

구강 편평세포 암종에서의 CD44 발현

박상준 · 박혜련* · 김규천** · 박봉수** · 김태규

부산대학교 치과대학 구강악안면외과학교실, 구강병리학교실*, 구강해부학교실**

Abstract

CD44 EXPRESSION IN ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

Sang-Jun Park, Hae-Ryoun Park*, Gyoo-Cheon Kim**, Bong-Soo Park**, Tae-Kyu Kim

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Oral Pathology,*

*Department of Oral anatomy**, College of Dentistry, Pusan National University*

The cell surface glycoprotein CD44 is a kind of adhesion molecule, which binds hyaluronic acid, type I collagen and fibronectin. Although there have been numerous reports on the expression and the function of CD44 in lymphocytes and macrophages, very little is known about its distribution and definite role in epithelial tissue, especially in oral epithelial one. The present study was performed to investigate the distribution and expression of the CD44 in human gingiva and squamous cell carcinoma(SCC) arising in human gingiva. And the authors compared CD44 expression with histopathologic grade of SCC. The results were as follows:

1. The CD44 was strongly expressed in granular, spinous and basal layers of normal marginal and attached gingiva, in spinous and basal layers of normal sulcular gingiva, and in all epithelial layers of normal junctional gingiva.
2. In SCC of gingiva, the CD44 was expressed in all but one case. In most of the cases the CD44 was expressed at cell membrane and the degree of expression was relatively strong.
3. In low-grade SCC of gingiva, the CD44 was strongly expressed, especially at the basal and spinous layers of abundantly keratinized cancer nests. In high-grade SCC of gingiva, the CD44 expression tended to be weak but was strong at cells showing individual keratinization.

This study suggest that the CD44 expression of normal and cancerous gingival epithelium is associated with the degree of proliferation and differentiation of epithelial cells.

Key words: CD44, Oral, Squamous cell carcinoma

I. 서 론

암세포는 종양이 원래 발생한 부위에서 떨어져 나와 주변조직으로 침윤해 갈 수 있는 능력을 가지고 있다. 암세포가 증식되어 원발성 부위로부터 떨어져 나오고 침윤하는 과정에서 주변의 숙주세포나 세포외기질 성분과 지속적으로 접촉하면서 상호작용하게 된다^{1,3)}. 상호작용시 암세포들은 세포 접합 분자를 이용하여 숙주세포나 세포외 기질 등의 주변환경과 접하게 된다. 이러한 상호작용에 관련된 접합 분자는 여러 가지가 밝혀져 있고 다양한 생물학적 과정에서의 중요성이 연구되고 강조되어 왔다^{3,5)}. 세포표면 당단백인 CD44 또한 접합 분자의 하나로 세포외기질

의 hyaluronate (hyaluronic acid)와 chondroitin sulfate, type I collagen 그리고 fibronectin과 결합한다. 세포내 골격인 액틴 세사(actin filaments)와 세포외기질 사이에서 세포막간 신호전달(transmembrane signalling)에 관여하며, lymphohemopoiesis, T 세포 활성화시, 세포이주시, 그리고 세포가 전이될 때 조직에서 발현되는 것으로 알려져 있다^{6,12)}. CD44는 림프구 외에도 대식세포, 많은 종류의 상피세포, 조섬유세포와 평활근세포 그리고 중추신경계의 glial cell을 포함하여 많은 세포들에 분포하고 있음이 보고되고 있다. 전립선 암, 림프종, 직장암 등의 여러 조직에서 CD44 발현에 관한 여러 연구가 있어 왔으나 구강내 조직에서의 연구는 그다지 많지 않은 편이다. 또한 구강내 편평세포암종에서의 CD44 발현과 분포 양상, 암종의 악성도와 발현 정도 사이의 상관관계 등에 관한 연구는 아직 미진하다. 저자들은 면역조직화학 염색법을 이용하여 정상 치은 상피와 치은에서 발생한 편평세포암종에서의 CD44 분포, 발현 정도와 양상 등을 비교하였다. 또한 세포의 악성 변화 내지는 생물학적 성질 변화와 CD44 발현 상관관계를 파악하고자 하였다.

