

참치 DHA의 암세포 증식 억제 효과*

황우익 · 지유환 · 우미정 · 이지영

고려대학교 의과대학 생화학교실

Effects of Tuna DHA on the Growth of Cancer Cells, In Vitro

Hwang, Woo-Ik · Ji, You-Hoan · Woo, Mi-Jung · Lee, Ji-Young

Department of Biochem, Medical College, Korea University, Seoul, Korea

서 론

현대의 식생활은 식품가공술의 발달과 냉동식품의 보급에 따라 식품의 단순한 영양효과뿐 아니라 질병위주의 식단으로 변해가고 있다.

그 중 fish oil에 풍부하게 존재하는 불포화 지방산 중 ω -3계 지방산인 EPA(Eicosapentaenoic acid)나 DHA(Docosahexaenoic acid)의 인체에 미치는 영향과 항암 효과에 대한 연구는 더욱 활발하다.

최근 식이로 DHA나 EPA를 포함한 marine oil 또는 fish, tuna oil을 주었을때 mammary tumor, prostate cancer cell 등을 포함한 여러 인체 암세포의 성장이 억제된다고 보고된 바 있다¹⁻⁴⁾.

특히 ω -3지방산의 섭취는 조직내 lipid, plasma, platelet membrane의 ω -6 지방산을 대치하는데 Kamali등⁵⁾은 이때 AA(arachidonic acid) level이 정상 조직보다 neoplastic tissue에서 높으나 fish oil 처리시 AA level이 상당히 낮춰짐을 발견하고, DHA나 EPA가 cyclooxygenase enzyme에 대하여 AA와 경쟁함으로써 AA metabolite를 낮추는 inhibitor로 작용할 것이라는 보고로 AA metabolism과의 연관성을 설명하고 있다⁶⁾⁷⁾.

또한 이와 관련되어 cancer cell line에서 흔히 고농도로 발견되는 PG(prostaglandin)E의 cancer

promoting effect⁸⁾는 indomethacin같은 inhibitor에 의해 저해⁹⁾되는데 DHA와 같은 불포화지방산이 역시 cyclooxygenase의 잠재적 inhibitor로 작용함으로써 PG합성을 inhibit하며 tumor growth를 inhibit하는 것으로 추측되고 있다¹⁰⁻¹²⁾.

Pillipson¹³⁾은 ω -3지방산이 혈청 triglyceride를 낮추고 VLDL cholesterol을 낮춤으로서 동맥 경화를 억제할 수 있다고 보고하였는데 이는 platelet의 기능과 관련하여 DHA같은 ω -3지방산의 공급시 이들이 적아구 membrane 또는 mature platelet membrane의 인지질층으로 삽입됨으로서 platelet aggregation을 저하시킨다고 보고하였다¹⁴⁾¹⁵⁾.

또한 DHA는 뇌조직, 특히 cerebral cortex의 인지질내에 풍부한 지방산¹⁶⁾임이 밝혀지면서 최근에는 DHA가 뇌발달과 지능발달이 관련이 있다는 보고¹⁷⁾도 있어서 이에 대한 흥미가 더해지고 있다.

우리는 전보¹⁸⁾¹⁹⁾에서 참치의 석유에텔 추출성분중에서 비극성 지질성분만을 분리하여 in vitro에서 인체 직장암 세포와 결장암 세포를 대상으로 암세포 증식 억제 효과를 밝힌 바 있다. 그러나 그 효과가 ω -3 지방산에서 기인한다면 DHA를 고농도로 농축하여 만든 지질 성분은 더 우수한 항암 효과를 얻을 수 있을 것이라는 가정하에서 이번 실험에서는 in vitro에서 정상세포(VERO 76)와 인체 직장암세포(HRT-18), 결장암세포(HT-29) 및 leukemia cell(L1210)에 대한 증식 억제 효과를 측

* 본 연구는 동원 육영 재단의 연구비로 수행된 것임.

정하여 보고한다.

실험재료 및 방법

1. 실험재료

1) 세포

본 실험에 사용한 암세포는 본 연구실에서 실험이 가능한 원숭이의 백혈병성 임파모세포인 L₁₂₁₀과 인체 장암 세포인 HT-29 및 HRT-18를 사용하였고, 정상세포로는 monkey kidney cell인 VERO 76을 사용하였다.

2) 참치유

본 실험에 사용한 참치유는 DHA가 25%와 35%가 함유된 참치 안구유(이하 25% DHA oil과 35% DHA oil이라 약칭함)로서 동원 참치 주식회사로부터 기증받은 것이다.

