

## 토마토와 라이코펜이 전립선암의 예방과 치료에 미치는 영향

- 총 설 -

황은선<sup>1\*</sup> · Phyllis E. Bowen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>서울대학교 농업생물신소재연구센터

<sup>2</sup>미국 일리노이 주립대학교 인체영양학과

### Effects of Tomatoes and Lycopene on Prostate Cancer Prevention and Treatment

Eun-Sun Hwang<sup>1\*</sup> and Phyllis E. Bowen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Center for Agricultural Biomaterials, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

<sup>2</sup>Dept. of Human Nutrition, University of Illinois, Chicago, IL. 61801, USA

#### Abstract

Prostate cancer is a leading cause of cancer death in American men and evidences point to significant life style/diet components as risk factors for its development or prevention. Two large cohort studies have identified the consumption of tomatoes or high plasma levels of lycopene as associated with reduced risk. A number of other substances such as quercetin, phytoene, phytofluene, cyclolycopene, salicylates and tomatine in tomato besides lycopene could have anticancer activity and may be acting synergistically with lycopene. Lycopene, at almost physiologically feasible concentrations, reduces cell viability by cell cycle arrest and apoptosis and modulates the cyclin pathways as well as increasing intercellular communication. However, it is not clear whether lycopene or its oxidation products are more bioactive. Tomato product supplementation results in plasma accumulation of phytoene, phytofluene, the lycopene oxidation product, and cyclolycopene at significant concentrations and lycopene supplementation, either as a tomato product or as beadlets, results in maximal mean plasma lycopene concentrations of  $\sim 1 \mu\text{M}$  which is at the lower limit of its activity in cell culture. Rats and mice are poor accumulators of lycopene and other carotenoids making them poor models for the study of cancer prevention and control. Of the 19 animal studies for various cancer sites, lycopene showed a positive effect in 10 studies but negative in 2 prostate cancer studies. *In vivo* prevention of leukocyte DNA damage in humans has been mostly studied using tomato product supplementation but lycopene supplementation appeared to reduce oxidative DNA damage as well as tomato product supplementation. Lycopene appears to be bioactive in interfering with carcinogenesis but the actions of phytoene, phytofluene or cyclolycopene cannot be ruled out since these compounds were present in most of the lycopene material used for these studies. Although lycopene remains as a promising agent, especially for cancer control, exploring interactions with other tomato phytochemicals and with current prostate cancer therapies should be encouraged.

**Key words:** tomato, lycopene, phytoene, phytofluene, prostate cancer

#### 서 론

최근 우리나라의 식생활이 서구화되고 노년층 인구가 늘어남에 따라 전립선암의 발생이 증가하고 있다. 전립선암의 발생은 유전적인 요인(1), 인종(2), 나이(3) 등에 따라 차이가 있다. 즉, 서양인들은 동양인들보다 전립선암의 발생률이 높고, 흑인은 백인에 비해 전립선암의 발생률이 월등히 높다(4). 미국의 통계에 따르면, 45세 이하의 남성에게는 전립선암이 드물게 나타나지만, 50세 이후부터 발생 빈도가 높아져서 50세 이상의 남성들에 있어서 전립선암의 발생 확률이 약 30%, 80세 이상에서는 80% 정도인 것으로 보고하고 있다(4). 또한 미국으로 이주한 아시아인의 전립선암 이환율은 본국

에 거주하는 동족에 비해 월등히 높게 나타나고 있으며, 이러한 차이의 원인으로는 생활환경적인 요인들, 그 중에서도 특히 식생활을 들 수 있다(5). Table 1은 전립선암과 관련된 식품성분 혹은 영양소들을 보여준다. 전립선암과 식생활에 대하여 여러 연구자들에 의하여 밝혀진 바로는 총에너지 섭취, 지방, 특히 동물성 지방의 과다 섭취는 전립선암의 발생을 증가시키는 경향이 있고, 섬유질이 풍부한 음식, 셀레늄, 비타민 D, 비타민 E, 콩, 차 그리고 토마토 등의 섭취는 전립선암을 예방하는 것으로 알려져 있다.

Giovannucci 등의 코호트 연구(cohort study)(6)를 계기로 전립선암의 예방과 관련하여 토마토와 라이코펜(lycopene)에 대한 관심이 증가하고 있다. 이들의 결과를 살펴보면 비타

\*Corresponding author. E-mail: ehwang5@hanmail.net  
Tel: 82-2-880-4861, Fax: 82-2-873-5095

**Table 1. Dietary factors associated with risk for prostate cancer**

Increased risk	Decreased risk
Total energy	Soy products (isoflavonoids)
Total fat	Selenium
Saturated fat	Eicosapentaenoic acid (EPA)
$\alpha$ -Linolenic acid	Docosahexaenoic acid (DHA)
Meat (red)	Vitamin D
Dairy products	Vitamin E
	Lycopene

민 C, 비타민 E, 엽산, 섬유소 등이 풍부한 토마토를 제외한 과일과 채소의 섭취는 전립선암과의 어떠한 상관관계도 보이지 않았으나, 토마토나 토마토 가공식품의 섭취는 전립선암의 예방에 효과가 있는 것으로 나타났다. 이들은 6년 동안의 추적연구(follow-up study)를 통하여 1일 6.4 mg 이상의 라이코펜 섭취는 전립선암의 발생 위험을 약 21%까지 낮춘다고 보고했다. Giovannucci 등(7)은 12년 동안의 또 다른 추적연구를 통하여 일주일에 2회 이상 토마토소스를 섭취했을 경우, 모든 전립선암의 발병위험을 약 23%까지 감소시킬 수 있다고 발표했다.

이들의 연구를 종합해 볼 때, 전립선암 환자와 건강한 사람들의 식습관의 주요한 차이는 토마토의 섭취량에 있었다. 토마토 섭취는 혈중 라이코펜의 농도를 직접적으로 증가시켰고, 따라서 라이코펜이 토마토 성분들 가운데 전립선암의 예방에 효과가 있는 생리활성물질로 추정되고 있다. 그러나 이들의 연구를 통해서 토마토 섭취가 어떤 기작을 통해 암 발병 위험을 감소시키는지에 관해서는 불분명하고 단지 토마토에는 항암 작용을 가지는 일부 식물성 화학 성분(phytochemicals)이 풍부하고 이 물질들이 각종 암 발병 위험을 낮추는데 주요한 역할을 할 것으로 짐작하고 있다.

