

대장암(CT 26) 생쥐에서 녹차추출물 음용에 의한 시스플라틴 항암작용 증강효과

이병래¹ · 박평심^{2*}

¹조선대학교 의과대학 생화학교실

²조선대학교 의학연구원

Potentiating Dietary Green Tea Extracts Anti-Tumor Activity of Cisplatin in BALB/c Mice Bearing CT26 Colon Carcinoma

Byoung-Rai Lee¹ and Pyoung-Sim Park^{2*}

¹Dept. of Biochemistry, College of Medicine and ²Institute of Medical Science,
Chosun University, Gwangju 501-759, Korea

Abstract

Green tea intake is known to have preventive effects against cancer. In this study, we evaluated the tumor suppressive effects of dietary green tea extracts (GTE) as a modulator on cisplatin in an established colon cancer mouse model. The cisplatin-induced cytotoxicity was determined with cell viability of the mouse colon cancer cell line (CT26) *in vitro*. The influence of GTE on the anti-tumor activity of cisplatin was evaluated by measuring tumor size with digital calipers in mice bearing CT26 colon carcinomas. The CT26 cell viability decreased to 93% at a 20 µg/mL concentration of cisplatin. However, cell viability decreased to 15% with a combination of 20 µg/mL cisplatin and GTE (75 µg/mL). There were no apparent changes in cisplatin-induced cytotoxicity with GTE and epigallocatechin gallate (EGCG) treatments. Tumor size decreased in dietary GTE combining intra-peritoneal cisplatin-injected tumors bearing mice compared with cisplatin or GTE alone administered to tumor-bearing mice. These experiments showed that dietary GTE has a potentiating effect on the cisplatin anti-tumor activity of an established mice colon cancer model. Therefore, the GTE may be a candidate for modulators in anticancer treatments with cisplatin.

Key words: GTE, cisplatin, CT26 cell

서 론

녹차(*Camellia sinensis* L.)는 세계적으로 음료로서 널리 음용되고 있는데, 녹차의 음용이 암의 발생을 억제한다는 연구결과가 발표되어 있어서 이에 대한 많은 연구가 진행되고 있다(1,2). 녹차 잎은 75~80%의 수분과 20~25% 고형물질로 되어 있는데, 카테킨은 건조 녹차 잎의 약 10% 내외를 차지할 정도로 매우 함량이 높다. Epigallocatechin-3-gallate(EGCG)는 녹차 잎에 함유된 카테킨 중 함량이 가장 높으며, 암의 발생을 예방하거나 치료제로서의 EGCG를 이용하기 위한 연구가 많이 진행되고 있어 녹차의 암 발생 억제 및 예방효과가 주목되고 있다(2-4).

녹차에서 추출한 폴리페놀류는 발암물질에 직접 작용하거나 세포에 작용하여 암의 발생기전을 차단하여 암의 발생을 예방하고 암세포 괴사를 유도하며, 암 침투와 혈관증식을 억제하여 암의 성장이나 진행을 억제시키는 기능이 알려져 있다(3-5). 그러나 녹차 폴리페놀 단독투여에 의한 항암치료는 아직까지 효과적으로 이루어지고 있지 않다.

암을 치료하는 방법으로 수술요법, 화학요법, 방사선 요법 등 여러 가지방법이 시행되고 있는데, 화학약품을 이용하여 암을 치료하는 방법인 항암화학요법은 암의 종류나 병기에 관계없이 시행할 수 있기 때문에 매우 유용한 암치료방법이다(6).

그러나 화학요법에 대한 감수성이 감소된 내성세포의 출현은 항암화학요법의 큰 장애로서 이를 극복하기 위하여 항암제의 용량을 증가시키는 고용량 요법, 항암제를 몇 가지 병합하여 투여하는 병합요법, 방사선요법과 같은 다른 요법과 병행하는 치료법이 시도되고 있다(6,7).

화학요법제의 항암력을 증가시키기 위한 고용량 요법은 항암효과가 증가되나 화학요법제에 의한 부작용이 증가되기 때문에 일반적인 암치료방법으로 이용하기에는 문제점이 있다. 따라서 항암화학요법제에 의한 부작용을 줄이기 위하여 투여방법을 변화시키거나, 항암제의 감수성을 증가시키는 방법이 연구되고 있으나 효과적인 방법의 개발은 아직까지 미진하다(8,9). 따라서 화학요법제의 항암작용을 증가시키거나, 항암제의 독성 부작용을 감소시킬 수 있는 화학

*Corresponding author. E-mail: halito@hanmail.net
Phone: 82-62-230-6295, Fax: 82-62-226-4165

요법제의 보조제 개발은 항암화학요법제 개발과 더불어 중요한 연구과제로 인식되고 있으며, 천연물에서 유래한 물질을 이용하려는 연구가 관심을 받고 있다(10).

