



## 위암 환자에서 위 점막 인지질 분획의 지방산 조성

심유진<sup>1,\*</sup> · 황진아<sup>2</sup> · 양윤경<sup>3</sup>

<sup>1</sup>숭의여자대학교 식품영양과, <sup>2</sup>명지대학교 식품영양학과, <sup>3</sup>안산대학교 식품영양과

### Gastric Mucosal Fatty Acid Composition of Phospholipids in Gastric Cancer

Eugene Shim<sup>1,\*</sup>, Jinah Hwang<sup>2</sup>, Yoonkyoung Yang<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Food and Nutrition, Soongyei Women's College

<sup>2</sup>Department of Food and Nutrition, Myongji University

<sup>3</sup>Department of Food and Nutrition, Ansan University

#### Abstract

Although the age-standardized incidence of gastric cancer has decreased in Korea, it remains the second most common type of cancer. The purpose of this study was to analyze the phospholipid fatty acid compositions of gastric mucosa in gastric cancer. Cancerous mucosa and noncancerous mucosa adjacent to cancerous tissues were obtained from 29 patients who had undergone gastrectomy for gastric adenocarcinoma. Phosphatidylcholine (PC), phosphatidylethanolamine (PE), phosphatidylinositol (PI), and phosphatidylserine (PS) were separated from phospholipids by thin-layer chromatography, and fatty acids were analyzed by gas chromatography. In cancerous mucosa, saturated fatty acids of total phospholipids and stearic acid of PE and PC contents as well as total phospholipids were significantly more abundant than in noncancerous tissues. The ratios of ω6 fatty acid products to linoleic acid of PC, PE, PI, and PS contents as well as total phospholipids were significantly higher in cancerous mucosa than in noncancerous mucosa. Arachidonic acid levels of PE and PI were significantly higher, but the PC level was lower in cancerous mucosa. These results suggest that the characteristic differences in fatty acid compositions of phospholipids and their subfractions shown in gastric cancerous mucosa may be affected by changes in lipid metabolism in gastric carcinogenesis. Further studies on structural and functional changes in phospholipids related to gastric carcinogenesis will be needed.

Key Words : Gastric cancer, phospholipid, fatty acid

#### 1. 서 론

우리나라에서 위암은 발생건수 기준 여전히 수위를 차지하고 있는 암으로서 2016년 통계 결과 남자는 첫 번째, 여자는 네 번째로 많이 발생한 암이었다(Jung et al. 2019). 지난 30여 년간 우리나라의 위암 연령표준화 발생률은 지속적으로 감소하였지만(Jung et al. 2019) 인구 고령화가 빠르게 진행되는 인구학적 특징과 연령 증가에 따라 발병률이 증가하는 위암의 특성상 앞으로도 우리나라의 위암 실제 발생건수는 크게 감소하지 않을 것으로 예측된다(Song et al. 2015).

종양 조직이 배아 조직과 유사한 방식으로 지질을 합성함이 보고된 이후(Medes et al. 1953), 유방암과 전립선암을 비롯한 여러 암의 발병 기전에서 세포 증식을 위해 필요한 지방산합성효소(fatty acid synthase, FAS)의 발현 증가(Menendez & Lupu 2007) 및 세포막 글리세로인지질

(glycerophospholipid, GPL) 신생합성을 위한 포화지방산(saturated fatty acids, SFA) 증가(Igal 2010; Robichaud et al. 2013) 등 지질 대사의 변화가 관찰되었다. GPL은 sn-1과 sn-2 위치에 결합하는 지방산에 따라 수많은 경우의 조합이 가능한데, 결합하는 지방산의 종류는 생합성 직후의 GPL인지, 이후 개조(remodeling) 과정을 거친 GPL인지에 따라 특징적이다(Robichaud et al. 2013). 세포 증식에 동반되는 GPL의 신생합성(de novo biosynthesis) 중에는 일반적으로 생체 내에서 생합성된 SFA와 단일불포화지방산(monounsaturated fatty acids, MUFA)이 sn-1과 sn-2 위치에 결합하지만, 신생합성 이후 개조 과정에서 GPL은 sn-2 위치에 있던 SFA와 MUFA가 phospholipase A<sub>2</sub>에 의해 가수분해 되고 다가불포화지방산(polyunsaturated fatty acids, PUFA)에 의해 재아실화(reacylation) 되어진다(Robichaud et al. 2013).

암세포에서 지질 대사의 변화는 막을 구성하는 구조적 지

\*Corresponding author: Eugene Shim, Department of Food and Nutrition, Soongyei Women's College, 10, Sopa-Ro 2-Gil, Jung-Gu, Seoul 04628, Korea  
Tel: +82-2-3708-9263 Fax: +82-2-3708-9121 E-mail: eugeneshim@sewc.ac.kr

질과 신호 기능을 담당하는 지질에 영향을 미치게 된다(Santos & Schulze 2012). 또한 포스파티딜콜린(phosphatidylcholine, PC)과 포스파티딜에탄올아민(phosphatidylethanolamine, PE) 합성에 관여하며 과발현(overexpression) 시 발암 활성을 가지는 콜린키나아제(choline kinase)도 여러 조직의 종양에서 발현과 활성이 증가하는 것으로 보고되었는데(Ramirez de Molina et al. 2002), 이는 인지질 합성이 형질전환(transformation)의 속도 제한 요소임을 시사하는 것이다(Gallego-Ortega et al. 2009). 이종막 구조를 특징으로 하는 세포막의 주요 성분인 인지질은 GPL과 스펅고지질(sphingolipid)로 분류할 수 있는데(Fruhwrith et al. 2007), 대표적 GPL에는 PC, PE, 포스파티딜이노시톨(phosphatidylinositol, PI), 포스파티딜세린(phosphatidylserine, PS) 등이 있다. PC는 세포막의 구조를 이루는 지질 구성물인 인지질 중 가장 많은 양을 차지하고 있으며(약 43%) 막의 유동성과 신호전달 과정에 관여하는 것으로 알려져 있고, PE 역시 세포막 인지질의 주요 성분으로(약 21%) 세포질 분열 과정에 관여하는 것으로 알려져 있다(Fruhwrith et al. 2007). PI는 PC, PE와는 달리 세포막 인지질의 일부를 차지하며(약 7%) PC와 함께 세포 신호전달 과정에 관여하고 있다(Fruhwrith et al. 2007). 역시 소량 존재하는(약 4%) PS는 세포 사멸 과정에 관여하는 것으로 알려져 있다(Fruhwrith et al. 2007).

