

혈관신생억제를 통한 종양치료의 한의학적 고찰

최우진, 송기철, 최병렬, 이용연, 서상훈, 유화승, 조정효, 이연월, 손창규, 조종관

대전대학교 부속한방병원 내과

Study on the Anti-angiogenic Therapy to Cancer disease with Oriental medicine

Woo-Jin Choi, Kee-Cheol Song, Byung-Ryel Choi, Yong-Yeon Lee, Sang-Hoon Seo,
Hwa-Seung Yoo, Jung-Hyo Cho, Yeon-weol Lee, Chang-Gyu Son, Chong-Kwan Cho

Internal medicine Oriental medical hospital of Daejeon Univ.

Angiogenesis is a fundamental process in reproduction and wound healing. Under these condition, neovascularization is tightly regulated. Unregulated angiogenesis may lead to several angiogenic diseases, and is thought to be indispensable for solid tumor growth and metastasis. The construction of new vascular network is a multistep cascade involving basement membrane degradation, endothelial cell proliferation, endothelial cell migration, and tube formation. Newly reported anti-angiogenic agents in oriental medical field have targeted both specific and multistep stages in the angiogenic process. From recent approach in oriental medical field with several herb medicines including activating blood flow and removing blood stasis medicine(活血化瘀藥), it may be possible in the future to develop specific anti-angiogenic agents that offer a less toxic potential therapy for cancer and angiogenic disease.

Key Word : Angiogenesis, tumor growth, metastasis, endothelial cell,

I. 緒 論

혈관신생(angiogenesis)은 종양에 있어서 종양세포나 주위의 기질로부터 angiogenic factor들의 생산 및 배출로 내피세포가 활성화되어 종양의 혈관분포가 풍부해지는 일련의 복잡한 과정이다. 대부분의 고형암이 많은 수의 매우 투과성이 높은 혈관을 가지고 있다는 것은 오래동안 인식되어 온 사실이지만 이러한 혈관들이 종양을 자라게 하는데 있어서 얼마나 중요한지에 대해서는 일반적으로 알려져 있지 않았다¹. 1971년 Folkman이 고형종양의 성장에는 적절한 혈액공급이 필수적이며 따라서 혈관신생억제이라는 전략이 종양치료에 호

과적이라는 제안을 하였다². 이후 종양연구에 있어 가장 전망이 밝으며 또한 심도있게 연구되는 분야의 하나는 종양혈관신생을 저해할 수 있는 제제를 개발하는 것이 되었다. 신생혈관 억제제는 전통적인 화학요법에 비해 정상조직에는 독성을 나타내지 않고 새로운 혈관의 형성이 필요한 암조직을 선택적으로 공격할 수 있으며 다양한 암에 적용될 수 있다는 장점이 있다.

한의학에서 암의 병기는 氣滯血瘀, 痰結濕聚, 熱毒內纏, 氣血虧虛, 經絡瘀阻 등으로 설명하고 있으며³ 특히 종양의 혈관신생에 관하여 氣滯血瘀의 병기를 중심으로 인식하여 최근에 신생혈관억제에 관하여 活血化瘀 약물을 비롯하여

활발한 연구가 진행중이다^{4,5}. 여기에서 저자는 혈관신생과정의 최근까지의 이론과 종양의 성장과 전이에 효과를 미치는 데에 관한 기존의 연구 활동들을 살펴보고 이를 바탕으로 한의학에서 전통적으로 사용하고 있는 약재중에서 혈관신생억제작용을 가진 약물에 대한 연구전망에 대해 논의하고자 한다.

II. 本論 및 考察

1. 생리적인 혈관신생

혈관신생(angiogenesis)은 기존에 존재하고 있는 혈관으로부터 새로운 혈관들이 뻗어나오는 것을 특징으로 하는 혈관의 재구성과정이다. 생리적으로는 배아 발생, 황체형성 그리고 배아착상에서 활성화되며 성인에게 있어서는 여성 생식기관, 상처의 치유 그리고 조직재생

에도 혈관신생과정이 관여한다¹⁰.

