

<http://dx.doi.org/10.17703/JCCT.2019.5.4.431>

JCCT 2019-11-54

## 1,2-Dimethylhydrazine에 의해 유발된 Colonic Aberrant Foci에 대한 초임계 열처리된 무복합추출물의 대장암 효과

### The Chemopreventive Effect of Heat-treated Radish Complex Extracts on Rat Colonic Aberrant Crypt Foci Induced by 1,2-Dimethylhydrazine

김현경\*

Hyun Kyoung Kim\*

**요약** 본 연구는 로페라미드로 처리된 흰쥐의 결장점막에 1,2-dimethylhydrazine (DMH)로 유도된 aberrant crypt foci (ACF)에 대한 길항 작용 효과를 갖는 초임계 열처리된 무 복합추출물의 화학적 암 예방 효과를 알아보고자 하였다. 초임계 열처리된 무 복합추출물을 DMH유발 발암의 개시(12주 동안) 또는 개시 후 단계(9주 동안)에 식수(3.2 mg/ml)에 투여 하였다. 12주 동안 DMH와 함께 초임계 열처리된 무 복합추출물 투여군은 비정상적인 선와(전신경 병변)의 총 수와 ACF의 수를 각각 35 %와 30 %로 크게 줄였다. 12주 동안 초임계 열처리된 무 복합추출물을 투여한 흰쥐의 결장에서 4가지 이상의 이상선와소(ACF)가 있는 ACF의 수가 현저히 감소하였다. 9주 동안 개시후 초임계 열처리된 무 복합추출물을 투여한 그룹에서, 4 이상의 이상선와소(ACF)의 수만이 현저히 감소하였다. 12주 동안 단독으로 투여한 초임계 열처리된 무 복합추출물은 ACF의 발생을 유발하지 않았다. 이러한 결과는 초임계 열처리된 무 복합추출물이 화학적으로 유도된 흰쥐의 결장 발암에 화학적 암예방 효과를 가지고 있음을 시사한다.

**주요어** : 로페라미드, 이상선와소, 1,2-디메틸하이드라진, 대장결장암

**Abstract** The present study was designed to investigate the chemopreventive effects of supercritical heat radish extracts with anti-constipation activity in loperamide-treated rats, on 1,2-dimethylhydrazine(DMH)-induced aberrant crypt foci(ACF) in rat colonic mucosa. Supercritical heat radish extracts was administered in the drinking water(3.2 mg/ml) during the initiation (for 12 weeks) or postinitiation phase(for 9 weeks) of DMH-induced carcinogenesis. Supercritical heat radish extracts coupled with DMH for 12 weeks decreased significantly total number of aberrant crypts(pre-neoplastic lesions) and the number of ACF to 35% and 30%, respectively. The number of ACF with more than four aberrant crypts (crypt multiplicity) was significantly reduced in the colon of rats receiving Supercritical heat radish extracts for 12 weeks. In the group receiving Supercritical heat radish extracts after post-initiation for 9 weeks, only the number of ACF with  $\geq 4$  aberrant crypts significantly decreased. Supercritical heat radish extracts, given alone for 12 weeks, did not induced the development of ACF. These results indicate that Supercritical heat radish extracts possess chemopreventive effects on chemically induced rat colon carcinogenesis.

**Key words** : Loperamide, Aberrant crypt foci(ACF), 1,2-Dimethylhydrazine(DMH), Colon carcinogenesis

\*정회원, 서원대학교 식품공학과 조교수  
접수일: 2019년 9월 21일, 수정완료일자: 2019년 10월 21일  
게재확정일자: 2019년 10월 26일

Received: September 21, 2019 / Revised: October 21, 2019

Accepted: October 26, 2019

\*Corresponding Author: Kimhk4@seowon.ac.kr

Dept. of Food Science and Engineering, Seowon Univ, Korea

## I. 서 론

근래의 식생활은 생활 수준의 급속한 향상으로 인해 고지방과 고단백질이 함유된 육류와 인스턴트 식품 등의 고칼로리를 가지는 식품의 섭취가 증가된 반면에 야채 등 섬유질 식품섭취 감소, 스트레스, 잘못된 식생활, 오염된 환경에서의 생활로 대장암의 발생이 증가 추세에 있고(1983년 이후 대장암에 의한 사망률 600% 증가), 하제의 오남용과 상습적인 사용에 의해 장기능이 저하되어 만성적 변비, 과민성 증후군, 설사, 장염 등 각종 대장 관련 질병이 증가하고 있으며, 이는 대장암의 원인이 되고 있다. 대장암은 세계의 많은 지역에서 높은 발병률을 보이는 질병으로 알려져 있다.

