

녹차 Catechin의 생리활성

이 순 제

대구가톨릭대학교 식품영양학과

서 론

Catechin의 종류 및 구조

녹차중에는 flavonoid류, anthoxanthin류, anthocyanin류, catechin류, leucoxanthin류 등 다양한 생리 활성 성분이 함유되어 있지만, 그 중에서도 catechin이 주성분으로 알려져 이에 대한 생리학적 연구가 다방면으로 이루어지고 있다.^{1~10)}

차의 고삼미의 주체가 되는 tannin성분의 본체는 catechin류의 혼합물이다. Polyphenol 화합물로서 flavanol 구조를 가진 catechin은 2, 3 위치에 2개의 부제탄소를 가지며 4종의 광학이성체가 있으나 차엽중에는 (-)-epi체와 (+)-체 그리고 이들의 3위치의 몰식자산 (galli acid) 에스테르 (gallate)가 주체이고 (-)-체와 (+)-epi체는 추출이나 제차의 과정에서 이성화에 의하여 생긴다고 한다.

자연계의 catechin은 14종류가 있는데 작약, 이질풀, 바늘꽃 등의 생약이나 과일(밤, 감, 포도) 및 차엽 등에 존재하며 녹차에는 약 6종류가 있고 그 중에서 4종류((-)-EGC, (-)-EGCG, (-)-EC, (-)-ECG)가 주로 많다(Fig. 1). 녹차에는 대략 10~15% 함유되어 있어 자연계에서 가장 많이 함유되어 있는 편이며 함량과 조성은 차의 품종, 계통, 생육시기, 차나무의 부위, 피복의 유무 등에 따라 다르고 온도와 일조량의 영향도 받는다.

이것은 차의 수렴성과 떫은맛의 주체가 되며 구조상 수산기 (-OH)를 많이 가지고 있으므로 항산화 작용을 비롯한 여러 가지 생리활성이 뛰어나다고 알려져 있다.^{11~19)}

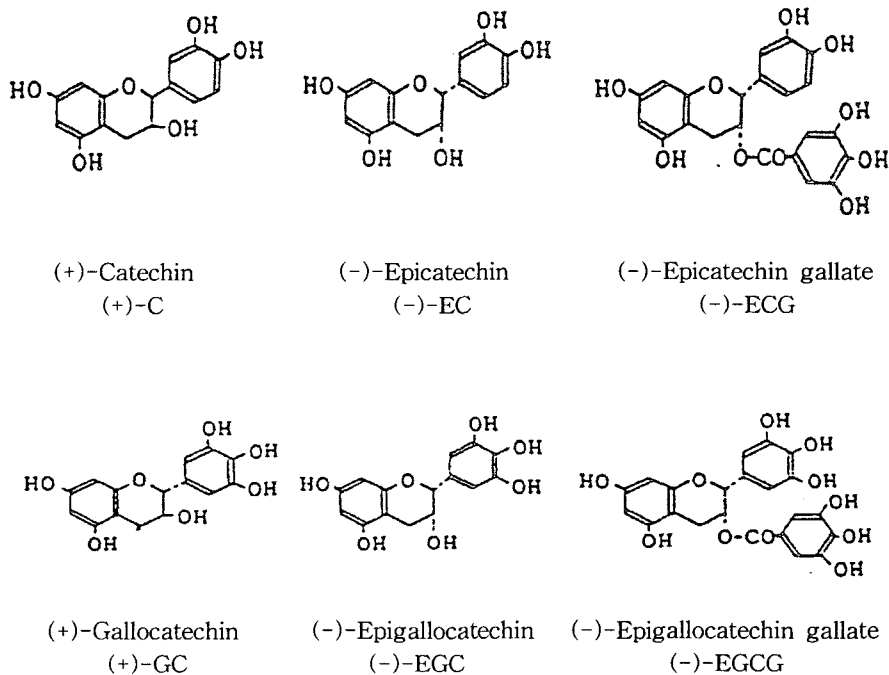


Fig. 1. Catechin의 구조

녹차 Catechin의 생리활성

지금까지 녹차 catechin의 생리활성으로는 혈중 콜레스테롤 저하¹¹⁾와 항균작용¹²⁾, 중금속류 제거작용¹³⁾, 충치 억제작용¹⁴⁾, 항암작용¹⁵⁾, 중추 신경계 활성화¹⁶⁾, 항플렌변이¹⁷⁾, 항알레르기작용¹⁸⁾, 면역증강¹⁹⁾, 항산화작용²⁰⁾ 및 혈소판 응집능 억제작용²¹⁾ 등이 있다고 알려지고 있다.

