

Lycopene으로부터 산화개열산물의 생성

김 선 재

목포대학교 식품산업기술연구센터

Formation of Oxidative Cleavage Products from Lycopene

Seon-Jae Kim

Food Industrial Technology Research Center, Mokpo National University

Abstract

Lycopene was subjected to ozonolysis in ice-cold dichloromethane. The ozonolysis products were fractionated with a silica column and the carbonyl fraction was analyzed by ODS-HPLC with a photodiode array detector and by LC-MS. UV-vis spectra and $[M+H]^+$ of the carbonyl compound peaks showed clearly that acycloretinal, apo-14'-lycopenal, apo-12'-lycopenal, apo-10'-lycopenal, apo-8'-lycopenal and apo-6'-lycopenal were formed by ozonolysis of lycopene. Lycopene was solubilized in toluene and aqueous Tween 40, and then oxidized by incubating at 37°C under atmospheric oxygen. Carbonyl compounds were produced. In comparison with autoxidation and ozonolysis, each compound showed the same retention time and UV-vis spectra are identical to the reference cleavage products prepared by ozonolysis of lycopene. Thus, eccentric cleavage of lycopene was confirmed to occur *in vitro* under oxidation condition.

Key words : lycopene, ozonolysis, autoxidation, oxidative cleavage products

서 론

토마토 carotenoids는 lycopene을 중심으로 lutein, lycopene-5,6-epoxide, neurosporene, ζ -carotene, β -carotene, phytofluene 그리고 phytoene등의 carotenoids으로 구성되어 있는 것으로 보고되고 있다^(1,2). 토마토 주스의 경우 carotenoids 색소의 조성은 lycopene이 75%, phytofluene과 phytoene이 각각 5~6%, lutein과 β -carotene이 각각 2% 내외, cyclolycopene과 ζ -carotene이 각각 0.5%정도 함유되어 토마토 주스를 사탕이 섭취한 후 이들이 인체에 흡수되어 혈장에 일정한 비율로 토마토 carotenoids가 존재하여 생체내에서 어떤 생물활성을 나타낼 가능성이 시사⁽³⁾되고 있지만, 아직 그와 관련된 연구는 미미한 실정이다.

최근에 암, 동맥경화, 당뇨병등의 질병을 일으키거나 노화촉진 원인물질 가운데 한가지로 알려진 활성

산소에 대하여 그 소거활성을 천연의 항산화제 및 carotenoids을 대상으로 검정하였는데, lycopene이 α -tocopheno에 비해 약 100배, β -carotene에 비해서는 약 2배 더 강하게 나타났다고 보고⁽⁴⁾되고 있다. Lycopene이 HL-60 세포(전골수성 백혈병 세포)의 성장억제 그리고 자궁암, 유방암, 폐암세포의 성장억제 작용⁽⁵⁾ 등이 있음이 보고되고 있고 토마토를 소재로 한 식품이 전립선암 생성의 억제에 영향을 미친다는 연구⁽⁶⁾ 등이 활발히 이루어지고 있어 토마토 중에 함유되어 있는 lycopene에 대해 관심이 집중되고 있다.

한편, 최근의 연구에서 천연색소 뿐만아니라 그 대사산물이 산화 스트레스에 의한 다종다양한 질병의 발증의 억제에 큰 관계가 있다는 관점에서 다양한 연구들이 진행되고 있다. 즉 Mordí 등⁽⁷⁾은 benzene에 용해된 β -carotene이 자동산화에 의해 retinal, apocarotenal 등의 산화개열산물이 생성한다고 하였고, canthaxanthine이 세포배양용 배지에서 산화되어 4-oxo-retinoic acid가 생성하며 이 물질이 F9 embryonal carcinoma의 분화를 유도하는 활성을 나타냈다는 보고⁽⁸⁾, β -carotene이 3-chloroperoxybenzoic acid에서 자동산화에 의해 5,8-endoperoxy-2,3-dihydro- β -apocarotene-13-one을 생성하였으며 이 화합물이 유방암세포의 생육 및 콜레스테롤

Corresponding author : Seon-Jae Kim, Food Industrial Technology Research Center, Mokpo National University, 61 Dorim-ri, Chonggye-myon, Muan-gun, Chonnam 534-729, Korea
Tel : 82-61-450-6453
Fax : 82-61-454-1521
E-mail : foodkim@apollo.mokpo.ac.kr

