DOI: 10.4046/trd.2009.67.4.303
ISSN: 1738-3536(Print)/2005-6184(Online)
Tuberc Respir Dis 2009;67:303-310
Copyright©2009. The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. All rights reserved.

Original Article

# 비소세포 폐암에서 Cyclooxygenase-2와 Polo-like Kinase-1의 상관관계

서울대학교 의과대학 호흡기내과학교실 폐연구소
**이규화, 양석철**

# Relation between Cyclooxygenase-2 and Polo-like Kinase-1 in Non-Small Cell Lung Cancer

**Kyu-Hwa Lee, M.S., Seok-Chul Yang, M.D.**
*Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine and Lung Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Background:** Elevated expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) and Polo-like kinase-1 (PLK-1) is observed in a wide variety of cancers. Augmented expression of COX-2 and enhanced production of prostaglandin $E_2$ ($PGE_2$) are associated with increased tumor cell survival and malignancy; COX-2 has been implicated in the control of human non-small cell lung carcinoma (NSCLC) cell growth. PLK-1 siRNA induced the cell death of lung cancer cells and the systemic administration of PLK-1 siRNA/atelocollagen complex inhibited the growth of lung cancer in a liver metastatic murine model. COX-2 and PLK-1 are involved in proliferation and in cell cycle regulation, and there is a significant correlation between their interaction in prostate carcinoma.
**Methods:** In this study, we investigated the pattern of COX-2 and PLK-1 expression in NSCLC, after treatment with IL-1$\beta$, COX-2 inhibitor and PLK-1 siRNA.
**Results:** Expression of PLK-1 was decreased in A549 COX-2 sense cells, and was increased in A549 COX-2 anti-sense cells. Knock out of PLK-1 expression by PLK-1 siRNA augmented COX-2 expression in A549 and NCl-H157 cells. When A549 and NCI-H157 cells were treated with COX-2 inhibitor on a dose-dependent basis, PLK-1 and COX-2 were reduced. However, when the expression of COX-2 was induced by IL-1$\beta$, the production of PLK-1 decreased.
**Conclusion:** These results demonstrate that COX-2 and PLK-1 are regulated and inhibited by each other in NSCLC, and suggest that these proteins have a reverse relationship in NSCLC.

**Key Words:** Cyclooxygenase 2, Polo-like kinase 1, Lung neoplasms

## 서 론

염증반응에 관여하는 prostaglandin의 생합성 과정은 여러 가지 사이토카인이나 염증성 매개물질이 관여하는 복잡한 과정으로, 이 중 Cyclooxygenase (COX)가 중요한 역할을 담당한다[1]. COX는 두 가지 isoform으로 존재하며, COX-1은 constitutive form으로 대부분의 정상 조직에서 발현되어 세포나 조직의 항상성을 유지하는 기능을 한다[2]. 반면, COX-2는 특정세포에서 염증성 전구사이토카인[3]이나 lipopolysaccharide[2,4], 성장인자 등의 자극에 의해 유도되는 inducible form으로, 염증이나 종양이 발생된 조직에서 발현이 증가하며, 비소세포 폐암 조직의 약 30%, 폐선암의 40%에서 COX-2가 발현됨이 보고되었다[5]. COX-2는 metalloproteinase의 합성, 미세혈관 형성 등에 관여하여 암세포의 침윤 및 성장에 영향을 미치고, PGE2를 생성하여 면역세포인 림프구와 대식구에서 IL-10의 합성을 자극함으로써 종양세포에 대한 인체의 면역반응을 억제한다[6].

Arachidonic acid에서 COX에 의해 생성된 prosta-

본 연구는 2008년 결핵 및 호흡기학회 학술 연구비로 진행됨.
Address for correspondence: **Seok-Chul Yang, M.D.**
Division of Pulmonary and Critical Care Medine, Department of Internal Medicine and Lung Institute, Seoul National University College of Medicine, 28, Yongon-dong, Chongno-gu, Seoul 110-744, Korea
Phone: 82-2-2072-0354, Fax: 82-2-762-9662
E-mail: scyang@snu.ac.kr
Received: Sep. 9, 2009
Accepted: Oct. 7, 2009

glandin은 그 자체가 직접적으로 세포분열, 혈관 신생 자극, 침습 및 전이를 유도하며, 세포 자기 사멸사를 억제시키는 역할을 할 수 있다[7,8]. 따라서 COX 억제제는 COX arachidonic acid 대사산물들에 의한 종양성을 직접적으로 억제하는 기능을 가진다. 그러나 최근 일련의 연구들에 의하면 COX-2 억제제의 항종양효과는 이러한 COX-2 의존적 경로 이외에도 다양한 COX-2 비의존적 경로를 통해 종양을 억제시킨다고 보고되었다[7].

