

유산균의 항발암성

한국야쿠르트 중앙연구소

배 형 석 · 백 영 진

Anticarcinogenicity of Lactic Acid Bacteria

Hyung-Suk Bae and Young-Jin Baek

*Korea Yakult Co., LTD. R & D Center #418-12, Komae-Ri,
Kiheung-Eup, Yongin-Si, Kyunggi-Do, 449-900, Korea*

This study was aimed to review recent reports on antitumor activity of lactic acid bacteria including the relationship among the gut microflora, nutritional factors and carcinogenesis in human and animals. The fecal bacterial enzymes, β -glucuronidase, nitroreductase, and azoreductase were shown to play an important role in the incidence of colon cancer. These enzyme activities in feces were increased on a Western (high fat and animal protein) diet, but reduced by consuming of $1 \sim 3 \times 10^{10}$ Lactobacilli per day. High consuming (≥ 225 g/day) of fermented milk products, even the people on a Western diet were epidemiologically revealed to be at low risk for colon and breasts cancer. This antitumor effect is attributed to reducing the production of harmful bacterial enzymes such as β -glucuronidase, nitroreductase, and azoreductase due to decreasing of putrefactive bacteria in colon. In animal models having tumors, Lactobacilli cultures also significantly suppressed the growth of sarcoma, leukemia and carcinoma. The antitumor effects of lactic acid bacteria are supposed to be host-mediated and dependent on the activation of non-specific effector cells such as macrophages or natural killer cells.

Key Words: Lactic acid bacteria, Cancer, Antitumor, Fermented milk

대한암예방학회지 : 제 2 권 제 2 호 1997
대한암예방학회지 : 제 2 권 제 2 호 1997
대한암예방학회지 : 제 2 권 제 2 호 1997
대한암예방학회지 : 제 2 권 제 2 호 1997
대한암예방학회지 : 제 2 권 제 2 호 1997
대한암예방학회지 : 제 2 권 제 2 호 1997
대한암예방학회지 : 제 2 권 제 2 호 1997

-유산균의 항발암성-
-유산균의 항발암성-
-유산균의 항발암성-
-유산균의 항발암성-
-유산균의 항발암성-
-유산균의 항발암성-
-유산균의 항발암성-

배형석·백영진
배형석·백영진
배형석·백영진
배형석·백영진
배형석·백영진
배형석·백영진
배형석·백영진

서 론

암은 한국인의 10대 사망 원인 중 1위이다. 우리나라 사람 5명 중 1명은 암 때문에 생명을 잃고 있다. 그런데 그 암 발생의 원인 중에서 80~90%는 식생활 습관과 환경오염에 있다고 한다.^{1~4)} 음식물, 담배, 술, 대기오염, 스트레스, 자외선이 그 대표적인 원인들로 꼽을 수 있지만, 그 중에서도 매일 섭취하는 음식물이 가장 중요한 발암 요인으로 지적되고 있다.^{5~7)} 지방을 80 g/일 이상을 섭취하는 북서유럽과 북미 사람에게 결장암이 많고, 20 g/일 이하의 지방을 섭취하는 일본 사람에게 결장암이 적다는 Wynder의⁸⁾ 역학조사에서도 식사습관이 암 발생에 중요함을 시사하고 있다(Fig. 1). 결장암 발생률이 높은 국민에게 위암 발생률이 낮고, 반대로 결장암 발생률이 낮은 국민에게 위암 발생률이 높은 것도 잘 알려진 것이 사실이다(Fig. 2). 우리나라에서도 경제발전에 따라 생활수준이 향상되어 식생활의 서구화로 인해 최근에는 암 발생률 추이도 변하기 시작했다. 통계청 발표에 따르면 지난 15년간 대장암으로 인한 사망률은 인구 10만명당 '81년에는 3.4명에서 '90년에 6.5명, '95년에는 9.4명으로 3배 이상 증가된 것으로 나타났다. 대장암이 전체 암사망률 3위를 차지할 날도 멀지 않았다고 본다.

그러나, 우리가 늘 섭취하는 서구형의 고지방, 고단백 음식물 성분 중에는 대장암을 일으키는 발암물질이 함유되어 있지 않다. 따라서, 음식성분이나 분비소화액이 소화, 흡수되는 과정에서 발암물질이나 발암촉진물질로 변화되는 과정이 반드시 있을 것으로 추정된다.^{9,10)} 육식을 하면 생리적으로 콜레스테롤과 담즙산이 많이 분비된다. 콜레스테롤과 담즙산은 대사과정에서 발암물질로 변화되고 대장의 상피세포를 자극하여 민감하게 만든다. 또한 섬유질을 적게 먹으면 발암물질을 포함한 변이 대장에 머무는 시간이 길어져 대장암에 잘 걸리는 것으로 단순하게 알려져 있다. 그런데 음식성분이나 소화액성분이 발암물질로 변화되는 과정에 대한 최근의 연구결과에 의하면 장내 미생물들이 생성하는 효소들이 주로 관여하는 것으로 밝혀지고 있다.^{11,12)} Mitsuoka도 장내 미생물이 암을 유발하는 중요한

요인이라고 강조하였다.¹³⁾ 이와 반대로 장내에는 음식물로부터 발암물질의 생성을 억제하거나 숙주의 면역기능을 증강시킴으로써 대장암의 발생을 억제하는 유익한 장내 미생물들도 있다. *Lactobacillus casei*와 *Lactobacillus acidophilus*가 그 대표적인 균주들로 밝혀지고 있다.^{14,15)} 대장암 억제에 대한 장내 유산균의 역할이 중요한 관심사로 부각되면서 유산균과 발효유제품의 함양효과에 대한 실험결과들이 최근에 많이 발표되었다(Table 1).

