

식료품속의 아로마타제활성억제제에 대한 연구동향

마 성 수

아로마타제는 테스토스테론을 17β -에스트라디올로 넘기는데 참가하는 효소이다. 아로마타제는 유선증 및 유선암의 발생과 밀접히 연관되어있다.

유선암은 여성들속에서 가장 보편적으로 생기는 암이며 암과 연관된 사망률에서 두번째 위치를 차지하는 악성질환이다.[48, 49] 자료에 의하면 2017년에 미국에서 암으로 진단받은 여성은 252 710명이었고 사망자는 40 610명이었다고 한다.[49]

유선암치료약물의 작용물림새에 대해서는 에스트로겐접수체에 대한 경쟁-길항적작용[7], 성호르몬결합글로불린(SHBG)합성의 자극[7], 성장인자관련티로신키나제신호전달의 저해[5], 항산화[34], DNA토포이소메라제의 저해[30, 35], 항증식[42], 세포자살죽음유도[24, 42, 43], 항혈관형성작용[15, 41, 42] 등이 제기되었다. 그러나 유선증치료약물을 건강식품으로 해결하려는 연구는 크게 진행된것이 없다.

유선증은 유선암의 전암성질환이다.[1, 3, 16, 21] 그러므로 유선암은 이미 생긴 다음에 치료하는것보다 유선증단계에서 예방하고 치료하는것이 보다 중요하다고 볼수 있다. 원리적으로 볼 때 유선증이나 유선암은 발생원인이 류사하다. 우리는 유선증이나 유선암이 생기는 주요원인이 유선조직에 에스트로겐이 과잉으로 축적되는데 있다[2, 12, 23, 26, 33, 37, 38, 39, 40, 50, 52]는데로부터 유선증치료약물을 유선조직에 축적되는 과잉의 에스트로겐을 제거하는 원리와 조기암을 발생초기에 제거하는 원리에 기초하여 치료약물을 설계하는것이 보다 중요하다고 보았다.

과잉의 에스트로겐의 작용은 유선증의 시작으로 되며 이것이 오래 지속되면 암으로 넘어가게 된다. 에스트로겐은 관 상피세포의 성장과 분화를 자극하고 관 원주세포의 유사분열활성을 유도하며 결합조직의 성장을 자극한다.[36] 유선조직에서 에스트로겐접수체의 농도는 월경주기의 러포상에서 가장 높으며 배란후에 떨어진다. 에스트로겐은 또한 프롤락틴과 프로게스테론의 수준을 높이고 유선상피에서 프로게스테론접수체를 유도하여 유선의 발육에 간접적으로 영향을 준다.[36] 에스트로겐의 성장촉진효과들은 유선 및 상피암과 관련되어있다.[36]

에스트로겐은 또한 란포내알갱이세포에 대하여 강한 유사분열촉진효과를 나타낸다.

갱년기전 여성에서는 에스트로겐과 안드로겐의 하루평균생성량이 $25\sim 100\mu\text{g}$ 범위에 있다.[14, 17, 27] 즉 일반적으로 갱년기전 여성에서는 내생적인 호르몬들의 농도가 높다. 그럼에도 불구하고 갱년기전에 과잉의 에스트로겐이 생기는 원인은 란소에서 만들어지는 아로마타제가 과잉으로 활성화되는데 있다. 반면에 폐경기후에는 호르몬수준이 $5\sim 10\mu\text{g/d}$ 까지 떨어지게 된다.[8] 따라서 갱년기후 여성의 몸에서 생기는 과잉의 에스트로겐은 내생적인 호르몬수준의 과잉에 있는것이 아니라 유방을 비롯한 생식기관들에 축적된 지방질의 콜레스테롤로부터 에스트로겐을 만드는데 참가하는 지방성아로마타제의 과잉활성과 관련되어있다. 갱년기후 여성들의 유선종양에서 에스트로겐의 수준은 혈장에서의 에스트로겐수준

보다 10배나 더 높으며[18] 유선종양의 거의 60%가 아로마타제를 발현시킨다.[51] 이것은 갱년기전이나 갱년기후 과잉의 에스트로젠은 다같이 아로마타제의 과잉활성과 관련된다는것을 보여준다.[9, 41] 아로마타제는 생식선밖의 조직 특히 지방조직과 태반은 물론 고환의 간질세포에서도 발현된다.[9, 36, 41] 이로부터 과잉의 에스트로젠을 막자면 무엇보다먼저 아로마타제의 활성을 억제시켜야 한다. 갱년기후 여성들에서는 에스트로젠작용이 아로마타제의 저해로 인한 에스트로젠생성이 차단됨으로써 저해될수 있다.[44] 그러나 갱년기전 여성들에 대해서는 효과를 보지 못하였다고 한다.[47]

