

혀의 편평상피세포암에서 MMP-2, MMP-3, MMP-10, MMP-13의 발현 양상

윤경인 · 표성운* · 김영실** · 이철원*

을지의과대학교 치과학교실 구강악안면외과, 가톨릭대학교 의과대학 치과학교실*,
가톨릭대학교 의과대학 병리학교실**

Abstract (J. Kor. Oral Maxillofac. Surg. 2002;28:182-187)

THE EXPRESSION OF MMP-2, MMP-3, MMP-10, MMP-13 IN SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE TONGUE

Kyoung-In Yun, Sung-Woon Pyo*, Young-Sill Kim**, Cheol-Won Lee*

Dept. of Oral and Maxillofacial surgery, Eulji University, School of Medicine,

Dept. of Dentistry, The Catholic University of Korea, Dept. of Pathology, The Catholic University of Korea***

Matrix metalloproteinase(MMP) is the proteolytic enzyme of the extracellular matrix. MMPs play a role in the invasion and metastasis of malignant tumor, but it is not known whether the expression of MMPs in squamous cell carcinoma of the tongue is related to the prognostic factors of this tumor.

In this study, 32 paraffin-embedded tumor specimens were examined immunohistochemically using monoclonal antibodies of MMP-2, MMP-3, MMP-10 and MMP-13. The possible relationships between the expressions of the MMPs and TNM staging, the differentiation of tumor cells, size of tumor mass and lymph node metastasis were analysed statistically. The results were as follows.

1. The expression of MMP-2 increased according to TNM staging ($P<0.05$) and lymph node metastasis ($P<0.05$) and the expression of MMP-2 was not affected by the differentiation of tumor cells or tumor size.
2. The expression of MMP-3 increased with increasing tumor size ($P<0.05$). However it was not related to TNM staging, the differentiation of tumor cells or lymph node metastasis.
3. The expression of MMP-10 was unrelated to TNM staging, differentiation of tumor cells, lymph node metastasis or tumor size.
4. The expression of MMP-13 increased as tumor size increased ($P<0.05$). However it was not related to TNM staging, the differentiation of tumor cells or lymph node metastasis.

We concluded that the expression patterns of MMP-2, MMP-3, and MMP-13 may play a role in the diagnosis, treatment plan and prognostic evaluation of malignant tumors of the tongue.

Key words : Squamous cell carcinoma, Tongue, MMP

I. 서 론

편평상피세포암은 구강 영역에서 발생하는 악성 종양의 대부분을 차지한다. 그 발생 부위에 따라 협점막암, 치은암, 경구개암, 구강저암, 설암으로 구분한다. 그 중 설암은 전이가 잘 일어

나며, 그 예후가 매우 좋지 않은 것으로 알려져 있다. 설암은 일반적으로 혀의 측면이나 배면에서 호발하며, 궤양성 병소로 시작된다¹⁾.

종양 세포가 주변 조직으로 침윤 및 전이되기 위해서는 먼저 종양 세포간 결합력이 약화되어 서로 분리되어야 한다. 서로 분리된 종양 세포들은 세포외 기질에 부착하여 기질을 분해하면서 주변 조직으로 침습하게 된다. 이 과정에서 종양 세포는 자체적으로 단백질 분해 효소를 분비하거나 섬유아 세포와 같은 숙주 세포에서 단백질 분해 효소를 분비하도록 유도한다²⁾. 이러한 단백질 분해 효소 중 Matrix metalloproteinase (이하 MMP)는 종양 세포가 기저막을 분해하기 위해 필요한 단백질 분해 효소이다. MMP는 현재 약 20여 종류가 밝혀져 있는데, 전구형으로 분비되

이 철 원

403-720, 인천광역시 부평구 부평6동 665

가톨릭대학교 성모자애병원 치과

Cheol-Won Lee

Dept. of Dentistry, Our Lady of Mercy Hospital

665 Bupyeong 6-dong, Bupyeong-gu, Incheon-city, 403-720, Korea

Tel: 82-32-510-5546

E-mail: cheolie@empal.com

* 이 논문은 가톨릭대학교 성가병원 임상연구비에서 지원받아 연구되었음.