합성의 억제효과를 나타냈다고 한다⁽⁹⁾. 그리고 Araki 등⁽¹⁰⁾과 Shidoji 등⁽¹¹⁾이 비환식 retinoid가 발암억제 작용을 한다는 보고는 비환식 retinoid가 retinoid receptor의 ligand로 작용하며, 특히 4,5-didehydrogeranyl geranyl acid, geranyl geranyl acid가 all-trans retinoic acid와 동일한 생물활성을 나타냈다고 한다. 이들의 보고는 산화스트레스를 받은 조직에 있어서 carotenoid가 비효소적인 산화반응에 의해 대사 분해되어 retinoid와 유사한 물질로 변환되며, 그 산화분해물들이 생물활성을 발현할 가능성이 있다는 것을 시사하고 있다.

본 연구에서는 토마토 제품의 섭취에 따른 carotenoids와 대사산물의 생체내 동태 및 생물활성 탐색의 기초연구로서 비환식 carotenoid인 lycopene으로부터 생성이 가능한 eccentric cleavage의 특성을 lycopene의 자동산화물 통하여 조사하였다.

재료 및 방법

재료

Lycopene은 tomato oleoresin(Lyc-O-mato™ 6%, Ajinomoto Takara Co., Japan)에 대하여 methanol과 dichloromethane을 용매로 하여 결정화하여 얻었고 Tween 40과 α -tocophenol은 Wako사(Tokyo, Japan)에서 구입하여 사용하였다.

Lycopene의 정제

Tomato oleoresin으로부터 결정화로 얻어진 lycopene에 대하여 ODS-HPLC를 이용, 정제하였다. 즉 lycopene 30 nmol를 dichloromethane에 용해하고 질소 gas로 완전히 휘발시켰다. 고형물에 대하여 acetone 500 μ L로 용해하여 50 μ L씩 10회 HPLC에 주입하였다. 분석 column은 TSK-GEL ODS 120Ts(4.6 \times 250 mm), 검출기는 MCPD-3600 photodiode array detector (Otsuka Electronics Co. Ltd., Osaka, Japan) 그리고 유속은 1.0 mL/min의 조건으로 하였다. 용출용매는 0.1% ammonium acetate 함유 methanol:ethylacetate (70:30, v/v)로 하였다. 용출되어 나오는 lycopene의 peak를 분취하여 질소 gas로 용매를 완전히 휘발시키고 얻어진 lycopene 회분에 대하여 재차 HPLC를 행하여 전체 peak area로 계산하여 lycopene의 순도를 결정하였다.

Carbonyl 화합물의 생성 및 정제

Lycopene의 carbonyl 화합물의 표준품을 얻기 위하여 lycopene을 dry ice 상에서 오존반응시켜 carbonyl

화합물을 얻었다. 오존은 8W UV lamp가 장착된 오존발생기(Matsui MO-5A, Matsui Co. Tokyo, Japan)를 이용하여 260 mL/min의 속도로 발생시켰다. Lycopene (2.0 mM)을 dichloromethane에 용해시킨 후 오존과 반응을 시키고 lycopene농도가 초기에 비해 10%정도 감소되는 시점에서 오존반응을 중지하였다. 반응용액은 회전감압농축기로 농축하고 질소로 완전히 용매를 휘발시킨 후 silica gel column(Kieselgel, 30-70 mesh, bed volume 80 mL, Merck, Darmstadt, Germany) chromatography를 행하였다. Silica gel column chromatography는 시료를 *n*-hexane:ethylacetate(99:1, v/v)로 용해한 후 column에 주입하고 600 mL를 용출하였다. 이어 *n*-hexane:ethylacetate(95:5, v/v) 600 mL로 용출하여 이 회분을 오존에 의한 carbonyl 화합물 회분으로 하였다. 얻어진 각각의 산화개열산물은 ODS-HPLC를 통하여 각각의 peak를 분취한 후 용출용매를 완전히 휘발시키고 ampule에 분말상으로 -80°C에서 보관하고 lycopene 산화개열산물의 표준품으로 하였다.

