

영양유전체학(Nutrigenomics)을 통한 식품개발

김 범 근

식품기능연구본부

I. 서론

우리가 섭취하고 있는 식품에는 생물학적 활성을 가진 다양한 화학물질의 복합적인 혼합물로 이루어져 있다. 영양성분 (비타민, 미네랄, 지방산)이든 비영양성분 (phytochemical과 같은 저분자 nutraceuticals 혹은 다른 대사산물)이든 이러한 bioactive substances는 우리의 유전자를 조절하는 영양적 신호 (dietary signals)로서 작용한다. 소비자들은 주로 맛, 편리성, 그리고 가격에 초점을 맞추지만, 분명한 것은 식품의 가장 중요한 효과는 분자수준 (molecular level)에서 발생하여, 그게 좋은 나쁜 인간의 질병 등에 중요한 영향을 준다. Dietary bioactive compounds가 유전자 발현 (gene expression)에 미치는 영향에 관해서 연구하는 학문이 Nutrigenomics다. 이러한 영양유전학(Nutrigenomics)을 통해서 질병을 막고 치료를 위한 식품개발이 가능하다.

II. 본론

1. The potential of nutrigenomics

유전자 발현의 조절은 생존을 위한 가장 기본적인

인 기작이다. 생물체는 metabolite의 존재유무를 인지하여 영양성분이 결핍 혹은 과다한 경우 세포 내 단백질 (다양한 기능을 위해 필요한 성분) 분비를 조절함으로써 이에 반응한다. 효모의 경우, 술을 비롯한 발효가 진행되는 동안, 그들의 대사 기능을 변화시키고 또 실제로 환경 조건 (당 농도, 스테롤 혹은 불포화지방산의 첨가, oxygenation의 조절)을 통해서 유전자 발현이 변화된다 (Bronsnan et al., 2000).

미생물의 유전자 발현에 있어서 영양소가 큰 영향을 준다는 결과들을 토대로 할 때 우리가 섭취하는 식품 중에도 인간의 유전자 발현을 조절할 수 있는 bioactives가 함유되어 있는 것은 그리 놀랄만한 일은 아니다. Nutrigenomics라는 학문이 발전해감에 따라서 우리 인간의 유전자에 직접적 영향을 미칠 수 있는 식품의 규명 뿐 아니라 기작까지도 밝혀질 수 있기 때문에 이는 매우 중요하다. 궁극적인 목표는 target으로 한 영양소를 통해서 질병을 예방, 잠재적으로는 치료까지도 하는데 있다.

1996년, Ghai와 그 동료들은 인간 질병과 관련

된 유전자 발현을 변화시킬 수 있는 식품 혹은 보조제의 개발에 초점을 맞춘 독창적인 특허들을 보고하였다 (Ghai et al., 1996). 그들은 감귤류 껍질에서 발견된 특정 플라보노이드(flavonoid)가 인간의 암 예방에 관여하는 유전자의 발현을 증대시킨다고 하였다. 이것이 식품과 유전자간의 관계를 연구하는 시초가 되었다.

Nutrigenomics는 점차적으로 식품 산업의 흐름과 같이 하여 발전하고 있다. Functional Foods에 관한 IFT Expert Panel Report (Clydesdale, 2004; IFT, 2005)에서는 nutrigenomics, proteomics, 그리고 metabolomics를 칭하여 'functional food의 빠른 발전에 공헌할 뿐 아니라 생물학적 기초를 밝히고 이로 인해 식품성분이 건강을 증진할 수 있는 세 가지 새로운 분야'라고 하였다. 보고서에서 정의된 바와 같이, metabolomics는 nutrigenomics는 영양성분과 유전자간의 관계를 보여주는데, 이에 반해서 proteomics는 유전자에 의해 endode된 단백질을 연구하고, metabolomics는 genomics와 proteomics로부터 오는 잠재적인 변화의 결과를 측정하기 위해 생물학적 접근을 하는 시스템이다. Nutrigenomics에 관한 잠재성 및 최근 연구가 활발히 진행되어, Gillies (2003), Levi and Sanderson (2004), Muller and Kersten (2003), Kauwell (2005), Fogg-Johnson and Kaput (2003) 등에 의해 다양한 연구 결과가 발표되어 있다.

