

임신성 융모성 질환과 정상 태반 조직에서의 p53 단백질의 과발현

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 산부인과학교실, 진단병리학교실*
황성욱 · 김종혁 · 허주령* · 김용만 · 김영탁 · 남주현 · 목정은

= Abstract =

The Overexpression of p53 in Gestational Trophoblastic Disease and Normal Human Placenta

Sung-Ook Whang, M.D., Jong-Hyeok Kim, M.D., Jooryung Huh, M.D.,
Yong-Man Kim, M.D., Young-Tak Kim, M.D., Joo-Hyun Nam, M.D.,
Jung-Eun Mok, M.D.

Department of Obstetrics & Gynecology, Department of Diagnostic Pathology,
College of Medicine, University of Ulsan, Asan Medical Center, Seoul, Korea*

Mutations in the tumor suppressor p53 gene are the most frequently observed genetic lesions in human cancers. It seems that wild type p53 does significant role on growth and differentiation of normal cells. Mutations and allelic loss of the p53 gene are thought to be a cause of tumor development and to be correlated with the prognostic factors in various human cancers such as breast, ovary and lung cancer.

Mutant p53 proteins have a prolonged half-life and can be detected by immunohistochemistry. In case of GTD(gestational trophoblastic disease), although the mutation of p53 gene mutation was revealed to be very rare, the overexpression of p53 in immunohistochemical staining has been reported in wide range of discrepancy and its role or prognostic significance in GTD is uncertain.

This study is performed to define the status of p53 overexpression in GTD and to evaluate the correlations between p53 overexpression and prognostic factors of GTD.

The results are as follows

1. p53 overexpression was detected in none of normal placental tissue, in 58.3%(14/24) of hydatidiform mole, in 75%(6/8) of invasive mole, in 75%(3/4) of choriocarcinoma, and in 100%(1/1) of placental site trophoblastic tumor, and showed significant difference between normal placenta and GTD. We could not find any difference of the p53 overexpression between benign group(H-mole) of GTD and malignant one(invasive mole, choriocarcinoma, and placental site trophoblastic tumor)

2. In H-mole, low-risk group showed significantly higher prevalence of p53 overexpression than high-risk group did. In malignant group, there is no difference in the prevalence of p53

overexpression between early(FIGO stage I) and late(II-IV)stage-diseases, but the prevalence of p53 overexpression of low-risk group is slightly higher than that of high-risk group although we failed to find statistical significance.

In conclusion, the high prevalence of p53 overexpression in GTD suggests that p53 may have a certain role in the pathogenesis of GTD or at least represent generalized DNA damage or genetic instability of GTD. And the higher prevalence of p53 overexpression in low-risk group suggests that accumulation of wild-type p53 may be related with favorable prognosis in GTD.

Keywords: Gestational trophoblastic disease, p53 overexpression

I. 서 론

임신성 용모성 질환은 영양세포막질환에 속하며 조직학적으로 포상기태(완전 및 불완전 포상기태), 침윤성 기태(invasive mole), 용모상피암(choriocarcinoma) 및 태반부착부 용모성 종양(placental site trophoblastic tumor)의 4가지로 분류된다. 종양으로서의 임신성 용모성 질환은 일반적인 종양과는 사뭇 달라서 태아 조직에서 유발되어 산모의 조직으로 침입하는 특성을 갖고 있으며 포상기태는 양성 질환으로 여겨지지만 3~7%에서 용모상피암으로 진행되며 전체 용모상피암의 50%는 포상기태에서 기원하는 것으로 알려져 있다.

포상기태의 발생론 및 그 본질에 대해서 아직 논란이 있어서 Park 및 Lee¹⁾는 영양모세포(trophoblast)의 이상이 그 원인이라고 하였고 Hetig 및 Edmonds²⁾ 배아의 조기 사망이 발병의 시작이 된다고 하였다. 세포유전학적 분석(cytogenetic analysis)에 따르면 완전 포상기태의 염색체는 모두 아버지로부터 오며 90%가 46XX로 23X의 정자가 reduplication하여 비어 있는 난자에 수정하여 생기는 것으로 밝혀져 있으며 드문 경우로서 46XY는 두 개의 정자로 인한 것이라고 알려져 있다.³⁻⁷⁾

최근에는 분자생물학적 기법의 발전으로 각종 종양의 분자유전학적(molecular genetic) 발생기전을 규명하고 이를 임상에 응용하려는 노력이 경주되고 있는데 발암 유전자(oncogenes)와 종양억

제유전자(tumor suppressor gene)에 대한 연구가 대표적이다. 임신성 용모성 질환에서도 *c-myc*, *c-fms* 등의 발암 유전자에 관한 보고⁸⁻¹⁰⁾를 비롯하여 apoptosis 억제자로 알려진 *bcl-2*^{11,12)} 및 종양 억제 유전자인 p53에 대한 연구¹³⁻¹⁵⁾가 이루어지고 있는데 불행히도 아직까지 임신성 용모성 질환에서의 분자유전학적종양 생성모델(tumorigenesis model)이 제시되지 못하고 있는 실정이다.

p53 유전자는 염색체 17번 단완(short arm)(17p13.1)에 위치하는 16-20Kb의 종양 억제 유전자로서 그 산물(gene product)인 p53 단백질의 분자량은 53kD이며 그 작용 기전이 명확히 밝혀져 있지는 않지만 이 유전자의 변이는 인간의 암에서 관찰되는 분자생물학적 변화중 가장 빈도가 높은 것으로 알려져 있다.¹⁶⁻²⁰⁾

여성 생식기 종양에서는 돌연변이나 또는 대립 유전자의 소실(allelic loss)로 인한 p53의 비활성화가 난소암에선 50%, 자궁체부의 종양에선 14%, 그리고 자궁경부암에선 5%의 빈도로 보고되고 있으며²¹⁻²³⁾ 이 종양들의 발암기전에 있어 p53 유전자 또는 단백질의 역할에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있다. 그러나 임신성 용모성 질환에서 p53 유전자 또는 단백질의 역할은 아직 밝혀지지 않았을 뿐만 아니라 과연 이 질환이 p53 유전자 또는 단백질과 연관이 있는지에 대해서도 논란이 많으며 보고자에 따라 상이한 결과를 보이고 있는 실정이다.^{13-15,24-26)}

이러한 p53 유전자의 변이의 확인은 SSCP(single strand conformation polymorphism), RFLP(restriction fragment length polymorphism) 및 DNA 염

