KISEP Original Article
臨床耳鼻：第16卷 第1號 2005
J Clinical Otolaryngol 2005;16:66-72

중이진주종에서 Telomerase의 발현

부산대학교 의과대학 이비인후과학교실
김현철 · 고의경 · 이병주 · 이일우 · 전경명

Expression of Telomerase Activity in Cholesteatoma Otitis Media

Hyun-Chul Kim, MD, Eui-Kyung Goh, MD, Byung-Joo Lee, MD,
Il-Woo Lee, MD and Kyong-Myong Chon, MD
Department of Otolaryngology, College of Medicine, Pusan National University, Busan, Korea

－ABSTRACT－

Background and Objectives : Telomerase maintains the length of telomeres in immortal cell and also is often associated with cell proliferation. Cholesteatoma epithelium is characterized by a dysregulation with a hyperproliferative growth. We studied to evaluate of the telomerase activity in cholesteatoma and normal retroauricular skin and to know the relationship between telomerase expression and clinical findings. **Materials and Methods** : Twenty-two cholesteatomas and fifteen retroauricular skins were obtained from patients undergoing middle ear surgery. The detection of telomerase activity was done by TRAP assay methods. To know the relationship between telomerase expression and clinical findings, author analyzed clinical findings including hearing level, duration of disease, and degree of extension retrospectively. **Results** : Seventeen of 22 cholesteatoma (77.3%) expressed telomerase activity, whereas none of 15 retroauricular normal skin (0%) detected telomerase activity. There was no any significant differences between clinical findings including hearing level, duration of disease, and degree of extension, and telomerase activity ($p>0.05$). **Conclusion** : The highly expression of telomerase in cholesteatoma suggests that the telomerase activation may be related with the proliferative nature in cholesteatoma. **(J Clinical Otolaryngol 2005;16:66-72)**

KEY WORDS : Telomerase · Cholesteatoma · Proliferation.

서 론

Telomere는 진핵생물의 염색체 말단에 위치하는 모자와 같은 특수한 구조로 효소에 의해 말단의 염색체가 분해되는 것을 막아 염색체의 안정성을 좋게하고 염색체의 복제 및 재결합을 방지하는 중요한 역할을 한다.[1)]

논문접수일 : 2005년 4월 17일
심사완료일 : 2005년 5월 10일
교신저자 : 고의경, 602 - 739 부산광역시 서구 아미동 1가 10번지 부산대학교 의과대학 이비인후과학교실
전화 : (051) 240 - 7332 · 전송 : (051) 246 - 8668
E - mail : gohek@pusan.ac.kr

Telomere는 DNA와 복합적인 단백질로 구성되어 있으며 이 DNA는 암호화되지 않는 반복적인 염기서열로서 이 반복 서열은 종마다 차이가 있다.[1)] 인간을 비롯한 척추동물에서는 TTAGGG가 반복되는 구조를 가지며 그 크기는 8~14 kb정도가 된다. 또한 telomere의 길이는 세포가 분열 될 때마다 길이가 약 50~200 nucleotide씩 소실되어 짧아지며 세포 분열 횟수가 거듭될수록 길이가 짧아지고 점차 염색체가 불안정하게 되며 노화하여 죽게된다.[1)] 이것은 일정한 횟수의 세포분열 후에 성장을 멈추게 하는 ' mitotic clock '과 연관성이 있다고 알려져 있다.[2)]

