

□ 원 저 □

## 간질성 폐질환에서 p53 및 K-ras 암표지자의 발현

전남대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실\*, 의과학연구소

오인재, 김유일, 김규식, 유영권, 김수옥, 이은우,  
임성철, 김영철, 박경옥, 박창수\*

= Abstract =

### p53 and K-ras Expression in Interstitial Lung Disease

In-Jae Oh, M.D., You-Il Kim, M.D., Kyu-Sik Kim, M.D., Young-Kwon Yoo, M.D.,  
Soo-Ok Kim, M.D., Eun-Woo Lee, M.D., Sung-Chul Lim, M.D.,  
Young-Chul Kim, M.D., Kyung-Ok Park, M.D., and Chang-Soo Park, M.D.\*

*Department of Internal Medicine and Department of Pathology\*,  
Chonnam National University, Medical School, Research Institute of Medical Sciences, Gwangju, Korea*

**Background :** Approximately 10-13% of patients with interstitial lung disease(ILD) die of lung cancer, and patients with ILD have been reported to have a 7 fold higher incidence of lung cancer compared to the normal population. Recently, overexpression of the p53 and p21 proteins were observed in the epithelial cells from pathologic specimens of ILD. Overexpression of these proteins may result from chronic or recurrent DNA damage by unknown causes of inflammation. However, these proteins may also contribute to oncogenesis if other genetic alterations such as K-ras are superimposed.

**Methods :** Immunohistochemical stains for p53 and K-ras proteins were performed with pathologic specimens from 38 cases with ILD(M/F : 27/11, mean age :  $54 \pm 10$  years) and from 10 control subjects.

**Results :** The p53 protein was expressed in 21.1% (8/38 ILD cases) and K-ras protein expression was observed in 65.8% (25/38 ILD cases). However, neither p53 nor the K-ras protein staining was observed in the control subjects.

**Conclusion :** A significant proportion of cases with ILD expressed the p53 and K-ras proteins in their bronchi-

---

**Address for correspondence :**

Kyung-Ok Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonnam National University

8 Hak-dong, dong-gu, Gwangju, 501-757, Korea

Phone : 062-220-6570 Fax : 062-225-8578 E-mail : kopark@chonnam.ac.kr

al epithelial cells. These proteins may be potentially oncogenic with the addition of further genetic alterations. However, to clarify the significance of these findings, further studies looking for correlations with the incidence of lung cancer and other genetic changes are needed. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2001, 51 : 201-210)

**Key words :** Interstitial lung disease, p53, K-ras.

## 서 론

p53은 잘 알려진 종양억제 유전자(tumor suppressor gene)로 DNA손상을 받은 세포에서 신속하게 발현되어 세포분열 주기 중 G1기를 정지시키고 손상 받은 DNA를 복구하거나, 복구되기 어려울 정도로 심하게 손상된 경우에는 세포고사(apoptosis)를 유도하는 유전자이다. 특발성폐섬유화증(Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 환자의 기관지 및 폐포상피세포에서 변이형 p53과 p21 단백질발현이 보고되고 있으며, 이는 만성적인 염증으로 반복되는 유전자 손상에 대한 반응으로 해석된다<sup>1</sup>.

아직까지 IPF에서 연구된 바는 없으나, K-ras는 세포내 신호전달(signal transduction)에 관여하는 세가지 ras암유전자(oncogene)중의 하나로서 특히 선암에서는 불량한 예후인자로 보고되고 있다<sup>2</sup>. 또한

폐암의 조기진단을 위한 지표로서도 연구되고 있어서<sup>3</sup>, IPF 환자들의 조직에서의 K-ras발현이 관찰된다면 역시 IPF에서 비교적 높은 암발생의 기전을 부분적으로나마 설명할수 있지 않을까 생각된다.

간질성 폐질환은 염증으로 시작되는 병변으로 그 원인은 아직까지 명확하게 밝혀지지 않았으나 폐실질 염증에 의한 만성적인 유전자 손상의 결과로 p53 단백질 발현이 증가되고 K-ras 등 유전자 수준의 다른 돌연변이들이 추가적으로 발생한다면 암의 발생도 쉬워질 것으로 추정할 수 있다<sup>3,4</sup>.

이러한 가설을 감안하여 저자들은 전남대학교 병원에서 진단된 간질성 폐질환의 조직에서 p53과 K-ras 단백질의 발현여부를 관찰하고자 간질성 폐질환과 정상 폐조직을 면역조직화학 염색을 시행하여 이들을 비교 검색하였다.

