

비타민, 폐놀성 화합물 및 식이요법에 의한 화학적 암예방

이기원^{1,*}, 이형주², 이창용³

¹서울대학교 약학대학 종합약학연구소

²서울대학교 식품공학과

³코넬대학교 식품공학과

I. 서론

지난 30년 넘게, 많은 암 연구자들은 바른 생활습관 및 환경오염을 피함으로써 암의 예방이 가능하다고 주장해왔다. 1997년에 세계 암 연구 기금과 미국 암 연구 기구의 전문가들은 암은 예방할 수 있는 질환이고, 암의 위험을 줄이는 가장 효과적인 방법은 담배를 피하고 직업적이고 다른 환경적 발암물질에의 노출을 최대한 줄이고 적당한 음식을 먹는 것이다 라고 과학적 의견 일치를 보았다. 이 요인들 중에서 세계 전체의 암의 35%가 알맞은 식이요법으로 예방할 수 있는 것으로 나타났다(1) (표 1). 서양과 동양의 식이요법의 차이는, 화학적 암예방 전략에서 식습관의 중요성을 보여준다. 미국의 대표적 식생활패턴이라 할 수 있는 고칼로리, 고지방 및 식물성 식품의 낮은 섭취가 암과 같은 만성적 질병과 관련되어 있다는 것을 제시하여 준다. 반면에 한국과 일본을 포함한 아시아 국가들은 전통적으로 식물성 식품에 뿌리를 두고 있는 식습관을 통해 상대적으로 낮은 암 발생률을 보여왔다. WHO의 통계를 보면 한국에서 암으로 인한 사망률이 미국보다 훨씬 낮다(표 2). 다만 위암 및 간암으로 인한 사망률의 경우 한국이 미국보다 높는데, 이것은 소금의

섭취량이 많고, 간염 바이러스 보균자가 많은 것과 관련되어 있는 것으로 추정된다. 그러나, 최근 아시아 각국의 전통적 식습관이 서구화 됨으로써 비만과 암 발생률이 현저히 증가하고 있다. 최근의 국립암센터 통계를 보면 1990년과 비교해 볼 때 1999년에 대장암으로 인한 사망이 73% 증가하였고, 췌장암은 63%, 여성의 유방암은 37%, 남성의 전립선 암은 200% 증가하였다 (그림 1). 이러한 결과는 식물성 식품 섭취를 늘리고 지방 섭취를 줄이는 것이 암의 위험을 낮출 수 있다는 가설을 뒷받침한다.

표 1. Major Causes of Cancer

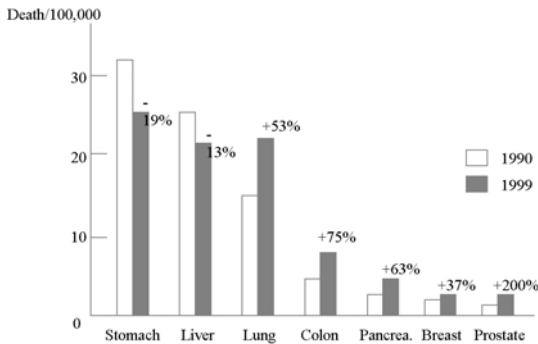
Factor	Estimated % of all cancer deaths
Diet	35
Tobacco	30
Infection	10
Reproductive and sexual behavior	7
Occupation	4
Alcohol	3
Geophysical factors	3
Pollution	2
Industrial products	1
Medicines and medical procedures	1
Food additives	< 1

From Doll and Peto (1981)

표 2. Comparison of Death Rates between Korea and the U.S. in 1997

	Korea	U.S.
	per 100,000	
All causes(female and man)	513.3	865
Malignant neoplasms	112.2	201.9
Stomach	25.4	4.9
Colon	4.1	18
Liver	20.9	2.1
Lung	20.6	57.6
Breast(female)	4.2	30.7
Prostate	1.5	25.1
Diabetes mellitus	18.7	23.4
Circulatory diseases	120.3	354.1
Hypertensive	9.6	15.9
Pulmonary heart	21.8	84.7
Cerebrovascular	72.9	59.5
Chronic liver disease(male)	39.8	12.4

From WHO, World Health Statistics 1977-1999 Online Version (1999)



From Korea National Statistic Office

그림 1. Trend of Cancer Incidence in Korea

항산화 비타민과 페놀성 화합물과 같은식물유래 화합물이 안전하고 화학적 암 예방의 물질로 알려져 있어서 많은 주목을 받고 있다. 역학적 그리고 실험적 연구들은 항산화제를 많이 함유한 과일과 채소의 많은 섭취가 암의 위험성을 줄여줌을 보여준다. 미국 농림부와 국립 암 연구소는 암을

