

MAGE isotypes 또는 GAGE isotypes의 DNA 및 단백질 동질성

계명대학교 의과대학 면역학교실, 일반외과학교실 *

박종욱 · 김인호 * · 김유사 *

DNA and protein homology of MAGE isotypes or GAGE isotypes

Jong Wook Park, In Ho Kim, You Sah Kim

Department of Immunology, Surgery, Keimyung University School of
Medicine and Institute for Medical Science, Taegu, Korea*

= Abstract =

Melanoma antigens genes(MAGE) and GAGE are cancer-associated antigens. Because these antigens are expressed in several types of cancer and recognized by cytotoxic T cell, they have been used as cancer diagnosis markers or antigens for induction of anticancer immunity. Here, we studied DNA and protein homology between MAGE isotypes or GAGE isotypes to evaluate their homology can be used for cancer diagnosis or cancer immunotherapy.

DNA homology of MAGE family was between 99% and 56%, and protein homology of MAGE family was between 96% and 51%. Comparisons between MAGE-3 and MAGE-6 showed the highest DNA and protein homology. DNA homology of GAGE family was between 99.6% and 82%, and protein homology of GAGE family was between 99% and 93%. All of these results suggest that DNA homology of MAGE or GAGE family can be used for designing primer that can amplify multiple isotypes together, and protein homology of GAGE family may be used for designing cancer epitope that induce cross reactive immune response.

Key words: MAGE, GAGE, Homology

서 론

Melanoma antigen gene(MAGE)과 GAGE는 암관련 고환항원으로서 정상 고환조직과 각종 암조직에서 발현이 되고 있다. MAGE는 위암

(Li *et al*, 1997), 식도암(Inoue *et al*, 1995), 대장암(Mori *et al*, 1996), 폐암(Weynants *et al*, 1994), 유방암(Russo *et al*, 1995), 간암(Yamashita *et al*, 1996), leukemia(Shichijo *et al*, 1995), neuroblastoma(Corrias *et al*, 1996), 난소암(Russo *et al*,

1996) 등 십여종의 암에서 발현이 되며, GAGE는 흑색종, sarcoma, small cell lung cancer, 두경부암, 방광암, 난소암 등에서 표현되고 있다고 보고되고 있다(Russo *et al.*, 1996, Van den Eynde *et al.*, 1995).

이러한 광범위한 암 종에서의 MAGE 및 GAGE의 발현성은 암을 진단하는데 유용하게 쓰일 수 있다. 또 MAGE는 cytotoxic T lymphocyte를 활성화 시킬 수 있는 면역원성이 있어 (Boon *et al.*, 1994) 항암 백신개발 또는 항암면역요법의 연구대상으로 주목을 받고 있다.

MAGE와 GAGE는 동종형이 많이 있다. MAGE는 최소 12종의 동종형이 보고되어 있으며 GAGE는 6종의 동종형이 보고되고 있다 (Plaen *et al.*, 1994). MAGE 또는 GAGE의 동종형 간에는 단백질을 구성하는 아미노산 서열의 동질성이나 단백질을 지령하는 유전자의 핵산서열의 동질성이 매우 높다.

이런 동종형간의 아미노산 서열의 높은 동질성은 항암백신 및 항암면역요법에 쓰일 수가 있다. 즉 동질성이 높은 부위를 백신으로 사용할 시 이 백신에 의해 유발된 항암면역성은 여러 MAGE 단백질을 동시에 인식하여 공격할 수 있을 것으로 생각된다.

또 동종형간의 유전자 핵산서열의 동질성은 암의 진단에 쓰일 수가 있다. 동종형의 공동 유전자 서열을 primer로 사용하면 역전사중합효소연쇄반응(reverse transcriptase polymerase chain reaction, RT-PCR)시 한 번의 실험으로 여러 동종형을 검색할 수 있는 장점이 있으며 이러한 장점은 암진단을 높이는데 기여할 수 있다고 생각한다.

