

들기름이 Dimethylhydrazine으로 처리한 쥐에서 대장암의
Biomarker인 지방산조성과 1,2-Diacylglycerol 및
Eicosanoid 함량에 미치는 영향*

김재중 · 최주선 · 박현서

경희대학교 가정대학 식품영양학과

Effect of α -Linolenic Acid Rich Perilla oil on Colonic Mucosal
Levels of Biomarkers(Fatty Acid Profile, DAG, Eicosanoid)
in Colon Carcinogenesis of DMH-Treated Rats

Kim, Chae Jong · Choi, Joo Sun · Park, Hyun Suh

Department of Foods and Nutrition, Kyung Hee University, Seoul, Korea

ABSTRACT

The study was designed to observe the effect of blend fat calculated from the foods consumed in Korea with those of perilla oil, beef tallow and corn oil on colonic mucosal phospholipid fatty acid composition and the levels of TXB₂, PGE₂ and diacylglycerol (DAG) which were known as biomarkers for colon cancer. Male Sprague Dawley rats, at 7 weeks of age, were divided into control and 1,2-dimethylhydrazine (DMH)-treated group, and each group was subdivided into four groups. The experimental diets contained one of four dietary fats, blend fat (BF), perilla oil (PO), beef tallow (BT) or corn oil (CO), at 15% (w/w) level. 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. DMH injection, regardless of the type of dietary fats, significantly increased the levels of PGE₂ and TXB₂ in colonic mucosal layer compared to control ($p < 0.01$). However, the level of eicosanoids was influenced by the types of dietary fats in both control and DMH group. In control groups, colonic mucosal level of TXB₂ was higher in beef tallow group, but lower in perilla oil group compared to that of blend fat ($p < 0.01$). In DMH groups, the level of TXB₂ was higher in beef tallow and corn oil groups ($p < 0.05$). The level of PGE₂ showed the same trends with TXB₂ and beef tallow most significantly increased the level of PGE₂. DMH treatment did not influence on tissue fatty acid profile, which was directly reflected by dietary fatty acid composition. Proportions of C18 : 2 in colonic mucosal phospholipid well reflected dietary level of C18 : 2 showing the order of CO > BF > PO > BT. The percentage of arachidonic acid (AA) in mucosal phospholipid was the highest by CO and BT groups and the lowest by PO group. The incorporation of α -linolenic acid in colonic mucosal phospholipid in perilla oil group was negatively correlated to the content of AA. Dietary level of C18 : 2 might not be the only controlling factor for the production of eicosanoids in colonic mucosa layer and might function with $\omega 3$ fatty acids. The level of DAG

채택일 : 1995년 11월 24일

*이 논문은 1993-1995년도 한국학술진흥재단 자유공모과제 연구비에 의하여 연구되었음.

was significantly lower in PO group than that of BT group. Therefore, $\omega 3$ α -linolenic acid rich perilla oil could be very important dietary source in controlling eicosanoid production DAG level in colon and recommended to use more often in meal preparation to reduce the risk factor against colon cancer. (*Korean J Nutrition* 29(1) : 112~121, 1996)

KEY WORDS : colon cancer biomarker · diacylglycerol · TXB₂ · PGE₂ · mucosal phospholipid arachidonic acid · perilla oil · α -linolenic acid · $\omega 3$ fatty acid.

서 론

식이지방은 대장암 발생과 밀접한 연관성이 있는 것으로 보고되었다^{1,3)}. 그러나 식이지방이 대장암 발생에 미치는 영향은 항상 일관성있게 일치되지는 않았는데^{4,5)}, 이것은 식이에 첨가된 지방의 지방산조성이 다르기 때문에 대장암 발생에 미치는 영향이 다른것이라고 하였다. 동물실험에 의하면 쇠기름에 함유된 포화지방산이나 식물성기름에 많은 $\omega 6$ 계 불포화지방산에 의해서는 대장암 발생이 촉진되었으나 어유나 들기름에 많이 함유된 $\omega 3$ 불포화지방산에 의해서는 대장암 발생을 억제하는 효과가 있었다^{3,6-8)}.

식이지방이 종양발생에 영향을 미치는 기전중의 하나로 제시되고 있는 것으로 대장 점막의 세포막을 구성하고 있는 phospholipid의 지방산 조성은 식이의 지방산 조성에 의하여 크게 영향을 받으며, 이에 따라 탄소수 20개인 지방산에서 생성된 대사산물인 eicosanoid 즉, thromboxane, prostaglandin, prostacyclin등의 합성에 영향을 미친다는 것이다^{9,10)}. Linoleic acid는 세포 내에서 arachidonic acid(AA)로 전환되어 2-series prostaglandin(PG)의 전구체로 작용하며 세포막 인지질의 주된 지방산으로서 그 함량에 따라 eicosanoid 생합성에 영향을 준다고 하였다¹¹⁾. 또한 악성종양세포나 종양주변의 정상세포에서 지방산 AA 수준이 증가하였으며, thromboxane A₂(TXA₂)나 prostaglandin E₂(PGE₂)의 합성이 증가된 것이 관찰되었다¹²⁾.

종양생성에 영향을 미치는 다른 기전으로는 세포의 성장을 조절하는 cellular signal transduction pathway에서 growth factor와 같은 signal이 세포내로 전달되면서 세포막 인지질의 turnover rate에 영향을 미치며, 이는 종양발달과 밀접한 연관성이 있는것으로 보고되었다¹³⁾. Phosphatidyl inositol(PI)은 세포막 인지질중 10% 미만을 차지하고 있지만 PI의 turnover rate는 인지질의 turnover rate를 상회하여 끊임없이 다른 지방산으로 대체되며 PI의 분해산물인 1,2-diacylglycerol(DAG)과 inositol triphosphate(IP₃)는 protein kinase C(PKC)를 활성화시키는 second messenger로 작용한다¹⁴⁾. 그러

므로 식이지방은 세포막의 지방산조성에 영향을 미치며, 세포막의 지방산조성 변화는 PG의 생성이나 DAG의 함량, 그리고 AA의 함량 등에 변화를 가져와 종양의 발달에 영향을 미치는 것으로 사려된다.