박 상 준

613-010, 부산시 수영구 남천동 7-14번지

박상준치과의원

Sang-Jun Park

Dr. Park's Dental clinic

Nam Cheon-Dong 7-14, Soo Young-Gu, Pusan, 613-010, Korea

Tel. 051-623-5665 Fax. 051-623-3200

II. 재료 및 방법

1. 조직표본 제작

부산대학교 병원 치주과 환자의 치주수술(periodontal flap operation)과 치관연장술(crown lengthening)때 절취된 염증 치은과 정상 치은을 이용하였다. 절제한 즉시 4% paraformaldehyde(pH 7.2)에 담가 실온에서 6시간 고정하였다. 이 조직을 흐르는 물에 6시간 동안 수세한 다음, 통상적인 방법에 따라 alcohol과 xylene으로 탈수와 투명화를 한 후 파라핀에 포매하고 5 μ m 두께의 연속절편을 만들었다. 구강편평세포 암종 조직은 부산대학교 병원 해부병리과에 소장되어 있는 파라핀 블록중 치은에서 발생한 구강편평세포 암종 12례를 선택하여 5 μ m 두께의 연속절편을 제작하였다.

2. CD44 발현 조사

상기 조직절편을 xylene에 넣어 파라핀을 제거하고 graded alcohol을 거쳐 물로 수세한 후 endogenous peroxidase를 제거하기 위해 methyl alcohol에 0.3% hydrogen peroxide를 첨가시킨 용액에서 20분간 처리하였다. Phosphate buffered saline(PBS) 용액에서 10분간 3회 세척하고 5% normal horse serum을 30분간 적용하였다. 그 후 조직절편을 세척하지 않고 부드럽게 blotting 한 후, 각각의 조직절편에 1 : 200으로 희석된 mouse anti-human CD44 antibody를 각기 4°C에서 14~16시간동안 적용하였다. 이 후 PBS로 10분씩 3회 세척한 후 2차 항체인 biotinylated horse anti-mouse IgG(Vector Lab.)을 1 : 100으로 희석하여 실온에서 1시간 동안 적용하였다. 다시 조직절편을 PBS로 10분씩 3회 수세한 다음, 30분 전에 미리 만들어 실온에 두었다 놓은 avidin-biotin horseradish peroxidase complex(ABC, Vector Lab.)를 적용하여 실온에서 1시간 동안 두었다. 조직절편을 PBS로 10분씩 3회 세척한 후, 0.05M Tris-HCl buffer(pH 7.6)에 녹인 0.05% diaminobenzidine(DAB,

Sigma)와 0.01% hydrogen peroxide 혼합 용액에서 약 10분 동안 실온에서 발색반응을 시켰다. 그 후 Tris buffer, PBS 및 증류수에서 각각 10분간 순서대로 세척한 후 Harris hematoxylin으로 대조 염색을 하고, 통상적인 방법으로 그 이후의 과정을 거쳐 Permunt (Polysciences)로 봉입하였다. 대조군은 상기 실험과정 중 일차항체 적용과정을 생략하거나 ABC 용액 적용과정을 생략하였다. 염색된 조직절편의 관찰 및 사진 촬영은 광학 현미경(Olympus BX-60)을 이용하였다.

III. 결 과

1. 사람 정상 치은

변연치은의 기저세포층과 유극세포층 및 과립세포층 하방부의 세포막에 아주 강한 양성 반응을 보였고(Fig. 1), 열구치은에서는 기저세포층과 유극세포층에 중등도 혹은 약한 양성반응이 관찰되었으며, 접합치은에서는 전 상피층에 걸쳐 중등도의 양성 반응을 확인할 수 있었다. 고유판에서는 림프구와 대식세포에는 아주 강한 양성 반응을 보였으나, 조섬유세포에서는 반응이 없었다.

2. 사람 염증 치은

상피조직의 양성반응 소견은 정상치은과 비교할 때 큰 차이점은 없었다. 고유판에서는 정상치은에서 양성반응을 보이는 세포들, 즉 림프구와 대식세포에 아주 강한 양성반응을 관찰하였으며, 정상치은 소견과는 부착치은과 변연치은의 결합조직 지역에서 CD44 양성 세포들이 정상치은에 비해 상대적으로 급증하였고, 특히 확장된 모세혈관 주변에 높은 세포밀도를 보이는 CD44 양성세포들이 관찰된다는 차이점이 있었다. 더 나아가서 모세혈관의 내강에서 이주해 오는 면역계세포와 혈관내피세포의 결합양상을 관찰할 수 있었다. 모세혈관 내강 속의 면역계 세포들에

