

건강수명 연장을 위한 기능성 식품소재의 개발

하태열*

한국식품연구원 식품기능연구본부

Development of functional food materials for healthy life

Tae Youl Ha*

Food Function Research Division, Korea Food Research Institute

서 론

식생활의 서구화와 의학의 발달 등으로 평균수명이 증가하여 고령화 사회로 진입하면서 악성 신생물, 뇌혈관 질환, 동맥경화증, 고혈압, 만성간질환, 당뇨 등 각종 만성 퇴행성 질환이 급속도로 증가하고 있다. 이들 질환은 주로 40대 이상의 성인에게 나타난다고 해서 성인병이라고도 불리우며 오늘날 국민의 건강을 위협하고 삶의 질을 떨어트리는 사회적 큰 문제로 대두되고 있다. 이러한 만성퇴행성 질환은 잠복기간이 길고 또 일단 발병하면 치료가 어려운 만큼 무엇보다 예방이 중요하다. 성인병의 발병원인이 선천적 요인에 의한 것도 있으나 후천적 요인 중에서는 매일 섭취하는 식품의 선택이 매우 중요한 것으로 역학조사 결과 나타나고 있다. 또한 식품의 성분이 이러한 각종 만성퇴행성질환을 예방할 수 있고, 질병의 개선 및 건강 유지, 증진과 밀접한 관련이 있음이 과학적으로 구명됨에 따라 건강관련 식품에 대한 소비자들의 관심이 크게 높아지고 있다. 이와 더불어 건강 관련식품의 국내외 시장 동향을 보면 시장 성장률이 계속 증가하고 있고 국가별 기능성 식품 관련 시장 규모를 보면 미국이 1위를 차지하고 다음은 유럽, 일본의 순으로 2,3위를 차지하여 미국, 유럽, 일본이 세계시장의 약 85%를 차지한다. 그러나 한국의 경우 약 10억 달러 내외로 세계시장 점유율은 매우 낮은 편이나 성장률은 매우 빠른 속도로 증가하고 있다. 이와 같이 국내외 적으로 빠른 속도로 증가하고 있는 건강 관련식품은 적절하게 섭취하면 국민의 건강유지 및 증진에 기여할 수 있으나, 반면 과다 선전이나 부적절한 표시에 의한 잘못된 섭취는 효과를 보기 어렵거나 오히려 국민의 건강을 해칠 수 있다. 따라서 과학적 평가가 없이 과대광고되거나 과대선전으로 유통되는 것을 막고 기능성에 대한 올바른 유효성 표시체계를 마련하여 표시함으로써 소비자가 합리적으로 선택할 수 있도록 하여야 한다. 이에 우리나라에서도 국민보건과 건강기능식품산업의 발전을 위한 건강기능식품에 관한 법률이 지난 2002년 7월에 국회 본회의를 통과하였고 2004년부터 본격 시행되고 있다. 이와 같이 건강기능식품법은 건강기능식품의 안전성 확보와 과학적인 기능성평가와 엄격한 품질관리를 통하여 우수한 건강기능식품을 제조, 공급하여 국민 건강을 증진시키는 것과 허위·과대광고, 소위 건강식품의 범람 등으로 인한 사회적 문제를 사전에 예방하여 소비자를 보호하는데 그 중점을 두고 있다. 이러한 만큼 건강기능식품의 개발에 있어서 기능성의 평가는 과학적 합리적 타당성을 가져야 하며 아울러 안전성도 충분히 검토되어야 한다.

따라서 본고에서는 건강기능식품의 현황을 소개하고 국내 건강기능식품의 기능성평가지 기본적으로 고려해야 할 개별인정형 건강기능식품 원료·성분인정에 관한 규정을 검토함과 동시에 건강기능식품의 개발사례를 살펴보고자 한다

1. 국내외 건강관련 식품 현황

<외국의 건강관련 식품의 종류>

가. 특정보건용식품(FoSHU : Foods for Special Health Use)

특정보건용 식품이라 함은 일본에서 사용되는 것으로 "특정용도식품 중 식생활에 있어 특정보건의 목적으로 섭취 하는 자에 대하여 섭취에 의한 해당 보건의 목적을 기대할 수 있는 취지의 표시를 한 식품을 특정보건용식품으로 한다"로 되어 있다. 여기서 보건의 용도란 "표시되는 보건효과에 의거한 특정보건의 용도"를 말하고, 관여하는 성분이란 "보건의 용도에 관계하는 식품성분"을 말한다. 핵심 내용은 "식품으로서 통상 이용되는 소재나 성분으로 구성되며, 동시에 통상의 식품형태 및 방법에 의하여 섭취되는 것"으로 정함으로써 의약품과의 구별을 명확히 하고 있다.

나. 보건기능식품(Health Function Foods)

일본에서 기존의 특정보건용 식품과 영양기능식품을 통합한 식품으로 의약품과 일반식품의 중간 영역에 위치시키고 있는 것으로 우리나라의 건강기능식품과 유사하다. 특정보건용식품이 개별허가형인 데 반하여 영양기능식품은 규격기준형이고 표시사항에 있어 영양성분 함유표시, 영양성분기능표시 및 주의사항표시는 공통 사항이나 특정보건용식품에는 보건용도의 표시를 할 수 있다. 영양기능식품의 성분은 주로 비타민과 미네랄로 "고령화, 식생활의 변화 등에 따라 통상의 식생활을 하기에 곤란한 경우 부족 되기 쉬운 영양성분의 보급, 보충에 기여 하는 식품"으로 정의되어 있다. 이 제품의 도입과 함께 통상의 식품 형태이어야 한다는 종래 특정보건용식품의 제품형태를 정제, 캡슐, 분말, 액체로도 가능하도록 완화시킨 점이 두드러진 변화이다.

다. Nutraceuticals

1989년 미국에서 제안된 것으로서 "Nutrient"와 "Pharmaceutical"의 합성어이며 "의약품적 효과를 기대할 수 있는 식품성분"이라는 뜻을 갖고 있다. Nutraceuticals은 "질환의 예방과 치료를 포함한 의약적 또는 건강상의 이익을 주는 식품 또는 그의 일부"로 정의되어 있으나 법적인 용어는 아니다.

