

- 총 설 -

## Dietary Phytochemical을 이용한 화학적 암예방과 그 작용 기전

서영준\* · 이종민

서울대학교 약학대학

(1997. 8. 20 접수)

### Cancer Chemoprevention by Dietary Phytochemicals: Rationale and Mechanisms

Young-Joon Surh\* and Jong-Min Lee

College of Pharmacy, Seoul National University Seoul 151-742, South Korea

**ABSTRACT**: Chemoprevention refers to the use of non-toxic chemical agents to prevent the neoplastic development by inhibiting, delaying, or reversing a multi-stage carcinogenesis. The primary goal of chemoprevention research is to identify or produce effective agents and strategies for clinical trials for applications to normal or high risk human populations. A large number of compounds have been tested for their possible chemopreventive activities, and it is of interest to note that many of them are naturally occurring substances. Thus, a variety of plant and vegetable constituents, particularly those included in our daily diet, have been found to possess substantial protective properties against experimental carcinogenesis. These substances, collectively known as dietary phytochemicals, exert their chemopreventive effects by influencing specific step(s) of multi-stage carcinogenesis: some inhibit metabolic activation or enhance detoxification of carcinogens, others interfere with covalent interactions between ultimate electrophilic carcinogens and the target cell DNA and still others may exert anti-promoting or anti-progressing effects. Mechanism-based interventions by use of safe dietary phytochemicals may provide one of the most practical and promising cancer chemopreventive strategies.

**Key words** : Chemoprevention; Phytochemicals; Carcinogenesis; Anticarcinogenesis; Metabolic activation; Detoxification

### 서 론

역학 조사와 동물 실험의 결과, 우리가 섭취하고 있는 식품의 어떤 성분이 암의 예방 뿐만 아니라 암의 발생에 중요한 역할을 하고 있다는 것이 점점 더 명확해지고 있다(Pariza, 1984; Rawson, 1980). 식이와 암과의 관련성은 항산화 비타민과 그 전구체들에 대한 연구로부터 추론되어왔다. 또한 많은 연구로부터 이러한 미량 영양소를 함유한 식품을 부적절하게 섭취하면 특정 암에 걸릴 위험이 높아지는 것을 알 수 있다. 현재, 모든 사람들은 진녹색 잎사귀 채소와 녹황색 채소, 과일들이 이러한 항산화 비타민의 좋은 공급원이라는 것을 알고 있다. 아울러 과일과 채소는 비타민뿐만 아니라 중요한, 헤아릴 수 없

이 많은 화학물질들- phytochemical('phyto'라는 접두사는 그리스어의 식물을 뜻하는 단어)이라 일컬음을 함유하고 있다. 여태까지의 연구로부터 식물에서 유래한 비영양 물질에 강력한 화학적 암예방 효과(cancer chemopreventive effects)가 있다는 증거들이 늘어나고 있으며(Dragsted *et al.*, 1993), 특정 과일이나 채소, 곡류 그리고 생약의 구성 성분과 그들의 추출물들은 동물이나 배양 세포에서 항암 효과나 항돌연변이 효과가 보고되고 있다. 화학적 암예방제의 효과에 대해 평가할 때 쓰이는 carcinogenesis/mutagenesis system의 유용성은 해당 실험 모델이 인간에서의 발암 과정을 얼마나 잘 반영하고 있는가에 달려있고, 따라서 더 나은 화학적 암예방을 위해서 암의 원인뿐만 아니라 발암 과정의 기전을 이해하는 것이 무엇보다도 중

\*To whom correspondence should be addressed.

요하다 하겠다.

### 다단계 발암 과정과 화학적 암예방제의 구분

발암 과정은 개시(initiation), 촉진(promotion), 진행(progression)과 같이, 적어도 세단계 이상으로 이루어져있는 다단계의 과정으로 이해되고 있다(그림 1). 다단계 발암 과정에서 개시 단계는 여러 과정이 포함된 비가역적인 과정으로 발암 물질의 흡수, 분배, 이동, 대사 활성화/해독, DNA와의 공유 결합, DNA의 구조적 손상, 유전적 손상의 최종 고정 등의 순으로 진행된다. 만약, DNA의 돌연변이가 원상태로 수복(repair)되지 않는다면 개시화된, 혹은 변형된 세포는 clonal expansion을 통해 신생물을 만들어 내게 되고 결국 최종 악성 종양으로 발전한다. 만약, 다단계 발암 과정의 특정 부분이 억제, 지연 혹은 역전될 수 있으면, 전체적으로는 악성 종양의 생성을 미연에 방지 할 수 있는 것이다. 바로 이것이 식이 식

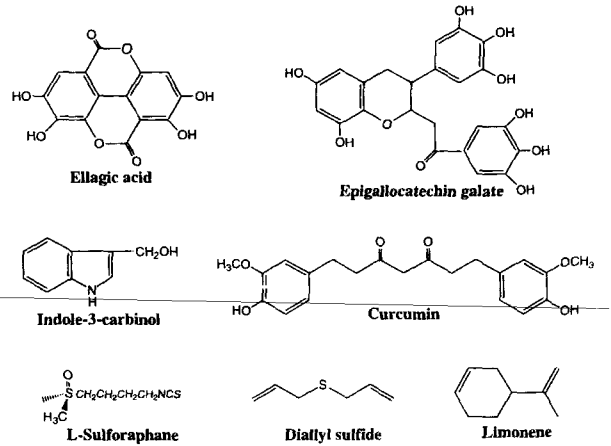


그림 3. 발암 억제 작용을 나타내는 대표적 phytochemical들의 화학 구조.

