

비소세포폐암종에서 p73의 발현

정지한 · 박경신 · 정찬권 · 최현주
유진영 · 강석진 · 이교영

가톨릭대학교 의과대학 병원병리학교실

접 수 : 2006년 11월 29일
게재승인 : 2007년 3월 9일

책임저자 : 유진영
우 442-723 경기도 수원시 팔달구 지동 93
성빈센트병원 병리과
전화: 031-249-7593
Fax: 031-244-6786
E-mail: jinyyoo@vincent.cuk.ac.kr

Expression of p73 in Non-small Cell Lung Carcinomas

Ji Han Jung, Gyeongsin Park, Chan-Kwon Jung, Hyun Joo Choi, Jinyoung Yoo,
Seok Jin Kang and Kyo Young Lee

Department of Hospital Pathology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Background : The p73 is a recently identified homologue of the tumor suppressor gene, p53, and it has been found to induce apoptosis and inhibit cell proliferation. However, its role in the development of tumors is unclear. This study examined the expression of p73 in patients with non-small cell lung carcinomas (NSCLCs) to determine its clinical significance and association with the expressions of p53, pRb, and mdm2. **Methods :** A total of 183 NSCLCs were analyzed immunohistochemically using a tissue microarray. **Results :** The p73 protein was expressed in the cell nuclei in 156 (85.2%) out of the 183 cases. There was no correlation between the p73 expression and the clinicopathological variables. However, there was a correlation between the p73 expression and the mdm2 and pRb expressions. Multivariate Cox survival analysis identified tumor size and lymph node metastasis to be independent prognostic factors, but the p73 expression was not found to be associated with the patients' survival. **Conclusions :** p73 is commonly expressed in NSCLC and it might, in conjunction with pRb and mdm2, be involved in the development of these tumors.

Key Words : p73, Carcinoma, Non-small cell lung; Prognosis

p73은 Kaghad 등이 염색체 1번 단완의 말단인 1p36에서 처음으로 발견한 유전자로, 대표적인 종양억제유전자인 p53과 구조적, 기능적으로 유사하여 p73 역시 종양을 억제하는 유전자일 수 있다는 가능성이 제시되었다.¹ 실험적 연구에서 p73은 p21를 활성화시켜 세포주기 정지와 세포사를 유도하고 mdm2를 활성화시킴으로써 p73 자신의 기능을 억제하여, p53과 기능적으로도 유사한 것으로 밝혀졌다.^{2,3} 또 p73이 존재하는 염색체 1p36의 결손이 신경모세포종, 대장암종, 유방암종에서 관찰된 것으로 미루어보아, p73이 p53과 마찬가지로 종양억제유전자로서 기능을 할 것이라고 생각하였다.⁴ 그러나 그 후에 시행한 연구결과, p73은 p53과는 달리 종양형성 과정에서 통상적인 종양억제유전자의 기능을 하지 않는 것으로 나타났다. 즉 p73이 결손된 쥐에서는 종양이 형성되지 않았고, 여러 종양에서 p53 유전자의 돌연변이는 자주 관찰되는 반면 p73 유전자 돌연변이는 매우 드물게 관찰되었으며, 숙주세포의 변이를 일으키는 바이러스 종양단백인 SV40 virus large T 항원, adenovirus E 1B 단백질, human papillomavirus E6 단백질 등에 의해 활성화되지 않았다.⁵⁻⁷ 오히려 유방

암종, 난소암종, 방광암종 등의 종양에서 p73 유전자 야생형이 정상조직에 비해 증가하는 것으로 밝혀져, p73이 종양억제 기능보다는 종양유전자의 기능을 하는 것으로 여겨졌다.⁸⁻¹⁰ 또 간암종, 유방암종, 대장암종, 수막종, 난소암종 등에서 p73 단백질 발현이 종양세포의 악성도, 임상병기, 환자의 예후와 연관이 있음을 관찰하였다.¹¹⁻¹⁶

폐암종에서 p73 단백질에 대한 연구를 살펴보면 다른 종양에서와 마찬가지로 p73 유전자변이는 관찰되지 않았고, 오히려 야생형 p73이 정상조직에 비해 종양에서 두배 이상 증가한 것으로 나타났다. 그러나 아직까지 p73의 임상적 의의를 다룬 연구는 많지 않은 실정이다.^{17,18}

이에 저자들은 폐의 비소세포암종을 대상으로 p73 단백질의 발현 양상을 관찰하고 조직학적 유형 및 분화도, 임상병기 및 생존 기간의 상관관계를 비교분석하였다. 또 종양억제유전자 p53, pRb 단백질과 mdm2 단백질의 발현을 관찰하고 이 단백질들과 p73 단백질의 상관관계를 관찰하여 폐암종 형성 과정에서 이들의 연관성을 밝히고자 하였다.