각종 암에서 혈액과 조직 내 지방산 조성에 대한 연구들이 활발히 수행되어 왔으나, 많은 연구들이 대장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 췌장암 등 서양에서의 호발암에 집중되어 있고 위암의 지방산 조성에 관한 연구는 상대적으로 많지 않은 편이다. 특히 한국인에서 위암 조직 내 인지질 및 인지질 각 분획의 지방산 조성에 관한 연구는 매우 드물다. 따라서 본 연구는 한국인에서 빈번한 위암에서 위의 암 점막조직과 인접한 정상 점막조직의 총 인지질 지방산 조성을 분석하고, 세포막 내 구성비와 역할이 특징적인 PE, PC, PS, PI 등 각 인지질 분획에서의 지방산 조성을 비교함으로써 각 인지질 분획의 지방산과 위암과의 관련성을 분석하고자 하였다.

## II. 연구내용 및 방법

### 1. 연구 대상

본 연구는 2002-2005년 서울에 위치한 종합병원 1곳에서 병리조직학적 검사 상 위암을 확진 받고 위 적출술을 시행한 환자 29명을 대상으로 하였다. 당뇨, 심장혈관질환 등 대사성 질환이 있거나, 비타민제를 포함한 건강기능식품을 복용하고 있는 경우는 연구에서 제외하였다. 연구대상자의 연령, 성별 및 조직 채취부위, 분화 정도와 조직형에 대한 사항은 의무기록을 통해 수집하였으며 환자 또는 환자 가족의 개별 동의를 받고 동의서를 작성 받았다.

### 2. 검체의 분리

동일 대상자에서 적출된 위에서 암 점막조직과 인접한 정상 점막조직을 동시에 채취한 뒤  $-70^{\circ}\text{C}$ 에서 즉시 냉동 보관하였다.

### 3. 조직 내 지방산 분석

Folch 방법에 따라 위 점막 조직의 지질을 추출한 뒤 thin-layer chromatography (TLC)에 의해 인지질을 분리하였다. 고정상으로는  $110^{\circ}\text{C}$ 에서 활성화시킨  $20 \times 20 \text{ cm}^2$  silica gel-60 plate를 사용하였고, 전개용매로 hexane:diethylether:acetic acid (40:10:1, v/v)를 사용하였다. 분리한 인지질 분획을 PC, PE, PS, PI로 재분리하기 위해서 chloroform:methanol:acetic acid:water (100:75:7:4, v/v)를 전개용매로 하는 2-dimensional TLC를 사용하였다.

끓어낸 총 인지질과 PC, PE, PS, PI 분획물은 마쇄하여 2 mL의 methanol:benzene (4:1, v/v) 용액을 첨가한 후 0.2 mL의 염화아세틸을 가하여  $100^{\circ}\text{C}$ 에서 incubation 하였다. 6%  $\text{K}_2\text{CO}_3$  용액 5 mL을 가하고 원심분리하여 분리한 상층액 중 일정량을 가스크로마토그래피(6890A, Hewlett Packard, Wilmington, OH, USA)에 주입하여 지방산을 분석하였다. Internal standard로는 헵타데칸산(heptadecanoic acid, C17:0)을 사용하였고, 각 지방산의 규명은 동일한 조건하에서 얻은 PUFA-2 (#4-70157015, Supelco, Bellefonte, PA, USA), Omegawax<sup>TM</sup> test min (#4-8476), Lipid (#189-19)의 retention time을 이용하였다. 분석한 지방산의 상대량은 Hewlett Packard 3365A series chemstation integrator를 사용하여 총 지방산에 대한 면적 백분율로 환산하였다.

$\delta$ -6 desaturase 활성의 지표로는 리놀레산(linoleic acid, C18:2 $\omega$ 6, LA)에 대한 감마리놀렌산( $\gamma$ -linolenic acid, C18:3 $\omega$ 6, GLA)의 비를 계산하였고,  $\delta$ -5 desaturase 활성의 지표로는  $\omega$ 6 PUFA인 디호모감마리놀렌산(dihomo- $\gamma$ -linolenic acid, C20:3 $\omega$ 6, DGLA)에 대한 아라키돈산(arachidonic acid, C20:4 $\omega$ 6, AA)의 비와  $\omega$ 3 PUFA인 아이코사테트라엔산(eicosatetraenoic acid, C20:4 $\omega$ 3)에 대한 아이코사펜타엔산(eicosapentaenoic acid, C20:5 $\omega$ 3, EPA)의 비를 계산하였다. 또한 stearoyl-CoA desaturase 활성의 지표로는 스테아르산(C18:0)에 대한 올레산(C18:1 $\omega$ 9)의 비와 팔미트산(C16:0)에 대한 팔미톨레산(C16:1 $\omega$ 7)의 비를 계산하였다.  $\omega$ 3 PUFA에 대한  $\omega$ 6 PUFA의 비는 desaturase와 elongase 효소에 대하여 서로 경쟁관계에 있는 이들 두 PUFA의 대사를 비교하는 지표로서 사용하였다.

### 4. 통계 분석

결과는 평균값 $\pm$ 표준오차(standard error of the mean, SEM)로 표시하였고, 통계적인 검증은 Student *t*-검정을 이용

하였다. 병변과 비병변 조직 지방산 조성의 평균차이 검증을 위해서 쌍을 이룬 두 표본 *t*-검정(paired *t*-test)을 실시하였다. 모든 통계적 결과의 유의성 기준은 0.05로 하였다. 통계적 분석에는 SAS (ver. 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) 프로그램을 사용하였다.

### III. 결과 및 고찰

#### 1. 연구 대상자 특징

연구에 참여한 대상자는 총 29명으로 남자 15명, 여자 14명이었다. 전체 대상자의 평균 연령은 55.07±1.98세였으며, 남자 57.27±2.58세, 여자 52.71±2.99세로 남녀 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 적출된 위 부위는 전정부(antrum) 5예, 전정부 및 체부(body) 13예, 체부 4예, 분문부(cardia) 3예였으며 4예는 불명이었다. 위암의 조직학적 분화도에 따른 분류 결과, 중분화형(moderate) 9예, 저분화형(poor) 15예 등 24예가 관상선암종(tubular adenocarcinoma)이었고 점액암종(mucinous carcinoma)이 1예, 인환세포암종(signet ring)이 4예였다. Lauren 분류법에 의해서는 미만형(diffuse type)이 21예, 장형(intestinal type)이 2예였고 나머지 6예는 불명이었다<Table 1>.

