

Lignin과 Hemicellulose의 IQ에 의한 돌연변이 억제에 관한 연구

성 미 경

숙명여자대학교 식품영양학과

Effect of Lignin and Hemicellulose on the Mutagenicity of IQ

Mi-Kyung Sung

Dept. of Food and Nutrition, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea

Abstract

Different concentrations of lignin and hemicellulose were preincubated with 0.01 μ g of 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline(IQ) at simulated gastrointestinal pH conditions. The Ames *Salmonella* assay using *Salmonella typhimurium* TA98 was performed to detect any changes in the mutagenicity of IQ in the presence of lignin or hemicellulose. IQ revealed very weak or no mutagenicity when it was preincubated at pH 2.1. However, there was a dose-dependent inhibition of IQ mutagenicity in the presence of lignin or hemicellulose at pH 5.4 and 6.6. The antimutagenic activities of fibers were not different from each other. Also, at lower concentrations of fibers, pH 5.4 was more effective in suppressing IQ mutagenicity, while 300 μ g of lignin or hemicellulose significantly reduced the mutagenicity of IQ regardless of pH conditions. These results suggest that at gastrointestinal pH conditions, both soluble and insoluble fibers inhibit mutagenicity of IQ by adsorption. Therefore, a possible mechanism for protective effect of fibers against cancer is due to their adsorption to mutagens in the gastrointestinal tract, and pH seems to be an important factor in the regulation of interactions between the fiber and mutagens.

Key words: lignin, hemicellulose, 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline, mutagen

서 론

암의 발생은 여러 환경요인과 깊은 관련을 가지는 것으로 알려져 있고 최근 우리나라에서도 식습관의 서구화와 함께 대장암과 유방암 등의 발생이 증가추세에 있다(1). 현재까지 진행된 역학조사 연구결과에 의하면 이러한 부위 암의 발생은 특히 식이섭유소가 부족하고 동물성 식품이 많은 식사형태와 정의 상관관계가 있는 것으로 나타났다(2,3).

동물성 식품의 섭취로 인한 암 발생을 증가 원인 중 하나는 생선이나 육류 등 동물성 식품의 가열시 생성되는 변이원성 물질의 섭취인 것으로 보고되어 있고 그 대표적인 것이 heterocyclic amine(HCA) 화합물이다. HCA 화합물은 평면구조를 하고 있어 DNA의 염기쌍 사이로 끼어 들어가 세포돌연변이를 일으키는 것으로 알려져 있고(4) 여러 동물실험결과 간 및 기타조직에서 발암성을 나타내었다(5,6). 현재까지 밝혀진 heterocyclic amine 화합물로 대표적인 것은 구운 생선 등에서 검출된 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline

(IQ), 2-amino-3,4-dimethylimidazo[4,5-f]quinoline (MeIQ) 및 육류제품의 가열조리시 생성되는 아미노산 열가수분해물인 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine(PhIP) 등이 있고(7) 특히 IQ의 변이원성은 매우 높은 것으로 나타났다.

한편 식이 섬유소는 크게 인체 장관내 소화효소에 의해 분해되지 않는 다당류와 식물세포벽에 존재하는 비다당류로 나뉜다. 이를 분류하는 또 다른 방법은 물에 대한 용해도에 따라 수용성과 불용성으로 나누는 것인데 수용성 섬유소로 대표적인 것은 pectin, gum 및 일부 hemicellulose 등이고 불용성 섬유소에는 cellulose와 lignin 등이 포함된다. 식이 섬유소가 갖는 이러한 용해도 차이는 섬유소의 생리적 활성에도 크게 영향을 미쳐 수용성 섬유소의 경우는 장관 미생물에 의해 분해되어 단쇄 지방산을 생성함으로써 장관내 pH를 변화시켜 발암성 물질의 생성을 억제하고 반면 불용성 섬유소의 경우는 부피를 줄여줌으로써 장 내용물이 빠른 속도로 배설되는 것을 돕거나 흡착작용에 의해 장 내용물 중에 존재하는 발암물질, 변이원성 물질 또는 대

