

## Conjugated Linoleic Acids (CLA)의 암예방 효과

식품의약품안전청 국립독성연구소

김대중 · 남기택 · 강진석 · 조지현

### Conjugated Linoleic Acids (CLA) as a Potential Chemopreventive Agent Naturally Occurring Fatty Acids from Ruminants

Dae Joong Kim, Ki Taek Nam, Jin Seok Kang, and Ji Hyun Jo

*Department of Pathology, National Institute of Toxicology Research,  
Korea Food and Drug Administration, Seoul 122-704, Korea*

Conjugated dienoic derivative of linoleic acids (CLA) is a collective term which refers to a mixture of positional and geometric isomers of linoleic acid (LA; C18 : 2; n=6). It is also a naturally occurring substance in animal sources (beef, milk, cheese and dairy products). In the past two decades, CLA has been shown experimentally to inhibit rat mammary tumorigenesis, mouse forestomach neoplasia, and mouse skin carcinogenesis. An explosion of research has been demonstrated the importance of CLA in health-promotion, *e.g.* as a dietary chemopreventive agent in addition to exhibiting anticatabolic and antiatherosclerotic properties. Such research may lead to the development of new high CLA-containing "functional foods" designed for cancer chemoprevention. The role of CLA in energy/fuel metabolism and functions as an antioxidant need to be further explored. The question of whether the biological activity of CLA is mediated by activation of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs), some tissue-specific steroid hormone receptors, needs to be addressed. If the cancer protective efficacy of CLA can be characterized further and its mechanism of action delineated in the near future, there is a good possibility that a CLA-enriched food product may serve as a prototype of a new generation of designer foods. This approach may be particularly appealing to people who are unwilling to change their eating habits but still desire alternative food choices for cancer prevention. We have to explore the basic and applied research on the promotion of our health by reducing the risk of coronary heart disease, obesity, and cancer.

**Key Words:** Conjugated Linoleic Acids (CLA), Functional foods, Designer foods, Cancer chemoprevention

서 론

필수지방산인 리놀레산(linoleic acids, LA, C18 : 2, n-6, *cis*-9, *cis*-12)의 공역화 이성체인 공역화 리놀레산(conjugated linoleic acids, CLA, C18 : 2, *cis*-9, *trans*-11)은 모두 탄소의 수가 18개이며, 콘쥬게이션 이중결합을 갖는(conjugated double bonds) 이중결합이 둘인 이성체인 지방산의 구조를 갖는다.<sup>1)</sup> 소, 양, 산양과 같은 되새김동물(ruminants)의 되새김위(rumen)내에서 식물성 기름의 주요성분인 리놀레산이나 리놀렌산(linolenic acids, LN, C18 : 3, n-3, *cis*-9, *cis*-12, *cis*-15)과 되새김위내 혐기성세균인 *Butyrivibrio fibrisolvens* (*B. fibrisolvens*)에 의한 수소첨가 반응산물(biohydrogenation)로서 공역화 리놀레산이 생성된다고 일찍이 보고되어 있다.<sup>2-5)</sup> 따라서 공역화 리놀레산은 되새김질 동물의 젖(milk)이나 고기(meat)에 잔류하는 미량의 천연 지방산 성분이다. 공역화 리놀레산은 항돌연변이 작용 뿐 만 아니라,<sup>1,6-8)</sup> 피부암,<sup>7)</sup> 전위부 종양,<sup>9)</sup> 유선암,<sup>10-14)</sup> 대장암<sup>15)</sup> 억제 또는 감소효과가 있다고 알려져 있다. 최근에는 CLA가 암 연구이외에 동맥경화증(atherosclerosis)를 완화하

는 작용이 있으며,<sup>16-20)</sup> 포도당에 대한 내성을 저하시켜 당뇨병 치료효과가 있으며,<sup>21)</sup> 체지방을 감소시켜 비만 (obesity)을 억제한다고도 알려져 있기도 하다.<sup>22-28)</sup>

새로운 기능성 식품소재로서 축산물(meat products) 및 유가공 제품(dairy products)중의 소량 함유된 특수한 지방산인 CLA의 암예방을 비롯한 각종 지방대사와 관련된 질환의 예방에 기여할 점을 중심으로 현재까지의 연구성과와 앞으로 기능성 식품(functional foods 또는 designer foods)으로서 응용 가능성을 문헌적으로 고찰하고자 한다.

본 론

1) CLA의 구조 및 기하 이성체

공역화 리놀레산(conjugated linoleic acids, CLA, octadecadienoic acids; C18 : 2, *cis*-9, *trans*-11)은 모두 탄소의 수가 18개이며, 두개의 이중결합을 갖는 리놀레산의 구조(*cis*-9, *cis*-12)로 부터 9, 11 또는 10, 12번 탄소의 위치 및 기하(*cis*-, *trans*-) 이성체를 통칭한다(Fig. 1).<sup>1,8,9)</sup> 공역화 리놀레산은 *cis/trans*-CLA와 *trans/trans*-CLA로 구분할 수 있다. 되새김질 동물의 되새김위내(rumen)에서 생성되는 CLA는

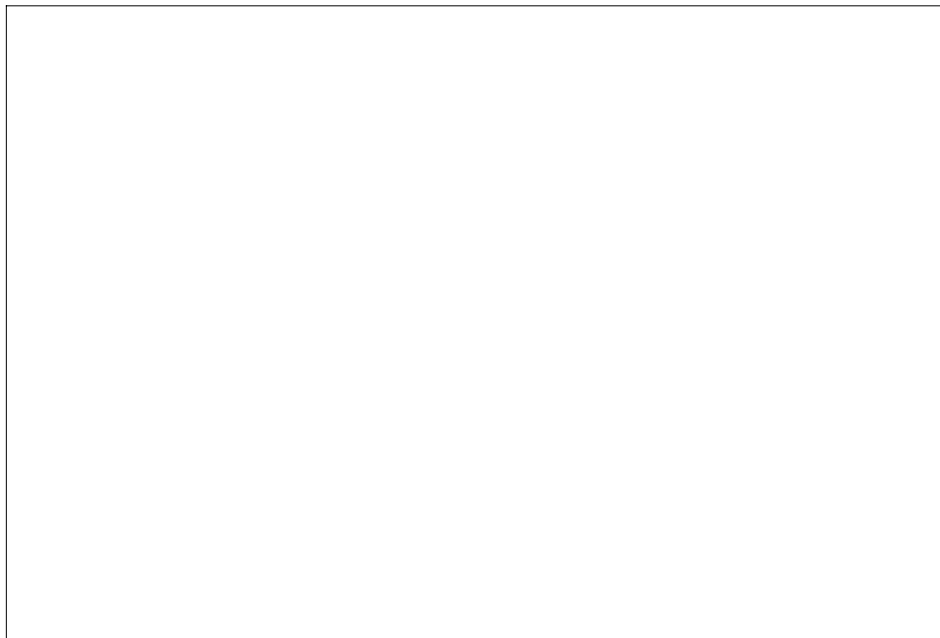


Fig. 1. Structure of conjugated linoleic acids (CLA).

일반적으로 *cis/trans*-CLA로서 주로 *cis*- 9, *trans*-11의 구조를 갖는다고 보고한 바 있다 (Table 1).<sup>2-5,8)</sup> 현재까지 CLA의 이성체로는 리놀레산의 구조(*cis*-9, *cis*-12)로부터 여덟가지 종류의 이성체와 *cis*-11, *cis*-13 이성체가 있으며, 최근에 Yurawecz등에 의해 *trans*-7, *cis*-9가 젓소의 젖, 치즈, 소고기와 사람의 유즙 및 지방조직에서 발견되었다.<sup>29-31)</sup> 그밖에 8번과 10번 또는 12번과 14번 탄소사이의 이성체 등이 발견되어 보고되어 있다. 자연계에 존재할 수 있는 이성체의 수는 더 발견될 여지가 있다. 그러나 생리활성을 띠는 CLA는 주로 9번과 11번 또는 10번과 12번 사이의 이성체가 대부분이라고 생각된다. 주요한 CLA의 이성체의 구조를 Table 1과 Fig. 1에 나타내었다.

2) CLA의 발견경위

되새김동물(ruminants)의 되새김위(rumen)내에서 식물성 기름의 주요성분인 리놀레산이나 리놀렌산(linolenic acids, LN, C18 : 3, n-3, *cis*-9, *cis*-12, *cis*-15)과 되새김위내 혐기성세균인 *Butyrivibrio fibrisolvens* (*B. fibrisolvens*)에 의한 수소첨가 반응산물(biohydrogenation)로서 공역화 리놀레산이 생성된다고 일찍이 보고되어 있다.<sup>2-5)</sup> 따라서 공역화 리놀레산은 되새김질 동물의 젖(milk)이나 고기(meat)에 잔류하는 미량의 천연 지방산 성분 (naturally occurring fatty acids in rumen: rumenic acids)이다.<sup>1)</sup>

1978년부터 미국 위스콘신대학교의 Michael W. Pariza교수 연구팀은 육류종의 단백질과 같은 유기물질 등이 가공중의 열변성에 의하여 유전독성을 일으키

는 물질을 생성하게 되리라는 생각에서 살모넬라변이균주를 이용한 돌연변이시험법(mutagenicity test using *Salmonella typhimurim*)을 이용하여 시험하게 되었다.<sup>1,6-8)</sup> 이 과정에서 쇠고기 육류의 열추출물(fried ground beef)중에는 항돌연변이 작용을 갖는 물질이 있을 것이라고 생각하게 되었다.<sup>6-8)</sup> 대부분의 단백질유래의 성분은 열변성과정을 거쳐서 돌연변이유발물질로 변화하는 것에 비하여 쇠고기 육류(grilled ground beef: 햄버거 등)의 열변성 과정을 거친 분획중에는 항돌연변이 성분이 있으며, 그것을 공역화 리놀레산(CLA라 명명함)이라는 것이 밝혀졌다.<sup>7)</sup>

이러한 CLA의 발견은 동물성 식품(특히 소고기 및 유가공품)의 생산과 수출을 전략으로 하는 미국 및 전세계의 학자들에게 흥분이 아닐 수 없었다. 그 당시 대부분의 동물성 식품은 각종 성인병과 암발생의 주요 원인인자로 생각되는 시기였던 점을 감안하면 획기적인 발견이었다.