본 연구에서는 MAGE나 GAGE 동종형의 유전자 및 단백질의 구조분석과 동종형 간의 아미노산 서열 및 핵산서열의 동질성을 분석하였다. 이 자료는 향후 암관련 고환항원을 이용

한 항암요법 및 암진단기술 개발에 이용될 수 있다고 사료된다.

재료 및 방법

1. Gene bank search

MAGE 및 GAGE 유전자 정보를 얻기위하여 미국 National Center for Biotechnology Information의 Genbank에 접속한 후 MAGE 및 GAGE를 주제어로 등록된 정보를 검색하였다. MAGE 및 GAGE의 각 isotype의 정보를 저장하고 유전자 분석 및 단백질 분석을 실시하였다.

2. 유전자 분석 및 DNA homology search

DNAsis program을 이용하여(Hitachi Co.) Genbank에서 검색한 각종 MAGE 및 GAGE isotype의 유전자정보를 분석하였다. 각 유전자의 단백질 coding sequence(CDS)를 조사하였으며, 각 isotype의 CDS 유전자 서열의 동질성을 비교한후 각 isotype의 DNA homology가 가장 높은 부분을 선택하여 염기서열이 동일한 수를 비교대상 전체 염기수로 나눈후 백분율을 구하였다.

3. 단백질분석 및 아미노산 서열 동질성 검사

DNAsis program을 이용하여 CDS로부터 해석된 각 isotype의 아미노산 서열을 조사하였다. 각 isotype의 아미노산 서열을 Prosis program(Hitachi Co.)을 이용하여 분석하였다. Isotype 들의 분자량을 구하고 각 isotype의 아미노산 서열의 동질성을 서로 비교한 후, isotype 간의 homology가 가장 높은 부분을 선택하여 아미노산 서열이 동일한 수를 비교대상 전체 아미노산 수로 나눈 후 백분율을 구하였다.

결 과

Genbank에 등록된 MAGE의 isotype은 MAGE-1에서 MAGE-12 및 MAGE B family와

MAGE X family였으며, 이들의 CDS와 단백질 분자량을 표 1에 정리하였다. 대다수 MAGE isotype의 CDS는 930bp에서 1110bp 사이로서 단백질 분자량은 34.3-40.7 kD로 나타났다.

Table 1. Characteristics of genes and proteins of MAGE isotypes

Name	Gene bank code (base)	Size of CDS (base)	MW of protein (KD)
MAGE-1	HUMMAG1A	930	34.3
MAGE-2	HUMMAGE2X	945	35.1
MAGE-3	HSU03735	945	34.7
MAGE-4	HUMMAGEA	954	35.0
MAGE-4a	HSU10687	954	34.9
MAGE-4b	HSU10688	954	34.9
MAGE-5a	HSU10689	375	13.0
MAGE-5b	HSU10690	375	13.0
MAGE-6	HSU10691	945	34.9
MAGE-7	HSU10692	135	5.3
MAGE-8	HSU10693	705	25.2
MAGE-9	HSU10694	948	35.1
MAGE-10	HSU10685	1110	40.7
MAGE-11	HSU10686	960	35.5
MAGE-12	HUMMAGE12X	945	34.8
MAGE-x2	HSU10340	954	34.9
MAGE-xp	HSMAGExp	1044	39.2

MAGE-5a 및 -5b의 CDS는 375bp, MAGE-7 및 8의 CDS는 135 및 705로서 5.3-25.2 kD의 단백질로 분석되었다(표 1).

각 MAGE isotype 들의 염기서열을 DNAsis program을 이용하여 서로 비교한 뒤 최고 homology를 나타내는 핵분율을 구한 결과 MAGE-4와 -x2간에 99%, MAGE-3와 MAGE-6

간에 98%로서 homology가 매우 높게 나타났다. 나머지 isotype 간의 homology는 56%에서 97%사이로 나타났으며 MAGE isotype 중 다른 isotype과 homology가 가장 낮은 것은 MAGE-xp였다(표 2).