**Table 1.** Distribution of histologic subtypes in 38 subjects with interstitial lung disease(ILD)

Histologic subtypes	Age(years) mean $\pm$ SD	Gender (M/F)	Current or Ex-smoker/ non-smoker
UIP (n=12)	51.3 $\pm$ 20	6/6	8/4
NSIP (n=11)	51.3 $\pm$ 17	8/3	6/5
DIP (n=8)	59.4 $\pm$ 10	7/1	7/1
AIP (n=4)	60.0 $\pm$ 12	3/1	2/2
BOOP (n=3)	53.7 $\pm$ 8	1/2	2/1

\*UIP : usual interstitial pneumonia

NSIP : non specific interstitial pneumonia

DIP : desquamative interstitial pneumonia

AIP : acute interstitial pneumonia

BOOP : bronchiolitis obliterans organizing pneumonia

Table 2. Characteristics of normal controls and patients with ILD\*

	Control* (n=10)	ILD (n=38)	P value
Age (yrs)	52 ± 10	54 ± 17	NS
Gender (M:F)	7 : 3	27 : 11	NS
Smoking history			
Current	3	18	
Ex-smoker	4	7	
Non-smoker	3	13	

\*Control : normal subject(n=6), tuberculosis(n=3), anthracosis(n=1)

\*ILD : idiopathic interstitial pneumonia

NS : non-specific

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

1992년 1월부터 1999년 6월까지 전남대학교병원에 서 수술이나 기관지 내시경을 이용하여 간질성 폐질환 으로 진단받은 환자들로 개흉폐생검이 시행된 경우는 15예였고 경기관지 폐생검만이 시행된 경우는 23예 로써 총 38예의 간질성 폐질환 생검조직을 대상으로 하였다. 이들은 점진적인 호흡곤란을 주소로 내원하였고, 단순 흉부 X-선 사진 및 전산화 단층촬영상 전형 적인 간질성 폐침윤이나 붕소상성유상을 보였다.

간질성폐질환 환자들의 병리학적 진단은 대부분 특 발성 간질성 폐렴(idiopathic interstitial pneumo nia)<sup>5</sup>으로 통상성 간질성폐렴(usual interstitial pneumonia ; UIP) 12예, 비특이성 간질성폐렴(non -specific interstitial pneumonia ; NSIP) 11예, 탈 락성 간질성폐렴(desquamative interstitial pneu monia ; DIP) 8예, 급성 간질성폐렴(acute intersti tial pneumonia ; AIP) 4예, 폐색성 세기관지염 및 기질화폐렴(bronchiolitis obliterans organizing pn eumonia, BOOP) 3예이었다(Table 1).

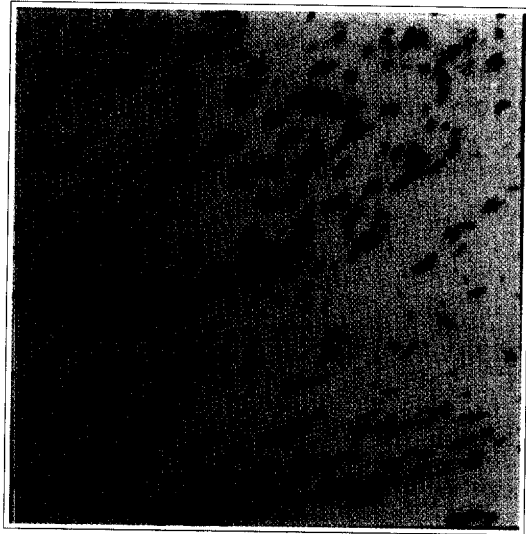
대조군으로는 폐암이나 간질성 폐질환이 아닌 다른 이유로 폐조직이 얻어진 10예(남자 7명, 여자 3명) 로서 정상 6예, 결핵 3예, 탄분증(anthracosis) 1예 등이었다(Table 2).