어 세포의 활성화 과정을 거치게 된다³⁾. 활성화된 MMP는 단백질 분해 억제제와 복합체를 형성함으로써 활성도가 조절된다. 대장암, 폐암 등 다양한 암종에서 MMP의 발현율이 높은 경우 종양의 전이와 림프절 전이율이 높은 것으로 보고되고 있다⁴⁾.

구강암에서는 MMP-2와 MMP-9의 발현 양상과 림프절 전이에 관한 다양한 연구 결과 MMP-9의 발현 강도가 높을수록 종양의 전이도가 높은 것으로 나타났다^{5,6)}. 또한 구강 내 다양한 부위의 편평상피세포암에서 MMP-3가 림프절 전이와 관련이 있다는 사실들이 보고되고 있다^{7,12)}. 최근에는 Etoh 등¹³⁾이 식도암에서 MMP-13의 발현이 림프절 전이 및 종양의 침습성과 관련이 있다는 것을 보고하였다. 그러나 MMP-10과 MMP-13의 구강암과의 관계에 대한 연구는 거의 이루어지지 않았다.

이에 본 연구자들은 MMP-2, MMP-3, MMP-10, MMP-13을 구강 내 종양 중 예후가 가장 좋지 않은 혀의 편평상피세포암 층에 적용하여 면역 조직화학검사를 시행함으로써 그 발현 양상과 종양의 임상 병기, 종양의 크기, 림프절 전이, 조직학적 분화도 간의 관계를 살펴보고자 하였다.

II. 연구대상 및 방법

1994년부터 2000년까지 가톨릭대학교 의과대학 부속 강남성모 병원과 성모병원에서 혀의 편평상피세포암으로 진단된 중령 중 수술 전에 화학요법이나 방사선 조사를 받지 않은 32예를 대상으로 하였다.

- 1) 임상 정보 : 환자의 병리 진단지와 임상 기록지를 검토하여 환자의 연령, 성별, 임상 병기, 종양의 크기, 림프절 전이 유무를 조사하였다. 임상 병기는 TNM 분류법을 이용하였으며, 종양의 크기는 종양의 직경을 측정하였다.
- 2) 병리 조직학적 검색 : H&E 염색을 시행한 슬라이드를 검색하여 조직학적 분화도, 림프절 전이 유무를 재확인하였다. 조직학적 분화도는 H&E 염색 절편을 이용하여 세포와 핵의 비정형성이 없으면서 많은 양의 케라틴을 함유하고 세포간교를 쉽게 관찰할 수 있는 예는 고분화로, 세포와 핵이 비정형성이 높으면서 케라틴과 세포간교를 관찰할 수 없는 예를 저분화로, 고분화와 저분화 사이의 조직학적 소견을 보이는 예를 중등도 분화로 각각 분류하였다.
- 3) 면역 조직화학적 염색 : 파라핀 포매 조직에서 정상 상피 조직을 포함하여 4 μ m 두께의 절편을 얻어 ProbeOn plus 슬라이드 (Fisher scientific, Pittsburgh, PA, USA)에 부착하였다. 조직을 탈파라핀화하기 위해서 60 $^{\circ}$ C 오븐에서 1시간, Xylene에서 2분씩 4회 처리하였다. Xylene을 제거하기 위해 95% 알콜에서 2분씩 4회 처리하였다. 염색을 하기 전에 항원 수득율을 높이기 위하여 MMP-2와 -13용은 슬라이드를 10 mM citric acid buffer (pH 6.0)에 담긴 채 microwave oven에서 10분간 처리하였다. 조직을 Tris-buffer로 2분씩 2회 처리한 후 3% 과산화수소수로 10분간 처리하였다. 일차 항체는 생쥐의 단일 클론성 항교원섬유효소 IV/ gelatinase A Ab-4 (MMP-2, mouse

