

암과 p53

고려대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실
최 건

Cancer and p53

Geon Choi, M.D.

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Korea University
College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

최근 분자생물학의 발전로 암이 발생하는 기전의 많은 부분을 이해하게 되었으며 이중 널리 인정되고 광범위한 결과는 암발생과정 (oncogenesis)은 암유전자 (oncogene)와 암억제유전자 (tumor suppressor gene)가 변화하는 것을 비롯한 비정상적인 기능을 하는 염색체 및 유전자의 변화가 축적되어 나타나는 결과라는 사실이다¹⁾. 현재까지 밝혀진 유전자 및 염색체의 변화 중에서 p53의 변이는 인체암 중 가장 흔한 유전자적 변화로 알려졌으며^{2,45,111)} 두경부암종에서도 p53 유전자의 변화는 보고자에 따라 다르지만 약 40%에서 60%까지로 보고되고 있다.^{1,11,36,100,107)}

p53 단백질은 53kd의 핵인단백 (nuclear phosphoprotein)으로 SV 40 바이러스 (simian virus 40)에 의해 변형된 (transformed) 세포에서 SV 40 바이러스의 종양항원과 복합체를 형성하는 형태로 발견되었으나^{17,54,56)} 그 후의 연구에서 p53 단백질은 화학적 발암물질 (chemi-

cal carcinogen), 자외선, SV40 바이러스 이외의 바이러스에 의해서 변형된 세포에서도 발견되었다.^{17,59,79,97,99,104)} 초기에 p53을 연구한 학자들은 p53 DNA를 일차 배양한 설치류 세포에 transfection을 시켰더니 세포의 수명 (life span)이 연장되고⁴⁹⁾, 이렇게 연장된 일차 배양한 세포에 활성화된 ras 암유전자를 transfection시켜 세포의 변형 (transformation)이 완성되는 것을 관찰하였기 때문에^{26,80)} p53을 암유전자로 생각하였다. 그러나 이들이 사용한 p53 DNA가 정상세포에 존재하는 야생형 (wild-type)이 아닌 변이형임이 밝혀지고 따라서 정상적인 p53의 결손이나 p53의 변이가 세포의 변형과 암발생에 중요한 기능이 있음이 밝혀졌다. p53 단백질은 변형된 세포나 종양세포에서 많은 양이 검출되고 이보다는 적은 양이지만 정상세포에서도 존재한다. 정상 세포에 존재하는 야생형 p53은 정상세포내에서 비정상적인 세포성장을 억제하는 항암유전자로 작용하는 것이 밝혀 졌다.^{5,115)}

이와 같은 p53의 생화학적, 면역학적, 기능

KEY WORDS : p53 · Basic research · Clinical application.

적 촉진과 임상적 의의 및 p53에 관련된 유전자 치료를 고찰하여 p53의 임상적 응용에 도움을 얻고자 하였다.

p53 유전자 및 p53 단백질

인체의 p53 유전자는 제 17번 염색체의 단완 (17p13.1)에 위치하고^{44,67}, 11개의 exon과 10개의 intron으로 구성되어 있으며 11개의 exon 중 제 1 exon은 부호결정을 하지 않는 (non-coding) exon이다.

염기 배열순서에 따라서 p53의 폴리펩티드 연결 (polypeptide chain)은 1) 고부하 산도의 아미노말단을 가진 (highly charged acidic amino-terminal region) 처음 75에 80개의 아미노산, 2) 소수성의 프롤린이 많은 영역 (hydrophobic proline-rich domain)으로 80 부터 150 까지의 아미노산과 3) 고부하염기 (highly charged)의 카르복시말단 (carboxy terminus)을 가진 319부터 393까지의 세가지의 아미노산으로 구분할 수 있다⁷⁷.

p53 단백질의 세포내에서의 표현 (expression)은 전사 (transcription) 또는 후전사 (posttranscription) 단계에서 조절된다. 성장이 정지된 (growth arrested) 세포에서 p53 mRNA양은 매우 적지만 이러한 세포가 어떠한 자극을 받게 되어 성장이 시작되면 p53 mRNA양은 증가하게 된다⁸⁷. 그러나 p53 mRNA는 c-myc, c-fos 또는 c-jun과 같은 원암유전자 (proto-oncogene)의 전사되는 것 보다는 늦게 유도된다³⁵. 증식하는 (proliferating) 세포에서는 p53 mRNA양은 세포주기 (cell cycle)의 주기별로는 변화하지 않으나⁵¹ 처음으로 분화 (differentiation)가 시작된 세포에서는 p53 mRNA양이 감소하며⁸⁸ 이러한 p53 mRNA양의 감소는 후전사 조절 (posttranscriptional regulation)에 의한다^{21,50}. 최근 p53의 표현을 조절하는 두가지 촉진자 (promotor)가 밝혀졌는데 P1은 부호결정을 하지 않는 exon 1 중 100에서 250 bp에 위치하며 P1보다 강력한 촉진자로 알려진 P2는 intron 1에 위치한다⁹⁰. 이들 두개의 촉진자의 적절한 균형은 정상적인 p53 mRNA

양을 유지시켜서 세포내에서 p53 유전자의 적절한 표현을 조절하는 역할을 한다. 세포배양 실험에서 밝혀진 사항으로 여러 intron 중에서도 제 2 intron에서 제 9 intron 까지의 p53 DNA가 p53 단백을 생성하는데 필수적이다⁴⁹. 또한 intron 4에서 나온 DNA조각 (fragment)은 p53 단백질에 특이적으로 결합하며 이러한 결합은 기능적으로 중요하며³⁹ intron 4가 존재하는 p53 DNA는 intron이 없는 cDNA (complementary DNA)와 비교하여 p53의 표현을 효율적으로 증가시키는 역할을 하고 있다. 최근 연구에 의하면 p53 유전자의 기능이 잃게되는 기전이 알려져서 intron 5에 위치한 특정 부위의 변이는 mRNA로 진행이 되지 않아 p53 유전자의 전사가 전혀 이루어지지 않으며³², intron 3이나 intron 7의 일부 위치에 특정 변이가 있을 때도 불완전한 p53단백을 만들거나 전혀 p53단백을 만들지 못한다¹¹⁴.

핵인단백인 p53 단백질은 면역원 (immunogenic)으로 작용하는 epitope에 따라 여러가지 단클론성 항체를 형성한다^{4,13,17,22,38,40,76,99,116,121}. 이들 epitope의 종류에 따라 일부의 항체는 종에 특이적 (species specific)이어서 서로 다른 종 사이에 p53 단백질의 구조가 다름을 알 수 있으며, 일부의 항체는 종에 비특이적이어서 종에 관계없이 일반적인 p53 단백질의 항원을 결정하는 epitope가 p53 단백질에 있음을 알 수 있다. 야생형 (wild-type) p53은 단클론성 항체 PAb 246, PAb 670 또는 PAb 1620에 의하여 인식할 수 있는데, 이들 단클론성 항체가 인식하는 epitope들은 단백질의 변성 (denaturation)에 의하여 파괴되므로 이들이 단백질의 입체구조 (conformation)에 따라 항원이 결정됨을 알 수 있다^{69,121}. 단클론성 항체 PAb240은 주로 변이형 (mutant-type) p53 단백질에 반응하며 변형된 마우스 또는 인체 세포에서 표현된다³⁰. PAb246, PAb1620, PAb240과 PAb607은 각각 다른 epitope들을 인지하고 따라서 이들이 인지하는 p53 폴리펩티드의 입체구조가 서로 다른 것들의 의미하는데 온도에 따라 PAb246 \oplus PAb246 \ominus 로 p53 단백질의 입체구조가 변화하기도한다⁷⁰.

단클론성항체의 다른 특성을 살펴보면 단클론성 항체 RA3-2C2와 PAb248은 휴식(resting) 세포를, PAb421과 PAb122는 성장이 자극된(growth-stimulated) 세포의 p53을 인지한다는 보고들이 있었으나^{33,68,70,71} 최근 연구에서는 단클론성항체 RA3-2C2, PAb248 및 PAb421과 PAb122를 사용하여 세포의 휴식과 성장에 따른 p53의 표현의 변화는 없다는 보고도 있다⁸². 활성화한(activated) 변이형 p53 단백질은 시험관내(in vitro)에서 야생형 p53 단백질의 입체구조를 변화시켜 변이형 표현형을 갖게하기도 한다⁷³.

단클론성 항체 PAb240을 이용하면 p53 유전자의 여러 위치의 변이로 생긴 여러가지 변이형 p53을 찾을 수 있어 이 항체의 진단적 가치가 보고되었으며³⁰, 이는 인체암에서 각기 다른 부위에 존재하는 p53의 점변이(point mutation)가 이의 산물인 p53 단백질에는 같은 입체구조로 변화 시키는 것을 암시한다. 그러나 PAb240가 모든 변이형 p53을 인지하는 것은 아니다.

p53 항체는 종양의 조직외에도 유방암이나 직장암을 가진 병기가 많이 진행된 일부 환자의 혈청에서는 항 p53 항체가 발견되었으나 건강한 사람의 혈청에서는 이를 발견하지 못하였다는 보고가 있다¹⁰.

p53은 SV-40에 의해 변형된 세포나^{27,61,78,79,80} SV-40에 의해 감염된^{27,41} 세포에서 SV-40 large T 항원과 결합하여 올리고머 단백질 복합체(oligomeric protein complex)를 형성한다. 기타 바이러스 단백질(viral-encoded protein)인 adenovirus type 5 E1b 55-kD 단백질¹²², 인간유두종 바이러스(human papilloma virus) HPV 16과 HPV 18의 E6 단백질¹¹⁹ 및 lymphotropic papovavirus의 large-tumor 항원과 p53은 복합체를 형성한다. 또한 p53은 heat shock protein family의 70-kDa 단백질^{23,31,44,52,86} 및 casein kinase II¹²⁰와 고분자량 복합체를 형성하여 안정성이 증가하게 된다. p53은 RNA와 결합하여 안정적인 공유결합(stable covalent linkage)을 하지만^{101,102} RNase나 DNase를 처리하여 p53의 사

원적(quaternary) 구조에 영향을 미치지 않는 것으로 보아 RNA와 DNA의 결합은 p53 단백질의 사원적 구조에 결정적인 역할을 하지는 않는다⁸².

