

## 대장암과 프로스타글란딘

한림대학교 의과대학 내과학교실

장 응 기

### Colorectal Cancer and Prostaglandin

Woong Ki Chang, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hallym University, Anyang, Korea

The possibility for cyclooxygenase (COX) inhibitors in colorectal cancer prevention and therapy is evident from epidemiologic data (reduction of colorectal cancer in nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) users), animal experiments (nude mouse xenograft tumor reduced by NSAIDs or reduction of colorectal cancer in APCmin mouse and azoxymethane treated rat by using NSAIDs), and molecular genetics. Among two variant COX, inducible COX-2 enzyme is more involved in tumorigenesis than constitutive COX-1 enzyme and molecular method have given us insight into the mechanism of colorectal cancer development by COX-2 such as, apoptosis, angiogenesis, invasiveness, and immune modulation. Based on that COX-2 is involved in tumor promotion during colorectal cancer progress, a large number of prevention and treatment trials of colorectal cancer have been started. And many trials to elucidate the function of prostaglandin produced by COX-2 are now in progress. **J Korean Soc Coloproctol 2003;19:52-59**

**Key Words:** Cyclooxygenase-2, Prostaglandin  
Cyclooxygenase-2, 프로스타글란딘

### 서 론

고대 그리스인이 버드나무(willow tree) 껍질을 씹어 먹어서 통증이나 열을 다스렸다는 기록이 있으며, 1800년대에 버드나무 껍질에 있는 salicin이 진통과 해열 작용을 하는 것이 밝혀졌으며, 1897년에는 독일 Bayer사의 Felix Hoffmann이 드디어 비스테이드성 소염진통제(nonsteroidal anti-inflammatory drug; NSAID)

책임저자: 장응기, 경기도 안양시 동안구 평촌동 896  
한림대학교 의과대학 내과학교실  
(우편번호: 431-070)  
Tel: 031-380-3706, Fax: 031-386-2269  
E-mail: wkchang@hallym.or.kr

대명사인 acetylsalicylic acid를 합성하게 되었으며,<sup>1</sup> 이후 많은 종류의 NSAIDs는 끊임없이 개발되고 있고 현재 인류가 가장 많이 애용하고 있는 약 중의 하나가 되었다. 1971년 John Vane이 NSAID가 prostaglandin (PG) 합성 효소인 cyclooxygenase (이하 COX)를 억제하여 소염효과를 보인다고 보고한 이후<sup>2</sup> 1990년대에서는 COX-1과 COX-2의 동종효소(isoenzyme)가 존재한다고 밝혀지는 등<sup>3,4</sup> 이에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 최근에는 NSAIDs를 장기 복용 시 발생하는 소화성 궤양 등 부작용 때문에 COX-2만 선택적으로 억제시키는 약제가 개발되어 사용하게 되었다. NSAIDs에는 COX-2 선택적 억제제와 비선택적 억제제가 있는데(Table 1) 이들 모두 소염과 진통 효과뿐만 아니라 대장암의 전암 병변인 대장 용종의 발생을 감소시킨다는 동물실험 연구 결과와 임상적 역학 연구 결과들이 보고되어 암 발생의 원인 규명과 치료에 한 단계 진일보하는 결과를 가져왔다. 특히 COX-2 억제제도 비선택적 NSAID와 같은 작용이거나 오히려 종양억제에 더 큰 작용을 보여 현재 COX-2가 대장 암 발생에 있어서 어떤 기능을 가지고 있는지에 대한 연구가 활발히 진행 중이다. 그러나 이 약품들이 대장암의 예방 효과가 있어서 어떻게 나타내는지에 대한 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않았으며, 또 이와 더불어 COX-2 작용의 최종 산물인 PG의 종양 발생에 대한 기능에 대해서도 관심도 높아져 가고 있는 실정이다.

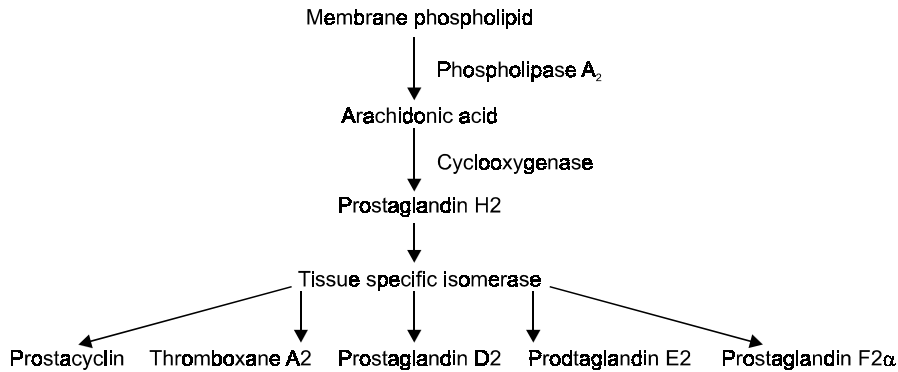
### 본 론

#### 1) Cyclooxygenase와 Prostaglandin 합성

세포막 인지질(Phospholipid)에서 phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>; 3가지 동종형이 있음, cytosolic PLA<sub>2</sub>, secretory PLA<sub>2</sub>, and calcium independent PLA<sub>2</sub>)에 의해 생성된 arachidonic acid는 COX에 의해 PG H<sub>2</sub>로 변환되고 이어 각 조직에 있는 각각의 PG synthase에 의해 각각 PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, Thromboxane A<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>로 전환되어