대장암(colorectal cancer, CRC)은 현재 미국, 캐나다, 유럽과 같은 서구사회에서 남녀 성인의 높은 암발생률과 사망률을 기록하고 있으며 현재 우리나라에서도 서구화된 식생활과 같은 여러 가지 생활 양식의 변화로 인하여 대장암 발생빈도가 급격하게 증가하고 있다. 다단계 과정으로 일어나는 암 발생 단계는 처음에 하나의 세포내에서 일어나며 개시(initiation), 촉진(promotion), 진행(progression)의 과정으로 구분할 수 있다. 암 개시 단계는 발암물질이 DNA와 반응하여 유전자 변이를 초래하는 비가역적 과정으로 계속적으로 종양 촉진제에 노출이 되지 않는 한 암세포로 전환될 수 있는 잠재력만을 가지고 있다. 암촉진단계(promotion)는 상대적으로 오랜 시간을 두고 서서히 진행되는 과정으로 암 개시된 세포의 증식을 유도하여 전암병변(prenoplastic resions) 상태의 세포군집을 형성시킨다. 암 개시단계와는 달리 암 촉진 단계는 원인이 제거되면 이전 단계로 되돌아갈 수 있는 가역적인 단계이다. 암 진행단계(progression)은 비교적 양성이던 병소가 악성으로 되어 침입성(invasiveness) 전이능이 증가한 신생물로 전환되는 단계이다. 이렇듯 암 발생은 순간에 이루어지지 않고 오랜 시간에 걸쳐 일어난다. 화학물질인 1,2-dimethylhydrazine(DMH)은 간에서 azoxymethane(MAM)로 대사되어 methylcarbo-nium ion이 형성되고, DNA와 반응하는 최종발암원(ultimate carcinogen)으로서 작용한다. DMH나 AOM과 같은 화학 발암물질을 설치류에 투과하면 대장점막에 변이가 일어나게 되는데 이때 정상 선와(crypt)보다 2~3배 이상 크고 넓은 움 주변지역(preicryptal zone)을 가지며

핵은 크고 중첩되어 있는 변형된 이상선와(aberrant crypt colonic mucosa, AC)를 나타내고, 이와 같이 변형된 선와와 드들이 집합적으로 모여 형성된 이상선와소(aberrant crypt foci colonic mucosa in rodents, ACF)라는 전암병변이 생성되고 이들 전암병변의 계속적인 증식이 이루어지면 종양으로 발전 가능성이 높아진다.

무(Radish, *Raphanus sativus* L.)는 십자화과(Cruciferae) 채소로 휘발성 함황 성분을 가지고 있어 독특한 매운 맛을 지니고 있다. 무의 독특한 매운 맛은 무에 함유된 티오글루코사이드가 잘리거나 세포가 파괴되었을 때 자체 내에 있는 글루코사이다아제라는 효소에 의하여 티오시아네이트와 이소티오시아네이트로 분리되는 것에 의한다. 무에는 다른 채소에 비해 유리아미노산, 당, 칼슘 및 인 등이 많이 함유되어 있다. 뿌리에 함유된 당분은 주로 포도당, 과당이고 이외에 다수의 유기산과 아미노산이 함유되어 있다. 특히, 비타민 C의 함량이 높아 예로부터 겨울철 비타민 공급원으로 중요한 역할을 해왔다. 무 뿌리인 나복(蘿蔔)은 가래, 기침해소, 이질 등에 효과가 있고, 어패류 또는 면류의 중독을 해소하는데도 효과가 있다고 알려져 있다. 무에 함유된 디아스타제(diastase)는 소화촉진, 식중독, 숙취해소에 효과가 있으며 라핀(rapine)은 세균, 진균, 기생충 등에 대한 항균 작용이 있는 성분으로 알려져 있다. 특히, 무의 껍질과 무청은 식용으로 사용하기도 하지만, 질기고 거친 식감으로 인하여 제거 후 식용하는 경우가 많아 부산물로서 폐기되거나 가축의 사료로 이용되는 실정이다. 따라서 본 연구는 실험적 랫드 대장암 모델을 이용하여 대장암의 전암단계 지표인자(preneoplastic lesion)인 ACF와 Aberrant crypt(AC)를 통하여 초임계 열처리된 무 복합 추출물이 대장에 대한 암예방 효과를 규명하고자 하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 무의 열처리 추출물의 제조

농수산물 도매시장에서 한국산 무(청운무)를 구입하여 껍질과 무청을 포함하여 세척한 후 사용하였다.

