

특집 : 불포화지방산의 생리적 기능과 건강 심포지움

대장암 암화과정에서 불포화지방산의 기능

박현서*, 최주선

경희대학교 가정대학 식품영양학과

서 론

1990년도 미국 암협회의 보고에 따르면 암으로 인한 사망율이 1위를 차지하였고, 대장암의 사망율은 폐암 다음으로 높았다(1). 우리나라에서도 경제발전에 따른 생활수준의 향상과 외식문화와 fast food점의 급격한 보급으로 인해 식생활의 형태가 변화되고 있으며, 최근의 보고에 의하면 사망원인 중 암으로 인한 사망율이 1위를 차지하고 있다(2). 아직까지 대장암으로 인한 사망율은 위암이나 간암으로 인한 사망을 보다는 낮지만, 증가 추세에 있으며(2), 최근들어 그 증가폭이 점점 커지는 경향을 나타내고 있으므로 우리나라에서도 예방의 차원에서 식생활의 변화와 대장암과의 관계에 대한 연구가 시급하게 이루어져야 할 시점에 이르렀다. 대장암의 치료방법이 많이 개발되었으나 치유율은 여전히 변화되지 않고 제자리에 머무르고 있는 실정이다(3). 현재 대장암의 조기발견과 대장의 암화과정을 예방하는 연구가 많이 행해지고 있으며, 대장암의 유발과 관계있는 여러 위험인자들도 제안되고 있다. 따라서 대장암의 치료와 예방을 위하여 대장암 암화과정의 생리적, 생화학적 변화를 이해하고 대장암을 유발시키는 위험인자를 감소시켜, 가능성있는 치료방법을 모색하는 것이 도움이 되리라 생각된다. 본 고찰에서는 식이지방이 대장암 발생에 미치는 영향에 대하여 여러 biomarker를 중심으로 그 생화학적 기전을 살펴보고자 한다.

본 론

식이지방이 대장암 발생에 미치는 영향

여러나라를 대상으로 한 역학조사에 의하면 그림 1에서 보는 바와 같이 식이지방의 섭취량과 대장암의 사망율은 정의 상관관계가 있었으며(4), 지역에 따라 차이가 있었다. 경제 수준이 높은 지역인 영국, 미국, 캐나다, 오스트레일리아, 뉴질랜드 등의 나라에서는 대장암에 의한 사망율이 매우 높았으며, 핀란드, 그리스 등의 지중해 연안국가와

이집트, 라틴아메리카, 아프리카, 일본 및 아시아의 개발도상국인 지역에서는 낮은 것으로 나타났다. 이들의 식이구성을 분석하여 보면 사망율이 높았던 지역에서는 지방의 섭취가 총 열량의 40~45%를 차지하였으며, 특히 육류의 섭취가 많았던 반면에 섬유소의 섭취가 적었다. 그러나, 사망율이 낮은 지역에서는 지방의 섭취가 총열량의 10~15% 정도 밖에 되지 않았다(5,6). 또한 Reddy 등(7)의 보고에 의하면 핀란드는 총 열량의 40~45%를 지방으로 섭취함에도 불구하고 사망율이 낮았는데 이들은 식이섬유소의 섭취가 높았던 편이었다. 이로부터 고지방식은 대장암이 발생할 위험도를 증가시킬 것이며, 고섬유소 식이는 이 위험도를 낮추어 줄 것으로 인식되었다.

식이인자가 대장암의 발생에 중요한 역할을 한다는 것은 이민집단을 대상으로 한 연구로부터 더욱 잘 보여주었다. 일본 본토인에 비해서 미국의 하와이로 이민한 일본인에서 대장암 발병율이 남,녀 모두 유의성있게 더 높았는데, 일본본토의 일본인과 하와이에 거주하는 일본인의 식이구성을 비교하면 하와이에 거주하는 일본인은 동물성 단백질의 섭취가 더 높았고, 지방의 섭취량도 총열량의 33%로서 일본 본토인의 14% 보다 훨씬 높았다. 이와같이 유전적인 것 보다 환경적인 요소중 식이인자가 더욱 영향을 주어 이주한 나라의 식생활에서 육류의 섭취가 증가되면서 지방의 총 섭취량이 높아진 것이 대장암 발병에 중요한 역할을 하였다는 것을 보여 주었다.

대부분의 나라에서 세월이 경과됨에 따라 대장암의 발생율이 뚜렷하게 증가되는 추세였는데(9), 경제 수준이 높아질수록 식생활이 윤택해지고 이로인해 대장암 발생이 증가될 것으로 추측할 수 있었다. 예를 들어 일본에서는 1959년부터 1989년까지 30년 동안 지방 섭취량이 10%에서 24%로 2.4배나 증가됨과 동시에 대장암의 발생율이 점차 증가되었다. 이로부터 식이지방은 대장암 발생에 중요한 인자로 작용한다는 가설이 발표되었다(10).

