

세포의 사멸과 성장 조절에 있어서 Cyclooxygenase-2와 그 산물들의 역할

서울대학교 약학대학 생화학교실

나 혜 경 · 서 영 준

Role of Cyclooxygenase-2 and Its Products in the Regulation of Cell Growth

Hye-Kyung Na and Young-Joon Surh

*Laboratory of Biochemistry and Molecular Toxicology, College of Pharmacy,
Seoul National University, Seoul 151-742, Korea*

Arachidonic acid is metabolized to prostaglandin H₂ by cyclooxygenase (COX). Prostaglandins exert diverse physiological actions to maintain mucosal integrity, regulation of secretion and motility. Among the various COX products, abnormally elevated levels of prostaglandin E₂ (PGE₂) have been often observed in various types of human cancers. Moreover, COX-2, the inducible COX isozyme, has been implicated in pathogenesis of various malignancies. PGE₂ generated by COX-2 increased the cellular cAMP level via EP2, a cell-surface receptor of this prostaglandin, and further stimulates expression of COX-2. PGE₂ activates the epidermal growth factor receptor-hepatocyte growth factor receptor- β -catenin-uPAR signaling pathway, thereby augmenting invasiveness and metastasis of cancer cells. In contrast, 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ PGJ₂ (15d-PGJ₂), another COX-2 metabolite and a natural ligand for the peroxisome proliferator-activated receptors γ (PPAR γ), causes apoptosis, inhibition of cell growth, anti-inflammation, and cytoprotection. 15d-PGJ₂ and some synthetic PPAR γ ligands also regulate the expression of COX-2 through peroxisome proliferator response element, which is accompanied by induction of apoptosis. Therefore, the physiological and toxicological effects associated with induction of COX-2 expression depend on types of cells and stimuli.

Key Words: Cyclooxygenase-2, 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ prostaglandin J₂, PGE₂, Cell growth/death, Peroxisome proliferator-activated receptor γ ligands

서 론

최근 염증 전달, 세포부착 및 면역감시 체계 유지 등 생리적으로 중요한 기능을 수행하는 프로스타글란딘이 세포의 분열이나 증식에 영향을 줌으로써 유방암, 대장암 위암, 폐암 등 각종 인체암의 발생 및 진행에 관여한다는 실험적 증거들이 보고되고 있다.^{1,2)} 이들 프로스타글란딘의 생합성에 관여하는 cyclooxygenase (COX)의 동종효소 중 하나인 COX-2의 비정상적인 증가가 암세포의 세포사멸을 억제하고 세포성장 촉진 및 침윤성 증가를 수반하면서 암화과정에 연루되어 있음이 여러 문헌을 통해 보고되고 있다.^{3~5)} 뿐만 아니라 COX-2의 주요 산물인 PGE₂가 EP 수용체를 매개로 암세포의 성장 및 침윤성과 관련된 단백질의 발현을 유도함으로써 암화과정에 관여한다고 한다. 그러나 최근 보고에 따르면 COX-2의 또 다른 산물이자 peroxisome proliferator-activated receptor

(PPAR) γ 의 내인성 리간드인 15d- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ (15d-PGJ₂)이 다양한 암세포에서 세포 사멸을 유도하며 세포성장을 억제하는 것으로 알려져 있다. 이런 측면에서 새로운 암 치료제로서 15d-PGJ₂를 비롯한 다양한 PPAR 리간드들의 사용 가능성이 대두되고 있다. 본 논문에서는 암세포의 성장을 조절하는데 있어 COX-2의 주요산물인 PGE₂와 15d-PGJ₂ 작용을 분자적 수준에서 알아보고자 한다.

본 론

1) 프로스타글란딘의 생합성 경로

각종 프로스타글란딘들은 세포막의 인지질 분해 산물인 아라키돈산으로부터 만들어진다. 아라키돈산은 COX에 의해 일차적으로 각종 prostanoids 합성 중간체인 prostaglandin G₂ (PGG₂)로 전환되며, 이는 peroxidase에 의해 prostaglandin H₂ (PGH₂)로 전환되어 PGE₂, PGD₂, PGI₂, PGF_{2 α} 와 thromboxane A₂를 생성한다. 합성된 프로스타글란

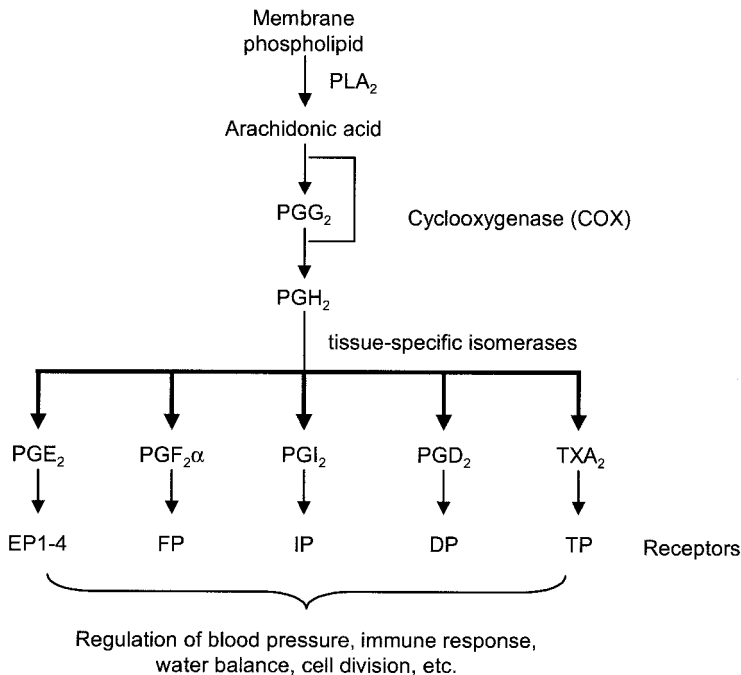


Fig. 1. General pathway for synthesis of PGs. Arachidonic acid is formed by the action of phospholipase A₂ (PLA₂) on membrane phospholipids, and is converted by COX to PGG₂. PGG₂ is further metabolized to various PGs by specific isomerases. Each PG has its own coupled receptor on the cell surface.

