

대장암에서 Cyclooxygenase-2의 발현

인제대학교 서울백병원 외과학교실, ¹병리학교실

김형석 · 허태길 · 홍성우 · 주 미¹ · 장여구 · 권도성 · 백인욱 · 이혁상

Expression of Cyclooxygenase-2 in Colorectal Adenocarcinoma

Hyung Suk Kim, M.D., Tae Gil Heo, M.D., Seong Woo Hong, M.D., Mee Joo, M.D.¹, Yeo Gu Jang, M.D., Do Sung Kweon, M.D., In Wook Paik, M.D., Hyucksang Lee, M.D.

Departments of Surgery and ¹Pathology, Seoul Paik Hospital, Inje University, Seoul, Korea

Purpose: Several studies indicate that nonsteroidal anti-inflammatory drugs including aspirin and sulindac reduce the risk of colon cancer. Furthermore, nonsteroidal anti-inflammatory drugs that inhibit the cyclooxygenase (COX) are shown to inhibit the development colon cancer in animal models of carcinogenesis. COX-1 is constitutively expressed to fulfill its beneficial housekeeping roles. COX-2 is not constitutively expressed by most normal tissues, but it is rapidly induced by certain inflammatory cytokines, tumor promoters, growth factors and oncogenes. The purpose of this study is to evaluate the role of COX-2 in colorectal carcinoma development and the correlation between COX-2 expression and tumor angiogenesis and p53 overexpression.

Methods: Immunohistochemical analyses using antibodies against COX-2, factor VIII-related antigen, vascular endothelial growth factor (VEGF) and p53 were carried out on archival specimens of 15 colorectal adenoma and 41 adenocarcinoma.

Results: COX-2 expression was increased in 5/15 (33.3%) adenomas and 24/41 (58.5%) adenocarcinomas. COX-2 expression in adenocarcinoma was nearly significantly higher than in adenoma ($P=0.050$). In adenocarcinoma, COX-2 expression was increased in early cancer (TNM stage) ($P=0.028$) and well differentiated tumor ($P=0.029$). COX-2 expression was not correlated with VEGF expression, microvessel density and p53 overexpression.

Conclusions: These findings indicate that enhanced expression of COX-2 occurs early during colorectal cancer progression. However, further investigations are needed to evaluate the relationship of COX-2 and tumor angiogenesis

using other laboratory methods. J Korean Soc Coloproctol 2001;17:259-266

Key Words: COX-2, Colorectal cancer, Immunohistochemical staining
COX-2, 대장암, 면역조직화학 염색

서 론

대장암은 국내 암 사망률 4위에 해당하는 흔한 질환으로 식습관의 서구화로 그 발생빈도가 증가할 전망이다. 여타 소화기계 암과 마찬가지로 조기 발견과 수술적 절제가 중요하지만 조기암인 경우 증상이 없는 경우가 대부분이며 진행성 암인 경우 원격전이의 빈도가 높아 예후가 좋지 않다. 따라서 효과적인 선별검사와 암 예방법의 개발이 절실하다고 보여진다. 1990년대의 여러 역학적 연구¹⁻³에서 아스피린 등의 비스테로이드성 소염제(Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug, NSAID)를 지속적으로 투여받은 환자에서 대조군에 비해 대장암의 발생빈도가 40~50% 감소한다는 사실이 보고되었고, 가족성 용종증 환자에서 sulindac의 투여가 선종의 크기와 수를 줄이며,⁴ 동물 실험^{5,6}에서도 NSAID 투여가 종양의 발생빈도와 수를 줄이는 암예방 효과를 보이고 있어서 대장암의 예방화학요법(chemoprevention)으로의 NSAID의 역할이 주목받고 있다. NSAID의 암 예방기전에 대해 확실히 밝혀진 바는 많지 않지만, NSAID의 주 역할이 프로스타그란딘의 합성에 관여하는 cyclooxygenase (COX)의 억제인 것과 관련하여 연구되고 있다. Cyclooxygenase는 대부분의 조직에서 항상 발현되며 위 점막 등의 정상 세포 보호작용을 하는 COX-1과 염증물질, cytokines, 호르몬 그리고 종양성장인자에 의해서 유도되는 COX-2가 있다.⁷ 가족성 용종증의 동물 모델인 Apc^{Δ716} 생쥐에서 COX-2 유전자 knock-out 하였을 때 용종의 수와 크기가 감소함을 보였고, COX-2의 선택적 억제제를 투여하여 Apc^{Δ716} 생쥐에서 용

