

각종 동물 발암모델에서 한국인 상용식품성분의 발암수식효과

서울대학교 의과대학 병리학교실, 실험동물실*

장 자 준 · 이 민 재*

Modifying Effects of Components Among Korean Traditional Foods on Various Animal Carcinogenesis Models

Ja-June Jang and Min Jae Lee*

Department of Pathology, Laboratory of Experimental Animals,
Seoul National University College of Medicine*

The human diet contains, in addition to a great variety of natural carcinogens, many inhibitors of experimental carcinogenesis, including antioxidants, retinoids, flavones, aromatic isocyanates, coumarin, indoles and selenium. Epidemiological evidence from different geographical locations and dietary customs suggests that such food constituents play an important modulatory role in human cancer incidences. In vivo screening tests for several organs including liver, stomach, lung and urinary bladder based on qualitative putative preneoplastic changes have been developed. We tested modifying effects of Korean traditional food such as red pepper, garlic, cabbage and their principal constituents capsaicin, diallyl sulfide(DAS) and indole-3-carbinol(I3C) on various experimental animal carcinogenesis models. Capsaicin showed inhibition on the mouse lung tumor induced by benzo(a)pyrene or dimethylbenzanthracene and on rat lung tumor induced by combined treatment of diethylnitrosamine(DEN), methylnitrosourea(MNU), dibuthylnitrosamine(DBN). But it showed significant promotional effect on rat hepatocarcinogenesis induced by DEN and on rat urinary bladder tumor induced by DEN, MNU and DBN. Garlic extract and DAS showed inhibition on DEN-induced hepatocarcinogenesis. DAS also showed significant inhibition on N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine(MNNG)-induced gastric carcinogenesis and on tumor development of liver, lung, thyroid, urinary bladder induced by DEN, MNU and DBN. Cabbage extract showed inhibition on DEN-induced hepatocarcinogenesis. I3C showed inhibition on MNNG-induced gastric carcinogenesis, but it showed promotional effect on the postinitiation stage as well as an inhibitory effect on the preinitiation stage on DEN-induced hepatocarcinogenesis. Those results suggest that components of Korean traditional food contain many modifying factors on carcinogenesis and play an important role in Korean-specific cancer incidence. Further research would be required to understand the underlying mechanisms for such modifying effects.

Key Words: Red pepper, Garlic, Cabbage, Capsaicin, Diallyl sulfide, Indole-3-carbinol, Carcinogenesis, Animal

대한암예방학회지 : 제 2 권 제 1 호 1997

대한암예방학회지 : 제 2 권 제 1 호 1997

대한암예방학회지 : 제 2 권 제 1 호 1997

대한암예방학회지 : 제 2 권 제 1 호 1997

대한암예방학회지 : 제 2 권 제 1 호 1997

-각종 동물 발암모델에서 한국인 상용식품성분의 발암수식효과-

장자준·이민재

장자준·이민재

장자준·이민재

장자준·이민재

장자준·이민재

서 론

사람이 매일 섭취하는 천연물과 전통식품 속에는 발암 과정을 억제하거나 발암을 오히려 촉진시키는 물질들이 많이 함유되어 있다. 현재까지 알려진 발암억제 성분들은 다수의 항산화제, 즉 에톡시킨, 레티노이드, 플라본, 인돌 및 셀레늄등을 들 수 있다¹⁻⁵). 암의 발생원인은 아직 잘 규명되어 있지 않지만 많은 역학적 조사결과 약 80% 이상이 환경적 요인 특히 식이습관과 밀접한 관련이 있을 것으로 생각되고 있다^{6,7}). 미국에 이민간 일본인들을 대상으로 한 역학조사 결과에서도 이민 2세, 3세로 갈수록 점차 미국인의 암발생 양상을 닮아 가는 것을 볼 때 여러 가지 암의 발생인자 중에 유전적소인보다는 환경적, 문화적소인의 중요성을 잘 말해주고 있다. 지역에 따라 암의 발생률과 사망률은 큰 차이를 보이는데 한국인의 위암 발생빈도는 미국인보다 9배나 높지만, 폐암 발생빈도는 미국인이 2배 더 높다. 이같이 지역에 따라 암발생양상이 다양하게 나타나는 것은 상용식품성분이 발암과정에 중요한 수식작용을 할 가능성을 시사해 주고 있다. 따라서 이들 성분들의 상반된 발암수식효과를 정확히 파악하는 것은 그 지역에 특이한 암발생 양상을 이해하는데 중요하다. 한국인들이 상용하는 대표적 식품성분으로는 고추, 마늘, 배추를 들 수 있는데 이들은 여러 가지 생체외 혹은 동물실험에서 발암과정에 관여할 가능성이 제기되고 있다⁸⁻¹³). 한국인에 많이 발생하는 위암과 간암의 발생에도 직간접적으로 한국인 상용식품의 관련성이 역학적으로 거론되고 있다^{14,15}). 그러나, 고추, 마늘, 배추등에 함유된 성분들과 한국인에 발생률이 높은 암과의 관련성에 관한 동물실험 연구는 아직도 미미한 실정이다.

