

## 감마지방산 : 리뷰

박병성<sup>†</sup>

강원대학교 동물생명공학과  
(2008년 7월 11일 접수 ; 2008년 11월 27일 채택)

### Gamma fatty acid : A review

<sup>†</sup>Byung-Sung Park

*Dept. of Animal Biotechnology, Kangwon National university, Chuncheon 200-701, Korea  
(Received July 11, 2008 ; Accepted November 27, 2008)*

**Abstract :** Essential fatty acids (EFA) are fatty acids that must be obtained from the diet because they can not be biosynthesized by human or animals. Gamma fatty acids contain gamma-linolenic acid (GLA, 18:3n-6) and dihomo-gamma-linolenic acid (DHGLA, 20:3n-6) as intermediate metabolites of linoleic acid (LA, 18:2n-6), which is an EFA found in vegetable oils. GLA is an important essential fatty acid that is required by human and animals to function normally. Recently, studies have indicated that GLA may be an essential component of the cell membrane, as well as an active component of dietary supplements and medicine. GLA must be administered through the diet because it is converted into DHGLA in the body quickly and completely. DHGLA is a key material involved in the metabolism of LA. GLA is biosynthesized by the rate limiting step of  $\Delta^6$ -desaturase, which is an enzyme that desaturates LA, there by allowing it to be converted into DHGLA via chain elongation. In addition, DHGLA exerts bioactive effects via action as a precursor of eicosanoid series 1. Breast milk contains an abundant amount of GLA; however, GLA is also available directly in evening primrose oil, black currant seed oil, borage oil and hemp seed oil. In addition, GLA enriched animal and plant can be produced using biotechnology, and highly pure GLA can be extracted using supercritical fluids, such as supercritical carbon dioxide, which will allow economically feasible production of GLA for use in medicines.

*Keywords :* essential fatty acid,  $\gamma$ -linolenic acid, DGLA, biosynthesis, desaturase, bioactive effect.

#### 1. 필수지방산

사람과 동물은 생체 에너지대사에 필요한 유기탄소를 얻기 위해서 식물에 의존하며, 특히

지방은 탄소를 풍부하게 함유하고 있다. 필수지방산의 결핍 시 성장을 저하, 상처치료의 어려움, 수정을 감소, 신장장애 등을 초래할 수 있으며, 필수지방산을 함유하는 식이를 제공해 줄 것으로 이와 같은 결핍증을 예방 및 개선할 수 있다. 동물은 이와 같은 지방산을 필요로 하며

<sup>†</sup> 주저자 (E-mail : bspark@kangwon.ac.kr)

생합성할 수 없기 때문에 반드시 외부로부터 식이를 통해서 공급해 주어야 하는 비타민과 같은 필수영양소를 필수지방산(EFA, essential fatty acid)이라고 한다. 감마리놀렌산(GLA,  $\gamma$ -linolenic acid, 18:3n-6, 18:3 $\Delta^{6,9,12}$ )은 바로 이러한 필수지방산의 하나이다[1-2]. 감마리놀렌산을 함유하는 유지는 건강기능성 식품보조제로서 널리 이용되고 있으며 염증과 자가면역질환을 치료하는 의약품소재로서 질병의 치료에 커다란 잠재성을 갖고 있다[3-8].

필수 지방산은 동물세포에서 많은 중요한 생체활성기능을 수행하는데 필요하다. 세포구조와 핵막의 일부를 구성하며, 콜레스테롤 합성과 수송을 조절하고, 피부로부터 수분손실을 방지하며, 프로스타그란딘(prostaglandin, PGE1 또는 PGE2 계열)과 같은 호르몬 조절분자의 합성기질로서 작용한다. 사람에서 필수지방산의 부적절한 공급은 습진, 알레르기, 생리통, 과격한 행동 및 혈액응고 손상을 초래할 수 있다. 최근 연구결과, 필수지방산은 칼슘대사의 조절에 있어서도 역시 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다[1-3].

필수지방산은 지방산의 아실사슬 구조 가운데 2개 이상의 이중결합을 갖는 지방산으로서 고도로 불포화되어 있다. 지방산은 메틸기(methyl group,  $-\text{CH}_3$ )로부터 시작하여 한쪽 끝에 카르복실기(carboxyl group,  $-\text{COOH}$ )와 함께 길고, 끝은 탄화수소사슬을 갖는다. 가장 일반적인 필수지방산은 탄소 수 18개와 20개를 갖는다. 이중결합을 갖는 불포화지방산(unsaturated fatty acid)은 이중결합이 전혀 없는 포화지방산(saturated fatty acid)로부터 합성될 수 있다. 식물과 동물은 올레인산(18:1n-9, oleic acid)을 만들기 위해 식물과 동물에서 풍부한 탄소 수 18개의 스테아린산(18:0, stearic acid)의 단일결합을 이중결합으로 산화시킬 수 있는 탈포화효소(desaturase)를 함유하고 있다. 이중결합의 수는 탄화수소사슬의 특수한 위치에서 이중결합을 형성하는 각각의 다른 desaturase 작용에 의해서 조절된다[3]. 동물과 식물은 그들의 desaturase 특수성이 서로 다르다. 동물은 지방산사슬의 9번 탄소와 말단메틸기 사이의 탄소원자에서 이중결합을 형성할 수 있는 desaturase를 갖고 있지 않다. 그러므로, 리놀레인산(linoleic acid, 18:2n-6, 18:2 $\Delta^{9,12}$ )과 리놀렌산( $\alpha$ -linolenic acid, 18:3n-3, 18:3 $\Delta$

<sup>9,12,15</sup>)을 합성할 수 없으며, 기름으로부터 이러한 필수지방산을 얻어야 한다[1]. 사람을 포함한 모든 포유동물은 필수지방산의 결핍증을 예방하기 위해서 리놀레인산으로서 총 식이 에너지의 1~2 %를 요구한다[9]. 필수지방산 기능의 대부분은 리놀레인산으로부터 감마리놀렌산과 그 이상의 생체대사를 필요로 하고 있으며, 이에 대한 극적인 증거자료는 리놀레인산을 감마리놀렌산으로 전환하는 생체효소,  $\Delta^6$ -desaturase의 역가가 부족한 고양이에서 밝혀지게 되었다. 고양이에서 리놀레인산은 감마리놀렌산으로 전환될 수 없기 때문에 유일하게 최소의 필수지방산 역가를 갖으며, 반대로, 고양이에서 감마리놀렌산은 잠재적인 필수지방산이다[10].

## 2. 감마리놀렌산의 정의 및 구조

감마지방산(gamma-fatty acid)이란 오메가 6( $n-6$ ,  $\omega 6$ ) 지방산의 모지방산인 리놀레인산의 생체대사 과정 중에서 발생하는 중간생성물질로서, 감마리놀렌산과 디호모감마리놀렌산(DGLA, dihomogamma linolenic acid, 20:3n-6, 20:3 $\Delta^{6,9,12}$ )을 말한다.

