

콜레스테롤 식이로 사육한 흰쥐의 혈청 및 간지질 성분에 미치는 카페인 및 비타민 E의 영향

조수열 · 박미리 · 박원학* · 정재홍

영남대학교 식품영양학과 · *영남대학교 생물학과

Effect of Caffeine and Vitamin E on the Lipid Composition of Serum and Liver in Cholesterol-fed Rats

Soo-Yeul Cho, Mi-Lee Park, Won-Hak Park* and Jae Hong Jeong

Dept. of Food and Nutrition Yeungnam University, Kyongsan, 713~800, Korea.

*Dept. of Biology, Yeungnam University, Kyongsan, 713~800, Korea.

Abstract

This experiment was undertaken to investigate the effect of caffeine and vitamin E on the lipid composition of serum and liver in cholesterol-fed rats. Thirty-five male rats of Sprague-Dawley strain weighing about 120 ± 10 g were divided into 5 groups, each group receiving a different diet for 6 weeks. i.e. basal diet (Basal group), basal diet supplemented with 1.0% cholesterol (Basal+Chol. group), basal diet supplemented with 1.0% cholesterol and 0.25% caffeine (CF group), basal diet supplemented with 1.0% cholesterol and 400ppm vitamin E (VE group), and basal diet supplemented with 1.0% cholesterol and caffeine plus vitamin E (CF+VE group).

Net weight gain was significantly depressed only by caffeine supplementation. Serum total lipid was significantly decreased in VE and CF+VE groups. Serum total cholesterol and HDL-cholesterol were slightly increased by caffeine supplementation, whereas triglyceride (TG) was significantly decreased in CF, VE and CF+VE group. Contents of crude lipid and TG in liver were significantly reduced by supplementation of vitamin E. No differences in liver cholesterol were found among experimental groups. Histologically, Basal+Chol. group showed a spotty necrosis, including a profuse fine microvacuolar lipid accumulation. CF group exhibited a mild inflammatory infiltration, as well as macro- and microvacuolar lipid accumulation. But those were regenerated by supplementation of vitamin E.

서론

카페인(caffeine)은 1,3,7-trimethylxanthine으로 코오피는 물론 차, 콜라, 초코렛 뿐 아니라, 진통제, 감기약등의 의약품에도 함유되어 있는 alkaloid계 화합물이다¹⁾ 이는 다양한 약리·독성학적 특성을 지니는 바, 수면, 감각작용등의 변화^{2, 3)}를 유발하며, 위액분비의 증가⁴⁾, 이노작용⁵⁾ 뿐 아니라 심근경색의 발병율⁶⁾을 높이며, 특히 lipolysis를

자극함으로써 혈청 콜레스테롤 및 유리 지방산을 증가시킨다⁷⁻⁹⁾

한편 비타민 E는 항산화제^{10, 11)}로서 지질과산화물의 형성 및 축적을 억제할 뿐 아니라, 노화방지¹²⁾에도 관계한다. 또 콜레스테롤과 지질대사에 직접 영향을 미치는 바^{13, 14)}비타민 E 첨가시 혈청 콜레스테롤의 현저한 감소 및 anti-atherogenic effect가 보고¹⁵⁾되었다.

이상과 같이 카페인과 지질대사 및 비타민 E와 지질대사에 관한 보고는 있으나, 이 두물질

이 지질대사에 미치는 상호관련성에 대한 연구는 거의 없다.

본 연구에서는 카페인 및 비타민 E가 지질대사 특히 콜레스테롤에 미치는 영향을 검토코저, 카페인 및 비타민 E를 첨가한 콜레스테롤 식이로 일정기간 사육한 흰쥐의 성장, 혈청 및 간중의 지질성분 함량을 측정하고 아울러 간조직을 검경하여 그 변화를 관찰하였다.

재료 및 방법

실험동물은 S.D계 웅성 흰쥐를 2주간 기본식으로 적응시킨 후 체중이 120 ± 10 g인 것을 7마리씩 각각 5군으로 나누어 6주간 일정한 조건하에서 사육하였으며, 실험식이의 조성은 Table 1과 같다.

6주간 사육한 흰쥐를 에테르 마취하에서 개복하여 복부의 대동맥으로부터 채혈한 후, 곧 간장, 신장, 심장 및 비장을 적출하였다. 채취한

혈액은 혈청을 분리하여 사용하였다.

