

## 유기황화합물과 마늘추출물에 의한 화학적 암예방효과

이화여자대학교 의과대학 생화학교실

홍 영 숙

### Chemoprevention by Organosulfur Compounds (from Garlic, *Allium Sativum*) and Garlic Extracts

Young Sook Hong

Department of Biochemistry, College of Medicine, Ewha Womans  
University, Seoul 158-710, Korea

Although garlic has been used for its medicinal properties for thousands of years, investigations into its mode of action are relatively recent. Overall, several investigations indicate that garlic and its organic allyl sulfur components inhibit the cancer process. Furthermore, these studies reveal that the benefits of garlic are not limited to a specific species, a particular tissue, or a specific carcinogen. Finally, odor is not a prerequisite for the protection provided by garlic against the initiation of chemical carcinogenesis. Although the water-soluble compound S-allyl cysteine is effective in reducing the risk of chemically induced tumors in experimental animals, it has no effect on established tumors. However, oil-soluble compounds such as diallyl disulfide are effective in reducing the proliferation of neoplasms. Although the evidence supports the benefits of garlic, additional evidence is needed to determine the quantity needed by humans to minimize cancer risk.

**Key Words:** Garlic, Organosulfur compounds, Cytochrome P450 (CYP), Glutathione-S-Transferase (GST), Carcinogenesis, Chemoprevention

#### 역사적 배경(Background history)

의약품과 조미료로써 마늘의 사용은 기록된 역사보다 앞선다. 슈메르 사람들에 의해 기록된 가장 오래된 문헌은 B.C. 2600~2100년경이다. 이런 기록에 의하면 마늘은 이미 재배되고 있었으므로

마늘의 사용은 이 시기보다 훨씬 앞서 있었다. 마늘은 중앙아시아가 원산지라고 생각되며, 인도나 중국에서 전해 내려오는 이야기 속에 자주 등장한다. Garlic이라는 이름이 어디에서 온 것인지는 정확히 아무도 모르나 추측하건데 Anglo-Saxon의 "gar"는 창처럼 생긴 잎을 말하고 "lic"은 부추를 뜻한다. 식물학적으로 *Allium Sativum*은 양파, 산

파, 서양파와 같이 백합과에 속한다.

로마의 박물학자 Pliny는 그의 *Historia Naturalis*에서 마늘이 위장질환, 개나 뱀에 물렸을 때, 전갈에 찔렸을 때, 천식, 광기, 경련, 중양, 소모성 질환에 어떻게 사용할 수 있는지를 설명해 놓았다. A.D. 1년에 로마의 내과의사인 Dioscorides는 구충제로 마늘을 사용할 것을 추천하였고 근대의 학의 아버지인 히포크라테스는 마늘을 완하제와 이뇨제로, 그리고 Aristophanes와 Galen은 자궁암 치료에 사용했다고 기록되어 있다.

우리나라 문헌상의 기록을 살펴보면 마늘이란 이름은 몽고어 “manggir”에서→마닐→마날→마늘로 어형의 변천과정을 밟았다. 일연스님의 <삼국유사>에서 “꿈이 마늘과 쑥을 먹고 여자가 되었다”는 고조선의 건국신화에서 소개되었듯이 마늘을 이미 아득한 고대부터 우리 조상들은 인간의 질병을 치유하는 효능과 동물을 인간화(人間化)하는 믿음으로 인해 신성시하여 왔다. 허준의 동의보감(東醫寶鑑)에서는 마늘은 성(性)이 온(溫)하고 미(味)가 신(辛)하여 부스럼과 풍습(風濕)을 없애고 냉(冷)과 풍(風)을 쫓아내며 비장을 튼실하게 하고 위장을 덥게 한다. 뱀과 해충에 물린 데를 치료하고 곱란을 멈춘다. 염증과 창증을 낮게 하는데 마늘은 가능하면 익혀 먹으라. 익히면 매운 맛이 사라지고 보양이 된다고 기록하고 있다. 우리조상들은 양념, 강정, 강장식품, 살충 및 살균제로 전래되어온 마늘을 바구미를 구충하기 위해 쌀독에 넣어두거나, 사람이 많고 음식이 상하기 쉬운 상갓집에 문상 갈 때 몸에 지니고 갔으며, 혈행 개선 목적으로 베개 속에 마늘 3~4쪽을 넣고 잤으며, 신경통 치료를 위해 목욕물에 마늘을 넣어 목욕을 하기도 하였다.

### Allium Chemistry

마늘은 역사를 통하여 귀중한 것으로 여겨졌지만 그 작용을 이해하기 위한 연구는 비교적 최근의 일이다. 1844년 독일의 화학자인 Wertheim가 최초로 화학적 연구를 하였다.<sup>1)</sup> 그는 증기 증류법으로 마늘에서 자극성 냄새의 기름을 얻었다. 그는 기름 속에 있는 hydrocarbon에 allyl이라는 이름을 제안하였고 이 용어는 아직도 오늘의 CH<sub>2</sub>=

CHCH<sub>2</sub>기를 설명하는 데 사용하고 있다.

1944년 Cavallito와 Bailey는 마늘 화학에 대하여 처음으로 결정적인 연구를 하였다.<sup>2)</sup> Fig. 1과 같이 다른 추출방법을 사용하여 마늘 기름의 주요 성분인 diallyl disulfide를 분리하였다. 이들은 ethyl alcohol 추출물이 가장 향균 성질을 가진다고 하였다. 그리고 4년 후 Stoll과 Seebach에 의하여 전구물질인 alliin, cysteine sulfoxide, 그리고 alliinase 효소가 분리되었다.<sup>3)</sup> 또한 1996년에 Lawson에 의하여 여러 종류의 다른 cysteine sulfoxide와 thiosulfinate들이 분리되었다.<sup>4)</sup> Allicin 그 자체는 매우 불안정해서 빠르게 분해된다.<sup>5)</sup> Block는 allicin S-methyl methane thiosulfinate 유사체를 사용해서 분해과정을 밝혔다(Fig. 2).<sup>6)</sup> 마늘에서 여러 분해과정을 거쳐 다른 종류의 화합물들이 얻어졌고, 추출물이 존재하는 환경에 따라서 즉, ajoene과 vinyl dithiols이 분리되었다.

