

전립선암에서 bcl-2, CD44 및 p53 유전자 발현의 임상적 의의

The Expression of bcl-2, CD44 and p53 in Prostatic Adenocarcinoma

Byung Tae Lee, Choal Hee Park, Kwan Kyu Park*

From the Department of Urology and Pathology,
Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea

대한비뇨기과학회지
제39권 제12호 1998년

Purpose: We evaluated the associations between the expression of bcl-2, CD 44, p53 and tumor progression in prostate cancer.

Materials and Methods: Samples of prostatic tissue from 36 men with histologically confirmed prostate cancer were obtained by biopsy or transurethral prostatectomy, and we examined the expression of bcl-2, CD44, p53 using immunohistochemical staining and related their expression with the stage, grade, disease progression.

Results: Ten of 23 tumors were positive for bcl-2, 10 of 20 negative for CD44 and 11 of 16 positive for p53 had progression. Nine of 16 tumors positive for p53 were poorly differentiated compared with 6 of 20 negative for p53($p<0.05$). Also, 13 of 20 tumors negative for CD44 were poorly differentiated compared with 2 of 16 positive for CD44($p<0.05$). A significant number of patients positive for p53 progressed and had shorter time to progression compared to those negative for p53($p<0.05$). Bcl-2 staining was not correlated with grade, clinical stage and tumor progression. p53 staining was not correlated with clinical stage, whereas CD44 was not correlated with clinical stage and tumor progression.

Conclusions: There was an association between aggressive behaviour of prostate cancer and the increasing expression of p53. This study confirmed that the expression of p53 had significant impact on the disease progression regardless of stage in the prostate cancer. However, the expression CD44 and bcl-2 had no role in the progression and clinical stage of the prostate cancer. (Korean J Urol 1998; 39: 1229~35)

Key Words: Prostate cancer, bcl-2, CD44, p53

계명대학교 의과대학
비뇨기과학교실, 병리과학교실*

이병태·박철희·박관규*

접수일자 : 1998년 3월 26일

교신저자 : 박 철 희
동산의료원 비뇨기과
대구시 중구 동산동 194
☎ 700-310
전화 : 053) 250-7642

서 론

암환자의 임상경과가 환자에 따라 상이한 현상은 여러 암들에서 보이는 공통된 특징이지만 전립선암이 지니는 특성을 여러 각도에서 관찰하면 상당히 많은 예후인자들을 발견할 수 있고, 이러한 예후인자들의 분류는 생존율 및 재발율의 예측 뿐 아니라 술후 추가적인 치료를 결정하는 판단 인자로도 적용할 수 있어 의미를 가지게 된다.

최근 종양발생에 관한 연구로서 세포의 사망에 관한 조절이 상이 종양의 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 받아들여지고 있고 이러한 세포고사 과정을 촉진 또는 억제시키는데 관여하는 유전자들이 밝혀지고 있다. 이

중 bcl-2는 18번 염색체에 위치하는 원종양유전자(protooncogene)로 apoptosis라고 알려져 있는 계획된 세포사망(programmed cell death)을 방해하여 세포의 생존율을 연장시키는 기능을 수행한다.¹ 최근의 연구결과에 의하면 폐의 비소세포암, 전립선암 등의 고형종양에서도 bcl-2가 발현하며 이의 발현이 환자의 예후와도 밀접한 관련이 있다고 보고되어 있다.^{2,3} 그리고 p53 유전자는 인체의 17번 염색체의 단완에 위치한⁴ 종양억제유전자로서 이 부위에서의 돌연변이는 인체 종양에서 발견되는 가장 혼란 유전적 이상으로 알려져 있다. 정상적인(wild-type) p53 단백은 시험관 내 실험에서 세포들의 종식과 변형을 억제한다는 것이 입증되었다.⁵ 한편 돌연변이형 p53 단백은 돌연변이 ras 유전자와 협동하여 세포의 변형을 유발하는 것이 증명되었다.⁶

* 본 논문은 1997년도 동산의료원 특수과제 연구비로 이루어졌음.

세포의 사망에 관한 조절이상 이외에도 고형성 종양의 전이과정이 림프구 이동의 과정과 유사한 단계가 많으므로 정상 림프구의 이동을 결정하는 세포 표면분자들이 고형성 종양세포의 전이에도 관여하지 않을까 생각되고 있고,⁷ 세포 표면분자중의 하나인 CD44는 hyaluronic acid의 수용체로 작용하여 세포가 hyaluronic acid에 좀더 강하게 부착하게 함으로써 종양의 확장을 도와주어 전이의 가능성을 높인다고 생각된다.⁸

이에, 저자들은 전립선암 조직에서 면역조직화학방법으로 p53, bcl-2 및 CD44의 발현양상을 관찰하여 전립선암의 예후인자로 알려진 임상병기, Gleason grade 와의 관계 그리고 전립선암의 진행과의 상관관계를 비교 분석하여 전립선암의 악성도 및 향후 보완적인 예후 예측인자로서의 가치 평가에 대한 기초적 연구를 하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