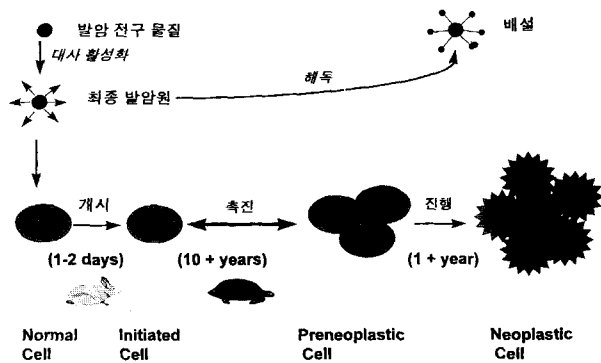


그림 1. 다단계 발암 과정.

물 성분들(dietary phytochemicals)을 이용한 화학적 암예방의 목적이다. Wattenberg(1993)에 의하면 화학적 암예방제(cancer chemopreventer)는 다단계 발암 과정중 그 작용 단계에 따라 크게 blocking agent와 suppressing agent로 나누어 볼 수 있다(그림 2). Blocking agent가 발암 물질이나 돌연변이 물질이 DNA와 반응하는 것을 막는 것이라면 suppressing agent는 개시화된 세포의 malignant expression을 촉진이나 진행 단계에서 막는 것을 말한다. 몇몇 phytochemical들은(예: epigallocatechin gallate, curcumin) 동시에 blocking agent와 suppressing agent로도 작용 할 수 있다. 그림 3에 화학적 암예방 효과를 보이는 몇몇 phytochemical들의 화학 구조를 나타 내었다.

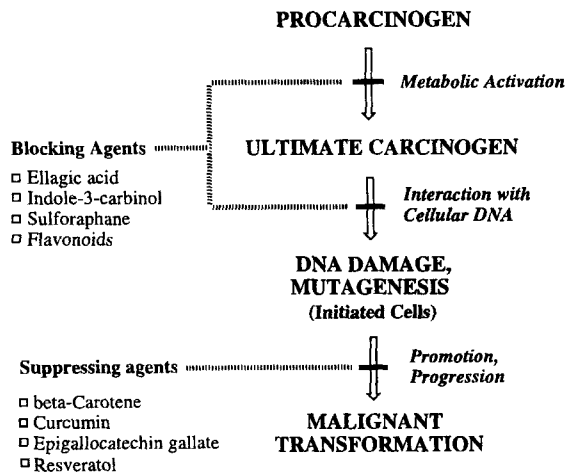


그림 2. 작용기전에 따른 화학 암예방제의 분류.

### Dietary Phytochemical을 이용한 발암 물질 대사의 변형: 찬반론

일반적으로 발암 과정은 발암 물질과 DNA사이의 화학적 반응의 병리학적, 생리학적 발현으로 볼 수 있다. 따라서 특정 화합물의 종양 생성(oncogenicity) 능력은 그 화합물의 구조와 최종적으로 생체 거대 물질과 반응하는 대사물의 반응성에 의해 결정된다. 대부분의 화학적 발암 물질은 다른 외부 물질(xenobiotic)과 마찬가지로 우리 몸 안에서 대사 과정을 거치는데, 이러한 대사를 통해 성질이 다른 물질로 변형된다. 또한 많은 화학적 발암 물질은 이러한 대사 활성화(metabolic activation)를 통해 해로운 효과를 낸다는 증거들이 쌓이고 있다. 대사 활성화를 거친 반응 산물은 일반적으로 친전자성 물질로, DNA와 단백질과 같은 생체 거대물질의 친핵성 장소(예: 질소, 산소, 황 원자)에 공유 결합을 이룰 수 있다

(Guengerich, 1993; Miller, 1994a, 1994b). 또한 많은 연구 결과들로부터, 원종양유전자(protooncogene)나 종양 억제유전자(tumor suppressor gene)등의 hot spot에 친전자성 발암 물질과 DNA와의 공유 결합 반응으로 부가물(adduct)이 생성되어 발암 과정이 개시된다는 것을 알 수 있다. 비교적 반응성이 적은 발암 물질이 더욱 반응성이 큰 최종 발암 물질로 바뀌는 전환 반응을 일컬어 대사 활성화(metabolic activation)라 한다. 따라서 대사 활성화를 저해하여 반응성이 큰 최종 친전자성 발암 물질(ultimate carcinogen)의 생성을 막는 방법은 화학적 암예방의 중요한 한가지 수단으로 인식되어왔고, 과일과 채소에 존재하는 여러 종류의 화학 물질들과 그 합성 유도체들이 여러 화학적 발암 물질들의 대사 활성화를 저해하는 것으로 나타났다(Yang *et al.*, 1994; Guengerich, 1995). 녹차에 존재하는 epigallocatechin gallate와 같은 polyphenol과 마늘에 들어있는 diallyl sulfide, 고추에 들어있는 capsaicin, 생강과 식물에 들어있는 curcumin등을 그 예로 들 수 있는데, 이러한 천연 식물 성분들은 우리 인간의 식품으로 많이 섭취되고 있으며 또한 여러 동물 모델의 실험적 발암 과정에 대해 보호 효과를 나타내고 있다(Dragsted *et al.*, 1993; Yang *et al.*, 1994; Guengerich, 1995). cytochrome P450계 산화 효소들이 다양한 화학적 발암 물질의 대사 활성화에 결정적으로 중요한 역할을 하고 있으며 또한 같은 효소 체계가 발암 물질의 해독에도 관련되어 있다. 따라서 특정한 cytochrome P450 효소의 저해는 효소 기질의 특성에 따라 발암 전구 물질의 반응성을 증가시킬 수도, 때로는 감소시킬 수도 있다. 이와 더불어 발암 물질의 해독을 담당하는 효소 활성의 증진이 식이를 이용한 발암 과정 차단 한 가지 원리로 인식되고 있다. Glutathione S-transferase, sulfotransferase, uridine diphosphate glucuronyl transferase와 epoxide hydrolase와 같은 phase-II 해독화 효소는 주로 발암 물질의 소수성을 배설하기 쉬운 친수성으로 바꾸는데 있지만 어떤 특정 상황에서는 같은 phase-II 해독화 효소에 의해 발암 전구 물질의 반응성이 증가되는 경우도 있다(Miller and Surh, 1994). 예를 들면, glutathione conjugate가 오히려 1,2-dibromoethane, 1,2-dichloroethane과 같은 vicinal halodialkane의 독성 작용에 중요한 역할을 하기도 한다. 두 화합물 모두의 경우에 있어서 해독화 효소에 의해 생겨나는 S-(2-haloethyl)glutathione conjugate는 DNA와 같은 친핵성 물질에 alkylating 반응을 일으킬 수 있는 친전자성 episulfonium ion 중간체를 만들어 낼 수 있다. 이 외에도 포함(coujugation) 반응으로 인해 독성 작용이 나타나는 예들이 많이 보고되고 있다 (Miller and Surh, 1994). Sulfo-conjugation은 외부 물질의 대사에 있어서 주로 해독작용에 관계된 것으로 인식되고 있으나, 특정 화합물에 있어서의 sulfonation 반응이 malignant transformation,

