creative commons
COMMONS DEED

저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.

변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

[UCI]I804:48009-200000288051

의학석사 학위 논문

Dipeptidyl peptidase-IV 가 교모세포종에 미치는 영향

Effect of Dipeptidyl peptidase-IV as a Tumor Suppressor on Glioblastoma

박 정 원(朴 正 源, Jung Won Park)

Department of Neurosurgery

University of Ulsan College of Medicine

Dipeptidyl peptidase-IV 가 교모세포종에 미치는 영향

Effect of Dipeptidyl peptidase-IV as a Tumor Suppressor on Glioblastoma

지 도 교 수 이 승 주

이 논문을 의학석사학위 논문으로 제출함

2020 년 2 월

울 산 대 학 교 대 학 원
의 학 과
박 정 원

박정원의 의학석사 학위 논문을 인준함

심사위원 박 진 훈 (인)
심사위원 박 원 형 (인)
심사위원 이 승 주 (인)

울 산 대 학 교 대 학 원
2020 년 2 월

국 문 요 약

목적: 당뇨병은 21세기 현대 사회에서 흔히 볼 수 있는 만성 질환 중 하나이다. 제 2형 당뇨 치료를 위해 사용 중인 약제 중, Dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) 억제제가 혈당조절 효과가 뛰어나고, 부작용이 적어서 널리 사용되고 있다. 그러나 최근 일부 연구에서 DPP-IV 억제제가 종양의 악화를 촉진시킬 수 있다는 보고가 있어, 이와 교모세포종 간의 상관관계에 대해서 조사해 보았다.

연구 대상 및 방법: 본 연구는 후향적 연구로, 서울아산병원 신경외과에서 교모세포종으로 조직학적 진단을 받고 표준치료 (수술적 절제 및 항암방사선치료)를 받은 당뇨 환자 중 6명을 선택해서 이들을 두 그룹으로 나누어 뇌종양 조직에서 DPP-IV의 발현정도 여부를 확인하였다. 또한, 서울아산병원 신경외과의 "Human Glioblastoma Cohort"를 이용하여 표준치료를 시행한 환자들 (189명)과 당뇨로 인해 억제제를 6개월이상 꾸준히 복용한 표준치료를 받은 50명의 교모세포종 환자들을 비교했다.

결과: 뇌종양 조직검사 상, 진단부터 재발까지 기간이 길었던 2명의 환자에게서 DPP-IV의 발현이 나머지 4명의 환자보다 더 많음을 확인할 수 있었다. 그러나 예상과 달리 코호트 환자들과의 비교연구에서는 평균 생존율과 무진행 생존율의 유의미한 차이는 없었다.

결론: 이러한 결과들로는 DPP-IV 억제제가 교모세포종에 어떠한 영향을 끼치는지 결론을 내릴 수 없다. 상반된 두 연구 결과에 대해 향후 추가적인 보완 연구를 통해 DPP-IV 억제제가 교모세포종의 예후에 어떤 영향을 끼치는지 조사할 예정이다.

중심 단어: Dipeptidyl peptidase-IV 억제제, 당뇨병, 교모세포종

Table of Contents

국문요약 i

Table of Contents iii

List of Tables and Graphs v

Chapter 1. Introduction

1.1 Research Background 1

1.2 Research Purpose 4

Chapter 2. Methods and Results

2.1 Aggressive GBM과 indolent GBM에서 DPP-IV 발현의 차이 5

2.2 DPP-IV inhibitor 복용에 따른 GBM 환자의 overall survival 비교 8

Chapter 3. Discussion

3.1 Prognosis of glioblastoma 15

3.2 Safety issues of DPP-IV inhibitor 16

3.3 Effect of DPP-IV on glioblastma 17

3.4 Further study plan 19

Chapter 4. Conclusions 20

Reference 21

Summary in English 23

List of Tables and Graphs

Figure 1. 6

Figure 2. 7

Figure 3. 9

Figure 4. 10

Figure 5. 14

Table 1. 12

Chapter 1. Introduction

1.1 Research Background

1.1.1 General concept of Glioblastoma

교모세포종 (Glioblastoma Multiform, GBM)은 인간에게서 발생하는 종양 중 가장 공격적인 악성종양이다.[16,17] 현재까지 연구된 결과를 바탕으로 정립된 표준 치료에도 불구하고, GBM 환자의 경우 median survival 이 12 ~ 15 개월정도 수준으로 보고될 정도로 매우 좋지 않은 예후를 보이고 있다.[5,16,17] 교모세포종의 높은 이질성과 침투성 때문에, 교모세포종의 발생 원인과 병태생리의 기전에 대해서는 아직 불확실한 부분이 많으며, 이런 특성은 치료적 접근에도 제한이 되고 있다.[4,5,16,17]

