

Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs)와 암예방

상명대학교 생물학과, ¹국립보건원 중앙연구과

박민선 · 민병례 · 남명진¹

Chemopreventive Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs)

Min-Seon Park, Byung-Re Min and Myeong-Jin Nam¹

*Department of Biology, Sangmyung University, Seoul 110-020 and
¹Laboratory of Cancer Research, Department of Biomedical Research,
National Institute of Health, Seoul 122-701, Korea*

Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) have considerable potential as chemopreventive agents for colorectal cancer. Recent case-control drug surveillance and large cohort studies found that patients with regular aspirin use had a reduced incidence of colorectal cancer and/or decreased death rate from this disease. Several different NSAIDs reduce formation of both colon adenomatous polyps (the precursor lesion of colon cancer) and cancers in experimental animals given known carcinogen. Perhaps most convincing are reports that the NSAID, sulindac promotes regression and inhibits recurrence of adenomatous colon polyps in patients with Familial adenomatous polyposis. The best characterized pharmacological effect of the NSAIDs is their reduction of prostaglandin synthesis by inhibiting prostaglandin synthetase, which catalyzes the formation of prostaglandin precursors from arachidonic acid. Several lines of evidence are contrary to the concept that inhibition of prostaglandin synthesis is central to the NSAIDs' chemopreventive effects. Relatively high levels of prostaglandins have been reported to inhibit tumor cell growth both *in vitro* and *in vivo*, and to inhibit differentiation in some tumor cell lines. Some of the data reviewed here indicate that COX inhibition by NSAIDs is indeed required for their chemopreventive effect. However another body of data make the equally strong case that COX inhibition is not required for certain presumed chemopreventive effects of NSAIDs. This multiplicity of NSAIDs, if confirmed, could in fact explain their high degree of effectiveness in colon cancer prevention in humans. The great challenge will be to determine which of these or other yet unknown mechanisms produced the remarkable anticancer effect of NSAIDs, as well as the relative contribution of each. If and when these key questions are worked out, then a great deal will have learned about colorectal carcinogenesis.

Key Words: Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), Colorectal cancer, Cyclooxygenase (COX), Prostaglandins (PGs)

책임저자 : 남명진, ☎ 122-701, 서울시 은평구 녹번동 5번지, 국립보건원 특수질환부 중앙연구과

Tel: 02-380-1532, Fax: 02-388-0924, E-mail: Genetx@hanmail.net

†본 연구는 원자력 연구개발 중장기 계획사업(D-4-3)의 지원으로 이루어졌음.

서 론

Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs)는 cyclooxygenase (COX)의 촉매활성을 막아 아라키돈산(arachidonic acid; AA)으로부터 프로스타글란딘(prostaglandins; PGs)을 비롯한 에이코사노이드(eicosanoids)를 합성하는 기전을 억제함으로써 염증 반응을 차단하는 소염진통제이다. 따라서 NSAIDs는 해열제 및 진통제로써 효과가 인정되어 널리 사용되고 있으며, 특히 COX의 또 다른 합성물인 thromboxane의 합성도 억제하여 혈전이 생기지 않도록 함으로써 심장병의 예방에도 이용되고 있다.¹⁾

최근 역학조사에 의하면 NSAIDs를 복용한 사람들이 결장/직장암으로 사망할 확률이 40~50%로 감소된다는 사실이 새롭게 증명되고 있고,²⁾ 아스피린(ASA)이나 다른 NSAIDs가 결장/직장암을 억제한다는 주목할 만한 증거들이 속속 보고되고 있어서^{3,4)} NSAIDs를 암예방, 특히 결장/직장암을 중심으로 화학적 예방에 이용하고자 하는 시도가 최근 이루어지고 있다.

본 논문에서는 암의 효과적인 화학적 예방을 위한 여러 가지 물질 가운데, 최근 가장 활발히 연구되어지고 있는 NSAIDs의 암예방 효과와 COX 억제를 비롯한 암 억제 기전에 대하여 현재까지의 연구성과와 응용 가능성을 고찰하고자 한다.

본 론

1) NSAIDs의 암예방 효과

NSAIDs는 1990년부터 암 치료 및 예방의 방법으로 관심이 증폭되었고, 1990년대 후반에는 많은 *in vitro/in vivo* 실험의 결과 그 사실이 입증되어지고 있다. 많은 연구의 중심이 특히 결장/직장암(colorectal cancer)의 성장억제에 초점이 맞추어져 이루어지고 있는데, 특히 결장/직장암은 1996년 WHO의 통계로 볼 때, 전세계적으로 암으로 인한 사망의 원인 가운데 3위를 차지하고 있으며, 그 발생빈도와 사망률이 점차 증가하고 있어서 이를 해결하기 위한 연구가 집중되고 있다. 동물실험을 통하여 얻어진 많은 가능성을 바탕으로 하여, 미국을 비롯한 선진국에서는 환자 뿐만 아니라 건강한 사람을 대상으로 하여 적정 용량의

NSAIDs를 복용하도록 한 후 실제로 암예방 효과가 있는가에 관한 연구를 활발히 진행시키고 있고, 긍정적인 결과도 얻어지고 있다. 이와 같은 연구 보고의 중요 결론을 요약하면 다음과 같다.

