

새로이 分類된 天然 抗癌剤 : Conjugated Dienoic Derivatives of Linoleic Acid (CLA)

하영래[†] · 마이클 파리자 *

경상대학교 농화학과

* 미국 위스콘신대학교 식품미생물 및 독성학과

Naturally-Occurring Novel Anticarcinogens : Conjugated Dienoic Derivatives of Linoleic Acid (CLA)

Yeong L. Ha[†] and Micheal W. Pariza *

Dept. of Agricultural Chemistry, Gyeongsang National University, Gchinju, Gyeongnam 660-701, Korea

* Dept. of Food Microbiology and Toxicology, University of Wisconsin, Madison, WI 53706, USA

Abstract

Anticarcinogenic conjugated dienoic derivatives of linoleic acid(CLA) is present in grilled beef, cheese, and related foods. CLA is generated via isomerization of linoleic acid in the cow's rumen by anaerobic bacteria and food processing as well. Another source of CLA is its endogenous generation via the carbon centered free radical oxidation of linoleic acid. We propose that the formation and generation of CLA *in vivo* represents a previously unrecognized *in situ* "defense mechanism" against membrane attack by oxygen free radicals. The cis, 9-trans, 11 CLA isomer is selectively incorporated into cellular phospholipid, which exhibits a potent antioxidant, reduces the activation of 2-amino-3-methylimidazo[4, 5-f] quinoline (IQ) for bacterial mutagenesis, and inhibits ornithine decarboxylase(ODC) activity induced by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA). We believe that at least these three biological activities of CLA explain the anticarcinogenic activity of CLA.

Key words : conjugated dienoic derivatives of linoleic acid (CLA)

서 론

Cancer는 아주 복잡한 여러단계를 거쳐 형성되는 데, 일반적으로 initiation, promotion, progression의 세과정으로 구분된다¹.

인간 주위의 환경속에는 적은 양이지만 많은 종류의 발암물질이 존재하기 때문에, 인간이 이들에 접촉

하는 것은 필요불가한 것이다. 그래서 최근 발암물질들이 노출되었을 때 이들이 야기하는 발암성을 경감시킬 수 있는 항암제에 대한 연구에 많은 관심을 모으고 있다^{2~4}. 식물 및 식품(대부분 식물에서 유래한 식품)으로부터 많은 항암제가 분리 및 동정되었으나 이를 항암제는 미량으로 존재하면서 상당한 독성을 가진다⁵. 최근 미국 Wisconsin주에 위치한 Wisconsin 대학 독성학 연구실에는 전혀 예기치 못한 쇠고기 즉

[†]To whom all correspondence should be addressed

grilled ground beef(beef를 chopping한 후, burger를 만들어 grill에서 굽은 쇠고기)로부터 항암물질을 분리 및 동정하였다⁶.

이 항암물질은 필수지방산인 linoleic acid의 이성체인 conjugated dienoic derivatives of linoleic acid (CLA)로 8개의 이성체로 존재한다^{7,8}. 이들 CLA는 동물의 skin, forestomach 및 mammary 암 발생 실험에서 강한 항암물질임이 증명되어⁹⁻¹¹, 새로운 천연 항암물로 분류되고⁹ 그 항암기작에 대해 많은 연구가 진행되었고^{7,8,10}, 또한 진행되고 있다.

본 연구에서는 이 항암물질에 대해 지금까지 연구된 결과와 앞으로의 이에 대한 연구 방향에 관하여 고찰하고자 한다.

Grilled ground beef의 mutagenesis modulator 효과

1979년에 식품을 조리할 때 생성되는 돌연변이물질에 관한 연구를 하던 중 grilled ground beef로부터 추출한 추출물이 미생물에 대한 항돌연변이 효과를 가진다는 사실을 발견하였다¹². 이 추출물은 아무 것도 처리하지 않은 rat liver로부터 분리한 S-9 (normal rat liver S-9)으로 유발한 돌연변이는 저해했으나, Archlor 1254로 처리한 rat liver에서 분리한 S-9으로 유발한 돌연변이는 저해하지 못했다. 그래서, 이 돌연변이 저해효과는 돌연변이 물질의 활성화 과정을 선택적으로 저해하는 것으로 생각되었다¹³.

