

조기 위암에서의 JC바이러스 T-Ag의 발현

장은정 · 장정식 · 김재훈
배한익 · 서인수

경북대학교병원 병리과

접 수 : 2010년 3월 16일
게재승인 : 2010년 5월 4일

책임저자 : 서인수
우 700-721 대구광역시 중구 삼덕동2가 50
경북대학교병원 병리과
전화: +82-53-420-4851
Fax: +82-53-426-1525
E-mail: issuh@knu.ac.kr

Detection of JC Virus T-Ag in Early Gastric Cancer

Eun Jeong Jang · Jung Sik Jang · Jae Hoon Kim · Han Ik Bae · In Soo Suh

Department of Pathology, Kyungpook National University Hospital, Daegu, Korea

Background : JC virus (JCV) is a polyomavirus that commonly infects humans and can cause progressive multifocal leukoencephalopathy in immunocompromised patients. Recently, many reports have documented detection of JCV in gastrointestinal tract cancers. We investigated the presence of JCV in gastric adenocarcinoma, adenoma, and non-neoplastic gastric mucosa.

Methods : We selected paraffin-embedded tissue from endoscopic mucosal resections performed from January 2007 to September 2008. DNA was extracted from the paraffin-embedded specimens of 30 adenocarcinomas, 20 adenomas of the stomach, and 20 non-neoplastic gastric mucosa. Polymerase chain reaction amplifications were performed using gene-specific primers to detect the JCV gene sequences, and immunohistochemical staining was performed to detect the T-antigen (T-Ag) protein. **Results :** The T-Ag sequence was detected in nine of 30 gastric cancers (30%), two of 20 adenomas (10%), and eight of 20 non-neoplastic gastric mucosa specimens (40%). T-Ag protein expression was found in five of 30 gastric cancers (16.7%) and one of 20 non-neoplastic gastric mucosa specimens (5%), whereas no expression was observed in any of the adenomas. **Conclusions :** Although we could not detect a correlation between JCV and gastric cancer, we demonstrated the presence of JCV T-Ag expression in human gastric cancers. These findings suggest a possible role for JCV in gastric carcinogenesis.

Key Words : JC virus; Polyomavirus; Stomach neoplasms

위암은 우리나라 암의 원발 부위별 발생 빈도 1위를 차지하는 종양으로 그 원인 인자로는 nitrosamine, *Helicobacter pylori*, 악성 빈혈, 짙고 탄 음식 등이 알려져 있고, 2-16%에서는 Epstein-Barr virus (EBV)와 관련되어 있는 것으로 보고되어 있다.¹⁻⁴ 최근에는 EBV 외에 위암과 관련된 바이러스로 JC바이러스(JCV)가 여러 논문에서 제시되고 있다. JCV는 위암 뿐만 아니라 식도암이나 대장암에서도 높은 비율로 검출되고 있어 JCV의 소화기계 암과의 관계성에 대해 많은 연구가 이루어지고 있다.⁵⁻⁹

JCV는 polyomavirus의 일종으로 성인의 소변에서 20-80% 정도로 검출이 되는 비교적 흔한 바이러스이다.⁵ 주로 어린 나이에 감염되어 신장의 상피세포 등에서 오랜 기간 동안 잠복상태로 지내게 된다. JCV는 면역억제 상황이 발생하였을 때 치명적인 탈수초 질환이나 진행성다발백질뇌증(progressive multifocal leukoencephalopathy)을 일으킬 수 있으며 동물실험연구를 통하여 여러 뇌종양을 발생시킬 수도 있다는 것이 확인되었다.^{5,10,11}

최근에는 JCV가 오염된 물이나 음식을 섭취함으로써 감염될 수 있다는 사실이 보고되었고,^{5,6} 소화기계에서 면역저하 없이도 다른 악성 질환을 일으킬 수 있는 것으로 되어있는데, 그 종양 형성기전에 JCV의 T-antigen (T-Ag)이 다양한 기전을 통해 관여할 것으로 생각된다.^{5,6}

