



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



**저작자표시.** 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



**비영리.** 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



**변경금지.** 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

2008년 8월  
석사학위논문

위선암종의 발생과 진행에 따른  
COX-2 및 PGE<sub>2</sub>의 역할

조선대학교 대학원

의학과

김 문 영

위선암종의 발생과 진행에 따른  
COX-2 및 PGE<sub>2</sub>의 역할

Role of COX-2 and PGE<sub>2</sub> on the development of the  
gastric adenocarcinoma

2008년 8월 25일

조선대학교 대학원  
의학과

김 문 영

위선암종의 발생과 진행에 따른  
COX-2 및 PGE<sub>2</sub>의 역할

지도교수 임 성 철

이 논문을 의학석사학위신청 논문으로 제출함.

2008년 4월 일

조선대학교 대학원 의학과

의학과

김 문 영

# 김 문영의 석사학위논문을 인준함

위원장 조선대학교 교수 임 경 준 인

위 원 조선대학교 교수 서 재 홍 인

위 원 조선대학교 교수 임 성 철 인

2008년 5월 30일

조선대학교 대학원

# 목 차

표목차.....	i
도목차.....	ii
Abstract.....	1
서론.....	3
재료 및 방법.....	5
결과.....	9
고찰.....	11
결론.....	16
참고문헌.....	17

## 표 목 차

Table 1. Clinical, epidemiologic, and histopathologic characteristics of 60 patients with gastric neoplasm.....	22
Table 2. Immunoreactivity of COX-2 in gastric neoplasm and metastatic lymph node .....	23
Table 3. Immunoreactivity of mPGES in gastric neoplasm and metastatic lymph node .....	24
Table 4. Immunoreactivity of 15-PGDH in gastric neoplasm and metastatic lymph node .....	25
Table 5. Correlation among the immunoreactivity of COX-2, mPGES and 15-PGDH in gastric neoplasm and metastatic lymph node.....	26

## 도 목 차

Figure 1. Immunohistochemical staining of gastric adenoma (a) and adenocarcinoma (b) for COX-2 .....	28
Figure 2. Immunohistochemical staining of gastric adenocarcinoma for COX-2 .....	28
Figure 3. Immunohistochemical staining of gastric adenoma (a) and adenocarcinoma (b) for mPGES.....	29
Figure 4. Immunohistochemical staining of gastric adenocarcinoma for 15-PGDH. a: negative staining, b: strong positive staining.....	29
Figure 5. Immunohistochemical staining of gastric adenoma for 15-PGDH. ....	30



## ***ABSTRACT***

### Role of COX-2 and PGE<sub>2</sub> on the development of the gastric adenocarcinoma

Kim Mun-Young

Advisor: Prof. Lim Sung-Chul, Ph.D.

Department of Medicine,

Graduate School of Chosun University

***Objective*** : COX-2-derived PGE<sub>2</sub> has been implicated in the development of various cancers. PGE<sub>2</sub> promotes cancer proliferation by modulating proliferation, apoptosis, and angiogenesis. It is a downstream product of COX and is biochemically inactivated by prostaglandin dehydrogenase (PGDH). Selective targeting of PGE<sub>2</sub> or receptors might be useful with respect to cancer. Substantial interest is focused on microsomal prostaglandin E synthase (mPGES)-1, which is upregulated in numerous human cancers. The aim of this study was to investigate the role of COX-2 and PGE<sub>2</sub> in cancer progression and metastasis in the stomach.

***Methods*** : Expression of COX-2, mPGES and 15-PGDH were examined by immunohistochemistry in a series of 48 cases of adenocarcinoma (advanced gastric carcinoma: 24 cases, early gastric carcinoma: 24 cases) and 12 cases of adenoma of stomach. Their clinicopathologic correlation was statistically evaluated.

***Results*** : COX-2 expression was correlated with cancer progression

and lymph node metastasis. mPGES expression was correlated with lymph node metastasis. Increment of mPGES and decrement of PGDH were related to the progression of cancer. Strong immunoreactivity for COX-2 had statistically significant reverse correlation with the 15-PGDH expression.

**Conclusion** : The author assumed that the immunohistochemical expression of COX-2, mPGES, or PGDH had a significant correlation with PGE<sub>2</sub>. Therefore, modulation of mPGES or PGDH could help to prevent or treat the progression of the gastric adenocarcinoma without serious side effects of the COX-2 blockers.

-----  
**Key words:** COX-2, PGE<sub>2</sub>, mPGES, PGDH, Adenocarcinoma,  
Adenoma, Stomach

## 서 론

Cyclooxygenase (COX)는 arachidonic acid로부터 prostaglandin (PG)을 합성하는데 촉매작용을 하는 효소이며, COX-1과 COX-2 두 가지 아형이 있다.<sup>1)</sup> PG는 종류에 따라 다양한 반응을 보이게 되는데, 일부는 세포증식을 촉진시키며, 종양세포에 대한 면역반응을 억제시키고, 세포고사를 억제하는 등 종양의 성장과 깊은 관련이 있다고 알려졌다.<sup>1)2)</sup> 따라서 이런 PG의 생성에 관련된 COX는 결과적으로 종양의 성장에 영향을 미치게 된다. COX-1은 환경에 따른 변화를 보이지 않고, 항상 일정한 수준을 유지 발현하나, COX-2는 세포고사를 억제하고,<sup>3)</sup> 신생혈관형성을 촉진하거나, 종양의 침습성을 증대시키며, 염증 및 면역기능을 조절하거나 procarcinogen을 carcinogen으로 전환시키는 등의 작용에 의해 종양의 형성 및 진행에 관여하는 것으로 알려져 있다.<sup>4)</sup> COX-2는 결직장암의 경우 발암과정, 신생 종양혈관형성, 그리고, 침습성 획득에 중요한 역할을 하고 있음이 밝혀졌으며, COX-2 효소의 활성을 억제하는 약제를 이용하여 종양형성을 효과적으로 억제시키는 시도가 성공적으로 이루어지고 있다.<sup>5)</sup>

PGE<sub>2</sub>는 위장관 종양에 가장 흔한 PG으로 각종 염증 반응은 물론 세포자멸사, 증식 및 혈관형성 등을 조절하여 발암을 촉진한다.<sup>6,7)</sup> 최근 연구에 따르면 PGE<sub>2</sub>를 투여하면 종양진행이 가속화되며 대장암의 경우 PGE<sub>2</sub>의 분해효소인 PG dehydrogenase (PGDH)가 감소되는 것이 밝혀졌다.<sup>8,9)</sup> 담관암세포에서 PGE<sub>2</sub>는 MAPK/Erk 인산화를 일으켜 EGFR 인산화에 관여하는 것으로 밝혀졌다.<sup>10)</sup> COX-2에 의해 PGE<sub>2</sub>가 생성되므로 COX-2 억제제는 종양형성 억제제로서 중요한 취급을 받았다. 그

러나 COX-2 억제에 따른 부작용, 특히 심혈관질환의 발생은 그간 각광을 받던 COX-2 억제제가 더 이상 암 화학예방제 (cancer chemopreventive agent)로서 안전치 못함을 드러내게 되었다.<sup>11)</sup> 따라서 PGE<sub>2</sub>의 합성을 조절하는 PGE synthase (PGES) 및 분해를 담당하는 PGDH에 직접 작용하는 치료법의 개발에 관심이 집중되고 있다.