1.1.2 Clinical usage of Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor for Diabetes Mellitus

인간에서 Dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV)는 거의 모든 세포, 조직과 기관에 발현하는 다양한 기능을 가진 경세포막 당단백질 (transmembrane glycoprotein) 이다.[1,5,6,14] DPP-IV 는 세포 표면에 존재하는 매우 흔한 효소로, 다양한 glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)와 Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)을 포함하는 bioactive peptide 를 비활성화 시킨다.[1,19] 이러한 작용을 바탕으로 DPP-IV inhibitor 제제들이 제 2 형 당뇨병의 경구 약제로 사용되고 있다. DPP-IV inhibitor 는 임상적으로 당화 혈색소 (HbA1c)를 획기적으로 감소시키면서, 체중 증가나 hypoglycemia 의 위험성이 낮은 것으로 밝혀져 그 쓰임새가 점차 넓어지고 있다.[1,7,19]

1.1.3 Malignant tumor related with Dipeptidyl peptidase-IV as tumor suppressing effect.

DPP-IV 의 정확한 생리학적 기능은 대부분 밝혀지지 않았으나, 종양의 전이에 관여하는 여러 인자의 활성에 관여한다고 보고 되고 있다.[1,5,6,14,15,18,19] Wesley 등의 연구에 의하면, melanoma 에서 DPP-IV 의 anti-invasive activity 가 확인 되었다.[14,18] 여러 다른 연구에서는 DDP-IV 의 downregulation 이 많은 종류의 cancer progression 에 중요한 사건이라고 추정하고 있다.[5,18] 실제로 non-small cell lung cancer (NSCLC) cell-line 에서는 정상 폐의 cell-line 보다 DPP-IV 의 enzymatic activity 가 감소되어 있음을 확인하였다.[18] 미국 Food and Drug Administration (FDA)에서는 DPP-IV inhibitor 의 한 종류인 sitagliptin 을 투여한 당뇨환자는 다른 당뇨 약제를 투여한 환자에 비해 pancreatic cancer 발생률이 2.7 배 더 높다고 보고 하였다.[10,19]

1.2 Research Purpose

이러한 최근의 일부 연구에서 DPP-IV inhibitor 가 DPP-IV 의 anticancer property 를 제한하여 cancer 를 유발한다는 보고가 있어 이와 GBM 과의 연관성에 대해서 연구해 보았다.

Chapter 2. Methods and Results

2.1 Aggressive GBM 과 indolent GBM 에서 DPP-IV 발현의 차이

실제 GBM 환자의 tissue 를 이용하여 GBM 에서 DPP-IV 의 발현 정도를 비교해 보았다. 서울아산병원에서 GBM 으로 진단받고 표준치료를 시행한 환자 중 재발하여 수술적 치료를 시행한 환자 6 명을 대상으로 총 두 그룹으로 나눠서 각각의 tissue 에서 DPP-IV 발현이 어떤 차이를 가지는지 immunohistochemistry 를 통해 알아보았다.

본원에서 표준 치료를 받은 GBM 환자 중 6 개월 이내에 재발하여 치료 받은 환자를 aggressive GBM group (4 명), 12 개월 이후에 재발하여 치료를 받은 환자를 indolent GBM group (2 명), 총 두 group 으로 나누어 각각의 tissue 를 염색해보았다. (Figure 1)

그 결과 tissue 에서 DPP-IV 의 발현은 indolent GBM group 이 aggressive GBM group 보다 더 많음을 확인 할 수 있었다. (Figure 2)