이상의 대규모의 코호트 연구 결과에서는 토마토에 전립선암을 예방하는 활성 성분들이 있음을 암시해 주고 있으나, 환자군-대조군 연구(case-control study)에서는 다소 복잡한 결과를 보여주고 있다. 환자군-대조군 연구의 경우, 7건의 연구에서 토마토 섭취가 전립선암의 발병 위험을 30%까지 감소시켰고, 2건의 연구에서는 발병 위험을의 감소가 나타나긴 했으나 통계적인 유의성은 보이지 않았다. 그러나 8건의 연구에서는 다량의 토마토 식품을 섭취했음에도 전립선암 발병 위험을의 감소가 나타나지 않았다(8). 각 나라마다 전형적인 식품섭취와 조리법이 다르다는 점을 고려할 때, 토마토에 함유되어 있는 활성물질들은 조리법이나 함께 섭취하는 다른 식품성분들에 의해서도 크게 영향을 받을 것으로 사료된다.

본 총설의 목적은 토마토에 함유된 다양한 생리활성 물질들의 종류와 특성을 살펴보고, 현재까지 진행된 세포실험, 동물실험 그리고 임상실험을 통하여 전립선암과 관련된 라이코펜의 효능을 고찰해 보고자 한다.

## 토마토에 함유된 생리활성 물질들

Table 2는 토마토와 토마토 가공제품에 함유된 주요 생리활성 물질들의 함량을 나타낸다. 토마토는 항산화력과 항암 작용이 우수한 라이코펜의 주요 급원식품으로 미국인들의 경우, 약 80%의 라이코펜을 토마토나 토마토 가공식품들로부터 공급받는다(9). 카로티노이드(carotenoids)는 토마토에 존재하는 물질로 다량의 라이코펜 이외에도 카로티노이드 합성과정에서 라이코펜의 전구물질인 phytoene과 phytofluene이 함유되어 있다. Phytoene과 phytofluene은 모두 직쇄형의 polyisoprene 구조를 가지며,  $\beta$ -ionone ring이 없으므로 라이코펜과 마찬가지로 체내에서 비타민 A의 활성을 갖지 못한다. 라이코펜은 베타카로텐에 비해 이중결합이 두 개 더 존재하므로 매우 쉽게 산화되고, *in vitro* 항산화력 실험에서 대부분의 카로티노이드와 비타민 E에 비해 항산화력이 우수한 것으로 나타났다(10,11). 토마토에는 다량의 페놀물질들이 과피에 존재하며(12), 이들 가운데 플라본(flavone)류에 속하는 quercetin은 남성호르몬인 안드로겐 수용체(androren receptor)의 발현을 저지함으로써 전립선암의 예방에 효과가 있다고 알려져 있다(13,14). 토마토 가공제품 중 케첩에는 항염증 효과를 지닌 salicylic acid가 상당량 함유

**Table 2. Phytochemicals in tomato products with possible anti-cancer activities (mg/100 g)<sup>1)</sup>**

Phytochemical	Fresh/ canned tomato	Tomato sauce
Lycopene	3.02	15.9 <sup>2)</sup>
Phytoene	1.9 (canned)	3.0 <sup>3)</sup>
Phytofluene	0.8 (canned)	1.3
$\beta$ -carotene	0.2 (canned)	0.5
$\gamma$ -carotene	1.5 (canned)	3.2
zeta-carotene	0.2 (canned)	0.8
Neurosporene	1.1 (canned)	7.0
Cyclolycopene	0.1 (juice) <sup>4)</sup>	
Quercetin (free)	0.1~0.2	3.8~9.5 <sup>5)</sup>
Quercetin (conjugated)	1.2~21.5	10.9~61.4
Kaempferol (free)	0.1~0.3	0~0.6
Kaempferol (conjugated)	0.1~1.3	0.2~1.3
Naringenin	0.8~4.5 <sup>6)</sup>	2.5 <sup>7)</sup>
Chlorogenic acid	0.9~4.2	0.7
Caffeic acid	0.1~0.7	
<i>p</i> -coumaric acid	0.2~0.4	
Ferulic acid	0.1~0.2	
Ascorbic acid	5.0~14.0	
$\alpha$ -tocopherol	0.5	
Salicylates		0.94~2.5 <sup>8)</sup>
Tomatine	0.5 <sup>9)</sup>	

<sup>1)</sup>Values vary widely by variety, harvest time, method of product production. Values are rough estimates.

<sup>2)</sup>USDA-NCC Carotenoid Database for U.S. Foods-1998.

<sup>3)</sup>Beecher GR. PSEBM 218: 98-100 (1998).

<sup>4)</sup>Paetau I et al. *Am J Clin Nutr* 68: 1187-95 (1998).

<sup>5)</sup>Stewart AJ et al. *J Agric Food Chem* 48: 2663-9 (2000).

<sup>6)</sup>Raffo A et al. *J Agric Food Chem* 50: 6550-6 (2002).

<sup>7)</sup>Bagianesi R et al. *J Nutr* 132: 1349-52 (2002).

<sup>8)</sup>Swain AR et al. *J Amer Dietetic Assoc* 85: 950-60 (1985).

<sup>9)</sup>Friedman M. *J Agric Food Chem* 50: 5751-80 (2002).

되어 있다(15). 토마토에만 유일하게 존재하는 물질로는 토마틴(tomatine)과 디하이드로토마틴(dehydrotomatine)을 들 수 있다. 토마틴은 녹색 토마토에 다량 존재하고, 플럼 토마토(plum tomato)에도 소량 들어있다. 그러나 이 물질은 콜레스테롤과 매우 강하게 결합하여 복합체를 이루고 있어 체내 흡수 정도가 매우 낮다. 토마틴은 토마토의 잎과 성숙된 토마토 과실을 식물 박테리아와 곤충의 공격으로부터 보호하는 역할을 한다. 또한 인체 박테리아의 항생물질로도 작용한다. 척추동물에서는 항염증 효과를 보이며 사이토카인(cytokines)을 유도하고, 인체 암세포에 대한 다약제 내성(multidrug resistance)을 억제함으로써 항암 화학요법에도 효과가 있는 것으로 보고되고 있다(12).

