위암의 화학 예방 요법: 스타틴

최상현, 백광호

한림대학교 의과대학 춘천성심병원 내과학교실

Chemoprevention of Gastric Cancer: Statins

Sang Hyeon Choi, Gwang Ho Baik

Department of Internal Medicine, Hallym University Chuncheon Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

Gastric cancer is one of the leading causes of cancer-related deaths worldwide. Because the gastric cancer-related mortality rate is expected to increase, chemo-preventive strategies for gastric cancer are required. Statins inhibit 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, the enzyme involved in the rate-limiting step in cholesterol synthesis. Several studies have shown that statins have potential protective effects against gastric cancer; however, other studies have reported contradictory results. Therefore, further studies are needed to clarify the role of statins in the chemoprevention of gastric cancer. (**Korean J *Helicobacter Up Gastrointest Res* 2017;17:175-178**)

Key Words: Chemoprevention; Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors; Stomach neoplasms

서론

위암은 우리나라에서 암과 연관된 사망의 주요한 원인으로 2015년 암 사망자 중 남자에서는 전체 암 사망의 11.6%를 차지하여 3위, 여자에서는 10.3%로 3위를 차지했다.¹ 적극적인 치료로 위암의 생존율은 향상되고 있는데 우리나라에서 2001~2005년 동안 발생한 위암의 5년 생존율은 57.7%, 2006~2010년은 68.1%, 2010~2014년은 74.4%로 점차적으로 생존율이 증가되고 있으나 여전히 사회, 경제적 문제가 되고 있다.¹ 그러므로 발생률을 낮추는 예방적 전략이 필요하다. 현재 위암의 화학적 예방을 위한 전략으로 여러 방법이 제시되고 있다. Fukase 등²은 *Helicobacter pylori* 제균 치료를 통해 위암 발생을 낮출 수 있음을 입증했고, 여러 연구에서 아스피린과 non-steroidal anti-inflammatory drugs 사용이 위암 발생을 낮출 수 있음을 입증했다.³⁻⁵ 최근에는 스타틴(statins, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors)과 위암의 예방에 대한 다양한 연구가 진행되고 있다. Shimoyama⁶는 스타틴과 위암의 발병률에는 유의한 연관성이 없음을 메타 분석을 통해 보고했고, Kaye와 Jick,⁷ Vinogradova

등⁸은 장기간 스타틴을 복용하는 것이 위암의 발생률 감소에 유의한 영향을 끼치지 않음을 증례 대조군 연구를 통해 보고했다. 그러나 최근 스타틴의 사용이 위암을 줄일 수 있다는 증례 대조군 연구⁹⁻¹³와 메타 분석^{14,15}이 보고되어 위암 발생에 대한 스타틴의 효과는 서로 상반된 결과를 보고하고 있다(Table 1).⁶⁻¹⁵ 이 종설에서는 스타틴의 약리학적 기전에 대해 살펴보고, 위암 발생에 끼치는 영향에 대해 알아보려고 한다.

본론

1. 스타틴의 약리기전

스타틴은 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) 환원 효소에 대한 경쟁적 길항제로 고콜레스테롤 혈증 치료제에 획기적인 전기를 마련해 준 약물이다. 최초로 개발된 약물은 mevastatin으로 1976년 *Penicillium citrinum*에서 추출되었으며, 그 후 비슷한 구조를 가진 lovastatin이 *Aspergillus terreus*에서 추출되었고, 이 구조를 일부 바꾼 simvastatin, pravastatin이 개발되어 현재까지 사용되고 있다.¹⁶ HMG-CoA 환원 효소는 mevalonate synthesis pathway의 속도 조절 효소로서 이 효소가 억제되면 콜레스테롤 생합성이 저해되고 세포 내 콜레스테롤 농도가 낮아진다. 이에 따라 형질내세망에 있는 단백질 sterol responsive element binding protein이 단백질 분해 효소에 의해서 잘려지고 활성화되어 핵 내로 이동한다. 이

Received: October 1, 2017 Revised: October 30, 2017 Accepted: October 31, 2017

Corresponding author: Gwang Ho Baik

Department of Internal Medicine, Hallym University Chuncheon Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 77 Sakju-ro, Chuncheon 24253, Korea
Tel: +82-33-240-5810, Fax: +82-33-241-8064, E-mail: baikgh@hallym.or.kr