### 2. 방 법

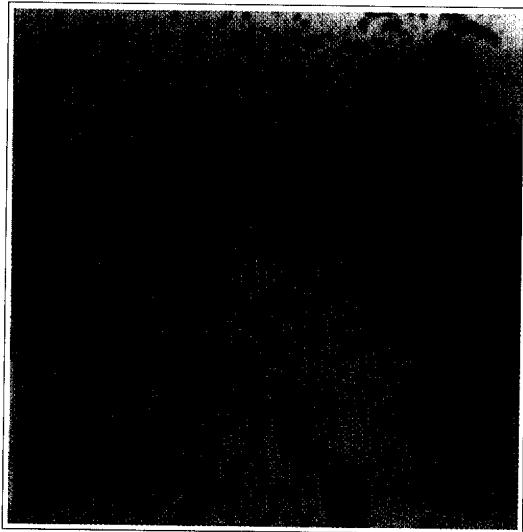
파라핀 절편을 3 $\mu$ m 두께로 자른 후 Probe-On slide 에 얹어서 건조시킨 후에 capillary gap action 원리 를 이용한 Microprobe immuno/DNA 염색기(Fish er)를 이용하여, 탈 파라핀 과정과 antigen enhanc er를 부치시킨 후에 각각의 단백질에 대하여 특이적으 로 반응하는 단클론항체(monoclonal antibody)를 반응시켰다. 일차항체는 p53의 경우 Zymed사의 제 품을 1:50 희석배율로 사용하였고, K-ras의 경우는 Santa Cruz사의 제품을 1:100 희석배율로 사용하였 다. 이차항체는 Biotinyated anti-mouse IgG를 사 용하였다. 단백질 발현 여부를 확인하기 위하여 Avidin biotin complex(ABC)법으로 발색반응을 관찰하였 다. 이미 각각의 단백을 발현하는 것으로 알고있는 양 성대조 슬라이드를 함께 넣어 염색하고, 또한 동일한 슬라이드를 이용하되 일차항체만을 사용하지 않는 방 법으로 음성 대조염색을 함께 시행하였다. 각각의 염 색결과의 판독은 p53, K-ras단백에 양성 염색된 세 포들의 비율로 구분하여 grade 0은 0%, grade 1은 10%미만, grade 2는 10-50%, grade 3은 50%이 상으로 판독하였다.

### 3. 통계 및 분석

통계적 분석에는 MS Windows® 용 SPSS-PC 10.0 (Statistical package for the social sciences,



(A) p53(+)



(B) K-ras(+)

Fig. 1. Immunohistochemical staining of p53(A) and K-ras(B) in ILD group. (red color ; positive immunohistochemical stained cells)

SPSS Inc. Chicago, IL, U.S.A.)을 이용하여  $\chi^2$  검정을 하였고,  $P$ 값은 유의수준을 0.05이하로 하였다.

## 결 과

### 1. 대상의 특성

평균연령은 정상대조군이  $52 \pm 10$ 세이었고 간질성 폐질환군은  $54 \pm 17$ 세이었다. 남녀 성비는 대조군( $n=10$ 명)이 남자 7명, 여자 3명이었고, 간질성 폐질환군( $n=38$ 명)은 남자 27명, 여자 11명으로 연령 및 성비에 있어서 양군간에 유의한 차이는 없었다.

흡연력은 대조군에서 현재흡연가가 3명, 과거흡연가 4명, 비흡연가 3명의 분포를 보였고, 간질성 폐질환군에서는 현재흡연가 18명, 과거흡연가 7명, 비흡연가 13명 이었다(Table 2).

### 2. p53, K-ras암표지자 발현율

p53과 K-ras의 면역조직화학 염색결과(Fig. 1) p53은 전체 상피세포수의 10-50%에서 양성으로 염색되는 경우가 총 38예 중 2예(5.3%), 10% 이하에서 염색되는 경우는 6예(15.8%), 전혀 염색되지 않은 경우가 30예(78.9%)로, 전체 38예의 간질성 폐질환 중 8예(21.1%)에서 p53 양성반응을 보였다( $P=0.112$ , Table 3).

K-ras는 전체 상피세포수의 50% 이상에서 양성으로 염색되는 경우가 총 38예 중 6예(15.8%), 10-50%에서 염색되는 경우는 7예(18.4%), 10% 이하에서 염색되는 경우는 12예(31.6%), 전혀 염색되지 않은 경우가 13예(34.2%)로써, 전체 38예의 간질성 폐질환 중 25예(65.8%)에서 K-ras 양성반응을 보였다( $P<0.001$ , Table 3).

대조군의 정상 기관지점막 상피세포는 p53 및 K-ras 두가지 단백질의 염색이 모두 음성이었다.

### 3. 간질성 폐질환의 조직학적 형과 암표지자 발현율과의 관계

간질성 폐질환군의 조직학적인 형에 따라 양성율에 차

**Table 3.** Immunohistochemical staining of p53(A) and K-ras(B) in ILD group and control subjects

(A) p53

Group	Negative	Positive			P value
		<10%	10-50%	Total(%)	
Control (n=10)	10	0	0	0 (0.0%)	0.112
ILD (n=38)	30	6	2	8 (21.1%)	

(B) K-ras

Group	Negative	Positive			P value
		<10%	10-50%	>50%	
Control (n=10)	10	0	0	0	<0.001
ILD (n=38)	13	12	7	6	