책임저자: 홍성우, 서울시 중구 저동 2가 85번지
인제대학교 서울백병원 외과학교실
(우편번호: 100-032)
Tel: 02-2270-0016, Fax: 02-2270-0373
E-mail: cosmo021@hanmail.net

종의 발생을 억제함을 보이는 것은 COX-2와 대장암의 밀접한 관계를 시사한다.⁸ 또한 면역조직화학 염색 방법을 이용한 실험에서 사람의 대장암 조직에서 정상 조직 보다 COX-2의 발현이 강하게 나타남을 보여 위와 같은 실험적 연구의 가설을 뒷받침하였다.⁹ COX-2가 대장암 발생 과정에 어떤 기전으로 작용하는지는 아직 정확히 밝혀지지 않았지만, 생체이물의 변이 유발소로의 전환,¹⁰ apoptosis,¹¹ 염증과 면역억제,^{12,13} 종양의 침습도,¹⁴ 혈관신생¹⁵ 등의 기전과 관련하여 연구되고 있다.

본 연구는 대장선종과 선암종에서 COX-2의 발현을 조사하여 대장암의 발생과정에서의 COX-2의 역할에 대해 알아보고, 종양의 혈관신생과 COX-2의 관계를 연구하는데 목적을 두었다. 또한 대장암에서 가장 중요한 유전자 변이로 알려진 p53의 변이와의 COX-2의 상관성에 대해서도 조사하고자 하였다.

방 법

연구대상은 서울백병원에서 대장내시경으로 용종 절제술을 시행한 후 선종으로 진단된 15예와 결장 및 직장 절제술 후 선암종으로 진단된 41예였다.

COX-2의 발현은 면역조직화학 염색을 이용하였고, 종양의 혈관신생은 종양의 미세혈관 밀도와 대표적 혈관신생인자인 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)에 대해서 조사하였고, p53 과발현과 마찬가지로 면역조직화학 염색방법을 이용하였다. 면역조직화학 염색을 위해 병리조직학적 검색을 통해 종양이 충분히 포함된 블록을 선택하여 5 μ m의 연속 절편 4장씩을 박절한 후 xylene으로 파라핀을 제거하고 에틸알콜에서 단계적으로 흡수한 후 citrate buffer가 포함된 용기 내에서 microwave로 10분간 가열하여 항원회복을 시도하였다. COX-2의 경우에는 LSAB (labelled streptavidin-biotin) kit 대신 CSA (catalyzed signal amplification) kit (Dako, CA, USA)를 이용하여 면역조직화학 염색을 하였다. 내인성 peroxidase를 제거하기 위하여 3% 과산화수소에 5분간 배양하고 Tris 완충액으로 수세하였다. 비특이적 바탕 착색을 감소시키기 위해 염소혈청에 5분간 배양하고 수세하지 않고 일차항체인 COX-2 단클론 항체 (C22420, Transduction Laboratories, Lexington, KY, USA)를 1 : 300으로 희석하여 실온에서 1시간 반응시킨 후 Tris 완충액으로 수세하였다. Biotinylated 이차항체를 20분간 반응시킨 후 Tris 완충액으로 수세