아로마타제의 활성을 억제하는데 리용되는 신약으로서는 엑세메스탄(Exemestane), 포메스탄(Fomestane), 파드로졸(Fadrozole), 안드로스테네디온(Androstenedione), 아나스트로졸(Anastrozole), 레트로졸(Letrozole) 등을 들수 있다. 아나스트로졸은 갱년기후 여성들에서 유선암을 치료하는데 리용된다. 아나스트로졸은 대단히 세(여성의 태반아로마타제 $IC_{50}=15$ nmol/L)면서도 선택적인 아로마타제저해제이다. [45-47] 그러나 이러한 신약들은 발열, 땀나기, 질의 건조와 출혈, 성욕감퇴를 가져오며 오랜 기간 사용하면 골송소증의 발병위험성, 관절아픔, 골절, 저콜레스테롤혈증, 허혈과 심장부전 등의 부작용을 나타낸다.[44]

이와는 달리 식료품에 들어있는 식물성에스트로젠의 농도를 높이면 아로마타제의 과잉활성을 막을수 있을뿐아니라 부작용이 없으므로 장기적으로 리용할수 있다. 식물성에스트로젠은 그것의 화학적구조에 따라 이소플라본, 리그난, 코메스탄(coumestan), 레조르실산 락톤으로 분류한다. 이러한 물질들은 난알이나 물열매, 남새(홍당무, 푸른 고추), 음식물의 섬유소, 카페인(커피와 차 등), 능쟁이과(시금치, 사탕무), 가래나무과(호두, 가래), 아마, 콩과(콩, 당콩, 완두), 참깨과(참깨), 포도과(포도) 등의 식물열매들에 많이 들어있다.[4, 22, 25, 28, 31] 특히 콩에는 이소플라본이, 참깨와 아마에는 리그난성분들이 풍부하게 들어있다. 콩의 이소플라본에는 게니스테인과 다이드제인, 코메스트롤(coumestrol), 이큐올, 바이오카닌 A 등이 있는데 코메스트롤은 콩의 싹에 대단히 높은 함량으로 들어있다. 이러한 성분들은 독성이 없고 높은 약리적활성을 가지는 기능성물질들이다. 콩의 이소플라본은 아로마타제의 활성을 저해하는 역할을 하며 아마씨의 리그난성분들로부터 전환되는 동물성 에스트로젠인 엔테로락톤(EL)은 세포안으로 자유롭게 들어가 $1\mu\text{mol/L}(0.3\mu\text{g/mL})$ 의 농도에서 태반의 아로마타제활성을 저해한다.[6] EL은 $8.9\mu\text{mol/L}$ 의 농도에서 가장 센 아로마타제저해효과를 나타냈고[29] 썬코이소라씨레시놀과 엔테로디올(ED), 마타이레시놀 역시 $10\mu\text{mol/L}$ 이상의 농도에서 아로마타제저해효과를 나타냈다.[29] 아로마타제의 과잉활성은 유선주위 조직들에 디페놀화합물들의 농도가 높지 보장되어도 저해될수 있다.[6] 리그난성분들에 의한 아로마타제의 저해는 항에스트로젠약인 타목시펜보다 더 효과적으로 사람의 유선암증식을 억제하였다.[10, 11, 32] DMBA-유도된 유선악성종양모형에서도 아로마타제저해제들인 리그난 역시 효과적[13, 19, 20, 46]이었으며 여성의 태반미크로솜과 JEG-3용모막암세포들에서 아로마타제의 활성을 저해하였다.[6] 리그난의 효과는 갱년기후 여성보다 갱년기전 여성에서 더 뚜렷한 효과를 나타냈다. 이것은 리그난이 내생적인 에스트로젠대사에 더 뚜렷하게 작용한다는것을 말하여준다. 이로부터 앞에서 본 신약인 아나스트로졸과 같은 아로마타제저해제들이 갱년기전 여성들에서는 효과를 보지 못하였지만 식료품속의 리그난을 리용하면 갱년기전 여성들속에서 나타나는 과잉의 아로마타제활성을 충분히 저해할수 있다는것을 알수 있다.

우리는 유선증치료의 기본과녁인 과잉에스트로겐을 제거하는데 신약이나 고려약을 쓰지 않고 사람들이 흔히 리용하는 식료품속의 기능성물질들을 리용하는것이 원가를 줄이면서도 장기적인 약물의 리용이 요구되는 유선증이나 유선암환자들에게 더 편리하다고 본다.