식이성분의 발암수식효과를 검색하기 위해 시험관내에서 변이원성의 증가나 감소여부로 효과를 판정하는 방법이 많이 활용되고 있으나 이는 어디까지나 스크리닝검사에 불과하고 궁극적으로는 동물실험을 통해서 발암수식 작용이 확인되어야만 생체내 효과를 말할 수 있다. 생체내 발암수식효과를 검증하기 위해서는 가능하면 인체 발암과정과 가장 유사한 발암모델을 이용하는 것이 필수적이다. 실험동물에 적절한 발암물질을 투여하면 위암, 간암, 폐암을 위시한 각종 인체 종양과 유사한 종양을 유발할 수 있다¹⁶). 또한 발암과정중에 전암병변 표지자를 이용하면 암이 발생되기 이전 단계에서 비교적 단기간에 발암수식효과를 검증할 수도 있다. 위암의 전암병변 표지자로는 펩시노겐 I 변이 유문선(pepsinogen I altered pyloric glands, PAPG)이 있고¹⁷), 간암의 표지자로는 태반형 글루타치온 S 트랜스페라제(glutathione S transferase placental form, GST-P)가 잘 알려져 있다^{18,19}). 폐종양의 단기간검색법으로는 윤등이 개발한 벤조피렌에 의한 신생마우스 폐선종 모델이 있으며²⁰ 최근 한 개체에 여러종류의 발암물질을 복합투여하여 다장기에 발암을 유도하는 다장기 발암모델등도 발암수식인자 검증에 활용되고 있다²¹).

저자들은 각종 동물발암모델을 이용하여 지금까지 수행

된 연구결과들을 종합분석하여 한국인 상용식품성분인 고추, 마늘, 배추의 추출물과 그들의 주성분인 캡사이신(capsaicin), 아릴설파이드(allyl sulfide), 인돌-3-캐비놀(indole-3-cabinol)의 발암수식효과를 검토하였다. 본 연구를 통해 1) 식품성분의 발암수식효과 검증에 가장 효율적인 동물발암모델과 2) 한국인 상용식품성분들이 각종 종양발생 과정에서 어떤 발암수식효과를 가지고 있는지를 알아보고자 하였다.

연구재료 및 방법

1) 연구 재료

(1) 실험동물: 6주령의 수컷 Wistar, Sprague-Dawley (SD), Fisher 344(F344)계 흰쥐 혹은 생후 24시간 이내의 신생 NIH(GP)계 생쥐를 사용하였다.

(2) 발암물질: 각 발암모델에 사용된 발암물질의 종류는 다음과 같다. 위암모델(MNNG, N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine), 간암모델(DEN, diethylnitrosamine), 폐종양모델(DMBA, dimethylbenzanthracene 및 B(α)P, Benzo-(α)pyrene), 다장기발암모델(DEN; MNU, methylnitrosourea; DBN, dibuthylnitrosamine)

(3) 검색대상 식품성분의 제작 및 투여: ① 식품성분의 추출물: 시장에서 구입한 고추, 마늘, 배추를 분쇄한 후 95% 에탄올 추출물을 만들어 건조동결 시킨후 ml당 2~3 mg 농도로 음수에 섞어 투여했다. ② 주 화합성분: 캡사이신은 0.002% 혹은 0.01%, 아릴설파이드는 0.2% 혹은 0.5%, 인돌-3-캐비놀은 0.25% 혹은 0.5% 농도로 고형사료에 섞어 투여하였다.

2) 연구 방법

(1) 간암모델: 6주령의 수컷 SD 혹은 F344 흰쥐에 체중 kg당 200 mg의 DEN을 1회 복강내 투여한 후 3주째에 2/3 간 부분절제술을 시행한다. 검색물질은 2주부터 8주까지 투여한다(Fig. 1). 8주에 부검을 시행한후 간을 절제하여 좌, 우, 중간엽에서 3절편을 떼어 4°C 아세톤에 고정한후 파라핀에 포매한후 GST -P 변이소를 면역조직화학적으로 검색한다.

(2) 위암모델: 6주령의 수컷 Wistar 흰쥐에 MNNG를 체중 kg당 200 mg씩 1회 위튜브로 투여하거나(Fig. 2), 100 μg/ml 농도로 8주간 음수로 투여하면서 10% NaCl를 동시에 사료로 투여한다(Fig. 3). 검색물질은 발암물질 투여후 12주 혹은 18주간 적절한 농도로 사료에 섞어 투여한다. 20주에 부검을 시행하여 위를 절제한후 4% Sublimated 포르말린에 고정하고 파라핀에 포매한다. 파라핀 포매조직을 이용하여 pepsinogen I 면역염색을 시행하여 pepsinogen 변이 유문선(PAPG)을 검색한다.

(3) 폐종양모델: 태어난지 24시간 이내의 신생 NIH (GP) 생쥐에 벤조피렌 1 mg 혹은 DMBA 40 μg을 올리브오일에 섞어 피하내에 주사한다. 검색물질은 이유직후인 3주부터 6주간 사료에 섞어 투여한다(Fig. 4). 9주에 부검을 시행하여 폐를 절제하여 고정한후 검색물질 처리군과 비처리

군 간의 폐종양 발생률과 종양의 개수를 측정한다.

(4) 다장기 발암모델: 6주령의 F344 수컷 흰쥐에 간 발암물질인 DEN을 실험개시 첫날 체중 kg당 100 mg 1회 복강내 주사한후, 다장기에 발암성을 보이는 MNU를 제 2~3주에 체중 kg당 200 mg씩 4회 복강내 주사하고, DBN을 3주부터 4주까지 0.05% 농도로 음수에 섞어 투여한다. 검색물질은 4주부터 36주간 사료에 섞어 투여한다(Fig. 5). 40주에 생존한 모든 동물의 전신 부검을 시행하여 각 장기에 발생한 종양 유무를 검색하여 발생률을 비교한다.

