

치성각화낭종에서 receptor activator nuclear factor- κ B ligand(RANKL)와 osteoprotegerin(OPG) 발현에 관한 연구

안동길 · 하우현 · 김성식* · 황대석 · 김용덕 · 신상훈 · 김육규 · 김종렬 · 정인교
부산대학교 치과대학 구강악안면외과학교실, *치과교정학교실

Abstract

IDENTIFICATION OF RECEPTOR ACTIVATOR OF NUCLEAR FACTOR- κ B LIGAND(RANKL) AND OSTEOPTROTEGERIN(OPG) IN ODONTOGENIC KERATOCYST

Dong-Kil Ahn, Woo-Hun Ha, Seong-Sik Kim*, Dae-Seok Hwang, Yong-Deok Kim, Sang-Hun Shin, Uk-Kyu Kim, Jong-Ryoul Kim, In-Kyo Chung
*Department of Oral and Maxillofacial Surgery, *Department of Orthodontics, College of Dentistry, Pusan National University*

The odontogenic keratocyst(OKC) is a common developmental odontogenic cyst and represents approximately 11% of odontogenic cysts. It is decided by microscopic and histopathologic determinant rather than by clinical appearance. In this study, expression of RANKL and OPG in OKC in relation to age and gender of patient and recurrence, location of lesion were examined through immuno- histochemical study.

The RANKL and OPG antibody staining were used. The obtained result were as follow.

1. Positive immunoreactivity to RANKL/OPG in all specimens was found.
2. There was no significant difference in immunohistochemical expression of RANKL relating to recurrence, location of OKCs and age, gender of patients.
3. There was no significant difference in immunohistochemical expression of OPG relating to recurrence, location of OKCs and age, gender of patients.

From above results, it is suggested that activation of osteoclasts by RANKL is an important mechanism by which OKCs cause bone destruction.

Key words: OKC, RANKL, OPG

1. 서 론

치성 낭종은 크게 염증성과 발육성 기원으로 나뉘는데 치성 각화낭종은 발육성의 상피기원 낭종으로 분류된다¹⁾. 일반적으로 치제 (dental lamina) 잔존물에서 기원한다고 알려져 있고 전체 치성 낭종의 약 11%를 차지하며 다른 치성 낭종들과 비교 했을 때, 특이한 조직학적 형태를 나타낸다^{2,3)}. 원주형과 입방형 세포로 구성된 기저 상피 세포층이 잘 발달되어 있고 상피 세포층은 물결모양으로 주름져 있으며 보통 착각화 되어있다. 상피 세포층의 증식률은 치근단

낭종에서 보다 치성 각화낭종에서 특히 높고 치성 각화낭종 벽의 일부에서 상피 이장이 섬유성 피막으로부터 분리되어 있으며 때때로 결합조직은 상피군이나 개별적인 위성낭종 (daughter cyst) 을 함유한다.

치성 각화낭종은 악골의 어느 부위에서나 발생할 수 있으며 그 중 약 2/3가 하악에서 발생하고 특히 하악의 후방과 하악지에서 호발하는 것으로 알려져 있다. 유아에서 70대에 이르기까지 다양한 연령층에서 발생하며 그 중 10-20대 남성에서 호발한다. 치성 각화낭종은 암종의 재발률과 유사한 약 20-50%의 재발률을 나타내며 현저한 성장능력은 다른

※ 이 논문은 부산대학교 자유과제 학술연구(2년)에 의하여 연구되었음.

치성 낭종보다 월등하여 다량의 골 파괴를 야기하기 때문에 치성 각화낭종은 다른 치성 낭종과 특별히 구별된다^{4,5)}.

골은 탄력성과 강도를 부여하는 광화된 기질에 의해 형성된 특수한 결합조직으로 골모세포에 의한 유기질의 합성과 파골세포에 의한 골 흡수를 통한 골 재생으로 그 형태와 기능을 유지하게 된다. 하지만 그 균형이 깨지면 osteoporosis 및 osteopetrosis와 같은 골대사성 질환이 발생하게 되는데 최근 일련의 연구에 의해 osteoprotegerin (OPG)와 receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL)은 골재형성에 중요한 파골세포의 분화와 골 흡수를 직접 조절하는 리간드-수용체 체계의 하나라는 것이 입증되었다⁶⁾. RANKL은 tumor necrosis factor (TNF) ligand family member로 osteoclast differentiation factor (ODF), OPG ligand, TNF-related activation-induced cytokine (TRANCE)이라고도 불리며 이것의 역할은 파골세포의 분화를 촉진하고 파골세포의 활성화와 생존, 골 표면에서의 부착을 자극한다⁷⁻¹⁰⁾. 그리고 부가적으로 면역체계와 유선 (mammary gland) 발달의 주요 조절 물질이다. OPG는 골수간질세포와 골모세포와 같은 여러 형태의 세포에 의해 생산되며 RANKL에 부착하여 RANKL이 RANK에 결합하는 것을 억제함으로써 파골세포의 분화를 방해하는 용해성 유인체이다¹¹⁾.

