

## 대장 선종과 선암종에서 MUC2 및 MUC6의 발현

전북대학교 의과대학 병리학교실

박호성 · 공태식 · 장규윤 · 정명자 · 문우성 · 이동근 · 강명재

### Expression of MUC2 and MUC6 in Colorectal Adenomas and Adenocarcinomas

Ho Sung Park, M.D., Tae Shik Kong, M.D., Kyu Yun Jang, M.D., Myoung Ja Chung, M.D., Woo Sung Moon, M.D., Dong Geun Lee, M.D., Myoung Jae Kang, M.D.

Department of Pathology, Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

**Purpose:** Although the expression of MUC2 is seen in colorectal tumors, there have been few reports about the expression of MUC6 in colorectal tumors. The aim of this study was to investigate the expressions of MUC2 and MUC6 in normal colorectal tissues and in tumors, as well as the association of MUC2 and MUC6 expressions with prognostic factors. **Methods:** Twenty (20) cases of colorectal adenomas treated by using an endoscopic polypectomy and 30 cases of colorectal carcinomas treated by using a resection were collected. Ten (10) normal tissue samples were obtained apart from the carcinomas. Sections were used for MUC2 and MUC6 immunostaining. The expressions of MUC2 and MUC6 were scored by using the sum of the percentages of the stained cells and the intensity of staining. **Results:** All of the ten normal colorectal tissues expressed MUC2 and MUC6. Of the 20 adenomas, 19 cases (95%) were MUC2 positive, and 17 cases (85%) were MUC6 positive. Adenomas with severe atypia tended to express lower levels of MUC2 and MUC6 than those with mild or moderate atypia. Of the 30 carcinomas, 28 cases (93%) were MUC2 positive and 19 cases (63.3%) were MUC6 positive. Colorectal mucinous carcinomas differed significantly from non-mucinous carcinomas in strong MUC6 expression. MUC2 expression showed a significant association with lymph-node metastasis. **Conclusions:** The results suggest that MUC6 is expressed in normal colorectal tissues and tumors, that MUC6 expression is especially strong in mucinous carcinomas, and that MUC2 expression is associated with lymph-node metastasis, among the prognostic factors. **J Korean Soc Coloproctol 2005;21:193-200**

ssion is especially strong in mucinous carcinomas, and that MUC2 expression is associated with lymph-node metastasis, among the prognostic factors. **J Korean Soc Coloproctol 2005;21:193-200**

**Key Words:** MUC2, MUC6, Colorectum, Adenoma, Adenocarcinoma

점액소 2, 점액소 6, 대장, 선종, 선암종

### 서 론

대장암은 우리나라에서 남녀 공히 네 번째로 흔하게 발생하는 암으로, 최근 식생활의 변화와 더불어 대장암의 발생률과 이에 의한 사망률도 급속히 증가하는 추세이다. 샘 상피조직의 특징적인 소견의 하나는 점액소의 합성과 분비인데, 이 점액소는 분자량이 높은 당단백으로 상피 표면을 보호하는 중요한 역할을 한다. 지금까지 다수의 인체 점액소(MUC1-MUC9, MUC11-MUC13)가 확인되었으며,<sup>1-5</sup> 이들 점액소는 세포 및 장기에 따라 상이하게 발현한다. MUC1은 대부분의 극성(polarized) 상피세포에서 생성되고,<sup>6</sup> MUC2는 소장 및 대장에서,<sup>6,7</sup> MUC3는 주로 소장에서,<sup>6</sup> MUC4는 호흡기에서,<sup>6</sup> MUC5는 호흡기계 및 위 조직에서,<sup>6,8</sup> MUC6는 위와 담낭에서,<sup>6,9</sup> MUC7은 주로 악하샘에서 생성된다.<sup>6,10</sup> 대장 선암종을 포함한 많은 인체 악성종양에서 점액소 생성률과 당화(glycosylation) 정도의 변화가 보고된 바 있으며,<sup>11-13</sup> 여러 가지 점액소 항원 중 MUC1과 MUC2가 가장 잘 알려져 있다.

접수: 2004년 12월 6일, 승인: 2005년 8월 2일  
책임저자: 강명재, 561-180, 전주시 덕진구 금암동 산 2-20번지  
전북대학교 의과대학 병리학교실  
Tel: 063-270-3075, Fax: 063-270-3135  
E-mail: mjkgang@chonbuk.ac.kr

이 논문은 2003년도 전북대학교의 지원 연구비에 의하여 연구되었음.

