

위선암종에서 Epstein-Barr Virus 검출과 p53 및 Bcl-2 단백질 발현과의 관계

원광대학교 의과대학 병리학교실, ¹전남대학교 의과대학 병리학교실

윤기중 · 한원철 · 문형배 · 정상우¹

Correlation between Expression of p53 and Bcl-2 Protein and Epstein-Barr Virus Detection in Gastric Adenocarcinoma

Ki Jung Yun, Weon Cheol Han, Hyung Bae Moon, and Sang Woo Juhng¹

Department of Pathology, School of Medicine, Wonkwang University, Iksan 570-711, Korea

¹Department of Pathology, Chonnam University Medical School

Epstein-Barr virus (EBV) has been known to be associated with a wide variety of neoplastic conditions including nasopharyngeal carcinoma, Hodgkin's disease, and non-Hodgkin's lymphoma. Recent studies reveal the presence of EBV in certain subtypes of gastric carcinoma in which EBV appears to be pathogenetically related. To evaluate the relationship between EBV and gastric adenocarcinoma, we examined EBV DNA using direct *in situ* polymerase chain reaction, and expression of p53 protein and bcl-2 protein using immunohistochemical staining method on paraffin embedded tissues. The materials consisted of one hundred twenty-eight gastric adenocarcinomas and twenty benign peptic ulcers. EBV DNA was detected in 14 of 128 gastric adenocarcinomas (10.9%). p53 protein was positive in 10 of 14 EBV positive adenocarcinomas (71.4%) and in 61 of 114 EBV negative adenocarcinomas (53.5%). Bcl-2 protein was positive in 2 of 14 EBV positive adenocarcinomas (14.3%) and in 19 of 114 EBV negative adenocarcinomas (16.7%). The above results indicate that EBV is associated with gastric adenocarcinoma, and p53 protein may play a role in carcinogenesis of EBV in gastric adenocarcinoma. (**Korean J Pathol 1998; 32: 574~580**)

Key Words: EBV, p53 protein, Bcl-2 protein, Gastric adenocarcinoma

서 론

위암종은 한국인에게 발생하는 악성종양 중에서 가장 흔한 암종이며, 암으로 인한 사망의 가장 중요한 원인 중의 하나이다.¹ 그러므로 위암종의 원인을 파악하고 그 발암과정을 알아 보는 것은 매우 중요한 일이다. 위암종과 관련있는 것으로 알려진 인자들로는 저염산

증, *Helicobacter pylori* 감염, nitrate 함유 음식섭취, 과대한 염분섭취 등이며, 최근에는 Epstein-Barr virus (EBV) 가 위암종의 조직에서 2~16%까지 다양하게 보고되고 있어, EBV 관련성이 제시되고 있다.^{2~8} 또한 EBV가 감염된 위암종은, EBV가 발암과정에서 밀접하게 관여하고 있는 것으로 알려진 비인두의 림프상피종 (lympho-epithelioma)과 유사한 조직학적 소견을 보여 더욱더 위암종과 EBV 관련성이 중요시되고 있다.^{9,10}

EBV는 herpesvirus 군에 속하는 이중쇄 DNA 바이러스로, 전세계 성인 인구의 80~90% 정도에서 혈청내에 EBV 항체를 가지고 있을 정도로 흔하다.^{11,12} EBV는 타액 등을 통한 접촉으로 감염되며, 비인강점막 또는 타액선의 상피세포 및 B 림프구의 CD 21과 결합하여 침윤한 후, 대부분은 지속적인 잠복감염 상태로 있다.^{11~13}

접 수: 1998년 2월 24일, 게재승인: 1998년 6월 5일

주 소: 전북 익산시 신용동 344-2, 우편번호 570-711

원광대학교 의과대학병원 해부병리과, 윤기중

ISSN : 0379-1149

*본 논문은 1998년도 원광대학교 교비지원에 의해서 연구되었음.

EBV는 잠복감염 상태에서 여러 질환을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있으며, 잠복감염과 관련 있는 단백질 및 RNA는, EBNA (EBV nuclear antigen)-1, 2, 3A, 3B, 3C, LP (leader protein)의 6가지 핵단백, LMP (latent membrane protein)-1, 2A, 2B의 3가지 잠복성막단백, 그리고 EBER (EBV-encoded small RNA)-1,2 등이다.^{13,14} EBV 잠복감염 형태는 버키트림프종과 같은 I형, 비인두암종, 호즈킨병, T 세포 림프종과 같은 II형, 면역이 억제된 환자에서 발생한 B 세포 림프종과 같은 III형으로 나누고, 이에 따라서 잠복감염과 관련 있는 단백질의 발현양상도 차이를 보인다.¹³

이에 저자는 한국에서 위선암종의 EBV 감염빈도를 알아보고, 위선암종 발생과정에 중요한 역할을 한다고 생각되어지는 p53 단백질 그리고 bcl-2에 대해 면역조직화학적염색을 이용하여 EBV와 관련성을 알아보고자 하였다. 특히 EBV의 LMP-1 (BNLF1)은 bcl-2 단백질을 통해서 apoptosis를 억제하여 종양을 유발한다^{6,15}고 알려져 이것과 관련된 부위에 대한 EBV의 direct *in situ* polymerase chain reaction (ISPCR) 등을 이용해 위선암종에서 EBV 감염빈도 및 LMP-1 유전자를 동시에 알아보고자 하였으며, 또한 EBV의 EBNA 등이 p53 단백질과 관련되어 상호작용한다는 보고도 있어 EBV와 p53 단백질과의 관련성을 알아보았다.¹⁶

