

Anticarcinogenic Effect of S-allylcysteine (SAC)

Il-Keun Kong¹, Hyun Hee Kim¹ and Gyesik Min^{2*}

¹Department of Animal Science, Division of Applied Life Science (BK21 plus), Gyeongsang National University, Jinju 52828, Korea

²Department of Nursing, College of Life Science, Gyeongnam National University of Science & Technology, Jinju 52725, Korea

Received November 18, 2015 / Revised November 23, 2015 / Accepted November 25, 2015

S-allylcysteine (SAC) is an aged garlic derived water soluble organosulfur compound and has been suggested to have anticarcinogenic activity against diverse types of cancer cells. This review summarizes the cellular signaling pathways and molecular mechanisms whereby SAC exerts its effects on cellular proliferation, apoptosis, cell cycle progression and metastasis based on the results from both *in vitro* and *in vivo* studies. SAC activates proapoptotic proteins including Bax and caspase-3, but suppresses antiapoptotic Bcl-2 family proteins to bring about cancer cell death through mitochondria-mediated intrinsic pathway. SAC also inhibits cellular proliferation by inducing cell cycle arrest in which SAC reduces expression and activation of NF- κ B, cyclins, Cdks, PCNA and c-Jun, but elevates expression of cell cycle inhibitor proteins p16 and p21 through suppression of both PI3K/Akt/mTOR and MAPK/ERK signaling pathways. And, SAC inhibits invasion and metastasis of cancer cells by inducing suppression of both angiogenesis and epithelial-mesenchymal transition (EMT) through decreased cyclooxygenase (COX)-2 expression and increased E-cadherin expression which were then caused by suppression of inhibitory transcription factors Id-1 and SLUG from SAC-mediated inactivation of both MAPK/ERK and PI3K/Akt/mTOR/NF- κ B signaling pathways. Furthermore, SAC prevents toxic compound-induced carcinogenesis by inducing antioxidant enzymes such as glutathione-s-transferase (GST). Thus, SAC can be considered as a potential chemotherapeutic agent for the prevention and treatment of cancer.

Key words : Apoptosis, cell cycle, cell proliferation, epithelial-mesenchymal transition (EMT), S-allylcysteine (SAC)

서 론

S-allylcysteine (SAC)은 숙성된 마늘(*Allium sativum*)에 다량 함유되어 있으며[3, 8, 26], 지난 수년 간의 여러 연구를 통하여 항산화, 항염증, 신경보호 및 항암기능 등의 다양한 생리적 활성효과를 갖는 것으로 보고되어 왔다[30, 64]. 그리고, 특히 역학조사를 통하여 마늘의 섭취와 암 발생률 감소와의 상관관계가 보고된[6, 65] 이후, SAC와 같은 마늘유래 유기황화합물이 다양한 유형의 암세포에 대한 특이적 항암작용을 갖는 것으로 밝혀지면서 암의 예방과 치료를 위한 하나의 새로운 식품유래 화학요법제로 주목받고 있다[20]. 본 보고에서는 *in vitro*와 *in vivo* 연구결과들로부터 나타난 SAC의 다양한 항암작용을 암세포의 증식억제, 세포사멸 유도, 세포주기 억제, 전이 억제 및 독성물질-유도 암화억제로 나누어 살펴보고 이를 바탕으로 항암효과에 대한 SAC의 분자적 작용 메커니즘을 정리

하고자 한다.

본 론

SAC의 구조 및 특성

마늘에 함유된 유기황화합물들은 크게 diallyl sulfide, diallyl disulfide 및 diallyl trisulfide를 포함하는 지용성 군과 S-allylcysteine 및 S-allylmercaptocysteine을 포함하는 수용성 군으로 나뉜다[64]. 마늘의 숙성과정 동안 독특한 냄새의 원인이 되는 대부분의 지용성 군은 보다 안정적이고, 생물학적으로 이용 가능한 수용성 군으로 전환되며[25, 64], 이 중 대부분을 차지하는 SAC는 allyl기에 황 원자가 첨가된 수용성 cysteine의 유도체로서(Fig. 1), 신선한 마늘에서 SAC의 전구물질로 존재하는 γ -glutamyl-s-allylcysteine의 가수분해를 통해 생

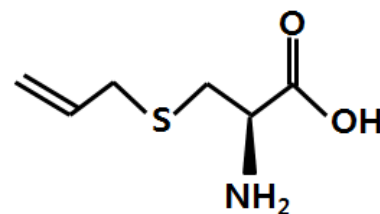


Fig. 1. Structure of S-allylcysteine (SAC).

*Corresponding author

Tel : +82-55-751-3651, Fax : +82-55-751-3659

E-mail : g-min@gntech.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.

성된다[26]. SAC의 물리화학적 특성 분석결과 223.7°C의 녹는 점을 가지고 흡습성은 거의 없으며, C-S 결합의 절단으로 초래될 수 있는 화학적 변형과 변질은 산성 저장상태에서는 나타나지 않아 경구투여 후 위산에 의한 분해나 파괴 없이 흡수되며 혈장에서도 안정하여 표적세포까지 효과적으로 전달되어 생리적 활성을 나타낼 수 있다[26]. SAC는 신선한 마늘에 약 30 µg/g 함유되어 있으며[26], 특히 약리역학적 특성과 독성 분석결과, 경구투여 후 신속히 흡수되는 반면 인체 내 반감기와 배출시기는 각각 10 시간 및 30 시간 이상으로 체내에서 오랫동안 안정적으로 유지되며 신장으로부터 재흡수가 일어나[38] 높은 생체이용률을 나타낼 뿐만 아니라 LD₅₀ >20 mM/kg B.W.의 낮은 독성을 나타낸다[26]. SAC의 화학적 구조와 생물학적 활성에 대한 연구결과, S-allyl기가 S-methyl기, S-propyl기 또는 이들의 이황화 유도체들과 같은 다른 유사물질에 비하여 가장 높은 안전성과 대장암에 대한 예방효능을 가지며 효율적인 신경자극 활성효과를 가지는 것으로 보아 S-allyl기가 질병예방과 신경활동을 포함한 생물학적 활성에 중요한 역할을 함을 제시한다[17, 36].

