작시설의 설치 및 주요 암종의 조직미세배열 제작

(2) 연차별 목표 및 내용

국립암센터 부속병원 병리과에 보관된 암조직 및 정상조직 등을 활용하여

○ 조직미세배열 제작 facility의 설치

○ 주요 암종의 조직미세배열 제작

- 본 사업의 시행 후에도, 국림암센터 내에서 자체적으로 TMA를 제작할 수 있도록, 기술을 습득하고 인력을 교육하고자 함.

- 기본적인 소규모 기자재를 이용한 TMA 제작을 통하여, TMA제작과 관련된 기본 기술을 익히고, 또한 관련된 중요 요소들에 대한 검토를 시행함.

- 주요 암종 700 예를 포함하는 TMA를 제작하고자 함.

2. 연구사업의 내용 및 결과

국립암센터 부속병원 병리과에 보관된 암조직 및 정상조직 등을 활용하여

○ 주요 호발 암종의 조직미세배열 블록 제작
- 각 호발암종 관련 분야의 전문 병리의 TMA 제작 계획에 따라
- 각 증례의 병리 슬라이드를 (재)검토하여
- 필요한 부위를 각 슬라이드에 포시한 후
- 해당 파라핀 조직 블록으로부터 2-mm 직경의 tissue core를 위하여 새로운 파라핀블록에 옮기는 과정을 반복하여 TMA 블록을 제작함

○ 2009 년도 연구사업을 통하여 폐선암 428 예, 두경부 squamous cell carcinoma 298 예, 식도암(squamous cell carcinoma) 464 예, 위선암 환자의 비종양성 위점막(60 예), 전립선암 60 예 등을 대상으로 한 TMA 제작이 완료되었으며, 내역은 아래 표 2와 같음

○ 2008 및 2009 년도 연구사업을 통하여, 총 2948 예의 호발암종으로부터 종양, 정상조직 등의 대표적 조직미세배열 블록 166 개를 제작하였슴(표 1, 2).

표 1. 2008 년도 기관고유연구사업의 지원으로 제작된 TMA 블록의 내역.

장기	진단	제작목적	개요	포함된 증례	TMA block 수 (지름 2mm, 60 cores/block)
제작 완료					
Stomach	Adenocarcinoma	위암의 병리학적 또는 분자유전학적 특징이 생존율에 미치는 영향 분석	1. 2002 년, 2003 년 중 외과적으로 절제되어 5 년 생존율이 확인 가능한 위암 중 환자추적이 가능한 증례 2. H. pylori 감염여부가 확실한 증례	약 600 예	11 개
Thyroid	Papillary carcibnoma	갑상선 유듀암의 림프절 전이와 관련된 표적 분자 탐색	1. 갑상선 유두암 중 림프절 절제를 시행한 증례 중 림프절 전이 유·무에 따라 분류 2. 암종의 크기, 주변조직침범 유·무, 주변 갑상선 실질의 변화, 조직학적 아형 등의 변수 고려	갑상선유두암 림프절전이(+); 99 예 림프절전이(-); 103 예 갑상선유두미세암 림프절전이(+); 84 예 림프절전이(-); 97 예	5 개 4 개 3 개 2 개
Prostate	Adenocarcinoma	정상 및 종양 조직의 쌍을 이용하여 단백 발현양상의 차이 분석		255 예	13 개
Stomach	adenocarcinoma	EMT protein 발현 차이에 따른 5YSR와 recurrence 비교	1. 각 증례의 원발병소의 표층 및 심층에서 각 3 cores 추출 2. 여러 components가 있는 경우 각각에서 별도로 core를 취함	2002-2004 년 stage Ib 중 T2bNo. stage II, stage III 400 예	70 개
계				1,638 예	108 개

표 2. 2009 년도 기관고유연구사업의 지원으로 제작된 TMA 블록의 내역.

