

두경부암 발암기전의 개요

서울대학교 의과대학 이비인후과-두경부외과학 교실

성명훈 · 이승주

Carcinogenesis of head and neck squamous cell carcinoma: An overview

Myung Whun Sung, M.D., Seung Ju Lee, M.D.

*Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery,
College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea*

I. 기본개념

악성종양이 복잡한 유전자의 변화에 의한 질병이라는 것은 이미 주지의 사실이다. 현재까지의 생각을 종합하여 암발생의 기전을 한마디로 말한다면 '암발생을 위한 유전자의 변화가 세포에 큰 위해를 주지 않는 수준으로(nonlethal genetic damage) 여러 단계에 걸쳐 진행되어 종국에는 암세포로 변화되는 것이다'라고 말할 수 있다. 여러 가지 유전자들 중 현재 특히 관심을 끌고 있는 것은 기능이 증대되면 암이 발생하게 되는 유전자들(종양발생유전자; proto-oncogenes)과 암발생을 억제하고 있다가 기능이 없어지면 암 발생이 일어나도록 하는 것으로 생각되는 유전자들(종양억제유전자; tumor suppressor genes), 세포고사(apoptosis) 등에 관여하여 세포의 수명을 조절하는 유전자들로서 이들의 변화가 암발생에 중요한 기전으로 인식되고 있다. 이들은 모두 정상적으로도 세포안에 존재해서 여러 기능 조절에 관여한다고 생각되는 유전자들이다.

종양 발생을 설명하기 위하여 1976년 Nowell¹⁾은 clonal evolution 모델을 발표하였다. 이것은 자연도태와 마찬가지로 적대적인 숙주환경(조직 장벽, 면역계, 세포고사의 유도)에 대항하여 살아남거나

숙주의 자원(산소, 영양분)을 적극적으로 이용할 수 있는 종양세포만이 성장과 증식을 할 수 있다는 개념이다. 이 모델에 의하면 우선 세포의 유전자 수준에서 어떤 변화가 일어나고 이것이 정상세포와는 다른 종양세포의 표현형을 띠도록 하여, 결국 주위 세포보다 성장하기 유리한 조건을 갖게 된다. 변화된 세포가 증식하면서 불안정한 유전자 돌연변이가 생긴 자손 세포들이 나오게 되나 대개 면역계에 의해 제거되고 세포고사, 또는 대사 장애로 살지 못하게 된다. 그러나 그 중 일부가 생존하여 clone을 형성하게 되고 이것이 세포분열을 계속함으로써 종양이 형성된다(Table 1).

이러한 모델을 바탕으로 볼 때 세포가 악성화가 되기 위한 계기(event)로서 정상세포의 성장을 조절하는 중요한 단백질들을 생산하는 유전자의 변화가 생식세포 수준(선천적)에서 일어날 수도 있고 체세포가 화학물질, 바이러스, 방사선으로 유발된 손상을 받아 생길 수도 있다. 즉, 종양발생유전자의 생산물이 활성화되거나 종양억제유전자가 억제되는 분자수준의 복합적인 계기들이 발암의 주요원인으로 생각된다. 종양발생유전자의 돌연변이된 대립인자(allele)는 정상적인 대립인자가 있어도 암을 유발하므로 우성인 반면, 종양억제유전자는 한 쌍

Table 1. The natural history of malignant tumors; 4 phases

(1) Malignant change in the target cell (<i>transformation</i>)
(2) <i>Growth</i> of the transformed cells
1) Kinetics of tumor cell growth
2) Tumor angiogenesis
3) Tumor progression and heterogeneity
(3) <i>Local invasion</i>
(4) <i>Distant metastasis</i>

의 대립인자들이 모두 손상을 받아야 발암을 유발하므로 열성 암유전자(recessive oncogene)로 불리기도 한다. 두경부암에서도 이러한 종양발생유전자와 종양억제유전자가 후천적인 변이를 일으킨다는 것이 밝혀지고 있다.

II. 종양발생유전자 발현의 양적, 질적변화

종양발생유전자는 정상세포의 유전자로서 세포의 증식을 조절하는 역할을 하는데 현재까지 50개 이상의 종양발생유전자가 분리되었다. 이것이 돌연변이를 일으키거나 과다하게 발현되는 경우 정상세포가 종양으로 증식하게 된다. 종양발생유전자가 종양유전자로 전환되는 과정을 활성화라고 하는데 이것은 점돌연변이(point mutation)나 염색체 전좌(chromosomal translocation)같은 구조적 변화를 동반하거나 유전자 증폭(gene amplification)과 같은 유전자 발현의 조절의 변화를 통하여 일어난다. 종양발생유전자가 만들어 내는 종양단백질(oncoprotein)은 세포의 분화와 증식의 조절에 관련되어 있으며 어느 과정에 관련되느냐에 따라 나누어 볼 수 있다. 즉, 성장인자(growth factor)와 성장인자 수용체, 신호전달과정(signal transduction)에 관련된 단백질, 핵내 조절 단백질(nuclear regulatory protein), 세포주기 조절 단백질 등으로 나눌 수 있다(Table 2).

