

## 들기름, 옥수수기름의 섭취와 2-Acetylaminofluorene 투여가 지질과산화물 및 PG E<sub>2</sub>, TX B<sub>2</sub> 생성에 미치는 영향

곽 충 실 · 최 혜 미

서울대학교 식품영양학과

### Effects of Intake of Perilla oil or Corn oil and 2-Acetylaminofluorene Treatment on Lipid Peroxidation, PG E<sub>2</sub> and TX B<sub>2</sub> Productions in Rats

Kwak, Chungshil · Choi, Haymie

*Department Food and Nutrition, Seoul National University, Seoul, Korea*

#### ABSTRACT

This study was conducted to compare the effects of perilla oil or corn oil on lipid peroxidation and eicosanoid productions, which are associated with the promotion of carcinogenesis, in liver or blood in rats. Male Sprague-Dawley weaning rats were fed on semisynthetic diets containing 15% (w/w) beef fat(BF), corn oil(CO) or perilla oil(PO). Three weeks after, the half of rats in each diet group were injected with a single dose of 50mg 2-acetylaminofluorene (AAF)/Kg BW, hepatocarcinogen, intraperitoneally 3 times at 2-day interval and all of the rats were sacrificed after 8 weeks from the first injection.

The rats fed on different dietary fats without 2-AAF treatment had not different MDA production and conjugated diene content in liver microsome. CO+AAF group had significantly higher conjugated diene content than BF+AAF and PO+AAF groups, and lower glucose-6-phosphatase activity than BF+AAF group. But PO+AAF had similar conjugated diene content to BF+AAF group, and significantly lower MDA production than BF+AAF and CO+AAF groups. The hepatic microsome lipid peroxidation was slightly greater in CO group than in PO group, though perilla oil(P/S=9.67) has much more polyunsaturated fatty acids than corn oil(P/S=2.92). PG E<sub>2</sub> level in liver and TX B<sub>2</sub> level in plasma were significantly higher in CO group than in BF and PO groups. TX B<sub>2</sub> level was lowered in CO and BF groups by 2-AAF treatment.

These results reach to the conclusion that the type of dietary fatty acid as well as the P/S ratio has effect on hepatic microsome lipid peroxidation and eicosanoid production, and perilla oil or linolenic acid(n3) might be less effective on lipid peroxidation or PG E<sub>2</sub> and TX B<sub>2</sub> mediated tumor promotion than corn oil or linoleic acid(n6).

KEY WORDS : 2-acetylaminofluorenc · lipid peroxidation · eicosanoid · linoleic acid · linolenic acid.

## 서 론

우리의 식생활패턴이 서구화 되어감에 따라 지방의 섭취량은 해마다 증가하여 1985년도 이후 국민 1인당 하루 지방섭취량은 약 30g 정도로 총 열량의 13~15%를 차지하게 되었고 동물성지방의 비율은 도시에서 40%, 농촌에서 30% 정도였다<sup>1)</sup>. 이와 함께 각종 성인병 및 암으로 인한 사망율이 크게 증가하여 우리나라 국민의 사망원인 중 암으로 인한 사망율이 18.2%로 1위에 오르게 되었다<sup>2)</sup>. 암의 발생원인은 다양하고 복잡하지만 식이성 요인이 직·간접적으로 관련되어 있고 아직은 일부층에 한정되어 있지만 앞으로 지방의 섭취가 서구인에 가까이 더욱 증가할 전망이어서 이와 관련된 암 발생율의 증가를 우려하지 않을 수 없다.

식이지방의 섭취량 특히 동물성 지방의 섭취가 증가할수록 유방암, 피부암, 대장암과 동맥경화증, 심장병 등의 발생율이 증가함이 역학조사나 동물 실험에서 밝혀짐에 따라 지방의 섭취량을 낮추려는 동시에 식물성지방의 섭취 비율을 증가시키기를 권장해 왔다<sup>3-5)</sup>. 그러나 고불포화지방, 저콜레스테롤 식이를 섭취한 동맥경화증 환자의 경우 동맥경화로 인한 사망율은 저하하였으나 놀랍게도 암으로 인한 사망율이 증가함을 관찰하게 되어<sup>6)</sup> 식이지방의 총섭취량 뿐 아니라 지방산의 불포화도가 암과 관련 있음을 시사하였다.

식이지방은 직접적인 발암물질은 아니고 종양의 생성이나 성장에 좀 더 적합한 환경을 제공하여 암의 발생에 영향을 주는 것으로 보여지나 구체적인 기전은 밝혀지지 않았고, 식이지방의 조성에 따라 세포막의 지방산 조성이 달라져 막의 유동성이 변화하여 막부착효소, 수용체, 수송기구 등의 기능적 변화가 초래됨으로써 여러 세포와 조직에서 암 발생에 영향을 줄 수 있다고 보고되고 있다.