p53 단백질의 양은 변형된 세포에서 변형되지 않은 세포 보다 10배에서 100배가 많다^{17,57,66,88,95}. 이러한 p53 단백질양이 증가하는 이유는 전사가 증가하여 p53mRNA양이 증가하거나 p53 단백질의 대사가 안정되어 쉽게 분해가 되지 않기 때문으로 생각되지만 p53 mRNA양의 증가는 변형된 세포주의 일부에서만 관찰되는 것으로 보아^{84,88} 변형된 세포에서 p53 단백질의 양이 증가하는 이유는 p53의 전사가 증가하는 것보다는 p53 단백질 대사가 안정되는 것이 p53 단백질의 양이 증가하는데 주된 역할을 한다. 야생형 p53 단백질의 반감기는 매우 짧아 5에서 40분이지만^{81,84,92} 변이형 p53단백질의 반감기는 2에서 12시간으로 증가하게 된다. 야생형 p53 단백질은 불안정한 PEST(proline, glutamic acid, serine, theonine)배열순을 갖고있어 p53 단백질이 불안정하게 되는 반면⁹³ 대부분의 변이형 p53 단백질은 안정된 PEST 배열순을 갖고 있다¹¹³. 변형되지 않은 세포에서의 p53 단백질의 빠른 분해는 nonlysosomal, ATP-dependent proteolytic pathway에 의한다^{12,37}. 변형된 세포에서 p53 단백질의 분해가 지연되는 것은 많은 예에서 단백질과 단백질의 상호작용(interaction)에 의하는데 p53 단백질은 SV40 large T antigen⁸⁰, adenovirus E1b 55-kDa 단백질¹⁰⁵과 heat shock protein family의 70-kDa 단백질^{31,90}과 복합체를 형성하며 이들 복합체는 복합체를 형성하지 않은 p53 단백질 보다 안정된 구조로 인하여 반감기가 길어진다. 그러나 복합체를 형성하지 않은 안정된 p53 단백질도 SV40에 의해 변형된 세포에서 발견되었다¹⁹. p53 단백질이 SV40 large T antigen과 adenovirus E1b55-kDa 단백질과 결합하는 것과는 달리 p53 단백질이 human papilloma virus HPV16이나 HPV18의 E6 단백질과 결합하게 되면 p53 단백질이 특이하게 빠른 파괴가 일어나기도 한다. p53 단백질의 안정성이나 자체결합은 세포가 변형된 표현형을 보이거나

p53 유전자 특별한 변이가 있을 때 일어난다^{39,53,90}.

여러가지 단클론성 또는 다클론성 항체를 사용한 연구에서 p53 단백질은 SV 40에 감염되었거나 변형된 세포의 핵에 주로 분포하며^{22,96} 핵내에 염색질(chromatin), nuclear matrix fraction, nucleoplasmic fraction에도 존재하고¹⁹ 그의 원형질막(plasma membrane)에서도 발견된다¹⁰³. 대부분의 adenovirus 2와 adenovirus 5에 의해 변형된 세포에서는 p53 단백질이 핵내 핵 주위에서 모여 있는 형태로(discrete) 분포하지만 다른 adenovirus에 의해 변형된 세포에서는 p53 단백질은 핵내에 미세한 과립형(finely granular)으로 분포한다⁷. p53 단백질과 heat shock 단백질중 70-kDa 단백질의 복합 단백질의 분포는 핵과 세포질에 걸쳐 분포한다. 변형되지 않은 세포나 SV 40이 아닌 다른 원인으로 변형된 세포에서 세포주기의 유사분열(mitosis)중 원형질막에서도 발견된다⁷⁰. 세포주기에 따라 p53 단백질은 G1기에는 세포질에, S기의 초기에는 핵에 분포하고 S기가 진행되면서 p53 단백질이 주로 세포질내에 분포한다^{16,109}.

p53의 기능

p53은 세포주기의 조절^{18,63,112}, 전사의 조절(transcriptional regulation) 및 세포분화(cell differentiation)의 조절^{109,110}을 통하여 정상적인 세포증식(cell proliferation)을 조절하는 기능을 갖고 있다¹¹⁸.

p53은 두가지 다른 기능으로 세포성장의 조절에 관여하는데 첫째, 비정상적인 세포증식을 억제하며 둘째, 정상세포가 성장신호(growth stimulation)에 반응하게 하는 기능이 있다¹¹⁸.

p53 단백질은 DNA의 복제를 조절하는 핵단백으로 p53 단백질 자체도 DNA와 결합하는 능력을 갖고 있다. p53 단백질은 ds-DNA(double stranded DNA)보다는 ss-DNA(single stranded DNA)와 결합하는 능력이 더 높고¹¹² 변이형 p53 단백질은 야생형 p53 단백질 보다 약하게 결합한다⁶⁰. p53 단백질이 DNA와 결합하는 것은

DNA 복제를 시작하게 하며 또한 세포의 성장을 조절하는 기능과 관련이 있다.

p53 단백질은 분열하지 않는 림프구에서는 탐지하기 어려우나 미토겐(mitogen)에 자극을 받아 세포분열주기(cell division cycle)에 들어가면 p53 단백질이 유도된다^{72,75}. p53 단백질의 양은 세포주기 중 G1에서 S기로 들어 가면서 증가하여 G2+M 기에는 더욱 증가하는데 이러한 현상은 p53 단백질의 표현이 세포주기로 들어가거나 세포주기중 특별한 주기에서 증가하는 것이 아니라 세포성장과 비례한다고 해석하고 있다. p53 단백질에 특이적인 항체를 분열하기 시작하는 세포에 미세주입(microinjection)하여 p53 단백을 억제하면 이들 세포가 S기로 진행하는 것이 억제되는데^{62,63} 이는 p53 단백질이 세포주기에서 G0에서 G1-S로 이행(transition)하는 데에 필수적임을 말한다. Sodium butyrate는 G1기에서 세포주기를 멈추게 하고 p53 단백질의 합성을 방해하는 기능을 갖고 있다. Sodium butyrate가 p53 단백질에 미치는 영향은 sodium butyrate가 G1에서 S기에 들어가는 것을 방해하기 때문에¹²⁰ sodium butyrate를 세포에 투여하면 G1기의 말에 p53 단백질의 표현이 올라간다. 야생형과 변이형 p53 단백질은 G0에서 G1, G1에서 S기로의 이행을 조절하는 기능을 갖고 있기 때문에 세포가 휴지기(growth arrest)에서 회복되어 성장이 시작되면 DNA 합성전에 p53의 표현이 먼저 일어난다.

p53 단백질은 신호전달체계(signal transduction mechanism)에 관여하는데 성장신호(growth stimuli)를 세포표면에서 세포표면이나 원형질로 성장인자(growth factor)를 전달하는 기능을 갖고 있다. p53 단백질은 c-myc이나 c-fos유전자와는 달리 epidermal growth factor와 epidermal growth factor receptor사이에서 신호를 유도하지 않는다²⁹.

p53과 암으로의 변성

변이형 p53 단백질은 REF52 세포에서 ras 유전자를 활성화하여 세포주기를 정지시킨다. 야

생형 p53 단백질은 변이형 p53 단백질과는 달리 세포증식을 억제하는 기능을 하여 교모세포종 (glioblastoma), 전립선암 또는 골육종 (osteosarcoma) 세포에 야생형 p53을 유도하면 성장 세포의 세포주기를 억제하는 것을 볼 수 있다^{20,46,64}. 더우기 성장이 정지된 (growth-arrested) 세포에서 p53의 표현이 올라가는 것으로 보아 G0/G1기에서 S기로의 진행을 억제하는 기능을 갖고 있음을 알 수 있다⁶⁴. p53의 세포주기를 억제하는 기능은 세포의 DNA 복제의 역할을 담당하는 proliferating cell nuclear antigen의 성장조절유전자 (growth-regulated gene)의 선택적인 하향조절 (down regulation)을 동반한다⁶⁵.

p53의 변이와 암

야생형 p53은 변이형 p53과는 달리 활성화된 ras암유전자와 함께 세포에 transfection을 하여도 세포를 변형시키지 못한다^{24,31,43}. 더우기 야생형 p53의 기능은 ras와 E1a 또는 ras와 변이형 p53으로 세포변형을 유도하는 실험에서 세포의 변형을 감소시킨다^{25,30}. 따라서 야생형 p53의 과표현은 변형을 억제하며 다시 말하면 야생형 p53이 활성화 하지 않으면 세포가 조절받지 못하고 성장하게 된다.

재배열 (rearrangement), 결손 (deletion), 삽입 (insertion), 점변이 (point mutation) 등 p53의 변화는 여러가지 암종에서 보고되고 있다. 가장 흔한 유전자적 변화는 점변이다¹¹⁸.

p53은 인체암에서 흔히 변화가 와서 p53의 과표현 (overexpression), 점변이, 17번 염색체의 단완의 결손과 임상적-병리적 소견과의 연관에 대한 많은 연구가 있었다. 이러한 연구의 일부를 살펴보면 52례의 결장직장암에서 p53의 과표현은 원위부 직장 (distal colon)에서 빈번하고 이러한 종양에서 세포증식도 높았으나 종양의 분화도, Duke씨 병기 또는 생존율과의 연관성은 없었고¹⁰⁹, 50례의 절제된 유방암에서 시행한 연구에서 p53의 과표현은 관내암종 (intraductal cancer)에서는 15%에서 과표현을 보였으나 국한성 림프전이 (regional

lymph node)가 있었던 22례중 11례 (50%)에서 p53의 과표현을 보였고 이들 11례의 전이 림프절에서도 과표현을 보였다¹⁵. 또다른 연구에서는 p53 표현의 증가는 에스트로젠 수용체 단백질 (estrogen receptor protein) 양의 감소와 상피성장인자 수용체 (epidermal growth factor receptor)의 표현과 의미있는 상관관계가 있었으며¹¹⁷ 51례의 절제된 non-small cell 폐암에서 p53의 변이는 짧은 연령과 편평세포암에서 많았으나 병기, 림프전이 여부, 흡연 기왕력과 성별과는 상관관계가 없었다¹⁴⁰. Reichel등⁸⁹은 폐암에서 원발암과 전이암에서 p53의 변이를 연구하여 원발부와 전이암에서의 p53의 변이는 78%에서 같은 변이가 발견되었으나 나머지에는 일치하지 않는다고 보고하였다.