Polo-like kinases (PLK)는 진핵세포에서 serine/threonine 잔기를 인산화시키는 단백질로[9], PLK family 중에서 PLK-1이 가장 잘 알려져 있다. PLK-1은 정상세포와 악성종양세포에서 유사분열의 조절에 관여하여[10,11] G2/M trasition에 중요한 역할을 한다[12]. PLK-1의 발현에 관한 연구는 폐암[13], 식도암과 위암[14], 피부암[15], 유방암[16], 뇌종양[17], 자궁암과 난소암[18,19]에서 수행되었다. 정상조직과 비교했을 때 각각의 암 조직에서 PLK-1의 발현이 증가하며, PLK-1 siRNA의 처리가 암의 전이를 예방할 수 있다는 결과가 보고되었다[20].

여러 종류의 암에서 COX-2와 PLK-1의 과발현은 좋지 않은 예후와 직접적인 연관성을 가진다. 최근에는 전립선암에서 COX-2와 PLK-1이 함께 과발현되어 세포의 증식과 세포주기의 조절에 관여하며, 이 두 단백질이 전립선 암의 예방과 치료에 있어서 중요한 역할을 할 것이라고 보고된 바 있다[21].

COX-2는 폐암의 발병과 예후에 깊이 관여하며, PLK-1 또한 폐암의 전이에 관여한다는 연구가 최근 발표되었다. 이에 저자들은 COX-2와 PLK-1이 폐암에서도 서로 상관관계를 가질 것으로 예상하였고, 여러 종류의 암에서 과 발현되는 이 두 단백질의 이러한 상관관계는 어떤 알지 못하는 경로나 인자에 의하여 조절될 것으로 생각하며 실험을 수행하였다.

본 연구에서는 비소세포 폐암세포주인 A549와 NCI-H157 세포주에 Interleukin (IL)-1$\beta$ 혹은 COX-2 inhibitor celecoxib를 처리하였을 때 COX-2와 PLK-1의 발현양 변화를 관찰하였으며, A549 COX-2 sense 세포주와 A549 COX-2 anti-sense 세포주에서의 PLK-1의 변화와, PLK-1 siRNA를 처리하였을 때 COX-2의 변화를 관찰하여 두 단백질의 연관 관계를 조사하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 세포 배양 및 처리

비소세포 폐암세포주인 A549 세포(human lung adenocarcinoma, American Type Culture Collection, Rockville, MD, USA), NCI-H157세포(squamous cell carcinoma, American Type Culture Collection)를 37°C, 5% $CO_2$ 조건하에 10% fetal bovine serum (FBS) (WelGENE, Daegu, Korea), penicillin (60 $\mu$g/mL) - streptomycin (100 $\mu$g/mL) (Gibco-BRL, Grand Island, NY, USA)이 첨가된 RPMI 1640 (WelGENE) 배지에 배양하였다. COX-2 억제제인 celecoxib 처리를 위하여 A549, NCI-H157를 $1\times10^6$개/well가 되도록 6-well에 접종하여 24시간 동안 RPMI 1640 배양액에서 배양하였다. Phosphate buffered saline (PBS) (WelGENE)로 세척한 후 celecoxib를 0, 10, 20, 30, 40, 50 $\mu$g/mL의 농도로 투여하고 37°C에서 24시간 동안 배양하였다.

IL-1$\beta$ (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)를 처리하기 위하여 A549, NCI-H157를 $1\times10^6$개/well가 되도록 6-well에 접종하여 24시간 동안 RPMI 1640 배양액에서 배양하였다. PBS로 세척한 후 IL-1$\beta$를 0, 0.015, 0.05, 0.1, 1, 1.5 ng/mL의 농도로 투여하고 37°C에서 24시간 동안 배양하였다. 시간에 따른 IL-1$\beta$ 처리를 위하여 동일한 방법으로 6-well에 접종하고 A549, NCI-H157 세포에 각각 0.1 ng/mL, 1 ng/mL의 농도로 투여하여 37°C에서 시간의 변화에 따른 COX-2와 PLK-1 단백의 발현 양상을 분석하였다.

### 2. A549 COX-2 sense 세포주 및 A549 COX-2 anti-sense 세포주 배양

A549에 COX-2를 retroviral transfection하여 COX-2가 항상 발현되도록 제조한 A549 sense (A549 COX-2 S) 세포주와, COX-2의 발현이 항상 억제되도록 제조된 A549 anti-sense (A59 COX-2 AS) 세포주를 배양하여 사용하였다. 이들 세포주들의 COX-2 발현 양상에 따른 PLK-1 발현 정도 변화는 western blot으로 분석하였다.

### 3. PLK-1 small interference RNA transfection

A549, NCI-H157 세포주를 6-well에 접종하여 70%가 찰 때까지 키우고, serum이 없는 RPMI 1640 배지에 50 nmol과 100 nmol PLK-1 siRNA (Santa Cruz, CA, USA), Control siRNA-A (Santa Cruz, CA, USA)를 Lipofectamin

2000 (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)과 섞으면서 부드럽게 세포에 주입하였다. 24시간 후에 serum과 항생제가 포함된 배지로 교환해주고 48시간 배양한 후에 PLK-1과 COX-2의 발현 양상을 western blot을 통해서 분석하였다.