재료와 방법

연구 대상

가톨릭대학교 의과대학 병원병리학교실에서 1994년 9월부터 2003년 8월까지 외과적으로 적출한 폐암중 조직 중 비소세포암종으로 진단되고 파라핀 블록 상태가 양호한 183예를 연구대상으로 하였다. 수술 전에 방사선요법이나 화학요법을 받은 예는 연구대상에서 제외하였다. 연구대상의 병리진단 보고서를 참고하고 보관된 조직 슬라이드를 재검토하여 조직학적 유형과 분화도, 림프절 전이 유무를 조사하였고, 대상 환자의 의무기록과 추적조사를 통해 나이, 성별 등 임상양상과 TNM기, 임상병기 및 생존여부를 조사하였다.

연구 방법

Tissue array block 제작

대상 증례의 헤마톡실린-에오신 염색 슬라이드를 재검토하여 각 증례의 조직학적 소견을 대표할 수 있는 부위를 표시하고, 해당 파라핀 포매 조직에서 tissue array block 제작기구를 이용하여 조직을 채취하였다. 그런 조직 배열블록을 제작하기 위해 조직이 없는 파라핀 블록에 지름 3 mm, 깊이 2 mm의 구멍을 뚫어 5열 6행으로 총 30개의 구멍을 뚫었다. 그 후 각 증례의 파라핀 포매 조직에서 채취한 실험군 조직 조각을 십여 총 7개의 블록을 제작하였다.

면역조직화학염색

Tissue array block에서 5 μ m 두께의 절편을 얻어 다음과 같이 면역 조직화학염색을 시행하였다. 특수 처리한 슬라이드 (poly-L-lysine coated, Probe on plus slides, Fisher Scientific, Pittsburg, PA, USA)에 조직절편을 부착한 후 80°C 오븐에 15분간 넣었다. 그런 다음 실온에서 2분간 4회 자일렌으로 반복 처리하여 파라핀을 제거하였다. 100% 알콜로 10초간 3회 처리한 다음, 10% citrate buffer (Zymed, San Francisco, CA, USA)에 담갔다. 그런 다음 121°C의 고압 멸균기에 넣어 15분간 방치한 다음 다시 실온에서 20분간 방치하였다. 세척 완충액으로 3분씩 3회 세척하고, 조직 내의 내인성 과산화효소를 제거하기 위해 3% 과산화수소 용액에 담가 실온에서 5분간 반응시켰다. 이어서 세척 완충액으로 3회 씻어낸 후 비특이 단백질 결합을 제거하기 위해 실온에서 비면역 염소혈청(Zymed, San Francisco, CA, USA)에 10분간 작용시켰다. 일차 항체로 p73 (Zymed, San Francisco, CA, USA), p53 (Zymed), pRb (NeoMarkers, Fremont, CA, USA), mdm2 (NeoMarkers), 항체를 각각 1:200으로 희석한 후 실온에서 90분간 반응시킨 다음 biotin이 부착된 이차 항체(biotinylated anti-mouse immunoglobulin antibody, Dako Co., Ltd., Kyoto, Japan)를 30분간

반응시켰다. 세척 완충액으로 3분씩 3회 씻어낸 후 streptavidin peroxidase detection system (Zymed, San Francisco, CA, USA)으로 실온에서 10분간 방치하여 biotin-avidin 특이 결합을 유도하였다. 그런 다음 다시 세척완충액으로 수세한 후 DAB (3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride solution, Research Genetics, USA)로 10분간 발색하였다. 그리고 나서 증류수로 세척하고 Mayer's hematoxylin (Zymed, San Francisco, CA, USA)으로 대조 염색을 하였다.

면역조직화학염색 결과, 모든 단백질들은 종양세포의 핵에 붉은 갈색으로 강하게 발현되는 경우를 양성으로 판독하였다. p73, p53, pRb, mdm2 단백질 모두 100배 시야에서 10% 미만의 종양 세포에 염색되는 경우 음성, 10% 이상 염색되는 경우 양성으로 판독하였다.

통계 분석

연구 결과는 SPSS 11.5 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)의 χ^2 검정방법을 사용하여 분석하였다. 임상병리학적 인자 및 p73의 발현 여부에 따른 생존율은 Kaplan-Meier 방법과 log rank 검정을 이용한 단변수 분석(univariate analysis)을 시행하여 비교하였다. 생존 기간에 대한 다변수 분석(multivariate analysis)은 Cox regression model을 이용하여 시행하였다. 통계학적 유의수준은 0.05 이하로 정하였다.

결 과

임상병리학적 소견

총 183예의 연령은 19세에서 89세(평균 연령은 70세)까지 분포하였고, 이 중 남자는 141명, 여자는 42명(남자:여자=3.36:1)이었다. WHO 분류에 근거하여 조직학적 유형에 따라 나누면 편평세포암종 91예(49.7%), 샘암종 92예(50.3%)였다. 조직학적 분화도에 따라 분류하면 고분화가 29예(15.9%), 중분화가 119예(65.0%), 저분화가 35예(19.1%)였다. American Joint Committee on Cancer의 기준에 따라 T기별로 나누면 T1 45예(24.6%), T2 107예(58.5%), T3 15예(8.2%), T4 16예(8.7%)였고, N기별로 나누면 N0 116예(63.4%), N1 49예(26.8%), N2 14예(7.6%), N3 4예(2.2%)였다. 수술 후 살펴본 병기에 따라 나누면 I기 104예(56.8%), II기 38예(20.8%), III기 41예(22.4%)였다. 추적 조사를 통해 생존여부를 조사한 결과 생존 86예, 사망 97예였으며 추적 조사 기간은 0.6개월부터 142.2개월이었다.