MAGE-1에서 MAGE-6, MAGE-8에서 MAGE-12의 CDS를 아미노산 서열로 전환 시킨 뒤 이들의 homology를 prosis program을 이용

Table 2. DNA homology of CDS of MAGE isotypes

MAGE isotype	DNA homology (%)																	
	1	2	3	4	4A	4B	5A	5B	6	7	8	9	10	11	12	41	×2	×p
1	100	78	79	83	83	83	73	73	79	85	75	74	66	72	79	83	83	60
2	79	100	92	82	82	82	83	83	92	82	77	75	64	74	93	82	82	59
3	80	92	100	83	82	83	87	87	98	86	77	76	69	75	92	83	83	60
4	84	82	83	100	99	99	87	87	83	83	79	79	68	77	83	99	99	62
4A	84	82	83	99	100	100	88	88	83	85	79	79	66	77	83	100	100	61
4B	87	82	83	99	100	100	88	88	83	85	79	79	67	77	83	100	100	61
5A	83	81	82	88	88	88	100	100	83	83	80	77	67	74	82	88	88	61
5B	82	81	82	88	88	88	100	100	83	83	80	77	67	77	82	88	88	61
6	81	92	98	83	83	83	87	87	100	86	77	76	70	75	92	83	83	60
7	78	78	78	79	79	79	75	75	78	100	79	79	64	73	78	79	79	59
8	79	78	78	82	82	82	77	77	78	73	100	80	67	77	79	82	82	61
9	76	75	82	79	79	79	74	74	76	81	79	100	71	76	76	79	79	62
10	72	70	71	69	69	69	67	67	72	66	69	73	100	76	71	69	69	64
11	73	74	75	77	77	77	75	75	75	80	76	75	69	100	75	77	77	61
12	80	93	92	83	83	83	85	85	92	86	77	76	65	75	100	83	83	61
41	87	82	83	99	100	100	88	88	83	85	79	79	68	77	83	100	100	62
X2	86	82	83	99	100	100	88	88	83	85	79	79	69	77	83	100	100	62
×P	61	60	61	62	62	62	56	56	61	58	59	62	64	63	62	62	62	100

하여 분석한 결과 MAGE-1은 58.2%에서 74.8%, MAGE-2는 52.7%에서 87.5%, MAGE-3는 95.9%에서 49.8%, MAGE-4는 74.4%에서 54.6%, MAGE-5A는 74.4%에서 46.5%, MAGE-6는 95.9%에서 51.2%, MAGE-8은 66.5%에서 53.2%, MAGE-9은 54.8%에서 66.4%, MAGE-10은 58.8%에서 46.5%, MAGE-11은 61.6%에서 58.0%, MAGE-12는 84.7%에서 49.8%사이로 나타났다. 이들중 다른 MAGE isotype과 homology가 가장 낮은 것은 MAGE-10 이었으며, 가장 높은 것은 MAGE-3와 MAGE-6사이로서 95.9%의 homology를 나타내었다.

GAGE의 isotype은 6 종의 CDS와 단백질 분자량을 표 4에 정리하였다. GAGE isotype 들은 대개 351-357bp의 CDS, 12.8-13.0 kD의 분자량을 가지고 있었으나, GAGE-1은 417bp의 CDS와 15.4 kD의 단백질로 나타났다(표 4). 각 GAGE isotype 들의 염기서열을 DNAsis program을 이용하여 서로 비교한 뒤 최고 homology를 나타내는 백분율을 구한 결과 GAGE-4와 -5간에 99.8%의 동질성을 보여 동질성 백분율이 가장 높았으며, 나머지 isotype 간의 homology는 82%에서 99.6%사이로 나타났다. GAGE isotype 중 다른 isotype과 homology