연구 결과

1) 간발암모델에서 고추, 마늘, 배추성분의 발암수식효과

(1) 추출물에 의한 간발암 수식효과^{22,23}: 고추 추출물은 DEN에 의한 GST-P 변이소의 숫자와 면적을 미미하게 증가시키는 경향을 보였으나 통계적으로는 유의한 수식효과가 관찰되지 않았다(Table 1). 마늘 추출물은 DEN에 의해 유발된 GST-P 변이소의 숫자와 면적을 50% 이상 감소시키는 결과를 보여 간발암에 강력한 억제효과가 있음을 알 수 있었다(Table 1). 배추 추출물은 DEN에 의해 유발된 GST-P 변이소의 숫자와 면적을 44% 가량 감소시켜 마늘과 유사하게 간발암에 억제효과가 있음을 알 수 있었다(Table 2).

(2) 유효화학성분들의 간발암 수식효과^{24~26}: 캅사이신은 GST-P 효소 변이소의 개수는 1.7배, 면적은 1.1배 증가시키는 결과를 보여 캅사이신이 간발암에 미약한 촉진효과가 있음을 알 수 있었다(Table 3). 아릴설파이드는 GST-P 변이소의 개수는 57%, 면적은 61%나 감소시켜 강력한 간발암 억제효과를 보였다(Table 4). 인돌-3-캐비놀은 그 투여시기에 따라 발암물질 처치전인 발암개시단계에는 간발암지표를 50% 가량 감소시켰으나, 발암물질 처치후인 발암촉진단계에서는 오히려 GST-P 유발을 2배 이상 촉진시키는 상반된 결과를 보였다(Table 5).

2) 위발암모델에서 고추, 마늘, 배추성분의 발암수식효과^{27,28}

MNNG를 체중 kg당 200 mg 1회 투여한 위암모델에서 아릴설파이드는 0.2% 농도에서 위발암 지표인 펩시노젠 I 변이 유문선(PAPG)의 발생빈도를 43% 감소시켰고, 인돌-3-캐비놀은 0.25% 농도에서 PAPG 발생을 53% 감소시켜, 이들이 위암발생에 억제효과가 있음을 보여 주었다(Table 6). 아릴설파이드는 MNNG 및 10% NaCl 연속투여 위암모델에서도 0.5% 농도에서 PAPG 발생을 55% 이상 감소시켜 흰쥐의 위암발생에 강력한 억제 작용이 있음을 알 수 있었다(Table 7). 반면에 캅사이신은 예상과 달리 MNNG 및 10% NaCl 연속투여 위암모델에서 0.01% 농도에서 PAPG 발생에 아무런 발암수식효과를 보이지 않았다(Table 7).

3) 폐종양 발암모델에서 캅사이신의 발암수식효과²⁹

캅사이신은 벤조피렌으로 유발된 폐종양의 발생빈도를 53% 감소시켰고, DMBA로 유발된 폐종양은 발생된 종양의 개수를 25% 가량 감소시켜, 캅사이신이 생쥐 폐종양 발생에 억제효과가 있음을 보여 주었다(Table 8).

4) 다장기 발암모델에서 고추, 마늘, 배추성분의 발암수식효과^{30,31}

DEN, MNU, DBN을 연속투여하여 다장기에 종양성변을 일으킨후 캅사이신, 아릴설파이드(AS) 및 인돌-3-캐비놀(I3C)의 발암수식효과를 검색한 결과 캅사이신은 0.01% 농도에서 폐종양 발생은 77% 감소시켰으나, 방광의 전암성변인 유두상결절성증상은 오히려 4배 이상 증가시키는 결과를 보였다(Table 9). 아릴설파이드는 0.5% 농도에서 간종양은 88%, 폐종양은 80%, 갑상선종양은 78%, 방광종양은 80%의 발생감소를 보여 아릴설파이드가 특정장기나 종양의 종류에 상관없이 광범위한 발암억제효과를 가지고 있음을 알 수 있었다. 인돌-3-캐비놀은 0.5% 농도에서 간종양에 대해서만 76%의 억제효과를 보였다(Table 10).

이상의 결과들을 종합하여 고추, 마늘, 배추 추출물과 그 성분들의 발암수식효과를 도표로 표시하면 다음과 같다(Table 11).

고찰

본 연구결과에서 보듯이 한국인이 흔히 섭취하는 고추, 마늘, 배추 성분속에는 위, 간, 폐 및 기타 각종 발암과정에서 수식작용(발암억제 혹은 발암촉진)을 보이는 물질들이 다수 함유되어 있음을 알 수 있다. 이들간의 복잡한 상호작용은 어떤 형태로든 한국인의 암발생과정에 관여할 가능성이 있을 것으로 생각되어 진다. 여러 가지 식이성분들의 복합적 발암수식효과에 관해서는 너무나 많은 실험군을 설정해야하는 실험적 제약 때문에 시도되지 못했으나 앞으로 더 추구해 보아야할 과제라고 하겠다.