<Table 1> Characteristics of the study subjects

|  |            |
|--|------------|
| Total <sup>1)</sup>                        | 29         |
| Men  | 15         |
| Women                                      | 14         |
| Age (yrs) <sup>2)</sup>                    | 55.07±1.98 |
| Men  | 57.27±2.58 |
| Women                                      | 52.71±2.99 |
| Sites <sup>3)</sup>                        |            |
| Antrum                                     | 5 (17.2)   |
| Antrum+Body                                | 13 (44.8)  |
| Body                                       | 4 (13.8)   |
| Cardia                                     | 3 (10.3)   |
| Uncertainty                                | 4 (13.8)   |
| Histological differentiation <sup>3)</sup> |            |
| Tubular adenocarcinoma                     | 24 (82.8)  |
| Moderate differentiated                    | 9 (31.0)   |
| Poor differentiated                        | 15 (51.7)  |
| Mucinous carcinoma                         | 1 (3.4)    |
| Signet ring cell type                      | 4 (13.8)   |
| Lauren classification <sup>3)</sup>        |            |
| Diffuse type                               | 21 (72.4)  |
| Intestinal type                            | 2 (6.9)    |
| Not classified                             | 6 (20.7)   |

<sup>1)</sup>Number

<sup>2)</sup>Mean±SEM

<sup>3)</sup>Number (%)

<Table 2> Phospholipid saturated and monounsaturated fatty acid composition of cancerous and non-cancerous gastric mucosa

|                            | Cancerous  | Non-cancerous | p-value |
|----------------------------|------------|---------------|---------|
| ΣSFA <sup>1)</sup> (%)     | 45.82±0.71 | 43.08±1.10    | 0.0288  |
| C14:0                      | 0.93±0.09  | 0.73±0.10     | NS      |
| C16:0                      | 23.15±0.73 | 24.49±0.70    | NS      |
| C18:0                      | 18.52±0.39 | 14.04±0.57    | <0.0001 |
| ΣMUFA <sup>2)</sup> (%)    | 22.28±0.48 | 23.04±0.48    | NS      |
| C16:1ω7                    | 1.56±0.11  | 1.52±0.15     | NS      |
| C18:1ω9                    | 17.41±0.52 | 18.17±0.50    | NS      |
| Desaturation index (ratio) |            |               |         |
| C16:1/C16:0                | 0.07±0.004 | 0.06±0.01     | NS      |
| C18:1/C18:0                | 0.96±0.04  | 1.30±0.05     | <0.0001 |

Student's *t*-test for paired samples.

NS: not significant.

<sup>1)</sup>C14:0+C16:0+C18:0+C20:0+C22:0+C24:0

<sup>2)</sup>C16:1+C18:1+C20:1+C22:1+C24:1

#### 2. 총 인지질의 지방산 조성

<Table 2>에는 암 점막조직과 이에 인접한 정상 점막조직의 인지질 SFA와 MUFA 조성을 비교하여 제시하였다. 위 점막 조직의 인지질 SFA 중 가장 많은 양을 차지한 것은 팔미트산이었고 스테아르산이 그 뒤를 이었다. SFA인 미리스트산(C14:0)과 팔미트산은 암 점막조직과 정상 점막조직 간 유의한 차이가 없었지만 스테아르산과 총 SFA는 인접한 정상 점막조직에 비해 암 점막조직에서 유의하게 높은 수준이었다. MUFA인 팔미톨레산과 올레산 및 총 MUFA는 모두 암 점막조직과 정상 점막조직 간 유의한 차이가 없었다. 본 연구에서 나타난 암 점막조직에서 유의하게 높은 수준의 스테아르산과 총 SFA 수준은 세포 증식 등의 발암환경에서 관찰되는 중요한 특징일 수 있는데, 일반적으로 암 세포와 같이 급격하게 분열하는 세포에서는 세포 증식을 위한 세포막 GPL 신생합성과 이를 위한 FAS 발현 증가 및 지방산 생합성 촉진 등의 현상이 관찰된다(Menendez & Lupu 2007; Igal 2010; Robichaud et al. 2013). 암과 같이 조절되지 않는 증식 환경에서 세포는 분열을 위해 세포막 등 구성성분을 계속하여 합성하는데, 이때 세포막 GPL의 성분인 SFA 합성 증가 등에 의해 지방산 조성이 영향 받게 된다(Robichaud et al. 2013; Röhrig & Schulze 2016). 한편, 지방산 조성은 저산소증, 염증, 인접 세포 대사 등 미세 환경에 영향을 줌으로써 암의 발생과 발달에 관련되어 있는 것으로 알려져 있다(Yu et al. 2018). 특히 높은 수준의 스테아르산은 암 조직에서 관찰되는 stearyl-CoA desaturase 활성 저하에 기인할 수 있는데, 본 연구에서 stearyl-CoA desaturase에 의한 불포화반응의 지표가 될 수 있는 스테아르산에 대한 올레산의 비(C18:1/C18:0)는 인접한 정상 점막조직에 비하여 암 점막조직에서 유의하게 낮은 수준으로 나타

났다<Table 2>. Stearoyl-CoA desaturase는 SFA에 이중결합을 삽입하여 MUFA 합성을 촉매 하는 효소로서 팔미트산과 스테아르산을 주요 기질로 하여 각각 팔미톨레산과 올레산을 결과물로 형성하고, 이를 통해 SFA와 MUFA 간 균형 유지 및 세포 기능에 관여한다(Miyazaki & Ntambi 2003). 폐암 섬유아세포(fibroblast)에서 증가된 stearoyl-CoA desaturase 활성이 세포의 증식, 생존 및 암으로의 악성 형질 전환 과정에 대사적, 신호적 조절을 통해 연관되어 있음이 보고된 바 있지만(Scaglia et al. 2005), 다른 연구에서는 산소를 필요로 하는 stearoyl-CoA desaturase의 불포화 반응이 위암에서 관찰되는 저산소증 등 발암 미세환경에 의해 저하될 수 있음이 보고되기도 하였다(Röhrig & Schulze 2016). 본 연구에서 관찰된 높은 수준의 스테아르산과 낮은 수준의 스테아르산에 대한 올레산의 비는 저산소증 등 발암 미세환경에 의한 stearoyl-CoA desaturase 활성 감소의 가능성을 의미할

수 있으나, 이를 규명하기 위한 추가의 연구가 필요할 것이다. 한편 MUFA인 올레산은 장을 비롯한 여러 기관에서 항염증 기능을 수행함으로써 종양 형성을 억제하고 지방 대사의 항상성을 유지할 수 있음이 보고되었는데(Chen et al. 2008; Ducheix et al. 2018), 본 연구에서는 올레산의 암 점막조직 내 수준은 정상 점막조직에 비하여 낮은 경향이 있었지만 유의한 수준은 아니었다.

