

REVIEW ARTICLE

대장암에 대한 장내 미생물 무리의 영향과 프로바이오틱스

명대성, 주영은

전남대학교 의과대학 내과학교실

Gut Microbial Influence and Probiotics on Colorectal Cancer

Dae Seong Myung and Young Eun Joo

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

The human intestinal microbiota is a community of 10^{13} - 10^{14} microorganisms that harbor in the intestine and normally participate in a symbiotic relationship with human. Technical and conceptual advances have enabled rapid progress in characterizing the taxonomic composition, metabolic capacity and immunomodulatory activity of the human intestinal microbiota. Their collective genome, defined as microbiome, is estimated to contain ≥ 150 times as many genes as 2.85 billion base pair human genome. The intestinal microbiota and its microbiome form a diverse and complex ecological community that profoundly impact intestinal homeostasis and disease states. It is becoming increasingly evident that the large and complex bacterial population of the large intestine plays an important role in colorectal carcinogenesis. Numerous studies show that gut immunity and inflammation have impact on the development of colorectal cancer. Additionally, bacteria have been linked to colorectal cancer by the production of toxic and genotoxic bacterial metabolite. In this review, we discuss the multifactorial role of intestinal microbiota in colorectal cancer and role for probiotics in the prevention of colorectal cancer. (Korean J Gastroenterol 2012;60:275-284)

Key Words: Colorectal cancer; Gut; Microbiota; Probiotics

서론

대부분의 동물들은 많은 생리적인 역할을 하면서 동물 자신에게 이로운 주를 원핵생물과 공생하고 있다. 인간 또한 마찬가지이며, 특히 위장관에서는 미생물과 인간과의 상호관계가 더욱 중요하다. 사람의 체내에는 2,000종 이상의 공생세균이 존재하는데, 그 대부분이 위장관에 존재하며, 이 중 병원체는 단지 100여 종일 뿐이다.¹ 장내 미생물 무리에 대한 자세한 분류는 종래의 미생물학적인 기술로는 접근할 수 없었지만, 최근의 기술적인 진보와 분자생물학적 방법들은 위장관 내에서 이들의 구성뿐만 아니라 활동, 생태에 대한 이해를 가능하게 하였다.²

인간은 체세포와 체세포 수의 10배를 넘는 미생물로 구성된 대사적, 면역학적으로 통합된 'meta-organism'으로 생각

할 수 있다.^{3,4} 인간과 함께 공생하는 미생물의 질량은 총 1 kg이 넘으며, 대략 10^{14} 개 이상이다. 위장관내에서 장내 미생물 무리의 수는 해부학적인 위치에 따라 다른데, 구강에는 10^{12} , 위 내에는 10^{3-4} , 공장에는 10^{5-6} , 말단 회장부위에는 10^{8-9} 개가 살고 있으며, 가장 많은 수의 미생물이 살고 있는 대장에는 장내 내용물 1 g당 10^{11} 개 이상의 미생물이 살고 있다.⁵ 따라서 장내 미생물 무리의 유전정보가 인간의 150배 이상에 이르는 것은 놀랄 만한 사실이 아니다.⁶

현재까지 밝혀진 장내 미생물 무리의 역할로는 체내의 대사, 영양, 에너지 이용과 관련된 역할, 선천면역과 적응 면역의 조절, 장관 내 점막상피의 발달과 생성, 병원체의 침입 방지 등이 알려져 있다.⁷ 지구상에 존재하는 55개의 미생물 문(phylum) 무리 중, 사람의 체내에서는 9개의 문이 발견되었으며, 주로 4개의 문(*Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobac-*

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 주영은, 501-746, 광주시 동구 학동 백서로 160, 전남대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Young Eun Joo, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, 160 Baekseo-ro, Dong-gu, Gwangju 501-749, Korea. Tel: +82-62-220-6296, Fax: +82-62-225-8578, E-mail: yejoo@chonnam.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

서 언급한 TLR와 NLR에 관한 연구들은 숙주의 장내 미생물 인식에 대한 선천적인 면역 신호체계가 염증 관련 대장암 발생의 조절에 중요한 역할을 한다는 것을 뒷받침한다.

최근의 한 연구는 *Enterotoxigenic B. fragilis*에 의해 유발된 대장염과 암 발생에 대한 기전을 설명하였다.³¹ Multiple intestinal neoplasm (Min) 쥐에서 *Enterotoxigenic B. fragilis*는 signal transducer and activator of transcription-3 (STAT-3)가 빠르고 강하게 활성화되지만, *nontoxigenic B. fragilis*는 STAT가 활성화되지 않아, 대장염이 발생하지 않음을 보여주었다. *Enterotoxigenic B. fragilis*에 의한 염증은 selective T helper type 17 (T_H17)에 의한 특징을 가지고 있었으며, 대장암 발생을 증가시켰다. 이 연구는 위에서 언급했던 선천면역에 관련한 기전과는 달리 장내 미생물에 의한 대장암 발생에서 적응면역의 역할을 보여주었다.

3. 대장암의 발생에 영향을 미치는 장내 미생물 무리의 대사 (metabolism) 활동

대장암 발생에 대한 미생물의 작용을 패턴인식수용체 신호체계와 염증 반응의 관점에서 밝힌 연구도 많지만, 수많은 미생물의 대사활동이 염증 반응과 무관한 방식으로 발암과정에 영향을 끼칠 수 있다.