T-Ag은 p53이나 pRb와 같은 세포조절 단백질과 상호작용하고, 또 insulin-like growth factor-I 수용체와 Wnt 신호전달 체계와 같은 중요한 세포의 성장 신호 전달체계를 조절함으로써 악성 종양으로의 전환에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.¹⁰ 최근 여러 연구에서 대장암과 위암, 식도암에서 JCV의 T-Ag이 빈번한 빈도로 검출되었다고 보고하고 있어 이러한 사실을 뒷받침한다고 할 수 있겠다.^{5,7,8,12,13}

본 연구에서는 조기 위샘암, 위샘종 및 비종양성 점막에서의 JCV 발현 빈도를 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)을 이용하여 확인하고, 면역염색을 이용하여 T-Ag protein의 발현을 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

연구 재료

2007년 1월부터 2008년 9월까지 약 1년 8개월 동안 내시경적 점막 혹은 점막하층 절제술을 받은 환자 중 위에서 발생한 위샘암, 위샘종 및 비종양성 점막을 보이는 환자를 각각 30명, 20명, 20명을 선택하여 연구 대상으로 하였다. 표본은 파라핀포매 상태가 양호하여 조직 검사가 가능한 검체를 선택하여 이용하였다. 위샘암종군은 점막하층까지만 침윤이 있는 조기 샘암종만을 선택하였으며 종양의 조직형은 World Health Organization (WHO)의 분류를 따랐다.

DNA 추출

파라핀포매 조직을 5 μm의 두께로 5장을 깎아 DNA extraction kit (QIAamp® DNA mini kit, Qiagen, Gaithersburg, MD, USA)를 이용하여 조직으로부터 DNA를 추출하였으며, 각각의 DNA는 spectrophotometer (ND-1000, NanoDrop Technologies, Wilmington, DE, USA)를 이용하여 농도를 측정하였다.

JC virus T-Ag 서열을 확인하기 위한 중합효소연쇄반응

JCV T-Ag을 확인하기 위해 사용한 primer는 Shin 등¹⁴의 연구에서 사용한 primer를 참고하여 제작하였고(Table 1), 추출한 DNA에서 JCV T-Ag 부위를 thermal cycler (PTC-200, MJ Research, Watertown, MA, USA)를 이용하여 증폭하였다. PCR 조건은 95°C에서 10분 동안 hot start법으로 활성화시켜준 후 95°C에서 30초, 60°C에서 30초, 72°C에서 30초로 35 cycle을 돌려준다. 마지막으로 72°C에서 10분간 비활성화시킨 다음 중합효소연쇄반응 증폭산물을 2% 아가로스 겔에서 확인하였다.

대장암으로 수술을 시행한 검체를 무작위로 선택하여 미리 제작한 primer로 PCR을 시행하고 원하는 크기의 밴드가 관찰된 증례는 다시 염기서열분석을 시행하였으며, JCV T-Ag의 서열과 일치하는지를 확인하였다. 일치한 경우를 선택하여 양성 대조군으로 사용하였으며 음성 대조군으로는 증류수를 사용하였다.

Table 1. The primer sequences for amplifying and detecting JC virus genomes

	Sequence (5'→3')	Prod-uct size (bp)	Anneal- ing temperature (°C)
Forward	ATGTATTCCACCAGGATTCCTCCATTCATC	154	60
Reverse	AGTTCCTGGAGACACCCCTACAG		

면역조직화학검사

각각의 파라핀 블록에서 얻은 조직을 4 μm의 두께로 박절하여 탈파라핀 과정을 거친 후, 100% 알코올에서 2분간 함수과정을 거친 뒤에 내인성 과산화수소를 억제하기 위하여 3% H₂O₂에 5분간 처리하였다. JCV T-Ag을 더 잘 노출시키기 위하여 pH 6.0의 citric acid buffer에 슬라이드를 담근 후 10분간 전자 레인지로 가열하였다. 일차 항체로는 SV40 large T-Ag과 반응하는 mouse monoclonal antibody를 사용하였는데 이것은 JCV T-Ag과 교차반응을 한다(1:100, clone pAb416, Calbiochem, San Diego, CA, USA). 일차 항체 사용 후 하루 밤을 실온에서 반응시켰고 secondary kit (D08-15, Life Science, Mukilteo, WA, USA)를 이용하여 실온에서 10분간 반응시켰다. 발색에는 diaminobenzide를 이용하여 2분간 반응시키고 대조 염색으로는 헤마톡실린으로 1분 이내로 반응시켜 이용하였다. 그 후 탈수 과정을 거친 뒤에 malinol (Muto Chemical, Tokyo, Japan)으로 봉입하였다.