한국인이 섭취하고 있는 들기름은 $\omega 3$ 계 불포화지방산인 α -linolenic acid를 60% 이상 함유하고 있는데 어유에 있는 eicosapentaenoic acid(EPA)나 docosahexaenoic acid(DHA)보다 불포화도가 훨씬 낮다는 잇점이 있다. 그러나 들기름이 암발생에 미치는 영향에 대한 생화학적 기전에 대해서는 아직까지 많은 연구가 이루어져 있지 않으므로 본 연구에서는 들기름이 대장조직 phospholipid와 PI의 지방산조성에 미치는 영향과 종양의 전이 및 촉진에 관여하는 것으로 알려진 대표적인 PG인 thromboxane B₂(TXB₂)나 PGE₂, 그리고 DAG 등의 생성에 어느 정도 영향을 주는지를 옥수수기름, 쇠기름과 우리의 식생활에서 식사를 통해 실제로 섭취되는 지방을 총합산하여 조제된 혼합지방(blend fat)과 비교하여 암 발생과의 연관성을 살펴보고자 하였다.

실험재료 및 방법

1. 실험계획

본 실험의 목적은 발암물질을 투여하지 않았을 때와 투여하였을 때 식이지방의 조성이 대장암의 암화과정에서 biomarker에 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 고형사료로 사육하여 체중에 따른 난괴법에 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 식사 구성에서 식품에 함유된 지방을 모두 더해 지방의 종류

와 함량을 산출한 후 기름의 상대적 비율을 본 실험의 식이지방 15%(w/w)에 적용하여 만들었다(Table 1 참고). 각 실험식이의 지방산 조성은 Table 2와 같다.

발암원으로는 1,2-dimethylhydrazine.HCl(DMH, 99%, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wis)을 1mM EDTA, pH 6.7 용액에 용해시켜 최종 혼합용액 1ml 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 점막 층에서 mucosa를 분리하여 phospholipid와 PI의 지방산조성과 TXB₂, PGE₂, 그리고 DAG의 함량을 분석하기 위해 -70℃에 보관하였다.

3. 생화학적 분석

1) 대장점막 phospholipid의 지방산조성 및 DAG 함량

대장점막의 일정량을 취하여 Bligh and Dyer 방법¹⁵⁾으로 지질을 추출하였으며 이때 지방산의 분해를 막기 위해 추출용매에 butylated hydroxytoluene을 0.005% 되게 첨가하였다. 추출한 지질은 질소 가스로 완전히 건조시켜 일정량의 chloroform에 용해시킨 후 silica gel TLC plate에 spot하여 전개시켰다¹⁶⁾. 전개 후 phospholipid와 DAG에 해당하는 부위를 취해 일정량의 chloroform에 용해시켜 Morrison과 Smith 방법¹⁷⁾에 따라 methylation 시킨 후 gas chromatography(Hewlett Packard Model 5890 II)를 이용하여 전보고서¹⁸⁾와 동일한 방법으로 지방산 조성을 검토하였다. DAG 함량은 첨가한 internal(heptadecanoic acid, Sigma) 양을 표준으로하여 지방산 함량을 산출하였다. 1mole의 DAG에는 2mole의 지방산이 결합되어 있으므로 지방산의 mole수로부터 총 DAG의 mole수를 계산하였으며 1,2-diacylglycerol과 1,3-diacylglycerol이 동일한 양으로 존재한다고 가정하여 총 DAG 함량에서 1,2-diacylglycerol의 mole수를 계산하였다.

2) Colonic mucosal lipid의 phosphatidyl inositol

지질을 추출한 후 Silica gel H TLC plate을 이용하여 PI를 분리하였으며, phospholipid과 동일한 방법으

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

Ingredient	Experimental groups			
	Blend fat 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

1) AIN-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, menaquinone 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).

2) AIN-76 mineral mix : g/kg of mix : CaHPO₄, 500 ; NaCl, 74 ; K₃H₅O₇·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 : 1 ω 7	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 : 1 ω 9	30.73	41.57	27.45	15.52
C 18 : 2 ω 6	34.88	4.00	58.07	14.30
C 18 : 3 ω 3	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.

로 지방산 조성을 측정하였다¹⁹⁾.

3. 대장점막의 TXB₂와 PGE₂

TXB₂와 PGE₂ 분석을 위해 대장점막의 일정량을 취해서 0.05M Tris-buffer(pH 8.0, 0.25M sucrose,

1mM EDTA) 2ml을 첨가 후, 잘게 분쇄하였다. 혼합액을 37℃ shaking water bath에 30분간 방치하였다가 0.35ml ice cold ethanol을 첨가하고 여기에 1M의 citric acid를 첨가하여 pH 3-3.5의 산성상태로 만든 후 원심분리하였다(4000xg, 15분). 상층액을 취하여 C-18 solid phase extraction column에 loading하여 처리한 후 methyl formate를 통과시켜 얻은 추출액을 수집하여 질소가스로 건조시킨 뒤 assay buffer에 용해시켜 TXB₂와 PGE₂를 각각 [¹²⁵I]TXB₂ kit와 [¹²⁵I]PGE₂ kit(DuPont/NEN Research Product, Boston, MA)를 사용하여 radioimmunoassay하였다.

4. 통계처리

모든 실험결과의 통계처리는 Statgraphics 통계 program을 이용하였으며 결과는 mean과 standard error(SE, 표준오차)로 표시하였다. 식이지방의 종류와 화학적 발암원의 상호작용을 검증하기위해 2 way-ANOVA로 분석하여 유의성을 검증하였다(p < 0.05).

결 과

1. 대장점막 인지질의 지방산 조성

대장점막을 구성하는 인지질의 지방산조성을 살펴보면(Table 3), 식이를 구성하는 지방산이 잘 반영된 것을 관찰할 수 있었으며 DMH 처리에 의해서는 C20 : 4 함량이 PO군을 제외한 세군에서 유의성있게 증가하였다. 식이지방에 의한 영향을 살펴보면 대조군과 DMH처리군 모두 C18 : 2 분포는 식이로 섭취된 linoleic acid 함량이 높았던 CO군이 가장 높았으며 식이의 linoleic acid 함량이 낮았던 BT군이 가장 낮았다. C20 : 4는 식이중의 C18 : 2의 함량이 가장 많았던 CO군에서 가장 높았고 C18 : 2 함량이 가장 낮았던 BT군이 BF나 PO군에 비해 높아 C18 : 2의 함량과는 다른 경향을 보였다. DMH처리에 의해서는 PO군을 제외한 세군에서 유의성있게 증가하였다. C18 : 3은 식이의 α-linolenic acid의 함량을 잘 반영하여 PO군에서 아주 높은 수준으로 검출되었으며 C20 : 5는 PO군에서만 아주 미약한 수준으로 검출되어 C18 : 3이 C20 : 5로 거의 전환이 되지 않은 것으로 나타났다.

