

식이지방의 양적 변화가 대장 상피세포 증식에 미치는 영향*

이중희 · 김경희 · 김동연**

가톨릭대학교 생활과학대학 식품영양학과, 한국보건산업진흥원**

Effect of Various Levels of Dietary Fat on Cell Proliferation of Rat Colon

Lee, Jung-Hee · Kim, Kyung-Hee · Kim, Dong-Yeon**

Department of Food and Nutrition, Catholic University, Bucheon 420-743, Korea
Korea Health Industry Development Institute,** Seoul 156-050, Korea

ABSTRACT

Since it has generally been considered that high-fat diets promote carcinogenesis, fat intake of less than 30% of total calories has been recommended to reduce the risk of cancer. Specific dietary guidelines for fat intake to reduce the risk of colon cancer have not yet been established. In order to determine the level of dietary fat needed to reduce the risk of colon cancer, rats were fed one of four experimental fat diets, very low(7% of total calories from corn oil, VLC), low(15%, LC), medium(30%, MC), and high fat(45%, HC). Cell proliferation as an intermediate biomarker of colon carcinogenesis was measured by the *in vivo* incorporation of bromodeoxyuridine into DNA. Fecal lipid excretion was measured by gravimetric method. As fat levels in the diet increased, fecal lipid concentrations also increased(VLC < LC < MC < HC, $r=0.78$, $p<0.001$). In the proximal colon, cell proliferation was significantly lower in groups fed VLC, LC and MC diets compared to that of the HC-fed diet($p<0.05$). In the distal colon, however, cellular proliferation was significantly lower only in the VLC group. These results suggest that effective dietary fat levels for reducing the risk of colon cancer may vary with the sites of colon cancer. In addition, fecal lipid levels were more strongly correlated with cellular proliferation of the distal colon than that of the proximal colon. (*Korean J Nutrition* 32(4) : 394~400, 1999)

KEY WORDS : colon cancer · cell proliferation · fecal lipid · dietary fat.

서 론

식이 지방이 대장암 발생과 밀접한 관련성이 있다는 것은 여러 역학조사 및 실험연구에서 보고되어 왔다.¹⁾²⁾ 일반적으로 식이 지방의 섭취량이 증가할수록 대장암에 대한 위험이 증가하는 것으로 알려져 왔지만,³⁾⁴⁾ 모든 연구에서 항상 이와 같은 결과를 보여주는 것은 아니다.⁵⁾⁶⁾ 역학조사에서 나타난 식이 지방과 대장암과의 유의적인 상관성은 총 에너지 섭취량에 의해 상당한 영향을 받기 때문에⁷⁾ 에너지 섭취량의 차이로 인한 효과를 배제하지 않은 상태에서 고지방 식이와 대장암과의 관련성에 대한 연구 결과를 해석하기는 어렵다. 뿐만 아니라 심지어 실험동물을 이용한 연구에서도 지방이 단위 중량 당 공급하는 에너지 함량이 탄수화물 보다 더 높다는 점을 고려하지 않고 단순히 중량에 근거하여 식이 조성을 하므로써 총 에너지 섭취량이 실험군 간에 서로

채택일 : 1999년 2월 5일

*The data of this study were partially presented in the 16th International Congress of Nutrition.

다를 수 있을 가능성을 배제하지 못한 경우가 종종 있다.⁸⁾⁹⁾ 따라서 식이 지방의 수준을 달리하여 그 효과를 연구하는 경우 실험군 간의 에너지 섭취량을 반드시 조절할 필요가 있을 것이다.

고지방 식이가 대장암발생에 미치는 효과에 있어서 연구들 간에 차이가 있는 또 다른 이유는 대장 부위(proximal vs distal)에 따라 식이 지방의 효과가 다를 수 있기 때문이다.¹⁰⁾¹¹⁾ 즉, 대장의 proximal 부위에서 암 발생에 영향을 미치는 식이 지방의 수준이 distal 부위에서 영향을 미치는 수준과 다를 수 있다. 그러나 일반적으로 암에 대한 위험을 감소시키기 위하여 권장하고 있는 식이 지방의 수준은 총 열량의 30% 미만이며,¹²⁾¹³⁾ 대장암 예방을 위한 식사지침을 특별히 따로 구별하고 있지는 않다.

식이 지방의 섭취량 증가가 대장암 발생률에 어떠한 생화학적 기전을 통하여 영향을 미치는지 아직 확실하게 규명되지는 않았지만 식이 지방의 섭취량 증가로 인한 지방 배설량 증가가 원인의 일부분으로 작용할 수도 있음이 보고되었다.¹⁰⁾ 즉, 장쇄지방산은 대장의 상피세포 증식을 자극하는

것으로 보고되었으며,¹⁴⁾ 따라서 소화·흡수되지 않고 대장으로 배설되는 지방의 함량이 증가할수록 대장 상피세포 증식이 증가하고 결과적으로 대장암에 대한 위험을 증가시킬 수 있다는 것이다.

