

老化過程에 發生하는 腫瘍疾患의 原因과 豫防

食品醫藥品安全廳 技術諮問官

李 仁 秀

Etiology of Cancers Associated with Aging and Strategies for Cancer Prevention

Insu P. Lee

Technical Adviser, Korea Food and Drug Administration, Seoul 122-704, Korea

Life time health depends on both *a priori* and *a posteriori* factors, namely that of inherited genetic traits of individuals, and the sum of environmental exposure (inclusive of food, air, water, and any things that our bodies are exposed during individual life time, etc.) from the time of conception and until death. It is now clearly understood that the age-related disease are due to a life-time dietary habits of an individual, environment in which individual's live, individual genetic polymorphism, and individual's life style. With the advancement of medical care and health awareness of individuals in affluent societies have increased aged-population and this increase in aged-population is in parallel with increase in incidence of cardiovascular disease, cerebrovascular, atherosclerosis, cancer, senile dementia, Alzheimer's disease, and Creutzfeld-Jakob disease. For example, mortalities from cerebrovascular, cardiovascular disease, and cancers have been increasing for the past 30 years. Presently, worldwide cancer death is 6 million (WHO) in 1996 and in the U.S. alone all cancer death at present time is 540,000 (23.3% of total death). Likewise heart disease alone reach 900,000 (38% of total death). This review article presents a dietary strategy to prevent age-related disease and presently how the U.S. Congress together with NIH and the U.S. FDA policies to reduce major public health problems in the United States.

Key Words: Aging, Cancer prevention, Cancer etiology

배 경

인간에게 있어서 건강과 수명은 선천적 유전인과 이 유전자의 후천적 요소들에 의해서 결정된다. 즉, 개개인의 유전적 구성과 수태 후 죽기

까지의 기간에 주위의 환경에서 받은 요인(음식물, 공기, 물, 환경오염물질 등을 포함한다)이라는 2개 요인에 의한 것이다. 선천적 요인의 예를 들면 장수명 유전인과 조기노화병 유전인이 있다. 100세 이상의 장수 인구들의 공통적 유전자는 제6번 염색체에 있는 병원균으로부터 신체 방어

작용에 관계하는 HLA 유전자 중 DR 유전자이다. DR 유전자는 20종류가 있는데 이중 DR-1 type은 병원성균에 효율적으로 신속하게 대항하게 하는 특징이 있는 반면, DR-9 type를 소유하지 않고 있는 것이 특징이다. 만일 DR-9 type을 소유하게 되면, 류마티즘 자가면역 질환 발생 확률이 높아진다.

그 외에도 장수명 인구들은 혈관에 탄력성이 유지되며, 고혈압이 없고, 혈중 콜레스테롤 농도가 낮고, 고령이 되어도 당뇨병이 발생하지 않는다. 허혈성 심장질환 방어인자인 APO단백질 E2 유전자 빈도가 높고, Alzheimer 환에 관여하는 APO-E4 위험 유전인자는 적다. 그 이외에도 강력한 항동맥경화작용을 갖는 HL2-2 유익성 콜레스테롤인 HDL은 높고, 혈관에 해로운 콜레스테롤인 LDL과 APO-B와 관련된 유전인자는 매우 적은 것으로 밝혀졌다. 또 19번 염색체에 존재하는 E2, E3, E4 유전자들은 조금씩 다른 형의 APO-E 단백질을 생산하는데 E2형은 β -Amyloid 단백질을 신경세포주위에 부착을 억제하는 작용을 하나 E4형은 부착억제 기능이 감소된 형이다. 70~80%의 인구는 E3형을 소유하나 E2나 E4형 소유자는 5~15%에 불과하며 E4형의 소유자는 Alzheimer병에 걸리기 쉬운 사람이다.

소수의 100세 이상의 장수한 사람들은 한 장수명 유전자에 의존하는 것이 아니라, 노화예방에 기여하는 수많은 유전자들의 조합으로 장수명이 가능한 반면에, 조기노화병으로 알려진 Hutchinson-Gilford증후군은 현재 전세계에 40명에 지나지 않으며 평균 수명은 13세이다. 유전병의 염색체 위치를 알기 위해서는 적어도 2~3세대의 가계도 작성을 하기 위한 유전자 분석자료가 필요하나, 사춘기 전에 사망함으로 가계도로 분석한 유전자 결합을 규명하는 것은 현재 불가능하다. 그런데 앞으로 인간 유전자 분석이 금년 6월에 완료됨으로 human DNA chip을 이용한 분석으로 이 질환에 대한 조기노화병의 기전 분석이 가계도의 유전자 분석 자료가 없어도 가능하게 될 것이다. 이외에도 Werner증후군은 평균 30세까지 산다. 이 조기노화병은 100만명 중 45명쯤 발생한다. 이 Werner증후군은 근친 결혼이 원인이 되며, 특히 근친 결혼이 많은 일본에는 800명 정도가 있음이 알려져 있다. 이 조기노화환자의 유전자는 제8번

염색체에 존재하며, DNA helicase 효소 발현 유전자 임을 규명하였고 DNA helicase는 70종류가 있으며 이 효소들은 유전자 복제, 수복, 조환에 작용을 한다. 이 유전자들의 돌연변이에 의하여 정상 helicase 효소 생산이 불가능하게 되어, 세포분열 전 정확한 유전자 복제가 불가능하게 된 원인에 기여한다.

이외에도 우리 인류에는 다양한 유전병들이 많을 뿐만 아니라 우리 인체 세포내의 유전자 수는 약 10만이다. 이 중 약 3만의 유전자 배열에 차이가 다양하다. 유전인자를 구성하는 DNA와 DNA 기본구조의 유기성분이 A, T, G, C 즉 Nucleotide 들이다. 모든 10만개의 유전자의 배열과 길이에 의하여 유전자 기능이 달라지며 한 유전자 배열 상 같은 위치에 다른 nucleotide가 대치될 때 이 유전자 기능이 감소되거나 완전히 기능상실도 될 수 있으며, 유전병도 야기될 수 있게 된다. 현재 예측으로서는 최소 3만개 유전인자들에 단일 nucleotide polymorphism(다양성)이 존재한다는 것이다. 이러한 이유로 우리 인간에 체질, 인체기능(천재, 백지, 보통)은 거의 무한으로 다양하다.

