

비소세포폐암종에서 Galectin-3 단백질 발현의 의의

신동훈 · 이창훈 · 강현정 · 설미영
이민기¹

부산대학교 의과대학 병리학교실
¹내과학교실

접 수 : 2006년 6월 23일
게재승인 : 2006년 9월 13일

책임저자 : 이 창 훈
우 602-739 부산광역시 서구 아미동 1가 10
부산대학교 의과대학 병리학교실
전화: 051-240-7714
Fax: 051-242-7422
E-mail: cnlee@pusan.ac.kr

Significance of Galectin-3 Expression in Pulmonary Non-Small Cell Carcinoma

Dong Hoon Shin, Chang Hun Lee, Hyun Jung Kang, Mee Young Sol and Min Ki Lee¹

Departments of Pathology and ¹Internal Medicine, Pusan National Universty, College of Medicine, Busan, Korea

Background : Non-small cell carcinoma (NSCC) has become the leading cause of cancer related death around the world. However, its prognostic factors remain poorly defined. Galectin-3 is an apoptosis related protein and its relationship with various cancers is presently the subject of research. This study was performed to investigate galectin-3 expression in NSCC and its value as a prognostic factor. **Methods** : We examined the expression of galectin-3 and bcl-2 in surgically resected, lung NSCC, including 61 squamous cell carcinomas and 41 adenocarcinomas. PCNA staining was also performed. **Results** : Each type of carcinoma showed cytoplasmic positivity in 18 (30.0%) and 25 (61.0%) cases, respectively. Squamous cell carcinoma showed increased galectin-3 expression in better differentiated tumors, whereas adenocarcinoma didn't show any relationship with the degree of differentiation. The cytoplasmic positivity of galectin-3 in both types of carcinoma was associated with poor prognosis. Bcl-2 expression didn't show any significant relationship with overall survival. Galectin-3 and bcl-2 expressions were positively correlated. However, co-expression of both proteins was not related to prognosis. **Conclusions** : These results indicate that galectin-3 expression in NSCC warrants attention as a possible prognostic factor.

Key Words : Non small cell lung carcinoma; Galectin 3

Galectin은 beta-galactoside binding animal protein lectin family에 속하는 31 kDa의 단백질로서, carbohydrate recognition binding domain을 공유하는 구조로 이루어진 것이 특징이며, 이들의 수와 구조에 따라 proto, chimera, tandem repeat type으로 분류된다.^{1,2} 현재까지 galectin 단백질은 총 14종이 발견되었으며, 이들은 배아발생, 세포부착, 세포증식, 세포자연사, mRNA splicing 등 생물학적 기능에 주로 관계한다고 알려져 있다.³⁻⁵

Galectin 단백질 중 galectin-3는 독특한 chimera 유형으로서 정상적으로 대식세포, 호산구, 중성구, 비만세포 외에도 소화기, 호흡기 및 신장의 상피세포에서도 발현된다. 최근 인체 종양들의 발암과정이나 진행과정에서 하는 역할이 새롭게 규명됨으로써 galectin-3에 대한 관심이 높아지고 있다.⁶

Galectin-3 단백질의 기능은 다양하며, 세포 내에서는 주로 세포질에 존재하지만 핵과 간질에도 존재하는 것으로 밝혀져 있다.^{7,8} galectin-3 단백질은 췌장암종, 갑상선암종, 대장암종 등에서는 과 발현되지만,⁹⁻¹³ 유방암종이나 난소암종에서는 발현이 감소하는

것으로 알려져 있다.¹⁴ 종양조직에서 galectin-3 단백질의 발현이 예후에 미치는 영향도 종양의 유형이나 연구자들에 따라 다양한 것으로 알려져 있다.

폐암종은 최근 우리나라에서 급격히 증가하는 추세로, 1994년에는 암종에 의한 사망률에서 3위를 차지하였으나 2004년 현재는 수위를 점하고 있다.¹⁵ 이 중 비소세포폐암종(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)은 전체 폐암종의 약 75%를 차지하는 가장 흔한 폐암종으로서, 최근 인체 암종에 의한 사망 가운데 가장 중요한 원인으로 부각되고 있다. 또한 임상 경과가 매우 급진적이고 높은 병기에서 진단되는 경우가 많으며, 수술 및 항암요법, 방사선 치료의 발전에도 불구하고 예후가 좋지 않은 암종이다. NSCLC의 예후와 관련하여 bcl-2, p53, TTF-1 (thyroid transcription factor-1) 등 단백질의 발현과 상관관계를 연구한 보고들이 있으나, 대장암종이나 위암종 등 소화기 암종에 비해 폐암종의 발생 기전 및 예후에 관한 인자들은 명확히 밝혀지지 않은 편이다. 저자는 이러한 사실들을 바탕으로 NSCLC에서 galec-

tin-3 단백질 발현을 조사한 후, 이 단백질 발현과 다양한 임상적, 병리학적 변수들 간의 상관관계를 알아보고자 본 연구를 수행하였다.