재료 및 방법

1. 재료 선택

1994년 1월부터 1997년 6월까지 원광대학교 의과대학병원에서 수술로 절제한 위선암종 128예와 양성 소화성궤양 천공으로 수술해서 얻은 20예의 파라핀 포매조직을 이용하였다. 위선암종 128예 중 39예가 조기위암종이었으며, 조기 및 진행성 위암종의 모든 암종 부위를 채취하여 hematoxylin-eosin (H-E) 염색을 시행하였다. 각 선암종의 평균 H-E 염색 슬라이드 수는 14개 이었다. 선암종부위 파라핀 포매조직 선택은 모든 선암종 부위를 H-E로 관찰한 후 림프구가 가장 많이 침범하고 병변의 분화가 나쁜 것으로 하였다.

2. 연구방법 및 결과판정

1) EBV에 대한 direct *in situ* polymerase chain reaction (ISPCR): 파라핀 포매조직을 5 μ m로 ISPCR용 유리 슬라이드 (Perkin Elmer)에 부착시킨 다음, 공기중에서 건조시키고, 58°C 슬라이드 온난기에 18~24시간 방치하였다. Xylene과 알콜을 거쳐 탈파라핀 및 합수를 시킨 다음, 5 μ g/ml의 proteinase K (Boehringer Mannheim)를 유리 슬라이드 위에 떨어 뜨린 후 덮개 유리로 덮고 37°C에서 30분간 반응시켰다. 그다음 95°C에서 1분동안 proteinase K를 불활성화시키고 덮개 유리를 제거한 후 알콜로 탈수시켰다. 그 후 미리 70°C로 가온된 Assembly Tool (Perkin Elmer)위에 유리

슬라이드를 올려 놓고 PCR 반응액 (Perkin Elmer)을 첨가한 후, Taq polymerase (Perkin Elmer) 0.5 μ l를 다시 첨가하고, AmpliCover disc와 clip으로 덮어 GeneAmp In Situ PCR System 1000 (Perkin Elmer)에서 반응시켰다. PCR 반응액은 10x PCR 완충액 5 μ l, 25 mM MgCl₂ 7 μ l, 10 mM dNTPs 4 μ l, 1 mM dig-dUTP 0.05 μ l, H₂O 32 μ l, 시발체 2 μ l로 하였다. EBV 시발체는 LMP-1 (BNLF1) 해독틀 (open reading frame)을 식별할 수 있도록 제작된 것으로,¹⁷ 염기 서열은 5'-AGAAACACGCGTTA-CTCTGA-3', 5'-GGGTGTGGGGCAAAGGGTG-3'였으며, 최종 생산물의 크기는 497 bp였으며, 바이오니아 (BIONEER, Korea)에 의뢰하여 합성하였다. 반응조건은 94°C에서 5분간 변성시킨 후, 94°C에서 40초, 55°C에서 90초, 72°C에서 90초간 30회 반응시킨 후, 72°C에서 5분간 사슬연장하였다. 그 후 수세를 하고 anti-digoxigenin antibody (Boehringer Mannheim)를 첨가하고 2시간 실온에서 반응시킨 후 stable fast red 와 stable naphthol phosphate (Research Genetics)로 발색시켰다. 양성 판정은 핵에 강하게 염색되는 경우로 하였으며 각 반응마다 양성 대조군과 음성 대조군을 사용하였다. 양성 대조군은 비인두암종 중 EBERs에 양성인 예로 하였으며, 음성 대조군은 본 연구와 직접적인 관련이 없는 양성 소화성궤양 중 EBERs에 음성이고, EBV 시발체를 넣지않고 시행한 경우로 하였다. 재생성 또는 증식성 상피세포의 핵 또는 간엽세포의 핵에서 염색되는 경우 비인두암종의 양성 대조군의 핵과 비교하여 염색정도가 미약하면 모두 음성으로 판독하였다.

2) p53 단백질 및 bcl-2 단백질에 대한 면역조직화학적 염색: 면역조직화학적 염색을 위한 각각의 일차항체는 bcl-2 단백질 (DAKO, clone 124), 그리고 p53 단백질 (DAKO, clone DO-7)이었으며, 각각 항체 희석농도는 모두 1 : 50이었다. 염색은 LSAB plus Kit (DAKO)를 이용하였으며, stable fast red와 stable naphthol phosphate (Research Genetics)로 발색시켰다. 양성판정은 p53 단백질은 핵에서, bcl-2 단백질은 각각의 세포질에서 1% 이상의 세포에서 염색될 때로 하였다.

