

Conjugated Linoleic Acid의 암예방 및 그의 생리적인 기능에 관한 고찰

박 현 서[§]

경희대학교 식품영양학과

Mechanism of Cancer Prevention and Other Physiological Function by Conjugated Linoleic Acid

Park, Hyun-Suh[§]

Department of Food & Nutrition, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

경제수준이 향상되고 산업화되어 감에 따라 우리의 식생활이 좀더 여유가 생기면서 사람들은 더욱 건강에 관심을 갖고 질병예방을 위해서 여러 가지 기능성 식품개발에 관심을 갖게 되었다. 그런데 최근 쇠고기로부터 전혀 예기치 못하게 항암효과를 가진 물질을 분리동정한 결과 이 물질은 linoleic acid(LA)의 이성체인 conjugated linoleic acid (CLA)라고 보고되었다.¹⁾ 조직배양이나 동물실험에 근거를 두고 이 CLA의 생리적인 효과, 즉 암예방 효과, 체지방 감소, 혈중 cholesterol 감소, 면역증진효과등 이외의 여러 가지 효과가 있다고 발표한 이후에 현재 CLA에 관한 연구가 폭발적으로 보고되고 있다. 그러므로 최근 발표된 논문을 중심으로 영양학적인 측면을 고려하여 CLA에 관한 여러 가지 생리적인 기능과 그에 관한 생화학적 기전을 간략하게 보고하고자 한다.

CLA의 화학적 구조

CLA는 일반적으로 필수지방산으로 알려진 linoleic acid (C18 : 2n-6, LA)의 탄소원자중 이중결합의 위치가 8번과 10번, 9번과 11번, 10번과 12번, 11번과 13번에 형성되고 기하학적으로 cis와 trans형의 이성체(isomer)를 모두 포함하는 혼합체로서 첫글자만을 따서 명명한 것이다. 여러 종류의 CLA는 반추동물에서 유래한 육류와 다양한 낙농제품(우유와 치즈)에 주로 함유되었으나 가공처리 과정에 따라 그 함량이 영향을 받는다.²⁾ 그러나 CLA 이성체중 cis-9, tran-11와 trans-10, cis-12 CLA isomer가 생리적으로 활성이 가장 높으며, 식이중에는 cis-9, trans-11 isomer가 주된 형태라고 보고하였다.^{3,4)}

CLA중 cis-9, trans-11 isomer는 여러 종류의 반추동물의 위에서 linoleic acid나 linolenic acid가 미생물에 의해서 가수소화되어 생성되어⁵⁾ 직접 흡수되거나 또는 vaccenic acid(trans-11-octadecenoic acid)로 전환된다.⁶⁾ 이 vaccenic acid는 흡수 후에 세포내에서 다시 cis-9, trans-11 CLA로 전환될지도 모른다고 하였다.⁷⁻⁹⁾ 이외에도 우유에는 trans-10-octadecenoic acid가 발견되었으며 이는 vaccenic acid와 마찬가지로 반추 동물의 위에서 미생물 작용에 의해서 linoleic acid가 trans-10, cis-12 CLA로 전환되었을 것이다.¹⁰⁾ 그러나 Park & Pariza¹¹⁾의 보고에 의하면 반추동물과는 다르게 말의 후장(hindgut)에서는 장쇄지방산의 흡수가 아주 미미한데 말의 혈청에도 명백하게 trans-10, cis-12 CLA가 존재한다는 것은 혈액중에 있는 CLA 이성체의 출처를 알아낸다는 것은 생각보다 훨씬 더 복잡한 것이라고 하였다.

현재까지 동물실험에서 얻어진 CLA의 많은 생리적인 효과는 대부분이 cis-9, trans-11와 trans-10, cis-12 CLA가 거의 동량으로 혼합되었고, 다른 형의 CLA 이성체는 아주 미량으로 존재하는 것을 먹여서 얻어진 것이다.^{2,3)} 예를 들어 실험에 사용되는 대부분의 혼합체는 cis-9, trans-11 isomer가 40.85~41.1% 함유되었고, trans-10, cis-12 isomer가 43.5~44.9%이며, trans-9, trans-11/trans-10, trans-12 isomer는 4.6~10% 정도로 함유된 것이다.^{2,12,13)} 그러나 상용화된 CLA 혼합체는 이외에도 다른 종류의 isomer를 함유하고 있을 수 있다는 것을 알아야 한다.

CLA의 항암효과

현재 CLA가 일반적인 암화과정에 미치는 영향에 대해서

[§]To whom correspondence should be addressed.

는 아직 알려지지 않은 부분이 많으며, 지금까지 국외에서 연구된 CLA의 항암효과는 주로 유방암, 췌장암, 피부암에 미치는 영향을 살펴보았으나 대장암에 미치는 영향에 관한 연구는 거의 수행되어있지 않은 실정이다. 또한 CLA가 암 발생 빈도를 억제하는 효과는 관찰되었으나 그 기전에 대해서는 아직 미비한 상태이지만 지금까지 알려진 억제효과와 제안된 기전에 관하여 요약하고자 한다.

CLA가 피부의 암화과정에 미치는 영향을 살펴보기 위하여 발암원인 DMBA를 주사한 생쥐의 등에 CLA를 16주까지 국소적으로 주사한 결과 생쥐에서는 tumor 발생빈도가 약 20% 감소되었다.¹¹⁾ 이미 보고된 *in vitro* 실험¹²⁾에 의하면 CLA는 cytochrome P450을 통해 DMBA가 궁극적 발암원으로 되는 과정을 억제 또는 변화시킴으로써 CLA는 initiation 단계에서 피부의 암화과정을 억제시키는 anti-initiation의 역할을 하는 항암제라고 보고하였다. 이외에도 암컷 ICR계 생쥐에게 benzo(α)pyrene(BP)을 투여하기 전에 CLA를 경구 투여한 경우에 forestomach(전위부)에 종양발생율이 30% 감소되었고, forestomach neoplasia의 생성을 46~67% 정도로 감소시켰다.¹⁴⁾

유방암을 유발하기 위해서 methylnitrosourea(MNU)를 투여한 후(15) 생후 21~42일동안 CLA를 공급하였을 때 CLA는 미숙한 유선에 영향을 줌으로써 직접적인 발암원을 한 번 투여할 경우는 종양형성을 억제하기에 충분한 효과를 보여주었다. 또한 CLA 첨가에 의한 anti-promotion효과를 밝혀내기 위해 DMBA로 쥐의 유방암을 유발시킨 후 CLA를 식이무게중 0.25~0.5% 첨가한 실험식으로 36주동안 장기간 사육한 결과 CLA 섭취군에서는 유선암 발생빈도가 약 35% 감소되었으며 마리당 종양수도 반으로 감소되었다.¹⁵⁾ 그러나 이때 종양 발생빈도는 CLA를 첨가한 사료를 공급하는 기간에 따라 다르게 반응하였으며, 비교적 장기간 20주 이상 공급하였을 때만 유의하게 종양 발생 빈도가 반으로 감소되었다.¹⁶⁾ 또한 유방암 발생률은 free CLA 함량과 역의 상관관계를 보였으며, 이때 CLA는 발암원의 형태와 상관없이 생리적인 대사에 영향을 주어 유선의 세포증식을 감소시킴으로써 유방암을 억제시킨다고 하였다.¹⁵⁾ 따라서 CLA는 anti-initiator와 anti-promotor/progression의 역할을 하는 항암제라고 하였다.

최근 보고에 의하면 쥐에서 2-amino-3-methylimidazo(4,5-f)quinoline(IQ)로 대장암을 유발시키고 CLA 0.5% 첨가한 사료를 공급한 경우에는 대장의 colonic aberrant crypt foci(ACF)의 수효가 대조군에 비해 유의하게 감소하였다.¹⁷⁾ 그러나 Kim의 연구¹⁸⁾에 의하면, Spre-

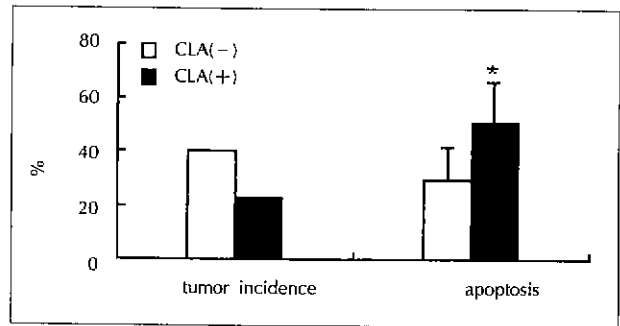


Fig. 1. Effect of CLA isomer mixture on tumor incidence and apoptosis(%) in colonic mucosa of DMH-treated rats.

