

위선암종에서 E-cadherin의 발현에 관한 면역조직화학적 연구

부산대학교 의과대학 병리학교실

김 지 연 · 설 미 영 · 이 선 경

Immunohistochemical Study of E-cadherin Expression in Gastric Adenocarcinomas

Jee Yeon Kim, M.D., Mee Young Sol, M.D. and Sun Kyung Lee, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine, Pusan National University

E-cadherin (ECD) is a Ca^{++} -dependent adhesion molecule which plays a major role in the maintenance of intercellular adhesion in epithelial tissues. The expression pattern of ECD in 77 surgically resected gastric adenocarcinomas was examined by immunohistochemistry, using a rat monoclonal antibody raised against murine E-cadherin (DECAM-1). ECD was strongly expressed uniformly at cell to cell borders in normal gastric epithelium without exception. But, various staining patterns were observed in the cancer tissues. The frequency of tumors with preserved ECD expression (Pre-type) and reduced ECD expression (Rd-type) was 44% and 56%, respectively. Using Lauren's classification, the high frequency of the Pre-type expression in adenocarcinoma of the intestinal type was significantly higher than that in adenocarcinoma of the diffuse type ($p < 0.05$). But, no significant correlation between the ECD expression and the gross type, invasion depth, growth pattern or metastasis was observed. These results suggest that ECD might play a key role in the morphogenesis of gastric adenocarcinoma. (Korean J Pathol 1997; 31: 745~753)

Key Words: E-cadherin, Gastric carcinoma, Immunohistochemistry, Morphogenesis

서 론

Cadherin은 세포간 접착 분자로 Ca^{++} 의존성 세포막 관통 당단백이며 동종 친화성 상호작용을 함으

로써 조직 구조를 만들고 유지하는데 중요한 역할을 하며¹ 생쥐의 기형 암종의 세포막 분획에서 추출되면서 처음으로 알려지게 되었다². 이는 integrin이나 immunoglobulin superfamily와는 완전히 다른 유전자(gene family)로 알려졌고³ 그 면역학적 성질과 분포되는 조직에 따라서 여러 종류로 나눌 수 있다. 이것은 성인의 모든 상피세포에 존재하는 E-cadherin (ECD)^{2,4}, 성인의 신경조직과 근육에 분포하는 N-cadherin⁵, 태반에 존재하는 P-cadherin(PCD)⁶ 등으로

접 수: 1997년 3월 24일, 게재승인: 1997년 4월 28일
주 소: 부산시 서구 아미동 1가 10번지, 우편번호 602-739
부산대학교 의과대학 병리학교실, 김지연

분류된다. ECD는 생쥐 배아에서도 발현이 되어 uvomorulin⁷으로도 불려졌고, 닭에서는 L-CAM⁸, 개에서는 Arc-1⁹, 그리고 인간에서는 cell-CAM 120/80¹⁰으로 알려져 있다.

ECD는 모든 점막 상피에서는 세포 경계면에 국한되어 강하게 발현되어 상피성 구조를 유지시키는 데 중요한 역할을 하는 반면에 악성 변화를 하는 경우 ECD 발현의 장애를 초래한다. Coman¹¹은 암세포에서는 정상 상피세포에 비해 세포간 접착력이 떨어지고, 세포 경계 구조의 결핍들이 다양하게 관찰된다고 지적하였고 이는 Shiozaki등¹³의 연구 결과와도 일치한다. Shimoyama등¹², Shiozaki등¹³이 폐암, 식도암, 위암 그리고 유방암의 ECD에 대한 면역화학적 방법을 통하여 장기를 구성하는 상피세포가 악성 변화를 하게 되면 ECD의 발현이 감소됨을 증명하였다. Shiozaki등¹³은 ECD 발현의 정도와 종양의 분화정도가 관계없다고 보고하였지만 최근에는 종양 세포의 분화도가 좋지 않을수록 ECD 발현이 감소되며^{2,4,6,7}, 암세포의 침습과 전이에도 ECD가 관여한다는 주장이 제기되고 있다^{5,17-20}. 따라서 일부 종양에서의 ECD 발현의 정도가 앞으로의 침습과 전이에 대하여 어느정도 예측이 가능하게 함으로써 예후인자로서의 기능도 가지게 되었다.

Shimoyama와 Hirohashi¹⁴는 위암종에 대한 ECD 연구결과에서 분화가 좋고 종양세포의 접착이 좋을수록 ECD의 발현은 균질하게 유지되었고 접착력이 없는 암세포로 이루어진 종양에서는 ECD의 발현이 소실되었다고 하였다.

위암종은 선구조를 형성하는 경향을 보이는 장형(intestinal type)과 선구조를 형성하는 경향이 없이 종양세포들이 총실성을 보이며 배열하거나 인환세포암과 같이 분해되어 나타나는 미만형(diffuse type)으로 구분이 된다. 이 두 형태의 암종의 특성의 차이는 암세포의 접착이라는 관점에서 설명되어졌고 따라서 세포 접착이 강한 것이 장형, 약한 것이 미만형이라고 생각할 수 있다. 저자들은 이 점에 착안하여 위암종의 육안형, 조직학적 유형, 침윤 깊이와 양상 그리고 전이에 따른 ECD의 발현 정도를 알아보고 위암종의 형태학적 발생과정 그리고 진행과정에 있어서의 ECD의 역할에 대해 알아보려고 한다.