1985년 6월부터 1995년 6월까지 본원 비뇨기과에서 전립선암으로 진단된 환자 중에서 hematoxylin-eosin 으로 염색된 조직표본과 각 환자의 임상기록을 재집토하여 파라핀 초매블록의 보존상태가 양호하고 12개월 이상의 추적관찰이 가능하였던 36례를 선택하였다. 대상환자의 연령은 56세에서 81세까지로 평균 69.8세였다. 진단 당시의 임상병기는 A 6례, C 3례, D1 5례, D2 22례였고 치료는 단순 추적관찰(임상병기 A군)과 외과적 또는 내파적 남성호르몬차단요법(임상병기 C, D1, D2)만을 시행하였다. 근치적 전립선적출술이나 방사선 치료를 시행한 경우는 없었다.

2. 병리학적 분화도 및 임상적 병기 평가

병기판정은 기본적으로 직장축진을 포함한 이학적 검사와 흉부방사선검사, 방사성동위원소 골주사, 혈중 전립선특이항원 측정에 의해 내려졌다. 전립선암의 조직학적 분화도는 Gleason grading system에 의하여 분류하였으며 전립선암의 선 형성형태 및 배경조직과의 관계를 관찰하여 Gleason score 2-4군, 5-7군, 8-10군으로 분류하였다.

3. 임상경과의 분석

임상적인 진행의 판정기준은 환자의 임상기록을 검토하여 진단 당시보다 혈청내 전립선특이항원치가 50% 이상 증가한 경우, 방사성동위원소 골주사 소견상 새로운 점이 발견된 경우 또는 직장축진상 종양의 변화가 있을 경우 진행으로 판정하였다.

4. 면역조직화학염색

p53의 면역조직화학염색은 4μm 두께의 파라핀절편을 유리슬라이드에 부착시키고 60°C에서 1시간동안

방치한 후 xylene과 알코올로 탈 파라핀 및 합수를 하였다. 내인성 peroxidase의 차단을 위해 메탄올과 30% 과산화수소수가 9:1의 비율로 섞인 용액에서 15분간 처리하고 PBS(phosphate buffered saline, pH 7.2)로 수세하였다. 그 후 포르말린 고정으로 조직 내에 감추어진 항원을 노출시키기 위해 1% zinc sulfate-용액에 담구어 microwave 오븐을 이용하여 15분간 가열하였다. 실온에서 20분 가량 식힌 후 30분간 normal horse serum(Vectastain Elite kit)을 가한 후 일차항체인 p53 단클론 항체(DO7, Novocastra, UK)를 1:100으로 희석하여 2시간동안 37°C에서 반응시켰다. PBS로 수세하고 이차항체인 biotynylated antimouse IgG(Vectastain Elite kit)를 가하여 37°C에서 15분간 둔 후 PBS로 다시 수세하였다. 그후 peroxidase-conjugated streptavidin (DAKO, USA) 1:500을 37°C에서 15분간 반응시킨 후 PBS로 수세하고 DAB(3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride)로 10-20분간 실온에서 발색시키고 Mayer's hematoxylin으로 대조염색을 실시하였다. 양성대조로는 사전 실험에 의해 p53의 발현이 증명된 폐의 편평상피암조직을 이용하였고 염색 결과의 판독은 핵에 갈색으로 염색되면 양성으로 간주하였다. 음성 대조는 일차항체 대신 PBS를 사용하여 위와 동일한 과정에 의해 염색하였다.

bcl-2의 면역조직화학적 염색은 p53과 같은 방법으로 하였고 일차항체는 bcl-2 단클론항체(DAKO, Carpenteria, CA, USA)를 1:100으로 희석하여 사용하였다. 음성 대조표본 슬라이드는 bcl-2 항체 대신에 phosphated buffered saline을 사용하였으며, 양성 대조군은 표본 내에 침윤된 B-림프구로 하였고 염색 결과의 판독은 세포질에 갈색으로 염색되면 양성으로 간주하였다.

CD44의 면역조직화학적 염색은 p53과 같은 방법으로 하였고 일차항체는 CD44 단클론 항체(DAKO, Carpenteria, CA, USA)를 1:100으로 희석하여 사용하였다. 염색 결과의 판독은 세포막에 갈색으로 염색되면 양성으로 간주하였다. 음성 대조는 일차항체 대신 PBS를 사용하여 위와 동일한 과정에 의해 염색하였다.