열처리 장치는 10 kg/cm<sup>2</sup> 이상의 압력에서도 견딜 수 있도록 고안, 제작된 열처리장치(Jisco, Seoul, Korea)를 사용하였다. 무 시료는 통째로 용기에 담은 후, 일정량의 물이 첨가된 외부용기 안에 넣고 정해진 온도와 시간에 따라 가열하는 것에 의해 직접적인 열전달에 의한 시료

의 탄화를 방지하였으며, 열처리 과정 중 수증기가 처리될 수 있도록 하였다. 열처리온도는 110, 120, 130, 140 및 150°C로 설정하였고, 열처리 시간은 6시간으로 설정하였다 [5,6].

### 2. 열처리된 무 초임계 복합추출물(HRE)의 제조

열처리된 무를 24시간 바람이 잘 통하는 곳에서 건조한 후 200 메쉬 이하의 크기로 분쇄하였다. 분쇄물을 초임계유체 추출기에서 넣고 40~80°C의 추출온도, 200~500 bar의 추출압력 조건하에서 보조용매로 butylene glycol을 사용하여 초임계 CO<sub>2</sub> 추출하였다. 포집된 추출액은 마찬가지로 동결 건조하여 사용하였다. 이를 효과 검색용 시료로 사용하였다.

### 3. 동물실험

대장암 전암병변(ACF)를 측정하기 위해 4주령된 F344계 수컷 랫드(SLC Japan, Tokyo, Japan) 50마리를 사용하였고, 장관의 점액질 측정을 위한 실험동물은 평균체중 220~240g 정도의 Sprague Dawley계 랫드(대한바이오링크, 음성)를 1군당 8 내지 10 마리를 사용하였다. 이들 랫드는 사육상자(Poly-carbonate cage)에 3마리씩 넣고 사육되었고, 실험기간 동안의 사육환경은 온도 24±0.5°C, 상대습도 55±5%, 인공조명(12시간 점등, 12시간 소등), 조도 150~300 Lux 하에서 사육하였으며 기초사료로 CRF-1(Charles River Japan Inc., Kanazawa, Japan)을 급여하였고 필터를 이용하여 여과된 정제수를 자유로이 급여 하였다.

### 4. 대장암 전암병변 측정을 위한 실험설계 및 실험물질 투여

대장발암물질로는 DMH(Fluka, Switzerland) 체중 kg당 20mg 용량으로 sodium citrate buffer(pH. 6.0)에 용해하여 두경부 피하로 1주일에 2번(총 4회) 투여하였다. 실험물질 투여군에서는 초임계 열처리된 무 복합추출물(HRE)을 사료의 0.32% w/v의 농도로 혼합하여 급여하였다. 실험군은 정상 군으로서 발암제를 처리하지 않은군(대조군), 발암제를 처리한 군(DMH), 발암제를 처리하면서 실험 전 기간인 12주 동안 초임계 열처리된 무 복합추출물(HRE)을 투여한 군(DMH+HRE), 발암제를 처리하고 1주간의 휴지기를 둔 후 HRE를 투여한 군(DMH→HRE), DMH를 투여

하지 않고 HRE를 12주간 투여한 군(HRE 12주 투여군) 및 3주부터 12주까지 9주간 투여한 군(HRE 9주 투여군)으로 나누었다. 각각의 실험 처리군을 12주동안 자유급수를 시킨 후에, 랫드를 희생시킨 후 ACF 관찰을 수행하였다(Figure 1).

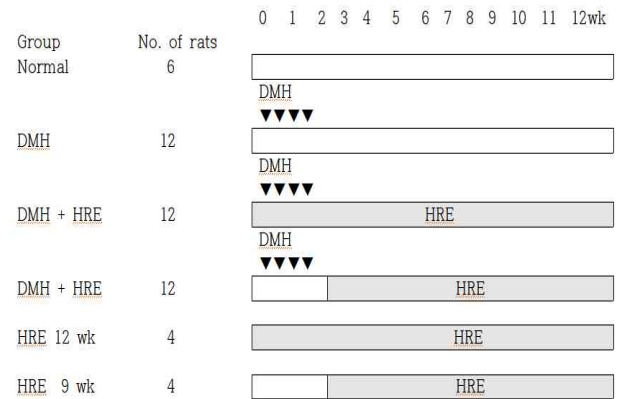


그림 1. 실험설계 및 실험물질 투여

Figure 1. Experimental protocol for colon carcinogenesis in rats. 1,2-Dimethylhydrazine(DMH, 20mg/kg) was injected subcutaneously twice a week for 2 weeks to male F344 rats. HRE (0.32% wt/vol) was given in the drinking water for 12 weeks or 9 weeks from 3 week after DMH initiation.

