

## 셀레늄(Selenium)의 암예방과 암전이 억제효과

한국과학기술원 생물과학과

정안식 · 윤상오 · 정우희 · 박종민

### Effect of Selenium on Chemoprevention and Metastasis

An-Sik Chung, Sang-Oh Yoon, Uhee Jung and Jong-Min Park

*Department of Biological Sciences, Korea Advanced Institute of Science and Technology,  
Daejeon 305-701, Korea*

Selenium (Se), an essential trace element for animals, has been proven to maintain good health and shown to prevent several diseases. White muscle disease and muscular dystrophy have been identified by Se deficient syndrome since 1950. This can be explained by antioxidant characters of selenium as glutathione peroxidase, thioredoxin reductase, phospholipid hydroperoxidase and other selenoproteins such as selenoprotein W and P. Selenium is also needed for the proper functioning of the immune system, and appears to be a key nutrient in counteracting the development of virulence and inhibiting HIV progression to AIDS. An elevated selenium intake may be associated with reduced risk. Se supplementation has been dramatically reduced cancer incidence, such as prostate, colon, lung and pancreatic cancers in human. It has been known that the inhibition of cancer cell proliferation induce cell cycle arrest and apoptosis. We demonstrated that treatment with selenomethylselenocysteine induced apoptosis in HL-60 cells *via* increased reactive oxygen species. Apoptosis was detected by sequential events, mitochondrial membrane potential, cytochrome C release, and caspase activation. Treatment with lower selenite (1~3 $\mu$ M) in HT1080 cells inhibited tumor cell invasion by abolishing the activation of matrix metalloproteinase-2 and -9 and urokinase type plasminogen activation and reduced expression their mRNA, which were related to reduce activation of transcriptional factor such as AP-1 and NF-kB. These results suggest that moderate concentration of Se induces apoptosis, and lower concentration is effective to inhibit tumor invasion and further possible metastasis.

**Key Words:** Selenium (Se), HL-60 cells, Apoptosis

## 본 론

셀레늄(selenium)은 생체 필수 미량 원소로서, 다양한 생명체에 널리 존재하고 있다. 1950년대까지는 단순히 유해한 물질로 알려져 있었으나, 셀레늄이 동물과 인간의 여러 질병을 막을 수 있다는 사실이 알려지면서, 셀레늄에 대한 많은 연구가 다양한 질병을 막기 위해 진행되고 있다.

셀레늄은 21번째 아미노산인 셀레노시스테인(selenocysteine)으로서, selenoprotein의 구성 성분이며 중요한 효소 작용을 한다. 이들 관련 효소는 일반적으로 활성부위에 셀레노시스테인을 가져 셀레늄 의존적으로 작용한다. 산화환원반응의 중심으로서 셀레늄의 기능은, 대표적인 셀레노효소인 thioredoxin reductase가 DNA합성에서 nucleotide를 환원하는 것과 같이, 세포내부의 산화환원상태를 조절하는데 도움을 준다. 이 산화환원 기능의 가장 잘 알려진 예는, 셀레늄 의존적인 glutathione peroxidases에 의한 과산화수소나 phospholipid hydroperoxides 등을 무해한 물과 알코올로 환원시키는 것이다. 이 기능은 세포막을 보존하거나, prostacyclin 생산을 유지하고, 암이나 동맥경화증과 같은 병의 원인이 되는 lipid나 lipidproteins이나 DNA와 같은 생체분자 물질의 산화적 손상의 전파를 막는데 도움을 준다. 지금까지 총 35종류의 selenoproteins이 확인되어 졌으며, 이들의 많은 기능은 아직 밝혀지지 않았다. Table 1은 기능이 알려진 selenoprotein과 그 기능을 기술하고 있다. 셀레늄은 특히 면역반응과 암 예방을 비롯한 여러 질병에 관련되어 중요한 건강 효과를 가지고 있지만, 이 기능들이 오직 이들 효소들의 작용에 의한 것은 아니다.<sup>2)</sup>

셀레늄은 필수영양소로서 건강을 유지하는데 근본적으로 중요하다. 수 십년 동안 셀레늄은 비타민 E와 함께 근육무력증(muscular dystrophy)과 혈관이상(vascular retardation)을 향상할 수 있는 요소로서 알려져 왔다.