5. 염색조직의 판독

염색된 조직의 판독은 광학현미경하에서 두명의 독립된 연구자가 bcl-2, p53, CD44의 발현유무와 발현 양상을 관찰하였다. bcl-2 단백의 면역조직화학적 반응은 종양세포의 세포질에 진하게 염색된 경우, p53의 경우는 종양세포의 핵에 염색되는 경우, 그리고 CD44의 경우는 종양세포의 세포막에 염색되는 경우 양성반응으로 하였고 염색 정도가 약한 세포도 염색되지 않는 세포와 구별되는 것은 양성으로 하였다. bcl-2, p53, CD44 모두 먼저 100배 시야의 저배율에서 염색된 세포가 전체세포의 5% 이상인 경우 양성으로 판정하였다.^{9,10}

결 과

1. p53, CD44 및 bcl-2 종양단백의 발현양상 및 발현율

전립선암에서 p53 종양단백의 발현은 양성 대조군으로 선택한 폐암조직과 마찬가지로 전립선암 세포의 핵에 미만성으로 나타났으며(Fig. 1), bcl-2 종양단백의 발현은 전립선암세포의 세포질에 미만성으로 나타났다(Fig. 2). CD44의 발현은 전립선암세포의 세포막에 주로 나타났다(Fig. 3). 전체 전립선암 36례에서 p53, CD44, bcl-2 단백의 발현율은 각각 45%(16/36), 45%(16/36), 64%(23/36)이었다(Table 1).

2. 조직학적 분화도에 따른 p53, CD44 및 bcl-2 종양단백의 발현율

전립선암의 각 조직학적 분화도에 따른 p53의 발현율은 Gleason score 2-4군에서 25%, 5-7군이 35%, 8-10군이 60%였고, bcl-2의 발현율은 Gleason score 2-4군에서 75%, 5-7군이 77%, 8-10군이 47%였고, CD44의 발현율은 Gleason score 2-4군에서 100%, 5-7군이 59%, 8-10군이 13%로서 p53 종양단백의 발현율은 병리조직학적 분화도가 나쁠수록, 즉 Gleason score가 높을수록 발현율이 높았고($p<0.05$, chi-square test), CD44의 발현

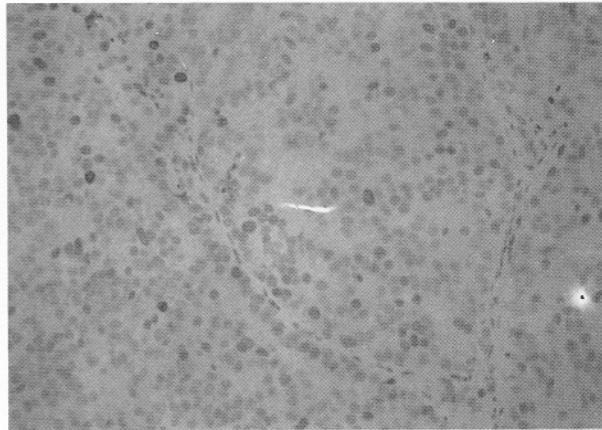


Fig. 1. Prostate adenocarcinoma. Many tumor cells show strong positive nucleus for p53 protein. The intervening stroma is exclusively negative(×100).

Table 1. Frequency distribution of p53, bcl-2, CD44 expression related to Gleason score

	Gleason score(%)			Total
	2-4(n=4)	5-7(n=17)	8-10(n=15)	
p53(+)	1 (25)	6 (35)	9 (60)*	16 (45)
bcl-2(+)	3 (75)	13 (77)	7 (47)	23 (64)
CD44(+)	4 (100)**	10 (59)	2 (13)	16 (45)

*: $p<0.05$ (chi-square), **: $p<0.05$ (chi-square)

율은 병리조직학적 분화도가 좋을수록 발현율이 높았으나($p<0.05$, chi-square test), bcl-2 종양단백의 발현율은 분화도와는 상관관계가 없었다($p>0.05$, chi-square test)(Table 1). Gleason score를 2-6군, 7군, 8-10군으로 분류하였을 경우 각 종양단백의 발현율은 분화도와 상관관계가 없었다.

3. 임상병기에 따른 p53, CD44 및 bcl-2 종양단백의 발현율

각 임상병기에 따른 p53 종양단백의 발현율은 임상 병기 A군에서 50%, C군에서 33%, D1군에서 20%, D2군에서 50%였고, bcl-2 종양단백의 발현율은 임상병기 A군에서 100%, C군에서 67%, D1군에서 80%, D2군에서 50%였고, CD44의 발현율은 임상병기 A군에서 83%, C군에서 67%, D1군에서 60%, D2군에서 27%로서 p53, bcl-2, CD44의 발현과 임상병기와는 상관관계가 없었다($p>0.05$, chi-square test)(Table 2).

