

## 인체건강에 영향을 주는 식물성분규명을 위한 체계적 접근

이 경 애  
식품기능연구본부

### I. 서론

채소는 건강증진효과를 나타내는 미지의 성분들을 가지고 있다. 본 프로젝트는 이들 성분의 식별을 위한 두 단계 스크리닝에 관한 것이다.

1 단계는 세가지 기준에 따른 스크리닝 시작 단계로 화학적 반응성을 가진 기능적인 그룹, 고농도에서의 독성 또는 기타 생리활성, 일반 건강한 식품에서의 존재에 대해 조사하였고, 2 단계는 건강증진 성분을 정의하는 최소 기준에 대한 검사로 bioassay에서의 긍정적(positive) 반응 또는 양측성(biphasic 즉 hormesis) 반응 (호메시스 : 그리스어에서 유래한 약리학 용어로서 높은 농도로 존재할 경우 독성을 나타내는 물질이라도 소량인 경우는 오히려 좋은 효과를), bioassay에서의 유익한 효과를 나타내는 것에 상응하는 인체 조직에서의 농도 조사, 식품에서 함량을 조절할 수 있는 가능성에 대해 조사하였다. 조사한 결과, 당근의 falcarinol은 모든 6개 기준을 충족했고 동물실험결과 쥐에서 항암효과를 보였다.

식물유래의 식품 조성물의 최적화는 질병예방에 매우 비용효율성이 높은(cost-effective) 방법일 것이다. 왜냐하면 식이요법에 의한 건강 개선은 추가 비용을 요하지 않기 때문이다. 현존하거나 약간 응용된 식품기술에 의해 건강개선이 얻어질 수 있다면, 그 생산 비용은 비슷할 것이다.

많은 역학조사는 채소, 과일의 섭취와 암, 동맥경화증 등 주요 질병간에 부정적 연관성을 보여준다. 채소와 과일은 건강증진작용을 하는 몇 가지 형태(비타민, 필수무기질, 항산화제, 유산균증식인자)의 성분을 가지는 것으로 알려져 있다. 이것의 대부분은 intervention studies에서 평가되었다. 일반적으로 영양보충에 의한 건강유익성은 단지 이들 성분에 대한 낮은 섭취(즉 영양부족) 그룹에서 증명되었으며, 반면에 높은 수준에서의 영양보충은 단지 소량의 개선만을 나타내거나,  $\beta$ -carotene에서와 같이 역효과를 나타내기도 한다. 그러나 역학조사 결과, 채소와 과일의 일일 섭취량이 400g이나 그 이상까지 증가한 경우 양(+)의 연관성을 나타낸다. 이것은 영양보충 또는 다른 식이

에서 부족된 유효성분 결핍을 확인하기 위해 더 낮은 수준 (일일 섭취량 약 200g)과 비교되어야 하며, 이 수준은 유럽국가의 평균섭취보다 낮은 수준이다. 또한, 마늘의 sulfoxides와 flavonoids에 의한 심혈관 질병 보호효과 또는 양배추의 glucosinolates와 그 유도체에 의한 항암 효과와 같이, 일부 성분은 불완전하게 규명된 다른 기작으로 건강에 이익이 되는 것으로 추정된다. 그러나 이 두 채소류에 있어서 역학적인 상호 관계는 확인되지 않고 있다.

