

## 양성 지방 중양과 지방암 환자의 혈청 인지질 지방산 조성\*

심유진<sup>1)</sup> · 안세현<sup>2)</sup> · 황유정<sup>3)</sup> · 이양자<sup>3)§</sup>

연세대학교의료원 국민고혈압사업단,<sup>1)</sup> 울산대학교 의과대학 서울아산병원 외과학교실,<sup>2)</sup>  
연세대학교 식품영양과학연구소<sup>3)</sup>

## Serum Phospholipid Fatty Acids in Benign Breast Tumor and Breast Cancer\*

Shim, Eugene<sup>1)</sup> · Ahn, Sei Hyun<sup>2)</sup> · Hwang, You-Jeong<sup>3)</sup> · Lee-Kim, Yang Cha<sup>3)§</sup>

National Hypertension Center,<sup>1)</sup> Yonsei University Health System, Seoul 120-752, Korea  
Department of Surgery,<sup>2)</sup> College of Medicine University of Ulsan, Asan Medical Center, Seoul 138-736, Korea  
Research Institute of Food & Nutritional Sciences,<sup>3)</sup> Yonsei University, Seoul 120-749, Korea

### ABSTRACT

Studies on the relationship between blood fatty acids and the risk of breast cancer have not yielded definite conclusions. The role of fatty acids in the development and progression of breast cancer is unclear. We conducted a case-control study to determine serum phospholipid fatty acid composition in benign breast tumor and breast cancer. Subjects consisted of 27 benign breast tumor and 68 breast cancer patients, and 28 matched controls. The levels of fatty acids were measured by gas chromatography. Higher arachidonic and palmitic acids were observed in breast cancer patients as compared with control and benign breast tumor patients. The percentage of total saturated fatty acids in breast cancer was higher than in control and benign breast tumor patients. The level of stearic acid was lower in benign breast tumor and breast cancer patients. Saturation index, the ratio of stearic to oleic acid, was lower in benign breast tumor and breast cancer patients compared to the control. Moreover, stearic acid was negatively and arachidonic acid was positively correlated with the cancer stage. In conclusion, our results support that serum phospholipid compositions of specific fatty acids are associated with the risk of benign breast tumor as well as breast cancer. Further studies are necessary to investigate mechanisms linked to the breast cancer etiology. (*Korean J Nutr* 2009; 42(3): 213~220)

**KEY WORDS** : breast cancer, benign breast tumor, serum phospholipid fatty acids, case-control study.

### 서 론

2005년 우리나라 각종 암의 조발생률은 갑상샘암이 44.8명(인구 100,000명 당)으로 첫 번째였고 두 번째는 40.5명인 유방암이었다. 1999년부터 2005년까지 연간 암발생률 추이에서도 유방암(6.8%)은 갑상샘암(25.5%)에 이어 두 번째로 크게 증가한 암이었으며 대장암(5.5%)이 그 뒤를 이었다.<sup>1)</sup> 서구 선진국 여성의 호발암이 유방암, 대장암, 폐암임을 고려할 때<sup>2)</sup> 우리나라 여성 암의 발생 양상이 서구와 점차 비슷하게 전환되어 가고 있는 것으로 판단된다.

이민자 연구에서 섭취 지방은 다른 여러 요인들과 더불어 유방암의 발병과정에 중요한 역할을 하는 것으로 제안되었는데<sup>3)</sup> 서구의 높은 유방암, 대장암, 전립선암 발병에는 산업혁명 이후 늘어난 총 지방의 섭취와  $\omega$ 3계 다가불포화 지방산(polyunsaturated fatty acids, PUFA)에 비해 다량 섭취하는  $\omega$ 6계 PUFA가 영향을 준 것으로 추정된다.<sup>4,5)</sup> 식용유지, 곡물사료를 먹는 가축의 고기, 달걀 등을 많이 먹는 서구화된 식생활을 하는 경우,  $\gamma$ -linolenic acid(C18:2 $\omega$ 6)와 arachidonic acid(C20:4 $\omega$ 6, AA) 등  $\omega$ 6계 PUFA의 섭취가 많다고 알려져 있다.<sup>4)</sup>

$\omega$ 3계와  $\omega$ 6계 PUFA는 연장(elongation)과 탈포화(desaturation) 등 체내 대사과정의 각 단계에서 동일한 효소에 대해 경쟁관계에 있다. 또한  $\omega$ 6계 PUFA로부터 유도되는 아이코사노이드(eicosanoids)는 염증 촉진 및 암 조직 세포의 성장, 침윤, 혈관형성 촉진 등에 관여하는 반면,  $\omega$ 3계 PUFA에서 유도되는 아이코사노이드는 염증 억제와 함께 암 예방 및 억제 효과를 가지고 있는 것으로 제안

접수일 : 2009년 1월 22일 / 수정일 : 2009년 2월 16일  
채택일 : 2009년 4월 15일

\*This work was supported by the Korea Research Foundation Grant funded by the Korean Government (KRF-2002-2004-042-C20116).

§To whom correspondence should be addressed.

E-mail : ycleekim@yonsei.ac.kr

되고 있다.<sup>4-6)</sup>

한편, 포화지방산 (saturated fatty acids, SFA)의 섭취는 유방암 발생 위험과 양의 상관관계가 있다고 보고되고 있는데,<sup>7,8)</sup> 높은 수준의 조직 내 SFA는 말초 조직의 estrogen 활성을 조절하고<sup>9,10)</sup> 인슐린 저항성을 높임으로써<sup>11)</sup> 유방암의 위험을 높일 수 있다. 그러나 인체 내 다량 존재하는 SFA인 stearic acid (C18 : 0)는 다른 SFA와 달리 유방암 세포의 증식을 억제하는 효과가 있으며,<sup>12,13)</sup> 환자-대조군 연구에서는 유방암의 위험과 역의 상관관계에 있다고 보고되었다.<sup>14)</sup> Δ9 Desaturase 활성 변화를 부분적으로 반영할 수 있는 SFA와 단일불포화지방산 (monounsaturated fatty acids, MUFA)의 비율인 saturation index (SI)가 유방암에서 변화되어 있다는 연구도 있다.<sup>14-16)</sup>

그러나 아직까지 개별 지방산과 유방암과의 관련성에 대해서는 증거가 충분하지 않으며 발병과정에 있어서 각 지방산의 역할에 대해서는 많은 논란이 있다.

