

도코사헥사엔산(DHA)과 老化

崔 鎮 浩 · 尹 亨 殖*

釜山水產大學校 食品營養學科, 東遠食品研究所*

Docosahexaenoic Acid(DHA) And Aging

Choi, Chin Ho · Yoon, Hyong Sik

Department of Nutrition and Food Science, National Fisheries University of Pusan, Korea

Dongwon Food Research Center,* Seoul, Korea

研究의 背景과 内容

최근들어 어패류나 해조류 등의 수산식품의 식품영양학적인 가치 뿐만 아니라 만성퇴행성 질환으로서 성인병관련 질병의 예방과 치료 등에 관한 수많은 생리·생화학적 약리효과가 과학적으로 입증되므로써 수산생물의 생리활성을 이용한 제약화 등에 많은 연구와 관심이 집중되고 있다. 특히 1970 년대에 들어서서 덴마크 의사 Dyerberg와 Bang 박사팀이 그린란드 에스키모인과 덴마크 백인을 대상으로 실시한 역학조사결과에 의하면 수산식품을 주식으로 생활하고 있는 그린란드 에스키모 원주민은 덴마크 백인에 비해 성인병이 거의 없다는 놀라운 사실을 발표한 이후 수산식품의 성인병관련 연구가 집중적으로 진행되었다. 그 결과에 의하면 생선 등의 수산식품속에 들어있는 아이코사펜타엔산(EPA)이나 도코사헥사엔산(DHA) 등의 오메가-3 고도불포화지방산 때문이란 사실이 과학적으로 입증되고 있다.

따라서 본 연구에서는 수산식품의 생리활성연구의 일환으로서 생체의 노화억제작용에 미치는 도코사헥사엔산(docosahexaenoic acid : DHA)의 영향을 구명하기 위하여 참치(albacore)의 머리부분에서 추출·정제한 도코사헥사엔산(DHA)-농축 어유와 돼지기름(lard)을 사용하여 P/S ratio(0.4, 0.8, 1.2,

1.6)를 달리하여 조제한 사료를 사용하여 SD계 흰쥐를 실험 동물로 하여 10주 동안 투여한 다음, 체중변화, 사료 및 에너지효율을 비교하였고, 또 혈액 및 간장에서 미토코드리아와 마이크로솜을 분획하여 총콜레스테롤, LDL 및 HDL-콜레스테롤에 미치는 영향, 트리글리세리드(triglyceride : TG), 동맥경화지표(atherogenic index) 등의 성인병의 발병에 미치는 영향을 비교하였으며, 생체 노화의 지표로서 사용되는 인지질에 대한 콜레스테롤의 비(cholesterol/phospholipid ratio) 및 노화의 가장 중요한 가설로서 Harman 박사가 제안한 유리 라디칼설(Free Radical Theory)에 기초하여 과산화지질의 생성을 촉진하는 활성산소종(reactive oxygen species : ROS)으로서 슈퍼옥시드 라디칼(superoxide radical), 히드록시 라디칼(hydroxyl radical) 및 과산화수소(hydrogen peroxide) 등의 유리 라디칼(free radical)의 생성에 미치는 영향, 그리고 유리 라디칼의 제거효소(scavenger enzymes)로서 슈퍼옥시드 디스무타아제(superoxide dismutase : SOD), 글루타치온 퍼옥시다아제(glutathione peroxidase) 및 카탈라아제(catalase) 등의 생체노화의 방어시스템에 미치는 도코사헥사엔산(DHA)의 영향을 비교한 결과, 도코사헥사엔산(DHA)-농축 어유가 생체 노화의 방지에 효과적으로 작용한다는 사실을 확인하였다.

長壽村은 해안 농어촌지역에 많다

1985년 연구자가 한일양국의 장수지역을 조사한 결과에 의하면 장수촌은 해안 농어촌지역에 많다는 사실이다. 한일양국 장수지역의 지리적 분포는 해안 농어촌지역이거나 아니면 해안에서 그리 멀지 않은 산간 벽촌지역이었다. 산간 벽촌지역이라고 한다면 맑은 공기와 깨끗한 물, 그리고 산나물이나 채고 등이 많은 반면 해안 농어촌지역은 해산물로서 생선과 조개, 그리고 해조류 등이 풍부한 것이 특징이라 하겠다. 또한 산간 벽촌지역이라 하더라도 바다와 그리 멀지 않은 곳에 위치하고 있기 때문에 해산물의 섭취가 용이했다는 사실이다.