면역조직화학적 연구는 조직 내의 특정물질의 항원-항체 반응을 이용하여 특이적으로 검출하는 방법으로 조직 표본에서 수많은 항원에 대한특정 부위의 감수성을 분석함으로써 원하는 결과를 얻을 수 있는 효율적인 방법이다. 최근 여러 가지 단백질자에 대한 항체들이 개발됨으로써 치성 낭종이나 치성 종양의 증식성, 분화 활성화도에 관한 연구가 활발히 이루어지게 되었다. 이번 연구에서는 치성 각화낭종의 골 파괴 기전을 이해하기 위하여 조직병리학적으로 진단된 치성 각화낭종의 파라핀 포매조직을 이용하여 다발성 골수종과 같은 몇몇 악성 골 용해 병변에서 비정상적으로 조절되며 이환된 골의 파괴에 중요한 역할을 하는 것으로 알려진¹²⁾ RANKL/OPG에 대한 면역조직화학적 연구를 통해 치성 각화낭종의 골 파괴에서 RANKL/OPG의 역할과 환자의 연령, 성별, 발생부위, 재발 유무와의 상호연관성을 통계적 분석을 통하여 그 의의를 알아보고자하였다.

II. 연구재료 및 방법

1. 연구재료

본 연구는 1998년부터 2004년 까지 부산대학교 치과대학 구강악안면외과학 교실에서 치성 각화낭종으로 진단받고 수술을 시행한 환자들 중 파라핀 포매 조직의 이용이 가능한 재발한 11례, 재발하지 않은 29례, 총 40례를 대상으로

하였으며 환자의 평균나이는 40.53세로 발생연령은 12세부터 78세까지였으며 남녀 성비는 13:7이었다. 발생부위별 빈도는 하악골에서 35례, 상악골에서 5례로 나타났다.

2. 면역조직화학적 염색법

수술시 적출된 후 파라핀에 포매 되어 보관중인 조직 표본을 골라 5 μ m 두께의 연속 절편으로 만들어 silanized slice에 부착시켰고, xylene에 각각 10분씩 3회 담귀 탈파라핀화 과정을 거친 후 100%, 90%, 80% 에탄올에 3분씩 처리하여 수화과정을 거쳤다. 이후 내인성 과산화효소의 활성을 억제시키기 위하여 메탄올-과산화수소용액에 10분간 처리하였다. phosphate-buffered saline (PBS) 용액으로 2분씩 3회 세척하였고 OPG의 경우 각각의 슬라이드를 pH 6.0 citrate buffer 용액에 충분히 잠기게 하여 autoclave에 10분간 가열하였으며 RANKL의 경우 pepsin에 담근 후 37 $^{\circ}$ C에서 10분간 반응시켰다. 이후 각 슬라이드에 2방울씩의 일차항체를 반응시킨 후 1시간 동안 moist chamber에 담근 후 2분간 3회 PBS에 세척하였다. OPG에 대한 일차항체로 monoclonal antibody to human osteoprotegerin (IMGENEX, USA)을 1:100으로 희석하여 사용하였고, RANKL에 대한 일차항체는 monoclonal antibody to RANKL (IMGENEX, USA)을 1:100으로 희석하여 사용하였다. 이후 각 슬라이드에 HRP polymer conjugate을 떨어뜨리고 10분간 반응시킨 후 PBS에 2분 동안 3회 세척하였다. 또 DAB chromogen으로 5분간 반응 후 증류수로 세척하였다. 이후 Meyer's hematoxylin 대조염색을 실시하여 광학현미경 하에서 관찰하였다.

3. 면역조직화학적 염색의 결과 평가 방법

1) RANKL/OPG의 면역조직화학적 검사

염색된 슬라이드를 100배, 200배, 400배 현미경하에서 관찰하였다. 표본의 100배를 현미경 상에서 가장 진하게 염색된 부위를 다시 400배율로 확대하여 전체 세포에 대해 양성 반응을 보이는 세포의 수를 counting하여 백분율로 표시하였다.

특히 OPG의 경우 50% 이하인 경우를 weakly reaction, 그리고 초과인 경우를 high reaction로 정하였으며 RANKL의 경우 5% 이하인 경우를 weakly reaction, 초과인 경우를 high reaction으로 정하였다.

4. 통계학적 분석

재발의 유무, 발병 위치, 성별 사이의 유의성의 검정은 Fisher's exact test와 chi-square(χ^2) test를 시행하였으

며, 나이와의 유의성 검정은 ANOVA를 시행하였다. 유의 수준은 모두 $p < 0.05$ 를 유의성 있는 것으로 판정하였다.

Ⅲ. 연구결과

1. RANKL 항원 항체 반응 검사 결과

29례(72.5%)의 재발하지 않은 치성 각화낭종에서 13례(32.5%), 재발한 11례(27.5%)의 치성 각화낭종에서 4례(10.0%)의 high reaction을 보였으며, 재발한 경우와 재발하지 않은 경우에 있어 통계학적으로 유의한 차이는 없

었다 (Table 1).

하악에서 발생한 35례(87.5%)중 14례(35%)에서 high reaction을 보였으며 상악에서 발생한 5례(12.5%)중 3례(7.5%)에서 high reaction을 보였다. 남성에서 발생한 26례(65%)중 13례(32.5%)에서 high reaction을 보였으며 여성에서 발생한 14례(35%)중 4례(10%)에서 high reaction을 보였다. 40대 이상에서 15례(37.5%)로 가장 호발하고 있었으며 high reaction은 20대 환자에서 7례(17.5%)로 가장 많이 나타났다. 병소의 위치, 성별, 연령에 따른 발현도와의 상관관계에서는 통계학적으로 유의한 차이는 없었다 (Table 2).