이에 저자는 한국인에 흔하지만 PGE<sub>2</sub>에 대한 연구가 없는 위암을 대상으로 COX-2 발현양상을 평가하고, PGES와 PGDH의 작용에 따른 PGE<sub>2</sub> 변화를 비교 관찰하여 이들과 각종 임상병리학적 인자들과의 상관성을 검토하여 위암발생 과정에 관여하는 PGE<sub>2</sub>의 역할을 밝히고, 그 결과를 토대로 COX-2 차단에 따른 부작용을 최소화할 수 있는 효과적인 위암의 예방 및 치료적 접근의 근거를 제공하고자 한다.

## 재료 및 방법

### 1. 연구재료

2005년부터 2006년까지 약 2년 동안 조선대학교 부속병원에서 조직검사로 확진된 위의 종양 60예를 대상으로 하였는데, 위선암종 48예 (진행성 위선암종: 24예, 조기 위선암종: 24예) 그리고, 선종 12예이다. 진행성위암의 경우 연령분포는 25-77세(평균연령; 60.1세), 성비는 남녀 각각 19명과 5명이었다. 조기위암은 30-71세(평균연령; 54.7세), 성비는 남녀 각각 15명과 9명이었다. 위선종은 52-86세(평균연령; 64.2세), 성비는 남녀 각각 11명과 1명이었고 대부분(92%) 관상형(tubular type)이었으며, 저등급 선종 7예, 고등급 선종 5예 이었다 (Table 1). 수술후 경과는 대상환자 모두 생존하였으며, 진행성 위선암 (림프절 전이 양성) 2예의 경우 국소재발이 있었다. 선암종의 AJCC 조직학적 등급은 분화도에 따라 고분화(저등급, grade 1), 중등도분화(중등급, grade 2) 및 저분화(고등급, grade 3)로 등급화 하였다.(8) 국소 림프절 전이가 초래된 21예 (진행성 위선암종: 18예, 조기 위선암종: 3예)는 원발병소인 위병변과 함께 전이가 초래된 림프절을 각각 연구대상에 포함하였다.

### 2. 연구방법

환자의 임상기록과 병리과 조직 슬라이드 화일을 후향적으로 분석하여 각 장기의 종양을 재검토하고 나이, 성별, 원발부위, 종양의 조직학

적 형태 및 분화도, 림프절 전이 유무, 재발 및 생존여부 등을 확인하고, 연구목적에 부합되는 증례를 무작위로 선택하였다.

#### 가. 광학현미경적 검사

관찰 대상이 된 조직들은 10% 중성 포르말린에 충분히 고정된 다음, 파라핀 포매에 의해 4-5 $\mu$ m 두께의 절편으로 제작하고, hematoxylin-eosin 염색을 실시한 후 광학현미경으로 검경하여 연구목적에 부합되는 대표적인 부위를 선택하여 면역조직화학적 검사를 위한 슬라이드를 제작하였다.

#### 나. 면역조직화학적 검사

파라핀 포매 조직을 4 $\mu$ m 두께로 박절하여 X-tra<sup>TM</sup>슬라이드 (Surgipath, Richmond, U.S.A.)에 부착하여 xylene에 탈 파라핀한 뒤 무수 알코올, 90%, 75% 및 50% 에탄올에 각각 2분씩 처리하여 흡수시킨 후 LSAB 방법에 의해 염색을 시행하였다. 항원성 회복을 위하여 citrate 완충액 (10mM, pH 6.0)에 슬라이드를 담가 전자오븐에 15분간 끓인 후 실온에 방치시켜 20분간 식힌 후 50mM Tris 완충용액(TBS, pH 7.5)으로 수세하였다. 조직절편내의 내인성 과산화효소의 활성을 억제하기 위하여 0.3% hydrogen peroxide-methanol에 10분간 처리 후 증류수로 세척하고 차단항체를 실온에서 10분간 반응시킨 뒤 1차 항체 COX-2 mouse monoclonal antibody(1:400, Cayman chemical, Ann Arbor, MI, USA)와 microsomal PGE<sub>2</sub> synthase-1 (mPGES1) mouse monoclonal antibody (1:200, Cayman

chemical, Ann Arbor, MI, USA)를 각각 37℃에서 1시간 반응시켰다. 한편, 15-PGDH rabbit polyclonal antibody (1:2,000, Novus Biologicals, Littleton, CO, USA)는 항원성 회복을 위한 처리과정 없이 4℃에서 밤새 반응을 시켰다. Tris 완충액으로 세척하고 LSAB kit (Dako, Carpinteria, CA, USA)를 이용하여 비오틴이 함유된 2차 항체를 실온에서 10분간 반응시킨 후 tris 완충액으로 수세하고, peroxidase가 결합된 streptavidin용액을 10분간 반응시켰다. Tris 완충액으로 세척 후 AEC (3-amino-9-ethyl carbazole) kit (Dako, Carpinteria, CA, USA)로 발색하였다. Mayer's hematoxylin으로 대조 염색을 시행하고, Universal mount (Research Genetics, Huntsville, AL, USA)로 봉입하였다.

양성 대조군으로는 염증이 초래된 육아조직을 이용하였으며, 음성 대조군으로는 1차 항체 대신 tris 완충액을 썼다.