예방하기 위해 최소한 하루에 5회 정도 과일과 채소를 섭취하도록 권장한다. 산화적 손상에 의한 발암성은 일차적으로 활성산소종(reactive oxygen species)의 유전자 독성(genotoxicity)에 기인한 것이다. 따라서, 항산화제의 화학적 암 예방 기작은 산화에 의한 DNA 손상에 대하여 보호 효과를 가지고 있기에 암의 개시에 관계가 있는 것으로 생각되고 있다. 그러나, 몇몇 논문은 비타민과 페놀성 화합물과 같은 항산화 물질들은, 오히려 DNA 손상을 야기할 수도 있다는 것을 보여주었다. 역학 및 임상 연구 또한 발암 위험을 낮추기 위해서는 특정한 항산화 물질을 섭취하는 것보다 식품으로 통한 다양한 항산화 물질을 섭취하는 것이 보다 바람직하다는 것을 보여준다. 이 결과는 각각의 성분보다 오히려 전체적인 음식이 더 중요한 역할을 한다는 것을 보여준다. 또한, 항산화 물질들은 다양한 세포내 신호전달 체계에 영향을 주어 염증, 세포간 신호전달 (gap junction intercellular communication) 조절, matrix metalloproteinase (MMP) 활성 억제와 같은 세포독성이 없는 농도에서 발암 촉진과 진행과정 또한 억제하는 역할을 할 수 있다. 본 논문에서는 발암 과정 중 후생적 (epigenetic) 기작에 중점을 두고서 비타민 및 페놀성 화합물의 암예방 기작에 대해 개괄한다.

II. 본론

1. 화학적 암 예방의 이해

30년 전에 닉슨 대통령이 암과의 전쟁을 선포한 이후 명백한 성과를 거두었다. 예를 들면 심각한 림프 임파구의 백혈병과 다른 소아암과 Hodgkin's 병과 고환암의 치료를 들 수 있다(2). 그러나 분자 종양학에서 기초적 발전과 암 치료는 아직도 사망률의 벽에 부딪혀 있다. 많은 사람들이 여전히 상피세포 암으로 죽고 있다. 지난 70년동안 암으로

인한 사망률은 계속 증가해 왔고, 미국 남자의 전체 암 사망자 수는 1996년과 1997년 처음으로 감소되었다(3). 이것은 암 치료의 발전이라기 보다는 조기에 암을 발견한 것과 관계가 있다. 그러므로 암에 대한 가장 효과적인 치료 전략은 조기에 발견하고 치료하는 것보다는 예방이다. 최근의 발암 과정과 관련된 세포와 분자 수준의 연구를 통해 상당한 진보를 이루었고 새로운 암 극복 전략으로 "화학적 암예방 (chemoprevention)" 이라는 것이 대두되었다. 화학적 암예방이란 발암 과정을 억제, 지연, 반전하기 위하여 독성이 낮은 천연 혹은 합성 화학 물질을 사용하는 것으로 정의 내려진다.

화학적 예방 전략의 합리적이고 성공적인 실행은 발암 과정에 대한 세포와 분자 수준의 이해가 필수적이다. 발암 과정은 불연속적 단계의 일련의 다단계 과정이다(4). 실험적으로 유도된 발암의 모델에 기초하면, 종양형성 과정은 일반적으로 세포 내 독특한 생물학적 형태학적 변화를 나타내는 개시, 촉진, 진행의 단계로 구성되었다고 여겨져 왔다. 비가역적 이고 짧은 시간의 개시 단계는 돌연변이를 유도하는 DNA 손상에 기인한다. 가역적이고 장기간의 촉진 단계는 손상된 세포가 증가하여 다세포의 악성이 되기 전(premalignant) 종양 세포 수가 활발히 증식하는 후생적(epigenetic) 기작으로 인한 것으로 여겨진다. 비가역적 과정인 진행 단계는 돌연변이적이고 후 유전적 변화를 일으키는 유전자 불안정성으로 인한 것으로 생각된다. 이는 증식 능력, 침윤, 전이 가능성이 증가된 종양 세포의 새로운 클론이 형성되는 것과 관계가 있다. 이와 같이, 악성의 되기 전 단계인 초기 단계에서 병이 반전되거나 억제될 가능성을 생각하면, 다단계 발암과정 전개는 20년 이상의 기간에 이른다. 따라서 다단계 발암과정을 방해, 지연, 반전시킬 수 있는 자연의 화학적 예방 물질을 규명하는 것에 많은 관심이 집중되었다.

식품유래 다양한 항산화제의화학적 암예방 효과에 대한 많은 증거가 제시되어 왔다.

2. 다단계 암화과정과 관련된 주요한 생물 학지표들

항산화 비타민과 페놀성 화합물의 화학적 암예방 효과를 규명하기 위한 생화학적 및 분자생물학적 기작을 위해 적절한 생화학지표를 결정하는 것은, 화학적 예방 전략의 성공적인 실행을 위해 필수적이다. 세포 효소와 구조 단백질, 생체막, 당당류, 다당류, DNA, RNA는 모두 산화적 손상에 민감하며 이로 인해 종양 생성이 개시된다. 다양한 환경적 발암 물질로부터의 노출을 제거하고 최소화하는 것은 암을 예방하는 주요한 하나의 전략이다. 그러나 암을 개시하며 병의 원인이 될 수 있는 요소에 대한 노출을 완전히 피하는 것은 비현실적이다. 따라서, 최근 화학적 암예방 전략은 개시를 억제하는 물질(anti-initiators)을 찾기보다 개시되고 전암 증상의 (precancerous) 세포를 악성 종양으로 전환 되는 것을 억제하는 촉진(antipromoting) 혹은 진행 억제 (antiprogessive) 활성을 가진 물질을 규명하는데 중점을 두고 있다.

