

—총 설—

식이 지방과 암

최 면

강원대학교 축산가공학과

Dietary Fats and Cancer

Myeon Choe

Dept. of Animal Products Science, Kangweon National University, Chuncheon 200-701, Korea

Abstract

Evidence from recent studies in several laboratories indicates a relationship between type or level of fat in the diet and occurrence of tumor at specific sites. The essential fatty acids in fat and degree of their unsaturation are important to determine the influence of a dietary fats on carcinogenesis. Alteration of dietary fat can also change carcinogenesis of cell in several tissues. Dietary fats appear to be important in both initiation and promotion stages of carcinogenesis. Several possible mechanisms have been investigated how dietary fat could affect to carcinogenesis at cellular level. One potential mechanism of dietary fat on carcinogenesis is through modulation of protein kinase C activity in the cell.

Key words : dietary fats, carcinogenesis, protein kinase C

서 론

인간사회에서 암을 퇴치 하기 위해서 막대한 경비와 노력을 쏟아온 분야를 들자면 항암제의 개발, 절제수술법, 조기발견법, 방사선 치료법 등으로 볼 수 있는데 이들 중 어느 하나도 부작용 없이 완벽하게 암의 예방이나 치료에 이용할 수 없는 것이 실정이다. 최근 많은 선진국에서의 암에 대한 중점 연구 방향을 보면 치료제나 치료기술 개발 못지 않게 발암원인의 규명과 이를 토대로 한 올바른 암예방법의 발전에 두고 있다. 우리가 항상 섭취해야만 하는 음식물중에 어떤 특정 영양소의 과다 또는 과소 섭취가 발암의

원인으로 알려진 이상^{1,2)} 어떤 영양소가 암 발생과 어떤 관계에 놓여 있는지를 잘 이해하고 신중히 대처하는 것은 매우 중요하다. 현재까지 암과 관련되어 있다고 알려진 영양소 중에서도 가장 심도있게 그리고 잘 연구되고 있는 분야는 지방질의 섭취와 암과의 관계이다^{3,4)}. 고지방식이와 각종 암과의 관계에 관한 역학적 연구결과의 진위여부 판정 및 암 발생기작에 관한 연구는 주로 소형동물을 이용하여 이루어져 왔다. 물론 소형동물들의 생리적 구조가 인간과 동일한 것은 아니지만 발암 실험의 여건상 인간을 실험대상으로 할 수는 없으므로 소형동물의 실험결과가 인간에게 그대로 적용되는 것이 아니라 하더라도 상당한 암

시를 주고 있는 것만은 확실하다고 하겠다. 현재까지 동물을 대상으로 한 지방질 섭취와 암 발생간의 연구 방향은 새 분야로 분류 될 수 있는데 첫째는 지방질 섭취량과 각종 부위의 암 발생과의 관련을 연구하는 분야이고 둘째는 지방질의 종류에 관한 연구 분야이며 셋째는 세포단위의 수준에서 지방질 섭취와 관련된 암 발생 기작을 연구하는 분야이다.

지방질 섭취량과 암 발생

지난 20여년간의 동물실험결과를 종합해 보면 가장 많이 연구된 부위는 유방암과 지방질의 과다섭취에 관한 실험모델이며 이외의 모델들 즉, 대장암, 췌장암, 피부암, 전립선암, 간암 및 폐암 등도 지방질 섭취량 증가에 따라 발생률이 높아진다는 실험결과가 알려져 왔다³⁻⁶⁾. Table 1에서와 같이 고지방식이를 일정기간 투여한 실험군을 저지방 대조군과 비교해 보면 발암제처리를 받는 같은 조건에서 각종 암의 발생률이 증가함을 나타냈다. 이 결과를 놓고 일부 연구자들이 의심을 가진 분야는 과다 섭취된 지방질 자