In vitro 및 *in vivo*에서의 SAC에 의한 항암효과 연구

지난 수 년간 다양한 유형의 암 세포주를 이용한 *in vitro* 및 동물모델을 이용한 *in vivo* 실험을 통하여 SAC의 항암효과가 보고되어 왔다. SAC는 *in vitro*에서 배양된 다양한 유형의 암세포주의 성장과 증식을 억제하는 것으로 나타났다. SAC는 배양된 사람 구강암세포 및 안드로겐-비의존성 전립선암세포의 증식과 상피중배엽이행(EMT)을 억제하였으며[9, 55], 난소암세포주와 간암세포주의 성장과 콜로니 형성을 억제하였다[40, 64]. 이 외에도 SAC는 대장암, 위암, 유방암, 자궁경부암, 신경모세포종 및 비소세포성 폐암세포와 같은 다양한 유형의 암세포주에 대하여 항암효과가 있는 것으로 밝혀졌다[8, 9, 15, 25, 37, 45, 53-55, 61, 63].

뿐만 아니라, SAC의 *in vivo* 항암효과 또한 특정 유형의 암세포주를 이식시킨 동물모델에서 제시되었다. 사람의 암세포를 피부아래 이식시킨 면역결핍 생쥐에서 SAC의 섭취는 구강암세포, 간암세포, 안드로겐-비의존성 전립선암세포 및 비소세포성 폐암세포주의 성장과 종양의 전이를 억제시켰다[8, 9, 30, 46, 54]. 이 외에도 SAC는 N-nitrosodiethylamine (NDEA), 7,12-dimethylbenzanthracene 및 1,2-dimethylhydrazine (DMH) 등과 같은 발암물질에 의해 유도된 쥐의 간암, 구강암, 대장암 및 유방암 형성을 방지하였다[2, 15, 43, 51]. 이러한 SAC의 일반적인 항암효과에 대한 작용은 주로 세포증식 억제, 세포사멸 유도, 세포주기 억제 및 암세포의 침입과 부착의 차단에 의한 전이억제를 통해 매개하는 것으로 밝혀짐으로써[15, 18, 53, 55, 58], SAC가 암의 예방과 치료를 위한 잠재적 후보물질로서의 가능성을 높여주고 있다.

SAC에 의한 항암작용 메커니즘

SAC에 의한 암세포 증식억제

SAC는 암세포에 대한 성장억제효과를 갖는다[13, 15, 19, 53, 58]. SAC는 간암, 난소암, 구강암, 자궁경부암 및 유방암 세포주의 증식을 농도- 및 시간-의존적으로 억제하였다[8, 15, 18, 25, 40, 55, 64]. 이러한 효과는 대체로 25~50 mM의 농도범위에서 3시간~수일간의 SAC 처리에 의해 나타나 세포증식 억제를 위한 공통적인 효과적 농도 및 시간 범위로 추정된다. 또한 SAC는 단일 암세포로부터 콜로니 형성을 억제하여 암조직의 개시를 방지할 뿐만 아니라 *in vivo*에서도 이식된 간암, 전립선암, 폐암 및 구강암 세포주의 증식을 억제하였다[8, 40, 46, 54, 64].

SAC에 의한 세포사멸 유도

SAC는 암세포의 사멸을 유도하여 암의 성장을 억제하는 것으로 보고되었다[18, 48]. 세포사멸은 일련의 다단계 과정으로 내인성 및 외인성 경로에 의한 세포사멸 촉진인자와 억제인자의 조절을 통하여 미토콘드리아로부터 caspase의 방출을 유도하고 caspase-3의 활성을 촉진하여 일어난다[34, 47]. Bcl-2 단백질군은 미토콘드리아 외막의 투과성을 변화시켜 세포사멸의 조절에 중요한 역할을 수행한다[31]. 즉, Bax 및 Bak와 같은 세포사멸 촉진단백질들은 외막의 투과성을 증가시켜 막간 단백질을 세포질로 방출함으로써 caspase의 활성을 유도하는 반면, Bcl-2, Bcl-xL 및 Bcl-W 등과 같은 세포사멸 억제단백질들은 미토콘드리아로부터 cytochrome c의 방출을 억제하여 세포사멸을 방지하며 특히 암세포에서 발현이 증가된다[16, 49, 56]. 따라서, 세포사멸 억제단백질에 대한 촉진단백질의 비율은 세포사멸의 가능성을 예상할 수 있는 하나의 척도로 이용된다[64]. SAC는 Bcl-2 및 Bcl-xL의 발현억제와 caspase-3 및 caspase-9의 활성화를 통하여 간암세포의 사멸을 유도하였다[8, 40]. 난소암세포주에서 SAC에 의한 세포사멸의 유도는 Bcl-2의 발현감소와 Bax의 발현증가를 통하여 caspase-3 및 PARP-1의 활성증가에 의해 매개되었다[64]. 또한, *in vitro* 및 *in vivo*의 안드로겐-비의존성 전립선암세포에서 SAC는 Bcl-2의 발현감소와 Bax 및 caspase-8의 발현증가를 통한 세포사멸을 유도하였다[8, 30]. 그리고, SAC에 의한 세포사멸의 결과로 나타나는 DNA 분절현상은 최근의 자궁경부암세포주에서 DNA 전기영동 및 TUNEL 분석을 통하여 확인되었다[25]. 따라서, SAC에 의한 세포사멸 유도는 최소한 Bcl-2/Bax 조절에 의한 미토콘드리아 신호전달경로를 통해 매개되는 것으로 여겨진다.