p53과 두경부암

두경부암에서도 p53의 과표현이나 변이에 대한 많은 연구가 있었다. 이들 연구의 일부를 살펴보면 두경부편평세포암종에서 p53의 표현과 흡연과 관계가 있으며²⁸ 71례의 적극적인 수술이나 방사선치료 등 적극적인 국소치료를 시행한 두경부 편평세포암에서 p53의 과표현이 있었던 예들이 없었던 예들 보다 생존기간, 재발기간, 이차암 발생기간이 짧아 나쁜 예후를 보이는 지표로 분석되었다¹⁰⁷. Nees등⁸³은 두경부암에서 종양외에도 종양에서 떨어진 점막에서도 p53의 과표현과 변이가 있으며 또한 이러한 p53의 변이가 종양에서 발견되는 변이와는 다른 변이를 보여 두경부암에서 이차암 발생의 분자생물학적 이론이 된다고 보고하였다. Boyle등⁸¹은 p53의 변이는 침습성암 (invasive carcinoma)에서 43%, 이형성 (dysplasia) 및 상피내암 (carcinoma in situ) 등 전암성 병변에서 19%에서 발견되어 두경부암에서의 p53의 변이는 침습성 암으로의 진행 전에 일어난다고 하였으며 Shin등¹⁰⁰은 두경부편평세포암 및 암 주위의 병변에서 p53의 과표현을 탐지하여 암종에서 45%, 이형성에서 45%, 과형성 (hyperplasia)에서 29%, 종양주위의 정상점막에서 21%의 과표현을 보여 p53의 과표현은

두경부평형세포암의 종양발생과정에서 조기에 일어나는 소견이라 하였다. 또한 경부전이가 있었던 두경부 평형세포암에서 원발암과 전이 림프절에서 p53의 변이는 같은 원발암이나 전이 림프절에서 같은 종양에서도 부위에 따라 변이가 있는 부위와 없는 부위가 공존하여 같은 종양내에서도 p53의 이질성 (heterogeneity)이 있음을 알 수 있다¹¹⁾.

p53과 유전자 치료

p53의 변이가 있는 두경부 세포주 (cell line)에서 야생형 p53과 adenovirus를 재결합 하여 주입하면 세포의 성장이 정지되고 세포주를 이용한 동물 실험에서도 재결합한 adenovirus를 주입하면 종양이 감소함을 볼 수 있으며⁵⁰⁾ Roth⁵⁰⁾는 수술적 적출이나 방사선 치료등 고식적인 치료에 반응을 하지 않는 기관지를 막는 폐의 비편평상피암에서 생검을 실시하여 SSCP (single stranded conformation polymorphism)과 sequencing등 분자생물학적인 기법으로 p53의 변이나 결손이 있는 예를 선별하여 기관지경을 통하여 야생형 p53과 adenovirus를 재결합하여 종양에 투입하는 유전자 치료를 National Institutes of Health Recombinant DNA Advisory Committee의 승인하에 사람에서 시행하고 있으며 좋은 결과를 기다리고 있다.

요 약

야생형 p53은 정상세포에서 표현되며 세포 주기와 전이와 조절에 관여하고 야생형 p53이 변형된 세포에서 표현되면 세포의 변형이나 진행 및 암의 증식을 억제한다. p53 유전자의 변이는 아직까지 밝혀진 인체암에서 발견되는 가장 흔한 유전자의 변화이다. 이러한 변화가 아미노산의 치환 (substitution)을 야기하여 p53단백의 입체구조를 변화시켜 발암능 (oncogenic potential)을 갖게 된다. p53의 변이는 p53단백의 반감기를 증가시켜 p53단백의 세포

내 양이 증가되므로 이들을 항체를 이용하여 탐지할 수 있게된다. 이러한 p53의 과표현은 여러 암에서 임상적으로 나쁜 예후와 상관관계가 있다. 최근의 연구에 의하면 여러가지 p53의 변이는 heat shock 단백질 (hsp)⁷⁰⁾과 친화력이 생기는 것과 관련하여 세포를 변형시키는 능력을 갖게 된다. 이러한 p53의 기능을 배경으로 Roth⁶⁰⁾는 치료에 실패하여 말기에 있는 폐암환자에서 p53과 재결합한 adenovirus를 기관지경을 통하여 기관지에 주입한 임상치료를 시행 중이며 좋은 결과를 기대한다.

References

- 1) 최건, 김만수, 최종옥등 : 설과 편도 편평상피세포암에서 p53의 표현양상에 관한 연구. 한이인지 36 : 752~757, 1993
- 2) Baker SJ, Pressinger AC, Jessup JM, et al : p53 gene mutations occur in combination with 17p allelic deletion as a late event of colorectal tumorigenesis. Cancer Res 50 : 7717~7722, 1990
- 3) Beenken SW, Karsenty G, Raycroft L, et al : An intron binding protein is required for transformation ability of p53. Nucleic Acids Res 19 : 4747~4752, 1991
- 4) Benchimol S, Lamb P, Crawford LV, et al : Transformation associated p53 protein is encoded by a gene on human chromosome 17. Somatic cell Mol Genet 11 : 505~509, 1985
- 5) Benchimol S, Pim D, Crawford L : Radioimmunoassay of the cellular protein p53 in mouse and human cell lines EMBO J 1 : 1055~1062, 1982
- 6) Bishop JM : Molecular themes in oncogenesis. Cell 64 : 235~248, 1991
- 7) Blair ZM, Blair GE : The intracellular distribution of the transformation-associated protein p53 in adenovirus-trans-

- formed rodent cells. *Oncogene* 2 : 579~584, 1988
- 8) Boyle JO, Hakim J, Koch W, et al : The incidence of p53 mutation increase with progression of head and neck cancer. *Cancer Res* 53 : 4477~4480, 1993
 - 9) Chang C, Simmons DT, Martin MA, et al : Identification and characterization of new antigens from SV40 transformed mouse cells. *J Virol* 31 : 463~471, 1979
 - 10) Chiba I, Takahashi T, Nau MM, et al : Mutations in the p53 gene are frequent in primary, non-small cell lung cancer. *Oncogene* 5 : 1603~1607, 1990
 - 11) Choi G, Shin DM, Hittelman WN, et al : Mutation of p53 in primary and metastatic head and neck carcinomas. Unpublished data
 - 12) Ciechanover A, DiGiuseppe JA, Berco-
vich B, et al : Degradation of nuclear oncoproteins by the unique system in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 88 : 139~143, 1991
 - 13) Coffman RL, Weissman IL : A monoclonal antibody which recognizes B cell and B cell precursors in mice. *J Exp Med* 153 : 269~279, 1981
 - 14) Crawford LV, Pim DC, Bulbrook RD : Detection of antibodies against the cellular protein p53 in sera from patients with breast cancer. *Int J Cancer* 30 : 403~408, 1982
 - 15) Danova M, Giordano M, Mazzini G, et al : Expression of p53 protein during the cell cycle measured by flow cytometry in human leukemia. *Leukemia Res* 14 : 417~422, 1990
 - 16) Davidoff AM, Kerns B-J M, Iglehart JD, et al : Maintenance of p53 alterations throughout breast cancer progression. *Cancer Res* 51 : 2605~2609, 1991
 - 17) DeLeo AB, Jay G, Appella E, et al : Detection of a transformation-related antigen in chemically induced sarcomas and other transformed cells of the mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 76 : 2420~2424, 1979
 - 18) Deppert W, Buschhausen-Denker G, Patschinsky T, et al : Cell cycle control of p53 in normal (3T3) and chemically transformed (Meth A) mouse cells. II. Requirement for cell cycle progression. *Oncogene* 5 : 1701~1706, 1990
 - 19) Deppert W, Haug M : Evidence for free and metabolically stable p53 protein in nuclear subfractions of simian virus 40-transformed cells. *Mol Cell Biol* 6 : 2233~2240, 1986
 - 20) Diller L, Kassel J, Nelson CE, et al : p53 functions as a cell cycle control protein in osteosarcomas. *Mol Cell Biol* 10 : 5772~5781, 1990
 - 21) Dony C, Kessel M, Gruss P : Post-transcriptional control of c-myc and p53 expression during differentiation of the embryonal carcinoma cell line F9. *Nature* 317 : 636~639, 1985
 - 22) Dippold WG, Jay G, DeLeo A, et al : P53 transformation related protein : detection by monoclonal antibody in mouse and human cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 78 : 1695~1699
 - 23) Ehrhart JC, Duthu A, Ullich S, et al : Specific interaction between a subset of the p53 protein family and heat shock proteins hsp/hsc73 in a human osteosarcoma cell line. *Oncogene* 3 : 595~603, 1988
 - 24) Eliyahu D, Goldfinger N, Pinhasi-Kimhi O, et al : Meth a fibrosarcoma cells express two transforming mutant p53 species. *Oncogene* 3 : 313~321, 1988

- 25) Eliyahu D, Michalovitz D, Eluyahu S, et al : Wild-type p53 can inhibit oncogene-mediated focus formation. *Proc Natl Aca Sci USA* 86 : 8763~8767, 1989
- 26) Eliyahu D, Raz A, Gruss P, et al : Participation of p53 cellular tumor antigen in transformation of normal embryonic cells. *Nature* 312 : 646~649, 1984
- 27) Fanning E, Burger C, Gurney EG : Comparison of T antigen-associated host phosphoproteins from SV40-infected and -transformed cells of different species. *J Gen Virol* 55 : 367~378, 1981
- 28) Field JK, Spandidos DA, Malliri A : Elevated p53 expression correlates with a history of heavy smoking in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer* 64 : 573~581, 1991
- 29) Filmus CA, Benchimol S, Buick RN : Comparative analysis of the involvement of p53, c-myc and c-fos in epidermal growth factor-mediated transduction. *Exp Cell Res* 169 : 554~559, 1987
- 30) Finlay CA, Hinds PW, Levine AJ : The p53 proto-oncogene can act as a suppressor of transformation. *Cell* 57 : 1083~1093, 1989
- 31) Finlay CA, Hinds PW, Tan T-H, et al : Activating mutations for transformation by p53 produce a gene product that forms an hsc70-p53 complex with an altered half-life. *Mol Cell Biol* 8 : 531~539, 1988
- 32) Foti A, Bar-Eli M, Ahuja HG, et al : A splicing mutation accounts for the lack of p53 gene expression in CML blast cell line : a novel mechanism of p53 gene inactivation. *Br J Hematol* 76 : 143~145, 1990
- 33) Gamble J, Milner J : Evidence that immunological variants of p53 represent alternative protein conformations. *Virology* 162 : 452~458, 1988
- 34) Gannon JV, Greaves R, Iggo R, et al : Activating mutations in p53 produce a common conformational effect. a monoclonal antibody specific for the mutant form. *EMBO J* 9 : 1595~1602, 1990
- 35) Greenberg ME, Ziff EB : Stimulation of 3T3 cells induces transcription of the c-fos proto-oncogene. *Oncogene* 5 : 1285~1290, 1984
- 36) Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, et al : Mutations in the p53 tumor suppressor gene : clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 54 : 4855~4878, 1994
- 37) Gronostajski RM, Goldberg AL, Pardee AB : Energy requirement for degradation of tumor-associated protein 53. *Mol Cell Biol* 4 : 442~448, 1984
- 38) Gurney EG, Harrison RO, Fenno J : Monoclonal antibodies against simian virus 40 T antigens : evidence for distinct subclasses of large T antigen and for similarities among nonviral T antigens. *J Virol* 34 : 752~763, 1980
- 39) Halevy O, Hall A, Oren M : Stabilization of the p53 transformation-related protein in mouse fibrosarcoma cell lines : effects of protein sequence and intracellular environment. *Mol Cell Biol* 9 : 3385~3392, 1989
- 40) Harlow E, Crawford LV, Pim DC, et al : Monoclonal antibodies specific for the SV 40 tumor antigen. *J Virol* 39 : 861~869, 1981
- 41) Harlow E, Pim DC, Crawford LV : Complex of simian virus 40 large T-antigen and host 53000 molecular weight protein in monkey cells. *J Virol* 37 : 564~573, 1981

