



### 저작자표시-비영리-동일조건변경허락 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



**저작자표시.** 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



**비영리.** 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



**동일조건변경허락.** 귀하가 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공했을 경우에는, 이 저작물과 동일한 이용허락조건하에서만 배포할 수 있습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

**저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.**

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

2008년 2월

석사학위논문

후두 편평세포암종에서  
*Galectin-8*의 발현에 관한 연구

조선대학교 대학원

의 학 과

동 근 우

후두 편평세포암종에서  
*Galectin-8*의 발현에 관한 연구

*A Study of Galectin-8 Expression in  
Laryngeal Squamous Cell Carcinoma*

2008 년 2 월 25 일

조선대학교 대학원

의 학 과

동 근 우

후두 편평세포암종에서  
*Galectin-8*의 발현에 관한 연구

지도교수 임 성 철

이 논문을 의학 석사학위신청 논문으로 제출함

2007년 10 월 일

조선대학교 대학원

의 학 과

동 근 우

# 동근우의 석사학위논문을 인준함

위원장      조선대학교 교수      도 남 용 인

위    원      조선대학교 교수      박    종 인

위    원      조선대학교 교수      임 성 철 인

2007 년 11 월 일

조선대학교 대학원

# 목 차

표 목 차 .....	i
도 목 차 .....	ii
영문초록 .....	iii
I. 서 론 .....	1
II. 연구대상 및 방법 .....	3
III. 결 과 .....	6
IV. 고 찰 .....	9
V. 결 론 .....	13
참고문헌 .....	14
표 및 사진부도 .....	18

# 표 목 차

Table 1. Clinical, epidemiologic, and histologic characteristics of 77 patients with laryngeal squamous cell carcinoma. ....	18
Table 2. The immunohistochemical staining results for galectin-8 in laryngeal squamous cell carcinoma. ....	19
Table 3. The statistical analysis of immunohistochemical galectin-8 expression according to T-stage. ....	20
Table 4. The statistical analysis of immunohistochemical galectin-8 expression according to nodal stage. ....	21
Table 5. The statistical analysis of immunohistochemical galectin-8 expression according to clinical stage. ....	22
Table 6. The statistical analysis of immunohistochemical galectin-8 expression according to histopathologic differentiation. ....	23

# 도 목 차

Fig. 1. Immunohistochemical staining of galectin-8 in laryngeal squamous cell carcinoma.....24

Fig. 2. Immunohistochemical staining of galectin-8 in laryngeal squamous cell carcinoma. Strong galectin-8 expression is identified in squamous cell carcinoma (lower portion)..... 25

Fig. 3. Galectin-8 encodes for a galectin with two homologous carbohydrate-binding regions. ....26



# *ABSTRACT*

## *A Study of Galectin-8 Expression in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma*

Dong Geun-Woo

Advisor : Prof. Lim Sung-Chul, M.D., Ph.D.

Department of Medicine,

Graduate School of Chosun University

**Background and Objectives** : Despite ongoing developments of treatment protocols for laryngeal squamous cell carcinoma (LSCC) show only partial better outcome which has been attributed to a lack of therapy individualized to tumor biological properties. Various studies showed that galectin-8 is widely expressed in tumor tissues as well as in normal tissues, and the level of galectin-8 expression may correlate with the malignancy of human squamous cell carcinoma. The purpose of this study is to evaluate the expression of galectin-8 and to investigate their correlation with the primary stage, nodal involvement, clinical stage and histologic grade in the squamous cell carcinoma of the larynx. **Materials and Method** : Paraffin-embedded tissue specimens from 77 patients, who were diagnosed as LSCC between 1993 and 2007, were immunohistochemically stained for galectin-8. **Results** : Immunohistochemical analysis showed the expression of galectin-8 in 76 of 77 cases (98.7%). Strong positive expression of the galectin-8 were correlated with T-stages, nodal stages and clinical stages. **Conclusion** : Analysis of galectin-8 protein expression in relation to T-stages, nodal stages and clinical stages of the tumors exhibited significant correlation. However, histopathologic grades were not correlated with galectin-8 expression in LSCC. The expression of galectin-8 protein can be used as

a prognostic factor in LSCC.

KEY WORDS : Galectin-8 · Immunohistochemistry ·  
Larynx · Squamous cell carcinoma

# I. 서 론

상기도 및 상부소화기계 악성종양은 그 발생 과정이 각각 독특한 구조적, 병리학적, 역학적, 고려요소들을 갖추고 있다. 두경부암종은 대부분 편평세포암종이며 다른 형태로 분화되어 고분화, 중등도 분화, 저분화 병변으로 나뉘어 진다.<sup>1)</sup>

후두 편평세포암은 높은 이환율과 사망률을 갖고 있다. 최근 치료방법의 개선과 새로운 치료방법의 발달로 결과의 개선이 이루어지고 있으나 치료 방침을 결정하고 예후를 판단할 수 있는 지표에는 많은 부족한 점들이 있어 종양 악성도의 평가를 위한 다양한 연구들이 시도되고 있다. 종양 조직표본에서 종양의 생물학적 특성, 즉 종양세포의 악성도를 객관적으로 평가할 수 있는 지표를 찾을 수 있다면 지금까지 사용하던 임상적 병기보다 더 신빙성 있는 예후인자를 얻을 수 있을 것이다.<sup>2)</sup>