PCR의 양성 대조군으로 사용한 대장암 검체를 대상으로 면역염색을 시행하고 샘암종의 세포 핵에 양성으로 나타나는 검체를 양성 대조군으로 사용하였고, PCR에 음성이며 면역염색에 음성인 대장암 검체를 음성 대조군으로 사용하였다. 두 명의 병리사가 판독하였으며 JCV T-Ag은 갈색으로 핵에 염색이 되는 것을 기준으로 하였다. 두 병리사 간의 의견이 일치하지 않은 증례는 제외시켰다. 전체 샘암종 세포 및 샘종 세포와 비종양성 위점막 세포에서 염색이 되지 않는 경우는 음성, 1% 이상에서 핵에 진하게 염색이 되는 경우는 양성으로 정하였다.

통계학적 분석

모든 자료는 SPSS ver. 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 분석하였다. 위샘암, 위샘종, 비종양성 점막에서 PCR을 통해 각각 검출된 JCV T-Ag의 발현 빈도차이의 연관성 및 위암 환자 중 임상병리학적 지표들 사이의 관련성은 χ^2 검정을 이용하였으며, 유의 수준은 0.05 이하로 하였다.

본 연구의 재료가 된 파라핀 DNA는 경북대학교병원 기관생명윤리위원회(Institutional Review Board)의 승인을 거쳤고, 보건복지가족부 산하 경북대학교병원 한국인체자원 거점은행의 자원을 분양받아 이루어졌다.

결 과

중합효소연쇄반응(PCR)을 이용한 JCV T-Ag 서열의 검출

PCR을 이용한 JCV T-Ag 서열은 위샘암종 조직에서는 30예 중 9예(30%), 위샘종 조직에서는 20예 중 2예(10%), 비종양



Fig. 1. Polymerase chain reaction amplification of the JC virus (JCV) T-antigen (T-Ag) sequence in gastric cancer. Specimen numbers 10, 11, 15, and 18 show a 154 bp JCV T-Ag sequence, but numbers 9 and 12 show no JCV T-Ag sequence expression.

성 점막에서는 20예 중 8예(40%)에서 증폭되었다(Fig. 1). 비종양성 점막, 위샘종, 위샘암종 조직에서 JCV의 검출률의 증가와는 유의한 상관관계가 관찰되지 않았다(Table 2).

면역조직화학검사

JCV T-Ag protein 확인을 위한 면역조직화학검사에서는 위샘암종 조직의 16.7% (30예 중 5예)가 양성이었으며, 이 중 4예는 PCR에서도 JCV T-Ag이 확인된 증례였다. 위샘종 조직은 모두 음성의 결과를 보였으며, 비종양성 점막에서는 1예(5%)에서만 위점막 상피세포에 양성되었고, 이 검체는 PCR에서도 JCV T-Ag이 확인되었다(Fig. 2). 면역조직화학 검사의 경우 핵에 염색된 경우를 양성으로 판독하였으나 본 연구에서는 위암 세포뿐 아니라 주변의 정상 세포 및 백혈구에서도 핵에 염색되는 것을 확인하였다.

임상병리표와의 상관관계

실험에 사용한 검체 중 위샘암종 조직의 경우 남녀의 비율은 19:11로 남자의 비율이 높았고, 평균연령은 65세로 33세부터 87세에 이르는 연령분포를 보였다. 분화도에 따른 분류에서는 고분화 샘암종(well differentiated adenocarcinoma)이 23예(77%)로 가장 많았으며, 중등도분화 샘암종(moderately differentiated adenocarcinoma)은 6예(20%), 저분화 샘암종(poorly differentiated adenocarcinoma)이 1예(3%)로 나타났다.