한 가지 특기할만한 사실은 한일양국의 장수지역이 대부분 남쪽지방에 산재해 있다는 사실이고, 이들 장수지역중 가장 남쪽에 위치한 곳은 우리나라는 북제주인 반면 일본은 오키나와였다. Kagawa 박사의 분류 방법에 따라 이들 장수지역을

좀 더 구체적으로 분류하여 보면(Table 1), 우리나라는 해안 농어촌지역이 7개, 도서지역이 3개, 산간 벽촌지역이 6개인 반면 일본의 경우는 해안 농어촌지역이 6개, 도서지역이 5개, 산간벽촌지역이 6개로서 우리나라와 일본의 장수지역의 지리적 분포는 거의 같은 경향을 나타내고 있음을 알 수 있었다. 한편 우리나라에서는 가장 남쪽에 위치한 북제주가 장수율 1.65%로 가장 높은 반면, 일본도 가장 남쪽에 위치한 오키나와가 장수율 2.68%로서 가장 높다는 사실은 같은 섬으로서 해산물의 섭취가 많았을 것으로 판단된다.

疫學調査와 動物實驗의 比較

덴마크의 Dyerberg 박사팀은 그린란드 에스키모인과 덴마크 백인을 대상으로 한 『건강과 식생활』 관련 역학조사결과, 생선 등의 해산동물을 주식으로 하는 그린란드 에스키모인은 육식 중심의 덴마크 백인에 비해 혈관관련 성인병이 거의 없다는 사

Table 1. The classification of longevity districts by the structural type

Korea (1980)		Japan (1975)	
District	Longevity rate(%)	District	Longevity rate(%)
District in seashores			
Sungju	1.24	Kagoshima	1.22
Bosung	1.22	Tottori	1.20
Yochon	1.19	Shimane	1.17
Kangjin	1.17	Hiroshima	1.10
Kohung	1.16	Yamaguchi	0.96
Hadong	1.16	Mie	0.92
Kwangyang	1.14		
District in isolated islands			
Pukcheju	1.65	Okinawa	2.68
Namhae	1.56	Kokushima	1.61
Ongjin	1.00	Kagawa	1.25
		Ehime	1.02
		Kochi	0.99
Rural district in mountains			
Koksung	1.20	Okayama	0.99
Tamyang	1.18	Oita	0.92
Sunchang	1.15	Miyazaki	0.92
Kurye	1.11	Gifu	0.80
Syungju	1.01	Yamanashi	0.77
Changsyung	1.01	Nara	0.74
Kumnung	1.00		

Table 2. Arachidonic acid and eicosapentaenoic acid levels in Greenland Eskimos and Danish Men

Fatty acid	Greenland Eskimos	Danish Men
Arachidonic acid(AA)	0.80	12.40
Eicosapentaenoic acid(EPA)	26.50	0.20
EPA/AA ratio	33.13	0.02

Table 3. Effect of docosahexaenoic acid(DHA) in diets on EPA/AA and DHA/AA ratios in serum of rats

Fatty acid	P/S ratio in diets			
	0.4(8) ^a	0.8(8)	1.2(8)	1.6(8)
Arachidonic acid(AA)	16.17 ± 1.98	12.37 ± 1.44	15.06 ± 1.24	13.86 ± 1.79
Eicosapentaenoic acid(EPA)	0.80 ± 0.07	1.44 ± 0.41	2.55 ± 0.39	1.83 ± 0.18
Docosahexaenoic acid(DHA)	4.54 ± 0.49	6.88 ± 1.03	8.55 ± 0.43	12.24 ± 1.64
EPA/AA ratio	0.05(100%)	0.12(240%) ^b	0.17(340%) ^b	0.13(260%) ^b
DHA/AA ratio	0.28(100%)	0.56(200%) ^b	0.57(204%) ^b	0.88(314%) ^b

a) Numbers of rats used. b) $p < 0.001$ compared with P/S 0.4

실이다. 그후 많은 학자들의 연구결과에서 생선이나 패류 등의 해산물에만 들어 있는 아이코사펜타엔산(EPA)이나 도코사헥사엔산(DHA) 등의 고도불포화지방산 때문이란 사실이 실험적으로 입증되었다.