따라서 본 연구에서는 대장암을 예방하기 위하여 식이 지방을 어느 정도 섭취하는 것이 적합한지 조사하기 위하여 식이 지방의 양적 변화가 대장암 발생과정의 생물학적 중간 지표인 상피세포 증식¹⁵⁻¹⁷⁾에 미치는 영향을 분석하였으며, 그 영향이 대장의 부위(proximal vs distal)에 따라 서로 다른지 조사하였다. 이와 더불어 식이 지방의 섭취 수준에 따른 대변으로의 지방 배설량을 측정하고, 이 결과와 대장 상피세포 증식과의 상관관계를 분석하므로써 식이 지방의 섭취량이 증가할수록 대장암에 대한 위험에 미치는 영향을 생화학적으로 연구하고자 하였다. 본 연구에 사용된 식이 지방의 함량은 대장암으로 인한 사망률이 매우 낮았던 60년대 말기¹⁸⁾에 우리 국민의 식이 지방 섭취량에 해당되는 총 에너지의 7%¹⁹⁾를 가장 낮은 수준으로 하였으며, 그 다음으로 대장암 사망률이 약 3배 가량 증가한 90년대 초기²⁰⁾에 우리 국민의 식이 지방 섭취량에 해당되는 총 에너지의 15%,¹⁹⁾ 권장량인 30%,¹²⁾¹³⁾ 그리고 대장암 발생률이 높은 선진국에서의 고지방 식이에 해당되는 수준인 45%²⁰⁾를 각각 선택하였다.

실험재료 및 방법

1. 실험 동물 및 식이

체중이 약 250g 되는 Sprague-Dawley종 수컷 흰쥐를 40마리 구입하여 동물 고형 사료로 1주일간 사육장 환경에 적응시킨 후, 난괴법에 의해 각각 10마리씩 4군으로 나누었고 이때의 각 군의 평균 체중은 279~280g 있었다. 식이의 단위 에너지당 지방이 차지하는 비율이 7%인 초저지방군(VLC: Very Low Corn oil), 15%인 저지방군(LC: Low Corn oil), 30%인 중지방군(MC: Medium Corn oil), 45%인 고지방군(HC: High Corn oil)으로 나누어 실험 식이를 공급하였다. 지방 공급원으로 식물성 지방인 옥수수유(corn oil)를 사용하였다. 실험 동물의 식이 섭취량은 식이의 에너지 농도에 따라 조절되므로¹⁰⁾¹¹⁾ 식이 성분을 단위 에너지당으로 조성하여 지방함량의 변화로 인한 에너지량의 차이를 탄수화물로 조절하므로써 각 군간에 지방과 탄수화물 함량은 차이가 있으나 단백질, 비타민, 무기질, 섬유질의 함량은 균등하도록 하였다(Table 1). 따라서 실험 동물의 에너지 섭취량에 있어서 각 군간의 차이가 없다면 결국 지방과 탄수화물을 제외한 다른 영양소 섭취량은

Table 1. Composition of the experimental diets on an energy basis

Ingredients	Diets ¹			
	VLC	LC	MC	HC
	g nutrient / 1000 kcal diet			
Carbohydrate	195.0	175.0	137.5	100.0
Protein	37.5	37.5	37.5	37.5
Fat	7.8	16.7	33.3	50.0
Alphacel	10.0	10.0	10.0	10.0
Mineral mix ²	15.2	15.2	15.2	15.2
Vitamin mix ⁴	5.1	5.1	5.1	5.1
Choline bitartrate	1.0	1.0	1.0	1.0

1 : Abbreviations are as follows : VLC, very low corn oil(7% of total kcal from fat and 78% of total kcal from carbohydrate) ; LC, low corn oil(15% of total kcal from fat and 70% of total kcal from carbohydrate) ; MC, medium corn oil(30% of total kcal from fat and 55% of total kcal from carbohydrate) ; HC, high corn oil(45% of total kcal from fat and 40% of total kcal from carbohydrate).