대부분의 사람들에 있어서 적당한 양을 공급하는 알약을 먹는 것보다, 많은 채소와 과일을 먹어야 한다는 것이 일반적인 의견(consensus)이지만, 이것이 왜 더 좋은지 또는 많은 양을 먹을 수 없거나 먹기 싫어하는 사람에게 뭐라고 충고해야 하는지 알 수 없다. 건강에 큰 차이를 만드는 성분이 규명되지 않는 한, 조리과 저장하는 동안 식물성분의 변화 경로에 대한 지식은 어느 정도로 생식이 조리된 것보다 좋거나 나쁜지 또는 어떤 저장방법이 건강을 증진시키는지 저하시키는지 결정짓는 데에 적용될 수는 없다. 마찬가지로, 생물 다양성과 식물체 구성에 대한 지식으로는 어떤 품종과 경작물 그리고 어떤 경작조건이 좋은 것인지 알 수 없다. 그래서 특정적이며 실질적으로 유용한 식이 처방이 영양부족의 위험에 처한 사람들에게 제공되는 반면, 많은 사람들에게는 채소와 과일에 대해 다양한 품종과 조리 방법을 사용하도록 조언할 뿐이다. 현재, 이 처방에 대한 기본적인 배경이나, 어떤 식품이 최선의 것인지를 모르는 한 다양한 섭취는 미지의 중요 성분의 충분한 양을 얻는 것에 대해 무작위적인 가능성을 증대시켜 줄 뿐이다. 이들 성분과 유래를 규명하게 된다면, 우리는 여전히 다양한 섭취를 추천할 것이지만, 지식에 근거해 조언할 것이며 특별한 요구나 선호도가 있는 사람에게 처방을 최적화하는 것이 가능할

것이다.

특히, 현재의 정보는 예를 들면 antioxidant와 같은 유익한 특성외에 이미 조사된 성분들이 부가적이거나 알려지지 않은 유익성과 특성을 가지고 있다는 것, 또는 식물로부터의 식품은 아직까지 간과된 미지 효과의 건강증진 성분을 포함한다는 것을 나타낸다. 많은 EU-projects를 포함하는 연구들은 새로운 특성과 알려진 성분간의 상호작용을 조사하는 것에 목적을 두고 있다. 기존 연구는 채소와 과일로부터 건강을 증진시키는 새로운 성분의 규명에 초점을 맞추고 있는데 반해, 이 논문은 “채소로부터의 건강증진 성분”이라는 다전문 분야 프로젝트로 식용 식물로부터 건강에 중요한 새로운 성분을 찾아내기 위한 체계적인 접근을 시작하기 위해 디자인되었다. 이 작업은 2000년 1월에서 2003년 10월 사이에 진행되었으며, 이 논문은 이 프로젝트의 개념, 발견사항과 전망에 대해 요약하고 있다.

## II. 개념과 내용

식용 식물의 건강증진 성분을 체계적으로 검색하기 위해 다음의 3 단계 방법론이 정의되었다.

1. 그 특성에 대한 현재의 지식을 근거로 한 후보 성분의 식별. 즉, 미미한 효과를 가진 성분을 배제하는 일련의 기준에 어느 정도 일치하는지를 검사함.
2. 일반적으로 잘 알려지지 않았으나, 미리 정의된 일련의 특성에 따른 가장 유력한 후보에 대한 초기 실험적 조사
3. 두 번째 단계에서 선정된 성분의 특정한 성질과 작용 기작에 대한 추후 조사

본 연구에서는 1 단계 기준에 따라 적절한 후보를 선정하는 기준에 대해 토론하고 확인하는 과학자의 네트워크를 설립하고, 질병예방에 가능성 있

는 과일, 채소로부터의 성분에 대한 더욱 진보된 조사를 수행하기 위해 전문지식의 근간을 설립하였고, 당근으로부터 falcarinol(Fig. 1) 성분의 초기 조사(2단계의)를 수행함으로써 그 개념을 검사하였다.