Telomerase는 RNA와 단백질로 구성된 ribonucleo-

protein enzyme으로 telomere를 합성할 수 있다.[1] 정상적으로 telomerase는 인간의 생식세포와 조혈세포에서 일부 관찰되며 정상적인 체세포에서는 발견되지 않는다. 그러나 암세포는 정상적인 세포와는 달리 무제한적인 복제능력을 가지고 있다. 이것은 telomerase 활성이 왕성하여 telomere의 길이가 유지되고 그리하여 계속적인 암세포의 성장이 가능하기 때문이다.[3] 이러한 telomerase의 활성을 암의 진단하는 표식자 및 악성의 진행 정도를 알 수 있는 예후 인자로 이용되고 있으며, 최근에는 노화와 암 치료에 대한 새로운 접근방법으로 이러한 telomerase를 억제하는 치료제에 대한 연구가 새로운 접근방법으로 연구되고 있다.[4] 두경부암(89%),[5] 폐암(80.1%),[6] 비인강암(85%)[7] 등의 여러 암 조직에서 높은 양성률을 보이고 정상 체세포에서는 발현율이 매우 낮거나 없기 때문에 정상세포에서 암세포로 형질 변환시 나타나는 것으로 생각되고 있다. 그러나 Belair 등[8]은 정상적인 요관 세포, 전립선 세포, 방광상피 세포, 유방상피 세포에서는 telomerase가 발현되지 않지만 이러한 정상세포를 배양할 경우에는 telomerase가 발현되다고 보고하였다. 또한 Kyo 등[9]은 월경 주기에 따라 정상적인 자궁내막의 telomerase의 활성을 조사하여 자궁내막의 telomerase는 증식기에 활성이 다른 기에 비해 매우 높게 증가한다고 보고하였다. 최근에는 telomerase가 정상세포에서 암세포로의 형질변환시 나타나는 표식자라기 보다는 세포의 정상적인 상태보다 증식이 높은 상태에서는 관찰되는 증식능에 대한 표식자라는 주장이 있다.[2][8]

진주종성중이염은 중이강 및 유양동 내로 각화된 편평 상피가 침입하여 케라틴을 축적시키면서 주위의 골조직을 파괴하는 질환이다. 현저히 증가된 증식능과 골파괴로 인해 난청, 두개내 합병증, 안면신경마비, 내이염 등 심각한 합병증을 야기하나 발병기전에 대해서는 아직 논란이 있다. 많은 암 조직에서 증가되어 있는 proliferating cell nuclear antigen(PCNA), Ki - 67, epidermal growth factor(ECF), epidermal growth factor receptor(EGFR), transforming growth factor (TGF) 등의 세포의 증식과 관련이 있는 여러 표식자들이 진주종에서 또한 발현된다.[10] 이러한 높은 증식능과 골 파괴를 시키는 현상과 연관이 있을 것으로 연구중에 있다.[10]

본 연구의 목적은 상피의 증식능이 증가된 진주종에서 telomerase 활성 정도를 알아보고 telomerase의 활성이 증가된 경우 진주종성 중이염 환자의 청력정도, 유병기간 및 진주종의 파급정도 등의 임상소견과 어떠한 연관성이 있는지 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

연구대상

연구대상은 부산대학교병원 이비인후과에서 진주종성 중이염의 진단하으로 유양동삭개술 및 고막성형술을 시행 받은 22예를 대상으로 하였다. 조직채취는 수술실에서 채취하여 곧 바로 - 70℃에 동결 보존하였고, 정상 대조군으로 중이 수술시 얻은 정상 후이개상피(postauricular epithelium) 15예를 대상으로 하였다.

대상환자의 연령은 11세에서 61세까지이었으며 평균연령은 36.1세이었고, 남자 10명, 여자 12명으로 비슷하였고, 좌우측은 11예씩으로 같았다.

연구방법

TRAP법에 의한 telomerase 활성 측정 및 결과 분석

Telomerase 활성은 Kim 등[3]에 의한 TRAP assay를 이용한 $TRAP_{EZE}^{TM}$ Telomerase Detection Kit(Oncor Co., USA)를 사용하여 측정과 분석을 시행하였다(Fig. 1). 실험 과정은 제작사의 지침에 따라 조직 추출, primer에 방사선 동위원소 부착, TRAP 반응, polyacrylamide gel 전기영동, phosphorimager에 의한 결과 분석 등의 과정으로 실시하되 다음과 같이 일부 변경하였다.

조직 추출 단계는 보관중인 조직을 해동하는 즉시 얼음에 담아 4℃를 유지하면서 모든 조작을 실시하였다. 50~100 mg의 조직을 microcentrifuge tube에 넣고 100 μl의 1X CHAPS lysis buffer(10mM Tris - HCl, pH 7.5, 1 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA, 0.1 mM benzamidine, 5 mM β - mercaptoethanol, 0.5% CHAPS, 10% Glycerol)를 첨가하여 예리한 가위로 잘게 자르고, 멸균된 일회용 pestle을 장착한 Pellet pestle motor (Kontes Co., USA)가 부착된 세포 파쇄기를 이용하여 약 10초간 세포를 파쇄시켜 균질액을 만들었다. 조직

