

## 제독처리한 복어 간유의 생리활성

최종원<sup>†</sup> · 김나영\* · 김동수\*\*

경성대학교 약학대학 약학과

\*동아대학교 식품영양학과

\*\*경성대학교 식품공학과

## Bioactive Functions of Detoxified Puffer Liver Oil

Jongwon Choi<sup>†</sup>, Na-Young Kim\* and Dong Soo Kim\*\*

Dept. of Pharmacy, Kyung Sung University, Busan 608-736, Korea

\*Dept. of Food and Nutrition, Dong-A University, Busan 604-714, Korea

\*\*Dept. of Food Science and Technology, Kyung Sung University, Busan 608-736, Korea

### Abstract

In this study, we investigated the effects of detoxified puffer liver (PL) oil on fatigue, hepatotoxicity and hyperlipidemia. There are no toxicities in both raw and purified PL oil. The test of swimming time was extended in detoxified PL oil pretreated group compared to the non-treated group. When rats treated with PL oil, the hepatic injuries induced by carbon tetrachloride or DL-galactosamine were reduced. The increased serum triglyceride and total cholesterol by poloxamer-407 were lowered by treating with PL oil remarkably. Also the bleeding time of hyperlipidemic animals was extended and plasma clotting time was delayed by PL oil.

**Key words:** puffer liver oil, anti-fatigue, carbon tetrachloride, DL-galactosamine, poloxamer-407

### 서 론

현대인의 다양한 생활환경과 식생활의 변화로 인하여 질병의 형태에 있어서도 많은 변화를 가져왔으며 특히 순환계 및 맥관계 등의 대사성 질환이 증가되어 있는 실정이다. 우리나라도 국민의 식생활 양상의 변화에 의하여 비만증 및 심혈관계질환 등의 각종 성인병이 선진국 수준으로 증가하고 있는 추세이다. 심혈관계 질환을 예방하는 방법에는 열량의 과다 섭취를 피하고 섭취 지방의 양과 종류를 제한하는 다양한 방법이 제시되고 있으나 근래에 와서는 천연식품의 적절한 섭취가 심혈관계 질환에 있어 중요시되고 있다. 이에 본 연구에서는 어유 중에는 심장질환을 비롯한 각종 성인병에 효과가 있는 EPA 및 DHA를 비롯한 고도불포화지방산이 많이 존재하고 있으며, 특히 어 간유는 이 이외에도 비타민 A, D, 및 E가 풍부하여(1) 생체조절기능을 가진 건강보조식품으로서 개발할 가치가 높다. 고도불포화지방산의 생리기능은 혈류개선, 뇌경색과 심근경색의 예방 및 방지, 동맥경화의 예방과 방지 등 심혈관계질환의 예방, 항종양 효과, 기억학습능력 저하 예방 등에 효과가 있으며(2), 그 이외에도 눈의 기능향상, 알레르기 체질의 개선, 당뇨 합병증의 진행방지, 피부 윤택의 향상 등 여러 가지 생리효과도 기대되고 있다.

한편, 복어의 간에는 지질 함량이 약 20~35% 수준으로

매우 높기 때문에 주요한 어유 원료로 이용될 수 있는 가능성이 높지만, 이 부분에 대한 연구는 그다지 소개되어 있지 않다. 이러한 이유는 복어의 독성에 대한 우려 때문인 것으로 생각되지만 이러한 문제는 제독처리를 통하여 충분히 해결될 수 있다. 이미 간유의 기능성이 밝혀져 있는 대구 및 상어와는 다르게 복어는 자신의 생명을 방어하기 위한 독특한 생리기능을 가진 어류(3)이기 때문에 새로운 기능 성분이 존재할 가능성이 높다. 본 연구에서는 이러한 배경 하에서 식용복어 간유의 여러 가지 성인병 예방에 대한 효과를 검토하였다.

### 재료 및 방법

#### 재료

본 실험에 사용한 원료는 부산시내에 소재하고 있는 복어가공 처리공장(D회사)에서 매일 처리되어 나오는 검은 밀복(*Lagocephalus gloveri* Abe et Tabet)의 간을 분리 수집하여 -35°C에 냉동 저장하여 두고 실험에 사용하였다.

