

들깨기름을 다량 투여한 흰쥐에서 대사에 미치는 역작용에 관하여

서화중[†] · 서유승*

조선대학교 식품영양학과

*을지병원 내과

Adverse Effects of the Megadose Perilla Oil on the Rats Metabolism

Hwa-Jung Sheo[†] and Yu-Seung Sheo*

Dept. of Food and Nutrition, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea

*Dept. of Internal Medicine, Eul Ji General Hospital, Seoul 139-711, Korea

Abstract

In the present study, adverse effects of megadose of dietary perilla oil were investigated in an experimental model consisted of 6 groups of Wistar rats. To compare the adverse effects of megadose perilla oil with different kind of dietary fat, rats were fed one of the following diets for one month: 10% beef tallow (B₁B), 10% corn oil (C₁B), 10% perilla oil (P₁B), 20% beef tallow (B₂B), 20% corn oil (C₂B), and 20% perilla oil (P₂B) diet. The body weight gain rate seemed to be more affected by the size of fat contents than the species of fat in the diet, so the body weight gain rate of 20% fat groups were significantly higher than those of 10% fat groups in spite of the larger amount of food intake in 10% fat groups than in 20% fat groups. The levels of plasma triglyceride and total-cholesterol in 20% fat groups were significantly increased in dose dependent fashion when compared to 10% groups, the values of beef tallow (B₂B) group being the highest among all groups. Plasma glutamic pyruvic transferase activities and level of blood urea nitrogen had a tendency to increase along with increase of fat contents (%) in diets, the values of P₂B group, the highest among all groups, being beyond the normal levels. The plasma carbon dioxide concentration of P₂B group was the highest in all groups and exceeded the normal value, there being no significant difference among the plasma carbon dioxide concentration of others groups. The results showed that large dose and long term intake of dietary perilla oil had some adverse effects on hepatic and other organic functions in rats.

Key words: adverse effects of megadose perilla oil on rats

서 론

들깨(*Perilla frutescens* Britton var *japonica* Hara)종자는 불포화 지방유를 40~49% 함유하고 미량의 정유성분인 perilla ketone, egomaketone, isoegomaketone을 약 0.4% 함유한다(1-3). 우리나라와 중국 등 일부 동아시아 국가에서 들깨 잎과 종자 그리고 종자기름을 식용하며 한방(4,5)에서는 들깨가 氣를 내리고 咳嗽를 다스리는데 사용한다. 특히 우리나라 민간에서는 들깨종자와 기름을 고혈압등 심혈관계 질환 예방 또는 치료목적으로 널리 애용하는 건강식품으로 인식되어 있다(5). 들깨기름은 n-3계 불포화 지방산 linolenic acid를 약 60% 함유하는 다른 유지에서 보기 드문 고도 불포화 지방유(요오드 값 207)이다(2). 일부 연구자들에 의해 들깨기름이 체내 지질대사 개선효과가 있다고 보고(6-8)된 반면에 들깨기름의 혈액중 지질농도 저하효과를 부정하는 연구자들의 보고도 볼 수 있다(9,10). 또 들깨를 식용하지 않은

서구의 일부 연구자들은 동물실험을 통한 연구에서 들깨 중 정유성분인 perilla ketone류의 독성에 대하여 보고를 하고 있다(11-13). 또한 불포화도가 큰 지방일수록 통상적인 식용 유지 취급 방법과 같은 가공, 유통, 보관 및 조리과정 중 과산화물 생성에 의해 그 유해작용은 현저하다는 것을 문헌에서 찾아볼 수 있다(14). 그런데 국내외에서 제안된 지방열량 권장량과 지방산균형에서 FAO/WHO의 총 섭취 열량에 대한 지방 열량 권장 비율은 15~30%(8~16 g지방/100 g식품) 범위이고 n-6/n-3 지방산 권장비율은 5:1~10:1이다. 그리고 우리나라의 지방열량 권장량은 총 섭취 열량에 대한 20%(10 g 지방/100 g식품) 수준으로 책정되었고 n-6/n-3 지방산 권장 비율은 4:1~10:1이다(15). 그러나 우리나라 사람들에 대한 최근 5년간의 영양섭취 조사에서 나타난 실제 지방열량 섭취 비율은 총 섭취 열량의 19%(9.4 g지방/100 g식품)이고 P/S는 1.8이었다(16). 따라서 평균적으로 우리나라 사람들은 적정 수준의 지방열량을 섭취하고 있으며 식생활 건강에 관련

[†]Corresponding author. E-mail: hjseo@mail.chosun.ac.kr
Phone: 82-62-230-7721. Fax: 82-62-225-7726

된 섭취 지방 종류의 비율(p/s)도 적당한 수준임을 알 수 있다. 그러나 불포화 유지 종류의 권장비율(n-6/n-3)에서 보듯이 체내 지질대사 개선효과는 섭취 불포화지방중 n-3계 linolenic acid의 지방보다는 n-6계 linoleic acid의 지방이 더 유익함을 알 수 있는데도 민간에서는 들깨기름(n-3)이 건강에 좋다는 속설을 믿고 널리 애용하고 있음을 볼 수 있는데 우려되는 것은 국내외의 지방열량의 섭취 권장량 수준 이상으로 들깨기름을 장기간 또는 과량 복용 등의 남용으로 오히려 고열량 섭취에 의한 비만이나 지방종류(포화, 불포화, n-6, n-3)에 관계없이 고지혈증에 따른 고혈압 심장병 등 심혈관계 질환을 유발하는 불치의 영양장해가 우려되고 들깨 중에 미량 포함되어 있는 perilla ketone류 혹은 불포화도가 큰 들깨기름 취급 중에 생성될 수 있는 과산화물 그리고 지방의 섭취 비율이 매우 높을 때 ketoacidosis(17,18) 등에 의한 장기에 대한 역작용(adverse effects)이 우려된다. 현대 임상의학에서는 들깨기름이 고혈압 예방 치료제로 공인된 의약품이 아니다(3,19). 그러므로 본 연구에서는 들깨나 들깨기름을 장기간, 다량 섭취하여 유익함보다는 건강을 해칠 가능성이 있으므로 들깨기름을 다량 또는 장기간 섭취에서 오는 역작용을 규명해 볼 필요가 있음을 느낀다. 그래서 본 연구에서는 FAO/WHO의 총 열량에 대한 지방 열량 권장 비율인 15~30%범위보다 더 높은 수준의 들깨기름이 함유된 사료를 만들어 흰쥐에 섭취시켜 그 영향을 평가하기 위하여, 사료 제조시 사료 100 g당 들깨기름 10 g과 20 g이 각각 사료에 포함되게 하여 사료의 총열량에 대한 들깨기름 열량 비율이 각각 24.32%와 39.13%가 되게 하고 이 들깨기름 급여량과 비교를 위하여 들깨기름 첨가량과 동일수준의 옥수수기름과 소기름 첨가사료를 함께 만들어 흰쥐를 1개월간 사육하고 흰쥐의 성장률 측정과 중요 장기에서 대사상태(질병)의 진단 지표가 되는 생화학적 항목에 대하여 혈액분석을 실시하여 들깨기름 투여군과 소기름과 옥수수기름 투여군과의 비교 실험에서 그 결과를 고찰하여 보고한다.

