

Sphingolipid와 응용

박재호 · 권대영

미래전략기술연구본부

Sphingolipid and its Application

Jae-Ho Park, Dae-Young Kwon

Research Division for Emerging Innovative Technology



서론

지질은 화학적으로 다양한 조성을 가지고 있는 물에 녹지 않는 특징을 지니고 있는 물질이다. 지질 연구 초기에는 에너지 저장원으로서의 역할과 세포막을 이루는 물리적 기능에 중점을 둔 연구가 주류를 이루었지만, 세포생물학, 생화학 및 분자생물학의 발달로 앞서 밝혀진 지질의 기능에 생체 내 신호전달 역할이 추가되어 활발하게 연구되어 지고 있다. 또한 과거 지질 분석 방법에서의 한계를 극복하는 새로운 분석 방법의 발달로 다양한 지질 대사체를 종합적으로 분석할 수 있으며, 식이 및 환경에 의한 지질 대사의 변화를 세포 및 동물에서 정량화 할 수 있게 되었다. 또한 지질 대사를 조절하는 효소들의 발현을 조절할 수 있는 생물학적 지식과 기술이 축적되어 다양한 지질 대사체의 역할을 보다 정확하게 알 수 있게 되었다. 이와 같은 지질 분석법의 발달과 지질의 새로

운 생체활성 기능이 밝혀지면서 임상의학에서도 지질의 중요성이 인식되어지고 있으며, 질병 치료 및 약품 개발에 지질 대사의 연구 결과가 이용되고 있다. 본 논문에서는 중요성을 더해가는 지질 대사에 관해 간략하게 소개하고자 한다. 먼저 지질 분류와 다양한 지질 분석법의 장단점을 이야기할 것이다. 또한 지질의 생체활성 기능을 설명하기 위하여 지질의 하나인 sphingolipid를 중심으로 최근 연구 결과를 소개할 것이며, 임상의학에서 응용되고 있는 지질 연구에 대해서 설명할 것이다. 나아가 식품분야에서 지질 대사의 연구가 어떤 방향으로 진행되어야 할 것인가에 대해서도 간략하게 제시하고자 한다.

지질의 분류

지질의 분류는 과거 단순 지질, 복합지질, 유

표 1. 지질 분류 (www.lipidmaps.org 자료에서 변형시킴)

Category	Abbreviation	Example
Fatty acyls	FA	dodecanoic acid
Glycerolipids	GL	1-hexadecanoyl-2-(9Z-octadecenoyl)-sn-glycerol
Glycerophospholipids	GP	1-hexadecanoyl-2-(9Z-octadecenoyl)-sn-glycerol-3-phosphocholine
Sphingolipids	SP	N-(tetradecanoyl)-sphing-4-enine
Sterol lipids	ST	Cholest-5-en-3 β -ol
Prenol lipids	PR	2E, 6E-famesol
Saccharolipids	SL	UDP-3-O-(3R-hydroxy-tetradecanoyl)- α D-N-acetylglucosamine
Polyketides	PK	aflatoxin B ₁

도 지질 등으로 분류가 되었으나, 약 200,000개로 추정되는 지질의 분류에 사용되기에는 너무 포괄적이어서 그 분류에 의해 지질의 구조나 생체 내 기능을 파악하기에는 한계가 있었다. 지질 연구의 중요성이 인식되면서, 이러한 분류의 한계를 극복하는 방안이 먼저 제시가 되었고, 그 중에서 2003년 미국 정부의 지원으로 설립된 LIPIDMAPS 컨서시움(www.lipidmaps.org)이 새로운 분류 체계를 제시하여 관련 분야 연구자들의 혼란을 없애고자 하였다. 이 컨서시움에서는 다양한 지질을 구조 및 특성에 따라 크게 8개로 분류하여(표 1) 제시하였다.

이 분류 또한 지질의 구조 위주의 분류 체계로서 완벽하지 못하지만, 현재 사용되는 포괄적인 기준보다 연구자들에게 편의를 제공할 것으로 기대되어 세계적인 기준으로 통용될 것으로 보인다. 또한 이 컨서시움에서는 지질의 표기에 대한 기준도 제시하여 세계적으로 단일화된 지질 표기 사용을 유도할 것으로 보인다.