본 문에서는 유산균의 항발암성에 대한 지금까지 발표된 관련 자료들을 요약, 정리하여 언급하고자 한다.

사람의 장내균총 특성

사람의 장관 속에는 100조 마리, 100여 종류의 세균이 서식하고 있다.¹⁶⁾ 신생아의 장관 속은 처음엔 무균상태이지만, 출생후 3~4시간 되면 이미 미생물이 나타나고 생후 1일째에는 분변의 총균수가 10^{11} /g 이상 된다. 생후 3일경 *Bifidobacterium*과 *Lactobacillus*가 출현함에 따라 다른 균군은 감소하기 시작하고 생후 5일 경에는 *Bifidobacterium*이 10^{11} /g까지 급성장 하면서 전체 균총의 거의 100%를 차지하게 된다. 생후 7일에는 장내균총의 균형이 안정화되는 것으로 밝혀졌다(Fig. 3). 최신의 배양기술로 확인하면 분변 1 g 당 총균수는 $3 \sim 5 \times 10^{11}$ 마리로 나타난다. 한 마리의 세균 크기를 $1 \mu m^3$ 으로 가정하면, 분변 내용물의 1/3정도가 세균인 것이다. 이와 같이 장내에 서식하는 미생물의 수와 종류가 너무 많기 때문에 장내균총의 생태계 변화를 이해하기란 매우 어렵다. 그러나, 지금까지 밝혀진 바에 의하면 대장내 총균수는 분변 1 g 당 $3 \sim 5$ 천억 마리 수준을 거의 유지하면서 장내균총은 우점군($10^9 \sim 10^{11}$ /g), 중점군($10^5 \sim 10^8$ /g), 저점군($10^0 \sim 10^4$ /g)의 3그룹으로 나누어질 수 있다(Fig. 4). 다만 균총 간에 상호공생 또는 길항관계를 통해서 우점군의 생태가 수시로 변할 뿐이다. 그리고 장내균총의 대사산물의 2가지 내적 환경요인에 의하여 민감하게 변하고 있다.¹⁷⁾ 그 균형은 사람 개개인에 따라 다소 차이가 있으나 주로 먹는 식습관에 의하여 결정되는 것으로 보고되고 있다.^{18~21)}

장내균총과 대장암 발생

대장암의 발생은 서구형의 고지방, 고단백 음식물 섭취와 관련이 있는 것으로 역학조사에서 밝혀졌다.^{22~24)} 그 기전으로 생각할 수 있는 것은 음식이나 소화액 성분이 소화관내 대사과정에서 장내균에 의하여 각종 발암물질로 변화되어 암을 촉진하거나, 반대로 어떤 장내균은 생성된 발암물질을 무독화하거나 숙주의 면역기능을 증강함으로써 암을 억제한다는 것이다(Fig. 5). 장내균이 암 발생에 중요한 역할을 한다는 것은 무균 동물을 이용한 Laquer의 실험결과에서 분명하게 입증되었다.²⁵⁾ 그는 무균동물에 발암전구물질인 Cycasin이나 Methylazoxymethanol-Glucuronic Acid (MAM-GluUA)를 구강으로 투여하였을 때 암이 100% 발생하였으나, 그것을 복강으로 투여하였을 때는 암이 발생되지 않았다고 보고하였다(Table 2). 장내균의 종류가 많기 때문에 그 효소의 종류도 다양하다. Tryptopanase, decarboxylase, desulfurase, deaminase, urease, azoreductase, nitrate reductase, nitroreductase, nitrosation, 7 α -dehydroxylase, cholanylhydrolase, steroid nucleus dehydrogenase, tyrosinase, lecithinase, β -glucosidase, β -glucuronidase 등에 의하여 장내에서 음식물이나 소화액으로부터 발암물질 또는 발암촉진물질들이 만들어지고 있다(Fig. 6).

다량의 동물성 고지방식은 소화효소에 의해 콜레스테롤로 분해되고, 담즙산을 많이 분비하도록 촉진한다. 담즙산과 콜레스테롤은 장내균이 분비하는 발암효소들의 분해작용에 의하여 2차 담즙산과 콜레스테롤 대사산물로 변환되어 각각 대장암의 유방암을 일으키는 강력한 발암인자로 작용하는 것으로 보고되었다.^{26,27)} 동물성 고단백식도 대사과정에서 아미노산으로 분해된 후 부패미생물에 의하여 트립토판 대사산물(indole, skatol 등), 암모니아, 패놀, 아민, Nitroso화합물로 변화되어 발암물질로 작용하게 된다.

한편 Morotomi²⁸⁾ 등은 대장암의 발생과정에서 고지방식과 장내미생물의 역할을 분자수준에서 설명할 수 있는 새로운 가설을 제시해 놓고 있다(Fig. 7). 최근에 Protein kinase C(PKC)가 세포의 분화

와 증식에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌고 발암물질들은 PKC의 활성을 직접 높여주는 것으로 알려지고 있다. 이러한 이유 때문에, PKC의 활성화와 암 발생의 관계가 새로운 흥미과제로 등장하게 되었다. 그는 동물성 지방이 장내미생물과 담즙산의 공동 작용에 의하여 diacylglycerol(DAG)로 분해되고 그 DAG가 대장 상피세포내로 흡수되어 PKC의 활성을 높여주는 사실을 발견하였다. 이로써 왜 동물성 고지방, 고단백 식이가 대장암 발생과 상관관계가 있는지를 분자수준에서 이해할 수 있게 되었다고 본다.