(1) 혈관신생과정

혈관신생은 주로 vascular endothelial growth factor(VEGF)와 fibroblast growth factor(FGF)에 의해 자극된다. 이 자극에 대한 반응으로 matrix metalloproteinase(MMP)와 같은 protease에 의해 연접한 교원질이나 세포의 기질이 퇴화되어 기존에 있던 혈관으로부터 내피세포들이 혈관신생 자극이 있는 곳으로 이동 및 증식을 하게 된다¹¹. 이때 새롭게 생긴 혈관위의 내피세포에서만 선택적으로 표현되는 $\alpha_v\beta_3$ 같은 integrin에 MMP-2가 결합되어 MMP-2가 매개형 기질퇴화가 일어난다. 내피세포의 증식과 이동뒤에는 혈관의 내강이 형성되기 시작하는데 여기에 세포-세포사이의 접촉에 필요한 E-selectin 이 이용된다¹². 일단 작은 혈관이 생성된 후에는 간엽세포들은 평활근 세포양 pericyte로 분화되어 새로 형성된 혈관주위를 둘러싸 안정하게 만들어 이미 형성된 작은 혈관들을 퇴화되지 않도록 하지만 pericyte로 둘러싸이지 않은 혈관들은 불안정하여 점차 쇠퇴된다¹³.

(2) 혈관신생의 조절

새로운 모세혈관을 형성하기 위해서는 먼저 존재하고 있는 내피세포들이 연접하고 있는 기저막을 쇠퇴시킨후 인접조직의 기질속으로 침투해야 한다. 이렇게 내피세포가 침투하고 이동하는 데는 PA system(Plasminogen activator)과 MMP(Matrix metalloproteinase)의 상호협조작용이 필요하다¹⁴. 또한 정상시에 PA들과 MMP들은 그들의 억제제들과 함께 분비되어 국소적인 단백질을 용해를 엄격하게 조절하고 있다. 그

러나 종양이 성장하고 전이하는 동안에는 이런 조절이 불가능해진다¹⁴. 과도한 MMP 활동이 대장직장, 폐, 유방, 위, 자궁경부, 유방, 전립선암 그리고 악성 신경교아세포종에서 발견되고 있다. 그리고 이러한 많은 연구들에서 MMP의 양과 종양의 예후와의 상관관계가 발견되고 있다¹⁵.

세포의 기질을 protease로 쇠퇴시킨 후엔 활성화된 내피세포는 쇠퇴되어 있는 기질쪽으로 이동하기 시작한다. 이후 내피세포들은 여러 성장인자들의 자극을 받아 증식하게 된다. 이때 필요한 혈관신생유도물질들을 세가지로 분류하는데 첫째, VEGF계와 angiopoietin으로 특이적으로 내피세포에만 작용한다. 둘째, FGF-2같이 내피세포를 포함한 광범위한 세포들에 직접 작용하는 molecule로 여러 cytokine, chemokine 그리고 angiogenic enzyme 들이 있다. 셋째, 간접작용하는 molecule로 tumor necrosing factor- α (TNF- α), transforming growth factor- β (TGF- β)는 macrophage, endothelial cell, tumor cell 들로 하여금 직접작용하는 molecule들을 배출함으로써 간접적인 효과를 나타낸다¹⁵.

내피세포들의 침투, 이동 그리고 증식에는 혈관신생유도물질외에도 growth factor, receptor 뿐만 아니라 cell adhesion molecule(CAM) 또한 필요하다¹⁶. 혈관신생의 초기단계에서 내피세포들이 이웃 세포들과 떨어져서 연접하고 있는 조직속으로 침투하는 동안 내피세포와 세포외기질간의 상호작용은 CAM인 integrin에 의해 매개된다. 또한 모세혈관 lumen을 형성에 필요한 loop 형성과정도 세포-세포, 세포-세포의 기질의 상호작용이 필요하다¹⁶. 이러한 CAM에는 생리화학적으로나 구조

적으로 구분되는 selectin, immunoglobulin supergene family, cadherin, integrin이 있으며 이들 모두는 혈관신생에 관여한다¹⁶. 특히 $\alpha_v\beta_3$ 은 vitronectin, laminin, vWF, fibrinogen, denatured collagen 같은 Arg-Gly-Asp(RGD) sequence를 가진 다수의 단백질들에 대한 수용체인데 MMP-2와의 결합은 RGD sequence와 관계없이 이루어져 내피세포위에서만 국한된 MMP-2 매개형 기질퇴화가 일어나게 된다¹⁷.

2. 병리적인 혈관신생

혈관신생은 병리적으로 종양의 성장과 전이, 심근허혈·망막병증을 비롯한 허혈성 심혈관질환, 만성염증에서 일어난다¹⁸. 여기에서는 주로 종양을 중심으로 하는 병리적인 혈관신생에 대해서 살펴보겠다.