장암 발생 촉진인자로 알려진 2차 담즙산과 장벽이 접촉하는 기회를 줄여주게 된다(8). 그러나, 섬유소는 그 종류에 따라 식품내 존재하는 이러한 변이원성 물질들에 대한 흡착능력에 차이가 있는 것으로 나타났고(9,10) 이 상호 작용은 반응시 pH와도 밀접한 관련이 있는 것으로 보고되어 있다(11,12). 이와 관련하여 현재까지 많은 동물실험과 역학조사 등을 통해 섬유소의 항암작용에 대한 연구가 행하여져 왔으나 그 효과에 대해서는 아직 일관성 있는 결론을 내리지 못하고 있고 이는 개개의 섬유소가 가지는 생리적 활성에 대한 보다 체계적인 연구가 부족하기 때문인 것으로 생각된다. 따라서 본 연구에서는 불용성 및 수용성 섬유소로 대표되는 lignin과 hemicellulose의 식품내 변이원성 물질에 대한 실제 흡착능력 여부를 장내 pH 조건에서 살펴봄으로써 이들이 갖는 항암기전의 일부를 밝히고자 한다.

연구내용 및 방법

시료조제

Lignin(Indulin AT kraft pine lignin)은 Westvaco Chemicals(Charlstone, USA) 제품을 사용하였고 hemicellulose(black spruce glucuronarabinogalactan)는 Institute of Paper Chemistry(Appleton, USA)에서 구하였다. 실험을 위해 lignin과 hemicellulose는 멸균된 증류수를 이용해 3mg/ml, 2mg/ml 및 1mg/ml의 농도로 준비하였다. IQ는 2.5 μ g을 25ml의 dimethyl sulfoxide에 녹여 사용하였다.

Ames mammalian/microsome 시험

IQ의 변이원성 시험은 Maron과 Ames의 방법을 이용하여 *Salmonella typhimurium* TA98과 liver homogenate S-9를 사용하였다(13). S-9 mix는 Aroclor 1254(Analabs Inc., USA)를 주사한 Sprague Dawley종 쥐로부터 간을 채취하여 준비하였다.

섬유소의 IQ에 대한 흡착력을 시험하기 위해 0.1ml의 IQ 용액과 각각 다른 농도의 섬유소 시료 0.1ml를 미리 배양하였고 배양시 pH는 IQ가 통과하는 환경을 만들어 주기 위해 처음 30분간은 음식자체의 pH인 5.4로, 다음 30분간은 위장내 pH인 2.1로, 마지막 30분간은 소장 및 대장의 pH인 6.6으로 1.0N NaOH 또는 1.0N HCl을 이용하여 조절하였다. 배양은 37°C shaking incubator에서 행하였고 각각의 pH에서 배양이 끝날 때마다 0.1ml의 배양액을 취해 얼음 중에 보관하였다가

Ames 시험에 사용하였다.

Ames 시험을 행하기 위해 시험관에 섬유소와 IQ를 배양한 용액 0.1ml, 균주액 0.1ml($1\sim 2\times 10^8$ cells/0.1ml), 2.5ml의 S-9 mix를 섞은 후 histidine과 biotin을 함유한 2ml의 top agar 용액에 혼합한다. 혼합 후 top agar의 pH는 섬유소 배양시의 pH에 따라 4.2에서 5.1 사이인 것으로 측정되었다. 용액을 균질화한 후 minimal glucose agar plate에 도말하고 37°C에서 48시간 배양한 후 revertant colony의 수를 측정하였다.

자료처리

모든 시험은 triplicate로 시행되었고 3반복하여 그 일관성을 확인하였다. 각 실험에는 섬유소를 포함하지 않은 positive control이 포함되었고 IQ를 함유하지 않은 spontaneous control을 동시에 수행해 revertant colony 수를 보정하였다. Revertant colony의 수는 세계 시료의 평균값을 이용했고 각 섬유소에서 농도별 유의성 검정은 각 섬유소와 pH에서 Duncan's multiple range test를 실시하였다. 섬유소간 및 pH간의 유의성 검정은 각각의 농도에서 student's t-test를 이용하였다.

결과 및 고찰

IQ의 돌연변이활성

Table 1에서와 같이 본 연구결과 IQ의 돌연변이 유발능력이 *Salmonella typhimurium* TA98에서 확인되었다. IQ는 조리한 식품으로부터 검출되어 그 변이원성이 밝혀진 heterocyclic amine(HCA) 화합물의 일종으로 exocyclic amine 의해 그 돌연변이성을 나타내는 것으로 알려졌다. 즉 HCA 화합물은 cytochrome P450A2

Table 1. Mutagenicity of IQ preincubated with lignin or hemicellulose at different pH conditions