감마리놀렌산은 지방산의 아실사슬(fatty acyl chain)에 탄소 수 18개와 3개의 이중결합을 가지고 있는 n-6계열의 고도불포화지방산(polyunsaturated fatty acid)이다. 지방산 아실사슬 구조의 말단 메틸기( $-\text{CH}_3$ )에서 시작하여 카르복실기( $-\text{COOH}$ )쪽으로 탄소원자 번호를 부여하는 오메가 번호 부여방법(omega,  $\omega$  또는 n-numbering)에 의하면, 감마리놀렌산의 생략형 18:3n-6을 나타내는 첫 번째 숫자 18은 지방산 아실사슬을 이루는 탄소수를 나타내며, 두 번째 숫자 3은 이중결합수 그리고 n-6은 지방산 아실사슬 구조의 말단 메틸기에서부터 탄소원자 번호를 부여하였을 때 최초 이중결합의 위치가 6번째와 7번째의 탄소사이에서 존재함을 말해준다. 또한 9번과 10번 탄소사이에 두 번째 이중결합, 그리고 12번과 13번 탄소사이에 세 번째 이중결합을 갖는다. 한편, 지방산의 아실사슬 구조 가운데 카르복실기에서부터 시작하여 말단 메틸기 쪽으로 탄소원자 번호를 부여하는 델타 번호 부여방법(delta,  $\Delta$ -numbering)에 의하면, 감마리놀렌산의 생략형

은 18:3 $\Delta^{6,9,12}$  그리고 계통명은  $\Delta^{6,9,12}$ -옥타데카트리엔산(octadecatrienoic acid)으로 표기한다 [1,3,7-8].

디호모감마리놀렌산은 지방산의 아실사슬에 탄소수 20개와 3개의 이중결합을 가지고 있는 n-6계열의 고도불포화지방산이다. 디호모감마리놀렌산은 말단메틸기로부터 탄소원자 번호를 부여하였을 때, 6번과 7번 탄소 사이에 최초의 이중결합이 존재하며, 2번째와 3번째 이중결합의 위치는 감마리놀렌산과 동일하기 때문에 오메가 번호 부여방법에 따른 생략형은 20:3n-6로 나타낸다. 그러나 카르복실기로부터 탄소원자를 부여하였을 때, 8번과 9번 탄소 사이에 최초의 이중결합이 존재하며, 11번과 12번째의 탄소 사이에 2번째 이중결합, 14번과 15번째 탄소 사이에 3번째 이중결합을 가지고 있으므로, 델타 번호 부여방법에 따른 생략형은 20:3 $\Delta^{8,11,14}$  그리고 계통명은  $\Delta^{8,11,14}$ -에이코사트리엔산(eicosatrienoic acid)으로 표기한다[1,3,7-8].

### 3. 감마리놀렌산의 생체대사

생체 내에서 감마 지방산은 모지방산인 리놀레인산으로부터 대사된다. 옥수수유, 홍화씨유(잇꽃유, safflower oil), 대두유, 해바라기유와 같은 일반 식물성 기름에 풍부한 오메가 6계열 지방산, 리놀레인산의 섭취로부터 감마리놀렌산은 소량의 생체합성이 가능하지만, 생체에서 다음 단계 대사물인 아라키돈산(20:4n-6, arachidonic acid)으로 매우 빠르게 대사가 진행되기 때문에 조직 내 축적되는 양은 매우 적다 [4,11]. 아라키돈산으로부터 생성되는 에이코사노이드(eicosanoid) 2계열의 대사물에 비해서 감마리놀렌산으로부터 생합성되는 에이코사노이드 1계열의 합성율이 매우 낮다. 영양학과 의학이 발전함에 따라 에이코사노이드 1계열이 갖는 면역기능 조절자로서의 역할에 관한 생리적인 중요성이 새롭게 조명되면서, 영양소 공급 및 각종 질병의 예방과 치료에 대한 감마리놀렌산의 영양학적, 의학적인 중요성이 부각되고 있다. 따라서 생체 내 에이코사노이드 1계열의 합성효율을 더욱 높여주기 위해서 감마리놀렌산을 외부로부터 식품을 통해서 반드시 섭취해야 할 필요가 있다[8,12].

리놀레인산의 생체 대사경로는 Fig. 1과 같이

요약할 수 있다. 리놀레인산의 불포화는 탈포화 효소, desaturase에 의존하여 두 가지 18:3 지방산으로 진행될 수 있다. 즉, 리놀렌산과 감마리놀렌산은 둘 다 지방산 탄소사슬연장 및 이중결합의 첨가에 의해서 다양한 고도불포화지방산으로 전환될 수 있다.  $\Delta^{15}$ -desaturase는 리놀렌산의 생합성에 있어서 필수적인 효소로서 작용하지만,  $\Delta^6$ -desaturase는 감마리놀렌산의 생합성에 관여하는 필수 제한효소이다. 두 가지 필수지방산으로부터 얻어진 생성물은 서로 다르다. 리놀렌산은 동물과 식물에서 20:5n-3(EPA, eicosapentaenoic acid)와 22:6n-3(DHA, docosahexaenoic acid) 지방산으로 전환된다. 한편, 감마리놀렌산은  $\Delta^6$ -desaturase에 의한 비올제한 효소단계에 의해서 형성되며, 사슬연장에 의해서 디호모감마리놀렌산으로 대사된다. 감마리놀렌산에서 디호모감마리놀렌산으로 사슬연장은 대부분의 세포에서 일어날 수 있는 반응이며 많은 부분이 간에서 일어난다. 감마리놀렌산은 동물과 사람의 생체 내에서 거의 완전하고 매우 빠른 속도로 디호모감마리놀렌산으로 대사가 진행되며, 디호모감마리놀렌산은 리놀레인산 대사의 핵심물질이다. 따라서 이러한 이유로 동물의 조직에 감마리놀렌산의 축적율이 매우 낮다. 디호모감마리놀렌산은  $\Delta^5$ -desaturase의 작용으로 대사가 진행되어 아라키돈산으로 전환되며, 아라키돈산으로부터 에이코사노이드 2계열의 합성을 위한 전구물질이 된다. 이와 같은 대사경로에서 감마 지방산은 식이의 리놀레인산으로부터  $\Delta^6$ -desaturase가 작용하는 생체 대사경로를 통하여 합성되며 에이코사노이드 1계열의 전구물질이 되므로 여러 가지 생리활성 효과를 갖는다 [4,11,13-14].

감마리놀렌산은 동물에서 아라카돈산으로 전환되지만 식물에서는 전환되지 않는다. 포유동물의 간은  $\Delta^6$ 와  $\Delta^5$ -desaturase를 지니고 있기 때문에 리놀레인산을 감마리놀렌산으로 전환할 수 있으며 그러므로 아라키돈산을 생성할 수 있다. 이것은 적절한 양의 리놀레인산을 함유하는 식이에서 만큼 아라키돈산이 필요하지 않음을 의미한다. 비록 사람의 모유에서 발견된 감마리놀렌산이 사람의 생체에서 정상적으로 발생한다고 하더라도 일부 상태에서 그 양이 부족할 수 있다. 음주, 흡연, 노화, 콜레스테롤, 포화지방산, 습진, 감염, 인슐린 의존형 당뇨병 및

고알콜섭취는  $\Delta^6$ -desaturase의 작용을 억제할 수 있는 요소의 일부이며, 혈액 감마리놀렌산을 낮춘다. 스트레스와 관련한 호르몬, 즉 카테콜아민(catecholamine)과 코르티솔(cortisol)의 수준이 높으면 리놀레인산으로부터 감마리놀렌산의 생합성비율이 낮아진다. 따라서, 생체 내 감마리놀렌산 생성에 있어서 손상된 대사단계를 우회하기 위하여 감마리놀렌산을 직접 공급해주는 것이 바람직하다[1,3,12,14].