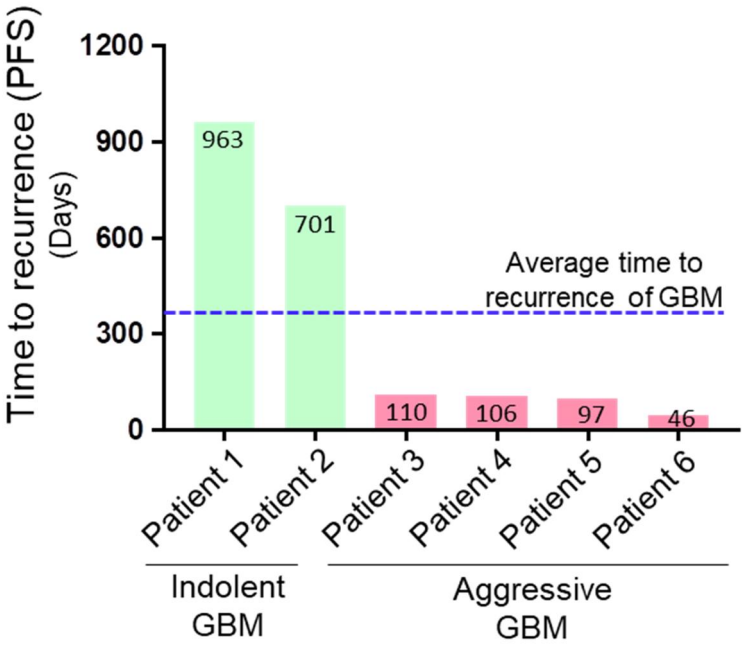


Figure 1. Indolent GBM 과 Aggressive GBM 환자군의 time to recurrence

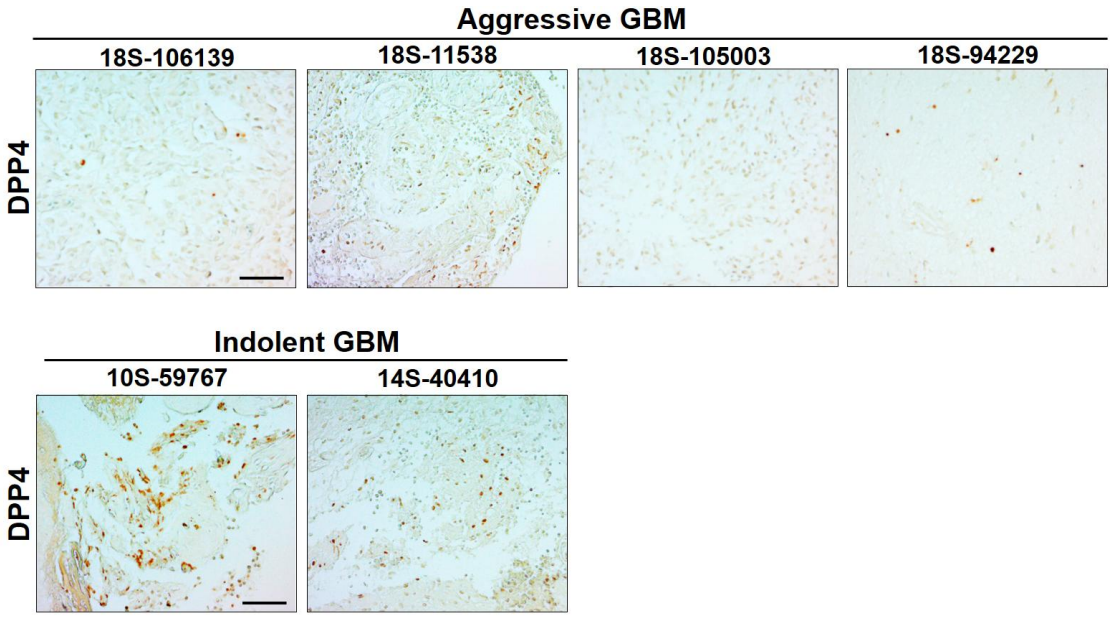


Figure 2. Aggressive GBM 과 indolent GBM 에서의 DPP-IV 발현 정도 비교

2.2 DPP-IV inhibitor 복용에 따른 GBM 환자의 overall survival 비교

2.2.1 Patient selection

서울아산병원에서 2007 년부터 2018 년까지 GBM 으로 진단된 환자 중 DPP-IV inhibitor 를 복용한 제 2 형 당뇨병 환자는 228 명 이다. 본 연구는 Primary GBM 환자를 대상으로 한 연구이므로, 그 중에서 병리조직검사 결과 41 명의 환자는 oligodendroglioma component 가 있거나 small cell GBM 으로 진단되어 제외하였으며, standard treatment (Maximal surgical resection and CCRT)를 받지 않은 18 명의 환자들도 제외하였다. 남은 169 명의 환자 중 Concerrent ChemoRadiation Theraphy (CCRT)를 완료하지 못한 40 명과 follow-up loss 된 30 명의 환자를 제외하였고, 6 개월 미만으로 DPP-IV 에 노출된 49 명을 제외해서 총 50 명의 환자군을 대상으로 연구를 진행하였다. (Figure 3)

대조군으로는 서울아산병원 신경외과의 “Human Glioblastoma Cohort”의 data 를 이용하였다. 2000 년부터 2017 년까지 서울아산병원에서 영상의학 소견상 진단된 GBM 환자 440 명 중 병리학적으로 확진된 GBM 환자는 총 341 명이다. 그 중에서 primary GBM 인 환자는 277 명으로, standard treatment 를 성공적으로 마친 환자는 189 명으로 확인되었다. (Figure 4)