2. Genetic effect of food

인간 질병의 예방뿐만 아니라 발병 및 증식에 있어서 식의요법이 매우 큰 영향을 준다고 인식되어져 왔다. 식품내 화학물질들은 분자수준으로 생화학적 경로로 들어가 반응한다. 예를 들면 allergic reaction을 유도하거나 biomarker - 혈액/당, 콜레스테롤, 다양한 단백질 등-수준을 변화시킨다.

Dannenbergl과 Reidenberg (1994)는 dietary fat이 약물로서 작용한다고 제안하였다. 그들은 우리가 매일 섭취하는 여러 지방산과 관련된 약리학적 효과

를 상술하였다. 이에선 혈압의 조절, 콜레스테롤 수준, 발암위험성, 그리고 염증 전 화합물 (pre-inflammatory chemicals)의 수준 등을 포함한다. 우리는 각각의 화합물이 아닌, 식품이라고 알려진 복잡한 화합물을 섭취하는 것이기 때문에, 상황은 더욱 복잡하다. 인간의 생화학적인 면에 미치는 식품의 영향을 측정하는 데는 biomarker의 정량적 방법을 이용하지만, 여러 경우를 비추어 볼 때 bioactives에 의한 유전자 발현의 조절이 중요한 행동기작 (mechanism of action)이라는 증거는 증가하고 있다. 유전자에 의해 biomarker와 같은 최종산물 제어가 가능하다면 반응의 driving factor를 측정하는 것이 이치에 맞다.

연구자들이 인간의 유전자 발현을 변화시키는 bioactives를 동정하는 방법을 개발하려고 하고 있는 반면, 우리가 섭취하는 식품은 이미 우리의 유전자 발현을 변화시키고 있다. 이미 folate의 경우 유전자 발현 조절인자로서 알려져 있다. 이 folate는 purine과 thymidylate 합성 및 DNA의 methylation에 관여하는 전구체를 제공한다. 따라서 유전자 발현의 조절에 직접적인 역할을 한다. folate가 결핍된 식이요법을 한 경우 DNA의 undermethylation - 암세포 증식에 필수조건-이 발생하는 것이 보고되었다.

영양소가 유전자 발현에 미치는 영향에 관한 거의 모든 증거는 animal 혹은 human cell 연구자를 통해서 수집되었다. 영양소/유전자/질병 간의 관계는 일반적인 식품 재료를 통해 증명되었다. 비타민 (토코페롤, 바이오틴), 미네랄 (zinc), 그리고 phytochemical (flavones, catechin) 등이 human cell의 유전자 발현을 변화시키는 인자로서 알려져 왔다. 세포 배양을 통해서 식품 성분이 유전자 발현을 변화시킬 수 있다는 기작 규명할 수 있게 된다. 영양소가 유전자 발현을 방해하는 방법에 관해 연구되어 왔다. 여기에는 DNA synthesis (biotin metabolites), DNA methylation (folic acid), 그리고 mRNA stability (vitamin D) (Table 1) 등이 포함된다.

Table 1. How nutrients regulate genes

Nutrient	Gene impact	Disease potential
Folic acid	DNA methylation	Cancer
Fatty acids	Bind to transcription factors	Obesity
Vitamin D	mRND stability	Kidney Disease
Flavones	Increase mRNA synthesis	Cancer
Theaflavins	Decrease mRNA synthesis	Arthritis

