

## 심바스타틴이 미분화 갑상선암 세포주의 성장 및 침습에 미치는 영향

서울아산병원 아산 생명과학 연구소, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과<sup>1</sup>

최현정 · 김태용<sup>1</sup> · 김의영<sup>1</sup> · 김원구<sup>1</sup> · 김원배<sup>1</sup> · 송영기<sup>1</sup>

### Effects of Simvastatin on the Growth and Invasion of Anaplastic Thyroid Cancer Cells Lines

Hyun Jeung Choi, Tae Yong Kim<sup>1</sup>, Eui Young Kim<sup>1</sup>,  
Won Gu Kim<sup>1</sup>, Won Bae Kim<sup>1</sup>, Young Kee Shong<sup>1</sup>

*Asan Institute for Life Sciences, Department of Internal Medicine<sup>1</sup>, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine*

#### ABSTRACT

**Background:** Anaplastic thyroid carcinoma has grave prognosis with most patient dying within 6 months of diagnosis. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors have been reported to have an anticancer effect in experimental and clinical studies. In this study, we investigated the effect of HMG-CoA reductase inhibitors on cell growth, invasiveness, adherence and signal transduction to evaluate the possibility of simvastatin as an agent for treatment of thyroid cancer.

**Methods:** The viability of simvastatin treated 3 thyroid cancer cell lines (FRO, WRO, and ARO) were determined. We evaluated the cell migration, anchorage-independent growth and invasion ability in anaplastic thyroid cell line. The expression and phosphorylation of focal adhesion kinase (FAK) and extracellular signal-regulated kinase (ERK) were determined by immunoblot analysis.

**Results:** Three thyroid cancer cell lines showed concentration dependent decrease of viability after treatment with 100~200 mM of simvastatin. Anaplastic ARO cell line showed the most predominant decrease in viability. In ARO cell lines, cell migration was decreased by concentration dependent manner after treatment with simvastatin (concentration  $\geq 5$  mM). Anchorage independent colony formation also decreased after simvastatin ( $\geq 10$  mM). Finally, immunoblot analysis revealed that the phosphorylation status of FAK and ERK decreased in time dependent manner following treatment with 10 mM of simvastatin.

**Conclusion:** The results of this study suggest that simvastatin exerts a favorable effect on the progression and metastasis of thyroid cancer. However, further studies are needed to elucidate the related mechanisms and signal transductions prior to its therapeutic application. (J Korean Endocr Soc 23:238~244, 2008)

**Key Words:** anaplastic thyroid cancer, chemotherapeutic agent, HMG-CoA reductase inhibitor

접수일자: 2008년 3월 27일

통과일자: 2008년 5월 16일

책임저자: 김태용, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과

\* 본 연구는 아산생명과학연구소의 연구비(2007-374) 지원 및 한국 MSD주식회사 연구비의 보조에 의해 이루어졌음.

## 서 론

갑상선암은 예후가 아주 좋은 암이지만, 주위 조직으로 침윤해 들어간 경우나 다른 장기에 전이된 경우엔 생존율이 급격히 낮아지며, 악성도가 높은 미분화암의 경우 환자의 대부분이 6개월 안에 사망할 수 있는 무서운 결과를 초래하기도 한다[1,2]. 하지만, 이러한 진행된 암이나 미분화 갑상선 암의 치료법이나 표적치료제에 대한 연구는 미비한 실정이다.

FAK (Focal Adhesion Kinase)는 비수용체 티로신 인산화 효소로서 세포의 focal adhesion에 위치하며 세포이동, 부착 및 세포 성장에 관여하는 신호전달 물질로 알려져 있다[3-6]. 췌장암 세포주에서 FAK가 활성화되면 ERK (extracellular signal-regulated kinase)활성이 유도되면서 세포부착과 침습이 증가한다는 보고가 있으며[7], 암치료제의 작용점(target)으로 연구가 활발히 진행되고 있다.

스타틴(statin)은 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) 환원효소를 강력히 억제하는[8], 고콜레스테롤혈증에 안전하고 효과적인 치료제이며 동맥 경화와 관상동맥 질환의 발병률과 사망률을 감소시킨다[9]. 스타틴을 장기 사용하면 췌장, 전립선, 대장암의 위험이 감소된다는 보고가[10] 있어 유방암 및 편평상피세포암 세포주 등을 대상으로 스타틴의 항암 기전에 대한 연구가 진행되고 있다.