2. 대장점막 phosphatidyl inositol의 지방산조성

Phosphatidyl inositol의 지방산조성을 살펴보면 Table 3과 같다. Fig. 1에서 C18 : 2의 함량은 대조군에서는 식이의 함량을 그대로 반영하여 CO군에서 가장 높았고 BT군에서 가장 낮았으며, DMH 처리에 의해서는 PO군을 제외한 나머지 세군에서는 감소하는 경향을

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

Fatty acids	Bend fat			Beef tallow			Corn oil			Perilla oil			P-value
	- DMH	+ DMH	%	- DMH	+ DMH	%	- DMH	+ DMH	%	- DMH	+ DMH	%	
C16 : 0	27.50 ± 0.76 ^{ab}	29.84 ± 0.89 ^e	27.56 ± 1.08 ^{de}	25.20 ± 0.35 ^{cd}	21.29 ± 0.51 ^{ab}	23.21 ± 0.61 ^{bc}	18.94 ± 0.50 ^a	19.09 ± 0.89 ^a	18.94 ± 0.50 ^a	18.94 ± 0.50 ^a	19.09 ± 0.89 ^a	19.09 ± 0.89 ^a	NS
C16 : 1 _{ω7}	1.78 ± 0.17 ^a	2.01 ± 0.15 ^a	3.43 ± 0.40 ^b	3.76 ± 0.15 ^b	1.34 ± 0.10 ^a	1.67 ± 0.21 ^a	2.03 ± 0.12 ^a	2.17 ± 0.03 ^a	2.03 ± 0.12 ^a	2.03 ± 0.12 ^a	2.17 ± 0.03 ^a	2.17 ± 0.03 ^a	NS
C18 : 0	8.73 ± 0.41 ^{ab}	9.18 ± 0.42 ^{ab}	9.92 ± 0.90 ^{ab}	10.33 ± 0.55 ^b	7.39 ± 0.89 ^{ab}	6.85 ± 0.28 ^a	6.80 ± 0.75 ^a	7.33 ± 1.20 ^{ab}	6.80 ± 0.75 ^a	6.80 ± 0.75 ^a	7.33 ± 1.20 ^{ab}	7.33 ± 1.20 ^{ab}	NS
C18 : 1 _{ω9}	38.04 ± 0.37 ^a	42.04 ± 0.37 ^e	43.70 ± 1.28 ^{ef}	46.45 ± 0.59 ^f	29.36 ± 0.79 ^b	33.16 ± 0.75 ^c	23.50 ± 0.54 ^a	24.59 ± 0.20 ^a	23.50 ± 0.54 ^a	23.50 ± 0.54 ^a	24.59 ± 0.20 ^a	24.59 ± 0.20 ^a	NS
C18 : 2 _{ω6}	18.65 ± 0.73 ^c	12.27 ± 1.72 ^{ab}	9.84 ± 2.03 ^a	7.10 ± 0.07 ^a	34.30 ± 1.38 ^d	30.17 ± 2.11 ^d	18.98 ± 0.26 ^b	17.71 ± 0.57 ^{bc}	18.98 ± 0.26 ^b	18.98 ± 0.26 ^b	17.71 ± 0.57 ^{bc}	17.71 ± 0.57 ^{bc}	< 0.001
C18 : 3 _{ω3}	0.56 ± 0.14 ^a	0.11 ± 0.11 ^a	0.27 ± 0.16 ^a	ND	ND	ND	25.78 ± 1.53 ^b	23.55 ± 2.25 ^b	25.78 ± 1.53 ^b	25.78 ± 1.53 ^b	23.55 ± 2.25 ^b	23.55 ± 2.25 ^b	NS
C20 : 4 _{ω6}	0.56 ± 0.09 ^a	2.06 ± 0.22 ^c	1.29 ± 0.20 ^b	2.92 ± 0.30 ^d	3.22 ± 0.43 ^d	2.61 ± 0.40 ^c	0.56 ± 0.24 ^a	0.64 ± 0.22 ^a	0.56 ± 0.24 ^a	0.56 ± 0.24 ^a	0.64 ± 0.22 ^a	0.64 ± 0.22 ^a	< 0.001
C20 : 5 _{ω3}	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.32 ± 0.13 ^{ab}	0.43 ± 0.17 ^b	0.32 ± 0.13 ^{ab}	0.32 ± 0.13 ^{ab}	0.43 ± 0.17 ^b	0.43 ± 0.17 ^b	NS
C22 : 4 _{ω6}	ND	ND	ND	ND	ND	0.67 ± 0.41 ^{ab}	0.98 ± 0.41 ^{abc}	1.68 ± 0.47 ^{bc}	0.98 ± 0.41 ^{abc}	0.98 ± 0.41 ^{abc}	1.68 ± 0.47 ^{bc}	1.68 ± 0.47 ^{bc}	NS
C22 : 5 _{ω3}	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.93 ± 0.31	1.52 ± 0.38	0.93 ± 0.31	0.93 ± 0.31	1.52 ± 0.38	1.52 ± 0.38	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.

나타내었다. C20 : 4의 함량은 DMH 처리 후 모든 군에서 증가하는 경향을 보였지만 CO군에서만 유의성이 있었으며 C18 : 2 함량이 낮았던 BT군에서도 높은 수준으로 검출되어 CO군과 함께 PO군에 비해 유의성있게 높았다. 그러므로 발암물질의 투여에 의해 C18 : 2 함량이 감소하면서 C20 : 4 함량은 증가하여 C20 : 4로의 전환이 활발했던 것으로 보이며 특히 BT군이 다른 세군에 비해 C20 : 4로 전환이 가장 활발했던 것으로 보인다. ω3 계열의 C18 : 3과 C20 : 5의 함량을 살펴보면 대조군과 DMH 처리군 모두 PO군에서 가장 높았으며 C20 : 5는 PO군을 제외한 나머지 세 군에서는 검출이 되지 않았다.

