

유선증의 원인과 건강식품에 의한 치료

마 성 수

위대한 령도자 김정일동지께서는 다음과 같이 교시하시였다.

《암성질환에 대한 예방치료사업에 큰 힘을 넣어야 하겠습니다.》(《김정일선집》 증보판 제17권 57페이지)

유선증은 유선암의 전암성 질병이며 유선암은 녀성들속에서 가장 보편적으로 생기는 악성질병이다.

론문에서는 녀성들속에서 발생하는 유선증의 원인과 건강식품을 리용하여 치료한 연구결과에 대한 자료들을 종합적으로 고찰하였다.

1. 유선증의 원인

원리적으로 볼 때 유선증이나 유선암은 발생원인이 류사하다.[1, 77] 즉 유선증이나 유선암이 생기는 기본원인은 유선조직에 에스트로겐이 과잉으로 축적되는데 있다.[76, 68—71, 90] 과잉의 에스트로겐의 작용은 유선증의 시작으로 되며 이것이 오래 지속되면 암으로 넘어 가게 된다. 에스트로겐은 관상피세포의 성장과 분화를 자극하고 관원주세포의 유사분열을 유도하며 결합조직의 성장을 자극한다.[67] 유선조직에서 에스트로겐접수체의 농도는 월경 주기의 러포형성시기에 가장 높으며 배란후에 떨어진다. 에스트로겐은 또한 프롤락틴과 프로게스테론의 수준을 높이고 유선상피에서 프로게스테론접수체를 유도하여 유선의 발육에 간접적으로 영향을 준다.[67] 에스트로겐의 성장촉진효과는 유선암 및 상피암과 관계된다.[67]

에스트로겐은 또한 란포내 과립세포에 대하여 강한 유사분열효과를 나타낸다. 갱년기전 녀성에게서는 에스트로겐과 안드로겐의 하루평균생성량이 25~100 μ g 범위에 있다.[50, 52, 53] 즉 일반적으로 갱년기전녀성에게서는 내생호르몬들의 농도가 높다. 반면에 폐경후에는 호르몬수준이 5~10 μ g/d까지 떨어지게 된다.[54] 따라서 갱년기후녀성에게서 생기는 과잉의 에스트로겐은 내생호르몬의 과잉에 있는것이 아니라 유방을 비롯한 생식기관들에 축적된 지방질의 콜레스테롤로부터 에스트로겐을 만드는데 참가하는 지방성아로마타제의 활성이 높은것과 관련되어있다. 갱년기후녀성들의 유선종양에서 에스트로겐의 수준은 혈장에서의 에스트로겐수준보다 10배나 더 높으며[72] 유선종양의 거의 60%가 아로마타제를 발현시킨다.[75]

아로마타제는 테스토스테론을 17 β -에스트라디올로 넘기는데 참가하는 효소이다. 아로마타제는 생식선밖의 조직, 특히 지방조직과 태반은 물론 고환의 간질세포에서도 발현 된다.[29, 30, 67] 이로부터 에스트로겐의 과잉생성을 막자면 무엇보다먼저 아로마타제의 활성을 억제하여야 한다. 아로마타제의 활성을 억제하는데 리용되는 신약으로서는 엑세메스탄, 포메스탄, 파드로졸, 안드로스테네디온, 아나스트로졸, 레트로졸 등을 들수 있다.[82, 83] 그러나 이러한 신약들은 관절아픔, 골절, 저콜레스테롤혈증, 허혈과 심장성 부작용 등으로 하여 장기간 리용하기 어렵다.

반면에 식료품에 포함되어있는 식물성에스트로겐을 높은 농도로 리용하면 아로마타제의 활성을 막을수 있을뿐아니라 부작용이 없으므로 장기적으로 리용할수 있다.

