

## 위점막에서의 CD99 발현세포와 가스트린 분비세포의 의미

김은영 · 이종임 · 김정란

동국대학교 의과대학 병리학교실

### Significance of CD99 Immunoreactive Cells in relation to Gastrin-producing Cells in Human Gastric Mucosa

Eun Young Kim, Jong Im Lee and Jung Ran Kim

Department of Pathology, Dongguk University, Kyoung-Ju, Korea

**Background :** CD99 is characteristically expressed in Ewing's sarcoma/primitive neuroendocrine tumors and its immunoreactivity has also been reported in gastrointestinal neuroendocrine tumors. However, the normal distribution of CD99 reactive cells in gastrointestinal mucosa and their function are not fully understood. **Methods :** We performed an immunohistochemical study using antibodies to CD99 and gastrin on formalin fixed and paraffin embedded tissue of the stomach. **Results :** CD99 were strongly expressed in the gastric glands of neonate (3/3) and infant (1/1) cases but not detected in the fetal period (0/30). In adults, CD99 was observed in 36.8% (7/19). The number of CD99 positive cells were fewer in adult ( $3.48 \pm 6.43$ ) than in neonate ( $5.66 \pm 0.58$ ) and infant ( $11.33 \pm 2.21$ ). CD99 was mostly located along the cytoplasmic membrane of glandular cells but cytoplasmic expression was also evident in neonate and infant cases. The G cells and CD99 expressed cells were reduced in the area showing intestinal metaplasia and atrophic change. As a result of the double stain, some of the G cells coexpress CD99 antigen, which were more in neonate (29%) than in adult (2.6%). **Conclusions :** The CD99 positive cells were found in the gastric pyloric antrum during the postnatal period and progressively reduced with age. This suggests the participation of CD99 protein in the differentiation and secretory process of neuroendocrine cells.

**Key Words :** Fetus-Infant, Newborn-G cells-CD99-Stomach

접 수 : 2003년 6월 2일  
게재승인 : 2003년 8월 2일

책임저자 : 김 정 란  
우 784-714 경북 경주시 석장동 707  
동국대학교 의과대학 병리학교실  
전화: 054-770-8282  
Fax: 054-770-2431  
E-mail: pathjrk@dumc.or.kr

CD99 (E2/MIC2)항원은 인간의 pseudoautosomal MIC2 좌위에 부호화된 32 Kda의 세포표면 단백질로<sup>1,2</sup> 인체의 여러 조직 및 세포 표면에서 널리 발현된다. 특히, CD99는 미성숙 가슴샘 세포에서 다량으로 표현되는 가슴샘항원이지만 그 기능에 관해서는 잘 알려지지 않았다.<sup>3,4</sup> 그러나 최근에 이 항원이 가슴샘 피질의 가슴샘세포와 T세포의 표면항원으로서 CD2와는 별개로 로제트를 만든다는 것이 발견되어, 세포간 유착 현상(adhesion phenomenon)에 관여하는 물질로 생각될 뿐 아니라 가슴샘 세포의 세포사에도 관여한다는 것이 제시되면서 조혈세포의 분화 등 발달 과정에 중요한 단백질로 여겨지고 있다.<sup>4-6</sup> 이외에도 CD99 항원은 원시신경외배엽종양(primitive neuroectodermal tumor), Ewing 육종,<sup>7-10</sup> 위암,<sup>11</sup> 유방암,<sup>12,13</sup> 내분비 췌장소도세포, Ser-toli-Leydig 세포 및 난소의 과립세포<sup>9</sup>에서 강하게 표현된다. 따라서 이 단백질은 거의 모든 세포에 발현될 것으로 추정되며, 각종 세포들에서 공통적인 기능을 하는 물질일 것으로 생각되고 있다.

저자들이 림프조직에서 CD99 항원의 발현을 연구하던 중,

CD99가 위조직의 점액경부세포 사이에서 세포막을 따라 염색되고 한 개씩 흩어져 발현되는 것을 관찰하였기 때문에 CD99가 위조직의 내분비세포 표지자일 가능성이 있다는 점에 착안하게 되었다. 이에 따라 위조직에서 CD99의 분포와 기능을 밝히는 데 기초를 마련하고자 본 연구를 시행하였다.

위장관계 내분비세포의 약 반수를 차지하는 가스트린 분비세포(G세포)와 대부분의 내분비 세포에 양성 반응을 보이는 신경특이에놀라제(NSE)<sup>14</sup>를 신경내분비 표지자로 이용하여, 태아, 신생아, 영아, 성인의 위조직 절편을 대상으로 발달 과정에 따른 G세포와 NSE 양성 세포의 분포를 관찰하였다. 그리고 성인의 위조직 검체에서는 질병별 또는 장형화생 및 위축성 위염 등의 조직 소견에 따른 G세포와 NSE 양성 세포의 발현 양상을 관찰하였으며, CD99 발현 양상과 비교하여 CD99가 G세포나 NSE와 마찬가지로 위조직 내분비세포 표지자로 사용이 가능한지를 판단하고자 하였다.