Received December 6, 2004, Accepted August 2, 2005  
Correspondence to: Myoung Jae Kang, Department of Pathology, Chonbuk National University Medical School, San 2-20 Geumam-dong, Deokjin-gu, Jeonju 561-180, Korea.  
Tel: +82-63-270-3075, Fax: +82-63-270-3135  
E-mail: mjkgang@chonbuk.ac.kr

MUC1은 막결합형(membrane-associated) 점액소로 대부분의 상피조직에서 발현되며, 대장을 포함한 다양한 악성 종양에서 MUC1 발현이 증가한다는 보고가 있다.<sup>14</sup> MUC2는 대장의 주요 분비형(secreted) 점액소로 알려져 있으며, 술잔세포(goblet cell)에 특이한 점액소이다.<sup>15</sup> MUC2는 대장의 선종과 점액암종에서 발현이 증가하고, 선종에서 기원한 비점액암종에서는 그 발현이 감소한다고 보고되었다.<sup>16</sup> 이와 같이 대장에서 발생한 종양에서 MUC1과 MUC2 발현에 관한 연구는 물론 MUC4나 MUC5 등의 점액소 발현에 대한 연구도 비교적 활발하게 이루어졌다.<sup>17</sup> 이들 점액소 외에 샘 조직에서 기원한 종양에서 MUC6 발현에 관한 연구를 접할 수 있는데, MUC6은 위 유문샘형 분비 점액소로서, 유방의 침습성 관암종보다 점액암종에서 그 발현이 증가한다는 보고가 있다.<sup>18</sup> 또한 위암, 폐암, 그리고 췌장암에서도 MUC6의 발현이 보고되었으나,<sup>19,21</sup> 대장에서 발생한 종양에서는 지금까지 발현 여부에 대한 보고가 없다.<sup>19,21</sup>

MUC2는 대장의 주요 점액소이고 대장에서 MUC6에 대한 연구가 없기 때문에 저자는 대장의 정상 점막, 선종 및 선암종에 대하여 MUC2와 MUC6에 대한 면역조직화학적 염색을 시행하여 대장의 정상 점막 및 종양에서 MUC6의 발현 여부를 관찰하고 MUC2 및 MUC6의 발현 양상을 비교함으로써, 이들의 발현이 환자의 연령, 성별, 종양의 크기, 분화도, 조직형, 종양 세포 침습 깊이 및 림프절 전이 유무 등 기존의 예후인자와 관계가 있는지 알아보려고 하였다.

## 방 법

2001년 1월부터 2003년 11월까지 전북대학교병원에서 내시경하 용종절제술로 진단한 대장의 선종 20예와 내시경하 조직검사서 선암종으로 진단받고 외과적 절제술을 시행한 30예를 연구 대상으로 하였다. 검체의 H-E 염색 표본을 재검하여 조직학적 분화도 분류가 비교적 명확하고, 파라핀 블록의 보관 상태가 양호한 예를 선택하였으며, 대조군으로는 선암종으로 진단되어 외과적 절제술을 시행한 검체에서 병소 주위의 점막조직을 이용하였다.

### 1) 임상기록

연구 대상 환자들의 임상기록지를 재검토하여 연령, 성별, 조직학적 분화도, 종양세포의 침습 깊이, 림프절 전이 여부 등을 조사하였다.

### 2) 선종과 선암종의 조직학적 분화도 및 종양세포 침습 깊이에 따른 구분

선종은 상피세포 이형성과 선(腺) 구조의 변화 정도에 따라 정도의 비정형성을 보이는 선종, 중등도의 비정형성을 보이는 선종 및 고도의 이형성을 보이는 선종으로 분류하였다. 선암종은 종양 세포의 분화도에 따라 고분화 선암종, 중등도 분화 선암종, 저분화 선암종 및 점액암종으로 분류하였으며, 위와 같은 분류는 두 명의 병리 전문가가 독립적으로 검정한 후 일치된 예만을 선정하였다. 또 종양세포의 침습 깊이에 따라 종양은 근층을 침범한 군과 근층 밖을 침범한 군(장막하 조직, 장막, 또는 장막외 조직을 침범한 종양)으로 분류하여 각각 10예 및 20예씩을 이용하였다.

