

消化器癌における COX-2 発現：発癌予防，治療の標的として (2)

胃癌と 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6月18日)

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

Kazuhiko YOSHIMATSU and Kenji OGAWA

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

Recent studies have demonstrated that increased amount of prostaglandin E_2 (PGE_2) produced by overexpression of cyclooxygenase-2 (COX-2)/microsomal PGE synthase-1 (mPGES-1) is involved in tumor proliferation. In addition, relationships with the epidermal growth factor (EGF)/mitogen activated protein (MAP) kinase signal pathway related to cell proliferation and Akt/protein kinase B (PKB) related to resistance of apoptosis are being clarified. Association of COX-2 with gastric cancer has not been established as clearly as in colon cancer. However, increased expression of COX-2 in gastric cancer was confirmed, and in cell culture or animal models, influence of COX-2 on tumor proliferation was indicated. Thus, the usefulness of COX-2 inhibitor in treatment has been demonstrated. However, in precancerous lesions of gastric cancer, COX-2 expression is controversial and the usefulness of COX-2 inhibitor has not been demonstrated. Further studies about COX-2 and gastric cancer including clinical trials are needed and also more studies should be performed about other PGE_2 related molecules as well as COX-2.

Key words: gastric cancer, cyclooxygenase-2, prostaglandin E_2 , COX-2 inhibitors

はじめに

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) の長期服用者に大腸癌や胃癌の発生が少ないという疫学調査の報告¹⁾²⁾以来，NSAIDs の標的酵素である cyclooxygenase (COX) や prostaglandin ((PG) とくに PGE_2) と発癌に関する研究が急速に発展した。中でも炎症や腫瘍で発現する COX-2 については種々の癌腫で発現状況が明らかにされ³⁾，癌の化学予防や治療の標的分子として大いに注目されている。

本稿では，①腫瘍組織における PGE_2 の産生亢進とその役割，②胃癌における COX-2 の発現，胃癌における COX-2 の役割，③胃癌治療における COX-2 inhibitor の可能性，④今後の課題について解説する。

1. 腫瘍組織における PGE_2 の産生亢進とその役割

消化管癌，とくに大腸癌でいくつかの PG 産生が増加しているが，中でも PGE_2 の産生が亢進している⁴⁾。 PGE_2 は他の PG と同様に膜のリン脂質から cytosolic phospholipase A2 (cPLA2) の作用でアラキドン酸に変換される。その後，COX-1 あるいは COX-2 により PGH_2 に変換され，さらに PGE 合成酵素 (PGES) により PGE_2 に変換される。PGES には数種類あるが，興味あることに恒常的に発現する cytosolic PGES (cPGES) が同じように恒常的に発現する COX-1 と⁵⁾，誘導型である microsomal PGES-1 (mPGES-1) は COX-2 と機能的に関連している⁶⁾。腫瘍組織では COX-2 により過剰に産生された PGH_2 が mPGES-1 により効率よく PGE_2 に変換されると

表1 COX-2の高発現を認める前癌病変および癌

臓器	前癌病変	癌
頭頸部	白板症	扁平上皮癌
食道	バレット食道	扁平上皮癌
	異形上皮 (扁平上皮)	腺癌
胃	腸上皮化生	腺癌
大腸	腺腫	腺癌
肝	慢性肝炎	肝細胞癌
胆道	胆管過形成	胆管細胞癌
		胆嚢腺癌
膵	膵管上皮腫瘍	腺癌
乳腺		DCIS *
		腺癌
肺	異形腺腫様過形成	非小細胞肺癌
膀胱	異形上皮	移行上皮癌
		扁平上皮癌
子宮	頸部上皮内腫瘍	扁平上皮癌
		腺癌
		子宮内膜癌
陰茎	陰茎上皮内腫瘍	扁平上皮癌
皮膚	光線性角化症	扁平上皮癌

* : ductal carcinoma in situ.