1) 독소(toxin)

*Enterotoxigenic B. fragilis*의 독소가 대장암 환자에서 증가되어 있음을 보여 주는 연구가 있다.³² *Enterotoxigenic B. fragilis*에서 분비되는 *B. fragilis* 독소는 상피세포에 결합하는 20-kDa zinc-dependent metalloprotease로 tumor suppressor protein인 E-cadherin의 분열을 자극하여 *in vitro*에서 대장암의 증식과 이동을 자극한다.³³ DNA를 직접 공격하는 독소를 만들어 내는 *E. coli* 균주도 있다. 이러한 직접적인 DNA의 손상은 종양을 발생시킬 수 있으며 *E. coli*를 포함한 적어도 6종의 그람 음성균에서 DNA 손상시키는 DNase인 cytolethal distending toxin을 발견할 수 있다.³⁴ 또한 그람 음성균의 endotoxin 혹은 lipopolysaccharide는 전이성 대장암과의 관련성을 보여주었다.³⁵

2) β -glucuronidase

β -glucuronidase는 대장암 발생에 관련된 대사물질로서 가장 많이 연구된 효소이다. 장내 미생물 무리 중 *Clostridium* (clusters IV, XIVa, XVI), *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides*를 이용한 40개의 서로 다른 균주에 관한 연구에서 *Clostridium*의 30% 정도에서는 β -glucuronidase 활성을 보였으나, *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides* spp.에서는 glucuronidase 활성이 보이지 않았다.³⁶

장내 미생물의 β -glucuronidase의 활성화는 대장암의 동물모델에서 암 발생 가능성을 증가시킨다. β -glucuronidase

차단제를 발암물질인 AOM과 함께 주입했을 때, 쥐에서 대장암의 발생을 감소시켰다. 이는 장내 미생물 무리의 β -glucuronidase가 암의 유발에 관여함을 보여주는 것이다.³⁷ 한 역학적인 연구에서는 대장암의 고위험군에서 대변의 β -glucuronidase의 활성도가 높음을 보여주었다. 게다가 대장암 환자 대변의 β -glucuronidase 활성도가 건강인에 비해 높았다.³⁸ 또한 식습관이 β -glucuronidase에 영향을 미칠 수 있는데, 대장암 발생에 대한 고위험 식습관이 β -glucuronidase 활성도를 증가시킬 수 있다.³⁹

3) Azoreductase

세균의 azoreductase는 아조계 염료나 약물을 발암물질인 방향족 아민으로 대사시킨다. 수용성 아조 염료가 장내 미생물에 의해 대사되는 반면, 불수용성 아조 염료는 간에서 환원 효소에 의해 대사된다.^{40,41} 최근 한 연구에서는 microarray를 통한 40 여종의 장내 미생물 무리의 분석에서 17종의 미생물이 azoreductase 활성을 보였으며,⁴¹ 이 중 *Clostridium perfringens*, *Clostridium clostridioforme*, *Enterococcus faecalis*, *Ruminococcus obeum*, *Bifidobacterium adolescentis*이 높은 azoreductase 활성도를 보였다.⁴²

4) Nitroreductase

질산염(nitrate)은 장내세균의 nitroreductase에 의해 아질산염(nitrite)으로 환원되는데, 이는 음식에 있는 아민이나 아미이드와 결합하여 발암물질인 질산니트로소화합물(N-nitroso compound)을 만들 수 있다. 발암물질로 알려진 ATNC (apparent total nitroso compound)의 대변에서의 분비가 대장암의 증가와 관련된 붉은 고기나 가공육 소비의 증가와 관련됨을 보여주는 역학연구가 있다.⁴³ 박테리아의 nitroreductase는 두 종류가 있는데, 두 효소가 발암물질의 생성에 어떻게 역할을 하는지, 얼마나 중요한지에 대해서는 아직 밝혀지지 않았다. 그러나 장내 미생물의 유전자에 대한 염기서열분석 자료가 더 많아진다면, 각각의 nitroreductase와 독성화합물과의 관계에 대한 연구가 가능해질 것이다.⁴⁴

5) 황화수소 생성(H₂S generation)

황생성(sulfidogenic) 박테리아는 정상 장내 미생물 무리에서도 발견되며, 발효 중에 생기는 수소환원물의 처리를 통해 세균대사에 영향을 미친다. 황생성 박테리아는 형태학적, 대사적으로 매우 다양하지만, 유기물 분해를 위해서 황산염을 산화제로서 사용하므로 모두 생리적으로 동일한 집단으로 생각된다. 황화수소는 환원 황산염에서 생성되는데,⁴⁵ 황화수소는 자유라디칼 생성, cytochrome oxydase의 손상, butyrate 이용 억제, 점액 합성 차단, DNA 메틸화를 일으키는 독성 화합물이다.⁴⁶ 한 역학적 연구에서는, S상 결장암으로 수술받은 후 새롭게 대장암이 발생한 환자에서 황화수소가 건강인에 비해 증가되어 있음을 보여주었다.¹⁶ 하지만 황화물의 증가가 만

성 염증 혹은 이전 수술의 결과로서 장내 미생물 무리의 변화를 반영하는지 아니면 질병 발병에 영향을 주었는지 불분명하다. 한 연구에서는 rhodanese isoenzyme의 조절장애에 의한 황화수소의 비효과적인 해독장애가 점막손상, 염증을 일으키고 궁극적으로 대장암을 발생시킬 수 있음을 보여주었다.⁴⁷

6) Alcohol dehydrogenase

많은 장내 미생물은 alcohol dehydrogenase (ADH)를 분비한다. 에탄올 대사의 첫 단계는 ADH에 의해 acetaldehyde로 산화되는 것이다. Acetaldehyde는 acetaldehyde dehydrogenase에 의해 nicotinamide adenine dinucleotide (NADH)와 acetate로 대사된다. Acetaldehyde는 강력한 발암물질이며, 알코올의 소비는 구강암, 인두암, 식도암, 간암, 대장암, 직장암, 유방암 등과 관련되어 있다.^{48,49} 하지만 인간에서 생성되는 ADH가 있기 때문에, 장내 미생물에 의해 생성되는 ADH와 대장암과의 연관성을 확인하는 것은 쉽지 않다. Seitz 등⁵⁰의 연구에서는 무균 쥐의 점막에서 발견되는 acetaldehyde가 일반동물들에 비해 더 낮았음을 보여주었다. 또한 미생물에서 대사된 acetaldehyde가 염산 결핍과 동반되었을 때, 대장암이 발생함을 보여주는 동물 연구가 있다. 이는 ADH를 분비하는 장내 미생물 무리가 어느 정도 대장암 발생에 관여함을 보여주는 것이다.⁵¹

7) 활성산소 생성(reactive oxygen species [ROS] generation)