#### 다. 면역조직화학적 염색의 판정

염색의 결과 판정은 주관성을 배제하기 위하여 환자의 임상경과를 알지 못하는 병리전문의에 의해 시행되었다. COX-2, mPGES1 및 15-PGDH에 대한 염색은 세포질 내에 뚜렷한 반응을 보이는 경우를 양성 반응으로 판정하였다. 반응 정도에 따라 COX-2는 염색강도 및 염색범위를 각각 구분하여 점수화 하였다. 염색강도 0 = 음성(none), 1 = 약함(weak), 2 = 뚜렷함(distinct), 3 = 강함 (strong)으로 구분하고, 염색범위 0 = 10% 미만, 1 = 10~25%, 2 = 25~50%, 3 = 50% 이상으로 판정한 후 염색강도 값과 염색범위 값을 곱하여 0 = 음성, 1~3 = 약발

현(weak expression, 1+), 4~6 = 중등도 발현(moderate expression, 2+), 7~9 = 강발현(strong expression, 3+)으로 평가하였다. mPGES1은 세포질 내 염색소견을 보이는 세포가 전체 종양세포의 10% 미만이면 음성(negative)으로, 10% 이상이면 양성으로 판정하였다. 15-PGDH는 0 = 음성, 1+ = 약양성(faint, 10% 미만 염색), 2+ = 강양성(strong, 10% 이상 염색)으로 세분하였다. 한편, 대식구 및 섬유아세포의 세포질에서도 양성소견을 보였는데, 섬유아세포의 경우는 종양세포와의 감별에 어려움은 없었다. 그러나, 일부의 경우 염색도를 판정함에 있어 대식구와 종양 세포의 감별이 필요한 경우가 있어, cytokeratin 양성이며 CD68에 음성인 세포를 종양 세포로 간주하였다. 같은 종양에서 부위별로 값의 차이가 발생할 경우 높은 값을 대표값으로 취하였다.

#### 라. 통계학적 분석

통계학적 분석은 SPSS (statistical package for the social sciences), Windows, version 7.5 (SPSS, Korea)로 Fisher's exact test, ANOVA test, Pearson correlation test를 이용하였다. 그리고 이들의 통계학적 유의 수준은 p값 0.05 미만으로 하였다.



## 결 과

### 1. COX-2의 면역조직화학적 발현

COX-2에 대한 세포질 염색이 종양 주변의 염증세포에서도 일부 관찰되었으나 정상점막에서는 관찰되지 않았다. 진행성 위암군에서 림프절 전이군이 비전이군에 비하여 통계학적으로 유의한 발현증가 소견이 관찰되었고( $p < 0.05$ ), 림프절 전이군의 경우 염색 발현 정도와 림프절 전이 간에는 통계학적으로 유의한 양의 상관관계가 있었다( $p < 0.005$ ). 조기 위암군의 경우 림프절 전이군이 3예로 한정되어 통계학적 유의성을 검증할 수는 없었으나 3예 모두 강한 양성 반응을 보였고, 림프절 비전이군의 경우 통계학적 유의성은 없었다. 선종의 경우 위암군에 비하여 양성 비율 및 염색강도가 낮은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다 (Fig. 1). 전이 림프절은 진행성 위암군의 경우 염색강도와 통계학적으로 유의한 상관관계가 있었으나( $p < 0.005$ ), 조기 위암군의 경우는 3예로 한정되어 통계학적 유의성을 검증할 수는 없었으나 중등도 및 강양성을 보였다 (Table 2). 또한 진행성 위암군의 날개로 침습하는 종양세포에서 강한 양성 반응을 관찰할 수 있었다 (Fig. 2).

### 2. mPGES의 면역조직화학적 발현

진행성 위암의 경우 림프절 전이 여부와 관계없이 mPGES에 대한 면역염색에서 세포질 염색이 관찰되었고, 조기위암군의 경우 림프절 전이가 없는 2예(9.5%)를 제외한 모든 증례가 세포질 염색을 보였다. 전이 림프절의 경우 조기위암군과 진행성 위암군 모두 세포질 염색을 보였다. mPGES 양성률과 림프절 전이 간 상관관계는 통계학적으로 유의한 양

의 상관관계가 있었다( $p < 0.005$ ). 위선종의 경우 3예(25%)는 음성이었으나, 나머지 9예(75%)는 세포질 염색이 관찰되어 통계학적으로 유의한 차이를 보였다( $p < 0.01$ ). (Fig. 3) (Table 3)

### 3. 15-PGDH의 면역조직화학적 발현

진행성 위암군의 경우 15-PGDH에 대한 세포질 염색은 림프절 전이 유무와 통계학적으로 유의한 상관관계가 없었다. 조기위암군의 경우 15-PGDH 음성군에서 림프절 전이가 잘 발생하는 경향을 보였으나 증례의 제한으로 통계학적 유의성은 확인할 수 없었다 (Fig. 4). 위선종의 경우 15-PGDH 양성소견이 통계학적으로 유의하게 관찰되었다( $p < 0.05$ ) (Fig. 5). 전이 림프절의 경우 증례의 한계로 진행성 위암군과 조기위암군간 통계학적 유의성은 확인할 수 없었으나 조기위암군의 경우 15-PGDH의 음성소견이 증가하는 경향을 보였다. (Table 4)

### 4. COX-2, mPGES 및 15-PGDH 면역발현의 상관성

COX-2, mPGES 및 15-PGDH 상호간 관련성에 대한 분석에서 COX-2와 mPGES 상호간, mPGES와 15-PGDH 상호간에는 유의한 상관관계가 없었다. 그러나 COX-2와 15-PGDH 상호간에는 통계학적으로 유의한 역상관관계가 있어, COX-2가 강하게 발현되는 경우 15-PGDH가 낮게 발현되는 경향을 보였다. (Table 5)

## 고 찰

각종 암의 발생 및 진행에 관여하는 인자를 밝혀 이의 적절한 조절을 통한 암 제어에 대한 연구가 지속되고 있으며 COX-2는 그중 대표적인 인자중 하나이다. COX-2는 염증의 시작과 유사분열 반응에 관여하는 유발형(inducible) 효소로서 PG를 합성하는데 관여한다. 몇몇 PGs중, 특히 PGE<sub>2</sub>는 혈관 형성을 촉진하고, 면역감시기능을 억제함으로써 종양형성 과정에 촉진자로서의 역할을 담당한다.<sup>1,3,4)</sup> COX-2의 합성 유도는 여러 가지 성장인자, 각종 cytokines, oncogenes, carcinogens, 그리고, tumor promoting ester 등에 의하며, 세포에 따라 lipopolysaccharide (LPS), interleukin(IL)-1 $\beta$ , tumor necrosis factor(TNF)- $\alpha$ , 그리고 활성산소 산물 등에 의해 조절된다.<sup>12)</sup> 또한 COX-2 발현은 발암 및 종양 형성과 관련이 있는데, 아스피린이나 다른 NSAIDs를 규칙적으로 복용한 집단 연구에서 결직장암의 발생이 40-50% 감소되었다는 보고가 있다.<sup>5,13)</sup> COX-2가 정확히 어떤 경로로 발암 과정에 관여하는지는 알려져 있지 않으나, COX-2 억제제 세포고사를 유도하고, 세포증식을 억제하며, bcl-2발현을 하향 조절하고,<sup>4,13)</sup> H-ras-transformed cells의 성장을 촉진하며,<sup>13)</sup> epidermal growth factor(EGF) 발현을 유도한다.<sup>3)</sup> COX-2의 여러 가지 기능 중에서 신생혈관 형성 조절측면에서 보면 COX는 혈관 내피세포 성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)의 발현을 유도하고, VEGF는 혈관내피세포의 mitogen으로 작용하여 종양 신생혈관을 형성하게 되고, 결국은 종양의 성장과 침습을 촉진시키게 된다.<sup>4)</sup> 따라서 최근의 연구는

