

Linoleic acid 함량과 $\omega 6/\omega 3$ 비율이 침수속박 스트레스에 의한 위궤양의 발병에 미치는 영향

변기원 · 김창임* · 최혜미**

부천대학 식품영양과, *혜전대학 식품영양과,

**서울대학교 생활과학대학 식품영양학과

Effect of Linoleic Acid Content and $\omega 6/\omega 3$ Ratio on the Induction of Gastric Ulcer in the Experimental Rat Model

Ki-Won Byun, Chang-Im Kim* and Hay-Mie Choi**

Dept. of Food and Nutrition, Bucheon Junior College, Bucheon, Kyunggi

**Dept. of Food and Nutrition, Hyejon College, Hongsung, Choongnam*

***Dept. of Food and Nutrition, Seoul National University, Seoul, Korea*

ABSTRACT

This study was designed to determine the effects of linoleic acid contents and $\omega 6/\omega 3$ ratios on the induction of gastric ulcer by water immersion and restraint stress. Sprague-Dawley rats were fed 5 diets containing 7% fat (w/w) for 6 weeks. These diet groups were Lh, Mh, Hh, Mm, Ml, : 3 different linoleic acid levels(0.3% of energy(L), 3.5(M), 10(H)) and 3 different $\omega 6/\omega 3$ ratios(11(l), 33(m), 100(h)) with beef tallow, sunflower or fish oil. The Lh group showed a significantly higher ulcer index (UI) than the Mh and Hh groups($p < 0.05$). At the same linoleic levels, the UI had no significant difference within the $\omega 6/\omega 3$ ratios. The Mh group showed significantly higher($p < 0.05$) PGE_2 and TBX_2 content than any other group. Pearson's correlation coefficients between UI and PGE_2 and TBX_2 had a negatively significant correlation($p < 0.05$). Linoleic acid of gastric mucosal phospholipids was reflected by the diet, but was not significantly different. The most significant finding of this study is that not only the absolute amount of linoleic acid, but also the $\omega 6/\omega 3$ ratios are important factors for the prevention of gastric ulcer.

Key words: linoleic acid, $\omega 6/\omega 3$ ratios, gastric ulcer, water immersion, restraint stress, PGE_2 , TXB_2 .

I. 서론

소화성 궤양의 발병과 독성이 지난 몇 십 년 동안 감소되었다. 이를 설명하기 위해 많은 가설들이 발전되어 왔으며^{1,2)}, 최근에는 위점막에 대한 식이 필수지방산의 자연적 방어기전에 대한 영향에 관심이 집중되었다³⁾. 서구에서의 역학적인 조사 결과에 의하면⁴⁾, 20세기에 들어와서 30~50여년 동안 서구식 내 식용유 섭취량의 증가로 prostaglandin (PG)의 전구체의 식이 공급량이 상당히 증가된 반면, 같은 기간동안 소화성 궤양의 발병이 감소된 사실로부터^{5,6)} 소화성 궤양의 발병 감소와 linoleic acid의 식이 섭취량의 증가 사이에 관계를 제안함^{3,7-9)}으로써, 소화성 궤양에 있어서 필수지방산의 역할에 대한 관심이 증가되었다.

위점막은 주로 linoleic acid와 arachidonic acid로부터 PG를 합성하고, 특히 PGE는 위점막에 풍부하게 존재하며 위산분비의 강력한 억제제인 동시에 위점액 분비의 촉진제이다. PGE₁ 혹은 PGE₂는 위·십이지장에서 세포 보호적인 활성을 지니고 있으며, 위궤양 형성을 억제하는 것으로 보고되었다^{3,10,11)}. Thromboxane A₂(TXA₂)는 arachidonic acid로부터 platelet에 의해 생성되며, 강력한 혈관수축제이며 동시에 혈소판 응집 유도체로서, 위점막을 광대하게 손상시킬 수 있어 위의 궤양성 장애의 병인(pathogenesis)에 관여할 수 있음을 보고되었다¹²⁾.

위점막내 PG와 TX의 합성은 식이 불포화 지방산에 의해 변형될 수 있다. 식이에서 유도된 linoleic acid, dihomono- γ -linoleic acid, eicosapentaenoic acid는 유리 arachidonic acid를 PG와 TX로 전환시키는 cyclooxygenase에 대해 경쟁함으로써 arachidonic acid로부터의 PG합성에 영향을 미치며, 이들 지방산들은 인지질내 arachidonic acid와 대치되어 PG합성을 위한 arachidonic acid의 이용률을 감소시킨다¹³⁾. 이와 함께 전구체의 이용률에 영향을 주는 직접, 간접적인 식이요인들이 동물조직내에서 PG합성을 증가시키거나 감소시킴으로써 PG의 생합성을 조절하는 것으로 밝혀졌다^{13,14)}. 이와 같이 조

직에서 합성된 PG의 양과 종류가 linoleic acid 함량과 $\omega 3/\omega 6$ 비율에 의해 변형되어진다면, 식이지방의 manipulation은 PG생합성의 변형을 통해 병적 상태를 예방하거나 개선하는데 필요한 도구로 사용될 수 있다.

따라서 본 연구에서는 식이 지방중의 linoleic acid 함량과 $\omega 6/\omega 3$ 비율이 침수속박 스트레스에 의한 위궤양의 유발에 미치는 영향을 검토하고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 실험계획 및 식이

체중이 100~140g 된 Sprague-Dawley 종 48마리를 서울대학교 실험동물 사육장에서 공급받아 체중을 고려하여 8마리씩 6군으로 나눈 다음 정상 사육 조건하에서 식이지방의 급원을 달리한 실험식이로 6주 동안 사육하였다. 실험동물 사육실의 환경은 온도 22±1℃, 상대습도 65±1%로 유지하였으며, 명암은 12시간 주기(7:00~19:00)로 조절하였다. 식이와 물은 자유롭게 섭취하도록 하고 쥐의 체중은 1주일마다 측정하였다.

