

만성퇴행성 질환에 미치는 다시마(*Laminaria japonica*)와 후코이단 성분의 영향

최진호^{*} · 김대익 · 박수현 · 김동우 · 이종수 · 유종현^{*} · 정유섭^{*}

부경대학교 식품생명공학부 생화학연구실

^{*}한림제약(주) 중앙연구소

Effects of Sea Tangle (*Laminaria japonica*) and Fucoidan Components on Chronic Degenerative Diseases

Jin-Ho Choi^{*}, Dae-Ik Kim, Soo-Hyun Park, Dong-Woo Kim, Jong-Soo Lee,
Jong-Hyeon Ryu^{*} and You-Sup Chung^{*}

Lab. of Biochemistry, Faculty of Food Science & Biotechnology, Pukyong National University, Pusan 608-737, Korea

^{*}Central Research Institute, Hanlim Pharm. Co., Ltd, Yongin 449-080, Korea

Abstract

This study was designed to investigate the effects of sea tangle (*Laminaria japonica*) extract and fucoidan components on chronic degenerative diseases. Sprague-Dawley(SD) male rats (210±5g) were fed experimental diets: Dasi-Ex group: dasima extract powder of 4.0% added to control diet; Fuco- I, II and III groups: fucoidan powder of 1, 2 and 3% added to Dasi-Ex group for 45 days. Triglyceride (TG) levels in serum were significantly lower (10~15%) in Fuco- I, II and III groups, while total cholesterol levels in serum resulted in a marked decrease (20~30%) in Dasi-Ex and Fuco- I, II, III groups compared with control group. Total cholesterol levels were significantly decreased (7~10% and 15~35%) in brain mitochondria and microsomes of Fuco-II and III groups compared with control group. LDL-cholesterol levels were remarkably decreased (20~30%) in Dasi-Ex and Fuco- I, II, III groups, but HDL-cholesterol levels were significantly increased (10~12%) in Fuco-II and III groups only compared with control group. The ratios of HDL/total cholesterol resulted in a marked increase (35~55%) in Dasi-Ex and Fuco- I, II, III groups, but atherogenic indices were remarkably decreased (40~50%) in Dasi-Ex and Fuco- I, II, III groups compared with control group. Membrane fluidities were remarkably increased (45~70% and 38~42%, respectively) in brain mitochondria and microsomes of Fuco-II and III groups compared with control group. Administrations of fucoidan added to dasima effectively decreased TG, total and LDL-cholesterol, and atherogenic index, while also effectively increased HDL-cholesterol, HDL/total cholesterol ratio, and membrane fluidity, suggesting chronic degenerative diseases were very effectively prevented by the administration of fucoidan component

Key words – Sea tangle (*Laminaria japonica*), Fucoidan, Membrane fluidity, LDL and HDL-cholesterol, Atherogenic index, Chronic degenerative diseases

^{*}Corresponding author

서 론

지금까지 해양생물로서 어패류(魚貝類)나 해조류(海藻類) 같은 수산식품이 단백질의 중요 공급원으로서 식품·영양학적 가치에 한정되어 왔다. 그러나 해양은 지구표면의 70%나 차지하고 있을 뿐만 아니라 지구상에 살고있는 전생물종의 80%가 해양생물이며 그 종류는 무려 30만 50여만종에 이르고 있다. 최근들어 어패류나 해조류 등의 수산식품이 동맥경화(動脈硬化), 심근경색(心筋硬塞), 고혈압(高血壓), 협심증(狹心症), 뇌졸중(腦卒中), 당뇨병(糖尿病) 등의 만성퇴행성 질환(chronic degenerative diseases)으로 알려진 성인병의 예방에 매우 효과적이라는 사실이 과학적으로 입증되면서 해양생물을 이용한 성인병 치료제 개발을 위한 제약화에 대한 관심이 집중되고 있다[26-31].

최근 경제성장과 더불어 맛(味) 중심의 기호성향에 따라 육식(肉食)의 증가에 의한 영양의 과잉섭취와 기계문명의 발달에 의한 운동량의 부족 등이 비만화 현상을 촉진할 뿐만 아니라 이들 비만(obesity)이 원인이 되어 발병하는 것으로 알려진 만성 퇴행성 성인병이 만연되고 있는 실정이다. 그래서 저자 등은 비만치료식 개발을 위한 기초연구의 일환으로서 식이섬유로서 미역, 다시마 등 갈조류의 주성분인 알긴산(alginic acid)의 생리효과 중심의 연구를 수행하여 왔다. 알긴산의 비만억제효과의 비교(최 등, 1986)[2], 해조류와 생약과의 비만억제효과의 비교연구(최 등, 1986)[3] 및 비만억제작용에 미치는 알긴산(alginic acid)의 용량의존성에 관한 연구(최 등, 1991)[4], 고지방 사료로 유도한 비만에 대한 미역성분의 영향으로서 체중변화, 사료효율 및 비만지수(obesity index)에 미치는 영향(김 등, 1992)[15] 및 미역성분의 지질대사에 미치는 영향(김 등, 1993)[16], 그리고 해조류 성분의 노화억제연구로서 혈청 지질속의 조절성분으로서 알긴산의 투여효과(최 등, 1991)[5] 및 간장 세포막속의 조절성분으로서 알긴산의 투여효과(최 등, 1991)[6], 알긴산(alginic acid)-첨가 요구르트가 흰쥐의 비만억제와 생리작용에 미치는 영향(최 등, 1993)[7] 등을 관련 전문학회지에 투고한 적이 있다.