감마리놀렌산을 함유하는 식이는 심장혈관계 질환 및 암의 일부치료에 이용할 수 있다. 식이를 통한 감마리놀렌산의 질병치료 효과는 에이코사노이드가 합성되는 것으로부터, 아라키돈산의 전구물질로서 감마리놀렌산의 역할에 기인할 수 있다. 이러한 20개의 탄소(그리스문자, eicosi=twenty)로 구성된 에이코사노이드는 프로스타그란딘(PGE, prostaglandin), 트롬복산(TXA, thromboxane) 및 류코트리엔(LT, leukotriene)을 포함하며, 세포에서 합성되고 세포생리에 영향을 미치는 매우 잠재성이 높고 짧은 운명을 지닌 호르몬이다. 프로스타그란딘의 효과 가운데 염증 자극, 혈류 조절 및 이온수송교차 세포막(ion transport across membranes)을 조절하는 기능이 있다. 트롬복산은 혈소판응집에 영향을 미치며 따라서 혈액응고에 영향을 미치지만, 한편 류코트리엔은 염증 반응 및 leucocyte 기능에 작용한다. 감마리놀렌산의 대사로부터 만들어지는 여러 종류의 에이코사노이드 계열이 생체로부터 분리되어 다양한 기능성이 확인 되었으며, 그 작용양상은 에이코사노이드의 종류에 따라 서로 다른 것으로 보고되었다. 예로서, 감마리놀렌산의 대사물질인 PGE 1은 콜레스테롤의 생합성을 억제할 수 있으며, 세포막을 가로지르는 콜레스테롤의 수송을 자극할 수 있다[14-16].

#### 4. 감마리놀렌산의 섭취 권장량 및 급원

국내외적으로 감마리놀렌산은 건강보조식품, 화장품 및 의약품소재로서 새롭게 부각되고 있는 차세대 고기능성지질이다. 감마지방산을 함유하는 유지작물을 생명공학기술에 의해서 새롭게 개발할 수 있으며, 동물생명공학 응용기술에 의해서 축산식품 속으로 감마지방산을 강화할 수 있을 것이다. 또한, 감마지방산을 함유하는 지질 급원으로부터 순수한 감마리놀렌산을

추출정제하려면 초임계유체추출(supercritical fluid extraction) 방법을 이용할 수 있으며, 이렇게 추출된 고순도의 감마리놀렌산은 상당히 높은 가격에 판매될 수 있고, 질병치료를 위한 의약품 소재로서 이용될 수 있을 것으로 보인다.

감마리놀렌산은 사람의 모유에서 최초로 발견되었으며, 모유에는 충분한 양의 감마지방산이 함유된 것으로 알려졌다. 사람 모유는 리터당 100~400 mg의 감마리놀렌산이 함유되어 있다[3,17-18]. 비유 1주일 후 모유 내 감마리놀렌산의 함량은 모유지질 L당 0.35~1.0%이며, 비슷한 양이 초유 즉 비유 첫 날 생산된 모유에도 함유되어 있음이 밝혀졌다[19-20]. 사람의 모유는 L당 약 33 g의 지질을 함유하기 때문에 하루에 약 800 mL의 젖을 흡유하는 체중 5 kg의 모유섭취 유아는 하루 체중 kg당 감마리놀렌산 약 25~65 mg을 섭취한다. 디호모감마리놀렌산은 대부분 조직의 인지질에서 총지방산의 1~6%를 차지하는 것으로 알려졌다[4]. 디호모감마리놀렌산은 사람의 모유 내 상당히 높은 양이 함유되어 있으며 총 지질의 0.3~0.4%를 차지한다[19-20]. 따라서 모유섭취 유아는 일일 체중 kg당 20~26 mg의 디호모감마리놀렌산을 섭취하며, 이러한 숫자는 유아영양에서 감마리놀렌산의 중요한 역할을 고려할 수 있는 배경을 만들어 준다[4]. 사람의 혈액은 L당 5~6 g 지질을 함유하며, 리놀레인산과 그 대사물질은 1,500 mg/L, 감마리놀렌산 25~50 mg/L, 디호모감마리놀렌산 100 mg/L 그리고 아라키돈산 400 mg/L이 함유되어 있다[21].

감마리놀렌산은 달맞이꽃 종자유(EPO, evening primrose oil)에 7~10%[3,14], 까막까치밥나무유(blackcurrant oil)에 12~20% 및 서양자초유(borage oil)에 15~25%[3,4,14,22], 삼씨유(hemp seed oil)에 5~8%[23-24], 잣에 16%가 함유되어 있다[25]. 특히, 달맞이꽃종자유는 강원도 홍천지역을 비롯한 국내 여러 곳에서 자생하고 있으며, 삼씨는 전남 보성, 강원도 정선 지역 등에서 재배하는 삼으로부터 생산할 수 있기 때문에 이를 잘 활용하여 특용작물로서 특화한다면 감마리놀렌산의 국내 생산자원 확보에 큰 도움이 될 것으로 생각한다. 영국을 비롯한 유럽에서 달맞이꽃종자유를 소재로 한 감마리놀렌산의 건강보조식품과 스킨, 로션 등의 화장품 산업은 에파몰 회사(Efamol)에서 독점