면역조직화학 염색 결과

p73 단백질은 183예 중 27예(14.8%)가 음성이었고, 156예(85.2

Table 1. Relationship between p73 expression and clinicopathological parameters and *mdm2*, *pRb*, *p53* expressions in NSCLC

Variables	No. of cases	p73 expression		p value
		Negative (%)	Positive (%)	
Age (years)				
<65	74	9 (12.2)	65 (87.8)	0.415
≥65	109	18 (16.5)	91 (83.5)	
Gender				
Male	141	22 (15.6)	119 (84.4)	0.553
Female	42	5 (11.9)	37 (88.1)	
Histologic type				
SCC	91	13 (14.3)	78 (85.7)	0.859
AC	92	14 (15.2)	78 (84.8)	
Differentiation				
W	29	4 (13.8)	25 (86.2)	0.319
M	119	15 (12.6)	04 (87.4)	
P	35	8 (22.9)	27 (77.1)	
Tumor size				
≤3 cm	90	15 (16.7)	75 (83.3)	0.473
>3 cm	93	12 (12.9)	81 (87.1)	
pT				
T1-2	152	25 (16.4)	127 (83.6)	0.153
T3-4	31	2 (6.5)	29 (93.5)	
pN				
N0	116	15 (12.9)	101 (87.1)	0.360
N1-3	67	12 (17.9)	55 (82.1)	
Stage				
I	104	15 (14.4)	89 (85.6)	0.730
II	38	7 (18.4)	31 (81.6)	
III	41	5 (12.2)	36(87.8)	
p53 expression				
Negative	107	20 (18.7)	87 (81.3)	0.075
Positive [†]	76	7 (9.2)	69 (90.8)	
pRb expression				
Negative	105	22 (21.0)	83 (79.0)	0.006*
Positive [†]	78	5 (6.4)	73 (93.6)	
mdm2 expression				
Negative	73	18 (24.7)	55 (75.3)	0.002*
Positive [†]	110	9 (8.2)	101 (91.8)	

SCC, squamous cell carcinoma; AC, adenocarcinoma; W, well differentiated; M, moderately differentiated; P, poorly differentiated. *, statistically significant; †, positive was assigned when more than 10% of cells had positive nuclear staining.

%)에서 중앙세포의 핵에 강한 양성을 보였다. p53 단백질은 76예(41.5%)에서 pRb 단백질은 78예(42.6%)에서 각각 중앙세포의 핵에 양성반응을 보였다. mdm2 단백질은 110예(60.1%)에서 중앙세포의 핵에 강한 양성을 보였고 일부 예에서는 세포질에도 양성을 보였다.

p73 발현과 임상병리학적 인자의 상관관계 (Table 1)

p73 단백질 발현은 나이, 성별, 조직학적 유형, 조직학적 분화도, 중앙의 크기, T기, N기, 임상병리와 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

Table 2. Univariate survival analysis in NSCLC

Variables	No. of cases	MST ±SD	p value
Age (years)			
<65	74	61.3±5.7	0.7688
≥65	109	73.7±6.1	
Gender			
Male	141	68.8±5.3	0.2903
Female	42	79.7±8.6	
Histologic type			
SCC	91	59.5±5.4	0.0335*
AC	92	81.4±7.4	
Differentiation			
W	29	62.5±4.8	0.0646
M	119	64.5±4.8	
P	35	66.7±10.4	
Tumor size			
≤3 cm	90	79.4±6.1	0.0012*
>3 cm	93	59.0±6.2	
pT			
T1-T2	152	75.9±5.3	0.0830
T3-T4	31	55.2±8.8	
pN			
N0	116	80.8±6.2	0.0010*
N1-3	67	52.4±6.3	
Stage			
I-II	142	76.8±5.4	0.0276*
III	41	55.3±8.2	
p73 expression			
Negative	27	49.2±6.7	0.3877
Positive	156	73.5±5.1	

SCC, squamous cell carcinoma; AC, adenocarcinoma; W, well differentiated; M, moderately differentiated; P, poorly differentiated; MST, mean survival time; SD, standard deviation. *, statistically significant.