SAC에 의한 세포주기 억제

세포주기의 각 단계별 checkpoint의 통제는 세포분열을 조절하여 암화의 진행을 차단하는데 중요한 역할을 할 뿐만 아니라 항암화학요법의 효과에 영향을 미친다[27, 30, 33]. 여러 연구결과에 의하면, SAC가 암세포의 세포주기를 억제하는 것

으로 보고되고 있다. PI3K/Akt/mTOR 및 MAPK/ERK 신호 전달경로는 성장인자에 의해 활성화되는 주요한 매개경로로서, 세포주기의 진행을 촉진하여 암세포의 성장과 증식에 중요한 역할을 한다[14, 35, 41, 54, 62]. 즉, PI3K의 활성화에 의한 Akt 및 NF- κ B 단백질의 인산화는 암세포의 분열을 유도한다. 또한, 암세포의 분열과정동안 cyclin D1 및 proliferating cell nuclear antigen (PCNA)은 각각 세포주기의 진행과 DNA 복제를 촉진하지만, p16 및 p21 단백질은 세포주기 억제제로 작용하여 cyclin D1과 PCNA의 활성을 억제하는 것으로 알려져 있다[22, 50, 54, 59]. mTOR 억제제인 rapamycin은 구강암세포의 증식을 억제하였으며, 이는 구강암세포에서 PI3K/Akt/mTOR 신호전달경로가 활성화됨을 제시한다[46]. 그러나, SAC의 섭취는 Akt, mTOR 및 I κ B 단백질의 인산화를 억제하여 ERK 1/2의 신호전달경로를 억제할 뿐만 아니라 cyclin D1, PCNA 및 NF- κ B의 발현억제와 세포주기 억제인자 p16의 발현유도를 통하여 *in vivo*에서 이식된 구강암의 성장과 진행을 억제하였다[46]. 암세포에 대한 SAC의 처리는 cyclin 뿐만 아니라 cyclin-dependent kinases (Cdks)의 발현과 활성조절을 통하여 세포주기의 특정 단계를 차단함으로써 세포분열을 막는다[18]. 예로, SAC는 간암세포 및 안드로젠-비의존성 전립선암세포주에서 세포증식인자인 Ki-67과 PCNA의 발현을 억제할 뿐만 아니라, 간암세포주에서 cdc25c, cdc2 및 cyclin B1의 하향조절을 통하여 G2/M 단계에서의 세포주기를 차단하였다[8, 40].

세포외부로부터의 자극에 의한 PI3K의 활성화는 Akt의 인산화를 유도하고 이는 다시 NF- κ B를 활성화시켜 세포생존 촉진 유전자들의 전사를 일으킨다[64]. SAC의 처리는 MCF-7 유방암 및 난소암 세포주에서 p-Akt의 하향조절을 통하여 G1/S 단계의 세포주기를 차단하였으며, 난소암세포주에서 c-Jun의 발현을 감소시킴으로써 PI3K 신호경로 매개에 의한 p-Akt의 억제를 통하여 JNK 1/2의 활성을 억제함을 제시하였다[42, 64].

한편, SAC는 안드로젠-비의존성 전립선암세포주의 G0/G1 단계의 세포주기를 차단하였다[30]. 그리고, PI3K/Akt/mTOR 신호경로의 비정상적인 활성화는 비소세포성 폐암의 발달에 중요한 역할을 하며, mTOR의 인산화 및 NF- κ B의 활성을 유도하고 cyclin D1과 PCNA의 활성을 통하여 세포주기의 진행과 암세포의 증식을 초래한다[54]. SAC는 *in vitro* 및 *in vivo*의 폐암세포에서 mTOR, NF- κ B, cyclin D1 및 PCNA 단백질의 활성을 억제하여 폐암세포의 성장과 악성 진행을 효율적으로 억제하였다[54]. 따라서 SAC는 PI3K/Akt/mTOR 및 MAPK/ERK 신호전달경로의 활성을 억제하여 NF- κ B, cyclins, Cdks, PCNA 및 c-Jun 단백질의 발현과 활성을 감소시키고 세포주기 억제제인 p16과 p21의 발현유도를 통하여 세포의 유형에 따라 각기 다른 단계의 세포주기의 진행을 차단함으로써 암세포의 증식을 억제한다.