산화스트레스는 단백질, 지질, 세포막, DNA 등의 세포 구성 성분에 해로운 영향을 끼치며, 산화 손상으로 인한 영구적인 DNA 손상은 암을 유발하는 돌연변이 발생의 중요한 요인 중의 하나이다.⁵² ROS는 세포고사를 촉진하기 때문에, 많은 항암제는 ROS 유발 암세포사를 일으킴으로써 항암 작용을 한다.⁵³⁻⁵⁵ 어떤 연구들에서는 정상 장내 미생물 무리가 대장 상피세포에서 ROS 생성을 유발하여, 이 대사물이 단백질 분해 기전을 조절하는 핵심적인 전달자로서 작용을 하고, 세포증식과 염증을 포함한 숙주세포의 다양한 과정에 영향을 끼치게 됨을 보여주었다.^{56,57} 그러므로 ROS 생성 효소 시스템은 암을 예방 또는 치료하는 잠재적인 접근방법으로서 연구되었다.⁵⁸

8) β -glucosidase

1960년대에 시행한 연구에서, 무균 상태의 쥐에서는 'plant glycoside cycasin'이라는 발암 물질에 노출되어도 장내 종양이 발생되지 않았으나, 무균 상태의 쥐에 cycasin의 활성 대사 산물을 직접 주입한 경우에는 종양이 발생함을 보여주었다.⁵⁹ 이 대사산물은 세균의 β -glucosidase에 의해 생성되므로, 미생물이 발암 물질의 활성화에 영향을 준다는 것을 강하게 시사하였다. 한편, 대장암 발암물질인 AOM에 노출된 쥐에게 β -glucosidase를 억제시킨 경우, 종양발생이 감소하였다.⁶⁰

9) 이차성 담즙염 변성(secondary bile salt transformation)

이차성 담즙산염(e.g., 디옥시콜린산[deoxycholic acid], 리토콜린산[lithocholic acid])은 7 α -dehydroxylation 활성을 가진 *C. absonum*, *C. scindens*, *C. bifermentans*, *C. limosum*, *C. hylemonae*를 포함하는 *Clostridium*과 같은 장내 혐기성 미생물에 의해 일차성 담즙산으로부터 생성되며, 간-장관내 순환 동안에 축적되어 담석을 생성하고, 대장암을 일으키는 발암물질이 된다.⁶¹ 디옥시콜린산과 같은 이차성 담즙산은 대장 상피세포에 세포 독성을 보이며 세포자멸사를 저해하여 발암 가능성을 높인다.⁶² 디옥시콜린산이나 소수성(hydrophobic) 담즙산염은 ROS를 통하여 산화 스트레스를 증가시키며⁶³ DNA 손상을 유발할 수 있다.⁶⁴

이렇듯이 많은 연구들에서 장내 미생물 무리의 면역을 통한 염증 반응과 장내 미생물 무리의 대사 활동을 통한 효소, 독성 물질, ROS 등이 대장암의 발생에 영향을 미칠 수 있음을 보여준다(Fig. 1).⁶⁵

4. 대장암 예방에 영향을 미치는 장내 미생물 무리의 대사활동

장내 미생물들은 위에서 언급한 것처럼 돌연변이, 발암, 유전독성 물질의 생성에 그 역할을 할 뿐만 아니라, 어떤 장내 미생물은 효소를 이용하여 발암물질을 감소시키거나 미생물에 의한 대사산물인 butyrate, propionate, acetate 등의 짧은 사슬 지방산(short chain fatty acid)과 같은 생리활성물질을 생산하거나, 활성산소에 대한 저항성을 갖거나, 병원체의 장관 내 정착에 대해 경쟁하도록 함으로써 암 발생의 위험성을 감소시킬 수 있다.

1) 짧은 사슬 지방산의 생성

장내의 혐기성 세균에 의하여 탄수화물에서 짧은 사슬 지방산이 생산되는데 짧은 사슬 지방산 중의 하나인 butyrate는 대장 상피세포에서 흡수되고, 에너지원으로 이용된다. *Clostridium cluster XIV, IV*은 높은 butyrate 생성능력을 보이는 미생물 중의 하나이다.⁶⁶ Butyrate는 여러 암에서 증식과 분화를 방해하는 것으로 여겨지고 있으며, 대장암 세포의 증식 또한 방해한다. Butyrate는 초기 G1기에서 세포 증식에 장애를 주는 것으로 알려져 있다.^{67,68} 또한 butyrate는 대장 용종 세포와 대장암 세포에서 p53과 무관한 방법으로 세포고사를 유도하며,^{69,70} 대부분은 histone deacetylase inhibitor로서의 기능과 관련되어 있다. 이것은 Wnt 과활성화와 Fas에 의한 세포고사에 관여하며, Bak 상향조절(up-regulation)과 Bcl-XL 하향조절(down-regulation), cytochrome-c의 분비, caspase-9 활성화를 통해 내인성/미토콘드리아 세포고사 과정을 활성화시킨다.⁷¹⁻⁷⁶ 많은 악성 종양에서 butyrate의 주요 수용체인 SLC5A8과 GPR109A의 유전자 침묵(gene silencing) 현상이 종종 발견된다.⁷⁷⁻⁸⁰

