

Carotenoids의 의약적인 응용

김재웅

유한전문대학 식품영양과

Medical Application of Carotenoids

Jae-Woong Kim

Dept. of Food and Nutrition, Yuhan Junior College, Bucheon 422-749, Korea

Carotenoids 화학의 어제와 오늘

Carotenoids는 야채, 과일, 동식물, 미생물, 박테리아, 곤충, 해조류, 해면체 및 어류 등 자연계에 폭넓게 존재하는 지용성 색소로써 광화학적인 이성질체를 포함하여 현재 약 600여 종류가 알려져 있다.¹⁾ 1935년에 C₄₀-carotenoids와 xanthophylls가 알려진 이후 1945년에 epoxide 그룹을 갖는 carotenoids가 분리되었다.

1950년~1960년에는 carotenoids의 전합성 법이 부분적으로 보고되었고 분자구조 결정에 전자 현미경, IR, ¹H-NMR등의 분광기가 도입되었으며 allenes 구조에 대한 연구가 있었던 시기였다. 1960년~1970년에는 X-ray가 carotenoids의 미세구조 결정에 이용되었으며, aromatic carotenoids 및 C₃₀-carotenoids가 알려지게 되었고 Mass data가 사용됨으로써 과거에 잘못 알고 있었던 구조들이 수정되는 시기이기도 하였다.

1970년~1980년대에는 CD, ORD, ¹³C-NMR 그리고 Raman등의 분광기가 도입되어 분자구조를 관찰하는 방법들이 새로이 탄생하였으며 C₁₅-와 C₃₀-carotenoids가 분리 정제되었고 분자속에 2-OH-β-, acetylene, methyl ketone, glycosides, phenol, β-diketone을 가진 carotenoids가 알려졌다.²⁾ Weedon³⁾은 carotenoids의 분리, 화학적인 시험, 흡수스펙트럼, NMR, MS, X-ray crystalization, 합성법 그리고 산소의 기능에 대한 carotenoids의 연구 역사를 간단히 소개한 바 있다. 1985년 이후에는 carotenoids의 체내 대사과정, 생화학적인 기능과 특성

에 관한 연구들이 진행되고 있다.⁴⁾ β-carotene은 동물의 소장에서 흡수된 후 15,15'-dioxygenase에 의하여 비타민 A로 전환된 다음 visual process에 관여한다는 사실은 오래 전부터 잘 알려진 사실이다. 그러나 β-carotene 이외의 xanthophylls도 비타민 A의 전구체로 작용하는 것이 관찰되었다.⁵⁾

이와 같이 carotenoids는 영양소인 비타민 A로의 전환뿐만 아니라 의약품과 식품산업 그리고 향장산업에 이르기까지 그 용도가 다양하지만⁶⁾ 본 총설에서는 최신의 연구자료만을 근거로 하여 carotenoids의 의약적인 측면에서 그 중요성을 논의코자 한다.

Carotenoids의 분류와 정제

Carotenoids 색소는 일반적으로 aliphatic 또는 aliphatic-acyclic polyene 화합물이지만 드물게는 aromatic-type의 polyene을 가진 것도 있다. 대부분의 carotenoids 색소들은 C₁₁의 탄소를 골격으로 한 tetraterpenes인데 이것은 8개의 isoprene단위가 conjugate된 것이며 C₃₀-, C₄₅-와 C₅₀-carotenoids도 알려져 있다. α-, β-, γ- 및 δ-carotene은 11개의 conjugate된 이중결합을 가진 carotenoids이며 분자속에 hydroxyl, epoxy, ether, aldehyde, ketone, 혹은 acid 그룹을 가진 oxygenated carotenoids를 xanthophyll이라고 부른다.

Carotene과 xanthophyll의 색소를 petroleum ether, 혹은 n-hexane과 90% methanol 층에 분배시킬 때 petroleum ether나 n-hexane은 carotene을 용해하여 epiphasic fraction을 이루고, 두 개 혹은 그 이상의 hydroxyl기를 가진 xanthophyll의 경우는

90% methanol 층으로 분배되어서 hypophasic fraction을 이룬다. 그러나 monohydroxy carotenoids는 두 상간에 동일하게 분배된다.

Carotenoids를 분리 정제하려면 냉암소에서 되도록 공기를 차단한 상태에서 chromatography 방법을 사용하면 효과적이다. 따라서 TLC, Column chromatography 및 HPLC 등이 carotenoids 색소의 분리 정제에 이용되고 있으며 carotenoids의 구조를 결정하기 위하여는 작용기에 따른 여러가지 유기화학 반응과 UV, IR, NMR 및 Mass 등 spectroscopic 특성과 그리고 X-ray 연구가 병행되어야 한다.^{1,4,6,7)} 또 한편 carotenoids는 *in vivo* 상태에서 지질 및 단백질과 결합하여 carotenoprotein의 복합체를 형성하고 있는 것이 많다. 이 carotenoprotein은 수용성이며 단백질이나 carotenoids가 단독으로 존재 할 때보다 훨씬 안정하고 자색 또는 푸른색을 띠며 스펙트럼 특성도 유리상태의 carotenoids보다는 크게 이동되어 있는 것이 보통이다.

Carotenoids와 각종 Cancer 예방

사람에게서 retinol, retinoids, β -carotene 및 carotenoids는 anti-carcinogenic하고, 사람의 혈액중 retinol과 식이성 β -carotene의 함량이 낮은 수준에서는 cancer risk는 증가된다는 보고가 있다⁸⁾. 또한 DNA-binding carcinogens로 처리된 실험동물에서 carotenoids는 암을 예방하거나 진행을 늦추었다고 하였다. 이 보고에는 lung, stomach, oral, colorectal, bladder, oesophagus, larynx, colon, gastrointestinal 등 여러 종류의 cancer에 대한 carotenoids의 역할이 review 되어 있다.

Mathews-Roth^{9,10)}는 carotenoids의 의학적인 응용에서 porphyrin, erythropoietic protoporphyrin (EPP)대사의 유전적인 질환을 가진 환자에게 β -carotene을 투여하였을 때 photosensitivity를 예방할 수 있다고 하였다. 8-methoxypsoralen을 투여하고 UV-A(320~400nm)와 UV-B(290~320nm)의 빛으로 유도된 skin erythema를 β -carotene이 효과적으로 방지하며, UV-A와 UV-B에 노출되었을 때 혈액의 carotenoids는 antioxidants로서의 기능이 있으며,

특히 최근의 연구에서는 식이성 canthaxanthin이 lipid peroxidation을 억제시키며, β -carotene을 투여한 흰쥐의 간장에서는 고지방 식이로 유도된 superoxide dismutase와 catalase의 activity를 낮은 수준으로 유지하였다고 보고하였다. 또한 동물과 사람에 대한 carotenoids의 실험결과를 토대로 nutrition, cancer prevention, immune response 등의 학적인 측면에서의 응용범위도 소개되었다. 그러나 Wolf 등¹¹⁾은 사람의 피부에서 UV-A, UV-B 및 PUV-A(psoralen ultraviolet A)로 유도된 erythema에 미치는 oral carotenoid가 DNA 손상 피부암을 방지할 수 있는가를 연구한 결과 UV와 phototoxic PUV-A erythema에 대하여 보호기능을 하지 못한다고 하였다. 즉 carotenoids는 dimer의 유도, 혹은 절제 수선에 의한 다른 손상을 방지할 수 있는 것으로 생각되지 않으며 UV-B에 의한 발암 능력을 감소시키는 작용방법이 분명히 정리되어야 한다고 충고하고 있다.

Brown 등¹²⁾에 의하면 정제된 β -carotene과 다량의 야채(carrots, broccoli, tomato juice)를 사람에게 11일간 투여한 후에 plasma의 carotenoids를 HPLC로 분리하여 그 함량을 정량한 결과 carotene(20~30mg)과 carrots(270g)을 투여하였을 때는 β -carotene에 대한 최대 plasma response가 24~48시간 사이에 일어났으며 broccoli와 tomato juice인 경우는 다량을 투여하였음에도 불구하고 plasma carotenoids는 큰 변화가 없었다고 하였다.

