

산 · 학 · 연 논문

암 환자의 식품 유래 항산화 물질 섭취 안전성

권 영 주

이화여자대학교 식품공학과

Dietary Antioxidant Consumption in Cancer Patients

Youngjoo Kwon

Department of Food Science and Engineering, Ewha Womans University, Seoul 03760, Korea

서 론

우리나라 노인 인구비율은 2015년 인구 전체의 13.1%로 나타났으며 노인 인구가 차지하는 비율은 매년 증가하고 있다(1). 급격한 노인 인구 증가는 고령과 밀접한 관련이 있는 암 등의 질병 발생률 증가를 동반하며 이로 인한 암 유병률 또한 증가시킨다. 암 치료를 받고 있거나 치료 후 완치된 암 경험자의 수는 대표적인 암 유병률 지표로, 65세 이상의 고령군에서는 암 유병률이 9.2%에 달한다(2). 이는 암 진단 후 암에 대한 관리가 이 연령대에서의 삶의 질과 매우 밀접함을 시사하고 있으며 인구 고령화와 더불어 국가 차원의 암 치료와 관리 노력의 중요성은 지속해서 증가할 것으로 전망된다(3,4).

식품은 암 발병 및 예방에 영향을 주는 중요한 환경적 요인으로 지금까지 많은 역학, 임상 전 연구들이 식품 중의 여러 생리활성 성분과 암 예방의 연관성을 보고하였고 이들 생리활성 성분들은 많은 경우 세포 외 항산화력을 가진다. 암 치료 중인 환자나 치유된 암 유병자들은 식품 선택에 높은 관심을 가지며 실제로 암 치료 중 혹은 후에 식품 유래 항산화제를 식이보충제로 고려하거나 복용하는 비율이 매우 높다(5,6). 그러나 지금까지 검증된 식품 항산화 물질들의 항암효과는 암 예방(chemoprevention)의 측면이며 항암화학요법 중의 환자나 치료 후의 암 유병자를 대상으로 한 치료(chemotherapy) 측면에서는 식품 항산화 물질의 사용 적합성에 대한 과학적인 합의가 이루어지지 않은 상태이다(5,7).

지금까지 보고된 연구결과를 보면, 암 환자에게 있어서 항산화제 사용의 위해성과 유익성이 모두 강조되고 있으며 이에 따라 항산화제 사용 안전성에 대한 과학적 근거 규명이 중요하다고 할 수 있다. 더구나 항암화학요법을 이용하여 암 치료의 큰 발전을 이루었음에도 항암제의 독성, 암 재발 문제로 새로운 항암화학요법의 요구는 계속되고 있으며 식품 성분과 기존 항암제의 병용은 새로운 항암화학요법의 장이 될 수 있으나(8) 암 유병자에 대한

식품 항산화 물질의 사용 적합성 논란은 이러한 가능성을 합리화하는 데 큰 걸림돌이 될 것이다. 본 글에서는 식품 항산화 물질을 암 환자와 유병자가 사용하는 데 있어서의 위해성과 유익성 부분을 살펴보고 식품 항산화 물질 사용에 대한 안전성을 평가하기 위한 과학적 근거 규명의 중요성을 강조하고자 한다.

암 환자 및 유병자에 의한 항산화제 사용 위해성

암 환자에 의한 항산화제 사용이 치료 효과를 감소시키고 암세포 성장을 증가시킬 수 있다는 가능성은 오래전부터 제기되어 왔으며(9) 현재까지도 항산화제의 사용 적합성에 대한 논란은 계속되고 있다(5,7,10,11). 암 환자가 항산화제를 복용하는 것이 위해할 수 있다는 근거는 먼저 많은 항암제가 세포 내 산화를 촉진하여 암세포를 공격하는 작용기전을 가진다는 것에 있다(10,12). 항암제의 작용기전이 직접 산화를 촉진하는 것이 아니더라도 많은 항암제가 직간접적으로 활성산소종(free radical species)을 형성하여 암세포의 세포자멸사(apoptosis)를 유도하는 것으로도 알려져 있다(12). 그러므로 항산화제의 사용이 암세포 사멸을 유발하는 항암화학요법 유래 활성산소를 제거하여 암 치료 효과를 감소시키고 세포 내 높은 항산화 능력이 정상세포를 보호하듯이 항암화학요법으로부터 암세포를 보호할 수 있다는 것이다(13).