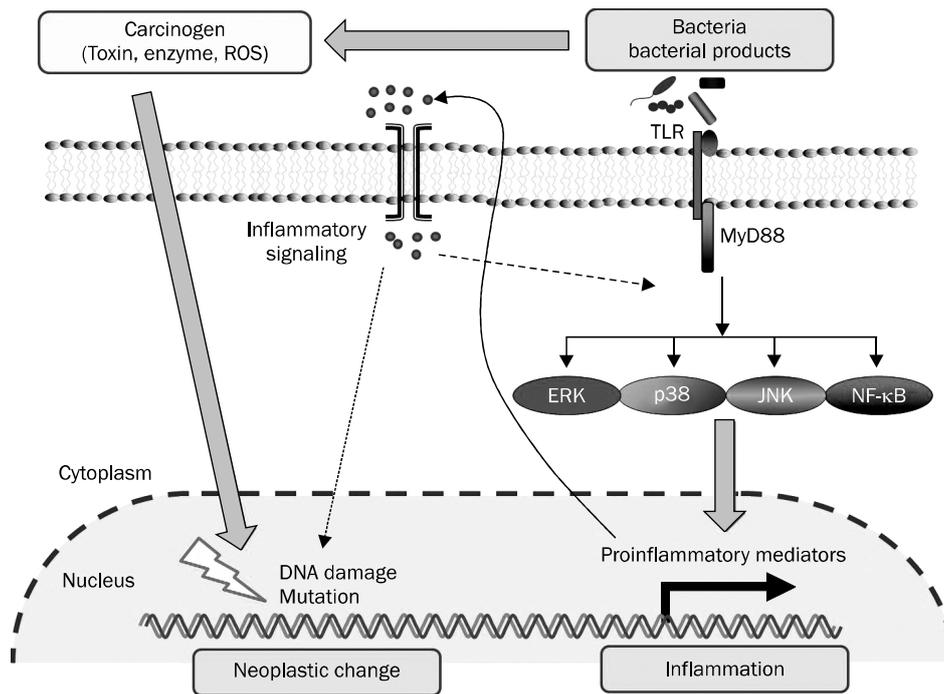


Fig. 1. The microbiota promotes inflammation and carcinogenesis in the colon. Recognition of microbiota by pattern recognition receptors trigger signaling pathways leading to the expression of various genes such as inflammatory mediators. Autocrine and paracrine signaling from these mediators amplifies inflammation and promotes neoplasia. Besides toxin, enzymes and reactive oxygen species (ROS) by bacterial metabolism plays a role as carcinogen (modified from Fig. 1 in the article of Arthur and Jobin [Inflamm Bowel Dis 2011;17:396-409] with the original author's permission). TLR, toll-like receptor; MyD88, myeloid differentiation factor 88; NF-κB, nuclear factor-κB; ERK, extracellular signal-regulated kinase; JNK, jun-N-terminal kinase.

2) 발암전구 물질을 활성화시키는 효소의 불활성화

*Lactobacillus*와 *Bifidobacterium*과 같은 유산균은 발암 물질 활성화에 필요한 미생물의 효소를 불활성화시키는 방식으로 항암 효과를 나타내며, 예를 들어 *L. casei*와 *L. acidophilus*는 β-glucosidase, azoreductase, nitroreductase의 활성을 억제한다.⁸¹⁻⁸⁴ *B. longum*은 발암물질인 AOM에 의한 aberrant crypt formation을 억제하는데, 이는 β-glucosidase 활성 억제와 관련되어 있다.⁸⁴

3) 항산화효과

ROS의 해로운 효과를 상쇄하기 위해 어떤 유산균은 superoxide dismutases, hydroperoxidase (예를 들어 catalase, peroxidase 혹은 KatE, KatG), 과산화 라디칼, 과산화 수소를 제거하는 세포 내 효소와 같은 항산화 효소를 이용한 방어기전을 가지도록 진화했다.⁸⁵ 대부분의 *Lactobacillus*는 이러한 일반적인 방어기전이 없지만, 일부 *Lactobacillus*는 세포 내 Mn(II)의 농도를 높임으로써 O₂를 감소시키는 다른 효소를 사용하지 않는 방어기전을 발달시켰다.^{86,87} 또한 산소 독성을 최소화하기 위해 *Lactobacillus*는 NADH oxidase, NADH peroxidase, pyruvate oxidase과 같은 효소를 포함하고 있다.^{88,89}

4) 장벽효과(barrier effect)

장내 미생물 무리에 의한 장벽은 잠재적인 pro-carcinogenic 미생물의 집락화를 방해한다. 장내 미생물 무리는 경쟁적 배제(competitive exclusion)에 의해 병원체의 정착을 방해한다.⁹⁰ 예를 들어 일부 *Lactobacillus*와 *Bifidobacterium*에 속한 일부 균주들은 병원균 집락화에 대응하는 능력을 보여준다.⁹¹ 정상 장내 미생물 무리들은 병원체에 대항하는 펩타이드를 분비함으로써, 병원체가 숙주의 장내세포의 부착부위에 대해 결합할 수 없게 한다. 이를 통해 병원체의 지속적인 감염과 발암성 독소로부터 숙주를 효과적으로 보호한다.⁹²

5. 프로바이오틱스와 대장암

유엔 산하 식품 및 농산물 기구(Food and Agriculture Organization of the United Nations)와 국제보건기구(World Health Organization)가 2001년 공동으로 작성한 보고서에서는 프로바이오틱스를 ‘충분한 양을 투여할 때 숙주의 건강에 유익한 살아있는 미생물’이라고 정의를 하였다.⁹³ 유산균(lactic acid bacteria)과 *Bifidobacteria*는 프로바이오틱스로 사용되는 미생물 중 가장 흔한 종류이고, 특정 효모균과 간균 역시 숙주에 도움이 될 수 있다. 프로바이오틱스 균의 면역조

정 효과는 100여 년 전부터 Metchnikoff에 의해 전제되었다.⁹⁴ 장 질환, 특히 염증성 장질환과 대장암 발생에서 프로바이오틱스의 방어적 역할이 과학자들의 관심을 끌고 있다.⁶⁴

2006년도의 메타연구에서는 아직까지 긍정적인 결과는 없다고 말하였지만, 프로바이오틱스가 대장암 또는 전암성 병변 발생에 대해 미치는 영향을 평가한 대부분의 연구들(역학연구와 개입연구)은 프로바이오틱스의 긍정적인 효과를 보여주었다.⁹⁵

프로바이오틱스의 작용 기전으로는 장내 환경의 리모델링, 병원체의 억제, proinflammatory factor 억제, 상피세포분화에 대한 영향, 장내 장벽 효과의 강화 등이 알려져 있다.⁹⁶ 대장암 억제에 대한 프로바이오틱스의 작용은 다양한 생화학적 경로가 있는데, 세포주기, 활성산소, 세포고사, 특정한 세균성 효소의 생산 그리고 숙주 대사를 통하여 대장암 발생을 억제한다.⁹⁴