지질 분석

지질은 단백질, 탄수화물에 비해 다양성이 많

아 종합적인 분석보다는 특정 지질을 중심으로 분석이 이루어졌다. 그러나 특정 지질 분석에 있어서도 서로간의 매우 유사한 구조로 인하여 분리 및 분석이 쉽지 않다. 표 2에서는 현재 쓰이고 있는 지질 분석 방법을 요약하였다. 대표적으로 방법은 thin-layer chromatography(TLC)를 이용하여 분리 및 분석하는 방법으로 최근에도 시간적, 경제적 이유로 널리 사용되어지고 있는 방법이다. 짧은 시간에 상대적 양의 비교가 가능하며, 특정 그룹에 포함된 지질 전체의 변화를 쉽게 관찰할 수 있다는 장점이 있다.

그러나 지질의 종류에 따라 용매 조성을 달리 제조하여야 하고 적은 양의 지질을 분석하기에는 감도가 낮아 부적합하다. 또한 지질 분석의 정량화에 문제점이 있어 이를 개선한 high-performance liquid chromatography(HPLC) 나 gas chromatography(GC)를 이용한 분석법이 개발되었다. 두 분석 방법은 모두 상대적으로 적은 양의 지질을 분리하여 분석할 수 있고 신속한 결과를 얻을 수 있는 장점과 분석 시료의 개수에 제한을 받지 않는 장점이 있어 현재 가장 많이 이용되고 있다. 그러나 HPLC의 경우 광원에 따라 지질의 흡광도가 달라 모든 지질을 동등하게 분석하지는 못하며 용매에 따라

표 2. 지질 분석 방법 비교 (참고문헌 3의 자료에서 변형)

		Lipids	장점	단점
Chromatography	Thin-layer chromatography	Most lipids	Easy	Low resolution
	HPLC	Many lipids	Automation Quantification	Medium sensitivity
	GC	Non-polar lipids	Widely used	Volatile
Mass spectrometry & NMR	ESI	Polar lipids	High sensitivity	Ionization
	MALDI	Many lipids	High sensitivity	Ionization
	³² p	Phospholipids	Non-destructive	Low sensitivity
	¹ H	All lipids	Non-destructive	Low sensitivity
Biochemistry	Assays(immobilized lipids)	Many lipids	Sensitivity	Difficult
	Assays(lipid in solution)	Many lipids	Binding study	Condition
	Antibodies	Very few	Cell biology	Specificity
	Reactive lipids	Few	Lipid-binding protein	Limited probe

분리가 되지 않는 지질이 존재하게 된다. GS의 경우 극성을 가지는 지질의 직접적 분석이 어려워, 화학적 반응의 전처리 과정을 거친 시료를 분석한다는 단점이 존재한다. Nuclear magnetic resonance(NMR)을 이용한 지질의 분석 방법은 시료의 파괴 없이 분석이 가능하다는 장점이 있지만, 감도가 높지 않아 특수한 상황에서만 이용되고 있다. 최근에는 감도를 높인 NMR이 개발되고 있으나 고가의 장비와 유지비용의 경제적 이유로 보편화 되지는 못하고 있다.

생화학적 분석 방법도 이용되어, 지질과 반응하는 단백질들을 확인하고 분석할 수 있다. 그러나 특정 지질에 맞는 최적화된 조건을 매번 확립하여야 하는 것이 문제점으로 나타나고 있어, 다양한 지질의 분석에 모두 적용되지 못한다. 살아있는 세포에서의 지질 분석 방법으로는 항체를 이용한 분석이 있어 세포 내에서 일어나는 현상과 세포 내 지질의 분포 등 매우 유용한 정보를 얻을 수 있는 장점이 있으나, 분석에 이용되는 항체가 매우 제한적이다. 또한 만들어진 항체가 비슷한 지질 구조의 반응성을

갖는지에 대한 검증이 있어야 하는데 지질의 다양성이 너무 커, 반응성 검증에 한계가 있어 효과적인 분석법으로 사용하기에는 어려움이 있다.