식이지방이 종양발생을 증가시키는 한 이유로 Floyd<sup>7)</sup>는 과산화지방산이 발암물질의 활성화를

증가시켰기 때문이라 하였다. 생체내의 지질과산화반응은 정상적인 노화과정에서도 증가하는데 뇌, 간, 신장과 같이 세포분열속도가 느린 조직에서는 쉽게 일어나고 resus, intestinal epithelium 같이 세포분열이 빠른 조직에서는 잘 안 일어난다. 지질과산화반응은 주로 불포화지방산의 비율이 높은 세포막의 인지질에서 발생하며 endogenous free radical 반응이나 환경적 요인에 의해 시작된다. 맨처음의 free radical은 확실하지는 않으나 semiquinone,  $O_2 \cdot -$ ,  $OH \cdot$  등 일 것으로 생각되며 지질과산화반응 이후에 생성되는 활성의 aldehyde 가 DNA, RNA, 단백질 등과 결합하여<sup>8)</sup> 정상적인 세포기능을 상실케 함으로써 종양발생을 촉진시키는 것으로 알려져 있다<sup>9)</sup>. 발암물질 투여에 의하여 간세포의 불포화지방산 비율<sup>10)</sup>과 malondialdehyde의 생성량이 증가<sup>11)12)</sup>하였으며 종양세포는 정상세포 보다 더 많은 지질과산화물과 불포화지방산을 갖고 있었다고 하였다<sup>13)</sup>. 또 DMBA로 유도한 유방암조직을 세포배양하였을 때 stearic acid, palmitic acid등의 포화지방산은 linoleic acid에 비하여 유사분열속도를 감소시켰으며<sup>14)</sup>, 식이 중의 linoleic acid양이 증가할수록 암 발생이 증가하였는데<sup>15-17)</sup> 이는 linoleic acid로부터 PG2 계열이 많이 생성되었기 때문이라고 하였다<sup>18)</sup>.

Prostaglandin은 국부적으로 작용하는 호르몬으로 신체내의 거의 모든 세포에서 합성되며 특히 macrophage/monocyte나 종양세포에서 많이 생성되는데 특히 PG E2는 interleukin 1 과 interleukin 2의 생성을 억제시킴으로써 lymphocyte 증식을 저해하고 macrophage의 종양세포 제거능력과 neutral killer cell의 유도작용을 억제시켜<sup>19-20)</sup> 결국 면역기능을 저하하게 하는 것으로 보고되었다.

한편 생선을 많이 섭취하는 Greenland Eskimo는 그들의 지방섭취량에 비하여 심장질환이나 암을 비롯한 만성질환의 발병율이 낮았음이 보고되어<sup>21-23)</sup> 그 이유를 규명하고자 하는 많은 연구가 이루어

어졌다. 그 중 암과 관련된 실험결과 linoleic acid가 많은 옥수수기름, 해바라기씨기름, safflower oil등을 섭취한 경우 PG E2와 TX B2의 생성량이 증가하였고<sup>2)</sup> 같은 양이라도 n3 계열의 지방산이 많은<sup>3)</sup>이나 linseed oil, 어유의 섭취를 증가시켰을 때에는 감소함을 보여<sup>27-29)</sup> 지방산의 불포화도에서 더 나아가 이중결합의 위치에 따라 그로부터 생성되는 eicosanoid profile의 변화가 면역체계를 통해 암의 발생에 영향을 미치는 것으로 보고 되었다.<sup>19)27-29)</sup>

식물성기름으로서 n3계열의 linolenic acid가 총 지방산의 60% 이상을 차지하는 들기름은 우리나라에서 특징적으로 널리 섭취되고 있는 기름으로, P/S 비율이 9~10으로 불포화도가 매우 높아 보관 중 산화되기 쉽고 과량섭취시 비타민 E의 생리적 요구량을 증가시키는 문제점이 있으나<sup>30-32)</sup>, 그 향미가 독특하며 linoleic acid도 14% 정도 함유되어 있어 필수지방산의 좋은 공급원으로 권장되고 있다<sup>33)</sup>. 그러나 eicosapentaenoic acid(EPA)나 docosahexaenoic acid(DHA)가 많은 어유에 비하여 암과 관련된 연구는 거의 없는 실정이다.

따라서 본 연구의 목적은 종양의 발생과 성장 과정에 영향을 미치는 것으로 알려진 지질과산화 반응과 eicosanoid 생성이 쇠기름, 옥수수기름, 들기름 등의 식이지방 종류에 따라 어떠한 차이를 보이는지 알아보는 데 있다.

### 실험내용 및 방법

#### 1. 실험동물 및 실험식이

이유한 Sprague-Dawley 종 숫쥐 40~80g 된 것을 서울대학교 실험동물사육장으로부터 공급 받아 10마리씩 6군으로 나누어 정상조건하에서 지방수준을 15%(w/w)로 하면서 쇠기름, 옥수수기름, 들기름으로 지방의 공급을 달리한 3 종류의 실험식이(Table 1)로 11주간 사육하였다. 옥수수기름은 tocopherol의 함량이 높으나, 들기름은 극소량을 갖고 있어 지방의 산화를 방지하고 tocopherol에 의한 효과를 배제하기 위하여 옥수수기름과 들기름의 peroxidizability index<sup>34)</sup>를 비교하여 들기름에 1mg

Table 1. Composition of experimental diet (g/100g diet)

Ingredient/Diet	Beef Fat (BF)	Corn oil (CO)	Perilla oil (PO)
Corn starch	54.7	54.7	54.7
Vitamin-free casein	20.0	20.0	20.0
$\alpha$ -cellulose	5.0	5.0	5.0
Vitamin mixture <sup>(1)</sup>	1.0	1.0	1.0
Salt mixture <sup>(2)</sup>	4.0	4.0	4.0
DL-Methionine	0.3	0.3	0.3
Beef tallow	15.0	-	-
Corn oil	-	15.0	-
Perilla oil	-	-	15.0
$\alpha$ -Tocopherol	-	-	0.015

(1) Nutritional biochemicals, ICN life science group, Cleveland, Ohio. Vitamin mixture is composed of ; Vit. A Acetate(500,000 IU/g) 1.8g, Vit. D conc.(850,000 IU/g) 0.125g, Alpha-Tocopherol(250 IU/g) 22.0 g, Ascorbic acid 45.0g, Inositol 5.0g, Choline chloride 75.0g, Menadione 2.25g, p-Aminobenzoic acid 5.0g, Niacin 4.25g, Riboflavin 1.0g, Pyridoxine hydrochloride 1.0g, Calcium Pantothenic acid 3.0g, Biotin 0.02 g, Folic acid 0.09g, Vitamin B<sub>12</sub> 0.00135g and Dextrose to 1 Kg.

