

대장암 환자에서 MMP-2 (Matrix Metalloproteinase Type 2)와 TIMP-2 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase Type 2)의 발현

순천향대학교 의과대학 외과학교실, ¹병리학교실, ²예방의학교실

백무준 · 주종우 · 채만규 · 김성용 · 이문수 · 김창호
김대중¹ · 황규윤² · 송옥평

Expression of MMP-2 (Matrix Metalloproteinase Type 2) and TIMP-2 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase Type 2) in Colorectal Cancer

Moo Jun Baek, M.D., Chong Woo Chu, M.D., Man Kyu Chae, M.D.
Sung Yong Kim, M.D., Moon Soo Lee, M.D., Chang Ho Kim, M.D.
Dae Jung Kim, M.D.¹, Kyu Yoon Hwang, M.D.² and Ok Pyung Song, M.D.

Departments of Surgery, ¹Pathology and ²Preventive Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, Chunan, Korea

Purpose: The matrix metalloproteinases (MMPs) have been implicated in proteolysis of basement membrane for initiation of metastatic cascade. Tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) are specific inhibitors of MMPs. The purpose of this study was to evaluate the expression of MMP-2 and TIMP-2 in human colorectal carcinomas. **Methods:** The paraffin blocks of 140 colorectal carcinomas were recalled and immunostained with monoclonal antibodies specific for MMP-2 and TIMP-2. These antibodies were effective on formalin fixed, paraffin embedded sections. The rate of stain was estimated, and the relationships between the expression and the stage, the differentiation, lymph node metastasis, distant metastasis and the survival rate were assessed. **Results:** MMP-2 was present in 31.4% of colorectal cancers. TIMP-2 was identified in 63.6% of tumors. The expression of MMP-2 was significantly associated with the presence of lymph-node metastasis, the stage, and the presence of distant metastasis. However the expression of TIMP-2 was not correlated with any risk factors. **Conclusions:** These results suggest that MMP-2 could predict the ability of cancer invasion and be used as a prognostic factor for the colorectal adenocarcinoma. (JKSCP 2000;16:285-292)

Key Words: Colorectal cancer, MMP-2, TIMP-2

서 론

종양이 성장하고 원발 병소에서 다른 곳으로 전이하기 위해서는 종양세포의 증식과 주변조직과의 반응이 중요한 것으로 되어 있다. 원발 병소에 국한된

종양의 전이과정을 지배하는 기전은 매우 복잡한 과정이며 여러 생화학적, 세포학적인 과정을 포함한다. 특히 암의 전이에 있어서 암 세포는 세포를 둘러싸고 있는 기저막이나 간질을 통하여 주위의 정상세포로 침윤되고 일련의 과정을 거쳐서 우리 몸의 여러 부위에 퍼지게 된다. 이와 같은 암 세포의 유리 및 전이에 큰 역할을 하는 것으로 알려진 단백질 효소 중에서 matrix metalloproteinase (MMP)가 관련되어 있는 것으로 알려져 있다.

책임저자 : 백무준, 충남 천안시 봉명동 23-20
순천향대학교 천안병원 외과(우편번호: 330-721)
(Tel: 041-570-2147, Fax: 041-571-0129)
(E-mail: ssurge@sparc.schch.co.kr)

본 논문은 순천향대학교 자체 임상연구비 보조로 이루어졌음.
본문 내용은 1999년 대한대장항문학회 추계학술대회에서 구연되었음.

Matrix metalloproteinase는 세포외 기질의 교원질(collagenous) 혹은 비교원질(noncollagenous) 요소 모두를 파괴하는 것으로^{1,2} 종양 세포에 의해 생성되는

이러한 MMP의 활동성은 종양의 전이능과 관련이 있는 것으로 알려져 있다.^{3,4}

1946년에 Fischer⁵가 처음으로 종양의 침습에 단백 분해작용이 관여한다는 사실을 기술하였는데, 종양 세포의 침습과 전이는 주위 기질을 파괴하는 단백질 분해작용과 연관이 있으며 이와 같은 전이에 결정적인 역할을 하는 것으로 혈관 기저막의 기본 구성성분인 4형 교원질(collagen)의 분해가 관여되어 종양세포가 전신 순환으로 들어가는 것을 가능하게 한다.⁶ 72-kD collagenase type IV인 MMP-2는 4형과 5형 교원질을 분해시키는 효소로서 종양세포를 전이시키는 데 깊게 관여하는 것으로 알려져 있다.