### 4. Western blot 분석

COX-2와 PLK-1 단백질의 측정을 위하여 western blot 방법을 사용하였다. 각 세포를 lysis buffer (0.1% NP-40, 5 mM EDTA, 50 mM Tris [pH7.5～8.0], 250 mM NaCl, 50 mM NaF)로 단백질을 추출·정량하여, 30 μg의 세포 단백질을 10% SDS-polyacrylamide gel에 20 mA에서 2시간 동안 전기영동하였다. Gel상의 단백질을 nitrocellulose membrane으로 이동시키고, 이 membrane을 blocking solution (5% skim milk in 1×PBS/Tween 20) (BD Biosciences, Sparks, MD, USA)으로 1시간 동안 block시킨 후 COX-2 (sc-1745, Santa Cruz, CA, USA)와 PLK-1 (sc-55504, Santa Cruz, CA, USA), Actin (sc-1616, Santa Cruz, CA, USA)에 대한 1차 항체를 4°C에서 16시간 동안 반응시켰다. 세척 후에 2차 항체를 반응시킨 뒤, ECL Western blotting detection system (GenDEPOT, Houston, TX, USA)을 이용하여 면역신호를 검출하였다.

## 결 과

### 1. IL-1β에 유도된 COX-2 발현 양상에 따른 PLK-1 단백질 발현양의 변화

COX-2는 평상시에는 발현되지 않다가 여러 세포 자극인자에 의해 빠르게 유도되어 발현되므로, IL-1β에 의하여 COX-2의 발현을 유도하여 PLK-1의 발현양이 변화하는지 관찰하였다. 먼저 A549 세포주에 IL-1β를 0～100 pg의 농도로 24시간 동안 투여하였을 때, IL-1β의 농도가 증가할수록 COX-2의 발현 양이 증가함에 따라 PLK-1 발현은 감소하였고(Figure 1A), NCI-H157 세포주에는 IL-1β를 0～1.5 ng의 농도로 24시간 동안 투여한 결과 IL-1β의 농도가 1 ng 이상이 되자 COX-2의 발현 양이 크게 증가함에 따라 PLK-1 발현은 크게 감소하였다(Figure 1B).

또한 IL-1β 처리 시간에 따른 COX-2와 PLK-1 발현 정도의 변화를 관찰하였다. A549 세포주에 100 pg의 IL-1β를 0, 1, 2, 4, 6, 8, 16, 20, 24시간 동안 처리하여 각 처리시간에 따른 COX-2와 PLK-1의 발현 정도를 관찰하였다. COX-2는 처리시간이 길어질수록 그 발현양이 점차 증가하다가 4시간 동안 처리했을 때 최대가 되었으며 이후 조금씩 감소하였다. 또한 PLK-1은 IL-1β처리 시간이 길어짐에 따라 발현 양이 점차 감소하다가 4시간에서 8시간 사이에 최소가 되었으며 16시간이 지남에 따라 점차 증가하였다(Figure 2A). NCI-H157 세포주에서는 1 ng의 IL-1β를 0, 1, 2, 4, 6, 8, 16, 20, 24시간 동안 처리하여 각 처리

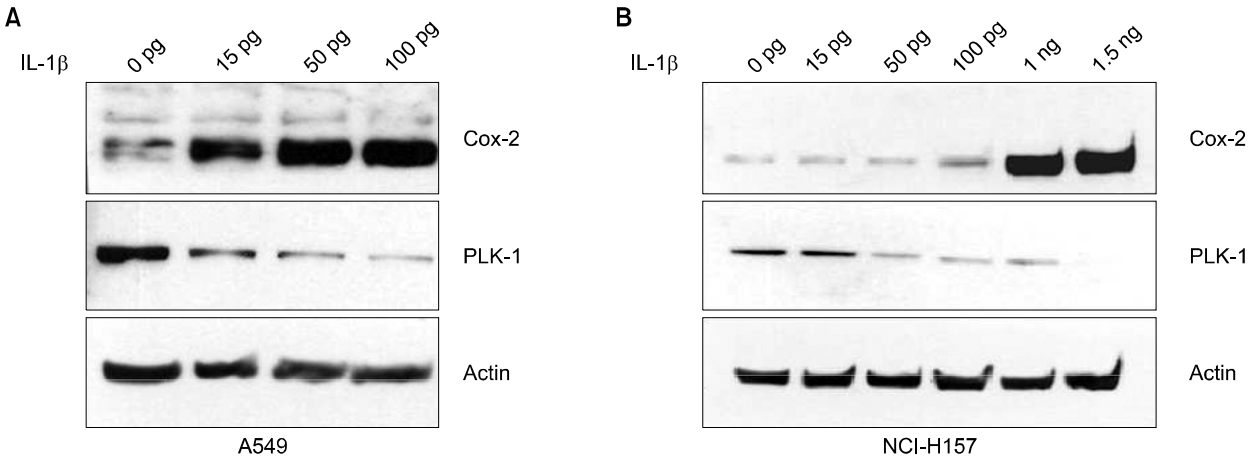


**Figure 1.** Expression of COX-2 and PLK-1 according to concentration of Interleukin (IL)-1β treatment. A549 (A) and NCI-H157 (B) cells were treated with 0, 0.015, 0.05, 0.1, 1, 1.5 ng/mL for 24 hours. Analysis of COX-2 and PLK-1 expression was done by Western blot. COX-2 protein expression was increased in dose dependent manner, but the expression of PLK-1 was decreased.

