

치성낭에서 c-erbB-2 종양 단백질의 발현에 관한 면역조직화학적 연구

표성운 · 김창현 · 이 원 · 김영실*

가톨릭대학교 의과대학 치과학교실 구강악안면외과, 병리학교실*

Abstract

IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY ON THE EXPRESSION OF c-erbB-2 ONCOPROTEIN IN THE ODONTOGENIC CYSTS

Sung-Woon Pyo, Chang-Hyen Kim, Won Lee, Young-Sil Kim*

Div. of Oral & Maxillofacial Surgery, Dept. of Pathology*

Dept. of Dentistry College of Medicine, The Catholic University of Korea.

To investigate epithelial cell proliferation reactivity in the odontogenic cysts, the expression of c-erbB-2 oncoprotein by epithelial lining was studied in odontogenic keratocyst(OKC, n=10), dentigerous cyst(DC, n=12), radicular cyst(RC, n=12) and normal dental follicle(n=7). The c-erbB-2 immunoreactivity was studied using a streptavidine- biotin- peroxidase method with polyclonal rabbit anti-human antibody to c-erbB-2 oncoprotein which is known to react with formalin fixed, paraffin-embedded sections and the intensity of staining was determined by manually.

In all of 10(100%) OKCs, showed positive expression for c-erbB-2 oncoprotein compared with 10/12(83.3%) in DCs, 11/12(91.7%) in RCs and 5/7(71.4%) in normal dental follicles. The expression within OKC was higher than that of DC, RC and dental follicle but statistically not significant(p>0.05) and but may reflects underlying genetic defect.

These results demonstrate differences in c-erbB-2 expression between the epithelial linings of the three major odontogenic cyst types, indicating differences in proliferation activity and differentiation processes within these lesions. And, in particular, these results are able to explain the peculiar aggressive growth pattern of OKC.

Key words : Odontogenic cyst, Immunohistochemistry, c-erbB-2 oncoprotein

I. 서 론

구강 및 악안면부위는 신체의 다른 어느 부위보다 매우 다양한 종류와 수의 낭이 발생한다. 최근 치성낭에 대한 개념이 많이 바뀌어지고 있으며, 새로운 낭도 발견되고 있다¹⁾. 분자생물학의 발전으로 악골에 발생하는 낭의 발생 기전에 대한 새로운 개념이 도출되며, 구강악안면 외과의사들은 올바른 진단과 치료와 적절한 추적 관찰을 위하여 새로이 변화된 개념을 인지해야 할 필요가 있다.

일반적으로 치성낭의 각기 다른 형태는 정상적인 치아 발생 과정 중의 각기 다른 단계에서 형성된 치성 상피 잔사(odontogenic epithelial remnants)에서 기원하는 것으로 알려져 있다. 이러한 상피 잔사가 낭을 형성하는 과정으로써 증식 능력과 분화할 수 있는 잠재력은 서로 다르며, 이에 따라 그들의 상피성 표현형과 생물학적 행태에도 차이점이 있다고 여겨진다²⁾. 예를 들어

Epithelial rests of Malassez의 분열, 증식과 치근단 낭의 형성은 이 환된 치아의 치수괴사와 이에 속발하는 치근단 염증성과 면역반응에 의하여 유리되는 매개자(예, Interleukin-1)에 의하여 유발되는 것으로 알려져 있다. 반면에 치성 각화낭과 치원성 낭처럼 발육성 낭의 발생과 세포 분열의 조절 그리고 분화과정에 대하여는 알려진 바가 적으며, 그 기전 또한 매우 가설적이다.

c-erbB-2 종양 단백질은 185kDa의 크기를 갖는 세포막에 부착하는 당단백(glycoprotein)으로³⁾ 상피 성장인자 수용기(Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)와 구조적으로 유사한 세포막의 수용기이다. c-erbB-2 종양유전자는 17번 염색체에 위치하며⁴⁾, 각기 다른 그룹에 의하여 연구되어 HER-2⁵⁾ 또는 neu⁶⁾라고 불리운다.