재료 및 방법

1. 연구재료

연구재료는 1995년 1월부터 12월까지 만 1년간

부산대학교병원에서 외과적으로 절제된 위의 선암종 중 파라핀 포매체의 보관 상태가 양호한 77예를 대상으로 하였다. 종양의 크기, 조직학적 유형 및 림프절 전이 유무를 조사한 후 E-cadherin(ECD)에 대한 면역조직화학적 양성률을 평가하여 통계학적으로 상관성을 검정하였다.

2. 재료의 분류

종양의 크기, 육안형 및 조직학적 유형, 침윤 깊이 및 전이 유무에 따라 분류하였다. 종양의 육안형별로는 표재성 케양형과 Borrmann형들 별로 분류하였다. 종양의 크기는 장경을 기준으로 2.5 cm 이하, 2.6~5.0 cm, 그리고 5.1 cm 이상 등으로 분류하였다. 종양의 조직학적 분류는 Lauren 분류를 이용하여 두 명의 병리의사가 조직표본을 검토하여 암세포가 선구조를 형성하는 장형(intestinal type)과 미만성으로 침윤하는 미만형(diffuse type)으로 분류하였고, 장형과 미만형은 다시 분화 정도에 따라 고분화, 그리고 저분화 암종군으로 분류하였다. 종양의 침윤 깊이에 따라 조기 위암과 진행성 위암으로 나누었고 진행성 위암은 근층군, 장막 그리고 장막하층군으로 나누었으며, 침윤 양상은 팽창성 성장군과 침윤성 성장군, 그리고 혼합성 성장군으로 구분하였다.

조기 암종 20예와 진행암종 57예 중 Borrmann I형이 2예, II형이 13예, III형이 36예, IV형이 6예였고, 종양의 크기별로는 2.5 cm 이하가 11예, 2.6 cm~5.0 cm이 31예 그리고 5.1 cm 이상이 35예였다. 병리조직학적 유형별로는 장형 선암종이 40예, 미만형 선암종이 37예였으며 장형 선암종 중 고분화군이 29예, 저분화군이 11예였다. 종양의 침윤 깊이별로는 점막 또는 점막하층군이 20예, 고유 근층군 16예, 장막 및 장막하층군이 41예였으며 성장 양상별로 팽창성 성장군은 33예, 침윤성 성장군이 32예, 혼합성 성장군이 12예였다. 림프절 전이가 없는 예들이 39예, 전이가 있는 예가 38예였다.

3. 면역조직화학적 염색

10% 중성 완충 포르말린에 고정시킨 조직의 파라핀 포매체를 4 μm 두께로 박절한 후 탈파라핀과 합수 과정을 거쳐 수세 후, 항원의 발현성을 높이기 위해 citric acid buffer에 담구어 10분간 microwave-oven에서 가열하였다. 그 후의 과정은 labelled streptavidin biotin(LSAB) kit(DAKO Co., Japan)를 이용하여 통상의 avidin-biotin complex(ABC) 법에 따라 실시하여 Mayer hematoxylin으로 대조염색을 실시하였

다. 일차 항체는 생쥐 IgG1 isotype monoclonal anti-vomorulin antibody인 DECAMI(Sigma Chemical Co, Poole, UK)을 1:100으로 희석하여 사용하였다. 매 염색시 실험에 포함된 정상 점막조직을 양성 대조군으로 삼았다.

면역염색의 판정법은 세포간 경계에 정상 점막과 같은 정도로 염색된 것을 ECD 양성으로, 정상조직보다 염색성이 약하거나 없는 경우를 ECD 음성으로 하였다. 종양에서 ECD 발현의 정도는 ECD 양성 세포의 비율에 의거 정상적으로 평가하였다. ECD에 양성인 세포가 10% 미만을(-), 10%~90%를(+/-), 그리고 90% 이상인 경우를(+)로 정의하였다. ECD

(+) 종양을 ECD 발현 유지군(preserved group, Pre group), ECD(+/-), (-)인 경우를 ECD 발현 감소군(reduced group, Rd group)으로 정하였다.