식물성 에스트로젠은 그 화학적 구조에 따라 이소플라본, 리그난, 코메스탄 등으로 분류한다. 이러한 물질들은 낱알이나 물열매, 남새, 홍당무, 푸른고추, 섬유소, 카페인(커피와 차), 능쟁이과식물(시금치, 사탕무), 가래과식물(호두, 가래), 아마, 콩과식물(콩, 당콩, 완두), 참깨과식물(참깨), 포도과식물(포도) 등에 많이 들어있다.[80, 81, 84-87] 특히 콩에는 이소플라본, 참깨와 아마에는 리그난성분들이 풍부하게 들어있다. 콩의 이소플라본에는 게니스테인과 다이드제인, 코메스트롤, 이큐올, 바이오카닌 A 등이 있으며 코메스트롤은 콩의 싹에 대단히 높은 함량으로 들어있다. 이러한 성분들은 독성이 없고 높은 약리적 활성을 가지는 기능성물질들이다.

콩의 이소플라본은 아로마타제의 활성을 저해하는 역할을 하고 아마씨의 리그난성분들로부터 전환되는 동물성 에스트로젠인 엔테로락톤(EL)은 세포안으로 자유롭게 들어갈 수 있으며 $1\mu\text{mol/L}$ ($0.3\mu\text{g/mL}$)의 농도에서 태반의 아로마타제 활성을 저해한다.[31]

EL은 $8.9\mu\text{mol/L}$ 농도에서 가장 강한 아로마타제 저해효과를 나타냈고[33] 세코이소라리시레시놀과 엔테로디올(ED), 마타이레시놀 역시 $10\mu\text{mol/L}$ 이상 농도에서 아로마타제 저해효과를 나타냈다.[33]

아로마타제의 과잉활성은 유선주위조직들에 디페놀화합물들의 농도가 높게 보장되어도 저해될 수 있다.[31] 리그난성분들은 항에스트로젠약인 타목시펜보다 더 효과적으로 사람의 유선암증식을 저해하였다.[26, 37, 38] 디메틸벤즈안트라센(DMBA)에 의하여 유도된 유선암성종양모형에서도 아로마타제 저해제들인 리그난이 효과적이었으며[39-42] 여성의 태반 마이크로솜과 융모막암세포들에서 아로마타제의 활성을 저해하였다.[24] 리그난은 갱년기후 여성보다 갱년기전 여성에서 더 뚜렷한 효과를 주었다. 이것은 리그난이 내생 에스트로젠 대사에 더 효과적으로 작용한다는 것을 말하여 준다.

간이 자기의 기능을 제대로 수행하지 못하면 역시 과잉의 에스트로젠을 처리하지 못하며 이것은 유선증, 유선암의 원인으로 될 수 있다.

이미 과잉으로 생긴 에스트로젠을 제거하자면 간의 기능을 높여 과잉의 에스트로젠을 제거하는데 참가하는 성호르몬 결합 글로불린(SHBG)의 합성을 촉진시켜야 한다. SHBG이 간에서 만들어지므로 간상태가 좋아야 SHBG가 많이 생성된다. 간은 활성 에스트로젠을 비활성상태로 넘기는 데서 기본 역할을 한다. 간에서 에스트로젠은 비활성상태로 된 다음 오줌이나 담즙을 통하여 배설되게 된다. 간이 자기 기능을 제대로 수행하지 못하는 환자 즉 간경변, 전이성 간염, 만성 간질환 환자들에서는 간이 과잉의 에스트로젠을 제거하지 못하게 된다.

간에서 SHBG 합성을 촉진하고 따라서 과잉의 에스트로젠의 처리에 도움을 주는 물질들로서는 동물성 리그난들인 엔테로디올(ED)과 엔테로락톤(EL) 등을 들 수 있다.[19-22] ED와 EL들은 식물성 에스트로젠들인 세코이소라리시레시놀과 마타이레시놀로부터 만들어져 결장에서 흡수되며 정맥혈에 의해 간으로 옮겨가[6] 간에서 대사[51]된다. 선행자료[19]에 의하면 오줌의 EL 분비량($R=0.391$, $R^2=0.130$)과 총 리그난 함량($R=0.382$, $R^2=0.146$), 혈장의 SHBG 농도 사이에 정의상관관계가 있었다. 또한 SHBG 농도와 오줌의 16α -히드록시에스트론 분비량 사이에 부의상관이 있었다. 오줌의 엔테로락톤 분비와 유리 에스트라디올 함량과는 부의상관이 있었고 오줌의 엔테로락톤 분비와 혈장의 유리 테스토스테론 농도 사이에도 부의상관이 있었다.[47] 즉 간에서 SHBG의 생성량이 증가하면 혈장에서 유리 에스트라디올과 테스토스테론의 농도가 낮아지고 이로부터 총체적인 항에스트로젠 효과가 나타났다.