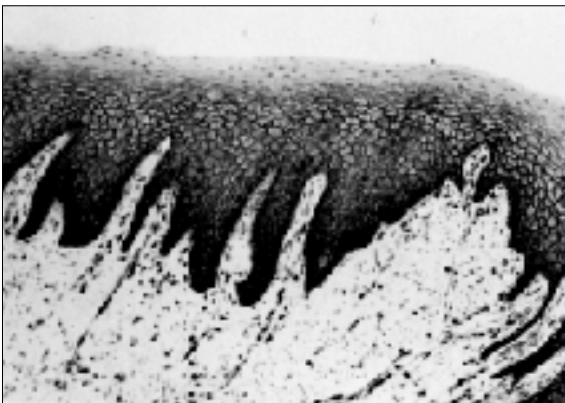


Fig. 1. 변연치은에서의 CD44 면역조직화학 반응. 과립층 하방과 극세포층 기저세포층의 세포막에서 강한 양성 반응을 보이며 결합조직기질은 약한 양성반응을 보인다(CD44 면역조직화학 염색, 100배).

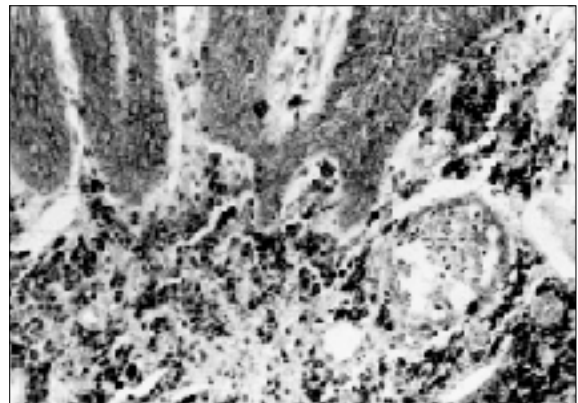


Fig. 2. 염증 치은의 CD44 면역조직화학 염색. 고유판에서 강한 양성 반응이 관찰된다(CD44 면역조직화학염색, 200배).

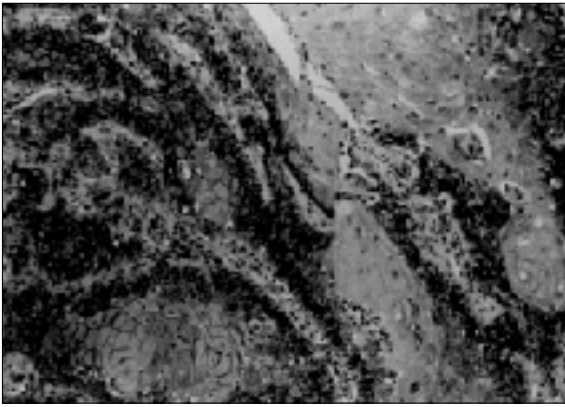


Fig. 3. 저등급 편평세포암종에서의 CD44 반응. 암소(cancer nests)의 중심 각화부는 CD44가 발현되지 않는데 비해 주변부와 기저층 부위의 악성 세포는 강한 양성 반응이 관찰된다(CD44 면역조직화학염색, 100배).

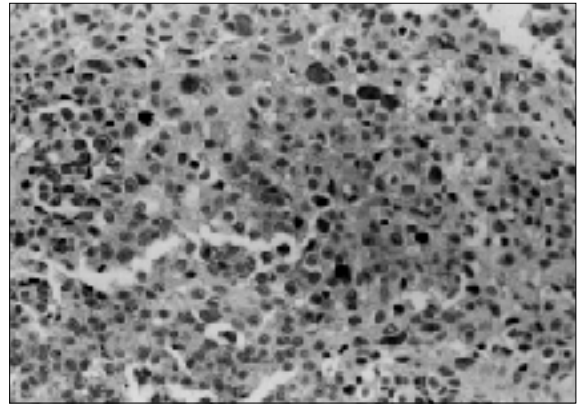


Fig. 4. 고등급 편평세포암종에서의 CD44 면역조직화학 염색. CD44가 세포질에 분포하며 그 발현 정도가 약하다(CD44 면역조직화학염색, 400배).