3. 종양과 혈관신생

(1) 종양성장과 혈관신생

혈관신생(angiogenesis)은 종양의 성장과 진행에 필수적이다. 고형종양의 발생과정에서 최초의 세포들은 확산에 의해 영양분을 섭취하고 대사 후 찌꺼기들을 배출할 정도의 작은 크기까지는 급속도로 세포분열을 진행한다. 그러나 확산에 의해서만 대사를 진행하기에 영양공급은 표면적에 비례하여 이루어지지만 소비는 부피에 비례하여 이루어진다. 따라서 특정크기(약 2mm; in situ carcinoma)가 되면 더 이상 자라지 못하게 된다¹⁸. 25년전 토끼의 각막을 각막에 종양조직을 이식하는 실험에서, 종양이식편의 성장속도가 새로 형성된 혈관이 이식종양조직에 다다른면 그 성장속도가 일차함수형태에서 지수함수형태로 급격히 빨라진다는 것을 밝혀내었

다. 즉 종양이식편의 "혈관신생성 전환 (angiogenic switch)"이 일어난다¹⁹. 혈관신생은 종양세포에 영양분과 산소를 공급할 뿐 아니라 종양세포에 의해 생성된 배출물들을 제거하는 역할도 한다. FGF-2나 VEGF같은 grow factor와 저산소상태가 angiogenic process를 시작시키는 주된 요인이 되는데 중간에 hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α)가 매개되어 VEGF와 그의 receptor를 유도한다²⁰. 또한 몇가지 oncogen 즉 *v-ras*, *K-ras*, *v-raf*, *src*, *fos* 그리고 *v-yes* 들은 VEGF 같은 angiogenic factor를 상승시키고 cytokine 들과 proteolytic enzyme 들을 상승시킨다²¹. 더욱이 내피 세포들은 종양성장촉진인자인 FGF-1, FGF-2들을 생산함으로써 종양세포들과 직접적으로 연락하여 종양세포들과 내피세포들은 상호교환을 통해 서로 이득을 주게 된다²².

혈관신생전단계의 무혈관성 종양 (avascular tumor)은 몇 개월에서 수년 동안 휴면상태(dormancy)로 남아 있는다. 휴면상태(dormancy)라는 용어가 이러한 종양에 사용되어 졌을지라도, 이러한 종양에 있어 세포분열의 정도는 실제적으로 빠르게 확장하고 있는 종양의 정도와 같다. 다른 점은 다만 휴면상태의 무혈관 종양들은 자가살해 (apoptosis) 하는 세포들의 숫자를 늘려 간다는 것이다²³.

(2) 종양전이와 혈관신생

고도로 발달된 혈관을 가지게 된 종양은 이보다 덜 발달된 혈관을 가지고 있는 종양보다 더욱 높은 빈도로 전이될 수 있는 가능성을 갖는다. 가장 중요한 방식은 종양세포에게 가장 효과적인 탈출구를 제공함으로써 혈액의 흐름속으로 들어가게 하는 것이다²⁴. 또한 형성

된 전이의 숫자는 일반적으로 떨어져 나온 종양세포의 숫자와 비례한다. 결론적으로는 종양의 혈관신생감소는 순환 혈액으로의 떨어져 나오는 종양세포의 숫자의 감소를 가져오며 전이성 군체 (colony)의 숫자의 감소도 가져온다¹.

(3) 전이잠재성 표지자로의 혈관신생
혈관신생은 인간 종양의 결과에 영향을 주는 것으로 알려져 왔다. 몇몇 연구에서는 angiogenic factor와 재발, 전이 그리고 인간 종양에 대하여 나쁜 예후에 관한 상관관계가 나타나고 있다. 높은 수준의 angiogenic factor 인 bFGF를 자신의 원발성 종양에서 가지고 있는 신장암 환자들은 낮은 수준의 bFGF를 가지고 있는 환자들보다도 나쁜 생존율을 가지고 있으며, 이로부터 bFGF로 기인된 혈관신생의 증가는 곧 전이 가능성을 높여 결국 생존율의 감소를 시사한다²⁵. 더욱이, 다종의 angiogenic factor들을 생산하는 종양들에서는 원발성 종양의 확장정도가 증가된다²⁶.

혈관신생과 종양전이사이의 가장 유력한 상관관계로 인간 유방암 환자에서 혈관의 밀도(높은 잠재력을 가진 범위 내에서 혈관의 수: number of vessels per high powered field)와 전이경향과의 상관관계가 나타났다²⁷. 이 연구가 암 시하는 것은 유방암에서 혈관의 밀도는 독립적인 예후변수로서 사용할 수 있다는 것이다.