돌연변이, fetal abnormality등을 포함하는 다양한 독성 작용을 보이는 sulfuric acid ester를 만들어 내는 것으로 알려지고 있다. 최근의 여러 연구에서 다환계 방향족화합물의 benzylic alcohol이 sulfonation을 거쳐 생성된 sulfuric acid ester가 강력한 돌연변이 유발능과 종양 생성력을 가지는 것으로 알려지고 있다(Surh and Miller, 1994; Surh, 1996). 또 5-hydroxymethylfuraldehyde와 hydroxytamoxifen과 같은 몇몇 allylic 알콜의 sulfotransferase-dependent esterification 또한 더 큰 반응성을 가지는 화합물을 만들어 내는 것으로 보고되고 있다(Surh, 1998). 이러한 benzylic 또는 allylic alcohol류의 sulfuric acid ester 뿐만 아니라 ester glucuronide도 화학적, 독성학적으로 반응성이 큰 화합물이다. 이러한 이유로 인해 많은 종류의 acidic compound의 독성 작용이, 반응성이 큰 acyl glucuronide에 의한 것으로 여겨지고 있다. 이들과 마찬가지로 epoxide hydrolase 또한 발암 물질과 외부 물질의 대사에 있어서 이중성을 나타내고 있다. 방향족 화합물이나 불포화 지방족 탄화수소의 산화로 인해 생성되는 epoxide는 화학적으로 반응성이 크고, 많은 경우에 있어서 세포 괴사, 돌연변이 형성, 발암성, 기형 형성 등의 독성 작용을 나타내는 최종 친전자성 물질로 작용하기도 한다. 이러한 반응성이 큰 oxirane들은 포유류에서 더욱 더 대사되는데 물과의 반응으로 dihydrodiol로 전환되기도 한다. 이 epoxide의 hydration은 효소의 도움이 없이 일어날 수 있지만, epoxide hydratase(또는 epoxide hydrase라 명명함)와 같은 가수 분해 효소에 의해 더욱 촉진될 수도 있다. 일반적으로 oxirane의 분해로 인해 생성되는 dihydrodiol은 반응성과 독성이 전구체에 비해 적어 해독 작용으로 인식되기도 하지만 특수한 경우 이 dihydrodiol은 산화 반응이 더 진행되어 parent oxirane보다 더 큰 반응성의 중간 물질이 생성되기도 한다. 그 예로 benzo[a]pyrene으로부터 유래한 benzo[a]pyrene-7,8-dihydrodiol을 들 수 있는데 이 화합물은 이후의 반응으로 'bay-region' diepoxide라고 불리는 최종 발암 물질인 7,8-dihydroxy-9,10-oxo-7,8,9,10-tetrahydrobenzo[a]pyrene을 형성하기도 한다. 이와 같은 여러 가능성을 고려할 때, 외부 물질 대사 효소의 두 가지 기능때문에 대사 활성화를 저해하고 해독을 증진시키는 것을 목표로 화학적 암예방제를 찾아내는 것은 더이상 의미가 없다. 왜냐하면 특정 발암 물질의 대사 활성화의 역제가 동시에 또 다른 화학물질의 해독을 저해 할 수도 있기 때문이다. 이상에서 알 수 있듯이 발암 물질의 대사 활성화와 해독작용은 알려진 화학적 암예방제의 작용 기전을 설명해주는 하나의 도구일뿐, 화학적 암예방제를 찾아내고 규명하는데 이용되어서는 안된다 하겠고 이와 관련된 주제는 다른 곳에서도 찾아 볼 수 있다 (Yang *et al.*, 1994; Paolini and Legator, 1992; Paolini *et al.*, 1995, 1996).