저자 등이 그동안 연구해온 것중에서 당뇨병성 심혈관질환 예방과 관련된 항산화^{1~3)}, 항노화²⁾, 항혈전작용⁴⁾과 신기능장애 개선작용^{5~8)} 및 만성 카드뮴중독 해독효과^{9~10)} 등을 요약해 본다.

본 론

항산화 및 항노화작용

Free radical은 암, 백내장 및 고혈압, 동맥경화를 비롯한 심혈관계질환 등의 성인병 유발과 노화에 이르기까지 중요한 병인으로 주목받고 있다. 이들의 생성은 질병상태와 같은 내인적 요인이나 자외선, 중금속 등의 외인적인 환경요인에 의해 free radical 생성계가 활성화 되거나 제거계인 항산화계의 저하로 더욱 생성이 가속화된다.

저자^{1~3)} 등의 연구에서는 내인적 요인 중 산화적 stress가 증가되는 당뇨상태에서는 간장이나 심장조직에서 catechin은 free radical 생성계인 mixed function oxidative system (MFO계)의 활성을 저해시키고 제거계인 superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-px) 등의 항산화계 효소활성을 증가시켰다. 그 결과 superoxide radical (O_2^-)이나 hydroxyl radical(OH \cdot) 등의 free radical생성은 억제되고 산화적 손상의 지표인 TBARS와 노화 지표인 lipofuscin함량 등이 감소되었다.

또한, 외인적 요인으로 볼 수 있는 전자파 조사 혹은 중금속 중독에서도 간조직의 산화적 손상이 초래되었으나 녹차 catechin은 항산화계 효소활성을 증가시켰으며 동시에 이들 항산화효소들의 유전발현을 유도하여 산화적 손상을 억제시켰다.^{3,9,10)} (Fig. 2) 또한 세포 생리 기능의 측도가 되는 membrane fluidity도 내인적 혹은 외인적 oxidative stress에 의해 저하되었는데 catechin에 의해 상승되었다.

이러한 연구결과들을 요약해 볼 때 녹차 catechin은 생체내의 내인적 요인 혹은 환경적인 외인적 요인에 의한 항산화체계의 불균형과 free radical생성에 의한 산화적 손상을 완화시키며, 세포막 기능성을 유지시켜 세포의 노화를 방지하는 항산화, 항노화 기능이 탁월함을 알 수 있다.

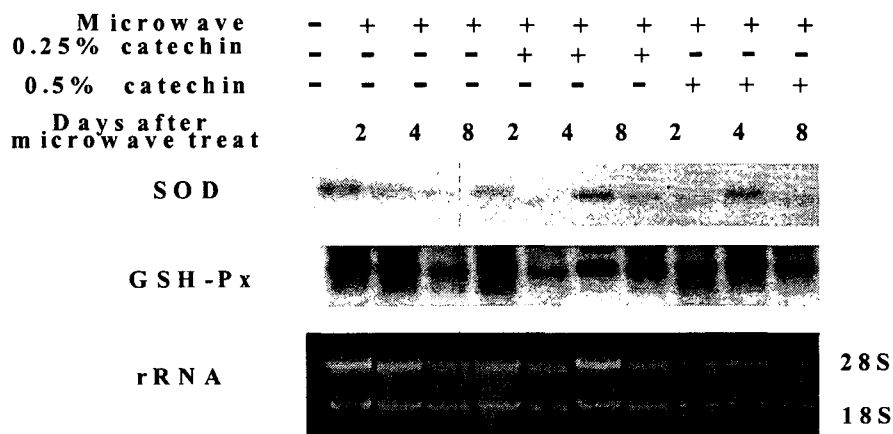


Fig. 2. Expression of SOD and GSHpx gene in the RNAs extracted from microwave exposed to rat liver with total RNA as standard. And relative gene expression of GSHpx and SOD to total RNA. Kim MJ, et al. *Nutrition Research* 22: 733-744, 2002

