

# 胃癌发生和演进中maspin和Kai1表达的临床病理意义

王孟春, 杨艳敏, 李晓晗, 董芳, 李岩

王孟春, 杨艳敏, 李岩, 中国医科大学附属二院消化内科  
辽宁省沈阳市 110004

李晓晗, 董芳, 中国医科大学附属二院病理科 辽宁省沈阳市 110004  
王孟春, 女, 1965-04-06 生, 辽宁省沈阳市人, 汉族, 2002 年中国医科大学医学博士, 主要从事消化道肿瘤和幽门螺杆菌相关性胃病的研究, 发表论文 15 篇。  
项目负责人: 王孟春, 110004, 辽宁省沈阳市和平区三号街 36 号, 中国医科大学附属二院消化内科。 mengchunwang@hotmail.com  
电话: 024-83956947

收稿日期: 2004-06-24 接受日期: 2004-08-05

## Clinicopathological significance of maspin and Kail expressions in carcinogenesis and progression of gastric cancer

Meng-Chun Wang, Yan-Min Yang, Xiao-Han Li, Fang Dong, Yan Li

Meng-Chun Wang, Yan-Min Yang, Yan Li, Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Xiao-Han Li, Fang Dong, Department of Pathology, Second Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Correspondence to: Meng-Chun Wang, Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province China. mengchunwang@hotmail.com

Received: 2004-06-24 Accepted: 2004-08-05

### Abstract

**AIM:** To investigate the expressions of maspin and Kai1 in gastric cancer and to explore their roles in tumorigenesis and progression of gastric cancer.

**METHODS:** Normal gastric mucosa ( $n=182$ ), gastric dysplasia ( $n=69$ ), and gastric cancer ( $n=113$ ) were detected for maspin and Kai1 expressions by immunohistochemical methods. The expressions were compared with clinicopathological parameters of the tumor. Relationship between maspin and Kai1 expressions was analyzed as well.

**RESULTS:** The positive rates of maspin expression were 79.8% (145/182), 75.4% (52/69), and 50.4% (57/113) in normal gastric mucosa, gastric dysplasia, and gastric cancer, while those of Kai1 expression were 81.9% (149/182), 65.2% (49/69), and 58.4% (66/113) in corresponding tissues, respectively. The gastric normal mucosa and dysplasia more frequently expressed maspin than primary gastric cancer did, ( $P<0.01$ ), while the normal mucosa showed more frequent expression of Kai1 than dysplasia and primary cancer did ( $P<0.01$ ). Maspin expression significantly related to invasive depth ( $P=0.003<0.01$ ), metastasis ( $P=0.027<0.05$ ), Lauren's ( $P=0.015<0.05$ ) and histological classification ( $P=0.024<0.05$ ), but not to tumor size, Borrmann's classification, growth pattern and TNM staging ( $P>0.05$ ). Kai1 expression significantly

related to invasive depth ( $P=0.043<0.05$ ), metastasis ( $P=0.005<0.01$ ), growth pattern ( $P=0.034<0.05$ ), Lauren's classification ( $P=0.000<0.01$ ) and histological classification ( $P=0.004<0.01$ ), but not to tumor size, Borrmann's classification and TNM staging ( $P>0.05$ ). Maspin expression was significantly consistent with Kai1 expression in primary gastric cancer ( $P=0.008<0.05$ ).

**CONCLUSION:** Down-regulated expressions of maspin and Kai1 play an important role in gastric carcinogenesis. They may have inhibitory effects on invasion and metastasis of gastric cancer. Abnormal expressions of maspin and Kai1 might be an objective indicator for pathobiological behaviors of gastric cancer.

