

김치 유산균의 암예방 효과

박건영

부산대학교 식품영양학과 및 김치연구소

김치는 우리나라 전통 식품으로 *Leuconostoc*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* 등의 유산균에 의해 발효된 채소 발효식품이다. 특히 김치 추출물은 *in vitro*와 *in vivo*에서 항돌연변이 및 항암효과가 있는 것으로 확인되었는데, 김치에 항돌연변이 및 항암효과를 나타내는 화합물로는 vitamin C, β -carotene, phenolic compounds, isothiocyanate, indole compound, β -sitosterol, diallylsulfide, 식이섬유소, 미분리 동정된 발효 생성물, 유산균 등으로 생각되어지고 있다(1). 이 중 유산균은 김치 발효에 관여하는 주요균으로 적숙기의 김치(pH 4.3)에는 약 10^8 CFU/ml의 유산균이 있으며 이때 김치의 주요 유산균은 *Leu. mesenteroides*, *Lac. plantarum*, *Lac. brevis*, *Lac. fermentum*, *Ped. acidilactici* 등이 있다. *Leu. mesenteroides*는 김치의 초기발효에 관여하는 유산균으로 김치의 pH가 4.6-4.9정도로 떨어지면 그 활동이 저해되고 다른 유산균인 *St. faecalis*, *Lac. brevis*, *Ped. cerevisiae*, *Lac. plantarum*등이 계속적으로 김치의 발효에 관여한다(2).

본실험실에서는 Ames test와 SOS chromotest 실험계를 이용하여 김치 주요 유산균 균체 시료들의 돌연변이 유발억제효과를 실험하였다. 그 결과 *Leu. mesenteroides*, *Lac. plantarum*, *Lac. brevis*, *Lac. fermentum* 등의 김치 유산균들은 대체로 4-NQO(4-nitro-quinoline-1-oxide)에 대한 돌연변이 유발을 크게 억제하였으며 반면 MNNG(N-methyl- N'-nitro-N-nitrosoguanidine)에 대한 돌연변이 유발은 그다지 억제하지 않았다. 또한 S9의 활성화를 필요로 하는 간접돌연변이원인 MeIQ (2-amino-3,4-dimethyl-imidazo(4,5-f)quinoline)와 Trp-2(3-amino-1-methyl-5H-pyrido[4,3-b] indole)에 대한 돌연변이 유발을 모든 김치 유산균체는 농도 의존적으로 억제하는 것으로 나타났다(3,4). 그 중 *Leu. mesenteroides* 균체가 다른 유산균들 중에서 가장 높은 효과를 나타내었으나 *Ped. acidilactici*는 4-NQO에 대해서는 항돌연변이 효과를 나타내지 않았다. 이 실험 결과에서 김치 유산균들 특히 *Leu. mesenteroides*와 *Lac. plantarum*은 항암 가능성이 있는 probiotics로 알려져 있는 *Lac. acidophilus*와 비슷한 항돌연변이 효과를 나타내었다(Fig. 1).

김치 유산균의 항돌연변이 기능성 원인을 측정하기 위해 세포벽 성분과 세포질 성분의 돌연변이 물질제거효과를 측정한 결과 김치유산균체의 세포벽 물질에 의한 것으로

나타났다(4). 결국 다른 여러 연구들의 결과와 같이 김치 유산균들의 항돌연변이 효과는 cytosol fraction보다는 cell wall fraction에서 발견되는 주로 glycopeptides cell wall fragments가 항종양 활성을 나타내는 것으로 생각되어진다(5).

또한 *Lactobacilli*는 김치에서 생성될 수 있는 N-nitrosamine같은 발암물질을 파괴 제거시키는 효과를 갖는다(6). Hosono 등(7)은 유산균들은 니트로소아민 중 특히 nitrosodiethylamine(NDEA)의 돌연변이성을 억제했는데 *Leu. mesenteroides*는 81%의 돌연변이 억제활성을 보였다고 하였다. 김치에서는 질산염, 아질산염 등에 의해 니트로소아민이 생성, 오염될 가능성이 있다. 그러나 유산균에 의해 니트로소아민이 파괴될 뿐 아니라 니트로소아민의 돌연변이 유발성이 억제 될 수 있다는 것은 주목할 만하다.