그러나 지금까지의 역학조사에 의하면 식이지방 섭취량과 대장암은 정의 상관관계가 있음을 보여 주었으나 몇

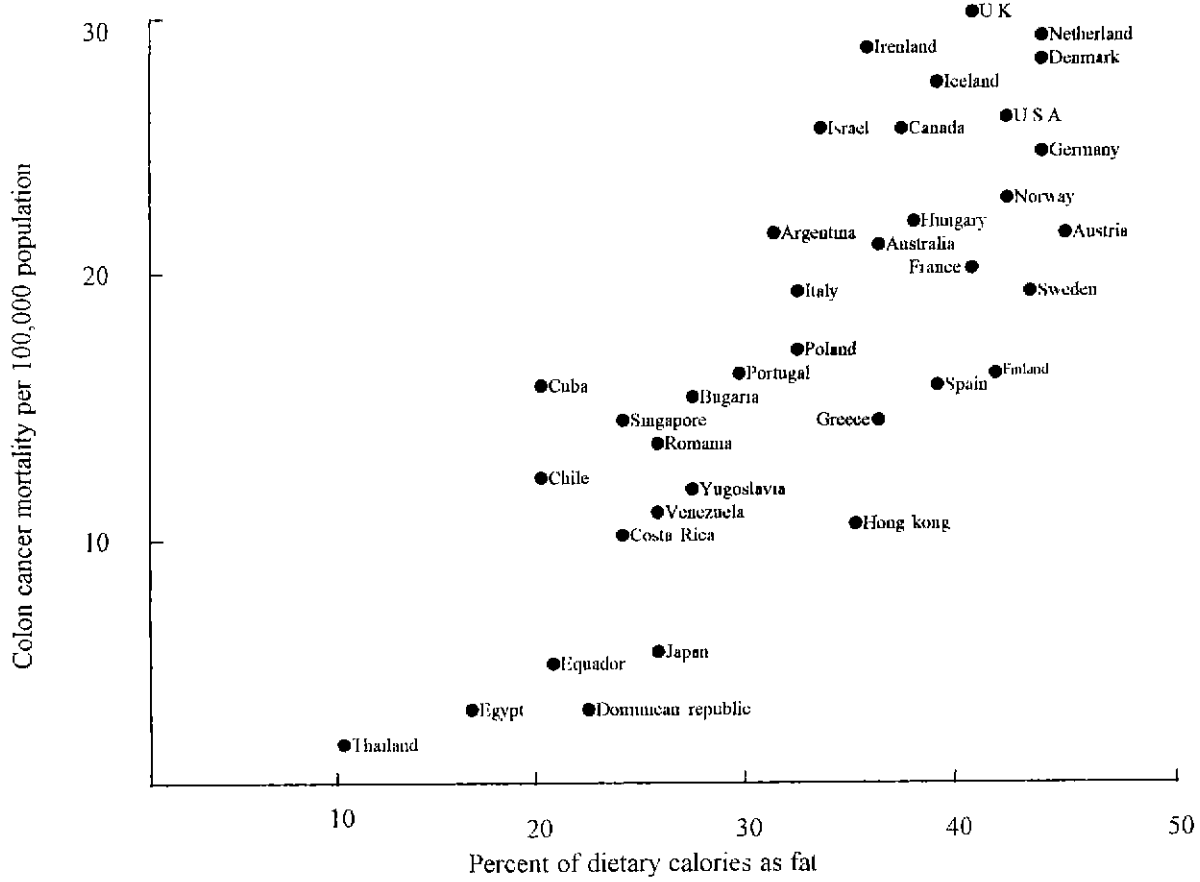


Fig. 1. Age-adjusted colon cancer mortality in different countries with percentage of dietary calories as fat. Adopted from Cancer Res(suppl) 51 : 5080s-5085s, 1991.

몇 보고에서는 이와같은 관계를 관찰할 수가 없었던 경우도 있었다(11-13). 이는 대상 집단이 섭취하는 식품에 함유된 포화지방산과 불포화지방산의 효과를 다른 영양소의 효과로부터 완전히 분리할 수 없었으며, 섭취하는 지방의 형태에 따라서 지방산 조성이 다르기 때문인 것으로 보고되었다. 동물실험에서는 화학적 발암원을 사용하여 식이 지방이 대장암 발생에 미치는 영향을 관찰하여 본 결과 대개 고지방식을 섭취한 군에서는 저지방식에 비하여 암발생율이 유의성있게 높았으나(11,14) 암발생 촉진작용(promoting effect)은 지방의 종류에 따라서도 다른 것을 알 수 있었다(15-17). Reddy 등(21)의 연구에 의하면 발암원을 주사한 쥐에서 쇠기름(beef tallow)이나 옥수수유(corn oil)를 각각 5% 또는 20% 수준으로 섭취시켰을 때 대장암 발생율은 20%일때 더 높았다. 한편 corn oil이나 홍화유(safflower oil)를 먹었을 때 5%에 비해 23.5% 섭취군에서 대장암 발생률이 유의성있게 더 높았으나 olive oil, coconut oil 또는 fish oil 섭취군에서는 유의성있게 증가되지 않았다. 이와같이 고지방식은 저지방식에 비하여 암발생을 촉진하였으며(19), 고지방식이라 할지라도 어떤

종류의 지방을 섭취하느냐에 따라 암발생율이 다른 것으로 나타났다. 서(20)의 보고에 의하면 methylnitrosourea (MNU)로 항문으로 직접 투여하면서 각 종류의 지방을 48 주동안 먹인 결과 beef tallow > corn oil > perilla oil > fish oil의 순으로 암발생율이 낮은 것을 관찰하였다(Fig. 2). 최(21)의 보고에서도 1,2-dimethylhydrazine(DMH)을 근육주사하여 대장암을 유발시키면서 다른 종류의 지방을 먹

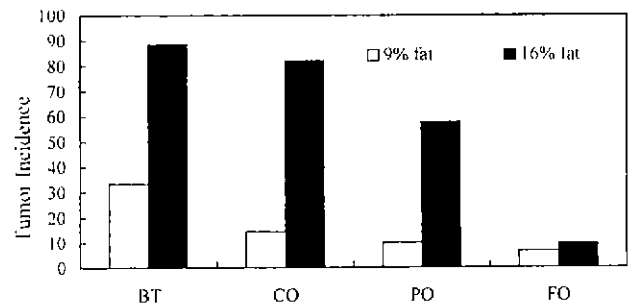


Fig. 2. Colon tumor incidence in rats fed diets containing 9% or 16% fat. BT: Beef tallow, CO: Corn oil, PO: Perilla oil, FO: Fish oil. Adopted from ES Suh, Ph.D. Thesis., Food & Nutr., Kyung Hee Univ., 1994.

인 결과 beef tallow > corn oil > fish oil의 순으로 암발생율이 낮아 졌다. 또한 비교적 우리나라에서 다량 섭취되고 있는 들기름의 α -linolenic acid(C18:3, n-3)도 대장암 억제 효과가 있었다. 이외의 여러 연구(22-24)에서도 식이지방산의 지방산 조성은 대장암 암화과정에 관여하는 인자로 작용하였으며, n-3 계열의 지방산인 eicosapentaenoic acid(EPA), docosahexaenoic acid(DHA), α -linolenic acid는 n-6 계열의 지방산인 linoleic acid나 palmitic acid, stearic acid와 같은 포화지방산에 비해서 대장암의 발생을 억제시키는 효과가 있었다(25,26).

대장암 암화과정의 biomarkers

대장 암화과정의 세포증식(proliferation)이나 promotion 정도를 측정하기 위해서 사용되는 biomarkers는 크게 3가지로 cell division, signal transduction, mitogenic program에 관여하는 것으로 나눌 수 있다(27). 본 고찰에서는 이들 biomarkers중 특별히 대장 점막의 cell proliferation, polyamines, eicosanoids, 인지질과 diacylglycerol(DAG)의 지방산 조성, 변의 bile acids와 neutral sterols 조성 등에 대하여 살펴보고자 한다.