항돌연변이 효과가 있는 이 grilled ground beef 추출물을 다시 column chromatography 및 liquid-liquid partition extraction 방법에 의해 정제한 후 이의 항돌연변이 효과를 돌연변이물질인 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline (IQ)과 2-aminofluorene (AF)에 대해 조사하였다^{12,13} (Table 1). 항돌연변이 효과는 사용된 돌연변이 물질의 종류와 rat liver S-9의 종류 (무처리, normal ; phenobarbital 처리 ; Archlor 처리한 rat liver에서 추출한 S-9)에 따라 달랐다. 즉 IQ에 대하여, 추출물에 존재하는 항돌연변이 저해제는 사용한 S-9에 대하여 특이한 저해효과를 얻었다. 그러나, AF에 대해서는 normal rat liver S-9을 사용한 경우에는 저해되었고, Archlor로 처리한 S-9을 사용한 경우에는 증가시켰다. 또한 phenobarbital로 처리한 S-9에 대해서는 아무런 효과가 없었다. 그래서 이 항

Table 1. Modulation of rat liver S-9 mediated bacterial mutagenesis by a partially purified fraction from grilled ground beef
(see ref. 12)

	Modulator (dose/plate)	Revertant colonies/assay (% of control without modulator)		
		Uninduced S-9	Pheno- barbital-in- duced S-9	Aroclor 1254- induced S-9
IQ	0	100	100	100
	12.5	45	48	75
	50	17	14	38
2-Amino- fluorene	0	100	100	100
	12.5	70±6	117±8	254±72
	50	31±6	94±3	499±96

돌연변이 저해제를 “mutagenesis modulator”(저해제의 효과가 사용된 돌연변이 물질이나 S-9에 따라 다르기 때문)라고 하였다.

CLA의 항암효과

“Mutagenesis modulator”의 항발암성 (anti-initiation effect)을 mice에서 조사하였다¹³ (Fig. 1). 항발암성 효과 실험에서는 7, 12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)으로 tumor를 유발한 2-stage mouse epidermal carcinogenesis model을 사용하였다. grilled ground beef에서 추출한 mutagenesis modulator는 mouse마리당 papilloma 수나 papilloma를 가진 mouse 수 (tumor incidence)를 감소시켰다. 그후 mutagenesis modulator에 함유된 주요한 항암물질은 여러 실험을 거쳐 필수지방산인 linoleic acid의 conjugated dienoic 이성체(구조 이성체 4개와 입체 이성체 4개로 밝혀졌다¹⁴⁻¹⁶) (Fig. 2). 이를 이성체를 통괄적으로 conjugated linoleic acid의 첫글자를 따서 “CLA”이라고 명명하였다¹⁷.

Linoleic acid가 실험동물에서 유일하게 암형성 (carcinogenesis)을 촉진하는 fatty acid이기 때문에^{14,15} linoleic acid의 이성체인 CLA는 상당히 관심있는 항암물질로 부각되고 있다.

화학적으로 합성한 CLA(8 이성체 함유)는 benzo [a]pyrene (BP)으로 유발한 mouse forestomach 암의 발생을 저해하는 효과 (anti-initiation effect)가 있었다¹⁸ (Table 2). Female ICR mice에 CLA(0.1ml)를 olive