Dyerberg 박사는 에스키모 원주민과 덴마크 백인의 혈액중의 지질속에 포함되어 있는 아라키돈산(arachidonic acid : AA)와 아이코사펜타엔산(eicosapentaenoic acid : EPA)의 비율을 측정하여 본 결과, 덴마크 백인은 12.4 : 0.2로서 아라키돈산 함량이 아주 높은 반면 에스키모 원주민은 0.8 : 26.5로서 아이코사펜타엔산 함량이 현저히 높았다. 이것을 아라키돈산에 대한 아이코사펜타엔산의 비(EPA/AA)로서 나타내면 덴마크 백인은 0.02인데 반해 에스키모 원주민은 33.13으로 아주 높았다. 따라서 혈액중의 아이코사펜타엔산(EPA)의 함량이 아주 높은 에스키모 원주민은 성인병에 잘 걸리지 않는다는 사실로서, 아이코사펜타엔산은 생선 등 수산식품에만 존재하는 특수한 지방산이므로 수산식품은 성인병의 발병을 억제한다는 결론이다. 이 데이터를 기초로 하여 Dyerberg 박사는 “에스키모인이 성인병이 적은 것은 생선이나 고래 등을 주식으로 하기 때문이다”라고 주장했다.

참치(albacore)의 머리부분에서 추출·정제한 도코사헥사엔산(DHA)-농축 어유와 돼지기름(lard)을 사용하여 P/S ratio(0.4, 0.8, 1.2, 1.6)를 달리한 사료를 SD계 흰쥐를 실험동물로 하여 10주 동안

투여한 다음, 혈청중의 아라키돈산, 아이코사펜타엔산(EPA), 도코사헥사엔산(DHA) 및 그 비를 비교하여 보면 Table 3과 같다. Table 3에서 보는 바와 같이 도코사헥사엔산의 섭취량의 증가에 따라 혈청중의 아라키돈산(AA)의 함량에는 뚜렷한 차이를 발견할 수 없었지만, 아이코사펜타엔산(EPA)과 도코사헥사엔산(DHA)의 함량은 유의성있게 증가하였다. 이에 따라 EPA/AA ratio는 2.4~3.4배 증가하였고 DHA/AA ratio도 2.0~3.1배나 유의적으로 증가함을 알 수 있었다($p < 0.001$).

그러나 Table 4에서 Dyerberg팀이 조사한 EPA/AA ratio와 비교하여 보면 덴마크인의 경우와는 유사한 경향을 나타냈지만, 에스키모인과는 상당한 차이가 있었다. 이러한 사실은 본 실험은 10주 동안의 동물실험인데 반해 Dyerberg의 연구결과는 사람을 대상으로 한 역학조사라는 사실이다. 그러나 도코사헥사엔산의 증가에 따라 이들 ratio의 증가 경향은 거의 같은 경향을 나타내고 있었다.

Table 4. Percentages of total fatty acids by types of dietary fat in Eskimo and Danish diets

Type of dietary fat	% Total fatty acids in diets	
	Eskimos	Danes
Saturated	22.80	52.70
Monounsaturated	57.30	34.60
Polyunsaturated	19.20	12.70
P/S ratio	0.8	0.2

한편 에스키모인과 덴마크 백인이 매일 섭취하고 있는 식이지방의 형태를 비교하여 보면 Table 4와 같다. 에스키모인의 식이지방에는 모노엔산(monounsaturated acid)과 폴리엔산(polyunsaturated acid) 등의 불포화지방산이 많은 반면, 덴마크 백인의 식이지방에는 포화지방산(saturated)의 함량이 많다는 사실이다. 따라서 P/S ratio가 덴마크 백인은 0.2인데 반해 에스키모인은 0.8로서 약 4배나 더 높다는 결론이다.

그러나 P/S ratio를 달리하여 조제한 사료를 사용하여 10주 동안의 동물실험에서 본 연구결과는 Table 5에서 보는 바와 같이 사료중의 P/S ratio가 0.8일 때에는 거의 변화가 없었지만, P/S ratio가 1.2~1.6에서는 10주 동안의 짧은 기간이지만 혈청중의 P/S ratio가 상당히 증가하고 있었다. 따라서 혈액중의 P/S ratio가 실험동물의 생리적 변화에 깊이 관계할 것으로 판단된다.

이상의 결과를 종합하여 볼 때 주로 수산식품에만 들어있는 아이코사펜타엔산(EPA)과 도코사헥사엔산(DHA)를 섭취함으로써 생체내에서 EPA/AA 및 DHA/AA ratio가 증가할 뿐만 아니라 P/S ratio가 증가한다. 따라서 이러한 사실이 수산식품의 섭취가 높은 해안 농어촌지역에 사는 사람들이 여러가지 성인병을 예방할 수 있기 때문에 장수할 수 있을 것으로 판단된다.