3) 시약

L₁₂₁₀ 암세포의 배양에 사용된 배양액은 Fischer's medium을, HT-29 및 HRT-18 암세포의 배양액은 DMEM(Dulbecco's Modified Eagle Medium)으로서 이들은 horse serum, fetal bovine serum(FBS), trypsin-EDTA와 더불어 모두 GIBCO(Grand Island Biologic Co.) 제품을 사용하였다. 이외에도 PBS(Phosphate Buffered Saline)의 제조에 필요한 각종 시약들은 국산 및 일제 특급품을 구입하여 사용하였다.

4) 기구

L₁₂₁₀ 암세포 배양용 항온기는 Enconap제품을, 세포 배양용 CO₂ incubator는 Queue사 제품을, 세포수 측정기는 Coulter counter model ZBI를 사용하였으며 이외에도 millipore filter disc. 및 그 부속품은 Millipore corp. 제품이였다. 그외 모든 초자 기구는 Pyrex 제품을 사용하였다.

2. 실험방법

1) 암세포 배양

본 실험에 사용한 L₁₂₁₀ 암세포는 in vitro에서 Fischer와 Sartorelli법²¹⁾에 의하여 배양하였다. 즉, horse serum을 10% 함유한 Fischer's medium에 L₁₂₁₀ 암세포를 각각 일정량씩 첨가하여 16×25mm 크기의 cap tube에 5ml씩 분배한후 37℃ 항온기 내

에서 수평유지시켜 배양하면서 배양시간별로 암세포수를 Coulter counter로 측정하였다. 또한 인체 장암 세포인 HT-29 및 HRT-18과 monkey kidney cell인 VERO 76은 fetal bovine serum이 5% 포함된 DMEM으로 T-75 flask에 이식시킨 후 5% CO₂가 공급되는 37℃ incubator에서 monolayer로 배양하였다. 그리고 이들 암세포는 일주일 간격으로 PBS에 녹인 0.05% Trypsin-EDTA로 분리시켜 계대 배양하였다.

이 세포의 doubling time을 측정하기 위해서는 2.4×10⁴ cells/dish가 되도록 petridish에 이식하여 부착후 증식되는 세포를 24시간 간격으로 trypsin 처리하여 분산시킨 후 Coulter counter에서 측정하였다.

2) 참치 DHA oil의 암세포 증식 억제 효과 측정

L₁₂₁₀ 암세포를 16×25mm의 cap tube에 각각 5 ml씩 초기 농도로 세포가 포함된 배양액을 넣은뒤, 여기에 참치 DHA oil를 녹인 용매인 에탄올만을 첨가한 군을 대조군으로 정하고 실험군으로는 각 참치 DHA oil을 원하는 농도로 에탄올에 녹여 첨가하였다. 이때 배양액에 첨가된 에탄올 농도는 0.2%를 넘지 않게 하였다. 이와 같이 하여 37℃에서 일정 시간별로 배양한 후 각군의 세포수를 측정하였다. 그외 monolayer로 자라는 세포들은 35mm petridish에 이식하고 24시간 배양하여 세포수가 3.4×10⁵ cells/dish로 되었을 때 각 참치 DHA oil이 농도별로 함유된 새로운 DMEM 배양액으로 교체한 후 다시 CO₂ incubator에서 배양하면서 배양 시간별, 참치 DHA oil의 농도별로 각 군의 세포수를 측정하여 대조군(DHA oil를 넣지 않은 군)과 비교하였다.

3) 각 암세포의 증식을 산출

각 암세포의 증식율은 다음과 같은 식에 의하여 산출하였다.

$$\text{증식율} = \frac{\text{실험군의 배양시간별 증식세포수} - \text{출발시 세포수}}{\text{대조군의 배양시간별 증식세포수} - \text{출발시 세포수}} \times 100$$

즉, 대조군은 각 암세포를 DHA oil이 함유되지 않는 배양액에서, 실험군은 DHA oil이 농도별로 함유된 배양액에서 72시간 배양한 것으로 각군의 세포수를