Table 2. Composition of the experimental diets on a weight basis

Ingredients ²	Diets ¹			
	VLC	LC	MC	HC
	g nutrient / 100g diet			
Starch	64.6	60.5	51.7	41.1
Sucrose	7.2	6.7	5.7	4.6
Casein	13.5	14.1	15.3	16.8
DL-Methionine	0.3	0.3	0.3	0.3
Corn oil ³	2.9	6.4	14.6	22.9
α-Cellulose	3.6	3.8	4.2	4.6
Mineral mix	5.6	5.8	6.3	6.9
Vitamin mix ²	1.9	2.0	2.1	2.3
Choline bitartrate	0.4	0.4	0.4	0.5

1 : Abbreviations as in Table 1.

2 : All ingredients, unless otherwise noted, were purchased from ICN Biochemicals(Costa Mesa, CA, USA).

3 : Supplied by Ottogi Co.(Seoul, Korea)

4 : AIN-76 mineral mixture.

4 : AIN-76 vitamin mixture.

같게 된다. 식이의 에너지량을 기준으로 한 실험 식이의 조성을 중량기준으로 나타내면 Table 2에서와 같다.

실험 동물은 개별 사육장에서 3주간 개별 사육하였으며 실험 동물의 체중은 하루중 일정한 시간에 실험 식이를 공급하는 첫 날과 실험 기간 중 1주일에 1회 씩 그리고 실험 동물을 희생시키기 바로 직전에 측정하였다. 식이 섭취량은 식이 공급 후 2주와 3주 째에 연속 2일(48시간) 동안 각각 측정하였다.

2. 생체 내 대장 상피세포 증식 분석

생체 내 대장 상피세포 증식은 Kim등에 의한 방법¹⁰⁾에 따라 분석하였다. 실험 동물을 희생시키기 정확하게 1시간 전에 체중 kg당 5mg의 BrdU(5-bromo-2'-deoxyuridine)를 PBS(phosphate buffer saline, pH 7.4)에 용해시

켜 복강주사 하였다. 실험 동물은 CO₂ gas에 의해 희생시켰으며 diurnal variation에 의한 영향을 최소화하기 위해 희생시간을 항상 오전 8~12시로 일정하게 하였다.²¹⁾ 대장의 길이를 측정된 후 정확하게 반으로 잘라서 proximal과 distal 부위를 구분하였다. 대장을 절개하여 대변을 제거한 다음 PBS로 깨끗하게 세척한 후 대장의 distal 부위에서는 항문 쪽으로부터, proximal 부위에서는 cecum에 인접한 쪽으로부터 각각 1cm 길이로 잘라 70%, 80%, 90%, 95%, 100% alcohol을 순차적으로 이용하여 고정시켰다. 조직을 Paraffin block으로 만들어 4µm 두께로 수직 절편 한 후 면역조직학적 방법²²⁾에 따라 monoclonal anti-BrdU antibody를 이용하여 대장의 상피세포 내에서 DNA 합성에 사용된 BrdU를 찾아 염색하므로써 현미경으로 대장 crypt에서 그와 같은 상피세포의 위치와 숫자를 관찰 할 수 있도록 하였다.

3. 대변에서의 지방 배설량 분석

대변에서의 지방은 JeeJeebhoy등에 의한 방법²³⁾에 따라 추출하여 그 무게를 측정하였다. 모든 실험 동물을 희생시키기 3일 전부터 하루에 4회씩 연속 3일(72시간) 동안 배설한 대변을 채취하여 무게를 측정한 뒤 -70℃에 보관하였다. 대변의 총 지방량을 측정하기 위하여 100℃의 oven에서 overnight동안 건조시켜 dry feces를 얻고 이를 분말로 만들어 균질화하였다. 균질화된 dry feces 1g을 50ml 시험관에 넣고 95% ethyl alcohol 5ml를 넣은 다음 HCl을 첨가하여 잘 섞었다. Diethyl ether 5ml와 n-heptane 5ml를 추가로 첨가하여 잘 섞었다. 원심분리를 약 10분간 한 후 얻어진 상층액을 분리하여 이미 무게를 측정한 플라스크에 옮겨 담고, 남은 하층액에 증류수, 95% ethyl alcohol, diethyl ether, n-heptane을 각각 3ml씩 넣고 섞은 후 원심분리하여 상층액을 분리하는 과정을 2회 반복하였다. 이렇게 모은 상층액을 rotary evaporator를 이용하여 증발시킨 다음 무게를 측정하여 대변의 지방 배설량을 측정하였다.

4. 통계처리

본 연구의 모든 실험 결과는 평균과 표준오차로 표시하였고 자료 분석은 Statistical Analysis System(SAS) program package를 사용하였다. One way ANOVA를 이용하여 실험군 간의 유의적인 차이가 있는지 여부를 분석한 다음 p<0.05인 경우 유의성이 있는 것으로 간주하였으며, 각 실험군의 평균치간의 유의성 검증은 p<0.05 수준에서 Duncan's multiple range test를 이용하였다. 대장 상피세포 증식과 대변의 지방배설량 간의 상관관계는 Simple Regression Analysis에 의하여 분석하였다.