monoclonal anti-human gelatinase A, clone A-Gel VC2, Neomarkers, CA, USA), stromelysin-1 / Transin Ab-2 (MMP-3, clone SL-1 IID4, Neomarkers), stromelysin-2 / Transin-2 Ab-2 (MMP-10, clone IVC5, Neomarkers), collagenase-3 Ab-1 (MMP-13, clone VIIIA2, Neomarkers) 로서 각각 1 : 25, 1 : 10, 1 : 100, 1 : 10으로 희석하여 60분간 적용시켰다. 2차 항체를 10분간 적용시킨 후 Streptoavidine-HRP를 10분간 적용시켰다. 발색제는 10분간 적용하였다.

- 4) 면역조직화학검사의 판독 : 정상 상피세포와 비교하여 염색성이 감소하거나 발현이 없으면 0등급, 같은 정도로 염색되면 1등급, 약간 강하게 염색되면 2등급, 중등도 이상으로 염색되면 3등급으로 하였고, 0등급과 1등급을 (-)군으로, 2등급과 3등급을 (+)군으로 분류하였다.
- 5) 통계학적 분석 : 림프절 전이 유무에 따른 MMP-2, -3, -10, 13의 발현 정도의 차이를 카이제곱 검정법과 Fisher의 정확 검정법으로 그 유의성을 평가하였으며, 유의 수준 α 는 0.05로 하였다. 임상 병기, 종양의 크기, 조직학적 분화도의 변화에 따른 MMP-2, -3, -10, -13의 발현 강도의 차이는 Mantel-Haenszel 카이제곱 검정법으로 그 유의성을 평가하였으며, 유의수준 α 는 0.05로 하였다. 통계 분석은 Window 98용 SAS version 8.1을 이용하였다.

III. 결 과

1. 임상 정보 및 병리 조직학적 정보 : 대상 환자의 연령은 34세에서 77세로 평균 연령은 54.5세였다. 성별로는 남자가 20예, 여자가 12예였다. 임상 병기 별로는 병기 I은 16예, 병기 II는 6예, 병기 III는 3예, 병기 IV는 7예였다. 10예에서 림프절 전이가 있었으며, 나머지 22예에서는 림프절 전이가 없었다. 종양의 크기 별로는 T1이 18예, T2가 10예, T3가 3예, T4가 1예였다. 조직학적 분화도에 따라 종양 세포가 고분화 소견을 보이는 경우가 10예였으며, 4예는 저분화의 소견을 보였다. 18예는 중간 정도의 분화도를 보였다.
2. 면역 조직화학적 소견 : MMP-2는 일부 정상 상피, 혈관 내피 세포, 혈관의 평활근 섬유, 종양 세포에서 발현되었다. 정상 상피의 경우 기저 세포층에서 주로 발현되었으며, 일부 극피 세포층에서도 발현되었다 (Fig. 1A). MMP-3도 일부 정상 상피와 종양 조직에서 발현되었는데, 정상 상피의 경우 분화될수록 발현 강도가 심해지는 양상을 보였다 (Fig. 1B). MMP-10도 대부분의 조직에서 발현되었지만, 정상 상피에서는 극피 세포층의 상층부에서만 발현되었다 (Fig. 1C). MMP-13은 상피 세포, 종양 세포, 근 섬유와 림프구 등의 염증 세포에서 발현되었다. 정상 상피에서는 극피세포층이 가장 잘 염색되었고, 기저세포층과 상피의 상층 부분은 잘 염색되지 않았다 (Fig. 1D).
3. 림프절 전이와 MMP-2, -3, -10, -13의 발현 양상 비교 : MMP-2는 림프절 전이 소견을 보이는 10예 중 7예 (70.0%)에서 발현되었으며, 림프절 전이 소견을 보이지 않는 22예 중 5예 (22.7%)에서 발현되어 림프절 전이에 따른 발현 정도가 통계적으로 유