ILD : interstitial lung disease

**Table 4.** Comparison of immunoreactivity for p53 and K-ras protein between the histologic subtypes of ILD

Histologic subtypes	p53(+) number (%)	K-ras(+) number (%)
UIP (n=12)	1 (8.3%)	9 (75.0%)
NSIP (n=11)	4 (36.4%)	6 (54.5%)
DIP (n=8)	1 (12.5%)	5 (62.5%)
AIP (n=4)	1 (25.0%)	3 (75.0%)
BOOP (n=3)	1 (33.3%)	2 (66.7%)

ILD : interstitial lung disease

이를 보였다. p53은 NSIP의 경우 36.4%로 양성율이 높았고, BOOP(33.3%), AIP(25.0%), DIP(12.5%), UIP(8.3%)의 순이었다. K-ras는 전반적으로 p53에 비해 양성율이 높게 나타나서 UIP와 AIP가 75.0%로 가장 높았고, BOOP(66.7%), DIP(62.5%), NSIP(54.5%)의 순으로 나타났다 (Table 4).

#### 4. 흡연과 암표지자 발현율과의 관계

흡연여부와 암표지자 염색양성율을 비교해 보았을 때, p53은 흡연군에서 2예(6.3%), 비흡연군은 6예(37.5%)에서 양성반응을 보였다. K-ras는 흡연군에서

18예(56.2%), 비흡연군은 7예(43.7%)에서 양성반응을 보였다(Table 5). 두가지 암표지자 중 한가지라도 양성인 나온 확률은 흡연군에서 18예(56.2%), 비흡연군 9예(56.2%)로 두군간에 유의한 차이는 없었다( $P=1.000$ ).

#### 5. 이환기간과 암표지자 발현율과의 관계

환자의 호흡곤란이 지속된 기간에 따라 3개월이하, 3-6개월, 6개월이상으로 나누어 p53과 K-ras에 대한 양성율을 비교해 보았을 때, p53의 경우는 3개월이하가 18.8%, 3-6개월이 16.7%, 6개월이상이 30%의 양성율을 보여 증상이 오래 지속될수록 양성율이 높은

**Table 5.** Comparison of immunoreactivity for p53 and K-ras between smokers and non-smokers

Group	Smokers <sup>†</sup> (n=32)	Non-smokers (n=16)	P value
p53 (+)	2 (6.3%)	6 (37.5%)	0.006
K-ras (+)	18 (56.2%)	7 (43.7%)	0.414
p53(+) or K-ras(+)	18 (56.2%)	9 (56.2%)	1.000

<sup>†</sup>Current or Ex-smoker

**Table 6.** Comparison of immunoreactivity for p53 and K-ras according to duration of symptoms

Duration of symptoms	p53(+) number (%)	K-ras(+) number (%)
<3 months (n=16)	3 (18.8%)	11 (68.8%)
3-6 months (n=12)	2 (16.7%)	7 (58.3%)
>6 months (n=10)	3 (30.0%)	6 (60.0%)

경향을 보였다. K-ras의 경우는 3개월이하는 68.8%, 3-6개월은 58.3%, 6개월이상은 60%로 임상증상의 기간과 관계없이 K-ras 발현율은 일정하게 지속되었으며 전반적으로 p53보다 높은 양성율을 보였다(Table 6).

## 고 찰

만성적으로 지속되는 염증반응에서 악성종양이 동반되는 경우들이 여러 장기에서 흔히 보고된다. 농흉을 동반한 만성결핵과 홍막림프종<sup>6</sup>, B형, C형 간염과 간암<sup>7,8</sup>, 만성적인 *Helicobacter pylori* 감염과 위암<sup>9,10</sup>, 폐양성 대장염과 대장암<sup>11</sup> 등의 연관은 이를 뒷받침해 준다. 간질성 폐질환도 만성적인 염증질환으로 그 원인은 아직까지 명확하게 밝혀지지 않고있으나 결과적으로는 폐실질의 섬유화와 말초기도의 변형, 즉 봉소상폐섬유화가 초래되는데<sup>12</sup>, 간질성 폐질환이나 폐섬유화에서 폐암의 발생율이 높아서 폐암과의 연관이 여러연구를 통해 제시되고 있다<sup>3,4,13-19</sup>.