현대의학계의 연구를 통해서 우리 인간세포는 최대 약 120세까지 밖에 살 수 없는 운명을 갖고 태어났다는 것이다. 이 기본적 이유는 우리 세포내의 염색체 양단에는 telomere라는 부위가 있다. 이 telomere DNA 배열은 TTAGGG로 반복된 배열 수가 무려 인간세포에는 1만개에 가깝고 세포가 매번 분열할 때마다 50~100의 telomere 배열을 잃게 되어 평균 60번 분열 후 인간 세포는 자연사를 하게 된다. DNA 복제시 telomerase라는 효소로 인하여 진행될 때 염색체 양단 제일 끝에서부터 복제가 되지 않으며 적어도 양단 끝에서 telomere 배열의 50~100번째 nucleotide에 결합하여 복제를 하게 됨으로 양단 끝에 50~100 telomere nucleotides는 복제가 되지 않기 때문에 세포가 분열할수록 telomere 길이는 점점 짧아지게 된다. Telomerase 효소 크기로 인한 결합부위관계가 수명과 일치한다 하여도 과언이 아니다. 수명이 다른 여러 동물들의 telomere 길이에 의해 정해진다. 이런 이유로 telomere의 길이는 처음 영국에서 복제한 양의 분만 됐을 때는 이미 한살이 아닌 6세의 양이 탄생됐던 것이다.

후천적 요인에 관하여 살펴보자. 최근 노화과정 에 관계하여 병행하는 성인병의 대부분은 개개인 오랜 동안의 식습관에 기인한다고 예방학적 역학 연구에서 알려졌다. 근자에 이르러 고령인구가 증가함에 따라서 뇌, 심장순환기계 질환, 동맥경화증, 암, 노인성 치매, Alzheimer병, Creutzfeldt Jakob병들의 발생률이 늘어나고 있다. 이러한 질환들로 인한 사망률의 증가는 단순히 고령인구 증가 때문이라고는 단언할 수 없다. 이 증가는 연령 의존성보다는 서양형 질환에 의한 사망률이 증가한 것이고, 다른 질환에 의한 것이 아니기 때문이다. 뇌 및 심장순환기계 질환이나 암에 의한 사망률은 과거 30년간 증가의 추세를 보여왔고, 현재 전세계에서의 암에 의한 1996년 사망수는 600만명(WHO 보고)이고, 미국에서만도 54만명(23.3%)을 차지하고 있다. 심장질환에 의한 미국의 사망수는 90만명이며, 이것은 총 사망수의 38%를 차지한다.¹⁾ 이어서 미국에서는 만성 성인병으로 인한 사망수는 연간 200만이 되고, 이들이 질환치료를 위해 과거 30년간 수십억 달러를 소비했음에도 불구하고, 성인병이 감소하기보다는 유의하게 증가하고 있다. 그리고 고령인구의 가속적 증가와 만성 성인병 질환들의 증가가 원인으로, 노인의료보험(Medicare)과 국민의료 보장(Medicaid)은 가까운 장래, 파국에 직면할 것이라고 우려하고 있다. 미국에서는 1조 달러 이상이 건강의료에 소비되어, 이 금액은 국민 총생산(GNP)의 12%를 차지하고 있다(1994년). 과거에 있어서, 서양의학은 질병치료에만 중점을 두고 병의 원인이나 예방에 관해서는 과학적 이해나 질병예방의 배려없이 확립해 왔다. 그러나 지금이야말로 계획적인 질환예방에 대한 폭 넓은 전략을 생각할 때가 왔다. 미국정부는 과거 건강보호에 대한 정책은 식사나 생활 양식에 의해서 질병예방을 하고 만성 성인병의 요인을 장기적으로 관리하여야 한다는 인식이 부족했다. 현재 암의 사망률은 여러 가지의 요인에 의한 것이라는 것을 알게 되었다(Table 1). 즉 식의(10~70%), 담배(25~40%), 술(2.4%), 공해(1.5%), 직업상의 위험(2.8%), 식품첨가물(0.5~2%), 감염(1%), 생식 및 성행동(1~13%), 산업생산물(<1~2%), 의약품 및 의료행위(0.5~3%)와 지구물리학적요인(2.4%)이다. 그런데 이들

Table 1. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the united states today (Richard Doll, Richard Peto)

Factor or class of factors	Percent of all cancer deaths	
	Best estimate	Range of acceptable estimate
Diet	30	10~70
Tobacco	3	25~40
Alcohol	35	2~4
Food additives	<1	0.5~2
Reproductive and sexual behavior	7	1~13
Occupation	4	2~8
Pollution	2	<1~5
Industrial products	<1	<1~2
Medicines and medical procedures	1	0.5~3
Geophysical factors	3	2~4
Infection	10?	1~?
Unknown	?	?

보다 식의의 불균형의 시정, 여러 가지의 성인병에 대한 예방대책의 중요한 요소인 것을 알게 됐다. 전미국공중위생국 장관인 C. Everett Koop씨의 미국의회에서의 제언은 영양, 생활양식의 개선에 관한 정보 확대 및 모든 의료종사자에의 교육을 추천했다. 이 추천은 The Center for Disease Control (미CDC)의 보고서에 의한 제안이었다. 즉 뇌순환질환의 50%, 심장질환의 54%, 동맥경화증의 49%, 암의 37%가, 식의와 생활양식의 개선에 의해 예방이 가능하다는 결론이다. 그 결과 미국민은 대체치료를 보다 더 활발히 요구하게 되었다. 왜냐하면, 서양의학에서는 본질적인 만성병 환자의 치료를 기본적 측면에서 할 수 없기 때문이었다. 국민의 요구와 더불어 공중위생에 관한 정치의 재평가의 양면에서, 미국의회는 건강보조식품에 관한 건강교육법령(103~417)(Table 2)을 제의하였는데, 이것은 클린턴 대통령의 서명에 의해 1994년 10월25일자로 제정되었다. 이 법령의 주지는 1) 미국국민의 건강 상태의 개선은, 미국정부의 최우선 순위에 둔다. 2) 질병예방과 건강증진을 위한 건강보조식품의 기능과 영양의 중요성이 과학적 연구에 의해 명확하게 되었다. 3)