고형암에서 MMP-2의 발현은 간질세포(stromal cell)뿐 아니라, 종양세포(tumor cell)에도 나타난다. 유방암에서 MMP-2의 활동성은 악성화와 관련이 있으며,⁷ RT-PCR을 이용하여 MMP-2/TIMP-2의 정도를 측정하면 림프관 침범과 상호 관련이 있는 것으로 밝혀졌으며,⁸ 면역형광염색을 시행한 진행성 위암 세포에서의 MMP-2의 발현은 혈관침습(vascular invasion)과 관련이 있는 것으로 보고되고 있다.⁹

MMPs에 의한 단백질분해작용을 조절하는 것으로 내인성 단백질 분해효소 억제제(endogenous protease inhibitor)인 tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMPs)가 알려져 있는데, 이들은 현재까지 4가지가 발견되었고 이들 TIMPs 중 선택적 MMP-2의 억제제인 TIMP-2는 MMP-2의 작용을 차단시키는 자연생성 물질로 알려져 있다.

MMPs가 발현되는 일반적인 원칙은 첫째, 암이 진행됨에 따라 발현되는 MMPs의 종류와 수가 증가하고, 두 번째, 병기가 진행됨에 따라 MMPs의 발현양이 증가하고, 세 번째, 이러한 MMPs는 암 세포와 암 조직 주위 정상기질에서 주로 생성된다는 것이다. 여러 단백질분해효소 가운데 소화기 암에서는 주로 MMP-2와 MMP-9이 관찰되었으며 위암이나 방광암, 폐암 또는 유방암 등에서도 활성형의 MMPs의 발현이 증가할수록 암의 침윤도가 증가함이 확인되어 이들을 억제하는 개념이 새로운 암 전이 억제 치료법으로 이용될 가능성이 제시되고 있다.

저자들은 대장암 환자에서 이와 같은 MMP-2와 이의 선택적 억제제로 알려진 TIMP-2가 어느 정도 발현하는지를 보고 이들의 발현이 종양의 침윤 및 전이와 관련이 있는지를 알아보며 또 이들이 대장암의 예후인자로서 유용한지 여부 등을 살펴보기 위하여 본 연구를 계획하였다.

방 법

1) 연구대상

1991년 1월부터 1997년 7월까지 대장암으로 진단 받고 수술을 시행한 환자 중 수술 후 적출한 조직의 보관 상태가 양호한 대장암 환자 140예를 대상으로 이들 조직의 면역화학적 염색을 시행하여 MMP-2 및 TIMP-2의 발현양상을 조사하고 이들의 병기 및 암 조직의 분화도, 생존율 등과의 관계를 알아보았다. 환자의 생존율 측정은 수술을 시행한 순간부터 환자의 추적조사가 끝난 1999년 8월까지로 하였다.

2) 통계적 검증

자료의 입력은 Excel 프로그램을 이용하였고 필요한 통계분석은 SAS나 SPSS를 이용하였다. 자료의 분포에 대한 1차적인 분석 후 연속변수의 평균에 대한 차이는 student's t-test로 검정하였으며 범주형 자료는 Chi-square test를 이용하였다. 생존율은 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 산출하였으며 생존율의 차이는 Log rank test를 이용하여 유의성을 검증하였다. 생존율에 영향을 미치는 혼란변수를 통제하기 위한 다변량 분석은 Cox proportional hazard model을 이용하여 독립적인 설명변수를 알아보려고 하였다. 모든 통계적 분석은 양측 검정을 이용하였으며 유의성은 p 값이 0.05 이하인 경우 통계적인 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

3) 면역화학적 염색

paraffin 포매 절편을 5 μ m 두께로 박절한 후 조직 슬라이드를 57°C oven에서 1시간 고정 후 xyline과 grade alcohol을 거쳐 증류수로 2회 수세하였다. 항원 부활을 위해 MMP-2, TIMP-2는 0.01 M sodium citric acid에 넣고 microve에서 20분간 가온하여 30분간 식힌 후 수세하였다. 내인성 peroxidase를 제거하기 위하여 3% 과산화수소(3% H₂O₂)에 30분간 작용시킨 후 증류수를 제거하였다. 비특이적인 바탕 착색을 감소시키기 위해 정상 혈청(Zymed, LAB-SA DETECTION SYSTEM Kit)을 10분간 반응시킨 후 수세하지 않고 일차항체는 MMP-2의 경우 MMP-2 단일 클론항체(Neomarkers Inc. Union city, CA, USA)를 1 : 70으로 희석하여 상온에서 1시간 두었고, TIMP-2의 경우에는 TIMP-2 단일 클론항체(Chemicon International Inc. Temecula, CA, USA)를 1 : 200으로 희석하여 상온에

