

## 消化器癌における COX-2 発現：発癌予防，治療の標的として (1)

## 大腸癌と COX-2

東京女子医科大学東医療センター外科

ヨシマツ カズヒコ オガワ ケンジ  
吉松 和彦・小川 健治

(受理 平成19年5月15日)

Expression of COX-2 in Gastrointestinal Cancer: As a Target for Cancer Prevention and Therapy (1)  
Colorectal Cancer and COX-2

Kazuhiko YOSHIMATSU and Kenji OGAWA

Department of Surgery, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

Prostaglandin (PG) E<sub>2</sub> plays a key role in colon carcinogenesis. Evidence continues to accumulate that cyclooxygenase (COX)-2, an inducible COX isoform, represents a potential pharmacological target for the prevention and treatment of cancer, including tumors affecting the large bowel. Several mechanisms of COX-2-related tumor promotion have been identified. Some (such as induction of cell proliferation, angiogenesis or local immunosuppression, inhibition of apoptosis, increase in cell motility) are dependent on PGE<sub>2</sub> production. COX-2 expression has been demonstrated in the epithelial cells of colorectal cancers and adenomas. Studies in experimental models of colon carcinogenesis show that selective COX-1 or COX-2 inhibitors reduce tumor formation and growth. Clinical studies have been initiated to determine the chemo-preventive effects of selective COX-2 inhibitors in patients with familial adenomatous polyposis. However, meta-analysis has revealed that COX-2 inhibitors can actuate cardiovascular events. Therefore, the possibility of cardiovascular effects will need to be taken into account in assessing the potential ability of any of these drugs to prevent neoplasia in the large bowel.

Since PGE<sub>2</sub> was involved in most events related to carcinogenesis, further examinations focusing on microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1), which is a catalyst in PGE<sub>2</sub> production, EP receptors, the receptors for PGE<sub>2</sub> that contribute to proliferation signaling, and 15-prostaglandin dehydrogenase (15-PGDH), which degrades PGE<sub>2</sub> as a tumor suppressor, should all be targeted in the quest for colon cancer prevention and therapy. The need is therefore not for simple COX-2-related preventive and therapeutic models to be prepared, but detailed analyses that assist in the clarification of PGE<sub>2</sub>-related carcinogenesis.

**Key words:** cyclooxygenase-2, prostaglandin E<sub>2</sub>, COX-2 inhibitors, colorectal cancer

## はじめに

Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) の長期使用者に大腸癌の発生が少ないという疫学的な研究<sup>1)~4)</sup>を発端に，NSAIDs の標的酵素である cyclooxygenase (COX) により産生される prostaglandin (PG) が発癌に関わるといういくつかの報告がなされた<sup>5)~7)</sup>。

PG は非常に多くの生理的あるいは病的な働きを持つホルモン様生理活性物質で，オートクラインの

あるいはパラクライン的に微小環境で働く<sup>8)</sup>。COX-2 や COX-2 で産生された PGE<sub>2</sub> は非常に多くの前癌病変や癌組織で過剰発現しており<sup>9)~22)</sup>，動物モデルでは COX-2 inhibitor に大腸癌，乳癌，食道癌，肺癌，口腔癌の予防効果があることが示されている<sup>23)~28)</sup>。こうした知見から，COX-2 inhibitor は消炎鎮痛剤としてばかりではなく，癌の予防や治療薬としての効果が期待されている。

本稿では，① COX-2 の大腸発癌に関わるエビデン

ス, ② COX-2 の癌の生物学的特性への関与, ③ 選択的 COX-2 inhibitor による抗腫瘍効果, ④ 家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis : FAP) や散発性大腸ポリープ患者における選択的 COX-2 inhibitor を用いた臨床試験, ⑤ 現在の問題点と将来展望について概説する。

### 1. COX-2 の大腸発癌に関わるエビデンス

#### 大腸腫瘍における COX-2 の発現

大腸癌では, 種々のプロスタノイドの中でもとくに PGE<sub>2</sub> の産生が増加している<sup>23)</sup>. FAP の腫瘍組織内で PGE<sub>2</sub> が過剰産生されているため PGE<sub>2</sub> は発癌に関わると考えられ<sup>24)</sup>, いくつかの培養細胞や動物モデルを用いた解析から大腸発癌における PGE<sub>2</sub> の重要性が確認されている. アラキドン酸から COX-1 あるいは COX-2 で変換された PGH<sub>2</sub> は, 最終的には細胞特異的な PGE 合成酵素により PGE<sub>2</sub> に変換される. これまで同定されているいくつかの PGE 合成酵素のうち, 誘導型の microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1)<sup>25)26)</sup> と構成型の cytosolic prostaglandin E synthase (cPGES)<sup>27)</sup> に関する知見は多く, 興味あることに cPGES は同じ構成型の COX-1 と, mPGES-1 は同じく誘導型の COX-2 と機能的な関連がみられる. 腫瘍組織内で過剰発現した COX-2 で変換された PGH<sub>2</sub> を有効に PGE<sub>2</sub> に変換するには, cPGES ではなく mPGES-1 が同時に発現する必要がある (図 1).