(1) NSAIDs의 임상 연구 결과

① American Cancer Society에 의하여 주도된 연구에서는 662,424명의 성인 남녀가 연구에 참여하였는데 결장/직장암 발병률이 아스피린을 정기적으로 복용한 그룹에서 40%의 감소를 보였다.^{5,6)} 하지만 아스피린의 정기적인 복용이 직접적으로 작용했는지, 혹은 PGs의 합성을 억제함으로써 영향을 주었는지, 아니면 또 다른 요인이 작용했는지 여부는 확실히 밝혀지지 않았다.

② 스웨덴에 거주하고 있으면서 NSAIDs를 복용하고 있는 11,000명의 남녀 류마치스성 관절염 환자를 대상으로 조사한 결과 결장암에 걸릴 위험도가 37% 정도 감소하였으며, 직장암에 걸릴 위험도는 28% 낮아졌다.⁷⁾

③ 일주일에 최소한 2회 이상 aspirin을 복용하는 47,000명의 건강한 전문직 종사의 남성을 대상으로 조사한 결과 결장/직장암에 걸릴 위험도는 32% 낮아졌다.⁸⁾

④ 65세 이상의 노인 가운데에서 NSAIDs를 복용한 사람들은 결장/직장암의 발생률이 낮았으며, 복용기간이 길수록 발생률은 더욱더 낮아졌다.⁹⁾ 따라서 NSAIDs의 암예방 효과에 있어서 복용기간이 중요한 요인이며 하루에 복용한 양은 큰 의미를 주지 않음을 시사한다.

⑤ 4개월간 300 mg/day의 sulindac을 복용한 FAP 환자에서 선종의 크기와 숫자가 감소되었다.^{10,11)}

⑥ Piroxicam을 하루 20 mg씩 투여한 선종 환자에서 직장내 PGs의 농도가 50% 감소되었다.¹²⁾

(2) 랫드의 결장/직장암 예방효과

Piroxicam, sulindac, sulindac sulfon (exisulind) 등의 NSAIDs가 azoxymethane (AOM)으로 랫드의 결장/직장암을 유도하는 과정에서 종양의 형성을 감소시켜 준다는 보고가 있는데,^{13,14)} 특히 Reddy등은 AOM으로 암을 유도하는 시점을 기준으로 하였을 때, 암 유도 직전과 실제 암이 생성되기 전인 암 유도 직후(initiation and postinitiation period)에 exisulind를 미리 복용시켜야만 결장/직장암의 생성을 효과적으로 억제한다고 하였다. 이때 생성된 암 조직을 염색을 했을 때 세포자

Table 1. Modulating effects of dietary exisulind on apoptosis in colon tumors

| Experimental group | Apoptotic index (%) ^a |
|-------------------------------|----------------------------------|
| Control diet | 5.33±0.61 ^c |
| Exisulind, 0.06% ^b | 8.13±0.90 ^{d,1} |
| Exisulind, 0.12% ^b | 9.50±1.20 ^{d,2} |
| Exisulind, 0.12% ^e | 4.37±0.72 |

^aApoptotic index represents the percentage of cells exhibiting apoptosis.

^bAnimals were given exisulind 2 weeks before, during, and after carcinogen treatment and until termination of the study (initiation and postinitiation periods).

^cMean±SE (n=10).

^dSignificantly different from the control diet group. ¹, p < 0.05; ², p < 0.01.

^eAnimals were given exisulind during beginning 14 weeks after the second dose of carcinogen until the end of the study (promotion/progression period) (ref. Reddy *et al.*, Cancer res 1999; 59: 3387-3391).

연사(apoptosis)가 일어나는 세포가 유의하게 증가된 것을 확인하였고, exisulind의 종양형성 억제효과가 종양세포의 세포자연사 유도를 통하여 일어났음을 간접적으로 시사하고 있다(Table 1).¹⁴⁾ 일반적으로 결장/직장암조직 내의 PGE₂의 농도가 정상 조직에 비하여 높게 나타나지만, NSAIDs 처리 후에는 현저히 감소하는 것이 관찰되기 때문에 NSAIDs에 의한 암세포 성장억제가 PG의 합성을 억제함으로써 수반되는 현상으로 일부에서는 이해하고 있지만, sulindac sulfone의 경우 NSAIDs에 의한 PGs 합성 억제현상이 일어나지 않음에도 불구하고, 암을 억제하는 효과를 나타내기 때문에 NSAIDs에 의한 암억제 기전이 다양함을 짐작할 수 있다.¹⁵⁻¹⁷⁾

(3) 마우스의 폐암 예방효과

1998년 Rioux와 Castonguay는 A/J 마우스에 tobacco-specific nitrosamine 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)를 경구투여하여 폐암을 유도하였는데, 폐암이 유도되기 전과 폐암이 유도되는 전 과정 동안 ASA를 처리하였을 때 ASA의 농도에 비례하여 폐암의 크기가 유의하게 감소한다는 사실을 보고하였다.¹⁸⁾ COX-1과 COX-2 활성을 모두 억제하는 ASA와는 달리 특이적으로 COX-2의 활성만을 억제하는 NSAIDs의 한 종류인 N-[2-(cyclohexyloxy)-4-nitrophenyl]-methanesulfonamide (NS-398)를 처

