

담관암종에서 혈청반응인자의 발현과 예후 인자로서의 의의

박신영 · 장규윤 · 김요나 · 김희진
박호성 · 정명자 · 유희철¹ · 조백환¹
김경렬² · 문우성

전북대학교 의학전문대학원 병리학교실
¹외과학교실, 의과학 연구소 헬스케어 기술
개발사업단 및 ²국립과학수사연구소

접 수 : 2009년 4월 7일
제재승인 : 2009년 7월 2일

책임저자 : 문 우 성
우 561-180 전북 전주시 덕진구 금암동
산 2-20
전북대학교 의학전문대학원 병리학교실
전화: 063-270-3086
Fax: 063-270-3135
E-mail: mws@chonbuk.ac.kr

*본 논문은 2009년 교육과학기술부의 지원
을 받아 수행된 연구임(지역거점연구단육
성사업/헬스케어기술개발사업단).

Expression and Prognostic Significance of Serum Response Factor in Cholangiocarcinoma

Shin Young Park, Kyu Yun Jang, Yo Na Kim, Hee Jin Kim, Ho Sung Park,
Myoung Ja Chung, Hee Chul Yu¹, Baik Hwan Cho¹, Kyoung Ryul Kim²
and Woo Sung Moon

Departments of Pathology and Surgery¹, Chonbuk National University, Medical School, Institute for Medical Sciences, Center for Healthcare Technology Development, Jeonju; Forensic Medicine Division, Forensic Medicine Department, National Institute of Scientific Investigations², Seoul, Korea

Background : Serum response factor (SRF) is a transcriptional factor that plays an important role in cell growth and differentiation for several types of cells. The expression of SRF in cholangiocarcinoma (CC) and its potential role has not been examined. The aim of this study was to determine the relationship between the expression of SRF in CC and the clinicopathological parameters, as well as patient survival. **Methods :** We analyzed the expression of SRF in 84 surgically resected cases of CC (33 cases of intrahepatic CC [ICC] and 51 cases of extrahepatic CC [ECC]) by using immunohistochemistry. **Results :** The positive expression of SRF was detected in 48.8% of the cases of CC (42.4% in ICC, 52.9% in ECC). SRF was predominantly expressed in the CC cells with intense labeling in the nucleus. A SRF expression was significantly associated with the cell proliferation rate (Ki-67 labeling index, $p=0.046$) and poor patient survival ($p=0.002$). The tumor differentiation ($p=0.038$), the T category ($p<0.001$), lymph node and distant metastasis ($p<0.001$, $p=0.009$) and nerve and vessel invasion ($p=0.010$, $p=0.012$) were also found to be significantly associated with a poor CC prognosis.

Conclusions : These results suggest that the SRF may play a role in the tumor cell proliferation of CC, and its expression in tumor cells can provide additional prognostic information.

Key Words : Cholangiocarcinoma; Serum response factor; Liver

담관암종은 담관의 상피에서 기원한 종양으로 그 위치에 따라 간 내 담관암종과 간 외 담관암종으로 나뉜다. 담관암종은 상당히 진행되기 전까지는 특징적인 증상이 나타나지 않아 조기 진단이 매우 어렵고, 진단 당시 주변의 주요 장기로 침범된 경우가 많아 근치적 절제가 불가능하며 예후가 좋지 않다. 담관암종의 예후 인자로서는 종양의 육안적 분류, TNM 병기, 림프 확산과 수술적 절제연 상태 등이 밝혀져 있지만,¹ 이러한 병리학적 예후 인자들 외에 환자의 예후 판정에 유용하게 사용할 수 있는 생화학적 또는 분자생물학적 지표들은 아직 부족한 상태이다.

혈청 반응 인자(Serum response factor, SRF)는 MADS (Mcm1, Agamous, Deficiens, SRF) box family에 속하는 전사 인자로,² CArG-box (CC[A/T]6 GG)라 불리는 다양한 표

적 유전자의 프로모터 내 특정 염기서열에 결합하는데 이는 SRF 결합부위인 serum response element (SRE)의 주요 성분이다.³⁻⁵ SRE는 c-fos, fosB, JunB, egr-1과 같은 immediate early gene과 신경 및 근육에 연관된 유전자 등에 주로 존재하며^{6,7} 이러한 유전자의 발현을 조절하여 세포의 성장과 분화, 세포자멸사(apoptosis), 신경과 근육의 발달과 기능에 관여한다.⁸⁻¹⁴ 최근 연구에서 SRF가 소수의 종양에서 종양의 발생 및 진행 과정과 연관이 있음이 보고되었지만,¹⁵⁻¹⁷ 담관암종에서 SRF의 발현과 그 역할에 관하여서는 보고된 바가 없다.