Galectin-8은 포유동물 lectin의 집단인 galectin들 중의 하나로 34 kDa 단백질로 2개의 carbohydrate-recognition domains (CRDs)로 구성되며 다양한 길이의 “link peptide”에 의해 결합된다.<sup>3,4)</sup> 다른 galectin들과 마찬가지로 분비 단백질로 분비됨으로서 기질단백이 되어 세포표면 integrins의 선택적 부분에 연결하거나 군락을 형성함으로써 fibronectin과 비슷하게 세포유착을 유도하는 역할을 한다.<sup>5)</sup> Galectin-8의 표현정도는 몇몇 인간종양들, 특히 지금까지의 연구 중 전립선암 등에서 양성 연관성을 보이는 것으로 알려져 있다.<sup>6)</sup>

본 연구는 최근 그 유용성에 대한 연구가 진행되고 있으나 두경부 종양에서의 역할에 대한 연구는 거의 이루어지지 않았던 galectin-8에 대한 면역조직화학적 염색을 시행한 후 후두 편평세포암종에서 이들의 표현양상과 종양의 원발병기, 림프절 전이도, 임상적 병기, 병리조직학적 분화도 등과의 관계

를 검토하여 예후인자로서의 가능성을 알아보고자 한다.

## II. 연구대상 및 방법

### 1. 연구재료

#### 가. 대상환자

1993년부터 2007년까지 조선대학교 병원 이비인후과에서 조직검사로 확진된 후두의 편평세포암종(squamous cell carcinoma) 77예를 대상으로 하여 병변의 분화정도 및 병기에 따라 분류하였다. 환자의 연령 분포는 29세에서 81세까지로 평균 연령은 63세였고, 성별 분포는 남자가 72예(93.5%), 여자가 5예(6.5%)였다. 병리조직학적 분화도는 고분화암이 23예, 중등도분화암이 17예, 저분화암이 5예였으며 분화도가 확인 안 된 경우가 32예였다. T-병기, 경부 림프절 전이를 이용한 임상적 병기는 미국 암협회분류(AJC classification, 2002)에 따라 분류하였다. T-병기는 T1 16예, T2 20예, T3 26예, T4 15예였고, 림프절 병기는 N0 55예, N1 10예, N2 10예, N3 2예였으며, 임상적 병기는 제1기 14예, 제2기 16예, 제3기 23예, 제4기 24예였다. TNM 병기 및 조직학적 분화도는 환자의 조직검사 보고서와 의무기록지를 참고하였다.

#### 나. 시약

면역 조직화학적 검사에 사용된 1차항체는 Santa Cruz사(Santa Cruz Biotechnology, CA, USA)의 galectin-8(H-80, SC-28254)을 이용하였고, 2차항체 및 발색제는 Dako사(Glostrup, Denmark)의 LSAB kit와 DAB(diaminobenzoic acid) kit을 이용하였다. Mayer's hematoxylin으로 대조염색을 시행하고, Research Genetics사(Huntsville, AL, USA)의 universal mount로 봉입하였다.

## 2. 연구방법

### 가. 광학현미경적 검사

병리와 조직 슬라이드 파일을 대상으로 후두의 병변을 재검토하여 종양의 침습여부 등을 재확인하고, 연구목적에 부합되는 대표적인 부위를 선택하여 면역조직화학적 검사를 위한 슬라이드를 제작하였다.

### 나. 면역조직화학적 검사

10% 완충 중성 포르말린에 고정 후 제작된 파라핀 포매 조직을 4  $\mu\text{m}$  두께로 박절하여 X-tra<sup>TM</sup>슬라이드(Surgipath, Richmond, USA)에 부착하여 xylene으로 탈 파라핀한 뒤 무수 알코올 90%, 75% 및 50% 에탄올에 각각 2분씩 처리하여 함수시킨 후 LSAB 방법에 의해 염색을 시행하였다. 항원성 회복을 위하여 citrate 완충액(10 mM, pH 6.0)에 슬라이드를 담가 전자오븐에 15분간 끓인 후 실온에 방치시켜 20분간 식힌 후 50 mM Tris 완충용액(TBS, pH 7.5)으로 수세하였다. 조직절편내의 내인성 과산화효소의 활성을 억제하기 위하여 0.3% hydrogen peroxide-methanol에 10분간 처리 후 증류수로 세척하고 차단항체를 실온에서 10분간 반응시킨 뒤 일차항체 galectin-8(dilution- 1:400)을 1시간 반응시켰다. Tris 완충액으로 세척하고 LSAB kits을 이용하여 비오틴이 함유된 이차 항체를 실온에서 10분간 반응시킨 후 Tris 완충액으로 수세하고, peroxidase가 결합된 streptavidin용액을 10분간 반응시켰다. Tris완충액으로 세척 후 DAB(diaminobenzoic acid)로 발색하였다. Mayer's hematoxylin으로 대조염색을 시행하고, universal mount로 봉입하였다.

음성 대조군으로는 일차항체 대신 Tris 완충액을 썼다.