딘들은 세포로부터 분비되어 세포막에 위치하는 수용체, 즉 PGE₂는 EP, PGF_{2α}는 FP, PGD₂는 DP, TXA₂는 TP, PGI₂는 IP에 특이적으로 결합하여 세포 종류에 따라 다양한 생리적인 기능을 수행한다(Fig. 1).⁶⁾ PGE₂의 수용체인 EP는 EP₁, EP₂, EP₃와 EP₄ 4종류 subtype이 존재한다.⁷⁾ 한편 프로스타글란딘 생합성에 관여하는 COX는 COX-1와 COX-2 두 가지 동종효소로 존재한다. 대부분의 조직에서 일정수준으로 발현되는 house-keeping enzyme인 COX-1은 위장관 보호, 신장의 혈류조절 및 혈소판 응집 등 우리 몸의 정상적인 기능유지에 중요한 역할을 하는 반면, COX-2는 외부 자극에 의해 발현되는 유도성 효소로서 세포의 성장, 분화는 물론 염증발현 및 암을 비롯한 각종 퇴행성 질환의 병리학적 현상의 발현 및 진행과정에 있어서 중요한 역할을 한다(Fig. 2).⁸⁻¹⁰⁾

2) 발암과정에 있어서 PGE₂와 COX-2 작용 기전

프로스타글란딘은 면역반응, 호르몬 배출, 혈관 확장, 신경세포 기능 유지를 비롯한 혈액속도, 수분 및 수면조절 등 다양한 생리적 기능을 수행한다. 그러나 과량 분비 시 세포의 분열이나 증식에 영향을 줌으로써 유방암, 대장암, 위암, 폐암 등 각종 인체 암 발생 및 진행에 중요한 역할을 한다는 증거들이 축적되고 있다.¹⁾ 특정 프로스타글란딘 중 특히 PGE₂가 각종 인체 암 조직을 비롯한 발암모델에서 비정상적으로 증가됨이 종종 보고

되고 있다. 마우스 피부에 발암물질인 7,12-dimethylbenz [a]anthracene을 국소적으로 처리하여 암 개시화(initiation)를 유도한 후 TPA 처리로 암화과정을 촉진하여 유발된 유두종에서 대량의 PGE₂와 PGF_{2α}가 관찰되었다.¹¹⁾ 비정상적으로 증가된 PGE₂는 COX-1 보다는 주로 COX-2에 의해 생성되며, PGE₂의 세포증식효과는 EP 수용체 활성화를 통해 이루어짐이 제시되었다. 즉 COX-2의 활성화로 인해 축적된 PGE₂는 EP2 수용체에 결합하여 세포내의 adenylate cyclase를 활성화를 유도하며 이로 인해 세포 내에 증가된 cAMP는 혈관 신생인자인 vascular endothelial growth factor (VEGF)의 생성을 증가시켜 상피세포의 침윤성(invasiveness)을 유도한다.¹²⁾ 또 다른 보고로는 “가족성 용종증(familial adenomatous polyposis)”의 동물 모델인 APC^{Δ716} mouse에서 EP2 유전자 제거 시 PGE₂에 의해 증가된 용종의 수와 크기가 감소된 반면, EP1과 EP3를 knockout 시킨 쥐에서는 용종의 수가 줄어들지 않았다.¹³⁾ 따라서 PGE₂의 세포증식 효과는 주로 EP2의 수용체 활성화를 통해 유도되며, EP2 수용체를 통한 positive feedback loop에 의해 COX-2의 발현 또한 조절될 것으로 본다. PGE₂의 생성 증가 및 COX-2의 발현 증가 외에 hepatocyte growth factor receptor (c-Met-R), epidermal growth factor receptor (EGFR), 및 β-catenin의 발현 증가 또한 대장암 세포의 증식과 침윤성에 연루되어 있다.¹⁴⁾ E-cadherin과 결합된 β-catenin과 α-catenin은 세포의 adhesion을 조절

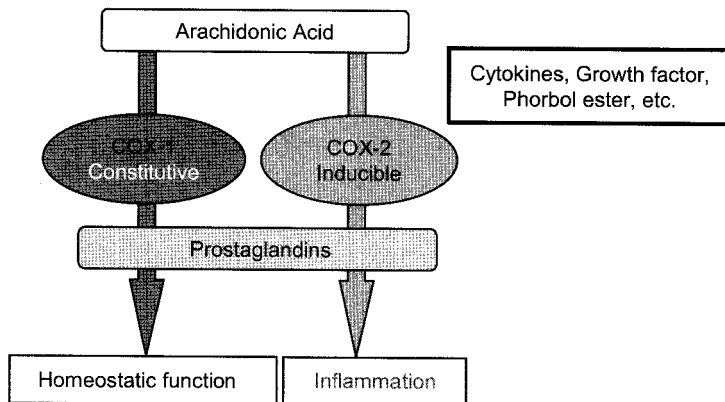


Fig. 2. Differential functions of COX-1 and COX-2.