<Table 3>에는 위의 암 점막조직 및 인접한 정상 점막조직의 인지질 내 ω3와 ω6 PUFA의 조성을 제시하였다. 본 연구에서 암 점막조직과 정상 점막조직 간 유의한 차이가 있는 ω6 PUFA는 LA, GLA, DGLA, AA, 아드렌산(C22:4ω6)이었는데, 이중 LA는 정상 점막조직에 비하여 암 점막조직에서 감소되어 있었고 GLA, DGLA, AA, 아드렌산은 암 점막조직에서 증가되어 있었다. 필수지방산 LA에 대한 GLA, DGLA, AA, 아드렌산, 도코사펜타엔산(C22:5ω6) 등 체내

<Table 3> Phospholipid polyunsaturated fatty acid composition of cancerous and non-cancerous gastric mucosa

|   | Cancerous  | Non-cancerous | p-value |
|---|------------|---------------|---------|
| ΣPUFA <sup>1)</sup> (%)                           | 30.56±0.77 | 32.95±0.79    | 0.0158  |
| Σω6 PUFA <sup>2)</sup> (%)                        | 24.83±0.82 | 27.38±1.12    | NS      |
| C18:2ω6   | 9.17±0.41  | 14.83±0.86    | <0.0001 |
| C18:3ω6   | 2.80±0.53  | 0.76±0.09     | 0.0006  |
| C20:3ω6   | 2.06±0.11  | 1.59±0.09     | <0.0001 |
| C20:4ω6   | 9.14±0.45  | 7.44±0.50     | 0.026   |
| C22:4ω6   | 1.17±0.10  | 0.75±0.05     | 0.0008  |
| C22:5ω6   | 0.32±0.03  | 0.30±0.02     | NS      |
| C18:3ω6/C18:2ω6 (ratio)                           | 0.33±0.06  | 0.06±0.01     | 0.0003  |
| C20:3ω6/C18:3ω6 (ratio)                           | 1.14±0.86  | 2.42±0.43     | NS      |
| C20:4ω6/C20:3ω6 (ratio)                           | 4.36±0.22  | 4.88±0.33     | NS      |
| Σω6 Products <sup>3)/</sup> C18:2ω6 (ratio)       | 1.76±0.12  | 0.72±0.05     | <0.0001 |
| Σω3 PUFA <sup>4)</sup> (%)                        | 5.90±0.29  | 5.26±0.32     | NS      |
| C18:3ω3   | 0.34±0.03  | 0.34±0.03     | NS      |
| C20:3ω3   | 0.58±0.06  | 0.53±0.06     | NS      |
| C20:5ω3   | 1.09±0.07  | 1.08±0.09     | NS      |
| C22:5ω3   | 1.26±0.10  | 1.03±0.08     | NS      |
| C22:6ω3   | 2.58±0.17  | 2.38±0.16     | NS      |
| C20:3ω3/C18:3ω3 (ratio)                           | 1.84±0.16  | 1.66±0.13     | NS      |
| C20:5ω3/C20:3ω3 (ratio)                           | 1.92±0.30  | 2.56±0.28     | NS      |
| Σω3 Products <sup>5)/</sup> C18:3ω3 (ratio)       | 19.51±1.58 | 17.96±1.41    | NS      |
| Σω6 <sup>2)/</sup> Σω3 <sup>4)</sup> PUFA (ratio) | 4.48±0.20  | 5.43±0.29     | NS      |
| ΣPUFA <sup>1)/</sup> ΣSFA <sup>6)</sup> (ratio)   | 0.68±0.03  | 0.77±0.04     | NS      |

Student's *t*-test for paired samples.

NS: not significant.

<sup>1)</sup>C18:2ω6+C18:3ω6+C20:3ω6+C20:4ω6+C22:4ω6+C22:5ω6+C18:3ω3+C20:3ω3+C20:5ω3+C22:5ω3+C22:6ω3

<sup>2)</sup>C18:2ω6+C18:3ω6+C20:3ω6+C20:4ω6+C22:4ω6+C22:5ω6

<sup>3)</sup>C18:3ω6+C20:3ω6+C20:4ω6+C22:4ω6+C22:5ω6

<sup>4)</sup>C18:3ω3+C20:3ω3+C20:5ω3+C22:5ω3+C22:6ω3

<sup>5)</sup>C20:3ω3+C20:5ω3+C22:5ω3+C22:6ω3

<sup>6)</sup>C14:0+C16:0+C18:0+C20:0+C22:0+C24:0

대사과정에서 합성되어질 수 있는 생성물  $\omega 6$  PUFA의 비 ( $\Sigma\omega 6$  Products/C18:2 $\omega 6$ )는 암 점막조직에서 유의하게 높았고, 특히  $\delta$ -6 desaturase 활성의 지표가 될 수 있는 LA에 대한 GLA의 비는 암 점막조직에서 유의하게 높은 수준이었다. 하지만  $\delta$ -5 desaturase 활성의 지표가 될 수 있는 DGLA에 대한 AA의 비는 암 점막조직과 정상 점막조직 간 유의한 차이가 없었다. 한편 개별  $\omega 3$  PUFA는 암 점막조직과 정상 점막조직 간 유의한 차이가 없었고, 개별  $\omega 3$  PUFA 간의 비, 알파리놀렌산( $\alpha$ -linolenic acid, C18:3 $\omega 3$ )에 대한 생성물  $\omega 3$  PUFA의 비( $\Sigma\omega 3$  Products/C18:3 $\omega 3$ )도 유의한 차이가 없었으며, 총  $\omega 3$  PUFA에 대한 총  $\omega 6$  PUFA의 비도 통계적으로 유의한 차이가 없었다.  $\omega 3$ 와  $\omega 6$  PUFA는 동일한 생화학적 대사 과정을 공유하기 때문에 서로 경쟁관계에 있는데(Nabavi et al. 2015),  $\omega 6$  PUFA인 LA는 체내에서 AA로 전환된 후 cyclooxygenase-2 (COX-2) 효소에 의해 프로스타글란딘(prostaglandin) E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)를 생성함으로써 염증 및 세포 증식, 분화, 세포 사멸, 혈관 신생 및 전이 등을 통해 암의 발생과 발달에 관여할 수 있다(Nabavi et al. 2015; Yu et al. 2018). 반면  $\omega 3$  PUFA인 EPA는 lipoxygenase 효소에 의하여 항염증성(anti-inflammatory) 아이코사노이드를 형성하고 AA의 대사를 억제하여 염증성 미세환경에 영향을 미치는 등 암화 과정을 억제할 수 있다(Yu et al. 2018). 따라서 조직 내  $\omega 3$  및  $\omega 6$  PUFA의 조성은 암의 발생과 발달에 중요 요인이 될 수 있다. 암 점막조직에서 낮은 수준의 LA와 높은 수준의 GLA, DGLA, AA, 아드렌산 및 높은 수준의 LA에 대한 GLA의 비, 높은 수준의 LA에 대한 생성물  $\omega 6$  PUFA의 비는 위암에서  $\omega 6$  PUFA의 대사적 활성이 증가되어 있음을 간접적으로 의미할 수 있다. 또한 유의한 차이가 없는 것으로 나타난 DGLA에 대한 AA의 비는 높아진 COX-2 효소 활성에 의한 PGE<sub>2</sub>로의 전환 증가를 의미할 수 있다. 한편, 위암 발병에 있어서 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 감염은 면역반응(Echizen et al. 2016)과 만성염증반응을 통해 PGE<sub>2</sub> 형성에 관여하여(Eltweri et al. 2017) 위 점막 내 인지질 지방산 조성에 영향을 미칠 수 있는 것으로 추정되는데(Wakabayashi et al. 1998), 전체 위암 중 약 78%가 *H. pylori* 감염과 관련되어 있으며(Cavaleiro-Pinto et al. 2011) 우리나라의 *H. pylori* 혈청학적 유병율은 54.4%에 이르고 있다(Lim et al. 2013). 이와 같은 통계적 결과를 근거로 할 때 본 연구 대상자의 상당수도 *H. pylori*에 감염되어 있을 것으로 추정되지만 이에 대한 조사가 이루어지지 않은 것은 본 연구의 제한점이라고 할 수 있다.