또한 산·학협동연구의 일환으로 알긴산과 폴리덱스트로오스(polydextrose)의 식이섬유-첨가 라면의 생리활성연구(최 등, 1995)[8], 그리고 현재 절찬리에 시판중인 초저점도 알긴산나트륨(ULV SA)-첨가 기능성 음료로서 <해조미

인>의 생리활성연구(최 등, 1997)[9], 미역을 이용한 기능성 미역국수의 비만억제효과(최 등, 1999a)[10] 및 지질대사에 관한 연구(최 등, 1999b)[11] 등에 대한 연구논문도 이미 관련 전문학회지에 발표하였다. 그뿐만 아니라 미역·다시마의 알긴산 성분을 이용한 기능성 제품개발관련 특허출원으로서는 비만 방지용 요구르트의 개발(제93-30084호, 1993. 12. 23)[32], 비만 방지용 알긴산 음료의 개발(제94-4853호, 1994. 3. 11)[33], 비만 방지용 알긴산-첨가 건강음료의 개발(제94-4854호, 1994. 3. 11)[34], 식이섬유-첨가 기능성 라면의 개발(제94-28988호, 1994. 11. 5)[35] 등이 있고, 특허취득에 의한 특허등록으로서는 아이코사펜타엔산을 주체로 한 건강보조식품(제093172호, 1995. 12. 21 등록)[36], 비만 방지용 요구르트의 개발(제127504호, 1997년 10월 22일 등록)[37], 두뇌활성제 연결캡슐의 제조방법(제148462호, 1998. 5. 26 등록)[38], 두뇌활성제 연결캡슐(IQ 1000)의 제조방법(제178559호, 1998. 11. 24 등록)[39], 디에이치에이(DHA)-첨가 요구르트의 제조방법(제191121호, 1999. 1. 21 등록)[40] 등이 있다. 최근들어 미역, 다시마 등 갈조류 성분의 새로운 생리활성성분으로 각광을 받고 있는 후코이단(fucoidan)은 가능성이 매우 높은 성분으로 밝혀지고 있다. 지금까지 미역, 다시마 등의 갈조류에는 생리활성성분으로서 알긴산이 밝혀져 있지만, 점성(viscosity)이 매우 커서 음료 개발에는 여러 가지 문제점을 갖고 있는 것이 사실이다. 그렇지만, 후코이단성분은 중성다당인 라미나란(laminaran)과는 달리 황산기(sulfate group)를 가진 산성의 수용성 다당류로서 가수분해하면 L-fucose가 다량 함유되어 있는 것이 밝혀지면서 처음에는 fucoidin으로 명명하였다가 지금의 다당(多糖) 명명법에 따라 fucoidan으로 불리게 되었다(구, 1994)[25].

후코이단은 혈액중에 존재하는 함황 산성다당인 헤파린(heparin)과 구조 및 생리적 특성이 유사하여 항혈액응고작용(Bernardi and Springer, 1962)[1]을 갖고 있다는 사실이 처음으로 밝혀지게 되었다. 그후 Usui 등(1980)[24]은 *Eisenia bicyclis*로부터 추출한 후코이단 획득의 항혈액응고 활성이 54 I.U.로서 헤파린의 40%정도의 높은 활성을 갖고 있다는 사실이 증명되었다. 특히 후코이단의 항혈액응고작용은 같은 혈전용해작용을 나타내는 다른 다당인 헤파린과 dermatin sulfate와 같은 트롬빈(thrombin)의 활성을 억제하여 혈액응고를 저지한다는 사실이 밝혀져 있다. 사람의 혈액

내에 존재하는 트롬빈의 활성억제인자인 anti-thrombin III (AT III)과 heparin cofactor II(HC II)는 분자량이 각각 62,000 및 65,600인 당단백질로서 비슷한 아미노산 조성을 가지고 있다.

또한 담자균의 다당류가 항종양 활성을 나타낸다는 것은 이미 잘 알려져 있다. 특히 *Coriolus versicolor*로부터 추출한 다당은 <Krestein>이란 상품명으로서 항암제로 시판되고 있다. 해조 열수추출물의 항종양 활성은 Nakazawa 등(1974)[18]에 의하여 처음으로 밝혀졌고, Ito와 Sugiura(1974)[14]가 Ehrlich 암종양세포에 항종양 활성을 나타내는 *Sargassum thunbergii*의 열수 추출액의 활성획분이 다당으로 밝혀짐으로서 해조다당의 항종양 활성에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다. 여러 가지 연구결과, 후코이단의 항종양 활성의 메카니즘은 종양세포의 표면전하를 음전하를 띄게하여 전이를 억제하거나 숙주의 면역방어기능을 활성화시킴으로서 항암(抗癌) 활성을 나타낸다는 사실을 구명하였다(Yamamoto, 1987)[22].

본 연구에서는 실험용 기본사료(Control group)에 다시마(*Laminaria japonica*) 추출물 건조분말 4.0%-첨가사료(Dasi-Ex group)와 다시마 추출물 건조분말 4.0%-첨가사료(Dasi-Ex group)에 후코이단 건조분말을 각각 1.0%, 2.0%, 3.0%씩 첨가·조제한 사료(Fuco- I, II, III groups)를 사용하여 45일간 사육하여 심장에서 채혈하고, 다시 회복하여 뇌를 절취하여 다시마 추출물 및 후코이단 성분의 지질대사를 이용하여 성인병으로 부르고 있는 만성퇴행성 질환의 방지 효과를 평가하고자 한다.

재료 및 방법

실험동물 및 사육조건

한국화학연구소에서 구입한 Sprague Dawley rats(male, 210±10 g)를 구입하여 본 대학 동물사육실에서 2주간 예비사육한 다음 각각 7마리씩 5군으로 나누어 각각의 조제사료로서 45일동안 투여한 다음, 채혈하고 다시 뇌를 절취하여 해당 완충용액에 넣은 다음, -70℃의 동결고에 넣어두고 실험에 사용하였다. 그리고 동물사육실은 항온항습(22±2℃, 65±2% RH)하에서 12시간 싸이클(06:00~18:00)로 명암이 자동 조절된다.