위샘암종 조직 중 PCR에서 양성을 보인 9예는 평균연령이 60세이며 남녀의 비율은 5:4로 큰 차이가 없었다. 위샘암종 조직 중 PCR에서 양성을 보인 9예의 발생위치는 7예가 날문방(antrum), 2예는 위몸통(body)이었다. 위샘암종 환자에서 JCV의 발현과 성별, 나이, 분화도, 위치 등의 임상병리학적 지표들 사이의 통계학적 연관성은 없었다(Table 3).

Table 2. Detection rates of the JC virus T-antigen (T-Ag) sequence and T-Ag protein in adenocarcinomas, adenomas, and non-neoplastic gastric mucosa

Disease	Positive result of PCR	Positive result of IHC
Adenocarcinoma (n = 30)	9 (30)	5 (16.7)
Adenoma (n = 20)	2 (10)	0 (0)
Non-neoplastic gastric mucosa (n = 20)	8 (40)	1 (5)
p-value	0.09	NA

Values are presented as number (%).

PCR, polymerase chain reaction; IHC, immunohistochemical stain; NA, not available.

고찰

JCV는 포유류의 다양한 종류의 세포에 감염될 수 있으나 특이세포 핵내 제한(cell-specific intranuclear limitation) 때문에 아교세포(gliial cell)와 B cell 계통의 림프구에서만 복제가 이루어진다.¹¹

JCV는 원형의 이중 DNA 구조를 가진 바이러스로, 세포막 표면의 수용체에 JCV의 바이러스 입자(virion)가 붙음으로써 감염이 시작되고, 세포표면에 붙은 바이러스 입자는 세포 내로 이입된 후 핵 안으로 운반된다. 핵 안으로 운반된 DNA는 외피를 벗겨내고 조기 코딩 부위의 전사가 시작된다. JCV 유전체는 조기 그리고 후기 코딩 부위로 나뉘고 조기 코딩 부위에서는 large T-Ag과 small T-Ag이 발현되고 후기 코딩 부위에서는 viral capsid proteins 인 VP1, VP2, VP3와 agnoprotein이 발현된다. 이 중 T-Ag은 세포주기의 진행을 조절하는 두 가지 종양억제 단백질, 즉, pRb와 p53의 작용을 방해함으로써 종양형성에 관여하는 것으로 보고되어 있다.^{5,7,11}

pRb는 세포주기를 조절하는 중요한 조절자로서, 세포주기의 G₀에서 G₁을 거쳐 S-phase로 진행하는 과정을 억제시키도록 작용하고 있다. E2F와 결합되어 있는 pRb는 CDK4와 CDL6에 의해 인산화가 되면 E2F가 pRb에서 분리되고, 분리된 E2F에 의해 세포는 S-phase로 진행하게 된다. JCV의 T-Ag은 pRb와 결합하게 되는데 이로 인해 분리된 E2F에 의해 세포주기의 진행이 이루어지고 이러한 기전으로 비정상적인 세포 증식이 이루어지게 된다.^{11,15-18}

p53은 세포억제단백질이며 또한 세포주기에 있어서 중요한 표지점(checkpoint)이다. 즉, 손상받거나, 암성 변이를 보이는 세포들은 세포주기의 진행을 막거나 혹은 세포자멸사에 이르게 하여 제거시킨다. JCV T-Ag이 p53과 결합하여 p53을 비활성화시키면 이런 손상된 세포와 암성 변이된 세포를 제거시키는 역할을 억제하게 되고, 또한 바이러스의 증식과 세포의 변이를 촉진시킬 수 있는 환경을 만들어 주게 된다.^{11,19,20}

