ISSN (Online) 2287-3406
Journal of Life Science **2023** Vol. 33. No. 6. 512~522 DOI : https://doi.org/10.5352/JLS.2023.33.6.512

- Review -

Possibility of Cancer Treatment by Cellular Differentiation into Adipocytes

Byeong-Gyun Jeon[1]* and Sung-Ho Lee[2]

[1]*Department of Biology Education, College of Education, Gyeongsang National University, Jinju 52828, Korea*
[2]*Division of Life Science, Gyeongsang National University, Jinju 52828, Korea*

Received April 12, 2023 /Revised June 15, 2023 /Accepted June 15, 2023

Cancer with unlimited cell growth is a leading cause of death globally. Various cancer treatments, including surgery, chemotherapy, radiation therapy, immunotherapy, and targeted therapy, can be applied alone or in combination depending on the cancer type and stage. New treatments with fewer side effects than previous cancer treatments are continually under development and in demand. Undifferentiated stem cells with unlimited cell growth are gradually changed via cellular differentiation to arrest cell growth. In this study, we reviewed the possibility of treating cancer by using cellular differentiation into the adipocytes in cancer cells. In previous in vitro studies, oral antidiabetic drugs of the thiazolidinedione (TDZ) class, such as rosiglitazone and pioglitazone, were induced into the adipocytes in various cancer cell lines via increased peroxisome proliferator-activated receptor-γ (PPAR γ) expression and glucose uptake, which is the key regulator of adipogenesis and the energy metabolism pathway. The differentiated adipogenic cancer cells treated with TDZ inhibited cell growth and had a less cellulotoxic effect. This adipogenic differentiation treatment suggests a possible chemotherapy option in cancer cells with high and abnormal glucose metabolism levels. However, the effects of the in vivo adipogenic differentiation treatment need to be thoroughly investigated in different types of stem and normal cells with other side effects.

Key words : Adipogenesis, anti-tumor, cancer, PPARγ, thiazolidinedione

서 론

현대에 이르러 사람의 생명을 위협하는 가장 큰 요인 중에 하나는 악성종양(malignant tumor) 혹은 암(cancer)과 관련된 질병이다. 우리 몸에 있는 어떤 세포가 암의 발병과 관련되는 원발암유전자(proto-oncogenes)와 암 억제 유전자(tumor suppressor genes)의 유전자 돌연변이(mutation)로 인하여 조절되지 않는 세포 주기를 가진 돌연변이 세포가 무제한 증식을 하면서 양성종양(benign tumor) 상태를 거쳐 세포분열이 점점 계속될수록 여러 유전자의 돌연변이가 더욱 축적되어 악성종양 즉 암으로 발전하고, 암의 발생 조직에 큰 손상과 죽음에 이르게 한다. 또한, 다른 조직에서는 생존이 불가능한 정상 세포와는 달리, 일반적으로 악성종양 세포는 다른 조직에 전이(metastasis)되어 다른 조직에도 살아남을 수 있도록 변이가 일어난 세포이다[5, 25]. 이러한 암이 발병이 되었을 때, 되도록 초기 상태에 있는 고형 종양(solid tumor) 세포 덩어리를 방사선(x-ray)이나 초음파(sonography) 혹은 가시적 방법으로 찾아내고, 이를 효율적으로 제거하는 방법이 가장 낮은 사망률을 이르게 할 수 있다고 보고하고 있다[58, 82]. 그러나 종양 세포가 증식을 하여 생성된 고형 종양 세포 덩어리의 경우, 방사선으로 검출이 가능한 세포의 수는 대략 10^8개에 이르렀을 때이고, 사람 육안으로도 확인이 가능한 세포의 수는 대략 10^9개 정도에 이르고, 이 때 고형암의 크기는 대략 10 mm 정도에 이른다고 한다[17, 50]. 이러한 단계에 이르렀을 때는 보통 양성종양 상태이기 보다는 돌연변이가 많이 축적된 악성종양의 상태이며, 악성종양이 발견되었을 때, 이를 제거하거나, 암세포의 성장을 억제하여 암을 제거하기 위한 여러 암 치료 방법들이 지금까지 적용되고 있고 면역항암치료법 같은 새로운 암치료 방법들이 제시되고 있다[46].

일반적으로 암 조직을 제거하기 위한 방법으로 수술적 치료법(surgery), 방사선을 조사하여 손상된 암세포의 세포 사멸(apoptosis)을 인위적으로 유도하는 방사선 치료법(radiation therapy)과 여러 화학 약물을 사용하는 항암화학요법(chemotherapy)이 가장 널리 사용되고 있다[13, 84]. 또한, 최근에는 암과 관련되는 유전자 이상을 교정하여 암의 발생을 줄이는 유전자 치료법(gene therapy)을 적용하거나, 우리 몸의 면역 체계(immune system)를 조절하여

***Corresponding author**
Tel : +82-55-772-2236, Fax : +82-55-772-2239
E-mail : bgjeon@gnu.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

우리 몸의 면역세포가 돌연변이가 일어난 암세포를 제거할 수 있는 있도록 하여 다른 암 치료 방법보다 낮은 부작용 효과를 나타내는 면역항암치료법(immunotherapy)이 적용되고 있다[1]. 하지만 일반적으로 한가지 암 치료법을 적용하기 보다는 보통 두 가지 이상의 치료법으로 서로 병행하여 암의 치료를 위한 임상에 적용하고 있지만, 수술적 치료나 방사선 치료법 단계에서 암세포가 다른 조직으로 전이된 암을 제거하지 못하는 경우가 많고, 전이된 암으로 인한 사망률은 거의 90%에 이른다고 한다[19]. 전이된 암의 성장을 억제하기 위해 가장 많이 적용되는 시술 방법은 가시적으로 보이는 고형암 덩어리를 수술적 방법으로 우선 제거한 후, 여러 약물을 이용한 항암화학요법을 가장 널리 적용되고 있다[56]. 그러나, 암을 다스리기 위한 가장 주요한 치료 기술 중의 하나인 화학항암요법은 현재까지 여러 가지 부작용과 문제점을 가지고 있다.

화학항암치료를 위해 적용되는 1세대 항암제이라고 불리는 세포독성 항암제(cytotoxic chemotherapy)는 가장 오래전에 개발되었고, 암세포의 세분 분열을 저해하는 물질을 이용하여 암세포의 증식을 억제하는 방식을 이용하는 것인데, 대표적인 1세대 항암제로는 세포분열시 방추사 형성에 필요한 세포 내 세포골격(cytoskeleton) 중에 하나인 미세소관(microtubule)에 작용하는 택솔(taxol)을 들 수 있다. 그러나 이 물질은 암세포의 증식뿐만 아니라 위장관의 정상 상피세포, 조혈모세포 등의 정상적인 세포의 세포 분열을 억제함으로 인해 구토, 탈모 등의 심한 부작용이 나타난다[7, 27]. 이에 반하여 2세대 항암제는 표적항암제(targeted chemotherapy)이라고 불리는데 암세포에서 일어난 돌연변이 유전자의 산물인 비정상 돌연변이 단백질에 대항하는 물질을 사용하는데, 대표적으로 암세포의 증식을 유도하는 티로신 키나아제(trosin kinase)의 작용을 억제하는 글리벡(Glivec, imatinib)이 있으며, 1세대 항암제에 비해 세포독성을 줄일 수 있어 지금 가장 많이 사용되는 항암제이기도 하다. 그러나 우리 몸에서 일어난 암의 돌연변이는 사람뿐만 아니라 조직마다 크게 차이가 나고, 이에 표적항암제는 어떤 특정 암세포에서 일어난 그 유전자 돌연변이체에만 한정적으로 작용하기 때문에, 그 돌연변이를 가진 특정 암세포에서만 제한적으로 암세포의 증식 억제 효과가 나타나고, 암세포가 좀 더 심하게 변이가 일어나게 되면 더욱 임상 적용하기가 어려운 점이 있다[55, 80]. 3세대 항암제로 알려진 항암제를 면역항암제(immunotherapy)이라고 불리고 있는데, 이는 우리 몸에 있는 2차 면역세포, 특히 세포독성 T-세포(T-cell)을 활성을 조절하는 물질을 사용하는데, 3세대 항암제 중에서 키트루다(Keytruda, pembrolizumab)는 T-세포의 활성을 억제하는 programmed cell death protein 1 (PD-1) 단백질에 작용하여 T-세포를 더욱 활성화하여 암세포를 공격하도록 하는 기전을 가지고 있으며, 항암 치료에 의한 부작용을 좀 더 줄일 수 있다고 보고하고 있다. 그러나, 면역억제제를 투여한 경우, 암의 크기가 더욱 더 커지게 된다는 것과 큰 덩어리의 고형암에 대한 적용이 어려웠다는 보고가 있어, 현재는 항암 치료에 대한 주요 치료 요법이기보다는 항암치료의 보조적인 수단으로 적용되고 있는 실정이다[11, 46]. 최근 들어, 세포의 성장과 생존에 필요한 에너지를 생산하는 에너지 대사에 관련되는 경로나 세포의 에너지원을 차단하여, 암세포를 굶겨 죽게 하는 치료법이 제시되고 있고, 이를 나노 기술을 접목해서 암세포에 직접 약물을 전달하거나 개인별 환자 맞춤형 항암제 등과 함께 대사 차단 항암제(metabolic therapy)를 4세대 항암제로 말하고 있지만, 충분히 그 효과가 증명되지 않아, 아직 임상단계에 머물러 있으며, 암세포의 유전적 변이는 너무나 다양함에 따라 대사 항암제가 다른 방식의 대사 작용을 하는 암세포에는 적용이 어려울 수도 있다고 보고하고 있다[18]. 지금까지 살펴 본 대부분의 항암제는 작용 방식에 따라 심한 세포 독성을 나타내거나, 특정 암세포에만 선택적으로 세포 사멸을 유도하는 문제점을 나타내어 암세포에 대한 효과가 미약하여 아직 임상적인 적용이 어렵게 하는 문제점이 나타나고 있다. 한편으로 선행의 몇몇 연구보고서에서 암세포의 성장을 억제하는 다른 한 방법으로 암세포의 포도당 에너지 차단보다는 에너지 대사를 더욱 촉진하여 지방세포(adipocytes)로 세포 분화(cellular differentiation)를 유도하여, 이에 따라 암세포의 성장 억제 효과를 보고하고 있어, 이 총설에서는 대부분의 암세포주에서 나타나는 비정상적으로 높은 포도당 및 에너지 대사 과정과 이를 응용하여 암세포의 세포 분화를 유도하고 세포 생장 억제 효과의 가능성을 알아보고자 한다.