저자들은 심바스타틴이 갑상선 암세포의 침윤 및 부착성에 미치는 영향을 파악하고, 신호전달 과정에 FAK 및 ERK 활성이 관여하는지를 확인하여 갑상선 암 치료제로서의 가능성을 알아보고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 재료

심바스타틴은 Calbiochem (Darmstadt, Germany)에서 구입하였으며, Cell Counting Kit-8 (CCK-8)은 Dojindo Laboratories (Kumamoto, Japan)에서 구입하였다. FAK, phospho-FAK, ERK, phospho-ERK에 대한 항체와 Cell Lysis Buffer (10X)는 Cell Signaling Technology (San Diego), 이차 항체인 HRP-conjugated anti-rabbit IgG는 Vector Laboratories (Burlingame)에서 구입하였다. 세포 배양에 필요한 우태아 혈청과 RPMI 배양액 및 penicillin-streptomycin계 항생제는 Gibco BRL (New York)로 부터 구입하였다. 단백 정량에 사용된 Micro BCA 단백질측정키트와 우태아 혈청 알부민은 Pierce (Rockford)에서 구입하였으며, Western Blotting Luminol Reagent는 Santa Cruz Biotechnology Inc. (Santa Cruz, CA)에서 세포침습 측정키트는 Chemicon (Temecula, CA)에서 구입하였다. 그 외에 사용된 화학 약품들은 Sigma (Saint Louis)에서 구입하였다.

### 2. 세포주 및 배양

갑상선 암 세포주인 FRO, WRO, ARO 세포주를 10%의 우태아혈청과 항생제가 함유된 RPMI 배양액으로 5% CO<sub>2</sub>, 37℃ 항온 배양기에서 배양하였다. 배양액은 2~3일마다 교환하였으며 세포가 70~80% 정도 자라면 계대배양을 하였다. 심바스타틴 처리 시 60 mm 배양접시에  $6 \times 10^5$ 개의 세포를 깔아 70% 정도 자랐을 때 0.5%의 혈청이 포함된 RPMI 배양액으로 바꾸어 주고 정해진 농도의 심바스타틴을 처리하여 주었으며, 세포 사멸을 보기 위한 실험에서는 96 우물 배양판에  $5 \times 10^3$ 개씩의 세포를 깔아 2일 후에 약물을 처리하였다.

### 3. 세포생존분석

심바스타틴이 세포 사멸에 미치는 영향을 알아보기 위해 CCK-8을 이용한 발색 분석법을 사용하였다. 96 우물 배양판에 각 우물 당  $5 \times 10^3$ 개씩의 세포를 분주하고 2일 후 다양한 농도의 심바스타틴을 함유한 RPMI 배양액으로 갈아 준 후 48시간 동안 세포 배양기에서 배양하였다. 배양액을 제거하고 PBS 용액으로 2번 세척한 후 CCK-8의 농도가 10%가 되도록 혈청을 포함하지 않은 배양액과 희석하여 각 well 당 100  $\mu$ L씩 첨가하였다. 세포 배양기에서 1~4시간 동안 배양 후, 발색 정도를 측정하기 위해 Spectramax 340PC (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) microplate 판독기에서 450 nm의 파장으로 흡광도를 측정하였으며, 각 실험은 독립적으로 3회 반복 실행하여 평균치를 구하였다.

### 4. 이동측정(Migration Assay)

세포의 이동측정을 위해, 세포를 6우물 배양판에 깔아 100% 밀집도를 보일 때까지 배양기에서 배양하였다. 이후, 플라스틱 끝을 이용하여 약 1 mm 정도의 넓이가 세포층을 균일하게 긁어내어 세포가 없는 부분(clear zone)을 만들어 주었으며, 부유물을 제거하기 위해 혈청이 첨가되지 않은 배양액으로 2번 세척하였다. 다양한 농도의 심바스타틴이 첨가된 배양액을 부어 배양기에서 배양하며 매일 세포를 관찰 촬영하였으며, 심바스타틴이 첨가된 배양액은 2일마다 교환해 주었다.