Fiber	Fiber conc. (μ g/plate)	No. of revertant colonies		
		pH 5.4	pH 2.1	pH 6.6
Lignin	0	132 \pm 2 ¹⁾	- ²⁾	119 \pm 8
	100	107 \pm 5	-	122 \pm 9
	200	86 \pm 5	-	99 \pm 2
	300	19 \pm 16	-	27 \pm 16
Hemicellulose	0	197 \pm 2	3 \pm 2	123 \pm 18
	100	147 \pm 2	-	69 \pm 17
	200	86 \pm 9	1 \pm 1	85 \pm 16
	300	72 \pm 28	-	49 \pm 5

¹⁾Revertant colonies with 0.01 μ g of IQ are a mean \pm standard deviation with spontaneous reversion subtracted

²⁾Negative number of colonies after spontaneous reversion subtracted

에 의해 활성화되어 exocyclic amine hydroxylation이 일어난 후 DNA의 guanidine base와 adduct를 형성하게 된다(4). 본 실험에서 solvent control의 평균 revertant 수는 15, 섬유소 control은 hemicellulose의 경우 19, lignin의 경우 15로 *Salmonella typhimurium*에서 나타나는 spontaneous reversion 평균값인 30~50범위내인 것으로 나타났다. 한편 IQ를 pH 2.1로 30분간 미리 배양하였을 때는 돌연변이활성이 나타나지 않았거나 매우 약한 것으로 관찰되었는데 이는 산성 조건하에서 IQ의 화학구조가 변화하여 그 활성을 잃었거나 또는 top agar내에서 S-9 mix내의 효소가 활성을 잃었기 때문인 것으로 보인다.

Lignin과 hemicellulose의 돌연변이 억제효과

일부 섬유소의 돌연변이 억제능력은 섬유소와 돌연변이원간의 상호작용에 의한 것으로 알려져 있고 이것은 섬유소의 종류와 돌연변이원의 종류, 또 작용시 pH 등에 밀접한 관련이 있다. Table 2와 3에서 나타난 것과 같이 pH 5.4와 6.6에서 revertant colony 수는 사용된 섬유소의 농도에 비례하여 감소되는 것으로 나타났다. 즉 100, 200, 300 μ g/plate 농도의 lignin이 사용된 경우 pH 5.4에서 IQ의 돌연변이원성은 각각 대조군의 81.14%, 53.02%, 14.64%에 그쳤고 특히 200 및 300 μ g의

Table 2. Inhibition of IQ mutagenicity by lignin and hemicellulose at pH 5.4

Fiber conc. (μ g/plate)	Lignin (% of control)	Hemicellulose (% of control)
0	100 ^a	100 ^a
100	81.14 \pm 2.31 ^{a,A}	74.87 \pm 3.94 ^{a,A}
200	53.02 \pm 0.75 ^{b,A}	37.39 \pm 3.77 ^{b,B}
300	14.64 \pm 7.03 ^{c,A}	36.54 \pm 10.15 ^{b,A}

^{ab,c}Values with different superscripts within the same column are significantly different at $p < 0.05$

^{A,B}Values with different superscripts within the same row are significantly different at $p < 0.05$

Table 3. Inhibition of IQ mutagenicity by lignin and hemicellulose at pH 6.6

Fiber conc. (μ g/plate)	Lignin (% of control)	Hemicellulose (% of control)
0	100 ^a	100 ^a
100	102.51 \pm 4.44 ^{a,A}	59.34 \pm 13.00 ^{ab,B}
200	83.19 \pm 1.68 ^{a,A}	69.10 \pm 7.75 ^{ab,A}
300	22.96 \pm 8.13 ^{b,A}	39.79 \pm 3.21 ^{b,A}

^{ab,c}Values with different superscripts within the same column are significantly different at $p < 0.05$

^{A,B}Values with different superscripts within the same row are significantly different at $p < 0.05$

