

서로 다른 종류의 식이지방이 1, 2-Dimethylhydrazine으로 처리한 쥐의 대장점막 인지질 및 Phosphatidyl Inositol의 지방산조성에 미치는 영향

김 채 종 · 남 정 혜
경민전문대학 식품영양학과

Effect of Different Dietary Fats on Colonic Epithelial Cell Phospholipid and Phosphatidyl Inositol Composition in DMH-treated Rats

Chae-Jong Kim, Jeng-Hae Nam

Dept. of Food and Nutrition, Kyung Min College

Abstract

The study was designed to observe the effects of different dietary fat consumed in Korea with those of three other fats on colonic epithelial cell phospholipid and phosphatidyl inositol composition, which were known as biomarker for colon cancer.

Male Sprague Dawley rats, at 7 weeks of age, were divided into control and 1,2-dimethylhydrazine(DMH)-treated group that was again subdivided into four groups. The experimental diets contained one of four dietary fats at 15%(w/w) level, those were, blend fat(BF), beef tallow(BT), corn oil(CO) or perilla oil(PO). At the same time, each rat was injected with saline for control group or DMH twice a week for 6 weeks to give total dose of 180 mg/kg body weight. Dietary fatty acid composition influenced the fatty acid compositions of tissues. Proportions of C_{18:2} colonic mucosal phospholipid well reflected dietary level of C_{18:2} showing in decending CO>BF>PO>BT. The percentage of C_{20:4} in phospholipid was the higher in CO and BT groups and the lowest in PO gorups. Incorporation of ω -linolenic acid in colonic mucosal lipid in perilla oil group was negatively correlated to the content of C_{20:4}. Therefore, ω 3-linolenic acid rich in perilla oil could be a very important dietary source in controlling arachidonic acid level in colon epithelial cell. Therefore it could be recommend to use more perilla oil in meal preparation to reduce the risk factor against colon cancer.

Key words : Blend fat, linoleic acid, α -linolenic acid, arachidonic acid.

서 론

대장암은 식이와 관련이 있으며 그 중에서도 식이지방과 밀접한 관련이 있는 것으로 보고되었으나 식이지방이 대장암 발생에 미치는 영향이 항상 일관성있게 일치되지는 않았다¹⁻³⁾. 이것은 식이에 첨가된 지방의 지방산 조성이 다르기 때문이라 하였는데, 역학적 연

구에 의하면 동물성 지방의 섭취가 증가할수록 대장암 발생위험도가 증가하는 반면, fish oil diet를 주로하는 Eskimo인들에게서는 대장암의 발병률이 낮아 식이지방과 대장암과의 관계는 지방의 종류에 따라 다를 수 있다는 가능성을 제시하였다^{4,5)}. 동물실험에서도 쇠기름에 함유된 포화지방산이나 식물성기름에 많은 ω 6 불포화지방산에 의해서는 대장암 발생이 촉진되었으나 어유나 들기름에 많이 함유된 ω 3 불포화지방산에

Corresponding author : Chae-Jong Kim

의해서는 대장암 발생을 억제하는 효과가 있었다^{6,7)}. 식이지방이 종양발생에 미치는 기전중의 하나로 제시되고 있는 것으로 식이지방의 지방산 조성은 대장점막 세포막의 지방산 조성에 영향을 미쳐 $\omega 3/\omega 6$ 지방산의 비율을 변화시키고 이로 인해 세포막과 세포막에 결합된 효소(membrane bound enzyme)의 생리적 변화를 유발함으로써 암의 발생을 촉진하는 promoter에 대한 점막의 민감성을 변화시킨다는 것이다^{8,9)}. 종양생성에 영향을 미치는 다른 기전으로는 식이지방은 세포막의 인지질이나 phosphatidyl inositol(PI) 등의 지방산 조성과 arachidonic acid의 함량 등에 변화를 가져와 종양의 발달에 영향을 미치는 것으로 보고되고 있다¹⁰⁾. PI는 세포막 인지질 중 10% 미만을 차지하고 있지만 PI의 turnover rate은 인지질의 turnover rate을 상회하여 끊임없이 다른 지방산으로 대체되는데 PI의 분해산물인 diacylglycerol(DAG)와 inositol trisphosphate(IP₃)는 protein kinase C(PKC)를 활성화시키는 second messenger로 작용하는 것으로 알려져있다^{10,11)}. 그러므로 본 연구의 목

적은 식이지방의 종류에 따른 암 발생과의 연관성을 살펴보기 위해 서로 다른 종류의 식이지방을 섭취시켰을 때 대장 점막 조직과 인지질 및 PI의 지방산 조성에 어느 정도 영향을 주는지를 살펴보고자 하였다. 식이지방으로는 우리의 식생활에서 식사를 통해 실제로 섭취되는 지방을 총합산하여 조제된 혼합지방(blend fat), 들기름, 옥수수 기름, 그리고 쇠기름을 사용하였다.

