

담즙산과 위장관암

박선영

전남대학교 의과대학 내과학교실 소화기내과

Bile Acid and Gastrointestinal Cancer

Seon-Young Park

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Received, April 3, 2023, Accepted April 10, 2023

Corresponding author: Seon-Young Park, E-mail: drpsy@naver.com, <https://orcid.org/0000-0002-0962-5977>

담즙산(Bile acids)은 간에서 cholesterol로부터 생성되는 steroid acid이다. 보통 간에서 하루 0.5 g 정도 생성되며, 간에서 생성되는 담즙산을 1차 담즙산이라 하고 장으로 분비된 후 장내에 존재하는 장내 미생물에 의해 2차 담즙산으로 변형된다. 이렇게 장에 도달한 담즙산은 약 95% 정도 장관순환(enterohepatic circulation)을 통해 간으로 재 흡수되며, 나머지 5% 정도 대변으로 배출된다. 담즙산은 지용성비타민, 콜레스테롤 지질 흡수를 조절하는 기능 외에 신호전달과 상피세포 증식, 유전자 발현 및 대사 조절에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다. 담즙산은 친수성과 소수성 표면을 모두 가지고 있으며, 용해성이 높은 것으로 알려져 있다. 소수성 담즙산의 순서는 ursodeoxycholic acid (UDCA) < cholic acid (CA) < chenodeoxycholic acid (CDCA) < deoxycholic acid (DCA) < lithocholic acid (LCA)와 같다[1]. 친수성 담즙산은 세포독성이 낮으며 위장관과 간 세포의 보호역할을 하며, 소수성 담즙산의 경우 세포독성이 높고 발암과정과 관련 있는 oxidative stress 및 DNA 손상을 야기시킬 수 있어 국소 염증, 전신 대사 장애와 관련이 있으며 발암과정에도 관여를 한다는 여러 보고들이 있다. 담즙산의 생산 및 배출과 관련한 장기인 간 담도계의 손상과 관련한 질환(알코올성 간염, 일차성 담즙 경화증, 간암 등)과 관련한 여러 문헌 보고 외에 최근에는 위장

관 손상 및 종양과의 관련된 연구가 꾸준히 진행되고 있어 이번 장에서는 담즙산과 위장관 종양에 대해 이야기하고자 한다.

담즙산과 식도암

만성 위식도 역류와 관련 있는 바렛식도는 식도 선암의 위험인자로 잘 알려져 있다. 만성 위식도 역류가 있을 경우 식도 상피세포는 위산에 노출되는 것 외에 담즙산 역류가 있는 경우 담즙산에 노출될 수도 있다. 최근 몇몇 연구에서 바렛식도 조직에서 소수성인 DCA가 세포 내 NADPH oxidase와 미토콘드리아에 영향을 주고 NF-kB 활성화를 통해 산화스트레스를 일으키는 것으로 보고된 바 있으며, 또 다른 연구에서는 담즙산에 의해 활성화된 NF-kB는 COX-2 promoter 활성을 유도하여 식도암 발병과 관련 있다고 보고하였다. 반면 친수성 담즙산 성격을 가지는 UDCA는 DNA 손상 및 NF-kB 활성화로부터 보호 역할을 한다는 연구 보고도 있다[1]. Guan 등[2]의 연구에서는 담즙산 수용체인 farnesoid X receptor (FXR)의 과발현이 식도암의 크기, 림프절 전이 및 병기와 관련이 있고, FXR 발현을 억제 시켰을 경우 종양세포 성장을 억제한다고 보고하였다. Abe 등[3]은 바렛식도세포주에서 위액과 담즙산이 DNA hypomethylation을 증



가시켜 chromosomal instability를 가져온다라고 보고 하기도 하였다.

담즙산과 위암 전구 병변 및 위암

위 내 담즙산은 위절제술, 담낭 절제술 후 등의 수술 후 호발하며 혹은 수술 기왕력 없이 십이지장에서 위내로 역류되어(enteroreflux gastritis)서도 내시경 검사 도중 쉽게 관찰할 수 있다. 위내 담즙산 노출이 일어나면 위암 전구병변으로 여겨지는 위축성 위염, 장상피 화생 등의 유병률이 높아진다는 후향 연구가 있고, 위내 담즙산 농도에 따라 그 정도가 차이가 있다는 보고도 있다[4]. Cao 등 [5]은 담즙산 수용체인 G-protein-coupled bile acid receptor 1이 장형선암에서 발현이 증가되어 있고 불량한 예후와 관련이 있다고 보고하였다. Yu 등[6]은 담즙산 수용체인 FXR가 Caudal type homeobox 2 (CDX2)와 mucin 2 (MUC2) 발현과 관련되어 위 장상피화생으로 진행하는데 기여한다고 보고하였다. 최근에는 DCA에 의해 유도된 macrophage에서 기원한 exosome이 장상피 화생과 관련있는 spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia (SPEM)을 유도한다는 보고[7]도 발표되었고, 동물실험모델을 이용하여 miR-1에 의해 매개된 HDAC6/HNFalpha loop이 담즙산에 의해 유도된 장상피화생을 촉진시킨다고 보고하였다. 상부 위장관 내시경 검사 중 종종 발견되는 담즙산이 위점막에 만성 노출되었을 때 실제로 어떤 변화가 보이는지 이를 조절하기 위한 위장관 환경 조절 등에 대한 추가 연구가 필요하리라 생각한다.