COX-2 と mPGES-1 の過剰発現は, 大腸, 肺, 頭頸部, 乳房, 胃, 子宮, 陰茎癌で認められ, その発癌への関与が示唆される (図 2)<sup>22)28)~32)</sup>. さらに, COX-2 と mPGES-1 は APC<sup>d716</sup> mice の消化管ポリープの間質の線維芽細胞でも発現がみられ<sup>33)</sup>, これは産生された PGE<sub>2</sub> がポリープ形成にも何らかの影響を与えることを意味する.

### 2. COX-2 の癌の生物学的特性への関与 (図 3)

#### 1) アポトーシス抑制

消化管の細胞数は, 細胞増殖とアポトーシスによる細胞死のバランスで規定されているが, 大腸の前癌病変や悪性病変ではアポトーシスの減少が認められる. アポトーシスはその誘導と抑制のバランスで調整されているが, これは細胞ごとに異なる. アポトーシス関連のいくつかの分子のうち, 抑制分子である Bcl-2 は COX-2 が発現するラット腸上皮細胞を酪酸塩 (butyrate) で刺激すると増加し, アポトーシス抵抗性となることが知られ<sup>34)</sup>, ヒト大腸癌細胞に PGE<sub>2</sub> を添加しても同様の効果が認められる<sup>34)</sup>. 他

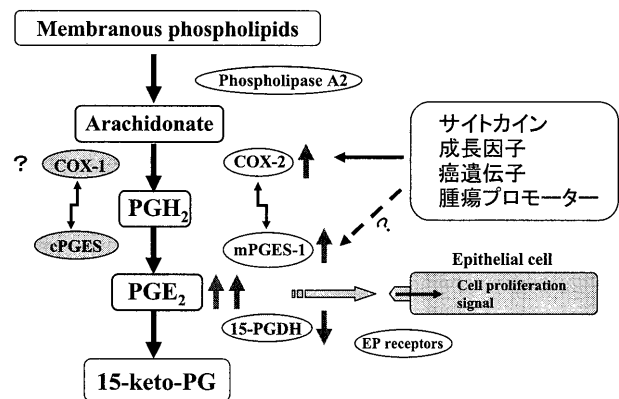


図 1 COX-2 の産生と代謝経路

cPGES と COX-1, mPGES-1 と COX-2 は機能的な関連を示す. サイトカイン, 成長因子, 癌遺伝子, 腫瘍プロモーターなどが誘導する COX-2 によりアラキドン酸から変換された PGH<sub>2</sub> は, さらに mPGES-1 (一部のサイトカインや腫瘍プロモーターによる誘導が確認されている) により効率よく PGE<sub>2</sub> に変換される. PGE<sub>2</sub> は細胞表面の EP receptor を介し, 細胞増殖などのシグナルを伝達する. なお, PGE<sub>2</sub> は 15-PGDH により不活化される. 大腸癌をはじめ腫瘍組織では, COX-2, mPGES-1 の過剰発現, 15-PGDH の発現低下, その結果として PGE<sub>2</sub> の過剰発現がみられる (←).

方, NSAIDs の sulindac sulfide で処理するとその COX-2 で誘導されたアポトーシス抵抗性は解除される<sup>35)</sup>. COX-2 と癌の関連について, COX-2 によるアポトーシスの抑制で異常細胞が排除されないままに存在すれば, それに伴う遺伝子異常の蓄積が起りやすくなり, 発癌リスクは増加すると考えられる.

#### 2) 血管新生

腫瘍増殖には血流の供給が不可欠なため, 腫瘍細胞はしばしば血管新生を促す vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF), platelet-derived growth factor (PDGF) などの血管新生因子を分泌する. 大腸癌細胞に COX-2 が過剰発現すると VEGF 産生が増加し, 内皮細胞の遊走と管状形成が認められる<sup>36)</sup>. また, 別の COX-2 発現大腸癌細胞を内皮細胞と共培養すると恒常的に血管新生が刺激されるが, これらの現象は COX-2 inhibitor で解除されることが知られる<sup>36)</sup>.