### 3) 면역조직화학적 염색

면역 염색은 파라핀 포매조직으로부터 4  $\mu$ m 두께의 조직 절편을 얻어 MUC2 (Serotec, Oxford, UK) 및 MUC6 (Neomarker, California, USA)에 대한 다클론항체를 면역염색용 1차 항체로 사용하였으며, Microprobe Detection System을 이용하여 avidin-biotin-peroxidase complex (ABC)법으로 다음과 같이 시행하였다. 전 과정을 간단히 기술하면 슬라이드에 부착시킨 조직절편을, xylene과 Histoclear (National diagnostics, Manville, USA)를 1 : 3의 비율로 혼합한 용액을 이용하여 1분씩 7번 반복하여 탈파라핀하고 60°C에서 부착시켰다. 실온에서 무수알콜을 이용하여 탈수시킨 후 automation buffer (Biomed, Foster, USA)로 수세하고, 10 mM citrate 완충액(pH 6.0)에 담근 후 microwave oven에서 20분간 처리하였다. 조직내 내인성 과산화효소의 작용을 억제하기 위하여 Endo/Blocker (Biomed, Foster, USA)에 40°C에서 2분간 반응시킨 후 automation buffer로 수세하였다. 조직항원과 항체의 비특이적인 결합을 억제하기 위하여 tissue conditioner (Dako, Carpinteria, USA)에 40°C에서 3분간 반응시키고 1 : 200으로 희석한 1차 항체를 40°C에서 12시간 부치시킨 후 automation buffer로 수세하였다. Biotin이 부착된 2차 항체(Dako, Carpinteria, USA)를 실온에서 8분간 반응시킨 후 automation buffer로 수세하고, 과산화효소의 역가를 증대시키기 위하여 peroxidase enhancer (Biomed, Foster, USA)를 8분간 적용하였다. Chromogen (concentrated 3-amino-9-ethylcarbazole (AEC)) 한 방울, 2% hydrogen peroxide 한 방울, chromogen buffer 두 방울과 증류수 5 ml 혼합 용액으로 40°C에서 10분간 두 번 반복하여 발색시킨 후

증류수로 수세하였다. 헤마톡실린으로 대조염색하여 crystal mount로 봉입한 후 검정하였다.

4) 면역염색의 판정 및 평가

본 연구에서 면역염색을 시행한 두 가지 단백질, 즉 MUC2와 MUC6의 염색 결과에 대하여 다음과 같이 기준을 동일하게 적용하였다. 광학현미경 하에서 세포질이 적갈색으로 보이는 경우를 양성으로 판정하였으며, 음성인 경우는 0점, 정상 대장 상피 세포 또는 종양 세포 중 양성인 세포가 10% 미만인 경우는 1점, 10~30%인 경우는 2점, 30% 이상인 경우는 3점으로 하였다. 또 염색 강도는 반응이 없을 때를 0점, 약할 때를 1점, 강할 때를 2점으로 하여 염색 범위와 강도의 두 가지 요소를 고려한 점수가 0점에서 5점까지 되도록 하였다.

5) 통계학적 분석

연구 결과에 대한 통계학적 유의성의 검증은 Student's t-test, ANOVA 분산분석 및 Mann-Whitney U test에 의한 통계처리를 이용하였다.

결 과

1) 일반적 특징

선종 20예에서 환자의 나이는 33~67세(평균 51.8세)였으며, 남녀가 각각 10명으로 정도, 중등도 및 고도 이형성을 보이는 선종이 각각 6예, 10예 및 4예였다(Table 1). 선암종 30예의 환자 나이는 38~81세(평균

60.0세)였으며 남자가 12명, 여자가 18명이었고, 고분화, 중등도 분화, 저분화 선암종 및 점액암종이 각각 3예, 20예, 4예 및 3예였다. 선암종의 크기, 침습 깊이 및 림프절 전이 유무 등은 Table 2에 기록된 바와 같다.

2) 정상 점막조직에서 MUC2 및 MUC6 발현

MUC2는 10예의 정상 점막조직에서 모두 발현하였는데 대부분 광범위하게 원주상피세포와 술잔세포의 세포질에서 강한 양성반응을 보였다. MUC6도 MUC2와 같이 10예 모두에서 발현되었고, 상피세포의 세포질에서 양성반응을 보였으나 염색범위는 국소적이었다.

3) 선종에서 MUC2 및 MUC6 발현(Table 1, Fig. 1)

MUC2는 19예에서, MUC6은 17예에서 발현되었다. 환자의 나이가 50세 이하인 군과 50세를 초과하는 군에서 MUC2 및 MUC6 염색도의 평균값은 동일하거나 비슷하였으며, 여자가 남자에 비하여 MUC2 및 MUC6의 염색도가 증가하였다. 또 선종의 이형성 정도에 따른 염색도는 MUC2와 MUC6 모두 중증 이형성을 보이는 선종이 정도 또는 중등도 이형성을 보이는 선종보다 염색도가 낮았다. 그러나, 환자의 나이, 성별 및 이형성 정도에 따른 MUC2와 MUC6의 염색도에서 통계학적 유의성은 없었다.

4) 선암종에서 MUC2 및 MUC6 발현(Table 2, Fig. 2)

MUC2는 28예에서, MUC6은 19예에서 양성반응을 보여 각각 93.3% 및 63.3%의 양성률을 보였다. 환자의 나이가 60세를 초과하는 군이 60세 이하인 군에 비해

Table 1. Relationship between MUC2 and MUC6 expression and clinicopathologic parameters in adenomas of the colon