콩의 이소플라본 역시 SHBG 합성을 자극한다.[74]

2. 건강식품에 의한 치료

유선증이 오래동안 경과하는 과정에 본인도 미처 느낄새 없이 몸안에 유선암이 생길수 있다.[92] 이것은 유선증단계에서 유선암을 예견하고 미리 방어하는것이 중요하다는것을 말하여준다. 그러자면 유선증단계의 예방 또는 치료가 중요하며 에스트로겐접수체(ER)-양성 및 ER-음성에 다 반응하는 약물을 선정해야 한다. 즉 유선암의 발생원인에 관계없이 암의 조기단계에서 리용할수 있는 약물도 함께 선정하여야 한다.

유선암은 여느 암과 달리 발생물림새가 비교적 알려져있는 질병이므로 유선증단계에서 사전에 암을 방어할수 있게 약물을 설계할수 있다. 유선암환자의 대부분이 ER-양성종양들을 가지고있는 갱년기후녀성들이다. 그러나 ER-음성인 환자들도 있다. ER-양성유선암환자인 경우 과잉의 에스트로겐은 ER와 결합하여 정상세포의 핵안에 들어가 암세포와 관련된 유전자들의 전사를 활성화하는 방식으로 정상세포를 암세포로 넘긴다. ER-음성 유선암환자인 경우 에스트로겐이 원인으로 되지 않으며 발암성물질들을 비롯한 여러가지 원인들로 하여 암세포가 생긴다.

유선증과 유선암치료와 관련해서는 ER에 대한 경쟁길항작용[2], 성호르몬과 결합하는 글로불린합성의 자극[2], 성장인자와 관련한 티로신키나제신호전달의 저해[3], 항산화작용[18], DNA토포이소메라제활성의 저해[23, 32], 항증식작용[7], 아폽토시스유도[7, 8, 34], 항혈관형성작용[7, 34, 43] 등이 알려져있다.

유선증이나 유선암의 치료약물에는 인체내에서 유용하게 리용되고 장기적으로 리용할수 있으면서도 강한 항암력을 가진 기능성물질들이 포함되어야 한다.

신약인 타목시펜은 ER-양성유선암환자들에게 보다 효과적으로 적용된다. 그러나 타목시펜은 란소의 에스트로겐생성을 촉진하며 자궁내막암을 일으킬수 있는 위험성을 가지고 있다.[73] 반면에 식물성에스트로겐물질들은 갱년기후녀성에게서 혈청의 에스트라디올의 농도를 낮추었다.[61] 콩의 이소플라본인 코메스트롤은 ER α 와 ER β 에 대한 결합친화성에서 17 β -에스트라디올에 비하여 다른 이소플라본들보다 높은 친화성을 나타냈다.[74] 게니스테인은 높은 농도(10^{-5} ~ 10^{-4} mol/L)에서 ER-양성인 MCF유선암세포계통들에 저해효과를 나타낸다. 콩에는 또한 프로테아제저해제, 피틴산, 리그난, 식물스테롤, 사포닌과 같은 다른 생물학적활성을 가진 항암성분들도 포함되어있다.[18, 44] 특히 콩의 이소플라본인 게니스테인이 항암활성을 가진다는데 대해서는 많이 연구되었다.[4, 28, 45, 46, 48, 58-60, 62-66,] 그러나 게니스테인은 낮은 농도에서는 유선암세포증식을 자극하고 높은 농도에서는 억제한다.[28, 45, 46, 48, 49, 55-57]