#### 3) 浸潤

癌が局所に浸潤し, 他臓器に転移を形成するための主要なイベントの 1 つは細胞の移動能である. ヒト大腸癌細胞株に恒常的に COX-2 を発現させると PGs 産生が増加し, COX-2 発現のない親株に比べ浸潤能を獲得する<sup>37)</sup>. この浸潤能は細胞基底膜のマト

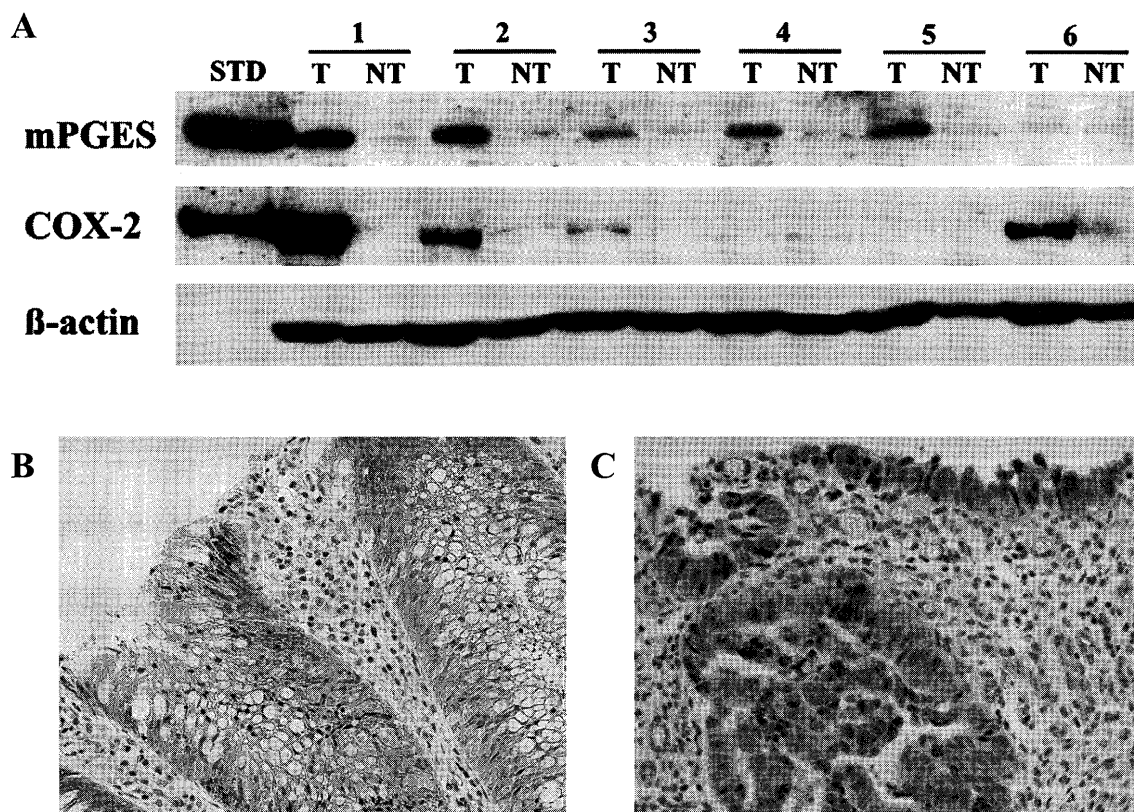


図2 大腸腫瘍における COX-2 および mPGES-1 の過剰発現

- (A) COX-2 および mPGES-1 蛋白は、癌部 (T) では非癌部 (NT) に比べ過剰発現している (ウェスタンブロット)。  
 (B) 大腸腺種 (ポリープ) における COX-2 の発現。COX-2 は腫瘍細胞と間質細胞にみられる (免疫染色)。  
 (C) 大腸癌における COX-2 の発現。COX-2 は癌細胞を中心にみられる (免疫染色)。

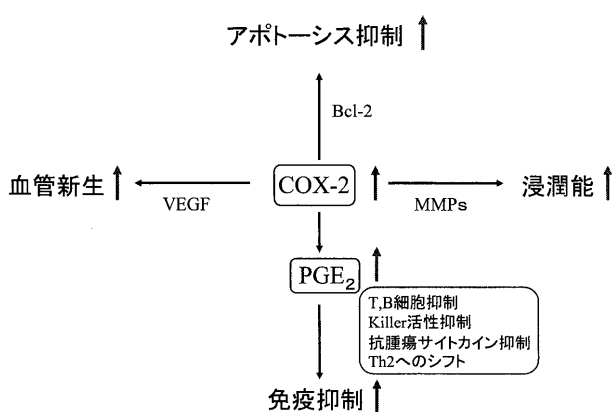


図3 COX-2の腫瘍増殖への関与

腫瘍組織に誘導された COX-2 は、アポトーシスを抑制し、血管新生を増強させ、腫瘍細胞に浸潤能を獲得させる。さらに、PGE<sub>2</sub> を誘導し、免疫抑制を惹起する (←)。この COX-2 から PGE<sub>2</sub> の過剰発現が、発癌に関与し、癌の増殖、浸潤、転移などを促す。

リックスを消化する酵素である membrane metalloproteinase-2 の活性化や membrane-type metalloproteinase-1 の mRNA 増加と関連し、これら COX-2 により得られた浸潤能は、前述の sulindac sulfide で消失することも確認されている<sup>37)</sup>。

