

암특이적 대사에 대한 한의학적 연구의 현황 및 전망

정태욱¹ · 김은영^{1,2} · 최희진^{1,2} · 최희정¹ · 하기태^{1,2,*}

¹ 부산대학교 건강노화 한의과학 연구센터, ² 부산대학교 한의학전문대학원 한의과학과

Abstract

Current state and prospective of the Korean medical research on the cancer metabolism

Tae-Wook Chung¹, Eun-Yeong Kim^{1,2}, Hee-Jin Choi^{1,2}, Hee-Jung Choi¹, Ki-Tae Ha^{1,2,*}

¹ Korean Medical Research Center for Healthy Aging, Pusan National University

² Department of Korean Medicine, School of Korean Medicine, Pusan National University

Received 28 March 2015, revised 19 April 2015, accepted 20 April 2015

Generally, normal cells synthesize adenosine triphosphate (ATP) through oxidative phosphorylation in the mitochondria. However, they produce ATP through lactic acid fermentation on hypoxic condition. Interestingly, many cancer cells rely on aerobic glycolysis for ATP generation instead of mitochondrial oxidative phosphorylation, which is termed as “Warburg effect”. According to results from recent researches on differences of cancer cell metabolism from normal cell metabolism and because chemotherapy to suppress rapidly growing cells, as a side effect of cancer treatment, can still target healthy cells, there is merit in the development of small-molecule inhibitors targeting metabolic enzymes such as pyruvate dehydrogenase kinase (PDHK), lactate dehydrogenase (LDH) and monocarboxylate transporter (MCT). For new anticancer therapy, in this review, we show recent advances in study on cancer cell metabolism and molecules targeting metabolic enzymes which are importantly associated with cancer metabolism for cancer therapy. Furthermore, we would also like to emphasize the necessity of development of molecules targeting metabolic enzymes using herbal medicines and their constituents for anticancer drugs.

Key words : Cancer metabolism, Warburg effect, lactate, Korean medicine

서론

현재 우리나라의 암 유병률은 지속적으로 증가하여 2010년 전체인구 52명당 1명이 암 치료를 받고 있거나 암 치료를 경험한 것으로 나타나¹⁾ 매우 심각한 사회적 문제가 되고 있다. 그럼에도 불구하고 아직까지도 암을 극복하기 위한 뚜렷한 전략은 없는 상황이다. 기존에 암을 극복하기 위하여 세포자멸사의 유도를 통한 암세포의 성장 억제, 암의 침윤 및 전이 과정의 억제, 미생물 등을 통한 면역 증강, 암특이적 항원에 대한 항체치료, 혈관신생 억제 등 다양한 방법론이 시도되었으나 아직 확실한 성과를 거두지 못하고 있다²⁾.

따라서 기존의 접근과는 다른 새로운 기전 즉, 암세포의 가장 근본적이고 중요한 특성과 관련된 기전을 타겟으로 하는 새로운 전략이 필요하며, 현재 1931년 노벨 생리의학상 수상자인 오토 하인리히 와버그가 1924년 제창한 와버그 효과(Warburg effect)라고 불리는 암세포 특이적 대사가 새로운 암치료의 유망한 표적으로 재조명되고 있다^{3,4)}. 우리나라나 중국을 비롯한 전통의학계에서도 기존에 암세포 특이적 세포사 유도, 혈관신생의 억제, 암세포 전이의 억제 등 다양한 방법으로 암치료에 대한 연구를 진행하여 왔으나⁵⁻⁷⁾ 암세포의 근본적 특징인 암대사를 억제하려는 목적의 연구는 아직 극소수에 불과하며 하기 위해서는 항암 한약재를 대상으로 암세포 대사를 억제하는 연구가 필요할 것으로 사료되며, 이에 암대사 연구와 관련된 현황과 전망에 대하여 간략히 소개하고자 한다.