Table 3. Cox regression multivariate analysis of overall survival time in NSCLC

	Variables	RR	95% CI	p value
Histologic type	SCC/AC	1.355	0.893-2.058	0.151
Differentiation	W/M/P	1.190	0.825-1.716	0.353
Tumor size	≤3/>3 cm	1.979	1.314-2.981	0.001*
pT	T1-2/T3-4	1.027	0.757-1.393	0.865
pN	N0/N1-3	1.982	1.325-2.963	0.001*
Stage	I-II/III	0.961	0.727-1.270	0.778

SCC, squamous cell carcinoma; AC, adenocarcinoma; W, well differentiated; M, moderately differentiated; P, poorly differentiated; RR, risk ratio; CI, confidence interval. *, statistically significant.

p73 발현과 mdm2, pRb, p53 발현의 상관관계 (Table 2)

p73 단백질은 p53 단백질이 음성을 보인 107예 중 87예(81.3%), 양성을 보인 76예 중 69예(90.8%)에서 양성을 보여 p73 단백질 발현은 p53 단백질 발현과는 연관성을 보이지 않았다. 그러나 pRb 단백질이 음성을 보인 105예 중 83예(79.0%), 양성을 보인 78예 중 73예(93.6%)에서 양성을 보여, pRb 단백질 발현과는 유의한 상관관계를 보여주었다(p=0.006). 또 mdm2 단백질이 음성을 보

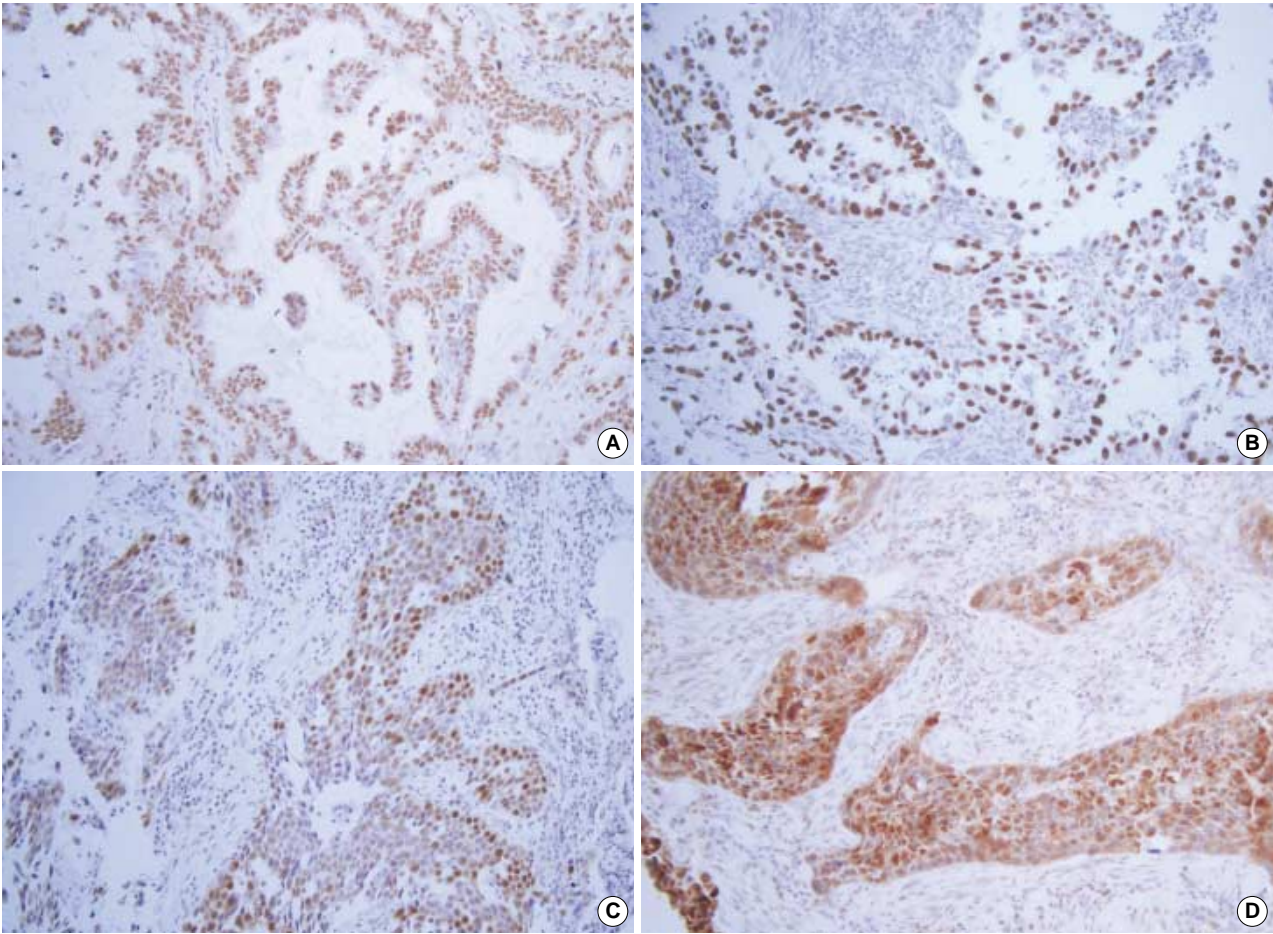


Fig. 1. Immunohistochemical staining for *p73*, *mdm2*, *pRb* and *p53* in NSCLC. (A) *p73* is expressed in the nuclei of adenocarcinoma. (B) *p53* is expressed in the nuclei of adenocarcinoma. (C) *pRb* is expressed in the nuclei of squamous cell carcinoma. (D) *mdm2* is expressed in the nuclei and cytoplasm of squamous cell carcinoma.

