

Kefir를 이용하여 다양한 Cancer 생성 예방 및 치료에 관한 연구

†김동현¹ · †천정환^{1,2} · †김현숙³ · †이수경¹ · 김홍석¹ · 임진혁¹ · *송광영¹ ·
강일병¹ · 김영지¹ · †정다나¹ · 박진형¹ · 장호석¹ · †서건호¹

¹건국대학교 수의과대학 식품안전건강연구소, ²미국식품의약품안전청 국립독성연구센터,
³한양대학교 생활과학대학 식품영양학과

Beneficial Effects of Kefir in Preventing and Treating Human Cancers

†Dong-Hyeon Kim¹, †Jung-Whan Chon^{1,2}, †Hyunsook Kim³, †Soo-Kyung Lee¹,
Hong-Seok Kim¹, Jin-Hyuk Yim¹, Kwang-Young Song¹, Il-Byung Kang¹,
Young-Ji Kim¹, †Dana Jeong¹, Jin-Hyeong Park¹, Ho-Seok Jang¹ and †Kun-Ho Seo¹

¹Center for One Health, College of Veterinary Medicine, Konkuk University, Seoul, Korea

²National Center for Toxicological Research, US Food and Drug Administration, Jefferson, USA

³Dept. of Food & Nutrition, College of Human Ecology, Hanyang University, Seoul, Korea

Abstract

Kefir, originating from Caucasus, is an acidic, alcoholic fermented milk product with little acidic taste and a creamy consistency. It is recognized in having beneficial effects infor the prevention and treatment of cancer. For example, Kefir has possesses a chemopreventative effect on carcinogenesis. There has recently been a strong focus on fermented milk foods containing a mixture of several functional organic substances and various probiotic microorganisms. Hence, the purpose of this review paper was to evaluate the scientific evidence for the effects of kefir on cancer prevention and treatment. Some of we analyzed and summarized data-relating to the effects of kefir on cancer. The cacers that kefir has an effect on are as follows: colon cancer, breast cancer, leukemia, sarcoma, skin cancer, gastric cancer. This review suggests that (1) kefir could be associated with cancer prevention, (2) kefir has beneficial effects in cancer treatment, and (3) kefir has various bioactive components including peptides, polysaccharides and sphingolipids, which contribute tofor its these anti-cancer properties. Furthermore, furthermore, studies were performed in order to obtain as to get the scientific evidence of kefir's anticancer activity: (1) improved protective effectiveness in vivo (human subjects or animal model), (2) isolation and identification of various bioactive components, and (3) mechanisms associated with beneficial effects.

Keywords

kefir, anticancer, bioactive, prevention, supernatant (cell free fraction of kefir)

Received: July 05, 2016

Revised: July 28, 2016

Accepted: August 07, 2016

†These authors contributed equally to this study.

*Corresponding author :
Kwang-Young Song, Center for One Health, College of Veterinary Medicine, Konkuk University, Seoul 05029, Korea. Tel : +82-2-450-4121, Fax : +82-2-3436-4128, E-mail : drkysong@gmail.com

서 론

일반적으로 비정상적인 분열과 몸 전체에 확산될 수 세포의 재생을 암으로 정의하고 있으며, 전세계적으로 주요 사망 원인이며, 점점 증가하고 있는 추세이다(Dresch *et al.*, 2015; Han *et al.*, 2015; Rafie *et al.*, 2015). 최근의 분석에 의하면 2030년에는 2천만 명 이상이 암에 걸리고, 그 중 1천 3백 만 이상이 사망할 것으로 예측하고 있다(de Menezes *et al.*, 2013; Han *et al.*, 2015). 따라서 예방 전략은 모든 암 관리 계획에 있어서 매우 중요하다(Rafie *et al.*, 2015). 암을 유발하는 다양한 원인 중에서, 전 세계의 모든 암과 관련된 경우, 약 20~30% 정도는 음식과 매우 많은 연관이 있다고 예상하고 있다(Key *et al.*, 2004). 이것과

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

관련된 몇몇 연구에 의하면, 과일, 채소와 같은 일부 식단 구성 요소는 암에 대한 보호 효과가 있다고 보고하였다(van't Veer *et al.*, 1989; Larsson *et al.*, 2008; de Moreno de Leblanc and Perdigo, 2010). 또한 발효낙농유제품과 같은 발효식품이 풍부한 음식은 어떤 종류의 암의 위험을 감소시키는 효과가 있다고 알려졌다(Prado *et al.*, 2015; Rafie *et al.*, 2015). 작은 cauliflower 꽃 같은 입자를 살균된 우유에 첨가하여 만들어진 발효유제품의 한 종류가 kefir이다(Prado *et al.*, 2015; Rafie *et al.*, 2015). 이 입자들은 공생관계가 있는 효모와 세균으로 이루어져 있다. 이 특별한 공생관계 때문에 kefir가 요구르트와 같은 발효 낙농유제품과는 다른 특성을 나타내게 된다(Prado *et al.*, 2015; Rafie *et al.*, 2015). Kefir와 관련된 건강증진효과는 항진균성(anti-fungal)과 항미생물 특성뿐만 아니라, 소화기관에 대한 이로운과 콜레스테롤에 유익한 효과도 가진다(Prado *et al.*, 2015; Rafie *et al.*, 2015). 또한 여러 가지 암을 효과적으로 예방하는 효과가 있는 것으로 밝혀졌다(Lopitz-Otsoa *et al.*, 2006). Kefir의 항암 능력은 peptide, polysaccharide, sphingolipid 등과 같은 다양한 생리활성 물질들의 존재와 연관이 있는 것으로 사료된다(Chen *et al.*, 2007). 이런 생리활성물질들은 세포 증식, 세포 사멸 및 변환을 포함하는 일부 세포 과정의 조절과 여러 종류의 신호 전달 경로 등에 있어서 매우 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다(Furuya *et al.*, 2011).