Wang MC, Yang YM, Li XH, Dong F, Li Y. Clinicopathological significance of maspin and Kail expressions in carcinogenesis and progression of gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2004;12(10):2283-2286

### 摘要

**目的:** 观察 maspin 和 Kai1 在胃癌及癌前病变中的表达, 并探讨他们在胃癌发生和演进中的作用。

**方法:** 采用免疫组化方法检测 maspin 和 Kai1 在正常胃黏膜 ( $n=182$ )、胃异型增生 ( $n=69$ ) 和胃癌 ( $n=113$ ) 中的表达, 比较他们表达与胃癌临床病理特征的关系, 并探讨 maspin 和 Kai1 表达的关系。

**结果:** Maspin 在正常胃黏膜、胃异型增生和胃癌中的阳性率分别为 79.8% (145/182)、75.4% (52/69) 和 50.4% (57/113), Kai1 在相应组织中的阳性率分别 81.9% (149/182)、65.2% (49/69)、58.4% (66/113)。正常胃黏膜和胃异型增生中 maspin 表达高于胃癌 ( $P<0.01$ ), 正常胃黏膜中 Kai1 表达高于胃异型增生和胃癌 ( $P<0.01$ )。maspin 表达与胃癌浸润深度 ( $P=0.003<0.01$ )、转移 ( $P=0.027<0.05$ )、Lauren 分型 ( $P=0.015<0.05$ ) 和组织学分型相关 ( $P=0.024<0.05$ ), 而与肿块大小、Borrmann 分型、生长方式和 TNM 分期无关 ( $P>0.05$ )。Kai1 表达与浸润深度 ( $P=0.043<0.05$ )、转移 ( $P=0.005<0.01$ )、生长模式 ( $P=0.034<0.05$ )、Lauren ( $P=0.000<0.01$ ) 和组织学分型相关 ( $P<0.05$ ), 而与肿块大小、Borrmann 分型和 TNM 分期无关 ( $P>0.05$ )。值得注意的是胃癌中 maspin 和 Kai1 表达显著一致 ( $P=0.008<0.05$ )。

**结论:** maspin 和 Kai1 表达下调在胃癌发生中起重要作用, maspin 和 Kai1 的表达可能对胃癌的浸润和转移具有抑制作用, 可作为反应胃癌病理生物学行为的有效的客观指标。

王孟春, 杨艳敏, 李晓瑜, 董芳, 李岩. 胃癌发生和演进中maspin和Kai1表达的  
临床病理意义. 世界华人消化杂志 2004;12(10):2283-2286

http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2283.asp

### 0 引言

细胞遗传学改变可导致细胞生长调控失衡, 结果使细胞增生失去控制, 但无限制的生长并不能引起癌细胞的浸润和转移, 后者的表型还需要转移抑制基因功能缺失等分子事件<sup>[1]</sup>. 最近, maspin 和 Kai1 被确定为新的肿瘤转移抑制基因, 研究发现体外癌细胞转染 maspin 或 Kai1 后肿瘤的浸润和转移被显著抑制<sup>[2-3]</sup>. maspin 基因定位于人染色体 18q21.3-q23, 其编码产物在结构上是一种丝氨酸蛋白酶抑制剂(serpin), 大量事实提示 maspin 可在细胞表面阻止细胞运动、癌细胞浸润和新生血管形成<sup>[2]</sup>. Kai1 定位于人染色体 11p11.2, 属于跨膜四超家族(TM4SF), 大量研究提示 Kai1 在细胞-细胞、细胞-基质相互作用中发挥作用, 进而影响癌细胞的浸润和转移能力<sup>[3]</sup>, 而 maspin 和 Kai1 在恶性肿瘤演进中表达下调<sup>[2-3]</sup>. 胃癌是中国乃至世界的多发肿瘤之一, 然而其发生和转移的分子机制还不清楚<sup>[4]</sup>. 我们研究了 maspin 和 Kai1 在正常胃黏膜、胃异型增生和胃癌中的表达, 比较他们表达与胃癌临床病理特征的关系, 并探讨了胃癌中 maspin 和 Kai1 表达的关系.

### 1 材料和方法

1.1 材料 1997-09/2001-02 正常胃黏膜标本 182 例, 胃异型增生标本 69 例和胃癌标本 113 例. 均用 40 g/L 甲醛固定, 石蜡包埋, 4 μm 厚切片, 利用 HE 染色的切片确定标本的组织学类型及其他镜下特征. 所有患者在术前均未经过放化疗. 胃癌临床病理分期采用反映肿瘤扩散程度的 TNM 系统, 肿瘤大体形态依据 Borrmann 分型进行分类, 组织形态结构分类依据 Lauren 和中村分型, 依据以往报道将胃癌生长方式分为团块型、巢型和弥漫型. 此外, 还确定了肿瘤直径、浸润深度和转移与否. SABC 试剂盒, 博士德生物技术有限公司, 抗 Kai1 和抗-maspin 抗体分别购至 Novocastra(英国)和 Santa crutz(美国)公司.