이에 저자들은 면역조직화학염색을 이용하여 담관암종에서 SRF의 발현 양상을 분석하고, SRF의 발현과 임상병리학적 지표와의 연관성 및 환자의 예후와의 연관관계를 조사하고자 하였다.

재료와 방법

연구 재료

본 연구는 2002년 1월부터 2007년 12월까지 전북대학교병원에서 담관암종으로 진단받고 근치절제술을 받은 환자 중 파라핀 블록 보관 상태가 양호한 84예를 대상으로 하였다. 이 중 33예는 간 내 담관암종이었고, 51예는 간 외 담관암종이었다. 연구 대상의 병리 진단 보고서와 의무 기록을 참고하고, 조직 슬라이드를 재검토하여 환자의 나이, 성별, 병기와 조직학적 유형, 분화도, 미세 혈관과 림프관 침윤 여부 및 환자의 생존 기간 등을 조사하였다. 이때 전체 대상 환자의 평균 연령은 67세(범위, 48-82세)였고, 남녀 간의 비는 2.1:1이었다. 생존 기간은 수술 일로부터 사망 일까지 또는 환자가 생존한 경우 마지막 추적 관찰 일까지로 하였다. 이 연구는 전북대학교병원 기관생명윤리심의위원회의 인가를 받았다.

면역조직화학 염색 및 결과 판정

파라핀에 포매된 조직을 4 μm 두께로 잘라 조직 절편을 만들고 탈파라핀화한 후 여러 농도로 희석한 알코올로 씻어냈다. 항원성을 증가시키기 위하여 10 mM citrate buffer (pH 6.0)에 넣고 microwave oven에서 10분간 가열하였다. 이때 내인성 과산화효소가 작용하지 않도록 3% 과산화수소수를 이용하여 반응시킨 후, Serum Free Protein Block (DAKO, Carpenteria, CA, USA)으로 10분간 처리하였다. 일차 항체는 SRF (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA, 1:100), Ki-67 (DAKO, 1:50)과 P53 (DAKO, 1:50)을 사용하여 상온에서 2시간 동안 반응시켰으며, 완충액으로 세척하고 나서 각각의 일차 항체를 상온에서 30분간 반응시키고 다시 streptavidin과 과산화효소가 결합된 용액에 반응시킨 후, 3-amino-9-ethyl carbazole (AEC)로 발색시켰으며 hematoxylin으로 대조 염색하였다. 이때 SRF의 발현을 광학현미경으로 관찰하여 종양세포의 핵이 적갈색으로 염색된 것을 양성으로 판독하였으며, 종양 세포 주위의 민무늬근 세포의 핵을 양성 대조 세포로 하였다.

또한 종양 세포의 핵에 염색되는 강도와 전체 차지하는 비율에 따라 다음과 같이 나누었다. 즉 염색 강도에 따라 핵에 약하게 염색된 경우를 1점, 중등도로 염색된 경우를 2점, 강하게 염색된 경우를 3점으로 판독하였으며 전체 종양 세포 중 SRF의 핵 염색이 차지하는 비율에 따라 10% 미만을 0점, 10-29%를 차지하였을 때를 1점, 30-59%를 차지하였을 때를 2점, 60% 이상에서 염색되었을 때를 3점으로 판독하였다. 이를 바탕으로 염색 강도 점수와 전체 차지하는 비율의 점수를 곱하여 0에서 9점 까지의 면역반응 점수 체계를 만들고 0에서 1점을 음성, 2점에서 9점까지를 양성으로 분류하였다. Ki-67 표지지수는 핵에 염색된 종양 세포의 밀도가 가장 높은 부분을 400배의 시야로 관

찰하여 1,000개의 종양 세포 중 양성인 세포 수를 세어 백분율로 표시하였다. P53은 10% 이상의 종양 세포 핵이 염색되면 양성으로 분류하였다.

통계학적 분석

통계분석은 SPSS version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 통계프로그램을 이용하였으며 면역조직화학염색 결과와 임상병리학적 지표들 사이의 상관관계는 chi-square test로 검정하였고, 유의 수준은 0.05 이하로 하였다. 또한 Kaplan-Meier 분석과 Cox 회귀 모형을 이용하여 이들 인자들이 독립적인 예후 인자들로서 가치가 있는지를 분석하였다.