Cyclooxygenase-2(COX-2)와 inducible nitric oxide synthase (iNOS)는 염증과정을 매개하는 중요한 효소이다(5). 잘못된 COX-2 와 iNOS의 up-regulation은 염증 질환뿐 만 아니라 암의 특정 유형의 병리 생리학(pathophysiology)과도 관련되어 있다. 종양 촉진제와 lipopolysaccharide는 활성산소를 수반함과 동시에 COX-2와 iNOS를 과발현(over-expression) 시켜 염증을 유도할 수 있다. 염증은 종양 촉진과 밀접히 관련되어 있으므로 강력한 항염증 활성을 가지는 물질은 발암과정에 특히 촉진 단계를 저해할 것으로 기대된다.

세포간 신호전달 억제는 다세포 생물에서 세포 증식과 분화를 조절하여 항상성을 유지하는 데

필수적이다(4). 대부분의 암세포에 있어서 세포간 신호전달은 억제되어 있는 반면에, 대부분의 정상세포는 세포간 신호전달이 활발하게 이루어진다. 종양 촉진제들은 세포간 신호전달을 저해하는 반면에, 발암억제제나 항암제는 세포간 신호전달을 회복시킨다. 세포간 신호전달 저해는 발암촉진 과정과 밀접한 연관이 있으므로, 세포간 신호전달을 증가시키는 물질은 암예방 효능을 기대할 수 있다.

혈관신생 저해는 암의 화학적 예방과 치료에서 모두 기대되는 다른 전략으로 여겨진다. 왜냐하면 혈관신생은 대부분의 암에서 필수적인 과정이기 때문이다. MMPs는 extracellular matrix(ECM)의 분해와 관련된 효소이며, 전이(metastasis) 과정에 밀접하게 연관되어 있다(6). 그러므로 MMPs는 혈관신생 저해 효능에 관한 많은 시도가 되어 왔다. 비록 MMPs가 암세포의 침입과 전이 과정과 밀접하게 연관되어 있지만, 최근 연구는 MMPs가 종양 촉진과정 밀접한 관련이 있다고 제시하고 있다(7-10). 그러므로 MMPs 활성 저해는 항혈관신생, 항전이 활성뿐만 아니라 발암 촉진 활성과도 관련되어 있다고 여겨진다. 이와 같이, 항염증, 세포간 신호전달 강화, MMPs 활성 저해는 다단계 발암과정 중 종양촉진 및 진행 과정을 억제하는 중요한 생물학적 지표로 간주된다(그림 2).

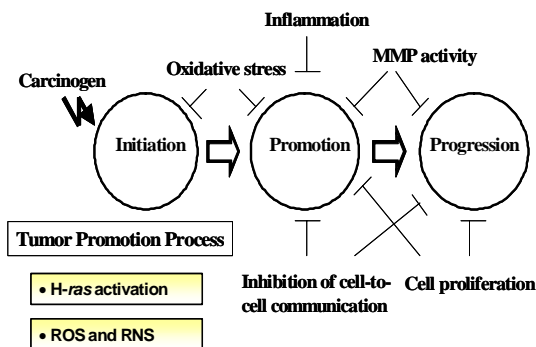


그림 2. Multistage Carcinogenesis

3. 비타민과 페놀성 화합물의 암예방 작용기작

3.1. 항산화 활성

비타민 C는 식품 중에서 가장 잘알려진 독성이 없는 항산화 물질 중 하나로 알려져 왔다(11). 하루에 60 mg의 RDA를 섭취했을 때 암예방 효과를 가지고 있다고 알려져 있다. 이것은 암이나 심혈관 질환, 고혈압, 발작, 신경질환, 노화와 같은 산화적 스트레스로 인한 만성적인 질환을 막기 위한 식이 보충제로 많이 사용되고 있다. 그러나, 비타민 C가 음식에서 주요한 항산화 물질 중 하나이지만 전체 항산화 용량에서 비타민 C가 기여하는 바는 과일에서 일반적으로 15%를 넘지 않는다. 과일이나 채소, 곡물, 향신료 같은 항산화 물질이 풍부한 식품의 항산화 활성에서 페놀성 화합물은 보다 중요성 역할을 한다. 특히, 플라보노이드를 포함한 폴리페놀 화합물은 식품의 주요한 항산화 물질이다. 페놀성 화합물 항산화 활성은 3,4-dihydroxy (=catechol), C₄-O keto 기, 3-hydroxyl 치환기, 그리고 C₂-C₃ 이중 결합의 존재와 관련이 있을 것으로 추정된다(12). 페놀성 화합물은 비타민보다 뛰어난 항산화 및 항암 효과를 가지는 것으로 제시되고 있다. 특히 과일과 콩에 풍부하게 함유된 quercetin과 genistein은 주요한 항산화 및 항암 효능을 갖는 페놀성 화합물이다. 여러 페놀성 화합물이 비타민 C보다 더 강한 항산화 활성을 가진다는 것이 보고되었고, 비타민 C보다 오히려 페놀성 화합물이 사과의 항산화 및 암세포 증식 억제 효과에 기여한다고 제시하였다(13-15). 많은 비타민과 페놀성 화합물은 peroxynitrite, superoxide anion 및 peroxy 라디칼 생성을 저해한다는 것이 알려져 있다. 또한, 비타민 C, quercetin, genistein은 hydrogen peroxide와 peroxynitrite에 의한 DNA 손상에 대하여 저해 효과를 나타낸다.