3. 통계분석

위암종에서 EBV 감염유무에 따른 p53 단백질 및 bcl-2 단백질 발현의 유의성을 검증하기 위해서 chi-square 분석을 이용하였으며, p값이 0.05이하일 때 통계적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. EBV의 direct *in situ* polymerase chain reaction

EBV에 대한 ISPCR을 위선암종 128예 그리고 양성 소화성궤양 20예에서 실시한 결과, 20예의 양성 소화성궤양 조직에서는 모두 음성이었으나 128예의 위선암종

중 14예 (10.9%)가 EBV 양성이었으며 (Fig. 1) 이 중 3예는 조기 위암종이었다. EBV가 양성인 세포는 대부분 암종 상피세포이었으나, 조기 위암종 1에는 암종 상피세포뿐만 아니라 암종 주위의 비암종성 상피세포 및 림프구에도 강하게 염색되었다 (Fig. 2). ISPCR에 EBV가 양성인 암종 상피세포는 점막 및 근육층에 있는 암종세포 모두에서 나타나 위벽의 층에 무관하였다. 그리고

EBV가 검출된 암종과 그러하지않은 암종 사이에 림프구 침윤에 차이가 없었다.

2. p53 단백질 및 bcl-2 단백질 발현 (Table 1)

p53 단백질은 양성 소화성 궤양 조직에서는 모두 발현되지 않았으며, 128예의 위선암종 중 71예 (55.5%)에서 핵에 강하게 발현되었고 (Fig. 3), 일부 이형성세포의 핵

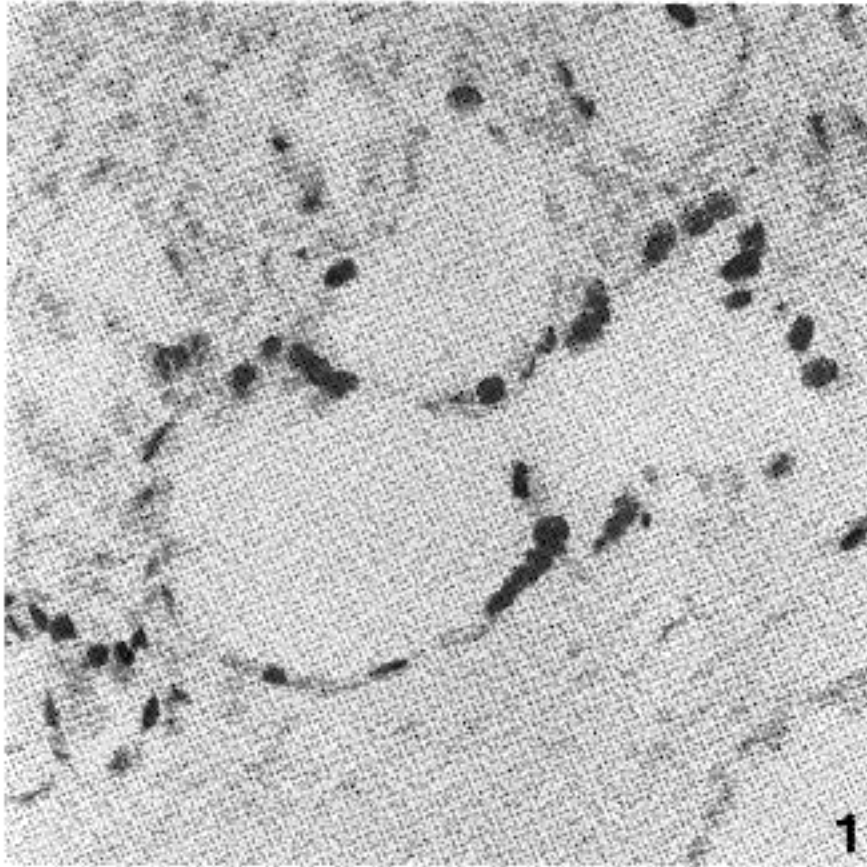


Fig. 1. Direct *in situ* polymerase chain reaction for Epstein-Barr virus. Carcinoma cells are positive.

