

십자화과 유래의 식물성분인 Indole-3-carbinol (I3C) 및 대사체의 화학발암 및 암예방 수식효과

식품의약품안전청 국립독성연구소 병리부, ¹충북대학교 수의과대학
암예방연구실 및 동물의학연구소

강진석·김대중¹·장동덕

The Modifying Effect of Indole-3-carbinol (I3C) and Its Metabolites, Phytochemicals from Cruciferae Vegetables, in Chemical Carcinogenesis and Cancer Prevention

Jin Seok Kang, Dae Joong Kim¹ and Dong Deuk Jang

*Department of Pathology, National Institute of Toxicology Research,
Korea Food and Drug Administration, Seoul 122-704, Korea;*

*¹Cancer Prevention Laboratory, College of Veterinary Medicine
& Research Institute of Veterinary Medicine, Chungbuk
National University, Cheongju 361-763, Korea*

It has been reported that several naturally occurring compounds in fruit and vegetables possess anticarcinogenic properties. Indole-3-carbinol (I3C) is a one of the components in brassica vegetables demonstrating anticarcinogenic potential in experimental animals and humans. I3C and its metabolites such as 3-3'-di-indolymethane (DIM) and indole[3, 2-*b*] carbazole (ICZ) have been shown to exert cancer chemopreventive effects in liver, colon and mammary tissue when they were applied before or concurrent exposure of carcinogen. The chemopreventive effects were set on to the pathway of aryl hydrocarbon receptor (AHR), cytochrome P450 isoenzymes (CYP) induction and alteration of estrogen metabolism. However, there have been several reports on the clear evidences of tumor promotion in some organs such as liver, colon, thyroid and pancreas etc. I3C and its several metabolites have the action of inducing AHR mediating response and estrogenic effects, so it mean that they may have carcinogenic effect in the condition that initiated cells or tumor cells are growing, especially in high dose treatment. It may be considered that the function of I3C would be different in target organs and the treatment time point before, during and after carcinogen exposure and it is very important to clarify the actions of I3C after carcinogen exposure. We reevaluate the action of I3C in chemical carcinogenesis.

Key Words: Indole-3-carbinol (I3C), 3-3'-di-indolymethane (DIM), Indole [3, 2-*b*] carbazole (ICZ), Aryl hydrocarbon receptor (AHR), Cytochrome P450 isoenzymes (CYP), Estrogen

서 론

식품에서 암예방 물질을 찾으려고 많은 과학자들이 노력하고 있다. 식품성분이 암예방 기능을 한다면 안전성 측면에서 볼 때 전임상과 임상시험을 통해 안전성을 확보해야 하는 신물질보다 유리하며 임상에 적용하는데 있어서도 일반적인 경우 크게 무리가 따르지 않는다고 볼 수 있다. 생체내에서 식품인자가 발암물질의 형성 혹은 생체조직과의 반응을 억제한다면 암예방 물질로서 가능성이 있다고 제기되었으며,¹⁾ 십자화과 채소를 섭취하면 암이 생기는 위험을 줄일 수 있다고 알려져 있다.²⁾ Indole-3-carbinol (I3C)은 배추(Korean or Chinese cabbages), 양배추(cabbages), 모란채(broccoli), 콜리플라워(cauliflower), 싹눈양배추(Brussels sprouts), 케일(kale), 콜라드(collards), 루터바가(rutabaga)와 같은 십자화과 채소(Brasica Family)에 존재하는 대표적인 성분이다. 십자화과 채소의 절단, 분쇄 혹은 저작과 같은 분해과정 혹은 조리과정 및 생체내 효소로 인해 I3C를 포함한 다양한 인돌류(indole compounds) 물질이 생성된다. 이들 중 대표적인 것으로 3-3'-di-indolymethane (DIM), indole [3, 2-*b*] carbazole (ICZ), 5, 6, 11, 12, 17, 18-hexahydrocyclone [1, 2-*b*: 4, 5-*b'*: 7, 8-*b''*] triindole (CTr), 2-(indole-3-ylmethyl)-3-3'-diindolymethane (LTr-1)과 3-(methoxymethyl) indole 등이 있으며,³⁾ I3C과 그 대사체의 구조를 Fig. 1에 나타내었다. *In vitro*에서 여러 생화학적인 지표를 사용하여 암예방 후보물질을 검색한 결과 I3C성분이 암예방 효과가 있다는 가능성이 제기되었고,⁴⁾ *in vivo*에서도 발암물질 투여 전에 혹은 발암물질 투여와 동시에 I3C를 급여하면 간장, 대장, 유선에 있어서 암예방 효과가 나타나는 것이 여러 연구에 의해 증명되었다. 그러나, 발암물질 투여 후에 I3C의 섭취는 반대로 암발생이 촉진되는 경향이 관찰되었다.⁵⁾ 이러한 상반된 I3C의 수식효과는 미국 국립암연구소(NCI, USA)에서 실시한 화학 암예방제의 임상 효력시험 평가에서도 일치되게 나타났다. 마우스 대장암 모델과 랫드 유선암 모델에서는 I3C의 효과가 나타난 반면, 햄스터 폐암 모델, 마우스 피부암모델과 마우스 방광암 모델에서는 I3C

이 암예방 효과가 없는 것으로 드러났다.⁶⁾ 이러한 것으로 미루어 보아 I3C의 작용은 표적장기와 투여시점 및 사용한 동물모델에 따라 다르다고 보여지기 때문에 정확한 작용기전과 종양수식에 대하여 조사할 필요가 있다. 이에 본 논문에서는 I3C과 그 대사체의 생체 내에서 작용 기전, 화학 발암모델을 이용한 실험동물 및 사람에서의 종양 발생에 미치는 영향에 대하여 문헌고찰을 하였다.