3. How nutrients affect genes

영양소-유전자 반응에 관련된 주요 기작은 몇몇 영양소가 리간드로 작용하여 transcription factor에 binding 한다는 것이다. Transcription factor는 유전자의 promotor region에 존재하는 specific DNA sequence에 binding하여 유전자 발현을 증진 (enhancing) 혹은 저해 (suppression)한다. 영양소가 transcription factor에 binding하게 되면 이 transcription factor의 DNA로의 binding에 영향을 주게 된다. 예를 들면, peroxisome proliferation-activated receptors (PPARs), 스테로이드계 물질들, nuclear transcription factors 등은, 지방산 대사, 에너지균형, eicosanoid signaling, 그리고 tumorigenesis 등과 관련된 유전자 발현에 영향을 끼치게 된다(Kliwer et al., 2001). 복잡한 다단계 과정에서 지방산은 (연어로부터 나온 ω -3 및 ω -6 계열물질) PPAR에 binding하고 그 후 retinoid X receptor (RXR)라 불리는 또 다른 transcription factor에 binding한다. 이 RXR은 비타민 A 유도체가 binding되는 경우에 활성화 된다 (Ouamrane et al., 2003). 따라서 지방산/PPAR-retinoid/RXR complex가 DNA에 직접적으로 binding함으로써 유전자발현을 일으키게 되는 것이다.

Fig 1은 우리가 섭취하는 음식물이 bioactive ingredients로 이루어져 있으며 이들이 세포를 통과하여 핵으로 들어가서 DNA에 직접적으로 binding 후 리간드로 작용하여 transcription, translation에

영향을 주는 것을 나타낸다. 당근으로부터 나온 retinoids와 연어로부터 나온 지방산의 경우 PPAR complex 형태로 특정 유전자에 binding하여 지방산 생성 감소 및 지방산 산화의 증가를 초래한다. 지방산에 binding할 수 있는 nuclear receptor의 수는 매일 증가하는 것으로 보인다. 지방산에 의해 조절되는 유전자는 다양한데 (Pegorier et al., 2004), 지방산의 산화 및 변성, glycolysis, lipogenesis, 지단백 대사 등에 관련된 유전자가 이에 포함된다. 쥐를 통한 연구 결과는 많은 유전자의 발현에 지방산이 큰 영향을 미친다고 하는 것을 보여준다. Berger (2002) 등은 영양적 요구량보다 많은 양의 ω -6 혹은 ω -3을 공급하였다. DNA microarray를 이용하여 12,000개의 유전자 발현을 분석하였을 때, 300개 이상의 유전자가 다른 발현 정도를 나타내었다.

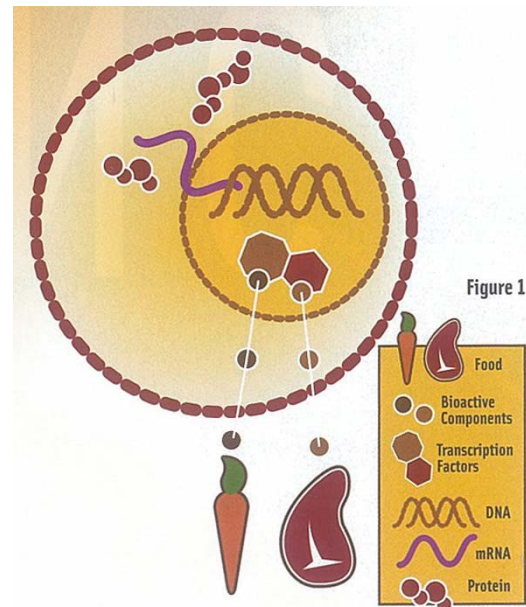


Fig. 1. Bioactive ingredients directly from food pass through our cells into the nucleus, where they interact with DNA to effect transcription of RNA and ultimately translation of proteins. In many cases, transcription factors are involved.

4. Moving from lab studies to humans

모든 세포는 DNA를 가지고 있다. 어떻게 영양 물질이 인간의 몸속에 존재하는 모든 세포의 DNA에 영향을 미치는가를 상상하기는 쉽지 않다. 우리가 섭취하는 식품은 소화관의 세포와는 직접적 접촉을 하는 반면, 다른 기관과는 거의 접촉을 하지 않는다. 식품성분이 간에 존재하는 유전자에 영향을 주기 위해서는, 대사되지 않은 상태로 대동맥에 운송되고, 또 이를 통해 간에 도달한 후, 간 세포질에 들어가서 세포핵에 도달해야 한다.