4. 통계학적 분석

ECD의 발현 정도와 여러 형태학적 지표들 사이의 상관성은 χ^2 -test, Spearman의 순위상관계수를 이용하였고 유의 수준은 0.05 이하인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

ECD 항체에 대한 면역염색은 정상 위점막 상피

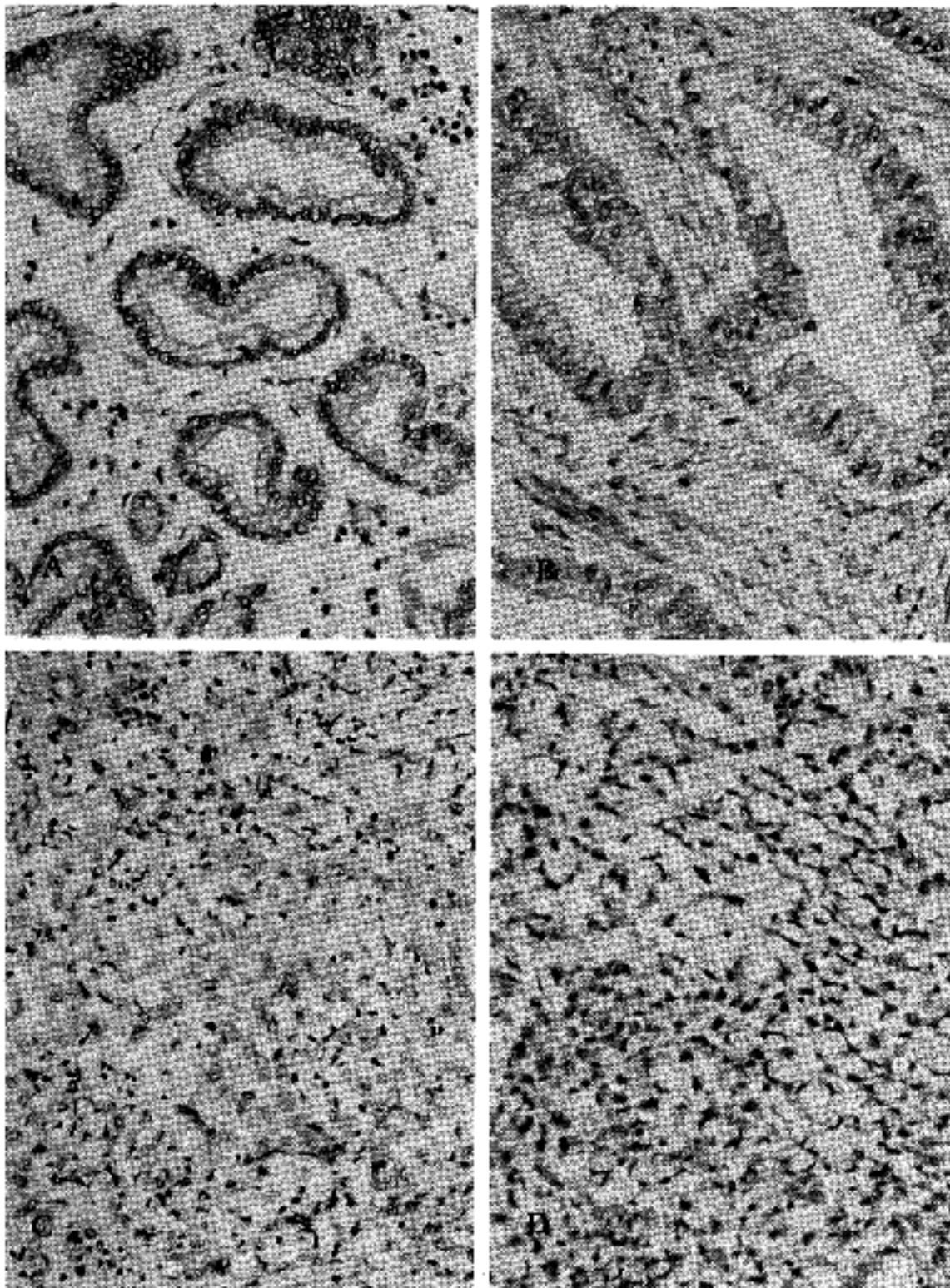


Fig. 1. Normal control(A), preserved ECD expression(-) in well-differentiated adenocarcinoma(B), uniformly reduced ECD expression(+/-) in poorly differentiated adenocarcinoma(C), negative staining in diffuse carcinoma(D) (Immunohistochemical stain for E-cadherin).

세포에서 세포간 경계면에 다갈색으로 염색되었고 부분적으로 세포질에도 염색되었으며 비상피성 세포에는 ECD 발현이 관찰되지 않았다(Fig. 1A). 종양 조직에서 전체 77예 중 34예(44.2%)가 ECD 발현 유지군이었으며, 43예(55.8%)가 발현 감소군이였다. 발현 감소군 중 34예는(+/-), 9예는(-)였다.

종양의 육안소견에 따른 ECD 발현의 정도는 Table 1에서 보는 바와 같다. ECD 발현 유지군이 표재성 궤양형에서는 60%, Bormann I형, II형, III형, 그리고 IV형에서는 각각 50%, 38%, 42% 그리고 17%로 나타나 육안형이 표재성 궤양형에서 Bormann IV형으로 변할수록 ECD 발현 유지군이 감소하는 경향은 있으나 통계학적으로 유의한 상관관계는 없었다.