Table 2. Dietary supplement health education act (Oct. 25, 1994)

Dietary supplement health education act (103-417) Oct. 25, 1994 U.S. congress finds that:

1. Improving the health status of US citizens ranks No. 1 agenda.
2. Increasing scientific data show that dietary supplements and nutrition enhance health promotion and disease prevention.
3. Dietary supplements may play a role in the prevention of age related disease, cancer, and many chronic disease etc.
4. Clinical research has shown that high proportion of plant-based foods prevents chronic disease and may reduced long term health care expenditure.
5. Reducing health care expenditure is of paramount importance to the economic well being of he nation.
6. Consumers should have a right to make choices about their health.
7. The US has spent \$1 trillion dollars on health care in 1994, which is about 12 % of the GNP of the US.
8. Legistrative action is necessary to protects the right of consumers to safe dietary supplements is necessary to promote wellness.
9. In the US, estimated 600 dietary supplement manufacturer produced estimated 4,000 products worth \$4 billion dollars.

Table 3. Definitions of dietary supplement

What is the U.S. Definition of dietary supplements

Definitions: The term dietary supplement (other than tobacco) means a product intended to supplement the diet that bears or contains one or more of the following dietary ingredients:

- 1) Vitamins
- 2) Minerals
- 3) Herbs or other botanicals
- 4) Amino acids
- 5) A dietary substance for use by man to supplement the diet by increasing the total dietary intake
- 6) A concentrate, metabolite, constituent, extract, or combination of any ingredient described in Clause 1), 2), 3) or 4)

어떤 영양제 또는 건강보조식품의 섭취와 암, 심장질환, 골다공증 등의 만성질환 예방과 밀접한 관련이 있다는 것을 알게 되었다. 그리고 임상연구에 의해서 몇 개의 만성질환은 건전한 식사, 예를 들면 지방, 포화지방산, 콜레스테롤, Na⁺의 함유량이 낮은 한편, 식물성 음식물의 비율이 높은 식사를 하는 것에 의해 쉽게 예방할 수 있다는 것을 지시하고 있다. 4) 건강한 식사는 관혈관 bypass 수술이나 항문형성수술 같은 비싼 의학적 치료의 필요성을 감소시킨다고 생각된다. 5) 교육 및 양질의 영양이나 안전한 영양보급제의 적절한 사용 등으로 예방적 건강대책은 만성질환의 발생을 억제하여 그 결과로서 장기적으로 건강유지비

용을 경감할 것이라고 생각된다. 6) 소비자 스스로 자기의 건강유지에 관하여 판단·선택을 해야 될 것이다. 미국정부는 예산상, 건강유지를 위한 경비 절감을 중요사항이라고 생각하고 있다. 7) 이러한 입법상의 처치는 건강증진에 필요하고 또한 안전한 건강보조식품을 소비자 스스로가 선택하는 권리를 지키기 위해서 반드시 필요하다. 8) 미국에서는 1,000개의 건강보조식품 제조회사가 있을 뿐 아니라 현재 6,000종의 제품판매와 대체 의료 비용은 약 270억 달러에 달한다고 추정하고 있다. 그리고 여기서 말하는 건강보조식품이란 vitamin, 미네랄, 약용식물, 그 밖의 식물, 아미노산, 식의성 물질, 그리고 그들 구성성분의 농축물,

대사물, 성분, 추출물, 혼합물로 정의되어 있다 (Table 3).

더욱이 미국의회에서는 후생성장관(The Secretary of Health and Human Services)에게 대체의료 사무국(Office of Alternative Medicine)이 미 NIH산 하에 설치지시를 했고(1991), 이 명칭은 1999년에 National Center for Complimentary and Alternative Medicine (NCCAM)로 변경하였다. NCCAM설립 목적은 1) 미국에서의 건강증진에 기여하는 건강 보조식품의 잠재적 역할을 탐구하는 것과, 2) 건강을 유지하며 만성질환이나 다른 건강관련질환을 예방하기 위한 건강보조식품의 이점에 관하여 과학적 연구를 추진하는 것이다.

현재, National Center for Complimentary and Alternative Medicine에서는 St. John's Wort (Hypericum Perforatum), 은행나무잎(Ginkgo), Kava Kava, 마늘, 길초근, 고려 인삼 등 현재 판매되고 있는 일반적인 약용식물 약 10종의 제제에 관한 임상 평가실험 등이 진행 중에 있다. 그렇지만, 일반적인 약용식물 제제에 관한 임상적 효과의 평가는, 현시점에서는 화학적 예방효과를 평가하기 위한 적절한 과학적 방법이 적용되기 어렵기 때문에 간단하게 할 수는 없다. 이러한 약용식물 제제는

이미 사용되어 왔지만, 과학적으로 그 약리학적 작용기전 뿐만 아니라 장기사용으로 인한 有害作用에 대한 안전성 시험도 거의 없는 것이 현실이다. 그래서 필자는 만성 성인병의 예방에 도움이 되는 일상의 식사법이나 기능성 천연 물질들, 민족의학에 사용되는 약초에서 유효 성분이나 효능을 찾아내기 위한 현대 과학적 연구에 기초를 둔 합리적 실험 및 평가 방법을 제안하고자 한다.