본 연구의 실험설계는 Fig. 1과 같다. 지방수준을 식이의 7%(w/w)로 하고, 쇠기름, 해바라기유, 어유를 사용하여 식이지방 중 필수지방산인 linoleic acid 함량이 총 열량의 0.3(L), 3.5(M), 10%(H)되는 식이와 linoleic acid 함량이 총 열량의 3.5%이면서 $\omega 6$ 와 $\omega 3$ 지방산과의 비율($\omega 6/\omega 3$)이 11(l), 33(m), 100(h)인 식이의 5가지 실험식이, Lh, Mh, HH, Mm, Ml을 준비하였다(Table 1). 만들어진 식이는 질소가스로 충전시킨 다음 냉동고에 보관하였다가 격일로 식이와 물을 공급하였다.

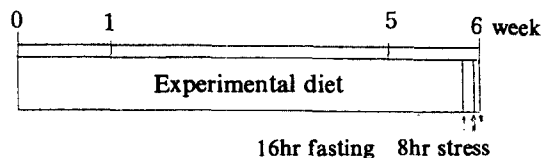


Fig. 1. Experimental design.

Table 1. Composition of the experimental diet

Group	LA level(%Cal)	$\omega 6 / \omega 3$	Fat source
Lh	0.3	100	B
Mh	3.5	100	B+S
Hh	10.0	100	S
Mm	3.5	33	B+S+F
MI	3.5	11	S+F

Dietary fat	Lh	Mh	Hh	Mm	MI
Beef tallow	7.0	4.43	-	2.98	-
Sunflower oil	-	2.57	7.0	2.57	2.57
Fish oil	-	-	-	1.45	4.43
Total fat	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0

B: Beef Tallow, S: Sunflower oil, F: Fish oil, L.A: linoleic acid, Lh, Mh, Hh, Mm, MI See Table 2.

Ingredients	Weight(g/100g diet)
Fat	7.0
Corn starch	62.7
Casein	20.0
Cellulose	5.0
Salt mixture(1)	4.0
Vitamin mixture(2)	1.0
DL-Methionine	0.3

- (1) Composition of salt mixture, g/kg mixture : CaHPO₄ 500g, NaCl 74g, K₂SO₄ 52g, Potassium citrate monohydrate 220g, MgO 24g, Manganous carbonate (43~48%Mn) 3.5g, Ferric citrate (16~17% Fe) 6.0g, Zinc carbonate 1.6g, Cupric carbonate (53~55% Cu) 0.3g, KIO₃ 0.01g, Chromium potassium sulfate 0.55g, Na₂SeO₃ · 5H₂O 0.01g, Sucrose finely powdered 118.0g
- (2) Nutritional biochemicals, ICN Life Science Group, Cleveland, Ohio. Vitamin mixture is composed of : Vit. A acetate (500,000 IU per g) 1.8g, Vit. A conc. (850,000 IU per g) 0.125g, α -tocopherol(250 IU/g) 22.0g, Ascorbic acid 45.0g, Inositol 5.0g, Choline chloride 75.0g, Menadione 2.25g, *p*-Amino benzoic acid 5.0g, Niacin 5g, Riboflavin 1.0g, Pyridoxine hydrochloride 1.0g, Calcium pantothenate 3.0g, Biotin 0.02g, Folic acid 0.09g, Vit. B₁₂ 0.00135g and Dextrose to 1kg

해바라기유는 (주)동방유량에서, 쇠기름은 (주)하인즈에서 one-batch type으로 기증받았으며, 어

유는 (주)동원참치에서 고 DHA 함유 정어리유를 tocopherol free 상태로 기증받았다. 해바라기유와 쇠기름은 냉장보관하였으며, 어유는 받은 즉시 500 ml들이 플라스틱병에 나누어 넣고 질소가스로 충전시킨 후 밀봉하여 냉동저장하였다가 사용하였다. 실험식이를 만들 때 어유의 자동산화를 막기 위해 해바라기유와 같은 수준 정도의 tocopherol 양인 유지 100g당 50mg의 dl- α -tocopherol을 첨가하였다.

Casein, α -cellulose, dl-methionine과 tocopherol은 Sigma제품을, vitamin과 salt mixture는 ICN 제품을 사용하였다.

2. 시료의 수집 및 분석방법

1) 시료의 수집 및 전처리

실험식이 급여 6주 후에 모든 쥐를 16시간 금식시킨 다음 8시간 동안 침수속박 스트레스를 주었다. 침수속박 처치는 아크릴을 이용하여 5cm×5cm×15cm 크기로 만든 cage에 흰쥐를 넣고 20±2℃ 물에 명치부분이 잠기도록 하고, 침수 속박 스트레스 직후 실험동물을 모두 희생시켰다.

(1) 시료수집

스트레스 직후 실험동물을 diethyl ether로 마취시킨 후 복부를 절개하고 위는 적출하여 대만부를 따라 절제한 후 차가운 0.9% NaCl 생리식염수로 세척하여 불순물을 제거하고 여과지에 여분의 물을 흡수시킨 다음 코르크판에 대나무를 사용하여 넓게 펴서 고정시켰다.

2) 시료 분석

(1) 궤양지수(Ulcer Index)의 측정

본 연구를 위해 선정된 위궤양 모델의 경우 생성된 궤양의 형태가 점상과 선상으로 나타났으며, 폭은 거의 일정한 관계로 길이로 궤양지수(Ulcer index, UI)를 산정¹⁵⁻¹⁷⁾하였다.