1. 성장인자와 수용체

중합 펩타이드 성장인자는 세포표면의 수용체와

결합하여 세포의 핵에 성장을 자극하는 신호를 전달하는 물질을 말한다. 성장인자나 그 수용체의 변화가 최근 두경부암의 신선조직이나 세포주에서 밝혀지고 있으며 이것이 발암기전에 관여할 것으로 생각된다. 또한 이러한 결과가 임상적인 결과와 아직 완전히 일치하지는 않지만 생물학적인 원리에 바탕을 둔 치료에 도움이 될 것이다.

두경부암의 발병기전에 epidermal growth factor (EGF), EGF receptor(EGFR), transforming growth factor- α (TGF- α) 등이 관여한다는 것이 최근 밝혀지고 있다.²⁾ 양성종양인 후두유두종과는 달리 후두암에서는 EGFR의 과발현이 관찰되거나³⁾ 설기저부암을 대상으로 면역조직화학검사를 이용한 연구에서 EGFR과 TGF- α 는 각기 종양의 60%와 35%에서 과다하게 발현됨이 관찰되었다.⁴⁾ 이러한 과발현은 비강과 부비동의 종양에서도 관찰되었으나 생존율과는 상관이 없었다. 그러나 후두암에서의 다른 연구를 보면 분화도가 좋지 않은 종양에서 EGFR의 표현이 증가되어 있었고, EGFR이 양성인 병변에서는 2년 생존율이 58%로 음성인 병변의 82%에 비해 떨어진 결과를 보였다.⁵⁾

종양이 있는 환자의 종양과 정상점막에 대해서 담배나 알콜에 노출이 된 경험이 없는 정상인의 정상 점막을 대조군으로 연구한 결과, TGF- α 의 mRNA가 대조군과 비교해서 종양이 있는 환자의 정상점막과 종양에서 증가하였고, EGFR mRNA도 마찬가지로 종양 환자의 정상점막과 종양에서 크게 증가함이 관찰되었다.⁶⁾ 이러한 결과는 담배나 알콜 등의 환경적인 영향이 성장인자의 생산과 수

Table 2. Protein products of oncogenes and their mode of activation

CATEGORY	PROTO-ONCOGENE	MECHANISM
Growth Factors		
PDGF- β	sis	Overexpression
FGF	hst-1	Overexpression
	int-2	
TGF- α		
Growth Factor Receptors		
EGFR family	erb-B1	Overexpression
	erb-B2	Amplification
	erb-B3	Overexpression
Signal-Transducing Proteins		
GTP-binding	ras	Point mutations
Non-receptor tyrosine kinase	abl	Translocation
Nuclear Regulatory Proteins		
Transcriptional	myc	Translocation
activators	N-myc	Amplification
	L-myc	Amplification
	myb, jun, fos	

용체의 발현을 증가시킨다는 것을 암시하며, 이에 의해 세포성장기전이 변화되어 종양 형성이 이루어지는 것으로 생각된다. 또한 실험실에서 효과적으로 자라는 세포주는 잘 자라지 않는 세포주에 비해 EGFR이 더 많으며, 빨리 증식하는 세포주는 EGFR의 신호를 전달하는데에 필수적인 tyrosine kinase 활성도도 높았다는 관찰도 이를 뒷받침한다.

EGFR family의 세가지 유전자가 흔히 암발생과 관계된다고 언급된다. 그 중 c-erb B2는 세포막과 세포표면에 존재하는 EGFR과 비슷한 물질인데 유방이나 난소의 선암에서 이것이 과발현되는 경우 예후가 좋지 않았다. 두경부암도 46%에서 발현되었다는 보고가 있지만 아직 의미있는 결론은 나오지 않고 있다.

두경부암에서 insulin-like growth factor II, TGF- α , fibroblast growth factor(FGF), platelet

derived growth factor A를 encoding하는 mRNA의 표현이 증가되어 있음도 관찰하였다.⁷⁾ FGF-1, 2는 염색체 11q13에 위치한 int-2와 hst-1에 의해 encoding되는데 혈관생성(angiogenesis)에 작용한다. 구강편평상피암의 조직에서 정상점막에 비해 많은 양의 FGF-1, 2가 발견된 환자를 FGF anti-sense oligonucleotides나 anti-FGF항체로 치료한 경우 세포성장이 현격히 줄어들어도 관찰되었다.⁸⁾

Interleukin-4 (IL-4)의 수용체도 두경부암 세포주 및 신선조직에서 발견되는데 recombinant human IL-4를 처치하면 종양세포의 성장이 증가하였고, 흡연자의 말초혈액에서도 IL-4의 농도가 높은 것으로 밝혀져서 흡연의 발암기전에도 관계할 가능성이 있다.