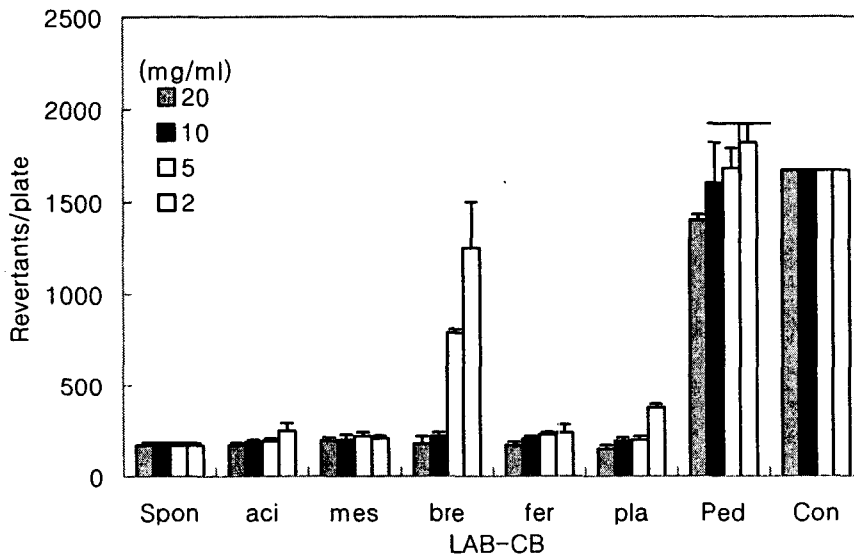


Fig. 1. Antimutagenic activity of lactic acid bacteria-cell body (LAB-CB) against 4-NQO(0.15 μ g/plate) on *Salmonella typhimurium* TA100(3)

Spon: spontaneous, aci: *Lactobacillus acidophilus*, mes: *Leuconostoc mesenteroides*, bre: *Lactobacillus brevis*, fer: *Lactobacillus fermentum*, pla: *Lactobacillus plantarum*, Ped: *Pediococcus acidilactici*, Con: control

김치 유산균을 쥐에 경구투여 한 결과 종양형성이 저해되었다. 김치 유산균인 *Leu. mesenteroides*와 *Lac. plantarum*은 sarcoma 180 cell을 처리한 ICR mouse에서 종양생성을 유의적으로 저해했고 이들 각각의 저해효과는 39%, 57%였으며 *Lac. casei*가 88%의 가장 효과적인 항종양효과를 나타내었다(8). *Leu. mesenteroides*, *Lac. plantarum*을 lewis lung

carcinoma를 사용한 C57BL/6 mice에 경구투여한 결과 종양 생성이 저하되었으며 그 저해율은 각각 44%와 42%였다. 그러나 유제품에서 분리된 유산균인 *Lac. acidophilus*와 *Lac. casei*의 종양형성 저해율은 각각 28%와 78%였다. 이것으로 보아 항종양 활성은 유산균 strain에 따라 다소 차이가 있을 수 있고 유산균이 김치에서 분리되었는지 또는 유제품에서 유래했든지간에 그활성은 크게 차이가 없었다.

Shin 등(9)은 김치 유산균인 *Lac. plantarum*의 파쇄액을 경구투여한 쥐에 있어서 항종양 효과를 보고하였다. Sarcoma-180 cell을 이용하여 유도한 복수암의 경우 유산균을 2주간 투여한 군이 대조군에 비해 생존기간을 60% 증가시켜 *in vivo*에서 항암효과를 나타내었다 허파전이암 SOS(Spontaneous osteosarcoma)를 이용하여 유도한 일차 고형암의 경우 암세포 주사 일주일전부터 유산균을 투여한 군에서는 대조군에 비해 고형암의 무게가 70%가 그리고 암세포 주사와 동시에 투여군에서는 42%가 각각 감소하였다. 한편 허파전이암의 경우 SOS에 의해 생성된 허파의 무게를 측정된 결과 각각 63%(전투여)와 46%(후투여)의 억제효과를 보였다. 이러한 결과로부터 경구 투여한 *Lac. plantarum*의 파쇄액이 F-344 쥐에서 항암활성 뿐 아니라 면역계를 활성화시켜 암세포가 허파에 전이되어 증식하는 것을 상당수준 억제하는 것으로 나타났다.