실험재료 및 방법

1. 실험계획

본 실험의 목적은 발암물질을 투여하지 않았을 때와 투여하였을 때 식이지방의 조성이 대장점막조직의 지방산 조성에 미치는 영향을 관찰하기위해 Sprague Dawley종 수컷 흰쥐를 대상으로 4가지의 식이지방, blend fat(BF), beef tallow(BT), corn oil(CO) 그리고 perilla oil(PO)을 10주간 섭취시켰다. Sprague Dawley종 수컷 흰쥐 120마리를 생후 7주까지 고

Table 1. Diet composition of experimental groups (g/100g diet)

Ingredient	Experimental groups			
	Blendfat ³	Beef tallow	Corn oil	Perilla oil
Corn starch	54.0	54.0	54.0	54.0
Casein	22.0	22.0	22.0	22.0
Fat	15.0	15.0	15.0	15.0
α -Cellulose	3.5	3.5	3.5	3.5
DL-Methionine	0.3	0.3	0.3	0.3
Choline bitartrate	0.2	0.2	0.2	0.2
Vitamin mix ¹	1.0	1.0	1.0	1.0
Mineral mix ²	4.0	4.0	4.0	4.0

¹AIN-76 vitamin mix (modified without vitamin E and vitamin A) ; g/kg of mix : thiamin HCl 0.6, riboflavin 0.6, pyridoxine HCl 0.7, nicotinic acid 3, D-calcium pantothenate 1.6, folic acid 0.2, D-biotin premix(1%) 2, cyanocobalamin(0.1%) 1, cholecalciferol(4,000,000 IU/g) 0.25, manauquinone 0.05, sucrose 990.

Vitamin A was provided at the level of 4800 IU/kg diet. Vitamin E was provided at the level of 180 IU/kg diet (BF, CO and PO diet), 60 IU/kg diet (BT diet).

²AIN-76 mineral mix ; g/kg of mix : CaHPO₄, 500 ; NaCl, 74 ; K₂H₆O₇ · H₂O, 220 ; K₂SO₄, 52 ; MgO, 24 ; MnCO₃, 3.5 ; FeC₆H₅O₇, 6 ; ZnCO₃, 1.6 ; CuCO₃, 0.3 ; Na₂SeO₃ · 5H₂O, 0.01 ; KIO₃, 0.01 ; CrK(SO₄)₂ · 12H₂O, 0.55 ; sucrose, finely powdered, 118.03.

³ Blend fat(15g) composed of beef tallow 2.0g, coconut oil 0.5g, corn oil 2.0g, fish oil 0.2g, margarine 0.2g, palm oil 3.0g, perilla oil 0.2g, sesame oil 0.5g, shortening 0.4g and soybean oil 6.0g.

Table 2. Fatty acid composition in dietary fats¹⁾

Fatty acids	Blend fat	Beef tallow	Corn oil	Perilla oil
C _{8:0}	0.20	—	—	—
C _{10:0}	0.20	—	—	—
C _{12:0}	1.69	0.10	—	—
C _{14:0}	1.38	3.02	—	—
C _{14:1}	0.09	0.93	—	—
C _{15:0}	—	0.51	—	—
C _{15:1}	—	0.20	—	—
C _{16:0}	19.34	25.96	10.83	6.08
C _{16:1ω7}	0.71	3.97	—	—
C _{17:0}	0.19	3.97	—	—
C _{17:1}	0.16	0.91	—	—
C _{18:0}	5.53	16.61	2.01	1.98
C _{18:1ω9}	30.73	41.57	27.45	15.52
C _{18:2ω6}	34.88	4.00	58.07	14.30
C _{18:3ω3}	4.90	0.87	1.64	62.12
Σ PUFA	39.78	4.87	59.71	76.42
ω 3 / ω 6	0.14	0.22	—	4.34

¹⁾Express as % distribution of fatty acid methyl esters.

형사료로 사육하여 체중에 따른 난피법에 의해 8군으로 나누었다. 즉, 대조군과 발암처리군으로 크게 나누고, 이 각군을 다시 4가지의 식이지방 종류에 따라 나누었다. 실험식은 Table 1에서와 같이 탄수화물, 단백질은 식이무게의 54%, 22%로 하였으며, 지방은 15%(w/w)로 총 열량의 30% 수준으로 지방의 종류만 다르게 하였다. 본 연구에서 사용한 blend fat은 국민영양조사 보고서(1992년)에 기초하여 한국인이 섭취하는 식사구성에서 식품에 함유된 지방을 모두 더해 지방의 종류와 함량을 산출한 후 기름의 상대적 비율을 본 실험의 식이지방 15%(w/w)에 적용하여 만들었다(Table 1). 각 실험식의 지방산 조성은 Table 2와 같다. 발암원으로는 1,2-dimethylhydrazine, HCl (DMH, 99%, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wis)을 1 mM EDTA, pH 6.7 용액에 용해시켜 최종 혼합용액 1 ml 당 15mg이 포함되도록 하였으며, 체중 kg당 DMH 15mg을 주 2회씩 6주간 근육 주사하여 총 투여량이 180mg/kg이 되도록 하였다. 이때 대조군은 같은 방법으로 saline을 주사하였으며 모든 군에서 실험식을 시작함과 동시에 발암물질을 주사하였다.