Table 1. Immunohistochemical Expression of RANKL Relating to Recurrence

	Weakly	High	Total	p-value
Non-recurred OKC	16 40.0%	13 32.5%	29 72.5%	0.730
Recurred OKC	7 17.5%	4 10.0%	11 27.5%	
Total	23 57.5%	17 42.5%	40 100.0%	

OKC : Odontogenic keratocyst

Table 2. Immunohistochemical Expression of RANKL Relating to Location, Gender, Age

		Weakly	High	Total	p-value
Location	Mandible	21 52.5%	14 35.0%	35 87.5%	0.634
	Maxilla	2 5.0%	3 7.5%	5 12.5%	
	Total	23 57.5%	17 42.5%	40 100.0%	
Gender	Male	13 32.5%	13 32.5%	26 65.0%	0.315
	Female	10 25.0%	4 10.0%	14 35.0%	
	Total	23 57.50%	17 42.5%	40 100.0%	
Age	≤19yrs	6 15.0%	1 2.5%	7 17.5%	0.297
	20 - 29yrs	5 12.5%	7 17.5%	12 30.0%	
	30 - 39yrs	3 7.5%	3 7.5%	6 15.0%	
	≥40yrs	9 22.5%	6 15.0%	15 37.5%	
	Total	23 57.5%	17 42.5%	40 100.0%	

yrs : years

Table 3. Immunohistochemical Expression of OPG Relating to Recurrence

	Weakly	High	Total	p-value
Non-recurred OKC	9 22.5%	20 50.0%	29 72.5%	0.080
Recurred OKC	7 17.5%	4 10.0%	11 27.5%	
Total	16 40.0%	24 60.0%	40 100.0%	

OKC : Odontogenic keratocyst

Table 4. Immunohistochemical Expression of OPG Relating to Location, Gender, Age

		Weakly	High	Total	p-value
Location	Mandible	15 37.5%	20 50.0%	35 87.5%	0.631
	Maxilla	1 2.5%	4 10.0%	5 12.5%	
	Total	16 40.0%	24 60.0%	40 100.0%	
Gender	Male	9 22.5%	17 42.5%	26 65.0%	0.500
	Female	7 17.5%	7 17.5%	14 35.0%	
	Total	16 40.0%	24 60.0%	40 100.0%	
Age	≤19yrs	2 5.0%	5 12.5%	7 17.5%	0.609
	20 - 29yrs	4 10.0%	8 20.0%	12 30.0%	
	30 - 39yrs	2 5.0%	4 10.0%	6 15.0%	
	≥40yrs	8 20.0%	7 17.5%	15 37.5%	
	Total	16	24	40	

yrs : years

2. OPG 항원 항체 반응 검사 결과

재발한 11례의 치성 각화낭종에서 4례(10%), 재발하지 않은 29례중 20례(50%)에서 high reaction을 보였으며 재발한 경우와 재발하지 않은 경우에 있어 통계학적으로 유의한 차이는 없었다 (Table 3).

하악에서 발생한 35례(87.5%)중 20례(50%)에서 high reaction을 보였으며 상악에서 발생한 5례(12.5%)중 4례(10.0%)에서 high reaction을 보였다. 남성에서 발생한 26례(65%)중 17례(42.5%)에서 high reaction을 보였으며 여성에서 발생한 14례(35%)중 7례(17.5%)에서 high reaction을 보였다. high reaction은 20대 환자

에서 8례(20%)로 가장 많이 나타났다. 병소의 위치, 성별, 연령에 따른 발현도와의 상관관계에서는 통계학적으로 유의한 차이는 없었다 (Table 4).

IV. 총괄 및 고찰

파골세포에 의한 골 흡수 기전에 대해 살펴보면 파골세포의 세포막에 있는 접착분자인 integrin이 bone matrix에 존재하는 osteopontin 등 RGP배열을 인식해 골 표면에 접촉하고 integrin으로 둘러싸인 골 표면에 ruffled membrane을 형성한 후 파골세포의 세포질 내에 있는 탈산 탈수 효소 활성화에 의해 만들어진 proton(H+)이 proton pump

에 의해 세포밖으로 배출되어 골의 미네랄 용해가 시작된다. 더욱이 cathepsin K 등 lysosome 효소가 분비되면서 유기성 bone matrix가 분해되기 시작한다.

대다수의 증거에 따르면 악성종양에서 골 파괴를 일으키는 주된 메커니즘은 파골세포성 골 흡수를 유발하는 종양 매개 자극이다. 파골세포는 정상상태와 병적상태 모두에서 나타나는 원발성 골 흡수 세포이다. 종양생산물들은 골의 미세 환경에서 국소적으로 파골세포의 형성을 자극하거나 parathyroid hormone-related protein (PTH-rP) 등과 같은 호르몬을 생산하여 전신적으로 파골세포의 형성을 자극한다. 그러나 다른 몇몇 연구에서는 다발성 골수종, 전립선암, 신경모세포종의 종양세포가 파골세포 분화와 활성화에 작용하는 RANKL을 직접 생산함을 보여 주었다²²⁻²³. 종양세포에서 생산되어 파골세포성 골 흡수를 자극하는 다른 요소들은 interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), 그리고 macrophage inflammatory protein-1-alpha (MIP-1 α) 등이 있다¹³. 이러한 요소들은 골의 미세 환경 속으로 방출되어 골모세포의 간질세포에 작용하여 파골세포 활성화 요소의 생산을 증가시킨다. 이러한 요소들 중에 가장 주목할 만한 것이 RANKL이고 이것은 최근에 TNF 유전자 그룹으로 첨가되었다. 그 역할은 파골세포의 분화를 촉진하고 파골세포의 활성화와 생존, 골 표면에의 부착을 자극하며 면역체계와 유선 (mammary gland) 발달의 주요 조절 물질이다. RANKL은 세 가지 형태로 존재하며 cell-bound peptide, truncated ectodomain created from the cell-bound form by enzymatic cleavage, primary secreted form으로 존재한다. Cell-bound form은 주로 stromal cell, osteoblast, mesenchymal periosteal cell, chondrocyte, endothelial cell에서 나타나며 primary secreted form은 activated T cell, SCC cell line에 국한된다¹⁴⁻¹⁹.