서 1시간 둔 다음 그 후 PBS로 3회 3분씩 수세하고 이차항체(Zymed. LAB-SA DETECTION SYSTEM Kit)를 20분간 작용시켰다. 그 후 PBS buffer (pH 7.4)로 3분씩 3회 수세하고 Streptavidin (Zymed. LAB-SA DETECTION SYSTEM Kit)을 20분간 작용시켰다. PBS buffer (pH 7.4)로 3분씩 3회 수세하고 DAB Kit (Zymed laboratories, INC)로 5~10분간 발색하고 수세하였으며 hematoxyline에 5분간 핵 염색하여 탈수 투명과정을 거쳐 permount로 봉입 후 검경하였다.

4) 조직병리학적 평가

염색 결과는 환자의 임상적인 정보를 갖고 있지 않은 2명의 병리의사가 광학현미경으로 관찰하여 판독하였는데, 대조군에서와 같이 발현이 거의 되지 않는 경우를 (-), 약하고 국소 발현인 경우 (+), 강하게 미만성으로 발현되는 경우를 (++)로 판독하였다.

결 과

전체 140명의 환자 중 남자가 78예(55.7%), 여자가 62예(44.3%)이었으며 연령은 30세에서 88세 사이로 평균 61.4세이었다. 환자들의 추적 조사 기간은 3개월에서 91개월 사이로 평균 42.7개월이었다. 종양의 위치는 비만곡부를 경계로 좌우를 구분하였을 때, 우측 대장에 위치한 경우가 49예(35.5%), 좌측 대장에 위치한 경우가 90예(64.7%)이었다. 병기는 Dukes 병기 분류상 A가 4예(2.8%), B가 82예(58.6%), C가 40

Table 1. Clinicopathological characteristics of 140 patients

Gender	Male	78 (55.7%)
	Female	62 (44.3%)
Age	30~88 years	
	(mean 61.4 years)	
Duration	3~91 months	
	(mean 42.7 months)	
Location	Right colon	49 (35.3%)
	Left colon	90 (64.7%)
Dukes' stage	A	4 (2.8%)
	B	82 (58.6%)
	C	40 (28.6%)
	D	14 (10.0%)
MMP-2	Negative	96 (68.6%)
	Positive	44 (31.4%)
TIMP-2	Negative	51 (36.4%)
	Positive	89 (63.6%)

예(28.6%), D가 14예(10.0%)이었다. MMP-2와 TIMP-2의 발현율은 MMP-2가 발현된 경우가 44예(31.4%), TIMP-2가 발현된 경우는 89예(63.6%)이었다(Table 1). MMP-2의 발현과 여러 임상 병리학적 예후 인자들과의 연관 관계에서 세포의 분화도와는 관계가 없었으며 암 세포의 림프절 전이와 MMP-2의 발현과의 관계에서는 림프절 전이가 있는 경우에 MMP-2의 발현이 유의하게 증가하였다(Table 2). 암 병기와 MMP-2의 발현과의 관계를 보면 병기가 점차 진행될수록 MMP-2의 발현율이 증가하였으며 원격전이가 있는 군과 원격전이가 없는 군을 구분하였을 때는 원격전이가 있는 군에서 MMP-2의 발현이 유의하게 증가하였다(Table 3).

반면 MMP-2의 선택적 억제제로 알려진 TIMP-2의 발현과 다른 임상병리학적 예후인자의 관계를 보

Table 2. Expression of MMP-2 related to cell differentiation and lymph node metastasis

	Negative (%)	Positive (%)	Total No. (%)	p value
Differentiation				NS
Well	26 (18.6)	14 (10.0)	40 (28.6)	
Moderate	63 (45.0)	26 (18.6)	89 (63.6)	
Poor	4 (2.8)	4 (2.8)	8 (5.7)	
Mucinous	3 (2.1)	0 (0.0)	3 (2.1)	
Lymph node				0.05
Negative	66 (47.1)	23 (16.5)	89 (63.6)	
Positive	30 (21.4)	21 (15.0)	51 (36.4)	

NS = non-significant.