이와 같이, 비타민과 페놀성 화합물이 풍부하게

함유되어 있는 과일, 채소류, 곡류 등의 암예방 효능은 DNA 손상을 가져올 수도 있는 자유 라디칼을 없애고 지질 과산화물의 연쇄 반응을 줄임으로써 산화적 스트레스로부터 세포를 보호할 수 있기 때문이다. 그러나, 항산화 비타민과 페놀성 화합물의 화학적 예방 효과는 다양한 세포내 신호전달을 조절함으로써 발암 촉진 및 진행과정을 억제할 수 있다.

3.2. 항염증 활성

프로스타글란딘 생합성은 염증 및 발암과정과 밀접한 관련이 있다고 알려져 있다. Cyclooxygenase (COX)는 염증 과정의 중요한 매개물인 프로스타글란딘의 아라키돈산으로 전환에서 중요한 단계를 촉매한다. 여러 조직에 일정하게 발현되어 있는 COX-1은 다양한 생리적 기능을 조절하는 반면에, 유도성 COX-2 효소는 염증 반응을 매개한다. 역학적 연구에서 비스테로이드성 항염증제(non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)의 섭취가 대장암, 유방암, 식도암, 위암, 방광암 등의 발병 위험을 낮추었다는 결과를 나타내었다(16). COX-2는 염증뿐만 아니라 세포의 증식과 종양의 침윤에도 역할을 하기 때문에, 선택적 COX-2 저해제들은 항암활성을 나타낼 가능성이 있다. 최근 연구에서는 아스피린과 설린다(sulindac)이 암세포 증식 억제 및 MMP 생성과 간암세포의 침윤을 저해한다는 것을 보여주었다(17,18). Piroxicam, sulindac, celecoxib 같은 선택적 COX-2 저해제는 동물모델에서 유방암과 결장암의 형성과 성장을 줄이는 것으로 나타났다(19-22). 중요한 것은 선택적 COX-2 저해제는 혈소판 기능을 저해하지 않고 전통적 비스테로이드성 항염증제보다 위벽의 효과(위궤양)를 덜 야기한다(23). 그러므로 선택적 COX-2 저해를 통하여 프로스타글란딘의 합성의 억제는 화학적 암예방을 위한 주요한 전략으로 제시되고 있다. 염증을 매개하는 또다른 중요한

효소는 inducible nitric oxide synthase (iNOS) 또한 중요한 역할을 한다(24). 염증과 같은 여러 이롭지 못한 세포의 반응을 조절하기 위해 macrophage와 smooth muscle cell, hepathocyte와 같은 다양한 세포들에서 iNOS에 의해 nitric oxide가 생성된다. 그러므로 iNOS에 의해 생성된 nitric oxide 양은 염증의 정도를 반영한다.

활성산소는 만성적 염증뿐만 아니라 암에 연관되어 있다는 많은 증거가 있다. 산화적 스트레스의 발생이 종양촉진의 염증반응에 있어서 없어서는 안 될 요소이다. 따라서 항산화 활성을 가진 많은 물질들이 염증 저해를 통한 종양 촉진을 저해할 것이라고 기대된다. 위의 사실로 판단해 보면, 비타민과 페놀성 화합물의 항염증 활성은 부분적으로 항산화 활성과 관계가 있다. 여러 연구에서 위암이 만성적 염증의 결과라는 강력한 증거를 보여주기 때문에 활성산소의 과다 생산으로 인해 생긴 염증은 비타민 C 및 페놀성 화합물에 의해 억제되었다. 비타민 C의 위암 및 위암 보호효과는 발암물질인 nitrosamine의 형성을 저해할 뿐만 아니라 위점막의 산소 라디칼의 제거와 관련되어 있다고 보고되었다. 최근 연구는 발암 초기 단계에서 위액에 비타민 C가 적게 들어있다는 것을 제시함으로써 비타민 C의 위암 및 위암 보호효과를 제시하였다.

COX-2와 iNOS가 NF- κ B를 포함한 여러 전사 요인에 의하여 조절된다는 많은 연구 결과가 있다(25). 이러한 외부의 자극에 NF- κ B 활성화는 상위 신호전달 체계인 mitogen-activated protein kinase에 의해 조절된다(25). 비타민과 페놀성 화합물의 항염증 작용은 염증을 매개하는 세포 신호전달 체계를 저해하는 것과 밀접한 관련이 있다. 최근 논문은 비타민 C나 페놀성 화합물이 직접적으로 NF- κ B 전사활성을 저해함으로써 항염증 효능을 갖는다고 제시하였다. Resveratrol, curcumin, gingerol, capsaicin과 같은 여러 화학적 암예방제들은 NF- κ B

활성을 억제함으로써 COX-2와 iNOS를 저해하는 것을 보여주고 있다(25,26). Genistein은 Tyrosine kinase signal transduction pathway를 통한 LPS에 의해 유도되는 COX-2와 iNOS의 발현을 저해했다(27). Quercetin은 A549 인간 폐암 세포에서 COX-2 mRNA와 단백질 발현을 억제하였고, 프로스타글란딘 E의 생성을 저해했다(28). Quercetin과 genistein은 DLD-1 결장암 세포에서 TGF- α 에 의해 유도되는 COX-2 발현을 억제하였다(29). 그러므로 어떤 비타민과 페놀성 화합물의 항염증 활성은 항산화 활성뿐만 아니라 세포내 여러 신호전달을 조절하는 것과 관련되어 있다.