## 식이 성분들의 화학적 암예방제로의 이용

### 항산화 비타민류

과일과 채소의 보호 효과에 대해 이미 많은 역학 조사와 동물 실험 자료들이 나와 있지만, 과일과 채소의 활성 성분만을 정상 식이에 보강하는 방법은 아직 논쟁거리 중의 하나이다. 화학적 암예방의 목적으로 알려진 phytochemical을 보강해주는 것이 유의한 효과가 있다는 보고가 많이 있지만, 이러한 식이 보강이 고위험도 그룹으로 분류된 사람들에서는 오히려 암에 걸릴 위험도를 높혀줄수도 있기 때문이다. 그러한 예로 Finland에서 29,133명의 50~69세의 흡연 남성을 대상으로 실시된 Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene(ATBC study)이라고 불리는 대규모의 randomized, double-blind, placebo-controlled된 암예방 임상실험에서 찾아 볼 수 있다. 미국 국립 암연구소(National Cancer Institute)와 Finland 국립보건원(National Public Health Institute)이 공동으로 실시한 이 임상실험에서, 하루 20 mg의 beta-carotene 보강(supplementation)이 흡연자들의 폐암 발생에 대해 보호 효과가 없었으며, 위약 대조군(placebo group)과 비교해볼 때 폐암 발생률과 사망률이 오히려 더 높게 나타났다(The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group, 1994). 이전의 역학 조사와 기초 연구에서 말하는  $\beta$ -carotene의 암예방 효과와 ATBC에서의 연구 결과는 서로 상반되는 것이었다. 그러나  $\beta$ -carotene의 보강 식이가 마우스 피부암 모델에서 촉진단계를 자극하였고(Chen *et al.*, 1993),  $\beta$ -Carotene을 post-initiation 단계에서 처리했을 때 설치류의 유두암(mammary cancer)을 증가시켰다는(Edes *et al.*, 1993) 점등에서 알 수 있듯이, 이 예상하지 못했던 결과는 그리 놀랍거나 우연한 일은 아니다. 이러한 연구 결과들은  $\beta$ -carotene을 발암과정의 후반부에 투여시, 순수 화합물 자체로는 암을 예방하는 효과가 없다는 것을 시사한다. 이러한 내용을 고려하여 볼 때, ATBC의 임상 대상자 중 일부는 임상 실험 실시 이전에 이미 발암 과정이 상당히 진행된 상태이어서 발암과정의 초반에 효과가 있을 것으로 기대되는  $\beta$ -carotene은 이 상태에서는 그 효과가 나타나기 어려웠을 것이다(Bloomberg, 1994; Edes, 1995). 아마, 매우 많은 분량의  $\beta$ -carotene은 빠르게 분열하는 세포의 성장 요구를 만족시켜주었을 것이고, 이에 따라 분열하는 세포의 성장을 억제하는 것이 아니라 오히려 촉진한 것으로 보여진다(Edes, 1995). ATBC의 연구 결과  $\beta$ -carotene의 보강이 오히려 해로울 수 있다는 가능성을 높여주었지만, 이 임상 연구는  $\beta$ -carotene은 폐암에 있어서 개시 단계 이후에서는 암예방의 효과가 없지만 발암 과정이 시작되기 전에는 암예방 효과가 있다는 사실을 명확히 암시한다(Mayne, 1996).  $\beta$ -carotene이외의 다른

retinoid도 마찬가지로 동물에서의 종양 생성 모델과 사람의 특정 암의 위험도를 높이는 것으로 알려져있다(Stinson *et al.*, 1981).

### Dietary phytochemicals

많은, 여러 phytochemical들이 강력한 암예방 효과가 있다고 여겨지고 있으나, 몇몇 암예방 식물 성분은 실험적인 발암 모델에서 반대의 효과를 내기도 하였다. 다음은 발암 과정에 상반되는 효과를 내는 식물 성분에 대한 몇가지 예이다.

#### 가. Indole-3-carbinol

Indole-3-carbinol은 양배추, 브로콜리, cauliflower와 같은 십자화과 채소에 많이 존재하는 성분으로 이 화합물은 실험적 발암 모델에 있어서의 효과에 대해 많이 연구되었으나 그 결과는 서로 일치하지 않고 있다. 많은 동물 모델에서 indole-3-carbinol은 화학적 발암원으로 유도한 발암 과정에 대해 보호 효과를 나타내었고 그 작용 기전의 하나로 발암 물질의 대사 활성화의 억제와 해독 과정의 향진을 들고 있다(Grubbs *et al.*, 1995; Shertzer and Sainsbury, 1991; Vang *et al.*, 1990). Estradiol 2-hydroxylation은 유두암과 자궁 내막암에 대해 보호 효과를 가지는 것으로 알려져 있는데(Lesko *et al.*, 1985; Michnovicz *et al.*, 1986), indole-3-carbinol은 estradiol 2-hydroxylase의 활성을 증가시키는 것으로 나타났고 이는 마우스의 유두암(mammary cancer) 및 자궁 내막암(endometrial cancer)을 억제하는 효과와 높은 상관성이 있는 것으로 보인다(Bradlow *et al.*, 1991; Kojima *et al.*, 1994). 그리고 사람에게 있어서도 indole-3-carbinol을 경구 투여하면 estradiol 2-hydroxylase의 활성이 현격히 증가하는 것으로 나타났고(Michnovicz *et al.*, 1990, 1991). 이런 보호 효과와는 반대로 F 344 Rat에 있어서 발암물질인 dimethylhydrazine을 처리 전, 중간, 또는 후에 indole-3-carbinol을 처리하였을 때 대장암을 증가시키는 것으로 드러났으며(Pence *et al.*, 1986), 무지개 송어에 있어서도 개시 단계 이후의 indole-3-carbinol 처리는 아플라톡신으로 유도한 간암(hepatocellular carcinoma)을 유의적으로 증가시키는 것으로 나타났고, 반대로 개시 단계 이전에 indole-3-carbinol을 처리하면 종양 생성이 감소하는 것으로 보고 되었다(Bailey *et al.*, 1987). 태반형 glutathione S-transferase 양성 foci를 전암 병소의 지표로 이용한 랫드의 중기 간암 유도 실험에서도 indole-3-carbinol은 N-diethylnitrosoamine의 preneoplastic foci 형성에 대해 투여 단계에 따라 상반된 효과를 나타내었다(Kim *et al.*, 1994). 따라서 indole-3-carbinol은 개시 단계 저해제(anti-initiator)로도 작용할 수 있고, 종양 촉진제(tumor promoter)로도 작용할 수 있다 하겠다. 이런 이론을 뒷받침해주는 증거들로 indole-3-carbinol을

마우스에 국소 도포하면, 중앙 축진과 밀접히 관련되어 있는 polyamine 생합성의 속도 결정 효소인 ornithine decarboxylase의 활성이 증가되는 것으로 보고되었다(Birt *et al.*, 1985).