2. 신호전달계 단백질(signal-transducing proteins) 종양단백질 중 일부는 세포막 내면에 붙어 있

어서 신호전달계 단백질과 같은 기능을 갖는다. 신호전달계에 관계하는 단백질들은 매우 다양한데, 두 종류로 대별되어 guanosin triphosphate (GTP) binding protein과 non-receptor associated tyrosine kinase 계통으로 나눌 수 있다. 전자에는 ras family에 속하는 단백질과 G protein이 속한다.

사람의 암에서 많은 돌연변이가 발견되는 ras family 내의 H-ras와 K-ras 유전자는 21kD의 ras 단백질(p21)을 생산한다. 비활성 상태의 p21은 guanosine diphosphate(GDP)에 결합되어 있다가 성장인자들이 그 수용체에 결합하면 GDP대신 GTP와 결합하여 활성화된다. 활성화된 p21은 GTPase의 기능을 가지고 있어서 GTP를 가수분해 하면서 다시 기저상태로 돌아간다. 이 때 p21에 돌연변이가 일어나면 GTPase의 활성이 감소하여 p21이 GTP와 결합된 상태에서 그 활성이 계속 유지되고 잇따른 protein kinase 등의 활성화를 통해서 세포증식을 위한 신호를 계속 내보내게 되어 종국에는 암세포로의 변환을 야기하는 것으로 생각된다.

Ras 유전자의 점돌연변이는 대장암의 전암성병변이나 암병변에서 많이 발견되며 특히 대장암의 발병 초기에 일어나는 현상으로 보인다. 두경부암에서는 신신종양을 중합연쇄반응 증폭을 한 후 ras 유전자의 염기서열을 분석한 결과 비교적 낮은 돌연변이율을 보여 ras는 두경부암에서는 흔하지 않은 유전적 변화로 생각된다.⁹⁾

3. 핵내 조절 단백질(nuclear regulatory proteins)

모든 신호 전달계는 핵안으로 들어가서 DNA 복제와 세포분열에 관여하는 유전자로 하여금 질서 있게 세포의 분열을 조절하게 된다. Myc, myb, jun 또는 fos 등의 많은 종양단백들이 핵안에 위치하게 되는데, myc 유전자가 사람의 암발생에 흔히 관련이 있다. 세포분열을 위한 자극이 있으면 c-myc 종양발생유전자가 매우 초기에 발현되어 c-myc mRNA의 일시적 증가가 관찰된 후 곧 기저상태로 되돌아 간다. 이 후의 과정은 아직 불명확하지만, c-myc 단백질은 생성된 후 곧 핵안으로 들어가서 max라는 단백질과 결합하여 c-myc/max 복합체를 형성한 후 DNA의 특정한 염기 배열 부위와 결합

하여 세포증식과 관련된 유전자의 전사를 시작하게 된다. 정상적으로 조절된 c-myc의 발현과는 달리 지속적으로 c-myc이 발현하거나 과발현되는 경우 유전자의 전사를 계속 일으키고 악성 세포로의 변환이 일어난다. 두경부암에서는 한 연구에서 21례의 종양 중 2례만이 myc 유전자의 증폭을 보였고¹⁰⁾, 다른 연구에서는 9례의 구강암과 후두암 조직중 8례에서 mRNA 수준에서의 발현이 증가되어 있어¹¹⁾ 아직 그 역할에 대해서는 더 규명되어야 한다.

4. 세포주기 조절단백(cell cycle control protein)

p16은 세포가 세포 분열 주기에 들어가는 것을 억제하는데 중요한 역할을 하며, 이를 encoding하는 유전자가 염색체 9p에 있다. 염색체 9번은 여러 가지 종양에서 결실되거나 변이되는 것이 또한 알려져 있다. Cyclin-dependent kinase 4(cdK4)는 세포분열 주기의 G1에서 S 주기로 들어가는 것을 촉진하며 cooperation oncogene으로 작용하는데, p16은 이것과 결합하여 이를 억제한다(Fig. 1).^{12,13)}

반면에 PRAD-1, cyclin D1 등의 단백질은 cdK4를 활성화 시키는 역할을 하는데 이러한 단백질에 대한 유전자가 두경부암에서도 증폭되어 있다는 보고들이 있다.¹⁴⁾ PRAD-1/cyclin D1을 encoding하는 유전자는 11q13 염색체에 존재하는 것으로 밝혀졌는데, 이 부위는 두경부암의 발병에 역할을 하는 것으로 생각되는 bcl-1, hst-1, int-2 등의 종양발생유전자도 encoding 하며 두경부암의 30%에서 50%정도에서 증폭됨이 관찰되었다. 또한 EGFR을 encoding하는 c-erb B1유전자도 이 부위에 존재하며 10% 정도에서 증폭되었다. 이 부위의 염색체가 많은 두경부암에서 증폭되고 있지만 이러한 bcl-1, hst-1, int-2 등의 암발생유전자들이 동시에 과도하게 발현되지는 않는 것으로 보아 이들 외의 다른 유전자 발현이 11q13 염색체 부위에서 일어날 가능성도 있다.¹⁵⁾