본 론

암세포의 에너지 대사

일반적으로 세포의 보편적인 에너지로 사용되는 분자는 분자의 구조에 따라 불안정하면서 높은 자유에너지(free energy)를 갖고 있는 아데노신 삼인산(adenosine triphosphate, ATP)이고, 이는 여러 다른 생체분자의 전구 물질이 되기도 한다. 이러한 ATP는 주로 세포 호흡(cellular respiration)이라는 과정에서 포도당(glucose)이나 그 유사 물질이 세포질에서 해당 과정(glycolysis)과 미토콘드리아에서 산화적 인산화(oxidative phosphorylation) 과정을 통해 생산되며, 이에 포도당은 지구 상에 있는 거의 모든 생명체의 가장 주요한 에너지원이다[31, 35]. 일반적으로 우리 몸에 산소가 충분히 공급되는 환경에서는 해당 과정을 거쳐 산화적 인산화 과정을 통해 훨씬 더 많은 ATP가 생산되지만, 산소가 부족한 저산소 환경이 주어졌을 때, 세포는 산화적 인산화 과정보다는 주로 해당 과정 및 발효(fermentation) 과정에서 산화적 인산화 반응보다 적은

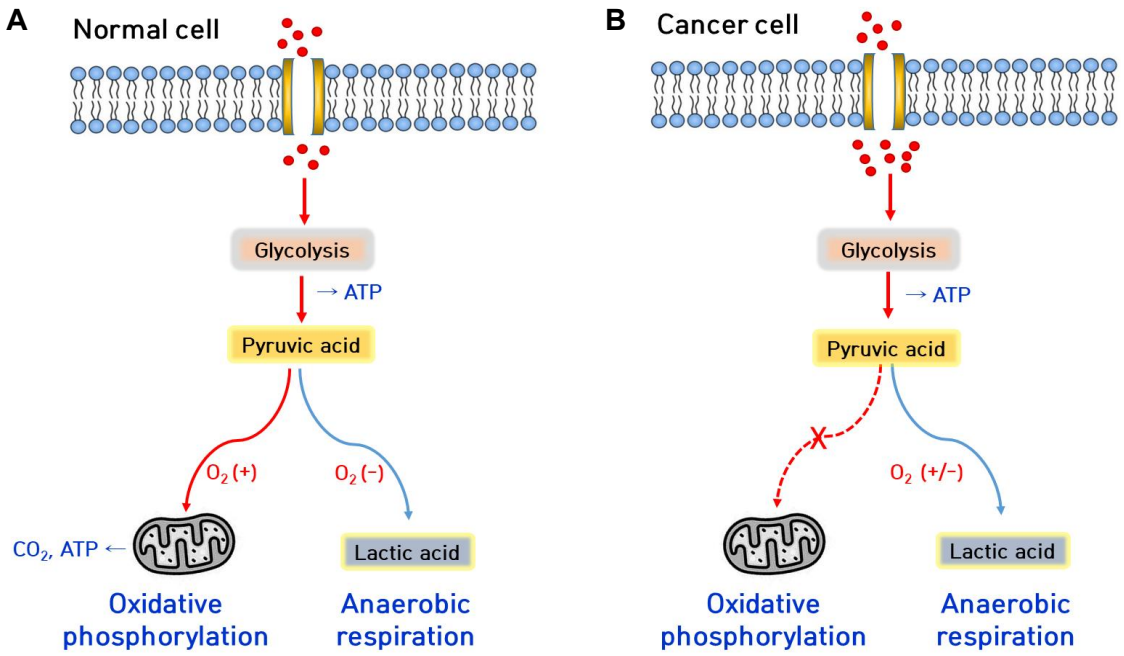

Fig. 1. Energy metabolism in the normal cells and cancer cells. Most cancer cells depend highly on aerobic glycolysis process for ATP production.

수의 ATP를 생산하는데, 해당 과정과 산화적 인산화 과정에서의 에너지 생산 비율은 세포의 상태나 세포가 있는 미세 환경에 따라 달라진다[35, 47].

세포주기가 조절되지 않고 무한의 세포분열을 나타내는 대부분의 암세포는 일반적인 정상 체세포보다 세포분열의 속도도 빨라, 암이 생긴 조직에서 암 덩어리의 크기도 역시 빠르게 성장하고, 암 조직의 성장 속도에 비해 혈관이 아직 생성되지 못하는 경우가 생기게 된다. 이에 따라, 혈관이 미쳐 생성되지 못하고 암의 조직이 형성된 후, 세포의 에너지 대사 중 산화적 인산화 과정에 필요한 산소가 충분히 공급되지 못하는 경우가 많아, 암세포에서 기능적인 산화적 인산화 반응에 의한 ATP 생산 과정이 존재함에 불구하고, 암세포의 ATP 에너지 생산은 해당 과정에 의한 에너지 생산 체계를 주로 이용하며, 이는 산소가 부족한 환경에도 살아남을 수 있게 암세포가 주위 환경에 자연선택된 결과일 것이라고 보고하고 있다[35, 47]. 즉, 암세포에서 일어나는 에너지의 생산 과정은 산소가 충분한 조건에서도 정상적인 산화적 인산화 과정에 의한 에너지 생산 보다는 호기성 해당 과정으로 에너지를 생산하면서 젖산 등을 생산하는 과정이 유지되는데, 이는 warburg 효과로 널리 알려져 있다(Fig. 1) [35, 47, 78]. 또한, 해당과정에 의해서 에너지를 생산하는 방식을 가진 암세포는 정상세포보다 낮은 에너지의 생산량에도 불구하고 세포의 빠른 성장 등에 필요한 높은 에너지 요구량을 보상하기 위한 방법으로 일반적인 정상 체세포보다 훨씬 더 많은 포도당의 흡수 및 증가된 포도당의 에너지 대사 과정은 암세포의 잘 알려진 일반적인 특성 중의 하나이다[15, 73, 77]. 이에, 암세포에서 세포막을 통해 포도당을 수송하는 포도당 수송체로는 나트륨 의존성 포도당 동반수송체(sodium glucose transporter, SGLT) 및 촉진 확산 포도당 수송체(glucose transporter, GLUT)의 발현이 정상 체세포보다 훨씬 높다고 보고하고 있으며, 여러 종류의 아종(subtype) 포도당 수송체 중에서 SGLT1 및 GLUT1 아종이 여러 종류의 암세포주에 나타나는 가장 주요한 포도당 운반체라고 하고 있다[4, 54].