체가 발암을 촉진 시키는지 아니면 지방질 과다 섭취에 따른 총열량 과다섭취가 문제인가 하는 점이었다⁷⁾. 이 문제를 규명하기 위하여 이루어진 연구들의 결과는 열량제한식이도 발암을 저해한다는 것이다⁸⁾. 이 문제를 좀더 명확히 하기 위하여 고안된 실험모델이 총 열량섭취를 같게 만든 고지방식이군과 저지방식이군 사이에서 발암정도를 관찰하는 실험이었다. 이 실험에서는 즉 저지방식이군이 섭취하는 열량만큼을 계산하여 고지방식이군의 투여량을 결정하므로 섭취하는 열량은 두군 모두 같지만 고지방식이군은 열량의 많은 부분을 지방질로부터 섭취하는 결과를 가져오는 것이 된다. 이 실험결과는 역시 고지방식이군이 총열량의 과다섭취 없이도 암 발생률이 증가함을 보이고 있었으므로 고지방섭취 자체가 발암에 영향을 주는 것으로 결론지을 수 있었다^{8,9)}.

지방질의 종류와 암 발생

고지방식이가 암예방에 절대로 불리한 것도 중요한 사실이지만 각종 식이지방의 종류 또한 문제가 된다.

Table 1. Effect of high fat diet on cancer incidences

Site	Animal	Carcinogen	Cancer incidence
Skin	Mice	None	↑
		Polycyclic hydrocarbon	↑
		Ultraviolet light	↑
Mammary	Mice	None (spontaneous)	↑
	Rats	Stilbestrol implants	↑
		N-2-fluorenylacetylamide (AAF)	↑
		7, 12-dimethylbenzanthracene (DMBA)	↑
		N-nitroso-N-methylurea (MNU)	↑
		X-ray irradiation	↑
Lung	Mice	None	↑
	Hamsters	Benzo(a)pyrene (BP) on ferric oxide	↑
		N-nitrosobis (2-oxopropyl) amine (BOP)	↑
Colon	Rats	1, 2-dimethylhydrazine (DMH)	↑
		Azoxymethane (AOM)	↑
		Methylazoxymethane (MAM)	↑
		3, 2'-dimethyl-4-aminobiphenyl (DMAB)	↑
Liver	Mice	MNU	↑
	Rats	None	↑
		Amioazo dyes	↑
	Hamsters	Aflatoxin B ₁ (AFB)	↑
		AAF	↑
Pancreas	Rats	BOP	↑
		Azaserine (AZA)	↑
Prostate	Rats	None	↑
Brain	Mice	None	↑
Earduct	Rats	DMH	NE
Kidney	Rats	DMH	NE
	Hamsters	BOP	↑

동물성 지질이나 식물성 지질이나에 따라 지방산의 조성이 크게 다르다는 것을 전체로 linoleic acid (18:2, ω-6)를 중심으로 초기 연구가 이루어졌다. 초기에는 단순한 결론이 불포화 지방산이 포화지방산보다 암을 더 촉진시키는 것으로 알려졌었지만 그 후 연구결과들은 문제가 그리 단순하지 않다는 사실을 밝히고 있다. Linoleic acid를 4%까지 식이중에 증가시키면 유방암의 발생율이 비례하지만 4% 이상에서는 linoleic acid 함량보다 총지방 함량이 오히려 유방암의 발생율을 증가시키는 것으로 밝혀졌다¹⁰. 또한 linoleic acid의 함량이 낮은 식이를 투여하면 stearic acid의 함량이 낮은 식이를 투여할 때와 비교하여 대장암의 발생율이 높아지며¹¹ 오히려 대장암을 유발하려면 linoleic acid 함량이 낮은 식이가 필요하다는 보고도 있었다¹². 이러한 실험결과로 미루어 볼 때 최소한 대장암에서는 불포화 지방산인 linoleic acid의 함량이 발암율을 높이는 것은 아닌 것으로 볼 수 있다¹³. 췌장암에서의 식이지방에 관한 연구는 더욱 복잡한 양상을 보여주고 있다. 대두유 함량이 높은 식이를 주게되면 수소 첨가된 coconut oil 투여군에 비해 azaserine으로 유도된 췌장 acinar cell의 암 발생이 증가함을 볼 수 있었으나¹⁴ duct cell에서는 대두유 및 우지 실험군 모두에서 암 발생이 증가하였으며 오히려 우지 실험군이 adenocarcinoma의 숫자를 증가시킨다는 것이다¹⁵. 이러한 실험 결과로 미루어 볼 때 식이지방의 종류, 즉 지방산 조성에 따른 암 발생율은 조직부위에 따라 차이가 있음을 알 수 있다. 이에 대한 가능한 설명은 조직부위별 세포에 따라 필수지방산의 필요량이 다를 수 있다는 점과 실험실적 방법으로 암을 일으키는데 걸리는 기간이 부위별로 다르다는 점이다. 즉, 유방암은 약 20주 정도의 시간이 필요한데 비해 BOP(N-nitroso-bis(2-oxypropyl)amine)를 이용한 췌장암은 약 70~90주가 요구되므로 아마도 짧은 발암과정을 가진 암 모델은 조직세포가 보다 많은 필수지방산을 요구하게 되므로 필수 지방산에 대한 의존도가 높게 될 것이다. 최근에 관심있게 진행되고 있는 지방에 관한 연구는 ω-3 지방산이 풍부한 어유인데 현재까지 밝혀지고 있는 실험결과를 암을 촉진하기 보다는 저해한다는 것이다. Azoxymethane에 의해 유발된 대장암의 경우, 어유(menhaden fish oil)나 EPA(eicosapentanoic acid)를 투여한 군에서 현저한 감소를 보였으며, 23.5%의 고지방식을 투여한 실험에서는 대두유 군이 81%의