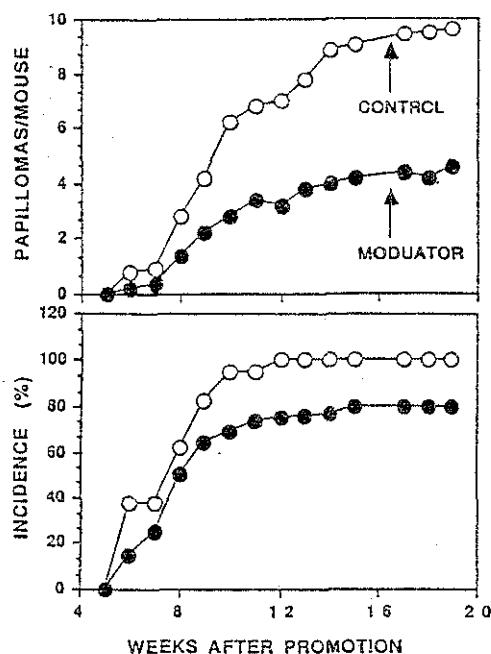


Fig. 1. Inhibition of initiation of mouse epidermal tumors by mutagenesis modulator prepared from grilled ground beef (see ref. 13 for more detail). SENCAR mice were topically treated with modulator (20mg in 0.2ml acetone/mouse) or control (0.2ml acetone). Five minute later an initiating dose of DMBA(10nM in 0.2ml acetone/mouse) was applied. One week later, twice weekly application of TPA(2 μ g in 0.2ml acetone/mouse) was commenced and continued for the remainder of the experiment.

oil (0.1ml)와 혼합하여 월요일과 수요일에 각각 경구 투여하고 금요일에 BP 2mg을 0.2ml의 olive oil과 혼합하여 경구투여하였다. 이와 같은 과정을 4회 반복하여 forestomach tumor를 유발하였다. Control mice는 olive oil (0.1ml) 혹은 linoleic acid (0.1ml)과 olive oil (0.1ml)을 혼합하여 CLA처리와 같은 방법으로 처리되었다. CLA의 처리로 forestomach papilloma의 생성이 linoleic acid나 olive oil을 처리한 control에 비해서 46~67% 정도로 감소되었고, tumor incidence도 control에 비해 30% 감소되었다.

CLA의 anti-promotion 효과를 조사하기 위하여 최근 DMBA로 rat의 mammary tumor를 유발한 후 0.5% CLA를 함유한 semi-purified diet를 먹여 mammary tumor 생성을 촉진(promotion) 시킨 결과, CLA는 마리당 tumor수를 control에 비하여 50% 정도 감소시

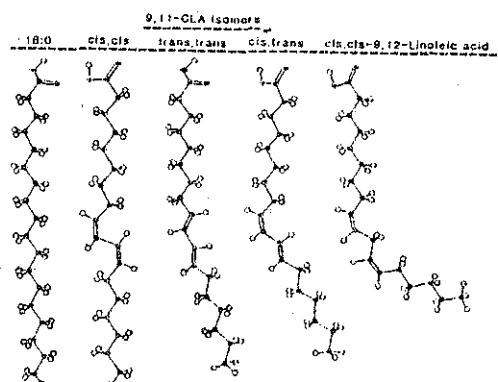


Fig. 2. Typical models of CLA. Four 9, 11-CLA isomers were represented and compared to linoleic and stearic acids. (see ref. 8)

켰고 tumor incidence도 마리당 tumor 수와 비슷한 결과를 보였다 (Ip, et al., 1991 unpublished data).

이상의 결과를 종합할 때 CLA는 anti-initiator와 anti-promotor를 겸비한 항암제이다. 즉 CLA는 DMBA로 tumor를 유발했는 2-stage mouse skin model 및 BP으로 tumor를 유발했는 mouse forestomach carcinogenesis model(모두 initiation model)에서 강력한 항발암성 효과를 보였고, DMBA로 tumor를 유발했는 mammary carcinogenesis(promotion model)에서도 강한 anti-promotor의 역할을 하였다.

CLA의 항암기작

인지질에 CLA의 incorporation

CLA의 항암작용을 이해하기 위해서는 먼저 CLA를 섭취했을 때 이의 행방에 관해서 알아볼 필요가 있다. CLA는 linoleic acid와 마찬가지로 작은 창자를 통해 흡수된 후 체지방에 incorporation 된다는 사실을 알았다¹⁰. 체지방 triglyceride에는 8개의 CLA 이성체 모두가 incorporation 되었지만, membrane의 phospholipid에는 단지 cis, 9-trans, 11 CLA 이성체만이 Fig. 3에서 보는 바와 같이 경구로 투여된 CLA량에 비례하여 CLA의 incorporation이 증가되었다¹¹. 세포의 구조와 역할에 phospholipid가 아주 중요한 역할을 한다는 사실에 비추어¹² 이 cis, 9-trans, 11 CLA 이성체의 phospholipid에 incorporation은 이의 항암작용에 결정적인 역할을 한다고 생각한다. 더욱이 cis, 9-trans, 11 CLA는 생리활성이 있는 이성체로 밝혀졌다¹³.