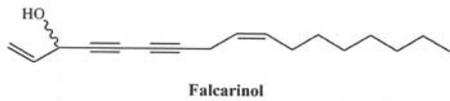


Fig. 1. Chemical structure of falcarinol

1 단계에서의 후보 선택과 순위를 위해 사용된 기준은 화학적 반응성의 기능 그룹이나, 세포 구성요소와 상호작용을 나타낼 수 있는 화학적 특성의 존재유무, 인간의 생리적 기능에 대한 기지의 효과, 즉 면역 시스템(알러지 유발), 신장(이뇨), 고농도에서의 독성, 기타 항균 및 항염양적 효과와 같은 생리작용, 통상 소비되는 식품, 특히 역학적으로 질병위험의 감소와 연계된 식품에서의 존재로서, 일반적인 식품내의 농도에서 직접적 독성 부재 및 새로운 지식으로서 식이요법을 개선에 사용될 전망성에 대한 것이다. 높은 농도에서의 독성은 긍정적인 관점으로 고려된다. 왜냐하면 대부분의 새로운 건강증진 성분은 양쪽성(biphasic) 생물학적 효과, 즉 hormesis를 보이기 때문이다. 식품과 건강에 대한 이전의 연구는 주로 영양부족을 상쇄시키는 기능으로 확인되는 영양소의 유익성이나, 고농도에서 유해효과로 확인되는 독성물질의 위해성에 초점이 맞추어져 있다. 이 연구는 식품에서 보통 발견되는 낮은 농도에서 긍정적인 효과를 가지고 있는 성분을 찾는 것을 목표로 하며, 이 목적을 위해, 건강증진식품에서 독성물질일 수 있는 것을 찾는 것이 낮은 농도에서 효과없는 생리활성성분과 구별하는 효과적인 방법일 수 있다. 또한, 한 성분에 대해 독성물질로서의 범위규명이

다른 과학자들을 이 성분의 유용한 효과에 대한 초기 연구를 중단케 한다는 가능성을 고려하여, 이 특정 그룹의 성분에 대한 중요한 새로운 발견을 위한 기회를 증가시켰다. Glucosinolates와 isothiocyanates가 초기에는 독성물질로 알려졌으나 항암제로 규명된 예이다.

2 단계에서 검사하기 위해 사용된 기준은 1개 이상의 적절한 bioassay에서 용량 의존성 생물학적 반응, 즉 건강에 긍정적 효과를 나타내며, 최적 이상의 농도에서 독성효과를 나타내는지에 대한 검사와 적정 식품의 섭취 후에 인체 조직에서의 농도가 앞선 bioassay에서 나타난 긍정적 효과를 이끌어내는 범위와 일치하는 수준인지를 조사하는 것으로 이것은 생체유용성(bioavailability)이 그 bioassay로 검사된 효과가 생리학적으로 적절하게 연관성 있는지 확인하기에 충분하나, 독성효과가 유발될 정도로는 높지 않은 정도임을 알 수 있도록 한다. 다음으로 식품 원료에서의 다양한 존재(즉 일반적인 가공방법이나 경작물간의 차이에 대한 결과로서)로서, 식품내 함량이 현존하거나 약간 변형된 기술에 의해 조절되고 최적화될 수 있음을 보여준다.

3개의 기준이 충족되어 2단계에서 선택된 성분은 3단계로 진행해야 한다. 조사는 특정 성분에 맞추어 진행되어야 하며, 질병예방에서 그 성분의 역할을 규명하고 궁극적으로는 건강에 대한 식품의 영향을 증진시키기 위해 언어져야 할 추가 지식을 제공하는데 목적을 둔다. 3단계이 연구사항은 다음의 연구내용들과 관련성을 갖게 될 것이다.

- 독성학적 조사를 포함하는 장기간의 동물 연구
- 기본적인 작용기작의 조사
- 다른 조직에서의 분포를 포함한, 생체유용성에 대한 완전한 조사
- 현재의 연구로부터 혈액 건본의 분석을 포함하는 역학적 조사

- 식물에서 성분의 역할에 대한 기본적인 조사
- 성분이 최적 수준으로 맞추어진 식이요법이나 식품의 개발

### III. 결론

#### 1. 1단계 - 후보 물질의 선정

채소에 있는 수 천종의 2차 대사산물 중에서 대부분은 낮은 화학적 반응성(e.g. surface waxes), 식품에서의 저함량 또는 함량불명(e.g. naphthalene glycosides), 적정한 생물활성에 대한 자료의 미비함(e.g. many aromatic compounds) 때문에 간단히 무시되었다. 이러한 고려사항과 참여한 전문가의 전문지식의 범위에 준하여, Table 1에 나타난 바와 같이, 몇몇의 성분은 1 단계의 기준에 따라서 더 많은 세부사항이 평가되었다. 세가지 모든 기준을 충족하면서 다른 분야에서 많이 조사되지 않은 것들에 대하여, 그 기준이 정량적으로 평가되어 이후 연구에서 1가지 성분을 선별할 수 있었다.