Hematocrit 치는 micro-hematocrit법¹⁷⁾으로 측정하였으며, 혈청중 Aspartate aminotransferase (AST)와 Alanine aminotransferase(ALT)의 활성은 Reitman과 Frankel의 방법¹⁸⁾에 준해 조제된 kit를 사용하여 측정하였다.

혈청중의 총지질은 Frings법¹⁹⁾, 콜레스테롤과 트리글리세리드(TG) 정량은 시판 kit(榮研化學 Co.)를 사용하였다. 한편 간조직을 일정량 취하여 Folch법²⁰⁾에 의해 조지질을 정량하였으며, 콜레스테롤 함량은 Zak-Henry법¹⁸⁾, TG는 kit(동아제약 Co.)를 사용했다.

간조직검사는 간조직을 10% buffered neutral formalin에 24시간 고정 후 알코올로 탈수하고, 파라핀에 포매한 후 6 μ 두께로 잘라 H-E(hematoxylin-eosin)로 염색하였다.

통계처리는 완전임의 배치법에 의한 분산분석을 하였고, 유의성 검정은 Duncan's multiple

Table 1. Composition of experimental diets

(%)

Ingredients	Diets				
	Basal	Basal + Chol.	CF	VE	CF+VE ¹⁾
Casein	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00
Sucrose	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
Soybean oil	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Choline chloride	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
Cellulose	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50
Vit. mix. ²⁾	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Min. mix. ³⁾	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50
Methionine	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
Cholesterol	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Caffeine	-	-	0.25	-	0.25
Corn starch	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
dl- α -tocopheryl acetate	-	-	-	400.00	400.00
				[mg/kg diet]	[mg/kg diet]

¹⁾ CF : Basal+Chol.+0.25% caffeine diet, VE : Basal+Chol.+400mg vit.E diet, CF+VE : Basal+Chol.+0.25% caffeine+400mg vit. E diet.

²⁾ Vitamin mix. (g/kg of diet) : thiamine-HCl 0.6, riboflavin 0.6, pyridoxine-HCl 0.7, nicotinic acid 3.0, Ca-panthothenate 1.6, folic acid 0.2, biotin 0.02, cyanocobalamin 0.001, retinyl acetate 0.8, 7-dehydrocholesterol 0.0025, menadione 0.05.

³⁾ Mineral mix. (g/kg of diet) according to AIN-76 Min. mix. ¹⁶⁾

Table 2. Net gain of weight (g)*

Group	Weight gain
Basal	130.24 ± 27.89 ^{ab, 1)}
Basal+Chol.	155.94 ± 13.43 ^a
CF	57.26 ± 29.73 ^c
VE	137.10 ± 21.07 ^{ab}
CF+VE	107.02 ± 22.61 ^b

*Mean ± S.D.

¹⁾Values with different superscripts are significantly different (P<0.01).

range test²⁾를 행하였다.

결과 및 고찰

체중증가량

Table 2에서와 같이 1.0% 콜레스테롤 첨가군인 Basal+Chol. 군에 비해, 카페인 첨가군인 CF 군, 카페인과 비타민 E 동시 첨가군인 CF+VE 군에서, 유의성을 보였는데 특히 CF군에서, 보다 현저하게 감소되었다. 이는 카페인이 저장지방의 감소와 같은 체구성성분의 변화를 가져옴으로써 에너지소모가 증가될 뿐 아니라, 증가된 대사율에 의해 체중증가가 억제된다²⁾는 보고와 관련있다고 생각된다. 한편 CF+VE군의 경우 호전되었으며, 비타민 E 첨가군인 VE군에서는 순조로운 체중증가를 보였다.

각종 장기의 중량

체중 100g 당으로 환산한 장기의 중량은 Table 3과 같다.

간의 무게는 Basal+Chol. 군에 비해 CF군 VE군 및 CF+VE군에서 유의적인 차이가 없

Table 4. Values of hematocrit (%)*

Group	Hematocrit
Basal	43.58 ± 2.88
Basal+Chol.	44.01 ± 1.05
CF	44.33 ± 2.80
VE	43.61 ± 8.24
CF+VE	43.19 ± 1.95

*Mean ± S.D.

