

자극성 섬유종, 구강백반증 및 구강편평세포암종에서 MMP-2 및 MMP-9 발현에 대한 면역조직화학적 연구

김문기^{1,4} · 이은하² · 김진^{2,3} · 이의웅^{1,3} · 차인호^{1,3}

연세대학교 치과대학 ¹구강악안면외과학교실, ²구강병리학교실, ³구강종양연구소
⁴국민건강보험공단 일산병원 치과

Abstract (J. Kor. Oral Maxillofac. Surg. 2006;32:352-359)

IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY ON EXPRESSION OF MMP-2 AND MMP-9 IN IRRITATION FIBROMA, ORAL LEUKOPLAKIA AND ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

Moon-Key Kim^{1,4}, Eun-Ha Lee², Jin Kim^{2,3}, Eui-Woong Lee^{1,3}, In-Ho Cha^{1,3}

¹Department of Oral and Maxillofacial Surgery, ²Department of Oral Pathology,

³Oral Cancer Institute, College of Dentistry, Yonsei University

⁴Department of Dentistry, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital

MMP-2 and MMP-9, type IV collagenases which degrade basement membrane, have been known to play important roles in invasion and metastasis of tumor cells. In addition, they seem to be involved in cell differentiation, apoptosis, angiogenesis and immunity, etc. We immunohistochemically examined epithelial and stromal expressions of MMP-2 and MMP-9 in irritation fibroma, oral leukoplakia, and oral squamous cell carcinoma (OSCC) and have some results as follows:

1. Irritation fibromas, oral leukoplakias and OSCCs mostly showed increased expression of MMP-2 and MMP-9 in the epithelium and connective tissue compared with normal mucosa.
2. There was a significant difference in the epithelial expression of MMP-2 and MMP-9 between irritation fibroma and oral leukoplakia.
3. There was a significant difference in the epithelial and stromal expression of MMP-2 and MMP-9 between irritation fibroma and OSCC.
4. There was a significant difference in the stromal expression of MMP-9 between oral leukoplakia and OSCC.

We concluded that irritation fibroma, oral leukoplakia and OSCC have somewhat different characteristics of MMP-2 and MMP-9 expressions, which perhaps result from different pathogenesis.

I. 서 론

아연 의존성 endopeptidase인 matrix metalloproteinase(MMP)는 기저막 뿐만 아니라 대부분의 세포의 기질을 분해하는데 중요한 역할을 한다¹⁾. MMP는 현재 약 20여 가지가 알려져 있으며 세포외 기질 대부분의 성분을 분해할 수 있어 발생, 창상 치유 및 신생 혈관 생성 등 생리 현상뿐만 아니라 여러 병리 현상에 관여하는 것으로 알려져 있다. MMP는 결합조직 구성성분들의 과도한 분해시 발현이 증가하므로 류마티스성 관절염, 만성 폐양, 치주염뿐만 아니라 종양세포 침윤 및 전이 등에서 많

은 연구가 이루어지고 있다²⁾. MMP 중 gelatinase A 및 B로 불리는 MMP-2 및 MMP-9은 각각 72 kD 및 92 kD의 제4형 교원질분해효소(type IV collagenase)이다³⁾. MMP-2 및 MMP-9은 처음 교원섬유가 교원질분해효소(collagenase)에 의한 절단 및 변형 후 최종적인 원섬유성 교원질로 분해되는데 있어서 중요한 역할을 한다고 알려져 있다³⁾. MMP는 기질 특이성을 보여 MMP-2는 그 기질로 제1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 11형 교원질, elastin, fibronectin, laminin, gelatin, MMP-9 및 MMP-13 등이 있으며, MMP-9은 그 기질로 제4, 5, 7, 10, 14형 교원질, elastin, fibronectin, gelatin 등이 있다³⁾. 조직학적으로 기저막의 주요 구성 성분인 제4형 교원질을 분해할 수 있기 때문에 암 침윤 및 전이 기전 연구에서 많이 이용되어져왔다⁴⁾. MMP-2 및 MMP-9은 이외에 세포 분화, 사멸, 신생혈관생성, 면역 및 종양세포 성장 등에도 관여하는 것으로 알려져 있다⁵⁾.

자극성 섬유종(irritation fibroma)은 외상성 섬유종이라고도 불리며 구강 점막에의 만성 자극에 의해 야기된 증식성 병소이다. 조직병리학적으로 교원질의 과생산으로 밀집된 교원섬유

차 인 호

120-752 서울특별시 서대문구 신촌동 134

연세대학교 치과대학 구강악안면외과학교실

In-Ho Cha

Dept. of OMFS, College of Dentistry, Yonsei University

134 Shinchon-Dong, Seodaemoon-Gu, Seoul, 120-752, Korea

Tel: 82-2-2228-3140 Fax: 82-2-364-0992

E-mail: cha8764@yumc.yonsei.ac.kr

※ 이 연구는 2002학년도 연세대학교 학술연구비의 지원에 의하여 이루어진 것임.