유산균 섭취에 의한 대장암 발생억제

발효유제품을 많이 섭취하는 민족에게 대장암과 유방암의 발생률이 적다는 사실은 역학조사에서 밝혀졌다.^{29,30)} 국제암연구위원회는 핀란드의 쿠피오 사람들의 대장암 발생률이 식생활 습관이 유사한 덴마크의 코펜하겐 사람들의 그것에 비하여 1/4에 불과한 것은 2배 가까운 섬유질(30 g/일) 섭취와 분변의 유산균 수가 100배 높은 사실과 관련이 있는 것으로 보고하였다(Table 3). 최근에 Veer는 고지방, 고단백 음식을 먹고있는 덴마크 여성들이 유산균발효 제품은 하루에 225 g(1컵 반)이상 음용하였을 때 유방암 발생이 현저하게 억제된 사실을 발견하였다(Table 4). Goldin³¹⁾은 하루에 100억 마리 이상의 Lactobacillus acidophilus 생균을 1개월 동안 성인들에게 먹었을 때 분변내 발암효소인 β -glucuronidase와 nitroreductase의 활성이 먹기 전에 비해 1/2로 감소하였으며 유산균 섭취를 중단하면 1개월 후에는 섭취 전 상태로 증가한다고 하였다(Fig. 8). 또한 Ayebo³²⁾ 등은 Lactobacillus acidophilus milk를 대장암 환자들에게 먹었을 때도 Ayebo 등의 실험결과와 유사하게 나타났으며 분변내 담즙산 농도가 현저히 감소하였다.³³⁾

이과 같은 현상은 발효유제품을 많이 먹으면 분변 중에 유산균 수가 발효유제품을 먹지 않는 사람들에 비해 현저히 높게 나타나는 것과 관련이 있는 것으로 해석될 수 있다. 대장 속의 분변 중에는 암을 일으키는 세균성 발암효소들이 끊임없이 생산되고 있다. 그 효소들 중에서 지금까지 많이 알려진 발암효소들은 azoreductase, β -glucuronidase, nitro-

reductase로서 주로 장내 부패균들에 의해 생산되고 있다. 이들 3가지 효소들은 결장암 발생에 중요한 역할을 하는 것을 밝혀졌으며^{34~36)} 암 발생과 관련이 있는 음식을 탐색하는 지표로 많이 이용되고 있다.^{37,38)} 발암 효소들은 음식물에서 유래된 발암전구물질로부터 발암물질만을 떼어내어 방출시킴으로써 잠복하고 있던 발암기능을 소생시켜주는 것으로 보고되었다.^{39,40)} Goldin은 살아있는 *L. acidophilus*의 급여로 1,2-dimethylhydrazine(DMH)에 의한 쥐의 결장암 유발기간(잠복기간)이 연장된다고 보고하였다.⁴¹⁾ DMH를 20주 동안 피하 투여하면서, 육식만을 급여한 쥐들은 77%의 결장암 발생빈도를 나타내었으나 *L. acidophilus*와 육식을 함께 먹인 쥐들은 40%의 결장암 발생빈도를 나타내었다(Table 5). Shackelford는⁴²⁾ 결장암을 유발시킨 쥐에 발효유를 먹였을 때 생존수명이 대조군에 비하여 현저하게 연장된다고 하였다. Mitsuoka도 무균상태의 쥐에서 *Lactobacillus*와 *Bifidobacterium bifidum*의 존재가 다른 장내세균들에 의한 장암의 발생을 억제시킨다고 하였다. Reddy⁴³⁾는 DMH, azoxymethane, 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl을 쥐에게 먹였을 때 통상의 쥐보다 무균쥐에서 결장암 발병률이 현저하게 줄었다고 보고하였다.

이러한 결과들은 결장암의 발생이 대장균과 같은 유해균들에 의해 촉진되나 *Lactobacillus*와 *Bifidobacterium*과 같은 유산균들에 의해서는 억제될 수 있음을 나타내고 있다. 결론적으로 장내균총 중에서 유산균은 대장암의 예방은 물론 장관의 건강을 위해 매우 중요한 역할을 한다고 하겠다.