### 5. 비부착증식측정

#### (Anchorage Independent Growth Assay)

비부착증식을 측정하기 위하여 반고형한천평판(soft agar plate)에 세포를 배양하여 집락을 형성하는 정도를 평가하였다. 60 mm 배양접시에 멸균된 0.5%의 정제한천(agarose)을 포함한 배지를 2.5 mL 정도 부어 상온에서 굳힌 후 바닥층을 형성시켰다. 세포 배양 층을 만들기 위해 멸균된 0.6%의 정제한천 용액과 2X의 혈청이 첨가된 배양액 동량을 섞고,

$1 \times 10^4$ 개의 세포와 0~100  $\mu\text{M}$  사이의 정해진 농도의 심바스타틴을 섞어 바닥 층위에 붓고 고르게 섞어 주었다. 배양 층이 굳을 때까지 상온에 방치해 둔 후, 한천이 마르는 것을 방지해 주기 위해 1 mL의 배양액을 배양층위에 첨가해 주고 배양기에서 약 2주 동안 배양하며 매일 집락이 형성되는 것을 관찰하였다. 각 대조군 사이에서 차이가 보이면, iodonitrophenyl tetrazolium (INT)를 1  $\mu\text{g/mL}$ 의 농도가 되도록 첨가하고 하루 동안 배양하여 colony 염색을 한 후 사진 촬영 하였다.

## 6. 세포침습 측정(Cell Invasion Assay)

24 우물 배양접시에 12개의 세포배양 함(chamber)이 들어 있는 chemicon사의 침습 측정 키트를 사용하여 침투된 사용법에 따라 실험을 진행하였다. 함의 내부에는 300  $\mu\text{L}$ 의 0.2% 혈청 첨가 배양액에 약  $2 \times 10^5$ 개의 세포를 풀어 사용하였으며, 함의 외부에는 10% 우태아 혈청 배양액을 이용하였다. 각각의 배양액은 1~100  $\mu\text{M}$  농도의 심바스타틴을 첨가하였으며 48시간 동안 배양을 하면 24시간 마다 함의 내부와 외부 배양액을 모두 배양액을 바꾸어 주었다. 48시간 후에 함 아랫면에 위치한 막을 침투된 세포 염색 시약으로 염색하고, Axiovert 40C 역상 현미경(Carl Zeiss, Oberkochen, Germany)을 사용하여 사진 촬영하였다. 투과한 세포의 정량을 위하여, 10% acetic acid 용액으로 막에 있는 세포를 녹여 96 우물용기에 560 nm 파장에서 Spectramax 340PC microplate 측광기로 흡광도를 측정하였다.

## 7. 웨스턴블롯분석

심바스타틴이 처리된 세포를 차게 유지된 PBS 용액으로 2회 세척하여 반응을 종료시켰다. 단백질을 분해 효소 억제제

를 첨가한 세포용해완충액을 이용하여 세포를 모아 분해한 후 4°C, 13,000 rpm에서 30분 동안 원심 분리하고 단백질을 포함하는 상층액을 분리하여 단백질 정량을 하였다. 정량은 우태아 혈청 알부민을 표준으로 BCA 정량 법으로 측정하였다. 30  $\mu\text{g}$ 의 단백질을 10% SDS-PAGE gel에서 전기영동하여 전개시킨 후 니트로셀룰로즈막(Amersham Bioscience, Piscataway, NJ)으로 이동시켰다. 막을 해당 일차항체와 12시간 동안 냉장 반응시킨 후, HRP가 연결되어 있는 이차항체로 1시간 동안 반응시키고 Western Blotting Luminol Reagent로 필름에 감광시켰다. 발현량의 정량과 보정을 위한 스캔은 FluorS Multi-Imager와 Quantitation Software (Bio-Rad)를 이용하였다.