Table 3. Protein homology of MAGE isotypes

MAGE isotype	Protein homology(%)										
	1	2	3	4	5	6	8	9	10	11	12
1	100	66.6	66.6	74.8	66.9	67.5	64.9	60.3	58.2	58.3	66.2
2	66.6	100	84.4	67.0	68.5	83.8	63.2	58.7	52.7	58.0	87.6
3	66.6	84.4	100	67.9	71.8	95.9	63.6	59.3	49.8	59.6	84.7
4	74.8	67.0	67.9	100	74.4	67.9	66.5	63.1	54.6	61.6	67.6
5	66.9	68.5	71.8	74.4	100	71.8	61.4	52.8	46.5	59.1	69.4
6	67.5	83.8	95.9	67.9	71.8	100	62.8	57.7	51.2	59.6	83.8
8	64.9	63.2	63.6	66.5	61.4	62.8	100	66.4	53.2	60.3	63.9
9	60.3	58.7	59.3	63.1	52.8	57.7	66.4	100	54.8	58.6	58.7
10	58.2	52.7	49.8	54.6	46.5	51.2	53.2	54.8	100	58.8	49.8
11	58.3	58.0	59.6	61.6	59.1	59.6	60.3	58.6	58.8	100	59.0
12	66.2	87.6	84.7	67.6	69.4	83.8	63.9	58.7	49.8	59.0	100

Table 4. Characteristics of genes and proteins of GAGE isotypes

Name	Gene bank code	Size of CDS (base)	MW of protein (KD)
GAGE-1	HSU19142	417	15.4
GAGE-2	HSU19143	351	12.8
GAGE-3	HSU19144	357	12.9
GAGE-4	HSU19145	354	13.0
GAGE-5	HSU19146	354	12.9
GAGE-6	HSU19147	354	12.9

가 가장 낮은 것은 MAGE-1 이었다(표 5).

각 isotype의 CDS를 아미노산 서열로 전환시킨 뒤 이들의 homology를 prosis program을 이용하여 분석한 결과 GAGE-1은 96.4%에서 92.1%, GAGE-2는 96.6%에서 94.7%, GAGE-3는 99.1%에서 92.7%, GAGE-4는 99.1%에서 94.3%, GAGE-5은 99.1%에서 93.8%, GAGE-6는 99.1%에서 92.9% 사이의 homology를 나

타내어 isotype간의 동질성이 매우 높게 나타났다.

고 찰

MAGE와 GAGE는 각종 암종에서 발현되기 때문에 암진단인자로서 널리 연구되고 있다. 그러나 현재까지의 연구방향은 몇 개의 isotype

Table 5. DNA homology of CDS of GAGE isotypes

GAGE isotype	DNA homology(%)					
	GAGE-1	GAGE-2	GAGE-3	GAGE-4	GAGE-5	GAGE-6
GAGE-1	100	89.2	82	87.7	87.4	87.7
GAGE-2	89.2	100	93	98.3	98.1	98.1
GAGE-3	82	93	100	94.8	95.1	98.1
GAGE-4	87.7	98.3	94.8	100	99.8	99.4
GAGE-5	87.4	98.1	95.1	99.8	100	99.6
GAGE-6	87.7	98.1	98.1	99.4	99.6	100

Table 6. Protein homology of GAGE isotypes

GAGE isotype	DNA homology(%)					
	GAGE-1	GAGE-2	GAGE-3	GAGE-4	GAGE-5	GAGE-6
GAGE-1	100	96.4	92.7	94.3	93.8	92.9
GAGE-2	96.4	100	94.7	96.6	95.7	94.9
GAGE-3	92.1	94.7	100	98.2	99.1	98.2
GAGE-4	94.7	96.6	98.2	100	99.1	98.3
GAGE-5	93.8	95.7	99.1	99.1	100	99.1
GAGE-6	92.9	94.9	98.2	98.3	99.1	100