c-erbB-2 종양 단백질의 분자형태는 세포외, 세포막내, 세포내(extracellular, transmembrane, intracellular domain)등 3개의 도메인을 갖고 있으며, 세포내 도메인은 자가인산화(autophosphorylation)을 가능케 하는 protein-tyrosine kinase의 역할을 갖고 있고, 이 부위를 암호화하는 c-erbB-2 유전자부위는 EGFR 유전자의 상응부위와 88%의 유사성을 갖고 있다. 즉 다른 성장인자 수용기와 유사하게 세포 성장의 조절 기전에 일정한 역할을 하는 것으로 추정되며, 이 c-erbB-2 종양 단백질의 과발현이 구강 편평세포암의 발생 과정에 있어 점진적인 증가가 관찰되고⁸⁾, 전체적인 생존

표 성 운
420-717, 경기도 부천시 원미구 소사동 2번지 중동우체국 사서함 29호
가톨릭대학교 성가병원 치과/구강악안면외과
Sung-Woon Pyo, DDS, MSD, PhD
#2 Sosa-Dong, Wonmi-Ku, Chungdong P.O.Box No. 29, Puchon, Kyunggi-Do, 420-717 Korea
Dept. of OMFS, Holy Family Hospital, The Catholic University of Korea
Tel: 82-31-340-2130 Fax: 82-31-340-2133
E-mail: swpyo63@hfh.cuk.ac.kr

울과 반비례 관계가 있음이 보고되고 있다⁹⁾.

치성낭의 이장 상피에서 세포 분열을 초래하는 기시점인 EGFR의 발현이 보고되고 있으며^{10,11)}, EGFR과 c-erbB-2 과의 상호작용이 종양 세포주에서 조사된 바 있으나¹²⁾, 치성낭에서 면역조직화학적 염색방법으로 c-erbB-2의 발현을 조사한 연구는 아직까지 발표된 바 없다. 따라서 세포의 분화와 성장을 조절하는 성장인자 수용기 가계의 하나인 c-erbB-2의 발현여부를 조사하는 것은 치성낭의 발생 기전의 규명에 일조할 수 있을 것으로 사료된다.

본 연구는 치성낭의 대표적인 종류인 치성 각화낭, 치원성 낭, 그리고 치근단 낭에서 c-erbB-2 종양단백의 발현 여부를 검색함으로써 낭상피의 증식능력을 비교하고, 각 병소의 발생 과정간의 차이를 이해하여 이에 따른 올바른 진단과 처치에 지견을 얻고자 시행하였다.

II. 연구재료 및 방법

1. 연구대상

1997년 1월부터 1999년 10월까지 가톨릭대학교 성가병원 구강악안면외과에서 치성낭으로 진단받고 외과적 낭종 적출술을 시행한 후 생검 의뢰된 총 34예와 정상적으로 발육중인 매복치아의 치관 여포 7예를 대상으로 연구하였다. 통법에 따라 포르말린에 의해 고정되고 파라핀에 포매된 검체에서 면역조직화학적 염색을 시행하였다. 대상 증례들은 각각 치성 각화낭 10예, 치원성 낭 12예, 치근단 낭 12예와 미맹출 치아의 치관 여포 7예로 분류하였고, 치성 각화낭은 단독성으로 나타나는 경우(7예), 다발성으로 나타나는 경우(2예)와 기저 세포모반 증후군과 동반되어 나타나는 경우(1예)로 세분하였다. 각각의 평균 연령은 치성 각화낭 25.1세(10세~34세), 치원성 낭 12.8세(7세~36세), 치근단 낭 41.6세(25세~67세), 치관 여포 22.5세(6세~39세)이었다.

2. 면역조직화학적 염색방법

c-erbB-2 종양 단백질에 대한 면역 조직화학적 염색은 기본적으로 labelled streptavidine-biotin(LSAB)법을 사용하였다. 먼저 파라핀에 포매된 조직을 5 μ m 두께로 박절하여 poly-L lysine coated slide에 위치시키고, 통법에 따라자일렌(xylene)과 단계별 에탄올(graded ethanol)을 이용하여 탈파라핀 처리와 재수화하였다. 더 나아가 antigen retrieval을 얻고자 10mmol/L citrate buffer, pH 6.0에서 micro-oven으로 10분간 부란하였다. 먼저 내인성 peroxidase의 활성을 차단하고자 3% hydrogen peroxide에서 5분간 부란하고, 비특이적인 결합을 방지하기 위하여 carrier protein과 15mM sodium azide가 함유된 phosphate buffered saline(PBS)에 5분간 부란하였다. 사용된 1차 항체는 Rabbit-anti-Human c-erbB-2 oncoprotein(DAKO®, USA)로 1 : 100으로 희석하였으며, 1차 항체로 실온에서 2시간동안 부란하고, tris buffered saline(TBS)로 수세하고, 연결 반응체인 biotinylated anti-rabbit immunoglobulin로 다시 10분간 부

