

2005년 8월
석사학위논문

자외선에 노출된 멜라닌 색소성 모반의
*MAPK*계열 발현에 관한 연구

조선대학교 대학원

의 학 과

박 만 규

자외선에 노출된 멜라닌 색소성 모반의

*MAPK*계열 발현에 관한 연구

MAPK Family Expression in UV-irradiated

Melanocytic Nevi

2005년 8월 일

조선대학교 대학원

의 학 과

박 만 규

자외선에 노출된 멜라닌 세포성 모반의
*MAPK*계열 발현에 관한 연구

지도교수 정 병 수

이 논문을 의학석사학위신청 논문으로 제출함.

2005년 5월 일

조선대학교 대학원

의 학 과

박 만 규

박만규의 석사학위논문을 인준함

위원장 조선대학교 교수 최 규 철 印

위원 조선대학교 교수 기 근 홍 印

위원 조선대학교 교수 정 병 수 印

2005년 6월 일

조선대학교 대학원

목 차

표목차

도목차

ABSTRACT

I. 서 론	1
II. 대상 및 방법	2
1. 대 상	
2. 광 원	
3. 방 법	
III. 결 과	4
1. p-ERK의 염색 결과	
2. p-JNK의 염색 결과	
3. p-p38의 염색 결과	
IV. 고 찰	7
V. 결 론	11
참고문헌	12
그림설명	16

표 목 차

Table 1. Patient's summary and histopathologic findings	5
Table 2. Immunoreactivity for MAPK in melanocytes (left columns) and epidermal keratinocytes(right columns) in NIRN(a) and IRN(b)	6

도 목 차

Fig. 1. Nonirradiated melanocytic nevus, showing negative staining in nevus cells for p-ERK ($\times 200$).	17
Fig. 2. Irradiated melanocytic nevus, showing positive staining both in nevus cells and proliferating keratinocytes for p-ERK ($\times 200$).	17
Fig. 3. Nonirradiated melanocytic nevus, showing negative staining in nevus cells for p-JNK ($\times 200$).	17
Fig. 4. Irradiated melanocytic nevus, showing negative staining in nevus cells, except a few dyskeratotic keratinocyte for p-JNK ($\times 200$).	17
Fig. 5. Nonirradiated melanocytic nevus, showing negative staining in nevus cells for p-p38($\times 200$).	17
Fig. 6. Irradiated melanocytic nevus, showing diffuse positive cytoplasmic staining both in nevus cells and keratinocytes for p-p38 ($\times 200$).	17

ABSTRACT

MAPK Family Expression
in UV-irradiated Melanocytic Nevi

Park, Mann-kyu

Advisor : Prof. Chung, Byoung-soo, M.D. Ph.D.

Department of Medicine,

Graduate School of Chosun University

Ultraviolet B(UVB) radiation in particular constitutes the major contributor to many adverse cutaneous effects such as erythema, edema, blistering, hyperplasia, and nonmelanomatous skin cancer. Ultraviolet irradiation may function as both an initiator and promotor in the course of multiple steps melanocytic tumorigenesis, but very little is known about the molecular mechanism underlying its cellular effects. Mitogen-activated protein kinase(MAPK) is an important molecule in transducing extracellular signal from cell surface to the nucleus. MAPK family includes ERK(extracellular signal-regulated protein kinase), JNK(stress-activated c-Jun N-terminal kinase), p38 kinases. Not only various growth factors and cytokines, but also other signals such as UV lights are able to activate MAPK, resulting in various cellular responses including proliferation, differentiation and apoptosis.

To investigate the effect of ultraviolet(UV) irradiation on the expression of MAPK, melanocytic nevi from healthy volunteers were partially covered, irradiated with a defined UV dose, and excised 1 week thereafter. The irradiation and the protected parts were examined separately by immunohistochemistry using p-JNK, p-p38, and p-ERK. In the nonirradiated half of melanocytic nevus, p-ERK, p-p38, and p-JNK were undetectable in nevus cells. After irradiation, p-ERK expression was observed both in nevus cells and proliferating keratinocytes in 7 of 10 cases and p-p38 was stained diffusely in the cytoplasm of the keratinocytes and nevus cells in 6 of 10 cases, but there was no immunoreactivity of p-JNK.

서 론

대기 중의 환경 오염에 의한 오존층의 파괴로 보다 많은 양의 자외선에 노출됨으로 인하여 피부암의 발생 빈도가 최근 증가하고 있으며¹, 자외선은 널리 알려진 환경 발암원의 하나로, 종양 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다².