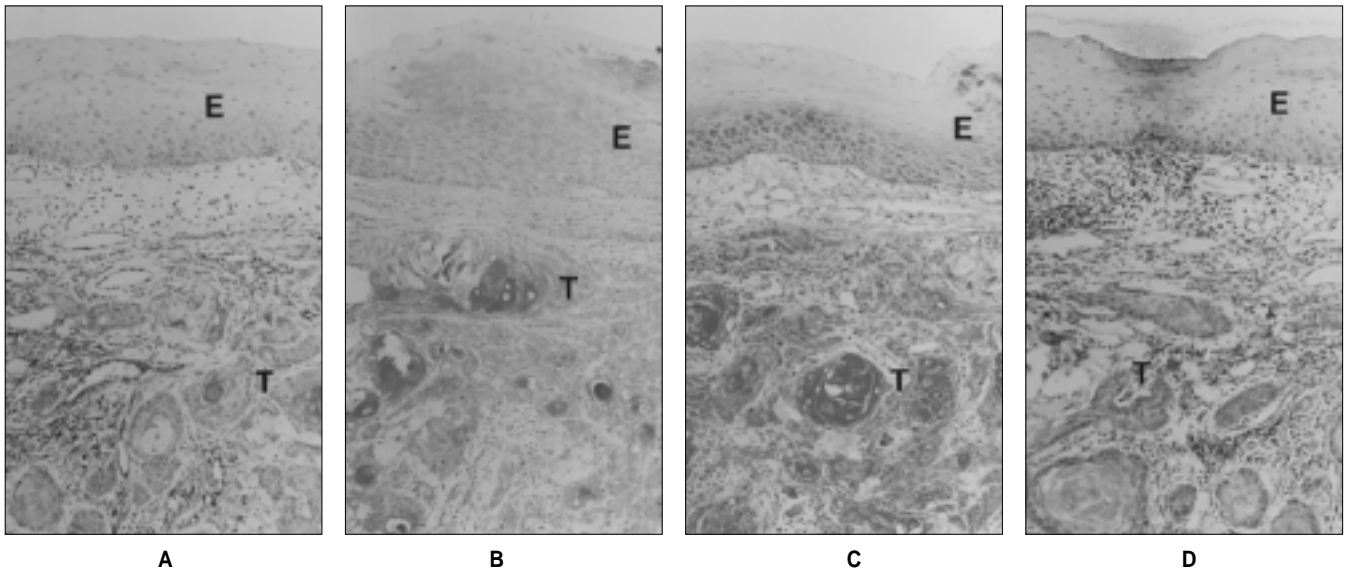


Fig. 1. (A) MMP-2 was strongly expressed in tumor cells and endothelial cells($\times 100$). (B) MMP-3 was strongly expressed in tumor cells($\times 100$). (C) MMP-10 was strongly expressed in tumor cells. MMP-10 was also expressed in prickle cell layer of normal epithelium($\times 100$). (D) MMP-13 was expressed in tumor cells($\times 100$). E : epithelium, T : tumor

Table 1. Relationship between MMP-2, MMP-3, MMP-10, MMP-13 expression and lymph node metastasis

MMP	lymph node metastasis	lymph node metastasis(-) (n=22)		lymph node metastasis(+) (n=10)		P value
		No.	%	No.	%	
MMP-2(-)		17	77.3	3	30.0	0.018*
MMP-2(+)		5	22.7	7	70.0	
MMP-3(-)		6	27.3	1	10.0	0.387
MMP-3(+)		16	72.7	9	90.0	
MMP-10(-)		10	45.5	2	20.0	0.248
MMP-10(+)		12	54.5	8	80.0	
MMP-13(-)		9	40.9	5	50.0	0.712
MMP-13(+)		13	59.1	5	50.0	

(-) : grade 0 and grade 1 (grade 0 : negative expression, grade 1 : same as the normal epithelium)

(+) : grade 2 and grade 3 (grade 2 : moderate expression, grade 3 : strong expression)

* P value was statistically significant (P<0.05).

의한 차이를 보였다. 그러나, MMP-3, -10, -13은 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 1).