Plasma를 -20°C 로 저장한 다음 4종류의 carotenoids(β -carotene, α -carotene, lycopene 및 β -cryptoxanthin), retinol 그리고 tocopherol의 안정성을 검토한 결과¹³⁾ retinol과 tocopherol은 1년 이상 안정하였고 plasma의 carotenoids 농도는 6개월 후에 현저히 감소되었다고 하였다. 또한 Craft 등¹⁴⁾은 HPLC를 이용하여 plasma에서 개별 carotenoids와 retinol 및 tocopherol을 분석하였다. 용매 추출 후 23°C 에서는 최소한 18시간 동안 안정하였으며 질소 gas의 purging이 없이 plasma를 -70°C 로 저장할 때는 28개월, -20°C 로 저장할 때는 5개월간 안정하였다고 보고하였다. 그러나 retinol과 tocopherol의 농도는 큰 변화가 없었으며 -20°C 에서 저장하면 최소한

15개월은 안정하다고 하였다. 이러한 실험을 하게된 이유는 저장기간에 따르는 혈장의 carotenoid, retinol 및 tocopherol 농도를 측정함으로써 임상적인 실험계획이나 epidemiological 연구에 기초자료를 제공할 수 있기 때문이다.

사람의 혈청속에 있는 carotenoids를 측정할 때 영향을 미친다는 몇가지 인자들이 Mathews-Roth등¹⁵⁾에 의하여 밝혀졌는데 검화반응시에는 1M KOH-methanol용액이 가장 효과적이었고 추출용매로는 석유 ether을 사용할 때 450nm에서 흡광도의 변화가 0.8까지는 비례적으로 증가하였다고 보고되었다. β -carotene의 석유 ether 용액은 실온에서 ambient light에 그리 예민치 않았으나, 비타민 A를 측정할 때는 빛에 노출되는 것을 최소화 해야 한다고 하였다. 또한 carotenoids 측정용 serum의 농도는 -70°C 에 보관되어야 하고 -20°C 에 저장된 시료는 몇 개월 후에는 파괴된다고 하였다.

Lee 등¹⁶⁾은 사람의 epidermis와 dermis로부터 carotenoid색소를 추출하였고, Bone등^{17, 18)}도 피부반점(macular pigments)의 색소를 0°C 에서 acetone으로 추출하여 HPLC로 분석한 결과 lutein과 zeaxanthin 두 종류의 carotenoids 색소로 구성되었다고 하였다. Lutein은 methanol과 hydrochloric acid로 처리하면 allylic monoester를 형성하지만 single hydroxyl 그룹을 갖지 않는 zeaxanthin은 반응을 하지 않기 때문에 쉽게 구별이 된다. 즉 lutein과 zeaxanthin 용액을 질소개스로 각각 건조시키고 $5\sim 10\ \mu\text{L}$ 의 methanol/c-HCl(9:1, v/v)으로 7분간 처리한 후 NaHCO_3 포화용액을 가하여 반응을 정지시킨 다음에는 TLC로 생성물을 분리할 수 있다. 또한 사람 눈의 망막에서 분리한 macular 색소의 주 성분은 lutein과 zeaxanthin이었는데 ~ 20 주 임신기간을 가진 태아의 눈에서는 두 종류의 carotenoids가 검출되었으나 visible yellow spot은 형성되지 않았다고 하였다. 2세 이하나 태아의 눈에서는 lutein이 주 색소이고, 나이에 따른 색소의 양에는 큰 변화가 관찰되지 않았으나 3세 이상 95세는 zeaxanthin이 주 색소였다고 하였다.

Costantino 등¹⁹⁾은 β -carotene을 15mg씩 4개월간

투여한 후 β -carotene과 serum level 사이의 상관 관계를 체중 index, 알콜소비, 흡연 그리고 지질의 양과 견주어서 평가한 결과 거의 10배나 증가되었다고 하였다. Cancer risk와 식이성 carotene 혹은 비타민 A의 량 사이에는 역 상관 관계가 성립한다는 보고는 많이 있고,³⁷⁾ cancer protection의 가능한 mechanism은 동물실험, cell culture 및 사람에게서도 연구되어 있으며, retinoids들은 neoplastic transform의 변이를 일으킴으로써 carcinogens를 억제하는 것으로 보인다고 하였다. 또한 carotene은 retinoid로의 변화를 거쳐서 암의 예방인자로 작용하며 antioxidant의 특성이 있어서 singlet oxygen의 생성을 방지하게 되는 것으로 이해되고 있다.

Ribaya-Mercado등²⁰⁾은 쥐와 흰 족제비로부터 혈청, 간장 및 지방조직을 각각 추출하여 HPLC로 분리한 후 통계처리 등의 과정을 거쳐서 β -carotene의 흡수와 대사를 비교 연구한 결과 쥐보다는 흰 족제비가 β -carotene의 흡수, 저장, 체조직에서 대사과정을 연구하는데 더욱 적당한 동물 모델이었다고 주장하였다.

Napoli 등²¹⁾은 흰쥐의 조직으로부터 분획된 cytosol을 가지고 *in vitro* 실험에서 β -carotene이 retinoic acid로의 전환 능력을 연구하였다. Intestinal cytosol인 경우 $10\ \mu\text{M}$ 의 β -carotene으로부터 retinoic acid의 생합성 비율은 $120\sim 224\ \text{pmol/hr mg protein}$ 이었고 kidney, lung, testes, 그리고 liver cytosol로부터는 $344\sim 488\ \text{pmol/hr /mg protein}$ 이 생성되었다고 하였다. 중요한 점은 β -carotene이 대사되는 동안 생성된 retinol은 retinoic acid 합성의 주된 기질이 아니었다고 하였으며, intestinal cytosol에서는 낮은 기질의 농도($2.5\ \mu\text{M}$)일 때 β -carotene이나 retinol로부터 같은 양의 retinoid가 생성되었고 높은 기질 농도($10\ \mu\text{M}$)일 때 intestine, testes, lung, liver 및 kidney 조직의 cytosol로부터는 retinoic acid의 합성비율이 서로 비교할만 하다고 하였다. β -carotene 대사의 최초 retinoid 생성물이라 믿어지는 retinal은 *in vitro* 실험에서는 검출되지 않았다고 한다. 비타민 A의 활성을 지닌 retinoids는 mammalian biology에서 복합기능을 가지고 있기 때문에 뼈 성장에 호르몬 같은 효과를 보이고, 정상 epidermis를 유지하며 변이를 유도한다고 하였다.

Carotenoid대사는 *in vivo*나 *in vitro*에서 retinoids를 생성하는데, 일반적으로 널리 받아들여지고 있는 retinoid생성의 경로는 β -carotene의 중심부위가 절단되어 retinal로 된 다음 그의 산화에 의하여 retinol로 된다는 것이지만 β -carotene이 retinoids로의 변화에 대한 이론은 확실치 않다. 즉, β -carotene이 대사되는 동안 retinoic acid가 얼마나 생성되는지에 대한 논쟁은 많다.

Roe²²⁾는 UV-A에서 최대 spectral emission을 갖는 artificial light source에 피부를 누적적으로 노출시킬 때 plasma의 carotenoids는 photodegradation이 일어난다는 것을 밝혔다. Photodegradation이 일어난다고 알려진 영양소는 불포화지방산, 아미노산, retinol, carotenoids, pyridoxine, folacin, ascorbic acid, cobalamin, 및 flavin등이다. Flavin은 *in vitro*에서 photodegradation뿐만 아니라 ascorbic acid를 포함하여 다른 영양소의 photodegradation을 증대시키는 강력한 photosensitizer이다.

Epidemiologic 연구에서 carotenoids의 higher plasma level이 lung cancer risk를 줄일 수 있으며 털을 깎은 흰쥐에서 carotenoid는 skin cancer에 대하여 보호기능을 한다고 보고되어 있다. Tobler등²³⁾은 retinoids가 정상인과 leukemic hematopoiesis에서 세포분열과 변이를 조절하는데 중요한 기능을 하는지를 관찰하고 조절세포를 조절하는 mechanism을 밝히려는 연구를 수행하였다.