DHA는 成人丙을 豫防할 수 있다

1. LDL-콜레스테롤 억제효과

참치에서 추출·정제한 도코사헥사엔산(DHA) -농축 어유와 돼지기름(lard)을 사용하여 P/S ratio (0.4, 0.8, 1.2, 1.6)를 달리한 조제사료로써 SD계 흰쥐를 실험동물로 하여 10주 동안 투여한 다음, 혈액중의 중성지질로서 트리글리세리드(TG) 및 총콜레스테롤의 함량변화에 미치는 영향을 비교하여 보면 Table 6과 같다. 중성지질의 함량은 사료중의 P/S ratio의 증가에 따라 서서히 감소하고 있었지만, 유의성있는 감소효과를 나타내지 못하였다. 이러한 사실은 10주 동안의 짧은 사육기간 때문으로 생각된다. 그러나 Dyerberg팀의 역학조사결과에 따라 혈액중의 트리글리세리드(TG)의 함량변화를 비교하여 보면 에스키모인의 트리글리세리드 함량은 57mg/dl serum으로서 덴마크 백인의 트리글리세리드 함량(129mg/dl serum)에 비해 55% 정도 감소한다는 사실을 알 수 있었다. 이러한 사실도 사람과 동물이라는 차이와 동물실험의 기간이 짧다는데 그 원인이 있을 것으로 판단된다.

한편 혈청 및 간장의 세포획분중의 콜레스테롤, LDL 및 HDL-콜레스테롤의 함량변화, 그리고 성인병의 발병지표로서 널리 사용되고 있는 동맥경

Table 5. Effect of docosahexaenoic acid(DHA) in diets on total fatty acids in serum of rats

Fatty acid	P/S ratio in diets			
	0.4(8) ^a	0.8(8)	1.2(8)	1.6(8)
Saturated	33.79±0.82	32.70±1.75	32.83±0.56	33.91±3.91
Monounsaturated	20.45±1.85	19.60±0.89	17.03±1.03	16.77±0.80
Polyunsaturated	36.99±2.40	34.41±2.25	38.01±1.89	38.96±2.24
P/S ratio	1.09	1.05	1.16	1.15

a) Numbers of rats used

Table 6. Effect of docosahexaenoic acid(DHA) in diets on triglyceride(TG) and cholesterol levels in serum of rats

Serum lipid	P/S ratio in diets			
	0.4(8) ^a	0.8(8)	1.2(8)	1.6(8)
Triglyceride	95.95±9.98	92.75±8.56	92.15±9.01	90.87±9.08
Cholesterol	134.99±8.16	117.62±6.21 ^b	115.51±8.46 ^b	110.72±9.13 ^b

a) Numbers of rats used. b) p<0.001 compared with P/S 0.4

화지표(atherogenic index)에 미치는 DHA 첨가 사료중의 P/S ratio의 영향을 비교하여 보면 Table 7과 같다. 사료중의 P/S ratio의 증가에 의한 도코사헥사엔산(DHA)의 섭취량의 증가에 따라 혈청중의 총콜레스테롤의 함량은 유의적으로 감소하였고 저밀도리포단백과 결합하고 있는 LDL-콜레스테롤의 함량도 유의성있게 감소하였지만($p < 0.001$), 고밀도리포단백과 결합하고 있는 HDL-콜레스테롤의 함량에는 유의성있는 변화를 인정할 수 없었다. 그렇지만 성인병의 원인물질로 알려진 혈청중의 총콜레스테롤이나 LDL-콜레스테롤의 함량이 도코사헥사엔산(DHA)의 섭취량 증가에 따라 유의적으로 감소된다는 사실은 성인병의 예방에 도코사헥사엔산이 효과적으로 작용할 수 있을 것으로 판단된다.

2. 動脈硬化指標의 減少效果

또한 성인병의 초기증상으로서 동맥경화증의 발

병지표로 널리 사용되고 있는 동맥경화지표(atherogenic index : AI)를 비교하여 보면 도코사헥사엔산(DHA)의 첨가량이 높은 P/S ratio 1.2와 1.6에서는 AI가 각각 2.96과 2.97로서 P/S ratio 0.4의 대조군에 비해 유의적으로 감소하고 있음을 알 수 있었다($p < 0.05$).

그리고 Table 7에서 보는 바와 같이 간장 세포막획분중의 미토콘드리아나 마이크로솜에 들어 있는 콜레스테롤의 함량도 P/S ratio의 증가에 따라 유의적으로 억제함을 알 수 있었다($p < 0.01 \sim 0.001$). 따라서 도코사헥사엔산의 섭취량의 증가는 혈청 및 세포막중의 콜레스테롤을 효과적으로 억제할 뿐만 아니라 동맥경화지표(AI)도 유의성있게 감소하기 때문에 성인병을 효과적으로 억제할 수 있다고 판단된다.

