

# 진행성 비소세포폐암에서 Heme oxygenase-1 발현과 Cisplatin을 포함하는 항암화학요법의 치료반응과의 연관성

동아대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실<sup>1</sup>, 암분자치료연구센터<sup>2</sup>, 진단영상의학과교실<sup>3</sup>, 흉부외과학교실<sup>4</sup>  
양두경, 노미숙<sup>1,2</sup>, 이경은<sup>2</sup>, 김기남<sup>3</sup>, 이기남<sup>3</sup>, 최필조<sup>4</sup>, 방정희<sup>4</sup>, 김보경, 서효림, 김민지, 김슬기, 이수결, 손춘희

## The Relationship between Heme Oxygenase-1 Expression and Response to Cisplatin Containing Chemotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

Doo Kyung Yang, M.D., Mee Sook Roh, M.D.<sup>1,2</sup>, Kyung Eun Lee<sup>2</sup>, Ki Nam Kim, M.D.<sup>3</sup>, Ki Nam Lee, M.D.<sup>3</sup>, Pil Jo Choi, M.D.<sup>4</sup>, Jung Hee Bang, M.D.<sup>4</sup>, Bo Kyung Kim, M.D., Hyo Rim Seo, M.D., Min Ji Kim, M.D., Seul Ki Kim, M.D., Soo-Keol Lee, M.D., Choon Hee Son, M.D.

Departments of Internal Medicine, Pathology<sup>1</sup>, Radiology<sup>3</sup> and Thoracic and Cardiovascular Surgery<sup>4</sup>, Medical Research Center for Cancer Molecular Therapy<sup>2</sup>, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

**Background** : The overall response (20-30%) to chemotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) is quite poor. Heme oxygenase-1 (HO-1) is the rate-limiting enzyme in heme degradation. There is increasing evidence suggesting that the induction of HO-1 might have an important protective effect against oxidative stress including cisplatin containing chemotherapy. This study retrospectively investigated the relationship between HO-1 expression and the response to chemotherapy containing cisplatin in advanced NSCLC patients.

**Material and Methods** : The medical records including the responses to chemotherapy of fifty nine cases were evaluated retrospectively, and the tissue samples of these patients were immunohistochemically stained for HO-1.

**Results** : Forty three of the fifty nine patients(72.8%) showed positive staining for HO-1 in their cancer tissues. There was no significant difference according to the cell type, stage and tumor size. In addition, there was no correlation between HO-1 expression and the responses to chemotherapy.

**Conclusion** : HO-1 expression in tumor tissue dose not predict the response to cisplatin containing chemotherapy in advanced NSCLC. Further prospective studies with a larger number of patients will be needed to confirm these results. (*Tuberc Respir Dis* 2006; 60: 314-320)

**Key words** : Heme oxygenase-1, Non-small cell lung cancer, Cisplatin containing chemotherapy

### 서 론

폐암은 전세계적으로 암으로 인한 사망 원인 중 수위를 차지하고 있으며, 우리나라에서도 2001년 이후 암으로 인한 사망 1위가 되었다<sup>1,2</sup>. 폐암의 75% 이상을 차지하는 비소세포폐암은 수술이 가장 효과적인 치료법이지만 비소세포폐암 환자의 70~80%는 진단 당시 국소적으로 진행하거나 원격전이를 동반한 경

우로 수술이 불가능하다<sup>3</sup>.

항암화학요법은 수술이 불가능한 진행성 비소세포 폐암 환자에서 주요한 치료법이지만 약제에 따른 부작용을 고려할 때 모든 환자에게 권할 수 있는 치료법은 아니다<sup>2</sup>. 만약 항암화학요법의 반응여부를 미리 예측할 수 있다면 비반응군에서 불필요한 치료를 피함으로 전신 부작용을 막고, 치료 비용을 절감하며 항암화학요법 이외의 다른 치료 방법을 모색할 수 있을 것이다. 그러나 현재까지는 비소세포 폐암에서 cisplatin을 포함하는 항암화학요법에 대한 저항성을 예측할 수 있는 지표로 p53 변이가 제시되고 있는 정도이다<sup>4</sup>.