3) CLA의 암예방 효과

(1) 마우스 피부암 예방효과: 1986년에는 하영래교수(현 경상대학교 농과대학 농화학과, Michael W. Pariza교수 연구팀의 박사과정중)에 의해 CLA는 마우스 피부암시험법(DMBA-TPA)에 적용한 경우(DMBA도 포 2주전부터 CLA를 피부로 도포하였을 경우) 피부암(유두종) 발생빈도에는 영향을 미치지 않으나, 마리당 발생개수를 절반 정도 수준으로 억제한다고 하였다(Figs. 2, 3).<sup>6,7)</sup> 마우스 각화상피세포(keratinocyte) 배양중에 CLA를 전처리할 경우 배양액중의 지방산 조성

Table 1. Positional and geometric isomers of conjugated linoleic acids from linoleic acids (*cis*-9, *cis*-12-octadecadienoic acid: 18:2)

Positions	Isomers					
	7-, 9- 12-, 14-	8-, 10-	9-, 11-	10-, 12-	11-,	13-
Kinds	trans, trans trans, cis	trans, trans trans, cis	trans, trans cis, trans cis, cis	trans, trans trans, cis trans, cis cis, cis	trans, trans trans, cis cis, trans	trans, trans cis, trans cis, cis

Ha YL, et al., *J Agric Food Chem* 1989; 37: 75-81.<sup>8)</sup>  
 Miller CC, et al., *Biochem Biophys Res Comm* 1994; 198: 1107-1112.<sup>29)</sup>  
 Mossoba MM, et al., *J Chromatogr Sci* 1991; 29: 324-330.<sup>30)</sup>  
 Yurawecz MP, et al., *Lipids* 1998; 33: 803-809.<sup>31)</sup>

중 리놀레산(LA)과 아라키돈산(AA)이 농도의존적으로 감소하며, 아라키돈산 유래의 PGE<sub>2</sub> 생성이 억제된다고 하였다.<sup>32)</sup> 반면에 마우스 각화상피세포 배양중에 LA를 전처리할 경우 배양액중의 지방산 조성중 감마-리놀렌산(18 : 3, n-6), eicosatrienoic acid (20 : 3, n-6)과 AA (C20:4)이 세포중에 증가하였다.<sup>32)</sup> 피부암 발생과정에서 CLA가 항염증 작용과 관련임 있음을 시사하고 있다.

(2) 마우스 전위부(forestomach) 암 예방효과: 1990년에는 하영래교수와 Michael W. Pariza교수 연구팀이 암컷 ICR계 마우스에 beno(a)pyrene (B(a)P)을 투여 전에 CLA를 경구투여로 전처리 할 경우 마우스 전위부(forestomach) 종양발생을 억제한다고 보고하였다 (Fig. 4).<sup>9)</sup> 마우스 전위부 점막에서 12-O-decanoyl-

phobol-13-acetate (TPA)에 의한 발암촉진의 지표인 ornithine decarboxylase (ODC) 활성을 CLA가 억제하며, 이러한 기전이 전위부 암예방 효과와 관련이 있다고 알려져 있다.<sup>33)</sup>

(3) 랫드 유선암 예방효과: 1991년에는 뉴욕 버팔로 소재의 로스웰 파크 암연구소의 Clement Ip 박사와 Pariza 박사의 공동연구에서 CLA를 24주 전 기간동안 사료내에 혼합하여 투여한 경우에 랫드 유선암 발생을 효과적으로 억제하였다.<sup>10)</sup> 이상의 세 개의 연구결과에서 마우스의 피부암 및 전위부 종양, 랫드의 유선암을 억제한다고 하는 발견은 그 당시에는 지방산의 섭취를 무게비로서 20에서 10%정도 줄일 때마다 종양발생을 약 50%정도 줄이는 효과와 비교하면 놀라운 역설적인 발견(paradoxical discovery)이었다.<sup>10)</sup> 리놀레산의 새로운 이성체를 0.5내지 1.0% 증가함에도 랫드 유선종양의 발생빈도를 낮출 뿐만 아니라, 마리당 종양발생

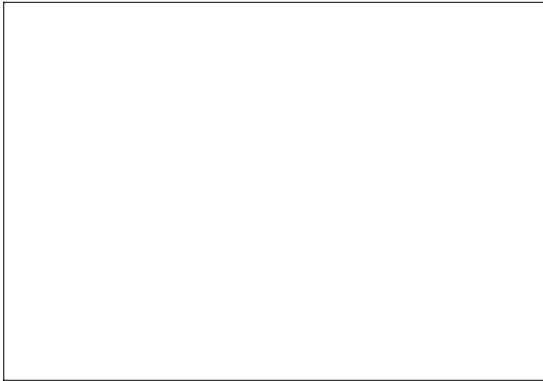


Fig. 2. Effect of CLA on mouse skin carcinogenesis (ref. Ha YL, et al., *Carcinogenesis* 1989; 8: 1881 ~ 1887.).

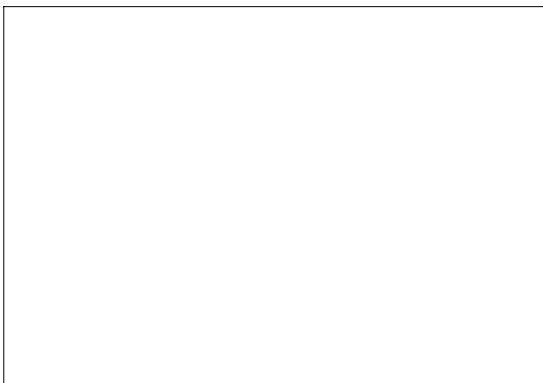


Fig. 3. Effect pf CLA on mouse skin carcinogenesis (ref. Ha YL, et al., *Carcinogenesis* 1989; 8: 1881 ~ 1887.).

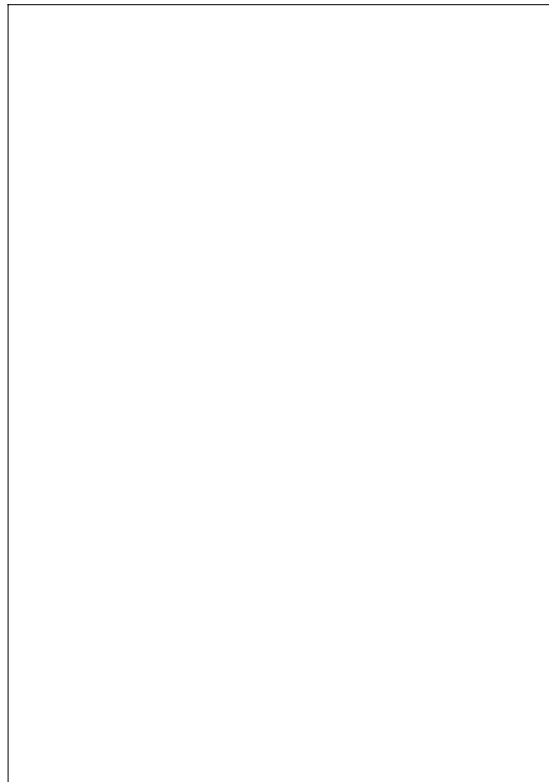


Fig. 4. Effect of CLA on mouse forestomach neoplasia induced benzo (a) pyrene (ref. Ha YL, et al., *Cancer Res* 1990; 50: 1097 ~ 1101.).

개수를 감소시키는 놀라운 효과를 얻게된 것이다.<sup>10)</sup>

한편 1994년 Clement Ip 박사는 DMBA (체중 kg당 5 mg 또는 10 mg씩 경구로 투여함) 및 MNU (체중 kg당 6 mg씩 복강내 투여함)를 사용하여 각각 36주간 또는 24주간에 걸친 실험을 통하여 랫드 유선암에 대한 연구를 수행하였다(Fig. 5).<sup>11)</sup> 그 결과 저용량의 DMBA를 투여하는 실험에서는 DMBA를 투여하기 2주 전부터 실험 전기간동안(36주간) CLA가 함유된 사료를 급이한 결과 DMBA+CLA투여군의 종양발생빈도(0.25% CLA에서 34% 또는 0.50% CLA에서 36%)는 DMBA 단독투여군(74개)에 비하여 각각 34 또는 36%로 유선암이 유의하게 감소하였다. 종양의 발생개수도 DMBA 단독투여군(74개)에 비하여 37 또는 31개로 약 절반을 나타내었다.<sup>11)</sup> 고용량의 DMBA나 MNU를 투여하는 실험에서는 발암물질을 투여하기 2주전(이유 후 즉시)부터 발암물질 투여 1주 후까지 3주간만 1.0%의 CLA가 함유된 사료를 급이한 결과 발암물질의 종류에 관계없이 모두 유의하게 감소하였다(DMBA; 80 vs 52%, MNU; 88 vs 60%).<sup>11)</sup>

고용량의 DMBA(체중 kg당 10 mg씩 경구로 투여함)를 투여하고 4일 후부터 CLA가 1% 함유된 사료를 4주, 8주, 또는 20주간 연속하여 투여한 경우의 유선암 발생빈도에 있어서 CLA를 20주간 연속 투여한 경우에 있어서 유의하게 감소하였다 (DMBA; 24/30 (80%) vs DMBA+CLA; 12/30 (40%);  $P < 0.05$ ).<sup>12)</sup> 유선조직중에는 중성지방중의 CLA 함량이 인지질중의 CLA의 함량에 비하여 더 많이 함유되어 있다. CLA를 투여후 4주

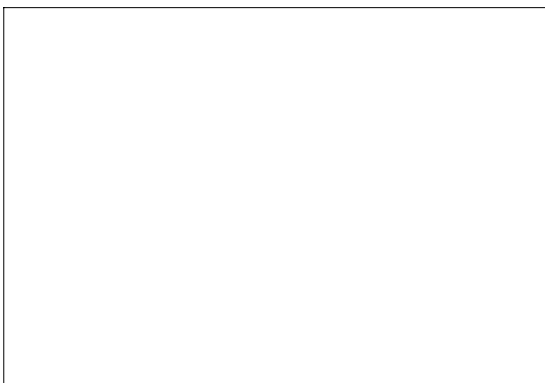


Fig. 5. Effect of CLA on rat mammary carcinogenesis induced by DMBA (ref. Ip C, et al., *Cancer Res* 1994; 54: 1212 ~ 1215.).