노화와 성인병의 원인

생명을 유지하기 위해서는 energy가 필요하다. 그런 이유로 평균 체중 60 kg 성인은 적어도 1일에 2,600 kcal를 필요로 한다(1일 식의 필요량은 60 g의 단백질, 51 g의 필수지방산과 450 g의 탄수화물). Energy 생산을 위한 음식물의 필연적 섭취와 대사는 거의 산화 과정이므로, 반드시 산소를 필요로 한다. 산소는 생명 유지에 필수적인 것이다. 산화적 대사는 인체의 운동력과 세포를 유지하기 위한 세포내의 생화학 대사, 합성, 세포기능에 필요한 모든 과정에 필요한 energy를 생산하기 위한 것이다. 그러나 이 과정에 있어서 산화적 하전 transport 및 산화, 환원, 생체에 들어오는 이

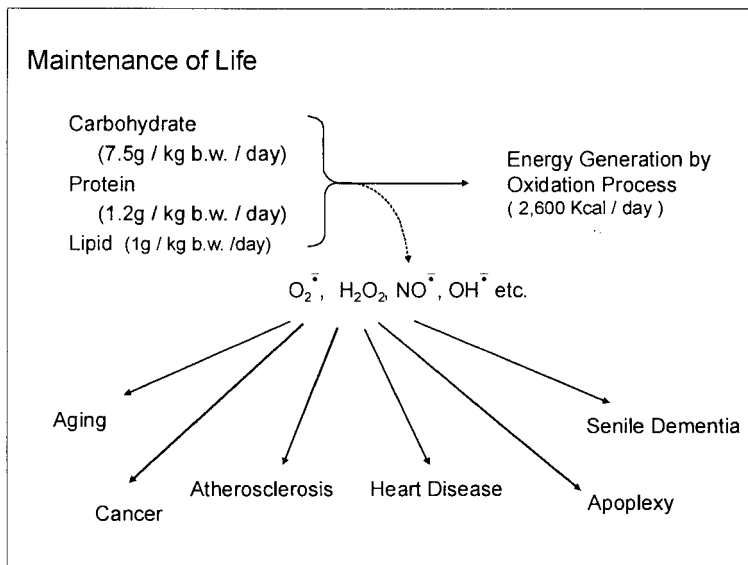


Fig. 1. Maintenance of life requires carbohydrates, proteins and lipids to generate energy by metabolism, which is accompanied by generation of free radicals as byproducts.

물들을 해독 관리하는 미토콘드리아, 소포체, 막, 백혈구, 또는 대식세포소기관 안에서 불필요한 부산물인 반응성이 강한 free radical이 생성된다. 면역세포는 감염이나 염증질환에서 대량의 H_2O_2 , NO^- , OH^- 및 O_2^- 를 배출한다. 이러한 반응성이 강한 free radicals 등은 Catalase, Superoxide dismutase (SOD), Glutathione Peroxidase, GST 등의 효소에 의해 해독되어 처리된다. 세포해독능력이 충분한 경우는 거의 문제가 없으나 free radicals의 생산이 체내의 방어기전의 한계를 초월했을 경우 암, 뇌졸중, 동맥경화증, 심장 순환기질환, 신경변성, 노화, 노인성 치매 등 여러 가지 노화질환이 일어나 사망하게 한다(Fig. 1). 계산에 의하면 100톤의 산소소비에 대하여 2톤의 활성화 산소종이 생산된다. 그리고 매일 세포에 들어오는 10^{12} 의 산소분자에 대하여 그 1/100이 단백질에 장해를 주고, 1/200이 DNA에 장해를 주는 것으로 알려져 있다. DNA나 단백질이나 지질에의 장해는 반응성 산소종인 reactive oxygen species (ROS)를 생산하는데, 생체의 원래 존재하는 방어기구가 이미 손상을 받고 있는 경우에는 대단히 위험한 상태가 된다. 얼마의 ROS는 항상 존재한다. 2가의 산소분자 O_2 는 곧 반응하여 부분적으로 환원체를 형성한다. Superoxide anion (O_2^-), 과산화수소 (H_2O_2), 그리고 가장 반응성이 강한 free radical은 OH^- 이며 일반적으로 반응시간은 수 100분의 1초에 지나지 않으며 반응력이 강하다. 다른 비산소성 free radical은 1산화질소(NO^-), 또는 생체이물의 quinone분자(외인성의 약리학적, 독물학적, 또는 내분비학적작용물질), 신경독성 물질인 MPTP, 그리고 제초제의 Paraquat 등이 있다. ROS는 연쇄형 산화반응을 야기한다. 그 반응은 음식물(예컨대 야채, 차, 과일 등)에 포함되어 있는 항산화제에 의해서 억제될 수가 있다. 분자의 고질서 상태에서 파괴상태로 진행된다고 하는 열역학 제3원리에 따라서 세포기능을 유지하기 위한 생화학 반응에 있어서의 entropy과정은 궁극적으로 노화하여 기능부전에 이르며, 노화함에 따라서 free radicals에 대한 배제능력이 서서히 감소하여, 반응성이 있는 free radicals에 의한 장해가 노화함에 따라 서서히 증가된다. 또한 이들 free radicals의 생산은 음식물의 속에 함유되는 독성물질, 물이나

공기 중에 포함되는 환경 돌연변이 유발물질, 발암성 물질, 환경오염물질, 산소, chlorine, ozone, 다이옥신, PCB, 다핵방향탄화수소, 납, 카드뮴, 砒素化合物 등에 의해서 상승적으로 증가된다. 그리고 ROS의 생성속도나 양은 우리들이 섭취하는 음식물의 양과 종류에 따라 차이가 있다. 예를 들면, 일본이나 한국에서의 동물성 지방의 평균 섭취량은 옛날에 비교하여 3배 가까이 증가하였지만, 그래도 서구 제국의 섭취량과 비교하면(90 g/day 이상) 현재 총지질 섭취량은 1일에 30~60 g으로 아직은 미국에 비교하여 낮다고 말할 수 있다. 현재 식의성의 linoleic지방산 섭취의 증가와 관련하여 불포화 n-3지방산 섭취부족은 뇌혈관 및 심혈관 장애, 동맥경화증, 노인성 치매, 암, 그리고 인식 및 기억력장애 등 성인병의 중요위험인자라는 것이 과학적 실증에 의해서 알려져 있다. 많은 면역학적 연구에 있어서도 여러 가지 예가 있다. 그것은 제2차 세계대전 후, 종래의 전통식 생활로부터 보다 점차적으로 서구화된 식이로 변화된 것으로부터 성인병 발생률 증가의 식이와의 밀접한 관계가 있음을 암시하고 있다. 한국이나 일본에서도 우유나 유제품의 소비는 제2차 세계대전 후 현재까지 유의하게 증가하고 있다. 1980년 초반에는, 일본의 암사망수와 한국에서의 총 암사망수는 인구 십만명당 각각 25명과 20명이었다. 한편 미국에서의 암발생수는 십만명당 250명에 달한다. 같은 시기 미국의 인구는 일본이나 한국에 비교하여 6배의 유제품을 소비하여, 10배의 암발생률을 보이고 있다. 그러나 현재 한국이나 일본에서의 암발생률은 미국의 약 1/3에 가까운 수치로 접근하고 있어 암발생률이 유의하게 증가하고 있다. 통계적으로는, 한국이나 일본에서의 유제품 소비량의 증가와 암사망이나 암발생률의 증가와는 유의한 상관관계가 있다. 물론 이 유제품의 소비량과 암발생률의 암발생 기전에 있어서의 유일한 요인은 아니며 그 외에도 환경 요소들이나 생활 양식을 포함한 식이의 요인도 있다는 것은 분명하다. 이와 같이 많은 과학적 연구에 근거하여 세포분자, 특히 유전자의 산화적 장해를 소화되도록 음식물 섭취를 개선함에 따라, 성인병 발생률이 감소되리라 기대된다.