조제사료의 조성

본 실험에 사용한 기본사료의 조성은 탄수화물 59.0%(α -corn starch: 44.0%+sucrose 15.0%), 단백질 18.0%(sodium-free casein), 지질 15.0%(lard 10.0%+corn oil 5.0%)가 되도록 제조하였고, 비타민과 무기질(AIN-76 mixture)은 각각 1.0%, 3.5%을 첨가하였으며, 섬유질은 3.0% 첨가하여 조제하였다(Control group). 다시마 추출물-첨가사료(Dasi-Ex group: dry base 4.0%), 후코이단-첨가사료(Fuco- I, II, III group)는 Dasi-Ex group에 후코이단 건조분말을 각각 1.0%, 2.0%, 3.0%가 되도록 첨가하여 45일간 사육실험을 행하였다. 특히 Fuco- I, II, III group은 공통적으로 arginine 0.1%, taurine 0.2%, tyrosine과 tryptophan을 각각 0.05%씩 첨가하고, 여기에 다시 죽순(bamboo shoot), 대두배아(soybean germ) 및 표고(*P'yogo: Lentinus edodes* SING)의 에탄올-추출 건조분말 0.05%씩 합계 0.55%씩을 첨가하여 조제하였다(Table 1).

다시마 및 후코이단의 분리·정제

본 실험에 사용한 다시마-추출 건조분말은 한림제약(주)로부터 할애받아 사용하였고, 후코이단은 본 실험실에서 Fig. 1과 같은 방법으로 추출·정제하여 사용하였다.

DRIED BROWN ALGAE POWDER

(Sporophylls of *Undaria pinnatifida*)

- Added to algae powder with water(×15)
- Adjusted to pH 2.0 with 1.0N HCl
- Extracted in shaking water bath for 2×2 hrs at 65℃

EXTRACT

- Filterated through gauze and filter paper

FILTRATE

- Neutralized with 5.0N NaOH
- Concentrated to 1/5 volumes
- Precipitated with 3 fold of EtOH

CENTRIFUGED

- Centrifuged at 3,000×g for 15min

PRECIPITATE

- Dissolved in water
- Dialyzed against distilled water for 48 hrs
- Lyophilized

SUPERNATANT

PURIFIED FUCOIDAN

Fig. 1. Isolated and purified of fucoidan from brown algae.

Table 1. Composition(%) of diets used

Components	Control	Dasi-Ex	Fuco- I	Fuco-II	Fuco-III
Carbohydrate	59.00	55.00	53.45	52.45	51.45
Corn starch	44.00	40.00	38.45	37.45	36.45
Sucrose	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
Protein	18.00	18.00	18.00	18.00	18.00
Casein	18.00	18.00	18.00	18.00	18.00
Lipid	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
Lard	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
Corn oil	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Cellulose	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
Vitamin mix	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Mineral mix	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50
The others	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55
Sea tangle extract powder	-	4.00	4.00	4.00	4.00
Purifies fucoidan			1.00	2.00	3.00

*0.2% of taurine, 0.1% of arginine, 0.05% of tyrosine and tryptophan, each 0.05% of extract powder of bamboo shoot, soybean germ and p'yo go were added to control diets : Fuco- I, II and III group.

미역 포자엽(Sporophylls of *Undaria pinnatifida*)에서 추출·농축한 조후코이단(crude fucoidan)을 다시 정제한 다음, 동결건조하여 얻은 정제된 후코이단의 수율은 11.75%로서 매우 높았다. 이러한 사실은 구(1994)[30]의 미역 포자엽을 사용한 조후코이단의 수율이 12.75%이고, 여기서 정제했을 때의 정제후코이단의 수율이 6.65%라는 사실과 비교할 때 매우 효과적이라 생각된다.

분석 시약

본 실험에 사용한 membrane fluidity 측정용 시약과 Kit시약 등은 Sigma제 특급시약을 사용하여 측정하였고, 그밖의 후코이단 추출시약 등은 1급시약을 사용하여 분석하였다.

중성지질 함량의 측정

혈청중의 중성지질로서 트리글리세리드(triglyceride: TG)의 함량은 혈청 중성지질 측정용 TG 키트시약-V(Sigma, Co., USA)로 전처리하여 표준 검량선에 의거, 혈청중의 중성지질의 함량을 정량하였다. 또한 혈청중의 단백질의 함량은 Lowry 등(1951)[17]의 방법에 따라 표준 검량선을 이용하여 측정하였다.

콜레스테롤 함량의 측정

가. 총콜레스테롤의 함량

총콜레스테롤의 함량은 Rudel 등(1973)[20]의 방법에 따라 o-phthalaldehyde법으로 측정하여 표준 검량선에 의하여 혈청중의 총콜레스테롤의 함량을 측정하였다.

나. LDL 및 HDL-콜레스테롤의 함량

혈청중의 저밀도리포단백(LDL) 및 고밀도리포단백(HDL)-콜레스테롤의 함량은 Noma 등(1978)[19]의 방법에 따라 다음과 같은 방법으로 측정하였다.

HDL+LDL-콜레스테롤의 측정: 혈청 100 μ l을 시험관에 넣고 sodium heparin/sodium chloride reagent (150 mg+4g/1000 ml DW) 4.0ml을 첨가하여 혼합하여 실온에서 15분간 방치한 다음 이 시험관에 다시 Amberlite IRA-400을 0.5g씩 넣고 혼합하여 10분간 방치한다. 10분이 지난 후 700xg에서 10분간 원심분리시켜 상층액을 2ml씩 새로운 시험관에 옮긴 다음 2.0M PCA 용액을 2.0ml씩 첨가·혼합한 다음 다시 700xg에서 15분간 원심분리한다.

HDL-콜레스테롤의 측정: 혈청 100 μ l을 시험관에 넣고 sodium heparin/calcium chloride/nickel chloride reagent (300 mg+60 mM+2.0 mM/1000 ml DW) 4.0 ml을 첨

가 · 혼합하여 실온에서 30분간 방치한 다음, 700 xg 에서 15 분간 원심분리시킨다. 이 때 얻어진 상정액 2.0 ml씩을 새로운 시험관에 옮긴 다음 여기에 2.0M PCA 용액 2.0ml씩을 첨가 · 혼합하여 다시 700 xg 에서 15분간 원심분리한다.