3. p53, CD44 및 bcl-2 단백의 발현양상에 따른 전립선암의 진행율 및 진행기간

치료는 단순 추적관찰(임상병기 A군)과 외과적 또는 내과적 남성호르몬 차단요법(임상병기 C, D1, D2)만을 시행하여 치료에 따른 진행율 및 진행기간의 비교는 통

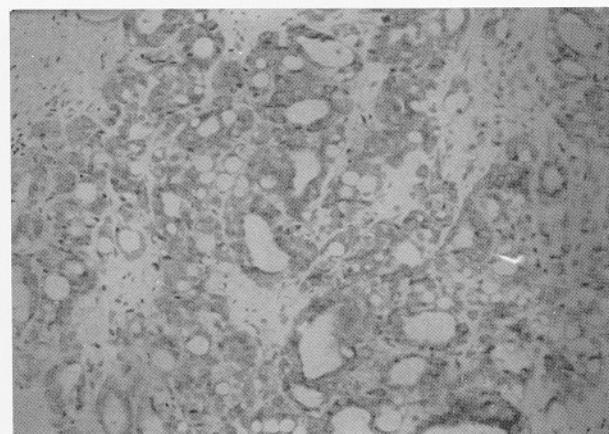


Fig. 2. Prostate adenocarcinoma. Many tumor cells show strong positive cytoplasm for bcl-2 protein. The intervening stroma is exclusively negative(×200).

Table 2. Frequency distribution of p53, bcl-2, CD44 expression related to clinical stage

	Clinical stage(%)				Total
	A(n=6)	C(n=3)	D1(n=5)*	D2(n=22)*	
p53(+)	3 (50)	1 (33)	1 (20)	11 (50)	16 (45)
bcl-2(+)	6 (100)	2 (67)	4 (80)	11 (50)	23 (64)
CD44(+)	5 (83)	2 (67)	3 (60)	6 (27)	16 (45)

*: Incidence of p53, bcl-2, CD44 expression in stage D prostatic adenocarcinoma is not significantly higher than that in stage A, & C($p>0.05$, chi-square).

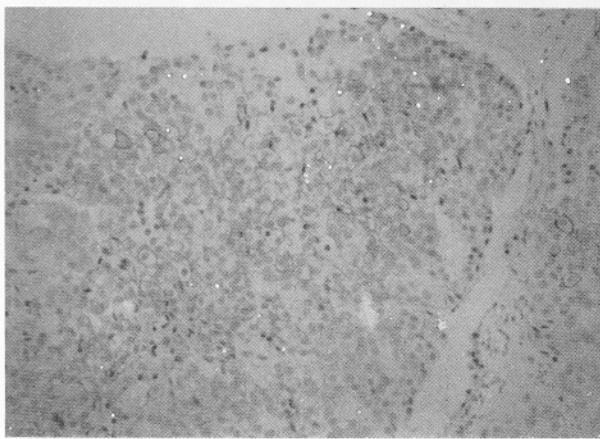


Fig. 3 Prostate adenocarcinoma. Many tumor cells show strong positive cell member for CD44 protein. The intervening stroma is exclusively negative($\times 200$).

Table 3. Frequency distribution of p53, bcl-2, CD44 expression related to disease progression

Disease progression rate(%)	
p53(+)*	11/16(69)
bcl-2(+)	10/23(44)
CD44(+)	7/16(44)
Disease progression mean time(mon, range)	
p53(+)	17.3(4-38)
bcl-2(+)	22.1(11-23)
CD44(+)	19.3(16-33)
p53(-)	6/20(30)
bcl-2(-)	7/13(54)
CD44(-)	10/20(50)

*; Incidence and time of disease progression in p53 expression is significantly higher than that in p53 non-expression ($p<0.05$, chi-square).

계적 의의가 없었다. 또한 각 임상병기에서 p53, bcl-2, CD44의 발현에 따른 진행율의 차이는 각 임상병기의 증례수 분포가 부적절하여 각 군에 따른 통계적 의의가 없어 Bryne 등¹⁰의 경우처럼 각 유전자의 발현유무만을 통해 전체적인 통계처리를 시도하였다. 전체 36례 중 17례(47%)가 평균 추적관찰기간 39개월(13-69개월)에 진행을 하였고, 평균진행기간은 22개월(4-38개월)이었다. p53에 양성발현을 보인 16례중에서 진행을 하였던 경우가 11례(69%)였고, 음성인 20례에서는 6례(30%)가 진행을 하여 p53 양성인 경우 진행율이 의미 있게 높았다($p<0.05$). 그러나 bcl-2의 경우 양성인 23례중에서 진행을 하였던 경우는 10례(44%)였고, 음성인 13례중에서는 7례(54%)였다. CD44의 경우 양성인 16례중 진행을 하였던 경우는 7례(44%)였고, 음성인 20례중에서는 10례(50%)에서 진행을 하였다. 따라서 bcl-2와 CD44의 양성발현과 진행율과는 상관관계가 없었다($p>0.05$). 진행기간은 p53 양성인 경우 평균 17개월(4-48개월)로서 p53 음성인 경우의 평균 28개월(23-33개월)보다 의미 있게 짧았다($p<0.05$). 그러나 bcl-2 양성인 경우 22개월(11-23개월), bcl-2 음성인 경우 18개월(4-38개월)이었

Table 4. Multivariate analysis of disease progression with p53, bcl-2 and CD44

Charateristics	SE	p value
p53	0.164	0.025
bcl-2	0.172	0.588
CD44	0.168	0.987
Constant	0.166	0.038