당뇨 합병증 예방 효과

1) 혈관성 기능장애 개선

당뇨 환자에서는 거의 모두가 눈의 병변(retinopathy), 신경염(neuropathy) 및 신장 병변(nephropathy) 등의 triopathy와 함께 순환기계 질환(심혈관질환 : cardiovascular disease)을 동반하고 그 외에도 여러 가지 대사성 질환을 초래한다. 따라서 당뇨병 환자에서는 망막증, 신증과 같은 미소혈관증과 고혈압, 뇌혈관질환 및 심근경색 등과 같은 동맥경화성 혈관장애 등 전신의 혈관장애 합병증을 발생시킨다.

이러한 심혈관계 질환은 당뇨로 인한 사망의 약 75-80%의 비중을 차지하고 있는데 이들 질환에서 특히 혈전(thrombosis)은 신부전증, 뇌혈관 질환 및 심장질환 등의 합병증을 유발시키는 주요 요인이다. 더구나 산화적 스트레스에 감수성이 높은 당뇨상태에서는 arachidonic acid(AA) cascade계의 변화로 염증반응, 혈전생성이 활성화됨으로서 심혈관성 합병증 유발의 큰 요인이 되므로 이를 개선시킬 수 있는 기전적인 기초 연구가 필요한 시점이다.

지금까지 연구^{22~24)}에서 당뇨병에서는 산화적 stress의 증가 및 지질과산화물의 축적은 AA cascade계의 율속효소인 phospholipase A₂ (PLA₂)의 활성을 증가시켜 AA cascade계를 항진시킨다. 그 결과 cyclooxygenase (COX) 활성이 증가되어 항혈전 지표인 PGI₂/TXA₂ 비가 감소된다고 알려지고 있다.^{1,4,6~8)} 이러한 결과는 PGI₂-synthetase (prostacyclin synthetase)가 thromboxane (TXA₂) synthetase 보다도 훨씬 낮은 과산화지질 농도에서 그 활성이 저해되므로 쉽게 prostacyclin (PGI₂) 생성이 감소될 수 있기 때문이라고 보고되고 있다.^{4,6~8)}

Aspirin을 비롯한 COX 차단제는 TXA₂ 생성 뿐만 아니라 PGI₂ 생성까지도 동시에 억제하므로 PGI₂/TXA₂ 비의 불균형이 개선되지 않으므로 실제로 AA cascade계에 의한 혈전예방에 적당한 용량을 선택하기가 어렵다고 보고²⁵⁾되고 있다. 그러므로 TXA₂ 생성만을 억제시킬 수 있는 항산화 기능을 가지면서 항혈전 효과를 가지고 또 한편으로는 lipoxygenase (LPx) pathway를 개선시킴으로서 항염증 효과도 동시에 겸비할 수 있는 물질의 개발이 필요하다.

그러므로 저자 등은^{1,6)} 당뇨쥐 혈소판이나 신장조직에서 녹차 catechin이나 비타민 E를 보강시켰을 때 AA cascade계를 개선시켜서 대혈관성이나 미세혈관성 기능 장애를 개선시킬 수 있는지를 연구하였다.

STZ-당뇨쥐에 식이내에 0.25%, 0.5% catechin의 공급은 AA cascade계를 주도하는 혈소판 PLA₂활성과 COX 활성을 억제시켰다. 나아가 혈소판 응집 억제 및 혈관 확장물질인 PGI₂ 합성은 촉진시키고 혈소판 응집물질인 TXA₂ 합성을 억제시켜 항혈전 지표인 PGI₂/TXA₂ 비를 개선시켰다. 이의 임상적 증상을 증명하기 위한 mouse의 항혈전 실험²⁶⁾에서도 녹차 catechin은 vitamin E 보다 항혈전 효과가 우수함을 관찰하였다.