3. 대장점막의 DAG 함량

식이지방은 DAG의 함량에도 영향을 주었는데 Fig. 2에서 살펴보면 대조군에서는 BT군을 제외한 세군간에는 큰 차이를 보이지 않았으나 BT군은 다른 세군에 비해 유의성있게 높았다. DMH처리군에서는 BT > BF > CO > PO군의 순으로 유의성있게 낮아졌으나, DMH 처리에 의해서는 BT군은 감소하였고 BF군은 증가하여 일관성있는 변화를 보이지 않았다.

4. 대장점막의 PGE₂와 TXB₂ 수준

식이 지방의 급원을 달리했을 때 대장점막의 TXB₂ 수준에 미치는 영향을 살펴보면(Fig. 3), 대조군에서는 BT군에서 가장 높았으며 BF와 CO군에서는 같은 수준을 보였고 PO군에서는 가장 낮은 수준으로 BT군의

36%로 유의성있게 낮았다. DMH 처리군에서는 식이 지방과 관계없이 모든 군에서 증가되었으며, 특히 BT군에서는 70%, CO군에서는 약 2배가 증가하여 유의성있는 변화를 보였다.

PGE₂의 수준을 살펴보면 대조군중에서는 BT군이 다른 세군에 비해 높았다. PGE₂의 경우에도 TXB₂와 마찬가지로 DMH처리에 의해 모든군에서 증가되었는데 PO군에 비해서 다른 세군에서는 더 많이 증가되었다. 그러므로 DMH처리에 의해 TXB₂와 PGE₂는 지방의 종류에 상관없이 모두 증가되었으며 또한 대조군과

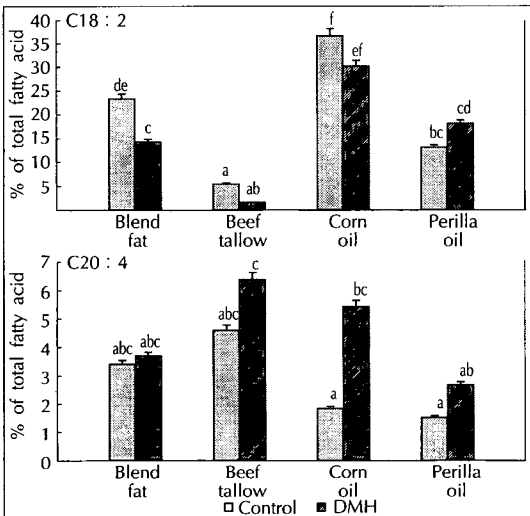


Fig. 1. Effect of DMH treatment on the levels of C18 : 2 and C20 : 4 of colonic mucosal phosphatidyl inositol in rats fed different dietary fats. Values are means with their SE. The different letters surmounted on the bars are significantly different at p < 0.05.

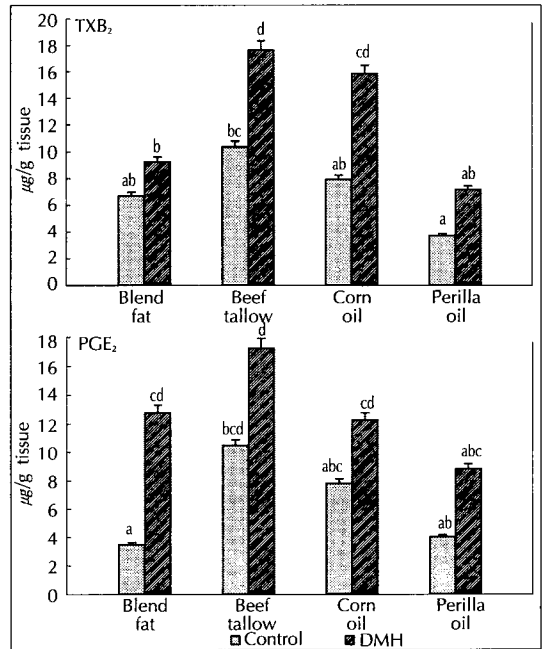


Fig. 2. Effect of DMH treatment on TXB₂ and PGE₂ levels of colonic mucosa in rats fed different dietary fats. Values are means with their SE. The different letters surmounted on the bars are significantly different at p < 0.05.

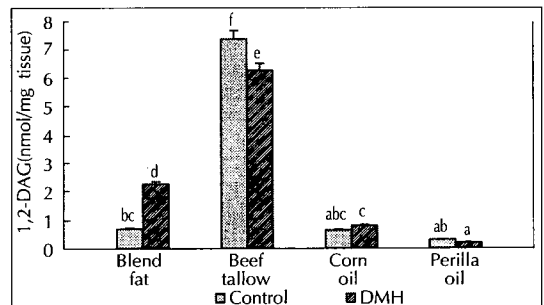


Fig. 3. Effect of DMH treatment on 1,2-diaclylglycerol level of colonic mucosa in rats fed different dietary fats. Values are means with their SE. The different letters surmounted on the bars are significantly different at p < 0.05.

DMH 처리군 모두 지방의 종류에 의한 차이를 관찰할 수 있었다.

고 찰

역학 연구에 의하면 지방의 섭취량이 증가할수록, 특히 동물성 지방섭취가 증가할수록 대장암 발생률이 증가하였다²⁰⁾²¹⁾. 동물실험에서도 동물성 지방이나 식물성 기름에 의한 고지방식이는 종양의 발생을 촉진하는 것으로 나타났으나 어유에 많이 함유된 ω3계 지방산에 의해서는 대장암을 억제하는 효과가 있었다²²⁾²³⁾. 들기름의 α-linolenic acid는 세포내에서 EPA와 DHA로 전환되어 어유와 유사하게 대장암 발생을 억제하는 효과를 보였다²⁴⁾²⁵⁾. 식이지방은 직접적인 발암물질이기보다는 종양의 생성이나 성장에 좀 더 적합한 환경을 제공하여 암의 발달과정에 영향을 준다고 하였으나 그 기전에 대해서는 아직 확실하게 밝혀지지 않았지만 ω3계 지방산은 AA 대사에서 eicosanoid 생성정도에 영향을 미침으로써 종양의 발생정도에 영향을 준다고 하였다⁹⁾²⁶⁾.