본 론

1) I3C의 생체대사작용

(1) 대사효소의 활성화: 외인성 화학물질은 생체 내로 흡수되고 나서 제1상 반응(phase I reaction)과 제2상 반응(phase II reaction)을 거쳐 대사된다. 랫드에 I3C를 투여하면 생체내 여러 조직에서 CYP1A1과 CYP1A2를 비롯한 제1상 반응 효소의 증가가 나타나며,^{7,8)} glutathione *S*-transferase (GST), NAD(P)H: quinone oxidoreductase (QR), glutathione reductase (G-Rd), glutathione *S*-hydrolase (GSH)와 같은 제2상 반응 효소가 증가된다.⁹⁻¹¹⁾ I3C은 제1상 반응(phase I reaction)과 제2상 반응(phase II reaction)에 관여하는 여러 효소를 활성화시켜 화학발암을 억제한다.

I3C과 일부 대사체는 aryl hydrocarbon receptor (AHR)를 경유하여 생체 작용을 나타낸다.¹²⁾ AHR 매개반응을 유도하는 물질중 대표적인 것으로 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-dioxin (TCDD)가 있는데 TCDD는 세포질 안에 있는 AHR와 결합하면 aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT)와 heterodimer를 형성하여 핵으로 이동하여 DNA 반응요소에 결합하여 여러 유전자 발현을 촉진하는데, 이에 CYP1A1, CYP1A2, UDP-glucuronyl transferase, glutathione *S*-transferase (GST)의 한 형태, NAD(P)H: quinone oxidoreductase (QR), aldehyde dehydrogenase (ADH) 등이 포함된다.¹³⁾ I3C과 일부 대사체가 AHR를 경유하여 다양한 생체효소를 활성화하는 것으로 보아 고용량의 I3C투여는 종양발생을 오히려 촉진할 가능성이 있다고 생각된다. I3C은 AHR와 결합하지 않지만 I3C의 대사체인 ICZ는 AHR와 결합성을 보여 TCDD의 강력한 작동제(agonist)로서 작용한다.¹⁴⁾ AHR 반응성을

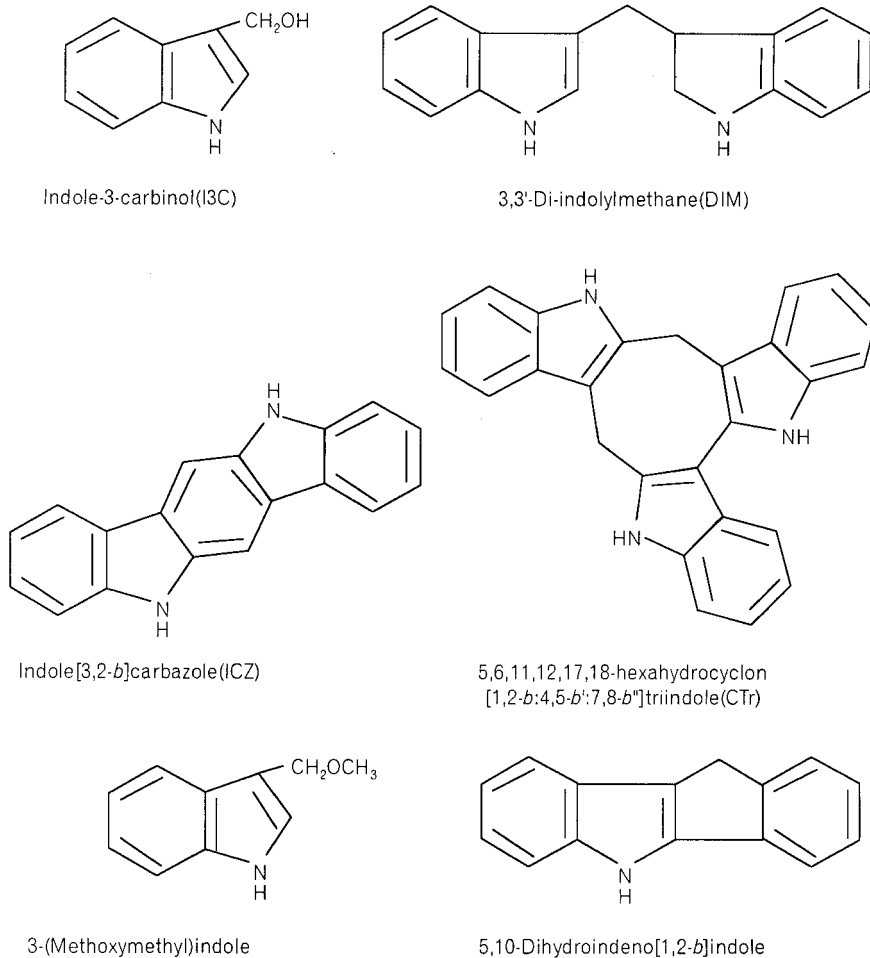


Fig. 1. Chemical structures of I3C and its derivatives.

나타내는 T47D 세포에 I3C 혹은 DIM을 단독 투여하면 7-ethoxyresorufin-*O*-deethylase (EROD) 반응이나 CYP1A1 활성이 유도되지 않지만, TCDD와 적용될 경우는 TCDD 유발 EROD 반응과 CYP1A1 mRNA가 감소되는데,¹⁵⁾ 이는 I3C 혹은 DIM이 AHR 길항제(antagonist)로 작용함을 시사하고 있다. 그러나, MCF-7 세포주에 DIM을 처치할 경우에는 DIM이 AHR 작동제(agonist)로 작용하여 CYP1A1의 활성을 유도하며, 이로 인하여 에스트로젠 활성이 변화된다.¹⁶⁾ 이와 같이 DIM의 작용양상은 세포주에 따라 다르다고 볼 수 있다.