2. 시료준비

실험기간이 끝나는 날 공복상태에서 diethyl ether로 마취시켜 대장조직을 분리하였다. 절개한 대장점막을 saline(4℃)에 적신 탈지면으로 가볍게 닦아낸 후 점막층에서 mucosa를 분리하여 colonic mucosal lipid, phospholipid와 PI의 지방산 조성을 분석하기 위해 -70℃에 보관하였다.

3. 생화학적 분석

1) Colonic mucosal lipid

대장점막 일정량을 취하여 Bligh와 Dyer의 방법¹²⁾으로 지질을 추출하였으며 이때 지방산의 분해를 막기 위해 추출용매에 butylated hydroxy-toluene을 0.005% 되게 첨가하였다. 대장에서 추출한 지질은 질소가스로 완전히 건조시킨 후 Morrison과 Smith 방법¹³⁾에 따라 methylation 시킨 후 gas chromatography(Hewlett Packard Model 5890 II)를 이용하였으며 이때 사용된 조건은 SP 2330 fused silica capillary column, 60m×0.25mm (film thickness 0.2 μ m), flame ionization detector를 사용하였으며, in-

jection과 detector temp. 245°C, column temp.는 180°C에서 4분간 두고나서 240°C까지 2°C/min씩 상승하도록 한후 5분간 다시 머물도록 program하였다. Gas flow rate는 N₂ 25ml/min, air 300ml/min, H₂ 30ml/min, split flow rate는 100:1로 하였다. 각 지방산의 retention time을 표준지방산과 비교하여 확인한 다음 총 지방산의 백분율로 표시하였다.

2) Colonic mucosal lipid의 인지질

Colonic mucosal lipid와 동일한 방법으로 지질을 추출한 후 질소 가스로 완전히 건조시켜 일정량의 chloroform에 용해시킨 후 silica gel TLC plate에 spot하여 전개시켰다¹⁴⁾. 전개 후 phospholipid에 해당하는 부위를 취해 mucosal lipid과 동일한 방법으로 지방산 조성을 검토했었다.

3) Colonic mucosal lipid의 phosphatidyl inositol

Colonic mucosal lipid와 동일한 방법으로 지질을 추출한 후 silical gel H TLC plate을 이용하여 PI을 분리하였으며¹⁴⁾, mucosal lipid과 동일한 방법으로 지방산 조성을 측정하였다.

결 과

1. 대장점막의 지방산 조성

Table 3에서 대장점막의 지방산 조성을 살펴보면 식이의 지방산 조성이 그대로 반영된 것을 관찰할 수 있었다. 대조군과 DMH처리군 모두 같은 경향을 보여 주었으므로 식이지방에 의한 영향만을 살펴보면 C_{18:2} 분포는 식이로 투여한 linoleic acid함량과 같은 경향을 나타내어 CO>BF>PO>BT군의 순서로 유의성 있게 감소하였다. 그러나 C_{20:4}는 식이와 대장점막의 C_{18:2} 분포와는 다르게 BT군에서 가장 높았고 PO군에서는 가장 낮았다(P<0.05). C_{18:3}은 식이의 α-linolenic acid의 함량을 잘 반영하여 PO군이 나머지 세군에 비해 가장 높았으며 C_{20:5}는 PO군에서만 낮은 수준으로 검출되었고 그 이후로의 전환은 거의 일어나지 않았다. 따라서 전체적으로 ω3계 지방산의 분포는 PO군에서 유의성있게 가장 높았는데 ω3계 지방산의 대부분은 C_{18:3}이었으며 총 ω6계 지방산 함량은 식이의

경향을 그대로 반영하여 C_{18:2} 분포와 일치하였다.

2. 대장점막 인지질의 지방산 조성

대장점막을 구성하는 인지질의 지방산조성을 살펴보면 (Table 4), 대조군과 DMH처리군 모두 C_{18:2} 분포는 식이로 섭취된 linoleic acid 함량이 높았던 CO군이 가장 높았으며 식이의 linoleic acid 함량이 낮았던 BT군이 가장 낮았다. C_{20:4}는 식이중의 C_{18:2}의 함량이 가장 많았던 CO군에서 가장 높았고 C_{18:2} 함량이 가장 낮았던 BT군이 BF나 PO군에 비해 높아 C_{18:2}의 함량과는 다른 경향을 보였다. DMH처리에 의해서는 PO군을 제외한 세군에서 유의성있게 증가하였다. C_{18:3}은 식이의 α-linolenic acid의 함량을 잘 반영하여 PO군에서 아주 높은 수준으로 검출되었으며 C_{20:5}는 PO군에서만 아주 비약한 수준으로 검출되어 대장점막의 지방산 조성과 마찬가지로 C_{18:3}이 C_{20:5}로의 전환이 거의 일어나지 않은 것으로 나타났다.