정상세포와 다른 암세포의 에너지 대사의 특이 사항을 요약하면, 대부분의 암세포주는 빠른 세포의 분열과 성장에 따라 에너지 소모량이 많음에도 불구하고, 산화적 인산화 과정보다 낮은 해당 과정에 의한 에너지 생산을 주로 사용하고, 많은 양의 에너지를 세포의 성장과 유지에 공급하기 위한 보상으로 일반적인 체세포에 비해 상대적으로 훨씬 높은 포도당을 흡수하여 호기성 해당 과정으로 에너지를 생산하는 방식을 택하고 있다[35, 47, 53]. 대부분의 암세포주는 산화적 인산화 과정보다 덜 효율적인 호기성 해당 과정에 의한 에너지 생산 과정과 높은 포도당의 흡수율을 나타내는데, 이런 과정은 발생이 진행 중인 태아(fetus)에서도 나타난다[43, 68]. 정자와 난자가 만나 수정 후, 우리 몸에 있는 조직과 기관을 완성해 나가는 발생 과정에서, 먼저 조직이 형성되고 난 다음, 조직에서 기원한 신호 과정을 통해 새로운 혈관이 조직으로 뻗어 나가게 된다. 즉, 발생 중 조직이나 기관의 완성된 후, 미쳐 산소 등의 공급에 필요한 혈관이 생성되지 못해 산소

나 여러 영양분이 공급되지 못하는 일시적인 단계가 있을 수 있는데, 아직 충분히 혈관이 생성되지 않는 발생 중인 조직과 기관에서 암세포에서 나타나는 warburg 효과와 유사한 에너지 대사 과정이 태아의 발생 과정에서 일어난다고 보고하고 있다[43, 68].

세포의 분화

우리 몸(body)은 하나의 정자와 난자가 만나서 형성된 단 하나의 세포, 접합자(zygote) 단계로부터 배아(embryos) 단계와 태아(fetus) 단계를 거쳐 점차 완성된다. 하나의 접합자 세포로부터 우리 몸을 구성하는 수 없이 많은 종류의 세포로 되는 과정을 세포 분화(cellular differentiation)라고 말한다. 이러한 세포 분화의 단계에서 나타나는 특정한 세포 집단이 있는데, 배아 단계에서 특정한 세포 분화 동안 나타나는 전능성(totipotency) 혹은 다능성(pluripotency) 분화 능력을 가진 배아줄기세포(embryonic stem cells)이다[22, 62]. 또한, 세포 분화 과정을 거쳐 우리 몸이 완전히 완성되어 성체가 된 후에도 우리 몸에 있는 조직과 기관이 손상되거나 재생을 위한 줄기세포가 존재하는데, 세포의 분화 능력은 배아줄기세포에 비해 조금 낮고 제한되어, 전능성보다는 조금 낮은 다능성(multipotency) 분화 능력을 가진 성체줄기세포(adult stem cells)이고, 혈액, 피부, 장기, 근육 등 우리 몸에 있는 거의 모든 조직에 존재한다고 보고하고 있다[10, 21, 29]. 이에 배아줄기세포와 성체줄기세포를 포함한 줄기세포의 가장 기본적인 세포학적 특징은 우리 몸의 특정한 세포로 분화할 수 있는 분화 능력(differentiation capacity)을 나타내고, 계속적인 조직의 재생과 복구를 위해 전능성 혹은 다능성 분화 능력을 가진 미분화 줄기세포의 지속적인 유지가 나타나는데, 이를 자가 재생 능력(self-renewal capacity)이라고 하며, 줄기세포는 암세포처럼 세포의 노화없이 무한 증식하는 능력을 보여준다[20, 42]. 그러나, 분화 능력을 가지고 무한 증식을 하는 줄기세포가 특정환 환경에서 다세포 생물의 조직이나 기관을 구성하는 우리 몸에 있는 많은 유형의 세포로 분화가 진행됨에 따라 세포의 증식 속도는 점진적으로 감소하면서 분화된 세포는 무한 증식 능력을 결국 소실하게 된다. 완전히 세포 분화가 일어난 정상적인 체세포의 세포 주기는 일반적으로 G0/G1기에서 정지하게 되고, 이 단계에서는 점진적으로 세포의 노화(senescence)가 일어나고 세포 사멸(apoptosis) 단계에 이르게 된다[49, 52, 70, 79]. 즉, 배아의 발달 도중 줄기세포로부터 완전히 세포 분화가 진행되어 조직을 구성한 세포 중에서 심장 근육세포(myocytes) 혹은 신경세포(neuron) 등은 G0기에 머물고, 우리의 수명이 다 하는 동안 더 이상 세포 분열을 하지 않지만, 일부 몇 가지 유형의 분화된 세포 중에서 피부의 섬유아세포(fibroblasts), 혈관의 내피세포(endothelial cells)등은 조직의 절단이나 상처를 위한 복구 등을 위하여 세포 주기의 G0기 단계를 벗어나 다시 세포 주기를 재개하고 세포 분열을 하여 세포의 증식이 일어나지만, 이 세포의 수명 역시 한정적이다[49, 76].

분화 능력을 가진 전능성이 있는 배아 시기의 배아줄기세포 뿐만 아니라 우리 몸의 여러 조직에서 기원하는 성체줄기세포(adult stem cells) 중에서 골수, 탯줄, 치아, 지방조직 등의 여러 조직에서 기원하는 중배엽성 기원의 결합조직의 재생과 복구에 필요한 다능성 중간엽줄기세포(mesenchymal stem cells)가 있는데, 이 중간엽 줄기세포는 특정한 분화 배양액에서 처리하였을 때, 중간엽성 결합조직의 일부인 뼈세포(osteocytes), 연골세포(chondrocytes), 신경세포(neuron) 등의 조직 뿐만 아니라 지방세포로의 분화도 잘 일어나는 것으로 보고하고 있다[3, 36, 37]. 무한 증식 능력을 가진 줄기세포가 특정 유형의 세포로 분화가 되면, 그 분화된 세포는 세포의 수명이 무한하지 않고 세포 사멸이 일어난다는 사실을 바탕으로, 무한 증식을 나타내는 암세포를 특정한 세포로의 분화를 유도하게 되면 암세포의 세포 성장 역시 둔화 혹은 정지시킬 수 있는 가능성을 가지고 있다. 특히, 높은 포도당의 흡수 및 에너지 대사 능력은 가진 대부분의 암세포주를 지방세포로의 분화(adipogenesis)를 유도하여 암세포의 수명을 유한하게 만들고 세포 사멸을 유도하여 암의 치료에 대한 한 항암요법으로 적용을 하고자 암세포의 지방 분화에 대한 좀 더 깊은 고찰을 해보고자 한다.

지방세포의 분화

우리가 음식으로 섭취한 다당류 탄수화물(carbohydrates)은 우리 몸의 형태를 구성하는 물질이면서, 에너지원으로서 중요한 물질이다. 소화기관으로 들어온 탄수화물은 소화 과정을 통하여 단당류인 포도당 등으로 분해되어 혈액으로 보내진 다음, 우리 몸의 각 세포는 인슐린(insulin) 호르몬의 작용을 통하여 혈액에 있는 포도당을 세포 내로 흡수하여 세포 호흡 과정을 통하여 ATP로 변환되고, 세포의 에너지원으로 사용된다. 그러나 세포 호흡 과정에서 생산된 ATP가 충분할 경우, 세포 내로 흡수된 여분의 포도당은 특히 우리 몸의 간과 근육에서 포도당 다당체인 글리코겐(glycogen) 거대 분자로 변환되어 단기적인 에너지의 공급원으로 저장되기도 하지만, 글리코겐의 저장 한계량이 초과하게 되면 포도당은 불용성의 지방(lipid) 형태로 저장되어 장기적인 에너지 공급원이 되고, 기아(famine) 등의 외부 환경에 대비하게 되며, 우리 몸에 저장된 지방 분자의 대부분은 초과 섭취된 포도당에서 기인하게 된다[2, 28].

우리 몸에 축적된 포도당이 지방 분자로 전환되는 과정은 여러 복잡한 일련의 신호 전달 과정이 필요하고, 이에 다른 여러 지방 분화 관련 유전자의 발현으로 지방세포로의 분화가 일어난다. 지방세포 분화과정서 일어나는 주요

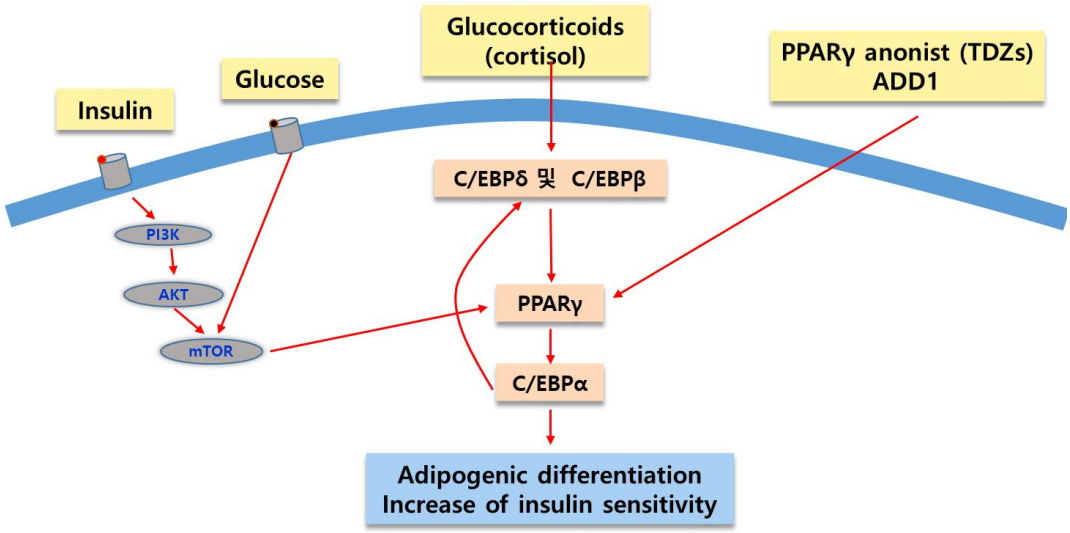

Fig. 2. Signal pathway and transcription factors related with adipocyte differentiation.