리했을 때도 ASA와 같은 효과를 관찰하였다. 이는 NSAIDs에 의한 종양형성 억제과정에 표적이 되는 단계가 바로 COX-2의 작용 단계라는 것을 의미하는 것이며, NSAIDs를 이용한 암예방을 위해서는 COX-2에 특이적인 약물을 사용하여 COX-2의 경로를 차단해야 한다는 하나의 중요한 단서를 제공하는 것이다. 그 외에 COX-2의 특이적 억제제인 NS-398 사용의 장점은 ASA를 비롯한 다른 NSAIDs보다 독성이 약하기 때문에 미래에 암예방을 위한 시도에서 독성을 최소화하기 위한 방법으로 사용될 수 있다는 점이다.^{19,20)}

(4) 형질전환된 마우스 유방상피세포의 성장억제효과

정상조직에 비하여 암조직에서 COX-2의 발현이 높다는 보고는 형질전환된 마우스 유방상피세포에서도 발견되었다.^{21,22)} 이 연구는 Cornell 의과대학 내과 팀과 New York의 Strang 암예방센터와의 공동 연구로 이루어진 것으로, 형질전환된 유방상피세포에서도 많은 양의 PGE₂가 합성되었고, COX-2 특이적 억제제를 사용했을 때 PGE₂가 감소됐음을 보고하고 있다. 특히 이 연구팀들은 COX-2의 promoter와 결합하여 발현을 촉진시키는 유전자에 관한 연구를 수행하였는데, 정상적인 마우스 유방상피조직으로부터 분리한 C57/MG 세포주에 일시적으로 암유전자인 *src*와 *ras*를 형질도입시켰을 때 COX-2 promoter의 활성이 급격히 증가하는 것을 관찰하였다. 또 다른 정상 상피세포주인 RAC311에 *Wnt-1*이 형질도입된 세포주인 RAC/Wnt-1의 COX-2의 활성이 원래의 RCC311 세포주와 비교하여 어떻게 변화했는가를 생성된 PGE₂의 농도를 측정함으로써 간접적으로 비교한 결과 *Wnt-1*이 도입됨으로써 COX-2의 활성이 촉진된다고 보고하였다. 위의 결과를 상고하여 볼 때, 암을 유도하는 암유전자 가운데 특정 인자가 COX-2 promoter와 결합하여 COX-2의 발현을 증가시키고, 증가된 COX-2가 활성화됨으로써 PGE₂의 합성률을 높이는 과정이 암을 유발하는 한 기전으로 생각되며, 이와 같은 기전으로 유도된 암을 치료함에 있어서 NSAIDs를 이용하여 암의 유도를 차단하는 것이 최선의 방법이다.

2) NSAIDs의 암억제 기전

위의 내용을 살펴보았을 때, 일반적으로 NSAIDs의 암억제 효과가 COX의 활성과 PGs의 합성을 억제함으로써 나타난다는 결론을 유추하고 있다. 하지만 COX의

활성 억제와는 다른 기전을 통하여 화학적 예방효과가 일어나는 가설도 임상적으로나 실험적으로 일부 증명되고 있다. 이에 관하여 Zhang 등은 *The Journal of Experimental Medicine*에서 NSAIDs의 화학적 예방효과가 COX와는 관계없이 일어난다는 또 다른 증거를 제시하고 있다.¹⁵⁾ COX-1 또는 COX-2, 아니면 두 효소 모두 결핍되어 있는 섬유모세포를 암유전자인 *ras*와 SV-40를 이용하여 형질전환시킨 후 만든 세 종류의 세포주 각각에 NSAIDs를 처리하여 그 결과를 관찰하였다. 세 세포주 모두 여러 NSAIDs에 의하여 세포의 성장이 억제되었고, 세포자연사가 유도되었다. 이때 사용된 NSAIDs는 특이적으로 COX-2의 활성을 억제해주는 NS-398 뿐 아니라 비특이적인 NSAIDs 등이 사용됐는데, 그 결과는 모두 같았다. 따라서 NSAIDs에 의하여 유도되는 현상들이 단순히 COX를 억제함으로써 나타나는 결과가 아니라는 점을 인식할 수 있고, 이와 유사한 결과는 인간의 결장/직장암 세포에서도 관찰한 보고도 있었다.^{16,17)} Shiff 등은 COX-1과 COX-2의 기능이 없어서 PGs를 합성하지 못하는 직장결장암 세포인 HCT-15와 이 두 기능을 모두 가지고 있는 HT-29 세포주를 이용하여 NSAIDs가 세포의 성장과 세포자연사에 미치는 효과를 보았다. 이들 역시 두 세포 모두에서 세포 성장의 억제와 세포자연사를 관찰함으로써 NSAIDs에 의한 화학적예방 효과가 COX와 관련된 기전 뿐 아니라 COX와는 독립적인 다른 기전이 존재할 것이라는 가능성을 높여주었다. 이와 같이 아직 밝혀지지 않은 또 다른 기전과, 그때 작용하는 단백질들이 암형성 억제에 있어서 제공해줄 무한한 가능성 때문에 많은 연구실에서는 그것들을 밝히기 위한 연구가 활발히 진행되고 있다.

이에 관련된 NSAIDs의 암억제 기전에 관한 몇몇 보고들을 아래와 같이 정리하여 보았다. COX와의 관련성을 기준으로 하여 크게 3개의 중요한 카테고리 나뉘어 있다: (i) COX와 연관된 기전, (ii) COX와 독립적인 기전, (iii) 아직 COX에 대하여 독립적인 작용인지 증명되지 않은 기전.