초기연구에서는 셀레늄이 정자생산에 중요하여 생식능력과 깊은 관련을 가진다고 밝혀졌다. 셀레늄은 testosterone 합성과 spermatozoa의 정상적인 형성과 발달에 필수적인 요소이다. 셀레늄의 혈중

농도와 남성의 spermatozoa 형성은 비례한다고 보고되고 있다. 셀레늄이 결핍된 식이제한된 동물은 sperm midpiece에 구조적 이상을 보이면서 수정률이 감소하는 결과를 보였다. 이러한 결과는 glutathione peroxidase (GPx4)가 산화적 손상으로부터 sperm cell을 보호하는 것으로 믿어지고 있는 때문이다. 즉 GPx4가 sperm cell의 피막물질의 50%를 차지하며, 이 피막물질의 올바른 형성이 아마도 sperm 형성의 안정성과 운동성을 위해 필요한 구조적 안정성을 주는 것으로 생각되고 있다.<sup>3)</sup>

셀레늄의 항산화 작용은 glutathione peroxidase를 필수로 여러 셀레늄 단백질에서 발단이 된다.<sup>4)</sup> 셀레늄은 항산화제와 항염증제로 작용하는데, 대표적인 selenoprotein인 GPx를 비롯하여 항산화제의 역할로서의 셀레늄은 과산화수소와 phospholipid hydroperoxides 등을 환원시킬 수 있어 활성산소의 전파를 막을 수 있으며, prostaglandins과 leukotrienes 등의 생성을 제거할 수 있도록 cyclooxygenase와 lipoxygenase의 경로에서 hydroperoxide 매개체를 환원할 수 있다. 증가된 산화적 스트레스와 염증상태는 셀레늄의 수준에 의해서 크게 영향을 받으며, 이는 류마티스 관절염, 췌장염, 천식 등의 원인이 될 수 있다.<sup>5)</sup>

셀레늄은 면역기능을 유지시키는데 중요한 역할을 한다. 셀레늄이 충분히 공급된 사람에게서도 셀레늄의 섭취는 활성화된 T cells의 증가를 포함하여 면역강화 효과를 준다. 매일 200 $\mu$ g의 셀레늄을 섭취한 실험자의 lymphocytes는 antigen stimulation에 대한 반응이 증가하였고 암세포를 파괴하거나 cytotoxic한 lymphocytes로 발전하는데 더 뛰어났으며, natural-killer-cell의 활성 역시 증가했다.<sup>6)</sup> 이 결과는 셀레늄이 활성화된 lymphocytes와 natural-killer cells의 세포 표면에 있는 growth-regulatory cytokine interleukin-2에 대한 수용체의 발현을 증가시키고, 따라서 interleukin-2의 결합을 용이하게 하여, cytotoxic한 T cell의 분화가 더 활성화되는 것으로 생각되고 있다. 셀레늄을 충분히 섭취하는 하는 사람들(120~134 $\mu$ g/L)역시 매일 200 $\mu$ g의 셀레늄을 섭취함에 따라 현저한 면역강화효과가 나타났고, 이러한 효과는 암 환자를 대상으로 진행된 암 치료 연구에서도 그 효과를 나타내었다.<sup>6)</sup> 면역계에 관계된 세포들은 중요한 기능을 위하여

**Table 1.** Known selenoproteins that carry out nutritional functions of selenium

Selenoprotein	Function
Glutathione peroxidases (GPx1, GPx2, GPx3, GPx4)	Antioxidant enzymes: remove hydrogen peroxide, and lipid and phospholipid hydroperoxides (therby maintaining membrane integrity. modulating eicosanoid synthesis, modifying inflammation and likelihood of propagation of further oxidative damage to biomolecules such as lipid, lipoproteins, and DNA.
(Sperm) mitochondrial capsule selenoprotein	Form of glutathione peroxidase(GPx4): shields developing sperm cells from oxidized structural protein required for stability/motility of mature sperm.
Iodothyronine deiodinases (three isoforms)	Production and regulation of level of active thyroid hormone, T3. from thyroxine
Thioredoxin reductases (probably three isoforms)	Reduction of nucleotides in DNA synthesis: regeneration of antioxidant systems, maintenance of intracellular redox state. critical for cell viability and proliferation: regulation of gene expression by redox control of binding of transcription factors to DNA
Selenophosphate synthetase, SPS2	Required for biocynthesis of selenophosphate, the precursor of selenocysteine, and therefore for selenoprotein synthesis.
Selenoprotein P	Found in plasma and associated with endothelial cells. Appears to protect endothelial peroxynitrite.
Selenoprotein W	Needed for muscle function.
Prostate epithelial selenoprotein (15 kDa)	Found in epithelial cells of ventral prostate. Seems to have redox function (resembles GPx4), perhaps protecting secretory cells against development of carcinoma.
DNA bound spermatid selenoprotein (34 kDa)	Glutathione peroxidase-like activity. Found in stomach and in nuclei of spermatozoa. may protect developing sperm.
18 kDa Selenoprotein	Important selenoprotein, found in kidney and largy number of other tissues. Preserved in selenium deficiency.