(2) 위점막의 PGE₂, TXB₂ 생성량 분석

위점막층(mucosa)을 긁어내어 일정량 (50mg)을

취해 얼음위에서 1ml의 0.05M Tris-buffer (pH 8.0, 0.25M sucrose, 1mM EDTA) 용액을 넣고 분쇄한 후 다시 1ml의 Tris-buffer 용액을 첨가했다. 37°C water bath에서 30분간 incubation 시킨 후 얼음수조(ice bath) 상에서 absolute ethanol 0.35ml을 첨가하고 1M의 citric acid를 첨가하여 pH 3.0~3.5의 산성상태로 만든 다음 4,000×g에서 15분간 원심분리하였다. 위점막에서 PGE₂와 TXB₂ 측정에 방해가 되는 단백질 등의 극성 물질과 중성지방을 제거하고 eicosanoid만을 추출하기 위해 3ml의 C-18 solid phase extraction column(WATO 54 945, SEP-PAK C18 Cartridge, Waters)을 사용하여 추출한 후 수집된 용출물을 질소가스로 완전히 건조시킨 뒤 assay buffer로 용해시켰다. PGE₂와 TXB₂ 함량은 각각 [¹²⁵I] PGE₂ kit와 [¹²⁵I]TXB₂ kit (DuPont/NEN Research Product, Boston, MA)를 사용하여 Radioimmunoassay를 하였다.

(3) 위점막 인지질의 지방산 조성 분석

위점막을 일정량(50mg) 취해 Bligh와 Dyer법¹⁸⁾에 의해 지질을 추출하였으며 수집된 하층액을 N₂가스로 증발, 건조시킨 후 thin layer chromatography(TLC)에 의해 인지질을 분리하기 위해 소량의 chloroform으로 부유시킨 후, silica gel TLC plate(25×25cm, Merck)에 점적하여 전개시켜 인지질 부분을 긁어내어 screw-cap tube에 수집하였다. 수집된 인지질을 Morrison과 Smith¹⁹⁾의 방법에 따라 가수분해시킨 다음 methylation 시킨 후 gas chromatography (Hewlett Packard Model 5890 II)를 이용하여 지방산을 분석하였다. 이때 사용된 조건은 HP-FFAP (cross-linked) PEG-TPA phase capillary column, 50m×0.20mm (film thickness, 0.3 μ m, Hewlett Packard)와 flame ionization detector (FID)를 사용하였으며, injector temperature는 240°C, detector temperature는 270°C로 정해 놓고, column temperature는 180°C에서 3분간 두고 나서 240°C까지 6°C/min씩 상승하도록 한 후 45분간 다시 머물도록 program하였다. 이때 carrier gas로는 helium (He)gas를 사용하였고, split flow rate은 20 : 1로 하였다. 각 지방

산의 retention time을 표준지방산의 그것과 비교한 다음 각 지방산을 확인된 총 지방산의 백분율로 표시하였다.

3. 통계처리

실험의 결과는 SPSS/PC⁺를 이용하여 각 실험군마다 평균과 표준편차를 계산하였고, p<0.05 수준에서 ANOVA test 후 Duncan's multiple range test에 의해 각 실험군간의 유의성을 검증하였다. 또한 PGE₂ 함량, TXB₂ 함량, 지방산, 궤양지수(UI)간의 상관관계를 구하였다.

III. 결과 및 고찰

1. 체중증가율 및 식이섭취량

식이 및 fasting, stress에 의한 체중 변화량은 Table 2와 같다. 식이 급여기간인 6주동안 식이섭취량의 증감이 있었음에도 불구하고 식이군 간에 같은 경향을 나타냄으로써 식이섭취량은 각 군간에 차이가 없었다. Stress에 의한 체중 감소폭은 M1군이 Mm군에 비해 유의적으로 컸으며, 다른 군들간에는 유의적인 차이가 없었다.

2. 궤양지수 (Ulcer Index, UI)

식이가 다른 군간의 stress에 의해 생성된 궤양의 정도와 궤양지수는 Fig. 2와 같다. 식이중 $\omega 6 / \omega 3$ 비율이 같고 linoleic acid 함량이 다른 경우(Lh, Mh, Hh) 생성된 궤양은 linoleic acid 함량이 적은 Lh군이 Mh군, Hh군에 비해 유의적으로 심하였으며(p<0.05), linoleic acid 함량이 적절한 Mh군이 가장 적었다. Linoleic acid 함량은 같으나 $\omega 6 / \omega 3$ 비율이 다른 경우(Mh, Mm, Ml), 궤양은 Mh군이 Ml군에 비해 유의적으로 적게 생성되었다(p<0.05).

Schepp 등¹¹⁾은 일반 식이에 linoleic acid의 형태로 직접 총열량의 0.3(부족), 3.5(충분), 10%(보강)를 첨가시켰을 때 linoleic acid 함량에 비례해서 궤양이 적게 생성됨을 보고했다. 즉, 0.3%군이 궤양이 가장 심하게 생성된데 비해 10%군이 3.5%군보다 궤양이 더 적게 생성되었다고 보고하였다. 본 결과

Table 2. Weight gain during the intake of diets with different linoleic acid levels and $\omega 6/\omega 3$ ratios for 6 weeks and weight changes before and after gastric ulcer by water immersion and restraint stress

Group	Initial body weight	Final body weight	Weight before stress	Weight after stress
Lh	121.50±2.41	252.25±7.50	235.25±5.82	229.13±3.39 ^{ab}
Mh	121.38±2.60	251.88±3.48	230.00±3.82	229.25±2.55 ^{ab}
Hh	121.00±2.51	245.38±7.53	227.50±7.99	224.88±7.11 ^{ab}
Mm	121.25±2.66	248.25±6.78	236.38±4.81	235.50±6.13 ^a
Ml	119.43±2.83	242.38±6.81	226.88±6.04	217.13±5.89 ^b

Values are mean±S.E. of 4 to 5 rats per group.