考えられ (図1), 種々の癌腫でCOX-2とmPGES-1の過剰発現が報告されている (表1, 2)^{7)~18)}.

上皮細胞の癌化について, 遺伝子変化による影響が解析されているが, 腫瘍組織(腫瘍および間質)で産生されたPGE₂の腫瘍細胞増殖における作用はいまだに不明な点が多い. COX-2ノックアウトマウスを用いた研究から, 宿主のCOX-2が腫瘍組織内での微小血管密度に関与し, その結果腫瘍増殖の低下が認められた¹⁹⁾. また, COX-2, mPGES-1を介して産生されたPGE₂は, 4種類あるPGE₂レセプターのうちEP2を介して腫瘍内血管形成に関わっていることも示されている²⁰⁾²¹⁾.

一方, 近年腫瘍増殖に関わるepidermal growth factor (EGF)/mitogen activated protein (MAP) kinaseシグナルとのPGE₂の関わりも報告されている. PGE₂はEGF receptor (EGFR)のリガンドであるtransforming growth factor (TGF)- α の遊離を促進し, extracellular regulated MAP kinase2 (ERK2)を活性化する. また, ラットにPGE₂を経口投与すると, 胃粘膜上皮ではEGFRやERK2のリン酸化が認められている²²⁾.

培養細胞による実験では, COX-2とmPGES-1を同時に強発現させることで, 細胞増殖活性の上昇, 形態変化やヌードマウスでの造腫瘍性が確認されている (図2)²³⁾. また, これら2つの遺伝子を胃粘膜で発現させたトランスジェニックマウスでは胃粘膜で

表2 mPGES-1の高発現を認める前癌病変および癌

臓器	前癌病変	癌
頭頸部	白板症	扁平上皮癌
食道 (ラット)	バレット食道	
	異形上皮 (扁平上皮)	
胃		分化型腺癌
大腸	腺腫	腺癌
胆道		胆管細胞癌
		胆嚢腺癌
乳腺		DCIS
		腺癌
肺	タバコに曝露された上皮内線維芽細胞	非小細胞肺癌
膀胱 (ラット)	乳頭腫	移行上皮癌
子宮		腺癌
		子宮内膜癌
陰茎	上皮内腫瘍	扁平上皮癌

* : ductal carcinoma in situ.

のPGE₂の産生が上昇し, 分化の異常がみられ, 48週齢で過形成性腫瘍が観察されている (図3)²⁴⁾. しかし異形成はなく, COX-2とmPGES-1で過剰産生されたPGE₂は, *in vivo*では細胞増殖には非常に重要であるが上皮細胞の癌化には不十分であった. 同様のモデルを用いた検討で, 大腸癌の発癌に重要な役割を示すwntシグナルが胃癌の発癌でも重要であることが示されている²⁵⁾.

2. 胃癌におけるCOX-2の発現

近年の疫学調査で, アスピリンの服用者の胃癌死亡が少ないことが報告された²⁶⁾. また, NSAIDsの長期服用者に胃癌発生が低下したとの報告もみられ²⁷⁾, 種々の癌腫と同様, 胃癌でもCOX-2は過剰発現している²⁸⁾. その局在は胃癌細胞が主であるが, 間質細胞やマクロファージにもその発現が確認されている. 胃の前癌病変については, 腸上皮化生や異形上皮で発現が認められている²⁹⁾³⁰⁾. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)の除菌前後の検討では, 除菌後に上皮, 間質での発現は低下するが, 腸上皮化生した粘膜では変化が認められない³¹⁾. また, 胃粘膜が異形上皮, 腺癌と癌化していく過程で, COX-2の発現率が増加するとの報告がある³²⁾. 胃腺腫では, 腺腫細胞での発現は低く, 主に間質の細胞に発現がみられる³³⁾. これは前述したCOX-2/mPGES-1トランスジェニックマウスと同様にCOX-2を介したPGE₂が細胞の増殖に関わっていることを示すもので, こうした知見を端緒に, 大腸癌ほど解明されていない胃の癌化における遺伝子変化とCOX-2発現の関連についてさらなる研究成果が待たれる. 最近の報告