(2) 에스트로젠 대사에 대한 영향: 에스트로젠의 대사물의 하나인 16-hydroxyestrone은 유전독성

과 비정상적인 세포성장을 유도할 수 있으며,¹⁷⁾ 16-hydroxyestrogen의 증가가 유방암 위험의 잠재적인 생체지표(biomarker)가 될 수 있다.¹⁸⁾ I3C은 생체에서 CYP효소의 증가에 의해 활성이 높은 에스트로젠의 생성을 감소시키고, 활성도가 낮은 에스트로젠이 생성되는 것을 유도하며,^{19,20)} 이런 에스트로젠 대사 변화에 의해 발암억제, 특히 유방암 발생 억제력을 나타낸다고 알려져 있다.²¹⁾ 사람에서 고용량의 I3C을 일주일간 적용한 결과 체내에서 에스트라디올의 2-hydroxylation의 증가가 나타났으며,²²⁾ 낮은 용량의 경우에도 에스트라디올의 2-hydroxylation 요충으로의 배설 증가²³⁾와 estradiol, estrone, 16-hydroxyestrone의 요충농도의

감소가 관찰되었다.²⁴⁾ 후두 유두종 환자에게 I3C를 섭취하게 한 결과 암의 성장 억제제가 확인되었는데, 이것 역시 에스트로젠 대사변화에 의한 것으로 짐작된다.²⁵⁾ 세포주를 이용한 시험에서도 I3C의 에스트로젠 활성변화가 확인되었다. 에스트로젠 양성 유방암 세포주인 MCF-7에 I3C를 처치하면 에스트로젠의 2-hydroxylation이 증가되어 세포성장이 억제되지만,²⁶⁾ 에스트로젠 음성 세포주인 MDA-MB-231에서는 세포성장의 변화가 없고, 에스트로젠의 2-hydroxylation과 CYP1A1의 발현도 증가되지 않는 것으로 나타나서²⁷⁾ 에스트로젠 수용체가 CYP1A1의 유도과 에스트로젠의 2-

hydroxylation에 필수적임을 보여주는 것이다. 따라서 에스트로젠 비의존성 종양에 있어서 I3C에 의한 에스트로젠 활성변화에 의한 치료효과는 기대하기 힘들 것으로 추정된다. 최근에 세포주기 관련인자의 변화에 의해 I3C의 암예방 효과가 최근에 발표되었다. 유선암 세포주에 I3C를 처치하면 세포주기의 진행이 억제되며, 비증식성 에스트라디올 대사체 생성이 증가되고 세포의 아포토시스(apoptosis)가 유발되는데,²⁸⁾ 이는 I3C이 세포내의 CDK6를 감소시켜 G₁ 정지를 유도하기 때문이다.²⁹⁾ I3C를 단독으로 투여하는 경우 보다 타목시펜(tamoxifen)과 병용하여 사용하면 유방암 세포

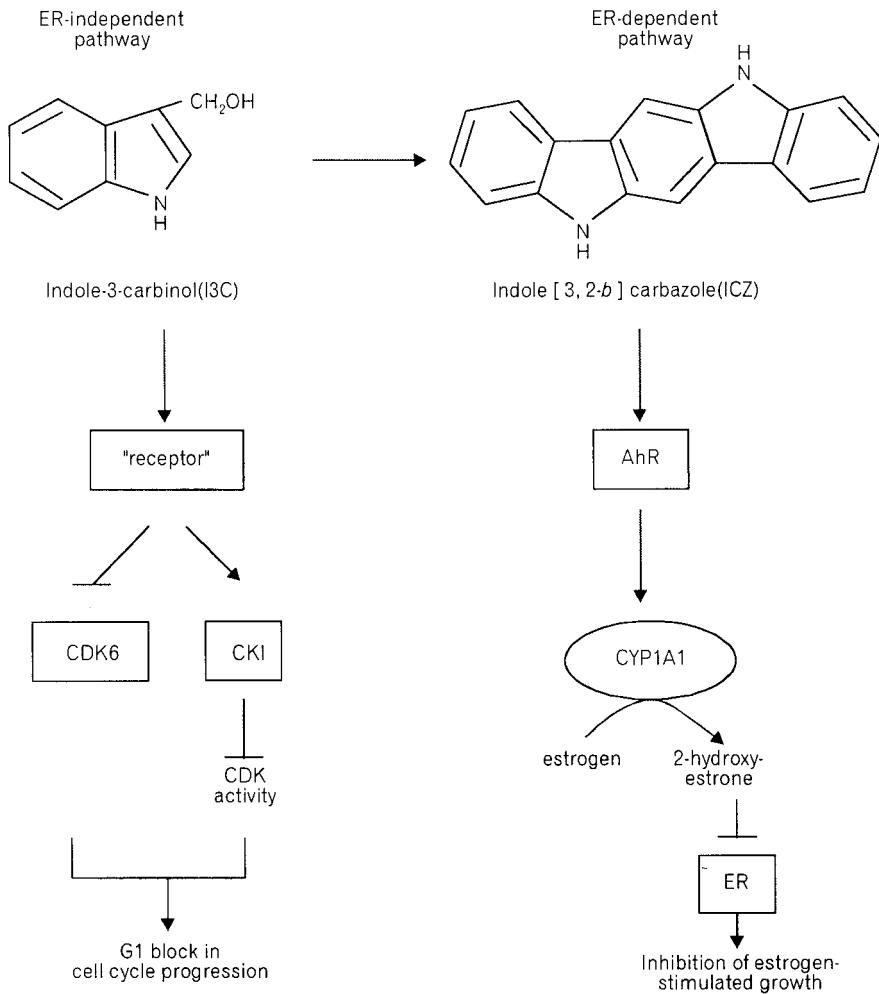


Fig. 2. Schematic mechanisms for the ER-independent and ER-dependent antiproliferative effects of I3C on breast cancer cells.

주의 성장이 효과적으로 억제되며, DNA 합성과 CDK2 효소활성이 낮아져서 세포주기의 G₁ 정지가 나타난다.³⁰⁾ 이와 같은 사항을 정리하면 I3C은 에스트로젠 수용체를 경유하여 작용하는 경로뿐 아니라, 에스트로젠 수용체를 경유하지 않는 경로로도 암예방 효과를 나타내는 것으로 정리할 수 있다(Fig. 2).