또한, polymorphonuclear leukocyte(PMNL)에서 5'-lipoxygenase 활성과 leukotriene B₄(LTB₄)생성을 조절하고 또한 prostaglandin E₂(PGE₂) 활성을 조절함으로써 항염증 작용도 현저하였다.²⁶⁾

2) 당뇨병성 신기능 장애개선

이러한 경향은 당뇨질환에서 미세혈관성 기능장애의 대표적인 장기인 신장 microsome 및 신장사구체에서도 비슷한 경향으로 나타내어 신미세혈관에서도 혈전생성을 억제시킴을 알 수 있었다^{6~8)}. 이러한 기전은 catechin의 강력한 항산화기능에 의한 지질과산화물이나 free radical생성 억제로 PLA₂활성을 억제시키고 나아가 COX pathway, LPx pathway를 개선시키는데 기인한다고 볼 수 있다. 이러한 효과는 vitamin E 보다 catechin이 다소 우수한 편이었다.^{6~8)}(Fig. 3, 4)

또한 당뇨 신장의 산화적 손상과 기능적 손상에 미치는 catechin의 영향을 관찰한 결과 근위 세뇨관 손상 지표인 뇨중 microalbumin함량이나 사구체 손상지표인 β₂-microglobulin함량이 catechin에 의해 감소되었다. 또 신장의 기능적 손상을 나타내는 사구체 여과율(GFR)도 catechin에 의해 증가되었다.⁷⁾

이상에서 STZ 당뇨쥐의 혈소판, PMNL 및 신장조직에서 PLA₂ 활성과 AA cascade계를 개선시키는 항혈전(antithrombus) 및 항염증(antiinflammation) 기능을 가지므로써 당뇨병성 혈관 기능장애 합병증 예방에 기여한다고 본다.

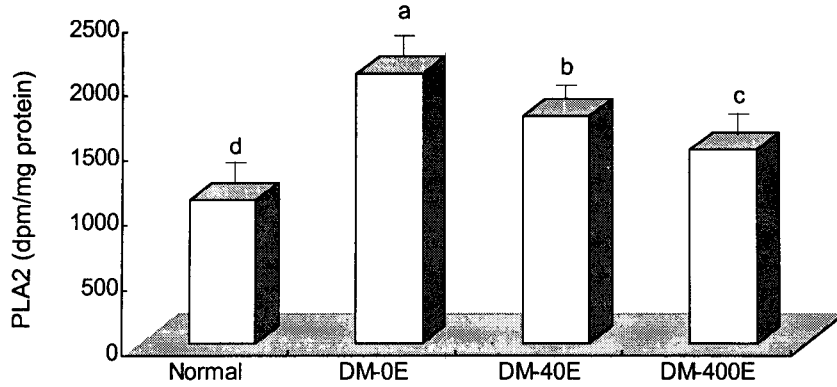


Fig. 3. Effect of 0(DM-0E), 40(DM-40E), or 400(DM-400E)mg vitamin E/kg diet on kidney microsomal phospholipase A₂ (PLA₂) activity in streptozotocin-induced diabetic rats. Kwag OG, et al. *J Nutr* 131: 1297-1301, 2001

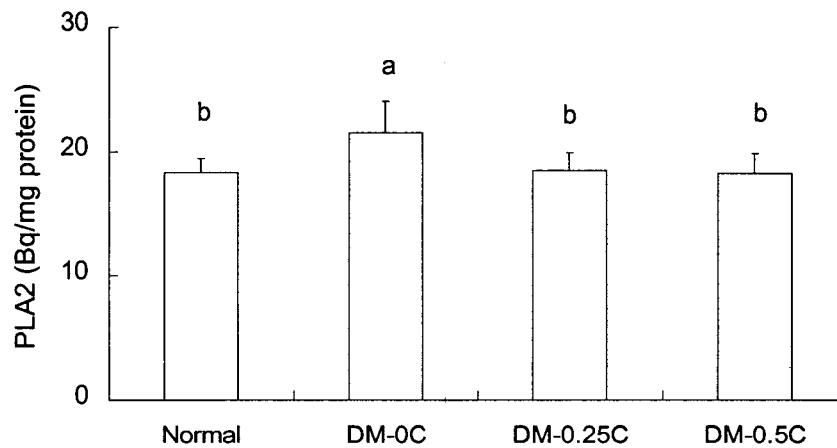


Fig. 4. Effect of 0(DM-0C), 0.25(DM-0.25C) or 0.5(DM-0.5C)g catechin/100 g diet on kidney microsomal phospholipase A₂ activity in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. Rhee SJ, et al. *Asia Pacific J Clin Nutr* 11(3): 226-231, 2002