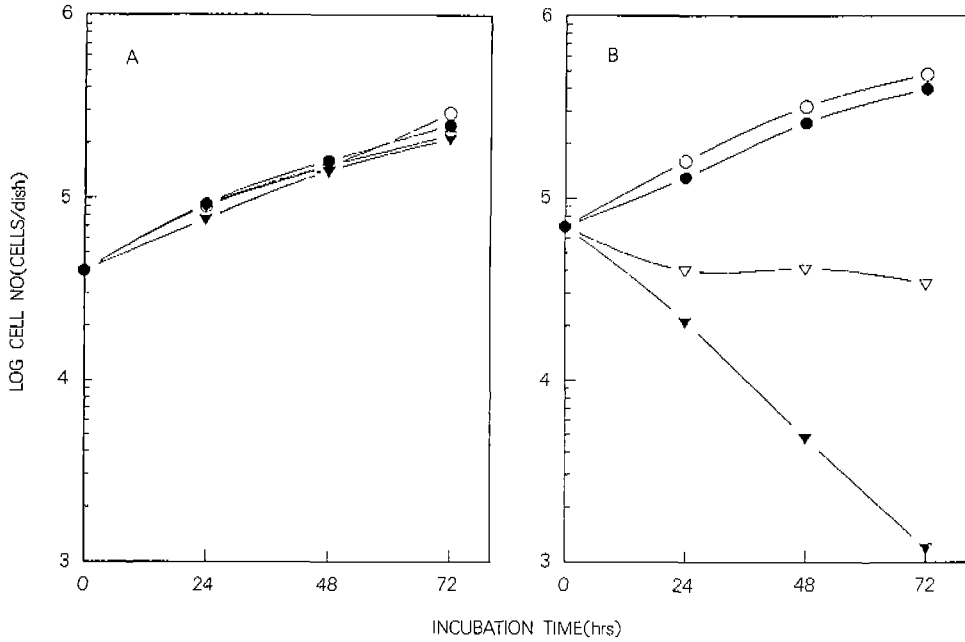


Fig. 1. Growing curves of HRT-18 cells in the culture medium containing 25% oil(A) or 35% DHA tuna oil(B).

○ - ○ : Control, ● - ● : 50µg/ml, ▽ - ▽ : 100µg/ml, ▼ - ▼ : 200µg/ml

24, 48 및 72시간등 배양시간별로 측정된 후 대조군 세포의 증식세포수를 100%로 보고 각 실험군의 증식 세포수의 백분율(%)을 산출한 것이다.

실험 결과 및 고찰

1. HRT-18 암세포 증식에 미치는 참치 DHA oil의 영향

인체 직장암세포인 HRT-18을 대조군과 실험군으로 나누고 실험군에는 배양액 ml당 25% DHA oil과 35% DHA oil을 각각 50µg, 100µg 및 200µg씩 첨가한 배양액에서 72시간 배양하면서 각군 세포의 증식율을 측정된 결과는 Fig. 1과 같다.

25% DHA oil의 경우(Fig. 1의 A), 대조군은 출발세포수가 4.0×10^4 cells/dish에서 24, 48 및 72시간 배양후 각각 8.9×10^4 , 1.5×10^5 및 2.9×10^5 cells/dish로 증식되었다.

그리고 25% DHA oil을 50 및 100µg/ml 첨가 배양시에는 24 및 48시간까지는 대조군 세포의 증식율과 별차이 없었으나 72시간에서 대조군 보다 약간 낮은 72 내지 84%의 증가율을 보였고 200

µg/ml 첨가 배양시에도 24 내지 72시간에 68% 이상의 증식율을 보였다(Table 1).

한편 35% DHA oil의 경우(Fig. 1의 B) 대조군의 출발 세포수는 7.0×10^4 cells/dish에서 24, 48 및 72 시간 배양후 각각 1.6×10^5 , 3.2×10^5 및 4.8×10^5 cells/dish로 되어 배양시간의 연장에 따라 점차 증가되었다. 그러나 35% DHA oil을 50µg/ml 첨가 배양시에는 각 배양시간에서 대조군 세포증식율 보다 약간 낮은 67% 내지 80% 증식율을 나타내었고 100µg 또는 200µg/ml 첨가 배양시에는 -8.8% 내지 -54%의 증식율을 보였다(Table 2, HRT-18항 참조). 이와같은 성적은 35% DHA oil을 배양액 ml당 100µg 이상 첨가 배양시 HRT-18 세포의 증

Table 1. Growth rates of HRT-18 cells treated with tuna oil contained 25% DHA(%)

Concentration (µg/ml)	Incubation time(hrs)		
	24	48	72
0	100	100	100
50	106	109	84
100	102	100	72
200	73	91	68

식이 안될뿐만 아니라 출발시 세포수 보다는도 감소되어 세포가 사멸되는 현상을 나타낸 것이다.

따라서 25% DHA oil의 경우에는 200 μ g/ml 첨가배양시 HRT-18 세포증식율이 약간 감소 되는데 반하여 35% DHA oil은 100 μ g/ml 이상 첨가배양시 처음 있던 세포가 점차 사멸 되어감을 알 수 있다.