#### 나. Diallyl sulfide

Diallyl sulfide는 마늘의 독특한 냄새를 내는 휘발성 함황화합물로, 특히 발암 물질 처리 전에 처리하였을 경우, 여러 부위에서 중앙 생성을 저해하는 것으로 나타났다. 이런 diallyl sulfide의 화학적 암예방 효과는 최종 발암물질의 해독에 관련된 glutathione S-transferase의 효소 활성 증진과 관련이 있고(Haber *et al.*, 1995; Maurya and Singh, 1991; Sparmins *et al.*, 1988), 이와 더불어 CYP2E1과 같이 발암 물질의 활성화와 해독에 관련된 P450 isozyme의 활성 변화에도 기인하는 것으로 짐작되고 있다(Brady *et al.*, 1991a, 1991b; Chen *et al.*, 1994; Dragnev *et al.*, 1995; Pan *et al.*, 1993a, 1993b). 이러한 보호 효과와는 달리 최근의 연구 결과, *N*-diethylnitrosoamine으로 유도한 간암 모델에서 diallyl sulfide가 전암 병소의 지표(preneoplastic marker)인 태반형 glutathione S-transferase positive foci를 증가시키고, 또한 중앙 축진의 생화학적 지표인 ornithine decarboxylase의 활성 증가를 유도하는 것으로 나타났다(Takada *et al.*, 1994a, 1994b; Takahashi *et al.*, 1992). Methyl propyl disulfide, propylene sulfide, *S*-methylcysteine과 같은 다른 thioether는 *N*-diethylnitrosoamine으로 유도한 간암에 대해 보호 효과를 나타내는 것으로 드러났다(Matsuda *et al.*, 1994; Takada *et al.*, 1997).

#### 다. Capsaicin

Capsaicin은 고추(*Capsicum annum* L, Solanaceae)의 자극성 있는 주된 매운 성분으로 오래전부터 tumor initiator 뿐만 아니라 co-carcinogen 혹은 tumor promoter로 의심받아왔다(Surh and Lee, 1996). 이전의 몇몇 동물 실험 결과에서 capsaicin이 중간 정도의 중앙 생성력을 보였으나 이러한 증거들이 사람에게 있어서의 발암성을 입증하는 명백한 증거는 되지 못한다. 이와는 반대로 최근의 연구 결과에서, capsaicin은 발암 억제제(anticarcinogen) 혹은 항돌연변이성 물질(antimutagen)로 작용하는 것으로 보여진다(Surh and Lee, 1995, 1996; Surh, 1997). 매운 음식은 소화기관의 점막을 손상시켜 위암으로의 발전 가능성을 증가시키는 것으로 의심되고 있고, capsaicin은 *N*-methyl-*N'*-methyl-nitro-nitrosoguanidine으로 유도한 쥐에서의 위암을 증가시키는 것으로 나타났다(Kim *et al.*, 1985). 그러나 azoxymethane으로 유도한 위암 모델에서는 capsaicin은 그런 축진 효과를 나타내지 않았으며(Kang *et al.*, 1992), 싱가포르에서 수행한 연구에서는 붉은 고추와 capsaicin은 오히려 위점막 손상에 대해 보호 효과를 나타내었다(Kang *et al.*, 1995a, 1995b; Yeoh *et al.*, 1995). 이와 관련지어 한가지 흥미로운 사

실은 싱가포르에 거주하는 중국인에게서 높은 비율로 위궤양이 나타나는데 이는 아마도 상대적으로 적은 양의 고추 섭취에 의한 것과 관련이 있는 듯하다. 이와 같은 맥락으로 붉은 고추와 capsaicin의 위에 대한 보호 효과는 멕시코와 같은 라틴 아메리카에서도 찾아 볼 수 있는데, 그 곳에서는 pepper의 섭취량이 많지만 위암의 빈도가 상대적으로 낮다. 이와 더불어 chili pepper의 소비가 늘고 있는 미국에서는 위암의 빈도가 감소하고 있다는 사실 또한 주목할 만하다.