Osteolytic bone metastases의 조직화적인 분석에 의하면 골 파괴는 종양 세포에 의한 직접 파괴보다는 파골세포에 의해 매개된다. 종양세포와 종양세포에서 기원한 호르몬, 골수 미세 환경 사이의 상호작용은 악성병 소의 골 전이의 개시와 촉진에 결정적이다. 이러한 사실들로 미루어 악성 골 전이에서 골 용해를 유발하는 악성순환을 제시해준다^{20,21}. 이것에 의하면 종양 세포들은 골에 호르몬, 사이토카인, 성장인자 등 용해성 인자를 분비한다. 기질 세포나 암세포에 의해 직접 표현된 RANKL은 파골전구세포 표면의 RANK에 결합하여 파골세포의 골 흡수를 촉진한다. 파골세포적 흡수로 인해 골 기질로부터 성장 인자가 방출되어 다시 종양세포를 활성화 시킨다. 이렇게 골기질로부터 방출되어 종양 성장인자로 작용하는 성장인자 중에는 골 기질에 풍부한 transforming growth factor-beta (TGF- β) 이외에도 bone morphogenetic protein (BMP) heparin-

binding fibroblast growth factor, insulin-like growth factor I가 있다^{24,25}. 이 악성 순환의 결과는 골 형성/골 흡수 비율의 불균형과 함께 종양 세포의 증식을 증가시킨다.

현재까지 다발성 골수종, 거대세포 육아종, 전립선암, 유방암 및 악성 병소의 골 전이 병소에서 RANKL/RANK/OPG에 대한 연구가 있어 왔다. Grimaud 등³⁰은 RANKL/OPG 비율이 건강한 조직과 비교해서 종양과 관련된 고도의 골 용해 환자에서 유의한 수준으로 증가되었음을 RT-PCR과 ELISA를 통해 보고했으며 Good 등³¹은 후향적인 면역화학 조직검사서 16례의 원발성 양성 및 악성 골종양과 골 전이 병소중 13례에서 RANKL에 대한 양성반응을 보고했다.

그리고 최근 치성 낭종과 치성 종양에서 RANKL/RANK/OPG의 발현에 관한 연구가 있어왔다. Rani와 Wise는 다양한 치성 세포 (dental cell) 들이 RANKL과 OPG를 발현하며 이러한 분자들은 치아가 발생하고 맹출하는 동안 파골세포형성과 골 흡수를 조절하는데 중요한 역할을 한다고 하였다^{26,27}. Hiroyuki 등²⁸은 PTH-rP, RANKL, OPG 모두 양성 및 악성 법랑모세포종의 다양한 부분에서 발견되며 이들은 치성 상피성 종양에서 종양의 progression과 골 흡수를 조절하는 요인이라 하였다. Tay 등²⁹은 법랑모세포종, 함치성낭종, 치성 각화낭종, 치근단낭종의 모든 표본에서 RANKL의 발현을 보고하였으며 이들 병소에서 RANKL이 골 흡수에 중요한 기전으로 작용한다고 하였다. Kawamoto 등³²은 Interleukins, prostaglandins와 TNF- α 는 RANKL의 생산을 자극하며 prostaglandins이 dental cyst에 의해 합성된다고 하였으며 IL-1, TNF- α , IL-6는 법랑모세포종의 stellate reticulum cell에서 생산되며 치성 각화낭종과 치근단낭종이 IL-1과 IL-6를 생산한다고 알려져 있다^{33,34}. 그리고 면역조직화학적 방법을 통해 모든 분석된 조직에서 RANKL과 OPG는 함께 위치한다는 것이 밝혀졌는데 이것은 OPG의 발현이 파골세포의 형성과 골 흡수 활성화를 방해함으로써 증가된 골 흡수를 보상하기 위한 보호적인 메커니즘을 반영하는 것이라 하였다.

함치성낭종과 치근단낭종의 경우 낭종 내강의 삼투압 증가로 인해 크기가 커진다고 알려져 있으나 치성 각화낭종의 경우는 이들과는 달리 상피내의 인자들과 섬유성 막에 존재하는 효소의 활성화에 의해 성장이 조절된다고 한다³⁵. 이번 연구에서 Tay 등의 결과와 유사하게 모든 치성 각화낭종 조직표본에서 RANKL/OPG에 대한 면역조직화학검사에 다양한 정도의 양성반응을 보였다. 이것으로 RANKL에 의한 파골 세포의 활성화가 치성 각화낭종의 골 파괴를 통한 성장기전에서 일정한 역할을 하고 있다는 것을 추정할 수 있었고 앞으로 RANKL/OPG 발현과 낭종 상피와 섬유성 막내의 여러 인자들과의 상호 작용 등에 관한 더 많은 연구가 필요할 것이다.