2. HT-29 암세포 증식에 미치는 참치 35% DHA oil의 영향

인체 결장암 세포인 HT-29를 대조군과 실험군으로 나누고 실험군에는 배양액 ml당 35% DHA oil을 각각 50 μ g, 100 μ g 및 200 μ g씩 첨가한 배양액에서 72시간 배양하면서 각군 세포의 증식율을 측정한 결과는 Fig. 2와 같다.

대조군은 출발세포수가 5.2×10^4 cells/dish에서 24, 48 및 72시간 배양후 각각 8.5×10^4 , 1.4×10^5 및 2.4×10^5 cells로 되어 배양시간 경과에 따라 점차

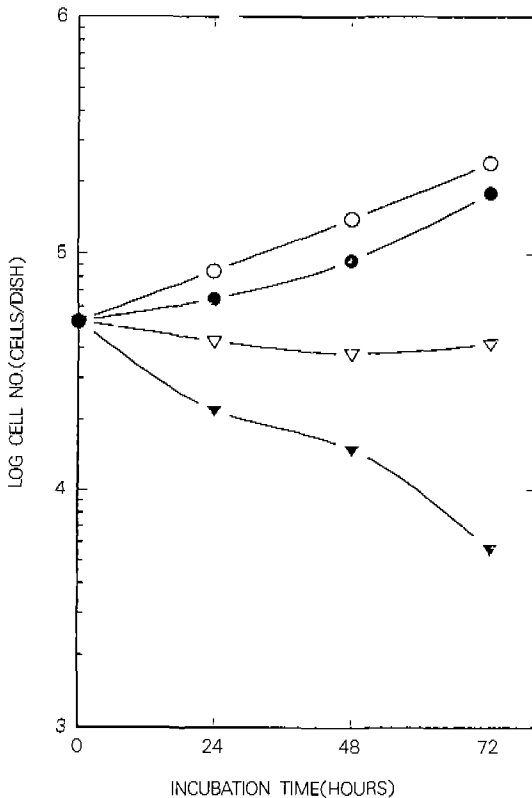


Fig. 2. Effect of 35% DHA tuna oil on the HT-29 cells.
 ○ - ○ : Control, ● - ● : 50 μ g/ml,
 ▽ - ▽ : 100 μ g/ml, ▼ - ▼ : 200 μ g/ml

증가 되었다. 그리고 35% DHA oil을 50 μ g/ml 첨가 배양시에는 대조군 세포의 증식율을 100%로 보았을때 24 내지 72 시간에 39 내지 68%의 증식율을 나타내어 증식이 약간 억제 되었음을 알 수 있다. 그런데 100 μ g 또는 200 μ g/ml 첨가 배양시에는 24 내지 72시간에 -5.3% 내지 -91%의 증식율을 보였다(Table 2, HT-29항 참조).

따라서 35% DHA oil을 50 μ g/ml 첨가 배양시에는 HT-29의 증식율을 약간 억제하는 정도의 영향을 미쳤으나 100 μ g/ml 이상 첨가 배양시에는 세포의 증식억제 뿐만 아니라 출발시 세포수까지 감소시키는 세포의 사멸현상을 나타내었다. 이와같은 현상은 HRT-18 세포의 경우와도 일치되었다.

3. Leukemic Cell(L₁₂₁₀) 증식에 미치는 참치 35% DHA oil의 영향

생쥐의 임파모세포인 L₁₂₁₀을 대상으로 35% DHA oil을 20 μ g, 40 μ g 및 60 μ g/ml씩 첨가한 배양액에서 72시간 배양한 세포증식곡선은 Fig. 3에 나타내었다. 대조군의 출발세포수는 1.3×10^4 cells/dish에서 24, 48 및 72시간 배양후에 각각 4.1×10^4 , 1.6×10^5 및 3.2×10^5 cells/dish로 되어 배양시간 경과에 따라 점차 증식되었다. 그리고 35% DHA oil을 20 μ g/ml 첨가 배양시에는 73% 내지 80%의

Table 2. Growth rates of cancer cells treated with tuna oil contained 35% DHA(%)

Cell Lines	Concentration (μ g/ml)	Incubation time(hrs)		
		24	48	72
HRT-18	0	100	100	100
	50	67	76	80
	100	-33	-11	-8.8
	200	-54	-26	-16
HT-29	0	100	100	100
	50	39	48	68
	100	-27	-16	-5.3
	200	-91	-42	-25
VERO 76	0	100	100	100
	50	90	91	86
	100	-13	2	4
	200	-55	-21	-9
L ₁₂₁₀	0	100	100	100
	20	75	80	73
	40	4	16	23
	60	-39	-8	-4