식이성분의 발암수식효과를 검증하기 위해서는 사람을 대상으로한 역학조사가 대표적이거나 이는 장기간에 걸쳐 많은 사람을 연구대상으로 해야하며 원인-결과 관계가 명확치 못한 문제점이 있다. 또한 미생물의 변이원성에 미치는 영향을 시험관내에서 비교적 단기간에 검색하는 방법들이 널리 활용되고 있으나, 이들 결과만으로 복잡한 생체내 효과를 추측하기는 어려운점이 많다. 따라서 비록 제한적이기는하나 식이성분의 생체내 발암수식효과를 검증하는데는 동물발암모델이 사용되고 있다. 현재까지 인체종양과 유사한 다양한 동물발암모델들이 개발되어 활용되고 있는데 외국에서는 자기 나라에 많은 대장암, 유방암 모델등을 많이 이용하고 있으나, 본 연구에서는 우리나라에 많은 위암과 간암모델을 중심으로 생쥐 폐종양모델, 다장기 발암모델등을 사용하였다. 동물발암모델에서 완전

한 암을 유발시키는데는 1년 이상의 장기간이 소요되기 때문에 발암과정에서 암발생을 예측할 수 있는 여러 가지 전암병변 표지자들이 개발되었다. GST-P는 랫트의 태반에서 추출한 효소로서 간의 전암 및 종양성병변에서 발현이 증가하여 흰쥐 간의 종양표지자로 널리 활용되고 있다^{18,19}. 간의 GST-P 검색법은 면역염색후 영상분석장치를 이용해야하는 번거로움이 있으나 객관적인 정량화가 가능해서 간발암모델에서 가장 널리 사용되고 있다. 펩시노젠 I 효소는 흰쥐의 위암발생과정에서 위암이 잘 발생하는 유문부에서 그 발현이 현저히 감소되어 펩시노젠 I 변이 유문선(pepsinogen I altered pyloric glands, PAPG)을 형성한다. 따라서 PAPG를 이용하면 검색물질의 발암수식효과를 전암단계 병변에서 검증하는 것이 가능하다¹⁷. 그러나 PAPG의 경우 음성 표지자이기 때문에 이를 객관적으로 정량화하는데 다소 어려움이 있어 간의 GST-P 표지자 만큼 널리 활용되고 있지는 못한 실정이다. 생후 24시간 이내의 신생 생쥐를 이용한 폐종양모델은 운동이 개발한 발암모델로서 1회의 발암물질투여만으로 9주내에 검색이 가능하기 때문에 간편한 장점이 있다²⁰. 그러나 신생 생쥐를 대상으로하기 때문에 동물사육시설이 잘 갖추어진 실험실이 아니면 다루기 어려운 점이 있다. 다장기 발암 모델은 여러종류의 장기에 발암성을 보이는 발암물질을 연속적으로 투여하여 한 개체에서 다양한 장기의 발암성을 동시에 검색할 수 있다는 장점 때문에 최근에 각광을 받고 있는 발암모델이다²¹. 그러나 다른 전암병변모델보다 실험기간이 길다는 단점과 부검시 모든 장기를 검색해야하는 어려운 점이 있다. 본 연구결과들을 종합해보면 식이성분의 발암수식효과를 단기적으로 검색하는데는 간의 GST-P 검색법이나 생쥐 폐종양모델등이 유용할 것으로 생각되고, 여러장기에서의 발암수식효과를 종합적으로 검증하는데는 다장기 발암모델이 가장 유용하리라고 생각된다.

고추는 오랜 옛날부터 음식물의 첨가제나 보존제로 널리 이용되었을 뿐아니라, 가려움증이나 통증 혹은 변비의 치료제로 사용되기도 하였다. 고추의 추출물이나 고추 매운맛의 주성분인 캡사이신은 에임즈검사(Ames test)나 소핵검사등의 시험관내 검사에서 변이원성을 보이는 것으로 보고되었다³². 이들의 발암수식효과에 관해서는 연구자에 따라 매우 다양한 결과를 보여 종양의 종류나 투여용량에 따라 발암을 억제하거나 반대로 발암을 촉진시키는 상반된 결과를 보여주고 있다^{8,9,33}. 본 연구에서도 캡사이신이 생쥐 폐종양발생에는 발암억제 효과를 보였으나, 흰쥐 간종양이나 방광의 종양에는 캡사이신이 오히려 발암을 촉진시켰고 위암발생에는 아무런 수식효과를 보이지 않았다. 고추추출물은 캡사이신과 달리 간종양발생에 발암수식효과를 보이지 않았는데 이것은 고추의 에타놀 추출물 속에 포함된 캡사이신의 양이 너무 적었거나 캡사이신의 발암촉진효과를 감소시키는 물질이 함유되어 있을 가능성을 생각해 볼 수 있을 것이다.