### 다. 면역조직화학적 염색의 판정

면역화학염색 결과 galectin-8이 종양세포의 세포질에 갈색 과립상으로 염색될 때를 양성으로 판정하였다. 100배 시야에서 1% 이하의 종양세포가 염색되는 경우 0점, 10% 이하 1점, 11-50% 2점, 51% 이상을 3점으로 하였다. 그리고 염색 강도에 따라 음성(0점), 약양성(1점), 중등도 양성(2점), 강양성(3점)으로 분류하였다. 염색 강도에 따른 점수와 분포 점수를 합하여 0-2점이면 category I, 3-4점이면 category II, 5-6점이면 category III로 분류하였다. 이 중 category I을 음성, category II와 III를 양성으로 판정하였다.<sup>7)</sup>

## 라. 통계학적 분석

후두 편평세포병변에 따른 galectin-8의 발현 정도와 원발종양의 크기, 경부 림프절 전이유무, 임상적 병기, 병리조직학적 분화도 등 예후 관련 요소들과 발현율과의 관련성은 Chi-Square test를 이용하여 검정하였고,  $p < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

### III. 결 과

#### 1. 임상 및 조직학적 소견

총 77예의 후두 편평세포암종 조직 표본을 임상병기에 따라 분류를 하면 조기 암(Stage I, II) 30예, 진행 암(Stage III, IV) 47예였다. 그리고, 이들을 원 발병소 병기에 따라 분류하면 조기병기(T-stage 1, 2) 36예, 진행병기(T-stage 3, 4) 41예이었으며, 22예는 경부 림프절 전이군( $N \geq 1$ ), 55예는 경부 림프절 비전이군( $N_0$ ) 이었다. 조직학적 분화도에 따라 편평세포암종을 분류하면 고분화 23예, 중등도 분화 17예, 그리고 저분화 5예이었고 분류가 확인 안된 경우가 32예이었다(Table 1).

#### 2. Galectin-8의 면역 조직화학적 발현 양상

Galectin-8은 연구대상 77예 중 100배 시야에서 1% 이하의 종양세포가 염색되는 경우가 0예(0%), 10% 이하인 경우가 1예(1.3%), 11-50%인 경우 18예(23.4%), 51% 이상인 경우가 58예(75.3%) 이었으며, 염색 강도에 따라 음성은 0예(0%), 약양성 11예(14.2%), 중등도 양성 30예(39.0%), 강양성 33예(42.8%)의 분포를 보였다. 염색 강도에 따른 점수와 분포 점수를 합하여 0-2 점인 category I은 1예(1.3%), 3-4점인 category II는 21예(27.3%), 5-6점인 category III는 55예(71.4%)의 분포를 보였다. 이 중 category I을 음성으로 판정하여 단 1예(1.3%)만이 음성 반응을 보였으며, category II와 III를 양성으로 판정하여 76예(98.7%)를 양성 판정을 보였다(Table 2).

면역조직화학적 염색은 후두 편평세포암 부위에서 강한 반응을 보였으며 특히 암세포의 간질 침투부위에서 더욱 강하게 나타남이 관찰되었고(Fig. 1) 정상조직 부분이나 편평상피 이형성부와 비교해서도 더 강한 galectin-8의 발현을 관찰할 수 있었다(Fig. 2).



### 3. Galectin-8 발현율과 원발병기와의 상관관계

원발병소의 병기에 따른 양성 발현율은 T1, T2를 조기군(n=36)으로, T3, T4를 진행군(n=41)으로 나누어 비교하였다. 조기 병기의 경우 category I(음성)은 0예, category II는 19예, category III는 17예 였으며, 진행군에서는 category I(음성)은 1예, category II는 2예, category III는 38예를 보여 통계학적으로 유의하였다( $p < 0.05$ )(Table 3).

### 4. Galectin-8 발현율과 경부 림프절 전이와의 상관관계

임상적 소견상 경부 림프절 전이가 없었던 군(N0)(n=55)과 있었던 군( $N \geq 1$ )(n=22)으로 나누어 비교 하였으며, 경부 림프절 전이가 없었던 군(N0)에서 category I(음성)은 1예, category II는 21예, category III는 33예 였으며, 경부 림프절 전이가 있었던 군( $N \geq 1$ )에서는 category I(음성)은 0예, category II는 0예, category III는 22예를 보여 통계학적으로 유의 하였다 ( $p < 0.05$ )(Table 4).

### 5. Galectin-8 발현율과 임상적 병기와의 상관관계

조기 병기인 제1, 2기(n=30)와 진행된 병기인 제3, 4기(n=47)의 두군으로 나누어 비교 하였으며, 조기 병기군에서 category I(음성)은 0예, category II는 19예, category III는 11예 였으며, 진행된 병기군에서는 category I(음성)은 1예, category II는 2예, category III는 44예를 보여 통계학적으로 유의 하였다 ( $p < 0.05$ )(Table 5).

### 6. Galectin-8 발현율과 병리조직학적 분화도와의 상관관계

분화도가 좋은 고분화도군(n=23)과 중등도분화도군 및 저분화도군을 합한군(n=22)으로 나누어 비교 하였으며, 고분화도군에서 category I(음성)은 0예, category II는 5예, category III는 18예 였으며, 중등도분화도 및 저분화도군

에서는 category I(음성)은 1예, category II는 5예, category III는 16예를 보  
여 category III의 비율이 높았으나 통계학적 유의성은 없었다(Table 6).

## IV. 고찰

후두의 편평세포암은 수술적 방법으로 완치를 기대할 수 있으나 불가피하게 발성장애를 비롯한 술 후 합병증을 남기게 되고, 수술이나 방사선 및 항암제 치료법의 발달에도 불구하고 치료의 성공률과 생존률은 크게 좋아지고 있지 못한 실정으로 새로운 치료법의 개발이 시급하게 요구되고 있다. 이를 위해서는 무엇보다도 조기 진단과 치료 결과를 예측할 수 있는 요소인 예후 인자의 활용으로 암의 초기에 치료방침을 세우는 것이 중요하다.<sup>8)</sup>

후두 편평세포암에 대한 예후 판정은 종양측 인자, 환자측 인자, 치료 인자 등의 여러 요인들에 의하여 결정된다.<sup>2)</sup> 이러한 예후인자들 중 현재까지는 종양측 인자인 임상적 병기가 주로 이용되고 있으나 같은 병기일지라도 종양의 발생부위, 종양세포의 생물학적 특성과 미세환경의 차이 등에 따라서 임상적 경과와 예후에 차이가 있어 보다 근본적인 종양세포의 본질 즉, 악성도를 측정함으로써 예후를 판정하려는 연구가 있어왔다.<sup>9)</sup>

최근에는 분자생물학의 발달에 따라 암의 임상적 악성도를 평가하는 변수로서 세포생물학적 지표를 이용하고 있으며<sup>10)</sup> 면역조직화학염색을 통한 종양 단백질 발현의 연구 또한 활발히 진행되고 있으나 galectin-8에 대한 연구는 부족한 실정이고 특히, 두경부 종양 영역에서의 연구는 매우 드물다.