MCF-7 세포에 ICZ를 처리하면 에스트라디올로 유도된 세포증식을 억제하는 작용을 갖지만 ICZ 자체가 직접 에스트로젠 수용체와 반응하는 것으로 나타나서 ICZ는 항에스트로젠 활성과 에스트로젠 활성을 동시에 갖는 것으로 해석된다.³¹⁾ DIM의 경우에는 에스트라디올로 유발된 세포증식의 억제, 핵내 에스트로젠 수용체의 감소를 나타낸다.¹⁶⁾ 2-(indole-3-ylmethyl)-3,3'-diindolymethane (LTr-1)의 경우는 MCF-7 세포와 MDA-MB-231 세포의 성장을 약 60% 정도 억제하며,³²⁾ I3C의 trimeric 생산물인 5,6,11,17,18-hexahydrocyclo-nonal[1,2*b*:4,5-*b'*:7,8-*b''*]triindole (CTr)의 경우는 에스트로젠 의존성 세포증식을 나타낸다.³³⁾ 이와 같이 I3C과 그 유도체는 일부 에스트로젠 대사과정을 억제하나 일부 대사물은 오히려 촉진하는 것으로 나타나 상반된 작용을 나타내고 있다.

(3) 기타: I3C를 낮은 용량으로 투여하는 경우 콜레스테롤 분해를 촉진하여 혈중 콜레스테롤 수치를 저하시키며,³⁴⁾ 혈중 콜레스테롤이 증가된 마우스에 I3C (100 mg/kg/day)을 투여하면 증가된 콜레스테롤 상승이 약 50% 정도로 감소되는데, 이는 I3C에 의해 유리 콜레스테롤이 증가되어 콜레스테롤의 배출이 쉽기 때문인 것으로 알려졌다.³⁵⁾ 최근에 indole 5-carboxylic acid의 새로운 유도체가 PPAR에 결합하여 이를 활성화시킨다고 보고되어³⁶⁾ 인돌유도체에 대한 지방대사 및 세포분화에 대한 새로운 작용경로에 대한 관심을 불러 일으키고 있다.

2) 간발암에 미치는 영향

무지개 송어에 aflatoxin B₁ (AFB₁) 투여전 혹은 동시에 I3C을 투여하면 DNA 부가체 (DNA adducts) 형성이 감소되며, 간발암이 억제되는 것이 확인되었다.^{2,37)} Dimethylnitrosoamine (DEN) 노출 전에 I3C을 투여하면 간암 발생이 감소되는 것이

무지개송어와 랫드에서 확인되었다.^{38,39)} 이런 발암억제 기전은 I3C이 발암물질의 활성화를 억제하고 발암물질과 DNA가 결합하는 것을 방해하여 나타난다.⁴⁰⁾ 이후 연구를 통하여 I3C 자체뿐만 아니라 I3C의 산성 반응물 (acidic condensation)도 AFB₁의 생리활성효소를 억제하고 활성화된 발암물질을 제거한다고 알려졌다.⁴¹⁾ 간발암물질의 투여 전 혹은 투여와 동시에 I3C을 투여하면 간발암유발 물질에 대해 탁월한 방어 효과가 나타난다고 정리할 수 있다. 그러나 발암물질 투여 후에 반응은 정반대의 양상을 나타내었다. 무지개 송어에 발암물질 투여 후에 I3C을 투여하면 간암 발생이 증가되며,⁴²⁾ I3C 투여기간에 비례하여 간암 발생의 증가가 나타났다.⁴³⁾ 또 랫드에서 발암물질 투여 전에 I3C을 투여하면 간장 전암병변인 GST-P 양성증식소가 감소되나, 발암물질 투여 후에는 오히려 증가된다.⁴⁴⁾ 발암물질 노출 후 I3C의 투여에 의해 간암 발생률이 I3C 농도 의존적으로 증가되었으며, 혈중 vitellogenin과 CYP1A1 발현도 증가되는 것으로 보아 에스트로젠 활성과 AHR 매개경로가 발암촉진에 역할을 하는 것으로 보인다.⁴⁵⁾ 또한 랫드 다장기 모델에서도 간암 및 갑상선 종양의 발생이 유의적으로 증가되어 촉진작용이 있으며,⁴⁶⁾ 최근의 미국 암학회에서도 I3C의 이런 간발암 촉진경향이 발표되었다.⁴⁷⁾

발암물질과 I3C의 투여시기의 전후 관계에 따라 발암성 반응에 차이가 나타나는 이유에 대하여 현재까지 정확한 기전은 밝혀져 있지 않으나, 발암물질의 투여시기의 생체대사 상태가 영향을 미칠 것으로 추측된다. 발암물질이 노출되는 고위험 시기에 생체대사효소가 작용해서 발암물질을 효과적으로 처리한다면 발암과정을 사전에 막을 수 있다는 것을 의미한다. 발암물질이 이미 표적 장기 혹은 세포에 작용하여 DNA 손상을 야기한 후에는 I3C과 같은 체내 효소활성화 물질은 DNA 손상 회복이나 전암병변 억제에 도움이 되지 않는다. 그러나 실험모델에 따라서는 화학발암물질 처리한 후에도 종양형성이 억제되는 보고가 있어서 이를 단정하기 어렵다. 한편 투여기간에 따라 다른 결과가 나타날 수도 있는데, 어린 마우스에 화학발암물질을 투여하고 나서 I3C을 급여한 경우 6개월에 부검한 군에서는 종양발생의 차이가