3. 血小板凝集의 抑制效果

사료중의 P/S ratio의 증가에 따라 아이코사펜타

Table 7. Effect of docosahexaenoic acid(DHA) in diets on total, LDL and HDL-cholesterol levels and atherogenic index in rats

Cholesterol	P/S ratio in diets			
	0.4(8) ^a	0.8(8)	1.2(8)	1.6(8)
Serum(mg/dl serum)				
Total cholesterol	134.99 ± 8.18	117.62 ± 6.21 ^c	115.51 ± 8.46 ^c	110.72 ± 9.13 ^e
LDL-cholesterol	93.23 ± 5.88	66.73 ± 5.65 ^c	9.21 ± 7.26 ^e	80.68 ± 1.65 ^c
HDL-cholesterol	30.50 ± 3.67	27.50 ± 2.86	29.17 ± 2.30	27.92 ± 2.38
Atherogenic index ^b	3.43	3.28	2.96 ^c	2.97 ^c
Liver membranes(mg/g protein)				
Mitochondria	74.85 ± 5.97	68.48 ± 5.68	61.38 ± 6.37 ^d	59.03 ± 6.00 ^d
Microsome	76.38 ± 4.28	61.68 ± 4.35 ^c	45.88 ± 5.07 ^c	44.16 ± 4.36 ^e

a) Numbers of rats used

b) (Total chol-HDL-chol)/HDL-chol

c) $p < 0.05$

d) $p < 0.01$

e) $p < 0.001$ compared with P/S 0.4

Table 8. Effect of docosahexaenoic acid(DHA) in diets on fatty acid composition in serum of rats

Fatty acid	P/S ratio in diets			
	0.4(8) ^a	0.8(8)	1.2(8)	1.6(8)
18 : 2 n-6	15.48 ± 0.42	13.72 ± 0.81 ^b	11.85 ± 0.65 ^c	11.03 ± 0.45 ^c
20 : 4 n-6	16.17 ± 1.98	12.37 ± 1.44	15.06 ± 1.24	13.86 ± 1.79
20 : 5 n-3	0.80 ± 0.07	1.44 ± 0.41 ^c	2.55 ± 0.39 ^c	1.83 ± 0.18 ^c
20 : 6 n-3	4.54 ± 0.49	6.88 ± 1.03 ^c	8.55 ± 0.43 ^c	12.24 ± 1.64 ^c
n-3/n-6 ratio	0.17 ± 0.02	0.32 ± 0.07 ^c	0.41 ± 0.03 ^c	0.57 ± 0.09 ^c
20 : 5/20 : 4 ratio	0.05 ± 0.01	0.12 ± 0.01 ^c	0.17 ± 0.02 ^c	0.13 ± 0.01 ^c
22 : 6/20 : 4 ratio	0.28 ± 0.02	0.56 ± 0.07 ^c	0.57 ± 0.12 ^c	0.88 ± 0.06 ^c
22 : 6/18 : 2 ratio	0.29 ± 0.04	0.50 ± 0.14 ^c	0.72 ± 0.05 ^c	1.11 ± 0.13 ^c

a) Numbers of rats used

b) $p < 0.01$

c) $p < 0.001$ compared with P/S 0.4

엔산(EPA : 20 : 5) 및 도코사헥사엔산(DHA : 22 : 6)의 함량은 유의적으로 증가한 반면 리놀산(18 : 2)의 함량은 유의적으로 감소하였지만, 아라키돈산(20 : 4)의 함량변화는 인정할 수 없었다. 도코사헥사엔산의 첨가량 증가에 따라 n-3/n-6 ratio는 유의적으로 증가하였고 20 : 5/20 : 4, 22 : 6/20 : 4 및 22 : 6/18 : 2 ratio도 유의적으로 증가하였다(p < 0.001).

특히 그 중에서도 아라키돈산(AA)에 대한 아이코사펜타엔산(EPA) 및 도코사헥세엔산(DHA)의 ratio(EPA/AA, DHA/AA)의 증가는 혈전을 일으키는 혈소판 응집(platelet aggregation)을 효과적으로 억제할 수 있기 때문이다. Siess등(1980) 및 Moncada등(1977)은 어유(fish oil)의 투여가 혈소판 응집을 효과적으로 억제한다는 사실을 밝힌 적이 있다. 그 근거로서 혈소판 응집을 촉진하는 트롬복산 TXB₂의 생성을 억제하는 대신 혈소판 응집을 억제하는 프로스타글란딘 PGI₂의 생성을 촉진하기 때문이란 설명이다.