마늘은 전세계적으로 널리 섭취되는 상용식품의 하나이다. 이전부터 마늘의 항균효과, 지질감소효과, 혈당감소효

과, 동맥경화감소효과 및 혈전예방효과등에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다³⁴⁻³⁶. 중국 산동지역에서 위암발생과 마늘섭취량에 관한 역학조사를 시행한 결과 마늘을 많이 섭취할수록 위암발생 위험도가 감소되는 것을 알 수 있었다³⁷. 최근에는 마늘의 기름성분중에 시험관내 혹은 실험적 동물발암모델에서 항암효과를 나타내는 물질이 함유되어 있음이 보고되었고, 이중에는 에타놀 추출성분인 아릴설파이드를 포함한 유기설파이드(organo-sulfide)가 가장 중요한 성분으로 알려지고 있다^{10,11}. 아릴설파이드는 산화효소인 cytochrome P450IIE1 활성을 억제하여 외부에서 들어온 발암물질들이 생체내에서 최종발암물질로 전환되는 것을 방지함으로써 항발암성을 갖는 것으로 생각되어지고 있다³⁸. 또한 마늘의 항균효과에 의해 위내 세균증식이 억제되고 질산염이 아질산염으로 바뀌는 것을 방해해서 결국 최종발암물질인 N-질소화합물의 생성이 감소되어 위암발생에 억제효과를 보일 가능성도 제시되고 있다^{10,37}. 본 연구에서도 아릴설파이드를 낮은 농도(0.2% 혹은 0.5%)로 사료에 섞어 장기간 투여한 결과 MNNG 유발 위암, DEN 유발 간암, DEN, MNU, DBN 동시투여에 의한 다장기 발암모델에서 간, 폐, 갑상선, 방광종양에 광범위한 발암억제효과를 보였다. 마늘추출물은 DEN 유발 간암발생에 억제효과를 보였다. 이들 결과들은 지금까지의 마늘 및 유기설파이드화합물의 항암효과와 일치되는 소견이었다. 그러나 일부 연구자들은 아릴설파이드가 DEN 투여후 간부분절제술을 시행한 간암모델에서 오히려 발암촉진효과를 보이는 결과도 보고하고 있다³⁹. 이들은 아릴설파이드를 위내투여로 비교적 높은 농도로 단기(6주) 투여하여 이같은 결과를 얻었기 때문에, 투여방법과 기간, 농도에 따라서 아릴설파이드의 발암수식효과가 상이할 가능성을 보여 주고 있으며 앞으로 더 정밀한 실험을 통해 검증되어야 할 것으로 생각된다.

배추는 한국인이 가장 흔히 섭취하는 야채로서 겨자과에 속하는 식물이다. 배추의 주성분으로는 인돌-3-캐비놀(I3C), 3,3'-디인돌메테인, 인돌-3-아세토니트릴등이 있다. 이들은 다환식방향족탄화수소(polycyclic aromatic hydrocarbon), 아플라톡신 B₁, 벤조(α)피렌 유발 폐종양, 위종양, 간종양에 발암억제효과를 보이고 있다^{13,40-42}. 특히 I3C은 간, 소장외의 aryl hydrocarbon hydroxylase(AHH) 같은 여러 가지 혼합기능산화제를 활성화 시키거나, 내형질세포내 대사조절을 통해 발암물질의 대사산물이 DNA에 손상을 주는 것을 억제하는 것으로 알려지고 있다¹². 웨르프등은 I3C이 AHH같은 효소작용없이 벤조(α)피렌, DEN과 같은 발암물질들의 대사산물과 직접 공유결합하여 발암억제효과를 보일수도 있음을 생체내, 외의 실험을 통해 보여주고 있다⁴². 본 연구에서 배추추출물은 DEN 유발 간암발생에 억제효과를 보였으나, I3C은 투여시기에 따라 상반된 발암수식효과를 보였다. 즉 발암물질 투여전인 발암개시단계에 I3C을 투여하면 발암을 억제하였으나, 발암물질 투여후인 발암촉진단계에 I3C을 투여하면 오히려 발암을 촉진시키는 결과를 보였다. 이는 아플라톡신 B₁을 이용한 무지개송어 간암모델에서의 결과와 유사하다⁴³. 그

러나 I3C의 발암촉진효과에 관해서는 아직 그 기전이 잘 알려져 있지 않다. I3C은 MNNG 유발 위암모델에서는 0.25%나 0.5% 농도 모두에서 발암억제효과를 보였다. 또한 DEN, MNU, DBN 유발 다장기 발암모델에서는 0.5% 농도에서 간종양발생을 억제시켜 I3C의 간발암수식효과는 발암물질의 종류, 투여방법, 투여기간에 따라 서로 다를 수 있음을 보여주고 있다.

이상의 결과에서 상용식품성분의 생체내 발암수식효과 검증에는 단기검색법으로는 흰쥐 간 GST-P 유발모델과 생쥐 폐종양모델이 유용하고, 한 개체에서 여러가지 장기의 발암수식효과 검색에는 다장기 발암모델이 우수함을 알 수 있었다. 또한 한국인의 상용식품인 고추, 마늘, 배추의 성분중에는 동물발암모델에서 다양한 발암수식효과를 보이는 물질들이 함유되어 있고, 이들의 상호작용을 통해 한국인 특유의 암발생 양상에 관여될 것으로 생각된다. 앞으로 이들의 복합투여에 의한 발암수식효과의 변화와 발암수식기전을 규명하기 위해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

감사의 글

본 연구는 서울대학교 암연구센터를 통한 한국과학재단 우수연구센터 지원금의 일부 보조를 받아 수행되었습니다.