재료 및 방법

유지시료

실험에 사용한 들깨기름과 옥수수기름은 금년에 생산한 들깨와 옥수수를 시중에서 구입 세척 건조후 160°C에서 볶은 다음 통상적인 식용유제조에 따라 압착 제조하고 밀봉 냉동 보관하여 사료 제조때 첨가하였다. 소기름 시료는 신선 육에서 분리한 지방덩어리를 60°C로 가온 압착하여 지방 조직으로부터 소기름을 분리한 후 즉시 실험사료 제조에 사용하였다. 사료유지의 지방산조성과 특성은 Table 1와 같다.

시료 유지중 들깨기름은 서론에서 언급한대로 정유성분으로서 perilla ketone, egoma ketone, isoegomaketone을 약 0.4%하고 동속 식물인 자소엽(붉은 들깨)은 perilla aldehyde를 주로 한 limonene 등의 정유를 0.4% 함유함은 문헌(1-3)에

Table 1. Fatty acid composition and specific properties of sample fats

Fatty acid	Beef tallow	Corn oil	Perilla oil
Palmitic acid (%)	26.8	10.4	5.3
Stearic acid (%)	20.3	0.9	1.0
Oleic acid (%)	39.3	23.7	14.9
Linoleic acid (%)	5.0	53.4	15.6
Linolenic acid (%)	0.2	1.0	60.2
P/S	0.11	4.8	12
Iodine value	38	123	207
n-6/n-3	25	53.4	0.25

Condition of gas chromatography for fatty acid analysis. Instrument: Hewlett Packard 5890A Gas chromatograph. column: DB-wax (polar, 30 m, 0.25 mm), detector: flame ionization detector, carrier gas: N₂, 25 mL/min. column temp.: 170°C, inject. temp.: 220°C, detector temp.: 230°C.

서 볼 수 있다.

실험식이

생후 3주된 Wistar종 수컷 흰쥐를 실험 1주일 전에 구입하여 Table 2의 C₁B(대조군)사료로 예비사육하고 실험 직전 체중 100±10 g인 흰쥐 12마리씩을 무작위로 뽑아 1개군으로 하여 모두 6개 실험군으로 만들었다. Table 2에서 사료성분 조성은 Baker 등(20)의 실험용 흰쥐사료 처방조제법에 따랐으며 실험사료에 첨가되는 유지종류에 따른 실험군 배치는 실험사료에 들깨기름, 옥수수기름, 소기름을 각각 사료 100 g당 10 g씩(총열량의 24.32%) 첨가한 P₁B, C₁B, B₁B 사료 급여군과 사료 100 g당 20 g씩(총 열량의 39.13%)의 들깨기름, 옥수수기름, 소기름을 각각 첨가한 P₂B, C₂B, B₂B 사료 급여군으로 만들었다. 20% 유지군의 사료 총열량은 4,600 kcal/kg. diet로 일반 실험용 흰쥐 사료 총열량 2,500~5,000 kcal/kg. diet(20) 이내에 들게 하였다. 사료 제조는 먼저 Table 2의 재료 혼합비율에 따라 agar 분말에 적당량 물을 가해 가열하여 만든 gelatin 용액에 미리 착유하여 즉시 밀봉 냉동하여 보관한 옥수수기름과 들깨기름 그리고 소기름을 다른 성분들과 함께 배합비율에 따라 혼합하여 사료제조기에서 고히사료

Table 2. Composition of experimental diet (%)

Group ¹⁾	B ₁ B	C ₁ B	P ₁ B	B ₂ B	C ₂ B	P ₂ B
Corn starch	55	55	55	55	55	55
Milk casein	15	15	15	15	15	15
Beef tallow	10			20		
Corn oil		10			20	
Perilla oil			10			20
DL-methionine	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
Choline bitartr.	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
Vitamin mix.	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Mineral mix.	2	2	2	2	2	2
Agar	17.9	17.9	17.9	7.9	7.9	7.9
Total calory (kcal/kg)	3,700	3,700	3,700	4,600	4,600	4,600

¹⁾B₁B: Beef tallow 10%, C₁B: Corn oil 10%, P₁B: Perilla oil 10%, B₂B: Beef tallow 20%, C₂B: Corn oil 20%, P₂B: Perilla oil 20%.

(pellet)로 만들어 70°C 진공 oven내에서 건조하였다. 제조한 사료는 polyethylene pack에 담아 진공 pump로 공기를 제거 후 밀봉 포장하여 냉장 보관하였다.

동물사육

매일 새로 만든 사료를 1일 3회 공급하여 물과 함께 자유롭게 섭취하게 하여 1개월 간 사육하였다. 매일 남은 사료는 수거하여 따로 보관하고 실험기간 3일마다 흰쥐 사료 섭취량을 측정 점검하고 1개월 간의 실험이 끝난 하루 전에 절식 시키고 체중을 측정한 후 CO₂ gas로 마취시켜 경동맥에서 채혈한 직후 혈액은 3,000 rpm으로 원심분리하여 얻은 혈청에 대하여 다음과 같은 방법으로 혈청의 생화학적 분석을 하였다.