하였다. Streptavidin-biotin complex를 15분간 반응시킨 후 Tris 완충액으로 수세하였고, amplification reagent (biotinylated tyramine)을 15분간 반응시키고, Tris 완충액으로 수세하였다. Streptavidin-peroxidase로 15분간 작용시킨 후 Tris 완충액으로 수세하였다. 발색제로 AEC (3-amino-9ethyl-carbazole)를 10분간 반응시킨 후 물로 수세 후 Meyer's hemotoxylin으로 1분간 대조염색 하였다. 이와 같은 CSA를 이용한 면역조직화학 염색은 기존의 LSAB kit를 이용한 ABC (avidine-biotin complex) 방법에 비하여 민감도를 50배까지 증강시킬 수 있는 방법이다. 이 방법은 bitinylated secondary antibody를 사용하게 되는데, 함유된 biotinylated tyramine과 peroxidase의 반응을 통한 amplification이 일어나 streptavidin-peroxidase와의 반응도를 높여주게 된다. 면역조직화학염색의 판독은 COX-2에 의해 양성으로 염색된 세포의 백분율이 0%에서 10% 미만이면 -, 10% 이상이고 25% 미만이면 1+, 25% 이상이고 50% 미만이면 2+, 50% 이상이면 3+로 하였으며, 염색의 강도가 대부분 약한 경우 한 등급씩 하향 판정하였다. 미세혈관 밀도, VEGF의 발현과 p53 단백질 과발현에 대한 면역조직화학 염색방법은 통상적인 LSAB kit를 이용하였고, 그 외의 과정은 COX-2의 염색과정과 동일하게 시행했다. 일차항체는 각각 항 factor VIII-related antigen 복합클론 항체 (MU0160100, Biogenex, DA, USA), 항 VEGF 복합클론 항체(SC-152, clone A-20, Santa Cruz Biotechnology, CA, USA) 및 항 p53 단클론 항체(M7001, clone DO-7, DAKO, CA, USA)를 사용하였으며, 희석비율은 모두 1 : 100으로 하였다. 미세혈관의 밀도 측정은 통상적인 연구방법을 참조로 하였고,¹⁶ VEGF에 대한 판독은 종양세포의 세포질 또는 세포막에 염색된 세포가 없는 경우 -, 염색된 세포의 백분율이 10% 이하 1+, 10%에서 50%를 2+, 50% 이상이면 3+로 하였고, p53은 종양세포의 핵에 전혀 염색되지 않으면 -, 20% 이하이면 1+, 20%에서 50%를 2+, 50% 이상이면 3+로 판독하였다. 각각의 양성 대조염색은 COX-2는 조직 내 염증세포에 발현을, p53은 정상세포에 발현 없이 대장암세포에 특이적으로 발현함을, factor VIII-related antigen은 혈관의 내피세포에 특이적으로 발현함을 그리고 VEGF는 정상세포에 비해 종양세포에 강하게 발현되는 것을 보고 양성염색의 기준으로 하였다. 음성 대조염색은 각각 일차항체 없이 전 과정을 동일하게 시행하여 보았다. 통계학적 분석은 선종과 선암종에서의 COX-2의 발현은 chi-

squire test, 선암종에서의 COX-2와 다른 병리학적 인자와의 비교, COX-2와 VEGF 발현, p53 단백질 과발현과의 관계는 Spearman correlation을 사용하였고, 미세혈관 밀도와의 관련성은 Kruskal-Wallis test를 이용하였다. P값이 0.05 미만인 경우를 유의하다고 보았다.

결 과

1) COX-2 염색결과

종양세포 뿐만 아니라, 종양근처의 정상상피세포 특히 음와세포(crypt cell)에서 COX-2의 발현을 관찰할 수 있었지만 전 예가 1+ 이하였고, 간질 내 혈관 내피세포, 섬유아세포와 염증세포에서도 일부 발현을 관찰할 수 있었다(Fig. 1).

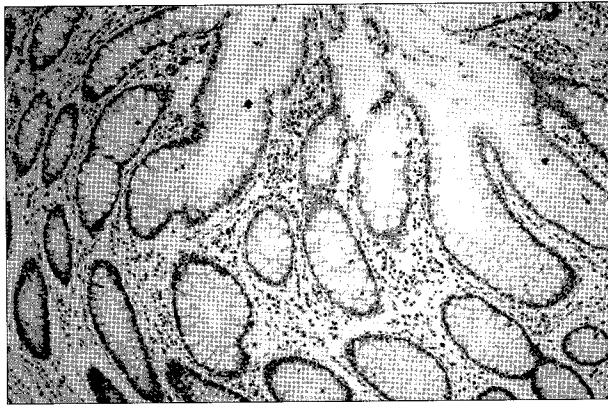


Fig. 1. Immunohistochemical staining finding of COX-2 in normal colon tissue (×200). COX-2 immunoreactivities are weakly detected in epithelial cells, inflammatory cells and fibroblasts.