란하였다. TBS로 수세하고 streptavidine peroxidase로 10분간 부란하고 다시 TBS로 수세하고, 3% 3-amino-9-ethylcarbazole in N, N-dimethylformamide(AEC)로 발색시켰었다. 양성 반응을 확인하기 위하여, 대조 염색으로 Meyer's hematoxylin으로 염색하고 Glycergel(DAKO®, USA)로 봉입하여 광학 현미경으로 관찰하였다.

음성 대조로는 1차 항체가 생략된 조직 검체를 이용하였고, 양성 대조로는 c-erbB-2의 발현이 관찰되는 것으로 알려진 유방암 조직을 이용하였다.

3. 평가 및 통계

면역 조직화학적 염색 강도는 준정량적 방법으로 표현되었고, 이의 평가는 2명의 병리과 의사에 의하여 독립적으로 관찰하여 정하였다. 세포질 염색의 여부와 관계없이 세포막에서 c-erbB-2 종양 단백질의 발현이 나타나는 경우를 양성으로 판정하였으며 이는 다시 일정한 비율에서 낭의 이장 상피 조직에서 염색되는 강도에 따라 강(+++), 중(++) 그리고 약(+)으로 구분하였고, c-erbB-2의 면역반응이 관찰되지 않는 경우를 음성으로 판정하였다. 그리고 각 치성낭에서 발현 강도의 비교는 χ^2 검정법을 이용하여 유의성을 검증하였다($p < 0.05$).

III. 연구 결과

모두 31예의 치성낭과 5예의 치관 여포에서 c-erbB-2 종양 단백질의 염색이 관찰되었고, 그 염색 정도는 낭의 종류와 관계없이 기저부에서 더 강하게 염색되었고, 표층부로 올라갈수록 약화되었으며, 주변 부위의 혈관내피 세포, 섬유아 세포에서도 관찰되었다.

각 치성낭의 이장 상피에 대한 c-erbB-2 종양단백의 면역 조직화학적 염색결과는 Table 1과 같다. 먼저 미맹출 치아의 치관 여포에서는 2예, 치원성 낭 2예, 치근단 낭 1예에서 음성반응이 나타났으나 치성 각화낭은 모두 양성 반응을 보였다(Table 1).

치성 각화낭은 약한 양성 반응없이 중양성 2예와 강양성 8예의 c-erbB-2 종양 단백질의 염색이 관찰되었으며, 다발성으로 발생한 증례와 기저세포모반증후군을 동반한 예에서는 세포막의 염색 이외에 세포질내도 일부 염색되는 소견이 관찰되었다. 치원성 낭은 4예의 약양성, 6예의 중양성이 발현되었고 강양성은 관찰되지 않았고, 치근단 낭의 경우에는 6예의 약양성반응과 5예의 중등도의 양성 나타났(Fig. 1).

각 군의 양성염색의 발현정도는 치성 각화낭, 치근단 낭, 치원성 낭 그리고 치관 여포의 순서로 나타나, 치성 각화낭에서 c-erbB-2 종양단백이 더 높게 발현되었다고 할 수 있으나 통계학적인 유의성은 없었다($\chi^2=1.978$ $p=0.2126$). 또한 치성 각화낭은 치원성 낭보다 더 높은 수준의 염색 정도를 보였으나 통계학적 유의성은 없었고($\chi^2=2.01$ $p=0.1657$), 마찬가지로 치근단 낭보다 더 높은 수준의 염색 정도를 보였으나 통계학적 유의성은 없었다($\chi^2=0.973$ $p=0.1923$).