기서열 분석(sequencing) 등의 분자생물학적 기법을 이용하여 유전자의 이상을 직접 확인하는 것이 기본이지만 정상 p53 단백질의 반감기는 짧은데 반해 돌연변이형 p53 유전자의 산물은 p53 단백질 구조를 변화시켜 세포 내에서 안정된 단백질이 축적되므로 면역조직화학염색법으로 그 과발현을 측정할 수 있다. 따라서 파라핀 포매 조직을 이용한 면역조직화학염색법은 p53 유전자의 변이를 규명하는 간편한 방법으로서 임상적으로 진단적 유용성이 있음이 보고되었다.²⁷⁾ 그러나 최근의 보고에 의하면 임신성 용모성 질환에 있어서는 면역조직화학염색법을 이용한 p53 단백질의 과발현이 p53 유전자의 변이를 의미하지 않는 것으로 생각되고 있다. 현재까지의 연구로는 임신성 용모성 질환에서 p53 유전자의 변이는 거의 없는 것으로 보고되어 있으나^{13,15,24)} 면역조직화학염색법을 이용한 p53 단백질의 발현은 아주 다양하게 나타나고 있다.^{10,12,14,24-26)} 즉 p53 단백질의 발현은 악성종양에서 p53 유전자의 변이에 의한 p53 단백질의 축적에 의한 것이 기본이지만 비종양성 변화에서도 전혀 다른 기전에 의한 과발현도 있을 수 있을 뿐만 아니라¹⁴⁾ 종양의 유전자적 손상 또는 불안정성(genetic damage or instability)에 의한 결과라고 해석하기도 하며²⁸⁾ 임신성 용모성 질환에서 면역조직화학염색법에 의한 p53 단백질의 과발현은 야생형 p53 단백질에 의한 것으로 여겨지고 있다.⁴⁴⁾

본 연구는 정상 태반조직과 임신성 용모성 질환으로 진단 받은 환자의 파라핀 포매조직에서 면역조직화학염색법을 이용하여 p53의 과발현의 빈도를 확인하고 이러한 과발현이 정상 태반과 임신성 용모성 질환에서 어떠한 의미를 가지며 질환의 악성도와 관계가 있는지 또한 병기 및 위험군에 따른 과발현 빈도에 차이가 있는지 등을 조사하여 임신성 용모성 질환과 p53 단백질의 관련성을 알아보려고 계획되었다.

II. 연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

1989년 6월부터 1995년 12월까지 서울중앙병원 산부인과에서 조직검사 또는 수술을 시행 받았던

환자 중 병리조직 슬라이드와 파라핀 포매조직을 얻을 수 있었던 임신성 용모성 질환 37예, 만삭 분만 후 얻은 정상 태반 조직 15예를 대상으로 하였다. 모든 병리조직 슬라이드는 두 명의 병리과 의사가 다시 검토하여 조직학적 세포 형태를 분류하였다. 본 연구에서는 포상기태를 양성군, 침윤성 기태, 용모상피암 및 태반부착부 용모성 질환을 악성군으로 구분하였으며 환자군의 조직학적 분포는 Table 1과 같다. 한편 완전 포상기태 환자군은 Berkowitz 및 Goldstein²⁹⁾이 제시한 바와 같이 hCG가 100,000mIU/ml 이상, 현저한 자궁 크기의 증가 또는 theca lutein cyst의 크기가 6cm 이상의 3가지 소견중 하나 이상을 보일 때를 고위험군으로 분류하였으며 악성군은 FIGO(International Federation of Gynecology and Obstetrics)의 분류에 따라 병기를 나누었고 WHO prognostic scoring system³⁰⁾에 의거하여 점수가 8점 이상인 경우를 고위험군으로 규정하였다.

Table 1. Histologic characteristics of 37 cases of gestational trophoblastic diseases

Histologic type	No. of patients
Hydatidiform mole	
complete	23
partial	1
Invasive mole	8
Placental site trophoblastic tumor	1
Choriocarcinoma	4
Total	37

2. 면역조직화학염색 방법

면역조직화학염색은 파라핀 포매조직을 5micron 두께로 박절하여 사용하였고, LSAB kit(DAKO corporation, CA, USA)를 이용하여 통상적인 avidin-biotin peroxidase법으로 염색하였다. 조직 절편을 60℃에서 파라핀을 녹인 후 건조 오븐에서 15분간 부치하여 슬라이드에 고정시켰다. 조직절편을 xylene으로 탈파라핀 과정을 거친 후 무수 알콜로 탈수시켰다. Citrate buffer 용액 내에서 20분간 autoclave로 가열하고 세척한 후 메탄올과 3%

과산화수소수에 10분간 방치하고 증류수로 세척하였다. 조직항원의 검출을 민감하게 하기 위해 Tris buffered saline(TBS)으로 세척 후 정상혈청에 10분간 둔 후 1차 항체를 1:100으로 희석하여 40℃에서 10분간 부치한 후 TBS로 세척하고 biotin이 부착된 2차 항체를 10분간 부치하고 conjugated streptavidin이 부착된 peroxidase 시약에 10분간 부치시켰다. TBS로 세척 후 ACE(3-amino-9-ethyl carbazol)로 발색시켜 육안으로 발색 정도를 확인한 후 세척하고 Mayer hematoxylin으로 대조염색을 시행하였다. 1차 항체로는 p53 protein clone DO-7(DAKO corporation, CA, USA)을 사용하였다.

3. 판독

환자에 대한 정보를 모르는 숙련된 두 명의 병리과 의사가 면역조직화학염색 결과를 판독하였다. 핵 내에 갈색의 과립상이나 미만성으로 염색된 경우를 시각적 강도에 따라 10% 미만(G1), 10%~50%까지(G2), 50% 이상(G3)의 3군으로 나누어 판독하였으며, 음성이나 G1은 과발현이 없는 것으로 간주하였다.

4. 자료 분석 및 통계 처리

G2와 G3만 과발현으로 간주하였으며 통계분석은 SAS program의 Fisher's two exact test를 이용하였으며 유의수준 0.05 이하로 검증하였다.