본 총설논문의 내용은 종양(tumor) 예방 및 치료에 대한 kefir와 kefir제품의 효과에 대한 연구로부터 얻어진 결과들을 근거로 하였으며, 이것에 근거하여 kefir가 일부 암의 예방과 치료에 매우 가능성 있는 특성을 나타낸다는 결론에 도달할 수 있었다. 또한 본 총설논문의 모든 자료들은 이미 발표된 다양한 문헌 등을 재정리하여 서술하였다.

Kefir의 일반적인 성질

Kefir 입자는 starter culture의 한 종류이다(Prado *et al.*, 2015). 일반적으로 kefir는 노란색과 흰색의 중간 정도의 색깔을 내며, 젤리와 같은 성질을 가지며, 크기는 보통 직경이 0.3~3.5 cm이다(Garrote *et al.*, 2010). 또한 kefir의 공생 미생물로는 유산균 (10^8 CFU/g), 효모 ($10^6 \sim 10^7$ CFU/g), 그리고 다당류의 조직에 붙어 있는 아세트산 박테리아(10^5 CFU/g) 등으로 구성되어 있다(Chen *et al.*, 2015). 연속 발효 후, kefir 입자는 이전의 것과 동일한 특성을 갖는 새로운 세대의 입자로 분리할 수 있다(Gao *et al.*, 2012).

Kefir 입자의 주요 다당류는 kefiran이다. 이것은 포도당과 갈락토스가 같은 비율로 구성된 이종다당질이며, 주로 *Lactobacillus kefiranofaciens*에 의해 생산된다(Zajšek *et al.*, 2011). Kefiran은 산성 우유 겔의 점도와 점탄성 성질을 향상시키며, 더욱더 흥미로운 것은 심지어 낮은 온도에서도 점탄성 성질을 가지는 겔을 형성할 수 있다는 것이다

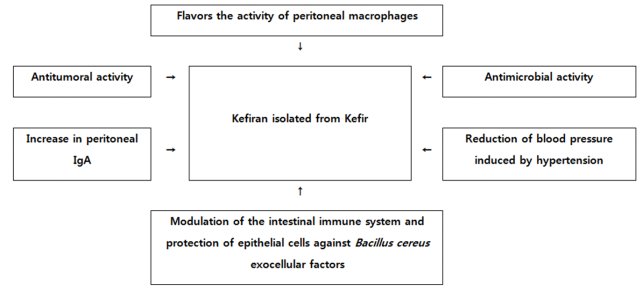


Fig. 1. Various biological activities of Kefiran isolated from kefir
Source : Prado *et al.*, 2015

(Rimada and Abraham, 2006). 이와 같은 이유 때문에, kefiran 또한 발효 제품의 첨가제로서 사용될 수가 있다. 게다가 kefiran은 겔보 기 점도가 증가된 화학적으로 산성화된 탈지유 겔의 유동학적 특성을 향상시킬 수 있다는 것이다(Zajšek *et al.*, 2011).

다른 다당류와 비교하여, kefiran은 항종양, 항곰팡이, 항박테리아, 면역 또는 상피 보호, 항염증, 치유 및 항산화 활성등이 매우 뛰어난 장점이 있는 것으로 과학적으로 밝혀졌다(Cevikbas *et al.*, 1994; Wang *et al.*, 2008; Serafini *et al.*, 2014; Rodrigues *et al.*, 2005b; Rodrigues *et al.*, 2005a; Chen *et al.*, 2015).

일반적으로 kefir의 미생물 조성은 원산지, 발효 공정 및 배양 유지 방법에 사용되는 기질에 따라 달라질 수 있다(Prado *et al.*, 2015). 중국에서 사용되는 티벳 kefir는 *Lactobacillus*, *Lactococcus*, 그리고 효모로 구성되어 있다. 또한, 티벳 kefir가 수집되었던 중국의 지역에 따라 아세트산 박테리아는 많은 변화가 있음이 관찰되었다(Gao *et al.*, 2012). 게다가, 티벳 kefir 조성은 러시아 kefir, 아일랜드 kefir, 대만 kefir, kefir가 포함된 터키 발효 음료와는 다르게 나타나지만, 그러나 이러한 미생물의 다양성은 각 kefir의 물리 화학적 특성과 생물학적 활성을 담당하는 것으로 알려져 있다(Jianzhong *et al.*, 2009; Kabak and Dobson, 2011; Gao *et al.*, 2012; Altay *et al.*, 2013) (Table 1).

Kefir가 다양한 암에 대한 효과

지금까지 kefir에 대한 많은 연구가 진행되었지만, 그 중에서도 (1) *in vitro* 인간 암 세포주를 이용한 실험과 (2) *in vivo* 동물실험에서 얻어진 결과들을 중심으로 하여 kefir가 다양한 암에 대한 효과 중에서도 특히, 대장암, 유방암, 백혈병, 육종, 피부암, 위암 등을 중심으로 순서대로 정리하였다(Fig. 2~7).