조직학적 유형에 따른 ECD 발현의 정도는 Table 2에 요약되어 있다. Lauren의 분류에 따른 장형 선암종에서는 ECD 발현 유지군이 31예(78%), 미만형 암종에서는 3예(8%)로 나타나 장형 선암종에서 ECD 발현 유지군이 미만형보다 많아서 통계학적으로 유의하였다($P < 0.05$). 장형 선암종에서 ECD 발현 유지군은 고분화형 25예(86%), 저분화형 6예(55%)로 분화정도가 높을수록 ECD 발현 유지군이 많았으나 통계학적으로 유의한 상관관계는 없었다(Fig. 1B, 1C). 미만형 암종에서 ECD 발현 감소군은 인환세포암종에서 25예(89%), 역분화 암종에서 9예(100%)를 나타내어

인환세포암종에서 ECD 발현이 비교적 유지되었으나 통계학적으로 유의한 상관관계는 없었다(Fig. 1C).

침윤 깊이에 따른 ECD 발현 양상은 ECD 발현 유지군이 점막 및 점막하군에서 14예(70%), 근층군에서 8예(50%), 장막 및 장막하군에서 12예(29%)로 침범 깊이가 깊을수록 ECD 발현 유지군이 감소하였지만 통계학적으로 유의한 상관관계는 없었다.

종양세포가 침윤하는 양상에 따른 ECD 발현 유지군이 나타나는 정도는 팽창성 성장군, 혼합성 성장군 그리고 침윤성 성장군에서 29예(88%), 3예(25%) 그리고 2예(6%)로 팽창군에서 ECD 발현 유지군의 빈도가 높았으나 통계학적으로 유의한 상관관계는 없었다.

전이가 생긴 위선암종 38예중, 원발성 병소와 전이성 병소의 ECD 발현 양상을 비교한 성적은 Table 3에 제시하였다. 원발성 병소의 ECD 발현 유지군이 15예(39%), ECD 발현 감소군이 23예(61%)이었고, 전이성 병소에는 ECD 발현 유지군이 23예(61%), ECD 발현 감소군이 15예(39%)로서 전이소의 ECD 발현 유지군이 원발병소보다 높았으나 통계학적으로 유의한 상관관계는 없었다. 증례별로 비교하면 림프절 전이가 있었던 장형 선암종 24예중 원발성 병소와 전이소에서 ECD 발현이 동일하게 유지된 군이 12예(50%), 동일하게 감소된 군이 4예(17%)였

Table 1. Relationship between gross feature and E-cadherin(ECD) expression

	No	Pre type (+)	Rd type			p value
			(+/-)	(-)	subtotal	
TOTAL	77	34(44%)	34	9	43(56%)	
type 0 ^a	20	12(60%)	7	1	8(40%)	
type 1	2	1(50%)	0	1	1(50%)	
type 2	13	5(38%)	7	1	8(62%)	
type 3	36	15(42%)	16	5	21(58%)	
type 4	6	1(17%)	4	1	5(83%)	NS
TUMOR SIZE ^b						
-2.5 cm	11	8(73%)	3	0	3(27%)	
2.6~5.0 cm	31	15(48%)	14	2	16(52%)	
5.1 cm~	35	11(24%)	17	7	24(53%)	NS

^a type 0; mucosal and submucosal cancer; type 1~4 corresponding to Borrmann's classification; type 1, polypoid; type 2, ulcerating circumscribed; type 3, ulcerating infiltrative; type 4, diffusely infiltrative.

^b maximum diameter of tumor; NS, no significance.

Table 2. Relationship between histological type and ECD expression

	No	Pre type (+)	Rd type			p value
			(+/-)	(-)	subtotal	
HISTOLOGICAL TYPE ^a						<0.05
Intestinal						
tub 1	29	25(86%)	4	0	4(14%)	
tub 2	11	6(55%)	4	1	5(45%)	NS
Diffuse						
sig	28	3(11%)	19	6	25(89%)	
ana	9	0(0%)	7	2	9(100%)	NS
DEPTH OF INVASION ^b						
m,sm	20	14(70%)	5	1	6(30%)	
pm	16	8(50%)	6	2	8(50%)	
ss, se, si	41	12(29%)	23	6	29(71%)	NS
GROWTH PATTERN						
expanding	33	29(88%)	4	0	4(12%)	
intermediate	12	3(25%)	8	1	9(75%)	
infiltrating	32	2(6%)	22	8	30(94%)	NS

^a tub 1, tubular adenocarcinoma, well-differentiated; tub 2, tubular adenocarcinoma, poorly differentiated ; sig, signet ring cell carcinoma ; ana, anaplastic adenocarcinoma.

^b m, sm, pm and ss, spread to mucosa, submucosa, muscularis propria and subserosa, respectively ; se, exposing on the serosal surface ; si, infiltrating the neighboring tissue.

Table 3. Comparison of ECD expression between primary adenocarcinoma and metastatic carcinoma

Lesion	ECD expression		Table
	Pre-group	Rd-group	
Primary	15	23	38
Metastatic	23	15	38
Total	38	38	76

Test value: $p > 0.05$.

고, 전이소에서 원발성 병소보다 발현이 감소된 군이 7예(29%), 원발성 병소보다 전이소에서 발현이 증가된 군이 1예(4%)였다. 림프절 전이가 있었던 미만형 선암종 11예중 두 병소 모두에서 ECD 발현이 동일하게 유지된 군이 2예(18%), 동일하게 감소된 군이 7예(64%), 원발성 병소보다 전이소에서 발현이

감소된 군이 2예(18%)로, 원발성 병소와 전이소에서 ECD 발현 정도는 동일하게 유지되었으나 통계학적 유의성은 인정되지 않았다.