3.3. 세포간신호전달 조절

세포와 세포 사이에 gap junction 채널을 통한 신호전달은 세포 성장, 분화, apoptosis와 분화된 세포의 적응 기능의 조절을 통하여 조직의 항상성을 유지하는 중요한 요인이 있기 때문에 세포의 삶과 죽음에 중요한 요소이다(30). Gap junction 채널은 connexin과 극성의 흐름, 적은 무게의 분자로 구성되어 있다. 이 채널은 중앙 촉진제와 같은 물질의 여러 그룹들에 의하여 저해된다. Connexin을 세포간 신호전달이 억제된 세포에 변형시켰을 때 중앙 형성을 현저히 억제하였다. 또한, 살충제, 약제, 식품첨가물, polyhalogenated hydrocarbon, 그리고 peroxisome 증식제 등 여러 독성물질은 여러 신호전달 경로를 통해 세포간 신호전달을 억제한다(31). 그 외에도, 과산화수소(hydrogen peroxide), peroxinitrite, TPA, pentachlorophorbol(PCP)를 포함한 많은 중앙 촉진제는 가역적으로 세포간 신호전달을 억제하였다(31).

잘 알려진 발암 촉진제인 TPA는 mitogen-activated protein kinases (MAPK)의 활성 및 connexin 43 단백질(Cx43)의 인산화를 통하여 세포간 신호전달을 저해한다(32).

Quercetin과 genistein은 쥐의 간 상피세포에서 TPA에 의해 유도된 세포간 신호전달의 억제를 보호하였다(33). Resveratrol은 TPA와 DDT에 의한 세포간 신호전달 억제를 보호하였다(34). 녹차 폴리페놀은 PCP에 의하여 유도된 쥐 간 상피세포의 세포간 신호전달 억제를 방어하였다(35). 산화적 스트레스의 주요한 원인 물질인 peroxynitrite와 과산화수소는 쥐 간 상피세포에서 세포간 신호전달을 억제시키는 반면에, 항산화 미량 영양소인 셀레늄은 peroxynitrite에 의해 GJIC의 저해를 회복한다(36). 비타민 C와 quercetin이 ERK1/2 활성화 및 Cx43의 인산화를 억제함으로써 과산화 수소에 의한 세포간 신호전달의 저해에 대한 보호 효과를 나타냈다(15,37). 이와는 반대로 propylgallate와 Trolox 같은 자유 라디칼을 제거해주는 물질은 과산화수소에 의한 GJIC의 저해를 보호하지 못했다(38). 유사하게, 과일과 야채, 녹차에 풍부하게 들어있는 강한 항산화제로 알려진 gallic acid 역시 과산화수소에 의한 GJIC의 저해를 막지 못한다. Oxidation-xyleneol orange의 철이온 사용에 의해 직접적 측정이 되었을 때 quercetin, genistein, daidzein과 같은 페놀성 화합물 과산화수소를 제거하지 못하였다. 따라서, 비타민과 페놀성 화합물의 세포간 신호전달 조절 효과는 항산화 활성보다는 MAPKs나 상피조직의 성장 인자 수용체의 저해와 같은 다른 기작에 의한 것으로 여겨진다.

최근 분석에서, 세포간 신호전달의 저해는 발암 과정과 깊은 연관이 있고 염증과정과 성장에서 요구되는 생물학적 현상은 설치류에 효과가 있는 것으로 나타났으며, 세포간 신호전달 억제는 genotoxic 하지 않은 발암과정에서 중앙 촉진 과정과 밀접하게 관련되어 있다고 제시하였다. 따라서, 비타민과 페놀성 화합물의 암예방 작용기작은 중앙 촉진 과정에서의 항산화 활성뿐만 아니라 세포간 신호전달

저해와 염증과 같은 후생적인 발암과정의 저해와 관련이 있을 것이다.

3.4. Matrix metalloproteinases (MMPs) 활성 저해

ECM은 조직 구조를 유지시켜주는 단백질과 proteoglycan의 하부 구조이며, 세포의 성장, 분화, 생존, 이동에 중요한 역할을 한다. MMPs는 ECM의 주요물질을 분해할 수 있는 zinc-dependent endopeptidase 집합체이다. 많은 연구는 MMP를 포함한 ECM 분해 효소가 종양의 침윤과 전이에 중추적 역할을 한다는 것을 제시한다. 최근 review는 또한 MMP 저해제가 종양 촉진 단계에서 강한 효과를 나타낸다고 제시한다. 그것은 혈관생성 인자와 마찬가지로 COX-2와 iNOS와 같은 염증에 관련된 효소의 발현을 저해하는 데도 부분적으로 기여할 것이다. 그러므로 MMP는 종양의 침윤과 전이뿐만 아니라 종양 촉진과정에서도 중요한 역할을 할 것이다. 따라서 MMP 활성의 저해는 다단계 발암 과정에서 세포독성 없는 화학적 예방 전략으로 제시되어 왔다.

