

키틴/키토산의 생체활성과 기능성 식품으로서의 이용

홍 상 필

수산물이용연구팀

키틴/키토산은 지질흡수의 억제, 혈중 콜레스테롤의 저하, 항고혈압활성, 면역활성, 항종양/항암활성 등 다양한 생체기능성을 나타내어 건강지향적인 기능성 식품으로서의 이용가치가 매우 큰 것으로 평가되고 있다. 키토산은 성인남자의 혈중 콜레스테롤을 감소시키고 HDL cholesterol은 증가시켜 동맥경화지수를 낮추며 비만환자에게 투여시 체중, 중성지방, LDL cholesterol을 유의하게 낮춤으로서 고지혈증과 비만증의 개선에 유용한 것으로 평가된다. 키토산은 또한 성인의 고염식에 의한 혈압상승을 억제하며 3량체 내외의 키틴/키토산 올리고당은 혈압상승의 주요인자인 angiotensin converting enzyme과 직접 반응하여 활성을 현저히 저하시키고 SHR에서의 혈압을 유의하게 억제하는 특성을 보여 고혈압의 억제 및 치료에도 응용가치가 클 것으로 생각된다. 키틴/키토산 및 그 올리고당은 sarcoma 180, Meth-A solid tumor의 성장을 저해하고 L1210와 같은 negative charge를 갖는 malignant cell을 흡착시키는 등 항종양/항암활성을 보이는데 이는 tumoricidal immunocyte의 활성화에 의한 것으로 추정되고 있다. 키틴/키토산의 생체활성은 분자크기, 탈아세틸화도, 유도체의 종류 및 적용방법 등에 따라 차이를 보이기 때문에 키틴/키토산을 기능성 식품으로서 폭넓게 이용하기 위해서는 용도에 맞는 적절한 규격 설정이 요구되고 있다.

1. 서론

전통적으로 게 혹은 새우껍질은 서양에서는 상처 치료에 이용되었고 중국에서는 종기나 부스럼등의特效약으로, 일본에서는 화상 및 피부병의 치료에 이용되어 왔으며 우리나라에서는 오징어뼈가 상처와 만성위염의 치료에 이용되어 왔다.

키틴은 이상과 같은 게, 새우 등의 갑각류, 오징어 등의 연체류, 곤충류, 균류등에 다양하게 분포되어 있는 물질로 N-acetylglucosamine이 β -1,4 결합한 분자량 100만 이상의 천연 고분자 다당이며 이를 탈아세틸화시킨 물질이 키토산(poly- β -1,4-D-glucosamine)이다.

과거에는 키틴이 화학적으로 강고한 결정구조를

가져 오랫동안 이 물질에 대한 연구나 이용이 거의 이루어지지 않았으나 최근에는 자원이 풍부한 biomass의 이용차원에서 키틴과 키토산에 대한 물성과 각종 기능에 대한 연구를 통하여 키틴 및 키토산은 생체기능성 응용분야에 이용가치가 매우 높은 물질로 평가되고 있다.

특히 키틴/키토산 및 이의 가수분해물인 키틴/키토산 올리고당은 독성이 없으며 지질흡수의 억제, 혈중 콜레스테롤의 저하, 항고혈압활성, 면역활성, 항종양 및 항암 활성 등 다양한 생체기능성을 나타내는 것으로 보고되고 있다.

통계청이 집계한 한국인의 97년 사망원인통계에 의하면, 97년 사망자의 사망원인은 순환기계질환(23.4%)과 각종암(신생물)(22.2%)이 전체의 절반수준이다. 따라서 이들 질환의 예방, 억제 및 치료는 국민건강에 있어 매우 중요하며 키틴/키토산은 이와 같은 질환의 예방 및 억제에 이용가능성이 높을 것으로 예상된다.

본 고에서는 키틴/키토산의 생체 기능성에 관한

최근의 연구결과를 살펴보고 생체 기능성 식품으로의 이용가치에 관해 다루고자 하였다.

2. 혈압상승의 억제효과

Kato 등은 건강한 성인남자 7인에게 고염식(13.3g)과 고염식(13.3g)과 키토산(81% d.d)을 함께 투여한 후 혈압을 측정 한 결과 고염식이 굳은 투여 1시간이 경과 후 수축기 혈압이 상승한 반면 고염식과 함께 키토산을 투여한 시험군에서는 혈압의 변동이 관찰되지 않았으며 이는 키토산의 -NH₂ 그룹(pKa=6.4)이 식염 중에 존재하는 Cl⁻이온을 흡착시키기 때문으로 추정하고 있다. 한편 홍 등은 키틴/키토산 올리고당이 in Vitro 상에서의 ACE 저해 활성과 SHR (Spontaneously hypertensive rat)에서의 혈압에 미치는 영향을 검토하고 키틴/키토산 올리고당은 모두 ACE 저해활성을 보이며 특히 3량체 키토산 올리고당의 ACE 저해활성(IC₅₀)은