참 고 문 헌

- 1) Rogers AE, Zeisel SH, Groopman J. Diet and carcinogenesis. *Carcinogenesis* 1993; 14: 2205-2217.
- 2) Ferguson LR. Antimutagens as cancer chemopreventive agents in the diet. *Mutat Res* 1994; 307: 395-410.
- 3) Miller EC, Miller JA. Carcinogens and mutagens that may occur in foods. *Cancer* 1986; 58: 1795-1803.
- 4) Pariza MW, Hargraves WA, Benzamine H, Christou M, Jefcoate CR, Storkson J, Albright K, Kraus D, Sharp P, Bissoneault GA, Elson CE. Modulation of carcinogenesis by dietary factors. *Environ Health Perspec* 1986; 67: 25-29.
- 5) Kim JP, Park JG, Lee MD, Han MD, Park ST, Lee BH, Jung SE. Co-carcinogenic effects of several Korean foods on gastric cancer induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in rats. *Jpn J Surg* 1985; 15: 427-437.
- 6) Doll R, Peto R. The cause of cancer: Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66: 1192-1308.
- 7) Parkin DM, Läärä E, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer* 1988; 41: 184-197.
- 8) Surh Y-J, Lee SS. Capsaicin in hot chili pepper: carcinogen, co-carcinogen or anticarcinogen? *Fd Chem Toxicol* 1996; 34: 313-316.
- 9) Lopez-Carillo L, Avila MH, Dubrow R. Chili pepper consumption and gastric cancer in Mexico: a case control study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 263-271.
- 10) Milner JA. Garlic: its anticarcinogenic and antitumorogenic properties. *Nutr Rev* 1996; 54: S82-86.
- 11) Schaffer EM, Liu JZ, Green J, Dangler CA, Milner JA. Garlic and associated allyl sulfur components inhibit N-methyl-N-nitrosourea induced rat mammary carcinogenesis. *Cancer Lett* 1996; 102: 199-204.
- 12) Verhoven DT, Verhagen H, Goldbohm RA, van den Brandt PA, van Poppel G. A review of mechanisms underlying anticarcinogenicity by brassica vegetables. *Chem Biol Interact* 1997; 103: 79-129.
- 13) Potter JD, Steinmetz K. Vegetables, fruit and phytoestrogens as preventive agents. *IARC Sci Publ* 1996; 139: 61-90.
- 14) Lee J-K, Park B-J, Yoo K-Y, Ahn Y-O. Dietary factors and stomach cancer: a case control study in Korea. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 33-41.
- 15) Ahn YO, Park BJ, Yoo KY, Lee HS, Kim CY, Shigematsu T. Incidence estimation of primary liver cancer among Koreans. *J Korean Cancer Assoc* 1989; 21: 241-248.
- 16) 장자준. 발암연구에 있어서의 동물실험 모델. *생화학뉴스* 1989; 8: 231-244.
- 17) Tatematsu M, Furihata C, Katsuyama T, Mera Y, Inoue T, Matsushima T, Ito N. Immunohistochemical demonstration of pyloric gland-type cells with low-pepsinogen isozyme 1 in pre-neoplastic and neoplastic tissue of rat stomachs treated with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78: 771-777.
- 18) Jang J-J, Henneman JR, Kurata Y, Uno H, Ward JM. Alterations in populations of GST-P-immunoreactive single hepatocytes and hepatocellular foci after a single injection of N-nitrosodiethylamine with or without phenobarbital promotion in male F344/NCr rats. *Cancer Letters* 1993; 71: 89-95.
- 19) 장자준, 이윤실, 이미숙, 김태환. 3주령 흰쥐에서 디에틸니트로사민