### 5. 대장의 이상선화소(Aberrant Crypt Foci, ACF)와 이상선화(Aberrant Crypt, AC)의 측정

랫드의 대장점막의 ACF 와 AC는 Bird 등의 방법에 준해서 메틸렌블루로 염색을 실시한 후 관찰하였다. 실험개시 후 12주에 동물을 희생시키고 대장조직을 생리식염수와 10% 중성완충포르말린을 1:1의 비율로 섞어서 만든 용액으로 내장을 부풀리고, 결장부터 항문까지 장관막 백선을 따라 절개하여 여과지에 대장조직을 펼쳐 10% 중성완충 포르말린에 고정하였다. 고정된 조직을 세 등분으로 나누어 0.3% 농도의 메틸렌블루 용액으로 1~2분간 염색을 하였다. 염색된 조직을 광학현미경(×40, ×100)으로 관찰하여 대장의 ACF와 AC의 수를 측정하였다.

### 6. 통계학적 분석

각각의 실험결과에 대해 분산의 동질성을 비교하기 위한 Levene's test를 실시하고, 분산이 동질성을 갖는 경우 one-way analysis of variance(ANOVA)를 실시하여 유의성이 관찰되면 대조군과의 유의차가 있는 시험군을 보고자 Dunnett's t-test를 실시하였다.

### III. 실험결과

#### 3.1. 일반증상 및 체중, 음수량 측정결과

시험 전 기간을 통하여 모든 실험동물들이 시험물질에 기인한다고 생각되는 특이적인 임상증상은 관찰되지 않았다. 체중의 변화에 있어서 초임계 열처리된 무 복합추출물(HRE) 투여군(DMH+HRE, DMH→HRE)이 DMH 단독 투여군에 비해서 체중과 장기무게가 약간 감소하는 경향을 나타내었으나 유의한 차이를 보이지는 않았다. DMH 투여 후 그룹 간에 사료와 물의 섭취량에 차이가 있는지 알아본 결과 모든 군에서 사료는 13.5~14.5 g, 음수는 20.8~22.1 ml로 유사하여 그룹 간에 유의성 있는 차이를 확인할 수 없었다. DMH의 투여로 인한 다른 특이사항은 발견하지 못하였다(Table 1).

#### 3.2. 장기무게의 측정

초임계 열처리된 무 복합추출물(HRE)를 12주간 랫드에 투여하여 내부 장기에 어떠한 영향을 미치는지를 알아보기 위해서 장기의(간, 비장, 신장)의 손상 여부를 조사하였다. 부검시 육안소견에서는 특이사항이나 병변을 발견할 수 없었다. 주요장기(간, 비장, 신장)의 중량을 측정하여 각군간 절대 장기중량 및 체중에 대한 상대 장기중량을 비교분석하여 볼 때도 유의한 차이를 발견하지 못하였다(Table 2). 초임계 열처리된 무 복합추출물(HRE)을 장기 투여하였을 시에 장기에 별다른 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

#### 3.3. 대장암 전암병변의 검사(ACF & AC의 측정)

화학적 인자에 의해 이루어지는 암 발생은 다단계 과정으로 일어난다. 다단계 과정으로 일어나는 암 발생 단계는 처음에 하나의 세포내에서 일어나며, 개시 단계(initiation), 촉진단계(promotion), 진행단계(progression)의 3단계로 나누어 볼 수 있다. AOM, DMH(1,2-dimethylhydrazine-dihydrochloride), DMBA(7,12-dimethylbenza [a] anthracene) 등과 같은 화학적 발암물질의 경우 대부분 그자체로는 발암성을 나타내지 못하나, cytochrome P450등의 산화 효소들이 촉매하는 생체 대사 과정을 거쳐 친전자성 반응물질(electrophilic reactant)로 활성화 된다.