에 절정을 이루고 4주간 지속하다 약 4내지 6주후에 지질로부터 사라진다.<sup>12)</sup> 따라서 CLA는 발암개시 및 발암촉진단계 모두에서 유선암 억제효과가 있다. conjugated diene 구조를 갖는 지방산의 체내 존재는 탄소수 20개인 아라키돈산(C20 : 4, AA)관련의 프로스타그란딘 대사산물들에 관여하는 cyclo-oxygenase와 lipoxigenase 효소 등에 영향을 주어 발암촉진과정과 관련이 있다고 한다.<sup>12,13)</sup> 사료중 CLA의 효과는 1.0% 농도를 넘어서는 경우는 유선암 발생에 유의한 효과가 감소하였다.<sup>13)</sup> 또한 사료중 CLA의 작용에 미치는 LA의 농도를 높여 투여한 효과에 있어서는 LA의 농도가 2.0%에 비하여 12%인 경우 63.3% (19/30)에서 83.3% (25/30)로 약간 증가되었다.<sup>13)</sup> 따라서 지방산의 종류와 농도는 사료중 CLA를 투여하여 CLA의 대사체에 미치는 영향은 아주 적다.<sup>13,14)</sup> 특히 유선조직에 풍부한 중성지방과 결합된 CLA의 대사와 인지질과 결합된 CLA에 대한 연구가 필요하리라고 본다. 사람의 MCF-7 유선암 세포주에 LA와 CLA를 반응시킨 결과 LA는 농도증가에 따라 세포성장을 촉진하는 반면, CLA는 농도증가에 따라 세포성장을 억제하였다.<sup>33)</sup>

(4) 랫드 대장암 예방효과: 불에 그을리거나 탄 소고기중에 함유된 헥테로 사이클릭 아민류중의 하나인 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline (IQ)에 의한 랫드 대장암의 전암병변인 대장이상선와소(colonic aberrant crypt foci: ACF)의 총수를 CLA (사료내에 0.5%의 농도)를 전처리 한 경우에 유의하게 감소하였다(IQ:  $4.3 \pm 2.4$ ; CLA±IQ:  $1.1 \pm 1.3$ ;  $P < 0.05$ )(Table 2).<sup>15)</sup> 이러한 대장 전암병변의 억제기전으로 대장점막의 IQ에 의한 총 DNA 부가체의 양을 유의성 있게 억제하였다(IQ:  $11.53 \pm 3.5$ ; CLA±IQ:  $6.96 \pm 2.4$ ;  $P < 0.05$ )(Table 3). 따라서 CLA는 대장발암물질로 추정되는 IQ의 발암개시단계에서 효과적으로 억제할 수 있는 가능성을 제시하였다.<sup>15)</sup> CLA를 전처리 CDF<sub>1</sub> 마우스에 전투여한 경우 IQ에 의한 DNA 부가체 형성을 표적장기인 간장(암, 수), 폐(암컷)과 비표적 장기(nontarget organ)인 대장과 신장에서 억제하였다.<sup>35)</sup>

그러나, 대장암 유발물질인 azoxymethane (AOM; 체중 kg당 15 mg씩 3회 피하투여함)을 투여한 랫드 대장암 시험법에서 AOM 투여 2주전부터 36주간 사료로 CLA (사료내에 0.5, 1.0, 그리고 1.5% 농도로 투여함)를 투여하여 AOM 단독 투여군(대조군)과 CLA 투여군

**Table 2.** Inhibition of IQ-induced aberrant crypt foci by CLA

Group	Incidence <sup>d</sup>	ACF/colon	AC/colon	AC/ACF
IQ	10/10	4.3±2.4 <sup>a</sup>	14.2±11.6	3.2±1.7 <sup>a</sup>
SFO→IQ	10/10	3.2±1.7 <sup>a,b</sup>	12.0±7.0 <sup>a</sup>	3.9±1.2 <sup>a</sup>
CLA→IQ	6/10	1.1±1.3 <sup>b,c</sup>	4.0±4.6 <sup>a,b</sup>	3.6±1.4 <sup>a</sup>
CLA	0/5	0 <sup>c</sup>	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
SFO	0/5	0 <sup>c</sup>	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>

Data are expressed as mean±SD; means within a column with different superscripts are significantly different from each other (P<0.05, analysed by ANOVA using SAS).

ACF: Aberrant crypt foci; AC: Aberrant crypts.

IQ: 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f] quinoline; SFO: safflower oil

<sup>d</sup>No. of rats bearing ACF/total no. of rats each group.

Liew C, *et al.*, *Carcinogenesis* 1995; 16: 3037-3043.<sup>15)</sup>

**Table 3.** Inhibition by CLA of IQ-DNA adducts *in vivo*

Tissue	Group	RAL×10 <sup>7</sup>	
		Major adducts	Total adducts
Liver	IQ	9.63±11.7	9.99±14.7
	IQ→CLA	7.02±14.1	8.30±7.6
Colon	IQ	9.13±2.60	11.5±3.5
	IQ→CLA	5.42±1.8 <sup>a</sup>	6.96±2.4 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Significantly different from corresponding control group given IQ alone (P< 0.05).

Data represent mean±SD from groups of seven rats. Major adduct refers to dG-C8-IQ.

Liew C, *et al.*, *Carcinogenesis* 1995; 16: 3037-3043.<sup>15)</sup>

사이에 아무런 수식효과도 없었다.<sup>36)</sup> 향후 이러한 대장암에 대한 세심한 연구의 필요성이 있다.

지금까지 CLA의 실험동물을 이용하거나, 시험관내 시험법을 이용한 많은 집중적인 연구에도 불구하고, 미국 과학자들이 중심이 되다보니 피부암(유두종에 국한됨), 유선암, 전위부종양(유두종에 국한됨), 대장암(ACF, 종양) 및 간장(일부 대사와 관련된 phase I 효소 활성 또는 DNA 부가체 형성 등)을 제외한 기타 다른 장기에서의 연구성과는 아직까지 보고된 바가 없다. 한국인을 비롯한 동양인에 빈발하는 간암, 위암(선위부 종양을 일컬음)에 대한 연구와 함께 급증하고 있는 폐암에 대한 연구의 필요성이 요구된다.

**4) 지방산 대사의 변형과 변조**

**(1) 체지방 감소효과: AKR/J 마우스에 6주간 고지방**

식이와 저지방식이 조건에서 CLA를 투여하였을 경우 체지방과 단백질의 함량을 낮추었으며, 특히 하복부의 지방이 감소하였다. CLA의 투여는 대사율을 증가시키며 야간의 호흡상수가 감소하였다.<sup>28)</sup> ICR 마우스에 4주간 CLA를 투여하였을 경우 체지방이 감소하였으며, 골격근육세포와 지방세포의 지방세포용해를 증가시켰다.<sup>24)</sup> 이러한 체지방의 감소는 골격근육세포와 지방세포에서의 지방산 β-산화의 증가와 깊은 관련이 있다.<sup>24,28)</sup> 따라서 CLA는 지방산 대사 뿐만 아니라 에너지 섭취와 체지방의 감소를 통한 직·간접으로 암 발생 위험도를 낮추는 데 기여할 것으로 생각된다.<sup>23)</sup> 지방산 대사의 변조 또는 변형은 지방산이 세포막 인지질의 구성성분으로서 중요한 역할을 하게되므로 세포막 손상에 의한 여러 가지 아라키돈산 계열의 염증산물의 하나인 프로스타그란딘 대사산물 유도체 등에 직·간접으로 작용하여 각종 성인병과 암 발생에 긍정적 또는 부정적 역할을 하는데 주요한 작용을 하리라고 기대된다.

Trans-10, cis-12 CLA 이성체를 마우스에 투여한 경우 각종 체성분의 변화가 관찰되었으며, 마우스 체성분의 변화로는 체지방의 감소, 체수분의 증가, 체단백질의 증가가 있었다.<sup>27)</sup> 그러나 cis-9, trans-11 이나 trans-9, trans-11 CLA는 이러한 체성분 변화와 관련이 없었다. Cis-9, trans-11와 trans- 10, cis-12 이성체가 거의 1 : 1 정도로 함유된 0.5% 수준의 CLA사료를 5.5%의 대두유(soybean oil)에 첨가하여 AIN-76A 사료로 7주정도 급이한 결과 음수섭취량의 증가와 체지방의 감소가 관찰되었다.<sup>26)</sup> Trans-10, cis-12 이성

체가 cis-9, trans-11이성체를 투여한 마우스보다 체지방이 급속하게 감소하였다고 보고되어 있다.<sup>26)</sup> 이러한 두편의 연구결과는 시험관내 결과와는 상충이 되는 결과이기도 하다.