최근 물리학의 도움으로 괄목한 성장을 보이는 질량분석기(mass spectrometry, MS)를 이용한 분석이 크게 발전하고 있다. MS를 이용한 분석은 여러 지질을 동시에 분석할 수 있고 분자량에 의해 정확하게 비슷한 구조의 지질을 구별하고 정량화 할 수 있는 장점을 지니고 있다. 현재 많은 연구자들이 MS를 이용하여 한번에 다양한 종류의 지질을 분석하여 변화를 관찰하고 생체 반응과 연결 짓는 lipidomics 연구에 집중을 하고 있다. 과거 특정 지질을 중심으로 결과를 얻은 것에 비하면 MS를 이용한 다량의 결과를 종합적으로 분석할 수 있는 것은 큰 장점이다. 또한 MS 분석의 장점으로는 용매에 의한 제한이 다른 분석법 보다 적으며, 극미량의 지질을 분석할 수 있다. 현재 MS를 이용한 지질 분석법이 가장 감도가 높은 것으로 알려졌다. MS와 HPLC를 결합하여 LC-MS를 이용한 방법이 최근 사용되고 있다. 이 방

법은 지질을 포함한 여러 대사체를 종합적으로 분석하고 비교할 수 있는 장점을 가지고 있고, 통계적인 처리 과정을 거쳐 유효한 변화를 얻을 수 있다. 나아가 LC-NMR-MS를 통합하여 지질 및 대사체 전반에 걸친 변화와 정량화를 분석할 수 있는 시스템도 운영되고 있으나, 경제적 비용으로 보편화 되지는 못하고 있다.

여러 분석법을 이용한 지질 분석에서, 국내 연구자들은 HPLC나 GC를 이용한 지질 분석을 주로 사용하고 있으며, 소수 연구소를 중심으로 LC-MS를 통한 지질 분석이 시작단계에 있다. 따라서 지질 분석과 의학 및 식품 분야와의 연계는 아직 초기 단계로 질병 관련 시료와 식품에 함유된 지질 분석에 대한 연구는 꾸준히 발전할 것으로 보인다.

Sphingolipid 대사 및 생리활성

지질의 하나인 sphingolipid(SL)는 세포막을 이루는 주요 성분으로 세포막 구성에 필요한 물리적 역할을 담당한다. 과거 20여 년간의 SL 대사에 관한 많은 연구들은 SL 대사체인 ceramide(Cer), sphingosine-1-phosphate(S1P)가 외부 여러 자극에 반응하여 세포의 다양한 반응을 일으키는 신호전달 물질로 역할을 수행하는 것을 밝혔다.

SL 대사에서 핵심인 Cer는 palmitoyl-CoA와 serine에 의해 처음 합성이 시작되고 serine palmitoyl transferase, dihydroceramide synthase, dihydroceramide desaturase 등과 같은 여러 효소의 작용을 거쳐 생성된다. 또한 Cer는 sphingomyelin(SM)의 가수분해에 의해서도 생성된다. Cer는 SM, ceramide-1-phosphate(C1P),

glucosyl ceramide, ganglioside 등 다양한 SL의 합성에서 전구물질로서 역할을 한다. Cer가 가수분해가 되면 sphingosine(Sph)이 생성되며, 인산화된 Sph는 sphingosine-1-phosphate(S1P)로 중요한 생리활성을 갖는다. Sph는 Cer의 가수분해로만 생성이 되기에 Sph, S1P의 세포 내 농도는 Cer의 농도와 효소의 반응 속도에 의해서만 결정된다고 할 수 있다.

SL 대사에서 중요한 현상은 생체 내 Cer 농도는 높은 반면, Sph 농도는 낮고, S1P의 농도는 매우 낮은 상태이기에, 적은 Cer 농도 변화가 Sph, S1P 농도의 큰 변화를 유발할 수 있는 것이다. 이와 같이 SL 대사는 하나의 대사산물이 다시 다음 대사의 기질로 작용을 하는 연결 구조로 되어 있으며 기질과 산물의 농도 차이가 커, 미세한 농도의 변화가 관찰 가능한 생체 변화를 유발시킬 수 있는 다중적 복잡성을 가지고 있다. 이는 SL 대사뿐 아니라 지질 대사가 내포한 복잡성에서 기인한 것으로 이에 따른 분석방법의 발달과 생화학, 분자생물학 등 종합적인 관찰과 연구가 진행되어야 함을 보여준다고 할 수 있다.