*Significant at $p < 0.05$, Number of rats : 30

CLA(-) : beef tallow diet

CLA(+) : beef tallow diet supplemented with CLA isomer mixture at 1.0%. See ref. #18

gue Dawley 종 수컷 쥐에서 발암원 DMH를 총 180mg/kg BW을 근육주사하여 대장암을 유발한 후, 종양발생이 잘 일어날 수 있도록 필수지방산인 linoleic acid를 충분히 보충해 준 쇠기름이다 CLA를 첨가한 실험식으로 30주 동안 사육하였을 때 쇠기름만을 먹인 군에 비해 CLA를 첨가한 쇠기름을 먹인 군에서는 종양발생 빈도가 40%에서 23%로 감소되었다(Fig. 1). 이때 CLA 첨가에 의해서 일어난 세포사멸(apoptosis) 정도를 비교해 보면 CLA 첨가에 의해서 세포사멸이 약 30%에서 51%정도로 유의하게 증가하였다. 이와 같이 식이무게중 CLA가 1.0% 수준이며 cis-9, trans-11 CLA isomer 와 trans-10, cis-12 CLA isomer를 거의 동량으로 함유한 CLA mixture를 투여하였을 때 대장세포에서 세포사멸이 유의하게 증가되었으며 종양 발생이 억제되었다.¹⁸⁾

CLA의 면역증진 효과

DeVoney 등¹⁹⁾은 trans-10, cis-12 CLA isomer가 lymphocyte blastogenesis를 변화시킨다고 보고했다 이와 관련해서 CLA mixture(주로 cis-9, trans-11과 trans-10, cis-12 isomers로 구성)는 면역체계^{20,21)}를 증진시키고 면역자극(immune stimulation)의 분해작용을 감소시켰다. 그리고 guinea pig의 허파, 기도, 방광에서 antigen으로 자극하여 유리되는 prostaglandin E₂와 leukotriene B₄ 함량이 감소되었다.²⁰⁾ 이와 같이 CLA가 지질대사, 체구성, 면역체계에 미치는 영향을 요약해 보면 주로 trans-10, cis-12 CLA isomer에 의한 것이었다. 그렇다면 cis-9, trans-11 CLA isomer에 의한 영향은 무엇일까 하는 것이다.

CLA의 체지방 감소효과

생쥐에게 CLA mixture를 먹었을 때 lean body mass는 증가되고, 체지방과 체중이 감소됨이 보고되었다.¹²⁾²⁵⁻²⁷⁾ 이에 대한 기전은 여러 가지로 설명되고 있는데 Park 등¹²⁾은 CLA 투여시 지방산의 β -oxidation 과정의 rate limiting 역할을 하는 carnitine palmitoyl transferase 활성도가 지방조직과 골격근에서 증가되어 혈청 중성지방이 감소된다고 하였다. 또한 이 연구에서는 in vitro 조직배양 실험을 통하여 지방조직의 lipoprotein lipase(LPL)의 활성도가 감소됨을 관찰하였다. 또한 West 등²⁵⁾은 생쥐에게 고지방과 저지방식이에 CLA(2.46mg/Kcal)를 첨가하여 6주 동안 투여했을 때 모두 CLA 첨가시에 식이섭취율, 체중, 지방조직의 무게는 유의적으로 감소되었고 체지방량은 감소되고 단백질량이 증가되었으며 식이섭취량이 감소되었음에도 에너지소비가 계속 증가하는 것은 CLA가 지방분해를 촉진시키고 LPL의 활성도를 감소시켰기 때문이라고 하였다. 그러나 아직 이 연구결과에 대해서는 논란이 있으며, Delany 등²⁶⁾의 연구에서는 생쥐에게 고지방식이에 CLA 함량을 무게당 0.25, 0.50, 0.75, 1.0%로 달리하여 먹었을 때 모든 농도에서 West 등²⁵⁾의 보고와는 달리 식이섭취율에는 변화가 없지만 CLA 함량이 0.5% 이상이었을 때 체중과 체지방량이 감소되었고 CLA 함량이 1.0%이었을 때 다른 함량에 비해 체지방량과 체중이 크게 감소됨을 관찰하였다. 또한 Park 등²⁷⁾은 CLA 이성체중 cis-9, trans-11 CLA isomer 또는 trans-10, cis-12 CLA isomer로 주로 구성된 실험식을 생쥐에게 각각 공급한 결과 trans-10, cis-12 CLA isomer에 의해서 체지방량은 감소하였고, 대신 체단백질, 수분, 회분 함량은 증가하였다(Table 1). 또한 3T3-Li mouse 지방세포 배양시에 trans-10, cis-12 isomer를 첨가하였을 때 LPL의 활성도가 감소되었을 뿐 아니라 세포내의 TG와 glycerol 농도도 감소되었다.²⁷⁾ 그

러나 이에 반해 cis-9, trans-11과 trans-9, trans-11 isomers에 의해서는 유의한 영향이 없었고,²⁷⁾²⁸⁾ 이 두 이성체는 생리활성에 영향을 주지 않았다고 하였다. Lee 등²⁹⁾의 보고에 의하면 trans-10, cis-12 CLA isomer는 생쥐의 간 조직에서 steraroyl-CoA desaturase mRNA 발현은 효소로 합성한 cis-9, trans-11 CLA에 의해서는 반응이 없었다.

반면에 쥐에게 CLA를 먹었을 때는 체중의 변화가 없음이 관찰었으며,³⁰⁾³¹⁾ Sisk 등³⁰⁾의 보고에서도 Sprague Dawley종 암컷 쥐에게 CLA를 0.5% 먹었을 때 식이섭취와 성장률에는 영향을 미치지 않았음이 관찰되었다. Kang³²⁾ 연구에 의하면 CLA를 생후 4주된 SD종 쥐에게 CLA가 1.0% 함유된 실험식을 4주간 먹여 보았지만 body carcass의 총지방량에는 유의한 영향이 없었으며, 30주 동안 사육하여도 간조직에서 lipogenic enzyme의 활성도와 epididymal fat pad의 LPL과 hormone-sensitive lipase (HSL) 효소의 활성도에는 유의한 영향을 보이지 않았다. SD종 수컷 쥐에서는 CLA 첨가에 의해서 간에서 지방합성을 억제하거나 지방조직에서 지방축적을 감소시키거나 또는 축적된 지방을 더 분해하는 영향을 주지는 않았다고 사려된다. 저자의 연구실에서 이루어진 연구에 의하면 Otsuka Long Evans Tokushima Fatty Rat인 비만쥐와 Long Evans Tokushima Otsuka 종의 정상쥐에게 CLA 1.0%(w/w) 첨가한 고당질식이(70kcal%)를 20주 동안 먹여 간에서 lipogenic enzyme의 활성도를 비교한 결과 기본적으로 정상쥐에 비해 비만쥐에서 효소의 활성도가 유익하게 더 높았으나 비만쥐에서 CLA 첨가에 의한 유의한 효과를 관찰할 수가 없었으며, 오히려 CLA 유무와 관계없이 정상쥐에 비해 유전적으로 비만 쥐에서는 지방산 합성이 유익하게 더 높았다 그러므로 이 실험 결과로 미루어 보건데 CLA는 간조직에서 지방합성에는 영향이 없었다고 사려된다(미발표 자료) 이와 같이 CLA가 체지방 축적에 미치는 영향에 관해서는 아직 일관성 있는 자료가 없으며, 또한 동

Table 1. Evidence that the t10, c12 CLA isomer effects body composition change in mice

	ECW (g)	% fat	% water	% protein	% ash
Control	27.43* \pm 1.21	22.27* \pm 1.80	54.30* \pm 1.35	16.26* \pm 0.49	3.29* \pm 0.13
CLA-1 ^b	24.28 \pm 0.76	6.69 \pm 0.86	65.59 \pm 0.68	19.04 \pm 0.24	3.78 \pm 0.10
CLA-2 ^c	25.53* \pm 0.59	13.08 \pm 1.66	60.99 \pm 1.14	18.09 \pm 0.50	3.54* \pm 0.13
CLA-3 ^d	23.44 \pm 0.92	6.80 \pm 1.26	65.35, \pm 1.13	19.33 \pm 0.29	3.83 \pm 0.08

Female ICR mice were fed control diet or diet supplemented with 0.5% CLA-1, 0.3% CLA-2 or 0.25% CLA-3, for 4 weeks. Reported body composition values are means \pm SE(n = 5-6).