이상에서 살펴본 바와 같이 토마토와 토마토 가공식품에는 다양한 생리활성 물질들이 존재하고 이들 각각의 물질들이 전립선암의 예방과 조절에 어떤 역할을 하는지, 또한 이들 물질들 간의 상승작용(synergy effects) 등에 관해서는 더 많은 연구가 필요하다.

### 세포실험을 통해 살펴 본 라이코펜의 항암효과

라이코펜이 지닌 항암 기전을 이해하기 위한 연구가 각종 암세포주들(cancer cell lines)을 이용하여 이루어지고 있다. 이들 암세포주들은 거의 인체 종양세포들로부터 분화되었고, 현재까지 진행되었던 세포실험에서는 라이코펜을 이용하여 암세포의 성장을 억제하려는 방향으로 연구가 진행되고 있다.

전립선암의 경우, 남성호르몬에 민감한 LNCaP 세포가 가장 많이 이용되며, 호르몬에 민감하지 않은 DU-145세포, 그리고 PC-3 세포들도 널리 이용되고 있다. 이들 세포의 구별은 중요한데 이는 보통 전립선암이 호르몬에 민감한 세포들(LNCaP)로부터 시작되고 androgen ablation을 통하여 감소되거나 제거될 수 있기 때문이다. 그러나 호르몬에 민감한 세포들은 시간이 지남에 따라 호르몬에 민감하지 않은 세포들(DU-145, PC-3)로 전환되거나 이들 세포들의 활성이 우세해진다. 호르몬에 민감하지 않은 종양들의 대부분 metastasize되거나 mortality를 유도한다(16).

라이코펜의 용해도 역시 세포실험 때 고려해야 할 사항이다. 라이코펜은 소수성이 매우 강한 물질로 수용성(aqueous) 세포배지에 사용할 때 잘 녹지 않아 매우 문제시 된다. 세포 배지에서의 라이코펜의 안정성을 증가시키기 위해 tetrahydrofuran, DMSO 혹은 지질 마이셀(lipid micelles)과 같은 전달물질이 이용되고 있다.

세포실험에서의 또 하나의 문제점을 지적한다면, 대부분의 실험에서 세포배지에서의 라이코펜의 농도는 보고하고 있으나, 세포주에 따라 라이코펜을 받아들이는 정도에 차이가 있을 것으로 예상되는 라이코펜의 세포 내 농축 농도에 대해서는 전혀 보고하지 않고 있다는 것이다. 라이코펜은

공기, 빛 그리고 배양온도(37°C)에서 매우 빠르게 산화되어 각종 산화물질들로 전환된다. 따라서, 실제 암세포에 성장을 억제하는 물질이 라이코펜인지 혹은 라이코펜의 산화물질인지에 대한 규명이 필요하다(17).

현재까지 다양한 암세포에서의 라이코펜의 효과가 보고되었다. 1 μM 이상의 라이코펜 처리가 유방암, 폐암 그리고 자궁내막 암세포의 성장을 감소시켰다(10). 또한 1 μM과 5 μM 수용성 라이코펜은 전립선암세포의 성장을 저지시켰고(18), 세포 생존수의 감소는 세포자가사멸(apoptosis)에 의한 것으로 보고되고 있다(19). Hwang과 Bowen의 연구(20)에 의하면, 라이코펜을 세포 배지에서 48시간 배양하는 동안 약 60%의 라이코펜의 손실이 관찰되었으며, 손실된 라이코펜은 산화물질로 전환된 것으로 사료된다. 실제 전립선암세포 증식에 있어서 라이코펜과 이의 산화물의 효과를 비교한 결과, 라이코펜 산화물이 라이코펜에 비해 인체 섬유아 세포(human fibroblast cells)와 백혈병 세포(leukemia cells)의 생존율과 세포자가사멸에 효과적인 것으로 보고되고 있다(21,22). Khachik 등(23)은 극도로 산화된 라이코펜에서 다수의 산화물질들을 확인했다. 라이코펜은 농도와 산소 부분압(oxygen partial pressure)에 따라 항산화제 혹은 산화촉진물질로 작용한다. 고농도 그리고 높은 산소 부분압에서 라이코펜은 산화촉진물질로 작용함이 확인되었다(24,25). CV1-P 원숭이 신장 섬유아세포(kidney fibroblasts)에서 라이코펜(20 pmoles/10<sup>6</sup> cells)은 DNA에 손상을 주는 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)을 8-hydroxydeoxyguanosine(8-OHdG)으로 측정된 결과 산화에 의한 DNA 손상 물질을 77%까지 감소시켰다(26).

라이코펜의 작용기전에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다. 라이코펜은 유방암 세포와 자궁 내막암 세포에서 cyclin D와 cyclin-dependent kinases 2(cdk2) 활성을 감소시킴으로써 세포 생존과 세포주기 진행에 영향을 주는 것으로 사료된다(27). 또한 세포 배지에 존재하는 phytoene과 phytofluene 역시 라이코펜과 강한 상승작용을 나타낼 것으로 예측된다. 유전자 발현에 관여하는 라이코펜의 직접, 간접적인 작용에 대한 증거로는 라이코펜(3~7 μM)은 농도차에 따라 세포들 사이의 gap-junction의 형성에 있어 주요한 역할을 하는 단백질인 connexin 43의 발현과 전사를 촉진하는 것으로 알려져 있다. 라이코펜은 구강종양세포에서 세포 간 연락을 증가시켜 세포증식을 감소시킨다(28). 이들 연구들은 라이코펜 혹은 라이코펜의 산화물질이 낮은 농도에서 유전자 발현에서 보여진 것처럼 직접적으로 혹은 산화 의존성 세포들의 신호전달을 통하여 항산화 효과를 나타낸다는 것을 의미한다. 위의 세포주들에서 quercetin도 라이코펜보다 높은 농도에서 증식억제 활성을 지닌 것으로 나타났다(29).