#### 복어 간유의 추출 및 정제

검은 밀복의 간에 5배량의 증류수를 가하고 NaOH를 첨가하여 1% 농도가 되게 한 뒤 1시간 동안 중탕 가열하여 조간유를 추출하였다. 조간유의 정제는 일반적인 유지 정제

<sup>†</sup>Corresponding author. E-mail: jwchoi@star.ks.ac.kr  
Phone: 82-51-620-4883, Fax: 82-51-628-6540

방법인 탈검, 탈산, 탈색 및 탈취의 순으로 행하였다. 즉, 탈검은 조간유에 H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>를 0.2%의 농도가 되게 첨가하여 80°C에서 5분간 혼합하였다. 탈산은 20 Be'의 농도가 되도록 NaOH를 첨가하여 80°C에서 5분간 혼합하고 포화식염수를 전체 부피의 5%가 되게 첨가하여 원심 분리하였다. 그 다음 산가를 측정하여 다시 20 Be'의 농도가 되도록 NaOH를 첨가하여 원심 분리하였다. 탈색은 산성백토 2%와 활성탄 0.5%을 되게 첨가하여 100°C에서 30분간 진공 농축하였고, 탈취는 감압 수증기 증류장치를 사용하여 108°C에서 90분 동안 가열하여 복어 간유를 정제하였다.

**정제된 복어 간유의 독성 검사**

독성시험은 일본식품위생검사지침 중의 복어독 검사법(4)에 의거하여 시행하였다. 즉, 시료 10 g에 0.1% 초산완충 용액을 25 mL 가하고 열탕 중에서 가열하여 충분히 독소를 추출한 후 동양여지(No.5)로 여과하고 잔사는 0.1% 초산용액으로 다시 세정하여 여액을 합쳐 50 mL로 정량하여 공시액으로 하였다. 공시액은 증류수로 알맞게 희석하여 ICR계 쥐(웅성, 19~21 g)의 복강에 1 mL 주사한 후, 독성치를 TTX (tetradotoxin)의 치사시간으로부터 계산하여 MU(mouse unit) 단위로 나타내었다.

**실험동물**

실험동물은 (주)대한바이오 링크로부터 분양 받아 동물사내의 명암(12시간 light/dark cycle), 습도(55~60%) 및 온도(24±2°C)는 자동으로 조절되는 Environmental controlled rearing system(대중기기)을 사용하여 2주 가량 충분히 적응시켜 사육한 체중 20±2 g의 ICR계 웅성 생쥐 및 체중 200±10 g의 Sprague-Dawley계 웅성 흰쥐를 사용하였고, 시료의 처치는 oil을 0.0025 mL/g, 0.005 mL/g 및 0.01 mL/g을 2주일간 경구투여하고 실험에 사용하였다.

**수영실험**

동물실험용 수조(70×70×60 cm, 수온 24~26°C)에 물을 70%정도 넣고 Frenkl 등의 방법(5)에 따라 흰쥐 체중 5%에 해당하는 중량을 쥐의 미근부에 매달아 수영하게 하여 사망하는 시간을 측정하였다

**간독성 및 고지혈증 유발**

간독성과 고지혈증을 유발하기 전 실험동물에 2주간 10% Tween 80에 용해하여 1일 1회 경구 투여하고 시료투여 마지막 날 실험동물에 carbon tetrachloride(이하 CCl<sub>4</sub>):olive oil(1:1 v/v)을 체중 100 g 당 0.2 mL씩 복강내에 투여하고 24시간 후에 처치하여 다음 과정을 진행하였다. D-galactosamine 간 독성 유발은 실험동물에 생리식염수로 용해시킨 D-galactosamine·HCl(GaIN)을 400 mg/kg 씩 복강내로 투여하고 CCl<sub>4</sub>와 같은 방법으로 진행하였다. Poloxamer-407로 고지혈증 유도하기 위하여 poloxamer-407 용액은 시료투여 마지막 날 300 mg/kg씩 복강내로 투여하고 24시간 후

처치하여 다음 과정을 진행하였다.

**Bleeding time의 측정**: Han 등의 방법(6)에 의하여 마취된 실험동물을 꼬리 끝에서 0.3 cm 자른 후 곧 37.5°C saline 용액에 꼬리를 5 cm 담그고 지혈될 때까지의 시간을 측정하였다.

**Plasma clotting time의 측정**: 플라스틱 시험관을 37°C의 수욕상에 담그고 혈장 100 μL, saline(0.15 M NaCl) 100 μL, 25 mM CaCl<sub>2</sub> 100 μL를 가하고 섞은 후 가만히 흔들어 주면서 CaCl<sub>2</sub>를 가한 후부터 혈장이 응고하기까지의 시간을 측정하였다.

**혈청 중 효소활성의 측정**

**Aminotransferase (AST, ALT)와 sorbitol dehydrogenase (SDH)의 측정**: Aminotransferase(AST, ALT)의 측정은 Reitman과 Frankel의 방법(7), sorbitol dehydrogenase(SDH)의 측정은 Gerlach와 Hiby의 방법(8)에 준하여 조제된 kit(아산제약)를 사용하였다.