에 부분적으로 만성 염증세포 침윤이 관찰되기도 하며 표피는 과각화(hyperkeratosis) 양상을 보인다⁶. 이러한 교원질섬유의 과생산을 유도하는 분자생물학적 원인 인자들에 대해서는 아직 연구가 미비한 실정이다. 다른 연조직 종양으로 aggressive fibromatosis라 불리는 desmoid tumor에서의 세포외기질 내 교원질 과잉 침착은 섬유모세포의 교원질 과잉 생산이기 보다는 교원질 분해 억제, 즉 MMP 활성 감소 때문이라 하였다⁷. 그러나 자극성 섬유증은 진성 신생물이기보다는 국소적 자극 또는 외상에 의한 섬유 결합조직의 반응성 과증식에 가깝다고 여겨지며⁸, 이는 외부 자극에 대한 상피 및 하부 결합 조직 사이의 상호작용에 의한 결과라 할 수 있다⁹. 그러나 이러한 자극에 의한 섬유조직성 반응 산물이라 할 수 있는 자극성 섬유증에서의 MMP 발현에 대한 연구는 미비한 실정이다.

구강백반증(oral leukoplakia)은 대표적인 구강내 전암병소로 구강암으로의 발전 가능성은 1%미만에서 약 18%까지 다양하게 보고되고 있다¹⁰. 구강백반증 중 조직병리학적 소견으로 상피 이행성이 전암 병소로서의 중요 진단 기준이 되며, 이 중 약 15-20%가 암종으로 진행되는 것으로 보고되었다¹¹. 구강 백반증에서의 DNA aneuploidy, loss of heterozygosity 및 p53 돌연변이 등에 대한 연구는 있어왔으나¹², 마찬가지로 구강백반증에서의 MMP 발현에 대한 연구도 미비한 실정이다. 종양세포와 기질 상호 작용이 암 진행 과정에 중요한 역할을 하며 그 상호 작용에 MMP 생산 및 분비도 영향을 받게 된다¹³. 따라서 전암 단계인 구강백반증에서의 MMP 발현 연구도 중요하리라 사료된다.

발암과정 뿐만 아니라 종양 세포의 침윤 및 전이도 분자생물학적 기전에 의한 다단계 과정으로 알려져 있다. 종양 세포가 성공적으로 침윤 및 전이하기 위해서는 일련의 전이 과정의 각 단계를 모두 거쳐야한다¹⁴. 이 때 기저막을 포함한 세포외기질(ECM)을 분해하여 통과하여야 한다. 전체적으로 세 번에 걸쳐 기저막을 통과하여야 하는데, 우선 원발 병소 부위 하방의 기저막을 통과해야 하며 이후 혈관계에 들어가서 이동 후 다시 나와야 한다. 세포외기질 분해를 위해서 분해 효소가 필요하며, collagenase, gelatinase, stromelysin 등 matrix metalloproteinases(MMP)가 대표적이다^{14,15}. 그러나 MMP는 그 많은 숫자와 중복되는 기질 특이성으로 전이 과정 중 특정 MMP의 기능을 밝히는데 어려움이 있어 왔다. 그 중 MMP-2와 MMP-9는 종양 미세 침윤에 대한 첫 번째 방어막이라 할 수 있는 기저막의 중요 구성 성분인 제4형 교원질을 분해할 수 있어 여러 암에서 연구되어져 왔다. 두경부암을 포함하여 폐, 결장, 난소, 전립선 및 유방암 등 여러 암에서 MMP-2 및/또는 MMP-9 발현에 대한 연구가 있었다^{16,23}.

이에 저자 등은 결합조직성 병소로 구강내에서 가장 흔한 양성 종양인 자극성 섬유증과 상피성 병소로 구강내 악성 종양 중 가장 많이 나타나는 구강편평세포암종(oral squamous cell carcinoma: OSCC) 및 그 전암병소로 알려진 구강백반증에서의 MMP-2 및 MMP-9의 발현 양상을 면역조직화학적 방법을 이용해 연구하고자 하였다.

II. 연구 대상 및 방법

2000년부터 2001년까지 연세대학교 치과대학 구강악안면외과에서 진단 및 치료받은 증례 중 임상 자료 및 조직 시편 이용이 가능한 증례를 대상으로 자극성 섬유증 52 예, 구강백반증 25 예, 구강편평세포암종 48 예 등을 조사하였다. 대조군으로 사용된 정상 구강 점막은 지원자의 매복 지치 발거시 일부 절제된 염증이 없는 치은을 이용하였다.

1) 임상 정보

환자의 임상 기록지 및 병리 진단지를 검토하여 환자의 연령, 성별 및 부위 등을 조사하였으며, 구강편평세포암종의 경우 종양 크기 및 임파절 전이 유무 등을 추가로 조사하였다.

2) 조직병리학적 검사

포르말린에 고정하여 파라핀에 포매된 조직을 약 4 μ m 두께의 절편으로 조직 표본을 만들어 통상의 방법으로 hematoxylin & eosin(H&E) 염색을 시행하여 광학현미경으로 조직병리학적 소견을 관찰하였다.