Galectin은 beta-galactoside binding animal protein lectin family에 속하는 31 kDa의 탄수화물 결합 단백질로, carbohydrate recognition binding domains(CRDs)을 공유하는 구조로 이루어진 것이 특징이며, 이들의 수와 구조에 따라 proto, tandem repeat, chimera type으로 분류된다.<sup>11,12)</sup> 현재까지 galectin 단백질은 총 14종이 발견되었으며, proto type은 한 개의 CRD를 가지며 galectin -1, -2, -5, -7, -10, -13이 해당되고, tandem repeat type은 두 개의 CRDs를 가지면서 hinge peptide에 의해 연결되는 galectin -4, -6, -8, -9, -12, -14가 해당된다. Galectin-3은 한 개의 CRD만을 갖고 있으나

Pro-Gly-rich 반복 단위를 포함하고 있어 chimera type에 속한다.<sup>13,14)</sup> 이들은 상피세포와 면역세포 등에서 발현되어 배아발생, 세포성장, 세포부착, 세포증식, 세포자연사, mRNA splicing(가닥 꼬기) 등 생물학적 기능에 주로 관계한다고 알려져 있다.<sup>15-17)</sup> 또한 이 단백질은 세포질, 핵, 세포막 및 세포외 기질에 분포하고 있으며 세포의 악성 전환 및 암 전이와 관련된 기능이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>18)</sup>

인간 galectin-8 유전자(LGALS8)는 DNA의 33 kbp에 해당된다. Galectin-8은 염색체 1번(1q42.11)에 위치하고 11개의 exon을 포함하며 14개의 서로 다른 전사(transcripts)들의 가닥 꼬기(splicing)에 의해 mRNA를 부호화(encoding) 한다.<sup>6)</sup> 이 mRNA는 galectin-8의 6개의 동일형(isoform) 단백을 부호화하며 그중 3개는 tandem repeat galectin type에 속하고 3개는 proto type에 속하지만 proto type galectin-8은 분리되어진 적이 없고 단지 분리된 전사(transcripts)로부터 추론되어 지기만 한다.<sup>19)</sup> 그래서 galectin-8은 tandem repeat type galectin의 아형에 속하며 CRDs를 두 개 포함하면서 32-amino acid linker에 의해 연결 된다(Fig. 3).<sup>6)</sup> 핵산 수준에서 galectin-8은 galectin-4와 50% 정도 일치하고 아미노산 수준에서는 34% 정도 동일하다.<sup>3,20)</sup> 그러나 galectin-4와 galectin-8이 종양 발현에 있어 비슷한 역할을 하는지 다른 역할을 하는지에 대해서는 잘 알려지지 않았다.<sup>21)</sup> 지금까지의 연구들은 galectin-8이 세포부착과 연관된 기질세포 조절자이고 그 기능은 양쪽 CRDs의 활성화를 필요로 하는 것으로 보고 하고 있으며,<sup>5,22)</sup> 정상과 종양 세포 모두에서 다양한 정도로 표현되어 악성 종양의 생성과 분화를 이해하는데 도움을 주고 있다.<sup>23,24-26)</sup>

Galectin-8은 정상조직(뇌, 유방, 대장, 망막, 신장, 췌장, 태반, 비장, 고환, 자궁, 혈관, 식도, 심장)에 광범위하게 발현되며 종양조직(뇌, 유방, 대장, 생식 세포, 두경부, 신장, 근육, 난소, 췌장, 갑상선, 태반, 전립선, 자궁, 폐, 위, 식도)에서 또한 분포한다.<sup>3,27-30)</sup> Danguy 등<sup>24)</sup>은 장기 형태에 따른 galectin-8 표현을 정상 조직과 대응하는 종양 조직의 면역조직화학 염색을 통해 비교하여

대장, 췌장, 간, 피부, 후두 조직에서는 정상조직에 비해 종양조직에서 galectin-8의 발현이 감소 되었으며, 유방 조직에서는 차이가 없었고 폐, 방광, 신장, 전립선, 위 조직에서는 galectin-8 표현이 증가 했다고 발표 하였다.

본 연구에서는 정상 후두조직과 후두 편평세포암 조직과의 galectin-8 발현 정도의 비교는 시행하지 않았으나 후두 편평세포암의 악성도의 증가에 따른 galectin-8 발현의 증가는 관찰할 수 있었으며 정상 조직에서의 발현도와의 비교를 병행하는 연구가 향후 필요할 것으로 생각된다.