참 고 문 헌

- [1] 허준; 동의보감 2, 과학백과사전출판사, 200, 1981.
- [2] 리성혜; 조선의학, 2, 38, 주체97(2008).
- [3] Abeloff; American Cancer Society Recommendations for Early Breast Cancer Detection 1, 24~26, 2010.
- [4] H. Adlercreutz et al.; J. Steroid Biochem., 27, 1135, 1987.
- [5] T. Akiyama et al.; J. Biol. Chem., 262, 5592, 1987.
- [6] H. Adlercreutz et al.; J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 44, 2, 147, 1993b.
- [7] H. Adlercreutz et al.; J. Nutr., 125, 757s, 1995.
- [8] R. Barnes et al.; Menopause: Pathophysiology of Menopause, in Clinical Reproductive Gynecology, Appleton & Lange, 31~41, 1993.
- [9] A. M. H. Brodie; J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 4, 9, 281, 1994.
- [10] J. Bonnetterre et al.; J. Clin. Oncol., 1, 8, 3748, 2000.
- [11] J. Bonnetterre et al.; Cancer, 9, 2, 2247, 2001.
- [12] R. J. Bleicher et al.; Management of the Palpable Breast Mass, Lippincott Williams & Wilkins, 32~41, 2010.
- [13] M. Dukes; Oncology, 54, Suppl. 2, 6, 1997.
- [14] F. Anderson; Int. J. Fertil., 38, Suppl. 1, 55, 1993.
- [15] T. Fotsis et al.; Cancer Res., 57, 2916, 1997.
- [16] Fausto Nelson; Fibrocystic Breast Changes, Atlanta Women's Specialists, 2, 114, 2013.
- [17] A. Goldfien et al.; Monroe, Ovaries, in Basic and Clinical Endocrinology, Appleton & Lange, 434~486, 1997.
- [18] Guo-Hua Chu et al.; Bioorganic & Medical Chemistry Letters, 9, 141, 1999.
- [19] T. Houjou et al.; Clin. Ther., 1, 5, 137, 1993.
- [20] Y. Iino et al.; Anticancer Res., 18, 171, 1998.
- [21] Irina Vassilieva; What You Should Know about Mastopathy, European Medical Center 13, 125~129, 2013.
- [22] Jr. Jacobs et al.; Br. J. Nutr., 88, 111, 2002.
- [23] A. James et al.; Fibrocystic Conditions, An Atlas of Breast Disease, 2, 50, 2003.
- [24] E. Kyle et al.; Mol. Pharmacol., 51, 193, 1997.
- [25] A. Kilkkinen et al.; Am. J. Clin. Nutr., 73, 1094, 2001.
- [26] Kathy Markotte; Fibrocystic Breast Changes, Atlanta Women's Specialists, 3, 461, 2013.
- [27] R. E. Leach et al.; Hormone Replacement Therapy in Clinical Reproductive Gynecology, Appleton and Lange, 59~73, 1993.
- [28] J. W. Lampe et al.; Cancer Epidemiol. Biomark. Prev., 8, 699, 1999.
- [29] X. Li et al.; Endocrinol., 142, 2435, 2001.

- [30] J. Markovits et al.; Cancer Res., **49**, 5111, 1989.
- [31] W. M. Mazur et al.; Brit. J. Nutr., **83**, 381, 2000.
- [32] H. Mouridsen et al.; J. Clin. Oncol., **19**, 2596, 2001.
- [33] K. Mizia-Stee et al.; Fibrocystic Brast Lumps, Natural Remedies for Breast Lumps, **4**, 35, 2012.
- [34] M. Naim et al.; J. Agric. Food Chem., **24**, 1174, 1976.
- [35] A. Okura et al.; Biochem. Biophys. Res. Comm., **157**, 183, 1988.
- [36] P. E. Molina; Endocrine Physiology, McGraw-Hill, 210~240, 2010.
- [37] K. Radivojevic; Wien. Klian. Wochenschr., **103**, 23, 710, 1991.
- [38] K. W. Scheweppe; Zentralbl. Gynakol., **119**, Suppl. 2, 5, 4, 1997.
- [39] S. Z. Ali; Fibrocystic Changes, **2**, 19, 2004.
- [40] W. Valker et al.; Geburtshilfe. Franenheilkd., **46**, 5, 284, 1986.
- [41] 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.
- [42] J. R. Zhou et al.; J. Nutr., **129**, 1628, 1999.
- [43] J. R. Zhou et al.; Prostate, **53**, 143, 2002.
- [44] A. Todd, et al.; Anticancer Therapeutics, John Wiley & Sons Ltd, 240~247, 2018.
- [45] P. N. Edwards et al.; US Patent 4935437A, 1990.
- [46] S. W. Grimm et al.; Drug Metab. Disp., **25**, 598, 1997.
- [47] M. Dukes et al.; J. Steroid Biochem., **58**, 439, 1996.
- [48] International Agency for Reasearch on Cancer/World Health Organization. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx(accessed 1 February 2014).
- [49] R. L. Siegel et al.; CA Cancer J. Clin., **67**, 1, 7, 2017.
- [50] K. A. Johansen Taber et al.; Oncol. Rep., **24**, 5, 1115, 2010.
- [51] J. Michael et al.; Aromatase Inhibitors, Birkäuser, 5~182, 2006.
- [52] 王国忠 等; 乳房疾病中西医防治, 金值出版社, 115~125, 2012.

주체108(2019)년 4월 5일 원고접수

Reaserch Trends on Aromatase Activity-Inhibitors in Foods

Ma Song Su

We described that because there were data that aromatase activity may be inhibited by food-components, foods could be used on treatment to mastopathy.

Key words: aromatase, mastopathy, estrogen, breast cancer