헴 옥시게나제(heme oxygenase, HO)는 헴을 빌리베르딘, 일산화탄소, 유리철로 산화 분해하여 세포내 헴을 조절하는데 중요한 역할을 수행하는 효소이고,

Address for correspondence : **Choon Hee Son, M.D.**,  
Department of Internal Medicine, Dong-A University  
College of Medicine, 3-ga Dongdaesin-dong, Seo-gu,  
Busan, Korea  
Phone : 051-240-2874 Fax : 051-240-2963  
E-mail : chshon@dau.ac.kr  
Received : Dec. 26. 2005  
Accepted : Mar. 14. 2006

이후 빌리베르딘은 다시 세포질 내 빌리베르딘 환원 효소에 의해 항산화제인 빌리루빈으로 전환된다. 포유류에서는 HO-1, HO-2, HO-3의 3종류 아형이 알려져 있으며, 이 중 HO-1은 heat shock protein(HSP)의 일종으로 세포가 저산소증, 중금속, 고열, 자외선, 과산화수소, 산화질소 등 다양한 종류의 산화적 스트레스에 노출되면 유도되어 세포를 방어하고 염증을 조절하는 기능을 한다<sup>5</sup>.

한편, 다른 종류의 HSP와 마찬가지로 HO-1은 전립선암, 선암, 신장암, 아교모세포종 등 다양한 종양 세포에서 발현이 증가되어 있어 종양세포의 빠른 성장과 관련이 있을 것으로 추측되고 있다<sup>5,6</sup>. 최근에는 HO-1이 doxorubicin이나 cisplatin 등 표적세포에 산화적 손상을 일으켜 세포자멸사를 초래하는 항암제로부터 세포를 보호하는 것이 알려졌고<sup>7</sup>, 반대로 HO 억제제를 사용하면 항암제에 의한 종양세포의 세포자멸사가 증폭된다는 결과들도 보고되고 있다<sup>8</sup>.

이에 저자들은 HO-1의 발현이 증가되어 있는 경우는 cisplatin을 포함하는 항암화학요법에 저항성을 보일 것으로 가정하였고, 비소세포폐암조직에서 면역조직화학 염색을 이용하여 HO-1의 발현여부를 평가하고 항암화학요법에 대한 치료 반응과의 연관성을 알아보려고 하였다.

## 대상 및 방법

**대상 환자 :** 1997년 7월에서 2004년 7월까지 동아 대학병원 호흡기내과에 내원하여 진행성 비소세포 폐암으로 진단받은 환자 중 cisplatin을 포함한 항암화학요법을 2회 이상 시행 받고 치료에 대한 반응을 평가할 수 있으며 면역조직화학 염색을 할 수 있는 조직이 남아 있는 59명의 환자를 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. WHO 분류 방법에 의해 조직학적으로 분류하였고, 해부학적 병기는 TNM 분류를 따랐다<sup>9</sup>.

항암화학요법에 대한 치료효과의 판정은 WHO 표준기준에 따라 임상적으로 예측 가능한 병변이 완전히 소실되고 이것이 4주 이상 지속된 경우에는 완전 반응, 새로운 병이 발생하지 않고 기존 병의 총면적이

50%이상 감소되며 4주 이상 지속된 경우 부분 반응, 기존 병이 50% 미만의 감소를 보이거나 또는 25% 미만의 증가를 보이는 경우는 불변, 병이 25% 이상 증가되거나 새로운 병이 발생하는 경우 진행으로 판정하였고, 이 중 완전반응과 부분반응을 보이는 환자는 반응군으로, 불변이나 진행하는 경우는 비반응군으로 정의하였다<sup>10</sup>.