나타나지 않지만 8개월 후에는 간발암이 억제된다는 보고도 있다(Table 1).⁴⁸⁾

3) 유선암 발생에 미치는 영향

양배추가 포함된 식이를 랫드에 투여하면 유선암 발생이 유의적으로 감소되며,⁴⁹⁾ 마우스에 투여하면 자연발생 유선암의 발생률과 마리당 종양 발생개수(multiplicity)가 용량 의존적으로 감소되는데,⁵⁰⁾ 이런 I3C의 유선암 억제는 에스트로젠 대사 변화에 의해 암예방 작용이 나타나는 것으로 보여진다. 7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene (DMBA) 혹은 *N*-methyl-*N*-nitrosourea (MNU) 유발 유선암 모델에서 발암물질 투여 전에 I3C를 적용하면 암예방 효과가 높으며, 특히 DMBA 모델에서 뚜렷한 암예방 효과가 관찰되었다.⁵¹⁾ 발암물질 노출 전에 I3C를 적용하면 발암물질-DNA 부가체가 유선상피세포, 대장, 간장과 백혈구에서 감소되지만, 발암물질 노출 후에는 효과가 나타나지 않는 것으로 보아⁵²⁾ 유선에서도 간장에서와 마찬가지로

로 발암개시 전에 I3C의 적용은 발암을 억제하지만 발암개시 후에는 긍정적인 영향을 미치지 않음을 의미한다. 최근 보고에서 DMBA 처치 후에 I3C의 투여에 의해 종양발생이 증가됨이 확인되어⁵³⁾ 발암개시 전에 I3C를 적용하여야 효과적인 암예방 효과가 나타나는 것으로 추정된다(Table 2).

4) 대장암 발생에 미치는 영향

랫드에 대장암 유발물질인 1,2-dimethylhydrazine (DMH)를 투여한 후 I3C를 식이로 주었을 때 대장종양발생이 증가되는데, 종양발생이 증가하는 것은 I3C이 AHR 활성을 유도하기 때문인 것으로 생각된다.⁵⁴⁾ 또 마우스에 DMH를 투여 후에 양배추가 함유된 식이를 주면, 암컷 마우스에서도 종양발생이 증가된다.⁵⁵⁾ 그러나, PhIP 대장암 모델에서는 발암물질 투여시기에 관계없이 I3C이 전암병변인 대장 이상선화소(aberrant crypt foci; ACF)의 형성을 억제하는 것이 관찰되어,⁵⁶⁾ 화학발암물질 투여 전에 I3C 급여만이 대장종양을 억제한다

Table 1. The effects of I3C on liver carcinogenesis

Animals	site	Action	Timing of I3C treatment	References
Trout	Liver	Inhibition	Pre-initiation and Initiation	2
Trout	Liver	Inhibition	Pre-initiation and Initiation	38
Trout	Liver	Inhibition	Pre-initiation and Initiation	37
Trout	Liver	Enhancement	Post-initiation	42
Trout	Liver	Enhancement	Post-initiation	43
Trout	Liver	Enhancement	Post-initiation	45
Rat	Liver	Inhibition	Pre-initiation and Initiation	39
Rat	Liver	Dual	Pre- and post-initiation	44
Rat	Liver	Enhancement	Post-initiation	46
Mouse	Liver	Dual	Post-initiation	48

Dual: Inhibition and Enhancement

Table 2. The effects of I3C on mammary carcinogenesis

Animals	Site	Action	Timing of I3C treatment	References
Rat	Mammary gland	Inhibition	Pre-initiation and Initiation	49
Rat	Mammary gland	Inhibition	Pre-initiation and Initiation	51
Mouse	Mammary gland	Inhibition	Pre-initiation and Initiation	50
Rat	Mammary gland	Enhancement	Post-initiation	53

Table 3. The effects of I3C on colon carcinogenesis

Animals	Site	Action	Timing of I3C treatment	References
Rat	Colon	Inhibition	Pre-initiation and Initiation	58
Rat	Colon	Inhibition	Pre- and Post-initiation, and Initiation	56
Rat	Colon	Inhibition	Pre-initiation and Initiation	57
Rat	Colon	Enhancement	Post-initiation	54
Mouse	Colon	Enhancement	Post-initiation	55

Table 4. The effects of I3C on uterus, tongue and skin carcinogenesis

Animals	Site	Action	Timing of I3C treatment	References
Rat	Uterus	Inhibition	Spontaneous	59
Mouse	Uterus	Inhibition	Transgenic mice	60
Rat	Tongue	Inhibition	Pre-initiation and Initiation	61
Hamster	Skin	Enhancement	Post-initiation	62

고 단정하기 어렵다. 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline (IQ) 발암모델에서도 I3C 전처치에 의한 ACF의 감소가 나타나며 간장, 요 및 분변에서 IQ와 다른 발암물질의 검출이 감소하였다.⁵⁷⁾ Azoxy-methane (AOM) 유발 대장암 모델에서도 I3C 전투여에 의한 ACF 감소가 확인되었다(Table 3).⁵⁸⁾

5) 기타 장기의 발암에 미치는 영향

암컷 랫드에 I3C를 투여하였을 때, I3C 고용량군에서 자궁선암종의 발생률이 유의적으로 감소되는데, 이는 I3C 투여에 의한 에스트라디올의 2-hydroxylation의 유도가 종양발생의 감소와 관련된다고 추정되며,⁵⁹⁾ Keratin 14 promoter 존재하에 HPV16을 발현하는 자궁경부암 모델 마우스에서도 암발생이 크게 감소됨이 보고되었다.⁶⁰⁾ 4-nitroquinoline-1-oxide (4-NQO)를 사용하는 혀 발암모델(tongue carcinogenesis)에서는 I3C에 의해 전암병변 뿐만 아니라 종양의 발생률도 감소되었다.⁶¹⁾ 그러나 햄스터에 고지방 사료와 함께 양배추를 투여하면 *N*-nitrosobis-(2-oxopropyl)amine (BOP)에 의한 담관 선암종의 발생이 촉진되었다. 또 DMBA와 TPA로 유발된 마우스 피부종양 모델에서도 10% 양배추를 함유한 식이를 급여하면 피부종양이 증가됨이 보고되어 장기와 발암모델에 따라 I3C종양 수식효과가 다르게 나타났다(Table 4).⁶²⁾

I3C 및 그 대사유도체의 발암수식작용을 검토하기 위해서는 보다 많은 연구가 필요하다.