HDL 및 LDL-콜레스테롤의 결정: 위에서 전처리한 두 가지를 원심분리한 다음, 상층액은 버리고 잔사에 발색시약(50 g of sulfosalicylic acid/1000 ml of acetic acid/acetic acid anhydride/c-sulfuric acid = 35/65/10) 2.0ml씩을 첨가 · 혼합하여 실온에서 10분간 방치한 다음 spectrophotometer의 625 nm에서 흡광도를 측정, 표준 검량선에 의해 정량하였다.

세포막 유동성의 측정

뇌세포의 mitochondria 및 microsome획분중의 세포막 유동성(membrane fluidity)은 형광 probe로서의 1,6-diphenyl-1,3,5-hexatriene(DPH)을 사용한 Heron 등의 방법 (1980) [13]에 의한 형광분광법에 따라 측정하였다. 50mM 인산완충용액(pH 7.2, 2750 μl), 증류수(250 μl), 시료(100 μl)를 첨가 · 혼합하여 37℃ 항온 수조에서 5분간 방치한 다음 probe인 0.167 mM TMA-DPH[1-(4-trimethylammoniumphenyl)-6-phenyl-1,3,5-hexatriene, p-toluenesulfonate] 용액을 6.67 μl를 첨가 · 혼합하여 37℃ 항온 수조에서 shaking하면서 30분간 반응시킨 후 37℃을 유지하면서 형광광도계를 이용하여 360 nm (excitation)와 430 nm (emission)에서 측정하였다.

동맥경화지수의 계산

성인병의 초기증상으로 알려진 동맥경화증의 발병지표로서 활용되고 있는 동맥경화지수(atherogenic index : AI)는 Haglund 등(1991)[12]의 방법에 따라 계산하였다.

$$AI = (\text{Total cholesterol} - \text{HDL cholesterol}) / \text{HDL cholesterol}$$

분석결과의 통계처리

본 연구의 모든 실험결과는 통계 처리하여 평균치와 표준편차를 계산하였으며, 각 실험군간의 유의성 검정은 Student's t-test(Steel 등, 1960)[21]로 실시하였다.

결과 및 고찰

중성지질(TG)의 함량 비교

다시마 추출물(Dasi-Ex) 및 후코이단(Fuco- I, II, III) 투

여가 혈청중의 중성지질(triglyceride : TG)의 함량에 미치는 영향을 비교하여 보면 Table 2와 같다. Table 2에서 보는 바와 같이 다시마 추출물(Dasi-Ex) 투여그룹의 TG 함량은 138.06 ± 2.76 mg/dl serum으로서 대조그룹(142.05 ± 5.23 mg/dl serum)으로서 대조그룹(100%) 대비 97.2%로서 거의 유의적인 차이를 인정할 수 없었다. 그렇지만, Fuco- I, II, III 투여그룹은 각각 128.44 ± 4.43, 125.68 ± 5.11, 118.52 ± 3.40 mg/dl serum으로서 대조그룹(100%) 대비 각각 90.4%, 88.5%, 83.4%로서 약 10~15%의 유의적인 억제효과가 인정되었다.

총콜레스테롤의 함량 비교

우선 다시마 추출물(Dasi-Ex) 및 후코이단(fucoidan) 투여가 혈청중의 총콜레스테롤의 함량에 미치는 영향을 비교하여 보면 Table 3와 같다. Table 3에서 보는 바와 같이 다시마 추출물(Dasi-Ex) 투여그룹 및 Fuco- I, II, III 투여

Table 2. Effects of sea tangle and fucoidan on triglyceride (TG) contents in serum of SD rats

Groups	Triglyceride content (mg/dl serum)	
Control	142.05 ± 5.23 ^a	-
Dasi-Ex	138.06 ± 2.76	(97.2%)**
Fuco- I	128.44 ± 4.43 ^a	(90.4%)
Fuco- II	125.68 ± 0.06 ^a	(88.5%)
Fuco- III	118.52 ± 3.40 ^b	(83.4%)

Dasi-Ex: Sea tangle extract powder of 4.0% added to control diet; Fuco- I, II, III: Fucoidan powder of 1, 2 and 3% added to Dasi-Ex diet; ^aMean ± SD with 7 mice per group; ^{**}Percent of control values; ^ap<0.05; ^bp<0.01 compared with control group.

Table 3. Effects of sea tangle and fucoidan on total cholesterol contents in serum of SD rats

Groups	Total cholesterol content (mg/dl serum)	
Control	113.37 ± 5.09 ^a	-
Dasi-Ex	88.43 ± 4.97 ^a	(78.0%)**
Fuco- I	86.24 ± 6.39 ^a	(76.1%)
Fuco- II	82.82 ± 5.11 ^a	(73.1%)
Fuco- III	81.14 ± 5.55 ^a	(71.6%)

Dasi-Ex: Sea tangle extract powder of 4.0% added to control diet; Fuco- I, II and III: Fucoidan powder of 1, 2 and 3% added to Dasi-Ex diet; ^aMean ± SD with 7 mice per group; ^{**}Percent of control values; ^ap<0.001 compared with control group.

률은 각각 88.43 ± 4.97 , 86.24 ± 6.39 , 82.82 ± 5.11 , 81.14 ± 5.55 mg/dl serum으로서 대조그룹(113.37 ± 5.09 mg/dl serum: 100%) 대비 각각 78.0%, 76.1%, 73.1%, 71.6%로서 약 20~30%의 현저한 혈중 콜레스테롤의 억제효과가 인정되었다. 이러한 연구결과는 다시마나 미역 등의 갈조류가 불로초(不老草)로 부르는 이유를 알 것 같다는 생각이 든다. 지금까지 필자도 미역을 중심으로 20여편의 연구논문 및 특허 출원을 위한 연구에서도 같은 결과가 나왔다는 사실은 fucoidan 등의 생리활성성분이 성인병을 효과적으로 억제할 수 있을 것으로 기대된다.