3. 혈관신생 억제를 통한 종양치료

모세혈관이나 큰 혈관에서 분리된 내피세포를 이용한 in vitro 연구를 통해 혈관신생의 대부분의 분자 생물학적인 관찰이 이루어졌다. 또한 내피세포의 증식, 이동 그리고 분화 같은 대부분의 혈관신생의 단계들이 in vitro model을

통하여 분석될 수 있었다²⁸. 그러나 anti-angiogenic agent 들에 대한 잠재성을 확인하는데는 in vivo model이 필수적인데 여기에는 chick chorioallantoic membrane(CAM), rabbit cornea assay, sponge implant model, matrigel plug model 등이 있다²⁹. 한편 최근에는 화합물이 혈관신생단계의 개개의 어떤 단계에 특이적인 효과를 나타내는가에 관한 연구에 초점이 맞춰지고 있다¹⁵. 이에 따라 국내 한약재를 이용한 연구에서도 초기 특정 assay만을 통한 연구로부터 유망한 한약재들이 어느단계에서 효과를 나타내는가에 대한 연구도 활발히 진행중이다.

(1) Cell의 침투성 운동성 그리고 부착성에 대한 억제

1) MMP 에 대한 억제

최근에 MMP-2의 non-catalytic fragment 인 내인성의 PEX라는 물질이 MMP-2가 integrin $\alpha_3\beta_1$ 에 부착하는 것을 방해하여 세포표면 전체에 걸쳐 이 효소의 활동을 억제하여 혈관신생을 억제한다고 보고되고 있다³⁰. PEX와 다른 내인성 MMP 억제제들 (TIMP-1, 2, 3, 4)의 발견에도 불구하고 내인성 억제제라는 한계성 때문에 최근의 연구는 합성의 그리고 경구적으로 유용한 억제제에 집중되어 왔다. 이런 억제제에는 Batimastat, marimastat, AG-3340, 그리고 Neovastat 등이 있다¹⁵.

2) Cell adhesion molecule 의 억제
integrin $\alpha_3\beta_1$ 는 정상시의 자극되지 않은 내피세포 또는 다른 종류의 세포에서는 발현되지 않으며 활성화된 내피세포의 세포표면에만 선택적으로 발현되어 RGD sequence를 가진 세포 밖

물질들과 부착할 수 있는 부착수용체가므로 혈관신생억제치료의 접근대상이 되어왔다¹⁷. 따라서 RGD sequence를 가지고 있는 $\alpha_5\beta_3$ 길항제나 anti- $\alpha_5\beta_3$ antibody 들이 $\alpha_5\beta_3$ 를 경유한 signal을 차단하여 내피세포의 apoptosis를 유도한다. 이런 종류로는 2단계의 임상시험 단계중인 LM609가 있다¹⁷.

(2) 활성화된 내피세포의 억제제

1) 내인성 억제제

내인성 혈관신생 억제제들이 발견되어 있지만 그중에서 TSP-1가 정상세포들에서 생산되는 가장 주요한 억제제이다¹⁸. 이것은 종양억제 유전자 p53에 의하여 조절된다. 이외에도 LLC를 가지고 있는 쥐의 혈청과 체액에서 발견되어 내피세포의 ATP syntase에 결합하여 ATP 합성을 억제하여 내피세포의 증식을 억제시키는 angiostatin을 비롯하여 혈관내피세포종(hemangi endothelioma)에서 유래되어 특이적으로 내피세포의 이동을 억제시키고 종양의 apoptosis의 비율을 높인 endostatin이 있다^{12, 33}.

2) 합성복합물

곰팡이 항생제인 fumagillin 이 잠재적인 혈관신생 억제제라는 Ingber 등³⁴의 초기 관찰로부터, fumagillin의 합성유사체(synthetic analog)에 대한 관련된 항혈관신생 테스트가 실시되었다. 이 유사체들 중에서 TNP-470은 개발된 다른 어떤 항혈관신생억제 복합물보다도 더욱 광범위하게 인간에게 시도되어 왔다¹. 이 약제는 원발성 항종양치료와 다른 치료에 대한 후속조치로 사용 중에 있다.

(3) Angiogenic growth factor 또는 그들의 receptor들을 방해하는 화합물

혈관신생과정에서 관여되는 여러 growth factor중에 종양의 혈관신생을 위해서는 VEGF와 FGF-2가 가장 중요한 매개체로 여겨진다. 따라서 이러한 growth factor의 생산과 분비 또는 그들의 수용체를 차단하는 여러 방법들이 개발되어왔다. VEGF를 목표로 하여 anti- VEGF antibody, soluble VEGF receptor 또는 negative Flk-1을 사용하여 동물모델에서 혈관의 밀도를 감소시키고 여러 종양의 성장을 감소시켰다^{35, 37}.