3. 인지질 분획별 지방산 조성

<Table 4>에는 위 점막의 총 인지질 지방산 조성에서 정상과 암 점막조직 간 유의한 차이가 있는 것으로 나타난 스테아르산과 스테아르산에 대한 올레산의 비를 PC, PE, PS, PI 등 각 인지질 분획별로 비교하여 제시하였다. 정상 점막

<Table 4> Stearic and oleic acids in individual phospholipid species of cancerous and non-cancerous gastric mucosa

|                                | Cancerous  | Non-cancerous | p-value |
|--------------------------------|------------|---------------|---------|
| C18:0 (%)                      |            |               |         |
| PC                             | 19.94±0.95 | 15.78±0.86    | <0.0001 |
| PE                             | 18.67±0.91 | 13.52±0.91    | 0.0003  |
| PS                             | 30.97±1.82 | 24.31±1.40    | 0.0007  |
| PI                             | 40.06±2.06 | 35.30±1.90    | 0.0051  |
| C18:1 $\omega$ 9/C18:0 (ratio) |            |               |         |
| PC                             | 0.80±0.08  | 1.11±0.08     | 0.0005  |
| PE                             | 0.81±0.06  | 1.28±0.12     | 0.0027  |
| PS                             | 0.64±0.05  | 0.97±0.06     | <0.0001 |
| PI                             | 0.52±0.04  | 0.65±0.04     | 0.0002  |

Student's t-test for paired samples.

PC: phosphatidylcholine.

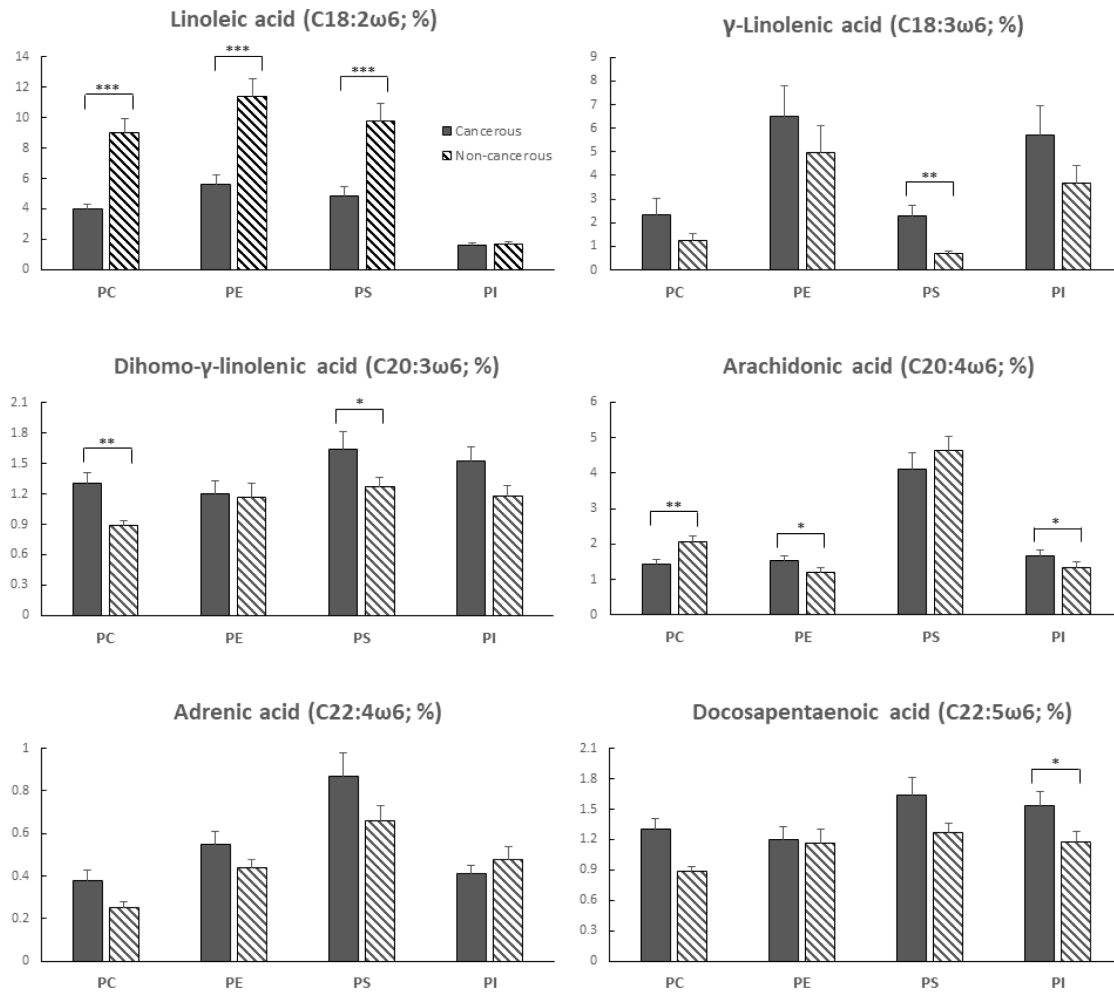
PE: phosphatidylethanolamine.

PS: phosphatidylserine.

PI: phosphatidylinositol.