Lycopene의 자동산화

Lycopene의 자동산화는 Handelman 등의 방법⁽¹²⁾에 따라 toluene 및 5% Tween 40중에서 행하였다. 유기 용매 중의 자동산화는 lycopene(50 μ M)을 toluene 1 mL로 용해하고 시험관 내에서 37°C, 24시간 동안 황색등하에서 정치하여 자동산화시켰다. 수용액 중의 자동산화는 5% Tween 40의 acetone 용액 1 mL와 dichloromethane에 용해된 lycopene(50 μ M)을 시험관에 넣어 혼합하고 질소 gas로 휘발시켰다. 용매가 완전히 제거된 고형물에 대해 초순수 1 mL로 용해하였다. Lycopene이 함유된 Tween 40 수용액은 황색등 하에서 37°C, 24시간 진탕시키면서 자동산화시켰다. 각각의 자동산화 반응액에 0.02% α -tocophenol 1 mL를 첨가하여 반응을 정지시키고 추출 및 분석할 때까지 -80°C에서 보관하였다.

Carbonyl 화합물의 추출

자동산화에 의해 lycopene으로부터 생성되는 carbonyl 화합물의 추출을 위해 먼저 자동산화 반응액 1 mL에 대하여 *n*-hexane 2 mL로 3번 추출하였다. 모아진 *n*-hexane 층을 회전감압농축기를 이용하여 농축하고 질소 gas로 완전히 휘발시켰다. 용매가 완전히 제거된 고형물을 *n*-hexane:ethylacetate(99:1, v/v) 300 μ L로 용해하고 Bond Elut solid phase cartridge(SI 100 mg, Varian, Harbor, USA)에 주입하였다. 시료가 주입된

cartridge에 *n*-hexane : ethylacetate(99 : 1, v/v) 1 mL로 용출하고 이어 *n*-hexane : ethylacetate(95 : 5, v/v) 3 mL로 용출하였다. 얻어진 용출액을 농축한 후 acetonitrile 200 μ L로 용해하여 그 중 100 μ L를 HPLC 분석을 위해 사용하였다.

HPLC 분석

Lycopene 및 그 산화개열산물의 HPLC의 분석 column은 precolumn인 Pelliguard LC-18(2 \times 20 mm, Tosoh, Co., Tokyo, Japan)이 장착된 TSK-GEL ODS 80Ts (4.6 \times 250 mm, Tosoh, Co.)를 사용하였으며 검출기는 MCPD-3600 photodiode array detector (Otsuka Electronics Co. Ltd., Osaka, Japan), 유속은 1.0 mL/min의 조건으로 하였다.

Lycopene의 분석을 위한 용출용매는 0.1% ammonium acetate 함유 methanol : ethylacetate(70 : 30, v/v)를, acycloretinal 및 carbonyl 화합물의 분석을 위한 용출용매는 0.1% ammonium acetate 함유 acetonitrile : methanol : water(75 : 15 : 10, v/v/v)와 0.1% ammonium acetate 함유 methanol : ethylacetate(70 : 30, v/v)의 두 용매를 10분간 linear gradient시켜 분석하였다.

LC-MS 분석

Lycopene의 ozonolysis로부터 생성된 carbonyl 화합물의 동정을 위하여 LC-MS 분석을 행하였다. 각각의 carbonyl 화합물의 positive ion mass spectra는 APCI-MS interface(Hitachi Co., Tokyo, Japan)가 장착된 M-1200 AP mass spectrometer와 HPLC system인 L-7100을 이용하여 얻었다.

Lycopene 및 acycloretinal의 검량선 작성

Lycopene의 농도는 lycopene의 extinction coefficient 값($\epsilon = 185480$)⁽¹³⁾을 이용하여 결정하였다. 정제된 lycopene(1 nmol)에 대하여 HPLC 주입량(50 μ L)이 0.4~20 pmol이 되도록 희석하여 HPLC를 행하였고 농도와 peak area의 상관관계를 이용, 검량선을 작성하였다. 그리고 acycloretinal의 정량은 acycloretinal의 extinction coefficient($\epsilon = 56888$)⁽¹³⁾을 이용, 상기와 동일한 방법으로 검량선을 작성하였다.