표 1. Comparison of ACE inhibitory activity of chitosan oligosaccharides with other material reported in references

Material	IC ₅₀ (μ mole)
Glucosamine	2.40
Chitosan dimer	0.90
Chitosan tetramer	>100
Chitosan pentamer	>100
Chitosan hexamer	>100
Chitin dimer	>100
Chitin trimer	10
Chitin tetramer	>100
Captopril	0.10
Captopril ^{1), 2)}	0.02~0.18
Val-Ala-Pro ³⁾	2.00
Glu-Trp-Pro-Arg-Pro-Gln-Ile-Pro-Pro ⁴⁾	0.87
Leu-Arg-Pro(H ₂) ⁵⁾	0.27
(-)-Epigallocatechin gallate ⁶⁾	90

^{1), 4)}Ondetti et al(1977), ²⁾Patchett et al(1980), ³⁾Maruyama et al(1987) ⁵⁾Miyoshi et al(1991), ⁶⁾Hara et al(1987)

표 2. Systolic blood pressure reduction after administration of chitosan trimer to SHR

Group	Blood pressure before administration	Blood pressure reduction(mmHg)				
		1hr	2hr	3hr	4hr	5hr
SHR-I	175±3.9	10±4.0a)	14±5.2	20±6.1	27±4.8	24±5.3
SHR-II	185±4.2	17±5.0	25±6.7	30±5.5	36±4.3	35±7.9

^{a)}mean ±S.D., Dose:2.14mg/kg.

SHR-I : 8 week aged rat, SHR-II : 21 week aged rat

0.9 μ mole 수준으로 지금까지 ACE 활성이 우수하다고 보고된 합성 peptide(H2)나 고혈압의 치료제인 captopril 보다는 약간 낮았지만 각종 천연 peptide의 활성보다는 우수하거나 유사한 수준의 ACE 저해능력을 가진다고 하였다.(표 1) 이들은 또한 3량체 키토산 올리고당 2.14 mg/kg rat을 SHR(spontaneously hypertensive Rat) 2개군에 대하여 강제 경구투여 후 혈압을 측정할 때, 투여 후 4시간 경에 모두 최저혈압을 보였으며 이 때의 혈압강하는 27 ± 4.8 mmHg ~ 36 ± 4.3 mmHg로서(표 2) SHR에 카제인 peptide를 3.6 g/kg rat 단위로 투여하여 4시간 경에 24.7 ± 6.4 mmHg의 혈압저하효과를 얻은 Kinoshita 등의 결과와 SHR에 합성 peptide인 Leu-Arg-Pro(H2) 30 mg/kg rat을 정맥투여하여 2분만에 15 mmHg의 혈압강하 효과를 얻은 바 있는 Miyoshi 등의 결과보다 3량체 키토산의 혈압저하효과가 역가면에서 우수하며 captopril을 Goldblatt two renal hypertensive rat에 3 mg/kg을 강제 경구투여 후 4시간 경에 40 mmHg의 혈압저하효과를 얻은 Ondetti 등의 결과와는 유사한 수준으로 평가하고 키토산/키토산 올리고당의 ACE 저해활성은 키토산/키토산 올리고당의 -NH₂와 분자크기와 관련이 있을 것으로 추정하고 있다.

3. 콜레스테롤의 저하효과

키토산의 hypocholesterolemic 활성은 Sugano 등에 의하여 최초로 보고되었고 이후 많은 연구자들에 의하여 키토산이 쥐 및 사람에게 경구투여시 fecalis에 cholic 산의 배출이 증가하고 혈중 콜레스테롤이 감소되는 것으로 발표되고 있다. 이와 같은 키토산의 콜레스테롤 저하작용은 키토산이 식이섬유로서의 역할과 용액상에서 다가 양이온성을 나타내는 성질 및 분자량 등과 깊은 관련이 있는 것으로 생각되고 있다.

Veneroni 등은 과다지방의 성인비만자들을 대상으로 키토산을 투여하고 체중 및 칼로리흡수관계를 조사한 결과 체중감소, 중성지방의 감소, LDL 콜레스테롤의 감소와 HDL 콜레스테롤의 증가가 관찰되었으며 Ventura 등도 이와 유사한 결과를 얻고 있다. Maezaki 등은 키토산의 혈중 콜레스테롤 저하작용과 관련된 임상시험에서 키토산이 혈중 콜레스테롤을 유의하게 감소시키고 HDL 콜레스테롤은 증가시키며(표 3) 1차 담즙산의 cholic acid와 cheno-deoxycholic acid의 배출량을 증가시키나 키토산 섭취를 중지하면 투여 이전 수준으로 되돌아가는 경향을 보이는 특성이 있다고 보고하였다.