COX 억제제의 사용은 발생중인 종양 내로의 혈관 성장을 차단할 수 있을 것으로 보고 있다.<sup>5)</sup> 종양에서 COX-2의 발현에 관한 보고에서 Kim 등<sup>14)</sup>은 후두의 편평세포암종에서 COX-2는 21예 중 16예에서 중등도 이상의 양성반응을 보였다고 하였고, Ann 등<sup>15)</sup>은 후두 유두종 5예에서 COX-2가 정량적, 정성적 방법 모두에서 정상 구강상피세포보다 강한 발현이 나타났다고 하여 COX-2의 발현이 종양의 형성과 관련이 있다고 하였다. 또한 Duminda 등<sup>16)</sup>은 식도 편평세포암종에서 COX-1은 정상세포와 암세포 모두에서 비특이적으로 발현하였으나 COX-2는 정상 구강상피에 비해 암세포에서 발현이 증가하여 COX-2 발현이 의의가 있다고 하였다.

COX-2와 비정상적인 PGE<sub>2</sub>의 생성을 매개로한 신호전달계가 종양세포의 증식 및 생존에 결정적 역할을 한다는 많은 연구가 있어왔지만 이들의 정확한 작용기전은 아직 밝혀져 있지 않다.<sup>17,18)</sup> PGE<sub>2</sub>는 G protein-coupled receptors (GPCRs)를 통하여 작용하며 GPCRs는 EGFR pathway에 관여하는 것으로 밝혀졌다.<sup>19-21)</sup> 따라서 비정상적인 PGE<sub>2</sub>에 의한 EGFR 및 Akt 활성화가 암세포의 성장과 생존에 관여한다.<sup>22)</sup> 게다가 PGE<sub>2</sub>는 MAPK/Erk 인산화를 통해서도 EGFR 인산화에 관여하는 것으로 밝혀졌다.<sup>10)</sup>

COX-2는 여러 가지 기전에 의하여 종양형성에 중요한 역할을 담당하며 그 중에서 COX-2의 작용에 의한 PGE<sub>2</sub>의 생성이 세포증식 및 혈관형성 등에 관여하여 종양의 형성 및 진행에 큰 역할을 담당하므로 PGE<sub>2</sub> 생성억제를 위한 COX-2 차단제 사용이 시도되었다.<sup>11,17,18)</sup> 그러나 COX-2 차단제는 PGE<sub>2</sub>의 생성만을 선택적으로 차단하지 않고 다른 물질들의 형성까지 차단하게 되어 그에 따르는 문제점을 드러내게 되었다. 특히 COX-2 억제에 따른 부작용중 심혈관질환의 발생 및 악화는

COX-2 억제제가 더 이상 암 화학예방제로서 안전치 못하여 사용의 제한을 받게 되었다.<sup>11,23)</sup>

최근 연구에 따르면 PGE<sub>2</sub>를 투여하면 종양진행이 가속화되며 대장암의 경우 PGE<sub>2</sub>의 분해효소인 PG dehydrogenase (PGDH)가 감소되는 것이 밝혀졌다.<sup>8,9)</sup> 그리고 담관암세포에서 PGE<sub>2</sub>는 MAPK/Erk 인산화를 일으켜 EGFR 인산화에 관여하는 것으로 밝혀졌다.<sup>10,22)</sup> 따라서 PGE<sub>2</sub>의 합성을 조절하는 PGE synthase (PGES) 및 분해를 담당하는 PGDH를 조절하여 COX-2 차단에 따른 각종 부작용의 위험을 줄이고 원하는 PGE<sub>2</sub>를 선택적으로 억제하는 효과적인 치료가 가능하리라 여겨진다.

Mann 등<sup>24)</sup>은 대장암에서 PGDH가 감소되는데 이는 EGF에 의하여 초래된다고 보고하였다. 즉 암세포가 만든 EGF는 Snail이 PGDH promoter에 결합하게 하고 전사(transcription)를 억제한다. 따라서 PGDH의 억제가 대장암을 위시한 많은 종류의 암에서 초래되고 Snail 발현의 상승은 PGDH의 감소와 관련된다고 가정하였다.

COX-2 생성과 PGDH 억제는 PGE<sub>2</sub>를 상승시킨다. 따라서 PGDH는 내인성 PGE<sub>2</sub>를 불활성화시켜 발암촉발성 매개자인 PGE<sub>2</sub>를 줄이게 된다.<sup>11)</sup> 본 연구에서도 COX-2 강양성을 보이는 군의 경우 PGDH 발현은 현저히 감소하는 결과를 보였고, 종양의 침습 및 전이 등 진행에 따라 PGDH 발현이 감소하는 경향을 보였다. 따라서 PGDH는 암 화학예방 약제로서 가치가 있을 것으로 생각되는데 PGDH가 PGI<sub>2</sub>를 분해하지 않아 COX-2 차단시 나타나는 여러 가지 심혈관계 부작용을 피하고 선택적으로 PGE<sub>2</sub>를 표적화할 수 있을 것이다. 그리고 EGFR 억제제는 PGDH를 유지시킴으로서 암을 치료하거나 예방하는데 사용할 수 있을 것으로 본다.

Murphey 등<sup>25)</sup>은 체외로 배설되는 PGE<sub>2</sub> 대사산물을 측정하면 항암치

료 반응을 모니터하는데 비침습적이고 경제적인 방법으로 사용될 수 있을 것으로 보고하였다.

그러나 본 실험의 경우 mPGES 활성 증가는 유의하게 관찰되나 15-PGDH 활성 감소는 뚜렷하지 않았다. 따라서 종양세포의 mPGES 활성 증가와 PGE<sub>2</sub>의 상승은 직접적으로 매우 밀접한 관련이 있을 것으로 생각되지만 종양세포의 PGE<sub>2</sub>의 상승은 15-PGDH 활성 감소와 유의한 상관관계가 없어 PGE<sub>2</sub>의 상승에 mPGES 활성 증가가 주도적인 역할을 담당하며 PGE<sub>2</sub>의 분해에는 15-PGDH 이외에도 어떤 다른 인자들의 관여가 있을 것으로 추정된다. 따라서 PGE<sub>2</sub>의 차단이나 억제를 통한 암의 치료적 접근은 mPGES 활성 억제를 통한 방법이 15-PGDH 활성 증가를 통한 방법보다 수월할 수 있다는 예측이 가능해진다.

