ISSN (Print) 1225-9918
ISSN (Online) 2287-3406
Journal of Life Science **2015** Vol. 25. No. 5. 607~614 DOI : http://dx.doi.org/10.5352/JLS.2015.25.5.607

- Review -

Anti-cancer Properties and Relevant Mechanisms of Cordycepin, an Active Ingredient of the Insect Fungus *Cordyceps* spp.,

Jin-Woo Jeong[1,2] and Yung Hyun Choi[1,2]*

[1]*Department of Biochemistry, Dongeui University College of Korean Medicine, Busan 614-052, Korea*
[2]*Anti-Aging Research Center and Blue-Bio Industry RIC, Dongeui University, Busan 614-714, Korea*

Received May 8, 2015 / Revised May 15, 2015 / Accepted May 18, 2015

Cancers are the largest cause of mortality and morbidity all over the world. Cordycepin, an adenosine analog, is a major functional component of the *Cordyceps* species, which has been widely used in traditional Oriental medicine. Over the last decade, this compound has been reported to possess many pharmacological properties, such as an ability to enhance immune function, as well as anti-inflammatory, antioxidant and anti-cancer effects. Recently, numerous studies have reported interesting properties of cordycepin as a chemopreventive agent as well. There is an accumulating body of experimental evidences suggesting that cordycepin impedes cancer progression by promoting apoptosis, inducing cell cycle arrest, modulating intracellular signaling pathways, and inhibiting invasion and metastasis of cancer cells. In many cancer cell lines, cordycepin inhibits growth and cell cycle progression by inducing arrest of the G2/M phase, resulting from the inhibition of retinoblastoma protein phosphorylation and induction of cyclin-dependent kinase inhibitors. To induce apoptosis, cordycepin activates the extrinsic and intrinsic pathways, which promotes reactive oxygen species generation and the downstream activation of kinase cascades. Cordycepin also can activate alternative pathways to cell death such autophagy. In addition, cordycepin can inhibit the pro-metastatic processes of cancer cell detachment, migration, and invasion through a variety of mechanisms, including the nuclear factor-kappa B and activated protein-1 signaling pathways. In this review, we summarized the variety of action mechanisms by which cordycepin may mediate chemopreventive effects on cancer and discussed the potential of this natural product as a promising therapeutic inhibitor of cancer development.

Key words : Apoptosis, cancer, cell cycle, cordycepin, metastasis

서 론

동충하초(冬蟲夏草)란 겨울에는 곤충의 체내에 서식하면서 양분을 흡수하여 숙주를 파괴시킨 후, 여름이 되면 곤충의 몸 밖으로 자실체가 자라나는 모습에서 그 명칭이 유래되었다. 즉, 동충하초균의 포자 또는 균사가 곤충의 몸에 침입하여 기주 안에 내생균핵을 만든 다음, 밖으로 자실체를 형성하는 것이 바로 동충하초 버섯이다. 분류학상 동충하초는 자낭균강(Ascomycota), 맥각균목(Clavicipitales), 맥각균과(Clavicipitaceae)에 속하며, 전세계적으로 현재까지 약 800여종이 알려져 있고, 이 중 국내에서 채집 및 분류된 것은 약 80여종이다[18]. 동충하초가 학술적으로 효능이 확인된 것은 맥각균과의 코디셉스속에 해당되는 밀리타리스 동충하초(*Cordyceps militaris*)와 시넨시스 동충하초(*C. sinensis*)로서, 이들은 예로부터 결핵, 천식, 평활근 억제 및 혈압강하 등의 작용이 있는 것으로 알려져 왔고, 임상적으로 허약증상, 만성기관지염, 거담과 천식, 폐결핵, 빈혈 및 병후 허약 등에 치료에 처방되어 왔다[33, 62].

Cordycepin (3′-deoxyadenosine, Fig. 1)은 1950년 Cunningham 등에 의해 *C. militaris*에서 처음 분리되었으며[4], 구조적으로 deoxyadenosine과 매우 유사한 adenosine nucleoside의 ribose 3번 탄소에 산소가 없는 adenosine analogue로서 분자량은 251.24, M.P. 230~231℃이다[4]. Cordycepin의 효능은 1970년대 핵산 합성(특히 폴리아데닐화 억제) 억제 효과에 대해 알려지면서 활발히 진행되어 왔으며, 암을 포함한 다양한 인체질환의 예방 및 치료제로서의 발굴 가능성을 보여주고 있다. 본 총설에서는 cordycepin의 항암활성에 대한 최근 연구들의 결과를 소개하고자 한다.

Cordycepin에 의한 암세포의 세포주기 진행 억제 효능

세포주기는 각 시기에 요구되는 양성조절자인 cyclins 및 cyclin-dependent kinases (Cdks)와 음성조절자로 알려진 Cdk inhibitors (CKIs)에 의하여 조절된다[42, 56]. 세포가 G1

***Corresponding author**
Tel : +82-51-850-7413, Fax : +82-51-853-4036
E-mail : choiyh@deu.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.

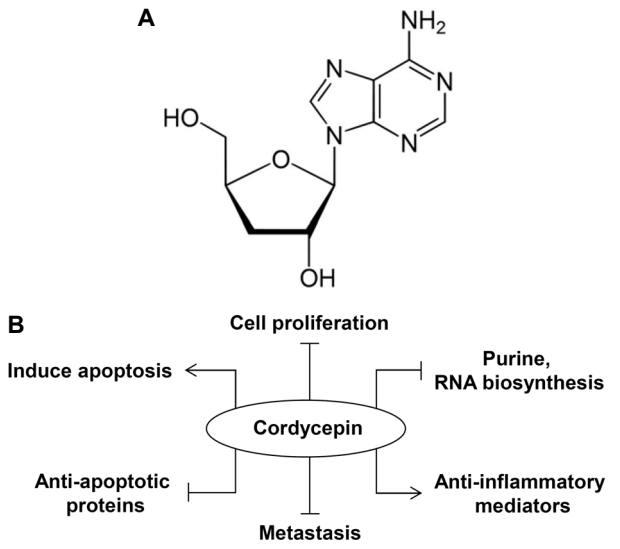

Fig. 1. The chemical structure of cordycepin and a schematic representation of the recently discovered cordycepin's molecular targets.