조직에 비하여 암 점막조직에서 높은 수준으로 나타난 위 점막 총 인지질의 스테아르산은 PC, PE, PS, PI 등 모든 인지질 분획에서도 정상 점막조직에 비하여 암 점막조직에서 유의하게 높은 수준으로 나타났고, 정상 점막조직에 비하여 암 점막조직에서 유의하게 낮은 수준이었던 위 점막 인지질의 스테아르산에 대한 올레산 비도 PC, PE, PS, PI 등 모든 인지질 분획에서 정상 점막조직에 비하여 암 점막조직에서 유의하게 낮은 것으로 나타나 총 인지질과 각 인지질 분획에서의 결과가 동일하였다. 이와 같은 결과는 세포막 내 PE, PC, PS, PI 등 각 인지질 분획의 구성비와 역할이 특징적임에도 불구하고, SFA인 스테아르산 및 스테아르산에 대한 올레산의 비는 총 인지질에서와 PE, PC, PS, PI 등 각 인지질 분획에서 비슷한 패턴을 가지고 있음을 보여주는 것이다.

<Figure 1>에는 위 점막 인지질의 지방산 조성에서 정상 조직과 암 조직 간 유의한 차이가 있는 지방산 중  $\omega 6$  PUFA를 PC, PE, PS, PI 등 각 인지질 분획에서 비교하여 제시하였다. 유의한 차이는 아니었지만 가장 많은 양의 총 PUFA를 함유한 분획은 PE였고, PC는 상대적으로 적은 양의 총 PUFA를 함유하고 있었다(결과 미제시). 뇌 조직의 인지질 지방산을 분석한 다른 연구에서도 PE와 PI는 다량의 PUFA를 함유하고 있는 반면, PC의 PUFA 함량은 상대적으로 낮음이 보고된 바 있다(Prasad et al. 1998). 인접한 정상 점막조직에 비하여 암 점막조직에서 유의하게 낮은 수준인 총 인지질의 LA는 PC, PE, PS 등 인지질 분획에서도 유의하게 낮은 수준으로 나타났지만 상대적으로 적은 양의 LA를 함유한 PI에서는 정상 점막조직과 암 점막조직 간 유의한 차이가 없었다. 특히 정상 점막조직에 비하여 암 점막조직에서 유의하게 높은 수준으로 나타난 총 인지질 GLA는 PS 분획에서 암 점막조직이 유의하게 높았고, 역시 암 점막



<Figure 1> ω6 fatty acid composition in individual phospholipid components of cancerous and non-cancerous gastric mucosa. Student's *t*-test for paired samples. Bars marked with asterisks are significantly different at \**p*<0.05, \*\**p*<0.01, \*\*\**p*<0.001. PC: phosphatidylcholine, PE: phosphatidylethanolamine, PS: phosphatidylserine, PI: phosphatidylinositol.

조직에서 유의하게 높은 수준으로 나타난 총 인지질 DGLA는 PC와 PS 분획에서 암 점막조직이 높은 수준으로 나타났다. 두 지방산 모두 다른 인지질 분획에서는 유의한 차이가 없었다. 정상 점막조직에 비하여 암 점막조직에서 유의하게 높은 수준으로 나타난 총 인지질 AA는, PE와 PI 분획에서 암 점막조직이 유의하게 높은 수준이었지만 PC 분획에서는 이와는 반대로 오히려 유의하게 낮은 수준으로 나타난 것이 특징적이었다. 한편, 정상 점막조직에 비하여 암 점막조직에서 유의하게 높은 수준으로 나타났던 LA에 대한 GLA의 비는 PE와 PS 분획에서 암 점막조직이 유의하게 높았고, DGLA에 대한 AA의 비는 PC 분획에서 암 점막조직이 유의하게 낮은 것으로 나타났다<Table 5>. 알츠하이머병 환자의 뇌 해마(hippocampus)와 부해마(parahippocampus) 조직의 인지질 지방산을 분석한 다른 연구에서 PC와 PE 지방산의 조성에 차이가 있었는데 이는 각 인지질 분획의 교체율 차이에 기인할 수 있음이 제시되었다(Prasad et al. 1998). 세포막 인지질 중 가장 많은 양을 차지하는 PC는 막 유동성과

신호전달 과정에 관여하는 것으로 알려져 있어(Fruhwith et al. 2007), PC와 PE, PS, PI 등 인지질 분획의 지방산 조성에서 관찰된 특징적인 결과가 각 인지질 분획의 교체율 차이에 기인하는지에 대해서는 대사적 수준에서의 심도 있는 비교 연구가 수행되어야 할 것이다. 암세포에서 지질 대사의 변화는 막을 구성하는 구조적 지질과 신호 기능을 담당하는 지질에 영향을 미치며(Santos & Schulze 2012) 과발현을 통해 발암 활성을 가지는 콜린키나아제는 PC와 PE 합성에 관여하는 것으로 알려져 있다(Ramirez de Molina et al. 2002). 암 점막조직 PC에서 관찰된 높은 수준의 LA와 AA, 낮은 수준의 GLA는 막의 유동성과 신호전달 과정에 관여하는 것으로 알려져 있는 PC의 기능에 영향을 미침으로써 암화 과정에 관련되어 있을 것으로 추정된다(Prasad et al. 1998; Fruhwith et al. 2007). 특히 PE 및 PI와는 반대로 정상 조직에 비하여 암 점막조직에서 높은 수준으로 나타난 PC의 AA는 암 점막조직 내 PC의 AA에 대해 선택적으로 작용하는 phospholipase A<sub>2</sub> 효소의 활성화에 기인하거나

<Table 5> The ratio of ω6 product fatty acids to linoleic acid in individual phospholipid components of cancerous and non-cancerous gastric mucosa

|   | Cancerous | Non-cancerous | p-value |
|---|-----------|---------------|---------|
| C18:3ω6/C18:2ω6 (ratio)                     |           |               |         |
| PC  | 0.54±0.15 | 0.15±0.04     | NS      |
| PE  | 1.40±0.32 | 0.52±0.12     | 0.0126  |
| PS  | 0.71±0.21 | 0.08±0.01     | 0.0097  |
| PI  | 4.13±0.90 | 2.38±0.51     | NS      |
| C20:3ω6/C18:3ω6 (ratio)                     |           |               |         |
| PC  | 1.52±0.43 | 1.99±0.44     | NS      |
| PE  | 0.24±0.10 | 0.39±0.21     | NS      |
| PS  | 1.60±0.39 | 2.09±0.24     | NS      |
| PI  | 0.76±0.43 | 0.97±0.26     | NS      |
| C20:4ω6/C20:3ω6 (ratio)                     |           |               |         |
| PC  | 1.30±0.12 | 2.31±0.19     | <.0001  |
| PE  | 1.44±0.14 | 1.19±0.14     | NS      |
| PS  | 3.15±0.42 | 3.98±0.36     | NS      |
| PI  | 1.08±0.11 | 1.33±0.19     | NS      |
| Σω6 Products <sup>1)</sup> /C18:2ω6 (ratio) |           |               |         |
| PC  | 1.48±0.27 | 0.58±0.07     | 0.0038  |
| PE  | 2.61±0.57 | 0.91±0.15     | 0.011   |
| PS  | 2.73±0.50 | 1.10±0.11     | 0.0036  |
| PI  | 7.61±1.14 | 4.42±0.53     | 0.028   |

Student's *t*-test for paired samples.