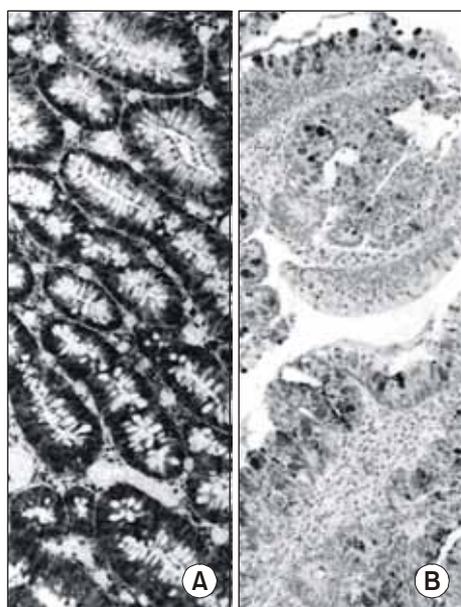
Parameters	N	MUC2		MUC6	
		Mean±SD	P value	Mean±SD	P value
Age*					
≤50	10	3.40±0.84	P=1.000	2.40±1.17	P=0.861
>50	10	3.40±1.51		2.30±1.34	
Sex*					
Male	10	3.20±1.55	P=0.466	2.00±1.15	P=0.210
Female	10	3.60±0.69		2.70±1.25	
Atypia <sup>†</sup>					
Mild	6	3.50±1.05	P=0.491	3.00±0.89	P=0.313
Moderate	10	3.60±0.97		2.10±1.29	
Severe	4	2.75±1.89		2.00±1.41	

N = number of cases; SD = standard deviation. \*P value by Student's t-test; <sup>†</sup> P value by ANOVA.

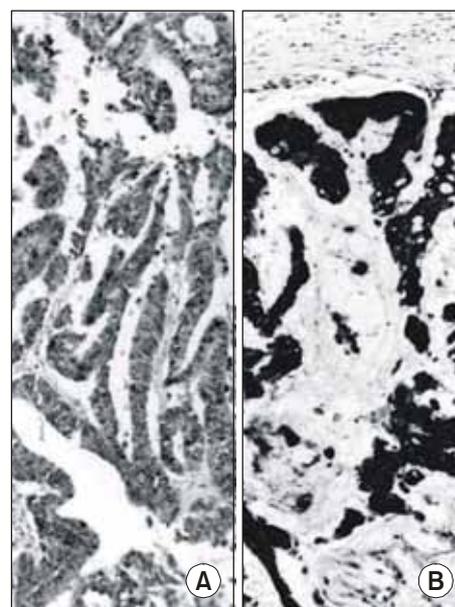
**Table 2.** Relationship between MUC2 and MUC6 expression and clinicopathologic parameters in adenocarcinomas of the colon

Parameters	N	MUC2		MUC6	
		Mean±SD	P value	Mean±SD	P value
Age*					
≤60	15	2.80±1.42	P=0.129	1.80±1.52	P=0.915
>60	15	3.47±0.83		1.87±1.85	
Sex*					
Male	12	3.00±1.21	P=0.626	1.67±1.56	P=0.662
Female	18	3.22±1.22		1.94±1.77	
Tumor size*					
≤5 cm	18	3.00±1.46	P=0.464	1.78±1.48	P=0.827
>5 cm	12	3.33±0.65		1.92±1.98	
Differentiation <sup>†</sup>					
Well	4	3.50±0.58	P=0.480	2.50±2.08	P=0.564
Moderately	22	3.18±1.10		1.64±1.73	
Poorly	4	2.50±2.08		2.25±0.50	
Histologic type <sup>‡</sup>					
Non-mucinous	27	3.11±1.25	P=0.614	1.48±1.34	P<0.001
Mucinous	3	3.33±0.58		5.00±0.00	
Invasion depth*					
Proper muscle	10	3.60±0.97	P=0.133	1.60±1.17	P=0.596
Extramural	20	2.90±1.25		1.95±1.88	
LN metastasis*					
Negative	8	2.25±1.49	P=0.012	1.75±1.58	P=0.872
Positive	22	3.45±0.91		1.86±1.73	

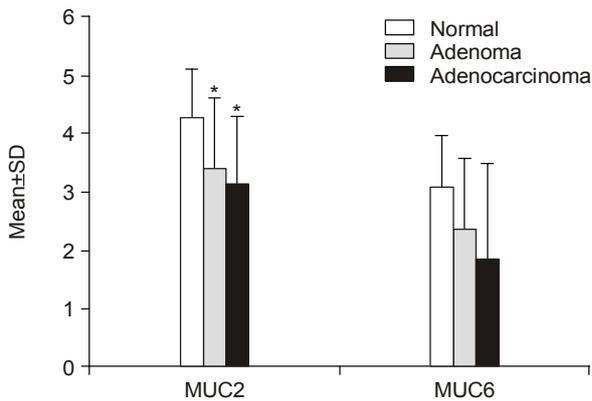
N = number of cases; SD = standard deviation; LN = lymph node. \*P value by Student's t-test; <sup>†</sup> P value by ANOVA; <sup>‡</sup> P value by Mann-Whitney U test.