#### 4) 免疫抑制

腫瘍の増殖に関わる因子として、局所の免疫抑制がある<sup>38)</sup>。腫瘍細胞から放出される colony stimulation factor により活性化した単球マクロファージは PGE<sub>2</sub> を産生するが、これにより抗腫瘍性サイトカインや T-cell, B-cell の増殖抑制, NK 細胞の殺細胞効果の抑制が引き起こされる。一方、PGE<sub>2</sub> は免疫抑制効果を持つ interleukin (IL)-10 を増加させ、Th1 cytokine の産生を抑制し、逆に Th2 type の反応を増強し<sup>39)</sup>、Th1/2 バランスを腫瘍免疫に不利となる Th2 へとシフトさせるといわれる<sup>40)</sup>。こうしたメカニズムにより、COX-2 で産生された PGE<sub>2</sub> により細胞性免疫は低下し、抗腫瘍免疫は抑制される。

### 3. 選択的 COX-2 inhibitor による抗腫瘍効果

#### 1) 発癌抑制効果

FAP のマウスモデルである APC<sup>Δ716</sup> マウスに COX-2 を不活化する形質を掛け合わせると、COX-2 を通常に発現するマウスと比べ小腸や大腸に発生するポリープの数と大きさは減少した<sup>41)</sup>。さらに別の FAP のマウスモデルである APC<sup>Min</sup> マウスでは、COX-2 inhibitor である sulindac の投与で小腸のポリープ形成が減少した<sup>42)</sup>。前述したように APC<sup>Δ716</sup> マウスではポリープ間質の線維芽細胞に COX-2 と mPGES-1 が発現しており、ポリープ形成の場では PGE<sub>2</sub> が効率よく産生されている。さらに、COX-2 と mPGES-1 により産生された PGE<sub>2</sub> は、EP2 receptor を介して血管新生を増強させ、腫瘍増殖に重要な epidermal growth factor (EGF) receptor も活性化させる<sup>43)44)</sup>。COX-2 inhibitor の抗腫瘍効果について、これらの現象を抑制することで説明されることが多い。しかし、COX-2 の抑制とは関係なく誘導される抗腫瘍性も報告されており、その抗腫瘍効果にはいくつかの複雑なメカニズムが想定されている。

#### 2) 転移抑制効果

COX-2 inhibitor である JTE-522, NS-398, rofecoxib, etodolac などの抑制効果についてはいくつかの知見があり、いずれも動物の肝転移モデルで肝転移の結節数を減少させたと報告されている<sup>45)~56)</sup>。肝転移の形成にはいくつかのステップがあるが、これら薬剤による転移抑制効果は各薬剤により抑制するステップが異なる。NS-398 では cyclin D1 の発現抑制による細胞増殖の抑制<sup>46)</sup>、matrix metalloproteinase (MMP)-2 と MMP-9 タンパクや活性の抑制による浸潤能の抑制が報告され<sup>49)</sup>、JTE-522 では VEGF 由来の血管新生抑制<sup>48)</sup> と MMP-2 分泌抑制による浸潤能の低下が、Etodolac では MMP-9 活性低下による浸潤能の抑制<sup>56)</sup>が報告されている。

### 4. 家族性大腸腺腫症 (FAP) や散発性大腸ポリープ患者における選択的 COX-2 inhibitor を用いた臨床試験

Steinbach らは 77 名の FAP 患者を対象に、そのポリープに対する celecoxib の効果を臨床試験で検討した。Celecoxib を 1 日 100mg または 400mg あるいは placebo を各 6 ヶ月間投与し、celecoxib 400mg 投与患者は placebo に比べてポリープ数で 28.0%、大きさで 30.7% の減少を認めた<sup>57)</sup>。Higuchi らは 21 名の FAP 患者の直腸ポリープに rofecoxib を 9 ヶ月間投与し、rofecoxib 投与群は placebo に比べてポ

リープ数は有意に減少し、一方で有害事象の発現に差はなかったと報告した<sup>58)</sup>。しかし、治療の中止でポリープの数や大きさは増加し、COX-2 inhibitor の効果の維持には長期投与の必要性が示唆された<sup>59)</sup>。さらに sulindac 抵抗性の患者や腺癌発生の報告もみられる<sup>60)~63)</sup>。

FAP 患者における COX-2 inhibitor による治療の位置づけは、予防的大腸全摘術に代わり得るものではなく、その手術時期を先に延ばすためあるいは大腸全摘術後の残存直腸におけるポリープの再発予防にあると考えられる。

通常型の散発性大腸ポリープに関しては、最近、大規模臨床試験の報告がなされ、ポリペクトミー後 3 年でのポリープ発生率は各試験とも COX-2 inhibitors により減少した<sup>64)~66)</sup>。しかし、celecoxib, rofecoxib いずれの薬剤も心血管への有害反応は有意に増加し、現時点では本薬剤のポリープに対する日常的使用は推奨できないとの結論であった。