Table 2. Dietary fat sources and cancer incidence

Fat source	Fat level (%)	Carcinogen	Cancer incidence(%)	
			low level	high level
Cotton seed oil	46		32	64
Lard	16~30	2-acetyl amino fluorene	6	78
Olive oil	20		12	39
Corn oil	20	DMBA	17	96

adenocarcinoma를 일으키는데 비해 식이지방을 5.9%~17.6%까지 어유로 대체시킨 군에서는 37~48%의 adenocarcinoma만을 볼 수 있었으며 tumor multiplicity도 유의적으로 감소함이 관찰되었다¹⁶. 또한 저지방식이에서도 그 경향은 뚜렷해서 5% linoleic acid 식이군에 비해 4.7% EPA + 0.3% linoleic acid 군은 발암율이 50%나 감소했고 마리당 종양 숫자도 75%나 감소함을 보였다¹⁷. 유방암 세포의 성장과¹⁸ 유방암 발암율¹⁹ 또한 ω-3 지방산 투여군에서 감소되는 것으로 보인다. Table 2는 지방산 조성이 다른 각종 식용유지와 암발생율과의 관계의 일부를 보여주고 있다.

지방질과 관련된 암발생 기작

현재까지의 연구를 종합해 보면 지방질은 암세포의 개시인자(initiator)로서 보다는 촉진인자(promotor)로서 작용하는 것으로 각종암(유방암, 췌장암, 대장암) 모델에서 밝혀지고 있지만²⁰⁻²³ 최근 들어 발암의 개시단계와 촉진단계를 명확히 구별해서 관찰할 수 있는 실험방법이 고안되면서 우지에 의한 유방암²⁴, 대두유에 의한 피부암²⁵은 개시단계와 관련이 있음이 알려졌다. 과량의 지방섭취와 관련되는 현재까지 알려진 부위별 암 발생기작은 몇가지가 있는데 첫째는 과량의 지방섭취가 대변 담즙산과 steroid 배설을 증가시키고 대장내 세균의 flora를 변화시켜 대장암의 원인이 된다는 제안이고 두번째는 유방암에 있어서 홀몬과 표적세포 사이의 상호작용을 변화시킨다는 것이며 세번째는 에스트로겐(estrogen) 생성을 증가시켜 자궁암의 원인이 된다는 것 등이지만^{23,26} 아직도 확실한 사실로 언급하기에는 좀 더 확고한 실험적 증거가 필요한 시점이다. 최근에 이분야의 연구에서 관심의 초점이 되고 있는 것은 세포단위의 조절(cellular regulation)에 미치는 지방의 영향이다. 세포내 protein kinase C(PKC)가 TPA(12-o-tetradecanoylphorbol-13-acetate)와 같은 phorbol ester계의 중앙