두경부암의 36%에서 11q13부위가 증폭되는 것으로 나타났으며 이때 조직학적으로 보다 공격적인 양상을 보였고, 하인두가 원발병소인 경우가 많았다.¹⁴⁾ 또한 후두암에 대한 연구에서는 37%에서 종양이 없는 환자의 정상 점막에 비해서 증폭을 보

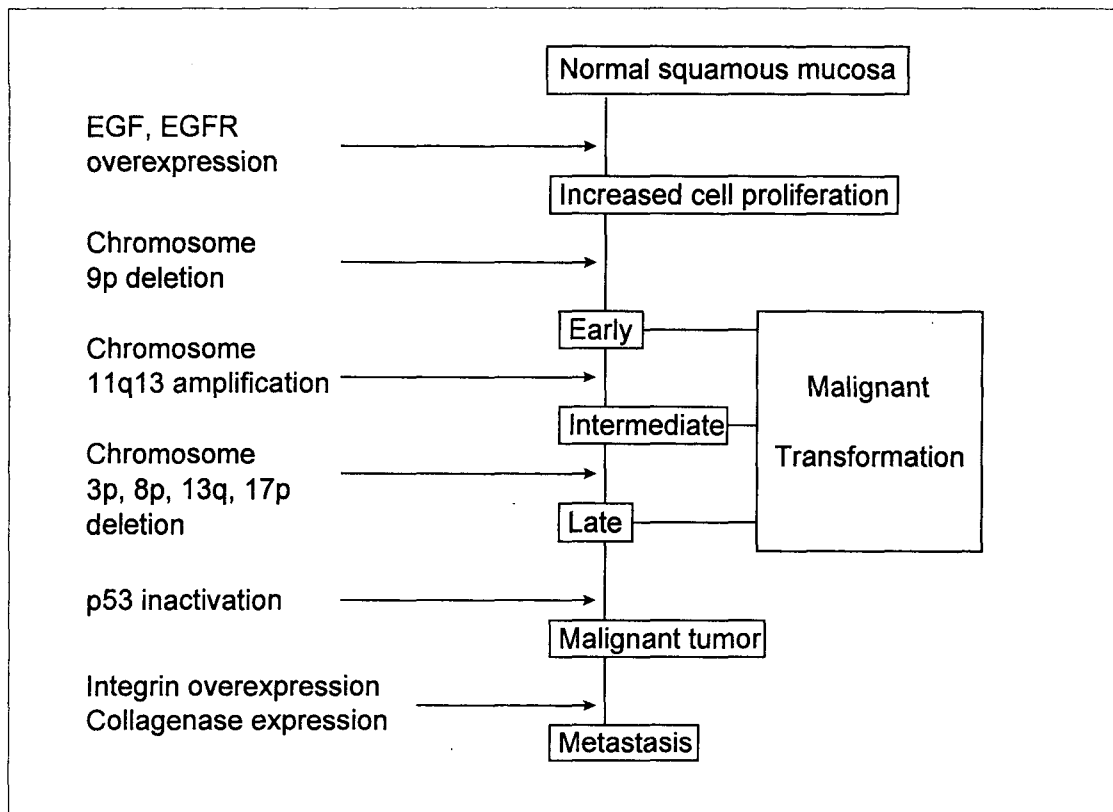


Fig. 1. Schematic representation of some of the molecular alterations occurring in the development of squamous cell carcinoma of the head and neck. This shows that multiple molecular events occur in the establishment and progression of tumor

였으며 이것은 국소침범 및 전이, 병리학적 등급과도 연관이 나타났고, 유전자의 증폭이 PRAD-1/cyclin D1 mRNA의 과발현과 연관이 있었다.¹⁶⁾ 이러한 점에서 이 단백질이 두경부편평상피세포암의 병리학적 기전에 중요한 역할을 한다고 생각된다.

III. 종양억제 유전자(tumor suppressor gene)

1. Rb 유전자

망막모세포종(retinoblastoma)의 두가지 상이한 형인 산발형(sporadic)과 염색체 우성으로 유전되는 가족형(familial)의 발생 현상을 설명하기 위한 연구를 하면서, Knudson¹⁷⁾은 'two hit' 가설을 발표하였다. 이는 망막모세포암이 발생하기 위해서는 특정한 유전자좌의 두 개의 대립 유전자에 '두 번'

의 유전적 손상(genetic hit)이 발생하여야 한다는 것이다. 따라서 가족형에서는 부모 세대에서 이미 한 개의 대립 유전자에 돌연변이가 발생하거나 결손이 있는 상태에서(first hit), 남아 있는 정상 대립유전자에 다시 후천적으로 제 2의 돌연변이(second hit)가 발생하면 종양이 발생하게 되고, 산발형은 유전되지 않은 돌연변이가 우연히 한 쌍의 대립 유전자 모두에 발생하는 경우 발병하게 된다는 설명으로서, 이러한 가설은 산발형의 발생률이 가족형보다 매우 낮고 연령이 증가하면서 발생이 증가한다는 사실과 일치한다고 하겠다. 이 대립 유전자는 염색체 13q14에 자리잡고 있으며 나중에 확인되어 Rb 유전자로 명명되었다.