1. 대장암

인간 대장 선암 세포를 이용하여 kefir 상등액의 항암능력이 평가되었다(Grishina *et al.*, 2011; Khoury *et al.*, 2014)(Table 2). 아세테

Table 1. The functional and biological activities by kefir microorganisms

Origin	Microorganism	Functional and biological activities
Argentina	Kefir grains	<i>Lactobacillus plantarum</i> CIDCA 83114
		<i>Lactobacillus kefir</i> CIDCA 8348
		<i>Lactobacillus lactis</i> CIDCA 8221
		<i>Kluyveromyces marxianus</i> CIDCA 8154
		<i>Saccharomyces cerevisiae</i> CIDCA 8112
China	Tibetan kefir	<i>Lactobacillus plantarum</i> Lp27
		<i>Lactobacillus plantarum</i> MA2
	Kefir grains - Taiwanese milk	<i>Lactobacillus kefiranofaciens</i> K1
		<i>Lactobacillus kefiranofaciens</i> M1
India	Kefir grains	<i>Lactobacillus lactis</i> ssp. <i>cremoris</i>
South Africa	Kefir grains	<i>Lactobacillus plantarum</i> ST8KF

Source : Soccol *et al.*, 2014; Prado *et al.*, 2015

이트와 같은 화합물은 대변에 있어서 특정 물질의 활력을 감소시키는 데, 이것은 대장 세포에서 DNA 손상을 의미한다는 증거에서 알 수 있듯이, 선암(adenocarcinoma) 세포에 있어서 아세트산 및 유산이 다량 함유되어 있는 kefir 상등액의 특성이 조사되었다(Glei *et al.*, 2006; Grishina *et al.*, 2011). Kefir를 4°C에서 20분 동안 원심분리하여 얻어진 상등액을 pH 7.0로 중화시킨 후, DNA 손상 및 발암에 대한 kefir 상등액의 보호 효과를 결정하기 위해서 세포에서 DNA 가닥 나누기가 측정되었다. 발암 물질에 의한 DNA 손상에 대한 보호 효과를 발휘하는 kefir 상등액의 능력은 조사되었는데, 30분 처리한 후 37°C에서 200 µL/mL에서 가장 높은 활력을 보였다. 발암에 있어서 DAN 손상 중요한 요소이기 때문에, kefir 상등액은 대장암의 위험을 가능하게 낮출 수 있을 것이다.

또한 Khoury *et al.*(2014)은 kefir가 미토콘드리아 탈수소 효소의 활성에 기초하여 시간- 및 용량-의존적 방식에 있어서 인간 대장 선암 세포의 증식을 현저히 감소시킨다고 보고하였는데, 최대 효과 72시간 후 20% 농도에서 관찰되었다. 그리고 kefir는 세포 사멸 ELISA에 의해서 보여지는 것처럼, 세포사멸을 감소시킬 수 있는데, 최대 효과는 48시간 후 15% 용량에서 관찰되었다.

2. 유방암

유방암에 대한 kefir에 대한 효과가 있는 것으로 보고되었다(de Moreno de LeBlanc *et al.*, 2006; Chen *et al.*, 2007)(Table 3). 먼저 de Moreno de LeBlanc 등(2006)은 kefir와 kefir cell free fraction을 주기적으로 섭취를 하고 2일 또는 7일 후에 생쥐의 호르몬 의존성 유방암 예방에 대한 효과를 연구하였다. 여기서 kefir cell free fraction은 kefir를 4°C에서 20분 동안 원심분리한 후 상등액을 건조시킨 다음 사용할 때까지 냉장고에 보관하였다. 4가지 그룹으로 나누어진 쥐들에게 kefir(1/100의 비율로 멸균수로 희석) 또는 kefir cell free fraction(200 uL/d)을 연속 섭취한 후 2일 또는 7일 후에 종양 세포를 유선에 주입하였다. 주입 4일 후부터 27일에 사후주입(post-injection)이 될 때까지 쥐들에게 주기적으로 kefir와 kefir cell free fraction을 투여하였다. 대조군으로 5번째 그룹의 쥐들은 종양세포는 주입하였지만, kefir와 kefir cell free fraction은 전혀 투여되지 않았다. 모든 그룹의 쥐들은 균형 잡힌 사료와 물이 충분히 공급되었다. 종양의 길이 및 폭은 caliper로 측정하여 종양 성장을 평가하였다. 연구의 결과를 정리하면, kefir와 kefir cell free fraction 모두에서 2일 순환 관리에서 종양의 성장 감소가 있었으며, 특히 kefir cell free

Table 2. The beneficial effects of kefir for preventing and treating colon cancer

Type of cancer	Type of culture media or animal model	Type of study design	Type of treatment by kefir	Effect discovered after treatment
Colon cancer	Human colon adenocarcinoma cells	<i>In vitro</i>	Kefir supernatant	Reduced DNA damage
	Human colorectal adenocarcinoma cell line	<i>In vitro</i>	Cell free fraction of kefir	Reduced proliferation / pro-apoptotic effects

Source : Grishina *et al.*, 2011; Khoury *et al.*, 2014

fraction에서 가장 유의적인 효과를 보였다. 대조군과 비교하여 7일 순환 관리에서는 종양크기에 있어서 어떠한 유의적인 효과를 보이지 않았다.