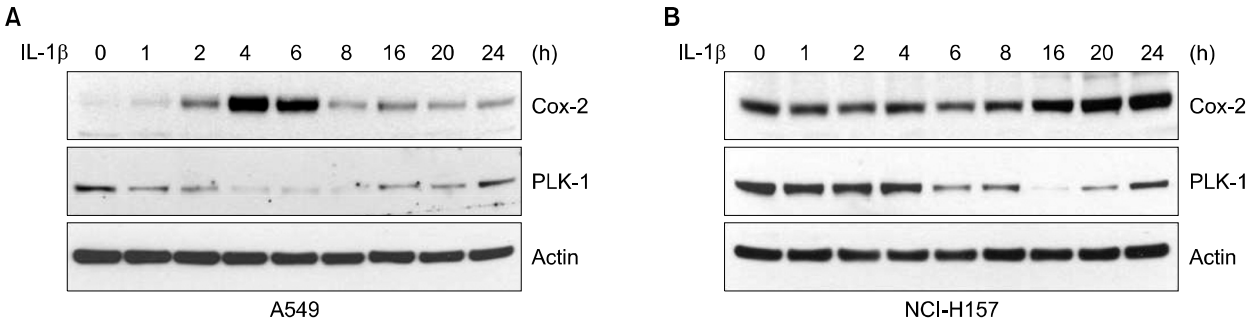


**Figure 2.** Expression of COX-2 and PLK-1 according to concentration of Interleukin (IL)-1$\beta$ treatment. A549 and NCI-H157 cells were treated with 0.1, 1 ng/mL respectively for 0, 1, 2, 4, 8, 16, 20, 24 hours. Analysis of COX-2 and PLK-1 expression was done by Western blot. (A) In A549 cells, the maximum level of COX-2 expression was detected at 4 hour of exposure to IL-1$\beta$, and the minimum level of PLK-1 expression was detected from 4 hour to 8 hour of exposure to IL-1$\beta$. (B) In NCI-H157 cells, the maximum level of COX-2 expression was detected at 24 hour of exposure to IL-1$\beta$, and the minimum level of PLK-1 expression was detected at 16 hour of exposure to IL-1$\beta$.

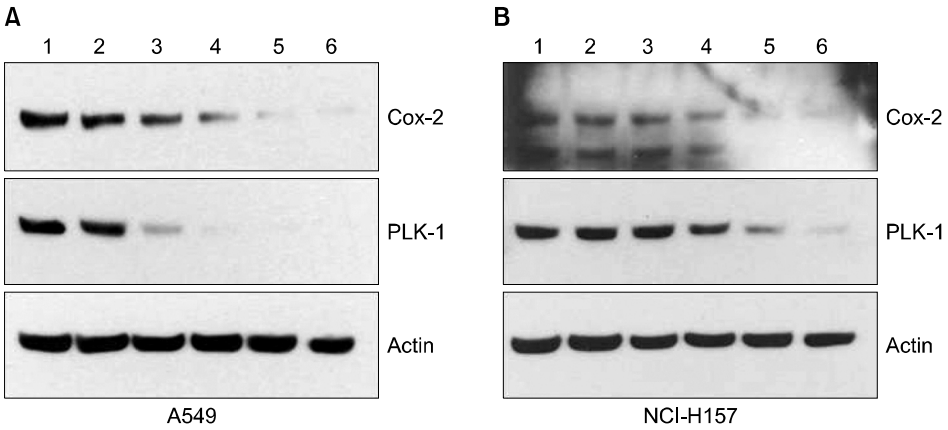


**Figure 3.** Expression of COX-2 and PLK-1 according to concentration of celecoxib treatment. A549 (A) and NCI-H157 (B) cells were treated with 0, 10, 20, 30, 40, 50 $\mu$M (Land 1～6) for 24 hours. Analysis of COX-2 and PLK-1 expression was done by western blot. Expression of PLK-1, as well as COX-2, was decreased in dose dependent manner.

시간에 따른 COX-2와 PLK-1의 발현 정도를 분석하였다. COX-2는 IL-1$\beta$ 처리시간이 길어질수록 그 발현양이 점차 증가하였고, PLK-1은 점차 감소하여 처리시간 16시간에 최소량이 되었다가 점차 증가하였다(Figure 2B). 두 세포주에서 IL-1$\beta$를 24시간 처리했을 때 COX-2의 발현양은 처리하지 않았을 때보다 증가하였고, PLK-1은 감소하였다. 따라서 자극에 따른 COX-2와 PLK-1의 발현양 변화는 역 상관관계를 가진다는 것을 확인할 수 있었다.