Sarcoma-180 cell을 이용하여 복수암을 유도한 쥐에게 김치 유산균파쇄액을 경구투여한후 비투여군에 비해 면역활성도가 어떻게 달라지는 가에 대해 연구하였다(9). 장내에 분비되는 IgA는 장내 감염세균에 대한 주된 방어 작용의 지표인데 IgA의 양은 정상쥐 유산균 투여군, 담암쥐(sarcoma-180으로 복수암은 유도한 쥐) 유산균 투여군, 정상쥐 유산균 비투여군, 담암쥐 유산균 비투여군의 순으로 낮아졌으며 이 결과는 담암쥐라 할지라도 유산균을 투여할 경우 비투여군 보다도 장내 분비 항체양이 증가함을 볼 수 있다. 또한 macrophage의 NO생성능의 변화를 보면 유산균 투여군에서 분리한 macrophage가 비투여군에 비해 NO생성능이 66%정도 증가되었으며 담암쥐의 경우도 이와 유사하게 유산균 투여군에서 비투여군의 경우 NO생성량이 stimulator에 따라 12%에서 27%까지 증가 하였다. 이것으로 담암쥐의 복강 macrophage도 김치 유산균을 투여하면 건강한 쥐에 비해 다소 감소하기는 하나 면역학적인 활성작용이 일어나고 이러한 효과가 복수암 및 고형암 등의 억제에 기여함을 알 수 있다(9). Chae 등(10)의 연구에 의하면 유산균의 경구투여가 장내 분비항체와 특히 항체생산 세포의 증가와 함께 혈액내의 cytokine으로 interleukin-2와 TNF- α 가 증가되어 이러한 면역활성작용이 항암효과의 주된 원인임을 알 수 있다. 결국 쥐에게 적당량의 김치 유산균을 경구투여하면 장내 혹은

전신 면역기관의 활성화를 유도할 수 있고 또 이러한 효과는 일차암은 물론이고 여기서 전이된 이차 암에 대한 항암효과로 이어질 수 있는 것으로 추측된다.

박(11)의 연구 결과에서도 김치로부터 분리한 *Lac. plantarum* 성장 broth을 경구투여 한 mice에서는 macrophage가 현저히 활성화되어 *Staph. aureus*의 phagocytosis가 증가되었으며 또한 실험동물 내부 장기의 조직변화에서도 독성물질이 투여된 경우는 심하게 변화되었으나 유산균 투여군에서는 간과 신장조직 등이 정상상태이었으므로 이 유산균은 생체 방어에도 도움이 된다 하였다. Perdigone 등(12)에 의한 실험에서는 Swiss albino mice에 *Lac. casei*와 *Lac. acidophilus*의 혼합물을 경구 투여한 결과 면역계가 강화되었는데 그 결과로 macrophage와 lymphocyte의 활성이 증가되는 것이 관찰되었다. 이로서 유산균 혼합물 사용에 의해 면역계 강화의 상승작용을 이끌어낸다는 것을 알 수 있다. 김치는 유산균의 혼합계이므로 이런 상승작용에 대한 연구가 필요하다 하겠다.

김치의 정장작용에 대해서는 예전부터 많이 언급되어 왔다. 이에 대한 최근 연구의 일부로 Lee 등(13)은 대장에 도착한 *Lactobacillus*, *Leuconostoc*의 viable cell을 연구한 결과 김치의 섭취로 인하여 대장내에서 이들 균체의 수가 유의적으로 증가하는($p < 0.05$)것을 관찰하였다. 반면 *E. coli* 수는 다소 감소시켰지만, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Cl. perfringens* 등의 다른 미생물균총의 수는 유의적인 차이가 없었다. 이 실험결과는 김치 중의 주요 유산균은 위를 통과하여 대장에 도달한다는 것을 알 수 있다 김치 또는 김치 유산균 섭취로 대장내에서 김치 유산균의 수는 증가되고 *E. coli*의 성장은 감소시키는 probiotics으로의 가능성을 보여주었다 하겠다.