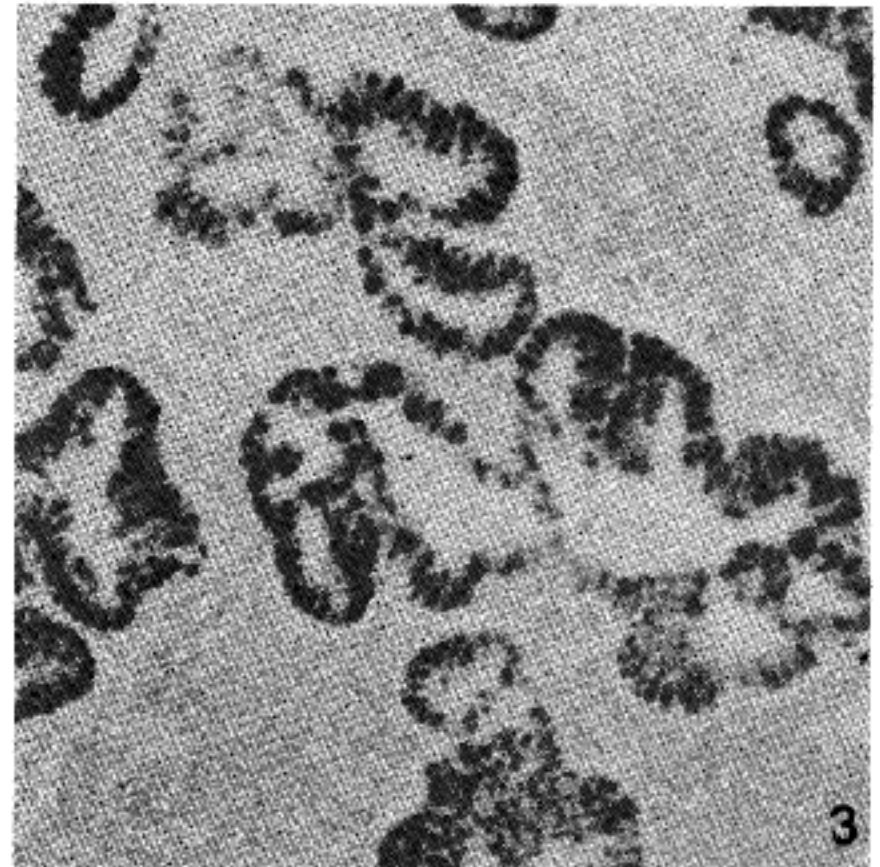


Fig. 3. Immunohistochemical staining for p53 protein. p53 protein is positive in Epstein-Barr virus positive carcinoma.

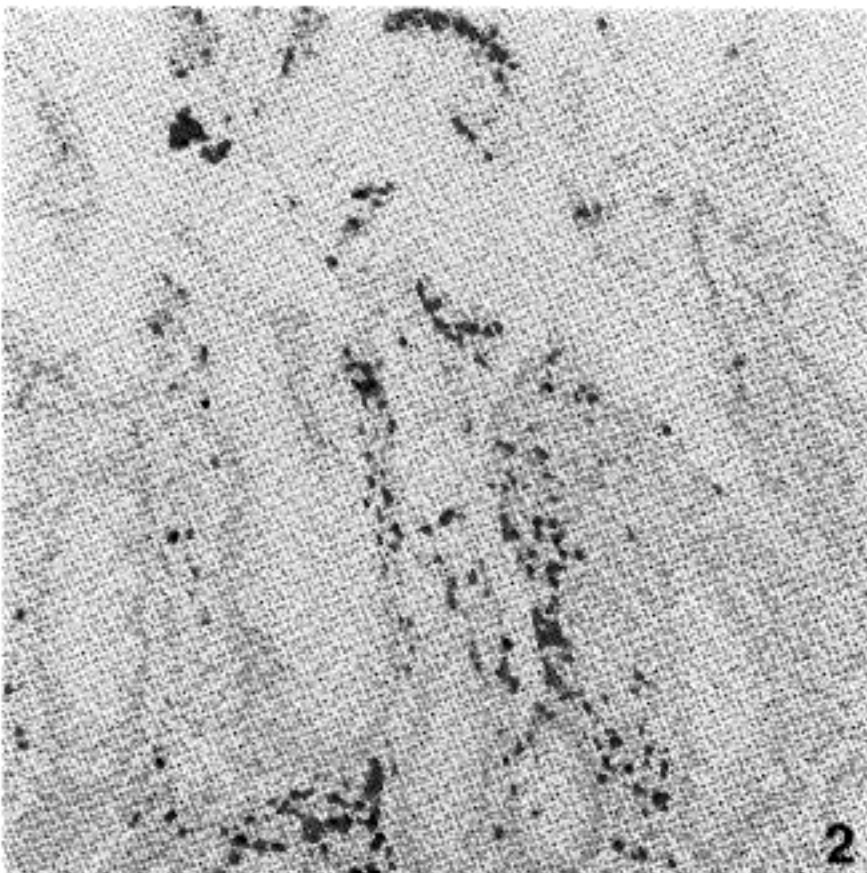


Fig. 2. Direct *in situ* polymerase chain reaction for Epstein-Barr virus. Benign epithelial cells and lymphocytes are positive.