4. 임상 병기에 따른 MMP-2, MMP-3, MMP-10, MMP-13의 발현 양상 비교 : MMP-2는 병기 I 16예 중 2예 (12.5%)에서 발현되었으며, 병기 II에서는 6예 중 3예 (50.0%), 병기 III에서는 3예 중 2예 (66.7%), 병기 IV에서는 7예 중 5예 (71.4%)에서 발현되어 임상 병기가 진행될수록 그 발현율이 증가하는 양상을 보였으며, 통계적으로도 유의한 차이를 보였다. 그러나, MMP-3, -10, -13은 임상 병기에 따른 MMP의 발현율이 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 2).

5. 종양의 크기에 따른 MMP-2, MMP-3, MMP-10, MMP-13의 발현 양상 비교 : MMP-3는 T1 18예 중 11예 (61.1%), T2 10예 중 10예 (100.0%), T3 3예 중 3예 (100.0%), T4 1예 중 1예 (100.0%)에서 발현되어 종양의 크기가 증가할수록 발현율이 증가하는 양상을 보였으며, 통계적으로도 유의한 차이를 보였다. MMP-13은 T1 18예 중 11예 (61.1%), T2 10예 중 4예 (40.0%), T3 3예 중 2예 (66.7%), T4 1예 중 1예 (100.0%)에서 발현되었으며, 종양의 크기 증가에 따른 MMP-13의 발현을 증가는 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 그러나, MMP-2와 MMP-10은 종양 크기 증가에 따른 발현율 차이가 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다

Table 2. Relationship between MMP-2, MMP-3, MMP-10, MMP-13 expression and TNM stage

MMP	stage	stage I (n=16)		stage II (n=6)		stage III (n=3)		stage IV (n=7)		P value
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
MMP-2(-)		14	87.5	3	50.0	1	33.3	2	28.5	0.004*
MMP-2(+)		2	12.5	3	50.0	2	66.7	5	71.5	
MMP-3(-)		6	37.5	0	0	0	0	1	14.3	0.143
MMP-3(+)		10	62.5	6	100.0	3	100.0	6	85.7	
MMP-10(-)		6	37.5	4	66.7	0	0	2	28.5	0.481
MMP-10(+)		10	62.5	2	33.3	3	100.0	5	71.5	
MMP-13(-)		4	25.0	5	83.3	1	33.3	4	57.1	0.187
MMP-13(+)		12	75.0	1	16.7	2	66.7	3	42.9	

(-) : grade 0 and grade 1 (grade 0 : negative expression, grade 1 : same as the normal epithelium)

(+) : grade 2 and grade 3 (grade 2 : moderate expression, grade 3 : strong expression)

* P value was statistically significant (P<0.05).

Table 3. Relationship between MMP-2, MMP-3, MMP-10, MMP-13 expression and tumor size

MMP	tumor size	T1 (n=18)		T2 (n=10)		T3 (n=3)		T4 (n=1)		P value
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
MMP-2(-)		14	77.8	4	40.0	2	33.3	0	0	0.076
MMP-2(+)		4	22.2	6	60.0	1	66.7	1	100.0	
MMP-3(-)		7	38.9	0	0	0	0	0	0	0.026*
MMP-3(+)		11	61.1	10	100.0	3	100.0	1	100.0	
MMP-10(-)		6	33.3	5	50.0	1	66.7	0	0	0.954
MMP-10(+)		12	66.7	5	50.0	2	33.3	1	100.0	
MMP-13(-)		7	38.9	6	60.0	1	33.3	0	0	0.036*
MMP-13(+)		11	61.1	4	40.0	2	66.7	1	100.0	

(-) : grade 0 and grade 1 (grade 0 : negative expression, grade 1 : same as the normal epithelium)

(+) : grade 2 and grade 3 (grade 2 : moderate expression, grade 3 : strong expression)

* P value was statistically significant (P<0.05).