DHA는 老化를 遲延하고 抑制할 수 있다

1. 過酸化脂質의 含量變化

P/S ratio를 달리한 사료로써 10주 동안 사육했을 때의 지질과산화반응에 의한 과산화지질의 생성에 미치는 도코사헥사엔산(DHA)의 영향을 비교하여 본 결과는 Table 9와 같다. 혈청중의 과산화지질의 함량을 비교하여 보면 P/S ratio 0.8 이상에서는 거의 같은 경향으로 높았지만, 지질 과산화반응의 정도를 나타내는 과산화도지표(peroxidizability index : PI)

는 도코사헥사엔산의 섭취량에 따라 용량의존적으로 증가함을 알 수 있었다. 또한 간장의 세포막 핵분으로서 미토콘드리아와 마이크로솜에서도 P/S ratio 0.8 이상에서는 거의 비슷한 경향으로서 과산화지질의 함량이 유의성있게 높은 경향을 나타내고 있었다.

그러나 혈액이나 세포막 핵분종의 과산화지질의 함량은 노화의 지표로 이용되고 있지만, 말론디알데히드(malondialdehyde : MDA)의 함량이 반드시 노화의 지표라고 하는데는 문제가 있다. 연구자가 흰쥐의 신장(1990)이나 노화촉진마우스(SAM)의 뇌(1994)를 사용한 연구결과에서도 과산화 지질의 함량이 노화의 지표가 될 수 없다는 사실을 구명한다. 또한 가지 사실은 어유를 사용한 많은 연구에서 과산화지질의 함량이 많음에도 불구하고 혈소판 응고의 억제, PGI₂/TXA₂ ratio의 증가, 중성지질과 콜레스테롤의 억제효과, 고혈압이나 관상심장질환(CHD) 등의 순환기계질환의 예방효과 등 유익한 효과가 부수히 많다. 이러한 관점에서 볼 때 생체내의 말론디알데히드는 프로스타글란딘(prostaglandin)이나 트롬복산(thromboxane) 등의 합성에 관계하기 때문으로 생각된다.

2. Free Radical 生成의 抑制效果

생체내에서 지질과산화반응에 깊이 관여하는 것으로 알려진 활성산소종(reactive oxygen species : ROS)으로서 슈퍼옥시드 라디칼(superoxide radical), 히드록시 라디칼(hydroxyl radical), 과산화수소 등의 free radical의 생성에 미치는 도코사헥사엔산(DHA)의 영향을 비교하여 보면 Table 10과

Table 9. Effect of docosahexaenoic acid(DHA) in diets on lipid peroxide levels in serum and liver membranes of rats

Lipid peroxide	P/S ratio in diets			
	0.4(8) ^a	0.8(8)	1.2(8)	1.6(8)
Serum(n mole/ml)				
Malondialdehyde	12.14 ± 0.95	14.31 ± 1.02 ^c	14.38 ± 1.01 ^d	14.94 ± 1.28 ^d
Peroxidizability index(PI)	121.79 ± 8.66	127.38 ± 9.84	156.19 ± 8.56 ^c	175.78 ± 9.98 ^c
Liver membranes(n mole/mg protein) ^b				
Mitochondria	15.54 ± 2.36	22.74 ± 4.31 ^c	26.10 ± 3.55 ^c	27.46 ± 2.85 ^c
Microsome	9.35 ± 1.49	20.78 ± 4.67 ^c	25.94 ± 3.88 ^c	25.30 ± 3.04 ^c

a) Numbers of rats used b) 2.4mM FeSO₄ 12.5μl + 15mM ascorbic acid 15.0μl

c) p < 0.05 d) p < 0.01 e) p < 0.001 compared with P/S 0.4

Table 10. Effect of docosahexaenoic acid(DHA) in diets on reactive oxygen species formation in serum and liver membranes of rats

Free radical	P/S ratio in diets			
	0.4(8) ^a	0.8(8)	1.2(8)	1.6(8)
Serum				
Hydroxyl radical	5.19 ± 0.64 ^b	6.58 ± 0.99 ^c	6.84 ± 0.63 ^d	7.69 ± 0.92 ^d
Liver mitochondria				
Hydrogen peroxide	5.54 ± 0.41	5.08 ± 0.32	5.27 ± 0.28	4.54 ± 0.56
Liver microsome				
Hydroxyl radical	12.28 ± 1.16	9.37 ± 1.05 ^c	5.59 ± 0.68 ^d	5.11 ± 0.52 ^d
Hydrogen peroxide	3.43 ± 0.36	2.62 ± 0.33 ^c	1.40 ± 0.12 ^c	1.65 ± 0.07 ^c
Liver cytosol				
Superoxide radical	1.02 ± 0.13	1.95 ± 0.14 ^d	2.04 ± 0.10 ^d	2.31 ± 0.13 ^d

a) Numbers of rats used b) Mean ± SD(nmole/mg protcin) c) p<0.01
d) p<0.001 compared with P/S 0.4