1.수용체의 신호전달을 방해하기위해 tyrosine kinase receptor에 대한 용해도가 좋은 저분자량의 억제제가 합성되었다. 이것들은 수용체 gene들을 번갈아 splicing 하는 방법으로 고안되었다. 임상시험에 들어간 첫 번째 수용체 길항제가 SU5416 이었으며 이것은 VEGF가 유도하는 Flk의 인산화를 차단하여 내피세포로 하여금 apoptosis를 유도시킨다³⁸. FGF-2가 매개된 혈관신생을 차단하기 위하여 사용되는 약제들은 heparin과 유사하거나 heparin과 결합한다.이것은 FGF-2의 내피세포에 대한 작용이 엄격하게 세포의 heparin의 농도에 의존하므로 FGF-2에 대한 angiogenic activity는 외부에서 투입된 heparin 유도체에 의해 조절될 수 있다. 이런 물질로 IFN- α 가 있는데 청소년기에 위협적인 혈관종을 치료하는데 유망한데 이것은 FGF-2의 발현을 하향 조절시켜서 일어난다³⁹.

4. 종양혈관신생의 한의학적 고찰

한의학 고대 문헌중 암 발생과 연관하여 《內經》⁴⁰에는 “血氣稽留不得行故宿昔而成積矣”라 하여, 血瘀가 오래되

어 “積” 즉 腫塊가 內部에 形成된다고 하였고, 《醫林改錯》⁴¹에는 “肚腹結塊, 必有形之血也, 血受寒則凝結成塊, 血受熱則煎熬成塊, ……血府, 血之根本, 瘀則殞命”이라 하여 암형성 과정에 있어서의 瘀血병리를 주장하였다. 또한 혈관신생과정중 여러 가지 cell adhesion molecule들이 관여하여 내피세포로 하여금 부착을 쉽게 하는 점 그리고 혈액의 응고과정에서 중요한 cell adhesion molecule인 integrin을 사용하여 vWF를 통해 혈소판들을 혈관내피세포에 부착하고 이차적으로 섬유원을 부착시키는 과정과 유사한 점에서 혈관신생과 한의학적으로 瘀血과 유사한 응고과정과의 상관관계를 생각할 수 있다⁹. 또한 임상적으로 암환자에게서 자주 出血, 固定疼痛, 舌紫, 瘀斑이 나타나는 등 瘀血의 증상이 많이 나타난다.

5. 한약재를 이용한 최근의 연구상황

최근에 종양의 혈관신생을 瘀血의 병리로 인식하고 活血化瘀藥인 桂枝, 鬱金, 立安散, 活絡效靈丹을 사용한 연구에서 이 약물들이 혈관신생을 일으키는 세포의 $\alpha_5\beta_3$ 를 경유한 signal을 차단을 통해 apoptosis를 유발하고 혈관신생 초기단계의 MMP-9과 uPA의 발현을 저해하며 세포부착에 필요한 LFA-1 및 ELAM-1 와 같은 integrin 억제하는데 효과가 있다는 보고가 있다⁵⁹. 또한 김 등⁴²은 MMP mRNA의 발현을 억제시키는 약물로 항암단을 보고한 바가 있으며 또한 배⁴³는 여러 한국산 식물자원들을 가지고 tube-like formation assay를 통해 약제들을 검색한 결과 등촌과 쪽동백이 세포성장은 저해하지 않으면서 강한 튜브형성 억제효과를 나타내었다(Table 1).

Table 1. Inhibitors of angiogenesis in oriental medicine

Inhibitor	Mechanism of action	Reference
HAD	↓ MMP activity	42
桂枝,	↓ EC adhesion, proliferation ↓ EC apoptosis ↓ MMP activity ↓ uPA activity ↓ $\alpha_v\beta_3$ expression	5-8
鬱金,		
立安散		
活絡效靈丹		