Villard등²⁴⁾에 따르면 쥐의 소장점막의 supernatant분획에서 측정된 carotene dioxygenase의 활성이 정상조직보다는 비타민 A 부족 그룹과 임신 7일 및 20일의 동물에서 20~30%정도 높게 나타났다고 한다. 이 결과는 조직의 비타민 A 수준이 낮을 때는 carotene dioxygenase의 활성을 feedback으로 상승시키는 것으로 생각되어 진다. Hansen등²⁵⁾은 흰쥐의 intestinal mucosa로부터 β -carotene의 절단 활성도를 측정하였다. β -carotene 15, 15'-dioxygenase에 의한 반응 생성물을 HPLC로 분리하였을 때 *in vitro*에서는 새로이 생성된 retinal(vitamin A aldehyde)이라든가 다른 retinoids가 전혀 검출되지 않았다고 하였다. 1960년대에 rat, rabbit, 그리고 hog의 소장에서 β -carotene의 중심을 분해하여 retinol로 변화시키

는 효소(β -carotene 15, 15'-dioxygenase)가 알려졌고, 그 후 guinea pig와 chicken의 intestinal mucosa에서도 β -carotene cleavage activity가 확인되었다. 간장에서는 β -carotene을 비타민 A로 전환시킨다고 알려졌으나 최근에는 β -carotene의 중심부위가 절단된다는 이론이 도전을 받고 있으며 random하게 β -carotene이 분해된다고 믿고 있다. 만일 흰쥐의 intestinal mucosa에 β -carotene을 비타민 A로 전환하는 효소가 있다면 다량으로 생성된 비타민 A는 독성을 지니게 될 것이므로 효소의 activity는 매우 효과적으로 조절되어야 한다. 따라서 β -carotene이 비타민 A로의 전환을 조절하는 몇 가지 인자들이 보고되었는데 그들 중에는 thyroid 호르몬, Zn^{2+} , protein 그리고 식이 중의 lipid량이 포함되고 있다.

Olson²⁶⁾은 carotenoids가 동물체 내에서 비타민 A로 변화되는 과정에서 entral cleavage와 excentric cleavage 두 개의 과정이 있다고 하였다. β -carotene-15,15'-dioxygenase(EC 1. 13. 11. 21)은 소장 및 여러 조직에서 분리되었는데 이것은 β -carotene을 두 분자의 retinal로 수율 좋게 전환시키며, 산소분자를 요구하고 sulfhydryl-binding 및 iron-binding 시약에 의하여 방해된다고 하였다. Excentric cleavage는 식물체나 미생물에서 일어나며 동물체 내에서도 일어날지 모른다고 하였다. Excentric 결합에 특이성을 가진 carotenoid dioxygenase는 β -carotene을 β -apo-carotenals로 매우 느리게 전환시키는 것이 동물 실험에서 밝혀졌다. β -apo-carotenals은 β -carotene으로부터 nonbiologically 일어나게 된다는 것이다.

식이로 섭취된 대부분의 carotenoids중에서 lycopene, lutein, zeaxanthin, neoxanthin, canthaxanthin 그리고 violaxanthin 등은 동물체 내에서 비타민 A의 전구체가 아니다. 그런데도 불구하고 이들 carotenoids는 사람의 혈액이나 조직, 특히 간장이나 adipose tissue에서 일반적으로 발견되고 있다. 이것은 이들 carotenoids가 다른 어떤 physiological process에 관여되고 있음을 나타낸다는 증거이다.

Gensler²⁷⁾는 UV-B irradiated mice에게 식이성 retinyl palmitate와 canthaxanthin을 투여함으로써 immunosuppression을 억제하는 실험을 하였다. 억제 mechanism은 밝혀지지 않았지만 immuno-

modulation에 대한 가능성을 i) cytotoxic T-cells의 자극, ii) macrophages의 자극, iii) 세포에 존재하는 antigen의 자극, iv) IL-2 생산의 자극 등 4가지로 요약하였다. 즉 carotenoids가 UV-induced 활성화증을 소광함으로써 immunosuppression을 감소시킬 수 있다는 것이다.

Vahlquist 등²⁸⁾은 사람의 혈액, 표피, 진피 및 피하 등 피부층마다 carotenoids의 농도를 HPLC로 측정하였는데 각 조직 속에는 β -carotene > retinol > dehydroretinol 순서로 존재하였다. Carotene인 경우 epidermis > subcutis > dermis > blood 순서이며 retinol은 subcutis > dermis > blood > epidermis, 그리고 dehydroretinol은 subcutis > epidermis > dermis 순서로 존재하며 혈액에는 전혀 없는 것으로 판명되었다.

Parker²⁹⁾는 사람의 지방조직에서 carotenoids와 tocopherol을 추출, 검화한 다음 HPLC로 농도를 측정하고 그들의 농도 사이에 상관관계를 시험하여 본 결과 개체별로 차이는 있었으나 β -carotene과 lycopene이 주된 carotenoids이며 총 carotenoids량의 18.5%를 차지하였다. 총 tocopherol 중에는 α -tocopherol이 많았으며 80.6%였다. β -carotene과 lycopene의 농도는 총 carotenoid 함량에 대하여 높은 상관관계가 성립하였으나 β -carotene과 lycopene 농도, 또는 β -carotene과 α -tocopherol의 농도 사이에는 상관관계가 없었다고 하였다. 또한 Parker³⁰⁾는 사람의 혈액과 여러 조직에 존재하는 carotenoids를 HPLC로 분리한 결과 혈장과 혈청에는 α -carotene, β -carotene, lycopene, cryptoxanthin, 그리고 lutein 등이 있었고 남자보다 여자에게서 β -carotene과 cryptoxanthin의 함량이 높았다고 한다. Carotenoid-rich 과일이나 야채의 섭취와 암 risk 사이에는 역관계가 성립된다는 보고가 많이 있는데³¹⁾ 연구된 carotenoids 가운데는 hydrocarbon carotenoids(lycopene, α -와 β -carotene)가 대부분이고 xanthophylls에 대한 것은 많지 않다. 또한 조직들 중에도 adipose tissue나 liver에 주로 carotenoids가 존재한다는 것이다.

Carotenoids는 사람의 plasma에서 lipoproteins들에 의하여 수송되며 거의 hydrocarbon carotenoids

의 75%가 LDL과 회합되어 있으며, 나머지 25%는 HDL과 회합되어 있고, lutein은 LDL과 HDL에 거의 같은 양으로 분포되어 있다고 하였다. 그러나 Mathews-Roth의 또 다른 보고에 의하면 serum lipoprotein 속의 β -carotene의 분포는 총 serum β -carotene의 79%가 LDL에, 8%는 HDL에, 그리고 12%는 VLDL에 존재한다고 하였다.

Metcoff 등³¹⁾은 산모의 혈장 carotene과 cholesterol level 이 신생아의 몸무게에 영향을 미친다고 하였다. 비 흡연자인 중기 - 임신부의 혈장 cholesterol의 수준은 신생아의 몸무게에 양성적으로 연관성이 있고 하루 10개피 이상의 담배를 피우는 어머니인 경우 신생아 몸무게에 대한 cholesterol의 관계는 혈장 carotene의 수준에 의존한다고 하였다. 즉 중기 - 임신부의 경우 혈장의 cholesterol과 carotene 농도가 모두 낮을 때는 신생아의 몸무게는 적고, 반대로 carotene의 level이 높고 cholesterol이 낮을 때는 신생아의 몸무게는 비 흡연자의 것과 대체로 비슷하다는 것이다. 이와 같이 흡연, cholesterol과 carotene은 신생아의 몸무게에 심한 영향을 주게 되는데 흡연자 가운데 혈장 carotene이 현저하게 감소된 어머니로부터는 아주 적은 아기가 탄생하였다고 한다. 흡연자라 하더라도 혈장 carotene이 일정하게 유지되거나 증가되면 정상적인 아기가 탄생하는데 이러한 실험결과는 carotene과 cholesterol이 fetal growth에 양성적인 영향을 주며 흡연하는 사람의 태아에게는 carotene의 효과가 특히 중요하다는 것이다. Siney 등³²⁾은 간접 흡연에 노출되지 않은 비 흡연자보다 노출된 비 흡연자에게는 평균 carotene의 섭취 흡수가 낮았다고 하였다. 이 결과는 연령, 성별, 인종, 교육수준, 체중 및 알콜섭취 등을 multiple leaner regression에 의해서 조절하였을 때 통계적으로 유의성이 있었다고 한다. β -carotene의 혈액 level과 cancers 특히 lung cancer와의 사이에는 역 관계가 성립한다는 epidemiologic한 증거가 있다.³⁰⁾ 또한 흡연자는 비 흡연자에 비해 혈액의 β -carotene이나 carotenoids의 level이 낮았으며 간접 흡연자도 비 흡연자보다는 lung cancer risk가 높다고 하였다. Stich 등³³⁾은 씹는 담배로부터 원인이 되어 생성된 구강 백반증과 소핵을 가진 구강점막 세포에 대하여 β -carotene과 비타민 A를 처리하였을

때 증상을 완화시키거나 억제효과가 있었다고 한다.