결 론

I3C과 그 대사체들은 여러 장기와 화학발암물질 투여시기에 따라 상반된 양상을 보이고 있는데 실험동물과 화학발암물질을 이용한 실험을 장기별로 구분하여 테이블로 나타내었다(Table 1~4). 이를 살펴보면 예외가 있기는 하지만 대체적으로 발암물질 투여전에 I3C를 투여하면 암예방 효과가 뚜렷하며, 발암물질 투여 후의 I3C 투여는 종양형성을 오히려 촉진하는 것으로 요약된다. 발암물질이 적용되기 전에 I3C를 투여하면 발암물질이 효과적으로 제거되어 발암물질이 표적세포에 작용하지 못하는 것으로 보이는데, 특히 간장인 경우에 이와 같은 현상이 두드러지게 나타난다. 유선과 대장의 경우에는 발암수식 작용에 관해 현재 판단할 수 있는 시험자료가 부족하며, 특히 발암물질 투여후의 I3C 작용에 대하여 연구가 필요하다. 또 I3C 대사체의 암예방에 관한 연구가 없기 때문에 I3C과 대사체의 유효성과 잠재적인 위험을 정의하기 위해서는 이들 물질들에 대한 엄밀한 연구가 수행되어야 한다.

감사의 글

본 논문의 교정과 편집을 위해 수고하여 주신 안병우 박사님과 김지영 선생에게 감사를 드립니다.

참고 문헌

- 1) Wattenberg LW. Inhibition of neoplasia by minor dietary constituents. *Cancer Res* 1983; 43: 2448s-2453s.
- 2) Nixon JE, Hendricks JD, Pawlowski NE, Pereira CB, Sinnhuber RO, Bailey GS. Inhibition of aflatoxin B₁ carcinogenesis in rainbow trout by flavone and indole compounds. *Carcinogenesis* 1984; 5: 615-619.
- 3) Broadbent TA, Broadbent HS. 1-1. The chemistry and pharmacology of indole-3-carbinol (indole-3-methanol) and 3-(methoxymethyl)indole. [Part I]. *Curr Med Chem* 1998; 5: 337-352.
- 4) Sharma S, Stutzman JD, Kelloff GJ, Steele VE. Screening of potential chemopreventive agents using biochemical markers of carcinogenesis. *Cancer Res* 1994; 54: 5848-5855.
- 5) Dashwood RH. Indole-3-carbinol: anticarcinogen or tumor promoter in brassica vegetables? *Chem Biol Interact* 1998; 110: 1-5.
- 6) Steele VE, Moon RC, Lubet RA, Grubbs CJ, Reddy BS, Wargovich M, McCormick DL, Pereira MA, Crowell JA, Bagheri D. Preclinical efficacy evaluation of potential chemopreventive agents in animal carcinogenesis models: methods and results from the NCI Chemoprevention Drug Development Program. *J Cell Biochem Suppl* 1994; 20: 32-54.
- 7) Vang O, Jensen MB, Autrup H. Induction of cytochrome P450IA1 in rat colon and liver by indole-3-carbinol and 5,6-benzoflavone. *Carcinogenesis* 1990; 11: 1259-1263.
- 8) Xu M, Schut HA, Bjeldanes LF, Williams DE, Bailey GS, Dashwood RH. Inhibition of 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline-DNA adducts by indole-3-carbinol: dose-response studies in the rat colon. *Carcinogenesis* 1997; 18: 2149-2153.
- 9) Stresser DM, Bailey GS, Williams DE. Indole-3-carbinol and beta-naphthoflavone induction of aflatoxin B₁ metabolism and cytochromes P-450 associated with bioactivation and detoxication of aflatoxin B₁ in the rat. *Drug Metab Dispos* 1994; 22: 383-391.
- 10) Manson MM, Ball HW, Barrett MC, Clark HL, Judah DJ, Williamson G, Neal GE. Mechanism of action of dietary chemoprotective agents in rat liver: induction of phase I and II drug metabolizing enzymes and aflatoxin B₁ metabolism. *Carcinogenesis* 1997; 18: 1729-1738.
- 11) Staack R, Kingston S, Wallig MA, Jeffery EH. A comparison of the individual and collective effects of four glucosinolate breakdown products from brussels sprouts on induction of detoxification enzymes. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998; 149: 17-23.
- 12) Bjeldanes LF, Kim JY, Grose KR, Bartholomew JC, Bradfield CA. Aromatic hydrocarbon responsiveness-receptor agonists generated from indole-3-carbinol in vitro and in vivo: comparisons with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 9543-9547.
- 13) Josephy PD. The Ah Receptor and the toxicity of chlorinated aromatic compounds. In: ed, by Josephy PD, *Molecular Toxicology*, pp. 253-260, Oxford, Oxford University Press, 1997.
- 14) Gillner M, Bergman J, Cambillau C, Fernstrom B, Gustafsson JA. Interactions of indoles with specific binding sites for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rat liver. *Mol Pharmacol* 1985; 28: 357-363.
- 15) Chen I, Safe S, Bjeldanes L. Indole-3-carbinol and diindolylmethane as aryl hydrocarbon (Ah) receptor agonists and antagonists in T47D human breast cancer cells. *Biochem Pharmacol* 1996; 51: 1069-1076.
- 16) Chen I, McDougal A, Wang F, Safe S. Aryl hydrocarbon receptor-mediated antiestrogenic and antitumorigenic activity of diindolylmethane. *Carcinogenesis* 1998; 19: 1631-1639.
- 17) Telang NT, Suto A, Wong GY, Osborne MP, Bradlow HL. Induction by estrogen metabolite 16 alpha-hydroxyestrone of genotoxic damage and aberrant proliferation in mouse mammary epithelial cells. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 634-638.
- 18) Osborne MP, Bradlow HL, Wong GY, Telang NT. Upregulation of estradiol C¹⁶ alpha-hydroxylation in human breast tissue: a potential biomarker of breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1917-1920.
- 19) Jellinck PH, Michnovicz JJ, Bradlow HL. Influence of indole-3-carbinol on the hepatic microsomal formation of catechol estrogens. *Steroids* 1991; 56: 446-450.
- 20) Jellinck PH, Forkert PG, Riddick DS, Okey AB, Michnovicz JJ, Bradlow HL. Ah receptor binding properties of indole carbinols and induction of hepatic estradiol hydroxylation. *Biochem Pharmacol* 1993; 45: 1129-1136.
- 21) Bradlow HL, Sepkovic DW, Telang NT, Osborne MP.