혈액의 생화학적 분석

Glutamic pyruvic transferase(GPT) 활성도와, 혈중 중성 지방, 총 cholesterol, blood urea nitrogen(BUN), carbone dioxide(CO₂) 농도는 임상 검사용 최신 혈액 분석 장비인 Johnson-Johnson Clinical Diagnostics Inc.의 Vitros DT60II, DTSCII, Vitros DTE model 혈액 자동 분석기와 각 측정 항목별 reference용 Vitros DT slide를 사용하여 혈액을 분석하였다(21-23).

통계처리

SPSS program(24)에 의해 일원 배치 분산 분석중 LSD (least significant difference)법에 따라 측정 자료를 분석하고 유의 확률 $\alpha=0.05$ 수준에서 다중 비교된 4개 실험군의 측정 평균치 상호간 유의성의 차이를 검정하였다.

결과 및 고찰

체중 증가율

Table 3에서 20% 유지군들의 체중 증가율이 모든 10% 유지군들보다 유의적인 차이로 높았으며($P_{B2B-B1B}=0.013$, $P_{C2B-B1B}=0.033$, $P_{P2B-B1B}=0.048$, $P_{E2B-C1B}=0.001$, $P_{C2B-C1B}=0.002$, P_{P2B-

$C1B=0.003$, $P_{B2B-P1B}=0.000$, $P_{C2B-P1B}=0.002$, $P_{P2B-P1B}=0.001$), 유지 종류간 비교에서는 체중 증가율의 유의적인 차이가 없었다. Table 3에서 10%유지군들의 사료섭취량이 모든 20% 유지군들 보다 유의적으로 높았고($P_{B1B-B2B}=0.000$, $P_{B1B-C2B}=0.000$, $P_{B1B-P2B}=0.000$, $P_{C1B-B2B}=0.000$, $P_{C1B-C2B}=0.000$, $P_{C1B-P2B}=0.000$, $P_{P1B-B2B}=0.000$, $P_{P1B-C2B}=0.000$, $P_{P1B-P2B}=0.000$) 유지 종류간에는 사료 섭취량의 유의적인 차이가 없었다. 이상의 결과에서 20%유지군들은 10%유지군들보다 평균 사료 섭취량이 18.6% 낮았음에도 평균체중 증가율이 11.7% 더 높은 것은 20%유지군들의 흰쥐 1마리당 평균 섭취열량이 10% 유지군들보다 7.39 kcal/day 더 높았기 때문인 것으로 짐작된다. 따라서 본 실험결과에 의하면 흰쥐 체중증가율은 사료 중 유지의 P/S값이나 n-6/n-3값 또는 불포화도(오오드값)의 크기에 관계없이 유지함량(열량) 대소에 의해 크게 영향을 받는 것으로 보여 식이중 어떠한 종류의 불포화 지방일지라도 과량 섭취로 인한 열량을 초과할 때는 체중증가에 기여함을 알 수 있었다. 유지사료의 흰쥐 체중 증가율에 미치는 영향에 관한 다른 연구자들의 보고를 살펴보면 Okuno 등(6)이 흰쥐에 n-3 PUFA가 풍부한 들깨기름 1.2 g/100 g.diet을 4개월 간 급여하고 n-6 PUFA가 풍부한 safflower oil과 MUFA가 풍부한 olive oil 및 SFA가 풍부한 우지를 각각 급여한 실험군들과 비교 실험에서 들깨 기름군은 사료 섭취량, 체중 증가율에 있어서 다른 실험군과 차이가 없음을 관찰했다. Narisawa 등(25)도 흰쥐에 들깨기름(25%)을 2주간 먹여 safflower oil 군과 비교하니 먹이 섭취량과 체중 증가율에 변화가 없음을 관찰하였다. 그 이외도 Ezaki 등(8)은 중년층 사람들을 대상으로, 그리고 Onogi 등(26)은 흰쥐를 대상으로 한 실험에서 들깨기름 투여로 체중 증가에 별다른 영향이 없음을 보고했다. 그러나 Ikeda 등(27)은 streptozotocin 유도 당뇨병 흰쥐에 들깨기름을 급여하고 대조군과 비교하니 들깨기름 군에서 유의적인 체중 증가를 관찰하였고 반면에 Sakai 등(7)은 흰쥐에 11개월간 들깨기름에 풍부한 linolenic acid를 급여하고 safflower oil에 풍부한 linoleic acid 급여군과 비교한 실험에서 linolenic acid는 linoleic acid보다 지방 저장 조직내 중성 지방과 인지질량을 낮추어 비만의 원인인 지방층 형성을 방지하였다고 보고하여 연구자에 따라 상반된 연구결과를 보고하고 있다.

혈액의 생화학적 변화

중성지방 농도: 혈중 중성지방량은 고지방 섭취나 모든 고지혈증에서 증가하고 동맥경화증, 당뇨병, 신장질환, 췌장염, 갑상선 기능 저하증에서 증가한다. 인간에서 경계치인 150 mg/dL을 초과시 심혈관계질환의 위험성이 있다(22). Johnson-Johnson에서 제시한 정상 흰쥐의 혈중 중성 지방량은 27~108 mg/dL(23)이다. Yu와 Shaw(28)는 흰쥐의 정상 혈중 중성 지방량은 0.9 mmol/L(78.77 mg/dL)로 제시했다. Table 4의 혈중 중성지방량은 체중 증가율과 밀접한 관련성을 갖고 20% 유지군들이 모든 10% 유지군들보다 유의적으

Table 3. Body weight gain rate and diet intake of rats fed on the experimental diet for 1 month

Group ¹⁾	Initial body wt (g)	Final body wt (g)	Body wt gain rate (%) ²⁾	Diet intake (g/month)
B ₁ B	105.4± 6.91	166.3± 8.87	57.8± 6.71 ^{a3)}	485.4± 41.97 ^a
C ₁ B	111.5± 12.24	174.2± 11.76	56.2± 6.76 ^a	482.5± 13.62 ^a
P ₁ B	97.9± 12.00	151.4± 8.01	54.6± 5.11 ^a	467.6± 9.66 ^a
B ₂ B	99.2± 7.60	162.3± 10.00	63.6± 4.87 ^b	393.4± 10.63 ^b
C ₂ B	95.7± 9.65	154.7± 6.70	62.7± 4.57 ^b	390.1± 13.69 ^b
P ₂ B	110.2± 11.24	177.0± 10.52	62.0± 4.92 ^b	385.6± 8.42 ^b

¹⁾See the legend of Table 2.
²⁾Body weight gain rate (%): (final body wt-initial body wt)/initial body wt×100,
³⁾Means with different superscripts in a same column are significantly different at p<0.05 level by LSD method of one-way ANOVA.