Table 2. Inhibition of BP-induced forestomach neoplasia in female ICR mice by CLA^a (see ref. 7)

Experiment	Treatment	Mice per treatment	Tumor incidence (%)	Forestomach tumors ^b		Body weight (g/mouse) ^c	Food intake (Kcal/week/mouse)
				Tumors/mouse	Tumors/tumor-bearing mouse		
I	Olive oil	22	90.9	3.6±0.5 ^d	3.8±0.5	31.5±0.7	87.1±3.00
	CLA	19	70.9 ^e	1.4±0.5 ^e	2.0±0.3 ^e	33.2±0.9	90.7±3.25
	Linoleic acid	14	78.9	3.5±1.3	4.5±1.3	32.7±0.8	95.7±3.39
II	Olive oil	24	95.8	5.8±0.8	6.0±0.7	30.8±0.8	96.3±2.19
	CLA	24	95.8	3.1±0.6 ^e	3.2±0.6 ^e	29.3±0.6	89.0±1.86
	Linoleic acid	22	100.0	6.3±1.3	6.3±1.3	30.6±0.7	95.0±2.30
III	Olive oil	22	100.0	5.0±0.6	5.0±0.6	33.1±0.9	86.9±1.44
	CLA	24	70.8	1.7±0.4 ^f	2.5±0.3 ^f	30.0±0.6	90.5±1.32
	Linoleic acid	20	90.0	3.7±0.7	4.1±0.6	31.8±0.8	79.2±1.53

^a 0.1 ml CLA or linoleic acid was administered p.o. with 0.1 ml olive oil twice weekly for 4 weeks, and other mice were treated similarly with 0.1 ml olive oil in Experiment I, or 0.1 ml olive oil plus 0.1 ml Saline in Experiments II and III. All mice were administered p.o. with 2.0 mg BP in 0.2 ml olive oil once weekly for 4 weeks.

^b 25 mice intubated with saline but not BP developed no forestomach tumors nor any abnormal for estomach pathology.

^c Mean body weight over a period of 22 weeks.

^d Mean±SEM.

^e Significantly different from the other column values in the same experiment at $p<0.025$ (Turkey's w test) for tumors/mouse and tumors/tumor-bearing mouse; and at $p<0.05$ (χ^2 test) for tumor incidence (in Experiment I, the incidence of CLA group is only significantly different from that of the olive oil group).

^f Tumors that developed in 3 mice (out of 24) accounted for 38% of total tumors.

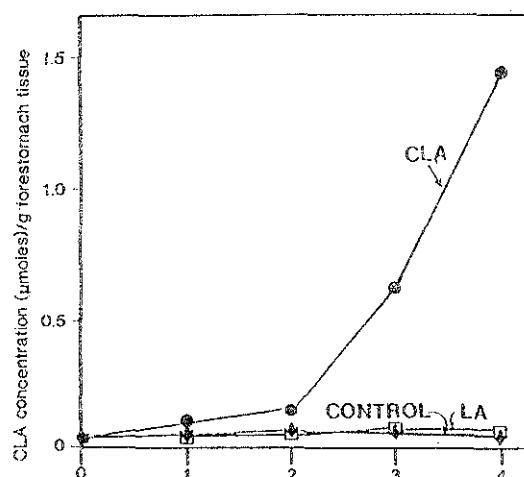


Fig. 3. Incorporation of cis, 9-trans, 11 CLA isomer into forestomach phospholipid. (see ref. 7 and Table 2 in this paper).

항산화작용

CLA는 *in vivo*와 *in vitro*에서 항산화 효과가 있다. 화학적으로 합성한 CLA를 linoleic acid와 혼합하여 CLA의 항산화 효과를 dose-response 실험을 통하여

조사한 결과, CLA와 linoleic acid의 비가 1:1000일 때 가장 효과가 커졌다.