암세포는 정상세포보다 더 많은 활성산소종을 생산하고 생존을 위해 더 높은 세포 내 항산화력을 요구한다(14). 따라서 항산화 능력을 감소시키는 것은 세포 안에서 암세포의 생존에 필요한 항산화 물질을 소진하게 함으로써 결과적으로 정상세포보다 암세포를 선택적으로 사멸시킬 수 있는 기전으로 작용할 수 있다. 이러한 이유로 암세포 내 항산화력을 억제하는 방법이 새로운 항암화학요법으로 부상하고 있으며(15), 이와 같은 맥락에서 세포 내 항산화 효소인 thioredoxin reductase 저해제를 항암화학요법으로 개발하려는 연구가 활발히 진행되고 있다(16,17).

암세포 내의 항산화력 향상이 암세포의 생존과 증식 그리고 항암치료에 대한 내성을 증가시킨다는 것은 실험적으로도 관찰되었다. 가령 산화적 스트레스로부터 세포를 보호하는 데 중심적인 역할을 하는 nuclear factor erythroid-2 related factor-2(Nrf-2)나 Nrf-2 저해 인자인 Kelch-like ECH-associated protein의 발현량을 변화시켜 Nrf-2의 활성이 증가하는 경우 항암화학요법에 대한 높은 내성을 나타내었다(13,18). 반면, Nrf-2 발현 억제제는 종양 성장을 억제하고 항암화학요법 효과를 제고시키는 것으로 보고되었다(18). 아직 논란의 여지가 있지만, 흡연자에게서 베타카로틴의 과량 섭취(하루 20 mg)는 폐암 예방 효과를 나타내지 않았을 뿐 아니라 오히려 폐암 발생률을 증가시키는 것으로 나타났다(19,20). 또한, BRAF와 KRAS 발암유전자(proto-oncogene)에 변이를 일으켜 폐암을 유도한 마우스모델에서 식이에 포함된 비타민 E는 암세포에서 활성산소종과 DNA 손상을 감소시켰으며 종양 성장을 증가시켰다(21).

따라서 보충제로 제공되는 식품 항산화 물질이 암세포의 생존에 필요한 높은 항산화력에 대한 요구를 충족시키는 역할을 하여 암세포에서 활성산소종 생성으로 인한 DNA와 단백질의 손상을 막고 암세포의 생존과 증식을 증가시키며 항암화학요법에 대한 내성을 증가시킬 수 있다. 이러한 우려는 실제 일부 임상 및 임상 전 실험에서 항산화제의 섭취로 인한 암세포 내 항산화력의 향상이 암세포의 성장을 촉진하고 암세포의 항암화학요법에 대한 내성을 증가시키는 것으로 나타났다. 이는 의료전문가가 암 환자들의 식품 항산화 보충제에 대한 높은 관심과 요구에도 불구하고 이들의 항산화 보충제 섭취를 금지하는 요인으로 작용한다.

암 환자 및 유병자에 의한 항산화제 사용 유의성

위에서 서술된 내용과 반대로 식품 항산화 물질들이 암을 치료하고 암 환자들의 회복을 도울 수 있는 유의성 측면을 보고한 연구도 많이 있다. 이와 관련해서는 먼저 아래에 서술한 바와 같이 식품 유래 항산화 물질들에 의한 기존 항암화학요법의 치료 상승효과를 들 수 있다. 십자화과 채소 특히, 브로콜리에 많이 함유된 서포라판을 독소루비신(항암화학요법에 사용되는 약제 가운데 하나)에 내성을 가진 암세포에 처리하였을 때 세포자멸사를 증가시켜 독소루비신에 대한 치료 효과를 회복시켰으며(22), 강황의 유효 성분인 커큐민 역시 유방암 모델에서 독소루비신에 의한 세포자멸사를 증가시켰다(23). 포도에서 발견되는 항산화 물질인 레스베라트롤은 암세포의 세포 성장을 억제하고 세포자멸사를 증가시켜 방사선 치료에 대한 효과를 향상시켰다(24). 이처럼 많은 연구가 임상 전 실험모델을 사용하였다는 제한점이 있지만, 식품에서 유래하는 항산화 물질들이 항암화학요법을 방해하는 것이 아니라 치료 효과를 제고하는 것으로 보고하였다.