농도에서는 그 효과가 유의적인 것으로 나타났다. 한편 pH 6.6에서 100 μ g 농도의 lignin은 성장억제 효과를 보이지 않았으나 200 μ g에서는 대조군의 85.19%, 300 μ g에서는 대조군의 22.96%로 유의한 억제효과를 나타내었다. Hemicellulose의 경우를 보면 pH 5.4에서 200 및 300 μ g이 사용되었을 때는 IQ의 돌연변이활성이 유의적으로 억제되어 각각 37.39%, 36.54%인 것으로 나타났다. pH 6.6의 경우는 300 μ g이 사용되었을 때 대조군의 39.7%로 유의하게 감소되었다. 본 실험에서 사용된 IQ의 양은 한 시료를 기준으로 하였을 때 0.01 μ g이었고 실제 우리가 섭취 가능한 HCA 화합물의 양은 1일 불에 구운 쇠고기 100g을 섭취하는 경우 약 5~6 μ g을 취하게 된다(7). 그러나 변이원성은 식품중에 존재하는 다른 물질의 영향을 받게 되고 다른 식품에서 추가로 섭취할 수 있는 변이원성 물질의 양도 고려되어야 하므로 *in vitro* 실험에서 얻어진 수치로부터 실제 섭취량을 추정하여 그 안전섭취 범위를 결정하고 응용하는데 대한 연구가 더 필요할 것으로 보인다.

한편 200 또는 300 μ g의 lignin과 hemicellulose가 사용된 경우 두 섬유소가 갖는 돌연변이 억제효과에는 차이가 없었으나 100 μ g을 pH 5.4에서 배양하거나 200 μ g을 pH 6.6에서 배양하였을 때는 hemicellulose의 효과가 더 큰 것으로 나타났다. 섬유소의 항암성 특히 대장암 생성 억제효과에 대한 연구가 지난 20여년간 행해져왔음에도 불구하고 섬유소가 갖는 항암효과에 대해서 일관성있는 결론을 얻지 못하고 있는 것은 이와 같이 개개의 섬유소가 갖는 생리활성에 차이가 있기 때문인 것으로 보인다. Lignin과 같은 불용성 섬유소의 항암기전은 IQ 등 식품조리 및 가공시 생성되는 변이원성 물질 또는 2차 담즙산과 같은 발암촉진 물질을 흡착하기 때문인 것으로 알려져 왔고 pectin과 gum, 일부 hemicellulose 등 수용성 섬유소는 장내 pH를 낮추어 줌으로써 변이원성 물질의 생성 자체를 저해하는 것으로 생각되고 있다(4). 그러나 본 실험에서는 hemicellulose도 IQ에 대한 흡착력을 보유하고 있는 것으로 나타나 섬유소의 생리활성에 대해 위와 같은 일반적인 결론을 내릴 수는 없는 것으로 보인다. 본 연구에 사용된 hemicellulose는 xylose, mannose, galactose를 주요 골격으로 하여 glucuronic acid가 side chain으로 결합한 구조를 하고 있어 cation-exchange resin 역할을 하게 되고 실제로 IQ는 1차 아민구조를 가진 화합물로 산성 또는 중성조건하에 양이온을 띠게 되어 cation-exchange 기전에 의해 hemicellulose와 결합하는 것으로 보인다. 한편 lignin은 다당체가 아닌 methoxy기의 함량이 많은 산화 phenylpropane이 탈수소반응에 의해 축합된 화

합물로 반응성이 매우 약한 화합물이다(14). Lignin의 흡착력은 IQ와 phenyl기간의 hydrophobic bonding에 의한 것으로 보이나 그 정확한 결합기전은 밝혀지지 않고 있다. Ferguson 등(15)의 보고에 의하면 불용성 섬유소인 cellulose는 발암원으로 알려진 N-nitroso-N-methylurea, benzopyrene 및 식품 중에 존재하는 여러 종류의 HCA에 대한 흡착력을 가진 것으로 증명되었고 그 흡착도가 발암원의 hydrophobicity에 비례함을 보여준 바 있다. 따라서 본 연구결과에서는 섬유소가 그 용해도에 관계없이 IQ에 대한 흡착능력을 가진 것을 증명하였고 섬유소의 생리활성을 결정지을 때 용해도에 의해 분류하는 것이 적합하지 않음을 시사하고 있다.