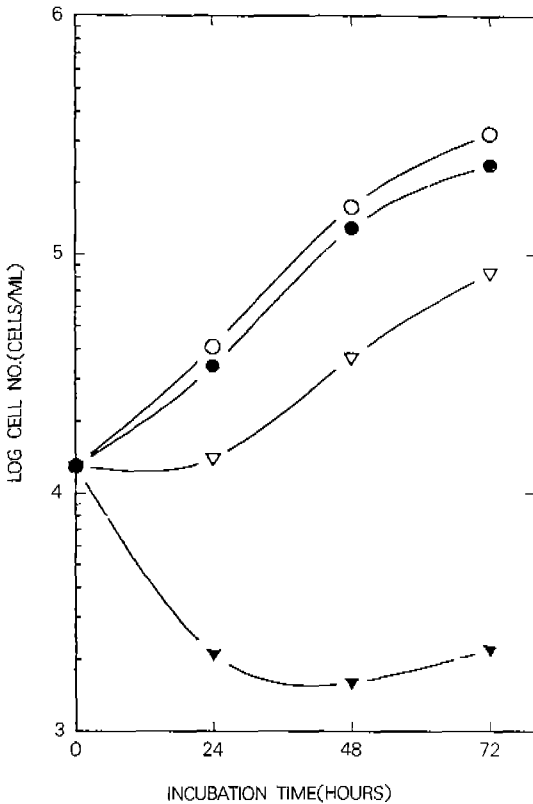


Fig. 3. Effect of 35% DHA tuna oil on the L₁₂₁₀ cells.
○ - ○ : Control, ● - ● : 20µg/ml,
▽ - ▽ : 40µg/ml, ▼ - ▼ : 60µg/ml

증식율을 보여 대조군과 사이에 큰 차이가 없었다. 그러나 40µg/ml 첨가 배양시에는 24 내지 72시간에 4% 내지 23%의 증식율을 보여 세포의 증식이 현저히 억제되었음을 알 수 있다. 그리고 60µg/ml 첨가 배양시에는 -4% 내지 -39%의 증식율을 나타내어 실제로는 세포가 증식된 것이 아니라 출발 세포수 보다도 오히려 감소되었다(Table 2의 L₁₂₁₀ 항 참조).

따라서 L₁₂₁₀ 세포의 증식율은 35% DHA 첨가 배양시 µg 내지 40µg/ml 범위에서는 현저히 억제되고 60µg/ml 이상에서는 억제될 뿐만아니라 본래 존재하던 세포까지 현저히 사멸됨을 알 수 있다.

4. 정상 세포(VERO 76) 증식에 미치는 35% DHA oil의 영향

정상세포로서 monkey kidney cell인 VERO 76을 대상으로 35% DHA oil을 µg, 100µg 및 200µg/ml씩

첨가한 배양액에서 72시간 배양한 세포증식 곡선은 Fig. 4에 나타내었다.

대조군의 출발 세포수는 7.9×10^4 cells/dish에서 24, 48 및 72시간 배양후에 각각 1.8×10^5 , 4.1×10^5 및 7.8×10^5 cells/dish로 증식되어 다른 세포의 경우와 같이 배양시간의 경과에 따라 점차 증가되었다. 그리고 35% DHA oil을 50µg/ml 첨가 배양시에는 배양시간의 경과에 따라 대조군과 비슷한 증식율을 보였다.

그러나 100µg/ml 첨가 배양시에는 세포의 증식율이 2% 내지 13%로서 증식이 거의 정지되었음을 나타내었고 200µg/ml 첨가 배양시에는 -9% 내지 -55%의 증식율을 나타내었다(Table 2, VERO 76 항 참조).