3. 대장점막 phosphatidyl inositol의 지방산 조성

Phosphatidyl inositol의 지방산 조성을 살펴보면 Table 5와 같다. C_{18:2}의 함량은 대조군에서는 식이의 함량을 그대로 반영하여 CO군에서 가장 높았고 BT군에서 가장 낮았으며, DMH 처리에 의해서는 PO군을 제외한 나머지 세군에서는 감소하는 경향을 나타내었다. C_{20:4}의 함량은 DMH 처리 후 모든 군에서 증가하는 경향을 보였지만 CO군에서만 유의성이 있었으며 C_{18:2} 함량이 낮았던 BT군에서도 높은 수준으로 검출되어 CO군과 함께 PO군에 비해 유의성있게 높았다. 그러므로 발암물질의 투여에 의해 C_{18:2} 함량이 감소하면서 C_{20:4} 함량은 증가하여 C_{20:4}로의 전환이 활발했던 것으로 보이며 특히 BT군이 다른 세군에 비해 C_{20:4}로 전환이 가장 활발했던 것으로 보인다.

고 찰

식이지방이 대장암 발생에 미치는 영향에 관한 많은 연구논문들은 식이지방은 직접적인 발암물질로 작용하기 보다는 종양의 생성이나 성장에 좀 더 적합한 환경을 제공하여 암의 발달을 촉진하는 promoter로 작용한다고 하였다¹⁵⁾. 그러나 아직까지 식이지방이 종양

Table 3. Effect of dietary fats on fatty acid composition of colonic mucosal lipids in rats treated with or without DMH

Fatty acids	Dietary groups												P-value		
	Blend fat			Beef tallow			Corn oil			Perrilla oil					DMH
	-DMH	+DMH	%	-DMH	+DMH	%	-DMH	+DMH	%	-DMH	+DMH	%	Oil		
C _{16:0}	22.20±0.26 ^{bc}	21.47±0.24 ^{bc}		25.54±0.35 ^c	31.64±4.00 ^d		18.38±0.42 ^{ab}	19.16±0.97 ^{ab}		16.28±0.52 ^c	16.62±0.39 ^c		<0.001	NS	NS
C _{16:1ω7}	0.29±0.07 ^{ab}	0.32±0.01 ^a		3.37±0.28 ^c	1.07±0.28 ^d		1.41±0.05 ^c	0.26±0.07 ^{ab}		0.01±0.01 ^c	0.63±0.32 ^{bc}		<0.001	<0.001	<0.001
C _{18:0}	6.87±0.99 ^b	7.55±0.09 ^b		11.72±0.52 ^b	14.27±1.49 ^b		5.19±0.19 ^c	7.24±1.09 ^c		7.43±1.30 ^c	6.78±0.38 ^c		<0.001	NS	NS
C _{18:1ω9}	30.36±1.12 ^b	29.82±0.25 ^b		39.31±0.35 ^c	31.69±6.30 ^b		26.74±0.58 ^{ab}	25.92±1.89 ^{ab}		20.44±0.49 ^c	20.14±0.26 ^c		<0.001	NS	NS
C _{18:2ω6}	31.15±1.36 ^c	30.32±0.52 ^c		8.73±0.52 ^c	8.09±0.37 ^c		41.71±0.51 ^c	37.26±1.93 ^c		20.64±0.20 ^b	18.96±0.22 ^b		<0.001	NS	NS
C _{18:3ω3}	1.94±0.10 ^a	2.11±0.02 ^a		1.24±0.67 ^a	1.00±0.01 ^a		0.48±0.04 ^a	0.88±0.33 ^a		28.53±3.08 ^b	30.89±0.30 ^b		<0.001	NS	NS
C _{18:4ω3}	0.10±0.04 ^a	0.15±0.03 ^a		0.10±0.06 ^a	1.37±0.65 ^b		0.09±0.06 ^a	0.11±0.03 ^a		0.02±0.02 ^a	0.08±0.02 ^a		0.018	NS	NS
C _{20:4ω6}	2.58±0.83 ^{bc}	3.49±0.032 ^{cd}		4.78±0.34 ^d	3.46±1.10 ^{cd}		2.58±0.83 ^{bc}	4.94±1.13 ^c		0.01±0.01 ^a	1.30±0.10 ^{ab}		<0.001	0.005	0.005
C _{20:5ω3}	0.01±0.01 ^a	ND		ND	0.75±0.28 ^{ab}		0.01±0.01 ^a	ND		1.88±0.61 ^c	1.05±0.07 ^b		<0.001	NS	NS
C _{22:4ω6}	0.28±0.12 ^{bc}	0.08±0.01 ^{ab}		ND	0.17±0.11 ^{ab}		0.28±0.12 ^{bc}	0.75±0.17 ^d		0.03±0.03 ^a	0.04±0.01 ^{ab}		<0.001	NS	NS
Totalω6	35.43±0.81 ^c	34.80±0.39 ^c		14.30±0.16 ^c	12.39±1.58 ^c		35.43±0.81 ^c	43.45±2.32 ^d		23.42±1.01 ^b	20.86±0.37 ^b		<0.001	NS	NS
Totalω3	2.05±0.09 ^a	2.26±0.22 ^a		1.24±0.67 ^a	2.76±0.93 ^b		2.05±0.09 ^a	1.00±0.33 ^a		30.53±2.47 ^b	33.63±2.47 ^b		<0.001	NS	NS
ω3/ω6	0.06±0.01 ^a	0.07±0.01 ^{ab}		0.09±0.05 ^{ab}	0.27±0.11 ^b		0.06±0.01 ^a	0.03±0.01 ^a		1.33±0.16 ^c	1.56±0.02 ^c		<0.001	NS	NS