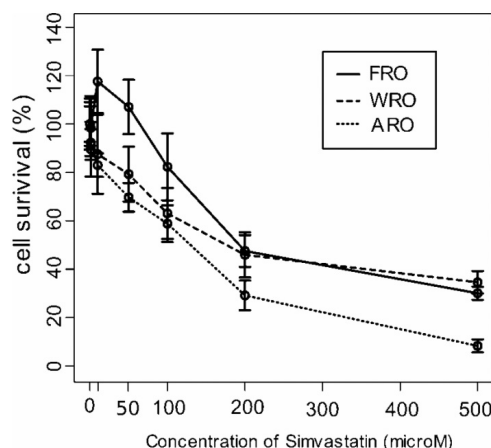
## 결 과

### 1. 심바스타틴 농도에 따른 갑상선암 세포 생존 변화

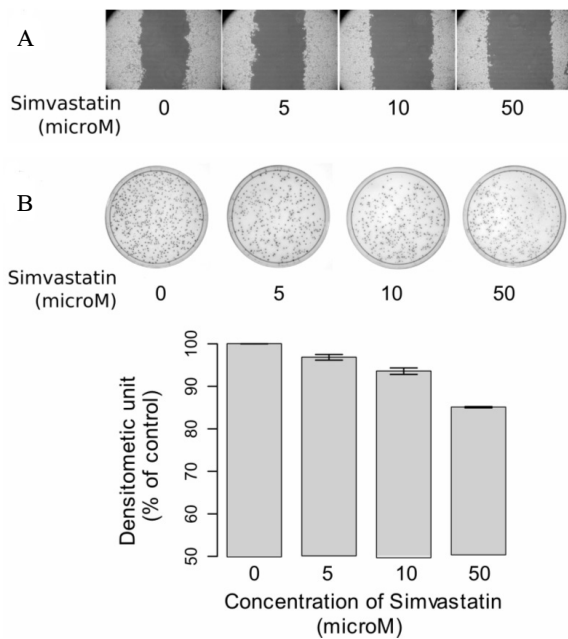
심바스타틴이 갑상선 암 세포주 생존에 미치는 영향을 확인하기 위해 FRO, WRO 및 ARO 세포주 각각에 다양한 농도의 심바스타틴을 48시간 동안 처리하고 CCK 측정을 수행하였다(Fig. 1). 심바스타틴에 대한 세포 생존율은 모든 세포주에서 농도 의존적으로 감소하였으며, ARO 세포가 가장 높은 생존 감소를 보였다.

### 2. 미분화 갑상선 암 ARO 세포의 이동 및 비부착 증식에 대한 심바스타틴의 영향

심바스타틴에 대한 생존을 변화에 가장 민감한 반응성을 보인 미분화 갑상선 암 ARO 세포주를 이용하여 이동검사와 비부착증식에 대한 영향을 확인하였다(Fig. 2). 심바스타틴 처리 시 3일 후에 세포가 없는 부분(clean zone)을 매우



**Fig. 1.** Effect of simvastatin on thyroid cancer cells. Cells were exposed to the indicated concentration of simvastatin for 48 h, and cell viability was determined by CCK assay as described in "Materials and Methods". Data presented are mean  $\pm$  SD for three independent experiments.

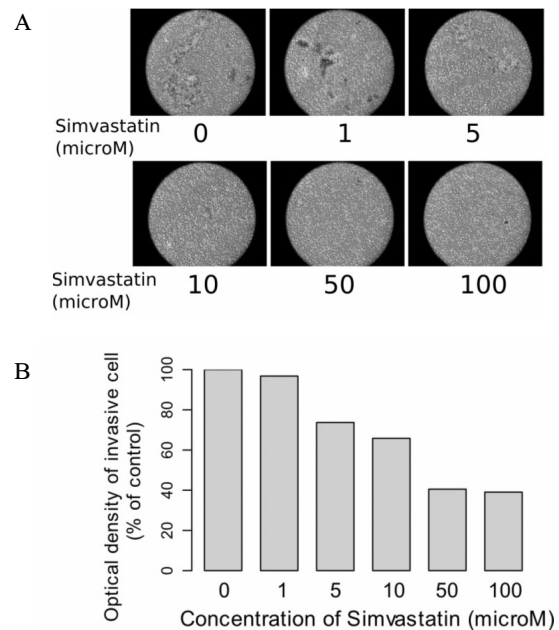


**Fig. 2.** Simvastatin inhibits migration and anchorage-independent colony formation of ARO cells. (A) Migration assay: The scratch wounds were created in a ARO cell monolayer and incubated with the indicated concentration of simvastatin. After 3 days, cells were photographed through inverted microscope under 100 X magnification. (B) Anchorage independent growth assay: ARO cells were cultured in soft agar plate with the indicated concentration of simvastatin as described in “Materials and Methods”. After 11 days, cells were stained overnight in a solution of 1 μg/mL iodinitrophenyl tetrazolium (INT) and scanned by FluorS Multi-Imager (upper panel in B). The lower graph represents the percentage of colony density in upper panel in (B).