In each column, means with different symbols are significantly different(p < 0.05)

^b CLA-1 preparation consisted of 41.1% c9, t11 plus 43.5% t10, c12

^c CLA-2 preparation consisted of 72.4% c9, t11 plus 13.0% t10, c12

^d CLA-3 preparation consisted of 16.2% c9, t11 plus 79.2% t10, c12.

^e ECW, empty carcass weight. See ref. #27

물의 종에 따라 결과가 다른 것인지는 아직은 확인되지 않아서 앞으로 더욱 깊은 연구가 요구된다.

CLA의 지질저하효과

Yotsumoto 등⁴⁵⁾이 보고한 바에 의하면 trans-10, cis-12 CLA isomer는 배양한 human hepatoma HepG2 세포에서 apolipoprotein B 분비를 감소시켰다. 이와 같은 결과는 같은 cell line에서 cis-9, trans-11 CLA isomer와 trans-10, cis-12 CLA isomer의 혼합물에 의해서 apolipoprotein B 분비가 감소되었다는 보고³⁶⁾를 뒷받침해 주는 결과라고 사려된다.

CLA는 hamster에서 LDL-Chol 농도를 감소시키고 동맥경화증의 발생을 억제시킨다고 보고되었으며,³⁶⁾ Pariza 등³⁶⁾의 연구에서 hypercholesterolemic diet(14% fat, 0.1% cholesterol 함유)에다 0.5g CLA를 첨가한 식이를 토끼에게 12주 동안 투여했을 때 총 cholesterol과 LDL-Chol과 TG 농도가 대조군에 비해 현저히 감소되었고, LDL-C/HDL-C의 비율과 Total Chol/HDL-C의 비율이 유의하게 낮았음이 관찰되었다. Jung 등³⁷⁾의 보고에서는 CLA isomer mixture를 식이부계의 1.0% 수준으로 첨가하여 30주 동안을 먹였지만 혈장의 VLDL-C과 TG 농도에는 유의한 영향을 주지 않았으나 총 cholesterol과 LDL-C 농도는 감소되었고 HDL-C 농도는 증가되어 같은 항동맥경화의 효과를 보였다.

Trans-10, cis-12 CLA isomer는 HepG2 cells에서 TG 합성에 관한 영향은 아직 확실하지 않지만 TG 분비는 감소시켰다.³³⁾³⁴⁾ 그러나 동물실험을 통해서 어느 CLA isomer가 atherosclerosis와 관련이 있는지는 아직 밝혀지지 않았다.³⁵⁾³⁸⁾³⁹⁾

CLA의 생화학적 기전

CLA의 항암효과는 여러 가지 CLA에 의한 총체적인 효과일 것이다. 즉 어떠한 세포분화에 있어서 하나 또는 하나 이상의 CLA 이성체와 그 대사산물에 의한 직접적인 영향,¹⁶⁾ 또는 세포분화에 영향을 줄지도 모르는 영양소(예 : vitamin A) 대사에 미치는 CLA 효과,⁴⁰⁾ 그리고 하나 또는 하나 이상의 CLA isomer가 prostaglandin 대사에 미치는 영향¹²⁾과 이로 인해 암발생에 미치는 영향⁴¹⁾을 모두 포함할 것이다. CLA가 지질대사에 미치는 영향도 유사하게 어떠한 trans-10, cis-12 isomer에 의해서 일어나는 것일 수도 있으며, 또는 그의 대사산물이 지방세포 분화는 물론이고²⁸⁾⁴²⁾

주된 지방세포와 골격근육에 있는 효소를 조절하고 생화학적 활성도에 미치는 영향에 의해서 일어날 수도 있다.¹²⁾²⁷⁾²⁸⁾

CLA가 암화과정에 영향을 미칠 것이라는 이론에 대하여 몇가지 추측 가능한 가설로써 첫째는 CLA가 세포막의 phospholipid(PL)에 유입되어 막의 지방산조성에 변화를 줌으로서 eicosanoid 합성과정에 영향을 미칠 것이다.⁴⁴⁾ 두 번째로 CLA는 linoleic acid(LA)의 유도체로서 LA가 arachidonic acid(AA)로 전환되어 prostaglandin으로 대사될 때 CLA가 경쟁함으로써 암화과정에 영향을 미칠 것이다. 세 번째로 CLA가 강력한 항산화제로서 작용하여 암화과정을 억제시켜 줄 수 있는 가능성이 있을 것이다. 다양한 항산화제는 암화과정을 억제시킨다고 보고되었다.⁴⁵⁾ 세포내에서 CLA의 생화학적 작용과 항암기전은 아직 밝혀지지 않았으나 조직에서 강력한 항산화제로서 작용하여 in vitro와 생체내에서 산화적 stress를 억제시킨다고 보고하였다.¹¹⁾⁴⁶⁾ 네 번째로 소장에서 흡수되지 않은 CLA는 대장에서 항균작용을하여 미생물 군중에 영향을 미쳐서 대장에서 종양발생을 촉진하는 인자로 알려진 2차 bile acid 생성을 감소시킬지도 모른다.

지금까지 알려진 바에 의하면 CLA 이성체의 종류에 따라 효과가 다 다르며 실제로 각 CLA 이성체가 보여주는 생리적인 효과는 어떠한 하나 이상의 생화학적 기전이 관계될지도 모른다. 그러므로 본 보고에서는 언급되지 않은 효과도 있을 수 있으며, 앞으로 계속 새로운 효과와 기전이 규명되리라고 믿으며, 더욱 깊은 연구를 하여 많은 것을 규명해 낼 수 있도록 기초적인 정보가 되기를 바라면서 몇가지 기전을 제시하고자 한다.

CLA와 Eicosanoids

CLA 이성체와 linoleic acid 사이에는 구조적 유사성이 있어서 최소한 CLA의 영향중 어느정도는 eicosanoid나 다른 지질 조절인자들에 의한 세포내 signaling을 조정하는 것일지도 모르며, 이런 측면에서 CLA가 이러한 조절인자들의 합성 및 활성에 영향을 줄 수도 있다. CLA 이성체는 선택적으로 불포화되거나 신장될 수 있고, 더 나아가, CLA에서 유도된 여러 가지 eicosanoid와 조직에 따라 생물학적 활성을 보이는 다른 조절인자들을 생성해 내기 위해 대사 되어질 수도 있다.

