



## 결장암 예방에 대한 유산균의 기능

전 우 민

삼육대학교 동물과학부

### The Functions of Lactic Acid Bacteria in Colon Cancer Prevention

Woo Min Jeon

Division of Animal Science, Sahmyook University, Seoul 139-742, Korea

#### ABSTRACT

Certain lactic acid bacteria have anti-tumor activity, especially colon cancer. The fermented milk products containing that kind of lactic acid bacteria have to be recommended for human health as excellent health functional foods. This paper have been classified by 5 regions on the functions of lactic acid bacteria related to prevention of colon cancer. 1) Enhancing of host's immune response; Production of cytokines. 2) Binding and degradation of potential carcinogens; Binding and degradation of mutagenicity. 3) The changes of intestinal microflora and production of antitumorigenic or antimutagenic compounds; Production of azoxymethane. 4) Alteration of the metabolic activity of intestinal microflora; Decrease of harmful enzymes in intestinal tract. 5) Alteration of physicochemical conditions in the colon; Decrease of pH and bile acids contents.

Keywords : colon cancer, lactic acid bacteria, cytokines, antitumorigenic compounds

#### 서 론

최근 국민 소득의 증가로 인하여 건강기능에 도움이 되는 식품의 섭취가 점차 증가하고 있는 가운데, 특히 건강기능효과가 일찍이 잘 알려져 있는 요구르트의 섭취가 급격히 증가하고 있는 것은 당연한 이치라 할 수 있다.

특히 요구르트를 통하여 섭취하게 되는 유산균은 오래 전부터 면역기능강화 작용, 항암 작용, 콜레스테롤 감소 작용 등 건강기능에 매우 유익한 작용이 있다고 알려지고 있으며, 유산균의 건강기능강화 작용으로 발효유 제품에 대한 관심이 날로 증가하고 있는 가운데, 최근 헬리코박터균을 억제하는 제품이나 간 기능을 강화하는 제품 등이 출시되어 인기리에 판매되고 있는 실정이다. 발효유 제품에 대한 이러한 유익한 효과 중 특별히 결장암 예방에 대한 유산균의 작용에 대한 연구들을 정리하고, 그 기능을 살펴보고자 한다.

결장암은 선진화된 사회에서 매우 심각한 질병 중의 하나이며, Greenlee 등(2001)의 보고에 의하면 2001년 한 해 동안에 미국에서는 약 13만 명의 환자가 결장암으로 진단을 받았고, 이들 중 41.8%에 해당하는 5만 6천명이 사망하였다고 보고되고 있다.

최근 한국에서도 결장암 환자는 급격히 증가하고 있다고 보고되고 있으며(이와 이, 2000), 이러한 원인으로는 서구식의 생활 변화로 인하여 지방 및 단백질의 섭취는 증가하는 반면에 탄수화물 및 섬유소의 섭취는 감소하기 때문이라고 추정되고 있다.

유산균의 항암 효과는 Oda 등(1983)과 Sekine 등(1995)의 많은 연구자들에 의하여 보고되어 왔으며, 최근 국내에서도 이러한 연구가 활발히 진행되어 최 등(2005)이 *B. longum* SPM 1205가 흰쥐의 장 내에서 유해한 효소를 억제함으로써 항암 작용에 기여한다고 하였고, 김 등(2008)도 *B. adolescentis* SPM 0212가 결장 내의 세균이 생성하는 유해한 효소를 억제함으로써 결장암 예방에 관여한다고 보고하였다. 또한 국내 기업에서도 R&B와 같은 대장질환에 초점을 맞춘 제품이 최근

\* Corresponding author: Woo Min Jeon, Division of Animal Science, Sahmyook University, Seoul 139-742, Korea. Tel: +82-2-3399-1752, E-mail: jeonwm@syu.ac.kr

생산되고 있는 실정이다.

## 본 론

유산균의 항암 작용에 대한 연구는 1980년대 후반부터 활발히 진행되었으며, 위암이나 폐암, 간암 등과의 연관 작용 보다는 장 내 균총의 변화와 연관되어 있는 대장암에 대한 연구논문이 많이 보고되고 있다. 대장암 중에서도 비교적 발병률이 높은 결장암(colon cancer)에 대한 연구가 많이 진행되었으며, 이들 결장암 예방에 대한 연구보고를 그 기능별로 분류하면 다음과 같다.