Bifidobacterium adolescentis SPM0212의 항암력과 세균효소에 대한 억제를 평가한 연구에서, 이 종은 HT-29, SW 480, Caco-2 대장암세포주의 증식을 억제하였으며, 또한 용량의존적으로 TNF- α 의 생산과 세포형태의 변화 역시 억제하였다. 이러한 특정한 세균 계열은 β -glucuronidase, β -glucosidase, tryptophanase, urease를 포함한 배설물의 효소를 억제할 수 있다.⁹⁷ *Bacillus polyfermenticus* SCD가 용량의존적으로 Caco-2 세포에 강하게 부착하여 대장암의 증식을 억제한다는 사실을 보고한 연구도 있다.⁹⁸

미세 캡슐화된 살아있는 프로바이오틱 박테리아 세포를 함유하는 요거트를 기본으로 한 성분배합은 대장암의 예방과 치료에 대한 연구에서 사용되고 있다. 생식계열에서 APC 변이가 있는 Min 쥐에서 요거트 성분배합의 미세 캡슐화된 probiotic 세균의 특성을 살펴본 연구에서는 미세 캡슐화된 *Lactobacillus acidophilus*를 매일 경구 투여함으로써, 대장암 발생 정도와 암의 다양성이 억제되고, 암 크기가 감소하였다. 또한 치료받은 쥐에서 저등급 이형성을 포함한 상피내암이 더 적게 나타났다.⁹⁹

최근에는 대장암 예방에 대한 프로바이오틱스와 프리바이오틱스(prebiotics)의 조합(신바이오틱스, synbiotics)을 이용한 연구도 점차 증가하고 있다. 프리바이오틱스는 유익한 장내 미생물에 의해 이용되어 미생물의 성장이나 활성을 촉진함으로써, 숙주의 건강에 좋은 효과를 나타내는 소화되지 않는 식품성분을 말한다. *Bifidobacterium lactis*는 탄수화물인 난소화성 전분(resistant starch)을 기질로 사용하고, 대장에 있는 발암물질에 대한 급성 고사 반응을 증가시킨다. 대장암 예방에 있어 *B. lactis*, 난소화성 전분과 그들의 조합(synbiotics)의 효과를 분석한 연구에서, 암 예방 효과가 *B. lactis*를

단독으로 공급한 그룹에서는 관찰되지 않았지만, *B. lactis*와 조합한 난소화성 전분을 공급한 쥐에서는 대조군에 비해서 유의하게 낮은 대장암의 발생률과 다양성을 보였다.¹⁰⁰ 또한 BALB/c 쥐에 발암물질인 1,2-dimethylhydrazine (DMH)을 투여하기 전과 투여한 후로 요거트를 섭취했을 때, 세포고사가 증가됨으로써 암 발생이 억제된다는 것을 보여준 연구도 있다.¹⁰¹

동물에서 대장암을 억제하는 프로바이오틱스의 긍정적인 효과에도 불구하고, 인간에서 대장암 발생과 예방에 대한 프로바이오틱스의 영향에 대한 연구는 아직 부족하다. 일본에서 시행한 398명을 대상으로 한 *Lactobacillus casei*와 쌀겨(bran)의 대장암 예방에 관한 무작위 대조연구에서 중등도 또는 고도의 이형성을 지닌 종양의 발생이 *L. casei*를 2-4년간 투여한 환자군에서 유의하게 낮았다.¹⁰² 대장암을 진단받은 37명과 용종절제술을 시행받은 43명을 대상으로 프록토올리고당이 풍부한 이눌린과 *Lactobacillus rhamnosus* GG와 *Bifidobacterium lactis* Bb12을 투여한 무작위 비교대조군 연구에서는 실험 후에 장내 미생물 무리 중 *Bifidobacterium*과 *Lactobacillus*은 증가한 반면에, *Clostridium perfringens*는 감소했다. 또한 용종절제술을 시행받은 사람에서 상피세포의 장벽 기능이 증가되었고, 유전 독성물질 역시 감소하였다.¹⁰³ 최근에 45,241명의 지원자를 대상으로 12년간 추적 관찰한 코호트 연구에서는 많은 양의 요거트 섭취가 대장암의 위험 감소와 관련이 있음을 밝혀내었고, 이는 프로바이오틱스와 프로바이오틱스 성분 배합이 대장암의 발생을 감소시킬 수 있음을 시사한다.¹⁰⁴

결론

최근 'omic'의 발달이 장내 미생물의 생태학에 대한 이해를 넓혔다. 그리고 이러한 장내 미생물 무리가 대장암 발생에 영향을 미친다는 증거 또한 점차 많아지고 있다. 많은 연구자들은 장내 미생물이 면역체계와 염증 반응을 통해서 혹은 미생물의 대사 작용에 의하여 대장암의 발생과 예방에 영향을 끼칠 수 있음을 보여주고 있다. 따라서 대장암 예방과 치료를 위한 프로바이오틱스에 대한 관심과 연구 역시 증가하고 있다. 이 종설에서는 대장암의 발생과 예방에 있어 장내 미생물 무리의 역할과 기전에 대해 살펴보았으며, 대장암에서의 프로바이오틱스에 대한 연구들을 살펴보았다. 좀더 많은 유전학적인, 병리생태학적인 근거들이 모인다면, 프로바이오틱스를 통한 대장암 예방과 치료에 있어 좀 더 합리적이고 표준화된 접근이 가능할 것이다.