결 과

1. 체중증가 및 식이 섭취량

Table 3에 나타난 바와 같이 실험 식이 섭취 기간인 3주 동안 HC(고지방) 식이를 섭취한 동물의 체중이 VLC(초저지방) 또는 LC(저지방) 식이를 섭취한 동물보다 유의적으로 더 증가하였다. 식이 섭취량에 있어서 HC군이 다른 식이군에 비해 유의적으로 낮았지만(p<0.05), 식이의 단위 중량당 에너지 농도가 고지방 식이일수록 높기 때문에 에너지 섭취량에 있어서는 식이군 간에 유의적인 차이가 없었다(Table 3). 본 연구에서는 식이 조성을 식이의 단위 에너지당 식이 지방과 탄수화물 함량만 달리 하였기 때문에 결국 이 두 가지 영양소를 제외한 다른 식이 성분의 섭취량은 차이가 없다고 할 수 있다.

2. 대변 배설량 및 지방 배설량

실험 식이군 간에 3일(72시간) 연속 배설한 대변량과 지방 배설량을 살펴보면 Table 4와 같다. 대변 배설량은 식이군 간에 차이가 없었으나, 지방 배설량에 있어서는 유의적인 차이가 있었다(p<0.05). 즉, 대변에서 총 지방 함량과 농도가 식이 지방 함량이 높은 HC와 MC(중지방) 식이군에서 LC(저지방)와 VLC(초저지방) 식이군에 비해 더 높았다(p<0.05).

Table 3. Effect of different dietary fat levels on weight gain, food intake, and energy intake^{1,2}

	Diets			
	VLC	LCsMC	HC	Body weight, g
Initial	280 ± 4	279 ± 4	279 ± 4	279 ± 4
Final	378 ± 9 ^b	377 ± 6 ^b	387 ± 8 ^{ab}	398 ± 6 ^a
Weight gain, g/3wk	98 ± 8 ^b	98 ± 6 ^b	108 ± 7 ^{ab}	120 ± 5 ^a
Food intake, g/day	25.6 ± 0.8 ^a	24.6 ± 3.9 ^a	23.7 ± 4.5 ^a	19.8 ± 2.8 ^b
Energy intake ³ , kcal/day	94.3 ± 2.9	94.4 ± 1.0	99.8 ± 1.1	90.5 ± 0.6

1 : Values are means ± SE of 10 rats/group. Abbreviations as in Table 1.

2 : Means with different superscripts are significantly different at p < 0.05.

3 : Energy intake(kcal) = (g of carbohydrate intake × 4 kcal/g) + (g of protein intake × 4 kcal/g) + (g of fat intake × 9 kcal/g).

Table 4. Effect of amount of dietary fat on 72-hour fecal output, total fecal lipids and concentration of fecal lipids^{1,2}

	Diets			
	VLC	LC	MC	HC
Fecal output, g/72 h				
Wet weight	7.32 ± 0.16	7.47 ± 0.45	7.45 ± 0.36	7.66 ± 0.44
Dry weight	5.66 ± 0.14	6.07 ± 0.38	5.92 ± 0.26	6.03 ± 0.25
Total fecal lipids ³ , g/72 h	1.04 ± 0.06 ^b	1.14 ± 0.06 ^b	1.45 ± 0.12 ^a	1.60 ± 0.13 ^a
Concentration of fecal lipids, g/g dry feces	0.17 ± 0.01 ^b	0.19 ± 0.01 ^b	0.25 ± 0.01 ^a	0.27 ± 0.01 ^a

1 : Values are means ± SE of 10 rats/group. Abbreviations as in Table 1.

2 : Means with different superscripts are significantly different at p < 0.05.

Table 5. Effect of different dietary fat levels on proximal colon crypt size and proliferative activity^{1,3}

	Diets			
	VLC	LC	MC	HC
Crypt height, no. of cells	26.9 ± 0.7	26.4 ± 1.0	25.1 ± 0.5	26.1 ± 0.7
Crypt circumference, no. of cells	17.3 ± 0.2	17.3 ± 0.1	16.7 ± 0.2	17.1 ± 0.5
Total no. of cells in crypt	463.2 ± 12.0	457.8 ± 18.4	419.7 ± 10.6	445.1 ± 15.3
LI, %	5.6 ± 0.3	5.7 ± 0.2	6.0 ± 0.3	6.4 ± 0.3
PZ, %	32.3 ± 1.2 ^b	32.0 ± 1.1 ^b	32.4 ± 1.3 ^b	37.0 ± 1.5 ^a

1 : Values are means ± SE of 10 rats/group.