Copyright © 2017 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Studies of Association of Statin with Gastric Cancer

Author (year)	Design	Number of study in meta-analysis, number of population in observational study	Association of statin with gastric cancer
Meta-analysis			
Shimoyama ⁶ (2011)	Observation	6	Negative
Ma et al. ¹⁴ (2014)	Observation	6	Positive
Singh and Singh ¹⁵ (2013)	Observation/RCT	8/3	Positive
Observational study			
Kaye and Jick ⁷ (2004)	Case-control study	4/35	Negative
Vinogradova et al. ⁸ (2011)	Case-control study	1,992/8,279	Negative
Chiu et al. ⁹ (2011)	Case-control study	337/1,348	Positive
Leung et al. ¹⁰ (2013)	Case-control study	6,841/27,364	Positive
Lee et al. ¹¹ (2012)	Case-control study	983/983	Positive
Lai et al. ¹² (2013)	Case-control study	2,048/8,191	Positive
Lin et al. ¹³ (2016)	Case-control study	19,728/19,727	Positive

RCT, randomized controlled trial.

단백이 low-density lipoprotein (LDL) 수용체 유전자의 전사 인자로 작용함으로써, LDL 수용체 합성이 증가되고, LDL의 수용체 매개 세포 내 이입이 증가되므로 혈중 LDL-cholesterol이 제거된다.¹⁶ Mevalonic acid는 콜레스테롤, 돌리콜, 유비퀴논과 같은 이소프레노이드 물질의 생합성의 전구체로 작용하는데, mevalonate로부터 유래된 프레닐 그룹인 farnesyl pyrophosphate (FPP), geranylgeranyl pyrophosphate (GGPP)는 K-Ras, N-Ras, Rho와 같은 다양한 단백질의 필수적인 세포 내 작용을 용이하게 한다.^{17,18} 스타틴은 mevalonate pathway를 억제하며 FPP, GGPP의 생성을 방해하고, 암 세포의 성장을 억제하며 결과적으로 암 세포의 세포자멸사를 유도한다.¹⁹ Lee 등²⁰의 연구에 의하면 저용량 lovastatin을 사용 시 전립선 암 세포에서 RhoA 조절을 통해 세포 주기 중 G1 단계를 정지시키고, 암 세포의 노쇠기가 유도되었다. 또한 스타틴은 proteasome pathway를 억제하는데, p21, p27의 분해를 억제하여 이 물질에 의한 성장 억제 효과를 지속시키며, 암 세포의 유사 분열을 지연시킨다.²¹

2. 스타틴과 위암

1) HMG-CoA 환원 효소와 위암 세포

정상적인 대사 작용의 변화는 암 세포의 전형적인 특징이다. Chushi 등²²은 콜레스테롤 합성을 억제하는 스타틴이 위암 발생을 줄이는 것은, HMG-CoA 환원 효소가 위암의 진행에 중요한 역할을 하기 때문에 이를 억제하는 스타틴이 위암을 줄일 수 있다는 가설을 세웠고, 위암 세포에서의 HMG-CoA 환원 효소의 변화에 대한 연구를 하였다. 30개의 위암 세포와 30개의 정상 세포에서 mRNA 수준에서 HMG-CoA 환원 효소를 비교하였는데, 위암 세포에서 HMG-CoA 환원 효소가 상향 조절되