치성 각화낭종의 재발율과 관련해 많은 연구가 있어왔다. Scharfetter 등³⁶⁾은 치성 각화낭종 결합조직의 활발한 성장이 침습적인 성질을 가지게 하여 높은 재발률을 보인다고 하였다. 그리고 높은 재발율의 원인으로 낭종벽의 섬유소용해능의 증가, 세포분화 활성도의 증가, 결합조직 내의 상피 증식 등이 제안되어 왔다. 여러 연구에서 치성 각화낭종의 재발율과 환자의 성별, 발병 연령, 발병 위치, 치료 방법, 병소의 크기, 조직 병리학적 양상과의 상관관계에 관한 논란이 있어왔다. p53, Ki-67, PCNA와 같이 증식하는 세포에서 특징적으로 발현되는 단백질과 재발율과의 상관관계를 평가한 연구들이 있었는데 Li와 Browne 등³⁷⁾은 단독의 치성 각화낭종과 재발한 치성 각화낭종 사이에서 p53과 Ki-67이 통계학적 유의성이 있음을 보고하였다. Ahlfort 등³⁸⁾은 환자의 성별과 재발률 사이에 상관관계가 있다고 하였으나 Anand 등³⁹⁾은 없다고 하였으며 Forssell 등⁴⁰⁾은 발병 연령이 낮을수록 재발률이 높게 나타난다고 하였다. 명훈⁴¹⁾ 등은 상악악에 발생한 치성 각화낭종사이에 재발률 차이는 없으나 하악 구치부에 발생한 치성각화 낭종에서 수술시 접근성 등의 문제로 재발률이 높으며 조직 병리학적 소견상 위성낭종 (daughter cyst) 이 있을 경우 재발률이 높게 나타난다고 하였다. 하지만 현재까지 치성 각화낭종의 재발과 RANKL/OPG 발현율의 상관관계에 대한 연구는 없었다. 그리고 이전 연구에서 원발성 악성병소 및 골 전이병소 뿐 아니라 치성 낭종, 치성 종양의 골 파괴 과정에서 중요한 역할이 확인되었고 골 파괴 정도가 심할수록 RANKL/OPG 비율이 증가한다는 보고가 있었으므로 골생물학적으로 재발한 치성 각화낭종에서 RANKL의 발현율이 유의성 있게 높게 나타날 것으로 유추해 볼 수 있었다. 그러나 연구 결과 치성 각화낭종의 재발과 RANKL/OPG 발현율 사이에 통계학적 유의성을 찾을 수는 없었다. 이것은 이와 같이 많은 다른 요인들이 복합적으로 치성 각화낭종의 재발률에 영향을 미치고 있기 때문으로 생각된다.

이번 연구에서 두 번에 걸쳐 면역조직화학 염색을 시행하였는데 OPG의 경우 5-90%까지 다양하게 전반적으로 높게 발현되고 있었으나 RANKL의 경우 5-50%로 OPG에 비해 발현되는 정도가 낮았다. 현재 생산되고 있는 human RANKL에 대한 antibody는 두 종류뿐으로 두 번 모두 같은 결과를 나타냈다. 이런 RANKL/OPG 발현율의 차이는 병소의 진행 과정 중에 생긴 증가된 골 흡수를 보상하기 위한 보호적인 메커니즘에 의한 것으로 생각할 수 있다. 그리고 치성 각화낭종의 성장과정에서 파골세포형성을 위해 이미 RANKL이 RANK에 결합하였기 때문에 항원-항체 반응을 이용한 면역조직화학 검사상 OPG에 비해 상대적으로 적게 발현된 것으로도 유추할 수 있다. 그리고 CT를 이용한 병소의 크기, 피질골 천공 유무, 기저세포모반증후군 동반 유무에 따른 RANKL/OPG 발현율과 비율을 평가하기 위

해 신선 조직 절편을 이용한 추가적인 정량적 분석이 필요할 것으로 생각된다.

V. 결 론

부산대학교 치과대학 구강악안면외과학 교실에서 수술을 통해 치성 각화낭종으로 진단된 40례의 표본에서 RANKL/OPG에 대한 면역조직화학적 연구를 통해 치성 각화낭종의 골 파괴에서 RANKL/OPG의 역할과 재발유무, 병소의 위치, 환자의 성별과 연령과의 상호연관성을 통계적 분석을 통하여 그 의의를 알아보고자 하였으며 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 모든 조직 표본에서 다양한 정도로 RANKL/OPG가 발현되었다.
2. RANKL의 발현과 치성 각화낭종의 재발, 병소의 위치, 환자의 성별과 연령과의 상관관계에서는 통계적으로 유의성을 보이지 않았다.
3. OPG의 발현과 치성 각화낭종의 재발, 병소의 위치, 환자의 성별과 연령과의 상관관계에서는 통계적으로 유의성을 보이지 않았다.

이번 연구 결과 RANKL/OPG는 치성 각화낭종의 골 파괴를 통한 성장기전에서 일정한 역할을 한다는 것을 추정할 수 있었지만 재발률과의 상관관계는 찾을 수 없었다. 추후 신선 조직 절편을 이용한 추가적인 정량적 분석이 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Philip Sapp J, Lewis R, Eversole et al : Cyst of the oral resions in Contemporary oral and maxillofacial pathology. St. Louis, Mosby 1997.
2. Bataineh AB, al Qudah M : Treatment of mandibular don-togenic keratocysts. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 86 : 42, 1998.
3. Voorsmit RA, Stoelinga PJ, van Haelst UJ : The manage-ment of keratocysts. J Maxillofac Surg 9 : 228, 1981.
4. Sung-Hoon Chung, Eui-Wung Lee : A clinical and histopathologic study of benign odontogenic tumors. J Kor Oral Maxillofac Surg 17(2) : 83, 1991.
5. Sang-Kweon Cha, Il-Kyu Kim, Seong-Seob Oh et al : Clinical study of cyst in the jaw. J Kor Oral Maxillofac Surg 27(2) : 167, 2001.
6. Tsuda E, Goto M, Michizuki S et al : Isolation of a novel cytokine from human fibroblast that specifically inhibitsos-teoclastogenesis. Biochem Biophys Res Commun 234 : 137, 1997.
7. Lacey DL, Timms E, Tan HL et al : Osteoprotegerin lig-and is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. Cell 93 : 165, 1998.
8. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N et al : Osteoclast differ-entiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclasto-genesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. Proc Natl Acad Sci USA 95 : 3597, 1998.