Wald³⁴⁾은 영국의 medical centre가 22,000명의 혈액 제공자로부터 실험한 암 연구의 결과에 따라 얻어진 자료에서 사람의 혈청 β -carotene levels과 cancer risk는 밀접한 관계가 있다고 보고하였다. 일반적으로 carotenoid는 암의 발생을 줄이는 역할을 하며 antioxidant이고 동물체의 대사반응에서 필연적으로 일어나는 유독한 singlet oxygen을 quenching하는 것으로 알려져 있다. β -carotene을 보충한 식사가 화학적인 방법으로 유도된 동물의 cancer 위험을 줄일 수 있으며 carotenoids 색소는 photosensitisation으로부터 유기체를 보호하는 중요한 기능이 있기 때문에 carotenoid의 투여는 skin cancer를 감소시킬 수 있게 된다는 것이다.

Ascherio³⁵⁾는 만성 질병을 갖고 있는 미국인 남녀로부터 carotenoid, retinoid 및 tocopherol의 혈장 농도를 측정한 결과 lycopene, β -carotene 그리고 lutein이 체내에서 주요 carotenoids였다고 하였다. 식이성 carotenoids는 혈장의 α -carotene, β -carotene 그리고 lutein 농도와 깊이 연관되어 있으나 lycopene이나 zeaxanthin과는 무관하다고 하였다. 비 흡연자 중 혈장의 cholesterol, triglyceride, 체중지표 및 에너지 섭취 등을 엄격히 조절한 후 혈장의 carotenoids 농도를 측정한 결과 총 비타민 E 섭취는 남자인 경우에 혈장의 α -tocopherol과 연관이 있으나, 여자인 경우에는 오히려 γ -tocopherol의 농도와 연관이 있어서 역 관계가 성립되었고 이것은 일차적으로 비타민 E의 사용량에 의존한다고 하였다.

Colditz³⁶⁾은 diet와 lung cancer라는 총설에서 비타민 A, carotene, 비타민 E, Se 및 비타민 C등 여러가지 식이성 성분이 lung cancer에 미치는 epidemiologic 연구 결과를 발표하였다. β -carotene은 푸른색 또는 노랑색의 야채속에 들어있는 성분으로써 강력한 보호작용제이고 암발생을 줄일 수 있다고 하였다. Se 역시 제한적이기는 하지만 chemopreventive 영양소이고, 비타민 C는 사람의 lung cancer에 대하여 효과가 있었다는 증거는 거의 없다고 하였다.

Ziegler³⁷⁾는 carotenoids가 cancer risk를 줄일 수 있는 역학적인 증거에 대한 총설을 발표하였다. 야채나 과일 그리고 carotenoids의 섭취량이 적을 때 lung

cancer에 대한 위험이 증가되고 혈장이나 혈청의 β -carotene수준이 낮을수록 lung cancer의 진행은 빠르다고 하였다. Retinol은 lung cancer와 연관이 없었던 점으로 보아서 β -carotene은 비타민 A로의 전환이 요구되지 않는 역할을 하는 것으로 보인다. 그러나 흡연은 lung cancer에 강력한 위험 인자이며 낮은 함량의 carotenoids섭취와 혈액의 β -carotene 수준이 낮을 때 cancer risk와 연관이 있으므로 carotenoids가 어떤 다른 암으로부터 위험을 줄일 수 있다고 결론을 내렸다.

Moon³⁸⁾은 retinoids는 모든 표적기관(mammary gland, urinary bladder, lung, skin, liver, pancreas, colon 및 esophagus)의 실험적인 발암모델에서 chemopreventive agent라고 하였다. Retinoid의 기본구조를 변형시킨 물질은 표적기관의 specificity를 향상시키며 toxicity를 감소시키고 억제 능력은 증가시키게 된다고 하였다. 최근에 retinamide는 설치류에서 carcinogen-induced breast, urinary, bladder, 및 lung cancer에 대하여 가장 효과가 있는 것으로 나타났다. Retinoid는 carcinogen 처리후 즉시 투여될 때 효과적이고 retinoid 단독으로 보다는 다른 modifiers를 함께 사용하면 효과가 더 많다고 하였다.

Connett³⁹⁾은 cancer와 cardiovascular질병에 관련된 risk factor 들 중, serum 중의 β -carotene, carotenoids, retinol, retinol-binding protein, α -tocopherol 그리고 Se 등에 대한 연구결과 lung cancer 환자인 경우 총 carotenoids와 β -carotene의 level이 현저히 낮았다고 하였다. 또한 비타민 A 섭취와 larynx, cervix, oral cavity, bladder 그리고 lung cancer risk 사이에는 역 관계가 성립한다는 보고³⁹⁾가 있었고, Mackerras⁴⁰⁾은 미국 Texas 걸프 해안에 사는 백인들로부터 총 비타민 A, carotene 그리고 retinol 섭취나 laryngeal cancer 사이의 관계를 연구한 결과 비늘 모양의 lung cancer 세포는 낮은 섭취량의 비타민 A 혹은 carotene과 연관이 있고 후두암도 비늘 모양 형태로 존재하는데 암 세포의 증가와 carotene의 섭취와는 역 관계가 성립함을 밝혔다.

Jansen⁴¹⁾은 햇빛에 의한 여러 형태의 피부 발진 부스럼에 carotenoids(β -carotene과 canthaxanthin)를 구강투여(100mg /day)하였을 때 carotenoids는

다른 약물보다 toxicity가 적었으며 환자의 light tolerance를 개선시키고 치료 효과를 높였다고 하였다. Raab등⁴²⁾은 β -carotene(25mg)과 canthaxanthin을 혼합하여 여러가지 photodermatoses와 pigment disorder를 가진 환자들에게 oral 투여하여 임상적인 관찰을 하였을 때 이들은 피부에 침착되었고 coloring(tanning)효과 외에도 photoprotection 효과를 갖는 것이 확인되었다고 하였다. β -carotene은 retinol의 전구체이지만 비타민 A 과잉증은 유발하지 않으며 toxic 효과도 거의 없는 것으로 밝혀졌다.

Temple등⁴³⁾은 1,2-dimethyl hydrazine (DMH)으로 유도된 colon종양을 가진 swiss webser 쥐에게 식이성 β -carotene(20mg/kg diet)을 투여하여 tumor incidence, multiplicity, survival time, colon mucosal, 그리고 hyperplasia 등을 관찰하였는데 β -carotene이 현저한 효과가 있었던 것으로 보고하였다. 또한 Colaeechio등⁴⁴⁾은 murine에서 DMH로 직장암을 유발시킨 후 ascorbic acid, α -tocopherol, β -carotene 그리고 canthaxanthin을 식이로 투여하였을 때 항산화제인 ascorbic acid와 α -tocopherol은 tumor에 대하여 chemopreventive효과가 있었으나, β -carotene은 효과가 없었으며 비타민 A 전구물질이 아닌 canthaxanthin은 organospecific tumor 모델에서 오히려 promoter로 작용하는 것이 관찰되었다.

Jones등⁴⁵⁾은 gastric과 colonic 발암모델에 식이성 β -carotene의 효과를 살펴 보았다. 즉, wistar rat을 0.4% β -carotene을 포함한 사료로 사육시킨 후 N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine(MNNG, 80mg/L)의 음료수를 52주간 투여하여 위와 소장암을 유발시켰다.

β -carotene은 발암에 아무런 영향을 주지 못했으나 gastric adenocarcinoma는 다소 감소시켰다. 현재까지 연구에서 carotenoids가 강력한 화학예방제이면서 화학요법제로서 추천된 이유는 과량의 복용에도 불구하고 nontoxic하며 탁월한 자유라디칼의 quencher(antioxidant)이고 lipophilic하여서 gastrointestinal 관에 즉시 흡수되고 조직이나 세포속으로 쉽게 투여할 수 있으며, intracellular antioxidants로서 retinoids(retinal, retinol 및 retinoic acid)로 전환

될 수 있기 때문이다. 몇가지 동물연구에서 β -carotene은 피부, 유선, 타액샘 및 구강암의 예방약으로 알려졌고 미국에서는 위암 발생율이 낮은 반면에 결장암의 발생 비율은 높다. 그러나 일본인의 경우는 그 반대현상이 나타나는데 β -carotene은 1,2-dimethyl hydrazine-induced 결장암에 대하여 감소효과가 있다고 하였다. Fisher⁴⁶⁾는 photodermatitis환자에게 β -carotene을 therapeutic agent로 사용하려면 신중해야 한다고 하였다.