기로 접어들게 되면 D-type cyclin (cyclin D_1, D_2 및 D_3)의 발현이 증가되어 Cdk4 및 Cdk6와 복합체를 형성하면서 G1기의 조절을 담당하며, G1기 후반에는 cyclin E와 Cdk2가 복합체를 형성하여 S기로의 진입에 관여한다[5, 20, 40]. Cyclin A는 G1기 후반에 발현이 증가하여 Cdk2와 결합함으로서 S기와 G2기의 조절에 관여하며, B-type cyclin의 경우에는 Cdc2와 결합하여 G2기와 M기의 조절에 관여하는 것으로 알려져 있다[6, 41, 46]. 세포주기 조절에 있어서 중요한 역할을 하는 Cdks는 다양한 세포증식 억제 신호들에 의해 유도되는 CKIs에 의하여 활성이 억제 된다. CKIs는 p21, p27 및 p57과 같은 CIP/KIP family와 p15, p16 및 p18과 같은 INK4 family로 나누어지며, 이들 CKIs는 Cdks와 결합을 함으로서 cyclins/Cdks의 복합체 형성을 억제함으로써 세포주기 진행을 억제하는 것으로 알려져 있다[3, 48]. 또한, 세포주기 조절에 있어서 또 다른 중요한 조절자로 알려진 retinoblastoma protein (pRB) family 단백질은 종양억제인자로서 인산화의 정도에 따라 전사조절인자 E2F family와의 결합을 통해 E2F 인자들의 전사 활성을 조절하는데, 인산화되지 않은 pRB는 histone deacetylase (HDAC) 1과 복합체를 이루고 염색질의 구조 변형(염색질을 밀집시켜 전사인자의 접근을 막는 역할)을 유도하여 전사 작용을 억제하는 것으로 알려졌다. 다양한 cyclin/Cdk 복합체에 의하여 pRB가 인산화되면 E2F family와의 결합이 억제되어 자유로워진 E2F가 유리되며, 유리된 E2F 전사인자는 S기로의 세포주기에 관여하는 유전자들의 발현을 유발하는 것으로 알려져 있다[38, 39, 61]. 이러한 과정을 통한 세포 증식의 조절은 세포주기 조절관련 유전자 외에도 다양한 유전자 산물들의 상호작용이 관여할 수 있으며, 특정 물질의 항암기전 해석 및 항암제 개발을 위해 세포주기 조절 및 세포성장과 연관된 유전자들의 발현 정도를 정확하게 평가하는 것이 가장 기초적인 과정으로 인식되고 있다.

최근 세포주기 조절관련 cordycepin의 연구결과에 의하면, 구강암세포(OEC-MI)에서 cordycepin은 세포주기의 G2/M기 전이를 차단하면서 apoptosis를 유도한다고 보고된 바 있으며[59], 방광암세포(5637 및 T24)에서는 p21 발현 증가를 통한 cyclin B/Cdc 복합체 형성 억제를 통해 G2/M기 전이를 억제함이 보고된 바 있다[28]. 대장암세포(HCT116)에서도 cordycepin에 의한 apoptosis는 세포주기 G2/M기 진행 차단과 연관되어 있음이 보고된 바 있으며[29], cordycepin은 자궁내막증세포(11z)에서 p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK)와 pRB의 인산화 촉진과 연관된 p21의 발현 증가와 cyclin D1 발현 감소를 통하여 세포증식을 억제함이 보고된 바 있다[11]. 이상의 결과들에서 cordycepin은 아마도 암세포의 증식을 세포주기 G2/M기에서 억제함과 동시에 apoptosis를 유발함으로써 항암 활성을 보이는 것 같다.

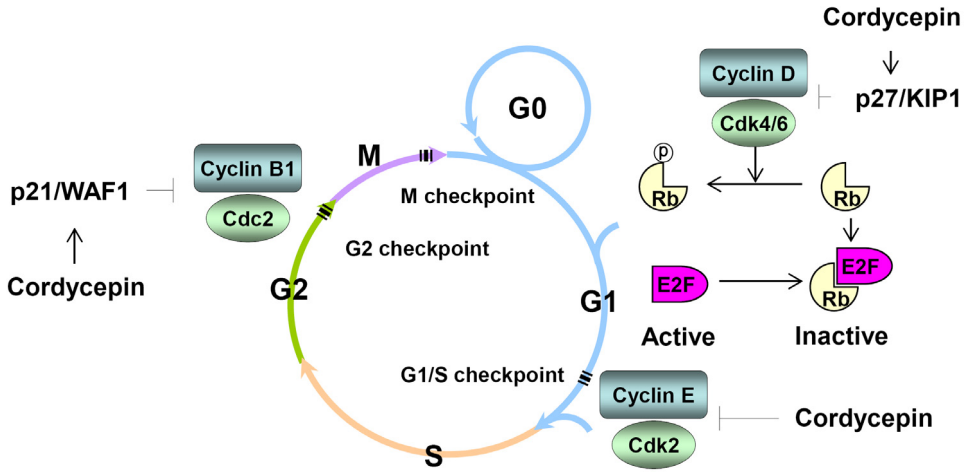

Fig. 2. A simplified schematic model of the influence of cordycepin on cell cycle progress in human cancer cells.

그러나 최근 연구에 의하면 혈관 평활근세포에서 cordycepin은 Ras/extracellular signal-regulated kinase 1 (ERK1) 세포신호전달 경로 활성과 연계된 p27의 발현 증가가 cyclin/Cdk 복합체의 형성을 억제시킴으로써 G1기에서 S기로의 전이를 차단함이 밝혀진 바 있으며[17], 혈구암세포(MB-4 및 U937)에서 cordycepin은 ERK 경로 활성을 통하여 cyclin E/Cdk2 복합체 형성을 억제하여 S기에서 G2기로의 진행을 억제한다고 보고된 바 있다[35]. 비록 암세포의 종류에 따라 약간의 차이는 있으나, cordycepin은 대체로 세포주기의 G2/M기에서 G1기로의 전이를 억제하는 것으로 판단된다. 그러나, G2/M기 중에서 G2 또는 M기에 대한 정확한 조절상의 위치에 대한 구체적인 연구는 더 진행이 되어야 하며, G2/M기 상위 조절계에 대한 정보도 여전히 부족한 실정이며 이에 대한 추가적인 연구가 진행되어야 할 것이다.