SAC에 의한 암세포의 전이 억제효과

암의 전이는 침투, 맥관 내 침입, 혈류 내 억류, 맥관 탈출 및 전이군락 형성 등을 포함하는 하나의 다단계 과정으로, 세포들 사이의 부착력이 상실되어 EMT를 진행하는데, 이는 여러 유형의 암에서 악성 진행과 전이에 중요한 역할을 하는 하나의 세포기전이다[40, 46]. 정상적인 세포들 사이의 상호작용은 주로 막관통 단백질인 E-cadherin과 이를 세포골격과 연결하는 세포질 단백질인 catenin이 결합된 E-cadherin/catenin 부착연접 복합체에 의해 이루어지는데, 구강암, 유방암, 전립선암 및 간암 등을 포함한 대부분의 암 발달과정은 E-cadherin 또는 catenin의 비정상적인 발현 및 기능상실을 초래함으로써 암세포의 분리와 침투를 유도하고 악성단계로 향한 증식과 EMT를 촉진하게 된다[4, 5, 44, 57, 60]. E-cadherin의 발현은 MAPK/ERK 및 PI3K/Akt/mTOR/NF- κ B 신호전달 경로에 의해 조절되는데, vascular endothelial growth factor (VEGF)와 같은 세포외부로부터의 자극에 의한 MAPK/ERK 경로의 활성화는 하위 전사조절인자들의 인산화를 유도하여 E-cadherin 유전자의 발현을 억제한다. 예를 들어, E-cadherin 유전자의 프로모터에는 Id-1과 Snail 전사조절인자의 결합부위를 함유하며 Id-1 또는 Snail 단백질의 결합은 E-cadherin 유전자의 발현을 억제한다[9, 55]. 한편, Id-1 유전자의 발현은 프로모터에 위치한 SP-1, AP-1 및 E-box 등의 전사활성 조절부위에 결합하는 다수의 다른 전사조절인자들에 의해 조절된다[24]. 따라서, MAPK/ERK 신호전달경로의 활성화는 이러한 Id-1 유전자의 프로모터에 결합하는 전사촉진인자의 활성을 유도하여 Id-1 유전자의 발현을 증가시키고, 이는 다시 E-cadherin 유전자의 발현을 억제하여 결국 암세포의 침투와 전이를 초래하게 된다[55]. 구강암과 전립선암을 포함한 여러 유형의 암에 대한 *in vitro* 및 *in vivo* 연구에서, SAC는 MAPK/ERK 및 PI3K/Akt/mTOR/NF- κ B 신호전달경로의 활성을 효과적으로 억제할 뿐만 아니라 E-cadherin의 발현증가와 세포막 분포를 회복하여 EMT 과정을 억제할 수 있었다[9, 46, 55]. 이러한 결과는 SAC에 의한 암세포의 침투와 전이 억제작용이 최소한 부분적으로 MAPK/ERK 또는 PI3K/Akt/mTOR/NF- κ B 신호전달경로의 불활성화를 통한 E-cadherin의 발현증가에 기인함을 의미한다.

Catenin은 α , β 및 γ 유형으로 구성되며 특히 β -catenin 단백질은 E-cadherin 분자와 직접 연결되어 있어 이 단백질의 비정상적 발현은 E-cadherin 분자의 기능을 손상시켜 세포들 사이의 부착을 방해할 수 있다[44]. 예를 들어, 지나친 발현상승으로 인해 세포질에 축적된 β -catenin 단백질은 핵으로 전이되어 E-cadherin의 발현을 억제할 뿐만 아니라 cyclin D1, matrix metalloproteinase (MMP), Wnt5a 및 c-Myc 등을 포함하는 여러 유전자들의 발현을 조절하여 세포분열과 전이를 촉진함으로써 암세포의 악성전환을 유도한다[11, 29, 52, 64]. E-cadherin과 β -catenin 복합체는 세포-세포 상호작용의 안정화

에 중요한 역할을 하며, 이 단백질 분자들의 비정상적인 발현 및 구조적, 기능적 변화는 특히 암세포에서 E-cadherin/ β -catenin 부착 복합체의 감소로 나타난다[55]. SAC는 E-cadherin/ β -catenin 부착 복합체를 안정화시켜 암세포의 증식과 전이를 억제하는 것으로 보고되었다[55].

암의 발달과정에서 EMT에 관여하는 다른 주요 조절인자로서 SLUG 억제인자, vimentin 및 cyclooxygenase (COX)-2 등을 들 수 있는데, 이 단백질들의 과발현은 여러 유형의 암세포의 악성진행 및 EMT와 관련된다[12, 21, 23, 39]. 즉, MAPK/ERK 및 PI3K/Akt/mTOR/NF- κ B 신호경로의 활성화는 각각 SLUG 억제인자 단백질과 COX-2의 발현을 증가시켜 E-cadherin 유전자의 발현억제와 신생혈관의 생성을 촉진하여 EMT를 진행한다[11, 54]. 반면, SAC는 SLUG 억제단백질, vimentin 및 COX-2의 발현을 감소시켜 E-cadherin의 발현증가에 의한 세포막 분포를 회복할 뿐만 아니라 EMT 과정을 억제하였다[46, 54, 55]. 뿐만 아니라, VEGF는 혈관신생을 유도하는 주요 인자로서 암세포의 증식과 전이를 촉진하는데, SAC는 VEGF의 발현을 감소시켜 암세포의 혈관신생과정과 침입 및 전이를 억제하였다[40]. 이 외에도 Ras oncogene의 활성화 또한 암의 악성화 및 EMT와 관련되며 SAC는 이 경로의 억제를 통하여 암의 전이를 방지하기 위한 조절인자로 작용할 수 있다[55]. 결론적으로, SAC는 MAPK/ERK 및 PI3K/Akt/mTOR/NF- κ B 신호경로의 활성을 억제하여 Id-1 및 SLUG 억제단백질과 같은 전사조절인자의 발현억제를 통한 E-cadherin 발현을 증가시켜 E-cadherin/ β -catenin 접합 복합체의 안정화를 유지할 뿐만 아니라, COX-2 및 vimentin의 발현감소를 통한 신생혈관의 생성과 EMT의 억제를 유도함으로써 다양한 유형의 암세포의 증식과 침투 및 전이를 억제한다.