Table 4. Serum biochemical values of rats fed on the experimental diet for 1 month

Group ¹⁾	Triglyceride ²⁾	Total-cholesterol ³⁾	GPT ⁴⁾	BUN ⁵⁾	CO ₂ ⁶⁾
B ₁ B	87.6 ± 6.77 ^{a7)}	96.5 ± 7.21 ^a	35.5 ± 5.45 ^a	11.80 ± 0.94 ^a	22.25 ± 2.78 ^a
C ₁ B	77.7 ± 6.51 ^b	85.4 ± 7.86 ^b	32.6 ± 6.56 ^a	11.53 ± 1.06 ^a	22.81 ± 4.32 ^a
P ₁ B	75.4 ± 8.13 ^b	86.7 ± 6.80 ^b	47.0 ± 6.39 ^b	12.73 ± 1.76 ^b	23.13 ± 4.79 ^a
B ₂ B	115.6 ± 6.40 ^c	129.2 ± 5.75 ^c	50.3 ± 6.47 ^b	13.00 ± 0.80 ^b	23.78 ± 3.22 ^a
C ₂ B	105.6 ± 14.04 ^d	109.2 ± 10.72 ^d	58.3 ± 7.24 ^c	13.49 ± 1.30 ^b	23.26 ± 3.81 ^a
P ₂ B	104.7 ± 11.85 ^d	113.0 ± 10.37 ^d	106.6 ± 10.57 ^d	23.62 ± 1.34 ^c	28.20 ± 5.67 ^b

¹⁾See the legend of Table 2.

^{2,3,5)}mg/dL, ⁴⁾KODAK EKTACHEM DT 60 system unit(u/L), ⁶⁾mmol/L.

⁷⁾Means with different superscripts in a same column are significantly different at $p < 0.05$ level by LSD method of one-way ANOVA.

로 증가하였다($P_{B2B-B1B}=0.000$, $P_{C2B-B1B}=0.000$, $P_{P2B-B1B}=0.000$, $P_{B2B-C1B}=0.000$, $P_{C2B-C1B}=0.000$, $P_{P2B-C1B}=0.000$, $P_{B2B-P1B}=0.000$, $P_{C2B-P1B}=0.000$, $P_{P2B-P1B}=0.000$). 유지 종류간의 비교에서 소기름군들의 중성 지방량은 항상 다른 유지군들보다 유의적으로 높았다($P_{B1B-C1B}=0.005$, $P_{B1B-P1B}=0.002$, $P_{B2B-C2B}=0.001$, $P_{B2B-P2B}=0.001$). 들깨기름군과 옥수수 기름군간에는 항상 중성지방량의 유의적인 차이가 없었다. 그러나 B₂B군을 제외한 모든 실험군들이 정상범위의 혈중 중성지방 농도를 갖었다. 다른 연구자들의 보고에서 Kawashima와 Kozuka(9)는 흰쥐와 mice에 사료열량의 40% 수준의 고지방 함량의 들깨기름(n-3), 생선기름(n-3 DHA 풍부), 콩기름(n-6)을 각각 4주간 급여하고 비교하니 생선 기름은 혈액 중 DHA를 높이고 혈액 중 중성지방량 및 간장 지질량을 낮추었으나 들깨기름은 혈중 중성지방량과 간장 지질 농도를 낮추지 못하였고, 간지질 농도를 낮추는데는 들깨기름보다 생선기름(DHA)의 영향이 더 컸음을 보고했다. Suzuki 등(29)은 mice에 6~15개월간에 걸친 장기간에 catechin과 함께 들깨기름을 혼합 투여하여 들깨기름이 혈액중 중성지방 농도를 낮추는데는 아무런 영향을 주지 못했음을 보고하였다. 그러나 이러한 결과들과는 상반된 연구 보고로서 Okuno 등(6)은 흰쥐에 들깨기름이 12% 함유된 사료를 4개월간의 급여하였을 때 정소상체 지방 pad와 혈중 중성지방량을 낮추었음을 관찰했고 특히 Sakai 등(7)은 흰쥐에 11개월간에 linolenic acid가 풍부한 깨기름을 급여하여 linoleic acid가 풍부한 safflower oil 급여군과 비교한 실험에서 linolenic acid는 linoleic acid보다 혈중 중성지방량을 30% 낮추고 특히 지방 저장 조직내 중성지방량을 낮추었다고 보고하였다. 그외에도 Sadi 등(30)은 사료의 15%로 n-3: linolenic acid가 풍부한 들깨기름을 Japanese quails에 3개월간 투여하여 n-6: linoleic acid가 풍부한 옥수수기름 및 evening primrose oil과 비교한 실험에서 들깨기름이 다른 종류의 유지시료보다 동맥경화 예방효과가 더 우수했음을 보고했고, Matsuba 등(31)도 흰쥐 실험에서 linolenate(들깨기름)이 linoleate(옥수수 기름)보다 동맥경화 예방효과나 감염예방효과가 더 우수했음을 보고했다. 이와 같이 연구자에 따라 상반된 연구결과를 보고하고 있으므로 들깨기름의 hypolipidemic effect 유무를 단정하기 어렵게 보인다.