Chen 등(2007)은 정상적인 유선 상피 세포에 비하여 인간의 유방암 세포에 대한 kefir 추출물의 다양한 농도에서 시험 관내 증식 억제 효과를 세포수에 근거하여 평가하였다. 이 실험에서는 4가지의 kefir 제품이 이용되었다. 첫 번째는 kefir 입자를 우유에 접종하여 배양한 것(Kefir A)이고, 두 번째는 mother culture를 준비하기 위해서 24시간 배양한 것(Kefir B)이며, 세 번째는 생성된 mother culture를 살균된 우유에 1~3%로 첨가한 것(Kefir C)이고, 네 번째는 Kefir C를 24시간 배양한 후 최종적으로 생산된 kefir 제품(Kefir D)이다. 또한 살균 우유 샘플과 다른 요구르트 추출물도 비교에 이용되었다. Kefir 제품을 첨가한 cell culture에서 6일 후 결과에서 mother culture(Kefir B)와 최종 kefir 제품(Kefir D)은 정상 세포에 아무런 억제 효과를 보이지 않았지만, 악성 세포의 증식 억제 효과는 첨가량에 따라 통계학적으로 유의적인 경향을 보였다($p < 0.01$). 대조군과 비교하여, Kefir A를 첨가한 악성 종양 세포는 0.31 % 이상의 모든 첨가량에서 유의적 증가를 보였다. 하지만, Kefir C는 대조군과 비교하여 악성 세포의 증식과 관련하여 어떠한 영향도 미치지 않았다. 이것은 실험에 사용된 4가지 kefir 추출물들은 발효상태가 각각 다른 것들이다. 따라서 각각의 kefir 추출물은 발효상태에 따라 다른 생리활성물질을 포함하며, 또한 발효상태에 따라 펩타이드의 구성이 매우 다양하기 때문이다.

3. 백혈병

백혈병 암에 있어서 kefir의 항암 효과가 있는 것으로 보고되었다(Risk *et al.*, 2009; Maalouf *et al.*, 2011)(Table 4). 우선, Risk 등

(2009)에 의하면, 비록 실험에 사용된 모든 농도에서 암세포는 용량- 및 시간-의존적으로 성장 억제 효과를 보였을지라도, 다른 유형의 인간 백혈병 세포주에 있어서 다양한 농도에서 kefir의 효능 조사에서 최대 세포 독성 효과는 48시간 후 80 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 농도에서 나타났다. 더 나아가서 이 결과는 kefir는 정상세포에는 어떠한 독성 작용도 주지 않음을 의미하기도 한다.

다른 연구 결과인, Maalouf 등(2011)에 의한 것인데, Kefir cell free fraction의 효과는 세포 증식, 세포주기 정지 그리고 두 종류의 인간 백혈병 세포주에 있어서 세포사멸 등에서 입증되었다. 용량 - 및 시간-의존적 방식에 있어서 kefir는 효과적으로 백혈병 세포의 증식을 억제하는 것으로 보여지고 있다. 이때 48시간 후 RPMI 1640 배지에 μL 당 kefir가 용해될 수 있는 최대 활력은 80 μg 이다. 또한, 정상 세포에는 어떠한 괴사 효과도 없이, 단지 암 세포에만 proapoptotic 효과가 있는 것으로 밝혀졌다. Kefir의 항증식(antiproliferatory) 효과는 측정되어진 대사활성세포의 양을 기준으로 평가하였다.

4. 육종(肉腫, Sarcoma)

다른 종류의 육종 세포에 있어서 kefir 항암 효과가 있는 것으로 보고되었다(Shiomi *et al.*, 1982; Cevikbas *et al.*, 1994; Liu *et al.*, 2002)(Table 5). 첫번째로 Shiomi 등(1982)은 수컷 마우스에 접종한 종양 세포의 두 가지 유형의 성장에 있어서 kefir 입자로부터 분리한 수용성 다당류의 효과를 연구하였다. 다당류를 얻기 위해서는 kefir 입자는 증류수로 세척하고 균질화하며 원심분리한다. 상등액은 에탄올을 첨가하여, 침전물을 얻으면 된다. 서로 다른 농도에서도 쥐들에게는 물을 자유롭게 섭취할 수 있도록 하였다. 대조군과 비교하여 kefir 입자로부터 분리한 수용성 다당류의 경구 투여 시 종양 무게의 차이를 측정하였는데, 종양 세포의 증식을 억제되는 것이 관찰되었다. 또한,

Table 3. The beneficial effects of Kefir for preventing and treating breast cancer

Type of cancer	Type of culture media or animal model	Type of study design	Type of treatment by kefir	Effect discovered after treatment
Breast cancer	Murine	Experimental	Oral administration of kefir and KF	Diminished tumor growth
	Human cell line	<i>In vitro</i>	Four kefir products	Anti-proliferation effects on cancer cells and no effects on normal cells

Source : Chen *et al.*, 2006; de Morno de LeBlanc *et al.*, 2006

Table 4. The beneficial effects of kefir for preventing and treating leukemia

Type of cancer	Type of culture media or animal model	Type of study design	Type of treatment by kefir	Effect discovered after treatment
Leukemia	Human leukemia cell line	<i>In vitro</i>	Cell free fraction of kefir	Reduced proliferation / proapoptotic effects Little cytotoxicity

Source : Rizk *et al.*, 2009; Maalouf *et al.*, 2011

종양 세포에 있어서 kefir 입자로부터 분리한 수용성 다당류의 *in vitro* 직접 세포 독성이 조사되었다. 전체 세포에 대한 죽은 세포의 비율에 근거하여 종양 세포에 대한 직접적인 세포독성은 거의 또는 전혀 없는 것으로 나타났다.

