

표피 종양에서 Epidermal Growth Factor Receptor의 발현 비교*

계명대학교 의과대학 피부과학교실

정재봉 · 이규석 · 송준영

서 론

Epidermal growth factor(EGF)는 57개의 아미노산으로 구성된 폴리펩타이드로 1962년 Cohen¹⁾에 의해 처음으로 명명되었으며 다양한 세포와 조직에 영향을 미친다. 시험관 상태에서는 각질형성세포의 세포분열을 유도하며 편평세포의 분화를 촉진시키고^{2,3)}, 생체 상태에서는 상처치유를 유도하는데 중요한 역할을 하며 신생아 생쥐의 안검을 조기에 열리게 한다^{4,5)}. EGF를 복막내로 투여하였을 때 EGF가 피부에 존재하는 높은 친화력을 자신의 수용체에 결합하는 것⁶⁾으로 보아 피부는 EGF의 중요한 생리적 표적이 된다.

EGF receptor(EGFR)는 170kDa의 transmembrane glycoprotein으로 extracellular ligand binding region과 intracellular tyrosine kinase부분으로 구성되어 있다⁷⁾. EGFR에는 EGF외에도 주로 각질형성세포에서 생성되는 transforming growth factor alpha(TGF α)가 결합한다^{8,9)}.

정상피부의 EGFR의 분포는 면역조직화학염색과 radiolabelled ligand binding studies로 밝혀 셨고 수용체의 발현은 각질형성세포의 분화상태에 따라 조절된다. 기저세포와 하부 말피기 충에서는 높게 나타나며 표피의 상층부에서는 수용체의 발현이 감소된다¹⁰⁾.

EGF가 세포의 분화와 증식에 영향을 미치고 EGFR이 oncogen v-erb-B와 매우 유사한 점¹¹⁾으로 인해 여러 종양세포에서 EGFR의 발현이 연구되어 왔다. 유방¹²⁾, 위¹³⁾, 폐¹⁴⁾의 편평상피세포암에서 EGFR의 발현이 증가된 보고가 있다. 일부 종양에서는 EGFR의 발현 증가가 예후와 일치한다는 보고¹⁵⁾도 있다. 내부 장기에 대한 EGFR의 발현에 대해

서는 많은 보고가 있으나 각질형성세포에서 발생되는 종양에 대한 EGFR 발현에 대해서는 아직 보고가 많지 않을 뿐만 아니라 기저세포암의 경우 그 결과에서도 여러 차이를 보이고 있다^{15, 16)}. 저자들은 EGFR 단크론항체를 이용하여 면역조직화학적 염색을 시행하여 피부에 발생한 악성 및 양성 상피종양의 EGFR 발현 양상을 조사하고, 병변 조직에서 RNA를 분리하여 EGFR cDNA와 slot-blot hybridization시켜 EGFR mRNA를 정량하였다.

재료 및 방법

1. 대상

대상군은 다른 질환과 합병되지 않은 정상인 피부 조직, 양성 표피종증인 지루각화증, 암전구증인 보웬병과 악성 표피종양인 기저세포암, 편평상피세포암으로 진단된 각각 5명의 환자를 선택하였다(Table 1.). 병변 부위에서 생검한 조직의 일부는 hematoxylin과 eosin으로 염색하여 병리조직학적 진단을 내렸으며, 일부는 즉시 액화 질소에 냉동하여 -70°C에 보관하였다.

Table 1. Studied lesions

Normal skin and benign lesions	
Normal skin	5
Seborrheic keratosis	5
Premalignant lesions	
Bowen's disease	5
Malignant lesions	
Squamous cell carcinoma	5
Basal cell carcinoma	5

* 이 연구는 1992년도 정부학술 장학재단연구비의 지원으로 이루어졌다.