결과 및 고찰

Carbonyl 화합물의 HPLC상의 거동 및 동정

Tomato oleoresin으로부터 결정화 수법으로 얻어진 lycopene을 HPLC로 정제하여 순도 99.5%의 lycopene

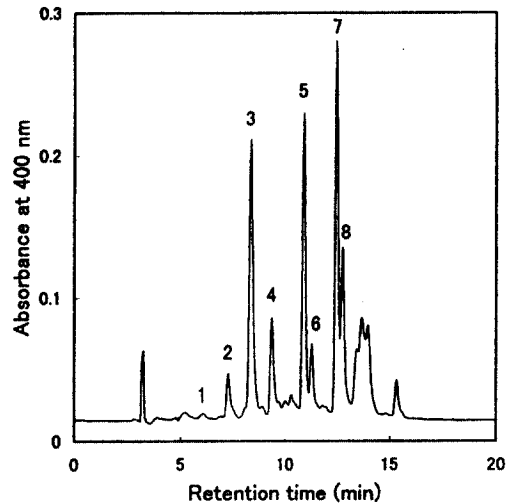


Fig. 1. HPLC chromatogram of cleavage products formed by ozonolysis of lycopene in dichloromethane.

The compounds were separated by HPLC on a TSK-GEL ODS 80Ts, 4.6 \times 250 mm, with a linear gradient for 10 min of acetonitrile : methanol : water(75 : 15 : 10, v/v/v) containing 0.1% ammonium acetate to methanol : ethylacetate (70 : 30, v/v) containing 0.1% ammonium acetate at a flow rate of 1 mL/min and measured by use of a photodiode array detector.

대하여 dichloromethane에 용해시키고 ozonolysis를 행하였다. 이렇게하여 얻어진 산화개열산물 확분에 대하여 HPLC를 행한 결과, Fig. 1에 나타난 것과 같이 산화개열산물이 다량 생성되었으며 그 중 8개의 peak를 lycopene의 carbonyl계 산화개열산물로 인정하였다. 본 실험조건에서의 용출시간은 peak 1은 6.23분, peak 2는 7.32분, peak 3은 8.02분, peak 4는 9.34분, peak 5는 11.06분, peak 6은 11.57분, peak 7은 12.57분 그리고 peak 8은 12.82분으로 나타났다. 또한 각각의 peak에 대하여 photodiode array detector를 이용하여 분광학적 특성을 조사한 결과, Fig. 2에 나타난 것처럼 peak 1은 340 nm, peak 2는 365 nm, peak 3은 400 nm, peak 4는 420 nm, peak 5는 445 nm, peak 6은 460 nm, peak 7은 470 nm 그리고 peak 8은 490 nm에서 최대흡수극대를 나타내어 다양한 흡수극대를 나타내고 있음을 알 수 있었다.

Lycopene의 산화개열산물의 동정을 위하여 LC-MS를 이용하여 분석한 결과 각각의 $[M+H]^+$ ion이 peak 1은 m/z 219, peak 2는 m/z 259, peak 3은 m/z 285, peak 4는 m/z 311, peak 5는 m/z 351, peak 6은 m/z 377, peak 7은 m/z 417 그리고 peak 8은 m/z 443으로 나타났다. Figure 3은 peak 3의 mass spectrum을

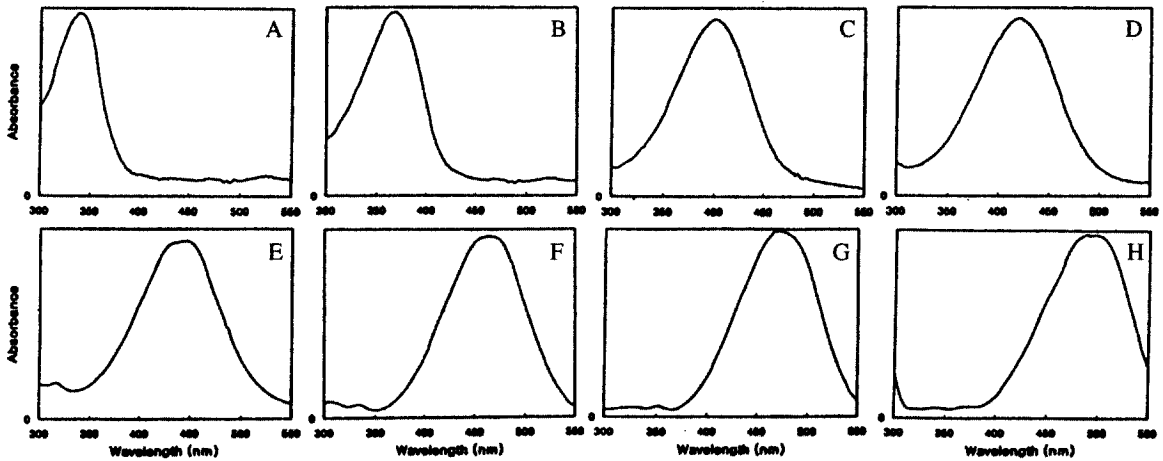


Fig. 2. UV-vis spectra of cleavage products formed by ozonolysis of lycopene. λ -max: peak 1, 340 nm(A); peak 2, 365 nm(B); peak 3, 400 nm(C); peak 4, 420 nm(D); peak 5, 445 nm(E); peak 6, 460 nm(F); peak 7, 470 nm(G); peak 8, 490 nm(H).