참깨씨앗에는 세사민과 세사몰린, 세사밀론과 같은 리그난들이 많은 량 포함되어있는데 항산화 및 항암작용을 나타낸다. 특히 세사민은 DMBA에 의하여 유도된 쥐의 종양수를 감소시켰다.[78, 79, 88]

리그난은 아마와 콩, 밀, 귀밀, 호밀, 호박, 해바라기 등의 씨앗과 바다마름, 남새, 열매들에도 포함되어있다.[11, 89]

리그난은 유선암을 방지하는데서 중요한 역할을 한다.[5, 10-15] 동물성리그난인 EL은 높은 농도(>10~100 μ mol/L)에서 ER-양성유선암세포인 MCF-7의 증식을 저해[16, 17, 25]하였으며 82 μ mol/L(24.4 μ g/mL)의 농도에서는 DNA합성을 저해하였다.[27, 28] EL의 선구물질은 마타이레스놀이다.[9]

에스트로겐과 화학구조상 유사한 식물성에스트로겐들은 에스트로겐이 ER와 결합하는

것을 저해하며 이로 하여 호르몬에 관계되는 암발생을 막을수 있다.[18] ED와 EL의 중요한 식물성리그난의 선구물질은 세코이소라리시레시놀디글리코시드(SDG)와 마타이레시놀이다.[23] $100\mu\text{mol/L}$ ($29.8\mu\text{g/mL}$)의 EL은 생식기피부섬유아세포단분자층에서 17β -히드록시스테로이드데히드로게나제활성을 98% 감소시켰고 $100\mu\text{mol/L}$ ($30.2\mu\text{g/mL}$)의 ED는 79%활성을 감소시켰다. 17β -히드록시스테로이드데히드로게나제는 안드로젠과 에스트로젠을 합성하는데 참가하는 효소이다. 또한 $10\mu\text{mol/L}$ ($2.98\mu\text{g/mL}$)의 EL과 ED($3.02\mu\text{g/mL}$) 그리고 6개의 이소플라본(게니스테인, 포모노넨, 바이오키닌 A, 다이드제인, 코메스트롤, 이큐올)을 함께 적용하였을 때 17β -히드록시스테로이드데히드로게나제활성이 90% 감소되었다.[35] 엔테로락톤은 ER-음성인 유선암세포 MDA MB 435에 대해서도 억제효과를 나타냈다.[10-12, 36]

이처럼 유선증과 유선암발생초기의 치료에 유선조직에 축적되는 과잉의 에스트로젠을 제거하고 억제하는 원리에 기초하여 건강식품을 리용할수 있다.

참 고 문 헌

- [1] S. W. Dyrstad et al.; Breast Cancer Res. Treat., 149, 569, 2015.
- [2] C. H. Adlercreutz et al.; J. Nutr., 125, 757, 1995.
- [3] T. Akiyama et al.; J. Biol. Chem., 262, 5592, 1987.
- [4] M. J. Messina et al.; Nutr. Cancer, 21, 113, 1994.
- [5] E. C. Lowcock et al.; Cancer Causes and Control, 24, 813, 2013.
- [6] M. Axelson et al.; FEBS Lett., 123, 337, 1981.
- [7] J. R. Zhou et al.; J. Nutr., 129, 1628, 1999.
- [8] E. Kyle et al.; Mol. Pharmacol., 51, 193, 1997.
- [9] L. U. Thompson; Analysis and Bioavailability of Lignans, AOCS Press, 92~116. 2003.
- [10] M. Serraino et al.; Nutr. Cancer, 17, 153, 1992.
- [11] L. U. Thompson et al.; Nutr. Cancer, 26, 159, 1996.
- [12] L. U. Thompson et al.; Carcinogenesis, 17, 1373, 1996.
- [13] N. Sathiamoorthy et al.; Cancer Res., 5, 4, 957, 1994.
- [14] C. Wang et al.; Nutr. Cancer, 28, 236, 1997.
- [15] C. Wang et al.; Nutr. Cancer, 31, 90, 1998.
- [16] Y. Mousavi et al.; J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 41, 3, 615, 1992.
- [17] T. Hirano et al.; Cancer Invest., 8, 595, 1990.
- [18] M. Naim et al.; J. Agric. Food Chem., 24, 1174, 1976.
- [19] H. Y. Adlercreutz et al.; J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 43, 1, 331, 1992.
- [20] M. E. Martin et al.; Life Sci., 58, 429, 1996.
- [21] M. Schöttner et al.; Planta Med., 6, 3, 529, 1997.
- [22] M. Schöttner et al.; J. Nat. Prod., 61, 119, 1998.
- [23] A. Okura et al.; Biochem. Biophys. Res. Comm., 157, 183, 1988.
- [24] H. Adlercreutz et al.; J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 44, 2, 147, 1993.
- [25] Y. Mousavi et al.; J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 43, 1, 615, 1992.
- [26] J. Bonnetterre et al.; J. Clin. Oncol., 18, 3748, 2000.
- [27] C. Wang et al.; Nutr. Cancer, 31, 90, 1998.