2. 면역조직화학적 염색법

Peroxidase-antiperoxidase(PAP) 방법을 이용하였으며, OmniTags kit(Immuron, USA)를 사용하였다. EGFR에 대한 primary antibody로는 monoclonal mouse anti-human EGFR(Genzyme Co, USA)를 사용하였다. 염색과정은 모두 실온에서 실시하였으며 요약하면 다음과 같다.

냉동 조직을 $6\mu\text{m}$ 의 두께로 절편을 만들고 공기중에 전조시킨 후 4°C 에서 10mM phosphate buffered saline(pH 7.2)(PBS)에 30분간 부란하였다. 그후 1차 및 2차 항체의 비특이적 결합을 억제시키기 위해서 protein blocking antibody(PBA)에 20분간 부란시킨 후, 1차 항체인 peroxidase를 30분간 부란시킨 다음, PBS로 10분간 씻었다. 그리고 2차 항체에 30분간 부란시킨 뒤 다시 PBS로 10분간 씻었다. Peroxidase reagent로는 PAP를 사용하였으며 역시 30분간 부란시킨 후 PBS로 10분간 씻고난 다음, 3-amino-5-ethyl carbazole로 50분간 반응시켜 발색과정을 거친다음 Mayer's hematoxylin으로 대조염색한 후 광학 현미경 하에서 관찰하였다.

3. cDNA probe 제작

American Tissue Culture Cooperation에서 도입한 EGFR cDNA probe는 2.4kb의 Cla I 분절을 pBR 322에 cloning하여 *Escherichia coli* 균주 HB101에 주입시킨 것으로서, 이들을 Triton-lysozyme 방법^{17, 18)}을 이용하여 plasmid DNA를 생산 정제하였다. 그런 다음 nick translation¹⁹⁾으로 cDNA probe를 ^{32}P 로 표지시켜 특이 활성도가 $1 \times 10^8\text{cpm}/\mu\text{g}$ 이상 되도록 하였다.

4. RNA 분리 및 Slot-blot hybridization

Chomzynski와 Sacchi 방법²⁰⁾을 사용하여 다음과 같이 RNA를 분리하였다. 분해한 종양 조직을 단백질 변성제인 guanidinium thiocyanate pH 7.0 완충액(4M guanidium thiocyanate, 25mM sodium citrate, 0.5% salcosyl, 0.1M 2-mercaptoethanol, 0.33% antifoam A emulsion(Sigma co.)) (GT buffer)에 모은 다음, chloroform-isoamyl alcohol, 2M Na-acetate와 phenol을 첨가하고 4°C 에서 20분간 10,000rpm으로 원심분리 한뒤 상층부를 채취하여 isopropanol를 첨가하고 다시 30분간 원심분리하여 침전물을 얻어, GT buffer에 녹였다. 이것을 1시

간 이상 -70°C 에 저장한 뒤 다시 원심분리한 다음 diethylpyrocarbonate로 처리된 물에 녹여 spectrophotometer로 260nm에서 RNA 농도를 측정²¹⁾하였다.

Slot-blot 분석은 먼저 RNA 표본을 formaldehyde로 변성시킨 후 4.0, 2.0, 1.0, 0.5 μg 의 4단계로 희석한 뒤 slot blot vaccum manifold(Minifold II, Schleicher & Schuell, USA)를 이용하여 nitrocellulose 필터 위에 점착하였다. 상기의 방법으로 얻은 각각의 필터들을 공기건조 시킨 후, 78°C 에서 90분간 가온하여 RNA를 필터에 고정시켰다. 그런 다음 필터는 0.75M NaCl, 0.075M Na-citrate, 0.5M Na-phosphate, 50% formamide, 0.1% sodium dodecyl sulfate(SDS), 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ denatured salmon sperm DNA, 0.02% polyvinylpyrrolidone, 0.02% bovine serum albumin과 0.02% Ficoll를 함유한 용액에 42°C 에서 12시간 동안 prehybridization을 하여, 그 다음으로 ^{32}P 로 표지시킨 각각의 cDNA probe를 함유한 상기 용액으로 42°C 에서 48시간 동안 hybridization 하였다. 표적 mRNA와 유전자 재결합반응을 시킨 필터는 0.3M NaCl, 30mM Na-citrate로 실온에서, 15mM Na-citrate, 75mM NaCl, 7.5mM Na-citrate, 0.1% SDS 및 37.5mM NaCl, pH 6.8, 3.75mM Na-citrate, 0.1% Na-citrate, 0.1% SDS로 65°C 에서 10분간 세척 후 필터는 공기건조시켰다. 그런 다음 필터는 강화 스크린이 장치된 X-ray 카세트 필름에 -70°C 에서 3일간 노출시킨 후 현상하고 이를 densitometer(Hoefer GS-300 scanning densitometer, Hoefer Scientific Instruments, USA)로 정량하였다.