본 실험의 결과를 토대로 15-PGDH의 활성에 따른 PGE<sub>2</sub>의 변화는 위선종의 형성과정은 물론 위암의 진행 및 전이과정에도 영향을 미치는 것으로 판단된다. 종양의 형성 및 진행에 PGE<sub>2</sub>의 역할이 중요할 것이라는 측면에서 살펴보면 mPGES 활성 증가 및 15-PGDH 활성 감소가 PGE<sub>2</sub>의 상승을 일으키므로 종양의 진행 및 전이가 초래될수록 mPGES 활성 증가 및 15-PGDH 활성 감소가 일반적으로 예측된다.

한편 eicosanoid 대사과정을 살펴보면 PGE<sub>2</sub> synthase 를 표적화하여 치료를 하면 종양의 치료에 효과적일 것으로 판단되는데 microsomal prostaglandin E synthase (mPGES)-1 이 관심거리이다. 이는 몇몇 인체암에서 상승되는 것으로 보고되었으며<sup>26,27)</sup> 이를 억제하여도 혈액응고 장애나 혈압상승을 일으키지 않아 장점으로 부각되고 있다.<sup>28)</sup>

본 연구에서 mPGES가 조기위암, 진행성 위암 그리고 선종에서 양성을 보이며 선종의 경우는 그 차이가 통계학적으로 유의하였다. 또한 COX-2가 강하게 발현되는 군에서 mPGES 발현이 증가하는 경향을 보

이나 통계학적으로 유의하지는 않았다. 본 실험 결과에서 나타난 COX-2 및 mPGES 염색 결과를 토대로 COX-2 및 mPGES는 위선종의 형성단계부터 관여하며 위암의 진행 및 전이에도 영향을 미치는 것으로 판단되고 mPGES에 의한 PGE<sub>2</sub>의 형성이 일정부분의 역할을 할 것으로 추정된다. 한편 mPGES 발현정도와 PGDH 발현간에는 상관관계가 없었다.

요약하면 COX-2의 상승에 따른 PGE<sub>2</sub>의 생성, PGE<sub>2</sub>의 합성에 관여하는 mPGES의 활성화, 그리고 PGE<sub>2</sub>의 분해를 좌우하는 PGDH의 활성이 위장의 전암병변인 선종은 물론 조기위암, 진행성위암, 그리고 이들 암의 림프절 전이에 어느 정도 중요한 역할을 담당하는 것으로 판단된다. 따라서 조직검체를 이용한 종양내 COX-2, mPGES 및 PGDH 발현의 면역조직화학적 측정은 물론 환자의 혈액 등을 이용한 COX-2, mPGES, PGDH 및 PGE<sub>2</sub>의 양을 정량, 정성적으로 측정하여 종양의 정확한 진단, 진행정도 및 예후를 예측할 수 있을 것으로 여겨진다. 또한 조직 또는 혈액을 통한 이들 인자의 발현여부 및 그 정도에 대한 정보를 토대로 그간 COX-2 차단제 사용에 따른 심각한 심혈관계 부작용 우려없이 효과적인 항암치료 보조제나 암 화학예방약제로서 mPGES 억제제 및 PGDH의 사용을 고려할 수 있을 것으로 판단된다.

## 결 론

한국인에 매우 흔하게 발생하지만 PGE<sub>2</sub>에 대한 연구가 없는 위암을 대상으로 COX-2 발현양상을 평가하고, mPGES와 15-PGDH의 작용에 따른 PGE<sub>2</sub> 변화를 예측하여 이들과 종양의 진행 및 전이간의 상관성을 검토한 결과 COX-2의 상승에 따른 PGE<sub>2</sub>의 생성, PGE<sub>2</sub>의 합성에 관여하는 mPGES의 활성화, 그리고 PGE<sub>2</sub>의 분해를 좌우하는 PGDH의 활성이 위장의 전암병변인 선종은 물론 조기위암, 진행성위암, 그리고 이들 암의 림프절 전이에 어느 정도 중요한 역할을 담당하는 것으로 판단된다.

또한 COX-2 차단제 사용에 따른 심각한 심혈관계 부작용 우려없이 효과적인 항암치료 보조제나 암 화학예방약제로서 mPGES 억제제 및 PGDH의 사용을 고려할 수 있을 것으로 판단된다.



## 참고문헌

1. Williams CS, Mann M, DuBois RN. *The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development. Oncogene 1999;18:7908-16.*
2. Callejas NA, Casado M, Diaz-Guerra MJM, Bosca L, Martin-Sanz P. *Expression of cyclooxygenase-2 promotes the release of matrix metalloproteinase-2 and -9 in fetal rat hepatocytes. Hepatology 2001;33:860-7.*
3. Kinoshita T, Takahashi Y, Sakashita T, Inoue H, Tanabe T, Yoshimoto T. *Growth stimulation and induction of epidermal growth factor receptor by overexpression of cyclooxygenase-1 and -2 in human colon carcinoma cells. Biochem Biophys Acta 1999;1438:120-30.*
4. Ben-Av P, Crofford LJ, Wilder RL, Hla T. *Induction of vascular endothelial growth factor expression in synovial fibroblasts by prostaglandin E and interleukin-1: A potential mechanism for inflammatory angiogenesis. FEBS Lett 1995;372:83-7.*
5. Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT, et al. *Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. Cancer Res 2000;60:1306-11.*

6. 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.*
7. Gupta RA, Dubois RN. *Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2. Nat Rev Cancer 2001;1:11-21.*
8. Wang D, Wang H, Shi Q, et al. *Prostaglandin E(2) promotes colorectal adenoma growth via transactivation of the nuclear peroxisome proliferator-activated receptor delta. Cancer Cell 2004;6:285-95.*
9. Backlund MG, Mann JR, Holla VR, et al. *15-Hydroxyprostaglandin dehydrogenase is down-regulated in colorectal cancer. J Biol Chem 2005;280:3217-23.*
10. Zhang L, Jiang L, Sun Q, et al. *Prostaglandin E<sub>2</sub> enhances mitogen-activated protein kinase/Erk pathway in human cholangiocarcinoma cells: involvement of EP1 receptor, calcium and EGF receptors signaling. Mol Cell Biochem 2007;305:19-26.*
11. Howe LR. *Inflammation and breast cancer Cyclooxygenase/prostaglandin signaling and breast cancer. Breast Cancer Res 2007;9:210.*
12. Martin-Sanz P, Callejas NA, Casado M, Diaz-Guerra MJ, Bosca L. *Expression of cyclooxygenase-2 in fetal rat*

*hepatocytes stimulated with lipopolysaccharide and pro-inflammatory cytokines. Br J Pharmacol 1998;125:1313-9.*