**Table 1.** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Nonsalicylates	Salicylates	COX-2 inhibitors
Diclofenac sodium	Aspirin	Celecoxib
Diclofenac sodium+misoprostol	Diflunisal	Rofecoxib
Etodolac	Salsalate	Etoricoxib
Fenoprofen	Choline salicylate	Parecoxib sodium
Flubiprofen	Magnesium salicylate	Valdecoxib
Ibuprofen		
Indimethacin		
Ketoprofen		
Meclofenamate sodium		
Mefenamic acid		
Neloxicam		
Nabumetone		
Naproxen		
Oxaprozin		
Piroxicam		
Sulidac		
Tolmetin sodium		



**Fig. 1.** Cyclooxygenase and prostaglandin synthesis.

면역조절, 신장 발달, 생식기적 생물학적 기능, 소화기 세포 기능 유지 등 정상 세포 유지를 위한 생물학적 활동을 나타나게 된다(Fig. 1).<sup>5-7</sup>

COX는 COX-1과 COX-2, 두 가지 동종형(isoform)이 있는데 이들은 상당한 sequence homology를 가지고 있으나 표현되는 양상은 전혀 다르다. 즉, COX-1은 대부분의 조직에서 항상 분비되고 있어(constitutive) 위점막 보호와 신장 혈관 흐름 등 house keeping 역할을 하지만 COX-2는 정상적인 상태에서는 발현하지 않고 있다가 여러 자극에 의해 분비된 cytokine, growth factor, oncogene, TGF-β 등 종양촉진 인자들에 의해 발현이 유도(inducible)되는 특징이 있다(Table 2).<sup>8,9</sup> 아스피린과 비선택적 NSAIDs는 COX-1의 Ser<sup>50</sup>이나 COX-2의 Ser<sup>516</sup>을 acetylation시켜서 COX를 억제하여 최종 산물

인 PG생성을 방해함으로써 그 작용을 나타내지만 COX-1까지 억제하기 때문에 소화성 궤양 등 부작용이 많아 그 부작용을 최소화하기 위해서 선택적으로 COX-2만 억제하는 선택적 COX-2 억제제가 나오게 되었다.

**2) 대장암과 COX-2**

대장암 발생에 대한 유전적 모델은 10년 전 Fearson과 Vogelstein이 제시한 모델<sup>10</sup> 이후 그동안 대장 암 발생에 대한 유전학적 정보가 많이 축적되었으며 현재는 간편한 유전학적 검사까지 하게 되었다. 1983년 Waddell과 Loughry가 sulidac을 투여한 familial adenomatous polyposis 환자에서 용종의 수가 감소함을 보고한<sup>11</sup> 이후 역학조사에서 아스피린과 비스테로이드성

Table 2. Characteristics of the two cyclo-oxygenase genes

	COX-1	COX-2
Gene size	22 kb	8.3 kb
mRNA size	2.7 kb	4.1 kb
Localization	Chromosome 9	Chromosome 1
Expression	Constitutive	Inducible
Inhibition	Instantaneous	Time-dependent
Physiological	Homeostatic	Reproduction
	GI-cytoprotection; renal functions	Development; renal functions
Pathological	Reduced platelet functions; proliferation?	Tissue and wound repair Inflammation; Proliferation
Tissue expression	Ubiquitous	Kidney, colon, brain
Localization	ER, nuclear envelop	ER, nuclear envelop

항소염제(NSAIDs)를 복용한 사람들이 대장암으로 인한 사망률이 40~50% 감소함을 나타내었다.<sup>12-14</sup> 또 동물 실험에서는 APC<sup>min</sup> mouse나 화학 처리로 대장암을 유발시킨 쥐에서 NSAIDs나 선택적 COX-2 억제제를 투여한 후에 대장의 용종 수와 크기가 감소함을 확인하여<sup>15-19</sup> NSAIDs나 COX-2억제제가 대장 암 발생을 화학적으로 예방할 수 있는 약으로 주목받게 되었다.

1983년부터 현재까지 연구를 종합하면 cytokine 등 여러 분비인자에 의해 발현되는 COX-2가 대장 암 발생에 관여하는 기전으로는 ① 세포사멸(apoptosis)을 억제하고,<sup>20,21</sup> ② 혈관 생성(angiogenesis)을 촉진하고,<sup>22-24</sup> ③ 세포의 침투능력(invasiveness)을 증가시키고,<sup>25,26</sup> ④ 면역억제를 변화시켜<sup>27</sup> 대장암 발생에 관여하는 것으로 요약할 수 있다. 그러나 또 생물학적 작용을 가지고 있는 것은 arachidonic acid 대사 과정 중에서 COX의 최종 산물인 각각의 PG이다. 그러므로 언급한 여러 가지 PG 중에서 어떤 PG이 어떤 작용을 가지고 대장 암 발생에 관여하는지에 대해서는 현재 연구가 진행 중이다.