본 연구는 녹차추출물이 항암화학요법제의 항암작용에 대한 상승효과를 관찰하기 위하여 생쥐 대장암 세포(CT26)에 광범위 항암 화학요법제인 시스플라틴과 녹차추출물 병합 투여 후 세포 생존율을 측정하여 비교함으로써 녹차추출물의 시스플라틴 항암작용에 미치는 영향을 조사하였다. 또한 생쥐 대장암세포(CT26)를 주사하여 암조직이 발생된 Balb/C 생쥐에 시스플라틴을 복강주사하고 녹차추출물을 경구투여한 후 암조직의 크기를 측정하여 시스플라틴의 항암작용에 미치는 녹차추출물의 영향을 조사하였다.

재료 및 방법

녹차추출물 시료의 추출

녹차추출물은 건조 녹차 잎을 열수 추출하고 부분 정제하여 사용하였다. 즉 건조 녹차 잎을 재배농가(보성다원)에서 구입하여 분마시켜서, 미리 가열한 증류수 50 L에 녹차 잎 분말 5 kg을 첨가하여 100°C로 2시간 동안 가열한 후 추출액을 원심분리 하여 상층액을 수집하였다. 수집한 추출액을 4°C에서 12시간 동안 방치하고 난 후 원심분리기(JA-21, Beckman, Fullerton, CA, USA)에서 1,000×g로 15분간 원심분리 하여 수집한 상층액을 건조기(60°C)에서 완전히 건조시킨 후 마쇄하여 얻은 분말을 녹차추출물(GTE: green tea extracts) 시료로 사용하였다.

세포의 배양

본 실험에서 사용한 생쥐 대장암세포(CT26 세포)는 미국 표준균주 배양수목 보존소(American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)에서 구매하여 실험에 사용하였다. 생쥐 대장암세포는 10% 태우혈청, 스트렙토마이신(100 U/mL) 및 페니실린(100 U/mL)을 함유한 McCoy's 5A 배지(Gibco BRL, Grand Island, NY, USA)를 사용하였으며, 37°C로 유지되는 CO₂ 배양기에서 세포를 배양하였다.

세포활성(cell viability) 측정

실험에 사용한 시스플라틴(cisplatin: CIS)과 epigallocatechin gallate(EGCG)는 시그마사(Sigma Chemical Co, St. Louis, MO, USA)에서 구매하여 사용하였고, 녹차추출물(GTE)은 추출하여 사용하였다. 녹차추출물과 EGCG는 PBS(phosphate buffered saline)에 용해시켜 주사기용 필터(syringe filter 0.22 µm, Millipore, Billerica, MA, USA)를 통과시킨 후 배양액에 첨가하였고, 시스플라틴은 DMSO(dimethylsulfoxide)에 용해시킨 후 PBS에 희석시켜 배양액에 첨가하였다.

실험군은 시스플라틴군, EGCG군, GTE군, 시스플라틴+EGCG군 및 시스플라틴+GTE군 등 5군으로 나누어 실시하

였다. 세포배양 용기(96 well plate)의 각 웰(well)에 대장암 세포 2×10⁴개씩을 넣어 24시간 동안 배양한 후 녹차추출물(0, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400 및 500 µg/mL), EGCG(0, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400 및 500 µg/mL) 및 시스플라틴(0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 및 50 µg/mL)을 배양액에 첨가하고, 24시간 동안 더 배양한 후 세포활성을 MTT(3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide)법으로 측정하였다(11). 각 실험세포에 MTT를 최종농도가 1 mM이 되게 첨가하여 4시간 동안 배양시킨 후 배양액을 제거하고, HBSS(Hank's balanced salt solution)로 3회 세척하여 MTT 용액[50% N,N-dimethylformamide(v/v); 20% sodium dodecyl sulfate(w/v), pH 4.7] 200 µL를 첨가한 후 ELISA plate reader(TECAN, Männedorf, Switzerland)로 540 nm에서 흡광도를 측정하였다. 실험은 각 실험군마다 3 wells의 흡광도를 각각 측정하여 평균값을 계산하였고 3회 반복 실험을 실시하였으며, 세포활성도는 측정된 흡광도를 다음 식에 의해서 계산하여 비교 세포활성도로 표시하였다.

$$\text{비교세포활성도 (relative viability)} = \frac{\text{실험군 흡광도}}{\text{대조군 흡광도}} \times 100$$

생쥐 대장암조직 크기 측정

Balb/C 생쥐(6주령)는 한국실험동물센터(대전)에서 구매하여 사용하였다. 실험동물은 12시간 명암주기, 온도 20±2°C 상대습도 60±5%의 환경에서 사육하였다.