이러한 만성 성인병으로서는 노화, 암, 심혈관

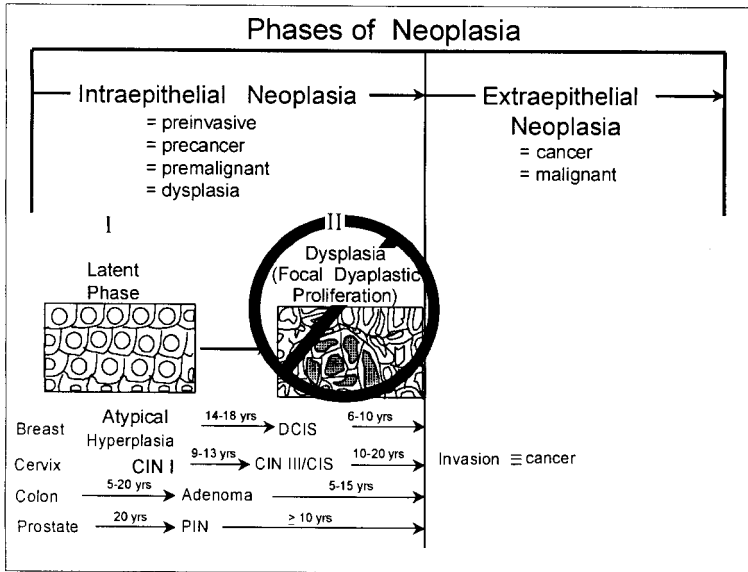


Fig. 2. Genomic instability caused by free radicals along with other carcinogenes in food, water and air.

질환, 그리고 노인성 치매가 있어, free radical의 생산에 관련된 병에는 만성 관절염(류마치스), 동맥경화증, 염증, 성인성 호흡장애 질환,²⁾ 알콜 중독,³⁾ 패혈성 shock신드롬,⁴⁾ 백내장,⁵⁾ Crone병,⁶⁾ 囊胞性纖維症,⁷⁾ 당뇨병,⁸⁾ Down신드롬,⁹⁾ 듀센인근 dystrophy,¹⁰⁾ hemoglobin관련질환,¹¹⁾ 간염,¹²⁾ 염증,¹³⁾ 운동¹⁴⁾ 그리고 中樞神經系疾¹⁵⁾ 등의 예를 들 수 있다.

암발생 과정의 분자학적 기전

암과정에는 암초기화, 순계 진화, 촉진, 진행, 그리고 侵入性 腫瘍異形成이 있다. 암초기화는, 생체이물의 돌연변이원 및 발암성 물질을 포함하는 내인적 ROS의 발생과 환경의 돌연변이원 및 발암성 물질에 의해서 일어난다. 돌연변이원의 속도는 DNA 손상 범위에 의존하여, 이것은 노출시간의 속도, 내인성 및 외인성 ROS농도, 돌연변이원 및 발암성 물질의 농도, DNA 수복기구, 면역감시기구, ROS scavenger, ROS의 효소적 분해, 반응성 변이원 및 발암물질의 해독화 등의 세포방어 인자들의 기능에 의해서 일어난다. 더욱이 암초기화는 유전자에게 장애를 주어 그 결과로서 microsatellite이변, 대립유전자의 손실 또는 증가

및 염색체이상 또는 염색체수의 변화 등에 의해 유전자의 불안정을 야기시킨다(Fig. 2). 염색체는 비중심성의 단편을 형성하여 단편융합주기가 되고 동시에 이형접합성의 손실과 이수성의 염색체 결합이 일어나게 된다. DNA의 손상은 정상세포의 기능을 붕괴시켜, p53변이에 의한 예정 외의 세포증식을 야기하게 된다. 그것은 세포주기 G₁ 제한으로부터의 해방되어 세포분열 유도과 동시에 promoter의 영향에 의한 순계 세포의 선택으로 진행되어, 최종적으로는 上皮內腫瘍이 발생되며, 더 나아가서 주위조직이나 遠位臟器로 전이가 되면, 다른 장기에서도 惡性腫瘍의 증식이 시작된다.

첨단과학에 기초를 둔 암예방 전략

화학물질의 발암성물질을 평가하기 위해서는 현재에 실험동물을 사용하여 2년간의 만성발암시험이 행하여지고 있다. 만성발암시험은 미국의 NIH, FDA, EPA의 National Toxicology Program뿐만 아니라 온 세계의 많은 규제기관에서 요구되고 있다. 실험동물에 있어서는 초기의 腺腫이나 惡性腫瘍의 발현은 惡性腫瘍形成의 잠재기간을 필요로 한다. 실험동물에 있어서는 수많은 발암검색 방법들인 피부암 model이나 臟器腫瘍에 있어

서도, 腫瘍의 잠복기간은 발암물질의 투여량, 발암물질의 발암성 강도에 의존하여, 노출량 및 발암강도가 높으면 높을수록 腫瘍潛存期間은 단축되게 된다. 이 결론은 발암 실험들의 결과와 Druckrey의 수식으로부터도, 명확하게 腫瘍潛存 기간은 발암물질의 강도와 노출량에 의존한다.