쥐에서 육종 세포의 다른 형태에 관한 연구 조사는 Cevikbas 등(1994)에 의해서 진행되었는데, 종양의 크기는 kefir를 통해서 감소시킬 수 있는 유익한 치료 효과를 확립하였다. 대조군에 투여된 생리 식염수와 비교하여 0.5 mL의 kefir로 20일 동안 투여하였는데, 결과적으로 kefir를 처리하였을 때 종양의 크기에 근거하여 종양 크기는 감소됨이 관찰되었다. 더 나아가서, 종양의 소멸은 kefir를 처리한 마우스들에서 관찰되었다.

그리고 Liu 등(2002)은 육종 종양 세포가 있는 암컷 마우스에 kefir 입자를 두유에 접종하여 준비된 두유 kefir 그리고 우유 kefir를 경구 투여하였을 때의 항종양 효과를 조사하였다. 종양 접종 후 일주일째부터 30일 동안 우유 kefir와 두유 kefir를 5 mL/kg/day의 경구 투여를 하였으며, 종양을 가진 그룹에서 대조군과 비교하여 종양 성장은 우유 kefir로 처리한 그룹에서는 64.8% 그리고 두유 kefir로 처리한 그룹에서는 70.9%가 억제됨이 관찰되었다. 종양의 체적은 kefir의 항

종양 활력을 평가하기 위해 측정되었다.

5. 피부암

Nagira 등(2002)의 연구에 의하면, 피부암 세포에 있어서 kefir의 효과를 조사 그리고 정상 섬유 아세포와 UVC 조사에 의해 유도된 다양한 형태의 인간 흑색종(melanoma) 세포의 형태 변화에 있어서 상용 kefir 추출 분말의 DNA 회복 효과가 평가되었다(Table 6). 활성산소(RSO), 예정되지 않은 DNA 합성 그리고 세포의 형태학적 변화의 양은 UV 손상에 있어서 kefir 효과의 지표로서 측정되었다. 실험에 사용된 kefir 추출물의 양이 9.6 mg/mL와 19.2 mg/mL일 때 각각 5시간 후 그리고 24시간 후에 UV 손상으로부터 세포를 보호하는 기능을 보였다고 보고하였다.

6. 위암

Gao 등(2013)의 연구에 의하면, 티벳 kefir 입자는 kefir와 같은 효과를 가지는 것을 밝혀졌다(Table 7). 또한, 티벳 kefir의 cell free fraction의 항증식(antiproliferative) 및 세포사멸 효과는 24시간 후의 특정 유형의 인간 위암 세포주에 있어서 조사되었다. 티벳에서 사

Table 5. The beneficial effects of kefir for preventing and treating sarcoma

Type of cancer	Type of culture media or animal model	Type of study design	Type of treatment by Kefir	Effect discovered after treatment
Sarcoma	Sarcoma tumor cell	Experimental	Oral administration of milk and soy milk kefir or distilled water	Inhibition of tumor growth
	Sarcoma tumor cell	Experimental	Intraperitoneal administration of kefir or saline	Significant decrease in tumor size
	Sarcoma tumor cell	Experimental	Oral/intraperitoneal administration of KGF-C	Inhibition of growth No or little cytotoxicity

Source : Shiomi *et al.*, 1982; Cevikbas *et al.*, 1994; Liu *et al.*, 2009

Table 6. The beneficial effects of kefir for preventing and treating skin cancer

Type of cancer	Type of culture media or animal model	Type of study design	Type of treatment by kefir	Effect discovered after treatment
Skin cancer	Human melanoma cells	<i>In vitro</i>	Aqueous extract of kefir	Suppression of DNA damage

Source : Nagira *et al.*, 2002

Table 7. The beneficial effects of kefir for preventing and treating gastric cancer

Type of cancer	Type of culture media or animal model	Type of study design	Type of treatment by kefir	Effect discovered after treatment
Gastric cancer	Human gastric cancer cell line	<i>In vitro</i>	Cell free fraction of TK	Dose dependent anti-proliferative effects

Source : Gao *et al.*, 2013

용되고 있으며, 티벳 kefir 입자로 만들어진 이런 종류의 kefir는 전세계 다른 지역에서 사용되는 kefir 입자와는 매우 유사할 것이다. 일반적으로 cell free fraction는 kefir 샘플에서 효모와 세균을 제거하고, 원심 분리하여 상등액을 여과하여 제조한다. 대사 활성 세포는 kefir의 증식억제 효과를 조사함으로써 측정되었다. 결과를 정리해 보면, 세포주기 정지에 의한 용량의존적인 증식억제 효과는 8 mg/mL 이상일 때 뚜렷하게 나타났다. 또한 티벳 kefir의 cell free fraction는 암세포의 초기 세포사멸을 유발할 수 있는 것으로 나타났다.

결론

암 예방 및 치료에 있어서 kefir의 유익한 효과는 지속적인 연구결과가 나오고 있지만, 그러나 현재의 연구결과를 가지고 이들의 효과들을 확인하기에는 충분하지는 않은 것이 현실이다. 따라서 본 총설논문의 목적은 여기에 관련하여 지금까지 밝혀진 과학적인 증거를 근거로 전체적인 정리와 향후 연구에 도움이 되고자 하는데 그 목적이 있다. 왜냐하면 지금까지 체계적인 논문정리가 수행되지 않았기 때문에, 본 총설 논문은 항암에 조금이라도 효과적인 능력을 가지는 발효 우유 음료의 효과뿐만 아니라, 여기에 관련된 작용기전을 중심으로 정리를 하였다.