2 : Abbreviations are as follows ; LI, labeling index ; PZ, proliferative zone ; other abbreviations as in Table 1.

3 : Means with different superscripts are significantly different at p < 0.05.

Table 6. Effect of different dietary fat levels on distal colon crypt size and proliferative activity^{1,2}

	Dietary group			
	VLC	LC	MC	HC
Crypt height, no. of cells	34.7 ± 0.7	34.0 ± 0.8	35.9 ± 0.9	35.7 ± 0.7
Crypt circumference, no. of cells	20.2 ± 0.3	19.9 ± 0.2	20.1 ± 0.3	20.5 ± 0.3
Total no. of cells	700.5 ± 14.4	715.3 ± 18.4	720.3 ± 10.6	732.5 ± 15.3
LI, %	5.3 ± 0.3 ^b	6.4 ± 0.3 ^{ab}	6.2 ± 0.5 ^{ab}	6.9 ± 0.5 ^a
PZ, %	36.9 ± 0.8 ^b	39.0 ± 1.4 ^{ab}	41.0 ± 1.8 ^{ab}	43.9 ± 2.3 ^a

1 : Values are means ± SE of 10 rats/group. Abbreviations as in Table 1 and 5.

2 : Means with different superscripts are significantly different at p < 0.05.

3. 대장 상피세포 증식

실험 식이군 간에 proximal colon의 상피세포 증식을 비교하여 보면 Table 5와 같다. 대장의 crypt size는 실험 식이군 간에 유의적인 차이가 없었지만, 세포증식 활동을 나타내는 지표인 proliferative zone에 있어서는 식이지방 수준이 총 에너지의 45%에 해당되는 HC 식이군이 다른 식이군에 비해 유의적으로 더 높았다(p<0.05).

대장의 proximal 부위에서 나타난 식이지방의 효과와는 달리 distal 부위에서는 Table 6에 나타난 바와 같이 세포 증식 활동을 나타내는 지표인 labeling index와 proliferative zone 모두에서 식이지방의 수준이 매우 낮은(총 에너지의 7%) VLC 식이군에서만 HC 식이군에 비해 유의적으로 낮았다(p<0.05). 그러나 distal colon의 crypt size는 실험 식이군 간에 유의적인 차이가 없었다.

Table 7. Correlations between parameters of colon cell proliferation and fecal lipids^{1,2}

Cell proliferation	Proximal colon		Distal colon	
	LI	PZ	LI	PZ
Fecal total lipids	0.49	0.45	0.53	0.52
Fecal lipid conc.	0.41	0.33	0.63	0.59

1 : Values are correlation coefficients(r). Abbreviations as in Table 5.

2 : All correlation coefficients are statistically significant at p < 0.05.

4. 대변 지방 배설량과 대장 상피세포 증식과의 상관관계

대변으로 배설된 지방량과 대장 상피세포 증식과는 유의적인 상관관계가 있었으며(Table 7, p<0.05), 대변으로의 지방 배설량이 증가하면 할수록 대장 상피세포의 증식이 증가하는 관계로 나타났다. 그러나 대변 지방량은 proximal colon에 비해 distal colon에서의 상피세포 증식과 더 linear한 상관관계를 보여주었다.

고 찰

대장암 발생과정에 있어서 생물학적 중간지표인 대장 상피세포 증식을 분석한 결과 고지방(총 에너지의 45%) 식이를 섭취한 군에서 저지방(총 에너지의 7%) 식이를 섭취한 군보다 더 높게 나타났으며, 이와 같은 결과는 식이 지방의 수준에 따른 대장암발생에 미치는 영향을 분석한 다른 여러 연구 결과와 전반적으로 일치하는 것을 볼 수 있다.²⁾ 에너지 섭취량의 차이가 대장 상피세포 증식에 영향을 미치는 것으로 알려져 있기 때문에²⁴⁾²⁵⁾ 식이 지방의 수준을 달리하는 연구에서는 에너지 섭취량을 같은 수준으로 유지할 수 있도록 식이를 조성하는 것이 매우 중요하다. 본 연구에서는 지방 섭취량의 차이로 인하여 식이군 간에 에너지 섭취량의 차이를 초래하지 않도록 실험 식이를 조성하였고, 따라서 대장 상피세포 증식에 있어서 고지방 식이군과 저지방 식이군 간의 차이는 지방 섭취량의 수준이 다르기 때문인 것으로 간주할 수 있다.