9. Fuller K, Wong B, Fox S et al : TRANCE is necessary and sufficient for osteoblast-mediated activation of bone resorption in osteoclasts. *J Exp Med* 188 : 997, 1998.
10. O'Brien EA, Williams JH, Marshall MJ : Osteoprotegerin ligand regulates osteoclast adherence to the bone surface of mouse calvaria. *Biochem Biophys Res Commun* 274 : 281, 2000.
11. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR et al : Osteoprotegerin, a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 89 : 309, 1997.
12. Wttrant Y, Theoleyre S, Chipoy C et al : RANKL/RANK/OPG : new therapeutic targets in bone tumors and associated osteolysis. *Biochem Biophys Acta* 1704 : 49, 2004.
13. Guise T.A, Mundy G.R : Cancer and bone. *Endocr Rev* 19 : 18, 1998.
14. Lacey DL, Timms E, Tan HL et al : Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 93 : 165, 1998.
15. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N et al : Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 : 3597, 1998.
16. Fuller K, Wong B, Fox S et al : TRANCE is necessary and sufficient for osteoblast-mediated activation of bone resorption in osteoclasts. *J Exp Med* 188 : 997, 1998.
17. O'Brien EA, Williams JH, Marshall MJ : Osteoprotegerin ligand regulates osteoclast adherence to the bone surface of mouse calvaria. *Biochem Biophys Res Commun* 274 : 281, 2000.
18. Wong BG, Rho J, Arron J et al : TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-Jun N-terminal kinase in T cells. *J Biol Chem* 272 : 25190, 1997.
19. Nagai M, Kyakumoto S, Sato N : Cancer cells responsible for humoral hypercalcemia express mRNA encoding a secreted form of ODF/TRANCE that induces osteoclast formation. *Biochem Biophys Res Commun* 269 : 532, 2000.
20. Goltzman D : Osteolysis and cancer. *J Clin Invest* 107 : 1219, 2001.
21. Chirgwin J.M, Guise TA : Molecular mechanisms of tumor-bone interactions in osteolytic metastases. *Crit. Rev Eukaryot Gene Expr* 10 : 59, 2000.
22. Croucher PI, Shipman CM, Lippitt J et al : Osteoprotegerin inhibits the development of osteolytic bone disease in multiple myeloma. *Blood* 98 : 3534, 2001.
23. Zhang J, Dai J, Qi Y et al : Osteoprotegerin inhibits prostate cancer-induced osteoclastogenesis and prevents prostate tumor growth in the bone. *J Clin Invest* 107 : 1235, 2001.
24. Guise TA, Chirgwin JM : Transforming growth factor-beta in osteolytic breast cancer bone metastases. *Clin Orthop* 415 : S32, 2003.
25. Blum B, Moseley J, Miller L et al : Measurement of bone morphogenetic proteins and other growth factors in demineralized bone matrix. *Orthopedics* 27 : 1686, 2004.
26. Rani CSS, MacDougall M : Dental cells express factors that regulate bone resorption. *Mol Cell Biol Res Comm* 3 : 145, 2000.
27. Wise GE, Lumpkin SJ, Huang H et al : Osteoprotegerin and osteoclast differentiation factor in tooth eruption. *J Dent Res* 79 : 1937, 2000.
28. Hiroyuki K, Kiyoshi O : Expression of PTHrP, ODF/RANKL and OCIF/OPG in ameloblastoma. *J Oral Pathol Med* 33 : 46, 2004.
29. Tay JYY, Bay BH, Yeo JF et al : Identification of RANKL in osteolytic lesions of the facial skeleton. *J Dent Res* 83(4) : 349, 2004.
30. Grimaud E, Soubigou L, Couillaud S et al : RANKL/OPG ratio is increased in severe osteolysis. *Am J Pathol* 163 : 2021, 2003.
31. Good CR, O'Keefe RJ, Puzas JE et al : Immunohistochemical study of RANKL in human osteolytic bone tumors. *J Surg Oncol* 79 : 174, 2002.
32. Kawamoto S, Ejiri S, Hoshi K et al : Immunolocalization of osteoclast differentiation factor in rat periodontium. *Arch Oral Biol* 47 : 55, 2002.
33. Horowitz MC, Xi Y, Wilson K et al : Control of osteoclastogenesis and bone resorption by members of the TNF family of receptors and ligands. *Cytokine Growth Factor Rev* 12 : 9, 2001.
34. Miyamoto T, Ohneda O, Arai F et al : Bifurcation of osteoclasts and dendritic cells from common progenitors. *Blood* 98 : 2544, 2001.
35. Neville BW, Damm DD, Allen CM et al : Oral and Maxillofacial Pathology. Philadelphia, W.B Saunders. 1995, p.594.
36. Scharffetter K, Balz-Herrmann C, Lagrange W et al : Proliferation kinetics-study of the growth of keratocysts. Morpho-functional explanation for recurrences. *J Craniomaxillofac Surg* 17 : 226, 1989.
37. Li TJ, Browne RM, Prime SS et al : p53 expression in odontogenic keratocyst epithelium. *J Oral Pathol Med* 25 : 249, 1996.
38. Ahlfors E, Larsson, Sjogren S : The odontogenic keratocyst : a benign cystic tumor? *J Oral Maxillofac Surg* 42 : 10, 1984.
39. Anand VK, Arrowood JP, Krolls SO : Malignant potential of the odontogenic keratocyst. *Otolaryngol Head Neck Surg* 111 : 124, 1994.
40. Forsell K : The primordial cyst, a clinical and radiographic study. *Proc Finn Dent Soc* 76 : 129, 1980.
41. Hoon Myoung et al : Odontogenic keratocyst : Review of 256 cases for recurrence and clinicopathologic parameters. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 91 : 328, 2001.