^{a,b} means in a row with the same letter are not significantly different by Duncan's multiple range test at $p < 0.05$ level

Lh : 0.3% Cal linoleic acid, beef tallow, high $\omega 6/\omega 3$ ratio, 100

Mh : 3.5% linoleic acid, beef tallow+sun flower oil, high $\omega 6/\omega 3$ ratio, 100

Hh : 10.0% linoleic acid, sun flower oil, high $\omega 6/\omega 3$ ratio, 100

Mm : 3.5% linoleic acid, beef tallow+sunflower oil+fish oil, moderate $\omega 6/\omega 3$ ratio, 33

Ml : 3.5% linoleic acid content, sunflower oil+fish oil, low $\omega 6/\omega 3$ ratio, 11

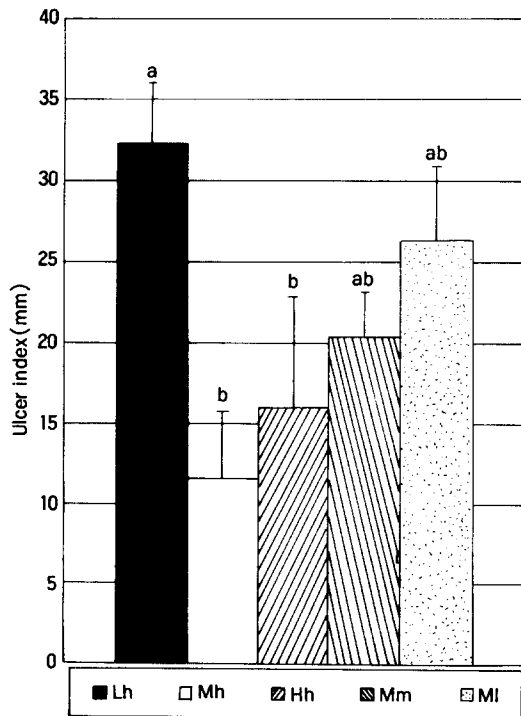


Fig. 2. Ulcer index(UI) of gastric ulceration by water immersion and restraint stress in rats fed diets different linoleic acid levels and $\omega 6/\omega 3$ ratios for 6 weeks.

Values are mean±S.E.

^{a,b} means in a row with the same letter are not significantly different by Duncan's multiple range test at $p < 0.05$ level.

Lh : 0.3% Cal linoleic acid, beef tallow, high $\omega 6/\omega 3$ ratio, 100

Mh : 3.5% linoleic acid, beef tallow+sun flower oil, high $\omega 6/\omega 3$ ratio, 100

Hh : 10.0% linoleic acid, sun flower oil, high $\omega 6/\omega 3$ ratio, 100

Mm : 3.5% linoleic acid, beef tallow+sunflower oil+fish oil, moderate $\omega 6/\omega 3$ ratio, 33

Ml : 3.5% linoleic acid content, sunflower oil+fish oil, low $\omega 6/\omega 3$ ratio, 11

는 Schepp 등의 결과와 식이 중의 linoleic acid 함량이 부족한 경우는 일치하나, 3.5%군이 10.0%군보다 궤양이 더 적게 생성된 것으로 나타나, Schepp 등의 결과와는 다르게 나타났다. 이는 Schepp 등은 $\omega 6/\omega 3$ 비율은 고려하지 않았으며, linoleic acid를 직접 첨가함으로써 함량증가에 의한 궤양형성을 비교한 것인데 반해, 본 연구에서는 linoleic acid 고함유지방(sunflower oil)과 linoleic acid 저함유지방(beef tallow)을 혼합하여 $\omega 6/\omega 3$ 비율은 일정하게 하고 총열량에 대한 함량을 증가시킨 식이를 제공한 것으로 급여한 식이형태의 차이에서 비롯된 것으로 생각된다.

본 실험결과 Mh군의 경우 궤양이 가장 적게 생성된데 비해 Ml군은 궤양이 많이 생성되었다. $\omega 6$ 함

량이 $\omega 3$ 함량에 비해 상대적으로 많을수록 궤양이 적게 생성되었다. 따라서 궤양의 발병을 예방하기 위해서는 유지 상호간의 배합을 신중히 고려해야 될 것으로 생각된다.

3. 위점막의 PGE₂ 생성량

속박 침수 stress에 의해 유발된 위궤양에 의해 위점막에서 생성된 PGE₂의 생성량은 Fig. 3과 같다. PGE₂ 생성량은 위점막 1mg당 Mh군이 462.5pg으로 다른 군에 비해 유의적으로 높은 생성량을 나

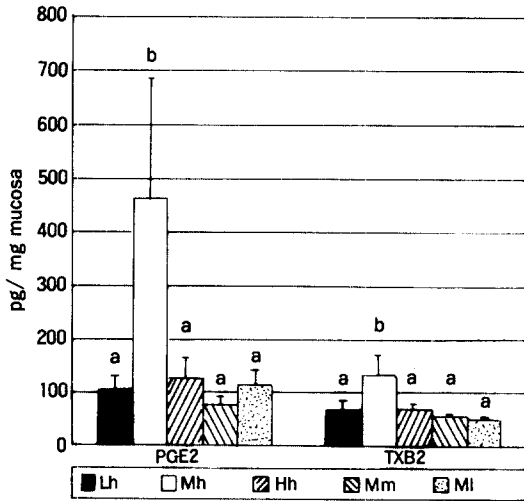


Fig. 3. PGE₂ and TXB₂ levels on the gastric mucosa after gastric ulceration by water immersion and restraint stress in rats fed diets with different linoleic acid levels and $\omega 6/\omega 3$ ratios for 6 weeks.

Values are mean \pm S.E.

^{a,b} means in a row with the same letter are not significantly different by Duncan's multiple range test at $p < 0.05$ level.