결과

면역조직화학염색 결과 SRF는 담관암종 84예 중 41예(48.8%) (간 내 담관암종의 42.4%, 간 외 담관암종의 52.9%)에서 종양 세포의 핵에서 양성 발현을 보였고, 그 외 간질 세포와 민무늬근 세포의 핵에 강하게 염색되었다. 그러나 정상 담관 상피세포에서는 발현되지 않았다(Fig. 1). 담관암종에서의 SRF 발현과 임상병리학적 인자들과의 상관관계에서는 T1, T2에서보다 T3, T4에서 SRF의 발현이 증가하는 경향을 보였는데, 이는 통계학적으로 유의수준에 근접하였다($p=0.057$). 또한 신경 주변 침습이 있는 군이 없는 군에 비해(58.6% vs 43.6%, $p=0.141$) 그리고 혈관 침습이 있는 군에서 없는 군에 비해(63.2% vs 44.6%, $p=0.123$) SRF의 발현율이 높았으나 통계적 유의성은 없었다 (Table 1). 한편, 담관암종에서 염색의 강도는 고려하지 않고 핵에 염색된 SRF가 전체 종양 세포의 10% 이상일 때를 양성으로 판정하였을 때는 SRF의 발현과 종양의 분화도($p=0.022$), 높은 T 병기($p=0.004$)와 타 장기 전이($p=0.028$)가 유의한 상관관계를 보였다(Data not shown). 특히 암세포의 Ki-67 표지지수를 백분율 값이 10% 미만인 군과 10% 이상인 군으로 분류하였을 때, 10% 이상인 군이 10% 미만인 군보다 통계학적으로 유의하게 SRF의 강한 발현을 보였다($p=0.046$). 그러나 P53의 발현과 SRF 발현 사이의 통계학적인 유의성은 보이지 않았다($p=0.176$) (Table 2).

전체 담관암종 환자의 추적 관찰 기간은 평균 39개월(범위, 1-71개월)이었는데, Kaplan-Meier 생존 분석과 log-rank 검사를 시행한 결과, SRF가 발현된 담관암종군은 음성인 군에 비해 생존율이 유의하게 높았다($p=0.002$, 0.002 [ICC], 0.031 [ECC]) (Fig. 2). 또한 그 외 임상병리학적 인자들과 생존기간의 연관성을 분석하였을 때 종양의 낮은 분화도($p=0.038$), 높은 T 병기($p<0.001$), 림프절 전이($p<0.001$), 타 장기 전이($p=0.009$), 신경 주변 침습($p=0.010$), 혈관 침습($p=0.012$)이 있을 때 나쁜 예후를 보였다(Table 3). 위 분석에서 의미 있는 인자들을

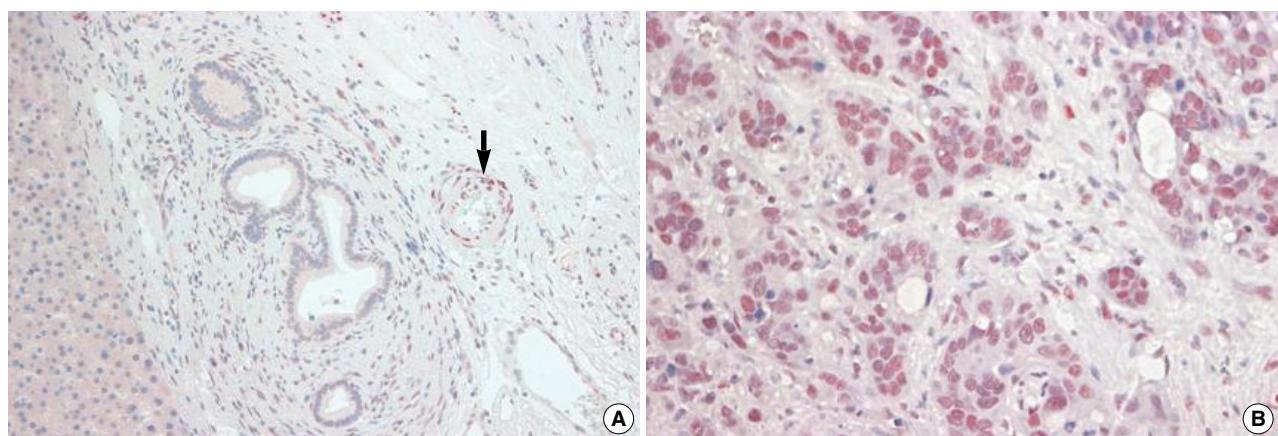


Fig. 1. Immunohistochemical staining for SRF in cholangiocarcinoma. (A) Negative expression of SRF in normal ductal epithelial cells and strong nuclear SRF expression in vascular smooth muscle cells (arrow: internal positive control) ($\times 200$). (B) Nuclear expression of SRF in poorly differentiated extrahepatic cholangiocarcinoma ($\times 200$).