NS: not significant.

PC: phosphatidylcholine.

PE: phosphatidylethanolamine.

PS: phosphatidylserine.

PI: phosphatidylinositol.

<sup>1)</sup>C18:3ω6+C20:3ω6+C20:4ω6+C22:4ω6+C22:5ω6

(Mayer & Marshall 1993) 산화적 스트레스에 의한 AA 함유 PC의 선택적 산화로 인한 손실에 기인할 수도 있음이 보고된 바 있다(Prasad et al. 1998). LA에 대한 생성물 ω6 지방산의 비는 PC, PE, PS, PI 등 모든 인지질 분획에서 정상 점막조직에 비하여 암 점막조직에서 유의하게 높은 수준으로 나타나 인지질 분획별 특징적인 지방산의 패턴을 나타내지 않았다<Table 5>.

지방산은 세포의 구조와 기능에 관여하는 세포막 인지질의 중요 성분으로(Stubbs & Smith 1984) 섭취 지방산에 의해 그 조성이 영향 받는 것으로 알려져 있다(Miyamoto et al. 1997). 하지만 조직 내 지방산 조성에는 식사 요인 이외에도 생합성, 산화반응, 항산화 체계, 에스테르화, 교체반응, 아이코사노이드로의 전환 등 여러 대사적 요인들이 복합적으로 작용할 수 있다(Zhang et al. 2013). 본 연구에서는 동일한 위암 환자에서 암 점막조직과 이에 인접한 정상 점막조직을 쌍을 이룬 두 표본 *t*-검정을 통해 비교 분석하였다. 따라서 동일한 환자인 두 군 간의 지방산 조성의 차이는 식

사 이외 두 점막 조직에서의 대사적 차이에 기인하는 것으로 판단할 수 있다. 한편, 대장암 환자에서 대장 내 정상 점막조직의 지방산 조성이 정상인의 대장 점막조직과 거의 비슷하다는 보고가 있어(Neoptolemos et al. 1991), 본 연구에서 사용된 위의 암 점막조직에 인접한 정상 점막조직은 정상 대조군을 대신하는 의미를 가질 수 있다. 본 연구에서는 암 점막조직 인지질의 총 SFA는 인접한 정상 점막조직에 비해 유의하게 높은 수준이었고, 총 인지질과 PC, PE, PS, PI 등 인지질 분획의 스테아르산은 암 점막조직에서 인접한 정상 점막조직에 비해 유의하게 높은 것으로 나타났다. 또한 정상 점막조직에 비하여 암 점막조직 인지질의 LA는 유의하게 낮은 수준으로 나타났고 GLA, DGLA, AA, 아드렌산 등 ω6 PUFA는 유의하게 높은 수준으로 나타났다. 특히 AA는 PE와 PI 분획의 패턴과는 반대로 암 점막조직의 PC 분획에서는 오히려 낮은 수준이었다. 이와 같이 위암에서 관찰된 위 점막조직 중 인지질 지방산 조성 및 각 인지질 분획별 지방산 조성의 특징적인 변화는 지방산의 섭취 뿐 아니라 산화적 스트레스, 저산소증 등 발암 미세환경 및 ω6 PUFA 대사 증가, phospholipase A<sub>2</sub> 효소 활성의 증가 등 조직 내 생화학적 변화와도 연관되어 있을 가능성이 있다. 이의 규명을 위해서는 분자 수준에서의 대사적 연구가 추가로 수행되어야 할 것이다.

#### IV. 요약 및 결론

인구 고령화가 빠르게 진행되는 우리나라에서 위암의 실제 발생건수는 앞으로도 높은 수준을 유지할 것으로 예측된다. 본 연구는 세포막에서 구조적, 기능적 역할을 하는 것으로 알려진 인지질과 그 각 분획의 지방산 조성을 분석하고 위암과의 관련성을 분석하였다. 암 점막조직 인지질의 총 SFA는 인접한 정상 점막조직에 비해 유의하게 높은 수준이었고, 총 인지질과 PC, PE, PS, PI 등 인지질 분획의 스테아르산은 암 점막조직에서 인접한 정상 점막조직에 비해 유의하게 높은 것으로 나타났다. 암 세포와 같이 급격하게 분열하는 세포에서 세포막의 GPL 신생합성과 SFA 수준 증가는 중요한 특징 중 하나로 사료된다. 총 인지질과 PC, PE, PS, PI 등 인지질 분획에서 stearyl-CoA desaturase에 의한 불포화반응의 지표가 될 수 있는 스테아르산에 대한 올레산의 비(C18:1/C18:0)는 정상 점막조직에 비해 암 점막조직이 유의하게 낮았다. 정상 점막조직에 비하여 암 점막조직의 총 인지질과 각 인지질 분획의 LA는 유의하게 낮은 수준으로 나타났고 GLA, DGLA, AA, 아드렌산은 유의하게 높은 수준으로 나타났지만 AA는 총 인지질 및 PE, PI 분획의 패턴과는 반대로 PC 분획에서 오히려 낮은 수준을 보였다. 암 점막조직의 총 인지질과 PC, PE, PS, PI 등 인지질 분획에서 LA에 대한 생성물 ω6 지방산 합계의 비(Σω6 Products/C18:2ω6)는 유의하게 높은 수준으로 나타났고, δ-6 desaturase

활성의 지표가 될 수 있는 LA에 대한 GLA의 비(C18:3 $\omega$ 6/C18:2 $\omega$ 6)는 암 점막조직의 총 인지질과 PE, PS 분획에서 유의하게 높은 수준이었다. 본 연구에서 관찰된 위암의 위 점막조직 중 인지질 지방산의 조성 및 각 인지질 분획별 지방산 조성의 특징적인 변화가 산화적 스트레스, 저산소증 등 발암 미세환경 및  $\omega$ 6 PUFA 대사의 증가, phospholipase A<sub>2</sub> 효소 활성의 증가 등 조직 내 생화학적 변화와 연관되어 있을 가능성에 대해서 대사적 수준에서의 심도 있는 연구가 추가로 필요할 것이다.