본 총설논문에서는 2015년까지 kefir와 암과의 상관관계에서 발표된 논문 중에서 *in vitro* 논문과 동물모델 논문들을 중심으로 정리하였다. 암 예방과 치료에 있어서 kefir의 유익한 효과는 지속적인 연구를 통해서 밝혀지고 있지만, 이들 결과들을 인체에 적용하는 것에는 많은 제한이 존재한다. 왜냐하면 인간 암과는 매우 다른 생물학적 특성을 동물 및 *in vitro* 종양에서 존재하기 때문이다.

일반적으로, kefir의 항종양생성(antitumorogenic) 효과는 peptide와 sphingolipid를 포함하는 발효 공정에 의해 생산된 특정 성분에 기인한다고 알려져 있다(Chen *et al.*, 20007). 비록 이들 성분들의 작용기전은 아직까지 명확하지 않을지라도, 가능한 여러 가지 경로가 존재한다. 첫 번째로, kefir 생산 중에는 다양한 생물학적인 활성 펩타이드가 방출되는데, 이것에 의하여 세포내 활성산소(ROS) 생성에 의해 조절되는 경로를 통해서 세포사멸을 유도하며, 또한 세포사멸 동안에 DNA의 분열을 담당하는 Ca²⁺/Mg²⁺ 의존성 endonuclease가 활성화 되는 것으로 알려져 있다. 또한 세포 사멸을 통해서 caspase cascade 활성화 및 세포 죽음에 이르게 하는 미토콘드리아로부터 방출되는 시토크롬을 통해서 활성산소(ROS)는 세포사멸의 미토콘드리아 경로를 유도할 수 있다. 이들 펩타이드들의 양이온 성질은 펩타이드가 음이온을 가지는 암세포를 표적으로 인식할 수 있다는 것이다(Rafie *et al.*, 2015). 반면에 건강하고 변형되지 않는 세포는 해를 입지 않게 된다(Pepe *et al.*, 2013).

둘째로는, 대식세포의 활성화, 선천성 면역계의 성분으로 알려진 자연살해세포, 그리고 종양 괴사 인자를 분비할 수 있는 어떤 T 림프구를

통해서 kefir 입자의 다당류는 효과를 발휘할 수 있다고 밝혀졌다(Murofushi *et al.*, 1986). 또한 이것에 의하여 세포 사멸과 괴사 경로를 유도할 수도 있다(de Moreno de LeBlanc *et al.*, 2006).

게다가, Kefir는 세포의 증식을 유도하는 cytokine인 TGF- α 의 하향 조절과 친세포사멸(proapoptotic) 변형성장인자인 TGF- β mRNA의 발현의 상향 조절에 의해서 세포 사멸 경로를 유도할 수 있다고 보고되었다(Maalouf *et al.*, 2011). 또한, 이것은 예정된 세포 사멸의 진행과정을 촉진하는 bax의 상향 조절과 및 BCL-2 유전자의 하향 조절에 있어서 매우 중요한 역할을 하게 된다(Gao *et al.*, 2013).

뿐만 아니라, kefir는 인터페론 베타, 항증식(antiproliferative) 사이토카인의 분비를 향상시킬 수 있는 독특한 sphingomyelins을 포함하고 있다(Osada *et al.*, 1993).

또한 Kefir는 superoxide dismutase와 catalase와 같은 해독계 효소를 자극하거나 또는 세포내 활성산소(ROS)를 직접 제거하는 것이 포함된 여러 가지 작용기전을 통해서 DNA 손상과 발암 과정을 감소시킬 수 있는 잠재력이 있다는 것이 관찰되었다(Rafie *et al.*, 2015). 또한, kefir는 UV에 노출되어 발생하는 UV 손상으로부터 세포를 보호하는 것이 밝혀졌다(Nagira *et al.*, 2002). 비록 이러한 과정에 직접적으로 관여하는 kefir의 성분은 아직까지 명확하게 밝혀지지 않았지만, 향후 연구가 추가적으로 진행되어야 할 것이다. 또한, 특히 에스트로겐 의존성 암세포에 있어서 kefir의 항증식 효과를 입증되었는데, 이것은 에스트로겐 합성에 관련된 염증성 cytokine으로 알려져 interleukin 6(IL-6)의 감소를 통해 이루어진다(Rafie *et al.*, 2015). 따라서, 에스트로겐 수준의 감소는 종양 성장의 감소로 이어진다(Chen *et al.*, 2007). 또한 kefir는 면역계 촉진을 통해서 발암과 연관되어진 DNA 손상으로부터 세포를 보호할 수 있는 lactate와 acetate가 포함된 많은 양의 단쇄 지방산을 포함하고 있다(Grishina *et al.*, 2011). 단쇄 지방산은 T 세포, 항체 및 cytokine의 생성을 자극함으로써 면역 보호에 있어서 매우 중요한 역할을 하게 된다(Rafie *et al.*, 2015). 또한, 단쇄 지방산들은 면역 기능과 직접 관련이 있는 접착 자극물을 억제함으로써, 대장 점막층의 차단성질을 개선시킬 수 있다(Wong *et al.*, 2006).