인 73예 중 55예(75.3%), 양성을 보인 110예 중 101예(91.8%)에서 양성을 보여, *mdm2* 단백질 발현과도 유의한 상관관계가 있었다($p=0.002$).

임상병리학적 예후인자 및 *p73* 단백질 발현과 생존율의 관계 (Table 3, 4, Fig. 2)

여러 가지 임상병리학적 인자들과 생존기간을 단변수 분석한 결과, 샘암종보다는 편평세포암종에서($p=0.0335$), 종양의 크기가 3 cm를 넘는 경우($p=0.0012$), 림프절 전이가 있는 경우($p=0.0010$), 임상병기가 높을수록($p=0.0276$) 전체 생존율이 유의하게 감소하였다. *p73* 단백질의 경우 음성을 보인 환자군이 양성을 보인 환자군보다 생존율이 낮은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. Cox regression model을 사용한 다변수 분석에서는 종양의 크기($p=0.001$)와 림프절 전이 유무($p=0.001$)만이 독립적인 예후인자로서 통계적인 유의성을 보였다.

고 찰

악성종양 형성은 종양유전자의 활성화나 종양억제유전자의 기능 상실과 연관이 있는데, 대표적인 종양억제유전자로 *p53*이 알려져 있다. 비소세포폐암종의 약 50%에서 *p53* 유전자변이가 관찰되고 이러한 변이 유전자의 발현은 종양의 예후와 관련이 있다고 한다.¹⁹ *p73*은 염색체 1번 단완에 위치하여 *p53*과 유사하다고 밝혀진 유전자로, 구조적으로 N-terminal transactivation domain (TA), central core DNA-binding domain (DBD), carboxy-terminal oligomerization domain (OD)으로 나뉘며, 이들은 각각 *p53*과 29%, 63%, 42% 유사하다.^{1,20} 기능적으로도 *p73*은 *p53*과 유사하게 *p21*을 활성화하거나 또는 E2F-1에 의해 활성화되어 세포주기 정지와 세포사를 유도한다고 밝혀져, *p73*이 *p53*처럼 종양억제유전자로서 종양 형성과 진행에 관여할 것이라고 생각하였다.²³ 그러나 신경모세포종, 대장암종, 유방암종, 전립선암종을 비롯한 몇몇 종양에서 *p73*의 돌연변이를 찾을 수 없었으며, 오히려 야생형 *p73*의 과발현이 관찰되었다. 그리하

