

## 신세포암종에서 Heat Shock Protein 27의 발현과 세포자멸사에 대한 연구

윤길숙

경북대학교 의과대학 병리학교실

접 수 : 2005년 11월 28일  
게재승인 : 2005년 12월 19일

책임저자 : 윤길숙  
우 700-422 대구광역시 중구 동인2가 101  
경북대학교 의과대학 병리학교실  
전화: 053-420-4855  
Fax: 053-422-9774  
E-mail: gsyoon@knu.ac.kr

### Expression of Heat Shock Protein 27 and Apoptosis in Renal Cell Carcinomas

Ghil-Suk Yoon

Department of Pathology, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

**Background :** Heat shock protein 27 (HSP27) is induced by heat shock and other pathophysiologic stresses, including neoplastic transformation. We examined the relationship between the HSP27 expression and the clinical and histologic parameters to elucidate the biologic and prognostic significance of HSP27 in renal cell carcinomas (RCCs). Its regulation of apoptosis in RCC development was also observed. **Methods :** We performed immunohistochemical studies for HSP27, caspase 3 and TUNEL on paraffin-embedded tissue microarray specimens from 48 RCCs. **Results :** There was a tendency to higher expression of HSP27 in the RCC than in normal renal tubular cells. Of the 48 RCCs, the HSP27 expression was positive in 38 cases. An inverse relationship was found between the Fuhrman nuclear grade and HSP27 expression, but this was without statistical significance ( $r=-0.218$ ,  $p=0.093$ ). No relationship between the HSP27 expression and the other parameters was observed. Also, no statistically significant difference was observed between apoptosis and the HSP27 expression more ( $p=0.951$ ). **Conclusions :** Although HSP27 expression was increased in RCC than in normal renal tubular cell the HSP27 expression may not be a powerful and statistically significant prognostic indicator in patients with RCC.

**Key Words :** Heat shock protein 27 (HSP27); Renal cell carcinoma

신세포암종은 서구에서 가장 흔한 암종 가운데 하나다. 신세포암종 환자의 3분의 1은 전이를 하므로 5년 생존율이 높지 않다. 신절제술이 가장 중요한 치료 방법이고, 항암치료나 방사선 치료에는 별 효과가 없는 것으로 알려져 있다.<sup>1</sup> 신세포암종의 재발이나 진행을 예측하는 요인으로 병리학적 인자들, 즉 종양의 크기, 종양의 병기, 조직학적 유형, Fuhrman 핵 등급 등을 들 수 있다.<sup>2</sup> 그러나 이러한 병리학적 인자들 외에 명확한 분자생물학적 예후 인자들이 많이 밝혀져 있지는 않다.<sup>3,4</sup>

Heat shock protein (HSP)은 진화과정 동안에도 비교적 잘 보존된 단백질로서 세포생물학적 측면에서 매우 중요한 역할을 한다. HSP는 환경적 자극(예를 들면, heat shock, 자외선 조사, 중금속, 산화제)이나 생물학적 자극(감염, 염증, 저산소증, 조직 손상, 종양)에 의해 유도된다.<sup>5,6</sup> 특히 종양에서 세포자멸사 조절, 면역반응 조절 및 약물 내성 등 중요한 역할을 한다.<sup>7</sup>

HSP는 15-90 kDa로 다양하며, 이 중에 HSP27은 신호전달, 분화, 증식 등의 세포기능뿐 아니라 체온조절에도 관여하는 것으로 알려져 있다. 또한, HSP27은 세포 성장과 이동에도 중요

한 역할을 한다.<sup>5</sup> 최근 연구에 따르면, HSP27은 caspase 3과 관련된 세포자멸사 신호전달 과정에서 중요한 역할을 한다고 한다. HSP27은 procaspase 9 pathway에서 사립체의 cytochrome c의 분비를 방해하거나, cytochrome c 또는 procaspase 3에 작용하여 caspase 3 활성화와 apoptosome 형성을 방해함으로써 세포자멸사를 억제하는 것으로 알려져 있다.<sup>5</sup> 유방암종,<sup>8,9</sup> 난소종양<sup>10</sup> 및 구강 내 편평상피세포암종에서는 HSP27이 높게 발현되면 종양의 성장속도가 빠르고 침윤 정도도 심한 것으로 알려져 있다.<sup>6</sup>

본 연구에서는 면역화학적 방법을 이용하여 신세포암종에서 HSP27의 발현 양상을 분석하였다. 또한 HSP27의 발현과 임상적, 병리학적 인자들간의 상관관계를 알아보고, 세포자멸사 과정의 중요 효과기 단백질인 caspase 3 염색과 TUNEL 방법을 이용하여 HSP27이 세포자멸사에 어떤 영향을 미치는지를 알아보고자 하였다. 그리고 HSP27 발현이 신세포암종 환자의 예후에 영향을 미치는지를 알아보았다.