결론적으로 다시 정리하면, kefir의 유익한 효과는 암을 예방하고, 치료에 도움이 되는 것으로 증명되고 있다. 지금까지 진행된 결과에 근거하여 이와 같은 보호 효과가 *in vivo*에서도 역할을 하는지에 관한 인체에 대한 연구가 향후 반드시 진행되어야 할 것이다. 또한 암 위험 감소에 대한 영향, kefir에 존재하는 다양한 생리활성물질을 분리 및 정제, 그리고 이러한 유익한 효과를 발휘하는 작용기전에 대한 연구가 함께 진행되어야 할 것이다.

감사의 글

This work was supported by the National Research Foundation

of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIP) (No. 2015R1A2A2A01005017).

Disclaimer: The views expressed herein do not necessarily reflect those of the US Food and Drug Administration or the US Department of Health and Human Services.

References

- Altay, F., Karbanc ı oğlu-Güler, F., Daskaya-Dikmen, C. and Heperkan, D. 2013. A review on traditional Turkish fermented non-alcoholic beverages: Microbiota, fermentation process and quality characteristics. *Int. J. Food Microbiol.* 167:44-56.
- Cevikbas, A., Yemni, E., Ezzedenn, F. W., Yardimici, T., Cevikbas, U. and Stohs S. 1994. Antitumoural antibacterial and antifungal activities of kefir and kefir grain. *Phytother Res.* 8:78-82.
- Chen, C., Chan, H. M. and Kubow, S. 2007. Kefir extracts suppress *in vitro* proliferation of estrogen-dependent human breast cancer cells but not normal mammary epithelial cells. *J. Med. Food* 10:416-422.
- Chen, Z., Shi, J., Yang, X., Nan, B., Liu, Y. and Wang, Z. 2015. Chemical and physical characteristics and anti-oxidant activities of the exopolysaccharide produced by Tibetan kefir grains during milk fermentation. *Int. Dairy J.* 43:15-21.
- de Menezes, R. F., Bergmann, A. and Thuler, L. C. 2013. Alcohol consumption and risk of cancer: A systematic literature review. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 14:4965-4972.
- de Moreno de LeBlanc, A., Matar, C., Farnworth, E. and Perdigon, G. 2006. Study of cytokines involved in the prevention of a murine experimental breast cancer by kefir. *Cytokine* 34:1-8.
- de Moreno de LeBlanc, A. and Perdigon, G. 2010. The application of probiotic fermented milks in cancer and intestinal inflammation. *Proc. Nutr. Soc.* 69:421-428.
- Dresch, P., MN, D. A., Rosam, K., Grienke, U., Rollinger, J. M. and Peintner, U. 2015. Fungal strain matters: Colony growth and bioactivity of the European medicinal polypores and. *AMB Express* 5:4.
- Furuya, H., Shimizu, Y. and Kawamori, T. 2011. Sphingolipids in cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 30:567-576.
- Gao, J., Gu, F., Abdella, N. H., Ruan, H. and He, G. 2012. Investigation on culturable microflora in Tibetan kefir grains from different areas of China. *J. Food Sci.* 77:425-433.
- Gao, J., Gu, F., Ruan, H., Chen, Q., He, J. and He, G. 2013. Induction of apoptosis of gastric cancer cells SGC7901 *in vitro* by a cell-free fraction of Tibetan kefir. *Int. Dairy J.* 30:14-18.
- Garrote, G. L., Abraham, A. G. and De Antoni, G. L. 2010. "Microbial interactions in kefir: A natural probiotic drink," in *Biotechnology of lactic acid bacteria*, eds F. Mozzi, R. R. Raya and G. M. Vignolo (Ames, IO: Wiley-Blackwell), 327-340.
- Glei, M., Hofmann, T., Kuster, K., Hollmann, J., Lindhauer, M. G. and PoolZobel, B. L. 2006. Both wheat (*Triticum aestivum*) bran arabinoxylans and gut flora-mediated fermentation products protect human colon cells from genotoxic activities of 4-hydroxynonenal and hydrogen peroxide. *J. Agric. Food Chem.* 54:2088-2095.
- Grishina, A., Kulikova, I., Alieva, L., Dodson, A., Rowland, I. and Jin, J. 2011. Antigenotoxic effect of kefir and ayran supernatants on fecal water-induced DNA damage in human colon cells. *Nutr. Cancer* 63:73-79.
- Han, Y., Wen, J., Zhou, T. and Fan, G. 2015. Chemical fingerprinting of *Gardenia jasminoides* Ellis by HPLC-DAD-ESI-MS combined with chemometrics methods. *Food Chem.* 188:648-657.
- Jianzhong, Z., Xiaoli, L., Hanhu, J. and Mingsheng, D. 2009. Analysis of the microflora in Tibetan kefir grains using denaturing gradient gel electrophoresis. *Food Microbiol.* 26:770-775.
- Kabak, B. and Dobson, A. D. 2011. An introduction to the traditional fermented foods and beverages of Turkey. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 51:248-260.
- Key, T. J., Schatzkin, A., Willett, W. C., Allen, N. E., Spencer, E. A. and Travis, R. C. 2004. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutr.* 7:187-200.
- Khoury, N., El-Hayek, S., Tarras, O., El-Sabban, M., El-Sibai, M. and Rizk, S. 2014. Kefir exhibits antiproliferative and proapoptotic effects on colon adenocarcinoma cells with no significant effects on cell migration and invasion. *Int. J. Oncol.* 45:2117-2127.
- Larsson, S. C., Andersson, S. O., Johansson, J. E. and Wolk, A. 2008. Cultured milk, yogurt and dairy intake in