- 42) Herrmann CPE, Kraiss S, Montenarh M : Association of casein kinase II with immunopurified p53. *Oncogene* 6 : 877~884, 1991
- 43) Hinds P, Finlay C, Levine AJ : Mutation is required to activate the p53 gene for cooperation with the ras oncogene and transformation. *J Virol* 63 : 739~746, 1989
- 44) Hinds PW, Finlay CA, Frey AB, et al : Immunological evidence for the association of p53 with a heat shock protein, hsc70, in p53-plus-ras-transformed cell lines. *Mol Cell Biol* 7 : 2863~2869, 1987
- 45) Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, et al : p53 mutations in human cancers. *Science* 253 : 49~53, 1991
- 46) Issacs WB, Carter BS, Ewing CM : Wild-type p53 suppresses growth of human prostate cancer cells containing mutant p53 alleles. *Cancer Res* 51 : 4716~4720, 1991
- 47) Isobe M, Emanuel BS, Givol D, et al : Localization of gene for human p53 to band 17p13. *Nature* 320 : 84~85, 1986
- 48) Jenkins JR, Rudge K, Currie GA : Cellular immortalization by a cDNA sequences encoding the transformation-associated phosphoprotein p53. *Nature* 312 : 651~654, 1984
- 49) Kern SE, Kinzler KW, Baker SJ, et al : Mutant p53 proteins bind DNA abnormally in vitro. *Oncogene* 6 : 131~136, 1991
- 50) Khochbin S, Lawrence J-J : Processing of p53 mRNA during induced differentiation of murine erythroleukemia cells : is an altered splicing mechanism responsible for the post-transcriptional control of gene expression? *Gene* 72 : 177, 1988
- 51) Khochbin S, Principaud E, Chabanas A, et al : Early events in murine erythroleukemia cells induced to differentiate. *J Mol Biol* 200 : 55~64, 1988
- 52) Kraiss S, Quaiser A, Oren M, et al : Oligomerization of oncoprotein p53. *J Virol* 62 : 4737~4744, 1988
- 53) Kraiss S, Spiess S, Reihnsaus E, et al : Correlation of metabolic stability and altered quaternary structure of oncoprotein p53 with cell transformation. *Exp Cell Res* 192 : 157~164, 1991
- 54) Kress M, May E, Cassingena R et al : Simian virus 40-transformed cells express new species of proteins precipitable by anti-simian virus 40 tumor serum. *J Virol* 34 : 472~483, 1979
- 55) Lane DP, Crawford L : T antigen is bound to a host protein in SV 40-transformed cells. *Nature* 278 : 261~263, 1979
- 56) Lane DP, Crawford LV : T antigen is bound to a host protein in SV 40-transformed cells. *Nature* 278 : 261~263, 1979
- 57) Linzer DIH, Levine AJ : Characterization of a 54K dalton cellular SV40 tumor antigen present in SV40 transformed cells and uninfected embryonal carcinoma cells. *Cell* 17 : 43~52, 1979
- 58) Liu T-J, Zhang W-W, Talor DL, et al : Growth suppression of human head and neck cancer cells by the introduction of a wild-type p53 gene via a recombinant adenovirus. *Cancer Res* 54 : 3662~3667, 1994
- 59) Maltzman W, Oren M, Levine AJ : The structural relationships between 54,000-molecular-weight cellular tumor antigens detected in viral- and nonviral-transformed cells. *Virlogy* 112 : 145~156, 1981

- 60) McBride OW, Merry D, Givol D : The gene for human p53 cellular tumor antigen is located on chromosome 17 short arm (17p13). *Proc Natl Acad Sci USA* 83 : 130~134, 1986
- 61) McCormick F, Harlow E : Association of a murine 53,000 dalton phosphoprotein with simian virus 40 large T antigen in transformed cells. *J Virol* 34 : 213~224, 1980
- 62) Mercer WE, Avignolo C, Baserga R : Role of the p53 protein in cell proliferation as studied by microinjection of monoclonal antibodies. *Mol Cell Biol* 4 : 276~281, 1984
- 63) Mercer WE, Nelson D, DeLeo AB, et al : Microinjection of monoclonal antibody to protein p53 inhibits serum-induced DNA synthesis in 3T3 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 79 : 6309~6312, 1982
- 64) Mercer WE, Shields MT, Amin M, et al : Negative growth regulation in a glioblastoma tumor cell line that conditionally expresses human wild-type p53. *Proc Natl Acad Sci USA* 87 : 6166~6170, 1990
- 65) Mercer WE, Shield MT, Lin D, et al : Growth suppression induced by wild-type p53 protein is accompanied by selective down-regulation of proliferating-cell nuclear antigen expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 88 : 1958~1962, 1991
- 66) Michalovitz D, Eliyahu D, Oren M : Overproduction of protein p53 contributes to simian virus-mediated transformation. *Mol Cell Biol* 6 : 3531~3536, 1986
- 67) Miller C, Mohandas T, Wolf D, et al : Human p53 localized to short arm of chromosome 17. *Nature* 319 : 783~784, 1986
- 68) Milner J : Different forms of p53 detected by monoclonal antibodies in non-dividing and dividing lymphocytes. *Nature* 310 : 143~145, 1984
- 69) Milner J, Cook A : The cellular tumour antigen p53 : evidence for transformation-related, immunological variants of p53. *Virlogy* 154 : 21~30, 1986
- 70) Milner J, Cook A : Visualization, by immunocytochemistry, of p53 at the plasma membrane of both nontransformed and SV40-transformed cells. *Virology* 150 : 265~269, 1986
- 71) Milner J, Gamble J : The SV40 large T-p53 complex : evidence for the presence of two immunologically distinct forms of p53. *Virology* 147 : 206~209, 1985
- 72) Milner J, McCormic F : Lymphocyte stimulation : concanavalin A induces the expression of a 53K protein. *Cell Biol Int Rep* 4 : 663~667, 1989
- 73) Milner J, Medcalf EA : Temperature-dependent switching between "wild-type" and "mutant" forms of p53-Val 135. *J Mol Biol* 216 : 481~484, 1990
- 74) Milner J, Medicalf EA : Cotranslation of activated mutant p53 with wild type drives the wild-type p53 protein into the mutant conformation. *Cell* 65 : 765~774, 1991
- 75) Milner J, Milner S : SV40-53K antigen : a possible role for 53K in normal cells. *Virology* 112 : 785~788, 1981
- 76) Milner JA, Cook A, Sheldon M : A new anti-p53 monoclonal antibody, previously reported to be directed against large T antigen of simian virus 40. *Oncogene* 1 : 453~455, 1987
- 77) Montenarh M : Biochemical, immunolo-

- gical, and functional aspects of the growth-suppressor/oncogene p53. *Crit Rev Oncogenesis* 3 : 233~256, 1992
- 78) Montenarh M, Kohler M, Aggeler G, et al : Structural prerequisites of simian virus 40 large T antigen for the maintenance of cell transformation. *EMBO J* 4 : 2941~2947, 1985
- 79) Montenarh M, Kohler M, Henning R : Complex formation of simian virus 40 large T antigen with cellular protein p53. *J Virol* 60 : 761~764, 1986
- 80) Montenarh M, Vesco C, Scheidtmann KH : Dimers and complexes with p53 are the prevalent oligomeric forms of a transforming nonkaryophilic T antigen of simian virus 40. *J Virol* 61 : 940~944, 1987
- 81) Mora PT, Chandrasekaran K, Hoffman JC, et al : Quantitation of a 55K cellular protein : similar amount and instability in normal and malignant mouse cells. *Mol Cell Biol* 2 : 763~771, 1982
- 82) Mosner J, Deppert W : Conformational analysis of p53 in resting and Con A stimulated mouse lymphocytes. *Oncogene* 7 : 661~666, 1992
- 83) Nees M, Homan N, Discher H, et al : Expression of mutated p53 occurs in tumor-distant epithelia of head and neck cancer patients : a possible molecular basis for the development of multiple tumors. *Cancer Res* 53 : 4189~4196, 1993
- 84) Oren M, Maltzman W, Levine AJ : Post-translational regulation of the 54 K cellular tumor antigen in normal and transformed cells. *Mol Cell Biol* 1 : 101~110, 1981
- 85) Parada LF, Lane H, Weinberg RA, et al : Cooperation between the gene encoding p53 tumor antigen and ras in cellular transformation. *Nature* 312 : 649~651, 1984
- 86) Pinhasi-Kimhi O, Michalovitz D, Ben-Ze'ev A, et al : Specific interaction between the p53 cellular tumor antigen and major heat shock proteins. *Nature* 320 : 182~184, 1986
- 87) Reichel MB, Ohgaki H, Kleihues P : p53 mutations in primary human lung tumors and their metastases. *Mol Carcinogenesis* 9 : 105~109, 1994
- 88) Reich NC, Levine AJ : Growth regulation of a cellular tumor antigen, p53, in nontransformed cells. *Nature* 308 : 199~201, 1984
- 89) Reich NC, Oren M, Levine AJ : Two distinct mechanisms regulate the level of a cellular tumor antigen, p53. *Mol Cell Biol* 3 : 2143~2150, 1983
- 90) Reihaus E, Kohler M, Kraiss S, et al : Regulation of the level of the oncoprotein p53 in non-transformed and transformed cells. *Oncogene* 5 : 137~145, 1990
- 91) Reisman D, Greenberg M, Rotter V : Human p53 oncogene contains one promoter upstream of exon 1 and a second, stronger promoter within intron 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 85 : 5146~5150, 1988
- 92) Rogel A, Popliker M, Webb CG, et al : p53 cellular tumor antigen : analysis of mRNA levels in normal adult tissues, embryos, and tumors. *Mol Cell Biol* 5 : 2851~2855, 1985
- 93) Rogers S, Wells R, Rechsteiner M : Amino acid sequences common to rapidly degraded proteins : the PEST hypothesis. *Science* 234 : 364~368, 1986
- 94) Roth JA : Modulation of oncogene and