1.2 方法 免疫组化采用 SABC 免疫组化方法对有代表性的连续切片进行染色, 所有操作步骤依据产品说明进行, 利用 PBS (0.01 mol/L, pH7.4) 替代一抗作为阴性对照. Kai1 和 maspin 免疫反应定位于细胞质, 由两位观察者随机选取 5 个有代表性的视野分别计数 100 个细胞, 根据计数细胞的阳性百分率半定量将免疫染色分级如下: 阴性, ≤5%; 弱阳性(+), 5-30%; 中度阳性(++), 30-50%; 和强阳性(+++), ≥50%.

统计学处理 采用方差分析区别组间率的差异, Spearman 检验分析等级资料.  $P < 0.05$  被认为具有统计学意义, 利用 SPSS10.0 软件处理所有数据.

### 2 结果

2.1 胃癌 maspin 和 Kai1 表达 maspin 和 Kai1 的免疫反应性定位胃上皮细胞、异型增生细胞和癌细胞质. maspin 在正常胃黏膜、胃异型增生和胃癌中的阳性率(弱阳性-强阳性)分别为 79.8%(145/182)、75.4%(52/69)和 50.4%(57/113), Kai1 在相应组织中的阳性率(弱阳性-强阳性)分别为 81.9%(149/182)、65.2%(49/69)和 58.4%(66/113). 胃癌中 maspin 表达低于正常胃黏膜和异型增生 ( $P < 0.05$ ), 正常胃黏膜中 Kai1 表达高于胃癌和胃异型增生黏膜 ( $P < 0.05$ , 表 1).

2.2 maspin 和 Kai1 表达与胃癌临床病理的关系 maspin 表达与胃癌的浸润深度、转移、Lauren 和组织学分型相关 ( $P < 0.05$ ), 即浸润程度越高、有转移、Lauren 分型为弥漫型、组织类型为未分化型的胃癌中 maspin 呈低表达; 但 maspin 表达与肿块大小、Borrmann 分型、生长方式和 TNM 分期无关 ( $P > 0.05$ ). Kai1 表达与胃癌的浸润深度、转移、生长方式、Lauren 和组织学分型相关 ( $P < 0.05$ ), 即浸润程度越高、有转移、呈弥漫型生长、Lauren 分型为弥漫型、组织类型为未分化型的胃癌中 Kai1 呈低表达; 但 Kai1 表达与肿块大小、Borrmann 分型和 TNM 分期无关 ( $P > 0.05$ , 表 2). 值得注意的是 maspin 和 Kai1 胃癌中呈协同表达 ( $P < 0.05$ , 表 3).

表 1 maspin 和 Kai1 在正常胃黏膜、胃异型增生和胃癌中的表达

分组	n	maspin			Kai1		
		-	+~+++	阳性率(%)	-	+~+++	阳性率(%)
正常黏膜	182	37	145	79.8 <sup>d</sup>	33	149	81.9 <sup>b</sup>
异型增生	69	17	52	75.4 <sup>d</sup>	20	49	65.2 <sup>b</sup>
原发癌	113	56	57	50.4	47	66	58.4 <sup>b</sup>

<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 原发癌; <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs 异型增生、原发癌.

表 3 胃癌中 maspin 和 Kai1 表达的关系

maspin 表达	n	Kai1 表达				
		-	+	++	+++	阳性率(%)
-	78	44	17	12	5	56.4
+	15	6	3	5	1	60.0
++	6	1	1	2	2	83.3
+++	14	5	3	3	3	64.3
合计	113	56	24	22	11	50.4

$P = 0.008$  ( $r_s = 0.250$ ).

### 3 讨论

目前研究表明 maspin 在多种正常细胞中高表达, 而在癌细胞中低表达. 我们的数据显示在正常胃黏膜→异型增生→原发胃癌中其表达逐渐降低, 正常胃黏膜、胃异型增生黏膜的阳性表达率高于胃癌原发灶中的阳性率, 而正常胃黏膜和异型增生中的阳性率无显著差异.