SE; standard error

Table 5. Disease progression rate according to combination expression of p53, bcl-2 and CD44

Group	p53	bcl-2	CD44	Progression rate(%)
1	(-)	(-)	(-)	1/4(25)
2	(-)	(-)	(+)	1/3(33)
3	(-)	(+)	(-)	3/6(50)
4	(+)	(-)	(-)	5/5(100)
5	(-)	(+)	(+)	1/7(14)
6	(+)	(+)	(-)	1/5(20)
7	(+)	(-)	(+)	0/1(0)
8	(+)	(+)	(+)	5/5(100)
Total				17/36(47)

고, CD44 양성인 경우 19개월(16-33개월), CD44 음성인 경우 21개월(4-38개월)로서 bcl-2와 CD44의 발현과 진행기간과는 상관관계가 없었다($p>0.05$)(Table 3). 다중회귀분석 투입방식(multiple regression enter method)을 이용한 다변량분석을 시행하여 p53, bcl-2, CD44의 발현과 전립선암의 진행과의 상관관계를 비교하여 보았을 경우 p53만이 통계학적 의의가 있었고 bcl-2와 CD44의 발현은 전립선암의 진행과 상관관계가 없었다(Table 4). p53, bcl-2, CD44 종양단백의 발현에 따른 조합으로 8군으로 나누어 전립선암의 진행과의 상관관계를 비교하여 보았을 때 세가지 종양단백이 모두 발현된 군과 p53만이 발현되고 bcl-2와 CD44는 발현되지 않은 군에서 100%의 진행율을 보였고 세가지 종양단백이 모두 발현되지 않은 4례에서는 25%의 진행율을 보이고 있었다(Table 5).

고 찰

p53 유전자는 인체 17번 염색체의 단완에 위치하는 종양억제유전자로⁴ 최근 인체의 여러 악성 종양에서 이 유전자의 돌연변이 또는 불활성화 등의 유전적 변이가 관찰되어 p53 유전자의 유전적 형질변화가 암세포 형성에 중요한 작용을 하는 것으로 생각되고 있다.

핵의 인단백인 p53은 처음에 simian virus 40(SV 40)에 의해 유발된 암을 가진 동물에서 추출된 항혈청과 반응하는 변형된 세포의 추출물에서 발견되었으며,¹¹

다양한 p53의 DNA clone을 분석한 결과 p53은 종양억제인자로 생각되게 되었다.¹² 이런 종양억제유전자는 정상상태에서는 세포의 분화, 증식을 조절하거나 반암인자를 억제하는 유전자이나, 이 유전자가 소실 또는 변이되면 종양억제기능이 상실되며 오히려 암의 발생에 중요한 역할을 한다. 인간의 여러 가지 종양에서 p53 종양억제유전자의 기능이상이 보고되고 있으며, 이러한 결과가 p53유전자의 이상이 암의 발생에 중요한 역할을 한다는 것을 나타내고 있다.^{5,12}

정상세포에서는 p53 단백의 세포내 농도가 빠른 전환으로 인해 매우 낮기 때문에 면역조직화학적 방법으로는 감지되지 않는다. 이에 반해 p53유전자의 돌연변이는 wild type보다 4-20배의 긴 반감기를 갖게된다. 이런 긴 반감기 때문에 핵내에 돌연변이 p53 단백질이 축적되어 농도가 증가되고, 또한 분해가 감소되어 면역조직화학적 방법으로 p53 단백의 감지가 가능하다.¹²

전립선암에서의 p53 종양단백의 전반적인 발현율은 12.7-56%로 보고되고 있고,¹³⁻¹⁶ 종양세포의 분화도가 나쁘거나 진행된 병기일수록 그리고 내분비요법 저항성 전립선암일수록 발현율이 높게 보고되고 있어 전립선암의 예후인자로서의 기능성을 제시하고 있다. Meyers 등¹³은 전립선 내에 국한된 전립선암의 경우 p53의 발현율은 11-20%인 반면 전이된 전립선암의 경우 56%의 p53의 발현율을 보인다고 하였고, Navone 등⁹과 Aprikian 등¹⁴은 p53의 발현은 전립선암 세포의 분화도, 임상병기와 연관이 있고 p53이 발현될수록 진행되는 기간이 짧다고 하였다.

저자들의 연구에서 p53 단구형체에 대한 양성염색은 총 36례의 전립선암 중 45%에서 양성 반응을 보이고 있었다. 염색되는 위치는 대부분 종양세포의 핵이었으나 일부에서는 세포질에도 p53의 염색이 관찰되었는데 이에 대한 원인은 불분명하나 면역화학적 방법의 교차반응이거나 소량의 p53 생산물이 세포질 내에 생산된 것이거나 혹은 파괴물질의 축적으로 생각되어 전다. 그리고 p53의 발현율은 전립선암의 임상병기와는 상관관계가 없었으나 전립선암 세포의 분화도가 블랑 할수록 현저히 높았고, p53에 양성반응을 보인 경우 전립선암의 진행율은 p53 음성인 군에 비해 의미 있게 높았고 전립선암의 진행기간에 있어서도 p53 음성인 군에 비해 의미 있게 짧아 전립선암에서 p53의 발현이 전립선암의 악성도와 상관관계가 있음을 보여주었다. 향후 좀더 많은 증례와 내분비요법에 대한 저항성 정도에 따른 p53의 발현과의 상관관계를 연구한다면 좀 더 명확히 p53과 전립선암의 악성도와의 관계를 파악할 수 있을 것으로 생각된다.