(1) 세포사멸(apoptosis)과 COX-2: 세포사멸을 촉진하는 과정과 사멸을 억제하는 과정은 종양 발생에서 중요한 과정 중의 하나이다. COX-2가 세포사멸 억제와 관련이 있다는 보고가 많은 바, Ethylnitrosourea로 처리한 APC<sup>Min</sup> mouse에서 장 상피세포에서는 세포사멸률이 감소함을 보였으나 NSAID에 의해 세포사멸률이 다시 증가하였으며,<sup>28</sup> 쥐의 장 상피세포에 COX-2를 transfection한 후에는 PGE<sub>2</sub> 분비가 증가하였으며, 대장 암 세포인 HCA-7을 PGE<sub>2</sub>로 첨가하여 배양했을 때 항 세포사멸 단백질인 Bcl-2가 증가하였고 NSAID 투여 후에는 다시 세포사멸률이 증가하였다.<sup>20,29</sup> 또 HCA-7

와 다른 대장 암 세포인 HT-29에서 NSAID 와 COX-2 억제제를 투여한 후 대장암 세포의 성장이 감소하였으며 이들 약제들이 세포사멸을 촉진하는 것을 관찰하였다.<sup>30</sup>

(2) 혈관 생성(angiogenesis)과 COX-2: 혈관생성은 혈관 내피세포가 이동 및 번식하여 새로운 혈관을 만드는 과정으로써 정상조직에서는 성장뿐만 아니라 상처 치유에서도 꼭 필요한 과정이나 종양 형성에서 종양의 성장과 생존을 위한 영양 공급을 위해서 꼭 필요한 과정 중의 하나이다. 종양 발생에 있어서 혈관 생성은 종양세포 자체에서 vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF), platelet derived growth factor (PDGF) 등의 혈관 생성인자를 분비하지만 주위 조직에서도 혈관 생성인자를 분비하여 혈관을 만들어 종양의 성장을 돕는다.<sup>31</sup> 지금까지 prostaglandin 합성과 혈관생성에 대한 연구를 요약하면 COX-2가 혈관생성과 밀접한 관련을 가지고 있다는 보고가 많다.<sup>32,33</sup> 선택적 COX-2억제제가 혈관생성 인자 분비를 감소시키고, 대장암 세포와 혈관 내피세포를 함께 성장시킨 실험에서는 대장종양 세포 증식과 함께 교원질(collagen matrix)에서 혈관 내피세포가 증식하였고 COX-2 억제제에 의해 혈관 내피세포증식이 감소하고 혈관생성 인자도 감소하였다.<sup>34</sup> 또 prostaglandin 가운데 PGE<sub>2</sub>는 혈관 확장과 혈관생성을 촉진시킬 수 있다.<sup>35</sup> 그 기전은 ERK/JNK1 신호전달 체계를 통하여 혈관 내피세포에서 VEGF 분비를 증가시키고 PGE<sub>2</sub> 수용체 중의 일부인 EP<sub>2</sub>유전자를 변이시킨 후 혈관 생성 인자 합성이 증가하여 PGE<sub>2</sub>가 혈관 생성에 관여함을 확인하였다.<sup>36</sup> PGI<sub>2</sub>는 혈관 내피세포와 평활근 세포에서 주로 생성되는 것으로 혈관 확장과 혈소판

부착억제 기능을 가지고 있다. 혈관 생성에 PGI<sub>2</sub>가 관여하는 견해는 2가지가 제시되고 있는데 하나는 PGI<sub>2</sub> analogue인 Beraprost sodium이 VEGF를 증가시킨다는 것이고<sup>23</sup> 다른 하나는 human umbilical vein endothelial cell (HUVEC)에서 VEGF 등 혈관 생성인자가 p42/p44 MAPK를 활성화시켜 PGI<sub>2</sub> 합성을 촉진시킨다는 것이다.<sup>37,38</sup> Daniel 등<sup>39</sup>은 혈관 내피세포 이동과 각막 혈관 생성이 thromboxane 길항제에 의해 억제되어 COX-2에 의해 생산된 thromboxane A2도 역시 혈관 생성에 관여함을 제시하였다. 이상을 종합하면 혈관 생성과 prostanoid에 대한 연구는 HUVEC 등 혈관 내피세포와 대장종양 세포를 사용한 실험이었다. 그러나 대장암의 전암 병변인 용종이나 대장암은 처음에 대장 상피세포에서 시작하고 이것이 점점 자라면서 용종이 되고 용종이 대장암으로 발전한다. 이것은 혈관 내피세포 외에 정상 상피세포에서도 어떤 자극에 의해 혈관생성 인자를 분비할 수 있으며 이 혈관 생성인자가 섬유아세포, 혈관 내피세포 등 주위 기질세포(stromal cell)를 자극하고 또 혈관생성 인자를 분비하고 분비된 혈관생성 인자가 또 상피세포를 자극하는 일종의 auto-crine 기능으로 종양이 발생함을 의미한다. 그러나 이와 같은 혈관 생성인자가 종양세포와 주위 조직에서 분비하지만 정상 상피세포에서도 분비가 가능한가 혹은 정상 기질세포에서 분비하는지에 대해서는 현재 연구 중이다.