## 재료와 방법

### 임상 및 병리학적 인자

1999년 1월에서 2000년 12월까지 경북대학교병원 병리과에서 신전절제술 및 부분 절제술을 통해 신세포암종 진단을 받은 환자 48예의 신세포암종 종양 및 정상 신조직을 대상으로 하였다. 환자의 연령, 성별, 종양 크기, 림프절 전이 유무, 원격 장기 전이 유무를 조사했다. 환자의 평균 연령은 52.3세(범위 29-73세)로, 28명의 남성(58.3%)과 20명의 여성(41.7%)이 포함되었다.

통상의 방법으로 제작된 H&E 염색표본을 두 명의 병리학자가 광학현미경으로 동시에 관찰하였다. 병리학적 소견으로는 조직학적 유형 및 핵등급, 원발 종양 병기를 관찰하였다. 조직학적 유형은 광학현미경적 소견에 따라 투명세포형(conventional type), 유두형(papillary type), 혐색소형(chromophobe type) 및 육종형 변화(sarcomatoid changes)로 분류하였다. 핵 등급은 핵 모양(핵의 크기와 모양, 핵인의 유무)을 중심으로 Fuhrman 핵 등급을 이용하여 I에서 IV로 나누었다.<sup>11,12</sup> 병리학적 병기는 1997년 개정된 TNM 병기 분류법에 따라 분류하였다.<sup>13,14</sup>

각 증례에서 헤마톡실린 에오신 염색한 대표적인 조직 절편에서 괴사, 출혈, 섬유화 등 이차성 병변이 없는 부위만을 고르고 3 mm 지름으로 각 증례마다 두 개의 종양 조직을 한 개의 정상 신조직과 함께 채취하였다. 그런 다음, 6행 5열로 배열하여 tissue microarray (TMA) 파라핀 블록 네 개를 제작했다(Beecher Instruments, New Jersey, USA).<sup>15</sup>

### 면역조직화학검사

10% 중성 완충 포르말린에 고정된 후 제작된 파라핀 포매괴를 5  $\mu$ m 두께로 잘라서 연속절편을 만들고, 이들을 슬라이드에 부착시킨 후 충분히 건조시켰다. 탈 파라핀 과정과 합수과정을 거친 파라핀 절편은 조직 내의 peroxidase가 활성화되지 않도록 3% 과산화수소에 10분간 처리하고, 10 mM citrate buffer (pH 6.0)를 넣은 압력기구에서 10분간 끓였다. Phosphate-buffered saline (PBS)으로 2분씩 3회 세척한 후, 배경의 비특이적 결합을 방지하기 위해서 blocking solution 으로 10분간 전처리하였다. 그런 다음 일차항체 HSP27 (1:100, SPA-800, Stressgen Bioreagents, Victoria, BC, Canada) 및 caspase 3 (1:50, Pharmingen, San Diego, California, USA)을 1시간 동안 상온에서 반응시킨 후 Tris buffer로 씻어냈다. Biotinylated secondary antibody와 streptavidin-HRP conjugate (Dako LSAB Kit, K0675, Carpinteria, CA, USA)를 각 10분간 처리하여 Tris buffer로 수세하였다. 3,3'-diaminobenzidine (Sigma Chemical, St. Louis, Mo)로 발색하여 Mayer's hematoxylin으로 대조염색하였다.

HSP27의 면역조직화학 염색의 결과는 종양세포의 세포질에서 발현되는 것을 관찰하였다. 100배 시야에서 양성 세포를 계

수하였고, 3회 반복하여 평균값을 내어 백분율(퍼센트)로 나타낸 후 양성 발현 정도가 계수한 종양세포의 10%를 초과한 경우에 양성으로 판정하였다.

Caspase 3의 면역조직화학 염색 결과는 종양세포의 세포질에 과립상으로 발현되는 것을 관찰하였다. 100배 시야에서 양성 세포를 계수하였고, 3회 반복하여 평균값을 내어 백분율(퍼센트)로 나타낸 후 양성 발현 정도가 계수한 종양세포의 5%를 초과한 경우에 양성으로 판정하였다.