었음을 확인하였고, protein 수준에서 HMG-CoA 환원 효소를 비교했을 때도 위암 세포에서 더 많이 발현됨을 알 수 있었다. 추가로 HMG-CoA 환원 효소를 과발현시킨 위암 세포에서 크리스탈 바이올렛 염색을 통해 세포 성장 역시 증가된 것을 확인할 수 있었고, Boyden chamber를 사용한 세포 이동 분석을 하였을 때, HMG-CoA 환원 효소를 과발현시킨 위암 세포에서 세포 이동이 증가된 것을 확인할 수 있었다. HMG-CoA 환원 효소를 없앤 위암 세포에서는 세포 성장과 이동이 감소되었다. 이에 HMG-CoA 환원 효소의 과발현이 위암 세포의 성장과 이동을 촉진시킨다는 것을 알 수 있었다. Hedgehog 신호도 활성화시켰으며, 동시에 HMG-CoA 환원 효소를 없앤 경우에 Gli1, Patched1, Cyclin D1 유전자의 발현이 소실되었다. 그리고 Gli1의 발현을 없앤 경우에 HMG-CoA 환원 효소에 의한 위암 세포 성장이 사라졌다. 종합적으로 볼 때 HMG-CoA 환원 효소는 Hedgehog 신호 체계를 통해 위암 세포의 성장을 촉진시키는 것으로 추정되었다. 마지막으로 HMG-CoA 환원 효소가 위암 세포의 종양 형성에 끼치는 영향에 대해 확인하였는데, HMG-CoA 환원 효소를 제거한 위암 세포와 HMG-CoA 환원 효소를 가지고 있는 위암 세포를 각각 누드 마우스에 주입했을 때 HMG-CoA 환원 효소를 제거한 위암 세포를 주입한 경우에 암 세포의 성장이 둔화되었고, 누드 마우스의 생존율이 늘어났다. 이를 통해 HMG-CoA 환원 효소 발현을 제거하면 위암의 종양 형성을 억제함을 알 수 있었다. Yoo 등²³ 위암 세포에서 Hedgehog 신호 체계의 활성화가 흔하게 일어난다고 보고하였는데, Chushi 등의 연구²²에 따르면 Hedgehog/Gli-1 신호 체계가 콜레스테롤 합성과 깊은 연관이 있고, 스타틴과 Hedgehog 신호 체계 억제제인 cyclopamine의 병합 사용이 위암 치료에 효과적일 것으로 추정된다.

2) 스타틴과 *H. pylori* cytotoxin-associated gene A

*H. pylori*는 위장관에 서식하는 그람음성균으로 만성염증, 위궤양, 위암의 발생의 주요 원인이다. *H. pylori*는 운동성이 있어 위의 점막층을 침범할 수 있어 위 상피세포 안에서 생존할 수 있어 숙주의 면역 반응과 항생제 치료를 회피할 수 있다.²⁴ *H. pylori*와 연관된 중요한 병원성 인자로 cytotoxin-associated gene A (cagA)가 있다.²⁵ cag-pathogenicity island는 *H. pylori*의 병원성 결정인자로 세균 IV형 분비계(bacterial type IV secretion system, T4SS) 단백질과 cagA 단백질을 암호화하며, *H. pylori*가 생성한 cagA는 T4SS를 통해 숙주의 위 상피세포 내로 전이된다. 세포 내로 전이된 cagA는 glutamate-proline-isoleucine-tyrosine-alanine 모티프를 인산화시키고, 세포 내의 여러 신호전달경로를 활성화하여 nuclear factor (NF)- κ B를 활성화시키고, interleukin (IL)-8을 분비시키며, 발암현상을 유도한다.²⁶⁻²⁸

*H. pylori*가 세포 내로 이동할 때 콜레스테롤이 풍부한 미세구조(지질 구멍)를 이용하는 것은 잘 알려져 있다.²⁹ 지질 구멍은 콜레스테롤, 인지질, 스핑고지질 등으로 주로 구성되며, 세포막에서 서로 결합하여 단단한 미세구조를 형성한다.³⁰ 콜레스테롤을 저하시키는 약제를 사용함으로써 지질 구멍과 연관된 단백질과 지질의 연결고리를 끊게 되고, 단단한 구조를 비활성화시킬 수 있다.³¹ 그리고 콜레스테롤을 제거하는 것이 cagA와 연관된 병인을 약화시키는 것이 입증되었는데,³² 이를 통해 cagA가 위 상피세포 내로 이동할 때 콜레스테롤에 의존적임을 추측할 수 있다. 추가적으로 세포 내로 이동한 cagA는 포스파티딜세린에 직접적으로 결합함으로써 세포질 막에 부착되는데,²⁹ 이를 통해 *H. pylori*가 cagA의 기능과 병인에 영향을 끼칠 수 있는 막 콜레스테롤을 섬세하게 조정하고 있다는 것을 추측할 수 있다.