총 콜레스테롤 농도: 혈액중 총 cholesterol농도는 주로 고

열량 섭취, 비만, 동맥경화증, 고혈압, 심장병등과 관련된 고 cholesterol혈증과 갑상선기능 저하증, 신부전증, 폐쇄성 혹은 실질성 황달, 지방 대사 장애에 의해 증가되고, 만성 출혈, 류마치스성 심장병, 담관염, 간종양, 간경변, 사구체 신염, 갑상선기능 항진증, 장폐색, 발열성 질환, 기아 등에서 감소한다(22). 흰쥐의 정상 혈중 총 cholesterol량은 20~92 mg/dL(23)이나 Yu와 Shaw(28)는 그들의 한 보고에서 정상 흰쥐의 혈중 총 cholesterol량은 사육조건에 따라서 2.38 mmol/L(92.04 mg/dL) 이상 다양한 값들이 측정될 수 있다고 하였다. Table 4에서 혈액 중 총 cholesterol농도는 혈중 중성지방 농도나 체중 증가율과 밀접한 연관성을 보였고 20%유지군들이 모든 10% 유지군들보다 유의적으로 증가하여($P_{B2B-B1B}=0.000$, $P_{C2B-B1B}=0.000$, $P_{P2B-B1B}=0.000$, $P_{B2B-C1B}=0.000$, $P_{C2B-C1B}=0.000$, $P_{P2B-C1B}=0.000$, $P_{B2B-P1B}=0.000$, $P_{C2B-P1B}=0.000$, $P_{P2B-P1B}=0.000$) 모두 정상 범위를 초과하였고 유지 종류간의 비교에서 소기름군이 다른 유지군들에 비하여 항상 총 cholesterol농도를 유의적으로 높게 가졌다($P_{B1B-C1B}=0.002$, $P_{B1B-P1B}=0.014$, $P_{B2B-C2B}=0.000$, $P_{C2B-P2B}=0.000$). 들깨기름군과 옥수수 기름군간에는 항상 총 cholesterol농도의 유의적인 차이가 없었다. 일반적으로 linoleic acid가 linolenic acid보다 혈중 지질량 특히 cholesterol량 감소 효과가 더 큰 것으로 알려져 있으나(14) 본 실험에서는 옥수수기름군과 들깨기름군간에서 혈중 중성지방량이나 cholesterol량이 유의적인 차이가 없었다. 이와 관련하여 연구자에 따라서는 서로 상반된 연구결과를 보고하여 Sakai 등(7)은 흰쥐에 11개월간 linolenic acid가 풍부한 들깨기름을 급여하여 linoleic acid가 풍부한 safflower oil 급여군과 비교한 실험에서 linolenic acid는 linoleic acid보다 체 조직과 혈중 총 cholesterol량 저하 효과가 더 컸음을 보고했고 Ihara 등(32)도 흰쥐에 50일간 들깨기름을 급여하고 n-6 linoleic acid가 풍부한 safflower oil 등 다른 유지들과 비교하여 들깨기름의 혈중 총 cholesterol농도 저하 효과가 현저함을 보고하였다. 그러나 이들의 보고와는 다르게 Ishihara 등(10)은 mice에 사료의 10% 들깨기름을 120일간 급여하여 생선기름 및 돼지기름을 급여한 실험군과 비교한 실험에서 들깨기름은 혈중 cholesterol 저하효과가 생선기름보다 낮은 것으로 보고했고 Kawashima와 Kozuka(9)도 흰쥐와 mice에 사료열량의 40% 수준의 고지방 함량의 들깨기름(n-3),

생선기름(n-3 DHA 풍부), 콩기름(n-6)을 각각 4주간 급여하고 비교하였을 때 생선기름은 혈중 총 cholesterol량 저하 효과가 현저하나 들깨기름은 혈중 총 cholesterol량 저하 효과가 거의 없음을 관찰하고 혈중 cholesterol저하 효과는 n-3계 지방산중에서 linolenic acid가 아닌 DHA임을 보고하였다.

GPT활성도 : GPT는 주로 간장 특이성 활성 분포를 갖고 그 외에 골격근 심장 심장에 분포한다. 급성간염(C형 간염 등 virus성), 중독성간염으로 뚜렷이 상승하고 만성 간염, 간경변증에서 경도 상승하고 alcohol과 약물에 의한 간염, 만성 virus성 간염, 폐쇄성 황달, 비 alcohol성 지방간, 과체중(비만) 등에서 상승한다(22). 흰쥐의 정상 GPT활성도는 20~61 u/L(23)이나 연구자에 따라 차이를 보여 Hikino 등의 보고(33)에서 정상 흰쥐의 혈중 GPT는 46 u/L라 하였다. 건강인의 정상 GPT활성치는 5~35 u/L이다(22).

Table 4에서 유지 섭취량의 증가에 따라 GPT값의 증가를 보여 모든 20%유지군은 동일 종류의 10%유지군들보다 GPT값의 유의적인 증가를 보였다($P_{B2B-B1B}=0.000$, $P_{C2B-C1B}=0.000$, $P_{P2B-P1B}=0.000$). 유지 종류간의 비교에서 들깨기름군의 GPT값은 소기름군이나 옥수수기름군보다 항상 유의적인 차이($P_{P1B-B1B}=0.000$, $P_{P1B-C1B}=0.000$, $P_{P2B-C2B}=0.000$, $P_{P2B-B2B}=0.000$)로 높았고 C₂B군의 GPT값은 B₂B군보다 유의적으로 높았다($P_{B2B-C2B}=0.011$). P₂B군을 제외한 모든 실험군들의 GPT 값이 정상 범위내에 있으나 P₂B군의 GPT값은 현저하게 증가하여 정상값의 범위를 초과하였으므로 들깨기름을 다량 또는 장기간 섭취할 때는 다른 유지류보다 간기능에 부담을 주는 것으로 보였다. 따라서 유지 섭취량 및 불포화도(요오드값) 정도 그리고 들깨기름에서는 특히 미량의 perilla ketone류가 GPT값 상승과 관련이 있는 것으로 관찰되었다. P₂B군의 경우 1개월간의 실험에서 평균체중 143.6g인 흰쥐가 들깨기름 20%를 포함한 사료를 매일 평균 12.9g씩을 섭취하였으므로 흰쥐 체중 kg당 들깨기름을 매일 약 17.9g씩 1개월간 섭취하였고 그에 따른 흰쥐 혈액의 GPT활성치 증가를 보여 과량의 장기간 들깨기름 섭취는 간 기능에 부담을 주는 것으로 관찰되나 현저한 독성을 나타내지 않았다.