담즙산과 대장암 전구 병변 및 대장암

서구화된 식이 패턴, 즉 지방 함유가 높고 섬유질 섭취가 낮은 식이 패턴은 장관 내 이차담즙산 농도를 높게 되고 장상피세포 손상 회복에 관여한 여러 기전들에 영향을 준다. 장관 내 이차 담즙산인 DCA, LCA의 경우 세포독성을 야기시키며 발암과정과 관련한 유전학적 환경학적 조기변화에 영향을 미칠 수 있다[8]. 이와 관련한 기전으로 DNA oxidative damage, 과증식, NF-kB 활성화, 염증, β-catenin 시그널 및 p53 degradation 등을 포함한다. 이 외에도 미토콘드리아의 산화 스트레스로 인한 손상, reactive oxygen species, cytochrome C, 세

포질 caspase 분비 등 증가 등도 언급되고 있다[9]. FXR 관련 연구로 APC gene 돌연변이, CDX2불활성화, FXR gene의 CpG methylation이 대장상피세포의 FXR 발현을 억제 시키고 이는 세포증식과 mitotic activation 등과 관련이 있다는 보고도 있으며, FXR 발현이 adenoma-carcinoma 일련의 변화과정을 억제시키며, 조직에서의 FXR 발현 또한 대장암에서 주변 조직에 비해 발현이 감소되었으며, FXR 발현 감소가 우측 대장암의 진행 정도와 관련 있다는 보고들도 있다. 최근에는 후향 코호트 연구에서 식이 패턴의 변화가 담즙산 조성 변화와 관련이 있고, 혈중 담즙산 농도가 정상대조군과 대장 선종 및 대장암 환자에서 차이가 있다는 보고되어[10], 식이패턴 조절 혹은 담즙산 조성 조절 등을 통한 변화 등에 대한 연구도 기대해본다.

FUNDING

None.

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. Peng S, Huo X, Rezaei D, et al. In Barrett’s esophagus patients and Barrett’s cell lines, ursodeoxycholic acid increases antioxidant expression and prevents DNA damage by bile acids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014;307:G129-G139. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00085.2014>
2. Guan B, Li H, Yang Z, Hoque A, Xu X. Inhibition of farnesoid X receptor controls esophageal cancer cell growth in vitro and in nude mouse xenografts. *Cancer* 2013;119:1321-1329. <https://doi.org/10.1002/cncr.27910>
3. Abe I, Suzuki K, Kimura Y, et al. Enhancement of DNA hypomethylation alterations by gastric and bile acids promotes chromosomal instability in Barrett’s epithelial cell line. *Sci Rep* 2022;12:20710. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25279-y>

4. Matsuhisa T, Arakawa T, Watanabe T, et al. Relation between bile acid reflux into the stomach and the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a multi-center study of 2283 cases. *Dig Endosc* 2013;25:519-525. <https://doi.org/10.1111/den.12030>
5. Cao W, Tian W, Hong J, et al. Expression of bile acid receptor TGR5 in gastric adenocarcinoma. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013;304:G322-G327. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00263.2012>
6. Yu JH, Zheng JB, Qi J, et al. Bile acids promote gastric intestinal metaplasia by upregulating CDX2 and MUC2 expression via the FXR/NF- κ B signalling pathway. *Int J Oncol* 2019;54:879-892. <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4692>
7. Xu X, Cheng J, Luo S, et al. Deoxycholic acid-stimulated macrophage-derived exosomes promote spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia in the stomach. *Biochem Biophys Res Commun* 2020;524:649-655. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.01.159>
8. Zeng H, Safratowich BD, Cheng WH, Larson KJ, Briske-Anderson M. Deoxycholic acid modulates cell-junction gene expression and increases intestinal barrier dysfunction. *Molecules* 2022;27:723. <https://doi.org/10.3390/molecules27030723>
9. Bernstein H, Bernstein C. Bile acids as carcinogens in the colon and at other sites in the gastrointestinal system. *Exp Biol Med (Maywood)* 2023;248:79-89. <https://doi.org/10.1177/15353702221131858>
10. Li S, Qu X, Zhang L, et al. Serum total bile acids in relation to gastrointestinal cancer risk: a retrospective study. *Front Oncol* 2022;12:859716. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.859716>