III. 연구 결과

1. 정상 태반조직 및 임신성 용모성 질환에서의 p53 단백질의 과발현

정상 태반조직 15예는 모두 p53 단백질이 과발현이 관찰되지 않았다. 포상기태의 경우 24예 중 음성인 경우는 6예였고 G1이 4예, G2가 3예, G3가 11예로서 p53 단백질이 과발현된 경우는 58.3%(14/24)이었다. 또한 침윤성 기태 8예에서 음성인 경우는 2예, G1은 없었고 G2, G3가 각각 3예씩으로 p53의 과발현은 75%(6/8)였다. 태반부착부 용모성 질환 1예는 G3로 나타났으며(100%) 용모상 피암 4예에선 음성 1예, G2 2예, 및 G3 1예로 75%(3/4)의 과발현을 보였다(Table 2). 즉 전체 임신성 용모성 질환에서의 p53 단백질의 과발현은 68.9%(24/37)로서 정상 태반조직에 대해 p53 단백질의 과발현이 유의하게 높게 나타났다.($p<0.05$) (Table 3)

Table 3. Percentage of the p53 overexpression in normal placenta, hydatidiform mole and malignant gestational trophoblastic tumor

	p53
normal placenta	0% (0/15)
hydatidiform mole	58.3%* (14/24)
malignant group	77%* (10/13)

* $p<0.05$

한편 포상기태를 양성군, 침윤성 기태, 용모상 피암 및 태반부착부 용모성 질환을 악성군으로 구분할 때 양성군과 악성군에서는 각각 58.3%와 77%로 두 군의 과발현율에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.($p=0.31$)(Table 3)

Table 2. p53 expressions in normal placenta and gestational trophoblastic diseases

p53	negative	G1	G2	G3
normal placenta	15 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
hydatidiform mole	6 (21%)	4 (17%)	3 (13%)	11 (46%)
invasive mole	2 (25%)	0 (0%)	3 (38%)	3 (38%)
placental site trophoblastic tumor	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
choriocarcinoma	1 (25%)	0 (0%)	2 (50%)	1 (25%)

2. 완전 포상기태에서 저위험군과 고위험군과 p53 단백질의 과발현

완전 포상기태 23예 중 저위험군은 6예, 고위험군은 17예이었는데 p53 단백질의 과발현은 저위험군에선 100%(6/6), 고위험군에선 47%(8/17)로 저위험군에서 유의하게 높은 빈도를 보였다.($p < 0.05$)(Table 4)

Table 4. p53 expression in low-risk and high risk group of complete mole

	negative & G1	G2 & G3
low risk group	0/6 (0%)	6/6 (100%)
high risk group	9/17(53%)	8/17 (47%)

($p < 0.05$)

3. 악성군에서 병기에 따른 p53 유전자의 과발현

악성군에서 병기에 따른 p53 과발현의 빈도는 병기 I과 병기 II, III 및 IV를 하나로 묶어 비교할 때 각각 71.4%와 83.3%로 통계적으로 유의한 차이가 없었다.($p > 0.05$)(Table 5)

Table 5. FIGO stages and p53 overexpression

Stage	negative & G1	G2 & G3
I	2/7 (39%)	5/7 (71%)
II	1/1 (100%)	0/1 (0%)
III	0/1 (0%)	1/1 (100%)
IV	0/4 (0%)	4/4 (100%)

($p < 0.05$)

4. 악성군에서 WHO prognostic score에 따른 p53 단백질의 과발현

악성군 13예 중 예후 점수가 7점 이하의 저위험군은 경우는 2예, 8점 이상의 고위험군은 11예이었으며 p53 단백질의 과발현은 저위험군에서 100% (2/2), 고위험군에서는 73%(8/11)로서 유의한 차이를 보이지 않았다($p > 0.05$)(Table 6). 한편 임신성 용모성 질환으로 사망한 경우는 2예로 모

두 G2의 과발현을 보였다.

Table 6. WHO prognostic score and p53

	negative & G1	G2 & G3
low risk (7≤)	0/2 (0%)	2/2 (100%)
high risk (8≥)	3/11(27%)	8/11 (73%)

$p < 0.05$

IV. 고찰

임신성 용모성 질환은 광범위한 전이에도 불구하고 완치가 가능한 종양 중 하나로서 완전 및 불완전 포상기태, 침윤성 기태, 태반부착부 용모성 질환, 용모상피암의 서로 연관된 종양의 집합이다. 그 빈도는 지역마다 차이를 보이고 있어서 동양권(일본 등)에서 미국이나 유럽보다 다소 높은 빈도가 보고되고 있다.³¹ 임신성 용모성 질환의 위험 인자를 찾기 위해 많은 역학적 연구가 시행되었는데 비타민-A 결핍증 같은 식이요소와 산모의 나이가 35세 이상일 때 완전 포상기태의 빈도가 높다는 것 등이 보고되었으나 불완전 포상기태에서는 이것이 관련이 없어 서로 다른 역학적 특성을 나타내는 것으로 알려져 있다.^{32,33)}

임신성 용모성 질환의 본질 및 그 발생 기전을 규명하기 위한 세포유전학적 연구는 비교적 잘 확립된 분야인데 그에 따르면 완전 포상기태의 경우 대부분 46,XX(90%)와 10%에서 46,XY이며 이는 모두 정자로부터 기인한 유전자로 46,XX의 경우 난자의 유전자는 없거나 비활성화되고 haploid sperm이 복제되어 나타나며 46,XY의 경우 역시 난자의 유전자는 발현되지 않고 두 개의 정자가 침입하여 일어난다고 한다. 이와 같이 완전 포상기태의 경우 염색체는 모두 아버지에서 오게 되나 미토콘드리아의 DNA는 모성의 것에서 발생한다.³⁻⁷⁾ 불완전 포상기태의 경우 대부분 3배체의 염색체를 가지게 되며 여분의 haploid 염색체는 아버지의 것로부터 기인한다고 알려져 있다.³⁴⁾

최근 임신성 용모성 질환의 분자유전학적 발생 기전에 대한 여러 가지 가설이 제시되고 있으며

그 중에 하나가 발암 유전자이다. 즉 Cheung 등²⁴⁾ 및 Rettenmier 등⁸⁾은 각각 포상기태 및 용모상피암 세포주에서 c-fms 단백질이 정상태반보다 높다고 하면서 c-fms 유전자가 임신성 용모성 질환의 발생에 일정한 역할을 할 것으로 보고하였고 Kim 등³⁵⁾은 c-erb B2 발암 단백질이 용모상피암에서 77.8%로 높게 나타난다고 하였으며 Choi 등¹⁰⁾은 포상기태에서 c-myc, c-ras 및 c-erb B2 단백질의 발현을 보고하면서 이러한 발암 단백질은 포상기태의 임상경과와는 무관하다고 하였다. 한편 최근 Kim 등¹¹⁾ 및 Koh 등¹²⁾은 임신성 용모성 질환에서 apoptosis 억제자로 알려진 bcl-2 유전자를 그 단백질의 면역조직화학 염색을 이용하여 연구하였으나 정상 태반과 임신성 용모성 질환 사이의 차이를 밝히지는 못하였다.