Table 1. Correlations between SRF expression and clinicopathologic factors in 84 cholangiocarcinomas

Category	Total cholangiocarcinoma		p	Intrahepatic cholangiocarcinoma		p	Extrahepatic cholangiocarcinoma		p
	Negative	Positive		Negative	Positive		Negative	Positive	
Differentiation			0.408			0.490			0.504
Well	19 (55.9)	15 (44.1)		9 (75.0)	3 (25.0)		10 (45.5)	12 (54.5)	
Moderately	16 (43.2)	21 (56.8)		5 (41.7)	7 (58.3)		11 (44.0)	14 (56.0)	
Poorly	8 (61.5)	5 (38.5)		5 (55.6)	4 (44.4)		3 (75.0)	1 (25.0)	
T category			0.057			0.192			0.202
T1, T2	34 (57.6)	25 (42.4)		17 (63.0)	10 (37.0)		17 (53.1)	15 (46.9)	
T3, T4	9 (36.0)	16 (64.0)		2 (33.3)	4 (66.7)		7 (36.8)	12 (63.2)	
LN metastasis			0.456			0.490			0.324
Absent	35 (52.2)	32 (47.8)		15 (55.6)	12 (44.4)		20 (50.0)	20 (50.0)	
Present	8 (47.1)	9 (52.9)		4 (66.7)	2 (33.3)		4 (36.4)	7 (63.6)	
Distant metastasis			0.384			0.616			0.443
Absent	38 (50.0)	38 (50.0)		17 (56.7)	13 (43.3)		21 (45.7)	25 (54.3)	
Present	5 (62.5)	3 (37.5)		2 (66.7)	1 (33.3)		3 (60.0)	2 (40.0)	
Nerve invasion			0.141			0.324			0.107
Absent	31 (56.4)	24 (43.6)		17 (54.8)	14 (45.2)		14 (58.3)	10 (41.7)	
Present	12 (41.4)	17 (58.6)		2 (100)	0 (0)		10 (37.0)	17 (63.0)	
Vessel invasion			0.123			0.193			0.367
Absent	36 (55.4)	29 (44.6)		18 (62.1)	11 (37.9)		18 (50.0)	18 (50.0)	
Present	7 (36.8)	12 (63.2)		1 (25.0)	3 (75.0)		6 (40.0)	9 (60.0)	

SRF, serum response factor; LN, lymph node.

Table 2. Correlations between SRF expression and Ki-67 labeling index and P53 expression in 84 cholangiocarcinomas

	SRF expression (%)		p
	Negative	Positive	
Ki-67 index			0.046
<10%	10 (76.9)	3 (23.1)	
$\geq 10\%$	33 (46.5)	38 (53.5)	
P53 expression			0.176
Negative	20 (58.8)	14 (41.2)	
Positive	23 (46.0)	27 (54.0)	

SRF, serum response factor.

대상으로 Cox 회귀 모형 분석을 실시한 결과, T 병기($p=0.019$)와 림프절 전이 여부($p=0.015$)만이 독립적인 예후 인자로서의 유의성을 보였다(Table 4).

고찰

SRF는 세포의 성장과 분화에 관련된 다양한 유전자들을 조절하는 데 매우 중요한 역할을 한다. 최근 종양에서의 SRF의 역할에 대한 연구가 일부 보고되고는 있으나,¹⁵⁻¹⁷ 임환자 생존율