재료와 방법

연구 대상

연구 재료는 1989년부터 2005년까지 NSCLC 진단을 받고 편측 폐절제술 혹은 폐엽절제술을 받은 환자 중, 2005년 현재 생존 여부를 추적할 수 있는 102명의 폐암종 환자들에게서 얻은 포르말린 고정 후 파라핀 포매된 조직 블록이었다. 환자의 연령 분포는 34세에서 80세까지로 평균 연령은 61세였고, 성별 분포는 남자가 83예(82.5%), 여자가 19예(17.5%)였다. NSCLC 102예의 조직학적 유형은 편평세포암종(squamous cell carcinoma, SCC)이 61예(57.5%), 샘암종(adenocarcinoma, AC)이 41예(42.5%)였다. TNM 병기는 I기가 49예(48.0%), II기가 17예(16.6%), III기가 36예(35.3%)였고, TNM 병기에 따른 원발종양의 pT 상태(T1, T2, T3-4)와 림프절 전이 유무인 pN 상태(N0, N1-2)는 환자의 조직검사 보고서와 의무기록지를 참고하였다.

연구 방법

각 증례에서 대표적인 파라핀 블록을 한 개씩 선택한 뒤 4 μm 두께의 연속 절편을 각각 4장씩 잘라서 poly-L-lysine을 바른 유리슬라이드에 부착한 후 hematoxylin-eosin 염색, galectin-3, bcl-2, PCNA 염색을 실시하였다.

면역조직화학 염색

각 증례의 파라핀 블록에서 얻은 조직 절편을 10% xylene에서 탈파라핀하고 100%, 95%, 70% 알코올에서 차례대로 함수 과정을 거친 후 흐르는 물에서 10분간 씻어냈다. 항원 단백질의 경우 항원에 잘 노출되도록 하기 위해 전자레인지를(Samsung RE-400B, 700 W)에서 5분간 끓인 10 mM/L citrate buffer (pH 6.0)가 담긴 용기에 조직절편을 넣은 후 전자레인지를 이용하여 5분간 두 차례에 걸쳐 마이크로파를 쬐었다. 그런 다음 실온에서 냉각한 후 흐르는 물에서 충분히 10분간 씻어내고, 내인성 과산화수소를 억제하기 위해 0.3% 과산화수소수에 20분간 처리한 후 pH 7.6의 Tris buffered saline (TBS)으로 세척하였다. 일차 항체로서 galectin-3는 생쥐 단클론성 항체(1:200 희석; Newcastle, United kingdom), bcl-2는 생쥐 단클론성 항체(1:100 희석; Dako, Carpinteria, CA, USA), PCNA는 생쥐 단클론성 항체(1:1,500 희석; Sigma chemical, St. Louis, USA)를 사용하였으며, 상온에서 한 시간 동안 조직 절편과 반응시켰다.

이 후의 면역조직화학 염색 과정은 Histostain Plus kit, horse-

radish peroxidase (Zymed Laboratories Inc., South San Francisco, CA, USA)를 사용하였고, 그 과정은 일반적인 면역조직화학 염색 과정과 동일하였다. 면역염색 후 발색은 3-amino-9-ethyl-carbazole을, 대조염색은 Mayer 헤마톡실린을 사용하였다. Universal Mount (Dako, Carpinteria, CA, USA)로 1차 봉입하고, xylene으로 희석시킨(50:50) malinol로 2차 봉입한 뒤 광학 현미경(Olympus BX, Tokyo, Japan)으로 관찰하였다. 음성 대조군은 염색 때 일차 항체 대신 정상 면양 혈청을 적용한 것을 제외하면, 모든 과정을 실험 예들과 동일하게 하였다. 양성 대조군으로는 갑상선의 유두상암 절편을 사용하였다.

면역화학염색 결과, galectin-3가 종양세포의 세포질에 갈색 과립상으로 염색될 때를 양성으로 판정하였다. 100배 시야에서 1% 이하의 종양세포가 염색되는 경우 0점, 10% 이하 1점, 11-50% 2점, 51% 이상을 3점으로 하였다. 그리고 염색 강도에 따라 음성(0), 약양성(1), 중등도 양성(2), 강양성(3)으로 분류하였다. 염색 강도에 따른 점수와 분포 점수를 합하여 0-2점이면 category I, 3-4점이면 category II, 5-6점이면 category III로 분류하였다. 이 중 category I을 음성, category II와 III를 양성으로 판정하였다.

Bcl-2는 100배 시야에서 종양세포의 10% 미만인 염색될 때를 양성, 10% 이상이 염색될 때를 음성으로 판정하였다. PCNA는 종양세포의 핵에서 적갈색 염색반응이 관찰될 때 양성세포로 인정하였다. 양성세포들이 출현하는 경우 양성반응이 가장 현저하게 나타나는 부위를 선별하여 400배 시야에서 종양세포 1,000개를 계수한 후 양성세포들의 백분율을 구하여 PCNA 지수를 산출하였다.