유전성 망막모세포종 환자들은 전신적으로 체세포의 Rb 대립 유전자중 이미 한 유전자에 손상이

있으므로 골육종같은 다른 암종의 발생률도 높다. 하지만 모든 체세포가 Rb 대립인자의 유전성 돌연변이를 가지고 있는 상태라도 그 개체는 일단 완전히 정상이다. 즉 이 개체의 Rb유전자좌가 이형접합성(heterozygous)일 때 그 상태의 Rb유전자는 세포의 행태에 아무 영향을 미치지 않는다. Rb 유전자의 돌연변이성 대립인자가 동형접합성(homozygous)이 될 때 즉 이형접합성의 상실(loss of heterozygosity; LOH)을 일으킬 때 비로소 암이 발생한다. 이처럼 암억제유전자들은 한 쌍이 모두 손상되어야 암을 야기시키므로 열성 종양유전자(recessive oncogene)라 불리기도 한다. 종양억제 유전자들의 영향은 유전자 상실시에만 감지될 것이기 때문에 종양발생유전자들에 비하여 상대적으로 찾아내기 어려워서 현재까지 약 십 여개가 알려져 있다.

Rb 유전자에 대한 연구결과 두경부암의 52%에서 염색체 13의 장완에서 LOH가 발견되었다. 하지만 면역조직검사를 이용하여 Rb 단백질의 발현을 검사한 결과 19.4%에서만 발현이 감소한 결과를 보면 두경부종양에서는 Rb 유전자 외에도 다른 종양억제유전자가 관여하리라고 생각해 볼 수 있다.

2. p53

염색체 중 p53좌는 인간의 종양에서 가장 변이가 많이 일어나는 부위이다. p53 단백질을 encoding 하는 유전자(Tp53)는 염색체 17p13.1 부위에 위치하고 있으며 393개의 아미노산으로 이루어져 있고 전신의 모든 세포에 분포한다. p53의 작용기전은 방사선이나 화학적 발암물질로부터 손상받은 세포의 세포주기를 정지시킴으로써 DNA의 복구가 일어날 수 있게 하고 복구가 불가능할 경우는 세포고사를 유도한다고 생각된다(Fig 1). 즉 p53은 DNA 손상을 감지하여 이것을 복구시키거나 세포사를 유도하여 유전자의 손상이 전파되는 것을 막아주는 기능을 한다고 할 수 있는데 p53 유전자 중 바로 이러한 기능을 담당하는 부위가 주로 변이를 일으킨다고 알려져 있다. 이 부위에서의 변이로 인해 세포는 DNA를 복구할 수 있는 능력을 상실하게 되고 결국은 유전자의 불안정성을 유발하게 되며 종양발생유전자와 종양억제유전자에 영향을 주게

된다. 또한 DNA손상으로 인한 세포의 고사를 억제하게 되어 종양세포가 항암제나 방사선에 저항성을 가지게 된다. p53 유전자의 불활성화는 주로 돌연변이에 의해 발생하는데 이것은 두경부암에서도 흔히 발견된다. 또한 p53 단백질이 종양바이러스 단백질(human papilloma virus의 E6 종양단백질)이나 MDM2같은 세포단백질에 의해 불활성화가 되기도 한다.

두경부암에서 면역조직화학법을 이용한 연구에서 13례의 세포주 모두에서 p53의 과다발현이 관찰되었고 이중 10례에서는 신선조직검체에서도 같은 결과를 보였다.¹⁸⁾ 8례의 세포주에서 염기서열분석을 시행한 결과 7례에서 한 개의 아미노산의 염기가 G에서 T로 치환되어 있었고 이것은 특히 245와 248 코돈사이에 집중되어 있었다(5례). 특히 G에서 T로의 염기치환은 DNA가 benzopyrene과 반응함으로써 생기며 benzopyrene은 담배의 성분이므로, 이러한 일련의 발견은 담배와 연관된 종양이 생기는 기전을 암시한다고 하겠다.¹⁸⁾ 두경부암을 대상으로 한 많은 연구에서 p53 유전자의 과다발현과 점 돌연변이(point mutation)가 20%에서 84%에서 나타난다고 보고되고 있다. p53 유전자와 예후의 연관성에 대해서는 아직 논란이 있는데, 암전구병변(premalignant lesion)에서 보다 암에서 그 발현이 높으며, p53의 발현정도가 종양의 증식과 연관이 있다는 보고로 보아¹⁹⁾ p53 변이는 진행된 종양에서 나타나는 것으로 생각된다.