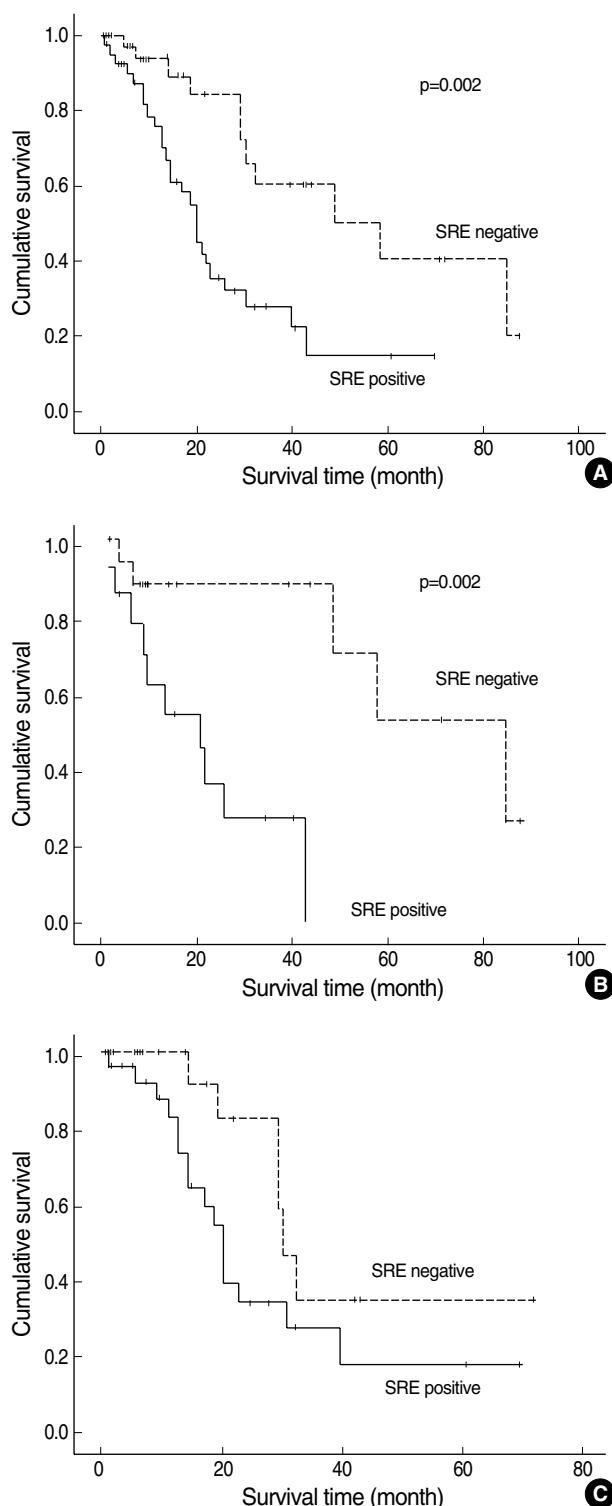


Fig. 2. Survival curves of cholangiocarcinoma patient according to SRF expression. (A) Total cholangiocarcinoma. (B) Intrahepatic cholangiocarcinoma. (C) Extrahepatic cholangiocarcinoma.

을 포함한 임상병리학적 인자와의 연관성에 대한 연구는 전무한 실정이다. 저자들은 담관암종에서 SRF의 발현을 조사한 본 연

Table 3. Univariate analysis for overall survival in 84 cholangiocarcinomas

Category	No.	Overall survival, median, 95% CI			p
		Lower bound	Median	Upper bound	
SRF expression					0.002
Negative	43	23.063	57.968	92.873	
Positive	41	15.999	20.065	24.130	
Differentiation					0.038
Well	34	16.682	48.935	81.189	
Moderately	37	4.698	29.935	55.173	
Poorly	13	15.851	20.839	25.827	
T category					<0.001
T1, T2	59	18.125	48.935	79.746	
T3, T4	25	8.343	14.387	20.431	
LN metastasis					<0.001
Absent	67	18.566	32.258	45.950	
Present	17	9.263	14.323	19.382	
Distant metastasis					0.009
Absent	76	23.004	29.935	36.867	
Present	8	13.582	14.323	15.063	
Nerve invasion					0.010
Absent	55	12.373	32.258	52.143	
Present	29	9.292	16.968	24.644	
Vessel invasion					0.012
Absent	65	15.234	30.710	46.185	
Present	19	11.223	18.387	25.551	

SRF, serum response factor; LN, lymph node.

Table 4. Multivariate Cox regression analysis for overall survival in 84 cholangiocarcinomas

Factors	Hazard ratio	95% CI	p
SRF (positive vs. negative)	2.022	0.904-4.519	0.086
Differentiation			
Well	-	-	0.276
Moderately	1.402	0.602-3.263	0.433
Poorly	2.235	0.834-5.993	0.110
T category	2.484	1.158-5.329	0.019
(T3, T4 vs T1, T2)			
LN metastasis	3.573	1.283-9.951	0.015
(present vs absent)			
Distant metastasis	0.936	0.236-3.708	0.924
(present vs absent)			
Nerve invasion	1.211	0.525-2.791	0.653
(present vs absent)			
Vessel invasion	1.071	0.435-2.634	0.882
(present vs absent)			

SRF, serum response factor; LN, lymph node.