**혈청 지질함량에 미치는 영향**: Total cholesterol 함량 측정은 Richmond의 효소법(9)에 의하여 조제된 kit(AM 202-K, Asan)를 사용하여 실험하였고, triglyceride 함량 측정은 McGowan 등의 방법(10)에 준하여 조제된 kit(AM 157S-K, Asan)를 사용하여 실험하였다.

**통계처리**

본 실험에서 얻어진 결과는 평균치±표준편차로 표시하였고, 통계적 유의성 검증은 Duncan's multiple range test를 이용하였다.

**결과 및 고찰**

**복어간유의 잔류 독성**

복어 간유의 추출 전과 후의 복어독 잔존여부에 대한 mouse assay 결과는 Table 1과 같다. 즉, 검은 밀복 간 및 간유의 경우 모두 무독한 것으로 판명되었다. 이러한 결과는 일반적으로 복어간은 독성이 높으나, 검은 밀복의 간은 무독하다는 것과 일치하였다(11). 그리고 검은 밀복의 간은 무독하였지만 복어 간유의 안전성을 더욱 높이기 위하여 알칼리 열수처리하여 제독처리를 다시 거쳤으며, 어유의 정제는 일반적으로 탈검, 탈산, 탈색 및 탈취과정을 거치게 되는데 복어

**Table 1. Toxicity in the raw liver oil and the purified liver oil of puffer [black Mil-bog<sup>1)</sup> (Korean name)]**

Sample No.	Raw liver oil	Purified liver oil
1	ND <sup>2)</sup>	ND
2	ND	ND
3	ND	ND
4	ND	ND
5	ND	ND

<sup>1)</sup>Scientific name: *Lagocephalus gloveri* Abe et tabeta.

<sup>2)</sup>ND: Not detected by mouse assay.

간유는 독소가 혹시 존재하더라도 이러한 조건의 정제과정 중에 독소는 충분히 제거되는 것으로 판단된다. 즉, 복어 간유의 정제과정 중 탈취공정에서는 4 mmHg이하의 진공 조건, 180°C에서 1시간 이상 가열처리되기 때문에 복어독이 잔류하더라도 이 공정 중에서도 충분히 제거되며, 탈산공정에서도 NaOH를 과잉량 첨가하기 때문에 복어독은 파괴될 수 있기 때문이다. Fuchi 등(12)은 복어독은 상압가열 조건에서는 안정하여 파괴되지 않으나, 120°C의 가압살균 조건에서는 복어독이 파괴되거나 감독화 현상이 일어난다는 것을 보고한 바 있다.

**피로회복에 미치는 영향**

검은 밀복(*Lagocephalus gloveri* Abe et Tabeta)으로부터 제독처리하여 추출, 정제한 복어간유의 피로회복에 미치는 영향을 관찰할 목적으로 수조에서 복어 간유를 2주간 용량별로 경구투여하고 수영하게 하여 사망하는 시간을 측정하여 본 결과(Table 2) 정상 생쥐에서는 사망시간이 3.59분인데 비해 복어간유를 용량별로 2주일간 경구 투여하였을 경우, 수영시 사망 시간은 용량 의존적으로 증가되는 경향을 보였다. 이러한 결과로 미루어 보아 복어 간유 성분 중에는 피로를 억제하는 성분이 함유되어 있는 것으로 생각된다.

**간기능에 미치는 영향**

간장해의 유발 약물로 사염화탄소(CCl<sub>4</sub>) 및 D-galactosamine(GaIN)을 사용하여 복어로부터 추출한 복어간유의 간기능에 미치는 영향을 관찰할 목적으로 혈중 간기능의 지표인 ALT, AST 및 SDH의 활성을 측정 한 성적이 Fig. 1, 2이다. 복어간유를 용량별로 2주일간 경구투여하고 사염화탄소 및 GaIN을 투여하였을 때 혈중 AST, ALT 및 SDH의 활성이 정상군에 비하여 현저히 증가되었던 것이 복어간유의 전처리로 정상군에는 미치지 못하나 현저히 억제되었다. 사염화탄소의 간독성 기전은 생체막의 활성소포체에 존재하는 cytochrome P450 system에 의하여 활성 대사물질인 trichloromethyl free radical( $\cdot$ CCl<sub>3</sub>)로 대사되거나,  $\cdot$ CCl<sub>3</sub>가 O<sub>2</sub> 분자와 결합하여 trichloromethyl peroxy radical( $\cdot$ OOCCl<sub>3</sub>)로 되어 세포막의 불포화지방산을 과산화시킴으로서 막의 구조와 기능을 파괴한다고 하였다. 한편 이러한