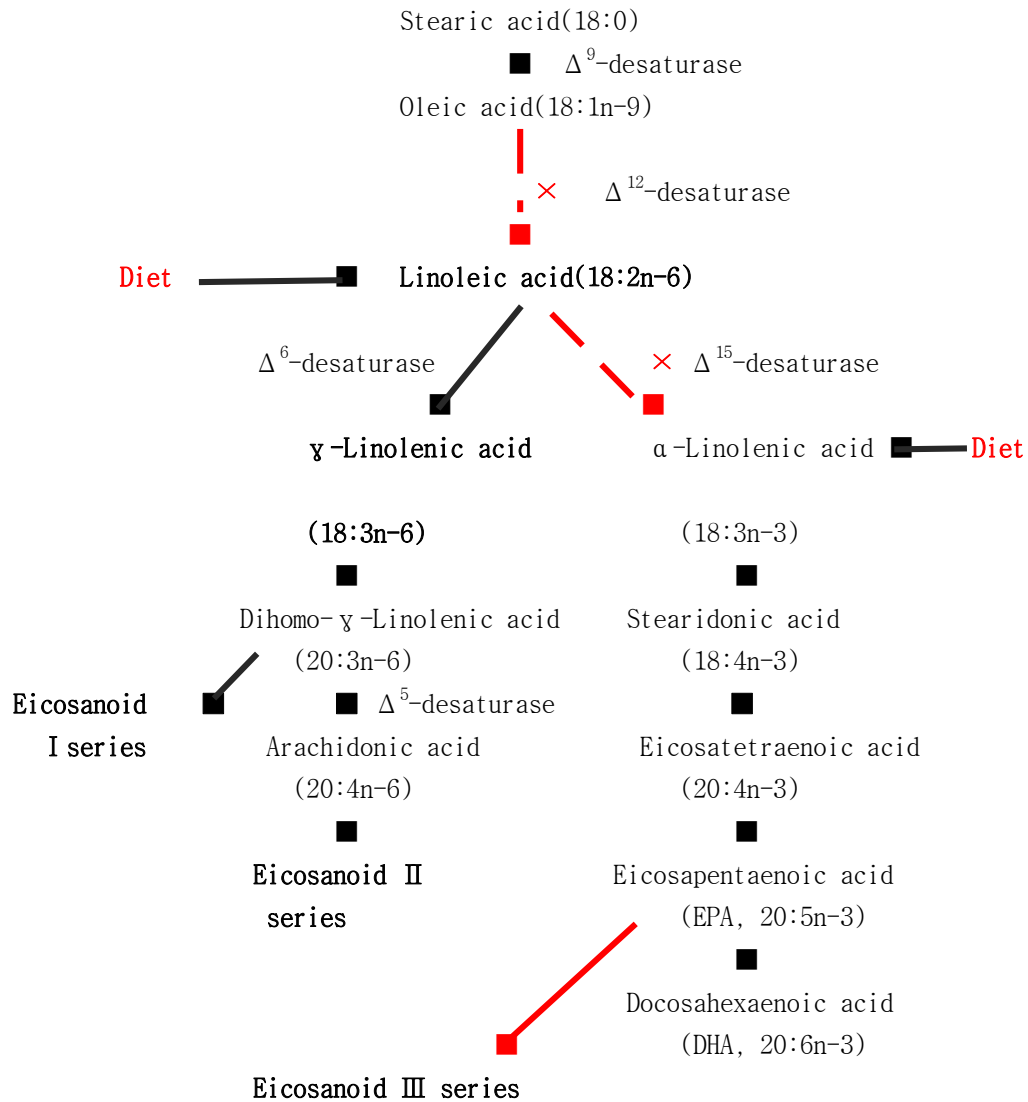


Fig. 1. Biometabolic pathways of linoleic acid in animal.

× : can not be biosynthesized by human and animal.

하고 있으며, 유럽과 미국 등에서 삼씨유가 식용유 또는 건강 기능성 오일로서 판매량이 늘어나고 있음은 하나의 좋은 예가 될 수 있을 것이다[23-24]. 컴프리 잎에도 약간의 감마리놀렌산이 들어 있고, 바늘꽃과의 등심초, 버드나무란 또는 지치과의 유리상치 및 여러 종류의 이끼류에도 함유되어 있다. 또한 감마리놀렌산은 미생물배양에 의해서 생산된 기타 감마지방

산 배양체(fungal)에 18%, 일부 곰팡이 뮤코자바니커스(*mucor javanicus*)에 15~18%와 시아노박테리아(cyanobacteria)에 포함되어 있으며, 스피룰리나(*spirulina platensis*)에 21%가 함유되어 있다[4,26]. 그러나 이와 같은 미생물 배양에 의해서 생산된 감마리놀렌산은 하나의 연구 결과로서 발표되었을 뿐이며 산업적으로 널리 이용되고 있지는 않다. 곡류의 감마리놀렌산은 품

중에 따라서 다르며 약 5~10%의 높은 수준의 지질이 함유된 귀리와 보리에 0.25~1.0%가 존재하는 것으로 알려졌으며[4], 닭고기, 쇠고기, 돼지고기 및 계란난황 등의 축산식품에는 가식부 100 g당 각각 3.8 mg, 2.2 mg, 미량(trace) 및 8 mg으로 소량이 함유되어 있다[3,27].

감마리놀렌산은 사람의 생체 내에서 충분한 양이 합성될 수 없기 때문에 반드시 식이를 통하여 공급해 주어야 한다. 영국 등 유럽에서는 사람의 건강 증진을 위하여 일일 40~80 mg의 감마리놀렌산의 섭취를 권장하고 있으며, 세계 영양학회는 사람의 일일 영양소 권장량에 감마지방산의 포함을 검토하고 있다. 일일 섭취된 리놀레인산의 5~10%가 감마리놀렌산으로 전환될 수 있으며, 이것은 체중 60 kg의 성인에게 공급해 준 일일 5~20 g의 리놀레인산으로부터 일일 250~1,000 mg 또는 일일 체중 kg당 4~17 mg의 감마리놀렌산이 합성될 수 있음을 나타낸다. 성인에서 리놀레인산으로부터 감마리놀렌산의 정상적인 합성비율은 일일 100~1,000 mg으로 보고 있다. 따라서 영양학적으로 유용한 활용 수준을 만들어 주기 위해서는 최소한 일일 25~50 mg의 감마리놀렌산의 섭취가 필요하지만, 환형 치료용으로 이용하기 위해서는 일일 100~500 mg이 적절할 것으로 보고되었다[3,7-8,27]. 국내 시판되고 있는 수입 건강보조식품에서 제시된 일일 섭취 권장량은 30 mg 이상으로 나타나고 있으며, 감마리놀렌산을 함유하는 건강보조식품은 혈액의 흐름을 개선해 주는 점을 부각시켜서 홍보하고 있으며, 이들은 주로 달맞이꽃 종자유 단독 또는 달맞이꽃 종자유를 중심으로 n-3계열 지방산과 비타민 E가 함께 배합된 제품이 주를 이루고 있다.

최근, 감마지방산의 생체활성이 새롭게 밝혀지면서 채종유, 해바라기유, 아마인유와 같은 기존의 유지작물(oil crop) 그리고 담배 잎 속으로 감마리놀렌산을 주입하려는 생명공학 기술의 시도가 진행되고 있다[1,14,28-29]. 이러한 유지작물은 감마리놀렌산의 전구물질인 리놀레인산의 함량이 높기 때문에,  $\Delta^6$ -desaturase gene(유전자)을 주입하여서 이들을 변형한 감마리놀렌산이 강화된 새로운 유지작물을 개발하려는 시도가 있다. 2005년 11월 미국의 아카디아 바이오사이언스사(Arcadia Biosciences, Inc.)는 이와 같은 식물 생명공학 기술을 이용하여 종자에 감마리놀렌산을 35% 이상 함유하

는 잇꽃(홍화, safflower) 식물을 개발했다고 발표했다[30].

Fig. 2는 식물생명공학 기술에 의해서 감마리놀렌산 유전자를 담배 속으로 주입하는 방법을 나타낸다[1]. 그 과정은 다음과 같이 요약할 수 있다. 서양자초 씨앗으로부터 감마리놀렌산의 생합성에 필수적으로 관여하는 제한효소  $\Delta^6$ -desaturase(Fig. 1)의 유전자를 분리해서 mRNA를 추출, mRNA로부터 역전사(reverse transcription) 시켜  $\Delta^6$ -desaturase 유전자에 상응하는 mRNA의 cDNA(상보성 DNA, complementary DNA) 복제물을 만든다. cDNA는 DNA의 조각단편 및 박테리오파지 속으로 복제될 수 있는 특별한 유도장치(adaptor)를 첨가하여 유전자이식에 의해서 제조할 수 있다. 박테리아 세포는 파지에 의해서 감염되고, cDNA 조각은 박테리아의 배양에 포함된 사양자초 씨앗 세포의 활성유전자로부터 유도할 수 있다. 서양자초 씨앗 세포유전자로부터 유도된 cDNA를 함유하는 살아있는 박테리아 세포를 cDNA 유전자은행(cDNA library)라고 부른다. cDNA 유전자은행의 세포를 배양해서 박테리아 세포가 잘 자라게 한 다음 cDNA를 분리하고, 많은 cDNA 복제물을 만들기 위해서 중합효소연쇄반응(PCR, polymerase chain reaction) 기술을 이용한다. cDNA 복제물을 토양박테리아인 *Agrobacterium tumefaciens*에서 분리한 플라스미드(plasmid, 박테리아의 원형질을 떠다니는 또 다른 둥그런 형태의 DNA)에 부착시킨 후, *Agrobacterium tumefaciens* 속으로 플라스미드 벡터(plasmid vector, 재조합유전자를 운반시켜주는 유전자운반체)를 도입한다. 플라스미드 벡터를 지닌 박테리아를 담배에 이식한 후,  $\Delta^6$ -desaturase 유전자를 이용함으로써 감마리놀렌산이 강화된 담배를 생산할 수 있다. 담배는 재배가 쉽고 그 자체는  $\Delta^6$ -desaturase 유전자를 함유하지 않고 있기 때문에 식물생명공학기술에 유용한 시험작물로 쓰일 수 있다. 담배는 플라스미드 벡터에 의해서 감염되고 결국  $\Delta^6$ -desaturase 유전자가 담배 속으로 도입됨으로서 감마리놀렌산을 지닌 새로운 유지작물을 생산할 수 있다[1]. 한편, 초임계유체(supercritical fluid carbon dioxide)를 이용하여 달맞이꽃종자유로부터 감마리놀렌산을 추출하는 기술이 시도되었으며[31], 이렇게 하여 정제된 고순도의 감마리놀렌산은 고가에 거래될 수

있고 의약품소재로서 충분히 활용될 것으로 사료된다.