배양한 생쥐 대장암세포(2×10⁵ cells)를 생쥐 등쪽에 피하주사한 후 사육하여 육안으로 암조직이 발생한 것을 확인하고, 암조직은 디지털 캘리퍼(digital calliper)를 이용해 측정하여 다음 식에 의해서 크기를 계산하였다.

$$\text{Tumor volume (mm}^3\text{)} = \text{width}^2 \times \text{length} / 2$$

암조직의 크기가 200~400 mm³ 된 생쥐를 각각 5마리씩 대조군, 시스플라틴군, 녹차추출물군 및 시스플라틴+녹차추출물군으로 나누었다. 대조군과 녹차추출물군에는 인산염 용액 0.2 mL를 3일 간격으로 4회 복강주사 하였고, 시스플라틴군과 시스플라틴+녹차추출물군은 시스플라틴(5 mg/kg)을 3일 간격으로 4회 복강주사 하였다. 녹차추출물군과 시스플라틴+녹차추출물군에 실험 시작일부터 식수로 녹차추출물(0.2%)을 공급하였다(Table 1).

실험결과의 분석

모든 측정결과는 평균±표준편차(mean±SD)로 표시하였고, 실험결과는 SPSS PC 프로그램(Ver. 14, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 Duncan's multiple range test에 의해서 유의성을 검정하여 p<0.05를 유의한 것으로 판정하였다.

Table 1. Experimental design

Experimental groups ¹⁾	Treatment	
	IP inj (0.2 mL)	Drinking water
Control	PBS	Tap water
GTE	PBS	0.2% GTE
CIS	CIS (5 mg/kg)	Tap water
GTE+CIS	CIS (5 mg/kg)	0.2% GTE

Control: PBS IP injection and tap water feeding, GTE: PBS IP injection and GTE feeding, CIS: CIS IP injection and tap water feeding, GTE+CIS: CIS IP injection and GTE feeding, GTE: green tea extract, CIS: cisplatin, IP inj: intraperitoneal injection, PBS: phosphate buffered saline.

결과 및 고찰

녹차추출물이 CT26 세포 활성에 미치는 영향

생쥐 대장암(CT26) 세포에 녹차추출물과 EGCG를 첨가하여 배양한 후 세포활성을 측정하여 대장암세포에 대한 항암작용을 관찰하였다. CT26 세포를 배양한 후 녹차추출물과 EGCG를 각각 0, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400 및 500 µg/mL 되게 배양액에 첨가하여 24시간 배양한 후 MTT 법으로 세포활성을 측정한 결과 녹차추출물과 EGCG는 모두 200 µg/mL 농도에서 세포활성이 감소되었고, 250 µg/mL 이상의 농도에서 모두 세포활성이 대조군의 20% 이하로 감소되어 세포독성이 나타남을 알 수 있었다(Fig. 1).

녹차 카테킨 중 EGCG의 항암작용이 가장 강한 것으로 알려져 있는데(2,5), 실험결과 99% 이상의 순도를 가진 EGCG와 본 실험실에서 추출한 녹차추출물의 CT26 세포에 대한 독성이 나타나는 농도는 200 µg/mL로 같았고, 녹차추출물과 EGCG 200 µg/mL 첨가군의 세포활성도는 33%, 64%를, 250 µg/mL 첨가군의 세포활성도는 대조군의 15%, 19%를 각각 나타내서 동일농도에서 EGCG에 의한 세포독성이 약간 더 큰 것으로 나왔으나 독성이 나타나는 농도의

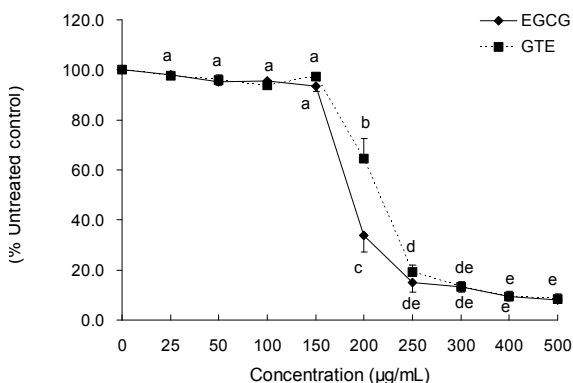


Fig. 1. Effects of green tea extract (GTE) on the vitality of mouse colon cancer cell (CT26). CT26 cells were treated GTE (0~500 g/mL) and EGCG (0~500 µg/mL) for 24 hours and cell viability examined by MTT assay. Relative vitality (RV)=(ODExp/ODCon)×100%, which is an indication of CT26 cell viability. Representative results are shown as the mean±SD of triplicates. Values with same superscripts are not significantly different (p<0.05).