둘째, 항산화제는 항암치료로 인한 독작용으로부터 정상세포를 보호할 수 있다. 가령 차의 에피갈로카테킨 갈레이트는 독소루비신이 야기하는 심장세포 독성을 감소시켰다(25). 또한, 동물모델에서 식이에 포함된 비타민 E는 방사능 치료에 의한 superoxide dismutase와 catalase 등의 항산화 효소 활성 감소 효과를 억제하였고(26) 임상시험에서도 비타민 E의 국소적 처리는 항암화학요법으로 유도되는 대표적 부작용인 구강점막염을 감소시켰다(27). 그러므로 식품 항산화 물질들이 항암화학요법이나 방사선으로 인한 정상세포의 손상을 감소시키고 항암치료를 유지할 수 있도록 도와줄 수 있다(28).

셋째, 식품 항산화 물질에 의한 세포 내 활성산소종 감소는 암세포 성장에 필요한 신호전달 경로를 억제할 수 있다. 그동안 활성산소종은 세포 내 단백질 및 DNA 손상에 관여하여 세포의 사멸을 유도한다고만 인식됐으나 근래에는 활성산소종이 세포 내 신호전달을 매개하는 중요한 제2 전달자로 작용한다는 것이 밝혀졌다(29,30). 식품으로 섭취한 항산화 성분들은 세포 내에서 직접 항산화제로서 작용할 수도 있지만, 간접적으로 세포가 가지고 있는 항산화 시스템에 작용하여 세포 내 활성산소종의 수준에 영향을 줄 수 있으므로, 암세포에서 활성산소종의 제2 전달자 역할에 영향을 주어 세포 성장을 저해시킬 수 있다.

마지막으로 식품 중의 항산화 물질은 항산화 작용과 무관한 기전에 의해 항암 효과를 나타낼 수 있다(8,28). 식품 항산화 성분들은 세포 내 유전자의 전사, 번역, 번역 후 변형과정 또는 단백질 활성에 영향을 주어 세포의 기능에 변화를 줄 수 있다. 또한, 식품 항산화 물질은 세포 신호전달(cell signaling)에 영향을 줄 수가 있다. 세포 신호전달은 세포가 호르몬, 성장인자 등 외부 자극에 대한 세포 반응을 유도하는 과정이다. 이 과정에서 외부자극이 세포 내로 전달되고 전파되도록 일련의 세포 내 단백질들이 유기적이고 체계적으로 변화하여 결국 세포 반응을 일으키게 되는데 세포 신호전달의 이상은 암 등의 여러 질병과 깊이 연관되어 있다. 식품 항산화 물질들은 세포 외 자극이 일으키는 세포 신호전달 과정에 다양하고 복잡하게 영향을 줄 수 있으며 식품 항산화 물질 자체가 외부 자극으로 작용하여 세포 신호전달 과정을 변화시킬 수 있다. 그러므로 항산화 성분과 세포 내에 발현하는 단백질에 따라 매우 다른 기전으로 항암효과를 나타낼 수 있다.

기전규명의 중요성

위에서 살펴본 바와 같이 식품 항산화 물질은 암세포를 활성산소종 또는 항암화학요법으로부터 보호하며 이에 따라 암세포의 생존과 성장을 증가시키고 항암화학요법에 대한 내성을 증가시킬 수 있다. 반대로 식품 중의 항산화 물질은 정상세포를 항암화학요법으로 유도되는 활성산소종과 세포자멸사로부터 보호하여 항암화학요법으로