(2) Composition of salt mixture, g/Kg mixture ; Ca-HPO<sub>4</sub> 500g, NaCl 74g, K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 52g, Potassium citrate monohydrate 22g, MgO 24g, Manganese carbonate (43-48% Mn) 3.5g, Ferric citrate(16~17% Fe) 6.0g, Zinc carbonate 1.6g, Cupric carbonate(53~55% Cu) 0.3g, KIO<sub>3</sub> 0.01g, Chromium potassium sulfate 0.55 g, Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub> · 5H<sub>2</sub>O 0.01g, Sucrose finely powered 118.0g

$\alpha$ -tocopherol/g oil을 첨가하였다.

식이와 물은 매일 신선한 것을 주어 무제한으로 섭취케 하였으며 쥐의 체중은 1주일마다 측정하였다.

#### 2. 2-AAF 투여 및 시료수집

실험식이를 먹이기 시작하여 3주 되는 날부터 간암 유발물질인 2-acetylaminofluorenc(AAF)을 polyethylene glycol(PEG) 300에 녹여(1.6668g 2-AAF/100ml PEG), 50mg AAF/kg BW의 수준으로 하여 격일로 3회 복강 주사하였고, 대조군에는 PEG 300만을 주사하였다. 2-AAF 투여 후에도 실험식이는 계속 먹이다가 11주 되었을 때 모든 쥐를 12시간

금식시킨 후 decapitation에 의하여 희생시켜 혈액을 받고 간과 지라를 절제하여 즉시 차가운 식염수로 세척 후 여과지에 놓아 여분의 물을 흡수시키고 무게를 측정하였다.

1) Whole blood aggregation 및 plasma 수집

Plastic cuvette에 항응고제인 3.8% trisodium citrate를 0.1ml 넣고 혈액을 받은 즉시 0.9ml 넣어 잘 섞은 후 살균된 생리적 식염수 1ml를 첨가하여 희석시켰다. 혈소판을 자극시키기 위해 collagen reagent(Chrono-par collagen reagent, Chrono-log corp.)를 첨가하여 최종 농도가 2μg collagen/ml이 되도록 한 후 siliconized magnetic stir bar로 37°C에서 15분간 저은 다음 2000Xg, 4°C에서 5분간 원심분리하여 상층액을 취하여 냉동보관 하였다가 TX B<sub>2</sub> 측정에 사용하였다<sup>35)</sup>.

2) 간에서 PG E<sub>2</sub> 측정을 위한 처리

간 절제 즉시 1g을 정확하게 떼어 10ml의 PBS (potassium phosphate buffered saline)을 넣고 4°C에서 teflon Portor-Elvehjem homogenizer를 사용하여 균질화한 다음 37°C 수조에 넣어 30분간 활성화시켜 prostaglandin의 합성을 자극하였다. 냉각시킨 ethanol 4ml을 넣어 반응을 중지시키고 4°C, 375 Xg에서 10분간 원심분리하여 상층액을 모아 냉동보관하였다가 PG E<sub>2</sub> 측정에 사용하였다<sup>36)</sup>.

3) 간의 microsome 분획 분리

간 절제 즉시 5g을 떼어내어 잘게 다진 후 ice-cold homogenizing media(154mM KCl, 50mM Tris-HCl, 1mM EDTA buffer, pH 7.4) 25ml를 넣고 4°C에서 균질화한 다음 4°C, 12,000Xg에서 20분간 원심분리하였다. 윗부분의 세포조각들(cell debris)을 제거하고 중간층의 지방이 들어가지 않도록 주의하여 하층의 mitochondrial fraction을 모아 다시 4°C, 105,000Xg에서 1시간 동안 원심분리하여 microsome 분획(침전물)을 5ml의 homogenizing media로 재부유시켜 냉동보관하였다.

3. 지질과산화물 농도의 측정

간 microsome 분획에서 malondialdehyde와 conjugated diene를 측정하였다. Malondialdehyde는 thiobarbituric acid(TAB) 방법을 이용하였고<sup>37)</sup> con-

jugated diene 측정을 위해서는 microsome 분획에서 지방을 추출<sup>38)</sup>한 후 질소가스로 건조시켜 cyclohexane으로 용해시킨 다음 233nm에서 흡광도를 측정하였다<sup>39)</sup>. 이 용액의 지방농도는 sulfophosphovanilline 반응법으로 측정하였다<sup>40)</sup>.

4. Glucose-6-phosphatase 활성도

간 microsome 분획에서 Baginski등<sup>41)</sup>의 방법으로 막부착효소의 하나인 glucose-6-phosphatase의 활성도를 측정하였다.