**면역조직화학 염색 :** 항암화학요법 전 기관지내시경 생검이나 경피적 폐 생검으로 얻어져 10% 중성 포르말린에 고정하여 파라핀에 포매되었던 조직을 4 μm 두께로 절단하고 슬라이드에 고정시킨 후 자일렌을 이용하여 파라핀을 제거하고 100%, 90%, 80% 및 70% 알코올에 순서대로 1분씩 두어 함수시켰다. 조직을 포르말린에 고정하고 파라핀으로 포매하는 과정에서 감추어졌던 항원을 노출시키고 복구하여 예민도를 높이기 위하여 Tris-EDTA 완충액 (pH 9.0)에 조직 슬라이드를 담근 후 700W 마이크로파로 5분간 2회 처리하였다. PBS(phosphate buffered saline) 완충액으로 씻은 후 3% 과산화수소수로 5분간 처리하여 세포 내부의 내인성 과산화효소 활성을 저지시킨 다음 면역 혈청에 5분간 접촉시켜 비특이적 항체 결합을 억제하였다. 단클론 항체인 mouse anti-heme oxygenase-1 (OSA-111, Stressgen Bioreagents Ltd., Victoria, Canada, 1:200)을 떨어뜨려 습윤 상태에서 4°C 냉장고 안에서 밤새 두어 반응시킨 후, PBS 완충액으로 5분간 2번 씻었다. Anti-mouse IgG 2차 항체 (LSAB+ Kit, Dako Co., Denmark)로 30분간 반응시켜 PBS 완충액으로 씻은 후 streptavidin peroxidase로 30분간 염색하였다. 그리고 다시 PBS 완충액으로 씻고 발색시약 3-amino-9-ethylcarbazole (A-EC)로 10분간 염색 후 물로 세척하고 hematoxylin으로 3분간 대조 염색을 한 후 다시 물로 씻고 crystal mount로 봉입하여 광학 현미경으로 검경하였다.

염색된 폐암 조직을 현미경으로 관찰하여 HO-1이 핵이나 세포질에 적갈색으로 염색되면 양성으로 판독하였고, 종양세포가 염색되지 않거나 약한 양성 반응 흔적만 있는 경우 음성으로 판독하였다.

**통계적 분석 :** 통계 처리는 PC용 SPSS (version 10.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였다.

**Table 1. Patients Characteristics**

No. of patients	N=59
Median age(years)	59(range 45~74)
Male : Female	51 : 8
Histology	
Squamous cell	33
Adenocarcinoma	16
Other	10
Stage	
IIIA	17
IIIB	25
IV	17
Tumor size	
≥ 3cm	50
< 3cm	9
Chemotherapy regimens	
TP*	45
NIP†	9
MIP‡	3
VPS§	2

\*TP : docetaxel + cisplatin,  
 † NIP : vinorelbin + ifosphamide + cisplatin,  
 ‡ MIP : mitomycin + ifosphamide + cisplatin,  
 §VP : etoposide + cisplatin

**Table 2. Correlation of clinical factors with HO-1**

Characteristics	HO-1(+)	HO-1(-)	P
Age			0.427
≥60	20	9	
<60	23	7	
Gender			0.506
Male	36	15	
Female	7	1	
Tumor size			0.786
≥ 3cm	36	14	
< 3cm	7	2	
Stage			0.702
IIIA	11	6	
IIIB	20	5	
IV	12	5	
Histology			0.771
Adenocarcinoma	13	3	
Squamous cell	23	10	
Other	7	3	

**Table 3. Correlation of clinical factors and HO-1 with response to chemotherapy.**

Characteristics	Responder	Non-responder	P
HO-1			0.647
(+)	27	16	
(-)	9	7	
Age			0.365
≥60	16	13	
<60	20	10	
Gender			0.642
Male	31	20	
Female	5	3	
Tumor size			0.673
≥ 3cm	30	20	
< 3cm	6	3	
Stage			0.486
IIIA	10	7	
IIIB	18	7	
IV	8	1	
Histology			0.991
Adenocarcinoma	10	6	
Squamous cell	20	13	
Other	6	4	

반응군과 비반응군 간의 임상적 요소와 HO-1발현의 차이를 평가하기 위해 Chi-square test를 이용하였고 p<0.05 일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