대장점막의 cell proliferation 변화

세포증식은 promotion, progression 단계에 필수적으로 일어나는 현상으로 세포증식을 촉진시키는 요인은 대장의 암화과정을 촉진하는 인자로 간주할 수 있다(28,29). 세포증식이 촉진되었을 경우에는 cell cycle 중 S phase의 기간이 길어지게 되고 이로 인해 생성되는 세포수가 탈락하는 세포수(exfoliating cell)보다 더 많아짐으로 crypt size가 넓어지고 길어지게 된다. 또 정상적인 세포에서는 proliferating zone이 crypt의 아래부분의 1/3 정도에서 이루어지나 비정상적인 대장암세포에서 proliferating zone은 crypt의 윗 부분으로 확대되어 2/3 정도되며 labeling index가 정상세포에서 보다 훨씬 높아진다(30-32). 이와같이 crypt의 길이가 길어지고 둘레가 넓어지게 되면서 대장암이 발생할 위험이 증가하게 된다(14).

본 연구실의 서(20)의 연구에 의하면 MNU 처리후 암발생율이 가장 높았던 쇠기름 섭취군에서 세포가 비정상적으로 증식하여 대장점막의 crypt length가 가장 길었으며 세포증식과 암발생과 밀접한 관계가 있는 것을 관찰하였다. 김(33)의 보고에서는 DMH 처리후 옥수수유에 의해서 세포가 비정상적으로 증식하여 대장점막의 crypt length가 길어졌으며, labeling index도 옥수수유 섭취군이 들기름 섭취군에 비해 유의성있게 더 높았다. 최(21)의 연구에

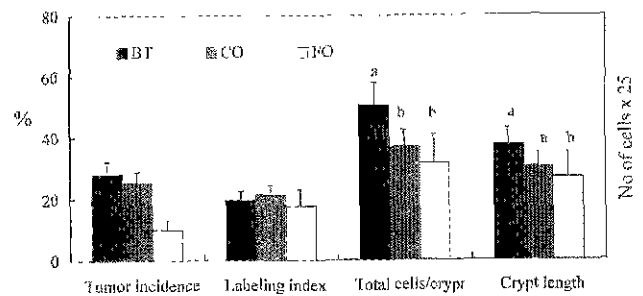


Fig. 3. Effect of dietary fats on tumor incidence and cell kinetic indices in distal colon.

BT: Beef tallow, CO: Corn oil, FO: Fish oil.

Adopted from JS Chor, Ph.D. Thesis., Food & Nutr., Kyung Hee Univ., 1996.

서도 대장암 발생율이 쇠기름은 옥수수유와 어유 섭취군에 비하여, 옥수수유는 어유 섭취군에 비하여 높은 것으로 나타났는데, labeling index는 유의성있는 차이가 없었으나 crypt length는 유의성있게 더 높은 것으로 나타났다(Fig. 3). 따라서 동물성지방과 n-6계열의 지방산의 함유량이 높은 기름에서 보다는 n-3계열의 지방산이 높은 기름이 세포증식을 억제하는 효과가 큰 것으로 나타났다.

Cell proliferation을 자극 또는 억제하는 것이 대장암의 발생을 증가 또는 감소시킨다는 가설이 많은 실험에 의해 뒷받침 되고있다 할지라도 hyperproliferative agents가 모두 tumor promoting activity(34)를 가지는 것은 아니다. 그러나 cell proliferation을 억제하고 대장암이 발생할 위험을 낮출 수 있는 인자들을 더욱 찾아내어 규명할 필요가 있으며, 식사로서 암화과정을 지연시킬 수 있는 가능성은 있으므로 이에 대한 연구가 더욱 필요하다고 사려된다.

대장암에서의 polyamine의 조성변화

신체내 세포는 putrescine, spermidine, spermine과 같은 polyamine을 함유하고 있는데 이들 polyamine은 ornithine과 methionine으로부터 유도되며 정상적인 세포성장과 분화에 필수적인 요소이다. Ornithine decarboxylase(ODC)는 ornithine이 putrescine으로 전환되는 과정을 촉매하며, putrescine, spermidine과 spermine과 같은 polyamine의 생합성을 조절하는 반응제한 효소이다(35,36). Polyamine은 보통세포에서는 아주 미량으로 존재하나 hormone, drug, epidermal growth factor 등의 자극에 의하여 수백배나 증가하므로 carcinogenesis, tumor promotion, cellular hyperplasia와 관련이 있으며(37). ODC 활성과 polyamine 생성의 증가는 proliferative response와 밀접하게 관계된다(Table 1)(38,39). Kingsnorth 등(40)의 보고에서는 ODC 활성도의 저해제인 α -difluoromethylornithine은 대장암

Table 1. Polyamine levels and ODC activity in neoplastic and normal surrounding colonic tissue in patients

	Neoplastic	Normal
Put*	29.6 ± 35.4	11.4 ± 10.7*
Spd*	212.9 ± 129.0	104.2 ± 39.8*
Spm*	536.9 ± 247.4	408.9 ± 143.1*
Total polyamine*	779.5 ± 392.9	524.9 ± 171.1*
ODC [#]	10.0 ± 9.0	2.6 ± 6.30*

[#]nmol/g of wet weight tissue. [†]pmol of ¹⁴C0₂/mg of protein /hour

*Significantly different at p<0.05. Adopted from Dis Colon Rectum 36 : 662-667, 1993

발생을 감소시켰으며, 대장암 환자의 대장 상피세포에서 ODC 활성도가 유의성있게 증가된 것을 관찰하였다(41). 그러므로 이들은 ODC 활성도는 대장 상피세포에서 암의 발생 가능성을 예측하는 biomarker로 이용할 수 있다고 하였다. 그러나 아직도 polyamine과 ODC 활성도를 이용하여 대장암 진단에 이용할 수 있는지 판단하기 위하여 많은 연구들이 행해지고 있다. 본 연구실(21)에서도 쥐에게 식이지방으로 쇠기름, 옥수수유, 어유등을 먹여 대장암 억제효과를 관찰하였는데 정상 대장점막에서는 식이지방 종류에 의해서 putrescine, spermidine, spermine의 농도의 차이가 없었으나 정상조직과 종양조직을 비교하였을 때는 종양조직에서 유의성있게 증가되었다. Polyamine 농도는 식이지방의 종류에 따라 영향을 받지 않았으나 암 세포가 증식중에 있을 때는 증가되는 것으로 보아 암화과정인 진행한다는 하나의 biomarker로 이용할 수 있을 것으로 사려된다.