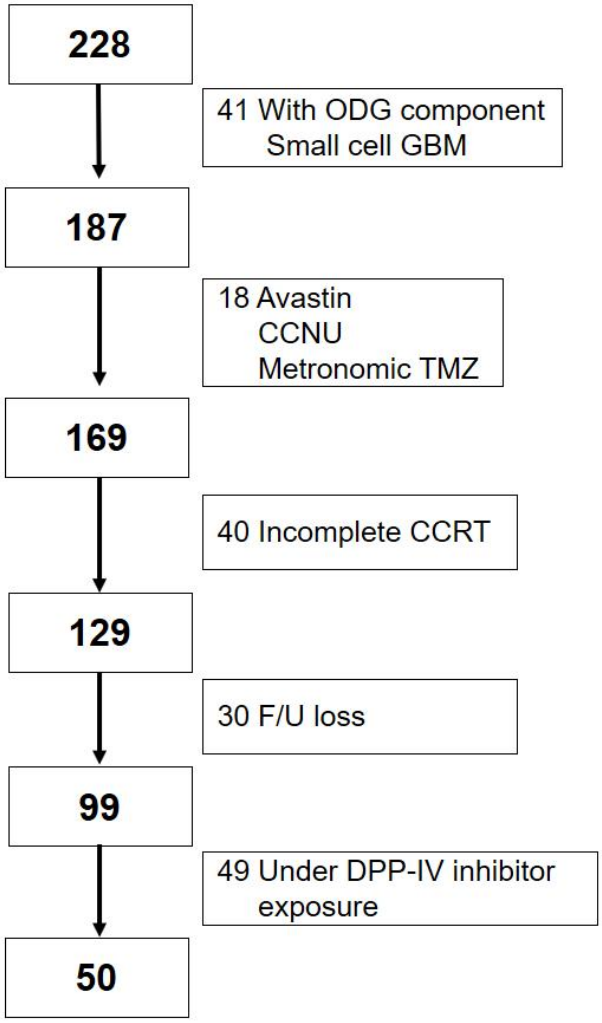


Figure 3. DPP-IV inhibitor 에 노출된 GBM 환자 group (실험군)