Murai 등⁸의 연구에서는 신선 동결절편을 이용한 경우 86.3%, 파라핀 블록을 이용한 경우 54.5%의 위암 조직에서 T-Ag 양

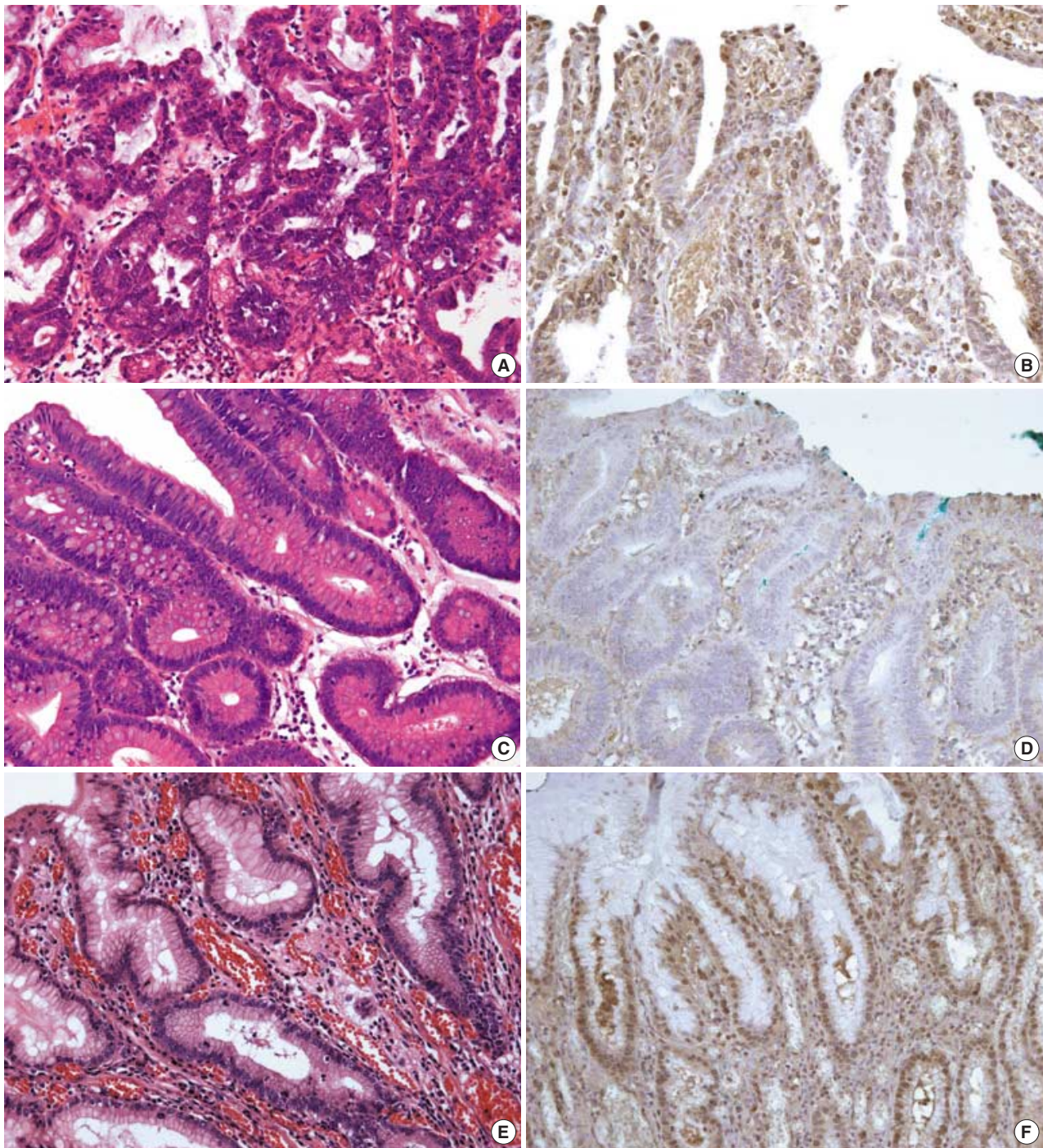


Fig. 2. Photomicrographs showing immunohistochemical staining (IHC) for the JC virus (JCV) T-antigen (T-Ag) in adenocarcinoma, adenoma, and non-neoplastic gastric mucosa. (A) Adenocarcinoma. The tumor cells reveal large and dense nuclei with an irregular nuclear membrane. This tumor cells are confined to the mucosa. (B) JCV T-Ag IHC in adenocarcinoma. The tumor cells demonstrate T-Ag-specific staining in the nuclei (brown). (C) Adenoma. The epithelial cells have elongated nuclei but no malignant change. (D) JCV T-Ag IHC in adenoma. No T-Ag expression is found in the adenoma tissue. (E) Non-neoplastic gastric mucosa. A few inflammatory cells are found in the gastric mucosa without a neoplastic lesion. (F) JCV T-Ag IHC in non-neoplastic gastric mucosa. This image shows T-Ag protein immunoreactivity, and the JCV T-Ag sequence is also detected by polymerase chain reaction in this specimen.

Table 3. Correlation between gastric cancer clinicopathological variables and the presence of the JC virus (JCV) T antigen (T-Ag)

		Adenocarcinoma			p-value
		JCV T-Ag (+) (n = 9)	JCV T-Ag (-) (n = 21)	Total (n = 30)	
Age (yr)	< 60	2 (22.2)	5 (23.8)	7 (23.3)	1.0
	≥ 60	7 (77.8)	16 (76.2)	23 (76.7)	
Sex	Male	5 (55.5)	14 (66.7)	19 (63.4)	0.69
	Female	4 (45.5)	7 (33.3)	11 (36.6)	
Differentiation	WDAC	7 (77.8)	16 (76.1)	23 (76.7)	1.0