통계학적 분석

NSCLC의 모든 예에서 나이, 성별, 임상병기, TNM-T 상태, TNM-N 상태, 종양의 조직학적 유형, 환자의 생존유무, bcl-2 단백질 발현, 그리고 PCNA 발현 등 임상병리학적 변수와 galectin-3 발현 사이의 상관관계는 χ^2 검정 혹은 Fisher 정확 확률 검정을 이용하여 분석하였다. Galectin-3의 발현 정도에 따른 NSCLC 환자들의 생존율의 차이는 Kaplan-Meier 분석 후, log-rank 검정과 Cox proportional hazard model을 이용하여 유의성을 평가하였다.

통계는 컴퓨터용 통계 프로그램인 SPSS version 10.0.7 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하여 분석하였으며, p 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

정상 폐조직에서 galectin-3 단백질과 bcl-2 단백질의 발현

Galectin-3 단백질은 정상 기관지 상피세포에서는 국소적으로

약하거나 중등도로 발현되었으며, I형 및 II형 파리세포, 섬유모세포, 혈관내피세포 등에서는 약하게 발현되었다(Fig. 1A). 염

증세포인 대식세포 또한 양성 염색 소견을 보였다. Bcl-2 단백질은 정상 폐조직에서는 염색되지 않았으며, 소림프구들에서 강하게

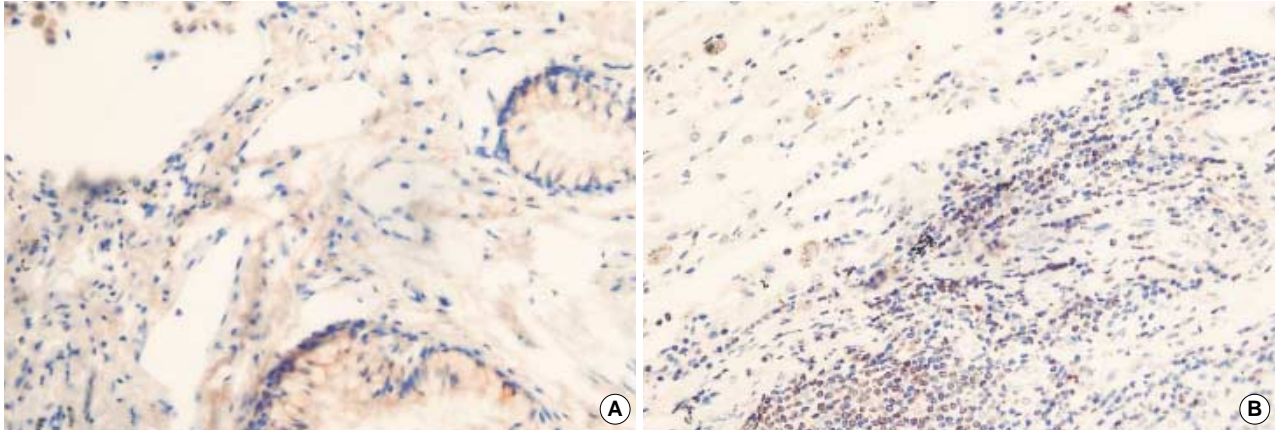


Fig. 1. (A) Galectin-3 is weakly expressed in normal bronchial epithelium and alveolar macrophages. (B) Bcl-2 is expressed not in normal lung epithelium but in stromal lymphocytes.