## 2. Celecoxib 처리에 따른 PLK-1 단백질의 변화

Celecoxib는 항 염증효과를 가지는 대표적인 COX-2 억제제로, celecoxib를 처리하여 COX-2의 발현양이 감소하였을 때 PLK-1의 변화를 관찰하고자 하였다. A549 세포주(Figure 3A), NCI-H157 세포주(Figure 3B)에 celecoxib를 0～50 $\mu$M이 되도록 각각 투여하고, 24시간 동안 배양하여 COX-2와 PLK-1의 발현 정도 변화를 western blot으로 분석하였다. 그 결과 celecoxib 처리 농도가 높아짐에 따라, COX-2뿐만 아니라 PLK-1의 발현양도 감소하였다. 이러한 결과로부터 COX-2와 PLK-1의 상관관계는 celecoxib에 의하여 COX-2가 억제되는 기전과는 독립적이며, PLK-1은 celecoxib에 의한 경로와는 다른 경로를 통하여 억제될 가능성을 예측하였다.

### 3. A549 COX-2 sense 세포주와 A549 COX-2 anti-sense 세포주에서 PLK-1의 발현

COX-2가 과발현되도록 제조한 A549 COX-2 S 세포주와, COX-2의 억제되도록 제조한 A549 COX-2 AS 세포주에서 COX-2의 발현 정도 변화에 따른 PLK-1의 발현 양상을 western blot을 통하여 분석하였다. 그 결과 COX-2의 발현이 증가되어 있는 A549 COX-2 S 세포주에서는 PLK-1의 발현양이 감소하였으며, COX-2의 발현이 억제되어있는 A549 COX-2 AS 세포주에서는 PLK-1의 발현양이 증가하였다(Figure 4).

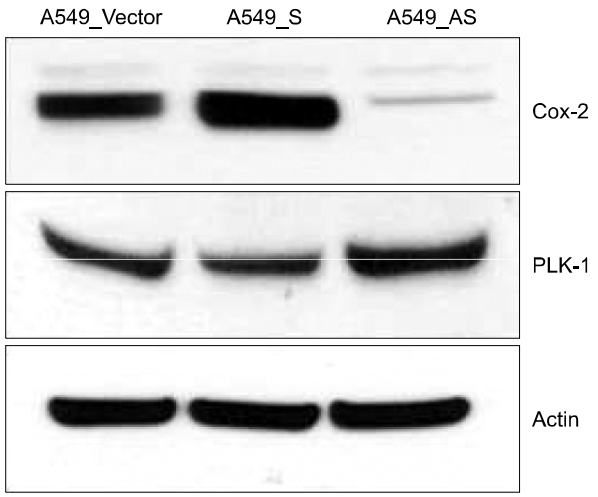


**Figure 4.** Expression of COX-2 and PLK-1 in COX-2 gene modified human adenocarcinoma cell lines. According to the expression of COX-2 is increase, PLK-1 expression is decreased. A549-vector: A549 COX-2 vector only cell line; A549-S: A549 COX-2 sense cell line; A549-AS: A549 COX-2 anti-sense cell line.

### 4. PLK-1 발현 감소에 따른 COX-2 발현의 변화

PLK-1의 발현 정도 변화에 의해서도 COX-2의 발현이 달라지는지 확인하기 위하여 siRNA를 이용하여 PLK-1을 억제하여 실험을 진행하였다. A549 세포주(Figure 5A)와 NCI-H157 세포주(Figure 5B)에 각각 PLK-1 siRNA 50 nM, 100 nM을 각각 transfection하여 PLK-1의 발현이 억제되었을 때 COX-2 발현의 변화를 관찰하였다. 그 결과, PLK-1의 발현양이 줄어들면 COX-2의 발현이 증가하는 것을 확인할 수 있었다.

## 고 찰

종양은 복잡한 유전자의 변화에 의해 발생되며, 암을 발생시키는 종양발생유전자와 기능이 없어지면 암을 발생시키는 종양억제유전자, 세포고사에 관여하여 세포의 수명을 조절하는 유전자들의 변화가 종양 발생에 중요한 기전으로 인식되고 있다.