Macdonald등⁴⁷⁾은 만성적인 반점을 갖는 마른 버짐 환자에게 β -carotene/canthaxanthin을 투여하였으나 피부에 오렌지 색의 discoloration과 hyperpigmentation을 형성하였고 큰 효과는 없었다고 하였다.

Carotenoids는 광합성 유기분자인 경우 자신들이 갖고 있는 chlorophyll에 의한 photo-oxidation의 손상에 대하여 보호작용을 할 뿐만 아니라 광합성을 하지 않는 박테리아들에게는 light-protective역할을 한다. 따라서 haematoporphyrin을 쥐에게 주사하여 유도된 lethal photosensitisation은 β -carotene을 투여하면 예방되는 것이 관찰되는데 이것은 singlet oxygen을 quenching하기 때문인 것으로 생각된다. Erythropoietic protoporphyria로부터 고통받는 환자에게 β -carotene을 투여하면 photoprotective작용을 하게 되며, 또한 carotenoids는 light-provoked 혹은 solar urticaria, hydroa aestivale 및 polymorphorus light eruptions 등, light-aggravated dermatoses로 고통받는 환자에게도 투여된다는 것이다.

Palan등⁴⁸⁾은 자궁의 leiomyomas에 있는 β -carotene의 농도를 HPLC로 측정하였다. 정상 myometrium에서 보다 fibroid 조직에서 β -carotene의 농도가 현저히 낮았다고 하였다. 또한 cervix, endometrium, ovary, breast, colon, lung, liver, lectum의 cancer 조직들에서도 β -carotene을 측정하고 이웃한 정상조직의 것과 비교하였을 때 cancer 조직에서는 β -carotene의 농도가 낮았다고 보고하였으나 그 mechanism은 밝히지 못하고 있다.

Mathews-roth등⁴⁹⁾은 1972년 미국 아리조나 사막에서 2시간 이상 햇빛에 노출된 사람에게 β -carotene

(180mg/daay)을 10주간 투여하였는데 너무나 효과가 미약하여 sunburn환자에게 photoprotective agent로서 β -carotene을 추천할 수 없다고 하였다.

Aoki등⁵⁰⁾은 나이 40~79세의 건강한 사람들로부터 serum carotenoids를 측정할 결과 남자보다 여자에게서 α -, β -carotene, 그리고 lycopene의 농도가 높았으며 나이가 많아짐에 따라 α -, β -carotene의 농도가 증가되었는데 특히 남자에게서는 β -carotene의 농도가 높았다. 그러나 lycopene의 농도는 나이와 무관하다고 하였다. serum의 α - 및 β -carotene의 수준은 때때로 green-yellow 야채를 섭취할 때 깊은 연관이 있으며 규칙적으로 담배나 음주를 하는 사람에게서는 serum의 β -carotene농도가 낮았다고 한다. 또한 음주가 serum의 carotene 농도에 미치는 영향은 흡연보다도 더욱 크게 나타났다. 음주자 중에서도 담배를 많이 피울수록 serum의 β -carotene 농도가 낮았다. Ex-smoker는 흡연자와 비 흡연자의 중간값을 나타내었다. 이러한 결과는 음주자와 흡연습관은 serum의 β -carotene수준을 낮게 하여 음주자와 흡연자 중에 cancer 발생이 많다는 것을 나타낸다.

Canthaxanthin을 섭취하면 retina에 노랑색의 침전을 형성한다. 따라서 Harnois등⁵¹⁾은 canthaxanthin에 의한 비 염증성의 망막장애 대하여 해부학적 및 가역성을 평가하였다. 관찰을 시작한지 9개월 이내에서는 별다른 변화가 나타나지 않았으며 26개월 후에는 retinal 침전이 현저히 감소되었으며 canthaxanthin의 투여를 중지하면 서서히 사라지지만 약간의 색소는 7년까지 남아 있었다고 하였다.

Bareford등⁵²⁾은 carotenoid 유도체인 canthaxanthin을 함유하는 sun-tan 캡슐인 "orobroze"를 복용하면 plasma를 오렌지 색으로 변화시킨다고 하였다. 이러한 증상은 캡슐을 복용한 후 4일, 복용을 중지한 후 4주 동안에 혈액 제공자의 plasma에서 쉽게 관찰된다는 것으로, plasma변색의 원인은 혈장시료 속에서 haemolysis를 mask하기 때문이라고 인식되어야 하고 이것을 hyperbilirubinaemia 혹은 haemolysis라고 오진할 수도 있다는 것이다.

Clemens³³⁾는 골수 이식수술을 하기 전 후와 수술중에 혈장의 비타민 E 및 β -carotene의 농도를 측정하였다. Marrow 전제수술과 immunosuppression이

방사성 화학요법치리로 수행되었을 때 혈장 중에 α -tocopherol과 β -carotene의 농도가 저하되는 것이 관찰되었다.

Bendich³⁴⁾는 immune response 연구에서 β -carotene이 autoxidative 손상으로부터 phagocytic 세포를 보호할 수 있으며 T-와 B-림프구의 분화를 향상시키며, effector T-세포를 자극하고, macrophage, cytotoxic T-세포와 killer 세포의 tumoricidal 능력을 향상시킬 뿐 아니라 인터루킨의 생산을 증가시킨다고 하였다. β -carotene과 다른 carotenoids는 9개 또는 그보다 많은 이중결합을 가지고 있으며 singlet oxygen이나 자유라디칼을 포함하여 다른 활성산소 종을 quenching 함으로써 immune 기능을 향상시킨다고 하였다. 그러나 비타민 A는 singlet oxygen을 quenching 할 수 없으며 상대적으로 약한 antioxidant이다. β -carotene의 항 산염성은 provitamin A 활성도 때문이며, 비타민 A는 immune 기능을 유지하는데 중요하다고 하였다.⁷¹⁾

Singh등⁵³⁾은 Alzheimer's 질병은 가장 흔한 형태의 치매 현상으로써 이러한 질병을 가진 환자에게서는 plasma carotene의 농도가 높고, carotene은 adipose tissue에 저장되어 있으며 체중이 줄고 carotenaemia를 야기시킨다고 하였다. 소모성 질환을 가진 환자에게서는 혈장 β -carotene의 농도가 감소하는 경향이 있고 carotenaemia는 과량의 carotene 섭취로 일어나던가 diabetes mellitus, hypothyroidism 혹은 hyperlipidaemia와 관련이 있을지도 모른다고 하였다.

Perry 등⁵⁴⁾은 N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin(MPTP)은 인체 내에서 생화학적으로 생성되는 실험적인 neurotoxin인데 개인 특유의 특발성 Parkinson's 질병은 주위환경에 존재하는 neurotoxins들에 의하여 일어나게 된다. Neuronal 손상의 mechanism은 substantia nigra에서 자유 라디칼 생성으로 일어나며 antioxidants는 dopaminergic neurons를 보호하게 된다. Perry의 결과에 따르면 α -tocopherol과 β -carotene이 부분적으로 MPTP에 대하여 쥐를 보호한다고 하였으나 명주 원숭이에게서는 이들 두 antioxidants가 임상적으로 유용한지는 작용 mechanism을 확인하지 못하였다.

Pung등⁵⁷⁾은 C3H/10T1/2 murine fibroblast cells의 neoplastic transformation에 미치는 β -carotene과 canthaxanthin의 효과를 시험하였다. 이 carotenoids는 3-methylchloroanthrene(MCA)-induced transformation을 저해하였으나 X-ray induced transformation은 억제하지 못하였다고 하였다. 또한 β -carotene과 canthaxanthin은 10T1/2 system에서 retinoids의 효과와 유사하지만 carotenoids는 retinoids와는 다른 mechanism을 거쳐서 작용하는 것으로 판명되었다. 왜냐하면 canthaxanthin은 동물의 세포에서는 활성형 retinoids로 변화되지 않기 때문에 10T1/2 cells는 비타민 A로 전환시킬 수 없기 때문이다. 따라서 carotenoids의 lipid antioxidants 특성은 transformation에 방해작용으로 나타날지 모른다.