이러한 점에서 화학예방의 평가를 위해서는 실험동물 model은 화학예방제의 평가를 하는데 이상적 *in vivo* 시험 model이 될 수 있다. 실험동물에 있어서의 自然的 腫瘍 발생과정은 사람과 대단히 유사하다. 그리고 사람과는 달리 2년 내에 예방실험을 완료할 수 있고, 선택된 대용 biomarker와 실제적인 腫瘍發現 사이에 예지적 관계가 있다고 하는 점에서 과학적 가치가 있는 data를 얻게 되리라고 사려된다.

이와 같이 실험동물 model은 장래의 인간에 있어서의 임상연구를 위한 필수적인 전임상 data를 동물실험에서 얻을 수가 있다. 만약에 이러한 연구를 인간에게 한다면, 유방, 대장, 자궁경부, 전립선 및 다른 장기에 있어서의 惡性侵入性腫瘍形成을 검출하기 위해서는 유전자의 불안정상태의 시작부터 적어도 10~40년의 임상시험기간이 필요하므로 사람에게 있어서 이러한 긴 기간의 실험방법은 암예방 연구에 의한 암예방제 개발에 있어서 대단히 큰 문제점인 것이다. 그리고 더욱이 암예방 효과에 대한 평가는 하나의 화학예방제를 개발하는 것과 비슷한 막대한 비용과 시간이 걸릴 것이다. 惡性腫瘍 발생률을 검토하기 위한 2년 만성 발암실험도 막대한 비용과 장기간 실험기간 때문에 암예방 연구 발전의 큰 장애요인이 되었다. 이러한 이유로 암예방 연구분야의 과학자들은 단기간 실험에서 암 발생예방을 정확하게 예지할 수 있고, 연구 비용이 적은 대체 전략을 찾지 않으면 안되었다. 암예방 전략에 있어서 중요한 요인들은 다음과 같다. 1) 화학예방물질의 개발은 합리적인 과학적 data에 근거할 것, 2) 일련의 biomarkers의 개발은 높은 정확막상 암예방을 정확하게 예지할 수가 있는 일련의 biomarkers임을 규명하여야 한다. 유전자불안정성이 유도된 시점에서 上皮內腫瘍形成의 사이의 진행되는 암화과정을 막는 것이고, 그리고 上皮內腫瘍形成로부터 침윤성 惡性腫瘍形成을 억제하여 전이예방을 까

지를 말한다.

화학예방제의 분류는 이하와 같이 정리된다. 1) 抗突然變異性劑(antimutagens), 2) 抗酸化劑(antioxidants), 3) 抗細胞增殖劑(antiproliferative agents), 4) 抗炎症劑(antiinflammatory agents), 5) 세포분화 촉진제(prodifferentiators), 6) 아보트시스유도제(apoptosis inducers), 7) 면역조절제(immunomodulating agents), 8) 抗代謝劑(antimetabolites), 9) 抗血管形成劑(antiangiogenesis), 10) 抗promoter제(antipromoters), 11) 抗hormone제(antihormones) 및 이와 같은 성분들의 복합제로도 평가할 필요가 있다.

抗酸化劑에 의한 화학예방

Super oxide anion은 세포 내에서 생산되어 H_2O_2 (Harber-Weiss reaction)와 상호작용한다. 또는, H_2O_2 는 Fe^{2+} (Fenton reaction)나 isoquinoline류의 유기물들과(IQ, MeIQ, PhiP) 반응하여 OH^- hydroxy free radical이 생산된다. 그 결과로서 이들은 고분자유기물 M을 산화시켜 M1으로 변하고 M1은 M2를 산화시켜 M3 그리고 Mn으로 연쇄반응이 계속되어 많은 세포고분자 장애를 지속시킨다. 이러한 산화적 장애과정에서 抗酸化劑가 하나의 전자를 포획하여 안정한 free radical로 유도하여 연쇄산화작용을 저지할 수가 있게 된다(Fig. 3). 또한 연쇄산화반응을 유발시킨 free radical은 여러 종류의 抗酸化劑에 의해서 막을 수 있다. 이러한 抗酸化劑로는 아스콜빈산, 칼로티노이드, 토코페놀, 에라직산, 몰식자산, 카테킨산, caffeic acid, 쿠마틴, 후라보노이드와 쿠엘세틴 등이 있다. 이러한 抗酸化劑들은 연쇄산화반응을 정지시켜 free radical을 안정화하기 위해서 super oxide anion으로부터 하나의 전자를 받아들이는 반응(제1 type). 抗酸化劑의 제2 type은 알킬이온의 카테킨의 polypheolic ring구조에 한 전자를 넘겨주어 산화연쇄반응을 저지하는 것이다. 녹차의 Phenol류에 전자를 건네주는 것에 의해 보다 안정한 공명체의 Phenol류의 생성이 됨으로 이루어진다. 抗酸化 반응의 제3 type은 抗酸化劑에 의한 활성화산소해독 효소유도활성에 의한 것이다. 이러한 효소에는, glutathione peroxidase, glutathione S-transferase, catalase, guinone reductase가 있는데 효소적 작용으

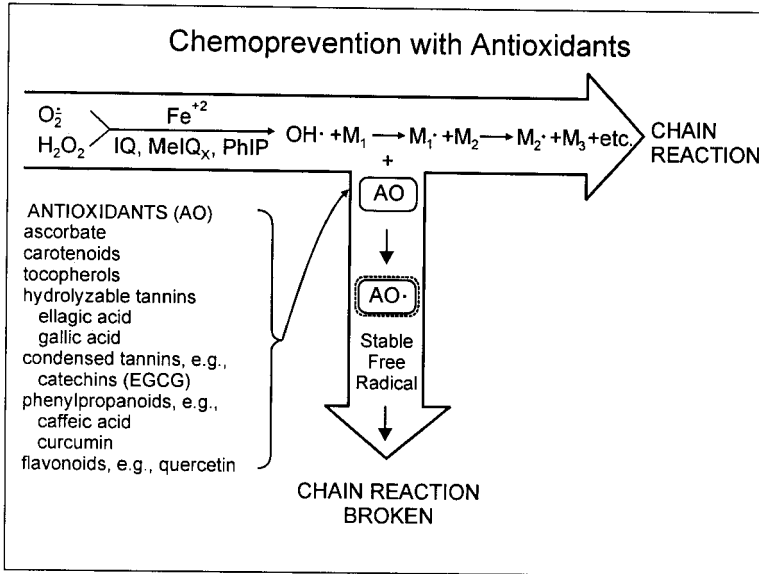


Fig. 3. Chemoprevention by a variety of free radical scavengers to break the oxidative chain reactions.