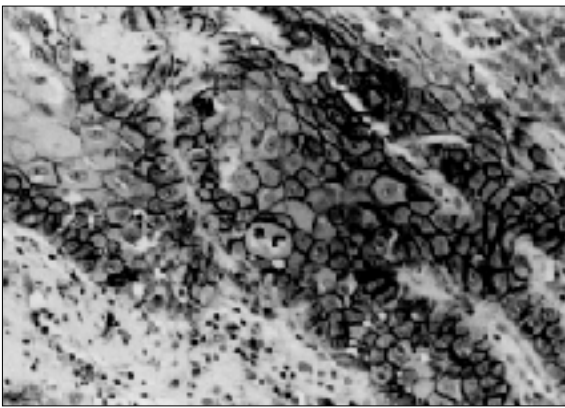


Fig. 5. 고등급 편평세포암종에서의 CD44 반응. 개별각화(individual keratinization)가 뚜렷한 중양세포는 세포막부위에서 CD44 발현이 강하게 관찰된다(CD44 면역조직화학염색, 400배).

서는 상대적으로 미약한 반응을 보인 반면, 내강 바깥으로 이주한 면역계 세포들에서는 아주 강한 양성 반응을 관찰할 수 있었다. 변연치은과 부착치은의 결합조직 기질은 정상치은에 비해서 상대적으로 강한 중등도의 양성반응이 관찰되었다(Fig. 2).

3. 사람 치은 편평세포 암종

치은에 발생한 구강 편평세포 암종 12례를 대상으로 하였으며, New malignancy grading system¹³⁾에 따른 분류상 등급 I과 II인 암종을 낮은 등급으로, 등급 III과 IV인 암종을 높은 등급으로 크게 구분하여 관찰하였다. 본 실험에 이용된 구강 편평세포 암종의 경우, 등급에 관계없이 한 예를 제외한 모든 암종에서 CD44가 관찰되었다(Table 1). CD44 발현이 관찰되는 암종에서는 반응의 정도 차이는 있으나, 거의 모든 암세포가 CD44 항체에 대해 양성 반응을 보였고, 양성 반응이 비교적 약하게 관찰되는 표본에서도 최소한 절반이상의 암세포가 양성으로 관찰되어, 편평 세포 암종의 세포는 CD44가 풍부하게 발현된다고 생각되었다(Fig. 3-

Table 1. 구강 편평세포 암종에서의 CD44 발현 양상(면역조직화학 염색법 이용)

강도	등급				합계
	-	+	++	+++	
저	0	2	1	4	7
고	1	1	2	1	5
합계	4	3	3	5	12

·: 음성 반응, +: 약 양성 반응, ++: 중등도 양성 반응, +++: 강 양성 반응
 저등급: new malignancy grading system에서의 I 등급과 II 등급
 고등급: new malignancy grading system에서의 III 등급과 IV 등급

5). 대부분의 암종에서는 세포막에서 CD44가 뚜렷하게 관찰되었으나, 일부 암종에서는 발현 정도는 약하지만 세포질에서도 CD44를 관찰할 수 있었다. 등급에 따른 CD44 발현 유무 또는 양상이 뚜렷이 다르게 관찰되지는 않았으나, 낮은 등급의 암종인 경우 모든 예에서 CD44분포를 관찰할 수 있었고 강한 양성 반응을 보이는 표본이 비교적 많았던 반면, 높은 등급의 암종들은 낮은 등급에 비해 상대적으로 약한 양성 반응을 보였다. 하지만 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않으므로 이러한 차이가 뚜렷하다거나 객관적이라고 보기는 어렵다. CD44 항체에 대한 양성 반응이 비교적 약하게 나타나는 표본의 경우, 주로 세포질에서 CD44가 관찰되는 경우였으나, 이러한 경우에도 일부 세포의 세포막에서는 강한 양성 반응을 관찰할 수 있었다. 하지만 등급에 따라 분포 부위가 구분된다는 등의 특징은 없었다. 낮은 등급의 암종에서는 각화가 풍부한 암소(cancer nest)의 기저층 부위에서 양성 반응을 뚜렷이 관찰할 수 있었으며 각화층에서는 양성 반응을 볼 수 없었다. 전체적으로 보아 CD44 항체에 대한 양성 반응이 강하게 관찰되는 세포는 기저세포층이거나 그와 모양이 유

사한 세포들로 관찰되었다(Fig. 3). 높은 등급의 암종에서는 분화가 나쁜 세포들이 모여있는 부위보다는 개별 각화(individual keratinization)가 관찰되는 세포가 있는 부위에서 CD44 항체에 대한 강한 양성 반응을 쉽게 관찰할 수 있었다(Fig. 5).