3) 면역조직화학 염색 및 검사

조직 표본을 xylene 용액에서 30분간 파라핀을 제거하고 95%, 90%, 70% 에틸알콜과 증류수에 순차적으로 흡수한 후 3% H₂O₂로 20분간 endogenous peroxidase의 활성을 제거한 후 Histostatin-Plus kit(Zymed, South San Francisco, CA)를 이용하여 염색을 시행하였다. 일차 항체로 MMP-2(1:100, polyclonal, Neomarkers, Fremont, CA), MMP-9(1:100, polyclonal, Neomarkers, Fremont, CA) 등을 각각 이용하였다. 각 단계마다 phosphate-buffered saline(PBS)으로 씻어냈고, DAB(3,3'-diaminobenzidine)으로 발색한 다음 Mayer's hematoxyline으로 대조 염색을 하여 광학 현미경으로 관찰하였다. 음성 대조군으로는 일차 항체 대신 PBS를 반응시켰으며 양성 대조군으로는 임신 3기의 태반 조직을 사용하였다.

4) 면역조직화학 검사 분석

염색 후 각 슬라이드당 상피 5 부위, 결합 조직 5 부위를 임의로 선정하여 digital camera가 부착된 연구용 현미경(Olympus, VANOX-S, Tokyo)을 사용하여 100배율로 사진 촬영을 하였다. 발현도는 염색 양성 정도를 판정하여 상피층의 경우 양성 염색 상피세포가 없는 경우는 음성 -, 과립 및 유극층 등 상피층 일부에서만 양성인 경우를 +, 각화층을 제외한 상피층 전반에 걸쳐 양성인 경우를 ++, 상피층 전체에 걸쳐 강양성을 보이는 경우를 +++로 하였으며, 결합조직(connective tissue: C.T.)의 경우 일부 섬유모세포 세포질에만 양성인 경우를 +, 대다수의 섬유모세포에서 양성인 경우를 +, 전반적인 강양성인 경우를 ++로 하였다.

5) 통계 처리

SPSS 12.0 for Windows 를 이용하여 각 질환간 MMP-2 및 MMP-9 발현도의 차이 및 구강편평세포암종의 경우 임파절 전이 유무에 따른 MMP-2 및 MMP-9 발현도의 차이를 비모수통계분석법인 Kruskal-Wallis 및 Mann-Whitney 검정법을 이용하여 유의수준 0.05 또는 0.01로 유의성을 평가하였다.

III. 결 과

1) 임상 정보

자극성 섬유종 환자 분포는 2세에서 80세까지로 평균 연령은 44.4세였으며, 구강백반증의 경우는 13세에서 73세까지로 평균 연령은 53.0세였다. 구강편평세포암종 환자의 경우는 39세에서 83세까지로 평균 연령은 60.2세였다. 각 병소별 발생 부위는 Table 1과 같다.

구강편평세포암종의 중앙 크기 분포는 T1이 6 예, T2가 14 예, T3가 5 예, 그리고 T4가 23 예였다. 경부 임파절 전이 유무는

N0군이 31 예였으며, N1이 9 예, N2가 8 예로 합하여 N+군이 17 예였다.

2) 면역조직화학 검사 결과

정상 구강점막의 면역조직화학염색 결과는 Fig. 1과 같으며, MMP-2의 경우 상피세포층에서 기저층을 제외한 유극층 또는 과립층에서 부분적 양성을 보였으며(발현도 +), 결체조직에서는 일부 세포에서 부분적 양성을 보였다(발현도 -/+). MMP-9의 경우는 기저층을 포함한 유극층 및 과립층에서 부분적 양성을 보였으며(발현도 +), 결체조직에서는 일부 세포에서 부분적 양성을 보였다(발현도 -/+).

자극성 섬유종에서의 MMP-2 및 MMP-9 발현 결과는 Table 2와 같으며 염색 소견은 Fig. 2와 같다. 상피세포의 경우 MMP-2는 약 96%, MMP-9은 약 88%에서 양성을 보였으며 정상 구강점막 상피보다 높은 발현도를 보인 경우는 각각 약 71%, 58% 정도였다. 결체조직의 경우 정상 구강점막에서보다 높은 발현도를 보인 경우는 MMP-2는 약 96%로 상피세포에서의 유사하

Table 1. Clinical features of irritation fibroma, oral leukoplakia, and OSCC

Site	Irritation fibroma	Oral leukoplakia	OSCC
Buccal mucosa	8	10	2
Upper & lower gingiva	5	5	31
Upper & lower lip	7		
Mouth corner	4		
Tongue	28	8	14
Palate		1	
Oral vestibule		1	
Floor of mouth			1
Total	52	25	48

OSCC: oral squamous cell carcinoma

Table 2. Expression of MMP-2 and MMP-9 in irritation fibroma

	MMP-2 (%)	MMP-9 (%)
Epithelium		
-	2 (3.8)	6 (11.5)
+	13 (25.0)	16 (30.8)
++	29 (55.8)	24 (46.2)
+++	8 (15.4)	6 (11.5)
C.T.		
-/+	2 (3.8)	15 (28.8)
+	42 (80.8)	37 (71.2)
++	8 (15.4)	0 (0.0)
Total	52	52