본론

1. 암특이적 대사에 대한 연구 동향

모든 세포는 포도당을 가장 기본적인 에너지

원으로 이용하고 있는데, 이를 위해서는 해당과정, 젖산 분해, TCA 회로와 같은 세포 호흡의 과정을 통하여 ATP를 생성한다. 먼저 해당과정을 통하여 생성된 피루브산(pyruvate)은 급격한 운동을 할 때 근육세포에서 젖산 분해가 일시적으로 증가하는 것을 제외하고는 분화도가 높은 정상세포는 대부분 TCA 회로를 이용하여 에너지를 생성한다⁸⁾. 하지만 그림 1에서 나타난 바와 같이, 암세포와 일부 증식하는 미분화 조직에서는 분화된 정상세포와는 달리 TCA 회로보다는 해당과정을 통하여 에너지를 생성하고 다량의 젖산(Lactic acid)을 만들어 내는 특징이 있으며³⁾, 이것을 와버그 효과(Warburg effect) 또는 암세포 특이적 대사라고 부른다⁴⁾. 즉, 암세포는 산소의 존재와는 상관없이 정상 조직보다 더 많은 포도당을 흡수해 피루브산을 빠르게 젖산으로 바꾸는 해당과정을 통해서 에너지를 생성하는데, 이러한 특이적 대사과정은 호기성 상태뿐만 아니라 척박한 산소 결핍 상태에서도 암세포의 성장을 이롭게 하는 특징이 있다⁹⁾. 따라서 암세포는 이러한 대사적 재프로그래밍(reprogramming)을 통하여 성장하는 암조직의 중심부에서 흔히 나타나게 되는 저산소상태(hypoxia)에 대한 저항성을 가지게 된다^{10,11)}.

와버그 효과, 즉 암세포 특이적 대사과정은 1924년에 제시되었을 정도로 오래된 이론이지만 이러한 대사과정을 조절하는 분자적인 기전은 최근에 와서야 밝혀지고 있다. 정상적인 세포는 해당과정을 통해 생성된 피루브산(pyruvate)의 대부분이 TCA cycle을 들어가서 에너지를 생성하는데 비하여, 암세포에서는 젖산 탈수소효소-A(lactate dehydrogenase A; LDH-A)의 활성은 증가되어 있고, 피루브산탈수소효소(pyruvate dehydrogenase; PDH)의 활성은 감소되어 있다. 따라서 해당과정을 통해서 생성된 피루브산이 TCA 회로로 들어가지 못하고, 대부분이 LDH-A에 의하여 젖산분해과정을 통해 다량의 젖산이 생성된다^{4,9)}. LDH-A의 경우에는 주