SAC에 의한 세포의 독성물질-유도 암화 억제

환경 독성물질은 cytochrome P450 효소의 작용으로 형성된 반응성 대사산물을 매개로 다양한 세포독성과 유전자의 돌연변이를 유발함으로써 암을 발생시킨다. 예로, NDEA는 반응성 nitrosamine 대사산물을 매개로 산화적 스트레스를 유발하는 지질과산화물과 활성산소종을 생성하여 간암을 일으킨다[7, 32]. SAC는 GST와 같은 항산화제의 활성을 증가시켜 NDEA에 의해 매개된 간암의 발생을 억제할 뿐만 아니라, gentamycin 및 DMH와 같은 다른 독성물질로부터 유도된 대장암, 유방암 및 구강암 발생으로부터 보호기능을 갖는 것으로 보고되었다[1, 10, 28]. SAC에 의한 독성물질-유도 암화 억제작용은 반응성 암 유발 대사산물의 형성억제와 발암물질 해독효소의 발현을 유도할 뿐만 아니라, 환원형 glutathione 및 GST의 증가에 의하여 활성산소종을 제거함으로써 산화적 스트레스의 감소를 통해 매개하는 것으로 사료된다[51].

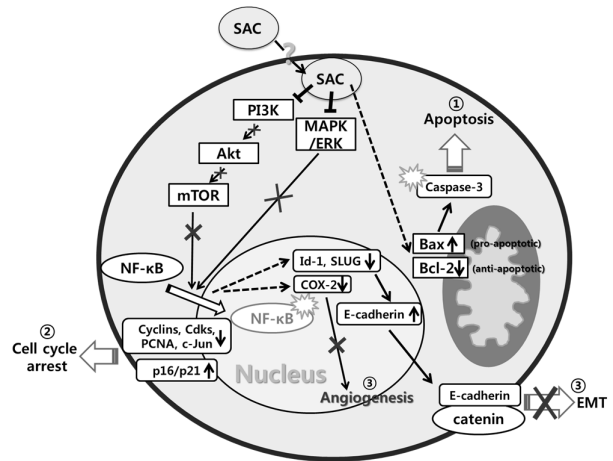


Fig. 2. SAC-mediated anticarcinogenic signaling pathways. ① SAC-mediated apoptosis; SAC activates proapoptotic proteins (Bax) and suppresses antiapoptotic proteins (Bcl-2) to bring about activation of caspase-3 toward cell death. ② SAC-mediated cell cycle arrest; SAC suppresses signaling pathways of MAPK/ERK and PI3K/Akt/mTOR which results in the inactivation of NF- κ B. The inactive NF- κ B induces expression of cell cycle inhibitors p16 and p21, but reduces expression and activation of cyclins, Cdk, PCNA and c-Jun proteins to bring about cell cycle arrest. ③ SAC-mediated metastasis inhibition; SAC suppresses MAPK/ERK and PI3K/Akt/mTOR signaling pathways to inhibit expression of Id-1 and SLUG inhibitory proteins which results in increased expression of E-cadherin and suppression of EMT. And the inactivated NF- κ B suppresses expression of COX-2 to block tumor angiogenesis.

결론

SAC는 숙성된 마늘로부터 유래된 수용성 유기황화합물 체내에 효율적으로 흡수되어 높은 생체이용률을 가지며, 세포의 주기억제 및 사멸유도를 통한 세포증식을 억제할 뿐만 아니라 암세포의 전이를 억제한다. SAC는 Bcl-2/Bax 조절에 의한 미토콘드리아 신호전달경로를 매개하여 세포사멸을 유도하고, PI3K/Akt/mTOR 및 MAPK/ERK 신호전달경로의 활성을 억제하여 NF- κ B, cyclins, Cdk, PCNA 및 c-Jun 단백질의 발현감소와 세포주기 억제인자 p16 및 p21의 발현유도를 통하여 세포주기의 진행을 차단할 뿐만 아니라, Id-1 및 SLUG 억제단백질의 발현감소를 통한 E-cadherin의 발현을 유도하고 COX-2 및 vimentin의 발현감소를 통한 신생혈관생성을 억제하여 EMT를 방해함으로써 암세포의 전이를 억제한다(Fig. 2).

감사의 글

이 논문은 2014년도 경남과학기술대학교 기성희 연구비 지

원에 의하여 연구되었으며 이에 감사드립니다.