(3) 침투력(invasiveness) 증가: 고형 종양의 특징은 종양으로 변형된 세포가 주위에 침입하고 결국은 전이까지 진행하는 특징이 있다. 대장암 세포를 COX-2 expression vector로 transfection시킨 후에 PG 생성이 증가하면서 침투력도 대조 군에 비해 증가하였으며,<sup>25</sup> 분해효소로서 기저막과 혈관 침투 등과 관련 있는 matrix metalloproteinase (MMP) (예, MMP-2, MMP-1) 생성과 분비가 대장암에서 증가하였으며 NSAID의 일종인 sulindac sulfide에 의해 MMP 분비가 감소하여<sup>40</sup> 역시 COX-2가 종양의 침투력과 관련이 있음을 시사하였다. 그러나 아직 이에 대한 생물학적인 정확한 기전은 아직 밝혀져 있지 않은 상태이다.

(4) 면역 억제 조절: 종양 세포가 성장하기 위해서는 면역 억제 상태와 관련이 있다.<sup>41</sup> 면역과 PG에 대한 연구에서 종양세포에 의해 분비된 colony stimulating factor가 monocyte와 macrophage를 활성화시켜 PGE<sub>2</sub>를 분비시키고, 분비된 PGE<sub>2</sub>는 immuno regulatory lymphokines, T 세포와 B 세포, natural killer cell의 생성 및 기능을 억제 및 감소시킨다. 이 외에 PGE<sub>2</sub>는 TNF생성

을 억제시키고 면역 억제 기능이 있는 interleukin-10을 유도하기도 한다.<sup>27</sup>

### 3) NSAIDs는 어떻게 종양을 억제하는가?

지금까지의 동물 실험과 역학적 임상 실험 등의 결과를 보면 아스피린 등 비선택적 COX 억제제나 선택적 COX-2 억제제 모두 대장암 발생이나 대장암의 성장을 억제함을 보여준다. 그렇다면 다음과 같은 질문 즉, NSAIDs는 단순히 COX-2만 억제해서 종양을 억제시키는가? 아니면 COX-1도 COX-2와 같이 종양 발생에 관여하는가? 관여하지 않는다면 NSAIDs가 COX 이외에 또 다른 어떤 단백 물질을 변화시켜서 항암 작용을 나타내는가? 등등의 질문이 생긴다.

현재까지 밝혀진 NSAIDs의 항암에 대한 기전을 요약하면 ① COX에 의존해서 작용하는 것과, ② COX에 의존하지 않고 작용하는 것으로 대별할 수 있다.

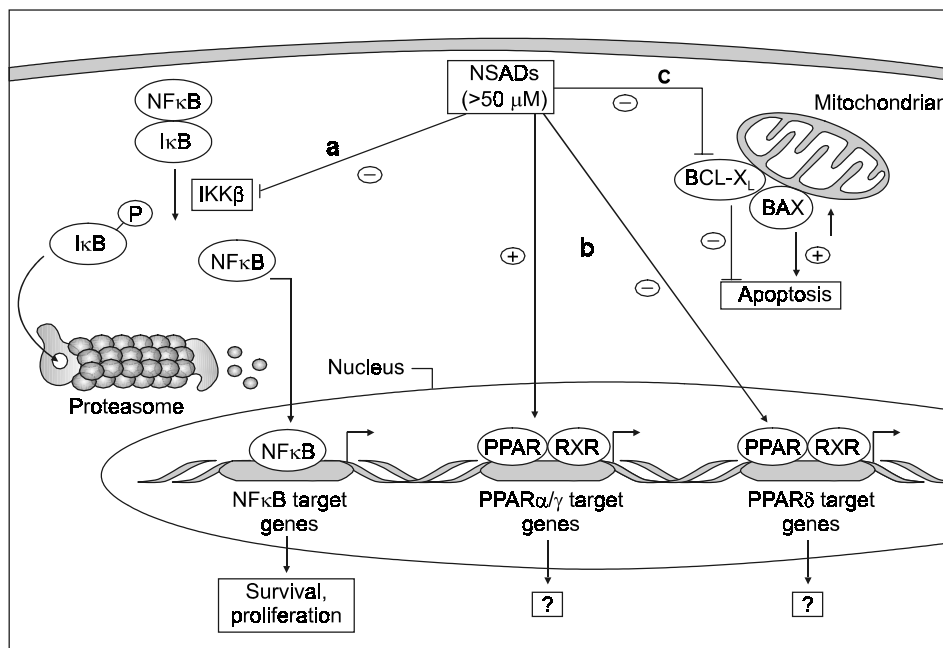
(1) COX 의존 작용: NSAIDs가 COX를 억제해서 항암 작용이 있다는 증거는 유전적 실험을 통해서 직접 확인할 수 있다. APC 유전자를 truncation mutation시킨 APC<sup>716</sup> 쥐에서 COX-2<sup>-/-</sup>한 쥐가 COX-2 wild type 쥐보다 용종의 수와 크기가 감소하였으며, COX-2 wild type의 쥐를 선택적 COX-2 억제제와 비선택적 COX 억제제를 투여한 후에 용종의 수가 감소함을 확인하였다.<sup>42</sup> 이밖에 여러 동물 실험들에서 비선택적 COX 억제제 투여와 비교해서 선택적 COX-2 억제제 투여 때에 종양 억제 효과가 비슷하거나 오히려 더 우수함을 보여 COX-2억제에 의한 PG 분비 억제를 통해 항암 작용을 나타내고 있음을 알 수 있다(Table 3).<sup>15-19,43-47</sup>