라. Dietary/ Food Supplements

미국에서 사용되고 있는 식품군으로 1990년 NLEA(Nutrition Labeling and Education Act)와 1994년 DSHEA(Dietary Supplement Health and Education Act)에 의해 식품에 건강강조표시(health claim)가 허용되면서 Dietary Supplements, Foods for Special Dietary Uses 라는 명칭이 사용되기 시작하였다. Dietary Supplements의 정의는 "식품성분 중 한가지 이상을 함유하면서 식사를 보충하는 식품을 말하며, 식품성분이란 비타민, 미네랄, 아미노산, 총식사의 섭취를 증가시켜 식사를 보충하기 위해 사람이 이용하는 식품성분, 허브 또는 다른 식물 등과 앞에서 기술한 각 영양소의 농축대사물, 구성 물질, 추출물 또는 혼합물"로 되어 있다. 미국과 호주에서는 식이 보조제(dietary supplements)로, 유럽연합에서는 식품보조제(food supplements)로 불리어지며, 미국과 유럽에서는 식품으로 분류되지 만 호주와 뉴질랜드에서는 각 성분에 따라 식품 또는 의약품으로 분류됨. Dietary Supplements는 대개 정제, 캡슐, 분말, 액체 등 비식품 형태를 취하고 있으나 일반식품 형태를 취하고 있는 것도 포함될 수 있음. 미국의 경우 Dietary Supplements에 해당하는 품목의 예로는 비타민, 미네랄, 아미노산등이 있다.

마. Medical Foods

특정환자를 위해 조제된 식품으로 의사 처방에 의한 환자식에 해당 하고 국내는 환자용등식품, 일본은 병자용식품으로 제도화되어 있다.

바. Designer Foods

NCI의 연구그룹이 탄생시킨 용어로 암예방을 비롯한 질환예방기능을 갖는 과채류 함유 미량 phytochemicals의 유효기능이 발현될 수 있도록 본래의 식품을 변환시켜 설계한 식품을 뜻하나 법적인 용어는 아니다.

사. Organic Foods(유기식품)

주로 농산물을 대상으로 화학비료 또는 농약을 사용하지 않고 재배한 자연건강식품의 하나로 유기재배식품, 무농약식품, 저농약식품 등이 있으며 국가별로 기준이 설정되어 있기도 하다.

아. Natural Foods(자연식품)

식품의 제조, 가공에 있어 첨가물을 사용하지 않거나 가공정제도가 낮은 식품으로 유기식품을 원료로 한 식품, 무첨가식품, 저정제·저가 공도식품, 천연양조식품, 미네랄워터 등이 있다

자. Health Foods

Health Foods은 일반식품에 비해 그 성분에 특징이 있어 보다 적극적인 건강유지나 증진의 목적 또는 기대 효과를 갖는 식품이라고 할 수 있음. 광의의 Health Foods에는 건강보조식품, 특수영양식품, Dietary Supplements, 자연식품, 유기식품, 다이어트식품 등 또는 그 의 일부가 포함되어 있다.

<국내 건강관련 식품>

우리나라 기존의 식품위생법 체제 하에서 건강 관련 식품은 건강보조식품, 특수영양식품(영양보충식품) 및 인삼 제품류 등으로 구분되어 있었고 그 밖에도 다양한 형태의 건강식품이 유통되고 있었으나 건강기능식품법이 제정되면서 건강기능식품과 일반식품으로만 분류되고 있다.

2. 건강기능식품이란

가. 건강기능식품의 정의

건강기능식품법에서 정의하는 “건강기능식품”이란 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 정제, 캡셀, 분말, 과립, 액상, 환 등의 형태로 제조, 가공한 식품을 말하며 여기서 “기능성”이라 함은 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건용도에 유용한 효과를 얻는 것을 말한다. 따라서 종래의 건강보조식품, 특수영양식품, 인삼제품류, 영양보충용 식품은 현재 모두 건강기능식품으로 분류되어 있고, 건강기능식품법에 적용을 받으며 일반식품과는 구분되어 있다. 건강기능식품에는 고시형(기준규격형)과 개별인정형으로 나뉘어져 있다.

나. 건강기능식품과 의약품과의 차이

일반식품과 건강식품 및 의약품의 차이를 비교하여 보면(표 1), 우선 형태에 있어서는 의약품과 건강기능식품이 유사한 반면, 관련법규가 서로 다르다. 즉, 일반식품은 식품위생법에 따르는 데 반하여 건강기능식품은 건강기능식품법에 적용을 받고 의약품은 약사법의 적용을 받는다. 또한 의약품은 질병의 치료가 주목적인 만큼 섭취대상자도 환자인 반면, 건강기능식품은 질병의 예방 및 건강유지, 증진을 목적으로 반건강인 및 건강인을 대상으로 하는 것이 가장 큰 차이라고 할 수 있으며 일반식품은 환자와 건강인 모두에게 적용가능하다.

표 1. 건강기능식품과 의약품과의 차이

	식품		의약품
	일반식품	건강기능식품	
형상	통상의 식품	정제, 캡셀, 환 등	정제, 캡셀 등
관련법률	식품위생법	건강기능식품법	약사법
섭취대상	건강인, 환자	건강인, 반건강인	환자
효능, 효과, 유용성	표시할 수 없음	기능 표시 가능 (의약품과 구별)	표시할 수 있음
표시	식품	건강기능식품 (고시형, 개별인정형)	의약품

다. 고시형(기준·규격형) 건강기능식품

“고시형 건강기능식품”이라 함은 건강기능식품법 제 14조 제1항의 규정에 의하여 식품의약품안전

청장이 품목별로 기준·규격을 고시하는 건강기능식품을 말한다. 기존의 건강보조식품, 특수영양식품, 인삼제품류를 묶어서 고시형으로 하였고 최근 5개 품목이 추가되어 현재 아래의 37개 품목이 고시형 건강기능식품으로 고시되어 있다. 이들 고시형 건강기능식품은 현재 시중에서 판매되고 있고 고시된 기능을 표시할 수 있도록 되어 있으므로 추가로 기능성 및 안전성의 평가가 필요하지 않다.

< 고시형 건강기능식품 >

영양보충용제품, 인삼제품, 홍삼제품, 뱀장어유제품, EPA/DHA함유제품, 로알제리제품, 효모제품, 화분제품, 스쿠알렌함유제품, 효소제품, 유산균함유제품, 클로렐라제품, 스피루리나제품, 감마리놀렌산함유제품, 배아유제품, 배아제품, 레시틴제품, 옥타코사놀함유제품, 알콕시글리세롤함유제품, 포도씨유제품, 식품추출물발효제품, 유코다당단백제품, 엽록소함유제품, 버섯제품, 알로에제품, 매실추출물제품, 자라제품, 베타카로틴함유제품, 키토산함유제품, 키토올리고당함유제품, 글루코사민함유제품, 프로폴리스추출물제품, 녹차추출물제품, 대두단백함유제품, 식물스테롤함유제품, 프락토올리고당함유제품, 홍국제품

라. 개별인정형 건강기능식

“개별인정형”이라 함은 건강기능식품법 제 14조 제1항에 의하여 식품의약품안전청장이 그 식품의 안전성, 기능성에 대한 과학적 평가에 의하여 개별 제품별로 건강기능식품으로 인정하는 것으로 되어 있다. 즉, 식품의약품안전청에서 2004년부터 개별인정형 원료 및 성분에 대한 심의가 계속되고 있으며 2005년 12월 현재 개별인정형으로 인정된 원료성분은 22개 품목이며 그 내용을 요약하면 표 2와 같다.