- tumor-suppressor gene expression: a novel strategy for cancer prevention and treatment. *Ann Surg Oncol* 1: 79~86, 1994.
- 95) Rotter V: p53, a transformation-related cellular encoded protein, can be used as a biochemical marker for the detection of primary mouse tumor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 80: 2613~2617, 1983
- 96) Rotter V, Abutbul H, Ben-Ze'ev A: p53 transformation-related protein accumulates in the nucleus of transformed fibroblasts in association with the chromatin and is found in the cytoplasm of nontransformed fibroblasts. *EMBO J* 2: 1041~1047, 1983
- 97) Rotter V, Boss MA, Baltimore D: Increased concentration of an apparently identical cellular protein in cells transformed by either Abelson murine leukemia virus or other transforming agents. *J Virol* 38: 336~346, 1981
- 98) Rotter V, Freidman H, Katz A, et al: Variation in antigenic determinants of p53 transformation-related protein obtained from various species. *J Immunol* 131: 329~333, 1983
- 99) Rotter V, Witte ON, Coffman R, et al: Abelson murine leukemia virus-induced tumors elicit antibodies against a host cell protein, p50. *J Virol* 36: 547~555, 1980
- 100) Sakai E, Nobuo T: Most human squamous cell carcinoma in the oral cavity contain mutated P53 tumor suppressor genes. *Oncogene* 7: 972~973, 1992
- 101) Samad A, Anderson CW, Carroll RB: Mapping of phosphomonoester and apparent phosphodiester bonds of the oncogene product p53 from simian virus 40-transformed 3T3 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 83: 897~901, 1986
- 102) Samad A, Carroll RB: The tumor suppressor p53 is bound to RNA by a stable covalent linkage. *Mol Cell Biol* 11: 1598~1606, 1991
- 103) Santos M, Butel JS: Dynamic nature of the association of large tumor antigen and p53 cellular protein with the surfaces of simian virus 40-transformed cells *J Virol* 49: 50~56, 1984
- 104) Sarnow P, Ho YS, Williams J, et al: Adenovirus E1b-58kd tumor antigen and SV40 large tumor antigen are physically associated with the same 54 kd cellular protein in transformed cells. *Cell* 28: 387~394, 1982
- 105) Sarnow P, Sullivan CA, Levine AJ: A monoclonal antibody detecting the adenovirus type 5 E1b-58Kd tumor antigen: characterization of the E1b-58Kd tumor antigen in adenovirus-infected and -transformed cells. *Virology* 120: 510~517, 1982
- 106) Scott N, Sagar P, Stewart J, et al: p53 in colorectal cancer: clinicopathological correlation and prognostic significance. *Br J Cancer* 63: 317~322, 1991
- 107) Shaulsky G, Goldfinger N, Rotter V: Alterations in tumor development in vitro mediated by expression of wild type or mutant p53 proteins. *Cancer Res* 51: 5232~5237, 1991
- 108) Shin DM, Choi G, Hittelman WN, et al: p53 expression predicts early recurrence and second primary tumors in head and neck squamous cell carcinoma. Unpublished data
- 109) Shin DM, Kim J, Ro JY, et al: Activation of p53 gene expression in premalignant lesions during head and neck tumorigenesis. *Cancer Res* 54: 321~326

- 110) Shaalsky G, Ben-Ze'ev A, Rotter V : Subcellular distribution of the p53 protein during the cell cycle of Balb/c 3T3 cells. *Oncogene* 5 : 1707~1711, 1990
- 111) Sidransky D, Eschenbach AV, Tsai YC, et al : Identification of p53 mutations in bladder cancer and urine samples. *Science* 252 : 706~709, 1991
- 112) Steinmeyer K, Deppert W : DNA binding properties of murine p53. *Oncogene* 3 : 501~507, 1988
- 113) St zbecher H-W, Chumakow P, Welch WJ, et al : Mutant p53 proteins bind hsp 72/73 crellular heat shock-related proteins in SV 40 transformed monkey cells. *Oncogene* 1 : 201~211, 1987
- 114) Takahashi T, D'Amico D, Chiba I, et al : Identification of intronic point mutations as an alternative mechanism for p53 inactivation in lung cancer. *J Clin Inves* 86 : 363~369, 1990
- 115) Thomas R, Kaplan J, Levine AJ : Identification of the p53 protein domain involved in formation of the simian virus 40 large T-antigen-p53 antigens employing primate specific monoclonal antibody. *Virology* 131 : 502~517, 1983
- 116) Thomas R, Kaplan L, Reich N, et al : Characterization of human p53 antigens employing primate specific monoclonal antibodies. *Virology* 131 : 502~517, 1983
- 171) Thomson AM, Steel CM, Chetty U, et al : p53 gene mRNA expression and chromosome 17p allele loss in breast cancer *Br J Cancer* 61 : 74~79, 1990
- 118) Tominaga S, Hamelin R, Remkikos Y, et al : p53 from basic research to clinical applications. *Crit Rev Oncogenesis* 3 : 257~282, 1992
- 119) Werness BA, Levine AJ, Howley PM : Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science* 248 : 76~79, 1990
- 120) Wintersberger E, Mudrak I : Sodium butyrate inhibits the synthesis of the transformation related protein p53 in 3 T6 mouse fibroblasts. *FEBS Lett* 166 : 326~330, 1984
- 121) Yewdell JW, Gannon JV, Lane DP : Monoclonal antibody analysis of p53 expression in normal and transformed cells. *J Virol* 59 : 444~452, 1986
- 122) Zamtema A, Schrier PI, Davies-Olivier A, et al : Adenovirus serotype determines association and localization of the cellular tumor antigen p53 in transformed cells. *Mol Cell Biol* 5 : 3084~3091, 1985

p53 유전자 특별한 변이가 있을 때 일어난다^{39,53,90}.

여러가지 단클론성 또는 다클론성 항체를 사용한 연구에서 p53 단백질은 SV 40에 감염되었거나 변형된 세포의 핵에 주로 분포하며^{22,96} 핵내에 염색질(chromatin), nuclear matrix fraction, nucleoplasmic fraction에도 존재하고¹⁹ 그의 원형질막(plasma membrane)에서도 발견된다¹⁰³. 대부분의 adenovirus 2와 adenovirus 5에 의해 변형된 세포에서는 p53 단백질이 핵내 핵 주위에서 모여 있는 형태로(discrete) 분포하지만 다른 adenovirus에 의해 변형된 세포에서는 p53 단백질은 핵내에 미세한 과립형(finely granular)으로 분포한다⁷. p53 단백질과 heat shock 단백질중 70-kDa 단백질의 복합 단백질의 분포는 핵과 세포질에 걸쳐 분포한다. 변형되지 않은 세포나 SV 40이 아닌 다른 원인으로 변형된 세포에서 세포주기의 유사분열(mitosis)중 원형질막에서도 발견된다⁷⁰. 세포주기에 따라 p53 단백질은 G1기에는 세포질에, S기의 초기에는 핵에 분포하고 S기가 진행되면서 p53 단백질이 주로 세포질내에 분포한다^{16,109}.

p53의 기능

p53은 세포주기의 조절^{18,63,112}, 전사의 조절(transcriptional regulation) 및 세포분화(cell differentiation)의 조절^{109,110}을 통하여 정상적인 세포증식(cell proliferation)을 조절하는 기능을 갖고 있다¹¹⁸.

p53은 두가지 다른 기능으로 세포성장의 조절에 관여하는데 첫째, 비정상적인 세포증식을 억제하며 둘째, 정상세포가 성장신호(growth stimulation)에 반응하게 하는 기능이 있다¹¹⁸.

p53 단백질은 DNA의 복제를 조절하는 핵단백으로 p53 단백질 자체도 DNA와 결합하는 능력을 갖고 있다. p53 단백질은 ds-DNA(double stranded DNA)보다는 ss-DNA(single stranded DNA)와 결합하는 능력이 더 높고¹¹² 변이형 p53 단백질은 야생형 p53 단백질 보다 약하게 결합한다⁶⁰. p53 단백질이 DNA와 결합하는 것은

DNA 복제를 시작하게 하며 또한 세포의 성장을 조절하는 기능과 관련이 있다.

p53 단백질은 분열하지 않는 림프구에서는 탐지하기 어려우나 미토젠(mitogen)에 자극을 받아 세포분열주기(cell division cycle)에 들어가면 p53 단백질이 유도된다^{72,75}. p53 단백질의 양은 세포주기 중 G1에서 S기로 들어 가면서 증가하여 G2+M 기에는 더욱 증가하는데 이러한 현상은 p53 단백질의 표현이 세포주기로 들어가거나 세포주기중 특별한 주기에서 증가하는 것이 아니라 세포성장과 비례한다고 해석하고 있다. p53 단백질에 특이적인 항체를 분열하기 시작하는 세포에 미세주입(microinjection)하여 p53 단백질을 억제하면 이들 세포가 S기로 진행하는 것이 억제되는데^{62,63} 이는 p53 단백질이 세포주기에서 G0에서 G1-S로 이행(transition)하는 데에 필수적임을 말한다. Sodium butyrate는 G1기에서 세포주기를 멈추게 하고 p53 단백질의 합성을 방해하는 기능을 갖고 있다. Sodium butyrate가 p53 단백질에 미치는 영향은 sodium butyrate가 G1에서 S기에 들어가는 것을 방해하기 때문에¹²⁰ sodium butyrate를 세포에 투여하면 G1기의 말에 p53 단백질의 표현이 올라간다. 야생형과 변이형 p53 단백질은 G0에서 G1, G1에서 S기로의 이행을 조절하는 기능을 갖고 있기 때문에 세포가 휴지기(growth arrest)에서 회복되어 성장이 시작되면 DNA 합성전에 p53의 표현이 먼저 일어난다.