C.T. : connective tissue

Table 3. Expression of MMP-2 and MMP-9 in oral leukoplakia

	MMP-2 (%)	MMP-9 (%)
Epithelium		
-	0 (0.0)	0 (0.0)
+	0 (0.0)	0 (0.0)
++	19 (76.0)	17 (68.0)
+++	6 (24.5)	8 (32.0)
C.T.		
-/+	0 (0.0)	9 (36.0)
+	19 (76.0)	13 (52.0)
++	6 (24.5)	3 (12.0)
Total	25	25

C.T. : connective tissue

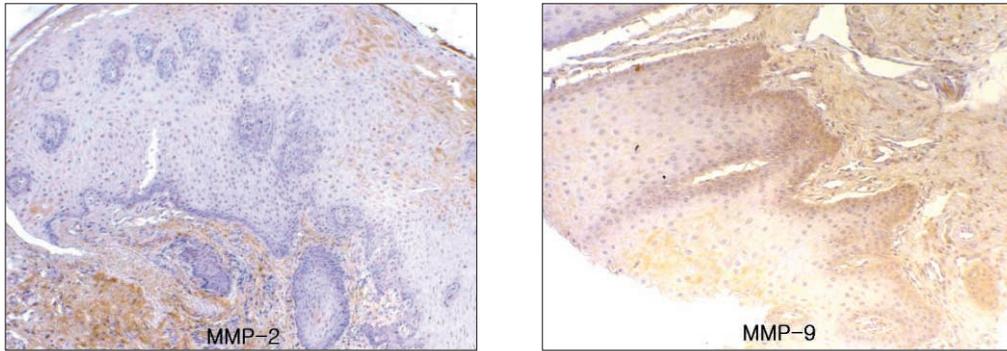


Fig. 1. Immunohistochemical findings showing scattered expression of MMP-2 and MMP-9 in normal mucosa (left: $\times 40$, right: $\times 100$).

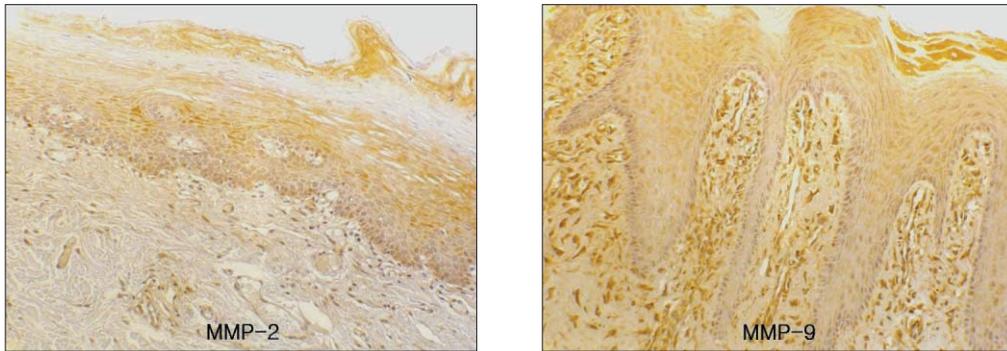


Fig. 2. Immunohistochemical findings showing relatively increased expression of MMP-2 and MMP-9 in irritation fibroma ($\times 100$).

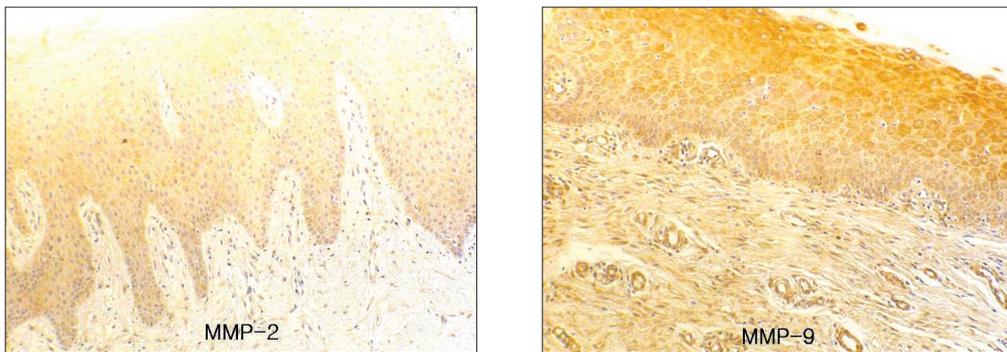


Fig. 3. Immunohistochemical findings showing markedly increased expression of MMP-2 and MMP-9 in oral leukoplakia ($\times 100$).

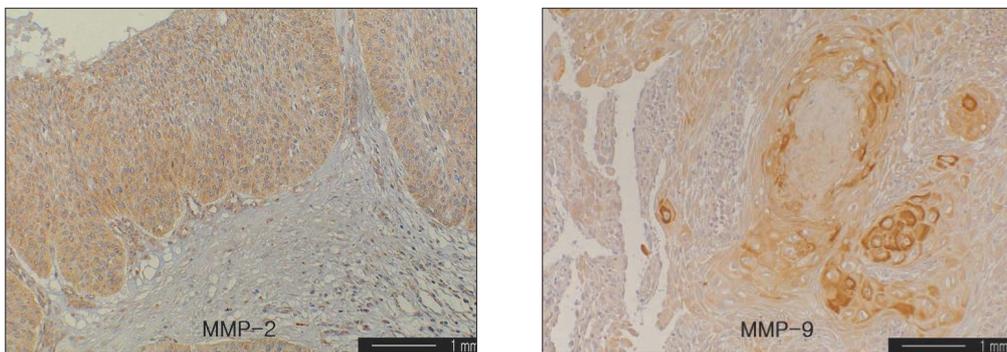


Fig. 4. Immunohistochemical findings showing markedly increased expression of MMP-2 and MMP-9 in oral squamous cell carcinoma ($\times 100$).