보고된 바에 의하면 CLA는 prostaglandin 특히 PGE₂ 합성에 영향을 미친다고 하였다.⁴⁰⁾ Sebedio 등⁴⁷⁾에 의하면 cis-9, trans-11과 trans-10, cis-12 CLA 둘 다 linoleic acid와 유사한 경로로 신장되고 불포화되므로 CLA에서 유

도된 eicosanoid(CLA-derived eicosanoid)의 전구체가 될수 있다고 하였다. 따라서, CLA 이성체들 작용에 관한 기전으로 일부이긴 하지만 최소한 eicosanoid signaling과 어떠한 CLA-derived eicosanoid에 의한 signaling에 의해 일어나는 결과일 수도 있다고 하였다. 즉, eicosanoid에 의한 신호의 변화와 CLA-derived eicosanoid에 의한 신호에 의해서 지질대사와 cytokine 합성 및 기능을 포함한 생물학적 활성에 영향을 미칠 수 있을 것이다.⁴⁶⁾

또한 trans-10, cis-12 CLA는 cis-9, trans-11 CLA보다 더 빠르게 대사된다는 것을 주의해야 한다. 특히 골격근육에서 더욱 그러하다.⁴⁷⁾ 그러나 이 지방산이 더욱 elongation 또는 desaturation이 높아서 인지, 또는 β -oxidation이 높아서 인지, 아니면 둘 다에 의해서인지는 아직 알려져 있지 않다. 그러나 이 두 개의 이성체는 명확한 구조적 차이가 있어 trans-10, cis-12 CLA에서 유도된 eicosanoids는 cis-9, trans-11 CLA에서 유도된 eicosanoid와는 기능적으로 독특할 것이라고 사려된다.

Cook 등⁴⁸⁾은 식이중 arachidonic acid(AA)를 CLA 0.5% (w/w)로 대체시켰을 때 조직의 CLA 함량이 높았고 AA 함량은 유의적으로 낮았으며, 인지질중 AA 함량의 감소와 동시에 arachidonate-derived eicosanoid 합성이 낮아지고 tumorigenesis의 억제를 관찰하였다. 그러므로 식이에 CLA 첨가는 인지질의 AA 함량을 낮출 것이며 이 전구체에서 합성되는 eicosanoid 합성을 낮추어 종양발생에 영향을 줄 수 있을 것이다. LA는 식이중 2%에서 12%로 높게 공급하면 유선암 발생빈도가 약 63%에서 83% 정도로 증가하였으나,⁴⁹⁾ conjugated diene구조를 갖는 지방산은 AA에서 유래되는 prostaglandin 대사에 관여하는 cyclooxygenase와 lipoxygenase 효소 등에 영향을 주어 발암촉진 과정을 억제할 것이라고 하였다.¹⁶⁾⁴⁹⁾

Kim¹⁶⁾의 보고에 의하면 SD 종 쥐에게 지방을 식이무게의 15%로 하고 CLA mixture를 1.0% 첨가한 실험식으로 장기간 사육하여 대장점막을 구성하는 인지질의 지방산조성을 분석하여 본 결과 CLA 첨가군에서만 CLA가 유입되었으며, 동시에 AA 분포량은 유의하게 더 낮았다. 또한 대장점막내에 preformed 된 TXA₂와 PGE₂ 함량을 측정할 결과 CLA 첨가한 군에서 유의하게 더 감소되었으며(Fig. 2), 인지질의 AA 분포량과 비례하여 eicosanoid 함량이 증가하여 유의한 양의 상관관계를 보였고, CLA 분포량이 높을수록 AA 함량이 감소되는 경향을 보였다(Table 2). 이와같은 결과를 보면 CLA는 소장에서 흡수 대사되어 대장점막을 구성하는 인지질로 유입되었으며, 이로 인해 AA 분포량에도 영향을 미쳤으며 AA에서 대사되는 2-series의

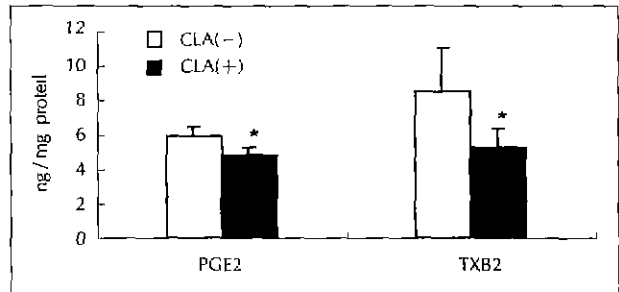


Fig. 2. Effect of CLA isomer mixture on colonic mucosal level of eicosanoids in DMH-treated rats.

*Significant at $p < 0.05$, Number of pooled samples : 6

CLA(-) : beef tallow diet

CLA(+) : beef tallow diet supplemented with CLA isomer mixture at 1.0%

See ref. #18

Table 2. Correlation coefficient between phospholipid fatty acids and PGE₂ and TXA₂ in rat colonic mucosa

	PGE ₂	TXA ₂
Phospholipid fatty acids		
CLA	-0.25463	-0.32949
C20 : 4	0.67230*	0.78442*
C22 : 6	-0.67819*	-0.73103**

*Significant at $p < 0.01$, **Significant at $p < 0.05$, See ref. #18

eicosanoid 합성이 감소되어 대장의 암화과정의 신호전달 체제에 영향을 미쳤을 것이다.

CLA and Cytokines

Cytokine은 macrophage와 면역세포들이 자극을 받았을 때 생성되는 hormone 처럼 면역과 염증반응을 조절하는 기능이 있는 매개자이다. Interleukin-1(IL-1)과 같이 tumor necrosis factor- σ (TNF- σ)는 염증반응을 포함해서 면역세포에서 일어나는 여러가지 효과들을 유도한다.⁵¹⁾ 그러나 cytokine은 다른 세포에서도 생화학적인 변화를 일으키기도 한다. 예를 들면 골격근에서의 이화작용이나⁵¹⁾ 세포 표면 단백질의 변화를 유도하는 등의 일이다.⁵²⁾⁵³⁾

흥미로운 것은 체내 모든 세포들이 TNF- σ 에 대한 수용체를 가지고 있고, 여러 형의 세포(예로서 신경세포, 지방세포)들이 cytokine을 생산해 낼 수 있다는 것이다.⁵¹⁾ TNF- σ 와 IL-1의 합성과 활성이 모두 eicosanoids, 특히 PGE₂에 의해 조절된다는 것도 주목할만한 것이다.⁵⁰⁾

TNF- σ 는 cachexia,⁵⁴⁾ 동맥경화,⁵⁵⁾ 암,⁵⁶⁾⁵⁷⁾ 비만⁵¹⁾을 포함해서 많은 만성질환에 있어 주된 조절자인 듯하다.⁵⁰⁾ TNF- σ 가 많은 생물학적, 생리학적 과정과 관련이 있다는 것은⁵¹⁾ 이 cytokine이 여러 다양한 세포에서의 복잡한 생화학적 변화를 유도해서 세포표면 수용체를 통한 여러가지 sig-

naling pathway를 이용할 수 있도록 한다는 결론을 이끌어냈다.

Pariza 등⁵⁸⁾의 연구에 의하면 수컷 ICR mice 에게 32일 동안 control diet와 CLA 0.5% 함유한 식이로 사육하면서 죽이기 4일전에 각 군의 일부 생쥐에게 TNF- α (200 μ g/kg BW)를 i.p.로 주사하여 체중의 변화를 관찰하였다. CLA를 섭취한 생쥐는 체중감소가 더 적었는데, 이것은 cytokine에 의해 유도되는 cachexia에 대한 방어효과에 의한 것일지도 모른다. 이러한 결과들은 CLA가 TNF- α 에 대한 세포반응, 아마 eicosanoid나 CLA에서 유도된 eicosanoid 생성을 조절함으로써 일어나는 반응일 것이다. 이들이 세운 가설로서는 CLA가 여러가지 기능이 있다는 것은 CLA isomer들은 아마 eicosanoid 에 의한 신호의 변화나 CLA에서 유도된 eicosanoid에 의한 신호, 또는 두가지 신호를 통해서 TNF- α 자극에 대한 세포의 반응에 미치는 영향에 의한 것으로 설명될지도 모른다. 이것이 아마도 trans-10, cis-12 CLA의 효과를 가장 뒷받침하는 것이 될 것이다. 그러나 cis-9, trans-11 CLA와 다른 이성체들도 이 TNF- α 나 다른 cytokine에 의해 조정되는 신호체계에 영향을 줄지도 모른다는 것을 간과해서는 안된다.