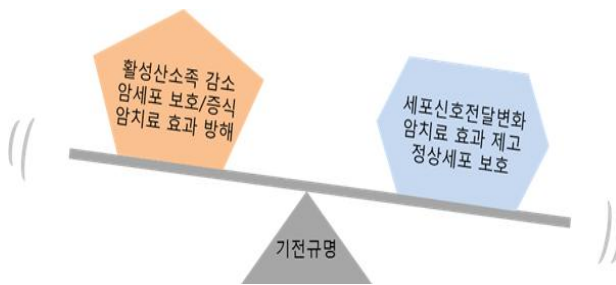


그림 1. 식품 유래 항산화 물질의 위해성과 유익성

인한 부작용을 경감시킬 수 있다. 또한, 식품 항산화 물질은 암세포에서 항암화약요법이 일으키는 세포자멸사를 제고하여 항암효과를 상승시키는 작용을 할 수 있다(그림 1). 식품 항산화 물질이 우리 몸에 들어왔을 때 암세포와 정상세포에 함께 작용한다고 생각한다면, 식품 항산화 물질은 암세포와 정상세포는 동일하게 작용하여 모두 보호하거나 사멸을 증가시켜야 할 것이다. 즉, 식품 항산화 물질이 암세포와 정상세포에 동일하게 작용하여 항산화 물질이 항암치료를 제고 효과를 가진다면 반대로 정상세포에 부작용을 증가시킬 것이고, 정상세포를 보호하는 효과를 보인다면 항암치료를 방해하는 효과를 나타낼 것이다. 따라서 식품 항산화 물질의 유익성과 관련된 기술은 암세포와 정상세포에서 식품 항산화 물질의 역할이 정반대되어 매우 모순된 것처럼 보인다.

그렇다면 어떻게 식품 항산화 성분의 역할이 암세포와 정상세포에서 다르게 나타날까? 아직 구체적으로 암세포와 정상세포의 차이가 모두 밝혀지지는 않았지만, 정상세포와 암세포는 자극에 대해 서로 다른 세포신호전달 경로와 세포 스트레스 반응(cell stress response)을 가지고 있다(28). 따라서 식품 항산화 물질은 저마다 다른 항암 작용 기전을 가지며 또한 하나의 화합물이라도 단일 자극에 대해 다른 세포신호전달 과정과 반응을 가지는 세포들에서 다르게 작용할 수 있다. 그러므로 식품 유래 항산화 물질의 작용기전을 밝히는 것은 암 환자 또는 암 유병자에 의한 식품 항산화 물질의 사용 안전성에 대한 논란을 과학적으로 해소하고 식품 항산화 물질의 활용을 뒷받침할 수 있을 것이다.

결론

인구 고령화와 함께 암 환자의 증가율은 지속해서 높아지고 있다. 암 치료 중인 환자나 치료 후의 유병자들은 식품 유래 항산화 물질에 대한 높은 관심과 요구를 가지고 있지만, 이들의 식품 항산화 물질 섭취에 대한 위해성과 유익성 논란은 지속하고 있다. 식품 항산화 물질은 항산화 또는 항산화와 전혀 무관한 작용기전으로 항암효과를 나타낼 수 있어 화합물마다 다른 항암 작용기전을 가지며 또한 각각의 화합물들은 정상세포와 암세포에서 서로 다르게 작용할 수 있다. 따라서 많은 노력이 요구되는

일이나 암세포와 정상세포에서 식품 항산화 물질의 작용기전을 규명하는 것이 암 환자 또는 암 유병자에 의한 식품 항산화 물질 사용 안전성에 대한 논란을 해소하고 식품 유래 항산화 물질을 암 치료에 활용할 수 있을 것이다.

참고문헌

1. 통계청. 2015. 2015 고령자통계.
2. 국가암정보센터. 2015. 통계로 보는 암.
3. Shih YC, Hurria A. 2014. Preparing for an epidemic: cancer care in an aging population. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 34: 133-137.
4. Yancik R. 2015. Population aging and cancer: a cross-national concern. *Cancer J* 11: 437-441.
5. Block KI, Koch AC, Mead MN, Tothy PK, Newman RA, Gyllenhaal C. 2008. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic toxicity: A systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Int J Cancer* 123: 1227-1239.
6. Kwon Y. 2014. Effect of soy isoflavones on the growth of human breast tumors: findings from preclinical studies. *Food Sci Nutr* 2: 613-622.
7. Ozben T. 2015. Antioxidant supplementation on cancer risk and during cancer therapy: an update. *Curr Top Med Chem* 15: 170-178.
8. Kwon Y. 2014. Curcumin as a cancer chemotherapy sensitizing agent. *J Korean Soc Appl Biol Chem* 57: 273-280.
9. Labriola D, Livingston R. 1999. Possible interactions between dietary antioxidants and chemotherapy. *Oncology* 13: 1003-1008.
10. Block KI. 2004. Antioxidants and cancer therapy: furthering the debate. *Integr Cancer Ther* 3: 342-348.
11. Lawenda BD, Kelly KM, Ladas EJ, Sagar SM, Vickers A, Blumberg JB. 2008. Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiation therapy?. *J Natl Cancer Inst* 100: 773-783.
12. Milkovic L, Siems W, Siems R, Zarkovic N. 2014. Oxidative stress and antioxidants in carcinogenesis and integrative therapy of cancer. *Curr Pharm Des* 20: 6529-6542.
13. Jaramillo MC, Zhang DD. 2013. The emerging role of the Nrf2-Keap1 signaling pathway in cancer. *Genes Dev* 27: 2179-2191.
14. Liou GY, Storz P. 2010. Reactive oxygen species in cancer. *Free Radic Res* 44: 479-496.
15. Glasauer A, Chandel NS. 2014. Targeting antioxidants for cancer therapy. *Biochem Pharmacol* 92: 90-101.
16. Urig S, Becker K. 2006. On the potential of thioredoxin reductase inhibitors for cancer therapy. *Semin Cancer Biol* 16: 452-465.
17. Tonissen KF, Di Trapani G. 2009. Thioredoxin system inhibitors as mediators of apoptosis for cancer therapy. *Mol Nutr Food Res* 53: 87-103.
18. Wang XJ, Sun Z, Villeneuve NF, Zhang S, Zhao F, Li Y, Chen W, Yi X, Zheng W, Wondrak GT, Wong PK, Zhang DD. 2008. Nrf2 enhances resistance of cancer cells to chemotherapeutic drugs, the dark side of Nrf2. *Carcinogenesis* 29: 1235-1243.
19. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. 1994. The effect of vitamin E and beta car-