表 2 maspin 和 Kai1 表达与胃癌临床病理特征的关系

临床病理特征	n	maspin					P值	Kai1					P值
		-	+	++	+++	阳性率(%)		-	+	++	+++	阳性率(%)	
肿块大小 < 4 cm	47	22	13	7	5	53.2	0.999	19	14	9	5	59.6	0.790
≥ 4 cm	66	34	11	15	6	48.5		28	19	14	5	57.6	
Borrmann 分型							0.896						0.398
I, II	28	12	9	5	2			14	7	4	3	50.0	
III, IV	59	30	10	13	6			22	19	14	4	62.7	
浸润深度							0.003						0.043
黏膜及黏膜下层	26	10	4	6	6	61.5		6	8	6	6	76.9	
固有肌层	34	12	11	7	4	64.7		17	9	6	2	50.0	
浆膜及以上	53	34	9	9	1	35.8		24	15	12	2	54.7	
转移 -	75	31	18	19	7	58.7	0.027	24	24	19	8	68.0	0.005
+	38	25	6	3	4	34.2		23	8	5	2	39.5	
TNM 分期 0, I	46	22	11	10	3	52.2	0.967	22	11	9	4	52.2	0.431
II, III, IV	67	34	13	12	8	49.3		25	22	14	6	62.7	
生长方式 团块型	23	13	4	5	1	43.5	0.767	8	7	6	2	65.2	0.034
巢型	30	11	6	8	5	63.3		9	9	8	4	70.0	
弥漫型	34	18	9	5	2	47.1		19	10	4	1	55.9	
Lauren 分型 肠型	36	12	8	11	5	66.7	0.015	8	12	13	3	77.8	0.000
弥漫型	57	33	12	8	4	42.1		33	14	5	5	42.1	
混合型	20	11	4	3	2	45.0		6	7	5	2	70.0	
分化 分化型	53	20	14	12	7	62.3	0.024	13	19	16	5	75.5	0.004
未分化型	60	36	10	1	4	10.0		34	14	7	5	43.3	

这些结果提示 maspin 表达降低在胃上皮细胞的恶变过程中可能起重要作用, maspin 表达下调可被认为是胃癌发生过程中的晚期事件. 根据以往报道提示 DNA 甲基化、组蛋白去乙酰化或杂合性缺失将导致 maspin 基因表达“沉默”<sup>[15-9]</sup>, 因此, 我们推测在胃癌发生中 maspin 表达降低可能归因于上述遗传学改变. 我们研究显示 maspin 表达下调与胃癌的浸润和转移相关, 即胃癌浸润程度越高、有转移者 maspin 呈低表达, 提示 maspin 的表达下调可能参与了胃癌的浸润和转移, 说明 maspin 表达对胃癌演进具有抑制作用. 这与作为肿瘤转移抑制基因的 maspin 在其他肿瘤演进中的表现是吻合的<sup>[10-14]</sup>. Biliran *et al*<sup>[15]</sup>发现 maspin 可特异抑制细胞表面相关的尿激酶型血浆酶原激活剂(uPA)和纤维蛋白原结合组织型血浆酶原激活剂, 该效应与体外细胞浸润和运动潜能降低显著相关. Blacque *et al*<sup>[16]</sup>报道重组 maspin 与一些胶原相互作用可参与细胞黏附、细胞游走和新生血管形成. Seftor *et al*<sup>[17]</sup>说明 maspin 具有调节整合素表

达的能力, 提示 maspin 可以通过改变整合素的表形而减低癌细胞浸润表型. Zhang *et al*<sup>[18]</sup>报道 maspin 可直接作用于血管内皮细胞, 阻止其向基底成纤维细胞生长因子和血管内皮生长因子方向运动, 限制其有丝分裂和管状形成, 该效应可显著降低肿瘤相关的 MVD. Jiang *et al*<sup>[19]</sup>研究发现在乳腺癌细胞中内源性 maspin 表达可以提高细胞 DNA 断裂和 PARP 蛋白灭活, 并促进细胞中 Caspase-3 和 Caspase-8 激活, 进而上调细胞凋亡水平. 这些结果可以解释表达降低的 maspin 可能通过促进癌细胞迁徙、提高肿瘤新生血管形成和降低细胞凋亡促进胃癌演进.