p53 단백질은 신호전달체계(signal transduction mechanism)에 관여하는데 성장신호(growth stimuli)를 세포표면에서 세포표면이나 원형질로 성장인자(growth factor)를 전달하는 기능을 갖고 있다. p53 단백질은 c-myc이나 c-fos유전자와는 달리 epidermal growth factor와 epidermal growth factor receptor사이에서 신호를 유도하지 않는다²⁹.

p53과 암으로의 변성

변이형 p53 단백질은 REF52 세포에서 ras 유전자를 활성화하여 세포주기를 정지시킨다. 야

생형 p53 단백질은 변이형 p53 단백질과는 달리 세포증식을 억제하는 기능을 하여 교모세포종 (glioblastoma), 전립선암 또는 골육종 (osteosarcoma) 세포에 야생형 p53을 유도하면 성장 세포의 세포주기를 억제하는 것을 볼 수 있다^{20,46,64}. 더우기 성장이 정지된 (growth-arrested) 세포에서 p53의 표현이 올라가는 것으로 보아 G0/G1기에서 S기로의 진행을 억제하는 기능을 갖고 있음을 알 수 있다⁶⁴. p53의 세포주기를 억제하는 기능은 세포의 DNA 복제의 역할을 담당하는 proliferating cell nuclear antigen의 성장조절유전자 (growth-regulated gene)의 선택적인 하향조절 (down regulation)을 동반한다⁶⁵.

p53의 변이와 암

야생형 p53은 변이형 p53과는 달리 활성화된 ras암유전자와 함께 세포에 transfection을 하여도 세포를 변형시키지 못한다^{24,31,43}. 더우기 야생형 p53의 기능은 ras와 E1a 또는 ras와 변이형 p53으로 세포변형을 유도하는 실험에서 세포의 변형을 감소시킨다^{25,30}. 따라서 야생형 p53의 과표현은 변형을 억제하며 다시 말하면 야생형 p53이 활성화 하지 않으면 세포가 조절받지 못하고 성장하게 된다.

재배열 (rearrangement), 결손 (deletion), 삽입 (insertion), 점변이 (point mutation) 등 p53의 변화는 여러가지 암종에서 보고되고 있다. 가장 흔한 유전자적 변화는 점변이다¹¹⁸.

p53은 인체암에서 흔히 변화가 와서 p53의 과표현 (overexpression), 점변이, 17번 염색체의 단완의 결손과 임상적-병리적 소견과의 연관성에 대한 많은 연구가 있었다. 이러한 연구의 일부를 살펴보면 52례의 결장직장암에서 p53의 과표현은 원위부 직장 (distal colon)에서 빈번하고 이러한 종양에서 세포증식도 높았으나 종양의 분화도, Duke씨 병기 또는 생존율과의 연관성은 없었고¹⁰⁹, 50례의 절제된 유방암에서 시행한 연구에서 p53의 과표현은 관내암종 (intraductal cancer)에서는 15%에서 과표현을 보였으나 국한성 림프전이 (regional

lymph node)가 있었던 22례중 11례 (50%)에서 p53의 과표현을 보였고 이들 11례의 전이 림프절에서도 과표현을 보였다¹⁵. 또다른 연구에서는 p53 표현의 증가는 에스트로젠 수용체 단백질 (estrogen receptor protein) 양의 감소와 상피성장인자 수용체 (epidermal growth factor receptor)의 표현과 의미있는 상관관계가 있었으며¹¹⁷ 51례의 절제된 non-small cell 폐암에서 p53의 변이는 짧은 연령과 편평세포암에서 많았으나 병기, 림프전이 여부, 흡연 기왕력과 성별과는 상관관계가 없었다¹⁴⁰. Reichel등⁸⁹은 폐암에서 원발암과 전이암에서 p53의 변이를 연구하여 원발부와 전이암에서의 p53의 변이는 78%에서 같은 변이가 발견되었으나 나머지에는 일치하지 않는다고 보고하였다.

p53과 두경부암

두경부암에서도 p53의 과표현이나 변이에 대한 많은 연구가 있었다. 이들 연구의 일부를 살펴보면 두경부편평세포암종에서 p53의 표현과 흡연과 관계가 있으며²⁸ 71례의 적극적인 수술이나 방사선치료 등 적극적인 국소치료를 시행한 두경부 편평세포암에서 p53의 과표현이 있었던 예들이 없었던 예들 보다 생존기간, 재발기간, 이차암 발생기간이 짧아 나쁜 예후를 보이는 지표로 분석되었다¹⁰⁷. Nees등⁸³은 두경부암에서 종양외에도 종양에서 떨어진 점막에서도 p53의 과표현과 변이가 있으며 또한 이러한 p53의 변이가 종양에서 발견되는 변이와는 다른 변이를 보여 두경부암에서 이차암 발생의 분자생물학적 이론이 된다고 보고하였다. Boyle등⁸¹은 p53의 변이는 침습성암 (invasive carcinoma)에서 43%, 이형성 (dysplasia) 및 상피내암 (carcinoma in situ) 등 전암성 병변에서 19%에서 발견되어 두경부암에서의 p53의 변이는 침습성 암으로의 진행 전에 일어난다고 하였으며 Shin등¹⁰⁰은 두경부편평세포암 및 암 주위의 병변에서 p53의 과표현을 탐지하여 암종에서 45%, 이형성에서 45%, 과형성 (hyperplasia)에서 29%, 종양주위의 정상점막에서 21%의 과표현을 보여 p53의 과표현은

두경부평형세포암의 종양발생과정에서 조기에 일어나는 소견이라 하였다. 또한 경부전이가 있었던 두경부 평형세포암에서 원발암과 전이 림프절에서 p53의 변이는 같은 원발암이나 전이 림프절에서 같은 종양에서도 부위에 따라 변이가 있는 부위와 없는 부위가 공존하여 같은 종양내에서도 p53의 이질성 (heterogeneity)이 있음을 알 수 있다¹¹⁾.

p53과 유전자 치료

p53의 변이가 있는 두경부 세포주 (cell line)에서 야생형 p53과 adenovirus를 재결합 하여 주입하면 세포의 성장이 정지되고 세포주를 이용한 동물 실험에서도 재결합한 adenovirus를 주입하면 종양이 감소함을 볼 수 있으며⁵⁰⁾ Roth⁵⁰⁾는 수술적 적출이나 방사선 치료등 고식적인 치료에 반응을 하지 않는 기관지를 막는 폐의 비편평상피암에서 생검을 실시하여 SSCP (single stranded conformation polymorphism)과 sequencing등 분자생물학적인 기법으로 p53의 변이나 결손이 있는 예를 선별하여 기관지경을 통하여 야생형 p53과 adenovirus를 재결합하여 종양에 투입하는 유전자 치료를 National Institutes of Health Recombinant DNA Advisory Committee의 승인하에 사람에서 시행하고 있으며 좋은 결과를 기다리고 있다.

요 약

야생형 p53은 정상세포에서 표현되며 세포 주기와 전이와 조절에 관여하고 야생형 p53이 변형된 세포에서 표현되면 세포의 변형이나 진행 및 암의 증식을 억제한다. p53 유전자의 변이는 아직까지 밝혀진 인체암에서 발견되는 가장 흔한 유전자의 변화이다. 이러한 변화가 아미노산의 치환 (substitution)을 야기하여 p53단백의 입체구조를 변화시켜 발암능 (oncogenic potential)을 갖게 된다. p53의 변이는 p53단백의 반감기를 증가시켜 p53단백의 세포

내 양이 증가되므로 이들을 항체를 이용하여 탐지할 수 있게된다. 이러한 p53의 과표현은 여러 암에서 임상적으로 나쁜 예후와 상관관계가 있다. 최근의 연구에 의하면 여러가지 p53의 변이는 heat shock 단백질 (hsp)⁷⁰⁾과 친화력이 생기는 것과 관련하여 세포를 변형시키는 능력을 갖게 된다. 이러한 p53의 기능을 배경으로 Roth⁶⁰⁾는 치료에 실패하여 말기에 있는 폐암환자에서 p53과 재결합한 adenovirus를 기관지경을 통하여 기관지에 주입한 임상치료를 시행 중이며 좋은 결과를 기대한다.

References

- 1) 최건, 김만수, 최종옥등 : 설과 편도 편평상피세포암에서 p53의 표현양상에 관한 연구. 한이인지 36 : 752~757, 1993
- 2) Baker SJ, Pressinger AC, Jessup JM, et al : p53 gene mutations occur in combination with 17p allelic deletion as a late event of colorectal tumorigenesis. Cancer Res 50 : 7717~7722, 1990
- 3) Beenken SW, Karsenty G, Raycroft L, et al : An intron binding protein is required for transformation ability of p53. Nucleic Acids Res 19 : 4747~4752, 1991
- 4) Benchimol S, Lamb P, Crawford LV, et al : Transformation associated p53 protein is encoded by a gene on human chromosome 17. Somatic cell Mol Genet 11 : 505~509, 1985
- 5) Benchimol S, Pim D, Crawford L : Radioimmunoassay of the cellular protein p53 in mouse and human cell lines EMBO J 1 : 1055~1062, 1982
- 6) Bishop JM : Molecular themes in oncogenesis. Cell 64 : 235~248, 1991
- 7) Blair ZM, Blair GE : The intracellular distribution of the transformation-associated protein p53 in adenovirus-trans-