고 찰

Damsky 등¹⁰이 cell-CAM 120/80이라는 human ECD를 발견하였고, 이 분자는 모든 정상 점막 상피의 세포 경계면에 강하게 발현되어 상피성 구조를 유지하는데 중요하며 Ca^{++} 의 존재에 의해 영향을 받는 세포막 관통 당단백이라 보고하였다. 각각의 cadherin 아형은 동등한 아형의 cadherin과만 상호작용을 한다^{10,21}. ECD의 기능은 상피성 조직에서 세포간의 결합을 유지하는 것이며, 이는 세포내 domain과 세포 골격을 구성하는 요소 사이의 상호작용에 의존한다고 생각되지만 확실하지는 않다. 세포내 domain은 catenin α , β , 그리고 γ 라고 불리는 세가지의 세포내 단백질에 결합을 한다²². 또한 cadherin은 세포의 결합소대(zonula adherens)에 국한되어 세포접합부

(cell junction)의 형성과 유지에 관계한다. 이러한 ECD의 기능이 유지되고 있으면 다른 접착계열이 불활성화되더라도 세포간 접착에는 큰 영향을 미치지 않는다²³. Cadherin이 불활성화되면 세포간 접착이 와해되고, 실험적으로 cDNA를 transfection하여 cadherin을 과표출하게 되면 세포간 접착은 더욱 단단해진다. 이러한 사실들은 몇가지 생체외 실험에서 확인되었다²⁴. 따라서 cadherin은 척추 동물에서 세포 사이의 연결성을 형성하고 유지하는데 매우 중요한 역할을 한다¹.

정상 점막에서 ECD가 세포 경계면에 국한하여 염색이 되는 것은 물론 염증이나 암종 주변의 상피세포에도 역시 ECD가 발현 된다¹³. Shiozaki등¹³은 식도암, 위암 그리고 유방암에서, Shimoyama등¹²은 폐암에서의 ECD의 발현 정도를 정상 점막 상피에서의 ECD에 대한 발현과 비교한 연구에서 암세포에서의 ECD 발현이 감소된다고 하였다. Mareel등²⁵은 nude mice의 MDCK cell을 이용한 실험에서 종양에서는 ECD의 발현이 하향 조절된다는 사실을 실험적으로 증명하였다. 본 연구에서도 ECD에 대한 면역조직화학염색에서 매 염색시 사용된 정상 점막 조직에서는 ECD 발현이 잘 유지되었고 암세포에서는 감소됨을 확인하였다. ECD 발현의 감소는 ECD 유전자 전사의 장애 또는 억제에 의하거나 ECD 구조 유전자의 돌연변이²⁶ 그리고 cadherin 펩티드의 단백질 분해 효소의 분할²⁷ 등에 의한 것으로 생각되고 있다. 인간에서 발생하는 암에서 ECD가 비정상적으로 발현하는데 관여하는 기전으로 E-cadherin 유전자가 위치한 곳의 전사 이상²⁸ 또는 16q의 대립 유전자의 소실^{29,30}등이라고 생각된다. 또 ECD의 발현은 형태학적 발생과정 중 변동이 일어나는 기간 중에 조절이 되므로 암세포에서 ECD의 불안정한 발현은 종양의 이질성 뿐만 아니라 생체 내에서의 불안정한 발현 때문이라고 생각된다³¹.

또한 종양의 분화 정도가 낮을수록 ECD 발현이 감소한다는 데 대한 몇몇 연구에서 통계학적 유의성이 인정되었다^{4,6,14-16}. Shimoyama와 Hirohashi등¹⁴은 위암종에서, Oka와 Shiozaki등^{15,16}은 위암종과 유방암종에서 그리고 Schipper등²⁰은 두경부에 발생한 편평 세포 암종에서 ECD 발현의 정도를 조사하여 분화가 좋고 종양 세포의 접착이 좋을수록 ECD의 발현 양상은 균일하게 유지되며, 접착력이 없거나 분화도가 좋지 않은 암에서는 ECD의 발현이 불안정하거나 소실됨을 보고하였다. 본 연구에서도 비교적 선 구조를 잘 형성하는 장형 선암종에서 ECD 발현이