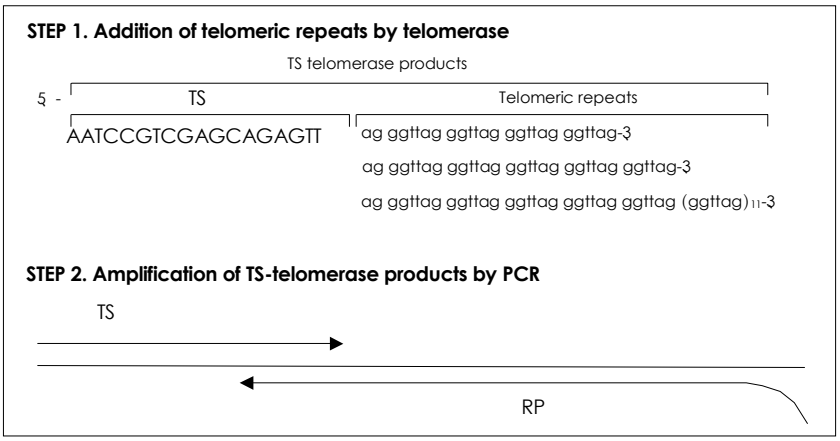

Fig. 1. TRAP assay.

균질액을 30분간 얼음에 둔 후, 5417R microcentrifuge(Eppendorf Co., Germany)로 4℃를 유지하면서 12,000×g에서 20분간 원침하였다. 상층액 약 80 μl를 새 tube에 옮겨 모아서 단백질 농도 측정 kit(Biorad Co., U.S.A.)로 정량 측정 한 뒤 1X CHAPS lysis buffer로 희석하여 1 μl/μl가 되도록 하였다.

TRAP 반응에 사용될 TS primer(5'-AATCCGTCGAGCAGAGTT-3')의 5'-말단 labeling은 다음과 같이 실시하였다. 20 μl의 반응액은 γ-^{32}P-ATP(3000 Ci/mmol, 10 uCi/ml) 2.5 μl, TS primer 10.0 μl, 10X kinase buffer 2.0 μl, T4 polynucleotide kinase(10 units/μl) 0.5 μl 및 증류수 5.0 μl로 구성되게 하였다. 이 반응액을 37℃에서 20분간 반응시킨 후 85℃에서 5분간 가열하여 효소를 불활성시켜 반응을 중지시킨 후 4℃에 보관하였다.

TRAP 반응은 2 μg의 단백질이 25 μl의 반응액에서 반응하도록 조성을 맞추되 시료를 제외한 모든 반응액의 성분들은 함께 섞어서 분주함으로써 각 반응 검체간에 반응액 조성의 차이가 없도록 하였다. 각 반응액은 10X TRAP buffer(200 mM Tris-HCl, pH 8.3, 15 mM $MgCl_2$, 630 mM KCl, 0.5% Tween 20, 10 mM EGTA, 0.1% BSA) 2.5 μl, 50X dNTPs Mix(25 mM each dATP, dTTP, dGTP and dCTP) 0.5 μl, ^{32}P-TS primer 1 μl, TRAP primer mix(RP primer, K1 primer, TSK1 template) 0.5 μl, Taq polymerase(5 units/μl, Takara Co., Japan) 0.2 μl 및 증류수 18.3 μl와 검체(1 μg/μg) 2 μl로 구성되어 총 25 μl가 되게 하였다. 고온에서 반응 도중에 증발을 방지하기 위하여 반응액에 mimeral oil 20 μl을 중층하였다. 반응액은 PCR heating block(Mastercycler 5330, Eppendorf Co., Germany)에서 30℃에 30분간 반응시켜 검체 속에 포함되어 있다고 생각되는 telomerase가 반응하도록 한 후 94℃에서 30초간 가열하여 반응을 중지시킨 다음 94℃에서 30초, 60℃에서 30초를 한 단위로 하는 증폭반응을 30회 반복하였다. 그리고 증폭된 산물은 전기영동시까지 4℃에 보관하였다.