Su 등<sup>31)</sup>은 침윤성 전립선암과 조기 전립선암, 전립선 상피내암종에서 galectin-8의 분비와 표면 발현은 매우 높게 증가 하였으나 정상 전립선 조직과 전립선 양성 비대증에서는 증가 하지 않았다고 하였다. 이런 이유로 예전에는 galectin-8을 PTCA-1(Prostate Cancer Tumor Antigen-1)으로 불렀었다.<sup>31)</sup> Galectin-8의 과표현은 폐암세포에서도 관찰되며 중추신경계 astrocytoma와 glioblastoma, 피부 T-cell lymphoma, 진주종성 중이염에서도 나타나<sup>26,32,33)</sup> 이러한 galectin-8의 과표현은 몇몇 종양에서 그 진행과 연관되어 중심적인 특성으로 나타나는 것으로 보인다.

Nagy 등<sup>25)</sup>은 galectin-8의 발현 양상을 대장암조직을 대상으로 연구하여 대장조직의 악성변화에 따라 galectin-8의 면역조직화학적 발현이 현저히 줄어들었으며 종양의 악성도가 높을수록 galectin-8 단백질의 포함율이 낮아 정상 조직이나 대장암의 양성부위에서보다 오히려 더 낮음을 발견하였다. 이러한 연구 결과는 후두 편평세포암종에서 악성도의 증가에 따른 galectin-8 발현의 증가가 관찰된 본 연구와는 완전히 반대되는 결과로 장기의 종류에 따라 악성도에 따른 galectin-8의 발현양상에 차이가 있음을 시사하여 준다.

면역조직화학적 염색 연구는 또한, 다양한 조직학적 형태의 일차와 이차성 폐악성 종양에 대해서도 이루어 졌다.<sup>29,30)</sup> Henno 등<sup>29)</sup>은 galectin-8이 폐 편평세포암에서 강하게 발현됨을 발견했고 선암종에서는 매우 약하게, 소세포암종에서는 나타나지 않음을 발견하였으며, galectin-8의 발현과 편평세포암종, 신경 내분비 종양에서의 분화와의 관계를 관찰하여 galectin-8의 발현이

종양형성에 있어서 종양의 type과 연관성이 있다고 주장하였다. 이러한 연구들은 본 연구에서 사용된 후두 편평세포암에서 악성도 증가에 따른 galectin-8 발현의 증가와 마찬가지로 타 종양에서도, 편평세포암의 경우 그러한 연관성을 밝힐 수 있을 것으로 보이며 이러한 연구들로부터 각종 암종, 특히 편평세포암의 예후인자로서의 가능성을 발견할 수 있을 것으로 사료된다.

또한, 최근에는 정상조직과 종양조직사이의 galectin-8 발현 정도의 차이를 이용하여 폐 편평세포암의 치료와 예방전략 선택의 안내자로 사용되기도 한다.<sup>19)</sup> 이러한 다양한 실험은 아직 평가 단계이지만 galectin-8의 다양한 잠재능을 보여주고 이해할 수 있도록 해주며 종양으로의 전이과정을 막을 수 있는 가능성을 보여 주고 있다.

## V. 결 론

후두 편평세포암종 77예를 대상으로 galectin-8의 면역조직화학적 염색을 시행하여 galectin-8의 발현율과 종양의 원발병기, 림프절 전이 유무, 임상병기 및 조직학적 분화도와의 상관관계를 살펴보고 통계학적 분석을 통해 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

Galectin-8은 지금까지 밝혀진 것처럼 후두조직에서도 세포부착과 세포-기질간 상호작용을 다양한 생리적, 병리적 진행과정에서 조절함으로써 후두 편평세포암종의 종양발생 및 악성도와 밀접한 연관을 갖는 것으로 보인다. 원발종양병기, 림프절전이 유무 및 임상병기에 따른 galectin-8의 발현정도는 통계학적으로 유의하여 후두 편평세포암종에서 임상적 예후인자로서 사용되어질 수 있을 것으로 보이며 조직학적 분화도와는 통계적으로 관계가 없는 것으로 나타났지만 더 많은 증례 및 정상 조직과 암종의 galectin-8 발현정도의 비교를 포함한 다양한 시도들을 통해 그 밖의 다른 인자들과의 연관성에 대해서도 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어 : Galectin-8 · 면역조직화학 · 후두 · 편평세포암종

## 참고문헌

- 1) Schantz SP, Harrison LB, Forastiere AA. *Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity, and oropharynx. Cancer: Principles and practice of oncology. vol 1, 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co. 1997. p.741-847.*
- 2) Park IS, Kim SH, Jung YG, Rho YS, Kim HJ, Lim HJ. *Clinical significance of the expression of TGF- $\alpha$  and TGF- $\beta$  in squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. Korean J Otolaryngol 1996;39:980-9.*
- 3) Hadari YR, Paz K, Dekel R, Mestrovic T, Accili D, Zick Y. *Galectin-8: A new rat lectin, related to galectin-4. J Biol Chem 1995;270:3447-53.*
- 4) Hadari YR, Eisenstein M, Zakut R, Zick Y. *Galectin-8: On the road from structure to function. TIGG 1997;9:103-12.*
- 5) Hadari YR, Arbel-Goren R, Levy Y, Amsterdam A, Alon R, Zakut R, et al. *Galectin-8 binding to integrins inhibits cell adhesion and induces apoptosis. J Cell Sci 2000;113:2385-97.*
- 6) Zick Y, Eisenstein M, Goren RA, Hadari YR, Levy Y, Ronen D. *Role of galectin-8 as a mediator of cell adhesion and cell growth. Glycoconj J 2004;19:517-26.*
- 7) Shin DH, Lee CH, Kang HJ, Sol MY, Lee MK. *Significance of galectin-3 expression in pulmonary non-small cell carcinoma. Korean J Pathol 2006;40:326-32.*
- 8) Kim HJ, Kim KH, Jang YD, Cho SH, Koh YW, Kim DW, et al. *The expression of vascular endothelial growth factor(VEGF) and survivin in squamous cell carcinoma of larynx. Korean J Otolaryngol 2006;49:1188-93.*
- 9) Jung KY, Choi JO. *Clinical significance of the expression of oncosuppressor gene protein and epidermal growth factor receptor in squamous cell carcinoma of the larynx. Korean J Otolaryngol 1993;36:990-1004.*