동물 실험을 통해 매우 고무적인 결과를 얻었다. 쥐에게 zinc 공급을 적게 하여 결핍을 유도한 결과 많은 유전자 발현에 변화가 초래되었다. Fong 등 (2005)에 의하면, zinc 결핍 쥐 (위를 통해 zinc 공급)의 경우, inflammation에 관련된 주 효소인 cyclo-oxygenase-2 (COX-2)의 mRNA의 80%가 감소되었으며, 비타민 E와 함께 8시간만 공급하더라도 쥐 간의 유전자 발현이 조절될 수 있다는 것이 확인되었다.

게다가, 칼로리 제한을 통해서도 쥐의 인슐린 관련 유전자의 발현을 증대시킬 수 있다고 보고되어 있다 (Zhu 등, 2005). 돼지에 casein과 soy protein을 공급한 경우 간에서 유전자 발현이 변화된 것이 관찰되었다. Zeng 등 (2003)은 selenium-enriched broccoli를 공급한 쥐의 간에서도 apoptosis 관련 유전자의 발현이 증가된 것을 발견하였다. 고지방 식이를 한 경우에도 지방 산화에 중요한 유전자의 발현이 증가된 것이 확인되었다.

Matsui 등 (2005)은 쥐에서의 유전자 발현에 cocoa가 큰 영향을 미치는 것을 보고하였다. 쥐에 21일 동안 12.5%의 cocoa powder를 함유하는 식이를 한 결과 체중이 감소하였으며, 대조구에 비해서 지방 세포의 수가 감소하였다. 이들의 경우 간에서의 지방산 합성 관련 유전자 발현이 감소하였으며, 지방세포에서 지방산 수송 관련 유전자의 발현이 감소되었다.

유전자 발현을 변화시킨 경우 질병과도 관련이 있을 것이라고 예상된다. Zeng 등 (2003)과 Fong 등 (2005)에 의하면, 다양한 molecular marker 및 cellular marker가 암과 관련이 있다고 하였다. 예를 들어, 셀레늄과 아연 처리를 하였을 경우 항암 효과가 있는 것으로 밝혀졌다.

영양적 요소가 인간의 유전자 발현에 어떠한 영향을 끼치는가를 알기 위해서는 궁극적으로 임상적 연구가 필요하다. 단지 bioactive가 세포 배양 혹은 동물 실험에서 유전자 발현에 영향을 끼치기 때문에 인간에서도 비슷한 효과를 기대하기는 쉽지 않다.

불행히도, 인간을 통한 연구는 제한적이다. Cao와 Cousins (2000)는 16명의 사람들을 대상으로 zinc-binding protein을 encoding하는 유전자를 통해 발현연구를 하였다. 10일간은 zinc가 허용된다고 하는 보고가 있다. 따라서 10일간 많은 양의 zinc를 공급한 결과, blood cell에서 zinc-binding protein에 관련된 mRNA가 매우 높은 양이 검출되었다. Cameron-Smith 등 (2003)은 짧은 기간 동안 고지방 식이를 한 경우, 지방 대사 및 근육 세포에서의 유전자 발현이 증가되었다고 보고하였다. 고 탄수화물 식이를 한 경우보다 고지방 식이를 한 경우 지방산 수송과 β -oxidation 관련 유전자 발현이 증가되었다고 보고되었다.

5. Targeting Inflammation

Nutrigenomics는 유전학에 기초한 기본적인 학문으로 판단되나, 식품문헌에서는 이를 매우 응용된 학문으로 취급하고 있다. 식품과학은 단순히 genomics에 관한 다년간의 많은 유용한 연구 (인간 유전자의 sequencing을 바탕으로 20,000여종이 넘는 유전자들에 관한 대사경로 등을 밝힐 수 있는 proteomics, metabolomics, pharmacogenomics, molecular biology 등)에 응용하려 한다.