p53 유전자는 염색체 17번의 단완에 존재하는 종양억제 유전자로서 그 작용 기전이 명확히 밝혀져 있지는 않지만 정상 p53은 세포 주기의 G1기에서 S기로의 전이를 조절하고(check-point control factor) 세포가 죽게 되는 과정(programmed cell death, apoptosis)을 결정짓는 역할을 한다고 알려져 있으며^{36,37)} 이러한 조절적인 기능들은 정상 p53이 특정 DNA sequence와의 상호작용에 의해서 매개되는 것으로 보여지며 다른 유전자들의 전사 수준에서의 조절을 허용하거나 또는 DNA 복제에서의 초기화에 역할을 담당하는 것으로 추측된다.³⁸⁾ 이러한 종양억제 유전자의 돌연변이로 인하여 p53 유전자는 이상 단백질을 생성하며 종양억제기능을 잃어 종양의 발생 또는 성장에 관여하는 것으로 생각된다. 변이된 p53 유전자 산물인 변이형(mutant) p53 단백질은 분자구조에서 아미노산기가 치환되어 야생형(wild type) p53 단백질과는 달리 긴 반감기를 가지므로 세포 내에 고농도로 축적되어 면역조직화학염색법으로 측정이 가능하다.²⁷⁾

그러나 최근의 보고에 의하면 면역조직화학염색법을 이용한 p53 단백질의 과발현이 반드시 p53 유전자의 변이를 의미하지는 않는다고 한다. 즉 기술적인 문제를 차치하고라도 p53 유전자가 완전 결실(deletion)되었거나 변이가 있어도 p53 단백을 안정화(stabilize)시키지 못하여 p53 단백질의 과발현에 이르지 못하는 위음성이 있을 수 있

며 변이가 없는 경우에도 다른 경로(pathway)를 통하여 p53 단백질이 안정화되어 과발현이 나타나는 위양성이 있다고 알려져 있다.^{39,40)} 비록 p53 유전자의 변이보다 p53 단백질의 과발현이 p53 유전자 기능을 보다 제대로 반영한다는 논리가 있을 수 있으나⁴⁰⁾ 면역조직화학염색법을 이용하는 경우 사용하는 항체에 따라서 과발현이 다르게 나타날 수도 있으며⁴¹⁾ 판독에 있어서도 병리의사의 주관이 다소 반영되는 등의 문제가 있을 수 있다. 특히 Lee¹⁴⁾에 의하면 포상기태나 용모상피암의 경우 p53 단백질의 발현이 높게 나타나지만 정상태반의 영양아세포(trophoblast)를 비롯하여 분비기 자궁내막선(secretory endometrial gland) 및 탈락막 세포(decidual cell)에서도 p53 단백질의 발현이 나타나남을 관찰하고 면역조직화학염색에 의한 p53 단백질의 발현은 종양성 변화뿐만 아니라 증식성 변화(proliferative change), 심지어 비증식성 조건에서도 나타날 수 있다고 하였다. 즉 p53 단백질의 발현은 악성종양에서 p53 유전자의 변이에 의한 p53 단백질의 축적에 의한 것이 기본이지만 비종양성 변화에서도 다른 기전에 의한 과발현도 있다는 것이다.

또한 최근 Waggoner 등²⁸⁾은 질(vagina) 및 자궁경부에 발생한 투명세포 선암(clear cell carcinoma) 21예에서 DO7 p53 항체를 이용한 면역조직화학염색을 시행하고 PCR(polymerase chain reaction) 후 SSCP(single strand conformation polymorphism)을 이용하여 p53 유전자의 exon 4-10에서 변이를 확인하였는데 14예(67%)에서 p53 단백질의 과발현을 확인한 반면 p53 유전자의 변이는 전혀 관찰할 수 없었다고 하면서 투명세포 선암에서의 p53 단백질의 과발현은 변이형이 아닌 야생형 p53 단백질의 과발현으로서, 즉 p53 유전자의 변이에 의한 것이 아니고 총체적인 DNA 손상(generalized DNA damage), 또는 종양의 유전자적 불안정성(genetic instability)에 의한 결과라고 해석하였다. 그들의 이러한 결과는 임신성 용모성 질환에서도 아주 유사하게 나타나고 있다. 실제로 임신성 용모성 질환에서 면역조직화학염색법에 의한 p53 단백질의 과발현은 보고자에 따라 큰 차이를 보여 거의 과발현이 없다는 보고^{24,26)}에서부터 50% 이상, 95%까지의 환자에서 과발현이 나타난다고 보

고한 경우^{14,25)}도 있는 반면 DNA 염기서열 분석을 통하여 p53 유전자의 변이를 직접 관찰한 저자들^{13,15,24)}은 일관되게 임신성 용모성 질환에서는 p53 유전자의 변이가 거의 없다고 보고하고 있다. 즉 Chen 등¹³⁾은 24예의 포상기태 및 2예의 용모상피암 세포주에서 p53 유전자의 exon 2부터 exon 11까지의 DNA 염기서열을 모두 분석한 결과 단 1예의 포상기태에서만 codon 295에 점변이가 관찰됨을 보고하였고 Cheung 등²⁴⁾은 면역조직화학염색에서 p53 단백질의 과발현을 보인 4예의 포상기태 환자에서 DNA sequencing을 실시하였으나 모두 변이를 관찰할 수 없었다고 하였다.

또한 최근 Shi 등¹⁵⁾은 14예의 포상기태, 6예의 침윤성 기태, 8예의 용모상피암 및 10예의 정상 조기 임신 태반 등 총 38예에서 p53 유전자 exon 5에서 8까지의 DNA 염기서열을 분석하였는데 전혀 변이를 관찰할 수 없었다고 하면서 임신성 용모성 질환은 발암 기전에 있어서 적어도 p53 유전자와는 다른 종양 억제 유전자가 관여하거나 전혀 다른 기전을 통하여 종양이 발생할 것이라고 하였다.