대장암의 전암병변인 대장점막의 이상선와소

(ACF, aberrant crypt foci colonic mucosa in rodents)와 이상선와 (AC, aberrant crypt colonic mucosa in rodents)를 F344 rats를 부검하여 대장을 펼친 후 포르말린에 고정하여 광학현미경하에서 측정하였다. DMH를 투여한 랫드에서 초임계 열처리된 무 복합추출물(HRE)이 ACF 생성에 어떠한 영향을 미치는지를 알아본 결과는 다음과 같다. 정상 대조군과 초임계 열처리된 무 복합추출물(HRE) 단독투여군의 F344 랫드에서는 ACF가 전혀 발견되지 않았으나, DMH 단독 투여군에서는 ACF가 유발되었다. 또 ACF내 AC의 숫자에 따라 분류 했을때 약 55%가 3개 이하의 AC로 구성되는데 비해, 약 45%는 4개 이상의 AC로 이루어져 있다(Table 3). 이러한 AC의 발현은 초임계 열처리된 무 복합추출물(HRE)에 의해 효과적으로 억제되었는데, 초임계 열처리된 무 복합추출물(HRE)을 DMH 노출 후 투여 했을때 보다 DMH와 동시에 투여했을 때 훨씬 더 좋은 효과를 나타냈으며, 특히 4개 이상의 AC로 구성된 ACF를 절반으로 줄여줌으로써 전체적인 AC의 수를 약 35% 감소시켰다(Figure 2). 초임계 열처리된 무 복합추출물(HRE)를 9주와 12주간 섭취한 군에서도 검출되지 않았다. DMH로 ACF를 유발한 후 12주간 초임계 열처리된 무 복합추출물(HRE)을 투여하였을 때 ACF의 total number가 약 28% 감소하였다. 종양으로 발전될 가능성이 높은 4개 이상의 crypt 수가 초임계 열처리된 무 복합추출물(HRE)을 섭취한 후 약 16.8%가 감소하였다.

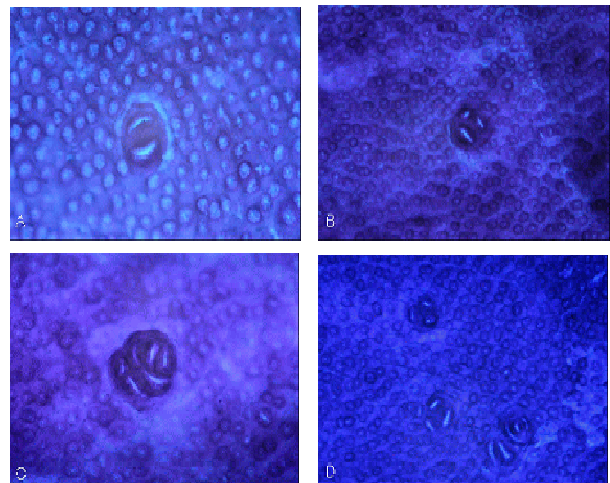


그림 2. DMH처리된 F344 흰쥐 대장암 결장점막의 ACF 관찰(메틸렌 블루 염색 처리후 광학현미경 관찰(x40))  
Figure 2. ACF is observed in the colonic mucosa of F344 rats treated with DMH(methylene blue staining(x40)).  
A: ACF with 2AC, B: ACF with 3AC, C: ACF with 6AC, D: diverse ACF.

Table 1. DMH 단독 투여군 및 HRE 처리된 복합추출물 투여군의 사료섭취량 및 음수 섭취량  
 Table 1. Feed and water consumption by the rats treated with DMH alone or in combination with HRE.

Group	Food (g/day)	Water (mL/day)
Control	14.5±0.5	21.3±1.5
DMH alone	13.5±1.0	21.5±1.9
DMH + KTG 075 (12wk)	13.8±0.9	20.8±1.5
DMH →KTG 075 (9wk)	14.3±1.5	22.1±1.8
HRE 075 (12wk)	15.3±0.8	22.5±2.5
HRE 075 (9wk)	14.8±1.2	21.9±2.1

Value are means ± S.D

\*: Significantly different from DMH alone at \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ )

Table 2. DMH로 처리된 F344 흰쥐의 절대 및 상대 장기무게  
 Table 2. Absolute and relative organ weights of rats treated with DMH and or HRE.

Treatments (dose)	Organ weight (단위: g)			Relative organ weight (단위: g%)		
	Liver	Spleen	kidney	Liver	Spleen	kidney
Normal control	11.46±0.57	0.78±0.04	2.67±0.26	3.27±0.21	0.22±0.01	0.76±0.05
DMH alone	10.08±0.86	0.79±0.04	2.65±0.24	2.78±0.19	0.22±0.01	0.73±0.05
DMH + HRE (12 weeks)	9.57±0.82	0.75±0.04	2.46±0.22	2.77±0.13	0.22±0.01	0.71±0.05
HRE (12 weeks)	9.43±1.19	0.74±0.03	2.55±0.23	2.82±0.23	0.22±0.01	0.76±0.03
DMH + HRE (9 weeks)	8.89±1.07	0.73±0.05	2.44±0.20	2.60±0.15*	0.22±0.01	0.72±0.02
HRE (9 weeks)	9.18±0.58	0.74±0.04	2.41±0.08	2.69±0.15	0.22±0.01	0.71±0.02