Table 4. Relationship between MMP-2, MMP-3, MMP-10, MMP-13 expression and differentiation of tumor cell

MMP	differentiation	well (n=10)		moderate (n=18)		poor (n=4)		P value
		No.	%	No.	%	No.	%	
MMP-2(-)		4	40.0	13	72.2	3	75.0	0.119
MMP-2(+)		6	60.0	5	27.8	1	25.0	
MMP-3(-)		2	20.0	4	22.2	1	25.0	0.836
MMP-3(+)		8	80.0	14	77.8	3	75.0	
MMP-10(-)		5	50.0	4	22.2	3	75.0	0.887
MMP-10(+)		5	50.0	14	77.8	1	25.0	
MMP-13(-)		4	40.0	8	44.4	2	50.0	0.729
MMP-13(+)		6	60.0	10	55.6	2	50.0	

(-) : grade 0 and grade 1 (grade 0 : negative expression, grade 1 : same as the normal epithelium)

(+) : grade 2 and grade 3 (grade 2 : moderate expression, grade 3 : strong expression)

다 (Table 3).

6. 조직학적 분화도에 따른 MMP-2, MMP-3, MMP-10, MMP-13의 발현 양상 비교 : MMP-2, -3, -10, -13 모두 조직 분화도에 따른 발현율의 차이는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 4).

IV. 고 찰

종양 세포의 침윤과 전이는 두경부 영역뿐만 아니라 모든 종양에서 예후에 많은 영향을 미친다. 종양의 전이는 크게 두 단계를 거친다. 즉, 세포의 조직으로 종양 세포가 침윤하는 단계와 종양 세포가 혈행을 따라 이동하여 새로운 장기에 정착하는 단계이다. 첫 번째 단계인 침윤 과정에서는 다양한 단백질 분해 효소가 기저막과 세포의 기질을 파괴한다. 세포의 기질을 파괴하는 단백질 분해 효소는 세린 단백질 분해 효소, 시스틴 단백질 분해 효소, MMP로 나눌 수 있다¹¹⁾. 이 중 MMP group은 collagenase, gelatinase, stromelysin, membrane-type MMP로 나눌 수 있으며, 약 20여 종류가 알려져 있다. 이 중 collagenase group에는 MMP-1, -8, -13이 포함되며, 주로 제 I 형, II 형, III 형 콜라겐을 분해한다. Gelatinase group에는 MMP-2, -9가 포함되며, 주로 제 IV 형 콜라겐을 분해한다. stromelysin group에는 MMP-3, -10, -11이 포함된다¹⁰⁾. MMP는 전구형으로 분비되어 세포의 활성화 과정을 거치게 된다. 이때 MMP-2가 MMP-9과 MMP-13을 활성화시킨다. 활성화된 MMP-13은 MMP-3을 활성화시킨다²⁾.

Shima 들¹²⁾은 구강 내 편평상피세포암에서 MMP-2와 -3의 발현이 림프절 전이와 관련이 있다고 보고하였다. Hong 들⁸⁾은 구강 내 편평상피세포암에서 MMP-2의 발현이 림프절 전이 유무에 따라 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다고 보고하였다. 그러나, MMP-2의 활성화는 정상 조직에 비해 종양 조직에서 더 높게 나타났다고 보고하였다.

본 연구에서는 MMP-2의 발현율이 종양의 크기나 종양 세포의 분화도에 따라 유의한 차이를 보이지 않았다. 이것은 원발성 편평상피세포암의 크기와 MMP-2의 발현 사이에는 연관성이 없다는 Kusakawa 들¹⁶⁾의 보고와 일치하였다. 림프절 전이가 있는 경우 MMP-2의 양성 발현율이 70.0%, 림프절 전이가 없는 경우 22.7%로 나타나 림프절 전이가 있는 경우 발현율이 유의하게 증가하였다 (P=0.018). 또한 임상 병기가 진행될수록 MMP-2의 발현율이 증가하였다 (P=0.004). 즉, MMP-2는 종양의 성장보다는 종양의 전이와 관련이 있는 것으로 생각된다. 이것은 MMP-2가 기저막의 주요한 성분 중 하나인 제 IV 형 콜라겐에 대해 분해 효소로 작용하고, 다른 MMP의 활성화에 관여하기 때문이라고 생각된다. Yoshizaki 들¹⁷⁾은 MMP-2의 발현은 종양의 상태와는 관련이 없고, 림프절 전이와 임상 병기와 관련이 있다고 보고하여 본 연구와 일치된 소견을 보였다. MMP-2는 종양 주변 조직의 섬유아 세포에서 생산되어 종양 세포의 표면으로 이동하는 것으로 알려져 있다¹⁸⁾. 본 연구에서는 MMP-2가 종양 세포에서 더 강하게 발현되는 양상을 보였다.