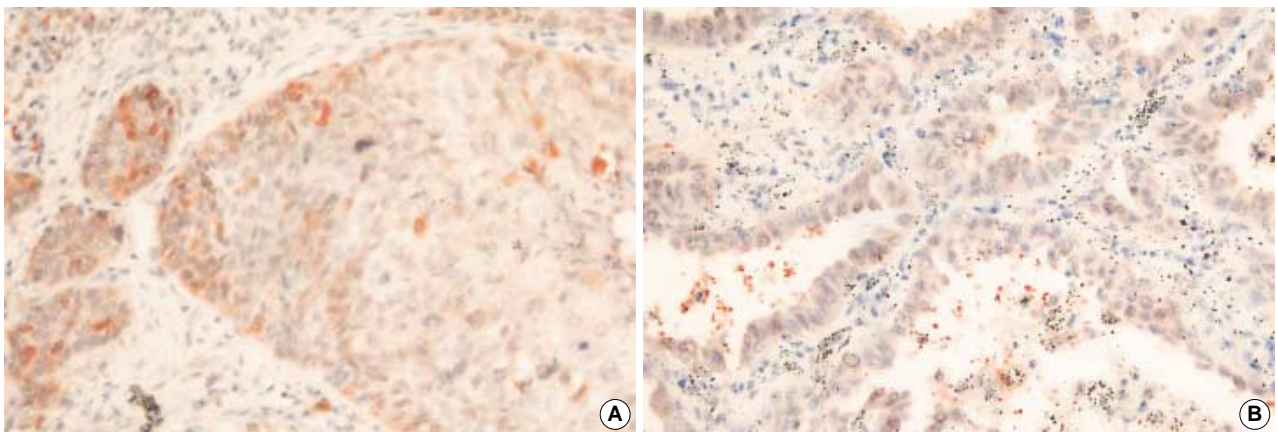


Fig. 2. (A) Galectin-3 is expressed in the cytoplasm of squamous cell carcinoma. It is more intensely expressed in the periphery of tumor. (B) Galectin-3 is expressed in the cytoplasm of adenocarcinoma and some of tumor cells also shows nuclear staining.

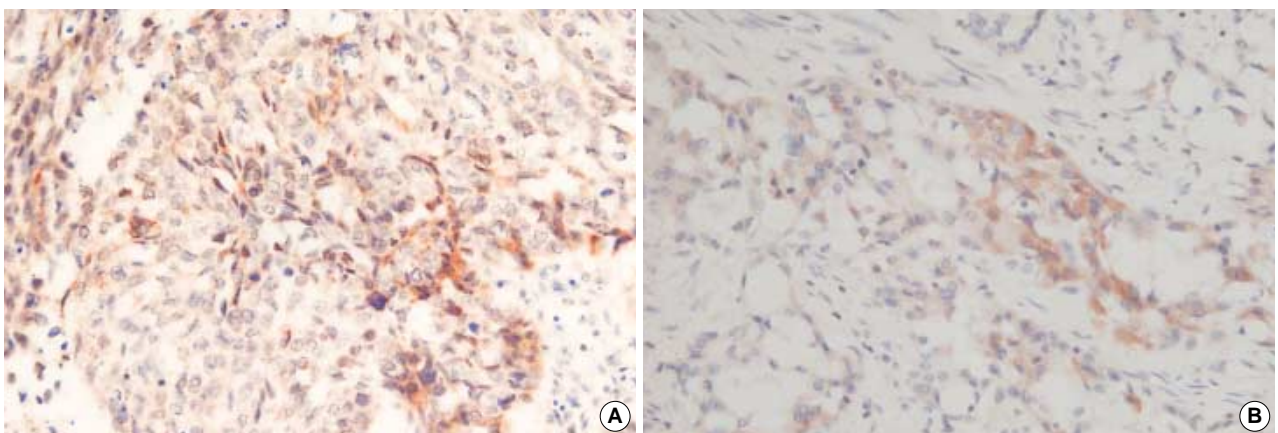


Fig. 3. Bcl-2 is expressed in the cytoplasm of squamous cell carcinoma (A) and adenocarcinoma (B).

염색되었다(Fig. 1B).

비소세포폐암중에서 galectin-3 단백질, bcl-2 단백질의 발현

NSCLC 조직의 경우 Galectin-3 단백질은 편평상피세포암종 및 샘암종 모두에서 종양세포의 세포질 및 핵에 과립상으로 염색되었으며, 일부에서는 세포막에도 염색되었다(Fig. 2). Bcl-2 단백질 또한 종양세포의 세포질에 과립상으로 염색되었으며, 핵에는 염색되지 않았다(Fig. 3). 두 단백질 모두 양성으로 염색된 종양 세포들은 편평상피세포암종에서는 종양의 변연부에 주로 염색되

었으며, 샘암종에서는 전 종양에 걸쳐 미만성으로 염색되는 경향을 보였다.

Galectin-3 단백질의 발현과 임상병리학적 변수의 상관관계

Galectin-3 단백질의 발현과 조직학적 유형, bcl-2 단백질의 발현, PCNA 지수, 병기, TNM-T 상태, TNM-N 상태, 성별 및 나이, 그리고 환자의 생존 여부 등 임상병리학적 변수의 상관관계

Table 1. Relationship between cytoplasmic galectin-3 expression and clinicopathologic variables in non-small cell lung carcinoma

Variables	No. of cases	Galectin-3 expression ^a		p value
		Negative	Positive	
Age (yrs)				
≥61	59	32	36	0.30
<61	43	27	17	
Sex				
Male	83	52	31	0.01
Female	19	7	12	
Histology				
SCC	61	43	18	0.01
AC	41	16	25	
TNM-T				
1	25	13	11	0.56
2	57	37	20	
3	19	8	11	
4	2	1	1	
TNM-N				
0	18	9	9	0.40
1	49	31	18	
2	34	19	15	
3	1	0	1	
Stage				
1	49	30	19	0.85
2	17	10	7	
3	36	19	18	
Survival				
Alive	61	38	23	0.005
Death	41	21	20	

^aNegative, category I in galectin-3 expression; Positive, categories II and III. SCC, squamous cell carcinoma; AC, adenocarcinoma