대장암화과정에서 인지질의 지방산조성과 diacylglycerol의 함량

대장 점막내 인지질의 지방산 조성은 식이의 지방산 조성에 의해 영향을 받는다. Phospholipase A₂(PLA₂)는 phospholipid(PL)에서 arachidonic acid(AA, C20 : 4)를 유리시키고(42), 여기서 합성된 eicosanoid는 phospholipase C (PLC)를 활성화시켜 phosphatidylinositol(PI)에 작용하여 세포내에서 second messenger로 작용하는 diacylglycerol (DAG)과 inositol-1,4,5-triphosphate(IP₃)를 유리시켜서 protein kinase(PKC)를 활성화시켜 cell replication을 증가시키게 된다는 것이다(43,44)(Fig. 4). 따라서 인지질의 지방산 조성과 DAG의 함량 변화는 세포내에서의 신호전달 체계의 sensitivity에 영향을 주게 되므로 세포막 인지질의 C20 : 4와 DAG의 대사를 저해할 수 있다면 암으로의 전이 과정을 촉진하는데 관여하는 second messenger system의

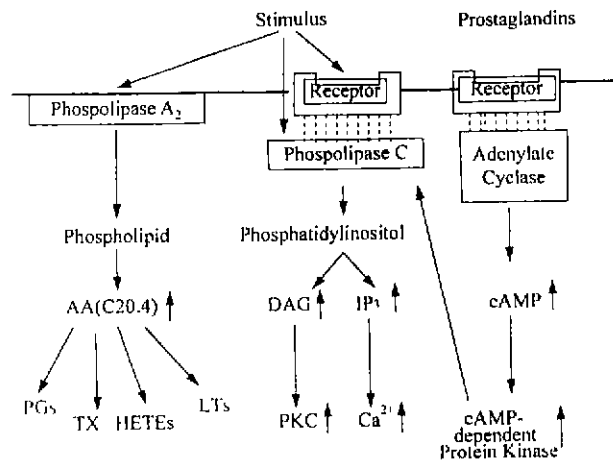


Fig. 4. Potential and observed consequences of stimulation of colonic mucosal phospholipid breakdown.

활성을 저해 또는 지연할 수 있으리라 생각된다. 또한 세포막 인지질의 n-6/n-3 지방산의 비율을 저하시키는 것은 막유동성에 영향을 미쳐서 신호전달을 더욱 촉진할 수도 있다고 보고되고 있다. 식물성 기름을 다량 섭취할 때 인지질은 AA로 포화되고, 정상적인 생리적 자극에 반응하여 AA를 더욱 유리시킬 것이다(45). 그러나 EPA와 같은 n-3 계열의 지방산은 LA로부터 AA로 전환시키는 delta-6 desaturase와 경쟁적으로 작용하여, 조직내의 AA의 함량을 낮추며(46), 인지질의 2번째 위치에 AA가 유입될 때 EPA가 AA와 경쟁적으로 작용하여 인지질내 AA의 함량을 감소시키게 되고, 외부로부터 자극이 주어지면 인지질에서 AA의 유리를 감소시키고 EPA의 유리를 증가시키게 된다(47). N-3 계열의 EPA는 cyclooxygenase와의 친화력이 적으므로 eicosanoids의 생성이 감소될 뿐만 아니라 IP₃와 DAG의 생성도 억제하여 신호전달체계의 활성화를 억제할 것으로 추측된다. Minoura 등(26)의 실험에 의하면 EPA와 linoleic acid가 주된 지방산으로 구성된 식이를 각각 섭취시킨 후 대장점막의 지방산 조성을 살펴본 결과 정상 점막에서는 두군간에 유의적인 차이가 없었으나 종양조직에서는 정상 점막조직에 비하여 LA와 AA와 같은 n-6계열 지방산의 분포가 더 높았을 뿐아니라 EPA군에서는 LA와 AA의 함량이 더욱 낮았다. 또한 n-6/n-3 지방산 비율의 감소는 세포막에서 여러 효소의 생리적인 변화를 유발함으로써 암의 발생을 촉진하는 promoter에 대한 점막의 민감성을 저하시킬 수 있다고 하였다(48). 본 연구실에서도(33) 쇠기름, 옥수수유, 들기름을 각각 섭취시켰을 때 대장점막조직의 인지질의 C20 : 4 함량과 DAG의 함량은 쇠기름>옥수수유>들기름의 순으로 낮아졌으며, 암발생율이 낮았던 들기름 섭취군에서는 C20 : 4 함량이 낮았

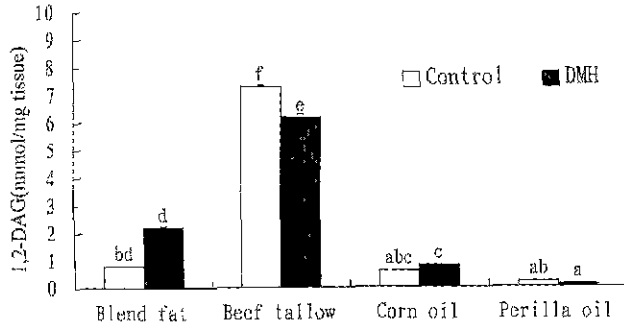


Fig. 5. 1,2-diacylglycerol level of colonic mucosa in rats fed different dietary fats. Adopted from Korean J Nutr. 28(11) : 112-121, 1996.

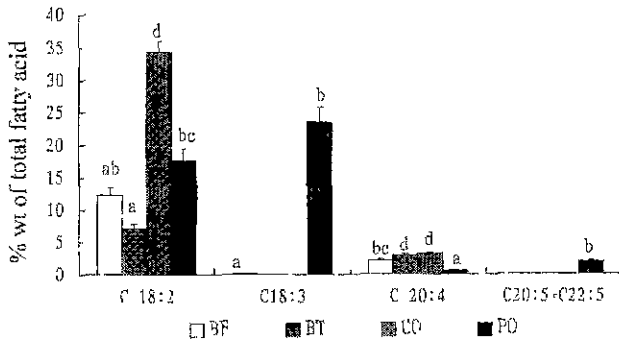


Fig. 6. Effect of dietary fats on Fatty acids of Colonic mucosal Phospholipid in rats. CO; Corn oil, BF; Blend fat, PO; Perilla oil, BT; Beef tallow. Adopted from CJ Kim, Ph.D. Thesis, Food & Nutr., Kyung Hee Univ., 1996.