함으로써 상피세포의 표현형을 결정하는데 관여한다. 세포질에 존재하는 유리형 β -catenin은 TCF/Lef1 DNA 전사인자 활성화를 통해 정상세포와 암세포의 세포성장에 관여하는 유전자 발현을 조절하는데, 표적 유전자 중 하나로는 암세포의 침윤성과 상당히 관련이 있는 urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR)를 들 수 있다. Serine proteinase인 urokinase-type plasminogen activator (uPA)가 uPAR에 결합됨으로써 불활성형의 zymogen plasminogen이 plasmin으로 활성화되어 extracellular matrix와 세포막 구성성분을 분해하여 세포의 이동과 침윤을 유도한다. PGE₂를 대장암 세포에 처리시 EGFR의 활성화 유도, c-Met-R의 인산화가 촉진되어 β -catenin이 인산화되며, 이로 인해 E-cadherin과의 결합에 손상을 초래하여 β -catenin이 분리되어 관찰되었다. 유리된 β -catenin이 핵 내로 이행하여 uPAR mRNA의 발현을 유도함으로써 대장암 세포의 이동과 침윤성을 유도하였다.¹⁵⁾ 또한 PGE₂를 랫드의 복강 내로 주입 시 azoxymethane (AOM)으로 유도된 대장암 실험모델에서 대장암 발생률이 증가되고 세포사멸이 억제되었다.¹⁶⁾ PGE₂에 의한 침윤성 증가는 COX-2의 억제제나 EP1/2의 수용체 길항제 (antagonist)인 AH6809에 의해 감소되었다.¹³⁾ 위의

보고를 종합해 볼 때 COX-2의 발현 유도로 인해 증가된 PGE₂는 paracrine, autocrine 방법을 통해 EP 수용체를 활성화하여 세포의 침윤성에 관련되어 여러 유전자의 발현 및 활성화를 유도하여 세포 증식 및 침윤과정에 관여함을 알 수 있다(Fig. 3). 아울러 PGE₂의 생성에 있어서 중요한 역할을 하는 COX-2가 발암과정에 연루되어 있음은 여러 실험적, 임상적 증거를 통해 지지되고 있다. 대장암, 폐암, 위암, 간암 등 각종 암 조직에서 COX-2의 발현이 주변의 정상조직에 비해 월등히 높은 것이 관찰되며, 비정상적인 COX-2의 발현 증가가 악성 또는 형질 전환된 세포의 생존을 지연시키고, 전이능과 관련된 표현형 변화에 관련됨이 보고되고 있다.³⁻⁵⁾ 이는 COX-2의 증가가 세포성장, 전이 및 침윤에 연루되어 있는 신호전달 관련 단백질의 활성화를 통해 암화과정에 관여함을 알 수 있다. 예를 들어 COX-2의 과발현은 Bcl-2 단백질 발현 증가를 유도하며 transforming growth factor β -2 (TGF β -2) 수용체, E-cadherin의 감소를 수반한다.¹⁷⁾ 결장암 및 유방암 세포에 COX-2를 과 발현 시켰을 때 암전이 및 침윤과 관련된 효소인 matrix metalloproteinase-2 (MMP-2)의 발현과 활성이 증가됨이 관찰되었고, 이러한 현상은 COX의 저해제인 sulindac sulfide를 처리함으로써 역전

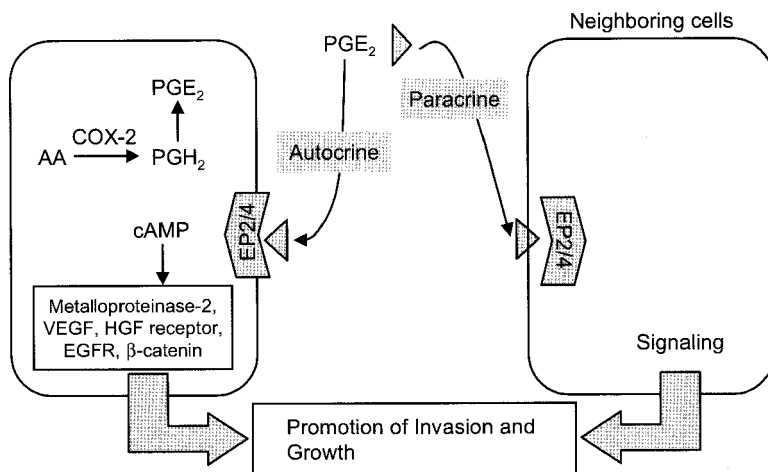


Fig. 3. PGE₂-mediated intracellular signaling cascade involved in promotion of invasion and growth of cancer cells. PGE₂ generated by COX-2 can increase the cAMP level via EP2/4 in a paracrine and/or autocrine manner, which will lead to induced expression of various signal molecules mediating invasion and cell growth.

되었다.¹⁸⁾ COX-2가 발암과정에 직접 연관되어 있다는 또 다른 증거로는 Apc^{Δ716} knockout mouse에 COX-2의 유전자를 돌연변이 시키거나 COX-2의 선택적 저해제를 처리한 경우 소장 용종(polyps) 수와 크기가 상당히 감소한 것을 들 수 있다.¹⁹⁾ 이러한 발견들은 모두 암의 병태생리에 COX-2를 비롯한 PGE₂가 관련되어 있음을 시사하고, COX-2의 부적절한 발현유도를 억제하거나 PGE₂의 작용기전을 억제하는 것이 암예방에 있어 효과적이고 전망있는 방법 중의 하나로 제시하고 있다. 이러한 관점에서 최근에 개발된 COX-2의 선택적 억제제인 celecoxib가 실험적으로 유도된 실험동물에서 종양 형성을 억제하고, “가족성 용종증” 환자에게 있어서 용종의 수를 감소시킨다는 것은 주목할 만 하다.²⁰⁾