촉진인자의 결합 부위로 알려지면서 이 효소에 대한 많은 연구가 이루어졌다. Ca-activated, diacylglycerol, phospholipid-dependent protein kinase 인 protein kinase C(PKC)는 phosphorylation에 관여하는 효소로서 세포의 기능과 증식을 활성화 하는 신호 변환에 중요한 역할을 한다. 세포내 PKC는 cytosol에 존재하는 것(cytosolic PKC)과 세포막에 관련되어 존재하는 것(membrane-associated PKC)으로 구분이 되지만 phorbol ester계의 발암물질들이 세포막과 접촉되면 cytosolic PKC가 membrane 쪽으로 이동되면서 phorbol ester의 수용체로 작용함이 발견되었다²⁹⁾. cytosolic PKC는 불활성인 상태로 보통 존재하지만 위와같은 이유로 membrane-associated PKC가 되면 활성화되면서 세포내외의 물질들을 인산화 시켜 세포분열에 관여하게 된다. 현재까지 알려진 PKC 활성화와 관련되는 기작은, 세포가 외부의 agonist들이나 carcinogens들에 의해 자극되었을때, 세포막에서는 phosphatidyl inositol(PI)이 분해되어 diacylglycerol(DG)과 inositol triphosphate(IP₃)가 생성되는데, 이때 DG는 PKC를 cytosolic 부분에서 membrane 부분으로 이동시켜 phorbol ester와 같은 발암물질의 수용체가 되게 하고, 이 상태에서 IP₃는 세포막으로 Ca⁺⁺을 이동시켜 PKC활성을 증가시키므로서 인산화를 촉진하면서 비정상적인 세포증식에 관여하는 것으로 알려져 있다³⁰⁾. 최근 들어 발암과정에 중요한 역할을 하는 PKC가 식이지방에 의해 조절되는 것이 췌장 acinar cell³¹⁾, 상피세포³²⁾, colonic mucosa³³⁾ 등에서 알려지면서 많은 관심이 집중되고 있다. 췌장 acinar cell에서는 고지방식이군이 cytosol 및 membrane-associated PKC의 활성을 모두 높인다는 것이 알려졌으며³⁴⁾, 고지방식을 투여한 Swiss-Webster mice의 상피세포에서는 membrane-associated PKC의 활성은 증가하고 cytosol PKC의 활성은 감소하는 현상이 보여져서 고지방식에 의한 PKC의 translocation이 있었던 것으로 해석되고 있으며³⁵⁾, SENCAR mice의 상피세포에서는 고지방식에 의해 cytosol 및 membrane-associated PKC 모두의 증가를 볼 수 있었으나 membrane-associated PKC의 증가가 훨씬 커서³⁶⁾ 고지방식은 phorbol ester와 마찬가지로 PKC의 translocation에 관여하는 것으로 해석되고 있다. Colonic PKC의 경우는 더욱 흥미있는 결과를 보여주고 있는데 colonic mucosa에 arachidonic acid, linoleic acid, oleic acid, palmitic acid로 각각 투여했을 때 palmitic

acid를 제외한 모든 군에서 cytosol에서 membrane 쪽으로의 PKC 이동을 관찰할 수 있었다. 고지방식이를 먹인 동물에서 PKC 활성화와 관련된 피부종양촉진의 증가여부는 다른 형태의 세포에도 적용 될 수 있는 기초가 되는 기작을 제시할 것이다. 어떤부위의 세포든지 식이지방에 의해 membrane-associated PKC의 변화가 있다면 막지질의 조성이 변화해서 생기는 세포막의 유동성의 변화로부터 기인될 수 있다. 다른 peripheral 단백질들은 인지질 머리부분 혹은 integral 단백질과 연결되어 세포막에 결합되어 있는데 비해, 세포막 안쪽표면의 peripheral 단백질인 PKC는 단지약하게 막에 결합되어 있다. PKC 활성화는 Ca⁺⁺, 인지질, diacylglycerols에 의해 활성화이 조절되므로, 인지질 내용물의 식이 변화는 PKC 활성화와 세포막과의 결합을 바꿀 수 있다.

고지방식에 의한 PKC활성의 증가는 췌장세포(acinar cells), 상피세포, 대장점막세포(colonic mucosa) 등에서 뚜렷하게 보여진다는 연구보고는 고지방식의 발암 촉진 기작을 특정한 조직에 관계없이 세포단위로 연구하는데 중요한 역할을 할 것으로 평가되고 있다.