의 발현을 암조직에서 측정하여 암진단인자로서의 활용성을 규명하여 왔다. 두경부 편평세포암종에서는 MAGE-1과 MAGE-3가 각각 32% 및 48% 발현이 되며(이강대 등, 1997), 난소암에서 MAGE-1, -2, -3/-6, -4a/-4b가 각각 58례의 암종에 12, 5, 11 및 4례에서 발현이 되며(Yamata *et al.*, 1995), 유방암에서 MAGE-1과 -3가 각각 31%, 24%에서 발현이 되며(Fujie *et al.*, 1997), 대장암에서 MAGE-1, -2, -3가 각각 30%, 28% 및 20%에서 발현이 되며(Mori *et al.*, 1996), 간암에서 MAGE-1 및 -3가 약 68%, MAGE-8이 약 46%, MAGE-2, -3, -10, -11, -12가 약 30%에서 발현이 된다고 보고되고 있다(Tahara *et al.*, 1999).

이 결과들은 각 isotype의 발현성 및 발현빈도가 암 조직마다 차이를 나타낸다.

따라서 특정암을 진단하기 위해서는 그 암종에서 가장 많이 발현되는 isotype을 규명하여야 하며 이 항원을 이용하여도 결국 암을 완전히 진단할 수는 없을 것으로 보인다.

본 연구에서는 각 isotype의 유전자 동질성을 조사해 보았으며, 그 이유는 만약 각 isotype간의 유전자 동질성이 높다면 서열이 동일한 부위를 사용하여 여러 isotype을 동시에 검출할 수 있는 분자생물학적 진단 기술을 개발할 수 있기 때문이다.

본 연구의 결과에서 MAGE는 isotype 간에

99%에서 56%사이의 동질성을 보였으며 GAGE는 99.8%에서 82%사이의 동질성을 나타내었다. 동질성을 보이는 부분중에서 검사한 isotype에 모두 동일한 것은 아니다 상당히 많은 isotype에서 동일하게 존재하는 서열들이 있었으며, 이러한 서열은 여러 isotype을 동시에 검출하는 primer를 design하는데 충분히 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

또 MAGE 보다는 GAGE isotype간의 유전자 동질성이 더욱 높고 MAGE는 CDS가 한 큰 exon내에 있으나 GAGE는 여러 exon내에 분포하고 있어 PCR에 의한 위양성 반응이 없을 것으로 보인다. 따라서 두 유전자 family의 동질성 모두 암진단에 이용할 수 있으나 GAGE의 활용성이 더욱 클 것으로 예상된다.

그러나 GAGE는 MAGE와 달리 아직 암발현 특이성이 많이 검증 되지 않아 각종 암조직에서의 발현성과 정상조직에서 발현되지 않음이 규명되어야 할 것으로 생각된다.

MAGE 및 GAGE는 cytotoxic T lymphocyte를 활성화 시킬수 있는 암항원결정기를 가지고 있는 것으로 보고되고 있다. MAGE-3의 경우 195-203번째 아미노산인 IMPKAGLLI가 HLA-A24에 의해 T세포에 제시되며 이 T 세포는 HLA-A24와 MAGE-3를 표현하는 암세포를 용해시키는 것으로 보고되고 있다(Tanaka *et al.*, 1997).

또 MAGE-3 peptide 271-279는 HLA-A2와 결합하여 T세포를 활성화 시키는 것으로 보고되고 있다(Valmori *et al.*, 1997). 이러한 결과들은 MAGE의 peptide가 세포용해성 T세포를 자극할 수 있으며 이 면역세포들은 신체내 MAGE-표현성 암세포에 대한 공격을 할 수 있을 것으로 생각된다.

또 MAGE 단백질은 항체생산반응도 유발할

수 있어(Hoon *et al.*, 1995) 세포성 및 체액성 면역반응을 유발시킬수 있는 중요 암항원이라고 생각되며 이러한 특성은 이 항원을 항암백신 개발이나 항암면역요법에 이용할 수 있음을 시사한다. GAGE-1의 YRPRRRY 역시 HLA-Cw6에 의해 제시될 수 있어 세포독성 T 림프구 반응 유도성이 있는 것으로 보고되고 있다 (Van den Eynde *et al.*, 1995).