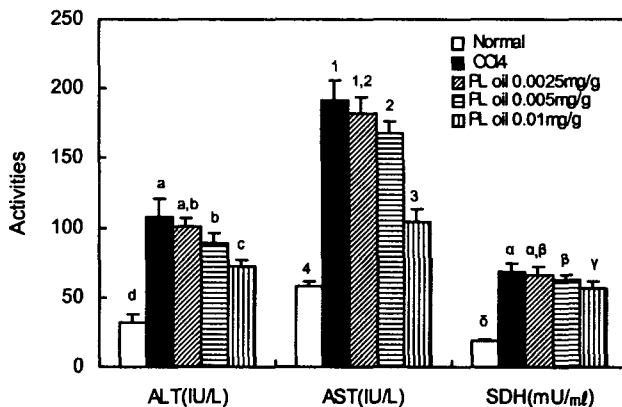
**Table 2. Duration of swimming in mice treated with puffer liver oil**

Group	Dose (mL/g)	Time (min)
Normal		3.59 ± 0.45 <sup>1)(2)</sup>
PL oil	0.0025	4.04 ± 0.43 <sup>c</sup>
	0.005	6.74 ± 0.76 <sup>b</sup>
	0.01	9.86 ± 1.24 <sup>a</sup>

Mice were orally administered with PL oil for two weeks. The swimming test was performed 24 hrs after the last feeding of PL oil.

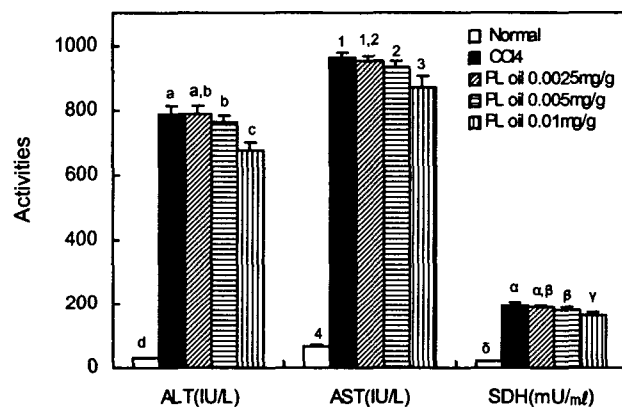
<sup>1)</sup>Values are mean ± SD (n=8).

<sup>2)</sup>Values followed by different superscript are significantly different by Duncan's new multiple range test (p < 0.05).



**Fig. 1. Effect of pretreatment of puffer liver (PL) oil on the serum aminotransferase (ALT, AST) and sorbitol dehydrogenase (SDH) in CCl<sub>4</sub>-induced hepatitis rats.**

Rats were orally PL oil daily for two weeks and then intraperitoneally injected CCl<sub>4</sub>. Rats were decapitated 24 hrs after the last injection of CCl<sub>4</sub>. Each bar represents the mean ± SD for 8 rats. Bars with different superscript letter are significant by Duncan's new multiple range test (p < 0.05).



**Fig. 2. Effect of pretreatment of puffer liver (PL) oil on the serum aminotransferase (ALT, AST) and sorbitol dehydrogenase (SDH) in D-galactosamine induced hepatitis rats.**

Rats were orally administered PL oil for two weeks and then intraperitoneally injected D-galactosamine (GaIN). Rats were decapitated 24 hrs after the last injection of D-galactosamine. Each bar represents the mean ± SD for 8 rats. Bars with different superscript letter are significant by Duncan's new multiple range test (p < 0.05).

반응성이 높은 radical들은 cytochrome P450 자체와도 결합하여 소포체내의 이들 효소들을 파괴시킨다(13,14). 아마도 당인 D-galactosamine은 galactose의 대사 장애를 통한 UTP, UDP 및 UMP 등의 농도 감소로 RNA의 합성이 저해되어 지질의 축적을 유도하고(15,16), 또한 세포막 성분인 탄소화물의 조성과 세포내 Ca<sup>++</sup> 농도를 변화시켜 간조직의 손상을 유발한다고 알려져 있다(17,18). 그리고 D-galactosamine의 급성 중독시에는 간괴사, 만성 중독의 경우 간경변과 세포성 종양이 일어나게 된다(19-21). 이에 본 실험의 결과 복어간유의 전처리가 사염화탄소 및 D-galactosamine에 의한 간독성을 경감시키는 것으로 사료된다.