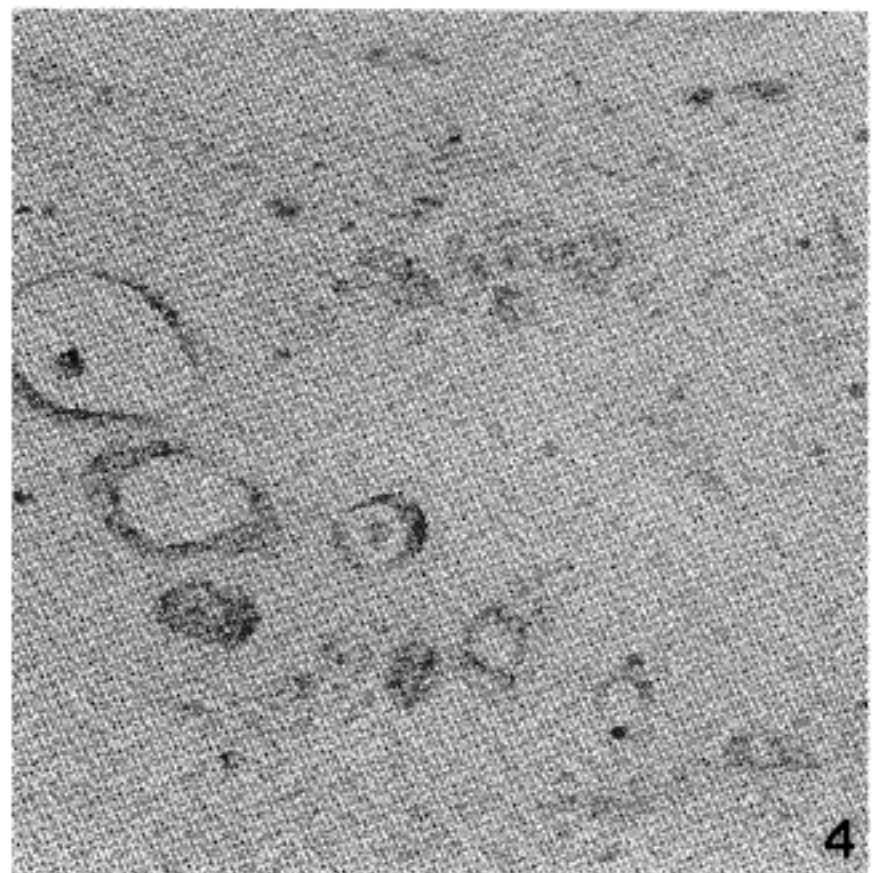


Fig. 4. Immunohistochemical staining for bcl-2 protein. Bcl-2 protein is positive in carcinoma cells.

Table 1. Expression of EBV DNA, p53 protein and bcl-2 protein in gastric adenocarcinoma

EBV DNA	p53 protein		bcl-2 protein		Total
	Positive	Negative	Positive	Negative	
Positive	10	4	2	12	14
Negative	61	53	19	95	114
Total	71	57	21	107	128

Abbreviation: EBV; Epstein-Barr virus. EBV positive carcinoma was significantly associated with p53 protein ($p < 0.05$).

에서도 강하게 발현되었다. ISPCR에서 EBV가 검출된 14예 중 10예 (71.4%)에서 p53 단백질이 발현되었다. 반면 ISPCR에서 EBV가 검출되지 않은 114예 중 p53 단백질 발현은 61예 (53.5%)이었다. Bcl-2 단백질은 대부분의 림프 세포에서 강하게 발현되었으며 일부 재생성 상피세포의 세포질에서도 발현되었다. 발현된 상피세포는 림프구 등에 비해 상대적으로 약하게 염색되는 경향이 있었으며 (Fig. 4), 128예의 위선암종 중 21예 (16.4%)에서 발현되었다. ISPCR에서 EBV가 검출된 14예 중 2예 (14.3%)에서 bcl-2 단백질이 발현되었고, EBV가 검출되지 않은 114예 중 19예 (16.7%)에서 bcl-2 단백질이 발현되었다.

3. EBV 감염과 p53 단백질 및 bcl-2 단백질의 상관관계

EBV 검출 유무에 따르는 p53 단백질 및 bcl-2 단백질의 발현관계는 chi-square 분석상 EBV 검출군에서 p53 단백질 발현이 유의있게 높았으나 ($p < 0.05$), bcl-2 단백질 발현과는 통계적 의의가 없었다.

고 찰

EBV는 herpesvirus 군에 속하는 172 Kb의 이중쇄 DNA 바이러스로, 1964년 Epstein등이 버키트림프종의 배양된 림프구에서 전자현미경적으로 발견하여 알려졌다.^{9,18} EBV는 전세계 성인 인구의 80~90%에서 혈청내 항체를 가지고 있고, 한국에서도 5세에 이르면 이미 대부분의 소아가 항체를 가지고 있는 것으로 알려져 있으며, 소아의 초회감염 (primary infection)은 대부분 증상이 없으나, 17~25세에서 초회감염은 약 50%에서 전염성단핵구증 등의 임상질환 등을 동반한다고 알려져 있다.^{11,12,19} EBV는 주로 타액을 통해서 전파되며 B 림프구 및 비인두, 타액선 그리고 자궁경부 상피세포에 있는 CD21 (CR2, C3d 보체수용체) 수용체를 통해서 감염되며, 이러한 CD21 수용체의 제한적인 분포 때문에 일반적으로 EBV는 제한적인 질환을 일으킨다.^{9,20} EBV 감염세포 중에서 B 림프구가 주된 감염세포이며 전체 림프구의 10%에서 감염이 일어나지만, 숙주내 면역체계에 의해서 대부분 감염세포는 제거되고, 10⁶ 세포당 몇