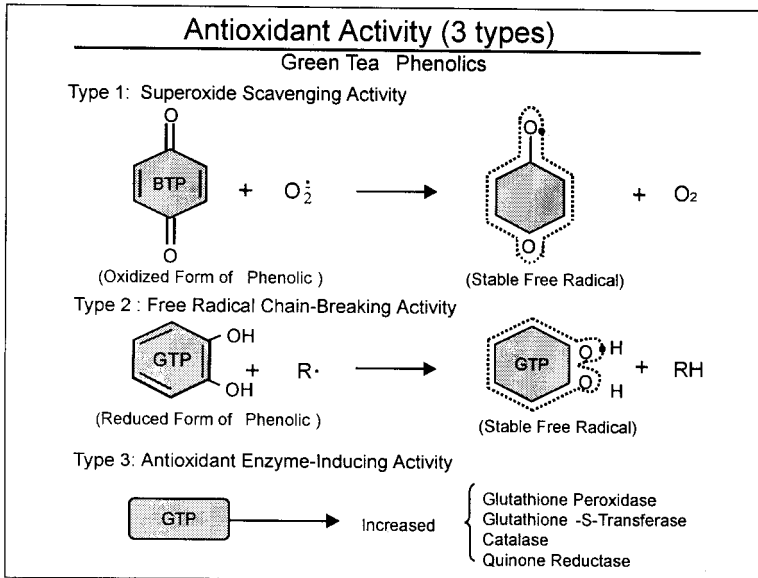


Fig. 4. Three types of antioxidant actions of polyphenolic compounds. break the oxidative chain reactions.

로 free radical을 저하시키는 것이다(Fig. 4).

抗突然變異原性劑에 의한 화학예방

많은 돌연변이원성물질이나 발암물질들이 직접 세포내의 유전인자에 작용하는 것은 아니다. Cyto-

chrome 450족의 효소에 의해 활성화 되어야 하는 것이 필연적이다. 어떠한 抗突然變異原性나 抗發癌性的의 물질들은 전구돌연변이원성물질이나 전구 발암물질들을 효소에 의한 활성화를 저해하는 기능을 갖고 있다. 또한, 활성화된 돌연변이원성물질이나 발암물질들을 체내로부터의 체외로 배설

하기 위한 抱合反應을 하는 해독효소를 유도한다. Oltipraz는 glutathione S-transferase를 유도하여, 활성화 된 돌연변이원성물질이나 발암물질들의 抱合反應을 증강시켜, 첫 발암유발단계인 initiation을 저지하여 DNA에 대한 장애를 억제한다. 또한, 양배추로부터 얻은 phenethyl isothiocyanate는 특이적으로 cytochrome P-450 IIE1를 억제하여, 최종적으로는 강도가 높은 발암물질인 Nitrosamine이나 발암성이 약한 에틸카바메이트의 활성을 저해한다. 더욱 식물성 Phenol류의 경우는 해독효소인 UDPG를 유도하여, 활성화된 발암물질이나 돌연변이원성물질의 불활성화가 증강한다.

면역조정제에 의한 암예방

동물 model계에서의 화학예방의 전임상평가를 하는 것에 의해, 화학예방의 후보화합물에 관한 빠른 screening과 평가를 할 수 있다. 그리고 동시에 mouse나 쥐에 있어서의 노화질환발생은 사람에게 있어서의 성인병과 매우 유사하다. 그런데 쥐의 수명은 2년 가까운데 비해서 인간의 수명은 80~90세에 상당하며, 이 실험을 활용하여 암화학예방제의 개발과정에 screening 방법은 인체임상 실험보다 훨씬 비용이 저렴할 뿐 아니라, 최대한으로 2년 내에 실험을 완료할 수 있는 장점이 있다. 예를 들면 A성분을 F344 쥐를 이용하여 2년간에 걸친 실험을 하면 A성분이 연령에 관계한 만성질환발생을 억제할 뿐만 아니라 생존수를 비교 관찰할 수 있다. 이 前臨床試驗에 있어서의 여

러 평가지표는 아래와 같다.

- 1) 체중증가, 2) 매일의 식의 소비량, 3) 각 조직의 암발생률(종합적 현미경관찰), 4) 면역기능, 5) 생식기능, 6) 심맥관계기능(혈압, 심전도 등), 7) 심장, 뇌, 신장, 폐, 간장의 DNA 산화장해도, 8) 뇌의 인식 및 기억능력 등이 있다. 예를 들어 A성분이 면역촉진제라고 한다면(Table 4) 면역기능 평가에 있어서 실험시작 후 6개월 또는 1년 단계에서 T-세포에 의존하는 항체반응을 대조군에 비교하여 반응 유이성을 통계적으로 평가하는 것이다.

현 암예방 평가의 Biomarkers(미국립암연구소)

과거 15년간에 있어서, 上皮內腫瘍形成하기 전과 형성과정의 중간체인 일련의 생물체나 분자표현에 관한 연구로서는, 본질적으로 어떤 발암원인으로서 일어나는 암발생을 정확히 예지할 수가 없었다. 간세포암에 있어서의 p53억제유전자돌연변이분자 marker로서 Codon 249는 hot spot로서 이변이에 의한 예지율은 50%에 지나지 않는다. 다른 발암유전자, 세포주기유전자, EGF, TGF, 임볼크린, 인테그린, 전사인자, 아보트시스성 유전자, 그리고 많은 다른 분자 marker를 쓰더라도, 현재 합리적으로 암발생 확률을 정확하게(90% 이상의 정확도) 예측할 수가 없다. 이런 이유로 미국 국립암연구소의 암예방연구부 화학예방과는 Bliss computer software program을 개발하여 이용한 세포핵형성상에 9종류의 parameters를 분석한 Median Value (Z-Value)분석에 의해 세포이상증식의 진행의 상태를 정량분석하여 평가한다. 그 기본은 암이 진행하고 있는 세포를 computer화상진단에 의해 정량적으로 정상세포핵과 비정상세포핵을 분별하는 것이다. 형성이상의 핵형태학의 기준으로서는 핵의 면적, 핵의 형, DNA밀도, 세포표면의 변화분석, 염색체 색소분포상태, 이수체, 증식 index, 핵소체, 면적, 형, 수, 핵의 경계로부터의 거리, median 치의 합계, 편차의 합계(다형태성) 등을 측정한다. 예를 들면, Feulgen으로 염색한 인간 정상자궁경부의 상피하세포핵의 computer화상로서는 자궁경부의 핵의 경우 1개의 핵당 대략 200화소(pixels)로 나누고, 각각의 화소는 255 OD