Table 3에서 식이지방이 대장점막 인지질의 지방산조성에 미치는 영향을 살펴보면 식이지방은 대장점막 인지질의 지방산조성에 직접적인 영향을 미치는 것으로 사려된다. 식이의 linoleic acid와 α-linolenic acid는 대장점막 인지질 중의 C18 : 2와 C18 : 3 수준과 아주 높은 정의 상관관계를 보여주었으며, C20 : 4 분포에도 유의성 있는 영향을 미친것으로 나타났다. BT군에서 식이로 공급된 C18 : 2 함량은 총지방의 4% 수준으로 PO군의 14%에 비해 낮은 수준이었지만 C20 : 4 분포는 BT군이 PO군보다 높았다. DMH처리에 의해서는 PO군을 제외하고는 나머지 세 군에서 유의성있게 증가하였다. PO군에서는 C18 : 3이 아주 높은 수준으로 검출된 반면 EPA는 아주 낮은 수준이었고 DHA는 검출되지 않았다. Hirose등²⁴⁾의 연구에 의하면 들기름의 α-linolenic acid는 EPA나 DHA로 전환되어 암의 발생을 억제하였을 것이라고 하였다. 그러나 본 연구에서는 대장점막 인지질에서 α-linolenic acid가 EPA나 DHA로의 전환이 활발하게 일어나지 않았고 다른 세 군에 비해 C18 : 3이 아주 높은 수준이어서 대장관내의 내용물에 의한 영향이 아니었는지를 의심해 보았으나 대장을 처리할때 식염수로 충분히 세척해 주었으며 대장점막의 총지방을 인지질이나 phosphatidyl inositol로 분리해 지방산조성을 검토하였기때문에 장관내 내용물에 의한 영향으로는 볼 수 없었다. Table 4에서와 같이 식이의 α-linolenic acid 함량과 대장점막 인지질의 C18 : 3과는 높은 정의 상관관계(p < 0.01)를 보였으며 C20 : 4 분포와는 역의

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

Fatty acids	Dietary groups											
	Beef tallow			Corn oil			Perilla oil			P-value		
	- DMH	+ DMH	%	- DMH	+ DMH	%	- DMH	+ DMH	%	- DMH	+ DMH	Oil
C16 : 0	25.17 ± 0.88 ^d	23.09 ± 0.65 ^{bcd}	5.96 ± 0.69 ^d	23.80 ± 1.32 ^{cd}	19.15 ± 1.21 ^{ab}	20.85 ± 0.83 ^{abc}	24.56 ± 0.69 ^{cd}	18.31 ± 0.42 ^a	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
C16 : 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	NS	NS	NS	NS
C18 : 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	NS	< 0.021
C18 : 1ω9	26.73 ± 1.78 ^a	43.53 ± 3.88 ^b	2.12 ± 3.88 ^b	52.46 ± 0.52 ^b	28.30 ± 0.99 ^a	24.30 ± 1.37 ^a	25.64 ± 1.91 ^a	22.49 ± 1.19 ^a	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
C18 : 2ω6	23.32 ± 1.07 ^{ab}	14.29 ± 5.36 ^c	5.48 ± 0.79 ^a	1.59 ± 0.21 ^{ab}	36.73 ± 4.08 ^c	30.16 ± 2.92 ^{ef}	13.09 ± 0.34 ^{bc}	18.08 ± 0.69 ^{cd}	< 0.001	< 0.001	NS	NS
C18 : 3ω3	1.10 ± 0.30 ^a	0.64 ± 0.33 ^a	0.71 ± 0.44 ^a	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	< 0.001
C22 : 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	NS	< 0.039
C20 : 4ω6	3.40 ± 0.51 ^{abc}	3.68 ± 1.16 ^{abc}	4.60 ± 0.70 ^{abc}	6.39 ± 2.43 ^c	1.84 ± 0.18 ^a	5.43 ± 1.37 ^{bc}	1.52 ± 0.02 ^a	2.68 ± 0.48 ^{ab}	< 0.043	< 0.040	< 0.040	NS
C20 : 5ω3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.47 ± 0.42 ^b	0.72 ± 0.01 ^a	< 0.001	< 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.

상관관계를 나타내었다. 이와 같은 결과로 미루어 볼때 식이지방의 linoleic acid 함량이 높을수록 대장점막 인지질의 C18 : 2 분포는 유의성있게 증가하지만 이 지방산 함량에 비례해서 C20 : 4로 전환되지는 않았던 것으로 사려된다. 또한 PO군에서는 식이중의 linoleic acid 함량이 14.3%로 BT군보다 높았고 대장점막에서의 C18 : 2 분포도 BT군의 2배 이상이었으나 C20 : 4 분포는 아주 미약한 수준이었으므로 α -linolenic acid가 $\Delta 5$ 와 $\Delta 6$ -desaturase에 경쟁적으로 작용하여 AA로 전환되는것을 방해하므로써 C20 : 4 함량이 더욱 낮았을 것으로 보인다. C20 : 5는 BF, BT, CO군에서 거의 검출되지 않았으며, PO군에서만 낮은 수준으로 검출되었다. 그러므로 들기름의 α -linolenic acid는 C20 : 5로 전환은 어느정도 되기는 하나 C20 : 5 이후로의 전환은 매우 느려 체내 축적은 미약하였다고 사려된다.

식이지방과 암발생과의 관계에 대한 Lee등²⁷⁾의 보고에 의하면 발암원으로 처리하지 않은 정상쥐에게 쇠기름이나 옥수수기름을 투여했을 때 어유에 비해 대장점막에서 C20 : 4 분포가 높았으며 동시에 PGE₂ 수준도 높게 나타났다. 또한 종양발생의 전단계로 간주되는 cell proliferation은 인지질이나 DAG의 AA와 PGE₂ 농도와 높은 정의 상관관계를 보였다. 들기름을 투여하였을 때 간이나 혈액에서 PGE₂ 농도가 감소되었다는 보고는 있었으나²⁴⁾²⁸⁾, 종양이 발생하는 대장 점막에서 분석이 되어있지 않아 본 연구에서는 종양발생을 예측하는 중요한 biomarker인 TXB₂와 PGE₂ 생성정도를 대장점막에서 측정하여 세포막 인지질의 지방산조성과 연관시켜 살펴 보았다(Fig. 4와 Table 5).