- [28] C. Wang et al.; *Nutr. Cancer*, **28**, 236, 1997.
- [29] S. S. C. Yen; *Chronic Anovulation Caused by Peripheral Endocrine Disorders*, in *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*, W. B. Saunders, 479~509, 1999.
- [30] A. M. H. Brodie; *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*, **49**, 281, 1994.
- [31] H. C. Adlercreutz et al.; *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **44**, 4, 147, 1993.
- [32] J. Markovits et al.; *Cancer Res.*, **49**, 5111, 1989.
- [33] X. Li et al.; *Endocrinol.*, **142**, 2435, 2001.
- [34] J. R. Zhou et al.; *Prostate*, **53**, 143, 2002.
- [35] B. A. Evans et al.; *J. Endocrinol.*, **147**, 295, 1995.
- [36] C. Dabrosin et al.; *Cancer Lett.*, **186**, 31, 2002.
- [37] J. Bonnetterre et al.; *Cancer*, **92**, 2247, 2001.
- [38] H. Mouridsen et al.; *J. Clin. Oncol.*, **19**, 2596, 2001.
- [39] T. Houjou et al.; *Clin. Ther.*, **15**, 137, 1993.
- [40] M. Dukes; *Oncology*, **54**(Suppl. 2), 6, 1997.
- [41] Y. Iino et al.; *Anticancer Res.*, **18**, 171, 1998.
- [42] N. Sugamata et al.; *Int. J. Oncol.*, **14**, 259, 1999.
- [43] T. Fotsis et al.; *Cancer Res.*, **57**, 2916, 1997.
- [44] A. R. Kennedy; *J. Nutr.*, **125**, 733S, 1995.
- [45] D. T. Zava et al.; *Nutr. Cancer*, **27**, 31, 1997.
- [46] C. Dees et al.; *Environ. Health Persp.*, **3**, 633, 1997.
- [47] H. Adlercreutz et al.; *J. Steroid Biochem.*, **27**, 1135, 1987.
- [48] T. Wang et al.; *Carcinogenesis*, **17**, 271, 1997.
- [49] C. Y. Hsieh et al.; *Cancer Res.*, **58**, 3833, 1998.
- [50] F. Anderson; *Int. J. Fertil.*, **38**(Suppl. 1), 55, 1993.
- [51] L. Q. Wang et al.; *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 1606, 2000.
- [52] R. E. Leach et al.; *Hormone Replacement Therapy*, in *Clinical Reproductive Gynecology*, Appleton & Lange, 59~73, 1993.
- [53] A. Goldfien et al.; *Ovaries*, in *Basic and Clinical Endocrinology*, Appleton & Lange, 434~486, 1997.
- [54] R. Barnes et al.; *Menopause: Pathophysiology of Menopause*, in *Clinical Reproductive Gynecology*, Appleton & Lange, 31~41, 1993.
- [55] Y. H. Ju et al.; *J. Nutr.*, **131**, 2957, 2001.
- [56] C. D. Allred et al.; *Carcinogenesis*, **22**, 1667, 2001.
- [57] C. D. Allred et al.; *Cancer Res.*, **61**, 5045, 2001.
- [58] J. R. Zhou et al.; *Int. J. Cancer*, **108**, 8, 2004.
- [59] E. Monti et al.; *Anticancer Res.*, **14**, 1221, 1994.
- [60] F. V. So et al.; *Cancer Lett.*, **112**, 127, 1997.
- [61] A. M. Hutchins et al.; *Nutr. Cancer*, **39**, 58, 2001.
- [62] R. Hoffman; *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **211**, 600, 1995.
- [63] G. Peterson et al.; *Cell Growth Differentiation*, **7**, 1345, 1996.
- [64] Z. M. Shao et al.; *J. Cell. Biochem.*, **69**, 44, 1998.