지방산에 관한 연구에서는 설문을 이용하여 섭취량을 직접 조사하는 방법이나, 지방조직이나 적혈구 세포막, 혈청, 혈장의 지방산 조성을 측정하는 간접적인 방법을 사용한다. 간접적인 측정방법은 설문지 방법에서 발생할 수 있는 기억회상 편이 (recall bias)를 배제할 수 있으나,<sup>10)</sup> 식사 섭취만을 온전하게 반영하지 않으며 체내 지방산의 대사 상태에 영향 받을 수 있다.<sup>17,18)</sup> 특히 혈청 또는 혈장 인지질은 비교적 시료 채집이 간편하여 연구에 많이 이용되는데 수 주 혹은 수 개월간의 지방 섭취를 반영할 수 있다.<sup>17)</sup>

본 연구는 한국인 유방암과 유방 양성종양 환자의 혈청 인지질 지방산 조성을 대조군과 비교, 분석하였고, 유방암의 병기 및 전이 유무에 따라 혈청 인지질 지방산 조성 차이가 있는지를 조사하였다.

## 연구방법

### 연구대상

A의료원 일반외과에 내원하여 병리조직학적 검사상 유방암 (n = 68) 또는 양성 유방 종양 (n = 27)으로 확진된 30~69세 여성 95명을 환자군으로 하였다. 유방암 환자는 0기부터 III기까지의 병기로 제한하였다. 대조군은 같은 병원 일반외과에 내원하여 유방 관련 질환이 없는 것으로 확인된 30~69세 여성 28명을 대상으로 하였으며 진단명은 치핵 (n = 8), 담석 (n = 17), 탈장 (n = 1), 복막염 (n = 2) 등 단순 외과질환이었다. 모든 대상자 중 당뇨, 심장혈관질환 등 대사성 질환이 있거나, 비타민제를 포함한 건강기능식품을 복용하고 있는 경우는 연구에서 제외하였다.

유방암 환자는 액와부 림프절의 병리학적 검사를 통해 전이된 세포가 하나 이상 발견된 경우 양성 림프절 전이군으로 분류하였다. 또한 the American Joint Committee on Cancer와 the International Union Against Cancer가 원발성 종양의 크기, 국소 림프절 침윤의 유무와 범위, 원발전이 유무에 따라 제시한 병기분류법에 의해 유방암 환자를 0기에서부터 III기까지 총 4개의 군으로 분류하였다.

### 연구방법

#### 인체계측

신장 (m)과 체중 (kg)을 측정하고 체중을 신장의 제곱으로 나눈 체질량지수 (body mass index, BMI)를 산출하였다.

#### 검체의 분리

아침 공복상태에서 채취한 정맥혈을 차광하고 1시간 이내에 혈청 원심분리하였다. 분리된 시료는 -70°C에서 냉동보관하였다.

#### 혈청 지질 및 혈액학적, 혈액화학적 검사

혈청 총 콜레스테롤과 중성지방은 Auto Chemistry Analyzer (Hitachi 7150, Hitachi Ltd, Tokyo, Japan)를 이용하여 효소법으로 측정하였다. 침전제를 이용하여 유미지립 (chylomicron), 저밀도지단백 (low-density lipoprotein, LDL), 초저밀도지단백 (very-low-density lipoprotein, VLDL)을 침전시킨 후 상층액에 있는 고밀도지단백 (high-density lipoprotein, HDL) 콜레스테롤을 효소법으로 측정하였다. LDL 콜레스테롤은 Friedwald 공식을 이용하여 산출하였다. 혈액학적 검사로서 Automatic Blood Cell Counter (LC-240A, HORIBA Co, Japan)를 이용하여 적혈구와 백혈구 수치를 측정하였고, 혈액화학적 검사로서 Hitachi 7600-110 (Hitachi Ltd, Tokyo, Japan)을 이용한 비색법으로 간 기능 지표인 혈청 GOT, GPT 활성 및 알부민 농도를 측정하였다.

#### 혈청 지방산 분석

Folch 방법을 이용하여 혈청에서 지질을 추출하고, 활성화시킨 20 × 20 cm<sup>2</sup>의 TLC (silica gel-60) plate에 점적하여 인지질을 분획하였다. 여기에 2 mL의 methanol-benzene (4 : 1, v/v) 용액을 첨가한 후 stirring 하면서 0.2 mL의 acetyl chloride를 천천히 첨가하여 100°C에서 60분간 incubation 하였다. 냉각된 시료에 6% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>용액 5 mL을 가하고 원심분리하여 상층액을 취한 뒤, 불꽃이온화 검출기와 fused silica capillary column을 이용한 가스크

로마토그래피 (6890A, Hewlett Packard, Wilmington, OH, USA)에 일정한 양을 주입하여 지방산을 분석하였다. 각 지방산의 규명은 동일한 조건 하에서 GLC reference standards (GLC-87A)와 Omegawax™ test min (#4-8476), PUFA-2 (#4-7015, Supelco, Bellefonte, PA, USA)의 분석을 시행하여 해당 지방산의 retention time을 비교하여 확인하였다. 각 지방산의 양은 Hewlett Packard 3365A series III chemstation integrator를 사용하여 산출한 총 지방산에 대한 면적백분율 (area % of total fatty acids)을 이용하여 환산하였다.