저자 연락처

우편번호 602-739
부산광역시 서구 아미동 1가 10번지
부산대학교 치과대학 구강악안면외과학교실
김용덕

원고 접수일 2006년 7월 7일
게재 확정일 2006년 12월 20일

Reprint Requests

Yong-Deok Kim

Dept. of OMFS, College of Dentistry, Pusan National University
1-10, Ami-Dong, Seo-Ku, Pusan, 602-739, Korea
Tel: 82-51-240-7429 Fax: 82-51-244-8334
E-mail: ydkimdds@pusan.ac.kr

Paper received 7 July 2006
Paper accepted 20 November 2006

사진부도 ①

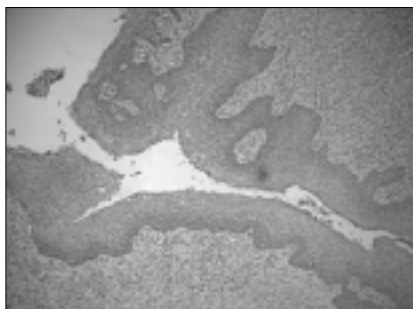


Fig. 1. RANKL weakly immunoreactivity (5%) on OKC (original magnification \times 100)

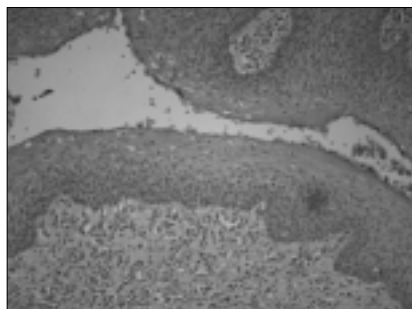


Fig. 2. RANKL weakly immunoreactivity (5%) on OKC (original magnification \times 200)

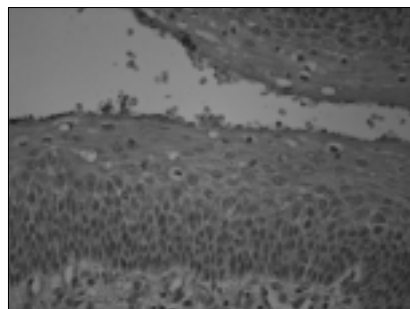


Fig. 3. RANKL weakly immunoreactivity (5%) on OKC (original magnification \times 400)

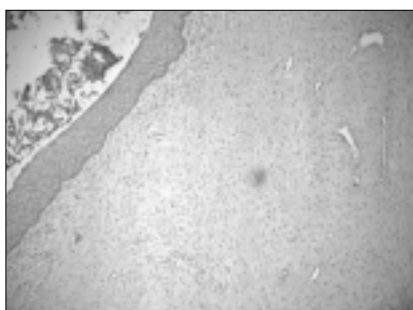


Fig. 4. RANKL high immunoreactivity (10%) on OKC (original magnification \times 100)

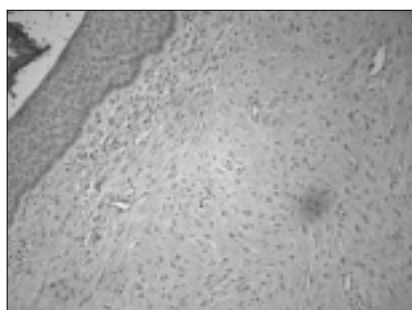


Fig. 5. RANKL high immunoreactivity (10%) on OKC (original magnification \times 200)

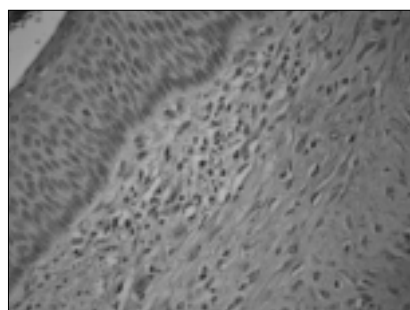


Fig. 6. RANKL high immunoreactivity (10%) on OKC (original magnification \times 400)

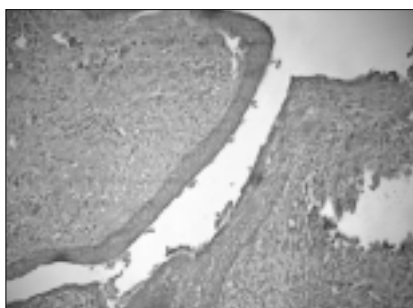


Fig. 7. RANKL high immunoreactivity (20%) on OKC (original magnification \times 100)

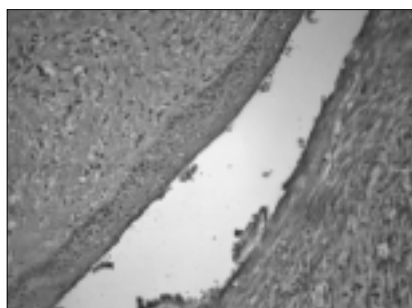


Fig. 8. RANKL high immunoreactivity (20%) on OKC (original magnification \times 200)