는 정도는 농도 의존적으로 감소하는 것을 확인할 수 있었다(Fig. 2A). 그러나 10 μM 농도 이상에서는 세포 성장보다는 사멸이 더 우세해 세포 이동 정도를 파악하기 어려웠다. 비부착 증식을 확인하기 위하여 반고형한천평판에서 집락 형성을 측정한 실험에서도 심바스타틴은 농도 의존적으로 집락 형성을 감소시켰다(Fig. 2B).

### 3. 미분화 갑상선 암 ARO 세포의 침습에 대한 심바스타틴의 영향

심바스타틴이 ARO 세포의 침습에 미치는 영향을 측정하기 위해 해당 약  $2 \times 10^5$ 개의 세포를 사용하였으며, 심바스타틴을 1~100 μM 농도로 처리하여 48시간 후에 막을 염색하고 사진 촬영하였다. ARO 세포의 막 침습은 농도 의존적으로 감소하였으며(Fig. 3A), 막을 통과하여 염색된 세포를 10%의 아세트산으로 녹여 낸 후, 560 nm의 흡광도로 발색 정도를 측정한 결과에서도 농도 의존적으로 발색 수치가 감소함을 확인하였다(Fig. 3B).



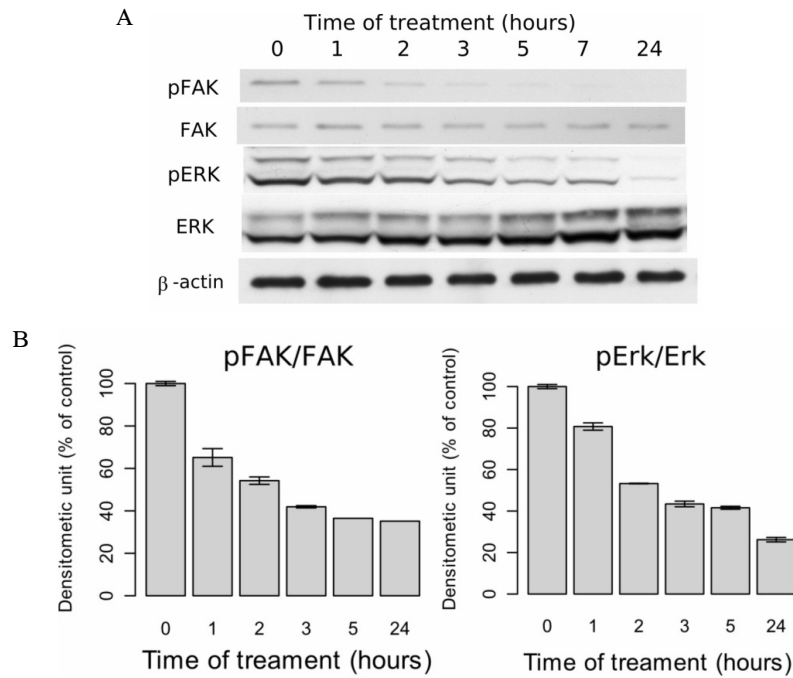
**Fig. 3.** Simvastatin inhibits invasiveness of ARO cells. ARO cells ( $2 \times 10^5$  cells) are seeded into the chamber in 300 μL culture medium and incubated with the indicated concentration of simvastatin in 24 well culture plate. (A) After 48 hours, invasive cells on lower surface of the ECM matrix gel were stained by dipping the insert in the staining solution and photographed through inverted microscope under 100 X magnification. (B) The stained cells were dissolved in 10% acetic acid, and colorimetric absorbance was measured at 560 nm. The graph represents the percentage of invasion value.

### 4. ARO 세포에 대한 심바스타틴의 신호전달

선행된 실험들을 통해 심바스타틴이 갑상선 암세포 ARO의 효과적인 암전이 저해제로서의 가능성을 확인하고, 어떠한 신호전달을 통해 영향을 미치는지 확인하고자 하였다. 심바스타틴의 농도는 세포 생존을 저해하지는 않으나, 비부착증식측정과 침습측정에서 효과적 저해를 나타낸 10 μM의 농도를 사용하였다. ARO 세포에 10 μM의 심바스타틴 처리 후 시간 별로 세포를 용해하여 웨스턴블롯측정을 통해 단백질 변화를 확인하였다. Fig. 4에서 확인할 수 있듯이 심바스타틴의 처리는 ARO 세포의 FAK 단백질의 활성화를 시간에 따라 감소시킴을 확인할 수 있었으며, FAK의 하위 신호전달 물질인 ERK의 활성화도 저해함을 알 수 있었다(Fig. 4).