13. 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.*

14. Kim KH, Cho KH, Lee KS, et al. *Expression of cyclooxygenase 1 and 2 in laryngeal squamous cell carcinoma. Korean J Otolaryngol 2001;44:957-61.*

15. Ann BR, Sanjoy KD, Daniel EB, Larry AH, Thomas RS. *Characterization of cyclooxygenase in laryngeal papilloma by molecular techniques. Laryngoscope 1999;109:1137-41.*

16. Duminda R, Joe T, Mark JR, et al. *Expression of cyclooxygenase-2 in human squamous cell carcinoma of the esophagus: an immunohistochemical survey. Anticancer Res 1999;19:171-4.*

17. Harris RE, Beebe-Donk J, Doss H, Burr Doss D. *Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective COX-2 blockade (review). Oncol Rep 2005;13:559-83.*

18. Brown JR, DuBois RN. *COX-2: a molecular target for colorectal cancer prevention. J Clin Oncol. 2005;23:2840-55.*

19. Bos CL, Richel DJ, Ritsema T, Peppelenbosch MP,

Versteeg HH. *Prostanoids and prostanoid receptors in signal transduction. Int J Biochem Cell Biol* 2004;36:1187-205.

20. Hart S, Fischer OM, Prenzel N, et al. *GPCR-induced migration of breast carcinoma cells depends on both EGFR signal transactivation and EGFR-independent pathways. Biol Chem* 2005;386:845-55.

21. Pai R, Soreghan B, Szabo IL, Pavelka M, Baatar D, Tarnawski AS. *Prostaglandin E2 transactivates EGF receptor: a novel mechanism for promoting colon cancer growth and gastrointestinal hypertrophy. Nat Med* 2002;8:289-93.

22. Han C, Wu T. *Cyclooxygenase-2-derived prostaglandin E2 promotes human cholangiocarcinoma cell growth and invasion through EP1 receptor-mediated activation of the epidermal growth factor receptor and Akt. J Biol Chem* 2005;280:24053-63.

23. Senior K. *COX-2 inhibitors: cancer prevention or cardiovascular risk? Lancet Oncol.* 2005;6:68.

24. Mann JR, Backlund MG, Buchanan FG, et al. *Repression of prostaglandin dehydrogenase by epidermal growth factor and snail increases prostaglandin E2 and promotes cancer progression. Cancer Res.* 2006;66:6649-56.

25. Murphey LJ, Williams MK, Sanchez SC, et al. *Quantification of the major urinary metabolite of PGE2 by a*

*liquid chromatographic/mass spectrometric assay: determination of cyclooxygenase-specific PGE<sub>2</sub> synthesis in healthy humans and those with lung cancer. Anal Biochem 2004;334:266-75.*

26. Yoshimatsu K, Altorki NK, Golijanin D, et al. *Inducible prostaglandin E synthase is overexpressed in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2001;7:2669-74.*

27. Mehrotra S, Morimiya A, Agarwal B, Konger R, Badve S. *Microsomal prostaglandin E<sub>2</sub> synthase-1 in breast cancer: a potential target for therapy. J Pathol 2006;208:356-63.*

28. Cheng Y, Wang M, Yu Y, Lawson J, Funk CD, Fitzgerald GA. *Cyclooxygenases, microsomal prostaglandin E synthase-1, and cardiovascular function. J Clin Invest 2006;116:1391-9.*

Table 1. Clinical, epidemiologic, and histopathologic characteristics of 60 patients with gastric neoplasm

Characteristic	AGC (%)	EGC (%)	Adenoma (%)	Total
No. of patients	24(40)	24(40)	12(20)	60
Age(yrs.)				
Mean	60.1	54.7	64.2	
Range	25-77	30-71	52-86	
Gender				
Male	19(79)	15(63)	11(92)	45
Female	5(21)	9(37)	1(8)	15
Lymph node metastasis				
Yes	18(75)	3(13)		
No	6(25)	21(87)		
Histopathologic grade				
W/D	2(8)	6(25)	L/G 7(58.3)	
M/D	10(42)	6(25)	H/G 5(41.7)	
P/D	12(50)	12(50)		
Lauren's type				
Intestinal	13(54)	16(67)		
Diffuse	6(25)	6(25)		
Mixed	5(21)	2(8)		
Histologic type				
Tubular			11(92)*	
Villous			0	
Villotubular			1(8)	

AGC: advanced gastric carcinoma, EGC: early gastric carcinoma, W/D: well differentiated, M/D: moderately differentiated, P/D: poorly differentiated, L/G: low grade, H/G: high grade

\* A case of focal malignant transformation was included.

Table 2. Immunoreactivity of COX-2 in gastric neoplasm and metastatic lymph node (%)

Immunoreactivity	AGC <sup>†</sup>		EGC		Adenoma	Meta-LN	
	LN- / LN+ <sup>‡</sup>		LN- / LN+			AGC <sup>‡</sup>	EGC
Negative	1(4.2)		3(12.5)		3(25)	0	0
	1(16.7)/0		3(14.3)/0				
Weak	6(25)		9(37.5)		5(41.7)	1(5.6)	0
	4(66.7)/2(11.1)		9(42.9)/0				
Moderate	7(29.2)		7(29.2)		4(33.3) <sup>*</sup>	6(33.3)	1(33.3)
	1(16.7)/6(33.3)		7(33.3)/0				
Strong	10(41.7)		5(20.8)		0	11(61.1)	2(66.7)
	0/10(55.6)		2(9.5)/3(100)				
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>18</b>	<b>21</b>	<b>3</b>	<b>12</b>	<b>18</b>	<b>3</b>

AGC: advanced gastric carcinoma, EGC: early gastric carcinoma, Meta-LN: metastatic lymph node, LN-: negative lymph node metastasis, LN+: positive lymph node metastasis

<sup>\*</sup> A case of focal malignant transformation was included.

<sup>†</sup> Immunoreactivity was statistically significant in the positive lymph node group compared to the negative lymph node group of the advanced gastric carcinoma patients,  $p < 0.05$ .

<sup>‡</sup> Immunoreactivity had a statistically significant positive correlation with lymph node metastasis,  $p < 0.005$ .

Table 3. Immunoreactivity of mPGES in gastric neoplasm and metastatic lymph node (%)

Immunoreactivity	AGC		EGC		Adenoma <sup>†</sup>	Meta-LN	
	LN- / LN+	LN- / LN+	LN- / LN+	LN- / LN+		AGC	EGC
Negative	0	0	2(9.5)	0	3(25)	0	0
Positive <sup>‡</sup>	6(100)	18(100)	19(90.5)	3(100)	9(75) <sup>*</sup>	18(100)	3(100)
Total	6	18	21	3	12	18	3

AGC: advanced gastric carcinoma, EGC: early gastric carcinoma, Meta-LN: metastatic lymph node, LN-: negative lymph node metastasis, LN+: positive lymph node metastasis

<sup>\*</sup> A case of focal malignant transformation was included.