Table 3. Expression of MMP-2 related to Dukes' stage and distant metastasis

	Negative (%)	Positive (%)	Total No. (%)	p value
Dukes' stage				0.04
A	2 (1.4)	2 (1.4)	4 (2.8)	
B	62 (44.3)	20 (14.3)	82 (58.6)	
C	26 (18.6)	14 (10.0)	40 (28.6)	
D	6 (4.3)	8 (5.7)	14 (10.0)	
Distant metastasis				0.03
Absent	90 (64.3)	36 (25.7)	126 (90.0)	
Present	6 (4.3)	8 (5.7)	14 (10.0)	

Table 4. Expression of TIMP-2 related to cell differentiation and lymph node metastasis

	Negative (%)	Positive (%)	Total No. (%)	<i>p</i> value
Differentiation				NS
Well	12 (8.6)	28 (20.0)	40 (28.6)	
Moderate	35 (25.0)	54 (38.6)	89 (63.6)	
Poor	4 (2.8)	4 (2.8)	8 (5.7)	
Mucinous	0 (0.0)	3 (2.1)	3 (2.1)	
Lymph node				NS
Negative	30 (21.4)	59 (42.1)	89 (63.6)	
Positive	21 (15.0)	30 (21.4)	51 (36.4)	

NS = non-significant.

Table 5. Expression of TIMP-2 related to Dukes' stage and distant metastasis

	Negative (%)	Positive (%)	Total No. (%)	<i>p</i> value
Dukes' stage				NS
A	0 (0.0)	4 (2.8)	4 (2.8)	
B	29 (20.7)	53 (37.9)	82 (58.6)	
C	17 (12.1)	23 (16.5)	40 (28.6)	
D	5 (3.6)	9 (6.4)	14 (10.0)	
Distant metastasis				NS
Absent	46 (32.8)	80 (57.2)	126 (90.0)	
Present	5 (3.6)	9 (6.4)	14 (10.0)	

NS = non-significant.

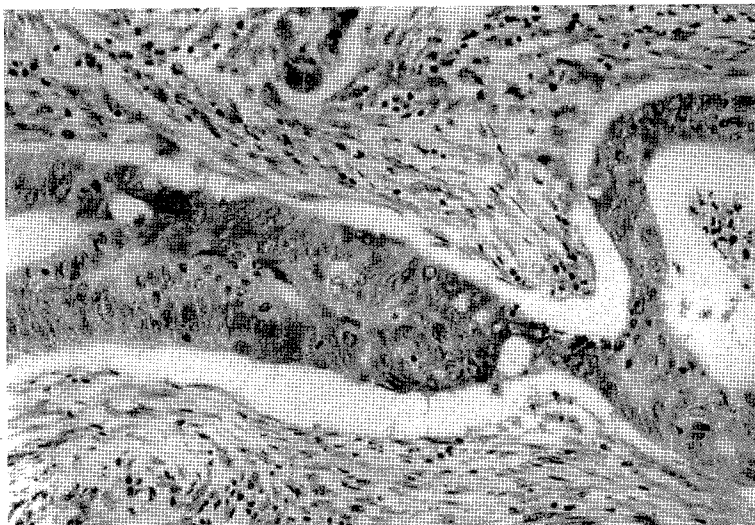


Fig 1. Immunohistochemical stain of MMP-2 in colonic adenocarcinoma. There is strong, cytoplasmic immunostaining of the neoplastic colonic epithelia ($\times 400$).

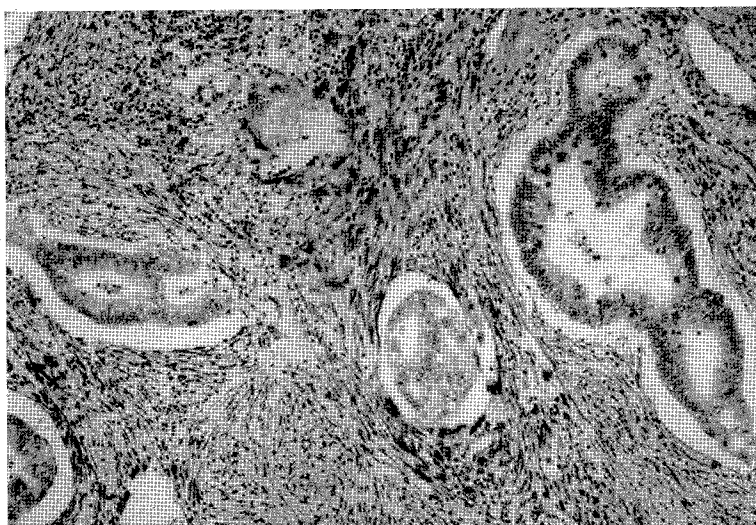


Fig 2. Intense staining of TIMP-2 in colon cancer stroma and weak staining of the neoplastic glands ($\times 200$).