## 재료와 방법

### 연구 대상 및 재료

1992년 2월에서 1997년 12월까지 5년간 동국대학교 경주병원에서 치료를 목적으로 한 임신중절술의 결과로 얻은 태아 중 부검 당시 육안 소견상 기형이 없으며 조직의 보존이 좋은 30예의 위 조직 절편을 선택하였다. 대상 환자의 임신 기간은 산모의 산과력(최종 월경일) 혹은 배아와 태아의 정둔장의 길이를 토대로 산출하였을 때 평균  $21.63 \pm 5.37$ 주였고, 성비는 남아 14명, 여아 8명, 성별을 알 수 없는 예가 8예였다.

태생후 조직으로는 신생아 3예 및 5.5개월 영아 부검 1예와 위 및 십이지장 궤양, 조기 위암, 진행 위암 등으로 위절제술을 시행한 19예의 성인 위조직을 대상으로 하였다. 성인에서 대상 환자의 연령은 18세에서 68세로 평균  $45.42 \pm 15.33$ 세였고 이 중 남자가 17명, 여자가 2명이었다.

### 연구 방법

#### 임신 주수에 따른 배아 및 태아의 조직 처리

임신 연령 12주 이전의 배아 및 태아는 10% 중성 포르말린에서 24시간 고정된 후 전체를 파라핀 포매하였고, 12주 이후의 태아는 부검 시 장기별로 분리하여 10% 중성 포르말린에서 24시간 고정된 후 위를 절취하여 파라핀 포매하였다. 태령 21주 이전의 위는 횡단면을, 내강이 충분히 커지는 태령 21주 이후는 장축으로 위를 연 후 대표적인 부분의 종단면을 2 cm 정도의 길이로 절취하여 파라핀에 포매하였다.

#### 성인 조직의 처리

본 연구에 사용된 재료는 19예의 위아전절제술 내지 위전절제술 표본으로서, 수술 직후 즉시 10% 중성 포르말린 용액에서 24시간 고정된 다음 통상적인 표본제작방법에 따라 종단면을 절취한 후 수세, 탈수, 파라핀 포매를 하였다.

#### 조직절편의 선택

모든 위조직 절편을 대상으로 HE 염색을 한 후 검경을 하였다. 태아의 경우 21주 이전은 3-5개 횡단면 중에서, 21주 이후 예는 종단면 중에서 대표적인 것을 선택하였다. 성인의 경우는 위 절편 중 위암이나 궤양 등의 병변이 없고 소만에 연해 있는 날문방 절편을 선택하였다. 선택된 절편은 만성염증 외 다른 변화가 없는 부위와 장상피화생이 절편의 50%가 넘는 부위 및 점막내 고유샘이 거의 파괴된 위축이 심한 부위로 나누어 검경하였다.

#### 면역조직화학 염색

##### Gastrin, CD99 및 NSE 단백질의 염색

면역조직화학 염색은 병리조직학적 검사를 통해 선택한 절편의

파라핀 포매 조직을 이용하였다. 선택된 파라핀 포매 조직을 4  $\mu$ m 두께로 박절하여 연속 절편을 만든 후 poly-L-lysine이 전처리된 슬라이드에 부착시키고 충분히 건조시켰다. 탈파라핀과 흡수과정을 거친 파라핀 절편은 3%  $H_2O_2$ 에서 15분간 처리하여 조직내 내인성 과산화효소의 작용을 억제시켰다. 비특이적인 반응을 방지하기 위해 차단 혈청으로 1분간 전처리하였다. 일차항체로는 서울대학교 병리학교실에서 가슴샘세포를 항원으로 하여 융합세포주 기법을 통해 생성한 CD99 단백질에 대한 항체인 DN16<sup>11,15,16</sup>과, G 세포에 대한 항체인 rabbit antihuman Gastrin (568, DAKO, Carpinteria, USA) 및 NSE (18-0042, Zymed, San Francisco, USA)를 사용하였다. CD99 단백질에 대한 양성 대조군은 태령 21주 태아의 가슴샘 조직을, G 세포에 대한 양성 대조군은 성인의 위조직을 이용하였으며 음성 대조군은 일차항체 대신 완충액을 사용하였다. 일차항체는 DN16의 경우 1:50, gastrin은 1:300, NSE는 1:100으로 희석하여 사용하였다. 일차항체를 도포한 후 CD99 항원은 4°C 냉장고에서 밤새 반응시켰고, gastrin과 NSE는 상온에서 1시간 반응시킨 후 Tris 완충액으로 3회 세척하였다. 그 다음 LSAB kit (K680, Universal, DAKO, USA)를 이용하여 발색하였다. 즉, 이차항체(biotinylated anti-rabbit & anti-mouse immunoglobulin)를 실온에서 30분간 처리하고 Tris 완충액으로 3회 세척하였다. Peroxidase-labelled streptavidine과 30분간 반응시킨 후 Tris 완충액으로 3회 세척하고 DAB (3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride) 용액으로 발색하였다. Mayer 헤마톡실린으로 2분간 대조염색하고 탈수 및 투명과정을 거쳐 합성 봉입제(Shandon, Pittsburgh, USA)로 봉입한 후 광학현미경으로 관찰하였다.