중금속 해독기전

카드뮴의 인체중독 현상으로는 간, 위장, 중추신경의 장애 등의 급성중독 현상과 신장기능 장애, 칼슘 흡수 장애와 골다공증 등의 골장애를 일으키는 이따이 이따이 질환과 같은 만성중독증이 잘 알려져 있다.²⁸⁻³⁰⁾ 만성카드뮴 중독의 주된 증상인 골장애는 카드뮴이 칼슘의 흡수를 방해하여 혈액내 칼슘 농도를 저하시키고 뼈 조직내 칼슘 양을 감소시키며 뇨와 변으로의 칼슘배설량을 증가시키는 등 칼슘 대사에 지장을 줌으로서 유발된 것으로 알려져 있다.⁹⁾

저자 등은 만성 카드뮴 중독시 가장 문제가 심각한 질병인 골대사 장애 및 심혈관 질환 유발에 대한 병리 현상과 또 이를 완화시킬 수 있는 방안을 모색코자 흰쥐에 만성적으로 카드뮴을 중독시킨 후 녹차 catechin의 골대사장애 완화 기전을 관찰하였다.

실험동물은 100 g 내외의 Sprague-Dawley 중 흰쥐를 대상으로 카드뮴을 투여하지 않은 정상군과 카드뮴 군으로 나누고, 카드뮴 투여군은 다시 식이내 catechin의 공급 함량에 따라 catechin을 넣지 않은 Cd-0C군, catechin을 0.5% 공급한 Cd-0.5C군 및 1% 공급한 Cd-1.0C군으로 나누었다. 카드뮴은 50 ppm Cd²⁺ 농도의

식수로 자유로이 공급하였으며 5, 10, 15, 20주간 사육 후 골대사 지표 및 골밀도, 골무기질 함량 및 골칼슘 함량을 카드뮴 중독기간별로 관찰하였다.

만성 카드뮴 중독 흰쥐에서 녹차 catechin은 불용성의 착화합물을 형성하여 카드뮴의 체내흡수를 저해하고 배설을 촉진시킴과 동시에 metallothionein (MT) 합성 촉진 등 카드뮴 해독기구를 강화시킴으로서 카드뮴의 체내 축적을 억제시켰다.⁹⁾

또한 catechin은 뼈조직의 칼슘을 비롯한 무기질 대사를 개선시켰고 골대사의 생화학적 지표 즉 골흡수지표인 뇨중 deoxypyridinoline, crosslinks value와 골형성지표인 혈청 osteocalcin을 정상화 시켰다.³¹⁾

또 골밀도를 0, 5, 10, 15 및 20주까지 기간별로 관찰한 결과 전체 골밀도 및 척추, 골반, 경골 및 대퇴골 등의 부위별로 따른 골밀도와 골무기질 함량을 정상화시킴으로서 골조직 대사를 원활히 함을 알 수 있었다 (Fig. 5). 총 골칼슘 함량 또한 전체 골밀도, 전체 골무기질 함량과 유사한 경향이였다.¹⁰⁾