본 연구에서 식이의 linoleic acid함량은 대장점막 인지질의 지방산중 C18 : 2와 가장 높은 상관관계를 보였고, 식이의 α -linolenic acid 함량도 마찬가지로 인지질의 C18 : 3 분포와 가장 높은 유의성있는 상관관계를 보였다. 식이의 α -linolenic acid 함량은 인지질의 C20 : 4와 높은 역의 상관관계를 보였고 인지질의 C20 : 4는 대장점막의 TXB₂와 PGE₂ 농도와는 유의성있는 정의 상관관계를 보였다($p < 0.05$). 그러나 대장점막의 C20 : 5는 TXB₂와 PGE₂ 농도와는 유의성있는 상관관계를 보이지 않았으며 오히려 C18 : 3이 대장의 TXB₂와 PGE₂ 농도와 유의성있는 역의 상관관계를 보였다.

대장에 종양이 발생되었을 때 eicosanoid농도가 증가되었다는 여러보고가 있다⁷⁾²⁹⁾. 본 연구에서는 DMH를 처리한 모든군은 대조군에 비해 대장점막의 TXB₂와 PGE₂ 농도가 증가되었으나 지방 종류에 의한 영향은 대조군에서와 같은 경향을 보여 BT군이 가장 높았고 PO군은 가장 낮은 수준을 보였다. Minoura등⁹⁾의 실험에

서 5% linoleic acid diet(LA diet)와 4.7% EPA+0.3% LA diet(EPA diet)를 비교하였을 때 숙주의 정상적인 대장점막에 비해 대장종양 인지질의 지방산조성에서 C18 : 2와 C20 : 4 분포가 더 높았고, PGE₂의 함량도 유의성있게 더 높았다. 또한 LA diet군에 비해 EPA diet군에서 PGE₂의 수준이 전체적으로 낮았을 뿐만 아니라 C18 : 2와 C20 : 4 함량도 낮아 대장점막의 AA 함량 증가는 암화과정을 촉진시키는데 중요한 역할을 했을 것이라는 제안이었다. 이외에도 PG은 암의 증식, 전이 진척등과 직접 혹은 간접적으로 관련이 있는 것으로 보고되었는데²⁸⁾³⁰⁾, Yamaguchi등⁹⁾의 보고에 의하면 식이로 지방을 조절하지 않고 발암원으로 대장에 종양을 유발시켰을 때 쥐의 대장점막에서 TXB₂와 PGE₂의 수준이 증가되었으며, 이때 indomethacin으로 처리하여 cyclooxygenase의 활성을 방해하였을 때 PGE₂ 농도가 감소함과 동시에 종양발생이 감소되었다. 본 연구에서도 모든 군에서 종양은 관찰되지는 않았지만 지방에의해 PGE₂나 TXB₂ 함량은 유의성있는 차이를 나타냈는데, PO군이 다른 군에 비해 PGE₂나 TXB₂ 함량이 유의성있게 낮았다. 또한 본 연구에서 처음으로 시도되었던 한국인이 섭취하는 지방을 모두 혼합하여 만든 blend fat의 경우 식이중의 α -linolenic acid 함량은 약 5%로 PO군의 62%에 비해 아주 낮은 수준이었지만 BT군이나 CO군에 비해서는 높은 수준이었다. TXB₂의 수준을 살펴보면 대조군에서는 CO군이나 BT군과 큰 차이를 보이지 않았으나 DMH 처리에 의해서는 36%가 증가되어 70%이상의 증가를 보인 BT군이나 CO군에 비해 유의성있게 더 낮았다. PGE₂의 수준은 대조군에서는 BF군이 BT군에 비해 유의성있게 낮았으며 DMH처리군에서도 BT군 보다는 낮았으나 유의성은 없어 TXB₂와 같이 뚜렷한 차이를 보이지는 않았다. 본 연구 결과를 살펴볼때 들기름의 α -linolenic acid는 대장점막의 C18 : 3 분포를 증가시켜 PGE₂나 TXB₂의 생성을 감소시킨 것으로 보인다. 그러나 식이나 대장점막의 C18 : 3 분포와 eicosanoid의 함량과 유의성있는 역의 상관관계를 나타낸 것으로 보아 단순히 C18 : 3이 대장점막에 유입된 AA 분포를 억제하는 것 이외에도 조직내에서 eicosanoid 생성에 직접적인 영향을 미쳤을 가능성도 있는 것으로 사려된다.

식이지방은 인지질의 대사산물인 DAG 함량에도 영향을 미쳤는데 DAG는 cell proliferation을 조절하는 PKC를 활성화시키는데 중요한 작용을 한다는 보고가 있다³¹⁾. Fig. 2에서 식이지방이 DAG의 함량에 미치는 영향을 살펴보면 대조군에서는 BT군이 다른 세군에 비해 유의성있게 높았으며 DMH처리군에서는 BT > BF