Table 1. Immunohistochemical staining of odontogenic cysts

	Cases	Negative	Positive		
			weak	medium	strong
Odontogenic keratocyst	10	-	-	2(20.0%)	8(80.0%)
Dentigerous cyst	12	2(16.7%)	4(33.3%)	6(50.0%)	-
Radicular cyst	12	1(8.3%)	6(50.0%)	5(41.7%)	-
Dental follicle	7	2(28.6%)	1(14.3%)	4(57.1%)	-

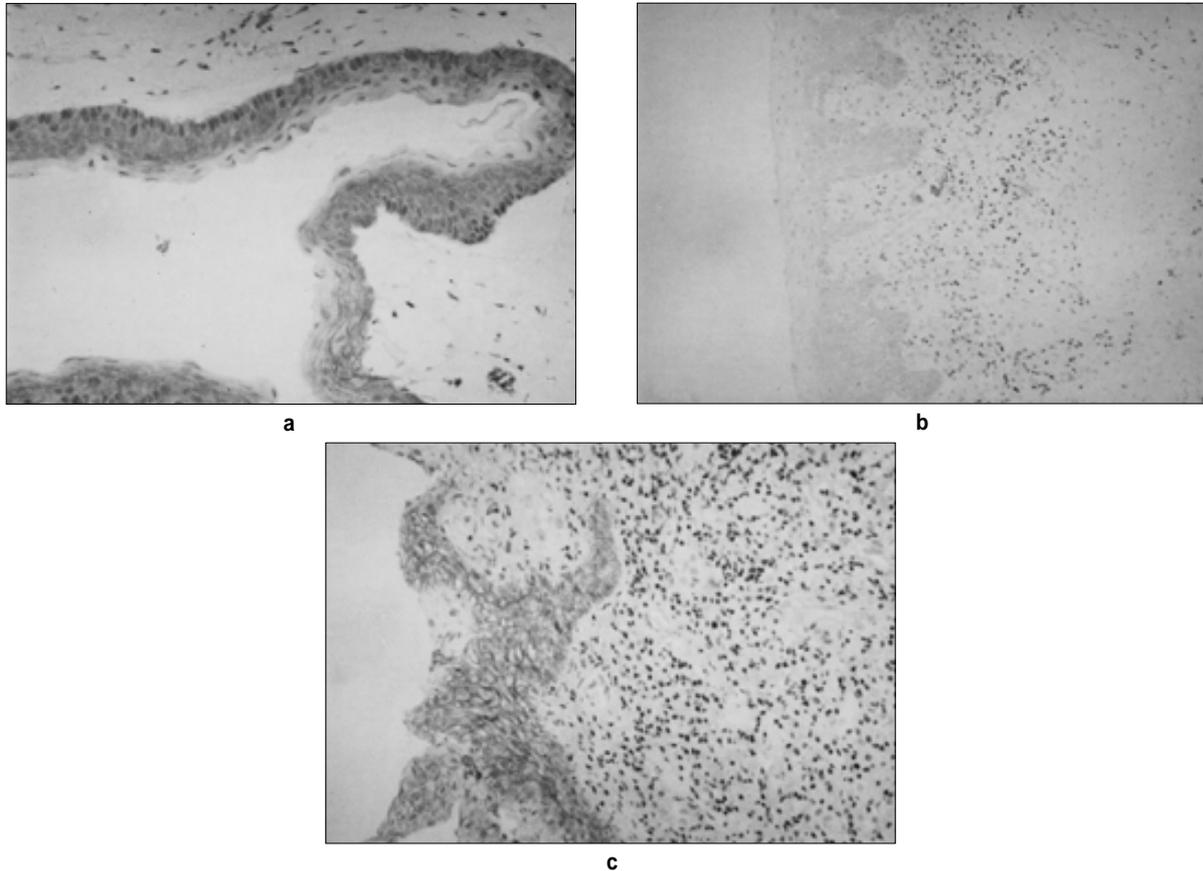


Fig. 1. Immunohistochemical staining of c-erbB-2 expression in odontogenic cysts; odontogenic keratocyst[a], dentigerous[b] and radicular[c] cysts.(x200)

IV. 총괄 및 고안

악골에 발생하는 대부분의 낭종은 제한적인 성장의 양태를 보이지만, 일부의 경우 매우 커져 악골의 파괴와 병적 골질의 위험을 내포하는 예도 있으며, 이러한 성장 행태를 이해하기 위하여 분자생물학적인 접근 방법이 시도되었다.