#### CD99와 Gastrin의 중복염색

CD99와 G 항체가 잘 발현된 신생아(생후 20일) 1예와 성인(24세, 남자) 1예를 골라 중복 염색을 시행하였다. 중복 염색은 위에 기술한 전과정과 동일하게 CD 99단백에 대한 염색을 시행하여 DAB를 이용한 발색반응까지 끝낸 후, 그 절편을 대상으로 다시 가스트린에 대한 1차 항체를 도포하는 단계부터 시작하여 다시 발색반응까지의 과정을 거쳤다. 이때 사용한 것은 LSAB kit (K682, Universal, DAKO, Carpinteria, USA)였고, 발색반응에 사용한 것은 AP-Blue substrate kit (Zymed, San Francisco, USA)였으며 대조염색은 시행하지 않았다.

#### 면역조직화학 염색 판정

CD99 항원, G 항원 및 NSE의 염색은 모두 세포막이나 세포질내에 갈색으로 관찰되는 경우를 양성으로 하였다. 중복 염색은 세포질 내에 짙은 푸른색으로 염색된 것은 G 세포로, 세포막을 따라 연한 갈색을 보이는 것을 CD99 양성으로 판정하였다. 염색된 세포의 밀도는 400배 시야에서 양성 세포가 가장 많이 분포한 부위를 선택하여 유문샘 및 점막 경부세포 200개당 포함되어 있는 양성 세포를 계수하였고, 3회 반복 계수하여 평균값을 내었다.

통계처리

통계처리는 군간 평균값 비교를 위해 Kruskal Wallis test(비모수 검정법)를 이용했다. 각 군의 평균을 산출할 때, CD99 항원의 경우는 연구 대상의 나이나 질병 상태에 따라 변성되기 쉬워 위음성의 예가 많을 것을 고려하였다. 또한 배아 및 태아의 G 세포 밀도는 절편이 횡단면일 경우에 위조직 전체를 대표할 수 없다는 점을 고려하여 양성 예만을 대상으로 평균을 계산하였다.

결 과

CD99 양성 세포수의 변화

CD99 양성 세포는 성인 위 날문방의 점막 경부 또는 유문샘에 섞여 날개의 세포로 관찰되었다. 각 세포는 핵이 중앙에 위치해 있고 세포막을 따라 연한 갈색의 염색상을 보였으며, 신생아 및 영아기에는 세포막뿐 아니라 세포질에서도 소량이 과립성으로

염색되었다(Fig. 1). CD99는 출생 후에 발현되기 시작하였으며 신생아기, 영아기에는 전례에서 관찰되었고, 성인에서는 19예 중 7예(36.84%)에서 양성 소견을 보였다. 발현 세포밀도는 신생아(5.66±0.58)보다 영아(11.33±4.74)에서 더 자주 관찰되었으며, 성인(3.48±6.44)에서는 감소하는 양상을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 1, p=0.196).

G 세포수의 변화

G 세포는 세포질내에 짙은 갈색의 과립으로 보였으며 핵과 기저막 사이에 있는 세포질에서 더 짙게 염색되었다. 이들 세포는 날문방의 점막 경부세포나 유문샘에 섞여 날개의 세포로 관찰되었다. 이 세포는 태아에서는 횡단면을 취한 조직 절편(0.56±0.20)보다 종단면을 취한 경우(6.42±4.38)에 더 자주 관찰되었다. G 세포는 17주 태아 위조직에서 처음 관찰되었으며 태아가 성장할수록 유의하게 증가하였다(Table 2, r=0.777, p=0.04). 신생아기(100%, 11.78±5.64) 및 영아기(100%, 24.00±2.00)

Table 1. Number of gastrin, CD 99 and NSE positive cells in stomach according to age

	No. of cases	Positive cases (%)			Density* (mean±SD)		
		Gstrin	CD99	NSE	Gstrin	CD99	NSE
Fetus	30	7 (20.33)	0 (0)	0 (0)	3.91±4.41	0	0
Neonate	3	3 (100)	3 (100)	1 (33.33)	11.78±5.64	5.66±0.58	1.22±2.12
Infant	1	1 (100)	1 (100)	0 (0)	24.00±2.00	11.33±4.74	0
Adult	19	18 (94.74)	7 (36.84)	13 (68.42)	21.96±13.49	3.48±6.4	2.16±2.53

\*p>0.05 by Kruskal Wallis test.