표 2. 개별인정형 건강기능식품 원료, 성분

제품명	기능성 내용
1. 유니베스틴케이 황금등복합물	관절건강에 도움 줄 수 있음, 인체시험 확인필요.
2. 바나비주정추출물	당의 흡수를 억제하여 식후 혈당조절에 도움 줄 수 있음.
3. 목이버섯YJ001	배변활동을 원활히 하는 데 도움 줄 수 있음.
4. 유니베스대나무잎추출물	혈중콜레스테롤 및 지질조절, 항산화효과 도움 가능, 인체효능확인필요
5. 난소화성말토덱스트린	당의 흡수를 억제시켜 혈당조절에 도움 줄 수 있음.
6. 씨스팜리프리놀	초록입홍합추출오일복합물로 관절건강에 도움 줄 수 있음
7. 씨제이히비스커스등복합추출물	체지방감소에 도움 줄 수 있음
8. NMI76참당귀주정추출분말	노인의 인지능력 저하에 도움 줄 수 있음.
9. 알로에복합추출물분말N-982	혈중 콜레스테롤수준 개선에 도움 줄 수 있으나 아직 과학적 근거 미약
10. 알로에추출물분말N-982	혈중 콜레스테롤수준 개선에 도움 줄 수 있으나 아직 과학적 근거 미약
11. 씨제이테이닌등복합추출물	기억력개선에 도움 줄 수 있으나 아직 과학적 근거 미약
12. 자일리톨	충치발생의 위험을 감소시켜 줌
13. 정어리펩타이드SPI00N	혈압이 높은 사람의 혈압조절에 도움 줄 수 있음
14. 끼꼬망 포도종자 추출물	포도씨주정추출물, 효모발효, 인체의 항산화능 증진
15. N-아세틸글루쿠사민	갑각류 껍질, 연체류의 뼈 분쇄, 탈단백, 탈염한 키틴을 분해, 관절건강에 도움.
16. Dimethylsulfone	소나무 펄프제조시 생성, 관절건강에 도움, 인체 확인시험 필요
17. 피브로인 추출물 BF-7	실크단백질중 피브로인을 가수분해, 기억력 개선에 도움
18. 스피루리나 분말	Phycocyanin, 콜레스테롤 개선에 도움, 인체시험 필요
19. 이소말토올리고당	장내유익균의 증식과 유해균의 억제에 도움, 배변활동에 도움
20. 공액리놀렌산	과체중인 성인의 체지방 감소에 도움
21. 파니톨	캐롭 빈 포드에서 추출 정제된 원료로서 혈당조절에 도움을 줄 수 있으나 인체에서의 확인시험 필요
22. 대두올리고당	장내유익균의 증식과 유해균의 억제에 도움, 배변활동에 도움

3. 개별인정형 건강기능식품 원료·성분 인정에 관한 규정

개별인정형 건강기능식품 원료·성분을 인정받기 위해서는 관련 규정에 따라 자료 즉, “제출자료 전체의 총괄 요약본, 원료·성분의 섭취가 국민건강증진에 기여한다는 근거, 기원, 개발경위, 외국에서의 인정·사용현황 등에 관한 자료, 제조방법 및 그에 관한 자료, 원료·성분의 특성에 관한 자료, 안전성에 관한 자료, 기능성내용 및 그에 관한 자료, 섭취량, 섭취시 주의사항 및 그 설정에 관한 자료, 의약품과 같거나 유사한 건강기능식품이 아니라는 확인 자료”를 작성, 제출하여 심의를 받아야 하며 그러기 위해서는 원료·성분인정에 관한 규정을 정확히 이해하여야 한다. 현재 식품의약품안전청에서는 본 규정에 대한 개정안을 입안예고 중에 있는 상태이며 개정안에는 건강기능식품 원료·성분 인정시의 평가원칙 3항목에 관련한 내용이 가장 크게 변경되었다. 평가원칙을 보면, 첫째, 당해 원료·성분의 기능성분(혹은 지표성분)이 확인되었으며 제조 방법에 따라 기능성분(혹은 지표성분)의 함량 변화가 잘 분석되었는지를 평가한다 둘째, 당해 원료·성분의 안전성은 사용경험, 제조방법, 섭취량, 독성시험결과, 인체시험결과, 영양학적 평가결과, 생물학적 유용성 등 제출된 모든 자료를 종합적으로 검토하여 안전성이 확보되어 있는지를 평가한다 셋째, 당해 원료·성분의 기능성은 제출된 기능성 자료를 연구의 유형과 질에 따라 개별적으로 평가하고, 연구의 양, 일관성, 활용성을 종합적으로 평가한다 라고 되어 있다. 또한 변경된 내용의 주요 요지는 첫째, 원료·성분의 표준화가 강화되었다는 점이고, 둘째, 기능성 및 안전성 자료에서 전통적 사용근거가 도입되었으며 셋째, 안전성자료를 준비할 때 참고할 수 있는 의사결정도 및 제출자료의 범위가 제시되었다는 점으로서, 개별인정형 건강기능식품 개발시에는 이러한 점을 충분히 고려하여야 한다. 개별인정형 건강기능식품원료·성분 인정을 위한 제출자료중 원료·성분에 관한 자료, 안전성에 관한 자료 및 기능성에 관한 자료의 요건에 대하여 개정안의 구체적 사항을 기존의 규정과 비교해보면 다음과 같다.

가. 원료·성분의 특성에 관한 자료

종래에는 “당해 원료·성분의 성상, 기능(지표)성분의 함량 및 특징 기재, 근거자료를 제시”하도록 하였으나, 개정안에는 그 뿐만 아니라 “주요 제조단계에 따른 수율 및 성분의 함량 변화, 최종 원료의 성분함량을 표기하고 시험방법 및 결과를 제출”하도록 함으로서 원료·성분의 표준화를 강조하고 있다.

나. 안전성에 관한 자료

안전성에 관한 자료에서는, 2가지의 큰 차이점으로 볼 수 있는데, 첫째, 안전성에 관한 자료를 기존에는 주로 독성시험자료에 국한하였으나, 개정안에서는 독성시험자료이외에 전통적 사용 근거 자료, 섭취량 평가자료, 영양평가자료, 생물학적 유용성(bioavailability) 자료, 인체시험자료(중재시험, 역학조사 등) 등을 사용할 수 있도록 되어 있다는 점이다. 둘째, 독성시험항목 적용의 기준이 달라졌다는 점인데, 기존에는 독성시험적용을 위한 건강기능식품 원료 또는 성분의 분류를 다음의 6개항과 각 세부항목으로 분류하여 표 3과 같은 기준에 따라 독성시험항목을 설정하도록 되어 있다.