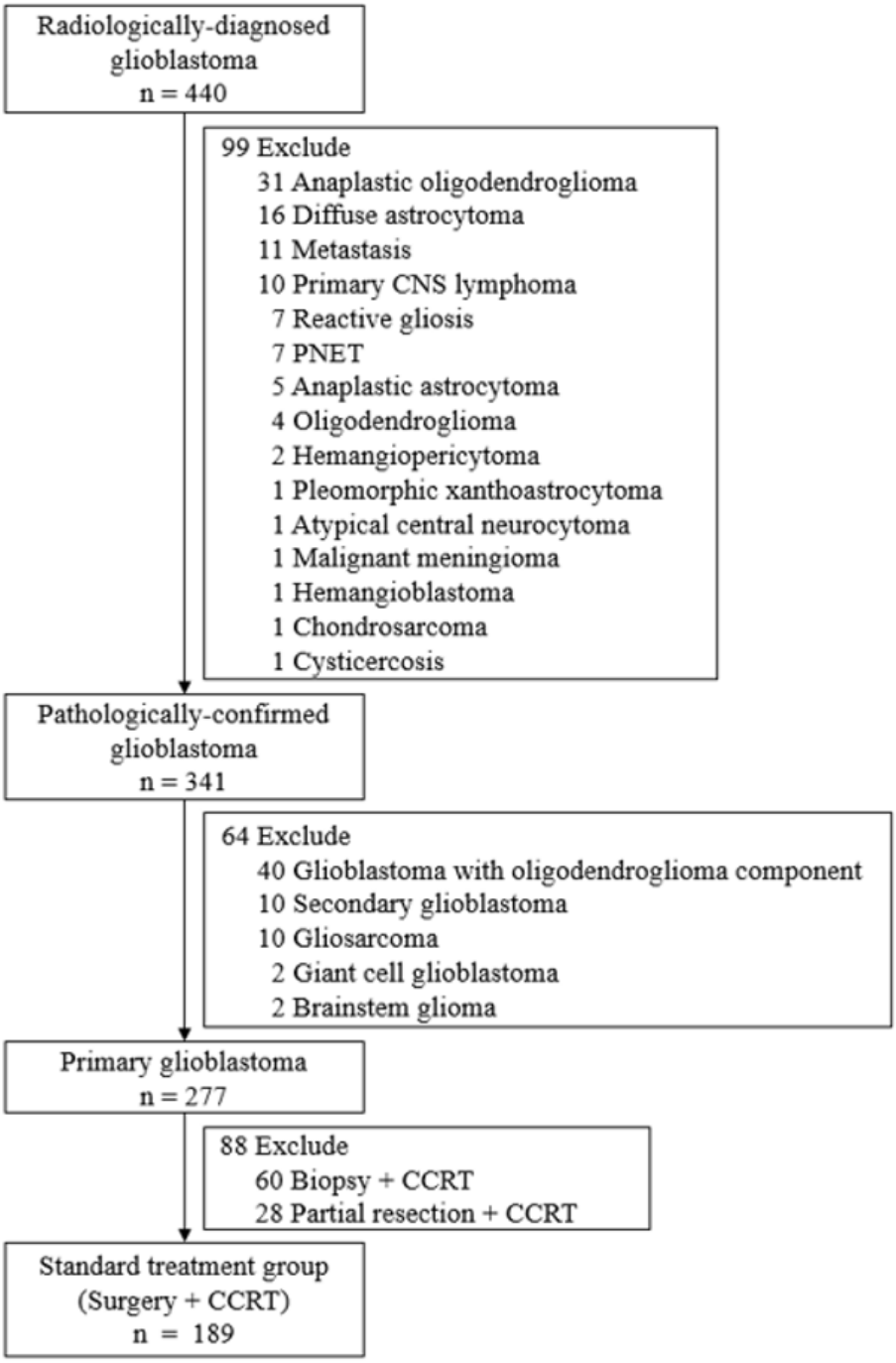


Figure 4. Human GBM group (대조군)

2.2.2 사용된 DPP-IV inhibitor 의 성분명 및 노출 기간

서울아산병원에서 투여 가능한 DPP-IV inhibitor 는 총 9 종류 이다. (Table 1)

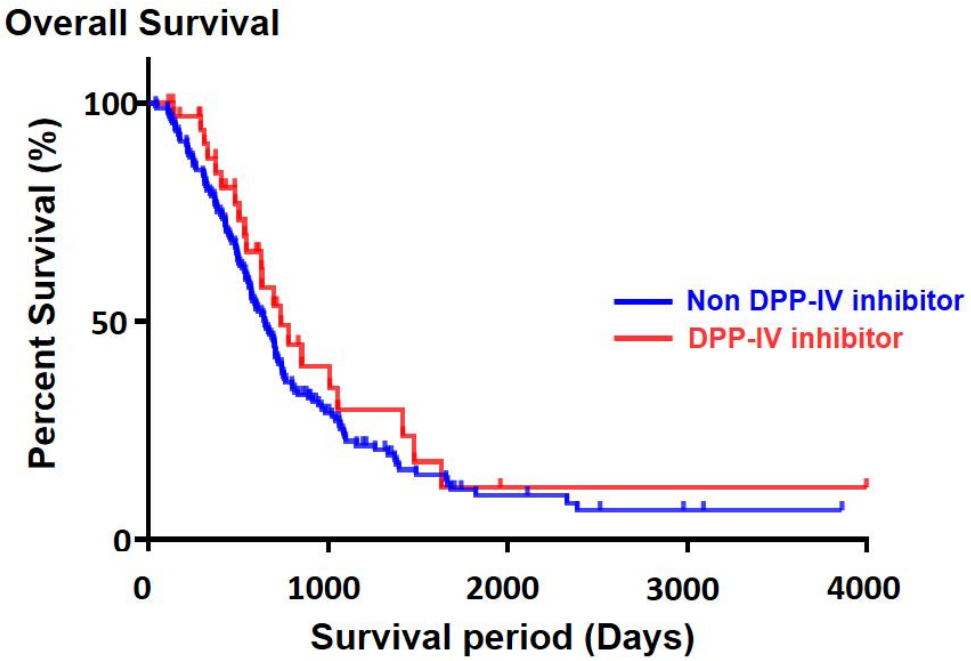
실험군에 속한 환자들은 모두 6 개월 이상 DPP-IV inhibitor 가 투여되었던 환자들이며, 이들의 평균 노출 기간은 245.3 일 이었다. 모든 참여 환자들의 투약 순응도는 좋았다.

NO	성분명	의약품명	제약회사	비고
1	Alogliptin	Nesina tab (12.5mg, 25mg)	한국다케다제약	
2	Anagliptin	Guardlet tab (100mg)	JW중외제약	
3	Evogliptin	Suganon tab (5mg)	동아ST	
4	Gemigliptins	Zemiglo tab (50mg)	LG생명과학	
5	Linagliptin	Trajenta tab (5mg)	베링거인겔하임	
6	Saxagliptin	Onglyza tab (2.5mg, 5mg)	아스트라제네카	Onglyza 2.5mg은 2016년부터 사용 종료
7	Sitagliptin	Januvia tab (50mg, 100mg)	MSD	
8	Teneligliptin	Tenelia tab (20mg)	한독약품	
9	Vildagliptin	Galvus tab (50mg)	노바티스	