을 뿐만 아니라 DAG 함량도 낮았고(Fig.5, Fig.6), 또한 1,2-DAG 함량이 증가할 수록 crypt length가 증가하는 것을 관찰하였다(Fig.7). 따라서 n-3계열의 지방산이 높은 식이지방은 n-6계열의 지방산이 많은 식이지방보다 DAG 생성량을 낮출뿐 만 아니라 C20 : 4 함량도 낮추어 세포내의 second messenger의 활성을 억제하는데 참여한 것으로 사려된다.

대장암에서 eicosanoids의 조성변화

이중결합을 3개, 4개 또는 5개를 소유하고 있는 탄소수 20개 이상의 불포화지방산은 cyclooxygenase 또는 lipoxygenase pathway를 거쳐서 eicosanoids를 생성한다(43, 44). Cyclooxygenase pathway로부터 유도된 eicosanoids에는 prostaglandins(PG), thromboxanes(TX), prostacyclin(PI) 등이 있으며, lipoxygenase pathway로부터는 leukotrienes, lipoxins, 다양한 hydroxy fatty acids, hydroperoxy fatty acids등이 생성된다. Dihomo- γ -linolenic acid(C20 : 3n-6)에서 1계열의 PGE₁ 와 TXA₁ 이 생성되며, AA(C20 : 4n-6)에서 2계열의 PGE₂ 와 TXA₂, EPA(C20 : 5n-3)에서 3계열의 PGE₃ 와 TXA₃ 이 생성되어 고유의 생리학적 활

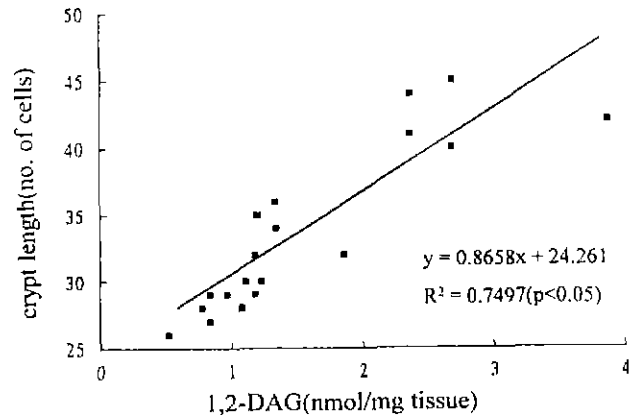


Fig. 7. Correlation between 1,2-diacylglycerol and crypt length of colonic mucosa. Adopted from CJ kim, Ph.D. Thesis, Food & Nutr., Kyung Hee Univ., 1995.

성을 가지고 대장의 운동성, 운반성 및 세포증식의 조절에 관여한다. 식이지방은 세포막의 지방산 조성에 영향을 미쳐서 eicosanoids 합성에 영향을 미칠 것으로 사료된다(49-51). PG는 세포내에 저장되지 않으나, hormone 또는 proteolytic stimuli에 의하여 즉시 반응하여 합성된다. 정상적인 상태에서 세포는 거의 PG를 만들지 않으나 PG 생성이 증가되는 것은 AA의 유리화 및 밀접하게 관련되어 있으나 아직까지 AA 유리화 관계되는 자세한 생화학적 기전은 알려져 있지않다(52,53). 본 연구실의 송과 박의 연구(54)에 의하면 들기름과 옥수수유를 섭취시켜 대장점막조직의 인지질의 AA(C20 : 4)함량과 eicosanoid 함량을 관찰한 결과 암발생율이 낮았던 들기름 섭취군에서 AA(C20 : 4) 함량이 낮았을 뿐만 아니라 PGE₂ 와 TXB₂ 의 함량도 낮은 것을 관찰하였다(Fig.8). 최(21)의 연구에서도 정상조직에 비해 종양조직에서 AA(C20 : 4) 및 PGE₂와 TXB₂의 함량이 유의성있게 증가된 것을 관찰하였다. 따라서 n-6계열의 지방산보다 n-3계열의 지방산은 대장점막

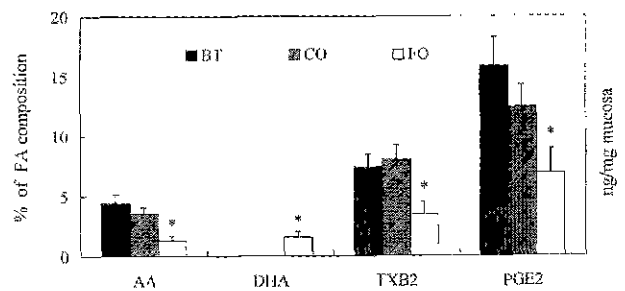


Fig. 8. Effect of dietary fats on fatty acids and eicosanoid levels in rat colonic mucosa. BT; Beef tallow, CO; Conoil, FO; Fish oil. Adopted from JS Choi, Ph.D. Thesis, Food & Nutr., Kyung Hee Univ., 1996.

내 인지질의 AA(C20 : 4) 함량을 감소시켰고 PGE₂와 TXB₂ 합성을 저해하여 신호전달체계를 불활성화시켜서 암의 발생을 억제하는 효과가 있었던 것으로 사려된다.

대장암과 bile acid 및 neutral sterol

Bile acid는 간에서 27-carbon sterol인 cholesterol에서 생합성된다. Bile acid는 bile 분비와 cholesterol 용해성을 조절하는 중요한 인자로 지방의 소화와 흡수를 도와주며, 대부분의 bile acid는 소장에서 재흡수되어서 portal blood를 통하여 간으로 재순환되어 bile로 재배설된다. 그러나 변으로 배설된 대부분의 cholic acid와 chenodeoxycholic acid 같은 제1차 bile acid는 각각 deoxycholic acid와 lithocholic acid 같은 2차 bile acid를 형성하게 된다. 이 2차 bile acid는 Ames test 결과 mutagenic potential을 가졌으며, co-mutagen으로 작용하는 것을 관찰하였다(55). 따라서 변으로 배설되는 bile acid의 함량과 조성은 대장암 발생과 밀접한 관계가 있는 것으로 보고되었다.

Bile acid가 암발생율을 촉진하는 기전중의 하나로 bile acid와 그 대사산물은 직접 epithelial cell에 mutagenic effect를 주거나 또는 간접적으로 mucosal cell proliferation rate를 변화시켜서 carcinogenesis에 대한 감수성을 변화시키게 될 것이다. 즉, 2차 bile acid는 상피세포에 작용하여 cell integrity를 저해하여 세포를 손상시키게 된다. 이 결과 상피세포에서 손실된 상피세포를 보충하기 위하여 cell proliferation을 증가시키게 되며(56), 이러한 세포증식

이 계속된다면 대장암이 발생할 가능성이 증가된다고 하였다(57). 또한 2차 bile acid는 대장상피세포에서 DAG 생성을 촉진하여 PKC를 활성화시키는데 관여할 것이라고 하였다(58). 김(33)의 보고에 의하면 deoxycholic acid와 lithocholic acid가 증가할수록 crypt length가 증가하여 2차 bile acid는 대장암을 촉진시키는 promoter로 작용할 수도 있다는 것을 관찰하였다(Fig. 9).