따라서 본 연구에서는 면역조직화학염색법을 이용하였을 뿐만 아니라 염색을 위해 사용한 항체(antibody)도 변이형의 p53 단백질과만 선택적으로 결합하는 PAb240 등과는 달리 야생형 및 변이형 p53 단백질과 모두 결합하는 DO7^{42,43)}을 사용하였으므로 본 연구에서의 p53 단백질의 과발현이 p53 유전자의 변이를 의미한다고 볼 수는 없으며 오히려 야생형 p53 단백질이 변이와는 다른 기전에 의해 안정화되어 그의 분해가 감소된 것에 기인한다고 해석하여야 할 것으로 사료된다. Cheung 등²⁴⁾은 12예의 포상기태 조직을 DO7 및 PAb240을 모두 이용하여 면역조직화학염색을 시행한 결과 DO7에서만 2예에서 양성 반응을 보였다고 보고하여 이러한 해석을 뒷받침하고 있다.

한편 임신성 용모성 질환의 조직에 축적된 야생형 p53 단백질에 대하여 다소 다른 의미를 부여하는 주장이 있다. 배아형성(embryogenesis)과 p53 단백질에 관한 몇편의 보고가 그것인데 Mechali 등⁴⁴⁾은 양서류의 일종인 *Xenopus laevis* 에서는 알에서부터 장배형성-신경관형성때까지 p53의 RNA level이 일정하게 유지되다가 그 이후엔 나타나지

않는다고 하였으며 Rogel 등⁴⁵⁾은 생쥐의 배아에선 p53의 messenger RNA가 채태 9-11일까지 높게 나타나며 그 이후는 현저하게 감소한다고 하였다. 또한 Schmid 등⁴⁶⁾은 생쥐의 배아형성에 있어서 p53 단백질의 발현은 조직의 분화 단계에서 두드러지다가 조직의 최종 분화 단계(terminal differentiation)에선 급격히 감소하는 것으로 보고하였다. 이러한 소견은 본 연구에서 만삭의 임부에게서 얻은 정상 태반 조직에서 p53 단백질의 과발현이 전혀 없었다는 점과 부합된다. 그러나 Donehower 등⁴⁷⁾에 의해 돌연변이가 일어난 p53 유전자만을 가지고 있는 생쥐도 정상적인 배아 발달을 보이는 것이 관찰됨으로써 정상 p53 유전자가 배아의 발달에 필요하지 않다고 해석할 수도 있기 때문에 아직까지 배아의 성장 및 발달, 또는 영양아세포(trophoblast)의 분화에서 p53의 역할은 논란이 있다.

정상 태반조직에서 p53 단백질 발현에 관한 보고로는 Persaud 등²⁵⁾이 3예의 조기 임신 태반 및 2예의 후기 임신 태반에서 모두 과발현을 보이지 않는다고 하였고 Lee 등¹⁴⁾은 19예의 조기임신 태반 조직에 19예 중 18예에서 경도의 p53 단백질 발현(<5%)을 보인다고 하였으나 과발현은 없는 것으로 보고하였으며 Schammel 및 Bockalage²⁶⁾도 15예의 조기 유산 조직에서 p53 단백질의 과발현을 볼 수 없다고 하였고 한편 Koh 등¹²⁾은 9예의 정상태반 조직 중 2예(22%)에서 중등도(5-50%)의 p53 단백질 발현을 보고하기도 하였다. 본 연구의 경우 조기 임신 태반이 아닌 만삭임부의 태반을 대상으로 하였기 때문에 다른 연구와 직접 비교할 수는 없지만 이상의 연구결과들을 종합할 때 정상태반 조직에서는 적어도 면역조직화학염색으로는 p53 단백질의 과발현이 거의 없는 것으로 인정된다.

완전 포상기태에서는 Koh 등¹²⁾은 70%(21/30), Persaud 등²⁵⁾은 78%(7/9)를 보고하였고 Lee 등¹⁴⁾은 95%(18/19)의 높은 p53 단백질 과발현을 보고하였으나 Cheung 등²⁴⁾은 16.7%(2/12)에서 경도(<5%)의 발현만을 보고하였으며 Schammel 및 Bockalage²⁶⁾도 23예의 완전 포상기태에서 경도(0.5-5%)의 발현을 보였을 뿐 과발현은 없다고 하였다. 본 연구에서는 포상기태에서 60.9%(14/ 23)의 p53 단백질 과발현율을 보여 다른 연구들과 비교할 때, 중간

정도의 결과를 나타내었다. 한편 불완전 기태, 즉 부분 포상기태에서의 보고로는 Persaud 등²⁵⁾은 7예에서 모두 과발현이 없다고 하였고 Lee 등¹⁴⁾은 11예 중 1예(9.1%)에서 중등도(5-50%)의 과발현과 8예(72.7%)에서 경도(<5%)의 발현을 보고하였으며 본 연구에서는 불완전 기태가 1예에 불과하여 의미는 없지만 역시 p53 단백질의 발현을 볼 수는 없었다.

본 연구에서 침윤성 기태, 용모상피암 및 태반부착부 용모성 종양을 포함한 악성군에서의 p53 단백질의 과발현은 76.9%(10/13)로 나타났는데 용모상피암의 경우 본 연구에서 75.0%(3/4)의 과발현율을 보여 Kim 등³⁵⁾의 33.3%(6/18), Persaud 등²⁵⁾의 50%(5/10) 및 Lee 등¹⁴⁾의 62.5%(5/8) 결과보다는 다소 높게 나타났으나 본 연구의 대상 환자수가 적어 향후 계속적 연구가 필요할 것으로 사료된다. 침윤성 기태의 p53 단백질의 과발현에 대하여는 다른 연구를 찾을 수 없었는데 본 연구에서는 8예 중 6예(75.0%)에서 과발현을 보여 용모상피암의 경우와 같은 과발현율을 나타냄을 관찰하였다. 또한 태반부착부 용모성 종양도 다른 연구에는 볼 수 없었으며 본 연구에서도 대상이 고작 1예에 불과하였으나 강한(>50%) 과발현을 나타내었다. 즉 본 연구에서의 모든 대상 환자 37예에서 24예(64.9%)가 p53 단백질의 과발현을 보임으로서 정상태반(0%, 0/15)과는 현저한 차이를 나타내었으나($p < 0.05$), 포상기태 환자(양성군)의 58.9%(14/24)와 악성군의 76.9%(10/13)은 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 따라서 본 연구의 결과로는 p53 단백질이 임신성 용모성 질환의 발병(tumorigenesis)에 있어 일정한 역할을 하거나 적어도 종양 세포의 유전자적 손상 또는 불안정성에 의한 결과이며 종양의 악성화(malignant change)와는 별다른 연관이 없다고 해석할 수 있으나 본 연구의 증례가 많지 않고 다소 다른 결과를 나타낸 보고가 있는 만큼 이러한 결론에는 신중을 기하여야 할 것으로 생각된다.