Lee 등(13)은 김치 섭취와 비섭취 주기별 β -glucosidase와 β -glucuronidase의 활성을 비교하였다. Fig. 2에서 보는 바와 같이 장내 유해효소로 알려진 β -glucosidase와 β -glucuronidase는 모두 김치 섭취주기에는 유의적인 차이로 감소되었다($p < 0.05$). 즉, 김치 섭취시 발암성 전구물질을 발암성물질로 전환을 시키는 이들 효소들의 대장내의 활성이 김치섭취로 감소하는 것을 보여주고 있다.

오 등(14)은 김치와 사우어크라우트를 섭취한 인체의 분변에서 이들 효소의 활성도와 pH의 변화를 조사하였는데 김치 섭취시 β -glucuronidase와 nitroreductase의 활성도는 역시 감소되고 pH가 낮아진다고 보고하였다. 이는 김치 유산균의 성장으로 대장의 pH를 낮게 유지하며 유해 미생물 및 병원성 미생물의 성장을 억제하는 등 정장작용을 할 수 있다는 것을 의미한다고 하겠다. 또한 유산균은 식이섬유소를 발효하여 대장내에서 단쇄지방산(short-chain fatty acids, SCFAs)을 생산하는데 이 SCFAs는 apoptosis를 유도하므로 항암효과

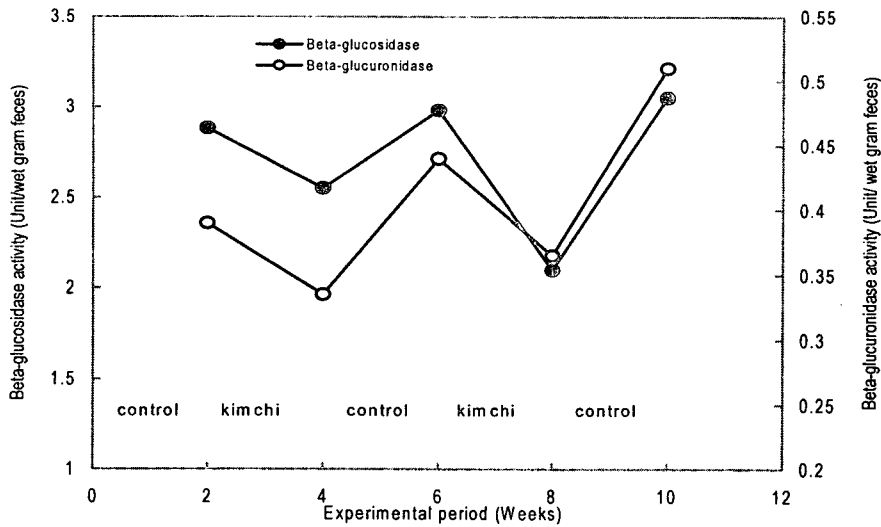


Fig. 2. Effect of kimchi intake on the fecal beta-glucosidase and beta-glucuronidase during experimental period (13)

및 암을 예방하는데 관여한다(15,16). 김치섭취시 probiotics인 유산균과 prebiotics인 식이섬유소들이 같이 섭취되어 대장에서 발효에 관여하므로 apoptosis를 유도하여 암예방에 중요하게 관여할 수 있다. 이러한 결과는 한국인의 김치섭취와 낮은 대장암의 발생 빈도의 관계를 입증하는 것이라고 할 수 있다.

여러 유제품에서 유래되는 유산균들의 항종양효과에 대한 연구가 보고되어 왔으며 이 중 *Lac. acidophilus* 와 *Lac. casei*가 가장 일반적으로 그기능 특히 항종양효과에 대해 많이 보고되어져왔다. 그러나 다른 다양한 phytochemical을 포함한 김치에 있는 유산균들의 항돌연변이효과, 암예방 및 항종양활성에 대한 연구는 많이 되어지지 않았다. 유제품의 유산균이 나타내는 다른 probiotics로의 효과에 대한 김치유산균들의 역할 및 특성에 관한 연구는 계속되어져야 할 흥미있는 연구이다. 생균제로서의 김치 유산균의 가능성에 대한 연구와 김치의 다른 phytochemicals와 발효산물 등과 유산균의 상승효과 그리고 김치 유산균의 암예방기전과 항암활성물질을 분리 동정하여 유제품 유산균과의 차이점 등도 앞으로 연구하여 해결해야 할 중요한 연구과제로 생각되어진다.