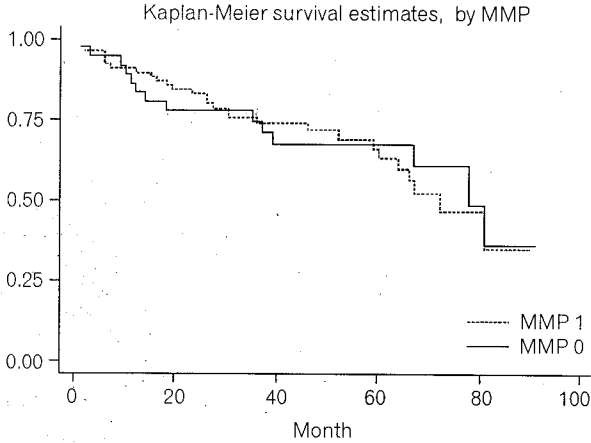


Fig 3. Survival curves by expression of MMP-2. No significant difference in survival was observed using a log-rank test (p=0.883).

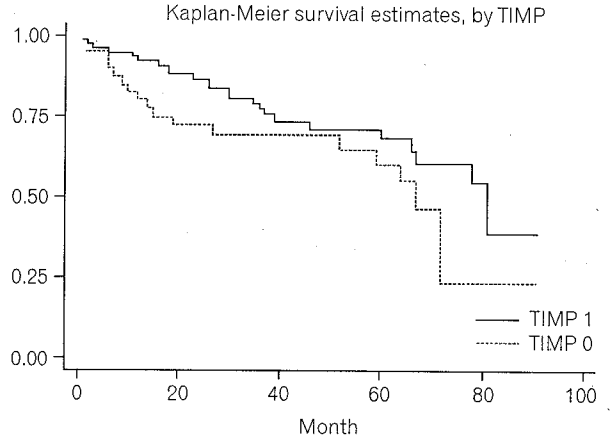


Fig 4. Survival curves by expression of TIMP-2. No significant difference in survival was observed using a log-rank test (p=0.145).

면 세포의 종류 및 분화도, 림프절 전이 유무, 병기의 진행 정도, 원격전이 여부 등과 서로 상관 관계가 나타나지 않았다(Table 4, 5).

또한 MMP-2의 발현과 환자의 예후와의 관계에서는 환자의 생존율과 MMP-2의 발현여부에서 통계적인 의의를 찾을 수 없었으며 TIMP-2의 발현과의 관계에서도 환자의 생존율과 TIMP-2의 발현과는 서로 관계가 없었다(Fig. 3, 4). 또 MMP-2와 TIMP-2의 발현을 서로 비교하였을 때에도 서로 상관 관계가 없었다.

고 찰

MMPs가 발현되는 일반적인 원칙은 암이 진행됨에 따라 발현되는 MMPs의 종류와 수가 증가하며 병기가 진행함에 따라 각 MMPs의 발현량이 증가하고 MMPs는 암세포와 주위 정상기질에서 주로 생성된다는 것이다. 또한 MMPs의 선택적 억제제로 작용하는 TIMPs는 현재까지 4가지가 발견되어 있으며 대부분의 MMPs들을 광범위하게 억제한다. 종양세포에서 이들 물질의 발현여부는 종양의 침습과 전이여부를 예측하고 확인하는 것만이 아니라 종양의 진행을 방지하는 데도 도움을 얻을 수 있을 것으로 생각되고 있다.¹⁰

여러 MMPs family 중에서 대장암과 관련이 있는 것으로 72 kDa의 gelatinase A인 MMP-2와 92 kDa의 gelatinase B인 MMP-9이 알려져 있다. 이들 물질이 대장암 환자에서 종양이나 종양 주위의 간질조직에서 높게 관찰된다. MMP-2와 MMP-9은 유방암¹¹이나

방광암,¹² 난소암, 그리고 전립선 암¹³ 등 여러 악성종양에서 발현되며 악성화 정도와 암의 침습과 관련이 있는 것처럼 보인다.

본 연구에서 대장암 환자의 면역조직화학 염색법을 이용하여 관찰한 결과 MMP-2의 발현은 44예의 환자에서 양성으로 나타났는데, MMP-2는 종양의 상피세포와 종양 주위의 간질에서 발현되는 것을 관찰할 수 있었고, 이 MMP-2의 발현은 세포의 분화도와는 관계가 없었으나 림프절 전이가 있는 환자에서 발현이 더 되는 것으로 나타났으며 병기가 진행될수록 발현율이 증가하는 것으로 나타났다. 또 원격 전이가 있는 군에서 MMP-2의 발현율이 증가하였으나 생존율과는 관계가 없는 것으로 나타났다.