- Indole-3-carbinol. A novel approach to breast cancer prevention. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 768: 180-200.
- 22) Michnovicz JJ, Bradlow HL. Induction of estradiol metabolism by dietary indole-3-carbinol in humans. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 947-949.
 - 23) Michnovicz JJ, Bradlow HL. Altered estrogen metabolism and excretion in humans following consumption of indole-3-carbinol. *Nutr Cancer* 1991; 16: 59-66.
 - 24) Michnovicz JJ, Adlercreutz H, Bradlow HL. Changes in levels of urinary estrogen metabolites after oral indole-3-carbinol treatment in humans. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 718-723.
 - 25) Bradlow HL, Telang NT, Sepkovic DW, Osborne MP. 2-hydroxyestrone: the 'good' estrogen. *J Endocrinol* 1996; 150(Suppl): S259-S265.
 - 26) Niwa T, Swaneck G, Bradlow HL. Alterations in estradiol metabolism in MCF-7 cells induced by treatment with indole-3-carbinol and related compounds. *Steroids* 1994; 59: 523-527.
 - 27) Tiwari RK, Guo L, Bradlow HL, Telang NT, Osborne MP. Selective responsiveness of human breast cancer cells to indole-3-carbinol, a chemopreventive agent. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 126-131.
 - 28) Telang NT, Katdare M, Bradlow HL, Osborne MP, Fishman J. Inhibition of proliferation and modulation of estradiol metabolism: novel mechanisms for breast cancer prevention by the phytochemical indole-3-carbinol. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997; 216: 246-252.
 - 29) Cover CM, Hsieh SJ, Tran SH, Hallden G, Kim GS, Bjeldanes LF, Firestone GL. Indole-3-carbinol inhibits the expression of cyclin-dependent kinase-6 and induces a G₁ cell cycle arrest of human breast cancer cells independent of estrogen receptor signaling. *J Biol Chem* 1998; 273: 3838-3847.
 - 30) Cover CM, Hsieh SJ, Cram EJ, Hong C, Riby JE, Bjeldanes LF, Firestone GL. Indole-3-carbinol and tamoxifen cooperate to arrest the cell cycle of MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer Res* 1999; 59: 1244-1251.
 - 31) Liu H, Wormke M, Safe SH, Bjeldanes LF. Indolo [3,2-*b*]carbazole: a dietary-derived factor that exhibits both antiestrogenic and estrogenic activity. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1758-1765.
 - 32) Chang YC, Riby J, Chang GH, Peng BC, Firestone G, Bjeldanes LF. Cytostatic and antiestrogenic effects of 2-(indol-3-ylmethyl)-3,3'-diindolylmethane, a major *in vivo* product of dietary indole-3-carbinol. *Biochem Pharmacol* 1999; 58: 825-834.
 - 33) Riby JE, Feng C, Chang YC, Schaldach CM, Firestone GL, Bjeldanes LF. The major cyclic trimeric product of indole-3-carbinol is a strong agonist of the estrogen receptor signaling pathway. *Biochemistry* 2000; 39: 910-918.
 - 34) LeBlanc GA, Stuart JD, Dunn SE, Baldwin WS. Effect of the plant compound indole-3-carbinol on hepatic cholesterol homeostasis. *Food Chem Toxicol* 1994; 32: 633-639.
 - 35) Dunn SE, LeBlanc GA. Hypocholesterolemic properties of plant indoles. Inhibition of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase activity and reduction of serum LDL/VLDL cholesterol levels by glucobrassicin derivatives. *Biochem Pharmacol* 1994; 47: 359-364.
 - 36) Henke BR, Adkison KK, Blanchard SG, Leesnitzer LM, Mook RA Jr., Plunket KD, Ray JA, Roberson C, Unwalla R, Willson TM. Synthesis and biological activity of a novel series of indole-derived PPAR agonists. *Bioorg Med Chem Lett* 1999; 9: 3329-3334.
 - 37) Dashwood RH, Arbogast DN, Fong AT, Pereira C, Hendricks JD, Bailey GS. Quantitative inter-relationships between aflatoxin B₁ carcinogen dose, indole-3-carbinol anti-carcinogen dose, target organ DNA adduction and final tumor response. *Carcinogenesis* 1989; 10: 175-181.
 - 38) Fong AT, Hendricks JD, Dashwood RH, Van Winkle S, Lee BC, Bailey GS. Modulation of diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis and O⁶-ethylguanine formation in rainbow trout by indole-3-carbinol, beta-naphthoflavone, and Aroclor 1254. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988; 96: 93-100.
 - 39) Tanaka T, Mori Y, Morishita Y, Hara A, Ohno T, Kojima T, Mori H. Inhibitory effect of sinigrin and indole-3-carbinol on diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis in male ACI/N rats. *Carcinogenesis* 1990; 11: 1403-1406.
 - 40) Fong AT, Swanson HI, Dashwood RH, Williams DE, Hendricks JD, Bailey GS. Mechanisms of anti-carcinogenesis by indole-3-carbinol. Studies of enzyme induction, electrophile-scavenging, and inhibition of aflatoxin B₁ activation. *Biochem Pharmacol* 1990; 39: 19-26.
 - 41) Takahashi N, Dashwood RH, Bjeldanes LF, Williams DE, Bailey GS. Mechanisms of indole-3-carbinol (I3C) anticarcinogenesis: inhibition of aflatoxin B₁-DNA adduction and mutagenesis by I3C acid condensation products. *Food Chem Toxicol* 1995; 33: 851-857.
 - 42) Bailey GS, Hendricks JD, Shelton DW, Nixon JE, Pawlowski NE. Enhancement of carcinogenesis by the natural anticarcinogen indole-3-carbinol. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78: 931-934.