구에서 첫째, 정상 담관 세포에서는 SRF가 발현되지 않고 담관 암종(48.8%)의 종양 세포에서 SRF가 발현됨을 관찰하였다. 둘째, 담관암종에서 SRF의 양성 발현은 Ki-67 표지 지수와 연관이 있음을 알 수 있었으며 셋째, 담관암종에서 SRF의 발현과 환자의 나쁜 예후가 관련이 있음을 확인하였다.

SRF는 염색체 6번에 위치하는 유전자로서 세포의 성장 및 분화에 관련된 유전자들의 중요한 조절 인자이며, 배아 형성 과정과 손상된 조직의 회복에서 중요한 역할을 하고 SRE와 반응하여 c-fos, junB, egr-2 및 근육에 관련된 유전자를 포함하여 약 30여종의 유전자를 활성화시킨다.⁷ 주로 근육의 발생과 분화에 관한 SRF의 역할에 대한 연구가 지속되다, 최근에 간세포암종,¹⁶ 대장암,¹⁷ 유방암 등¹⁸의 종양 세포에서의 SRF의 과발현이 보고되었다. 본 연구에서는 SRF의 발현이 종양 세포에 국한되어 관찰되고, 정상 담관 세포에서는 SRF가 발현되지 않았으며, 종양 세포에서 SRF의 발현과 종양의 분화도, 높은 T 병기와 타 장기 전이가 상관관계를 보였다. 이러한 결과는 몇 종류의 암종에서 SRF의 발현이 암종의 발생과 진행에 관련된다는 최근의 연구 보고와도 일치된다.^{16,17,19,20}

간세포암종에서의 SRF의 발현을 관찰한 연구에서 비 종양성 간세포에서는 SRF의 발현이 관찰되지 않았고, 간암세포에서만 SRF의 발현이 관찰될 뿐 아니라 SRF의 발현이 간암세포의 역분화에 관련되어 있다고 보고되었다.¹⁶ 또한 상피세포에서 간질세포로 형질전환(epithelial mesenchymal transition)이 일어난 육종양 간세포암종(sarcomatoid hepatocellular carcinoma) 세포주에서 SRF의 과발현이 관찰되었고, 이러한 SRF의 발현은 간질세포의 표지자인 vimentin의 발현을 증가시킨다고 보고되었다.¹⁶ 이러한 결과는 SRF가 상피세포에서 간질세포로의 형질전환에 관여하며, SRF의 발현에 따라 종양 세포는 세포간 결합이 약해지고, 세포의 이동 능력이 증가하면서 주변 조직으로의 침습과 타 장기로의 전이가 쉬워지게 됨을 보여준다.^{16,19} 또한 상피세포에서 간질세포로의 형질전환 과정에서 SRF의 target gene인 c-fos에 의해 유도된 E-cadherin의 발현 감소로 인해 종양 세포의 침습과 전이가 증가한다는 보고도 찾을 수 있었다.²⁰ Choi 등¹⁷은 원발성 대장암과 간에 전이된 대장암을 이용한 연구에서 종양 세포에서의 SRF의 발현이 원발성 대장암의 간 전이를 용이하게 하고, 그 기전으로 종양 세포의 접촉분자인 E-cadherin의 발현 감소와 β -catenin의 핵 발현 증가가 연관되어 있음을 밝혔다. 또한 SRF를 대장암 세포주에 강제 과발현시켰을 때 대장암 세포의 이주와 침습 능력이 증가함을 보고하였다.¹⁷ 한편 종양의 성장과 침습에 필요한 혈관내피 성장인자(Vascular endothelial growth factor, VEGF)에 의한 혈관 신생에도 SRF가 관여함이 보고되었다.²¹ 따라서 과거 연구 보고와 본 연구의 결과를 종합하면 담관암종 세포에서의 SRF의 과발현은 담관암종의 발생과 분화 및 진행에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

특히 본 연구에서 종양 세포에 SRF 발현이 양성인 담관암종 군과 음성인 군 사이에 통계학적으로 유의한 생존율의 차이를 보였는데, 다변수 분석상 유의한 상관관계를 보이지 않아 SRF의 발현을 담관암종 환자의 독립적 예후 인자로 보기에는 무리가 있으나, 담관암종에서 환자의 예후를 가늠할 수 있는 예측 인자로서의 가능성을 시사하였다. 본 연구에서는 높은 T 병기,