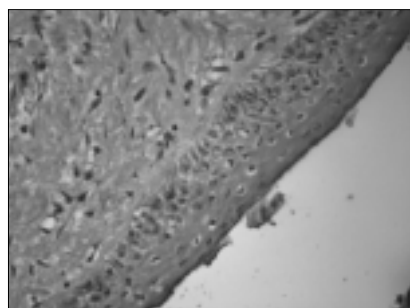


Fig. 9. RANKL high immunoreactivity (20%) on OKC (original magnification \times 400)

사진부도 ②

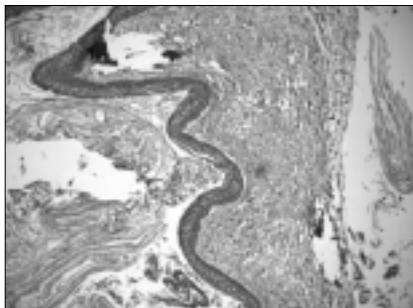


Fig. 10. OPG weakly immunoreactivity (20%) on OKC (original magnification $\times 100$)

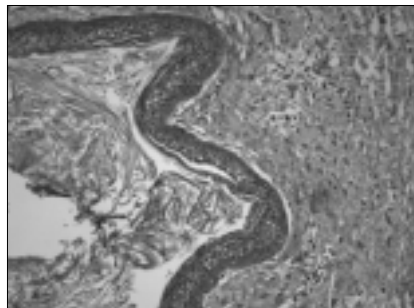


Fig. 11. OPG weakly immunoreactivity (20%) on OKC (original magnification $\times 200$)

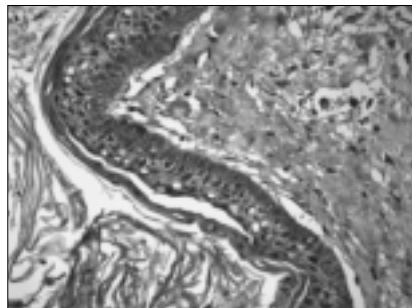


Fig. 12. OPG weakly immunoreactivity (20%) on OKC (original magnification $\times 400$)

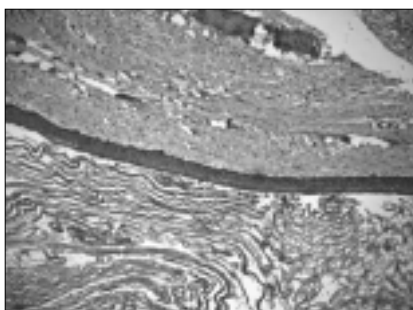


Fig. 13. OPG high immunoreactivity (60%) on OKC (original magnification $\times 100$)

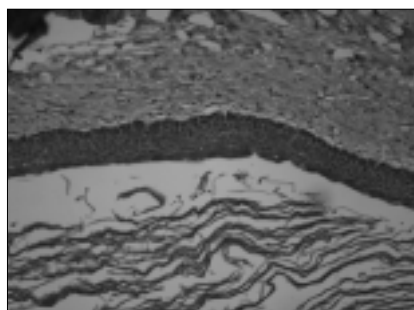


Fig. 14. OPG high immunoreactivity (60%) on OKC (original magnification $\times 200$)

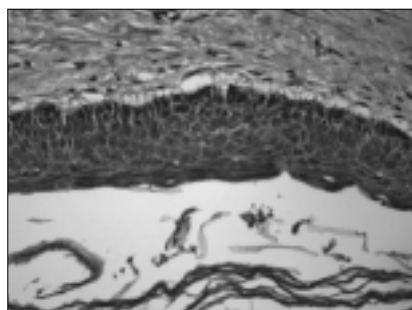


Fig. 15. OPG high immunoreactivity (60%) on OKC (original magnification $\times 400$)

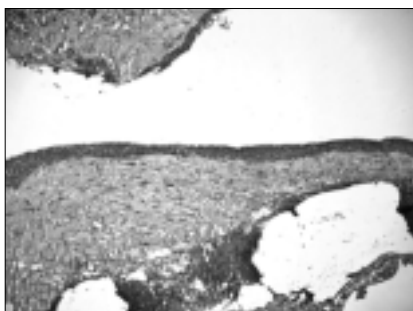


Fig. 16. OPG high immunoreactivity (90%) on OKC (original magnification $\times 100$)

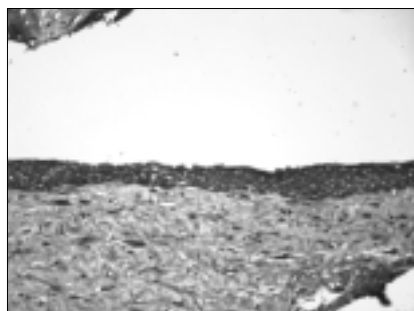


Fig. 17. OPG high immunoreactivity (90%) on OKC (original magnification $\times 200$)

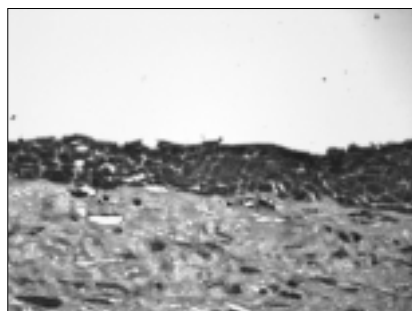


Fig. 18. OPG high immunoreactivity (90%) on OKC (original magnification $\times 400$)