자외선 조사와 같은 외부 자극은 포유동물 세포에서 다양한 생화학적 반응을 유발한다³. 자외선은 세포 내 다양한 신호전달 경로를 활성화 시킬 수 있으며, 자외선에 반응하는 신호전달 경로 중의 하나가 mitogen-activated protein kinase(MAPK) cascade이다. MAPK는 serine/ threonine 단백 키나아제로, ERK(extra-cellular signal-regulated protein kinase), JNK(stress-activated c-Jun N-terminal kinase), p38 kinases의 3 종류가 있으며, 각각의 MAPK는 상위의 다른 활성 원인에 반응하는 특이성을 갖고 있다⁴⁻⁵. 자외선 조사는 각질형성세포 내의 ERK와 JNK를 모두 활성화시킬 수 있으나 이 두 경로가 활성화되는 정도에는 차이가 있다. JNK는 자외선에 의하여 매우 효과적으로 활성화되는 반면 ERK는 상대적으로 약하게 활성화되어 JNK가 자외선에 대한 주된 경로인 것으로 알려져 있다⁶.

인체 세포의 증식과 분화는 세포외적인 영향과 세포 내의 조절기전의 복잡한 작용에 의하여 통제되며, 대부분의 양성 종양은 이러한 통제 하에 있으나 이러한 조절기전이 파괴되면 악성화할 수 있는 것으로 알려져 있다. 자외선 노출이 기저세포암과 편평세포암의 발생에 관련이 있는 것은 잘 알려져 있으나 피부의 흑색종의 발생 기전에 자외선 조사가 어떠한 역할을 하는 지는 명확하지 않다. 그러나 동물 실험에서 자외선은 멜라닌세포 종양 발생의 여러 단계에서 종양 발생의 개시인자(initiator)와 촉진자(promotor)로 작용할 수 있는 것으로 보고되었으⁷, 후천성 멜라닌세포성 모반은 양성 종양이지만 햇빛 노출에 의한 영향으로 모반 형성이 증가한다는 보고가 있다⁸. 피부의 자외선 조사에 의한 MAPK 발현에 관한 연구는 대부분 실험 동물의 피부 조직이나 종양 세포주, 배양된 각질형성세포에서 연구가 주로 이루어져 왔다.

따라서 저자들은 자외선 조사가 모반세포에 어떠한 영향을 미치는지 알아보기 위하여 후천성 멜라닌세포성 모반을 대상으로 자외선을 조사한 모반과 조사하지 않은 모반에서 p-ERK, p-p38, p-JNK의 발현을 면역조직화학적 염색법으로 비교 조사하였다.

대상과 방법

1. 대상

건강한 성인 10명의 햇빛 노출이 적은 체간과 상지에 발생된 색소성 모반을 대상으로 하였으며, 크기는 지름 5mm 이상이였다. 모든 예에서 임상적으로 최근 1년간 색깔, 크기, 형태의 변화는 없었으며, 병리조직학적으로 경계 모반, 복합 모반의 소견을 확인하였다(Table 1).

2. 광원

최소 홍반량(minimal erythema dose, MED)을 대상자의 등에서 측정하였고, 광원은 295nm- 400nm 파장의 자외선 B(FSC20T12-UVB, USA)를 사용하였다. 광원의 노출은 피부에서 30cm 거리에서 시행하였고, 멜라닌세포성 모반의 절반을 검정색 테이프로 가려 자외선에 노출 되지 않게 하였으며, 나머지 절반은 4 MED을 조사하였다. 일주일 뒤에 절제 생검하였으며, 표본은 포르말린에 고정하여 파라핀에 포매하였다.

3. 방법

사용된 일차 항원은 mouse anti-human p-ERK 단클론항체(Santa Cruz Biotechnology, Inc.), mouse anti-human p-JNK 단클론항체(Santa Cruz Biotechnology, Inc.), mouse anti-human p-p38 단클론항체(Santa Cruz Biotechnology, Inc.) 였으며, 염색에 이용된 희석 비율은 각각 1:500, 1:100, 1:500 이었다. 면역조직화학적 염색은 ABC(avidin-biotin complex)염색법을 이용하였다. 5 μ m 두께의 절편을 탈파라핀과 함수 과정을 거친 다음, 조직 중의 항원을 노출(unmasking)시키기 위하여 95 $^{\circ}$ C의 항원복구 용액(Dako A/S, Denmark)에 5분 동안 처리하였으며, 3% 과산화수소에 30분 동안 전 처리하였다. 일차 항체인 p-ERK, p-JNK, p-p38은 각각 4 $^{\circ}$ C에서 12시간 반응시켰으며, biotinylated goat anti-mouse IgG(Vector, CA, USA)에 30분간, 그리고 avidin-biotin-peroxidase complex(Vector, CA, USA)에 30분간 반응시킨 후 3-3'-diaminobenzidine으로 발색시키고, hematoxylin으로 대조염색하였다. 일차 항체에 정상적으로 염색되는 에크린선을 내부양성 대조군으로 정하고 광학현미경하에 염색 결

과를 관독하였다. MAPK는 인산화로 활성화되어 핵 내로 전위되어 그 효과를 발휘하므로 세포 핵의 염색 유무를 기준으로 관독하였다.