<sup>†</sup> Immunoreactivity was statistically significant in the adenoma group patients,  $p < 0.01$ .

<sup>‡</sup> Immunoreactivity had a statistically significant positive correlation with lymph node metastasis,  $p < 0.005$ .



Table 4. Immunoreactivity of 15-PGDH in gastric neoplasm and metastatic lymph node (%)

Immunoreactivity	AGC		EGC		Adenoma <sup>†</sup>	Meta-LN	
	LN- / LN+	LN- / LN+	LN- / LN+	LN- / LN+		AGC	EGC
Negative	2(33.3)	5(27.8)	6(28.6)	2(66.6)	2(16.7)	9(50)	2(66.7)
Faint	3(50)	12(66.7)	11(52.3)	1(33.3)	3(25) <sup>*</sup>	8(44.4)	1(33.3)
Strong	1(16.7)	1(5.6)	4(33.3)	0	7(58.3)	1(5.6)	0
Total	6	18	21	3	12	18	3

AGC: advanced gastric carcinoma, EGC: early gastric carcinoma, Meta-LN: metastatic lymph node, LN-: negative lymph node metastasis, LN+: positive lymph node metastasis

<sup>\*</sup> A case of focal malignant transformation was included.

<sup>†</sup> Immunoreactivity was statistically significant in the adenoma group patients,  $p < 0.05$ .

Table 5. Correlation among the immunoreactivity of COX-2, mPGES and 15-PGDH in gastric neoplasm and metastatic lymph node

	mPGES		15-PGDH		
	0	+	0	1+	2+
COX-2					
0	4(80)	3(4)	3(11)	1(3)	3(21)
1+	1(20)	20(26)	9(32)	6(15)	6(43)
2+	0	25(33)	1(4)	22(56)	2(14)
3+ <sup>*</sup>	0	28(37)	15(53)	10(26)	3(21)
mPGES					
0			2(7)	2(5)	1(7)
+			26(93)	37(95)	13(93)
Total	5	76	28	39	14

<sup>\*</sup> Strong immunoreactivity for COX-2 had statistically significant reverse correlation with the 15-PGDH expression,  $p < 0.05$ .

## *Legends for figures*

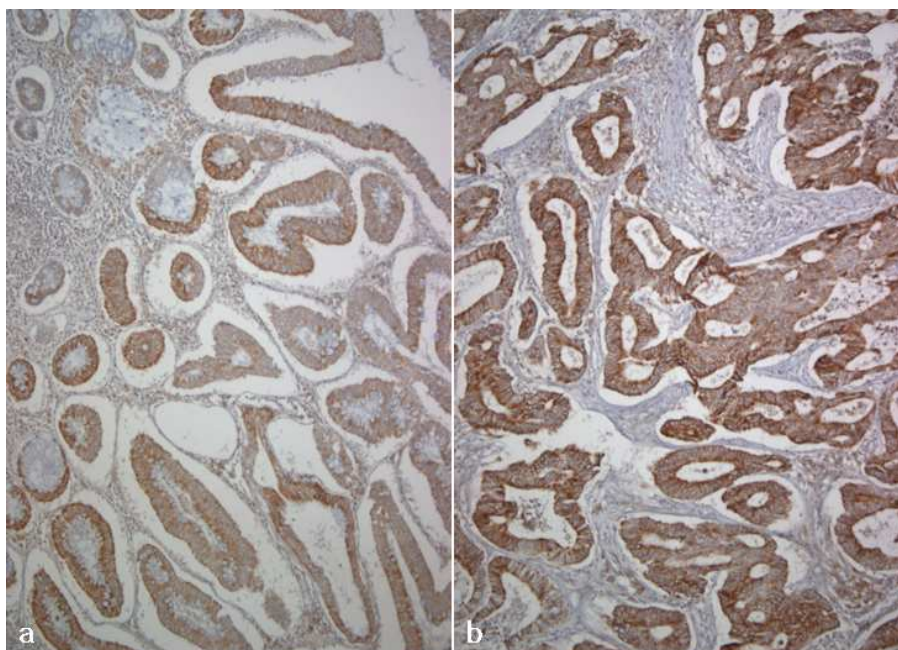
Figure 1. Immunohistochemical staining of gastric adenoma (a) and adenocarcinoma (b) for COX-2. Moderate and strong immunoreactivity in adenoma and adenocarcinoma were demonstrated, respectively. (LSAB method, counterstained with hematoxylin, x100)

Figure 2. Immunohistochemical staining of gastric adenocarcinoma for COX-2. Scattered cancer cells around the deep infiltrating margin showed strong immunoreactivity. (LSAB method, counterstained with hematoxylin, x100)

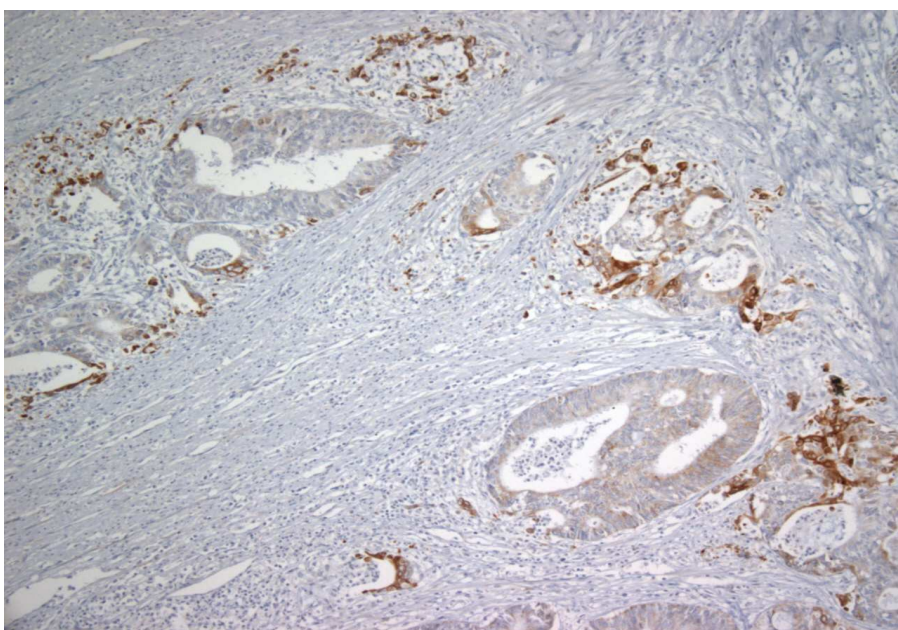
Figure 3. Immunohistochemical staining of gastric adenoma (a) and adenocarcinoma (b) for mPGES. Positive immunoreactivity was identified predominantly along the luminal border in the adenoma. Diffuse immunoreactivity was identified in the adenocarcinoma. (LSAB method, counterstained with hematoxylin, x100)