Table 3. Comparison of mean PCNA index according to complementary immunohistochemical expressions of galectin-3 and bcl-2 in non-small cell lung carcinoma

	Galectin-3 positive		Galectin-3 negative	
	Bcl-2		Bcl-2	
	positive	negative	positive	negative
PCNA index (%)	47.2	46.2	48.2	47.2
No. of cases	9	36	23	34

Table 2. Relationship between galectin-3 and bcl-2 expressions and clinicopathologic factors in non-small cell lung carcinoma

Variables	No. of cases	Galectin-3/bcl-2 expression ^a			
		-/-	+/-	-/+	+/+
Age (yrs)					
≥61	59	22	24	10	3
<61	43	12	12	13	6
Sex					
Male	83	33	28	17	5
Female	19	1	8	6	4
Histology					
SCC	61	25	17	17	2
AC	41	9	19	6	7
TNM-T					
1	25	5	5	8	6
2	57	23	20	12	2
3	19	5	10	3	1
4	2	1	1	0	0
TNM-N					
0	18	8	7	1	2
1	49	15	14	15	5
2	34	11	14	7	2
3	1	0	1	0	0
Stage					
1	49	17	14	12	6
2	17	7	7	3	0
3	36	10	15	8	3
Survival					
Alive	61	23	18	14	6
Death	41	11	18	9	3

^a+, positive; -, negative.

SCC, squamous cell carcinoma; AC, adenocarcinoma.

Table 4. Multivariate analysis of median survival time in 102 patients with non-small cell lung carcinoma

	Significance	Exponential (B)	95.0% confidence interval for Exp (B)	
			Lower	Upper
Type	0.64918	1.175839	0.585127	2.362903
Age	0.538097	1.014816	0.9684	1.063456
Stage	0.145653	NS	NS	NS
TNM-T	0.193178	1.327111	0.866524	2.032517
Galectin-3	0.016625	0.468157	0.251561	0.871244
TNM-N	0.032532	1.732981	1.046805	2.868943

NS, nonspecific.

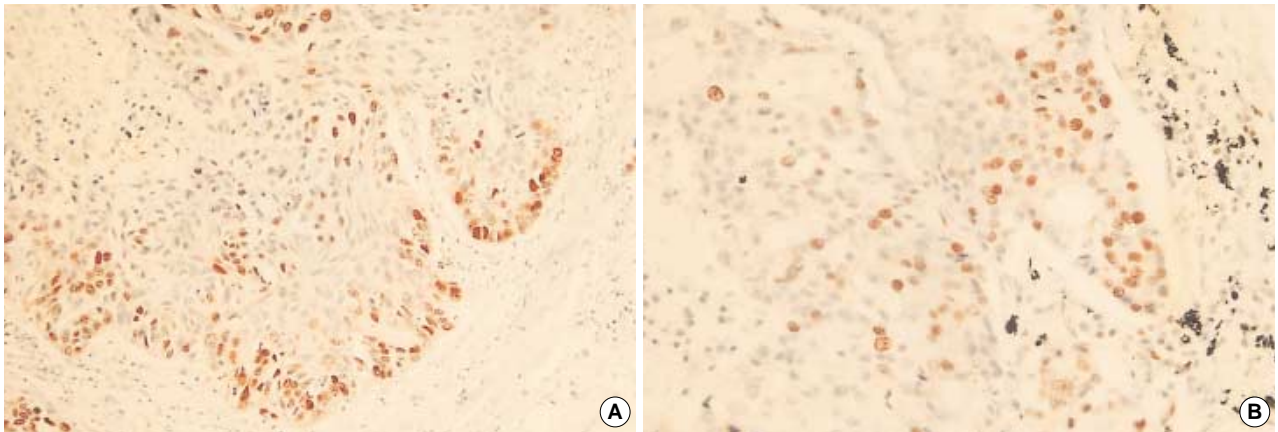


Fig. 4. Proliferating cell nuclear antigen expression in squamous cell carcinoma (A) and adenocarcinoma (B).

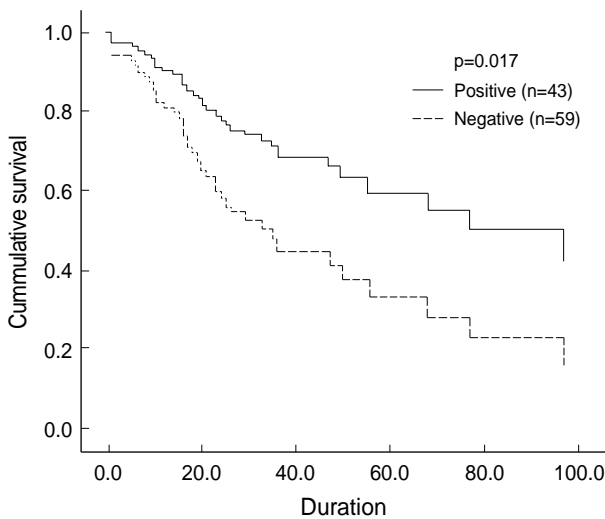


Fig. 5. Survival curve of non-small cell lung carcinoma patients according to cytoplasmic galectin-3 expression.