References

- Amagase, H. and Milner, J. A. 1993. Impact of various sources of garlic and their constituents on 7,12-dimethylbenz[a]anthracene binding to mammary cell DNA. *Carcinogenesis* **14**, 1627-1631.
- Balasantil, S., Rao, K. S. and Nagini, S. 2002. Apoptosis induction by S-allylcysteine, a garlic constituent, during 7, 12-dimethylbenz[a]anthracene-induced hamster buccal pouch carcinogenesis. *Cell Biochem. Funct.* **20**, 263-268.
- Bhatia, K., Ahmad, F., Rashid, H. and Raisuddin, S. 2008. Protective effect of S-allylcysteine against cyclophosphamide-induced bladder hemorrhagic cystitis in mice. *Food Chem. Toxicol.* **46**, 3368-3374.
- Birchmeier, W. and Behrens, J. 1994. Cadherin expression in carcinomas: role in the formation of cell junctions and the prevention of invasiveness. *Biochim. Biophys. Acta.* **1198**, 11-26.
- Bracke, M. E., Van, Roy. F. M. and Mareel, M. M. 1996. The E-cadherin/catenin complex in invasion and metastasis. *Curr. Top Microbiol. Immunol.* **213**, 123-161.
- Butt, M. S., Sultan, M. T., Butt, M. S. and Iqbal, J. 2009. Garlic: nature's protection against physiological threats. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **49**, 538-551.
- Cerutti, P. A. 1985. Prooxidant states and tumor promotion. *Science* **227**, 375-381.
- Chu, Q., Lee, D. T., Tsao, S. W., Wang, X. and Wong, Y. C. 2007. S-allylcysteine, a water-soluble garlic derivative, suppresses the growth of a human androgen-independent prostate cancer xenograft, CWR22R, under *in vivo* conditions. *BJU Int.* **99**, 925-932.
- Chu, Q., Ling, M. T., Feng, H., Cheung, H. W., Tsao, S. W., Wang, X. and Wong, Y. C. 2006. A novel anticancer effect of garlic derivatives: inhibition of cancer cell invasion through restoration of E-cadherin expression. *Carcinogenesis* **27**, 2180-2189.
- Cohen, L. A., Zhao, Z., Pittman, B. and Lubet, R. 1999. S-allylcysteine, a garlic constituent, fails to inhibit N-methylnitrosourea-induced rat mammary tumorigenesis. *Nutr. Cancer* **35**, 58-63.
- Conacci-Sorrell, M., Simcha, I., Ben-Yedidia, T., Blechman, J., Savagner, P. and Ben-Ze'ev, A. 2003. Autoregulation of E-cadherin expression by cadherin-cadherin interactions: the roles of beta-catenin signaling, Slug, and MAPK. *J. Cell Biol.* **163**, 847-857.
- Dohadwala, M., Wang, G., Heinrich, E., Luo, J., Lau, O., Shih, H., Munaim, Q., Lee, G., Hong, L., Lai, C., Abemayor, E., Fishbein, M. C., Elashoff, D. A., Dubinett, S. M. and St. John, M. A. 2010. The role of ZEB1 in the inflammation-induced promotion of EMT in HNSCC. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* **142**, 753-759.
- Fleischauer, A. T. and Arab, L. 2001. Garlic and cancer: a critical review of the epidemiologic literature. *J. Nutr.* **131**, 1032S-1040S.
- Fresno Vara, J. A., Casado, E., de, Castro, J., Cejas, P., Belda-Iniesta, C. and González-Barón, M. 2004. PI3K/Akt signaling pathway and cancer. *Cancer Treat Rev.* **30**, 193-204.
- Gapter, L. A., Yuin, O. Z. and Ng, K. Y. 2008. S-Allylcysteine reduces breast tumor cell adhesion and invasion. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **367**, 446-451.
- Hanahan, D. and Weinberg, R. A. 2000. The hallmarks of cancer. *Cell* **100**, 57-70.
- Hatono, S. and Wargovich, M. J. 1997. Role of garlic in disease prevention—preclinical models. *Nutraceuticals: Designer Foods III: Garlic, Soy and Licorice.* 139-151.
- Herman-Antosiewicz, A. and Singh, S. V. 2004. Signal transduction pathways leading to cell cycle arrest and apoptosis induction in cancer cells by Allium vegetable-derived organosulfur compounds: a review. *Mutat. Res.* **555**, 121-131.
- Hsing, A. W., Chokkalingam, A. P., Gao, Y. T., Madigan, M. P., Deng, J., Gridley, G. and Fraumeni, J. F. Jr. 2002. Allium vegetables and risk of prostate cancer: a population-based study. *J. Natl. Cancer Inst.* **94**, 1648-1651.
- Iciek, M., Kwiecien, I., Chwatko, G., Sokolowska-Jezewicz, M., Kowalczyk-Pachel, D. and Rokita, H. 2011. The effects of garlic-derived sulfur compounds on cell proliferation, caspase 3 activity, thiol levels and anaerobic sulfur metabolism in human hepatoblastoma HepG2 cells. *Cell Biochem. Funct.* **30**, 198-204.
- Jang, T. J., Jeon, K. H. and Jung, K. H. 2009. Cyclooxygenase-2 expression is related to the epithelial-to-mesenchymal transition in human colon cancers. *Yonsei Med. J.* **50**, 818-824.
- Jayasurya, R., Francis, G., Kannan, S., Lekshminarayanan, K., Nalinakumari, K. R., Abraham, T., Abraham, E. K. and Nair, M. K. 2004. p53, p16 and cyclin D1: molecular determinants of radiotherapy treatment response in oral carcinoma. *Int. J. Cancer* **109**, 710-716.
- Jethwa, P., Naqvi, M., Hardy, R. G., Hotchin, N. A., Roberts, S., Spychal, R. and Tselepis, C. 2008. Overexpression of Slug is associated with malignant progression of esophageal adenocarcinoma. *World J. Gastroenterol.* **14**, 1044-1052.
- Jordà, M., Vinyals, A., Marazuela, A., Cubillo, E., Olmeda, D., Valero, E., Cano, A. and Fabra, A. 2007. Id-1 is induced in MDCK epithelial cells by activated Erk/MAPK pathway in response to expression of the Snail and E47 transcription factors. *Exp. Cell Res.* **313**, 2389-2403.
- Kim, H. H. and Min, G. S. 2015. Inhibitory effects of S-allylcysteine on cell proliferation of human cervical cancer cell line, HeLa. *J. Life Sci.* **25**, 397-405.
- Kodera, Y., Suzuki, A., Imada, O., Kasugai, S., Smoke, I., Kanezawa, A., Taru, N., Fujikawa, M., Nagae, S., Masamoto, K., Maeshige, K. and Ono, K. 2002. Physical, chemical, and biological properties of s-allylcysteine, an amino acid derived from garlic. *J. Agric. Food Chem.* **50**, 622-632.
- Lapenna, S. and Giordano, A. 2009. Cell cycle kinases as therapeutic targets for cancer. *Nat. Rev. Drug Discov.* **8**, 547-566.
- Lee, B. H. and Lee, S. J. 1999. Preventive effects of a mixed disulphide from dithiocarbamate and N-acetylcysteine on the genotoxicity of N-nitrosodiethylamine. *J. Pharm. Pharma-*