었다. 또 신장의 무게는 Basal+Chol. 군에 비해 CF군, VE군 및 CF+VE군에서 증가하였는 바 특히 CF군, CF+VE군의 경우는 카페인 투여 시 신혈류량과 사구체 여과율이 증가된다²⁾는 데 기인할 것이다. 한편 비장에서는 유의적인 차이가 없었으며 심장의 경우, Basal+Chol.군에 비해 VE군에서 유의하게 증가하였는 바 좀 더 연구해 볼 필요가 있다고 생각된다.

Hematocrit치 측정

Table 4에서와 같이 대조군 및 실험군 상호 간에 유의적인 차이가 없었다.

혈청중의 AST, ALT 활성치

혈청 AST, ALT의 측정은 잠재성 간장해의 선별, 급성 간염발생의 조기진단에 중요하다. Table 5에서 AST활성의 변화에는 유의적인 차이가 없었으며, ALT의 경우 VE군에서 다소 높은 경향을 보였다. 그러나 간기능 장애의 경우에 나타나는 현상²⁾으로 보아, 본 실험의 경우 간기능에는 영향이 없는 것으로 사료된다.

혈청중의 총지질, 콜레스테롤 및 트리글리세 리드 함량

Table 3. Organ Weight (g)*

Group	Liver	Kidney	Spleen	Heart
Basal	2.81 ± 0.15 ^{b, 1)}	0.71 ± 0.02 ^{bc, 2)}	0.29 ± 0.05	0.36 ± 0.02 ^{a, 3)}
Basal+Chol.	3.64 ± 0.15 ^a	0.67 ± 0.03 ^c	0.23 ± 0.03	0.31 ± 0.02 ^b
CF	3.61 ± 0.21 ^a	0.77 ± 0.04 ^a	0.26 ± 0.03	0.34 ± 0.03 ^{ab}
VE	3.59 ± 0.10 ^a	0.74 ± 0.04 ^{ab}	0.23 ± 0.01	0.35 ± 0.02 ^a
CF+VE	3.66 ± 0.34 ^a	0.78 ± 0.03 ^a	0.23 ± 0.02	0.34 ± 0.02 ^{ab}

* Mean ± S.D.

^{1, 2, 3)}Values with different superscripts in the same column are significantly different (P<0.01).

Table 5. Activity of AST and ALT in serum

(unit/ml)*

Group	AST	ALT
Basal	78.82±12.11	24.00±3.55 ^{a,1)}
Basal+Chol.	74.06±10.84	25.56±2.95 ^a
CF	74.56±12.02	28.28±1.37 ^{ab}
VE	82.54± 7.71	32.60±3.05 ^b
CF+VE	69.90±10.93	25.80±4.09 ^a

*Mean±S.D.

¹⁾Values with different superscripts in the same column are significantly different(P<0.01).

Table 6. Contents of total lipid, cholesterol, and triglyceride in serum

(mg/100ml)*

	Basal	Basal+Chol.	CF	VE	CF+VE
Total Lipid	220.34±7.56 ^{b,1)}	310.58±12.55 ^c	316.54±24.96 ^c	193.97±13.08 ^{ab}	186.21±17.20 ^a
Total Cholesterol	43.65±6.30 ^{b,2)}	55.59±9.22 ^{ab}	83.04±5.20 ^a	52.94±6.97 ^b	65.10±8.52 ^{ab}
HDL-Cholesterol	19.63±6.23 ^{b,3)}	23.04±4.52 ^b	32.15±4.42 ^a	20.59±2.75 ^b	27.35±5.75 ^{ab}
VIDL-, LDL-Cholesterol	24.02±4.10	32.55±9.98	50.88±7.13	32.35±7.81	37.75±7.66
Triglyceride	95.75±13.83 ^{c,4)}	166.03±19.06 ^a	134.66±10.90 ^b	130.82±12.99 ^b	119.78±12.33 ^b

* Mean±S.D.

^{1,2,3,4)}Values with different superscripts in the same line are significantly different (P<0.01).