### 1. 숙주 면역반응의 강화작용

유산균의 종양세포 억제에 대한 설명은 항상 숙주의 면역반응을 통하여 이루어지는 경우가 많다. Sekine 등(1985)도 *B. infantis*가 숙주의 면역반응을 자극하여 종양세포를 억제하게 된다고 하였으며, 이러한 유산균의 항암 효과는 이러한 효과를 나타내는 유산균의 특이성 혹은 비 특이성 기작의 증가에 의하여 숙주의 면역방어시스템에서 모종의 중요한 역할과 기능을 하고 있는 것으로 추정되고 있다.

*Lactobacillus casei* 균주는 전이 가능한 종양세포에 대하여 항종양 효과가 있는 것으로 보고되고 있으며, 흰쥐를 이용한 실험에서 화학적으로 합성된 발암물질에 대하여 억제 효과가 뚜렷한 것으로 보고되고 있다(Matsuzaki, 1998; Kato et al., 1994; Sekine et al., 1994).

종양을 가진 마우스에서도 *L. casei*를 녹말 내에 주입했을 때, 흉부 복강 내에서 IFN- $\gamma$ , IL- $\beta$ , TNF- $\alpha$  등의 cytokines의 생산을 확인할 수 있었고, 암세포의 성장 억제와 생존률의 향상을 관찰 보고하였다(Matsuzaki, 1998).

이러한 결과로 볼 때, *L. casei*는 확실히 숙주의 면역시스템의 조절로 종양 발생을 억제하는 것으로 볼 수 있으며, 특히 이러한 작용은 세포면역반응으로 이루어지는 것으로 알려져 있다.

Kato 등(1994)도 종양을 가진 마우스에게 *L. casei* YIT 9018을 경구 투여하였을 때, T-cell 기능의 변화로 면역반응이 나타나는 것으로 보고하고 있으며, *B. longum*이나 *B. animalis*도 각각 마우스의 복막세포에서 IL-6나 TNF- $\alpha$ 와 같은 항암 물질을 생산하는 것으로 보고되고 있다(Sekine et al., 1994).

### 2. 발암물질의 결합 및 분해작용

식물세포벽들 중에서도 발암물질과 결합하여 항암기능을 하는 것이 발견되어 약제의 개발 등이 이루어지고 있으며, 유산균 세포도 이와 유사하게 장 내에서 발암성 독성물질과 결합하는 비율을 조절하는 기능이 있다고 알려지고 있다.

Morotomi와 Mutai(1996)는 장 내 22개 균주를 대상으로 돌연변이성 분해물질과의 결합 여부를 조사하고, 이를 식이섬유의 결합능력과 비교해 보았다.

3-amine-1,4-dimethyl-5H-pyrido(4,3-b) indole(Trp-p-1)와 3-amine-1-methyl-5-pyrido(4,3-b) indole(Trp-p-2)은 그람양성균과 그람 음성균에 효과적으로 결합하였으며, 옥수수 섬유와 사과식이섬유, 대두식이섬유 등과도 효과적으로 결합하였다.

Trp-p-2가 *L. casei* YIT9018이나 옥수수 섬유에 결합하였을 때 pH 변화와 반응하며, *Salmonella* Typhimurium TA98에 대한 Trp-p-2의 인공돌연변이 발생실험에서 *L. casei* YIT9018을 반응 혼합물에 첨가했을 때, 돌연변이 유발력이 현저하게 감소하는 것으로 나타났다. 사람의 장 내에서 돌연변이 유발자의 작용 기작이 자세히 밝혀지지 않았지만, Zhang과 Ohta(1993)는 쥐를 이용한 실험에서 냉동 건조된 유산균, 장내 세균, 효모가 소장 내에서 Trp-p-1의 흡수를 현저하게 감소시켰다고 보고했으며, 이러한 결과는 혈액 내 이들 식품에 의한 돌연변이 유발인자의 감소에 의한 것으로 추정하고 있다.

이와 유사한 실험은 일찍이 Row와 Grasso(1975)는 *Lactobacillus*가 nitrosamine을 분해시키는 것으로 보고하기도 했다.