본 연구에서는 여러 MAGE 및 GAGE isotype의 아미노산 서열의 동질성을 조사하였으며, 그 이유는 만약 각 isotype간의 아미노산 동질성이 높다면 서열이 동일한 부위를 peptide 백신으로 사용하여 여러 isotype을 동시에 방어할 수 있는 암치료기술 개발할 수 있기 때문이다.

본 연구의 결과에서 MAGE는 isotype의 아미노산 서열간에 95.9%에서 46.5%사이의 동질성을 보였으며 GAGE는 99.1%에서 92.1%사이의 동질성을 나타내었다.

동질성을 보이는 부분중에서 검사한 isotype에 모두 동일한 것은 아니다 상당히 많은 isotype에서 동일하게 존재하는 서열들이 있었으며, 이러한 서열은 여러 isotype을 동시에 인식하는 세포독성T 림프구를 유발시키는 데 충분히 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

MAGE보다는 GAGE isotype간의 아미노산 동질성이 더욱 높아 암치료 및 예방에 있어서 GAGE의 활용성이 더욱 클 것으로 예상되나, GAGE는 아직 암발현특이성이 많이 검증되지 않아 향후 더 많은 연구가 수행되어야 한다고 생각된다.

또 MAGE 및 GAGE의 항암 면역반응 유도성은 각 peptide의 항원성과 각 개체가 가지는 특이 MHC에 의한 전달성 등의 다양한 factor를 고려해야 하므로 특정 공동서열 peptide 항원을 개발하는 데는 많은 어려움이 따를 것으로 예상된다.

이러한 peptide 백신의 단점을 극복하는 방법으로는 MAGE 단백질을 신체내에서 발현시키는 DNA요법이 있다(Raz *et al*, 1994; Tascon *et al*, 1996).

이 방법은 세포내에서 생성된 단백질을 가공하여 각 개인의 MHC가 적절한 peptide 부위를 전달해 주며 각 개인의 세포독성 T세포 역시 여기에 상응하여 반응할 수 있기 때문에 peptide 백신법에 비해 장점이 있다. DNA 백신 개발을 위해서도 상기한 MAGE 및 GAGE 유전자 동질성과 단백질 동질성을 참고하는 것이 필수적이라 생각되며, 가능한 동질성이 높은 부위를 면역원으로 지정할수록 여러 암항원에 교차반응할 수 있는 세포독성 T세포 및 항체 반응이 유발되어 암을 공격할 수 있는 확률이 높아질 것으로 생각된다.

요 약

Melanoma antigens genes(MAGE)과 GAGE는 암관련교환항원으로서 여러 종류의 암종에서 발현되며, 세포독성 T 세포유도성과 항체반응 유도성이 있어 암의 진단 및 항암백신개발 또는 항암면역요법 개발에 이용될 수 있는 단백질이다. 본 연구에서는 이들이 여러 isotype으로 구성되어 있는 점에 착안하여 여러 isotype의 유전자 동질성과 아미노산 동질성을 규명하고자 하였다.

MAGE family의 유전자 동질성은 99%에서 56%사이였으며 단백질 아미노산 서열의 동질성은 96%에서 51%사이로 나타났다. GAGE family의 유전자 동질성은 99.6%에서 82%사이였으며 단백질 아미노산 서열의 동질성은 99%에서 93%사이로 나타났으며, MAGE에 비해 GAGE family에서 유전자 및 단백질 동질성은 더 높은 것으로 나타났다.

이상의 결과들은 MAGE 및 GAGE isotype들의 유전자 동질성은 여러 isotype을 동시에 검출할 수 있는 primer를 design하는데 활용될 수 있으며, GAGE family의 단백질 동질성은 교차면역반응을 유발시키는 암항원결정기를 개발하는 데 활용할 수 있을 것으로 생각되며, 더 나아가 암진단기술 개발과 항암면역요법 개발에도 암유전자의 동질성을 이용하는 개념이 유용하게 이용될 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

Boon T, Cerottini JC, Van den Eynde B *et al*: Tumor antigens recognized by T lymphocytes. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 337-365.