참고문헌

1. Park, K. Y. 1995. The nutritional evaluation and antimutagenic and anticancer effects of kimchi. *J.*

- Korean Soc. Food Nutr.* 24:169-182.
2. Lee, C. W., C. Y. Ko, and D. M. Ha. 1992. Microfloral changes of the lactic acid bacteria during *kimchi* fermentation and identification of the isolates. *Korean J. Appl. Microbiol. Biotechnol.* 20:102-109.
 3. Son, T. J., S. H. Kim, and K. Y. Park. 1998. Antimutagenic activities of lactic acid bacteria isolated from kimchi. *J. Korean Assoc. Cancer Prev.* 3:65-74.
 4. Park, K. Y., S. H. Kim, and T. J. Son. 1998. Antimutagenic activities of cell wall and cytosol fractions of lactic acid bacteria isolated from kimchi. *J. Food Sci. Nutr.* 3:329-333
 5. Friend, B. A. and K. M. Shahani. 1984. Antitumor properties of Lactobacilli and dairy products fermented by Lactobacilli. *J. Food Prot.* 47:717-723.
 6. Rowland, I. R. and P. Grasso. 1975. Degradation of N-nitrosamines by intestinal bacteria. *Appl. Microbiol.* 29:7-12
 7. Hosono, A., R. Wardojo, and Otani 1990. Inhibitory effect of lactic acid bacteria from fermented milk on the mutagenicities of volatile nitrosamines, *Agri. Biol. Chem.* 54(7), 1639-1643
 8. Kim, H. Y., H. S. Bae, and Y. J. Baek. 1991. *In vivo* antitumor effects of lactic acid bacteria on sarcoma 180 and mouse Lewis lung carcinoma. *J. Korean Cancer Assoc.* 23:188-196.
 9. Shin, K. S., O. W. Chae, I. C. Park, S. K. Hong, and T. B. Choe. 1998. Antitumor effects of mice fed with cell lysate of *Lactobacillus plantarum* isolated from kimchi. *Korean J. Biotechnol. Bioeng.* 13:357-363.
 10. Chae, O. W., K. S. Shin, H. W. Chung, and T. B. Choe. 1998. Immunostimulation effects of mice fed with cell lysate of *Lactobacillus plantarum* isolated from kimchi. *Korean J. Biotechnol. Bioeng.* 13:424-430.
 11. Park, I. S. 1992. Function and physiological characteristics of lactic acid bacteria isolated from kimchi. *Ph.D. Thesis*, Chung-Ang Univ., Korea
 12. Perdigon, G., M. E. N. de Macias, S. Alvarez, M. Medici, G. Oliver and A. A. de Ruiz Holgado. 1986. Effect of a mixture of *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus* administered orally on the immune system in mice. *J. Food Prot.* 49:986-989.
 13. Lee, K. E., U. H. Choi, and G. E. Ji. 1996. Effect of kimchi intake on the composition of human large intestinal bacteria. *Korean J. Food Sci. Technol.* 28: 981-986
 14. Oh, Y. J., I. J. Hwang, and C. Leitzmann. 1993. Regular intake of kimchi prevent colon cancer. *Kimchi Sci. Ind.* 2:9-22.
 15. Heerdt, B. G., M. A. Houston and L. H. Augenlicht. 1994. Potentiation by specific short-chain fatty acids of differentiation and apoptosis in human colonic carcinoma cell lines. *Cancer Res.* 54:3288-3294.
 16. Marchetti, M. C., G. Migliorati, G. Moraca, et al. 1997. Possible mechanisms involved in apoptosis of colon tumor cell lines induced by deoxycholic acid, short-chain fatty acids, and their mixtures. *Nutr. Cancer.* 28:74-80.