Cordycepin에 의한 암세포의 apoptosis 유발 효능

Apoptosis는 프로그램화된 자발적 세포 죽음을 유도하는 생체 기전으로서 세포질 및 염색질의 응축, DNA 단편화, 세포 표면에 phosphatidyl-serine의 발현 및 세포막의 수포화 현상이 수반되는 것이 특징이다. 이러한 apoptosis 기전에는 죽음 수용체인 death receptor (DR)를 매개하는 외인적 경로(extrinsic pathway)와 미토콘드리아를 매개하는 내인적 경로(intrinsic pathway)로 구분된다[10]. Extrinsic pathway의 경우에는 세포막에 존재하는 DR에 특정 ligand가 결합함으로써 initiator caspase인 caspase-8의 활성화를 유발하며, 활성화된 caspase-8은 effector caspase인 caspase-3/-7를 직접 활성화시킴으로써 poly(ADP-ribose) polymerase (PARP)과 같은 기질 단백질들의 분해를 통해 DNA 단편화를 동반함으로써 apoptosis를 유발하는 것으로 알려져 있다[22]. 하지만 몇몇 세포의 경우에는 활성화된 caspase-8이 직접적으로 caspase-3를 활성화 시키는 것이 아니라 Bcl-2 homology 3 (BH3)-only protein인 Bid의 단편화(truncation, tBid)를 통해 intrinsic pathway를 경유하여 apoptosis를 유발하기도 한다[37]. 또 다른 apoptosis 과정인 intrinsic pathway는 미토콘드리아의 기능 이상과 연관이 있으며[32], 이는 caspase-9를 활성화시키고 활성화된 caspase-9은 다시 caspase-3/-7를 활성화시켜 apoptosis를 일으키게 된다[7]. 이외에도 apoptosis에 관여하는 여러 인자들 중에서 inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) family에 속하는 단백질들은 외부 신호에 의한 세포 내 anti-apoptotic 활성을 지닌다. 이들 중 몇몇 IAPs는 caspase와의 직접적인 결합을 통하여 그들의 apoptotic 활성을 억제할 수 있는 것으로 알려져 있다[9, 47].

전립선암

남성에서 가장 흔하게 발생하는 암으로 미국에서는 남성의 암 사망요인 중 2번째 순위에 해당한다[13]. 최근 본 연구실의 결과에 의하면 cordycepin은 전립선암 세포(PC3)에서 세포증식을 유의적으로 억제시켰으며, 이는 pro-apoptotic 인자들의 발현 증가와 anti-apoptotic 유전자 산물들의 발현감소가 동반되었으며, 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)의 생성과 미토콘드리아 막 전위의 붕괴를 통해 apoptosis가 유도됨을 보고하였다[26]. 또한, 본 연구실에서는 LNCaP 전립선 암세포에서 cordycepin은 Fas/DR5의 활성을 통해 extrinsic pathway를 활성화시킴과 동시에 Bid의 truncation을 통한 intrinsic pathway를 촉진시켜 caspase 의존적 apoptosis를 유발

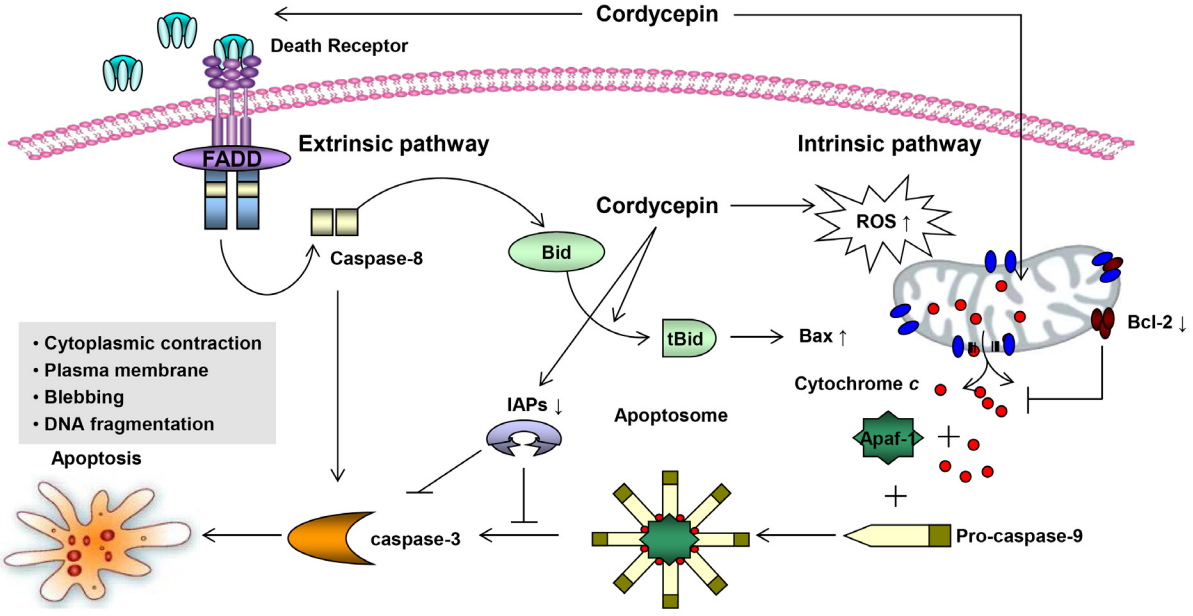

Fig. 3. The potential molecular targets of cordycepin for the induction of apoptosis in human cancer cells.

하며, 이 과정에 autophagy가 동반되었음을 밝힌바 있다[25]. 특히 LNCaP 세포에서 cordycepin의 autophagy 유도는 apoptosis에 대응하기 위한 생존 전략임을 확인한 바 있다. 이는 autophagy가 항암제의 활성 증가를 위한 억제 수단으로 암세포의 증식을 제어할 수 있음을 보여 주는 중요한 의미를 가지는 결과이다.