Table 6에서와 같이 카페인 첨가군(CF군)의 경우, 혈청 총지질 및 콜레스테롤 함량은 Basal+Chol.군에 비해 유의적인 차이는 없었으나 다소 증가하였으며, HDL-Cholesterol치는 유의하게 증가하였다. 반면 TG함량은 유의하게 감소하였는데, 이는 Yokogoshi등의 연구²⁶⁾ 및 Quazi등의, 카페인이 혈청 콜레스테롤을 상승시켰으나 TG농도는 감소시켰다²⁸⁾는 보고와 일치한다. 또 비타민 E 첨가군(VE군)에서 총지질 및 TG는 Basal+Chol.군에 비해 유의하게 감소하였으나, 콜레스테롤 함량에는 유의적인 차이가 없었다. 비타민 E가 혈중지질에 미치는 영향은 연구자에 따라 서로 다른데, Greenblatt²⁷⁾는 과량의 비타민 E 투여가 고지혈증을 가진 개체의 혈중지질을 낮춘다고하였으며 Haiman²⁸⁾은 아무런 영향도 주지 않았음을 보고한 바 있다.

한편 카페인과 비타민 E 동시 투여군(CF+VE군)역시, VE군과 비슷한 경향을 보였다. 특히 총지질 및 TG함량의 경우, 유의적인 차이는 없으나, VE군보다 다소 감소한 것은 카페인 첨가

에 의해 비타민 E의 활성이 영향받았음을 시사한다 하겠다.

간중의 조지질, 콜레스테롤 및 트리글리세리드 함량

간중의 지질성분의 변화는 Table 7과 같다. 조지질의 함량은 Basal+Chol. 군에 반해 VE군 및 CF+VE군에서 유의하게 감소하였는데, 이는 Yoshioka등²⁹⁾이 보고한 바와 같이, 비타민 E가 간조직내 과산화지질의 비정상적인 합성 및 축적에 대해 보호효과를 보이는 것으로 생각된다.

또 TG함량은 Basal+Chol.군에 비해 VE군, CF+VE군 및 CF군에서 감소하였다. 한편 콜레스테롤 함량은 Basal+Chol.군에 비해 유의적인 차이가 없었으나, 혈청과는 달리 CF군에서도 감소하였다. 이는 카페인이 고콜레스테롤 식이에 첨가될 때, 혈청 콜레스테롤의 현저한 증가에 따른 homeostasis 작용으로, 간조직내의 콜레스테롤 합성이 감소되었다³⁰⁾는 보고와 부합

Table 7. Contents of crude lipid, cholesterol and triglyceride in liver

(mg/ g)*

Group	Crude Lipid	Cholesterol	Triglyceride
Basal	34.57 ± 7.12 ^{a,1)}	3.45 ± 0.67 ^a	16.62 ± 1.37 ^b
Basal+Chol.	127.68 ± 29.30 ^c	44.74 ± 8.57 ^b	96.47 ± 14.28 ^d
CF	111.76 ± 28.72 ^{bc}	33.77 ± 3.27 ^b	74.43 ± 7.90 ^c
VF	81.25 ± 12.24 ^b	32.98 ± 8.43 ^b	47.36 ± 2.49 ^a
CF+VE	86.25 ± 22.42 ^b	32.53 ± 10.84 ^b	51.42 ± 4.87 ^a

*Mean ± S.D.

^bValues with different superscripts in the same column are significantly different (P < 0.01).

된다.

간조직 검사

간조직의 일반 형태학적 변화(Fig. 1~5)와 그 결과를 Table 8에 나타내었다. Basal+Chol. 군이 미세한 과립상의 지방소적을 포함하여 팽창된 데 비해, CF군에서는 비교적 굵고 미세한

혈청 및 간중의 지질성분을 측정하고 아울러 간 조직검사를 행한 결과는 다음과 같다.

체중증가량은 CF군만이 유의하게 낮았다. 간 무게는 Basal+Chol.군에 비해 전 실험군에서 유의적인 차이가 없었으며, 신장의 경우 CF군과 CF+VE군에서 유의하게 증가하였다. 혈청 중의 총지질은 VE군과 CF+VE군에서 감소하

Table 8. Semiquantitative assessment of pathologic changes

Group	Parenchymal Lipid		Dilatation of Sinusoids
	micro	macro	
Basal	0	0	0
Basal+Chol.	+++	±	0
CF	+++	++	++
VE	++	0	+
CF+VE	+	0	++

The pathologic changes range from 0(no Change)to +++(severe alteration).

지방소적을 동시에 내포하였으며, 중심대 주변부의 동양혈관(sinusoids)들이 다소 확장되었다. 또 VE군은 Basal+Chol.군과 유사하나, 문맥야 주변이 다소 호전되었으며, CF+VE군의 경우 VE군보다 비교적 잘 보전되었다.