Table 4. Expression of MMP-2 and MMP-9 in oral squamous cell carcinoma

	MMP-2		MMP-9	
	N0 (%)	N+ (%)	N0 (%)	N+ (%)
Epithelium				
-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
+	5 (16.1)	3 (17.6)	5 (16.1)	3 (17.6)
++	10 (32.3)	8 (47.1)	8 (25.8)	8 (47.1)
+++	16 (51.6)	6 (35.3)	18 (58.1)	6 (35.3)
C.T.				
-/+	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
+	18 (58.1)	10 (58.8)	13 (41.9)	6 (35.5)
++	13 (41.9)	7 (41.2)	18 (58.1)	11 (64.7)
Total	31	17	31	17

N0: neck free group, N+: neck involved group, C.T. : connective tissue

Table 5. Statistical analysis of MMP-2 and MMP-9 expressions between each groups

		Irritation fibroma	Irritation fibroma	Oral leukoplakia
		vs. Oral leukoplakia	vs. OSCC	vs. OSCC
Epithelium	MMP-2	*	**	-
	MMP-9	**	**	-
Connective tissue	MMP-2	-	**	-
	MMP-9	-	**	**

*: p<0.05, **: p<0.01

였으나 MMP-9는 약 70%로 약간 감소하였다.

구강백반증에서의 MMP-2 및 MMP-9 발현 결과는 Table 3과 같으며 염색 소견은 Fig. 3과 같다. 상피세포의 경우 MMP-2, MMP-9 모두 양성을 보였으며 모두 정상 구강점막 상피보다 높은 발현도를 보였다. 결체조직의 경우 MMP-2는 모두 정상 구강점막에서보다 높은 발현도를 보인 반면 MMP-9는 약 64%로 발현 음성 또는 일부에서만 양성을 보인 경우가 약 36% 정도 있었다.

구강편평세포암종에서의 MMP-2 및 MMP-9 발현 결과는 Table 4와 같으며 염색 소견은 Fig. 4와 같다. 상피세포의 경우 MMP-2, MMP-9 모두 양성을 보였으며 정상 구강점막 상피보다 높은 발현도를 보인 경우는 N0 군, N+ 군에서 모두 각각 약 84%, 82%, N+ 군에서도 MMP-2, MMP-9 각각 84%, 82% 정도였다. 결체조직의 경우 MMP-2는 모두 정상 구강점막에서보다 높은 발현도를 보였다.

3) 통계분석 결과

자극성 섬유증, 구강백반증 및 구강편평세포암종 사이의 상

피 부위 및 결체조직 부위 내 MMP-2 및 MMP-9의 발현도에 차이가 있는지 Kruskal-Wallis 검정법에 의한 검사 결과 통계적으로 유의적인 차이를 보였다(p<0.01). 각 두 군간 상피 부위 및 결체 조직 부위 내 MMP-2 및 MMP-9의 발현도에 차이가 있는지 Mann-Whitney 검정법에 의한 검사 결과는 Table 5와 같다.

구강편평세포암종에서 임파절 전이 여부에 따른 MMP-2 및 MMP-9의 발현도에는 유의적인 차이가 없는 것으로 나왔다 (p>0.05).

IV. 고 찰

상피 세포에서의 MMP-2 및 MMP-9 발현에 대한 면역조직화학 염색 결과 자극성 섬유증, 구강백반증 및 구강편평세포암종 모두 정상 구강 점막에 비해 월등히 높은 발현 정도를 보였다. 대조군으로 이용된 정상 구강 점막의 개수가 5개로 그 수가 적어 통계학적 분석은 의미가 없지만, 정상 구강 점막의 경우 양성 세포가 상피층 일부 부위에 국한되어 약하게 나타난 반면 자극성 섬유증은 약 60-70% 정도에서 ++ 이상으로 보다

높은 발현도를 보였다. 구강백반증이나 구강편평세포암종의 경우에는 모든 조직에서 정상 구강 점막에 비해 높은 발현도를 보였다.

결체 조직내 MMP-2 및 MMP-9의 발현도에서는 자극성 섬유종의 경우 MMP-2의 경우 약 95% 정도의 조직에서 정상 구강 점막보다 높은 발현도를 보인 반면 MMP-9는 약 70% 정도의 조직에서만 구강 점막보다 높은 발현도를 보였으며 나머지 약 30% 정도는 유사한 발현도를 보였다. 이는 자극성 섬유종의 경우 하방 결체 조직에 염증이 없는 경우도 많기 때문에 MMP-9 발현이 크게 활성화되지 않은 결과로 사료된다. MMP-2와 MMP-9는 그 구조적 유사성에도 불구하고 작용 기질 및 작용 기전에 약간의 차이가 있다고 보고되었다⁹. 이에 자극성 섬유종의 결체조직 내 MMP-2와 MMP-9 사이의 발현 양상의 차이를 보인 정확한 기전은 추후 계속적인 연구가 필요하며 이것이 자극성 섬유종 발생 기전 연구에도 도움을 줄 수 있으리라 사료된다.