### 고 찰

미분화 갑상선암 세포주 ARO 세포는 심바스타틴에 의해



**Fig. 4.** Effect of simvastatin on activation of FAK and ERK in ARO cells. Cells were exposed to 10  $\mu$ M simvastatin for 0-24 h and activation patterns of FAK and ERK were determined by immunoblot analysis as described in methods. (A) Changes in activation of FAK and ERK. (B) Data quantified as densitometry units and presented as percentage of the control values. Data presented are mean  $\pm$  SD for three independent experiments.

100~200  $\mu$ M의 농도에서 생존이 억제되었으며, 5~10  $\mu$ M의 농도에서 세포 이주와 세포 군집형성을 억제하고, 침습을 억제함을 확인하였다. 즉, 심바스타틴이 미분화 갑상선 암세포에 있어서 생존을 억제하고 나아가 세포 이주, 비부착성 세포 성장, 침습 저해를 통해 암의 진행과 전이를 억제할 수 있는 가능성을 제시하였다. 또한, FAK과 ERK 단백질 활성이 심바스타틴의 처리 시간과 비례하여 심바스타틴 효과가 FAK와 ERK의 신호 전달과 관련되어 나타남을 제시하였다.

HMG-CoA 환원효소 억제제가 혈관평활근세포의 세포 운동성과 이주능을 감소시킨다는 보고가 있었으나[11], 유방암과 췌장암에서 암세포의 전이와 침습을 억제함이 보고되었다[12,13]. HMG-CoA 환원효소 억제제 중의 하나인 심바스타틴의 경우도 유방암 세포주에서 세포주기의 진행 정지를 유도하고 JNK MAPK 효소를 활성화시켜 세포자멸사를 촉진시키며[14], 두경부 편평상피세포암 세포주에서 FAK, ERK 효소의 활성화를 저해하고 세포주기의 진행을 정지시키고 세포침습을 억제한다는 것이 보고되었다[15]. 미분화 갑상선암세포주인 ARO 세포주에 로바스타틴을 투여 시 세포의 침습과 부착성이 저해됨이 보고된 바 있는데[16], 연구자들이 확인한 한도 내에서는 갑상선 미분화 암세포주에 대한 심바스타틴의 영향은 아직 보고된 바 없다. 또한, 다양한 미분화 갑상선암 세포주에서 생존을 억제하는 용량을 확인하거나 ARO 세포에서 이주, 세포 성장, 침습을 억제하는 용량이 생존을 억제하는 용량과의 차이를 보이는지의 여부도 아직 명확히 보

고되어 있지 아니하여 이에 대한 연구가 필요한 상황이었다.

본 연구에서 심바스타틴은 갑상선 미분화 세포주의 생존을 저해하였으며, 50% 정도의 생존 저해를 일으키는 농도는 세포에 따라 다르나 대략 100~200  $\mu$ M 정도로 상당히 높은 농도이었다. 스타틴의 항암 효과에 대하여 소규모의 임상 연구가 진행되었으나 있으나 그 결과는 좋지 못하였다 [17~19]. 본 논문과 동일한 세포주에 로바스타틴을 투여한 연구에서도 20  $\mu$ M 투여 시 세포의 침습과 부착성이 저해됨이 보고된 바 있다[16]. 최근의 한 보고에서는 스타틴의 복용이 갑상선 결절의 수 및 크기 감소와 연관이 있다는 보고[20]가 있어 갑상선 결절 및 암에서의 스타틴의 효과에 대한 임상 연구의 필요성을 시사하였다. 본 연구 결과를 보면 미분화 갑상선암의 성장을 억제하지 못하는 저농도인 5~10  $\mu$ M의 농도에서도 세포이주, 비부착성 세포성장, 침습을 억제하였다. 심바스타틴 40 mg을 일회 단독으로 건강한 성인 자원자에게 투여 시 도달하는 최고 혈중 농도는 투여 1시간 후에 6.87 ng/mL으로 보고되어 있다[21]. 이는 심바스타틴 분자량이 418.57 g/mol임을 이용하여 환산하면 16.41 nM에 해당하여 실험실에서 효과를 보이는 5~10  $\mu$ M의 혈중 농도를 얻는 것은 불가능하다. 따라서 미분화 갑상선암 환자의 병의 진행을 억제하는 목적으로 심바스타틴의 투여를 시도해 볼 수 있겠지만 임상에서 일반적으로 사용하는 투여량에서 얻을 수 있는 혈중 농도가 극히 낮아 미분화 갑상선암의 극히 나쁜 예후에 미루어 단독 투여로 인한 치료효과는 미미할

것이다.