Arachidonic acid 대사에서 cyclooxygenase 경로의 최종산물로 생성되는 prostaglandin, 특히 prostaglandin E 계열의 경우 과발현 시 여러 인간 종양에서 세포증식과 신생혈관생성을 촉진시키고, 악성세포에 대한 면역반응과 세포고사를 억제하며, 종양의 침윤과 전이에 관여한다고 알려져 있다[22,23]. 따라서 prostaglandin 생성에 관여하는 cyclooxygenase (COX)에 대해 많은 연구가 보고되고 있다. 종양에서 COX-2의 발현에 대한 연구는 여러 종류의 암, 특히 대장암에서 많이 이루어졌고, 피부암, 간암, 유방암 그리고 방광암 등에서도 연구되고 있다. 비소세포 폐암에서 COX-2의 과발현은 세포사멸에 대한 내성 증가, 혈관신생의 증가, 암 조직의 침범과 전이의 증가, 그리고 숙

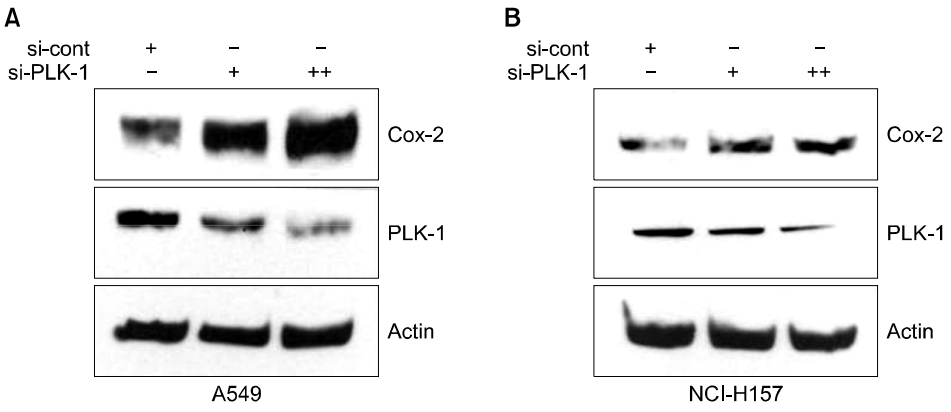


**Figure 5.** Expression of COX-2 after PLK-1 inhibition in non-small cell lung cancer. Transfection with PLK-1 siRNA and control siRNA (+: 50 nM; ++: 100 nM), to A549 cells (A) and NCI-H157 cells (B) activated COX-2 expression. si-cont: control siRNA; si-PLK-1: PLK-1 siRNA.

주 면역 기능의 저하를 초래한다고 밝혀졌다. 또한 비소세포 폐암에서 COX-2에 의하여 생성되는 $PGE_2$는 면역세포인 림프구와 대식구에서 잘 알려진 면역억제물질 IL-10의 합성을 자극한다고 밝혀졌다[24].

PLK-1의 발현에 관한 연구는 폐암을 포함한 다양한 종양에서 수행되어왔다. 여러 암 조직에서 PLK-1의 발현이 증가되어 있으며, PLK-1 siRNA의 처리가 암의 전이를 예방할 수 있다는 결과가 보고되었다[20]. 최근에는 전립선암에서 COX-2와 PLK-1의 상호작용이 알려졌으며, 이 두 단백질은 세포의 증식과 세포주기의 조절에 함께 관여한다고 보고되었다[21]. 또한 PLK-1이 폐암의 전이에 관여한다는 보고가 있었으며, 이에 저자들은 COX-2와 PLK-1이 전립선암뿐만 아니라 폐암에서도 상관관계가 있을 것이라고 예상하였다.

COX-2는 평상시에는 발현되지 않다가 여러 세포 자극인자에 의해 빠르게 유도되어 발현되기 때문에, IL-1$\beta$를 처리하여 COX-2의 발현을 유도하였다. IL-1$\beta$는 급, 만성 상기도 감염에서 중요한 역할을 하는 염증성 전구 사이토카인 중 하나이며 천식이나 기관지염, 기관지 확장증과 부비동염 등과 같은 염증성 질환의 병인에 직·간접적으로 관여한다[25,26]. A549 세포주에서 $PGE_2$의 생성은 IL-1$\beta$ 투여 1시간째부터 일어나며 6시간째에 최고치에 이른다는 이전의 보고가 있었으며[27], 사람의 치주조직[28]과 기도평활근[28-30], 원숭이의 기질내 섬유아세포[31] 등에서 이루어진 IL-1$\beta$와 COX-2의 관계에 관한 연구결과에서 IL-1$\beta$에 의해 COX-2의 발현이 증가된다는 것이 확인되었다. 또한 IL-1$\beta$의 용량과 시간에 비례한 COX-2의 발현의 증가는 전사단계에서 조절된다고 보고되었다[32]. 비소세포 폐암 세포주에서 IL-1$\beta$에 의해 유도된 COX-2와 PLK-1의 발현 양상 변화를 분석한 결과, 이 두 단백질이 역상관관계를 가진다는 것을 확인할 수 있었다.