(2) 미분화 지방세포의 분화촉진: 마우스유래의 3T3L<sub>1</sub> preadipocyte의 세포증식을 억제하며 동시에 새로운 지방세포합성(*de novo* lipogenesis)을 촉진한다.<sup>37)</sup> 즉 CLA는 과형성 증식 동안에는 미분화 지방세포를 감소시킴으로써 체지방 축적을 억제할 수 있으며, 미분화 지방세포의 성숙된 지방세포로의 분화를 위한 지질 충전(lipid filling in the preadipocyte)을 촉진시키는 것으로 생각된다.<sup>37)</sup> CLA는 미분화지방세포(3T3L<sub>1</sub> preadipocyte)의 confluent 전과 과정중에는 세포증식을 억제하나 confluent한 세포의 분화에는 영향을 미치지 않는다. CLA의 처리가 지방감소에 기여하는 기전은 동물체내에서 미분화 지방세포의 증식(growth)과 분화(differentiation) 모두를 억제하는 것과 연관이 깊다고 생각된다.<sup>38)</sup>

5) 당뇨병 및 심혈관계 질환의 치료효과

Zucker 당뇨병성 비만 모델 랫드(Zucker diabetic fatty *fa/fa* rat: ZDF)에서 CLA는 부조화된 당내성(glucose tolerance)을 정상화하며, 고인슐린혈증(hyperinsulinemia)을 개선할 수 있다고 한다.<sup>21)</sup> CLA는 aP2 (adipocyte P2의 proximal promoter 유전자)의 수준을

증가시켜 지방세포분화의 자극과 PPAR $\gamma$ 와 관련된 인슐린감작에 관여하여 PPAR $\alpha$  agonist 역할을 할 것으로 생각된다.<sup>21)</sup> 토끼를 22주동안 고지방식과 0.1%의 콜레스테롤을 22주간 투여한 경우 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 중성지질의 양이 감소하였다(Figs. 6, 7).<sup>16)</sup> 햄스터를 4, 8, 및 11주 동안 CLA를 투여한 경우 혈청중 총 콜레스테롤, 비 고밀도 콜레스테롤 및 중성지질의 양이 감소하였다.<sup>17)</sup> 이러한 동맥경화증 예방 효과는 마우스를 이용한 경우에도 입증되었다.<sup>18,19)</sup>

6) 면역계 및 항종양 작용

*In vitro*내에서 CLA는 돼지 림프구에 의한 IL-2의 생성을 억제하며, 마우스 복강 대식세포의 탐식활성을 억제한다고 하였다. 그러나 CLA와 베타카로텐의 동시에 존재할 경우 림프구 세포독성과 림프구의 자연증식을 증강시킨다고 하였다.<sup>39)</sup> *In vivo*에서는 앞서와는 달리 마우스에 사람 유선암 세포주를 이식후 3 또는 6주간 이식된 종양의 변화를 살펴본 결과, 마우스 비장의 림프구의 증식에 미치는 영향은 phytohemagglutinin A (PHA)의 자극에서만 증가하였으며, Concavalin A (Con A)나 lipopolysaccharide (LPS) 자극에 의한 배양에서는 아무런 효과가 없다.<sup>40)</sup> 연령 증가에 따라 면역반응의 감소하게 되는데 CLA는 어린 마우스 비장의 IL-2 생성과 T세포 증식을 증강하는 작용이 있다.<sup>41)</sup> WAZ-2T (-SA) 유선종양 세포주를 마우스에 이식하여

Table 4. Levels of total CLA and c-9, t-11 CLA as a % of total CLA in food products

Food	Total CLA (mg/g fat)	[c9, t11 CLA] (% of total)	Reference
Butter	9.4 ~ 11.9	91	50
Beef	17.3	75	50
Non fat frozen dairy dessert	0.6	90	49
Condensed milk	7	90	49
Natural cheeses	0.6 ~ 7.1	17 ~ 90	8, 49
Processed cheese	3.2 ~ 8.9	17 ~ 90	8, 49, 54
Cheddar cheese	5.1 ~ 5.4	82 ~ 88	51
Ice cream	3.8 ~ 4.9	73 ~ 76	55
Sour cream	7.5	78	55
Yogurt	5.1 ~ 9.0	82	55
T-bone (cooked)	4.7 ~ 9.9	65	55
T-bone (raw)	4.4 ~ 6.6	59	55
Seafood	0.5	ND	49, 52
Vegetable oils	0.2	45	49, 52
Milkfat	2 ~ 30	90	53, 56

O'shea M, *et al.*, *Trends Food Sci Technol* 1998; 9: 192-196.<sup>52)</sup>

관찰한 경우 종양괴의 무게, 종양발생일, 종양발생빈도 등에서 CLA의 사료로의 첨가효과가 없었다. 뿐만 아니라, 종양조직내의 과산화 지질의 함량에도 변화가 없었다.<sup>40)</sup> 어린 마우스에서는 mitogen인 Con A나 PHA의 자극에 반응하여 비장의 증식이 관찰되었으며, 자연살해세포(NK cell activity)의 반응은 효과가 없었다.<sup>41)</sup> 면역결핍 SCID계 마우스를 이용하여 인체의 MDA-MB468 유선암 세포주를 이식한 경우 CLA의 투여로 접종후 9주 및 14주에 각각 73% 및 30%로 종양의 성장을 억제하였다.<sup>42)</sup> 또한 역성흑색종 세포주인 M21-HPB, 대장암 세포주인 HT-29, 그리고 유선암세포주인 MCF-7세포주를 CLA나 베타카로틴과 시험관 내에서 반응시킨 경우 암세포주의 성장을 18내지 90% 정도 억제하였다.<sup>43)</sup>

*In vitro*<sup>39)</sup> 및 *in vivo*<sup>40,41)</sup> 연구결과간에 상충되는 점에 대하여는 시험에 사용된 동물종차(species differences)에 기인한다는 견해도 있으나,<sup>40)</sup> 앞으로 T 림프구 및 IL-2 활성 증가가 CLA의 주된 암 예방 또는 항종양 작용(anti-tumor activity)을 설명하기 위하여 더 많은 연구가 되어야 하리라고 생각된다.

7) CLA의 항산화 작용

하영래교수는 CLA가 항산화 작용이 암예방과 관련하여 설득력 있는 가설로 생각을 하였다. 실험결과 CLA는 LA에 비하여 산화에 더 안정한 구조를 갖는다.<sup>7,9)</sup> 또한 다른 항산화 작용을 갖는 많은 물질이 암예방 효과와 연관성이 있는데, 특히 CLA는 농도가 낮을수록

과산화(peroxide) 생성을 낮춘다.<sup>9)</sup> CLA가 LA에 비하여 과산화물(peroxide)의 생성을 낮추는 것은 CLA의 탄소와 탄소사이의 거리(C-C)가 LA보다 짧기 때문일 것으로 추측하고 있다.<sup>7)</sup> 그러나 한편으로 CLA의 구조와 같이 콘쥬게이션 이중결합(conjugated double bonds)을 갖는 구조는 산업적으로 부분적으로 수소첨가과정과 같은 공정이나 혐기성 세균에 의한 수소첨가 반응 과정에서 생성되어지는 비교적 화학적으로 안정화 구조로 알려져 있다.<sup>44,45)</sup> CLA과 그 대사산물이 고도불포화 지방산(polyunsaturated fatty acids: PUFA)처럼 산화적 스트레스 조건하에서 반응하는 것과 유사하며, 과산화지질 반응을 저해하지는 않는다는 보고가 있다.<sup>44,45)</sup> 최근 Van den Berg등<sup>44)</sup>과 Banni등<sup>45)</sup>이 주장하는 바에 따르면 CLA의 암예방 또는 동맥경화증 예방과 관련되어 항산화 작용은 개연성이 적다고 반박하고 있다. 이것은 하영래 교수등<sup>7,9)</sup>이 처음에 제시한 가설과는 달리 CLA의 산화 산물이 금속과 킬레이션 조건 하에서는 방어적인 효과보다는 해로우며, LA보다도 산화적 스트레스에 민감하게 반응할 것이라는 설명이다.<sup>44,45)</sup>

8) DNA 부가체 형성 억제효과

1992년 Zu등이 식품유래의 발암유발물질로 알려진 헤테로사이클릭 아민류의 하나인 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline (IQ)에 의한 CD-1 마우스의 각 장기에서의 DNA 부가체 형성능을 시험한 결과 주목표 장기인 간장, 폐, 대장, 신장 등에서 CLA

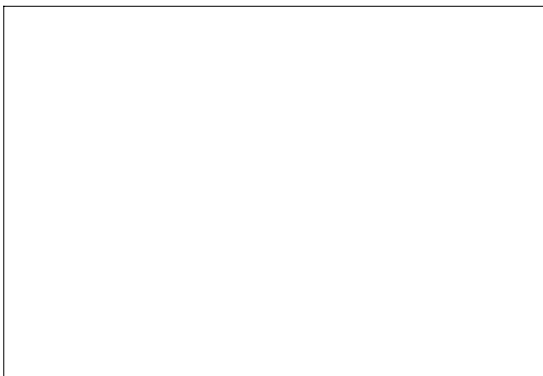


Fig. 6. Effect of CLA on LDL cholesterol in rabbits The P-value of LDL cholesterol was 0.0017 for the 12~22 week period. (ref. Lee KN, et al., Atherosclerosis 1994; 108: 19~25.).



Fig. 7. Effect of CLA on LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio in rabbits. The P-value of LDL cholesterol was 0.04 for the 12~22 week period. (ref. Lee KN, et al., Atherosclerosis 1994; 108: 19~25.).



의 투여는 DNA부가체 형성을 감소시키는 효과가 있다고 보고하였다.<sup>35)</sup> 이러한 효과가 랫드에서도 보고된 바 있다.<sup>46~48)</sup> 또한 다른 종류의 식품유래의 발암유발물질로 알려진 헤테로사이클릭 아민류(heterocyclic amines: HCA)의 하나인 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b] pyridine (PhIP)에 의한 F344 랫드 간장 및 유선의 DNA 부가체 형성을 CLA에 의해서 현저하게 용량 의존적으로 감소시켰다.<sup>46~47)</sup> 이러한 PhIP에 의한 DNA 부가체 형성 억제는 PhIP N-hydroxylation의 주요 Phase 1 효소인 CYP 1A1이나 1A2의 대사경로와는 무관하다.<sup>47)</sup>

### 9) CLA의 자연계 분포

(1) 축산 식품: CLA는 식물계에 존재하는 다른 지방산과는 다른 생물학적 성상을 나타내며, 단위동물의 고기나 젓(돼지고기, 닭고기, 칠면조고기)보다는 되새김동물(소, 물소, 양, 산양)의 고기(beef, lamb)나 젓(유제품나 치즈) 그리고 그 가공과정상에서 더 많은 양이 존재하는 점이 특징이다.<sup>1,8)</sup> 이제까지 많은 암예방 후보물질들이 식물성 기름이거나, 생선 기름중에 존재하는 지방산의 형태로 알고 있었던 점에 감안하면 매우 고무적인 일이다. 사람에서의 연구결과에 의하면 소량의 CLA가 존재하는데 이러한 CLA의 근원은 체내에서 리놀레산의 탄소중심 자유단-매개의 산화이거나 식이성의 섭취에 기인하는 것으로 생각된다.<sup>33,49,60)</sup>

축산식품중의 분포는 다른 식품보다도 많은 양이 검출되고 있다고 알려져 있다.<sup>1,8,33,49~56)</sup> 특히 되새김동물(소, 물소 등)의 젓, 고기, 지방 속에 다량이 함유되어 있다(Table 2). Table 1에서 예시한 CLA의 이성체중에서 cis-9, trans-11과 trans-10, cis-12의 이성체가 식품중에 존재하는 기름중에 75% 이상을 점유한다.<sup>49)</sup> CLA는 유제품에 5~7 mg CLA/g fat함유하며, 닭고기, 쇠고기에 0.9 mg CLA/g fat 및 3~4 mg CLA/g fat 존재한다. 해산물에는 0.1~0.8 mg CLA/g fat정도 함유된다. 특히 가공된 치즈의 종류에 따라 매우 다양하게 함유되기도 하나 보통 수 mg CLA/g fat 함유한다.<sup>52)</sup> 서론에서 설명한 바와 같이 CLA는 단위동물(닭, 돼지고기)의 고기보다는 되새김질 동물의 되새김위에서 LA가 CLA로 혐기성 세균에 의해 전환되어 지방과 고기중에 다량 함유되어 있다.