최근 일련의 유전자들의 가계가 분류되었고, 이들의 생산 단백질은 receptor tyrosine kinases의 가계에 속하는 것으로 *erbB*(*erbB*-1, EGFR), *erbB*-2(*neu*/*HER*-2), *erbB*-3(*HER*-3)과 *erbB*-4(*HER*-4)로 불리운다. 이 유전자 가계의 생산물은 transmembrane tyrosine kinase로 세포막 도메인, 시스테인이 풍부한 세포외 도메인 그리고 세포내 효소 도메인(transmembrane domain, cysteine-rich extracellular domain과 intracellular catalytic domain)으로 구성되어 있다. 이

들은 EGF, TGF- α , neuregulin과 같은 펩타이드 성장인자의 수용기로 작용하며, 활성화된 수용기는 src-homology-2(SH-2) domain을 갖는 단백질과 결합할 수 있다^{5,7}. 이 SH-2 domain 단백질은 활성화된 특정 phosphotyrosine 함유 서열을 인지하고 결합하며, 이러한 SH-2 함유 적응분자(adaptor molecule) downstream 신호전달 체계를 촉발하여, 결과적으로 유전자의 활성화를 초래한다.¹⁰ 즉 *erb* family의 유전자 산물이 세포외 신호전달 체계에 관여하므로, 이 유전자의 신생물의 발생과 전개 과정에서의 역할에 대한 많은 연구가 집중되고 있다.

erbB-2 유전자는 17번 염색체의 단완(17p21)에 위치하고 있으며, EGFR과 관계된, 그러나 분명히 다른 형태인 185kDa의 transmembrane glycoprotein을 암호화한다. 또 664번째 아미노산인 발린(valine)이 글루타민산(glutamic acid)으로 치환되는 점 돌연변

이(point mutation)에 의하여 활성화하며 이 변화는 세포의 변형(transform) 능력과 관계가 있는 것으로 알려져 있으며³⁴⁾, 이 유전자의 변화 또는 증폭이 유방, 방광, 대장, 폐 및 위장의 암종에서 보고되고 있다¹⁶⁾.

c-erbB-2 종양 단백질이 EGFR과 관련된 단백질이므로, 이 종양 단백질의 발현의 정도와 종양의 증식과의 가능한 관계를 찾기 위한 시도가 있었다. 특히 tyrosine kinase와 같은 형태의 수용기에 의한 성장 인자 신호의 전달은 phospholipase C- γ 와 phosphatidylinositol kinase와 같은 기질의 인산화 또는 활성화를 포함한다. 그리고 이러한 기질의 활성화는 2차 전달자인 phosphatidyl 1, 4, 5-triphosphate(IP₃)와 diacylglycerol(DAG)을 생산한다. IP₃는 세포내 저장고에서 Ca²⁺의 유리를 가져오고, DAG는 protein kinase C를 활성화시킨다. 이러한 신호 전달 과정은 erbB-2 단백질에 의한 신호 전달 체계의 일부분으로 생각된다. erbB-2 종양 단백질은 내재성 tyrosine kinase 활성도를 갖고 있으며 phospholipase C- γ 를 활성화시킬 수 있다. 더욱이 erbB-2 family 종양 단백질은 세포내 Ca²⁺와 phosphatidylinositol level의 변화로 세포성장에 영향을 주며, 같은 종양에서 EGFR과 erbB-2 단백질의 level이 서로 항상 관계가 있지는 않으나, 종양의 증식상태에 독립적으로 관련되어 있음이 밝혀졌다¹⁵⁾. Poller 등¹⁶⁾은 유방암서 c-erbB-2 단백질에 면역반응을 나타낸 증예에서 더 높은 DNA 지수와 S-phase에 많은 세포들이 포함되어 있는 것을 보고하였고, 정상적으로 c-erbB-2가 발현되는 경우보다 과발현되는 증례에서 3H-thymidine labelling으로 조사하였을 때 더 높은 증식활성도를 나타낸다고 보고된 바 있다¹⁷⁾.