3) 15d-PGJ₂의 생성 및 생리적인 역할

COX-2의 활성화로 인해 생성된 프로스타글란딘 중 PGD₂는 탈수과정을 거쳐 PGJ₂로 전환되며, PGJ₂는 Δ¹²PGJ₂로 전환 후 또 한번의 탈수과정을 거쳐 15d-Δ^{12,14}-PGJ₂로 전환된다(Fig. 4).²¹⁾ 다른 프로스타글란딘과는 달리 15d-PGJ₂는 nuclear receptor family 중 하나인 PPAR의 리간드로서 PPAR 활성화를 통해 다양한 생리적인 역할을 수행한다. PPAR는 서로 다른 유전자에 의해 관독되는 α, β, γ 세 가지 이성질체로 존재하며, 주로

지방산 및 포도당 대사를 조절하는데 중추적인 역할을 한다.²²⁾ 이중 PPAR γ는 다양한 암세포에서 관찰되며, 15d-PGJ₂는 PPAR γ의 내인성 리간드로서 염증반응에 관련된 유전자의 발현 억제 및 암 세포의 세포성장 억제 및 세포사멸을 유도한다(Fig. 5). 또한 15d-PGJ₂는 heme oxygenase, HSP40, HSP70, HSP28과 같은 heat shock response에 관련된 유전자들과 γ-glutamylcysteine synthase, thioredoxin reductase, 그리고 glutathione peroxidase와 같은 산화환원 조절 및 해독화 과정에 관련된 효소 합성을 통해 활성산소종 으로부터 세포를 보호하는 역할을 한다(Fig. 5).²³⁾ PPAR γ의 리간드로는 프로스타글란딘, 당뇨병 치료제, 지방산 유도물질들을 비롯한 다양한 NSAIDs들이 알려져 있다.

(1) 15d-PGJ₂의 세포성장 억제 기전: 최근 보고에 따르면 15d-PGJ₂를 비롯한 다양한 PPAR γ 리간드들이 유방암, 대장암, 폐암, 전립선 암, 위암, 췌장암과 같은 다양한 암세포에서 세포사멸을 유도하며,²⁴⁻²⁶⁾ 유방암 세포나 대장암 세포 이식으로 형성된 마우스의 종양 생성을 억제하는 등 이들의 항암효과에 대한 많은 연구결과가 보고되고 있다.²⁶⁻²⁸⁾ 15d-PGJ₂를 비롯한 PPAR γ 리간드에 의해 유도되는 세포사멸은 이들 수용체인 PPAR γ의 활성정도와 상관관계가 있음이 보고되었다.^{24,29,30)} PPAR γ의 합성 리간드인 GW7845를 두

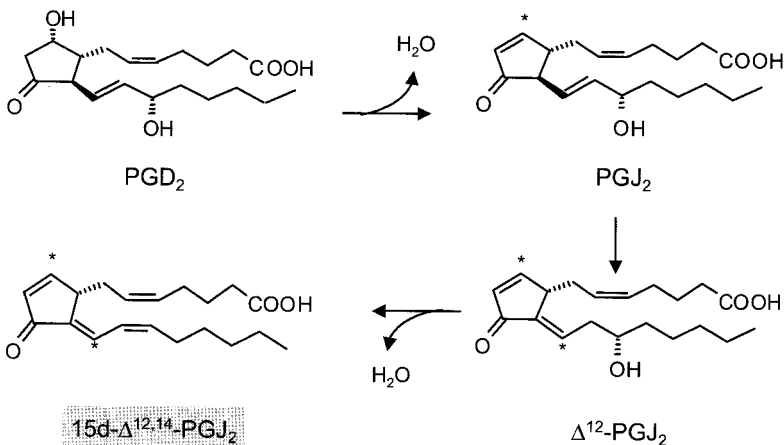


Fig. 4. Formation of cyPGs from the cyclopentane PGD₂ via dehydration. Asterisks indicate the positions of chemically reactive electrophilic carbon atoms.

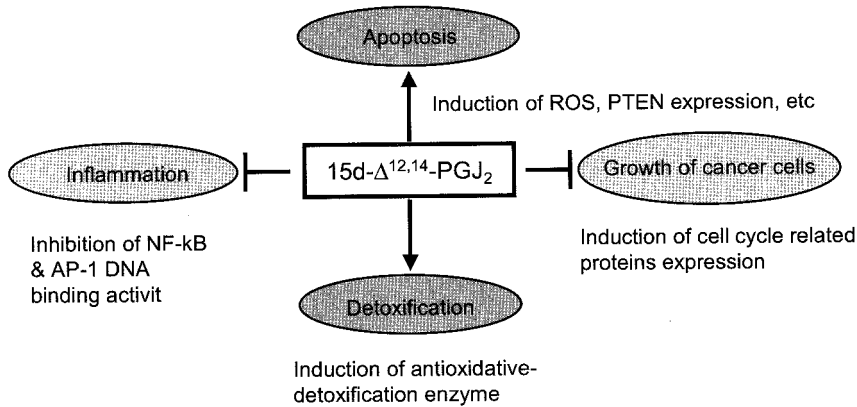


Fig. 5. Various biological functions of 15d-PGJ₂.