- 가) 동·식물원료, 미생물원료 자체 또는 그 추출물(물, 주정, 핵산1) 사용),
- 나) 동·식물원료, 미생물원료의 추출물(에테르, 아세톤, 이소프로필알콜, 이산화탄소 사용) 또는 동·식물원료, 미생물원료에서 분리, 정제한 것으로서 단일성분 또는 그 복합체,
- 다) 천연에 존재하는 단일물질은 화학적으로 변형 또는 합성한 것 또는 천연에 존재하지 않는 신물질로서 화학적으로 합성된 것
- 라) 생명공학기법을 이용하여 얻어진 물질 또는 이와 유사한 방법으로 얻어진 것
- 마) 광물성 물질 및 그 추출물
- 바) 기타, 상기 가목 내지 마목으로 분류되지 않는 것

표 3. 건강기능식품 원료 또는 성분의 안전성 시험항목 (기존 안)

원료 또는 성분 분류 독성시험 항목	가		나		다			라		마	바
	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)		
○단회투여독성시험(설치류, 비설치류)	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△
○3개월이상 반복투여독성시험(설치류)	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△
○3개월이상 반복투여독성시험(비설치류)	×	△	△	△	△	△	○	△	△	△	△
○생식·발생독성시험	×	△	△	△	△	△	○	△	△	△	△
○발암성시험	×	△	△	△	△	△	○	△	△	△	△
○면역독성시험	×	△	△	△	△	△	○	△	△	△	△
○유전독성시험(복귀돌연변이시험, 염색체 이상시험, 소핵시험)	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△

그러나 개정안에서는 건강기능식품 원료 또는 성분의 안전성 평가를 위한 의사결정도 (그림 1)에 따라서 가), 나), 다), 라)로 분류하고 각항목별 제출자료도 표 4 와 같이 단순한 독성시험뿐만 아니라 섭취량 설정근거, 전통적 사용근거등을 비롯하여 다양한 자료를 제출할 수 있도록 하고 있다. 이에 근거하여 비교해 볼 때, 가장 큰 차이점의 예를 들면, 식용경험이 있고 독성이 없는 식물로부터 주정으로 추출한 경우, 종래의 규정에 의하면 가)의1)에 속하므로 독성자료를 제출하지 않아도 되었으나, 개정안에 따르면 다)혹은 라)에 속하므로 “부작용 및 독성 DB 검색결과, 섭취량 평가자료, 영양 평가자료, 독성시험자료, 기타 안전성을 입증할 수 있는 근거자료”를 제출하여야 한다.

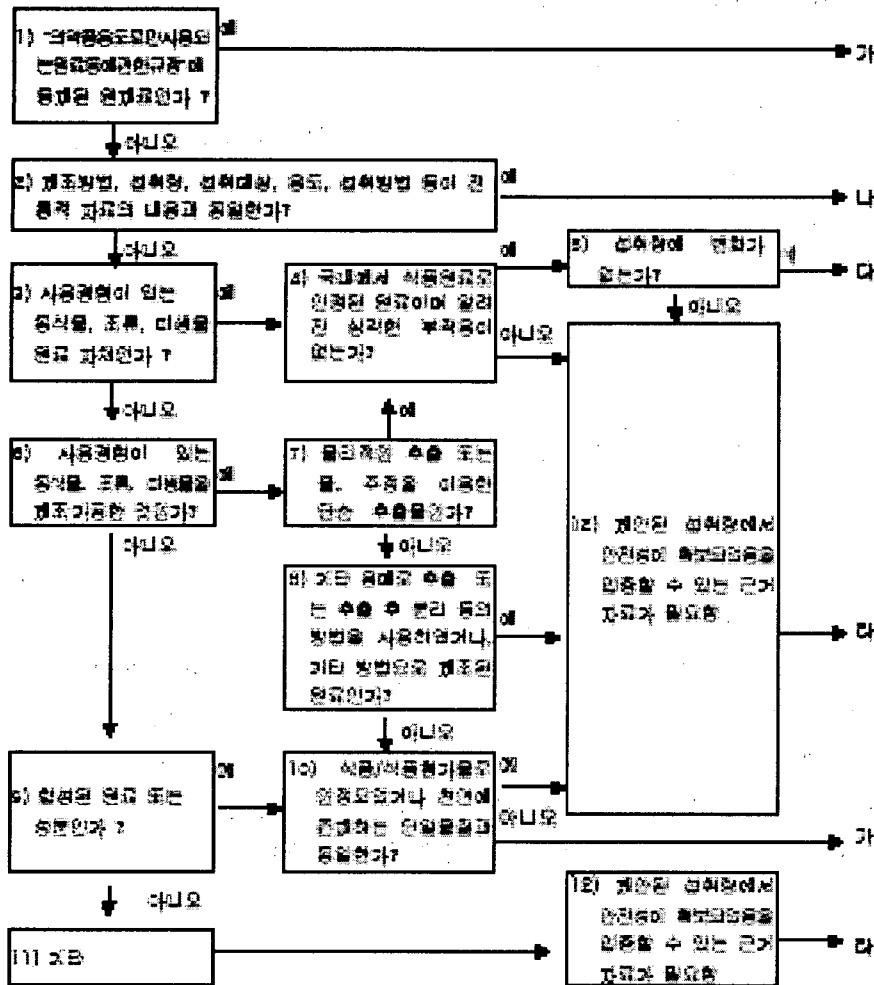


그림 1. 건강기능식품 원료 또는 성분의 안전성 평가를 위한 의사결정도

표 4. 제출되어야 하는 안전성 자료의 범위

가	건강기능식품원료로 사용할 수 없음
나	전통적 사용 근거자료 ¹⁾
다	부작용 및 독성 DB 검색결과 ²⁾ , 섭취량 평가자료 ³⁾ , 영양 평가자료 ⁴⁾
라	부작용 및 독성 DB 검색결과 ²⁾ , 섭취량 평가자료 ³⁾ , 영양 평가자료 ⁴⁾ , 독성시험자료 ⁵⁾ , 기타 안전성을 입증할 수 있는 근거자료 ⁶⁾

주1) 전통적으로 사용되었던 근거자료로 그 제조방법, 용도, 섭취량 등이 기술된 과학적 자료 또는 역사적 사용 기록

주2) 국내의 기관의 부작용사례 보고 및 관련 DB에서 독성 또는 안전성 자료를 검색한 내용

주3) 국민영양조사결과, 섭취량 실태조사결과 등을 근거로 평균 섭취량과 제안된 섭취량을 비교·분석한 자료. 단, 특정성분이 증가된 경우에는 그 성분의 독성에 대한 자료를 검색하여 제출하여야 함