Krinsky⁵⁸⁾는 animal model에서 carotenoids와 cancer의 관계를 정리한 결과 β -carotene은 사람에게서 어떤 형태의 종양 출현을 억제하는 화학예방제로 작용한다고 하였다. 그러나 연구에 사용된 대부분의 동물은 "white fat" 동물이고 유의성 있는 혈액과 조직을 얻기 위해서는 식이로서 다량의 carotenoids를 요구하고 있다. 이러한 제한에도 불구하고 provitamin A인 β -carotene과 nonprovitamin A인 canthaxanthin이 UV-induced 피부 종양과 carcinogen에 대하여 동물을 보호하는 것으로 나타났다. 유사한 관찰이 cells 및 장기 culture에서도 악성의 transformation과 nuclear 손상을 예방하는 것으로 나타났다. 이러한 protection mechanism은 아직 분명치 않지만 carotenoid가 종양 형성에 대하여 본질적인 화학 예방작용을 하는 것으로 이해되고 있다.

Ong등⁵⁹⁾은 coal dusts(디젤엔진 연소물, airborne 입자, 튀김 소고기($\sim 230^\circ\text{C}$), 및 담배연기) 등 5종류의 돌연변이성 물질의 dichloromethane 추출물에 대하여 chlorophyllin, retinol, β -carotene, 비타민 C와 E의 항 돌연변이 활성을 검사하였다. Chlorophyllin은 담배연기가 지니는 mutagenic activity의 68%를 억제하였으며, retinol은 29~48%, β -carotene, 비타민 C 및 E는 39% 이내 였다. 실험결과 chlorophyllin이 retinol, β -carotene, 비타민 C 및 E

보다 더 효과적인 antimutagen이었다. 5 antimutagens 중 retinol, β -carotene과 비타민 E는 95% ethanol로, chlorophyllin과 비타민 C는 증류수에 녹여서 사용하였으며 5 mutagens는 dichloromethane으로 추출한 다음 용매를 제거하고 DMSO에 용해시켜 mutagenesis assay에 사용하였다. Mutagenicity test는 하룻밤 길러둔 bacterial culture(*S. typhimurium*, strain TA 98) 0.1mL에 antimutagen, mutagen 혹은 solvent(control)를 biotin과 흔적량의 histidine이 함유된 molten soft agar 2mL에 가지고 그것을 최소배지 18mL의 각 plate에 부었다. 이 plates를 37°C에서 이틀간 incubation하고 His⁺ 돌연변이체의 수를 세었다.

Holloway등⁶⁰⁾은 carotenoid인 crocetin을 토끼에게 주사하면 폐의 oxygenation이 증가되는 것을 확인하였다. 즉 crocetin처리 동물에서 혈액과 동맥의 산소분압은 control에 비하여 높았다고 한다.

Micozzi등⁶¹⁾은 carotenoids를 42일간 투여받은 사람으로부터 혈장 중의 carotenoids와 carcinodermia 사이의 관계를 연구하였다. Carotenodermia는 매일 30mg의 정제된 β -carotene을 25~45일간 투여받은 그룹에서 현저하게 관찰되었다. 이 결과는 높은 carotene-containing 식사나 β -carotene을 보충해야 하는 사람들에게 임상적인 계획을 하는 전문가나 내과 의사에게 중요한 자료가 될 수 있다.

LaMuraglia등⁶²⁾은 사람의 동맥경화성 plaque에는 내부적인 원인에 의해서 carotenoids 색소가 포함되어 있고 400~500nm에서 두 배나 큰 laser 빛을 흡수함으로 선택적인 laser를 사용하면 환부의 절제수술이 가능하다고 하였다.

Poh-Pitzpatrick등⁶³⁾은 피부의 photosensitivity를 가진 protoporphyria 환자들은 혈청의 triglyceride level(200~300mg/dL)이 상승한다고 하였다. Retinoid의 전구체인 β -carotene을 투여하였을 때 혈장의 TG 수준, 혈청의 carotene이나 혈액 protoporphyrin의 level 사이에는 유의성이 없었다고 하였다. 이 결과는 혈장 TG level의 온화한 상승과 LDL-cholesterol 수준의 억제는 사람에게서 protoporphyria를 일으킬지 모르며 이유는 명백치 않

으나 protoporphyria 질병의 의학적인 조절에 중요한 자료가 될 것으로 판단된다.

Edes⁶⁴⁾은 동물모델 실험에서 어떤 암에 대한 risk를 감소시키는 물질이 비타민 A 보다는 β -carotene의 섭취가 중요하다고 하였다. 최근에 carcinogen metabolizing 효소에 미치는 β -carotene과 비타민 A의 효과에 대한 연구가 평가되었다. 즉 β -carotene을 투여한 쥐의 소장에는 hydrocarbon hydroxylase(AHH, EC 1.14.14.1)의 활성도가 비타민 A를 투여한 그룹보다 높았다고 하였다. 그 이유는 β -carotene이 carcinogens에 대하여 제어 효과를 미치기 때문이라고 믿어진다.

Lin⁶⁵⁾은 쥐에게서 aflatoxin B₁(AFB₁)과 dimethylnitrosamine으로 유도한 간장 손상에 대한 crocin의 투여효과를 연구하였다. 간장의 손상정도는 혈청 marker 효소인 aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, γ -glutamyltranspeptidase 그리고 lactate dehydrogenase의 상승으로 측정되었다. Crocin 염료는 치자나무 열매로부터 추출될 수 있고 주요 환원 물질로써 carotenoids와 geniposides를 함유한다. Crocin 염료의 보호 mechanism은 쥐에게서 carotenoid가 대사적으로 retinoids로 전환되기 때문인 것으로 해석되고 있다. GOT, GPT, ALP 그리고 GGT을 포함하는 serum 효소들의 상승은 간장장애나 질병을 진단하는데 유용한 생화학적인 markers가 된다. 특히 GGT는 화학적인 발암과정에서 간장의 종양, 손상 marker로써 이용되는데 2-acetylaminofluorene, diethylnitrosamine, N-nitrosopholine 및 AFB₁에 대한 GGT의 상승은 잘 연구되어 있다. 혈청 중의 GOT와 GPT는 간 세포 손상의 가장 유용한 indicators이다. 세포가 손상되면 혈장에서 효소의 활성이 증가된다. 혈장에서 효소활성은 intracellular 효소량에서가 아니라 세포막을 가로지르는 releasing mechanism에 의하여 조절된다. ALP는 담즙 폐색증의 신뢰성 있는 indicator로써 오랫동안 이용되어 왔다. 쥐에서 담도 결찰로 인한 담즙분비 정지 때 혈장 ALP의 증가는 puromycin, cycloheximide, 혹은 actinomycin D를 우선 투여함으로 방지되는데 생화학적이거나 또는 생화학적인 기능을 발휘하기 위하여는 대사

적 활성을 요구한다. AFB₁은 쥐 간장의 마이크로솜과 세포질 효소들에 의하여 활성이 높은 대사산물인 AFB₁-2,3-oxide로 대사되어서 DNA, RNA 혹은 단백질 같은 거대한 분자와 반응하는 것으로 믿어진다. AFB₁-거대분자 덩어리는 target cells에서 발암이나 돌연변이의 결정적인 단계로 된다. AFB₁ 혹은 DNA으로 유도된 간장 손상에 대한 crocin 염료의 보호적 mechanism은 metabolic activation과 promotion precursor에 미치는 방해 효과의 결과라고 한다.

Carotenoids의 생물학적 기능

자연에 존재하는 수많은 종류의 천연 색소들은 생체에 대한 다양한 기능과 특징들이 있어서 식품가공이나 의약품 생산에 이용되어 왔고 빛을 흡수하는 능력이 큰 안테나 색소들에 대한 연구는 일찍부터 생화학자들에게는 관심의 대상이 되어 왔다. Carotenoids는 비타민 A로의 전환, 착색제, 항산화제, singlet oxygen의 소광효과, 자유라디칼의 scavenger, 그리고 광합성에서 필수적인 보조 색소라는 사실은 어느 정도 알려져 있으나 그 외의 생리적인 기능과 성질은 전혀 모르고 있다.

Olson⁶⁶⁾은 Carotenoids의 생물학적 작용에 대하여 functions, actions, 그리고 associations라는 3가지 용어를 사용하였다. Functions는 carotenoids의 필수적인 역할, 즉 carotenoids가 부족한 경우에 생리학적 능력이 손상되어 xerophthalmia, keratomalacia, blindness 혹은 사망에 이르게 된다는 것이며, actions는 carotenoids를 투여했을 때 나타나는 생리학적 또는 의약적인 응답을 말하는 것이고, associations는 carotenoids와 생리적 혹은 의약적인 endpoint사이에서의 상관관계로 정의될 수 있다고 하였다.