#### 저자 정보

심유진(숭의여자대학교 식품영양과, 조교수, 0000-0001-9930-6349)

황진아(명지대학교 식품영양학과, 교수, 0000-0001-7587-9636)

양윤경(안산대학교 식품영양과, 조교수, 0000-0003-2304-7197)

### Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

### References

- Cavaleiro-Pinto M, Peleteiro B, Lunet N, Barros H. 2011. *Helicobacter pylori* infection and gastric cardia cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*, 22(3):375-387
- Chen C, Shah YM, Morimura K, Krausz KW, Miyazaki M, Richardson TA, Morgan ET, Ntambi JM, Idle JR, Gonzalez FJ. 2008. Metabolomics reveals that hepatic stearoyl-CoA desaturase 1 downregulation exacerbates inflammation and acute colitis. *Cell Metab.*, 7(2):135-147
- Ducheix S, Peres C, Härdfeldt J, Frau C, Mocchiari G, Piccinin E, Lobaccaro JM, De Santis S, Chieppa M, Bertrand-Michel J, Plateroti M, Griffin JL, Sabbà C, Ntambi JM, Moschetta A. 2018. Deletion of stearoyl-Coa desaturase-1 from the intestinal epithelium promotes inflammation and tumorigenesis, reversed by dietary oleate. *Gastroenterology*, 155(5):1524-1538
- Echizen K, Hirose O, Maeda Y, Oshima M. 2016. Inflammation in gastric cancer: Interplay of the COX-2/prostaglandin E2 and Tolllike receptor/MyD88 pathways. *Cancer Sci.*, 107(4):391-397
- Eltweri AM, Thomas AL, Fisk HL, Arshad A, Calder PC, Dennison AR, Bowrey DJ. 2017. Plasma and erythrocyte uptake of omega-3 fatty acids from an intravenous fish oil based lipid emulsion in patients with advanced oesophagogastric cancer. *Clin. Nutr.*, 36(3):768-774
- Fruhwith GO, Loidl A, Hermetter A. 2007. Oxidized phospholipids: from molecular properties to disease. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1772(7):718-736
- GallegoOrtega D, Ramirez de Molina A, Ramos MA, ValdesMora F, Barderas MG, SarmenteroEstrada J, Lacal JC. 2009. Differential role of human choline kinase alpha and beta enzymes in lipid metabolism: implications in cancer onset and treatment. *PLoS One*, 4(11):e7819
- Igal RA. 2010. Stearoyl-CoA desaturase-1: a novel key player in the mechanisms of cell proliferation, programmed cell death and transformation to cancer. *Carcinogenesis*, 31(9):1509-1515
- Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Lee ES. 2019. Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival, and Prevalence in 2016. *Cancer Res. Treat.*, 51(2):417-430
- Lim SH, Kwon JW, Kim N, Kim GH, Kang JM, Park MJ, Yim JY, Kim HU, Baik GH, Seo GS, Shin JE, Joo YE, Kim JS, Jung HC. 2013. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in Korea: nationwide multicenter study over 13 years. *BMC Gastroenterol.*, 13:104
- Mayer RJ, Marshall LA. 1993. New insights on mammalian phospholipase A<sub>2</sub>(s); comparison of arachidonoyl-selective and-nonselective enzymes. *FASEB J.*, 7(2):339-348
- Medes G, Thomas A, Weinhouse S. 1953. Metabolism of neoplastic tissue. IV. A study of lipid synthesis in neoplastic tissue slices in vitro. *Cancer Res.*, 13(1):27-29
- Menendez JA, Lupu R. 2007. Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis. *Nat. Rev. Cancer*, 7(10):763-777
- Miyamoto A, Wakabayashi H, Watanabe A. 1997. Abnormality in fatty acid composition of gastric mucosal phospholipids in patients with liver cirrhosis and its correction with a polyunsaturated fatty acid-enriched soft oil capsule. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 12(9-10):644-652
- Miyazaki M, Ntambi JM. 2003. Role of stearoyl-coenzyme A desaturase in lipid metabolism. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 68(2):113-121
- Nabavi SF, Bilotto S, Russo GL, Orhan IE, Habtemariam S, Daglia M, Devi KP, Loizzo MR, Tundis R, Nabavi SM. 2015. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cancer: lessons learned from clinical trials. *Cancer*



- Metastasis Rev., 34(3):359-380
- Neoptolemos JP, Husband D, Imray C, Rowley S, Lawson N. 1991. Arachidonic acid and docosahexaenoic acid are increased in human colorectal cancer. *Gut*, 32(3): 278-281
- Prasad MR, Lovell MA, Yatin M, Dhillon H, Markesbery WR. 1998. Regional membrane phospholipid alterations in Alzheimer's disease. *Neurochem. Res.*, 23(1):81-88
- Ramirez de Molina A, RodriguezGonzalez A, Gutierrez R, MartinezPineiro L, Sanchez J, Bonilla F, Rosell R, Lacal J. 2002. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 296(3):580-583
- Robichaud PP, Boulay K, Munganyiki JÉ, Surette ME. 2013. Fatty acid remodeling in cellular glycerophospholipids following the activation of human T cells. *J. Lipid Res.*, 54(10):2665-2677
- Röhrig F, Schulze A. 2016. The multifaceted roles of fatty acid synthesis in cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 16(11):732-749
- Santos CR, Schulze A. 2012. Lipid metabolism in cancer. *FEBS J.*, 279(15):2610-2623
- Scaglia N, Caviglia JM, Igal RA. 2005. High stearyl-CoA desaturase protein and activity levels in simian virus 40 transformed-human lung fibroblasts. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1687(1-3):141-151
- Song M, Lee HW, Kang D. 2015. Epidemiology and screening of gastric cancer in Korea. *J. Korean Med. Assoc.*, 58(3):183-190
- Stubbs CD, Smith AD. 1984. The modification of mammalian membrane polyunsaturated fatty acid composition in relation to membrane fluidity and function. *Biochim. Biophys. Acta.*, 779(1):89-137
- Wakabayashi H, Orihara T, Nakaya A, Miyamoto A, Watanabe A. 1998. Effect of *Helicobacter pylori* infection on gastric mucosal phospholipid contents and their fatty acid composition. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 13(6):566-571
- Yu XH, Ren XH, Liang XH, Tang YL. 2018. Roles of fatty acid metabolism in tumorigenesis: Beyond providing nutrition. *Mol. Med. Rep.*, 18(6):5307-5316
- Zhang J, Zhang L, Ye X, Chen L, Zhang L, Gao Y, Kang JX, Cai C. 2013. Characteristics of fatty acid distribution is associated with colorectal cancer prognosis. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 88(5):355-360

---

Received May 8, 2020; revised June 25, 2020; accepted June 29, 2020