Nutrigenetics Focuses on Genetic Make-Up

Nutrigenomics는 기본적으로 인간 유전자 내 존재하는 영양적 구성요소들 (특히 bioactives) 간의 반응이다 (Gilles, 2003; German, 2005). 이러한 bioactive를 섭취하였을 경우 유전자 발현에 영향을 미치게 된다. Nutrigenomics에 속하는 학문인 nutrigenetics를 통해서 bioactive에 각각 다르게 반응하는 인간의 allelic variation을 밝히고자 한다. Nutrigenetics에서는 유전자 조작에 기초함으로써 개인의 질병에 대한 유전적 경향을 인식한다. 궁극적으로, nutrigenetic approach를 통한 개인의 유전적 배경을 기초로 하여 식이 및 전체 식품에 대한 권장량 등이 정해지게 된다. 이미 개인 간의 유전자 변이가 식이반응에 영향을 줄 것이라고 하는 예상 (예를 들면, nutrigenetics)이 있었다. Ordovas 등 (2002) APOA1 유전자에서의 single-point mutation의 변화 방법, HDL 콜레스테롤 수준에 불포화 지방산의 영향이 개인마다 어떻게 다를 수 있는지를 보고하였다. Inflammation의 key mediator인 tumor necrosis factor- α 를 감소시키기 위한 fish oil의 능력에 polymorphism이 얼마나 중요한 지에 대해 보고하였다. 그럼에도 불구하고, 이러한 nutrigenetics의 장점을 논하기 전에 극복해야 할 중요한 기술적 문제점이 있다.

Nutrigenetics는 진단법에 의존한다. Fogg-Johnson 및 Kaput (2003) 개인의 영양적 요구도를 예측하는데 사용될 수 있는 저가의 진단방법을 개발한 후 수년간 진단법과 관련된 다양한 기술적 이슈에 관해서 보고하였다. 상업적 DNA microarray 간의

비교로부터 나온 일관성 없는 결과 (Marshall, 2004)는 상업적으로 많은 제품을 생산하기 이전에 human clinical setting에서의 biomarker에 대한 진단방법을 밝힐 필요가 있다고 하는 것을 강조하는 부분이다.

Nutrigenomics에서는 식품과 식물추출물이 어떻게 유전자 발현 (복합체, 심장 혈관 질환과 같은 만성 질환, 암, 당뇨 및 관절염 등에 관련된 유전자의 발현)에 영향을 미칠 수 있는지를 이해하려고 한다.

Bioactives를 동정할 수 있는 중요한 분야가 inflammation인데, 이는 다양한 만성질환에 대한 가속화된 개발을 유도한다. 중요한 질병 (심장혈관질환, 암, 당뇨, 관절염, 면역기능장애 및 골절 장애 등) 및 inflammation의 영양적 원인에 만성적 inflammation이 포함되어 있다고 보고되었다 (Finley, 2004).

자연적으로 존재하는 nutraceuticals, 특히 antioxidant bioactives (plant phenol, 비타민, 카로티노이드 및 터르페노이드 등)의 경우, inflammation 과정이 지연 (만성 질환을 동반함)되는 것을 막음으로써 건강증진에 유익한 영향을 끼친다고 알려져 왔다. Inflammation에 직접적으로 관련된 몇몇 유전자에는 COX-2, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), phospholipase A2, 5-lipoxygenase (LOX) 및 inducible nitric oxid synthase (iNOS) 등이 있다. Fig. 2는 ω -6 지방산의 체내 파괴로 인해 발생하는 복잡한 pro-inflammatory metabolic pathways를 보여준다. COX와 LOX 효소로 하여금 prostagladins 및 leukotrienes의 합성을 감소시키도록 coding하는 유전자를 down-regulation 하게 되면 건강상태에 영향을 주게 된다.