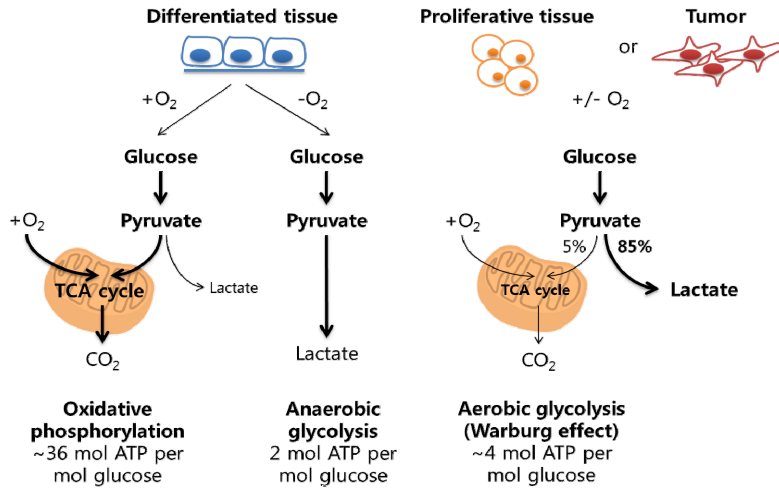


그림 1. 정상세포와 암세포의 대사과정의 차이

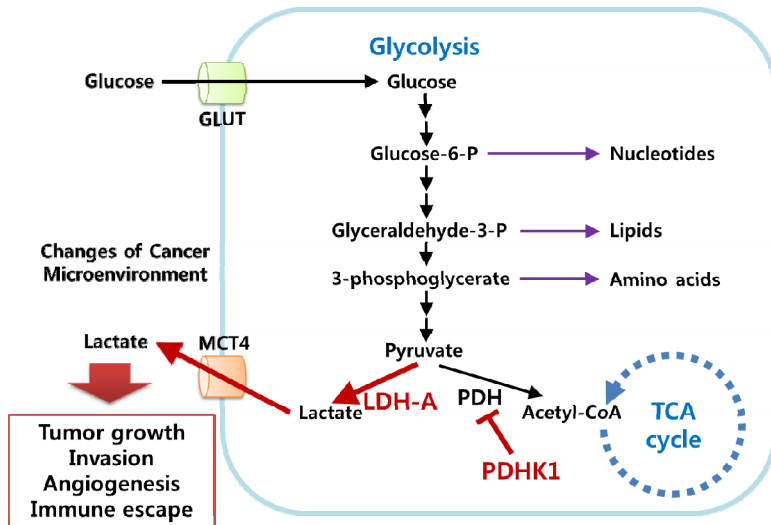


그림 2. 암특이적 대사과정과 그와 관련된 핵심 기전에 대한 모식도

로 4량체(tetramer)의 형태의 활성형으로 존재하며 인산화에 의하여 조절을 받는 것으로 알려졌다(15), PDH의 경우에는 피루브산탈수소효소 인산화효소 1(pyruvate dehydrogenase kinase 1; PDHK1)이 활성화되어 PDH를 인산화 시킴

으로써 활성을 감소시켜 PDH 복합체(PDC) 전체의 활성이 줄어드는 것으로 보고되었다(16).

이러한 과정을 통하여 암세포는 정상적인 세포에 비하여 TCA cycle을 거치지 않고 주로 해당과정만을 이용하여 산소의 유무에 상관없이

도 빠르게 ATP를 생성하는데, 이 과정에서 생성된 다량의 젖산은 세포 내에 축적이 되면 암세포 자신의 생존도 위협하기 때문에 모노카복실레이트 트랜스포터(monocarboxylate transporter; MCT)라는 수송체를 통하여 세포 밖으로 수송되어 암세포 주위를 산성화시킴으로써 암세포의 성장(Cell growth), 주위 조직으로의 침윤(Invasion) 증가, 원격장기로의 전이(Metastasis) 증가, 혈관신생(Angiogenesis) 증가, 면역회피(Immune escape), 항암제 내성(Chemo-resistance) 등의 작용을 하는 가장 근본적 기전으로 알려져 있다^{4,10,11}(그림 2). 특히, 이러한 암세포의 특이적 대사과정은 진단적으로도 중요한데, ¹⁸F-2-deoxyglucose(¹⁸FDG)를 이

용한 PET/CT 검사의 근본적 기전으로 응용되고 있을 정도로¹⁷) 대부분의 암세포에 공통된 기전으로 알려져 있다.

2. 한약 및 천연물을 이용한 암특이적 대사 억제 연구의 현황

표 1에 나타낸 바와 같이, 현재까지 암대사를 억제하는 새로운 약물을 개발하기 위하여 많은 연구가 진행되어 왔다. 대표적으로 피루브산의 대사와 관련된 핵심효소인 LDHA 억제제로서 FX11, Oxamate가 개발되었으며, PDHK1의 저해제로서는 dichloroacetate(DCA) 등이 알려져 있으나, 아직까지 임상적으로 사용되지는 못하고 있는 실정이다¹⁸).

표 1. 와버그 효과를 타겟으로 하여 연구 중인 약물들

Compound	Target	Effect	Study stage	Tumor type
2-deoxyglucose	Hexokinase	Inhibits glycolysis	Phase I/II	Advanced solid tumours
Lonidamine	Hexokinase	Inhibits glycolysis	Phase III	Benign prostatic hyperplasia
3-bromopyruvate	Hexokinase	Inhibits glycolysis	Phase I	N/A
TLN-232	Pyruvate kinase	Inhibits glycolysis	Phase II	Metastatic melanoma and renal cell carcinoma
FX11	LDHA	Inhibits pyruvate metabolism	Preclinical	N/A
Oxamate	LDHA	Inhibits pyruvate metabolism	Preclinical	N/A
Dichloroacetate	PDHK1	Reactivates PDH	Phase I/II	Metastatic solid tumours
WZB117	GLUT1	Inhibits glucose uptake	Preclinical	N/A
Phloretin	GLUT1 MCTs	Inhibits glucose uptake and lactate transport	Preclinical	N/A
α-cyano-4-hydroxycinnamate	MCTs	Inhibits lactate transport	Preclinical	N/A
AR-C117977	MCT1	Inhibits lactate transport	Preclinical	N/A