- 10) Lee DY, Im DM, Do NY, Na HJ, Choi JS, Kim SH, et al. *Study on immunohistochemical expression of p53, epidermal growth factor and c-erbB-2, in squamous cell carcinoma of the head and neck. Korean J Otolaryngol 2001;44:412-7.*
- 11) Barondes SH, Castronovo V, Cooper DN. *Galectins: A family of animal beta-galactoside-binding lectins. Cell 1994;76:597-8.*
- 12) Hirabayashi J, Hashidate T, Arata Y. *Oligosaccharide specificity of galectins: A search by frontal affinity chromatography. Biochim Biophys Acta 2002;1572:232-54.*
- 13) Leffler H. *Introduction to galectins. Trends Glycosc Glycotechnol 2001;9:9-19.*
- 14) Hirabayashi J, Kasai K. *The family of metazoan metal-independent galactoside-binding lectins: Structure, function and molecular evolution. Glycobiology 1993;3:297-304.*
- 15) Liu FT, Patterson RJ, Wang JL. *Intracellular functions of galectins. Biochim Biophys Acta 2002;1572:263-73.*
- 16) Perillo NL, Marcus ME, Baum LG. *Galectins: Versatile modulators of cell adhesion, cell proliferation, and cell death. J Mol Med 1998;76:402-12.*
- 17) Danguy A, Camby I, Kiss R. *Galectins and cancer. Biochim Biophys Acta 2002;1572:285-93.*
- 18) Haugen BR, Woodmansee WW, McDermott MT. *Towards improving the utility of fine-needle aspiration biopsy for the diagnosis of thyroid tumours. Clin Endocrinol 2002;56:281-90.*
- 19) Narhalie BW, Le Pennec JP. *Human galectin-8 isoforms and cancer. Glycoconj J 2004;19: 557-63.*
- 20) Rechreche H, Mallo GV, Montalto G, Dargorn JC, Iovanna JL. *Cloning and expression of the mRNA of human galectin-4, an S-type lectin down-regulation in colorectal cancer. Eur J Biochem 1997;248:225-30.*
- 21) Nagy N, Legendre H, Engels O, Andre S, Kaltner H, Wasano K, et al. *Refined prognostic evaluation in colon carcinoma using immunohistochemical galectin fingerprinting. Cancer 2003;97:1849-58.*
- 22) Levy Y, Arbel-Goren R, Hadari YR, Eshhar S, Ronen D, Elhanany E,

- et al. *Galectin-8 functions as a matricellular modulator of cell adhesion. J Biol Chem* 2001;17:31285-95.
- 23) Bidon N, Brichory F, Bourguet P, Le Pennec JP, Dazord L. *Galectin-8: A complex sub-family of galectins(Review). Int J Mol Med* 2001;8:245-50.
- 24) Danguy A, Rorive S, Decaestecker C, Bronckart Y, Kaltner H, Hadari YR, et al. *Immunohistochemical profile of galectin-8 expression in benign and malignant tumors of epithelial, mesenchymatous and adipous origin, and of the nervous system. Histol Histopathol* 2001;16:861-8.
- 25) Nagy N, Bronckart Y, Camby I, Legendri H, Lahm H, Kaltner H, et al. *Galectin-8 expression decreases in cancer compared with normal and dysplastic human colon tissue and acts significantly on human cancer cell migration as a suppressor. Gut* 2002;50:392-401.
- 26) Camby I, Belot N, Rorove S, Lefranc F, Maurage CA, Lahm H, et al. *Galectins are differentially expressed in supratentorial pilocytic astrocytomas, astrocytomas, anaplastic astrocytomas and glioblastomas, and significantly modulate tumor astrocyte migration. Brain Pathol* 2001;11:12-26.
- 27) Bidon N, Brichory F, Hanash S, Bourguet P, Dazord L, Le Pennec JP. *Two messenger ARNs and five isoform for Po66-CBP, a glectin-8 homolog in a human lung squamous cell line. Gene* 2001;22: 253-62.
- 28) Bassen R, Brichory F, Caulet-Maugendre S, Bidon N, Delaval P, Dersrues B, et al. *Expression of Po66-CBP, a type-8 galectin, in different healthy, tumoral and peritumoral tissues. Anticancer Res* 1999;19:5429-33.
- 29) Henno S, Brichory F, Langanay T, Desrues B, Bidon N, Delaval P, et al. *A galecin-8, in different type of primary and secondary broncho-pulmonary tumors. Oncol Report* 2002;9:177-80.
- 30) Caulet-Maugendre S, Birolleau S, Corbineau H, Bassen R, Desrues B, Bidon N, et al. *Immunohistochemical expression of the intracellular component of galectin-8 in squamous cell metaplasia of the bronchial*

*epithelium in neoplastic and benign progresses. Pathol Res Pract 2002;197:797-801.*