차이는 크지 않아서, CT26 세포에 대한 녹차추출물의 항암력은 EGCG와 크게 차이가 나지 않을 것으로 생각된다. Thangapazham 등(12)은 녹차 카테킨이 유방암세포의 증식을 억제한다고 하였고, Rao와 Pagidas(13)는 EGCG가 난소암세포나 유방암세포 등에서 세포자살을 유도하는 작용이 있고, 세포자살 유도는 EGCG의 항암작용에 중요한 역할을 한다고 하였다.

녹차추출물의 CT26세포에 대한 항암력을 광범위 항암화학요법제로 이용되는 시스플라틴과 비교하기 위하여 CT26 세포에 대한 시스플라틴의 세포활성 억제력을 측정하였다. CT26 세포를 배양하여 시스플라틴을 배양액에 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 및 50 µg/mL 되게 첨가하고 24시간 배양한 후 세포활성을 측정한 결과 시스플라틴 25 µg/mL 이상의 농도에서 대조군에 비하여 세포활성도가 급격히 감소되어 세포독성이 나타남을 알 수 있었다(Fig. 2, 3). 이러한 실험결과로서 CT26 세포에 독성을 나타나는 농도는 녹차추출물과

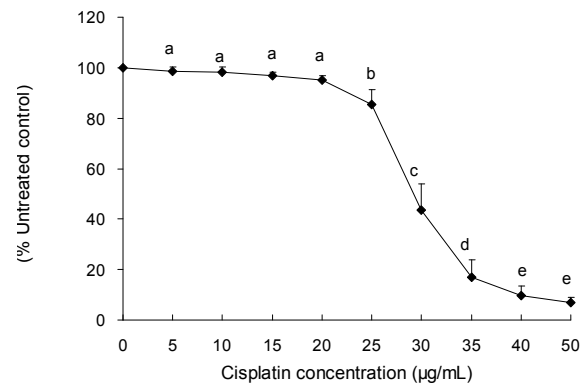


Fig. 2. Effects of cisplatin on the vitality of mouse colon cancer cell (CT26). Cisplatin (0~60 µM) added to culture medium for 24 hours and cell viability examined by MTT assay. Relative vitality (RV)=(ODExp/ODCon)×100%, which is an indication of CT26 cell viability. Representative results are shown as the mean±SD of triplicates. Values with same superscripts are not significantly different (p<0.05).

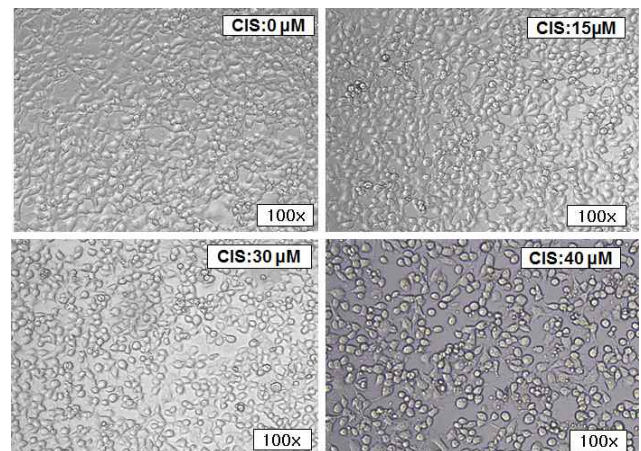


Fig. 3. Microscopy of cisplatin-treated CT26 cells. CIS (0~50 µM) added to culture medium for 24 hours and examined under inverted microscope.

EGCG 200 µg/mL, 시스플라틴 25 µg/mL로, 녹차추출물이 CT26 세포에 독성을 나타내는 농도는 시스플라틴보다 약 8배 높은 농도에서 세포독성이 나타나기 때문에 녹차추출물의 CT26 세포에 대한 독성작용은 시스플라틴에 비하면 매우 낮아서 항암효과도 더 낮을 것으로 생각된다. 따라서 녹차추출물은 단독으로 사용하였을 경우 암세포에 대한 항암력은 크지 않을 것으로 생각된다. Silverberg 등(14)의 실험에 의하면 사람 피부 섬유모세포에서 녹차추출물이 세포의 산화적 손상을 억제한다고 하여 녹차추출물의 정상세포에 대한 독성작용은 낮은 것으로 생각된다.