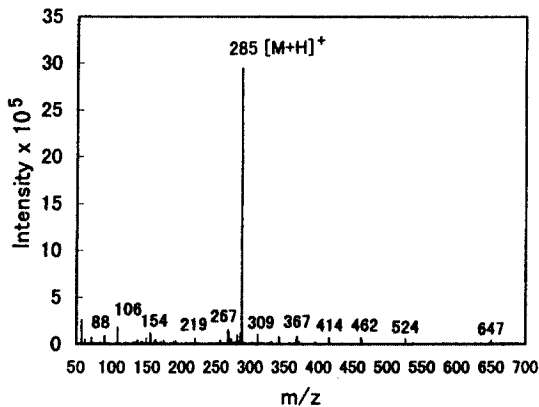


Fig. 3. Positive-ion APCI mass spectrum of acycloretinal.

나타낸 것이며 $[M+H]^+$ ion이 m/z 285를 나타내고 있다. 그 밖의 peak들의 mass spectra도 Fig. 3에 제시한 것 처럼 각각이 뚜렷한 결과를 나타냈으며, 본 논문에서는 peak 3의 mass spectrum을 그 예로 제시하였다.

Lycopene의 산화개열산물을 UV-vis spectra와 LC-MS spectra를 통하여 그 구조를 분석한 결과, Fig 4에 나타난 것 처럼 peak 3은 lycopene 중양의 이중결합이 개열하여 생성된 acycloretinal인 것으로 판단되었다. Peak 1과 peak 5는 lycopene의 C_{11} 과 C_{12} 의 이중결합이 개열되어 생성된 것으로 peak 1은 단쇄의 화합물 (C_{15} aldehyde)로 3,7,11-trimethyl-2,4,6,10-dodecatetraen-1-al이며 peak 5는 peak 1의 장쇄의 화합물인 apo-12'-lycopenal로 판단된다. Peak 2와 peak 4는 lycopene의 C_{13} 과 C_{14} 의 이중결합이 개열되어 생성된 것으로 peak

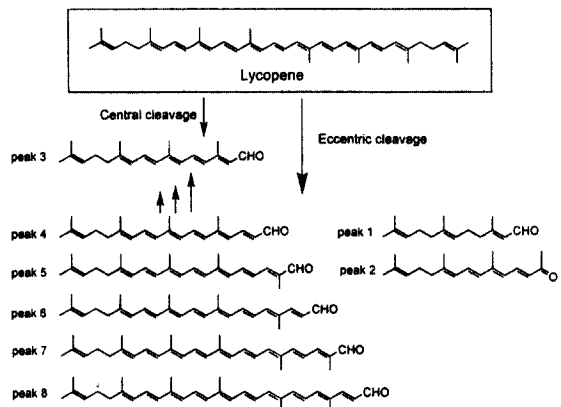


Fig. 4. Possible eccentric cleavage products formed from lycopene.

peak 1, 3,7,11-trimethyl-2,4,6,10-dodecatetraen-1-al; peak 2,6,10,14-trimethyl-3,5,7,9,13-pentadecapentaen-2-one; peak 3, acycloretinal; peak 4, apo-14'-lycopenal; peak 5, apo-12'-lycopenal; peak 6, apo-10'-lycopenal; peak 7, apo-8'-lycopenal; peak 8, apo-6'-lycopenal

2는 단쇄의 화합물(C_{18} -ketone)인 6,10,14-trimethyl-3,5,7,9,13-pentadecapentaen-2-one이며 peak 4는 peak 2의 장쇄의 화합물로 apo-14'-lycopenal로 판단되었다. 그리고 peak 6은 apo-10'-lycopenal, peak 7은 apo-8'-lycopenal 그리고 peak 8은 apo-6'-lycopenal로 판단되었다.