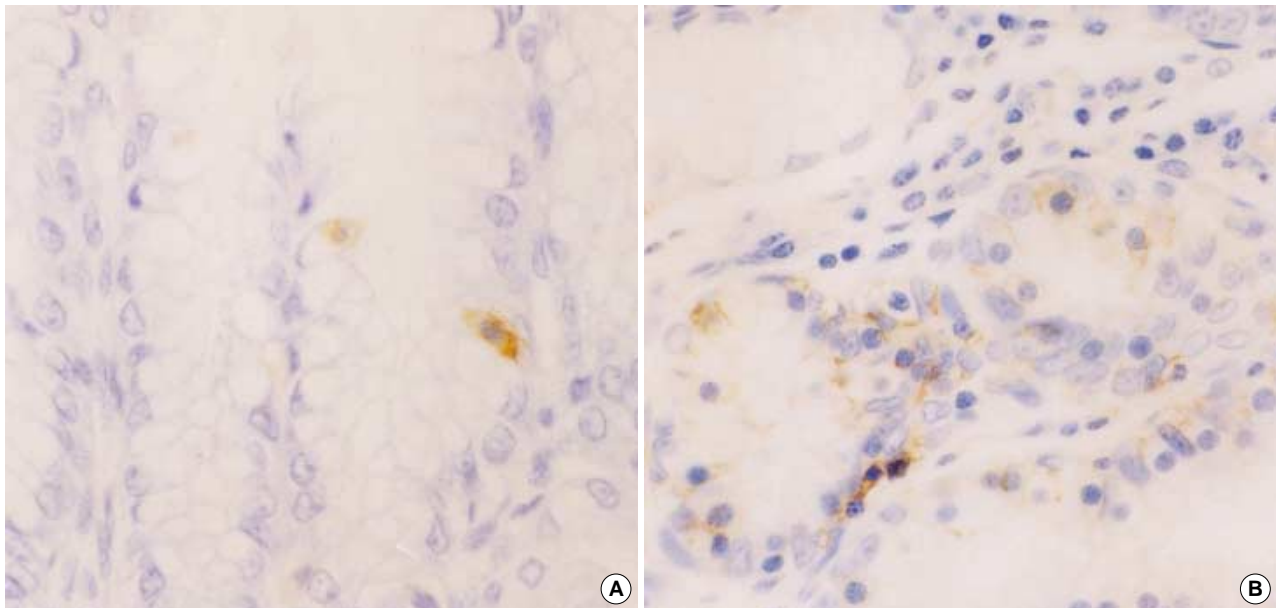


Fig. 1. CD99 positive cells are singly scattered in the antral gland of the stomach. (A) In infant, cytoplasmic and membranous expression are evident. (B) In adult, membranous staining only are observed.

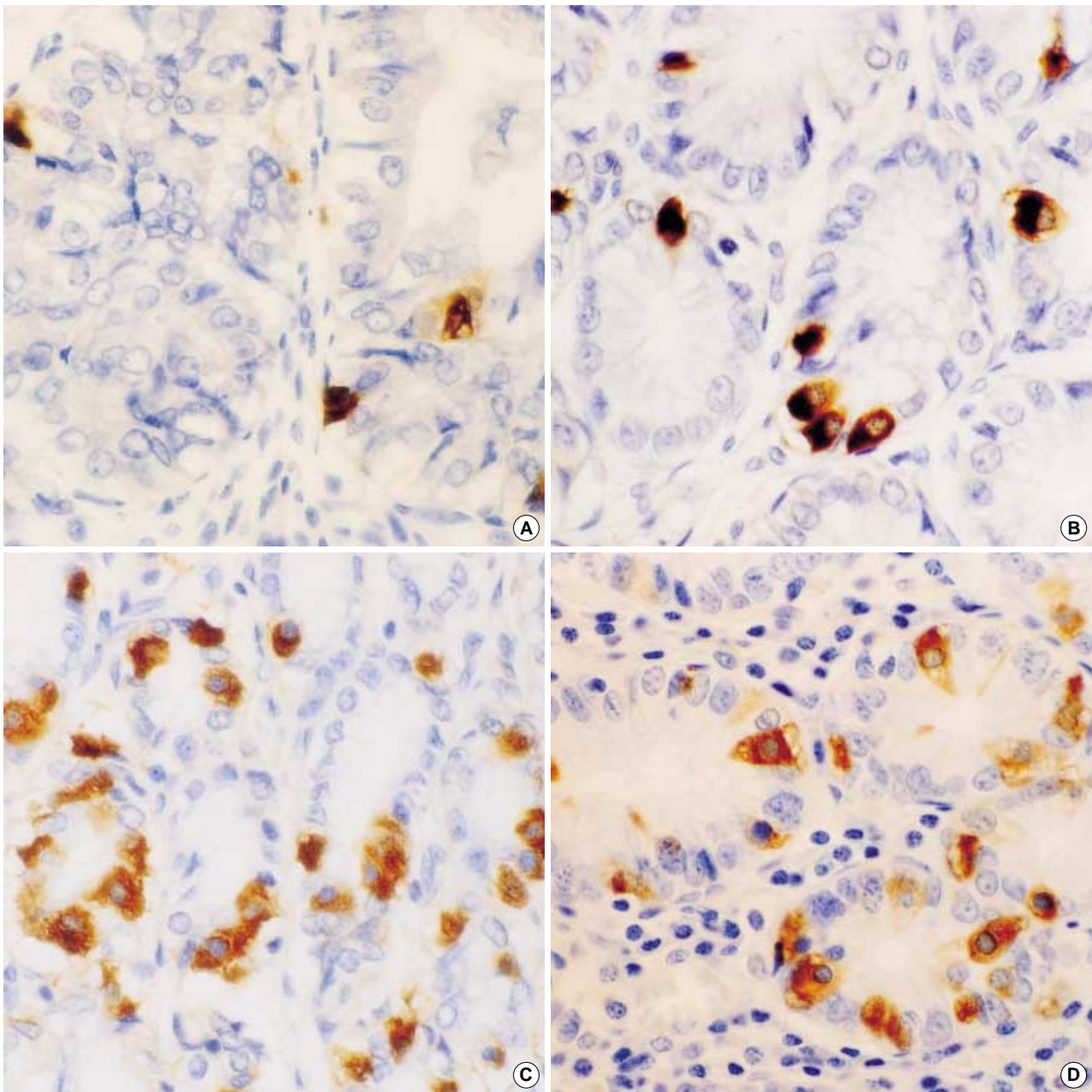


Fig. 2. Gastric mucosa exhibits numerous G cells with dark brown granular cytoplasm in antral glands; (A) at the 17th week of fetal period, (B) in neonate, (C) in infant, (D) in adult.