- 투여에 의한 GST-P⁺ foci의 유도: GST-P⁺ foci를 이용한 새로운
중기 간 발암 실험법의 시도. 대한암학회지 1994; 26: 231-235.
- 20) Yun TK, Kim SH, Lee YS. Trial of a new medium-term
model using benzo(a)pyrene induced lung tumor in new-
born mice. *Anticancer Res* 1995; 15: 839-846.
- 21) Ito N, Hasegawa R, Imaida K, Hirose M, Shirai T. Medi-
um-term liver and multi-organ carcinogenesis bioassays
for carcinogens and chemopreventive agents. *Exp Toxic
Pathol* 1996; 48: 113-119.
- 22) Lee YS, Jang J-J. Modifying effect of garlic and red
pepper extracts on diethylnitrosamine-induced
hepatocarcinogenesis. *Environ Mutagen Carcinogen*
1991; 11: 21-28.
- 23) Lee YS, Jang WS, Eui MJ, Lee SJ, Jang J-J. Inhibitory
effect of chinese cabbage extract on diethylnitrosamine-
induced hepatic foci in Sprague-Dawley rats. *J Korean
Cancer Asso* 1990; 22: 355-359.
- 24) Jang J-J, Kim SH. The promoting effect of capsaicin on
the development of diethylnitrosamine initiated enzyme-
altered hepatic foci in male Sprague-Dawley rats. *J
Korean Cancer Assoc* 1988; 20: 1-7.
- 25) Jang J-J, Cho KJ, Kim SH. Modifying effect of allyl sul-
fide, germanium and NaCl on the development of gluta-
thione S-transferase P-positive rat hepatic foci initiated
by diethylnitrosamine. *Anticancer Res* 1989; 9: 273-276.
- 26) Kim DJ, Lee KK, Han BS, Ahn B, Bae JH, Jang J-J. Bi-
phasic modifying effect of indole-3-carbinol on diethy-
lnitrosamine-induced preneoplastic glutathione
S-transferase placental form-positive liver cell foci in
Sprague-Dawley rats. *Jpn J Cancer Res* 1994; 85: 1-6.
- 27) Kim DJ, Lee KK, Bae JH, Jang J-J, Furihata C, Tatematsu
M. The inhibitory effects of allyl sulfide and indole-3-
carbinol on N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine
induced glandular stomach carcinogenesis in rats. *J
Korean Cancer Asso* 1994; 26: 1-7.
- 28) Jang J-J, Cho KJ, Myong NH, Kim SH, Lee SJ. Modifying
effects of capsaicin, allyl sulfide, indole-3-carbinol and
germanium on the induction of Pepsinogen 1 altered
pyloric glands in rats initiated with
N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Environ Mutagen
Carcinogen* 1989; 9: 47-55.
- 29) Jang J-J, Kim SH, Yun TK. Inhibitory effect of capsaicin
on mouse lung tumor development. *In Vivo* 1989; 3: 49-54.
- 30) Jang J-J, Cho KJ, Lee YS, Bae JH. Different modifying
responses of capsaicin in a wide-spectrum initiation
model of F344 rat. *J Korean Med Sci* 1991; 6: 31-36.
- 31) Jang J-J, Cho KJ, Lee YS, Bae JH. Modifying responses
of allyl sulfide, indole-3-carbinol and germanium in a rat
multi-organ carcinogenesis model. *Carcinogenesis* 1991;
12: 691-695.
- 32) Nagabhushan M, Bhide SV. Mutagenicity of chili extract
and capsaicin in short-term tests. *Environ Mutagen* 1985;
7: 881-888.
- 33) Surh Y-J, Lee RC-J, Park KK, Mayne ST, Liem A, Miller
JA. Chemoprotective effects of capsaicin and diallyl
sulfide against mutagenesis or tumorigenesis by vinyl
carbamate and N-nitrosodimethylamine. *Carcinogenesis*
1995; 16: 2467-2471.
- 34) Sharma VD, Sethi MS, Kumar A, Rarotra JR. Antibacterial
property of *Allium savitum* Linn: in vivo and in vitro
studies. *Indian J Exp Biol* 1977; 15: 466-468.
- 35) Augusti KT, Mathew PT. Lipid lowering effect of
allicin(diallyl disulfide-oxide) on long term feeding to nor-
mal rats. *Experimentia* 1974; 30: 468-470.
- 36) Bordia A, Verma SK. Effect of garlic feeding on regression
of experimental atherosclerosis in rabbits. *Artery* 1980; 7:
428-437.
- 37) You WC, Blot WJ, Chang YS, Ershow A, Yang ZT, An Q,
Henderson BE, Fraumeni JF, Wang TG. Allium vege-
tables and reduced risk of stomach cancer. *J Natl Cancer
Inst* 1989; 81: 162-164.
- 38) Brady JF, Li D, Ishizaki H, Yang CS. Effect of diallyl sulfide
on rat liver microsomal nitrosamine metabolism and other
monooxygenase activities. *Cancer Res* 1988; 48:
5937-5940.
- 39) Takada N, Matsuda T, Otoshi T, Yano Y, Otani S, Hasegawa
T, Nakae O, Konishi Y, Fukushima S. Enhancement by
organosulfur compounds from garlic and onions of
diethylnitrosamine-induced glutathione S-transferase
positive foci in the rat liver. *Cancer Res* 1994; 54:
2895-2899.
- 40) Nixon JE, Henricks JD, Pawlowski NE, Pereira CB,
Sinnhuber RO, Bailey GS. Inhibition of aflatoxin B₁ carci-
nogenesis in rainbow trout by flavone and indole com-
pounds. *Carcinogenesis* 1984; 5: 615-619.
- 41) Wattenberg LW, Loub WD. Inhibition of polycyclic aro-
matic hydrocarbon-induced neoplasia by naturally
occurring indoles. *Cancer Res* 1978; 38: 1410-1413.
- 42) Shertzer HG. Indole-3-carbinol protects against covalent
binding of benzo(a)pyrene and N-nitrosodimethylamine
metabolites to mouse liver macromolecules. *Chem Biol
Interact* 1984; 48: 81-90.
- 43) Dashwood RH, Fong AT, Williams DE, Hendricks JD,
Bailey GS. Promotion of aflatoxin B₁ carcinogenesis by
the natural tumor modulator indole-3-carbinol: influence
of dose, duration, and intermittent exposure on indole-3-
carbinol promotional potency. *Cancer Res* 1991; 51:
2362-2365.

Table 1. Inhibitory effect of garlic extract and no modifying effect of red pepper extract in rat liver

	GST-P Foci	
	No./cm ²	Area (mm ² /cm ²)
Garlic extract	0	0
Red pepper extract	0	0
DEN only	7.16±3.10	0.38±0.22
DEN+Garlic ex.	3.56±2.84 ^b	0.19±0.17 ^a
DEN+Red pepper ex.	7.97±5.54	0.45±0.59

^ap<0.01, ^bp<0.001

Table 2. Inhibitory effect of cabbage extract in rat liver

	GST-P Foci	
	No./cm ²	Area (mm ² /cm ²)
Control	0.43±0.09	0.1 ±0.08
Cabbage extract	1.04±0.98	0.04±0.04
DEN only	7.33±5.02	0.39±0.331
DEN+Cabbage ex.	4.07±3.03 ^a	0.22±0.18 ^b

^ap<0.05, ^bp<0.01

Table 3. Promoting effect of capsaicin in rat liver

	GST-P Foci	
	No./cm ²	Area (mm ² /cm ²)
Control	0	0
DEN only	3.8±1.8	0.56±0.03
DEN+Capsaicin	6.6±3.1 ^a	0.63±0.05 ^a