녹차추출물이 시스플라틴의 CT26 세포독성에 미치는 영향

플라티늄(platinum)계 제제는 항암화학요법의 도입에 중요한 역할을 한 제제로서, 자궁경부암, 대장암, 폐암 등 고형암에 대한 항암화학요법제로 이용되고 있다(15,16). 플라티늄계 제제인 시스플라틴은 DNA 사슬사이에서 교차반응(interstrand cross linking)을 일으킴으로써 DNA 합성이나 유전자발현을 억제하여 항암작용을 한다고 알려져 있으나, 부작용이 많기 때문에 이를 개선할 수 있는 보완제의 개발이 필요하다(16,17). 본 실험은 광범위 항암제 시스플라틴의 항암작용을 증가시킬 수 있는 제제개발 실험의 일환으로 녹차추출물을 이용하여 대장암세포에서 세포독성의 변화를 관찰하였다. CT26 세포를 배양한 후 녹차추출물과 EGCG를 각각 75 µg/mL 되게 배양액에 첨가하여 2시간 배양한 후 시스플라틴을 세포배양액에 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 및 50 µg/mL 되게 첨가하여 24시간 배양하여 세포활성을 측정 한 결과, 녹차추출물이나 EGCG를 첨가하지 않은 대조군에서 시스플라틴 25 µg/mL 이상의 농도에서 세포활성이 감소되었다. EGCG나 녹차추출물 75 µg/mL를 첨가한 실험군은 시스플라틴 15 µg/mL 이상의 농도에서 세포활성이 감소되

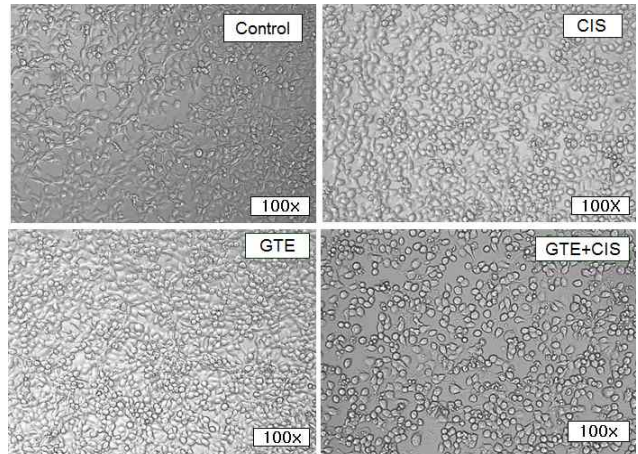


Fig. 5. Microscopy of cisplatin (CIS) and GTE-treated CT26 cells. Cisplatin (CIS: 20 µM) and GTE (75 µg/mL) added to culture medium for 24 hours and examined under inverted microscope.

어 EGCG나 녹차추출물 첨가로 시스플라틴에 의한 세포독성이 증가됨을 알 수 있다(Fig. 4, 5). 녹차추출물과 EGCG는 200 µg/mL 이상의 농도에서 CT26 세포에 대한 독성이 나타나기 때문에 본 실험에 사용한 EGCG와 녹차추출물 농도 75 µg/mL는 단독 투여로 세포활성을 저하시키지 않는 낮은 농도다. 따라서 녹차추출물 75 µg/mL를 시스플라틴과 병합 투여로 세포독성이 증가되는 현상은 녹차추출물에 의해서 시스플라틴의 암세포에 대한 독성 작용이 상승되어 나타난 결과로 생각된다. Chan 등(18)은 EGCG가 난소암세포에서 시스플라틴의 세포독성을 증가시킨다고 하였는데, 본 실험에서도 EGCG를 첨가하고 2시간 후 시스플라틴을 첨가하면 CT26 세포에 대한 독성이 증가되어 이들의 실험결과와 유사하였다. 녹차추출물과 EGCG 75 µg/mL를 투여한 경우 모두 시스플라틴 15 µg/mL 이상의 농도에서 CT26 세포에 대한 독성이 나타나므로, 시스플라틴의 세포독성 상승작용에 미치는 녹차추출물과 EGCG의 효과 차이는 없는 것으로 추측된다.