Value are means ± S.D

\*: Significantly different from DMH alone at \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ )

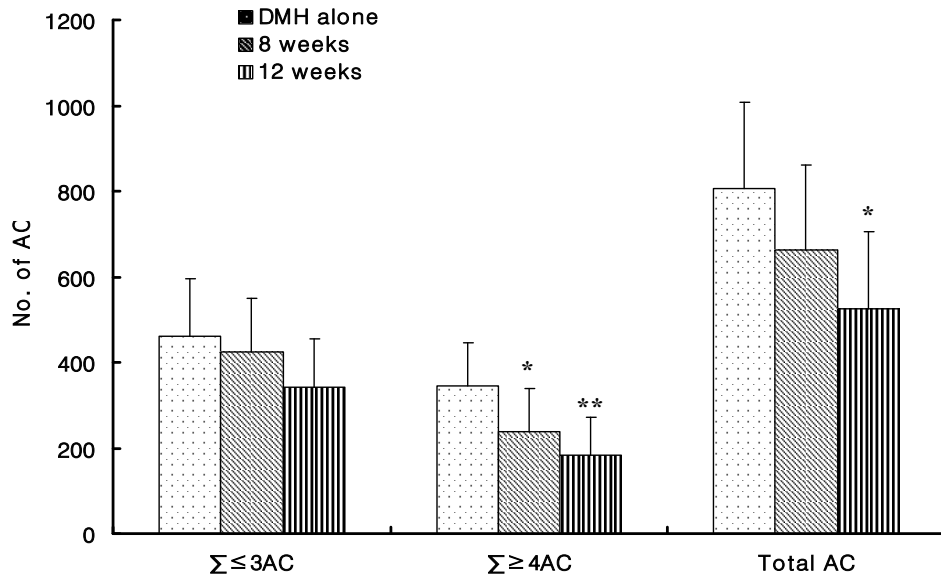


그림 3. DMH로 처리된 F344 흰쥐에서 초임계 열처리된 무 복합추출물(HRE)의 대장의 이상선와(AC)의 효과  
 Figure 3. Effect of HRE on colonic aberrant crypt(AC) formation induced by DMH in F344 rats.

\*,\*\* : Significantly different from DMH alone at \*  $P < 0.05$ ,  
 \*\* :  $P < 0.01$ .

Table 3. DMH로 처리된 F344 흰쥐에서 초임계 열처리된 무 복합추출물(HRE)의 대장의 이상선와소(ACF)의 효과  
 Table 3. Effect of HRE on the colonic aberrant crypt(ACF) foci formation induced by DMH in F344 rats

Treatments	NO. of rats	No. of Total ACF		Total ACF/colon
		Σ ≤ 3ACF	Σ ≥ 4ACF	
DMH alone	12	221.8±67.2	75.3±19.8	297.0±79.2
DMH → HRE 075 (9wk)	12	201.7±55.9	53.8±22.2	255.5±71.2
DMH + HRE 075 (12wk)	12	168.0±57.9	40.7±18.4*	208.7±70.2*
HRE 075 (9wk)	4	-	-	-
HRE 075 (12wk)	4	-	-	-

Value are means ± S.D

\*: Significantly different from DMH alone at \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ )

## V. 결론

초임계 열처리된 무 복합추출물(HRE)의 대장암 예방 효과를 검색하기 위한 실험결과는 랫드 및 마우스 대장 점막은 쉽게 형태변화를 일으키며 대장암 전암병변인 ACF(Aberrant crypt foci)를 형성한다. 이러한 조직적 형태변화들은 대장암을 가지고 있는 사람들의 대장 점막에서 공통적으로 나타났으며, 선암종과 악성종양으로 발전할 수 있는 대장암의 전구체로 제안되었다. 랫드 및 마우스 대장점막의 이상선화소(ACF, aberrant crypt foci colonic mucosa in rodents)와 이상선화(AC, aberrant crypt colonic mucosa in rodents)를 전암병변(Preneoplastic lesions)의 생체지표 가능성을 제시한 이래로 많은 연구자들이 생약, 또는 그 추출물 등의 대장암 예방 효과를 검색하는데 활용하여 왔다. 발암은 세포수준, 분자수준 및 형태학적 수준으로 일어나는 사건이 복합적으로 다단계과정(initiation/promotion/progression stage)을 거쳐서 일어나게 된다. 이에 초임계 열처리된 무 복합추출물(HRE)의 발암 개시단계(initiation stage)에서부터 즉, 발암물질이 생체내로 주입이 되는 시기와 동시에 투여를 하는 군과 발암 개시후 단계(postinitiation phase)라 할 수 있는 발암물질의 생체내 주입이 이루어진 뒤에 투여하는 군으로 나누어 실험을 하였다. 초임계 열처리된 무 복합추출물(HRE)을 DMH 투여와 함께 12주간 투여(initiation stage)는 총 ACF와 총 AC가 감소했으며, 4개 이상의 crypt로 이루어진 ACF의 생성만을 억제하였다. 이 결과는 초임계 열처리된 무 복합추출물(HRE)는 발암제에 노출되는 시기, 즉 발암이 유발되는 초기단계(initiation phase)에서부터 투여해야 보다 효과적으로 화학발암을 억제할 수 있음을 나타내었다. 또한 여러 개의 crypt로 이루어진 ACF는 선종 및 선암종을 갖는 환자에게서 다수 발견되며 보다 빠르게 악성화로 진전되기 때문에 다수의 crypt로 형성된 ACF는 악성암으로의 진전과 밀접한 관련이 있다. 랫드에서 4개 이상의 crypt를 ACF는 형성장애, 생육전환, 돌연변이와 DNA부가체의 생성등이 증가하고, 종양으로 발전될 수 있는 가능성이 높고, 증식을 통해 크기가 더 쉽게 커질 수 있다. 그러므로 초임계 열처리된 무 복합추출물(HRE)의 4개 이상의 crypt로 이루어진 ACF, 총 ACF 및 총 AC의 감소현상은 초임계 열처리된 무 복합추출물(HRE)이 화학발암제에 의한 세포 변형을 억제하거나 지연시켜 종양

발병률의 감소, 악성암의 전환을 억제할 수 있음을 나타내고 있다. 이는 초임계 열처리된 무 복합추출물(HRE)이 랫드의 대장내에서 DMH에 의해 유도된 ACF 생성에 대해 억제 효과가 있는 것으로 생각된다. 이상으로 본 연구에서 초임계 열처리된 무 복합추출물(HRE)은 DMH에 의한 다단계 발암과정중 초기단계에서 효과적으로 암발생을 억제 시킬수 있는 것으로 사료된다. 따라서, 최근 현대인의 식생활 추이 변화 양상에 따라 각종 성인병을 비롯한 만성퇴행성 질환의 발병률이 높아지고 있는 데, 건강 증대에 기여하는데, 한 몫을 차지하게 될 수 있다고 본다.

## VI. 감사의 글

본 논문은 한국연구재단 이공학 개인기초연구지원사업(과제번호 NRF-2017 R1D1A1B03033984)에 의해 수행하였기에 이에 깊은 감사드립니다.

## References

- [1] Kim DB, Ahn EY, and Kim EJ, "Improvement of insulin resistance by curcumin in high fat diet fed mice", *The Journal of the Convergence on Culture Technology*, Vol. 4(1), pp. 315-323, 2018. <http://dx.doi.org/10.17703/JCCT.2018.4.1.315>.
- [2] Kim HK, "The functional effects of anti-microbial activity and anti-inflammatory seaweed polysaccharide extracts," *The Journal of the Convergence on Culture Technology*, Vol. 4(2), pp. 155-163, 2018. <http://dx.doi.org/10.17703/JCCT.2018.4.2.155>.
- [3] McLellan EA, Medline A, and Bird RP, "Sequential analyses of the growth and morphological characteristics of aberrant crypt foci: putative preneoplastic lesions," *Cancer Research*, Vol. 51, pp. 5270-5274. October 1991. <http://dx.doi.org/published> October 1991.
- [4] Ohar M, Lu H, Shiraki K, Ishimura Y, Uesaka T, Katoh O, and Watanabe H, "Prevention by long-term fermented miso of induction of colonic aberrant crypt foci by azoxymethane in F344 rats," *Oncol. Rep*, Vol. 9(1), pp. 69-73. February 2001.
- [5] Pretlow TP, O'Riodan MA, Pttetlow TG, and Stellato TA, "Aberrant crypts in human colonic mucosa: putative preneoplastic lesions," *J. Cell*