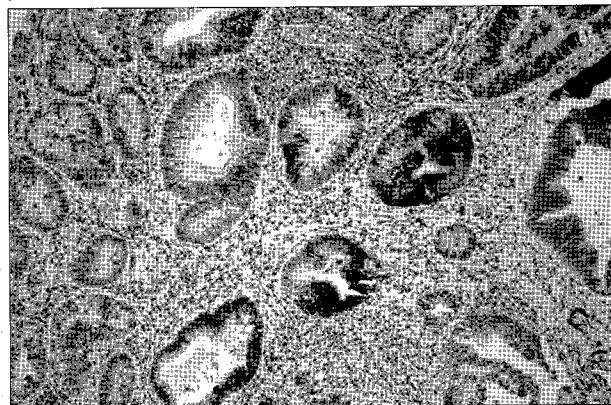


Fig. 2. Immunohistochemical staining finding of COX-2 in colon adenoma (×200). Positive staining (2+) cells are detected in some parts of adenoma.

2) 대장선종과 선암종에서 COX-2 발현비교

선종에서의 COX-2 발현은 전체 15예 중에서 5예로 33.3%이고, 1+가 4예, 2+가 1예, 3+는 한 예도 없었다(Fig. 2). 선종은 관상 선종이 5예, 관상-융모상 선종이 7예, 융모상 선종이 3예였다. 선종에서 위치, 크기, 이형성의 정도, 선종의 종류와 COX-2의 발현과는 유의한 상관관계가 없었다. 선암종에서의 발현은 41예 중 24예로 58.5%이고, 1+는 12예, 2+는 7예, 3+는 5예였다(Fig. 3). 선암종에서 COX-2는 선종에 비해 높게 발현되었지만 통계적 유의성을 얻지는 못하였다(Table 1, P=0.050).

3) 임상병리학적 인자와의 비교

종양의 위치, 종양의 크기, 암 태아성 항원(CEA), 임파절 전이, 원격전이, TNM 병기, 암 분화도, 혈관 침범, 임파관 침범과 비교하여 TNM 병기의 초기(P=0.028)와 암 분화도(P=0.029)가 좋을수록 COX-2의 발현이 강해짐을 보였다(Table 2, Fig. 4, 5):

Table 1. Expression of COX-2 in colo-rectal adenoma and adenocarcinoma

	Cox-2 expression				Total	P-value
	-	1+	2+	3+		
Adenoma	10	4	1	0	15	0.050
Adenocarcinoma	17	12	7	5	41	



Fig. 3. Immunohistochemical staining finding of COX-2 in colon adenocarcinoma (×200). Strong positive staining (3+) patterns are detected in cancer cells.

Table 2. Expression of COX-2 in colorectal adenocarcinoma

		Cox-2 expression				Total	P-value
		-	1+	2+	3+		
Location	Right	6	1	2	0	9	0.154
	Left	4	6	4	2	16	
Size	Rectum	5	5	4	2	16	0.988
	<5 cm	5	5	1	2	13	
	≥5 cm	12	7	6	3	28	
CEA	<5 ng/ml	8	4	2	1	15	0.213
	≥5 ng/ml	9	8	5	4	26	
Differentiation	Well	4	2	3	4	13	0.029
	Moderate	9	8	4	1	22	
	Poorly	3	1	0	0	4	
Lymph node metastasis	Negative	3	7	3	2	15	0.128
	Positive	14	5	4	3	26	
Distant metastasis	Negative	9	5	3	3	20	0.882
	Positive	8	7	4	2	21	
TNM stage	II	2	6	4	2	14	0.028
	III	9	5	2	2	18	
	IV	6	1	1	1	9	
Lymphatic invasion	Negative	4	3	1	4	12	0.192
	Positive	13	9	6	1	29	
Venous invasion	Negative	11	10	5	5	31	0.171
	Positive	6	2	2	0	10	

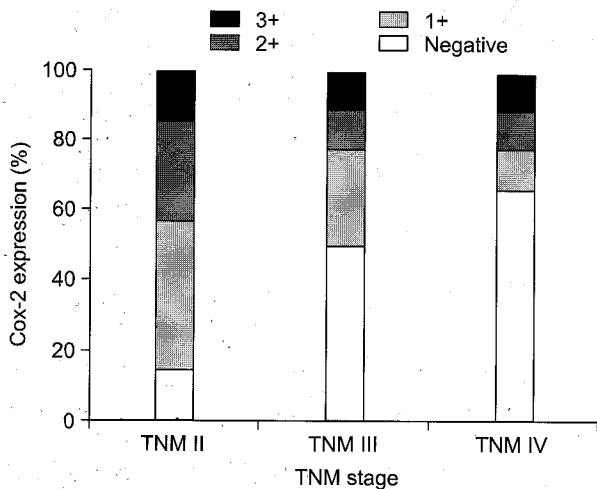


Fig. 4. The relationship of COX-2 expression and TNM stage.