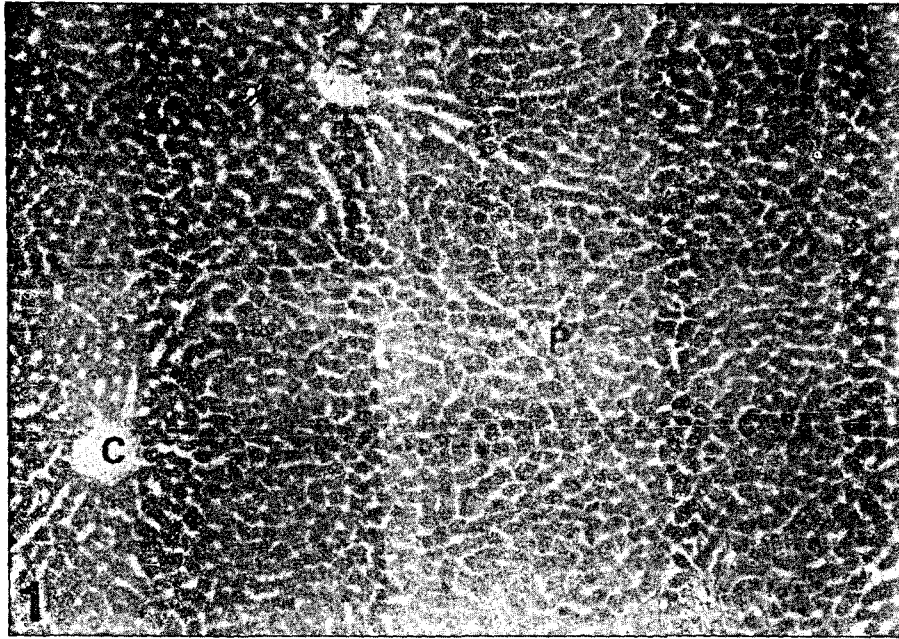
요 약

카페인과 비타민 E가 체내 지질대사에 미치는 영향을 검토코저, 콜레스테롤 첨가 식이에 카페인(0.25%), 비타민 E(400mg/kg diet) 및 카페인+비타민 E를 각 군에 따라 급여하고 6주간 사육한 후, 흰쥐의 성장, 각종 장기중량,

총 콜레스테롤 및 HDL-Cholesterol은 CF군에서 증가하였으며, 트리글리세리드(TG)는 Basal+Chol. 군에 비해 CF군, VE군 및 CF+VE군에서 유의하게 낮았다. 간중의 조지질은 VE군, CF+VE군에서 감소하였고, TG함량은 VE군, CF+VE군 및 CF군에서 감소하였다. 한편 간조직검사는 Basal+Chol.군이 미세한 과립상의 지방소적으로 팽창된 데 비해 VE군 및 CF+VE군에서 비교적 호전되었으며, CF군의 경우 지방소적의 증가와 동양혈관의 확장이 관찰되었다.

문 헌

1. Graham, D. M. : Caffeine-its identity, dietary



C: central vein, P: portal tract

Fig. 1. [Basal Group] No significant abnormality in hepatic structure is found(H & E, x120).