5. Prostaglandin E<sub>2</sub> 와 Thromboxane B<sub>2</sub> 생성량 측정

혈액과 간에서 이미 처리하여 냉동보관하였던 시료로부터 각각 Amersham 제품의 thromboxane B<sub>2</sub>(<sup>3</sup>H) assay system(TRK 780)과 prostaglandin E<sub>2</sub> (<sup>125</sup>I) assay system(RPA 530)을 이용하여 radioimmunoassay(RIA) 방법으로 측정하였다. 단 간 시료는 단백질 등의 극성물질과 중성지방을 제거하고 eicosanoid를 추출하기 위하여 -Si-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>의 silica sorbents로 채워져 있는 Amprep minicolumn C2 (Amersham, RPN 1903)을 이용한 solid phase sorbent extraction을 시행한 후 사용하였다.

6. 통계처리

실험의 결과는 SAS를 이용하여 각 실험군마다 평균과 표준편차를 계산하였고, P<0.05 수준에서 Anova test후 Duncan's multiple range test에 의하여 각 실험군간의 유의차를 검증하였다.

결과 및 고찰

1. 체중 및 식이섭취량

체중은 실험식이 섭취 후 2주까지는 식이군 간에 차이가 없었으나 3주후부터 11주까지는 옥수수기름식이군(CO)과 들기름식이군(PO)이 가장 무거운 편이었고, 2-AAF투여로 3식이군 모두 체중증가율은 감소한 경향이였으나 유의적이지는 않았다(Table 2).

식이섭취량은 식이군간에 차이가 없었다.

Table 2. Liver and spleen weights of the rats fed different fats and 2-AAF treatment

Group		Body wt. (g)	Liver wt. (g)	Liver wt./BW (%)	Spleen Wt./BW (%)
BF	(8)	453.8±55.3 <sup>ab</sup>	13.1±3.2 <sup>ab</sup>	2.86±0.46	0.26±0.01
BF+AAF	(10)	437.0±36.2 <sup>b</sup>	12.5±1.9 <sup>ab</sup>	2.78±0.39	0.24±0.01
CO	(10)	492.5±33.3 <sup>a</sup>	14.6±1.6 <sup>a</sup>	2.99±0.34	0.24±0.03
CO+AAF	(10)	460.5±65.7 <sup>ab</sup>	14.1±3.2 <sup>ab</sup>	2.92±0.44	0.24±0.03
PO	(9)	487.2±42.0 <sup>a</sup>	12.8±1.6 <sup>ab</sup>	2.62±0.29	0.26±0.04
PO+AAF	(9)	444.4±48.3 <sup>ab</sup>	11.8±2.2 <sup>b</sup>	2.64±0.26	0.23±0.01

Values are mean±SD.

Means with the same letter are not significantly different at p<0.05 by Duncan test.

( ) Number of rat

BF : Beef fat diet, BF+AAF : Beef fat diet+AAF treatment

CO : Corn oil diet, CO+AAF : Corn oil diet+AAF treatment

PO : Perilla oil diet, PO+AAF : Perilla oil diet+AAF treatment

### 2. 간과 지라의 무게

간암 유발물질인 2-AAF 투여에 의해 간 무게에 영향을 줄 가능성이 있어 측정된 간 무게와 면역기능의 단순한 지표인 지라의 무게를 측정하였으나 간과 지라의 체중 당 무게는 식이군간에 차이가 없었다(Table 2).

### 3. 간 소포체막의 지질과산화정도

Conjugated diene은 불포화지방산의 과산화반응 초기에 free radical이 methylene기의 수소를 공격하여 이중결합이 이동됨으로써 생성되는데 conjugated diene은 MDA와 함께 지질과산화반응의 지표로 이용된다.

본 실험결과 2-AAF를 투여하지 않은 경우 간 mi-

crosome에서 측정된 MDA와 conjugated diene 모두 옥수수기름식이군(CO), 쇠기름식이군(BF), 들기름식이군(PO)순으로 많이 생성되어 김<sup>42)</sup>과 임<sup>12)</sup>의 보고들과 일치하였으나 유의적인 차이는 없었다(Table 3). 또 3 식이군 모두에서 2-AAF 투여만에 의한 영향은 없었는데 이는 2-AAF의 투여량이 적었거나 투여한 지 8주가 지나는 동안 변화가 있었다가 원상복구되었을 가능성이 있다고 본다.

2-AAF 투여시 식이지방의 종류에 따른 영향을 살펴보면, MDA 생성량은 들기름식이군(PO+AAF)이 유의하게 적었고 conjugated diene의 생성량은 옥수수기름식이군(CO+AAF)이 유의하게 많았다(Table 3) 식이지방만에 의해 나타난 경향을 2-AAF 투여로 좀더 강화시킨 결과를 보였다.

Table 3. Malondialdehyde production, conjugated diene content and glucose-6-phosphatase activity in liver microsome of rats fed different fats and 2-AAF treatment

Group	Malondialdehyde (nmole/mg protein)	Conjugated dienes (optical density/mg lipid)	Glucose-6-phosphatase activity (nmole/mg protein)
BF	0.48±0.15 <sup>abc</sup> (7)	0.38±0.11 <sup>bc</sup> (8)	304.7±175.6 <sup>a</sup> (6)
BF+AAF	0.60±0.23 <sup>ab</sup> (7)	0.29±0.09 <sup>c</sup> (9)	348.5±165.8 <sup>a</sup> (5)
CO	0.58±0.17 <sup>ab</sup> (8)	0.42±0.14 <sup>ab</sup> (10)	105.2±33.4 <sup>b</sup> (7)
CO+AAF	0.65±0.16 <sup>a</sup> (8)	0.15±0.15 <sup>a</sup> (10)	100.3±22.2 <sup>b</sup> (7)
PO	0.42±0.10 <sup>bc</sup> (5)	0.33±0.11 <sup>bc</sup> (9)	182.1±54.1 <sup>b</sup> (6)
PO+AAF	0.35±0.14 <sup>c</sup> (5)	0.33±0.12 <sup>bc</sup> (8)	112.4±38.1 <sup>b</sup> (7)

Values are mean±SD.