개의 세포만 감염세포로 남아있게 된다.^{21,22} 그리고 EBV 감염 후 대부분 세포는 계속해서 바이러스를 생성하는 세포용해성감염 형태보다는 잠복감염 형태로 존재하게 되는데 이런 세포는 특히 시험관내연구 등에서 세포가 불멸화 되고 계속 성장하는 능력이 있는 것으로 알려져 있다.^{21,22} 감염세포의 불멸화과정에 관여하는 EBV 관련 단백질은 EBNA-2와 LMP-1 (BNLF1)으로 알려져 있는데, 이 중 LMP-1은 림프구 및 상피세포에서 발현되며 DNA 합성을 유도하고, bcl-2 발현을 유도함으로써 세포고사를 억제하여 종양발생에 관여하는 것으로 알려져 있다.^{13,21,23} 최근에는 LMP-1의 유전자가 부분 결손될 때 더욱더 악성도가 강하다는 보고도 있다.²³ EBV 잠복감염시 나타나는 EBV 관련 단백질 및 RNA들은, 6가지 핵단백인 EBNA-1, 2, 3A, 3B, 3C, LP, 3가지 잠복성 막단백인 LMP-1, 2A, 2B, 그리고 2가지 RNA인 EBER-1, 2인데, 이들 각각의 기능에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.^{13,24} EBV는 비인두암종의 림프상피종과 같은 조직학적 소견을 보이는 암종에서 발견되는 경우가 있는데, 이러한 암종을 일으키는 장기는 위, 타액선, 폐, 흉선, 자궁경부, 구강 등이며, 위 또는 폐등의 상피세포에서 EBV 검출은 직접적인 전파 또는 림프구에 의한 바이러스 운반 등으로 야기되는 것으로 생각하고 있다.^{9,25} 또한 이런 부위의 암종에서 많은 림프구 동원이 바이러스의 직접적인 작용인지 아니면 바이러스가 종양세포의 항원성을 변화시켰기 때문인지는 불분명하다.²⁵ EBV의 조직내 잠복감염시 이를 증명하는 방법으로는, EBERs에 ISH, EBV DNA에 대한 Southern blotting, PCR 방법 등이 있다.^{7~10,26}

위암종 발생 및 진행과정은 대장 등의 다른 장기에서 처럼 원종양유전자 (proto-oncogene)와 종양억제유전자 등의 변이에 의하여 이루어지며, 이런 것들 중 위암종과 관련된 유전자들에는 p21-ras, c-erbB-2, bcl-2, p53, 그리고 DCC (deleted in colon cancer) 및 APC (adenomatous polyposis coli) 유전자 등이다.²⁷ 이중에 p53 단백질은 암전구단계 및 암단계 모두에서 흔히 발견되는 것으로, 17번 염색체 단원에 있는 종양억제유전자인 p53 유전자 산물이며, 정상 상태에서는 예정사를 촉진하여 종양발

생을 억제하나, 돌연변이 (missense mutation, frame shift mutation) 등이 있는 p53 단백질이 되면 종양발생을 촉진하게 된다.^{27,28} Bcl-2 단백질은 18번 염색체에 위치한 26 Kd의 bcl-2 유전자 산물로, 위장관에서는 점막의 증식대에서 apoptosis로부터 간세포 (stem cell)를 보호하는 기능을 하며, 위암종에서는 주로 장형 (intestinal type) 선암종에서 주로 발현되는 것으로 알려져 있다.²⁹

본 연구에서 EBV에 대한 DNA 검출을 위한 시발체를 LMP-1과 관련된 부위를 선택하였는데, 그 이유는 이 부위가 종양발생과 깊은 관련이 있기 때문이다. 본 연구의 위선암종에서 ISPCR를 통해 LMP-1과 관련된 부위에 대한 EBV DNA가 검출된 경우는 128예의 선암종 중 14예 (10.9%)이었는데, 이는 다른 보고자들^{2-8,30}에 의한 EBV 검출률 2~23% 범위에 속하나, Shin등¹⁴이 한국인에서 EBV에 대한 ISH를 통해서 보고한 13.5%, 그리고 김등³⁰에 의한 24% 보다는 낮은 빈도였다. 이러한 차이는 EBV 검출 방법 및 검출 부위의 차이, 그리고 염색에 의한 판독 차이에 의한 것으로 사료되었다. 본 연구에서 EBV 검출이 암종 상피세포에서 주로 발견되어 다른 보고자들^{2-8,14}과 대부분 일치하였지만, 본 연구의 조기 위암종 1예에서는 암종 주위의 비암종성 상피세포 및 림프구에서도 EBV가 검출되었다. 이는 비종양성 상피세포에서는 EBV가 검출되지 않았으나, 암종 상피세포 및 림프구에서 EBV가 검출되었다는 Selves등³¹의 보고와 부분적으로 일치하였다. 그러나 위장의 비암종성 상피세포에서 EBV가 검출되었다는 보고는 거의 없어 위양성일 가능성이 있으므로, 이는 좀더 연구해야 할 것으로 생각되었다. p53 단백질 발현은 본 연구에서 비종양성 상피세포에서는 발현되지 않았고 위선암종 상피세포의 핵에서 128예 중 71예 (55.5%)에서 발현되었는데, 이는 비종양성 상피세포에서는 발현되지 않고, 위암종의 약 60%에서 p53 단백질이 발현되었다는 다른 보고들과 큰 차이가 없었다.^{8,32,33} EBV 발현 유무와 p53 단백질 발현을 비교하면, EBV가 검출된 14예 중 10예 (71.4%), EBV가 검출되지 않은 114예 중 61예 (53.5%)에서 p53 단백질이 발현되어, EBV가 검출된 예에서 p53 단백질 발현이 높았는데, 이는 Gulley등⁶이 위선암종에서 EBV 발현과 p53 단백질 발현이 관련없었다는 보고와는 차이가 있었다. 그러나 김등³⁰은 위선암종에서 위장관 선암종에서 EBV 검출유무와 p53 단백질의 발현유무와는 통계적 의의는 없으나 EBV 감염군에서 p53 단백질 발현율이 높았다는 보고도 있었다. 그런데 면역조직화학적 염색상의 p53 단백질 발현은 실제 p53 유전자의 돌연변이와는 차이가 있을 수 있고, 또한 EBV 감염시 EBV 관련 단백질과 정상 p53 단백질이 결합하여 정상 p53 단백질의 반감기가 길어져 EBV 감염시 p53 단백질의 과발현이 초래될 수 있다.^{8,16,34} 본 연구의 EBV가 검출된 예에서 p53 단백질이 과발현된 점은 이런 이유때문에 추후 좀더 연구해야 할 과제로 생각되었으나, EBV의 LMP-1이 p53 단백질과 관련되어 종양발생에 관여할 가능성이 있다고 사료되었다.