Nagai 등<sup>19</sup>은 폐암과 폐섬유화가 동반된 비율이 31.3%나 된다고 보고하였다. Hironaka 등<sup>12</sup>은 폐암을 동반했던 통상성 간질성폐렴(UIP) 환자의 부검을 검토한 결과 폐암의 90%는 폐 주변부에서 기원하였

고, 봉소상섬유화 부위 또는 섬유화 부위와 비섬유화 부위의 경계부위에서 잘 발생한다고 하였으며, 섬유화 부위에는 편평세포화생이 많이 관찰되었다. 따라서 이러한 섬유화 병변은 암의 전구병변은 아닐지라도 폐암 발생에 감수성이 있는 것으로 보고하고 있다.

인간에서 폐암과 관련되어 가장 많이 연구되어진 암 유전자들은 K-ras, myc, her2/neu 등이 있고 종양 억제 유전자는 염색체 1p, 1q, 3p14, 3p21.3, 3p25 (VHL gene), 5p21(APC/MCC gene cluster), 9p21-22(interferon gene cluster), 11p, 13q(rb gene), 16p24, 17p(p53 gene) 등이 있다<sup>20,23</sup>. 이 중에서 가장 많은 종양에서 이상이 발견되어 많은 연구가 이루어지고 있고 최근 유전자치료의 대상으로도 사용되고 있는 것은 17번 염색체의 p13에 위치한 p53 유전자이다<sup>21</sup>. 이 유전자는 DNA에 결합하는 전사인자인 53kDa의 인단백을 코드화한다<sup>20,22-24</sup>.

p53단백은 DNA손상을 받은 세포에서 빠른 속도로 발현되어서 세포분열주기중 G1기를 정지시킴으로써 손상받은 DNA를 복구시키도록 하거나 복구되기 어려울 정도로 심하게 손상된 경우에는 세포 고사를 유도하므로 “guardian of genome”으로 불린다<sup>24-27</sup>. 이 p53 단백질이 정상적인 역할을 할수 없게 되면 유전자 손상과 함께 돌연변이가 쉽게 발생가능 하므로 암

억제 유전자로서의 기능을 잃게 되는 것이다. p53의 기능소실은 대부분 종양의 약40-50% 정도에서 발견되는데, mis-sense, non-sense mutation 혹은 deletion 이나 다른 다양한 기전으로 정상적인 기능을 잃게 된다<sup>24-27</sup>.

간질성 폐질환에서 나타나는 p53을 면역조직화학적 으로 관찰한 연구들 중에서 Hojo등<sup>3</sup>은 간질성 폐질환 환자의 53.6%에서 p53단백의 과발현을 관찰하였고, PCR-SSCP(polymerase chain reaction-single-strand conformational polymorphism) 결과 돌연변이가 발견되지 않아 과발현된 p53이 wild type이라고 주장하였다. Wakamatsu등<sup>20</sup>도 기관지의 비정형 상피세포의 p53을 PCR-SSCP시행결과 대부분 wild type이라고 보고하였다. 그러나 wild type p53 단백질은 비교적 반감기가 짧고 정상세포에서도 어느 정도 나올 수 있기 때문에 면역화학 염색법을 통해 증명해 내는데 많은 어려움이 있다<sup>28</sup>. 본 연구에서 p53의 발현율은 21.1%로 Hojo등<sup>3</sup>의 성적보다는 낮은 발현율을 보였으며 과발현된 p53이 wild type인지 mutant type인지는 밝히지 못하였다.

정상 조직이 손상을 받은 후에는 급성 세포증식기를 거친후 회복기에 들어간다. 급성 세포증식기에는 p53의 발현이 억제되고 유사분열 촉진성장인자의 발현이 활발하고, 회복기에 들어서면 반대의 현상이 나타나서 손상된 조직의 완전한 상피화와 치유가 되는 시기에 p53발현이 절정을 이룬다<sup>3</sup>.

본 연구에서 증상의 지속 정도와 p53 발현율을 비교해 본 결과(Table 6) 호흡곤란의 증상이 6개월 이상된 환자에서 p53의 발현율이 비교적 높은 경향을 보인 것은 이러한 p53의 후기 또는 지연발현과 어느 정도 연관이 있을것으로 생각된다.

또한 종양세포가 아니면서도 빠르게 증식하는 인간 림프구의 60% 정도에서 wild-type p53 단백질이 발견될 뿐 아니라<sup>28</sup>, 종종 이 조직 내에는 DNA 이중나선 구조가 파괴된 세포나 세포분열전 염색체 배열이 잘못된 세포들이 발견된다<sup>25</sup>. 방사선이나 topoisomerase 억제제를 이용해서 체세포에 DNA 손상을

일으키면 wild-type p53 단백질이 증가하고, 세포분열이 G1기에서 멈춘 세포들도 증가한다. 간질성 폐질환에서도 만성적인 염증의 결과 조직손상이 반복되고 새로이 형성된 상피세포에서는 이형성 상피세포가 종종 나타나는 것으로 보아 빠르게 증식하는 상피세포에서 정상적인 p53 단백질의 역할이 다양한 기전으로 소실되었을 가능성이 있고 p53 외에도 다른 유전자들의 손상이 있을 것으로 추정된다<sup>3</sup>.