自从 Kai1 被确定为前列腺癌转移抑制基因后大量报道曾显示其在多种肿瘤的恶性进展中表达下调<sup>[20-23]</sup>. 本研究中, 我们发现 Kai1 在胃异型增生和胃癌中的表达低于正常胃黏膜, 提示 Kai1 表达下调可能作为早期事件参与胃癌发生过程. 研究表明 AP2、p53 和 AP1 与 Kai1 促进子特异基序结合是 Kai1 促进子活性增高所必

需的<sup>[24]</sup>, 这些因子的表达和功能缺失将导致 Kai1 表达缺失和下调. 此外, 本研究观察到 Kai1 表达与胃癌的浸润深度、转移和生长模式相关, 即在浸润程度越高、有转移和呈弥漫型生长的胃癌中 Kai1 表现为低表达, 提示 Kai1 可抑制胃癌的浸润和转移, 并反映胃癌的生长模式. 在对前列腺癌的研究中 Jee *et al*<sup>[25]</sup>发现 Kai1 的表达依赖于 Src 途径诱导前列腺癌细胞同质性聚集. 以往报道也提示 Kai1 可参与细胞运动和转移, 整合素  $\alpha 3$  与 MRP-1 和 Kai1 形成复合物的崩解能促进肿瘤的演进<sup>[26]</sup>. 这些结果提示异常表达的 Kai1 可能通过提高细胞运动性和促黏附作用参与胃癌的演进. 但作为一个新的肿瘤转移抑制基因其在胃癌中的转移抑制作用机制有待进一步研究.

我们还发现 maspin 和 Kai1 表达与胃癌的 Lauren 和组织学分型相关, 二者在 Lauren 分型为弥漫型胃癌、组织类型为未分化胃癌中均呈低表达, 提示他们可能是胃癌分化过程的分子基础, 这一结果也支持肠型和弥漫型胃癌组织发生途径的不同. 值得一提的是我们的研究结果显示, 胃癌中 maspin 与 Kai1 呈协同低表达, 虽然他们定位于不同的染色体, 但他们在胃癌中协同表达下调可能说明: 在胃癌的浸润和转移中 maspin 和 Kai1 共同发挥作用; 共同调节他们表达的调节因子在结构和功能上丧失, 或者不同的调节机制同时失调.

总之, 我们的结果提示 maspin 和 Kai1 表达下调在胃癌发生和演进中起重要作用, 但二者是如何协同作用的有待进一步研究. maspin 和 Kai1 异常表达可作为反映胃癌病理生物学行为的指标, 他们对胃癌的演进具有抑制作用, 并可能构成胃癌分化和组织发生的分子基础.