대장암

세계적으로 가장 치명적인 악성종양으로 조기 진단과 최적의 수술적 접근, 그리고 화학요법의 발전에도 불구하고, 진행성 대장암의 임상적 관리는 효과적인 보조 요법제를 필요로 한다[31]. 최근 cordycepin에 대한 대장암세포(HT-29)에서의 연구결과에 의하면 DR 중의 하나인 DR3 경로를 통하여 caspase-8 및 -9의 활성을 모두 증가시켰으며, 이에 따른 caspase-3의 활성증가에 의해 기질단백질인 PARP의 분해를 동반하여 apoptosis가 유발됨이 보고된 바 있다[30]. 이러한 두 경로의 동시 활성화에는 mitochondria의 기능 소실과 Bax 및 tBid의 발현 증가가 관여함을 알 수 있었다[30]. 또한, He *et. al.* [8]에 의하면 cordycepin은 SW480 및 SW620 세포에서 c-Jun NH2 terminal kinase (JNK) 및 p38 MAPK의 활성증가와 세포사멸에 관여하는 단백질들(Bax, Bid, caspase-3/-9)의 발현 증가 및 활성화가 동반되어 apoptosis가 일어 났음을 알 수 있었다[8].

간암

세계적으로 5번째로 많이 발생하고 암 사망요인 중 3번째로 높은 암[1]으로서, 간암세포에 대한 cordycepin의 연구로는 Wang *et al.* [57]에 의하여 Hep3B 및 HepG2 세포에서 apoptosis가 유발될 수 있음을 밝힌 후, BEL-7402 세포에서도 유사한 현상 관찰학적 결과 및 대사관련 단백질들의 발현 조절에 관련 연구가 이루어 진 바 있다[50]. 그 후 본 연구실에는 tumor necrosis factor-related apoptosisinducing ligand (TRAIL)에 저항성을 가지는 간암세포에서 cordycepin이 TRAIL에 의하여 매개되는 apoptosis를 cordycepin이 촉진시킬 수 있으며, 이는 caspase 의존적 JNK 경로를 통하여 이루어짐을 확인한 바 있다[24]. 특히 cordycepin의 암세포 TRAIL 저항성 획득 극복은 많은 항암제의 독성을 낮추면서 효과적인 항암치료 방법의 대안을 제시할 수 잇는 계기가 된 것으로 평가된다.

유방암

여성의 대표적인 암에 해당하는 유방암에 대한 cordycepin의 apoptosis 유도 효과는 MCF-7 세포에서 Thomadaki *et al.* [53] 및 Wu *et al.* [59]에 의해 처음 알려진 후, Choi *et al.* [2]에 의하여 분자생물학적 접근 연구가 시도되었다. 그들의 결과에 의하면, cordycepin은 MDA-MB-231 세포에서 에스트로겐 수용체와는 무관하게 pro-apoptotic Bax의 미토콘드리아로의 전이에 의한 cytochrome *c*의 방출-caspase-9 및 caspase-3의 활성에 연결된 caspase cascade가 관여함이 밝혀졌고, MCF-7 세포에서는 autophagy가 연관되어 있음이 보고된 바 있다. 그들의 결과에 의하면 cordycepin에 의한 autophagy 유발은 세포 죽음의 촉진 과정인 것으로 나타나 LNCaP 전립선 암세포에서와는 상반된 결과였다. 최근 Lee *et al.* [27]은 cordycepin 민감성 유방암세포에서 ATM (ataxia telangiectasia mutated) 및 ATR (ataxia telangiectasia and Rad3-related) 그리고 histone γH2AX의 인산화를 포함하는 DNA 손상 반응과 연계된 RNA 합성을 저해 현상과 apoptosis 유도가 연계되어 있음을 보고한 바 있다.

혈구암

Cordycepin에 의한 apoptosis 유도 현상 연구가 비교적 초

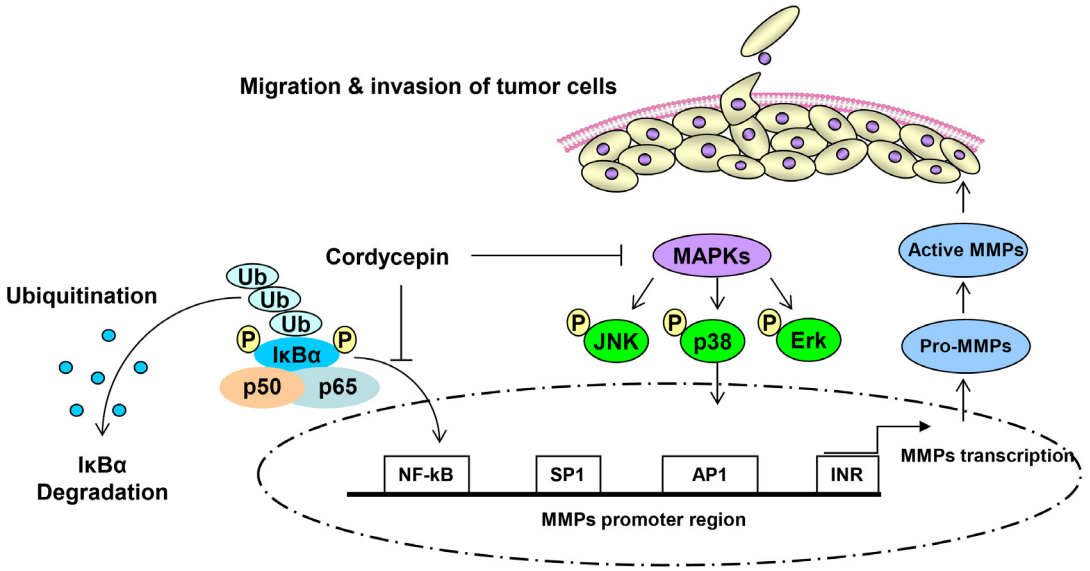

Fig. 4. A proposed schematic model for cordycepin-mediated cancer cell migration and invasion in human cancer cells.

기에 이루어진 것이 백혈병세포를 대상으로 한 연구였으며[19], 약 10년 후 골수성백혈병세포 HL-60에서 칼슘 의존적으로 eryptosis를 유발됨이 보고된 바 있다[36]. 유사한 시기에, cordycepin에 의한 백혈병세포 apoptosis 유발이 polyadenylation과 연계되어 있음이 알려졌다[53]. 본 연구실에서는 단핵구 백혈병 세포(U937 및 THP-1)에서 cordycepin에 의한 ROS 생성의 증가가 미토콘드리아의 기능 손상을 야기함으로써 caspase의존적 apoptosis를 일으킴을 보고한 바 있다[16]. 최근 또한 본 연구실에서는 cordycepin에 의한 백혈병세포에서의 apoptosis 유도가 telomere 길이 연장의 핵심인자인 human telomerase reverse transcriptase (hTERT) 발현 억제에 의한 telomerase 활성의 감소가 연계되어 있음을 밝힌바 있다[12]. 특히 cordycepin에 의한 hTERT의 전사활성 억제는 전사조절인자인 c-Myc와 Sp1의 하향조절 및 phosphoinositide-3-kinase (PI3K)/Akt 경로 억제와 연관성이 있음을 밝혀 telomere 표적 약물로서 cordycepin의 효능을 제시한 바 있다[12].