통계 분석 결과 세 질환 중 두 군 간을 비교하여 보면, 자극성 섬유종과 구강백반증에서는 결체조직의 MMP-2 및 MMP-9의 발현도는 차이가 없으나 상피 부위에서는 차이를 보이는 것으로 나타났다. 이는 구강백반증이 상피성 전암 병소이기에 상피세포에서 MMP-2 및 MMP-9 발현도가 더 높게 나온 결과로 사료된다. 결체 조직의 경우 과도한 섬유모세포에 의한 교원질의 침착으로 야기되는 자극성 섬유종에서는 교원질분해효소의 일종인 MMP-2 및 MMP-9의 발현 감소가 예상되나 그 발현도에서도 차이를 보이지 않았다. 이는 MMP-2 및 MMP-9의 또다른 기능인 세포외기질의 재구성을 위해 그 발현이 증가됨을 의미한다고 사료된다²⁴. 자극성 섬유종과 구강편평세포암종의 비교 시, 상피 부위뿐만 아니라 결체조직 부위에서의 MMP-2 및 MMP-9의 발현에서도 차이를 보이는데 이는 결체조직내 기질 세포의 MMP 발현에서 차이가 있음을 의미하며, 일반적으로 양성 종양에 비해 악성 종양에서 MMP-2 및 MMP-9의 활성도 증가가 관찰된다는 기존의 연구와 일치하며²⁵, 악성 종양에서 상피세포뿐만 아니라 기질 세포도 암 진행 과정에 영향을 미치기 때문으로 사료된다¹³. 구강백반증과 구강편평세포암종에서의 비교 시, 결체 조직에서의 MMP-9 발현에서만 차이를 보였는데 이는 MMP 발현에 있어서 구강백반증의 상피 세포도 이미 어느 정도 진행된 상태를 보여준다고 사료된다. 그러나 모든 구강백반증의 상피 세포가 전암 단계는 아니며 조직병리학적으로 이형성 여부가 전암 단계를 나타내는 중요한 척도이므로¹⁰, 구강백반증의 경우 보다 세분화하여 상피 세포 이형성 유무에 따라 MMP 발현에 차이가 있는지는 추가적 연구가 필요하리라 생각된다.

외과적 기술의 지속적인 발전에도 불구하고 구강암은 여전히 좋지 않은 예후를 보이며 이는 인접한 주위 조직으로의 침윤, 경부 임파절이나 원격 장기 전이 등이 원인으로 사료된다²⁶. 구강편평세포암종은 구강암 중 가장 흔한 악성 암으로 높은 침윤성을 가져 흔히 공격적이며 파괴적인 양상을 보인다²⁷.

구강 점막에 발생한 구강편평세포암종은 하방 악골을 포함한 인접 장기로 침윤하며 이는 치료를 보다 어렵게 만든다. 또한 경부 임파절 전이 발생도 상황을 더 어렵게 만들 수 있어 경부 임파절 전이가 가장 중요한 예후 인자로 고려되고 있다^{28,29}. 이러한 경부 임파절 전이는 25-65% 정도로 보고되고 있으며³⁰ 경부 임파절 전이시 5년 생존율이 초기 국소화 단계의 환자에 비해 거의 반 정도로 감소하는 것으로 보고되었다. 경부 임파절 전이가 없는 환자의 5년 생존율은 70% 이상인 반면 경부 임파절 전이 존재 시에는 약 30-50%로 거의 절반 수준으로 감소한다³¹. 이에 임파절에의 미세 전이를 예측할 수 있는 신뢰할만한 인자를 발견하기 위한 많은 연구들이 시행되어져왔으며 경부 임파절 전이 양상 및/또는 기전에 대한 다양한 연구가 진행되고 있다^{32,34}. 원격 전이는 여러 분자생물학적 기전을 포함한 다단계 과정으로 그 중 하방 기저막 침윤도 일어난다³⁵. 기저막은 암종 전이에 대한 최초의 방어막 역할을 한다고 할 수 있으며 제4형 교원질은 기저막의 중요 구성 성분이다⁴. 따라서 그 분해 효소 즉 type IV collagenase인 MMP-2 및 MMP-9에 대한 연구가 많이 있어왔다³⁶⁻³⁸. 본 연구에서는 구강편평세포암종에서 임파절 전이 유무에 따라 MMP-2 및 MMP-9 발현에 차이가 있는지를 분석하였으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 이전에도 일부 면역조직화학 염색 연구에서 진단 시점 또는 치료 결과에서 MMP-2 및 MMP-9의 발현 정도와 상관관계가 없는 것으로 보고되었다³⁹. 기존의 MMP-2와 MMP-9의 발현 양상과 임파절 전이에 대한 연구에서, Charous 등은 원발성 두경부암이나 전이된 두경부암에서 MMP-2 및 MMP-9 발현 정도는 차이가 없다고 보고하였다⁴⁰. 반면 Hong 등 MMP-2의 발현은 전이와 연관이 없으나 MMP-9의 발현 증가는 통계적으로 유의한 것으로 보고하였다⁴¹. 본 연구에서 구강백반증과 구강편평세포 비교시 결체조직내 MMP-9 발현의 차이만 보인 것도 주목할만하다고 사료된다.