콜레스테롤 저해제로서 음이온교환수지인

표 3. Effect of chitosan on the serum lipid in human

Lipid in serum (mg/dL)	Content	
	Control	Chitosan intake
Total cholesterol	189±	177±4
HDL-cholesterol	51±3	56±3
Triglyceride	127±13	128±11
Phospholipid	229±7	235±5
Atherosclerosis Index	2.8±0.2	2.2±0.13

*Maezaki et al. (1993)

cholestyramine과 cholestipol 염산염이 대표적으로 이용되고 있다. 이 물질은 모두 키토산과 같이 amino group을 가지고 있으며 물에 불용성이고 장관에서 소화흡수되지 않는다. 이들 물질은 장관에서 콜레스테롤의 흡수를 억제하고 bile salt의 배설을 촉진하는 기능을 하는 것으로 알려지고 있다. 그러나 이들 물질은 위장장애, 변비등의 부작용이 있으며 최근에는 결장암의 유발가능성이 있는 등 안전성에 대한 문제가 제기되고 있다.

키토산은 polycationic polymer로서 강한 음이온 흡착능력을 가지며 인체에 대해 무독한 천연 물질이라는 점에서 향후 cholesterol저하 물질로서의 이용가능성이 클 것으로 기대된다.

4. 면역활성화 및 항종양/항암 효과

키토산/키토산은 고형암의 성장저지효과, 항체생산증강, adjuvant로서의 기능성 등 항종양/항암 및 면역증강활성을 나타낸다고 보고되고 있다.

Suzuki 등 및 Tokoro 등은 키토산 및 키토산 올리고당을 ddY마우스 이식 Sarcoma 180 고형종양과 BALB/C 계 마우스의 동일계 종양 Meth-A에 대하여 정맥 투여한 경우 6량체 키토산 혹은 6량체 키토산 올리고당이 강한 항종양효과를 나타내었다고 보고하였다.(표 4) 키토산 올리고당은 또한 Lewis lung carcinoma에 대하여 항종양전이 억제효과를 보였으며 Sirica 등은 키토산이

표 4. Antitumor effect of chitin/chitosan oligosaccharide*

Material	Intake (mg/kg)	Weight (g)	Inhibition (%)
ddY mouse implanted	Sarcoma	180 solid	tumor
Control	-	3.51	0
Chitin hexamer	300	0.53	85
Chitin hexamer	500	0.00	100
Chitosan hexamer	300	0.23	93
Chitosan hexamer	500	0.00	100
BALB/C mouse implanted	Meth-A	solid tumor	
Chitin hexamer	10	5.2	43
Chitin hexamer	100	5.9	35

*Tokoro(1988), Suzuki(1986)

polycationic charge를 지니 negative charge를 지니는 malignant cell 예로 L1210 leukemia와 선택적으로 응집하는 특성을 보이고 BDF mice의 L1210 acites tumor에 대해서는 키토산을 만성투여시 말초혈액으로부터 leukemia cell이 퍼지는 것을 지연시킨다고 하였다.

면역활성과 관련하여 키토산은 Ig M을 생산하는데 있어 저농도에서도 강한 효과를 나타내며 macrophage stimulating function이 보고되고 있다. 6량체의 키틴 올리고당은 macrophage 활성화로 인하여 반응성 산소종(reactive oxygen intermediates)의 분비능 증가를 유도하며 지연형 면역응답이나 cytokine, interleukine-1과 interleukine-2를 포함한 lymphokine의 생산활성화, natural killer cell의 활성화 반응을 촉진시키는 등 주로 숙주 매개 면역반응에 관여하여 종양에 의해 손상된 면역기능을 회복 혹은 증강시켜 줌으로써 항암 및 항종양효과를 나타내는 것으로 추정되고 있다.

현재 부분적으로 면역활성과 항종양 및 항암활성은 주로 6량체의 키틴/키토산이 중요한 역할을 하고 있는 것으로 평가되고 있으나 키틴/키토산의 분자량과 탈아세틸화도 영역에 걸친 연구 및 각종 유도체 등에 대한 연구를 통해 이에 대한 상세한 기작이 구명될 수 있을 것이다.

5. 생체 기능성 식품으로서의 이용

키틴/키토산 및 그 올리고당은 천연 식품소재로서 의약품과 달리 독성과 부작용이 없고 지질흡수의 억제, 혈중 콜레스테롤의 저하, 항고혈압활성, 면역활성, 항종양 및 항암활성 등이 우수한 특성을 보이고 있어 고혈압 등 각종 순환기계질환 및 암의 예방/억제에 이용될 수 있는 생체기능성 식품으로서 이용가치가 높다.