결 과

1. EGFR의 면역조직학적 염색 양상

Normal skin:

EGFR이 기저세포층과 하부 말피기층의 각질형 성세포에서 강양성으로 염색되었으며 평평세포들이 성장함에 따라 염색 정도는 서서히 약해졌으며 각질층은 염색되지 않았다(Fig. 1).

Benign tumors:

지루성 각화증에서는 EGFR이 기저층과 말피기층에 고르게 정상보다 더 강하게 염색되었다(Fig. 2).

Premalignant tumors:

보웬 병에서는 이형성세포의 세포막 염색이 거의 음성이었고 일부 병변에서 세포질이 희미하게 염색되었다. 정상과 이형성세포 사이에는 분명한 경계가 관찰되었다(Fig. 3).

Malignant tumors:

기저세포암에서는 대부분의 종양세포에서 세포막에서의 염색이 소실되었다. 5례 중 4례에서 종양세포의 세포질이 주위의 정상 각질형성세포보다 강하게 염색되었고 나머지 1례는 주위의 각질형성세포와 염색이 동일하게 되었다(Fig. 4).

편평상피세포암에서는 분화도에 따라 다양한 염색 양상을 보였다. 비교적 분화가 잘된 종양에서는

정상과 유사한 양상을 보였으나, 비교적 분화가 덜 된 세포에서는 세포막의 염색이 소실되는 반면 세포질이 염색되었다. 그리고 분화가 덜 된 세포에서 염색정도의 다양성을 보였다(Fig. 5).

2. EGFR mRNA의 발현양상

지루성 각화증, 보웬 병, 기저세포암 및 편평상피세포암과 대조군의 피부조직에서 EGFR mRNA를 slot-blot hybridization을 통하여 분석하였다. slot-blot 분석 결과(Fig. 6) 지루성 각화증과 보웬 병에서 EGFR mRNA 양은 대조군에 비해 증가되지 않았으나 기저세포암과 편평상피세포암에서는 각각 약 3배 정도 증가되었다(Table 2.).



Fig. 1. Normal skin. EGFR showed strong staining of basal cells and lower keratinocytes of the stratum malpighii ($\times 40$).



Fig. 3. Bowen's disease. There is diminished membrane labelling. Note the sharp cut-off between normal and abnormal keratinocyte ($\times 100$).



Fig. 2. Seborrheic keratosis stained with FGFR. There is increased staining at the base and uniform differentiation ($\times 100$).



Fig. 4. Basal cell carcinoma. Tumors expressing normal amount of EGFR. Membrane labelling is lost ($\times 400$).