### 마늘에서 유기황화합물의 제조 (Sulfur Compounds in Garlic Preparations)

마늘 속에 있는 하나 또는 여러 개의 allyl sulfur 화합물이 항암 성질을 갖는다는 증거가 계속해서 축적되어 왔다.<sup>7~14)</sup> 많은 화합물들이 마늘을 분쇄하는 과정 그리고 다른 가공과정 동안에 생긴다. Table 1은 가공과정에 생기는 황(sulfur)화합물의 목록이다. 마늘의 가공과정 동안에 생기는 유기황화합물(organosulfur compounds)들의 양과 형태는 확실히 다양하다. 마늘에서 추출된 모든

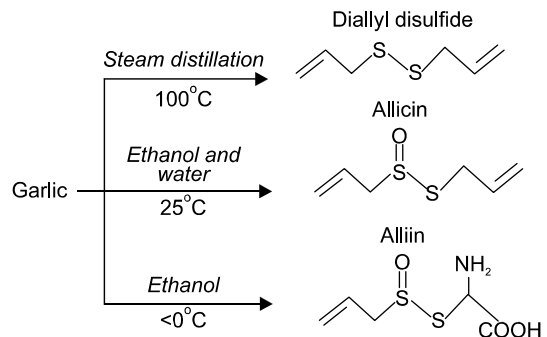


Fig. 1. Sulfur compounds extracted from garlic under various conditions.

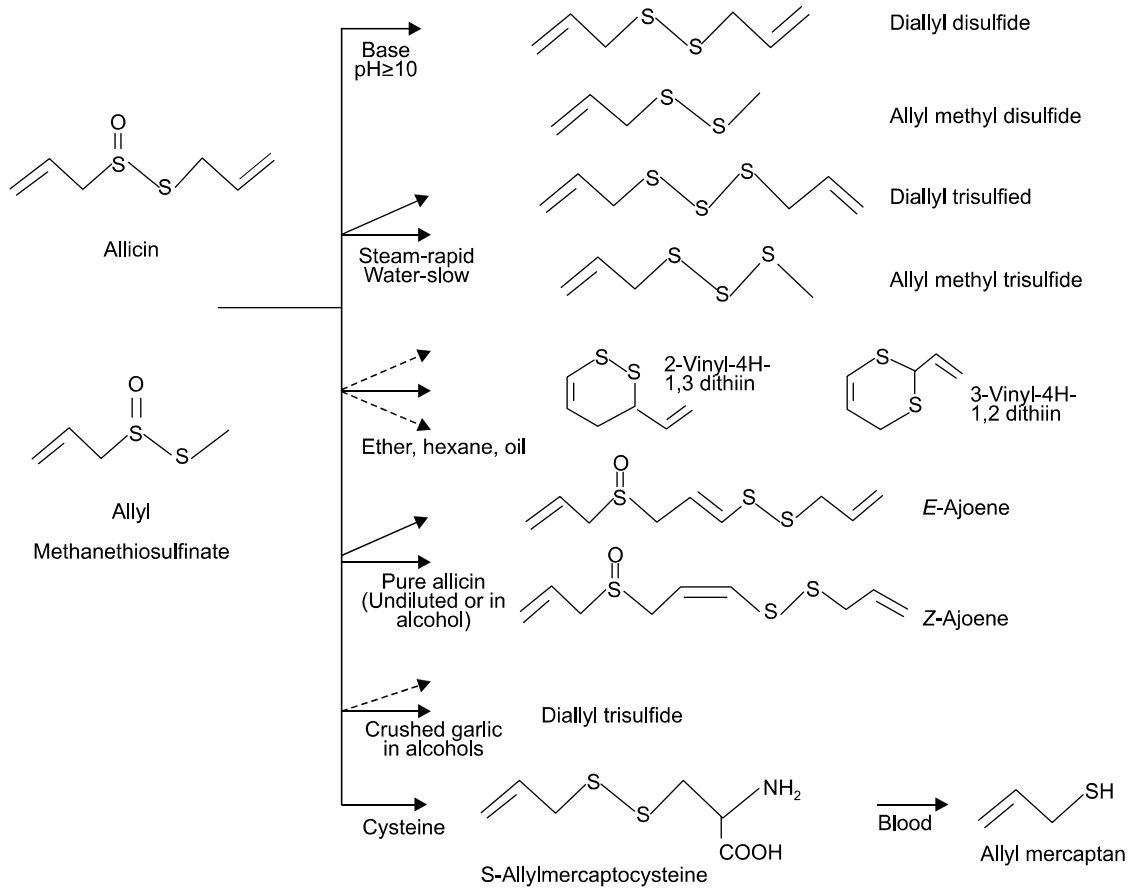


Fig. 2. Transformation of the principal thiosulfates in garlic.

Table 1. Some of the important sulfur compounds found in garlic

3,5-Diethyl-1,2,4-trithiolane	Diallyl sulfide (DAS)
Allyl 1-propenyl disulfide	Diallyl trisulfide (DATS)
Allyl 1-propenyl disulfide	Methyl allyl trisulfide
Allyl alcohol	Methyl allyl disulfide
Diallyl disulfide (DADS)	S-allyl cysteine (SAC)

유기황화합물들이 실험동물이나 사람에게서 화학물질로 유도된 종양의 효과적인 억제자로 작용하는 것은 아니다. 그러나 대부분은 실험동물에서 화학적으로 유도된 종양의 여러 상태에서 효과적인 차단제라는 것을 지적하는 유용한 증거가 있어 왔다.

### 마늘과 유기황화합물의 항암작용 (Anticarcinogenic Effects of Garlic and Organosulfur Compounds)

초기 연구에서 Romanyuk는 사람과 동물의 종양에서 cathepsin에 대한 마늘추출물의 작용을 연구하였다.<sup>15)</sup> 간 속에 cathepsin은 악성종양이 성장할 때 활성이 증가하는 것이 밝혀졌고, 마늘의 작용으로 그 활성이 지연되었다. Weisberger와 Pensky는 diethyl thiosulfinate가 in vitro에서 leukemic leukocytes에 의한 sulfur 아미노산의 흡수를 억제한다고 보고하였다.<sup>16,17)</sup> 이 연구에서 저자들은 -SH기를 가진 dialkyl thiosulfinate (특히 allicin)의 반응성은 악성종양세포에 대해서 의의 있는 억제

효과가 있는 화합물이란 결과를 얻게 되었다.