이러한 결과를 재확인하기 위하여, COX-2의 발현이 억제되었을 때 PLK-1의 발현이 어떻게 달라지는가 확인하기 위하여, 임상적으로 사용되는 선택적 COX-2 억제제인 celecoxib를 투여하고 PLK-1의 발현양 변화를 관찰한 결과 COX-2와 함께 PLK-1의 발현이 감소되는 것을 확인할 수 있었다. COX 억제제는 COX arachidonic acid 대사산물들에 의한 종양성을 직접적으로 억제하는 기능을 가지지만, 최근 일련의 연구들에 의하면 celecoxib가 COX-2 의존적 경로 이외에도 다양한 COX-2 비의존적 경로를 통해 종양을 억제시킬 수 있음이 보고되었다. 이것은 사용된 선택적 COX-2 억제제의 항종양효과가 COX-2 활성을 억제시킬 수 있는 농도 이상의 고용량에서 관찰된다는 점, 이러한 효과가 prostaglandin의 투여로 역전되지 않는 점, celecoxib보다 더 강력한 COX-2 억제제인 rofecoxib에서는 이러한 효과가 나타나지 않는다는 점 그리고 COX-2 억제효과가 없는 celecoxib 유사체인 2,5-dimethyl-celecoxib (DMC)가 종양억제효과를 가지고 있는 점 등으로 설명된다[8,33].

비소세포 폐암 세포주 A549로부터 제조된 A549 COX-2 S 세포주 및 COX-2 AS 세포주에서 PLK-1의 발현을 분석한 결과, 이 두 단백질의 발현은 역으로 관계되는 것을 알게 되었다. 따라서 COX-2의 발현이 달라짐에 따라 PLK-1의 양이 변할 뿐만 아니라 PLK-1의 발현 양 변화에 따라 COX-2의 생성이 달라지는지 확인하기 위하여, 비소세포 폐암세포주인 A549와 NCI-H157 세포주에 PLK-1 siRNA를 transfection하여 두 단백질의 발현양상을 비교하였다. 그 결과 PLK-1이 억제되었을 때 COX-2의 발현이 증가하였는데, 이러한 결과는 PLK-1과 COX-2는 어느 한 쪽에 의해 일방적으로 조절되는 것이 아니라, 서로를 억제하면서 조절하고 있음을 시사한다.

사실상 COX-2와 PLK-1은 암세포의 생장과 전이를 활성화시키며, 전립선 암에서 COX-2와 PLK-1이 함께 과 발현되어 세포의 증식과 세포주기의 조절에 관여한다고 알려졌다. 이 두 단백질은 비슷한 기능을 하는 것으로 여겨지며 COX-2와 PLK-1의 역상관 관계에 관한 보고는 아직 없으나, 실제로 이 두 단백질은 서로 억제하며 조절하는 것으로 보인다. 따라서 COX-2와 PLK-1이 어떠한 경로를 통하여 서로의 발현을 조절하는지, 그리고 이 과정에 관계된 신호전달체계와 세포의 증식과 분화에 미치는 영향에 관한 연구가 이어져야 할 것이다.

## 참 고 문 헌

1. Chen CC, Sun YT, Chen JJ, Chiu KT. TNF-alpha-induced cyclooxygenase-2 expression in human lung epithelial cells: involvement of the phospholipase C-gamma 2, protein kinase C-alpha, tyrosine kinase, NF-kappa B-inducing kinase, and I-kappa B kinase 1/2 pathway. J Immunol 2000;165:2719-28.
2. Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. Proc Natl Acad Sci U S A 1993;90:11693-7.
3. Maier JA, Hla T, Maciag T. Cyclooxygenase is an imme-