유지되었으며, 선구조가 거의 없이 흩어진 암세포들로 구성된 미만형 암종에서는 ECD 발현이 유지되지 못하고 유의하게 감소되거나 소실됨이 관찰되었다($p < 0.05$). 따라서 ECD는 분화가 좋지 않은 종양에서는 발현이 감소하거나 소실됨을 알 수 있다. Jaffe등³²은 기능적 조절을 포함하는 부분의 이상과 ECD 분자의 이상^{32,33} 또는 세포질내 구성 성분과 ECD의 연관성의 장애 등으로 암종의 분화도와 ECD 발현 양상의 차이를 설명하였다^{32,33}. 또한 ECD의 발현이나 기능에 장애가 생기면 상피성 구조는 더 이상 유지될 수 없다는 결론에도 도달하게 되는데 이러한 관점에서 보면 cadherin이 조직 형태를 결정하는데 상당히 중요한 역할을 한다고 생각된다. Nagafuchi등⁴은 섬유모세포에 ECD cDNA를 transfection 시키면 상피성 구조의 양상을 나타낸다고 하였고, McNeil등³⁴은 ECD는 Na^+ , K^+ -ATPase의 극성 분포에 관여하고 이는 세포의 극성을 유지하는데 중요하다고 하였다. 암세포의 조직내로의 침윤과 림프절 전이를 보이는 공격적인 특성을 가지는 종양에서 종종 ECD의 발현 장애가 관찰된다¹⁷⁻¹⁹. 팽창성 성장을 보이는 군보다 침윤성 성장을 보이는 군에서의 ECD의 발현이 종종 감소된다는 사실을 Oka등¹⁵은 위암에서 면역조직화학적 염색으로써 증명하였고 시험관 실험에서도 증명이 되었다. 따라서 ECD는 세포의 행동양상에 영향을 끼친다고 할 수 있고 본 연구에서도 유의성은 인정되지 않았지만 그런 경향이 관찰되었다.

식도암^{17,19} 위암¹⁵, 유방암¹⁶, 두경부의 편평 세포 암종²⁰, 그리고 전립선 암종¹⁸에서 광범위한 림프절 전이가 있으면 ECD의 발현이 감소된다는 보고가 있고, 이는 Hashimoto등³⁸의 쥐의 전이성 난소 종양 세포를 이용한 실험에서 증명이 되었다. 본 연구에서는 원발성 병소의 ECD 발현과 림프절 전이 병소의 발현간에 뚜렷한 상관성이 없었다. 유방암에서는 원발성 병소에서 ECD 발현 감소를 보이는 군이 그렇지 않은 군에 비해 혈행성 전이를 더 잘한다고 보고되어 있으나¹⁶, 위암^{15,35}과 결직장암^{36,37}에서 ECD 발현과 원격전이 사이에 유의한 상관성이 없다는 보고도 있다. 더욱이 위암의 원발 병소의 상당수와 모든 간 전이 병소들은 ECD 단백을 발현한다는 보고가 있는데¹⁷, 본 연구에서 각각 1예의 간 전이와 비장 전이 병소에서 역시 같은 결과를 얻었다. 일반적으로 혈행성 간 전이의 빈도는 림프절 전이보다 빈도가 낮고 분화가 좋은 암종이 림프절 전이보다 원격전이를 하는 경향이 있다. 따라서 이 사실

은 ECD 발현이 유지되는 종양세포가 어떻게 전이를 하는지가 문제된다. ECD 발현은 이미 언급했듯이 어떤 종양에 따라서는 불안정한 형태로 나타날 수 있고^{26,38}, 배아(embryo)에서는 국소적 또는 일시적으로 감소되는 경향이 있다는 보고^{24,39}가 있다. 이런 보고들에 의하면 일부 원발성 병소에서 이탈하여 착상한 곳에서 이차적 성장을 하는 종양세포는 다시 분화하여 ECD를 발현하거나 또는 ECD 양성인 세포들만이 착상하게 된다고 생각이된다. 불안정한 ECD 발현 또는 ECD 감소는 혈관 침습 과정중 원발 병소에서 분리되어 전이되는 과정 중 나타나지만, 이차성 성장을 하게되면 반대로 전이소에서 ECD의 발현이 나타난다. 즉 전이된 세포가 혈관외로 나가게 된 후 실질세포에 결합하기 위해서는 세포 접착 계통이 필요하기 때문에 장기의 실질 세포와 결합하는 상호작용이 매우 중요할 수 있다⁴⁰.

전이소에서 종양세포와 실질 세포 사이의 접착력에 대한 상호작용을 연구한 문헌⁴¹에서는 전이성 경향이 높은 세포가 표적 장기의 세포에 높은 빈도로 강하게 부착한다고 하였다. 간전이의 경우에 있어서도 ECD 양성세포는 풍부한 ECD를 발현하는 간세포에 부착하며 새로운 미세 환경하에서 살아남게 된다는 관점에서 설명이 된다. 본 연구에서는 암의 육안형, 침윤 깊이와 침윤 양상 그리고 전이에 따른 ECD 발현 양상에 의의있는 차이가 없었다. 그러나 조직학적 유형에 따른 ECD 발현 양상의 관계에 있어서 위의 장형 선암종이 미만형 암종보다 ECD 발현 유지군이 많이 관찰되었다. 따라서 장형 선암종에서 암세포 상호간의 접착이 강하다고 할 수 있으며 위암의 조직형태학적 발생 과정에 E-cadherin이 관여한다고 추정할 수 있다.

결 론

E-cadherin은 근래에 알려진 세포 접착 분자로서 상피성 조직에서 그 구조를 유지하는 역할을 한다. 저자는 위선암종의 조직발생 과정에서 ECD의 역할을 알기 위해 연구를 시도하였다. 위선암종 77예를 대상으로 육안형, 조직학적 유형, 침윤 깊이, 침윤 양상과 전이 유무에 따라 분류하여 ECD의 발현 정도를 알아 보았다.