III. 結論 및 展望

최근 많은 종류의 화학요법제들이 암을 치료하기 위해 사용되고 있으나 불행하게도 투여 및 흡수과정과 종양세포에 대한 선택성이 떨어지는 문제점으로 인해 정상조직에도 많은 피해를 입히고 있다. 특히 이런 화합물들의 작용에 가장 주요하게 문제가 되는 것은 약제 내성이다. 이것은 종양세포라는 접근 대상이 유전자적 불안정성, 이질성 그리고 돌연변이로 인하여 쉽게 변화하기에 약제 내성을 가진 종양세포가 과도하게 증식하게 된다^{44, 45}. 그러나 혈관신생억제치료는 목표를 종양세포가 아닌 내피세포로 하고 있기 때문에 여러 가지 잇점이 있다. 첫째, 내피세포는 유전적으로 안정되어 있으며 균질하여 자연적으로 돌연변이가 일어날 가능성이 적고 둘째, 종양혈관내피세포는 안정상태의 내피세포보다 순환이 50배나 빠르고 integrin, E-selectin, Tie, VEGF 수용체 같은 특이한 표지자들을 표현하고 있으므로 전신적인 투여로도 목표에 쉽게 도달할 수 있다. 그러므로 항혈관신생 치료법은 약제내성을 나타내지 않으며 장기간 지속적으로 미세전이종양들이 급격한 성장으로 접어드는 것을 방지하는 것을 목표로 사용할 수 있다⁴⁵. 특히 최근연구의 진전은 혈관신생과 관련된 측정가능한 변수들을 양적으로 평가할 수 있게 된 것에 있다, 이것은 내피세포의 특이적인 표지자인 vWF,

CD31, CD34 의 조직학적 정량화와 color doppler나 핵 자기공명을 이용한 혈액의 흐름을 측정할 수 있게 된 것에 있다⁴⁴.

하지만 초기의 유망하리라 여겼던 내인성제제들에 대한 임상시도에 있어 여러 가지 문제점들이 발견되었다. 첫째, 지속적으로 사용해야만 하는 하는 항혈관신생 약물단백질 치료는 어쩌면 환자의 나머지 생애동안 계속해서 치료가 이어져야할 수도 있으며 또한 이로 인한 경제적 부담도 크다. 둘째, 유망한 거의 모든 내인성 제제들은 주사제로 투여되어야 하며 짧은 반감기로 인하여 하루에 수회까지 투여되어야만 한다. 셋째, 대부분의 항혈관신생제제들이 항종양효과를 얻기 위해서는 수 그램까지의 많은 용량이 투여되어야 하며 넷째, 내인성 제제들이 대부분 독성이 없을 수도 있지만 상용화될 제제들은 미생물에서 만들어질 재조합 단백질이기에 독소나 감염입자에 의해 오염될 경우 인체에 해를 미칠 수도 있다. 따라서 기존치료법과의 복합치료, 유전자 치료 또는 더욱 유망한 작용을 할 가능성이 있는 합성물 및 천연물에서 혈관신생억제제를 찾고자 하는 연구가 활발히 진행중이다⁴⁶.

이에따라 한의학계에서는 항종양효과 있는 活血化癥 약물들을 중심으로 혈관신생억제작용에 관한 연구가 활발하게 진행중이다^{48, 49}. 하지만 活血化癥 약물들을 조사대상으로 선정함에 있어서

약간의 문제점이 제기될 수 있는데, 혈관신생 초기단계에서의 항응고과정에 필요한 PA system(plasminogen activator)의 이용되고 혈관신생에 중요한 growth factor인 FGF-2의 작용에 heparin이 필요하다는 점에서 혈관신생과정이 活血化癥약물이 가지는 항응고과정과 유사하다⁹. 따라서 혈관신생은 응고과정과 상반되는 면이 있어 活血化癥 약물이 오히려 혈관신생을 조장시킬 가능성도 있으리라 사료된다. 하지만 辨證施治에 의하여 출혈의 원인을 瘀血로 보고 活血化癥약물을 사용할 수도 있으며 또한 여러실험 연구에서도 活血化癥제에 대한 혈관신생억제제로서의 유망성이 제시되고 있으며 아울러 活血化癥제의 혈액순환개선작용, 항염증작용, 면역기능 조절작용 등으로 인해 국소적인 혈관신생인자들의 분포를 상대적으로 조절하여 혈관신생을 억제할 수 있으리라 사료된다⁹. 한편 혈관신생과정에서 여러 염증세포들이 동원된다는 점에 착안하여 活血化癥제 만큼이나 한방중양 치료에 광범위하게 사용되고 있는 清熱解毒 약제들에 대한 혈관신생억제제로의 가능성이 제기될 수 있다.