### TUNEL assay

TUNEL 분석은 ApopTag Peroxidase in situ apoptosis detection kit (Chemicon, CA, USA) 방법에 따라서 수행하였다. 조직절편은 탈파라핀과 합수과정을 거쳐 proteinase-K (20  $\mu$ g/mL)에서 20분간 반응시킨 다음, 조직 내에서 peroxidase가 활성화되지 않도록 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에서 5분간 반응시켰다. 37°C에서 1시간 동안 TdT (terminal deoxyribonucleotidyl transferase) 효소 반응을 수행한 후, PBS로 세척하여 anti-digoxigenin conjugate에서 30분간 반응시켰다. 6-7분간 DAB 발색과정을 거쳐 흐르는 물에서 세척하여 methyl green으로 대조 염색한 다음 탈수와 청명과정을 거쳤다. TUNEL 염색 결과는 종양세포의 핵에서 발현되는 것을 관찰하였다. 1,000개의 종양세포에서 양성 세포를 계수하였고, 3회 반복하여 평균값을 내어 백분율(퍼센트)로 나타낸 후 양성 발현 정도가 계수한 종양세포의 1% 이상인 경우 양성으로 판정하였다.

### 통계학적 처리

신세포암종에서의 HSP27의 발현 정도와 조직학적 유형, 원발 종양 병소의 병기, 림프절 및 원격 장기 전이, 핵 등급, caspase 3 발현 및 TUNEL 분석 결과와의 연관성을 Kruskal-Wallis test를 이용하여 분석하였고, 상관관계는 Spearman correlation test를 이용하여 분석하였다. HSP27의 발현에 따른 환자들의 생존을 차이는 Kaplan-Meier test를 이용해 분석했으며 log-rank test로 유의성을 평가했다. 통계 분석에 사용된 프로그램은 version 10.0,7 SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)이며, p값이 0.05 미만일 경우 통계적으로 의미가 있다고 판단하였다.

## 결 과

### 임상 및 병리학적 소견

환자들의 원발 종양 병소의 병기를 살펴 보면 I기는 38예(79.2%), II기는 5예(10.4%), III기는 4예(8.3%), IV기는 1예(2.1%)였다. Fuhrman의 기술에 따라 핵 등급을 분류하면, 2에는 핵 등급 1 (4.2%), 35에는 핵 등급 2 (72.9%), 9에는 핵 등급 3

(18.8%) 및 나머지 2예는 핵 등급 4 (4.2%)에 해당하였다. 조직학적 유형별로는 투명세포형 신세포암종 32예(66.7%), 유두형 신세포암종 5예(10.4%), 험색소형 신세포암종 9예(18.8%) 및 육종형 신세포암종이 2예(4.2%)였다.