1. 육안형이 표면 궤양형으로부터 Borrmann IV형으로 진전할수록 ECD 유지군이 감소하는 경향은 있으나 통계학적으로 유의한 상관관계는 없었다.

2. 조직학적 유형에 따른 ECD의 발현 정도는 장

형 선암종에서 ECD 발현 유지군이 40예중 31예(77.5%), 미만형 암종에서는 37예중 3예(8.1%)로서 장형 선암종에서의 ECD 발현 유지군은 미만형 선암종에서의 ECD 발현유지군보다 현저히 많았고 통계학적으로도 유의하였다($p < 0.05$).

3. 종양의 침범 깊이가 깊을수록, 그리고 침윤 성장을 할수록 ECD 발현 감소군이 증가하는 경향이 있었으나 통계학적으로 유의한 상관관계는 없었다.

4. 림프절 전이가 있는 예에서 원발성 병소보다 오히려 전이소에 ECD 발현 유지군의 빈도가 높은 경향을 나타내었지만 통계학적으로 유의한 상관관계는 없었다.

이상의 성적들에 의하면 위선암종중 미만형보다 장형 선암종에서 암세포 상호간의 접착이 강하다고 할 수 있으며 위암종의 조직학적 발생과정에 ECD가 관여할 것이라고 추정된다.

참 고 문 헌

1. Takeichi M. Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science* 1991; 251: 1451-5.
2. Yoshida C, Suzuki ZN, Takeichi M. Molecular nature of the calcium-dependent cell-cell adhesion system in mouse teratocarcinoma and embryonic cells studied with a monoclonal antibody. *Dev Biol* 1984; 101: 19-27.
3. Hatta K, Nose A, Nagafuchi A, Takeichi M. Cloning and expression of cDNA encoding a neural calcium-dependent cell adhesion molecule : its identify in the cadherin gene family. *J Cell Biol* 1988; 106: 873-81.
4. Nagafuchi A, Shirayoshi Y, Okazaki K, Yasuda K, Takeichi M. Transformation of cell adhesion properties by exogenously introduced E-cadherin cDNA. *Nature* 1987; 329: 341-3.
5. Hatta K, Takeichi M. Expression of N-cadherin adhesion molecules associated with early morphogenetic events in chick development. *Nature* 1986; 320: 447-9.
6. Nose A, Nagafuchi A, Takeichi M. Isolation of placental cadherin cDNA : identification of a novel gene family of cell-cell adhesion molecules. *EMBO J* 1987; 6: 3655-61.
7. Peyrieras, N, Hyafil F, Louvard D, Ploegh H.L, Jacob F. Uvomorulin: a nonintegral membrane protein of early mouse embryo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 6274-7.