결 과

1. p-ERK의 염색 결과

각질형성세포에서 p-ERK의 발현은 자외선을 조사하지 않은 예에 비하여 자외선을 조사한 경우 5예에서 p-ERK의 발현이 증가되었으며, 표피가 극세포증을 보이면서 주로 진피 쪽으로 증식을 보이는 부위에서 발현되었다. 모반세포에서 p-ERK은 자외선을 조사하지 않은 경우 대부분 발현되지 않았으며, 자외선을 조사 후 7예의 모반세포에서 양성으로 염색되었으며, 표피의 극세포증이 현저한 경우 주로 발현되었다(Table 2, Fig. 1, 2).

2. p-JNK의 염색결과

과립층의 일부 세포를 제외하고 자외선 조사 전과 후 대부분의 각질형성세포에서 p-JNK는 대부분 발현되지 않았으며, 자외선 조사한 3예에서 이상각화증을 보이는 일부 세포에서 양성으로 염색되었다. 퇴행 변화를 보이는 것으로 생각되는 1예의 일부 모반세포에서 양성으로 염색된 것을 제외하고 역시 자외선 조사 전과 후 p-JNK는 모반세포에서 발현되지 않았다(Table 2, Fig. 3, 4).

3. p-p38의 염색결과

자외선을 조사한 경우 6예에서 표피 전층의 각질형성세포의 세포질에 미만성으로 p-p38의 발현이 증가되었다. 모반세포는 자외선을 조사하지 않은 경우 모두 p-p38은 발현되지 않았고, 자외선 조사 후 5예의 모반세포의 세포질에서 양성으로 염색되었으며, 주로 진피와 표피 경계부 그리고 표피에 가까운 모반세포에서 보다 강하게 발현되었다. 모반세포의 세포질에서 양성으로 염색된 5예는 모두 각질형성세포의 세포질에서 양성으로 염색된 경우였다(Table 2, Fig. 5, 6).

Table 1. Patient's summary and histopathologic findings

Case	Age	Sex	Site	Diagnosis
1	26	F	trunk	JMN
2	25	M	trunk	CMN
3	25	M	trunk	CMN
4	26	M	trunk	JMN
5	25	F	trunk	JMN
6	25	M	upper arm	CMN
7	26	M	trunk	JMN
8	21	M	trunk	CMN
9	26	M	trunky	CMN
10	23	M	upper arm	CMN

JMN: junctional melanocytic nevus
CMN: compound melanocytic nevus

Table 2. Immunoreactivity for MAPK in melanocytes(left columns) and epidermal keratinocytes(right columns) in NIRN(a) and IRN(b)

	p-ERK	p-JNK	p-p38
1a	-/-	-/-	-/-
1b	-/ <u>±</u>	-/-	-/-
2a	-/-	-/-	-/-
2b	+/+	-/(Dk)	+/(C)
3a	-/-	-/-	-/-
3b	+/+	-/-	+/(C)
4a	-/-	-/-	-/-
4b	+/ <u>±</u>	-/ <u>±</u>	-/(C)
5a	-/-	-/-	-/-
5b	+/+	-/-	+/(C)
6a	-/-	-/-	-/-
6b	+/+	-/(Dk)	+/(C)
7a	-/-	-/-	-/-
7b	-/ <u>±</u>	-/-	-/-
8a	-/-	-/-	-/-
8b	+/+	-/(Dk)	+/(C)
9a	-/-	-/-	-/-
9b	-/-	-/-	-/-
10a	-/-	-/-	-/-
10b	+/ <u>±</u>	-/-	-/-