K-ras 유전자는 대장암, 췌장암, 폐암 등 다양한 종양에서 돌연변이 또는 단백질의 과발현이 발견되며, 세포내로 성장신호를 전달하는 역할을 한다<sup>2, 29</sup>. 비소세포폐암 특히 선암에서 K-ras 유전자의 변이가 30% 정도 발견되고 돌연변이가 있는 경우에 불량한 예후와 관련이 있으나<sup>2, 30</sup> 다른 조직형에서는 흔히 발견되지 않고 예후인자로서의 의의도 높지 않다<sup>31</sup>. K-ras단백의 과발현과 유전자수준의 돌연변이와의 연관성은 분명치 않고 본 교실의 폐암조직에서 시행하였던 실험에서도 K-ras단백의 과발현이 42예중 9명에서 관찰되었으나 PCR-SSCP나 염기서열 분석결과 돌연변이는 발견되지 않았다(미발표자료).

그러나 선암이 가장 빈발하는 북미에서는 조기폐암의 지표로써 기관지폐포세척이나 객담 검체에서 K-ras 돌연변이를 검출하여 폐암의 조기진단을 위한 방법으로 이용 가능성에 관한 연구도 있다<sup>32</sup>. 국내에서도 최근들어 선암이 급격히 증가하고 있고 특히 만성염증과 관련되어 폐암이 발생하는 경우에는 선암이 주요 조직형이므로, 본 연구에서와 같이 간질성 폐질환군 조직에서 K-ras단백의 과발현이 65.8%에서 관찰됨은 흥미로운 사실이며, 특히 K-ras발현율이 임상증상의 기간과 관계없이 일정한 발현율을 나타낸 것은 폐상피세포에서 K-ras단백의 발현이 폐손상 초기에 발현되어 지속되지 않은가 하는 추측을 할 수 있다. 또한 흉막하 섬유화병변내의 일부 신생상피세포에서 K-ras변이가 발견된 보고<sup>33</sup>가 있으나 염증반응의 회복기에 나타나는 이 신생상피세포가 폐암형성의 초기 유전학적 변화인지는 확실치 않다. 그리고 동물실험에서 폐암이나 폐암의 전구병변에서 K-ras 유전자의

과발현은 p53단백의 과발현(종종 p53 유전자의 변이도 보이면서)보다 상대적으로 드물게 나타나는 것으로 보인다<sup>34</sup>.

본 연구의 간질성 폐질환조직에서 p53의 발현율은 21.1% ( $P=0.112$ )로 특별한 의의를 가질수 없었으나 K-ras발현율은 65.8% ( $P<0.001$ )로 통계학적으로 유의한 결과를 보였는데 p53과 K-ras의 발현이 폐실질의 만성염증성 손상의 결과인지 혹은 암의 전구병변으로 볼수 있는지의 여부는 아직 알수없다. 그러나 본 연구의 결과 정상인의 상피세포에서는 관찰되지 않았으나 간질성 폐질환의 상피세포에서 p53과 K-ras단백의 발현이 증가되었음을 관찰할 수 있었고, 이러한 세포성장 또는 세포고사 조절인자들의 발현이 간질성 폐질환의 병인에 한 역할을 할 것으로 생각되며, 또한 유전자 수준의 돌연변이가 발생한다면 암의 발생도 쉬어질 것으로 추정된다. 따라서 간질성 폐질환에서의 높은 폐암발생빈도를 부분적으로나마 설명할 수 있게 한다. 그러나 이 두단백의 발현이 간질성 폐질환의 병태생리에는 어떠한 역할을 하며 폐암의 발생과는 어떠한 관계에 있는지는 아직 분명하지 않다. 따라서 앞으로 유전자단백들의 발현이 관찰되는 경우와 그렇지 않은 경우들에서 폐암의 발생빈도를 추적해야 할 것이고 또한 유전자단백의 발현과 유전자수준의 변화와의 상관관계를 관찰함으로써 간질성 폐질환의 병태생리 이해에 좀더 근접할 수 있을 것이다.

본 연구에서는 흡연여부와 암표지자의 발현에 대한 의의있는 결과를 얻진 못하였으나, 향후 대상환자군의 수를 늘려 검토해 볼 필요가 있다. 또한 방사선 검사상의 중증도와 암표지자 양성율을 비교해 보는것도 간질성 폐질환의 병태생리를 이해하는데 도움이 될것으로 기대된다.