**통계 분석**

자료의 통계적 분석을 위해 Strategic Application System (SAS, version 9.1.3) 프로그램을 사용하였다. 세 군 간에 변수 차이를 검증하기 위하여 일요인분산분석 (one-way analysis of variance, ANOVA)을 실시하였고 Student-Newman-Keuls 방법을 사용하여 다중비교를 실시하였다. 두 군 간에 변수 차이 검증은 Student's t-test를 이용하였다. 결과의 수치는 평균값 ± 표준오차 (standard error of the mean, SEM)로 표시하였다.

**결 과**

**연구대상자의 일반사항**

연령을 비롯한 혈청 지질 및 혈액학적, 혈액화학적 검사 결과는 세 군 간에 유의한 차이가 없었으며 모두 정상범위

에 있었다. 체질량지수는 대조군에 비하여 양성 유방종양과 유방암 환자군에서 높은 것으로 나타났으나 유의한 차이는 없었다. 유방암의 발병과 관련된 위험 요인들을 분석한 결과, 초경연령, 초산연령, 월경주기 등은 유의한 차이가 없었으나, 출생 자녀수에서 대조군이 3.4 ± 0.5명이었고 양성 유방 종양 환자군이 2.1 ± 0.1명, 유방암 환자군이 2.4 ± 0.2명으로 대조군에 비하여 양성 유방 종양과 유방암 환자군이 유의하게 적었다 (Table 1).

세 군 간에 폐경 여부, 경구피임약 복용 여부, 호르몬 대체 요법 여부, 모유수유 여부, 흡연 여부는 유의한 차이가 없었다 (자료 미제시).

**유방암과 양성 유방종양군의 혈청 인지질 지방산 조성 비교**

대조군, 양성 유방 종양 환자군, 유방암 환자군 세 군에서 혈청 인지질의 총 지방산에 대한 각 지방산의 무게 백분율을 비교하였다.

PUFA의 조성에서는, 대조군과 양성 유방 종양환자에 비해 유방암 환자에서 ω6계 PUFA인 dihomo-gamma-linolenic acid (C20 : 3 ω6, DGLA)와 AA의 수준이 높았다. ω3계 PUFA에서는 eicosatrienoic acid (C20 : 3 ω3)가 대조군에 비하여 양성 유방종양군과 유방암군에서 낮았으며, docosapentaenoic acid (22 : 5 ω3, DPA)가 대조군에 비하여 유방암 환자에서 낮은 수준이었다. 이들을 제외한 다른 개별 지방산의 조성에는 세 군 간에 유의한 차이가 없었다. 총 PUFA의 합과 ω6계 및 ω3계 PUFA의 각 합에는 유의한 차이가 없었으며, 이들의 비율인 AA/EPA

**Table 1.** Characteristics of study subjects

	Controls (n = 28)	Cases	
		Benign breast tumor (n = 27)	Breast cancer (n = 68)
Age (y)	48.4 ± 2.4	45.9 ± 1.6	47.5 ± 1.4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.7 ± 0.6	23.5 ± 0.6	24.4 ± 0.6
Total cholesterol (mmol/L)	4.3 ± 0.2	4.9 ± 0.2	4.5 ± 0.1
HDL (mmol/L)	1.3 ± 0.07	1.4 ± 0.08	1.3 ± 0.05
LDL (mmol/L)	2.8 ± 0.1	3.1 ± 0.2	2.7 ± 0.1
Triacylglycerol (mmol/L)	2.2 ± 0.2	2.3 ± 0.2	2.6 ± 0.2
RBC (10 <sup>12</sup> /L)	4.2 ± 0.1	4.3 ± 0.1	4.2 ± 0.1
WBC (10 <sup>9</sup> /L)	5.7 ± 0.3	6.0 ± 0.3	6.1 ± 0.2
GOT (IU/L)	19.1 ± 1.1	19.3 ± 1.2	19.5 ± 0.7
GPT (IU/L)	18.4 ± 1.8	14.5 ± 1.3	15.7 ± 1.1
Albumin (g/L)	42.9 ± 0.8	43.7 ± 0.6	44.7 ± 0.6
Age at menarche (y)	15.8 ± 0.9	14.7 ± 0.5	14.1 ± 0.3
Age at first birth (y)	24.7 ± 0.9	27.2 ± 0.6	26.3 ± 0.6
Parity (n)	3.4 ± 0.5 <sup>a</sup>	2.1 ± 0.1 <sup>b</sup>	2.4 ± 0.2 <sup>b</sup>
Menstruation cycle (d)	27.9 ± 0.8	28.7 ± 0.7	29.2 ± 1.1

Values are means ± SEM. Analysis of variance (Student-Newman-Keuls test) was performed to test the difference between means. Values with different superscripts in a row are significantly different at p < 0.05

와  $\omega 6/\omega 3$  PUFA, 총 SFA와 총 PUFA의 비율인 P/S값에도 세 군 간에 유의한 차이가 없었다 (Table 2).

총 SFA의 함은 대조군과 양성 유방종양 환자에 비하여 유방암 환자에서 높은 것으로 나타났다. Palmitic acid (C16 : 0)와 stearic acid는 혈청 인지질의 주된 SFA로서 palmitic acid의 양이 가장 많았다. Palmitic acid는 대조군과 양성 유방 종양 환자군에 비하여 유방암 환자군에서 높았으나, stearic acid는 대조군에 비하여 양성 유방 종양 환자군과 유방암 환자군에서 낮은 것이 특징적이었다. 다른 개별 SFA와 MUFA는 세 군 간에 유의한 차이가 없는 것으

로 나타났다 (자료 미제시). SFA에서 MUFA로의 탈포화 과정의 간접적인 지표가 될 수 있는 SI로서 C16 : 0/C16 : 1 비율과 C18 : 0/C18 : 1 비율을 비교한 결과, C16 : 0/C16 : 1 비율은 세 군 간에 유의한 차이가 없었으나 C18 : 0/C18 : 1 비율은 대조군에 비하여 양성 유방 종양 환자군과 유방암 환자군에서 낮았다. 세 군 간에 총 MUFA의 함에는 유의한 차이가 없었다 (Table 3).