Expressed as relative % of total fatty acids. Values are Mean±SE. N = 5. ND : not detected, NS : not significant
 Mean sharing common superscript letters in the same column are not significantly different at p<0.05.

Table 4. Effect of dietary fats on fatty acid composition of colonic mucosal phospholipid in rats treated with or without DMH

Fatty acids	Dietary groups												P-value
	Blend fat		Beef tallow		Corn oil		Perilla oil		Oil	DMH	DMHxOil		
	-DMH	+DMH	-DMH	+DMH	-DMH	+DMH	-DMH	+DMH					
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%		
C _{16:0}	27.50±0.76 ^{de}	29.84±0.89 ^f	27.56±1.08 ^{de}	25.20±0.35 ^{cd}	23.21±0.61 ^{bc}	21.29±0.51 ^{ab}	18.94±0.50 ^f	19.09±0.89 ^g	<0.001	NS	NS	NS	
C _{16:1n7}	1.78±0.17 ^a	2.01±0.15 ^a	3.43±0.40 ^b	3.76±0.15 ^b	1.67±0.21 ^a	1.34±0.10 ^a	2.03±0.12 ^a	2.17±0.03 ^a	<0.001	NS	NS	NS	
C _{18:0}	8.73±0.41 ^{ab}	9.18±0.42 ^{ab}	9.92±0.90 ^b	10.33±0.55 ^b	6.85±0.28 ^a	7.39±0.89 ^{ab}	6.80±0.75 ^a	7.33±1.20 ^{ab}	<0.001	NS	NS	NS	
C _{18:1n9}	38.04±0.37 ^d	42.04±0.37 ^e	43.70±1.28 ^{ef}	46.45±0.59 ^f	33.16±0.75 ^c	29.36±0.79 ^b	23.50±0.54 ^f	24.59±0.20 ^f	<0.001	NS	<0.001	<0.001	
C _{18:2n6}	18.65±0.73 ^g	12.27±1.72 ^{ab}	9.84±2.03 ^e	7.10±0.07 ^e	30.17±2.11 ^d	34.30±1.38 ^d	18.98±0.26 ^c	17.71±0.57 ^{bc}	<0.001	NS	0.004	0.004	
C _{18:3n3}	0.56±0.14 ^a	0.11±0.11 ^a	0.27±0.10 ^a	ND	ND	ND	25.78±1.53 ^f	23.55±2.25 ^f	<0.001	NS	NS	NS	
C _{20:1n7}	0.56±0.09 ^a	2.06±0.22 ^c	1.29±0.20 ^b	2.92±0.30 ^d	2.61±0.40 ^d	3.22±0.43 ^d	0.56±0.24 ^e	0.64±0.22 ^e	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
C _{20:5n3}	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.32±0.13 ^{ab}	0.43±0.17 ^b	<0.001	NS	NS	NS	
C _{22:1n7}	ND	ND	ND	ND	0.67±0.41 ^{ab}	2.25±0.30 ^f	0.98±0.41 ^{abc}	1.68±0.47 ^{bc}	<0.001	0.008	NS	NS	
C _{22:5n3}	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.93±0.31	1.52±0.38	<0.001	NS	NS	NS	

Expressed as relative % of total fatty acids, Values are Mean±SE, N = 5.

ND : not detected, NS : not significant

Means sharing common superscript letters in the same column are not significantly different at p<0.05.