화학적으로 암을 유도한 실험동물에서 마늘이 여러 종류의 암 즉 유방암, 대장암, 피부암, 자궁암, 식도암 그리고 폐암을 억제하는 화합물을 가지고 있다고 보고되었다.<sup>7~14)</sup> 다양한 화학 발암물질들로 인한 종양으로의 발전은 대사 활성화 과정을 거쳐야 하며, 이것은 phase I과 II 효소가 관여하여 반응성이 강한 대사산물이 생성되는 것을 제시하는 것이다. 발암물질의 활성화와 불활성에 관여하는 효소에 대한 결과는 diallyl sulfide를 처치했을 때 hepatic cytochrome P4502E1의 활성을 억제시켰다는 보고가 있다.<sup>17)</sup>

Phase II 해독작용에 관여하는 두 인자인 glutathione (GSH) 농도와 glutathione-S-transferase (GST) 활성 변화는 마늘에 의한 보호 작용에 관여한다. 랫드에 가공한 마늘가루를 먹인 후 간장과 유방 조직에서 이 두 인자가 증가되는 것이 발견되었고, 또한 마우스에게 allyl methyl trisulfide를 경구 투여했을 때 전위(forestomach), 소장 점막, 간과 폐의 GST 활성이 증가하는 것이 보고되었다.<sup>7,19)</sup> 마늘에 의해서 cytochrome P450 활성이 억제되거나 GST활성이 유도되고 glutathione의 농도가 증가하는 것은 발암화합물의 잠재력(potential)을 감소시키는 것과 일치하는 것이다. 이런 잠재력이 감소되는 것은 여러 종류의 발암전구물질을 처리함으로써 생기는 DNA adduct가 감소되는 것이 그 증거이다.<sup>9,12,14)</sup> 마늘이 7,12-dimethylbenz (a)-anthracene (DMBA)로 발생되는 발암형성과정의 시작과 진행 양쪽 과정을 모두 억제시키기 때문에 DNA adduct 감소가 예방의 다른 기전이 된다는 것을 제시하는 것이다.<sup>10)</sup>

### Cytochrome P450 (CYP)와 phase I 활성화에 대한 효과

화학적으로 암을 유도한 동물 실험에서 phase I 은 대사적으로 활성화하는 과정으로 궁극적 암 유발에 반드시 거쳐야 하며 여기에 다양한 CYP 유전자 type이 관여하게 된다.

마우스의 폐에서 TCDD를 투여하면 cytochrome P4501A1 (CYP1A1)이 유도된다. 유도된 CYP1A1 효소활성을 측정하기 위해 7-ethoxyresorufin-O-dec-

thylase (EROD) 활성을 측정하여 TCDD만 투여한 군에 비해 마늘 추출물과 DAS를 함께 처리한 군에서 활성도가 감소하는 것을 보고하였다. 그리고 CYP2B1의 활성도는 benzo (a) pyrene (BaP) hydroxylase 효소 활성으로 측정하였을 때 마찬가지로 마늘 추출물과 DAS를 함께 처리한 군에서 활성도가 감소하는 것이 관찰되었다. 이와 같은 결과는 마늘과 유기황화합물이 마우스 폐에서 대사활성이 감소하여 발암현상의 억제로 화학적 암 예방 효과를 나타내는 것이다.<sup>20,21)</sup> 랫드에게 200 mg/kg의 DAS를 구강으로 한번 투여했을 때 pentoxyresorufin-O-dealkylase (PROD) 활성도가 24~48시간 내에 100배 정도 증가하였고,<sup>22,23)</sup> 이것은 CYP2E1이 전사단계에서 유도되기 때문이라고 하였다.<sup>24)</sup> CYP2E1이 DAS의 sulfur 원자를 산화시켜 diallyl sulfoxide (DASO)와 diallyl sulfone (DASO<sub>2</sub>)이 되고,<sup>25)</sup> DASO<sub>2</sub>를 마우스에게 투여하면 활성화 대사산물인 1,2-epoxypropyl-3,3'-sulfonyl-1'-propene (DASO<sub>3</sub>)으로 산화된다. DASO<sub>3</sub>로 인하여 CYP2E1이 비활성화 되면 발암 대사산물 생성이 감소되므로, CYP2E1 의존성 기질들에 대한 암 예방효과를 가진다고 보고되었다.<sup>26)</sup> DASO<sub>2</sub>를 투여하면 N-nitrosodimethylamine (NDMA) demethylase 활성도가 10분 후 급격히 감소하였고 2시간 후에는 대조군의 약 25%가 감소하였다.<sup>22,27)</sup> DAS를 한 번 투여하면 CYP 전체 양과 NADPH-cytochrome C reductase 활성도가 증가한 반면에 CYP3A 활성도를 나타내는 16β-testosterone hydroxylase 활성도는 감소하였다.<sup>27)</sup> 마우스에게 200 mg/kg의 DAS 또는 50 mg/kg의 DASO<sub>2</sub>를 투여하면 CYP1A2 활성을 나타내는 EROD의 활성도가 감소하였다.<sup>23)</sup> DASO<sub>2</sub>는 CYP2B1인 PROD와 benzphetamine demethylase 효소 활성에는 영향을 미치지 못했고 CYP3A와 1A의 활성은 IC<sub>50</sub>인 5 mmol/L 농도에서 억제되었다는 보고는<sup>27,28)</sup> DAS 뿐만 아니라 DASO<sub>2</sub>도 대사활성 억제로 화학적 암 예방 효과를 나타내는 것이다.

Acetaminophen을 처리한 마우스에서 신선한 마늘 균질액(fresh garlic homogenate, FSH)을 처리하였을 때 간독성이 억제되었고 FSH 상층액은 간마이크로솜에서 CYP-dependent acetaminophen oxidation을 억제하였다고 보고하였으며, 이런 결과는

acetaminophen에 의한 간독성이 FSH에 의해 억제되는 것은 P450이 조절하는 acetaminophen의 활성화 때문이라고 하였다.<sup>29)</sup>

돌연변이원의 활성화에 관여하는 특정 CYP isozyme의 변화에 대한 연구로 DAS, dipropyl sulfide (DPS), dipropyl disulfide (DPDS)를 랫드에 계속적으로 4번 복막 주사하였을 때 DPS와 DPDS는 CYP2B와 관련된 PROD 활성도를 강력하게 증가시키고 CYP1A와 관련이 있는 EROD와 metoxyresorufin-O-demethylase (MROD) 활성도는 약간 증가시켰다. 그리고 DADS는 다른 유기황화합물과 같거나 약간 감소된 효과를 나타냈다. 그러나 CYP2E1과 관련된 p-nitrophenol hydroxylase 활성도는 DAS와 DPDS가 억제시키는 반면에 DADS는 오히려 활성도를 증가시킨다고 하였다.<sup>30)</sup> 그리하여 여러 종류의 유전독성(genotoxic) 화합물들의 돌연변이 유발성에 대한 유기황화합물의 영향은 이들의 활성화에 관여하는 특정 CYP의 변화에 의해 조절된다.