+ : positive, ± : weakly positive, NIRN: the nonirradiated part

IRN: the irradiated part, C: cytoplasmic staining, Dk: a few dyskeratotic cells

고 찰

세포 외부 신호가 세포의 핵으로 전달되기 위해서는 일련의 단백키나아제 (활성효소) 반응이 필요하며, 인산화로 활성화된 키나아제가 핵의 전사인자(nuclear transcription factor)를 활성화 시켜 DNA 전사가 일어나게 된다^{4,9}. 일련의 단백 키나아제를 포함하는 MAPK(mitogen activated protein kinase)는 세포에 가해지는 cytokine, 성장호르몬, T세포항원 그리고 세포 스트레스 등의 외부 신호에 의하여 활성화되고, 다양한 세포 반응을 조절하는 것으로 알려져 있다. 사람에서 MAPK는 ERK(extracellular regulated kinase), JNK(Jun N-terminal kinase), p38의 세가지 아형이 존재한다^{4,5}. ERK는 주로 표피성장인자(EGF)에 의하여 활성화되고⁶, 세포 내의 다른 신호전달 체계에 관여하기도 한다. JNK는 열충격(heat shock), 염증성 cytokines, 삼투불균형(osmotic imbalance), 자외선 조사 등의 세포 스트레스에 의하여 활성화되며⁴, 세포의 증식^{10,11}, 분화, 분비, 아포프토시스¹²⁻¹⁴에 관여하는 것으로 알려져 있다. p38은 지질다당질 분자나 고 오스몰농도와 관련된 세포 스트레스에 의하여 활성화 된다⁴. 최근에는 이러한 MAPK가 종양의 발병 기전에 관여한다는 여러 연구 결과들이 보고되었다^{10,15-21}.

자외선 노출이 기저세포암과 편평세포암의 발생과 관련이 있으며, 특히 편평세포암의 높은 발생율은 노출된 많은 양의 자외선 B와 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 기저세포암은 일생 동안 노출되어 축적된 자외선의 양보다는 간헐적으로 노출 특히 소아 시절의 자외선 노출과 보다 관련이 있을 수 있는 것으로 보고되었다^{22,23}. 악성 흑색종도 자외선 노출과 관련이 있을 것으로 생각되나 악성흑자 흑색종을 제외하고 다른 형태의 흑색종의 발생 기전에서 자외선 조사가 어떠한 역할을 하는지는 명확하게 밝혀져 있지 않은 실정이다. 동물 실험에서 자외선 조사가 흑색종의 발생을 촉진 시키며, 자외선 조사에 의하여 표피에서 흑색종에 특이적으로 작용하는 성장 인자 생산의 촉진과 피부의 면역 기능이 감소가 발생 기전으로 알려져 있다²⁴. 양성 종양인 후천성 멜라닌세포성 모반은 많은 수의 모반을 갖고 있는 사람에서 흑색종 발생의 위험이 높으며, 자외선 노출이 멜라닌세포성 모반의 악성화에 관여하는 한 인자로 간주되고 있다^{25,26}. 또한 자외선에 조사된 모반에서 잠재성 흑

색종(melanoma insitu)과 유사한 형태학적 변화를 보였다는 보고가 있다²⁷. 따라서 자외선 조사가 양성의 멜라닌세포성 모반의 MAPK 발현에 어떠한 영향을 미치는지 알아보 고자 하였으며, 특히 자외선 조사와 관련이 있는 것으로 알려진 JNK를 포함하여 ERK, p38의 발현을 자외선을 조사 전 후의 모반에서 비교 조사하였다.

ERK는 표피성장인자, 신경성장인자, 혈소판유도성장인자에 의하여 유도되고, ras, raf-1, MEK에 의해서 활성화된다. 이러한 ERK는 세포의 전사를 조절하여 세포 증식 과 생존, 악성 변화에 관여하는 것으로 보고되었다. Mishma 등²⁸은 구강 편평세포암에 서 ERK가 종양세포의 핵에서 잘 발현되지 않았다고 보고하였으며, Albanell 등²¹은 햇 빛 노출 부위인 머리와 목에 발생한 편평세포암에서 ERK 발현이 증가되었다고 보고하 였다. 따라서 이러한 결과는 ERK의 발현이 햇빛 노출과 관련이 있을 가능성을 시사하 는 것이라 할 수 있다. 그러나 각질형성세포 주를 이용한 실험에서 Nakamura 등²⁹은 자외선B 조사에 의하여 JNK와 p38의 활성화가 유발되는 반면 ERK의 활성화는 미미 한 것으로 보고하였으며, Assefa 등⁶은 자외선 조사에 의한 ERK 활성화는 JNK에 비 하여 훨씬 현저하게 낮고 오래 지속되지 못하는 것으로 보고하였다. 또한 Tada 등³⁰도 인체 멜라닌세포 주를 이용한 연구에서 자외선 B조사에 의하여 p38과 JNK의 인산화 가 일어나지만 ERK는 활성화되지 않는다고 보고하였다. 본 연구에서는 자외선을 조사 후 p-ERK가 증식을 보인 각질형성세포와 함께 모반세포에서 발현이 증가된 결과를 보였다. 본 연구는 인체의 멜라닌세포성 모반의 병변에 직접 자외선을 조사하여 연구한 결과로 세포주를 이용한 실험실 연구와는 다를 것으로 생각되었다. 자외선 조사 후 모 반세포에서 p-ERK가 발현된 경우는 대부분 표피의 증식이 함께 관찰되었다. ERK의 효과적인 활성화 인자의 하나가 표피성장인자이며, 자외선에 의하여 각질형성세포의 증 식이 일어나면서 이러한 표피 증식에 관여한 표피성장인자가 모반세포의 ERK 발현을 유도할 수 있다고 생각하였다. Rudolph 등³¹도 자외선에 조사된 멜라닌세포성 모반과 각질형성세포에서 Ki-67, topoisomerase II α , PCNA 등의 발현이 증가되어 자외선이 멜 라닌세포의 증식과 관련이 있음을 주장하였다. 생체 내에서의 상황은 보다 복잡하여 모 반세포가 자외선의 직접적인 자극에 의하여 활성화될 수 있으며, 또한 표피의 각질형성 세포에 의하여 분비되는 물질이나 세포와 세포의 접촉을 통한 간접적인 자극에 의하여 영향을 받을 수도 있고, 더욱이 자외선에 의한 면역기전이 손상되어 모반 세포의 증식 이 초래될 수도 있을 것으로 생각된다.