신호 전달 및 유전자 발현 조을 위한 주요 인자로는 CCAAT/enhancer-binding proteins (C/EBPs) 및 peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) 전사인자(transcription factors) 등이 잘 알려져 있다[2, 59, 67]. 우리 몸에서 인슐린이나 당질코르티코이드(glucocorticoid) 같은 호르몬의 자극, 혈액의 높은 포도당 수준, 스트레스 자극 혹은 높은 성장 인자의 수준은 mTOR 인산화효소(mTOR kinase)의 신호 경로를 통해 여러 C/EBPs 전사 인자 중에서 C/EBPβ 및 C/EBPδ의 계열의 발현을 유도하고, 이 전사인자들은 연속적으로 PPARγ의 상향 발현이 유도하게 된다. 또한, PPARγ의 상향 발현은 지방세포 결정 및 분화 의존성 인자(adipocyte determination and differentiation-dependent factor 1, ADD1) 같은 다른 자극에 의해서도 발현이 증가하는데, PPARγ는 C/EBPα 전사인자 및 여러 지방세포 관련 유전자의 발현을 유도하고, 한편으로 C/EBPβ 및 C/EBPδ의 발현을 양성 되먹임(positive feedback) 과정으로 상향 조절하면서 점점 지방세포로의 분화가 유도한다고 보고하고 있다(Fig. 2) [23, 32, 59].

이상에서 살펴본 바와 같이, 지방세포로의 분화는 PPARγ 및 C/EBPβ 및 C/EBPδ 전사 인자의 활성 및 발현 증가에 의해 촉발되고 이 전사인자는 지방세포 분화의 가장 주요한 조절자이다. 이에 따라, 미분화된 줄기세포의 분화를 유도하는 여러 선행의 연구 중에서, 지방세포의 세포 분화를 유도하는 지방세포 분화 조절 배양액에는 PPARγ 혹은 C/EBPβ 및 C/EBPδ 전사 인자의 상향 발현을 유도하는 물질을 첨가하고 있는데, 그 중 대표적인 PPARγ 작용제(anonist)로 알려져 있는 싸이아졸리딘다이온(thiazolidinediones, TZDs) 계열의 로지글리타존(rosiglitazone), 피오글리타존(pioglitazone) 이나 시글리타존(ciglitazone) 등이 보고되고 있는데 이 약물은 주로 임상적으로 혈당의 감소를 목표로 하는 당뇨병의 치료약으로 널리 처방되고 있는 약물이다[16, 45, 75]. 또한 지방세포 분화 배양액에는 염증 완화를 위해 적용되고 있는 인도메타신(indomethacin)을 첨가하여 세포 분화를 유도하기도 한다[36, 37]. 이러한 약물 처리에 의한 지방세포의 분화 유도는 여러 선행 연구에서도 잘 증명이 되었는데, 생쥐의 지방 전구세포(preadipocytes)인 3T3-L1 세포주는 피오글리타존의 처리에 의해 PPARγ 활성화가 일어나면서 쉽게 지방세포로 분화되는 것을 증명하였다[66, 74]. 암세포주에 대한 다른 여러 선행 연구에서도 A549 폐암세포주에 당질코르티코이드인 코티솔(cortisol)과 함께 피오글리타존을 처리하였을 때, 지방세포로의 분화가 일어나면서 세포의 크기는 크게 증가하였고, 세포의 성장이 점진적으로 세포 주기의 G1 기에서 정지하여, 세포 성장이 효과적으로 억제되는 것을 알 수 있었다[39, 40]. 더 나아가, SNU-182 간암세포주 및 PANC-1 췌장암세포주 등의 다양한 조직에서 기원한 여러 종류의 암세포주에서도 피오글리타존에 노출되는 시간에 따라 분화의 시기가 조금씩 차이가 날지라도 형태적인 지방 과립 같은 세포내 구조물이 관찰되었다(Fig. 3). 또한, AGS 위암세포주, HCT-116 대장암세포주 및 MCF-7 유방암세포주에서 피오글리타존으로 처리한 후 생성된 이러한 지방 과립 같은 세포내 구조물을 지방 분자에 반응하는 오일 레드 오(Oil Red O) 염색 방법으로 염색하였을 때, 지방 과립이 붉게 염색되는 것으로 보아 이러한 과립을 구성하는 물질은 지방 분자인 것을 확인하였다(Fig. 4). 암세포를 이용한 다른 선행 연구에서도 사람의 점액성 지방육종세포(myxoid liposarcomas)에서 피오글리타존 처리에 의해 지방세포로의 분화가 나타난다고 보고하고 있다[26]. 이상의 결과들을 종합해보면, 당뇨병 및 PPARγ 작용제로 사용되는 TZDs 계열의 약물의 처리는 여러 조직

기원의 암세포에서 형태학적으로 구별되는 세포 분화를 유도하는 것을 알 수 있었고, 여러 선행 연구에서는 지방세포로의 세포 분화가 가능하다는 것을 알 수 있었지만, 암세포의 세포 분화에 대한 기작이나 경로 등에 대한 연구는 좀 더 면밀히 연구되어야 할 부분이다.

또한, 암세포에 대한 TZDs 계열의 약물은 PPARγ를 활성화하여 세포 분화를 촉진하는 것뿐만 아니라, 세포 사멸이나 세포 주기의 억제(cell cycle arrest) 등에 의한 세포 독성 효과를 보고하고 있다[9, 39, 61, 72]. 우리들의 선행 연구에서도 A549 폐암세포주에 피오글리타존을 처리하

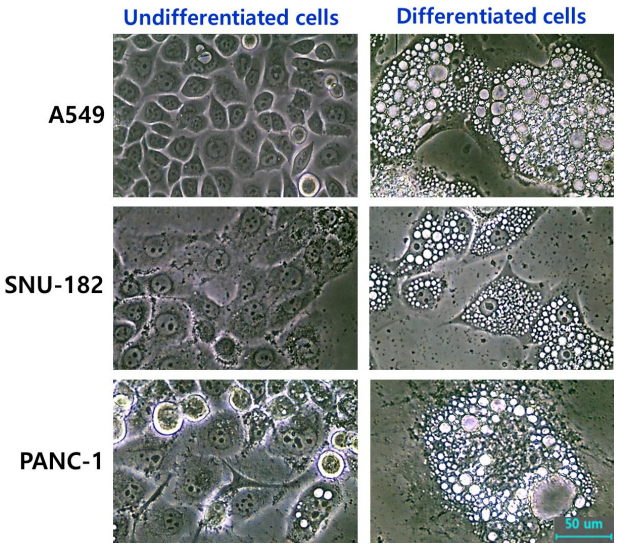

Fig. 3. Lipid vesicles in A549 lung, SNU-182 liver and PANC-1 pancreas cancer cell lines treated with pioglitazone (200 X).

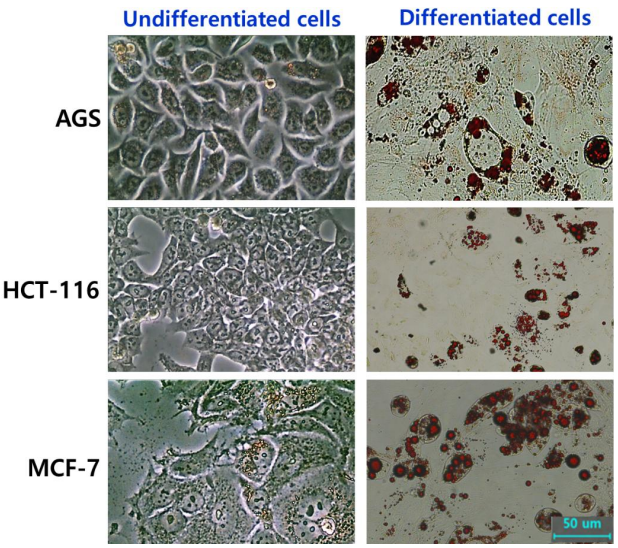

Fig. 4. Oil Red O assay in AGS stomach, HCT-116 colon and MCF-7 breast cancer cell lines treated with pioglitazone (200 X). The red spots indicated lipid molecules.