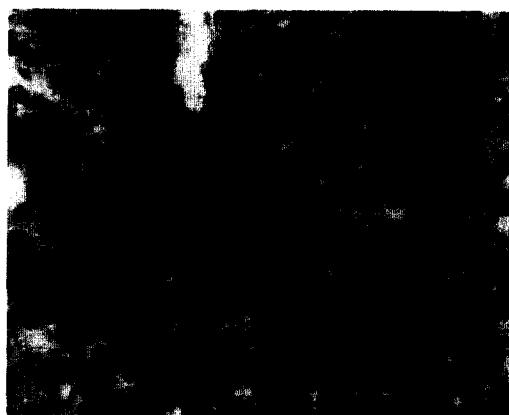


Fig. 5. Squamous cell carcinoma. Tumors expressing supranormal amount of EGFR. Membrane labelling is lost, but increased cytoplasmic staining ($\times 400$).

Table 2. Quantitation of EGFR mRNA(U/ μ g) levels

	C (n=5)	SK (n=5)	BD (n=5)	BCC (n=5)	SCC (n=5)
EGF-R	100	104 \pm 10	110 \pm 15	295 \pm 27*	301 \pm 30*

C: Control, SK: Seborrheic keratosis,

BD: Bowen's disease

BCC: Basal cell carcinoma,

SCC: Squamous cell carcinoma

* P<0.05

고 칠

EGF는 표피세포의 성장과 분화, 간엽세포 및 내피세포의 성장을 직접적으로 자극하고 그 외에도 이온분비, 근육수축, 세포이동등 여러가지 기능을 가진다^{22~25)}. 이러한 EGF가 세포들에 mitogen으로 작용하여 세포성장을 일으키기 위해서는 먼저 세포표면의 EGFR에 결합하여 EGF의 signal이 세포막을 지나 세포액으로 전달되게 되는데, 이처럼 EGF가 결합하면 수용체들의 전해질 이동, 형태변화등이 유발되어 결국 세포의 유사분열을 일으키게 된다^{26, 27)}.

EGFR은 1,186개의 아미노산으로 구성된 단백질로 3개의 기능적 영역으로 구성되어 있다. 이는 EGF와 ligand를 인지 또는 결합하는 세포외 부위, 지방막과 내재성 tyrosine kinase의 활성화를 조절하는 transmembrane 부위와 내재성 tyrosine kinase

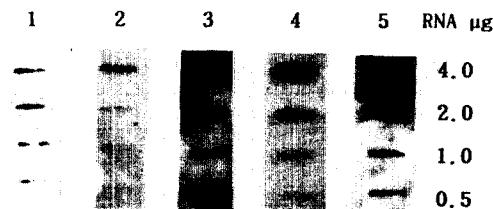


Fig. 6. Slot-blot hybridization of RNA isolates from control(lane 1), seborrheic keratosis(lane 2), Bowen's disease(lane 3), basal cell carcinoma(lane 4) and squamous cell carcinoma(lane 5) tissues.

의 활성화 뿐만아니라 부인산화 작용부위인 세포내부위로 이루어져 있다^{28, 29)}. 일반적으로 정상 피부에 있어서 EGF의 반응성은 EGFR의 수와 편재성에 의해서 결정되어지고 그외에도 결합 친화력, 내성, tyrosine kinase 활성도에 의해 영향을 받게되며, EGF 결합력과 면역반응 수용체는 정상세포의 성장과 분화에 특징적인 양상을 나타내나 건선, 바이러스 감염, 암, 암전구증과 같은 비정상적인 성장과 분화를 하는 질병에서는 변화된 양상을 나타낸다^{24, 26, 30, 31)}.