Poloxamer-407 유도 고지혈증 및 혈류개선 미치는 영향  
 Poloxamer-407(Pluronic F-127, MW=12,600)은 계면활성제의 하나로 간에서 HMG-Co A reductase 활성을 증진시키며 상피세포 표면에 존재하며 순환하고 있는 혈중 triglyceride의 가수 분해에 관여하는 효소인 lipoprotein lipase를 강력히 억제함으로써 흰쥐에서 고 cholesterol 혈증이나 고지혈증을 야기시키므로 화학적 증진 효과를 측정하고 새로운 실험 model로서 기존의 방법에 비해 고지혈증 발생기전을 검토하는데 유리한 장점을 가지고 있다(22,23). 이에 본 연구에서는 복어 간유를 2주간 용량별로 투여하고서 poloxamer-407로 고지혈증이 유도된 흰쥐에서 혈중 지질 성분 및 혈류개선에 미치는 영향을 관찰한 성적이 Table 3~5이다. 혈청 중 중성지방의 함량은 정상군에 비하여 poloxamer-407의 투여로 약 12배정도 증가되었으며 복어간유를 용량별로 투여한 군에서는 용량 의존적으로 현저히 감소되었고, total cholesterol의 함량도 poloxamer-407의 투여로 현저히 증가되었으며 복어 간유의 전처리로 유의성 있게 감소하였다. 한편 혈류개선에 대한 효과를 검색하였던 바 poloxamer-407의 처리에 의하여 정상동물보다 현저히 감소되던 bleeding time이 복어 간유를 용량별로 2주일 동안 투여한 결과 정상수준에는 미치지 못하나 bleeding time이 연장되었으며, poloxamer-407의 투여군에서는 정상군에 비해 혈

**Table 3. Effect of puffer liver (PL) oil on the serum lipid levels in poloxamer-407 injected rats**

Treatment	Dose (mL/g)	Triglyceride (mg/dL)	Cholesterol (mg/dL)
Normal		73.8±7.37 <sup>1)c2)</sup>	66.9±5.25 <sup>c</sup>
Poloxamer-407		951.2±51.0 <sup>b</sup>	763.6±48.8 <sup>ab</sup>
PL oil	0.0025	937.9±36.1 <sup>a</sup>	766.4±32.4 <sup>a</sup>
	0.005	792.4±52.7 <sup>b</sup>	720.1±22.0 <sup>ab</sup>
	0.01	746.3±55.5 <sup>b</sup>	711.7±19.2 <sup>b</sup>

The assay procedure was described in the experimental methods.  
<sup>1)</sup>Values represent mean±SD (n=8).  
<sup>2)</sup>Values sharing the same superscript letter are not significantly different each other (p<0.05) by Duncan's multiple range test.

**Table 4. Effect of puffer liver (PL) oil on bleeding time in poloxamer-407-induced hyperlipidemic rats**

Treatment	Dose (mL/g)	Bleeding time (sec)
Normal		271.8±17.1 <sup>1)a2)</sup>
Poloxamer-407		117.0±14.6 <sup>c</sup>
Fish oil	0.0025	114.6±12.3 <sup>c</sup>
	0.005	161.7±15.8 <sup>b</sup>
	0.01	178.0±11.7 <sup>b</sup>

The assay procedure was described in the experimental methods.  
<sup>1)</sup>Values represent mean±SD (n=8).  
<sup>2)</sup>Values sharing the same superscript letter are not significantly different each other (p<0.05) by Duncan's multiple range test.

**Table 5. Effect of puffer liver (PL) oil on plasma clotting time in poloxamer-407-induced hyperlipidemic rats**

Treatment	Dose (mL/g)	Clotting time (sec)
Normal		240.0±17.1 <sup>1)a2)</sup>
Poloxamer-407		129.4±14.4 <sup>c</sup>
Fish oil	0.0025	134.3±13.1 <sup>c</sup>
	0.005	175.5±12.2 <sup>b</sup>
	0.01	183.8±7.61 <sup>b</sup>

The assay procedure was described in the experimental methods.  
<sup>1)</sup>Values represent mean±SD (n=8).  
<sup>2)</sup>Values sharing the same superscript letter are not significantly different each other (p<0.05) by Duncan's multiple range test.