### Phase II 활성화에 대한 효과

실험동물에서 가공한 마늘가루와 allylmethyl trisulfide를 경구 투여했을 때 전위, 소장점막, 간장, 유방조직 그리고 폐에서 glutathione 농도와 glutathione-S-transferase (GST) 활성이 증가되었다.<sup>7,19)</sup> 이와 같은 결과는 phase II 해독작용에 대한 마늘의 보호 작용을 시사하는 것이다.

유기황화합물들이 GST의 강력한 유도제들로 DADS가 DAS, DPS, DPDS보다 총 GST나  $\mu$ GST 활성도에 더 효과적인 유도제이며 이런 차이는 특정 GST subunit 양의 변화 때문이다.<sup>30)</sup> 또한 DAS, DPS, DPDS가 돌연변이성 대사산물로 변화되는 BaP의 활성화를 증가시키나 DADS는 BaP 활성화에 대한 영향은 없는 것으로 보고되었다.<sup>31)</sup> 그러므로 유기황화합물에 의한 phase II 효소의 증가는 BaP로 유도된 암 발생에 대해 화학적 암 예방 효과를 갖는 중요한 기전이 될 수 있다.

Diethylnitrosamine (DEN)으로 유도한 랫드의 간암 발생과정에서 식이성 마늘가루를 섭취하면 전구 종양물질 병소(preneoplastic foci) 표지자인 glutathione-positive (GSH-P+) 병소 생성과 GSH-의존

성 해독 효소 활성이 억제되었고,<sup>32)</sup> 부분 간절제술로 DEN이나 aflatoxin (AFB<sub>1</sub>)을 주사하여 유도한 전구 종양물질 병소 형성을 DAS와 DADS가 억제시킴을 보고한 결과는<sup>33)</sup> 마늘과 유기황화합물에 의해 GSH-P+ 병소 생성의 억제로 전체 GSH 양과 glutathione peroxidase 활성이 증가하기 때문이다.

랫드에 마늘추출물을 투여하면 간과 유방조직에서 GST 활성도가 증가하였으나, 모든 GST 효소( $\alpha$ ,  $\mu$ ,  $\pi$ ,  $\theta$ )가 똑같은 영향을 받는 것은 아니다. GST- $\pi$ 의 유도가 마늘과 유기황화합물과 관련된 항암 성질에 있어서 매우 중요하다고 하였으나 실험동물과 장기에 따라 차이가 있었다.<sup>34)</sup> DAS가 마우스의 간과 전위에서 GST- $\pi$ 를 유도하고, 랫드의 간에서는 GST- $\alpha$ , GST- $\mu$ , glutathione peroxidase와 glutathione reductase가 유도되었다.<sup>35~38)</sup> 배양한 랫드의 간세포에 5 mmol/L의 DAS를 처리하면, GST, glutathione peroxidase와 glutathione reductase 활성이 현저히 감소되었다.<sup>39)</sup> 이런 결과로 마늘과 유기황화합물이 GST 의존 해독효소를 조절하여 항종양 효과(antineoplastic effect)를 나타냄을 알 수 있었다. 50 mg 또는 200 mg/kg의 DAS를 8일 또는 29일 처리했을 때 랫드의 간, 신장, 폐, 머리에서 glutathione peroxidase, superoxide dismutase 활성도의 변화는 없었고, 간의 catalase가 현저히 감소하였고 동시에 catalase 단백질도 감소하였다. 그리고 DAS, DASO<sub>2</sub>와 마늘 균질액도 마우스의 간에서 catalase 활성도를 감소시켰다. 그러나 in vitro에서 DAS, DASO<sub>2</sub>에 의한 catalase 활성도의 변화는 없었다.<sup>40)</sup> 이와 같이 DAS와 마늘 균질액이 투여량과 시간에 비례해서 랫드나 마우스의 간에서 catalase 활성이 감소했음에도 불구하고 독성이 관찰되지 않은 것에 대한 연구가 좀 더 필요 하겠다.

B[a]P로 유도한 마우스의 전위 종양에서 DADS와 DATS를 처리하면 NAD(P)H:quinone oxidoreductase (NQO) 활성도가 2.4배, 1.5배 증가하였다.<sup>41)</sup> NQO 효소의 발현 유도는 B[a]P의 활성화된 quinone 대사산물의 해독작용을 증가시키는 효과를 갖는다. B[a]P로 유도한 마우스 전위 종양에서 DADS와 DATS는 DAS보다 NQO 활성화시키므로 이 암의 억제자로 작용한다. 그러나 DAS는 B[a]P

로 생성된 마우스 폐종양에서 NQO 활성도를 3.2 배 증가시키므로 이 암의 강력한 억제자로 작용하는 것을 알 수 있었다. 그리고 DAS와 DADS는 사람의 직장암 세포에서 *N*-acetyltransferase 활성도를 투여량에 비례해서 억제시키므로 직장암을 예방한다고 보고한 바 있다.<sup>42)</sup> 이런 결과로 DAS, DADS 및 DATS 투여는 동물조직에 따라서 암 억제 효과의 차이가 있음을 나타냈다.

#### 화학적으로 유도된 간독성에 대한 효과

CCl<sub>4</sub>와 NDMA는 CYP2E1에 의해 활성화되어 간독성을 나타낸다. 랫드에게 CCl<sub>4</sub> (1 mg/kg) 또는 NDMA (75 mg/kg)를 투여하기 전에 DAS (1.75 mmol/kg)를 투여하면 혈청 transaminase 양이 감소되는데 이것은 CYP2E1이 억제되었기 때문이다.<sup>27)</sup>

Acetaminophene (APAP)은 진통제와 해열제로 많이 사용되는데 과량으로 사용하면 간독성과 신장독성을 나타낸다. APAP의 90% 이상은 sulfate와 glucuronide conjugate로 전환되어 소변으로 배설되고 아주 소량만 CYP2E1과 3A4에 의해 *N*-acetyl-*p*-benzo-quinoneimine으로 대사된다고 보고되었다.<sup>43)</sup>