- 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.
- 44) Kim DJ, Lee KK, Han BS, Ahn B, Bae JH, Jang JJ. Biphasic modifying effect of indole-3-carbinol on diethylnitrosamine-induced preneoplastic glutathione S-transferase placental form-positive liver cell foci in Sprague-Dawley rats. *Jpn J Cancer Res* 1994; 85: 578-583.
- 45) Oganessian A, Hendricks JD, Pereira CB, Ormer GA, Bailey GS, Williams DE. Potency of dietary indole-3-carbinol as a promoter of aflatoxin B₁-initiated hepatocarcinogenesis: results from a 9000 animal tumor study. *Carcinogenesis* 1999; 20: 453-458.
- 46) Kim DJ, Han BS, Ahn B, Hasegawa R, Shirai T, Ito N, Tsuda H. Enhancement by indole-3-carbinol of liver and thyroid gland neoplastic development in a rat medium-term multiorgan carcinogenesis model. *Carcinogenesis* 1997; 18: 377-381.
- 47) Harttig U, Loveland P, Spitsbergen J, Bailey GS. Dose- and time-dependent promotion, suppression or blocking of DMBA induced multi-target organ tumorigenesis by dietary indole-3-carbinol. *Proc Am Assoc Cancer Res* 41. San Francisco, USA, 2000; Abstract No. 4199, p661.
- 48) Oganessian A, Hendricks JD, Williams DE. Long term dietary indole-3-carbinol inhibits diethylnitrosamine-initiated hepatocarcinogenesis in the infant mouse model. *Cancer Lett* 1997; 118: 87-94.
- 49) Bresnick E, Birt DF, Wolterman K, Wheeler M, Markin RS. Reduction in mammary tumorigenesis in the rat by cabbage and cabbage residue. *Carcinogenesis* 1990; 11: 1159-1163.
- 50) Bradlow HL, Michnovicz J, Telang NT, Osborne MP. Effects of dietary indole-3-carbinol on estradiol metabolism and spontaneous mammary tumors in mice. *Carcinogenesis* 1991; 12: 1571-1574.
- 51) Grubbs CJ, Steele VE, Casebolt T, Juliana MM, Eto I, Whitaker LM, Dragnev KH, Kelloff GJ, Lubet RL. Chemoprevention of chemically-induced mammary carcinogenesis by indole-3-carbinol. *Anticancer Res* 1995; 15: 709-716.
- 52) He YH, Smale MH, Schut HA. Chemopreventive properties of indole-3-carbinol (I3C): inhibition of DNA adduct formation of the dietary carcinogen, 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-*b*]pyridine (PhIP), in female F344 rats. *J Cell Biochem Suppl* 1997; 27: 42-51.
- 53) Malejka-Giganti D, Niehans GA, Reichert MA, Bliss RL. Post-initiation treatment of rats with indole-3-carbinol or β -naphthoflavone does not suppress mammary gland carcinogenesis. *Proc Am Assoc Cancer Res* 41. San Francisco, USA, 2000; Abstract No. 4200, p 661.
- 54) Pence BC, Buddingh F, Yang SP. Multiple dietary factors in the enhancement of dimethylhydrazine carcinogenesis: main effect of indole-3-carbinol. *J Natl Cancer Inst* 1986; 77: 269-276.
- 55) Temple NJ, el Khatib SM. Cabbage and vitamin E: their effect on colon tumor formation in mice. *Cancer Lett* 1987; 35: 71-77.
- 56) Guo D, Schut HA, Davis CD, Snyderwine EG, Bailey GS, Dashwood RH. Protection by chlorophyllin and indole-3-carbinol against 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-*b*]pyridine (PhIP)-induced DNA adducts and colonic aberrant crypts in the F344 rat. *Carcinogenesis* 1995; 16: 2931-2937.
- 57) Xu M, Bailey AC, Hernaez JF, Taoka CR, Schut HA, Dashwood RH. Protection by green tea, black tea, and indole-3-carbinol against 2-amino-3-methylimidazo [4,5-*f*]quinoline-induced DNA adducts and colonic aberrant crypts in the F344 rat. *Carcinogenesis* 1996; 17: 1429-1434.
- 58) Wargovich MJ, Chen CD, Jimenez A, Steele VE, Velasco M, Stephens LC, Price R, Gray K, Kelloff GJ. Aberrant crypts as a biomarker for colon cancer: evaluation of potential chemopreventive agents in the rat. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 355-360.
- 59) Kojima T, Tanaka T, Mori H. Chemoprevention of spontaneous endometrial cancer in female Donryu rats by dietary indole-3-carbinol. *Cancer Res* 1994; 54: 1446-1449.
- 60) Jin L, Qi M, Chen DZ, Anderson A, Yang GY, Arbeit JM, Auburn KJ. Indole-3-carbinol prevents cervical cancer in human papilloma virus type 16 (HPV16) transgenic mice. *Cancer Res* 1999; 59: 3991-3997.
- 61) Tanaka T, Kojima T, Morishita Y, Mori H. Inhibitory effects of the natural products indole-3-carbinol and sinigrin during initiation and promotion phases of 4-nitroquinoline 1-oxide-induced rat tongue carcinogenesis. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83: 835-842.
- 62) Birt DF, Pelling JC, Pour PM, Tibbels MG, Schweickert L, Bresnick E. Enhanced pancreatic and skin tumorigenesis in cabbage-fed hamsters and mice. *Carcinogenesis* 1987; 8: 913-917.