Table 1. 서울아산병원에서 사용중인 DPP-IV inhibitor 의 종류

2.2.3 DPP-IV inhibitor 노출에 따른 overall survival 과 progression free survival 의 변화

GBM patient cohort 에서 추출한 GBM 환자 group 과 DPP-IV inhibitor 에 노출된 GBM 환자 group 간의 overall survival 과 progression free survival 을 비교했을 때 유의미한 차이는 없었다. (Figure 5)



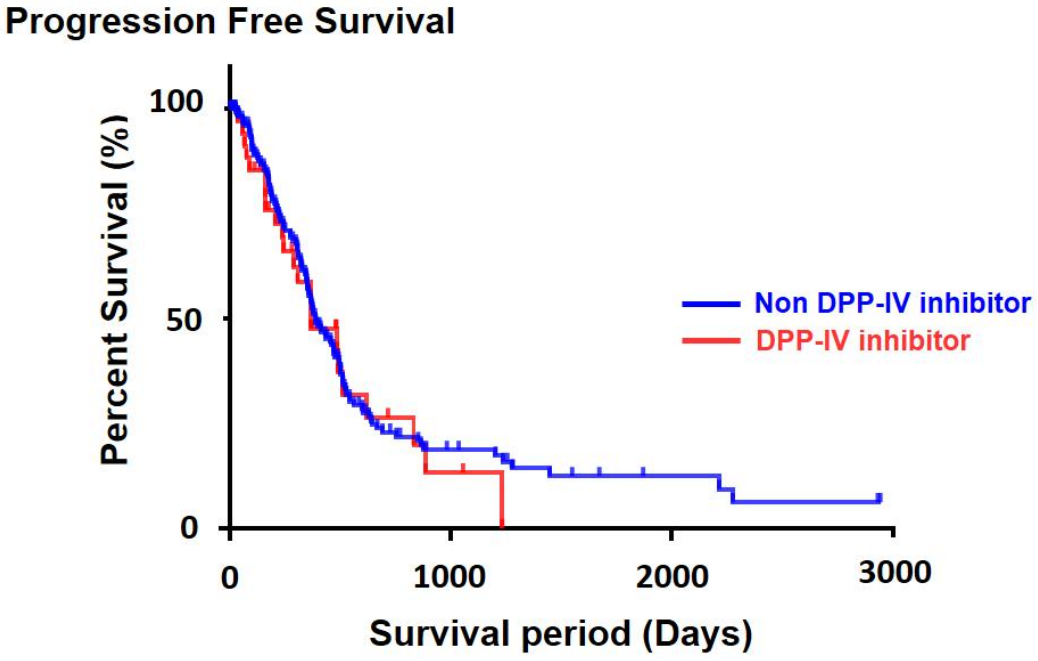


Figure 5. DPP-IV inhibitor 노출에 따른 overall survival, progression free survival 의 비교

Chapter 3. Discussion

3.1 Prognosis of Glioblastoma

교모세포종 (GBM)은 성인에서 발생하는 악성 뇌종양 중 가장 많은 종양이다.[16,17] 다른 악성 종양에 비해 상대적으로 발생률이 낮으나, 발병된 환자에게는 매우 높은 사망률을 보이는 질환이다.[16,17] 새롭게 진단된 GBM의 현 시점의 표준치료는 가능한 최대한 많은 종양의 수술적 제거 및 항암, 방사선 치료를 시행하는 것이며, 그 효과는 이전의 치료에 비해 임상적으로 의미있는 survival의 증가를 가져오는 것으로 이전의 연구결과들에서 입증된 바 있다.[16,17] 그럼에도 GBM의 aggressiveness로 인해 median survival은 평균 1년을 조금 넘는 정도로 예후가 매우 불량한 실정이다.[16,17]

3.2 Safety issues of DPP-IV inhibitor

또한, 당뇨 (Diabetes Mellitus)는 현대 공중보건의 가장 심각한 문제 중의 하나이다.[19] The International Diabetes Federation은 전 세계적으로 당뇨 인구가 415,000,000명에 달할 것으로 추산하고 있으며, 2040년에는 그 수가 642,000,000명으로 증가할 것으로 예상하고 있다.[19] 고소득 국가를 기준으로 당뇨 환자 중 대략 87% ~ 91%는 제 2형 당뇨 환자로 추정되며,[2,3,8,13] 제 2형 당뇨는 incretin이라는 혈당 조절에 중요한 역할을 하는 물질의 분비에 문제가 생긴 것이 원인이다. Dipeptidyl peptidase-IV는 incretin을 분해하는 효소이며, DPP-IV inhibitor는 이를 억제하여 incretin의 반감기를 증가시키는 효과를 가지고 있어 제 2형 당뇨의 경구 약제로 사용 중이다.[7,19] 특히 DPP-IV inhibitor는 Hb A1c를 효과적으로 감소시키면서도 체중증가나 저혈당의 위험이 없어 상대적으로 부작용이 적은 것으로 알려져 있다.[1,7,19]