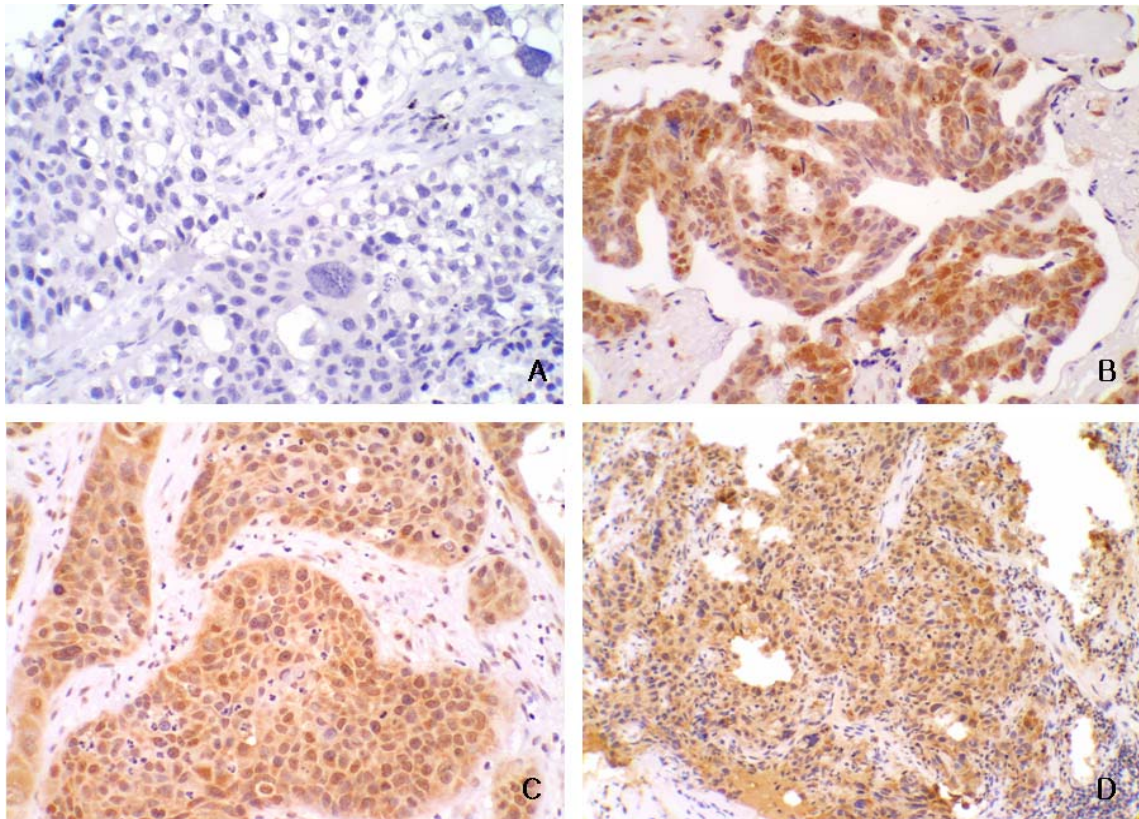
## 결 과

### 1. 대상 환자의 특징

전체 59명의 환자 중 남자가 51명이었고 여자는 8명이었으며 중앙 연령은 59(45~74)세이었다. 조직학적으로는 편평상피암이 33명, 선암이 16명, 기타 10명이었으며, 병기는 IIIA 17명, IIIB 25명, IV가 17명이었다. 이들의 임상적 특성은 Table 1과 같다.

### 2. 면역조직화학 염색에 의한 HO-1의 발현

59명 환자의 폐암조직에서 HO-1의 발현 양성은 43명(72.8%)이었다(Figure. 1). 조직형, 해부학적 병



**Figure 1.** Immunohistochemical staining for HO-1. (A) negative HO-1 expression (×200), (B) positive HO-1 expression in adenocarcinoma (×200), (C) positive HO-1 expression in squamous cell carcinoma (×200), (D) positive HO-1 expression in non-small cell lung cancer (×200).

기, 종양 크기에 따른 분류에서 각 군 간에 HO-1 발현 양성율의 차이를 관찰할 수 없었다(Table 2).

### 3. 항암화학요법의 치료반응과 HO-1발현과의 관계

대상 환자를 반응군과 비반응군으로 분류하였을 때, HO-1의 발현은 반응군에서는 27명(75%), 비반응군에서 16명(69.5%)이 양성을 보여 역시 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 3).

## 고 찰

헴 옥시게나제(HO)는 1968년 Schmid등에 의해 처음 발견되었으며, 지금까지 HO-1, HO-2, HO-3 세 가지 종류의 아형이 알려져 있다<sup>11,12</sup>. 이중 HO-1은 세포가 다양한 종류의 산화적 스트레스에 노출되면 유

도되어 헴을 빌리베르딘, 일산화탄소, 유리철로 분해하는 효소이다. Stocker등은 과거에는 단순한 생물학적 대사과정의 노폐물로만 여겼던 빌리루빈과 빌리베르딘이 강력한 항산화작용이 있다는 것을 규명하였고<sup>13</sup>, Verma등도 헴 분해 후 생성되는 일산화탄소가 혈관확장이나 신경전달 등의 생리적 기능을 중재하는 역할에 관여함을 보고함으로써<sup>14</sup>, HO-1의 헴 분해가 불필요한 헴을 제거하는 과정일 뿐 아니라 빌리루빈이나 일산화탄소 등 생체에 이로운 기능을 할 수 있는 물질을 새로 생성해내는 동화과정임을 밝혔다.