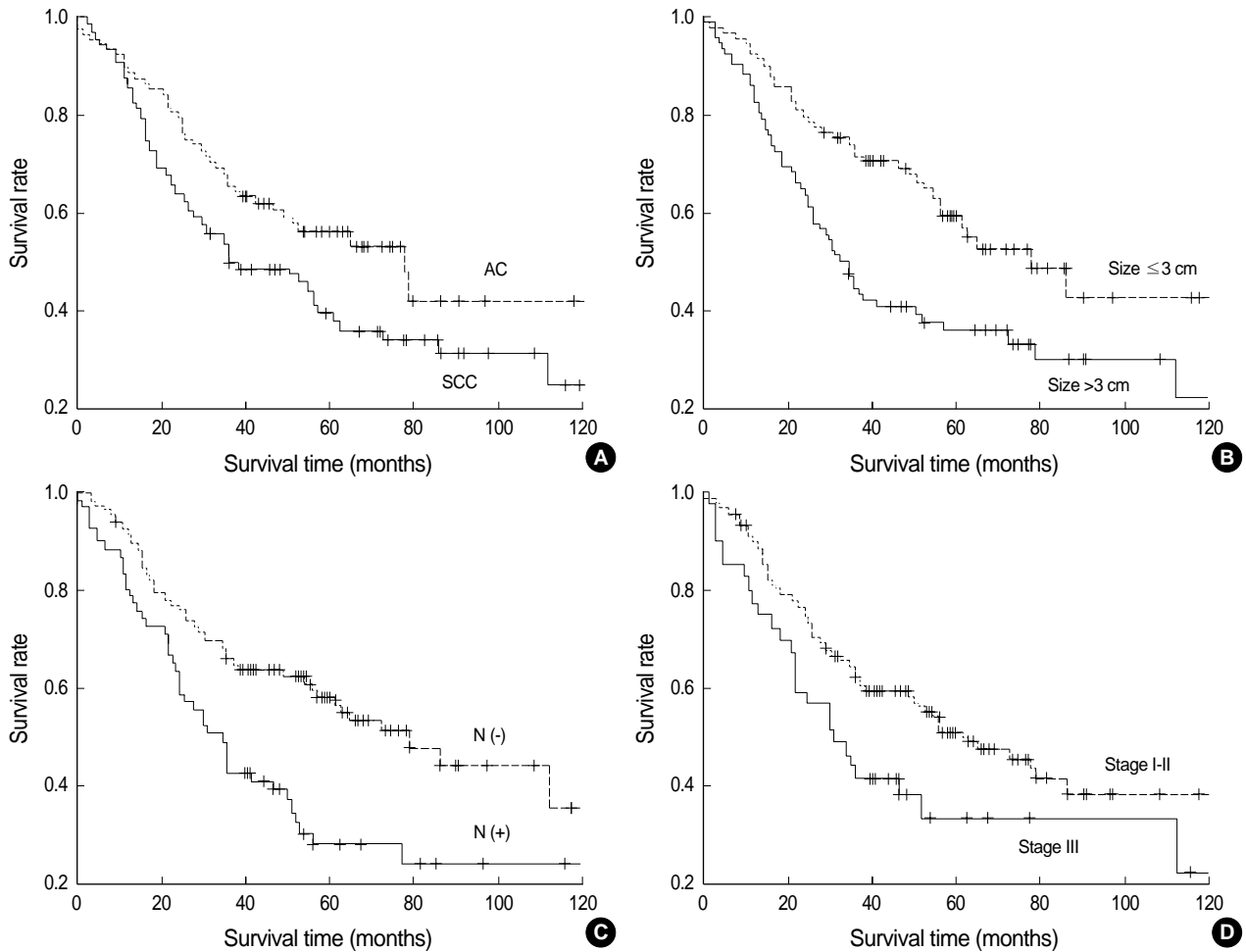


Fig. 2. The overall survival in NSCLC according to clinicopathologic factors. (A) Histologic type ($p=0.0335$). (B) Tumor size ($p=0.0012$). (C) Nodal status ($p=0.0010$). (D) Tumor stage ($p=0.0276$). AC, adenocarcinoma; SCC, squamous cell carcinoma; N, lymph node.

여 p73은 p53과는 다른 기전으로 종양 형성에 기여할 것이라고 생각하였다.^{6,8-10}

폐암중에서 p73에 대한 연구를 보면 Mai 등¹⁷은 p73이 정상 폐조직보다 폐암중에서 많이 발현되는 것을 관찰하였고, 21예 종양의 유전자변이분석에서는 어떠한 변이도 관찰하지 못하였다. 또 그들은 정상 폐조직에서는 단대립유전자발현을 관찰한 반면 폐암중에서는 복대립유전자발현을 관찰하여, p73이 종양억제유전자로서 기능을 하기보다는 침묵인자의 활성화 기전에 따라 과발현되어 폐암중 형성에 관여할 것이라고 주장하였다. Tokuchi 등¹⁸도 p73이 60예의 폐암중에서 정상폐조직에 비해 두배 이상으로 많이 발현되는 것을 관찰하였다. 본 연구에서도 p73 단백질 전체 비소세포폐암중 183예 중 156예(85.2%)에서 양성을 보였으나 나이, 성별, 조직학적 분류, 분화도 등과 같은 임상병리학 인자들과 연관성이 없었고, 예후를 예측하는 지표인 종양의 크기, 림프절 전이, 임상병기 등과도 연관성이 없었으며, 특히 환자의 생존율과도 연관성이 없었다. 따라서 본 연구 결과에 따르면, 비

록 비소세포폐암중에서 p73 단백질 발현이 관찰되기는 하지만 예후 예측 인자로서 활용할 수 있는 가능성은 보여주지 못하고 있다고 할 수 있다.

지금까지 폐암중을 포함한 여러 종양에서 p73이 과발현되는 것에 대해서는 여러 가지 해석이 있었다. 가장 대표적인 해석은 p73이 경호원의 역할을 한다는 것이었다. 즉 암중에서 대표적인 종양억제유전자인 p53의 변이가 자주 관찰되는데, 이러한 p53의 정상 기능이 파괴된 암중에서 p73이 p53의 기능을 보완하면서 세포주기를 멈추기 위해 비정상적으로 과발현된다는 가설이다.^{12,18} 그러나 p73이 종양억제유전자의 기능을 하지 않았으며, p53 유전자변이와 연관성 없이 발현된다는 것을 관찰하였다.^{11,14,18} 본 연구에서도 p73 단백질 발현은 p53 변이와 연관성이 없었다. 또 다른 해석은, 반감기가 짧은 야생형 p53과는 달리 변이된 p53은 반감기가 길기 때문에 p53 단백질의 축적이 이루어지고, 축적된 단백을 면역조직화학염색법으로 관찰할 수 있다는 기전을 p73에도 적용할 수 있다는 것이다.¹² 그러나 여러 연구에서 p73의 유의한

변이를 관찰할 수 없었으므로 이 해석도 무리가 있다. 최근 연구 결과에 따르면, *p73* 유전자가 교차 접합에 의해 여러 개의 동형체를 형성하고,⁶ 이들 중 transactivating (TA) 영역이 결손된 동형체 $\Delta TAp73$ 가 *p53*과 $TAp73$ 의 종양억제 기능을 방해함으로써 *p73*이 오히려 종양유전자로서의 기능을 하는 것으로 밝혀졌다.^{21,22} 그러므로 본 연구에서 관찰된 *p73* 단백질 발현이 실제로 여러 동형체 중 $\Delta TAp73$ 의 증가에 의한 것인지를 밝히기 위해서는 더 많은 연구를 해보아야 할 것이다.