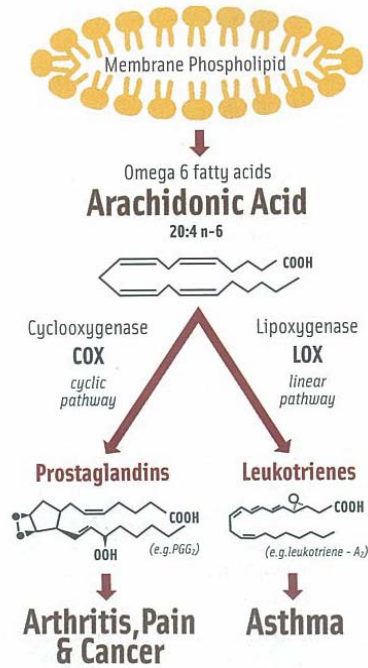


Fig. 2. Pro-inflammatory metabolic pathway. An excess or imbalance of omega-6 fatty acids alters many physiological functions and affects the onset or progression of many disease states, through conversion to prostaglandins and leukotrienes via the COX and LOX pathways, respectively.

Subbaramaiah 등 (2001)은 COX-2 유전자의 발현을 조절할 수 있는 bioactives를 동정하기 위해 약 1,000개의 식물추출물을 screen하였다. Human cell culture를 이용하여 이러한 유전자들의 발현을 down-regulation할 수 있는 몇몇 식품 구성성분 (turmeric에서 추출한 curcumin, 포도에서 추출한 resveratrol, 녹차에서 추출한 catechins, 흑차에서 추출한 theaflavins 및 비타민 E)을 동정하였다.

예를 들어, Fig. 3은 흑차에서 추출한 theaflavin의 COX-2 유전자의 발현에 미치는 효과를 설명하고 있다. 이는 electrophoresis에 의해 RNA의 reverse transcription PCR products를 나타낸다. 흰 선이 밝으면 밝을수록 유전자 발현이 증가하는 것을 보여준다. 그림의 왼쪽 부분은 theaflavin이 없는 경

우 COX-2가 활성화되어 mRNA를 생산하는 것을 보여주며, 오른쪽 부분은 cell에 theflavin 처리하였을 경우 유전자 발현이 감소하여 mRNA가 감소하는 것을 보여준다. 이는 궁극적으로, prostaglandin 합성에 key enzyme인 (COX-2가 적게 생산되는 결과를 나타낸다 (Fig. 2).

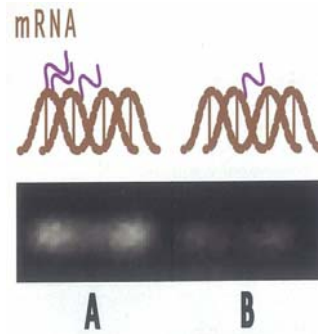


Fig. 3. Effect of theaflavins from black tea on expression of COX-2, a gene involved in inflammation and pain, as shown by reverse transcription-PCR and electrophoresis. (A) With no theaflavins, COX-2 is activated in tumor cells, producing substantial mRNA. (B) Theaflavins reduce gene expression and production of mRNA, ultimately lowering production of COX-2

6. Human validation is key

유전자 발현에 영향을 주는 식품과 질병 상태 간의 인과 관계를 밝히기 위해서는 인간의 임상학적 연구결과가 필요하다. 이에 대한 신뢰도를 위해 신중하게 설계된 double-blind, placebo-controlled 임상학적 연구 (명확하게 정의되고 측정된 biomarker 등)가 필요하다. 이러한 것을 뒷받침하는 데에는 population과의 관계를 설명하는 데에는 역학적 연구도 필요하다. 이러한 형태의 연구는 어떻게 식품에 의해서 이득이 되는지를 알 수 있는 기초가 된다.

전통적 중국 약품과 인도의 Ayurvedic 약품 등

으로 인해 인간 질병에 대한 식물과 식품간의 인과관계를 알 수 있다. 이러한 문화적 역사들을 통해 건강 증진 식품/식물 및 특정 질병 간의 관계를 잘 알 수 있다. 또한, nutrigenomics를 통해서 어떤 물질이 어떠한 효과가 있다고 하는 것을 보여주는 기작을 확인하는 수단이 되었다.