는 전례에서 관찰되었으며 영아기에는 G 세포의 밀도가 성인 (94.74%,  $21.96 \pm 13.49$ )과 비슷하였다(Fig. 2).

#### NSE 양성 세포수의 변화

NSE는 세포질에 의한 갈색의 과립성으로 보였고 G 세포나 CD99 양성 세포와 비슷하게 날문방부 점막 경부나 유문샘에 섞여 날개로 관찰되었다. NSE 양성 세포는 태아 및 영아에서는 관찰되지 않았으며 신생아는 3예 중 1예(33.33%,  $1.22 \pm 2.12$ )에서,

성인에서는 19예 중 13예(68.42%,  $2.16 \pm 2.53$ )에서 양성을 나타내었다.

#### 성인에서 조직소견에 따른 양성 세포수의 차이

성인에서는 G 세포(94.74%), NSE 양성 세포(68.42%), CD99 양성 세포(36.84%) 순으로 관찰되었으며, 양성 세포의 밀도는 G 세포( $21.96 \pm 13.49$ ), CD99 양성 세포( $3.48 \pm 6.43$ ), NSE 양성 세포( $2.16 \pm 2.53$ ) 순이었다. 조직 소견에 따른 비교에서는 위축성

위염과 장형화생이 심한 예에서 단순히 위염이 있는 예보다 G 세포수와 CD99 발현 세포수가 유의하게 적었다(Table 3,  $p=0.022$ ,  $p=0.045$ ). 또한 같은 절편 내에서도 장형화생이 관찰되는 부위에서는 그렇지 않은 부위보다 G 세포 및 CD99 양성 세포가 적게 관찰되었다.

십이지장궤양, 조기위암, 진행위암 환자의 절편에서 G 세포수,

CD99 양성 및 NSE 양성 세포를 계수한 결과, CD99 양성 세포수는 단순 위염( $18.00 \pm 12.54$ ) 및 십이지장 궤양 환자( $2.00 \pm 1.00$ )에서 위궤양( $0.33 \pm 0.58$ )이나 위암 환자(조기위암:  $0.67 \pm 0.58$ , 진행위암:  $1.67 \pm 0.58$ )에 비하여 많았으며, NSE 양성 세포는 단순 위염( $8.67 \pm 1.15$ ) 및 위암 환자(조기위암:  $2.67 \pm 1.94$ , 진행위암:  $2.67 \pm 2.83$ )에서 많았으나 위 및 십이지장 궤양 환자(위궤

**Table 2.** Number of G cells in the stomach by gestational age

Gestational age (weeks)	No. of cases	Positive cases (%)	Density of G cell* (mean±SD)
10-14	3	0 (0.00)	0
15-19	5	2 (40.00)	1.17±0.71
20-24	15	4 (26.67)	3.42±3.86
25-29	6	1 (16.67)	11.33±2.89
30-39	1	0 (0.00)	0
Total	30	7 (23.33)	3.91±4.41

\* $r=0.777$ ,  $p=0.04$  by correlation analysis.

**Table 3.** Density of gastrin, CD99, and NSE positive cells according to histologic change of stomach in adult

Histologic pattern	Density (mean±SD)	No. of cases	Gastrin*	CD99*	NSE†
Gastritis	14	25.94±12.35	4.67±7.47	2.41±2.66	
Atrophic gastritis	3	15.55±3.97	0.50±0.24	2.00±2.90	
Intestinal metaplasia	2	1.00±1.41	0	0.67±0.94	

\*;  $p < 0.05$  by Kruskal Wallis test, †;  $p > 0.05$  by Kruskal Wallis test.