한약제들 중에서 혈관신생억제제로 유망한 약제들의 검색을 위하여 최근에 진행되고 있는 바와 같이, 기존의 몇가지 약물에 대한 단순 assay효과분석에서 탈피하여 광범위하게 여러 한약제들을 이용해 특정 assay로 효과를 비교 screening하고 그중 유망한 약제들을 선정하여 혈관신생 각단계들에 대한 개개의 영향을 검색하여 임상실험에까지 이어져 기존에 개발된 신약들과 용량 및 경제성 등에서 비교우위를 보인다면 중양치료에 하나의 치료방법으로 한약을 이용한 신약개발에 다다를 수 있으리라 사료된다.

参考文献

- Bruce R. Zetter, PhD, Angiogenesis and Tumor Metastasis, *Annu. Rev. Med.* 1998; 49:407-24.
- Ide AG, Baker NH, Warren SL. Vascularization of the Brown-Pearce rabbit epithelioma transplant as seen in the transparent ear chamber. *Am. J. Roentgenol.* 1939;42:891-99.
- Folkman, J., Tumor angiogenesis therapeutic implications. *New Eng. J. Med.* 1971;18: 1182-1186.
- 최승훈, 동의종양학, 행림출판사, 서울, 32-38.
- 姜珣熙: 桂枝가 Angiogenesis 억제기전에 미치는 영향, 서울, 경희대학교 대학원 석사, 1998.
- 成熙根: 鬱金이 Angiogenesis 억제기전에 미치는 영향, 서울, 경희대학교 대학원 석사, 1998.
- 李紀龍: 立安散이 Angiogenesis 억제기전에 미치는 영향, 서울, 경희대학교 대학원 박사, 1998.
- 羅琪煥: 活絡效靈丹이 Angiogenesis 억제기전에 미치는 영향, 서울, 경희대학교 대학원 박사, 1998.
- 李淵月, 活血化癥法の活用을 통한 腫瘍轉移 抑制에 관한 研究, 大田大學校大學院, 박사중간 1999.
- Michael Klagsbrun, Marsha A Moses, *Molecular angiogenesis, Chemistry & Biology* August 1999, 6:217-224
- Moses, M.A. The regulation of neovascularization in matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Stem Cells* 1997;15:180-189.
- Nguyen, M., Folkman, J. & Bischoff, J. 1-Deoxymannojirimycin inhibits capillary tube formation in vitro. Analysis of N-linked oligosaccharides in bovine capillary endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 1992;267:26157-26165.
- Benjamin, L.E., Hemo, I. & Keshet, E.. A Plasticity window for blood vessel remodeling is defined by pericyte coverage of the perfused endothelial network and is regulated by PDGF-B and VEGF. *Development* 1998;125:1591-1598.
- Mignatti P, Rifkin DB. Plasminogen activators and matrix metalloproteinases in angiogenesis. *Enzyme Protein* 1996;49:117-37.
- Sandra Liekens, Erik De Clercq, Johan Neyts, Angiogenesis: regulators and clinical applications, *Biochemical Pharmacology* 61 2001;253-270.
- Bischoff J. Cell adhesion and angiogenesis. *J. Clin Invest* 1997;100: 837-9.
- Eliceiri BP, Cheresh DA. The role of v integrins during angiogenesis: insights into potential mechanism of action and clinical development. *J. Clin Invest* 1999;103:1227-30.
- Sutherland, R.M. Cell and environment interactions in tumor microregions: The multicell spheroid model. *Science* 240 1998;177-184.
- M.A. Gimbrone Jr, R.S. Cotran, S.B. Leapman, J. Folkman, Tumor growth and neovascularization: an experimental model using the rabbit cornea, *J. Natl. Cancer Inst.* 52 1974;413-427.
- Carmeliet P, Dor Y, Herbert J-M, Fukumura D, Brusslan K, Dewerchin M, Neeman M, Bono F, Abramovitch R, Maxwell P, Koch CJ, Ratcliffe P, Moons L, Jain RK, Collen D, Keshet E, Keshet E, Role of HIF-1 in hypoxia-mediated apoptosis, cell proliferation and tumour angiogenesis. *Nature* 1998;394:485-90.
- Kerbel RS, Vioria-Petit A, Okada F, Rak J, Establishing a link between oncogenes and tumor angiogenesis. *Mol Med* 1998;4:286-95.
- Yihai Cao, Endogenous angiogenesis inhibitors and their therapeutic implications, *The Int. Journal of Biochemistry & Cell Biology* 33, 2001;357-369.
- Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell*, 1996;86:353-64.
- Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am. J. Pathol.* 1995;146:1029-39.
- Nanus DM, Schmitz-Drager BJ, Motzer RJ, et al., Expression of basic fibroblast growth factor in primary human renal tumors: correlation with poor survival. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993;85:1597-99.
- Relf M, LeJeune S, Scott PAE, et al. Expression of the angiogenic factors, vascular endothelial growth factor, acidic and basic fibroblast growth factor, tumor growth factor beta-1, platelet-derived growth endothelial cell growth factor, placental growth factor, and pleiotrophin in human primary breast cancer and its relation to angiogenesis. *Cancer Res.* 1997;57:963-69.
- Hollingsworth HC, Kohn EC, Steinberg SM, et al. Tumor angiogenesis in advanced stage ovarian carcinoma. *Am. J. Pathol.* 1995;147:33-41.
- Montesano R, Pepper MS, Vassalli JD, Orci L. Modulation of angiogenesis in vitro. *EXS* 1992;61:129-36.
- Ribatti D, Vacca A. Models for studying angiogenesis in vivo. *Int J Biol Markers* 1999;14:1207-13.
- Brooks PC, Silletti S, von Schalscha TL, Friedlander M, Cheresh DA. Disruption of angiogenesis by PEX, a noncatalytic metalloproteinase fragment with integrin binding activity. *Cell* 1998;92:391-400.
- Grossfeld GD, Ginsberg DA, Stein JP, Bochner BH, Esrig D, Groshen S, Dunn M, Nichols PW, Taylor CR, Skinner DG, Cote RJ. Thrombospondin-1 expression in bladder cancer: association with p53 alterations, tumor angiogenesis, and tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:219-27.
- Moser TL, Stack MS, Asplin I, Enghild JJ, Hojrup P, Everitt L, Hubchak S, Schnaper HW, Pizzo SV. Angiostatin binds ATP synthase on the surface of human endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96: 2811-6.
- O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane WS, Flynn E, Birkhead JR, Olsen BR, Folkman J. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell* 1997;88:277-85.