(1) COX와 연관된 기전

결장/직장암의 형성에 있어서 COX와 PGs가 중요한 역할을 할 것이라는 가정은 다음과 같은 사실에 근거하여 유도되었다: (a) 결장/직장암에서의 PGE₂의 수치가 정상조직보다 높게 나타났고; (b) PGs를 포함한 에이코사노이드가 대장점막세포의 성장을 촉진하고, 세

포자연사를 감소시켰으며; (c) 결장/직장에 생성된 종양에서 COX-2가 과발현 됐으며, 선종보다는 악성종양에서 발현이 더 많이 됐다; (d) COX-2가 *Apc* 유전자 결핍 마우스의 결장/직장암 유도를 촉진한다.²³⁾

에이코사노이드를 합성하는 것 외에 COX는 그 자체의 peroxidase 기능을 이용하여 발암물질(carcinogen)을 활성화시키거나, 직접적인 돌연변이원으로 작용하는 malondialdehyde나 peroxy radical을 생성하여 암형성을 촉진하는 역할도 한다(Fig. 1). 발암과정에서 중요한 혈관신생 역시 PGs, COX와 관련이 있는데, PGE₂와 COX-2가 혈관신생을 촉진하고,²⁴⁾ 반대로 NSAIDs가 이 현상을 억제한다.²⁵⁾ 하지만 sulindac sulfone 역시 혈관신생을 억제한다는 보고도 있는 점으로 미루어 볼 때,²⁶⁾ 혈관신생 역시 PGs 혹은 COX와는 독립적 기전에 의할 수도 있다는 가능성을 시사하고 있다. 비록 COX나 에이코사노이드가 결장/직장의 암 유발에 꼭 필요한 것인가 하는 문제는 완전히 증명되지는 않았고, COX나 PGs 없이도 암이 유발될 수 있다는 여러 보고도 나오고 있지만, 현재까지는 결장/직장암에 있어서 COX가 중심을 차지하고 있다는 사실을 부정할 수는 없다.

(2) COX와 독립적인 기전

① 세포주기의 전환(Cell turnover): 모든 조직이 구조적으로 안정된 상태를 유지하기 위해서는 조직을 구성하고 있는 세포의 생성과 사멸이 제대로 조절되어야 한다. 산발성 결장/직장 선종과 선암중에서는 세포자연사가 억제되어 있다가 sulindac을 처리하면 선종의 크기와 수가 감소되는데,³⁾ 특히 조직이나 종양의 성장속도가 구성 세포들의 증식률과 손실률의 비로 결정된다는 사실을 고려하여 볼 때, NSAIDs가 세포의 kinetics를 조절하여 암억제 효과를 나타낼 것이라는 가능성은 매우 높아진다. NSAIDs가 대장점막세포의 세포주기를 정지상태로 유도하거나, 세포주기를 조절하는 몇몇 중요한 분자들의 수준을 감소시킴으로써 세포의 성장을 억제한다는 보고가^{16,17)} 이와 같은 가설을 뒷받침하기는 하지만 정확한 분자기전은 아직까지 확실히 밝혀지지 않았다.

또 다른 연구팀들은 NSAIDs의 효과를 다른 기전으로 해석하고 있는데, sulindac sulfone이 cGMP-dependent phosphodiesterase를 억제함으로써 세포사를 유도한다는 가정과²⁷⁾ NSAIDs의 처리로 세라미드(ceramide)가 생성된다고 하는 의견이 바로 그것이

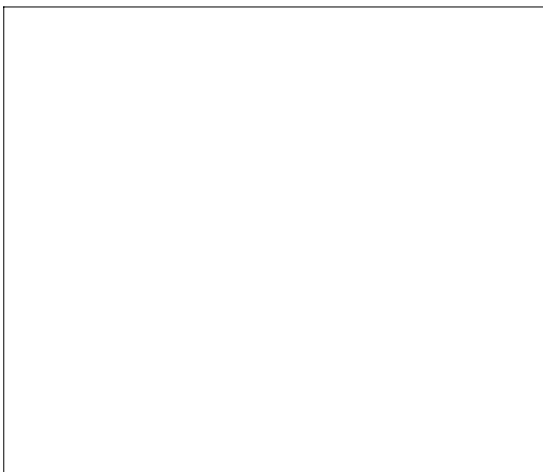


Fig. 1. Arachidonic acid metabolism by COX isoenzymes. Phospholipase A₂ (PLA₂) releases arachidonic acid (AA) from membrane phospholipids, which is in turn converted by either COX-1 or COX-2 to PGG₂ (C, cyclooxygenase catalytic activity of COX) and then to PGH₂ (P, peroxidase catalytic activity of COX). PGH₂ is converted to either PGs (e.g., E₂, F_{2α}, I₂, D₂); thromboxane A₂ (TxA₂); or malondialdehyde (MDA). MDA is a direct-acting mutagen and carcinogen and can be produced without COX by direct lipid peroxidation. AA can be converted directly to 15-(R)-HETE by both COX isoenzymes. COX-1 is constitutively expressed in most tissues, whereas COX-2 is induced by cytokines, growth factors, tumor promoters, or other agents after the initiation of specific physiological events. Compounds other than PGG₂, e.g., procarcinogenic hydroperoxides, can serve as substrates for the peroxidase activity of COX enzymes. Inactive carcinogens serving as electron acceptors can also become activated by this activity. The COX isoenzymes are also involved in the formation of peroxy radicals that can activate procarcinogens.⁴³⁾

다.²⁸⁾ NSAIDs가 COX의 작용을 억제하여 PGs의 생성이 줄어들면, 상대적으로 세포 내의 아라키돈산의 양이 많아지게 되는데, 이로 인하여 중성의 sphingomyelinase가 활성화되어 스피고미엘린(sphingomyelin)을 세라미드로 전환한다는 것이다(Fig. 2).