배양시 pH에 따른 섬유소의 IQ 흡착능력

식품섭취시 식품성분간의 상호작용은 장내 pH의 영향을 받게 되고 실제로 돌연변이성 물질과 섬유소간의 상호작용이 그 작용환경의 pH에 영향을 받는 것이 증명된 바 있다(6,8,16). 본 실험 결과에서도 lignin의 경우 100 및 200 μ g의 농도에서 pH 5.4로 배양한 경우 항돌연변이 능력이 더 큰 것으로 나타났고(Fig. 1) hemicellulose의 경우 200 μ g의 농도에서 pH 5.4의 효과가 유의하게 높았다(Fig. 2). 발암원인 DMH에 대한 흡착을 실험했을 때 corn bran은 pH 5~7에서 대부분의 결합이 이루어진 반면 wheat bran의 경우는 모든 pH에서 유효한 것으로 나타나(10) pH에 의한 섬유소의 흡착능력변화를 지적한 바 있다. 한편 pH는 섬유소의 반응성 뿐만 아니라 돌연변이원의 반응성에도 영향을 미치는 것으로 나타나 Barns 등(12)의 연구결과에 의하면 wheat bran, corn bran, alfalfa와 IQ를 배양하였을 때 50% 이상의 IQ가 pH 4와 6 사이에서 섬유소에 결합하는 것으로 나타났다. 이는 IQ가 pH 6과 8 사이에서 비이온화가 일어나 cation-exchange에 의한 반응이 일어나지 않기 때문인 것으로 보인다. Orrhage 등(16)의 연구결과에서도 HCA와 장내 미생물간의 상호 결합에 있어서 가장 중요한 것이 pH임을 증명한 바 있는데 IQ의 경우는 pH 3 보다 pH 7.2인 경우 훨씬 많은 양이 결합한 반면 또 다른 종류의 HCA인 Trp-P-2의 경우는 큰 차를 나타내지 않아 적정 pH는 변이원성 물질의 종류에 따라 다름을 암시하였다. 따라서 본 실험을 포함한 이상의 연구결과를 보면 섬유소와 IQ간의 상호작용이 pH에 의한 영향을 많이 받는 것으로 나타나 있는데 이는 pH에 의한 변이원 및 섬유소 분자의 이온화 상태가 중요함을 반증하는 것이라 볼 수 있다. 그러므로 여러 종류의 섬유소가 대장암에 갖는 항암효과에 대한 일관성 있는 연구결과를 얻기 위해서는 생체환경에서 분리,

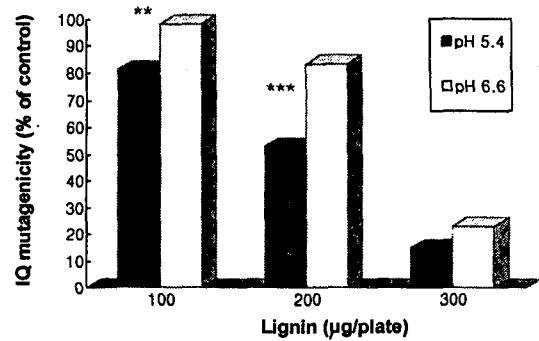


Fig. 1. Effect of pH on the inhibition of IQ mutagenicity by lignin.

** $p < 0.01$, *** $p < 0.005$

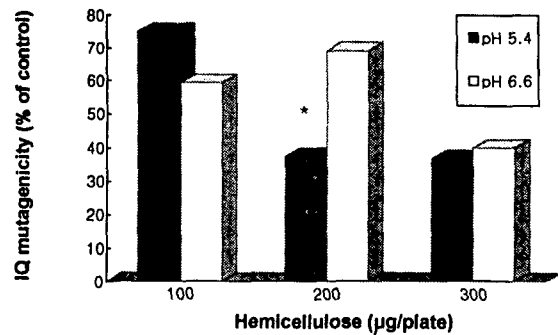


Fig. 2. Effect of pH on the inhibition of IQ mutagenicity by hemicellulose.

* $p < 0.05$

정제된 각 섬유소와 여러 종류의 변이원성 물질 간의 상호작용에 관한 보다 체계적인 연구가 이루어져야 할 것으로 보인다.

요 약

식이 섬유소의 항암효과기전을 설명하기 위한 연구의 일부로 불용성 섬유소인 lignin 및 수용성 섬유소인 hemicellulose와 단백질 식품의 가열조리 중 생성되는 변이원성 물질인 IQ간의 흡착작용에 의한 *in vitro* 돌연변이 억제활성을 *Salmonella typhimurium* 균주를 사용한 reversion assay를 통해 살펴 보았다. 특히 본 연구에서는 식품섭취 후 식품성분들이 접하게 되는 생체장관 조건을 맞추기 위해 섬유소와 IQ를 pH 5.4, 2.1과 6.6 순서로 각각 30분씩 미리 배양하였고 각 pH에서 일정량을 취하여 돌연변이 활성을 측정하였다. IQ는 0.01 μ g/plate 농도에서 약 100~200 revertants를 생산하는 것으로 나타났다. 그러나 IQ가 pH 2.1에서 30분간 배양된 후에는 그 돌연변이활성이 없어지는 것으로 나타났고 pH 5.4와 6.6의 조건에서는 lignin과 hemicellulose의 농도에