그러나 DPP-IV inhibitor의 장기적 효과에 대해서는 논란의 여지가 있다.[1,10,14,19] 일부 연구에서 DPP-IV inhibitor가 cancer의 progression에 영향을 주는 것으로 보고되고 있다.[1,5,6,10,14,15,18,19] 실제로 DPP-IV는 melanoma, neuroblastoma, prostate, non-small cell lung cancer에서 tumor suppressor 역할을 하는 것으로 확인되었다.[1,5,6,10,14,15,18,19] 만약 DPP-IV inhibitor의 투여가 tumor progression에 영향을 주는 것이 사실로 밝혀진다면, 전세계적으로 널리 사용되는 DPP-IV inhibitor의 안정성의 측면에서 큰 혼란이 있을 것으로 예상할 수 있다.

3.3 Effect of DPP-IV on glioblastoma

DPP-IV가 어떠한 기전을 통해서 tumor cell에 영향을 미치는 지는 불명확한 상태이다. 현재까지 연구된 바에 의하면, DPP-IV가 다양한 growth factors (GLP-1, chemokine, neuropeptide 등)의 biological active substrate의 제거하는 기전을 통해 tumor cell의 progression을 억제하는 것으로 판단하고 있다.[1,5,15] 이를 근거로 DPP-

IV inhibitor의 투여가 tumor의 progression에 영향을 주는 것이 맞다면, D. Hanahan 등의 연구에서 밝힌 human cancer의 development에 관여하는 6개의 생물학적 능력 중 “Evading growth suppressors”에 해당하는 것으로 볼 수 있다.[9,11,12]

또, DPP-IV가 cell 내의 signaling cascade의 변화를 유발하여 Extracellular Matrix (ECM)의 견고함을 강화시켜 tumor의 invasiveness와 progression에 감소를 유발한다고 알려져있다.[5,14,18] Ovarian cancer 및 prostate cancer 등을 통한 연구에서 DPP-IV의 이러한 특성이 확인되었다.[14,19] DPP-IV inhibitor의 투여는 이러한 방어체계를 손상시킬 가능성이 있고, tumor progression의 과정에서 D. Hananhan 등이 밝힌 “Activating invasion and metastasis”에 해당하는 생물학적 능력에 속하는 특징이라고 판단된다.[9,11,12]

비록 충분한 수의 환자를 대상으로 한 연구는 아니지만, 이와 같은 특성은 본 연구에서도 잘 드러난다. Indolent GBM group과 aggressive GBM group의 tumor tissue에서 확인할 수 있듯이, DPP-IV의 발현이 높을수록 GBM의 progression rate가 감소되어 있음을 알 수 있다. (Figure 1 & 2)

그러나 이러한 특성은 실제 임상 자료를 기반으로 한 연구에서는 DPP-IV inhibitor의 투여에 따른 overall survival과 progression free survival의 차이에는 영향을 주지 못하였음이 확인되었다. (Figure 5)

3.4 Further study plan

향후 본 연구의 후속 연구로 DPP-IV inhibitor 투여 따른 GBM progression에 미치는 영향에 대한 mouse model study가 필요할 것으로 판단된다. Genetically modified된 mouse model을 만들어 총 3 group (Wild-type mouse에 GBM을 유발한 group, 체내 모든 cell에 DPP-IV의 발현을 억제한 mouse에 GBM을 유발한 group, Wild-type mouse에 DPP-IV의 발현이 억제된 GBM을 유발한 group)으로 나누어 이들의 overall survival과 progression free survival을 비교하여 GBM progression에 DPP-IV의 역할에 대해서 보다 명확히 규명할 계획이다.

Chapter 4. Conclusions

Type 2 DM 을 앓고 있는 Glioblastoma 환자에게 Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor 를 투약에 따른 tumor progression 으로 인한 overall survival 및 progression free survival 의 변화는 없는 것으로 확인되었다. 그러나 Aggressive GBM 환자 group 의 tissue 의 immunohistochemistry 상 DPP-IV 의 발현이 indolent GBM 환자 group 보다 더 적은 결과를 보이고 있어, 이에 대한 mouse model 을 통한 추가연구가 필요할 것으로 판단된다.