MMP는 전구형(pro-MMP) 또는 zymogen 형태로 만들어져 분비되며 이는 효소 활성을 나타내기 위해서는 proteolysis를 통한 활성화가 필요함을 의미한다⁴². 이러한 활성화는 plasmin 등 여러 다른 단백질 분해효소 등이 관여하며 TIMP(tissue inhibitor of metalloproteinase)에 의해 억제된다⁴³. 이들은 종양 세포와 기질 사이의 미세 환경(microenvironment) 내에서 서로 영향을 받으며 작용을 나타낸다⁴⁴.

이와 같이 MMP-2 및 MMP-9의 발현은 여러 다양한 인자에 의해 영향을 받으며 여러 생리 및 병리적 환경에서 작용을 나타낸다. 따라서 양성 및 악성 종양 진행 과정에서 MMP-2 및 MMP-9의 활성 및 역할에 대한 평가는 여러 다른 요인들을 함께 고려해야 할 필요가 있다고 사료된다.

V. 결 론

자극성 섬유종, 구강백반증 및 구강편평세포암종은 정상 구강 점막에 비해 비교적 높은 MMP-2 및 MMP-9 발현을 보이며

세 질환 사이에 발현 양상에도 다소간의 차이를 보인다. 이는 양성 연조직 종양인 자극성 섬유종과 상피성 악성 종양인 구강편평세포암종에서의 병인적 차이에 대한 연구 및 전암 병소인 구강백반증에서 악성 종양으로의 진행 과정에 대한 연구에 도움을 주리라 사료된다.