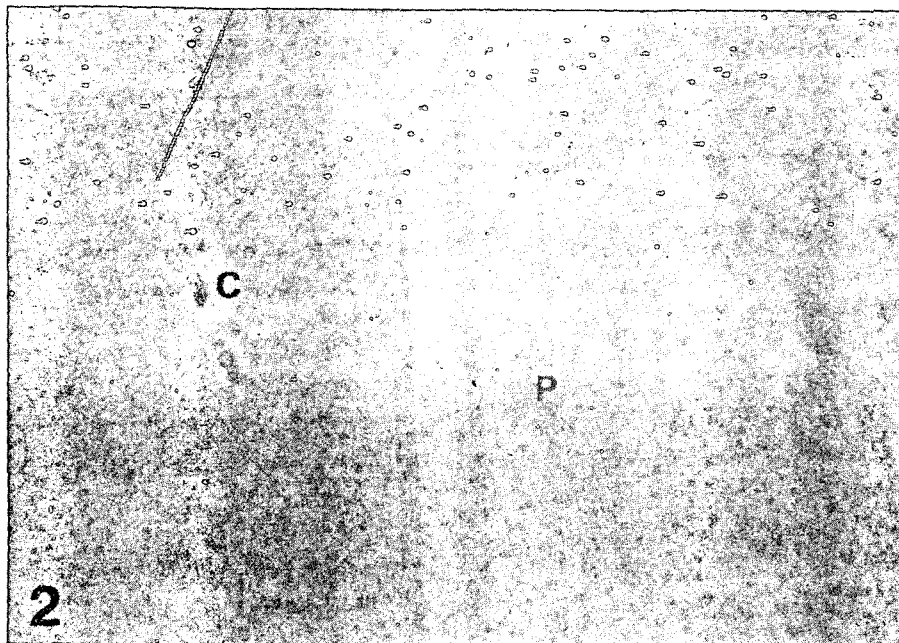


Fig. 2. [Basal+Chol. Group] The parenchyma about portal area displays a spotty necrosis, including a profuse and fine microvacuolar lipid accumulation (H & E, x120).

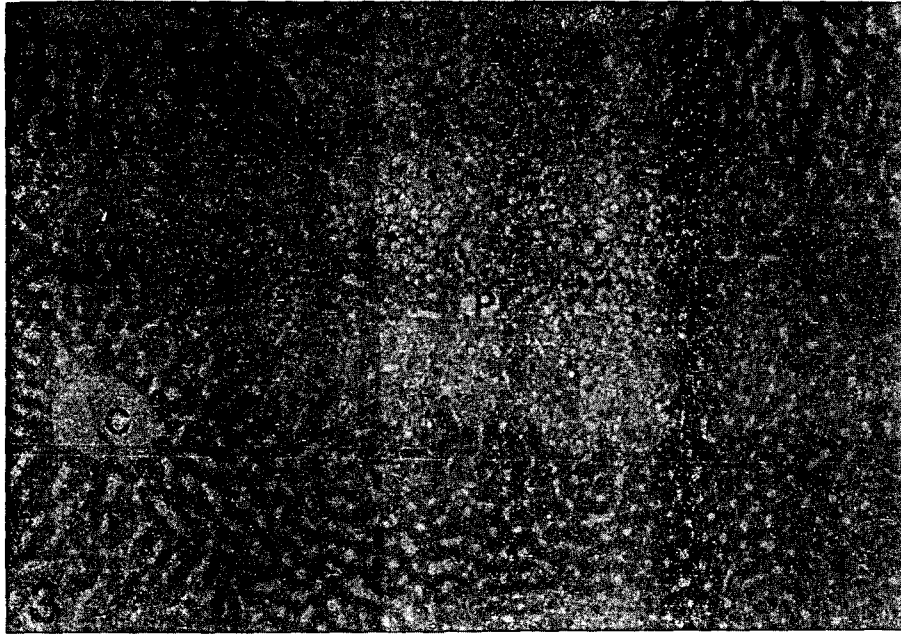


Fig. 3. [CF Group] At the center is portal tract that exhibits a macro- and microvacuolar lipid accumulation, as well as mild inflammatory infiltration. Sinusoidal dilatation about central vein is seen (H & E. x120).