MMP-3는 림프절 전이가 있는 경우 90.0%에서 양성 발현을 보

였으나, 림프절 전이가 없는 경우에서도 72.7%에서 양성 발현을 보여 림프절 전이에 따른 발현율에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 이것은 Kusakawa 들¹⁶⁾이 병기 I, II의 구강 내 편평상피세포암에서 시행한 실험 결과와 다르게 나타났다. 그러나, 종양의 크기가 증가함에 따라 MMP-3의 발현율이 통계적으로 유의하게 증가하였다 (P=0.026). 이상의 결과만으로 볼 때 MMP-3는 종양의 전이보다는 종양의 성장에 관여하는 것으로 생각되며, 이것은 MMP-3가 기저막의 주성분보다는 세포의 기질의 주 성분을 분해하는 역할을 하기 때문이라고 생각된다.

MMP-13은 MMP-3와 마찬가지로 종양의 크기가 증가함에 따라 발현율이 유의한 차이를 나타냈다 (P=0.036). Johansson 들¹⁹⁾은 in situ hybridization을 통하여 MMP-13 mRNA가 종양 세포에서 강하게 발현되는 것을 발견하였다. MMP-13은 종양 세포에서 생산되는 단백질 분해 효소로 제 I, II, III 형의 콜라겐을 분해할 수 있으므로 종양의 침습 및 전이와 관련이 있을 것으로 생각된다. 그러나, MMP-13은 림프절 전이에 따른 발현율의 차이를 관찰할 수 없었다.

MMP-10은 임상 병기, 종양의 크기, 림프절 전이, 조직학적 분화도 변화에 따라 발현율이 유의한 차이를 보이지 않았다. Bachmeier 들²⁰⁾은 사람의 각화 세포를 이용한 실험에서 MMP-10의 전구체가 악성 종양 세포의 배양액에서 정상 세포나 양성 종양 세포에 비해 다량 검출된다고 보고하였다. 그러나, 본 연구에서는 MMP-10의 발현율에서 특이한 사항을 발견할 수 없었다. 이것은 생체 내의 MMP-10 억제 인자가 다른 MMP들의 억제 인자보다 강하게 작용했기 때문이라고 생각된다.

혀의 편평상피세포암에서 MMP-2는 임상 병기와 림프절 전이에 따라 발현율이 유의한 차이를 보였다. 그러므로, 혀의 편평상피세포암에서 MMP-2의 발현 정도가 진단과 치료 계획 수립에 보조적인 역할을 할 수 있을 것으로 생각된다. 실제로 동물 실험에서 Batimastat, Marimastat, AG 3340와 같은 MMP 억제제를 사용한 경우 다양한 용량에서 MMP-2의 작용이 억제되었다는 보고가 있다¹⁸⁾. MMP-3과 MMP-13도 치료 계획 수립과 예후 판정에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Shafer WG, Hine MK, Levy BM : A textbook of oral pathology, 3rd ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1983, p.112-127.
2. Curran S, Murray G : Matrix metalloproteinases in tumor invasion and metastasis. J Pathol 189:300-308, 1999.
3. Thomas GT, Lewis MP, Speight PM : Matrix metalloproteins and oral cancer. Oral Oncol 35:227-233, 1999.
4. 송지선, 조미연, 박광화, 정순희, 이광길 : 폐의 편평세포암종과 선암종에서 E-Cadherin, Matrix metalloproteinase, vascular endothelial growth factor의 발현. 대한병리학회지. 34:972-981, 2000.
5. Sasaguri J, Shima Y, Shima I, Kameyama T : Expression of matrix metalloproteinase-2 related to lymph node metastasis of oral squamous cell carcinoma. Am J Clin Path 99:18-23, 1993.
6. Kawamata H, Uchida D, Hamano H, Kimura-Yanagawa T, Nakashiro K, Hino S, Ometahara F, Yoshida H, Sato M : Active MMP-2 in cancer cell nests of oral cancer patients : correlation with lymph node metastasis. Int J Oncol 13:699-704, 1997.
7. Ikebe T, Shinohara M, Takeuchi H, Beppu M, Kurahara S,