SL의 생리활성 기능을 살펴보면, 많은 연구 결과들이 Cer가 세포의 성장, 분화, 세포사 등 생체 반응에 중요한 기능을 수행하고 있음을 보여준다. 특히 여러 외부 자극에 의한 세포사 유발에 대한 연구는 광범위하며 깊게 연구되어, Cer가 다양한 신호전달계를 통해 세포의 죽음을 유도함이 밝혀졌다. Cer와는 반대로 S1P는 세포의 분화와 염증 반응에 관여를 하며 Cer에 의한 세포사 유발을 억제한다. 즉 Cer와 S1P는 외부 자극에 의해 세포의 죽음과 삶이라는 서로 정반대의 생체 반응을 유도하여 세포의 운명을 결정짓는 중요한 역할을 담당한다고 할

수 있으며 나아가 SL 대사가 중요한 생체 반응을 결정짓는 기능을 수행한다고 할 수 있다.

SL 대사는 또한 뇌질환인 치매에서도 영향을 미치는 것으로 보인다. 치매 환자의 SM과 S1P 농도는 치매의 원인으로 알려진 아밀로이드 베타 단백질 양의 변화와 유사한 모습을 보인다. 즉 아밀로이드 베타 단백질 증가가 확인된 환자에서 SM, S1P 농도의 증가가 확인된 것이다. 나아가 Cer가수 분해 효소인 AC의 과발현을 통해 Cer 농도를 증가시키면, 아밀로이드 베타에 의한 뇌세포의 죽음을 억제하는 것으로 밝혀져, SL 대사가 뇌질환 치료에 이용될 수 있음을 시사하고 있다.

SL 대사는 대사성 질환인 당뇨병에도 관련이 되어, 체내 Cer 농도 증가가 인슐린 저항성을 높인다. 나아가 AC 과발현을 통해 Cer 농도를 감소시키면 인슐린 신호전달계의 기능이 회복된다. 이는 SL 대사가 당뇨병 발병에 관여를 하며, 치료에 좋은 타겟이 될 수 있음을 보여준다고 할 수 있다.

지질의 하나인 SL 대사체를 통해 생체활성을 간단히 살펴보았다. 다양한 지질의 생체활성은 보다 복잡적이고 광범위하다. 따라서 각각 지질에 중점을 둔 과거 접근법에서 나아가 LC-MS와 같은 포괄적이며 종합적인 지질 분석법이 이루어져 지질 대사체의 변화를 확인하고, 생체활성 역할을 밝히기 위해 대사관련 효소들의 역할 및 발현 조절 등 기초 연구와도 병행되어야 할 것이다.

Sphingolipid 응용

SL 대사 연구 결과는 여러 분야에서 이용되

고 있다. 대표적으로 임상의학 분야에서의 연구가 활발히 진행되고 있다. 다양한 종류의 암에서 SL 대사체인 Cer 농도가 감소함이 밝혀진 이후, 암의 생성과 관련된 Cer 대사에 대한 연구가 활발히 진행되었다. SL 대사 중 Cer의 농도가 감소한 경우 세포사 유발이 억제되어 암이 생성되는 것으로 보인다. 따라서 Cer 농도를 증가시킬 경우 반대로 세포사를 유발하기에 암세포의 증식을 억제할 수 있다. 이를 응용하여, Cer 가수분해 효소인 acid ceramidase (ACase)의 활성을 억제할 경우 Cer 가수분해가 억제되어 체내 Cer 농도가 증가하게 된다. ACase 저해제를 이용하여 임상적으로 간암의 치료를 하려는 시도가 있었다. Cer 농도를 조절하는 다른 방법으로는 Cer와 비슷한 구조의 물질을 이용하여 Cer와 경쟁적으로 ACase와 반응하게 유도하여, 궁극적으로 Cer에 대한 ACase 활성을 억제하는 방법이 있다. 이러한 방법은 전립선 암의 치료에 이용되어 치료 효과가 있음이 입증되었다. 또한 sphingomyelin의 가수분해를 촉진하여 Cer 농도를 증가시킨 후, 암세포를 생쥐에 투여하고 방사선 치료를 하였을 경우, 방사선 치료만을 한 경우보다 암의 크기가 크게 줄어들어 SL 대사조절과 방사선 치료를 병행했을 때 시너지 효과가 있음이 보고되었다. 이 실험에서 중요한 부분은 암의 세포사뿐 아니라 암의 성장에 필요한 혈관 생성이 억제되어 암의 증식이 저해되었다는 것이다. 이는 SL 대사가 세포사에만 관련이 있는 것이 아니라 혈관형성에도 관련이 있음을 확인해 주는 것이다.