고형성 종양의 전이과정은 여러 단계를 거치는 복잡한 병태생리학적 과정인데 종양세포 표면의 수용체와 혈관 내피세포, 내피세포 하부의 세포와 기질간의 부착성 상호작용이 중요한 역할을 한다고 알려져 있다.^{16,17} 이러한 과정은 림프구 이동의 과정과 유사한 단계가 많으므로 정상 림프구의 이동을 결정하는 세포 표면분

자들이 고형성 종양세포의 전이에도 관여하는지 궁금한 일이다.⁷ CD44는 두 가지 형태가 있는데 90kd 단백(조혈형)은 백혈구에 주로 존재하여 림프구 homing에 중요하며 150-160kd형(상피형)은 상피세포와 간엽세포에 존재하여 hyaluronic acid의 수용체로 작용한다. hyaluronate는 세포부착 기능이 있어 세포 분열이 활발한 상피세포나 침윤성이 강한 종양에서 hyaluronate 결합 능이 증가된다는 보고가 있고, CD44가 collagen, fibronectin 같은 세포와 가질성분에 대한 수용체로도 작용할 수 있다.¹⁸ CD44가 어떻게 악성 표현형에 기여하는지는 아직 확실치는 않지만 CD44의 큰 분자량이 세포가 hyaluronic acid에 좀더 강하게 부착하게 함으로써 종양의 침상을 도와주어 전이의 가능성성을 높인다고 생각된다.⁹

CD44의 발현과 여러 종양들과의 관계는 다양하게 보고되고 있다. Kuppner 등¹⁹은 뇌종양 중 CD44가 조직학적 등급이 높은 신경교종에서 상하게 발현되고 수막종, 수막세포종과 정상뇌조직에서는 약하게 발현됨을 보고하였다. Wielenga 등¹⁶은 대장종양의 진행에 따라 CD44의 발현이 증가됨으로 종양의 진행과 전이에 CD44가 중요한 역할을 할 것으로 생각하였고, 전이가 동반되지 않은 Dukes A, B의 대장암에서 예후인자로서의 유용성을 제시하였다. Horste 등¹⁷도 미만성 대세포림프종에서 CD44 항원의 발현이 비호지킨림프종의 과급에 중요한 역할을 하며 예후 불량인자로 작용함을 시사하였다. Birch 등⁹의 보고에 의하면 흑색종세포종 CD44의 발현이 적은 세포주는 세포의 운동성이 감소되어 있었고 CD44의 발현이 높은 세포주는 세포의 움직임이 증가되고 hyaluronate 기질에 부착력이 강하였다. 따라서 CD44분자가 hyaluronate 수용체로 작용하여 헬류를 통해 전이되는 흑색종세포의 운명을 결정하는데 중요한 역할을 할 것으로 생각하였다. 이외에 위암, 유방암, 방광암 등의 경우 CD44의 과발현과 종양의 악성도와 관계가 있다고 하였고,^{8,19,20} 이에 비해 Fujita 등²¹은 정상 자궁내막에서 기저박측의 선세포내에서 강한 염색성을 관찰하여 CD44가 정상 자궁내막의 기능에 중요한 역할을 하고 오히려 저하된 CD44 발현이 림프관이나 혈관을 통한 자궁내막암 종세포의 전이와 관련된다고 주장하였다. 그리고 편평상피세포암, 난소암 등의 경우에서도 CD44의 발현이 적을수록 악성도와 연관이 있다는 보고가 있다.^{22,23} 기존의 보고와 상반된 이러한 차이는 조직 혹은 장기의 차이에서 기인될 수도 있고 CD44가 달락기와 림프관-혈관 침윤시 일시적으로 소실되었다가 암세포가 림프절에 정착할 때 재발현될 가능성도 있다. 즉 전이에 있어서 CD44의 기능은 상당히 복잡할 것으로 생각된다. 전립선암의 경우 Kallakury 등²⁴은 종양세포의 분화도가 나쁠수록 CD44의 발현율이 낮다고 하였다. 저자들은 전립선암에서 CD44의 발현을 면역조직화학방법으로 조사하여 전립선암의 기존의 예후인자인 Gleason grade, 임상 병기 그리고 임상적인 진행과 비교해본 결과 CD44의 발