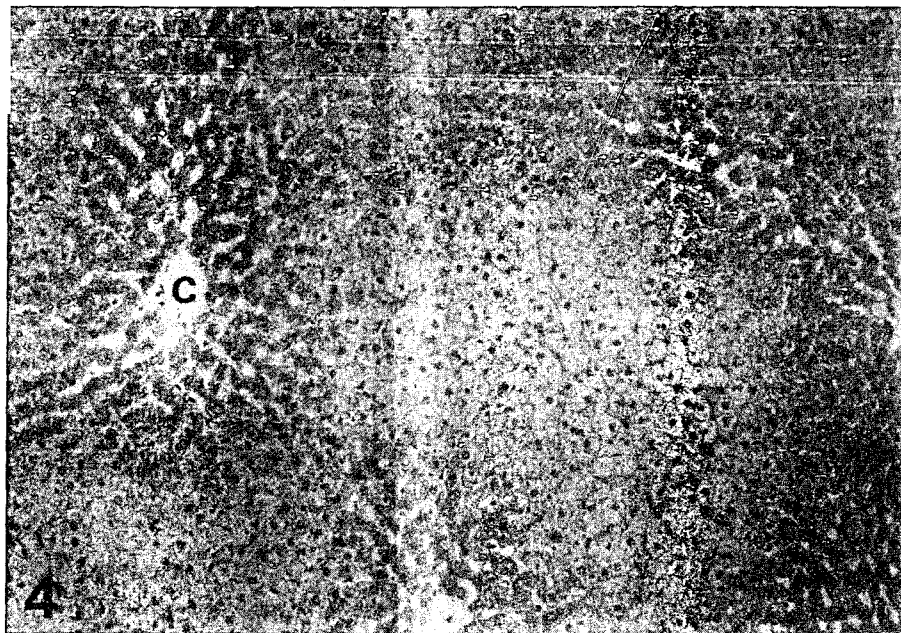


Fig. 4. [VE Group] The spotty necrosis reveals a mild regeneration in comparison with Fig. 2. Sinusoidal dilatation about central vein is also seen (H. & E., x120).

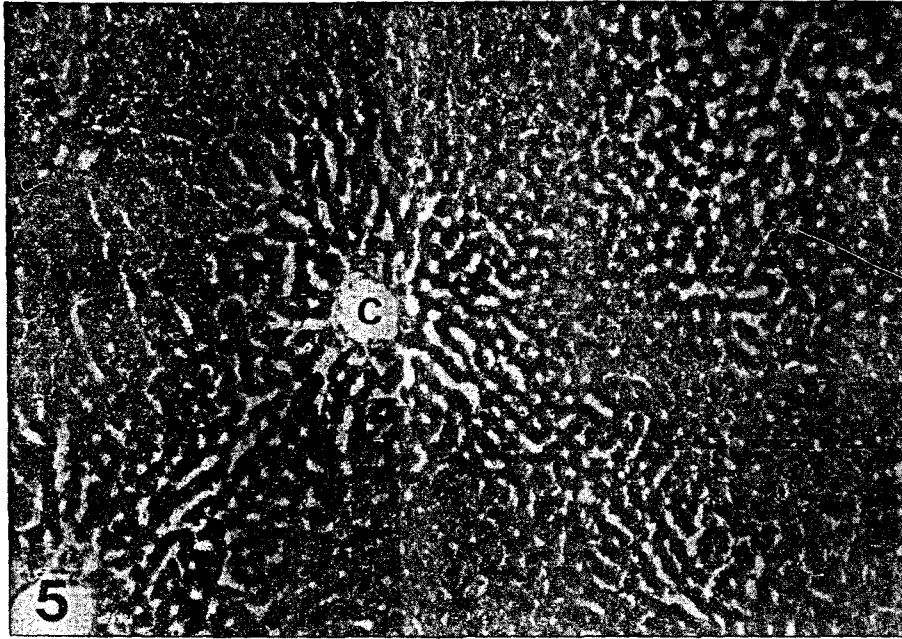


Fig. 5. [CF+VE Group]

Hepatic structure is similar to Fig. 4. But the parenchyma about portal area is well preserved in comparison with Fig. 4.

- sources, intake and biological effects. *Nutr. Rev.*, 36, 97(1978)
2. Stéphenon, P.E. : Physiologic and psychotropic effects of caffeine on man. *J. Am. diet. Ass.*, 71, 240(1977)
3. Lachance, M.P. : The pharmacology and toxicology of caffeine. *J. Food Safety*, 4, 71 (1982)
4. Debas, H.T., Cohen, M.M., Holubitsky, I. B. & Harrison, R.C. : Caffeine-stimulated acid and pepsin secretion : dose-response studies. *Scand. J. Gastroenterol.*, 6, 453(1971)
5. Robertson, D., Frolich, J. C., Carr, R. K., Watson, J. T., Hollifield, J.W., Shand, D. G. & Oates, J. A. : Effects of caffeine on plasma renin activity, catecholamines and blood pressure. *N. Engl. J. Med.*, 298, 181 (1978)
6. Mann, J.T., and Thorogood, M. : Coffee-drinking and myocardial infarction *Lancet*, II, 1215(1975)
7. Shirlow, M. J. & Mathers, C.D. : Caffeine consumption and serum cholesterol levels. *Intern. J. Epidemiol.*, 13, 422(1984)
8. Arnesen, E., Forde, O.H., & Thelle, D.S. : Coffee and serum cholesterol. *Br. Med.J.*, 288, 1960(1984)
9. Mathias, S., Garland, C. & Wingard, D.L. : Coffee, plasma cholesterol and lipoproteins. *Am. J. Epidemiol.*, 115, 896(1985)
10. Combs, G.F., Jr. & Scott, M.L. : Antioxidant effects on selenium and vitamin E function in the chick. *J. Nutr.*, 104, 1297(1974)
11. Chen, L.H. & Barnes, K.J. : Nutritional relationship of vitamin E and vitamin C in guinea pigs. *Nutr. Rep. Int.* 14, 89(1976)
12. Harman, D., Heidrick, M.L. & Eddy, D. E. : Free radical theory of aging : effect of free-radical-reaction inhibitors on the immune response. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 25, 400 (1977)
13. Fumiko Hirahara : Effects of D- α -tocopherol,