랫드와 마우스에서 APAP를 투여하기 전에 DAS (50 mg/kg)와 DASO<sub>2</sub> 그리고 신선한 마늘 균질액을 투여하여 간독성의 예방을 보고한 바 있다.<sup>28,29,44)</sup> 그리고 DAS DASO, DASO<sub>2</sub>를 0.2 mmol/kg로 APAP 투여 1시간 전에 투여할 때 가장 효과가 크며 DADS는 거의 효과가 없다고 하였고, allyl 기가 치환될수록 억제능력은 감소된다고 하였으며 이런 감소는 thiol 기가 allyl, methyl, 또는 ethyl 기로 치환될 때도 나타났다.<sup>29)</sup>

#### 항증식에 대한 효과(Antiproliferative effects)

마늘과 유기황화합물들의 항암효과가 발암물질 형성과 활성화 뿐 만 아니라 세포 증식과 세포고사 비율의 변화에도 관여한다고 보고되었다.<sup>45)</sup> 그러나 모든 allyl 기가 종양 세포증식을 억제하는데 같은 효과를 나타내는 것은 아니며,<sup>46)</sup> DAS, DADS, DATS가 S-allyl cysteine (SAC)와 같은 수용성 allyl 화합물보다 종양성장을 억제시키는데

더 효과적이라고 하였다.<sup>47)</sup> Knowles와 Milner는 세포주기가 바뀌는 것은 DADS 처리로 종양의 성장이 억제되는 것과 관련이 있다는 것을 밝혔다.<sup>48)</sup>

유방암 세포주(MCF-7)의 생존율과 증식에 대한 DADS의 영향은 현미경 관찰과 4,6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) 염색으로 DADS를 처리한 세포에서 전형적인 세포고사가 관찰되었다. DADS (500µM) 처리 24시간 후에 세포고사가 일어난 세포수가 0.8%에서 약 75%로 증가되므로 Bcl-2의 활성화를 포함한 caspase과정을 활성화시켜 세포고사를 유도한다고 보고하였다.<sup>49)</sup>

Estrogen receptor-positive (KPL-1과 MCF-7)와 estrogen receptor-negative (MDA-MB-231과 MKL-F)인 사람의 유방암 세포주에서 DADS 처리 72시간 후 세포의 성장이 억제되었고 이것은 sub G1 fraction에 의한 세포고사 때문이며 MDA-MB-231 세포에서 세포고사의 cascade 과정 중의 하나인 Bax 단백질은 142% 증가, Bcl-XL 단백질은 38% 억제, 그리고 caspase-3 activity는 438% 증가하였다. 또한 *in vivo*에서 DADS는 PCNA (proliferating cell nuclear antigen)-labeling법으로 세포의 증식의 억제가 관찰되었고 이것으로 DADS에 의한 종양 성장 억제는 세포사멸 증가와 세포 증식의 억제에 기인되는 것임을 밝힐 수 있었다.<sup>50)</sup> DADS는 DS19 마우스 erythroleukemic 세포의 분화를 유도하는데, 이것은 히스톤의 아세틸화가 증가하기 때문이다.<sup>51,62)</sup> 비소세포폐암 세포에서 유기황화합물들이 세포고사 관련 유전자인 p53, Bcl-2 및 Bax 유전자의 발현에 미치는 연구에서 DAS, DADS, 마늘추출물이 antiapoptotic 유전자인 Bcl-2의 발현을 억제하고 proapoptotic 유전자인 Bax의 발현과 종양억제 유전자인 p53의 발현을 유도하였다.<sup>53)</sup> 이는 유기황화합물과 마늘추출물을 투여했을 때 p53을 증가시키고 Bcl-2/Bax의 비율이 감소되어 세포고사가 일어남을 밝히므로 세포고사에 관련된 세포단백질의 조정이 세포고사의 기전이 될 수 있다는 것을 시사하는 것이다.

#### *Helicobacter pylori*에 대한 예방효과

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*)는 만성 위염, 위궤

양이나 십이지장염의 원인 균으로 알려져 있고,<sup>54)</sup> 또한 *H. pylori*를 제균하면 임상적으로 이런 질병에 걸릴 위험성이 훨씬 낮아지는 것이 증명되었다.<sup>55,56)</sup> *H. pylori* 감염은 최근 개발된 삼제 병용요법(예를 들면, proton pump inhibitor 한가지와 두가지 항생제의 병용)으로 85~90%에서 제균 되기 때문에 현재 임상에서 널리 사용되고 있다.<sup>57)</sup> 그러나 이 제균법은 환자의 순응도(compliance)가 비교적 낮고, 바람직하지 않는 부작용이 가끔 생기고, 제균 후 재발 또는 재감염 되어 치료가 실패하는 경우가 있는 것이 문제점이다.<sup>58,59)</sup> 또한 개발도상국에서는 일반적으로 성인의 70~80%가 이 균에 감염되어 있고, 전 세계적으로는 인구의 약 절반이 이 균에 감염되어 있으므로 제균 요법의 비용도 매우 중요하다.<sup>60,61)</sup> 한편 제균 시 투여한 항생제에 대한 내성균주의 출현은(예를 들면 metronidazole과 clarithromycin에 내성을 가진 *H. pylori* 균주는 임상적으로 중요한 의미가 있음<sup>62)</sup> 향후 제균 실패의 중요한 원인이 될 것이다. 따라서 현재 많은 나라에서는 제균 대상 선정 기준을 만들어 적용하고 있는데 새로운 제균 요법이 개발되면 선정기준도 변할 것이다. 따라서 *H. pylori*의 정복을 위해서는 *H. pylori* 제균에 좀 더 유효율이 높고 부작용이 적은 제균법과 예방을 위한 백신의 개발이 절실히 요구된다.

위암은 우리나라에서 암 사망 원인 중 1위를 차지하고 있는 암이고, 세계적으로는 2위를 차지하고 있는 암이다. *H. pylori*는 위암의 발생과정에 깊게 관여하는 박테리아이다.<sup>63)</sup> 우리나라를 포함한 많은 나라에서 위암의 발생빈도는 allium을 함유한 야채를 많이 먹는 집단이 그렇지 않은 집단에 비해 상대적으로 낮다.<sup>64,65)</sup> 그런데 마늘과 같이 allium을 함유한 야채는 항균작용을 갖고 있다. Sivam 등<sup>66)</sup>은 *H. pylori*에 대한 마늘의 항균작용에 대한 연구에서, 이미 알려진 다양한 마늘의 수용성 추출물을 thiosulfinate 농도로 표준화시켜 사용하여, 최저 억제 농도가 40µl/ml임을 보고하였다. 이 농도에서 대조군으로 사용한 *Staphylococcus aureus*는 마늘추출물에 의해서 억제되지 않았다. 이와 같이 *H. pylori*는 *in vitro*에서 마늘추출물에 비교적 예민한 감수성을 갖고 있음을 보여주었다.