반응액의 10분의 1에 해당하는 loading dye(0.25% bromophenol blue, 0.25% xylene cyanol, 50% glycerol, 50 mM EDTA, pH 8.0)를 섞어서 12.5% polyacrlyamide gel(acrylamide : bis-acrylamide=19 : 1)과 0.25X TBE buffer에서 20 V의 일정전압으로 3시간 분리한다. 그후 gel을 건조시켜서 autoradiography를 시행하거나 phosphorimager(Molecular Dynamics Co., USA)로 화상 분석을 실시하여 결과를 분석하였다. 모든 TRAP 반응액에는 PCR 반응시 Taq polymerase 억제제의 존재 여부를 확인하기 위한 내부 표준 기질이 포함되어 있으므로, 검체로서 10X CHAPS lysis buffer만 사용한 음성 반응액에서와 같이 36 bp의 band만이 보이는 경우는 음성으로 판정하고, 36 bp 뿐만 아니라 50, 56, 62, 68 등의 6 bp 단위로 길어지는 TRAP 산물이 함께 나타나야만 양성으로 판정하여 검체에 telomerase가 있는 경우로 해석하였다. 모든 검체에서 85℃에

서 5분간 가열하거나 RNase를 전처치한 후 TRAP 반응을 실시한 결과와 비교하여 차이를 각 검체에서의 순수한 telomerase 활성을 반영하는 것으로 판단하였다.

양성 대조군으로 human kidney 293 세포주을 이용하였고 음성 대조군으로 증류수를 사용하였다.

임상 소견에 따른 Telomerase 발현 양상

Telomerase의 발현과 수술 전 청력과의 관계

수술 전 청력은 1964(ISO) 기준에 의해 정상, 경도 난청, 중등도 난청, 중등고도 난청, 고도 난청, 농으로 구분하여 telomerase의 발현과의 관계를 조사하였다.

Telomerase의 발현과 유병기간과의 관계

유병기간은 9년이하, 10년에서 19년, 20년에서 29년, 30년에서 39년, 40년 이상으로 구분하여 telomerase의 발현과의 관계를 조사하였다.

Telomerase의 발현과 파급 정도와의 관계

진주종의 파급 정도는 진주종이 상고실(epitympanum)에 국한된 경우, 상고실과 유양동(mastoid cavity)에 동시에 침범한 경우, 상고실과 중고실(mesotympanum)을 동시에 침범한 경우, 상고실, 유양동 및 중고실을 동시에 침범한 경우 등으로 구분하였다. 전체 진주종은 22예이었는데 1예에서는 고막 성형술 후 발생한 이식 진주종이기에 대상에서 제외한 후 telomerase의 발현과 진주종의 파급 정도와의 관계를 조사하였다.

통계학 처리

진주종에서의 telomerase 발현과 수술전 청력 및 유병기간에 대한 통계적 유의성은 T - test을 사용하였고, telomerase의 발현과 진주종의 파급정도에 대한 유의성은 Fisher's exact test를 이용하였다. $p<0.05$를 통계학적 의의가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

진주종에서 Telomerase 발현

진주종에서 telomerase 발현은 총 22예 중 17예(77.3%)에서 양성, 5예(22.7%)에서 음성소견을 보였고(Fig. 2) 정상 후이개부 조직은 15예 모두에서 음성소견을 보였다.

Telomerase 발현과 임상소견과의 연관성

수술 전 청력 정도와의 연관성

수술 전 청력과 telomerase 발현과는 통계학적인 의의는 없었다(Table 1)($p>0.05$).

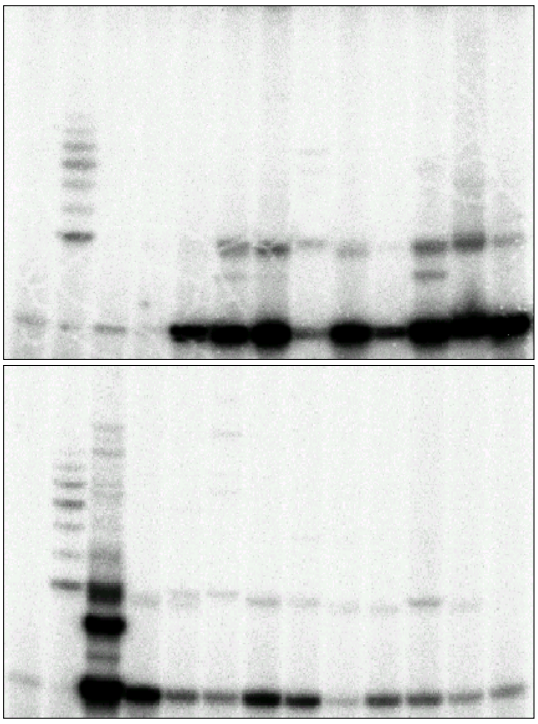

Fig. 2. Telomerase expression in cholesteatoma. Seventeen of 22 cholesteatoma expressed telomerase activity. P : postive control, N : negative control.