EGFR은 표피, 진피, 간, 증추신경, 태반, 근육조직에서 관찰되며 그중 표피세포의 기저층에 많이 분포되어 있다^{28~31)}. EGFR은 각질형성세포의 정상기능에 중추적인 역할을 하며 발현에 변형이 초래되었을 때는 각질형성세포의 기능과 표피의 형성에 큰 변화를 초래한다. 본 연구에서는 각질형성세포 종양에서 일어난 양적인 변화 뿐만아니라 subcellular EGFR분포의 질적인 변화도 관찰할 수 있었다. 양성피부종양에서는 EGFR발현의 기본적인 변형은 관찰되지 않았다. 그러나 암전구증과 악성종양에서는 EGFR의 subcellular distribution에 일련의 변화를 관찰할 수 있었다. 각질형성세포의 초기 암전구증인 보웬 병의 경우에는 이형성세포의 세포질이나 세포막에서 EGFR의 발현이 관찰되지 않았다. 편평상피세포암의 경우 비교적 분화가 잘 된 세포에서는 정상과 유사한 염색 양상을 보이나 비교적 분화가 덜된 세포에서는 EGFR이 세포막에는 전혀 염색되지 않고 세포질에서만 관찰되었다. 이러한 진행 과정으로 세포가 악성화 할수록 EGFR이 세포막

보다는 세포질에 많이 축적됨을 알 수 있었다.

Merrit 등³²⁾에 의하면 종양을 형성하기 쉬운 화학적, 물리학적 및 생물학적 요인들이 암유전자의 활성화 또는 종양 억제 유전자의 불활성화에 관여하며 21명의 SCC환자에서 10개의 암유전자의 증폭을 관찰하였다고 하며, Ishitoya 등³³⁾은 편평상피세포암에서 EGFR 유전자의 증폭과 과다발현을 관찰하였다고 한다. 이 연구에서는 표피성 상피종양에서 EGFR유전자의 증폭 및 발현 양상을 보기 위해 환자의 피부 병변조직에서 RNA를 분리하여 slot blot hybridization한 결과 편평상피세포암과 기저세포암에서의 EGFR mRNA양은 대조군에 비해 약 3배 정도 증가되었다. 이는 상피세포암과 기저세포암에서의 EGFR발현증가는 EGFR 유전자의 증폭 뿐만 아니라, 전사과정에서도 조절됨을 시사한다.

Groves 등³⁴⁾은 침윤성 편평상피세포암의 가장자리에 있는 세포에서 EGFR이 세포질내에서 많이 표현되지만 세포막에서는 표현되지 않음을 보고하면서 종양세포가 점점 악성화 쪽으로 진행하면 세포막보다는 세포질내에서 EGFR이 많이 축적된다고 하였다. 세포외부 표면에 있는 EGFR이 하향조절되는 이유로는 첫째, EGF외에도 EGFR을 공히 사용하는 각질형성세포에서 만들어지는 TGF α 가 EGF와 함께 세포외의 ligand로서 수용체를 모두 점유하여 이들이 세포를 지나치게 자극함으로 EGFR의 세포막표현은 소실되고 세포질내의 수용체가 축적되는 것을 들 수 있고^{9, 26)} 둘째로, 수용체 분자자체에 미묘한 변화가 일어남으로 세포막에서의 수용체와 ligand 사이에 정확한 부착이 일어나지 않기 때문이라고 한다^{9, 26)}. 본 연구에서도 편평상피세포암에서는 근본적으로는 다양한 EGFR의 표현을 보였지만 세포막에서의 표현보다는 세포질내에서의 표현도가 더 뚜렷하였다.

기저세포암의 경우는 전반적으로 정상피부 각질형성세포와는 달리 4례에서는 세포막 염색이 감소되고 세포질 염색이 강하게 발현되었고 2례에서는 정상과 유사하게 염색되었다. 여러 연구에 의하면 기저세포암에서의 면역조직화학적 성적은 다양한데 Groves 등³⁴⁾은 초기의 기저세포암 병변에서는 세포질내의 EGFR의 표현이 거의 없다고 하였고 Lavrijsen 등¹⁶⁾은 기저세포암에서의 표현도가 정상피부에서와 같다고 하였다. 기저세포암에서 EGFR의 발현감소는 EGFR이 파괴됨으로 EGFR 항체를 인지하지 못한 결과로도 생각되며 또한 종양자체에