유산균 투여에 의한 함암효과

유산균이 암세포의 증식을 직접 억제한다는 사실은 Bogdanov등⁴⁴⁾에 의해서 처음 보고되었다. 그는 *Lactobacillus bulgaricus*가 마우스에서 sarcoma 180과 Ehrlich ascites tumor의 성장을 현저하게 억제한다고 하였으며 균체로부터 함암활성이 강력한 성분인 glycopeptides를⁴⁵⁾ 분리하였다. 그 후 Reddy는⁴⁶⁾ 마우스에 요구르트를 경구투여하여 Ehrlich 복수암 세포의 성장 상태를 검토한 결과, 요구르트 투여 후 7일에 평균 28%의 종양억제 효과가 나타남을 확인하였다. Shahani도⁴⁷⁾ *L.*

acidophilus, *L. bulgaricus*, *L. bulgaricus* + *Str. thermophilus*로 발효시킨 초유를 마우스에 급여하였을 때 Ehrlich 복수암 세포의 성장이 16~40% 억제되었다고 하였다. 발효유에서 이와 같은 함암 활성을 나타내는 물질은 분자량이 14,000이하인 것으로 추정된 바 있다.⁴⁸⁾

Kato는⁴⁹⁾ 가열 살균한 *L. casei*를 ICR 마우스의 복강 또는 정맥에 투여하였을 때, sarcoma 180, Leukemia L1210, MCA K-1(methylcholanthrene으로 유발된 암)의 증식이 현저하게 억제되는 것을 확인하였다. 우리 실험실에서도, 100 µg의 *L. casei*를 마우스의 복강 또는 피하에 투여하였을 때 Lewis lung carcinoma와 sarcoma 180의 증식이 유의하게($P < 0.01$) 억제되는 것을 확인할 수 있었다.⁵⁰⁾ 김등⁵¹⁾은 유산균종 별로 Lewis lung carcinoma와 sarcoma 180의 성장에 대한 억제력을 비교하였을 때 함암효과는 *L. casei*가 가장 높게 나타났으며 유산균종 간에도 많은 차이가 있음을 발견하였다(Fig. 11). 이와 같은 *L. casei*의 함암양 효과는 대식세포의 활성 억제물질인 carrageenan을 마우스의 복강에 투여하면 크게 감소하였으나, T 세포의 기능이 없는 누드 마우스에서는 높게 나타났다. 한편 시험관내에서는 *L. casei*가 암세포들의 성장을 전혀 억제하지 못하였다. 따라서, *L. casei*의 함암 작용은 숙주의 세포성 면역과 관련된 macrophage와 natural killer 세포의 활성 증폭에 의존하며 T 세포의 기능과는 무관한 것으로 보고되었다.^{52,53)} 그리고 *L. casei*의 함암양 효과는 화학요법제들인 cyclophosphamide, 5-fluorouracil, mitomycin C, bleomycin과 복합투여⁵⁴⁾하면 현저하게 증폭되는 것으로 밝혀졌다(Table 6). 사람의 암 전이와 유사한 실험 시스템인 3LL과 Line-10 hepatoma에서 *L. casei*를 투여 하였을 때, 폐 전이와 임파절 전이가 현저하게 억제되었다.⁵⁵⁾ 3LL과 line-10 hepatoma의 암모델들은 주로 사람의 전이암 치료용 면역요법 연구에 많이 이용되고 있다. Asano등⁵⁶⁾은 *L. casei*를 마우스의 정맥 또는 경구로 투여하였을 때, 표제성 방광암인 BMT-2의 성장이 현저하게 억제되었다고 하였다. 또한, Matsuzaki등⁵⁷⁾은 고전이암인 B16-F10 Melanoma에서 *L. casei*를 마우스의 정맥에 연속적(10 mg/kg, 4회)으로 투여하면 우수한 암 치료 효과를 거둘 수 있다고 하였다. 그리고 Meth

A 폐암에 대한 *L. casei*의 항암활성은 면역보강제로 시판되고 있는 BCG, OK-432, *Corynebacterium parvum*의 것보다 우수한 것으로 보고되었다(Table 7).

최근에 장관내 우점균인 *Bifidobacterium*도 항종양 효과를 나타내는 것이 확인되었다.^{58,59)} *Bifidobacterium infantis*가 마우스에서 Meth A의 성장을 현저하게 억제하였으며 그 항암 효과는 OK-432의 것과 거의 같은 것으로 보고되었다.⁶⁰⁾ *B. infantis*로부터 분리된 세포벽 성분인 whole peptidoglycan(WPG)은 더 높은 항종양 효과를 나타내었다.⁶¹⁾ 유산균이 생산하는 다당류에 관한 항암효과도 보고되었다. 이와 같은 유산균의 항암효과를 나타내는 구성성분이 무엇인지 아직 명확히 규명되지는 않았다. 다만 유산균의 항암활성 본체는 세포벽에 존재하는 peptidoglycan과 polysaccharide인 것으로 밝혀져 있다.^{62~64)}

그러나 유산균체는 시험관내에서 암세포의 성장과 DNA 합성을 저해하지 않았으며 사람에게 독성을 나타내지 않는 것을 밝혀졌다.⁶⁵⁾ 유산균의 항암 기작이 규명되지는 않았지만, 유산균의 항암 효과는 숙주의 세포성 면역과 관련된 Macrophage와 Natural killer 세포의 활성화에 기인하며 T 세포의 기능과는 무관한 것으로 보고되고 있다.^{66,67)} 최근에 유산균에의 항암 효과에 대한 지식이 많이 축적되었지만, 아직도 유산균의 항암 기작을 규명하기엔 턱없이 부족하다. 앞으로 유산균을 암 예방 및 치료용으로 개발하기 위해서는 유산균의 항암 효과에 대한 더 많은 연구가 필요할 것이다.