② 세포의 형질전환(Cell transformation): Zhang 등의 발표 이외에도 NSAIDs가 세포의 형질전환을 억제시킨다는 연구논문들은 많이 보고되고 있다. 1997년에 Dong등은 마우스의 상피세포인 JB6 세포에 phorbol ester (TPA)를 처리하여 형질전환을 유도하는 과정이 salicylates에 의하여 억제된다고 하였다.²⁹⁾ 이 효과는

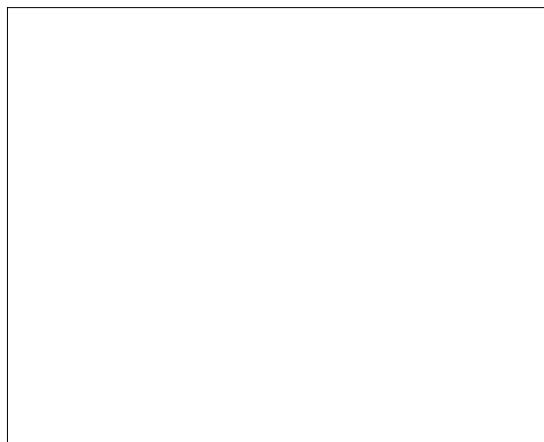


Fig. 2. Model relating AA and ceramide to colorectal cancer chemoprevention. Mutation of the APC gene initiates colorectal tumorigenesis and results in abnormally decreased apoptosis. Perturbation of lipid metabolism by pharmacological, dietary, or genetic means can partially correct the deficits. AA is generated by cytosolic and secreted phospholipase A₂, which hydrolyzes plasma membrane lipids or lipids derived from the diet. AA is normally used as a substrate by the COXs to produce eicosanoids such as prostaglandins. NSAIDs inhibit the activity of the COXs, which increases the cellular pool of AA. AA stimulates neutral sphingomyelinase activity, which catalyzes the hydrolysis of sphingomyelin to generate ceramide. Ceramide acts as second messenger that activates the cellular apoptotic machinery. The Mom1 gene is a modifier of polyp formation in the Min mouse, a model for APC mutation-induced colon tumors. The Mom1 gene encodes a secreted phospholipase A₂, an enzyme predicted to increase the level of free AA. Inactivating mutations in Mom1 predispose Min mice to developing intestinal polyps and would be expected to result in reduced levels of AA. This in turn could result in decreased production of ceramide and therefore a relative resistance to programmed cell death and increased tumor susceptibility. The lipid compositions of diets are known to affect colon cancer risk. Diets rich in unsaturated fatty acids such as AA are associated with a decreased incidence of colon cancer. This effect could be due to increased levels of AA and subsequent increased susceptibility to apoptosis as described above.²⁸⁾

AP-1의 활성화가 중요한 작용을 하는데, 인도메타신(indomethacin)을 처리하여도 TPA에 의한 형질전환이나 AP-1의 활성화가 모두 억제되지 않기 때문에,

Table 2. Mechanisms influenced by NSAIDs that may contribute to their antineoplastic effects

| COX-dependent | COX-independent | COX-dependence unclear |
|--|---|-------------------------------------|
| Cell turnover proliferation/apoptosis | Cell turnover proliferation/apoptosis | Tumor immunity Myc transcription |
| Carcinogen formation | Cell transformation | PPAR activation |
| Angiogenesis | DNA repair Angiogenesis Ras signal transduction MAP kinase activation NF- κ B activation | |

The Table shows the cellular or molecular mechanisms influenced by NSAIDs that may contribute to their antineoplastic effects, classified in relation to their dependence on inhibition of cyclooxygenase catalytic activity.⁴³⁾

NSAIDs에 의한 형질전환 억제 과정을 PGs의 합성과는 독립된 기전이라고 해석하고 있다. 이듬해인 1998년에는 Hermann등도 마우스의 섬유모세포가 H-ras와 SV40에 의하여 형질전환되는 과정이 sulindac sulfide에 의하여 억제되는 것으로 보고하였다.³⁰⁾ Hermann등은 sulindac sulfide의 이 효과가 Ras signaling을 직접 억제함으로써 나타난다고 설명하고 있는데, sulindac sulfide가 Ras와 비공유적으로 결합을 함으로써 Ras와 의존적으로 연관된 Raf와의 결합이나 Raf의 활성화 단계를 억제한다는 것이다. Ras는 이와 같이 형질전환 과정에서 작용하는 것 외에도 NSAIDs에 의한 암억제에 있어서 다른 작용 기전에도 영향을 미치는데, 아라키돈산과 PGs가 p120GAP과 NF-1GAP과 같은 Ras 조절 단백질을 조절하기 때문에 NSAIDs에 의하여 Ras의 활성화가 조절되는 것이 에이코사노이드 경로와도 관련이 있다.³¹⁾

③ **DNA Repair:** ASA와 nonsalicylate NSAIDs는 DNA mismatch repair가 결실되어 생긴 결장/직장암 세포(i.e., HCT-116, HCT-15, SW48, LoVo)에서 microsatellite instability를 감소시킨다.³²⁾ 이런 세포들은 대개 hMLH1, hMSH2, 혹은 hMSH6같은 유전자의 돌연변이를 가진 것으로 NSAIDs를 처리했을 때 세포자연사를 일으켜 사멸된다. HCT-15 세포주는 COX가 발현되지 않는 세포임에도 불구하고 NSAIDs에 의한 세포자연사가 유도되는 점으로 미루어 볼 때, COX와 독립적인 기전에 의하여 일어난다는 것을 시사한다.