(2) 식물성 기름과 생선 기름중의 분포: 식물성 기름과 생선기름중의 풍부한 LA의 함량에도 불구하고 사람

을 대상으로하는 연구결과 생체내에서 CLA로의 전환이 되지 않는다고 알려져 있다.<sup>49,52,57)</sup> 대두유(soybean oil), 옥수수유(corn oil), 해바라기유(sunflower seed oil), 홍화유(safflower seed oil) 등에는 지방산중에서 리놀레산(LA)이 많이 함유되어 있으나, 채종유(rape seed oil), 참기름(seame oil), 및 들깨기름(perilla oil) 등에는 비교적 적은양의 리놀레산이 함유되어 있다. 식물성 기름과 마찬가지로 생선기름중에는 CLA의 함량은 아주 미미하다.<sup>49,52,57)</sup>

(3) 실험동물에서의 분포: 설치류 등의 실험동물은 되새김위를 갖지 않아 위내에 혐기성 세균의 역할이 아주 부정적이다. 그러나 장내의 혐기성 세균에 의해서 일부 사료로 섭취된 리놀레산이 CLA로 전환된다는 보고가 있다.<sup>58)</sup> 옥수수 기름을 사료중에 5% 또는 8.63%로 일반 실험동물에 먹인 경우에만 장내의 무균동물과 달리 CLA가 랫드의 간장중에 인지질과 중성지질중에 나타난다고 하였다.<sup>58)</sup> 그러나 본인의 마우스를 대상으로 단기간 실험한 경우 CLA를 투여하지 않은 동물에서는 어떠한 CLA의 관련 대사체도 조직중(간장, 신장, 폐)이나 지방 조직(복부 지방 및 분변중의 지방)에서 검출할 수 없었다(Data not shown).<sup>59)</sup> 따라서 식이중에 함유된 리놀레산이 자연적으로 생체내에서 CLA로 전환 또는 합성된다는 것에 의문점이 있다고 보아야 할 것이다.

(4) 사람에서의 분포: 사람의 조직이나 지방조직중에 분포하는 대부분의 CLA는 식품유래라고 생각된다. 사람이 섭취하는 CLA의 유입경로는 유제품과 그 가공품 그리고 소고기 등의 가열조리된 음식을 통하여 체내로 흡수된다.<sup>1,8,50)</sup> CLA가 가장 많이 함유된 식품으로는 Table 2에서와 같이 '가공된 치즈 > 젓소 우유 > 가열조리된 소고기 육류(햄버거)'의 순이라 추정된다.<sup>52)</sup> 따라서 최근 많은 낙농 연구자들은 CLA가 풍부한 생산기술을 위한 연구결과, 젓소(milk cow)나 비육우(beef cow)의 인공사료에 의한 사육이 아닌 초지에서의 사육을 통하여야 한다고 한다. 목초지의 건조의 질이 우수하고, 특히 불포화 지방산이 풍부한 목초(grass)에서 자란 젓소의 우유나 비육우에서 생산한 소고기야 양질의 천연 CLA가 함유된 유제품과 육제품을 얻을 수 있다.<sup>52,53)</sup> 최근 1998년 여름 국내 모 우유회사에서 CLA가 함유된 "항암우유(milk for cancer therapy)"라는 광고가 일간 신문에 게재된 적이 있다. CLA는 암환자(cancer patients)에게 투여하여 마치 암을 치료한다

는 오해를 불러일으킬 염려가 있으므로 표현에 주의하는 것이 좋을 듯 싶다. 사람에서의 CLA의 주된 공급원은 현재까지는 젖소나 비육우로부터 얻어지는 축산식품이다. 예를들어, CLA가 함유된 식품군은 우유, 치즈, 소고기, 각종 유가공제품 등이다. 그러나 이들 동물성 식품군에는 CLA이외의 각종 지방산의 함량과 고단백질 식품이기에 경우에 따라서는 각종 성인병과 암에 대한 위험요인으로 분류되어온 것도 부인할 수 없는 사실이다.

#### 10) CLA의 안전성에 대한 문제 제기

CLA 단독 투여군과 AIN-76A를 투여한 대조군 각각 수컷 20마리에 대하여 36주간 실험한 결과 체중변화, 15개 주요장기의 장기중량, 혈액학적 변화, 및 육안해부조건 등에 대한 독성학적 평가결과 대조군과 유의한 차이가 없다고 보고하였다. 이 연구는 36주간의 CLA의 대장암 예방 실험중 CLA 1.5%투여군과 AIN-76A 대조군을 사용하여 장기중량의 변화가 있는 흉선과 부신에 대한 면밀한 조직학적 검사 결과 군간의 차이가 없으며, 기타 장기는 육안소견상 변화가 없다고 보고하였다.<sup>36,60)</sup> 그러나 이실험의 자료는 정상적인 독성학적 평가(toxicological evaluation)로는 인정하기 어렵다. 일반적인 독성학적 평가를 위하여는 암수 모두를 사용하여야 하며, 안과학적 검사, 혈액학적, 혈청생화학적 검사 및 모든 장기에 대한 조직병리학적 검사를 수행하여 평가하여야 한다. 문헌상의 고찰만으로는 대장암 예방실험을 위한 AOM을 3회 피하투여한 실험의 부산물로 여겨진다. 참고로 1994년 총설 연구논문에 의하면, AOM 투여하기 2주전부터 CLA를 0.5, 1.0, 1.5%의 농도로 36주간 투여하고, CLA 투여2주부터 3주간 동안 AOM을 체중 kg당 15 mg씩 3주간 피하 투여한 결과 대장 종양발생빈도는 대조군(45%; 15/33), AOM+CLA 1.0%군(48%; 16/33), 및 AOM+CLA 1.5%군(45%; 16/35)으로서 군간의 유의한 차이가 없었다. 결과적으로 CLA는 랫드의 AOM에 의한 소장 및 대장 종양발생 억제효과가 없었다.<sup>36)</sup> 대장암 예방 효과를 규명하기 위한 실험법으로 36주간은 AOM 단독투여군의 종양발생빈도(tumor incidence)가 50% 미만이며, 마리당 대장의 평균 종양발생수 (tumor multiplicity)가 0.76개로서 현저히 낮게 나타난 점으로 보아 추후 잘 계획된 추가적인 연구의 필요성이 있다고 생각한다. 따라서 Scimeca등은 1994년도 논문의 대장암 실험결

과를 발표하지 않고 대조군만을 떼어서 독성학적 평가 자료로 활용한 것으로 추정된다.<sup>36,60)</sup>

Belury등은 화학적 암예방 효과가 있는 고도 불포화 지방산(PUFA)의 몇가지 성상이 마우스 간장의 퍼옥시좀 증식제(peroxisome proliferator: PP)로서의 작용과 관련이 있다고 보고하였다.<sup>61)</sup> CLA의 투여는 퍼옥시좀 증식(peoxisome proliferation) 동안에 일어날 수 있는 지방산 대사와 관련하여 acyl-CoA oxidase (ACO), CYP4A1, 그리고 간장 지방산 결합 단백질 (liver fatty acid binding protein: L-FABP)에 대하여 RT-PCR로 측정된 결과 CLA의 1.0%나 1.5%의 수준에서 증가하였다. 또한 CLA의 투여는 간세포 증식의 지표인 ornithine decarboxylase (ODC)활성을 증가 시켰다. 이상을 종합하면, 간장 이외의 장기에서의 화학적 암 예방 효과와 달리 적어도 설치류 간장에서 CLA는 해로운 효과를 나타낼 가능성을 제시하였다.<sup>61)</sup> CLA가 소수성이 풍부한 부위(hydrophobic-rich region)과 산기(acidic group)를 가지고 있는 점에서 다른 퍼옥시좀 증식제(peroxisome proliferator: PP)와 구조적으로 유사하다.<sup>62,63)</sup> CLA가 체중을 감소시키고 증가된 간지질 함량과 같은 몇가지 생리학적 현상과 구조적 유사성 때문에 PP로 인식되고 있으나, 두가지 점에서 애매하다. 첫째, 간장 이외의 피부, 대장, 유선조직에서의 화학적 암예방 효과는 퍼옥시좀 증식과 연관이 있다. 둘째, PPAR $\alpha$  활성을 통하여 나타나는 간장의 퍼옥시좀 증식은 조직 특이적인 것이 보편적이다. 향후 이러한 점에서 CLA의 사람에서의 암 예방 효과와 관련하여 관심의 대상으로 되고 있다. 그러나 마우스, 랫드 등의 설치류 간장에서의 퍼옥시좀 증식에 관여하는 효소가 사람과는 다를 수 있으므로 간장에서 촉진효과는 다른 PP와 마찬가지로 그 위험성은 간과될 만한 수준으로 평가될 수 있겠다.<sup>62,63)</sup>

암수 C57BL/6J계 마우스를 이용한 34주간의 중기 다장기 시험에서 cis-9, trans-11 CLA를 장기간 투여할 경우 암컷에서만 폐종양 발생이 증가하였으며, 반면에 수컷에 있어서는 군간에 아무런 차이가 없었다.<sup>59)</sup> 향후 이러한 암수간의 폐암 발생의 차이에 대하여 그 정확한 기전을 밝힐 필요가 있다.