#### 1.1. 반응성 화학 그룹

Polyacetylenes은 인접한 위치에 형성된 radical 과 carbocations(탄소양이온)을 안정화시키는 3중 결합을 가지고 있으며, falcarinol은 극히 안정된 carbocation을 형성할 수 있다. Sesquiterpene lactone의  $\alpha$ -methylene- $\gamma$ -butyrolactone entity는 강력한 electrophile 이다. 두 성분들은 생체내 조건하에서 모두 단백질의 아미노 그룹이나 생체분자의 nucleophilic site와 쉽게 반응한다.

Coumarin의 탄소 골격은 다른 분자들과 화학결합을 형성하는 경향이 polyacetylenes 이나 sesquiterpene lactones보다 작지만, radical을 안정화시키는 기능과 연계된 시스템을 형성한다.

Glycoalkaloids의 비당체는 이들이 직접 화학적 반응을 하지는 않지만, 세포막에 들어가서 구조와 기능에 영향을 주는 화학적 특성을 가지고 있다.

그래서 이들 4 타입의 성분 중에서, falcarinol과 sesquiterpene lactone는 가장 확실한 화학적 반응성을 가지고 있으며, coumarin과 glykoalkaloids는 이 기준에서는 상대적으로 낮은 수준의 반응성을 가지고 있다.

Table 1. Examples of candidate compounds for screening and the assessments, ranked in descending order according to how well they fulfil the criteria in step 1

Name	Food source	Assessment
Organosulphur compounds (glucosinolates, ACSOs and their degradation products)	Brassicas, onion	Meet all the criteria for step 1, are generally recognised as potentially health promoting compounds and presently under investigation in other projects.
Polyacetylenes, including falcarinol	Carrot, parsnip, green tomato	Meet all the criteria for step 1, selected for studies to test for step 2 in the project.
Sesquiterpene lactones	Chicory and lettuce	Meet all the criteria for step 1, recommended to test for step 2.
Phenolic and carotenoid antioxidants	Many different vegetables and fruits	Meet all the criteria for step 1, and have been extensively studied, however, the criterion for step 2.2 (human tissue concentrations corresponding to <i>in vitro</i> effects) is not clearly met.
Glycoalkaloids	Potato, tomato	Meet all the criteria for step 1, recommended to test for step 2.
Coumarins and isocoumarins	Carrot, potato, chicory etc.	Meet all the criteria for step 1, recommended to test for step 2.
Stevioside	Stevia rebaudiana tea (from dried leaves)	Miss criterion 1.3. This food is not widely consumed in Europe.

## 1.2. 생리활성

이 특성에 있어서, 네 형태의 성분의 대해 풍부한 실험자료가 있는데, 다른 형태의 생물학적 활성, 예를 들면 glycoalkaloid의 세포막 분열과 cholinesterase 저해, coumarin의 P450 효소에 대한 효과, sesquiterpene lactone의 transcription factors 저해 등이 연구되었다. 4가지 성분 중 falcarinol에 대한 실험자료를 살펴보면 다음과 같다.

- *in vivo*에서의 생물학적 효과 : Falcarinol은 hapten으로 작용하여 피부에 노출됐을 때 알러지성 피부염을 나타낼 수 있다. 이것은 저농도에서도 바다새우를 죽일 수 있으며, 당근의 liquorice rot과 같은 곰팡이병을 억제할 수 있다.
- *in vitro*에서의 효과: 암세포에 대한 falcarinol의 효과가 일부 보고되었는데, 이중 하나는 저농도(ED50 of 0.11 M)에서 사람의 gastric adenocarcinoma cell의 세포를 사멸시키는 효과를 나타내었다. 반면 암세포가 없는 섬유아세포는 이것의 20배의 농도에서도 생존하였다.