- relation to bladder cancer risk in a prospective study of Swedish women and men. *Am. J. Clin. Nutr.* 88:1083-1087.
21. Liu, J. R., Wang, S. Y., Lin, Y. Y. and Lin, C. W. 2002. Antitumor activity of milk kefir and soy milk kefir in tumor-bearing mice. *Nutr. Cancer* 44:183-187.
 22. Lopitz-Otsoa, F., Rementeria, A., Elguezabal, N. and Garaizar, J. 2006. Kefir: A symbiotic yeasts-bacteria community with alleged healthy capabilities. *Rev. Iberoam. Micol.* 23:67-74.
 23. Maalouf, K., Baydoun, E. and Rizk, S. 2011. Kefir induces cell-cycle arrest and apoptosis in HTLV-1-negative malignant T-lymphocytes. *Cancer Manag. Res.* 3:39-47.
 24. Murofushi, M., Mizuguchi, J., Aibara, K. and Matuhasi, T. 1986. Immunopotentiative effect of polysaccharide from kefir grain, KGF-C, administered orally in mice. *Immunopharmacology* 12:29-35.
 25. Nagira, T., Narisawa, J., Teruya, K., Katakura, Y., Shim, S. Y., Kusumoto, K., Tokumaru, S., Tokumaru, K., Barnes, D. W. and Shirahata, S. 2002. Suppression of UVC-induced cell damage and enhancement of DNA repair by the fermented milk, kefir. *Cytotechnology* 40:125-137.
 26. Osada, K., Nagira, K., Teruya, K., Tachibana, H., Shirahata, S. and Murakami, H. 1993. Enhancement of interferon-beta production with sphingomyelin from fermented milk. *Biotherapy* 7:115-123.
 27. Pepe, G., Tenore, G. C., Mastrocinque, R., Stusio, P. and Campiglia, P. 2013. Potential anticarcinogenic peptides from bovine milk. *J. Amino Acids* 2013:93980.
 28. Prado, M. R., Blandon, L. M., Vandenberghe, L. P. S., Rodrigues, C., Castro, G. R., Thomaz-Soccol, V. and Soccol, C. R. 2015. Milk kefir: Composition, microbial cultures, biological activities and related products. *Front Microbiol.* 6:1177.
 29. Rafie, N., Golpour Hamedani, S., Ghiasvand, R. and Miraghajani, M. 2015. Kefir and cancer: A systematic review of literatures. *Arch. Iran Med.* 18:852-857.
 30. Rimada, P. S. and Abraham, A. G. 2006. Effects of different fermentation parameters on quality characteristics of kefir. *Int. Dairy J.* 16:33-39.
 31. Rizk, S., Maalouf, K. and Baydoun, E. 2009. The antiproliferative effect of kefir cell-free fraction on HuT-102 malignant T lymphocytes. *Clin. Lymphoma. Myeloma.* 9:S198-S203.
 32. Rodrigues, K. L., Caputo, L. R. G., Carvalho, J. C. T., Evangelista, J. and Schneedorf, J. M. 2005a. Antimicrobial and healing activity of kefir and kefir extract. *Int. J. Antimicrob. Agents* 25:404-408.
 33. Rodrigues, K. L., Carvalho, J. C. T. and Schneedorf, J. M. 2005b. Anti-inflammatory properties of kefir and its polysaccharide extract. *Inflammopharmacology* 13:485-492.
 34. Serafini, F., Turrone, P., Ruas-Madiedo, G. A., Lugli, C., Milani, S., Duranti, N., Zamboni, N., Bottacini, F., van Sinderen, D., Margolles, A. and Ventura, M. 2014. Kefir fermented milk and kefir promote growth of *Bifidobacterium bifidum* PRL2010 and modulate its gene expression. *Int. J. Food Microbiol.* 178:50-59.
 35. Shiomi, M., Sasaki, K., Murofushi, M. and Aibara, K. 1982. Antitumor activity in mice of orally administered polysaccharide from kefir grain. *Jpn. J. Med. Sci. Biol.* 35:75-80.
 36. Soccol, C. R., Prado, M. R. M., Garcia, L. M. B., Rodrigues, C. and Medeiros, A. B. P. 2014. Current developments in probiotics. *J. Microb. Biochem. Technol.* 7:11-20.
 37. van't Veer, P., Dekker, J. M., Lamers, J. W., Kok, F. J., Schouten, E. G., Brants, H. A., Sturmans, F. and Hermus, R. J. 1989. Consumption of fermented milk products and breast cancer: A case-control study in The Netherlands. *Cancer Res.* 49:4020-4023.
 38. Wang, Y., Ahmed, Z., Feng, W., Li, C. and Song, S. 2008. Physicochemical properties of exopolysaccharide produced by *Lactobacillus kefirifaciens* ZW3 isolated from Tibet kefir. *Int. J. Biol. Macromol.* 43:283-288.
 39. Wong, J. M., de Souza, R., Kendall, C. W., Emam, A. and Jenkins, D. J. 2006. Colonic health: Fermentation and short chain fatty acids. *J. Clin. Gastroenterol.* 40:235-243.
 40. Zajšek, K., Kolar, M. and Goršek, A. 2011. Characterisation of the exopolysaccharide kefir produced by lactic acid bacteria entrapped within natural kefir grains. *Int. J. Dairy Technol.* 64:544-548.