마찬가지 방법으로 다시마 추출물(Dasi-Ex) 및 후코이단(Fuco- I, II, III) 투여가 뇌세포의 mitochondria 및 microsome획분중의 콜레스테롤의 함량에 미치는 영향을 비교하여 보면 Table 4와 같다. Table 4에서 보는 바와 같이 mitochondria 및 microsome획분에서 다같이 Fuco-II 그룹부터 대조그룹 대비 mitochondria획분에서는 약 10% 범위에서, 그리고 microsome획분에서는 15~35%나 현저한 콜레스테롤 억제효과가 인정되었다.

사실 뇌세포중의 콜레스테롤의 함량이 다시마 추출물은 거의 효과가 없었지만, 후코이단 2.0% 및 3.0%-첨가 사료에서 현저한 콜레스테롤의 억제효과가 인정된다는 사실은 매우 놀라운 사실이다. 뇌라는 특수한 세포라는 사실과 혈액-뇌관문인 glia세포를 감안한다면 매우 획기적인 연구결과라고 사료된다.

LDL 및 HDL-콜레스테롤의 함량 비교

일상 생활용어중에서 “풍(風)이 세다”라는 말이 있다. 뜻

그대로라면 부품하게 허풍이 세다는 이야기가 될 수 있다. 또다른 뜻은 중풍(中風)을 일으키기 쉽다는 말로 풀이 된다. 따라서 풍(風)이 세다는 말은 바로 콜레스테롤이 많다는 뜻이다. 그렇다면 콜레스테롤은 어느 정도 해로운 것일까? 콜레스테롤에는 세 가지 종류가 있다. 초저밀도(VLDL)-콜레스테롤, 저밀도(LDL)-콜레스테롤 및 고밀도(HDL)-콜레스테롤이 있다. 이들 콜레스테롤중에서 성인병을 일으키는 콜레스테롤은 LDL-콜레스테롤인 반면 HDL-콜레스테롤은 성인병을 억제하는 항콜레스테롤인자(anti-cholesterol factor)라는 사실을 알아야 한다.

다시마 추출물(Dasi-Ex) 및 후코이단(Fuco- I, II, III) 투여가 혈청중의 LDL- 및 HDL-콜레스테롤의 함량에 미치는 영향을 비교하여 보면 Table 5와 같다. Table 5에서 보는 바와 같이 성인병의 발병인자로 알려진 LDL-콜레스테롤의 함량에 미치는 다시마 및 후코이단의 투여효과를 비교하여 보면 다시마 추출물(Dasi-Ex) 투여그룹 및 Fuco- I, II, III 투여그룹은 각각 22.20 ± 1.85 , 25.23 ± 1.72 , 21.47 ± 1.07 , 21.37 ± 1.65 mg/dl serum으로서 대조그룹(31.57 ± 2.21 mg/dl serum: 100%) 대비 각각 70.3%, 79.9%, 68.0%, 67.7%로서 약 20~30%의 현저한 혈중 LDL-콜레스테롤의 억제효과가 인정되었다.

또한 장수인자(longevity factor)로 알려진 HDL-콜레스테롤의 함량에 미치는 다시마 및 후코이단의 투여효과를 비교하여 보면 다시마 추출물(Dasi-Ex) 투여그룹 및 Fuco-I 투여그룹은 증가효과가 인정되었지만, 유의성은 인정할 수 없었다. 그렇지만, Fuco-II 및 III 투여그룹은 각각 43.29 ± 2.25 및 42.45 ± 3.37 mg/dl serum으로서 대조그룹(38.47

Table 4. Effects of sea tangle and fucoidan on total cholesterol contents of brain membranes in SD rats

Groups	Total cholesterol content (mg/g protein)			
	Mitochondria		Microsome	
Control	$138.00 \pm 9.44^*$	-	$50.29 \pm 3.50^*$	-
Dasi-Ex	133.60 ± 8.97 (96.8%)**		48.68 ± 2.19 (96.8%)**	
Fuco- I	133.87 ± 8.84 (97.0%)		47.70 ± 1.45 (94.9%)	
Fuco- II	127.64 ± 4.26^a (92.5%)		42.45 ± 2.94^b (84.4%)	
Fuco-III	123.38 ± 3.57^a (89.6%)		41.61 ± 1.88^b (62.7%)	

Dasi-Ex: Sea tangle extract powder of 4.0% added to control diet; Fuco- I, II and III: Fucoidan powder of 1, 2 and 3% added to Dasi-Ex diet; *Mean±SD with 7 rats per group; **Percent of control values; ^ap<0.05; ^bp<0.01 compared with control group.

Table 5. Effects of sea tangle and fucoidan on LDL- and HDL-cholesterol contents in serum of SD rats

Groups	LDL-cholesterol (mg/dl)		HDL-cholesterol (mg/dl)	
	Control	$31.57 \pm 2.21^*$	-	$38.47 \pm 1.44^*$
Dasi-Ex	22.20 ± 1.85^c (70.3%)**		40.79 ± 1.85 (106.0%)**	
Fuco- I	25.23 ± 1.72^c (79.9%)		40.64 ± 3.10 (105.6%)	
Fuco- II	21.47 ± 1.07^c (68.0%)		43.29 ± 2.25^b (112.5%)	
Fuco-III	21.37 ± 1.65^c (67.7%)		42.45 ± 3.37^a (110.4%)	

Dasi-Ex: Sea tangle extract powder of 4.0% added to control diet; Fuco- I, II and III: Fucoidan powder of 1, 2 and 3% added to Dasi-Ex diet; *Mean±SD with 7 rats per group; **Percent of control values; ^ap<0.05; ^bp<0.01; ^cp<0.001 compared with control group.