REFERENCES

- 1) Carrol KK. Experimental Evidence of Dietary Factors and Hormone-dependent Cancers. *Cancer Research* 1975; 35: 3374-3383.
- 2) Doll SR. The Lessons of Life: Keynote Address to the Nutrition and Cancer Conference. *Cancer Research* 1992; 52: 2024-2029.
- 3) Drasar BS. Intestinal bacteria and cancer. *J Clinical Nutrition* 1972; 25: 1399-1404.
- 4) Drasar BS, Irving D. Environmental factors and cancer of colon and breast. *Br J Cancer* 1973; 27: 167-172.
- 5) Haenszel W, Berg W, Seg M, Kurihara M, Locke FB.

- Large-Bowel Cancer in Hawaiian Japanese. *J Natl Cancer Inst* 1973; 51: 1765-1779.
- 6) Reddy BS, Wynder EL. Large-Bowel Carcinogenesis: Fecal Constituents of Population with Diverse Incidence Rates of Colon Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1973; 50: 1437-1442.
- 7) Gregor O, Torman R, Prusova F. Gastrointestinal cancer and nutrition. *Gut* 1969; 10: 1031-1034.
- 8) Wynder EL. The Epidemiology of Large Bowl Cancer. *Cancer Research* 1975; 35: 3388-3394.
- 9) Hill MJ. The Role of Colon Anaerobes in the Metabolism of Bile Acid and Steroids, and its Relation to Colon Cancer. *Cancer* 1975; 36: 2387-2400.
- 10) Weisburger JH. Colon Carcinogens: Their Metabolism and Mode of Action. *Cancer* 1971; 28: 60-70.
- 11) Goldin BR, Gorbach SL. The relationship between diet and rat fecal bacterial enzyme implicated in colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 1976; 57: 371-375.
- 12) Goldin BR, Gorbach SL. Alterations in Fecal Microflora Enzymes Related to Diet, Age, Lactobacillus Supplements, and Dimethylhydrazine. *Cancer* 1977; 40: 2421-2426.
- 13) Mitsuoka T. Intestinal flora and cancer. The 2nd International Seminar on Lactic Acid Bacteria and Human Health. Korea, 1981; pp16-40.
- 14) Lidbeck A, Allinger UG, Orrhage KM, Ottova L, Brismar B, Gustafsson JA, Rafter JJ, Nord CE. Impact of *Lactobacillus acidophilus* Supplements on the Faecal Microflora and Soluble Faecal Bile Acid in Colon Cancer Patients. *Microbial Ecology in Health and Disease* 1991; 4: 81-88.
- 15) Friend BA, Shahani KM. Antitumor Properties of Lactobacilli and Dairy Products Fermented by Lactobacilli. *J Food Production* 1984; 47: 717-723.
- 16) Mitsuoka T. Role of Intestinal Flora in Human Health. "Ecology and Role of Intestinal flora", Japan Scientific Societies Press, Tokyo, 1989; pp1-29
- 17) Benno Y. Changes in Intestinal Flora. "Intestinal Flora and Immunity", Special 20th Anniversary Edition of Healthist, Japan, 1997; pp25-34.
- 18) Finegold, SM, Attebery HR, Sutter VL. Effect of diet on human fecal flora: Comparison of Japanese and American diets. *Am J Clin Nutr* 1974; 27: 1456-1469.
- 19) Benno YK, Suzuki K, Narisawa WR, Bruce, Mitsuoka T. Comparison of the fecal microflora in rural Japanese and urban Canadians. *Microbial Immunol* 1986; 30(6): 521-532.
- 20) Wharton BA, Balmer SE, Scott PH. Sorrento studies of diet and fecal flora in the newborn. *Acta Paediatr Jpn* 1994; 36(5): 579-584.
- 21) Sepp E, Julge K, Vasar M, Naaber P, Bjorksten B, Mikelsaar M. Intestinal microflora of Estonian and