또한 최근 CLA, olive oil 및 linoleic acid를 앞서 언급한 mouse forestomach 암 발생실험에 사용한 protocol⁷에 준하여 female ICR mice에 처리한 후, mice liver microsome을 분리하고 이를 microsome을 사용하여 CLA의 항산화 효과를 조사하였다^{10, 11}. 이 경우에도 cis, 9-trans, 11 CLA 이성체는 liver의 세포에는 물론 체세포의 phospholipid에도 incorporation 되었다. 이를 microsome을 여러가지 free radical 생성 체제하에서 산화시킨 결과 CLA를 처리한 microsome은 olive oil 및 linoleic acid를 처리한 control microsome 보다 oxygen stress에 대해 강한 저항성을 보였다. 특히, ferrous iron (Fe^{2+})으로 free radical을 생성하는 체제의 경우에는 CLA의 효과가 아주 커졌다. 이와 같은 효과는 CLA가 microsome의 phospholipid에 incorporation될 때 더 크게 나타났다.

CLA는 mouse embryo fibroblast cell culture에서 BP의 대사에 크게 영향을 미쳤다^{10, 11}. CLA는 BP의 대사과정을 활성화로부터 detoxification으로 변화시켰다. 즉 CLA는 활성화된 BP의 macromolecule (DNA,

RNA 및 protein)과의 adduct 형성을 저하시킨 반면 intracellular에 water-soluble BP(detoxified BP)량을 증가시켰다. Fibroblast에서 BP의 활성화는 cytochrome P450에 의해서 보다는 peroxidative mechanism에 의해 일어나기 때문에, 이 결과는 CLA의 항산화성을 한층 더 입증하고 있다.

CLA의 항산화 기작은 아주 복잡하여 정확하게 알려져 있지 않지만, 현재까지 크게 두가지로 대별할 수 있다. *in vivo* 및 *in vitro*에서 얻어진 spectrophotometric data에 의하면 CLA 분자내 이중결합을 중심으로 일어난 산화물질인 "beta-hydroxy acrolein" CLA 유도체가 주요한 항산화 활성을 나타내는 물질이다¹⁷. 이 CLA의 beta-hydroxy acrolein 유도체는 beta-hydroxy acrolein 부분의 enolization에 의해 항산화성을 나타낼 뿐만 아니라, 두분자의 beta-hydroxy acrolein 유도체는 한분자의 transition metal을 chelation 함으로서 항산화 효과를 나타내기도 한다. beta-hydroxy acrolein 형태의 항산화제는 *Eucalyptus*잎의 wax중에 존재함이 밝혀졌다¹⁸. 다음으로 CLA 분자내에 있는 공유 이중결합(conjugated double bond) 그 자체도 iron과 같은 transition metal을 역시 chelation 한다.

IQ 돌연변이성 감소 효과

Cis, 9-trans, 11 CLA 이성체가 mouse liver microsome에 incorporation 되었을때 이 CLA는 *S. typhymurium* TA 100의 돌연변이에 대한 IQ의 활성을 저하시켰다¹⁹. 즉 9주 된 female ICR mice에 CLA, olive oil(control) 및 linoleic acid를 mouse forestomach 암 발생실험 protocol²⁰에 준하여 4주 동안 처리했다. 첫 번 처리 5주 후 mouse liver로부터 S-9을 분리하여 *S. typhymurium* TA 100에 대한 항돌연변이 실험을 한 결과, CLA를 처리한 S-9은 control이나 linoleic acid를 처리한 S-9보다 돌연변이를 위한 IQ의 활성을 저하였다. 그러나 이와 같은 CLA의 효과는 BP이나 DMBA와 같은 돌연변이 물질에 대해서는 나타나지 않았다. 그래서, 이 결과는 CLA가 단지 IQ를 활성화 시키는 cytochrome P450 isozyme에만 직접·간접으로 영향을 미치는 것으로 생각된다.