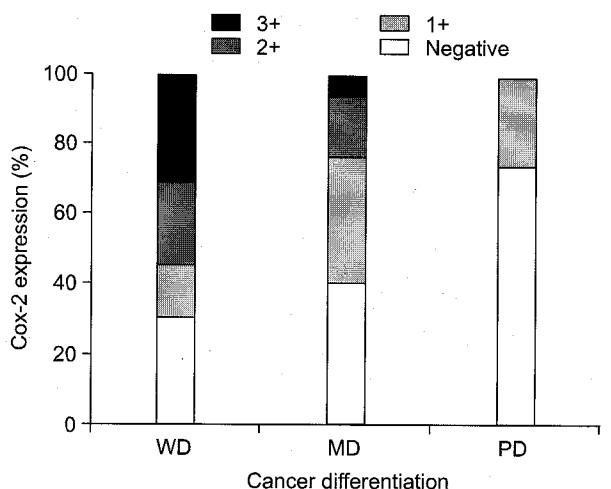


Fig. 5. The relationship of COX-2 expression and cancer differentiation. WD = well differentiated; MD = moderately differentiated; PD = poorly differentiated.

4) p53 과발현, VEGF의 발현, 미세혈관 밀도와와의 상관관계

종양의 COX-2와 p53 과발현(Fig. 6), VEGF의 발

현(Fig. 7)과는 유의한 상관관계가 없었으며(Table 3), 종양의 미세혈관 밀도(Fig. 8)는 COX-2의 발현이 -에서 39.0 ± 11.6 개, 1+에서 39.1 ± 13.1 개, 2+에서

Table 3. Correlation of COX-2 expression with *MVD, VEGF expression and p53 overexpression

		Cox-2 expression				Total	P-value
		-	1+	2+	3+		
MVD		39.0±11.6	39.1±13.1	28.6±4.0	32.8±7.0		0.068
VEGF	-	3	2	0	0	5	0.276
	1+	7	5	1	4	17	
	2+	6	3	3	1	13	
	3+	1	2	3	0	6	
p53	-	5	5	4	0	14	0.414
	1+	4	0	0	1	5	
	2+	3	3	1	0	7	
	3+	5	4	2	4	15	

*MVD = microvessel density.

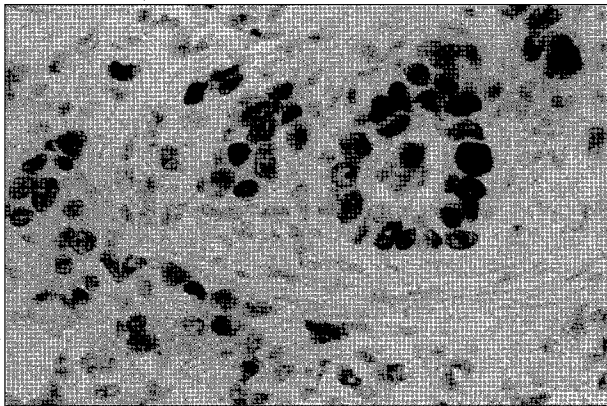


Fig. 6. Immunohistochemical staining for p53 (×400). Intense nuclear staining of tumor cells.

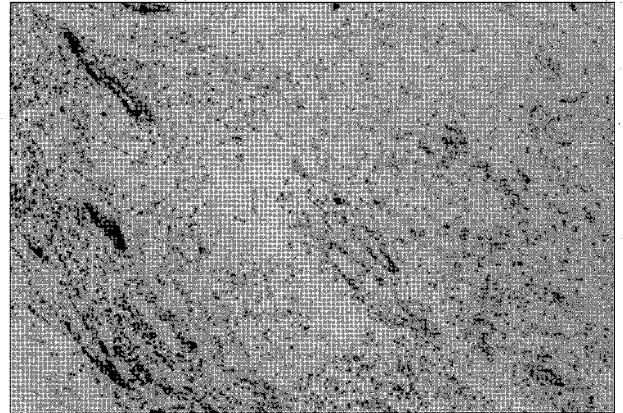


Fig. 8. Immunohistochemical staining for factor VIII-related antigen (×100). Cytoplasmic staining of endothelial cells lining vascular spaces.