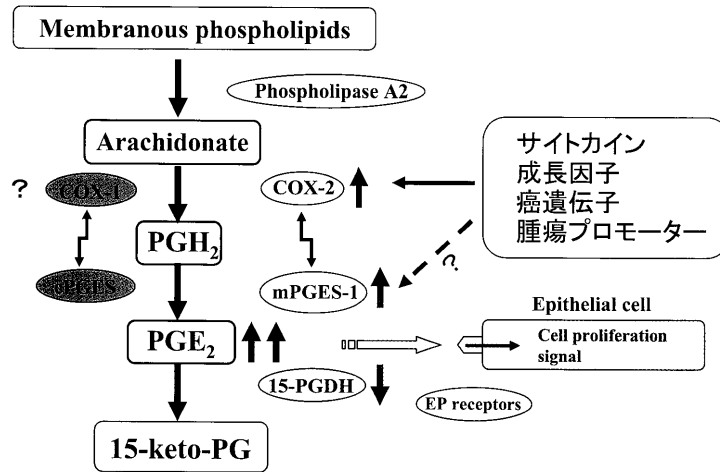


図1 COX-2の産生と代謝経路

cPGESとCOX-1、mPGES-1とCOX-2は機能的連関を示す。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PGH₂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PGE₂に変換される。PGE₂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、PGE₂は15-PGDHにより不活化される。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PGE₂の過剰発現がみられる（赤矢印）。

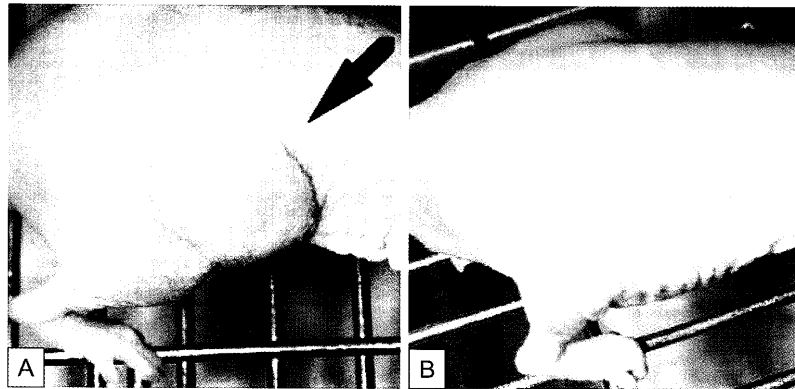


図2 COX-2/mPGES-1が導入された細胞の移植では腫瘍が形成される（A）。一方、導入されていない細胞の移植では腫瘍形成はみられない（B）（文献23より抜粋、転載の許諾済）。



図3 COX-2/mPGES-1 トランスジェニックマウスに形成された胃ポリープ(A)、COX-2(B)、mPGES-1 (C)の発現がみられる（文献24より抜粋、転載の許諾済）。

では、胃の腺腫では全例に p53 の蓄積が確認され、その 50% に COX-2 は過剰発現することが示された。胃腺腫でも同様の発現が報告されており、これらの結果は胃癌と大腸癌の発癌過程は異なることを示唆する³⁴⁾。

胃癌における COX-2 発現の臨床病理学的な意義についてはさまざまな報告がある。宿主に関しては、年齢や性別に発現との関連はない。噴門部癌で発現率が低いとの報告があり³⁵⁾、疫学的にアスピリンが噴門部癌の死亡の抑制には有効でないとのデータを支持する。しかしこれ以降、部位による発現率の差に関する報告はない。組織型について、intestinal type と diffuse type で前者に発現が高いとの報告があるが^{36)~38)}、両者で差はないとの報告もあり³⁹⁾一定の見解はない。同様に進行度を規定する深達度、脈管侵襲、転移、進行度とその発現に関しても一定の見解がない^{40)~42)}。予後との関連も単変量解析による成績⁴³⁾がほとんどで、独立した予後因子となりうるかは今後症例を集積して検討する必要がある。