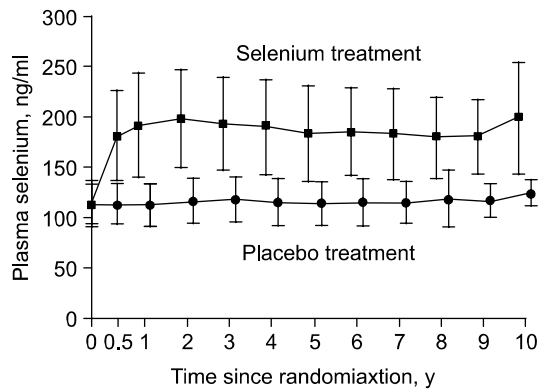
셀레늄을 필요로 한다. 활성화된 T cell은 selenophosphate synthetase 활성을 증가시켜서, 직접적으로 selenocysteine의 합성을 촉진한다. 즉 활성화된 T cell의 기능에 selenoprotein의 중요성을 보여 주고 면역 반응의 제어에도 영향을 미친다. 이론적으로 여러 T-cell-associated genes들은 selenoprotein을 만들 수 있는데, 이는 면역계에서 셀레늄의 역할이 이전에 기대된 것 보다 더 다양함을 암시한다.<sup>7)</sup>

또한 셀레늄은 바이러스성 질병에도 상당히 효과가 있다. 셀레늄은 HIV 환자에게 중요한 영양소인데, 시험관내 실험에서 셀레늄은 HIV의 복제에 가능성 있는 반응 억제제로서 알려져 있다.<sup>8)</sup> HIV의 진행은 CD4 helper T cell의 감소에 의한 것으로 생각되어 지는데, 이전에 발표된 여러 논

문에서 HIV-1 감염환자에서 CD4 T cell의 감소와 함께 혈중 셀레늄의 농도가 감소함을 관찰하였다고 한다.<sup>9)</sup> 실제로 혈중 셀레늄의 농도는 HIV 감염과정의 정확한 지표가 된다. 실제 Baum의 실험에 의하면, 적절한 셀레늄을 섭취한 사람에 비해 HIV 환자는 20배 이상 더 사망률이 높으며, 혈중 셀레늄 농도가 부족한 사람은 낮은 helper-T-cell의 수를 가진 사람에 비해 더 사망률이 높다. HIV 감염된 어린이에서, 낮은 혈중 셀레늄은 사망률과 밀접한 관련이 있을 뿐만 아니라, 셀레늄은 간암의 진행에 있어, hepatitis virus (B or C)에 감염된 환자에게서 보호효과를 나타낸다.<sup>10)</sup>

암의 발생과 성장을 억제하는 역학적 연구와 전임상(preclinical) 연구 등이 높은 양의 셀레늄이 더 유익하다는 것이 증명되고 있다. 근래에 미국

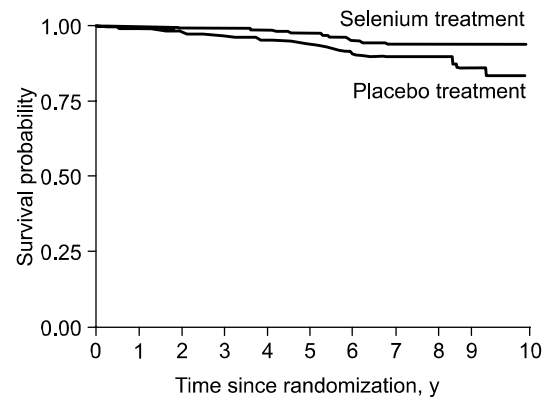
에서 Clark 등의 연구결과<sup>1)</sup> 획기적인 가능성을 보여준다, 이 실험은 셀레늄의 섭취가 암발생을 줄일 수 있다는 가설을 테스트하기 위한 계획된 최초의 double-blind, placebo-controlled된 실험으로 매일 200 ug의 셀레늄을 먹은 사람들은 암 사망률이 50% 이상 더 낮아지고, 암 발생률은 37% 더 낮아졌으며, 전립선암의 발생률은 63%, 대장암의 발생률은 58%, 폐암의 발생률은 46% 더 낮아졌