주4) 다른 영양성분의 흡수·분포·대사·배설 등에 영향을 미치는 지를 평가한 자료

라. 기능성에 관한 자료

기능성자료와 관련된 규정안을 기존안과 비교해보면, 기존에는 기능성의 자료를 “기능성을 입증하는 자료는 인체시험결과, 동물시험결과, in vitro 시험결과, 역학조사결과 또는 관련문헌으로서 당해 원료 또는 성분의 인체에서의 기능성이 과학적으로 인정될 수 있는 것이어야 한다” 라고 규정되어 있으나, 개정안에는 “기능성 자료는 당해 원료·성분의 인체에서의 기능성을 과학적으로 입증할 수 있는 것으로서, 인체시험, 동물시험, 시험관시험, 총설(review), 메타분석(meta-analysis), 전통적 사용 근거자료 등을 사용할 수 있다”라고 되어 있어 총설과 메타분석, 전통적 사용근거자료등도 중요한 자료가 될 수 있음을 알 수 있다. 또한 개정안에는 기존 안에는 없었던 인체시험의 방법도 명시되어 있고, 용량반응도 강조하고 있을 뿐만 아니라 혼합원료의 기능성 평가자료 및 전통적 사용근거도 아래와 같이 신설되어 강조하고 있다. (1) 인체시험에는 중재시험(intervention study), 관찰시험(observational study) 등이 있으며, 중재시험 중 무작위배정 대조군 이중맹검(Randomized Controlled Trial, Double-blind)으로 설계된 시험이 기능성 입증에 위한 가장 좋은 자료이다. (2) 동물시험, 시험관시험, 총설, 메타분석, 전통적 사용 근거자료 등은 당해 원료·성분의 인체시험 결과를 뒷받침하거나 작용기전, 용량반응 등을 파악할 수 있는 자료이다. (3) 두 가지 이상의 원재료를 혼합한 경우에는 혼합된 원료로서 기능성이 입증되어야 하며, 타당한 혼합 사유 및 그 과학적 근거가 제출되어야 한다. (4) 모든 시험결과는 통계적 유의성이 확보된 것이어야 한다. 따라서 개별인정용 건강기능식품원료, 성분인정을 위한 자료를 제출할 때에는 이상과 같은 기능성자료의 요건을 충족시켜야 할 뿐만 아니라 기능성의 인정절차도 고려하여야 한다.

마. 기능성의 인정절차

제출된 in vitro 실험, 동물실험, 인체시험, 역학조사, 관련문헌 등 각 기능성 자료에 대하여 우선 개별자료의 연구유형, 질적인 면을 평가하게 된다. 즉, 인체시험인지, 동물실험인지, in vitro 실험인지를 구분하여 평가하고, 인체시험의 경우 연구유형에 따라 5등급으로 구분함과 동시에 표 5와 같은 항목에 따라 인체시험 연구의 질적 평가를 한다. 즉, 인체시험의 시험계획의 적합성, 피험자 선정, 분석 방법, biomarker와 표시하려는 기능과의 적합성, 통계적 유의성 등을 검토하여 연구의 질적 수준을 평가한다. 다음 개별자료의 연구결과를 종합하여 표 6과 같이 연구의 양, 연구의 질, 연구의 일관성, 연구의 활용성에 따라 각각의 등급으로 평가한 후 기능성의 허가수준을 정하게 된다. 즉, 제출된 기능성의 자료가 연구의 질이 우수하고 양적으로도 많으며 개별 자료간 연구결과와의 일관성이 있어야 하고 정확한 biomarker 사용 등으로 표시하려는 기능성으로 활용할 수 있는 결과이어야 좋은 등급의 기능성 인정을 받을 수 있다. 기능성 허가 및 표시기준은 1등급; ---은 XX질병의 발생위험을 감소하는 데 도움이 됩니다, 2등급; ---은 00의 개선에 도움이 됩니다, 3등급; ---은 00의 개선에 도움이 될 수 있습니다, 4등급; ---은 00의 개선에 도움을 줄 수 있으나 인체시험을 통한 확인이 필요합니다 의 4등급으로 구분하여 인정하게 된다. 즉, 3등급 이상을 받으려면 반드시 인체시험을 실시하여야 하고, 인체시험의 양과 질이 우수할수록 좋은 등급을 받을 수 있으며, 동물실험 결과만으로는 4등급 이하의 인정만이 가능하다. 이와 같이 개별인정용 건강기능식품의 기능성 표시를 위해서는 인체시험이 필수 사항이라는 점을 명심해야 한다.

표 5. 인체시험연구의 질적 평가

Design	이중맹검법으로 실시되었는가?
	무작위배정의 방법으로 실시되었는가?
Subjects	대상자의 선정/제외기준이 잘 설명되었는가?
	선정대상자 기능성을 표방하기에 적합하였는가?
	대상자의 모집방법이 편견을 배제할 수 있는 방법이었는가?
	대상자의 수가 적합하였는가?
	시험에 참여한 대상이 일반적인 한국인을 대표하는가?
	지원자의 80% 이상이 시험에 끝까지 참여하였는가?
Materials	시험물질에 대한 정보가 충분한가?
	시험물질의 분석방법과 QC방법이 잘 설명되었는가?
Methods	시험기간 중 식이조절이 잘 되었는가?
	의약품 복용, cross-over design의 경우 wash-out period가 적절한가?
	Background diet이 잘 설명되고 측정되었는가?
	식이관련 변화, 체중감소, 운동, 음주, 금연) 등 잘 서술되고 설계되었는가?
Objectives	시험목적이 잘 서술되었는가?
Biomarkers	관찰된 biomarker의 선정이 적합한가?
	두 가지 이상의 biomarker가 사용되었는가?
	사용된 biomarker들이 일관성 있는 결론에 도달하였는가?
	관찰된 biomarker에 대한 결과가 농도의존적인가?
Statistics	결과가 통계처리 되었는가? , 통계분석방법이 적합한가?
	통계처리된 결과가 유의적인 차이를 보이는가?
	Relative effect와 absolute effect가 잘 구분되었는가?

표 6. 기능성 자료의 종합평가
연구의 양에 따라

QN1	Quality가 좋은 자료의 양이 충분히 많음
QN2	Quality는 만족할 수 있는 수준이나 양이 제한됨
QN3	Quality, 자료의 양이 모두 충분하지 않음

연구의 일관성에 따라

C1	연구유형 T2 이상, 좋은 quality, 충분한 자료의 결과가 일관성이 있음
C2	연구유형, quality, 자료의 양에 관계없이 결과는 일관성이 있음
C3	결과의 일관성이 없음

연구의 활용성에 따라

R1	연구유형 T2 이상, 좋은 quality, 충분한 자료의 수, biomarker로 질병과 관련된 endpoint가 사용됨
R2	만족할만한 quality, 적당한 자료의 수, biomarker로 생리적변화와 관련된 endpoint가 사용됨
R3	주장하려는 기능성과 관련 없음