담관암종의 낮은 분화도, 림프절 전이 및 타 장기 전이에서 SRF의 발현이 증가하는 경향을 보였으나 통계학적인 유의성은 없었다. 그러나 저자들이 판독 기준을 염색의 강도를 고려하지 않고 SRF가 전체 종양 세포의 10% 이상 발현되었을 때를 양성으로 간주하면, SRF의 발현과 낮은 분화도, 높은 T 병기와 타 장기 전이가 통계학적인 유의한 상관관계를 보여 SRF가 담관암종의 진행과 관련이 있음을 알 수 있었다. 이 같은 차이의 원인은 분석에 이용된 검체의 수 및 양성 판독 기준의 차이 때문으로 생각되므로 SRF의 발현과 임상병리학적 인자와의 상관관계 평가 및 예후 인자로서의 활용을 위해서는 많은 수의 표본 조사 및 SRF의 암세포내에서의 기능적인 연구가 추가되고 보강되어야 할 것으로 생각된다.

SRF는 c-fos, bcl-2, Smad3 등의 다양한 유전자와 연관되어 세포의 증식과 세포자멸사를 조절한다.^{11,22,23} 본 연구에서 SRF의 발현은 Ki-67 표지 지수와 통계학적으로 상관관계를 보였다. 본 연구에 사용된 Ki-67은 세포 주기의 조절에 관여하는 핵 단백으로 G0과 G1 초기를 제외한 전 세포 주기에서 발현되며, 증식하는 세포를 표지하는 대표적인 항원이다.²⁴ 담관암종에서 SRF의 발현과 세포 증식 지수인 Ki-67의 발현과의 뚜렷한 상관관계로 보아 SRF가 종양 발생이나 진행 과정에서 세포의 증식과 연관된 역할을 한다고 추측할 수 있다. 이러한 결과는 과거에 보고되었던 SRF와 세포 증식과의 연관성을 연구한 결과와 일치한다. 특히 SRF는 immediate early gene을 활성화시켜 세포주기의 G0기에서 G1기로의 전환에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다.⁸ 간세포에서 SRF의 역할을 보고한 최근의 연구에서 쥐의 부분 간 절제술 후 SRF가 결핍된 간세포는 증식이 이루어지지 않는다는 것이 관찰되었다.²⁵ SRF는 직접적으로 skeletal α -actin, α -myosin heavy chain (α -MHC), β -MHC 등의 다양한 근 유전자의 발현을 조절하여 근세포의 증식, 분화, 세포사를 조절한다.²⁶ 또한, Heemers 등²⁷은 전립선암에서 안드로겐 수용체의 공동인자(cofactor)인 FHL2의 발현에 SRF가 관여하며, SRF 결여 시 전립선 암세포의 증식이 저해됨을 관찰하였고, SRF가 전립선 암세포의 증식과 침습에 밀접한 연관이 있음을 보고하였다. 이러한 보고들을 종합하면 SRF 발현은 근육세포를 포함한 정상 세포의 증식에 관여할 뿐만 아니라 종양 세포의 증식 능력을 높여 종양의 진행 과정에 관여하리라고 생각된다.