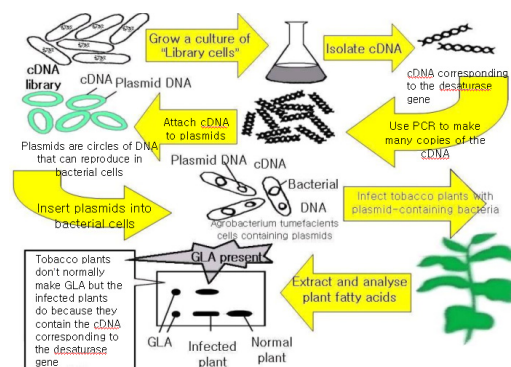


Fig. 2. The GLA gene insertion method to a tobacco plant.

### 5. 감마리놀렌산의 생체활성

감마리놀렌산을 섭취하였을 때 나타나는 건강상의 이점으로는 혈액 지질대사 개선 [4,32-35], 아토피성 피부염과 습진 등의 피부질환 방지[36-40], 천식치료[37], 항염증작용[41], 여성의 생리통 격감[6,32,42-43], 고혈압 [25,44-48], 당뇨병[49-51], 류마티스 관절염 [52-58], 비만[59], 폐경기 여성의 골다공증[60], 노화[61] 그리고 유방암[12,62-63] 예방효과 등 건강에 유익한 다양한 생체활성 효과들이 알려져 있다[3,7-8,27].

생체 내  $\Delta^6$ -desaturase 역가가 부족하거나 여러 가지 원인에 기인한 대사장애 등으로 인해서 감마리놀렌산이 부족하게 되면, 아토피성 피부염의 발생률이 높은데 최근 우유를 섭취하고 성장한 어린이들에게서 아토피성 피부염의 발생률이 높은 것은 바로 이러한 이유 때문으로 볼 수 있다[9].

감마리놀렌산 급원으로서 서양자초유와 달맞이꽃 종자유를 포함하는 식이를 섭취한 흰쥐에서 출혈시간(흰쥐의 꼬리를 절단하여 지혈될 때까지의 시간, bleeding time)은 서양자초유와 달맞이꽃 종자유를 포함하는 식이를 섭취한 처리군이 폐지기를, 옥수수유 섭취군에 비해서 유의적으로 길어지는 것으로 보고되었다[33]. 출혈시간은 혈관, 혈소판 및 혈액 응고계의 항혈

전작용 효과를 모두 관찰할 수 있으며, 출혈시간이 길다는 것은 혈소판 응집억제와 관련이 있기 때문에 혈액이 맑고 깨끗함을 나타내는 것으로서 혈전형성을 억제하여 성인병을 예방하는 효과를 나타낸다. n-3 계열지방산의 최종 대사물인 EPA와 DHA 함량이 높은 등푸른 생선을 주로 섭취하는 그린랜드 에스키모 사람들이 육식을 위주로 하는 서방인에 비해서 출혈시간이 길게 나타났고 성인병으로 인한 사망률이 낮다고 하였다[34-35,64].

사람의 혈액 내 유해콜레스테롤 수준의 증가는 뇌혈관계 질환(뇌졸중, 뇌출혈)과 심장혈관계 질환(심근경색, 동맥경화증)의 원인이 되어 2007년도 우리나라 사망률 1위인 암 다음으로 2위와 3위를 차지하는 것으로 알려졌다. 감마리놀렌산은 사람과 동물의 혈액 내 유해한 콜레스테롤로서 알려진 저밀도지질단백질 콜레스테롤(LDL-C, low density lipoprotein cholesterol)과 중성지방을 낮추는 효과가 리놀레산에 비해서 150~200배 높은 것으로 알려져 있다[42]. 감마리놀렌산 급원으로서 서양자초유와 달맞이꽃 종자유를 포함하는 식이를 섭취한 흰쥐에서 혈액 지질의 변화는 포화지방산이 많은 돼지기름을 섭취한 처리군과 비교할 때 리놀레인산을 함유하는 옥수수유, 감마리놀렌산을 함유하는 달맞이꽃 종자유 또는 서양자초유 함유식이를 섭취한 처리군의 혈액 내 중성지방 함량이 각각 21.52%, 32.12%, 41.06% 낮아졌고, LDL-C 함량은 각각 24.30%, 55.18%, 73.43% 감소하였다. 이 결과는 각각의 기름을 동일한 수준으로 첨가하였기 때문에, 기름에 포함된 감마리놀렌산이 리놀레인산에 비해서 혈액 중성지방과 유해콜레스테롤 수준을 떨어뜨리는 효과가 높았음을 보여주었다. 총콜레스테롤에 대한 유익한 콜레스테롤로서 알려진 고밀도지질단백질 콜레스테롤(HDL-C, high density lipoprotein cholesterol) 함량 비율은 서양자초유가 59.73%로 가장 높았고, 달맞이꽃 종자유가 49.75%로 옥수수기름 보다 높았다[33]. 따라서 감마리놀렌산의 섭취가 항혈전작용 효과를 나타낼 뿐만 아니라, 혈액 내 중성지방과 LDL-C 함량을 획기적으로 낮추는 등 지질대사 개선에 대한 생체활성 효과가 있음[4,65]을 알 수 있다.

아토피성 피부염은  $\Delta^6$ -desaturase 역가의 손상으로 n-6 지방산 대사이상에서 나타나는 습진 및 발진, 가려움증을 수반하는 만성염증이다

[66]. n-6 필수지방산인 리놀레인산의 대사적결함은 피부보호기능 및 피하염증에 영향함으로써 아토피의 심각성과 관련하고 있음이 밝혀졌다. 아토피 어린이의 혈액 중 리놀레인산의 농도는 높지만 그 대사물의 수준은 낮으며, 리놀레인산에 대한 감마리놀렌산의 비율과 리놀레인산에 대한 디호모감마리놀렌산의 비율은 유의적으로 낮은 점이 특징이다[66-67]. 감마리놀렌산을 섭취함으로써 의약품 치료 시에 일반적으로 나타나는 부작용을 막아주고 아토피성 피부염을 치료하는데 효과적임이 알려졌다[38,68-69]. Andreassi 등은 서양자초유에 함유되어있는 감마리놀렌산을 60명의 아토피성 피부염 환자에게 12주간 투여해서 그 효과를 지켜보았다. 30명의 환자는 서양자초유를 통하여 274 mg의 감마리놀렌산을 1일 2회 섭취하였으며 남은 30명의 환자에게는 위약이 투여되었다. 가려움증, 붉은 반점, 수포, 피부진물은 감마리놀렌산을 섭취한 환자에서 유의적인 개선을 보였으며, 가장 놀라운 효과는 가려움증의 감소였다[70]. 삼씨유는 n-3와 n-6지방산 균형이 잘 유지된 지질급원으로서 아토피 피부염을 예방하는 데 도움이 될 수 있다. James 등은 아토피 피부염 환자에게 삼씨유와 올리브유를 20주 동안 각각 급여한 후, 삼씨유 섭취군의 혈액 지질에서 리놀레인산, 알파-리놀렌산(18:3n-3) 및 감마리놀렌산이 증가하였으나 아라키돈산은 증가하지 않았으며, 삼씨유를 섭취한 사람은 피부약의 사용량이 적었다고 하였다[23-24].