(2) COX 비의존 작용: 앞서 언급한 결과에서 COX-2<sup>-/-</sup>쥐에서 종양의 수가 감소하거나 크기가 줄었지만 여전히 용종이 남아 있고, 제한적 수에서는 오히려 조금 자라고 있다면<sup>42</sup> NSAIDs가 COX 억제 작용 외에 다른 억제 작용을 통해 종양 억제 기능을 가지고 있음을 시사한다. 대장암 세포에서 COX-1과 COX-2가 증가하지 않았는데 NSAIDs나 선택적 COX-2 억제제 투여 후에 세포사멸이 진행된다는 것도<sup>45</sup> 또한 NSAIDs가 COX 외에 다른 방법으로 세포사멸에 관여한다는 것을 의미한다. NSAIDs의 COX 비의존적인 작용으로 주목받는 것은 NF-κB이다.<sup>48</sup> 세포 분화를 촉진하는 NF-κB를 억제하고 있는 것이 IκB인데 이 IκB는 IκB kinase β에 의해 인산화되어 결국 붙잡고 있는 NF-κB를 활성화시킨다. NSAIDs나 선택적 COX2 억제제는 IκB kinase β의 작용을 방해하여 IκB가 계속 NF-κB를 붙잡아서 NF-κB의 활성화를 억제하는 작용이 있다.<sup>49</sup>

**Table 3.** Effects of NSAID in animal models of colorectal cancer

NSAID treatment	Outcome	Reference
APCmin mouse		
Sulindac	Dec* Polyp multiplicity	CR; 56,2556,1996
Piroxicam	Dec Polyp multiplicity	CR; 56,710,1996
Celecoxi	Dec Polyp multiplicity	CR; 60,5040,2000
Azoxy methane(AOM) treated rat		
Aspirin	Dec Tumor incidence and multiplicity	Carcinogenesis; 14,1493,1993
Celecoxib	Dec Tumor incidence and multiplicity	CR; 58,409,1998
Nimesulide	Dec Tumor incidence and multiplicity	Carcinogenesis; 19,1939,1998
Nude mouse xenograft		
SC-58125	Dec Colon carcinoma cell growth	J Clin Invest; 99,2254,1997
Meloxicam	Dec Colon carcinoma cell growth	Carcinogenesis; 19,2195,1998
Celecoxib	Dec Colon carcinoma cell growth	CR; 60,6045,2000

\*Dec = Decreased.



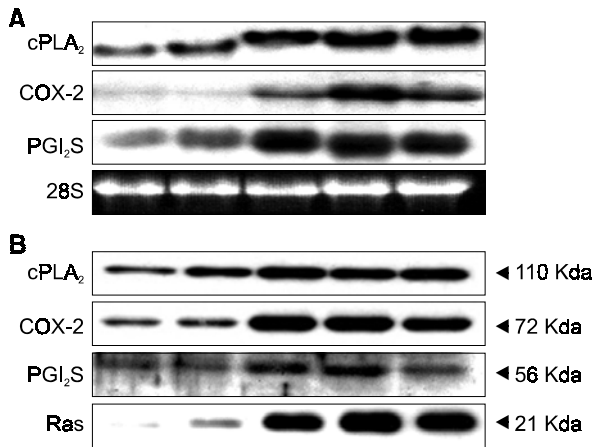
**Fig. 2.** COX-2 independent effects of NSAIDs. High doses of NSAIDs will induce apoptosis independently of COX-1 or COX-2.

다른 하나의 작용 기전은 지방산과 그의 대사 물질 등이 ligandin으로 작용하여 핵내에서 전사를 활성화시키는 즉, ligandin-activated transcription factors의 일종인 peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs)의 활성화를 NSAIDs가 직접 억제시켜서 작용한다는 것이다.<sup>50,51</sup> 마지막 또 다른 하나의 작용 기전은 세포사멸을 직접 조절하는 것인데 NSAIDs가 항세포사멸 유전자인 BCL-X를 감소시켜서 세포사멸 유도 유전자인

BAX와의 평형을 깨뜨려 세포사멸을 유도한다는 것이다(Fig. 2).<sup>52</sup>

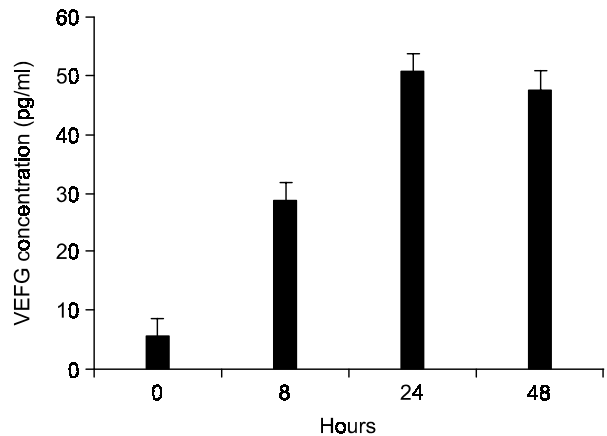
**4) Ras 종양 유전자 활성화 후 prostaglandin 합성 효소의 활성화**