**Fig. 1.** Immunohistochemical stains for MUC2 (A) and MUC6 (B) in adenoma of colon. MUC2 expression was diffuse and intense and MUC6 was focal and less intense (IHC for MUC2 and MUC6, ×200).



**Fig. 2.** The expression of MUC2 in non-mucinous adenocarcinoma was not intense (IHC for MUC2, ×200)(A). The expression of MUC6 in mucinous adenocarcinoma was very intense in the tumor cells (IHC for MUC6, ×200)(B).



**Fig. 3.** The expression levels of MUC2 and MUC6 in the colorectal normal tissue, adenoma and adenocarcinoma. The expression levels of MUC2 in adenoma and adenocarcinoma are significantly decreased compared with that of normal tissue (\*P=0.026). The expression levels of MUC6 in adenoma and adenocarcinoma are decreased compared with that of normal tissue but have no significance (P=0.053). SD = standard deviation.

여, 여자가 남자에 비하여, 그리고 종양의 크기가 5 cm 을 초과하는 군이 5 cm 이하인 군에 비하여 MUC2 및 MUC6의 염색도가 약간 증가하였으나 통계학적 의의는 없었다. 선암종의 분화도에 따른 MUC2 염색도는 분화도가 나뉠수록 염색도가 감소하였으나 통계학적 의의는 없었다. MUC6 염색도는 중등도 분화를 보이는 종양에서 가장 낮고, 고분화 종양에서 가장 높았다. 3예의 점액암종은 MUC2 및 MUC6 모두 양성반응을 보였고, 특히 MUC6에 대해서는 광범위하게 강한 양성반응을 보여 비점액암종보다 현저히 높은 양성률 및 통계학적으로 유의한 염색도(P<0.001)를 보였다. 종양세포의 침습깊이에 따른 MUC2와 MUC6의 염색도를 보면, MUC2는 근층 밖을 침범한 군이 근층까지 침범한 군보다, MUC6은 근층을 침범한 군이 근층 밖을 침범한 군보다 낮은 염색도를 보였으나 통계학적 의의는 없었다. 림프절 전이 유무에 따른 MUC2 염색도는 림프절 전이가 없는 군(2.25±1.49)이 전이가 있는 군(3.45±0.91)에 비하여 통계학적으로 유의하게 낮았다(P=0.012). MUC6도 림프절 전이가 없는 군이 전이가 있는 군보다 낮았으나 통계학적 의의는 없었다. 한편, 정상조직, 선종 및 선암종에서 MUC2와 MUC6의 염색도를 비교하여 보았을 때, 정상 조직에서 MUC2의 염색도는 4.30±0.82로써 선종의 3.40±1.19, 선암종의 3.13±1.20보다 높았으며, 이는 통계학적으로 유의하였다(P=0.026). 또, MUC6의 염색도는 정상 조직(3.10±0.88)에서 선종(2.35±1.23)이나 선암종(1.83

±1.66)의 염색도보다 높았으나 통계학적 유의성은 없었다(P=0.053)(Fig. 3).

### 고 찰

위장관계의 점막 표면은 병원균, 돌연변이 유발요인, 또는 기계적 및 화학적 손상으로부터 상피를 보호하고 운환작용을 하기 위하여 분화된 상피세포에서 분비되는 점액으로 덮여 있다.<sup>22</sup> 점액의 주요 구성성분인 점액은 분자량이 높은 당단백으로서 막결합형 점액소와 분비형 점액소로 나뉜다. 각각의 점액소마다 특이한 다양한 수의 tandem amino acid repeats를 가지고, 이 부위는 serine과 threonine이 풍부하고 당화가 흔하게 일어난다.<sup>23</sup> 지금까지 여러 개의 점액소가 보고되었고(MUC1-9, MUC11-13),<sup>1-5</sup> 이들 점액소는 서로 다른 기관 및 세포에서 다르게 발현된다. 유방, 췌장 및 난소를 포함한 여러 장기에서 발생한 종양에서 이들 점액소에 대해 연구되었고, 대장에서 발생한 종양에서는 다른 장기에서도 잘 알려진 MUC1과 MUC2의 발현에 대한 연구는 물론 MUC4나 MUC5 등의 발현에 대한 연구도 비교적 활발하다.<sup>17</sup> 유방암, 위암, 폐암, 그리고 췌장암에서는 MUC6의 발현이 보고되었으나,<sup>18-21</sup> 대장에서 발생한 종양에서는 지금까지 발현 여부에 대한 보고가 없다.

본 연구는 대장의 정상 점막, 선종 및 선암종에 대하여 MUC2와 MUC6에 대한 면역조직화학적 염색을 시행하여 대장의 정상 점막 및 종양에서 MUC6의 발현 여부를 관찰하고 MUC2 및 MUC6의 발현 양상을 비교함으로써, 이들의 발현이 환자의 연령, 성별, 종양의 크기, 분화도, 조직형, 종양세포 침습 깊이 및 림프절 전이 유무 등 기존의 예후인자와 관계가 있는지 알아보고자 하였다.