CLA와 항산화작용

Vitamin A, vitamin E, vitamin C와 같은 항산화 영양소 뿐만 아니라 superoxide dismutase(SOD)와 glutathione peroxidase(GSH-Px), catalase와 같은 항산화 효소체계는 산화적 스트레스가 있을 때 지질과산화 개시 물질인 free radical을 제거함으로써 질환에 대한 예방적인 역할을 한다.⁵⁹⁾ 식이지방 중 불포화지방산의 섭취가 높아지면 생체막의 지방산조성이 변화되는데 특히 생체막 지방산의 불포화도가 높아져서 지질과산화물 생성이 증가되고 이로 인해 세포막의 손상을 일으키어 노화 및 여러 질병을 유발시키며 특히 암 발생에 중요한 단계로 작용하게 된다.⁶⁰⁾⁶¹⁾

세포막의 불포화도에 의한 지질과산화를 방지하기 위해 세포막 구조에서는 항산화 작용을 하는 α -tocopherol의 필요량이 증가하게 되고⁶²⁾ 지질과산화작용에 의해 생성되는 지질 과산화물을 제거하기 위해 SOD와 GSH-Px의 활성도가 높아지게 된다.

Yoon⁶³⁾의 연구에 의하면 정상인 쥐의 간조직에서 CLA의 항산화 효과를 보기 위해 불포화도가 낮은 쇠기름과 불포화도가 높은 어유에 CLA 혼합물을 식이무게의 1.0% 수준으로 함유한 실험식으로 30주 동안 사육하여 간세포에서 과산화물 형성과 cytosol의 항산화 효소의 활성도를 비교하였다. 지질의 과산화정도를 나타내는 간조직의 malondialdehyde(MDA) 함량은 불포화도가 높은 어유를 섭취한 군에서 더욱 높았는데 CLA에 의해서 MDA 생성량이 유의하게 감소되었다(Table 3). 따라서 MDA 생성이 높았을 때는 CLA isomer mixture에 의한 항산화 효과를 볼 수 있었다고 하였다.⁶³⁾ 이 때 간조직 단위 무게당 tocopherol 함량을 비교해 보아도 쇠기름을 섭취한 경우에는 CLA에 의한 영향을 관찰할 수가 없었지만 어유를 섭취한 경우에는 불포화도가 높은 지방산이 많아 MDA 생성이 높았으며 이에 따라 tocopherol 소모도 높았는데 CLA가 첨가된 경우 CLA의 항산화 작용에 의해 MDA가 덜 생성되고 그만큼 tocopherol 사용이 더 적었을 가능성이 있었다고 하였다. 한편 간조직의 cytosol에서 SOD와 GSH-Px의 활성도는 쇠기름을 섭취한 경우에는 CLA에 의한 영향이 관찰되지 않았으나 불포화도가 높아 MDA 생성이 높은 어유 섭취군에서는 CLA에 의해서 위의 두 효소의 활성도가 높아져서 MDA 함량이 감소되었다(Table 3). 그러나 peroxisome의 catalase 활성도는 CLA에 의해서 유의한 차이가 없었다.⁶³⁾ 이와 같이 CLA는 불포화도가 높은 어유를 섭취한 경우에는 더욱 생성되는 과산화물을 제거하기 위해 항산화 효소의 활성이 유도되었을 것이라고 사려되나 아직까지 CLA가 생체내에서 어떤 기전을 통해서 항산화작용을 나타내는지는 알지 못하므로 이에 대한 더 많은 연구가 요구된다.

Table 3. Effect of CLA isomer mixture on hepatic level of total tocopherol, MDA and antioxidant enzyme activities in rats

Dietary groups	Tocopherol μ g / g liver	MDA nmole / g liver	SOD units / mg prot	GSH-Px munits / mg prot	Catalase units / mg prot
BT	13.70 \pm 2.93 ^c	1.22 \pm 0.13 ^c	51.72 \pm 11.25 ^{ab}	39.16 \pm 4.89 ^{ab}	2.87 \pm 0.49 ^b
BTC	15.97 \pm 3.40 ^c	1.12 \pm 0.17 ^c	47.46 \pm 8.51 ^b	36.68 \pm 6.09 ^{bc}	2.46 \pm 0.61 ^b
FO	19.34 \pm 3.49 ^b	1.64 \pm 0.22 ^b	46.59 \pm 6.91 ^b	33.51 \pm 6.65 ^c	3.72 \pm 1.08 ^d
FOC	22.61 \pm 4.69 ^b	1.45 \pm 0.30 ^b	56.24 \pm 12.81 ^a	41.69 \pm 6.53 ^a	3.53 \pm 0.63 ^d

Values are Mean \pm SD, Numbers of rats : 15

Mean values with same superscript are not significantly different at $p < 0.05$.

SOD : superoxide dismutase ; GSH-Px : glutathione peroxidase . MDA : malondialdehyde

BT : beef tallow diet ; BTC : beef tallow diet supplemented with CLA mixture . FO : fish oil diet . FOC : fish oil diet supplemented with CLA mixture(see ref. #63)

최근에는 암발생을 억제하는 천연항산화제인 CLA에 관한 관심이 고조되고 있다. 암컷 ICR mice에서 CLA를 olive oil과 혼합하여 경구 투여하면서 BP로 forestomach tumor를 유발한 후 생쥐 간조직의 microsome을 분리하여 CLA의 항산화효과를 살펴본 결과⁴⁰ cis-9, trans-11 CLA 이성체가 간세포에서는 물론 체세포의 인지질에 incorporation된 것이 관찰되었다. Free radical을 생성하여 산화시킨 microsome에서 CLA 처리군은 대조군보다 oxygen stress에 대해 강한 저항성을 보였고 특히 ferrous iron으로 free radical을 생성하는 경우에 CLA의 항산화효과는 더 뚜렷하게 나타났다. 따라서 CLA는 간세포뿐 아니라 체세포의 인지질에 incorporation되어서 항산화효과를 나타낼 것으로 보고하였다.

세포내에서 CLA의 생화학적 작용과 항암기전은 아직 밝혀지지 않았으나 CLA는 조직에서 강력한 항산화제로서 작용하여 생체내에서 산화적 stress를 억제시킨다고 보고하였다.^{44,45} 다른 항산화제와 비교시 peroxide 생성을 억제시키는 CLA의 효과는 α -tocopherol보다 더 강력하였으며, butylated hydroxytoluene(BHT) 만큼 효과적이었다.⁴⁴ 첨가적으로 유선에서 생화학적인 산화를 평가하는데 사용되는 표지물질인 thiobarbituric acid reactive substances(TBARS)의 생성을 억제하는 CLA의 효과는 비타민 E와 butylated hydroxyanisole 의 효과와 비슷하였다.⁴⁴ 식이에 첨가된 CLA(0.25% 혹은 그 이상)는 유방암 암화과정을 억제시키는 것과 함께 TBARS 생성이 감소되었음을 관찰하였다.⁴⁴ Kim⁷⁸의 보고에서도 DMH를 근육주사하여 대장암을 유발시키면서 쇠기름에다 CLA를 식이무게의 1.0% 수준으로 첨가한 실험식이를 먹여 대장점막의 항산화효소의 활성도를 비교하여 본 결과(Fig. 3) 대조군에 비해 CLA 첨가군에서는 SOD와 GSH-Px 활성도가 유의하게 더 증가되었으며, 또한 CLA를 첨가군에서는 대장 중앙발생율이 40%에서 23%로 낮았다(Fig. 1). 이와같이 CLA는 산화적 stress를 억제시킴으로서 암화과정을 억제시켰을 것으로 사료된다. 따라서 항산화제로서 CLA의 역할은 암화과정에서 중요한 기전으로 간주될 수 있지 않을까 하지만 아직 그 기전에 관해서는 논란이 많다고 본다.