#### 11) PP, PPAR과 CLA의 관련성

지방세포나 섬유모세포의 분화(differentiation)에 관련인자로 peroxisome proliferating activating re-

ceptor (PPAR)가 알려져 있으며, 현재까지  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ 의 세 종류의 이성체가 알려져 있다.<sup>62,63</sup> 이 중에서 PPAR $\gamma$ 는 주로 지방세포와 섬유모세포 등에 발현되며 유선상피세포, 대장점막상피세포, 대식세포 및 지방세포의 분화와 관련이 있다고 알려져 있다. 일반적으로 고지방식을 투여하면 지방세포에서 PPAR $\gamma$ 의 발현이 증가된다고 보고된 바 있다.<sup>64</sup> PPAR에 의한 DNA의 peroxisome proliferating responsive elements (PPRE)가 immediate early genes (IEG)의 상류(up-stream)에 존재하며, acyl-CoA oxidase (ACO), 퍼옥시좀 이중효소, 간지방산 결합 단백질 (liver fatty acid-binding protein: L-FABP), 그리고 미세소체 CYP4A1 등의 동기화에 PPAR이 관여한다.<sup>62,63</sup> 각종 식이성 지방산(dietary fatty acids)과 퍼옥시좀 증식제(peroxisome proliferator: PP)는 지방산 대사 뿐 만 아니라, 세포분화 및 궁극적으로 암 발생과 밀접한 연관성이 있다고 알려져 있다.<sup>62,63</sup> 많은 종류의 지방산은 PPAR를 활성화하며, 분화(differentiation)와 관련된 PP의 기능은 암예방 작용과 연관성이 있을 것으로 추정되고 있다.<sup>62,63</sup> Belury등은 이러한 측면에서 CLA는 PPAR-dependent differentiation 작용이 간 이외의 장기(extrahepatic organ)에서의 암예방 효과를 설명하고 있으며, 동시에 CLA가 간장에서의 PPAR $\alpha$ 활성화 작용이 있으나, 최근 랫드에서의 실험결과 퍼옥시좀 증식제(PP)의 작용은 전자현미경적으로 관찰할 수 없었다고 하였다.<sup>65</sup> 이러한 점에서 CLA의 PPAR 활성화와 관련된 CLA, DHA, EPA 등의 작용기전에 관한 연구는 비만억제 및 암예방의 측면에서 관심을 모으고 있다.

## 12) 국내 연구 동향 및 발전전망

경상대학교 농과대학 및 해양과학대학 연구팀의 CLA의 축수산물의 응용 기술에 관한 연구와 건국대학교 동물자원연구센터의 CLA 고농도 우유로의 이행을 위한 연구, 한국식품개발연구원 축산물이용연구부에서 CLA의 계란(chicken eggs) 및 돼지고기(porks)에의 고부가가치 상품개발에 관한 연구가 활발하게 진행되었다.<sup>66-70</sup> 또한 국내 식품영양학(Food and Nutrition) 및 식품공학(Food Technology and Nutrition)분야에서 지질대사와 관련된 연구 및 대두유로부터 CLA 합성 분리정제(alkali isomeration)에 대한 연구도 진행되고 있다.<sup>67</sup> 그 밖에 미국과 일본의 연구팀들이 계속적으로 비만(체중감소 및 근력강화), 당뇨

병, 동맥경화증 등의 성인병 및 암예방에 관한 연구에 관심이 모아지고 있는 실정이다. 또한 현재 미국과 일본 등에서는 이미 건강식품 또는 기능성 식품 등의 개념으로 DHA, 천연 토코페롤 등과 함께 식품 또는 식품 첨가물의 범주에서 일반사람들이 이용하거나 연구가 진행되고 있다. 특히 체지방 감소 및 체성분의 조성을 바꾸어 줄 수 있다고 하는 새로운 연구결과로 볼 때 지방산 대사와 성인병 또는 암 예방의 측면에서 연구해 볼 가치가 충분히 있다고 생각된다.<sup>16-28</sup> 향후 축산식품 유래의 CLA에서 초분자 화학공학(supramolecular chemical engineering sciences)을 응용한 고순도 CLA를 경제적으로 정제(bioseparation)할 수 있는 기술적 진보를 통하여 특정한 CLA의 암 예방 또는 발암 촉진 등의 작용기전을 면밀하게 연구하여야 할 것으로 생각된다. 국내의 CLA관련 연구자들의 연구정보 교류를 위하여 한국과학재단의 "CLA 중점과제연구회"를 발족할 예정으로 있다.

## 13) 기능성 식품소재로서의 CLA전망

기능성 식품이란 용어는 1980년대 중반 일본 후생성에서 사용되기 시작한 용어이다. 특히 식품소재의 특정성분들이 인체의 생리적인 이익을 주는 개념에서 출발을 하였다.<sup>71</sup> 이러한 후보종에서 식품성분종의 미네랄, 비타민 종류, 항산화 작용을 갖는 각종 기호성 식품군 등이 논의되고 있다.<sup>71</sup> 이러한 과정중에 CLA가 풍부한 계란, 돼지고기, 소고기, 치즈 등의 생산과 관련된 연구들이 국내에서도 활발하게 진행되고 있다.<sup>66-70</sup> 또한 미국과 일본에서는 건강보조식품 등의 형태로서 비만치료 또는 근력강화 목적으로 일반인에게 공급되고 있기도 하다.<sup>71-73</sup> 국내에서는 현재 시판을 위한 허가과정에 진행중이다. 향후 건강보조 식품 등의 형태 뿐 만 아니라, 화장품 영역에서 각종 성인병 예방 목적으로 사용될 날이 멀지 않다고 생각된다.

## 14) 인터넷상에서의 CLA관련 제품 및 홈페이지 현황<sup>74-76</sup>

미국 위스칸신대학교 식품독성연구소 홈페이지 (Dr. MW Pariza)

<http://www.wisc.edu/fri/pariza.htm>

미국 위스칸신대학교 식품독성연구소 홈페이지 (CLA 참고문헌)

<http://www.wisc.edu/fri/clarefs.htm>

경상대학교 농과대학 홈페이지 (하영래 교수)  
<http://www.gnsu.ac.kr/~ylha/>  
 미국유지화학회 관련 홈페이지  
<http://www.aocs.org/Overview.htm>  
<http://www.aocs.org/press1.htm>  
<http://www.aocs.org/tocs.htm>  
 CLA 관련 제품 홈페이지 (미국)  
<http://www.newpeak.com/aapi/conlinaccla.html>  
<http://www.mineralconnection.com/tonalin.htm>  
<http://www.caymanchem.com/>  
<http://www.sports-nutrition.net/mesomorphosis/fattyacids.html>  
<http://www.fitnesszone.com/article.htm>  
<http://www.naturesnutrition.com/weightpage.htm>  
[http://www.muscledawg.com/prod\\_fat.html](http://www.muscledawg.com/prod_fat.html)  
<http://www.txpn.com/cla.htm>  
<http://www.wholesalehealth.com/Fatty%20acids.htm>  
<http://www.thegourmetmkt.com/gourmetmarket/bioefawithcfa1.html>  
<http://206.222.206.4/peak/linoleic.htm>  
<http://www.hi-tec.de/index.html>  
<http://www.hi-tec.de/hitec/publications/cla/cla2.htm>  
 |

## 결 론

필수지방산인 리놀레산(linoleic acids, LA, C18 : 2, n-6, *cis*-9, *cis*-12)의 콘주게이션 이중결합을 갖는 리놀레산(conjugated linoleic acids, CLA, C18 : 2, *cis*-9, *trans*-11)은 모두 탄소의 수가 18개이며, 이중결합이 둘인 이성체인 지방산의 구조를 갖는 지방산의 일종으로서,<sup>1)</sup> 되새김동물(ruminants)의 되새김위(rumen)내에서 식물성 기름의 주요성분인 리놀레산이나 리놀렌산 (linolenic acids, LN, C18 : 3, n-3, *cis*-9, *cis*-12, *cis*-15)과 되새김위내 혐기성세균인 *Butyrivibrio fibrisolvens* (*B. fibrisolvens*)에 의한 수소첨가 반응산물(biohydrogenation)로서 공역화 리놀레산(CLA)이 생성되는데,<sup>2-5)</sup> 미국 위스칸신대학교의 M.W. Pariza 교수와 경상대학교의 하영래 교수에 의해서 처음으로 동물성 식품유래 성분중에서 돌연변이억제 및 암발생을 억제하는 물질이 리놀레산의 이성체라는 사실을 보고하였다.<sup>6-9)</sup> 공역화 리놀레산은 항돌연

변이 작용 뿐 만 아니라,<sup>1,6-8)</sup> 피부암,<sup>7)</sup> 전위부 종양,<sup>9)</sup> 유선암,<sup>10-14)</sup> 대장암<sup>15)</sup> 억제 또는 감소효과가 있다고 알려져 있다. 최근에는 CLA가 암 연구 이외에 동맥경화증(atherosclerosis)을 완화하는 작용이 있으며,<sup>16-20)</sup> 포도당에 대한 내성을 저하시켜 당뇨병 치료효과가 있으며,<sup>21)</sup> 체지방을 감소시켜 비만(obesity)을 억제한다고도 알려져 있기도 하다.<sup>22-28)</sup>

CLA는 각종 비만 및 암과 관련된 예방기전 연구에 사용될 귀중한 자료가 될 것으로 생각된다. 축산식품 유래의 기능성 식품뿐 만 아니라, 지방산 대사와 관련된 각종 염증산물의 중간 산물(intermediate metabolites of arachidonates)들의 생체내에서의 역할 규명에 아주 커다란 역할을 할 것으로 기대를 하고 있다.<sup>62,63)</sup>

CLA와 관련하여 기전연구 뿐만 아니라, *in vivo*에서의 안전성 검토 및 발암성에 대한 면밀한 검토가 선행되어야 할 것으로 본다. 베타카로텐의 인체를 대상으로 하는 암예방 연구에서 흡연자들에게서 더 많은 심장병 및 폐암 사망률을 나타낸 것 같이 충분한 안전성 확보가 효능효과에 못지 않게 중요하다.<sup>77,78)</sup> 일반적으로 천연에 존재하며, 식품중에 함유된 성분 등에 대하여 미국 IFBC에서의 규정은 “generally recognized as safe (GRAS)”에서와 같이 안전하다는 입장이다.<sup>79)</sup> 일반적으로 식품첨가물(food additives)은 한국과 미국 모두에서 엄격한 규제 대상에 생각하며, 단 GRAS에 해당하는 물질은 식품첨가물로 분류하기 보다는 천연 또는 합성물질이라 하더라도 규제는 비교적 안전하다고 생각하고 있다.<sup>79,80)</sup> 그러나, 미국의 어느 기관에서도 베타카로텐에 대한 아급성 이상의 안전성 시험자료를 요구한 적은 없어 많은 건강한 피험자들의 생명을 잃게 한 경험을 참고하여야 할 것이다.