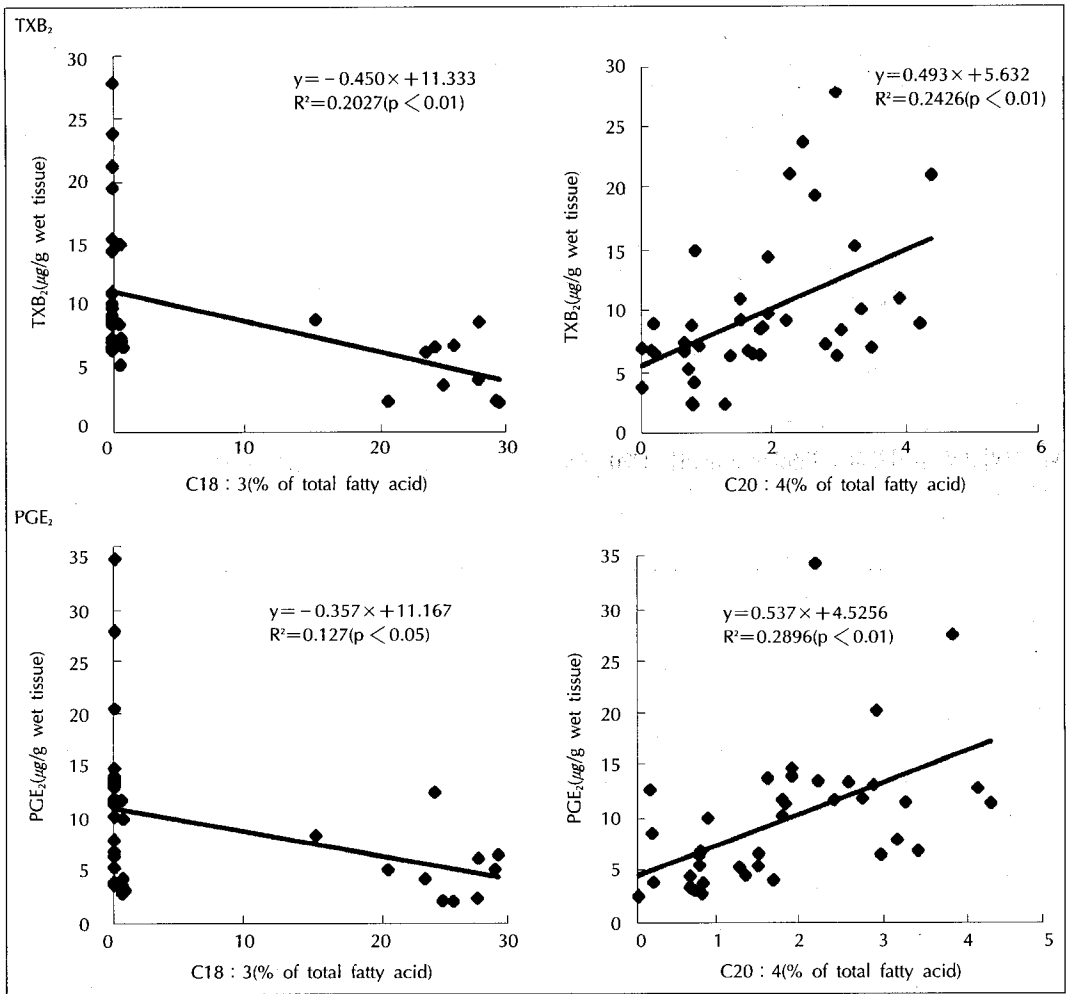


Fig. 4. Correlation between phospholipid fatty acid and TXB₂ and PGE₂ levels of colonic mucosa in rats.

> CO > PO군의 순으로 유의성 있게 감소하였다. 특히 BT군의 DAG 함량은 대조군과 DMH처리군 모두 다른 세군에 비해 월등히 높았으므로 DAG의 함량은 식이중의 linolei acid의 함량이나 인지질의 AA 수준보다는 식이중의 포화지방산의 함량에 더 큰 영향을 받는 것으로 사려되나 본 연구에서는 명확한 결론을 내리기는 어려웠다. Choe등³²⁾은 고지방식이를 투여한 쥐에서 DAG함량의 증가와 함께 PKC의 활성이 증가된 것을 관찰하였으며, Friedman등³³⁾ 보고에 의하면 중앙조직을 배양한 실험에서 DAG는 cell proliferation을 증가시켰다. Lee²⁷⁾ 등에 의하면 crypt length와 DAG의 C20 : 4 함량과는 정의 상관관계를 가졌으며, C20 : 5와는 역의 관계를 가졌다.

총괄해서 보면 본 연구에서는 들기름에 함유된 α-linolenic acid는 대장점막 인지질의 arachidonic acid 분포를 감소시켰으며, 이에 따라 2-series ei-

Table 5. Correlation coefficient between colonic mucosal eicosanoids, fatty acids and dietary fatty acids

	TXB ₂	PGE ₂	Diet C18:2	Diet C18:3
TXB ₂	-	0.2960	0.0186	-0.4565**
PGE ₂	0.2960	-	-0.1252	-0.3527*
Phospholipid fatty acids				
C18 : 2	-0.0208	-0.1749	0.8270**	-0.0206
C18 : 3	-0.4503**	-0.3569*	-0.3734*	0.9813**
C20 : 4	0.4925**	0.5381**	0.4005*	-0.5732**
C20 : 5	-0.3048	-0.3045	-0.2965	0.7140**
C22 : 4	0.0580	-0.0342	0.3169*	0.3522*
C22 : 5	-0.2318	-0.2318	-0.3075	0.8147*

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

cosanoid 생성을 억제함과 동시에 인지질로부터 DAG 생성을 감소시켜 중앙 발달을 예방하는 효과가 있는 것으로 사려되나, 들기름이 대사과정에 관여하는 enzyme의 활성에 미치는 영향이나 기전에 대해서는 앞

로 더 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 본다. 또한 본 연구에서 처음으로 시도된 실생활에서 섭취하는 기름을 혼합한 blend fat이 한가지 기름, 즉 옥수수기름이나 쇠기름으로 대체하여 섭취할 경우에 비해 대장암 발생을 억제 및 지연시킬 수 있는 방향으로 작용하였다고 사려되므로 이에 대한 연구도 좀 더 이루어져야 할 것으로 보인다.

요약 및 결론

본 연구에서는 혼합지방과 쇠기름, 옥수수기름, 들기름을 각각 15%(w/w)수준으로 Sprague Dawley 중 수컷 쥐에게 섭취시키면서 식이와 동시에 화학적 발암원인 DMH를 투여하여 식이지방의 조성이 대장의 암화과정에 미치는 영향을 살펴보기 위해 대장점막 인지질의 지방산 조성과 DAG 및 eicosanoid 수준을 측정하였다.

대장점막 인지질의 지방산조성은 식이지방의 지방산 조성에 의해 영향을 받았다. 대장점막의 C18 : 2 분포는 식이중의 linoleic acid 함량에 비례하는 경향을 보여 CO > BF > PO > BT군의 순서로 유의성있게 낮아졌으나 C20 : 4 분포는 C18 : 2 분포와는 다르게 CO군과 BT군이 같은 수준으로 높았으며 PO군이 가장 낮아 식이의 linoleic acid 함량에 꼭 비례하지는 않았다. DMH를 투여한 경우에는 PO군을 제외한 세군에서 C20 : 4 함량이 증가하였다($p < 0.05$). ω_3 계 지방산은 PO군에서만 유의성있게 높았으며 α -linolenic acid가 대부분을 차지하였다. 지방의 종류와 상관없이 DMH 처리에 의해서 TXB₂와 PGE₂ 농도가 증가되었으며, 또한 대조군과 DMH군 모두 식이지방의 조성에 의해 영향을 받았다. 대장점막의 TXB₂ 수준은 대조군에서는 BF군과 비교해 볼 때 BT군에서는 1.5배 더 증가되었고, PO군에서는 약 55% 수준으로 감소하였다. DMH군에서는 BF군에 비해 BT군과 CO군에서 높았다. PGE₂ 수준도 TXB₂와 비슷한 양상을 나타내어 BT군이 가장 높았고 PO군이 가장 낮은 수준을 보였다.