Tumor promotor TAP의 활성 저해

CLA의 anti-promotion효과를 구명하기 위해 mouse

forestomach에 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate(TPA)를 처리하여 ornithine decarboxylase(ODC)를 유발시켰다²⁰. 7주 된 female ICR mouse에 TPA 6 μ g을 마리당 경구 투여 후 ODC 활성을 측정한 결과 ODC 활성은 다른 tissue에서 유발(induction)된 것과 같은 정도로 증가했다. 즉 최대 ODC 활성(TPA를 처리하지 않았는 경우보다 약 5배 정도 증가)은 TPA 처리 6시간 후에 나타났다. 그러나, CLA를 mouse forestomach 암 발생 protocol²⁰에 의거 처리(전체 800 μ g CLA/4주) 한 후 6 μ g TPA를 처리했을 경우 ODC 활성은 급격히 감소하였다.

이와 같이 CLA가 TPA로 유발한 ODC 활성을 감소시키는 이유는 여러 방향으로 설명할 수 있다. 그러나, 특히 관심이 있는 것은 phospholipid에 incorporation된 cis, 9-trans, 11 CLA가 TPA와 TPA의 receptor인 protein kinase C(PK-C)의 결합을 방해하고 있다고 생각한다. 그래서 CLA는 PK-C의 활성을 조절하는 regulator이다. PK-C는 세포내에서 superoxide의 생성을 조절하기²¹ 때문에, CLA는 직접적인 항산화제로써 작용할 뿐 아니라²², 간접적인 항산화제(PK-C를 control하여 superoxide의 생성을 감소시킴으로서)임을 말해준다.

CLA sources

인간의 혈액중에는 10ppm 이상의 CLA(대부분 cis, 9-trans, 11 CLA 이성체)가 함유되어 있다²³. 이들 CLA의 sources에 대해서는 여러가지를 생각할 수 있다. 낙농 및 축산(반추동물) 관련식품을 첫째로 들 수 있다. 이들 식품중에는 최고 2000ppm 정도 함유되어 있어 미국 사람 1인당 하루 CLA 섭취량은 1gr 이상으로 계산되고 있다^{24,25}. CLA는 반추동물의 위에 서식하고 있는 혐기성 세균인 *Butyrivibrio fibrisolvens*에 의해 linoleic acid로부터 생성되고 있다²⁶.

낙농 및 축산제품으로부터 공급되는 CLA 이외에, linoleic acid가 free radical에 의해 산화될 때 혈청속에 존재하는 albumin 단백질과 작용하여 CLA가 인체내에서도 생성된다²⁷. 인체내의 CLA 함량은 oxygen stress에 의해서도 지배된다²⁸. 예를 들면, 혈중 CLA 함량은 알콜 중독자가 술을 마실 때 (oxygen stress가 높은 상태)에는 증가되나, 금주할 동안 (oxygen stress가 낮은 상태)에는 감소한다. 그래서 체내에서

CLA의 생성은 oxygen stress의 결과만이 아니라, 세포를 oxidative damage로부터 보호하기 위하여 필요할 때에 생성하고 그리고 필요 없을 때에는 대사시키는 "Feed-back loop"에 의한 결과이다. 낙농제품에 의해 공급되는 CLA도 아마 이러한 효과에 관여할 것이다.