Lh : 0.3% Cal linoleic acid, beef tallow, high $\omega 6/\omega 3$ ratio, 100

Mh : 3.5% linoleic acid, beef tallow+sun flower oil, high $\omega 6/\omega 3$ ratio, 100

Hh : 10.0% linoleic acid, sun flower oil, high $\omega 6/\omega 3$ ratio, 100

Mm : 3.5% linoleic acid, beef tallow+sunflower oil +fish oil, moderate $\omega 6/\omega 3$ ratio, 33

MI : 3.5% linoleic acid content, sunflower oil+fish oil, low $\omega 6/\omega 3$ ratio, 11

타냈고 다른 군들은 비슷한 수준을 나타냈다(76.1~124.3pg). 식이군 중 $\omega 6/\omega 3$ 비율이 일정할 경우 linoleic acid 함량이 3.5%인 Mh군에서 가장 많이 생성되었으며, linoleic acid 함량이 일정할 때 비율이 가장 높은 Mh군이 Mm, MI군보다 유의적 ($p < 0.05$)으로 높은 생성율을 나타냈다. 또한 궤양이 가장 적게 형성된 Mh군이 가장 많은 PGE₂를 생성한 것으로 나타났다.

위, 십이지장 점막 조직의 지방산 조성 and prostaglandin의 합성 또한 식이지방의 linoleic acid 함량에 따라 다양하게 변화된다는 보고들이 있다. De la Hunt 등²⁰은 표준식이(AIN-diet, 5.6% linoleic acid 함유)에 지방의 급원으로 코코넛유, 옥수수유, 어유, 달맞이꽃유를 첨가시킨 결과, 위 십이지장점막에서 생성되는 PGE₂ 생성량을 측정 한 결과 코코넛유, 옥수수유와 달맞이꽃유의 첨가는 표준식사와 차이가 없는 반면, 어유의 첨가는 PGE₂ 생성을 감소시키는 등 식이 지방의 종류에 따라 식이지방산의 위, 십이지장으로의 영입은 일정치 않으나 일단 영입되면 prostaglandin의 합성을 변경시킬 수 있음을 보고했다. Grataroli 등²¹, Croft 등²²의 연구 결과도 연어유, 대구간유의 첨가는 위점막층에서 위점막층의 $\omega 6/\omega 3$ 비율이 감소하였고, PGE₂도 현저히 감소했음을 보고하였다. 이는 어유군에서의 PGE₂ 생성량의 감소는 phospholipase A₂ 활성도의 감소에 의한 것이 아니라 arachidonic acid가 $\omega 3$ PUFA로 대체된 결과이거나 PGE₂ 분해대사의 증가 결과라고 보고했다. Schepp 등¹¹은 linoleic acid 함량이 높은 식이 섭취군에서 속박 스트레스를 준 경우 위의 lumen으로 PGE₂를 더 많이 방출했음을 보고했다.

반면 Boudreau 등¹⁴은 linoleic acid 함량을 40%까지 증가시켰음에도 조직 phospholipid 내 arachidonic acid의 함량과 eicosanoid생성이 증가되지 않았다고 보고했다. Grataroli 등²¹은 위점막에서 linoleic acid의 증가와 이것의 arachidonic acid로의 전환과는 상관관계가 없었으며, 최종 arachidonic acid의 level이 감소하기까지 했다고 보고했다. 이러한 현상은 linoleic acid가 풍부한 식용유를 급여한 실험동물의 신장, 심장, platelet에서도 관찰되

었다^{20,23}). 이는 어느 특정한 점 즉, linoleic acid의 arachidonic acid로의 전환간에 평형이 이루어지는 점(적정량의 linoleic acid 함량)이 존재함을 의미한다고 하겠다.

Hwang 등²³)은 linoleic acid 함량이 일정할 때 $\omega 3/\omega 6$ 비율이 증가함에 따라 혈소판에서의 PGE₂ 생성이 감소되었음을 보고했는데 본 연구의 결과도 이와 일치하였다.

4. 위점막의 TXB₂의 생성량

위점막에서 생성된 TXB₂의 생성량은 Fig. 3에 나타났다. 위점막에서의 TXB₂의 생성량은 Mh군이 132.5pg으로 다른 군들(48.5~68.1pg)에 비해 통계적으로 유의하게 많이 생성되었다. 식이중 $\omega 6/\omega 3$ 비율이 일정할 때, linoleic acid 함량이 적절한 3.5%군(Mh)이 Lh군, Hh군보다 TXB₂를 많이 생성하였고, linoleic acid 함량이 일정할 때, $\omega 6/\omega 3$ 비율이 높은 Mh군이 Mm군, MI군보다 TXB₂를 더 많이 생성하였다.

Honstra 등²⁴)은 대구간유와 해바라기유를 쥐에 먹인 결과, 대구간유를 먹인 군에서 arachidonic acid가 상대적으로 부족하여 PG₂계의 생성이 감소되었으며 PG₃계는 거의 생성되지 않았는데, 이는 대구간유에 의해 platelet내 arachidonic acid 함량이 감소되었고, eicosapentaenoic acid(EPA)가 cyclooxygenase의 활성을 저해함으로써 혈소판이 자극되어도 소량의 TXB₂가 생성된 때문인 것으로 보고했다. Hwang 등²³)은 linoleic acid 함량을 일정하게 하고 $\omega 3/\omega 6$ 비율을 증가시킴에 따라 혈소판에서 PGE₂ 생성과 마찬가지로 TXB₂ 생성이 감소되었음을 보고했다. De la Hunt 등²⁰)은 위·십이지장 점막에서 생성되는 TXB₂는 PGE₂와 마찬가지로 어유 첨가군이 다른 군에 비해 유의적으로 적었음을 보고했다.

본 연구 결과는 Mh군이 높은 전구체 함량에도 불구하고 Lh군과 같은 TXB₂를 생성함으로써 Croft 등²²)의 식이내 지방 함량이 5%인 결과와 비교해 볼 때 쇠기름군, 고DHA를 함유하는 어유군의 결과만이 일치하였다.