를 살펴보았다(Table 1-3). Galectin-3 단백질은 편평상피세포암종에서는 분화도가 좋을수록 발현이 증가하는 경향을 보였으나, 샘암종에서는 분화도와 상관없이 발현되었다. 종양세포의 세포질이 양성을 보인 경우는 총 61예의 편평상피세포암종 중 18예(30%), 총 41예의 샘암종 중 25예(61%)로, 샘암종에서 발현율이 유의하게 높았다($p=0.01$). 종양세포 중 핵 양성을 보인 경우는 편평상피세포암종이 4예(6.6%), 샘암종이 10예(24.4%)로, 샘암종에서 발현율이 유의하게 높았다($p=0.01$). Galectin-3 단백질의 발현은 여성에게서 유의하게 증가하였다($p=0.01$). Bcl-2 단백질은 102예 중 32예(34.3%)에서 양성을 나타냈는데, 이 중 galectin-3 단백질과 동시에 양성을 나타낸 것이 8예(7.8%)였다. Galectin-3 단백질 발현이 증가할 때 bcl-2 단백질 발현이 증가하는 경향을 보였으며 통계학적인 유의성을 보였다($p=0.003$). PCNA 염색은 galectin-3 단백질의 발현과 유의한 상관관계를 나타내지 않았다. 기타 변수들 역시 galectin-3 단백질의 발현과 유의한 상관성을 보이지 않았다($p>0.05$).

Galectin-3의 발현이 환자의 생존율에 미치는 영향

단변량 분석에서 galectin-3가 세포질에 양성을 보인 환자군의 경우 43명 중 20명(47%), 음성을 보인 환자군의 경우 59명 중 21명(36%)이 사망한 것으로 나타나, 양성을 보인 환자군에서 유의하게 생존율이 감소하였다($p=0.005$). 또한 다변수 분석에서 galectin-3 단백질의 발현과 TNM-N은 독립적인 예후인자로서 가치가 있었다($p<0.05$, Table 4, Fig. 5).

고 찰

NSCLC에서 galectin-3 단백질의 발현에 관한 대부분의 연구들¹⁶⁻¹⁸은 편평상피세포암종보다 샘암종에서 발현 빈도 및 강도가 높은 것으로 보고하고 있다. 본 연구에서도 양성률이 편평상피세포암종(30%, 18/61)보다 샘암종(61%, 25/41)에서 의미 있게 높게 나타났다($p=0.01$). 그렇지만 이전의 연구와 달리 galectin-3 단백질이 핵에 염색되는 비율이 샘암종에서 유의하게 높기는 하였지만, 그 빈도가 낮았다. 이는 핵염색의 양성 기준에 대한 해석상의 차이와 사용한 일차항체의 종류, 기술, 파라핀 블록의 보관 상태 등의 차이 때문인 것으로 생각된다. 임상적 변수 중 남성보다 여성에게서 galectin-3 단백질의 발현이 의미 있게 높게 나타났는데, 이는 본 연구의 대상이 된 19명의 여성 환자 중 15명이 샘암종으로 진단된 사실로서 부분적으로 설명될 수 있을 것이다.

종양의 발암과 진행 과정에서 galectin-3 단백질은 주로 세포자연사에 관여하는 것으로 알려져 있는데, galectin-3 단백질이 세포자연사를 억제하는 기전으로 다음과 같은 세 가지 가설이 제시되고 있다.

첫째, galectin-3는 자연사를 방지하는 기능을 하는 것으로 알려진 bcl-2와 구조적으로 유사하다. Galectin-3는 bcl-2와 같은 family는 아니지만, 두 단백질 모두 N 말단에 proline, glycine,

alanine이 풍부하며, C 말단에 asparagine-tryptophan-glycine-arginine motif를 공유한다. 이 motif는 'anti-death motif'라고 불리며 Bcl-2의 BH-1 영역에 존재한다. 즉 galectin-3가 bcl-2의 기능을 대신하거나 모방함으로써 mitochondria에서 cytochrome C 분비를 억제하여 자연사를 억제하는 것으로 보인다.^{19,20}

둘째, galectin-3가 cyclin과 cyclin inhibitor를 변조(modulation)하여, 세포분열이 G1 후기에 멈추게 함으로써 자연사를 방해한다.²¹

셋째, 간질에 존재하는 galectin-3가 다양한 방법으로 종양세포를 제거하는 데 관여하는 NK 세포와 T 림프구의 자연사를 유도하여 종양세포의 생존에 간접적 영향을 미친다.²²

이러한 이론을 배경으로 보면 galectin-3 단백질 발현은 종양의 예후에 나쁜 영향을 끼칠 것으로 생각된다. Honjo 등¹²이 설암종을 대상으로 galectin-3 단백질 발현을 연구한 바에 따르면, galectin-3 단백질은 정상 조직에서는 핵에 발현하는 비율이 높으나, 암종으로 진행할수록 세포질에 발현되는 비율이 높으며, 이는 불량한 예후와 관련이 있다고 하였다.