자외선 조사는 각질형성세포 내의 ERK와 JNK를 모두 활성화시킬 수 있으나 이 두 경로가 활성화되는 정도에는 차이가 있다. JNK는 자외선에 의하여 매우 효과적으로 활성화되는 반면 ERK는 상대적으로 약하게 활성화되어 JNK가 자외선에 대한 주된 경로인 것으로 알려져 있다. Chen 등³²은 JNK-2가 결핍된 쥐에서 유두종의 악성화 유발 실험에서 JNK-2는 종양세포의 증식과 악성화 전환에 관여한다는 실험 결과를 보고하였다. Derijard 등¹¹은 자외선 조사를 받은 포유동물의 세포에서 JNK-1이 발현되고, 이러한 JNK-1은 c-Jun의 활성화를 통하여 종양 발생을 촉진시키는 인자로서 작용한다고 하였다. 본 연구에서 자외선 조사 후 모반세포에서 p-JNK의 발현은 관찰할 수 없었으며, 양성 종양인 멜라닌세포성 모반에서 자외선 조사에 의한 모반세포의 증식에 JNK는 관련이 적은 것으로 생각되었다. MAPK를 활성화 시키는 여러 가지 외부 신호 중 특히 자외선에 의하여 영향을 받는 JNK는 종양 발생의 여러 과정과 관계가 있는 것으로 알려져 있으며, 또한 세포의 아포프토시스에도 관여하고 있음이 보고되었다. Nakamura 등은 MAPK의 하나인 p38이 자외선에 의하여 활성화되어 세포의 아포프토시스에 관여하나 JNK는 이러한 자외선에 의한 p38과 관련된 아포프토시스를 억제한다고 하였다. 그러나 Fuchs 등¹⁴은 p53이 결여된 섬유아세포 주 실험에서 JNK는 스트레스에 의해 유도된 p53 의존성 아포프토시스(p53-dependent apoptosis)에 관여한다고 하였으며, Chen 등¹² 또한 자외선에 의한 아포프토시스가 JNK의 활성화와 관련이 있다고 하였다. 본 연구에서 과립층의 세포와 표피의 이상각화증을 보이는 일부 세포에서 양성으로 염색된 결과는 JNK가 양성 종양의 증식보다는 세포의 아포프토시스에 관련이 있음을 시사하는 것으로 생각되었다.

표피는 주위 환경으로부터 많은 공격과 손상으로부터 보호하는 기능이 있으며, 각질형성세포가 자외선에 의한 종양 발생의 가능성이 있는 세포의 증식을 억제하는 역할을 수행할 수 있는 것으로 생각되고 있다. 자외선에 의하여 활성화된 MAPK가 이러한 보호 기능에 중요한 역할을 하며, p38은 지질다당질 분자나 세포 스트레스에 의하여 활성화되지만 JNK와 함께 자외선에 의해서도 활성화된다. Hildesheim 등³³은 자외선에 의한 활성화된 p38은 손상된 세포를 효과적으로 제거하기 위하여 염증 반응과 아포프토시스, 그리고 과증식에 의한 손상된 조직의 복구에 관여하는 것으로 보고하였다. p38은 호중구의 신호전달, 염증 부위로 세포의 이동과 세포부착, 그리고 superoxide 생성 등을 통하여 염증 반응에 중요한 역할을 담당한다³⁴. 또한 자외선에 노출된 각질형성세포에