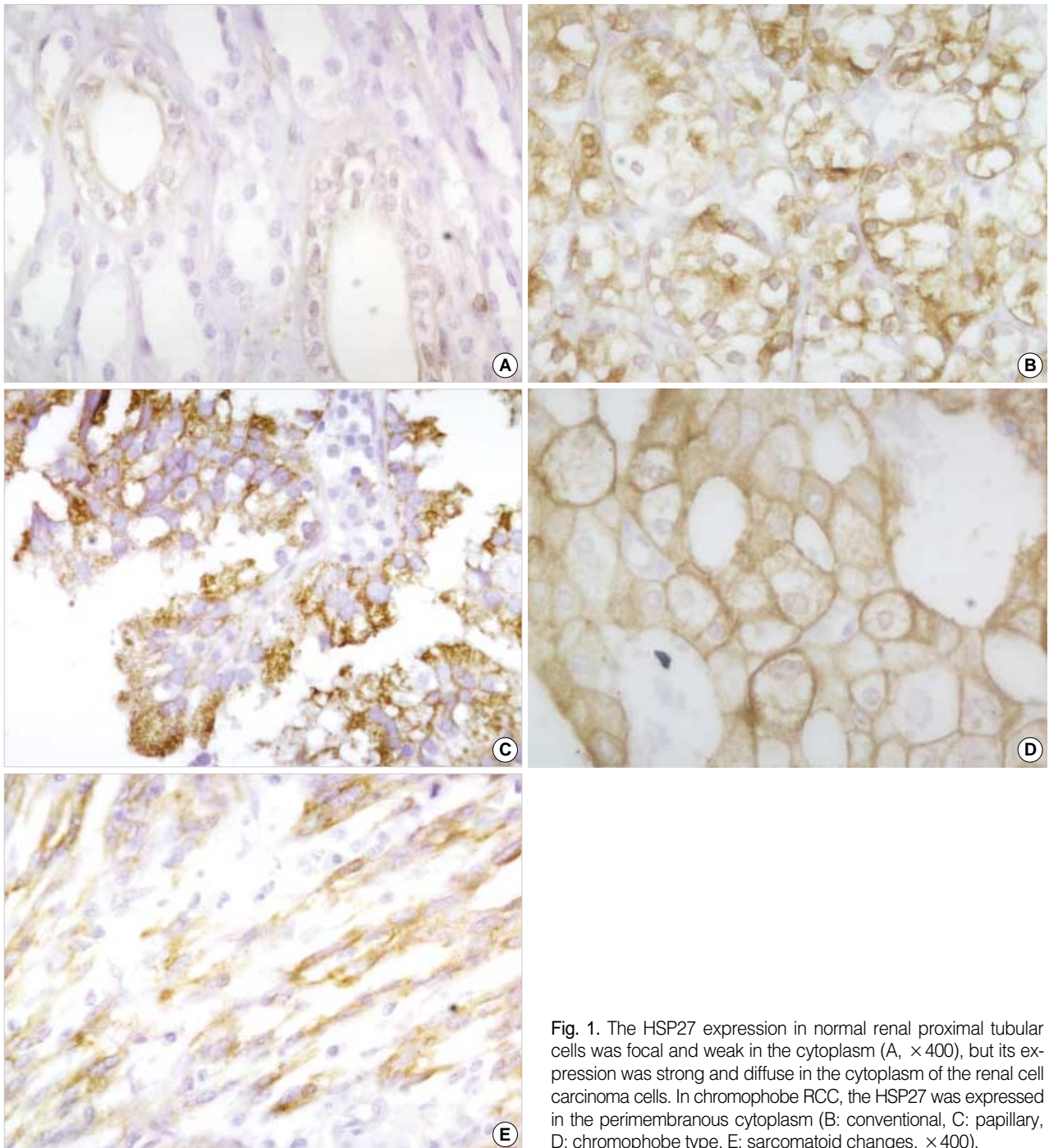
#### 정상 신조직에서 HSP27 단백질의 발현

HSP27의 발현은 정상 근위부 신세뇨관 세포의 세포막과 인

접한 세포질에 양성반응을 보였으나, 국소적으로 발현되었으며, 중앙세포에 비해 약하게 발현되었다(Fig. 1A). 그에 비해 중앙세포에서는 미만성으로 발현되면서, 강하게 염색되었다(Fig. 1B-E).

#### 임상 및 병리학적 특징과 HSP27 단백질의 발현

신세포암종 환자들의 임상 및 병리학적 특징, 즉 환자의 나이, 성별, 림프절 및 원격 장기 전이, 핵 등급 및 조직학적 유형과



**Fig. 1.** The HSP27 expression in normal renal proximal tubular cells was focal and weak in the cytoplasm (A,  $\times 400$ ), but its expression was strong and diffuse in the cytoplasm of the renal cell carcinoma cells. In chromophobe RCC, the HSP27 was expressed in the perimembranous cytoplasm (B: conventional, C: papillary, D: chromophobe type, E: sarcomatoid changes,  $\times 400$ ).

Table 1. HSP27 expression and clinicopathological data of renal cell carcinomas

Variables	No. (%) of patients	HSP27		p-value
		(-)	(+)	
<b>Histologic type</b>				
Conventional	32	7 (21.9%)	25 (78.1%)	0.053
Papillary	5	2 (40%)	3 (60%)	
Chromophobe	9	0 (0%)	9 (100%)	
Sarcomatoid	2	1 (50%)	1 (50%)	
<b>Fuhrman nuclear grade</b>				
1	2	0 (0%)	2 (100%)	0.093
2	35	6 (17.1%)	29 (82.9%)	
3	9	3 (33.3%)	6 (66.7%)	
4	2	1 (50%)	1 (50%)	
<b>Tumor stage</b>				
T1	38	8 (21.1%)	30 (78.9%)	0.422
T2	5	0 (0%)	5 (100%)	
T3	4	2 (50%)	2 (50%)	
T4	1	0 (0%)	1 (100%)	
<b>LN metastasis</b>				
No	46	10 (21.7%)	36 (78.3%)	0.129
Yes	2	0 (0%)	2 (100%)	
<b>Distant metastasis</b>				
No	47	10 (21.3%)	37 (78.7%)	0.301
Yes	1	0 (0%)	1 (100%)	
<b>Recurrence</b>				
No	39	8 (20.5%)	31 (79.5%)	0.958
Yes	5	1 (20%)	4 (80%)	
<b>Caspase 3</b>				
(-)	42	9 (21.4%)	33 (78.6%)	0.591
(+)	6	1 (16.7%)	5 (83.3%)	
<b>TUNEL</b>				
(-)	31	7 (22.6%)	24 (77.4%)	0.379
(+)	17	3 (18.6%)	14 (82.4%)	