- D- δ -tocopherol and D- α -tocotrienol on atherogenic diet fed rats after high-dose administration. *Nutr. Rep. Int.*, 36, 161(1987)
14. Stone, W.L., Stewart, M.E., Nicholas, C., & Pavuluri, S. : Effects of dietary selenium and vit.E. on plasma lipoprotein cholesterol levels in male rats. *Ann. Nutr. Metab.*, 30, 94(1986)
 15. Westrope, K. L., Miller, R. A., and Wilson, R.B. : Vitamin E in a rabbit model of endogenous hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Nutr. Rep. Int.*, 25, 83(1982)
 16. American Institute of Nutrition : Ad Hoc committee on standards for nutritional studies. *J. Nutr.*, 107, 1340(1977)
 17. Bauer, J.D. : *Clinical Laboratory Methods*, 9th ed. The C.V. Mosby Company, 188(1982)
 18. 川内廣明, 岸浪菊江子, 春木文枝, 渡邊富久子 : 臨床化學試驗法(廣川書店), 148, 122(1975)
 19. Frings, C.S., Dunn, R.T. : A colorimetric method for determination of total serum lipids based on the sulfo-phosphovanillin reaction. *Am. J. Clin. Path.*, 53, 89(1970)
 20. Folch, J., Lees, M., and Stanley G.H.S. : A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J. Biol. Chem.*, 266, 497(1957)
 21. Steel, R.G.D. and Torrie, J.H. : *Principles and procedures of statistics*, McGraw-Hill Book Co., New York(1980)
 22. Acheson, K.J., Zahorska-Markiewicz, B., Pittet, Ph., Anantharaman, K., and Jequier, E. : Caffeine and coffee : their influence on metabolic rate and substrate utilization in normal weight and obese individuals. *Am. J. Clin. Nutr.*, 33, 989(1980)
 23. Onrot, J., Biaggioni, I., Hollister, A., and Robertson, D. : The cardiovascular effects of caffeine. *Primary Cardiol.*, 10, 104(1984)
 24. 瀬山義幸, 林秀徳, 春木文枝, 山下三郎 : 診断生化学(廣川書店, 東京), 217(1978)
 25. Yokogoshi, M., Mochuziki, S., Takahata, M., Quazi, S., and Yoshida, A. : The hypercholesterolemic effect of caffeine containing beverages and xanthine derivatives in rats. *Nutr. Rep. Int.*, 28, 805(1983)
 26. Quazi, S., Takahata, M., Yokogoshi, H., and Yoshida, A. : Effects of dietary PCB and caffeine on serum and liver lipids and urinary ascorbic acid in rats after different times. *Agric. Biol. Chem.*, 48, 1581(1984)
 27. Greenblatt, I.J. : Use of massive doses of vitamin E in humans and rabbits to reduce blood lipids. *Circulation*, 16, 508(1957)
 28. Haiman, D. : Vitamin E, effect on serum cholesterol and lipoproteins. *Circulation*, 22, 151(1960)
 29. Yoshioka, T., Motoyama, H., Yamasaki, F., Ando, M., Yamasaki, M., and Takehara, Y. : Protective effect of vitamin E against lipoperoxides in developing rats. *Biol. Neonate*, 51, 170(1987)
 30. Fears, R. : The hypercholesterolemic effect of caffeine in rats fed on diets with and without supplementary cholesterol. *Br. J. Nutr.*, 39, 363(1978)

(Received December 22, 1988)