Table 11. Effect of docosahexaenoic acid(DHA) in diets on scavenger enzymes of free radical in serum and liver membranes of rats

Scavenger enzyme	P/S ratio in diets			
	0.4(8) ^a	0.8(8)	1.2(8)	1.6(8)
Serum				
Superoxide dismutase (unit/mg protein)	4.79 ± 0.64	4.68 ± 0.42	4.30 ± 0.27	4.90 ± 0.48
Liver mitochondria				
Superoxide dismutase (unit/mg protein)	5.65 ± 0.56	7.14 ± 0.30 ^c	6.62 ± 0.54 ^b	6.56 ± 0.46 ^b
Liver cytosol				
GSH peroxidase (IU/g protein)	340.4 ± 22.8	397.6 ± 27.5 ^c	410.9 ± 30.6 ^c	403.6 ± 34.3 ^c

a) Numbers of rats used b) p<0.01 c) p<0.001 compared with P/S 0.4

같다. 활성산소종에서 혈청중의 히드록시 라디칼(hydroxyl radical)과 간장의 시토크롬의 수퍼옥시드 라디칼(superoxide radical)의 생성량은 도코사헥사엔산의 섭취량에 따라 유의적으로 증가하고 있었다. 그러나 긴장의 중요한 세포막확분인 미토콘드리아 중의 과산화수소와 마이크롬솜중의 히드록시 라디칼이나 과산화수소의 생성량은 도코사헥사엔산의 섭취량에 따라 현저히 감소함을 알 수 있었다.

따라서 생체내의 대부분의 생리적 대사가 혈액 보다는 세포막에서 일어난다는 사실에서 볼 때 도코사헥사엔산의 섭취에 의하여 free radical의 생성이 세포내에서 현저히 억제된다는 사실은 생체의 방어적인 측면에서 볼 때 중요한 의미를 갖고 있다고 하겠다. 생체내에 들어간 도코사헥사엔산(DHA)이 일부 생성된 free radical에 의하여 말론

디알데히드(MDA)로 변화되고 이것이 다시 프로스타글란딘 PGI₂의 합성을 촉진하고 반대로 트롬복산 TXA₂의 합성을 억제하여 혈소판 응고를 억제함으로써 혈전의 생성을 효과적으로 억제하는데 깊이 관여할 것으로 판단된다.

3. Free Radical 除去酵素의 活性比較

생체내에서 생성되는 free radical의 제거효소(scavenger enzyme)로서 수퍼옥시드 디스무타아제(superoxide dismutase : SOD), 글루타치온 퍼옥시다아제(glutathione peroxidase), 카타라아제(catalase)의 활성에 미치는 도코사헥사엔산(DHA)의 영향을 비교하여 본 결과는 Table 11과 같다.

혈청중의 수퍼옥시드 디스무타아제(SOD)의 활성은 도코사헥사엔산의 섭취량에 따른 유의성은

거의 인정되지 않았는데, 이러한 사실은 혈청중의 말론디알데히드(MDA)나 과산화지표로서 peroxidizability index(PI)가 현저히 높다는 사실과 잘 일치하고 있었다. 그러나 간장의 미토콘드리아중의 수퍼옥시드 디스무타아제 및 시토솔중의 글루타치온 퍼옥시다아제의 활성은 도코사헥사엔산의 섭취에 의하여 유의성있게 증가하고 있음을 알 수 있었다. 이러한 생체내의 free radical 제거효소의 활성이 생체 노화의 억제에 깊이 관여할 것으로 판단된다.

結論의 要約

본 연구는 수산식품의 생리활성연구의 일환으로서 생체의 노화억제작용에 미치는 도코사헥사엔산(docosahexaenoic acid : DHA)의 영향을 구명하기 위하여 참치에서 추출·정제한 도코사헥사엔산(DHA)-농축 어유와 돼지기름(lard)을 사용하여 P/S ratio(0.4, 0.8, 1.2, 1.6)를 달리하여 조제한 사료를 사용하여 SD계 흰쥐를 실험동물로 10주 동안 투여한 다음, 도코사헥사엔산(DHA)의 생리작용 및 생체 노화의 억제작용에 미치는 영향을 비교한 결과는 다음과 같다.

1) 사료에 첨가한 도코사헥사엔산의 섭취량에 따라 체중 증가가 감소하는 경향이었지만, 뚜렷한 유의성은 인정할 수 없었다.

2) 한일양국의 장수촌이 해안 농어촌지역에 많은 것은 수산식품의 섭취가 많다는 사실로서, 아라키돈산(AA)에 대한 아이코사펜타엔산(EPA) 및 도코사헥사엔산(DHA)의 비(EPA/AA, DHA/AA)가 현저히 높기 때문으로 판단된다.