현은 전립선암의 조직학적 분화도가 좋을수록 발현율이 높았으나 임상 병기, 임상적인 진행과는 상관관계가 없었다.

bcl-2 단백의 발현은 여러 종양조직에서 검색되어 왔으며 이의 발현이 갖는 임상적 의미에 대하여도 많은 연구가 있어왔다. 보고된 바로는 폐의 비소세포암 (non-small cell lung cancer),³ 유방암²⁵ 등에서는 bcl-2의 발현이 환자의 더 높은 생존율과 관계가 있으며, lymphoproliferative disorder²⁶나 전립선암^{2,15} 등에서는 예후가 좋지 않음을 시사하는 소견이 될 수 있다고 알려져 있다. 서로 다른 조직에서 기원한 종양들에서 bcl-2의 발현이 갖는 예후적 의미가 이와 같이 다른 것으로 보아 bcl-2는 조직간에 서로 다른 기능을 수행할지도 모른다고 생각되고 있지만, 이제까지의 여러 가지 연구 결과를 종합해보면 bcl-2의 발현이 에스트로겐 수용체와 관련된 호르몬 조절과 밀접한 관련이 있으며²⁷ 이러한 사실이 서로 다른 종양에서 bcl-2 발현의 차이를 일부 설명해주고 있다. 전립선암에서의 bcl-2 종양단백은 안드로겐의 존성전립선암 보다 안드로겐비의 존성전립선암에서 발현율이 높게 보고됨으로서 전립선암에서 bcl-2의 발현이 있을 경우 예후가 좋지 않음을 시사하고 있다.²⁷⁻²⁹ Colombell 등²은 침윤성전립선암에서 bcl-2의 발현율이 62%, 전립선 내에 국한된 전립선암에서는 세포의 분화도와 bcl-2의 발현과는 상관관계가 없었으나 내분비요법 저항성전립선암의 경우는 대부분에서 bcl-2가 발현하였다고 보고하여 전립선암의 악성도와 bcl-2의 발현과 상관관계가 있음을 시사하였다. McDonnell 등²⁸은 안드로겐의 존성전립선암의 경우 bcl-2의 발현율이 32%, 안드로겐 비의 존성의 경우 77%로 보고하여 역시 bcl-2와 전립선암의 악성도와의 상관관계를 규명하였다.

저자들의 경우 전립선암에서의 bcl-2 종양단백의 양성을은 전체적으로는 64%였고 전립선암의 분화도와 임상병기와는 bcl-2 종양단백의 발현과는 상관관계가 없었고 전립선암의 진행과도 상관관계가 없어 전립선암의 악성도와 bcl-2와의 상관관계를 규명하지는 못하였으나 향후 안드로겐의 존성과 비의 존성으로 구분하여 bcl-2 종양단백의 발현율을 비교할 필요가 있을 것으로 생각된다.

결 론

면역조직화학적 방법을 통한 p53 단백의 발현율은 전립선암의 분화도가 나쁠수록 높았고 전립선암의 진행율 및 진행기간과도 상관관계가 있어 전립선암의 예후인자로 사용할 수 있는 것으로 생각된다. 그러나 bcl-2, CD44의 발현은 전립선암의 임상병기와 진행과는 상관관계가 없었다. 향후 분자생물학적인 분석과 함께 전향적 연구를 병행한다면 예후인자로서 전립선암과 p53, bcl-2, CD44와의 상관관계를 좀더 명확히 규

명할 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Korsmeyer SJ. bcl-2 initiate a new category of oncogenes: regulators of cell death. *Blood* 1992; 80: 879-86.
- Colombel M, Symmans F, Gil S, O'Toole KM, Chopin D, Benson M, et al. Detection of the apoptosis-suppressing oncoprotein bcl-2 in hormone refractory human prostate cancers. *Am J Pathol* 1993; 143: 390-400.
- Pezella F, Turley H, Kuzu I, Tunekart MF, Dunnill MS, Pierce CB, et al. bcl-2 protein in non-small-cell lung carcinoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 690-4.
- Miller C, Mohandas T, Wolf D, Prokocimer M, Rotter V, Koeffler HP. Human p53 gene is localized to short arm of chromosome 17. *Nature* 1986; 319: 783-4.
- Baker SJ, Markowitz S, Fearon ER, Willson JVK, Vogelstein B. Suppression of human colorectal carcinoma cell growth by wild-type p53. *Science* 1990; 249: 912-5.
- Parada LF, Land H, Weinger RA, Wolf D, Rotter V. Cooperation between gene encoding p53 tumor antigen and ras in cellular transformation. *Nature* 1984; 312: 649-51.
- Birch M, Mitchell S, Hart IR. Isolation and characterization of human melanoma cell variants expressing high and low levels of CD44. *Cancer Res* 1991; 51: 6660-5.
- Heider KH, Hofman M, Hors E, van den Berg F, Ponta H, Herrlich P, et al. A human homologue of the rat metastasis-associated variant of CD44 is expressed in colorectal carcinomas and adenomatous polyps. *J Cell Biol* 1992; 120: 623-7.
- Navone N, Troncoso P, Pisters LL. p53 protein accumulation and gene mutation in the progression of human prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1657-99.
- Bryne RL, Home CHW, Robinson MC, Autzen P, Apakama I, Bishop RI, et al. The expression of waf-1, p53, and bcl-2 in prostatic adenocarcinoma. *Br J Urol* 1997; 79: 190-5.
- Lane DP, Crawford LV. T antigen is bound to a host protein in SV 40-transformed cells. *Nature* 1979; 278: 261-3.
- Finlay CA, Hinds PW, Tan TH, Eliyahu D, Oren M, Levine AJ. Activating mutations for transformations by p53 produce a gene product that forms an hsc70-p53 complex with an altered half-life. *Mol Cell Biol* 1988; 8: 531-9.
- Meyers RB, Oelschlager D, Srivastava S, Grizzle WE. Accumulation of the p53 protein occurs more fre-