비타민 C는 인간 양막에서 배양된 세포에서 전사인자의 활성을 억제함으로써 MMP-2의 발현 및 활성을 억제하였다(39). Quercetin은 신호 전달 체계를 저해하여 인체유래 혈관 내피 세포의 MMP-1 발현을 저해하였으며(40), A431 인체 폐암세포에서 MMP-2와 9의 활성을 저해한다(41). Genistein은 내피 세포의 증식뿐만 아니라 *in vivo*에서 혈관형성을 저해했으며, BALB/C 쥐의 침윤을 억제하였다(42). Genistein은 또한 *in vitro*와 *in vivo*에서 MMP-9의 생성을 억제하고 MMP-1의 활성을 저해함으로써 MCF-7과 MDA-MB-231 유방암 세포의 침윤을 저해했다(43). 유사하게 *in vitro*에서 인간 전립선 암의 침윤은 genistein 처리에 의하여 줄어들었다(44). 페놀성 화합물의 MMP 및 전이 억제활성은 AP-1과

NF- κ B와 같은 전사인자 및 MAPK의 활성 억제와 관련되어 있는 것으로 보여진다. 이와 같이, 여러 차별화된 기작을 통한 MMPs의 저해는 비타민 및 페놀성 화합물에 의한 화학적 치료뿐만 아니라 예방효과가 기대된다. 그림 3은 비타민 및 페놀성 화합물의 가능성 있는 암예방 기작을 도식한 것이다.

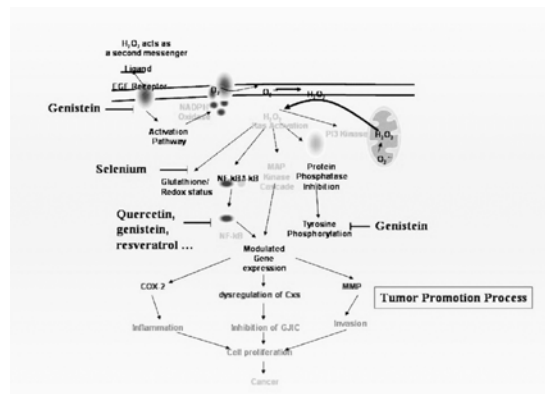


그림 3. A Proposed Chemopreventive Mechanisms of Dietary Phytochemicals

III. 결론

일상적으로 쉽게 섭취할 수 있는 식품을 통한 다양한 항산화 비타민과 페놀성 화합물의 섭취는 암이나 심혈관 질환, 고혈압, 발작, 신경질환, 노화와 같은 산화적 스트레스로 인한 만성적인 질환을 막기 위한 식이 보충제로 많이 사용되고 있다. 그럼에도 불구하고, 많은 양의 항산화 식이 보충제들의 섭취는 암예방 효과적이지 않고 오히려 건강에 해로울 수 있다고 제시해왔다. 최근 일부 연구 보고서에서는 산화환원 반응에 관여하는 항산화 물질들이 오히려 prooxidant로 작용하여 DNA 손상 및 암화 과정을 촉진시킬 수 있다고 제시하고 있다. 이와 같이, 하나의 식이 보충제의

많은 섭취는 건강에 도움을 주기 보다는 역효과를 가져올 수 있기 때문에, 정상적인 음식물의 섭취 이상의 보충제를 섭취하는 것이 이로운지에 대한 추가적인 연구가 필요하다. 또한, 생체흡수율에 대한 연구가 더 진행되어야 하겠지만, 역학 및 임상적인 결과는 개별적인 식이 보충제를 통한 항산화 물질의 섭취보다 항산화 물질이 풍부한 일상적인 식생활을 통한 항산화 성분의 섭취가 암 위험을 낮추는데 보다 효과적이라는 것을 제시한다. 비타민과 페놀성 화합물의 암예방 효과가 과도한 양의 섭취보다 오히려 세포독성 없는 낮은 농도에서 다양한 기작을 통해 발암 촉진 단계를 효과적으로 저해할 수 있다. "Epigenetics"의 최근 이론에서는, 다단계 발암과정에서 DNA의 손상 이외의 다른 과정에 보다 많은 관심을 기울여야 한다고 주장한다. 암의 예방 전략에서 종양의 촉진 단계(가역적이고 긴 과정)에서의 조절은 종양의 개시단계(비가역적이고 짧은 과정)에서 보다 더 실용적이다. 그러므로, 비타민과 페놀성 화합물의 암예방 효과는 항 개시 활성보다 오히려 항염증, 세포간 신호전달 조절, MMP 저해활성과 같은 발암 촉진 저해 효과와 관련되어 있을 가능성이 있다. 또한, 건강을 유지하기 위해서는 하나의 식이 보충제를 먹는 것보다 식생활 습관을 올바르게 가져가는 것이 좋다. 과일, 채소류 등은 비타민과 페놀성 화합물뿐만 아니라, 식이섬유, 셀레늄, indole, isothiocyanate, 단백질 분해효소 저해제와 같은 미량 영양소와 같은 여러 건강기능성 성분들을 포함하고 있다.

서구화된 식생활 패턴은 아시아 국가에서 유방, 대장, 전립선 암의 빠른 증가세를 나타내는 주요한 요인들 중 하나이다. 그러므로 암을 포함한 질병으로부터 벗어나기 위한 가장 바람직한 접근 방법은 식생활 습관을 바꾸는 것일 것이다. 암의 촉진은 긴 기간 동안 일어나고 가역적인 과정이기 때문에 다양한 항산화 물질이 풍부한 과일, 채소류, 곡류 등을

주로 섭취한다면, 발암 과정을 억제할 수 있다. 저지방, 저염, 낮은 알코올 섭취 그리고 채식 위주의 식생활 패턴이 암을 예방하는데 가장 중요한 전략이 될 것이다. 이를 위해서는 어릴 적부터 올바른 식습관을 교육하는 것이 무엇보다 중요할 것이다.