비례하여 돌연변이 억제활성을 보였다. 한편 같은 농도와 pH조건에서 lignin과 hemicellulose의 항돌연변이 효과는 유사한 것으로 나타났고 단, pH 5.4에서 200 μ g의 hemicellulose가 pH 6.6에서는 100 μ g의 hemicellulose가 같은 농도의 lignin에 비해 그 억제활성이 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타났다. 섬유소와 IQ 배양시의 pH에 따른 항돌연변이 효과는 lignin의 경우 농도 100 및 200 μ g과 hemicellulose의 경우는 200 μ g의 농도에서 pH 5.4일 때 pH 6.6일 때 보다 그 효과가 유의하게 큰 것으로 나타났다.

감사의 글

본 논문은 1996년 숙명여자대학교 교비연구비 지원에 의해 수행된 연구로 이에 감사드립니다.

문헌

1. 보건복지부 : 1993년도 한국인 암등록조사결과(1996)
2. Drasar, B. S. and Irving, D. : Environmental factors and cancer of the colon and breast. *Br. J. Cancer*, **27**, 167(1973)
3. Burkitt, D. P. : Dietary fiber and cancer. *J. Nutr.*, **118**, 531(1988)
4. Turesky, R. J., Rossi, S. C., Welti, D. H., Lay, J. O. and Kadlubar, F. F. : Characterization of DNA adducts formed *in vitro* by reaction of N-hydroxy-2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline and N-hydroxy-2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoline at the C-8 and N² atoms of guanine. *Chem. Res. Toxicol.*, **5**, 479(1992)
5. Ohgaki, H., Hasegawa, H., Suenaga, M., Sato, S., Takayama, S. and Sugimura, T. : Carcinogenicity in mice of a mutagenic compound, 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline(MeIQx) from cooked foods. *Carcinogenesis*, **8**, 665(1987)
6. Kato, T., Migita, H., Ohgaki, H., Sato, S., Takayama, S. and Sugimura, T. : Induction of tumors in the Zymbal gland, oral cavity, colon, skin and mammary gland of F344 rats by a mutagenic compound, 2-amino-3,4-dimethylimidazo[4,5-f]quinoline. *Carcinogenesis*, **10**, 601(1989)
7. Layton, D. W., Bogen, K. T., Knize, M. G., Hatch, F. T., Johnson, V. M. and Felton, J. S. : Cancer risk of heterocyclic amines in cooked foods : an analysis and implications for research. *Carcinogenesis*, **16**, 39(1995)
8. Klurfeld, D. M. : Dietary fiber-mediated mechanisms in carcinogenesis. *Cancer Res.*, **52**, 2055s(1992)
9. Kada, T., Kato, M., Aikawa, K. and Kiriya, S. : Adsorption of pyrolysate mutagens by vegetable fibers. *Mutat. Res.*, **141**, 149(1984)
10. Smith-Barbaro, P., Metha, T. and Wilson, R. B. : Carcinogen binding to various types of dietary fiber. *J. Natl. Cancer Inst.*, **67**, 495(1981)
11. Lindeskog, P. E., Overvik, L., Rafter J., Nord, C. E. and Gustafsson, J.-A. : Influence of fried meat and fiber on cytochrome P-450 mediated activity and excretion of mutagens in rats. *Mutat. Res.*, **204**, 553(1988)
12. Barns, W. S., Maiello, J. and Weisburger, J. H. : *In vitro* binding of the food mutagen 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline to dietary fibers. *J. Natl. Cancer Inst.*, **70**, 757(1983)
13. Maron, D. M. and Ames, B. N. : Revised methods for the salmonella mutagenicity test. *Mutat. Res.*, **113**, 173(1983)
14. Kay, R. M. : Dietary fiber. *J. Lipid Res.*, **23**, 221(1982)
15. Furguson, L. R., Robertson, A. M., Watson, M. E., Kestell, P. and Harris, P. J. : The adsorption of a range of dietary carcinogens by α -cellulose, a model insoluble dietary fiber. *Mutat. Res.*, **319**, 257(1993)
16. Orrhage, K., Sillerstrom, E., Gustafsson, J.-A., Nord, C. E. and Rafter, J. : Binding of mutagenic heterocyclic amines by intestinal and lactic acid bacteria. *Mutat. Res.*, **311**, 239(1994)

(1996년 11월 31일 접수)