들깨의 미량 정유성분인 perilla ketone(1-3(furyl) 4-methylpentan-1-one), isoegomaketone 및 egomaketone은 방목 가축에 심각한 폐 독성을 유발하는 독성 성분으로 널리 알려져 있다. 이들 보고들 중에서 Garst 등(34)은 합성품인 perilla ketone의 급성독 조사에서 mouse와 hamster에 대한 LD₅₀은 각각 5.0±0.3 mg/kg(ip)와 13.7 mg/kg(ip)이고 토끼는 14 mg/kg(ip)이었으며 개와 돼지에 대한 LD₅₀은 각각 106±25 mg/kg(ip)와 15 mg/kg(ip)이상이었다. 이 LD₅₀량에서 이들 대부분의 동물들은 간중심부의 간소엽 손상 발생과 아울러 ALP와 GPT가 상승하였고 특히 mouse, hamster와 가토에서는 폐독성 유발을 보고하여 perilla ketone의 독성이 나타나는 주요 표적 장기는 폐장이므로 보이나 간장, 신장 등 중요장기에도 전신적(systemic)으로 일어나는 것으로 볼

수 있다 하였다.

Blood urea nitrogen 농도 : Blood urea nitrogen농도는 조직 단백질 붕괴(고열, stress, 화상) 고단백질 섭취, 장출혈, 갑상선 기능 항진증, Cushing's syndrome, 용혈, 신장 혈류 감소, 신장 배설기능 장애, 약물에 의한 신장장애에 의한 펩 뇨시, 울혈성 심장장애, 저혈압 shock, 탈수증, 간경화 복수증, 사구체질환, 신혈관 혈전증, 신세뇨관 질환 등에서 증가하고 임신, 강제이뇨, 중증의 간부전증 등에서 감소한다(22). 흰쥐의 정상 BUN은 9~22 g/dL(23)이다. Table 4에서 20%유지군들이 동일 종류의 10%유지군들보다 모두 BUN의 유의적인 증가를 보였다($P_{B1B-B2B}=0.021$, $P_{C1B-C2B}=0.000$, $P_{P1B-P2B}=0.000$). 유지류의 종류간의 비교에서 소기름군과 옥수수기름군 간에는 모두 BUN값의 유의적인 차이가 없었으나 들깨기름군은 이들 유지군들보다 모두 유의적인 차이로 높았고($P_{B1B-P1B}=0.035$, $P_{C1B-P1B}=0.013$, $P_{B2P-P2B}=0.000$, $P_{C2B-P2B}=0.000$), 특히 들깨기름 20% 투여군(P₂B)은 정상 BUN값의 범위를 초과하여 신장 등에 가벼운 역작용을 주는 것으로 관찰되었다. 따라서 BUN값은 유지 섭취량과 불포화도(요오드 값) 그리고 들깨기름군에서 특히 미량의 perilla ketone류의 영향을 받는 것으로 보였다. 들깨 동속 식물인 자소잎의 정유 주성분인 perilla aldehyde에서 만들어진 perillartine은 설탕의 2,000배 단맛을 가지나 신장 자극과 신장염 유발 물질로 잘 알려져 감미료로 사용이 금지되어 있다(1).

혈중 CO₂ 농도 : 혈중 CO₂ 농도 증가는 호흡성 산성증으로 호흡중추 침해나 호흡기계 이상으로 폐부종 심한 폐감염, 기관지 폐색, 폐기종, 기흉 기타 아편체제나 알코올 과용인 경우와 과도한 알카리 투여, 위에서 염산의 과도한 손실, 칼륨 결핍, 신장의 중탄산염 정체, 특정 이노제 장기복용 등에 의해서 일어나고, CO₂ 농도 감소는 대사성 산성증으로 당뇨병성 케톤산증, 유산산성증, 기아, 고열, 감염, 쇼크, 경련 마취 신장세뇨관 산성증, 호흡중추 자극에 의해 감소된다(22). 그러므로 CO₂ 농도는 폐기능 진단에 중요한 지표로 사용되고 있다. 정상 흰쥐의 혈중 CO₂농도는 21~24 mmol/L이다(20). Table 4에서 20% 들깨군(P₂B)의 CO₂ 농도만이 나머지 다른 모든 5개 실험군보다 유의적으로 증가($P_{P2B-B1B}=0.000$, $P_{P2B-C1B}=0.000$, $P_{P2B-P1B}=0.002$, $P_{P2B-B2B}=0.007$, $P_{P2B-C2B}=0.003$)하여 정상 흰쥐의 CO₂값의 범위를 초과하였다. P₂B군 이외의 다른 5개 실험군들 상호간에서는 CO₂값의 유의적인 차이가 없었고 모두 정상범위의 CO₂의 측정값을 보였다. 따라서 식이의 20% 들깨기름을 1개월간 급여하여 폐 등의 장기에도 가벼운 역작용을 주는 것으로 관찰되었다. Waters 등(11)은 *in vitro*에서 합성품 perilla ketone 1.2 mM을 bovin 대동맥궁의 내피세포에 배양한 결과 배양 15분만에 형태학적 변화를 일으켜 양의 폐 내피세포(*in vivo*) 실험에서 관찰되는 것과 유사한 단층세포 침투성 증가를 관찰하였다. 따라서 perilla ketone은 방목 동물에서 폐 모세혈관 침투성 증대에 기인한 폐 부종을 야기하는 맹독소임을 증명하였다. 또한