### 유방암의 성장, 진행과 혈청 인지질 지방산 조성

지방산의 조성이 유방암의 성장과 진행에 연관되어 있는지 알아보기 위하여, 유방암 환자를 병기에 따라 네 개의

**Table 2.** The percentage of polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids

	Controls (n = 28)	Cases	
		Benign breast tumor (n = 27)	Breast cancer (n = 68)
Total PUFA	29.81 ± 0.76	28.31 ± 1.68	29.31 ± 0.74
Total $\omega 6$ PUFA	20.69 ± 0.50	20.43 ± 1.13	21.56 ± 0.54
C18 : 2 $\omega 6$	14.88 ± 0.36	13.64 ± 0.69	14.36 ± 0.39
C18 : 3 $\omega 6$	0.19 ± 0.01	0.15 ± 0.02	0.15 ± 0.01
C20 : 3 $\omega 6$	0.20 ± 0.03 <sup>p</sup>	0.21 ± 0.03 <sup>p</sup>	0.38 ± 0.04 <sup>p</sup>
C20 : 4 $\omega 6$	4.24 ± 0.48 <sup>p</sup>	3.85 ± 0.22 <sup>p</sup>	6.36 ± 0.26 <sup>p</sup>
C22 : 4 $\omega 6$	0.39 ± 0.04	0.42 ± 0.04	0.30 ± 0.03
C22 : 5 $\omega 6$	0.13 ± 0.02	0.08 ± 0.01	0.09 ± 0.01
Total $\omega 3$ PUFA	7.46 ± 0.38	7.33 ± 0.55	7.91 ± 0.28
C18 : 3 $\omega 3$	0.48 ± 0.03	0.37 ± 0.03	0.42 ± 0.02
C20 : 3 $\omega 3$	0.25 ± 0.02 <sup>p</sup>	0.16 ± 0.02 <sup>b</sup>	0.16 ± 0.01 <sup>p</sup>
C20 : 5 $\omega 3$	1.36 ± 0.09	1.41 ± 0.16	1.53 ± 0.09
C22 : 5 $\omega 3$	0.70 ± 0.03 <sup>p</sup>	0.63 ± 0.03 <sup>ab</sup>	0.59 ± 0.02 <sup>p</sup>
C22 : 6 $\omega 3$	4.70 ± 0.34	4.67 ± 0.43	5.16 ± 0.21
$\omega 6/\omega 3$ ratio	2.78 ± 0.15	2.69 ± 0.14	2.63 ± 0.09
AA/EPA ratio	5.30 ± 0.63	5.49 ± 1.78	4.61 ± 0.25
PUFA/SFA <sup>1)</sup> ratio	0.59 ± 0.02	0.55 ± 0.04	0.53 ± 0.02

Values are means ± SEM. Analysis of variance (Student-Newman-Keuls test) was performed to test the difference between means. Values with different superscripts in a row are significantly different at  $p < 0.01$

1) Including 12 : 0, 14 : 0, 16 : 0, 18 : 0, 20 : 0, 22 : 0 and 24 : 0

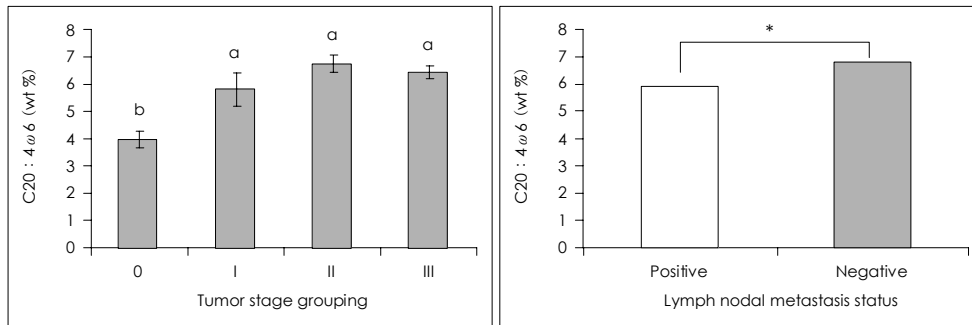
**Table 3.** Percentage of saturated and monounsaturated fatty acids in serum phospholipids

	Controls (n = 28)	Cases	
		Benign breast tumor (n = 27)	Breast cancer (n = 68)
Total SFA <sup>1)</sup>	51.11 ± 0.51 <sup>p</sup>	51.33 ± 0.67 <sup>b</sup>	55.20 ± 1.42 <sup>p</sup>
C16 : 0	30.41 ± 0.34 <sup>p</sup>	30.56 ± 0.42 <sup>b</sup>	32.80 ± 0.91 <sup>p</sup>
C18 : 0	18.08 ± 0.53 <sup>p</sup>	16.74 ± 0.30 <sup>b</sup>	16.50 ± 0.32 <sup>p</sup>
Total MUFA <sup>2)</sup>	16.92 ± 0.46	16.13 ± 0.48	16.96 ± 0.29
C16 : 1	1.46 ± 0.07	1.32 ± 0.04	1.49 ± 0.07
C18 : 1	12.08 ± 0.45	12.88 ± 0.28	12.35 ± 0.37
Saturation index			
C16 : 0/C16 : 1 ratio	20.22 ± 1.15	22.94 ± 0.72	22.07 ± 1.36
C18 : 0/C18 : 1 ratio	1.54 ± 0.06 <sup>p</sup>	1.36 ± 0.04 <sup>b</sup>	1.33 ± 0.03 <sup>p</sup>