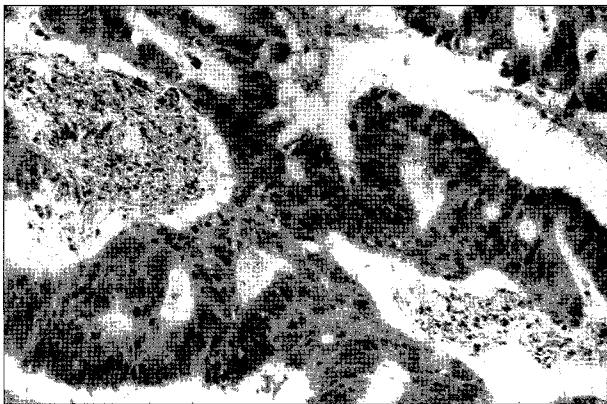


Fig. 7. Immunohistochemical staining for VEGF (vascular endothelial growth factor) (×200). Diffuse cytoplasmic staining of tumor cells.

28.6±4.0개 그리고, 3+에서 32.8±7.0개였다(P=0.068).

고 찰

장기간 NSAID 특히 아스피린을 복용하는 환자에서 대장암의 발생빈도가 낮다는 역학분석이 나오면서¹⁻³ 대장암의 예방목적으로 NSAID의 의의에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 특히 장기간 복용에서 장관출혈과 같은 부작용이 적은 COX-2 특이 억제제에 대한 연구들이 진행되면서 대장암과 COX-2의 관계가 연구의 초점이 되고 있다.¹⁷ 면역조직화학 염색 방법을 이용한 Sano 등⁹의 연구에 의하면 대장암에서 COX-2의 발현이 정상 조직에 비해 증가되어 있고, Eberhart 등¹⁸의 연구에 의하면 대장선종과 선암중에

서 COX-2의 mRNA가 정상 조직에 비해 증가됨을 보였다. 본 연구에서도 정상조직에서의 COX-2의 발현은 종양의 주변부에 비특이적으로 보임에 비해 선종과 선암종에서의 발현은 33.3%와 58.5%의 빈도를 보였다. 본 연구에서는 선암종에서 선종에 비해 통계적 유의성에 근접하는 정도($P=0.050$)로 COX-2의 발현이 증가함을 보였는데, 이것은 선종에서 89.4%, 선암종에서 83%의 발현을 보여 COX-2는 대장암 발생의 비교적 초기에 작용하리라는 Hao 등¹⁹의 연구와는 다른 결과이다. 하지만 대장암 세포주를 이용한 실험 연구에서 종양의 악성도 특히 전이능과 COX-2가 관련이 있다는 결과¹⁴를 보면 선종과 선암종에서의 발현의 차이는 다른 연구들이 추가되어야 하리라 생각된다. 대장암에서의 COX-2 발현의 차이에 대한 연구는 Sheehan 등²⁰은 면역조직화학 염색 방법을 이용한 76명의 대장암에서의 연구결과 COX-2가 강하게 발현될수록 예후가 나빴고, 종양의 진행도, 크기, 임파절 전이와 관련이 있다고 보고하였고, Fujita 등²¹은 대장직장암에서 COX-2 mRNA가 종양의 크기 및 침습도와 밀접한 관련이 있음을 보였다. 또한 Masunaga 등²²은 COX-2가 발현되는 종양에서 예후가 나쁘며, 종양이 진행될수록, 종양의 크기가 클수록, 분화도가 나뉠수록 COX-2의 발현율이 증가됨을 보였다. 본 연구는 TNM 병기와 비교에서 오히려 비교적 초기의 암에서 또한 분화가 좋은 암에서 COX-2의 발현이 증가됨을 보였다. 이 점은 Shattuck-Brandt 등²³의 연구에서 분화가 좋은 대장암에서 COX-2가 강하게 발현된 것과 유사한 결과로 COX-2가 암발생의 초기에 발현됨을 시사한다고 보여진다.