CLA에 대한 앞으로 연구 과제

CLA는 지금까지 식품에서 발견된 항암물질중에서 그 함량이 높고 독성이 없으며 anti-initiation과 anti-promotion 효과를 동시에 지닌, 유일한 항암물질로, 많은 nutritionist나 oncologist의 관심사이다. 그래서 이 항암물질 CLA에 대하여 진행되어야 할 몇가지 연구 과제가 있다. 첫째는, 식품 등에 항산화제 및 항암제로서 CLA를 첨가시키기 위하여는 화학적 합성이 아닌 천연적으로 생산하여야 하는데, 이것은 CLA를 생성하는 미생물(*Butyrivibrio fibrisolvens* 등²³)을 선택하여 유전자 조작에 의해 가능하다. 두번째로, CLA의 항암 및 항산화성을 증가시키기 위하여 CLA 유도체(CLA의 ascorbic acid 유도체 등)를 합성하는 것이 바람직하다. 세째는, 최근 발표된 위암 발생 원인에 관한 연구에 의하여 혐기성 세균인 *Helicobacter pylori*가 중요한 위암 발생 원인으로 지목되고 있다²⁴. 이 세균은 위 점막 속에 서식하면서 많은 free radical을 생성하여, 이들이 세포를 파괴하여 위암 발생을 초래한다고 한다. 인간의 위암 발병률을 감소시키기 위하여 CLA의 항산화 및 항암성을 *Helicobacter pylori*와 관련하여 연구해 볼만한 가치가 있다고 생각한다. 마지막으로 몇몇 유용세균이 CLA와 비슷한 conjugated fatty acid를 생성하기²⁵에 발효식품에 CLA의 함량을 높이기 위한 연구를 해야 할 것이다.

요약

동물실험을 통하여 새로이 밝혀진 항암제(anti-initiator/anti-promotor)인 CLA는 grilled ground beef에서 처음 분리되었다. CLA는 grilled ground beef 외에도, cheese 및 이들 관련식품에 많이 존재한다. CLA는 반죽동물의 위에 서식하는 혐기성 bacteria에 의해 linoleic acid로부터 생성되며, 식품 가공 중에서

도 생성된다. 이것은 또한 *in vivo*에서 linoleic acid의 carbon centered free radical 형태의 산화에 의해 생성되기도 한다. CLA는 아주 강력한 항산화제임이 밝혀져, 지금까지 알려져 있지 않았는 free radical에 대응하여 membrane을 보호하는 *in situ* defense mechanism 역할을 한다. 이는 또한 cytochrome P450 isozyme의 활성을 저해하는 반면, ODC 효소 활성 역시 저해한다. 그래서, 적어도 CLA의 이 세 가지 biological activity가 CLA 항암기작에 관여하는 것으로 생각된다.

감사의 글

이 연구중의 일부 data는 미국 위스콘신대학교의 농과대학 및 생명과학대학, USPHS의 Training Grant 5-T32CA-08451, 미국 암연구소, Wisconsin Milk Marketing Board, 그리고 Food Research Institute(미국 위스콘신 대학)에서 지원되는 fund에 의해 연구되었으며 이를 감사드린다.

문현

1. DiGiovanni, J. and Juchau, M. R. : Biotransformation and bioactivation of 7, 12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA). *Drug Metabol. Rev.* 11, 61 (1980)
2. Mutagens and carcinogens in the diet : Progress in clinical and biological research, Vol. 347., Pariza, M. W., Aeschbacher, H-U., Felton, J. S., and Sato, S. (eds.), Wiley-Liss, Inc., New York. (1990)
3. Nutrients and cancer prevention : Prasad, K. and Meyskens, F. L. Jr. (eds.), Humana Press, Clifton, NJ. (1990)
4. Kim, S. H., Kim, J. O., Lee, S. H., Park, K. Y. and Chung, H. Y. : Antimutagenic compounds identified from the chloroform fraction of garlic (*Allium sativum*). *J. Korean Soc. Food Nutr.*, 20, 253 (1991)
5. Wattenberg, L. W. : Inhibition of neoplasia by minor dietary constituents. *Cancer Res.*, (Suppl.) 43, 2448s (1983)
6. Ha, Y. L., Grimm, N. K. and Pariza, M. W. : Anticarcinogens from fried ground beef : heat-altered derivatives of linoleic acid. *Carcinogenesis*, 8, 1881 (1987)
7. Ha, Y. L., Storkson, J. M. and Pariza, M. W. :