표 2. 암특이적 대사에 대한 한의학적 연구의 동향, 문제점 및 전망

기존 연구동향	문제점	전망
현재까지 개발된 암대사 억제제는 FX11, Oxamate, DCA 등이며 아직 임상적으로 활용되지는 못함	암대사를 억제하는 효과적인 약물의 부족	오랫동안 임상적 경험이 축적된 한약을 바탕으로 암대사를 억제하는 약물에 대한 연구가 필요함
기존 한의계의 암연구 동향은 주로 암세포의 사멸유도, 혈관신생 억제, 침윤 및 전이 억제, 암치료의 부작용 경감 등이 위주임	암세포의 가장 근본적 특성이며 혈관신생, 침윤 및 전이, 암세포 성장, 항암제내성 등의 핵심 기전인 암대사에 대한 한의학계의 연구는 부족함	항암한약의 새로운 작용점으로서 암대사의 가능성에 대한 연구를 촉진할 필요가 있음

암대사 분야에 있어서 세계적인 선두그룹은 Lewis Cantley, Craig Thompson 그리고 Tak Mak 팀 등이 연구를 주도하고 있으며^{19,20)} 세계 유명한 제약회사들(Fizer, Bayer 등)도 암대사를 타겟으로 하는 약물개발 연구를 활발히 진행하고 있다^{4,18)}. 그러나 국내에서 아직 암대사를 타겟으로 한 약물개발 연구가 진행되지 않고 있는 실정이며, 특히 한약을 비롯한 천연물을 이용한 연구는 거의 없는 실정이다. 한약을 비롯한 천연물에서 암대사를 억제하는 연구로는 최근 활혈화어 작용이 있는 한약재인 계혈등(*Spatholobus suberectus* Dunn.)과 그 핵심성분인 epigallocatechin이 LDHA를 저해함으로써 암세포의 성장을 억제한다는 보고가 있으며²¹⁾, 대황(*Rheum rhabarbarum* L.)의 주성분인 wogonin이 해당과정과 관련된 hexokinase 2, LDHA, PDHK1의 발현을 억제한다는 보고가 있다²²⁾. 그 외에도 수종의 천연물이 암대사와 관련된 다양한 분자들을 조절한다는 보고가 있으나²³⁾, 현재까지도 한약을 비롯한 천연물을 이용한 PDHK1 저해제에 대한 연구는 아직 확인되지 않는 실정이다.

3. 한약을 이용한 암대사 억제 연구의 전망

한의학에서는 암은 적취(積聚), 징하(癥瘕), 현벽(痲癧) 등의 병명으로 인식되었으며, 내외부의 원인에 의해 발생하는 기의 울체(鬱滯)로부터 시작되어 습, 열, 담, 혈, 식 등의 울체가 연속되어 암을 발생시킨다고 보고 있다^{5,7)}. 특히, 기혈(氣血)의 울체는 종양 주위의 혈액순환을 저해하고 저산소 상태로 만들어 종양에 이로운 미세환경(microenvironment)을 조성하는 것으로 볼 수 있으며, 따라서 한의학적인 울체의 개념은 종양의 미세환경을 조절하는 최근의 연구 동향과도 밀접한 것으로 생각된다. 지난 30년간 개발된 항암제의 약 48.6%가 천연물에서 직접적으로 유래하였고 천연물 구조체의 모방을 포함하면 74.8%에 달하며, 특히 taxol, etoposide, docetaxel 등이 천연물에서 유래된 항암제로 유명하다²⁴⁾. 한의학은 오랫동안 임상적인 경험이 축적되어 있고 기존에 다양한 항암 활성을 가진 한약재가 알려져 있으므로, 새로운 생리활성 물질이나 신약을 발굴하는데 매우 중요한 자원이 되고 있다.