장의 지혈시간이 현저히 단축되던 것이 복어 간유를 용량별로 전처리하고 poloxamer-407의 투여함으로써 poloxamer-407의 투여로 현저히 단축되던 plasma clotting time이 복어 간유의 투여로 현저히 증가되었다. 고지혈증은 동맥경화증의 지수로서 소장에서 중성지방의 합성과 chylomicron의 분비증가, 간장에서 중성지방의 합성 증가, VLDL, LDL-cholesterol 합성 및 분비증가, HDL-cholesterol의 합성 감소 및 lipase의 활성 감소로 인한 말초조직에서의 중성지방의 제거 감소에 기인한 것으로(24-26) 본 실험에서는 poloxamer-407로 고지혈증이 유도된 흰쥐에서 중성지질 및 total cholesterol 혈중 함량이 현저히 증가되던 것이 복어 간유의 전처리로 현저히 감소되었다. 내외인성 요인에 의하여 생성된 친전자성 물질(27)을 포함하는 free radical(28,29)에 의한 조직의 과산화 반응은 세포막의 투과성을 항진시킬 뿐만 아니라 전반적인 세포독성을 초래하여 노화 현상이나 이에 따른 여러 가지 질환의 병리 현상을 초래하는 것으로 알려져 있으며 해독기구의 작용으로 무독화된다(30-32)고 한다. 최근 콜레스테롤의 과잉섭취로 인해 일어나는 cholesterol-induced endothelial dysfunction의 기전에 대한 연구결과가 활발하게 보고되고 있다. 그중 특히 LDL의 산화적 변형이 중요한 역할을 하는 것으로 인정되고 있다(33-37). LDL이 혈액중 고농도상태로 체류하게 되면 혈소관의 응집능을 증가시키며 혈관벽을 손상시키는 거품세포(foam cell) 형성을 자극한다. 따라서 LDL의 산화가 활발하게 진행되고 있는 혈관계에서는 동맥경화의 유발 가능성이 아주 높다. 동맥 경화의 초기단계 병변(lesion)에서 보여지는 lipid-laden foam cell은 과잉의 LDL에서부터 유도된 monocyte 또는 macrophage의 변형에 의해 형성된다. 각 조직의 LDL receptor를 통해 조직으로 들어간 LDL은 lysosome효소에 의해 분해된 후 조직의 콜레스테롤 수요를 충족시키는데 이용되기 때문에 거품세포(foam cell)를 형성하지 않지만, 세포내의 콜레스테롤이 일단 충분한 수준으로 충족되면 LDL receptor는 이에 의해 feedback 저해를 받게 된다. 따라서 세포내 LDL receptor 활성이 감소되어 조직세포가 더 이상 LDL을 수용할 수 없게

되며, 그 결과 혈액내 남아 있는 잉어의 LDL들은 화학적 변형을 받아 거품세포(foam cell) 형성에 기여하게 된다. LDL이 산화적 변형을 거치는 과정에서 생물학적 활성을 지닌 많은 분자들이 만들어지는데 lipoperoxides, isoprostanes, aldehydes와 같은 화합물들이 바로 그러한 분자들이다. LDL의 산화는 lipid peroxide와 oxygen free radical을 증가시키고 이들 분자들은 endothelial cell에 독성을 미치며, 산화된 LDL은 혈관벽에 쉽게 부착되어 혈관세포를 손상시켜 혈관 조직을 변형시키고 동시에 변형된 세포의 분열을 촉진시켜 주변의 산화 LDL, 혈소판 및 macrophage가 혈관 벽에 더 쉽게 부착되도록 돕는다고 알려져 있다. 한편 지혈(hemostasis)은 손상된 혈관으로부터 출혈을 막기 위한 일련의 생화학적 반응이다. 과출혈을 극소화시키고, 원하지 않는 혈전생성(thrombosis)를 최소화하기 위해 복잡한 활성화 반응계와 저해 반응계가 서로 어울려 국소적인 지혈이 신속하게 일어난다. 이러한 여러 반응들을 촉각적이며 국부적이고, 순환혈액의 유동성이 유지되면서 진행한다. 혈장응고의 개시반응은 이중표면 또는 활성표면에 의한 factor XII(Hageman factor)의 활성화로 시작되는 내인계 경로(intrinsic pathway)와 조직인자(tissue factor, tissue thromboplastin)에 의한 factor VII의 활성화로 시작되는 외인계 경로(extrinsic pathway)로 구성된다. Tissue factor(TF)는 혈관내피세포에 주로 존재하는 lipoprotein으로서 정상적인 상태에서는 세포외막과 혈장 내에 소량 존재하다가 감염이나 다른 병적인 상태에서 세포외막의 TF가 증가되고, 이 때 TF가 혈액에 노출되면 외인계나 내인계의 단계적인 혈액응고반응이 시작되어 혈액이 응고되는데 이 혈액응고 촉진작용은 혈관 손상의 지혈반응에는 필수적이지만 심근경색, 암, 그 외 기타 혈액응고에 의한 질병 시에 그 혈액응고를 촉진시키는 것으로 알려져 있다(38-40). 이에 본 실험의 결과 복어 간유가 poloxamer P-407로 고지혈증이 유도된 흰쥐에서 혈중 지질성분 및 혈류개선에 효과가 있는 것으로 사료된다.