- [65] M. C. Pagliacci et al.; Eur. J. Cancer, A 30, 1675, 1994.
- [66] J. W. Clark et al.; Int. J. Cancer, 65, 186, 1996.
- [67] Patricia E. Molina; Endocrine Physiology, McGraw-Hill, 130~175, 2010.
- [68] K. Radivojevic; Wien. Klian. Wochenschr., 103, 23, 710, 1991.
- [69] K. W. Schweppe; Zentralbl. Gynakol., 119, Suppl. 2, 54, 1997.
- [70] Z. A. Syed; Fibrocystic Changes, 2, 19, 2004.
- [71] W. Valker et al.; Franchheilkd., 46, 5, 284, 1986.
- [72] Guo-Hua Chu et al.; Bioorganic & Medical Chemistry Letters, 9, 141, 1999.
- [73] Ababas Abidi et al.; Clin. Exp. Metastasis, 15, 432, 1997.
- [74] Susan R. Davis et al.; Integrative Medicine, 1, 1, 27, 1998.
- [75] J. P. Michael; Aromatase Inhibitors, Birkäuser, 5~182, 2006.
- [76] A. James et al.; An Atlas of Breast Disease, 2, 50, 2003.
- [77] Irina Vassilieva; European Medical Center, 13, 125, 2013.
- [78] S. Ikeda et al.; J. Nutr., 132, 961, 2002.
- [79] M. H. Kang et al.; J. Nutr., 128, 1018, 1998.
- [80] Jr. Jacobs et al.; Br. J. Nutr., 88, 111, 2002.
- [81] A. Kilkkinen et al.; Am. J. Clin. Nutr., 73, 1094, 2001.
- [82] T. Adam et al.; Anticancer Therapeutics, John Wiley & Sons Ltd, 277~289, 2018.
- [83] John Wiley & Sons; The American Cancer Society's Oncology in Practice Clinical Management, American Cancer Society, 375~396, 2018.
- [84] N. K. Horner et al.; Biomark. Prev., 11, 121, 2002.
- [85] J. W. Lampe et al.; Cancer Epidemiol. Biomark. Prev., 8, 699, 1999.
- [86] W. M. Mazur et al.; Brit. J. Nutr., 83, 381, 2000.
- [87] H. Adlercreutz et al.; J. Steroid Biochem., 27, 1135, 1987.
- [88] N. Hirose et al.; Anticancer Res., 12, 1259, 1992.
- [89] S. P. Borriello et al.; J. Appl. Bacter., 58, 37, 1985.
- [90] R. J. Bleicher et al. ; Management of the Palpable Breast Mass. Lippincott, Williams & Wilkins, 32~41, 2010.

주제 110(2021)년 4월 5일 원고접수

A Cause of Mastopathy and the Treatment Using Health Foods

Ma Song Su

Mastopathy is a precancerous disease of breast cancer. The over-accumulation of estrogen in the breast tissues is to be the major cause of mastopathy or breast cancer.

Herein we reviewed the scientific evidences published on the estrogen over-accumulation in the breast tissues and considered that mastopathy and breast cancer can be prevented with the aid of health foods.

Keywords: mastopathy, health foods