본 연구에서는 치성낭의 분류에 따라 강도와 형태의 차이가 있었으나, 모든 종류의 치성낭의 상피 조직에서 c-erbB-2 종양 단백질의 발현이 관찰되었다. 특히 소위 발육성 낭이라고 할 수 있는 치성 각화낭과 치원성 낭의 이장 상피에서 염증성 낭인 치근단 낭에서 c-erbB-2의 발현 강도가 높다고 할 수 있었다. 이러한 역비례 관계는 치근단 낭에서 염증의 존재와 c-erbB-2의 발현 강도에서도 관찰되었다. 이는 발육성낭에서 c-erbB-2의 발현이 높게 나타나는 것은 낭의 형성과정에서 상피 세포 증식의 시작과 조절에 다른 기전이 작용함을 뒷받침한다.

Shrestha 등¹⁰⁾에 의하면 9/19(47.4%)의 치원성 낭에서 상피 성장 인자 수용체가 관찰되었고 Li 등¹¹⁾은 11예에서 모두 발견되었음을 보고하여, EGFR의 존재가 낭 상피의 분명한 자발적 성장의 잠재력을 시사하고 부분적으로 낭의 발생과 성장을 설명하였으나, Ogden 등¹⁸⁾은 p53 단백질의 돌연 변이는 관찰되지 않음을 보고하여 치원성 낭은 신생물로 발전할 잠재성은 없는 것으로 이해된다.

반면 치성 각화낭은 임상적으로 보다 공격적인 형태이며, 15-40%에 달하는 재발율이 특징적으로, 낭종성 신생물로 가정할 수 있다¹⁹⁾. 이와 같은 개념은 다른 조직의 신생 상피세포에서 발견되는 여러 생화학적 이상 소견이 치성 각화낭에서 발현되는 것으로 지지될 수 있다. Ogden 등¹⁸⁾은 5/12의 치성 각화낭에서, Li 등²⁰⁾은 면역조직화학적 방법으로 연구 조사한 22증례 모두에서 증가된 p53의 발현을 보고하였으나, 이와 관련된 유전자 변이는 확인하지 못하였다. 그리고 Shrestha 등¹⁰⁾은 18/28(64%)에서, Li 등

¹¹⁾은 조사한 13예 모두에서 치원성 낭과 치근단 낭보다 더 강한 EGFR의 반응성을 보고하였다. 그리고 High 등²¹⁾은 부분 각화형(parakeratinized type)의 치성 각화낭에서 피부의 기저 세포암에서 나타나는 38kDa의 세포 표면 당단백을 관찰하여 보고한 바 있고, 이는 다른 종류의 치성낭에서 발현된 바가 보고된 예가 없다. 치성 각화낭의 높은 성장률은 1970년 Main²²⁾이 유사분열(mitoses)의 수에 근거하여 발표한 이래, Scharffetter 등²³⁾은 자가방사법과 DNA cytophotometry로 확인하였다. 또한 Li 등²⁴⁾은 증식 세포핵 항원(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)가 94.4%의 치성 각화낭에서 관찰되고, 국내의 연구에서도 치성 각화낭의 증식능에 대한 연구에서 치성 각화낭에서 함치성 낭(치원성 낭)보다 높은 PCNA 표시 지수를 보였다²⁵⁾. 그리고, 세포 증식능의 지표인 Ki67 antigen에 양성인 세포가 다른 종류의 치성낭보다 많음이 보고된 바 있으며²⁶⁾, 골흡수를 유도하고 낭의 성장을 촉진하는 interleukin-1a와 상피 증식을 유도하는 Il-6의 생산이 증가된다고 밝혀진 바 있다²⁷⁾. 더욱이 Piatelli 등²⁸⁾은 세포 사멸(apoptosis)에 저항하여 세포 생존을 연장하는 것으로 알려진 bcl-2 단백질의 발현 여부를 치성 각화낭과 다른 치성낭에서 비교한 바 다른 치성낭에서는 거의 음성반응을 보였으나, 치성 각화낭에서는 거의 모든 증예에서 기저부의 세포만 아니라 거의 50% 이상의 세포에서 강한 양성 반응을 보임을 발표한 바 있다. 치성 각화낭에서는 TGF- α , EGF와 이들의 수용기가 분화에 따라 발현되며²⁹⁾, 따라서 이들이 이 병소의 병인 기전과 관계될 수 있음이 뒤받침된다. 이와 같은 요소들은 치성 각화낭 이장 상피의 내재적인 성장 가능성을 의미하며, 치성 각화낭이 저등급, 양성 신생물(low grade, benign cystic neoplasm)이라는 개념을 뒷받침한다.