모든 정상 점막조직에서 MUC2 및 MUC6가 발현되었다. MUC2는 원주상피세포와 잔세포의 세포질에 광범위하고 강하게 발현되었으나, MUC6는 상피세포의 세포질에 국소적으로 발현되었다.

선종에서 MUC2는 19예(95%)에서, MUC6은 17예(85%)에서 발현되었다. MUC2 및 MUC6 염색도의 평균값은 환자의 나이, 성별 및 이형성 정도에 따른 MUC2와 MUC6의 염색도에서 통계학적 유의성은 없었다(Table 1). 하지만 MUC2에 비해 MUC6의 염색도가 낮은 경향을 보이고, MUC2와 MUC6 모두 고도 이형성을 보이는 선종이 경도 또는 중등도 이형성을 보이는 선종보다 염색도가 낮은 경향을 보였다. 이는 경

도 이형성을 보이는 선종(편평형 선종: 3.4, 폴립형 선종: 3.6)이 종종 이형성을 보이는 선종(편평형 선종: 2.4, 폴립형 선종: 2.0)에 비해 MUC2 염색도가 높게 나타난 보고에 부합되는 결과였다.<sup>24</sup>

선암종에서 MUC2는 28예(93.3%)에서, MUC6은 19예(63.3%)에서 양성반응을 보였다(Table 2). MUC2의 염색도는 환자의 나이, 성별, 종양의 크기, 분화도, 조직형 및 침습 깊이에 따른 변화가 없었으나 림프절 전이가 있는 군에서 염색도가 높게 나타났다. 선암종에서 MUC2의 발현을 보고한 많은 연구들에서 점액암종이 비점액암종에 비해 훨씬 강한 MUC2 발현을 보였다.<sup>11,25,26</sup> 저자들의 연구에서도 점액암종에서 MUC2 염색도가 비점액암종보다 높았지만 통계학적으로 의의는 없었다. 이는 저자들의 연구에서 다클론 항체를 사용하였고 염색도를 판정하는 기준이 달라 결과가 다르게 나타난 것으로 생각된다. Matsuda 등<sup>27</sup>과 Manne 등<sup>28</sup>은 대장암종에서 MUC2의 발현이 종양의 침습 깊이 및 조직학적 분화도와 관계가 없다고 보고하였고 저자들의 결과도 이에 부합되었다. MUC6의 염색도는 MUC2의 염색도에 비해 낮았고, 환자의 나이, 성별, 종양의 크기, 분화도, 침습 깊이 및 림프절 전이에 따른 변화는 없었다. Matsukita 등<sup>18</sup>이 유방의 침습성 관암종(16%)보다 점액암종(71%)의 MUC6 발현이 현저히 높다고 보고한 바와 같이 본 연구의 결과도 점액암종의 MUC6 염색도가 비점액암종에 비해 현저히 높았다( $P < 0.001$ ). 위암과 췌장암에서 MUC6 발현은 종양의 진행이나 환자의 생존에 연관성이 없다는 보고가 있고,<sup>19,21</sup> 본 연구의 결과 대장암종에서도 MUC6의 발현이 환자의 나이, 성별, 종양의 크기, 분화도, 침습 깊이 및 림프절 전이와 같은 예후인자들과는 연관성이 없음을 알 수 있었다.

대장의 정상조직과 선종에서 MUC2의 염색도를 비교한 이전 연구들에서는 선종의 MUC2 발현이 정상 조직에 비해 차이가 없다는 보고와 선종이 정상 조직보다 MUC2 강양성이 높게 발현된다는 보고가 있어 논란이 되고 있으나,<sup>16,17</sup> 본 연구에서는 정상 조직의 MUC2 염색도가 선종 및 선암종보다 높았다( $P=0.026$ ). MUC6의 염색도도 정상조직이 선종이나 선암종보다 높아 MUC2의 염색도와 유사한 경향을 보였으나 통계학적 유의성은 없었다( $P=0.053$ )(Fig. 3).

비록 MUC2 및 MUC6의 발현이 다른 예후인자들과 연관성을 보이지는 않았지만, 최근에 점액소는 몇몇 장기의 암에서 면역치료의 표적으로 흥미를 끌고 있기 때문에 앞으로 이들 점액소에 대한 보다 많은 연구

가 필요하리라 생각한다.