였을 때, 점진적으로 세포 노화가 진행되는 것을 알 수 있었다[39]. 이러한 TDZs 계열의 약물 처리에 의한 세포 성장의 억제 효과를 유도하는 원인에 대해 여러 가지 이유로 설명되고 있다. 먼저, 한 연구에서 A549 폐암세포주에 피오글리타존과 함께 당질코르티코이드 호르몬의 처리는 PPARγ의 활성 증가를 유도하였고, 이에 따라 포도당 수송체 GLUT4의 발현이 급격하게 증가되는 것을 관찰하였다[39]. 잘 증명된 암세포의 에너지 대사 과정은 산소가 충분한 경우에도 포도당이 젖산(lactic acid)으로 발효되는 호기성 해당 과정에 의한 에너지 생산을 하는데, TZDs 계열의 약물의 처리는 포도당 수송체의 과다 발현에 의해 과도한 포도당의 흡수를 유도하게 되는데, 이렇게 과도하게 흡수된 포도당을 이용하여 암세포는 더 높은 빈도로 호기성 해당 과정이 일어나고, 이에 따라 해당 과정의 부산물인 젖산의 대량 생산으로 이어질 수 있다. 이렇게 세포 내에 축적된 젖산은 일반적으로 세포의 산성화(acidosis)를 유도하는데, 산성화된 세포질은 여러 세포 내 분자의 변성뿐만 아니라 단백질이나 DNA의 변성을 유도하고, 세포 내 분자의 손상은 결국 세포 사멸로 이어질 수 있다고 한다[34, 63, 78, 83]. 이상의 결과들을 종합해 보면, 피오글리타존 등의 TZDs 계열의 약물 처리는 PPARγ 전사인자를 활성화하여 지방세포로의 분화뿐만 아니라, 과도한 포도당을 흡수하게 하여 비정상적인 암세포의 호기성 해당 과정이 일어나고 이에 따라 생산된 젖산은 세포의 산성화를 유도하여 세포의 성장 억제 및 세포 사멸을 유도할 수 있을 것으로 생각된다.

PPARγ 전사 인자의 활성화는 지방세포로의 분화 및 지질 대사에 관련된 유전자의 발현을 유도할 뿐만 아니라 다양한 세포내 여러 다른 반응을 유도한다. 일반적으로 세포의 사멸과 관련되는 세포 내 단백질이 있는데, 대표적으로 세포 사멸을 유도하는 단백질로는 BAD (bcl-2-associated death promoter) 단백질이나 PTEN (phosphatase and tensin homolog) 단백질이 있고, 세포 사멸을 억제하는 단백질로서 BCL-2 (B-cell lymphoma 2) 단백질이나 BIRC5 (baculoviral inhibitor of apoptosis repeat-containing 5) 단백질 등이 있는데, PPARγ 전사 인자는 세포 사멸 유도 단백질의 발현을 일어나게 하고, 세포 사멸 억제 단백질의 발현을 잘 일어나지 않게 함으로써 세포 사멸을 유도한다고 보고하고 있고, 한 연구의 결과에서 PPARγ의 발현 감소는 A549 암세포주의 세포 사멸을 역시 억제한다고 하고 있다[48]. 더 나아가, PPARγ 전사 인자는 세포 분열을 촉진하는 c-myc 유전자의 발현을 억제함으로써 세포 사멸을 유도한다고 보고하고 있다[85]. 그러나, 다른 선행의 연구에서는 TZDs 계열의 약물 투여 후, PPARγ 전사 인자의 상향 조절에 의해 혈관내세포세포 등의 정상세포에서는 세포 사멸 억제 인자인 BCL-2의 발현을 상향 조절하여 세포 사멸을 억제한다고 보고하고 있다[6, 81]. 또 다른

연구에서는 피오글리타존 같은 PPARγ 작용제의 처리는 PPARγ의 활성과는 다른 비의존적인 방법으로 사람의 자궁 육종세포주[51], 사람의 백혈병 세포주[65] 및 MCF-7 유방암 세포주[41]에서 세포 사멸 경로를 활성화하는 것으로 보고되고 있어, 여러 선행 연구의 결과를 통해 TZDs 계열의 약물은 PPARγ의 활성화에 의한 경로나 혹은 이 경로와 다른 경로를 통하여 세포 사멸을 유도하는 것을 알 수 있었고, 이는 항암요법의 한 방법으로 고려될 수 있을 것으로 생각된다. 그러나, 세포 사멸에 미치는 TZDs 계열의 약물의 효과나 기작에 대해서는 좀 더 면밀하고 깊은 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한, 지방세포로의 세포 분화가 일어나면서 암세포의 성장 억제가 같이 동반되었는데, 이러한 세포 성장 억제가 세포 분화에 의해 일어나는 직접적인 세포 성장의 억제 효과인지, 세포 분화와 다른 경로의 세포 성장 억제 효과인지, 좀 더 면밀하고 심도 깊은 연구가 필요할 것으로 판단된다.

결 론

세포 주기가 조절되지 않는 세포 분열 능력으로 무한 증식 능력을 가진 암세포에서 나타나는 특징 중의 하나는 일반적인 체세포보다 높은 포도당 흡수 능력과 에너지 대사 능력을 나타내고, 산소가 충분한 상태에서도 산화적 인산화 과정보다는 해당과정을 통해 에너지를 생산하는 호기성 산화 과정을 선택하고 있다. 거의 모든 암세포주에서 공통적으로 나타나는 이러한 높은 포도당 에너지 대사 과정을 이용하여 암세포를 지방세포로의 분화를 유도한 다음, 암세포의 세포 성장을 억제하여 암세포의 노화와 사멸이 일어나게 하는 방법을 통하여 암 치료의 한 방법 혹은 보조 치료 방법으로 적용될 수 있는지, 이 총설에서 암세포가 지방세포로의 분화 가능성에 대해 알아보았다. 지금까지 연구된 선행 연구들을 종합해 보면 체외에서 인슐린과 당질코르티코이드 호르몬이 있는 배양액에 PPARγ 전사 인자의 활성화를 위하여 피오글리타존이나 로시글리타존 같은 한 TZDs 계열의 약물이나 인도메타신 같은 약물을 첨가하여 지방세포로의 분화 배양액을 조성하여 지방 전구세포 등의 세포 분화를 유도했을 때, 지방세포로의 분화가 쉽게 일어나는 것을 알 수 있었다. 또한, 여러 암세포주에 이러한 분화 배양액으로 처리하였을 때, 역시 암세포주도 쉽게 지방세포로의 분화가 일어나는 것을 확인하였다. TDZs 계열의 약물은 당뇨병의 치료제로 임상적으로 흔히 처방되어 적용되고 있고, 인도메타신 역시 염증 완화를 위해 흔히 처방되고 있는 약물이어서, 새로 개발된 약물보다 우리 몸에서 일어나는 여러 부작용이 충분하게 잘 검증되었다. 지금까지 임상적으로 TZDs와 관련된 알려진 부작용은 헤마토크리트(hematocrit) 및 헤모글로빈(hemoglobin)의 수치를 감소나 골절의 증가가 되거나, 특히 로시글리타존이 저밀도 지질단백질(LDL)이 증가되는 등의 보고가 있으나, 우리 몸에 주는 심각한 부작용은 없다고 알려져 있다[8, 14]. 그 외 추가되는 인슐린이나 당질코르티코이드 호르몬은 우리 몸에서 주기적으로 분비되는 물질이어서 TZDs 계열을 이용한 지방세포로의 분화를 유도하여 암세포의 성장을 억제하는 방법이 세포독성 항암제보다 우리 몸에서 일어나는 부작용이 덜 나타날 수 있을 것으로 판단된다.

그러나, 우리 몸에는 지방세포로의 분화 가능성을 가지고 있는 다능성 줄기세포가 역시 존재하고 있다. TZDs 계열의 약물을 첨가한 지방세포 분화 배양액에서 PPARγ 전사 인자의 활성화를 통하여 체외 배양된 줄기세포가 지방세포로의 분화가 일어난다는 것을 여러 선행 연구에서도 확인되었다[33, 36, 37]. 이에 암세포주의 분화를 유도하여 암의 치료의 한 방법으로 적용된 TDZs 계열의 약물을 우리 몸에 적용되었을 때, 우리 몸에서 조직의 재생과 복구를 위해 존재하는 미분화 줄기세포의 분화가 조절되지 않고 지방세포로의 세포 분화 가능성에 대한 문제점이 아직 남아 있다. 여러 선행의 연구보고서를 조사하였을 때, 줄기세포가 있는 우리 몸의 체내에 이러한 TDZs 계열의 약물이 투여된 후, 조직 재생 줄기세포가 세포 분화가 진행되어 지방세포로로 분화가 진행되었다고 하는 선행 연구가 부족하고, 분화에 대한 그 효과는 아직 충분히 검증되지 않았다. 이전의 한 선행 연구에서는 TZDs를 투여한 큰쥐의 장간막 지방세포의 지방 축적은 변화가 없었다고 보고하고 있으나[57], 다른 선행 연구에서는 줄기세포가 아닌 다른 지방조직의 분화를 좀 더 촉진한다고 하는 보고도 있었다[30].