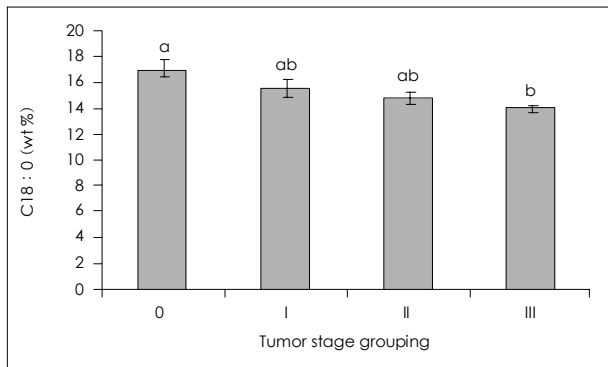
Values are means ± SEM. Analysis of variance (Student-Newman-Keuls test) was performed to test the difference between means. Values with different superscripts in a row are significantly different at  $p < 0.05$

1) Including 12 : 0, 14 : 0, 16 : 0, 18 : 0, 20 : 0, 22 : 0 and 24 : 0

2) Including 14 : 1, 16 : 1, 18 : 1, 20 : 1, 22 : 1 and 24 : 1



**Fig. 1.** Percentage of arachidonic acid in serum phospholipid of breast cancer patients based on cancer stage and lymph node status. Values are means  $\pm$  SEM. Analysis of variance (Student-Newman-Keuls test) was performed to test the difference between means of each tumor stage groups. Student's t-test was performed to test the difference between means of lymph nodal metastasis groups. Bars with different letters or an asterisk are significantly different at  $p < 0.05$ .



**Fig. 2.** Percentage of stearic acid in serum phospholipid of breast cancer patients based on cancer stage. Values are means  $\pm$  SEM. Analysis of variance (Student-Newman-Keuls test) was performed to test the difference between means of each tumor stage groups. Bars with different letters are significantly different at  $p < 0.05$ .

군으로 분류하거나 림프절 전이 여부에 따라 두 군으로 나누어 각 지방산의 수준을 비교하였다.

AA 수준은 0기에 비하여 I, II, III기에서 높았으며, 림프절 전이 음성인 군과 양성인 군을 비교했을 때 양성인 군에서 높은 것으로 나타났다 (Fig. 1).

Stearic acid의 수준은 네 개의 군 중에서 가장 낮은 수준의 병기인 0기와 가장 높은 수준의 병기인 III기 간에 유의한 차이가 있었으며 0기에 비하여 III기에서 stearic acid가 낮은 것으로 나타났다 (Fig. 2).

각 군 간에 stearic acid와 AA를 제외한 다른 지방산에는 유의한 차이가 없었다.

## 고 찰

본 연구는 유방암 또는 양성 유방 종양 환자군과 대조군에서 혈청 인지질 지방산의 조성을 비교, 분석하였고, 유방암 환자는 다시 병기에 따라 네 개의 군으로 분류하거나

림프절 전이 여부에 따라 두 군으로 나누어 각 지방산의 수준을 비교하였다.

유방암 환자와 관련된 위험 요인들을 분석한 결과, 대조군에 비하여 양성 유방 종양 환자군과 유방암 환자군에서 출생 자녀수가 유의하게 적었다. Russo 등은 미경산 (nulliparity)이 유방암의 발병 위험을 높이는 반면, 다경산 (multiparity)은 유방암에 대해 독립적인 보호효과가 있음을 강조하였다.<sup>19)</sup>

여러 종설에서  $\omega$ 3계 PUFA는 유방암을 비롯한 각종 암에 대해 예방 효과가 있는 반면,  $\omega$ 6계 PUFA는 촉진 효과가 있음을 제안하였다.<sup>20-22)</sup> 환자-대조군 연구에서도 Kuriki 등<sup>23)</sup>과 Shannon 등<sup>16)</sup>은 유방암 환자에서 적혈구 세포막 내  $\omega$ 3계 PUFA 수준이 낮아져 있었고 Chajès 등<sup>24)</sup>은 암 조직 세포막 인지질에서  $\omega$ 6계 PUFA인 AA 수준이 높아져 있었다고 보고하였다. 본 연구의 유방암 환자에서는 대조군과 양성 유방 종양환자에 비해 혈청 인지질의 dihomogamma-linolenic acid (C20 : 3 $\omega$ 6, DGLA)와 AA의 수준이 높았다.  $\omega$ 6계 PUFA인 DGLA는 AA로 전환될 수 있으며 이들 두 지방산은 모두 아이코사노이드 생합성에 참여할 수 있다. 특히 AA로부터 생합성되는 prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)는 염증, 종양형성, 혈관형성, 세포 증식 등을 촉진시키고 면역기능, 세포 사멸 등을 억제하는 강력한 아이코사노이드인데,  $\omega$ 3계 PUFA인 EPA로부터 합성되는 아이코사노이드는 이와는 반대의 효과가 있는 것으로 알려져 있다.<sup>6,25)</sup> 본 연구에서 EPA와 AA/EPA 비율은 각 군 간에 차이가 없었으나, DPA는 유방암 환자에서 유의하게 낮았다. DPA는 신체 내에서  $\Delta$ 4 desaturase에 의해 EPA로부터 전환될 수 있어 지속적으로 섭취하는 EPA를 효율적으로 저장하는 창고의 역할을 할 수 있으며 EPA의 섭취를 반영할 수 있다.<sup>14,26)</sup> 따라서 유방암 환자에서 유의하게 낮은 혈청 인지질 DPA는 평상시 EPA의 섭취가

적었음을 간접적으로 의미할 수 있다.