사람과 동물에서 고도불포화지방산 특히 감마리놀렌산의 혈압강화 역할은 보고된 것이 많다[44-45]. 지방산의 비정상적인 대사는 고혈압을 발전시킬 수 있으며, 프로스타그란딘의 전구물질인 디호모감마리놀렌산과 아라키돈산 대사에서 중요한 효소,  $\Delta^6$ -desaturase의 활력은 고혈압 쥐에서 낮아짐이 밝혀졌다[71]. 서양자초유가 포함된 식이를 섭취한 흰쥐의 동맥에서 감마리놀렌산, 디호모감마리놀렌산 및 아라키돈산이 증가하며[4], 식이 내 감마리놀렌산의 공급은  $\Delta^6$ -desaturase 단계를 우회하여 감마리놀렌산으로부터 디호모감마리놀렌산과 아라키돈산으로 직접적인 전환을 유도한다. 감마리놀렌산 9%를 함유하는 달맞이꽃종자유가 제공된 식이를 섭취한 본태성 자발적인 고혈압 쥐에서 감마리놀렌산, 디호모감마리놀렌산 및 아라키돈산의 수준은 유의적으로 증가함이 알려졌다

[46]. Marguerite 등에 의한 본태성 자발적인 고혈압 쥐와 일반 위스더 쥐에게 7주 동안 참기름 또는 감마리놀렌산이 높은 서양자초유를 포함하는 정제식이를 급여한 후 조사된 혈압은 Fig. 3에서 보는 바와 같다. 실험식이를 섭취한 이후 4주, 5주, 6주, 7주째에 측정된 각 단계별 본태성 고혈압 쥐에서, 혈압은 서양자초유 첨가군이 참기름 함유식이를 섭취한 처리군에 비교하였을 때 유의하게 낮아졌다. 흰쥐의 혈압은 일반 위스더 쥐에서도 실험식이를 섭취한 이후 4주, 5주, 6주, 7주째의 각 단계별로 서양자초유 첨가군이 참기름 함유식이를 섭취한 처리군에 비교하였을 때 유의하게 낮아졌다. 결론적으로 서양자초유 첨가군은 본태성 고혈압 쥐와 일반 위스더 쥐 모두에서 참기름 첨가군에 비해서 혈압이 95% 신뢰수준에서 통계적으로 유의하게 낮아졌으며[47], 이 결과는 감마리놀렌산이 본태성 고혈압 및 일반 쥐의 혈압을 낮추는 효과가 있음을 시사해 주었다.

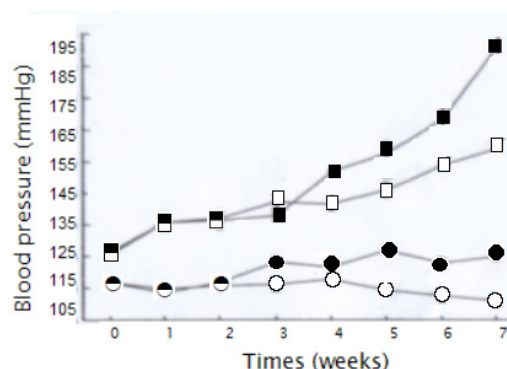


Fig. 3. Changes in the systolic blood pressure of SHR and WKY rats fed sesame oil or borage oil diet.

□, SHR fed sesame oil; ■, SHR fed borage oil; ○, WKY fed sesame oil; ●, WKY fed borage oil[47]. SHR: spontaneous hypertensive rat, WKY: Wistar Kyoto rat.

결장암, 유방암 및 기타 암 연구결과, 리놀레인산과 아라키돈산은 종양의 형성을 촉진하는 반면에, 일부 연구보고는 감마리놀렌산이 유방암 예방효과를 갖는 것으로 알려졌다[72-73]. 노스웨스턴대학 (Northwestern University) 연구자들은 2005년 11월 감마리놀렌산이 전체 유



방암의 30%에 대해서 원인이 되는 Her-2/new 유전자의 작용을 억제한다는 연구결과를 발표하였다. 즉, 이 유전자가 과다 발현되는 암세포를 감마리놀렌산으로 치료했을 때 이 중앙 및 중앙형성 유전자의 단백질 수준을 억제했을 뿐만 아니라, 유방암에 걸린 많은 여성들을 치료하는데 쓰이는 단일클론항체인 헤르셉틴 R(Hercepti R, trastuzumab) 약물에 대한 유방암세포의 반응을 30-40배 증가시켰다[30].

## 6. 요약

사람과 동물의 식이를 통해서 공급되는 비타민과 같은 필수영양소를 필수지방산이라고 한다. 감마지방산은 필수지방산인 리놀레인산(18:2n-6)의 중간대사 생성물로서 감마리놀렌산(18:3n-6)과 디호모감마리놀렌산(20:3n-6)으로 구분한다. 감마리놀렌산은 생체의 정상적인 생리기능을 유지하는데 필요한 필수지방산이다. 감마리놀렌산은 생체세포의 구성인자로서 중요하며 건강기능식품과 의약품소재로서 새롭게 부각되고 있다. 감마리놀렌산은 생체 내에서 디호모감마리놀렌산으로 거의 완전하게 그리고 매우 빠르게 대사가 진행되기 때문에 반드시 식이를 통하여 섭취해야 한다. 디호모감마리놀렌산은 리놀레인산 대사의 핵심물질이다. 감마리놀렌산은 리놀레인산으로부터 불포화효소,  $\Delta^6$ -desaturase에 의한 비울제한 효소단계에 의해서 형성되며, 사슬연장에 의해서 디호모감마리놀렌산으로 대사된다. 디호모감마리놀렌산은 에이코사노이드 1계열의 전구물질로서 작용하여 여러 가지 생리활성 효과를 갖는다. 모유에는 감마리놀렌산이 풍부하게 함유되어있으며 달맞이꽃종자유, 서양자초유, 까막까치밥나무유 그리고 삼씨유는 감마리놀렌산이 풍부한 천연유지이다. 감마지방산이 강화된 동물과 식물생산은 생명공학기술을 적용할 수 있고, 순수한 감마리놀렌산의 추출정제는 초임계유체추출 방법을 이용할 수 있으며, 고순도의 감마리놀렌산은 상당히 높은 가격에 판매될 수 있고, 질병치료를 위한 의약품 소재로서 이용될 수 있을 것이다.