Means with the same letter are not significantly different at p<0.05 by Duncan test.

( ) Number of rat.

이러한 지질과산화도의 차이는 식이지방의 종류에 따라 생체막의 지방산 조성이 다르기 때문이며 특히 생체막의 대부분을 구성하는 인지질의 지방산중 arachidonic acid의 비율이 가장 크므로 arachidonic acid의 구성비율의 변화가 생체막의 구조나 성질에 가장 큰 영향력을 미칠 것으로 생각된다. 김 등<sup>43)</sup>은 15% 지방수준의 쇠기름, 옥수수기름, 들기름식이를 7 주간 쥐에게 먹인 결과 간 microsome의 지방산 조성에서 들기름군, 옥수수기름군 모두 쇠기름군에 비하여 18 : 1이 감소하고 18 : 2의 비율이 증가하였으며 옥수수기름군은 20 : 4가 증가한 반면 들기름군은 20 : 4가 감소하면서 20 : 5가 증가함을 관찰하였고 P/S비율은 쇠기름군이 0.83, 옥수수기름군이 1.11, 들기름군이 0.83이었다고 하였다.

다른 여러 동물 및 인체실험에 의하면 n6 불포화지방산이 많은 대두유, 옥수수기름, safflower oil등이나 n3 불포화지방산이 많은 어유의 섭취증가시 간, 혈청, 혈장 등의 조직에서 과산화물의 생성이 증가되었다는 보고가 많았으나<sup>12)32)41)</sup>, 어유를 섭취한 동물이나 사람의 혈소판에서 MDA의 생성량이 감소되었다는 상반된 보고도 있었다<sup>45)</sup>.

발암물질에 비롯한 약물투여시 간 microsome의 인지질 함량의 증가로 cholesterol/phospholipid의 비율은 낮아지고<sup>42)</sup>, 소포체에 있는 phosphatidylcholine의 불포화지방산 비율이 증가하였으며<sup>10)</sup> MDA생성량도 증가하였다는 여러 보고가 있었다<sup>11~12)</sup>. 그러나 김 등<sup>43)</sup>은 2-AAF 투여시 간 microsome에서 18 : 1과 18 : 2가 증가하고 20 : 4는 감소하였으며 MDA가 감소하였다고 하였다.

Glucose-6-phosphatase(G6Pase)는 근육이나 뇌에는 없고 간과 신장에 주로 분포하며 소포체막에서 부착되어 있고 탄수화물 대사에 관여하는 효소로서 그 활성도는 과산화반응 등에 의해 간세포가 손상되거나 종양생성시 민감하게 감소한다고 알려져 있다<sup>41)</sup>. 이 효소의 활성도를 간 microsome에서 측정본 실험결과 2-AAF 투여유무에 관계없이 쇠기름, 들기름, 옥수수기름식이군의 순이었고 옥수수기름식이군이 쇠기름식이군보다 유의하게 낮아 지질과산화로 인한 간 소포체막의 손상이 가장

큰 것으로 나타났다. 한편 3식이군 모두에서 2-AAF 투여에 의해 G6Pase 활성도의 변화가 없었던 것은 지질과산화정도의 차이가 뚜렷하지 않았던 결과와 일치되었다.

#### 4. Prostaglandin E<sub>2</sub>와 Thromboxane B<sub>2</sub> 생성

Prostaglandin은 심장계질환, 혈전증은 물론 종양의 발생과 증식, 전이등의 관련이 있어 많은 연구가 진행되고 있다. 여러 실험에 의하면 옥수수기름, 해바라기씨기름, safflower oil 등을 섭취한 경우 PG E<sub>2</sub>, PG I<sub>2</sub> TX B<sub>2</sub>등이 증가하였고, 어유나 linseed oil 섭취 시에는 감소하였다는 여러 보고가 있었다<sup>25)27~29)</sup>. 발암물질을 투여한 쥐에게 linolic acid가 많은 지방을 다량 먹인 경우 종양발생율이 증가함과 동시에 PG E<sub>2</sub>와 TX B<sub>2</sub>의 생성량이 증가한 반면<sup>24)25)</sup> linolenic acid가 많은 지방이나 어유를 먹인 경우 종양발생율과 PG E<sub>2</sub>, TX B<sub>2</sub>의 생성량이 감소하였다고 하였다<sup>29)</sup>.

본 실험의 결과도 2-AAF를 투여하지 않은 경우 옥수수기름식이군이 쇠기름식이군이나 들기름식이군보다 간에서의 PG E<sub>2</sub>(Fig. 1)와 혈장에서의 TX B<sub>2</sub>의 수준이 유의하게 높았고(Fig. 2) 들기름식이군과 쇠기름식이군은 비슷한 수준이었다. 이는 n6 지방산의 섭취량이 많을수록 조직에서 PG E<sub>2</sub>, TX B<sub>2</sub>등의 전구체인 n6 지방산의 비율이 증가하였기 때문으로 생각된다.