Figure 4. Immunohistochemical staining of gastric adenocarcinoma for 15-PGDH. a: negative staining, b: strong positive staining. Diffuse cytoplasmic staining was noted. (LSAB method, counterstained with hematoxylin, x200)

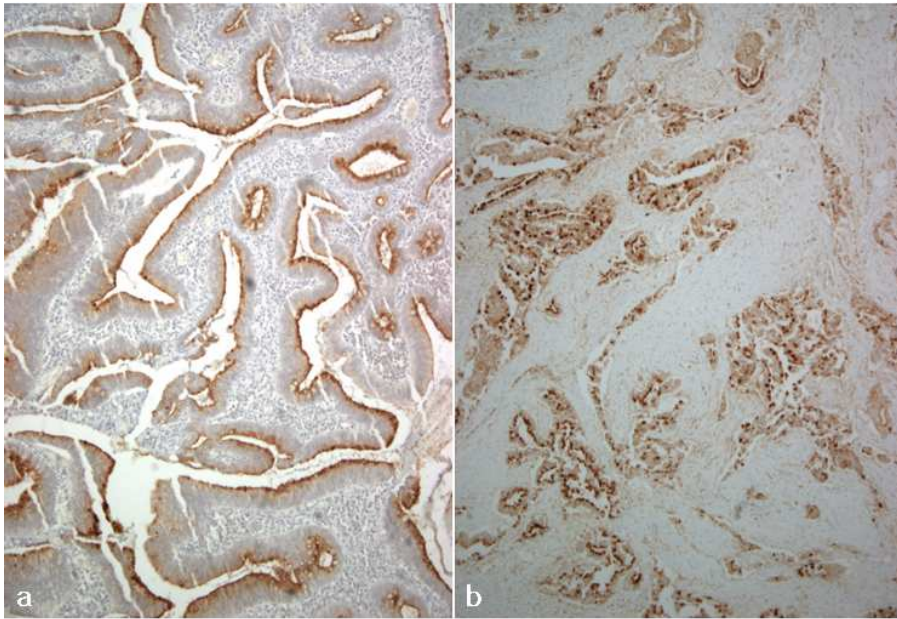
Figure 5. Immunohistochemical staining of gastric adenoma for 15-PGDH. Diffuse cytoplasmic staining was identified. (LSAB method, counterstained with hematoxylin, x100)



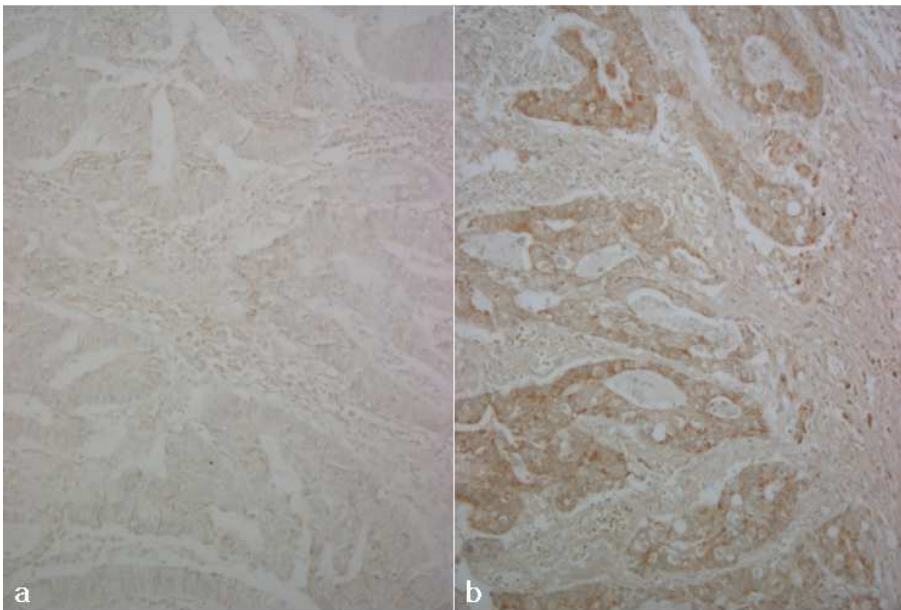
*Figure 1*



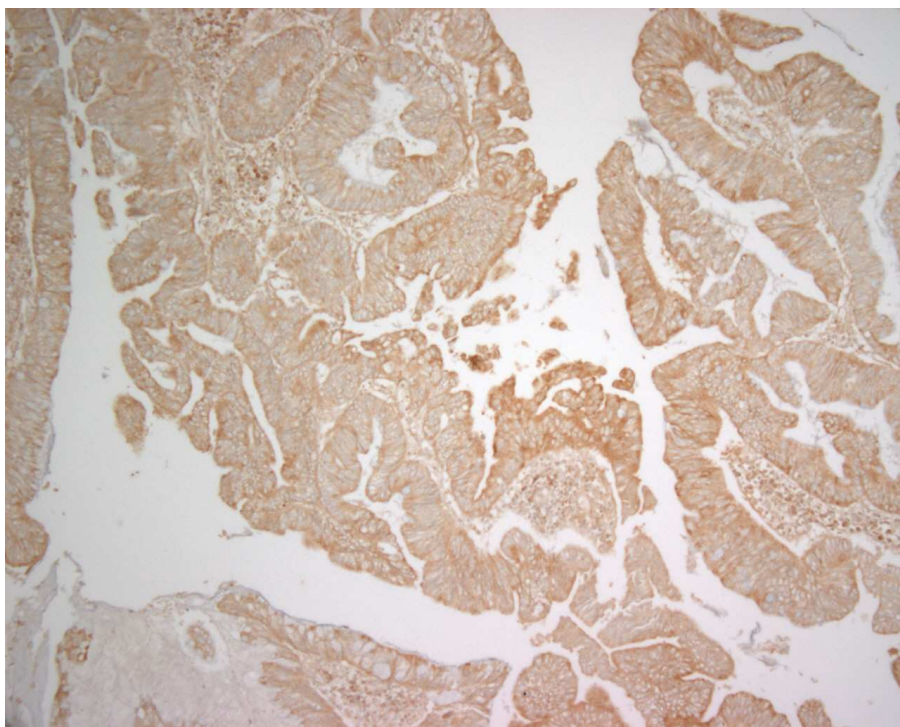
*Figure 2*



*Figure 3*



*Figure 4*



*Figure 5*