- Nakamura S, Shirasuna K : Gelatinolytic activity of matrix metalloproteinase in tumor tissues correlates with the invasiveness of oral cancer. *Clin Exp Meta* 17:315-323, 1999.
8. Hong SD, Hong SP, Lee JI, Lim CY : Expression of matrix metalloproteinase-2 and -9 in oral squamous cell carcinomas with regard to the metastatic potential. *Oral Oncol* 36:207-213, 2000.
 9. Kusakawa J, Sasaguri Y, Morimatsu M, Kameyama T : Expression of matrix metalloproteinase-3 in stage I and II squamous cell carcinoma of the oral cavity. *J Oral Maxillofac Surg* 53:530-534, 1995.
 10. Kusakawa J, Harada H, Shima I, Sasaguri Y, Kameyama T, Morimatsu M : The significance of epithelial growth factor receptor and matrix metalloproteinase-3 in stage I and II squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol Eur J Cancer* 32B:217-221, 1996.
 11. Charous SJ, Stricklin GP, Nanney LB, Burkey BB : Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oto Rhino* 106:271-278, 1997.
 12. Kurahara S, Shinohara M, Ikebe T, Nakamura S, Beppu K, Hiraki A, Takeuchi H, Shirasuna K : Expression of MMPs, MT-MMP, and TIMPs in squamous cell carcinoma of the oral cavity : correlations with tumor invasion and metastasis. *Head Neck* 21:627-638, 1999.
 13. Etoh T, Inoue H, Yoshikawa Y, Barnard GF, Kitano S, Mori M : Increased expression of collagenase-3(MMP-13) and MT1-MMP in esophageal cancer is related to cancer aggressiveness. *Gut* 47:50-56, 2000.
 14. Brinckerhoff CE, Rutter JL, Benbow U : Interstitial collagenases as markers of tumor progression. *Clin Cancer Res* 6:4823-4830, 2000.
 15. Shima I, Sasaguri Y, Kusakawa J, Yamana H, Fujita H, Kakegawa T, Morimatsu M : Production of matrix metalloproteinase-2 and metalloproteinase-3 related to lmalignant behavior of esophageal carcinoma. *Cancer* 70:2747-53, 1992.
 16. Kusakawa J, Sasaguri Y, Shima I : Expression of metalloproteinase-2 related to lymph node metastasis of oral squamous cell carcinoma. A clinicopathological study. *Am J Clin Path* 99:18-23, 1993.
 17. Yoshizaki T, Maruyama Y, Sato H, Furukawa M : Expression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 correlates with activation of matrix metalloproteinase-2 and predicts poor prognosis in tongue squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 95:44-50, 2000.
 18. Nelson AR, Fingleton B, Rothenberg ML, Matrisian LM : Matrix metalloproteinases : Biologic activity and clinical implications. *J Clin Oncol* 18:1135-1149, 2000.
 19. Johansson N, Airola K, Grenman R, Kariniemi AL, Saarialho-Kere U, Kahari VM : Expression of collagenase-3(MMP-13) in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Am J Pathol* 151:499-508, 1997.
 20. Bachmeier BE, Boukamp P, Lichtinghagen R, Fusenig NE, Fink E : Matrix metalloproteinase-2, -3, -7, -9 and -10, but not MMP-11, are differentially expressed in normal, benign tumorigenic and malignant human keratinocyte cell lines. *Biol Chem* 381:497-507, 2000.