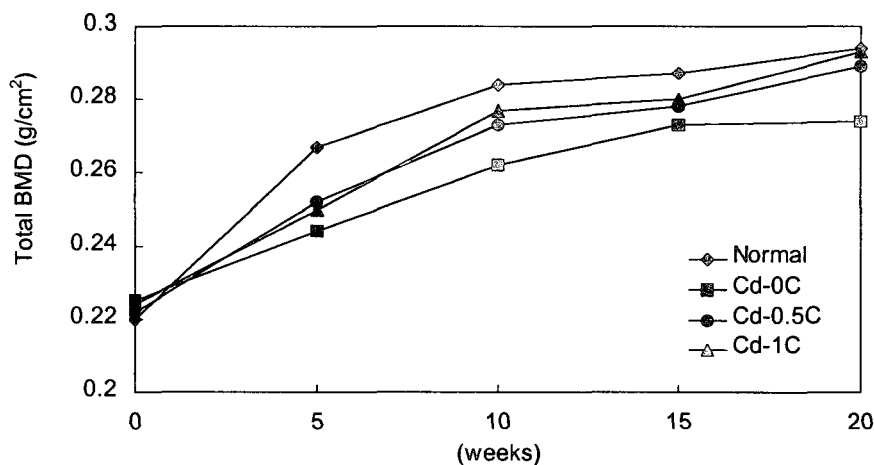


Fig. 5. Effect of green tea catechin on total bone mineral density (BMD) in chronic cadmium poisoned rats. Choi JH, et al. *Life Science* 71, 2003

결 론

1. 녹차 catechin은 내인적 혹은 외인적 요인에 의한 oxidative stress에 대해 항산화계 효소 활성을 증가시키고 유전자 발현을 유도하여 조직의 산화적 손상과 노화를 억제시키는 항산화, 항노화 기능이 탁월하였다.
2. 녹차 catechin은 당뇨병 혈소판이나 신장 microsome 및 사구체(glomerular)에서의 PLA₂활성과 AA cascade계를 조절함으로써 당뇨병성 혈관기능장애를 개선시키는 효과가 현저하였다. 또한 당뇨병성 신기능장애를 개선하였다.
3. 녹차 catechin은 만성카드뮴 중독 흰쥐에서 카드뮴의 체내축적을 억제시키고 골밀도, 골무기질 함량, 골칼슘 함량을 비롯한 골대사 장애를 정상화시키는데 기여하였다.

참 고 문 헌

1. Yang JA, Rhee SJ. 2000. Effects of green tea catechin on platelet phospholipase A₂ activity and the liver antioxidative defense system in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Food Sci Nutr* 5(4): 213-218.
2. Chai YM, Park MR, Rhee SJ. 1998. Effect of green tea catechins on the antioxidative defense system and lipofuscin levels of heart in streptozotocin-induced diabetic rats. *Kor J Gerontol* 8(3): 96-103.