그러나, CLA는 분명한 생리활성을 지니는 천연에 존재하는 지방산으로서 인류가 지금까지 부지불식간에 섭취하여온 천연 지방산(naturally occurring fatty acids)의 일종인 것은 부인할 수 없는 사실이다. 지금까지 축적된 많은 동물실험결과 유선암에 대한 확실한 암예방 또는 억제효과는 뚜렷하며, 기타 다른 장기에서의 암예방 효과는 좀더 많은 경우의 실험과 재현성의 측면에서 검토되어야 한다. 지방산이 갖는 에너지 효과와는 달리 암예방 효과가 탁월한 점은 향후 지방산 대사와 암예방 연구분야의 새로운 장을 기대해 본다.

## 참고 문헌

- 1) Haumann BF. Conjugated linoleic acid offers research promise. *INFORM* 1996; 7: 152-159.
- 2) Kepler CR, Hirons KP, McNeill JJ, Tove SB. Intermediates and products of the biohydrogenation of linoleic acid by *Butyrivibrio fibrisolvens*. *J Biol Chem* 1966; 241: 1350-1354.
- 3) Kemp P, White RW, Lander DJ. The hydrogenation of unsaturated fatty acids by five bacterial isolate from the sheep rumen, including a new species. *J Gen Microbiol* 1975; 90: 100-114.
- 4) Hughes PE, Hunter WJ, Tove SB. Biohydrogenation of unsaturated fatty acids: purification and properties of *cis*-9, *trans*-11-octadecadienoate reductase. *J Biol Chem* 1982; 257: 3643-3649.
- 5) Viviani R. Metabolism of long-chain fatty acids in the rumen. *Adv Lip Res* 1970; 8: 267-346.
- 6) Pariza MW, Hargraves WA. A beef-derived mutagenesis modulator inhibits initiation of mouse epidermal tumors by 7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene. *Carcinogenesis* 1985; 6: 591-593.
- 7) Ha YL, Grimm NK, Pariza MW. Anticarcinogens from fried ground beef: heat-altered derivatives of linoleic acid. *Carcinogenesis* 1987; 8: 1881-1887.
- 8) Ha YL, Grimm NK, Pariza MW. Newly recognized anticarcinogenic fatty acids: identification and quantification in natural and processed cheeses. *J Agric Food Chem* 1989; 37: 75-81.
- 9) Ha YL, Storkson J, Pariza MW. Inhibition of benzo (*a*) pyrene-induced mouse forestomach neoplasia by conjugated dienoic derivatives of linoleic acid. *Cancer Res* 1990; 50: 1097-1101.
- 10) Ip C, Chin SF, Scimeca JA, Pariza MW. Mammary cancer prevention by conjugated dienoic derivative of linoleic acid. *Cancer Res* 1991; 51: 6118-6124.
- 11) Ip C, Singh M, Thompson HJ, Scimeca JA. Conjugated linoleic acid suppress mammary carcinogenesis and proliferative activity of the mammary gland in the rat. *Cancer Res* 1994; 54: 1212-1215.
- 12) Ip C, Jiang C, Thompson HJ, Scimeca JA. Retention of conjugated linoleic acid in the mammary gland is associated with tumor inhibition during the post-initiation phase of carcinogenesis. *Carcinogenesis* 1997; 18: 755-759.
- 13) Ip C, Scimeca JA. Conjugated linoleic acid and linoleic acid are distinctive modulators of mammary carcinogenesis. *Nutr Cancer* 1997; 27: 131-135.
- 14) Ip C, Briggs SP, Haegele AD, Thomson HJ, Storkson J, Scimeca JA. The efficacy of conjugated linoleic acid in mammary cancer prevention is independent of the level or type of fat in the diet. *Carcinogenesis* 1996; 17: 1045-1050.
- 15) Liew C, Schut HAJ, Chin SF, Pariza MW, Dashwood RH. Protection of conjugated linoleic acids against 2-amino-3-methylimidazo[4,5-*f*]quinoline-induced colon carcinogenesis in the F344 rat: a study of inhibitory mechanisms. *Carcinogenesis* 1995; 16: 3037-3043.
- 16) Lee KN, Kritchevsky D, Pariza MW. Conjugated linoleic acid and atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis* 1994; 108: 19-25.
- 17) Nicolosi RJ, Rogers EJ, Kritchevsky D, Scimeca JA, Huth PJ. Dietary conjugated linoleic acid reduces plasma lipoproteins and early aortic atherosclerosis in hypercholesterolemic hamsters. *Artery* 1997; 22: 266-277.
- 18) Munday, JS, Thompson KG, James KAC. Dietary conjugated linoleic acids promote fatty streak formation in the C57BL/6 mouse atherosclerosis model. *Br J Nutr* 1999; 81: 251-255.
- 19) Rudel LL. Atherosclerosis and conjugated linoleic acid (Invited commentary). *Br J Nutr* 1999; 81: 177-179.
- 20) Schek A. Butter for prevention of atherosclerosis and cancer. *Ernahrungs-Umschau* 1998; 45: 282-284.
- 21) Houseknecht KL, Vanden Heuvel JP, Moya-Camarena SY, Portocarrero CP, Peck LW, Nickel KP, Beruly MA. Dietary conjugated linoleic acid normalizes impaired glucose tolerance in the Zucker diabetic fatty *fa/fa* rat. *Biochem Biophys Res Comm* 1998; 244: 678-682.
- 22) Delany JP, Blohm F, Truett AA, Scimeca JA, West DB. Conjugated linoleic acid rapidly reduces body fat content in mice without affecting energy intake. *Am J Physiol* 1999; 45: R1172-R1179.
- 23) Kritchevsky D. The effect of over- and undernutrition on cancer. *Eur J Cancer Prev* 1995; 4: 445-451.
- 24) Pariza MW, Park Y, Kim S, Sugimoto K, Albright K, Liu W, Storkson J, Cook M. Mechanism of body fat reduction by conjugated linoleic acid. *FASEB J* 1997; 11: A139.
- 25) Park Y, Albright KJ, Liu W, Storkson JM, Cook ME, Pariza MW. Effect of conjugated linoleic acid on body composition in mice. *Lipids* 1997; 32: 853-858.
- 26) Park Y, Albright KJ, Storkson JM, Liu W, Cook ME, Pariza MW. Changes in body composition in mice during feeding and withdrawal of conjugated linoleic acid. *Lipids* 1999; 34: 243-248.
- 27) Park Y, Storkson JM, Albright KJ, Liu W, Pariza MW. Evidence that the *trans*-10, *cis*-12 isomer of conjugated linoleic acid induces body composition changes in mice. *Lipids* 1999; 34: 235-241.
- 28) West DB, Delany JP, Camet PM, Blohm F, Truett AA,