Table 4. Preclinical endpoints to evaluate cancer preventive effects along with toxicity evaluation of a chemopreventive agent

1. Body weight gain or loss
2. Daily feed consumption
3. Microscopic evaluation of tumor incidence & tumor classification
4. Immunologic function
5. Reproductive & developmental function
6. Heart rate, pulse rate, blood pressure, & EKG
7. Oxidative damage in brain, heart, lung, kidney, liver
8. Cognitive function & memory retention

level로 되어 있다. 예를 들면 CINI stage에서 상피 세포증식의 세포핵은 정상자궁경부상피세포핵과는 다르고, 대단히 많은 수의 핵의 다형태발현성을 보인다. 정상자궁경부핵의 다형태발현성(pleiomorphic parameter)을 gaussian distribution으로 표현하고 합계는 X축의 중앙치(Median Value)를 Zo 가치로 임의로 정한다. 암발생 초기과정에서 세포핵다형태발현성이 높아지므로 gaussian Curve는 바른쪽으로 이동하며 중앙치 Median Value는 > Zo 이상이 되며 암초기 단계에서 악성 암단계에 이르기까지 자궁경부암인 경우 다형태발현성상피하세포핵들이 유이하게 증가함으로 Z가치도 따라서 증가한다. 병리학자들을 특히 초기단계에 암세포조직을 정상으로부터 정확히 구별하는데 정확도가 전혀 없었다. Bliss Image Analyzer에 의한 조직분석은 정확한 세포핵분석으로 가능한 것이다. 예를 들면, 화학예방제인 difloromethylornithine (DFMO) 투여 전에 CINIII의 자궁경부세포의 Z치는 4.43이었다. 그러나 DFMO치료 후 환자의 자궁경부상피하세포핵들의 다형태발현 Z치는 4.43으로부터 정상의 자궁경부상피하세포핵 발현형태인 Zo에 가까운 Z=1.15로 회복하였다. 현재 Bliss computer Image analyzer로 다형태발현성핵해석에 의한 기준은 시험화합물의 화학예방효과를 합리적으로 예측할 수 있는 유일한 분석방법이라고 할 수 있다. 현재 미암연구소에서는 抗癌化劑, 抗代謝劑, 세포분화촉진제, 항염증제를 쓴 단기간의 암예방제로서 임상평가를 하고 있다. 이 computer software system을 이용한 정량적핵다형태발현분석은 1994년에 미국 FDA가 NIH/NCI와 암화학예방제의 단기 임상평가기준으로서 이용하는데 동의하였다. 단기간의 화학예방임상치료 효능평가의 경우, 10~40년이란 장기간에 걸치는 평가들이 방법을 이용하여 수개월부터 1년 이내에 평가할 수 있게 되었다.

미국립암연구소(NCI)에서 화학예방제의 임상연구현황

NCI에서는 여러 차원의 분자생물학적 암예방

현황의 기전 및 분자생물학적 Biomarkers들의 개발연구와 더불어 많은 단기암예방제들의 평가를 위한 전임상 안전성 및 제1, 2, 3단계의 단기 임상 실험들이 진행되고 있다. 이 임상 결과들을 5년 이내에 발표될 것이라 기대되며, 암예방제 개발에 박차를 가하게 되리라 믿는다. 결론적으로 전세계적으로 노령인구가 증가하는 추세와 더불어 만성 성인병도 증가하고 있다. 이 인류 보건 문제를 우리는 대체의학의 개념으로 식이 개선, 기능식품, 건강보조식품, 한방, 침술, 기타 대체 의학을 동원하여 성인병 질환예방의 기여도를 현대의학의 평가방법으로 분석입증을 하여 인류 보건 향상에 기여되기를 기대한다. 이미 악성종양이 생긴 후에 항암제 치료만으로는 거의 완치가 불가능하나 암 발생 초기단계에서 미연에 예방을 하는 것은 마치 크게 성장한 괴물(monster)을 퇴치하는 것보다는 그 알을 처리하는 것과 같이 간단하고 슬기로운 방법인 것이다.

참고 문헌

- 1) Landis SH, et al. *Cancer Statistics* 1999. *Cancer J Clin* 1999; 49: 8.
- 2) Leff J. *Lancet* 1993; 341: 777.
- 3) Girre C, et al. *Alcohol. Clin Exp Res* 1990; 14: 909.
- 4) Llesuy, et al. *Free Rad Biol Med* 1994; 16: 445.
- 5) Fecondo J, Augusteyn R. *Exp Eye Res* 1983; 36: 15.
- 6) Rannem T, et al. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 933.
- 7) Therond P, et al. *Arch Fr Pediatr* 1988; 45: 383.
- 8) Loven D, et al. *Diabetes* 1986; 35: 503.
- 9) De Hann J, et al. *Mol Brain Res* 1992; 13: 179.
- 10) Sterm L, et al. *Arch Neurol* 1982; 39: 342.
- 11) Jansson L, et al. *Acta Haemt* 1985; 74: 218.
- 12) Kubsta S, et al. *Alcohol* 1985; 2: 469.
- 13) Fridovich I. *Arch Biochem Biophys* 1986; 247: 1.
- 14) Mitchel J, et al. *Lancet* 1993; 342: 1051.
- 15) Hensley K, et al. *Proc Natl Acd Sc* 1994; 91: 3270.