**Table 4.** Density of gastrin, CD99, and NSE positive cells according to underlying gastric diseases

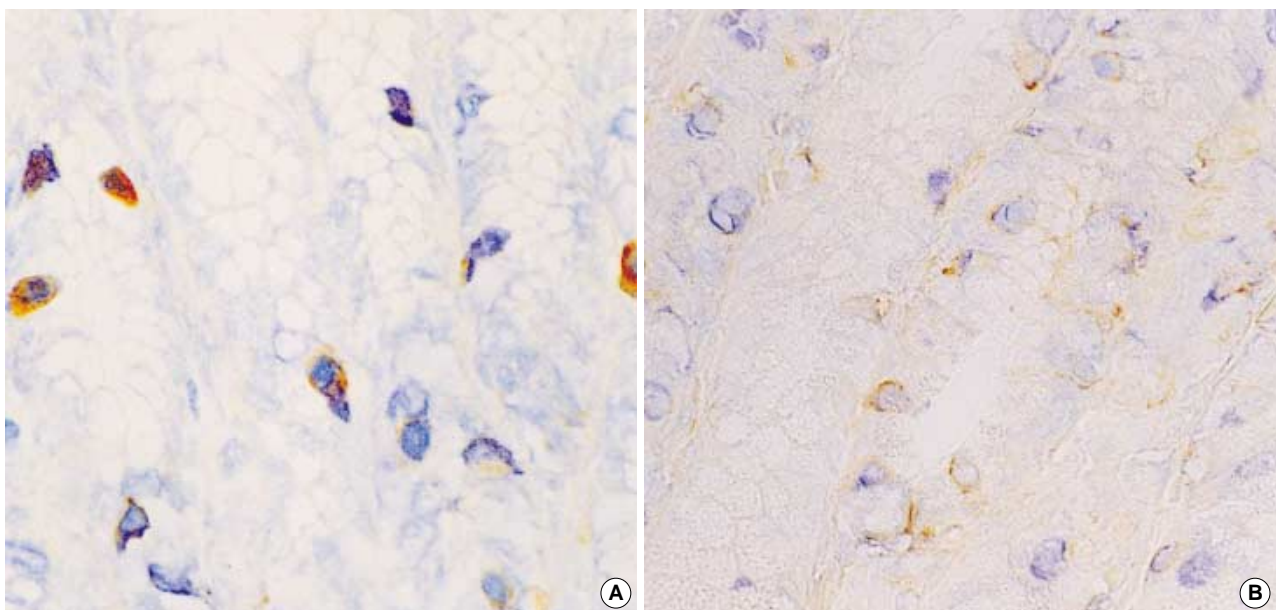
Histologic pattern	Density (mean±SD)	No. of cases	Gastrin*	CD99*	NSE*
Gastric ulcer	6	17.28±11.87	0.33±0.58	0.39±0.53	
Duodenal ulcer	2	23.67±6.13	2.00±1.00	1.67±1.41	
EGCa	5	19.99±14.48	0.67±0.58	2.67±1.94	
AGCa	5	27.53±18.28	1.67±0.58	2.67±2.83	
Gastritis	1	28.67±8.62	18.00±12.53	8.67±1.15	
Total	19	21.96±13.49	3.48±6.44	2.16±2.53	

EGCa; early gastric cancer, AGCa; advanced gastric cancer.

\*;  $p > 0.05$  by Kruskal Wallis test.

**Table 5.** Density of CD99 positive cells and G cells in gastric mucosa by double stain

Stage	Density (mean±SD)	G cell	CD99	Double stained cell
Neonate	10.33±2.52	5.33±0.58	3.00±1.00	
Adult	28.67±9.71	18.00±12.53	0.75±0.25	



**Fig. 3.** Gastrin (blue) and CD99 (brown) are coexpressed in gastric antral glands of neonate (A) and of adult (B).

양:  $0.39 \pm 0.53$ , 십이지장 궤양:  $1.67 \pm 1.41$ )에서는 적었다. G 세포수는 십이지장 궤양과 조기위암에서 다소 낮은 결과를 보였으나, 이들 모든 종류의 세포는 CD99 양성 세포가 G 세포에 비하여 위염에서 높은 것 외에 각 질병간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 4,  $p > 0.05$ ).

### CD99와 G 세포에 대한 중복 염색의 결과

중복 염색은 신생아 1예와 성인 1예를 대상으로 하였다. 두 예 모두에서 G 세포(신생아:  $10.33 \pm 2.52$ , 성인:  $28.67 \pm 9.71$ )와 CD99 발현세포(신생아:  $5.33 \pm 0.58$ , 성인:  $18.00 \pm 12.53$ )가 관찰되었고, 세포 일부에서는 두 단백질에 동시에 발현되었다(신생아:  $3.00 \pm 1.00$ , 성인:  $0.75 \pm 0.25$ ). 신생아에서 G 세포는 29%가 CD99와 중복 염색되었으며, CD99 양성 세포는 56.3%에서 가스트린에 중복 염색되었다. 성인에서는 G 세포의 2.6%, CD99 양성 세포의 4.2%가 중복 염색되어 중복 염색된 세포의 수는 성인에서보다 신생아에서 더 많았다(Table 5, Fig. 3).

## 고찰

위장관계 내분비 세포는 1969년 Pearse와 Polak<sup>17</sup>가 주창한 APUD (amine precursor uptake and decarboxylation) 개념에 기원을 두는 세포로, 태생기에 신경절릉(neural crest)에서 발생하여 각 장기로 이동하는 외배엽계통 기원의 세포로 생각되어 왔다. 그러나 1974년 Andrew<sup>18</sup>가 병아리 배아를 이용한 실험에서 신경절릉으로부터 세포가 이주하기 이전의 소화관을 배양하여 장크롬친화성 세포가 존재한다는 것을 증명한 이래 많은 학자들이 이러한 세포들은 장관계의 점막을 구성하는 원추세포, 배상세포, Paneth 세포 등과 같은 기원을 가지며 원시적 형태의 내배엽 세포가 분화하여 위장관 내분비 세포로 변화한다는 연구결과를 보고하였다. 그리고 근래에 이르러 이 이론이 많이 받아들여지고 있다.