p53 돌연변이는 영역암화(field cancerization)로 인한 것으로 생각되는 다중원발암(multiple primary tumor)과도 연관이 높는데 다중암이 있는 환자에서는 p53의 변이가 높은 비율로 발견되고 있다. 특히 다중암의 각각의 종양에서 p53의 genotype이 다르다는 사실은 이들이 각기 다른 병변이라는 것을 암시하며, 다른 부위에 동시에 생긴 종양이 원발부위 병변의 전이에 의한 것인지 아니면 2차 원발암(second primary tumor)인지 구별하는 데도 p53을 사용할 수 있다. 최근에는 절단면에서 조직학적으로 종양세포가 나오지 않아도 p53의 돌연변이가 발견될 수 있으며 이 경우 재발율이 높다는 보고도 있어 임상적인 이용이 시도되고 있다.²⁰⁾

p53의 돌연변이는 대부분 체세포에서 발견되는

것이지만, 유전적인 형태도 보고되고 있다. Li-Fraumeni 증후군에서는 돌연변이된 p53 대립유전자의 유전적 전달에 의해 암 발생 확률이 매우 높아진다. Rb 유전자와는 달리 Li-Fraumeni 증후군은 유방암, 육종, 뇌종양 등의 매우 광범위한 암종의 위험이 있다.

3. APC(adenomatous polyposis coli)와 NF(neurofibromatosis)-1

APC 유전자는 유전자 5q21에 위치하며, NF-1은 17q11에 위치한다. 이들은 Rb 유전자와 마찬가지로 유전성 종양의 발생과 관련이 있는 것으로 보이며, 하나의 대립유전자가 돌연변이하면 양성종양이 발생하고, 두번째 대립유전자가 불활성화될 때 암으로 진행되는 것 같은 소견들이 있다.

NF-1 유전자는 GTPase-activating protein (GAP)을 encoding하는데 이는 활성화된 ras에 결합하여 ras의 GTPase 기능을 향진시킨다. 정상 NF-1이 소실되면 ras가 계속 활성화된 상태로 유지되어 결국 악성변화가 유발된다.

4. DCC (Deleted in colon carcinoma)

이는 유전자 18q21에 위치하며 다른 종양억제유전자들과는 달리 encoding된 단백질이 세포표면에서 contact inhibition과 같은 세포 사이의 억제 신호에 관여하는 것으로 보인다.

5. WT-1 (Wilms' tumor-1)

유전자 11p13에 위치한 이 종양억제유전자는 유전적으로 또는 산발적으로 발생하는 소아 암종인 Wilms' tumor의 발생과 관련이 있다.

6. 종양억제유전자의 핵내 전사와 세포주기 조절
궁극적으로 세포성장에 관한 생체 신호는 핵으로 집중되게 된다. Rb 유전자의 산물인 Rb 단백질(pRb)은 세포주기를 조절하는 인산단백으로 모든 세포에서 발견되는데, 인산화가 되지 않으면 활성화되고 과도하게 인산화되면 불활성화 된다. 바로 이 활성화된 상태의 Rb 단백질이 세포가 G0/G1 상태에서 세포분열의 S 주기로 들어가지 못하도록 하는 차단기의 역할을 하는 것으로 생각된다. 활

성화된 Rb 단백질은 transcription factor들과 결합하여 이들을 격리시킨다. 세포가 분열하도록 자극 받으면 Rb 단백질이 cyclin-dependent kinase들에 의해 인산화되면서 불활성화 되어 (pRb-P), 차단기의 역할이 제거되고 세포는 분열주기로 들어가게 된다. 분열하는 중에 Rb 단백질의 탈인산화가 일어나서 다시 활성화되고, 생산된 세포는 G0 주기로 들어가게 된다.

Rb 단백질의 변이는 주로 transcription factor와 결합하는 부위(소위 Rb pocket)에 생기게 되어 transcription factor의 조절이 불가능해짐으로서 조절되지 않은 세포분열이 일어나게 된다. 진술한 대로 몇몇 DNA 바이러스(SV40, human papilloma virus; HPV)의 단백질들이 활성화된 Rb 단백질의 transcription factor와의 반응을 위한 부위에 결합하여 결국 이 단백질의 기능을 방해하게 된다.