Table 1. Relationship between telomerase expression and preoperative hearing level

Hearing level	Telomerase expression	
ISO (dB)	Positive	Negative
- 26	2	1
27 -	1	0
41 -	9	1
56 -	3	1
71 - 90	2	2

Table 2. Relationship between telomerase expression and duration of disease

Duration (year)	Telomerase expression	
	Positive	Negative
- 9	9	1
10 -	3	2
20 -	3	1
30 -	1	0
40 -	1	1

Table 3. Relationship between telomerase expression and extension of cholesteatoma

Extension	Telomerase expression	
	Positive	Negative
Epitympanum	8	3
Epitympanum +mastoid cavity	4	0
Epitympanum +mesotympanum	3	0
Epitympanum +mastoid cavity +mesotympanum	1	2

유병기간과의 연관성

유병기간이 9년 이하인 경우에는 10예 중 9예에서 telomerase가 발현(90%)되었지만 유병기간이 40년 이상인 경우에는 2예 중 1예에서 발현(50%)되어 유병기간이 9년 이하인 경우에 발현율이 높은 경향을 보였으나 유병기간과 telomerase 발현과는 통계학적인 의의는 없었다(Table 2)(p>0.05).

진주종의 파급 정도와의 연관성

진주종이 상고실에 국한된 경우 11예 중 8예에서 발현(72.7%)되었고 진주종이 상고실, 유양동, 및 중고실까지 파급된 경우에는 3예중 1예에서 발현(33.3%)되어 진주종이 상고실에 국한된 경우에 발현이 증가되는 양상을 보였으나 진주종의 파급 정도와 telomerase 발현과는 통계학적인 의의는 없었다(Table 3)(p>0.05).

고 찰

정상적인 체세포는 telomerase가 발현되지 않고 세포분열이 계속됨에 따라 telomere의 길이가 점차 감소하여 결국 세포는 노화하여 죽게 된다.[1] 그러나 정상인의 태아 신장세포에 Simian Virus 40 tumor antigen을 감염시킨 후 계속 배양하면 감염된 세포는 분열하여 어떤 시점이 되면 대부분의 세포는 죽게된다. 그러나 소수의 세포는 지속적으로 분열하게되는데 이런 세포에서 telomerase의 활성이 관찰되고 telomere의 길이가 유지된다. 그리고 죽은 세포에서는 telomerase의 활성이 관찰되지 않고, telomere의 길이도 유지되지 않는다.[11] 또한 B-lymphocyte에 Epstein-Barr virus을 감염시킨 경우에 세포분열을 하여 telomere 길이가 감소하다가 어떤 시점에 이르면 죽게되지만 감염 세포 집단중의 어떤 세포는 telomerase 활성을 가지게 되어 telomere의 길이를 유지하고 세포 분열을 계속하게 된다고 하였다.[12] 그러나 이러한 불멸화세포(immortal cell)가 telomerase 활성을 어떻게 획득하는지에 대해서는 아직 확실하게 규명되어 있지는 않다.

Wright 등[13]은 암세포가 telomerase를 획득하는 과정에 대한 한 모델을 제시하였다. p53, pRb등의 세포조절을 조절하는 인자에 돌연변이가 발생하거나 tumor virus에 의해 발현되는 viral oncoprotein이 p53, pRB에 결합함으로써 p53과 pRB를 불활성화시켜 세포는 분열을 계속하여 telomere의 길이가 거의 소실되어 염색체의 말단이 보호되지 못할 경우 telomerase가 활성화되어 염색체 말단이 복구되면서 telomere는 안정한 길이를 유지되다는 것이었다. 즉 telomerase의 활성 이전에 p53, pRb의 돌연변이가 선행한다고 하였다. 그러나 Ueda 등[14]은 피부암에서 telomerase 발현에 대해서 조사하면서 암의 발생의 초기에 telomerase 발현이 일어나고 그 이후에 p53 돌연변이가 발생한다고 하였다. Milas 등[15]도 여러 불멸화된 세포주에 대한 연구에서 p53과 독립적으로 telomerase가 발현된다고 보고하였다. 최근에는 여러 연구에서도 telomerase의 발현과 p53과는 연관성이 없는 것으로 보고하고 있다.[22][23]