### 3. 장 내 균총의 변화와 항 종양물질이나 항 돌연변이 유발인자의 생산

*L. acidophilus*를 함유한 발효유를 계속 소비하면 대장균과 같은 분변 내 부패미생물 함량이 현저하게 감소하며, 장내에 *Lactobacilli*의 함량이 증가하는 것으로 보고되고 있는데, 이러한 현상은 *L. acidophilus*의 급여가 부패미생물의 성장을 억제하여 종양세포 성장 촉진 인자나 발암물질로 추정되는 인자를 감소시키므로 장 내 미생물 생태계에 유익한 효과를 가져오기 때문으로 추정했다.

한편, Biffi 등(1997)은 *B. infantis*, *B. bifidum*, *B. animalis*, *L. acidophilus*, *L. paracasei*는 MCF7와 같은 유방암 세포의 성장을 억제하는 것으로 보고하였다.

이러한 결과로 미루어 볼 때, 우유가 발효되는 동안 유산균은 새로운 물질을 생산하거나 우유의 특정성분이 미생물 작용에 의하여 생화학적으로 활성화된 형태로 변형되었을 가능성을 시사하고 있다.

Arimochi 등(1997)은 쥐 실험을 통하여 *L. acidophilus*가 결장내 관 모양의 조직덩어리(Aberrant Crypt Foci; ACF)의 형성을 억제하는 것을 관찰하였으며, 이는 azoxymethane에 의한 것으로 추정하였다. ACF는 종양 발현 전의 병변이며, 여기에서부터 adenomas와 carcinomas가 발전하게 된다.

더구나 냉동 건조된 *Bifidobacterium longum*의 경구 투여를 통하여서도 azoxymethane으로 인한 결장암의 발현을 강력히 억제할 수 있었다고 보고되고 있는데, 이 연구에서는 결장

점막세포 증식과 결장점막 및 종양의 ornithine decarboxylase의 감소로 인한 것으로 보고했다(Reddy, 1998).

**4. 장 내 균총의 대사활동성의 변화**

많은 외부로 유입되는 이물질들은 담즙을 통하여 장 내로 유입되기 전에 간에서 glucuromide의 형성에 의하여 해독된다. 세균효소인  $\beta$ -glucuromide는 넓은 기질 특이성으로 인하여 glucuromide를 가수분해하게 되며, 이로 인하여 장 내에 발암물질인 aglycone를 생성하게 된다.

수많은 세균들이 발암물질 형성과정에서 급속히 증식되고, 장 내에 발암물질을 방출하게 된다. 하지만 흥미롭게도 쥐의 시료에 유산균을 첨가하여 급여한 경우, 분변 내 효소 활성을 현저하게 감소시킨 것으로 보고되었으며, 이러한 결과는 항암인자의 개발 가능성으로 인하여 이후 이들 세균에 대하여 많은 연구가 진행되었다(Kulkarni와 Reddy, 1994; Abdelali et al., 1995; Rowland et al., 1998).

자원봉사자를 통한 사람에 대한 실험에서도 유산균은 분변 내에서 유해한 효소의 활성을 감소시켰는데, Goldin과 Gorbach (1984)의 연구에서는 *L. acidophilus*의 급여가 건강한 자원봉사자의 장 내에서  $\beta$ -glucuronidase, nitroreductase, azoreductase의 세 가지 효소의 활성을 감소시켰다고 보고하였다. 이러한 효과는 투여 10일 후에 확실하게 나타났으며, *Lactobacilli*의 급여를 중단했을 때 10~30일 후에 반대 현상이 나타난다고

보고하였다. 그 후 많은 연구자들이 이러한 효과의 감소가 흰쥐에게 *L. acidophilus* 생균을 급여했을 때 결장암의 발병률이 감소하는 이유로 설명하고 있다. 다시 말해서 동물이나 사람에게 유산균의 급여는 발암의 원인이 되는 장 내 효소의 활성을 감소시키는 것으로 나타났다.

*Lactobacilli*는 소장 내 서식하는 장 내 미생물 중 대표적이 미생물 중 하나이며, 이들은 장관 내에서 일어나는 대사성 반응에 직·간접적으로 영향을 미치는 것으로 알려지고 있다.