HO-1은 헴뿐 아니라 자외선, 중금속, 고열, 내독소, 저산소증, 산화질소 등 다양한 물질에 의해 유도될 수 있는데 Applegate등은 산화적 스트레스에 대한 반응 즉 세포내 환원제의 양이 감소하거나 혹은 반응성 산소기(reactive oxygen species, ROS)가 증가하는 상태에서는 원인에 상관없이 공통적인 과정으로서

HO-1이 유도될 수 있고 이러한 결과를 근거로 HO-1이 세포를 보호하는 역할을 수행할 가능성이 있다고 언급하였다<sup>15</sup>. 이후 Nath등은 글리세롤에 의한 횡문근 용해가 발생한 쥐에서 HO-1 유도 시 신부전과 사망률이 감소되고, HO-1활성을 감소시키면 신부전과 사망률이 증가함을 보고하여 생체 내에서 HO-1의 세포 보호기능을 증명하였다<sup>16</sup>. 최근에는 Tanaka등이 실험적 종양모델에서 HO 억제제인 Zinc protoporphyrin IX (ZnPP IX)을 투여 시 광범위한 세포자멸사가 초래되며 caspase-3의 활성이 현저히 저하되지만 c-caspase-3 억제제로 전처치한 경우는 ZnPP IX에 의한 세포자멸사가 완전히 억제되었음을 보고하여 HO-1이 항세포자멸사 기능이 있음을 보고하였다<sup>17</sup>.

HO-1이 세포자멸사를 억제하는 기전에 대해서 확실히 밝혀져 있지 않지만 다음과 같은 기전이 작용하리라고 추측하고 있다. 첫째 pro-oxidant인 헴을 분해하여 세포내 농도를 떨어뜨림으로서 헴에 의해 유도되는 지방과산화기(lipid peroxy radical) 등의 ROS 발생을 차단하고, 둘째 항산화기능이 있는 빌리루빈의 농도를 증가시켜 과산화물(superoxide), 과산화기(peroxy radical), 과산화질산(peroxynitrate) 등의 ROS를 제거하는 역할을 수행한다는 것이며, 마지막으로, 헴 분해 후 발생하는 일산화탄소가 산화질소와 유사한 방식으로 체내에서 중요한 신호 전달 물질로 작용하리라는 것이다<sup>5</sup>.

실제로 HO-1의 발현은 다양한 종류의 질환에서 보고되며 전립선암, 간세포암, 선암, 아교모세포종, 편평상피암 등 빠른 속도로 증식하는 종양세포에서도 HO-1 발현이 증가되어 있음이 알려지면서<sup>5,6</sup> 종양세포의 증식에도 HO-1이 중요한 역할을 담당하리라고 여겨진다. HO-1은 종양세포에서 주요한 항산화시스템으로 추측되고 있는데 Doi등은 HO 억제제인 ZnPP를 종양세포에 주입시 ROS가 증가하면서 세포자멸사가 발생함을 보고하였으며<sup>18</sup>, Agarwal등은 HO-1이 cisplatin처럼 표적세포에 산화적 스트레스를 초래하여 세포자멸사를 유발하는 항암제의 작용으로부터 세포를 보호한다고 보고한 바 있다<sup>19</sup>.

그러나 이와는 상반된 연구 결과들도 보고되었는데 Yokoyama등은 식도암 환자 13명을 대상으로 한

연구에서는 HO-1의 발현이 증가되어 있는 경우에는 오히려 방사선 치료에 대한 반응이 좋은 것으로 보고하였고<sup>20</sup>, Yanagawa등은 설암에서 HO-1의 발현이 낮을수록 세포의 분화 정도가 나쁘고 경부 림프선 전이가 많다고 보고를 하였고, 이는 신체의 면역인식반응이 증가되어 있는 경우에는 종양세포에도 스트레스가 증가되어 HO-1 유도가 증가되고 이런 경우에 림프선 전이의 가능성이 떨어질 것으로 추측하였다<sup>21</sup>.