Bcl-2 단백질은 본 연구에서 128예의 위선암종 중 21예 (16.4%)에서 발현되었는데, 이는 Lauwers등³⁰이 72%, Gulley등⁶의 33%보다 낮았으며, 본 연구의 EBV 검출유무에 따른 bcl-2 단백질 발현은, EBV가 검출된 14예 중 2예 (14.3%), EBV가 검출되지 않은 114예 중 19예(16.7%)로 큰 차이가 없었다. 이런 측면은 Gulley등⁶이 위선암종에서 EBV 감염 유무와 bcl-2 발현사이에 상관관계가 없었다는 보고와 일치하였다. 그러나 본 연구에서 주위 림프세포 등에 bcl-2 단백질이 발현되었음에도 불구하고 실제 위선암종에서는 128예 중 21예 (16.4%)에서만 bcl-2가 발현되어 다른 보고자들 보다 발현빈도가 낮았는데, 그 이유는 염색상의 기술적인 면과, Lauwers등³⁰이 위선암종의 장형 (intestinal type)에서는 bcl-2 발현이 88%, 미만형 (diffuse type)에서는 7% 발현된 점을 고려할 때 그리고 본 연구에서 위선암종 파라핀 포매조직 선택 과정에서 EBV 검출 경우를 늘리기 위해 전체적으로 림프구가 많고, 병변이 진행되고 분화가 나쁜 미만형의 위선암종을 선택했기 때문에, bcl-2 단백질 발현이 낮게 나온 것으로 생각되었으나 정확히는 알 수 없었다. 또한 본 연구에서는 Iezzoni등,⁹ Min등,¹⁰ Shin등¹⁴의 보고와는 달리, 본 연구에서는 EBV 검출 유무에 따라서 림프구 침윤 정도에 차이가 없었는데, 이는 김등³⁰이 림프구 침윤이 많지 않은 반지세포형암종 (signet ring cell carcinoma)에서도 EBV가 양성 소견을 보여, EBV 감염유무와 조직학적 유형사이에 관계가 없을 가능성을 시사한 것과는 부분적으로 일치하는 측면을 보였다.

결 론

위선암종에서 EBV 감염과 p53 단백질 및 bcl-2 단백질과의 관계를 알아보려고, 128예의 위선암종 파라핀 포매조직 그리고 20예의 양성 소화성궤양 파라핀 포매조직을 대상으로 LMP-1과 관련있는 부위에 대한 direct *in situ* polymerase chain reaction 그리고 p53 단백질 및 bcl-2 단백질에 대한 면역조직화학적 염색을 시행하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

- 1) 위선암종에서 EBV 검출은 128예 중 14예 (10.9%)이었다.
- 2) EBV는 대부분 암종 상피세포에서 관찰되었으나, 조기 위암종 1예에서는 암종 주위의 비종양성 상피세포 그리고 림프구에서도 EBV가 검출되었다.
- 3) 양성 소화성궤양 20예에서는 EBV가 검출되지 않았다.
- 4) p53 단백질은 EBV가 검출된 위선암종에서 EBV가 검출되지 않은 경우 보다 더욱 높게 발현되었다.
- 5) 위선암종에서 EBV 검출유무에 따른 bcl-2 단백질 발현에는 차이가 없었다.

이상의 성적으로 일부 위선암종 발생에 EBV가 관여함을 알 수 있었으며, 면역조직화학적 염색 방법으로는, EBV가 bcl-2 단백질보다는 p53 단백질과 관련되어 위선암종

발생과정에 관여할 가능성이 있는 것으로 생각되었다.