최근의 연구에서 carotenoids의 특성은 비타민 A의 전구물질이면서 singlet oxygen의 quencher, 그리고 antioxidants의 기능이 있고, immune response뿐만 아니라 다른 physiological system에 영향을 준다는 것이다. 따라서 carotenoids의 기능은 nutritional activity와 biological activity로 크게 분류될 수 있

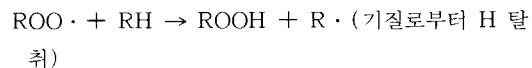
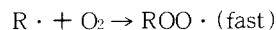
는데 biological action의 한가지 예로써 singlet oxygen을 quenching하는 효과를 보면, 즉 Type 1, 생물학적 및 영양학적 활성(β -carotene): Type 2, 생물학적 활성과 영양학적 비활성(canthaxanthin): Type 3, 생물학적 비활성과 영양학적 활성(β -apocarotenal): Type 4, 생물학적 및 영양학적 비활성(phytoene) 등 네 가지 범주로 나누어서 그들의 기능을 연구해 볼 수 있다.

Bendich⁹⁷⁾는 carotenoids의 생물학적 기능은 그들의 화학구조에 의존한다고 하였다. 현재까지 알려진 600 여 종류의 carotenoids 중 10%인 ~50종류가 비타민 A의 precursor이며 β -carotene은 이론상 두 분자의 비타민 A를 생성한다고 알려졌다. 이와 같이 비타민 A의 생성외에도 carotenoids는 물리-화학적 특성, 생리학적 의의와 흥미있는 생물학적 효과를 지니고 있다. 9개 혹은 보다 많은 conjugate된 이중결합을 가진 carotenoids는 singlet oxygen같은 활성산소종을 inactivation 한다. β -carotene의 항산화 기능이 지용성 antioxidants인 비타민 E와 다른 이유는 β -carotene이 낮은 산소압력하에서도 효과를 나타내기 때문이라고 한다. 사람에게서 provitamin A인 carotenoids는 부분적으로 비타민 A로 바뀌지만 수많은 inactive한 식이성 carotenoids(α -carotene, lutein, cryptoxanthin, lycopene, 그리고 zeaxanthin)들은 그대로 흡수되어 혈장에서 순환되고, 조직에서 발견되고 있으나 그들의 기능은 대부분 알려져 있지 않다.

최근 동물 연구에서 비타민 A의 활성은 갖지 않으나 antioxidants 기능을 가진 carotenoids가 immune function을 높이고, 직접적으로 antimutagens와 anticarcinogens로서 작용할 수 있고, 빛 손상에 대하여 보호할 수 있으며, photosensitization의 손상 효과를 봉쇄할 수 있다고 하였다. 동물실험에서 β -carotene과 canthaxanthin은 UV-induced 피부암 뿐만 아니라 화학적으로 유도된 종양에 대하여 보호작용을 한다는 것이 밝혀졌다. *in vitro* 에서 자란 10T1/2 세포에서 β -carotene과 canthaxanthin은 neoplastic transformation을 억제하였다. 확실히 carotenoids가 풍부한 식사는 cancer risk 특히 lung

cancer를 낮추고, 낮은 plasma의 β -carotene level이 lung cancer의 발전과 연관이 있다고 한다. 비타민 A도 어느 정도 같은 효과를 지니고 있으나 carotene의 것과는 확실히 다르며 비타민 A의 결핍증은 성장억제, blindness, 사망 뿐만 아니라 각종 악성종양이 동물에게서 나타나고 과잉시에는 지방간과 세포막이 손상되어 적혈구의 용혈현상이 일어난다는 것이다. 그러나 carotenoids를 과량으로 섭취하였을 때 일차적인 toxicity 반응은 피부에 discoloration이 남는 것이지만 carotenoids가 mutagenic 하다면 embryo toxicity를 전혀 갖지 않으며, 혈중의 TG나 cholesterol 수준을 증가시키는 현상도 나타나지 않고, 혈당이나 혈중의 요소질소량, bilirubin, 백혈구의 량 감소, 그리고 GOT의 활성 등에 영향을 주지 않는다고 한다. 또한 타액의 분비, specific 단백질, lysozyme, secretory IgA, bacteria-aggregating protein에도 영향이 없다는 것이다.¹⁰⁾

Burton⁹⁸⁾은 carotenoid의 antioxidants 기능에서 β -carotene이 lipid peroxidation 등 생체에서 아주 유해한 질병을 유발하는 singlet oxygen, triplet photochemical sensitizers 그리고 자유 라디칼 같은 반응성이 큰 화학 종을 deactivation 한다고 하였다. 생체내에서 lipid peroxidation(autoxidation)의 반응 mechanism은 3단계로 나누어서 생각할 수 있다. 즉 개시반응에서는 molecular precursor로부터 라디칼 R·이 생성하는 단계이고, 연쇄반응에서는 peroxy radical에 의한 peroxide의 생성단계이며, 정지반응에서는 radical들이 반응하여 불활성 물질을 생성하는 과정이다. RH는 일반적으로 polyunsaturated 지방산 moiety이며, R·는 그로부터 유도된 carbon centered 라디칼이다.



Antioxidant action의 반응 mechanism에서는 생

체내의 lipid peroxidation을 감소시키거나 조절하는데 preventive antioxidants 또는 chain-breaking antioxidants가 이용된다. Preventive antioxidants는 chain initiation의 속도를 감소시키는데 비하여 chain-breaking antioxidants는 chain-carrying 라디칼들인 ROO·과 R·을 trapping 함으로써 chain propagation을 방해하게 된다. Catalase, glutathione 및 peroxidase와 같은 효소들이 preventive antioxidants이며 이들은 peroxy radical로부터 생성된 ROOH를 상당하는 ROH로 파괴시킨다. ROOH $\xrightarrow{2H^+}$ ROH + H₂O. 또한 phenols(α , β , γ 및 δ -tocopherol)이나 aromatic amines는 chain-breaking antioxidants인데 ROO· + ArOH \rightarrow ROOH + ArO· 반응에서 phenoxyl radical 인 ArO·은 공병적으로 안정하여 RH와 O₂에 대하여 반응성이 낮다. β -carotene도 chain breaking antioxidants로 작용할 수 있는데 β -carotene의 이중결합 system이 다른 지질분자들로부터 생성된 peroxy radical ROO·에 proantioxidant의 character로 작용하면 β -car + ROO· \rightarrow β -car· + ROOH가 된다. 결과적인 carbon centered 라디칼인 β -car·은 산소와 재빨리 가역적으로 반응하여 새로운 chain-carrying peroxy radical β -car-O-O·을 생성한다. 이때 산화반응의 속도는 산소의 분압에 의존하고 β -car·라디칼은 다른 peroxy radical ROO·과 반응되어 inactive products를 만들게 된다. Oxidation에 대한 carotenoid protection은 Krinsky⁶⁹⁾에 의하여 잘 설명되어 있다.

Miki⁷⁰⁾는 동물체내의 carotenoids의 생물학적 기능과 활성도의 조사에서 singlet oxygen에 대한 quenching 효과와 자유 radical 및 hydroxy radical의 scavenger 효과를 검토한 바 있다. 또한 carotenoids는 human cancer risk와 연관된 다양한 연구분야에서 생명과학자들의 관심을 끌어왔다.⁷²⁾ 과거에는 식물학자, 영양학자, 광생물학자들에게서 많은 연구들이 이루어졌으나 최근에는 epidemiologist, 공중보건학자, 면역학자, 세균생물학자, 방사성 생물학자 그리고 생화학자들에게도 관심이 높아지고 있다. 따라서 앞으로는 carotenoids와 carcinogens의 대사, pig-

mentation, bovine fertility, aquaculture, bacterial infections, parasitic infection 그리고 laser surgery 분야에서도 연구들이 이루어질 전망이 있다.