결 론

고지방식은 각종 부위의 암 촉진에 기여하고 있음이 많은 연구로부터 보고 되었으며 지방질 섭취량이 총열량의 20% 내외에서 40~45% 내외로 변화하게 되면 이러한 암에 걸릴 수 있는 확률은 최소 2~4배 정도 높아짐을 동물실험과 역학조사결과들이 보여주고 있다. 포화지방산이 많은 동물성 지방과 불포화 지방산이 많은 식물성 지방 중 어느 쪽이 더 발암을 촉진하느냐 하는 것은 좀 더 개선된 실험설계와 명확한 실험결과가 요구되고 있는 듯 하다. 하지만 생선기름 즉 ω-3 지방산이 풍부한 기름은 오히려 암 발생을 저하시킨다는 보고가 많이 나와 있다. 지방질의 과다섭취가 발암 촉진 과정에 어떠한 기작으로 영향을 미치는 지는 아직도 좀 더 연구되어야 하지만 phorbol ester 계통의 많은 발암 촉진인자들은 세포내 PKC의 활성을 변화시켜 세포의 비정상적 증식과정을 유도한다는 것과 PKC가 diacylglycerol 의존형이기 때문에 고지방식에 의해 활성화가 촉진된다는 사실은 고지방식과 관련된 발암기작을 세포단위로 설명하는데 매우 중요한 정보를 제공하게 되었다. 고지

방식이나 식이지방의 종류가 발암과의 관련성은 단순한 현상적인 차원에서만 보여지는 것이 아니라 기작적인 차원에서도 과학적인 근거가 있는 것으로 믿어진다.