④ **MAP Kinase:** Salicylic acid (SA)는 섬유아세포인 FS-4에서 p38 MAP kinase의 활성화와 세포자연사를

유도하는데, p38 MAP kinase inhibitor인 SB-203580을 처리하면 이 두 과정이 모두 억제된다.³³⁾ p38 MAP kinase의 활성이 SA에 의한 NF- κ B 억제에 중요한 작용을 하는 것으로 생각된다.

⑤ **NF- κ B:** 인도메타신과는 달리 ASA와 SA는 NF- κ B의 활성을 억제하는데, 이는 ASA나 SA가 I κ B kinase β 와 결합하여 I κ B의 분해를 못하게 함으로써 NF- κ B가 핵 내로 이동하지 못하게 되고, 따라서 NF- κ B에 의하여 조절되었던 여러 유전자의 발현의 발현이 차단됐기 때문이다.^{33,34)} NF- κ B는 세포의 종류와 환경 여건에 따라 세포자연사를 유도하기도 하고 억제하기도 하는데, 랫드 섬유모세포의 ras-형질전환이 ASA에 의하여 차단되는 것도 NF- κ B의 활성이 억제됐기 때문이다.³⁵⁾

(3) 그 외의 기전

여기에 해당되는 가설들은 PGs 혹은 COX의 억제와는 관련이 없는 듯 보이지만, 아직까지 COX가 결핍되어 있거나, PGs가 합성되지 않는 세포와 연관된 자세한 연구가 이루어지지 않았기 때문에 실제로 COX 혹은 아라키돈산 대사작용과 어떤 관련이 있는지는 확실치 않다.

1997년에 Lu등이 보고한 바에 따르면, 혈청을 넣지 않고 키운 계태아 섬유모세포에 NSAIDs를 처리하거나 pp60^{v-sac}을 활성화 시켰을 때, 세포자연사가 유도되면서 *myc*의 발현이 급격히 증가한다고 하였고, antisense *myc*을 처리하면 다시 세포자연사가 억제된다고 하였다.³⁶⁾ 다른 암세포주에서도 이와 유사한 결과가 보고되면서 NSAIDs에 의한 세포자연사유도가 *myc*

과 연관된다는 가능성을 시사하고 있다.

Peroxisomal proliferator-activated receptors (PPARs)는 nuclear hormone receptor protein의 전사를 조절하는 factor의 한 그룹으로, 자극에 따라 섬유 모세포를 adipocyte로 유도한다. PPAR- γ 수용체가 대장에서 많이 발현되는데, 특히 대장암 세포에서는 더 많은 양의 수용체가 발현되는 것으로 밝혀졌다.³⁷⁾ *In vitro*에서는 대장암 세포의 PPARs가 활성화 될 때 성장 속도와 분화정도가 감소하며, 전부는 아니지만, 인도메타신이나 일부 선택적인 NSAIDs와 결합하여 PPAR- γ 수용체가 활성화된다는 사실이 알려졌다.³⁸⁾ 하지만 piroxicam과 같이 결장/직장암의 용종을 감소시켜 주는 NSAIDs도 PPAR- γ 와 결합하지 않고, troglitazone과 같은 PPAR- γ 의 활성화제가 *Apc^{min/+}* 마우스에서 오히려 종양을 증가시킨다는 보고도^{39,40)} 함께 알려져 있기 때문에 실제로 PPAR의 활성화가 NSAIDs의 암억제 효과와 관련이 있는지는 아직 알 수 없다.

일반적으로 종양은 전체 조직 가운데 면역 체계의 통제로부터 벗어나 있는 것으로 알려져 있는데, 이는 종양과 관련된 항원을 감지하는 기작이 방해받고 있기 때문이다. 이 과정에는 항원제시(antigen presentation)를 담당하는 class I과 II HLA가 중요한 역할을 하는데, 암 유발원을 처리한 랫드의 직장의 점막에서 MHC 유전자의 발현이 piroxicam에 의하여 증가하는 것으로 보고되었다.³⁾ PGE₂는 HLA class II의 발현을 감소시키고, NSAIDs는 이와는 반대로 증가시킨다는 연구결과 등이⁴¹⁾ 아마도 COX와는 독립적으로 나타나는 NSAIDs의 또 다른 암억제 효과일 것으로 사료된다.

결 론

앞에서 간략하게 설명한 바대로 NSAIDs의 암예방 효과는 여러 단계를 통하여 나타남을 알 수 있었다 (Table 2). 일부 연구 결과를 토대로 보면, NSAIDs가 암예방 효과를 나타내기 위해서는 COX를 억제하는 것이 필수적인 단계임을 시사하지만, 또 다른 연구결과와 NSAIDs가 COX와는 별개의 기전에 의하여 같은 효과를 나타내는 것을 보여주고 있다. 이와 같이 외견상 서로 일치하지 않는 결과는 단순히 이론적인 관심이 다를 뿐 아니라 사실 뿐 아니라 결장/직장암 예방을 위한

전략적인 계획을 세우거나, 발암과정(carcinogenesis)에 있어서 관련된 기전을 연구하기 위한 방향을 잡는데도 중요한 문제를 내포할 수 있을 것이다. 하지만 아마도 이런 사실은 전혀 논쟁할 필요가 없을지도 모른다. 오히려 NSAIDs가 COX-dependent한 경로와 COX-independent한 경로를 통하여 결장/직장암의 화학적 예방효과를 나타낸다면, 우리는 이 두 경로가 단계의 결장/직장의 발암과정 중 각각 다른 단계에 적용되도록 하는 새로운 모델을 설정할 수도 있을 것이다.⁴²⁾ NSAIDs의 다양한 효과들이 제대로 입증된다면 사람의 결장/직장암 예방에 있어서 높은 효율이 잘 설명될 것으로 믿는다.