Hoyhta등¹⁴의 연구에서는 MMP-2의 경우 주로 종양 세포의 세포질에서 발현되었고 주위의 섬유아세포에서도 발현이 되었다고 하였으며 Ring등¹⁵과 Levy등¹⁶은 대장암 환자에서 MMP-2의 발현을 조사한 결과 MMP-2의 경우는 종양 조직의 상피에만 염색이 되며 간질이나 기저막에는 염색이 되지 않는다고 하였으나 저자들의 경우에는 종양조직의 상피에서만 아니라 종양 주위의 간질에서도 발현이 되는 것을 관찰하였다. Gallegos등¹⁷은 MMP-2가 종양의 간질에서만 발현이 된다고 하였으며 종양의 병기와는 관계가 없다고 하였고, Tryggvason등¹⁸도 면역화학염색을 이용하여 침습 가장자리(invasive edge) 근처 섬유아세포에서 MMP-2가 양성으로 나타남을 관찰하였으며 Pyke등¹⁹은 선암의 간질 섬유아세포와 섬유아세포 유사세포(fibroblast like-cell)에서 MMP-2의 mRNA를 관찰하였으나 종양의 상피에서는 관찰하지 못하였다고

하면서 이와 같이 면역화학염색에서와 mRNA의 발현이 차이가 있는 것은 mRNA의 발현과 존재하는 단백질의 양 사이에 직접적인 연관이 부족하기 때문이라고 하였다.

또 연구자¹⁵에 따라서는 MMP-2 염색의 강도 및 분포와 병기 및 생존기간과는 상관관계가 없다고 하였으나, 세포의 분화도에 있어서는 저분화암일수록 고분화암이나 중등도 분화암에 비해 MMP-2의 발현이 음성으로 나타난다고 하였다. 반면에 Liabakk등²⁰은 MMP의 반응성이 종양의 분화와는 관계가 없다고 하였다. 그러나 다른 여러 연구자들^{14,20,21}은 종양 상피세포에서의 MMP-2의 발현과 암의 병기와는 무관하다고 하였다.

이와 같이 면역화학적 염색 방법으로 MMP-2의 발현과 예후와의 연관성을 나타내는데 실패하는 이유는 이 염색법이 활동성 MMP-2와 잠재성 MMP-2를 구분하지 못하기 때문으로 생각되는데 Allgayer등⁶은 위암 환자에서 MMP-2의 발현과 여러 예후 인자와의 관계를 면역조직화학을 이용하여 조사하였는데, MMP-2가 종양 세포에서 뿐만 아니라 주위 기질에서도 발현됨을 증명하였고, MMP-2의 발현과 환자의 M 병기와 Lauren's 분류와 관계가 있다고 하였으며, MMP-2 발현의 증가와 예후와는 독립적인 관계가 없다고 하였다. Murray등²²은 역시 위암에서 종양세포의 세포질에서 주로 발현되나 정상 위 조직에서는 발현되지 않는다고 하였다. 그러나 gelatin zymography를 이용하면 전체 MMP-2 중 활동형의 비가 정상조직에서 보다 암 조직에서 높게 나타나며 조기위암에서보다 진행성 위암에서 더 높게 나타난다.⁹

이러한 결과로 MMP-2의 생물학적이고 예후에 관한 관련성은 MMP-2의 발현만이 아니라 효소의 활성(enzymatic activity)과도 관련이 있다는 결론을 내릴 수 있다. 또한 MMP-2 단독으로만이 아니라 이 물질의 선택적 억제제로 알려진 TIMP-2와의 균형이 예후를 결정하는 것으로 중요하게 작용한다고 가정하기도 한다.¹⁰

Nuovo등²³은 23예의 자궁경부암 조직을 RT-in situ-PCR의 방법으로 분석하여 MMP-2/TIMP-2의 비가 1일 때, 예후가 좋은 반면 MMP-2의 비가 증가하면 예후가 나쁘다는 것을 증명하였다. 그러므로 종양 조직내에서의 MMP-2의 정도가 종양의 전이능을 예측하는 데 중요한 표지로 이용될 수 있다.

Type IV collagenase의 활동성은 TIMPs (tissue inhibitors of metalloproteinases)에 의해 조절되는데,

TIMP-1은 주로 MMP-9에 영향을 미치고 TIMP-2는 주로 MMP-2에 영향을 미친다.²⁴⁻²⁶

TIMP-2가 존재하지 않으면 MMP-2의 효소 작용이 일어날 수 있으나 TIMP-2가 존재하는 경우 proenzyme에 결합하여 자가단백분해작용의 활성화를 방지하고 TIMP-2에 의해 MMP-2의 작용이 완전히 억제되게 된다.²⁷ 그러므로 in vivo에서 MMP-2의 활동성은 TIMP-2의 조직내 정도와 유용성에 의해 좌우될 수 있다.¹⁴ 또한 이러한 MMPs와 TIMP의 균형이 조직의 항상성 유지와 세포외 간질의 교체에 결정적이다.