- formed rodent cells. *Oncogene* 2 : 579~584, 1988
- 8) Boyle JO, Hakim J, Koch W, et al : The incidence of p53 mutation increase with progression of head and neck cancer. *Cancer Res* 53 : 4477~4480, 1993
 - 9) Chang C, Simmons DT, Martin MA, et al : Identification and characterization of new antigens from SV40 transformed mouse cells. *J Virol* 31 : 463~471, 1979
 - 10) Chiba I, Takahashi T, Nau MM, et al : Mutations in the p53 gene are frequent in primary, non-small cell lung cancer. *Oncogene* 5 : 1603~1607, 1990
 - 11) Choi G, Shin DM, Hittelman WN, et al : Mutation of p53 in primary and metastatic head and neck carcinomas. Unpublished data
 - 12) Ciechanover A, DiGiuseppe JA, Berco- vich B, et al : Degradation of nuclear oncoproteins by the unique system in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 88 : 139~143, 1991
 - 13) Coffman RL, Weissman IL : A monoclo- nal antibody which recognizes B cell and B cell precursors in mice. *J Exp Med* 153 : 269~279, 1981
 - 14) Crawford LV, Pim DC, Bulbrook RD : Detection of antibodies against the cel- lular protein p53 in sera from patients with breast cancer. *Int J Cancer* 30 : 403~408, 1982
 - 15) Danova M, Giordano M, Mazzini G, et al : Expression of p53 protein during the cell cycle measured by flow cytome- try in human leukemia. *Leukemia Res* 14 : 417~422, 1990
 - 16) Davidoff AM, Kerns B-J M, Iglehart JD, et al : Maintenance of p53 alterations throughout breast cancer progression. *Cancer Res* 51 : 2605~2609, 1991
 - 17) DeLeo AB, Jay G, Appella E, et al : De- tection of a transformation-related anti- gen in chemically induced sarcomas and other transformed cells of the mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 76 : 2420~24 24, 1979
 - 18) Deppert W, Buschhausen-Denker G, Pa- tschinsky T, et al : Cell cycle control of p53 in normal (3T3) and chemically trans- formed (Meth A) mouse cells. II. Re- quirement for cell cycle progression. *Oncogene* 5 : 1701~1706, 1990
 - 19) Deppert W, Haug M : Evidence for free and metabolically stable p53 protein in nuclear subfractions of simian virus 40- transformed cells. *Mol Cell Biol* 6 : 22 33~2240, 1986
 - 20) Diller L, Kassel J, Nelson CE, et al : p53 functions as a cell cycle control protein in osteosarcomas. *Mol Cell Biol* 10 : 57 72~5781, 1990
 - 21) Dony C, Kessel M, Gruss P : Post-trans- criptional control of c-myc and p53 ex- pression during differentiation of the em- bryonal carcinoma cell line F9. *Nature* 317 : 636~639, 1985
 - 22) Dippold WG, Jay G, DeLeo A, et al : P53 transformation related protein : detec- tion by monoclonal antibody in mouse and human cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 78 : 1695~1699
 - 23) Ehrhart JC, Duthu A, Ullich S, et al : Specific interaction between a subset of the p53 protein family and heat shock proteins hsp/hsc73 in a human osteosar- coma cell line. *Oncogene* 3 : 595~603, 1988
 - 24) Eliyahu D, Goldfinger N, Pinhasi-Kimhi O, et al : Meth a fibrosarcoma cells ex- press two transforming mutant p53 spe- cies. *Oncogene* 3 : 313~321, 1988

- 25) Eliyahu D, Michalovitz D, Eluyahu S, et al : Wild-type p53 can inhibit oncogene-mediated focus formation. *Proc Natl Aca Sci USA* 86 : 8763~8767, 1989
- 26) Eliyahu D, Raz A, Gruss P, et al : Participation of p53 cellular tumor antigen in transformation of normal embryonic cells. *Nature* 312 : 646~649, 1984
- 27) Fanning E, Burger C, Gurney EG : Comparison of T antigen-associated host phosphoproteins from SV40-infected and -transformed cells of different species. *J Gen Virol* 55 : 367~378, 1981
- 28) Field JK, Spandidos DA, Malliri A : Elevated p53 expression correlates with a history of heavy smoking in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer* 64 : 573~581, 1991
- 29) Filmus CA, Benchimol S, Buick RN : Comparative analysis of the involvement of p53, c-myc and c-fos in epidermal growth factor-mediated transduction. *Exp Cell Res* 169 : 554~559, 1987
- 30) Finlay CA, Hinds PW, Levine AJ : The p53 proto-oncogene can act as a suppressor of transformation. *Cell* 57 : 1083~1093, 1989
- 31) Finlay CA, Hinds PW, Tan T-H, et al : Activating mutations for transformation by p53 produce a gene product that forms an hsc70-p53 complex with an altered half-life. *Mol Cell Biol* 8 : 531~539, 1988
- 32) Foti A, Bar-Eli M, Ahuja HG, et al : A splicing mutation accounts for the lack of p53 gene expression in CML blast cell line : a novel mechanism of p53 gene inactivation. *Br J Hematol* 76 : 143~145, 1990
- 33) Gamble J, Milner J : Evidence that immunological variants of p53 represent alternative protein conformations. *Virology* 162 : 452~458, 1988
- 34) Gannon JV, Greaves R, Iggo R, et al : Activating mutations in p53 produce a common conformational effect. a monoclonal antibody specific for the mutant form. *EMBO J* 9 : 1595~1602, 1990
- 35) Greenberg ME, Ziff EB : Stimulation of 3T3 cells induces transcription of the c-fos proto-oncogene. *Oncogene* 5 : 1285~1290, 1984
- 36) Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, et al : Mutations in the p53 tumor suppressor gene : clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 54 : 4855~4878, 1994
- 37) Gronostajski RM, Goldberg AL, Pardee AB : Energy requirement for degradation of tumor-associated protein 53. *Mol Cell Biol* 4 : 442~448, 1984
- 38) Gurney EG, Harrison RO, Fenno J : Monoclonal antibodies against simian virus 40 T antigens : evidence for distinct subclasses of large T antigen and for similarities among nonviral T antigens. *J Virol* 34 : 752~763, 1980
- 39) Halevy O, Hall A, Oren M : Stabilization of the p53 transformation-related protein in mouse fibrosarcoma cell lines : effects of protein sequence and intracellular environment. *Mol Cell Biol* 9 : 3385~3392, 1989
- 40) Harlow E, Crawford LV, Pim DC, et al : Monoclonal antibodies specific for the SV 40 tumor antigen. *J Virol* 39 : 861~869, 1981
- 41) Harlow E, Pim DC, Crawford LV : Complex of simian virus 40 large T-antigen and host 53000 molecular weight protein in monkey cells. *J Virol* 37 : 564~573, 1981

- 42) Herrmann CPE, Kraiss S, Montenarh M : Association of casein kinase II with immunopurified p53. *Oncogene* 6 : 877~884, 1991
- 43) Hinds P, Finlay C, Levine AJ : Mutation is required to activate the p53 gene for cooperation with the ras oncogene and transformation. *J Virol* 63 : 739~746, 1989
- 44) Hinds PW, Finlay CA, Frey AB, et al : Immunological evidence for the association of p53 with a heat shock protein, hsc70, in p53-plus-ras-transformed cell lines. *Mol Cell Biol* 7 : 2863~2869, 1987
- 45) Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, et al : p53 mutations in human cancers. *Science* 253 : 49~53, 1991
- 46) Issacs WB, Carter BS, Ewing CM : Wild-type p53 suppresses growth of human prostate cancer cells containing mutant p53 alleles. *Cancer Res* 51 : 4716~4720, 1991
- 47) Isobe M, Emanuel BS, Givol D, et al : Localization of gene for human p53 to band 17p13. *Nature* 320 : 84~85, 1986
- 48) Jenkins JR, Rudge K, Currie GA : Cellular immortalization by a cDNA sequences encoding the transformation-associated phosphoprotein p53. *Nature* 312 : 651~654, 1984
- 49) Kern SE, Kinzler KW, Baker SJ, et al : Mutant p53 proteins bind DNA abnormally in vitro. *Oncogene* 6 : 131~136, 1991
- 50) Khochbin S, Lawrence J-J : Processing of p53 mRNA during induced differentiation of murine erythroleukemia cells : is an altered splicing mechanism responsible for the post-transcriptional control of gene expression? *Gene* 72 : 177, 1988
- 51) Khochbin S, Principaud E, Chabanas A, et al : Early events in murine erythroleukemia cells induced to differentiate. *J Mol Biol* 200 : 55~64, 1988
- 52) Kraiss S, Quaiser A, Oren M, et al : Oligomerization of oncoprotein p53. *J Virol* 62 : 4737~4744, 1988
- 53) Kraiss S, Spiess S, Reihnsaus E, et al : Correlation of metabolic stability and altered quaternary structure of oncoprotein p53 with cell transformation. *Exp Cell Res* 192 : 157~164, 1991
- 54) Kress M, May E, Cassingena R et al : Simian virus 40-transformed cells express new species of proteins precipitable by anti-simian virus 40 tumor serum. *J Virol* 34 : 472~483, 1979
- 55) Lane DP, Crawford L : T antigen is bound to a host protein in SV 40-transformed cells. *Nature* 278 : 261~263, 1979
- 56) Lane DP, Crawford LV : T antigen is bound to a host protein in SV 40-transformed cells. *Nature* 278 : 261~263, 1979
- 57) Linzer DIH, Levine AJ : Characterization of a 54K dalton cellular SV40 tumor antigen present in SV40 transformed cells and uninfected embryonal carcinoma cells. *Cell* 17 : 43~52, 1979
- 58) Liu T-J, Zhang W-W, Talor DL, et al : Growth suppression of human head and neck cancer cells by the introduction of a wild-type p53 gene via a recombinant adenovirus. *Cancer Res* 54 : 3662~3667, 1994
- 59) Maltzman W, Oren M, Levine AJ : The structural relationships between 54,000-molecular-weight cellular tumor antigens detected in viral- and nonviral-transformed cells. *Virlogy* 112 : 145~156, 1981

- 60) McBride OW, Merry D, Givol D : The gene for human p53 cellular tumor antigen is located on chromosome 17 short arm (17p13). *Proc Natl Acad Sci USA* 83 : 130~134, 1986
- 61) McCormick F, Harlow E : Association of a murine 53,000 dalton phosphoprotein with simian virus 40 large T antigen in transformed cells. *J Virol* 34 : 213~224, 1980
- 62) Mercer WE, Avignolo C, Baserga R : Role of the p53 protein in cell proliferation as studied by microinjection of monoclonal antibodies. *Mol Cell Biol* 4 : 276~281, 1984
- 63) Mercer WE, Nelson D, DeLeo AB, et al : Microinjection of monoclonal antibody to protein p53 inhibits serum-induced DNA synthesis in 3T3 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 79 : 6309~6312, 1982
- 64) Mercer WE, Shields MT, Amin M, et al : Negative growth regulation in a glioblastoma tumor cell line that conditionally expresses human wild-type p53. *Proc Natl Acad Sci USA* 87 : 6166~6170, 1990
- 65) Mercer WE, Shield MT, Lin D, et al : Growth suppression induced by wild-type p53 protein is accompanied by selective down-regulation of proliferating-cell nuclear antigen expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 88 : 1958~1962, 1991
- 66) Michalovitz D, Eliyahu D, Oren M : Overproduction of protein p53 contributes to simian virus-mediated transformation. *Mol Cell Biol* 6 : 3531~3536, 1986
- 67) Miller C, Mohandas T, Wolf D, et al : Human p53 localized to short arm of chromosome 17. *Nature* 319 : 783~784, 1986
- 68) Milner J : Different forms of p53 detected by monoclonal antibodies in non-dividing and dividing lymphocytes. *Nature* 310 : 143~145, 1984
- 69) Milner J, Cook A : The cellular tumour antigen p53 : evidence for transformation-related, immunological variants of p53. *Virlogy* 154 : 21~30, 1986
- 70) Milner J, Cook A : Visualization, by immunocytochemistry, of p53 at the plasma membrane of both nontransformed and SV40-transformed cells. *Virology* 150 : 265~269, 1986
- 71) Milner J, Gamble J : The SV40 large T-p53 complex : evidence for the presence of two immunologically distinct forms of p53. *Virology* 147 : 206~209, 1985
- 72) Milner J, McCormic F : Lymphocyte stimulation : concanavalin A induces the expression of a 53K protein. *Cell Biol Int Rep* 4 : 663~667, 1989
- 73) Milner J, Medcalf EA : Temperature-dependent switching between "wild-type" and "mutant" forms of p53-Val 135. *J Mol Biol* 216 : 481~484, 1990
- 74) Milner J, Medicalf EA : Cotranslation of activated mutant p53 with wild type drives the wild-type p53 protein into the mutant conformation. *Cell* 65 : 765~774, 1991
- 75) Milner J, Milner S : SV40-53K antigen : a possible role for 53K in normal cells. *Virology* 112 : 785~788, 1981
- 76) Milner JA, Cook A, Sheldon M : A new anti-p53 monoclonal antibody, previously reported to be directed against large T antigen of simian virus 40. *Oncogene* 1 : 453~455, 1987
- 77) Montenarh M : Biochemical, immunolo-