p53은 'molecular policeman'으로서 손상받은 세포가 분열하는 것을 저지한다. 정상상태에서 p53은 매우 짧은 반감기를 가지고 있으며, 이 단백질이 정상 세포분열에 직접 관여한다는 증거는 없다. 그러나 세포가 화학물질이나 방사능 등의 변이성 자극에 노출되면 p53 단백질이 핵안에 증가하게 되고 DNA와 결합하여 세포를 G1 주기에 묶어두게 된다(G1 arrest). 이러한 일시적인 세포분열 주기의 정지상태에서 세포는 손상된 DNA를 복원할 수 있는 기회를 가지며, 만약 이 과정이 실패하면 p53은 변이된 세포가 분열하는 대신 세포로 하여금 세포고사의 과정을 통해 사멸하도록 유도한다. 이러한 기능으로 p53은 'guardian of the genome'으로 불리기도 한다. 돌연변이 등에 의해 p53이 기능을 잃으면 세포는 여러 유전자의 변형에 노출되고 결국에는 악성화하게 되는데, 그 기능상실의 기전으로 p53 유전자의 돌연변이 이외에도, Rb 단백질과 마찬가지로 몇몇 DNA 바이러스들(SV40, adenovirus, HPV)의 단백질들이 정상 p53을 격리시키기도 하고, 다른 핵내 oncogen의 산물이 p53의 종양억제 기능을 마비시키기도 한다.

지금까지 p53 단백질이 종양발생에 억제적으로 작용하는 것을 설명하였으나, 어떤 p53의 변이된 산물들이 도리어 종양생성을 유도하는 것이 in vitro

에서 관찰되었다. 이러한 p53 단백질은 자신의 정상기능을 잃는 것 뿐만 아니라, 나머지 정상적인 p53 단백질과 결합하여 이를 불활성화 시키는 것으로 생각되는데 하나의 변이산물이 있는 것이 마치 둘 다 변이되어 기능을 잃은 것처럼 표현되는 현상으로 나타나게 되며 이를 'dominant negative' 라고 한다.

IV. 세포고사 조절 유전자

이들 중 대표적인 것은 bcl-2 유전자로서 follicular type의 B-cell 림프종의 약 85%에서 관찰된다. 아직 그 기전은 불명확하나, bcl-2(염색체 18q21에 위치)는 계획된 세포의 사멸을 억제하게 되는데, 세포의 수명을 연장함으로써 다른 암발생유전자나 종양억제유전자의 이상이 생길 기회가 늘어나기 때문으로 보인다. 이 bcl-2 단백질은 그 위치도 특이해서 미토콘드리아의 내막, 핵막, 세망구조 등에 존재한다.

V. 바이러스

역학 연구로 흡연과 음주가 두경부암의 원인 인자로 가장 중요하다고 생각되지만 최근 HPV와 Epstein-Barr virus(EBV) 등의 바이러스도 관심을 끌고 있다. HPV는 현재 65종 이상이 발견되었지만 이중 16, 18, 33형이 사람의 종양에서 가장 많이 발견되고 있다. 자궁경부암이 HPV와 가장 관련이 깊으며 자궁경부암의 90% 이상에서 HPV DNA를 가지고 있다고 한다. 두경부암에서는 15-50%정도에서 HPV DNA가 발견된다.²¹⁾ 또한 HPV가 발견된 환자에서 평균생존율이 감소하는 임상연구 결과도 있다.

HPV는 자신의 생존을 위해 정상 세포의 성장과정을 간섭한다고 생각된다. 바이러스에 의해 encoding된 단백질이 세포 증식을 조절하는데에 필수적인 세포 단백질과 결합하며 이것이 세포성장 조절을 방해한다. 특히 바이러스 유전자 산물인 E6와 E7이 p53 단백질과 Rb 유전자 산물과 각각 반응하는데, E6가 p53과 결합하여 p53의 활성도가 저하되고 결국 유전자의 불안정성과 종양의 발생으

로 이어진다. 또한 Rb 유전자는 transcriptional factor인 E2F를 억제하는 기능을 하는데 E7과 결합하여 E2F를 억제할 수 없게 되고 결국 세포증식이 일어나게 된다.

EBV는 비인강암의 발생에 연관이 되어 있다는 보고가 많지만 직접적인 연관성이 증명되지는 않았다.

VI. 다단계 암발생 기전의 분자생물학적 배경

세포유전학적 분석을 통하여 염색체의 특정한 부위를 미세하게 관찰할 수 있게 됨으로써 염색체의 특정한 부분이 결손(detetion), 증폭(amplification), 또는 다른 염색체의 일부분으로 전위(translocation)되었는지를 알 수 있게 되었다. 이런 분석을 통하여 발암기전에 관여할 것으로 생각되는 유전자가 존재할 가능성이 많은 염색체의 부위를 발견할 수 있다. 또한 대립유전자 상실(allelic loss)의 유형이 밝혀짐에 따라 두경부암에서도 유전적 손상의 모델이 수립될 수 있을 것이다.