### 5. 現在の問題点と将来展望

以上述べてきたように、COX-2 は発癌、さらにその増殖、浸潤、転移に関わることが証明されており、COX-2 inhibitor は癌の予防や転移抑制に有用な薬剤と位置づけられつつある。その有害事象について、CLASS trial<sup>67)</sup> や Vioxx trial<sup>68)</sup> といった大規模試験から、全体的にみれば非選択的 NSAIDs に比べて差はないといえるが、meta-analysis の結果ではアスピリンに比べて有意に心血管への有害反応が多くみられた。したがって、COX-2 inhibitor の癌予防効果の評価や臨床応用にあたっては、これら心血管への有害事象を考慮する必要がある<sup>69)</sup>。

Cheng らはマウスモデルを用い、mPGES-1 を抑制して PGE<sub>2</sub> を減少させれば PGI<sub>2</sub> の発現に変化はなく、血栓形成や血圧に影響しないことを報告した<sup>67)</sup>。COX-2 inhibitor による心血管への有害反応は PGI<sub>2</sub> や thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) の抑制により発生するが、mPGES-1 の選択的阻害剤を用いればこれらの有害反応を避けながら PGE<sub>2</sub> を減少させ得るとの成績で、今後、こうした薬剤の開発が期待される。

最近、PGE<sub>2</sub> を不活化する酵素で、正常大腸粘膜では高発現している 15-prostaglandin dehydrogenase (15-PGDH) が、大腸癌組織では発現が低下していることが明らかとなった。また、大腸癌に発現している 15-PGDH には腫瘍抑制活性がみられ<sup>71)~73)</sup>、大腸癌組織での PGE<sub>2</sub> の維持と蓄積に重要な役割を果たしていることが判明している。

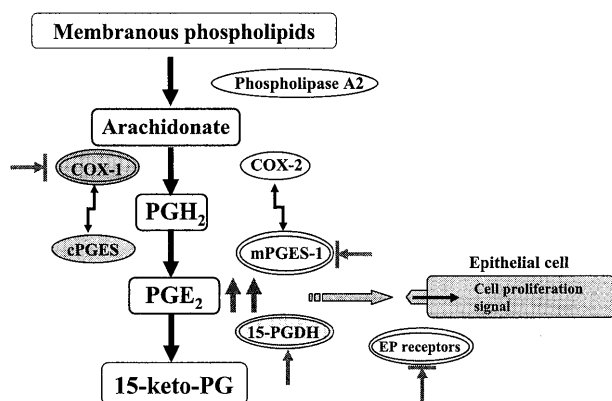


図4 PGE<sub>2</sub>関連の標的分子

COX-2以外の癌の予防や治療における標的(二重丸)。標的の阻害で効果が期待されるものT←, 標的の増強で効果が期待できるもの←。

このようにPGE<sub>2</sub>が発癌における多くのイベントに関わっていることを考えれば<sup>74)</sup>, 今後, 多くの組織で過剰発現しているmPGES-1やPGE<sub>2</sub>の増殖のシグナル伝達に関わるEP receptors, そして腫瘍抑制因子としての15-PGDHなど, 癌予防や治療の標的分子としてさらに検討を加える必要がある。また, 今まで癌化への関わりはないとされてきたCOX-1が癌化に関与するとのデータも報告されており<sup>33)74)75)</sup>, これも標的分子として興味深い(図4)。

ここまで大腸癌を中心に癌とCOX-2の関連について述べ, 癌の予防あるいは治療的モデルなどについて概説してきた。繰り返すようであるが, 癌とCOX-2との関わりは決して単純なものではない。COX-2からPGE<sub>2</sub>にいたるカスケードと発癌やその増殖, 浸潤, 転移との関連をさらに深く解明する必要があるし, その標的分子に基づく癌の予防や治療を確立するには, 基礎と臨床が連携した詳細な解析と検討, translational researchが不可欠である。

#### 文 献

- 1) Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW et al: Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* **325**: 1593-1596, 1991
- 2) Thun MJ, Namboodiri MM, Calle EE et al: Aspirin use and risk of fatal colon cancer. *Cancer Res* **53**: 1322-1327, 1993
- 3) Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ et al: Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med* **121**: 241-246, 1994
- 4) Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ et al: Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* **333**: 609-614, 1995