REFERENCES

1. McFall-Ngai M. Adaptive immunity: care for the community. *Nature* 2007;445:153.
2. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006;124:837-848.
3. Xu J, Mahowald MA, Ley RE, et al. Evolution of symbiotic bacteria in the distal human intestine. *PLoS Biol* 2007;5:e156.
4. Gill SR, Pop M, Deboy RT, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006;312:1355-1359.
5. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005;308:1635-1638.
6. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464:59-65.
7. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology* 2009;136:65-80.
8. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005;307:1915-1920.
9. Scupham AJ, Presley LL, Wei B, et al. Abundant and diverse fungal microbiota in the murine intestine. *Appl Environ Microbiol* 2006;72:793-801.
10. Orrhage K, Nord CE. Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breastfed infants. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:47-57.
11. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature* 2007;449:804-810.
12. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol* 2007;5:e177.
13. Rausch P, Rehman A, Künzel S, et al. Colonic mucosa-associated microbiota is influenced by an interaction of Crohn disease and FUT2 (Secretor) genotype. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:19030-19035.
14. Tennyson CA, Friedman G. Microecology, obesity, and probiotics. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008;15:422-427.
15. Moore WE, Moore LH. Intestinal floras of populations that have a high risk of colon cancer. *Appl Environ Microbiol* 1995;61:3202-3207.
16. Kanazawa K, Konishi F, Mitsuoka T, et al. Factors influencing the development of sigmoid colon cancer. *Bacteriologic and biochemical studies. Cancer* 1996;77(8 Suppl):1701-1706.
17. Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, et al. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PLoS One* 2011;6:e16393.
18. Shen XJ, Rawls JF, Randall T, et al. Molecular characterization of mucosal adherent bacteria and associations with colorectal adenomas. *Gut Microbes* 2010;1:138-147.
19. Dove WF, Clipson L, Gould KA, et al. Intestinal neoplasia in the ApcMin mouse: independence from the microbial and natural killer (beige locus) status. *Cancer Res* 1997;57:812-814.
20. Kanneganti TD, Lamkanfi M, Núñez G. Intracellular NOD-like receptors in host defense and disease. *Immunity* 2007;27:549-559.
21. Beutler BA. TLRs and innate immunity. *Blood* 2009;113:1399-1407.
22. Mantovani A. Cancer: inflammation by remote control. *Nature* 2005;435:752-753.
23. Fukata M, Chen A, Vamadevan AS, et al. Toll-like receptor-4 promotes the development of colitis-associated colorectal tumors. *Gastroenterology* 2007;133:1869-1881.
24. Uronis JM, Mühlbauer M, Herfarth HH, Rubinas TC, Jones GS, Jobin C. Modulation of the intestinal microbiota alters colitis-associated colorectal cancer susceptibility. *PLoS One* 2009;4:e6026.
25. Rakoff-Nahoum S, Hao L, Medzhitov R. Role of toll-like receptors in spontaneous commensal-dependent colitis. *Immunity* 2006;25:319-329.
26. Karrasch T, Kim JS, Mühlbauer M, Magness ST, Jobin C. Gnotobiotic IL-10^{-/-};NF-kappa B(EGFP) mice reveal the critical role of TLR/NF-kappa B signaling in commensal bacteria-induced colitis. *J Immunol* 2007;178:6522-6532.
27. Rakoff-Nahoum S, Medzhitov R. Regulation of spontaneous intestinal tumorigenesis through the adaptor protein MyD88. *Science* 2007;317:124-127.
28. Chen GY, Shaw MH, Redondo G, Núñez G. The innate immune receptor Nod1 protects the intestine from inflammation-induced tumorigenesis. *Cancer Res* 2008;68:10060-10067.
29. Normand S, Delanoye-Crespin A, Bressenot A, et al. Nod-like receptor pyrin domain-containing protein 6 (NLRP6) controls epithelial self-renewal and colorectal carcinogenesis upon injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:9601-9606.
30. Allen IC, TeKippe EM, Woodford RM, et al. The NLRP3 inflammasome functions as a negative regulator of tumorigenesis during colitis-associated cancer. *J Exp Med* 2010;207:1045-1056.
31. Wu S, Rhee KJ, Albesiano E, et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nat Med* 2009;15:1016-1022.
32. Toprak NU, Yagci A, Gulluoglu BM, et al. A possible role of *Bacteroides fragilis* enterotoxin in the aetiology of colorectal cancer. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:782-786.
33. Housseau F, Sears CL. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* (ETBF)-mediated colitis in Min (Apc^{+/-}) mice: a human commensal-based murine model of colon carcinogenesis. *Cell Cycle* 2010;9:3-5.
34. Lara-Tejero M, Galán JE. Cytolethal distending toxin: limited damage as a strategy to modulate cellular functions. *Trends Microbiol* 2002;10:147-152.
35. Killeen SD, Wang JH, Andrews EJ, Redmond HP. Bacterial endotoxin enhances colorectal cancer cell adhesion and invasion through TLR-4 and NF-kappaB-dependent activation of the urokinase plasminogen activator system. *Br J Cancer* 2009;100:1589-1602.
36. Dabek M, McCrae SI, Stevens VJ, Duncan SH, Louis P. Distribution of beta-glucosidase and beta-glucuronidase activity and of beta-glucuronidase gene *gus* in human colonic bacteria. *FEMS Microbiol Ecol* 2008;66:487-495.
37. Takada H, Hirooka T, Hiramatsu Y, Yamamoto M. Effect of be-