시스플라틴 및 녹차추출물이 생쥐에 이식된 대장암조직의 성장에 미치는 영향

대장암세포를 배양하여 실시한 실험에서 녹차추출물이 시스플라틴에 의한 세포독성 작용을 증가시키는 것으로 나타났는데, 암 조직에서도 녹차추출물이 시스플라틴에 의한 항암작용 증강효과가 나타나는지 알기 위해서 생쥐대장암 세포를 이용하여 실험을 실시하였다. CT26 세포를 같은 종(species)인 Balb/C 생쥐의 피하에 주사하여 종양을 유도하여 녹차추출물과 시스플라틴이 종양의 성장에 미치는 영향을 종양의 크기를 측정하여 관찰하였다. CT26 세포를 주사하고 7일 후 종양의 크기를 측정하여 종양의 크기가 200~400 mm³ 되었을 때 시스플라틴과 녹차추출물 투여 실험을 시작하였다. 시스플라틴은 3일 간격으로 복강으로 주사하고, 0.2% 녹차추출물 용액을 식수로 공급하면서 종양크기를 측정

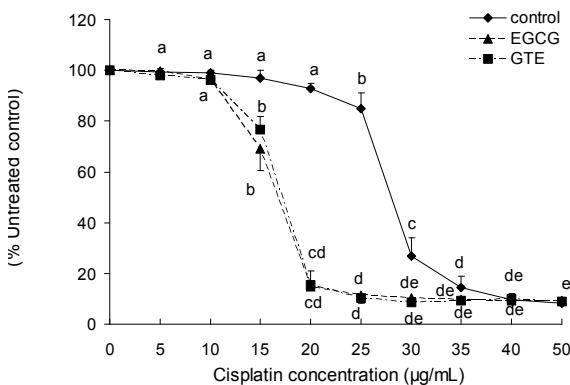


Fig. 4. Effects of GTE on cisplatin-induced cytotoxicity of mouse colon cancer cell (CT26). CT26 cells were treated cisplatin (0~60 µM) and GTE (75 µg/mL) or EGCG (75 µg/mL) for 24 hours and cell viability examined by MTT assay. Relative vitality (RV)=(ODExp/ ODCon)×100%, which is an indication of CT26 cell viability. Representative results are shown as the mean ±SD of triplicates. Values with same superscripts are not significantly different (p<0.05).

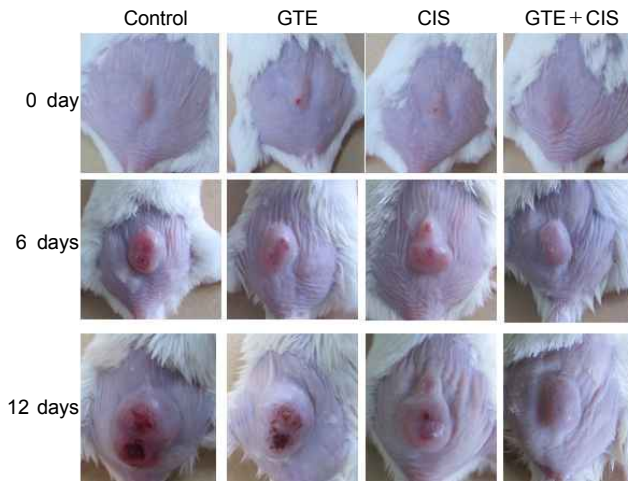


Fig. 6. Photography of green tea extract (GTE) and cisplatin (CIS) treated tumor bearing mice. Colon tumor bearing mice were treated CIS (5 mg/kg) with intra-peritoneal injection at every 3 days for 3 times. 0.2% GTE solution were given as the only source of drinking water.

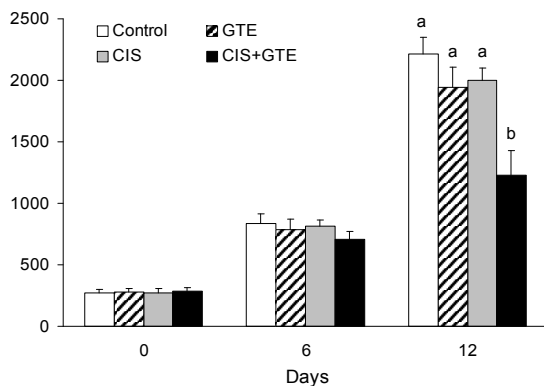


Fig. 7. Effects of green tea extract (GTE) and cisplatin (CIS) on growth of tumor. Colon tumor bearing mice were treated CIS (5 mg/kg) with intra-peritoneal injection at every 3 days for 3 times. 0.2% GTE solution were given as the only source of drinking water. Tumors size was measured by caliper and tumor volume calculated using the following formula: Tumor volume (mm^3) = $[(\text{width})^2 \times \text{length}] / 2$. Values are mean \pm SD, $n=5$. Values with different superscripts in the same column are significantly different ($p < 0.05$).