## 식이 식물 성분을 이용한 화학적 암예방의 바람직한 접근 방법

영양소와 식품이 다단계발암 과정에 미치는 영향에 대해 이미 많은 연구가 되어있다. 역시, 발암 물질의 대사를 변화시켜서, 결국 DNA 부가물의 생성을 줄이는 것이 중요한 하나의 방법으로 인식되어왔으나, 외부 물질 대사 효소의 이중성을 고려하여 볼 때 특정 발암 물질의 대사 활성화의 저해가 동시에 해독 효소를 저해 할 수도 있고, 또한 해독 효소 체계의 증진이 동시에 관련 발암 물질과 내부 물질의 대사에도 영향을 미쳐 예상하지 못한 부작용이 따를 수 있는 것이다(Paolini *et al.*, 1995, 1996). 따라서 최근의 화학적 암예방 물질로는 개시 단계를 저해하는 anti-initiator를 찾는 것이 아니라, 개시화된 상태나 전암 상태의 세포가 악성 종양으로 발전하는 것을 차단할 수 있는, antiproliferative, antiprogessive 활성을 갖는 물질을 찾아내려고 하고 있다. 이러한 범주에 속하는 화학적 암예방제로는 세포의 신호 전달 체계를 변형시킬 수 있는 것(예: glycyrrhetic acid), 중앙 유전자의 활성화를 막는 물질(예: p21 ras 단백질의 farnesylation을 통한 활성화를 막아 중앙의 진행을 억제하는 D-limonene), polyamine 대사를 저해하는 물질(예: ornithine decarboxylase의 저해제인 retinoic acid와 유도체들), 세포 간극(gap junction)에서의 세포간 신호 전달을 촉진하는 물질(예: cantaxanthine과 retinoid), 세포 사멸(apoptosis) 유도제(예: ellagic acid, curcumin, polyphenol), 혈관 생성(angiogenesis) 저해제(예: genistein)등이 있다(Kelloff *et al.*, 1995).

## 앞으로의 전망

최근, 화학적 암예방 효과가 있는 식물 식이 성분들이 많이 알려져 있다. 이리 대부분의 물질들은 주로 동물 실험 결과를 가지고 그 효과에 대해 이야기하고 있지만, 불행히도 화학적 암예방제의 효과를 측정하는 이러한 동물 실험은 불확실하고 때로는 제한적이다. 아울러 앞에서도 언급한 바와 같이 어

면 phytochemical은 처리 단계에 따라 상반된 두 가지 효과를 나타내기도 한다. 그러한 경우 상대적 용량에 대한 유의한 효과와 해로운 효과에 대한 명확한 관계가 확립되어야 하며, 사람의 소비량도 함께 연구되어야 한다. 화학적 암예방제는 그 효과뿐만 아니라 잘 계획되고 조절되는 임상조사를 통해 안전성도 함께 확립하여야 한다. 따라서 이에 알맞은 단기 지표로서의 신뢰성 있는 생체 지표(biomarker)의 사용이 절실하다 하겠다. 좋은 생체 지표는 화학적 암예방제가 잘 작용하는가를 판단하는 방식으로 세포의 전암 상태에서의 변화를 아는데 도움을 줄 것이다.

### 참고문헌

- Bailey, G.S., J.D. Hendricks, D.W. Shelton, J.E. Nixon, and N.E. Pawlowski, (1987): Enhancement of carcinogenesis by the natural anticarcinogen indole-3-carbinol, *J. Natl. Cancer Inst.*, **78**: 931-934.
- Birt, D.F., M.R. Golden, and E. Brennick, (1985): Effects of apigenin and indole-3-carbinol on epidermal ornithine decarboxylase (ODC) activity induced by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA), *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **26**: 122.
- Bloomberg, J., (1994): The alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study in Finland, *Nutr. Rev.*, **52**: 242-245.
- Bradlow, H.L., J.J. Michnovicz, N.T. Telang, and M.P. Osborne, (1991): Effects of dietary indole-3-carbinol on estradiol metabolism and spontaneous mammary tumors in mice, *Carcinogenesis*, **12**: 1571-1574.
- Brady, J.F., H. Ishizaki, J.M. Fukuto, M.C. Lin, A. Fadel, J. M. Gape, and C.S. Yang, (1991a): Inhibition of cytochrome P-450 2E1 by diallyl sulfide and its metabolites, *Chem.-Res. Toxicol.*, **4**: 642-647.
- Brady, J.F., M.-H. Wang, J.-Y. Hong, F. Xiao, Y. Li, J.-S. H. Yoo, S.M. Ning, M.-J. Lee, J.M. Fukuto, J.M. Gapac, and C.S. Yang, (1991b): Modulation of rat hepatic microsomal monooxygenase enzymes and cytotoxicity by diallyl sulfide, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **108**: 342-354.
- Chen, L.-C., L. Sly, C.S. Jones, R. Tarone, and L.M. De Luca, (1993): Differential effects of dietary  $\beta$ -carotene on papilloma and carcinoma formation induced by an initiation-promotion protocol in SENKAR mouse skin, *Carcinogenesis*, **14**: 713-717.
- Chen, L., M. Lee, J.-Y. Hing, W. Huang, E. Wang, and C.S. Yang, (1994): Relationship between cytochrome P450 2E1 and acetone catabolism in rats as studied with diallyl sulfide as an inhibitor, *Biochem. Pharmacol.*, **48**: 2199-2205.
- Dragnev, K.H., R.W. Nims, and R.A. Lubet, (1995): The chemopreventive agent diallyl sulfide. A structurally atypical phenobarbital-type inducer, *Biochem. Pharmacol.*, **50**: 2099-2104.
- Dragsted, L.O., M. Strube, and J.C. Larsen, (1993): Cancer-protective factors in fruits and vegetables: biochemical and biological background, *Pharmacol. Toxicol.*, **72**(suppl. 1): s116-s135.
- Edes, T.E., (1995): Beta-Carotene and cancer: where are we now?, *J. Am. Coll. Nutr.*, **14**: 306-308.
- Edes, T.E., W.H.Jr. Thornton, and J.H. Shah, (1993): Beta carotene and mammary carcinogenesis, *J. Am. Coll. Nutr.*, **8**: 426.
- Grubbs, C.J., V.E. Steele, T. Casebolt, M.M. Juliana, I. Eto, L.M. Whitaker, K.H. Dragnev, G.J. Kelloff, and R.L. Lubet, (1995): Chemoprevention of chemically-induced mammary carcinogenesis by indole-3-carbinol, *Anticancer Res.*, **15**: 709-716.
- Guengerich, F.P., (1993): Bioactivation and detoxication of toxic and carcinogenic chemicals, *Drug Metab. Disp.*, **21**: 1-6.
- Guengerich, F.P., (1995): Influence on nutrients and other dietary materials on cytochrome P-450 enzymes, *Am. J. Nutr.*, **61** (suppl.): 651s-658s.
- Haber, D., M.-H. Siess, M.-C. Canivenc-Lavier, A.-M. Le Bon, and M. Suschetet, (1995): Differential effects of dietary diallyl sulfide and diallyl disulfide on rat intestinal and hepatic drug-metabolizing enzymes, *J. Toxicol. Environ. Hlth.*, **44**: 423-434.
- Kang, J.Y., C.H. Teng, A. Wee, and F.C. Chen, (1995a): Effects of capsaicin and chili on induced gastric mucosal injury in the rat, *Gut*, **36**: 664-669.
- Kang, J.Y., K.G. Yeoh, H.P. Chia, Y.W. Lee, R. Chia, R. Guan, and I. Yap, (1995b): Chili-protective factor against peptic ulcer?, *Dig. Dis. Sci.*, **40**: 576-579.
- Kang, J.Y., B. Alexander, F. Barker, W.K. Man, and R.C.N. Williamson, (1992): The effect of chilli ingestion on gastrointestinal mucosal proliferation and azoxymethane-induced cancer in the rat, *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **7**: 194-198.
- Kelloff, G.J., C.W. Boone, V.E. Steele, J.R. Fay, and C.C. Sigman, (1995): Inhibition of chemical carcinogenesis. In: Chemical Induction of Cancer (J.C. Arcos, editor). Birkhauser: 73-122.
- Kim, D.J., K.K. Lee, B.S. Han, B. Ahn, J.H. Bae, and J.J. Jang, (1994): Biphasic modifying effect of indole-3-carbinol on diethylnitrosamine-induced preneoplastic glutathione S-transferase placental form-positive liver cell foci in Sprague-Dawley rats, *Jpn. J. Cancer Res.*, **85**: 578-583.
- Kim, J.P., J.G. Park, M.D. Lee, S.T. Park, B.H. Lee, S.E. Jung, (1985): Co-carcinogenic effects of several Korean foods on gastric cancer induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in rats, *Jpn. J. Surg.*, **15**: 27-437.
- Kojima, T., T. Tanaka, and H. Mori, (1994): Chemoprevention of spontaneous endometrial cancer in female Donryu rats by dietary indole-3-carbinol, *Cancer Res.*, **54**: 1446-1449.