## 참고문헌

1. D. Murphy, Gamma-linolenic acid, *Biological Sciences Review.*, **11**, 19 (1998).
2. L. Allen, Fats of the land, *Biological Sciences Review.*, **9**, 17 (1996).
3. D. F. Horrobin, Gamma-linolenic acid, *Rev. Contemp. Physiol.*, **1**, 41 (1990).
4. P. James and M. D. Carter, Gamma-linolenic acid as a nutrient, *Food Tech.*, **June**, 72 (1988).
5. J. L. Guil-Guerrero, J. C. López-Martínez, R. Navarro-Juárez, and F. Gamma-linolenic acid from Cape Verdian Boraginaceae Gómez-Mercado, *Natural Product Research.*, **20**, 9(2006).
6. D. E. Barre, Potential of evening primrose, borage, black currant, and fungal oils in human health, *Ann. Nutr. Metab.*, **45**, 47 (2001).
7. Y. Xu and Y. Xiao, Study progress on  $\gamma$ -linolenic acid. *Food Science.*, **26**, 508 (2005).
8. O. Sayanova, Gamma-linolenic acid, *Biol. Sci. Rev.*, **11**, 19 (1998).
9. R.S. Chapkin, C. C. Miller, S. D. Somers, and K.L.Erickson, Ability of monohydroxyeicosatrienoic acid (15-OH-20:3) to modulate macrophage arachidonic acid metabolism, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **153**, 799 (1988).
10. T. L. Frankel and J. P. Rivers, The nutritional and metabolic impact of gamma-linolenic acid on cats deprived of animal lipid, *Br. J. Nutr.*, **39**, 227 (1978).
11. M. S. Manku, N. Morse-Fisher, and D. F. Horrobin, Changes in human plasma essential fatty acid levels as a result of administration of linoleic acid and gamma-linolenic acid, *Eur.J. Clin. Nutr.*, **42**, 55 (1988).
12. J. L. Deferne and D. P. West, Antithrombotic potential of dihomogamma-linolenic acid in man, *Br. Med. J.*, **2**, 1441 (1996).

13. R. R. Brenner, Nutritional and hormonal factors influencing desaturation of essential fatty acids, *Progr. Lipid Res.*, **20**, 41 (1982).
14. Y. Y. Fan and R. S. Chapkin, Importance of dietary gamma-linolenic acid in human health and nutrition, *J. Nutr.*, **128**, 1411 (1998).
15. P. Borgeat, M. Hamberg, and S. Samuelsson, Transformation of arachidonic acid and homo gamma linolenic acid by rabbit polymorphonuclear leucocytes. Monohydroxy acids from novel lipoxygenase, *J. Biol. Chem.*, **251**, 7816 (1976).
16. M. M. Johnson, D. D. Swan, M. E. Surette, J. Stegner, T. Chilton, A. N. Fontech, and F. H. Chilton, Dietary supplementation with  $\gamma$ -linolenic acid alters fatty acid content and eicosanoid production in healthy human, *J. Nutr.*, **127**, 1435 (1997).
17. M. T. Clandinin, J. E. Chappel, and T. Heim, Do low weight infants require nutrition with chain elongation-desaturation products of essential fatty acids? *Progr. Lipid Res.*, **20**, 901 (1982).
18. M. A. Crawford, Estimation of essential fatty acid requirements in pregnancy and lactation, *Progr. Food Nutr. Sci.*, **4**, 75 (1980).
19. R. A. Gibson and G. M. Kneebone, Fatty acid composition of human colostrum and mature breast milk, *Am. J. Clin. Nutr.*, **34**, 252 (1981).
20. G. Harzer, M. Haug, I. Dieterich, and P. R. Gentner, Changing patterns of human milk lipids in the course of lactation and during the day, *Am. J. Clin. Nutr.*, **37**, 612 (1983).
21. R. T. Holman, L. Smythe, and S. Johnson, Effect of sex and age on fatty acid composition of human serum lipid, *Am. J. Clin. Nutr.*, **32**, 2390 (1979).
22. H. Traitler and H. Winter, Fatty acid patterns in organ lipids in response to dietary black currant seed oil rich in gamma-linolenic acid, *Progr. Lipid Res.*, **25**, 255 (1986).
23. C. Leicer, D. Ribnicky, and A. Pouler, The composition of hempseed oil and its potential as important source of nutrition, *J. Nutra. Func. Med. Food.*, **2**, 35 (2000).
24. B. D. Oomash, M. Busson, and D. V. Godfrey, Characteristics of hemp seed oil, *Food Chem.*, **76**, 33 (2002).
25. D. F. Horrobin, Nutritional and medical importance of gamma-linolenic acid, *Lipid Res.*, **31**, 163 (1992).
26. O. Ciferri and O. Tiboni, The biochemistry and industrial potential of *Spirulina*, *Ann. Rev. Microbiol.*, **39**, 503 (1985).
27. Y. S. Huang and D. E. Mills,  $\gamma$ -Linolenic acid metabolism and its roles in nutrition and medicine, *Free Radical Biology and Medicine.*, **23**, 351 (1997).
28. D. Murphy, Genetically engineered plant oils, *Biological Sciences Review.*, **6**, 16 (1994).
29. A. S. Reddy and T. L. Thomas, Expression of cyanobacterial  $\Delta^6$ -desaturase gene results in  $\gamma$ -linolenic acid production in transgenic plants, *Nat. Biotechnol.*, **14**, 639 (1996).
30. <http://www.checkbiotech.org>
31. I. H. Cho and H. S. Sang, A study of separation of  $\gamma$ -linolenic acid with supercritical carbon dioxide, *J. Korean Society of Industrial Application.*, **10**, 97 (2007).
32. J. Geppert, H. Demmelmair, G. Hornstra, and B. Koletzko, Co-supplementation of healthy women with fish oil and evening primrose oil increases plasma docosahexaenoic acid,  $\gamma$ -linolenic acid and dihomo- $\gamma$ -linolenic acid levels without reducing arachidonic acid concentrations. *The British Journal of Nutrition.*, **99**, 360 (2008).
33. B. S. Park, Effect of dietary  $\gamma$ -linolenic acid on plasma lipid metabolism in