서는 IL-1, IL-6, TNF- α 등이 분비되며³⁵, 이러한 사이토카인에 의하여 활성화된 p38에 의한 염증반응과 피부장벽의 손상이 각질형성세포의 과증식을 유도하여 표피의 재생을 가져오는 것으로 알려져 있다. 자외선 조사에 의한 세포의 증식과 종양 발생에 AP-1이 관여하며, 이러한 자외선에 의한 AP-1활성화에 p38이 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀져 있다³⁶. 본 연구에서 자외선 조사 후 일부 각질형성세포의 세포질과 모반세포의 세포질에서 미만성으로 p-p38의 발현이 증가되었으며, 이러한 결과는 자외선 조사로 발생한 피부의 염증 반응과 관련하여 p-p38이 발현될 수 있을 것으로 생각하였다. 한편 MAPK가 PLA2³⁷나 RSK³⁸같은 세포내의 키나아제를 조절하여 MAPK가 핵으로 전위되지 않고도 이러한 세포 내의 키나아제나 또는 다른 경로를 통하여 세포의 증식을 초래할 수 있다는 보고가 있다. 따라서 p-p38이 세포질에서 발현된 것이 자외선에 의한 ERK 발현과 함께 세포 증식과의 관련 가능성도 배제할 수 없는 것으로 생각된다.

요약과 결론

자외선을 조사하지 않은 멜라닌세포성 모반에서 p-ERK, p-JNK, p-p38은 발현되지 않았다. 자외선 조사한 결과 10예 중 7예의 모반세포에서 p-ERK의 발현이 증가되었으며, p-JNK는 발현되지 않았고, p-p38은 6예에서 모반세포의 주로 세포질에서 양성으로 발현되었다. 자외선에 조사된 모반세포에서 세포 증식과 관련이 있는 p-ERK의 발현이 증가될 수 있으며, p-p38은 주로 세포질에서만 미만성으로 발현되어 자외선에 의한 피부의 염증반응 유발과 관련이 있을 것으로 생각되었다.

참 고 문 헌

1. Henriksen T, Dahlback A, Larsen SH, Moan J. Ultraviolet-radiation and skin cancer. Effect of an ozone layer depletion. *Photochem Photobiol* 1990;51:579-582
2. Brash DE, Ziegler A, Jonason AS, Simon JA, Kunala S, Leffell DJ. Sunlight and sunburn in human skin cancer: p53, apoptosis, and tumor promotion. *J Investig Dermatol Symp Proc* 1996;1:136-142
3. Canman CE, Kastan MB. Signal transduction. Three paths to stress relief. *Nature* 1996; 384:213-214
4. Petrazzuoli M, Goldsmith LA. Molecular mechanisms of cell signaling. In: Fitzpatrick TB, Eisen, AZ, Wolff, K, Freedberg IM, Austin KF, editors. *Dermatology in General Medicine*. 5th ed. New York: McGraw-Hill 1999:114-131
5. Cano E, Mahadevan LC. Parallel signal processing among mammalian MAPKs. *Trends Biochem Sci* 1995;20:117-122
6. Assefa Z, Garmyn M, Bouillon R, Merlevede W, Vandenheede JR, Agostinis P. Differential stimulation of ERK and JNK activities by ultraviolet B irradiation and epidermal growth factor in human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1997;108:886-891
7. Donawho C K, Kripke ML. Photoimmunology of experimental melanoma. *Cancer Metastasis Rev* 10 1991;10:177-188
8. Kopf AW, Gold RS, Rogers GS et al. Relationship of lumbosacral nevocytic nevi to sun exposure in dysplastic nevus syndrome. *Arch Dermatol* 1986;122:1003-1006
9. Geilen CC, Wieprecht M, Orfanos CE. The mitogen-activated protein kinases system(MAP kinase cascade): its role in skin signal transduction. A review. *J Dermatol Sci* 1996;12:255-262
10. Bost F, McKay R, Bost M, Potapova O, Dean NM, Mercola D. The Jun kinase 2 isoform is preferentially required for epidermal growth factor-induced transformation of human A549 lung carcinoma cells. *Mol Cell Biol*