태 등[5]은 두경부암 18예 중 16예에서 telomerase가 발현(89%)되는 것을 보고하였다. Cheng 등[7]은 비인강암 조직 중 85%에서 telomerase가 발현되는 것을 보고하면서 임파절 전이가 있는 경우에는 발현률이 100%로 임파절 전이가 없는 경우(60%)에 비해 의미있게 telomerase의 발현률이 높았다고 하였다. Mutirangura

등[16]은 두경부암 16예 중 14예에서 telomerase가 발현(87.5%)되었고, 구강의 전 암 병변인 구강 백반증 및 적색반(erythroplakia)에서는 38.5%에서 발현된다고 하였다. 그리고 조직학적으로 과형성(hyperplasia)에서 보다 이형성(dysplasia)에서 활성이 약 3배정도 증가되어 있다고 하였다. Tae 등[17]은 구강암에서 100% telomerase가 발현되었고, 구강 백반증 및 주위의 정상 조직에서도 90%에서 telomerase가 발현되었다고 보고하면서 telomerase가 세포 분열이 빠른 조직에서 발현되는 세포 증식능의 표식자로 사용될 수 있다고 하였다.

또한 Kyo 등[9]은 월경 주기에 따라 정상적인 자궁내막의 telomerase의 활성을 조사하면서 증식기(proliferative phase)에 telomerase 활성이 95%로 증가하지만 분비기(secretory phase)에는 발현이 42%로 감소한다고 보고하였다. 최근 Belair 등[8]과 Kyo 등[9]의 연구 결과 telomerase가 정상세포에서 암세포로의 형질변환의 표식자 이라기보다는 세포의 증식능에 대한 표식자라고 생각되며 이러한 결과는 본 연구와도 일치하는 소견이다.

진주종은 PCNA, EGF, EGFR 등을 이용한 연구에서 기저층 및 기저층 직 상부에서 증식능이 매우 증가되어 있다.[10] Shinoda 등[18]의 연구에 의하면 세포의 증식능을 의미하는 c-jun 유전자가 진주종의 기저층 및 기저층직 상부에서 발현되나 과립층에서는 발현되지 않는다. 세포의 증식능을 억제하는 기능을 가진 wide type p53은 기저층에서는 발현되지 않고 단지 과립층에서만 발현되었다고 하면서 이러한 과립층에서 증가된 wide type p53이 진주종의 apoptosis와 연관성이 있다고 하였다. Park 등[19]은 진주종 상피에서 Fas의 발현 및 apoptosis 반응을 나타내는 세포가 정상 세포에 비해 월등히 증가하는 것을 보고하였다. 즉 진주종 상피는 기저층에 계속적인 세포의 과증식이 있으면서 과증식한 세포의 상층부에서는 apoptosis가 활발하여 케라틴을 축적시킨는 것을 특징으로 하고 있다.

Holly 등[20]은 진주종의 증식능이 증가되어 있고 c-myc 암 유발유전자가 세포의 분화 및 성장에 연관성이 많다는 것에 착안하여 진주종에 c-myc 암 유발 유전자 산물이 증가된 것을 보고하였다. 조직학적으로 암세포의 변화가 없는 진주종에서 telomerase가 비교적 높은 비율로 발현되었다는 것은 telomerase의 발현이 암세포로의 형질 변화의 표식자라기 보다도 세포 증식의 표식자라는 Belair 등[8]의 주장과 일치하는 것이다. Wang 등[21]은 암세포에 telomerase의 발현에 대해 연구하면서 telomerase의 활성은 myc 암 유발 유전자에 의해 조절되며 다른 암 유발 유전자에 의해서는 활성화되지 않았다고 보고하였다. 진주종에서도 telomerase 발현 조절이 암세포에서와 같이 c-myc에 의해 조절될 가능성을 시사하고 있다.