많은 의미있는 시도들이 NSAIDs의 암예방 효과를 나타내는 뚜렷한 경로를 밝힐 뿐 아니라 각 경로들이 의미하는 중요성도 밝힐 수 있을 것으로 기대되며, 이와 같은 의문이 해결되면 발암과정과 관련된 많은 정보를 얻는 것을 물론이고, 통상적으로 사용되었던 NSAIDs보다도 더 안전하며 효과가 높은 새로운 물질도 발견되어 획기적인 치료방법으로 사용될 수 있을 것이다.

참고 문헌

- 1) Koudstaal PJ. Stroke prevention: which drugs to use and when? *J Neurol* 1999; 246: 753-757.
- 2) Smally W, Dubois RN. Colorectal cancer and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Adv Pharmacol* 1997; 39: 1-20.
- 3) Schiff SJ, Rigas B. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and colorectal cancer: evolving concepts of their chemopreventive actions. *Gastroenterology* 1997; 113: 1992-1998.
- 4) Takayama T, Katsuki S, Takahashi Y, Ohi M, Nojiri S, Sakamaki S, Kato J, Kogawa K, Miyake H, Niitsu Y. Aberrant crypt foci of the colon as precursors of adenoma and cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1277-1284.
- 5) Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991; 325: 1593-1596.
- 6) Thun MJ, Namboodiri MM, Calle EE, Flanders WD, Heath CW Jr. Aspirin use and risk of fatal cancer. *Cancer Res* 1993; 53: 1322-1327.
- 7) Gridley G, McLaughlin JK, Ekobom A, Klareskog L, Adami HO, Hacker DG, Hoover R, Fraumeni JF Jr. Incidence of cancer among patients with rheumatoid

- arthritis. *J Natl Cancer Ins* 1993; 85: 307-311.
- 8) Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Willett WC. Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med* 1994; 121: 241-246.
 - 9) Smalley W, Ray WA, Daugherty J, Griffin MR. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and incidence of colorectal cancer: a population-based study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 161-166.
 - 10) Labayle D, Fischer D, Vielh P, Drouhin F, Pariente A, Bories C, Duhamel O, Troussset M, Attali P. Sulindac cause regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1991; 101: 635-639.
 - 11) Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Piantadosi S, Hylind LM, Celano P, Booker SV, Robinson CR, Offerhaus GJ. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1313-1316.
 - 12) Earnest DL, Hixon LJ, Fennerty MB. Inhibition of prostaglandin synthesis: potential for chemoprevention of human colon cancer. *Cancer Bulletin* 1991; 43: 561-568.
 - 13) Alberts DS, Hixson L, Ahnen D, Bogert C, Einspahr J, Paranka N, Brendel K, Gross PH, Pamukcu R, Burt RW. Do NSAIDs exert their colon cancer chemoprevention activities through the inhibition of mucosal prostaglandin synthetase? *J Cellular Biochem* 1995; Supplement 22: 18-23.
 - 14) Reddy BS, Kawamori T, Lubet RL, Steele VE, Kelloff GJ, Rao CV. Chemopreventive efficacy during carcinogenic process. *Cancer Res* 1999; 59: 3387-3391.
 - 15) Zhang X, Morham SG, Langenbach R, Young DA. Malignant transformation and antineoplastic actions of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) on cyclooxygenase-null embryo fibroblasts. *J Exp Med* 1999; 190: 451-459.
 - 16) Shiff SJ, Qiao L, Tsai LL, Rigas B. Sulindac sulfide, and aspirin-like compound, inhibits proliferation, cause cell cycle quiescence, and induces apoptosis in HT-29 colon adenocarcinoma cell. *J Clin Invest* 1995; 96: 491-503.
 - 17) Shiff SJ, Koutsos MI, Qiao L, Rigas B. Nonsteroidal antiinflammatory drugs inhibit the proliferation of colon adenocarcinoma cells: effects on cell cycle and apoptosis. *Exp Cell Res* 1996; 222: 179-188.
 - 18) Rious N, Castonguay A. Prevention of NNK-induced lung tumorigenesis in A/J mice by acetylsalicylic acid and NS-398. *Cancer Res* 1998; 58: 5354-5360.
 - 19) IARC. Handbooks of cancer prevention. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *IARC Sci Publ.* 1997; 1: 15-39.
 - 20) Arai I, Hamasaka Y, Futaki N, Takahashi S, Yoshikawa K, Higuchi S, Otomo S. Effect of NS-398, a novel non-steroidal anti-inflammatory agent on gastric ulceration and acid secretion in rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1993; 81: 259-270.
 - 21) Subbaramaiah K, Tekang N, Ramonetti JT, Araki R, DeVito B, Weksler BB, Dannenberg AJ. Transcription of cyclooxygenase-2 is enhanced in transformed mammary epithelial cells. *Cancer Res* 1996; 56: 4424-4429.
 - 22) Howe LR, Subbaramaiah K, Chung WJ, Dannenberg AJ, Brown AMC. Transcriptional activation of cyclooxygenase-2 in Wnt-1-transformed mouse mammary epithelial cells. *Cancer Res* 1999; 59: 1572-1577.
 - 23) Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, Oshima H, Hancock B, Kwong E, Trzaskos JM, Evans JF, Taketo MM. Suppression of intestinal polyposis in Apc Δ 716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell* 1996; 87: 803-809.
 - 24) Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Mori M, Dubois RN. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998; 93: 705-716.
 - 25) Peterson HI. Tumor angiogenesis inhibition by prostaglandin synthetase inhibitors. *Anticancer Res* 1986; 6: 251-253.
 - 26) Skopinska-Rozewska E, Piazza GA, Sommer E, Pamukcu R, Barcz E, Filewska M, Kupis W, Cacan R, Rudzinski P, Bogdan J, Mlekodaj S, Sikorska E. Inhibition of angiogenesis by sulindac and its sulfone metabolite (FGN-1): a potential mechanism for their antineoplastic properties. *Int J Tissue React* 1998; 20: 85-89.
 - 27) Piazza GA, Li H, Liu L, Sperl G, Pamukcu R, Thompson WJ, Ahnen DJ. Cyclic GMP (CG) phosphodiesterase (PDE) inhibition: a novel mechanism for the antineoplastic properties of exisulind. *Gastroenterology* 1999; 116: A485.
 - 28) Chan TA, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Mechanisms underlying nonsteroidal antiinflammatory drug-mediated apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 681-686.
 - 29) Dong Z, Huang C, Brown RE, Ma WY. Inhibition of activator protein activity and neoplastic transformation by aspirin. *J Biol Chem* 1997; 272: 9962-9970.
 - 30) Hermann C, Block C, Geisen C, Haas K, Weber C, Winde G, Möröy, Müller O. Sulindac sulfide inhibits Ras signaling. *Oncogene* 1998; 17: 1769-1776.
 - 31) Han J-W, McCormick F, Macara IG. Regulation of ras-GAP and the neurofibromatosis-1 gene product by eicosanoids. *Science* 1991; 252: 576-579.