Reference

1. Almagthali AG, Alkhaldi EH, Alzahrani AS, Alghamdi AK, Alghamdi WY, Kabel AM: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: Anti-diabetic drugs with potential effects on cancer. **Diabetes Metab Syndr 13:** 36-39, 2019
2. Boyle JP, Engelgau MM, Thompson TJ, Goldschmid MG, Beckles GL, Timberlake DS, et al.: Estimating prevalence of type 1 and type 2 diabetes in a population of African Americans with diabetes mellitus. **Am J Epidemiol 149:** 55-63, 1999
3. Bruno G, Runzo C, Cavallo-Perin P, Merletti F, Rivetti M, Pinach S, et al.: Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults aged 30-49 years: the population-based registry in the province of Turin, Italy. **Diabetes Care 28:** 2613-2619, 2005
4. Buckner JC: Factors influencing survival in high-grade gliomas. **Seminars in Oncology 30:** 10-14, 2003
5. Busek P, Sedo A: Dipeptidyl Peptidase-IV and Related Proteases in Brain Tumors: Evolution of the Molecular Biology of Brain Tumors and the Therapeutic Implications, 2013
6. Busek P, Stremenova J, Sromova L, Hilser M, Balaziova E, Kosek D, et al.: Dipeptidyl peptidase-IV inhibits glioma cell growth independent of its enzymatic activity. **Int J Biochem Cell Biol 44:** 738-747, 2012
7. Drucker DJ, Nauck MA: The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. **The Lancet 368:** 1696-1705, 2006
8. Evans JM, Newton RW, Ruta DA, MacDonald TM, Morris AD: Socio-economic status, obesity and prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes mellitus. **Diabet Med 17:** 478-480, 2000
9. Fouad YA, Aanei C: Revisiting the hallmarks of cancer. **Am J Cancer Res 7:** 1016-1036, 2017

10. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al.: Diabetes and cancer: a consensus report. **Diabetes Care 33:** 1674-1685, 2010
11. Hanahan D, Weinberg RA: The hallmarks of cancer. **Cell 100:** 57-70, 2000
12. Hanahan D, Weinberg RA: Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell 144:** 646-674, 2011
13. Holman N, Young B, Gadsby R: Current prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes in adults and children in the UK. **Diabet Med 32:** 1119-1120, 2015
14. Kikkawa F, Kajiyama H, Shibata K, Ino K, Nomura S, Mizutani S: Dipeptidyl peptidase IV in tumor progression. **Biochim Biophys Acta 1751:** 45-51, 2005
15. Sedo A, Malik R, Drbal K, Lisa V, Vlasicova K, Mares V: Dipeptidyl peptidase IV in two human glioma cell lines. **Eur J Histochem 45:** 57-63, 2001
16. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al.: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. **N Engl J Med 352:** 987-996, 2005
17. Wen PY, Kesari S: Malignant gliomas in adults. **N Engl J Med 359:** 492-507, 2008
18. Wesley UV, Tiwari S, Houghton AN: Role for dipeptidyl peptidase IV in tumor suppression of human non small cell lung carcinoma cells. **Int J Cancer 109:** 855-866, 2004
19. Zhao M, Chen J, Yuan Y, Zou Z, Lai X, Rahmani DM, et al.: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cancer risk in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. **Sci Rep 7:** 8273, 2017

Abstract

Objective: Diabetes mellitus is one of the most commonly observed chronic diseases in modern developed society. Dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) inhibitor, as a popular oral hypoglycemic agent for treatment of type 2 diabetes mellitus, has effective glycemic control and low side effect potency. In recent some reports, however, there are some hypothesis that DPP-IV inhibitor can facilitate cancer development. We studied relationship between DPP-IV inhibitor and progression of glioblastoma.

Materials and Methods: We have the patients group who had been treated due to glioblastoma in Asan Medical Center (AMC). All of them are had been managed in standard treatment. Literatures mentioned that maximal surgical resection and concurrent chemo-radiation therapy is the only standard treatment for glioblastoma. Among them, six patients were selected and categorized as two subgroups, “Indolent patient” and “Aggressive patient”. Two patients, Indolent patients group, take longer periods from diagnosis to progression of glioblastoma than other four patients, Aggressive patients group. We inspected their brain tumor tissue collected from operation retrospectively. We also performed statistical analysis on overall survival (OS) and progression free survival (PFS) between glioblastoma patients with DPP-IV inhibitor and cohort patients.

Results: We noticed that, “Indolent patient group” express more DPP-IV in brain tumor tissue than “Aggressive patient group”. Against our expectations, we cannot found

statistically significant difference between glioblastoma patients with DPP-IV inhibitor and cohort patients on OS and PFS.

Conclusion: These results cannot make us to conclude the effect of DPP-IV inhibitor on glioblastoma. And they need further studies to shed light on the effect of DPP-IV inhibitor as a tumor suppressor on glioblastoma.

Key Word: Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, Diabetes mellitus, Glioblastoma