이와 같이 in vivo 동물실험에서는 CLA가 항산화제로 작용하는 것으로 추정하고 있으나 아직 이 CLA의 항산화기작이 정확하게 알려져 있지 않지만, Ha 등⁶⁴은 크게 두가지로 대별하고 있다. 즉 CLA는 in vitro 실험에서 산화되면서 항산화성이 있는 구조(β -hydroxy acrolein)로 변형되어 transition metal을 chelation함으로써 fenton reaction을 방해하기 때문이라는 것과 CLA 분자내에 있는

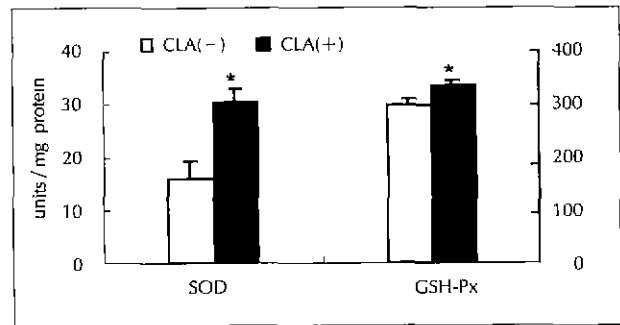


Fig. 3. Effect of CLA isomer mixture on superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities of colonic mucosa in DMH-treated rats.

*Significant at $p < 0.05$, Number of pooled samples : 6

CLA(-) : beef tallow diet

CLA(+) : beef tallow diet supplemented with CLA isomer mixture at 1.0%

See ref. #18

conjugated double bond 그 자체도 iron과 같은 transition metal을 역시 chelation 한다는 것으로 생각되고 있지만 아직까지 정확한 data가 없다고 하였다. 그렇지만 이와는 반대로 한 연구에서는 model membrane system에서 CLA가 radical scavenger로도 작용하지 않고, Fe^{2+} ion-dependent oxidative reaction에서 metal chelator로 전환되지도 않으므로, CLA가 효과적인 항산화제나 항산화제의 전구체 기능이 없다고도 보고하였다.⁶⁵ CLA를 첨가한 사료로 사육하였을 때는 닭고기, 돼지고기는 저장성이 더 길었고, 동물실험에서는 지질과산화물 형성을 감소시켰지만 아직은 더욱 깊은 연구가 요구되는 분야이다.

CLA와 Fecal Bile Acid

화학적 발암원을 투여하면서 직장으로 2차 bile acid (deoxycholic acid and lithocholic acid)를 주입하였을 때 암발생률이 증가하였으며,⁶⁶⁻⁶⁸ germ-free rat과 conventional rat을 이용하여 sodium cholate와 sodium chenodeoxycholate를 직장으로 주입한 후 암발생률을 조사한 결과 germ-free rat에서 암발생률이 유의성있게 낮은 것으로 보아 대장내 bacteria에 의해 1차 bile acid가 2차 bile acid로 전환되어서 tumor promoter로 작용한다고 하였다.⁶⁹ 이때 1차 bile acid 보다 2차 bile acid가 대장상피세포의 세포증식을 증가시켜 대장의 암화과정을 더욱 촉진한다고 하였다. 지금까지 2차 bile acid가 암화과정을 촉진할 것이라고 제안한 기전은 다음과 같다. 첫째로, 2차 bile acid는 대장상피세포에 직접적으로 손상을 주어서 세포는 이 손상을 완화하려고 새로운 세포의 생성을 촉진시키며 이로 인해 세포증식이 유도될지도 모른다. 둘째로, 세포막을

자극하여 세포내로 AA를 유리시켜 이로 인해 PGE₂, TXB₂ 생성을 유도하여 세포내 신호전달체계에 변화를 가져와 세포증식을 자극할 것이다. 셋째로, 암화과정의 촉진단계에서 종양발달에 중요한 역할을 하는 protein kinase C 같은 효소의 활성화에 2차 bile acid가 직접적으로 영향을 미쳐 세포증식을 증가시킨다.⁷⁰⁻⁷²⁾

Kim의 논문⁷⁸⁾에 의하면 CLA isomer mixture를 식이 무게의 1.0% 수준으로 장기간 공급하였을 때 변으로 배설되는 2차 bile acid의 배설이 유의하게 감소되었다. 이때 변에 함유된 CLA함량은 CLA 첨가군에서만 검출되었는데 아마 섭취한 CLA는 완벽하게 흡수된 것이 아니고 변으로 적은량이 배설되어 CLA의 항균작용에 의해서 변중 미생물 군총에 영향을 주어 재흡수되지 않은 1차 bile acid가 2차 bile acid로 전환이 적게 일어났을 가능성이 있다고 사려된다. 그러므로 흡수되지 않은 CLA는 대장의 미생물 군총등에 영향을 주어 대장내의 bile acid 조성에도 영향을 줌으로써 대장세포내에서 여러 생화학적인 변화를 일으키며 이러한 변화가 대장암 발생을 억제 또는 지연시키는 요인이 될 수도 있다는 것이다.

한편, 변중에 있는 CLA 자체에 의한 세포에 미치는 독성 때문에 대장세포의 손상을 초래하였을 가능성을 배제할 수는 없다. 그러므로 CLA는 대장상피세포에 유전적인 손상을 주어 암으로의 변환 가능성이 있는 세포가 생길 경우 세포사멸이라는 생리적인 과정으로 이들을 신속하게 제거하기 위해서 대장상피세포의 apoptosis를 유발하여 대장의 암화과정을 억제시킴으로써 종양발생을 낮추어 주었을 가능성도 있다고 사료되나, CLA가 대장 암화과정에 관여하는 생화학적 기전을 명확히 규명할 수 있는 분자생물학적 측면 즉 세포사를 조절하는 유전자인 발암유전자(oncogene) 및 암억제유전자(tumor-suppressor gene)의 활성화에 관한 연구가 앞으로 이루어져야 할 것으로 본다.

식품의 CLA함량 및 섭취량

CLA는 주로 동물성 식품에 함유되었으며 일반적으로 반추동물에 더 많은 양이 존재한다. 쇠고기의 CLA함량은 2.9~4.3mg CLA/g fat 정도 존재하고 반추동물중에서 어린 양에는 5.6mg CLA/g fat으로 가장 높고, 송아지고기에는 2.7mg CLA/g fat으로 가장 낮게 존재한다. 해산물에는 CLA가 0.3~0.6mg CLA/g fat이 존재한다.²⁾ 다양한 낙농제품 즉 우유와 치즈에 CLA가 다량 존재하는데 우유에는 5.5mg CLA/g fat으로 상당한 양이 존재하고, 천연 치즈에 존재하는 CLA의 함량은 2.9~7.1mg CLA/g fat으로 존재

하는데 가공처리된 치즈에 존재하는 CLA의 함량은 5mg CLA/g fat이 된다.²⁾ 이와 같이 식품의 가공처리와 조리예 의해 CLA함량이 증가되는 것으로 보고되고 있지만, CLA 함량이 어떠한 기전에 의해서 증가되는지에 관해서는 밝혀지지 않았다. 따라서 식품의 조리와 가공처리동안 CLA의 함량이 증가되는 기전이 규명되어야 한다.

인간이 섭취하고 있는 CLA 함량에 관한 보고는 없지만 하영래 교수 연구실 보고⁷³⁾에 의하면 미국인의 일일 지방섭취량(80g/day) 과 식이지방에 함유된 CLA 함량(0.5%)을 추정할 때 미국인이 하루에 섭취하는 CLA 함량은 약 0.4g 일 것이라고 하였다. 이와 같은 CLA 함량이 혈액중에 순환한다고 가정하면 혈청중에 약 160ppm의 CLA가 있을 것이다. 따라서 사람의 혈액과 조직에 있는 CLA의 주요 급원은 식이에서 얻어지는 것이라고 강조하였다. 그러나 한국인은 지방 섭취량이 적고, 또한 반추동물의 육류나 낙농제품의 섭취가 적으므로 CLA 섭취량이 0.1g 이하일 것이라고 하였다. 그러나 실제로 한국인에서는 혈액중 얼마나 함유되었는지 측정해 볼 필요가 있으며, 아직까지 CLA의 독성에 관한 연구가 미비하고, CLA에 관한 적정 권장량이 밝혀지지 않았기 때문에 앞으로 사람이 섭취하도록 권장하기에는 더욱 많은 연구가 이루어져야 한다고 사려된다.