따라서 Mh군내 높은 linoleic acid 함량은 오히려

arachidonic acid로의 전환에 관여하는 효소에 대해 기질적인 저해를 유발하나²⁵), 포화지방의 첨가로 기질인 linoleic acid의 양을 적정수준으로 감소시킴으로써 효소반응이 쉽게 진행되도록 촉진시킨 것으로 생각된다.

5. 케양지수, PGE₂, TXB₂, PGE₂/TXB₂ 비율과의 상관관계

케양지수(UI)와 PGE₂, TXB₂, PGE₂/TXB₂ 비율과의 상관관계는 Table 3에 제시하였다. 케양지수는 PGE₂와 유의적인 음의 상관관계($r=-0.3935$, $p<0.05$)를 나타냈으며, TXB₂와도 유의적인 음의 상관관계($r=-0.4471$, $p<0.05$)를 나타냈다.

PGE₂와 TXB₂는 매우 강한 양의 상관관계($r=0.9035$, $p<0.001$)를 나타냈다.

6. 위점막 인지질의 지방산 조성

위점막 인지질을 구성하는 지방산의 조성은 Table 4와 같다. 위점막 지방산 중 palmitoleic acid(16:1), oleic acid(18:1), arachidic acid(20:0)만이 각 군간에 유의적인 차이를 나타냈다. Linoleic acid(18:2)의 점막 구성비율은 4.13~12.40%로 Hh군이 12.40%, Mh군이 8.68%로 다른 군에 비해 높은 비율을 나타내어 식이 중의 함량을 반영하였으나 각 군간에 유의적인 차이는 없었다. Linolenic acid(18:3)는 식이 중의 함량이 극히 적었으나(0.5~1.0%), 위점막 내는 1.5~11.5%의 비율을 나타냈으며, 각 군간에 유의적인 차이는 없었고, MI군이 다른 군에 비해 비교적 많은 함량을 나타냈다. 이 두 군의 비율이 높은 것은 식이 중에 많은 함량을 차지하고 있는 DHA가 체내에서 분해되어 생성된 것이

Table 3. Correlation coefficient between UI, PGE₂, TXB₂ after water immersion and restraint stress in rats fed different linoleic acid levels and $\omega 6/\omega 3$ ratios for 6 weeks

	PGE ₂	TXB ₂
Ui	-0.3935*	-0.4471*
PGE ₂		0.9035***

* : $p<0.05$, *** : $p<0.0001$

Table 4. Fatty acid composition of gastric mucosal phospholipid in rats fed diets with different linoleic acid levels and $\omega 6 / \omega 3$ ratios for 6 weeks

Fatty acid	(% of total identified fatty acids)				
	Lh	Mh	Hh	Mm	Ml
<14:0	2.98±7.86	15.00±3.63	14.93±4.62	16.50±3.39	8.35±2.45
14:0	1.43±0.17	1.05±0.14	1.38±0.30	1.33±0.12	1.03±0.28
16:0	28.10±4.08	32.73±1.38	30.93±3.40	36.10±3.20	28.53±4.86
16:1	0.65±0.23 ^b	0.60±0.27 ^b	0.70±0.24 ^b	1.18±0.31 ^{ab}	0.90±0.32 ^{ab}
18:0	12.43±1.09	14.85±1.73	17.40±1.22	14.33±0.42	14.28±2.34
18:1	14.55±1.30 ^{ab}	17.43±2.31 ^a	11.20±2.04 ^{ab}	10.45±2.36 ^{ab}	8.60±2.13 ^b
18:2	5.03±2.15	8.68±2.72	12.40±2.87	4.13±1.46	6.35±3.69
18:3+20:1	8.18±4.07	1.50±0.79	3.08±1.27	7.50±2.51	10.90±6.50
20:0	0.80±0.30 ^b	0.95±0.25 ^b	0.48±0.33 ^b	1.28±0.30 ^{ab}	1.88±0.53 ^{ab}
20:2	ND	0.58±0.25 ^a	0.20±0.12 ^{ab}	ND	0.28±0.19
20:3+20:4	5.25±3.28	5.13±2.29	5.20±2.46	1.93±1.60	6.50±3.46
22:0	0.43±0.31	0.50±0.38	0.50±0.41	0.70±0.25	3.30±2.59
20:5	ND	0.33±0.20	0.35±0.35	ND	3.20±2.85
22:1/22:2	ND	ND	ND	ND	ND
24:0	1.20±0.41	0.85±0.33	1.23±0.45	2.50±1.25	1.10±0.36
	ND	ND	ND	ND	ND
	ND	ND	ND	ND	ND
24:1	ND	ND	ND	0.33±0.33	1.55±1.45
22:6	ND	ND	ND	1.13±1.13	3.30±3.23
ΣSFA	66.35±6.85	65.93±6.31	66.83±7.71	72.73±5.54	58.45±9.04
ΣMUFA	15.20±1.47	18.03±2.49	11.90±2.27	11.95±2.76	11.05±1.51
ΣPUFA	18.45±7.03	16.05±4.63	21.28±6.85	15.33±4.18	30.50±8.40
Σ $\omega 6$	10.28±5.39	14.38±4.96	17.80±5.30	6.05±2.88	13.13±6.51
Σ $\omega 3$	8.18±4.07	1.83±0.93	3.43±1.53	8.63±2.54	17.40±8.60
$\omega 6 / \omega 3$	1.17±0.70 ^b	15.43±7.70 ^a	10.70±5.57 ^{ab}	1.45±0.89 ^b	2.74±2.37 ^b

Values are mean±S.E. of 4 to 5 rats per group

^{a,b} means in a row with the same letter are not significantly different by Duncan's multiple range test at $p < 0.05$ level.