- Biochem.*, Vol. 16G(Suppl), pp. 55-62. 1992.
- [6] Rodrigues MAM, Silva LAG, De Camargo JLV, and Montenegro MR, "Aberrant crypt foci and colon cancer: comparison between a short-and medium-term bioassay for colon carcinogenesis using dimethylhydrazine in Wister rats," *Braz. J. Med. Biol. Res.*, Vol.35(3), pp. 351-355. March 2002.  
<http://dx.doi.org/10.1590/s0100-879x2002000300010>.
- [7] Simotoyodome A, Meguro S, Hase T, Tokimitsu I, and Sakata T, "Decreased colonic mucus in rats with loperamide-induced constipation," *Comparative Biochem. Physiol, Part A*. Vol. 126(2), pp. 203-211. June 2000.
- [8] Simotoyodome A, Meguro S, Hase T, Tokimitsu I, and Sakata T, "Sulfated polysaccharides, but not cellulose, increase colonic mucus in rats with loperamide-induced constipation," *Digestive Diseases Sci.* Vol. 46(7), pp. 1482-1489. July 2001.  
<http://dx.doi.org/10.1023/a:1010644021888>.
- [9] Suresh Kanna P, Mahendrakumar CB, Chakraborty T, Hemalatha P, Banerjee P, and Chatterjee M, "Effect of vanadium on colonic aberrant crypt foci induced in rats by 1,2 Dimethyl hydrazine," *World J. Gastroenterol.* Vol. 9(5), pp. 1020-1027. May 2003.  
<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v9.i5.1020>.
- [10] Tanaka T and Mori H. Inhibition of colon carcinogenesis by non-nutritive constituents in foods. *J. Toxicol. Pathol.* Vol. 9(2), pp. 139-149. January 1996.
- [11] Bird, RP, "Observation and quantification of aberrant crypts in the murine colon treated with a colon carcinogen: preliminary findings," *Cancer Lett.* Vol. 37(2), pp. 147-151, October 1987.  
[http://dx.doi.org/10.1016/0304-3835\(87\)90157-1](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3835(87)90157-1).
- [12] Bird, RP, "Role of aberrant crypt foci in understanding the pathogenesis of colon cancer," *Cancer Lett.*, Vol. 93(1), pp. 55-71. June 1995.  
[http://dx.doi.org/10.1016/0304-3835\(95\)03788-x](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3835(95)03788-x).
- [13] Cummings, JH. and Bingham, SA, "Diet and the prevention of cancer," *Br. Med. J.*, Vol. 317(7173), 1636-1640. December 1998.  
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.317.7173.1636>.
- [14] Ponz de Leon, M. and Di Gregorio, C, "Pathology of colorectal cancer," *Digest. Liver Dis.*, Vol 33(4), pp. 372-388. May 2001.
- [15] Tytgat. KM. Van der Wal, JW, Einerhand, AW, C., Büller, HA. and Dekker, J, "Quantitative analysis of MUC2 synthesis in ulcerative colitis," *Biochem. Biophys. Res. Commun.* Vol. 224(2), pp. 397-405. July 1996.  
<http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.1996.1039>.
- [16] Cho, M., Dahiya, R., Choi, SR., Siddiki, B., Yeh, MM., Sleisenger MH. and Kim, YS, "Mucins secreted by cell lines derived from colorectal mucinous carcinoma and adenocarcinoma," *Eur. J. Cancer*, Vol. 33(6), pp. 931-941. May 1997.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s0959-8049\(96\)00520-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0959-8049(96)00520-5).
- [17] Kim, YS., Gum, J. JR. and Brockhausen, I., "Mucin glycoproteins in neoplasia," *Glycoconjugate J.*, Vol. 13(5), pp. 693-707. October 1996.
- [18] Hollingsworth, MA. and Swanson, BJ. "Mucin in cancer: Protection and control of the cell surface," *Nature Rev. Cancer*, Vol. 4(1), pp. 45-60. January 2004.  
<http://dx.doi.org/10.1038/nrc1251>.
- [19] Borrelli, F., Mereto, E., Capasso, F., Orsi, P., Sini, D., Izzo, A. A., Massa, B., Boggio, M. and Mascolo, N, "Effects of bisacodyl and cascara on growth of aberrant crypt foci and malignant tumors in the rat colon." *Life Sci.*, Vol. 69(16), pp. 1871-1877, September 2001.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s0024-3205\(01\)01263-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0024-3205(01)01263-2).
- [20] Corpet, DE. and Taché, S. "Most effective colon cancer chemopreventive agents in rats: a systematic review of aberrant crypt foci and tumor data, ranked by potency," *Nur. Cancer*, Vol. 43, pp. 1-21. September 2002.  
<http://dx.doi.org/10.1027/s15327914NC431.1>.

※ 본 논문은 한국연구재단 이공학 개인기초연구지원 사업(과제번호 NRF-2017 R1D1A1B03033984)에 의해 수행하였기에 이에 깊은 감사드립니다.