- ta-glucuronidase inhibitor on azoxymethane-induced colonic carcinogenesis in rats. *Cancer Res* 1982;42:331-334.
38. Kim DH, Jin YH. Intestinal bacterial beta-glucuronidase activity of patients with colon cancer. *Arch Pharm Res* 2001;24:564-567.
 39. Reddy BS, Mangat S, Weisburger JH, Wynder EL. Effect of high-risk diets for colon carcinogenesis on intestinal mucosal and bacterial beta-glucuronidase activity in F344 rats. *Cancer Res* 1977;37:3533-3536.
 40. Gorbach SL, Goldin BR. The intestinal microflora and the colon cancer connection. *Rev Infect Dis* 1990;12(Suppl 2):S252-S261.
 41. Wang RF, Chen H, Paine DD, Cerniglia CE. Microarray method to monitor 40 intestinal bacterial species in the study of azo dye reduction. *Biosens Bioelectron* 2004;20:699-705.
 42. Nakamura J, Kubota Y, Miyaoka M, Saitoh T, Mizuno F, Benno Y. Comparison of four microbial enzymes in Clostridia and Bacteroides isolated from human feces. *Microbiol Immunol* 2002;46:487-490.
 43. Hughes R, Cross AJ, Pollock JR, Bingham S. Dose-dependent effect of dietary meat on endogenous colonic N-nitrosation. *Carcinogenesis* 2001;22:199-202.
 44. Roldán MD, Pérez-Reinado E, Castillo F, Moreno-Vivián C. Reduction of polynitroaromatic compounds: the bacterial nitroreductases. *FEMS Microbiol Rev* 2008;32:474-500.
 45. Huycke MM, Gaskins HR. Commensal bacteria, redox stress, and colorectal cancer: mechanisms and models. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004;229:586-597.
 46. Christl SU, Gibson GR, Cummings JH. Role of dietary sulphate in the regulation of methanogenesis in the human large intestine. *Gut* 1992;33:1234-1238.
 47. Ramasamy S, Singh S, Taniere P, Langman MJ, Eggo MC. Sulfide-detoxifying enzymes in the human colon are decreased in cancer and upregulated in differentiation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;291:G288-G296.
 48. Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol* 2006;7:149-156.
 49. Seitz HK, Becker P. Alcohol metabolism and cancer risk. *Alcohol Res Health* 2007;30:38-41, 44-47.
 50. Seitz HK, Simanowski UA, Garzon FT, et al. Possible role of acetaldehyde in ethanol-related rectal cocarcinogenesis in the rat. *Gastroenterology* 1990;98:406-413.
 51. Homann N, Tillonen J, Salaspuro M. Microbially produced acetaldehyde from ethanol may increase the risk of colon cancer via folate deficiency. *Int J Cancer* 2000;86:169-173.
 52. Acharya A, Das I, Chandhok D, Saha T. Redox regulation in cancer: a double-edged sword with therapeutic potential. *Oxid Med Cell Longev* 2010;3:23-34.
 53. Brozovic A, Ambriović-Ristov A, Osmak M. The relationship between cisplatin-induced reactive oxygen species, glutathione, and BCL-2 and resistance to cisplatin. *Crit Rev Toxicol* 2010;40:347-359.
 54. Landriscina M, Maddalena F, Laudiero G, Esposito F. Adaptation to oxidative stress, chemoresistance, and cell survival. *Antioxid Redox Signal* 2009;11:2701-2716.
 55. Zheng CL, Che XF, Akiyama S, Miyazawa K, Tomoda A. 2-Aminophenoxazine-3-one induces cellular apoptosis by causing rapid intracellular acidification and generating reactive oxygen species in human lung adenocarcinoma cells. *Int J Oncol* 2010;36:641-650.
 56. Kumar A, Wu H, Collier-Hyams LS, et al. Commensal bacteria modulate cullin-dependent signaling via generation of reactive oxygen species. *EMBO J* 2007;26:4457-4466.
 57. Roessner A, Kuester D, Malfertheiner P, Schneider-Stock R. Oxidative stress in ulcerative colitis-associated carcinogenesis. *Pathol Res Pract* 2008;204:511-524.
 58. Nishikawa M, Tamada A, Hyoudou K, et al. Inhibition of experimental hepatic metastasis by targeted delivery of catalase in mice. *Clin Exp Metastasis* 2004;21:213-221.
 59. Laqueur GL, McDaniel EG, Matsumoto H. Tumor induction in germfree rats with methylazoxymethanol (MAM) and synthetic MAM acetate. *J Natl Cancer Inst* 1967;39:355-371.
 60. Rowland IR. The role of the gastrointestinal microbiota in colorectal cancer. *Curr Pharm Des* 2009;15:1524-1527.
 61. McGarr SE, Ridlon JM, Hylemon PB. Diet, anaerobic bacterial metabolism, and colon cancer: a review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:98-109.
 62. Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, Dvorakova K, Garewal H. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. *Mutat Res* 2005;589:47-65.
 63. Booth LA, Gilmore IT, Bilton RF. Secondary bile acid induced DNA damage in HT29 cells: are free radicals involved? *Free Radic Res* 1997;26:135-144.
 64. Chang CL, Marra G, Chauhan DP, et al. Oxidative stress inactivates the human DNA mismatch repair system. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002;283:C148-C154.
 65. Arthur JC, Jobin C. The struggle within: microbial influences on colorectal cancer. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:396-409.
 66. Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett* 2009;294:1-8.
 67. Barnard JA, Warwick G. Butyrate rapidly induces growth inhibition and differentiation in HT-29 cells. *Cell Growth Differ* 1993;4:495-501.
 68. Tsao D, Shi ZR, Wong A, Kim YS. Effect of sodium butyrate on carcinoembryonic antigen production by human colonic adenocarcinoma cells in culture. *Cancer Res* 1983;43:1217-1222.
 69. Hague A, Manning AM, Hanlon KA, Huschtscha LI, Hart D, Paraskeva C. Sodium butyrate induces apoptosis in human colonic tumour cell lines in a p53-independent pathway: implications for the possible role of dietary fibre in the prevention of large-bowel cancer. *Int J Cancer* 1993;55:498-505.
 70. Berry RD, Paraskeva C. Expression of carcinoembryonic antigen by adenoma and carcinoma derived epithelial cell lines: possible marker of tumour progression and modulation of expression by sodium butyrate. *Carcinogenesis* 1988;9:447-450.
 71. Heerdt BG, Houston MA, Augenlicht LH. Short-chain fatty acid-initiated cell cycle arrest and apoptosis of colonic epithelial cells is linked to mitochondrial function. *Cell Growth Differ* 1997;8:523-532.