Choi 등¹⁰⁾은 포상기태 환자를 자연 위축군(spontaneous regression group)과 지속성 임신성 용모성 질환으로 진행군(progression group)으로 나누어 p53 단백질의 발현율을 비교하였는데 위축군에서는 23.5%, 진행군에서는 14.3%의 p53 단백질 발현율을

보여 오히려 위축군에서 발현율이 다소 높았으나 통계적인 차이는 없었다고 하였으며 Koh 등¹²⁾은 위축군 및 진행군에서 각각 66.7% (10/15) 및 64.7%(11/17)의 과발현율을 보여 차이가 없었고 강한 과발현(>50%)을 보인 경우는 위축군에서 26.7%(4/15), 진행군에서는 11.8%(2/17)를 보여 위축군에서 다소 높게 나타났다고 하였다. 본 연구에서는 Berkowitz 및 Goldstein²⁹⁾이 제시한 위험인자에 따라 포상기태 환자를 구분하였는데 저위험군에서는 100%(6/6), 고위험군에서는 47%(8/17)의 p53 단백질 과발현율을 보임으로써 오히려 저위험군에서 유의하게 높은 과발현율을 보였다. 한편 침윤성 기태, 용모상피암 및 태반부착부 용모성 종양을 포함한 악성군에서 병기에 따른 p53 단백질의 과발현은 I기와 II기 이상의 두 군으로 나누었을 때 I기에서 71.4%(5/7), II기 이상에서 83.3%(5/6)로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났으며 악성군을 WHO prognostic score³⁰⁾에 따라 7점 이하의 저위험군과 8점 이상의 고위험군으로 나누는 경우 저위험군에서는 100%(2/2), 고위험군에서는 72.7%(8/11)의 과발현율을 보여 대상 환자수가 적어 유의한 차이는 보이지 않았으나 저위험군이 다소 높게 나타났다. 즉 양성군, 악성군 모두에서 저위험군의 p53 단백질의 과발현율이 다소 높게 나타난 점이 흥미롭다. 일반적으로 p53 유전자의 변이에 의한 p53 단백질의 과발현이 나타나는 유방암, 대장암 등에서는 p53 유전자의 변이가 종양의 공격적인 특성을 반영하여 p53 단백질의 과발현이 있는 환자군의 예후가 불량한 것으로 보고되는 것이 보통이다.⁴⁸⁻⁵⁰⁾ 그러나 최근 Waggoner 등²⁸⁾의 보고를 살펴보면 전혀 다른 가설을 생각할 수 있게 된다. 앞에서 언급하였듯이 그들은 질 및 자궁경부에 발생한 투명세포 선암의 67%에서 발현된 p53 단백질은 야생형이라고 하면서 이러한 야생형 p53 단백질의 과발현은 질 및 자궁경부에 발생한 투명세포 선암이 비교적 천천히 자라는(slowly growing) 종양으로서 예후가 양호한 것과 연관이 있을 수 있다고 하였다. 또한 투명세포 선암은 방사선치료에 잘 듣는(radiosensitive) 종양으로서 이것이 p53 단백질의 기능과 연관이 있을 수 있다고 하였다. 즉, Lee 및 Bernstein은⁵¹⁾ 생쥐에서 p53 유전자의 변이가 있는 조혈세포주(hematopoietic cell

line)는 방사선 저항성이 증가되어 있다고 하였으며 O'Conner 등⁵²⁾도 Burkitt씨 임파종 세포주에서 p53 유전자의 변이가 있는 경우 방사선조사 후 G1 세포주기에서의 정지가 안되어 방사선치료 저항이 증가된다고 하였다. 그러나 항암화학요법에 대하여는 그 반대로 투명세포암의 경우 33명의 재발성 또는 진행된 환자에서 완전판해는 겨우 1예에 불과하여 야생형 p53 단백질 다량 존재하더라도 항암화학요법에 반응이 좋다는 사실과 부합되지 않는다. 현재로서는 p53 유전자의 변이가 일어나더라도 정상적인 기능이 모두 소실되는 것은 아니며 종양억제기능이 유지되는 p53 유전자의 변이도 보고^{54,55)}되어 있을 뿐만 아니라 임신성 용모성 질환에서 발현되는 야생형 p53 단백질의 기능이 정상인지도 확실하지 않기 때문에 이에 대하여는 향후 지속적인 연구가 필요하다고 생각된다.

결론적으로 본 연구의 결과에 나타난 정상 태반조직에 비해 임신성 용모성 질환 조직에서 p53 단백질의 과발현이 유의하게 높은 점은 p53 단백질이 임신성 용모성 질환의 발병에 일정한 역할을 하거나 적어도 종양 세포의 유전자적 손상 또는 불안정성에 의한 결과로 해석되어 어떠한 방식으로든 연관이 있을 것으로 생각되며 포상기태에서는 저위험군에서 p53 단백질의 과발현율이 유의하게 높고 침윤성 기태, 용모상피암 및 태반부착부 용모성 종양을 포함한 악성군에서도 통계적으로 유의하지는 않았으나 저위험군에서 p53 단백질의 과발현율이 다소 높게 나타난 점은 야생형 p53 단백질의 과발현은 양호한 예후와 관련이 있을 수도 있다는 점을 시사한다고 판단된다. 그러나 본 연구는 대상 환자수가 많지 않고 환자의 최종 예후에 대한 명확한 파악이 없이 단순히 위험군에 의해 구별된 결과이었던 만큼 향후 지속적인 연구가 필요하다고 사료된다.