Table 5. Effect of dietary fats on fatty acid composition of colonic mucosal phosphatidyl inositol in rats treated with or without DMH

Fatty acids	Dietary groups												P-value		
	Blend fat			Beef tallow			Corn oil			Perilla oil					DMH
	-DMH	+DMH	%	-DMH	+DMH	%	-DMH	+DMH	%	-DMH	+DMH	%	Oil		
C _{16:0}	25.17±0.88 ^d	23.09±0.65 ^{abcd}		5.96±0.69 ^f	23.80±1.32 ^{cd}		19.15±1.21 ^{ab}	20.85±0.83 ^{abc}		24.56±0.69 ^{cd}	18.31±0.42 ^e		<0.001	0.001	0.001
C _{16:1ω7}	0.83±0.21	0.96±0.39		2.12±0.71	5.62±0.82		1.30±0.02	0.82±0.21		1.61±0.27	1.78±0.05		<0.001	0.011	0.001
C _{18:0}	16.18±1.14	6.56±1.31		2.40±2.86	8.01±1.42		9.69±3.13	14.00±2.65		15.82±2.19	12.24±0.74		NS	NS	0.021
C _{18:1ω9}	26.73±1.78 ^e	43.53±3.88 ^b		2.12±3.88 ^b	52.46±0.52 ^b		28.30±0.99 ^f	24.30±1.37 ^e		25.64±1.91 ^a	22.49±1.19 ^a		<0.001	0.006	0.001
C _{18:2ω6}	23.32±1.07 ^{de}	14.29±5.38 ^f		5.48±0.79 ^a	1.59±0.21 ^{ab}		36.73±4.08 ^f	30.16±2.92 ^{ef}		13.09±0.34 ^{bc}	18.08±0.69 ^{cd}		<0.001	NS	NS
C _{18:3ω3}	1.10±0.30 ^a	0.64±0.33 ^a		0.71±0.44 ^f	ND		0.48±0.02 ^a	0.21±0.13 ^a		12.53±0.68 ^b	20.84±1.18 ^c		0.001	<0.001	<0.001
C _{22:0}	0.21±0.21	1.82±0.99		1.36±0.83	0.04±0.04		0.22±0.09	0.81±0.33		0.53±0.02	0.60±0.25		NS	NS	0.039
C _{20:3ω6}	3.40±0.51 ^{abc}	3.68±1.16 ^{abc}		4.60±0.70 ^{abc}	6.39±2.43 ^f		1.84±0.18 ^a	5.43±1.37 ^{bc}		1.52±0.02 ^a	2.68±0.48 ^{ab}		0.043	0.040	NS
C _{20:3ω3}	ND	ND		ND	ND		ND	ND		1.47±0.42 ^b	0.72±0.01 ^a		<0.001	0.088	0.040

Expressed as relative % of total fatty acids.

Values are Mean±SE, N = 5. ND : not detected, NS : not significant

Means sharing common superscript letters in the same column are not significantly different at p<0.05.

의 생성에 영향을 미치는 기전에 대해서는 확실하게 밝혀지지 않았지만 가능한 기전중의 하나로 제시되고 있는 것은 식이지방은 대장점막 세포막의 지방산 조성에 영향을 주며 특히 arachidonic acid의 함량 및 대사에 영향을 미쳐 종양의 발생정도에 영향을 준다고 하였다¹⁶⁾. Minoura등이나 Nicholsons등은 대장암 세포와 정상조직세포를 비교 했을때 암세포에서 arachidonic acid의 함량이 현저하게 증가된 것을 보고하였으며 이러한 arachidonic acid 함량의 증가는 이 지방산의 전구체인 linoleic acid 수준의 감소를 동반하는 것으로 보아 정상적인 세포가 암세포로 변형되는 과정에서 지방산의 desaturation과 elongation 과정이 정상적인 조절기능을 벗어나는 것으로 보인다^{17, 18)}.

본 연구에서는 식이지방이 대장점막과 대장점막 인지질 및 phosphatidyl inositol의 지방산 조성에 미치는 영향을 살펴본 결과 식이지방이 이들 지방산 조성에 모두 영향을 미치는 것으로 나타났다. 그 중에서 식이지방이 대장점막 인지질에 미치는 영향을 살펴보면 식이의 linoleic acid와 α -linolenic acid는 대장점막 인지질 중의 C_{18:2}와 C_{18:3} 수준과 아주 높은 정의 상관관계를 보여주었으며, C_{20:4} 분포에도 유의성있는 영향을 미친 것으로 나타났는데 α -linolenic acid는 arachidonic acid와 역의 상관관계를 나타내었다(Table 6). 최근에는 linolenic acid(C_{18:3}, ω 3)가 풍부한 들기름이 대장암발생에 미치는 영향에 대해서도 활발하게 연구되고 있는데 Hirose등¹⁹⁾은 DMAB를 투여한 쥐에게 잇꽃기름(safflower oil), 콩기름(soybean oil), 들기름을 10%(w/w) 수준으로 공급한 후 종양 발생정도를 관찰한 결과 종양발생율이 각각 47.4%, 40.9%, 18.2%로 나타나 들기름군에서 종양발생빈도가 가장 낮은 것으로 나타났다. 또한 서²⁰⁾의 연구에서도 쥐에게 MNNG를 항문으로 3주동안 주입한 후 장기간동안(40주) 식이지방 조성을 다르게 공급한 결과 쇠기름이나 옥수수기름을 먹인 군에서 대장에서의 종양발생수도 많았고 adenocarcinoma가 더 많이 생겼으며 들기름과 어유를 먹인군에서는 종양이 거의 발생하지 않았다. 본 연구에서는 식이투여기간이 10주로 비교적 짧은 기간이어서 종양의 발생빈도를 관찰할 수는 없었으나 대장점막의 지방산조성을 관찰한 결과 arachidonic acid의 함량이 DMH처리군에서 PO군