식이 지방의 섭취량이 증가할수록 암에 대한 위험이 증가한다는 여러 역학연구 및 실험연구 결과에 근거하여 암 예방을 위한 지방 섭취량을 총 에너지의 30% 이하로 감소시킬 것을 권장하고 있지만,¹²⁾¹³⁾ 특별히 대장암을 예방하기 위한 세부적인 식사지침이 별도로 마련되어 있는 것은 아니다. 식이 지방의 양적 변화가 대장암 발생에 미치는 영향을 조사한 대부분의 연구에서는 지방의 수준을 저지방인 경우 식이 중량 당 5%(총 에너지의 약 10%) 그리고 고지방인 경우 20~25%(총 에너지의 약 40~45%)로 구분하였으며,²⁶⁾²⁹⁾ 본 연구에서처럼 식이 지방을 여러 수준으로 나누거나 또는 권장량에 해당하는 총 에너지의 30% 수준의 지방 섭취량을 이보다 더 낮은 또는 더 높은 수준과 비교한 연구는 거의 없었다. 본 연구에서 식이 지방의 섭취량이 총 에너지의 30% 수준인 경우 대장암에 대한 위험에 미치는 영향을 평가한 결과, 그 효과가 대장의 특정 부위(proximal vs distal)에 따라 다른 것을 볼 수 있었다. 즉, proximal colon에서는 식이 지방의 수준이 총 에너지의 30%인 경우 고지방 식이군보다 대장 상피세포 증식이 유의적으로 더 낮았지만, distal colon에서는 식이 지방의 수준이 총 에너지의 7%까지 감소된 경우에만 고지방 식이보다 대장의 상피세포 증식이 낮은 것으로 나타났다. 식이 지방의 종류를 달리하여 그 효과를 비교한 연구에서 대장의 상피세포 증식에 미치는 식이 지방의 영향이 대장의 부위에 따라 차이가 있음이 이미 보고된 바 있었으며,¹⁰⁾¹¹⁾ 본 연구는 식이 지방의 수준을 변화시켰을 때에도 앞서 이루어진 연구에서처럼 대장의 부위에

따른 차이점을 보여주었다. 따라서 지금까지 이루어진 연구 결과 및 본 연구결과를 종합하여 볼 때 대장암 예방을 위하여 식이 지방 섭취에 대한 지침을 개발하는 경우 식이 지방의 효과가 대장의 부위에 따라 다를 수 있음이 감안되어야 할 것으로 본다.

대장암으로 인한 사망률이 현저하게 증가한 시기(60년대 말기에서 90년대 초기) 동안¹⁶⁾ 우리 국민의 지방 섭취량도 함께 증가하였지만 그와 같은 식이 지방 섭취량의 증가가 대장암에 어느 정도 유의적인 영향을 미치는지에 대하여 조사한 연구가 없어서 이 두 인자의 변화가 어떠한 관련성을 가지는지 평가하기가 어려웠다. 본 연구에서는 실험식이의 지방 수준을 60년대 말기에 우리 국민의 지방 섭취 수준에 해당되는 총 에너지의 7%와 90년대 초기에 지방 섭취 수준에 해당되는 총 에너지의 15%로 하여 대장의 상피세포 증식에 미치는 영향을 비교한 결과 대장의 proximal 및 distal 부위 모두에서 유의적인 차이가 없는 것으로 나타났다. 따라서 우리 국민의 지방 섭취량이 증가하였다 하여도 아직은 대장암으로 인한 사망률의 증가에 현저한 영향을 미칠 정도가 아닐 수 있으며, 오히려 식이 지방의 섭취 증가로 인한 다른 영양소 섭취에 있어서의 변화, 특히 식이 섬유소 섭취량에 있어서의 감소²⁶⁾ 또는 식물성 식품의 총 섭취량 감소¹⁹⁾ 등이 대장암발생에 더 큰 영향을 미칠 수도 있다는 가능성을 배제할 수 없다.