2-AAF 투여시 간에서의 PG E<sub>2</sub> 생성량은 쇠기름식이군과 들기름식이군에서 증가하는 경향을, 옥수수기름식이군에서는 감소하는 경향을 보였으며 혈장에서의 TX B<sub>2</sub>는 쇠기름식이군과 옥수수기름식이군에서는 유의하게 감소함을 보였다. 이 결과에 대한 이유를 설명하기 위하여는 더 많은 연구가 필요하다고 보나 적어도 2가지 가능성이 제시될 수 있다. 2-AAF 투여시 쇠기름과 옥수수기름식이군에서 간 소포체막의 18 : 2가 증가하고 20 : 4는 감소하였다는 보고<sup>43)</sup>로 미루어 desaturase의 활성이 저하되어 18 : 2에서 20 : 4로의 전환이 감소됨으로써 PG E<sub>2</sub>와 TX B<sub>2</sub>가 감소하였을 가능성과, 또한 종양세포는 정상세포보다 더 많은 n6 지방산을 갖고 있으며 PG E<sub>2</sub>, TX B<sub>2</sub> 등을 생성하는

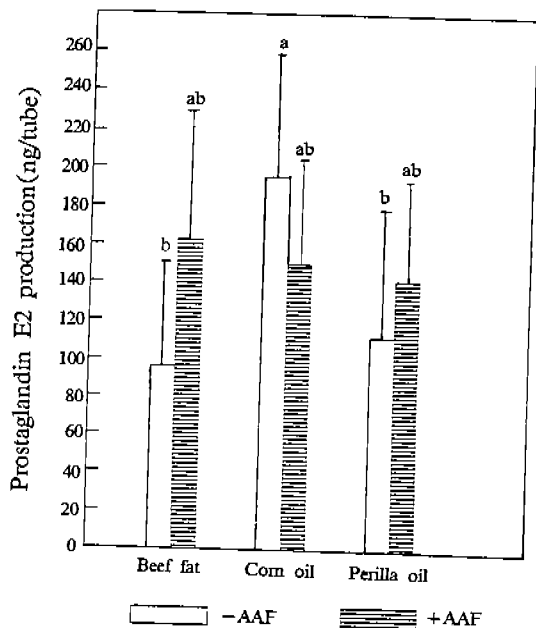


Fig. 1. Effects of dietary fats and 2-AAF treatment on prostaglandin E2 production in liver. Means with the same letter are not significantly different at  $p < 0.05$  level by duncan's multiple range test.

것으로 보고되었으나<sup>46)</sup> 본 실험에서는 종양이 생성되지 않은 단계였기 때문에 PG synthetase 등의 효소적 활성증가로 인한 PG E<sub>2</sub> 와 TX B<sub>2</sub>의 증가는 없었던 것으로 생각되어진다.

### 요약 및 결론

식이지방의 종류가 암 발생 기전에 관련되어 있다고 알려진 지질과산화 및 eicosanoid 생성에 미치는 영향을 알아보기 위하여 쇠기름, 옥수수기름, 들기름을 각각 식이의 15% (w/w)로 한 실험식이를 갖 이유한 Sprague-Dawley 숫쥐에게 먹이면서 3주 후에 간암유발물질인 2-acetylaminofluorene (AAF)을 50mg/kg BW씩 3회 격일로 복강주사하였고 11 주까지 사육하였다.

간 microsome에서의 malondialdehyde와 conjugated diene의 생성량을 측정하여 지질과산화정도를 살펴본 결과 옥수수기름식이군은 쇠기름식이군이

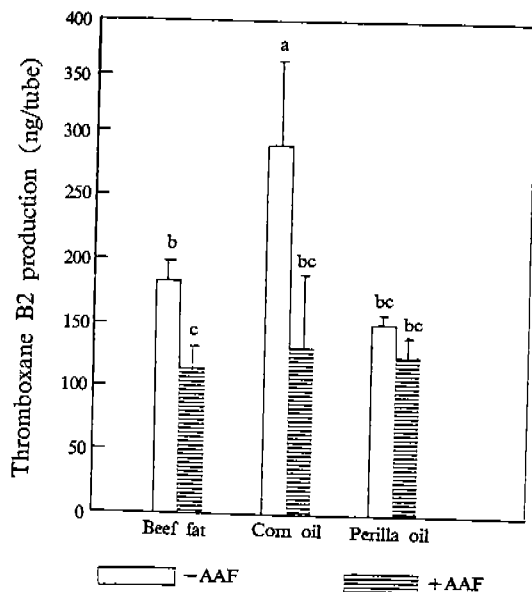


Fig. 2. Effects of dietary fats and 2-AAF treatment on thromboxane B2 production in blood. Means with the same letter are not significantly different at  $p < 0.05$  level by duncan's multiple range test.

나 들기름식이군보다 큰 경향을 보였으나 들기름식이군과 쇠기름식이군은 비슷한 수준이었고, 2-AAF를 투여했을 때에는 이러한 경향을 더욱 강화시켜 옥수수기름식이군이 다른 2 식이군에 비해 유의적으로 크게 나타났다.

간의 소포체막에 부착되어 과산화반응 등에 의해 간 세포 손상시 그 활성도가 감소하는 glucosc-6-phosphatase 활성도는 2-AAF 투여 유무에 관계없이 쇠기름식이군이 다른 식이군들에 비해 유의하게 높았으며, 들기름식이군은 유의하지는 않으나 옥수수기름식이군보다 높은 경향을 보였다.