Table 6. Correlation coefficient between colonic mucosal epithelial fatty acids and dietary fatty acids

	Diet C _{18:2}	Diet C _{18:3}
Mucosal fatty acids		
C _{18:2}	0.9818**	-0.2098
C _{18:3}	-0.3785*	0.9818**
C _{20:4}	0.2298	-0.6662**
C _{20:5}	-0.3754*	0.7382**
Phospholipid fatty acids		
C _{18:2}	0.8270**	-0.0206
C _{18:3}	-0.3734*	0.9813**
C _{20:4}	0.4005*	-0.5732**
C _{20:5}	-0.2965	0.7140**
C _{22:4}	0.3169*	0.3522*
C _{22:5}	-0.3075	0.8147*
Phosphatidyl inositol		
C _{18:2}	0.8322*	-0.0959
C _{18:3}	-0.3554*	0.9478**
C _{20:4}	-0.1058	-0.3437*
C _{20:5}	-0.3019	0.8000**

** : Significant at p<0.01 * : Significant at p<0.05

이 다른 세균에 비해 유의성있게 낮았다. 이는 PO군의 α -linolenic acid가 Δ 5와 Δ 6-desaturase에 경쟁적으로 작용하여 linoleic acid가 arachidonic acid로 전환되는 것을 방해하므로서 C_{20:4} 함량이 낮았을 것으로 보인다. 본 연구에서 처음으로 시도된 한국인이 섭취하는 기름을 혼합하여 만든 blend fat(BF군)의 경우 식이중의 linoleic acid의 함량이 총 지방의 35% 수준으로 corn oil의 58%보다는 적었지만 BT군의 4% 수준보다는 월등히 높은 수준이었다. 그러나 arachidonic acid의 수준은 대조군과 DMH군 모두 CO군이나 BT군보다 유의성있게 낮았다(Fig. 1). 이것은 blend fat에 함유된 linolenic acid가 총 지방의 5% 수준으로 높은 수준은 아니었지만 C_{18:2}가 C_{20:4}로 전환되는 것에 영향을 미쳤을 것으로 사려된다.

본 연구의 결과를 종합해 보면 들기름에 함유된 linolenic acid는 대장점막의 인지질 및 PI의 arachidonic acid 분포를 감소시켰다. 따라서 2-series eicosanoid 전구체 함량이 감소되어 2-series eicosanoid

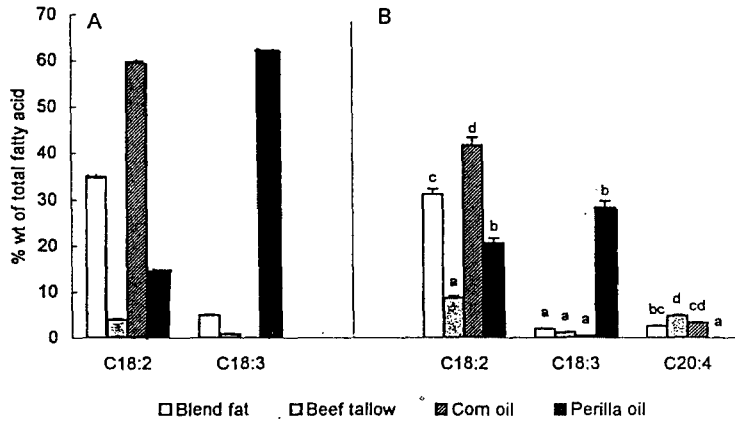


Fig 1. Effects of dietary fatty acids(A) on colonic mucosal phospholipid fatty acids(B) in DMH-treated rats. Values are means with their SE. Bars sharing the same letters are not significantly different ($p < 0.05$).

생성이 감소될 것으로 사려된다. 또한 본 연구에서 처음으로 시도된 blend fat이 옥수수기름이나 쇠기름에 비해 arachidonic acid 수준이 낮았으므로 이에 대한 연구도 좀 더 이루어져야 할 것으로 보인다.

요 약

본 연구에서는 혼합지방과 쇠기름, 옥수수기름, 들기름을 각각 15%(w/w) 수준으로 Sprague Dawley 종 수컷 주에게 섭취시키면서 식이와 동시에 화학적 발암원인 DMH를 투여하여 식이지방의 조성이 대장점막 및 인지질과 phosphatidyl inositol의 지방산 조성에 미치는 영향을 살펴보았다.