결장뿐만 아니라 회장 점막도 소장에서 돌연변이 유발물질을 흡수하는 능력이 있으며, 이들은 혈액을 통하여 이동하며 변형되거나 대사산물로 이용되어 버린다. 더구나 유산균은 결장 내 NADPH-cytochrome p-450 환원효소의 활성과 glutathione S-transferase 함량을 증가시키는 것으로 보고되고 있으며, 간의 uridine diphospho-glucuronyl transferase의 활성은 감소시키는 것으로 보고되고 있다(Abdelali et al., 1995).

**5. 결장의 이화학적 조건의 변화**

Modler 등(1990)은 큰 조직의 암이 장 내 pH 감소에 직접 영향을 받으며, 이로 인하여 부패성세균의 성장도 억제된다고 보고했다.

인슐린을 함유한 사료로 실험용 흰쥐를 사육 시 실험한 결과 유산균 첨가군이 비 첨가군에 비하여 맹장의 중량과  $\beta$ -glucosidase 활성이 증가했고, 맹장의 pH는 감소하는 것으로 관찰되었다.

식이 지방은 결장암에 있어서 위험요소로 여겨지고 있으며, 이러한 현상을 담즙산의 증가로 인한 것으로 추정하고 있다. 이러한 담즙산은 결장 내에서 세균에 의하여  $7\alpha$ -dehydroxylase의 작용으로 변형되어 이차 담즙산이 생성되기 때문이다.

*L. acidophilus* 유산균으로 발효시킨 유제품을 6주간 대장암 환자에게 복용시킨 결과, 분변 내 수용성 담즙산의 농도가 감소하는 것을 관찰할 수 있었으며(Lidbeck, 1991), 이러한 현상은 *L. acidophilus*의 섭취가 대장암 감소에 영향을 줄 것으로 추정되고 있으나, 아직 실험구 간의 유의성 있는 차

Table 1. The enzyme involved in metabolism of carcinogenes

Enzyme	Researcher
Nitroreductase, azoreductase	Goldin and Gorbach (1984)
Hepatic uridine diphospho-glucuronyl transferase	Abdelali et al. (1995)
NADPH-cytochrome p-450 reductase	Pool-Zabel et al. (1996)
Glutathione S-transferase	Challa et al. (1997)
$\alpha$ -Glucuronidase, urase	Kim et al. (2008)
$\beta$ -Glucosidase, tryptophanase	Lee et al. (2008)

Table 2. The lactic acid bacteria involved in prevention of colon cancer

Lactic acid bacteria	Researcher
<i>Lactobacillus casei</i>	Kato et al. (1994), Morotomi and Mutai (1996), Matsuzaki (1998)
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Gorbach (1984), Venetti (1988), Lidbeck (1991), Arimochin (1997)
<i>Lactobacillus paracasei</i>	Biffi et al. (1997)
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	Biffi et al. (1997)
<i>Bifidobacterium longum</i>	Modler et al. (1990), Sekine et al. (1994), Reddy (1998)
<i>Bifidobacterium infantis</i>	Sekine et al. (1985), Biffi et al. (1997)
<i>Bifidobacterium animalis</i>	Sekine et al. (1994), Biffi et al. (1997)
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	Kim et al. (2008), Lee et al. (2008)

료를 얻는 데는 한계가 있으며, 앞으로 유의성을 가지고 확신할 수 있는 실험이 추후 필요하다고 할 수 있다.

또 다른 실험의 경우는 3개월 간 대장 내 선종(腺腫)을 가지고 있는 환자에게 *L. acidophilus*와 *B. bifidum*을 함께 처방한 경우 분변 내 pH는 유의성 있게 감소했으며, 대장암 세포의 증식 속도가 현저하게 감소하는 것을 관찰 보고하였다(Venitt, 1988).

국내에서도 최근에 Kim 등(2008)이 유산균이 장 내의  $\alpha$ -glucuronidase나 urease와 같은 효소활성을 감소시켜 결장암의 발생을 감소시키는 효과를 보고하였으며, Lee 등(2008)도 *Bifidobacterium adolescentis* SPM 02012가 장 내 유해효소인  $\beta$ -glucosidase와 tryptophanase를 억제시키는 것으로 보고하였다.

## 결 론

유산균을 이용하므로 나타나는 항암 작용은 유산균 음료의 우수성이며, 국민건강을 위하여 권장해야 하는 건강기능 식품이라 할 수 있다.