34. Ingber D, Fujita T, Kishimoto S, Sudo K, Kanamaru T, Brem H, Folkman J. Synthetic analogues of fumagillin that inhibit angiogenesis and suppress tumor growth. *Nature* 1990;348:555-7.
35. Millauer B, Longhi MP, Plate KH, Shawver LK, Risau W, Ullrich A, Strawn LM. Dominant-negative inhibition of Flk-1 suppresses the growth of many tumor types in vivo. *Cancer Res* 1996;56:1615-20.
36. Goldman CK, Kendall RL, Cabrera G, Soroceanu L, Heike Y, Gillespie GY, Siegal GP, Mao X, Bett AJ, Huckle WR, Thomas KA, Curiel DT. Paracrine expression of a native soluble vascular endothelial growth factor receptor inhibits tumor growth, metastasis, and mortality rate. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:8795-800.
37. Prewett M, Huber J, Li Y, Santiago A, O'Connor W, King K, Overholser J, Hooper A, Pytowski B, Witte L, Bohlen P, Hicklin DJ. Antivascular endothelial growth factor receptor (fetal liver kinase 1) monoclonal antibody inhibits tumor angiogenesis and growth of several mouse and human tumors. *Cancer Res* 1999;59:5209-18.
38. Fong TA, Shawver LK, Sun L, Tang C, App H, Powell TJ, Kin YH, Schreck R, Wang X, Risau W, Ullrich A, Hirth KP, McMahon G. SU5416 is a potent and selective inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor (Flk-1/KDR) that inhibits tyrosine kinase catalysis, tumor vascularization, and growth of multiple tumor types. *Cancer Res* 1999;59:99-106.
39. Chang E, Boyd A, Nelson CC, Croley D, Law T, Keough KM, Folkman J, Ezekowits RAB, Castle VP. Successful treatment of infantile hemangioma with interferon- γ . *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:237-44.
40. 洪元植 編 : 黃帝內經, 서울, 高文社, pp.103-104, 249-268, 358-359, 1974.
41. 王清任 : 醫林改錯, 서울, 一中社, p.66, 1992.
42. 김성동, 가미서황환의 항전이와 면역증진에 관한 연구, 大田大學校大學院, 박사 2000.
43. 배기환: 한국산 식물자원으로부터 신생혈관 억제제 검색 *Kor. J. Pharmacogn.* 2000;31(3):320-324.
44. Gasparini G. The rationale and future potential of angiogenesis inhibitors in neoplasia. *Drugs* 1999;58:17-38.
45. Kerbel RS. A cancer therapy resistant to resistance. *Nature* 1997;390:335-6.
46. Yihai Cao, Endogenous angiogenesis inhibitors and their therapeutic implications, *J. Biochemistry & Cell biology* 33 2001;357-369.