달 동안 투여시 nitrosomethylurea에 의해 유도되는 유방암의 발생빈도, 중량 감소가 관찰되었다.³¹⁾

최근에는 PPAR γ 와 무관하게 15d-PGJ₂에 의하여 세포사멸 및 세포성장 억제가 유도됨이 관찰되었다. 15d-PGJ₂를 hepatic myofibroblasts 세포 및 human neuroblastoma cell에 처리시 활성산소종이 생성되며, N-acetyl-L-cysteine (NAC)와 같은 항산화제 처리로 15d-PGJ₂에 의한 세포사멸이 억제됨이 확인되었다.^{32,33)} 또한 활성산소종에 의해 활성화되는 mitogen-activated protein kinase (MAPK)와 apoptosis signal-regulating kinase-1 (ASK1)들이 15d-PGJ₂에 의해 유도되는 세포사멸 시 활성화됨이 관찰되었다.^{34,35)}

15d-PGJ₂에 의한 세포사멸 및 세포성장 억제에 대한 또 다른 기전으로는 cell cycle 조절 및 세포사멸에 관련된 단백질의 생합성을 들 수 있다. Oligonucleotide microarrays 분석을 통해 15d-PGJ₂에 의해 유도되는 neuroblastoma cell의 세포사멸 시 p53의 발현, 인산화 및 DNA binding activity가 증가되며, p53 antisense oligonucleotide 처리로 15d-PGJ₂에 의한 세포사멸이 억제됨이 보고되었다.²³⁾ 15d-PGJ₂는 cyclin-dependent kinase inhibitor인 p21^{waf/cip1}, p27과 p18^{INK4c}의 발현 증가를 통해 유방암, 췌장암, 간암세포 등의 성장을 억제하였다.^{36~38)}

PPAR 활성화로 인한 유전자의 발현 조절에 대한 분자적 기전에 대해 명확히 알려진 바는 없지만, PPARs는 retinoid X receptor (RXR)와 hetero-

dimer를 형성하며 존재하여, 리간드가 없는 상태에서는 N-CoR 또는 SMART와 같은 nuclear receptor corepressor가 결합되어 표적 유전자의 프로모터 부위와의 결합 억제로 유전자의 발현이 저해된다. 반면에 PPAR 리간드가 이들 수용체에 결합하게 되면 수용체의 구조적인 변화로 corepressor가 떨어져 나가고 CREB binding protein (CBP), CBP homologue p300, SRC-1와 같은 coactivator가 결합함으로써 이들 complex가 적절한 표적 유전자의 프로모터 부분에 존재하는 peroxisome proliferator response element (PPRE)에 결합함으로써 표적 유전자의 전사를 조절할 것으로 보고 있다.^{22,39)}

또 다른 보고에 따르면 PPAR γ 리간드가 tumor suppressor 유전자인 PTEN의 mRNA의 발현을 유도함으로써, phosphatidylinositol 3-kinase 활성을 억제하고 이로 인해 세포의 생존에 있어서 중요한 역할을 하는 Akt의 활성 억제를 수반하여 세포사멸을 유도할 것으로 본다.^{40,41)} 아울러 15d-PGJ₂의 cyclopentenone 링에 위치하는 α , β -unsaturated carbonyl group으로 인해 형성되는 친전자성 탄소가 단백질과 같은 거대분자의 활성 부위에 존재하는 잔기와 공유결합물을 형성함으로써 세포의 성장에 관련된 단백질의 기능 손실을 초래하여 세포 성장을 억제할 것이라는 가능성 또한 배제할 수 없다.

최근 15d-PGJ₂ 외에 troglitazone, rosiglitazone, ciglitazone 등과 같은 당뇨병 치료제가 PPAR γ 리

간드로 작용하여 암세포의 성장억제, 세포사멸 및 분화를 유도한다는 연구 결과들도 있다.^{27,30)} 이런 측면에서 세포의 증식과 종양형성 억제에 대한 PPAR γ 리간드의 작용기전에 대해 많은 관심이 집중되고 있다.

(2) PPAR γ 리간드에 의한 세포사멸과 COX-2의 발현: COX-2는 다양한 사이토카인이나 발암물질에 의해 유도되는 유도성 효소로 염증반응은 물론 세포의 암화과정에 관련되어 있다. COX-2의 과도한 발현이 암조직의 혈관신생 및 전이능을 높이고 세포사멸을 억제하는 것으로 알려져 있다. PPAR γ 리간드에 의한 COX-2의 발현 조절에는 서로 상반된 결과들이 보고되고 있다. PPAR γ 의 내인성 리간드인 15d-PGJ₂이 NF- κ B 활성 억제제를 통해 lipopolysaccharide와 interleukin-1 β (IL-1 β)에 의한 COX-2의 발현을 억제하였다.^{43,44)} 이는 15d-PGJ₂가 NF- κ B의 활성화에 있어서 중요한 역할을 하는 I κ B kinase의 cysteine 잔기와 공유결합을 형성함으로써 I κ B의 분해를 막아 핵내로의 NF- κ B의 이행을 막거나, NF- κ B와 표적 DNA와의 결합을 방해함으로써 NF- κ B에 의해 조절되는 유전자의 발현을 억제함으로써 일어나는 것으로 짐작된다.⁴⁵⁾ COX-2 발현은 NF- κ B 외의 다른 전사인자들에 의해 조절되는데 Subbaramaiah 등⁴⁶⁾에 의하면 15d-PGJ₂는 AP-1의 구성성분 중 하나인 *c-jun* 발현 억제를 통해 COX-2의 promoter 부위에 존재하는 CRE site와 AP-1과의 complex 형성을 방해함으로써 phorbol ester에 의한 COX-2의 발현을 저해한다고 제시하였다. 또한 15d-PGJ₂에 의한 PPAR γ 활성화 시 coactivator인 CBP/p300과 결합함으로써 AP-1과 같은 다른 전사인자의 활성화에 필요한 coactivator가 상대적으로 부족하여 COX-2의 발현이 억제될 수 있다.