1999;19:1938-1949

11. Derijard B, Hibi M, Wu IH, Barrett T, Su B, Deng T, et al. JNK1: A protein kinase stimulated by UV light and Ha-Ras that binds and phosphorylates the c-Jun activation domain. *Cell* 1994;76:1025-1037
12. Chen YR, Meyer CF, Tan TH. Persistent activation of c-Jun N-terminal kinase 1(JNK1) in gamma radition-induced apoptosis. *J Biol Chem* 1996;271:631-634
13. Xia Z, Dickens M, Raingeaud J, Davis RJ, Greenberg ME. Opposing effects of ERK and JNK, p38 MAP kinases on apoptosis. *Science* 1995;270:1326-1331
14. Fuchs SY, Adler V, Pincus MR, Ronai Z. MAKK1/JNK signaling stabilizes and activates p53. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998;95:10541-10546
15. Gioeli D, Mandell JW, Petroni GR, Frierson HF, Weber MJ. Activation of mitogen-activated protein kinase associated with prostate cancer progression. *Cancer Res* 1999;59:279-284
16. Magi-Galluzzi C, Mishra R, Fiorentino M, Montironi R, Yao H, Capodiec P, et al. Mitogen-activated protein kinase phosphatase 1 is overexpressed in prostate cancers and is inversely related to apoptosis. *Lab Invest* 1997;76:37-51
17. Senger DL, Tudan C, Guiot MC, Mazzoni IE, Molenkamp G, LeBlanc R, et al. Suppression of Rac activity induces apoptosis of human glioma cells but not normal human astrocytes. *Cancer Res* 2002;62:2131-2140
18. Oka H, Chatani Y, Hoshino R, Ogawa O, Kakehi Y, Terachi T, et al. Constitutive activation of mitogen-activated protein(MAP) kinases in human renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1995;55:4182-4187
19. Ito Y, Sasaki Y, Horimoto M, Wada S, Tanaka Y, Kasahara A, et al. Activation of mitogen-activated protein kinases/extrecellular signal-regulated kinases in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;27:951-958
20. Gee JM, Barroso AF, Ellis IO, Robertson JF, Nicholson RI. Biological and clinical associations of c-jun activation in human breast cancer. *Int J Cancer* 2000;89:177-186
21. Albanell J, Codony-Servat J, Rojo F, Campo JM, Sauleda S, Anido J, et al.

- Activated extracellular signal-regulated kinases: Association with epidermal growth factor receptor/transforming growth factor α expression in head and neck squamous carcinoma and inhibition by anti-epidermal growth factor receptor treatments. *Cancer Res* 2001;61:6500-6510
22. Krickler A, Amstrong BK, English DR, Heenan PJ. Dose intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? A case-control study in western Australia. *Int J Cancer* 1995;60:489
 23. Krickler A, Amstrong BK, English DR, Sun exposure and non-melanocytic skin cancer. *Cancer Causes Control* 1994;60:118
 24. Petrazzuoli M, Goldsmith LA. Carcinogenesis: Ultraviolet Radiation. In: Fitzpatrick TB, Eisen, AZ, Wolff, K, Freedberg IM, Austin KF, editors. *Dermatology in General Medicine*. 6th ed. New York: McGraw-Hill 2003:371-377
 25. Garbe C, Buttner P, Weiss J. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying person at risk: Multicenter case-control study of the central malignant melanoma registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 1994;102:695-699
 26. Skender Kalnenas TM, English DR, Heenan PF: Benign melanocytic lesion: Risk markers or precursors of cutaneous melanoma? *J Am Acad Dermatol* 1995;33:1000-1007
 27. Tronnier M, Smolle J, Wolff HH: UV-irradiated melanocytic nevi simulating melanoma in situ. *Am J Dermatopathol* 1995;17:1-6
 28. Mishima K, Yamada E, Masui K, Shimokawara T, Takayama K, Sugimura M, et al. Overexpression of the ERK/MAP kinases in oral squamous cell carcinoma. *Mod Pathol* 1998;11:886-891
 29. Nakamura S, Takahashi H, Kinouchi M, Manabe A, Ishida-Yamamoto A, Hashimoto Y, et al. Differential phosphorylation of mitogen-activated protein kinase families by epidermal growth factor and ultraviolet B irradiation in SV40-transformed human keratinocytes. *J Dermatol Sci* 2001;25:139-149
 30. Tada A, Pereira E, Beitner-Johnson D, Kavanagh R, Abdel-Malek ZA. Mitogen-