- Swedish infants. *Acta Paediatr* 1997; 86(9): 956-961.
- 22) Wynder EL, Shigematsu T. Environmental Factors of Cancer of the Colon Cancer and Rectum. *Cancer* 1967; 20: 1520-1567.
- 23) McKeown-Eyssen GE, Bright-See E. Dietary Factors in Colon Cancer: Intestinal Relationships. *Nutrition and Cancer* 1984; 6: 160-170.
- 24) Wynder EL, Reddy B. Dietary Fat and Colon Cancer. *Micronutrients and Cancer* 1983; 10: 264-272.
- 25) Laqueur GL, Matsumoto H, Yamamoto RS. Comparison of the Carcinogenicity of Methylazoxymethanol- β -D-Glucosidation Aid in Conventional and Germ-free Sprague-Dawley Rats. *J Natl Cancer Inst* 1981; 67: 1053-1055.
- 26) 内田 清久. 腸内細菌と胆汁酸代謝. 腸内細菌學雜誌 1998; 11: 81-88.
- 27) Sakai K, Kawai Y. Potential Activity of Bile Acid in Carcinogenicity. "腸内フローラと發癌", 1981; pp41-62.
- 28) Morotomi M, Guillem JG, LoGerfo P, Weinstein IB. Production of Diacylglycerol, an Activator of Kinase C, by Human Intestinal Microflora. *Cancer Research* 1990; 50: 3595-3599.
- 29) IARC Intestinal Microbiology Group. Dietary fiber, transit time, fecal bacteria, steroids and colon cancer in two Scandanavian population. *The Lancet* 1977; 2: 207-211.
- 30) Veer PV, Dekker JM, Lamers JWW, Kok FJ, Schouten EG, Brants HAI, Sturmans F, Hermus RJJ. Consumption of Fermented Milk Products and Breast Cancer: A Case-Control Study in the Netherlands. *Cancer Research* 1989; 9: 4020-4023.
- 31) Goldin BR, Swenson L, Dwyer J, Sexton M, Gorbach SL. Effect of Diet and *Lactobacillus acidophilus* Supplements on Human Fecal Bacterial Enzymes. *J Natl Cancer Inst* 1980; 64: 255-261.
- 32) Ayebo AD, Angelo IA, Shahani KM. Effect of ingesting *Lactobacillus acidophilus* milk upon fecal flora and enzyme activity in human. *Milchwissenschaft* 1980; 35: 730-733.
- 33) Lidbeck A, Allinger UG, Orrhage KM, Ottova L, Brismar B, Gustafsson JA, Rafter JJ, Nord CE. Impact of *Lactobacillus acidophilus* Supplements on the Faecal Microflora and Soluble Faecal Bile Acid in Colon Cancer Patients. *Microbial Ecology in Health and Disease* 1991; 4: 81-88.
- 34) Goldin BR, Gorbach SL. Alterations in Fecal Microflora Enzymes Related to Diet, Age, Lactobacillus Supplements, and Dimethylhydrazine. *Cancer* 1977; 40: 2421-2426.
- 35) Shahani KM, Friend BA, Bailey PJ. Antitumor activity of fermented colostrum and milk. *J Food Protection* 1983; 46: 385-386.
- 36) Tanaka R, Toyama K, Morotomi M, Takayama H, Nanno M, Kuroshima T, Mutai M. Effect on the Fecal Flora and Urinary Metabolites by the Administration of *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium breve*. "腸内フローラと發癌", 1981; pp79-103.
- 37) Goldin BR, Gorbach SL. The relationship between diet and rat fecal bacterial enzyme implicated in colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 1976; 57: 371-375.
- 38) Perdigon G, Alvarez S, Macias MEND, Margni RA, Oliver G, Holgado AA. *Lactobacilli* administered orally induce release of enzymes from peritoneal macrophages in mice. *Milchwissenschaft* 1986; 41: 344-348.
- 39) Saito Y. Intestinal Bacteria and Carcinogenesis. *ビフィズス* 1997; 10: 177-185.
- 40) 諸富正己, 大腸癌のプロモーションにおける腸内細菌叢の役割. "腸内フローラと發癌-2", 1995; pp95-112.
- 41) Goldin BR, Gorbach SL. Effect of *Lactobacillus acidophilus* dietary supplements on 1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride-induced intestinal cancer in rats. *J Natl Cancer Inst* 1980; 64: 263-265.
- 42) Shackelford LA, Rao DR, Chawan CB, Pulusani SR. Effect of Feeding Fermented Milk on the Incidence of Chemically Induced Colon Tumors in Rats. *Nutrition and Cancer* 1983; 5: 159-164.
- 43) Reddy BS. Intestinal microflora and carcinogenesis. *Bifidobacteria Microflora* 1990; 9: 65-76.
- 44) Bogdanov IG, Popkristov P, Marinov L. Anti cancer effect of antibioticum bulgaricum on Sarcoma-180 and the solid form of Ehrlich carcinoma. *Abstr VIII Intl Cancer Congress Moscow*, 1962; pp364-365.
- 45) Bogdanov IG, Velichkov VT, Gurevich AI, Dalev PG, Kolosov AMN, Mal'kova VP, Sorokina IB, Khristova LN. Antitumor action of glycopeptides from the cell wall of *Lactobacillus bulgaricus*. *Bull Exptl Biol Med* 1978; 84: 1750-1753.
- 46) Reddy GV, Shahani KM, Banerjee MR. Inhibitory effect of yoghurt on Ehrlich ascites tumor cell proliferation. *J Natl Cancer Inst* 1973; 50: 815-817.
- 47) Shahani KM, Friend BA, Bailey PJ. Antitumor activity of fermented colostrum and milk. *J Food Protection* 1983; 46: 385-386.
- 48) Ayebo AD, Shahani KM, Dam R. Antitumor components of yogurt: Fractionation. *J Dairy Sci* 1981; 64: 2318-2323.
- 49) Kato I, Kobayahi S, Yokokura T, Mutai M. Antitumor activity of *Lactobacillus casei* in mice. *Gann* 1981; 72: 517-523.
- 50) Bae HS, Baek YJ, Yoon YH. Antitumor Activity of *Lactobacillus casei* against Sarcoma 180 and Lewis Lung Carcinoma in mice. *Kor J Microbiol Biotechnol* 1993; 21: 247-255.
- 51) Kim HY, Bae HS, Baek YJ. In vivo Antitumor Effects