본 연구에서는 lycopene으로부터 생성되는 산화개열산물 중 carbonyl 화합물에 대해서 주로 다루었으며 peak 8 이후의 산화개열산물에 대해서는 분광학적 특성으로 보아 epoxide 화합물로 추측되며 추후 이들에

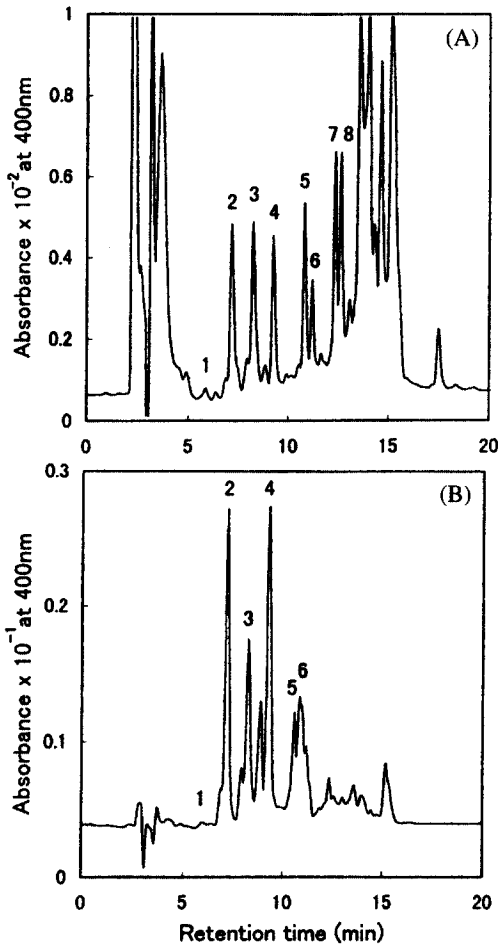


Fig. 5. HPLC chromatogram of cleavage products formed by autoxidation of lycopene. Lycopene was solubilized at 50 μ M in toluene(A) and in aqueous 5% Tween 40 (B).

대한 연구도 필요하리라 생각된다.

Lycopene의 자동산화 생성물

Lycopene을 toluene 및 5% Tween 40 수용액 중에서 37°C, 24시간 동안 자동산화시키고 HPLC를 행한 결과, Fig. 5에 나타난 것과 같이 lycopene의 자동산화 생성물이 다수 생성되었다. Toluene 중에서 생성된 carbonyl 화합물은 Fig. 5(A)에 나타난 것처럼 각각의 peak 중에 peak 1~8의 용출시간이 각각 6.24분, 7.31분, 8.05분, 9.30분, 11.07분, 11.57분, 12.55분 그리고 12.81분으로 나타나 lycopene을 ozonolysis에 의해 얻어진 산화개열산물인 peak 1~8의 HPLC 용출위치와 잘 일치하였다. 그러나 5% Tween 40 수용액 중에서는

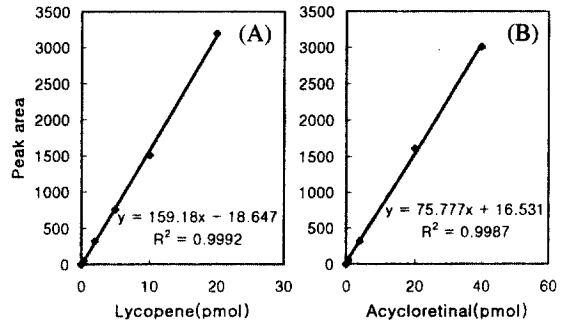


Fig. 6. Calibration curve of lycopene(A) and acycloretinal(B)

Fig. 5(B)에 나타난 것 처럼 peak 1~6의 산화개열산물만이 lycopene을 ozonolysis에 의해 얻어진 산화개열산물과 일치하였다. 그리고 5% Tween 40 수용액 중의 자동산화 과정에서 peak 7과 8은 검출이 되지 않았으며 이 화합물은 자동산화과정 중 상대적으로 미량으로 생성되기 때문에 검출되지 않은 것으로 생각되었다. 그리고 toluene 및 5% Tween 40 수용액 중의 자동산화에 의해 생성된 산화개열산물의 spectra는 lycopene을 ozonolysis하여 얻어진 산화개열산물의 peak 1~8과 동일한 spectra를 나타냈다.