## 요 약

### 연구배경 :

환경, 직업성노출, 바이러스감염, 유전적소인, 면역학적 이상 등 다양한 원인들이 특발성폐섬유화증(Idio-

pathic pulmonary fibrosis, IPF)의 원인인자들로 추정되어지고 있으나 아직 그 원인 및 병태생리는 분명하지 않다. 그런데, IPF환자의 10-13%는 폐암으로 사망하며, IPF에서 7배정도 폐암의 발생위험도 높다. 최근의 연구들에서 IPF환자의 기관지 폐포상피세포가 p53과 p21단백을 과발현하고 있음이 보고되고 있고, 만성적인 유전자 손상의 결과로 이 두가지 단백질의 발현이 증가되어 있을 것으로 추정된다.

### 방 법 :

연구자는 간질성 폐질환조직에서 p53과 K-ras단백의 발현정도와 임상양상을 관찰하고자 폐생검(개흉 폐생검 : 15예, 경기관지 폐생검 : 23예)조직에서 간질성 폐질환으로 진단된 38예를 대상으로 p53과 K-ras단백의 발현여부를 면역조직화학염색을 이용하여 관찰하였다.

### 결 과 :

간질성 폐질환 조직에서 p53은 21.1%에서, K-ras는 65.8%에서 암표지자단백 발현이 관찰되었다. 대조군으로 시행한 10예의 정상 기관지점막 표피세포는 전 예에서 두가지 p53, K-ras단백들이 발현되지 않았다. 간질성 폐질환의 조직형에 따라 암표지자 발현율이 차이를 보였는데, p53은 NSIP의 경우 36.4%로 양성율이 높았고, BOOP, AIP, DIP, UIP의 순이었다. K-ras는 전반적으로 p53에 비해 양성율이 높게 나타나서 UIP와 AIP가 75.0%로 가장 높았고, BOOP, DIP, NSIP의 순으로 나타났다. 이환기간과 암표지자 발현율과의 관계는 p53의 경우 증상이 오래 지속될수록 양성율이 높은 경향을 보였으며, K-ras의 경우는 증상의 기간과 관계없이 58-68%의 일정한 발현율을 보였고 전반적으로 p53보다 높은 양성율을 보였다.

### 결 론 :

본 연구의 결과 정상인의 상피세포에서는 관찰되지 않았으나 간질성 폐질환의 상피세포에서 p53과 K-ras 단백질의 발현이 증가되었음을 관찰할 수 있었고, 이러한 세포성장 또는 세포고사 조절인자들의 발현이 간질성 폐질환의 병태생리에 어떠한 역할을 하며 폐암의



발생과는 어떠한 관계에 있는지는 아직 분명하지 않으며 지속적인 연구가 요구된다.

## 참 고 문 헌

1. Kuwano K, Kunitake R, Kawasaki M, Nomoto Y, Hagimoto N, Nakanishi Y, et al. P21Waf1/Cip1/Sd1 and p53 expression in association with DNA strand breaks in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:477-83.
2. Nemunaitis J, Klemow S, Tong A, Courtney A, Johnston W, Mack M, et al. Prognostic value of K-ras mutations, ras oncoprotein, and c-erb B-2 oncoprotein expression in adenocarcinoma of the lung. *Am J Clin Oncol* 1998;21:155-60.
3. Hojo S, Fujita J, Yamadori I, Kamei T, Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, et al. Overexpression of p53 protein in interstitial lung diseases. *Respir Med* 1998;92:184-90.
4. Hojo S, Fujita J, Yamadori I, Kamei T, Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, et al. Heterogeneous point mutations of the p53 gene in pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1998;12:1404-8.
5. Nagai S, Kitaichi M, Izumi T. Classification and recent advances in idiopathic interstitial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4(5):256-60.
6. Fukayama M, Ibuka T, Hayashi Y, Ooba T, Koike M, Mizutani S. Epstein-Barr virus in pyothorax-associated pleural lymphoma. *Am J Pathol* 1993;143:1044-9.
7. Manos JP, Walker EM Jr. Viruses and human cancer. *Ann Clin Lab Sci* 1983;13:201-6.
8. Bruix J, Barrera JM, Calvet X, Ercilla G, Costa J, Sanchez-Tapias JM, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet* 1989;28:1004-6.
9. Lee BM, Jang JJ, Kim JS, You YC, Chun SA, Kim HS, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric adenocarcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1998;89:597-603.
10. Wu MS, Shun CT, Lee WC, Chen CJ, Wang HP, Lee WJ, et al. Gastric cancer risk in relation to *Helicobacter pylori* infection and subtypes of intestinal metaplasia. *Br J Cancer* 1998;78:125-8.
11. Lennard-Jones JE, Morson BC, Ritchie JK, Williams CB. Cancer surveillance in ulcerative colitis. Experience over 15 years. *Lancet* 1983;16:149-52.
12. Hironaka M, Fukayama M. Pulmonary fibrosis and lung carcinoma: a comparative study of metaplastic epithelia in honeycombed areas of usual interstitial pneumonia with or without lung carcinoma. *Pathol Int* 1999;49:1060-6.
13. Spain D. The association of terminal bronchiolar carcinoma with chronic interstitial inflammation and fibrosis of the lungs. *Am Rev Tuber* 1957;76:559-67.
14. Meyer EC, Liebow AA. Relationship of interstitial pneumonia honeycombing and atypical epithelial proliferation to cancer of the lung. *Cancer* 1965;18:322-51.
15. Haddad R, Massaro D. Idiopathic diffuse interstitial pulmonary fibrosis (fibrosing alveolitis), atypical proliferation and lung cancer. *Am J Med* 1968;45:211-9.
16. Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax* 1980;35:496-9.
17. Nambu Y, Iwata T, Oida K, Kohri Y, Taguchi Y, Tomii K, et al. Etiological examination of idiopathic interstitial pneumonia and lung cancer in autopsy cases. *Nippon Kyoubu Shikkan Gakkai*