SFA : saturated fatty acids, MUFA : monounsaturated fatty acids, PUFA : polyunsaturated fatty acids

Lh : 0.3% Cal linoleic acid, beef tallow, high $\omega 6 / \omega 3$ ratio, 100

Mh : 3.5% linoleic acid, beef tallow+sun flower oil, high $\omega 6 / \omega 3$ ratio, 100

Hh : 10.0% linoleic acid, sun flower oil, high $\omega 6 / \omega 3$ ratio, 100

Mm : 3.5% linoleic acid, beef tallow+sunflower oil+fish oil, moderate $\omega 6 / \omega 3$ ratio, 33

Ml : 3.5% linoleic acid content, sunflower oil+fish oil, low $\omega 6 / \omega 3$ ratio, 11

반영된 것으로 생각된다. PGE₂와 TXB₂의 전구체인 arachidonic acid(20:4)는 식이 중의 함량은 추적되지 않았으나, 점막 구성비율은 1.93~7.85%를 나타냈으며 각 군간에 유의적인 차이가 없었다. 그러나 식이 중에 arachidonic acid의 전구체인 linoleic acid 함량간에 큰 차이가 있음에도 Lh군, Mh

군, Hh군들은 같은 보유율을 나타냈다. DHA의 위점막내 구성비율은 Ml군이 2.8%, Hh군이 0.8%를 나타냈으며, EPA의 점막구성 비율은 0.2~3.2%로 Ml군이 3.2%를 나타냈고, Lh, Mm군은 추적되지 않았다.

본 결과에서 식이로 공급된 linoleic acid 함량이

Hh군이 가장 높았지만 위점막의 linoleic acid 분포는 약간 높은 분포경향을 나타냈고 다른 군들과 유의적인 차이를 나타내지 않았다. Arachidonic acid의 분포도 Hh군에서 linoleic acid가 arachidonic acid로 전환되었으나 일정치 않은 반면, Lh군에서는 식이 중의 linoleic acid 분포가 가장 낮았음에도 불구하고 arachidonic acid로의 전환은 잘 일어나 arachidonic acid 분포가 Hh군과 비슷하게 나타났다. 이러한 결과는 식이 중의 linoleic acid 함량에 비례해서 모든 조직에서 반드시 arachidonic acid 함량이 증가하지 않으며, 오히려 과량의 linoleic acid는 조직에 있는 arachidonic acid와 대치될 수 있음을 보고한 결과^{24,26,27)}와도 일치한다.

위점막내 $\omega 6 / \omega 3$ 비율은 식이내 $\omega 6 / \omega 3$ 비율이 일정할 때 Mh군에서 가장 높았으며, Lh군이 가장 낮았고, 통계적인 유의차가 있었다($p < 0.05$). 또한 $\omega 6 / \omega 3$ 비율이 변할 때는 Mh군이 Mm과 Ml군에 비해 통계적으로 유의하게($p < 0.05$) 높았다. 식이 linoleic acid의 절대적 부족 혹은 상대적 부족에 의해 위 점막 조직의 $\omega 6 / \omega 3$ 비율이 변하고 그 결과 PGE의 생성에 영향을 미치는 것으로 생각된다. Grataroli 등²¹⁾의 연구 결과도 연어유, 대구간유의 첨가는 위점막층에서 위점막층의 $\omega 6 / \omega 3$ 비율이 감소하였고, PGE₂도 현저히 감소했음을 보고한 것과 일치하였다.

IV. 요약 및 결론

본 연구는 linoleic acid의 함량과 $\omega 6 / \omega 3$ 를 달리 한 식이를 장기간 주었을 때 침수속박에 의한 위궤양의 생성정도를 알아보았다. 지방수준을 식이의 7%(w/w)로 하고, 쇠기름(beef tallow), 해바라기유(sunflower oil), 어유(fish oil) 3종류의 지방을 혼합하여, linoleic acid 함량이 총 열량의 0.3(L), 3.5(M), 10%(H)인 식이와 linoleic acid 함량이 총 열량의 3.5%이면서 $\omega 6$ 와 $\omega 3$ 지방산과의 비율이($\omega 6 / \omega 3$)이 11(l), 33(m), 100(h)인 식이 즉 Lh, Mh, Hh, Mm, Ml을 사용하였다. 암컷 흰쥐(Sprague-Dawley계)를 6주 동안 실험식으로 사육한 후 16시간 금식시키고 나서 8시간 동안 침수 속박 스트레스

를 주어 생성된 궤양의 정도를 알아 보았다.

실험식을 6주간 급여한 후 stress에 의해 생성된 궤양의 정도는 Lh군이 가장 심하였고, Mh군이 가장 적게 생성되었다. PGE₂생성량은 Mh군이 다른 군에 비해 유의적($p < 0.05$)으로 높았고, 궤양도 가장 적게 생성되었다. 위점막에서의 TXB₂의 생성량은 각 군간에 차이가 없었다. 이상의 실험 결과에서 linoleic acid 함량이 절대적으로 낮은 Lh군과 상대적으로 부족한 Ml군이 궤양이 심한 것으로 나타나 궤양의 유발에는 linoleic acid 함량과 $\omega 6 / \omega 3$ 비율에 의한 상대적 함량이 중요한 것으로 생각된다. 그러므로 위궤양의 발병을 예방하기 위해서는 식이 지방 중 필수 지방산의 함량과 비율을 고려한 식이 섭취가 중요하다고 생각된다.