저자는 임신성 용모성 질환의 종양 조직과 정상 태반 조직에서 면역조직화학염색법을 이용하여 p53 단백질의 발현 정도를 조사함으로써 임신성 용모성 질환에서 p53 단백질의 의의 및 예후와의 관련성을 살펴보고자 본 연구를 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 연구 대상은 정상 태반 15예, 포상기태 24예, 침윤성 기태 8예, 용모상피암 4예, 그리고 태반부착부 용모성 질환이 1예였다. p53 단백질의 발현 정도는 10% 미만(G1), 10~50%(G2), 50% 이상(G3)으로 구분하여 G2 및 G3를 과발현으로 규정하였는데 p53 단백질의 과발현은 정상 태반 조직에서 0%(0/15)이었으나 포상기태, 침윤성 기태, 용모상피암 및 태반부착부 용모성 질환에서는 각각 58.3%(14/24), 75.0%(6/8), 75.0%(3/4) 및 100%(1/1)로 임신성 용모성 질환에서 유의하게 높았다. 또한 포상기태를 양성군, 침윤성 기태, 용모상피암 및 태반부착부 용모성 질환을 악성군으로 구분할 때 악성군에서는 76.9%(10/13)의 빈도를 보여 두 군 사이는 유의한 차이가 없었다.

2. 완전 포상기태는 Berkowitz 등이 제시한 위험인자에 따라 저위험군과 고위험군으로 구분하였는데 p53 단백질의 과발현은 저위험군에서 100%(6/6), 고위험군에서는 47%(8/17)로서 오히려 저위험군에서 유의하게 높았다.

3. 악성군에서 병기에 따른 p53 단백질의 과발현은 I기에서 71.4%(5/7), II기에서 0%(0/1), III기에서 100%(1/1), 그리고 IV기에서는 100%(4/4)를 나타내어 I기와 II기 이상(83.3%(5/6))을 비교할 때 유의한 차이를 보이지 않았으며 WHO 예후점수에 따라 저위험군과 고위험군으로 구분하였는데 p53 단백질의 과발현은 저위험군에서 100% (2/2), 고위험군에서는 73%(8/11)로서 저위험군에서의 과발현율이 다소 높았으나 유의한 차이를 보이지 않았다.

4. 본 연구의 대상 환자중 임신성 용모성 질환으로 사망한 경우는 2예로 모두 G2의 과발현을 보였다.

결론적으로 본 연구의 결과에 나타난 정상 태반조직에 비해 임신성 용모성 질환 조직에서 p53 단백질의 과발현이 유의하게 높은 점은 p53 단백질이 임신성 용모성 질환의 발병에 일정한 역할을 하

V. 결 론

거나 적어도 종양 세포의 유전자적 손상 또는 불안정성에 의한 결과로 해석되어 어떠한 방식으로든 연관이 있을 것으로 생각되며 포상기태에서는 저위험군에서 p53 단백질의 과발현율이 유의하게 높고 침윤성 기태, 용모상피암 및 태반부착부 용모성 종양을 포함한 악성군에서도 통계적으로 유의하지는 않았으나 저위험군에서 p53 단백질의 과발현율이 다소 높게 나타난 점은 야생형 p53 단백질의 과발현은 양호한 예후와 관련이 있을 수도 있다는 점을 시사한다고 사료된다.

References

1. Park WW, Lees J C: Choriocarcinoma: A general review with an analysis of 516 cases. *Arch Pathol* 1936;60:205.
2. Hertig AT, Edmonds HW: Genesis of hydatidiform mole. *Arch Pathol* 1940;30:260.
3. Kajii T, and Ohama K: Androgenetic origin of hydatidiform mole. *Nature* 1977;268:633.
4. Lawler SD, Pickthall VG: Genetic studies of complete and partial hydatidiform mole. *Lancet* 1979;ii: 580
5. Pattillo RA, Sasaki S, Katayama KP: Genesis of 46 XY hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141:104.
6. Kajii T, Kurashige H, Ohama K et al.: XY and XX complete moles; clinical and morphologic correlations. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:57.
7. Ko TM, Hsieh CY, Ho HN et al.: Restriction fragment length polymorphism analysis to study the genetic origin of complete hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:901.
8. Rettenmier CW, Sacca R, Furman WL et al.: Expression of the human c-fms proto-oncogene product (colony-stimulating factor-1 receptor) on peripheral blood mononuclear cells and choriocarcinoma cell lines. *J Clin Invest* 1986;77:1740.
9. Cheung AN, Srivastava G, Pittaluga S et al.: Expression of c-myc and c-fms oncogenes in trophoblastic cells in hydatidiform mole and normal human placenta. *Clin Pathol* 1993;46:204.
10. Choi HS, Byun JS, Park CS: Expression of c-myc, c-ras, c-erb, b-2 oncogene and p53 gene in persistent gestational trophoblastic disease. 8th World Congress on GTD, Seoul, Korea, Nov. 3-6, 1996;44(Abst)
11. Kim YT, Sohn WS, Kim YM et al.: The expression of bcl-2 in chorionic villi and GTD. 8th World Congress on GTD, Seoul, Korea, Nov. 3-6, 1996;43(Abst)
12. Koh CW, Park NH, Song YS et al.: Bcl-2 and p53 expression in early placenta and gestational trophoblastic disease. 8th World Congress on GTD, Seoul, Korea, Nov. 3-6, 1996;41(Abst)
13. Chen CA, Chen YH, Chen TM et al.: Infrequent mutations in tumor suppressor gene p53 in gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 186:705.
14. Lee YS: p53 expression in gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Pathol* 1995;14:119.
15. Shi YF, Xie X, Zhao CL et al.: Lack of mutation in tumour-suppressor gene p53 in gestational trophoblastic tumours. *Br J Cancer* 1996;73:1216.
16. Rogel A, Popliker M, Webb CG et al.: p53 cellular tumor antigen. Analysis mRNA levels in normal adult tissues, embryos and tumors. *Mol Cell Biol* 1985;5:2851.
17. Jenkins JR, Rudge K, Chumakov P et al.: Cellular immortalization by cDNA clone encoding the transformation associated phosphoprotein p53. *Nature* 1984;312:651.
18. Finlay CA, Hinds PW, Levine AJ et al.: The p53 proto-oncogene can act as a suppressor of transformation. *Cell* 1989;57:1083.
19. Vogelstein B: Cancer: A deadly inheritance. *Nature* 1990;348:681.
20. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B et al.: p53 Mutation in human cancers. *Science* 1991;253:49.
21. Sheridan E, Hancock BW, Goyns MH et al.: High incidence of mutations of the p53 gene detected in ovarian tumors by the use of chemical mismatch cleavage. *Cancer* 1993;68:83.
22. Fujita M, Inoue M, Tanizawa O et al.: Alterations of the p53 gene in human primary cervical carcinoma with and without human papillomavirus infection. *Cancer Res* 1992;52:5323.