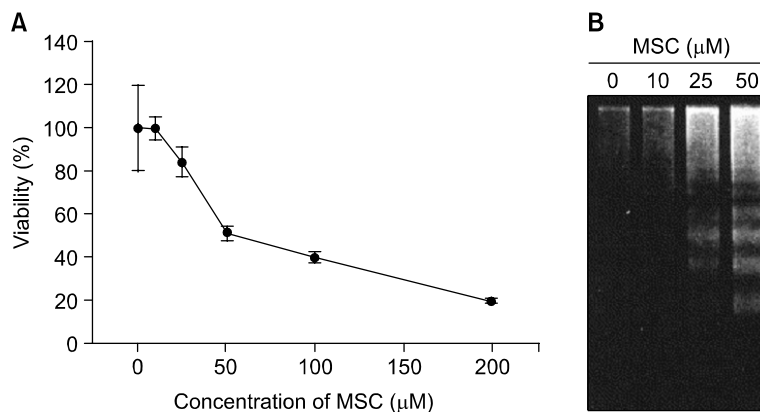
**Fig. 1.** Plasma selenium concentrations among patients receiving selenium (squares) and those receiving placebo (circle). Values are means and error bars indicate  $\pm 1SD$ . The placebo-treatment lines are offset to allow for examination of overlapping areas.

다. 즉, 200 $\mu$ g의 셀레늄을 4년 반 동안 섭취한 결과, 암과 관련된 사망률 및 발생률이 40%가 감소하였다.

또한 전립선암의 발생과 셀레늄의 섭취에 대한 관계를 밝히는 실험이 Harvard-based Health Professionals' Cohort Study로부터 34,000명의 남성을 대상으로 행해졌는데, 셀레늄의 섭취가 더 낮은 사람은 전립선암의 발생률이 3배 이상 높은 것으로 나타났다.<sup>11)</sup> 간세포암(HCC, hepatocellular carcinoma)를 대상으로 행해진 또 다른 일련의 실험에 의하면, 중국의 한 지역에 약 15% 이상의 성인이



**Fig. 2.** Kaplan-Meier curve of total cancer mortality.



**Fig. 3.** Dose-dependent induction of cell death and DNA fragmentation. (A) Cells were treated various concentration of MSC for 24 h and cell viability was assayed with WST-1 reagent. Results represent the mean  $\pm$  SE (n=3). (B)  $2.5 \times 10^6$  cells were treated with 10, 25, 50  $\mu$ M of MSC for 24 h. Fragmented DNA was isolated as described in Materials and Methods and electrophoresis was performed in a 1.8% agarose gel.

**Table 2.** Cancer incidence by treatment group

Cancer Sites, No.	Selenium	Placebo	RR (95% CI) <sup>1)</sup>	P Value	HR (95%CI) <sup>2)</sup>	P Value
Lungz <sup>3)</sup>	17	31	0.54 (0.30~0.98)	.04	0.58 (0.31~1.01)	.05
Prostate <sup>3)</sup>	13	35	0.37 (0.18~0.71)	.002	0.35 (0.18~0.65)	.001
Colorectal <sup>3)</sup>	8	19	0.42 (0.18~0.95)	.03	0.39 (0.17~0.90)	.03
Head and neck	6	8	0.74 (0.21~2.43)	.58	0.77 (0.27~2.24)	.64
Bladder	8	6	1.32 (0.40~4.61)	.62	1.27 (0.44~3.67)	.66
Esophageal	2	6	0.33 (0.03~1.84)	.15	0.30 (0.06~1.49)	.14
Breast	9	3	2.88 (0.72~16.5)	.09	2.95 (0.80~10.9)	.11
Other	5	9	0.55 (0.14~1.82)	.27	0.54 (0.18~1.62)	.27
specific carcinomas						
Total carcinomas <sup>3,4)</sup>	59	104	0.55 (0.40~0.77)	<.001	0.54 (0.39~0.75)	<.001
Melanomas	8	8	0.97 (0.32~2.96)	.91	0.92 (0.34~2.45)	.87
Leukemia/lymphomas	8	5	1.58 (0.46~6.14)	.41	1.50 (0.49~4.60)	.48
Other	3	3	0.99 (0.13~7.37)	.98	0.99 (0.20~4.94)	.99
specific noncarcinomas						
Total noncarcinomas	19	16	1.17 (0.57~2.44)	.65	1.16 (0.60~2.27)	.65
Total cancer <sup>3,4)</sup>	77	119	0.63 (0.47~0.85)	.001	0.61 (0.46~0.82)	<.001