본 연구에서 유방암 환자군의 혈청 인지질 SFA는 대조군과 양성 유방 종양 환자군에 비하여 높았는데, 유방암과 SFA에 관한 여러 연구에서 높은 수준의 SFA는 estradiol의 esterification을 촉진하여 유선조직 내 에스트로젠 저장량을 증가시키고, 인슐린 저항과 고인슐린혈증을 유발하여 유리 IGF-1을 증가시킴으로써 유방암의 시작과 발달 과정에 중요한 영향을 주게 된다.<sup>9-11,27)</sup>

SFA 중 palmitic acid는 대조군과 양성 유방 종양 환자군에 비하여 유방암 환자군에서 높았으나, stearic acid는 대조군에 비하여 양성 유방 종양 환자군과 유방암 환자군에서 낮은 것이 특징적이었다. 양성 유방질환은 후에 유방암을 일으킬 수 있는 중요한 위험 요인 중 하나로서<sup>28)</sup> 정상 여성에 비해 양성 유방종양을 가진 여성이 유방암에 걸릴 비교위험도는 1.5~1.6배에 이른다고 한다.<sup>29)</sup> 유방암에서 높은 수준의 혈청 인지질 palmitic acid와 낮은 수준의 혈청 인지질 stearic acid는 이들 지방산이 유방암의 위험과 관련되어 있다는 Chajès 등의 연구와 일치하는데 유방암에서 낮은 혈청 인지질 stearic acid는 적은 섭취량 또는 palmitic acid로부터의 elongation 감소가 원인일 수 있다고 하였다.<sup>14)</sup> 또한 Liu 등은 유방암 세포에서 지방산 합성 효소 (fatty acid synthase, FAS)는 과발현되어 있으며 따라서 FAS의 주요 최종산물인 palmitic acid의 형성이 증가되어 있다고 하였다.<sup>30)</sup>

한편, 증가된  $\Delta 9$  desaturase 활성은 혈중 estradiol 수치를 상승시키므로 유방암의 중요한 위험 요인이며<sup>31)</sup> 인슐린 저항성을 유발하여 유방암의 발생위험을 증가시킬 수 있음이 제안되었다.<sup>32)</sup> In vitro 연구에서는  $\Delta 9$  desaturase 활성 억제제가 암세포의 증식을 억제하는 효과가 있음이 보고된 바 있다.<sup>12)</sup> 유방암 환자에서 증가된  $\Delta 9$  desaturase 활성은 oleic acid 합성을 촉진하여 C16 : 0/C16 : 1 비율과 C18 : 0/C18 : 1 비율 등 SI 수치의 저하를 초래할 수 있는데,<sup>15,33)</sup> Chajès 등은  $\Delta 9$  desaturase 활성의 간접적 평가도구로서 SI가 유용하며 유방암 위험과 역의 상관관계가 있음을 제시하였다.<sup>14)</sup> 본 연구에서도 C18 : 0/C18 : 1 비율은 대조군에 비하여 양성 유방암 환자군에서 뿐 아니라 유방 종양 환자군에서도 낮은 것으로 나타났는데, 이는 환자군에서의  $\Delta 9$  desaturase 활성 증가를 간접적으로 시사하는 것이다.

유방암 환자를 병기에 따라 네 개의 군으로 분류하거나 림프절 전이 여부에 따라 두 군으로 나누어 각 지방산의 수준을 비교한 결과, AA가 0기에 비하여 I, II, III기에서 높았으며 림프절 전이 음성인 군과 양성인 군을 비교했을

때 양성인 군에서 높은 것으로 나타나, 유방암의 진행 단계와 AA 수준이 관련되어 있었다. 유방암의 진행 단계별 지방산의 조성을 살펴본 Chajès 등의 연구에서도 I, II에 비하여 III기에서 AA의 수준이 높은 것으로 나타나<sup>27)</sup> 본 연구의 결과와 일치하였다. 암의 전이(metastasis)는 암세포가 1차 조직에서 혈관이나 림프관을 통해 다른 부위나 장기로 이동하면서 일어나는 세포 진행의 형태로서 악성암의 가장 큰 특징이다. 유방암을 비롯한 여러 암에서 활성이 증가된 phospholipase A<sub>2</sub>는 인지질로부터 AA의 유리를 촉진하고<sup>34)</sup> lipoxygenase와 cyclooxygenase에 의한 산화적 대사과정을 통해 염증반응성 물질인 프로스타글란딘 (prostaglandins)과 류코트리엔 (leukotrienes) 등의 아이코사노이드를 형성함으로써 유방암의 발생과정과 예후 및 전이에 영향을 미칠 수 있다.<sup>35)</sup> 따라서 높은 병기의 유방암 환자와 양성 림프절 전이군에서 나타난 AA의 차이는 유방암의 진행 과정에서 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. 한편, stearic acid의 수준은 0기에 비하여 가장 높은 진행 단계의 III기에서 낮은 것으로 나타났다. Bognoux 등은 림프절 전이 양성군에서 원발성 유방 종양 내 인지질 stearic acid 수준은 낮고 oleic acid 수준은 높았는데 이것은  $\Delta 9$  desaturase 활성 증가에 기인한다고 하였다.<sup>36)</sup> 그러나 연구의 결과, 병기에 따른 oleic acid 수준 및 SI에는 차이가 없었다.