- of Lactic Acid Bacteria on Sarcoma 180 and Mouse Lewis Lung Carcinoma. *J Kor Cancer Association* 1991; 23: 188-196.
- 52) Kato I, Yokokura T, Mutai M. Macrophages activation by *Lactobacillus casei* in mice. *Microbiol. Immunol* 1983; 27: 611-618.
- 53) Saito H. Enhancement of host resistance against bacterial infections by *Lactobacillus casei*. *ピフイヌス* 1987; 1: 109-121.
- 54) Matsuzaki T, Kato I, Yokokura T, Mutai M. Augmentation of antitumor activity of *Lactobacillus casei* (LC9018) in combination with various antitumor drugs. *Jpn J Cancer Chemother* 1984; 11: 445-451.
- 55) Matsuzaki T, Yokokura T, Azuma I. Anti-tumor activity of *Lactobacillus casei* on Lewis lung carcinoma and line-10 hepatoma in syngeneic mice and guinea pigs. *Cancer Immunology Immunotherapy* 1985; 20: 18-22.
- 56) Asano M, Karasawa E, Takayama T. Antitumor activity of *Lactocillus casei*(LC9018) against experimental mouse bladder tumor(MBT-2). *The Journal of Urology* 1986; 136: 719-721.
- 57) Matsuzaki T, Yokokura T, Azuma I. Antimetastatic effect of *Lactobacillus casei* YIT9018(LC9018) on a highly metastatic variant of B16 melanoma in C57BL/6 mice. *Cancer immunol. Immunother* 1987; 24: 99-105.
- 58) Sekine K, Tatsuki T, Watanabe E, Toida T, Saito M, Kawashima T. Antitumor effect of purified cell wall (whole peptidoglycan, WPG) from Bifidobacteria on the growth of syngeneic tumors in mice. *ピフイヌス* 1990; 3: 135-141.
- 59) Tsuyuki S, Yamazaki S, Akashiba H, Kamimura H, Sekine K, Toida T, Saito M, Kawashima T, Ueda K. Tumor-suppressive effect of a cell wall preparation, WPG, from *Bifidobacterium infantis* in germfree and flora-bearing mice. *Bifidobacteria Microflora* 1991; 10: 43-52.
- 60) Kohwi Y, Imai K, Tamura Z, Hashimoto Y. Antitumor effect of *Bifidobacterium infantis* in mice. *Gann* 1978; 69: 613-618.
- 61) Sekine K, Toida T, Saito M, Kuboyama M, Kawashima T, Hashimoto Y. A new morphologically characterized cell wall preparation(whole peptidoglycan) from *Bifidobacterium infantis* with a higher efficacy on the regression of an established tumor in mice. *Cancer Research* 1985; 45: 1300-1307.
- 62) Nagaoka M, Muto M, Nomto K, Matuzaki M, Watanabe T, Yokokura T. Structure of Polysaccharide-Peptidoglycan Complex from the Cell Wall of *Lactobacillus casei* YIT9018. *J Biochem* 1990; 108: 568-571.
- 63) Oda M, Hasegawa H, Komatsu S, Kambe M, Tsuchiya F. Anti-tumor polysaccharide from *Lactobacillus* sp. *Agric Biol Chem* 1983; 47: 1623-1625.
- 64) Sekine K, Toida T, Saito M, Kuboyama M, Kawashima T, Hashimoto Y. A new morphologically characterized cell wall preparation(whole peptidoglycan) from *Bifidobacterium infantis* with a higher efficacy on the regression of an established tumor in mice. *Cancer Research* 1985; 45: 1300-1307.
- 65) Mugitani H, Furue H. Evaluation on the safety of LC9018-study of single subcutaneous administration of LC9018 to healthy men. *Biotherapy* 1987; 1: 286-289.
- 66) Yasutake N, Ohwaki M, Mutai M, Koide Y, Yoshida T. Anti-tumor effect of humoral and cellular immunities mediated by a bacterial immunopotentiator, *Lactobacillus casei* in mice. *Cancer Immunol. Immunother* 1985; 20: 09-116.
- 67) Matsuzaki T, Tsukio K, Yokokura T. Antitumor effect of *Lactobacillus casei* YIT9018(LC9018) on mouse B16 melanoma and its highly metastatic variants. *Biotherapy* 1987; 1: 271-277.
- 68) Matsuzaki T, Shimizu Y, Yokokura T. Augmentation of antimetastatic effect on Lewis lung carcinoma(3LL) in C57BL/6 mice by priming with *Lactobacillus casei*. *Med Microbiol Immunol* 1990; 179: 161-168.
- 69) Nanno M, Shimizu-Takeda T, Mike A, Ohwaki M, Togashi Y, Suzuki R, Kumagai K, Mutai M. Increased production of cytotoxic macrophage progenitors by *Lactobacillus casei* in mice. *Journal of Leukocyte Biology* 1989; 46: 89-95.
- 70) Suzuki T, Ishihara N, Seido T, Oboshi S. Antitumor activity of macrophages induced by *Corynebacterium liquefaciens*. *Gann* 1977; 68: 389-396.

Table 2. Rates of developed cancer at conventional and germfree animals

Carcinogen	Adminstration	Conventional	Germfree
Cycasin	Oral	100%	0%
MAM-GluJA	Abdomen	0%	0%
MAM-GluJA	Oral	100%	0%

Data from Laquer et al., 1981

Fig. 1. 대장암 사망률과 지방섭취량과의 상관(Wynder, 1975).

Fig. 2. 결장암과 위암의 상호관계(Wynder, 1975).

Fig. 3. Change in intestinal flora during the first 7 days after birth(Mitsuoka, T).

Fig. 4. Bacteria flora in the adult alimentary track (Mitsuoka, T).

Fig. 5. 식이-장내세균-암의 관계(Mitsuoka, T. 1981).

Fig. 6. Enzymatic activities of intestinal flora(T. Mitsuoka).