<sup>1)</sup>RR indicates relative risk; and CI, confidence interval. *P* values derived from log rank tests  
<sup>2)</sup>HR indicates hazard ratio. *P* values derived from the Cox proportional hazard model adjusted for age, sex, and smoking status at randomization  
<sup>3)</sup>These cancer sites were secondary and points  
<sup>4)</sup>Total carcinomas and total cancer columns do not sum because multiple cancers were counted only once

**Table 3.** Total and cause-specific mortality by treatment group

Cause, No.	Selenium	Placebo	RR (95% CI) <sup>1)</sup>	P Value	HR (95%CI) <sup>2)</sup>	P Value
Total cancer <sup>3)</sup>	29	57	0.50 (0.31~0.80)	.002	0.48 (0.31~0.76)	.001
Lung cancer	12	25	0.47 (0.22~0.98)	.03	0.47 (0.23~0.93)	.03
Other carcinoma	15	25	0.59 (0.29~1.17)	.10	0.56 (0.30~1.07)	.08
Noncarcinoma	2	7	0.28 (0.03~1.48)	.09	0.26 (0.05~1.27)	.10
Cardiovascular and cerebrovascular disease	47	46	1.00 (0.66~1.55)	.96	0.96 (0.64~1.44)	.83
All other causes <sup>4)</sup>	32	26	1.22 (0.70~2.21)	.47	1.16 (0.69~1.95)	.57
Respiratory disease	14	11	1.26 (0.53~3.06)	.57	1.26 (0.57~2.77)	.57
All cause <sup>3)</sup>	108	129	0.83 (0.63~1.08)	.14	0.79 (0.61~1.02)	.07

<sup>1)</sup>RR indicates relative risk; and CI, confidence interval. *P* values derived from the log rank test  
<sup>2)</sup>HR indicates hazard ratio. *P* values derived from the Cox proportional hazard model adjusted for age, sex, and smoking status at randomization  
<sup>3)</sup>These mortality causes are secondary end points  
<sup>4)</sup>Respiratory disease is the only cause of death that contributed more than 5 deaths to either group

hepatitis B surface antigen을 가지고 있어 HCC의 발생률이 다른 지역보다 200배 더 높다고 한다. 이 연구에서 hepatitis B surface antigen을 가진 약 200명의 사람들에게 매일 200µg의 셀레늄을 4년

간 섭취시켰더니 HCC의 발생은 발견되지 않았고, 대조군에서는 7명의 HCC환자가 발생하였다고 한다.<sup>12)</sup> 셀레늄이 전립샘암, 대장암, 폐암, 간암, 유방암,