서 산생된 성장인자에 의해서 EGFR이 온페된 때문으로 생각된다. 이는 Bauknecht 등³⁵⁾이 실시한 125 IEGF를 이용한 12개의 기저세포암의 병변에서 EGFR의 표현을 보지 못했다는 결과에서 알 수 있고 Sporn과 Roberts 등³⁶⁾도 기저세포암의 종양자체에서 성장인자를 분비하여 EGFR이 먼저 결합됨으로 이의 표현이 감소되는 autocrine hypothesis를 주장한 바 있다. Waterfield 등³⁷⁾도 종양내에서 EGFR 표현도를 평가하기 위해 특별한 probe를 이용해 in situ hybridization한 결과 EGF가 점유된 수용체를 인지하며 EGF 이외의 다른 성장인자가 미리 결합됨으로 이 EGFR이 감소된다고 하였다. 기저세포암에서 EGFR의 염색양상이 보고에 따라 다른 이유는 아직 확실치 않으나 각각의 연구진들이 사용한 항체의 차이 때문이라 생각되며 또 다른 EGFR에 작용하는 cytokine에 대한 연구도 필요하리라 여겨진다. 아직까지 EGFR이 세포들의 발암현상이나 세포들의 다른 이차적인 변화유발에 직접 관여한다고 단정지울 수는 없지만 세포막에서의 EGFR 표현이 감소되고 세포질내의 표현이 증가되는 경우에는 세포의 악성변성과정과 관계있다고 생각되며 앞으로 종양의 병인연구에 도움이 될 것으로 사료된다.

요 약

피부에 발생한 악성 및 양성 상피종양의 EGFR 발현 양상을 조사하기 위하여 EGFR 단크론항체를 이용하여 지루 각화증 5례, 보웬 병 5례, 편평상피세포암 5례, 기저세포암 5례에 대해 면역조직화학적 염색을 시행하였고 RNA를 분리하여 EGFR cDNA probe와 유전자 재결합 시킨후 각각에서 mRNA를 정량하였다.

정상피부의 표피에서는 기저층의 각질형성세포에서 가장 강하게 EGFR이 표현되었으나 상층부로 올라갈수록 표현도가 약해졌다.

지루성 각화증에서는 EGFR이 기저층과 말피기층에 고르게, 정상보다 더 강하게 염색되었다.

보웬 병에서는 이형성세포의 세포막 염색이 거의 음성이었고 일부 lesion에서 세포질이 희미하게 염색되었다. 정상과 이형성세포 사이에는 분명한 경계가 관찰되었다.

기저세포암에서는 대부분의 종양세포에서 세포막에서의 염색이 소실되었다. 5례 중 4례에서 종양세포

의 세포질이 주위의 정상 각질형성세포보다 강하게 염색되었다. 그러나 1례에서는 병변 세포가 정상과 유사하게 염색되었다.

편평상피세포암에서는 분화도에 따라 다양한 염색 양상을 보였다. 비교적 분화가 잘된 종양에서는 정상과 유사한 양상을 보였으나, 비교적 분화가 덜 된 세포에서는 세포막의 염색이 소실되는 반면 세포질이 염색되었다. 그리고 분화가 덜 된 세포에서 염색정도의 다양성을 보았다.

Slot blot hybridization한 결과 편평상피세포암과 기저세포암에서의 EGFR mRNA양은 대조군에 비해 약 3배 정도 증가되었다. 이는 상피세포암과 기저세포암에서의 EGFR발현증가는 EGFR 유전자의 증폭 뿐만 아니라, 전사과정에서도 조절됨을 시사한다.

이상의 결과로 보아 세포에서의 EGFR의 표현이 세포의 악성화에 관여한다고 단정지울 수는 없지만 세포내 EGFR의 변화가 표피내 상피종양의 악성화에 중요한 역할을 할 수 있었고 향후 종양의 병인규명에 도움이 되리라 생각된다.