Inderbir<sup>19</sup>는 위장관 내분비 세포는 십이지장과 근위부 공장에서 39 mm 배아에서 처음 발견되고, 위와 원위부 공장에서는 45 mm 배아 시기에 관찰되며, 말단 회장, 대장 및 충수돌기에서는 더 늦게 출현한다고 하였다. 또한 Dubois 등<sup>20</sup>은 G 세포가 위의 내분비 세포 중 가장 많은 수를 차지하며, 14주 태아의 위의 날문부에서 처음 관찰되고 십이지장에서는 10주 태아에서 처음 발견된다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 다소 늦은 시기인 17주 태아에서 처음으로 G 세포가 관찰되었다. 본 연구에서는 어린 태아인 경우 위의 횡단면을 사용하였기 때문에, 날문방이 충분히 포함되지 않았을 가능성이 있어 G 세포의 밀도가 높은 임신 중기 이후에나 관찰되었다고 생각하였다. Takahashi 등<sup>21</sup>은 십이지장 궤양에서 위궤양의 예보다 G 세포가 2배 이상 많다고 하였다. 그러나 Stare 등<sup>22</sup>은 위궤양과 십이지장 궤양간에 G 세포의 수에

의미 있는 차이가 없다고 하였다. 본 연구에서는 장형화생이나 위축이 심한 예에서 G 세포가 감소하였으며, 질병에 따른 G 세포의 밀도는 유의한 차이를 보이지 않았다.

한편 CD99 항원에 양성인 세포는 위 날문방의 점막 경부 또는 유문샘에서 개개의 세포로 관찰되었다. CD99 단백질은 거의 모든 세포에서 발현할 가능성이 있으나, 지금까지 상피세포에서 CD99가 발현되었다는 연구 결과는 거의 없다.<sup>7,11,16</sup> CD99 단백질은 단백질질을 많이 분비하는 가슴샘세포, 췌장의 소도세포, 난소의 과립막세포<sup>9</sup> 및 형질세포에서 높게 발현되며, 세포외로 단백질질을 분비하는 데 중요한 역할을 할 것이라 추측되고 있다. 특히 CD99는 신경펩타이드를 분비하는 췌장의 내분비 세포에서 강한 양성 반응을 보인다.<sup>9</sup> 최근 Kim 등<sup>16</sup>의 연구에 의하면 CD99 단백질은 가슴샘의 형성 초기의 간세포(stem cell)에서 발현되어 상피세포와 림프구사이에 연관성이 있을 것이라고 하였으며, 점막연합림프조직(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)이 형성되기 이전의 호흡기와 소장의 상피세포에서 발현되어 MALT의 형성을 유도할 것이라고 추측하였다.

본 연구에서는 위의 내분비 세포 중 신경펩타이드의 하나인 가스트린을 분비하는 G 세포 중의 일부(신생아: 29%, 성인: 2.6%)에서 CD99 단백질이 발현되었다. 그러나 G 세포는 태아에서도 관찰된 데 비하여, CD99 단백질은 NSE와 비슷하게 출생 후에 발현되기 시작하였다. CD99 양성 세포와 G 세포의 차이를 요약하면 첫째, CD99 양성 세포의 밀도는 G 세포 밀도의 증가와 비례하여 증가하였으나, 성인에서는 CD99의 발현이 없는 G 세포수가 상대적으로 증가하고 있다. 둘째, CD99 단백질은 G 세포와는 달리 출생 후에 비로소 발현되기 시작하였으며, 셋째, CD99 항원은 성인에서는 G 세포와 다르게 세포 표면 단백질로 주로 세포막을 따라 발현되지만 신생아기와 영아기에는 세포질에서도 염색된다. 넷째, CD99 단백질의 발현을 보이는 G 세포수는 성인에 비하여 신생아 및 영아에서 더 많다. 이런 점은 모두 CD99 단백질이 위장관계 내분비 세포의 성숙과 관련성이 있음을 시사하는 소견이라 하겠다. 성인의 위점막에서 조직학적 변화가 위위축이나 장형화생이 심한 부위에서 위염 소견만 있는 부위보다 CD99 양성 세포수가 통계적으로 유의하게 감소하였다. 이런 소견은 위위축이나 장형화생이 심한 부위의 날문방의 고위샘 또는 위장관 내분비세포의 감소에 따른 변화일 가능성이 높다고 생각되었다.

또 만성 위염환자를 제외한 다른 병변에서는 G 세포의 밀도에 비하여 CD99의 발현 빈도가 매우 낮다. 이런 소견은 각종 질병에 따라 CD99 발현이 다를 수 있으며, 세포의 분비기능이나 주위세포와의 신호전달기능 등의 변화에 의해 발생할 가능성이 있다. 그러나 만성 위염환자는 사례수가 1예에 불과하여 가능성만을 제시할 수 있을 뿐이다. 실제 Jung 등<sup>11</sup>은 MMP-2가 과발현된 위선암종에서는 CD99의 발현이 감소한다고 하였으며, Milanezi 등<sup>12</sup>은 유방암 중 화생암종에서 CD99가 발현된다 하였고 Walker와 Carder<sup>13</sup>은 기질을 생성하는 유방암종에서 발현을 관찰하였다. Pelosi 등<sup>23</sup>은 CD99의 발현은 소화기계와 호흡기계의 내분비종양

에서 25%에서 발현된다고 하였으며, 발현 유무는 종양의 발생 부위나 다른 면역 표지자의 발현과 무관하다고 하였다. 본 연구에서도 CD99 단백질은 날문방부에서 gastrin이 발현되지 않는 다른 세포에서도 발현되었으며, 이들 세포는 gastrinol 이외의 다른 종류의 위장관 내분비 세포로 추정되었다.