- Scimeca J. Effects of conjugated linoleic acid on body fat and energy metabolism in the mouse. *Am J Physiol* 1998; 275: R667-R672.
- 29) Miller CC, Park Y, Pariza MW, Cook ME. Feeding conjugated linoleic acid to animals partially overcomes catabolic responses due to endotoxin injection. *Biochem Biophys Res Comm* 1994; 198: 1107-1112.
- 30) Mossoba MM, McDonald RE, Armstrong DJ, Page SW. Identification of minor C18 triene and conjugated diene isomers in hydrogenated soybean oil and margarine by GC-MS-FT-IR spectroscopy. *J Chromatogr Sci* 1991; 29: 324-330.
- 31) Yurawecz MP, Roach JAG, Sehat N, Mossoba MM, Kramer JKG, Fritsche J, Steinhart H, Ku Y. A new conjugated linoleic acid isomer, 7 trans, 9 cis-octadecanoic acid, in cow milk, cheese, beef and human milk and adipose tissue. *Lipids* 1998; 33: 803-809.
- 32) Liu K-L, Belury MA. Conjugated linoleic acid reduces arachidonic acid content and PGE<sub>2</sub> synthesis in murine keratinocytes. *Cancer Lett* 1998; 127: 15-22.
- 33) Pariza MW, Ha YL, Benjamin JT, Sword A, Gruter SF, Storkson J, Faith N, Albright K. Formation and action of anticarcinogenic fatty acids. *Adv Exptl Med Biol* 1991; 289: 269-272.
- 34) Shultz TD, Chew BP, Seaman WR. Differential stimulatory and inhibitory responses of human MCF-7 breast cancer cells to linoleic acid and conjugated linoleic acid in culture. *Anticancer Res* 1992; 12: 2143-2146.
- 35) Zu H-X, Schut HAJ. Inhibition of 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline-DNA adduct formation in CDF<sub>1</sub> mice by heat-altered derivatives of linoleic acid. *Fd Cem Toxicol* 1992; 30: 9-16.
- 36) Scimeca JA, Thompson HJ, Ip C. Effect of conjugated linoleic acid on carcinogenesis. *Adv Exp Med Biol* 1994; 364: 59-65.
- 37) Satory DL, Smith SB. Conjugated linoleic acid inhibits proliferation but stimulates lipid filling of murine 3T3-L1 preadipocytes. *J Nutr* 1999; 129: 92-97.
- 38) Brodie AE, Manning VA, Ferguson KR, Jewell DE, Hu CY. Conjugated linoleic acid inhibits differentiation of pre- and post-confluent 3T3-L1 preadipocytes but inhibits cell proliferation only in pre-confluent cells. *J Nutr* 1999; 129: 602-606.
- 39) Chew BP, Wong TS, Shultz TD, Magnuson NS. Effects of conjugated dienoic derivatives of linoleic acid and beta-carotene in modulating lymphocyte and macrophage function. *Anticancer Res* 1997; 17: 1099-1106.
- 40) Wong MW, Chew BP, Wong TS, Hosick HL, Boylston TD, Shultz TD. Effects of dietary conjugated linoleic acid on lymphocyte function and growth of mammary tumors in mice. *Anticancer Res* 1997; 17: 987-994.
- 41) Hayek MG, Han SN, Watkins BA, Meydani M, Dorsey JL, Smith DE, Meydani SN. Dietary conjugated linoleic acid influences the immune response of young and old C57BL/6NCrIBR mice. *J Nutr* 1999; 129: 32-38.
- 42) Visonneau S, Cesano A, Tepper S, Scimeca JA, Santoli D, Kritchevsky D. Conjugated linoleic acid suppresses the growth of human breast adenocarcinoma cells in SCID mice. *Anticancer Res* 1997; 17: 969-974.
- 43) Schultz TD, Chew BP, Seaman WR, Luedecke LO. Inhibitory effect of conjugated dienoic derivatives of linoleic acid and beta-carotene on the *in vitro* growth of human cancer cells. *Cancer Lett* 1992; 63: 125-133.
- 44) Van den Berg JJM, Cook NE, Tribble DL. Reinvestigation of the antioxidant properties of conjugated linoleic acid. *Lipids* 1995; 30: 599-605.
- 45) Banni S, Angioni E, Contini MS, Carta G, Casu V, Iengo GA, Melis MP, Deiana M, Dessi MA, Corongiu FP. Conjugated linoleic acid and oxidative stress. *J Am Oil Chem Soc* 1998; 75: 261-267.
- 46) Josyula S, He YH, Ruth RJ, Schut HAJ. Inhibition of DNA adduct formation of PhIP in female F344 rats by dietary conjugated linoleic acid. *Nutr Cancer* 1998; 32: 132-138.
- 47) Josyula S, Schut HAJ. Effects of dietary conjugated linoleic acid on DNA adduct formation of PhIP and IQ after bolus administration to female F344 rats. *Nutr Cancer* 1998; 32: 139-145.
- 48) Schut, HAJ, Cummings, DA, Smale MHE, Josyula S, Friesen MD. DNA adducts of heterocyclic amines: formation, removal and inhibition by dietary components. *Mutation Res* 1997; 376: 185-194.
- 49) Chin SF, Liu W, Storkson JM, Ha YL, Pariza MW. Dietary sources of conjugated dienoic isomers of linoleic acid, a newly recognised class of anticarcinogens. *J Food Comp Anal* 1992; 5: 185-197.
- 50) Fogerty AC, Ford GL, Svoronos D. Octadeca-9, 11-dienoic acid in foodstuffs and in the lipids of human blood and breast milk. *Nutr Rep Intl* 1988; 38: 937-944.
- 51) Lin H, boylston TD, Chang MJ, Luedecke LO, Shultz TD. Survey of the conjugated linoleic acid contents of dairy products. *J Dairy Sci* 1995; 78: 2358-2365.
- 52) O'Shea M, Lawless F, Stanton C, Devery R. Conjugated linoleic acid in bovine milk fat: a food-based approach to cancer chemoprevention. *Trends Food Sci Technol* 1998; 9: 192-196.
- 53) Parodi PW. Conjugated linoleic acid: An anticarcinogenic fatty acid present in milk fat. *Australian J Dairy Tech* 1994; 49: 93-97.
- 54) Shantha NC, Decker EA, Ustunol Z. Conjugated lino-

- leic acid concentration in processed cheese. *J Am Oil Chem Soc* 1994; 69: 425-428.
- 55) Shantha NC, Ram LN, O'Leary J, Hicks CL, Decker EA. Conjugated linoleic acid concentrations in dairy products as affected by processing and storage. *J Food Sci* 1995; 60: 695-697.
  - 56) Stanton C, Lawless F, Kjellmer G, Harrington D, Devery R, Connolly JF, Murphy J. Dietary influences on bovine milk cis-9, trans-11-conjugated linoleic acid content. *J Food Sci* 1997; 62: 1083-1086.
  - 57) Herbel BK, McGuire MK, McGuire MA, Schultz TD. Safflower oil consumption does not increase plasma conjugated linoleic acid concentrations in humans. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 332-337.
  - 58) Chin SF, Storkson JM, Liu W, Albright KJ, Pariza MW. Conjugated linoleic acid (9,11- and 10,12-octadecadienoic acid) is produced in conventional but not germ-free rats fed linoleic acid. *J Nutr* 1994; 124: 694-701.
  - 59) Kim DJ, Park CB, Kim JM, Takasuka N, Sekine K, Iigo M, Murui T, Araki E, Tsuda H. Modification by conjugated linoleic acids in a mouse multiorgan carcinogenesis model: organ/gender-dependent paradoxical effects. *The Proceedings of the 56th Jpn Cancer Assoc* Yokohama, Japan, September, p. 134 (CCO-05), 1997.
  - 60) Scimeca JA. Toxicological evaluation of dietary conjugated linoleic acid in male Fischer F344 rats. *Food Chem Toxicol* 1998; 36: 391-395.
  - 61) Belury MA, Moya-Camarena SY, Liu KL, Vanden Heuvel JP. Dietary conjugated linoleic acid induces peroxisome-specific enzyme accumulation and ornithine decarboxylase activity in mouse liver. *J Nutr Biochem* 1997; 8: 579-584.
  - 62) Vaden Heuvel JP. Peroxisome proliferator-activated receptors and carcinogenesis. *Toxicol Sci* 1999; 47: 1-8.
  - 63) Vaden Heuvel JP. Peroxisome proliferator-activated receptors: a critical link among fatty acids, gene expression and carcinogenesis. *J Nutr* 1999; 129: 575S-580S.
  - 64) Vidal-Puig A, Jimenez-Linan M, Lowell BB, Hamann A, Hu E, Spiegelman B, Flier JS, Moller DE. Regulation of PPAR gamma gene expression by nutrition and obesity in rodents. *J Clin Invest* 1996; 97: 2553-2561.
  - 65) Moya-Camarena SY, Vaden Heuvel JP, Belury MA. Conjugated linoleic acid activates peroxisome proliferator-activated receptor and subtypes but not induce hepatic peroxisome proliferation in Sprague-Dawley rats. *Biochim et Biophys Acta* 1999; 1436: 331-342.
  - 66) 김석중, 박경아, 하영래. Conjugated linoleic acid (CLA)의 생리활성. "제1차 CLA에 관한 심포지움: CLA의 생리활성과 축수산물 생산." 경상대학교, 진주, 1999; pp. 9-35.
  - 67) 김인환, 윤철석. Conjugated linoleic acid (CLA)의 농축 및 정제. "제1차 CLA에 관한 심포지움: CLA의 생리활성과 축수산물 생산." 경상대학교, 진주, 1999; pp. 37-46.
  - 68) 강석중, 최병대. CLA 어류생산. "제1차 CLA에 관한 심포지움: CLA의 생리활성과 축수산물 생산." 경상대학교, 진주, 1999; pp. 61-81.
  - 69) 이정일, 주선태, 박구부. Conjugated linoleic acid (CLA)의 계육 및 계란 생산. "제1차 CLA에 관한 심포지움: CLA의 생리활성과 축수산물 생산." 경상대학교, 진주, 1999; pp. 83-116.
  - 70) 주선태, 이정일, 하경희, 김희운, 박구부. CLA 돈육 생산 및 육제품 개발. "제1차 CLA의 생리활성과 축수산물 생산." 경상대학교, 진주, 1999; pp. 117-143.
  - 71) Hasler CM. Functional foods: their role in disease prevention and health promotion. *Food Technol* 1998; 52: 63-70.
  - 72) Ahn DU, Sell JL, Jo C, Chamruspollert M, Jeffrey M. Effect of dietary conjugated linoleic acid on the quality characteristics of chicken eggs during refrigerated storage. *Poultry Sci* 1999; 78: 922-928.
  - 73) Dugan MER, Aalhus JL, Jeremiah LE, Kramer JKG, Schaefer AL. The effects of feeding conjugated linoleic acid on subsequent pork quality. *Can J Anim Sci* 1999; 79: 45-51.
  - 74) <http://www.wisc.edu/fri/pariza.htm> (미국 위스칸신대학교 식품독성연구소 홈페이지).
  - 75) <http://www.wisc.edu/fri/clarefs.htm> (미국 위스칸신대학교 식품독성연구소 CLA 홈페이지)
  - 76) <http://www.gsnu.ac.kr/~ylha/> (경상대학교 농과대학 하영래 교수홈페이지).
  - 77) Kim DJ. Dietary factors and cancer prevention. *J Kor Assoc Cancer Preven* 1998; 3: 24-39.
  - 78) Chun K-S, Surh Y-J. Cancer chemoprevention: rationale, molecular mechanisms, and novel strategies. *J Kor Assoc Cancer Preven* 1998; 3: 136-147.
  - 79) IFBC. Biotechnologies and food assuring the safety of foods produced by genetic engineering. *Food Biotechnol Council Regul Toxicol Pharmacol* 1990; 12(3, part 2): S1-S196.
  - 80) Pariza MW, Ponakala SV, Gerlat PA, Andress S. Predicting the functionality of direct food additives. *Food Technol* 1998; 52: 56-60.