COX-2가 어떤 기전으로 대장암의 발생에 관여하는지는 아직 정확히 밝혀진 바는 없다. 본 연구는 대장암에서 원격전이의 예측 인자로서 환자의 예후에 중요한 영향을 미친다고 알려진²⁴ 미세혈관밀도, 혈관내피성장인자와 COX-2의 관련성을 조사하였다. 대장암 세포배양을 이용한 다른 실험연구¹⁵에 의하면 COX-2 발현세포에서 혈관신생이 증가하고 선택적 COX-2 억제제에 의하여 혈관신생능이 감소함을 보였고, 세포배양액 내의 여러 혈관성장인자도 COX-2의 발현과 밀접한 관계가 있음을 보였다. 또한 동물 실험연구에서 선택적 COX-2 억제제에 의하여 이식된 종양의 혈관신생과 성장이 억제됨을 보였다.²⁵ 본 연구는 면역조직화학 염색 방법을 이용하여 종양 내의 COX-2 발현과 혈관내피성장인자의 발현 그리고 미세혈관밀도와의 관련성을 조사하였는데 유의한 결

과를 얻지는 못하였다. 위와 같은 결과는 COX-2의 발현이 종양 내에서 다른 분포를 보이므로 한 슬라이드 내에서 이중 면역조직화학 염색을 하여 판독하는 방법이 추가되면 더 좋은 결과를 얻을 수 있지 않을까 생각한다. 그리고 대장암에서 가장 많은 변이를 보이며 중요한 유전자로 인정되는 p53의 과발현과 COX-2 발현의 상관성을 조사하였지만 역시 유의한 결과를 얻지는 못하였다.

결 론

대장암에서 COX-2는 여러 역학적 연구, 실험실 연구, 동물실험 연구를 통해 볼 때 암 발생과 암의 진행에 중요한 인자로 여겨진다. 본 실험의 결과 면역조직화학 염색방법을 이용하여 대장선종과 선암종에서 각각 33.3%와 58.5%의 발현을 보였고, TNM 병기의 초기에 그리고 분화가 좋은 암에서 잘 발현됨을 보였다. 이것은 COX-2가 비교적 암 진행의 초기에 작용함을 시사한다고 하겠다. 또한 종양의 미세혈관 밀도, 혈관내피성장인자 그리고 p53 과발현과의 상관성을 조사하였지만 유의한 상관성을 보이지는 못하였다. COX-2와 종양의 혈관신생의 관련성에 대해서는 다른 실험방법을 이용한 추가 연구가 필요하리라 생각한다.

REFERENCES

1. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991;325:1593-6.
2. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Willett WC. Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med* 1994;121:241-6.
3. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995;333:609-14.
4. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Plantadosi S, Hyland LM, Celano P, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993;328:1313-6.
5. Rao CV, Rivenson A, Simi B, Zang E, Kelloff G, Steele V, et al. Chemoprevention of colon carcinogenesis by sulindac, a nonsteroidal anti-inflammatory agent. *Cancer Res* 1995;55:1464-72.
6. Boolbol SK, Dannenberg AJ, Chadburn A, Martucci C,