나이가 증가함에 따라 암도 증가하는 현상은 암발생에 관여하는 계기들이 중첩됨으로써 종국에 암세포로의 변환이 일어나게 된다는 가설을 세울 수 있게 하며, 두경부암은 6 내지 10번의 독립된 유전자의 변이현상이 쌓여서 이루어 진다고 생각된다.²²⁾ DNA를 세포에 주입하는 방법에 의한 연구로 하나의 종양발생유전자가 암세포로의 변이를 일으킬 수는 없다는 것이 알려졌고, 암발생은 몇 개의 종양발생유전자의 활성화와 둘 이상의 종양억제유전자의 소실이 있어야 이루어진다고 생각된다. 이러한 암발생의 다단계 모델은 대장암의 연구에서 먼저 제시되어 받아들여지고 있으며, 두경부암에 대해서도 여러 단계의 유전적변화 모델이 제시되고 있다(Fig. 1). 암발생의 유전적 변화가 반드시 순서에 맞추어 일어나야 하는 것은 아니고 전체적으로 얼마나 많은 유전적 변화의 계기들이 쌓였느냐가 중요하다. 또한 이러한 관찰의 결과로 암발생의 유전자 변화들이 진정으로 독립적인지, 아니면 유전자 변이를 일으키기 쉽도록 하는 'mutator gene'에 의해 생긴 변화인지에 대한 궁금증도 생기고 있다.

References

1. Nowell PC: *The clonal evolution of tumor cell populations. Science* 1976;194:23-28
2. Grandis JR, Tweardy DJ: *The role of peptide growth factors in head and neck carcinoma. Otolaryngol Clin North Am.* 1992;25:1105-1115
3. Kim KH, Sung M-W, Chang KH, et al: *Immunohistochemical study on the expression of p53 protein in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. Korean J Otolaryngol.* 1994;37:535-542
4. Sauter ER, Ridge JA, Gordon J, et al: *p53 overexpression correlates with increased survival in patients with squamous carcinoma of the tongue base. Am J Surg.* 1992;164:651-653
5. Maurizi M, Scambia G, Beneditti Panici P, et al: *EGF receptor expression in primary laryngeal cancer: Correlation with clinicopathological features and prognostic significance. Int J Cancer.* 1992; 52: 862-866
6. Grandis JR, Tweardy D: *Elevated levels of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor messenger RNA are early markers of carcinogenesis in head and neck cancer. Cancer Res.* 1993; 53(15): 3579-3584
7. Thomas GR, Tubb EE, Session RB, et al: *Growth factor mRNA expression in human head and neck malignant tumors. Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993; 119 (11): 1247-1252
8. Myoken Y, Okamoto T, et al: *Release of fibroblast growth factor-1 by human squamous cell carcinoma correlates with autocrine cell growth. In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 1994; 30A(11): 790-795
9. Andersen JA, Irish JC, Ngan BY: *Prevalence of RAS oncogene mutation in head and neck carcinomas. J Otolaryngol.* 1993; 21: 321-326
10. Merritt WD, Weissler MC Turk BF, et al: *Oncogene amplification in squamous cell carcinoma of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990; 116 (12): 1394-1398
11. Riviere A, Wilckens C, Loning T: *Expression of c-erbB2 and c-myc in squamous epithelia and squamous cell carcinomas of the head and neck and the lower female genital tract. J Oral Pathol Med.* 1990; 19(9): 408-413
12. Serrano M, Hannon GJ, Beach D: *A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D/CDK4. Nature* 1993; 366: 704-707
13. Hinds PH, Dowdy SF, Eaton EN, et al: *Function of a human cyclin gene as an oncogene. Proc Natl Acad Sci USA.* 1993; 91: 709-713
14. Williams ME, Graffey MJ, Weiss LM, et al: *Chromosome 11Q13 amplification in head and neck squamous cell carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993; 119 (11): 1238-1243
15. Craven JM, Pavelic ZP, Stambrook PJ, et al: *Expression of c-erbB-2 gene in human head and neck carcinoma. Anticancer Res.* 1992; 12(6B): 2273-2276
16. Jares P, Fernandez PL, Campo E, et al: *PRAD-1/cyclin D1 gene amplification correlates with messenger RNA overexpression and tumor progression in human laryngeal carcinomas. Cancer Res.* 1994; 54(17): 4813-4817
17. Knudson AG: *Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci USA.* 1971; 68: 820-823
18. Somers KD, Merrick MA, Lopez ME, et

- al: *Frequent p53 mutations in head and neck cancer. Cancer Res. 1992; 52(21): 5997-6000*
19. Xu L, Chen YT, Huvos AG, et al: *Over-expression of p53 protein in squamous cell carcinomas of head and neck without apparent gene mutations. Diagn Mol Pathol. 1994; 3(2): 83-92*
20. Sidransky D, Von Eschenbach A, Tsai YC, et al: *Identification of p53 gene mutations in bladder cancers and urine samples. Science 1991; 252(5006): 706-709* 6) Grandis JR,
21. Clayman GL, Stewart MG, Weber RS, et al: *Human papillomavirus in laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. Relationship to survival. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1994; 120(7): 743-748*
22. Reman MJ: *How many mutations are required for tumorigenesis? Implications from human cancer data. Mol carcinog. 1993; 7: 139-146*