MDA, conjugated diene, glucose-6-phosphatase 활성도의 측정결과에 의하면 옥수수기름의 다량 섭취시 간 소포체막의 지질과산화가 가장 심하였고 2-AAF 투여로 지질과산화가 유의하게 증가하지는 않았다.

또 간에서의 PG E<sub>2</sub>와 혈장에서의 TX B<sub>2</sub> 농도는 옥수수기름식이군이 쇠기름식이군이나 들기름식이군보다 유의하게 높았고 들기름식이군은 쇠기름식

이군과 비슷하였다.

결론적으로 들기름의 불포화도(P/S=9.67)가 옥수수기름(P/S=2.92)에 비해 훨씬 높지만 다량섭취시 간세포체막의 지질과산화정도는 옥수수기름 섭취군보다 더 낮은 경향이었고 오히려 쇠기름(P/S=0.08) 섭취군과 가까운 경향을 보여 식이지방의 불포화도 뿐 아니라 지방산의 이중결합의 위치도 생체막의 지질과산화 정도에 영향을 미친다는 것을 알 수 있었다. 또한 PG E<sub>2</sub>와 TX B<sub>2</sub>의 생성은 옥수수기름 섭취시 유의하게 증가됨을 보여, 적어도 지질과산화나 eicosanoid를 통한 종양발생 촉진효과는 들기름이 옥수수기름 보다 낮을 것으로 예상된다.

Literature cited

- 1) 국민영양조사보고서, 보건사회부, 1989
- 2) 사망원인통계연보, 성·연령별 10대 사인 순위, pp 182-184, 경제기획원조사 통계국, 1988
- 3) Carrol KK, Khor HT. Dietary fat in relation to tumorigenesis. *Prog Biochem Pharmacol* 10 : 308-353, 1975
- 4) Palmer S, Bakshi K. Diet, Nutrition and cancer. *JNCI* 70 : 1151-1170, 1983
- 5) Hopkins GJ, West CG. Miniview : Possible roles of dietary fats in carcinogenesis. *Life Sci* 19 : 1103-1116, 1976
- 6) Pearce ML, Dayton S. Incidence of cancer in men on a diet high unsaturated fat. *Lancet* 1 : 464-467, 1971
- 7) Floyd RA, Soong LM, Walker RN, Stuart M. Lipid hydroperoxide activation of N-OH-N-acetylamino fluorene via a free radical route. *Cancer Res* 36 : 2761, 1976
- 8) Summerfeild FW, Tappel AL. Effect of dietary polyunsaturated fats and vitamin E on aging peroxidative damage to DNA. *Archiv Biochem Biophys* 233(2) : 408-416, 1984
- 9) Otamari T, Sjö Dahl R. Increased lipid peroxidation in malignant tissues of patients with colorectal cancer. *Cancer* 64 : 422-425, 1989
- 10) Davison SC, Wills ED. Studies on lipid composition of the rat liver endoplasmic reticulum after induction with phenobarbitone and 20-methylcholanthrene. *Biochem J* 140 : 461-468, 1974
- 11) Kensler TW, Trush MA. Role of oxygen radicals in tumor promotion. *Environ Mutagenesis* 6 : 593-616, 1984
- 12) 임경숙. 식이지방과 butylated hydroxytoluene이 2-acetylaminofluorene을 투여한 쥐 간의 지질과산화도 및 과산화물대사효소에 미치는 영향. 이학박사학위논문, 서울대학교, 1988
- 13) Hietanen E, Punnonen K, Punnonen R, Auvinen O. Fatty acid composition of phospholipids and neutral lipids and lipid peroxidation in human breast cancer and lipoma tissue. *Carcinogenesis* 7 : 1956-1969, 1986
- 14) Kidwell WR, Monaco ME, Wicha MS, Smith GS. Unsaturated fatty acid requirements for growth and survival of a rat mammary tumor cell line. *Cancer Res* 38 : 4091-4100, 1978
- 15) Hopkins GJ, Kennedy TG, Carrol KK. Polyunsaturated fatty acids as promoters of mammary carcinogenesis induced in Sprague-Dawley rats by 7, 12-dimethyl-benz(a)anthracene. *JNCI* 66 : 517-522, 1981
- 16) Tinsley IJ, Schmitz JA, Pierce DA. Influence of dietary fatty acids on the incidence of mammary tumors in the C3H mouse. *Cancer Res* 41 : 1460-1465, 1981
- 17) Chan PC, Ferguson KA, Dao TL. Effect of different dietary fats on mammary carcinogenesis. *Cancer Res* 43 : 1079-1083, 1983
- 18) Ip C. Fat and essential fatty acid in mammary carcinogenesis. *Am J Clin Nutr* 45(suppl) : 218-224, 1987
- 19) Johnston PV. Lipid modulation of immune responses. Nutrition and immunology pp37-86. Alan R Liss, 1988
- 20) Morrow WJW, Ohashi Y, Hall J, Pribnow J, Hirose S, Shirai T, Levy JA. Dietary fat and immune function 1. Antibody responses, lymphocyte and accessory cell function in(NZB×NZW) F1 mice. *J Immuno* 135 : 3857-3863, 1985
- 21) Karmali RA, Karsh J, Fuchs C. Effect of w-3 fatty acids on growth of a rat mammary tumor. *JNCI* 73 : 457-461, 1984
- 22) Dyerberg J. Linoleate-derived polyunsaturated fatty acids and prevention of atherosclerosis. *Nutr Res* 44 : 125-134, 1986