SL 대사는 혈관관련 질병 치료에도 응용이 되고 있다. 혈관이 막힌 환자 치료를 위해 혈관 확장 시술을 한 경우, 많은 환자에게서 내

피세포의 증식이 유발되어 혈관이 다시 막히게 된다. 이러한 현상을 막기 위해, 혈관 확장 시술 시 이용되는 도관을 Cer로 막을 입힌 후 이용하게 되면 시술 후 내피 세포의 증식이 줄어든다는 보고가 있다. 이는 SL 대사의 혈관 형성 뿐 아니라 내피세포의 세포사와 관련된 기능을 임상의학에 적용한 좋은 사례라 할 수 있다.

SIP는 Cer와는 반대로 혈관 내피 세포의 증식을 유발하기에, 관상동맥이 막혀 신생혈관이 필요한 환자들에게 유용한 치료 방법이 될 것으로 기대되나 임상적용의 예는 아직 보고되지 않았다. 이는 매우 적은 농도의 SIP가 체내에 존재하고 외부에서 SIP가 투입될 시, 체내 SIP의 농도에 큰 변화가 생길 것으로 예상되어 보다 안전한 투여 방법과 양을 정한 후 임상에 응용될 것으로 생각되어 진다.

SL 대사의 다른 응용분야는 화장품이다. Cer가 첨가된 기능성 화장품이 국내는 물론 세계적으로 제품화되어 팔리고 있다. 현재 Cer의 피부에서 기능은 생체 내에서 작용하는 세포사, 분화, 혈관생성 기능과는 매우 다른 역할을 하고 있다. 피부에서의 Cer는 외부 환경으로 부터 유기체를 보호하며 수분의 유출을 막는 역할을 한다. 대표적으로 수분의 유출을 막고 UV 노출로부터 피부를 보호하는 역할을 한다. 이러한 기능성을 이용하여 보습효과가 있는 화장품을 태평양, CNP차앤박화장품, 엘리자베스 아덴 등 국내외 화장품 업체에서 생산 또는 수입하여 판매하고 있다.

단순한 수분 유출 방지와 같은 피부 보호의 기능을 넘어 SL 대사와 피부에 대한 연구가 진행되고 있으며, 국내에서는 SL 대사와 피부 노화 중 주름에 관련된 연구를 서울대학교 정

진호 교수 실험실에서 수행하고 있다. 이 연구 결과는 SL 첨가된 화장품이 아니라 피부 SL 대사를 조절하여 피부 노화 및 미용에 도움이 되는 제품 개발로도 이어질 수 있을 것이다.

식품분야 활용방안

통계청 자료(2009)에 의하면 2018년 한국의 65세 이상 인구는 14.3%로 고령사회에 진입하게 되고 서구 어느 나라 보다 짧은 기간에 초고령사회에 도달할 것으로 보고 있다. 즉 질병 치료를 통한 수명연장에서 질병 예방으로 건강 수명연장에 대한 요구가 증가하고 있다고 할 수 있다. 따라서 식품을 통하여 질병을 예방하고 나아가 건강수명연장을 이룰 수 있는 연구에 대한 요구는 지속적으로 증가한다고 볼 수 있다. 앞서 기술한 지질의 분석과 생체 활성화에 대한 연구를 식품분야에 응용하기 위해서 선행되어야 할 몇 가지 연구들이 있다.