참고문헌

1. Woessner JF & Nagase H: Matrix Metalloproteinases and TIMPs, Oxford, Oxford University Press, 2000, pp1-10.
2. Parks WC & Mecham RP: Matrix metalloproteinases, San Diego, Academic Press, 1998.
3. Veli-Matti K & Saarialho-Kere U: Matrix metalloproteinases and their inhibitors in tumour growth and invasion. *Ann Med* 1999;31:34-45.
4. Mook ORF, Frederiks WM, Van Noorden CJK: The role of gelatinases in colorectal cancer progression and metastasis. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1705(2):69-89.
5. McCawley LJ & Matrisian LM: Matrix metalloproteinases: they're not just for matrix anymore! *Curr Opin Cell Biol* 2001;13(5):534-540.
6. Regezi JA & Sciubba J: Oral Pathology: Clinical-Pathologic Correlations, 2nd ed. Philadelphia, W.B.Saunders, 1989, pp.202-204.
7. Balducci C, Lilli C, Stabellini G, Marinucci L, Giustozzi G, Becchetti A, Cagini L, Locc P: Human desmoid fibroblasts: matrix metalloproteinases, their inhibitors and modulation by Toremifene. *BMC Cancer* 2005;5:22-35.
8. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE: Oral and Maxillofacial Pathology. Philadelphia, W.B. Saunders, 1995, p362.
9. Desmouliere A, Guyot C, Gabbiani G: The stroma reaction myofibroblast: a key player in the control of tumor cell behavior. *Int J Dev Biol* 2004;48:509-517.
10. Reibel J: Prognosis of oral pre-malignant lesions: Significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14(1):47-62.
11. Lumerman H, Freedman P, Kerpel S: Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endoc* 1995;79:321-329.
12. Sudbø J: Novel management of oral cancer: A paradigm of predictive oncology. *Clin Med Res* 2004;2(4):233-242.
13. Liotta LA & Kohn EC: The microenvironment of the tumor-host interface. *Nature* 2001;411:375-379.
14. Chambers AF & Matrisian LM: Changing views of the role of matrix metalloproteinases in metastasis. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1260-1270.
15. Powell WC, Matrisian LM: Complex roles of matrix metalloproteinases in tumor progression. In Gunthert U & Birchmeier W: Attempts to Understand Metastasis Formation I: Metastasis-Related Molecules, Berlin, Springer, 1996, pp1-21.
16. Werner JA, Rathcke IO, Mandic R: The role of matrix metalloproteinases in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Clin Exp Metastasis* 2002;19:275-282.
17. Kurahara S, Shinohara M, Ikebe T, Nakamura S, Beppu M, 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* 1999;21(7):627-638.
18. Passlick B, Sienel W, Seen-Hibler R, Wockel W, Thetter O, Mutschler W, Pantel K: Overexpression of matrix metalloproteinase 2 predicts unfavorable outcome in early-stage non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2000;6(10):3944-3948.
19. Liabakk NB, Talbot I, Smith RA, Wilkinson K, Balkwill F: Matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) and matrix metalloproteinase (MMP-9) type IV collagenases in colorectal cancer. *Cancer Res* 1996;56(1):190-196.
20. Davidson B, Goldberg I, Gotlieb WH, Kopolovic J, Ben-Baruch G, Nesland JM, Berner A, Bryne M, Reich R: High levels of MMP-2, MMP-9, MT1-MMP and TIMP-2 mRNA correlate with poor survival in ovarian carcinoma. *Clin Exp Metastasis* 1999;17(10):799-808.
21. Wood M, Fudge K, Mohler JL, Frost AR, Garcia F, Wang M, Stearns ME: In situ hybridization studies of metalloproteinases 2 and 9 and TIMP-1 and TIMP-2 expression in human prostate cancer. *Clin Exp Metastasis* 1997;15:246-258.
22. Schmalfeldt B, Prechtel D, Harting K, Spathe K, Rutke S, Konik E, Fridman R, Berger U, Schmitt M, Kuhn W, Lengyel E: Increased expression of matrix metalloproteinases (MMP)-2, MMP-9, and the urokinase-type plasminogen activator is associated with progression from benign to advanced ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7(8):2396-2404.
23. Heppner KJ, Matrisian LM, Jensen RA, Rodgers WH: Expression of most matrix metalloproteinase family members in breast cancer represents a tumor-induced host response. *Am J Pathol* 1996;149(1):273-282.
24. Stamenkovic I: Extracellular matrix remodelling: the role of matrix metalloproteinases. *J Pathol* 2003;200:448-464.
25. Duffy MJ, Maguire TM, Hill A, McDermott E, O' Higgins N: Metalloproteinases: role in breast carcinogenesis, invasion and metastasis. *Breast Cancer Res* 2000;2(4):252-257.
26. Goepfert H: Squamous cell carcinoma of the head and neck: past progress and future promise. *CA Cancer J Clin* 1998;48(4):195-198.
27. Batsakis JG: Clinical pathology of oral cancer. In Shah JP, Johnson NW, Batsakis JG : Oral Cancer, London, Martin Dunitz, 2003.
28. Nagpal JK & Das BR: Oral cancer: reviewing the present understanding of its molecular mechanism and exploring the future directions for its effective management. *Oral Oncol* 2003;39(3):213-21.
29. Spiro RH, Alfonso AE, Farr HW, Strong EW: Cervical node metastasis from epidermoid carcinoma of the oral cavity and oropharynx. A critical assessment of current staging. *Am J Surg* 1974;128(4):562-567.
30. Shingaki S, Takada M, Sasai K, Bibi R, Kobayashi T, Nomura T, Saito C: Impact of lymph node metastasis on the pattern of failure and survival in oral carcinomas. *Am J Surg* 2003;185:278-284.
31. Shah JP & Patel SG: Cervical lymph node. In Shah JP & Patel SG: Head and Neck Surgery and Oncology, 3rd ed. London, Mosby, 2003, p53.
32. Eicher SA & Clayman GL: Pathophysiology of nodal metastasis and rationale for neck dissection. In Gluckman JL & Johnson JT : Surgical management of neck metastasis, London, Martin Dunitz, 2003, pp23-24.
33. Okada Y, Mataga I, Katagiri M, Ishii K: An analysis of cervical lymph nodes metastasis in oral squamous cell carcinoma. Relationship between grade of histopathological malignancy and lymph nodes metastasis. In *J Oral Maxillofac Surg* 2003;32(3):284-288.
34. Petruzzelli GJ: The biology of distant metastases in head and neck cancer. *ORL* 2001;63:192-201.
35. Liotta LA: Tumor invasion and metastases - role of extracellular matrix. *Cancer Res* 1986;46(1):1-7.
36. Brown PD, Levy AT, Marglies IM, Liotta LA, Stetler-Stevenson WG: Independent expression and cellular processing of Mr 72,000 type IV collagenase and interstitial collagenase in human tumorigenic cell lines. *Cancer Res* 1990;50(19):6184-6191.
37. Lengyel E, Gum R, Juarez J, Clayman G, Seiki M, Sato H, Boyd D: Induction of M(r) 92,000 type IV collagenase expression in a squamous cell carcinoma cell line by fibroblasts. *Cancer Res* 1995;55(4):963-967.
38. Rocca G, Pucci-Minafra I, Marrazo A, Taormina P, Minafra S: Zymographic detection and clinical correlations of MMP-2 and MMP-9 in breast cancer sera. *Br J Cancer* 2004;90(7):1414-1421.
39. Hynes RO: Metastatic potential: generic predisposition of the primary tumor or rare metastatic variants or both? *Cell* 2003;113:821-823.
40. Charous SJ, Stricklin GP, Nanney LB, Nettekville JL, Burkey BB:

- Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106(4):271-278.
41. 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* 2000;36(2):207-213.
42. Thomas GT, Lewis MP, Speight PM: Matrix metalloproteinases and oral cancer. *Oral Oncol* 1999;35:227-233.
43. Van den Steen PE, Opdenakker G, Wormald MR, Dwek RA, Rudd PM: Matrix remodelling enzymes, the protease cascade and glycosylation. *Biochim Biophys Acta* 2001;1528:61-73.
44. Edwards DR & Murphy G: Proteases - invasion and more. *Nature* 1998;394:527-528.