Cordycepin에 의한 암세포의 전이 억제 효능

종양세포의 기저막의 붕괴는 암 전이(metastasis)를 개시하는 침윤(invasion)의 주요한 단계이며, 암세포의 전이는 암에 의한 사망률을 높이는 가장 치명적인 경로이다. 기저막은 콜라겐, 라민 등으로 구성된다. 종양세포의 침윤은 종양세포가 기저막에 부착하고, 이 간격으로 종양세포가 이동하는 세 가지 단계를 거쳐 이루어진다[21]. 이때 matrix metalloproteinases (MMPs)와 같은 금속 의존성 기질분해효소가 종양세포의 침윤과 원발 병소 부위로 이동하는데 중요한 역할을 한다[34]. 특히 암세포의 MMP-2와 MMP-9는 기저막의 분해에 핵심적인 역할을 하며, 이들의 억제인자인 tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMPs)는 MMPs에 의한 기저막 파괴 및 세포외기질 분해 작용을 조절한다[51]. 따라서 MMP-2와 MMP-9의 활성을 억제하는 것이 암세포의 침윤을 매개하는 세포외기질의 파괴를 막기 위해 필수적이라고 과정이라고 할 수 있다. 한편 암세포의 침윤이나 전이를 포함한 다양한 병리·생리학적 반응에서 세포와 세포 사이의 몇 가지 junction 중 tight junction (TJ) 중요성이 최근 대두되고 있다[43, 52]. 최근 TJ 구성 단백질인 claudin family 단백질은 막단백질로 인접세포의 claudin 단백질군의 세포 외 영역과 서로 인접되어있다[52]. 현재 21 종류의 transmembrane 단백질을 포함하는 claudin family는 TJ strand의 중요한 구성요소로 큰 범위에서 TJ의 투과도 특성(permeability characteristics)을 결정하는 것으로 알려져 있다[55, 58]. 또한 TJ는 세포막의 apical과 basolateral 사이에 지방과 단백질의 이동을 막는 연속적인 circumferential "fence"를 형성하므로 세포 극성의 형성과 유지에도 중요한 역할을 한다[48]. 따라서 이러한 TJ 단백질인 claudin의 부조로 인한 TJ의 구조적 변화는 암세포의 초기 침윤과 전이에 관련되어 있다는 명백한 증거로 이므로, TJ 단백질(claudin, Zo-1 및 occludin) 및 TJ 관련 단백질(E-cadherin 등)과 그들의 전사활성에 관여하는 다양한 인자들에 대한 연구의 중요성이 강조되고 있다[54, 58].

Cordycepin에 의한 암세포의 이동 및 침윤 억제의 상관관계에 대한 본 연구실의 결과에 의하면 cordycepin은 전립선암세포(LNCaP)에서 Akt의 불활성화를 통해서 MMP-2 및 MMP-9의 활성을 저해함으로써 TJ 조절단백질들의 발현 억제에 의해 침윤성이 억제됨을 밝힌 바 있으며, 이는 TJ의 tightening 견고성에 의한 것임을 대변하는 transepithelial electrical resistance (TER)의 증가와 연관성이 있었으며[15], 대장암세포(HCT116)에서도 유사한 결과를 재확인한 바 있다[14]. 아울러 방광암세포(5637 및 T24)에서 tumor necrosis factor (TNF)-α에 의해 유도된 세포이동 및 침윤은 전사조절 인자인 nuclear factor-kappa B (NF-kB) 및 activated protein-1 (AP-1)의 전사활성 억제에 의한 MMP-9 발현 차단과 연관성이 있음이 밝혀진 바 있고[23]. 또한 이와 유사하게 유방암세포(MCF-7)에서도 cordycepin은 MAPK/AP-1 경로를 차단함으로써 12-O-tetradecanoylpho-bol-13-acetate (TPA)에 의해 유도된 MMP-9의 발현 및 활성을 저해함이 보고되었다[45]. 또한 cordycepin에 의한 B16-F1 흑색종 세포의 hematogenic 전이에 대한 억제효과는 생체 내 ADP에 의한 혈소판 응집의 차단을 통해 이루어 진다고 보고된 바 있다[60]. 이와 유사하게 Nakamura *et. al*. [44]에 의한 결과에서도 마우스의 루이스 폐암종 및 B16 흑색종세포의 hematogenic 전이는 cordycepin에 의해 억제되어짐이 알려진 바 있다[44].

Cordycepin의 임상적 적용 예

Cordycepin과 연관된 대표적인 임상시험의 예로는 1997년과 2001년 사이에 이루어진 1단계 임상시험이 시초로서, cordycepin을 pentostatin (deoxycoformycin)과 함께 난치성 급성림프성 백혈병 또는 만성골수성 백혈병 환자에 처치되었으며(NCT00003005), 2009년 1월에는 2단계 임상 시험이 완료되었다(NCT00709215). 이러한 실험적 결과를 바탕으로 한 임상실험에서 cordycepin은 현재 임상 적용에는 아직 제한적이지만, 현재 항암제의 독성을 최소화하려는 병합 처리에 의한 항암제 상승효과가 있을 것으로 여전히 기대를 모으고 있다.

결 론

동충하초의 주요 생리활성 물질인 cordycepin은 최근에 항암활성에 대한 연구가 활발히 이루어졌고 이를 기본으로 한 항암제 개발에 대한 관심이 집중되어왔다. 많은 실험적 연구결과를 통하여 cordycepin는 면역활성, 암세포성장억제, 부착, 침윤 및 전이억제 등을 보여주었고, 다양한 암세포에서 apoptosis 유발 및 약재내성 극복 가능성을 효능이 있음이 제시되

고 있다. 특히 cordycepin은 다양한 세포 내 신호전달계의 조절 및 단백질 인산화효소 등의 활성 변화를 통하여 세포주기 조절인자, 종양억제인자, apoptosis 조절인자, 전이조절인자들 등의 발현과 활성 변화를 유도함이 밝혀졌다. 본 총설에서는 비록 cordycepin에 의한 세포주기, apoptosis 및 전이 억제 관련 최근 연구 결과들만을 소개하였으나, 이러한 결과들은 cordycepin의 항암활성의 생화학적 기전 해석을 이해하고 향후 지속적인 연구를 위한 기초 자료로서 그 가치가 매우 높을 것으로 생각된다.