식품에 포함된 생체 활성화 지질 분석

식품의 열량적 측면 뿐 아니라 식품에 포함된 생체 활성화 능력을 분석할 수 있는 연구가 지속적으로 이루어져야 한다. 이를 통해 식품의 기능성에 대한 이해와 자료를 수집하여 질병 예방에 도움을 줄 수 있을 것으로 예상된다. 나아가 대한민국의 식품 섭취의 특이적 상황을 고려하여 발효 식품에 대한 분석이 이루어져야 할 것이다. 발효 식품의 특성상 발효 기간에 따라 지질의 분해 및 생성이 미생물에 의해서 이

루어지게 된다. 이런 발효 과정 전반에 걸친 지질의 변화를 분석하여 질병 예방 뿐 아니라 다양한 성분의 변화가 맛에 어떠한 영향을 미치는지에 대한 연구가 있어야 한다. 이러한 연구 자료는 발효 식품을 대량 생산하기 위한 하나의 지표로 활용 될 수 있다. 즉 제품의 품질을 일정한 상태로 유지하는데 사용될 수 있어 식품산업계에 도움이 될 것이다.

식품 섭취 후 생체 활성 지질들의 흡수 및 분포

생체 활성 지질이 식품에 포함되어 있어도 체내에 흡수가 되지 않으면 그 기능성이 역할을 할 수 없게 된다. 따라서 식품 섭취 후 흡수되는 정도를 추적하는 연구가 동시에 진행되어야 한다. 나아가 흡수된 성분들이 여러 조직에서 어떠한 분포를 이루고 있는지 확인해야 한다. 예로 치료를 위해 투여한 단백질이나 바이러스 등은 대부분이 간에 머무르게 되는데, 이는 간이외의 치료에는 큰 효과가 없게 되는 것이다. 또한 뇌에 있는 세포들의 자극을 위해서는 뇌혈관장벽을 통과하여야 하지만 매우 제한적 성분만이 뇌혈관장벽을 통과할 수 있다. 따라서 식품 성분의 생체 활성을 이용한 질병 예방 등의 연구를 위해서는 식품의 섭취 효율과 그 분포에 대한 연구가 동반되어야 한다.

식품에 포함된 지질 대사에 영향을 주는 물질 분석

식품에는 생리 활성을 지닌 지질 뿐 아니라

체내 지질 대사에 영향을 주는 성분도 포함되어 있다. 즉 식품 섭취에 의해 직접적으로 생리 활성 성분을 얻는 것 이외에 생체 지질 대사에 영향을 주어 궁극적으로 생체 반응을 유도할 수 있다. 따라서 이러한 성분들에 대한 분석이 필요하며 동시에 실험적으로 생체 반응에 미치는 영향을 연구하는 것이 필요하다. 이를 위해 많은 세포 및 동물모델의 개발이 필요하고 식품 성분 분석 기술 발전도 동시에 이루어야 한다.

장기간에 걸친 연구

식품은 약품과는 달리 즉각적인 질병 치료의 효과를 얻는 것이 아니라 장기간에 걸친 섭취로 인하여 생체 반응에 영향을 주어 질병의 예방을 꾀하는 역할을 담당하여야 할 것이다. 따라서 실험 구성도 이에 맞추어 장기간에 걸친 식품의 효과에 대한 추적, 조사가 이루어져야 한다. 이를 위해 현재 많이 사용되고 있는 생쥐모델의 경우 보통 10주 내외의 식품성분 처리를 하고 있으나 기간을 더 늘리는 방향을 고려해야 할 것이다. 또한 생쥐모델의 경우 사람에게는 사춘기와 20대 초반에 해당되는 연령이 주요 연구 대상이었으나, 인체의 질병은 사춘기에 국한되어 일어나지 않으므로, 동물모델의 결과에 대한 신중한 해석이 필요하며 다양한 연령의 동물모델 개발이 이루어져야 한다.