HSP27 heat shock protein 27; (-), negative 0-10%; (+), positive expression (>10%); RCC, renal cell carcinoma; caspase 3, (-), negative 0-5%, (+), positive expression (>5%); TUNEL, (-), negative 0-1%, (+), positive expression >1%. No, Number; TNM Stage based on TNM Classification (1997); Fuhrman's Nuclear Grade grouped by Fuhrman's Nuclear Grading (1982); \*p<0.05; statistically significant.

HSP27 단백질의 발현 양상을 요약하면 Table 1과 같다.

### 조직학적 유형에 따른 HSP27 단백질의 발현 양상

투명세포형 신세포암종은 32예 중에 25예(78.1%), 유두형 신세포암종은 5예 중에 3예(60%), 혐색소형 신세포암종은 9예 중에 9예(100%), 육종형 신세포암종은 2예 중에 1예(50%)에서 HSP27 단백질이 양성으로 발현되었다. 신세포암종에서 HSP27 단백질은 종양세포의 세포질에서 발현이 되었고, 핵에서는 발현되지 않았다(Fig. 1B, C). 특히, 혐색소형 신세포암종에서는 세포막 주위의 세포질에서 발현되는 양상을 보였다(Fig. 1D). 육종성 신세포암종에서는 방추형세포의 세포질에 비교적 강하게 발현되었다(Fig. 1E). 그러나, 조직학적 유형과 HSP27 단백질의 발현 양상 사이에 통계적 유의성은 없었다(p=0.053).

### Fuhrman 핵 등급에 따른 HSP27 단백질의 발현 양상

신세포암종에서 Fuhrman 핵 등급과 HSP27 단백질의 발현 양상을 살펴 보면 1등급은 2예 중에 2예(100%), 2등급은 35예 중에 29예(82.9%), 3등급은 9예 중에 6예(66.7%), 4등급은 2예 중에 1예(50%)에서 HSP27 단백질이 양성으로 발현되었다. Fuhrman 핵 등급과 HSP27 단백질의 발현 양상은 반비례하는 경향을 보였으나, 통계적 유의성은 없었다(r=-0.218, p=0.093).

### 원발 종양 병소 병기와 HSP27 단백질의 발현 양상

신세포암종에서 원발 종양 병소가 병기 1기인 38예 중에 30예(78.9%), 병기 2기인 5예 중에 5예(100%), 병기 3기인 4예 중에 2예(50%), 병기 4기인 1예 중에 1예(100%)에서 HSP27 단백질이 양성으로 발현되었다. 그러나, 원발 종양 병소 병기와 HSP27 단백질의 발현 양상 사이에 통계적 유의성은 없었다(p=0.422).

### 림프절 전이와 원격 장기 전이 유무에 따른 HSP27 단백질의 발현 양상

신세포암종에서 림프절 전이가 있는 2예 중 2예(100%), 림프절 전이가 없는 46예 중 36예(78.3%)에서 HSP27 단백질이 발현되었다. 그러나 림프절 전이와 HSP27 단백질의 발현 양상 사이에 통계학적 유의성은 없었다(p=0.129). 또한, 원격 장기 전이가 없는 47예 중에 37예(78.7%)에서 HSP27 단백질이 양성으로 발현되었고, 원격 장기 전이가 있는 1예 중 1예(100%)에서 HSP27 단백질이 양성으로 발현되었다. 그러나 원격 전이와 HSP27 단백질의 발현 양상 사이에 통계적 유의성은 없었다(p=0.301).

### 병의 재발에 따른 HSP27 단백질의 발현 양상

48예의 신세포암종 가운데 암종이 재발한 5예 중에 4예(80%), 재발되지 않은 39예 중 31예(79.5%)에서 HSP27 단백질이 양성으로 발현되었다. 그러나, 병의 재발과 HSP27 단백질의 발현 양상 사이에 통계적 유의성은 없었다(p=0.958).

### HSP27 단백질과 세포자멸사간의 관계

#### Caspase 3와 HSP27 단백질의 발현

48예의 신세포암종 가운데 caspase 3가 양성인 6예 중 5예(83.3%), caspase 3이 음성인 42예 중 33예(78.6%)에서 HSP27 단백질이 양성으로 발현되었다. Caspase 3 양성과 HSP27 단백질의 발현 양상사이에 통계적 유의성은 없었다(Fig. 2A)(p=0.591).