### 동물 실험에서 관찰된 라이코펜의 항암효과

몇몇 동물실험에서 라이코펜의 항암 효능이 입증되었다.

라이코펜은 햄스터(hamster)에서 7,12-dimethylbenz(a)anthracene(DMBA)에 의해 유도된 볼 주머니(cheek pouches) 암(30)과 쥐에서 N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine(MNNG)에 의해 유도된 위암(31)을 완전히 억제하였다. 이 두 연구들을 통해 라이코펜의 섭취가 지방과 glutathione 의 존성 산화 물질을 감소시키고, 간에서 간 대사(hepatic bio-transformation) 효소활성을 크게 향상시킴이 입증되었다(32,33). 암의 개시 기간 동안 라이코펜을 섭취시킨 쥐에서 azoxymethane(AOM)으로부터 유도된 대장암의 지표물질인 aberrant crypt foci(ACF)가 라이코펜 농도에 따라 감소되었다(34). 장관을 통해 라이코펜을 공급받은 쥐들에서도 역시 ACF의 감소가 나타났다(35). 그러나 식수와 함께 라이코펜을 공급 받았던 생쥐의 경우, 1,2-dimethylhydrazine(DMH)에 의해 유도된 ACF의 감소는 보이지 않았으나, oxycarotenoids인 fucoxanthin과 lutein에서는 DMH에 의해 유도된 ACF의 감소가 나타났다(36).

현재까지 발표된 동물 실험들을 종합해 볼 때, 3건의 간암(liver cancer) 연구 중 1건(37-39), 4건의 폐암(lung cancer) 실험 중 2건(40-43)과 3건의 유암(mammary cancer) 실험 중 2건(44-46) 그리고 2건의 방광암(bladder cancer) 실험 가운데 1건(47)에서 토마토 혹은 토마토 가공식품이 효과를 보였다(48). 2건의 전립선암 실험에서는 라이코펜이 전혀 효과를 나타내지 않았다(39,49). 결론적으로 볼 때, 실험동물을 통한 라이코펜의 일관성 있는 결과를 얻지는 못했지만, 지금까지의 결과들을 바탕으로 볼 때, 라이코펜이 동물 모델에서 암의 예방과 억제에 어느 정도 효과가 있는 것으로 사료된다. 그러나 실제로 항암 실험에 이용되고 있는 설치류의 경우, 카로티노이드 연구 대상으로는 그다지 바람직하지 못한 모델이다. 왜냐하면 인간은 다양한 종류의 카로티노이드를 체내에 축적할 수 있지만 설치류의 체내에서는 카로티노이드를 축적할 수 없기 때문이다(50,51). 따라서 라이코펜의 항암효과에 대한 설치류의 동물실험결과에서 기대했던 만큼의 충분한 항암 효과는 얻을 수 없었으나, 약간의 항암효과는 있는 것으로 사료된다.

### 임상 실험에서 나타난 토마토와 라이코펜의 항암효과

체내에서의 토마토 성분들이 지닌 항산화효과를 측정하기 위해 토마토 가공품을 이용한 몇몇의 인체실험이 현재까지 수행되었다. 1일 7~16.5 mg의 토마토 퓨레(puree) 섭취는 DNA 나선 파괴(strand-breaks)에 대한 백혈구 DNA의 저항성을 30~50% 증가시켰고, 백혈구 라이코펜 함량과 DNA 나선 파괴 정도는 반비례 관계를 보였다(52,53). 하루 75 mg의 phytoene과 phytofluene을 포함한 라이코펜을 일주일간 섭취시킨 결과, 혈청에서의 지방 과산화물과 단백질 산화물질, 백혈구에서의 DNA 손상물질을 감소시켰으며,

DNA 손상에 대한 방어 정도는 다양한 토마토 가공식품에서 비슷하게 나타났다(54).

Paetau 등(55)은 하루 75 mg의 라이코펜을 토마토주스, 토마토 올레오레진(oleoresin), 그리고 라이코펜 beadlets 형태로 복합(cross-over) 설계에 의해 4주 동안 섭취시킨 후, 혈중 라이코펜과 카로티노이드의 양을 측정하였다. 이들 물질에는 1일 섭취량을 기준으로, phytoene(2.5~5.8 mg), phytofluene(3.7~5.1 mg), 그리고 라이코펜 산화물질인 2,6-cyclolycopene(0.3~0.5 mg)이 함유되어 있었다. 실험 후 혈중 라이코펜을 분석한 결과, 토마토주스에서 0.75  $\mu$ M, 토마토 올레오레진과 라이코펜 beadlets에서 모두 0.83  $\mu$ M로 나타났다. 토마토주스 섭취 후 phytoene은 0.29  $\mu$ M, phytofluene은 0.72  $\mu$ M 그리고 cyclolycopene은 0.39  $\mu$ M까지 증가했다. 라이코펜 beadlets 섭취군에서는 phytoene, phytofluene 그리고 cyclolycopene의 증가가 매우 소량 감지되었다. 특별히 주목할 것은 토마토 가공식품의 섭취는 혈중 라이코펜 함량을 증가시켰을 뿐 아니라, phytoene, phytofluene 그리고 라이코펜의 산화물질의 양까지 증가시켰다는 점이다.

그 외의 연구들에서도 라이코펜 섭취를 통한 유방조직에서의 cyclolycopene의 축적(56), 전립선 조직(57,58)에서의 라이코펜의 축적이 관찰되었다. 우리가 주목해야 할 사실은 이들 실험에서 혈중 라이코펜 농도는 1  $\mu$ M을 초과하지 않았으며, 이 농도에서도 라이코펜이 전립선암 세포주의 성장을 저지하였다는 점이다.