키틴/키토산과 관련된 기능성 식품으로서 국내의 경우 키토산 올리고당제품만이 허가되어 있다. 키토산 올리고당 제품은 국내 건강식품 품목군 24개

군중에서 94년도에 매출액 93억원으로 24위를 차지하였으나 98년도에는 총매출규모가 1,300억원대로 1위를 차지할 정도로 인지도가 높은 상태이다.

미국 및 일본의 경우에도 키토산 올리고당 제품이 이용되고 있으나 국내와는 달리 키토산을 주로 이용한 다양한 기능성 식품도 개발되고 있다. 키토산은 키토산 올리고당과는 달리 지질 및 콜레스테롤 저하효능이 우수하기 때문에 비만의 억제, 예방 및 치료에 유용하게 이용될 수 있다. 그러나 국내에서는 키틴/키토산이 식품첨가물로 분류되어 있어 이를 주성분으로 한 기능성 제품의 개발이 어려운 상태이며 부분적으로 빵, 스낵류 등에 첨가물로서 이용되고 있는 실정이다.

키틴/키토산 및 그 올리고당이 생체 기능성 식품으로서 광범위하게 이용되기 위해서는 이들의 화학적 특성을 이해하고 이용분야(용도)에 맞는 규격의 설정(탈아세틸화, 분자량 등)과 이에 대한 과학적 연구성적이 필요할 것이다.

참 고 문 헌

1. Muzarelli, R.A.A. : In Chitin, Pergamon press, Oxford, p.1 (1977)
2. 홍상필, 김동수, 황재관 : 키틴/키토산의 생리 기능성과 생산기술, 식품과학과 산업, 30(1), 44 (1997)
3. 홍상필, 김명희, 오세욱 : 키토산 올리고당의 ACE 활성 억제 및 SHR에서의 고혈압 억제 특성, 한국식품과학회지, 30(6), 1476 (1998)
4. 홍상필, 김명희, 오세욱 : Angiotensin converting enzyme 저해물질과 특성, 식품과학과 산업, 31(4), 86 (1998)
5. 나혜진, 홍상필 : Chitosan과 콜레스테롤 저해 물질, 식품기술, 10(1), 121 (1997)
6. Kato, H, Taguchi, T et al : Antihypertensive effect of chitin in rats and humans. J. Trad. Med., 11, 198(1994)

7. 전향숙, 홍상필 : Chitosan이 종양함유 마우스 비장세포의 IL-2 분비 및 증식능에 미치는 영향. 한국키티킨키토산학회지, 4(1), 45 (1999)
8. 欠吹 念 : 最後のバイオマ スキチンキトサン. 枝報堂出版, p.1 (1988)
9. 欠吹 念 : キチン,キトサンの應用. 枝報堂出版, p.1 (1990)
10. Sugano, M., Fujikawa, T. and Hiratsui, Y. : Hypocholesterolemic effects of chitosan in cholesterol-fed rats. Nutr. Rep. Int. 18, 531 (1978)
11. Ikeda, I., Sugano, M., Yoshida, K., Sasaki, E., Iwamoto, Y. and Hatano, K. In Dietary Fiber in Health & Disease. Eagan Press, New York, p. 96 (1995)
12. Sugano, M., Watanabe, S., Kishi, A., Izume, M. and Ohtakara, A. : Hypocholesterolemic action of chitosan and other polysaccharides. Lipids, 23, 187 (1988)
13. Gallaher, D.D. and Hassel, C.A. : Dietary Fiber in Health & Disease. Eagan Press, New York, p. 112 (1995)
14. Eastwood, M.A. and Morris, E.R. : Physical properties of dietary fiber that influence physiological function. Am. J. Clin. Nutr. 55, 436 (1992)
15. 戸倉清一 : キチン, キトサンの 生理活性について. 月刊 フードケミカル, 29 (1986)
16. Suzuki, K., Mikami, T., Okawa, Y., Tokoro, A., Suzuki, S. and Suzuki, M. : Antitumor effect of hexa-N-acetylchitohexaose and chitohexaose. Carbohydr. Res., 151, 403 (1986)
17. Tokoro, A., Tatewaki, K., Suzuki, T., Mikami, S., and Suzuki, M. : Growth inhibitory effect of hexa-N-acetyl chitohexaose and chitohexaose against Meth-A solid tumor. Chemical Pharmaceutical Bulletin, 36, 784 (1988)
18. 식품저널 : 키티/키토산 시장현황 및 발전방향. 식품저널, 3, 20 (1998)