Abernathy 등(35)도 양의 폐에 대해 합성품 perilla ketone 15~25 mg/bw.kg을 투여하여 용량의존성으로 폐 모세혈관 침투성 증가에 기인한 심한 폐부종 발생을 보고하였다. 그후 Abernathy 등(12)은 계속된 보고에서 합성품 perilla ketone (25mg/b.w.kg)에 의해 유도된 양의 편측성 폐 상처에 대한 실험에서 perilla ketone 처리 폐는 대측성 대조(contralateral control) 폐와 비교하여 폐의 중량과 폐수분량이 현저히 증가함을 관찰하고 이 현상이 perilla ketone의 폐수종의 직접적인 원인이라고 보고하였다. Guerry-Force 등(36)은 양에 합성품 perilla ketone 15~20 mg/b.w.kg을 투여하여 모세혈관 내피세포와 type 1의 폐포세포에서 형태학적 손상을 수반하는 폐부종 및 폐의 염증이 확실히 나타났고 이들 구조적 변화는 폐 신전성(compliance) 감소 이전에 발생함을 관찰했다. 그밖에도 Coggeshall 등(13)은 양에서 합성품 perilla ketone (30 mg/bw.kg)에 의한 급성 폐 독성을 보고했고 Boyd와 Dutcher(37)는 곰팡이 부패로 인해 생긴 고구마의 4-ipomeanol (furyl-CO-(CH₂)₂-CH(OH)-CH₃)이 가축에 강력한 폐 독성 유발 물질임을 입증하였는데 이 4-ipomeanol과 perilla ketone (furyl-CO-(CH₂)₂-CH(CH₃)-CH₃)은 분자 구조가 서로 매우 유사한 furan 유도체 동족 화합 물질이므로 들개도 가축에 대해 썩은 고구마에 의해 야기되는 것과 동일한 폐 독성을 내는 것이라 하였다. 동의보감(4)에는 “임자(荏子)는 해수(咳嗽)를 다스리고”, “자소자(紫蘇子)는 상기(上氣)와 해수(咳嗽)를 그치고 폐(肺)를 붓게 한다”라고 하였으며 또 다른 한방서(5)에서 자소자(紫蘇子)의 “주치(主治)는 호흡 곤란 천식, 해소(만성 기관지염, 폐 기종)에 진해거담제로 쓴다”로 기록되어 있다. 이처럼 들개나 자소자는 유효량(effect dose)에서 폐 점막세포를 자극하여 약효를 내는 것 같다. 그러나 들개가 식품이지만 다량(megadose) 또는 장기간 연속 투여하면 축적에 의한 중독 수준(toxic level)에 이르고 인간에 대해서는 임상적으로 아직 증명된 바는 없지만 결국 가축에서 일어나는 역작용을 낼 가능성이 있다고 본다. 이와 관련하여 Wilson 등(38)은 동양인의 약제나 식품으로 쓰는 들개 기름 중의 perilla ketone이 가축에서 강력한 폐 부종을 유발하는 것처럼 인간 건강에도 위해 가능성이 있을 것이라 하였다.

요 약

흰쥐 사료에 10%와 20% 수준의 들개기름, 옥수수기름, 소기름을 각각 배합하여 1개월간 사육한 결과를 비교하니 체중 증가율은 식이 유지 종류에 의한 영향보다도 식이내 유지 함량에 의해 영향을 더 크게 받아 20% 유지군들의 사료 섭취량이 10% 유지군보다 떨어졌음에도 불구하고 20% 유지군들이 10% 유지군들보다 체중이 더 증가하였다. 혈중 중성지방량과 총 cholesterol량은 식이내 지방 함량 의존성으로 증가하여 20%유지군들이 10% 유지군보다 증가하였고 그중에서 소기름군이 가장 높았다. GPT와 BUN값은 식이내 유지 함량

증가에 따라 측정값들이 증가하는 경향이고 20% 들개군의 측정값들은 모두 정상값의 범위를 초과하고 실험군들 중에서 가장 높았다. 혈중 CO₂ 농도는 실험군들 중에서 20% 들개 기름군이 가장 높았고 정상값을 초과하였다. 나머지 실험군들은 CO₂ 농도 상호간 거의 차이가 없었다. 따라서 흰쥐를 들개기름의 함량이 높은(20%) 사료로 1개월간 사육하였을 때 간장 및 기타 장기들의 기능에 약간의 역작용을 주는 것으로 보였다.

감사의 글

이 논문은 2000년도 조선대학교 학술연구비의 지원을 받아 연구되었으므로 학교당국에 감사 드립니다.

문 헌

1. Lim KH. 1961. *Medicinal plant*. Dongmyongsa, Seoul. p 252.
2. Han DS. 1994. *Pharmacognosy*. Dongmyoungsa, Seoul. p 338.
3. Korean Ministry of Health and Social Affairs. 1981. *Korean Pharmacopoeia*. 3rd ed. Semoonsa, Seoul. p 350.
4. Huh J. 1981. *Jeungbo Dongeubogam*. Namsandang, Seoul. p 1175.
5. Yuk CS. 1992. *Clinical Chinese medicine*. Kechuk Pub Co, Seoul. p 884.
6. Okuno M, Kajiwara K, Imai S, Kobayashi T, Honma N, Maki T, Suruga K, Goda T, Takase S, Muto Y, Moriwaki H. 1997. Perilla oil prevents the excessive growth of visceral adipose tissue in rats by down-regulating adipocyte differentiation. *J Nutr* 127: 1752-1757.
7. Sakai K, Shimokawa T, Kobayashi T, Okuyama H. 1992. Lipid lowering effect of high linoleate and high alpha-linolenate diets in rats and mice. Consequence of long-term feedings. *Chem Pharm Bull* 40: 2129-2132.
8. Ezaki O, Takahashi M, Shigematsu T, Shimamura K, Kimura J, Ezaki H, Gotoh T. 1999. Long-term effect of dietary α -linolenic acid from perilla oil on serum fatty acids composition and on the risk factors of coronary heart disease in Japanese elderly subjects. *J Nutr Sci Vitaminol* 45: 759-772.
9. Kawashima Y, Kozuka H. 1993. Dietary manipulation by perilla oil and fish oil of hepatic lipids and its influence on peroxisomal beta-oxidation and serum lipids in rat and mouse. *Biol Pharm Bull* 16: 1194-1199.
10. Ishihara A, Ito A, Sakai K, Watanabe S, Kobayashi T, Okuyama H. 1995. Dietary high linoleate safflower oil is not hypocholesterolemic in aged mice after a long-term feeding comparison with lard, perilla oil and fish oil. *Biol Pharm Bull* 18: 485-490.
11. Waters CM, Alexander JS, Harris TR, Haselton FR. 1993. Perilla ketone increase endothelial cell monolayer permeability *in vitro*. *J Appl Physiol* 74: 2493-2501.
12. Abernathy VJ, Pou NA, Parker RE, Roselli RJ. 1994. Evaluation of perilla ketone induced unilateral lung injury using external gamma scanning. *J Appl Physiol* 76: 138-145.
13. Coggeshall JW, Lefferts PL, Butterfield MJ, Bernard GR, Carroll FE, Pou NA, Snapper JR. 1987. Perilla ketone: a model of increased pulmonary microvascular permeability pulmonary edema in sheep. *American Review of Respiratory Disease* 136: 1453-1458.