문 헌

- Habs, M. and Schmahl, D. : Diet and cancer. *J. Cancer Research and Clinical Oncology*, **96**, 1 (1980)
- Doll, R. : Nutrition and Cancer ; *A Review. Nutr. Cancer*, **1**, 35(1979)
- Birt, D. F. : Dietary fat and experimental carcinogenesis : a summary of recent in vivo studies. In "*Essential nutrients and carcinogenesis*". Poirier, L. A. and Pariza, M. W. (eds.), New York, Plenum Press, p.69(1986)
- Pariza, M. W. : Dietary fat and cancer risk : evidend and research needs. *Ann. Res. Nutr.*, **8**, 167(1988)
- Carroll, K. K. and Khor, H. T. : Dietary fat in relation to tumorigenesis. *Prog. Biochem. Pharmacol.*, **10**, 308(1975)
- Reddy, B. S., Cohem, L. A., McCoy, G. D., Hill, P., Weisburger, J. H. and Wynder, E. L. : Nutrition and its relationship to cancer. *Adv. Cancer Res.*, **32**, 237(1980)
- Albanes, D. : Total calories, body weight, and tumor incidence in mice. *Cancer Res.*, **47**, 1987(1987)
- Birt, D. F. : Fat and calorie effects on carcinogenesis at sites other than the mammary gland. *Am. J. Clin. Nutr.*, **45**, 203(1987)
- Birt, D. F., Julius, A. D., White, L. T. and Pour, P. M. : Enhancement of pancreatic carcinogenesis in hamsters fed high fat diet ad libitum and at a controlled calorie intake. *Cancer Res.*, **49**, 5848(1989)
- Ip, C., Carter, C. A. and Ip, M. M. : Requirement of essential fatty acid for mammary tumorigenesis in the rat. *Cancer Res.*, **45**, 1997(1985)
- Sakaguchi, M., Hiramatsu, Y. and Takada, H. : Effect of dietary unsaturated and saturated fats or azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Cancer Res.*, **44**, 1472(1984)
- Bull, A. W., Bronstein, J. C. and Nigro, N. D. : The essential fatty acid requirement for azoxymethane-induced intestinal carcinogenesis in rats. *Lipids*, **24**, 340(1989)
- Newberne, P. M. and Nauss, K. M. : Dietary fat and colon cancer : variable results in animal models. In "*Progress in clinical and biological research*". Ip, C., Birt, D. F., Rogers, A. E. and Mettlin, C. (eds.), New York, Alan R. Liss, Inc., p.311(1986)
- Roeduck, B. D. and Yager, J. D. Jr. and Longnecker, D. S. : Dietary modulation of azaserome-induced pancreatic carcinogenesis in the rat. *Cancer Res.*, **41**, 888(1981)
- Birt, D. F. : Effects of dietary fat on pancreatic carcinogenesis in the Syrian hamster. In "*Pharmacological effects of lipids*". Kabara, J. (ed.), Champaign, IL : American Oil Chemists Society, (1989)
- Reddy, B. S. and Sugie, S. : Effect of different levels of omega-3 and omega-6 fatty acids on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in F343 rats. *Cancer Res.*, **48**, 6642(1988)
- Minoura, T., Takata, T. and Sakaguchi, M. : Effect of dietary eicosapentaenoic acid on azoxymethane-induced colon catcinogenesis in rat. *Cancer Res.*, **48**, 4790(1988)
- Gabor, H. and Abraham, S. : Effect of dietary menhaden oil on tumor cell loss and the accumulation of mass of a transplantable mammary adenocarcinoma in BALB/c mice. *J. Natl. Cancer Inst.*, **76**, 1223(1986)
- Braden, L. M. and Carroll, K. K. : Dietary polyunsaturated fat in relation to mammary carcinogenesis in rats. *Lipids*, **21**, 285(1986)
- Carroll, K. K. and Khor, H. T. : Effects of dietary fat and dose level of 7,12-dimethylbenz (alpha)-anthracene on mammary tumor incidence in rats. *Cancer Res.*, **30**, 2260(1970)
- Birt, D. F., Sainasi, S. and Pour, P. M. : Enhancement of experimental pancreatic cancer in Syrian golden hamsters by dietary fat. *J. Natl. Cancer Inst.*, **67**, 1327(1981)
- Birt, D. F., Stepan, K. R. and Pour, P. M. : Interaction of dietary fat and protein in pancreatic carcinogenesis in Syrian golden hamsters. *J. Natl. Cancer Inst.*, **71**, 355(1983)
- Reddy, B. S. and Maruyama, H. : Effect of different levels of dietary corn oil and lard during the initiation phase of colon carcinogenesis in F334 rats. *J. Natl. Cancer Inst.*, **77**, 815(1986)
- Sylvester, P. W., Russell, M., Ip, M. M. and Ip, C. : Comparative effects of different animal and vegetable fats fed before and during carcinogen administration of mammary tumorigenesis, sexual maturation, and endocrine function in rats. *Cancer Res.*, **46**, 757(1986)
- Birt, D. F., White, L. T., Choi, B. and Pelling, J. C. : Dietary fat effects of the initiation and promotion of two stage skin tumorigenesis in the SENCAR mouse. *Cancer Res.*, **49**, 4170(1989)
- Welsch, C. W. : Enhancement of mammary tumor-

- rigenesis by dietary fat : review of potential mechanisms. *Am. J. Clin. Nutr.*, **45**, 192(1987)
27. Blumberg, P. M. : Protein kinase C as the receptor for the phorbol ester tumor promoters : Sixth Rhoads memorial award lecture. *Cancer Res.*, **48**, 1(1988)
 28. Nishizuka, Y. : Perspectives of the role of protein kinase C in stimulus-response coupling. *J. Natl. Cancer Inst.*, **76**, 363(1986)
 29. Choe, M., Birt, D. F., Donnelly, T. E., White, L. and Julius, A. : Relative changes in membrane lipids and protein kinase C activity in pancreatic acinar cells from hamsters fed high-fat diets (abstracts). *FASEB J.*, **2**, 5202(1988)
 30. Donnelly, T. E., Birt, D. F., Sittler, R., Anderson, C. L., Choe, M. and Julius, A. D. : Dietary fat regulation of the association of protein kinase C activity with epidermal cell membranes. *Carcinogenesis*, **8**, 1867(1987)
 31. Craven, P. A. and DeRubertis, F. R. : Role of activation of protein kinase C in the stimulation of colonic epithelial proliferation by unsaturated fatty acids. *Gastroenterology*, **95**, 676(1988)
 32. Birt, D. F., Choe, M., Hanna, T., Pelling, J. C. and Donnelly, T. E. : Modulation of protein kinase C activity in epidermal cells from SENCAR mice by dietary fat and calorie restriction. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **30**, 196(abstract) (1989)
(1991년 9월 15일 접수)