Starting material로서 식물과 식품이 유리한 regulatory status를 갖고 있다고 하는 기본 전제 (GRAS) 뿐만 아니라, 소비 역사를 알고 있는 것도 안전성 여부를 밝히는데 도움이 된다. 또한, 독성학적 실험이 그 사용 농도 등이 의도된 사용 및 적용에 있어서 생명에 위협을 주지 않는다면 구성 요소의 창출도 가능하고, GRAS self-affirmation process도 합리화할 수 있다.

이러한 연구들이 개별 유전자의 효과를 밝히는데 사용되는 반면, 만성질환의 경우 복잡성을 인지할 필요가 있다. 유전자에 직접적으로 연관된 생물학적 공정을 이해하기 위해서, 연구자들은 유익한 정량적 생물학적 반응 (biomarker)은 물론 유전적 영향도 같이 연구하여야 한다. 기능성 요소를 위해서, genomics를 통해서 발견되어진 여부와 관계없이 건강에 미치는 유익한 효과에 관해서 규명되어야 한다.

III. 결론

과학이 발전하여 인간의 질병과 관련된 유전자를 동정하는 것이 가능해짐에 따라서, 이러한 유전자들의 발현을 조절하는데 식품 내 화합물이 기여한다는 것은 그리 놀랄만한 일이 아니다. Nutrigenomics가 단일 유전자 질병 (single-gene disease)에 관련된 유전자 발현에 중요한 역할을 하는 것은 당연하다. 이러한 단일 유전자 질병의 변이에 의해 질병이 영향을 받는다는 예는 많이 있다. 그러나 대부분의 경우에, human population에 매우 적은 정도로 영향을 주는 것이 이러한 질병이다.

암, 심장질환, 비만 및 관절염 등 주요 인간 질

병 상태에 관련된 유전자를 목표로 하는 것이 nutrigenomics이다.

이러한 polygenic, chronic disease에 관련된 많은 유전자에 대해서 아직도 동정되지 않은 것이 많다. 예를 들어, 어떠한 물질에 의해서 inflammation 관련 유전자가 발현될 수도 있고, 또 동시에 다른 유전자에 의해서 발현이 중지될 수도 있다.

현재 관심이 집중되고 있는 질병은 만성 질환이며, 또한 nutraceuticals가 초점을 맞추고 있는 부분은 치료보다는 예방차원이기 때문에, 소비자들이 이러한 해결방안을 모색하는 것이 필요하다. 성공적인 nutrigenomics 사업의 개발을 위해 중요한 biomarker의 개발과 이러한 biomarker를 monitor할 수 있는 혁신적인 임상학적 노력이 계속되어야 한다. 예방을 목적으로 하는 제품의 개발을 위해서는, 소비자들을 위한 보다 편리하고, 경제적인 방법 (특히 이의 효과를 입증할 수 있는 것)이 필요하다.

IV. 참고문헌

- Berger, A., Mutch, D.M., German, B., and Roberts, M.A. 2002. Dietary effects of arachidonate-rich fungal oil and fish oil on murine hepatic and hippocampal gene expression. *Lipids Health Dis.* 1: 1-23.
- Brosnan, M.P., Donnelly, D., James, T.C., and Bond, U. 2000. The stress response is repressed during fermentation in brewery strains of yeast. *J. Appl. Microbiol.* 88: 746-755.
- Cameron-Smith, D., Burke, L.M., Angus, D., Tunstall, R., Cox, G., Bonen, A., Hawley, J., and Hargreaves, M. 2003. A short term, high fat diet upregulates lipid metabolism and gene expression in human skeletal muscle. *Am. J.*