현재 암억제 연구의 핫이슈인 암대사와 관련된 연구는 하버드 의대의 Lewis Cantley 그룹과

존스 홉킨스의 Chi Van Dang 그룹 등이 주도하고 있으며, 이들은 대부분 피루브산을 생성하는 피루브산 인산화효소 M2(pyruvate kinase M2; PKM2)나 젖산을 생성하는 LDHA의 활성 억제, 암대사와 관련된 신호전달 인자인 PI3K나 HIF-1 α , c-Myc 등을 조절하는 측면으로 연구를 진행하고 있다^{19,20}. 암특이적 대사에는 헥소키나제, 피루브산 인산화효소 등 다양한 효소와 포도당의 수송에 관여하는 GLUT1, 젖산의 수송에 관여하는 MCT 등 다양한 분자들이 관여하는 복잡한 과정이다. 그러나 정상세포와 암세포의 대사과정의 차이를 결정하는 핵심적 경로는 피루브산의 대사가 암세포에서처럼 젖산 분해로 진행되느냐 정상세포처럼 TCA 회로로 진행되느냐 하는 것이다⁴. 특히, 이 과정을 조절하는 LDHA와 PDHK1은 최근 다양한 암에서 암대사의 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀지고 있으며, 이러한 효소의 활성을 억제함으로써 암대사를 억제하는 것은 암치료를 위한 매우 유망한 접근법이 될 것이다. 그러나 현재까지 임상 적용이 가능한 암대사 억제 약물은 아직 개발되지 않았으며, 향후 이 분야에 집중적인 연구가 필요하다.

따라서 한약재에서 암특이적 대사를 억제하는 새로운 저해제를 찾는 것은, 암특이적 대사가 암의 근본적 특성의 하나라는 중요성을 고려할 때 암치료를 위한 매우 유망한 접근법이 될 것이다(표 2). 또한 암특이적 대사를 억제하면 암세포 자체의 생존을 저해하기도 하지만 방사선이나 화학요법에 대한 저항성을 줄이는 효과도 있음이 보고되어 있으므로²⁵, 기존의 항암치료와 병용하여 효과의 시너지를 높일 수 있는 방안으로 고려될 수도 있다. 특히 재발암의 대부분이 기존 치료에 저항성을 가진 암줄기세포의 특성을 가지고 있는 것을 고려한다면²⁶, 암특이적 대사의 저해는 저항성 암의 치료에 있어서도 매우 중요한 방안이 될 것으로 사료된다.

결론

이상에서 최근 암연구의 hot topic인 암특이적 대사에 대한 연구 동향을 간략히 살펴보았다. 기존에 한의학계에서도 다양한 측면에서 항암활성을 가진 한약을 개발하여 왔으나, 암대사와 관련된 연구는 아직까지 없는 실정이다. 또한 세계적으로도 암대사를 억제하는 천연물에 대한 연구는 극소수에 불과하며, 화학적 합성에 기반한 약물을 포함하더라도 아직 임상적으로 활용이 가능한 암대사 억제 약물은 개발되지 못하고 있는 실정이다. 따라서 기존에 한의학에서는 시도되지 않았던 새로운 작용 기전으로서 와버그 효과로도 불리는 암특이적 대사의 가능성을 제시하며, 향후 암특이적 대사를 억제하는 한약의 효능을 확인함으로써 새로운 암치료 타겟으로 개발이 필요한 것으로 사료된다. 새로운 치료제 개발의 무한한 보고로서 한의학이 가지는 잠재적 가능성을 고려할 때, 이 분야에서도 안전하고 효과적인 새로운 암치료제의 개발이 가능할 것으로 전망된다.

참고문헌

1. Jung, K.W., et al., Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2012. *Cancer Res Treat*, 2015. 47(2): p. 127-41.
2. Yaswen, P., et al., Therapeutic targeting of replicative immortality. *Semin Cancer Biol*, 2015.
3. Batra, S., et al., Cancer Metabolism as a Therapeutic Target. *Oncology (Williston Park)*, 2013. 27(5).
4. Koppenol, W.H., P.L. Bounds, and C.V. Dang, Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism.