이와는 반대로 다양한 PPAR 리간드에 의해 COX-2의 발현이 증가되었다는 연구 결과 또한 제시되고 있다. Meade 등⁴⁷⁾은 COX 억제제, 기질, 산물들인 PGD₂, 15d-PGJ₂, PGF_{2 α} 를 epithelial cells에 처리시 COX-2의 발현이 증가됨을 보고하였다. Sulindac에 의해 유도된 oral squamous cells의 세포사멸 시 COX-2의 발현이 유도되었으며,⁴⁸⁾ COX-2의 선택적 억제제인 NS-398에 의한 대장암 세포의 세포사멸시 COX-2의 발현이 유도되었다.⁴⁹⁾ 본

실험실의 연구 결과에서도 항암 효과가 있는 alkylisophospholipid 계열인 ET-18-O-CH₃이 *ras oncogene*으로 변형된 인체유방세포(MCF10A-*ras*)의 세포사멸을 유도하는 조건에서 COX-2 발현을 유도함을 관찰하였다.⁵⁰⁾ 또한 15d-PGJ₂에 의한 MCF10A-*ras* cells의 세포사멸 유도 시 COX-2 발현이 유도되었으며 이러한 현상은 PPAR γ antagonist인 GW9662에 의해 부분적으로 저해됨을 확인하였다(H.-K. Na and Y.-J. Surh, unpublished data). 최근 들어 PPAR γ 리간드에 의한 세포사멸 유도 시 COX-2의 발현이 증가된다는 보고들이 제시되고 있지만 이에 대한 분자적인 기전이 밝혀지지 않았다. 그러나 최근 Pang 등⁵¹⁾에 의해 COX-2 promoter에 PPAR 리간드 복합체가 결합하는 PPRE가 존재함을 확인하였다. NSAIDs를 포함한 PPAR γ 리간드에 의한 세포사멸시 유도되는 COX-2의 발현은 리간드에 의해 활성화된 PPAR γ complex가 COX-2 promoter에 존재하는 PPRE에 결합함으로써 유도되는 것으로 사료된다. 또한 COX-2 발현으로 인해 생성된 다양한 프로스타글란딘의 상대적 농도, 특히 PGE₂와 15d-PGJ₂의 생성 비율이 세포성장과 사멸을 결정하는 중요한 인자로 작용할 것으로 사료된다.

결론

COX-2는 다양한 사이토카인이나 암 촉진제에 의해 유도되는 유도성 효소로서 비정상적인 COX-2의 증가는 암세포의 세포사멸에 저항성을 주고, 세포성장을 촉진하며, 암세포의 침윤성을 증가시킴으로서 암화과정에 있어 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 아울러 COX-2의 주요 산물 중 하나인 PGE₂도 EP 수용체 활성화를 통해 암세포의 침윤성에 관련된 유전자의 발현을 조절함으로써 암화과정에 관여한다는 실험적 증거가 제시되고 있다. 따라서 COX-2와 이의 주요산물인 PGE₂의 작용기전에 대한 분자 수준에서의 규명은 암을 치료하거나 예방하는데 좋은 전략이 될 것으로 기대하고 있다. 실제로 celecoxib를 비롯한 COX-2의 선택적 억제제들의 암세포 증식 억제 효과 및 세포사멸 효과들이 속속들이 보고되고 있다.

그러나 최근 COX-2의 또 다른 최종산물인 15d-PGJ₂를 처리시 세포사멸이 유도됨이 보고되고 있으며, 15d-PGJ₂에 의한 세포사멸시 COX-2의 증가가 관찰되기도 한다. 최근 COX-2 promoter 부위에 PPRE site가 존재함이 확인됨으로서 PPAR γ 는 COX-2의 발현을 조절하는 새로운 전사인자로서 관심을 받고 있다. 위의 여러 보고를 종합해 볼 때 암세포의 성장을 조절하는 측면에서 COX-2를 비롯한 COX-2 산물들이 갖는 역할은 세포의 종류 및 사용한 약물에 의존적이라 할 수 있으며, 아울러 COX-2에 의해 최종적으로 형성된 프로스타글란딘 종류의 비율에 따라 그 세포의 증식 및 사멸의 방향이 결정될 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Bennett A. The production of prostanoids in human cancer, their implications for tumor progression. *Prog Lipid Res* 1986; 25: 539-542.
- 2) Marnett LJ. Aspirin and the potential role of prostaglandins in colon cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 5575-5589.
- 3) Yamada R, Ogita S. Association between overexpression of cyclooxygenase-2 and suppression of apoptosis in advanced cancer of the uterine cervix after cyclic balloon-occluded arterial infusion. *Oncol Rep* 2001; 8: 1259-1263.
- 4) Mohammed SI, Knapp DW, Bostwick DG, Foster RS, Khan KN, Masferrer JL, Woerner BM, Snyder PW, Koki AT. Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in human invasive transitional cell carcinoma (TCC) of the urinary bladder. *Cancer Res* 1999; 59: 5647-5550.
- 5) Cianchi F, Cortesini C, Bechi P, Fantappie O, Messerini L, Vannacci A, Sardi I, Baroni G, Boddi V, Mazzanti R, Masini E. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression correlates with tumor angiogenesis in human colorectal cancer. *Gastroenterology* 2001; 121: 1339-1347.
- 6) Bishop-Bailey D, Calatayud S, Warner TD, Hla T, Mitchell JA. Prostaglandins and the regulation of tumor growth. *Environ Pathol Toxicol Oncol* 2002; 21: 93-101.
- 7) Negishi M, Sugimoto Y, Ichikawa A. Molecular mechanisms of diverse actions of prostanoid receptors. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1259: 109-119.
- 8) Lee SH, Soyoola E, Chanmugam P, Hart S, Sun W, Zhong H, Liou S, Simmons D, Hwang D. Selective expression of mitogen-inducible cyclooxygenase in macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *J Biol Chem* 1992; 7: 25934-25938.
- 9) Kujubu DA, Fletcher BS, Varnum BC, Lim RW, Herschman HR. TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. *J Biol Chem* 1991; 266: 12866-12872.
- 10) DuBois RN, Awad J, Morrow J, 2nd Roberts LJ, Bishop PR. Regulation of eicosanoid production and mitogenesis in rat intestinal epithelial cells by transforming growth factor- α and phorbol ester. *J Clin Invest* 1994; 93: 493-498.
- 11) Miyauchi-Hashimoto H, Kuwamoto K, Urade Y, Tanaka K, Horio T. Carcinogen-induced inflammation and immunosuppression are enhanced in xeroderma pigmentosum group A model mice associated with hyperproduction of prostaglandin E₂. *J Immunol* 2001; 166: 5782-5791.
- 12) Eibl G, Bruemmer D, Okada Y, Duffy JP, Law RE, Reber HA, Hines OJ. PGE₂ is generated by specific COX-2 activity and increases VEGF production in COX-2-expressing human pancreatic cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 306: 887-897.
- 13) Sonoshita M, Takaku K, Sasaki N, Sugimoto Y, Ushikubi F, Narumiya S, Oshima M, Taketo MM. Acceleration of intestinal polyposis through prostaglandin receptor EP2 in Apc^{d716} knockout mice. *Nat Med* 2001; 7: 1048-1051.
- 14) Brabletz T, Jung A, Reu S, Porzner M, Hlubek F, Kunz-Schughart LA, Knuechel R, Kirchner T. Variable β -catenin expression in colorectal cancers indicates tumor progression driven by the tumor environment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10356-10361.
- 15) Pai R, Nakamura T, Moon WS, Tarnawski AS. Prostaglandins promote colon cancer cell invasion; signaling by cross-talk between two distinct growth factor receptors. *FASEB J* 2003; 17: 1640-1647.
- 16) Kawamori T, Uchiya N, Sugimura T, Wakabayashi K. Enhancement of colon carcinogenesis by prostaglandin E₂ administration. *Carcinogenesis* 2003; 24: 985-990.
- 17) Tsujii M, DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell* 1995;