또한 흡수되지 않은 cholesterol은 대장내 bacteria에 의하여 생성되는 coprostanol과 coprostanone 같은 sterol로 전환되어 대장암 발생에 영향을 미칠 수 있다고 하였다(59). Cholesterol이 풍부한 식이를 하는 서구지역에서는 대변내 cholesterol과 neutral sterol 배설량이 높았으며, 실제 대장암 환자에서는 정상인에 비하여 배설량이 더 높은 것이 관찰되었다(60). 그러나 동물실험에 의하면 cholesterol과 그 대사산물이 대장암 발생을 촉진하는 promoting activity를 관찰할 수가 없었으며, fecal neutral sterol과 대장암 발생과의 관계에 대한 연구는 아직 미비한 실정이다.

요약 및 제언

대장암 발생율은 식이지방의 총섭취량 뿐만 아니라 식이지방의 종류에 따라서도 영향을 받았으며, 저지방식이 보다 고지방식이를 하였을 때 암발생율이 증가되었으며 포화지방산보다는 불포화지방산을 섭취하였을 경우에 암발생율이 더 낮았다. 또한 지방의 종류에서도 n-3계열의 EPA와 DHA가 다량 함유된 어유를 섭취하였을 때 n-6계

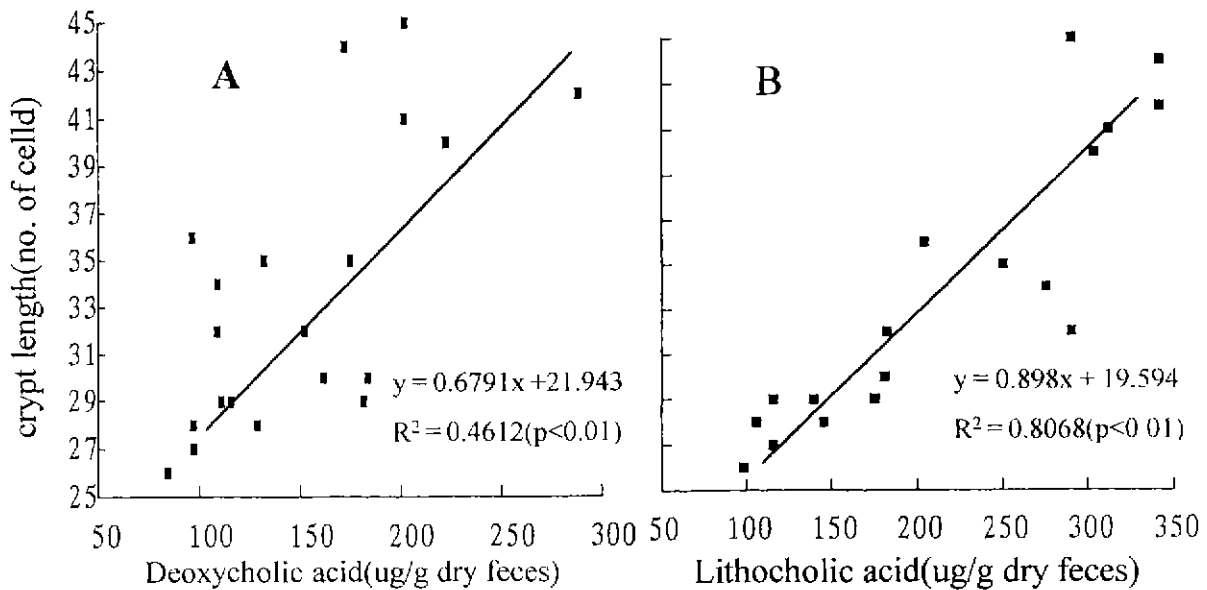


Fig. 9. Correlation between fecal excretion of deoxycholic(A) or lithocholic(B) acid crypt length of distal colon in rats treated with DMH.

Adopted from CJ Kim., Ph.D. Thesis., Food & Nutr., Kyung Hee Univ., 1995.

열의 linoleic acid가 다량 함유된 옥수수유를 섭취하였을 때 보다 발생율이 더 낮았을 뿐만 아니라 세포내에서의 세포분열 및 신호전달 체계에 관여하는 여러 biomarker들의 농도를 낮추어 주는 효과가 있었다. 우리나라에서 섭취하는 들기름도 어유와 같은 효과를 가지는 것으로 나타났다. 따라서 일상생활에서 대장암 발생을 예방하기 위해서는 지방 섭취량을 한국인 권장량으로 보고된 것처럼 총열량의 20% 수준으로 유지하는 것이 바람직하다. 육류 섭취를 되도록이면 적게하여 포화지방산 섭취를 낮추도록 하며, 불포화지방산중 n-3계열의 지방산 섭취를 늘이기 위해서 α -linolenic acid 함량이 높은 들기름이나 EPA와 DHA가 많이 함유된 생선을 일주일에 최소한 2회정도 규칙적으로 섭취할 것을 권장한다. 이외에도 우유 및 유제품의 섭취를 높여 Ca 섭취를 증가시키고, 과일과 야채를 많이 섭취하여 열량과 지방의 섭취를 줄이면서 여러 비타민과 섬유소를 골고루 섭취토록 권장하고자 한다.