암 세포의 전이는 세포와 세포 주변의 세포외기질 (extracellular matrix, ECM) 사이에 고착하여, matrix와 기질의 단백질 분해와 이동을 수반할 뿐만 아니라, 암세포 내로 신호전달을 보내 세포의 부착에 관여하는 여러 인자들의 변화를 초래하게 된다. FAK는 세포의 성장에 관여하며 세포 이동 및 adhesion에 중요한 역할을 담당하고 있고, 이전의 연구에서도 심바스타틴에 의한 활성 저해가 확인된 바 있다[5]. 본 연구팀의 결과에서도 FAK의 활성저해가 심바스타틴의 처리 시간과 비례하며, FAK의 하위 신호전달 물질로 알려진 ERK의 활성 저해도 함께 감소하는 것을 볼 수 있었다(Fig. 4). 이는, 심바스타틴에 의한 미분화 갑상선 암 ARO 세포의 이주능, 비부착증식, 침습능의 저해는 FAK와 ERK의 신호전달을 통해 이루어짐을 시사한다.

본 연구는 심바스타틴이 갑상선 암의 진행과 전이를 억제할 수 있는 가능성을 제시하고 있으나, 향후 치료에 대한 응용 가능성을 확실히 하기 위해서 더 많은 작용 기전과 그 신호전달 체계를 규명해야 할 것이다.

## 요 약

**연구배경:** 갑상선 미분화암은 환자 대부분이 6개월 내에 사망하는 예후가 매우 나쁜 암이다. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) 환원효소 억제제가 항암 효과를 보일 것이라는 실험실 및 임상적인 결과들이 제시되고 있어 HMG-CoA 환원효소 억제제 중의 하나인 심바스타틴이 미분화 갑상선 암세포의 성장, 침윤 및 부착성에 미치는 영향과 신호전달 과정에 미치는 영향을 파악하여 갑상선 암 치료제로서의 가능성을 알아보고자 하였다.

**방법:** 미분화 갑상선 암 세포주인 FRO, WRO, ARO 세포주를 이용하여 세포생존분석을 하였으며 가장 생존을 감소가 우월한 세포주를 대상으로 심바스타틴 투여에 따른 이동능, 비부착 증식, 세포침습을 측정하였고 웨스턴블롯분석을 통하여 FAK와 ERK 단백질의 활성화 여부를 알아보았다.

**결과:** 고농도(100~200 microM)의 심바스타틴을 투여 시 모든 세포주에서 농도 의존적으로 세포 생존이 감소하였으며, ARO 세포가 가장 높은 생존 감소를 보였다. ARO세포에 심바스타틴 5 µM 이상 처리 시 세포 이동능이 농도 의존적으로 감소하는 것을 확인할 수 있었으며 심바스타틴 10 µM 이상 투여 시 비부착 집락형성을 농도 의존적으로 집락형성을 감소시켰다. ARO 세포의 막 침습은 심바스타틴 5 µM 이상 투여 시 농도 의존적으로 감소하였다. ARO 세포에 10 µM의 심바스타틴 처리 후 시간 별로 웨스턴블롯을 시행 시 FAK 단백질의 인산화와 ERK의 인산화가 시간 의존적으로 감소하였다.

**결론:** 본 연구는 심바스타틴이 갑상선 암의 진행과 전이

를 억제할 수 있는 가능성을 제시하고 있으나 향후 치료에 대한 응용 가능성을 확실히 하기 위해서는 더 많은 작용 기전과 그 신호전달 체계를 규명해야 할 것이다.