- Clin. Nutr. 77:313-318.
4. Cao, J. and Cousins, R.J. 2000. Metallothionein mRNA in monocytes and peripheral blood mononuclear cells and in cells from dried blood spots increases after zinc supplementation of men. *J. Nutr.* 130:2180-2187.
 5. Clydesdale, F. 2004. Functional foods: Opportunities & challenges. *Food Technol.* 58(12): 35-40
 6. Dannenberg, A. and Reidenberg, M.D. 1994. Dietary fatty acids are also drugs. *Clin. Pharmacol. Ther.* 55: 5-9
 7. Finley, J. 2004. Phenolic antioxidants and prevention of chronic inflammation. *Food Technol.* 58(11): 42-46.
 8. Fogg-Johnson, N. and Kaput, J. 2003. Nutrigenomics: an emerging scientific discipline. *Food Technol.* 57(4): 60-67.
 9. Fong, L.Y.Y., Zhang, L., Jiang, Y., and Farber, J.L. 2005. Dietary zinc modulation of COX-2 expression and lingual and esophageal carcinogenesis in rats. *J. Natl. Cancer Inst.* 97: 40-50.
 10. German, J.B. 2005. Genetic dietetics: Nutrigenomics and the future of dietetics practice. *J. Am. Dietet. Assn.* 105: 530-531
 11. Ghai, G., Boyd, C., Csiszar, K., Ho, C.T., and Rosen, R.T. 1999. Methods of screening foods for nutraceuticals. U.S. patent 5,955,269.
 12. Gillies, P.J. 2003. Nutrigenomics: the rubicon of molecular nutrition. *J. Am. Dietet. Assn.* 103(12, Suppl.2): S50-S55.
 13. IFT. 2005. IFT Expert Panel Report. Functional Foods: Opportunities and challenges. Institute of Food Technologists, Chicago. http://members.ift.org/IFT/Research/IFTExpertReports/functionalfoods_report.htm.
 14. Kauwell, G. P. A. 2005. Emerging concepts in nutrigenomics: A preview of what is to come. *Nutr. Clin. Pract.* 20: 75-87.
 15. Kliewer, S.A., Xu, H.E., Lambert, M.H., and Wilson, T.M. 2001. Peroxisome proliferator-activated receptors: from genes to physiology. *Recent Prog. Horm. Res.* 56:239-263.
 16. Marshall, E. 2004. Getting the noise out of gene arrays. *Science* 306: 630-631.
 17. Matsui, N., Ito, R., Nishimura, E., Yoshikawa, M., Kato, M., Kamei, M., Shibata, H., Matsumoto, I., Abe, K, and Hashizume, S. 2005. Ingested cocoa can prevent high-fat diet-induced obesity by regulating the expression of genes for fatty acid metabolism. *Nutrition* 21: 594-601.
 18. Müller, M. and Kersten, S. 2003. Nutrigenomics: Goals and strategies. *Nature Rev.* 4:315-322.
 19. Ordovas, J. M., Corella, D., Cupples, L.A., Demissie, S., Kelleher, A., Coltell, O., Wilson, P.W., Schaefer, E.J., and Tucker, K. 2002. Polyunsaturated fatty acids modulate the effects of the APOA1-G-A polymorphism on HDL-cholesterol concentrations in a sex-specific manner: The Framingham study. *Am. J. Clin. Nutr.* 75: 38-46.
 20. Ouamrane, L., Larrieu, G., Gauthier, B., and Pineau, T. 2003. RXR activators molecular signaling: involvement of PPAR α -dependent pathway in the liver and kidney, evidence for an alternative pathway in the heart. *Brit. J. Pharmacol.* 138:845-854.

21. Pegorier, J.P., Le May, C., and Girard, J. 2004. Control of gene expression by fatty acids. *J. Nutr.* 134:2444S-2449S.
22. Subbaramaiah, K, Bulic, P., Lin, Y., Dannenberg, A.J., and Pasco, D.S. 2001. Development and use of a gene promoter-based screen to identify novel inhibitors of cyclooxygenase-2 transcription. *J. Biomolec. Screen.* 6:101-110.
23. Zeng, H., Davis, C.D., and Finley, J.W. 2003. Effect of selenium-enriched broccoli diet on differential gene expression in min mouse liver. *J.Nutr. Biochem.* 14:227-231.
24. Zhu, M., Cabo, R., Anson, R.M., Ingram, D.K., and Lane, M.A. 2005. Caloric restriction modulates insulin receptor signaling in live and skeletal muscle of rat. *Nutrition* 21: 378-388.
23. Zeng, H., Davis, C.D., and Finley, J.W. 2003. <출처 : Foodtechnology 59(7), 24-33, 2005>