3. 胃癌治療における COX-2 inhibitor の可能性

胃癌細胞を用いた *in vitro* の検討では、COX-2 inhibitor である nimesulide は胃癌細胞株の MKN-45 の細胞増殖を抑制した。テロメラゼ活性の抑制もみられ、これは aktive human protein kinase (Akt)/protein kinase B (PKB) 活性の阻害によることが示されている⁴⁴⁾。また、他の胃癌細胞株 SGC7901 を用いた検討では、遺伝子的あるいは薬剤的な COX-2 の抑制で、SGC7901 の PGE₂ 産生、human umbilical vein endothelial cell (HUVEC) の移動能、管腔形成、*in vivo* での血管新生は抑制され、胃癌の増殖に関する血管新生が COX-2 の阻害で抑えられることが示された⁴⁵⁾。*In vivo* では、胃癌細胞株の MKN-45 とヌードマウスを用いた他家移植モデルにおいて、やはり COX-2 inhibitor である NS398 は胃癌の増殖を抑制し、その投与により腫瘍内の PGE₂、PGF_{1α} 濃度の低下、BrdU index の低下と腫瘍細胞のアポトーシスの増加がみられた⁴⁶⁾。一方、スキルスタイプの胃癌細胞株 OCUM-2M と胃由来線維芽細胞 NF-21 を用いた検討では、COX-2 inhibitor の JTE-522 は NF-21 の増殖を抑制したが、OCUM-2M の増殖は抑制しなかった。しかし他家移植モデルでは、OCUM-2M を単独で移植した腫瘍に対しては縮小効果はなかったのに対し、両者をともに移植して発生した腫瘍に対しては縮小効果がみられ、Ki67 を指標としてみた細胞増殖の抑制、アポトーシスの増加、NF-21 からの

keratinocyte growth factor (KGF) 産生の抑制なども併せて観察された。COX-2 inhibitor はスキルス胃癌における間質細胞の増殖を抑制することを示唆する知見と考えられる⁴⁷⁾。ラットを用いた化学発癌モデルでは、COX-2 inhibitor の cercecoxib は胃癌の発生率を低下させ、腫瘍体積も減少させた⁴⁸⁾。

COX-2 inhibitor の臨床応用について、胃癌予防の見地での観察がいくつか報告されている。*H. pylori* 感染者では胃粘膜の PGE₂ 濃度は高値であり、COX-2 inhibitor の rofecoxib 25mg の 1 日 2 回 2 週間投与で PGE₂ 濃度や胃炎の程度、細胞増殖活性などの改善はみられなかった⁴⁹⁾。さらに rofecoxib の 2 年間の投与で、胃癌の前癌病変と考えられる腸上皮化生の改善度はみられなかった⁵⁰⁾。COX-2 inhibitor で胃の腸上皮化生を正常化することはできないとの結果で、現在のところ胃癌予防には *H. pylori* の除菌が主体と考えられる。しかし、胃癌患者に rofecoxib 25 mg を 1 日 2 回 2 週間投与しその前後の変化を観察したところ、血清中の interleukin (IL)-8, tumor necrosis factor (TNF)-α, progastrin, gastrin 濃度が低下し、加えて BAX, caspase-3 の発現が増強、Bcl-2, survivin の発現の低下などがみられた⁵¹⁾。これらのデータや前述の胃癌細胞を用いた *in vitro* や動物実験での結果から、胃癌の治療として COX-2 inhibitor が有用である可能性が期待され、こうした知見を大規模な臨床試験に繋げていくことが望まれる。