## 결 론

본 연구는 대장의 정상 점막, 선종 및 선암종에 대하여 MUC2와 MUC6에 대한 면역조직화학적 염색을 시행하여 대장의 정상 점막 및 종양에서 MUC6가 발현되는지 관찰하고, MUC2 및 MUC6의 발현 양상을 비교하고, 이들의 발현이 예후인자들과 관계가 있는지 알아보고자 하였다. 그 결과 모든 정상 점막 조직에서 MUC2 및 MUC6가 발현되었고, MUC2는 선종 및 선암종에서 발현된 정도보다 강했다. 대부분의 선종에서 MUC2 및 MUC6가 발현되었는데 고도 이형성을 보이는 선종이 경도 또는 중등도 이형성을 보이는 선종보다 염색도가 낮은 경향을 보였다. 다수의 선암종에서 MUC2 및 MUC6가 발현되었는데 MUC6는 특히 점액암종에서 높은 발현을 보였고 MUC2 발현은 림프절 침범과 연관성이 있었다.

## REFERENCES

1. Yonezawa S, Sato E. Expression of mucin antigens in human cancers and its relationship with malignancy potential. *Pathol Int* 1997;47:813-30.
2. D'Cruz OJ, Dunn TS, Pichan P, Hass GG Jr, Sachdev GP. Antigenic cross-reactivity of human tracheal mucin with human sperm and trophoblasts correlates with the expression of mucin 8 gene messenger ribonucleic acid in reproductive tract tissues. *Fertil Steril* 1996;66:316-26.
3. Lapensee L, Paquette Y, Bleau G. Allelic polymorphism and chromosomal localization of the human oviductin gene (MUC9). *Fertil Steril* 1997;68:702-8.
4. Williams SJ, McGackin MA, Gotley DC, Eyre HJ, Sutherland GR, Antails TM. Two novel mucin genes down-regulated in colorectal cancer identified differential display. *Cancer Res* 1999;59:4083-9.
5. Williams SJ, Wreschner DH, Tran M, Eyre HJ, Sutherland GR, McGuckin MA. Muc13, a novel human cell surface mucin expressed by epithelial and hemopoietic cells. *J Biol Chem* 2001;276:18327-36.
6. Seregini E, Botti C, Massaron S, Lombardo C, Capobianco A, Bogni A, et al. Structure, function and gene expression of epithelial mucins. *Tumori* 1997;83:625-32.
7. Allen A, Hutton DA, Pearson JP. The MUC2 gene product: a human intestinal mucin. *Int J Biochem Cell Biol* 1998; 30:797-801.
8. Audie JP, Janin A, Porchet N, Copin MC, Gosselin B, Aubert JP. Expression of human mucin genes in respiratory,

- digestive, and reproductive tracts ascertained by *in situ* hybridization. *J Histochem Cytochem* 1993;41:1479-85.
9. Toribara NW, Robertson AM, Ho SB, Kuo WL, Gum E, Hicks JW, et al. Human gastric mucin. Identification of a unique species by expression cloning. *J Biol Chem* 1993; 268:5879- 85.
  10. Bobek LA, Tsai H, Biesbrock AR, Levine MJ. Molecular cloning, sequence and specificity of expression of the gene encoding the low molecular weight human salivary mucin (MUC7). *J Biol Chem* 1993;268:20563-9.
  11. Ho SB, Niehans GA, Lyftogt C, Yan PS, Cherwitz DL, Gum ET, et al. Heterogeneity of mucin gene expression in normal and neoplastic tissues. *Cancer Res* 1993;53:641-51.
  12. Hanski C, Drechsler K, Hanisch FG, Sheehan J, Manske M, Ogorek D, et al. Altered glycosylation of the MUC-1 protein core contributes to the colon carcinoma-associated increase of mucin-bound sialyl-Lewis(x) expression. *Cancer Res* 1993;53:4082-8.
  13. Jass JR, Robertson AM. Colorectal mucin histochemistry in health and disease: a critical review. *Pathol Int* 1994;44:487-504.
  14. Zotter S, Lossnitzer A, Hageman PC, Delemarre JFM, Hilkens J, Hilgers J. Immunohistochemical localization of the epithelial marker MAM-6 in invasive malignancies and highly dysplastic adenomas of the large intestine. *Lab Invest* 1987;57:193-9.
  15. Tytgat KM, Buller HA, Opdam FJ, Kim YS, Einerhand AW, Dekker J. Biosynthesis of human colonic mucin: Muc2 is the prominent secretory mucin. *Gastroenterology* 1994;107: 1352-63.
  16. Blank M, Klusmann E, Kruger-Krasagakes S, Schmitt-Graff A, Stolte M, Bornhoeft G, et al. Expression of MUC2-mucin in colorectal adenomas and carcinomas of different histological types. *Int J Cancer* 1994;59:301-6.
  17. Biemer-Huttmann AE, Walsh MD, McGuckin MA, Ajioka Y, Watanabe H, Leggett BA, et al. Immunohistochemical staining patterns of MUC1, MUC2, MUC4, and MUC5AC mucins in hyperplastic polyps, serrated adenomas, and traditional adenomas of the colorectum. *J Histochem Cytochem* 1999;47:1039-48.
  18. Matsukita S, Nomoto M, Kitajima S, Tanaka S, Goto M, Irimura T, et al. Expression of mucins (MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6) in mucinous carcinoma of the breast: comparison with invasive ductal carcinoma. *Histopathology* 2003;42:26-36.
  19. Lee HS, Lee HK, Kim HS, Yang HK, Kim YI, Kim WH. MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6 expression in gastric carcinomas: their roles as prognostic indicators. *Cancer* 2001; 92:1427-34.
  20. Awaya H, Takeshima Y, Yamasaki M, Inai K. Expression of MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6 in atypical adenomatous hyperplasia, bronchioloalveolar carcinoma, adenocarcinoma with mixed subtypes, and mucinous bronchioalveolar carcinoma of the lung. *Am J Clin Pathol* 2004; 121:644-53.
  21. Jinfeng M, Kimura W, Hirai I, Sakurai F, Moriya T, Mizutani M. Expression of MUC5AC and MUC6 in invasive ductal carcinoma of the pancreas and relationship with prognosis. *Int J Gastrointest Cancer* 2003;34:9-18.
  22. Neutra MR, Forstner JF. Gastrointestinal mucus: synthesis, secretion, and function. In: Jonson LR, editor. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1987. p. 975-1009.
  23. Gendler SJ, Spicer AP, Lalani EN, Duhig T, Peat N, Burchell J, et al. Structure and biology of a carcinoma-associated mucin, MUC1. *Am Rev Respir Dis* 1991;144: 42-7.
  24. Ajioka Y, Watanabe H, Jass JR. MUC1 and MUC2 mucins in flat and polypoid colorectal adenomas. *J Clin Pathol* 1997;50:417-21.
  25. Velcich A, Augenlicht LH. Regulated expression of an intestinal mucin gene in HT29 colonic carcinoma cells. *J Biol Chem* 1993;268:13956-61.
  26. Hanski C, Hofmeier M, Schmitt-Gräff A, Riede E, Hanski ML, Borchard F, et al. Overexpression or ectopic expression of MUC2 is the common property of mucinous carcinomas of the colon, pancreas, breast, and ovary. *J Pathol* 1997; 182:385-91.
  27. Matsuda K, Masaki T, Watanabe T, Kitayama J, Nagawa H, Muto T, et al. Clinical significance of MUC1 and MUC2 mucin and p53 protein expression in colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2000;30:89-94.
  28. Manne U, Weiss HL, Grizzle WE. Racial differences in the prognostic usefulness of MUC1 and MUC2 in colorectal adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 2000;6:4017-25.