체내에서 지방세포로의 분화는 여러 신호 전달의 과정과 전사 인자의 발현으로 이루어진다[2, 64]. 또한, 우리 몸에서 줄기세포가 지방세포로의 분화 과정도 줄기세포가 존재하고 있는 주변의 미세 환경(microenvironment)의 조절에 의해 일어나고, 줄기세포가 무한 증식을 할 수 있는 줄기세포의 자기 재생 능력의 유지 과정도 줄기세포가 있는 미세 환경을 통해 정확하게 조절된다[12, 44]. 예를 들어, 조혈줄기세포(hematopoietic stem cells)의 세포 성숙, 자가 재생 및 분화는 주어진 환경에 있는 주변 세포와의 노치(notch) 접촉 신호 전달이 필요하고, 이러한 신호 전달의 장애는 골수줄기세포의 이상 증식으로 인해 백혈병(leukemia)이 유발된다고 보고하고 있다[71]. 또한 다른 선행 연구에서도 줄기세포의 미세 환경을 조절하는 조직과 유사한 환경에서 체외 배양하였을 때, 무한 증식 능력을 가진 줄기세포의 특성이 좀 더 오랫동안 유지되는 것으로 조사되었다[60, 69]. 그러나, 우리 몸에 있는 조직 복구 줄기세포를 분리하여 이 줄기세포를 체외 배양하였을 때, 분리된 대부분의 성체줄기세포는 줄기세포로의 세포학적인 특성을 소실하면서 유한 증식 능력을 가지게 된다고

보고하고 있고, 여러 방법을 통하여 분리된 성체줄기세포의 특성을 유지하도록 우리 몸의 주변 환경과 유사한 여러 방법들이 고안되고 있다[24, 38]. 이러한 분리된 줄기세포의 능력 상실에 대한 이유 중의 하나는 우리 몸과 다른 줄기세포의 미세 환경의 조절을 벗어나면서 일어나는 현상 중의 하나라고 생각된다. 이에 TDZs 계열의 약물이 우리 몸에 적용되었을 때, 줄기세포의 미세 환경에 의해 분화 조절이 혼동되면서 우리 몸에 있는 줄기세포가 체외의 분화 배양액에서 지방세포로 분화하는 것처럼, 쉽게 지방세포로의 분화가 되지 않고 줄기세포의 특성을 그대로 유지할 수 도 있을 것으로 생각되며, 이러한 것에 대한 체내 실험을 통해 충분한 연구가 반드시 필요할 것이다.

이상에서 살펴본 바와 같이, 대부분의 암세포주에서 나타나는 특징 중에 하나인 암세포의 높은 에너지 대사 능력을 이용하여, 암세포를 지방세포로의 분화를 유도하고 이에 따라 무한 증식을 하는 암세포가 암세포의 세포학적인 특성이 소실되면서 세포의 성장을 멈추게 하여 암을 치료할 수 있는 한 방법 혹은 다른 암 치료의 보조 혹은 대체 요법으로 가능성을 알아보고자 하였다. 또한, 암세포를 지방세포로의 분화를 유도하는 것도 한 방법이 될 수 있지만, 각종 조직에서 기원한 암세포에 따라 그 조직에 맞는 세포로의 분화를 유도하여, 그 조직 기원 암세포의 성장을 억제할 수도 있을 것이다. 예를 들어, 뇌종양은 신경세포로의 분화를 유도하여 세포의 성장 억제를 유도할 수도 있을 것이다. 그러나, 암세포의 세포 분화 및 조절 과정을 좀 더 면밀히 살펴봐야 할 것이고, 이 방법이 우리 몸에 작용되었을 때, 일어나는 여러 부작용도 좀 더 조사되어야 할 것이다.

The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

References

1. Abbott, M. and Ustoyev, Y. 2019. Cancer and the Immune System: The History and Background of Immunotherapy. *Semin. Oncol. Nurs.* **35**, 150923.
2. Ali, A. T., Hochfeld, W. E., Myburgh, R. and Pepper, M. S. 2013. Adipocyte and adipogenesis. *Eur. J. Cell. Biol.* **92**, 229-236.
3. Almalki, S. G. and Agrawal, D. K. 2016. Key transcription factors in the differentiation of mesenchymal stem cells. *Differentiation* **92**, 41-51.
4. Ancey, P. B., Contat, C. and Meylan, E. 2018. Glucose transporters in cancer - from tumor cells to the tumor microenvironment. *FEBS. J.* **285**, 2926-2943.
5. Arafa, K. K., Ibrahim, A., Mergawy, R., El-Sherbiny, I. M., Febbraio, F. and Hassan, R. Y. A. 2022. Advances in cancer diagnosis: bio-electrochemical and biophysical characterizations of cancer cells. *Micromachines (Basel)* **26**, 1401.
6. Artwohl, M., Hölzenbein, T., Fürnsinn, C., Freudenthaler, A., Huttary, N., Waldhäusl, W. K. and Baumgartner-Parzer, S. M. 2005. Thiazolidinediones inhibit apoptosis and heat shock protein 60 expression in human vascular endothelial cells. *Thromb. Haemost.* **93**, 810-815.
7. Baker, J., Ajani, J., Scotté, F., Winther, D., Martin, M., Aapro, M. S. and von Minckwitz, G. 2009. Docetaxel-related side effects and their management. *Eur. J. Oncol. Nurs.* **13**, 49-59.
8. Berria, R., Glass, L., Mahankali, A., Miyazaki, Y., Monroy, A., De Filippis, E., Cusi, K., Cersosimo, E., Defronzo, R. A. and Gastaldelli, A. 2007. Reduction in hematocrit and hemoglobin following pioglitazone treatment is not hemodilutional in Type II diabetes mellitus. *Clin. Pharmacol. Ther.* **82**, 275-281.
9. Blanquicett, C., Roman, J. and Hart, C. M. 2008. Thiazolidinediones as anti-cancer agents. *Cancer Ther.* **6**, 25-34.
10. Bozdağ, S. C., Yüksel, M. K. and Demirer, T. 2018. Adult stem cells and medicine. *Adv. Exp. Med. Biol.* **1079**, 17-36.
11. Buchbinder, E. I. and Desai, A. 2016. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am. J. Clin. Oncol.* **39**, 98-106.
12. Burdick, J. A. and Vunjak-Novakovic, G. 2009. Engineered microenvironments for controlled stem cell differentiation. *Tissue Eng. Part A.* **15**, 205-219.
13. Chabner, B. A. and Roberts, T. G. Jr. 2005. Timeline: Chemotherapy and the war on cancer. *Nat. Rev. Cancer* **5**, 65-72.
14. Chen, Y., Yang, S., Liu, L., Yang, X., Duan, Y., Zhang, S. and Han, J. 2023. A novel therapy for hepatic cholestasis treatment-the combination of rosiglitazone and fenofibrate. *Eur. J. Pharmacol.* **938**, 175428.
15. DeBerardinis, R. J. 2008. Is cancer a disease of abnormal cellular metabolism? New angles on an old idea. *Genet. Med.* **10**, 767-777.
16. DeFronzo, R. A., Inzucchi, S., Abdul-Ghani, M. and Nissen, S. E. 2019. Pioglitazone: The forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. *Diab. Vasc. Dis. Res.* **16**, 133-143.
17. Del Monte, U. 2009. Does the cell number 10(9) still really fit one gram of tumor tissue? *Cell Cycle* **8**, 505-506.
18. DePeaux, K. and Delgoffe, G. M. 2021. Metabolic barriers to cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.* **21**, 785-797.
19. Dillekås, H., Rogers, M. S. and Straume, O. 2019. Are 90% of deaths from cancer caused by metastases? *Cancer Med.* **8**, 5574-5576.
20. Dominici, M., Le Blanc, K., Mueller, I., Slaper-Cortenbach, I., Marini, F., Krause, D., Deans, R., Keating, A., Prockop, D. and Horwitz, E. 2006. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytother-*