대장점막과 인지질 및 PI의 지방산 조성은 식이지방의 지방산 조성에 의해 영향을 받았다. 대장점막 인지질의 C_{18:2} 분포는 식이중의 linoleic acid 함량에 비례하는 경향을 보여 CO>BF>PO>BT군의 순서로 유의성있게 낮아졌으나 C_{20:4} 분포는 C_{18:2} 분포와는 다르게 CO군과 BT군이 같은 수준으로 높았으며 PO군이 가장 낮아 식이의 linoleic acid 함량에 꼭 비례하지는 않았다. DMH를 투여한 경우에는 PO군을 제외하곤 세 군에서 C_{20:4} 함량이 증가하였다($p < 0.05$). PI의 지방산 조성도 인지질과 비슷한 양상을 보여 C_{18:2} 분

포는 CO군에서 가장 높았으며 C_{20:4}는 BT군이 대조군과 DMH처리군 모두에서 PO군 보다 유의성있게 높았다.

참고문헌

- Wynder EL. Amount and type of fat/fiber in nutritional carcinogenesis. *Prev Med* 16:451-459, 1987
- Jain M, Cook GM, Davis FG, Grace MH, Howe GR, Miller AB. A case-control study of diet and colorectal cancer. *Int J Cancer* 26:757-768, 1980
- Stemmerman GN, Nomara AMY, Heibrun LK. Dietary fat and the risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 44:4633-4637, 1984
- Weisburger JH, Wynder EL. Etiology of colorectal cancer with emphasis on mechanism of action. In: Important advances in oncology. De Vita Jr. VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors, J. B. Lippincott, Philadelphia, PA. 79-92, 1987
- Reddy BS, Maruyama H. Effect of different

- levels of dietary corn oil and lard during the initiation phase of colon carcinogenesis in F344 rats. *J Natl Cancer Inst* 77:815-822, 1986
6. Locniskar M, Nauss KM, Newberne PM. Effect of colon tumor development and dietary fat on the immune system of rats treated with DMH. *Nutr Cancer* 8:78-84, 1986
 7. Minoura T, Takada T, Sakaguchi M, Takada H, Yamamura M, Hioki K, Yamamoto M. Effects of dietary eicosapentaenoic acid on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Cancer Res* 48: 4790-4794, 1988
 8. Leef A, Weber PB. Cardiovascular effects of n-3 fatty acids. *New Eng J Med* 318(9):359-366, 1980
 9. Minoura T, Takada T, Sakaguchi M, Takada H, Yamamura M, Hioki K, Yamamoto M. Effects of dietary eicosapentaenoic acid on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Cancer Res* 48: 4790-4794, 1988
 10. Whitman M, Cantley L. Phospholinosite metabolism and the control of cell proliferation. *Biochim Biophys Acta* 948:327-344, 1988
 11. Rana RS, Hokin LE. Role of phosphoinositides in trans-membrane signaling. *Physiol Rev* 70(1):115-164, 1990
 12. Bligh EG, Dyer WJ. A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can J Biochem. Physiol.* 37 : 911-917, 1959
 13. Morrison WR, Smith LM. Preparation of fatty acid methylesters and dimethylacetals from lipids with boron fluorid-methanol. *J Lipid Res* 5:600-608, 1964
 14. 김채중. Dimethylhydrazine으로 처리한 쥐에서 식이지방과 칼슘수준이 대장암화 과정의 biomarker에 미치는 영향. 경희대학교 대학원 이학박사학위 논문, 1995
 15. Henderson C, Black H, Wolf J Jr. Influence of omega-3 and omega-6 fatty acid sources on prostaglandin levels in mice. *Lipids* 24:502-504, 1989
 16. Narisawa T, Sato M, Tani M, Kudo T, Takahashi T, Goto A. Inhibition of development of methylnitrosourea-induced rat colon tumors by indomethacin treatment. *Cancer Res* 41:1954-1957, 1981
 17. Minoura T, Takada T, Sakaguchi M, Takada H, Yamamura M, Hioki K, Yamamoto M. Effects of dietary eicosapentaenoic acid on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Cancer Res* 48: 4790-4794, 1988
 18. Nicholson ML, Neoptolemo JP, Clayton HA, Talboz IC, Bell PRF. Increased cell membrane arachidonic acid in experimental colorectal tumors. *Gut* 32:413-418, 1991
 19. Hirose M, Masuda A, Ito N, Kamano K, Okuyama H. Effect of dietary perilla oil, soybean oil and safflower oil on 7, 12-dimethylbenz[a]anthracene(DMBA) and 1, 2-dimethylhydrazine(DMH)-induced mammary gland and colon carcinogenesis in female SD rats. *Carcinogenesis* 11(5):731-735, 1990
 20. 서은숙. 식이중 n-6와 n-3계 불포화지방산이 화학적 발암원을 투여한 쥐에서 대장암 발생과 혈장지질 조성에 미치는 영향. 경희대학교 대학원 이학박사 학위논문, 1994

(1996년 2월 14일 수리)