Ring등¹⁵은 TIMP-2의 세포외 간질에서 양성 발현은 종양이 국한된 종양인지 전이성 종양인지와 상관관계가 있다고 하여 예후를 판단하는 데 가치가 있다고 하였는데, 기저막이나 간질에 TIMP-2가 양성으로 발현되는 경우 종양이 국한적으로 있는 경우가 많고 또 환자의 예후와도 관계가 있다고 하였다. 그러나 본 저자들의 연구에서는 TIMP-2의 발현과 세포외 분화도, 임파절 전이 유무, 원격전이 여부 등으로 상관관계가 없었다.

TIMP-2의 분포에 관하여서도 대장암에서 주로 TIMP-2가 종양세포 주위의 간질에서 발현된다고 하였으며¹⁵ 함등²⁸도 암 세포보다는 기질에서 주로 발현되며 특히 신경세포와 혈관주위에서 발현되었다고 하였다. Murray등²²은 위암 조직에서 종양세포에서 주로 발현되며 기질에서도 발현이 되나 정상 위 조직에서는 발현이 되지 않는다고 하였다. 저자들의 경우는 고 배율에서 종양의 상피세포에서는 거의 발현이 되지 않았고 주로 기질에 진한 갈색으로 염색되는 것을 보여 주었다. 이는 다른 연구자들이 보고하는 바와 유사한 결과이다.^{14,21,29}

또한 저자들의 결과는 Poulsom등²⁹이 대장암의 세포에서 mRNA를 측정하여 연구한 것과 같은 결과를 나타내는데 이들은 12개의 대장암 조직 중 10개에서 그리고 3개의 대장 선종 조직 중 2개에서 조직의 기질에 TIMP-2의 mRNA의 발현을 볼 수 있었다고 하였다.

대장암 조직에서 이와 같은 TIMP-2는 비활성형의 MMP-2와 특이적 결합을 하여 세포외 기질의 생성과 분해의 균형을 유지하는 역할을 하게 된다. 따라서 이론적으로는 대장암조직에서 MMP-2의 활성이 TIMP-2의 활성보다 증가할 경우 세포외 기질을 분해하는 능력이 증가하게 되는 것이다.

결 론

본 저자들이 연구한 결과에 따르면 대장암 환자에서 MMP-2의 발현이 증가함이 확인되었으며 암이 진행할 수록 이의 발현이 증가하여 대장암 조직에서의 MMP-2의 면역조직학적 발현이 종양의 침윤능을 예측할 수 있는 한 방법이 될 수 있을 것으로 생각한다.