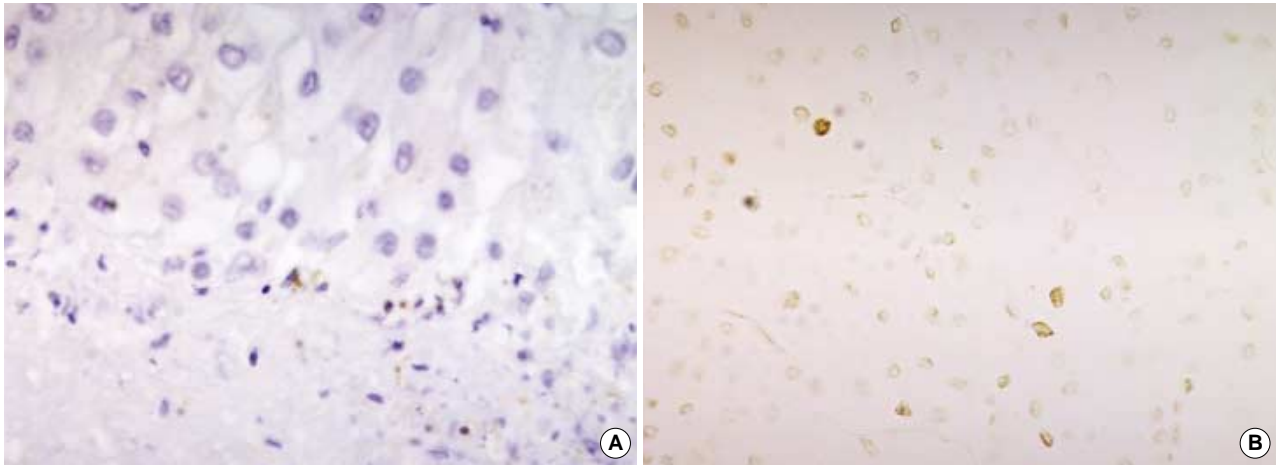


Fig. 2. Caspase 3 is rarely expressed in the cytoplasm of the renal cell carcinoma cells adjacent to the necrosis (A,  $\times 400$ ). TUNEL assay reveals a few positive renal cell carcinoma cells (B,  $\times 400$ ).

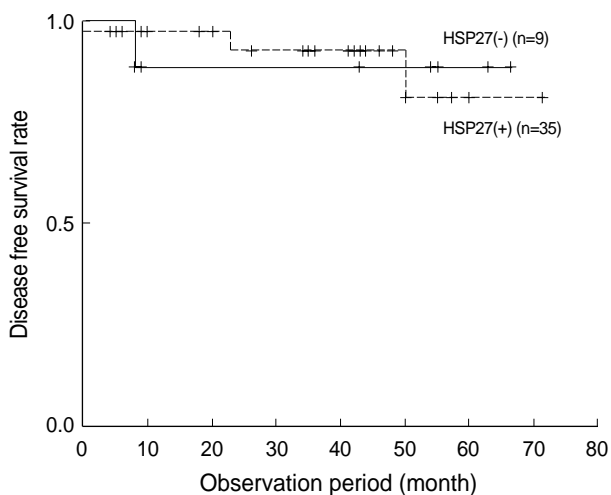


Fig. 3. Kaplan-Meier survival curves indicate prolonged disease free survival in RCC patients with HSP27(-) rather than HSP27 (+) (log-rank test,  $p=0.9510$ ).

#### TUNEL과 HSP27 단백질의 발현

48예의 신세포암증 가운데 TUNEL이 양성인 17예 중 14예 (82.4%), TUNEL이 음성인 31예 중 24예(77.4 %)에서 HSP27 단백질이 양성으로 발현되었다. TUNEL과 HSP27 단백질의 발현 양상 사이에 통계적 유의성은 없었다(Fig. 2B) ( $p=0.379$ ).

#### HSP27 단백질의 발현에 따른 5년 무병 생존 기간

48예의 신세포암증 중에서 추적 관찰이 불가능한 4예를 제외하고 44예로 HSP27 단백질의 발현에 따른 5년 무병 생존율을 분석하였다. 그 결과, HSP27 단백질이 양성인 환자(35예)의 무병 생존 기간은 31.7개월(1-71개월)이었고, HSP27 단백질이 음성인 환자(9예)의 무병 생존 기간은 40.1개월(8-66개월)이었으나, 통계적 유의성은 없었다(Fig. 3) ( $p=0.951$ ).