참고문헌

1. Pfander, H. : *Key to Carotenoids*, Birkhauser, Basel(1987)
2. Liaaen-Jensen, S. : *Pure & Appl. Chems.* 47, 129(1976)
3. Weedon, B.C.L. : *Pure & Appl. Chem.* 51, 435(1979)
4. Krinsky, N.I., Mathews-Roth, M.M. and Taylor, R.F. : *Carotenoids : Chemistry and Biology*, Plenum Press, New York(1990)
5. Matsuno, T. : *Pure & Appl. Chem.* 63, 81(1991)
6. Britton, G. and Goodwin, T. W. : *Carotenoid Chemistry & Biochemistry*, Pergamon Press, London(1976)
7. Goodwin, T. W. : *Chemistry and Biochemistry of Plant Pigments*, Academic Press, London(1976)
8. Peto, R., Doll, R., Buckley, J.D., and Sporn, M. B. : *Nature*, 290, 201(1981)
9. Mathews-Roth, M.M. : *Pure & Appl. Chem.* 57, 717(1985)
10. Mathews-Roth, M.M. : *Pure & Appl. Chem.* 63, 147(1991)
11. Wolf, C., Steiner, A., and Honigsmann, H. : *J. Inv. Der.*, 88, 55(1988)
12. Brown, E.D. Micozzi, M.S. Craft, N.E. Bieri, J.G. Beecher, G. Edwards, B.K. Rose, A. Taylor, P.R., and Smith, J.C. : *Am. J. Clin. Nutr.* 49, 1258(1989)
13. Thurnham, D.I. and Flora, P.S. : *Clin. Chem.* 34, 1947(1988)
14. Craft, N.E., Brown, E.D., and Smith, C. Jr. : *Clin. Chem.* 34, 44(1988)

15. Mathews-Roth, M.M. and Stampfer, M.J. : *Clin. Chem.* **30**, 459(1984)
16. Lee, R., Mathews-Roth, M.M., Pathak, M. A., and Parrish, J.A. : *J. Inv. Der.* **64**, 175 (1975)
17. Bone, R.A., Landrum, J.T., and Tarsis, S.L. : *Vision Res.* **25**, 1531(1985)
18. Bone, R.A., Landurm, J.T., Feunandez, L. and Tarsis, S.L. : *Inves. Ophthamology & Visual Science.* **29**, 843(1988)
19. Costantino, J.P., Kuller, L.H., Begg, L., Redmond, C.K., and Bates, M.W. : *Am. J. Clin. Nutr.* **48**, 1277(1988)
20. Ribaya-Mercado, J.D., Holmgren, S.C., Fox, J.G., and Russel, M. : *J. Nutr.* **119**, 665(1989)
21. Napoli, J.L., and Race, K.R. : *J. Biol. Chem.* **263**, 17372(1988)
22. Roe, D.A. : *FASEB*, **46**, 1886(1987)
23. Tobler, A., Dawson, M.I., and Koeffler, H. P. : *J. Clin. Invest.* **78**, 303(1987)
24. Villard, L., and Bates, C.J. : *British J. Nutr.* **56**, 115(1986)
25. Hansen, S., and Maret, W. : *Biochemistry.* **27**, 200(1988)
26. Olson, J.A. : *J. Nutr.* **119**, 105(1989)
27. Gensler, H.L. : *Carcinogenesis.* **10**, 203(1989)
28. Vahlquist, A., Lee, J.B., Michaelsson, G., and Rollman, O. : *J. Inves. Der.* **79**, 94(1982)
29. Parker, R.S. : *Am. Soc. Clin. Nutr.* **47**, 33 (1988)
30. Parker, R.S. : *J. Nutr.* **119**, 101(1989)
31. Metcoff, J., Costiloe, P., Crosby, W.M., Standstead, H.M., and Milne, D. : *Obstetrics & Gynecology*, **74**, 302(1989)
32. Sidney, S., Caan, B.J., and Friedman, G.D. : *Am. J. Epidemiology.* **129**, 1305(1989)
33. Stich, H.F., Rosin, M.P., Hornby, A.P., Mathew, B., Sankaranarayanan, R., and Nar, M.K. : *Int. J. Cancer*, **42**, 195(1988)
34. Wald, N.J., Thompson, S.G., Densem, J.W., Boreham, J. and Bailey, A. : *British J. Cancer*, **57**, 428(1988)
35. Ascherio, A., Stampfer, M.J., Colditz, G.A., Rimm, E.B., Litin, L., and Willett, W.C. : *J. Nutr.* **122**, 1305(1989)
36. Colditz, G.A., Stampfer, M.J., and Willett, W.C. : *Arch. Intern. Med.* **147**, 157(1987)
37. Ziegler, R.G. : *J. Nutr.* **119**, 116(1989)
38. Moon, R.C. : *J. Nutr.* **119**, 127(1989)
39. Connet, J.E. et al : *Cancer*, **64**, 126(1989)
40. Mackerras, D., Buffler, P.A., Randall, D.E., Nichaman, M.A., Pickle, L.W. and Mason, T.J. : *Am. J. Epidemiology.* **128**, 980(1988)
41. Jansen, C.T. : *Photodermatology*, **2**, 166(1985)
42. Raab, W.P., Tronnier, H. and Wiskemann, A. : *Dermatologica*, **171**, 371(1985)
43. Temple, N.J. and Basu, T. : *JNCI*, **78**, 1211 (1987)
44. Colaechio, T.A., Memoli, V.A. and Hildebrandt, L. : *Arch. Surg.* **124**, 217(1989)
45. Jones, R.C., Sugie, S., Braley, J. and Weisburger, J.H. : *J. Nutr.* **119**, 508(1989)
46. Fisher, D.A. : *Arch. Dermatol.* **120**, 298(1984)
47. Macdonald, K., Holti, G. and Marks, J. : *Dermatologia*, **169**, 41(1984)
48. Palan, P.R., Mikhail, M. and Romney, S.L. : *Am. J. Obstet. Gynecol.* **161**, 1649(1989)
49. Mathews-Roth, M.M., Pathak, M.A., Parrish, J., Fitzpatrick, T.B., Kass, E.H., Toda, K. and Clemens, W. : *J. Inves. Der.* **59**, 349(1972)
50. Aoki, K., Ito, Y., Sasaki, R., Ohtani, M., Hamajima, N. and Asano, A. : *Jpn. J. Cancer. Res.* **78**, 1049(1987)
51. Harnois, C., Samon, J., Malenfant, M. and Rousseau, A. : *Arch. Ophthalmol.* **107**, 538 (1989)
52. Bareford, D., Cumberbatch, M. and Tovey, L.D. : *Vox. Sang.* **46**, 180(1984)

53. Clemens, M.R., Ladner, C., Ehninger, G., Einsele, H., Renn, W., Buhler, E., Waller, H.P. and Gey, K.F. : *Am. J. Clin. Nutr.* **51**, 216(1990)
54. Bendich, A. : *J. Nutr.* **119**, 112(1989)
55. Singh, S., Mulley, G. and Losowsky, M.S. : *BMJ*, **297**, 458(1988)
56. Perry, T.L., Yong, V.W., Hansen, S., Jones, K., Bergeron, C., Foulks, J.G. and Wright, J.M. : *J. Neurological Science*, **81**, 321(1987)
57. Pung, A., Rundhaug, J.E., Yoshizawa, C.N. and Bertram, J.S. : *Carcinogenesis*, **9**, 1533(1988)
58. Krinsky, N.I. : *J. Nutr.* **119**, 123(1989)
59. Ong, T., Whong, W.Z., Stewart, J.D., and Brockman, H.E. : *Mutation Research*, **222**, 19(1988)
60. Holloway, G.M. and Gainer, J.L. : *J. Appl. Physiol.* **65**, 683(1988)
61. Micozzi, M.S., Brown, E.D., Taylor, P.R. and Wolfe, E. : *Am. J. Clin. Nutr.* **48**, 1061(1988)
62. LaMuraglia, G.M. et al. : *J. Vasc. Surg.* **9**, 563(1989)
63. Poh-Pitzpatrick, M.B. and Palmer, R.H. : *J. Lab. Clin. Med.* **104**, 257(1984)
64. Edes, T.E., Thornton, W. and Shah, J. : *J. Nutr.* **119**, 769(1989)
65. Lin, J.K. and Wang, C.J. : *Carcinogenesis*, **7**, 595(1986)
66. Olson, J.A. : *J. Nutr.* **119**, 94(1989)
67. Bendich, A. : *J. Nutr.* **119**, 135(1989)
68. Burton, G. : *J. Nutr.* **119**, 109(1989)
69. Krinsky, N. I. : *Pure & Appl. Chem.* **51**, 649(1979)
70. Miki, W. : *Pure & Appl. Chem.* **63**, 141(1991)
71. Chun, T.Y., Carman, J.A. and Hayes, C.E. : *J. Nutr.* **122**, 1062(1992)
72. Byers, T. and Perry, G. : *Ann. Rev. Nutr.* **12**, 139(1992)

(1993년 8월 22일 수리)