- Zasshi 1991;29:963-70.
18. Matsushita H, Tanaka S, Saiki Y, Hara M, Nakata K, Tanimura S, et al. Lung cancer associated with usual interstitial pneumonia. *Pathol Int* 1995;45:925-32.
19. Nagai A, Chiyotani A, Nakadate T, Konno K. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Tohoku J Exp Med* 1992;167:231-7.
20. Wakamatsu K, Nakanishi Y, Takayama K, Miyazaki H, Hayashi K, Hara N. Frequent expression of p53 protein without mutation in the atypical epithelium of human bronchus. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;21:209-15.
21. Isobe M, Emanuel BS, Givol D, Oren M, Croce CM. Localization of gene for human p53 tumor antigen to band 17p13. *Nature* 1986;320:84-5.
22. Finlay CA, Hinds PW, Levine AJ. The p53 proto-oncogene can act as a suppressor of transformation. *Cell* 1989;57:1083-93.
23. Minna JD. The molecular biology of lung cancer pathogenesis. *Chest* 1993;103:449S-56S.
24. Harris CC, Hollstein M. Clinical implications of the p53 tumor suppressor gene. *N Engl J Med* 1993;329:1318-27.
25. Carson DA, Lois A. Cancer progression and p53. *Lancet* 1995;346:1009-11.
26. Iggo R, Gatter K, Bartek J. Increased expression of mutant forms of p53 oncogene in primary lung cancer. *Lancet* 1990;335:675-9.
27. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 Mutations in human cancers. *Science* 1991;253:49-53.
28. Furihata M, Sonobe H, Ohtsuki Y. The aberrant p53 protein(Review). *Int J Oncol* 1995;6:1209-26.
29. Minamoto T, Mai M, Ronai Z. K-ras Mutation: early detection in molecular diagnosis and risk assessment of colorectal, pancreas, and lung cancers-a review. *Cancer Detection & Prevention* 2000;24(1):1-12.
30. Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O, Kooistra A, Stam J, Meijer CJ, et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1990;323:561-5.
31. Schiller JH, Adak S, Feins RH, Keller SM, Fry WA, Livingston RB, et al. Lack of prognostic significance of p53 and K-ras mutations in primary resected non-small-cell lung cancer on E4592 : a laboratory ancillary study on an eastern cooperative oncology group prospective randomized trial of postoperative adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2001;19(2):448-57.
32. Jacobson DR, Fishman CL, Mills NE. Molecular genetic tumor markers in the early diagnosis and screening of non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 1995;6:S3-8.
33. Maeshima AM, Maeshima A, Kawashima O, Nakajima T. K-ras gene point mutation in neogenetic lesions of subpleural fibrotic lesions : either an early genetic event in lung cancer development or a non-specific genetic change during the inflammatory reparative process. *Pathol Int* 1999;49:411-8.
34. Kosma VM, Lang PS, Servomaa MK, Leszczynski D, Rytomaa TJ, et al. Association of p53, K-ras and proliferating cell nuclear antigen with rat lung lesions following exposure to simulated nuclear fuel particles. *Cancer Detect Prev* 1999;23:194-203.