Literature cited

- 1) Ha YL, Grimm NK and Pariza MW. Anticarcinogens from fried ground beef. heat-altered derivatives of linoleic acid. *Carcinogenesis* 8: 1881-7, 1987
- 2) Chin SF, Liu W, Storkson JM, Ha YL, Pariza MW. Dietary sources of conjugated dienoic isomers of linoleic acid, a newly recognized class of anticarcinogens. *J Food Comp Anal* 5: 185-197, 1992
- 3) Sehat N, Rickert RR, Mossoba MM, Kramer JKG, Yurawecz MP, Roach JAG, Adlof RO, Morehouse KM, Frische J, Eulitz KD, Steinhart H, Ku K. Improved separation of conjugated fatty acid methyl esters by silver ion-high-performance liquid chromatography. *Lipids* 34: 407-413, 1999
- 4) Parodi PW. Cows' milk fat components as potential anticarcinogenic agents. *J Nutr* 127: 1055-1060, 1997
- 5) Kepler CR, Hirons KP, McNeill JJ, Tove SB. Intermediates and products of the bihydrogenation of linoleic acid by *Butyrivibrio fibrisolvens*. *J Biol Chem* 241: 1350-1354, 1966
- 6) Chin SF, Storkson JM, Albright KJ, Cook Me, Pariza MW. Conjugated linoleic acid is a growth factor for rats as shown by enhanced weight gain and improved feed efficiency. *J Nutr* 124: 2344-2349, 1994
- 7) Holman RT, Mahfouz MM. Cis- and trans-octadecadienoic acids as precursors of polyunsaturated fatty acids. *Prog Lipid Res* 20: 151-156, 1980
- 8) Pollard MR, Gunstone FD, James AT, Morris LJ. Desaturation of positional and geometric isomers of monoenoic fatty acids by microsomal preparations from rat liver. *Lipids* 15: 306-314, 1980
- 9) Griinari JM, Bauman DE. Biosynthesis of conjugated linoleic acid and its incorporation into meat and milk in ruminants. In: Yu-

- rawecz MP, Mossoba MM, Kramer JKG, Pariza MW, Nelson G, Eds. *Advances in Conjugated Linoleic Acid Research*, Vol. 1. Champaign, IL. AOCS Press, pp.180-200, 1999
- 10) Griinari JM, Dwyer DA, McGuire MA, Bauman DE, Palmquist DL, Nurmela KVV. *Trans-octadecenoic acids and milk fat depression in lactating dairy cows*. *J Dairy Sci* 81: 1251-1261, 1998
 - 11) Park Y, Pariza MW. Evidence that commercial calf and horse sera can contain substantial amounts of trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid. *Lipids* 33: 817-819, 1998
 - 12) Park YH, Albright KJ, Liu W, Storkson JM, Cook ME, Pariza MW. Effect of conjugated linoleic acid on body composition in mice. *Lipids* 32(8): 853-858, 1997
 - 13) Sehat N, Yurawecz MP, Roach JAG, Mossoba MM, Kramer JKG, Ku Y. Silverion high-performance liquid chromatographic separation and identification of conjugated linoleic acid isomers. *Lipids* 33: 217-221, 1998
 - 14) Ha YL, Storkson JM and Pariza MW. Inhibition of benzo(a)pyrene-induced mouse forestomach neoplasia by conjugated dienoic derivatives of linoleic acid. *Cancer Res* 50: 1097-1101, 1990
 - 15) Ip C, Singh M, Thompson HJ, Scimeca JA. Conjugated linoleic acid suppress mammary carcinogenesis and proliferative activity of the mammary gland in the rat. *Cancer Res* 54: 1212-1215, 1994
 - 16) Ip C, Jiang C, Thompson HJ, Scimeca JA. Retention of conjugated linoleic acid in the mammary gland is associated with tumor inhibition during the post-initiation phase of carcinogenesis. *Carcinogenesis* 18: 755-759, 1997
 - 17) Liew C, Schut HAJ, Chin SF, Pariza MW, Dashwood RH. Protection of conjugated linoleic acids against 2-amino-3-methylimidazo[4, 5] quinoline-induced colon carcinogenesis in the F344 rat. A study of inhibitory mechanisms. *Carcinogenesis* 16: 3037-3043, 1995
 - 18) Kim KH. Effect of dietary supplementation of conjugated linoleic acid on tumor incidence and colon carcinogenesis in 1,2-dimethylhydrazine-treated rats. Ph.D. Thesis. Kyung Hee University, 2000
 - 19) DeVoney D, Pariza MW, Cook ME. Trans-10, cis-12 octadecadienoic acid increases lymphocyte proliferation. *FASEB J* 13: 4565, 1999
 - 20) Cook ME, Miller CC, Park Y, Pariza MW. Immune modulation by altered nutrient metabolism: Nutritional control of immune-induced growth depression. *Poultry Sci* 72: 1301-1305, 1993
 - 21) Chew BT, Wong TS, Shultz TD, Magnuson NS. Effects of conjugated dienoic derivatives of linoleic acid and β -carotene in modulating lymphocyte and macrophage function. *Anticancer Res* 17: 1099-1106, 1997
 - 22) Sugano M, Tsujita M, Yamasaki K, Ikeda I, Kritchevsky D. Lymphatic recovery, tissue distribution, and metabolic effects of conjugated linoleic acid in rats. *J Nutr Biochem* 8: 38-43, 1997
 - 23) Wong MW, Chew BP, Wong TS, Hosick HL, Boylston TD, Shultz TD. Effects of dietary conjugated linoleic acid on lymphocyte function and growth of mammary tumors in mice. *Anticancer Res* 17: 987-993, 1997
 - 24) Whigham LD, Higbee AJ, Pariza MW, Cook ME. Influence of dietary conjugated linoleic acid on release of PGE₂ and LTB₄ from guinea pig lung, trachea, and bladder. *FASEB J* 13: 4566, 1999
 - 25) West DB, Delany JP, Camet PM, Blohm F, Truett AA, Scimeca J. Effect of conjugated linoleic acid on body fat and energy metabolism in the mouse. *Am J Physiol* R667-672, 1998
 - 26) Delany JP, Blohm F, Truett AA, Scimeca JA, West DB. Conjugated linoleic acid rapidly reduces body fat content in mice without affecting energy intake. *Am J Physiol* R1172-1179, 1999
 - 27) Park YH, Albright KJ, Storkson JM, Liu W, Pariza MW. Evidence that the trans-10, cis-12 isomer of conjugated linoleic acid induces body composition changes in mice. *Lipids* 34: 235-241, 1999
 - 28) Nicolosi RJ, Rogers EJ, Kritchevsky D, Scimeca JA, Huth PJ. Dietary conjugated linoleic acid reduce plasma lipoproteins and early aortic atherosclerosis in hypercholesterolemic hamsters. *Artery* 22(5): 266-77, 1997
 - 29) Lee KN, Pariza MW, Ntambi JM. Conjugated linoleic acid decreases hepatic stearoyl-CoA desaturase mRNA expression. *Biochem Biophys Res Commun* 248: 817-821, 1998
 - 30) Sisk M, Azain MJ, Hausman DB, Jewell DE. Effect of conjugated linoleic acid on fat pad weights and cellularity in sprague Dawley and Zucker rats. *FASEB(abstract)* 3116 A536, 1999
 - 31) Sugano M, Tsujita A, Yamasaki M, Noguchi M, Yamada K. Conjugated linoleic acid modulates tissue levels of chemical mediators and immunoglobulins in rats. *Lipids* 33: 521-527, 1998
 - 32) Kang KJ. Effects of Conjugated Linoleic Acid Supplementation on Body Fatness and Triglyceride Metabolism in Rats. Ph.D. Thesis. Kyung Hee University, 2000
 - 33) Yotsumoto H, Hara E, Naka E, Adlof RO, Emken EA, Yanagita T. 10trans, 12cis-linoleic acid reduces apolipoprotein B secretion in HepG2 cells. *Food Res Int* 31: 403-409, 1999
 - 34) Lee KN. Conjugated linoleic acid and lipid metabolism. Ph.D thesis, University of Wisconsin-Madison. 1996
 - 35) Nicolosi RJ, Courtemanche KV, Laitinen L, Scimeca JA, Huth PJ. Effect of feeding diets enriched in conjugated linoleic acid on lipoproteins and aortic atherosclerosis in hamsters. *Circulation* 88 suppl: 2458, 1993
 - 36) Lee KN, Kritchevsky D, Pariza MW. Conjugated linoleic acid and atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis* 108: 19-25, 1994
 - 37) Jung SM, Kang KJ, Park HS. Effect of dietary conjugated linoleic acid on plasmalipid composition in rats. *Korean J Lipidology* 9(4): 439-447, 1999
 - 38) Nicolosi RJ, Rogers EJ, Kritchevsky D, Scimeca JA, Huth PJ. Dietary conjugated linoleic acid reduce plasma lipoproteins and early aortic atherosclerosis in hypercholesterolemic hamsters *Artery* 22(5): 266-277, 1997
 - 39) Rudel LL. Atherosclerosis and conjugated linoleic acid. *Br J Nutr* 81: 177-179, 1999
 - 40) Banni S, Angioni E, Casu V, Melis MP, Scrugli S, Carta G, Corongiu FP, Ip C. An increase in vitamin A status by the feeding of conjugated linoleic acid. *Nutr Cancer* 33: 53-57, 1999
 - 41) Marnett LJ. Aspirin and the potential role of prostaglandins in colon cancer. *Cancer Res* 52: 5575-5589, 1992
 - 42) Belury M, Vanden Heuvel JP. Modulation of diabetes by conjugated linoleic acid. In: Yurawecz MP, Mossoba MM, Kramer JKG, Pariza MW, Nelson G, Eds. *Advances in Conjugated Linoleic Acid Research*, Vol. 1. Champaign, IL, AOCS Press, pp.404-411, 1999
 - 43) Park Y, Albright KJ, Storkson JM, Liu W, Cook ME, Pariza MW. Changes in body composition during feeding and withdrawal of dietary conjugated linoleic acid. *Lipids* 34: 243-248, 1999
 - 44) Ip C, Chin SF, Scimeca JA, Pariza MW. Mammary cancer prevention by conjugated dienoic derivative of linoleic acid. *Cancer Res* 51: 6118-24, 1991
 - 45) Ito N, Hirose M. Anti-oxidants: carcinogenic and chemopreventive properties. In: Vande Woude GF, Klein G, eds. *Advances in Cancer Research* 53: 247-302, 1989. San Diego, CA. Academic Press
 - 46) Li Y, Watkins BA. Conjugated linoleic acids alter bone fatty acid composition and reduce ex vivo prostaglandin E₂ biosynthesis in rats fed n-6 or n-3 fatty acids. *Lipids* 33: 417-425, 1998
 - 47) Sebedio JL, Juaneda P, Dobson G, Ramilison I, Martin JC, Chardigny JM, Christie WW. Metabolites of conjugated linoleic acid(CLA) in the rat. *Biochim Biophys Acta* 1345: 5-10, 1997
 - 48) Pariza MW, Conjugated linoleic acid, a newly recognized nutrient. *Chem Ind* 12: 464-466, 1997