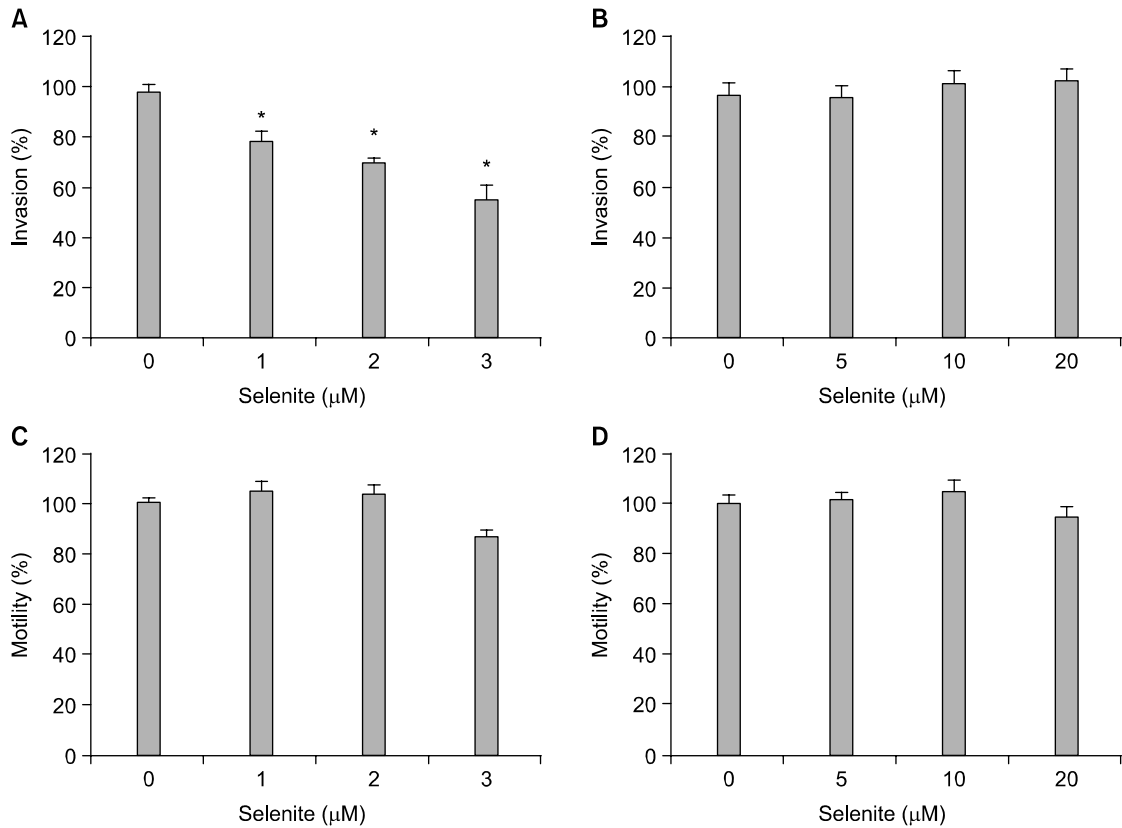


Fig. 4. Effects of selenite on in vitro invasion and mortality of HT1080 cells.

체장암 등에 효과가 있는 것은 어떤 특정조직이 아니라 생리적인 역할을 통하여 암을 예방하는 것으로 본다. 발암 물질의 대사뿐 아니라 암세포의 증식을 억제하는 것이 암을 억제하는 중요한 효과에서 온다고 한다. 여러 형태의 셀레늄이 암세포 성장을 억제하는데, 이는 셀레늄 물질이 대사되어 DNA 가닥을 끊고, 세포사멸을 유도하는 것과 관련이 있다. 유도된 세포사멸(apoptosis)은 세포주기 조절 인자와 DNA 손상 유전자의 변화로서 세포주기를 억제하여 세포증식을 막는다. 세포사멸은 caspase 효소들의 활성화에 의해 일어나며, 활성산소가 매개체가 되어 이런 작용을 유도한다고 본다.

최근 본 연구진은 암 예방에 효과적으로 알려진 Se-methylselenocysteine (MSC)이 HL-60 세포의 사멸을 유도하고, 이때 활성산소종이 매우 중요한 역할을 한다고 밝혔다.<sup>13)</sup> 세포에서 MSC의 흡수는

매우 빠르게 일어났으며 1시간 안에 최고조에 이르렀다. MSC를 처리한 결과 농도 의존적으로 세포의 활성의 감소가 일어났으며 이는 DNA 절단의 증가와 일치했다. Flow cytometer를 사용한 결과를 보면 MSC는 세포사멸을 나타내는 sub-G1의 증가를 보였다. 50μM의 MSC는 24시간 되는 때에 약 48%의 세포사멸을 보였다. MSC는 미토콘드리아로부터 cytochrome c의 방출을 유도했고 caspase-3와 caspase-9을 활성화시켰다. MSC는 활성산소를 농도와 시간 의존적으로 증가시켰다. 한편 N-acetylcysteine, glutathione, deferoxamine은 MSC에 의해 유도된 세포사멸, DNA 절단, 활성산소종의 증가를 억제하였다.

이에 더해서 낮은 농도의 셀레나이트(3μM 이하)는 암세포의 침윤을 억제하였으며, 또한 HT1080 세포의 아교기질로의 점착을 억제하였다.<sup>14)</sup> 더욱이 셀레나이트는 기질의 분해에 관여하는 matrix

metalloproteinase-2, -9, urokinase type plasminogen activator의 발현을 억제했으며, 한편 tissue inhibitor of metalloproteinase-1의 발현은 증가시켰다. 이러한 셀레나이트의 효과는 NF-kB와 AP-1을 억제한 결과로 보여진다.

이러한 결과들은 셀레늄 화합물이 높은 농도에 서는 암 예방에 효과적이고, 낮은 농도에서도 암 침윤에 효과적이라는 것을 보여준다. 암 전이에 있어서 중요한 단백질 효소인 MMPs와 urokinase 등의 억제와 암 침윤을 막아주는 것은 암의 전이를 억제할 수 있는 가능성을 보여준다.