Rb 유전자는 염색체 13q14에 위치하는 종양억제유전자로 *Rb* 유전자의 산물인 *Rb* 단백질은 저인산화 상태에서 활성화되어 G1기에서 S기로의 진행을 억제하여 세포의 증식을 억제한다. 돌연변이나 결손이 있을 경우 *Rb* 단백질은 불활성화되어 세포증식을 일으켜 종양이 발생한다고 알려져 있다.²³ *p73*과 *Rb* 단백질의 연관성을 밝히기 위한 실험에서, $\Delta TAp73$ 이 *pRb* 인산화를 증가시킴으로서 *Rb* 단백질의 기능을 억제하고 그 결과로 E2F를 활성화시켜 섬유모세포를 증식시키는 것을 관찰하였다.²⁴ 본 연구에서는 $\Delta TAp73$ 에 대한 연구는 하지 않았으나 *p73* 단백질 발현이 증가함에 따라 *pRb* 단백질 발현도 증가한 점으로 보아, *p73* 중 $\Delta TAp73$ 에 의해 인산화된 *pRb*가 증가하고 결과적으로 E2F 활성화를 증가시켜 종양 형성에 관여했으리라 생각한다.

Mdm2 유전자는 *p53*이 자신의 활성을 제한하기 위한 음성 되먹이기 기전의 하나로 유도된다. 즉 *p53* 단백질에 의해 활성화되어 *p53*의 TA 영역을 방해하거나 ubiquitin proteasome 경로를 통해 *p53* 단백을 분해함으로써, *p53*이 전사인자와 종양억제인자로 작용하는 것을 억제한다.²⁵ 이러한 *mdm2* 단백질이 *p73*과 결합하여 *p73*의 전사활동을 억제한다. 그러나 *mdm2* 유전자는 *p53*을 억제하는 기전과는 달리 *p73*을 분해시키지 않고, *p73*과 결합하여 핵 내 응집을 형성함으로써 *p73*의 전사활동을 억제한다고 알려져 있다.²⁶ 중앙에서 *p73*과 *mdm2*의 연관성을 서술한 문헌을 살펴보면, Kamiya 등²⁷은 신경교종에서 *p73*과 *mdm2* 사이에 연관성이 없음을 관찰하여 신경교종에서 *mdm2* 단백질 발현은 *p73* 단백질보다는 다른 인자의 영향을 받을 것이라고 생각하였다. 그리고 Schlott 등²⁸은 71예의 방광암종 조직에서 *mdm2*, *p73*, *p14-ARF*의 발현을 관찰하였는데, *mdm2*는 고등급, 높은 병기의 방광암종에서 적게 발현된 반면, *p73*은 반대로 종양의 등급과 임상병기가 높아짐에 따라 많이 발현되었다. 그러나 본 연구에서는 *p73* 단백질 발현이 증가함에 따라 오히려 *mdm2* 단백질 발현 역시 증가하는 것으로 관찰되었는데, 이것은 증가된 *p73*이 자신의 활성을 제한하기 위한 음성 되먹이기 기전의 하나로 *mdm2* 발현을 유도하였기 때문에 나타나는 결과로 생각된다.

이상의 연구 결과, *p73* 단백질이 비소세포폐암종의 많은 예에서 발현하는 것을 관찰하였다. 그리고 *p73* 발현과 임상병리학 인자 및 예후의 연관성을 연구한 결과 통계적 유의성은 없었으나 *p73*의 임상적 의의에 대해서는 더 많은 연구가 필요하리라 생각된다. 또 *p73* 단백질과 *p53*, *pRb*, *mdm2* 단백질들의 상호연관성 연구에서는 *pRb*와 *mdm2* 단백질 발현과 연관성을 보였으므로, *p73*

단백이 *pRb*와 *mdm2* 단백질과의 상호관계에 의해 폐종양 형성에 관여할 것이라고 생각된다. 아울러 두경부암종, 유방암종, 폐암종, 방광암종 환자들의 혈청에서 *p73* 단백질에 대한 항체를 이용해 *p73* 단백을 검출했을 때 정상인보다 높게 검출된 연구로 미루어보건대,²⁹ 혈청의 *p73* 단백질 검출이 폐암종을 발견하는 데 도움을 줄 수 있을 것이다.