- Inhibition of benzo(a)pyrene-induced mouse fore-stomach neoplasia by conjugated dienoic derivatives of linoleic acid. *Cancer Res.*, **50**, 1097(1990)
8. Ha, Y. L. and Pariza, M. W. : Anticarcinogenic conjugated derivatives of linoleic acid found in grilled ground beef : isolation, identification, and mechanism of action. In "First Korean Conference on Science and Technology". Korean Fed. Sci. Assoc., Seoul, Korea, p. 442(1990)
 9. Pariza, M. W. and Ha, Y. L. : Conjugated dienoic derivatives of linoleic acid : A new class of anticarcinogens. *Med. Oncol. Tumor Pharmacother.*, **7**, 169(1990)
 10. Pariza, M. W. and Ha, Y. L. : Conjugated dienoic derivatives of linoleic acid : Mechanism of anticarcinogenic effect. In "Mutagens and Carcinogens in the diet". Pariza, M. W., Aeschbacher, H-U., Felton, J. S. and Sato, S. (eds.), Wiley-Liss, Inc., New York, p. 217(1990)
 11. Pariza, M. W., Ashoor, S. H., Chu, F. S. and Lund, D. B. : Effects of time and temperature on mutagen formation in pan fried hamburger. *Cancer Lett.*, **7**, 63(1979)
 12. Pariza, M. W., Loretz, L. J., Storkson, J. M. and Holland, N. C. : Mutagens and modulator on mutagenesis in fried ground beef. *Cancer Res.* (suppl.), **43**, 2444s(1983)
 13. Pariza, M. W. and Hargraves, W. A. : A beef-derived mutagenesis modulator inhibits initiation of mouse epidermal tumors by 7, 12-dimethylbenz(a)anthracene. *Carcinogenesis*, **6**, 591(1985)
 14. Ip, C., Carter, C. A. and Ip, M. M. : Requirement of essential fatty acid for mammary tumorigenesis. *Cancer Res.*, **45**, 1997(1985)
 15. Pariza, M. W. : Dietary fat and cancer risk : evidence and research needs. *Annu. Rev. Nutr.*, **8**, 167(1988)
 16. Merrill, A. H. : Lipid modulators of cell function. *Nutr. Rev.*, **47**, 161(1989)
 17. Pariza, M. W., Ha, Y. L., Sword, J. T., Benjamin, H. and Gruter, A. : Generation of anticarcinogenic fatty acids during food processing. *FASEB J.*, **4**, 169(1990)
 18. Osawa, T. and Namiki, M. : Natural antioxidants isolated from *Eucalyptus* leaf waxes. *J. Agri. Fd Chem.*, **33**, 777(1985)
 19. Pariza, M. W., Ha, Y. L., Storkson, J. M., Albright, K., Lin, T. and Benjamin, H. : Effect of CLA (conjugated dienoic derivatives of linoleic acid) on activation of IQ(2-amino-3-methyl-imidazo[4,5-f]quinoline) for mutagenesis. *Amer. Assoc. Cancer Res.*, (in press, 1991)
 20. Benjamin, H., Storkson, J. M., Albright, K. and Pariza, M. W. : TPA-mediated induction of ornithine decarboxylase activity in mouse forestomach and its inhibition by conjugated dienoic derivatives of linoleic acid. *FASEB J.*, **4**, 1403(1990)
 21. Dormandy, T. L. and Wickens, D. G. : The experimental and clinical pathology of diene conjugation. *Chem. Phys. Lipids.*, **45**, 353(1987)
 22. Ha, Y. L., Grimm, N. K. and Parize, M. W. : Newly recognized anticarcinogenic fatty acids: Identification and quantification in natural and processed cheeses. *J. Agric. Fd. Chem.*, **37**, 75(1989)
 23. Hunter, W. J., Baker, F. C., Rosenfeld, I. S., Keyser, J. B. and Tove, S. B. : Biohydrogenation of unsaturated fatty acids: Hydrogenation by cell-free preparation of *Butyrivibrio fibrisolvens*. *J. Biol. Chem.*, **251**, 2241(1976)
 24. Rhee, K. H., Youn, H. S., Baik, S. C., Lee, W. K., Cho, M. J., Choi, H. J., Maeng, K. Y. and Ko, K. W. : Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Korea. *J. Korean Soc. Microbiol.*, **25**, 475(1990)
 26. Uchida, K. : Occurrence of conjugated dienoic fatty acids in the cellular lipids of *Pediococcus homari*. *Agri. Biol. Chem.*, **39**, 561(1975)

(1991년 7월 30일 접수)