전립선암 환자들을 대상으로 라이코펜과 토마토소스 섭취에 의한 전립선암의 치료와 조절에 관한 효과를 알아보기 위한 2개의 소규모 임상실험이 진행되었다. Kucuk 등(59)은 수술이 예정된 전립선암 환자 33명을 두 그룹으로 나눠 한 그룹에겐 라이코펜 보충제를 매일 2회 15 mg씩 복용케 하고, 또 다른 그룹은 일상 식이만을 섭취시키면서 3주 후에 암세포를 비교하였다. 그 결과 암세포가 전립선을 넘지 않고, 전립선 안에 억제된 경우가 라이코펜 그룹은 21명중 14명이었으나, 비교 그룹은 11명중 3명에 불과함을 관찰했다. 또 하나의 두드러진 차이는 라이코펜 그룹은 전립선암 세포의 활동 강도를 나타내는 전립선특이항원(prostate specific antigen, PSA)이 20% 가량 줄어든 반면, 비교그룹에서는 전혀 변화가 없었다. 이밖에도 라이코펜 그룹에서는 비정상 전암(pre-cancerous) 세포들의 모양이 보다 정상에 가깝게 변해 있었다. Kucuk 등의 실험을 통해 라이코펜은 세포의 생성-소멸 주기를 조절하는 분자를 변화시킴으로써 전립선의 전암세포와 암세포의 자연소멸을 유도하는 것으로 추정된다. 또한 라이코펜은 통제능력을 잃고 무한 증식하는 암세포를 정상적인 수명을 지닌 세포로 전환시키는 작용을 하는 것으로 생각된다. 이 연구에서 Kucuk 등은 라이코펜의 급원으로 이스라엘의 Lyco Red 식품회사에서 생산, 판매하는 Lyco-O-Mato 캡슐을 사용하였다. 이 캡슐에 함유된 라이코펜의

양은 토마토 0.45 kg에 해당한다. 신선한 토마토에 함유된 라이코펜은 체내 흡수가 어렵기 때문에 혈중 라이코펜을 이 실험에서 나온 수치(0.44 μM)까지 높이려면 신선한 토마토를 0.9~1.35 kg 정도를 먹어야 한다는 결론이다. 따라서 과량의 라이코펜을 효율적으로 공급받기 위해서는 적절한 배개체가 필요하다.

우리 연구팀에서 수행된 또 다른 임상실험(60)에 관해 살펴보면, 수술 전의 전립선암 환자 32명을 대상으로 토마토소스(3/4 cup)를 이용하여 만든 파스타(pasta)를 매일 3주 동안 섭취시켰다. 3주 후 라이코펜 농도를 측정된 결과, 혈액과 전립선 조직에서 라이코펜 농도가 실험 전 초기농도의 각각 2배, 3배에 해당하는 1.26 μM과 0.82 μM까지 증가하였다. 이와 같은 고농도의 라이코펜이 조직에 잘 침착될 수 있는 것은 토마토소스 파스타에 함유된 충분한 양의 지방이 라이코펜의 흡수를 도왔기 때문으로 사료된다. 또한 전립선세포와 백혈구에서 산화에 의한 DNA 손상물질(8-OHdG/2' deoxoguanosine, 2-dG)의 감소가 관찰되었으며 이는 토마토소스에 함유된 활성물질들은 항산화제로 작용했음을 보여준다.

Table 3은 위에서 언급했던 두 임상실험 결과(59,60)를 비교한 것이다. 두 연구 모두 전립선 특이항원의 농도가 감소했고, 전립선의 surgical margin에서의 암의 전이에 따른 차이는 라이코펜 공급에 따른 것으로 보여지며 전립선 특이항원 농도의 감소와 상관성이 있다. 전립선 상피 내 종양(prostate intraepithelial neoplasia, PIN)의 감소는 전립선암 예방에 있어서의 라이코펜의 역할을 잘 설명해 주고있다. 그러나 암세

포에서 사멸세포(apoptotic cell)의 비율이 토마토소스 섭취 후에 증가하였다. 세포 자가사멸의 증가로 인한 세포 생존률의 감소는 세포배양 실험과 상관성이 있게 나타났다. 산화된 DNA는 사멸세포 수로 측정된 세포 예정사(programmed cell death)를 유도시키므로 이들 결과는 모순적이라 할 수 있다. 그러나 대부분의 산화된 DNA와 증가된 암세포의 사망률은 나머지 세포를 대상으로 염색에 의해 검출되는 8-OHdG의 양을 낮출 것으로 사료된다. 이것은 라이코펜, 심지어 산화된 라이코펜인 cyclolycopene의 산화촉진제로서의 효과를 암시한다. Cyclolycopene이 산화촉진제로 작용할지, 그리고 이 물질이 전립선 조직에 축적될지에 대해서는 아직까지 명확히 알려져 있지 않다. 라이코펜을 섭취한 환자의 전립선에 connexin 43의 발현이 증가하는 경향은 세포실험과 일관되며, 이것은 산화환원전위나 그 외 다른 직접적인 기전을 통한 세포신호 전달체계를 변화시키는 라이코펜의 유전자조절을 암시한다.

결론적으로, 세포실험, 동물실험 그리고 임상실험의 결과들을 종합해 볼 때, 토마토와 라이코펜의 항암활성을 입증할 만한 충분한 증거들이 있다. 하지만 이들 효과가 라이코펜에 근거하는지, 라이코펜의 산화물질 혹은 라이코펜의 카로티노이드 전구물질들인 phytoene과 phytofluene의 상승효과에 의한 것인지는 아직까지 보고된 바 없다. 암의 예방과 조절과 관련하여 토마토 가공식품에 함유된 항산화/항염증 물질인 페놀물질, 특히 quercetin, salicylates, 그리고 tomatine에 관한 좀 더 많은 연구가 필요하다. 지금까지의 연구들은 암세포를 죽이거나 전립선암 환자들의 병리학적인 현상의 증가

**Table 3. Effect of lycopene or tomato sauce supplementation on intermediate endpoints of carcinogenesis** (means)

Kucuk et al. (59)	Placebo	Lycopene	p value
Number of subjects	15	11	
No cancer at surgical margins <sup>1)</sup>	18%	73%	0.02
Tumors <4 mL	45%	84%	0.22
High grade PIN <sup>2)</sup>	100%	67%	0.05
Change in plasma PSA <sup>3)</sup>	14% ↑	18% ↓	NS
Connexin 43 expression	0.25 abs	0.83 abs	0.13
Plasma lycopene (after) μM	0.33	0.44	0.15
Prostate lycopene (after) nmol/g	0.36	0.53	0.02
Bowen et al. (60)	Before tomato sauce	After tomato sauce	p value
Number of subjects	24-30	0.48	0.0006
Leukocyte 8-OHdG/2-dG × 10 <sup>5</sup> <sup>4)</sup>	0.61	0.76	
Prostate 8-OHdG/2-dG × 10 <sup>5</sup> <sup>5)</sup>		1.06	0.03
Reference Group prostate 8-OHdG	22.1%	13.2%	0.005
Cancer cell nuclei 8-OHdG, OD <sup>6)</sup>	0.8%	2.7%	0.01
Carcinoma apoptotic index	10.9	8.7	0.001
Serum PSA ng/mL	0.64	1.26	0.0001
Serum lycopene M	0.28	0.82	0.001
Prostate lycopene nmol/g			

<sup>1)</sup>Cancer at the surgical margins is more likely to lead to mortality.