Lin 등¹³은 스타틴이 콜레스테롤을 낮춰 *H. pylori* cagA의 세포 내로의 이동과 인산화를 방해하여 *H. pylori*에 의해 유도된 발암현상을 막을 수 있다는 가정하에 실험을 진행하였다. 스타틴이 세포의 콜레스테롤을 낮출 수 있는지 확인하기 위해 심바스타틴으로 처리한 위 상피세포를 분석했는데, 심바스타틴 농도를 0, 10, 25, 50 μ M로 올릴수록 세포의 콜레스테롤이 감소함을 알 수 있었다. 콜레스테롤이 낮게 유지되는 것이 cagA의 세포 내 이동과 인산화에 영향을 끼치는지 알아보기 위해 *H. pylori*에 감염된 정상 위 상피세포와 위암 세포에 심바스타틴 25 μ M를 주입했을 때, 두 세포 모두에서 cagA의 세포 내 이동과 인산화 과정이 감소됨을 알 수 있었다. 마지막으로 NF- κ B의 활성화와 IL-8 생산에 대해 분석했는데, 심바스타틴 25 μ M를 주입한 경우 NF- κ B 활성화와 IL-8 분비량이 모두 감소됨을 알 수 있었다. 실험결과를 토대로 Lin 등¹³은 스타틴

은 *H. pylori*의 성장을 방해하는 것이 아니라 숙주세포에서 cagA의 작용을 방해함으로써 *H. pylori*에 의한 염증반응을 줄여 발암효과를 없앨 수 있다고 결론지었다.

결론

최근 스타틴이 위암 예방에 효과가 있다는 증례 대조군 연구⁹⁻¹³와 메타 분석^{14,15}이 보고되었지만 어떠한 스타틴을 얼마나 오랫동안 사용해야 위암 예방 효과가 있는지에 대해서는 밝혀진 바가 없다. 그리고 현재까지는 잘 구성된 통제 임상시험(randomized controlled trial)은 없는 실정이다. 스타틴과 위암에 대한 보다 체계적인 다기관 연구가 필요하며, 특히 위암의 유병률이 높은 우리나라의 경우 적합한 연구 여건을 갖고 있으므로 좋은 연구결과를 기대해 볼 수 있을 것이다.

Lee 등¹¹에 의해 최근 우리나라에서 진행되었던 증례 대조군 연구에서 당뇨병이 있는 위암 환자 983명과 당뇨병이 없고 위암은 없는 통제군 983명을 비교 시, 다변량 분석에서 스타틴 사용 시 위암의 발생이 유의하게 낮음을 확인할 수 있었다(odds ratio, 0.21; 95% confidence interval, 0.16~0.28; $P < 0.0001$). Insulin-like growth factor (IGF)-1과 insulin 신호경로가 암 세포 성장에 중요한 역할을 하며 특히 당뇨병의 위험도와 암 발생에 양의 상관관계가 있다.³³ 스타틴이 IGF-1에 의존적인 전립선암 등에서 항암 효과의 가능성이 있음에 착안하여,³⁴ 특히 당뇨병이 있는 위암 환자에서 스타틴이 IGF-1 경로에 영향을 끼쳐 항암 효과를 나타낼 것이라는 가정하에 연구가 진행되었고, 위암 발생을 낮추는 것이 확인되었다. 이렇듯 스타틴이 위암 예방에 효과적일 것이라고 생각되는 특정 그룹에 대한 보다 체계적인 다기관 연구가 진행된다면 보다 더 좋은 결과를 기대해 볼 수 있을 것이다.

REFERENCES

1. Cancer Statistics [Internet]. Goyang: National Cancer information Center [cited 2016 Nov 21]. Available from: http://www.cancer.go.kr/mbs/cancer/subview.jsp?id=cancer_040302000000.
2. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:392-397.
3. Abnet CC, Freedman ND, Kamangar F, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, Schatzkin A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastric and oesophageal adenocarcinomas: results from a cohort study and a meta-analysis. *Br J Cancer* 2009;100:551-557.

