

## 암화과정에서 식이성 항산화물질의 효능 평가

성 미 경

숙명여자대학교 식품영양학과

암(cancer)은 그 발생의 70% 이상이 환경 요인에 의해 조절되는 질환으로 알려져 있다. 중앙암등록사업 결과에 의하면 2001년 한 해 동안 악성종양 건수는 91,944건으로 전년 대비 9.7% 증가하였다. 특히 서구형 암으로 알려져 있으며 식습관과 밀접한 관련을 가지는 대장암의 발생율은 1995년에 비해 약 1.51배, 여성에서의 유방암은 1.66배, 남성에서의 전립선암은 1.82배가 증가하였다. 특히 육류를 위주로 하는 동물성식품 섭취 증가와 식물성식품 섭취 감소는 이들 부위의 암 발생 변화와 밀접한 관련이 있을 것으로 보인다. 식물성식품 내에는 이미 잘 알려진 섬유소, 무기질, 비타민 이외에도 많은 종류의 비영양화합물 (non-nutritive phytochemicals)이 존재하며 이들은 다양한 기전을 통해 암화과정에 관련되어 있는 것으로 보고되고 있다. 암화는 정상조직이 악성종양조직으로 변화하는 과정으로 대개 수년에서 수십년이 소요되며 initiation-promotion-progression으로 구성된 multi-stage process이다. 한편 반응성 산소종은 체 내 정상적인 대사과정 뿐 아니라 다양한 종류의 화학물질의 해독과정 중에 생성되어 세포 내 DNA 손상, 지질 및 단백질 구조변화 등을 초래하여 변이세포를 생성하고 변이된 세포가 악성 종양조직으로 전환되는 과정을 촉진하는 것으로 알려져 있다. 이러한 산화스트레스는 체 내에 존재하는 항산화효소체계 및 식이성 항산화물질의 섭취에 의해 완화되어 암화과정을 억제하게 된다. 즉 항산화물질은 반응성산소종의 생성을 차단하거나 생성된 반응성산소종과 결합할 수 있다. 뿐만 아니라 항산화효소는 산화스트레스에 의해 그 발현정도가 증가함으로써 체 내 산화-환원 평형을 유지할 수 있다. 따라서 식이성분의 항산화효능을 평가하기 위해 지금까지 가장 보편적으로 사용되어 왔던 지표로는 체 내 항산화효소의 활성과 체액 또는 세포 내에 존재하는 항산화물질의 농도 및 발현 정도를 들 수 있다. 그러나 최근에는 분석기술이 발달하면서 산화스트레스정도를 반영하는 매우 다양한 지표들이 추가로 제시되고 있다. 우선 여러 후보물질들 중 우수한 항산화물질을 스크리닝하기 위해서는 다양한 in vitro assay를 사용할 수 있다. 가장 일반적으로 사용되고 있는 것으로는 linoleic acid를 기질로 한 과산화지질 형성 억제능 평가, diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH)를 이용한 전자공여능 측정, oxygen radical absorbance capacity (ORAC) assay, trolox equivalent antioxidant capacity (TEAC) assay, total oxidant scavenging (TOSCA) assay, total radical-trapping antioxidant parameter (TRAP) assay, ferric reducing ability of plasma (FRAP) assay 등을 들 수 있다. 그러나 항산화물질의 종류에 따라 이들 방법의 민감도에는 차이가 있으며 특히 in vitro assay에서는 항산화물질의 bioavailability가 고려되지 않음을 감안하여야 한다. 동물이나 인체 내에서 산화스트레스 지표는 앞서 언급한 항산화효소 및 항산화물질의 농도 이외에 기능적 지표 (functional biomarkers)를 많이 사용하고 있다. 그 예로는 혈액과 조직 중 지질의 산화정도를 평가하는 thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) 농도 측정, ex

vivo에서 LDL 산화에 대한 억제효능 평가, 혈장을 이용한 ORAC 및 TRAP assay 등이 있다. 특히 암화과정 차단과 관련한 지표로 많이 이용되고 있는 것은 DNA 내에서 guanine의 C-8 oxidation 정도를 측정하는 8-OHdG(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine)의 함량을 결정하는 방법과 DNA의 strand-break를 평가하는 comet assay가 있다. 이 이외에도 단백질 산화지표인 protein carbonyl 화합물의 농도도 산화스트레스의 지표로 사용될 수 있다.