4. 今後の課題

胃癌の発癌における COX-2 の関わりから、その治療に COX-2 inhibitor の効果が期待される。しかし、その効果を肯定する結果ばかりでなく、種々の疑問点も挙げられている。また、大腸ポリープに対する COX-2 inhibitor 投与の大規模な臨床試験の結果から、COX-2 inhibitor の有害事象である心血管障害の増加が報告され^{52)~54)}、長期投与に関する安全性にも注意が必要となっている。

さらに COX-2 ばかりではなく、大腸癌で注目されている mPGES-1 や PGE₂ の分解酵素である 15-prostaglandin dehydrogenase (15-PGDH)^{55) 56)} などの胃癌における関わりも検索し、これらの調節による胃癌治療の可能性についても今後の研究成果を期待したい。

文 献

- 1) Thun MJ, Namboodiri MM, Calle EE et al: Aspirin use and risk of fatal cancer. *Cancer Res* 53:

- 1322–1327, 1993
- 2) **Langman MJ, Cheng KK, Gilman EA et al:** Effect of anti-inflammatory drugs on overall risk of common cancer: case-control study in general practice research database. *BMJ* **320**: 1642–1646, 2000
 - 3) **Dannenberg AJ, Altorki NK, Boyle JO et al:** Cyclo-oxygenase 2: a pharmacological target for the prevention of cancer. *Lancet Oncol* **2**: 544–551, 2001
 - 4) **Rigas B, Goldman IS, Levine L:** Altered eicosanoid levels in human colon cancer. *J Lab Clin Med* **122**: 518–522, 1993
 - 5) **Tanioka T, Nakatani Y, Semmyo N et al:** Molecular identification of cytosolic prostaglandin E₂ synthase that is functionally coupled with cyclooxygenase-1 in immediate prostaglandin E₂ biosynthesis. *J Biol Chem* **275**: 32775–32782, 2000
 - 6) **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
 - 7) **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
 - 8) **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
 - 9) **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
 - 10) **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
 - 11) **Mehrotra S, Morimiya A, Agarwal B et al:** Microsomal prostaglandin E₂ synthase-1 in breast cancer: a potential target for therapy. *J Pathol* **208**: 356–363, 2006
 - 12) **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
 - 13) **Jang TJ, Min SK, Bae JD et al:** Expression of cyclooxygenase 2, microsomal prostaglandin E synthase 1, and EP receptors is increased in rat oesophageal squamous cell dysplasia and Barrett's metaplasia induced by duodenal contents reflux. *Gut* **53**: 27–33, 2004
 - 14) **van Rees BP, Sivula A, Thoren S et al:** Expression of microsomal prostaglandin E synthase-1 in intestinal type gastric adenocarcinoma and in gastric cancer cell lines. *Int J Cancer* **107**: 551–556, 2003
 - 15) **Mehrotra S, Morimiya A, Agarwal B et al:** Microsomal prostaglandin E₂ synthase-1 in breast cancer: a potential target for therapy. *J Pathol* **208**: 356–363, 2006
 - 16) **Martey CA, Baglolle CJ, Gasiewicz TA et al:** The aryl hydrocarbon receptor is a regulator of cigarette smoke induction of the cyclooxygenase and prostaglandin pathways in human lung fibroblasts. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **289**: L391–L399, 2005