23. Risinger JL, Dent GA, Ignar-Trowbridge D et al.: p53 Gene mutations in human endometrial carcinoma. *Mol Carcinog* 1992;5:250.
24. Cheung AN, Srivastava G, Chung LP et al.: Expression of the p53 gene in trophoblastic cells in hydatidiform moles and normal human placentas. *J Reprod Med* 39:223-7, 1994
25. Persaud V, Ganjei P, Nadji M: Cell Proliferative Activity and Mutation of P53 Suppressor Gene in Human Gestational Trophoblastic Disease. *West Indian Med J* 1993;42:142.
26. Schammel DP, Bocklage T: p53 PCNA, and Ki-67 in hydropic molar and nonmolar placentas: an immunohistochemical study. *Int J Gynecol Pathol* 1996;15:158.
27. Kerns BM, Jordan PA, Moore MH et al.: p53 overexpression in Formalin-fixed, Paraffin-embedded Tissue detected by immunohistochemistry. *J Histo Cytochem* 1992;40:1047.
28. Waggoner SE, Anderson SA, Luce MC et al.: p53 protein expression and gene analysis in clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. *Gynecol Oncol* 1996;60:339.
29. Berkowitz RS, Goldstein DP: Pathogenesis of gestational trophoblastic neoplasm. *Pathobiol Annu* 1981; 11:391.
30. Bagshawe KD: Treatment of high-risk choriocarcinoma. *J Reprod Med* 1984;29:813.
31. Palmer JR: Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 1994;3 9:155.
32. Parazzini F, La Vecchia: Dietary factors and risk of trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:93.
33. Parazzini F, La Vecchia: Parental age and risk of complete and partial hydatidiform mole. *Br J Obstet Gynecol* 1986;93:582.
34. Lawler SD, Fisher RA, Dent J et al.: A prospective genetic study of complete and partial hydatidiform moles. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1270.
35. Kim BG, Zin YZ, Um TH et al.: Overexpression of p53 and c-erb B-2 protein in paraffin-embedded section of uterine choriocarcinomas. 8th World Congress on GTD, Seoul, Korea, Nov. 3-6, 1996; 107(Abst)
36. Vogelstein B, Kinzler KW: p53 function and dysfunction. *Cell* 1992;70:523.
37. Marx J: How p53 suppresses cell growth. *Science* 1993;262:1644.
38. Pietenpol JA, Vogelstein B: No room at the p53 inn. *Nature* 1993;365:17.
39. Rodrigues NR, Rowan A, Smith ME et al.: p53 mutations in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:7555.
40. Wynford-Thomas D: p53 in tumour pathology: can we trust immunocytochemistry? *J Pathol* 1992; 166:329.
41. Porter PL, Gown AM, Kramp SG et al.: Widespread p53 overexpression in human malignant tumors. An immunohistochemical study using methacarn-fixed, embedded tissue. *Am J Pathol* 1992; 140:145.
42. Gannon JV, Greaves R, Iggo R et al.: Activating mutations in p53 produce a common conformation effect: A monoclonal antibody specific for the mutant form. *EMBO J* 1990;9:1595.
43. Vojtesek B, Bontek J, Midgley CA et al.: An immunochemical analysis of human p53. New monoclonal antibodies and epitope mapping using recombinant p53. *J Immunol Methods* 1992;151:237.
44. Mechali M, Almouzni G, Andeol Y et al.: Genes and mechanisms involved in early embryonic development in *Xenopus laevis*. *Int J Dev Biol* 1990; 34:51.
45. Rogel A, Popliker M, Webb C et al.: p53 Cellular tumour antigen: Analysis of mRNA levels in normal adult tissues, embryos and tumors. *Mol Cell Biol* 1985;5:2851.
46. Schmid P, Lorenz A, Hameister H et al.: Expression of p53 during mouse embryogenesis. *Development* 1991;113:857.
47. Donehower LA, Harvey M, slagle BL et al.: Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumors. *Nature* 1992; 356:215.
48. Thor AD, Moore DH II, Edgerton SM et al.: Accumulation of p53 tumor suppressor gene protein: An independent marker of prognosis in breast cancers. *J*

- Natl Cancer Inst 1992;84:845.
49. Remvikos Y, Tominaga O, Hammel P et al.: Increased p53 protein content of colorectal tumours correlates with poor survival. *Br J Cancer* 1992; 66:558.
 50. Mitsudomi T, Oyama T, Kusano T et al.: Mutations of the p53 gene as a predictor of poor prognosis in patients with non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer* 1993;85:2018.
 51. Lee JM, Bernstien A: p53 mutations increase resistance to ionizing radiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:5742.
 52. O'Connor PM, Jackman J, Jondle D et al.: Role of the p53 tumor-suppressor gene in cell cycle arrest and radiosensitivity of Burkitt's lymphoma cell lines. *Cancer Res* 1993;53:4776.
 53. Petty RD, Cree IA, Sutherland LA et al.: Expression of the p53 tumor suppressor gene product is a determinant of chemosensitivity. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;199:264.
 54. Halevy O, Michalovitz D: Different tumor-derived p53 mutants exhibit distinct biological activities. *Science* 1990;250:113.
 55. Mukhopadhyay T, Roth JA: A codon 248 p53 mutation retains tumor suppressor function as shown by enhancement of tumor growth by antisense p53. *Cancer* 1993;53:4352.
-

황 · 김 · 허 · 김 · 김 · 남 · 목 논문 사진부도

Fig. 1. Hydatidiform mole(H & E stain, x100)

Fig. 2. a. Negative stain for p53 in hydatidiform mole.(x100) b. Grade I(less than 10%) stain for p53 in hydatidiform mole.(x400)

Fig 3. a. Grade II(10~50%) stain for p53 in hydatidiform mole.(x200) b. Grade III(more than 50%) stain in hydatidiform mole.(x400)

Fig 4. a. Invasive mole(H & E stain)(x100) b. Grade II stain for p53 in invasive mole.(x200)

Fig 5. a. Placental site trophoblastic tumor(H & E stain, x400) b. Grade II stain for p53 in trophoblastic tumor.(x400)

Fig. 6. a. Choriocarcinoma(H & E stain, x400) b. Grade III stain for p53 in choriocarcinoma.(x400)