대장 상피세포 증식에 미치는 영향에 있어서 식이 지방의 수준에 따른 차이점을 좀 더 생화학적으로 설명할 수 있도록 하기 위하여 대변으로 배설되는 총 지방함량을 측정한 결과 식이의 지방 수준이 증가할수록 대변으로의 지방 배설량이 증가하는 것을 볼 수 있었다. 그리고 대변으로의 지방 배설량의 증가가 대장 상피세포의 증식과 유의적인 상관성이 있는 것으로 나타났으며, 특히 distal colon의 상피세포 증식과 더 밀접한 관련성이 있었다. 이와 같은 관련성은 식이 지방의 종류를 달리하여 실험한 연구에서도 유사하게 나타났는데¹⁰⁾ 그 이유는 명확하지 않지만 장쇄지방산이 대장의 상피세포 증식을 자극한다는 연구 결과와 장내 물질의 농도는 distal 부위로 내려가면 갈수록 농축된다는 연구 결과²⁷⁾에 의해 일부 설명이 가능할 것으로 본다. 즉, 소화·흡수되지 않고 대변으로 배설되는 지방의 함량이 높을수록 대장 내 지방함량이 높아서 대장 상피세포의 증식을 증가시킬 가능성이 더 높으며, 대장의 상피세포가 지방산에 노출되는 정도는 장내 물질이 농축되면 될수록 더 높을 수 있기 때문에 대장의 proximal 부위에서 보다 distal 부위에서 지방 배설량의 증가로 인한 상피세포 증식의 증가가 더욱 두드러지게 나타날 수 있을 것이다.

본 연구에서는 실험식이군 간에 에너지 섭취량은 차이가 없었지만 실험동물의 체중 증가에 있어서는 고지방 식이군이 초저지방 또는 저지방 식이군에 비해 유의적으로 높았다. 그리고 체중의 증가가 가장 높은 고지방 식이군이 대장 상피세포 증식 또한 가장 높았다. 비록 에너지 섭취량은 차이가 없었지만 총 에너지 섭취량 중 지방으로부터 섭취하게 되는 에너지가 높을수록 체중 증가가 높을 수 있다는 연구 결과가 보고된 바 있으며,²⁰⁾ 체중의 증가가 높을수록 대장암 발생률이나 대장의 상피세포 증식이 증가한다는 연구 결과²⁴⁾ 또한 보고된 바 있다. 따라서 본 연구의 고지방식이군에서 나타난 대장의 상피세포 증가는 체중증가에 의한 영향일 수도 있음을 시사하고 있으며, 이와 같은 결과는 앞으로 식이 지방의 양적 변화가 대장암발생률에 미치는 영향을 생화학적으로 연구하는데 있어서 체중증가가 중요한 인자로 고려되어야 함을 보여주고 있다.

요약 및 결론

본 연구에서는 실험쥐에 있어서 식이 지방의 양적 변화가 대장암에 대한 위험에 미치는 영향을 조사하기 위하여 실험식이군을 식이 지방의 수준에 따라 4군(초저지방, 총 에너지의 7% ; 저지방, 총 에너지의 15% ; 중지방, 총 에너지의 30% ; 고지방, 총 에너지의 45%)으로 나누어서 3주간 식이를 섭취시켰으며, 대장암에 대한 위험을 측정하기 위하여 대장암 발생과정의 생물학적 중간지표인 대장 상피세포 증식을 분석하였고, 대변으로의 지방 배설량을 측정하므로써 식이 지방의 영향을 생화학적으로 연구하고자 하였다. 연구결과를 요약하여 보면 다음과 같다 :

1) 식이 지방의 수준이 증가할수록 대변으로의 지방 배설량이 증가하였다.

2) 대장의 proximal 부위에서 식이 지방의 수준이 총 에너지의 30% 이하인 경우 대장의 상피세포 증식이 고지방 식이에 비해 유의적으로 낮은 반면, distal 부위에서는 식이 지방 수준이 총 에너지의 7% 이하까지 감소되어야 고지방식이와 유의적인 차이를 볼 수 있었다.

3) 대변으로의 지방 배설량은 대장 상피세포의 증식과 유의적인 상관관계가 있었으며, 특히 distal 부위에서의 상피세포 증식과 더 밀접한 관련성이 있는 것으로 나타났다.

따라서 본 연구 결과는 대장암에 대한 위험을 감소시킬 수 있는 식이 지방의 수준은 대장의 부위에 따라 다를 수 있음을 시사하고 있으며, 대장암 예방 또는 대장암환자의 식이요법을 위하여 특별히 식이 지방 섭취에 대한 지침을 마련할 때 이와 같은 부분이 신중히 고려되어야 할 것으로 본다.