- 31) Su Z-Z, Lin J, Shen R, Fisher PE, Goldstein NI, Fisher PB. *Surface-epitope masking and expression cloning identifies the human prostate carcinoma tumor antigen PCTA-1 a member of the galectin gene family. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:7252-7.*
- 32) Wollina U, Graefe T, Feldrappe S, Andre S, Wasano K, Kaltner H, et al. *Galectin fingerprinting by immuno- and lectin histochemistry in cutaneous lymphoma. J Cancer Res Clin Oncol 2002;128:103-10.*
- 33) Simon P, Decaestecker C, Choufani G, Delbrouck C, Danguy A, Salmon I, et al. *The levels of retinoid RAR beta receptors correlate with galectin-1, -3 and -8 expression in human cholesteatomas. Hear Res 2001;156:1-9.*

*Table 1. Clinical, epidemiologic, and histologic characteristics of 77 patients with laryngeal squamous cell carcinoma (%)*

Characteristics	number(%)
Number of patients	77
Age(yrs.)	
Mean	63
Range	29-81
<60	25(32.5)
≥60	52(67.5)
Gender	
Male	72(93.5)
Female	5(6.5)
Tumor stage	
Early(1, 2)	36(46.8)
1	16
2	20
Advanced(3, 4)	41(53.2)
3	26
4	15
Lymph node metastasis	
No(N0)	55(71.4)
Yes(N≥1)	22(28.6)
Clinical stage	
Early(I, II)	30(39.0)
I	14
II	16
Advanced(III, IV)	47(61.0)
III	23
IV	24
Histopathologic differentiation	45
Well differentiated	23(51.1)
Moderately, Poorly differentiated	22(48.9)
Alcohol	
Yes	37(48.1)
No	40(51.9)
Smoking	
Yes	59(76.6)
No	18(23.4)

*Table 2. The immunohistochemical staining results for galectin-8 in laryngeal squamous cell carcinoma (%)*

	Negative	Positive		total	
	(category I )	category II	category III		subtotal
Galectin-8	1(1.3)	21(27.3)	55(71.4)	76(98.7)	77

*Table 3. The statistical analysis of immunohistochemical galectin-8 expression according to T-stage (%)*

		T-stage*		Total
		early (T1,2) (n=36)	advanced (T3,4) (n=41)	
Galectin-8	(-) category I	0(0.0)	1(2.4)	1(1.3)
	(+) category II	19(52.8)	2(4.9)	21(27.3)
	category III	17(47.2)	38(92.7)	55(71.4)

\* : Statistically significant,  $p < 0.05$

(-) : negative group

(+) : positive group

*Table 4. The statistical analysis of immunohistochemical galectin-8 expression according to nodal stage (%)*

		nodal stage*		Total
		negative(N0) (n=55)	positive (N≥1) (n=22)	
Galectin-8	(-) category I	1(1.8)	0(0.0)	1(1.3)
	(+) category II	21(38.2)	0(0.0)	21(27.3)
	category III	33(60.0)	22(100.0)	55(71.4)

\* : Statistically significant,  $p < 0.05$

(-) : negative group

(+) : positive group

*Table 5. The statistical analysis of immunohistochemical galectin-8 expression according to clinical stage (%)*

		clinical stage*		Total
		early (I, II) (n=30)	advanced (III, IV) (n=47)	
Galectin-8	(-) category I	0(0.0)	1(2.1)	1(1.3)
	(+) category II	19(63.3)	2(4.2)	21(27.3)
	category III	11(36.7)	44(93.7)	55(71.4)

\* : Statistically significant,  $p < 0.05$

(-) : negative group

(+) : positive group



*Table 6. The statistical analysis of immunohistochemical galectin-8 expression according to histopathologic differentiation (%)*

		WD (n=23)	MD+PD (n=22)	Total (n=45)
Galectin-8	(-) category I	0(0.0)	1(4.5)	1(1.3)
	(+) category II	5(21.7)	5(22.7)	10(22.2)
	(+) category III	18(78.3)	16(72.8)	34(75.6)

(-) : negative group

(+) : positive group

WD : well differentiated

MD : moderately differentiated

PD : poorly differentiated

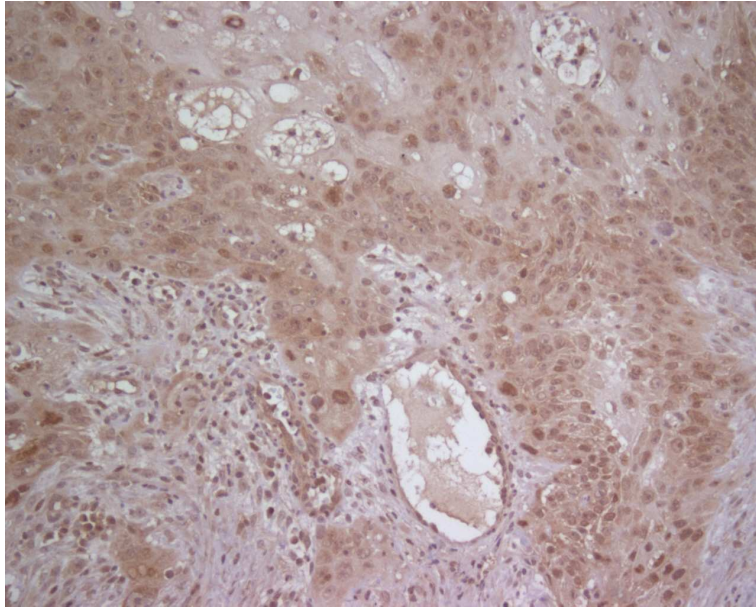


Fig. 1. Immunohistochemical staining of galectin-8 in laryngeal squamous cell carcinoma, showing intense immunoreactivity particularly in stromal invasive region. (LSAB method, counterstained by Mayer's hematoxylin,  $\times 200$ )