모든 연구 대상자의 혈액 시료는 진단과 거의 비슷한 시기에 채혈하였는데, 혈청 인지질은 수 주 혹은 수 개월간의 지방 섭취를 반영하므로<sup>17)</sup> 진단된 질병으로 인하여 변화된 영양섭취 상태가 본 연구의 혈청 인지질 지방산 조성에 영향을 미치지 않았으리라 생각된다. 혈청 인지질은 조직 인지질과 동적인 평형관계를 이루어 체내 지방산의 대사 상태를 반영할 뿐 아니라 섭취 지방산의 조성을 반영할 수 있다.<sup>18)</sup> 이러한 점에서 식사를 통한 섭취 지방산의 조성 and 혈청 인지질 지방산 및 유방암 위험과의 관련성을 분석하지 않은 것은 본 연구의 제한점이라고 할 수 있으며, 이에 대한 추가의 연구가 필요할 것이다.

연구의 결과, 양성 유방 종양 또는 유방암 환자군에서 혈청 인지질 지방산의 조성이 변화되어 있었으며 특히 유방암의 위험 요인인 양성 유방종양 환자군에서 차이가 나타난 지방산들은 신생물 (neoplasia) 단계에 이미 변화가 나타난 것으로 사료된다. 또한 일부 개별 지방산들은 유방암의 진행 단계와도 관련되어 있었다. 변화된 혈청 인지질 지방산의 조성이 암화 과정에서 발생한 대사적 영향에 의한 것인지 식사 섭취에 의한 것인지에 대해서는 심도 있는 추가의 연구가 진행되어야 할 것이다.

## 요 약

본 연구에서는 유방암과 유방 양성종양 환자의 혈청 인지질 지방산 조성을 대조군과 비교, 분석하였으며, 유방암 군을 병기에 따라 네 개의 군으로 분류하거나 림프절 전이 여부에 따라 두 군으로 나누어 혈청 인지질 지방산 조성에 차이가 있는지를 조사하였다. 그 결과를 요약하면 아래와 같다.

1) 출산 자녀수에서 양성 유방 종양과 유방암 환자군이 대조군에 비하여 유의하게 적었다.

2) 대조군과 양성 유방 종양환자에 비해 유방암 환자에서  $\omega$ 3계 PUFA인 혈청 인지질 DGLA와 AA의 수준이 높았으며  $\omega$ 3계 PUFA인 eicosatrienoic acid는 대조군에 비하여 양성 유방종양군과 유방암군에서 낮았으며, DPA는 대조군에 비하여 유방암 환자에서 낮은 수준이었다.

3) 총 SFA의 합은 대조군과 양성 유방종양 환자에 비하여 유방암 환자에서 높은 것으로 나타났다. Palmitic acid는 대조군과 양성 유방 종양 환자군에 비하여 유방암 환자군에서 높았으나, stearic acid는 대조군에 비하여 양성 유방 종양 환자군과 유방암 환자군에서 낮은 것이 특징적이었다.

4) SI로서 C18 : 0/C18 : 1 비율은 대조군에 비하여 양성 유방 종양 환자군과 유방암 환자군에서 낮았다.

5) AA 수준은 0기에 비하여 I, II, III기에서 높았으며, 림프절 전이 음성인 군과 양성인 군을 비교했을 때 양성인 군에서 높은 것으로 나타났다. Stearic acid의 수준은 네 개의 군 중에서 가장 낮은 수준의 병기인 0기와 가장 높은 수준의 병기인 III기 간에 유의한 차이가 있었으며 0기에 비하여 III기에서 stearic acid가 낮은 것으로 나타났다.

이상에서와 같이 혈청 인지질의 지방산 조성은 유방암 환자군에서 변화되어 있었으며 특히 양성 유방종양 단계에서 변화가 나타난 지방산도 있었다. 또한 AA와 stearic acid 등 일부 개별 지방산들은 유방암의 진행 단계와도 관련되어 있었다. 따라서 혈청 인지질의 지방산 조성은 유방암의 예방 뿐 아니라 진행의 단계에 따라 유의 깊게 관찰해야 할 중요한 요소로 사료된다.

### Literature cited

- 1) Ministry for Health, Welfare and Family Affairs, Cancer Incidence in Korea 1999-2005. Seoul; 2005
- 2) Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2): 74-108

- 3) Nelson NJ. Migrant studies aid the search for factors linked to breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(7): 436-438
- 4) Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med* 2008; 233(6): 674-688
- 5) Chen YQ, Edwards IJ, Kridel SJ, Thornburg T, Berquin IM. Dietary fat-gene interactions in cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2007; 26(3-4): 535-551
- 6) Berquin IM, Edwards IJ, Chen YQ. Multi-targeted therapy of cancer by omega-3 fatty acids. *Cancer Lett* 2008; 269(2): 363-377
- 7) Boyd NF, Stone J, Vogt KN, Connelly BS, Martin LJ, Minkin S. Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *Br J Cancer* 2003; 89(9): 1672-1685
- 8) Smith-Warner SA, Stampfer MJ. Fat intake and breast cancer revisited. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(6): 418-419
- 9) Thiébaud AC, Kipnis V, Chang SC, Subar AF, Thompson FE, Rosenberg PS, Hollenbeck AR, Leitzmann M, Schatzkin A. Dietary fat and postmenopausal invasive breast cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study cohort. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(6): 451-462
- 10) Saadatian-Elahi M, Toniolo P, Ferrari P, Goudable J, Akhmedkhanov A, Zeleniuch-Jacquotte A, Riboli E. Serum fatty acids and risk of breast cancer in a nested case-control study of the New York University Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11(11): 1353-1360
- 11) Riccardi G, Giacco R, Rivellese AA. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clin Nutr* 2004; 23(4): 447-456
- 12) Scaglia N, Igal RA. Stearoyl-CoA desaturase is involved in the control of proliferation, anchorage-independent growth, and survival in human transformed cells. *J Biol Chem* 2005; 280(27): 25339-25349
- 13) Fermor BF, Masters JR, Wood CB, Miller J, Apostolov K, Habib NA. Fatty-acid composition of normal and malignant cells and cytotoxicity of stearic, oleic and sterculic acids in vitro. *Eur J Cancer* 1992; 28A(6-7): 1143-1147
- 14) Chajès V, Hultén K, Van Kappel AL, Winkvist A, Kaaks R, Hallmans G, Lenner P, Riboli E. Fatty-acid composition in serum phospholipids and risk of breast cancer: an incident case-control study in Sweden. *Int J Cancer* 1999; 83(5): 585-590
- 15) Pala V, Krogh V, Muti P, Chajès V, Riboli E, Micheli A, Saadatian M, Sieri S, Berrino F. Erythrocyte membrane fatty acids and subsequent breast cancer: a prospective Italian study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(14): 1088-1095
- 16) Shannon J, King IB, Moshofsky R, Lampe JW, Gao DL, Ray RM, Thomas DB. Erythrocyte fatty acids and breast cancer risk: a case-control study in Shanghai, China. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(4): 1090-1097
- 17) Ma J, Folsom AR, Shahar E, Eckfeldt JH. Plasma fatty acid composition as an indicator of habitual dietary fat intake in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Am J Clin Nutr* 1995; 62(3): 564-571
- 18) Oliveira G, Dorado A, Oliveira C, Padilla A, Rojo-Martínez G, García-Escobar E, Gaspar I, Gonzalo M, Soriguer F. Serum phospholipid fatty acid profile and dietary intake in an adult Medi-