- otene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 330: 1029-1035.
20. De Luca LM, Ross SA. 1996. Beta-carotene increases lung cancer incidence in cigarette smokers. *Nutr Rev* 54: 178-180.
 21. Sayin VI, Ibrahim MX, Larsson E, Nilsson JA, Lindahl P, Bergo MO. 2014. Antioxidants accelerate lung cancer progression in mice. *Sci Transl Med* 6: 221ra15.
 22. Fimognari C, Lenzi M, Sciuscio D, Cantelli-Forti G, Hrelia P. 2007. Combination of doxorubicin and sulforaphane for reversing doxorubicin-resistant phenotype in mouse fibroblasts with p53^{Ser220} mutation. *Ann N Y Acad Sci* 1095: 62-69.
 23. Sen GS, Mohanty S, Hossain DM, Bhattacharyya S, Banerjee S, Chakraborty J, Saha S, Ray P, Bhattacharjee P, Mandal D, Bhattacharya A, Chattopadhyay S, Das T, Sa G. 2011. Curcumin enhances the efficacy of chemotherapy by tailoring p65NF- κ B-p300 cross-talk in favor of p53-p300 in breast cancer. *J Biol Chem* 286: 42232-42247.
 24. Fang Y, DeMarco VG, Nicholl MB. 2012. Resveratrol enhances radiation sensitivity in prostate cancer by inhibiting cell proliferation and promoting cell senescence and apoptosis. *Cancer Sci* 103: 1090-1098.
 25. Zheng J, Lee HC, Bin Sattar MM, Huang Y, Bian JS. 2011. Cardioprotective effects of epigallocatechin-3-gallate against doxorubicin-induced cardiomyocyte injury. *Eur J Pharmacol* 652: 82-88.
 26. Uçuncü H, Ertekin MV, Yörük O, Sezen O, Ozkan A, Erdoğan F, Kiziltunç A, Gündoğdu C. 2006. Vitamin E and L-carnitine, separately or in combination, in the prevention of radiation-induced oral mucositis and myelosuppression: a controlled study in a rat model. *J Radiat Res* 47: 91-102.
 27. Azizi A, Alirezaei S, Pedram P, Mafi RA. 2015. Efficacy of topical and systemic vitamin E in preventing chemotherapy-induced oral mucositis. *Rep Radiother Oncol* 2: 15-18.
 28. Kwon Y. 2016. Mechanism-based management for mucositis: option for treating side effects without compromising the efficacy of cancer therapy. *Onco Targets Ther* 9: 2007-2016.
 29. Lin CF, Young KC, Bai CH, Yu BC, Ma CT, Chien YC, Su HC, Wang HY, Liao CS, Lai HW, Tsao CW. 2013. Blockade of reactive oxygen species and Akt activation is critical for anti-inflammation and growth inhibition of metformin in phosphatase and tensin homolog-deficient RAW264.7 cells. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 35: 669-677.
 30. Ha HC, Thiagalingam A, Nelkin BD, Casero RA Jr. 2000. Reactive oxygen species are critical for the growth and differentiation of medullary thyroid carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 6: 3783-3787.