저자들은 종양 세포에서 항암화학요법 및 방사선 치료에 대한 암 세포자멸사를 HO-1이 억제함으로써 치료에 대한 저항성을 높일 것으로 예측하고, 항암제에 대한 반응성과 HO-1의 조직 내 발현이 역상관 관계를 가질 것으로 추정하였지만 실제로는 통계학적으로 유의한 상관관계를 관찰할 수는 없었다. 이는 앞서 기술한 연구들 중에서도 HO-1 발현이 치료에 대한 반응과 역상관 관계를 가지는 경우도 있지만 반대의 경우도 있는 것으로 보아 각 종양 및 치료의 종류에 따라 HO-1이 어떤 역할을 할지 예측하기에는 아직은 임상 연구 결과가 충분하지 못하다는 추론을 내릴 수도 있다. 또한 종양 내 성장과 세포자멸사를 조절하는 기전은 한, 두 가지가 아니고 매우 다양하여 하나의 기전만으로는 각 환자의 예후를 정확하게 예측하기 어려울 수 있다. 그리고 종양의 세포형 및 개개의 특성, 종양의 크기와 해부학적 병기, 연령 등 여러 임상 특성이 같이 치료의 반응 정도에 작용하리라고 생각된다. 이런 변수들을 다 고려한 다변량 분석을 하기에는 본 연구에 포함된 증례가 적어 정확한 분석이 어려웠을 수도 있다. 그리고 수술을 할 수 없었던 진행성 암을 대상으로 하였기 때문에 종양 조직을 충분히 얻을 수 없어 면역조직화학염색 과정에 실수가 있었을 가능성도 배제할 수는 없다.

저자들은 본 연구에서는 비소세포폐암 환자의 HO-1의 조직 내 발현 정도와 cisplatin을 포함한 항암화학요법에 대한 반응 정도에서 통계학적으로 유의한 상관관계를 찾지 못하였으며 이러한 사실을 확증하기 위해서는 보다 많은 수의 환자와 충분한 양의 검체를 얻을 수 있는 전향적 연구가 필요할 것으로 생각한다.

## 요 약

각된다.

## 연구배경:

항암화학요법은 수술이 불가능한 진행성 비소세포 폐암환자에서 주요한 치료 방법이지만 전신 부작용 때문에 모든 환자들에게 권할 수 있는 치료법이 되지 못한다. 만약 항암화학요법에 대한 반응 정도를 예측할 수 있다면 치료계획 수립에 도움이 될 수 있을 것이다. Heme oxygenase(HO)는 헤몰린을 산화 분해하는 효소로 세포를 보호하고 세포자멸사를 억제하는 작용이 있음이 알려져 있다. 이에 저자들은 조직 내 HO-1의 발현이 증가되어 있는 경우는 cisplatin을 포함하는 항암화학요법에 저항성을 보일 것으로 가정하였고, 비소세포폐암조직에서 면역조직화학 염색을 이용하여 HO-1의 발현여부를 평가하고 항암화학요법에 대한 치료반응과의 연관성을 알아보려고 하였다.

## 방 법:

1997년 7월에서 2004년 7월까지 동아대학병원에 내원하여 진행성 비소세포폐암으로 진단받은 환자 중 cisplatin을 포함한 항암화학요법을 2회 이상 시행 받고 치료에 대한 반응을 평가할 수 있는 59명의 환자를 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 대상 환자들을 cisplatin을 포함하는 항암화학요법에 대한 치료 반응 정도 및 다른 임상 특성에 따라 분류하여 조직 내 HO-1의 발현 정도와의 연관성을 알아보았다.

## 결 과:

총 59명의 폐암조직에서 HO-1의 발현을 조사한 결과 43명(72.8%)에서 양성을 보였다. 조직형, 병기, 종양의 크기와 HO-1 발현은 통계적으로 유의한 연관성이 없었으며, HO-1의 치료 전 발현도 cisplatin을 포함하는 항암화학요법에 대한 치료효과와의 연관성도 없었다.