- and Ultraviolet-B-induced signaling pathways in normal human melanocytes. *J Invest Dermatol* 2002;118:316-322
31. Rudolph P, Tronnier M, Menzel R, Möller M, Parwaresch R. Enhanced expression of Ki-67, Topoisomerase II α , PCNA, p53 and p21^{WAF/Cip1} reflecting proliferation and repair activity in UV-irradiated melanocytic nevi. *Hum Pathol* 1998;29:1480-1487
 32. Chen N, Nomura M, She QB, Ma WY, Bode AM, Wang L, et al. Suppression of skin tumorigenesis in c-Jun NH₂-terminal kinase-2-deficient mice. *Cancer Res* 2001;61:3908-3912
 33. Hildesheim J, Awwad RT, Fornace AJ Jr. p38 Mitogen-activated protein kinase inhibitor protects the epidermis against the acute damaging effects of ultraviolet irradiation by blocking apoptosis and inflammatory responses. *J Invest Dermatol* 2004;122(2):497-502
 34. Ward RA, Nakamura M, Mcleish KR. Priming of the neutrophil respiratory burst involves p38mitogen-activated protein kinase-dependent exocytosis of flavocytochrome b₅₅₈-containing granules. *J Biol Chem* 2000;275:36713
 35. Abeyama K, Eng W, Jester JV, Vink AA, Edelbaum DE, Cockerell CJ, et al. A role for NF-kappaB-dependent gene transactivation in sun burn. *J Clin Invest* 2000;105:1751-1759
 36. Chen W, Bowden G T. Role of p38 mitogen-activated protein kinases in Ultraviolet-B irradiation-induced activator protein 1 activation in human keratinocytes. *Mol Carcinog* 2000;28:196-202
 37. Lin L, Wartmann M, Lin A Y, Knopf J L, Seth A, Davis R J et al. cPLA2 is phosphorylated and activated by MAP kinase. *Cell* 1993;72:269-278
 38. Xing J, Ginty D D, Greenberg M E. Coupling of the RAS-MAPK pathway to gene activation by RSK2, a growth factor-regulated CREB kinase. *Science* 1996;273:959-963

LEGENDS OF FIGURES

Fig. 1. Nonirradiated melanocytic nevus, showing negative staining in nevus cells for p-ERK($\times 200$).

Fig. 2. Irradiated melanocytic nevus, showing positive staining both in nevus cells and proliferating keratinocytes for p-ERK($\times 200$).

Fig. 3. Nonirradiated melanocytic nevus, showing negative staining in nevus cells for p-JNK ($\times 200$).

Fig. 4. Irradiated melanocytic nevus, showing negative staining in nevus cells, except a few dyskeratotic keratinocyte for p-JNK($\times 200$).

Fig. 5. Nonirradiated melanocytic nevus, showing negative staining in nevus cells for p-p38 ($\times 200$).

Fig. 6. Irradiated melanocytic nevus, showing diffuse positive cytoplasmic staining both in nevus cells and keratinocytes for p-p38($\times 200$).

(별 지)

저작물 이용 허락서

학 과	의학과	학 번	10311236	과 정	석사
성 명	한글:박 만 규 한문: 朴萬圭		영문: Park, Mann-kyu		
주 소	광주광역시 남구 봉선동 포스코샾 102동 2402호				
연락처	E-MAIL : saeedori@hanmail.net				
논문제목	한글: 자외선에 노출된 멜라닌 색소성모반의 MAPK계열 발현에 관한 연구 영문: MAPK family expression in UV-irradiated Melanocytic Nevi				

본인이 저작한 위의 저작물에 대하여 다음과 같은 조건아래 조선대학교가 저작물을 이용할 수 있도록 허락하고 동의합니다.

- 다 음 -

1. 저작물의 DB구축 및 인터넷을 포함한 정보통신망에의 공개를 위한 저작물의 복제, 기억장치에의 저장, 전송 등을 허락함
2. 위의 목적을 위하여 필요한 범위 내에서의 편집·형식상의 변경을 허락함. 다만, 저작물의 내용변경은 금지함.
3. 배포·전송된 저작물의 영리적 목적을 위한 복제, 저장, 전송 등은 금지함.
4. 저작물에 대한 이용기간은 5년으로 하고, 기간종료 3개월 이내에 별도의 의사표시가 없을 경우에는 저작물의 이용기간을 계속 연장함.
5. 해당 저작물의 저작권을 타인에게 양도하거나 또는 출판을 허락을 하였을 경우에는 1개월 이내에 대학에 이를 통보함.
6. 조선대학교는 저작물의 이용허락 이후 해당 저작물로 인하여 발생하는 타인에 의한 권리 침해에 대하여 일체의 법적 책임을 지지 않음
7. 소속대학의 협정기관에 저작물의 제공 및 인터넷 등 정보통신망을 이용한 저작물의 전송·출력을 허락함.

2005 년 6월 일

저작자: 박 만 규 (서명 또는 인)

조선대학교 총장 귀하