Corrias MV, Scaruffi P, Occhino Mn *et al*: Expression of MAGE-1, MAGE-3 and MART-1 genes in neuroblastoma. *Int J Cancer* 1996; 69: 403-407.

Fujie T, Mori M, Ueo H *et al*: Expression of MAGE and BAGE genes in Japanese breast cancers. *Ann Oncol* 1997; 8: 369-372.

Hoon DSB, Yuzuki D, Hayashida M, Morton DL : Melanoma patients immunized with melanoma cell vaccine induce antibody responses to recombinant MAGE-1 antigen. *The Journal of Immunology* 1995; 154: 730-737.

Inoue H, Mori M, Honda M *et al* : Human esophageal carcinomas frequently express the tumor-rejection antigens of MAGE genes. *Int J Cancer* 1995; 63: 523-526.

Li J, Yang Y, Fujie T, Tanaka F *et al* : Expression of the MAGE gene family in human gastric carcinoma. *Anticancer Res* 1997; 17: 3559-3563.

Mori M, Inoue H, Mimori K *et al* : Expression of

- MAGE genes in human colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1996; 224: 183-188.
- Plaen ED, Arden K, Traversari C *et al* : Structure, chromosomal localization, and expression of 12 genes of the MAGE family. *Immunogenetics* 1994; 40: 360-369.
- Raz E, Carson DA, Parker SE *et al*: Intradermal gene immunization : The possible role of DNA uptake in the induction of cellular immunity to viruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 9519-9523.
- Russo M, Traversari C, Verrecchia A *et al* : Expression of MAGE gene family in primary and metastatic human breast cancer: implications for tumor-specific immunotherapy. *Int J Cancer* 1995; 64: 216-221.
- Russo V, Dalerba P, Ricci A *et al*: MAGE BAGE and GAGE genes expression in fresh epithelial ovarian carcinomas. *Int J Cancer* 1996; 67: 457-460.
- Shichijo S, Tsunosue R, Masuoka K *et al*: Expression of the MAGE gene family in human lymphocytic leukemia. *Cancer Immunol Immunother* 1995; 41: 90-103.
- Tascon RE, Colston MJ, Rago S *et al*: Vaccination against tuberculosis by DNA injection. *Nat Med* 1996; 2: 888-892.
- Tahara K, Mori M, Sadanaga N Rago S *et al*: Expression of the MAGE gene family in human hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 1234-1240.
- Tanaka F, Fujie T, Tahara K, *et al* : Induction of antitumor cytotoxic T lymphocytes with a MAGE-3-encoded synthetic peptide presented by human leukocyte antigen-A241. *Cancer Research* 1997; 57: 4465-4468.
- Van den Eynde BO, Peeters O, De Backer B *et al*: A new family of genes coding for an antigen recognized by autologous cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *J Exp Med* 1995; 182: 689.
- Valmori D, Lienard D, Waanders G Rago S *et al*: Analysis of MAGE-3-specific cytolytic T lymphocytes in human leukocyte antigen-A2 melanoma patients. *Cancer Research* 1997; 57: 735-741.
- Weynants P, Lethe B, Brasseur F *et al*: Expression of MAGE genes by non-small cell lung carcinomas. *Int J Cancer* 1994; 56: 826-829.
- Yamada A, Kataoka A, Shichijo S *et al*: Expression of MAGE-1, MAGE-2, MAGE-3/-6 and MAGE-4a/-4b genes in ovarian tumors. *Int J Cancer* 1995; 64: 388-393.
- Yamashita N, Ishibashi H, Hayashida K *et al*: High frequency of the MAGE-1 gene expression in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1996; 24: 1437-1440.
- 이강대, 이길수, 이봉희 등: 두경부 편평상피세포암종에서의 MAGE-1, -3 Gene의 발현. *임상이비* 1997; 8: 287-292.