IV. 참고문헌

1. Doll, R.; Peto, R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J. Natl. Cancer Inst.* **1981**, *66*, 1191-1308.
2. Sporn, M. B. The war on cancer. *Lancet* **1996**, *347*, 1377-1381.
3. Howe, H. L.; Wingo, P. A.; Thun, M. J.; Ries, L. A. G.; Rosenberg, H. M.; Feigal, E. G.; Edwards, B. K. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. *J. Natl. Cancer Inst.* **2001**, *93*, 824-842.
4. Trosko, J. E.; Ruch, R. J. Cell-cell communication in carcinogenesis. *Front. Biosci.* **1998**, *3*, 208-236.
5. Wiseman, H.; Halliwell, B. Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer. *Biochem. J.* **1996**, *313*, 17-29.
6. Birkedal-Hansen, H. Proteolytic remodeling of extracellular matrix. *Curr. Opin. Cell Biol.* **1995**, *7*, 728-735.
7. Coussens, M. L.; Fingleton, B.; Matrisian, L. M. Matrix metalloproteinase inhibitors and cancer: trials and tribulations. *Science* **2002**, *295*, 2387-2392.

8. Tosetti, F.; Ferrari, N.; Flora, S. D.; Albini, A. 'Angioprevention': angiogenesis is a common and key target for cancer chemopreventive agents. *FASEB J.* **2002**, *16*, 2-14.
9. Egeblad, M.; Werb, Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat. Rev. Cancer* **2002**, *2*, 161-174.
10. Nelson, A. R.; Fingleton, B.; Rothenberg, M. L.; Matrisian, L. M. Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications. *J. Clin. Oncol.* **2000**, *18*, 1135-1149.
11. Research, W. C. R. F. A. I. f. C. Food research and the prevention of cancer: a global perspective. In *Am. Inst. for Cancer Res.*: Washington DC, 1997.
12. Rice-Evans, C. A.; Miller, N. J.; Paganga, G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radic. Biol. Med.* **1996**, *20*, 933-956.
13. Eberhardt, M. V.; Lee, C. Y.; Liu, R. H. Antioxidant activity of fresh apples. *Nature* **2000**, *405*, 903-904.
14. Lee, K. W.; Kim, Y. J.; Kim, D. O.; Lee, H. J.; Lee, C. Y. Major phenolics in apple and their contribution to the total antioxidant capacity. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 6516-6520.
15. Lee, K. W.; Lee, S. J.; Kang, N. J.; Lee, C. Y.; Lee, H. J. Effects of phenolics in Empire apples on hydrogen peroxide-induced inhibition of gap-junctional intercellular communication. *Biofactors* **2004**, *21*, 361-365.
16. Moran, E. M. Epidemiological and clinical aspects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cancer risks. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* **2002**, *21*, 193-201.
17. Abiru, S.; Nakao, K.; Ichikawa, T.; Migita, K.; Shigeno, M.; Sakamoto, M.; Ishikawa, H.; Hamasaki, K.; Nakata, K.; Eguchi, K. Aspirin and NS-398 inhibit hepatocyte growth factor-induced invasiveness of human hepatoma cells. *Hepatology* **2002**, *35*, 1117-1124.
18. Jiang, M. C.; Liao, C. F.; Lee, P. H. Aspirin inhibits matrix metalloproteinase-2 activity, increases E-cadherin production, and inhibits in vitro invasion of tumor cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2001**, *282*, 671-677.
19. Pereira, M. A.; Barnes, L. H.; Steele, V. E.; Kelloff, G. V.; Lubet, R. A. Piroxicam-induced regression of azoxymethane-induced aberrant crypt foci and prevention of colon cancer in rats. *Carcinogenesis* **1996**, *17*, 373-376.
20. Piazza, G. A.; Alberts, D. S.; Hixson, L. J.; Paranka, N. S.; Li, H.; Finn, T.; Bogert, C.; Guillen, J. M.; Brendel, K.; Gross, P. H.; Sperl, G.; Ritchie, J.; Burt, R. W.; Ellsworth, L.; Ahnen, D. J.; Pamukcu, R. Sulindac sulfone inhibits azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats without reducing prostaglandin levels. *Cancer Res.* **1997**, *57*, 2909-2915.
21. Reddy, B. S.; Hirose, Y.; Lubet, R.; Steele, V.; Kelloff, G.; Paulson, S.; Seibert, K.; Rao, C. V. Chemoprevention of colon cancer by specific cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, administered during different stages of carcinogenesis. *Cancer Res.* **2000**, *60*, 293-297.
22. Howe, L. R.; Subbaramaiah, K.; Brown, A.