- terranean population with cystic fibrosis. *Br J Nutr* 2006; 96 (2): 343-349
- 19) Russo J, Moral R, Balogh GA, Mailo D, Russo IH. The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005; 7 (3): 131-142
  - 20) Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, Wolk A. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2004; 79 (6): 935-945
  - 21) Terry PD, Rohan TE, Wolk A. Intakes of fish and marine fatty acids and the risks of cancers of the breast and prostate and of other hormone-related cancers: a review of the epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr* 2003; 77 (3): 532-543
  - 22) MacLean CH, Newberry SJ, Mojica WA, Khanna P, Issa AM, Suttorp MJ, Lim YW, Traina SB, Hilton L, Garland R, Morton SC. Effects of omega-3 fatty acids on cancer risk: a systematic review. *JAMA* 2006; 295 (4): 403-415
  - 23) Kuriki K, Hirose K, Wakai K, Matsuo K, Ito H, Suzuki T, Hiraki A, Saito T, Iwata H, Tatematsu M, Tajima K. Breast cancer risk and erythrocyte compositions of n-3 highly unsaturated fatty acids in Japanese. *Int J Cancer* 2007; 121 (2): 377-385
  - 24) Chajés V, Lanson M, Fetissof F, Lhuillery C, Bougnoux P. Membrane fatty acids of breast carcinoma: contribution of host fatty acids and tumor properties. *Int J Cancer* 1995; 63 (2): 169-175
  - 25) Pockaj BA, Basu GD, Pathangey LB, Gray RJ, Hernandez JL, Gendler SJ, Mukherjee P. Reduced T-cell and dendritic cell function is related to cyclooxygenase-2 overexpression and prostaglandin E2 secretion in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11 (3): 328-339
  - 26) Cao J, Schwichtenberg KA, Hanson NQ, Tsai MY. Incorporation and clearance of omega-3 fatty acids in erythrocyte membranes and plasma phospholipids. *Clin Chem* 2006; 52 (12): 2265-2272
  - 27) de Alaniz MJ, Marra CA. Steroid hormones and fatty acid desaturases. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003; 68 (2): 163-170
  - 28) Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, Hillman DW, Suman VJ, Johnson J, Blake C, Tlsty T, Vachon CM, Melton LJ 3<sup>rd</sup>, Visscher DW. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353 (3): 229-237
  - 29) Wang J, Costantino JP, Tan-Chiu E, Wickerham DL, Paik S, Wolmark N. Lower-category benign breast disease and the risk of invasive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96 (8): 616-620
  - 30) Liu H, Liu Y, Zhang JT. A new mechanism of drug resistance in breast cancer cells: fatty acid synthase overexpression-mediated palmitate overproduction. *Mol Cancer Ther* 2008; 7 (2): 263-270
  - 31) Marra CA, Mangionil JO, Tavella M, del Alaniz MJ, Ortiz D, Sala C. Hormonal-induced changes on the lipid composition and DPH fluorescence anisotropy of erythrocyte ghost from pre- and postmenopausal women. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam* 1998; 48 (1): 8-17
  - 32) Choi Y, Park Y, Storkson JM, Pariza MW, Ntambi JM. Inhibition of stearyl-CoA desaturase activity by the cis-9, trans-11 isomer and the trans-10, cis-12 isomer of conjugated linoleic acid in MDA-MB-231 and MCF-7 human breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 294 (4): 785-790
  - 33) Wood CB, Habib NA, Thompson A, Bradpiece H, Smadja C, Hershman M, Barker W, Apostolov K. Increase of oleic acid in erythrocytes associated with malignancies. *Br Med J* 1985; 291 (6489): 163-165
  - 34) Mannello F, Qin W, Zhu W, Fabbri L, Tonti GA, Sauter ER. Nipple aspirate fluids from women with breast cancer contain increased levels of group IIa secretory phospholipase A2. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111 (2): 209-218
  - 35) Wang J, John EM, Ingles SA. 5-lipoxygenase and 5-lipoxygenase-activating protein gene polymorphisms, dietary linoleic acid, and risk for breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17 (10): 2748-2754
  - 36) Bougnoux P, Chajés V, Lanson M, Hacene K, Body G, Couet C, Le Floch O. Prognostic significance of tumor phosphatidylcholine stearic acid level in breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 1991; 20 (3): 185-194