	MDAC	2 (22.2)	4 (19.0)	6 (20)	
	PDAC	0 (0)	1 (4.9)	1 (3.3)	
Location	Cardia	0 (0)	1 (4.9)	1 (3.3)	1.0
	Body	2 (22.2)	4 (19.0)	6 (20)	
	Antrum	7 (77.8)	16 (76.1)	23 (76.7)	

Values are presented as number (%).

WDAC, well differentiated adenocarcinoma; MDAC, moderately differentiated adenocarcinoma; PDAC, poorly differentiated adenocarcinoma.

성률을 보고하였으며, 정상 위점막의 경우에서도 신선동결절편을 이용한 경우 100%, 파라핀포매 조직을 이용한 경우 30%에서 T-Ag 서열을 확인할 수 있었다. 정상 위점막에서도 JCV가 검출되지만 reverse transcription (RT)-PCR 등의 정량검사를 통해 정상 위 조직보다 위샘암중에서 10배가 많은 바이러스 양이 존재함을 확인하였다.

Shin 등¹⁴은 위샘암중 환자 37명의 동결절편 및 파라핀 블록을 이용하여 PCR을 시행한 연구에서 37명의 환자 중 57%에서 JCV T-Ag 서열을 확인하였다고 보고하였다.

본 연구에서는 파라핀포매 조직을 이용한 PCR에서 위샘암중 환자의 30%에서 JCV의 T-Ag 서열을 확인하였으며 Murai 등⁸의 연구에서와 마찬가지로 본 연구에서도 비종양성 점막에서 JCV T-Ag 서열을 확인하였는데 본 연구에서는 40%로 Murai 등⁸의 연구보다 10% 정도 높은 수치를 보였다. 위샘중과 비종양성 조직에서의 T-Ag의 양에 대해서는 RT-PCR과 같은 정량적인 실험을 시행하지 못하였기 때문에 비교하지 못하였고, 앞으로 추가적인 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 JCV T-Ag의 검출률은 앞서 언급한 연구들과 비교하였을 때 상대적으로 낮다. 이는 신선동결조직과 비교하였을 때 파라핀포매 조직의 경우 포르말린에 고정시키고, 파라핀으로 포매하기까지의 과정에서 많은 시간이 소모되고 여러 화학물질과 접하면서 조직이 다소 손상되어, 추출한 DNA의 길이가 충분하지 않은 것을 한 원인으로 생각할 수 있다. Inoue 등²¹은 비완충 포르말린에 하루 이내로 짧게 고정시킨 파라핀포매 조직의 경우 100%의 검체가 PCR을 성공적으로 시행하였지만, 2-3일간 고정시킨 경우 44%에서, 4-6일간 고정시킨 경우 단지 14%만이 PCR을 시행하기에 적합하였다고 하였다. 본 연구에 사용된 파라핀포매 조직의 경우 10% 포르말린으로 하루에서 이틀

사이로 고정시킨 검체로, 다소 긴 고정시간이 영향을 미쳤을 것으로 생각되나 다른 원인에 대해서는 추가적인 조사가 필요하다.