### 편집인의 글

점막의 상피세포에서 생성되어 상피표면을 보호하는 역할을 하는 점액소(mucin)는 고분자량의 당 단백질로 이러한 점액소 유곽의 변화가 대장, 직장암의 암화과정에 역할을 하는 것으로 알려져 있다. MUC1의 발현은 대장암과 유방암을 비롯한 여러 악성종양에서 발현이 증가되어 있으며 MUC2의 경우는 대장 선종과 점액성 대장암에서 발현이 증가되어 있으나 MUC2의 발현은 대장의 비 점액성 선암에서 덜 공격적인 생물학적 특성과 관련이 있는 것으로 보고되고 있기는 하지만 여전히 상반된 연구 결과도 많이 보고되고 있어 아직까지 이의 정설이 확립되어 있지 않다. MUC6의 경우는 아직 특기할 만한 결과가 대장암에서는 보고된 바가 없다.

저자들은 대장의 선종과 대장암에서 MUC2와 MUC6의 발현을 면역조직화학염색법을 이용하여 분석하고 여러 임상병리학적 예후인자들과 이들의 발현을 비교 분석하였다. 아직까지 잘 알려져 있지 않은 MUC6의 발현을 살펴보고 이의 발현을 비교적 알려져 있는 MUC2의 발현과 상호 비교함과 동시에 다른 예후인자들과의 관련성을 살펴보는 연구는 우선 그 자체로서 의의가 있다. 하지만 일반적인 이런 종류의 연구에서 우리가 살펴볼 수 있는 바처럼 이들 물질이 대장암 환자의 예후 예측 인자로 사용될 수 있기 위해서는 실제 환자들의 생존율을 비교하여 분석하여야 하는 것인데, 아쉽게도 저자들의 연구에서는 이 같은 생존율의 비교 분

석이 누락되어 있으며 이 연구의 의의를 좀더 부각시키기 위해서는 더 많은 예를 대상으로 분석을 시도했어야 할 것이다. 또한 저자들은 MUC2의 발현과 암의 림프절 전이와 관련이 있는 것으로 보고하고 있는데, 이 같은 결과가 얻어진 이유를 저자들의 연구 결과를 토대로 나름대로 분석을 시도하였으면 독자들에게 더 많은 도움이 될 것으로 생각한다.

순천향대학교 의과대학

백 무 준