Cellini 등은 *H. pylori*를 분리하여 검사한 결과, 마늘의 수용성 추출물 농도가 5 mg/ml일 때 *H. pylori*의 90%가 억제됨을 보고하였다.<sup>67)</sup> 이 연구에서 사용한 농도는 ml당 마늘의 총 무게이다. 이와 같이 낮은 농도에서 마늘 추출물에 대한 *H. pylori*의 감수성은 고농도의 allium을 함유한 채소를 장기간 섭취하였을 때 위암의 발생 빈도가 낮다는 역학 조사결과와 관련이 있을 가능성을 시사하는 것이다. 위의 두 연구에서 얻은 마늘의 최저 억제농도는 중간 크기의 마늘 한쪽을 섭취하면 얻을 수 있는 농도이다.

또한 O'Gara 등은 *in vitro*에서 마늘 기름과 마늘 가루, allicin 그리고 diallyl sulfur 성분으로 *H. pylori*에 대한 항균작용을 연구하였는데, 이들 성분이 임상적으로 *in vivo*에서 *H. pylori* 감염에 대해서 억제능이 있음을 제시하였다.<sup>68)</sup> 이와 같은 식품 성분은 제균이 필요한 집단, 특히 항생제에 대해 내성을 갖고 있는 경우에 내성 극복에 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

You 등은 세계적으로 위암발생률이 제일 높은 중국 산둥지방의 Linque county (연간 위암 발생률이 남자는 10만 명당 70명, 그리고 여자는 10만 명당 25명)에서 위암에 대한 전암 병변(precancerous lesion)을 가진 3,411명의 환자를 대상으로 39개월 동안 비타민, 미네랄, 마늘추출물, 그리고 대조약(placebo)을 투여하고 투약에 대한 순응도와 부작용을 측정하였다.<sup>69)</sup> 그 결과 오랜 기간 동안 매일 500 mg의 비타민 C, 75µl의 selenium, 800 mg의 마늘추출물과 4 mg의 마늘기름을 투여한 군의 순응도가 매우 높았으며(93%), 부작용은 대조군과 차이가 없는 것으로 보고되었다. 이 결과는 마늘의 추출 성분을 제균 치료에 사용할 때 부작용에는 문제가 없을 것을 시사하는 소견으로 향후 이러한 무독성 식품성분에 의한 제균제의 개발이 기대된다.

## 맺 음 말

여러 연구에 의하면 마늘과 유기황화합물들이 암이 진행되는 것을 억제함을 알 수 있고, 더 나아가 마늘의 유익함은 특정한 종, 조직, 또는 특정 암에 한정되는 것은 아님을 알 수 있다. 결국

마늘 향은 화학적 발암과정의 시작단계에서 마늘이 예방 효과를 가지는 데 꼭 필요한 것은 아니다. 수용성 화합물인 S-allylcysteine이 실험동물에서 화학적으로 유도한 종양의 발생률을 감소시키는 데는 효과적이지만, 이미 생성된 종양에는 효과가 없다. 그러나 diallyl disulfide와 같은 지용성 화합물들은 종양증식을 감소시키는 데 효과적이다. 마늘의 이로운에 대한 많은 보고들이 있지만, 사람에게 암 발생을 줄이기 위해 필요한 마늘의 양을 결정하기 위해서는 더 많은 연구가 필요하다.

### 참 고 문 헌

- 1) Wertheim T. Untersuchung des knoblauchöls. *Ann Chem Pharm* 1844; 51: 289-315.
- 2) Cavallito CJ, Bailey JH. Allicin, the antibacterial principle of *Allium sativum* I. Isolation, physical properties and antibacterial action. *J Am Chem Soc* 1944; 66: 1950-1951.
- 3) Stoll V, Seebeck E. Allium compounds. I. Alliin the true mother compound of garlic oil. *Helv Chim Acta* 1948; 31: 189.
- 4) Lawson LD. The composition and chemistry of garlic cloves and processed garlic. In: eds, by Koch HP and Lawson LD, *Garlic: the science and therapeutic application of Allium sativum L. and related species*, pp37-137, Baltimore, Williams and Wilkins, 1996.
- 5) Brodnitz MH, Pascale JV, Derslice PL. Flavor components of garlic extract. *J Agric Food Chem* 1971; 19: 273-275.
- 6) Block E. The chemistry of garlic and onions. *Sci Am* 1985; 252: 114-119.
- 7) Sparnins VL, Barany G, Wattenberg LW. Effects of organosulfur compounds from garlic and onions on benzo[a]pyrene-induced neoplasia and glutathione S-transferase activity in the mouse. *Carcinogenesis* 1988; 9: 131-134.
- 8) Shenoy NR, Choughuley AS. Inhibitory effect of diet related sulphhydryl compounds on the formation of carcinogenic nitrosamines. *Cancer Lett* 1992; 65: 227-232.
- 9) Lin X-Y, Liu RZ, Milner JA. Dietary garlic suppresses DNA adducts caused by N-nitroso compounds. *Carcinogenesis* 1994; 15: 349-352.
- 10) Liu J, Lin RI, Milner JA. Inhibition of 7,12-dimethylbenzo[a]-anthracene induced mammary tumors and DNA adducts by garlic power. *Carcinogenesis* 1992; 13: 1847-1851.
- 11) Ip C, Lisk DJ, Stoewsand GS. Mammary cancer prevention by regular garlic and selenium-enriched garlic. *Nutr Cancer* 1992; 7: 279-286.
- 12) Wargovich MJ, Woods C, Eng VW, Stephens LC, Gray K. Chemoprevention of N-nitrosomethylbenzylamine-induced esophageal cancer in rats by the naturally occurring thioether, diallyl sulfide. *Cancer Res* 1988; 48: 6872-6875.
- 13) Sumiyoshi H, Wargovich MJ. Chemoprevention of 1,2-dimethylhydrazine-induced colon cancer in mice by naturally occurring organosulfur compounds. *Cancer Res* 1990; 50: 5084-5087.
- 14) Amagase H, Milner JA. Impact of various sources of garlic and their constituents on 7,12-dimethylbenzo[a]-anthracene binding to mammary cell DNA. *Carcinogenesis* 1993; 14: 1627-1631.
- 15) Romanyuk NM. The influence of the antibiotics of garlic on the activity of proteolytic enzymes of malignant tumors of humans and experimental animals. *Chem Abstr* 1952; 48: 6007.
- 16) Weiberger AS, Pensky J. Tumor inhibiting effects derived from an active principle of garlic (*Allium sativum*). *Science* 1957; 126: 1112.
- 17) Weiberger AS, Pensky J. Tumor inhibition by a sulphhydryl blocking agent related to an active principle of garlic (*Allium sativum*). *Cancer Res* 1958; 18: 1301-1308.
- 18) Brady JF, Wang MH, Hong JY, Xiao F, Li Y, Yoo JS, Ning SM, Lee MJ, Fukuto JM, Gapac JM. Modulation of rat hepatic microsomal monooxygenase enzymes and cytotoxicity by diallyl sulfide. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991; 108: 342-354.
- 19) Liu JZ, Lin X-Y, Milner JA. Dietary garlic power increases glutathione content and glutathione S-transferase activity in rat liver and mammary tissues. *FASEB J* 1992; 6: A1493.
- 20) Hong YS. Effect of diallyl sulfide on tetrachloro-dibenzo-p-dioxin-induced cytochrome P-450 1A1 gene in mouse lung. *Biochem Arch* 1997; 13: 179-187.
- 21) Srivastava SK, Hu X, Xia H, Zaren HA, Chatterjee ML, Agarwal R, Singh SV. Mechanism of differential efficacy of garlic organosulfides in preventing benzo(a)pyrene-induced cancer in mice. *Cancer Lett* 1997; 118: 61-67.
- 22) Brady JF, Li DC, Ishizaki H, Yang CS. Effect of diallyl sulfide on rat liver microsomal nitrosamine