참 고 문 헌

- Cohen S: Isolation of mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the newborn animals. *J Biol Chem* 1962; 237: 1555-1561.
- Rheinwald JG, Green H: Epidermal growth factor and the multiplication of cultured human keratinocytes. *Nature* 1977; 265(5593): 421-424.
- Green H: Terminal differentiation of cultured human epidermal cells. *Cell* 1977; 11(2): 405-416.
- Cohen S, Elliott GA: The stimulation of epidermal keratinisation by a protein isolated from the submaxillary gland of the mouse. *J Invest Dermatol* 1963; 40: 1-5.
- Brown GL, Nanney LB, Griffen J, et al: Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor. *N Engl J Med* 1989; 321(2): 76-79.
- Covelli I, Rossi R, Frati L: Synthesis of bioactive ¹³¹I-labelled epidermal growth factor and its distribution in rat tissues. *Eur J Biochem* 1972; 27(2): 225-230.
- Gill GN, Bertics PJ, Santon JB: Epidermal growth factor and its receptor. *Mol Cell Endocrinol* 1987; 51(3): 169-186.
- Deryck R: Transforming growth factor alpha. *Cell* 1988; 54(5): 593-598.
- Coffey RJ, Deryck R, Wilcox JN, et al: Protein and auto-induction of transforming growth factor-alpha in human keratinocytes. *Nature* 1987; 328(6133): 817-820.
- Nanney LB, Magid M, Stoscheck CM, et al: Comparison of epidermal growth factor binding and receptor distribution in normal human epidermis and epidermal appendages. *J Invest Dermatol* 1984; 83(5): 385-393.
- Downward J, Yarden Y, Mayes E, et al: Close similarity of epidermal growth factor receptor and erb B oncogene protein sequences. *Nature* 1984; 307(5951): 521-527.
- Sainsbury JRC, Farndon JR, Harris AL, et al: Epidermal growth factor receptors on human breast cancers. *Br J Surg* 1985; 72(3): 186-188.
- Yasui W, Sumiyoshi H, Hata J, et al: Expression of epidermal growth factor receptor in human gastric and colonic carcinomas. *Cancer Res* 1988; 48(1): 137-141.
- Berger MS, Gullick WJ, Greenfield C, et al: Epidermal growth factor receptors in lung tumors. *J Pathol* 1987; 152(4): 297-307.
- Gusterson B, Cowley G, Smith JA, et al: Cellular localisation of the human epidermal growth factor receptor. *Cell Biol Int Rep* 1984; 8(8): 649-655.
- Lavrijsen APM, Tieben LM, Ponec M, et al: Expression of EGF receptor, involucrin and cytokeratins in basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas of the skin. *Arch Dermatol Res* 1989; 281(2): 83-88.
- Uitto J, Murray LW, Blumberg B: Biochemistry of collagen in disease. *Ann Intern Med* 1986; 105(5): 740-756.
- Uitto J: Collagen polymorphism: Isolation and partial characterization of alph(I)-trimer