문헌

- Weisburger, J. H. : Causes, relevant mechanisms and prevention of large bowel cancer. *Seminers in Oncology*, **18**(4), 316~336(1991)
- 한국인 사망원인, 경제기획원 통계과(1991)
- World health statistics annual, WHO, Geneva(1989)
- Segi, M., Kurihara, M. and Tsukahara, Y. : Mortality for selected causes in 30 countries. Colorectal cancer ; From pathogenesis to prevention. Seitz HK, Simanowski UA, Wright NA. Springer-verlag, p.6~8(1989)
- Boone, C. W., Kelloff, C. J. and Malone, W. E. : Identification of candidate cancer chemopreventive agents and their evaluation in animal models and human clinical trials : A review. *Cancer Res.*, **50**, 2~9(1990)
- Facobs, L. R. : Role of dietary factors in cell replication and colon cancer. *Am. J. Clin. Nutr.*, **48**, 775~779(1988)
- Reddy, B. S., Hedges, A. R., Laakso, K. and Wynder, E. L. : Metabolic epidemiology of large bowel cancer : Fecal bulk and constituents of high-risk normal american and low-risk finnish population. *Cancer*, **42**, 2832~2838(1978)
- Shike, M. : Primary prevention of colorectal cancer. *Bulletin of the WHO*, **68**(3), 377~385(1990)
- Waterhouse, J., Muir, C. S., Shanmugatnal, K. and Powell, J. : Incidence in five continents, Vol 4, IARC Scientific Publ No. 42, International Agency for research on cancer, Lyon(1982)
- Wynder, E. L., Fujita, Y., Harris, R. E., Hirayama, T. and Hiyama, T. : Comparative epidemiology of cancer between the United States and Japan. *Cancer*, **67**, 746~763(1991)
- Reddy, B. S. : Diet and colon cancer : Evidence from human and animal model studies. In "Diet, nutrition and cancer ; A critical evaluation" Reddy, B. S. and Cohen, L. A.(eds.), Boca Raton, FL : CRC Press, Vol.1, p.47~66(1986)
- Reddy, B. S., Hedges, A. R., Laakso, K. and Wynder, E. L. : Metabolic epidemiology of large bowel cancer : Fecal bulk and constituents of high-risk normal american and low-risk finnish population. *Cancer*, **42**, 2832~2838(1978)
- Tuyns, A. J., Haelterman, M. and Kaaks, R. : Colorectal cancer and the intake of nutrients ; Oligosaccharides are a risk factor, fats are not. A case control study in Belgium. *Nutr. Cancer*, **10**, 181~196(1987)
- Nigro, N. D. and Singh, D. V., Campbell, R. L. and Park, M. S. : Effect of dietary beef fat on intestinal tumor formation by azoxymethane in rats. *J. Natl. Cancer. Inst.*, **54**, 439~442(1975)
- Reddy, B. S. and Maruyama, H. : Effect of different levels of dietary corn oil and lard during the initiation phase of colon carcinogenesis in F344 rats. *J. Natl. Cancer. Inst.*, **77**, 812~815(1986)
- Reddy, B. S. and Maeura, Y. : Tumor promotion by dietary fat in azomethane-induced colon carcinogenesis in female F344 rats : Influence of amount and source of dietary fat. *J. Natl. Cancer. Inst.*, **72**, 745~750(1984)
- Reddy, B. S. and Maruyama, H. : Effect of dietary fish oil on azoxymethane induced colon carcinogenesis in male F344 rats. *Cancer Res.*, **46**, 3367~3370(1986)
- Reddy, B. S., Burill, C. and Rigotty, J. : Effects of diet high in omega-3 and omega-6 fatty acids on initiation and postinitiation stages of colon carcinogenesis. *Cancer Res.*, **51**, 487~491(1991)
- Reddy, B. S., Watanabe, K. and Weisburger, J. H. : Effect of high-fat diet on colon carcinogenesis in F344 rats treated with 1,2-dimethylhydrazine, methylazoxymethanol acetate, or methylnitrosourea. *Cancer Res.*, **37**, 4156~4159(1977)
- 송지현, 박현서, 서은숙, 김동연 : 발암원을 투여한 쥐에서 식이지방이 대장의 종양발생과 세포증식에 미치는 영향. *한국영양학회지*, **27**(6), 552~562(1994)
- 최주선 : 1,2-dimethylhydrazine으로 처리한 쥐에서 식이지방과 섬유소가 대장암 암화과정의 biomarker에 미치는 영향. *경희대학교 박사학위 논문*(1996)
- Lupton, J. R., Coder, D. M. and Jacobs, L. R. : Influence of luminal pH on rat large bowel epithelial cell cycle. *Am. J. physiol.*, **249** (Gastrointest, Liver physiol 12), G382~388(1985)
- McIntyne, A., Gibson, P. R. and Young, G. P. : Butyrate production against large bowel cancer in a rat model. *Gut*, **34**, 386~391(1993)
- Schutte, B., Reyders, M. M. J., Bosman, F. T. and Blijham, G. H. : Studies with antibromodeoxyuridine antibodies : II. Simultaneous immunocytochemical detection of antigen expression and DNA synthesis by *in vivo* labeling of mouse intestinal mucosa. *J. Histochem. Cytochem.*, **35**, 371~374(1987)