암세포로의 형질 변화의 여러 단계 중 telomerase는 어느 단계에서 발현되는지에 대한 논란이 있고 암의 종류에 따라 차이가 있다. 여러 저자들은 두경부암,[22] 비인강암,[7] 피부암[14] 등에서는 암의 발생 단계중 초기에 발생하며, 신경아세포종[23]에서는 암 발생의 말기에 발생한다고 하였다. 최근의 여러 연구에 의하면 다단계의 암 발생 단계중 주로 초기에 telomerase가 발현된다고 보고하는 경우가 많다. 그리고 telomerase의 발현은 병기와의 연관성에도 암의 종류마다 차이가 있다. 신경아세포종,[23] 폐암[6] 등에서는 병기의 진행 정도와 비례하여 telomerase가 발현되는 경우가 많았으나, 비인강암[7] 등에서는 이러한 비례 관계가 관찰되지 않았다. 그리고 telomerase의 발현과 예후와의 관계에 있었어도 암에 따라 차이가 있다. 신경아세포종[23]에서 telomerase가 발현되는 경우에 예후가 불량하였으나 폐암[6] 등에서는 예후와 연관성이 없었다.

진주종에서 telomerase가 발현된다는 것은 telomerase가 세포 증식능을 나타내는 표식자라는 것 이외에 진주종의 발생, 성장, 증식 및 골파괴 등에 telomerase가 관여 할 것으로 생각할 수 있다. 그러나 본 연구에서는 진주종에서 telomerase의 발현과 수술 전 청력, 유병기간 및 파급정도와 통계학적인 연관성이 없었다. 유병기간이 짧은 경우에 발현율이 증가되는 경향이 있고 상고실에 국한된 경우에 역시 발현율이 높은 경향을 보여, 진주종의 초기에 telomerase가 발현된다고 생각할수 있으나 통계적인 유의성은 없었다.

증식능에 대한 다른 표식자로 널리 사용되는 PCNA에 대한 연구에서도 역시 같은 진주종의 조직에서도 PCNA의 발현율에 차이가 있었고 이것은 상피하층(subepithelial layer)의 염증세포와 연관성이 있다고 하였다.[24] Telomerase 발현도 역시 주위의 염증상태를 포

함하는 주위 환경에 의해 다르게 표현 될 수 있을 가능성도 있다고 생각된다.

대부분의 암세포에서 telomerase 활성도가 높고 암세포의 성장에 telomerase가 필수적으로 작용하기 때문에 telomerase는 항암치료의 새로운 세포 내 표적이 되며, telomerase는 정상세포의 성장에 거의 영향이 없기 때문에 telomerase에 특이적으로 작용하는 억제제에 대한 연구가 진행되고 있다. 또한 telomerase 억제제에 대한 연구가 발달하면 진주종에서 telomerase 억제제에 의해 진주종의 증식을 억제하여 골파괴를 포함한 진주종의 진행과 증식에 의한 합병증을 예방 할 수 있을 것으로 생각되었다.

결 론

진주종 상피에서 telomerase 발현이 높게 나타난 것은 진주종 상피세포의 증식능에 telomerase가 관여한다는 것을 의미한다. 그리고 telomerase가 암의 표식자이기보다는 증식능의 표식자라는 주장을 지지한다고 생각된다. 이러한 telomerase의 발현이 진주종의 병인 및 증식능에 연관성이 있을 것으로 생각되나 수술전 청력, 유병 기간 및 진주종의 파급 정도 등의 임상 소견과는 연관성이 없었다.

중심 단어 : 델로멀레이즈 · 진주종성중이염 · 증식능.