한 결과, 대조군은 실험시작 0일, 6일 및 12일에 각각 270, 843 및 2217 mm^3 를, 녹차추출물군은 실험시작 0일, 6일 및 12일에 각각 280, 785 및 1946 mm^3 를 나타내서 종양크기가 대조군은 실험시작 0일보다 6일 3.1배, 12일 8.2배로 증가되었고, 녹차추출물군은 실험시작 0일보다 6일 2.8배, 12일 6.9배로 증가되어 12일군에서 대조군에 비하여 크기가 감소되었으나 유의한 차이를 나타내지는 않았다(Fig. 6, 7).

시스플라틴군의 종양크기는 실험시작 0일, 6일 및 12일에 각각 274, 812 및 1997 mm^3 를, 시스플라틴+녹차추출물군은 실험시작 0일, 6일 및 12일에 각각 282, 707 및 1227 mm^3 를 나타내서 종양크기가 시스플라틴군은 실험시작 0일보다 6일 2.9배, 12일 7.2배로 증가되었고, 시스플라틴+녹차추출물군

은 실험시작 0일보다 6일 2.5배, 12일 4.3배로 증가되어 대조군이나 시스플라틴군에 비하여 유의하게 감소되었다(Fig. 6, 7).

녹차추출물 투여군이나 시스플라틴투여군은 6일 및 12일에 종양 크기가 증류수를 주사한 대조군과 유의한 차이를 나타내지 않아서 시스플라틴이나 녹차추출물 단독투여로 인한 종양 성장억제작용은 크지 않은 것으로 생각된다. 시스플라틴이 여러 가지 고형암에 대한 항암작용이 있는 것으로 알려져 있으나, 본 실험에서 CT26 세포를 주사하여 유도한 종양의 성장억제에 대한 항암효과는 크지 않은 것으로 나타났다. 그러나 시스플라틴+녹차추출물군은 대조군, 시스플라틴군 및 녹차추출물군에 비하여 6일 및 12일 후 종양 크기가 현저히 작아서 종양의 성장억제작용이 큰 것으로 나타났다. 이러한 실험결과로 시스플라틴과 녹차추출물을 병행 투여하면 종양의 성장억제 효과가 현저히 상승되는 것으로 생각된다. 항암화학요법에 의한 암치료효과를 증가시키기 위하여 항암요법제의 투여량을 증가시키는 고용량 요법, 여러 가지 화학요법제를 병합시키는 병합요법 등이 시도되고 있는데(1,2), 이러한 요법의 시행은 항암제의 사용량이 증가되기 때문에 독성부작용도 증가된다. 따라서 항암화학요법제의 양을 증가시키지 않고 항암작용을 증가시키거나, 항암화학요법제의 부작용을 감소시키면서 항암작용을 지속시킬 수 있는 항암치료 보조제에 대한 개발이 요구되고 있다. 본 실험 결과로서 항암화학요법제의 주된 치료 약물로 이용되고 있는 광범위 항암제인 시스플라틴과 녹차추출물 병행 투여할 경우 시스플라틴 단독투여 때보다 암세포의 독성이 증가되었고, 실험동물에서 고형암을 유발하여 실시한 실험에서도 암 성장을 억제하는 결과를 나타내어 녹차추출물은 항암화학요법제 치료 효과를 증대시키는 작용을 가진 것으로 생각된다. 따라서 녹차추출물의 항암화학요법제에 대한 항암효과 상승작용은 항암화학요법 보조제로서 이용될 수 있을 것으로 생각되며, 이러한 효과를 증명하기 위해서는 많은 연구와 임상연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

본 실험에서는 녹차추출물이 항암화학요법제의 항암작용 증강제로서의 이용가능성을 추정하기 위하여 광범위 항암화학요법제인 시스플라틴의 항암작용에 미치는 녹차추출물의 영향을 생쥐 대장암세포를 이용하여 관찰한 결과, 생쥐 대장암세포인 CT26 세포를 배양하여 녹차추출물이나 EGCG을 투여하면 시스플라틴에 의한 세포독성이 증가되었는데, 시스플라틴의 세포독성에 미치는 EGCG와 녹차추출물의 효과 차이는 없었다. 생쥐에 CT26 세포를 주사하여 유발된 종양의 성장이 시스플라틴군보다 시스플라틴+녹차추출물 병합 투여로 현저히 감소되었다. 이상의 결과 녹차추출물은 화학요법제인 시스플라틴과 병합 투여할 경우 화학요법제

단독 투여 시보다 대장암 세포의 활성화 감소가 더 크고, 생쥐대장암의 크기를 감소시키는 작용도 더 크기 때문에 녹차추출물을 화학요법제와 병행투여하면 항암치료 효과가 증가될 것으로 생각된다. 따라서 녹차추출물은 항암화학요법에 의한 암치료에서 치료효과를 증강시킬 수 있는 보조제로서 이용될 수 있을 것으로 기대되며, 이러한 효과를 입증하기 위한 더 많은 연구가 있어야 할 것으로 사료된다.