- quently in metastatic than localized prostatic adenocarcinomas. *Prostate* 1994; 25: 243-8.
14. Aprikian AG, Sarkis AS, Fair WR, Zhang ZF, Fuks Z, Cordon-Cardo C. Immunohistochemical determination of p53 protein nuclear accumulation in prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1994; 151: 1276-80.
 15. 장석훈, 심봉석. 전립선암에서 bcl-2 및 p53단백 발현에 관한 연구. *대한비뇨기학회지* 1998; 39: 37-40.
 16. Wielenga VJM, Heider KH, Offerhaus GJA, Adolf GR, van den Berg FM, Ponta H, et al. Expression of CD44 variant proteins in human colorectal cancer is related to tumor progression. *Cancer Res* 1993; 53: 4754-9.
 17. Horst E, Meijer CJLM, Radaszkeiwicz T, Ossekoppole GJ, van Krieken JHJM, Pals ST. Adhesion molecules in the prognosis of diffuse large-cell lymphoma: expression of a lymphocyte homing receptor(CD44), LFA-1(CD11a/18), and ICAM(CD54). *Leukemia* 1990; 4: 595-9.
 18. Kuppner MC, Meir EV, Gauthier T, Hamou MF, de Tribolet N. Differential expression of the CD44 molecule in human brain tumors. *Int J Cancer* 1992; 50: 572-8.
 19. Heider KH, Dammrich J, Angel SP, Hermelink MHK, Vollmers HP, Vollmers HP, et al. Differential expression of CD44 splice variants in intestinal and diffuse-type human gastric carcinomas and normal gastric mucosa. *Cancer Res* 1993; 53: 4197-203.
 20. Nance RE, Tool BP, Knudson T. The cell surface hyaluronate binding sites of invasive human bladder carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 149: 249-57.
 21. Fujita N, Yaegashi N, Ide Y, Sato S, Nakamura M, Ishiwata I, et al. Expression of CD44 in normal human versus tumor endometrial tissues: possible implication of reduced expression of CD44 in lymph-vascular space involvement of cancer cells. *Cancer Res* 1994; 54: 3922-7.
 22. Salmi M, Gron-Virta K, Sointu P, Grenmen R, Kalimo H. Regulated expression of exon v6 containing isoforms of CD44 in man: downregulation during malignant transformation of tumors of squamocellular origin. *J Cell Biol* 1993; 122: 431-42.
 23. Cannistra SA, Abu-Jawdeh G, Niloff J, Strobel T, Swanson L, Anderson J, et al. CD44 variant expression is a common feature of epithelial ovarian cancer: lack of association with standard prognostic factors. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1912-21.
 24. Kallakury BVS, Yang F, Figge J, Kausik SJ, Tacy NJ, Fisher HAG, et al. Decreased level of CD44 protein and mRNA in prostate carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 1461-9.
 25. Silvestrini R, Veneroni S, Daidone MG, Benini E, Boracchi P, Mezetti M, et al. The bcl-2 protein: a prognostic indicator strongly related to p53 protein in lymph node negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 499-504.
 26. Campos L, Rouault JP, Sabido O, Oriol P, Roubi N, Vasselon C, et al. High expression of bcl-2 protein in acute myeloid leukemia cells is associated with poor response to chemotherapy. *Blood* 1993; 81: 3091-6.
 27. Taniguchi J, Moriyama S, Kurimoto S, Kameyama S, Kawabe K. Histochemical detection of intranuclear DNA fragmentation and its relation to the expression of bcl-2 oncogene in human prostatic cancer. *Br J Urol* 1996; 77: 719-23.
 28. McDonell TJ, Troncoso P, Brisbay SM, Logothetis C, Chung LWK, Hasieh JT, et al. Expression of the protooncogene bcl-2 in the prostate and its association with emergence of androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 6940-4.
 29. 장석훈, 권성원. 전이성 전립선암에서 bcl-2 유전자의 발현 양상. *대한비뇨기학회지* 1998; 39: 585-8.