β -Carotene의 경우 산화개열산물의 생성반응^(14,15)은 dioxygenase에 의해 β -carotene의 중앙의 이중결합이 산화된 2분자의 retinal이 생성하는 central cleavage 이외에 β -carotene의 여러 이중결합 부위를 산화시키는 eccentric cleavage가 알려져 있다. 그 중 eccentric cleavage반응은 여러 종류의 tissue homogenate에서 비특이적으로 나타나며 효소가 촉매한다고 보고되어 있다. 그리고 β -carotene이 효소적⁽¹⁶⁾ 또는 비효소적^(7,12)인 개열에 의하여 retinal 및 apocarotenal이 생성되며 이것은 retinoic acid로 변환된다고 한다. 그리고 생성된 retinoic acid는 retinoid receptor의 ligand로 작용하여 다양한 생물활성을 나타낸다고 한다. 이러한 보고들은 본 연구에서의 비효소계인 자동산화를 통하여 lycopene으로부터도 eccentric cleavage에 의하여 여러종류의 단편을 갖는 화합물이 생성된 결과의 근거가 되고 있으며 실제로 lycopene의 eccentric cleavage에 의하여 단쇄의 화합물인 3,7,11-trimethyl-2,4,6,10-dodecatetraen-1-al(peak 1) 그리고 6,10,14-trimethyl-3,5,7,9,13-pentadecapentaen-2-one(peak 2)가 생성됨과 동시에 apolycopenal도 생성되는데 apolycopenal은 자동산화 과정 중에 점차적으로 acycloretinal로 개열된다고 생각된다 (Fig. 4). 이와같이 생성된 이들 대사산물이 생체내에서 어떻게 거동하는지 그리고 생성된 대사산물이 어

면 생물활성을 나타내는지에 대해서는 추후 심도있는 연구가 필요하리라 생각한다.

한편 lycopene과 acycloretinal의 정량을 시도하였는데 Fig. 6에 나타난 것 처럼 각각의 extinction coefficient 값을 이용하여 농도를 결정하고 검량선을 작성하였다. 이렇게 작성된 검량선은 다양한 *in vitro* 또는 *in vivo* 실험에서 lycopene과 acycloretinal의 함량을 측정할 수 있으며 그 밖의 apolycoplenals의 정량을 위하여 문헌에 제시된 extinction coefficient(ϵ) 값^(17,18)은 apo-12'-lycopenal이 84700, apo-10'-lycopenal이 101000, apo-8'-lycopenal이 118300 그리고 apo-6'-lycopenal이 108290로 보고되어 있어 이 값들을 이용 농도를 결정한 후 정량이 가능하리라 생각된다.

토마토 carotenoid인 lycopene은 주스 및 케첩 등 가공식품의 형태로 인간이 섭취하게 되며 혈장 및 기관에 미량으로 흡수되며 대사되어진다. 따라서 lycopene의 산화개열산물의 본체확인 및 생체 내의 lycopene과 그 대사산물의 정량법의 확립은 생체내에서 lycopene 및 그 대사산물이 나타내는 생물활성의 측정에 있어 중요한 요소가 될 수 있다고 생각한다.

요 약

Lycopene을 dichloromethane에 용해하고 dry ice 상에서 ozonolysis를 행하였다. Ozonolysis에 의해 생성된 산화개열산물은 silica gel chromatography를 행하여 분획하고, photodiode array detector를 이용하여 ODS-HPLC와 LC-MS를 이용하여 분석하였다. Lycopene으로부터 생성된 carbonyl 화합물로 acycloretinal, apo-14'-lycopenal, apo-12'-lycopenal, apo-10'-lycopenal, apo-8'-lycopenal 그리고 apo-6'-lycopenal이 동정되었다. Lycopene을 toluene 및 Tween 40 수용액에 용해하고 37°C에서 자동산화시킨 결과, 다수의 carbonyl 화합물이 생성되었다. Lycopene의 자동산화에 의해 생성된 carbonyl 화합물의 대부분은 ozonolysis에 얻어진 산화개열산물이 나타내는 HPLC상의 거동과 분광학적 특성이 서로 잘 일치하였다. 이러한 결과는 *in vitro* 상의 산화적 조건하에서 lycopene 자동산화에 의해 eccentric cleavage가 생성됨을 알 수 있었다.

감사의 글

본 연구의 수행에 협조하여 준 목포대학교 식품산업기술연구센터와 일본 식품종합연구소에 깊이 감사드립니다.