Hori 등⁷이 대장 조직을 이용하여 시행한 연구에서는 대장샘암중에서 26.1%, 샘중에서 4.8%, 정상 점막에서 0%의 JCV T-Ag이 검출되어 통계학적으로 유의한 발현율을 얻었다. 그러나 위장 조직으로 시행한 본 연구에서는 이러한 순차적인 종양으로의 진행성 병변과 JCV의 검출과는 유의한 연관성을 얻지 못하였다. 대장암의 경우 정상 점막에서 샘중, 대장샘암중에 이르기까지의 단계적인 종양형성 과정의 형태학적, 분자병리학적이전이 이미 밝혀져 있고 실제로 대장암에서는 대부분이 샘중에서 샘암중으로 순차적인 진행에 의해 대장암이 발생하게 된다.²² 그러나 대장암과 달리 위암의 경우에는 샘중에서부터 샘암중까지 순차적인 진행에 의해 위암이 발생하는 것보다 산발적으로 발생하는 경우가 훨씬 더 많은데 이러한 종양형성의 차이도 대장과 위에서의 JCV 검출률 차이의 한 요인이 될 것으로 생각한다.

면역화학조직검사에서는 위샘암중 환자 중 단지 16.7%에서만 양성을 나타내었는데 PCR에 비하여 면역화학조직검사의 양성률이 낮은 것은 JCV T-Ag 단백질의 반감기가 짧아 검출되기 어렵기 때문이다.⁸

이전 연구들에서 시행한 면역염색 결과에 따르면 JCV T-Ag은 위샘암중 세포에 국한하여 핵에 염색이 되었다고 보고하였으며, 본 연구에서도 위샘암중 조직의 16.7%에서 양성을 확인하였으나 위암 조직뿐 아니라 그 주변 정상 상피와 림프구에서도 양성을 보이는 것을 확인하였다. 면역염색 방법을 달리하여 수차례 다시 시도해 보았으나 여전히 위샘암중 세포 뿐만 아니라 주변 상피와 림프구에도 핵에 염색이 되었다. 면역염색된 증례의 대다수가 PCR 검사에서도 양성인 것을 감안한다면 JCV에 감염된 위샘암중 세포뿐 아니라 주변 조직 및 림프구에서도 JCV T-Ag이 발현되는 것으로 생각된다.

앞선 연구에서 제시된 위샘암중의 종양형성 기전 이론에 따르면 여러 유전적 변형의 단계적 축적은 결국 종양단백을 활성화시키고 종양억제유전자를 비활성화시키는 결과를 낳는다고 하였다.²³ 비록 JCV의 정확한 종양형성 기전에 대해서는 밝혀지지 않았으나 바이러스 단백질의 기능과 관련하여 생각해 볼 때 종양의 발생이나 그 진행에 JCV의 T-Ag이 관계될 가능성을 생각할 수 있다.

본 연구에서는 조기 위샘암중과 위샘중 및 비종양성 점막에서 JCV T-Ag 서열을 PCR을 이용하여 확인하였으며, 각각 30%, 10%, 40%가 검출되었다. JCV T-Ag 단백질질을 확인하기 위한 면역조직화학염색에서는 위암 조직의 16.7%, 비종양성 점막에서는 5%에서 양성을 나타내었으나 위샘중에서는 모두 음성으로 나타났다. 이 결과는 위샘암중의 발암과정에서 JCV가 샘중이 되기 전 초기에 관련되는 것으로 해석할 수도 있다고 여겨진다. 그리고 경도 이행성, 중등도 이행성, 고도 이행성 샘중 간의 차이 및 장화생과의 상관관계를 조사하는 추가적인 연구도 필요할 것으로 여겨진다.