apy **8**, 315-317.
21. Dulak, J., Szade, K., Szade, A., Nowak, W. and Józkowicz, A. 2015. Adult stem cells: hopes and hypes of regenerative medicine. *Acta. Biochim. Pol.* **62**, 329-337.
22. Eguizabal, C., Aran, B., Chuva de Sousa Lopes, S. M., Geens, M., Heindryckx, B., Panula, S., Popovic, M., Vassena, R. and Veiga, A. 2019. Two decades of embryonic stem cells: a historical overview. *Hum. Reprod. Open* **2019**, hoy024.
23. Elberg, G., Gimble, J. M. and Tsai, S. Y. 2000. Modulation of the murine peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 promoter activity by CCAAT/enhancer-binding proteins. *J. Biol. Chem.* **275**, 27815-27822.
24. Fotia, C., Massa, A., Boriani, F., Baldini, N. and Granchi, D. 2015. Hypoxia enhances proliferation and stemness of human adipose-derived mesenchymal stem cells. *Cytotechnology* **67**, 1073-1084.
25. Fares, J., Fares, M. Y., Khachfe, H. H., Salhab, H. A. and Fares, Y. 2020. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. *Signal Transduct. Target Ther.* **12**, 28.
26. Frapolli, R., Bello, E., Ponzo, M., Craparotta, I., Mannarino, L., Ballabio, S., Marchini, S., Carrassa, L., Ubezio, P., Porcu, L., Brich, S., Sanfilippo, R., Casali, P. G., Gronchi, A., Pilotti, S. and D'Incalci, M. 2019. Combination of PPARγ agonist pioglitazone and trabectedin induce adipocyte differentiation to overcome trabectedin resistance in myxoid liposarcomas. *Clin. Cancer Res.* **25**, 7565-7575.
27. Gallego-Jara, J., Lozano-Terol, G., Sola-Martínez, R. A., Cánovas-Díaz, M. and de Diego Puente, T. 2020. Compressive review about Taxol®: history and future challenges. *Molecules* **25**, 5986.
28. Gregoire, F. M., Smas, C. M. and Sul, H. S. 1998. Understanding adipocyte differentiation. *Physiol. Rev.* **78**, 783-809.
29. Gurusamy, N., Alsayari, A., Rajasingh, S. and Rajasingh, J. 2018. Adult Stem Cells for Regenerative Therapy. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* **160**, 1-22.
30. Hallakou, S., Doaré, L., Foufelle, F., Kergoat, M., Guerre-Millo, M., Berthault, M. F., Dugail, I., Morin, J., Auwerx, J. and Ferré, P. 1997. Pioglitazone induces *in vivo* adipocyte differentiation in the obese Zucker fa/fa rat. *Diabetes* **46**, 1393-1399.
31. Hayes, J. D., Dinkova-Kostova, A. T. and Tew, K. D. 2020. Oxidative stress in cancer. *Cancer Cell* **38**, 167-197.
32. Hishida, T., Nishizuka, M., Osada, S. and Imagawa, M. 2009. The role of C/EBPdelta in the early stages of adipogenesis. *Biochimie* **91**, 654-657.
33. Hung, S. H., Yeh, C. H., Huang, H. T., Wu, P., Ho, M. L., Chen, C. H., Wang, C., Chao, D. and Wang, G. J. 2008. Pioglitazone and dexamethasone induce adipogenesis in D1 bone marrow stromal cell line, but not through the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma pathway. *Life Sci.* **82**, 561-569.
34. Ibrahim-Hashim, A. and Estrella, V. 2019. Acidosis and cancer: from mechanism to neutralization. *Cancer Metastasis Rev.* **38**, 149-155.
35. Jang, M., Kim, S. S. and Lee, J. 2013. Cancer cell metabolism: implications for therapeutic targets. *Exp. Mol. Med.* **45**, e45.
36. Jeon, B. G., Jang, S. J., Park, J. S., Subbarao, R. B., Jeong, G. J., Park, B. W. and Rho, G. J. 2015. Differentiation potential of mesenchymal stem cells isolated from human dental tissues into non-mesodermal lineage. *Anim. Cells Syst.* **19**, 321-331.
37. Jeon, B. G., Kumar, B. M., Kang, E. J., Ock, S. A., Lee, S. L., Kwack, D. O., Byun, J. H., Park, B. W. and Rho, G. J. 2011. Characterization and comparison of telomere length, telomerase and reverse transcriptase activity and gene expression in human mesenchymal stem cells and cancer cells of various origins. *Cell Tissue Res.* **345**, 149-161.
38. Kapetanou, M., Chondrogianni, N., Petrakis, S., Koliakos, G. and Gonos, E. S. 2017. Proteasome activation enhances stemness and lifespan of human mesenchymal stem cells. *Free Radic. Biol. Med.* **103**, 226-235.
39. Kim, D. Y., Moon, S. H., Han, J. H., Kim, M. J., Oh, S. J., Bharti, D., Lee, S. H., Park, J. K., Rho, G. J. and Jeon, B. G. 2020. Terminal differentiation into adipocyte and growth inhibition by PPARγ activation in human A549 lung adenocarcinoma cells. *Anim. Cells. Syst. (Seoul)* **24**, 329-340.
40. Kim, H. I., Moon, S. H., Lee, W. C., Lee, H. J., Shivakumar, S. B., Lee, S. H., Park, B. W., Rho, G. J. and Jeon, B. G. 2018. Inhibition of cell growth by cellular differentiation into adipocyte-like cells in dexamethasone sensitive cancer cell lines. *Anim. Cells. Syst. (Seoul)* **22**, 178-188.
41. Kole, L., Sarkar, M., Deb, A. and Giri, B. 2016. Pioglitazone, an anti-diabetic drug requires sustained MAPK activation for its anti-tumor activity in MCF7 breast cancer cells, independent of PPAR-γ pathway. *Pharmacol. Rep.* **68**, 144-154.
42. Kolios, G. and Moodley, Y. 2013. Introduction to stem cells and regenerative medicine. *Respiration* **85**, 3-10.
43. Krisher, R. L. and Prather, R. S. 2012. A role for the Warburg effect in preimplantation embryo development: metabolic modification to support rapid cell proliferation. *Mol. Reprod. Dev.* **79**, 311-320.
44. Kuhn, N. Z. and Tuan, R. S. 2010. Regulation of stemness and stem cell niche of mesenchymal stem cells: implications in tumorigenesis and metastasis. *J. Cell Physiol.* **222**, 268-277.
45. Lebovitz, H. E. 2019. Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications. *Curr. Diab. Rep.* **27**, 151.
46. Leko, V. and Rosenberg, S. A. 2020. Identifying and targeting human tumor antigens for T cell-based immunotherapy of solid tumors. *Cancer Cell* **38**, 454-472.
47. Liberti, M. V. and Locasale, J. W. 2016. The warburg effect: How does it benefit cancer cells? *Trends Biochem. Sci.* **41**, 211-218.
48. Liu, J. J., Huang, R. W., Lin, D. J., Peng, J., Wu, X. Y.,