## 요 약

인류는 질병에 대한 예방 및 치료에 주로 합성 의약품을 사용하여 왔으나 근래에 이르러 여러 가지 합성 의약품의 부작용 또는 독성이 밝혀짐에 따라 세계적으로 천연자원으로부터의 의약품 개발이 활발히 추진되고 있다. 한편, 우리나라를 위시한 동양에서는 오랜 시일을 통하여 많은 식물을 치료제로 사용하여 왔으나 약화학적 및 약리학적 검토 자료는 지금에 와서 많이 도출되고 있으며 다양한 연구가 이루어지고 있는 실정이다. 본 연구에서는 해양생물로부터 생리활성을 검색할 목적으로 검은 밀복으로부터 제독처리하여 추출, 정제한 검은 밀복 간유를 대상으로 항피로효과, 간기능에 미치는 영향 및 poloxamer-407로 유도되는 고지혈증에 대한 효과를 검색한 결과, 다음과 같은 결론을 얻었다. 첫째,

식품위생학적 안전성 여부를 조사하기 위하여 검은 밀복 간유의 정제품을 mouse assay로 그 잔류 독성을 조사한 결과 모두 무독하였다. 둘째, 생쥐를 유영하게 하여 사망하는 시간을 측정하여 본 결과 정상 생쥐에서는 사망시간보다 복어 간유를 용량별로 2주일간 경구투여하였을 때 사망 시간은 용량 의존적으로 증가되었다. 셋째, 간장해의 유발 약물로 사염화탄소 및 D-galactosamine(GaIN)을 사용하여 복어로부터 추출한 복어간유를 투여한 결과 사염화탄소 및 GaIN을 투여하였을 때 혈중 AST, ALT 및 SDH의 활성이 정상군에 비하여 현저히 증가되던 것이 복어간유의 전처리로 현저히 억제되었다. 넷째, 혈청 중 중성지방 및 total cholesterol의 함량은 정상군에 비하여 poloxamer-407의 투여로 증가되던 것이 복어간유를 용량별로 투여함으로써 현저히 감소되었다. 한편 poloxamer-407로 유도된 고지혈증의 실험동물의 bleeding time이 복어간유의 투여로 연장되었으며 plasma clotting time도 증가되었다.

## 문 헌

1. Formo MW, Jungermann E, Norris FA, Sonntag NO. 1979. Components of nutritional significance. In *Bailey's industrial oil and fat products*. 4th ed. John Wiley & Sons, New York. Vol 1, p 79-81.
2. Hennekens CH, Buring JE, Mayrent SL. 1990. Clinical and epidemiological data on the effects of fish oil in cardiovascular disease. In *Omega-3 fatty acids in health and disease*. Marcel Dekker, New York. p 71-85.
3. Shimizu CT, Matsui H, Sato H. 1984. Pufferfish toxin. *Mar Sci Mon* 16: 560-565.
4. Ministry of Health and Welfare. 1978. *Shokuhin Eisei Kensa Shishin* 2. Tokyo, p 232-240.
5. Frenkl R, Gyore A, Meszaros J, Szeberenyi S. 1980. A study of enzyme inducing effect of physical exercise in man. *J Sports Med* 20: 371-376.
6. Han YN, Baik SK, Kim TH, Han BH. 1987. Antithrombotic activities of saponins from *Ilex pubescens*. *Arch Pharm Res* 10: 115-120.
7. Reitman S, Frankel S. 1957. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminase. *Am J Clin Pathol* 28: 58-61.
8. Gerlach U, Hiby W. 1974. *Methods of Enzymatic Analysis*. Bergmeyer HU, ed. Academic Press, New York. Vol 2, p 569-573.
9. Richmond W. 1976. Use of cholesterol oxidase for assay of total and free cholesterol in serum by continuous flow analysis. *Clin Chem* 22: 1579-1588.
10. McGowan MW, Artiss JD, Strandbergh DR. 1985. A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. *Clin Chem* 29: 538-542.
11. Jung DY. 1990. Toxicological studies on Korean pufferfish. *MS Thesis*. Kyungshung University. p 21.
12. Fuchi Y, Noguchi T, Saito T, Morisaki S, Nakama S, Shimazaki K, Hayashi K, Ohtomo N, Hashimoto K. 1988. Mechanisms involved in the detoxification of pufferfish liver during the traditional cooking. *J Food Hyg Soc* 29: 320-324.
13. Noll T, Groot H. 1984. The critical steady-state hypoxic conditions in carbon tetrachloride-induced lipid peroxida-