Literature cited

- 1) Wynder EL. Amount and type of fat/fiber in nutritional carcinogenesis. *Prev Med* 16 : 451-459, 1987
- 2) Reddy BS. Dietary fat, calories, and fiber in colon cancer. *Prev Med* 22 : 738-749, 1993
- 3) Stemmermann GN, Nomura AMY, Heilbrun LK. Dietary fat and the risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 44 : 4633-4637, 1984
- 4) Reddy BS, Maruyama H. Effect of different levels of dietary corn oil and lard during the initiation phase of colon carcinogenesis in F344 rats. *J Natl Cancer Inst* 77 : 815-822, 1986
- 5) Tuyns AJ, Haelterman M, Kaaks R. Colorectal cancer and the intake of nutrients : oligosaccharides are a risk factor, fats are not. A case control study in Belgium. *Nutr Cancer* 10 : 181-196, 1987
- 6) Reddy BS. Diet and colon cancer : Evidence from human and animal model studies. In : Reddy BS and Cohen LA(eds). Diet, nutrition and cancer : A critical evaluation, vol 1 pp.47-66, Boca Raton, FL : CRC Press, 1986
- 7) Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr* 66 : 987-993, 1997
- 8) Bird RP, Stamp D. Effect of a high fat diet on the proliferative indices of murine colonic epithelium. *Cancer Lett* 31 : 61-67, 1986
- 9) Galloway DJ, Jarrett F, Boyle P, Indran M, Carr K, Owen RW, George WD. Morphological and cell kinetic effects of dietary manipulation during colorectal carcinogenesis. *Gut* 28 : 754-763, 1987
- 10) Kim DY, Chung KH, Lee JH. Stimulatory effects of high-fat diets on colon cell proliferation depend on the type of dietary fat and site of the colon. *Nutr Cancer* 30 : 118-123, 1998
- 11) Lee DYK, Chapkin RS, Lupton JR. Dietary fat and fiber modulate colonic cell proliferation in an interactive site-specific manner. *Nutr Cancer* 20 : 107-118, 1993
- 12) Surgeon General. The Surgeon General's report on Nutrition and health. US Department of Health and Human Services : DHHS(PHS) Publication no 88-50210, 1988
- 13) World Health Organization. Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases. Technical report 797 Geneva : WHO, 1990
- 14) Wargovich MJ, Eng VWS, Newmark HL. Calcium inhibits the damaging and compensatory proliferative effects of fatty acids on mouse colon epithelium. *Cancer Lett* 23 : 253-258, 1984
- 15) Farber E. Cellular biochemistry of the stepwise development of cancer with chemicals. G.H.A. Clowes Memorial Lecture. *Cancer Res* 44 : 5463-5474, 1984
- 16) Cohen SM, Ellwein LB. Cell proliferation in carcinogenesis. *Science* 249 : 1007-1011, 1990
- 17) Lipkin M. Biomarkers of increased susceptibility to gastrointestinal cancer : New application to studies of cancer prevention in human subjects. *Cancer Res* 48 : 235-245, 1988
- 18) Korean Economic Planning Board. A yearbook of statistics of mortality. The National Statistical Office, 1993
- 19) Korean Department of Health and Human Services. '95 report of the national nutrition survey. DHHS, 1997
- 20) Life Sciences Research Office, Federation of American Societies for Experimental Biology. Nutrition Monitoring in the United States-An update report on nutrition monitoring. Prepared for the U.S. Department of Agriculture and the U.S. Department of Health and Human Services. DHHS Publication(PHS) no. 89-1255. Public Health Service. Washington DC U.S. Government Printing Office, 1989
- 21) Sigestad CP, Bauman J, Leshner S. Diurnal fluctuations in the numbers of cells in mitosis and DNA synthesis in the jejunum of the mouse. *Exp Cell Res* 58 : 159-162, 1969

- 22) Schuttle B, Reyders MMJ, Bosman FT, Blijham GH. Studies with anti-bromodeoxyuridine antibodies. II. Simultaneous immunocytochemical detection of antigen expression and DNA synthesis by in vivo labeling of mouse intestinal mucosa. *J Histochem Cytochem* 35 : 371-374, 1987
- 23) Jeejeebhoy KN, Ahmad S, Kozak G. Determination of fecal fats containing both medium- and long-chain triglycerides and fatty acid. *Clin Biochem* 3 : 157-163, 1970
- 24) Albanese D. Caloric intake, body weight, and cancer : A review. *Nutr Cancer* 9 : 199-217, 1987
- 25) Klurfeld DM, Weber MM, Kritchevsky D. Inhibition of chemically induced mammary and colon tumor promotion by caloric restriction in rats fed increased dietary fat. *Cancer Res* 47 : 2759-2762, 1987
- 26) Lee HS, Lee YK, Chen SC. Estimation of dietary fiber intake of college students. *Korean J Nutr* 24(6) : 534-546, 1991
- 27) Gazzaniga JM, Lupton JR. Dilution effect of dietary fiber sources : In vivo study in the rat. *Nutr Res* 7 : 1261-1268, 1987
- 28) Flatt JP. Dietary fat, carbohydrate balance, and weight maintenance : effects of exercise. *Am J Clin Nutr* 45 : 296-306, 1987