REFERENCES

1) Blackburn EH. *Structure and function of telomeres. Nature 1991;350:569-73.*
2) Harley CB. *Telomere loss: mitotic clock or genetic time bomb?. Mutat Res 1991;256:271-82.*
3) Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PTL, *et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. Science 1994;266:2011-5.*
4) Dahse R, Fiedler W, Ernst G. *Telomeres and telomerase: biological and clinical importance. Clin Chem 1997;43:708-14.*
5) Tae K, Lee HS, Kim KR, Park CW, Ahn KS, Kim SK, *et al. Comparison of telomerase activity in normal and head and neck cancer tissues. Korean J Otolaryngol 1996;39:1110-6.*
6) Albanell J, Lonardo F, Rusch V, Engelhardt M, Langenfeld J, Han W, *et al. High telomerase activity in primary lung cancer: association with increased cell proliferation rates and advanced pathologic stage. J Natl Cancer Inst 1997;89:1609-15.*
7) Cheng RYS, Yuen PW, Nicholls JM, Wei W, Sham JST, Yang XH, *et al. Telomerase activity in nasopharyngeal carcinoma. Britist J Cancer 1998;77:456-60.*
8) Belair CD, Yeager TR, Lopez PM, Reznikoff CA. *Telomerase activity: a biomarker of cell proliferation, not malignant transformation. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:13677-82.*
9) Kyo S, Takakura M, Kohama T, Inoue M. *Telomerase activity in human endometrium. Cancer Res 1997;57:610-4.*
10) Min WS, Jung HS, Park JY, Jun BH, Song GY. *Immunohistochemical study on the expression of proliferative markers of the squamous epithelium of the cholesteatoma. Korean J Otolaryngol 1995;38:1884-92.*
11) Counter C, Avilion A, LeFeuvre C, Stewart N, Greider C, Harley C, *et al. Telomere shortening associated with chromosome instability is arrested in immortal cells which express telomerase activity. EMBO J 1992;11:1921-9.*
12) Counter CM, Botelho FM, Wang P, Harley CB, Bacchetti S. *Stabilization of short telomerase activity accompany immortalization of Epstein-Barr virus-transformed human B lymphocytes. J Virol 1994;68:3410-4.*
13) Wright W, Shay J. *Time, telomeres and tumours: is cellular senescence more than an anticancer mechanism? Trends Cell Biol 1995;5:293-7.*
14) Ueda M, Ouhtit A, Bito T, Nakazawa K, Lubbe J, Ichihashi M, *et al. Evidence for UV-associated activation of telomerase in human skin. Cancer Res 1997;57:370-4.*
15) Milas M, Yu D, Sun DT, Pollock RE. *Telomerase activity of sarcoma cell lines and fibroblasts is independent of p53 status. Clin Cancer Res 1998;4:1573-9.*
16) Mutirangura A, Supiyaphun P, Trirekapan S, Sriuranpong V, Sakuntabhai A, Yenrudi S, *at el. Telomerase activity in oral leukoplakia and head and neck squamous cell carcinoma. Cancer Research 1996;56:3530-3.*
17) Tae K, Ahn MJ, Lee HS, Park BJ, Ahn KS. *Telomerase activity in oral leukoplakia tissues. Korean J Otolaryngol 1999;42:82-7.*
18) Shinoda H, Huang CC. *Expressions of c-jun and p53 proteins in human middle ear cholesteatoma: relationship to kerationcyte proliferation, differentiation, and programmed cell death. Laryncoscope 1995;105:1232-37.*
19) Park HJ, Park KH, Kim BH, Choung YH, Chung MH. *Mechanism of apotpotic cell death in cholesteatoma epithelium. Korean J Otolaryngol 1998;41:425-9.*
20) Holly A, Sittinger M, Bujia J. *Immunohistochemical demonstration of c-myc oncogene product in middle ear cholesteatoma. Eur Arch Otolaryngol 1995;252:366-9.*
21) Wang J, Xie LY, Allan S, Beach D, Hannon GJ. *MYC activates telomerase. Genes Dev 1998;12:1769-74.*
22) Mao L, El-Naggar AK, Fan YH, Lee JS, Lippman SM, Kayser S, *et al. Telomerase activity in head and neck squamous cell carcinoma and adjacent tissues. Cancer Res 1996;56:5600-4.*
23) Hiyama E, Hiyama K, Yokoyama N, Matsuura Y, Piatyszek MA, Shay JW. *Correlating telomerase activity levels with human neuroblastoma outcomes. Natute Med 1995;1:249-55.*
24) Tanaka Y, Shiwa M, Kojima H, Miyazaki H, Kamide Y, Moriyama H. *A study on epidermal proliferation ability in cholesteatoma. Laryngoscope 1998;108:537-41.*