## 고 찰

HSP는 다양한 스트레스성 자극에 반응하여 생성된다. HSP의 발현은 세포손상에 대한 저항성을 증가시킨다. HSP27의 주요 역할은 actin의 역동적 변화와 세포자멸사를 억제하는 것이다. HSP27은 정상 신조직에서 근위부 신세뇨관세포와 발세포에서 발현되는 것으로 알려져 있다.<sup>16</sup>

HSP27의 세포자멸사의 억제작용은 procaspase 9 경로에서 cytochrome c/Apaf-1/dATP complex와 작용하거나 Fas와 Ask1의 daxx protein과의 연계성을 부분적으로 방해함으로써 가능한 것으로 알려져 있다.<sup>16</sup> 또한, procaspase 9 pathway에서 사립체에서 cytochrome c의 분비를 방해하거나, cytochrome c 또는 procaspase 3에 작용하여 caspase 3 활성화와 apoptosome 형성을 방해한다고 알려져 있다.<sup>5</sup>

과거 수년 동안 HSP는 종양 면역능에 중요한 역할을 해온 것으로 알려져 있다. 예를 들면 chaperone antigenic peptides에 작용하여 위험신호를 개시하거나, antigen-presenting cells이 죽은 종양세포에서 유리된 HSP-peptide complex를 획득하게 함으로써 종양세포로부터 보호하는 면역반응을 유도한다. 또한 HSP는 종양세포에 내재된 항원을 처리하고 전달하는 능력을 향상시켜서 세포독성 T 임파구가 잘 인식하도록 하는 것으로 알려져 있다.<sup>17</sup>

신세포암증에서의 HSP27이 과다발현되는 것이 무엇을 의미하는지에 대해서는 아직도 밝혀야 할 부분이 많다. HSP27은 세포의 성장과 분화에 영향을 미치고, 세포자멸사를 방해하고, 신세포암증의 증식에도 관여하는 것으로 알려져 있다. 정상 신세뇨관 세포주와 신세포암증 세포주를 항암제로 처리하였을 때 신세포암증 세포주에서는 세포자멸사가 덜 일어나 항암치료에 저항성을 나타냈다. 또한 이 과정에서 HSP27 단백질이 caspase 활성화 경로에 영향을 미쳐 세포자멸사에 관여하나, caspase 3를 통하여 일어나지는 않음을 보고하였다.<sup>18,19</sup>



TUNEL 분석(terminal deoxyribonucleotidyl transferase (TdT)-mediated deoxyuridine triphosphate (dUTP) nick end labeling)은 세포자멸사를 알아보는 데 가장 잘 알려진 방법이다. 2 cm 내외의 작은 신세포암종에 대한 연구 결과 TUNEL 양성률은 0.07-2.65% (평균: 0.78%, 표준편차: 0.16%)로 아주 낮은 것으로 보고되어 있다. 또한 Ki-67 양성률도 0.41-8.94% (평균: 1.96%, 표준편차: 0.53%)로 비교적 낮았다. 비록 2 cm 내외의 작은 신세포암종에 대한 연구 결과이긴 하지만, 신세포암종은 증식속도나 세포자멸사 빈도가 비교적 낮은 종양이라고 할 수 있다.<sup>19</sup> 본 연구에서 HSP27 단백질의 양성 발현과 caspase 3 및 TUNEL 결과는 상관관계를 보이지 않았고, 통계적 유의성도 찾을 수 없었다. 이는 신세포암종은 세포자멸사가 비교적 적어서 HSP27과 정확한 연관성을 알아보기에는 세포자멸사의 변화가 너무 미약하기 때문으로 생각된다.

최근 연구에서는 HSP27의 발현을 억제하는 방법을 사용하여 HSP27을 발현하는 종양을 치료하는 가능성을 제시하고 있는데, HSP27에 대한 안티센스를 사용하여 세포자멸사를 유도하면 종양 치료에 유용하리라고 주장하였다.<sup>20,21</sup>

본 연구는 신세포암종의 증례 수가 아주 적은 것은 아니나 대부분이 투명세포형 신세포암종이고, 여기에 유두형, 헴색소형 및 육종형 변화 등 생물학적 성상이 다소 다른 예들이 포함되어 있다. 또한 핵 등급이 1등급이고, 원발 종양 병기가 I기인 예가 다수를 차지하며, 대부분의 예에서 림프절 전이가 일어나지 않았다. 따라서 HSP27 단백질 발현 여부와 병리학적 인자들과의 연관성을 찾기에는 연구대상의 수가 다소 적어서 연구에 한계가 있었다.