### 앞으로의 전망

셀레늄의 암 예방에 대한 연구는, 미국에서 직접 사람을 대상으로 활발하게 연구하여, 전립샘암, 대장암, 폐암, 유방암 등 미국의 암연구소(NCI)를 비롯하여 여러 곳에서 연구하고 있으며, 영국, 독일 등도 활발히 연구를 하고 있다. 호주와 뉴질랜드의 어떤 지역은 토양에 셀레늄량이 적어 양에 있어서 white muscle내지 muscular dystrophy (근육무력증) 등이 있어 가축에 셀레늄 물질을 보충함으로써 암 예방에 대한 연구를 진행하고 있다. 중국에선 Keshan diseases란 병으로 셀레늄이 부족한 토양에서 사람의 심장 박동이 잘 되지 않아서 문제가 되었는데 셀레늄을 첨가하면 회복이 되어 셀레늄에 대한 연구를 많이 하고 있으며 최근에는 셀레늄이 간염을 일으키는 간염 바이러스를 억제하는 것이 밝혀져 간암과 관련된 셀레늄 연구가 다수 진행되고 있다. 암 예방이나 치료에는 지금까지 권장되어온 영양요소로서 셀레늄 양보다 네 배나 그 이상이 된다. 우리나라도 토양을 기준하여 보면 셀레늄이 약간 결핍된 지역으로 볼 수 있으며 암예방 차원에서 보면 상당히 많은 양을 보충하여 주어야 할 것으로 본다. 따라서 우리나라는 셀레늄과 암예방에 대한 연구가 아직 별로 없으나 앞으로 많은 연구 특히, 역학적 연구와 동시에 임상적 연구가 활발히 이루어지는 것이 바람직하고 장래성이 있는 연구가 될 것이다. 셀레늄을 첨가한 배지에서 자란 효모를 추출하여 암을 예방하는 연구를 하고 있는데 거기에는 80% 이상이 Se-methionine이다. 그 외에

도 여러 유기 셀레늄 화합물을 사용하고 있으나 특히 Se-methylselenocysteine은 마늘에 많이 들어 있는 자연적인 셀레늄 화합물로서 암예방 연구에 기대가 되는 물질이다.

### 요 약

셀레늄(selenium)은 필수영양소로서 건강을 유지하는데 근본적으로 중요하다. 수 십년 동안 셀레늄은 비타민 E와 함께 근육무력증(muscular dystrophy)과 혈관이상(vascular retardation)을 향상할 수 있는 요소로서 알려져 왔다. 초기연구에서는 셀레늄이 정자생산에 중요하여 생식능력과 깊은 관련을 가진다고 밝혀졌다. 셀레늄의 항산화 작용은 glutathione peroxidase를 필수로 여러 셀레늄 단백질에서 발단이 된다. 셀레늄은 면역기능을 유지 시키는데 중요하고, 바이러스성 질병에 상당히 효과가 있다. 암 발생과 성장을 억제하는 역학적 연구와 전임상(preclinical)연구 등이 높은 양의 셀레늄이 더 유익하다는 것을 입증하여 준다. 근래의 연구결과는 획기적이며, 200 $\mu$ g의 셀레늄을 4년 반 동안 섭취한 결과, 암과 관련된 사망률이 40% 감소하였다. 셀레늄이 유방암, 전립샘암, 대장암, 간암, 췌장암 등에 효과가 있는 것은 어떤 특정조직이 아니라 생리적인 역할을 통하여 암을 예방하는 것으로 본다. 발암 물질의 대사뿐 아니라 암세포의 증식을 억제하는 것이 암을 억제하는 중요한 효과에서 온다고 한다. 여러 형태의 셀레늄이 암세포 성장을 억제하는데, 이는 셀레늄 물질이 대사되어 DNA 가닥을 끊고, 세포사멸(apoptosis)을 유도하는 것과 관련이 있다. 유도된 세포사멸은 세포주기 조절 인자와 DNA 손상 유전자의 변화로서 세포주기를 억제하여 세포증식을 막는다. 세포사멸은 caspase 효소들의 활성화에 의해 일어나며, 활성산소가 매개체가 되어 이런 작용을 유도한다고 본다.