- M.; Dannenberg, A. J. Cyclooxygenase-2: a target for the prevention and treatment of breast cancer. *Endocr. Relat. Cancer* **2001**, *8*, 97-114.
23. Howe, L. R.; Dannenberg, A. J. A role for cyclooxygenase-2 inhibitors in the prevention and treatment of cancer. *Semin. Oncol.* **2002**, *29*, 111-119.
24. Chen, Y. C.; Shen, S. C.; Lee, W. R.; Hou, W. C.; Yang, L. L.; Lee, T. J. Inhibition of nitric oxide synthase inhibitors and lipopolysaccharide induced inducible NOS and cyclooxygenase-2 gene expressions by rutin, quercetin, and quercetin pentaacetate in RAW 2647 macrophages. *J. Cell Biochem* **2001**, *82*, 537-548.
25. Surh, Y.-J.; Chun, K.-S.; Cha, H.-H.; Han, S. S.; Keum, Y.-S.; Park, K. K.; Lee, S. S. Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of anti-inflammatory phytochemicals: down-regulation of COX-2 and iNOS through suppression of NF-kappaB activation. *Mutat. Res.* **2001**, *480-481*, 243-268.
26. Subbaramaiah, K.; Dannenberg, A. J. Resveratrol inhibits the expression of cyclooxygenase-2 in mammary epithelial cells. *Adv. Exp. Med. Biol.* **2001**, *492*, 147-157.
27. Sakamoto, W.; Fujie, K.; Nishihira, J.; Handa, H.; Ueda, N.; Yamamoto, S. Effect of vitamin E on expression of cyclooxygenase-2 in lipopolysaccharide-stimulated rat macrophages. *Biochim Biophys. Acta* **1996**, *1304*, 139-144.
28. Banerjee, T.; Vliet, A. V. d.; Ziboh, V. A. Downregulation of COX-2 and iNOS by amentoflavone and quercetin in A549 human lung adenocarcinoma cell line. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* **2002**, *66*, 485-492.
29. Mutoh, M.; Takahashi, M.; Fukuda, K.; Matsushima-Hibiya, Y.; Mutoh, H.; Sugimura, T.; Wakabayashi, K. Suppression of cyclooxygenase-2 promoter-dependent transcriptional activity in colon cancer cells by chemopreventive agents with a resorcin-type structure. *Carcinogenesis* **2000**, *21*, 959-963.
30. Kumar, M. N.; Gilula, N. B. The gap junction communication channel. *Cell* **1996**, *84*, 381-388.
31. Trosko, J. E.; Chang, C. C. Modulation of cell-cell communication in the cause and chemoprevention/chemotherapy of cancer. *BioFactors* **2000**, *12*, 259-263.
32. Rivedal, E.; Opsahl, H. Role of PKC and MAP kinase in EGF- and TPA-induced connexin43 phosphorylation and inhibition of gap junction intercellular communication in rat liver epithelial cells. *Carcinogenesis* **2001**, *22*, 1543-1550.
33. Chaumontet, C.; Suschetet, M.; Honikman-Leban, E.; Krutovskikh, V. A.; Berges, R.; Bon, A. M. L.; Heberden, C.; Shahin, M. M.; Yamasaki, H.; Martel, P. Lack of tumor-promoting effects of flavonoids: studies on rat liver preneoplastic foci and on in vivo and in vitro gap junctional intercellular communication. *Nutr. Cancer* **1996**, *26*, 251-263.
34. Nielsen, M.; Ruch, R. J.; Vang, O. Resveratrol reverses tumor-promoter-induced inhibition of gap-junctional intercellular communication. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2000**, *275*, 804-809.
35. Sai, K.; Kanno, J.; Hasegawa, R.; Trosko, J. E.;

- Inoue, T. Prevention of the down-regulation of gap junctional intercellular communication by green tea in the liver of mice fed pentachlorophenol. *Carcinogenesis* **2000**, *21*, 1671-1676.
36. Sharov, V. S.; Briviba, K.; Sies, H. Peroxynitrite diminishes gap junctional communication: protection by selenite supplementation. *IUBMB Life* **1999**, *48*, 379-384.
37. Lee, K. W.; Lee, H. J.; Kang, K. S.; Lee, C. Y. Preventive effects of vitamin C on carcinogenesis. *Lancet* **2002**, *359*, 172.
38. Upham, B. L.; Kang, K. S.; Cho, H. Y.; Trosko, J. E. Hydrogen peroxide inhibits gap junctional intercellular communication in glutathione sufficient but not glutathione deficient cells. *Carcinogenesis* **1997**, *18*, 37-42.
39. Pfeffer, F.; Casanueva, E.; Kamar, J.; Guerra, A.; Perichart, O.; Vellido-Ortega, F. Modulation of 72-kilodalton type IV collagenase (Matrix metalloproteinase-2) by ascorbic acid in cultured human amnion-derived cells. *Biol. Reprod.* **1998**, *52*, 326-329.
40. Song, L.; Xu, M.; Lopes-Virella, M. F.; Huang, Y. Quercetin inhibits matrix metalloproteinase-1 expression in human vascular endothelial cells through extracellular signal-regulated kinase. *Arch. Biochem. Biophys.* **2001**, *391*, 72-78.
41. Huang, Y. T.; Hwang, J. J.; Lee, P. P.; Ke, F. C.; Huang, J. H.; Huang, C. J.; Kandaswami, C.; Middleton, E. J.; Lee, M. T. Effects of luteolin and quercetin, inhibitors of tyrosine kinase, on cell growth and metastasis-associated properties in A431 cells overexpressing epidermal growth factor receptor. *Br. J. Pharmacol.* **1999**, *128*, 999-1010.
42. Fotsis, T.; Pepper, M.; Aldercreutz, H.; Fleischmann, G.; Hase, T.; Montesano, R.; Schweigerer, L. Genistein, a dietary-derived inhibitor of in vitro angiogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 2690-2694.
43. Shao, Z. M.; Wu, J.; Shen, Z. Z.; Barsky, S. H. Genistein exerts multiple suppressive effects on human breast carcinoma cells. *Cancer Res.* **1998**, *58*, 4851-4857.
44. Santibanez, J. F.; Navarro, A.; Martinez, J. Genistein inhibits proliferation and in vitro invasive potential of human prostatic cancer cell lines. *Anticancer Res.* **1997**, *17*, 1199-1204.
- 