4. Epplein M, Nomura AM, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of gastric adenocarcinoma: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol* 2009;170:507-514.
5. Yang P, Zhou Y, Chen B, et al. Aspirin use and the risk of gastric cancer: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2010;55:1533-1539.
6. Shimoyama S. Statins and gastric cancer risk. *Hepatogastroenterology* 2011;58:1057-1061.
7. Kaye JA, Jick H. Statin use and cancer risk in the General Practice Research Database. *Br J Cancer* 2004;90:635-637.
8. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Exposure to statins and risk of common cancers: a series of nested case-control studies. *BMC Cancer* 2011;11:409.
9. Chiu HF, Ho SC, Chang CC, Wu TN, Yang CY. Statins are associated with a reduced risk of gastric cancer: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2098-2103.
10. Leung HW, Chan AL, Lo D, Leung JH, Chen HL. Common cancer risk and statins: a population-based case-control study in a Chinese population. *Expert Opin Drug Saf* 2013;12:19-27.
11. Lee J, Lee SH, Hur KY, Woo SY, Kim SW, Kang WK. Statins and the risk of gastric cancer in diabetes patients. *BMC Cancer* 2012;12:596.
12. Lai SW, Liao KF, Lin CY, Lin CL, Sung FC. Statins on the risk of gastric cancer: a population-based observation in Taiwan. *Am J Gastroenterol* 2013;108:147-149.
13. Lin CJ, Liao WC, Lin HJ, et al. Statins attenuate *Helicobacter pylori* CagA translocation and reduce incidence of gastric cancer: in vitro and population-based case-control studies. *PLoS One* 2016;11:e0146432.
14. Ma Z, Wang W, Jin G, Chu P, Li H. Effect of statins on gastric cancer incidence: a meta-analysis of case control studies. *J Cancer Res Ther* 2014;10:859-865.
15. Singh PP, Singh S. Statins are associated with reduced risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2013;24:1721-1730.
16. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:431-438.
17. Danesh FR, Sadeghi MM, Amro N, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitors prevent high glucose-induced proliferation of mesangial cells via modulation of Rho GTPase/p21 signaling pathway: implications for diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:8301-8305.
18. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1712-1719.
19. Wong WW, Dimitroulakos J, Minden MD, Penn LZ. HMG-CoA reductase inhibitors and the malignant cell: the statin family of drugs as triggers of tumor-specific apoptosis. *Leukemia* 2002;16:508-519.
20. Lee J, Lee I, Park C, Kang WK. Lovastatin-induced RhoA modulation and its effect on senescence in prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;339:748-754.
21. Shibata MA, Kavanaugh C, Shibata E, et al. Comparative effects of lovastatin on mammary and prostate oncogenesis in transgenic mouse models. *Carcinogenesis* 2003;24:453-459.
22. Chushi L, Wei W, Kangkang X, Yongzeng F, Ning X, Xiaolei C. HMGR is up-regulated in gastric cancer and promotes the growth and migration of the cancer cells. *Gene* 2016;587:42-47.
23. Yoo YA, Kang MH, Kim JS, Oh SC. Sonic hedgehog signaling promotes motility and invasiveness of gastric cancer cells through TGF-beta-mediated activation of the ALK5-Smad 3 pathway. *Carcinogenesis* 2008;29:480-490.
24. Lu H, Yamaoka Y, Graham DY. *Helicobacter pylori* virulence factors: facts and fantasies. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:653-659.
25. Hatakeyama M. Linking epithelial polarity and carcinogenesis by multitasking *Helicobacter pylori* virulence factor CagA. *Oncogene* 2008;27:7047-7054.
26. Segal ED, Cha J, Lo J, Falkow S, Tompkins LS. Altered states: involvement of phosphorylated CagA in the induction of host cellular growth changes by *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:14559-14564.
27. Brandt S, Kwok T, Hartig R, König W, Backert S. NF-kappaB activation and potentiation of proinflammatory responses by the *Helicobacter pylori* CagA protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:9300-9305.
28. Ohnishi N, Yuasa H, Tanaka S, et al. Transgenic expression of *Helicobacter pylori* CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:1003-1008.
29. Murata-Kamiya N, Kikuchi K, Hayashi T, Higashi H, Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* exploits host membrane phosphatidylserine for delivery, localization, and pathophysiological action of the CagA oncoprotein. *Cell Host Microbe* 2010;7:399-411.
30. Ikonen E. Roles of lipid rafts in membrane transport. *Curr Opin Cell Biol* 2001;13:470-477.
31. Simons K, Toomre D. Lipid rafts and signal transduction. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2000;1:31-39.
32. Lai CH, Wang HJ, Chang YC, et al. *Helicobacter pylori* CagA-mediated IL-8 induction in gastric epithelial cells is cholesterol-dependent and requires the C-terminal tyrosine phosphorylation-containing domain. *FEMS Microbiol Lett* 2011;323:155-163.
33. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2008;8:915-928.
34. Sekine Y, Furuya Y, Nishii M, Koike H, Matsui H, Suzuki K. Simvastatin inhibits the proliferation of human prostate cancer PC-3 cells via down-regulation of the insulin-like growth factor 1 receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;372:356-361.