본 연구에서도 상피 세포의 증식 능력은 c-erbB-2 반응성에서 나타난 바와 같이, 치성 각화낭에서 다른 치성낭보다 더 높은 것으로 관찰되었다. 이 같은 결과는 다른 선학들의 연구 결과와 일치하며, 치성 각화낭의 보다 공격적인 임상적 행태를 설명할 수 있다.

결론적으로 치성 각화낭, 치원성 낭, 치근단 낭의 c-erbB-2 발현 정도에서 나타난 바와 같이 이들은 각각 정성적, 정량적으로 다른 증식 활성도를 보인다고 할 수 있다. 그러나 c-erbB-2 종양 단백질의 면역 조직화학적 표현이 치성낭의 생물학적 행동과 병리 조직학적 소견과 반드시 일치하지는 않을 것으로 사료된다. 그리고 관찰된 c-erbB-2 종양 단백질의 다양성은 치원성낭의 세포 증식과 관련하여 세포수준에서 다른 미세 환경이 관여하고 있음을 시사하며, 낭상피 세포의 증식이 c-erbB-2에 의하여 매개될 수 있을 것으로 여겨진다. 그리고 향후 치원성 낭의 생물학적 행태에 대하여 생화학적 그리고 면역 세포화학적 연구가 필요할 것으로 판단된다.

V. 결 론

치성낭에서 c-erbB-2 종양 단백질의 발현 형태와 낭상피 세포의 증식 능력을 비교, 파악하고자 면역 조직화학적 염색을 시행하여, 다음과 같은 지견을 얻었다. 치성 각화낭은 10예중 10예에서

(100%), 치원성 낭의 경우는 12예중 10예(83.3%), 치근단 낭에서 12예중 11예(91.7%), 그리고 치관 여포에서 7예중 5예(71.4%)에서 *c-erbB-2* 종양 단백질의 발현이 관찰되었고, 치성 각화낭에서의 발현율이 다른 종류의 치성낭에 비하여 높아 유전학적 변이와 이에 따른 공격적인 임상적 행태를 시사할 수 있으나, 통계학적 유의성이 없었다($p>0.05$).

각 치성낭의 이장 상피에서 다르게 나타나는 *c-erbB-2* 종양 단백질의 발현은 각각의 치성낭의 기시와 증식과정에서 차이점이 있음을 의미하여, 치성낭의 발생 기전에 대한 계속적인 연구가 필요하다.