- Lesko, S.M., L. Rosenberg, D.W. Kauffman, S.P. Helmrach, D.R. Miller, B. Strom, D. Schottenfeld, N.B. Rosenhein, R.C. Knapp, J. Lewis, and S. Shapiro, (1985): Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer, *N. Eng. J. Med.*, **313**: 593-596.
- Matsuda, T., N. Takada, Y. Yano, H. Wanibuchi, S. Otani, and S. Fukushima, (1994): Dose-dependent inhibition of glutathione S-transferase placental form-positive hepatocellular foci induction in the rat by methyl propyl disulfide and propylene sulfide from garlic and onions, *Cancer Lett.*, **86**: 229-234.
- Maurya, A.K. and S.V. Singh, (1991): Differential induction of glutathione transferase isoenzymes of mice stomach by diallyl sulfide, a naturally occurring anticarcinogen, *Cancer Lett.*, **57**: 121-129.
- Mayne, S.T., (1996): Beta-Carotene, carotenoids, and disease prevention in humans, *FASEB J.*, **10**: 690-701.
- Michnovicz, J.J., R.J. Hershcopf, H. Naganuma, H.L. Bradlow, and J. Fishman, (1986): Increased hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for anti-estrogenic effect of cigarette smoking, *New Eng. J. Med.*, **315**: 1305-1309.
- Michnovicz, J.J., and H.L. Bradlow, (1990): Induction of estradiol metabolism by dietary indole-3-carbinol in humans, *J. Natl. Cancer Inst.*, **82**: 947-949.
- Michnovicz, J.J., and H.L. Bradlow, (1991): Altered estrogen metabolism and excretion in humans following consumption of indole-3-carbinol, *Nutr. Cancer*, **16**: 59-66.
- Miller, J.A., (1994a): Recent studies on the metabolic activation of chemical carcinogen, *Cancer Res.*, **54** (Suppl.): 1879s-1881s.
- Miller, J.A., (1994b): Research in chemical carcinogenesis with Elizabeth Miller- A trail of discovery with our associates, *Drug Metab. Rev.*, **26**: 1-36.
- Miller, J.A., and Y.-J. Surh, (1994): Historical perspectives on conjugation-dependent bioactivation of foreign compounds. In: *Conjugation-Dependent Carcinogenesis and Toxicity of Foreign Compounds*(M.W. Anders and W. Dekant, editors). Academic Press: 1-16.
- Pan, J., J.-Y. Hong, D. Li, E.G. Schuetz, P.S. Guzelian, W. Huang, and C.S. Yang, (1993a): Regulation of cytochrome P450 2B1/2 genes by diallyl sulfone, disulfiram, and other organosulfur compounds in primary cultures of rat hepatocytes, *Biochem. Pharmacol.*, **45**: 2323-2329.
- Pan, J., J.-Y. Hong, B.-L. Ma, S.M. Ning, S.R. Paranawithana, and C.S. Yang, (1993b): Transcriptional activation of cytochrome P450 2B1/2 genes in rat liver by diallyl sulfide, a compound derived from garlic, *Arch. Biochem. Biophys.*, **302**: 337-342.
- Paolini, M. and M.S. Legator, (1992): Healthy broccoli?, *Nature*, **357**: 448.
- Paolini, M., R. Mesirca, N. Gialluca, C. Bauer, G.L. Biagi, and G. Cantelli-Forti, (1995): On cancer chemoprevention: complications and limitations of some proposed strategies, *Carcinogenesis*, **16**: 971-973.
- Paolini, M., R. Mesirca, L. Pozzetti, N. Gialluca, C. Bauer, G.L. Biagi, and G. Cantelli-Forti, (1996): Cancer chemoprevention: some complications and limitations, *Cancer Detect. Prev.*, **21**: 15-21.
- Pariza, M.W., (1984): A perspective on diet, nutrition, and cancer, *J. Am. Med. Assoc.*, **251**: 1455-1458.
- Pence, B.C., F. Buddingh, and S.P. Yang, (1986): Multiple dietary factors in the enhancement of dimethylhydrazine carcinogenesis: main effect of indole-3-carbinol, *J. Natl. Cancer Inst.*, **77**: 269-276.
- Rawson, W.R., (1980): The role of nutrition in the etiology and prevention of cancer, *Nutr. Cancer*, **2**: 17-21.
- Shertzer, H.G. and M. Sainsbury, (1991): Chemoprotective and hepatic enzyme induction properties of indole and indenoindole antioxidants in rats, *Fd. Chem. Toxicol.*, **29**: 391-400.
- Sparmins, V.L., G. Barany, and L. Wattenberg, (1988): Effects of organosulfur compounds from garlic and onions on benzo[a]pyrene-induced neoplasia and glutathione S-transferase activity in the mouse, *Carcinogenesis*, **9**: 131-134.
- Stinson, S.F., G. Reznik, and R. Donahoe, (1981): Effect of three retinoids on tracheal carcinogenesis with N-methyl-N-nitrosourea in hamsters, *J. Natl. Cancer Inst.*, **66**: 947-951.
- Surh, Y.-J., and S.S. Lee, (1995): Capsaicin, a double-edged sword; toxicity, metabolism and chemopreventive potential, *Life Sci.*, **56**: 1845-1855.
- Surh, Y.-J., and S.S. Lee, (1996): Capsaicin in hot chili pepper: carcinogen, co-carcinogen or anticarcinogen?, *Fd. Chem. Toxicol.*, **34**: 313-316.
- Surh, Y.-J. and J.A. Miller, (1994): Roles of electrophilic sulfuric acid ester metabolites in mutagenesis and carcinogenesis by some polynuclear aromatic hydrocarbons, *Chem.-Biol. Interact.*, **92**: 351-362.
- Surh, Y.-J., (1996): Sulfotransferase-mediated activation of some benzylic and allylic alcohols. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **387**: 339-345.
- Surh, Y.-J., (1997): Effects of capsaicin, a major pungent principle in hot red pepper, on chemically induced carcinogenesis and mutagenesis. In: *Food Factors for Cancer Prevention* (H. Ohigashi, T. Osawa, J. Terao, S. Watanabe, and T. Yoshikawa, editors). Springer-Verlag: 257-261.
- Surh, Y.-J., (1998): Bioactivation of benzylic and allylic alcohols via sulfo-conjugation, *Chem.-Biol. Interact.*, in press.
- Takada, N., T. Matsuda, T. Otoshi, Y. Yano, S. Otani, T. Hasegawa, D. Nakae, Y. Konishi, and S. Fukushima, (1994a): Enhancement by organosulfur compounds from garlic and onions of diethylnitrosoamine-induced glutathione S-transferase positive foci in the rat liver, *Cancer Res.*, **54**: 2895-2899.
- Takada, N., M. Kitano, T. Chen, Y. Yano, S. Otani, and S.