결론적으로 위암암종 환자의 30%에서 JCV T-Ag 서열을 확인하였으며 JCV T-Ag이 위암암종의 중앙형성에 영향을 미칠 것으로 생각되나 정상 위점막에서 발현되는 JCV와의 차이에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- Shibata D, Weiss LM. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinoma. *Am J Pathol* 1992; 140: 769-74.
- Rowlands DC, Ito M, Mangham DC, *et al.* Epstein-Barr virus and carcinomas: rare association of the virus with gastric adenocarcinomas. *Br J Cancer* 1993; 68: 1014-9.
- Kim YS, Nam SC, Han MH, *et al.* Predictive factors of Epstein-Barr virus association in gastric adenocarcinoma. *Korean J Pathol* 2008; 42: 193-7.
- Korea Central Cancer Registry. Cancer Registry system in Korea. Goyang: Korea Central Cancer Registry; 2006-2007.
- Enam S, Del Valle L, Lara C, *et al.* Association of human polyomavirus JCV with colon cancer: evidence for interaction of viral T-antigen and beta-catenin. *Cancer Res* 2002; 62: 7093-101.
- Ricciardiello L, Laghi L, Ramamirtham P, *et al.* JC virus DNA sequences are frequently present in the human upper and lower gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 2000; 119: 1228-35.
- Hori R, Murai Y, Tsuneyama K, *et al.* Detection of JC virus DNA sequences in colorectal cancers in Japan. *Virchows Arch* 2005; 447: 723-30.
- Murai Y, Zheng HC, Abdel Aziz HO, *et al.* High JC virus load in gastric cancer and adjacent non-cancerous mucosa. *Cancer Sci* 2007; 98: 25-31.
- Gan DD, Reiss K, Carrill T, *et al.* Involvement of Wnt signaling pathway in murine medulloblastoma induced by human neurotropic JC virus. *Oncogene* 2001; 20: 4864-70.
- London WT, Houff SA, Madden DL, *et al.* Brain tumors in owl monkeys inoculated with a human polyomavirus (JC virus). *Science* 1978; 201: 1246-9.
- White MK, Khalili K. Expression of JC virus regulatory proteins in human cancer: potential mechanisms for tumorigenesis. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2537-48.
- Jung WT, Li MS, Goel A, Boland CR. JC virus T-antigen expression in sporadic adenomatous polyps of the colon. *Cancer* 2008; 112: 1028-36.
- Del Valle L, White MK, Enam S, *et al.* Detection of JC virus DNA sequences and expression of viral T antigen and agnoprotein in esophageal carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 516-27.
- Shin SK, Li MS, Fuerst F, *et al.* Oncogenic T-antigen of JC virus is present frequently in human gastric cancers. *Cancer* 2006; 107: 481-8.
- Cress WD, Nevins JR. Use of the E2F transcription factor by DNA tumor virus regulatory proteins. *Curr Top Microbiol Immunol* 1996; 208: 63-78.
- Helt AM, Galloway DA. Mechanisms by which DNA tumor virus oncoproteins target the Rb family of pocket proteins. *Carcinogenesis* 2003; 24: 159-69.
- Weinberg RA. The retinoblastoma protein and cell cycle control. *Cell* 1995; 81: 323-30.
- Weinberg RA. E2F and cell proliferation: a world turned upside down. *Cell* 1996; 85: 457-9.
- Bollag B, Chuke WF, Frisque RJ. Hybrid genomes of the polyomaviruses JC virus, BK virus, and simian virus 40: identification of sequences important for efficient transformation. *J Virol* 1989; 63: 863-72.
- Krynska B, Gordon J, Otte J, *et al.* Role of cell cycle regulators in tumor formation in transgenic mice expressing the human neurotropic virus, JCV, early protein. *J Cell Biochem* 1997; 67: 223-30.
- Inoue T, Nabeshima K, Kataoka H, Kono M. Feasibility of archival non-buffered formalin-fixed and paraffin-embedded tissues for PCR amplification: an analysis of resected gastric carcinoma. *Pathol Int* 1996; 46: 997-1004.
- Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 9th ed. Philadelphia: Mosby, 2004; 799-82.
- Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 54: 209-41.