- 83: 493-501.
- 18) Tsujii M, Kawano S, DuBois RN. Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 3336-3340.
 - 19) Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, Oshima H, Hancock BB, Kwong E, Trzaskos JM, Evans JF, Taketo MM. Suppression of intestinal polyposis in Apc^{Δ716} knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell* 1996; 87: 803-809.
 - 20) Hsu AL, Ching TT, Wang DS, Song X, Rangnekar VM, Chen CS. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib induces apoptosis by blocking Akt activation in human prostate cancer cells independently of Bcl-2. *J Biol Chem* 2000; 275: 11397-11403.
 - 21) Straus DS, Glass CK. Cyclopentenone prostaglandins: new insights on biological activities and cellular targets. *Med Res Rev* 2001; 21:185-210.
 - 22) Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev* 1999; 20: 649-688.
 - 23) Kondo M, Shibata T, Kumagai T, Osawa T, Shibata N, Kobayashi M, Sasaki S, Iwata M, Noguchi N, Uchida K. 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂: the endogenous electrophile that induces neuronal apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 7367-7372.
 - 24) Eibl G, Wente MN, Reber HA, Hines OJ. Peroxisome proliferator-activated receptor γ induces pancreatic cancer cell apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 287: 522-529.
 - 25) Keelan JA, Sato TA, Marvin KW, Lander J, Gilmour RS, Mitchell MD. 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂, a ligand for peroxisome proliferator-activated receptor- γ , induces apoptosis in JEG3 choriocarcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 262: 579-585.
 - 26) Elstner E, Muller C, Koshizuka K, Williamson EA, Park D, Asou H, Shintaku P, Said JW, Heber D, Koeffler HP. Ligands for peroxisome proliferator-activated receptor γ and retinoic acid receptor inhibit growth and induce apoptosis of human breast cancer cells in vitro and in BNX mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 8806-8811.
 - 27) Sarraf P, Mueller E, Jones D, King FJ, DeAngelo DJ, Partridge JB, Holden SA, Chen LB, Singer S, Fletcher C, Spiegelman BM. Differentiation and reversal of malignant changes in colon cancer through PPAR γ . *Nature Med* 1998; 4: 1046-1052.
 - 28) Clay CE, Namen AM, Atsumi G, Willingham MC, High KP, Kute TE, Trimboli AJ, Fonteh AN, Dawson PA, Chilton FH. Influence of J series prostaglandins on apoptosis and tumorigenesis of breast cancer cells. *Carcinogenesis* 1999; 20: 1905-1911.
 - 29) Yamazaki R, Kusunoki N, Matsuzaki T, Hashimoto S, Kawai S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs induce apoptosis in association with activation of peroxisome proliferator-activated receptor γ in rheumatoid synovial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 18-25.
 - 30) Takahashi N, Okumura T, Motomura W, Fujimoto Y, Kawabata I, Kohgo Y. Activation of PPAR γ inhibits cell growth and induces apoptosis in human gastric cancer cells. *FEBS Lett* 1999; 455: 135-139.
 - 31) Suh N, Wang Y, Williams CR, Risingsong R, Gilmer T, Willson TM, Sporn MB. A new ligand for the peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ), GW7845, inhibits rat mammary carcinogenesis. *Cancer Res* 1999; 59: 5671-5673.
 - 32) Li L, Tao J, Davaille J, Feral C, Mallat A, Rieusset J, Vidal H, Lotersztajn S. 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂ induces apoptosis of human hepatic myofibroblasts. *J Biol Chem* 2001; 276: 38152-38158.
 - 33) Kondo M, Oya-Ito T, Kumagai T, Osawa T, Uchida K. Cyclopentenone prostaglandins as potential inducers of intracellular oxidative stress. *J Biol Chem* 2001; 276: 12076-12083.
 - 34) Lennon AM, Ramauge M, Dessouroux A, Pierre M. MAP kinase cascades are activated in astrocytes and preadipocytes by 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂ and the thiazolidinedione ciglitazone through peroxisome proliferator activator receptor γ -independent mechanisms involving reactive oxygenated species. *J Biol Chem* 2002; 277: 29681-29685.
 - 35) Bureau F, Desmet C, Melotte D, Jaspas F, Volanti C, Vanderplasschen A, Pastoret PP, Piette J, Lekeux P. A proinflammatory role for the cyclopentenone prostaglandins at low micromolar concentrations: oxidative stress-induced extracellular signal-regulated kinase activation without NF- κ B inhibition. *J Immunol* 2002; 168: 5318-5325.
 - 36) Clay CE, Atsumi GI, High KP, Chilton FH. Early de novo gene expression is required for 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂-induced apoptosis in breast cancer cells. *J Biol Chem* 2001; 276: 47131-47135.
 - 37) Hashimoto K, Ethridge RT, Evers BM. Peroxisome proliferator-activated receptor γ ligand inhibits cell