IV. 고 찰

혈액 내에서 순환하는 림프구는 림프절, 점막 림프양조직(mucosal lymphoid tissue) 그리고 염증관절의 활막에서 특수화된 high endothelial venules(HEVs)를 인식하고, 임파구-HEVs 인식(recognition) 장치에 의해 혈관 바깥의 결합조직으로 이동한다. 이러한 기작에서 림프구에서 발현되는 당단백인 CD44가 중요한 역할을 수행한다는 기능이 밝혀진 이후로, CD44에 대한 활발한 연구가 있었다^{6,12}. 최근 CD44라고 명명되어지는 당단백은 몇 년 전까지만 해도 Pgp-1, Ly-24, ECMIII, gp90hermes, H-CAM 등으로 불렸고 hyaluronan receptor와 유사하나 동일하지는 않은 당단백으로 생각되었다. 최근에 단클론 항체가 개발되고 당단백 분석을 실시하여 이들이 CD44와 일치하는 당단백으로 hyaluronan receptor라고 밝혀졌다. CD44는 혈관내피세포와 림프구, 혈관내피세포와 대식세포의 상호작용을 매개하는 세포부착분자로 기능한다고 알려졌다¹⁰. CD44는 세포내 골격과의 상호작용을 하며, lymphocyte homing, 교원질, laminin 및 fibronectin과 같은 단백질과 결합할 수 있으며, hyaluronan-dependent adhesion 및 hyaluronan의 파괴에도 관여하며, 암전이에도 관계가 있는 것으로 알려지고 있다^{13,16}.

Penneys는 사람 정상피부와 염증피부에서의 CD44 분포를 연구하여 정상적으로는 분포하지 않더라도 염증피부에서는 발현된다는 보고를 하였다⁷. 그러나 본 연구에서는 사람 정상치은과 염증치은 상피조직에서의 CD44 분포가 다르지 않았다. 결합조직의 경우 정상치은에 비해 염증치은에서 CD44 양성반응이 상대적으로 높았는데, 다수의 염증치은에서 CD44 면역 양성 세포들이 혈관 주위에서 응집되어 다수 관찰되었으며, 혈관내피세포에 부착되어 있는 CD44 면역양성 세포들도 확인할 수 있었다. 이러한 결과는 혈관내피세포와 CD44 면역 양성 세포들의 상호작용을 뒷받침하여 주는 것이라 판단된다.

상피조직에서는 분화하지 않는 세포들에서보다 상당히 동적으로 분화를 하는 세포들에서 더욱 많이 CD44가 발현된다. 종양의 성장 과정에는 주변조직으로의 침윤, 전이 등을 포함하는 종양세포와 숙주세포, 종양세포와 숙주의 세포외기질 성분간의 부착(adhesion)과 상호작용이 항상 수반된다. 따라서 세포와 세포, 세포와 세포외기질간의 상호작용을 매개한다고 알려져 있는 CD44 발현 정도와 세포의 악성도, 종양의 성장, 침윤, 전이도 등이 관련이 있을 것이라고 추측할 수 있다⁶. 앞선 몇몇 연구에서 여러 가지 유형의 암종, 신경교종, 비호지킨 림프종에서는 CD44 분포가 증가됨이 관찰되었다^{18,20}. 본 연구에서도 한 예를 제외한 모든 암종에서 CD44 분포가 관찰되었으므로 구강 편평세포암종에서 CD44 분포는 풍부하다고 볼 수 있다. 그러나 종양조직에 인접한 정상 조직에서 과립세포층, 각화층에서는 CD44를 거의 관