감사의 글

본 연구는 2012년 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업입니다(No. 2012046358).

References

1. Bosch, F. X., Ribes, J., Diaz, M. and Cleries, R. 2004. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* **127**, 5-16.
2. Choi, S., Lim, M. H., Kim, K. M., Jeon, B. H., Song, W. O. and Kim, T. W. 2011. Cordycepin-induced apoptosis and autophagy in breast cancer cells are independent of the estrogen receptor. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **257**, 165-173.
3. Coqueret, O. 2003. New roles for p21 and p27 cell-cycle inhibitors: a function for each cell compartment? *Trends Cell Biol.* **13**, 65-70.
4. Cunningham, K. G., Manson, W., Spring, F. S. and Hutchinson, S. A. 1950. Cordycepin, a metabolic product isolated from cultures of *Cordyceps militaris* (Linn.) Link. *Nature* **166**, 949.
5. Dulić, V., Lees, E. and Reed, S. I. 1992. Association of human cyclin E with a periodic G1-S phase protein kinase. *Science* **257**, 1958-1961.
6. Elledge, S. J., Richman, R., Hall, F. L., Williams, R. T., Lodgson, N. and Harper, J. W. 1992. Cdk2 encodes a 33-kDa cyclin A-associated protein kinase and is expressed before Cdc2 in the cell cycle. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **89**, 2907-2911.
7. Han, S. I., Kim, Y. S. and Kim, T. H. 2008. Role of apoptotic and necrotic cell death under physiologic conditions. *BMB Rep.* **41**, 1-10.
8. He, W., Zhang, M. F., Ye, J., Jiang, T. T., Fang, X. and Song, Y. 2010. Cordycepin induces apoptosis by enhancing JNK and p38 kinase activity and increasing the protein expression of Bcl-2 pro-apoptotic molecules. *J. Zhejiang Univ. Sci. B* **11**, 654-660.
9. Holcik, M., Gibson, H. and Korneluk, R. G. 2001. XIAP: apoptotic brake and promising therapeutic target. *Apoptosis* **6**, 253-261.
10. Huerta, S., Goulet, E. J., Huerta-Yepez, S. and Livingston, E. H. 2007. Screening and detection of apoptosis. *J. Surg. Res.* **139**, 143-156.
11. Imesch, P., Hornung, R., Fink, D. and Fedier, A. 2011. Cordycepin (3′-deoxyadenosine), an inhibitor of mRNA polyadenylation, suppresses proliferation and activates apoptosis in human epithelial endometriotic cells *in vitro*. *Gynecol. Obstet. Invest.* **72**, 43-49.
12. Jang, K. J., Kwon, G. S., Jeong, J. W., Kim, C. H., Yoon, H. M., Kim, G. Y., Shim, J. H., Moon, S. K., Kim, W. J. and Choi, Y. H. 2015. Cordyceptin induces apoptosis through repressing hTERT expression and inducing extranuclear export of hTERT. *J. Biosci. Bioeng.* **119**, 351-357.
13. Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E. and Forman. D. 2011. Global cancer statistics. *CAA Cancer J. Clin.* **61**, 69-90.
14. Jeong, J. W. and Choi, Y. H. 2014. Cordycepin inhibits migration and invasion of HCT116 human colorectal carcinoma cells by tightening of tight junctions and inhibition of matrix metalloproteinase activity. *J. Kor. Soc. Food Sci. Nutr.* **43**, 86-92.
15. Jeong, J. W., Jin, C. Y., Park, C., Han, M. H., Kim, G. Y., Moon, S. K., Kim, C. G., Jeong, Y. K., Kim, W. J., Lee, J. D. and Choi, Y. H. 2012. Inhibition of migration and invasion of LNCaP human prostate carcinoma cells by cordycepin through inactivation of Akt. *Int. J. Oncol.* **40**, 1697-704.
16. Jeong, J. W., Jin, C. Y., Park, C., Hong, S. H., Kim, G. Y., Jeong, Y. K., Lee, J. D., Yoo, Y. H. and Choi, Y. H. 2011. Induction of apoptosis by cordycepin *via* reactive oxygen species generation in human leukemia cells. *Toxicol. In Vitro* **25**, 817-824.
17. Jung, S. M., Park, S. S., Kim, W. J. and Moon, S. K. 2012. Ras/ERK1 pathway regulation of p27KIP1-mediated G1-phase cell-cycle arrest in cordycepin-induced inhibition of the proliferation of vascular smooth muscle cells. *Eur. J. Pharmacol.* **681**,15-22.
18. Kobayasi, Y. 1982. Keys to the taxa of the genera *Cordyceps* and *Torrubiella*. *Trans. Mycol. Soc. Japan* **23**, 329-364.
19. Koç, Y., Urbano, A. G., Sweeney, E. B. and McCaffrey, R. 1996. Induction of apoptosis by cordycepin in ADA-inhibited TdT-positive leukemia cells. *Leukemia* **10**, 1019-1024.
20. Koff, A., Giordano, A., Desai, D., Yamashita, K., Harper, J. W., Elledge, S., Nishimoto, T., Morgan, D. O., Franza, B. R. and Roberts, J. M. 1992. Formation and activation of a cyclin E-Cdk2 complex during the G1 phase of the human cell cycle. *Science* **257**, 1689-1694.
21. Lamszus, K., Kunkel, P. and Westphal, M. 2003. Invasion as limitation to antiangiogenic glioma therapy. *Acta. Neurochir. Suppl.* **88**, 169-177.
22. Lazebnik, Y. A., Kaufmann, S. H., Desnoyers, S., Poirier, G. G. and Earnshaw, W. C. 1994. Cleavage of poly (ADP-ribose) polymerase by a proteinase with properties like ICE. *Nature* **371**, 346-347.
23. Lee, E. J., Kim, W. J. and Moon, S. K. 2010. Cordycepin suppresses TNF-alpha-induced invasion, migration and matrix metalloproteinase-9 expression in human bladder cancer cells. *Phytother. Res.* **24**, 1755-1761.
24. Lee, H. H., Jeong, J. W., Lee, J. H., Kim, G. Y., Cheong, J., Jeong, Y. K., Yoo, Y. H. and Choi, Y. H. 2013. Cordycepin