참고문헌

1. Kaghad M, Bonnet H, Yang A, et al. Monoallelically expressed gene related to p53 at 1p36, a region frequently deleted in neuroblastoma and other human cancers. *Cell* 1997; 90: 809-19.
2. Jost CA, Marin MC, Kaelin WG Jr. p73 is a simian (correction of human) p53 related protein that can induce apoptosis. *Nature* 1997; 389: 191-4.
3. Dobbstein M, Wienzek S, Konig C, Roth J. Inactivation of the p53-homologue p73 by the mdm2-oncoprotein. *Oncogene* 1999; 18: 2101-6.
4. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Neoplasia. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T, Robbins pathologic basis of disease. 6th ed. Philadelphia: WB Saunder 1999; 292.
5. Yang A, Walker N, Bronson R, et al. p73-deficient mice have neurological, phenomonal and inflammatory defects but lack spontaneous tumors. *Nature* 2000; 404: 99-103.
6. Stiewe T, Putzer BM. Role of p73 in malignancy : tumor suppressor or oncogene? *Cell Death Differ* 2002; 9: 237-45.
7. Martin MC, Jost CA, Irwin MS, DeCaprio JA, Caput D, Kaelin WG Jr. Viral oncoproteins discriminate between p53 and the p53 homologue p73. *Mol Cell Biol* 1998; 18: 6316-24.
8. Zaika AI, Kovalev S, Marchenko ND, Moll UM. Overexpression of wild type p73 gene in breast cancer tissues and cell lines. *Cancer Res* 1999; 59: 3257-63.
9. Chen CL, Ip SM, Cheng D, Wong LC, Ngan HY. P73 gene expression in ovarian cancer tissues and cell lines. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3910-5.
10. Yokomizo A, Mai M, Tindall DJ, et al. Overexpression of the wild type p73 gene in human bladder cancer. *Oncogene* 1999; 18: 1629-33.
11. Tannapfel A, Wasner M, Krause K, et al. Expression of p73 and its relation to histopathology and prognosis in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999; 21: 1154-8.
12. Tannapfel A, Engeland K, Weinans L, et al. Expression of p73, a novel protein related to the p53 tumor suppressor p53, and apoptosis in cholangiocellular carcinoma of the liver. *Br J Cancer* 1999; 80: 1069-74.
13. Dominguez G, Silva JM, Silva J, et al. Wild type p73 overexpression and high-grade malignancy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*

- 2001; 66: 183-90.
14. Sun XF. p73 overexpression is a prognostic factor in patients with colorectal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 165-7.
 15. Nozaki M, Tada M, Kashiwazaki H, *et al*. p73 is not mutated in meningiomas as determined with a functional yeast assay but p73 expression increases with tumor grade. *Brain Pathol* 2001; 11: 296-305.
 16. Niyazi M, Ghazizadeh M, Konishi H, Kawanami O, Sugisaki Y, Araki T. Expression of p73 and c-Abl proteins in human ovarian carcinomas. *J Nippon Med Sch* 2003; 70: 234-42.
 17. Mai M, Yokomizo A, Qian C, *et al*. Activation of p73 silent allele in lung cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 2347-9.
 18. Tokuchi Y, Hashimoto T, Kobayashi Y, *et al*. The expression of p73 is increased in lung cancer, independent of p53 gene alteration. *Br J Cancer* 1999; 80: 1623-9.
 19. Kim JS, Park TI, Lee MH, *et al*. Expression of p53 and vascular endothelial growth factor mRNA in angiogenesis of non-small cell lung carcinoma. *Korean J Pathol* 2003; 37: 35-40.
 20. McKeon FD. p63 and p73 in tumor suppression and promotion. *Cancer Res Treat* 2004; 36: 6-12.
 21. Zaika AI, Slade N, Erster SH, *et al*. Δ Np73, a dominant negative inhibitor of wild-type p53 and TAp73, is up-regulated in human tumors. *J Exp Med* 2002; 196: 765-80.
 22. Ishimoto O, Kawahara C, Enjo K, Obinata M, Nukiwa T, Ikawa S. Possible oncogenic potential of Δ Np73: a newly identified isoform of human p73. *Cancer Res* 2002; 62: 636-41.
 23. Gu MJ, Choi JH, Kim HJ, Yun SS. Expression of p53, Rb, bcl-2 proteins and Ki-67 labeling index in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Korean J Pathol* 2003; 37: 186-92.
 24. Stiewe T, Stanelle J, Theseling CC, Pollmeier B, Beitzinger M, Putzer BM. Inactivation of retinoblastoma (RB) tumor suppressor by oncogenic isoforms of the p53 family member p73. *J Biol Chem* 2003; 278: 14230-6.
 25. Park IS, Han HS, Kim TS, *et al*. Immunohistochemical expression of p53, p21, and mdm2 proteins in human papillomavirus positive and negative invasive uterine cervical carcinomas. *Korean J Pathol* 2001; 35: 212-9.
 26. Gu J, Nie L, Kawai H, Yuan ZM. Subcellular distribution of p53 and p73 are differentially regulated by MDM2. *Cancer Res* 2001; 61: 6703-7.
 27. Kamiya M, Nakazato Y. The expression of p73, p21 and MDM2 proteins in glioma. *J Neurooncol* 2002; 59: 143-9.
 28. Schlott T, Quentin T, Korabiowska M, Budd B, Kunze E. Alteration of the mdm-p73-p14ARF pathway related to tumour progression during urinary bladder carcinogenesis. *Int J Mol Med* 2004; 14: 825-36.
 29. Tominaga O, Unsal K, Zalzman G, Soussi T. Detection of p73 antibodies in patients with various types of cancer: immunological characterization. *Br J Cancer* 2001; 84: 57-63.