diate-early gene induced by interleukin-1 in human endothelial cells. J Biol Chem 1990;265:10805-8.
4. Lee SH, Soyoola E, Chanmugam P, Hart S, Sun W, Zhong H, et al. Selective expression of mitogen-inducible cyclooxygenase in macrophages stimulated with lipopolysaccharide. J Biol Chem 1992;267:25934-8.
5. Hasturk S, Kemp B, Kalapurakal SK, Kurie JM, Hong WK, Lee JS. Expression of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in bronchial epithelium and nonsmall cell lung carcinoma. Cancer 2002;94:1023-31.
6. Yoon JM, Lim JJ, Yoo CG, Lee CT, Han SK, Shim YS, et al. The role of uteroglobin in the immunomodulation of nonsmall cell lung cancer cells. Tuberc Respir Dis 2004;57:336-44.
7. Grosch S, Maier TJ, Schiffmann S, Geisslinger G. Cyclooxygenase-2 (COX-2)-independent anticarcinogenic effects of selective COX-2 inhibitors. J Natl Cancer Inst 2006;98:736-47.
8. Cervello M, Montalto G. Cyclooxygenases in hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2006;12:5113-21.
9. Clay FJ, McEwen SJ, Bertoncello I, Wilks AF, Dunn AR. Identification and cloning of a protein kinase-encoding mouse gene, Plk, related to the polo gene of Drosophila. Proc Natl Acad Sci U S A 1993;90:4882-6.
10. Sunkel CE, Glover DM. polo, a mitotic mutant of Drosophila displaying abnormal spindle poles. J Cell Sci 1988;89:25-38.
11. Nigg EA. Polo-like kinases: positive regulators of cell division from start to finish. Curr Opin Cell Biol 1998;10:776-83.
12. Donaldson MM, Tavares AA, Hagan IM, Nigg EA, Glover DM. The mitotic roles of Polo-like kinase. J Cell Sci 2001;114:2357-8.
13. Wolf G, Elez R, Doermer A, Holtrich U, Ackermann H, Stutte HJ, et al. Prognostic significance of polo-like kinase (PLK) expression in non-small cell lung cancer. Oncogene 1997;14:543-9.
14. Tokumitsu Y, Mori M, Tanaka S, Akazawa K, Nakano S, Niho Y. Prognostic significance of polo-like kinase expression in esophageal carcinoma. Int J Oncol 1999;15:687-92.
15. Kneisel L, Strebhardt K, Bernd A, Wolter M, Binder A, Kaufmann R. Expression of polo-like kinase (PLK1) in thin melanomas: a novel marker of metastatic disease. J Cutan Pathol 2002;29:354-8.
16. Wolf G, Hildenbrand R, Schwar C, Grobholz R, Kaufmann M, Stutte HJ, et al. Polo-like kinase: a novel marker of proliferation: correlation with estrogen-receptor expression in human breast cancer. Pathol Res Pract 2000;196:753-9.
17. Dietzmann K, Kirches E, von B, Jachau K, Mawrin C. Increased human polo-like kinase-1 expression in gliomas. J Neurooncol 2001;53:1-11.
18. Takai N, Miyazaki T, Fujisawa K, Nasu K, Hamanaka R, Miyakawa I. Expression of polo-like kinase in ovarian cancer is associated with histological grade and clinical stage. Cancer Lett 2001;164:41-9.
19. Takai N, Miyazaki T, Fujisawa K, Nasu K, Hamanaka R, Miyakawa I. Polo-like kinase (PLK) expression in endometrial carcinoma. Cancer Lett 2001;169:41-9.
20. Kawata E, Ashihara E, Kimura S, Takenaka K, Sato K, Tanaka R, et al. Administration of PLK-1 small interfering RNA with atelocollagen prevents the growth of liver metastases of lung cancer. Mol Cancer Ther 2008;7:2904-12.
21. Denkert C, Thoma A, Niesporek S, Weichert W, Koch I, Noske A, et al. Overexpression of cyclooxygenase-2 in human prostate carcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia-association with increased expression of Polo-like kinase-1. Prostate 2007;67:361-9.
22. Fosslien E. Molecular pathology of cyclooxygenase-2 in neoplasia. Ann Clin Lab Sci 2000;30:3-21.
23. Jang JW. Anti-tumor mechanisms and regulation of survivin by selective cyclooxygenase-2 inhibitor. Korean J Hepatol 2008;14:305-8.
24. Peri A, Cordella-Miele E, Miele L, Mukherjee AB. Tissue-specific expression of the gene coding for human Clara cell 10-kD protein, a phospholipase A2-inhibitory protein. J Clin Invest 1993;92:2099-109.
25. Yoon JH, Kim KS, Kim HU, Linton JA, Lee JG. Effects of TNF-alpha and IL-1 beta on mucin, lysozyme, IL-6 and IL-8 in passage-2 normal human nasal epithelial cells. Acta Otolaryngol 1999;119:905-10.
26. Shelhamer JH, Levine SJ, Wu T, Jacoby DB, Kaliner MA, Rennard SI. NIH conference. Airway inflammation. Ann Intern Med 1995;123:288-304.
27. Lin CH, Sheu SY, Lee HM, Ho YS, Lee WS, Ko WC, et al. Involvement of protein kinase C-gamma in IL-1beta-induced cyclooxygenase-2 expression in human pulmonary epithelial cells. Mol Pharmacol 2000;57:36-43.
28. Morton RS, Dongari-Bagtzoglou AI. Cyclooxygenase-2 is upregulated in inflamed gingival tissues. J Periodontol 2001;72:461-9.
29. Laporte JD, Moore PE, Panettieri RA, Moeller W, Heyder J, Shore SA. Prostanoids mediate IL-1beta-induced beta-adrenergic hyporesponsiveness in human

airway smooth muscle cells. Am J Physiol 1998;275: L491-501.
30. Pang L, Knox AJ. Effect of interleukin-1 beta, tumour necrosis factor-alpha and interferon-gamma on the induction of cyclo-oxygenase-2 in cultured human airway smooth muscle cells. Br J Pharmacol 1997;121:579-87.
31. Strakova Z, Srisuparp S, Fazleabas AT. Interleukin-1beta induces the expression of insulin-like growth factor binding protein-1 during decidualization in the primate. Endocrinology 2000;141:4664-70.
32. Kim YD, Song SY, Kwon EJ, Baek SH, Cho GS, Kim HS, et al. IL-1beta mediated COX-2 expression in human airway epithelial cells. Korean J Otolaryngol - Head Neck Surg 2002;45:132-36.
33. Pyrko P, Soriano N, Kardosh A, Liu YT, Uddin J, Petasis NA, et al. Downregulation of survivin expression and concomitant induction of apoptosis by celecoxib and its non-cyclooxygenase-2-inhibitory analog, dimethyl-celecoxib (DMC), in tumor cells in vitro and in vivo. Mol Cancer 2006;5:19.