- metabolism and other monooxygenase activities. *Cancer Res* 1988; 48: 5937-5940.
- 23) Yang CS, Smith TJ, Hong JY. Cytochrome P-450 enzymes as targets for chemoprevention against chemical carcinogenesis and toxicity: opportunities and limitations. *Cancer Res* 1994; 54: 1982S-1986S.
  - 24) Pan J, Hong JY, Ma BL, Ning SM, Paranawithana SR, Yang CS. Transcriptional activation of cytochrome P450 2B1/2 genes in rat liver by diallylsulfide, a compound derived from garlic. *Arch Biochem Biophys* 1993; 302: 337-342.
  - 25) Jin L, Baillie TA. Metabolism of the chemopreventive agent diallyl sulfide to glutathione conjugates in rats. *Chem Res Toxicol* 1997; 10: 318-327.
  - 26) Premdas PD, Bowers RJ, Forkert PG. Inactivation of hepatic CYP2E1 by an epoxide diallyl sulfone. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 293: 1112-1120.
  - 27) Brady JF, Wang MH, Hong JY, Xiao F, Li Y, Yoo JS, Ning SM, Lee MJ, Fukuto JM, Gapac JM. Modulation of rat hepatic microsomal monooxygenase enzymes and cytotoxicity by diallyl sulfide. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991; 108: 342-354.
  - 28) Lin MC, Wang, EJ, Patten C, Lee MJ, Xiao F, Reuhl KR, Yang CS. Protective effect of diallyl sulfone against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *J Biochem Toxicol* 1996; 11: 11-20.
  - 29) Wang EJ, Li Y, Lin M, Chen L, Stein AP, Reuhl K, Yang CS. Protective effects of garlic and related organosulfur compounds on acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 136: 146-154.
  - 30) Guyonnet D, Belloir C, Suschetet M, Siess MH, Le Bon AM. Antimutagenic activity of organosulfur compounds from *Allium* is associated with phase II enzyme induction. *Mut Res* 2001; 495: 135-145.
  - 31) Guyonnet D, Belloir C, Suschetet M, Siess MH, Le Bon AM. Liver subcellular fractions from rats treated by organosulfur compounds from *Allium* modulate mutagen activation. *Mut Res* 2000; 466: 17-26.
  - 32) Kweon SH, Park KA, Choi HM. Chemopreventive effect of garlic powder diet in diethylnitrosamine-induced rat hepatocarcinogenesis. *Life Sci* 2003; 73: 2515-2526.
  - 33) Haber-Mignard D, Suschetet M, Berges R, Astorg P, Siess MH. Inhibition of aflatoxin B<sub>1</sub> and N-nitrosodiethylamine-induced liver preneoplastic foci in rats fed naturally occurring allyl sulfides. *Nutr Cancer* 1996; 25: 61-70.
  - 34) Hu X, Benson PJ, Srivastava SK, Xia H, Bleicher RJ, Zaren HA, Awasthi S, Awasthi YC, Singh SV. Induction of glutathione-S-transferase pi as a bioassay for the evaluation of potency of inhibitors of benzo[*a*]pyrene-induced cancer in a murine model. *Int J Cancer* 1997; 73: 897-902.
  - 35) Hu X, Benson PJ, Srivastava SK, Mack LM, Xia H, Gupta V, Zaren HA, Singh SV. Glutathione S-transferase of female A/J mouse liver and forestomach and their differential induction by anti-carcinogenic organosulfides from garlic. *Arch Biochem Biophys* 1996; 336: 199-214.
  - 36) Hu X, Singh SV. Glutathione S-transferase of female A/J mouse lung and their induction by anticarcinogenic organosulfides from garlic. *Arch Biochem Biophys* 1997; 340: 279-286.
  - 37) Dragnev KH, Nims RW, Lubet RA. The chemopreventive agent diallyl sulfide. A structurally atypical phenobarbital-type inducer. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 2099-2104.
  - 38) Maurya AK, Singh SV. Differential induction of glutathione transferase isoenzymes of mice stomach by diallyl sulfide, a naturally occurring anticarcinogen. *Cancer Lett* 1991; 57: 121-129.
  - 39) Sheen LY, Li CK, Sheu SF, Meng, RH, Tsai SJ. Effect of the active principle of garlic-diallyl sulfide on cell viability, detoxification capability and the antioxidation system of primary rat hepatocytes. *Food Chem Toxicol* 1996; 34: 971-978.
  - 40) Chen L, Hong JY, So E, Hussin AH, Cheng WF, Yang CA. Decrease of hepatic catalase level by treatment with diallyl sulfide and garlic homogenates in rats and mice. *J Biochem Mol Toxicol* 1999; 13: 127-134.
  - 41) Singh SV, Pan SS, Srivastava SK, Xia H, Hu X, Zaren HA, Orchard JL. Differential induction of NAD(P)H:quinone oxidoreductase by anti-carcinogenic organosulfides from garlic. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 244: 917-920.
  - 42) Chen GW, Chung JG, Hsieh CL, Lin JG. Effects of the garlic components diallyl sulfide and diallyl disulfide on arylamine N-acetyltransferase activity in human colon tumor cells. *Food Chem Toxicol* 1998; 36: 761-770.
  - 43) Patten CJ, Thomas PE, Guy RL, Lee M, Gonzalez FJ, Guengerich FP, Yang CS. Cytochrome P-450 enzymes involved in acetaminophen activation by the rat and human liver microsomes and their kinetics. *Chem Res Toxicol* 1993; 6: 511-518.
  - 44) Hu JJ, Yoo JS, Lin M, Wang EJ, Yang CS. Protective effects of diallyl sulfide on acetamino-