- gical, and functional aspects of the growth-suppressor/oncogene p53. *Crit Rev Oncogenesis* 3 : 233~256, 1992
- 78) Montenarh M, Kohler M, Aggeler G, et al : Structural prerequisites of simian virus 40 large T antigen for the maintenance of cell transformation. *EMBO J* 4 : 2941~2947, 1985
- 79) Montenarh M, Kohler M, Henning R : Complex formation of simian virus 40 large T antigen with cellular protein p53. *J Virol* 60 : 761~764, 1986
- 80) Montenarh M, Vesco C, Scheidtmann KH : Dimers and complexes with p53 are the prevalent oligomeric forms of a transforming nonkaryophilic T antigen of simian virus 40. *J Virol* 61 : 940~944, 1987
- 81) Mora PT, Chandrasekaran K, Hoffman JC, et al : Quantitation of a 55K cellular protein : similar amount and instability in normal and malignant mouse cells. *Mol Cell Biol* 2 : 763~771, 1982
- 82) Mosner J, Deppert W : Conformational analysis of p53 in resting and Con A stimulated mouse lymphocytes. *Oncogene* 7 : 661~666, 1992
- 83) Nees M, Homan N, Discher H, et al : Expression of mutated p53 occurs in tumor-distant epithelia of head and neck cancer patients : a possible molecular basis for the development of multiple tumors. *Cancer Res* 53 : 4189~4196, 1993
- 84) Oren M, Maltzman W, Levine AJ : Post-translational regulation of the 54 K cellular tumor antigen in normal and transformed cells. *Mol Cell Biol* 1 : 101~110, 1981
- 85) Parada LF, Lane H, Weinberg RA, et al : Cooperation between the gene encoding p53 tumor antigen and ras in cellular transformation. *Nature* 312 : 649~651, 1984
- 86) Pinhasi-Kimhi O, Michalovitz D, Ben-Ze'ev A, et al : Specific interaction between the p53 cellular tumor antigen and major heat shock proteins. *Nature* 320 : 182~184, 1986
- 87) Reichel MB, Ohgaki H, Kleihues P : p53 mutations in primary human lung tumors and their metastases. *Mol Carcinogenesis* 9 : 105~109, 1994
- 88) Reich NC, Levine AJ : Growth regulation of a cellular tumor antigen, p53, in nontransformed cells. *Nature* 308 : 199~201, 1984
- 89) Reich NC, Oren M, Levine AJ : Two distinct mechanisms regulate the level of a cellular tumor antigen, p53. *Mol Cell Biol* 3 : 2143~2150, 1983
- 90) Reihaus E, Kohler M, Kraiss S, et al : Regulation of the level of the oncoprotein p53 in non-transformed and transformed cells. *Oncogene* 5 : 137~145, 1990
- 91) Reisman D, Greenberg M, Rotter V : Human p53 oncogene contains one promoter upstream of exon 1 and a second, stronger promoter within intron 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 85 : 5146~5150, 1988
- 92) Rogel A, Popliker M, Webb CG, et al : p53 cellular tumor antigen : analysis of mRNA levels in normal adult tissues, embryos, and tumors. *Mol Cell Biol* 5 : 2851~2855, 1985
- 93) Rogers S, Wells R, Rechsteiner M : Amino acid sequences common to rapidly degraded proteins : the PEST hypothesis. *Science* 234 : 364~368, 1986
- 94) Roth JA : Modulation of oncogene and

- tumor-suppressor gene expression: a novel strategy for cancer prevention and treatment. *Ann Surg Oncol* 1: 79~86, 1994.
- 95) Rotter V: p53, a transformation-related cellular encoded protein, can be used as a biochemical marker for the detection of primary mouse tumor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 80: 2613~2617, 1983
- 96) Rotter V, Abutbul H, Ben-Ze'ev A: p53 transformation-related protein accumulates in the nucleus of transformed fibroblasts in association with the chromatin and is found in the cytoplasm of nontransformed fibroblasts. *EMBO J* 2: 1041~1047, 1983
- 97) Rotter V, Boss MA, Baltimore D: Increased concentration of an apparently identical cellular protein in cells transformed by either Abelson murine leukemia virus or other transforming agents. *J Virol* 38: 336~346, 1981
- 98) Rotter V, Freidman H, Katz A, et al: Variation in antigenic determinants of p53 transformation-related protein obtained from various species. *J Immunol* 131: 329~333, 1983
- 99) Rotter V, Witte ON, Coffman R, et al: Abelson murine leukemia virus-induced tumors elicit antibodies against a host cell protein, p50. *J Virol* 36: 547~555, 1980
- 100) Sakai E, Nobuo T: Most human squamous cell carcinoma in the oral cavity contain mutated P53 tumor suppressor genes. *Oncogene* 7: 972~973, 1992
- 101) Samad A, Anderson CW, Carroll RB: Mapping of phosphomonoester and apparent phosphodiester bonds of the oncogene product p53 from simian virus 40-transformed 3T3 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 83: 897~901, 1986
- 102) Samad A, Carroll RB: The tumor suppressor p53 is bound to RNA by a stable covalent linkage. *Mol Cell Biol* 11: 1598~1606, 1991
- 103) Santos M, Butel JS: Dynamic nature of the association of large tumor antigen and p53 cellular protein with the surfaces of simian virus 40-transformed cells *J Virol* 49: 50~56, 1984
- 104) Sarnow P, Ho YS, Williams J, et al: Adenovirus E1b-58kd tumor antigen and SV40 large tumor antigen are physically associated with the same 54 kd cellular protein in transformed cells. *Cell* 28: 387~394, 1982
- 105) Sarnow P, Sullivan CA, Levine AJ: A monoclonal antibody detecting the adenovirus type 5 E1b-58Kd tumor antigen: characterization of the E1b-58Kd tumor antigen in adenovirus-infected and -transformed cells. *Virology* 120: 510~517, 1982
- 106) Scott N, Sagar P, Stewart J, et al: p53 in colorectal cancer: clinicopathological correlation and prognostic significance. *Br J Cancer* 63: 317~322, 1991
- 107) Shaulsky G, Goldfinger N, Rotter V: Alterations in tumor development in vitro mediated by expression of wild type or mutant p53 proteins. *Cancer Res* 51: 5232~5237, 1991
- 108) Shin DM, Choi G, Hittelman WN, et al: p53 expression predicts early recurrence and second primary tumors in head and neck squamous cell carcinoma. Unpublished data
- 109) Shin DM, Kim J, Ro JY, et al: Activation of p53 gene expression in premalignant lesions during head and neck tumorigenesis. *Cancer Res* 54: 321~326

- 110) Shaalsky G, Ben-Ze'ev A, Rotter V : Subcellular distribution of the p53 protein during the cell cycle of Balb/c 3T3 cells. *Oncogene* 5 : 1707~1711, 1990
- 111) Sidransky D, Eschenbach AV, Tsai YC, et al : Identification of p53 mutations in bladder cancer and urine samples. *Science* 252 : 706~709, 1991
- 112) Steinmeyer K, Deppert W : DNA binding properties of murine p53. *Oncogene* 3 : 501~507, 1988
- 113) St zbecher H-W, Chumakow P, Welch WJ, et al : Mutant p53 proteins bind hsp 72/73 crellular heat shock-related proteins in SV 40 transformed monkey cells. *Oncogene* 1 : 201~211, 1987
- 114) Takahashi T, D'Amico D, Chiba I, et al : Identification of intronic point mutations as an alternative mechanism for p53 inactivation in lung cancer. *J Clin Inves* 86 : 363~369, 1990
- 115) Thomas R, Kaplan J, Levine AJ : Identification of the p53 protein domain involved in formation of the simian virus 40 large T-antigen-p53 antigens employing primate specific monoclonal antibody. *Virology* 131 : 502~517, 1983
- 116) Thomas R, Kaplan L, Reich N, et al : Characterization of human p53 antigens employing primate specific monoclonal antibodies. *Virology* 131 : 502~517, 1983
- 171) Thomson AM, Steel CM, Chetty U, et al : p53 gene mRNA expression and chromosome 17p allele loss in breast cancer *Br J Cancer* 61 : 74~79, 1990
- 118) Tominaga S, Hamelin R, Remkikos Y, et al : p53 from basic research to clinical applications. *Crit Rev Oncogenesis* 3 : 257~282, 1992
- 119) Werness BA, Levine AJ, Howley PM : Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science* 248 : 76~79, 1990
- 120) Wintersberger E, Mudrak I : Sodium butyrate inhibits the synthesis of the transformation related protein p53 in 3 T6 mouse fibroblasts. *FEBS Lett* 166 : 326~330, 1984
- 121) Yewdell JW, Gannon JV, Lane DP : Monoclonal antibody analysis of p53 expression in normal and transformed cells. *J Virol* 59 : 444~452, 1986
- 122) Zamtema A, Schrier PI, Davies-Olivier A, et al : Adenovirus serotype determines association and localization of the cellular tumor antigen p53 in transformed cells. *Mol Cell Biol* 5 : 3084~3091, 1985