문 헌

1. Daood, H.G., Biacs, P.A., Hoschke, A., Harkay-Vinkler, M., Hajdu, F. Separation and identification of tomato fruit pigments by TLC and HPLC. *Acta Aliment.* 16: 339-530 (1987).
2. Mangels, A.R., Holden, J.M., Beecher, G.R., Forman, M.R., Lanza, E. Carotenoid content of fruits and vegetable. *J. Am. Diet. Assoc.* 93: 284-296 (1993)
3. Paetau, I., Khachik, F., Brown, E.D. Beecher, G.R., Kramer, T.R., Chittams, J. and Clevidence, B.A. Chronic ingestion of lycopene-rich tomato juice or lycopene supplements significantly increases plasma concentrations of lycopene and related tomato carotenoids in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 68: 1187-1195 (1998)
4. Mascio, P., Kaiser, S. and Sies, H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch. Biochem. Biophys.* 274: 532-538 (1989)
5. Rao, A.V. and Agarwal, S. Role of lycopene as antioxidant carotenoid in the prevention of chronic diseases. *Nutr. Res.* 19: 305-323 (1999)
6. Giovannucci, E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer. *J. National Cancer Institute* 91: 317-331 (1999)
7. Mordi, R.C., Walton, J.C., Burton, G.W., Hughes, L., Ingold, K.U., Lindsay, D.A., and Moffatt, D.J. Oxidative degradation of β -carotene and β -apo-8'-carotenal. *Tetrahedron*, 49: 911-928 (1993)
8. Nikawa, T., Schulz, W.A., Brink, C.E., Hanusch, M., Saag, P. Stahl, W. and Sies, H. Efficacy of all-trans- β -carotene, canthaxanthine, and all-trans-, 9-cis- and 4-oxoretinoic acids in inducing differentiation of an F9 embryonal carcinoma RAR β -lac-Zreporter cell line. *Arch. Biochem. Biophys.* 316: 665-672 (1995)
9. Hu, X., White, K.M., Jacobsen, N.E., Mangelsdorf, D.J. and Canfield, L.M. Inhibition of growth and cholesterol synthesis in breast cancer cells by oxidation products of β -carotene. *J. Nutr. Biochem.* 9: 567-574 (1988)
10. Araki, H., Shidoji, Y., Yamada, Y., Moriwaki, H. and Muto, Y. Retinoid agonist activities of synthetic geranyl geranoic acid derivatives. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 209: 66-72 (1995)
11. Shidoji, Y. and Muto, Y. Acyclic retinoids and their cancer preventive action. *Vitamin* 71: 221-234 (1999)
12. Handelman, G.J., van Kuijk, F.J.G.M., Chatterjee, A. and Krinsky, N.I. Characterization of products formed during the autoxidation of β -carotene. *Free Radical Biol. Med.* 10: 427-437 (1991)
13. Davis, J.B., Jackman, L.M., Siddons, P.T. and Weedon, C.L. Carotenoids and related compounds. Part XV. The structure and synthesis of phytoene, phytofluene, ζ -carotene and neurosporene. *J. Chem. Soc.* 2154-2165 (1966)
14. Goodman, D.S. and Olson, J.A. The conversion of all-trans β -carotene into retinal. *Methods Enzymol.* 15: 462-475 (1969)

15. Nagao, A., During, A., Hoshino, C. Terao, J. and Olson, J.A. Stoichiometric conversion of all *trans*- β -carotene to retinal by pig intestinal extract. Arch. Biochem. Biophys. 328: 57-63 (1996)
 16. Wang, X-D., Tang, G-W., Fox, J.G., Krinsky, N.I. and Russell, R.M. Enzymatic conversion of β -carotene into β -apocarotenals and retinoids by human, monkey, ferret, and rat tissue. Arch. Biochem. Biophys. 285: 8-16 (1991)
 17. Marki-Fischer, E., Uebelhart, P. and Eugster, C.H. 10'-Apolycopene-10'-ol and 10'-apolycopene-10'-oic acid from the petals of the rose hybride *Marechal Niel*. Helv. Chim. Acta 70: 1994-2002 (1987)
 18. Barua, A.B. and Goswami, B.C. Carotenoids of *Cephalandra indica*. Current Science 48: 630-632 (1979)
-

(2000년 6월 20일 접수)