대장암은 물론 각종 암과 기타 질병에 대한 억제 메커니즘을 좀 더 체계적인 연구를 통하여 규명함으로써 천연식품을 이용한 질병의 예방이라는 이상적인 목표를 이룰 수 있다.

본문은 결장암의 예방에 관여하는 유산균의 기능을 영역별로 분류하였으며, 다음과 같다.

1. 숙주 면역반응의 강화 : cytokines의 생산
2. 발암물질의 결합 및 분해작용 : 돌연변이 유발물질의 결합 및 분해
3. 장 내 균총의 변화와 항종양물질이나 항돌연변이 유발 인자의 생산 : azoxymethane의 생성
4. 장 내 균총의 대사활동성의 변화 : 장 내 유해효소활성의 감소
5. 장 내 이화학적 조건의 변화 : pH의 감소, 담즙산의 감소  
앞으로 특정 기능이 상승된 돌연변이체의 개발이나 타 기능식품 내의 유효성분들과의 상호작용 등을 연구함으로써 우수한 발효유 제품의 개발이 필요하다고 할 수 있다.

## 참고문헌

1. Abdelali, H., Cassam, P., Soussotte, V., Daubeze, M., Bouley, C. and Narbonne, J. F. 1995. Effect of dairy products on initiation of precursor lesions of colon cancer in rats. *Nutr. Cancer* 24:121-132.
2. Biff, A., Coradini, D., Larsen, R., Riva, L. and Di Fronzo, G. 1997. Antiproliferative effect of fermented milk on the growth of a human breast cancer cell line. *Nutr. Cancer* 28:93-99.

3. Goldin, B. R. and Gorbach, S. L. 1980. Effect of *Lactobacillus acidophilus* dietary supplements on 1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride-induced intestine cancer in rats. *J. Natl. Cancer Inst.* 64:263-265.
4. Kato, I., Endo, K. and Yokokura, T. 1994. Effects of oral administration of *Lactobacillus casei* on antitumor response induced by tumor resection in mice. *Int. J. Immunopharmacol.* 16:29-36.
5. Kim, Y., Lee, D. K., Kim, D. H., Cho, J. Y., Yang, J. W., Chung, M. G. and Ha, N. J. 2008. Inhibition of proliferation in colon cancer cell lines and harmful enzyme activity of colon bacteria by *Bifidobacterium adolescentis* SPM0212. *Arch. Pharm. Res.* 31:468-473.
6. Lee, D. K., Jang, S., Kim, M. J., Kim, J. H., Chung, M. J. and Ha, N. J. 2008. Anti-proliferative effects of *Bifidobacterium adolescentis* SPM0212 extract on human colon cancer cell lines. *BMC Cancer* 8:310-318.
7. Matsuzaki, T. 1998. Immunomodulation by treatment with *Lactobacillus casei* strain Shirota. *Int. J. Food Microbiol.* 41:133-140.
8. Reddy, B. S. 1998. Prevention of colon cancer by pre- and probiotics: Evidence from laboratory studies. *Br. J. Nutr.* 80:219-223.
9. Sekine, K., Toida, T., Saito, M., Kuboyama, M., Kawashima, T. and Hashimoto, Y. 1985. A new morphologically characterized cell wall preparation from *Bifidobacterium infantis* with a higher efficacy on the regression of an established tumor in mice. *Cancer Res.* 45:1300-1307.
10. Sekine, K., Kawashima, T. and Hashimoto, Y. 1994. Comparison of the TNF- $\alpha$  levels induced by human-derived *Bifidobacterium longum* and rat-derived *Bifidobacterium animalis* in mouse peritoneal cells. *Bifidobacteria Microflora* 13:79-89.
11. Shahani, K. M. and Ayebo, A. D. 1980. Role of dietary lactobacilli in gastrointestinal microecology. *Am. J. Clin. Nutr.* 33:2448-2457.
12. Venitt, S. 1988. Mutagens in human faeces and cancer of the large bowel. In Rowland IR (Ed), *Role of the Gut Flora in Toxicity and Cancer.* pp. 399-460.
13. Zhang, X. B. and Ohta, Y. 1993. Microorganism in the gastrointestinal tract of the rat prevent absorption of the mutagen-carcinogen 3-amino-1,4-dimethyl-5H-pyrido indole. *Can. J. Microbiol.* 39:841-845.