REFERENCES

- Okada Y, Nagase H, Harris ED Jr. A metalloproteinase from human rheumatoid synovial fibroblasts that digests connective tissue matrix components: purification and characterization. *J Biol Chem* 1986;261:14245-55.
- Liotta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG. Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation. *Cell* 1991;64:327-36.
- Nakajima M, Welch DR, Belloni PN, Nicolson GL. Degradation of basement membrane type IV collagen and lung subendothelial matrix by rat mammary adenocarcinoma cell clones of differing metastatic potentials. *Cancer Res* 1987;47:4869-76.
- Stetler-Stevenson WG. Type IV collagenases in tumor invasion and metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 1990;9:289-303.
- Fischer A. Mechanism of the proteolytic activity of malignant tissue cells. *Nature* 1946;157:422-44.
- Allgayer H, Babic R, Beyer BCM, Grutzner KU, Tarabichi A, Schildberg FW, et al. Prognostic relevance of MMP-2 in gastric cancer. *Oncology* 1998;55:153.
- Davies B, Miles DW, Happerfield LC, Naylor MS, Bobrow LG, Ruben RD, et al. Activity of type IV collagenases in benign and malignant breast disease. *Br J Cancer* 1993;67:1126-31.
- Onisto M, Riccio MP, Scannapieco P, Caenazzo C, Griggio L, Spina M, et al. Gelatinase A/TIMP-2 imbalance in lymph-node-positive breast carcinomas, as measured by RT-PCR. *Int J Cancer* 1995;63:621-26.
- Nomura H, Fujimoto N, Seiki M, Mai M, Okada Y. Enhanced production of matrix metalloproteinases and activation of matrix metalloproteinase 2 (gelatinase A) in human gastric carcinomas. *Int J Cancer (Pred Oncol)* 1996;69:9-16.
- Stetler-Stevenson WG, Krutzsch HC, Liotta LA. Tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP-2): A new member of the metalloproteinase inhibitor family. *J Biol Chem* 1989;264:17374-8.
- Davies B, Miles DW, Happerfield LC, Naylor MS, Bobrow LG, Rubens RD, et al. Activity of type IV collagenases in benign and malignant breast disease. *Br J Cancer* 1993;67:1126-31.
- Davies B, Waxman J, Wasan H, Abel P, Williams G, Krauz T, et al. Level of matrix metalloproteinases in bladder cancer correlate with tumor grade and invasion. *Cancer Res* 1993;53:5365-9.
- Naylor MS, Stamp GW, Davies BD, Balkwill FR. Expression and activity of MMPs and their regulators in ovarian cancer. *Int J Cancer* 1994;58:50-6.
- Hoyhtya M, Fridman R, Komarek D, Porter-Jordan K, Stetler-Stevenson WG, Liotta LA, et al. Immunohistochemical localization of matrix metalloproteinase 2 and its specific inhibitor TIMP-2 in neoplastic tissues with monoclonal antibodies. *Int J Cancer* 1994;56:500-5.
- Ring P, Johansson K, Hoyhtya M, Rubin K, Lindmark G. Expression of tissue inhibitor of metalloproteinases TIMP-2 in human colorectal cancer - a predictor of tumor stage. *Br J Cancer* 1997;76:807-12.
- Levy AT, Cioce V, Sobel ME, Garbisa S, Grigione WF, Liotta LA. Increased expression of the Mr 72,000 type IV collagenase in human colonic adenocarcinoma. *Cancer Res* 1991;51:439-444.
- Gallegos NC, Smales C, Savage FJ, Hembry RM, Boulos PB. The distribution of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in colorectal cancer. *Surgical Oncology* 1995;4:113-9.
- Tryggvason K, Hoyhtya M, Pyke C. Type IV collagenases in invasive tumors. *Breast Cancer Res Treat* 1993;24:209-218.
- Pyke C, Ralfkiaer E, Tryggvason K, Dano K. Messenger RNA for two type IV collagenases I located in stromal cells in human colon cancer. *Am J Pathol* 1993;142:359-65.
- Liabakk NB, Talbot I, Smith RA, Wilkinson K, Balkwill F. Matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) and matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) type collagenases in colorectal cancer. *Cancer Res* 1996;56:190-6.
- Urbanski SJ, Edwards DR, Hershfield N, Huchcroft SA, Shaffer E, Sutherland L, et al. Expression pattern of metalloproteinases and their inhibitors changes with the progression of human sporadic colorectal neoplasia. *Diagn Mol Pathol* 1993;2:81-9.
- Murray GI, Duncan ME, Arbuckle E, Melvin WT, Fothergill JE. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gastric cancer. *Gut* 1998;43:794-9.
- Nuovo GJ, MacConnell PB, Simsir A, Valea F, French

- DL. Correlation of the in situ detection of polymerase chain reaction-amplified metalloproteinase complementary DNAs and their inhibitors with prognosis in cervical carcinoma. *Cancer Res* 1995;55:267-75.
24. Liotta LA, Steler-Stevenson WG. Metalloproteinases and cancer invasion. *Semin Cancer Biol* 1990;1:99-106.
25. Hayakawa MG. Tissue inhibitors of metalloproteinases and their cell growth promoting activity. *Cell Struct Func* 1994;19:109-4.
26. Birkedal-Hansen H. Proteolytic remodeling of extracellular matrix. *Curr Opin Cell Biol* 1995;7:728-35.
27. Fridman R, Fuerst TR, Bird RE, Hoyhtya M, Okelkuct M, Kraus S, Komarek D, Liotta LA, Berman ML, Steler-Stevenson WG. Domain structure of human 72-kDa gelatinase/type IV collagenase. Characterization of proteolytic activity and identification of the tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2) binding regions. *J Biol Chem* 1992;267:15398-405.
28. 함수연, 이종화, 고병균, 조홍래, 최대화, 남창우 등. 위암, 대장암에서의 TIMP-2 (tissue inhibitors of metalloproteinase-2)의 발현과 방사선학적 림프절 침범의 연관성에 대하여. *대한암학회지* 1999;31:9-15.
29. Poulson R, Pignatelli M, Steler-Stevenson WG, Liotta LA, Wright PA, Jeffery RE, et al. Stromal expression of 72 kDa Type IV collagenase (MMP-2) and TIMP-2 mRNAs in colorectal neoplasia. *Am J Pathol* 1992;141:389-96.
-