기대 효과

지질은 단순한 구조 유지나 에너지원의 기능

을 넘어서 생체 반응을 조절하는 물질로 그 중요성이 증가하고 있다. 따라서 지질의 분석 및 생체 기능에 대한 연구가 지속적으로 이루어져야 하고, 무엇보다 식품에 포함된 생체 활성 지질에 대한 분석이 시급히 진행되어야 한다. 나아가 생체 지질 대사에 영향을 미치는 식품 성분을 밝혀 식품을 통해 질병 예방 효과를 얻을 수 있고 그 결과 건강수명연장이라는 효과를 기대할 수 있다. 이제는 식품이 열량 섭취와 맛에 대한 기호에서 벗어나 건강한 삶을 영위하기 위한 방편으로 인식되고 있으며 앞서 언급한 기초 연구 및 응용을 통해 식품이 국민 보건 및 개인의 행복한 삶에 기여를 할 것으로 기대한다.

참고문헌

1. Bielawski J, Szulc ZM, Hannun YA, Bielawska A, Simultaneous quantitative analysis of bioactive sphingolipids by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *Methods*, **39**, 82-91, 2006
2. Bourbon NA, Sandirasegarane L, Kester M, Ceramide-induced inhibition of Akt is mediated through protein kinase C ζ : implications for growth arrest, *J. Biol. Chem*, **277**, 3286-3292, 2002
3. Charles R, Sandirasegarane L, Yun J, Bourbon N, Wilson R, Rothstein RP, Levison SW, Kester M, Ceramide-coated balloon catheters limit neointimal hyperplasia after stretch injury in carotid arteries, *Circ Res*, **87**(4), 282-8, 2000
4. Chavez JA, Holland WL, Bar J, Sandhoff K, Summers SA, Acid ceramidase overexpression prevents the inhibitory effects of saturated fatty acids on insulin signaling, *J. Biol. Chem*, **280**, 20148-20153, 2005
5. Cu villier O, Pirianov G, Kleuser B, Vanek PG, Coso OA, Gutkind S, et al, Suppression of ceramide-mediated programmed cell death by sphingosine-1-phosphate, *Nature*, **381**, 800-803, 1996
6. Dbaibo GS, Pushkareva MY, Jayadev S, Schwarz JK, Horowitz JM, Obeid LM, et al, Retinoblastoma gene product as a downstream target for a ceramide-dependent pathway of growth arrest, *Proc. Natl. Acad. Sci, USA*, **92**, 1347-1351, 1995
7. Dobrowsky RT, Kamibayashi C, Mumby MC, Hannun YA, Ceramide activates heterotrimeric protein phosphatase 2A, *J. Biol. Chem*, **268**, 15523-15530, 1993
8. Fishbein JD, Dobrowsky RT, Bielawska A, Garrett S, Hannun YA, Ceramide-mediated growth inhibition and CAPP are conserved in *Saccharomyces cerevisiae*, *J. Biol. Chem*, **268**, 9255-9261, 1993
9. Hannun YA, Functions of ceramide in coordinating cellular responses to stress, *Science*, **274**, 1855-1859, 1996
10. Hannun YA, Luberto C, Ceramide in the eukaryotic stress response, *Trends Cell Biol*, **10**, 73-80, 2000
11. He X, Huang Y, Li B, Gong CX, Schuchman EH, Deregulation of sphingolipid metabolism in Alzheimer's disease, *Neurobiol, Aging*, (in press), 2009
12. Kolesnick RN, Kronke M, Regulation of