## 참 고 문 헌

1. Pasieka JL: Anaplastic thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 15:78-83, 2003
2. Kim TY, Kim KW, Jung TS, Kim JM, Kim SW, Chung KW, Kim EY, Gong G, Oh YL, Cho SY, Yi KH, Kim WB, Park do J, Chung JH, Cho BY, Shong YK: Prognostic factors for Korean patients with anaplastic thyroid carcinoma. *Head Neck* 29:765-772, 2007
3. Gilmore AP, Romer LH: Inhibition of focal adhesion kinase (FAK) signaling in focal adhesions decreases cell motility and proliferation. *Mol Biol Cell* 7:1209-1224, 1996
4. Richardson A, Parsons T: A mechanism for regulation of the adhesion-associated proteintyrosine kinase pp125FAK. *Nature* 380:538-540, 1996
5. Sanders MA, Basson MD: Collagen IV-dependent ERK activation in human Caco-2 intestinal epithelial cells requires focal adhesion kinase. *J Biol Chem* 275:38040-38047, 2000
6. Crowe DL, Ohannessian A: Recruitment of focal adhesion kinase and paxillin to beta1 integrin promotes cancer cell migration via mitogen activated protein kinase activation. *BMC Cancer* 4:18, 2004
7. Sawai H, Okada Y, Funahashi H, Matsuo Y, Takahashi H, Takeyama H, Manabe T: Activation of focal adhesion kinase enhances the adhesion and invasion of pancreatic cancer cells via extracellular signal-regulated kinase-1/2 signaling pathway activation. *Mol Cancer* 4:37, 2005
8. Kusama T, Mukai M, Iwasaki T, Tatsuta M, Matsumoto Y, Akedo H, Inoue M, Nakamura H: 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors reduce human pancreatic cancer cell invasion and metastasis. *Gastroenterology* 122:308-317, 2002
9. Lennernas H, Fager G: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors. Similarities and differences. *Clin Pharmacokinet* 32: 403-425, 1997
10. Welch HG: Statins and the risk of colorectal cancer. *N*

- Engl J Med 353:952-954, 2005
11. Yasunari K, Maeda K, Minami M, Yoshikawa J: HMG-CoA reductase inhibitors prevent migration of human coronary smooth muscle cells through suppression of increase in oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:937-942, 2001
12. Farina HG, Bublik DR, Alonso DF, Gomez DE: Lovastatin alters cytoskeleton organization and inhibits experimental metastasis of mammary carcinoma cells. *Clin Exp Metastasis* 19:551-559, 2002
13. Kusama T, Mukai M, Iwasaki T, Tatsuta M, Matsumoto Y, Akedo H, Nakamura H: Inhibition of epidermal growth factor-induced RhoA translocation and invasion of human pancreatic cancer cells by 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Cancer Res* 61:4885-4891, 2001
14. Koyuturk M, Ersoz M, Altioek N: Simvastatin induces apoptosis in human breast cancer cells: p53 and estrogen receptor independent pathway requiring signalling through JNK. *Cancer Lett* 250:220-228, 2007
15. Takeda I, Maruya S, Shirasaki T, Mizukami H, Takahata T, Myers JN, Kakehata S, Yagihashi S, Shinkawa H: Simvastatin inactivates beta1-integrin and extracellular signal-related kinase signaling and inhibits cell proliferation in head and neck squamous cell carcinoma cells. *Cancer Sci* 98:890-899, 2007
16. Zhong WB, Liang YC, Wang CY, Chang TC, Lee WS: Lovastatin suppresses invasiveness of anaplastic thyroid cancer cells by inhibiting Rho geranylgeranylation and RhoA/ROCK signaling. *Endocr Relat Cancer* 12:615-629, 2005
17. Kim WS, Kim MM, Choi HJ, Yoon SS, Lee MH, Park K, Park CH, Kang WK: Phase II study of high-dose lovastatin in patients with advanced gastric adenocarcinoma. *Invest New Drugs* 19:81-83, 2001
18. Larner J, Jane J, Laws E, Packer R, Myers C, Shaffrey M: A phase I-II trial of lovastatin for anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme. *Am J Clin Oncol* 21:579-583, 1998
19. Kawata S, Yamasaki E, Nagase T, Inui Y, Ito N, Matsuda Y, Inada M, Tamura S, Noda S, Imai Y, Matsuzawa Y: Effect of pravastatin on survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma. A randomized controlled trial. *Br J Cancer* 84:886-891, 2001
20. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, De Martino E, Gandossi E, Delbarba A, Salvi A, Rosei EA: Reduced thyroid volume and nodularity in dyslipidaemic patients on statin treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 68:16-21, 2008
21. Backman JT, Kyrklund C, Kivisto KT, Wang JS, Neuvonen PJ: Plasma concentrations of active simvastatin acid are increased by gemfibrozil. *Clin Pharmacol Ther* 68:122-129, 2000