V. 참고문헌

1. Kurata, J. H., Hale, B. M.: Epidemiology of peptic ulcer disease. In: Isenberg JJ, Johansson C eds Clinics in Gastroenterology: peptic ulcer disease London, WB Saunders, 1984.
2. Friedman, G. D., Siegelau, A. B., Seltzer, C. C.: Cigarettes, alcohol, coffee and peptic ulcer. N. Eng. J. Med., 290: 469-73, 1974.
3. Hollander, D. and Tarnawski, A.: A dietary essential fatty acids and the decline in peptic ulcer disease - a Hypothesis. Gut 27: 239-242, 1986.
4. Welsh, S. O., and Marton, R. M.: Review of trends in food use in the United States 1909 to 1980) JADA 81: 120-125, 1982.
5. Kurata, J. H., Haile, B. M. and Elashoff, J. D.: Sex differences in peptic ulcer disease. Gastroenterology 88: 96-100, 1985.
6. Sonnenberg, A.: Dietary salt and gastric ulcer, Gut 27: 1138-1145, 1986.
7. Kontruck, S. J., Obtulowicz, W., Saito, E., Oleksy, J., Wilkon, S. and Dembinska-Kiec, A.: Distribution of prostaglandins in gastric

- and duodenal mucosa of healthy subjects and duodenal ulcer patients. *Gut* 22: 283-28, 1991.
8. Hollander, D. and Tarnawski, A.: Is there a role for dietary essential fatty acids in gastroduodenal mucosal protection? *J. Clin. Gastroenterol.*, 13(suppl 1): S72-S74, 1991.
 9. Tarnawski, A., Hollander, D. and Stachura, J.: Is linoleic acid (dietary EFA) cytoprotective for the gastric mucosa? *Gastroenterology* 88: 1610, 1985.
 10. Hwang, D. H., Mathias, M. M., Dupont, J. and Meyer, D. L.: Linoleate enrichment of diet and prostaglandin metabolism in rats. *J. Nutr.*, 105: 995-1002, 1972.
 11. Schepp, W., Steffen, B., Ruoff, H., Schusdzarra, V. and Classen, M.: Modulation of rat gastric mucosal prostaglandin E_2 release by dietary linoleic acid: Effects on gastric acid secretion and stress-induced mucosal damage. *Gastroenterology* 95: 18-25, 1988.
 12. Whittle, B. J. R., Kauffman, G. L. and Moncada, S.: Vasoconstriction with thromboxane A_2 induces ulceration of the gastric mucosa. *Nature* 292: 472-474, 1984.
 13. Hwang, D. H. and Carrol, A. E.: The effects of trans methyl linoleate on the concentration of prostaglandins and their precursors in rat. *Prostaglandins* 17: 543-559, 1980.
 14. Boudreau, M. D., Charmugam, P. S., Hart, S. B., Lee, S. H. and Hwang, D. H.: Lack of dose response by dietary n-3 fatty acids in suppressing eicosanoid biosynthesis from arachidonic acid. *Am. J. Clin. Nutr.*, 54:111-117, 1991.
 15. 임운규, 이종권, 이영순: 랫드에서 스트레스에 의해 유발된 위궤양 모델에 관한 연구. *한국식품위생학회지* 5: 187-196, 1990.
 16. 김창임, 김숙배: 침수 속박 스트레스에 의한 위궤양 흰쥐에서 식이 단백질 종류가 궤양 치유, 단백질 대사 및 질소 평형에 미치는 영향. *동아시아식생활학회지* 7: 13-20, 1997.
 17. 이상아, 김창임, 최혜미: 침수속박 스트레스에 의한 위궤양 모델 쥐에서 식염의 섭취수준이 궤양발병 및 회복에 미치는 영향. *한국영양학회지* 30: 920-929, 1997.
 18. Bligh, E. G. and Dyer, W. J.: A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can. J. Biochem. Physiol.*, 37: 911-917, 1959.
 19. Morrison, W. R. and Smith, L. M.: Preparation of fatty acids methyl esters and dimethyl acetals from lipids with boron fluoride-methanol. *J. Lipid Res.*, 5: 600-608, 1968.
 20. De la Hunt, M. N., Hillier, K. and Jewell, : Modification of upper gastrointestinal prostaglandin synthesis by dietary fatty acids. *Prostaglandins* 35(4): 597-608, 1988.
 21. Grataroli, R., Leonardi, J., Chabonnier, M., Lafont, R., Lafont, H. and Nalbone, G.: Effect of dietary corn oil and salmon oil on lipids and prostaglandin E_2 in rat gastric mucosa. *Lipids* 23: 666-670, 1988.
 22. Croft, K. D., Beilin, L. J., Vandongen, R. and Mathews, E.: Dietary modification of fatty acid and prostaglandin synthesis in the rat. *Biochim. Biophys. Acta.*, 795: 196-207, 1984.
 23. Hwang, D. H., Boudreau, M., and Charmugam, P.: Dietary linolenic acid and longer-chain n-3 fatty acids: Comparison of effects on arachidonic acid metabolism in rats. *J. Nutr.*, 118: 427-437, 1988.
 24. Hornstra, G., Christ-Hazelhof, E., Hademan, E., Hoor, F. and Nugteren, D. H.: Fish oil feeding lowers thromboxane and prostacyclin production by rat platelets and

- aorta and does not result in the formation of prostaglandin I₃. Prostaglandins 21: 727-739, 1981.
25. Galli, C., Agradi, E., Petroni, A. and Socini, A. : Modulation of prostaglandin production in tissues by dietary essential fatty acids. Acta. Med. Scand(Suppl), 642: 171-179, 1981.
26. Garg, M. L., Thomson, A. B. R. and Clandin, T.: Effect of dietary cholesterol and/or ω 3 fatty acids on lipid composition and desaturase activity of rat liver microsomes. J. Nutr., 118: 661-669, 1988.
27. 김채종, 최주선, 박현서: 들기름이 dimethylhydrazine로 처리한 쥐에서 대장암의 biomarker인 지방산 조성과 1,2-diacylglycerol 및 eicosanoid 함량에 미치는 영향, 한국영양학회지, 29: 112-121, 1996.