이상에서 살펴본 바와 같이 개별인정형 건강기능식품을 개발하기 위해서는 우선 원료,성분의 표준화를 위한 연구가 수행되어야 하며, 특히 제조단계별 기능성분 또는 지표성분의 분석방법 확립 및 정량화가 이루어져야 하고, 인체시험을 포함하여 체계적인 기능성 평가연구가 수행되어야 하며 무엇보다도 안전성에 대한 입증은 필수적으로 이루어져야 한다. 뿐만 아니라 기능성분의 체내 작용기작, 체내 흡수, 대사, 배설에 관한 연구, 섭취량의 설정근거, 안정성에 관한 검토 등이 이루어져야 한다. 이렇게 하여 안전하고 그 기능성이 우수한 개별인정형 건강기능식품이 개발된다면 소

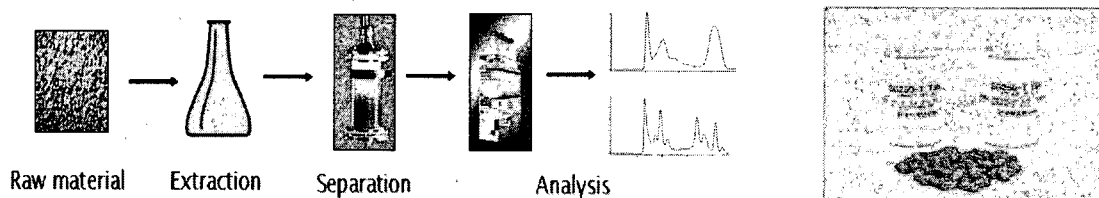
비자가 입증되지 않은 건강관련 식품의 과대광고에 현혹되지 않을 것이고 건강기능식품에 대한 신뢰도가 증가하여 건강기능식품산업의 발전은 물론이거니와 국민의 건강증진 및 삶의 질 향상에 도 크게 기여할 것이다.

4. 건강기능식품 개발 사례

참깨에는 sesamin을 비롯한 다양한 리그난 성분들이 함유되어 있으며 LDL의 산화 억제 및 지질과산화 억제작용 등 강한 항산화 효과가 보고되고 있다. 본 연구팀에서는 참깨로부터 인지기능 개선용 건강기능식품개발을 개발하고자 원료성분의 제조, 기능성 평가 및 작용기전 연구를 수행하였으며 결과의 일부를 소개하고자 한다.

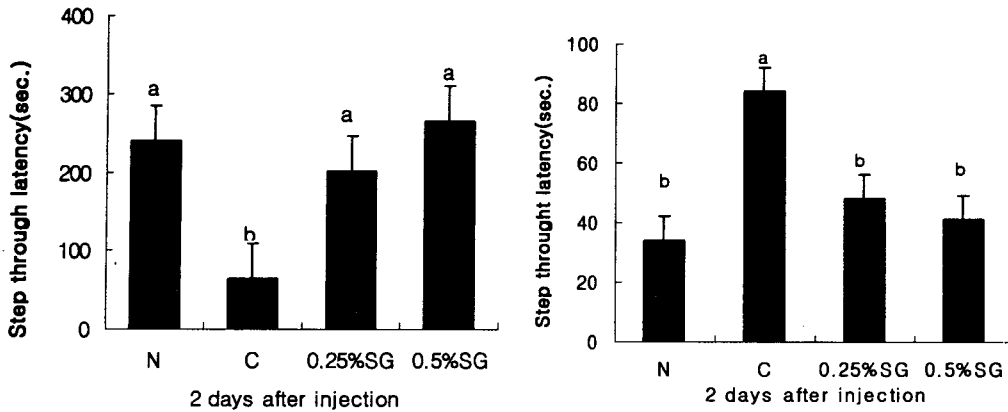
가. 참깨로부터 SG의 제조

원재료를 물로 추출한 뒤 감압 농축하고 column chromatography에 의하여 SG를 분리, 농축, 동결건조하였으며 제조공정별 수율 및 기능성분의 변화를 분석하였다. 기초인체시험용 시제품으로서 SG 추출물을 주성분으로 하는 tablet 을 제조하였다.



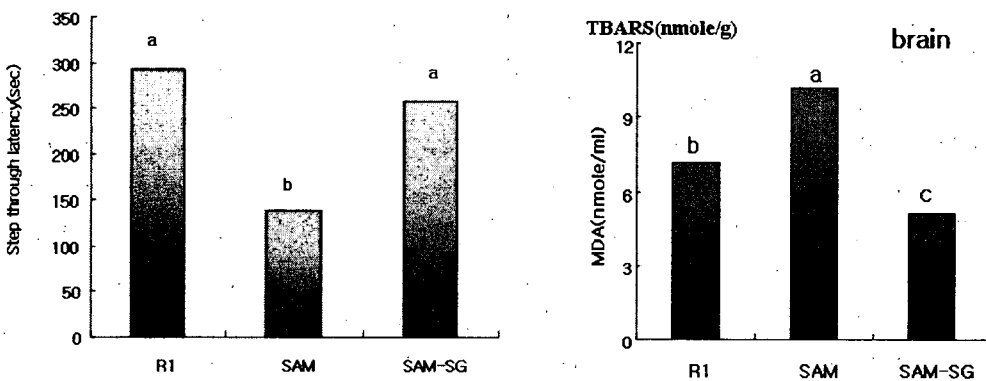
나. Beta-amyloid protein으로 유도된 인지기능 손상에 대한 SG의 보호효과

실험동물은 ICR 마우스 8주령(male)을 환경에 적응시킨 뒤 4군으로 나누어 정상군 (sham-operated), β -amyloid protein 투여 대조군, β -amyloid protein-0.25% SG군, β -amyloid protein-0.5% SG군으로 나누었으며, 실험식은 AIN-76 diet에 의거하여 조제하였다. 각 실험식을 4주간 공급한 다음 passive avoidance test 및 water maze test로 인지기능의 변화를 조사한 후 혈액 및 뇌조직중의 각종 biomarker를 분석하였다. Passive avoidance test 결과 β -amyloid protein(AB) 투여 전 SG를 급여한 군은 AB투여로 인하여 증가되는 step through latency를 거의 정상수준으로 억제하였고 용량 의존적인 반응을 보였으며 water maze test에서도 유사한 결과를 나타내었다. 뇌 조직중의 acetylcholinesterase 활성은 AB투여로 인하여 증가하였으나 SG를 첨가함에 따라 AB투여로 인한 활성 증가가 유의하게 억제되었으며 혈액중의 acetylcholinesterase 활성도 유사한 경향을 보였다. 또한 혈액 및 조직중의 TBARS 함량은 AB를 투여함에 따라 유의하게 증가하였으나 SG 첨가군은 AB 투여로 인한 TBARS의 증가가 억제되었다. 간장 중 항산화 관련 효소활성도에는 SG 공급에 의한 큰 영향이 없었으나 뇌조직중의 catalase와 glutathione peroxidase 활성은 AB 투여로 감소하였으나 SG 공급군은 AB투여로 인한 활성 감소를 억제하였다. 또한 뇌조직중의 8-OHdG 함량을 분석한 결과 AB대조군은 정상군에 비하여 유의하게 증가하였으나 SG 공급군은 대조군에 비하여 유의하게 감소하였고 SG 첨가량이 높을수록 감소하였다. 뇌조직중의 p53 protein도 8-OHdG의 변화와 유사한 경향을 나타내었다.