8. Gallin WJ, Edelman GM, Cunningham BA. Characterization of L-CAM, a major cell adhesion molecule from embryonic liver cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 1038-42.
9. Behrens J, Birchmeier W, Goodman SL, Imhof BA. Dissociation of Madin-Darby canine kidney epithelial cells by the monoclonal antibody anti-Arc-1; mechanistic aspects and identification of the antigen as a component related to uvomorulin. *J Cell Biol* 1985; 101: 1307-15.
10. Damsky CH, Richa J, Solter D, Knudsen K, Buck CA. Identification and purification of a cell surface glycoprotein mediating intercellular adhesion in embryonic and adult tissue. *Cell* 1983; 34: 455-66.
11. Coman CR. Adhesiveness and stickiness; two independent properties of the cell surface. *Cancer Res* 1961; 21: 1436-8.
12. Shimoyama Y, Hirohashi S, Hirano S. Cadherin cell-adhesion molecules in human epithelial tissue and carcinomas. *Cancer Res* 1989; 49: 2128-33.
13. Shiozaki H, Tahara H, Oka H, Miyata M, Kobayashi K, Tamura S. Expression of immunoreactive E-cadherin adhesion molecules in human cancers. *Am J Pathol* 1991; 139: 17-23.
14. Shimoyama Y, Hirohashi S. Expression of E- and P-cadherin in gastric carcinoma. *Cancer Res* 1991; 51: 2185-92.
15. Oka H, Shiozaki H, Kobayashi K, Tahara H, Tamura S, Myata M. Immunohistochemical evaluation of E-cadherin adhesion molecule expression in human gastric cancer. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1992; 421: 149-56.
16. Oka H, Shiozaki H, Kobayashi K, Inoue M, Tahara H, Kobayashi T. Expression of E-cadherin cell adhesion molecules in human breast cancer tissues and its relationship to metastasis. *Cancer Res* 1993; 53: 1696-701.
17. Miyata M, Shiozaki H, Iihara K, Shimaya K, Oka H, Kadosak T. Relationship between E-cadherin expression and lymph node metastasis in human esophageal cancer. *Int J Oncol* 1994; 4: 61-5.
18. Umbas R, Schalken JA, Aalders TW, Carter BS, Karthaus HF, Schaafsma HE. Expression of the cellular adhesion molecule E-cadherin is reduced or absent in high-grade prostate cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 5104-9.
19. Kadowaki T, Shiozaki H, Inoue M, Tamura S, Oka H, Doki Y. E-cadherin and α -catenin expression in human esophageal cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 196-291.
20. Schipper JH, Frixen UH, Hehrens J, Unger A, Jahnke K, Birchmeier W. E-cadherin expression in squamous cell carcinomas of head and neck; inverse correlation with tumor dedifferentiation and lymph node metastasis. *Cancer Res* 1991; 51: 6328-37.
21. Nose A, Tsuji K, Takeichi M. Localization of specificity determining sites in cadherin cell adhesion molecules. *Cell* 1990; 61: 147-55.
22. Ozawa M, Baribault H, Kemler R. The cytoplasmic domain of the cell adhesion molecule uvomorulin associated with three independent proteins structurally relate in different species. *EMBO J* 1989; 8: 1711-7.
23. Takeichi M. Cadherins : a molecular family important in selective cell-cell adhesion. *Ann Rev Biochem* 1990; 59: 237-52.
24. Takeichi M. The cadherin cell-cell adhesion molecules controlling animal morphogenesis. *Development* 1988; 102: 639-55.
25. Mareel MM, Behrens J, Birchmeier W, De Bruyne GK, Vleminckx K, Hoogewijw A. Down-regulation of E-cadherin expression in Madin-Darby canine kidney (MDCK) cells inside tumors of nude mice. *Int J Cancer* 1991; 47: 922-8.
26. Behrens J, Lowrick O, Klein-Hitpass L, Birchmeier W. The E-cadherin promoter; functional analysis of a G-C-rich region and an epithelial cell-specific palindromic regulatory element. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 11495-9.
27. Katayama M, Hirashi S, Kamihagi K, Nakagawa K, Yasumoto M, Kato I. Soluble E-cadherin fragments increased in circulation of cancer patient. *Br J Cancer* 1994; 69: 580-5.
28. Frixen UH, Behrens J, Sachs M, Eberle G, Voss B, Warda A. E-cadherin-mediated cell-cell adhesion prevents invasiveness of human carcinoma cells. *J Cell Biol* 1991; 113: 173-85.
29. Tsuda H, Zhang WD, Shimosato Y, Kokota J, Terada M, Sugimura T. Allele loss on chromosome 16 associated with progression of human hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 6791-4.
30. Natt E, Magenis RE, Zimmer J, Mansouri A, Schere G. Regional assignment of the human loci for uvomorulin(UVO) and chymotrypsinogen BC(TRB) with the help of two overlapping deletions of the long arm of chromosome 16 cytogenetic cell. *Genet* 1989; 50: 145-8.
31. Shiozaki H, Oka H, Inoue M, Tamura S, Monden M. E-cadherin mediated adhesion system in cancer cells.

- Cancer 1996; 77: 1605-13.
32. Jaffe SH, Friedlander DR, Edelman GM. Differential effects of the cytoplasmic domains of cell adhesion molecules on cell aggregation and sorting-out. *Cell Biol* 1990; 87: 3589-3593.
 33. Nagafuchi A, Takeichi M. Cell binding function of E-cadherin is regulated by the cytoplasmic domain. *EMBO J* 1988; 7: 3679-84.
 34. McNeil H, Ozawa M, Kemler R, Nelson WJ. Novel function of the cell adhesion molecule uvomorulin as an inducer of cell surface polarity. *Cell* 1990; 62 : 309-16.
 35. Mayer B, Jhonson JP, Leitzl F, Jauch KW, Heiss MM, Schildberg FW. E-cadherin expression in primary and metastatic gastric cancer : down-regulation correlates with cellular dedifferentiation and glandular disintegration. *Cancer Res* 1993; 53: 1690-5.
 36. Dorudi S, Sheffield JP, Poulson R, Northover JMA, Hart IR. E-cadherin expression in colorectal cancer. *J Pathol* 1993; 142: 981-6.
 37. Kisella AR, Green B, Lepts GC, Hill CL, Bowie G, Taylor BA. The role of the cell-cell adhesion molecule E-cadherin in large bowel tumour cell invasion and metastasis. *Br J Cancer* 1992; 67: 804-9.
 38. Hashimoto M, Niwa O, Nitta Y, Takeichi M, Yokoro K. Unstable expression of E-cadherin adhesion molecules in metastatic ovarian tumor cells. *Jpn J Cancer Res* 1989; 80: 459-63.
 39. Nose A, Takeichi M. A novel cadherin cell adhesion molecule; its expression patterns associated with implantation and organogenesis of mouse embryos. *J Cell Biol* 1986; 103: 2649-58.
 40. Liotta LA: Tumor invasion and metastasis ; role of the extracellular matrix. *Cancer Res* 1986; 46: 1-7.
 41. Middlekoop OP, Bavel PV, Calat J, Roos E. Hepatocyte surface molecule involved in the adhesion of TA3 mammary carcinoma cells to rat hepatocyte cultures. *Cancer Res* 1985; 3825-55.
-