## 1.3. 식용 식물에서의 존재, 역학조사

많은 연구는 혈액 속의 고함량(자연적인)  $\beta$ -carotene이 몇몇 암에 대한 발생저하와 관련있다는 것을 보여준다. 반면 intervention studies는  $\beta$ -carotene의 공급이 암유발을 억제하지 못한다는 것을 보여준다. 대부분의 유럽 국가와 북미에서  $\beta$ -carotene 섭취의 50% 이상은 당근에서 공급된다. 당근은 falcarinol을 포함하는 것으로 알려진 유일한 주요 식품품목이며 이 성분의 중요한 식이 공급원이다. 이 지역들에서 당근소비는  $\beta$ -carotene 보다는  $\alpha$ -carotene 섭취와 연관이 크다. 네 연구 중 셋은  $\beta$ -carotene보다는  $\alpha$ -carotene 섭

취에서 폐암과의 부정적 상호 관계를 발견했다. 이 보고들은 모두 당근과 관계되었으나, 발견사항은 carotenoid와는 다른 성분과 관련될 수 있었다. Falcarinol은 약용식물로 가장 알려졌고 유럽에서 식품첨가제나 차로 이용되는 인삼에서도 발견되었다. 그 신선한 원료에서, falcarinol은 건조물 kg당 700mg의 농도로 나타나는데 이것은 당근의 5배 정도 많은 것이다.

대조적으로, glycoalkaloids의 기본적 식이원인 감자의 특정 질병에 대한 낮은 위험성에 대한 역학적 연구는 다른 식품과의 혼합, 생활상 등의 이유로 인해 매우 적다.

Sesquiterpene lactones의 기본적 식이원인 상추/치커리의 대부분 역학조사는 이것들과 다른 녹색엽의 채소 (rucola, 시금치, 중국배추)들과 구별되지 않아 섭취와 연관시키기 어렵다. Coumarin은 당근, 감자, 치커리 등의 채소에 널리 퍼져 있지만 식품 내 실제 농도에 대해서는 산재한 정보가 있을 뿐이어서, 현재의 역학자료로는 이 성분을 건강증진 효과와 연계하기가 어렵다. 성분 그룹간의 차이는 기본적인 식품 품목에서의 분포이며, 이전의 연구에서 나타난 당근 carotene에 대한 높은 관심을 반영한다. 일반적으로 채소에 대한 자료라는 것은, 널리 사용되는 어떤 채소에서 실질적인 모든 성분이 이 기준을 충족할 수 있다고 여겨지는 것을 의미하지만, 사용가능한 자료가 많지 않아 그 성분의 실질적인 건강증진 효과를 배제하지는 않는다. 이 기준에 있어 순위를 둔다면, 당근섭취에 의한 falcarinol과 암 사이의 연관성이 가장 잘 증명된 것이라고 결론지을 수 있다. Saita 등은 falcarinol과 밀접히 연관된 polyacetylene의 일종인 panaxytriol이 경구섭취 후 쥐의 혈장에서 측정될 수 있다고 보고했으며, 이것은 인간에서 falcarinol의 bioavailability를 측정하는 시도가 성공할 것을 나타낸다. 2001년의 자료에 따라, Table

1의 다른 성분들과 비교하여 보면(이미 건강증진 효과가 알려진 glycosinolates와 양파 sulfoxides를 제외하고), falcarinol이 1단계 기준에 가장 충족한 성분이고 2단계 기준에 대한 조사를 해야 한다는 결론에 도달했다