- 5) Narisawa T, Satoh M, Sano M et al: Inhibition of initiation and promotion by N-methylnitrosourea-induced colon carcinogenesis in rats by non-steroid anti-inflammatory agent indomethacin. *Carcinogenesis* **4**: 1225-1227, 1983
- 6) Narisawa T, Takahashi M, Niwa M et al: Involvement of prostaglandin E2 in bile acid-caused promotion of colon carcinogenesis and anti-promotion by the cyclooxygenase inhibitor indomethacin. *Jpn J Cancer Res* **78**: 791-798, 1987
- 7) Yamaguchi A, Ishida T, Nishimura G et al: Investigation of colonic prostaglandins in carcinogenesis in the rat colon. *Dis Colon Rectum* **34**: 572-576, 1991
- 8) Levy GN: Prostaglandin H synthases, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and colon cancer. *FASEB J* **11**: 234-247, 1997
- 9) Chan G, Boyle JO, Yang EK et al: Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res* **59**: 991-994, 1999
- 10) Rolland PH, Martin PM, Jacquemier J et al: Prostaglandin in human breast cancer: Evidence suggesting that an elevated prostaglandin production is a marker of high metastatic potential for neoplastic cells. *J Natl Cancer Inst* **64**: 1061-1070, 1980
- 11) Bennett A, Charlier EM, McDonald AM et al: Prostaglandin and breast cancer. *Lancet* **2**: 624-626, 1977
- 12) Parrett ML, Harris RE, Joarder FS et al: Cyclooxygenase-2 expression in human breast cancer. *Int J Oncol* **10**: 503-507, 1997
- 13) Huang M, Stolina M, Sharma S et al: Non-small cell lung cancer cyclooxygenase-2-dependent regulation of cytokine balance in lymphocytes and macrophages: Up-regulation of interleukin-10 and down-regulation of interleukin-12 production. *Cancer Res* **58**: 1208-1216, 1998
- 14) Hida T, Yatabe Y, Achiwa H et al: Increased expression of cyclooxygenase-2 occurs frequently in human lung cancers, specifically in adenocarcinomas. *Cancer Res* **58**: 3761-3764, 1998
- 15) Wolf H, Saukkonen K, Anttila S et al: Expression of cyclooxygenase-2 in human lung carcinoma. *Cancer Res* **58**: 4997-5001, 1998
- 16) Koga H, Sakisaka S, Ohishi M et al: Expression of cyclooxygenase-2 in human hepatocellular carcinoma: relevance to tumor dedifferentiation. *Hepatology* **29**: 688-696, 1999
- 17) Shiota G, Okubo M, Noumi T et al: Cyclooxygenase-2 expression in hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* **46**: 407-412, 1999
- 18) Kondo M, Yamamoto H, Nagano H et al: Increased expression of COX-2 in nontumor liver tissue is associated with shorter disease-free survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* **5**: 4005-4012, 1999
- 19) Kulkarni S, Rader JS, Zhang F et al: Cyclooxygenase-2 is overexpressed in human cervical cancer. *Clin Cancer Res* **7**: 429-434, 2001
- 20) Ishiko O, Sumi T, Yoshida H et al: T Cyclooxy-