- 23) Carrol KK. Biological effects of fish oils in relation to chronic diseases. *Lipids* 21 : 731-732, 1986
- 24) Thomas IK, Erikson KL. Dietary fatty acid modulation of murine T-cell responses in vivo. *J Nutr* 115 : 1528-1534, 1985
- 25) Marshall LA, Johnston PV. The influence on dietary lipids for induction of cytochrome P-450 by phenobarbitone in the rat microsomal fraction. *Biochem J* 122 : 569-573, 1985
- 26) Hirose M, Masuda A, Ito N, Kamano K, Okuyama H. Effects of dietary perilla oil, soybean oil and sun flower oil on 7, 12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) and 1, 2-dimethylhydrazine(DMH)-induced mammary gland and colon carcinogenesis in female SD rats. *Carcinogenesis* 11 : 731-735, 1990
- 27) Herold PM, Kinsella JE. Fish oil consumption and decreased risk of cardiovascular disease : a consumption of finding from animal and human feeding trials. *Am J Clin Nutr* 43 : 566-598, 1986
- 28) Abeywadena MY, McLennan PL, Charnock JS. Long-term saturated fat supplementation in the rat causes an increase in PG I<sub>2</sub>/TX B<sub>2</sub> ratio of platelet and vessel wall compared to n-3 and n-6 dietary fatty acids. *Atherosclerosis* 66 : 181-189, 1987
- 29) Kort WJ, Weijma IM, Bigma AM, Schalkwijk WP, Vergroesen AJ, Westbroek DL. Omega-3 fatty acids inhibiting the growth of a transplantable rat mammary adenocarcinoma. *JNCI* 79 : 593-599, 1987
- 30) 정은정 · 박연희 · 이양자. 과량의 비타민 E 첨가 및 다불포화지방산이 age가 다른 chick의 혈청과 조직 비타민 E 농도에 미치는 영향. *한국영양학회지* 23(3) : 209-217, 1989
- 31) 이양자 · 김혜영 · 조혜영 · 김정숙 · 한성수. Polyunsaturated fat 및 Se 식이가 흰쥐의 혈청 비타민 E 및 creatinine phosphokinase와 간 세포의 형태에 미치는 영향. *한국영양학회지* 17(3) : 224-234, 1984
- 32) 최임순. 정어리유 섭취시 몇가지 산화방지제의 첨가가 혈장과 간의 tocopherol 함량에 미치는 영향. *한국영양학회지* 23 : 44-51, 1990
- 33) 황성자 · 고영수. 한국산 식물식용유지의 성분에 관한 연구. *한국영양학회지* 15(1) : 15-27, 1982
- 34) Witting LA, Hoewitt MK. Effect of degree of fatty acid unsaturation in tocopherol deficient induced creatinurea. *J Nutr* 82 : 19, 1964
- 35) Kwon JS. Effects of dietary fatty acids on platelet function, plasma thromboxane B2 levels and fatty acid composition of plasma and platelet phospholipids. Ph D. Thesis, Ohio State University, USA. 1989
- 36) Hwang DH, Boudeau M, Channugan P. Dietary linolenic acid longer chain n-3 fatty acids : Comparison of effects on arachidonic acid metabolism in rats. *J Nutr* 118 : 427-437, 1988
- 37) Wills ED. Evaluation of lipid peroxidation in lipids and biological membranes. Biochemical toxicology pp127-152, IRS press, 1987
- 38) Folch J, Lees M, Sloane-Stanley GH. A simple method for isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J Biol Chem* 226 : 497-509, 1957
- 39) Rechnagel RO, Glante EAJ. Lipid conjugated dienes by spectrometry. *Meth Enzymol* 105 : 331-337, 1984
- 40) Frings CS, Dunn RT. A colorimetric method for determination of total serum lipids based on the sulfophosphovanillin reaction. *Am J Clin Path* 53 : 89-91, 1970
- 41) Baginski ES, Foa PP, Zak B. Glucose-6-phosphatase. *Meth enzymatic Anal* 2 : 876-880, 1983
- 42) 김경민. 식이지방의 종류 및 BHT가 발암물질을 투여한 쥐 간의 microsomal mixed-function oxidase system에 미치는 영향. 가정학 석사학위논문, 서울대학교, 1988
- 43) 김경민 · 최혜미. 들깨유, 옥수수유의 섭취가 2-acetylaminofluorene을 투여한 쥐 간에서 소포체막의 지방산 조성과 cytochrome P-450 함량, Glutathione S-transferase 활성도에 미치는 영향. *한국영양학회지* 25(1) : 3-11, 1992
- 44) Iritani N, Fukuda E, Kitamura Y. Effect of corn oil feeding on lipid peroxidation. *J Nutr* 110 : 924-930, 1980
- 45) Hornstra G, Christ-Hazelhof E, Haddeman E, Hoor F, Nugteren DH. Fish oil feeding lowers thromboxane and prostaglandin production by rat platelet and aorta and does not result in the formation of PG I<sub>3</sub>. *Prostaglandin* 21 : 727-746, 1981
- 46) Castilli MG, Chiabrando, Fanelli R, Martelli L, Butti G, Gaetani P, Paoletti P. Prostaglandin and thromboxane synthesis by human intracranial tumors. *Cancer Res* 49 : 1505-1508, 1989