increases sensitivity of Hep3B human hepatocellular carcinoma cells to TRAIL-mediated apoptosis by inactivating the JNK signaling pathway. *Oncol. Rep.* **30**, 1257-1264.
25. Lee, H. H., Kim, S. O., Kim, G. Y., Moon, S. K., Kim, W. J., Jeong, Y. K., Yoo, Y. H. and Choi, Y. H. 2014. Involvement of autophagy in cordycepin-induced apoptosis in human prostate carcinoma LNCaP cells. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **38**, 239-250.
26. Lee, H. H., Park, C., Jeong, J. W., Kim, M. J., Seo, M. J., Kang, B. W., Park, J. U., Kim, G. Y., Choi, B. T., Choi, Y. H. and Jeong, Y. K. 2013. Apoptosis induction of human prostate carcinoma cells by cordycepin through reactive oxygen speciesmediated mitochondrial death pathway. *Int. J. Oncol.* **42**, 1036-1044.
27. Lee, H. J., Burger, P., Vogel, M., Friese, K. and Brüning, A. 2012. The nucleoside antagonist cordycepin causes DNA double strand breaks in breast cancer cells. *Invest. New Drugs* **30**, 1917-1925.
28. Lee, S. J., Kim, S. K., Choi, W. S., Kim, W. J. and Moon, S. K. 2009. Cordycepin causes p21WAF1-mediated G2/M cell-cycle arrest by regulating c-Jun N-terminal kinase activation in human bladder cancer cells. *Arch. Biochem. Biophys.* **490**, 103-106.
29. Lee, S. J., Moon, G. S., Jung, K. H., Kim, W. J. and Moon, S. K. 2010. c-Jun N-terminal kinase 1 is required for cordycepin-mediated induction of G2/M cell-cycle arrest *via* p21WAF1 expression in human colon cancer cells. *Food Chem. Toxicol.* **48**, 277-283.
30. Lee, S. Y., Debnath, T., Kim, S. K. and Lim, B. O. 2013. Anti-cancer effect and apoptosis induction of cordycepin through DR3 pathway in the human colonic cancer cell HT-29. *Food Chem. Toxicol.* **60**, 439-447.
31. Lee, S. Y., Kim, G. T., Roh, S. H., Song, J. S., Kim, H. J., Hong, S. S., Kwon, S. W. and Park, J. H. 2009. Proteomic analysis of the anticancer effect of ginsenoside Rg3 in human colon cancer cell lines. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **73**, 811-816.
32. Li, P., Nijhawan, D., Budihardjo, I., Srinivasula, S. M., Ahmad, M., Alnemri, E. S. and Wang, X. 1997. Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. *Cell* **91**, 479-489.
33. Liang, Y. L., Liu, Y., Yang, J. W. and Liu, C. X. 1997. Studies on pharmacological activities of cultivated *Cordyceps sinensis*. *Phytotheraphy Res.* **11**, 237-241.
34. Liao, H. F., Chen, Y. Y., Liu, J. J., Hsu, M. L., Shieh, H. J., Liao, H. J., Shieh, C. J., Shiao, M. S. and Chen, Y. J. 2003. Inhibitory effect of caffeic acid phenethyl ester on angiogenesis, tumor invasion and metastasis. *J. Agric. Food Chem.* **51**, 7907-7912.
35. Liao, Y., Ling, J., Zhang, G., Liu, F., Tao, S., Han, Z., Chen, S., Chen, Z. and Le, H. 2015. Cordycepin induces cell cycle arrest and apoptosis by inducing DNA damage and up-regulation of p53 in Leukemia cells. *Cell Cycle* **14**, 761-771.
36. Lui, J. C., Wong, J. W., Suen, Y. K., Kwok, T. T., Fung, K. P. and Kong, S. K. 2007. Cordycepin induced eryptosis in mouse erythrocytes through a Ca^{2+}-dependent pathway without caspase-3 activation. *Arch. Toxicol.* **81**, 859-8565.
37. Luo, X., Budihardjo, I., Zou, H., Slaughter, C. and Wang, X. 1998. Bid, a Bcl2 interacting protein, mediates cytochrome c release from mitochondria in response to activation of cell surface death receptors. *Cell* **94**, 481-490.
38. Magnaghi-Jaulin, L., Groisman, R., Naguibneva, I., Robin, P., Lorain, S., Le Villain, J. P., Troalen, F., Trouche, D. and Harel-Bellan, A. 1998. Retinoblastoma protein represses transcription by recruiting a histone deacetylase. *Nature* **391**, 601-605.
39. Masciullo, V., Khalili, K. and Giordano, A. 2000. The Rb family of cell cycle regulatory factors: clinical implications. *Int. J. Oncol.* **17**, 897-902.
40. Matsushime, H., Ewen, M. E., Strom, D. K., Kato, J. Y., Hanks, S. K., Roussel, M. F. and Sherr, C. J. 1992. Identification and properties of an atypical catalytic subunit (p34PSK-J3/Cdk4) for mammalian D type G1 cyclins. *Cell* **71**, 323-334.
41. Minshull, J., Golsteyn, R., Hill, C. S. and Hunt, T. 1990. The A- and B-type cyclin associated Cdc2 kinases in Xenopus turn on and off at different times in the cell cycle. *EMBO J.* **9**, 2865-2875.
42. Morgan, D. O. 1997. Cyclin-dependent kinases: engines, clocks, and microprocessors. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **13**, 261-291.
43. Mullin, J. M. 1997. Potential interplay between luminal growth factors and increased tight junction permeability in epithelial carcinogenesis. *J. Exp. Zool.* **279**, 484-489.
44. Nakamura, K., Konoha, K., Yoshikawa, N., Yamaguchi, Y., Kagota, S., Shinozuka, K. and Kunitomo, M. 2005. Effect of cordycepin (3'-deoxyadenosine) on hematogenic lung metastatic model mice. *In Vivo* **19**, 137-141.
45. Noh, E. M., Youn, H. J., Jung, S. H., Han, J. H., Jeong, Y. J., Chung, E. Y., Jung, J. Y., Kim, B. S., Lee, S. H., Lee, Y. R. and Kim, J. S. 2010. Cordycepin inhibits TPA-induced matrix metalloproteinase-9 expression by suppressing the MAPK/AP-1 pathway in MCF-7 human breast cancer cells. *Int. J. Mol. Med.* **25**, 255-260.
46. Obeyesekere, M. N., Tucker, S. L. and Zimmerman, S. O. 1994. A model for regulation of the cell cycle incorporating cyclin A, cyclin B and their complexes. *Cell Prolif.* **27**, 105-113.
47. Salvesen, G. S. and Duckett, C. S. 2002. IAP proteins: blocking the road to death's door. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **3**, 401-410.
48. Schneeberger, E. E. and Lynch, R. D. 2004. The tight junction: a multifunctional complex. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* **286**, C1213-C1228.
49. Schwartz, G. K. 2002. Cdk inhibitors: cell cycle arrest versus apoptosis. *Cell Cycle* **1**, 122-123.
50. Shi, P., Huang, Z., Tan, X. and Chen, G. 2008. Proteomic detection of changes in protein expression induced by cordycepin in human hepatocellular carcinoma BEL-7402 cells. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* **30**, 347-353.
51. Stetler-Stevenson, W. G. 1990. Type Ⅳ collagenases in tumor invasion and metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* **9**, 289-