- 49) Ip C, Scimeca JA. Conjugated linoleic acid and linoleic acid are distinctive modulators of mammary carcinogenesis. *Nutr Cancer* 27 : 131-135, 1997
- 50) Lewis GP. Immunoregulatory activity of metabolites of arachidonic acid and their role in inflammation. *Br Med Bull* 39. 243-248, 1983
- 51) Hotamisligil GS, Spiegelman BM. TNF α : A key component of obesity-diabetes link. *Diabetes* 43: 1271-1278, 1994
- 52) Carlos TM, Schwartz BR, Kovach NL, Yee E, Rosso M, Osborn L, Chi-Rosso G, Newman B, Lobb R, Harlan JM. Vascular cell adhesion molecule-1 mediates lymphocyte adherence to cytokine-activated cultured human endothelial cells. *Blood* 76: 965-970, 1990
- 53) Garofalo A, Chirivi RGS, Foglieni C, Pigott R, Mortarini R, Martin-Padura I, Amichini A, Gearing AJ, Sanchez-Madrid F, Dejana E, Giavazzi R. Involvement of the very late antigen 4 integrin on melanoma in interleukin 1-augmented experimental metastasis. *Cancer Res* 55 : 414-519, 1995
- 54) Freeman LM, Roubenoff R. The nutrition implications of cardiac cachexia. *Nutr Rev* 52 : 340-347, 1994
- 55) Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. *Nature* 362: 801-809, 1993
- 56) Okahara H, Yagita H, Miyake K, Okumura K. Involvement of very late activation antigen 4(VLA-4) and vascular cell adhesion molecule 1(VACAM-1) in tumor necrosis factor α enhancement of experimental metastasis. *Cancer Res* 54: 3233-3236, 1994
- 57) Suganuma M, Okabe S, Sueoka E, Iida N, Komori A, Kim SJ, Fugiki H. A new process of cancer prevention mediated through inhibition of tumor necrosis factor α expression. *Cancer Res* 56. 3711-3715, 1996
- 58) Pariza MW, Park Y, Cook ME. Conjugated linoleic acid and the control of cancer and obesity. *Toxicological Sciences*, 52(Suppl). 107-110, 1999
- 59) Archer MC. Cancer and diet. Present knowledge in nutrition 7th ed. ILSI. 482-487, 1996
- 60) Johnson FC. Carcinogenesis, vascular disease and the free radical reaction. *Nutr Cancer* 3(3). 117-121, 1982
- 61) Johnson FC. Cancer promoters and initiators, and the free radical theory of carcinogenesis. *Nutr Cancer* 4(3). 169-170, 1983
- 62) L'Abbe MR, Trick KD and Beare-Rogers JL. Dietary(n-3) fatty acids affect rat heart, liver, and aorta protective enzyme activities and lipid peroxidation. *J Nutr* 121. 1331-1340, 1991
- 63) Yoon KM. Effect of Conjugated linoleic acid on hepatic peroxidation status and antioxidant enzyme system in rats. Master Thesis, Kyung Hee University, 1999
- 64) Ha YL, Pariza MW. Naturally-occurring novel anticarcinogens' conjugated dienoic derivatives of linoleic acid(CLA). *J Korean Soc Food Nutr* 24(4) . 401-407, 1991
- 65) Jeroen JM van den Berg, Cook NE, and Tribble DL. Reinvestigation of the antioxidant properties of conjugated linoleic acid. *Lipids* 30(7) : 599-605, 1995
- 66) Narisawa T, Magadia NE, Weisburger JH, Wynder EL. Promoting effect of bile acid on colon carcinogenesis after intrarectal instillation of MNNG in rat. *J Natl Cancer Inst* 53: 1093-1097, 1974
- 67) Reddy BS, Wayman M. Effect of cholesterol metabolites and promoting effect of lithocholic acid in colon carcinogenesis in F344 rats. *Cancer Res* 41: 1361-1367, 1981
- 68) Sarwal AN, Cohen BI, Raicht RF, Takahashi M, Fazzini E. Effects of dietary administration of chenodeoxycholic acid on N-methyl-N-nitrosourea-induced colon cancer in rats. *Biochem Biophys Acta* 574: 423-432, 1986
- 69) Reddy BS, Wayman M. Effect of cholesterol metabolites and promoting effect of lithocholic acid in colon carcinogenesis in germ-free and conventional F344 rats. *Cancer Res* 39 : 1521-1524, 1979
- 70) Nagengast FM, Grubben MJAL, vanMunster IP. Role of bile acids in colorectal carcinogenesis. *Eur J Cancer* 31. 1067-1070, 1995
- 71) DeRubertis FR, Craven PA, Saito R. Bile salt stimulation of colonic epithelial proliferation. *J Clin Invest* 74 : 1614-24, 1984
- 72) Craven PA, Pfanstiel J, Saito R, DeRubertis FR. Relationship between loss of rat colonic surface epithelium induced by deoxycholate and initiation of subsequent proliferative response. *Cancer Res* 46(11): 5754-5759, 1986
- 73) Kim SJ, Park KA, Ha YL. Biological functions of conjugated linoleic acid(CLA). 2000 <http://www.gsnu.ac.kr/~ylja>