±1.44 mg/dl serum: 100%) 대비 각각 112.5% 및 110.4%로서 약 10%정도의 유의적인 혈중 HDL-콜레스테롤의 상승 효과가 인정되었다. 이처럼 HDL-콜레스테롤의 증가효과는 매우 이례적인 실험결과로서 높이 평가할만 하다.

동맥경화지수의 평가

보통 성인병(chronic degenerative disease)의 초기증상으로 알려진 동맥경화증(atherosclerosis)의 발병지표로서 활용되고 있는 동맥경화지수(atherogenic index: AI) 및 HDL/total cholesterol의 비에 미치는 이들 다시마 추출물(Dasi-Ex) 및 후코이단(Fuco- I, II, III) 투여의 영향을 비교하여 보면 Table 6과 같다. Table 6에서 보는 바와 같이 성인병의 발병지표인 AI는 다시마 및 후코이단의 투여에 의하여 효과적으로 감소될 뿐만 아니라 HDL/total cholesterol의 비가 유의적으로 증가되어 다시마와 미역이 불로초로 평가할만 하다.

Table 6을 비교하여 보면 다시마 추출물(Dasi-Ex) 투여 그룹 및 Fuco- I, II, III 투여그룹은 각각 0.99±0.23, 1.05±0.15, 1.09±0.19, 1.07±0.16으로서 대조그룹(1.86±0.23: 100%) 대비 각각 53.5%, 56.8%, 58.9%, 57.8%로서 약 40~50%의 현저한 동맥경화지수의 감소효과가 인정되었다. 또한 HDL/total cholesterol의 비도 대조그룹 대비 35~55%나 현저한 증가효과가 인정되었다. 다시마를 포함한 다시마나 미역에서 분리 추출한 후코이단(fucoidan)이 이렇게 생리활성이 뛰어난다는 놀라운 사실이다.

세포막 유동성의 비교

생체가 유지할 수 있는 원동력은 Cannon(1932)이 제창

Table 6. Effects of sea tangle and fucoidan on HDL/total cholesterol and atherogenic index (AI) calculated by total and HDL-cholesterol levels

Groups	HDL/total cholesterol	Atherogenic index (AI)
Control	33.93±2.75 [*]	1.85±0.23 [*]
Dasi-Ex	46.13±3.22 ^a (136.0%)	0.99±0.16 ^b (53.5%) ^{**}
Fuco- I	47.12±4.23 ^a (138.9%)	1.05±0.15 ^b (56.8%)
Fuco- II	52.27±4.76 ^b (154.1%)	1.09±0.19 ^b (58.9%)
Fuco- III	52.31±4.51 ^b (154.2%)	1.07±0.16 ^b (57.8%)

Dasi-Ex: Sea tangle extract powder of 4.0% added to control diet; Fuco- I, II and III: Fucoidan powder of 1, 2 and 3% added to Dasi-Ex diet; ^{*}Mean±SD with 7 mice per group; ^{**}Percent of control values; ^ap<0.01; ^bp<0.001 compared with control group.

Table 7. Effects of sea tangle and fucoidan on membrane fluidity in brain of SD rats. Effects of dasima and fucoidan on membrane fluidity in brain of SD rats

Groups	Membrane fluidity (% polarization)			
	Mitochondria		Microsomes	
Control	3.04±0.38 [*]	-	1.28±0.03 [*]	-
Dasi-Ex	3.24±0.18	(106.6%) ^{**}	1.72±0.03 ^a	(134.4%) ^{**}
Fuco- I	3.80±0.16 ^a	(125.0%)	1.70±0.06 ^a	(132.8%)
Fuco- II	4.42±0.05 ^b	(145.4%)	1.77±0.04 ^b	(138.3%)
Fuco- III	5.20±0.29 ^b	(171.1%)	1.82±0.05 ^b	(142.2%)

Dasi-Ex: Sea tangle extract powder of 4.0% added to control diet; Fuco- I, II and III: Fucoidan powder of 1, 2 and 3% added to Dasi-Ex diet; ^{*}Mean±SD with 7 rats per group; ^{**}Percent of control values; ^ap<0.01; ^bp<0.001 compared with control group.

한 항상성(homeostasis)이다. 항상성을 유지하는 원천은 바로 세포막의 유동성(fluidity) 때문이다(Yu 등, 1990)[39]. 그렇다면 후코이단의 투여가 뇌 세포막의 유동성에 어떤 영향을 미칠 수 있을까? 다시마 추출물(Dasi-Ex) 및 후코이단(Fuco- I, II, III) 투여가 뇌세포의 mitochondria 및 microsome획분종의 세포막 유동성에 미치는 영향을 비교하여 보면 Table 7과 같다.

Table 7에서 보는 바와 같이 mitochondria획분종의 세포막 유동성을 비교하여 보면 mitochondria획분종의 세포막 유동성은 Dasi-Ex group을 제외하고 Fuco- I, Fuco- II 및 Fuco- III그룹의 유동성은 각각 3.80±0.16, 4.42±0.05 및 5.20±0.29%로서 대조그룹의 유동성(3.04±0.38%: 100%) 대비 25~70%의 현저한 유의적인 효과가 인정되었다.

또한 뇌세포의 microsome획분종의 세포막 유동성은 Dasi-Ex를 포함하여 Fuco- I, Fuco- II 및 Fuco- III그룹의 유동성이 각각 1.72±0.03, 1.70±0.06, 1.77±0.04 및 1.82±0.05%로서 대조그룹의 유동성(1.28±0.03%: 100%) 대비 30~40%의 유의적인 효과가 인정되었다. 따라서 후코이단의 첨가가 세포막 유동성을 매우 효과적으로 증가시킬 것으로 기대될 뿐만 아니라 생체의 항상성 유지로 성인병의 예방 뿐만 아니라 노화도 효과적으로 억제할 수 있을 것으로 판단된다.