25. Sakaguchi, M., Minoura, T., Hiramatsu, Y., Takada, H., Yamamura, M., Hioki, K. and Yamamoto, M. : Effect of dietary saturated and unsaturated fatty acids on fecal bile acids and colon carcinogenesis induced by azoxymethane in rats. *Cancer Res.*, **46**, 61~65(1986)
26. Minoura, T., Takata, T., Sakaguchi, M., Takata, H., Yamamura, M., Hioki, K. and Yamamoto, M. : Effect of dietary eicosapentaenoic acid on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Cancer Res.*, **46**, 4790~4794(1988)
27. Weinstein, I. B. : Cancer prevention : Recent progress and future opportunities. *Cancer Res(suppl.)*, **51**, 5080s~5085s (1991)
28. Cairnie, A. B., Lamerton, L. F. and Steel, G. G. : Cell proliferation studies in the intestinal epithelium of the rat. I. Determination of the kinetic parameters. *Exp. Cell Res.*, **39**, 528~538(1965)
29. Sunter, J. P. : Wright NA and appleton DR. Cell population kinetics in the epithelium of the colon of the male rat. *Cell. Pathol.*, **26**, 275~287(1978)
30. Samuelsson, B., Granstrom, E., Green, K., Hamberg, M. and Hammarstrom, S. : Prostaglandins. Annual Review of Biochemistry. p.669~695(1975)
31. Jacobs, L. R. and Lupton, J. R. : Relationship between colonic luminal pH, cell proliferation and colon carcinogenesis in 1,2-dimethylhydrazine treated rats fed high fiber diet. *Cancer Res.*, **46**, 1727~1734(1986)
32. O'Brien, M. J., Okeane, C., Zauber, A., Gottlieb, L. S. and Winaver, S. J. : Precursors of colorectal carcinoma ; Biopsy and biologic markers. *Cancer*, **10**, 1317~1327(1992)
33. 김채종 : Dimethylhydrazine로 처리한 쥐에서 식이지방과 칼슘수준이 대장 암화과정의 biomarker에 미치는 영향. 경희대학교 박사학위 논문(1995)
34. Yamaguchi, A., Ishida, T., Nisimura, G., Katoh, M. and Miyazaki, I. : Investigation of colonic prostaglandins in carcinogenesis in the rat colon. *Dis. Colon. Rectum.*, **34**, 572~576(1991)
35. McCormack, S. A. and Johnson, L. R. : Role of polyamines in gastrointestinal mucosal growth. *Am. J. Physiol.*, **260** (Gastrointest. Liver Physiol 23), G795-806(1991)
36. Saydjari, R., Townsend, C. M., Barranco, S. C. and Thompson, J. C. : Polyamines in gastrointestinal cancer. *Digestive Diseases and Sciences*, **34**(10), 1629~1636(1989)
37. Moorehead, R. J., Hoper, M. and McKelvy, S. T. D. : Assessment of ornithine decarboxylase activity in rectal mucosa as a marker for colorectal adenomas and carcinomas. *Br. J. Surg.*, **74**, 364-365(1987)
38. Goodlad, R. A., Wilson, T. G., Lenton, W., Wright, N. A., Gregory, H. and McCullagh, K. C. : The proliferative effects of urogastrone (epidermal growth factor) on the intestinal epithelium. *Gut.*, **28**, 37-44(1987)
39. Goodlad, R. A., Smith, W., Leuton, W., Gregory, H. and Wright, H. A. : Epidermal growth factor/urogastrone stimulates gut growth via an ornithine decarboxylase-dependent mechanism. *Colorectal Cancer : From pathogenesis to prevention*. Seitz, H. K., Simanowski, U. A. and Wright, N. A.(eds.), Springer-verlag, p.241~242(1989)
40. Kingsnorth, A. N., King, W. W., Diekema, K. A., McCann, P. P., Ross, J. S. and Malt, R. A. : Inhibition of ornithine decarboxylase with 2-difluoromethylhydrazine-induced colon tumors in mice. *Cancer Res.*, **43**, 2545~2549(1983)
41. Luk, G. D., Silverman, A. L. and Giardiello, F. M. : Biochemical markers in patients with familial colonic neoplasia. *Semin. Surg. Oncol.*, **3**, 126~132(1987)
42. Gerrard, J. M., Graff, G., Dedon, P. C., Kindom, S. E. and White, J. G. : 1-arachidonyl-monoglyceride causes platelet aggregation-implications for an acylglycerol acylhydrolase involvement in control of prostaglandin synthesis. *Prog. Lipid Res.*, **20**, 575-578(1982)
43. Craven, P. A. and DeRubertis, F. R. : Patterns of prostaglandin synthesis and degradation in isolated superficial and proliferative colonic epithelial cells compared to residual colon. *Prostaglandins.*, **26**, 583(1983)
44. Weitzman, S. A., Weitberg, A. B., Clark, E. P. and Stossel, T. P. : Phagocytes as carcinogens : malignant transformation produced by human neutrophils. *Science*, **227**, 1231~1233(1985)
45. Kinsella, J. E. : Food components with potential therapeutic benefits : The ω 3 polyunsaturated fatty acids of fish oils. *Food Tech.*, **40**(2), 89~97(1986)
46. Gary, M. L., Sebokova, E., Thomson, B. R. and Clandinin, M. T. : 6-desaturase activity in microsomes of rats fed diets enriched with cholesterol and/or ω 3 fatty acids. *Biochem. J.*, **249**, 351-356(1988)
47. Needleman, P., Raz, A., Minkes, M. S., Ferrendelli, J. A. and Sprecher, H. : Triene prostaglandins : Prostacyclin and thromboxane biosynthesis and unique biological properties. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **76**, 944~948(1979)
48. Locuiskar, M., Nauss, K. M. and Newberne, P. M. : Effect of colon tumor development and dietary fat on the immune system of rats treated with DMH. *Nutr. Cancer*, **8**, 78~84(1986)
49. Craven, P. A., Satio, R. S. and Rubertis, F. R. : Role of local prostaglandin synthesis in the modulation of proliferative activity of fat colonic epithelium. *J. Clin. Invest.*, **72**, 1365~1375(1983)
50. Craven, P. A., Thornburg, K. and de Rubertis, F. R. : Sustained increase in the proliferation of rat colonic mucosa during chronic treatment with aspirin. *Gastroenterology*, **94**, 567~575(1988)
51. Samuelsson, B., Goldyne, M., Granstrom, E., Hamberg, M., Hammarstrom, S. and Malmsten, C. : Prostaglandins and thromboxanes. *Ann. Rev. Biochem.*, **47**, 997~1029(1978)
52. Neufeld, E. J. and Majerus, P. W. : Arachidonate release and phosphatidic acid turnover in stimulated human platelets. *J. Bio. Chem.*, **258**, 2461~2467(1987)
53. Lapetina, E. G., Billah, M. M. and Cuatrecasas, P. : The

- initial action of thrombin on platelets. *J. Bio. Chem.*, **256**, 5037~5040(1981)
54. 송지현, 박현서 : 발암원을 투여한 쥐에서 들기름이 대장 종양발생과 조직의 지방산 조성 및 eicosanoids 생성에 미치는 영향. *한국생화학회지*, **27**(6), 550-557(1994)
55. Ames, B. N., Mc Cann, J. and Yamaski, E. : Methods for detecting carcinogens and mutagens with the salmonella mammalian microsomal mutagenicity test. *Mutat. Res.*, **31**, 347~364(1973)
56. Wargorich, M. J., Eng, V. W. S., Newmark, H. L. and Bruce, W. R. : Calcium ameliorates the toxic effects of deoxycholic acid on colonic epithelium. *Carcinogenesis*, **4**, 1205~1207(1983)
57. Reddy, B. S. : Diet and excretion of bile acids. *Cancer Res.*, **41**, 3766-3769(1981)
58. Morotomi, M., Guillem, J. G., LoGerfo, P. and Weistein, I. B. : Production of diacylglycerol, an activator of protein kinase C, by human intestinal microflora. *Cancer Res.*, **50**, 3595-3599(1990)
59. Owen, R. W. and Hill, M. J. : Cholesterol and carcinogenic fecal steroids. In Beitz, D. and Hansen, R. G.(eds.), "*Animal products in human nutrition*" Academic, London, p.461~478(1982)
60. Reddy, B. S. and Wynder, E. L. : Metabolic epidemiology of colon cancer : faecal bile acids and neutral sterols in colon cancer patients and patients with adenomatous polyps. *Cancer*, **39**, 2533~2539(1977)