하지만 NSCLC에서 galectin-3 단백질 발현에 관한 연구는 이와는 차이가 있었다. 즉 Puglisi 등¹⁶이 58예의 편평상피세포암종과 23종의 샘암종을 대상으로 실시한 연구에서는, galectin-3 단백질이 발현되지 않는 세포의 비율이 높을수록 예후가 좋지 않았으며, 핵에 염색되는 경우는 TTF-1 단백을 동시에 발현하는 경우 혹은 MIB-1이 함께 증가할 때 예후가 좋지 않았다. 또 Mathieu 등¹⁸이 165예의 편평상피세포암종과 121예의 샘암종에서 실시한 galectin-3 단백질 발현에 관한 연구에서는 세포질에 염색되는 경우 예후와 유의한 관계를 보이지 않았으며, 핵에 발현되는 경우 독립적인 예후인자로서 가치가 있다고 하였다.

본 연구에서는 galectin-3 단백질이 세포질에 양성을 보이는 경우 생존율이 의미 있게 증가하였다. 이번 연구에서는 galectin-3 단백질 발현을 점수화하여 I군, II군, 그리고 III군으로 나누었는데, 다른 연구²²⁻²⁴에서와 마찬가지로 세 군의 생존율은 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.123$). 하지만 galectin-3 단백질 발현이 세 군 간에 정의 상관관계를 보여주었고, I군을 음성으로 II군과 III군을 양성으로 분류할 경우에는 단일 및 다변량 분석 모두에서 독립적인 예후인자로서 통계학적 유의성을 보였다. 이는 Honjo 등의 연구에서와 마찬가지로 NSCLC에서도 galectin-3 단백질 발현이 암종의 진행과 함께 증가한다는 것을 보여주는 것이다.

Galectin-3 단백질이 세포자연사를 억제함으로써 종양의 진행에 영향을 끼치며 그 주요한 기전으로는 앞서 언급하였듯이 구조가 유사한 bcl-2의 기능을 대신하거나 모방하는 것을 들 수 있다. 최근 Song 등²²의 연구 결과, galectin-3 단백질이 bcl-2와 비슷한 방법으로 활성산소들로부터 종양세포의 생존을 유지할 수 있다는 것이 증명되었다. Bcl-2와의 상호 관계가 중요한 역할을 한다는 점을 생각해보면, bcl-2와 galectin-3의 발현에 상관관계가 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서는 NSCLC에서 galectin-3 단백질과 bcl-2 단백질

발현은 통계학적으로는 서로 정의 상관관계(positive correlation)를 보였다. 하지만 bcl-2 단백질과 NSCLC의 예후가 별다른 유의성을 보이지 않았고, galectin-3 단백질과 bcl-2 단백질 중 하나 이상을 발현하거나 모두 발현하는 경우에도 예후와 상관성을 보이지 않았다. Bcl-2 단백질 발현이 좋지 않은 예후와 관련이 있을 것이라고 생각할 수 있지만, 최근의 연구들에 따르면 bcl-2 단백질이 발현될 때 NSCLC의 좋은 예후와 관련이 있다고 한다.²³ Bcl-2 단백질의 발현이 혈행성 전이를 억제한다는 보고가 있지만, 이러한 역설적인 결과가 나타나는 원인은 밝혀지지 않은 상태다.

본 연구에서도 galectin-3 단백질과 bcl-2 단백질의 발현이 예후에 미치는 영향을 단순 비교하기는 힘들어 보인다. 한편, galectin-3가 세포 분열 과정에서 세포를 G1 후기에 머물게 함으로써 세포자연사를 억제한다는 점을 고려하여, galectin-3 단백질 양성을 보인 군에서 PCNA의 발현은 감소할 것으로 예측하였지만, 이 또한 통계학적으로 유의성을 보여주지 못했다. 이러한 결과들은 galectin-3 단백질이 실험적으로 세포의 자연사를 억제하지는 않지만 생체 내에서는 다양한 기전으로 종양의 진행에 영향을 미친다는 점을 시사한다.

Galectin-3 단백질이 세포자연사를 억제하고 종양의 진행에 영향을 미친다는 것은 이제까지의 연구들을 통하여 잘 정립된 사실이다. 하지만 galectin-3이 다양한 기능을 하기 때문에 지금까지의 연구 결과로 생체 내에서 galectin-3이 하는 작용을 예측하기에는 많은 어려움이 따른다. Galectin-3 단백질이 NSCLC에서 예후인자의 역할을 하기 위해서는, 다른 종양억제 유전자 혹은 세포자연사와 관련한 다른 인자들과의 상호작용에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 아울러, NSCLC를 비롯한 소화기암종, 유방암종, 비호치킨림프종, 난소암종 등에서 galectin-3 단백질의 혈청 내 농도가 증가한다는 보고들²⁵을 고려할 때, 조직에서 galectin-3 단백질의 정량적인 비교 분석을 시행하는 것도 도움이 될 것이다.