- Guo XJ, Ramonetti JT, et al. Cyclooxygenase-2 over-expression and tumor formation are blocked by sulindac in a murine model of familial adenomatous polyposis. *Cancer Res* 1996;56:2556-60.
7. Coll PJ, Garavito RM. The isoforms of oxygenase: structure and function. *Exper Opin Invest Drugs* 1994;3: 1171-80.
 8. Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, Oshima H, Hancock B, Kwong E, et al. Suppression of intestinal polyposis in Apc^{Δ716} knockout mice by inhibition of cyclooxygenase-2 (Cox-2). *Cell* 1996;87:803-9.
 9. Sano H, Kawahito Y, Wilder RL, Hashimoto A, Mukai S, Asai K, et al. Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in human colorectal cancer. *Cancer Res* 1995;55:3785-9.
 10. Eling TE, Thompson DC, Foureman GL, Curtis JF, Hughes MF. Prostaglandin H synthase and xenobiotic oxidation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1990;30:1-45.
 11. Tsujii M, DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell* 1995;83:493-501.
 12. Weitzman SA, Gordon LI. Inflammation and cancer: Role of phagocyte-generated oxidants in carcinogenesis. *Blood* 1990;76:655-63.
 13. Balch CM, Doherty PA, Cloud GA, Tilden AB. Prostaglandin E₂-mediated suppression of cellular immunity in colon cancer patients. *Surgery* 1984;95:71-7.
 14. Tsujii M, Kawano S, DuBois RN. Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increase metastatic potential. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:3336-40.
 15. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Hori M, DuBois RN. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998;93:705-16.
 16. 홍성우, 강윤경, 나양원, 장석효, 백인옥, 이혁상 등. 대장 직장암에서 혈관내피성장인자 발현의 의의와 p53 단백질 발현과의 관계. *대한외과학회지* 2000;59:77-83.
 17. Kawamori T, Rao CV, Seibert K, Reddy BS. Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, against colon carcinogenesis. *Cancer Res* 1998; 58:409-12.
 18. Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994;107:1183-8.
 19. Hao X, Bishop AE, Wallace M, Wang H, Willcocks TC, Maclouf J, et al. Early expression of cyclooxygenase-2 during sporadic colorectal carcinogenesis. *J Pathol* 1999; 187:295-301.
 20. Sheehan KM, Sheehan K, O'Donoghue DP, MacSweeney F, Conroy RM, Fitzgerald DJ, et al. The relationship between cyclooxygenase-2 expression and colorectal cancer. *JAMA* 1999;282:1254-7.
 21. Fujita T, Matsui M, Takaku K, Uetake H, Ichikawa W, Taketo MM, et al. Size- and invasion-dependent increase in cyclooxygenase 2 levels in human colorectal carcinomas. *Cancer Res* 1998;58:4823-6.
 22. Masunaga R, Kohno H, Dhar DK, Ohno S, Shibakita M, Kinugasa S, et al. Cyclooxygenase-2 expression correlates with tumor neovascularization and prognosis in human colorectal carcinoma patients. *Clinical Cancer Res* 2000;6:4064-8.
 23. Shattuck-Brandt RL, Lamps LW, Goss KJH, DuBois RN, Matrisian LM. Differential expression of matrilysin and cyclooxygenase-2 in intestinal and colorectal neoplasms. *Molecular Carcinogenesis* 1999;24:177-87.
 24. Takahashi Y, Kitadai Y, Bucana CD, Cleary KR, Ellis LM. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR, correlates with vascularity, metastasis, and proliferation of human colon cancer. *Cancer Res* 1995;55:3964-8.
 25. Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT, Zweifel BS, Settle SL, Woerner BM, et al. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res* 2000;60:1306-11.

편집인의 글

비스테로이드성 소염제(NSAIDs)를 복용한 사람들에게서 대장암의 빈도가 40~50% 정도까지 감소하였다는 역학조사 결과로 이러한 약제들의 화학예방 역할에 대해 관심이 모아지게 되었다. 이러한 NSAIDs는 cyclooxygenase (COX-1, COX-2)를 억제하기 때문에 항종양 효과는 arachidonic acid의 대사에 영향을 주어 prostaglandins (PGs)를 합성하지 못하게 함으로써 얻어진다고 알려져 있다. COX-2는 비록 대장 점막에서 낮은 수준으로 규칙적 발현을 하지만 이것의 활성도는 APC유전자의 변이에 따라 급격히 증가되므로 beta-catenin/T-cell factor가 매개하는 Wnt-signaling activity가 COX-2 유전자 발현을 조절할 것으로 생각되고 있다. 현재까지 COX-2가 종양형성(tumorigenesis)이나 종양세포의 악성화에 기여하는 기전으로 apoptosis의 억제, 혈관신생의 증가, 침습도(invastiveness)의 증가, 염증의 조절과 면역억제, 그리고 전암성 물질이 발암물질로의 전환 등에 그 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

본 연구는 대장선종과 대장암 조직에서 COX-2의 발현을 조사하고 이것의 기전을 알아보기 위해 동일 조직에서 혈관신생에 관여하는 VEGF, 종양 혈관밀도를 알기 위한 factor-VIII, 그리고 apoptosis에 관련

된 p53을 면역조직화학염색법으로 확인한 것이다. 연구결과 선종에서 COX-2 발현이 대장암 조직에서의 발현보다 그 빈도가 적었고 대장암에서는 초기 암에서 더 증가된 발현양상을 보여 COX-2가 대장암 진행의 비교적 초기에 작용할 것이라는 결론을 도출하였다. 그러나 COX-2의 작용기전을 뒷받침하기 위한

VEGF, 종양의 혈관밀도, 그리고 p53에 대한 염색에서 서로의 연관성은 밝혀내지 못하였다.

원자력병원 외과
황 대 용