 - 17) **Shi Y, Cui L, Dai G et al:** Elevated prostaglandin E₂ level via cPLA₂-COX-2-mPGES-1 pathway involved in bladder carcinogenesis induced by terephthalic acid calculi in Wistar rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **74**: 309–315, 2006
 - 18) **Rask K, Zhu Y, Wang W et al:** Ovarian epithelial cancer: a role for PGE₂-synthesis and signalling in malignant transformation and progression. *Mol Cancer* **5**: 62, 2006
 - 19) **Williams CS, Tsujii M, Reese J et al:** Host cyclooxygenase-2 modulates carcinoma growth. *J Clin Invest* **105**: 1589–1594, 2000
 - 20) **Seno H, Oshima M, Ishikawa TO et al:** Cyclooxygenase 2- and prostaglandin E(2)receptor EP(2)-dependent angiogenesis in Apc (Delta716) mouse intestinal polyps. *Cancer Res* **62**: 506–511, 2002
 - 21) **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
 - 22) **Pai R, Soreghan B, Szabo IL et al:** Prostaglandin E₂ transactivates EGF receptor: a novel mechanism for promoting colon cancer growth and gastrointestinal hypertrophy. *Nat Med* **8**: 289–293, 2002
 - 23) **Kamei D, Murakami M, Nakatani Y et al:** Potential role of microsomal prostaglandin E synthase-1 in tumorigenesis. *J Biol Chem* **278**: 19396–19405, 2003
 - 24) **Oshima H, Oshima M, Inaba K et al:** Hyperplastic gastric tumors induced by activated macrophages in COX-2/mPGES-1 transgenic mice. *EMBO J* **23**: 1669–1678, 2004
 - 25) **Oshima H, Matsunaga A, Fujimura T et al:** Carcinogenesis in mouse stomach by simultaneous activation of the Wnt signaling and prostaglandin E₂ pathway. *Gastroenterology* **131**: 1086–1095, 2006
 - 26) **Thun MJ, Namboodiri MM, Calle EE et al:** Aspirin use and risk of fatal cancer. *Cancer Res* **53**: 1322–1327, 1993
 - 27) **Langman MJ, Cheng KK, Gilman EA et al:** Effect of anti-inflammatory drugs on overall risk of common cancer: case-control study in general practice research database. *BMJ* **320**: 1642–1646, 2000
 - 28) **Ristimaki A, Honkanen N, Jankala H et al:** Expression of cyclooxygenase-2 in human gastric carcinoma. *Cancer Res* **57**: 1276–1280, 1997
 - 29) **Yamagata R, Shimoyama T, Fukuda S et al:** Cyclooxygenase-2 expression is increased in early intestinal-type gastric cancer and gastric mucosa with intestinal metaplasia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **14**: 359–363, 2002
 - 30) **Li HX, Chang XM, Song ZJ et al:** Correlation between expression of cyclooxygenase-2 and angiogenesis in human gastric adenocarcinoma. *World J*