본 연구실에서는 식품 중에 존재하는 비영양화합물 중 항산화능을 소지한 물질의 암화과정 억제효능을 평가하기 위해 몇 가지 실험모델을 이용한 연구를 수행하였다. 발암성 물질로 잘 알려진 aflatoxin B<sub>1</sub>은 체 내에서 cytochrom P450-dependent monooxygenase에 의해 반응성이 매우 높은 AFB<sub>1</sub>-8,9-epoxide를 형성한 후 DNA 내의 N<sup>7</sup>-guanine과 결합하여 돌연변이 세포를 형성한다. 인체 간세포주(liver cell line)를 이용한 연구결과 항산화비타민과 대두 사포닌은 TBARS 형성을 유의하게 억제하였고 AFB<sub>1</sub>-DNA adduct 형성을 30-50% 저해하는 것으로 나타났다. 식품 중에 존재하는 다양한 폴리페놀 화합물 중 quercetin은 일반 식이에서 양적으로 매우 중요하며 항산화력이 뛰어난 것으로 알려져 있다. Quercetin이 소유한 대장암화 억제효능을 평가하기 위하여 대장발암물질인 DMH(1,2-dimethylhydrazine)를 복강투여한 쥐를 대상으로 0.2% 또는 2% quercetin 보충식을 12주간 공급한 후 대장암 병변과 산화적 DNA 손상을 측정하였다. 연구 결과 DMH는 간의 DNA 산화손상을 초래하였고 이는 quercetin 보충시 감소하였다. 그러나 대장에서는 DNA 산화손상 없이 전암 병변이 관찰되었고 quercetin 보충은 이러한 대장암 병변 형성에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 따라서 quercetin은 산화손상을 초래하는 부위에 국한하여 그 효능을 보이며 항산화물질은 발암원에 종류에 따라 선택적인 저해작용을 하는 것으로 평가된다. 한편 다수의 역학연구결과에서 대장암의 발생과 비스테로이드 계열 항염증제의 사용은 역의 상관성을 보이는 것으로 나타났다. 이는 대장암화 과정과 염증반응이 밀접히 관련됨을 의미하며 최근에 다양한 항산화제들의 항염증효능이 증명된 바 있고 반면 고지방식은 염증을 촉진하는 것으로 알려져 있다. 대두 사포닌과 quercetin의 항염증 및 항암효능을 연구한 결과 대두 사포닌은 대장암 세포에서 염증매개물질의 발현을 현저히 저하시키는 것으로 관찰되었다. 또 대장 발암물질을 투여한 쥐에서 β-carotene과 quercetin의 항염증 및 항암효능을 측정한 결과 고지방식은 대장암병변을 증가시키고 염증성물질의 생성과 밀접한 관련을 가지는 cyclooxygenase-2 (COX-2)와 iNOS(inducible nitric oxide synthase)의 발현을 증가시킨 반면 항산화물질 보충식이 시에는 이들 지표의 발현이 감소하는 것으로 나타났다. 대두 사포닌을 식이에 0.05% 수준으로 보충한 경우 역시 염증매개 물질의 발현과 대장암 병변의 생성이 감소하는 것으로 관찰되었다. 인체에서 폐놀화합물 함량이 높은 식이가 산화스트레스를 조절할 수 있는지를 평가하기 위해 건강한 성인여성을 대상으로 1주간의 고펜놀함유식이와 1주간의 저페놀함유식을 실시한 후 각 식이중재 전 후에 혈액을 수집하여 산화스트레스 지표들을 측정하였다. 연구결과 저페놀함유식이 기간 중에는 식이중재 전에 비하여 혈 중 α-tocopherol과 β-carotene의 함량이 다소 감소하는 것으로 나타났고 림프구 DNA 손상 증가 및 혈 중 superoxide dismutase (SOD) 활성감소가 관찰되었다. 특히 혈 중 SOD 활성은 고펜놀함유식이 6일 째에 현저히 증가하여 식이 중

제가 체 내 산화스트레스 조절에 유의한 영향을 미칠 수 있음을 알 수 있었다.

그러나 식품 또는 식품성분의 항산화효능을 평가한 자료를 해석하는 데에는 많은 주의를 요한다. 특히 반응성 산소종의 종류는 산화 대상물질의 종류에 따라 반응성에 큰 차이를 보일 수 있고 동시에 항산화물질의 효능도 대상 반응성산소종에 따라 크게 다를 수 있다. 또 경우에 따라서는 항산화물질이 대사된 후 생성되는 라디칼에 의한 산화촉진 작용도 있을 수 있다. 뿐만 아니라 대부분의 항산화효능 평가지표는 재현성이 취약한 경우가 많고 인체의 경우 개인별 편차가 매우 크므로 이를 감안하여야 한다. 마지막으로 효능평가를 수행하기 위해 사용되었던 시험조건은 다른 식이성분 및 기타 환경요인에 대한 노출을 감안하지 않았다는 점을 충분히 고려한 후 연구결과 자료를 해석하는 것이 중요하리라 생각된다.