장기	진단	제작목적	개요	포함된 증례	TMA block 수 (지름 2mm, 60 cores/block)
제작 완료					
두경부종양	Squamous cell carcinoma	각종 marker의 evaluation 및 두경부종양 연구에 이용	국립암센터에서 수술한 모든 환자의 microarray 제작	298 예	11 개
위장	위암 환자의 non-cancerous mucosa	암환자와 정상인의 정상 위장 조직에서 후생유전학적 차이 규명	위암으로 위절제술을 시행한 환자의 암종 주위 비종양성 정상 점막으로 array 제작	60 예	2 개

Prostate	Adenocarcinoma	정상 및 종양 조직의 쌍을 이용하여 단백 발현양상의 차이 분석		60 예(2009년)	3 개
제작 완료					
Lung	Adenocarcinoma	조직학적 아형의 차이에 따른 표현형 차이 분석	1. 각 폐선암종의 대표적 조직학적 아형별로 각 1쌍의 core를 취하여 따로 TMA block을 제작 2. 림프절 전이는 따로 core를 취함	428 예	26 개
식도	Squamous cell carcinoma	각종 marker의 evaluation 및 식도암 연구(면역조직화학 및 ISH)에 이용	식도의 squamous cell carcinoma 만을 대상으로 microarray 제작	464 예	16 개
계				1,310 예	58 개
총계				2,948 예	166 개

○ 제작된 주요 호발 암종의 조직미세배열 블록을 이용한 연구로 3편의 논문이 발표되었슴.

- Han KS, Jeong IG, Joung JY, Yang SO, Chung J, Seo HK, Kwon KS, Park WS, Lee KH. Clinical value of PTEN in patients with superficial bladder cancer Urologica internationalis 2008 May 80(3):264-9
- Joung JY, Yang SO, Jeong IG, Han KS, Seo HK, Chung J, Park WS, Lee GK, Lee KH. Identification of immunohistochemical factors that predict the synchronous or metachronous development of bladder tumors in patients with upper urinary tract tumors Urologica Internationalis 2008 Oct 81(3):306-11
- Park SY, Yoo EJ, Cho NY, Kim NY, Kang GH, Comparison of CpG island hypermethylation and repetitive DNA hypomethylation in premalignant stages of gastric cancer, stratified for Helicobacter pylori infection. Journal of Pathology (accepted)

3. 연구결과 고찰 및 결론

○ 2. 연구사업의 내용 및 결과, 4. 연구성과 및 목표달성도, 5. 연구결과의 활용계획 참조.

4. 연구성과 및 목표달성도

(1) 연구성과

○ 표 1, 2. 내용 참조

(2) 목표달성도

가. 연구목표의 달성도

최종목표	연차별목표		달성내용	달성도(%)	
				연차	최종
암 예후인자 및 치료제 감수성 인자 등의 발굴을 위한 각종 연구 분야의 활성화하기 위한 조직미세배열 제작시설의 설치 및 주요 암종의 조직미세배열 제작	1차년도	주요 암종의 조직미세배열 제작	- 주요 암종(약 1,300 예)의 TMA 제작 확보	188	188
	2차년도				
	3차년도				

나. 평가의 착안점에 따른 목표달성도에 대한 자체평가

평가의 착안점	자 체 평 가
- 주요 암종의 TMA 제작 확보	폐선암, 식도암, 두경부암, 전립선암 등(약 1,300 예)으로부터 58 개의 TMA 블록을 확보하였음. 계획상 약 700 예의 호발 암종으로부터 40 쌍의 TMA 블록을 제작하고자 했던 계획에 대비하여 초과 달성하였음.
- 제작된 주요 암종의 TMA의 활용	

5. 연구결과의 활용계획

(1) 연구성과의 활용계획

현재 제작·확보된 TMA 블록은 다양한 이행성 연구에 활용될 수 있을 것이며, 각 암종과 관련된 연구를 수행하고 있거나 계획하는 다른 연구자와의 공동연구에 적극 활용될 것으로 예상됨. 따라서 다수의 논문에 기여할 것임.