- ceramide production and apoptosis, *Annu. Rev. Physiol*, **60**, 643-665, 1998
13. Lee JY, Hannun YA, Obeid LM, Ceramide inactivates cellular protein kinase Calpha, *J. Biol. Chem*, **271**, 13169-13174, 1996
 14. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM, Principles of Biochemistry (2nd Ed), Neal V, Geller E, Kenter S.(eds), Worth Publishers, New York, USA, 240-267, 1993
 15. Lozano J, Berra E, Municio MM, Diaz-Meco MT, Dominguez I, Sanz L, et al, Protein kinase C zeta isoform is critical for kappa B-dependent promoter activation by sphingomyelinase, *J. Biol. Chem*, **269**, 19200-19202, 1994
 16. Morales A, Paris R, Villanueva A, Llacuna L, Garcia-Ruiz C, Fernandez-Checa JC, Pharmacological inhibition or small interfering RNA targeting acid ceramidase sensitizes hepatoma cells to chemotherapy and reduces tumor growth in vivo, *Oncogene*, **26**, 905-916, 2007
 17. Olivera A, Spiegel S, Sphingosine-1-phosphate as second messenger in cell proliferation induced by PDGF and FCS mitogens, *Nature*, **365**, 557-560, 1993
 18. Oresic M, Hanninen VA, Vidal-Puig A, Lipidomics: a new window to biomedical frontiers, *Trends Biotechnol.*, **26**(12), 647-652, 2008
 19. Riboni L, Campanella R, Bassi R, Villani R, Gaini SM, Martinelli-Boneschi F, et al, Ceramide levels are inversely associated with malignant progression of human glial tumors, *Glia*, **39**, 105-113, 2002
 20. Rylova SN, Somova O, Dyatlovitskaya EV, Comparative investigation of sphingoid bases and fatty acids in ceramides and sphingomyelins from human ovarian malignant tumors and normal ovary, *Biochemistry (Mosc)*, **63**, 1057-1060, 1998
 21. Seelan RS, Qian C, Yokomizo A, Bostwick DG, Smith DI, Liu W, Human acid ceramidase is overexpressed but not mutated in prostate cancer, *Genes, Chromosomes Cancer*, **29**, 137-146, 2000
 22. Selzner M, Bielawska A, Morse MA, Rudiger HA, Sindram D, Hannun YA, et al, Induction of apoptotic cell death and prevention of tumor growth by ceramide analogues in metastatic human colon cancer, *Cancer Res*, **61**, 1233-1240, 2001
 23. Smith EL, Schuchman EH, Acid sphingomyelinase overexpression enhances the antineoplastic effects of irradiation in vitro and in vivo, *Mol Ther*, **16**(9), 1565-71, 2008
 24. Snider AJ, Kawamori T, Bradshaw SG, Orr KA, Gilkeson G, Hannun Y, et al, A role for sphingosine kinase 1 in dextran sulfate sodium-induced colitis, *FASEB J*, **23**, 143-152, 2009
 25. Spiegel S, Milstien S, Sphingosine-1-phosphate: signaling inside and out, *FEBS Lett*, **476**, 55-57, 2000
 26. Stratford S, Hoehn KL, Liu F, Summers SA, Regulation of insulin action by ceramide: Dual mechanisms linking ceramide accumulation to the inhibition of Akt/protein kinase B, *J. Biol. Chem*, **279**, 36608-36615, 2004
 27. Uchida Y, Holleran WM, Omega-O-acylceramide, a lipid essential for mammalian survival, *J Dermatol Sci*, **51**(2), 77-8, 2008
 28. Wang E, Norred WP, Bacon CW, Riley RT, Merrill AH, Inhibition of sphingolipid biosynthesis

- by fumonisins. Implications for diseases associated with *Fusarium moniliforme*, *J. Biol. Chem.*, **266**, 14486-14490, 1991
29. Wenk MR, The emerging field of lipidomics, *Nat Rev Drug Discov.*, **4**(7), 594-610, 2005
30. Zhou H, Summers SA, Birnbaum MJ, Pittman RN, Inhibition of Akt kinase by cell-permeable ceramide and its implications for ceramide-induced apoptosis, *J. Biol. Chem.*, **273**, 16568-16575, 1998
31. Zhang Y, Yao B, Delikat S, Bayoumy S, Lin X, Basu S, et al, Kinase suppressor of Ras is ceramide-activated protein kinase, *Cell*, **89**, 63-72, 1997

박재호 이학박사

- 소속 한국식품연구원 미래전략기술연구본부
- 전문분야 유전학, sphingolipid metabolism 연구
- E-mail jaehoparkmail@gmail.com
- TEL 031-780-9337

권대영 이학박사

- 소속 한국식품연구원 미래전략기술연구본부
- 전문분야 효소 및 단백질 화학, 기능성식품 기작 연구, 전통 식품 기능성 연구
- E-mail dykwon@kfr.re.kr
- TEL 031-780-9008