감사의 글

이 논문은 2011학년도 조선대학교 학술연구비의 지원을 받아 연구되었으며 이에 감사드립니다.

문헌

1. Kazi A, Smith DM, Daniel K, Zhong S, Gupta P, Bosley ME. 2002. Potential molecular targets of tea polyphenols in human tumor cells: significance in cancer prevention. *In Vivo* 16: 397-403.
2. Yang CS, Wang X. 2010. Green tea and cancer prevention. *Nutr Cancer* 62: 931-937.
3. Lambert JD, Elias RJ. 2010. The antioxidant and pro-oxidant activities of green tea polyphenols: a role in cancer prevention. *Arch Biochem Biophys* 501: 65-72.
4. Gupta S, Hussain T, Mukhtar H. 2003. Molecular pathway for (-)-epigallocatechin-3-gallate-induced cells cycle arrest and apoptosis of human prostate carcinoma cells. *Arch Biochem Biophys* 410: 177-185.
5. Jun YD, Ellis LM. 2001. Inhibition of tumour invasion and angiogenesis by epigallocatechin gallate (EGCG), a major component of green tea. *Int J Exp Pathol* 82: 309-316.
6. Matsuyama R, Reddy S, Smith TJ. 2006. Why do patients choose chemotherapy near the end of life? A review of the perspective of those facing death from cancer. *J Clin Oncol* 24: 3490-3496.
7. Bartelink H, Schellens JH, Verheij M. 2002. The combined use of radiotherapy and chemotherapy in the treatment of solid tumours. *Eur J Cancer* 38: 216-222.
8. Samad A, Sultana Y, Aqil M. 2007. Liposomal drug delivery systems: an update review. *Curr Drug Deliv* 4: 297-305.
9. Di Stefano G, Fiume L, Baglioni M, Bolondi L, Busi C, Chieco P, Kratz F, Manaresi F, Pariali M. 2006. A conjugate of doxorubicin with lactosaminated albumin enhances the drug concentrations in all the forms of rat hepatocellular carcinomas independently of their differentiation grade. *Liver Int* 26: 726-733.
10. Kanadaswami C, Lee LT, Lee PP, Hwang JJ, Ke FC, Huang YT, Lee MT. 2005. The antitumor activities of flavonoids. *In Vivo* 19: 895-909.
11. Sladowski D, Steer SJ, Clothier RH, Balls M. 1993. An improved MTT assay. *J Immunol Methods* 157: 203-207.
12. Thangapazham RL, Singh AK, Sharma A, Warren J, Gadipati JP, Maheshwari RK. 2007. Green tea polyphenols and its constituent epigallocatechin gallate inhibits proliferation of human breast cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Lett* 245: 232-41.
13. Rao SD, Pagidas K. 2010. Epigallocatechin-3-gallate, a natural polyphenol, inhibits cell proliferation and induces apoptosis in human ovarian cancer cells. *Anticancer Res* 30: 2519-2523.
14. Silverberg JI, Jagdeo J, Patel M, Siegel D, Brody N. 2011. Green tea extract protects human skin fibroblasts from reactive oxygen species induced necrosis. *J Drugs Dermatol* 10: 1096-1101.
15. Crown JP. 2001. The platinum agents: a role in breast cancer treatment? *Senmin Oncol* 28: 28-37.
16. Jordan P, Carmo-Fonseca M. 2000. Molecular mechanisms involved in cisplatin cytotoxicity. *Cell Mol Life Sci* 57: 1229-1235.
17. Cersosimo RJ. 1993. Hepatotoxicity associated with cisplatin chemotherapy. *Ann Pharmacother* 27: 438-441.
18. Chan MM, Soprano KJ, Weinstein K, Fong D. 2006. Epigallocatechin-3-gallate delivers hydrogen peroxide to induce death of ovarian cancer cells and enhances their cisplatin susceptibility. *J Cell Physiol* 207: 389-396.

(2012년 4월 12일 접수; 2012년 5월 15일 채택)