- Gastroenterol **9**: 674-677, 2003
- 31) **Sung JJ, Leung WK, Go MY et al**: Cyclooxygenase-2 expression in *Helicobacter pylori*-associated premalignant and malignant gastric lesions. *Am J Pathol* **157**: 729-735, 2000
 - 32) **van Rees BP, Saukkonen K, Ristimaki A et al**: Cyclooxygenase-2 expression during carcinogenesis in the human stomach. *J Pathol* **196**: 171-179, 2002
 - 33) **辰口篤志, 坂本長逸**: 臨床応用への可能性 胃癌における COX-2 の発現. *癌治療と宿主* **16**: 29-34, 2004
 - 34) **Smith GV, Feakins R, Farthing MJG et al**: Cyclooxygenase 2, p53, b-catenin, and APC protein expression in gastric adenomatous polyps. *Am J Clin Pathol* **123**: 415-420, 2005
 - 35) **Ratnasinghe D, Tangrea JA, Roth MJ et al**: Expression of cyclooxygenase-2 in human adenocarcinomas of the gastric cardia and corpus. *Oncol Rep* **6**: 965-968, 1999
 - 36) **Yamagata R, Shimoyama T, Fukuda S et al**: Cyclooxygenase-2 expression is increased in early intestinal-type gastric cancer and gastric mucosa with intestinal metaplasia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **14**: 359-363, 2002
 - 37) **Saukkonen K, Nieminen O, van Rees B et al**: Expression of cyclooxygenase-2 in dysplasia of the stomach and in intestinal-type gastric adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* **7**: 1923-1931, 2001
 - 38) **Joo YE, Oh WT, Rew JS et al**: Cyclooxygenase-2 expression is associated with well-differentiated and intestinal-type pathways in gastric carcinogenesis. *Digestion* **66**: 222-229, 2002
 - 39) **Lim HY, Joo HJ, Choi JH et al**: Increased expression of cyclooxygenase-2 protein in human gastric carcinoma. *Clin Cancer Res* **6**: 519-525, 2000
 - 40) **Yamamoto H, Itoh F, Fukushima H et al**: Overexpression of cyclooxygenase-2 protein is less frequent in gastric cancers with microsatellite instability. *Int J Cancer* **84**: 400-403, 1999
 - 41) **Rajnakova A, Mochhala S, Goh PM et al**: Expression of nitric oxide synthase, cyclooxygenase, and p53 in different stages of human gastric cancer. *Cancer Lett* **172**: 177-185, 2001
 - 42) **Kawabe A, Shimada Y, Uchida S et al**: Expression of cyclooxygenase-2 in primary and remnant gastric carcinoma: comparing it with p53 accumulation, *Helicobacter pylori* infection, and vascular endothelial growth factor expression. *J Surg Oncol* **80**: 79-88, 2002
 - 43) **Leung WK, To KF, Ng YP et al**: Association between cyclo-oxygenase-2 overexpression and mis-sense p53 mutations in gastric cancer. *Br J Cancer* **84**: 335-339, 2001
 - 44) **Baoping Y, Guoyong H, Jieping Y et al**: Cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide suppresses telomerase activity by blocking Akt/PKB activation in gastric cancer cell line. *Dig Dis Sci* **49**: 948-953, 2004
 - 45) **Fu YG, Sung JJ, Wu KC et al**: Inhibition of gastric cancer-associated angiogenesis by antisense COX-2 transfectants. *Cancer Lett* **224**: 243-252, 2005
 - 46) **Sawaoka H, Kawano S, Tsuji S et al**: Cyclooxygenase-2 inhibitors suppress the growth of gastric cancer xenografts via induction of apoptosis in nude mice. *Am J Physiol* **274**: G1061-G1067, 1998
 - 47) **Yashiro M, Nakazawa K, Tendo M et al**: Selective cyclooxygenase-2 inhibitor downregulates the paracrine epithelial-mesenchymal interactions of growth in scirrhous gastric carcinoma. *Int J Cancer* **120**: 686-693, 2007
 - 48) **Hu PJ, Yu J, Zeng ZR et al**: Chemoprevention of gastric cancer by celecoxib in rats. *Gut* **53**: 195-200, 2004
 - 49) **Kim TI, Lee YC, Lee KH et al**: Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosae of mice: apoptosis, cell proliferation, and inflammatory activity. *Infect Immun* **69**: 5056-5063, 2001
 - 50) **Leung WK, Ng EK, Chan FK et al**: Effects of long-term rofecoxib on gastric intestinal metaplasia: results of a randomized controlled trial. *Clin Cancer Res* **12**: 4766-4772, 2006
 - 51) **Konturek PC, Konturek SJ, Bielanski W et al**: Influence of COX-2 inhibition by rofecoxib on serum and tumor progastrin and gastrin levels and expression of PPARgamma and apoptosis-related proteins in gastric cancer patients. *Dig Dis Sci* **48**: 2005-2017, 2003
 - 52) **Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG et al**: Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med* **355**: 873-884, 2006
 - 53) **Arber N, Eagle CJ, Spicak J et al**: Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med* **355**: 885-895, 2006
 - 54) **Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS et al**: A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology* **131**: 1674-1682, 2006
 - 55) **Backlund MG, Mann JR, Holla VR et al**: 15-Hydroxyprostaglandin dehydrogenase is down-regulated in colorectal cancer. *J Biol Chem* **280**: 3217-3223, 2005
 - 56) **Myung SJ, Rerko RM, Yan M et al**: 15-Hydroxyprostaglandin dehydrogenase is an in vivo suppressor of colon tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**: 12098-12102, 2006