이상의 연구 결과를 종합해 보면 SRF가 담관암종의 많은 예에서 발현되었고, SRF의 발현과 세포 증식 인자인 Ki-67 표지 지수와 연관성을 보임으로써 담관암종의 발생과 진행 그리고 세포의 증식에 SRF의 발현이 관련되어 있음을 추측할 수 있었다. 또한 SRF의 발현이 환자의 생존 기간과 통계학적으로도 유의한 상관관계를 보여 담관암종 환자의 예후 예측 인자로서의 활용 가능성을 시사하였으나, SRF가 담관암종의 진정한 예후 인자인지에 대해서는 SRF의 작용기전을 포함한 보다 광범위한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Esposito I, Schirmacher P. Pathological aspects of cholangiocarcinoma. *HPB* 2008; 10: 83-6.
2. Shore P, Sharrocks AD. The MADS-box family of transcription factors. *Eur J Biochem* 1995; 229: 1-13.
3. Treisman R. Transient accumulation of c-fos RNA following serum stimulation requires a conserved 5' element and c-fos 3' sequences. *Cell* 1985; 42: 889-902.
4. Gilman MZ, Wilson RN, Weinberg RA. Multiple protein-binding sites in the 5'-flanking region regulate c-fos expression. *Mol Cell Biol* 1986; 6: 4305-16.
5. Treisman R. Identification of a protein-binding site that mediates transcriptional response of the c-fos gene to serum factors. *Cell* 1986; 46: 567-74.
6. Norman C, Runswick M, Pollock R, Treisman R. Isolation and properties of cDNA clones encoding SRF, a transcription factor that binds to the c-fos serum response element. *Cell* 1988; 55: 989-1003.
7. Chai J, Tarnawski AS. Serum response factor: discovery, biochemistry, biological roles and implications for tissue injury healing. *J Physiol Pharmacol* 2002; 53: 147-57.
8. Schrott G, Weinhold B, Lundberg AS, et al. Serum response factor is required for immediate-early gene activation yet is dispensable for proliferation of embryonic stem cells. *Mol Cell Biol* 2001; 21: 2933-43.
9. Camoretti-Mercado B, Liu HW, Halayko AJ, et al. Physiological control of smooth muscle-specific gene expression through regulated nuclear translocation of serum response factor. *J Biol Chem* 2000; 275: 30387-93.
10. Ding W, Gao S, Scott RE. Senescence represses the nuclear localization of the serum response factor and differentiation regulates its nuclear localization with lineage specificity. *J Cell Sci* 2001; 114: 1011-8.
11. Bertolotto C, Ricci JE, Luciano F, Mari B, Chambard JC, Auberger P. Cleavage of the serum response factor during death receptor-induced apoptosis results in an inhibition of the c-FOS promoter transcriptional activity. *J Biol Chem* 2000; 275: 12941-7.
12. Zhang X, Chai J, Azhar G, et al. Early postnatal cardiac changes and premature death in transgenic mice overexpressing a mutant form of serum response factor. *J Biol Chem* 2001; 276: 40033-40.
13. Alberti S, Krause SM, Kretz O, et al. Neuronal migration in the murine rostral migratory stream requires serum response factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 6148-53.
14. Charvet C, Houbron C, Parlakian A, et al. New role for serum response factor in postnatal skeletal muscle growth and regeneration via the interleukin 4 and insulin-like growth factor 1 pathways. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 6664-74.
15. Patten LC, Belaguli NS, Baek MJ, Fagan SP, Awad SS, Berger DH. Serum response factor is alternatively spliced in human colon cancer. *J Surg Res* 2004; 121: 92-100.
16. Park MY, Kim KR, Park HS, et al. Expression of the serum response factor in hepatocellular carcinoma: implications for epithelial-mesenchymal transition. *Int J Oncol* 2007; 31: 1309-15.
17. Choi HN, Kim KR, Lee JH, et al. Serum response factor enhances liver metastasis of colorectal carcinoma via alteration of the E-cadherin/beta-catenin complex. *Oncol Rep* 2009; 21: 57-63.
18. Song XC, Fu G, Yang X, Jiang Z, Wang Y, Zhou GW. Protein expression profiling of breast cancer cells by dissociable antibody microarray (DAMA) staining. *Mol Cell Proteomics* 2008; 7: 163-9.
19. Gavert N, Ben-Ze'ev A. Epithelial-mesenchymal transition and the invasive potential of tumors. *Trends Mol Med* 2008; 14: 199-209.
20. Mejlvang J, Krajewska M, Berditchevski F, et al. Characterization of E-cadherin-dependent and -independent events in a new model of c-Fos-mediated epithelial-mesenchymal transition. *Exp Cell Res* 2007; 313: 380-93.
21. Chai J, Jones MK, Tarnawski AS. Serum response factor is a critical requirement for VEGF signaling in endothelial cells and VEGF-induced angiogenesis. *FASEB J* 2004; 18: 1264-6.
22. Lee HJ, Yun CH, Lim SH, et al. SRF is a nuclear repressor of Smad3-mediated TGF-beta signaling. *Oncogene* 2007; 26: 173-85.
23. Schrott G, Philippar U, Hockemeyer D, Schwarz H, Alberti S, Nordheim A. SRF regulates Bcl-2 expression and promotes cell survival during murine embryonic development. *EMBO J* 2004; 23: 1834-44.
24. Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wacker HH, Schwab U, Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunol* 1984; 133: 1710-5.
25. Sun K, Battle MA, Misra RP, Duncan SA. Hepatocyte expression of serum response factor is essential for liver function, hepatocyte proliferation and survival, and postnatal body growth in mice. *Hepatology* 2009; 49: 1645-54.
26. Zhang X, Azhar G, Chai J, et al. Cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac-specific overexpression of serum response factor. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H1782-92.
27. Heemers HV, Regan KM, Dehm SM, Tindall DJ. Androgen induction of the androgen receptor coactivator four and a half LIM domain protein-2: evidence for a role for serum response factor in prostate cancer. *Cancer Res* 2007; 67: 10592-9.