위검체에서 CD99 양성 세포는 신생아 및 영아에서는 전례에서 관찰할 수 있었으며, 성인에서는 37%의 발현율을 보여 위장관 내분비 세포의 새로운 표지자로 유용할 것으로 생각되었다.

### 참고문헌

- Darling SM, Goodfellow PJ, Pym B, Banting GS, Pritchard C, Goodfellow PN. Molecular genetics of MIC2; A gene shared by the human X and Y chromosomes. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 1986; 51: 205.
- Goodfellow P, Banting G, Sheer D, *et al.* Genetic evidence that a Y linked gene in man is homologous to a gene on the X chromosome. Nature 1983; 302: 346-9.
- Dworzak MN, Fritsch G, Buchinger P, *et al.* Flow cytometric assessment of human MIC2 expression in bone marrow, thymus and peripheral blood. Blood 1994; 83: 415-25.
- Bernad G, Brettmayer JP, Mode Matteis, Trampout P, Hoffman P, Bernard A. The E2 molecule (CD99), specially triggers homotypic aggregation of CD4+ CD8+ thymocyte. J Immunol 1995; 154: 26-32.
- Bernard A, Aubrit F, Raynal B, Pham D, Baumsell L. A T cell surface molecule different from CD2 is involved in spontaneous rosette formation with erythrocyte. J Immunol 1988; 140: 1802.
- Petersen RD, Bernard G, Olafsen MK, Pourtein M, Lie So. CD99 signals caspase-independent T cell death. J Immunol 2001; 166: 4931-42.
- Gelin C, Aubrit F, Phalipon A, *et al.* The E2 antigen, a 32kd glycoprotein involved in T-cell, adhesion process, is the MIC2 gene product. EMBO J 1989; 8: 3253.
- Kovar H, Dworzak M, Strehl S, *et al.* Overexpression of the pseudautosomal gene MIC2 in Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumor. Oncogene 1990; 5: 1067-70.
- Ambros IM, Ambros PF, Strehl S, Kovar H, Gardner H, Salzer-Kuntschik M. MIC2 a specific marker for Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumor. Cancer 1991; 67: 1886-93.
- Llombart-Bosch A, Navarro S. Immunohistochemical detection of EWS and FLI-1 proteins in Ewing sarcoma and primitive neuroectodermal tumors: Comparative analysis with CD99 (MIC-2) expression. Appl Immunohistochemical Mol Morphol 2001; 9: 255-60.
- Jung KC, Park WS, Bae YM, *et al.* Immunoreactivity of CD99 in stomach cancer. J Korean Med Sci 2002; 17: 483-9.
- Milanezi F, Pereira EM, Ferreira FV, Leitao D, Schmitt FC. CD99/MIC-2 surface protein expression in breast carcinomas. Histopathology 2001; 39: 578-83.
- Walker JA, Carder PJ. Utility of immunohistochemistry for CD99 in the identification of matrix-producing carcinoma of the breast. Histopathology 2003; 42: 300-1.
- Bishop AE, Polak JM, Facer P, Ferri GL, Manargos PJ, Pearse AGE. Neuron specific enolase: A common marker for the endocrine cells and innervation of the gut and pancreas. Gastroenterology 1982; 83: 902-15.
- Shin YK, Lee GK, Kook MC, *et al.* Reduced expression of CD99 and functional disturbance in anencephalic cortical thymocytes. Virchows Arch 1999; 434: 443-9.
- Kim JR, Lee JI, Park SH. The distribution of MIC2 antigen (CD99) expression of various mucosa-associated lymphoid tissue of human embryos and fetuses. Korean J Immunol 1998; 20: 411-20.
- Pearse AGE, Polak JM. Neural crest origin of the endocrine polypeptide cells of the gastrointestinal tract and pancreas. Gut 1971; 12: 783.
- Sidhu GS. The endodermal origin of digestive and respiratory tract APUD cells. Am J Pathol 1979; 96: 5.
- Inderbir S. The prenatal development of enterochromaffin cells in the human gastrointestinal tract. J Anat Land 1963; 97: 337-87.
- Dubois PM, Paulin C, Chayoielle JA. Identification of gastrin secreting cells and cholecystokinin-secreting cells in the gastrointestinal tract of the human fetus and adult man. Cell Tiss Res 1976; 175: 35-356.
- Takahashi T, Shimazu H, Yamagishi T, Tani M. G cell populations in resected stomachs from gastric and duodenal ulcer patients. Gastroenterology 1980; 78: 498-504.
- Stave R, Myren J, Brandtzaeg P, Gjone E. Quantitative studies of gastrin cell (G-cell) and parietal cells in relation to gastric acid secretion in patients with peptic ulcer disease. Scand J Gastroenterol 1978; 13: 293-8.
- Pelosi G, Frassetta F, Sonzogni A, Fazio N, Cavallon A, Viale G. CD99 immunoreactivity in gastrointestinal and pulmonary neuroendocrine tumors. Virchows Arch 2000; 437: 270-4.