찰할 수 없었으나 기저층, 유극세포층에서 강한 양성 반응을 볼 수 있었으므로 정상 구강편평상피에서보다 구강편평세포암종에서 CD44 분포가 증가된다고 볼 수 없다. Alho와 Underhill이 활발히 증식중인 상피세포에서 CD44가 선택적으로 분포한다고 보고한 것처럼²¹ 구강 편평 상피 기원의 조직의 경우 분열중인 정상조직에서도 CD44가 관찰되므로, CD44 분포는 세포 증식 유무와 관계가 있는 것이지, 종양성 유무를 판가름하는 기준으로는 유용하지 않은 것 같다. Hudson 등은 분화가 나쁜 구강편평세포암종에서 여러 가지 CD44 variant exon의 소실이 흔하게 관찰된다고 보고하였다²². 본 실험 또한 등급이 높은 즉, 분화가 나쁜 암종에서 CD44 분포가 적은 양상을 보였다. 또한 같은 암종 표본 내에서도 individual keratinization 등의 분화 양상이 관찰되는 세포들에서는 양성 반응이 쉽게 관찰되었으나 분화가 나쁜 세포들이 모인 부위에서는 양성 반응을 거의 관찰할 수 없었다. 이러한 양상으로 미루어 CD44 발현이 종양성 판별에 결정적인 표지자라고 할 수는 없으나 세포 분화와 밀접한 관계가 있다고 생각된다. Alho와 Underhill은 장상피 세포에서 세포가 성숙되어 탈락되는 과정을 거칠 때 hyaluronate receptor 분포가 변화하는 것은 세포가 성숙되면서 그 부착성(adhesive properties)이 변화하는 developmental sequence를 반영한다고 주장하였다²¹. Hudson 등은 분화가 나쁜 구강편평세포 암종의 경우 CD44 variant exon 소실이 세포의 접합성, 나아가서는 종양의 성장에 영향을 미친다고 하였다²². 이런 주장들과 본 실험의 결과로 미루어 구강 편평세포암종에서 분화가 좋은 암세포의 경우 정상세포가 성숙되어지는 과정과 유사하게 CD44 분포와 그에 따른 세포 접합성이 유지되나, 분화가 나쁜 암종의 세포는 CD44 분포가 급속히 감소하면서 developmental sequence에 따른 세포 접합성 변화 과정을 거치지 않고 주변 조직으로 침윤하게 된다고 추정된다. 일부 연구에서는 CD44 분포가 종양 발생 조절이나 종양 세포의 침윤성, 전이성, 예후 등에 영향을 준다고 보고하고 있다^{15,22,23}. 구강편평세포암종 경우 분화가 나쁜 암종일수록 예후가 더 나쁜 것으로 알려져 있다. 본 실험에서는 분화가 나쁠수록 CD44 분포가 적었으므로 CD44 양성 반응이 약하게 나타나는 암종일수록 전이정도가 높고, 예후가 나쁜 것으로 추정된다. 구강편평세포암종에서도 더 많은 증례와 술후 연구를 통해 CD44 분포와 종양의 전이 유무, 그 정도, 예후 등을 연관지어 보는 것도 의의가 있다 하겠다.

V. 결 론

저자는 본 연구에서 정상 치은 상피와 치은에서 발생한 편평세포암종에서의 CD44 분포, 발현 정도와 양상 등을 비교하고 세포의 악성 변화 내지는 생물학적 성질 변화와 CD44 발현 상관관계를 관찰하고자 하였다.

정상 치은 상피중 변연치은은 기저세포층과 유극세포층 및 과립세포층 하방부의 세포막에서, 열구치은은 기저세포층과 유극세포층에서, 접합치은에서는 전 상피층에 걸쳐 양성 반응을 확인할 수 있었다. 염증 상피조직의 양성반응 소견은 정상치은과

비교할 때 큰 차이점은 없었으나 정상치은과는 달리 부착치은과 변연치은의 결합조직 지역에서 CD44 양성 세포들이 정상치은에 비해 상대적으로 많았다.

구강 편평세포 암종의 경우 낮은 등급의 암종에서는 각화가 풍부한 암소(cancer nest)의 기저층 부위에서 양성 반응을 뚜렷이 관찰할 수 있었으며 각화층에서는 양성 반응을 볼 수 없었다. 높은 등급의 암종에서는 분화가 나쁜 세포들이 모여있는 부위보다는 개별 각화(individual keratinization)가 관찰되는 세포가 있는 부위에서 CD44 항체에 대한 강한 양성 반응을 쉽게 관찰할 수 있었다.