요 약

동물실험을 통하여 만성퇴행성 질환(成人病)의 방지효과

에 미치는 다시마 추출물 투여(Dasi-Ex group) 및 후코이단-첨가(Fuco- I, II, III group)의 영향을 평가하였다. Dasi-Ex group은 중성지질(TG)의 감소효과가 인정되지 않았지만, Fuco- I, II, III group은 TG의 축적을 10~17%나 유의적으로 억제했다. Dasi-Ex 및 Fuco- I, II, III group은 20~30%의 현저한 혈청중의 총콜레스테롤의 억제효과가 인정되었다. 또한 Dasi-Ex 및 Fuco- I, II, III group은 20~30%의 현저한 혈청중의 LDL-콜레스테롤의 억제효과도 인정되었다. 그렇지만, 콜레스테롤의 억제인자(anti-cholesterol factor) 또는 장수인자(longevity factor)로 밝혀진 HDL-콜레스테롤 함량에 미치는 영향은 2.0%이상의 후코이단-첨가그룹(Fuco- II, III)에서만 10%이상의 HDL-콜레스테롤의 유의적인 증가효과가 인정되었다. 놀라운 후코이단의 약리효과로서, 성인병의 억제효과에 기대가 크다.

뇌세포중의 콜레스테롤 침착에 미치는 다시마 및 후코이단의 영향은 후코이단 2.0%이상의 첨가(Fuco-II group)에서부터 mitochondria는 7~10%, microsomes은 15~35%나 현저한 콜레스테롤의 억제효과가 인정되었다. 최근 성인병 발병의 초기증상으로 밝혀진 동맥경화증의 발병지표로서 동맥경화지수(atherogenic index : AI)를 비교하여 보면 Dasi-Ex 및 Fuco- I, II, III group이 대조그룹 대비 40~50%의 현저한 AI의 감소효과가 인정된 반면, HDL/total cholesterol의 비도 대조그룹 대비 35~55%의 유의적인 증가효과가 인정되었다. 또한 뇌세포의 유동성을 비교하여 보면 mitochondria에서는 Fuco- I, II, III group만이 대조그룹 대비 25%, 45%, 70%나 유의적인 유동성의 증가효과가 인정되었다. microsome에서는 투여그룹 모두가 유의적인 유동성의 증가효과가 인정되었지만, 특히 후코이단 2% 이상의 첨가그룹(Fuco- II, III)에서만 45~70% (mitochondria) 및 38~42% (microsome)의 세포막 유동성의 증가효과가 인정되었다.

이상의 실험결과에서 다시마 추출물(Dasi-Ex group)도 성인병을 억제할 가능성이 있지만, 다시마 추출물(Dasi-Ex group)보다는 후코이단-첨가(Fuco- I, II, III group)가 더욱 효과적으로 성인병을 억제할 것으로 판단된다. 이들 후코이단-첨가그룹 중에서도 후코이단 2.0% 이상 첨가그룹(Fuco-II, III group)이 성인병을 더욱 효과적으로 억제할 수 있을 것으로 기대된다. 이상의 결과를 종합하여 볼 때 다시마 추출물에 후코이단의 첨가는 동맥경화 뿐만 아니라

심근경색, 뇌졸중 등의 심장·혈관관련 성인병을 효과적으로 예방하고 억제할 것으로 판단된다.

감사의 글

본 연구는 1999년도 한림제약(주)의 연구비 지원으로 이루어졌습니다. 귀 사의 연구비 지원에 감사드립니다.

참고 문헌

1. Bernardi, G. and Springer, G. F. 1962. Properties of highly purified Fucan. *J. Biol. Chem.*, **273**, 75-81.
2. Choi, J. H., C. H. Rhim, J. Y. Kim, J. S. Yang, J. S. Choi and D. S. Byun. 1986. The inhibitory effect of alginic acid as a dietary fiber on obesity. *Bull. Korean Fish. Soc.*, **19**(4), 303-311.
3. Choi, J. H., J. S. Choi, D. S. Byun and D. S. Yang. 1986. Comparison of the inhibitory effect of algae and crude drug components on obesity. *Bull. Korean Fish. Soc.*, **19**(5), 485-492.
4. Choi, J. H., J. I. KIM, I. S. Kim, J. S. Choi, D. S. Byun and T. H. Yoon. 1991. Dose effect of brown algae (*Undaria pinnatifida*) on inhibitory action of obesity 1. Effect on body weight, feed and gross efficiencies, and metabolic body size. *Korean. J. Getrol.*, **1**(2), 168-172.
5. Choi, J. H., I. S. Kim, J. I. Kim and T. H. Yoon. 1991. Studies on Anti-aging action of brown algae (*Undaria pinnatifida*) 1. Dose effect of alginic acid as a modulator of anti-aging action in serum lipids. *Korean. J. Getrol.*, **1**(2), 173-178.
6. Choi, J. H., I. S. Kim, J. I. Kim and T. H. Yoon. 1992. Studies on Anti-aging action of brown algae (*Undaria pinnatifida*) 2. Dose effect of alginic acid as a modulator of anti-aging action in liver membranes. *Bull. Korean Fish. Soc.*, **25**(3), 181-188.
7. Choi, J. H., J. I. Kim, D. W. Kim and D. H. Oh. 1993. Effect of alginic acid-added yoghurt on inhibition of obesity and physiological action of rats. *Korean. J. Getrol.*, **3**(2), 123-128.
8. Choi, J. H., D. W. Kim, Y. S. Moon, J. I. Kim, D. S. Lee and J. H. Pyeun. 1995. Feeding effect of dietary fiber-added instant noodle on biological action of rats. *Korean. J. Getrol.*, **5**(2), 88-92.
9. Choi, J. H. and D. W. Kim. 1997. Effect of alginic acid-added functional drink in brown algae (*Undaria*