- genase-2 expression in an adenoid cystic carcinoma of the uterine cervix. *Oncol Rep* **8**: 1023–1025, 2001
- 21) **Sales KJ, Katz AA, Davis M et al**: Cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 synthesis are up-regulated in carcinomas of the cervix: A possible autocrine/paracrine regulation of neoplastic cell function via EP2/EP4 receptors. *J Clin Endocrinol Metab* **86**: 2243–2249, 2001
  - 22) **Golijanin D, Tan JY, Kazior A et al**: Cyclooxygenase-2 and microsomal prostaglandin E synthase-1 are overexpressed in squamous cell carcinoma of the penis. *Clin Cancer Res* **10**: 1024–1031, 2004
  - 23) **Rigas B, Goldman IS, Levine L**: Altered eicosanoid levels in human colon cancer. *J Lab Clin Med* **122**: 518–523, 1993
  - 24) **Yang VW, Shields JM, Hamilton SR et al**: Size-dependent increase in prostanoid levels in adenomas of patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer Res* **58**: 1750–1753, 1998
  - 25) **Murakami M, Naraba H, Tanioka T et al**: Regulation of prostaglandin E2 biosynthesis by inducible membrane-associated prostaglandin E2 synthase that acts in concert with cyclooxygenase-2. *J Biol Chem* **275**: 32783–32792, 2000
  - 26) **Jakobsson PJ, Thoren S, Morgenstern R et al**: Identification of human prostaglandin E synthase. a microsomal, glutathione-dependent, inducible enzyme, constituting a potential novel drug target. *Proc Natl Acad Sci USA* **96**: 7220–7225, 1999
  - 27) **Tanioka T, Nakatani Y, Semmyo N et al**: Molecular identification of cytosolic prostaglandin E2 synthase that is functionally coupled with cyclooxygenase-1 in mediated prostaglandin E2 biosynthesis. *J Biol Chem* **275**: 32775–32782, 2000
  - 28) **Yoshimatsu K, Golijanin D, Paty PB et al**: Inducible microsomal prostaglandin E synthase is overexpressed in colorectal adenomas and cancer. *Clin Cancer Res* **7**: 3971–3976, 2001
  - 29) **Yoshimatsu K, Altorki NK, Golijanin D et al**: Inducible prostaglandin E synthase is overexpressed in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* **7**: 2669–2674, 2001
  - 30) **Cohen EG, Almahmeed T, Du B et al**: Microsomal prostaglandin E synthase-1 is overexpressed in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* **9**: 3425–3430, 2003
  - 31) **Jang TJ**: Expression of proteins related to prostaglandin E2 biosynthesis is increased in human gastric cancer and during gastric carcinogenesis. *Virchows Arch* **445**: 564–571, 2004
  - 32) **Mehrotra S, Morimiya A, Agarwal B et al**: Microsomal prostaglandin E (2) synthase-1 in breast cancer: a potential target for therapy. *J Pathol* **208**: 356–363, 2006
  - 33) **Takeda H, Sonoshita M, Oshima H et al**: Cooperation of cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 in intestinal polyposis. *Cancer Res* **63**: 4872–4877, 2003
  - 34) **Tsuji M, DuBois RN**: Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpression prostaglandin endoperoxide synthase-2. *Cell* **83**: 493–501, 1998
  - 35) **Sheng H, Shao J, Morrow JD**: Modulation of apoptosis and Bcl-2 expression by prostaglandin E2 in human colon cancer cells. *Cancer Res* **58**: 362–366, 1998
  - 36) **Tsuji M, Kawano S, Tsuji S et al**: Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* **93**: 705–716, 1998
  - 37) **Tsuji M, Kawano S, DuBois RN**: Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential. *Proc Natl Acad Sci USA* **94**: 3336–3340, 1997
  - 38) **Baich CM, Doherty PA, Cloud GA**: Prostaglandin E2-mediated suppression of cellular immunity in colon cancer patients. *Surgery* **95**: 71–77, 1984
  - 39) **Kambayashi T, Alexander AR, Fong M**: 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* **154**: 3383–3390, 1995
  - 40) **Castonguay A, Rioux N**: Inhibition of lung tumorigenesis by sulindac: Comparison of two experimental protocols. *Carcinogenesis* **18**: 491–496, 1997
  - 41) **Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL et al**: Suppression of intestinal polyposis in APC delta 716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell* **87**: 803–809, 1996
  - 42) **Boolbol SK, Dannenberg AJ, Chadburn A et al**: Cyclooxygenase-2 overexpression and tumor formation are blocked by sulindac in a murine model of familial adenomatous polyposis. *Cancer Res* **56**: 2556–2560, 1996
  - 43) **Sales KJ, Maudsley S, Jabbour HN**: Elevated prostaglandin EP2 receptor in endometrial adenocarcinoma cells promotes vascular endothelial growth factor expression via cyclic 3',5'-adenosine monophosphate-mediated transactivation of the epidermal growth factor receptor and extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling pathways. *Mol Endocrinol* **18**: 1533–1545, 2004
  - 44) **Spinella F, Rosano L, DiCastro V et al**: Endothelin-1-induced prostaglandin E2-EP2, EP4 signaling regulates vascular endothelial growth factor production and ovarian carcinoma cell invasion. *J Biol Chem* **279**: 46700–46705, 2004
  - 45) **Zhang X, Morham SG, Langenbach R et al**: Malignant transformation and antineoplastic actions of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) on cyclooxygenase-null embryo fibroblasts. *J Exp Med* **190**: 451–459, 1999
  - 46) **Williams CS, Watson AJ, Sheng H et al**: Celecoxib prevents tumor growth in vivo without toxicity to normal gut: lack of correlation between in vitro and in vivo models. *Cancer Res* **60**: 6045–6051, 2000
  - 47) **Nagatsuka I, Yamada N, Shimizu S et al**: Inhibitory effect of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor on liver metastasis of colon cancer. *Int J Cancer* **100**: 515–519, 2000
  - 48) **Yamauchi T, Watanabe M, Hasegawa H et al**: The potential for a selective cyclooxygenase-2 in-