다. 노화촉진모델마우스에서 SG의 인지기능 개선 효과

노화촉진모델마우스(senescence accelerated mouse: SAM)는 성숙후 급속하게 각종의 노화특징을 나타내고 수명이 짧은 마우스로서 일본의 Takeda 그룹에 의하여 확립된 모델이다. 본 실험에서는 SAM의 노화징후 중 특히 학습, 기억장애가 심한 SAM P8계를 이용하였다. 6개월된 SAMP8 동물을 passive avoidance test로 screening 한 다음 기억력이 현저히 감소된 마우스에게 SG를 식이의 0.3% 되게 첨가하여 3개월간 공급하였다. 사육이 끝난 마우스는 passive avoidance test로 기억력을 test하고 과산화 지질함량 및 항산화 관련 효소활성도를 측정하였다. 그 결과 SG군의 step through latency는 대조군에 비하여 유의하게 증가하였으며 혈중 acetylcholinesterase 활성은 유의하게 감소하였다. 또한 혈액 및 조직중의 지질과산화물 함량을 분석한 결과 SG 공급군의 kidney, brain, serum TBARS함량은 대조군에 비하여 유의하게 감소한 반면, 간장중의 catalase, glutathione peroxidase, glutathione transferase 의 활성은 유의하게 증가하였다.



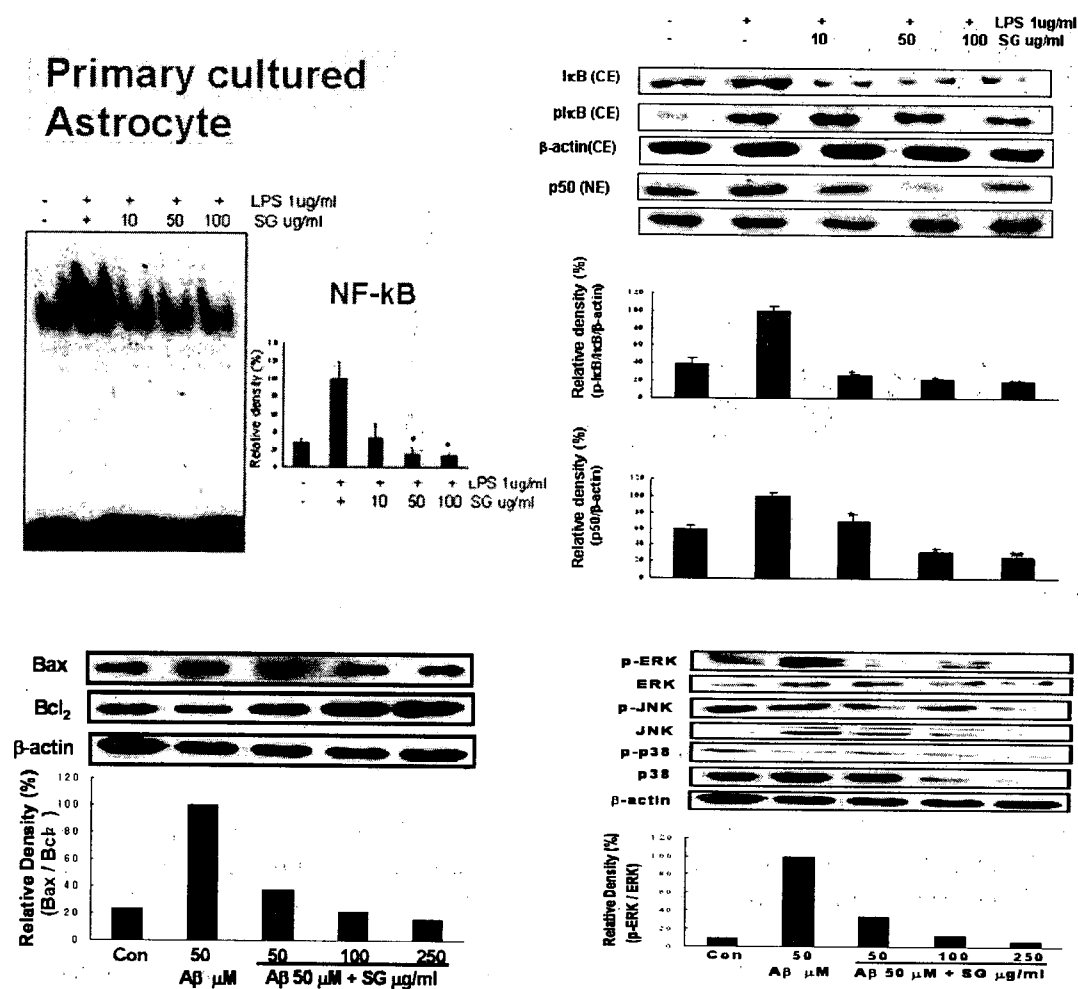
라. SG의 인지기능 개선 작용기전

SG가 신경세포에서 glutamate로 유도된 apoptosis에 미치는 영향을 검토한 결과, SG는 glutamate에 의한 세포독성을 완화시켰고 cellular ROS와 TBARS 축적을 감소시켰을 뿐만 아니라 apoptosis(DNA fragmentation)도 억제하였다. 또한 PC12 cell에서 SG의 apoptosis 억제 작용기전을 구명하기 위하여 apoptotic cell, cellular ROS, Bcl2, Bax, p53, MAP kinase,

NF- κ B 등을 분석하였다. PC12 세포에서 β -amyloid protein에 의하여 용량 의존적으로 세포사멸이 증가하였으며, SG 첨가로 인하여 apoptosis가 억제되는 것을 확인하였다. 또한 β -amyloid protein 투여에 의하여 proapoptotic Bax 유전자의 발현이 증가하였고 antiapoptotic Bcl-2가 감소하였으나 SG첨가에 의하여 Bax가 감소하고 Bcl2가 증가하였다. SG는 β -amyloid protein에 의한 NF- κ B, MAP kinase의 증가를 억제하였으며 GSH와의 상승효과를 보였다.

Primary culture한 astrocyte에서 LPS에 의하여 NF- κ B 활성이 증가하였고, SG 첨가에 의해 농도 의존적으로 감소하였다. 또한 NF- κ B와 의존적으로 pI κ B와 p50이 억제되었으며 cPLA2, Cox-2 및 iNOS가 SG compound에 의하여 농도 의존적으로 억제됨이 관찰되었다. LPS에 의해 nitrite가 증가하였으며, SG compound에 의해 억제되었다.