참고문헌

1. Shear M: Developmental odontogenic cysts. An update. J Oral Pathol Med 33:1-111, 1994.
2. Browne RM, Smith AJ: Pathogenesis of odontogenic cysts. In Browne RM(ed) Investigative Pathology of the Odontogenic Cysts. CRC Press, Boston, 1991, pp 87-109.
3. Yamamoto T, Ikawa S, Akiyama T et al: Similarity of protein encoded by the human *c-erbB-2* gene to epidermal growth factor receptor. Nature 319:230-4, 1986.
4. Schechter AL, Hung M-C, Vaidyanathan L et al: The neu gene an *erbB*-homologous gene distinct from and unlinked to the gene encoding the EGF receptor. Science 229:976-8, 1985.
5. Coussens L, Yng-Feng TL, Lia L et al: Tyrosine-kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with new oncogene. Science 230:1132-39, 1985.
6. Bargmann CI, Hung MC, Weinberg, RA: The new oncogene encodes an epidermal growth factor-related protein. Nature 319:226-30, 1986.
7. Akiyama T, Sudo C, Ogawara H et al: The product of the human *c-erbB-2* gene: a 185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. Science 232:1644-6, 1986.
8. Hou L, Shi D, Tu SM et al: Oral cancer progression and *c-erbB-2/neu* proto-oncogene expression. Cancer Lett 65:215-20, 1992.
9. Xia W, Lau YK, Zhang HZ et al: Strong correlation between *c-erbB-2* overexpression and overall survival of patients with oral squamous cell carcinoma. Clin Cancer Res 3:3-9, 1997.
10. Shrestha P, Yamada K, Higashiyama H et al: Epidermal growth factor receptor in odontogenic cysts and tumors. J Oral Pathol Med 21:314-17, 1992.
11. Li T-J, Browne RM, Matthews JB: Expression of epidermal growth factor receptors by odontogenic jaw cysts. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 423:137-144, 1993.
12. Margolis B, Silvennoinen O, Comoglio F et al: Higher efficiency expression/cloning of epidermal growth factor receptor binding proteins with src homology 2 domains. Proc Natl Acad Sci USA 89:8894-8898, 1992.
13. Akiyama T, Saito T, Ogawara H, et al: Tumor promoter and epidermal growth factor stimulate phosphorylation of the *c-erbB-2* gene product in MKN-7 human adenocarcinoma cells. Mol Cell Biol 8:1619-26, 1988.
14. Bargmann CI, Weinberg RA: Increased tyrosine kinase activity associated with the protein encoded by the activated neu oncogene. Proc Natl Acad Sci USA 85:5394-5398, 1988.
15. Osaki A, Toi M, Yamada H, et al: Prognostic significance of co-expression of *c-erbB-2* oncoprotein and epidermal growth factor receptor in breast cancer patients. Am J Surg 164:323-326, 1992.
16. Poller DN, Galea M, Pearson D et al: Nuclear and flow cytometric characteristics associated with over-expression of *c-erbB-2* oncoprotein in breast carcinoma. Breast Cancer Res Treat 20:3-10, 1991.
17. Tommasi S, Pardiso A, MangiaA, et al: Biological correlation between HER-2/neu and proliferative activity of human breast cancer. Anticancer Res 11:1395-1400, 1992.
18. Ogden GR, Chisholm DM, Kiddie RA et al: p53 protein in odontogenic cysts. Increased expression in some odontogenic keratocysts J Clin Pathol 45:1007-1010, 1992.
19. Shear M: Cysts of the jaws: recent advances. J Oral Pathol 14:43-59, 1989.
20. Li T-J, Browne RM, Prime SS et al: p53 expression in odontogenic keratocyst epithelium. J Oral Pathol Med 25:249-255, 1996.
21. High AS, Robinson PA, Klein CE: Discrimination of parakeratinized odontogenic keratocyst from other odontogenic and nonodontogenic cyst types by expression of a 38kd cell-surface glycoprotein. J Oral Pathol Med 22:363-367, 1993.
22. Main DMG : Epithelial jaw cysts: a clinicopathological reappraisal. Br J Oral Surg 8:114-125, 1970.
23. Scharffetter K, Balz-Hermann C, Lagrange W, et al: Proliferation kinetics-study of the growth of keratocysts. J Craniomaxillofac Surg 17:226-233, 1989.
24. Li T-J, Browne RM, Matthews JB: Quantification of PCNA+ cells within odontogenic jaw cyst epithelium. J Oral Pathol Med 23:184-189, 1994.
25. 이철영, 김문기, 김진, 박소연등: 치성각화낭의 증식능에 대한 면역조직 화학적 연구. 연세치대논문집 제8권 1-16쪽, 1993.
26. Li T-J, Browne RM, Matthews JB: Epithelial cell proliferation in odontogenic keratocysts: a comparative immunocytochemical study of Ki67 in simple, recurrent and basal cell naevus syndrome (BCNS)-associated lesions. J Oral Pathol Med 24:221-6, 1995.
27. Meghji, S, Henderson B, Bando Y, et al: Interleukin-1: the principal osteolytic cytokine produced by keratocysts. Arch Oral Biol 37:935-943, 1992.
28. Piattelli A, Fioroni M, Rubini C: Differentiation of odontogenic keratocysts from other odontogenic cysts by the expression of bcl-2 immunoreactivity. Oral Oncol 34:404-407, 1997.
29. Li T-J, Browne RM, Mathews JB: Immunocytochemical expression of growth factor by odontogenic jaw cysts. J Clin Pathol: Mol Pathol 50:21-27, 1997.