- tion in rat liver microsomes. *Biochem Biophys Acta* 795: 356-362.
14. Recknagel RO, Glende EA. 1989. Mechanisms of carbon tetrachloride toxicity. *Phar & Ther* 43: 139-154.
  15. Decker K, Kepper D. 1973. Galactosamine-induced liver injury. In *Progress in liver disease*. Grune & Stratton, New York. Vol 14, p 183.
  16. Wang J, Wendel A. 1968. Studies on the hepatotoxicity of galactosamine endotoxin or galactosamine/TNF in the perfused mouse liver. *Biochem Pharmacol* 39: 267.
  17. Keppler D, Lesch R, Reutter W, Decker K. 1968. Experimental hepatitis induced by D-galactosamine. *Exp Mol Pathol* 9: 279-290.
  18. Mofty SK, Scrutton MC, Serroni A, Nicolini C, Farber JL. 1975. Early, reversible plasma membrane injury in galactosamine-induced liver cell death. *Am J Pathol* 79: 579-595.
  19. Farber JL, Gill G, Konishi Y. 1973. Prevention of galactosamine-induced liver cell necrosis by uridine. *Am J Pathol* 72: 53-62.
  20. Lesch R, Reutter W, Keppler D, Decker K. 1970. Liver restitution after acute galactosamine hepatitis: autoradiographic and biochemical studies in rats. *Exp Mol Pathol* 12: 58-69.
  21. Miller EC, Miller JA. 1972. Hepatocarcinogenesis by chemicals. In *Progress in liver disease*. Popper H, Schaffner F, eds. Grune & Stratton, New York. Vol 5, p 699.
  22. Wout ZG, Pec EA, Maggiore JA, Palicharla P, Williams RH, Johnston TP. 1992. Poloxamer 407-mediated changes in plasma cholesterol and triglyceride following intraperitoneal injection to rats. *J Parenter Sci Technol* 46: 192-200
  23. Johnston TP, Palmer WK. 1993. Mechanism of poloxamer 407-induced hypertriglyceridemia in the rat. *Biochem Pharmacol* 46: 1037-1042
  24. Goldstein JL, Brown MS. 1975. Familial hypercholesterolemia. A genetic regulatory defect in cholesterol metabolism. *Am J Med* 58: 147-150.
  25. Miller NE. 1978. The evidence for the antiatherogenicity of high density lipoprotein in man. *Lipid* 13: 914-919.
  26. Ross R. 1986. The pathogenesis of atherosclerosis, An update. *New Engl J Med* 314: 488-500.
  27. Croci T, Williams GM. 1985. Activities of several phase I and phase II xenobiotics biotransformation enzymes in cultured hepatocytes from male and female rats. *Biochem Pharmacol* 34: 3029-3035.
  28. Beauchamp C, Fridovich I. 1970. A mechanism for the production of ethylene from methional: The generation of the hydroxyl radical by xanthine oxidase. *J Biol Chem* 24: 4641-4646.
  29. Simon RH, Scoggin CH, Patterson D. 1981. Hydrogen peroxide causes the fetal injury to human fibroblasts exposed to oxygen radicals. *J Biol Chem* 256: 7181-7186.
  30. Halliwell B. 1978. Biochemical mechanism accounting for the toxic action of oxygen on living organisms. the key role of superoxide dismutase. *Cell Biol Int Rep* 2: 113-128.
  31. Deneke SM, Fanburg BL. 1980. Normobaric oxygen toxicity of the lung. *New Engl J Med* 303: 76-86.
  32. Freeman BA, Crapo JD. 1982. Biology of disease: Free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 47: 412-426.
  33. Steinberg D. 1997. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 95: 1062-1071.
  34. Kugiyama K, Kerns SA, Morrisett JD, Roberts R, Henry PD. 1990. Impairment of endothelium-dependent arterial relaxation by lysolecithin in modified low-density lipoproteins. *Nature* 344: 160-162.
  35. Mangin EL, Kugiyama K, Nguy JH, Kerns SA, Henry PD. 1993. Effects of lysolipid and oxidatively modified low density lipoprotein on endothelium-dependent relaxation of rabbit Aorta. *Circulation* 72: 161-166.
  36. Simon BC, Cunningham LD, Cohen RA. 1990. Oxidized low density lipoproteins cause contraction and inhibit endothelium-dependent relaxation in the pig coronary artery. *J Clin Invest* 86: 75-79.
  37. Parthasarathy S, Young SG, Witztum JL, Pittman RC, Steinberg D. 1986. Probucol inhibits oxidative modification of low density lipoprotein. *J Clin Invest* 77: 641-644.
  38. Amlie E, Lyberg T, Kaplun A, Prydz H. 1981. Thromboplastin activity of mouse peritoneal macrophages. *Thrombosis Reseach* 24: 61-71.
  39. Tanaka H, Andoh K, Narahara N, Uchiyama T, Kubota T, Takada M, Kobayashi N, Maekawa T. 1986. The leukocyte membrane and its contribution to thrombosis and haemostasis with special reference to tissue factor. *Acta Haematol Jap* 49: 1583-1594.
  40. Lesnik P, Rouis M, Skarlatos S, Kruth HS, Chapman MJ. 1992. Uptake of exogenous free cholesterol induced up-regulation of tissue factor expression in human monocyte-derived macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 10370-10374.

(2003년 5월 24일 접수; 2003년 10월 6일 채택)