- Fukushima, (1994b): Enhancing effects of organosulfur compounds from garlic and onions on hepatocarcinogenesis in rats: association with increased cell proliferation and elevated ornithine decarboxylase, *Jpn. J. Cancer Res.*, **85**: 1067-1072.
- Takada, N., Y. Yano, H. Wanibuchi, S. Otani, and S. Fukushima, (1997): S-methylcysteine and cysteine are inhibitors of induction of glutathione S-transferase placental form-positive foci during initiation and promotion phases of rat hepatocarcinogenesis, *Jpn. J. Cancer Res.*, **88**: 435-442.
- Takahashi, S., K. Hakoi, H. Yada, M. Hirose, N. Ito, and S. Fukushima, (1992): Enhancing effects of diallyl sulfide on hepatocarcinogenesis and inhibitory actions of the related diallyl sulfide on colon and renal carcinogenesis in rats, *Carcinogenesis*, **13**: 1513-1518.
- The Alpha-Tocopherol, Beta-carotene Cancer Prevention Study Group, (1994): The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers, *New Eng. J. Med.*, **330**: 1029-1035.
- Vang, O., M.B. Jensen, and H. Astrup, (1990): Induction of cytochrome P450IA1 in rat colon and liver by indole-3-carbinol and 5,6-benzoflavone, *Carcinogenesis*, **11**: 1259-1263.
- Wattenberg, L.W., (1993): Prevention-therapy-basic science and the resolution of the cancer problem: presidential address, *Cancer Res.*, **53**: 5890-5896.
- Yang, C.S., T.J. Smith, and J-Y. Hong, (1994): Cytochrome P-450 enzymes as targets for chemoprevention against chemical carcinogenesis: opportunities and limitations, *Cancer Res.*, **54**(suppl.): 1982s-1986s.
- Yeoh, K.G., J.Y. Kang, I. Yap, R. Guan, C.C. Tan, A. Wee, and C.H. Tang, (1995): Chili protects against aspirin-induced gastroduodenal mucosal injury in humans, *Dig. Dis. Sci.*, **40**: 580-583.