Lin, Q., Pan, X. L., Song, Y. Q., Zhang, M. H., Hou, M. and Chen, F. 2005. Expression of survivin and bax/bcl-2 in peroxisome proliferator activated receptor-gamma ligands induces apoptosis on human myeloid leukemia cells *in vitro*. *Ann. Oncol.* **16**, 455-459.
49. Liu, L., Michowski, W., Kolodziejczyk, A. and Sicinski, P. 2019. The cell cycle in stem cell proliferation, pluripotency and differentiation. *Nat. Cell Biol.* **21**, 1060-1067.
50. Lutz, A. M., Willmann, J. K., Cochran, F. V., Ray, P. and Gambhir, S. S. 2008. Cancer screening: a mathematical model relating secreted blood biomarker levels to tumor sizes. *PLoS Med.* **15**, e170.
51. Lützen, U., Zhao, Y., Lucht, K., Zuhayra, M., Marx, M., Cascorbi, I. and Culman, J. 2017. Pioglitazone induces cell growth arrest and activates mitochondrial apoptosis in human uterine leiomyosarcoma cells by a peroxisome proliferator-activated receptor γ-independent mechanism. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **390**, 37-48.
52. Mao, Z., Ke, Z., Gorbunova, V. and Seluanov, A. 2012. Replicatively senescent cells are arrested in G1 and G2 phases. *Aging (Albany NY)* **4**, 431-435.
53. Martínez-Reyes, I. and Chandel, N. S. 2021. Cancer metabolism: looking forward. *Nat. Rev. Cancer* **21**, 669-680.
54. Medina, R. A. and Owen, G. I. 2002. Glucose transporters: expression, regulation and cancer. *Biol. Res.* **35**, 9-26.
55. Medves, S. and Demoulin, J. B. 2012. Tyrosine kinase gene fusions in cancer: translating mechanisms into targeted therapies. *J. Cell Mol. Med.* **16**, 237-248.
56. Miller, K. D., Nogueira, L., Devasia, T., Mariotto, A. B., Yabroff, K. R., Jemal, A., Kramer, J. and Siegel, R. 2022. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. *CA Cancer J. Clin.* **72**, 409-436.
57. Mineo, H., Oda, C., Chiji, H., Kawada, T., Shimizu, K. and Taira, T. 2007. Thiazolidinediones exhibit different effects on preadipocytes isolated from rat mesenteric fat tissue and cell line 3T3-L1 cells derived from mice. *Cell Biol. Int.* **31**, 703-710.
58. Morrison, J., Haldar, K., Kehoe, S. and Lawrie, T. A. 2012. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2012**, CD005343.
59. Mota de Sá, P., Richard, A. J., Hang, H. and Stephens, J. M. 2017. Transcriptional regulation of adipogenesis. *Compr. Physiol.* **16**, 635-674.
60. Otte, A., Bucan, V., Reimers, K. and Hass, R. 2013. Mesenchymal stem cells maintain long-term *in vitro* stemness during explant culture. *Tissue Eng. Part C Methods* **19**, 937-948.
61. Panigrahy, D., Shen, L. Q., Kieran, M. W. and Kaipainen, A. 2003. Therapeutic potential of thiazolidinediones as anticancer agents. *Expert Opin. Investig. Drugs* **12**, 1925-1937.
62. Rippon, H. J. and Bishop, A. E. Embryonic stem cells. *Cell Prolif.* **37**, 23-34.
63. Roma-Rodrigues, C., Mendes, R., Baptista, P. V. and Fernandes, A. R. 2019. Targeting tumor microenvironment for cancer therapy. *Int. J. Mol. Sci.* **20**, 840.
64. Rosen, E. D., Walkey, C. J., Puigserver, P. and Spiegelman, B. M. 2000. Transcriptional regulation of adipogenesis. *Genes Dev.* **14**, 1293-1307.
65. Saiki, M., Hatta, Y., Yamazaki, T., Itoh, T., Enomoto, Y., Takeuchi, J., Sawada, U., Aizawa, S. and Horie, T. 2006. Pioglitazone inhibits the growth of human leukemia cell lines and primary leukemia cells while sparing normal hematopoietic stem cells. *Int. J. Oncol.* **29**, 437-443.
66. Sandouk, T., Reda, D. and Hofmann, C. 1993. Antidiabetic agent pioglitazone enhances adipocyte differentiation of 3T3-F442A cells. *Am. J. Physiol.* **264**, C1600-1608.
67. Sarjeant, K. and Stephens, J. M. 2012. Adipogenesis. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **4**, a008417.
68. Shahzad, Q., Pu, L., Ahmed Wadood, A., Waqas, M., Xie, L., Shekhar Pareek, C., Xu, H., Liang, X. and Lu, Y. 2020. Proteomics analysis reveals that warburg effect along with modification in lipid metabolism improves *in vitro* embryo development under low oxygen. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, 1996.
69. Shuai, Y., Liao, L., Su, X., Yu, Y., Shao, B., Jing, H., Zhang, X., Deng, Z. and Jin, Y. 2016. Melatonin treatment improves mesenchymal stem cells therapy by preserving stemness during long-term *in vitro* expansion. *Theranostics* **6**, 1899-1917.
70. Singhal, S., Vachani, A., Antin-Ozerkis, D., Kaiser, L. R. and Albelda, S. M. 2005. Prognostic implications of cell cycle, apoptosis, and angiogenesis biomarkers in non-small cell lung cancer: a review. *Clin. Cancer Res.* **11**, 3974-386.
71. Sottoriva, K. and Pajcini, K. V. 2021. Notch signaling in the bone marrow lymphopoietic niche. *Front. Immunol.* **12**, 723055.
72. Sun, J., Chen, Y. H., Liu, H. Y., Hondo, E., Zhou, Y. and Wu, Y. F. 2021. Thiazolidinedione: a privileged scaffold for the development of anticancer agents. *Curr. Top Med. Chem.* **21**, 2529-2545.
73. Szablewski, L. 2013. Expression of glucose transporters in cancers. *Biochim. Biophys. Acta.* **1835**, 164-169.
74. Teixeira, C., Sousa, A. P., Santos, I., Rocha, A. C., Alencastre, I., Pereira, A. C., Martins-Mendes, D., Barata, P., Baylina, P. and Fernandes, R. 2022. Enhanced 3T3-L1 differentiation into adipocytes by pioglitazone pharmacological activation of Peroxisome Proliferator Activated Receptor-Gamma (PPAR-γ). *Biology* **11**, 806.
75. Uwaifo, G. I. and Ratner, R. E. 2005. Novel pharmacologic agents for type 2 diabetes. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* **34**, 155-197.
76. Van Gansen, P. and Van Lerberghe, N. 1988. Potential and limitations of cultivated fibroblasts in the study of senescence in animals. A review on the murine skin fibroblasts system. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **7**, 31-74.
77. Vander Heiden, M. G., Cantley, L. C. and Thompson, C. B. 2009. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* **324**, 1029-1033.
78. Vaupel, P., Schmidberger, H. and Mayer, A. 2019. The Warburg effect: essential part of metabolic reprogramming

and central contributor to cancer progression. *Int. J. Radiat. Biol*. **95**, 912-919.
79. Vellasamy, S., Sandrasaigaran, P., Vidyadaran, S., Abdullah, M., George, E. and Ramasamy, R. 2013. Mesenchymal stem cells of human placenta and umbilical cord suppress T-cell proliferation at G0 phase of cell cycle. *Cell Biol. Int.* **37**, 250-256.
80. Waller, C. F. 2018. Imatinib mesylate. *Recent Results Cancer Res.* **212**, 1-27.
81. Werner, C., Gensch, C., Pöss, J., Haendeler, J., Böhm, M. and Laufs, U. 2011. Pioglitazone activates aortic telomerase and prevents stress-induced endothelial apoptosis. *Atherosclerosis* **216**, 23-34.
82. Wood, L. D., Canto, M. I., Jaffee, E. M. and Simeone, D. M. 2022. Pancreatic cancer: pathogenesis, screening, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology* **163**, 386-402.
83. Wu, H., Ding, Z., Hu, D., Sun, F., Dai, C., Xie, J. and Hu, X. 2012. Central role of lactic acidosis in cancer cell resistance to glucose deprivation-induced cell death. *J. Pathol*. **227**, 189-199.
84. Yahya, E. B. and Alqadhi, A. M. 2021. Recent trends in cancer therapy: A review on the current state of gene delivery. *Life Sci.* **269**, 119087.
85. Yamakawa-Karakida, N., Sugita, K., Inukai, T., Goi, K., Nakamura, M., Uno, K., Sato, H., Kagami, K., Barker, N. and Nakazawa, S. 2002. Ligand activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma induces apoptosis of leukemia cells by down-regulating the c-myc gene expression via blockade of the Tcf-4 activity. *Cell Death Differ.* **9**, 513-526.

초록 : 지방세포로의 분화를 통한 악성 종양의 치료 가능성

전병균[1]* · 이성호[2]
([1]경상대학교 사범대학 생물교육학과, [2]경상대학교 생명과학부)

전세계적으로 인류를 위협하는 가장 큰 질병은 악성종양 혹은 암이다. 이에 따라, 수술적 요법, 항암제를 사용한 항암 요법, 방사선 요법, 면역 요법을 포함한 여러 다양한 방법이 다양한 암의 진단과 치료를 위해 단독 혹은 혼용하여 현재까지 적용되고 있으나, 지금까지 가장 흔히 적용되는 항암 요법은 심각한 부작용이나 특정한 암에 제한적으로 적용되기도 하는 문제점을 가지고 있어, 좀 더 부작용이 낮은 새로운 치료 방법이 절실한 실정이다. 일반적으로 무한 증식을 하는 줄기세포는 세포 분화 후 세포의 성장이 정지되는 것으로 알려져 있다. 이에 이 총설에서는 거의 모든 암세포에서 공통적으로 나타나는 높은 포도당 대사 과정을 가진 암세포에 지방세포로의 분화를 유도하여, 분화된 암세포가 성장 억제 효과가 일어날 수 있는지 조사하였다. 여러 선행 연구에서, 당뇨병의 치료제로 사용되는 TDZs 계열의 약물을 여러 조직 기원의 암세포에 체외 투여하였을 때, 많은 조직 기원의 암세포주는 지방세포로 분화가 되는 것으로 알려졌으며, 분화된 암세포주는 세포의 성장이 점점 억제되는 것을 알 수 있었다. 이러한 결과들을 종합해 볼 때, 거의 모든 암세포에서 공통적으로 나타내는 높은 포도당 대사를 이용하여, 암세포를 지방세포로 분화를 유도하는 방법으로 암의 치료를 위한 한 요법 혹은 보조 요법으로 적용이 가능할 것으로 생각된다. 그러나, 체내에서 임상적으로 적용을 위해서는 지방세포 분화를 위한 약물이 성상 체세포 및 우리 몸의 재생을 위해 존재하는 줄기세포에 미치는 영향과 여러 체내 부작용을 면밀하게 조사하는 것이 필요할 것으로 생각된다.