303.
52. Swift, J. G., Mukherjee, T. M. and Rowland, R. 1983. Intercellular junctions in hepatocellular carcinoma. *J. Submicrosc. Cytol.* **15**, 799-810.
53. Thomadaki, H., Tsiapalis, C. M. and Scorilas, A. 2005. Polyadenylate polymerase modulations in human epithelioid cervix and breast cancer cell lines, treated with etoposide or cordycepin, follow cell cycle rather than apoptosis induction. *Biol. Chem.* **386**, 471-480.
54. Tunggal, J. A., Helfrich, I., Schmitz, A., Schwarz, H., Günzel, D., Fromm, M., Kemler, R., Krieg, T. and Niessen, C. M. 2005. E-cadherin is essential for *in vivo* epidermal barrier function by regulating tight junctions. *EMBO J.* **24**, 1146-1156.
55. Van Itallie, C. M. and Anderson, J. M. 2004. The molecular physiology of tight junction pores. *Physiology* **19**, 331-338.
56. Vermeulen, K., Van Bockstaele, D. R. and Berneman, Z. N. 2003. The cell cycle: a review of regulation, deregulation and therapeutic targets in cancer. *Cell Prolif.* **36**,131-149.
57. Wang, B. J., Won, S. J., Yu, Z. R. and Su, C. L. 2005. Free radical scavenging and apoptotic effects of *Cordyceps sinensis* fractionated by supercritical carbon dioxide. *Food Chem. Toxicol.* **43**, 543-552.
58. Wong, A. S. and Gumbiner, B. M. 2003. Adhesion-independent mechanism for suppression of tumor cell invasion by E-cadherin. *J. Cell Biol.* **161**, 1191-1203.
59. Wu, W. C., Hsiao, J. R., Lian, Y. Y., Lin, C. Y. and Huang, B. M. 2007. The apoptotic effect of cordycepin on human OEC-M1 oral cancer cell line. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **60**, 103-108.
60. Yoshikawa, N., Kunitomo, M., Kagota, S., Shinozuka, K. and Nakamura, K. 2009. Inhibitory effect of cordycepin on hematogenic metastasis of B16-F1 mouse melanoma cells accelerated by adenosine-5′-diphosphate. *Anticancer Res.* **29**, 3857-3860.
62. Zhang, H. S., Gavin, M., Dahiya, A., Postigo, A. A., Ma, D., Luo, R. X., Harbour, J. W. and Dean, D. C. 2000. Exit from G1 and S phase of the cell cycle is regulated by repressor complexes containing HDAC-Rb-hSWI/SNF and Rb-hSWI/SNF. *Cell* **101**, 79-89.
62. Zhu, J. L. and Liu, C. 1992. Modulating effects of extractum semen Persicae and cultivated *Cordyceps hyphae* on immuno-dysfunction of inpatients with posthepatitic cirrhosis. *Chin. J. Integr. Med.* **12**, 207-210.

초록 : 동충하초 유래 cordycepin의 항암 활성 기전 최근 연구 동향

정진우[1,2] · 최영현[1,2]*
([1]동의대학교 한의과대학 생화학교실, [2]항노화연구소 및 블루바이오소재개발센터)

암은 전 세계 사망률과 질병률의 가장 큰 원인이다. Cordycepin (3′-deoxyadenosine)은 동양의 전통의학에서 널리 사용되고 있는 동충하초의 주요 기능성 구성요소이자 아데노신 유사체로 알려져 있다. 지난 10년간 cordycepin은 *in vitro* 및 *in vivo* 모델에서 면역활성 기능뿐 만 아니라 항염증, 항산화 및 항암 등 다양한 약리학적 특성을 가진다고 보고되어왔다. 최근 들어 많은 연구들은 cordycepin을 화학예방요법 작용제 측면에서 흥미로운 특성을 보고하였고, 실험적인 증거들에 의해 세포사멸 촉진, 세포주기 정지 유도, 세포 내 신호 전달 경로 조절, 암세포의 침윤 및 전이 억제를 통해 암의 증식을 지연시킨다고 보고되어 왔다. Cordycpin은 많은 암 세포에서 retinoblastoma protein (RB)의 인산화를 막고 cyclin-dependent kinases (Cdks) inhibitors를 활성화시켜 G2/M기의 진행을 막는 효력이 있음이 밝혀졌다. 또한, 세포 사멸을 유도하기 위해 세포 내/외부에 존재하는 경로를 활성화시켜 활성 산소종을 생성하고 하위에 존재하는 kinase cascade 반응을 개시한다. 아울러 cordycepin은 또 다른 세포사멸인 autophagy와 같은 대체 경로를 활성화 시킬 수도 있으며, nuclear factor-kappa B 및 activated protein-1 신호 경로를 포함한 다양한 기전을 통하여 암세포 분리, 이주, 침윤 및 전이 또한 억제 할 수 있다. 본 총설에서는 cordycepin의 항암 작용 기전을 요약하고, 다양한 암 발생의 치료제로서 가능성을 논의하고자 한다.