이상의 성적을 종합해 보면 HRT-18과 HT-29 세포에서는 35% DHA oil을 50µg/ml 첨가 배양시

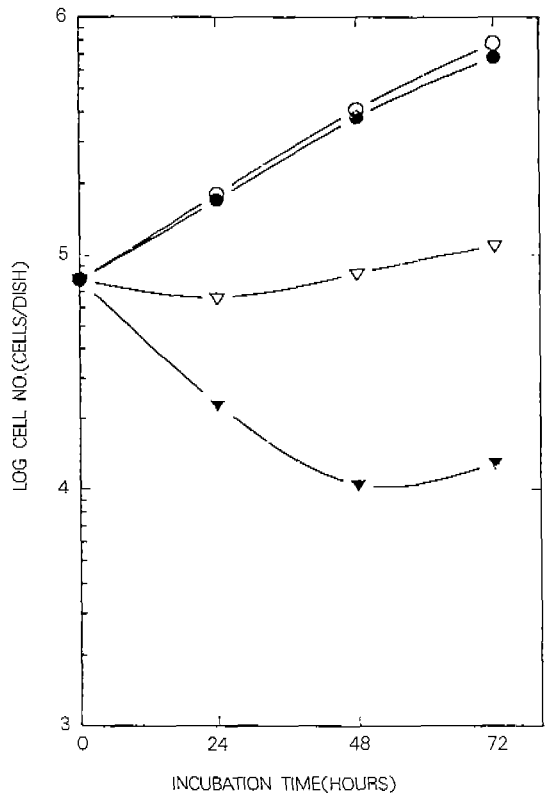


Fig. 4. Effect of 35% DHA tuna oil on the VERO 76 cells.
○ - ○ : Control, ● - ● : 50µg/ml,
▽ - ▽ : 100µg/ml, ▼ - ▼ : 200µg/ml

증식율이 약간 억제되었는데 100 μ g 내지 200 μ g/ml 첨가 배양시에는 증식이 완전히 정지될 뿐만아니라 실험 출발시의 세포까지 사멸되는 현상을 나타내었다. 그러나 VERO 76 세포에서는 100 μ g/ml까지 첨가 배양시 HRT-18과 HT-29 세포에서 50 μ g/ml 첨가 배양시와 비슷한 세포증식억제 효과가 있었고 200 μ g/ml 첨가 배양시에는 HRT-18과 HT-29 세포에서 100 μ g/ml 첨가 배양시와 비슷한 세포의 사멸 현상이 나타났다.

이와 같이 HRT-18 및 HT-29 등의 암세포에서는 정상세포인 VERO 76보다 35% DHA oil을 소량 첨가 배양하여도 비슷한 세포 증식억제 효과가 나타남은 매우 흥미로운 사실로서 정상세포보다 암세포에 더 강력히 작용하기 때문 아닌가 주목된다. 그러나 이것은 앞으로 많은 실험을 거쳐 추구할 문제라 하겠다.

그리고 L₁₂₁₀ 세포는 60 μ g/ml 첨가 배양시 세포의 사멸 현상을 나타내며 HRT-18 또는 HT-29(100 μ g/ml 이상)에 비해 매우 예민함을 알 수 있다. 이 현상은 HRT-18 또는 HT-29 세포는 배양 접시에 부착되어 monolayer로 증식 되는 반면 L₁₂₁₀ 세포는 배양액에 부유한 상태로 증식되므로 첨가한 약제와의 접촉하는 기회와 시간차이에 의한 결과라고

하겠다.

5. 암세포와 정상세포의 모양변화

HRT-18 암세포를 아무 처리하지 않은 대조군과 참치 35% DHA oil을 100 μ g/ml 첨가한 배양액에서 72시간 배양하면서 Olympus Inverted Microscope로 관찰하고 그것들의 모양을 부착된 카메라로 촬영한 사진이 Fig. 5이다.

Fig. 5의 A-1은 실험 시작시(0 time incubation) 세포의 수와 모양이고 A-2, A-3 및 A-4는 각각 24, 48 및 72시간 배양한 대조군의 세포수와 형태이다. 그리고 Fig. 5의 B-1, B-2 및 B-3는 35% DHA oil을 100 μ g/ml 첨가한 배양액에서 24, 48 및 72시간 배양한 실험군의 각각의 세포수와 모양의 사진이다. 사진에서 보면 실험군의 세포는 대조군의 세포에 비하여 시간이 경과함에 따라 그 세포수가 현저히 감소하고 또한 그 모양은 심하게 위축되어 완전한 모양의 세포가 거의 보이지 않음을 알 수 있다. 이는 35% DHA oil의 활성에 의하여 세포분열이 감소되고 세포들이 사멸되어 가는 형태라고 생각된다.

Fig. 6은 VERO 76 정상세포를 대상으로 대조군과 35% DHA oil을 100 μ g/ml 첨가 배양한 실험군의 사진이다. 사진에서 보면 35% DHA oil로 처리한