최근 본 연구진은 암 예방에 효과적으로 알려진 Se-methylselenocysteine (MSC)이 HL-60 세포의 사멸을 유도하고, 이때 활성산소종이 매우 중요한 역할을 한다고 밝혔다. 세포에서 MSC의 흡수는 매우 빠르게 일어났으며 1시간 안에 최고조에 이르렀다. MSC를 처리한 결과 농도 의존적으로 세

포의 활성의 감소가 일어났으며 이는 DNA 절단의 증가와 일치했다. Flow cytometer를 사용한 결과를 보면 MSC는 세포사멸을 나타내는 sub-G1의 증가를 보였다. 50 $\mu$ M의 MSC는 24시간 되는 때에 약 50%의 세포사멸을 보였다. MSC는 미토콘드리아로부터 cytochrome c의 방출을 유도했고 caspase-3와 caspase-9을 활성화시켰다. MSC는 활성산소를 농도와 시간 의존적으로 증가시켰다. 한편 N-acetylcysteine, glutathione, deferoxamine은 MSC에 의해 유도된 세포사멸, DNA 절단, 활성산소종의 증가를 억제하였다. 이에 더해서 낮은 농도의 셀레나이트(3 $\mu$ M 이하)는 암세포의 침윤을 억제하였으며, 또한 HT1080 세포의 콜라겐 기질로의 접착을 억제하였다. 더욱이 셀레나이트는 기질의 분해에 관여하는 matrix metalloproteinase-2, -9, urokinase type plasminogen activator의 발현을 억제했으며, 한편 tissue inhibitor of metalloproteinase-1의 발현은 증가시켰다. 이러한 셀레나이트의 효과는 NF-kB와 AP-1을 억제한 결과로 보여진다. 이러한 결과들은 셀레늄 화합물이 높은 농도에서는 암예방에 효과적이고, 낮은 농도에서도 암 침윤에 효과적이라는 것을 보여준다.

## 참 고 문 헌

- 1) Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, Davis LS, Glover RA, Graham GF, Gross EG, Krongrad A, Leshner JL Jr, Park HK, Sanders BB Jr, Smith CL, Taylor JR. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA* 1996; 276: 1957-1963.
- 2) Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000; 356: 233-41.
- 3) Ursini F, Heim S, Kiess M, Maiorino M, Roveri A, Wissing J, Flohe L. Dual function of the selenoprotein PHGPx during sperm maturation. *Science* 1999; 285: 1393-1396.
- 4) Holben DH, Smith AM. The diverse role of selenium within selenoproteins: a review. *J Am Diet Assoc* 1999; 99: 836-843.
- 5) Spallholz JE, Boylan LM, Larsen HS. Advances in understanding selenium's role in the immune system. *Ann NY Acad Sci* 1990; 587: 123-139.
- 6) Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Wishe HI, Cohen MW, Stotzky G. Supplementation with selenium and human immune cell functions. *Biol Trace Elem Res* 1994; 41: 115-127.
- 7) Guimaraes MJ, Peterson D, Vicari V, Cocks BG, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, Ferrick DA, Kastelein RA, Bazan JF, Zlotnik A. Identification of a novel *SeID* homolog from eukaryotes, bacteria, and archaea: is there an autoregulatory mechanism in selenocysteine metabolism? *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 15086-15091.
- 8) Sappey C, Legrand-Poels S, Best-Belpomme M, Favier A, Rentier B, Piette J. Stimulation of glutathione peroxidase activity decreases HIV type 1 activation after oxidative stress. *AIDS Res Hum Retrovir* 1994; 10: 1451-1461.
- 9) Look MP, Rockstroh JK, Rao GS, Kreuzer KA, Spengler U, Sauerbruch T. Serum selenium versus lymphocyte subsets and markers of disease progression and inflammatory response in human immunodeficiency virus-infection. *Biol Trace Elem Res* 1997; 56: 31-41.
- 10) Campa A, Shor-Posner G, Indacochea F, Zhang G, Lai H, Asthana D, Scott GB, Baum MK. Mortality risk in selenium-deficient HIV-positive children. *J Acquir Immun Defic Synd Human Retrobiol* 1999; 20: 508-513.
- 11) Yoshizawa K, Willet WC, Morris SJ, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rimm EB, Giovannucci E. Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1219-1224.
- 12) Yu SY, Zhu YJ, Li WG. Protective role of selenium against hepatitis B virus and primary liver cancer in Qidong. *Biol Trace Elem Res* 1997; 56: 117-124.
- 13) Jung U, Zheng X, Yoon SO, Chung AS. Selenomethylselenocysteine induces apoptosis mediated by reactive oxygen species in HL-60 cells. *Free Radic Biol Med* 2001; 31: 479-489.
- 14) Yoon SO, Kim MM, Chung AS. Inhibitory effect of selenite on invasion of HT1080 tumor cells. *J Biol Chem* 2001; 276: 20085-20092.