- Fig. 7.** Reference of diet and intestinal bacteria for promotion of colorectal cancer.
- Fig. 8.** The mean fecal nitroreductase and β -glucuronidase activities for 7 days before, during, and after *L. acidophilus* feeding. Data from Goldin et al., 1980.
- Fig. 9.** Mean fecal *Lactobacillus* count of group of human subjects.
- Fig. 10.** Mean fecal β -glucuronidase activity Data from Ayebo, A.D. et al., 1980.
- Fig. 11.** Antitumor effect of lactic acid bacteria on 3LL in C57BL/6 mice.

Table 1. Antitumor effects of lactic acid bacteria

Materials administered	Tumor model	Host	References
<i>L. casei</i>	Sarcoma 180	ICR	49
	Leukemia L 1210	BDF ₁	49
	MCA K-1BALB/c		49
	Lewis lung carcinoma	C57BL/6	67, 13
	Meth A fibrosarcoma	BALB/c	68
	Bladder tumor(BMT-2)	C ₃ H/He	56
	B16 melanoma	C57BL/6	57
	Line-10 hepatoma	guinea pig	55
	Leukemia P-388	BDF ₁	69
<i>L. acidophilus</i>	Ehrlich ascites tumor	Swiss	70
	Sarcoma 180	ICR	49
	DMH-induced colon cancer	F344 rat	41
<i>L. bulgaricus</i>	Ehrlich ascites tumor	Swiss	44, 45
	Sarcoma 180	ICR	44, 45
	Lewis lung carcinoma	C57BL/6	45
	Leukemia P-388	BDF ₁	45
<i>L. helveticus</i>	Sarcoma 180	ICR	43
<i>B. infantis</i>	Meth A fibrosarcoma	BALB/c	30, 35
Yoghurt	Ehrlich ascites tumor	Swiss	32, 48
	Chemically induced		15
	Gastric cancer	Rat	62

Table 3. Incidence* of colorectal cancer in populations survived

Incidence	Sex	Copenhagen(capital) 1963 ~ 67	Rural Kuopio	
			1961 ~ 65	1966 ~ 70
Colon	M	22.2	4.9	5.6
	F	19.2	4.7	6.9
Rectum	M	18.8	5.5	6.1
	F	10.8	4.9	5.5
Colon + Rectum	M	40.1	10.4	11.7
	F	30.0	9.6	12.4

*Age-adjusted to standard world population

Dietary Fiber	17.2±5.09	30.09±11.3
Intake (g/day)		
Stool Weight(g/day)	146 ~ 157	175 ~ 211
No. of Lactobacilli (Log ₁₀)	6.4±1.1	8.0±1.1

Data from IARC Intestinal Microecology Group, 1977.

Table 4. Relation between consumption of fermented milk products(Yoghurt, Buttermilk, Curds, and Kefir)

Amount consumed	%Breast cancer		Odds ratio (95% Confidence interval)	
	Case	Control	Adjusted	Multivariate
Fermented milk products				
Nonusers	21	21	1.00	1.00
0 ~ 75g	35	28	1.25	1.29
75 ~ 150g	22	20	1.10	1.12
150 ~ 225g	14	13	1.14	1.29
>225g	9	18	0.5	0.55
per 225g			0.63	0.63

Data from Veer et al. 1989.

Table 5. Effect of diet on incidence of DMH-induced carcinomas of the bowel

Induction period, wk	Diet	Total No. of animals	No. of animals(%) with carcinomas of:	
			Small intestine	Colon
36	Grain	13	1	4(31)
	Beef	12	8	10(83)
	Beef + L.acidophilus	11	8	8(73)
20	Beef	22	14	17(77)
	Beef + L.acidophilus	20	9	8(40)

Data from Goldin et al., 1980

Table 6. Antitumor activity of LC9018 in combination with various antitumor drugs against solid tumor

Tumor	Sample	Dose(Total)	Average tumor weight(g)	Inhibition rate(%)
Meth A	Control		2.31±0.74	-
	LC9018	15 mg/kg	1.04±0.48	55.0
	CY	50 mg/kg	1.72±0.44	25.5
	CY+LC9018		1.45±0.26	37.2
	MMC	2 mg/kg	1.28±0.66	44.6
	MMC+LC9018		0.64±0.35**	72.3
	5-FU	40 mg/kg	1.87±0.69	19.1
	5-FU+LC9018		0.79±0.39***	65.8
	BLM	16 mg/kg	1.55±0.49	32.9
	BLM+LC9018		1.04±0.54	55.0

Data from Matsuzaki et al., 1984.

Table 7. Effect of i.pl. injection of LC9018, *Corynebacterium parvum* and bacillus Calmette-G erin(BCG) on the survival of Math A-bearing mice

Treatment with adjuvants	Dose	Survival time(days, mean±SD)	T/C(%)
control		10.8±1.5	100
LC9018	500 µg	18.2±4.0	169**
LC9018	250 µg	20.0±3.6	185***
LC9018	100 µg	27.0±0.7	250***
OK432	250 µg	15.7±2.2	145**
OK432	100 µg	15.7±3.6	145*
<i>C. parvum</i>	1 mg	11.2±1.2	104
<i>C. parvum</i>	500 µg	11.2±2.3	104
<i>C. parvum</i>	250 µg	9.6±1.2	89
<i>C. parvum</i>	100 µg	13.0±1.1	120**
BCG	1 mg	9.6±1.1	89
BCG	500 µg	14.2±3.1	131*
BCG	250 µg	13.8±4.2	128
BCG	100 µg	15.5±1.1	144**

Data from Matsuzaki, et al., 1988.