- growth and invasion of human pancreatic cancer cells. *Int J Gastrointest Cancer* 2002; 32: 7-22.
- 38) Koga H, Sakisaka S, Harada M, Takagi T, Hanada S, Taniguchi E, Kawaguchi T, Sasatomi K, Kimura R, Hashimoto O, Ueno T, Yano H, Kojiro M, Sata M. Involvement of p21^{WAF1/Cip1}, p27^{Kip1}, and p18^{INK4c} in troglitazone-induced cell-cycle arrest in human hepatoma cell lines. *Hepatology* 2001; 33: 1087-1097.
- 39) Gelman L, Fruchart JC, Auwerx J. An update on the mechanisms of action of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and their roles in inflammation and cancer. *Cell Mol Life Sci* 1999; 55: 932-943.
- 40) Goetze S, Bungenstock A, Czupalla C, Eilers F, Stawowy P, Kintscher U, Spencer-Hansch C, Graf K, Nurnberg B, Law RE, Fleck E, Grafe M. Leptin induces endothelial cell migration through Akt, which is inhibited by PPAR γ -ligands. *Hypertension* 2002; 40: 748-754.
- 41) Patel L, Pass I, Coxon P, Downes CP, Smith SA, Macphee CH. Tumor suppressor and anti-inflammatory actions of PPAR γ agonists are mediated via upregulation of PTEN. *Curr Biol* 2001; 11: 764-768.
- 42) Lefebvre AM, Chen I, Desreumaux P, Najib J, Fruchart JC, Geboes K, Briggs M, Heyman R, Auwerx J. Activation of the peroxisome proliferator-activated receptor γ promotes the development of colon tumors in C57BL/6J-APC^{Min}/+ mice. *Nature Med* 1998; 4: 1053-1057.
- 43) Inoue H, Tanabe T, Umesono K. Feedback control of cyclooxygenase-2 expression through PPAR γ . *J Biol Chem* 2000; 275: 28028-28032.
- 44) Boyault S, Simonin MA, Bianchi A, Compe E, Liagre B, Mainard D, Becuwe P, Dauca M, Netter P, Terlain B, Bordji K. 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂, but not troglitazone, modulates IL-1 β effects in human chondrocytes by inhibiting NF- κ B and AP-1 activation pathways. *FEBS Lett* 2001; 501:24-30.
- 45) Rossi A, Kapahi P, Natoli G, Takahashi T, Chen Y, Karin M, Santoro MG. Anti-inflammatory cyclopentenone prostaglandins are direct inhibitors of I κ B kinase. *Nature* 2000; 403: 103-108.
- 46) Subbaramaiah K, Lin DT, Hart JC, Dannenberg AJ. Peroxisome proliferator-activated receptor γ ligands suppress the transcriptional activation of cyclooxygenase-2. Evidence for involvement of activator protein-1 and CREB-binding protein/p300. *J Biol Chem* 2001; 276: 12440-12448.
- 47) Meade EA, McIntyre TM, Zimmerman GA, Prescott SM. Peroxisome proliferators enhance cyclooxygenase-2 expression in epithelial cells. *J Biol Chem* 1999; 274: 8328-8334.
- 48) Nikitakis NG, Hebert C, Lopes MA, Reynolds MA, Sauk JJ. PPAR γ -mediated antineoplastic effect of NSAID sulindac on human oral squamous carcinoma cells. *Int J Cancer* 2002; 98: 817-823.
- 49) Elder DJ, Halton DE, Playle LC, Paraskeva C. The MEK/ERK pathway mediates COX-2-selective NSAID-induced apoptosis and induced COX-2 protein expression in colorectal carcinoma cells. *Int J Cancer* 2002; 99: 323-327.
- 50) Na HK, Surh YJ. Induction of cyclooxygenase-2 in Ras-transformed human mammary epithelial cells undergoing apoptosis. *Ann NY Acad Sci* 2002; 973: 153-160.
- 51) Pang L, Nie M, Corbett L, Knox AJ. Cyclooxygenase-2 Expression by Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Human Airway Smooth Muscle Cells: Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors. *J Immunol* 2003; 170: 1043-1051.