참고문헌

1. Liotta LA, Rao CN, Barsky SH: Tumor invasion and extracellular matrix. *Lab Invest* 49:636-649, 1983.
2. Liotta LA: Tumor invasion and metastases: role of the extracellular matrix(Rhoads memorial award lecture). *Cancer Res* 46:1-7, 1986.
3. Aznavoorian S, Murphy AN, Stetler-Stevenson WG, Liotta LA: Molecular aspects of tumor cell invasion and metastasis. *Cancer* 71:1368-1383, 1993.
4. Albelda SM, Buck C: Integrins and other cell adhesion molecules. *FASEB J* 4:2868-2880, 1990.
5. Springer TA: Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 346:425-434, 1990.
6. Culty M, Miyake K, Kincade PW, Silorski E, Butcher EC and Underhill C: The hyaluronate receptors a member of the CD44(H-CAM) family of cell surface glycoproteins. *J Cell Biol* 111:2765-2774, 1990.
7. Nakamura H, Kenmotsu S, Sakai H and Ozawa H: Localization of CD44, the hyaluronate receptor, on the plasma membrane of osteocytes and osteoclasts in rat tibiae. *Cell Tissue Res* 280:225-233, 1995.
8. Brown TA, Bouchard T, John TS, Wayner E and Carter WG: Human keratinocytes express a new CD44 core protein(CD44E) as a heparan-sulfate intrinsic membrane proteoglycan with additional exons. *J Cell Biol* 113:207-221, 1991.
9. Hay ED: *Cell biology of extracellular matrix*. 2nd ed. New York and London, Plenum press, 1991, pp305-311.
10. Jacobson K, O' dell D, Holifield B, Murphy TL and August JT:

Redistribution of a major cell surface glycoprotein during cell movement. *J Cell Biol* 106:1613-1623, 1984.

11. G nthert U, Hofmann M, Rudy W, Reber S, Z ller M, Hausmann I, Ponta H and Herrlich P: A new variant of glycoprotein CD44 confers metastatic potential to rat carcinoma cells. *Cell* 65:13-24, 1991.
12. Jalkanen S, Bargatze RF, de los Toyos J and Butcher EC: Lymphocyte recognition of high endothelium: antibodies to distinct epitopes of an 85-95 kD glycoprotein antigen differentially inhibit lymphocyte binding to lymph node, mucosal, or synovial endothelial cells. *J Cell Biol* 105:983-990, 1987.
13. Bryne M, Koppang HS, Lilleng R, Stene T, Bang G, Dabelsteen E: New malignancy grading is a better prognostic indicator than Broders' grading in oral squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Med* 18:432-437, 1989.
14. Kennel SJ, Lankford TK, Foote LJ, Shipcock SG and Stringer C: CD44 expression on murine tissues *J Cell Sci* 104:373-382, 1993.
15. Underhill C: CD44:The hyaluronan receptor. *J Cell Sci* 103:293-298, 1992.
16. Jalkanen S and Jalkanen M: Lymphocyte CD44 binds the COOH-terminal heparin-binding domain of fibronectin. *J Cell Biol* 116:817-825, 1992.
17. Penneys NS: CD44 expression in normal and inflamed skin. *J Cutan Pathol* 20:250-253, 1993.
18. Stamenkovic I, Amiot M, Persano JM and Seed B: A lymphocyte molecule implicated in lymph node homing is a member of the cartilage link protein family. *Cell* 56:1059-1062, 1989.
19. Horst E, Meijer CJLM, Radaszkiewicz T, Ossekoppele GJ, Van Krieken JHJM and Pals s: Adhesion molecules in the prognosis of diffuse large cell lymphoma:expression of a lymphocyte homing receptor(CD44), LFA-1(CD11a/18), and ICAM(CD54). *Leukemia* 4:595-599, 1990.
20. Kuppner MC, Meir EV, Gauthier T, Hamou MF and De Tribolet N: Differential expression of the CD44 molecule in human brain tumors. *Int J Cancer* 50:572-577, 1992.
21. Alho AM and Underhill CD: The hyaluronan receptor is preferentially expressed on proliferating epithelial cells. *J Cell Biol* 108:1557-1565, 1989.
22. Hudson DL, Speight PM and Watt FM: Altered expression of CD44 isoforms in squamous cell carcinomas and cell lined derived from them. *Int J Cancer* 66:457-463, 1996.
23. Sy MS, Guo YJ, and Stamenkovic I: Distinct effects of two CD44 isoforms on tumor growth in vivo. *J Exp Med* 174:859-866, 1991.