72. Hague A, Elder DJ, Hicks DJ, Paraskeva C. Apoptosis in colorectal tumour cells: induction by the short chain fatty acids butyrate, propionate and acetate and by the bile salt deoxycholate. *Int J Cancer* 1995;60:400-406.
73. Bordonaro M, Lazarova DL, Sartorelli AC. Hyperinduction of Wnt activity: a new paradigm for the treatment of colorectal cancer? *Oncol Res* 2008;17:1-9.
74. Bolden JE, Peart MJ, Johnstone RW. Anticancer activities of histone deacetylase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:769-784.
75. Ruemmele FM, Schwartz S, Seidman EG, Dionne S, Levy E, Lentze MJ. Butyrate induced Caco-2 cell apoptosis is mediated via the mitochondrial pathway. *Gut* 2003;52:94-100.
76. Bonnotte B, Favre N, Reveneau S, et al. Cancer cell sensitization to fas-mediated apoptosis by sodium butyrate. *Cell Death Differ* 1998;5:480-487.
77. Park JY, Helm JF, Zheng W, et al. Silencing of the candidate tumor suppressor gene solute carrier family 5 member 8 (SLC5A8) in human pancreatic cancer. *Pancreas* 2008;36:e32-e39.
78. Bennett KL, Karpenko M, Lin MT, et al. Frequently methylated tumor suppressor genes in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2008;68:4494-4499.
79. Whitman SP, Hackanson B, Liyanarachchi S, et al. DNA hypermethylation and epigenetic silencing of the tumor suppressor gene, SLC5A8, in acute myeloid leukemia with the MLL partial tandem duplication. *Blood* 2008;112:2013-2016.
80. Thangaraju M, Cresci GA, Liu K, et al. GPR109A is a G-protein-coupled receptor for the bacterial fermentation product butyrate and functions as a tumor suppressor in colon. *Cancer Res* 2009;69:2826-2832.
81. Geier MS, Butler RN, Howarth GS. Probiotics, prebiotics and synbiotics: a role in chemoprevention for colorectal cancer? *Cancer Biol Ther* 2006;5:1265-1269.
82. Goldin BR, Gorbach SL. Alterations of the intestinal microflora by diet, oral antibiotics, and *Lactobacillus*: decreased production of free amines from aromatic nitro compounds, azo dyes, and glucuronides. *J Natl Cancer Inst* 1984;73:689-695.
83. Goldin BR, Swenson L, Dwyer J, Sexton M, Gorbach SL. Effect of diet and *Lactobacillus acidophilus* supplements on human fecal bacterial enzymes. *J Natl Cancer Inst* 1980;64:255-261.
84. Rowland IR, Rumney CJ, Coutts JT, Lievens LC. Effect of *Bifidobacterium longum* and inulin on gut bacterial metabolism and carcinogen-induced aberrant crypt foci in rats. *Carcinogenesis* 1998;19:281-285.
85. An H, Zhai Z, Yin S, Luo Y, Han B, Hao Y. Coexpression of the superoxide dismutase and the catalase provides remarkable oxidative stress resistance in *Lactobacillus rhamnosus*. *J Agric Food Chem* 2011;59:3851-3856.
86. Archibald FS, Fridovich I. Manganese and defenses against oxygen toxicity in *Lactobacillus plantarum*. *J Bacteriol* 1981;145:442-451.
87. Archibald FS, Fridovich I. Manganese, superoxide dismutase, and oxygen tolerance in some lactic acid bacteria. *J Bacteriol* 1981;146:928-936.
88. Goffin P, Muscariello L, Lorquet F, et al. Involvement of pyruvate oxidase activity and acetate production in the survival of *Lactobacillus plantarum* during the stationary phase of aerobic growth. *Appl Environ Microbiol* 2006;72:7933-7940.
89. Talwalkar A, Kailasapathy K. The role of oxygen in the viability of probiotic bacteria with reference to *L. acidophilus* and *Bifidobacterium* spp. *Curr Issues Intest Microbiol* 2004;5:1-8.
90. Azcárate-Peril MA, Sikes M, Bruno-Bárcena JM. The intestinal microbiota, gastrointestinal environment and colorectal cancer: a putative role for probiotics in prevention of colorectal cancer? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011;301:G401-G424.
91. Candela M, Perna F, Carnevali P, et al. Interaction of probiotic *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains with human intestinal epithelial cells: adhesion properties, competition against enteropathogens and modulation of IL-8 production. *Int J Food Microbiol* 2008;125:286-292.
92. Candela M, Guidotti M, Fabbri A, Brigidi P, Franceschi C, Fiorentini C. Human intestinal microbiota: cross-talk with the host and its potential role in colorectal cancer. *Crit Rev Microbiol* 2011;37:1-14.
93. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria; 2001 Oct 1-4; Córdoba, Argentina [Internet]. FAO/WHO; 2001 [cited 2012 Oct 15]. Available from: ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/probio_report_en.pdf.
94. Zhu Y, Michelle Luo T, Jobin C, Young HA. Gut microbiota and probiotics in colon tumorigenesis. *Cancer Lett* 2011;309:119-127.
95. Capurso G, Marignani M, Delle Fave G. Probiotics and the incidence of colorectal cancer: when evidence is not evident. *Dig Liver Dis* 2006;38(Suppl 2):S277-S282.
96. Preidis GA, Versalovic J. Targeting the human microbiome with antibiotics, probiotics, and prebiotics: gastroenterology enters the metagenomics era. *Gastroenterology* 2009;136:2015-2031.
97. Kim Y, Lee D, Kim D, et al. Inhibition of proliferation in colon cancer cell lines and harmful enzyme activity of colon bacteria by *Bifidobacterium adolescentis* SPM0212. *Arch Pharm Res* 2008;31:468-473.
98. Lee NK, Park JS, Park E, Paik HD. Adherence and anticarcinogenic effects of *Bacillus polyfermenticus* SCD in the large intestine. *Lett Appl Microbiol* 2007;44:274-278.
99. Urbanska AM, Bhatena J, Martoni C, Prakash S. Estimation of the potential antitumor activity of microencapsulated *Lactobacillus acidophilus* yogurt formulation in the attenuation of tumorigenesis in *Apc(Min/+)* mice. *Dig Dis Sci* 2009;54:264-273.
100. Le Leu RK, Hu Y, Brown IL, Woodman RJ, Young GP. Synbiotic intervention of *Bifidobacterium lactis* and resistant starch protects against colorectal cancer development in rats. *Carcinogenesis* 2010;31:246-251.
101. de Moreno de Leblanc A, Perdígón G. Yogurt feeding inhibits promotion and progression of experimental colorectal cancer. *Med Sci Monit* 2004;10:BR96-BR104.

102. Ishikawa H, Akedo I, Otani T, et al. Randomized trial of dietary fiber and *Lactobacillus casei* administration for prevention of colorectal tumors. *Int J Cancer* 2005;116:762-767.
103. Rafter J, Bennett M, Caderni G, et al. Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. *Am J Clin Nutr* 2007;85:488-496.
104. Pala V, Sieri S, Berrino F, et al. Yogurt consumption and risk of colorectal cancer in the Italian European prospective investigation into cancer and nutrition cohort. *Int J Cancer* 2011; 129:2712-2719.