#### 4 参考文献

- Debies MT, Welch DR. Genetic basis of human breast cancer metastasis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2001;6:441-451
- Maass N, Hojo T, Zhang M, Sager R, Jonat W, Nagasaki K. Maspin-a novel protease inhibitor with tumor-suppressing activity in breast cancer. *Acta Oncol* 2000; 39:931-934
- Uzawa K, Ono K, Suzuki H, Tanaka C, Yakushiji T, Yamamoto N, Yokoe H, Tanzawa H. High prevalence of decreased expression of KAI1 metastasis suppressor in human oral carcinogenesis. *Clin Cancer Res* 2002;8:828-835
- Yang L, Kuang LG, Zheng HC, Li JY, Wu DY, Zhang SM, Xin Y. PTEN encoding product: a marker for tumorigenesis and progression of gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003; 9:35-39
- Maass N, Biallek M, Rosel F, Schem C, Ohike N, Zhang M, Jonat W, Nagasaki K. Hypermethylation and histone deacetylation lead to silencing of the maspin gene in human breast cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;297:125-128
- Spring P, Nakashima T, Frederick M, Henderson Y, Clayman G. Identification and cDNA cloning of headpin, a novel differentially expressed serpin that maps to chromosome 18q. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;264:299-304
- Futscher BW, Oshiro MM, Wozniak RJ, Holtan N, Hanigan CL, Duan H, Domann FE. Role for DNA methylation in the control of cell type specific maspin expression. *Nat Genet* 2002;31:123-124
- Primeau M, Gagnon J, Momparler RL. Synergistic antineoplastic action of DNA methylation inhibitor 5-AZA-2'-deoxycytidine and histone deacetylase inhibitor depsipeptide on human breast carcinoma cells. *Int J Cancer* 2003;103:177-184
- Maass N, Teffner M, Rosel F, Pawaresch R, Jonat W, Nagasaki K, Rudolph P. Decline in the expression of the serine proteinase inhibitor maspin is associated with tumor progression in ductal carcinomas of the breast. *J Pathol* 2001;195:321-326
- Maass N, Hojo T, Rosel F, Ikeda T, Jonat W, Nagasaki K. Down regulation of the tumor suppressor gene maspin in breast carcinoma is associated with a higher risk of distant metastasis. *Clin Biochem* 2001;34:303-307
- Machtens S, Serth J, Bokemeyer C, Bathke W, Minssen A, Kollmannsberger C, Hartmann J, Knuchel R, Kondo M, Jonas U, Kuczyk M. Expression of the p53 and maspin protein in primary prostate cancer: correlation with clinical features. *Int J Cancer* 2001;95:337-342
- Reddy KB, McGowen R, Schuger L, Visscher D, Sheng S. Maspin expression inversely correlates with breast tumor progression in MMTV/TGF-alpha transgenic mouse model. *Oncogene* 2001;20:6538-6543
- Yasumatsu R, Nakashima T, Hirakawa N, Kumamoto Y, Kuratomi Y, Tomita K, Komiyama S. Maspin expression in stage I and II oral tongue squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2001;23:962-966
- Domann FE, Rice JC, Hendrix MJ, Futscher BW. Epigenetic silencing of maspin gene expression in human breast cancers. *Int J Cancer* 2000;85:805-810
- Biliran H Jr, Sheng S. Pleiotrophic inhibition of pericellular urokinase-type plasminogen activator? system by endogenous tumor suppressive maspin. *Cancer Res* 2001;61:8676-8682
- Blacque OE, Worrall DM. Evidence for a direct interaction between the tumour suppressor serpin maspin, and types I and III collagen. *J Biol Chem* 2002;277:10783-10788
- Seftor RE, Seftor EA, Sheng S, Pemberton PA, Sager R, Hendrix MJ. Maspin suppresses the invasive phenotype of human breast carcinoma. *Cancer Res* 1998;58:5681-5685
- Zhang M, Volpert O, Shi YH, Bouck N. Maspin is an angiogenesis inhibitor. *Nat Med* 2000;6:196-199
- Jiang N, Meng Y, Zhang S, Mensah-Osman E, Sheng S. Maspin sensitizes breast carcinoma cells to induced apoptosis. *Oncogene* 2002;21:4089-4098
- Guo XZ, Friess H, Shao XD, Liu MP, Xia YT, Xu JH, Buchler MW. KAI1 gene is differently expressed in papillary and pancreatic cancer: influence on metastasis. *World J Gastroenterol* 2000;6:866-871
- Si SH, Yang JM, Peng ZH, Luo YH, Zhou P. Effects of KAI1 gene on growth and invasion of human hepatocellular carcinoma MHCC97-H cells. *World J Gastroenterol* 2004;10:2019-2023
- Wu DH, Liu L, Chen LH, Ding YQ. KAI1 gene expression in colonic carcinoma and its clinical significances. *World J Gastroenterol* 2004;10:2245-2249
- Wu ZL, Wu ZH, Guo X. Study on the expression of the metastasis suppressor gene KAI1 in laryngeal squamous cell carcinoma. *Zhonghua Er Bi Yanhouke Zazhi* 2003;38:413-416
- Marreiros A, Czolij R, Yardley G, Crossley M, Jackson P. Identification of regulatory regions with the KAI1 promoter: a role for binding of AP1, AP2 and p53. *Gene* 2003;302:155-164
- Jee B, Jin K, Hahn JH, Song HG, Lee H. Metastasis-suppressor KAI1/CD82 induces homotypic aggregation of human prostate cancer cells through Src-dependent pathway. *Exp Mol Med* 2003;35:30-37
- Hashida H, Takabayashi A, Tokuhara T, Taki T, Kondo K, Kohno N, Yamaoka Y, Miyake M. Integrin alpha3 expression as a prognostic factor in colon cancer: association with MRP-1/CD9 and KAI1/CD82. *Int J Cancer* 2002;97:518-525