## 결 론:

결론적으로 본 연구에서는 진행성비소세포폐암환자의 치료 전 폐암조직에서 HO-1의 발현여부가 cisplatin을 근간으로 하는 항암화학치료의 반응을 예측하는 인자로서의 통계학적 의미는 찾을 수 없었으며 이를 검증하기위한 전향적 연구가 필요하리라 생

## 감사의 글

본 연구는 2002 학년도 동아대학교 학술연구조성비(국외 연구 파견)에 의하여 연구되었음.

## 참 고 문 헌

1. Korea National Statistical Office. Deaths and death rate by cause. 2004.
2. Minna JD. Neoplasms of the lung. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 506-15.
3. Scientific Committee of Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. The national survey of lung cancer in Korea. Tuberc Respir Dis 1999;46:455-65.
4. Graziano SL. Non-small cell lung cancer: clinical value of new biological predictors. Lung cancer 1997;17:S37-58.
5. Fang J, Akaike T, Maeda H. Antiapoptotic role of heme oxygenase(HO) and the potential of HO as a target in anticancer treatment. Apoptosis 2004;9:27-35.
6. Liu ZM, Chen GG, Ng EK, Leung WK, Sung JJ, Chung SS. Upregulation of heme oxygenase-1 and p21 confers resistance to apoptosis in human gastric cancer cells. Oncogene 2004;23:503-13.
7. Agarwal A, Balla J, Alam J, Croatt AJ, Nath KA. Induction of heme oxygenase in toxic renal injury: a protective role in cisplatin nephrotoxicity in the rat. Kidney Int 1995;48:1298-307.
8. Fang J, Sawa T, Akaike T, Greish K, Maeda H. Enhancement of chemotherapeutic response of tumor cells by a heme oxygenase inhibitor, pegylated zinc protoporphyrin. Int J Cancer 2004;109:1-8.
9. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest 1997;111:1710-7.
10. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer 1981; 47:207-14.
11. Tenhunen R, Marver HS, Schmid R. The enzymatic conversion of heme to bilirubin by microsomal heme oxygenase. Proc Natl Acad Sci U S A 1968;61:748-55.
12. Alam J. Heme oxygenase-1: past, present, and future. Antioxid Redox Signal 2002;4:559-62.
13. Stocker R, MacDonagh AF, Glazer AN, Ames BN.

- Antioxidant activities of bile pigments: biliverdin and bilirubin. *Methods Enzymol* 1990;186:301-9.
14. Verma A, Hirsch DJ, Glatt CE, Ronnett GV, Snyder SH. Carbon monoxide: a putative neural messenger. *Science* 1993;259:381-4.
  15. Applegate LA, Luscher P, Tyrrell RM. Induction of heme oxygenase: a general response to oxidant stress in cultured mammalian cells. *Cancer Res* 1991;51:9-74-8.
  16. Nath KA, Balla G, Vercellotii GM, Balla J, Jacob HS, Levitt MD, et al. Induction of heme oxygenase is a rapid, protective response in rhabdomyolysis in the rat. *J Clin Invest* 1992;90:267-70.
  17. Tanaka S, Akaike T, Fang J, Beppu T, Ogawa M, Tamura F, et al. Antiapoptotic effect of haem oxygenase-1 induced by nitric oxide in experimental solid tumour. *Br J Cancer* 2003;88:902-9.
  18. Doi K, Akaike T, Fujii S, Tanaka S, Ikebe N, Beppu T, et al. Induction of haem oxygenase-1 by nitric oxide and ischaemia in experimental solid tumors and implications for tumour growth. *Br J Cancer* 1999;80:1945-54.
  19. Agarwal A, Balla J, Alam J, Croatt AJ, Nath KA. Induction of heme oxygenase in toxic renal injury: a protective role in cisplatin nephrotoxicity in the rat. *Kidney Int* 1995;48:1298-307.
  20. Yokoyama S, Mita S, Okabe A, Abe M, Ogawa M. Prediction of radiosensitivity in human esophageal squamous cell carcinomas with heme oxygenase-1: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *Oncol Rep* 2001;8:355-8.
  21. Yanagawa T, Omura K, Harada H, Nakaso K, Iwasa S, Koyama Y, et al. Heme oxygenase-1 expression predicts cervical lymph node metastasis of tongue squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2004;40:21-7.
-