- phen-induced toxicities. *Food Chem Toxicol* 1996; 34: 963-969.
- 45) Sundaram SG, Milner JA. Diallyl disulfide induces apoptosis of human colon tumor cells. *Carcinogenesis* 1996; 17: 669-673.
  - 46) Pinto JT, Qiao C, Xing J, Rivlin RS, Protomastro ML, Weissler ML, Tao Y, Thaler H, Heston WD. Effects of garlic thioallyl derivatives on growth, glutathione concentration, and polyamine formation of human prostate carcinoma cells in culture. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 398-405.
  - 47) Sundaram SG, Milner JA. Impact of organosulfur compounds in garlic on canine mammary tumor cells in culture. *Cancer Lett* 1993; 74: 85-90.
  - 48) Knowles LM, Milner JA. Depressed p34cdc2 kinase activity and G2/M phase arrest induced by diallyl disulfide in HCT-15 cells. *Nutr Cancer* 1998; 30: 169-174.
  - 49) Park HL, Suh JM, Park KS, Chang HS, Nam SJ, Bae JW, Lee KP, Yang JH, Koo BH. Diallyl disulfide from garlic induces apoptosis through a caspase dependent pathway in human breast cancer cell line, MCF-7. *J Korean Surg Soc* 2001; 61: 119-129.
  - 50) Nakagawa H, Tsuta K, Kiuchi K, Senzaki H, Tanaka K, Hioki K, Tsubura A. Growth inhibitory effects of diallyl disulfide on human breast cancer cell lines. *Carcinogenesis* 2001; 22: 891-897.
  - 51) Lea MA, Ayyala US. Differentiating and growth inhibitory effects of diallyl disulfide on cancer cells. *Int J Oncol* 1997; 11: 181-185.
  - 52) Lea MA, Randolph VM, Patel M. Increased acetylation of histones induced by diallyl disulfide and structurally related molecules. *Int J Oncol* 1999; 15: 347-352.
  - 53) Hong YS, Ham YA, Choi JH, Kim JG. Effects of allyl sulfur compounds and garlic extract on the expressions of Bcl-2, Bax and p53 in non small cell lung cancer. *Exp Mol Med* 2000; 32: 127-134.
  - 54) Nomura A, Stemmerann GN, Chyou PH, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. *Ann Intern Med* 1994; 120: 977-981.
  - 55) Bayerdröffer E, Neubauer A, Rudolph B, Thiede C, Lehn N, Eidt S, Spolte M. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. MALT Lymphoma Study. *Lancet* 1995; 345: 1591-1594.
  - 56) Labenz J, Borsch G. Highly significant change of the clinical course of relapsing and complicated peptic ulcer disease after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1785-1788.
  - 57) Peitz U, Menegatti M, Vaira D, Malfertheiner P. The European meeting on *Helicobacter pylori*: therapeutic news from Lisbon. *Gut* 1998; 43(suppl 1): S66-S69.
  - 58) Bardhan KD, Wurzer H, Marcelino M, Jahnsen J, Lotay N, Roberts PM. Ranitidine bismuth citrate with clarithromycin given twice daily effectively eradicates *Helicobacter pylori* and heals duodenal ulcers. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 380-385.
  - 59) Bell CD, Powell KU, Burridge SM, Bowden AN, Rameh B, Bolton G, Purser K, Harrison G, Brown C, Gant PW, Jones PH, Trowell JE. *Helicobacter pylori* eradication: efficacy and side effect profile of a combination of omeprazole, amoxicillin and metronidazole compared with four alternative regimens. *Q J Med* 1993; 86: 743-750.
  - 60) Feldman RA, Eccersley AJ, Hardie JM. Epidemiology of *Helicobacter pylori*: acquisition, transmission, population prevalence and disease-to-infection ratio. *Br Med Bull* 1998; 54: 39-53.
  - 61) Pisani P, Parkin DM, Munoz N, Ferlay J. Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1997; 6: 387-400.
  - 62) Mégraud F, Doermann HP. Clinical relevance of resistant strains of *Helicobacter pylori*: a review of current data. *Gut* 1998; 43(Suppl 1): S61-S65.
  - 63) Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 32-41.
  - 64) Steinmetz KA, Potter JD. Vegetable, fruit, and cancer. I. Epidemiology. *Cancer Causes Control* 1991a; 2: 325-357.
  - 65) Steinmetz KA, Potter JD. Vegetable, fruit, and cancer. II. Mechanisms. *Cancer Causes Control* 1991b; 2: 427-442.
  - 66) Sivam GP, Lampe JW, Ulness B, Swanzy SR, Potter JD. *Helicobacter pylori*-in vitro susceptibility to garlic (*Allium sativum*) extract. *Nutr Cancer* 1997; 27: 118-121.
  - 67) Cellini L, Di Campli E, Masulli M, Di Bartolomeo S, Allocati N. Inhibition of *Helicobacter pylori* by garlic extract (*Allium sativum*). *FEMS Immunol Med Microbiol* 1996; 13: 273-277.
  - 68) O'Gara EA, Hill DJ, Maslin DJ. Activities of garlic oil, garlic powder, and their diallyl constituents against *Helicobacter pylori*. *Appl Environ Microbiol* 2000; 66: 2269-2273.

- 69) You WC, Chang YS, Heinrich J, Ma JL, Liu WD, Zhang L, Brown LM, Yang CS, Gail MH, Fraumeni JF Jr, Xu GW. An intervention trial to inhibit the progression of precancerous gastric lesions: compliance, serum micronutrients and *S-allyl* cysteine levels, and toxicity. *Euro J Cancer Preven* 2001; 10: 257-263.
-