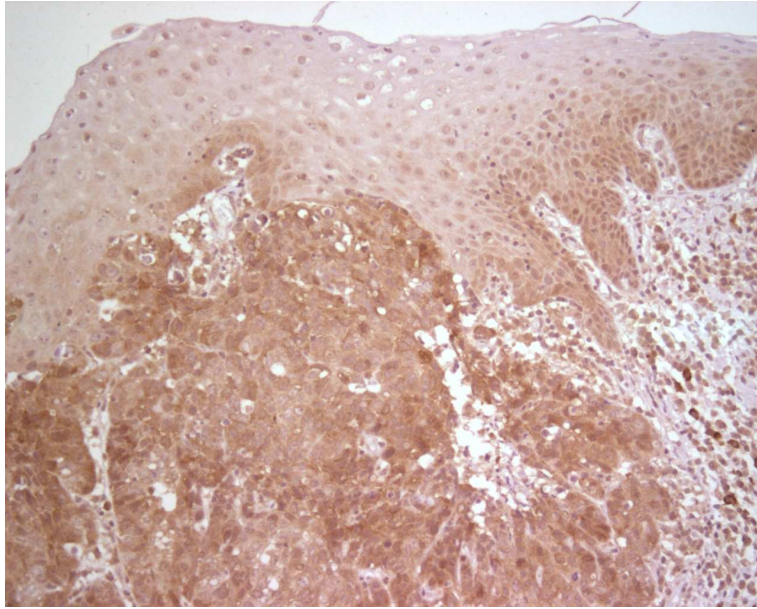


Fig. 2. Immunohistochemical staining of galectin-8 in laryngeal squamous cell carcinoma. Strong galectin-8 expression is identified in squamous cell carcinoma(lower portion) compared with normal and dysplastic squamous epithelium(upper portion). (LSAB method, counterstained by Mayer's hematoxylin,  $\times 200$ )

### Schematic Structure of Galectin-8 Isoforms

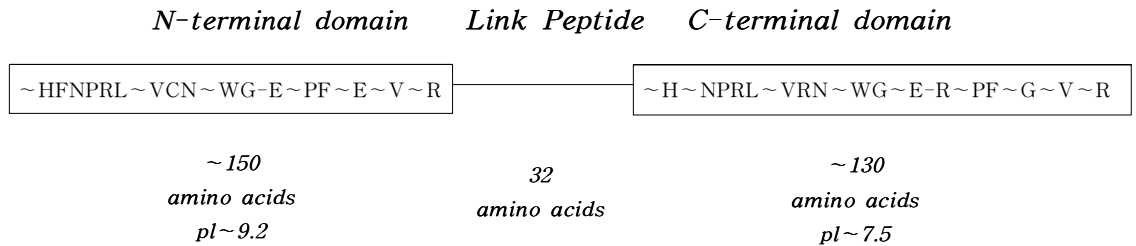


Fig. 3. Galectin-8 encodes for a galectin with two homologous carbohydrate-binding regions. A schematic structure of galectin-8 is presented. Each box represents a putative carbohydrate-binding domain, linked by a 32 amino acid long peptide. Shown are selected invariant amino acids preserved in most galectins analyzed so far.

저작물 이용 허락서					
학 과	의학과	학 번	20067156	과 정	석사
성 명	한글: 동근우 한문: 董根祐 영문: Dong GeunWoo				
주 소	광주광역시 서구 쌍촌동 현대 아파트 104-1604				
연락처	E-MAIL : dong@medimail.co.kr				
논문제목	한글 : 후두 편평세포암종에서 Galectin-8의 발현에 관한 연구 영문 : A Study of Galectin-8 Expression in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma				
<p>본인이 저작한 위의 저작물에 대하여 다음과 같은 조건아래 조선대학교가 저작물을 이용할 수 있도록 허락하고 동의합니다.</p> <p style="text-align: center;">- 다 음 -</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 저작물의 DB구축 및 인터넷을 포함한 정보통신망에의 공개를 위한 저작물의 복제, 기억장치에의 저장, 전송 등을 허락함</li> <li>2. 위의 목적을 위하여 필요한 범위 내에서의 편집·형식상의 변경을 허락함. 다만, 저작물의 내용변경은 금지함.</li> <li>3. 배포·전송된 저작물의 영리적 목적을 위한 복제, 저장, 전송 등은 금지함.</li> <li>4. 저작물에 대한 이용기간은 5년으로 하고, 기간종료 3개월 이내에 별도의 의사 표시가 없을 경우에는 저작물의 이용기간을 계속 연장함.</li> <li>5. 해당 저작물의 저작권을 타인에게 양도하거나 또는 출판을 허락을 하였을 경우에는 1개월 이내에 대학에 이를 통보함.</li> <li>6. 조선대학교는 저작물의 이용허락 이후 해당 저작물로 인하여 발생하는 타인에 의한 권리 침해에 대하여 일체의 법적 책임을 지지 않음</li> <li>7. 소속대학의 협정기관에 저작물의 제공 및 인터넷 등 정보통신망을 이용한 저작물의 전송·출력을 허락함.</li> </ol> <p style="text-align: center;">동의여부 : 동의( ○ )    반대(    )</p> <p style="text-align: center;">2008년    2월    일</p> <p style="text-align: center;">저작자:                    동 근우                    (서명 또는 인)</p> <p style="text-align: center;"><b>조선대학교 총장 귀하</b></p>					