- molecules in normal human skin. *Arch Biochem Biophys* 1979; 192(2): 371-379.
19. Bauer EA, Stricklin GP, Jeffrey JJ, et al: Collagenase production by human skin fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 1975; 64(1): 232-240.
20. Chomezynski P, Sacchi N: Single-step method of RNA isolation by acidguanidium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem* 1987; 162(1): 156-159.
21. LeRoy EC: Increased collagen synthesis by scleroderma skin fibroblast in vitro. A possible defect in the regulation or activation of the scleroderma fibroblast. *J Clin Invest* 1974; 54(4): 880-889.
22. King LE, Ellis DL, Gates RE et al: The role of epidermal growth factor in skin disease. *J Am Acad Dermatol* 1988; 29(3): 154-158.
23. Carpenter G, Cohen S: Epidermal growth factor. *Ann Rev Biochem* 1979; 48: 193-216.
24. Stoscheck CM, King LE: Functional and structural characteristics of EGF and its receptor and their relationship to transforming proteins. *J Cell Biochem* 1986; 31(2): 135-152.
25. King LE, Stoscheck CM, Gates RE et al: Epidermal growth factor and transforming growth factor α . In Goldsmith L(ed): *Biochemistry and physiology of the skin*. New York, Oxford University Press, 1988, pp 213-248.
26. Carpenter G: The biochemistry and physiology of the receptor kinase for epidermal growth factor. *Mol Cell Endocrinol* 1983; 31(1): 1-19.
27. Schlessinger J, Schreiber AB, Levi A et al: Regulation of cell proliferation by epidermal growth factor. *CRC Crit Rev Biochem* 1983; 14(2): 93-111.
28. King LE, Gates RE, Stoscheck CM et al: The EGF/TGF α receptor in skin. *J Invest Dermatol* 1990; 94(6 supp): 164-170.
29. King LE, Gates RE, Stoscheck CM et al: Epidermal growth factor/transforming growth factor alpha receptors and psoriasis. *J Invest Dermatol* 1990; 95(5): 10-20.
30. Amagai M, Ozawa S, Ueda M et al: Distribution of EGF receptor expressing and DNA replicating epidermal cells in psoriasis vulgaris and Bowen's disease. *Br J Dermatol* 1988; 119(5): 661-668.
31. Nazmi MN, Dykes PJ, Marks R: Epidermal growth factor receptors in human epidermal tumours. *Br J Dermatol* 1990; 123(2): 153-161.
32. Merritt WD, Weissler MC, Turk BF et al: Oncogene amplification in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol* 1990; 116(12): 1394-1398.
33. Ishitoya J, Toriyama M, Oguchi N et al: Gene amplification and over expression of EGF receptor in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Br J Cancer* 1989; 59: 559-562.
34. Groves RW, Allen MH, MacDonald DM: Abnormal expression of epidermal growth factor receptor in cutaneous epithelial tumours. *J Cutan Pathol* 1992; 19(1): 66-72.
35. Bauknecht T, Gross G, Hagedorn M: Epidermal growth factor receptors in different skin tumours. *Dermatologica* 1985; 171(1): 16-20.
36. Sporn MB, Roberts AB: Autocrine growth factors and cancer. *Nature* 1985; 313(6005): 745-747.
37. Waterfield MD, Mayes ELV, Stroobant P, et al: A monoclonal antibody to human epidermal growth factor receptor. *J Cell Biochem* 1982; 20(2): 149-161.

=Abstract=

Expression of Epidermal Growth Factor Receptor in Epidermal Tumors

Jae Bong Jung, MD; Kyu Suk Lee, MD; Joon Young Song MD

Department of Dermatology, Keimyung University,

School of Medicine, Taegu, Korea

Epidermal growth factor(EGF) and transforming growth factor alpha(TGF α) are important keratinocyte mitogens. Their effect are mediated by a cell membrane receptor((EGFR), quantitative and qualitative abnormalities of which may be responsible for deranged keratinocyte proliferation and differentiation. We have therefore examined EGFR expression immunohistochemically in a variety of benign and malignant epithelial neoplasms using monoclonal antibodies to the extracellular and intracellular receptor domains, In benign tumor(seborrheic keratosis), there was an ordered pattern of EGFR expression. In malignant tumors(basal and squamous cell carcinoma), there was loss of membrane labelling and cytoplasmic accumulation of the receptor. In premalignant proliferation(Bowen's disease), there was loss of membrane receptor with absent cytoplasmic EGFR.

In slot-blot analysis, the levels of EGFR mRNA in sguamous cell carcinoma and basal cell carcinoma revealed 3 fold elevation when compared to normal skin.

We suggest that dysregulation of the EGFR may be important in the development of cutaneous epithelial malignancies.

Key Words: Cutaneous epithelial tumors, Epidermal growth factor receptor