<sup>2)</sup>PIN = Prostatic intraepithelial neoplasia, thought to be a precancerous lesion.

<sup>3)</sup>PSA = Prostate specific antigen, a protein biomarker of prostate cancer.

<sup>4)</sup>8-OHdG/2-dG × 10<sup>5</sup> = Is the ratio of the DNA oxidized nucleic acid 8-OHdG to its unoxidized nucleic acid, dG.

<sup>5)</sup>A reference prostatectomy group (n = 7) who did not participate in the study.

<sup>6)</sup>Staining optical density (OD) of cancer cell nuclei using a monoclonal antibody of 8-OHdG.

와 발암과정을 보여줌으로써, 암의 조절과 관련하여 라이코펜의 가능성 있는 역할들을 보여주고 있다. 또한 역학조사에 따르면 진행 전립선암(advanced prostate cancer)의 전이를 경감시키는 충분한 결과들이 있다. 토마토 가공식품과 라이코펜의 섭취와 전립선암의 치료와의 상호관계에 대한 좀 더 많은 연구와 이해가 요구된다. 왜냐하면 혈청 전립선특이항원 농도가 높거나 전립선암으로 판정받은 많은 사람들은 이미 라이코펜 섭취를 하고 있거나 토마토 가공식품들을 더 많이 섭취하고 있는 실정이기 때문이다.

## 요 약

토마토에는 라이코펜과 quercetin, phytoene, phytofluene, cyclolycopene, salicylates 그리고 tomatine과 같은 다양한 생리활성 물질들이 함유되어 있으며, 이들은 라이코펜과 함께 항암작용에 관여하는 것으로 사료된다. 생리적 농도에서 라이코펜은 세포주기의 정지(arrest)와 세포 자가사멸을 통한 암세포의 생존률을 감소시키고, 사이클린을 조절하며, 세포 간의 연락체계를 증가시키는 것으로 보고되고 있다. 라이코펜은 산화에 민감하여 매우 쉽게 산화물질을 만든다. 토마토 제품의 섭취는 혈중 phytoene, phytofluene 그리고 라이코펜 산화물질인 cyclolycopene의 농도를 유의적으로 증가시켰다. 또한 토마토나 토마토 제품을 통한 라이코펜의 섭취는 혈중 라이코펜의 농도를 최고 1.26  $\mu\text{M}$ 까지 증가시켰다. 다양한 암 부위(cancer sites)를 통한 19건의 동물실험결과, 10건의 실험에서 라이코펜이 효과가 입증되었고, 7건의 실험에서는 통계적인 유의성이 밝혀지지 않았고, 2건의 전립선암 실험에서는 억제효과를 보이지 않았다. 임상실험에서 라이코펜 섭취와 토마토 제품섭취군 모두 백혈구와 전립선에서의 DNA 산화물질을 감소시킴을 확인하였다. 라이코펜은 암화과정을 방해하는 생리활성 물질로 밝혀졌으나 phytoene, phytofluene 그리고 cyclolycopene의 역할에 관해서는 아직 밝혀져 있지 않다. 따라서 라이코펜과 토마토에 함유되어 있는 다른 식물성 화학성분들(phytochemicals) 간의 상호작용에 관해서는 좀 더 구체적이고 신뢰성 있는 연구가 필요하다.