참 고 문 헌

1. 통계청. 1993년 사인 통계분석. 사인원인 통계연보 1994; 14: 34-5.
2. Hall CN, Darkin D, Brimblecombe R, Cook AJ, Kirkham JS, Northfield TC. Evaluation of the nitrosamine hypothesis of gastric carcinogenesis in precancerous conditions. *Gut* 1986; 27: 491-8.
3. Clarkson KS, West KP. Gastric cancer and *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Pathol* 1993; 46: 997-9.
4. Hansson LE, Engstrand L, Nyren O, et al. *Helicobacter pylori* infection. Independent risk indicator of gastric adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1993; 105: 1098-103.
5. Rosai J. Ackerman's surgical pathology. 8th ed. ST. Louis: Mosby, 1996: 633-8.
6. Gulley ML, Pulitzer DR, Eagan PA, Schneider BG. Epstein-Barr virus infection is an early event in gastric carcinogenesis and is independent of bcl-2 expression and p53 accumulation. *Hum Pathol* 1996; 27: 20-7.
7. Shibata D, Weiss LM. Rapid communication. Epstein Barr virus-associated gastric adenocarcinoma. *Am J Pathol* 1992; 140: 769-74.
8. Tokunaga M, Land CE, Uemura Y, Tokudome T, Tanaka S, Sato E. Short communication. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma. *Am J Pathol* 1993; 143: 1250-4.
9. Iezzoni J, Gaffey MJ, Weiss LM. The role of Epstein-Barr virus in lymphoepithelioma-like carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 308-15.
10. Min KW, Holmquist S, Peiper S, O'Leary TJ. Poorly differentiated adenocarcinoma with lymphoid stroma (Lymphoepithelioma-like carcinomas) of the stomach. Report of three cases with Epstein-Barr virus genome demonstrated by the polymerase chain reaction. *Am J Clin Pathol* 1991; 96: 219-27.
11. 윤선희, 서강석, 이창훈. 비인두암종에서 Epstein-Barr virus 유전자 산물, bcl-2 및 p53단백의 발현에 관한 연구. *대한병리학회지* 1997; 31: 723-34.
12. 대한병리학회. 병리학. 제 3판. 서울: 고문사, 1997; 235-7.
13. Kingma DW, Weiss WB, Jaffe ES, Kumar S, Frekko K, Raffeld M. Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 oncogene deletion: Correlations with malignancy in Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders and malignant lymphomas. *Blood* 1996; 88: 242-51.
14. Shin WS, Kang MW, Kang JH, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinoma among Koreans. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 174-81.
15. Lauwers G, Scott GV, Hendricks J. Immunohistochemical evidence of aberrant bcl-2 protein expression in gastric epithelial dysplasia. *Cancer* 1994; 73: 2900-4.
16. Szekely L, Selivanova G, Magnusson K, Klein G, Wilman KG. EBNA-5, an Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen bind to the retinoblastoma and p53 protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 5455-9.
17. Tyan YS, Liu ST, Ong WR, Chen ML, Shu CH, Chang YS. Detection of Epstein-Barr virus and human papillomavirus in head and neck tumors. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 53-6.
18. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964; I: 702-3.
19. 홍창의, 고광욱, 김길영. 소아과학. 서울: 대한고과서주식회사, 1994; 432-4.
20. Birkenbach BM, Tong X, Bradbur LE, Tedder TF, Kieff E. Characterization of an Epstein-Barr virus receptor on human epithelial cells. *J Exp Med* 1992; 176: 1405-14.
21. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins pathologic basis of disease. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994; 287-289, 347-9.
22. Ambinbinder RF, Mann RB. Review, detection and characterization of Epstein-Barr virus in clinical specimens. *Am J Clin Pathol* 1994; 145: 239-52.
23. Khamim BF, Yao QY, Niedobitek G, Sihota S, Rickinson AB, Young LS. Analysis of Epstein-Barr virus gene polymorphism in normal donors and in virus associated tumor from different geographic location. *Blood* 1967; 88: 3491-501.
25. Niedobitek BG, Agathangelou A, Rowe M, et al. Heterogenous expression of Epstein-Barr virus latent proteins in endemic Burkitt's lymphoma. *Blood* 1995; 86: 659-65.
25. Weiss LM, Gaffey MJ, Shibata D. Lymphoepithelioma-like carcinoma and its relationship to Epstein-Barr virus. *Am J Clin Pathol* 1991; 96: 156-8.
26. Wu Tc, Mann RB, Epstein JI, et al. Abundant expression of EBER1, small nuclear RNA in nasopharyngeal carcinoma. *Am J Pathol* 1991; 138: 1461-9.
27. Stemmermann G, Heffelfinger SC, Noffsinger AN, Hui YZ, Miller MA, Fenoglio-Preiser CM. The molecular biology of esophageal and gastric cancer and their precursors: Oncogenes, tumor suppressor genes, and growth factors. *Hum Pathol* 1994; 25: 968-81.
28. Kaklamanis L, Gatter KC, Mortensen N, et al. p53 expression in colorectal adenoma. *Am J Pathol* 1993; 142: 87-93.
29. Lauwers GY, Scott GV, Karpeh MS. Immunohistochemical evaluation of bcl-2 protein expression in gastric adenocarcinomas. *Cancer* 1995; 75: 2209-13.
30. 김영식, 박설희, 김인선. 위장관 선암종 및 악성 림프종에서 Epstein-Barr 바이러스 동정 및 아형에 관한 연구. *대한병리학회지* 1997; 31: 847-61.
31. Selves J, Bibeau F, Brousset P, et al. Epstein-Barr virus latent and replicative gene expression in gastric carcinoma. *Histopathology* 1996; 28: 121-7.

32. Martin H, Filipe MI, Morris R, Lane DP, Silvestre F. p53 expression and prognosis in gastric carcinoma. *Int J Cancer* 1992; 50: 1-4.
 33. Joypaul BV, Newman EC, Hopwood D, et al. Expression of p53 protein in normal, dysplastic, and malignant gastric mucosa: An immunohistochemical study. *J Pathol* 1993; 170: 279-83.
 34. Zang Q, Gutsch D, Kenney S. Functional and physical interaction between p53 and BZL F1: Implications for Epstein-Barr virus latency. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 1929-38.
-