- pinnatifida*) on obesity and biological activity of SD rats. *Korean J. Life Science*, 7(4), 361-370.
10. Choi, J. H., D. W. Kim, J. H. Kim, K. S. Kim and C. M. Kim. 1999. Effect of functional brown algae (*Undaria pinnatifida*)-noodle on inhibitory action of obesity in SD rats. *Bull. Korean Fish. Soc.* 32(1), 42-45.
 11. Choi, J. H., D. W. Kim, J. H. Kim, D. I. Kim, C. H. Hwang and J. S. Lee. 1999. Effect of functional brown algae(*Undaria pinnatifida*)-noodles on lipid metabolism in serum of SD rats. *Bull. Korean Fish. Soc.* 32(1), 46-49.
 12. Haglund, O., Luostarinen, R., Wallin, R., Wibell, L. and Saldeen, T. 1991. The effects of fish oil on triglycerides, cholesterol, fibrinogen and malondialdehyde in humans supplemented with vitamin E. *J. Nutr.* 121, 165-169.
 13. Heron, D. S., Shinitzky, M., Hershkowitz, M. and Samuel, D. 1980. Lipid fluidity markedly modulates the binding of serotonin to mouse brain membranes. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 12, 7463-7467.
 14. Ito, H. and Sugiura, M. 1976. Antitumor polysaccharide fraction from *Sargassum thumbergii*. *Chem. Pharm. Bull.* 24, 114-118.
 15. Kim, J. I., J. H. Choi. 1992. Effect of brown algae (*Undaria pinnatifida*) components on obese rats induced by a high fat diet 1. Body weight, feed and gross efficiencies, body fat content, and obesity index. *Korean J. Gerontol.* 2(2), 142-147.
 16. Kim, J. I., I. S. Kim, Y. S. Moon and J. H. Choi. 1993. Effect of brown algae (*Undaria pinnatifida*) components on lipid metabolism in obese rats induced by a high fat diet *Korean J. Gerontol.* 3(2), 33-38.
 17. Lowry, O. H., Roseborough, N. J., Farr, L. A., and Randall, R. J. 1951. Protein measurement with the Folin-Phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193, 265-275.
 18. Nakazawa, Y., Kuroda, H., Abe, F., Nishino, T., Otsuki, M. and Umezaki, I. 1974. Antitumor effect of water-extracts from marine algae(I). *Chemotherapy* 22, 1435-1440.
 19. Noma, A., Nakayama, K. N., Kita, M. and Okabe, H. 1978. Simultaneous determination of serum cholesterol in high and low density lipoprotein with use of heparin, Ca²⁺ and an anion exchange resin. *Clin. Chem.* 24, 1504-1510.
 20. Rudel, L. L. and Morris, M. D 1973. Determination of cholesterol using o-phthalaldehyde. *J. Lipid Res.* 14, 364-366.
 21. Steel, R. G. D. and Torrie, J. H. 1960. Principles and procedures of statistics. McGrawhill, New York.
 22. Yamamoto, I., Nagumo, T., Takahasi, M., Fujihara, M., Suzuki, Y. and Iizima, I. 1981. Antitumor effect of seaweeds III. Antitumor effects of an extract from *Sargassum Kjellmanianum*. *J. Exp. Med.*, 51, 187-192.
 23. Yu, B. P., Lee, D. W., Marler, C. G. and Choi, J. H. 1990. Mechanism of food restriction: Protection of cellular homeostasis. *Soc. Exp. Biol. Med.* 193, 13-15.
 24. Usui, T., Asari, K. and Mizuno, T. 1980. Isolation of highly fucoidan from *Eisenia bicyclis* and its anti-coagulant and antitumor activities. *Agric. Biol. Chem.*, 44, 1965-1970.
 25. 구재근. 1994. 한국산 갈조류중의 Fucoidan 추출, 정제 및 그 특성에 관한 연구(고려대학교 박사학위 청구논문)
 26. 최진호. 1992. 바다음식을 먹으면 오래산다(자유문학회사 발간).
 27. 최진호. 1995. DHA 바다음식을 먹으면 머리가 좋아진다(자유문학회사 발간).
 28. 최진호. 1996. 건강 100세, 생선을 즐겨라(협동문화사 발간).
 29. 최진호. 1997. 건강 100세, 김·미역을 즐겨라(협동문화사 발간).
 30. 최진호. 1998. 건강 100세, 굴·조개를 즐겨라(수협문화사 발간).
 31. 최진호. 1999. 바다음식을 먹어야 하는 101가지 이유(교문사 발간).
 32. 최진호, 오두환. 1993. 특허출원 제93-30084호(1993. 12. 23). 비만 방지용 요구르트의 개발.
 33. 최진호, 오동빈. 1994. 특허출원 제94-04853호(1994. 3. 11). 비만 방지용 알긴산 음료의 개발.
 34. 최진호, 오동빈. 1994. 특허출원 제94-04854호(1994. 3. 11). 비만 방지용 알긴산-첨가 건강음료의 개발.
 35. 최진호, 변재형. 1994. 특허출원 제94-28988호(1994. 11. 5). 식이섬유-첨가 기능성 라면의 개발.
 36. 최진호, 김성줄. 1995. 특허등록 제093172호(1995. 12. 21). 아이코사펜타엔산을 주제로 한 건강보조식품
 37. 최진호, 오두환. 1997. 특허등록 제127504호(1997. 10. 22). 비만 방지용 요구르트의 개발
 38. 최진호, 김성줄. 1998. 특허등록 제148462호(1998. 5. 26). 두뇌 활성제 연질캡슐의 제조방법
 39. 최진호, 김정문. 1998. 특허등록 제178559호(1998. 11. 24). 두뇌 활성제 연질캡슐(IQ 1000)의 개발
 40. 최진호, 김성줄. 1999. 특허등록 제191121호(1999. 1. 22). 디에이치에이-첨가 요구르트의 제조방법