- col. **51**, 105-109.
29. Li, Y. J., Wei, Z. M., Meng, Y. X. and Ji, X. R. 2005. Beta-catenin up-regulates the expression of cyclinD1, c-myc and MMP-7 in human pancreatic cancer: relationships with carcinogenesis and metastasis. *World J. Gastroenterol.* **11**, 2117-2123.
 30. Liu, Z., Li, M., Chen, K., Yang, J., Chen, R., Wang, T., Liu, J., Yang, W. and Ye, Z. 2012. S-allylcysteine induces cell cycle arrest and apoptosis in androgen-independent human prostate cancer cells. *Mol. Med. Rep.* **5**, 439-443.
 31. Llambi, F. and Green, D. R. 2011. Apoptosis and oncogenesis: give and take in the BCL-2 family. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **21**, 12-20.
 32. Loepky, R. N. and Li, Y. E. 1991. Nitrosamine activation and detoxication through free radicals and their derived cations. *IARC Sci. Publ.* **105**, 375-382.
 33. Malumbres, M. and Barbacid, M. 2009. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. *Nat. Rev. Cancer* **9**, 153-166.
 34. Martin, K. R. 2006. Targeting apoptosis with dietary bioactive agents. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. **231**, 117-129.
 35. McCubrey, J. A., Steelman, L. S., Chappell, W. H., Abrams, S. L., Wong, E. W., Chang, F., Lehmann, B., Terrian, D. M., Milella, M., Tafuri, A., Stivala, F., Libra, M., Basecke, J., Evangelisti, C., Martelli, A. M. and Franklin, R. A. 2007. Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance. *Biochim. Biophys. Acta.* **1773**, 1263-1284.
 36. Moriguchi, T., Matsuura, H., Kodera, Y., Itakura, Y., Katsuki, H., Saito, H. and Nishiyama, N. 1997. Neurotrophic activity of organosulfur compounds having a thioallyl group on cultured rat hippocampal neurons. *Neurochem. Res.* **22**, 1449-1452.
 37. Na, H. K., Kim, E. H., Choi, M. A., Park, J. M., Kim, D. H. and Surh, Y. J. 2012. Diallyl trisulfide induces apoptosis in human breast cancer cells through ROS-mediated activation of JNK and AP-1. *Biochem. Pharmacol.* **84**, 1241-1250.
 38. Nagae, S., Ushijima, M., Hatono, S., Imai, J., Kasugai, S., Matsuura, H., Itakura, Y. and Higashi, Y. 1994. Pharmacokinetics of the garlic compound S-allylcysteine. *Planta. Med.* **60**, 214-217.
 39. Neal, C. L., Mckeithen, D. and Odero-Marah, V. A. 2011. Snail negatively regulates cell adhesion to extracellular matrix and integrin expression via the MAPK pathway in prostate cancer cells. *Cell Adh. Migr.* **5**, 249-257.
 40. Ng, K. T., Guo, D. Y., Cheng, Q., Geng, W., Ling, C. C., Li, C. X., Liu, X. B., Ma, Y. Y., Lo, C. M., Poon, R. T., Fan, S. T and Man, K. 2012. A garlic derivative, S-allylcysteine (SAC), suppresses proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma. *PLoS One* **7**, e31655.
 41. Nicholson, K. M. and Anderson, N. G. 2002. The protein kinase B/Akt signalling pathway in human malignancy. *Cell Signal* **14**, 381-395.
 42. Noori, S. and Hassan, Z. M. 2012. Tehranolide inhibits proliferation of MCF-7 human breast cancer cells by inducing G0/G1 arrest and apoptosis. *Free Radic. Biol. Med.* **52**, 1987-1999.
 43. Oberley, L. W. and Buettner, G. R. 1979. Role of superoxide dismutase in cancer: a review. *Cancer Res.* **39**, 1141-1149.
 44. Oyama, T., Kanai, Y., Ochiai, A., Akimoto, S., Oda, T., Yanagihara, K., Nagafuchi, A., Tsukita, S., Shibamoto, S., Ito, F. and Takeichi, M., Matsuda, H. and Hirohashi, S. 1994. A truncated beta-catenin disrupts the interaction between E-cadherin and alpha-catenin: a cause of loss of intercellular adhesiveness in human cancer cell lines. *Cancer Res.* **54**, 6282-6287.
 45. Pagliei, B., Aquilano, K., Baldelli, S. and Ciriolo, M. R. 2013. Garlic-derived diallyl disulfide modulates peroxisome proliferator activated receptor gamma co-activator 1 alpha in neuroblastoma cells. *Biochem. Pharmacol.* **85**, 335-344.
 46. Pai, M. H., Kuo, Y. H., Chiang, E. P. and Tang, F. Y. 2012. S-Allylcysteine inhibits tumour progression and the epithelial-mesenchymal transition in a mouse xenograft model of oral cancer. *Br. J. Nutr.* **108**, 28-38.
 47. Philchenkov, A. 2004. Caspases: potential targets for regulating cell death. *J. Cell. Mol. Med.* **8**, 432-444.
 48. Powolny, A. A. and Singh, S. V. 2008. Multitargeted prevention and therapy of cancer by diallyl trisulfide and related Allium vegetable-derived organosulfur compounds. *Cancer Lett.* **269**, 305-314.
 49. Reed, J. C. 2006. Proapoptotic multidomain Bcl-2/Bax-family proteins: mechanisms, physiological roles, and therapeutic opportunities. *Cell Death Differ.* **13**, 1378-1386.
 50. Sartor, M., Steingrimsdottir, H., Elamin, F., Gäken, J., Warnakulasuriya, S., Partridge, M., Thakker, N., Johnson, N. W. and Tavassoli, M. 1999. Role of p16/MTS1, cyclin D1 and RB in primary oral cancer and oral cancer cell lines. *Br. J. Cancer* **80**, 79-86.
 51. Sundaresan, S. and Subramanian, P. 2008. Prevention of N-nitrosodiethylamine-induced hepatocarcinogenesis by S-allylcysteine. *Mol. Cell Biochem.* **310**, 209-214.
 52. Takayama, T., Shiozaki, H., Shibamoto, S., Oka, H., Kimura, Y., Tamura, S., Inoue, M., Monden, T., Ito, F. and Monden, M. 1996. Beta-catenin expression in human cancers. *Am. J. Pathol.* **148**, 39-46.
 53. Tanaka, S., Haruma, K., Yoshihara, M., Kajiyama, G., Kira, K., Amagase, H. and Chayama, K. 2006. Aged garlic extract has potential suppressive effect on colorectal adenomas in humans. *J. Nutr.* **136**, 821S-826S.
 54. Tang, F. Y., Chiang, E. P. and Pai, M. H. 2010. Consumption of S-allylcysteine inhibits the growth of human non-small-cell lung carcinoma in a mouse xenograft model. *J. Agric. Food Chem.* **58**, 11156-11164.
 55. Tang, F. Y., Chiang, E. P., Chung, J. G., Lee, H. Z. and Hsu, C. Y. 2009. S-allylcysteine modulates the expression of E-cadherin and inhibits the malignant progression of human oral cancer. *J. Nutr. Biochem.* **20**, 1013-1020.
 56. Taylor, R. C., Cullen, S. P. and Martin, S. J. 2008. Apoptosis: controlled demolition at the cellular level. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **9**, 231-241.
 57. Thomas, G. J. and Speight, P. M. 2001. Cell adhesion molecules and oral cancer. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* **12**, 479-498.
 58. Thomson, M. and Ali, M. 2003. Garlic [*Allium sativum*]: a