^ap<0.001

Table 4. Inhibitory effect of allyl sulfide in rat liver

	GST-P Foci	
	No./cm ²	Area (mm ² /cm ²)
Allyl sulfide	0.40±0.14	1.44±1.98
DEN only	8.56±2.39	0.59±0.15
DEN+Allyl sulfide	3.66±1.54 ^a	0.23±0.09 ^a

^ap<0.001

Table 5. Biphasic modifying effect of indole-3-carbinol in rat liver

	GST-P Foci	
	No./cm ²	Area (mm ² /cm ²)
Indole-3-carbinol	0	0
DEN only	9.50±6.24	0.29±0.21
I3C→DEN	4.76±3.86 ^a	0.23±0.20
DEN→I3C	19.5±10.4 ^a	0.79±0.30 ^b

^ap<0.05, ^bp<0.01

Table 6. Inhibitory effect of allyl sulfide and I3C in rat stomach

	Pepsinogen altered pyloric gland	
	Incidence (%)	Number*
Allyl sulfide	0	0
Indole-3-carbinol	0	0
MNNG	100	2.24±0.76
MNNG+Allyl sulfide	100	1.28±0.67 ^a
MNNG+I3C	100	1.06±0.49 ^a

^ap<0.001, *No. of PAPG/100 pyloric glands

Table 7. Inhibitory effect of allyl sulfide and no modifying effect of capsaicin in rat stomach

	Pepsinogen altered pyloric gland	
	Incidence (%)	Number*
Allyl sulfide	10	0.4
Capsaicin	20	0.8±0.3
MNNG	100	2.4±1.5
MNNG+Allyl sulfide	100	1.1±0.4 ^a
MNNG+Capsaicin	100	2.4±1.2

^ap<0.001, *No. of PAPG/100 pyloric glands

Table 8. Inhibitory effect of capsaicin in mouse lung

	Lung adenoma	
	Incidence (%)	Multiplicity
Control	10	0.1
Benzo(a)pyrene	21.7	0.34
DMBA	100	23.4
BP+Capsaicin	10.3 ^a	0.17
DMBA+Capsaicin	93.5	17.6 ^b

^ap<0.05, ^bp<0.01

Table 9. Modifying effect of capsaicin in rat lung and urinary bladder by multi-organ carcinogenesis model

	Lung adenoma(%)	UB PNH(%)
Control	0	0
Capsaicin	0	0
DEN+MNU+DBN	56	13
DEN+MNU+DBN →Capsaicin	13 ^a	53 ^a

^ap<0.05 UB PNH: urinary bladder papillary and nodular hyperplasia

Table 10. Inhibitory effect of allyl sulfide and I3C in rat multi-organ carcinogenesis

	CAR Control	CAR AS	I3C	CAR		
	+AS	+I3C				
Liver HN	0	0	0	50*	6 ^b	12 ^a
Lung Ad	0	0	0	56	11 ^b	29
Thyroid Ad	0	0	0	50	11 ^a	24
UB PNH	0	0	0	56	11 ^b	24

^ap<0.05, ^bp<0.01, *No. of tumor-bearing rats/rats examined (%), CAR: DEN+MNU+DBN

HN: hyperplastic nodule, Ad: adenoma, UB PNH: urinary bladder papillary & nodular hyperplasia

Table 11. 고추, 마늘 및 배추 추출물과 그 성분들의 발암 수식효과

	고추/capsaicin	마늘/allyl sulfide	배추/I3C
위	↔	↓	↓
간	↑	↓	↑↓
폐	↓	↓	↔
방광	↑	↓	↔

↑: 발암 촉진 ↓: 발암 억제 ↔: 무변화

Fig. 1. Rat hepatic foci assay.

실험동물: 6주령 수컷 F344 혹은 Sprague-Dawley 랫트, 검색물질: 고추/capsaicin, 마늘/allyl sulfide, 배추 추출물/I3C

↓: DEN, 200 mg/kg i.p. ↓: 2/3 Partial hepatectomy

Fig. 2. Rat stomach PAPG assay (I).

실험동물: 6주령 수컷 Wistar 랫트, 검색물질: Allyl sulfide(0.2%), Indole-3-Carbinol(I3C)(0.25%) in diet, ↓: N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine(MNNG), 200 mg/kg i.g.

Fig. 3. Rat stomach PAPG assay (II).

실험동물: 6주령 수컷 Wistar 랫트, 검색물질: Capsaicin(0.01%), Allyl sulfide(0.5%), I3C(0.5%) in diet, ☒: N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine(MNNG), 100 µg/ml in drinking water+10% NaCl in diet

Fig. 4. Mouse lung adenoma (Yun's) assay.

실험동물: 신생 NIH(GP) 마우스, 검색물질: 0.01%, Capsaicin in diet, ↓: Benzo(α)pyrene, 1 mg 혹은 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene(DMBA), 40 µg 피하주사

Fig. 5. Rat multi-organ carcinogenesis assay.

실험동물: 6주령 수컷 F344 랫트, 검색물질: Allyl sulfide(0.5%), I3C(0.5%), Capsaicin(0.01%), in diet, ↓: DEN(100 mg/kg i.p.), ↓: MNU (200 mg/kg i.p.), ☒: DBN(0.05% in drinking water)