본 연구 결과 HSP27은 정상 신조직보다 신세포암종에서 더 많이 발현되는 경향을 보였다. HSP27의 양성 발현 정도는 원발 종양 병기, 원발 병소의 성상, 림프절 및 원격 장기 전이, Fuhrman 핵 등급 및 조직학적 유형과는 연관성이 없었다. 또한 5년 무병생존율과 HSP27의 발현 사이에도 유의한 상관성을 보이지 않아 예후 인자라고 할 수 없었다. HSP27의 발현과 세포자멸사 사이에도 통계적 유의성은 없었다. 비록 본 연구에서 HSP27 단백질 발현과 여러 임상 및 병리학적 인자들의 통계적 유의성을 찾을 수는 없었지만 정상 신조직 세포에서보다 신세포암종에서 HSP27 단백질이 더 많이 발현되는 것으로 보아, 신세포암종에서 HSP27 단백질의 역할을 살펴보는 것이 의미가 있을 것으로 생각된다. 향후 연구에서는 HSP27이 신세포암종의 개시, 촉진, 면역 조절과 항암저항성 등의 과정 중 어떤 부분에서 역할을 하는지를 연구할 필요가 있다고 생각된다.

## 참고문헌

- Atkins D, Lichtenfels R, Seliger B. Heat shock proteins in renal cell carcinomas. *Contrib Nephrol* 2005; 148: 35-56.
- Gelb AB. Renal cell carcinoma: current prognostic factors. *Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. *Cancer* 1997; 80: 981-6.
- Lichtenfels R, Kellner R, Bukur J, *et al.* Heat shock protein expression and anti-heat shock protein reactivity in renal cell carcinoma. *Proteomics* 2002; 2: 561-70.
- Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166: 63-7.
- Concannon CG, Orrenius S, Samali A. Hsp27 inhibits cytochrome c-mediated caspase activation by sequestering both pro-caspase-3 and cytochrome c. *Gene Expr* 2001; 9: 195-201.
- Mese H, Sasaki A, Nakayama S, *et al.* Prognostic significance of heat shock protein 27 (HSP27) in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 2002; 9: 341-4.
- Lebret T, Watson RW, Fitzpatrick JM. Heat shock proteins: their role in urological tumors. *J Urol* 2003; 169: 338-46.
- Thor A, Benz C, Moore D 2nd, *et al.* Stress response protein (srp-27) determination in primary human breast carcinomas: clinical, histologic, and prognostic correlations. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 170-8.
- Storm FK, Mahvi DM, Gilchrist KW. Heat shock protein 27 overexpression in breast cancer lymph node metastasis. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 570-3.
- Arts HJ, Hollema H, Lemstra W, *et al.* Heat-shock-protein-27 (hsp27) expression in ovarian carcinoma: relation in response to chemotherapy and prognosis. *Int J Cancer* 1999; 84: 234-8.
- Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 655-63.
- Goldstein NS. The current state of renal cell carcinoma grading. *Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. *Cancer* 1997; 80: 977-80.
- Guinan P, Sobin LH, Algaba F, *et al.* TNM staging of renal cell carcinoma: Workgroup No. 3. *Union International Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. *Cancer* 1997; 80: 992-3.
- Elmore JM, Kadesky KT, Koeneman KS, Sagalowsky AI. Reassessment of the 1997 TNM classification system for renal cell carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 2329-34.
- Kononen J, Bubendorf L, Kallioniemi A, *et al.* Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens. *Nat Med* 1998; 4: 844-7.
- Sarto C, Valsecchi C, Magni F, *et al.* Expression of heat shock protein 27 in human renal cell carcinoma. *Proteomics* 2004; 4: 2252-60.
- Erkizan O, Kirkali G, Yorukoglu K, Kirkali Z. Significance of heat shock protein-27 expression in patients with renal cell carcinoma. *Urology* 2004; 64: 474-8.
- Davidson K, Percy C, Rennick AJ, *et al.* Comparative analysis of cas-

- pase activation and apoptosis in renal tubular epithelial cells and renal cell carcinomas. *Nephron Exp Nephrol* 2005; 99: e112-20.
19. Kato M, Suzuki T, Suzuki Y, Terasawa Y, Sasano H, Arai Y. Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. *J Urol* 2004; 172: 863-6.
20. Oki Y, Younes A. Heat shock protein-based cancer vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2004; 3: 403-11.
21. Hoos A, Levey DL. Vaccination with heat shock protein-peptide complexes: from basic science to clinical applications. *Expert Rev Vaccines* 2003; 2: 369-79.