본 연구결과에 의하면 실생활에서 섭취하는 지방을 혼합한 blend fat이 옥수수기름이나 쇠기름보다는 대장암의 biomarker에 더 바람직한 방향으로 작용하였으며, 들기름이 blend fat보다는 그 효과가 우수하였다. 그러므로 들기름의 섭취는 대장암의 발생을 예방하는 효과를 기대할 수 있는 것으로 사려되나 실제로 한가지 기름만을 식용으로 사용한다는 것은 불가능하므로 대장암 유발을 예방하는 차원에서 보면 현재와 같은 한국인의 식생활에서 가능하면 들기름의 섭취를 증가시키고 ω_3 지방산이 높은 생선을 더 많이 섭취할 것을 권장하고자 한다.

Literature Cited

- 1) Wynder EL. Amount and type of fat/fiber in nutritional carcinogenesis. *Prev Med* 16 : 451-459, 1987
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Stemmerman GN, Nomara AMY, Heibrun LK. Dietary fat and the risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 44 : 4633-4637, 1984
- 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) Reddy BS, Maruyama H. Effect of dietary fish oil on azoxymethane induced colon carcinogenesis in male F344 rats. *Cancer Res* 46 : 3367-3370, 1986
- 9) Yamaguchi A, Ishida T, Nishimura G, Katoch M, Miyazaki I. Investigation of colonic prostaglandins in carcinogenesis in the rat colon. *Dis Colon Rectum* 34 : 572-576, 1991
- 10) Bennett A, Del Tacca M, Stamford IF, Zebro T. Prostaglandins from tumours of human large bowel. *Br J Cancer* 35 : 881-884, 1977
- 11) Leef A, Weber PB. Cardiovascular effects of n-3 fatty acids. *New Eng J Med* 318(9) : 359-366, 1980
- 12) 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
- 13) Whitman M, Cantley L. Phospholinosite metabolism and the control of cell proliferation. *Biochim Biophys Acta* 948 : 327-344, 1988
- 14) Rana RS, Hokin LE. Role of phosphoinositids in transmembrane signaling. *Physiol Rev* 70(1) : 115-164, 1990
- 15) Bligh EG, Dyer WJ. A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can J Biochem. Physiol* 37 : 911-917, 1959

- 16) Nam JH, Part HS. Plasma lipid-lowering effect of n6 and n3 polyunsaturated fatty acids in rats fed high carbohydrate diet. *Korean J Nutr* 24 : 420-430, 1993
- 17) Morrison WR, Smith LM. Preparation of fatty acid methylesters and dimethylacetals from lipids with boron fluoride-methanol. *J Lipid Res* 5 : 600-608, 1964
- 18) 김채종 · 박현서. Dimethylhydrazine을 투여한 쥐에서 한국인이 섭취하는 혼합지방이 조직의 지방산조성과 Eicosanoids 수준에 미치는 영향. *한국지질학회지* 4(2) : 170-181, 1994
- 19) 김채종. Dimethylhydrazine으로 처리한 쥐에서 식이지방 칼슘수준이 대장 암화과정의 biomarker에 미치는 영향. *경희대학교 대학원 박사학위 청구 논문*, 1995
- 20) Wynder EL. The epidemiology of large bowel cancer. *Cancer Res* 35 : 3388-3394, 1975
- 21) Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 15 : 617-631, 1975
- 22) Roebuck BD, Yager JD, Longnecker DS. Promotion by unsaturated fat of azaserine-induced pancreatic carcinogenesis in the rat. *Cancer Res* 41 : 3961-3966, 1981
- 23) Reddy BS, Tanaka T, Simi B. Effect of different levels of dietary trans fat or corn oil on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in F344 rats. *J Natl Cancer Inst* 75 : 791-798, 1985
- 24) Hirose M, Masuda A, Ito N, Kamano K, Okuyama H. Effect of dietary perilla oil, soybean oil and safflower oil on 7,12-dimethyl-benz[a]anthracene(DMBA) and 1,2-dimethylhydrazine(DMH)-induced mammary gland and colon carcinogenesis in female SD rats. *Carcinogenesis* 11(5) : 731-735, 1990
- 25) Narisawa T, Takahashi M, Kotangi H, Kusaka H, Yamazaki Y, Koyama H, Fukaura Y, Nishizawa Y, Kotsugai M, Isoda Y, Hirano J, Yanida N. Inhibitory effect of dietary perilla oil rich in the n-3 polyunsaturated fatty acid, α -linolenic acid on colon carcinogenesis in rats. *Jpn J Cancer Res* 82 : 1089-1096, 1991
- 26) Henderson C, Black H, Wolf J. Influence of omega-3 and omega-6 fatty acid sources on prostaglandin levels in mice. *Lipid* 24 : 502-504, 1989
- 27) Lee D-Y K, Lupton JR, Aukema HM, Chapkin RS. Dietary fat and fiber alter rat colonic mucosal lipid mediators and cell proliferation. *J Nutr* 123 : 1808-1817, 1993
- 28) Kwak C, Choi H. Effects of intake of perilla oil or corn oil and 2-acetylaminofluorine treatment on lipid peroxidation, PGE₂ and TXB₂ productions in rats. *Korean J Nutr* 25 : 351-359, 1992
- 29) Reddy BS, Narisawa T, Vukusich D, Weisburger JH, Wynder EL. Effect of quality and quantity of dietary fat and dimethylhydrazine in colon carcinogenesis in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 151 : 237-239, 1976
- 30) Bennett A. The production of prostaglandins in human cancers and their implications for tumor progression. *Prog Lipid Res* 25 : 117-21, 1989
- 31) Lalac JC, Moscat J, Aaronson SA. Novel source of 1,2-diacylglycerol elevated in cells transformed by Ha-ras oncogene. *Nature* 330 : 269-272, 1987
- 32) Choe M, Kris ES, Luthra R, Copenhaver J, Pelling JC, Donnelly TE, Birt DF. Protein kinase C is activated and diacylglycerol is elevated in epidermal cells from Sencar mice fed high fat diets. *J Nutr* 122 : 2322-2329, 1992
- 33) Friedman E, Isaksson P, Rafter J, Marian B, Winawer S, Newmark H. Fecal diacylglycerides as selective endogenous mitogens for premalignant and malignant human colonic epithelial cells. *Cancer Res* 49 : 544-548, 1989