## 문 헌

- Kalish LA, McDougal WS, McKinlay JB. 1995. Family history and the risk of prostate cancer. *Urology* 56: 803-806.
- American Institute of Cancer Research. 1997. *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: A Global Perspective*. Banta Book Group, Manasha, WI.
- National Cancer Institute (US). 1999. Prostate cancer trends 1973-1995. NIH Publ No. 99-9543; SEER Monograph. Bethesda, MD: National Cancer Institute. p 1-56.
- Burks D, Littleton R. 1992. The epidemiology of prostate cancer in black men. *Henry Ford Hosp Med J* 40: 89-92.
- Angwafo FF. 1998. Migration and prostate cancer: an international perspective. *J Natl Med Assoc* 90: S720-S723.
- Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. 1995. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 87: 1767-1776.
- Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. 2002. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 94: 391-398.
- Arab L, Steck-Scott S, Bowen P. 2001. Participation of lycopene and beta-carotene in carcinogenesis: defenders, aggressors, or passive bystanders? *Epidemiol Rev* 23: 211-230.
- Rock CL, Flatt SW, Wright FA. 1997. Responsiveness of carotenoids to high vegetable diet intervention designed to prevent breast cancer recurrence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 6: 617-623.
- Di Mascio P, Kaiser S, Sies H. 1989. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch Biochem Soc Trans* 24: 1023-1027.
- Pannala AS, Rice-Evans C, Sampson J, Singh S. 1998. Interaction of peroxynitrite with carotenoids and tocopherols within low density lipoprotein. *FEBS Letters* 423: 297-301.
- Friedman M. 2002. Tomato glycoalkaloids: role in the plant and in the diet. *J Agric Food Chem* 50: 5751-5760.
- Culig Z, Klocker H, Bartsch G, Hobisch A. 2002. Androgen receptors in prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 9: 155-170.
- Xing N, Chen Y, Mitchell SH, Young CV. 2001. Quercetin inhibits the expression and function of the androgen receptor in LNCap prostate cancer cells. *Carcinogenesis* 22: 409-414.
- Swain AR, Dutton SP, Truswell AS. 1985. Salicylates in foods. *J Amer Diet Assoc* 85: 950-960.
- Navarro D, Luzardo OP, Fernandez L, Chesa N, Diaz-Chico BN. 2002. Transition to androgen-independence in prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 81: 191-201.
- Williams AW, Boileau TWM, Clinton SK, Erdman JW. 2000.  $\beta$ -Carotene stability and uptake by prostate cancer cells are dependent on delivery vehicle. *Nutr Cancer* 36: 185-190.
- Levy J, Bosin E, Feldman B, Giat Y, Miinster A, Danilenko M, Sharoni Y. 1995. Lycopene is a more potent inhibitor of human cell proliferation than either  $\alpha$ -carotene or  $\beta$ -carotene. *Nutr Cancer* 24: 257-266.
- Kotake-Nara E, Kushiro M, Zhang H, Sugawara T, Myashita K, Nagao A. 2001. Carotenoids affect proliferation of human prostate cancer cells. *J Nutr* 131: 3303-3306.
- Hwang E, Bowen PE. 2003. Growth inhibition, cell-cycle arrest and apoptosis in LNCaP human prostate cancer cells by tomato paste extracts lycopene. *J Nutr* In press.
- Yeh SL, Hu ML. 2001. Induction of oxidative DNA damage in human foreskin fibroblast Hs68 cells by oxidized carotene and lycopene. *Free Rad Res* 35: 203-213.
- Nara E, Hayashi H, Kotake M, Miyashita K, Nagao A. 2001. Acyclic carotenoids and their oxidation mixtures inhibit the growth of HL-60 human promyelocytic leukemia cells. *Nutr Cancer* 39: 273-283.
- Khachik F, Steck A, Niggli UA, Pfander H. 1998. Partial synthesis and structural elucidation of the oxidative metabolites of lycopene identified in tomato paste, tomato juice and human serum. *J Agric Food Chem* 46: 4874-4884.
- Palozza P. 1998. Prooxidant actions of carotenoids in biologic systems. *Nutr Rev* 56: 257-265.
- Lowe GM, Booth LA, Young AJ, Cilton RF. 1999. Lycopene and  $\beta$ -carotene protect against oxidative damage in HT29 cells at low concentrations but rapidly lose this capacity