참고문헌

1. Barondes SH, Castronovo V, Cooper DN, *et al.* Galectins: A family of animal beta-galactoside-binding lectins. *Cell* 1994; 76: 597-8.
2. Hirabayashi J, Hashidate T, Arata Y, *et al.* Oligosaccharide specificity of galectins: a search by frontal affinity chromatography. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1572: 232-54.
3. Liu FT, Patterson RJ, Wang JL. Intracellular functions of galectins. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1572: 263-73.
4. Perillo NL, Marcus ME, Baum LG. Galectins: versatile modulators of cell adhesion, cell proliferation, and cell death. *J Mol Med* 1998; 76: 402-12.
5. Danguy A, Camby I, Kiss R. Galectins and cancer. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1572: 285-93.

6. Hughes RC. Mac-2: a versatile galactose-binding protein of mammalian tissues. *Glycobiology* 1994; 4: 5-12.
7. Moutsatsos IK, Wade M, Schindler M, Wang JL. Endogenous lectins from cultured cells: nuclear localization of carbohydrate-binding protein 35 in proliferating 3T3 fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 6452-6.
8. Hughes RC. Secretion of the galectin family of mammalian carbohydrate-binding proteins. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1473: 172-85.
9. Cvejic D, Savin S, Golubovic S, Paunovic I, Tatic S, Havelka M. Galectin-3 and carcinoembryonic antigen expression in medullary thyroid carcinoma: possible relation to tumour progression. *Histopathology* 2000; 37: 530-5.
10. Baldus SE, Zirbes TK, Weingarten M, *et al.* Increased galectin-3 expression in gastric cancer: correlations with histopathological subtypes, galactosylated antigens and tumor cell proliferation. *Tumour Biol* 2000; 21: 258-66.
11. Schaffert C, Pour PM, Chaney WG. Localization of galectin-3 in normal and diseased pancreatic tissue. *Int J Pancreatol* 1998; 23: 1-9.
12. Honjo Y, Inohara H, Akahani S, *et al.* Expression of cytoplasmic galectin-3 as a prognostic marker in tongue carcinoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4635-40.
13. van den Brule FA, Buicu C, Berchuck A, *et al.* Expression of the 67-kD laminin receptor, galectin-1, and galectin-3 in advanced human uterine adenocarcinoma. *Hum Pathol* 1996; 27: 1185-91.
14. Castronovo V, Van Den Brule FA, Jackers P, *et al.* Decreased expression of galectin-3 is associated with progression of human breast cancer. *J Pathol* 1996; 179: 43-8.
15. 통계청. 2004년 사망원인통계결과. 보도자료 2005; 14.
16. Puglisi F, Minisini AM, Barbone F, *et al.* Galectin-3 expression in non-small cell lung carcinoma. *Cancer Lett* 2004; 212: 233-9.
17. Buttery R, Monaghan H, Salter DM, Sethi T. Galectin-3: differential expression between small-cell and non-small-cell lung cancer. *Histopathology* 2004; 44: 339-44.
18. Mathieu A, Saal I, Vuckovic A, *et al.* Nuclear galectin-3 expression is an independent predictive factor of recurrence for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung. *Mod Pathol* 2005; 18: 1264-71.
19. Akahani S, Nangia-Makker P, Inohara H, Kim HR, Raz A. Galectin-3: a novel antiapoptotic molecule with a functional BH1 (NWGR) domain of Bcl-2 family. *Cancer Res* 1997; 57: 5272-6.
20. Yang RY, Hsu DK, Liu FT. Expression of galectin-3 modulates T-cell growth and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 96: 6737-42.
21. Kim HR, Lin HM, Biliran H, Raz A. Cell cycle arrest and inhibition of anoikis by galectin-3 in human breast epithelial cells. *Cancer Res* 1999; 59: 4148-54.
22. Fukumori T, Takenaka Y, Yoshii T, *et al.* CD29 and CD7 mediate galectin-3-induced type II T-cell apoptosis. *Cancer Res* 2003; 63: 8302-11.
23. Song YK, Billiar TR, Lee YJ. Role of galectin-3 in breast cancer metastasis: involvement of nitric oxide. *Am J Pathol* 2002; 160: 1069-75.
24. Martin B, Paesmans M, Berghmans T, *et al.* Role of Bcl-2 as a prognostic factor for survival in lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 89: 55-64.
25. Iurisci I, Tinari N, Natoli C, Angelucci D, Cianchetti E, Iacobellis. Concentrations of galectin-3 in the sera of normal controls and cancer patients. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1389-93.