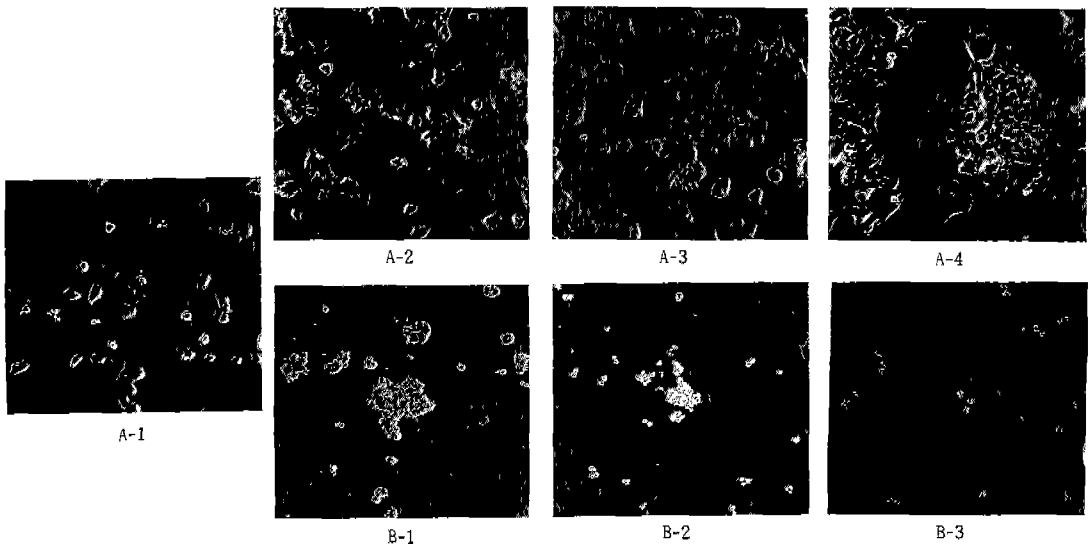


Fig. 5. Photomicrographs of HRT-18 cells incubated with(100 μ g/ml) or without(control) tuna 35% DHA oil for 72 hours.

A-1,2,3, and 4 : Control groups incubated for 0,24,48 and 72 hours, respectively.

B-1,2 and 3 : Groups incubated with 100 μ g/ml 35% DHA oil for 24,48 and 72 hours.

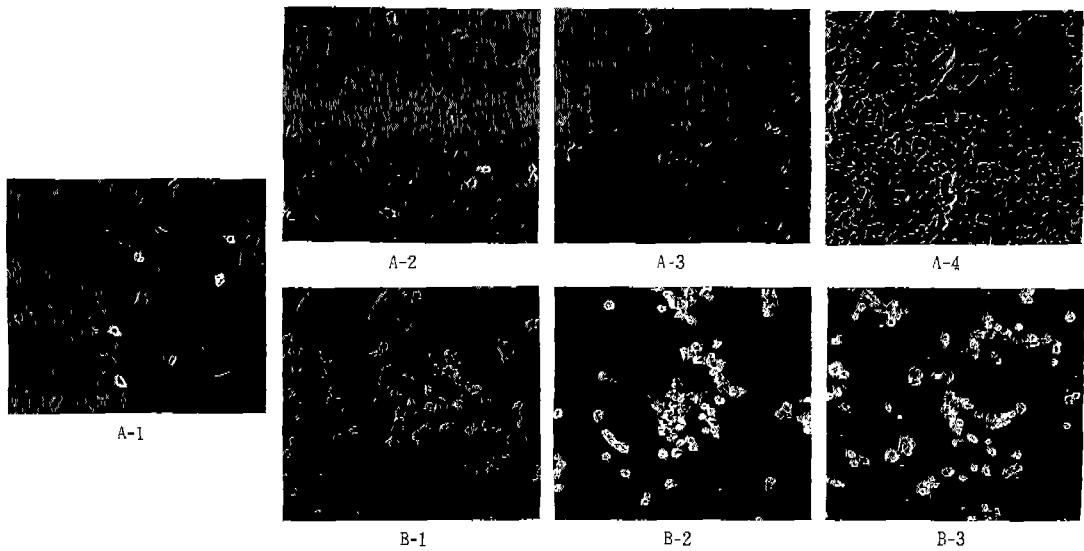


Fig. 6. Photomicrographs of VERO 76 cells incubated with(100µg/ml) or without(control) tuna 35% DHA oil for 72 hours.

A-1,2,3, and 4 : Control groups incubated for 0,24,48 and 72 hours, respectively.

B-1,2 and 3 : Groups incubated with 100µg/ml 35% DHA oil for 24,48 and 72 hours.

세포는 대조군의 세포에 비하여 그 수가 적으며 세포 형태는 손상을 입고 위축되어 서로 융합하는 경향을 보이고 있다. 그러나 HRT-18(Fig. 5)의 경우 보다는 세포의 손상 정도가 미약함을 나타내었다.