- hibitor in the prevention of liver metastasis in human colorectal cancer. *Anticancer Res* **23**: 245–249, 2003
- 49) **Tomozawa S, Nagawa H, Tsuno N et al**: Inhibition of haematogenous metastasis of colon cancer in mice by a selective COX-2 inhibitor, JTE-522. *Br J Cancer* **81**: 1274–1279, 1999
  - 50) **Yao M, Lam EC, Kelly CR et al**: Cyclooxygenase-2 selective inhibition with NS-398 suppresses proliferation and invasiveness and delays liver metastasis in colorectal cancer. *Br J Cancer* **90**: 712–719, 2004
  - 51) **Nishikawa M, Stapleton PP, Freeman TA et al**: NS-398 inhibits tumor growth and liver metastasis of colon cancer through induction of apoptosis and suppression of the plasminogen activation system in a mouse model. *J Am Coll Surg* **199**: 428–435, 2004
  - 52) **Yao M, Kargman S, Lam EC et al**: Inhibition of cyclooxygenase-2 by rofecoxib attenuates the growth and metastatic potential of colorectal carcinoma in mice. *Cancer Res* **63**: 586–592, 2003
  - 53) **Fenwick SW, Toogood GJ, Lodge JP et al**: The effect of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib on human colorectal cancer liver metastases. *Gastroenterology* **125**: 716–729, 2003
  - 54) **Chen WS, Wei SJ, Liu JM et al**: Tumor invasiveness and liver metastasis of colon cancer cells correlated with cyclooxygenase-2 (COX-2) expression and inhibited by a COX-2-selective inhibitor, etodolac. *Int J Cancer* **91**: 894–899, 2001
  - 55) **Matsunaga N, Yamada N, Ohira M et al**: Combined treatment with selective cyclooxygenase-2 inhibitor and fluorinated pyrimidines for liver metastasis of colon cancer. *Oncol Rep* **11**: 167–171, 2004
  - 56) **Ishizaki T, Katsumata K, Tsuchida A et al**: Eto-dolac, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, inhibits liver metastasis of colorectal cancer cells via the suppression of MMP-9 activity. *Int J Mol Med* **17**: 357–362, 2006
  - 57) **Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK et al**: The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* **342**: 1946–1952, 2000
  - 58) **Higuchi T, Iwama T, Yoshinaga K et al**: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effects of rofecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on rectal polyps in familial adenomatous polyposis patients. *Clin Cancer Res* **9**: 4756–4760, 2003
  - 59) **Cruz-Correa M, Hylind LM, Romans KE et al**: Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: a prospective cohort study. *Gastroenterology* **122**: 641–645, 2002
  - 60) **Lynch HT, Thorson AG, Smyrk T**: Rectal cancer after prolonged sulindac chemoprevention. A case report. *Cancer* **75**: 936–938, 1995
  - 61) **Niv Y, Fraser GM**: Adenocarcinoma in the rectal segment in familial polyposis coli is not prevented by sulindac therapy. *Gastroenterology* **107**: 854–857, 1994
  - 62) **Keller JJ, Offerhaus GJ, Drilenburg P et al**: Molecular analysis of sulindac-resistant adenomas in familial adenomatous polyposis. *Clin Cancer Res* **7**: 4000–4007, 2001
  - 63) **Giardiello FM, Yang VW, Hylind LM et al**: Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac. *N Engl J Med* **346**: 1054–1059, 2002
  - 64) **Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al**: Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* **284**: 1247–1255, 2000
  - 65) **Bombardier C, Laine L, Reicin A et al**: Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* **343**: 1520–1528, 2000
  - 66) **Bresalier RS, Sandler RS, Quan H et al**: Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* **352**: 1092–1102, 2005
  - 67) **Cheng Y, Wang M, Yu Y et al**: Cyclooxygenases, microsomal prostaglandin E synthase-1, and cardiovascular function. *J Clin Invest* **116**: 1391–1399, 2006
  - 68) **Backlund MG, Mann JR, Holla VR et al**: 15-Hydroxyprostaglandin dehydrogenase is down-regulated in colorectal cancer. *J Biol Chem* **280**: 3217–3223, 2005
  - 69) **Yan M, Rerko RM, Platzer P et al**: 15-Hydroxyprostaglandin dehydrogenase, a COX-2 oncogene antagonist, is a TGF-beta-induced suppressor of human gastrointestinal cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* **101**: 17468–17473, 2004
  - 70) **Myung SJ, Rerko RM, Yan M et al**: 15-Hydroxyprostaglandin dehydrogenase is an in vivo suppressor of colon tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* **103**: 12098–12102, 2006
  - 71) **Sheng H, Shao J, Washington MK et al**: Prostaglandin E2 increases growth and motility of colorectal carcinoma cells. *J Biol Chem* **276**: 18075–18081, 2001
  - 72) **Sonoshita M, Takaku K, Sasaki N et al**: Acceleration of intestinal polyposis through prostaglandin receptor EP2 in APC (delta 716) knockout mice. *Nat Med* **7**: 1048–1051, 2001
  - 73) **Seno H, Oshima M, Ishikawa TO et al**: Cyclooxygenase 2- and prostaglandin E (2) receptor EP (2)-dependent angiogenesis in APC (delta 716) mouse intestinal polyps. *Cancer Res* **62**: 506–511, 2002
  - 74) **Narko K, Ristimaki A, MacPhee M et al**: Tumorigenic transformation of immortalized ECV endothelial cells by cyclooxygenase-1 overexpression. *J Biol Chem* **272**: 21455–21460, 1997
  - 75) **Chulada PC, Thompson MB, Mahler JF et al**: Genetic disruption of Ptgs-1, as well as Ptgs-2, reduces intestinal tumorigenesis in min mice. *Cancer Res* **60**: 4705–4708, 2000