- 32) Rüşhoff J, Wallinger S, Dietmaier W, Bocker T, Brochoff G, Hofstadter F, Fishel R. Aspirin suppresses the mutator phenotype associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer by genetic selection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 11301-11306.
- 33) Schwenger P, Alpert D, Skolnik EY, Vilcek J. Activation of p38 mitogen-activated protein kinase by sodium salicylate leads to inhibition of tumor necrosis factor-induced I κ B α phosphorylation and degradation. *Mol Cell Biol* 1998; 18: 78-84.
- 34) Yin MJ, Yamamoto Y, Gaynor RB. The anti-inflammatory agents aspirin and salicylate inhibit the activity of I κ B kinase- β . *Nature* 1998; 396: 77-80.
- 35) Ljungdahl S, Shoshan MC, Linder S. Inhibition of the growth of 12 V-ras-transformed rat fibroblasts by acetylsalicylic acid correlates with inhibition of NF- κ B. *Anti-Cancer Drugs* 1997; 8: 62-66.
- 36) Lu X, Fairbairn DW, Bradshaw WS, O'Neill KL, Ewert DL, Simmons DL. NSAIDs-induced apoptosis in Rous sarcoma virus-transformed chicken embryo fibroblasts is dependent on v-src and c-myc and is inhibited by bcl-2. *Prostaglandins* 1997; 54: 549-568.
- 37) DuBois RN, Gupta R, Brockman BS, Reddy B, Krakow SL, Lazar MA. The nuclear eicosanoid receptor, PPAR γ , is aberrantly expressed in colonic cancers. *Carcinogenesis* 1998; 19: 49-53.
- 38) Lehmann JM, Lenhard JM, Oliver BB, Ringold GM, Kliewer SA. Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma are activated by indomethacin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem* 1998; 272: 3406-3410.
- 39) Saez E, Tontonoz P, Nelson MC, Alvarez JG, Ming UT, Baird SM, Thomazy VA, Evans RM. Activators of the nuclear receptor PPAR-gamma enhance colon polyp formation. *Nat Med* 1998; 4: 1058-1061.
- 40) Lefebvre A-M, Chen I, Desreumaux P, Najib J, Fruchart J-C, Geboes K, Briggs M, Heyman R, Auwerx J. Activation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma promotes the development of colon tumors in C57BL/6J-APC^{MIN}/+mice. *Nat Med* 1998; 4: 1053-1057.
- 41) Arvind P, Papavassiliou ED, Tsioulas GJ, Qiao L, Lovelace CIP, Rigas B. PGE₂ down-regulates the expression of HLA-DR antigen in human colon adenocarcinoma cell lines. *Biochemistry* 1995; 34: 5604-5609.
- 42) Rigas B, Shiff SJ. Is inhibition of cyclooxygenase required for the chemopreventive effect of NSAIDs in colon cancer? A model reconciling the current contradiction. *Med Hypotheses*. In press.
- 43) Shiff SJ, Rigas B. The role of cyclooxygenase inhibition in the antineoplastic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). *J Exp Med* 1999; 190: 445-450.