- at higher doses. *Free Rad Res* 30: 141-151.
26. Matos HR, Di Mascio P, Medeiros HG. 2000. Protective effect of lycopene on lipid peroxidation and oxidative DNA damage in cell culture. *Arch Biochem Biophys* 383: 56-59.
  27. Nahum A, Hirsch K, Danilenko M, Watts CKW, Prall OWJ, Levy J, Sharoni Y. 2001. Lycopene inhibition of cell cycle progression in breast and endometrial cancer cells is associated with reduction in cyclin D levels and retention of p27Kip1 in the cyclin E cdk2 complexes. *Oncogene* 20: 3428-3436.
  28. Livny O, Kaplan I, Reifen R, Polak-Charcon S, Mader Z, Schwartz B. 2002. Lycopene inhibits proliferation and enhances gap-junction communication of KB-1 human oral tumor cells. *J Nutr* 132: 3754-3759.
  29. Knowles LM, Zigrossi DA, Tauber RA, Hightower C, Milner JA. 2000. Flavonoids suppress androgen-independent human prostate tumor proliferation. *Nutr Cancer* 38: 116-122.
  30. Bhuvanewari V, Velmurugan B, Balsenthil S, Ramachandran CR, Nagini S. 2001. Chemopreventive efficacy of lycopene on 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced hamster buccal pouch carcinogenesis. *Fitoterapia* 72: 865-874.
  31. Velmurugan B, Bhuvanewari V, Burra UK, Nagini S. 2002. Prevention of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine and saturated sodium chloride-induced gastric carcinogenesis in Wistar rats by lycopene. *Eur J Cancer Prev* 11: 19-26.
  32. Bhuvanewari V, Velmurugan B, Nagini S. 2002. Induction of glutathione-dependent hepatic biotransformation enzymes by lycopene in the hamster cheek pouch carcinogenesis model. *J Biochem Mol Biol Biophys* 6: 257-260.
  33. Velmurugan B, Bhuvanewari V, Nagini S. 2002. Antiperoxidative effects of lycopene during N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced gastric carcinogenesis. *Fitoterapia* 73: 604-611.
  34. Wargovich MJ, Jimenez A, McKee K, Steele VE, Velasco M, Woods J, Rice R, Gray K, Kelloff GJ. 2000. Efficacy of potential chemopreventive agents on rat colon aberrant crypt formation and progression. *Carcinogenesis* 21: 1149-1155.
  35. Narisaws T, Fukaura Y, Hasebe M, Ito M, Aizawa R, Murakoshi M, Uemura SH, Khachik F, Nishino H. 1996. Inhibitory effects of natural carotenoids,  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lycopene and lutein, on colonic aberrant crypt foci formation in rats. *Cancer Letters* 107: 137-142.
  36. Kim JM, Araki S, Kim DJ, Park CB, Takasuka N, Baba-Toriyama H, Ota T, Nir Z, Khachik F, Shimidzu N, Tanaka Y, Osawa T, Uraji T, Murakoshi M, Nishino H, Tsuda H. 1998. Chemopreventive effects of carotenoids and curcumins on mouse colon carcinogenesis after 1,2-dimethylhydrazine initiation. *Carcinogenesis* 19: 81-85.
  37. Watanabe S, Kitade Y, Masaki T, Nishioka M, Satoh M, Satoh K, Nishino H. 2001. Effects of lycopene and Shosako-to on heptaocarcinogenesis in a rat model of spontaneous liver cancer. *Nutr Cancer* 39: 96-101.
  38. Gradelet S, LeBon AM, Berges R, Suschetet M, Astorg P. 1998. Dietary carotenoids inhibit aflatoxin B1-induced liver preneoplastic foci and DNA damage in the rat: role of the modulation of aflatoxin B1 metabolism. *Carcinogenesis* 19: 403-411.
  39. Astorg P, Gradelet S, Berges R, Suschetet M. 1997. Dietary lycopene decreases the initiation of liver preneoplastic foci by diethylnitrosamine in the rat. *Nutr Cancer* 29: 60-68.
  40. Kim DJ, Takasuka N, Nishino H, Tsuda H. 2000. Chemoprevention of lung cancer by lycopene. *Biofactors* 13: 95-102.
  41. Hecht SS, Kenny PM, Wang M, Trushin N, Agarwal S, Rao AV, Upadhyaya P. 1999. Evaluation of butylated hydroxyanisole, myo-inositol, curcumin, esculetin, resveratrol and lycopene as inhibitors of benzo(a)pyrene plus 4-(methylnitrosamino)-1-1(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis in A/J mice. *Cancer Lett* 137: 123-130.
  42. Kim DJ, Takasuka N, Kim JM, Sekine K, Ota T, Asamoto M, Murakoshi M, Nishino H, Nir Z, Tsuda H. 1997. Chemoprevention by lycopene of mouse lung neoplasia after combined initiation treatment with DEN, NMU and DMH. *Cancer Lett* 120: 15-22.
  43. Guttenplan JB, Chen M, Koinska W, Thompson S, Zhao Z, Cohen LA. 2001. Effects of a lycopene-rich diet on spontaneous and benzo(a)pyrene-induced mutagenesis in prostate, colon and lungs of the lacZ mouse. *Cancer Lett* 163: 1-6.
  44. Cohen LA, Zhao Z, Pittman B, Khachik F. 1999. Effect of dietary lycopene on N-nethylnitrosourea-induced mammary tumorigenesis. *Nutr Cancer* 34: 153-159.
  45. Sharoni Y, Giron E, Rise M, Levy J. 1997. Effects of lycopene-enriched tomato oleoresin on 7,12-dimethyl-benz(a)anthracene-induced rat mammary tumors. *Cancer Detect Prev* 21: 118-123.
  46. Nagasawa H, Mitamura T, Sakamoto S, Yamamoto K. 1995. Effects of lycopene on spontaneous mammary tumour development of SHN virgin mice. *Anticancer Res* 15: 1173-1178.
  47. Okajima E, Ozono S, Endo T, Majima T, Tsutsumi M, Fukuda T, Akai H, Denda A, Hirao Y, Okajima E, Nishino H, Nir Z, Konishi Y. 1997. Chemopreventive efficacy of piroxicam administered alone or in combination with lycopene and beta-carotene on the development of rat urinary bladder carcinoma after N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine treatment. *Jpn J Cancer Res* 88: 543-552.
  48. Okajima E, Tsutsumi M, Osono S, Akai H, Denda A, Nishino H, Oshima S, Sakamoto H, Konishi Y. 1998. Inhibitory effect of tomato juice on rat urinary bladder carcinogenesis after N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine initiation. *Jpn J Cancer Res* 89: 22-26.
  49. Imaida K, Tamano S, Kato K, Ikeda Y, Asamoto M, Takahashi S, Nir Z, Murakoshi M, Nishino H, Shirai T. 2001. Lack of chemopreventive effects of lycopene and curcumin on experimental rat prostate carcinogenesis. *Carcinogenesis* 22: 467-472.
  50. Slifka KA, Bowen PE, Stacewicz-Sapuntzakis M, Cirssey SD. 1999. A survey of serum and dietary carotenoids in captive wild animals. *J Nutr* 129: 380-390.
  51. Boileau TWM, Clinton SK, Erdman JW. 2000. Tissue lycopene concentrations and isomer patterns are affected by androgen status and dietary lycopene concentration in male F344 rats. *J Nutr* 130: 1613-1618.
  52. Porrini M, Riso P. 2000. Lymphocyte lycopene concentration and DNA protection from oxidative damage is increased in women after a short period of tomato supplementation. *J Nutr* 130: 189-192.
  53. Riso P, Pinder A, Santangelo A, Porrini M. 1999. Does tomato consumption effectively increase the resistance of lymphocyte DNA to oxidative damage? *Am J Clin Nutr* 69: 712-718.
  54. Rao AV, Agarwal S. 1998. Bioavailability and *in vivo* antioxidant properties of lycopene from tomato products and their possible role in the prevention of cancer. *Nutri Cancer* 31: 199-203.
  55. Paetau I, Khachik F, Brown ED, Beecher GR, Kramer TR, Chittams J, Clevidence BA. 1998. Chronic ingestion of lycopene-rich tomato juice or lycopene supplements sig-

- nificantly increases plasma concentrations of lycopene and related tomato carotenoids in humans. *Am J Clin Nutr* 68: 1187-1195.
56. Chen G, Djuric Z. 2002. Detection of 2,6-cyclolycopene-1,5 diol in breast nipple aspirate fluids and plasma: a potential marker of oxidative stress. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11: 1592-1596.
57. Diwadlkar-Navsariwala V, Gustin DM, Rodvold KA, Sosman JA, Stacewicz-Sapuntzakis M, Murray JL, Tiller PA, Bowen PE. 2001. Single dose pharmacokinetics of tomato-based lycopene in healthy men. *FASEB J* 15: A297.
58. Diwadlkar-Navsariwala V, Novotny JA, Gustin DM, Sosman JA, Stacewicz-Sapuntzakis M, Murray JL, Tiller PA, Bowen PE. 2000. Compartmental analysis of the dynamics of lycopene metabolism in healthy men. *FASEB J* 16: A603.
59. Kucuk O, Sarkar FH, Sakr W, Djuric Z, Pollak MN, Khachik F, Li YW, Banerjee M, Grignon D, Bertram JS, Crissman JD, Pontes EJ, Wood DP. 2001. Phase II randomized clinical trial of lycopene supplementation before radical prostatectomy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10: 861-868.
60. Chen L, Stacewicz-Sapuntzakis M, Duncan C, Sharifi R, Ghosh L, van Breemen R, Ashton D, Bowen PE. 2001. Oxidative DNA damage in prostate cancer patients consuming tomato sauce-based entrees as a whole-food intervention. *J Natl Cancer Inst* 93: 1872-1879.

(2003년 9월 3일 접수; 2003년 11월 17일 채택)