- review of its potential use as an anti-cancer agent. *Curr. Cancer Drug Targets* **3**, 67-81.
59. Todd, R., Hinds, P. W., Munger, K., Rustgi, A. K., Opitz, O. G., Suliman, Y. and Wong, D. T. 2002. Cell cycle dysregulation in oral cancer. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* **13**, 51-61.
60. Van Aken, E., De Wever, O., Correia da Rocha, A. S. and Mareel, M. 2001. Defective E-cadherin/catenin complexes in human cancer. *Virchows Arch.* **439**, 725-751.
61. Velmurugan, B., Mani, A. and Nagini, S. 2005. Combination of S-allylcysteine and lycopene induces apoptosis by modulating Bcl-2, Bax, Bim and caspases during experimental gastric carcinogenesis. *Eur. J. Cancer Prev.* **14**, 387-393.
62. Vivanco, I. and Sawyers, C. L. 2002. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. *Nat. Rev. Cancer* **2**, 489-501.
63. Welch, C., Wuarin, L. and Sidell, N. 1992. Antiproliferative effect of the garlic compound S-allyl cysteine on human neuroblastoma cells *in vitro*. *Cancer Lett.* **63**, 211-219.
64. Xu, Y. S., Feng, J. G., Zhang, D., Luo, M., Su, D. and Lin, N. M. 2014. S-allylcysteine, a garlic derivative, suppresses proliferation and induces apoptosis in human ovarian cancer cells *in vitro*. *Acta. Pharmacol. Sin.* **35**, 267-274.
65. Zhou, Y., Zhuang, W., Hu, W., Liu, G. J., Wu, T. X. and Wu, X. T. 2011. Consumption of large amounts of Allium vegetables reduces risk for gastric cancer in a meta-analysis. *Gastroenterology* **141**, 80-89.

초록 : S-allylcysteine의 항암효과

공일근¹ · 김현희¹ · 민계식^{2*}

(¹경상대학교 응용생명과학부, ²경남과학기술대학교 생명과학대학 간호학과)

S-allylcysteine (SAC)은 숙성된 마늘로부터 유래된 수용성 유기황화합물로서, 여러 유형의 암세포에 대한 항암효과를 갖는 것으로 제시되어왔다. 본 논문은 *in vitro* 및 *in vivo* 연구결과에 기초하여 SAC가 세포증식, 세포사멸, 세포주기 및 전이에 미치는 세포신호전달경로와 분자적 메커니즘을 정리하였다. SAC는 Bax와 caspase-3을 포함하는 세포사멸촉진 단백질을 활성화하고 Bcl-2 세포사멸억제 단백질을 억제하여 미토콘드리아-매개 내인성 경로를 통한 세포사멸을 초래한다. SAC는 또한 PI3K/Akt/mTOR 및 MAPK/ERK 신호전달경로를 억제하여 NF- κ B, cyclins, Cdks, PCNA 및 c-Jun의 발현과 활성을 감소시키고, 세포주기 억제단백질인 p16 및 p21의 발현을 증가시킴으로써 세포주기 억제를 유도하여 세포증식을 억제한다. 뿐만 아니라, SAC는 glutathione-s-transferase (GST)와 같은 항산화효소의 활성을 유도하여 독성물질에 의해 유도된 발암작용을 방지한다. 그리고, SAC는 MAPK/ERK 및 PI3K/Akt/mTOR/NF- κ B 신호경로의 억제를 통한 전사억제조절인자 Id-1 및 SLUG의 발현억제를 통하여 초래된 COX-2의 발현감소와 E-cadherin의 발현증가에 의해 신생혈관생성과 MET의 억제를 유도함으로써 암세포의 침투와 전이를 억제한다. 따라서, SAC는 암의 예방과 치료를 위한 하나의 잠재적 화학요법제로 간주될 수 있다.