결 론

본 연구는 DHA(Docosahexaenoic acid)를 25% 및 35% 함유한 참치 안구유(이하 25% 또는 35% DHA oil이라 약칭함)의 암세포 증식에 미치는 영향을 추구하기 위하여 인체 직장암 세포인 HRT-18과 인체 결장암 세포인 HT-29, 흰쥐의 백혈병 세포인 L₁₂₁₀ 등의 암세포와 정상세포인 VERO 76을 대상으로 in vitro test 하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) HRT-18과 HT-29의 증식율은 35% DHA oil을 50µg/ml 첨가 배양시 대조군 100%에 비해 각각 67% 내지 80%와 39% 내지 68%로 감소되었고 100µg/ml 이상 첨가 배양시에는 증식이 정지될 뿐만 아니라 실험 출발시 세포까지 사멸되는 현상을 나타내었다.

2) 35% DHA oil에 의한 정상세포인 VERO 76의 증식억제효과는 HRT-18 및 HT-29 보다 미약하였

다.

3) L₁₂₁₀ 세포는 35% DHA oil을 소량(60µg/ml) 첨가 배양하여도 사멸현상을 나타내었다. 따라서 암세포의 종류와 증식 형태에 따라 DHA의 영향이 차이가 남을 알 수 있다.

4) 각 암세포는 35% DHA oil을 첨가 배양시 조직학적 형태도 변형되었다.

Literature cited

- 1) Beck SA, Smith KL and Tisdale MJ. Anticachetic and antitumor effect of EPA and its effect on protein turnover. *Cancer Research* 51(15) : 6089, 1991
- 2) Ling PR, Istfan NW, Lopes SM, Babayan VK, Blackburn GL and Bristrian BR. Structured lipid made from fish oil and medium-chain triglycerides alters tumor and host metabolism in Yoshida-sarcoma bearing rats. *Am J Clin Nutr* 53 : 1177, 1991
- 3) 황우익 · 백나경 · 황윤경 · 이성동. 참치 추출물의 항암 및 면역효과. *한국영양 식량학회지* 21(4) : 350, 1992
- 4) Rose DP and Connolly JM. Effects of fatty acids and eicosanoid synthesis inhibitors on the growth

- of two human prostate cancer cell lines. *Prostate* 19(3) : 243, 1991
- 5) Kamali RA, Marsh J and Fuchs C. Effect of n-3 FA on growth of a rat mammary tumors. *JNCI* 73 : 2, 1981
 - 6) Yamazaki K, Hamazaki T, Yano S, Funada T and Ibuki F. Changes in fatty acid composition in rat blood and organs after infusion of DHA ethy ester. *Am J Clin Nutr* 53 : 620, 1991
 - 7) Chaudry A, Maclinton S, Moffat LEF and Wahle KWJ. Essential fatty acid distribution in plasma and tissue phospholipids of patients with benign and malignant prostate disease. *J Cancer* 64 : 1157, 1991
 - 8) Goodwin JS and Ceuppens J. Regulation of the immune response by prostaglandins. *J Clin Immunol* 3 : 295, 1983
 - 9) Kollmorgen GM, King MM, Kosanke SD and Do C. Influence of dietary fat and indomethacin in tumors in rat cancer. *Cancer Res* 43 : 4714, 1983
 - 10) Elattar TM and Lin HS. Comparison of the inhibitory effect of polyunsaturated fatty acid on prostaglandin synthesis I oral squamous carcinoma cells. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 38(2) : 119, 1989
 - 11) Spector AA and Burns CP. Biological and therapeutic potential of membrane lipid modification in tumors. *Cancer Res* 47 : 4529, 1987
 - 12) Lokesh BR, Hsieh HL, Kinsella JE. Peritoneal macrophage from mice fed dietary n-3 unsaturated fatty acids secrete low levels of prostaglandins. *J Nutr* 116 : 2547, 1986
 - 13) Phillipson BE, Rothrock DW, Conner WE, Harris W, Ellingworth R. Reduction of plasma lipoprotein and apoprotein by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. *New Engl J* 312(19) : 1210, 1985
 - 14) Carrill KK. Biological effects of fish oils in relation to chronic disease. *Lipids* 21 : 732, 1986
 - 15) Mehta J. EPA, its relevance in atherosclerosis and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 59 : 155, 1987
 - 16) O'brien JS, Sampson EL. Fatty acid and aldehyde composition of the major brain lipid in normal gray matter, white matter and myelin. *J Lipid Res* 6 : 545, 1965
 - 17) 김미경. n-3 및 n-6계 지방산 식이가 흰 쥐의 두뇌의 지방산 성분 및 행동발달에 미치는 영향에 대한 연구, 1989
 - 18) 황우익. 참치 성분의 항암성 연구(1) 보고서(동원참치 주식회사), 1987
 - 19) 황우익. 참치 성분의 항암성 연구(2) 보고서(동원참치 주식회사), 1988
 - 20) Fisher GA and Sartorelli AG. Development maintenance and assay of drug resistance. *Meth Med Res* 10 : 247, 1964