최근 암 발생에 있어서 PG 합성에 관여하는 효소 중 COX-2뿐만 아니라 phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>)도 암 발생에 관여한다는 보고가 있어서 저자는 Ha-Ras 종양 유



**Fig. 3.** Ras coordinately induces the expression of cPLA<sub>2</sub>, COX-2 and PGI<sub>2</sub>. (A) Northern analysis of cPLA<sub>2</sub>, COX-2 and PGI<sub>2</sub>S. RIE- iH-Ras cells were treated with 5 mM IPTG for indicated times. Total cellular RNA samples (20 ug/lane) were isolated on 1.0% formaldehyde agarose gel for the detection of cPLA<sub>2</sub>, COX-2 and PGI<sub>2</sub>S mRNA expression. 28s RNA was used for loading control. This result showed coincidentally and coordinately expressed mRNA of cPLA<sub>2</sub>, COX-2 and PGI<sub>2</sub>S. (B) Western analysis of cPLA<sub>2</sub>, COX-2, and PGI<sub>2</sub>S. RIE-iH-Ras cells were treated with 5 mM IPTG for the indicated times and lysed in lysis buffer. Fifty microgram of lysates in each well were fractionated by SDS-polyacrylamide gel electrophoresis. After electrophoresis, the protein was transferred to nitrocellulose membrane. The filters were blotted with the indicated antibodies and developed by chemiluminescence system. This result showed coincidentally and coordinately expressed protein of cPLA<sub>2</sub>, COX-2, and PGI<sub>2</sub>S with the induction of Ha-Ras by IPTG. IPTG; Isoprophyl-1-thio-β-D-galactopyranoside.

전자를 유도할 수 있는 장 상피세포에서 Ras 활성화에 따라 PG합성에 관여하는 cPLA<sub>2</sub>, COX-2, prostacyclin synthase 특히 cPLA<sub>2</sub> 도 활성화 되는지에 대해 조사하였다. Ras가 활성화하면서 동시에 cPLA<sub>2</sub> 효소 활성화도 증가하였으며 cPLA<sub>2</sub>의 promoter도 활성화되어 유전자 수준에서 활성화됨을 확인할 수 있었다(Fig. 3).<sup>53</sup> 또 장 상피세포를 Ha-Ras 종양 유전자를 유도하였을 때 prostacyclin 발현과 함께 혈관생성 인자인 VEGF, bFGF, EGF 등도 동시에 발현되었으며 prostacyclin이 직접 혈관 생성에 직접 관여함을 확인하였다(Fig. 4).<sup>54</sup> 결국 Ras 활성화된 장 상피세포는 prostacyclin을 분비하였고, 분비된 prostacyclin이 직접 혈관 신생성에 참여하였으며 PG 생성 효소 가운데 COX-2가 역시 종양 발생에서 혈관 신생성에 가장 중요한 효소임을 확인할 수 있었다.



**Fig. 4.** VEGF concentration in the media secreted by Ras activated epithelial cell RIE-iHras cells ( $0.5 \times 10^4$ /ml) were treated with 5mM IPTG and incubated for indicated time. VEGF concentration was measured by immunoassay using Quantikine M VEGF kit (R&D system Co.). This picture showed that VEGF secreted by Ras activated epithelial cells was increased with the time course and was highest level at 24 hours after incubation.

### 5) 요약 및 문제점

지금까지의 연구를 종합하면 COX-2가 종양 발생에 깊이 관여하고 있음은 명확한 사실이다. 그러나 아직 해결해야 할 문제가 많은 것도 사실이다. 즉, COX-2 증가가 상피세포에서 먼저 이루어지는지 혹은, 주위의 기질세포에서 먼저 일어나는지에 대해서도 아직 모른다. 그러므로 COX-2가 어떻게 대장암 세포 성장을 촉진시키는지에 대한 정확한 기전에 대한 이해가 아직 없는 실정이고, COX-2에 의해 생산된 여러 PG 가운데 어떤 PG가 어떤 기능을 가지고 대장암 세포의 성장을 촉진시키는지에 대한 연구도 현재 활발히 진행 중이다. 또 PG는 상피 세포에 직접 작용하는지, 아니면 주위의 기저세포에 작용해서 그 기능을 나타내는지에 대한 연구도 밝혀야 할 연구 분야 중의 하나이다. 임상적인 과제로는 대장 용종에서 선종-대장암 순서로 진행되는 과정을 선택적 COX-2 억제제가 완전히 정지시킬 수 있는지? 대장암의 화학적 예방을 위해 사용할 경우 선택적 COX-2 억제제의 장기 사용에 따른 부작용은 무엇인가? 그리고 장기 사용에 따른 비용-효과면에서는 얼마나 효율성이 있는지? 진행성 대장암에서 완전히 제거 후에 재발방지를 위해 선택적 COX-2 억제제 사용이 가능한지? 등등 아직 해결해야 할 질문이 많다.