3. Kim MJ, Choi JH, Yang JA, Kim SY, Kim JH, Lee JH. 2002. Kim JK, Rhee SJ. Effects of green tea catechin on enzyme activities and gene expression of antioxidative system in rat liver exposed to microwaves. *Nutrition Research* 22: 733-744.
4. Yang JA, Choi JH, Rhee SJ. 1999. Effects of green tea catechin on phospholipase A₂ activity and antithrombus in streptozotocin diabetic rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 45: 337-346.
5. Kwag OG, Rhee SJ. 2000. Effect of vitamin E on the oxidative damage and glomerular filtration rates of kidney in streptozotocin-induced diabetic rats. *Kor J Nutr* 33(6): 625-631.
6. Kwag OG, Kim SO, Choi JH, Rhee IK, Choi MS, Rhee SJ. 2001. Vitamin E improves microsomal phospholipase A₂ activity and the arachidonic acid cascade in kidney of diabetic rats. *J Nutr* 131: 1297-1301.
7. Rhee SJ, Kim MJ, Kwag OG. 2002. Effect of green tea catechin on prostaglandin synthesis of renal glomerular and renal dysfunction in streptozotocin induced diabetic rats. *Asia Pacific J Clin Nutr* 11(3): 232-236.
8. Rhee SJ, Choi JH, Park MR. 2002. Green tea catechin improves microsomal phospholipase A₂ activity and the arachidonic acid cascade system in the kidney of diabetic rats. *Asia Pacific J Clin Nutr* 11(3): 226-231.
9. Choi JH, Rhee SJ. 2001. Effect of green tea catechin on cadmium accumulation in chronic cadmium poisoned rats. *Kor J Nutr* 34(4): 384-392.
10. Choi JH, Kim YJ, Rhee SJ. 2001. Effect of green tea catechin on bone disorder in long-term cadmium treated. *J Kor Soc Food Sci Nutr* 30(6): 1253-1259.
11. Muramatsu K, Fukuyo M, Hara Y. 1986. Effect of green tea catechins on plasma cholesterol level in cholesterol fed rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 32(6): 613-622.
12. Sakanaka S, Kim M, Taniguchi M, Yamamoto. 1989. Antibacterial substances in japanese green tea extract against streptococcus mutans. a Cariogenic bacterium. *Argic Biol Chem* 53(9): 2307-2311.
13. Kim MJ, Rhee SJ. 1994. Effects of korean green tea, oolong tea and black tea beverage on the removal of cadmium in rat. *J Kor Soc Food Nutr* 23(5): 784-791.
14. Sakanaka S, Shimura N, Aizawa M, Kim M, Yamato T. 1992. Preventive effect of green tea polyphenols against dental caries in conventional rats. *Biosci Biotech Biochem* 56(4): 592-594.
15. Cheng SJ. 1986. The preliminary study of inhibitory effects of green tea antioxidant on mutation. *Acta of Experimental Biology* 9: 328-334.
16. Hayashi E, HAYASHI M, Yamazoe H. 1990. Pharmacological action of tea extract on the central nervous system in mice. *Oyo Yakuri* 40(3): 351-356.
17. Kada T, Kaneko K, Matsuzaki T, Hara Y. 1985. Detection and chemical identification of natural bioantimutagens. *Mutation Research* 150: 127-131.
18. 林榮一. 1987. 緑茶生薬の薬理効果について. 浦上財團研究 報告書 1: 25.
19. Faas MM, Van Der Schaaf G, Schipper M, Moes H. 2003. Glomerular immunoglobulin deposits induce glomerular inflation in pregnant but not in non-pregnant rats. *Am J Reprod Immunol* 49(1): 57-63.
20. Matsuzaki T, Hata Y. 1985. Antioxidative activity of tea leaf catechins. *Nippon Nogeikagaku Kaish* 59: 129-134.
21. Kazuko N, Midori Y, Chikusa T, Michiko I, Mitsuo N. 1991. Platelet aggregation inhibitory activity of tea extracts. *Nippon Shokuhin Kogyo* 38(3): 189-195.

22. Watanabe T, Narumiya S, Shimizu Y, Hayashi O. 1982. Characterization of the biosynthetic pathway of prostaglandin D₂ in human platelet-rich plasma. *J Biol Chem* 257: 14847-14851.
23. Takahashi R, Morita I, Murota S, Ito H. 1986. Regulation of platelet aggregation and arachidonate metabolism in streptozotocin-diabetic rats. *Prostaglandins Leukot. Med* 25: 123-130.
24. Karpen CW, Cataland SD, Dorisio TM, Panganamala RV. 1984. Interrelation of platelet vitamin E and thromboxane synthetase in type I diabetes mellitus. *Diabetes* 33: 239-243.
25. Gerald JR Philip WM. 1975. The mechanism of the effect of aspirin on human platelets. *J Clin Inv* 56: 624-632.
26. 양정아. 1997. Streptozotocin 유발 당뇨쥐에서의 항혈전에 미치는 녹차 Catechin의 영향 및 그 작용 기전. 대구가톨릭대학교 박사학위 논문.
27. Choi JH, Chang HW, Rhee SJ. 2002. Effect of green tea catechin on arachidonic acid cascade in chronic cadmium-poisoned rats. *Asia Pacific J Clin Nutr* 11(4): 292-297.
28. Kazantzis G. 1979. Renal Tubular dysfunction and abnormalities of calcium metabolism in cadmium workers. *Environ Health Perspect* 28: 155-159.
29. Morita S. 1984. Defense mechanism against cadmium toxicity. III Effect of pretreatment with a small oral dose of cadmium on metallothionein synthesis after a large oral dose of cadmium in mice. *Japan J Pharmacol* 35(2): 153-161.
30. Schroeder HA, Nason AP, Prior RE, Reed JB, Haessler WT. 1968. Influence of cadmium in renal ischemic hypertension in rats. *Am J Physiol* 214(3): 469-474.
31. Choi JH, Rhee IK, Park KY, Park KY, Kim SK, Rhee SJ. 2003. Action of green tea catechin on bone metabolic disorder in chronic cadmium poisoned rats. *Life Science* 71.