3) 도코사헥사엔산(DHA)의 섭취량의 증가에 따라 성인병의 원인물질로 밝혀진 혈액중의 총콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤의 함량을 효과적으로 억제할 뿐만 아니라 세포막중의 콜레스테롤의 함량도 효과적으로 억제하기 때문에 생체의 노화도 효과적으로 억제할 수 있을 것으로 판단된다.

4) 혈액 및 세포막중의 말론디알데히드(MDA)의 함량은 도코사헥사엔산(DHA)의 섭취량의 증가에 따라 증가하는 경향이였다. 이러한 사실은 혈전을 억제하는 프로스타글란딘의 합성에 관계할 것으로 생각된다.

5) 혈전을 유발하는 혈소판의 응고는 아라키돈산(AA)에 대한 아이코사펜타엔산(EPA) 및 도코사헥사엔산(DHA)의 비(EPA/AA, DHA/AA)의 증가에 따라 억제되는 것으로 밝혀져 있는데, 도코사헥사엔산(DHA)의 섭취량의 증가에 따라 EPA/AA 및 DHA/AA의 비가 현저히 증가하므로 DHA의 섭취는 혈전의 예방에 효과적일 것으로 판단된다.

6) 도코사헥사엔산의 섭취량의 증가는 성인병의 초기증상인 동맥경화의 발병지표인 atherogenic index(AI)를 효과적으로 감소하기 때문에 DHA의 섭취는 성인병을 예방하고 노화를 지연시킬 수 있을 것으로 판단된다.

7) 도코사헥사엔산(DHA)의 섭취량의 증가에 따라 혈액중의 hydroxyl radical 등의 free radical의 생성을 촉진하지만, 생체내의 주 대사조직인 세포막에서는 생체의 대사과정중에 생성되는 hydroxyl radical이나 hydrogen peroxide 등의 free radical의 생성이 DHA의 섭취량의 증가에 따라 효과적으로 억제할 수 있기 때문에 free radical에 의한 조직손상을 방어하여 노화를 억제할 수 있을 것으로 판단된다.

8) 생체내에서 심한 조직손상을 일으키는 free radical의 제거효소(scavenger enzyme)로서 조직세포중의 수퍼옥시드 디스무타아제(SOD)와 글루타치온 퍼옥시다아제(GSHPx)의 활성은 도코사헥사엔산(DHA)의 섭취에 따라 효과적으로 촉진되기 때문에 DHA의 섭취는 생체의 노화를 효과적으로 억제할 수 있을 것으로 판단된다.

Literature cited

- 1) Harman D. Aging : A theory base on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 11 : 298-300, 1956
- 2) Dyerberg J and Bang HO. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis. *Lancet* 2 : 117-119, 1978
- 3) Dyerberg J and Bang HO. Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet* 2 : 433-435, 1979
- 4) Bang HO and Dyerberg. Fish consumption and mortality from coronary heart disease(Letter to the Editor). *N Engl J Med* 313 : 822-823, 1985

- 5) Choi JH, et al. Investigation of dietary life and consciousness of longevous people in Korea(1). The regional features of longevity areas. *Korean J Dietary Culture* 1(2) : 116-126, 1986
- 6) 香川晴雄 等. 日本の長壽地域の現状. *營養學雜誌* 34(4) : 163-169, 1976
- 7) Moncada S, Higgs EA and Vane JR. Human arterial and venous tissues generate prostacyclin, a potent inhibitor of platelet aggregation. *The Lancet*, January 1 : 18-20, 1977
- 8) Siess W, Roth P, Scherer B, Kurzmann I, Bohlig B and Weber PC. Platelet-membrane fatty acids, platelet aggregation and thromboxane formation during a mackerel diet. *The Lancet*, March 1 : 441-444, 1980
- 9) Choi JH and YU BP. Unsuitability of TBA test as a lipid peroxidation marker due to prostaglandin synthesis in the aging kidney. *AGE* 13 : 61-64, 1990
- 10) Yu BP, Lee DW, Marler CG and Choi JH. Mechanism of food restriction : Protection of cellular homeostasis. *J Exp Biol Med* 193 : 13-15, 1991
- 11) Choi JH, Kim JI, Kim IS and Yoon TH. Dose effect of brown algae(*Undaria pinnatifida*) on inhibitory action of obesity. *Kor J Gerontol* 1(2) : 168-172, 1991
- 12) Choi JH, Kim JI, Kim DW and Chung HY. Age-related physiological changes in brain membranes of senescence accelerated mouse(SAM). First International Conference of Senescence : The SAM Model. Kyoto, March, 17-18, 1994