- rats, *J. of Korean Oil Chemists, Soc.*, **19**, 181 (2002).
34. B. S. Park and V. A. Zammit, Effect of dietary oil containing  $\gamma$ -linolenic acid on the plasma lipid levels and thrombotic activity in rats, *J. Nutr(Kor.)*, **36**, 889 (2003).
  35. J. Chaintreuil, L. Monnier, C. Colette, A. Orsetti, D. Spielmann, F. Mendy, and P. Crastes, Effects of dietary gammalinolenate supplementation on serum lipids and platelet function in insulin-dependent diabetic patients, *Hum. Nutr. Clin. Nutr.*, **38C**, 121 (1984).
  36. P. Kankaanpaa, K. Nurmela, and A. Erkkila, Polyunsaturated fatty acids in maternal diet, breast milk, and serum lipid fatty acids of infants in relation to atopy, *Allergy*, **56**, 633 (2001).
  37. C. A. Hederos and A. Berg, Epogam evening primrose oil treatment in atopic dermatitis and asthma, *Arch. Dis. Child.*, **75**, 494 (1996).
  38. A. Takwale, E. Tan, and S. Agarwal, Efficacy and tolerability of borage oil in adults and children with atopic eczema: randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial, *Br. Med. J.*, **327**, 1385 (2003).
  39. D. Horrobin, Essential fatty acid metabolism and its modification in atopic eczema, *American Journal of Clinical Nutrition*, **71**, 367S (2000).
  40. S. Wright and J. L. Burton, Oral evening-primrose-seed oil improves atopic eczema, *Lancet*, **2**, 1120 (1982).
  41. R. K. Furse, R. G. Rossetti, and R. B. Zurier, Gammalinolenic acid, an unsaturated fatty acid with anti-inflammatory properties, blocks amplification of IL-1 beta production by human monocytes, *J. Immunol.*, **167**, 490 (2001).
  42. D. F. Horrobin, The role of essential fatty acids and prostaglandins in the premenstrual syndrome, *J. Reprod. Med.*, **28**, 465 (1983).
  43. J. Puolakka, L. Makarainen, L. Viinikka, and O. Ylikorkkala, Biochemical and clinical effects of treating the premenstrual syndrome with prostaglandin synthesis precursors, *J. Reprod. Med.*, **30**, 149 (1985).
  44. M. Soma, M. S. Manku, and D. F. Horrobin, The effects of hydrogenated coconut oil, safflower oil and evening primrose oil on development of hypertension and sodium handling in spontaneously hypertensive rats, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **63**, 325 (1985).
  45. M. M. Engler and M. B. Engler, The effects of dietary evening primrose, black currant, borage and fungal oils on plasma, hepatic and vascular tissue fatty acid composition in the spontaneously hypertensive rat, *Nutr. Res.*, **18**, 1533 (1998).
  46. P. Singer, W. Jaeger, S. Voigt, and H. Thiel, Defective desaturation and elongation of n-6 and n-3 fatty acids in hypertensive patients, *Prostaglandins, Leucotr. Med.*, **15**, 159 (1984).
  47. M. E. Marguerite, B. E. Mary, K. E. Sandra, and M. P. Steven, Dietary gamma-linolenic acid lows blood pressure and alters aortic reactivity and cholesterol metabolism in hypertension, *J. Hypertension*, **10**, 1197 (1992).
  48. M. M. Engler, M. Schambelan, M. B. Engler, D. L. Ball, and T. L. Goodfriend, Effects of dietary gamma-linolenic acid on blood pressure and adrenal angiotensin receptors in hypertensive rats, *Soc. Exp. Biol. Med.*, **218**, 234 (1998).
  49. R. J. Head, P. L. McLennan, D. Raederstorff, R. Muggli, S. L. Burnard, and E. J. McMurchie, Prevention of nerve conduction deficit in diabetic rats by polyunsaturated fatty acids, *Am J. Clin. Nutr.*, **71**, 386S (2000).
  50. H. Keen, J. Payan, and J. Allawi, Treatment of diabetic neuropathy with

- gamma-linolenic acid. The gamma-linolenic acid multicenter trial group, *Diabetes Care.*, **16**, 8 (1993).
51. G. A. Jamal, H. Carmichael, and A. J. Weir, Gamma-linoleic acid in diabetic neuropathy, *Lanset.*, **1**, 1098 (1986).
  52. J. J. Belch and A. Hill, Evening primrose oil and borage oil in rheumatologic conditions, *Am. J. Clin. Nutr.*, **71**, 352S (2000).
  53. P. C. Calder and R. B. Zurier, Polyunsaturated fatty acids and rheumatoid arthritis, *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.*, **4**, 115 (2001).
  54. R. E. Kast, Borage oil reduction of rheumatoid arthritis activity may be mediated by increased cAMP that suppresses tumor necrosis factor-alpha, *Int. Immunopharmacol.*, **1**, 2197 (2001).
  55. L. J. Leventhal, E. G. Boyce, and R. B. Zurier, Treatment of rheumatoid arthritis with black currant seed oil, *Br. J. Rheumatol.*, **33**, 847 (1994).
  56. P. DeLuca, D. Rothman, and R. B. Zurier, Marine and botanical lipids as immunomodulatory and therapeutic agents in the treatment of rheumatoid arthritis, *Rheum. Dis. Clin. N. Am.*, **21**, 759 (1995).
  57. L. J. Leventhal, E. G. Boyce, and R. B. Zurier, Treatment of rheumatoid arthritis with gammalinoleic acid, *Ann. Intern. Med.*, **119**, 867 (1993).
  58. R. B. Zurier, R. G. Rossetti, E. W. Jacobson, D. M. DeMarco, N. Liu, Y. Temming, B. M. White, and M. A. Laposata, Gamma-linolenic acid treatment of rheumatoid arthritis. A randomized, placebo-controlled trial, *rthritis Ruum.*, **39**, 1808 (1996).
  59. C. M. Garcia, Gamma linolenic acid causes weight loss and lower blood pressure in overweight patients with family history of obesity, *Swed. J. Biol. Med.*, **4**, 8 (1986).
  60. M. C. Kruger and D. F. Horrobin, Calcium metabolism, osteoporosis and essential fatty acids: a review, *Prog. Lipid Res.*, **36**, 131 (1997).
  61. D. F. Horrobin, Loss of delta-6-desaturase activity as a key factor in aging, *Med. Hypothesis.*, **7**, 1211 (1981).
  62. F. S. Kenny, S. E. Pinder, and I. O. Ellis, Gamma linolenic acid with tamoxifen as primary therapy tn breast cancer, *Int. J. Cancer.*, **85**, 643 (2000).
  63. J. A. Menendez, M. Barbacid, and S. Montero, Effects of gamma-linolenic acid and oleic acid on paclitaxel cytotoxicity in human breast cancer cells, *Eur. J. Cancer.*, **37**, 402 (2001).
  64. J. J. Van Doormal, I. G. Idema, F. A. J. Muskiet, I. A. Martini, and H. Doorebos, Different effects of vitamin E-enriched evening primrose oil on erythrocyte vitamin E content and platelet function between normal and type I (insulin depend ent) diabetic men, *Diabetologia.*, **29**, A603 (1986).
  65. A. A. Qureshi, H. K. Schnoes, Z. Z. Din, and D. M. Peterson, Determination of the structure of cholesterol inhibitor II isolated from high protein barley flour, *Fed. Proc.*, **43**, 2626 (1984).
  66. S. Kanehara, T. Ohtani, K. Uede, and F. Furukawa, Undershirts coated with borage oil alleviate the symptoms of atopic dermatitis in children, *Eur. J. Dermatol.*, **17**, 448 (2007).
  67. C. H. Yen, Y. S. Dai, Y. H. Yang, L. C. Wang, J. H. Lee, and B. L. Chiang, Linoleic acid metabolite levels and transepidermal water loss in children with atopic dermatitis, *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, **100**, 66 (2008).
  68. P. C. Calder and E. A. Miles, Fatty acids and atopic disease, *Pediatr. Allergy Immunol.*, **13**, 29 (2000).
  69. M. Worm and B. M. Henz, Novel unconventional therapeutic approaches to atopic eczema, *Dermatology.*, **201**, 191 (2000).
  70. H. C. Williams, Editorial: Evening

- primrose oil for atopic dermatitis—time to say goodnight, *Br. Med. J.*, **327**, 1358 (2003).
71. M. M. Engler, J. W. Karanian, and N. Jr. Salem, Influence of dietary polyunsaturated fatty acids on aortic and platelet fatty acid composition in the rat, *Nutr. Res.*, **11**, 753 (1991).
72. C. L. Davies, M. Loizidou, and A. J. Cooper, Effect of gamma-linolenic acid on cellular uptake of structurally related anthracyclines in human drug sensitive and multidrug resistant bladder and breast cancer cell lines, *Eur. J. Cancer.*, **35**, 1534 (1999).
73. S. Ikushima, F. Fujiwara, S. Todo, and S. Imashuku, Gamma linolenic acid alters the cytotoxic activity of anticancer drugs on cultured human neuroblastoma cells, *Anticancer Res.*, **10**, 1055 (1990).