## 결 론

임상 실험, 동물 실험, 세포 실험 등을 통해보면 선택적 COX-2 억제제를 대장암의 화학적 예방 및 치료의 보조적 수단으로 사용할 수 있는 충분한 논리적 근거를 가지고 있다. 그러나 이러한 좋은 결과들이 있지만 아직도 해결이 안 된 문제점이 많은 것도 사실이다. 향후에 이루어질 연구들은 COX-2에 의해 생산된 각각의 PG와 이에 대한 수용체 중심으로 이루어질 것으로 예상되며 임상적 연구분야에서는 대장암의 화학적 예방 이외에 증양 치료에 있어서 보조적인 치료 수단이 되어 이에 대한 좋은 결과들이 나올 것으로 예상된다.

## REFERENCES

- Vane JR, Flower RJ, Botting RM. History of aspirin and its mechanism of action. *Stroke* 1990;21(12 Suppl):IV12-23.
- Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971; 231:232-5.
- Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. *Annu Rev Biochem* 2000;69:145-82.
- Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and -2. *J Biol Chem* 1996;271:33157-60.
- Herschman HR. Prostaglandin synthase 2. *Biochim Biophys Acta* 1996;1299:125-40.
- Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van De Putte LB, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 1998;12:1063-73.
- Herschman HR, Xie W, Reddy S. Inflammation, reproduction, cancer and all that.... The regulation and role of the inducible prostaglandin synthase. *Bioessays* 1995;17(12):1031-7.
- Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. *Annu Rev Biochem* 2000;69:145-82.
- Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and -2. *J Biol Chem* 1996;271:33157-60.
- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-67.
- Waddell WR, Loughry RW. Sulindac for polyposis of the colon. *J Surg Oncol* 1983;24:83-7.
- 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.
- 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.
- Thun Mj, Namboodiri MM, Heath CWJ. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991; 325:1593-96.
- Boolbol SK, Dannenberg AJ, Chadburn A, Martucci C, Guo XJ, Ramonetti JT, et al. Cyclooxygenase-2 overexpression and tumor formation are blocked by sulindac in a murine model of familial adenomatous polyposis. *Cancer Res* 1996;56:2556-60.
- Beazer-Barclay Y, Levy DB, Moser AR, Dove WF, Hamilton SR, Vogelstein B, et al. Sulindac suppresses tumorigenesis in the Min mouse. *Carcinogenesis* 1996;17: 1757-60.
- Jacoby RF, Marshall DJ, Newton MA, Novakovic K, Tutsch K, Cole CE, et al. Chemoprevention of spontaneous intestinal adenomas in the Apc Min mouse model by the nonsteroidal anti-inflammatory drug piroxicam. *Cancer Res* 1996;56:710-4.
- Reddy BS, Rao CV, Rivenson A, Kelloff G. Inhibitory effect of aspirin on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in F344 rats. *Carcinogenesis* 1993;14:1493-7.
- 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.
- Sheng H, Shao J, Morrow JD, Beauchamp RD, DuBois RN. Modulation of apoptosis and Bcl-2 expression by prostaglandin E2 in human colon cancer cells. *Cancer Res* 1998;58:362-6.
- Elder DJ, Halton DE, Hague A, Paraskeva C. Induction of apoptotic cell death in human colorectal carcinoma cell lines by a cyclooxygenase-2 (COX-2)-selective nonsteroidal anti-inflammatory drug: independence from COX-2 protein expression. *Clin Cancer Res* 1997;3:1679-83.
- Jones MK, Wang H, Peskar BM, Levin E, Itani RM, Sarfeh II, et al. Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nat Med* 1999;5:1418-23.
- Majima M, Hayashi I, Muramatsu M, Katada J, Yamashina S, Katori M. Cyclo-oxygenase-2 enhances basic fibroblast growth factor-induced angiogenesis through induction of vascular endothelial growth factor in rat sponge implants. *Br J Pharmacol* 2000;130:641-9.
- Uefuji K, Ichikura T, Mochizuki H. Cyclooxygenase-2 expression is related to prostaglandin biosynthesis and angiogenesis in human gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2000;6:135-8.
- Tsujii M, Kawano S, DuBois RN. Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:3336-40.
- Hong BK, Kwon HM, Lee BK, Kim D, Kim II, Kang SM,