14. Kim JO. 1991. *Nutritional chemistry*. Moonoodang, Seoul. p 158.
15. The Korean Nutrition Society. 2000. *Recommended dietary allowances for Koreans*. 7th Revision. Joongangmoonhwasa, Seoul. p 46-52.
16. Korean Ministry of Health and Social Affairs. 1997. *National nutrition survey report*. Namyungsa, Seoul. p 49-51.
17. Gerhard M, Simmons WH. 1998. *Medical biochemistry*. Mosby, St. Louis. p 371.
18. Harper HA, Rodwell VW, Mayes PA. 1977. *Review of physiological chemistry*. 17th ed. Lange medical publications, California. p 356.
19. Goodman A, Goodman LS, Gilman A. 1975. *The pharmacological basis of therapeutics*. 6th ed. Macmillan pub Co, Inc, New York. p 1615.
20. Baker HJ, Lindsey JR, Weisbroth SH. 1984. *The laboratory rats*. Academic Press Inc, New York. Vol II, p 123-127.
21. Johnson-Johnson Diagnostics. 2000. *DT60 II system manual*. Johnson-Johnson Diagnostics Inc, New York. p 27-92.
22. The Association of Korean Clinical Pathology. 1994. *The clinical pathology*. Korea Medicine Co. p 40-79.
23. Johnson-Johnson Diagnostics. 2001. *The reference intervals in biochemical analyte of laboratory animal*. Ortho Clinical Diagnostics, Johnson-Johnson Co, New York. p 13.
24. SPSS Korea. 1999. *Hangeul SPSS*. SPSS Korea Co. p 159-166.
25. Narisawa T, Fukaura Y, Yazawa K, Ishikawa C, Isoda Y, Nishizawa Y. 1994. Colon cancer prevention with a small amount of dietary perilla oil high in alpha-linolenic acid in an animal model. *Cancer* 73: 2069-2075.
26. Onogi N, Okuno M, Komaki C, Moriwaki H, Kawamori T, Tanaka T, Mori H, Muto Y. 1996. Suppressing effect of perilla oil on azoxymethane-induced foci of colonic aberrant crypt in rats. *Carcinogenesis* 17: 1291-1296.
27. Ikeda A, Inui K, Fukuta Y, Kokuba Y, Sugano M. 1995. Effects of intravenous perilla oil emulsion on nutritional status, polyunsaturated fatty acid composition of tissue phospholipids and thromboxane A₂ production in streptozotocin-induced diabetic rats. *Nutrition* 11: 450-455.
28. Yu YY, Shaw MY. 1994. Garlic reduces plasma lipids by inhibiting hepatic cholesterol and triglyceride synthesis. *Lipids* 29: 189-193.
29. Suzuki H, Ishigake A, Hara Y. 1998. Long-term effect of a trace amount of tea catechins with perilla oil on the plasma lipids in mice. *International J Vitam Nutr Research* 68: 272-274.
30. Sadi AM, Toda T, Oku H, Hokama S. 1996. Dietary effects of corn oil, oleic acid, perilla oil, and evening [corrected] primrose oil on plasma and hepatic lipid level and atherosclerosis in Japanese quail [published erratum appears in *Exp Anim* 45, 1996. following 208]. *Exp Anim* 45: 55-62.
31. Matsuba S, Itoh M, Joh T, Takeyama H, Watanabe S, Okuyama H. 1998. Effect of dietary linoleate/alpha-linolenate balance on experimentally induced gastric injury in rats. *Prostaglandins Leukotrienes & Essential Fatty Acids* 59: 317-323.
32. Ihara M, Umekawa H, Takahashi T, Furuichi Y. 1998. Comparative effects of short- and long-term feeding of safflower oil and perilla oil on lipid metabolism in rats. *Comparative Biochem Physiol Part B, Biochem Molecular Biology* 121: 223-231.
33. Hikino H, Tohkin M, Kiso Y, Namiki T, Nishimura S, Takeyama K. 1986. Antihepatotoxic action of *Allium sativum* bulbs. *Planta Medica* 52: 163-168.
34. Garst JE, Wilson WC, Kristensen NC, Harrison PC, Corbin JE, Simon J, Phipot RM, and Szabo RR. 1985. Species susceptibility to the pulmonary toxicity of 3-furyl isoamyl ketone (perilla ketone): *in vivo* support for involvement of the lung monooxygenase system. *J Anim Sci* 60: 248-257.
35. Abernathy VJ, Roselli RJ, Parker RE, Pou NA. 1992. Effects of perilla ketone on the in situ sheep lung. *J Applied Physiology* 72: 505-514.
36. Guerry-Force ML, Coggeshall J, Snapper J, Meyrick B. 1988. Morphology of noncardiogenic pulmonary edema induced by perilla ketone in sheep. *Am J Pathol* 133: 285-297.
37. Boyd MR, Dutcher JS. 1981. Renal toxicity due to reactive metabolites formed in situ in the kidney: investigations with 4-ipomeanol in the mouse. *J Pharmacology & Experimental Therapeutics* 216: 640-646.
38. Wilson BJ, Garst JE, Linnabary RD, Channell RB. 1977. Perilla ketone: a potent lung toxin from the mint plant. *Perilla frutescens Britton Science* 197: 573-574.

(2002년 1월 8일 접수; 2002년 2월 30일 채택)