- Nat Rev Cancer, 2011. 11(5): p. 325-37.
5. Zhou, J., et al., Research progress on synergistic anti-tumor mechanisms of compounds in traditional Chinese medicine. *J Tradit Chin Med*, 2014. 34(1): p. 100-5.
 6. Wang, C.Y., X.Y. Bai, and C.H. Wang, Traditional Chinese medicine: a treasured natural resource of anticancer drug research and development. *Am J Chin Med*, 2014. 42(3): p. 543-59.
 7. Lee, J.H., et al., Review of tumor dormancy therapy using traditional oriental herbal medicine. *J Pharmacopuncture*, 2013. 16(1): p. 12-20.
 8. Breusch, F.L., Citric Acid Cycle; Sugar and Fatbreakdown in Tissue Metabolism. *Science*, 1943. 97(2526): p. 490-2.
 9. Keijzer, J. and D.A. van Dartel, Reprogrammed metabolism of cancer cells as a potential therapeutic target. *Curr Pharm Des*, 2014. 20(15): p. 2580-94.
 10. Huang, D., C. Li, and H. Zhang, Hypoxia and cancer cell metabolism. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2014. 46(3): p. 214-9.
 11. Brahimi-Horn, M.C. and J. Pouyssegur, Hypoxia in cancer cell metabolism and pH regulation. *Essays Biochem*, 2007. 43: p. 165-78.
 12. Palmer, C.S., et al., Glucose metabolism regulates T cell activation, differentiation, and functions. *Front Immunol*, 2015. 6: p. 1.
 13. Semenza, G.L., HIF-1: upstream and downstream of cancer metabolism. *Curr Opin Genet Dev*, 2010. 20(1): p. 51-6.
 14. Brahimi-Horn, M.C., G. Bellot, and J. Pouyssegur, Hypoxia and energetic tumour metabolism. *Curr Opin Genet Dev*, 2011. 21(1): p. 67-72.
 15. Fan, J., et al., Tyrosine phosphorylation of lactate dehydrogenase A is important for NADH/NAD(+) redox homeostasis in cancer cells. *Mol Cell Biol*, 2011. 31(24): p. 4938-50.
 16. Hitosugi, T., et al., Tyrosine phosphorylation of mitochondrial pyruvate dehydrogenase kinase 1 is important for cancer metabolism. *Mol Cell*, 2011. 44(6): p. 864-77.
 17. Farwell, M.D., D.A. Pryma, and D.A. Mankoff, PET/CT imaging in cancer: current applications and future directions. *Cancer*, 2014. 120(22): p. 3433-45.
 18. Tennant, D.A., R.V. Duran, and E. Gottlieb, Targeting metabolic transformation for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 2010. 10(4): p. 267-77.
 19. Vander Heiden, M.G., L.C. Cantley, and C.B. Thompson, Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, 2009. 324(5930): p. 1029-33.
 20. Le, A., et al., Conceptual framework for cutting the pancreatic cancer fuel supply. *Clin Cancer Res*, 2012. 18(16): p. 4285-90.
 21. Wang, Z., et al., Bioactivity-guided identification and cell signaling technology to delineate the lactate dehydrogenase A inhibition effects of *Spatholobus suberectus* on breast cancer. *PLoS One*, 2013. 8(2): p. e56631.
 22. Wang, H., et al., Wogonin reverses hypoxia resistance of human colon cancer

- HCT116 cells via downregulation of HIF-1alpha and glycolysis, by inhibiting PI3K/Akt signaling pathway. *Mol Carcinog*, 2014. 53 Suppl 1: p. E107-18.
23. Gao, J.L. and Y.G. Chen, Natural compounds regulate glycolysis in hypoxic tumor microenvironment. *Biomed Res Int*, 2015. 2015: p. 354143.
24. Center, K.B.-E.R., 2014 *Biopharmaceutics Trend Repot*. 2014.
25. Butler, E.B., et al., Stalling the engine of resistance: targeting cancer metabolism to overcome therapeutic resistance. *Cancer Res*, 2013. 73(9): p. 2709-17.
26. Ajani, J.A., et al., Cancer Stem Cells: The Promise and the Potential. *Semin Oncol*, 2015. 42 Suppl 1: p. S3-S17.