- et al. Coexpression of cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinases in human aortic atherosclerotic lesions. *Yonsei Med J* 2000;41:82-8.
27. Kambayashi T, Alexander HR, Fong M, Strassmann G. Potential involvement of IL-10 in suppressing tumor-associated macrophages. Colon-26-derived prostaglandin E2 inhibits TNF-alpha release via a mechanism involving IL-10. *J Immunol* 1995;154:3383-90.
  28. Mahmoud NN, Boolbol SK, Dannenberg AJ, Mestre JR, Bilinski RT, Martucci C, et al. The sulfide metabolite of sulindac prevents tumors and restores enterocyte apoptosis in a murine model of familial adenomatous polyposis. *Carcinogenesis* 1998;19:87-91.
  29. Tsujii M, DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell* 1995;83:493-501.
  30. Smith ML, Hawcroft G, Hull MA. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on human colorectal cancer cells: evidence of different mechanisms of action. *Eur J Cancer* 2000;36:664-74.
  31. Chiarugi V, Magnelli L, Gallo O. Cox-2, iNOS and p53 as play-makers of tumor angiogenesis. *Int J Mol Med* 1998; 2:715-9.
  32. Majima M, Isono M, Ikeda Y, Hayashi I, Hatanaka K, Harada Y, et al. Significant roles of inducible cyclooxygenase (COX)-2 in angiogenesis in rat sponge implants. *Jpn J Pharmacol* 1997;75:105-14.
  33. 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.
  34. 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.
  35. Form DM, Auerbach R. PGE2 and angiogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1983;172:214-8.
  36. Pai R, Szabo IL, Soreghan BA, Atay S, Kawanaka H, Tarnawski AS. PGE (2) stimulates VEGF expression in endothelial cells via ERK2/JNK1 signaling pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;286:923-8.
  37. Wheeler-Jones C, Abu-Ghazaleh R, Cospedal R, Houlston RA, Martin J, Zachary. Vascular endothelial growth factor stimulates prostacyclin production and activation of cytosolic phospholipase A2 in endothelial cells via p42/p44 mitogen-activated protein kinase. *FEBS Lett* 1997;420:28-32.
  38. Krishnamurthy P, Bird IM, Sheppard C, Magness RR. Effects of angiogenic growth factors on endothelium-derived prostacyclin production by ovine uterine and placental arteries. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 1999;57:1-12.
  39. Daniel TO, Liu H, Morrow JD, Crews BC, Marnett LJ. Thromboxane A2 is a mediator of cyclooxygenase-2-dependent endothelial migration and angiogenesis. *Cancer Res* 1999;59:4574-7.
  40. Shattuck-Brandt RL, Lamps LW, Heppner Goss KJ, DuBois RN, Matrisian LM. Differential expression of matrilysin and cyclooxygenase-2 in intestinal and colorectal neoplasms. *Mol Carcinog* 1999;24:177-87.
  41. Weitzman SA, Gordon LI. Inflammation and cancer: role of phagocyte-generated oxidants in carcinogenesis. *Blood* 1990;76:655-63.
  42. Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, Oshima H, Hancock B, Kwong E, et al. Suppression of intestinal polyposis in Apc delta716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell* 1996;87:803-9.
  43. Fukutake M, Nakatsugi S, Isoi T, Takahashi M, Ohta T, Mamiya S, et al. Suppressive effects of nimesulide, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2, on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in mice. *Carcinogenesis* 1998;19:1939-42.
  44. Goldman AP, Williams CS, Sheng H, Lamps LW, Williams VP, Pairet M, et al. Meloxicam inhibits the growth of colorectal cancer cells. *Carcinogenesis* 1998;19:2195-9.
  45. Williams CS, Watson AJ, Sheng H, Helou R, Shao J, DuBois RN. Celecoxib prevents tumor growth in vivo without toxicity to normal gut: lack of correlation between in vitro and in vivo models. *Cancer Res* 2000;60:6045-51.
  46. Sheng H, Shao J, Kirkland SC, Isakson P, Coffey RJ, Morrow J, et al. Inhibition of human colon cancer cell growth by selective inhibition of cyclooxygenase-2. *J Clin Invest* 1997;99:2254-9.
  47. Jacoby RF, Seibert K, Cole CE, Kelloff G, Lubet RA. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib is a potent preventive and therapeutic agent in the min mouse model of adenomatous polyposis. *Cancer Res* 2000;60:5040-4.
  48. Kopp E, Ghosh S. Inhibition of NF-kappa B by sodium salicylate and aspirin. *Science* 1994;265:956-9.
  49. Yamamoto Y, Yin MJ, Lin KM, Gaynor RB. Sulindac inhibits activation of the NF-kappaB pathway. *J Biol Chem* 1999;274:27307-14.
  50. He TC, Chan TA, Vogelstein B, Kinzler KW. PPARdelta is an APC-regulated target of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Cell* 1999;99:335-45.
  51. Park BH, Vogelstein B, Kinzler KW. Genetic disruption of PPARdelta decreases the tumorigenicity of human colon cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:2598-603.
  52. Zhang L, Yu J, Park BH, Kinzler KW, Vogelstein B. Role of BAX in the apoptotic response to anticancer agents. *Science* 2000;290:989-92.
  53. 장웅기, 김종혁, 박상훈, 박현주, 한태호, 이동근 등. 장 상피세포에서 Ras 종양 유전자 활성화 후 Prostaglandin 합성 효소의 활성화. *대한소화기학회지* 2002;40:202.
  54. 장웅기, 김종혁, 이동근, 한태호, 박상훈, 박현주 등. 장 상피세포에서 Ras 종양 유전자 유도 후 Prostaglandin이 혈관 신생성에 미치는 영향. *대한소화기학회지* 2002;40:201.