이상의 결과들로 미루어 볼 때, SG는 β -amyloid protein으로 유도된 인지기능의 손상을 예방할 뿐만 아니라 노화로 인한 인지기능의 저하를 개선시키는 효과가 있을 것으로 기대되며 이러한 효과는 SG가 체내 산화적 스트레스를 억제해 뇌신경세포의 보호에 의한 것으로 사료된다.



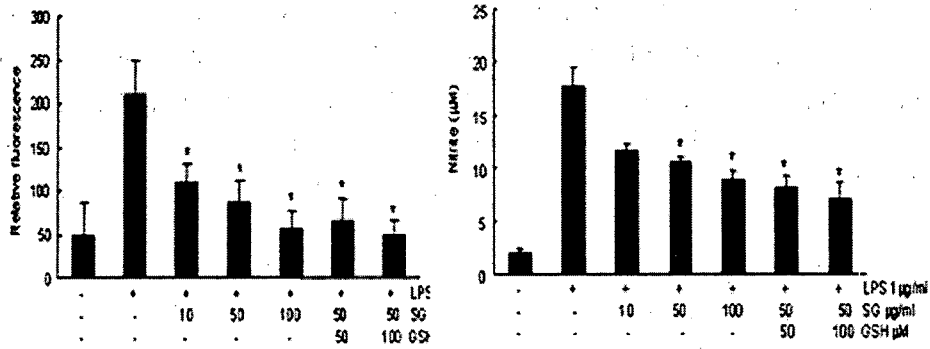
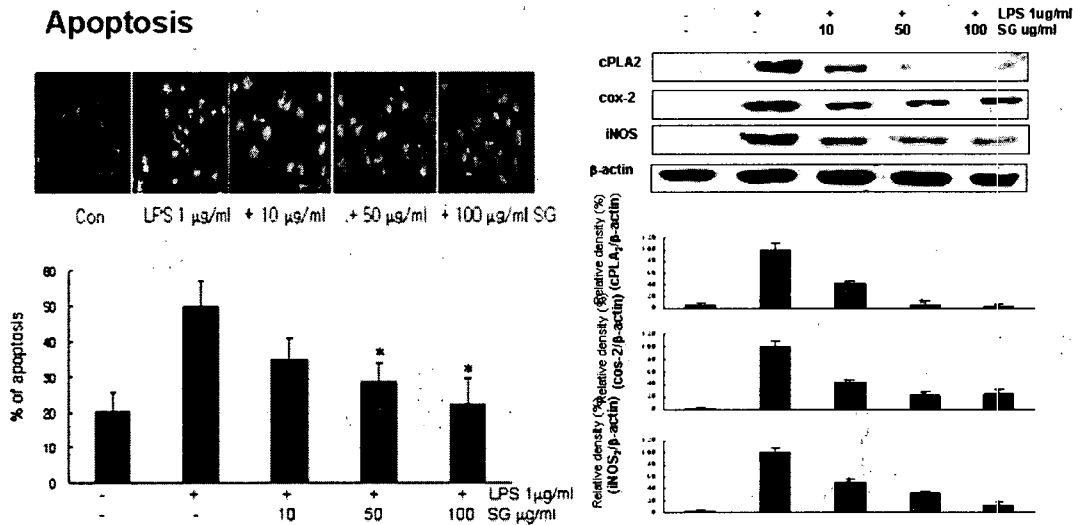


Fig. Inhibitory effect of SG on Aβ25-35-induced intracellular ROS accumulation and NO production in astrocytes. Astrocytes were incubated with 1 µg/ml LPS and 10, 50 and 100 µg/ml SG for 24 hrs in the presence of 50 and 100 µM GSH. Intracellular ROS levels were determined by measuring DCF fluorescence at 485 excitation/538 emission.

Apoptosis



< 참고문헌 >

Akhondzadeh S, Noroozian M, Mohammadi M, Ohadinia S. Salvia officinalis extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomized and placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 28:53-59, 2003

Gail Kuslansky, Mindy Katz, Joe Verghese, Charles B. Hall, Pablo Lapuerta, Gia LaRuff, Richard B. Lipton. Detecting dementia with the Hopkins Verbal Learning Test and the Mini-Mental State Examination. *Archives of Clinical Neuropsychology* 19:89-104, 2004

Hilde Sielhorst, Paul Knipschild. Ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Epidemiology* 56:367-376, 2003

Hofman A, Rocca WA, Brayne C. The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1990 findings. *Int J Epidemiol* 20:736-748, 1991

Iris RB, Joel SE, David WM, Andrew S, Theodore D, Benjamin L, Jonathan OC. Vitamin B12

and folate status in acute geropsychiatric inpatients: Affective and cognitive characteristics of a vitamin nondeficient population. *Biol Psychiatry* 27:125-137, 1990

Jenny S. Henkeld, Hai Kwan Junga. Epigallocatechin gallate protects nerve growth factor differentiated PC12 cells from oxidative-radical-stress-induced apoptosis through its effect on phosphoinositide 3-kinase/Akt and glycogen synthase kinase-3. *Biochemical Pharmacology* 66:1371-1379, 2003

Jung-Hee Jang, Young-Joon Surh. Potentiation of cellular antioxidant capacity by Bcl-2: implications for its antiapoptotic function. *Molecular Brain Research* 118:72-81, 2003

Keller HH. The Canadian study of health and aging: Methods and prevalence of dementia. *Can Med Assoc J* 150:819-914, 1994

LeBel CP, Bondy SC. Oxygen radicals: common mediators of neurotoxicity. *Neurotoxicol Teratol* 13:341-346, 1991

Lee JY, Kim JW, Lim HS, Joo WH, Cho YK, Moon JY. Changes in antioxidant defense systems by 2,2',5,5'-tetrachlorobiphenyl exposure in neuronal SK-N-MC cells. *Toxicology letters* 157:139-149, 2005

Lim GP, Chu T, Yang F, Beech W, Frautschy SA, Cole GM. The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *J Neurosci*. 21(21):8370-8377, 2001

M. Planasa, M. Condea, S. Audiverta, C. Perez-Portabellaa, R. Burgosa, P. Chacónb, J. Rossello, M. Boadad, L.L. Tarragad. Micronutrient supplementation in mild Alzheimer disease patients. *Clinical Nutrition* 23: 265-272, 2004

Martien van Dongena, Erik van Rossuma, Alphons Kessels, Mattson M. Pathway towards and away from Alzheimer's disease. *Nature* 430:631-639

Mcgeer EG, Mcgeer PL. The important of inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease. *Experimental Gerontology* 33(5):371-378, 1998

St. Clair and Chow. Glutathione peroxidase: activity and steady state level mRNA. In: Punchard, N.A., Kelly, F.J. (eds), *Free radicals*. IRL Press, pp. 227-240

Volicer L, Crino PB. Involvement of free radicals in dementia of the Alzheimer-type: a hypothesis. *Neurobiol Aging* 11:567-571, 1990