## 2. 2단계 - falcarinol에 대한 초기 조사

### 2.1. Dose-dependent biological response

이 측정법은 배양된 primary bovine mammary epithelial cell의 증식 시에 [methyl-<sup>3</sup>H]thymidine의 유입을 이용한 것이다. Falcarinol 농도가 광범위하게 평가되었으며, 비교를 위해 β-carotene의 효과가 측정되었다. Falcarinol에 있어서 측정결과는 전형적인 homesis를 나타내는 양쪽성(biophasic)을 나타내었고, β-carotene에서는 특별한 효과가 측정되지 않았다(Fig. 2). 결과는 0.002μM와 0.4μM 사이에서 falcarinol이 긍정적 효과를 나타내었다. 0.002μM 이하에서는 어떤 영향도 없었고, 4μM

에서는 아마도 세포독성효과로 인한 세포증식억제가 뚜렷하게 나타났다. 2μM에서의 수치는 촉진과 독성효과 모두에 의해 영향을 받은 것으로 보인다.

### 2.2. Concentration in human tissue

발표된 쥐를 이용한 연구는 쥐 혈장의 paraxtryiol 분석에 ELISA법을 사용했다. 그러나 anti-falcarinol 항체가 conjugated falcarinol로 면역화된 토끼에서 얻어졌음에도 불구하고, 그 친화성이 너무 낮아서 적절한 농도에서 측정이 이루어지지 않았다. 결론적으로 falcarinol 농도를 0.001μM 이하로 측정키 위해 LC-MS method가 개발되었다. 예비 실험에서, 110 mol falcarinol (28mg)을 함유하는 당근주스 800ml의 섭취는 사람 혈장에 농도 0.06μM falcarinol을 유도하였다. 이 예비 연구 이후에 더 자세한 연구가 진행되었는데, 14명의 남자가 아침 식사로 각각 16, 33 and 49μM의 falcarinol을 함유한 300, 600, 900ml의 당근주스를 먹었다. Falcarinol의 양은 아침식사 바로 전부터 8시간~

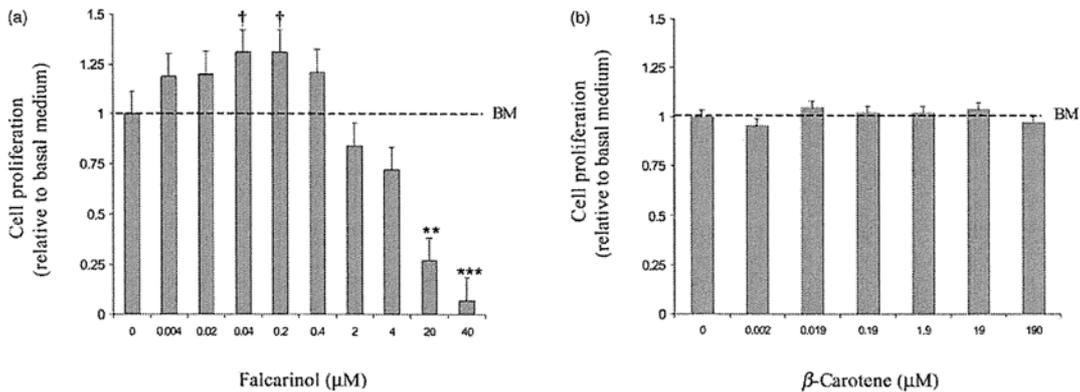


Fig. 2. Effects of increasing concentrations of falcarinol (a) and βcarotene (b) on proliferation, measured by incorporation of [methyl-<sup>3</sup>H]thymidine into mammary epithelial cells prepared from prepubertal Frisian heifers and grown in 3-dimensional collagen gels. Values are least square means± SEM obtained from cultures with triplicate samples and presented as relative to proliferation obtained in basal medium. Cell proliferation values significantly different from those obtained in BM are indicated : p<0.09, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001. (Redrawn from Hansen et al., 2003)

10시간 간격으로 수집된 혈장 표본으로 측정되었다. 모두 세 번의 복용량은 식사 후 반시간 안에 혈장 falcarninol이 빠르게 증가했다. 수치는 2시간 후에 0.004 $\mu$ M 에서 0.01 $\mu$ M 사이의 혈장 농도를 나타내었고 8시간 후에 최저 수준으로 떨어졌다

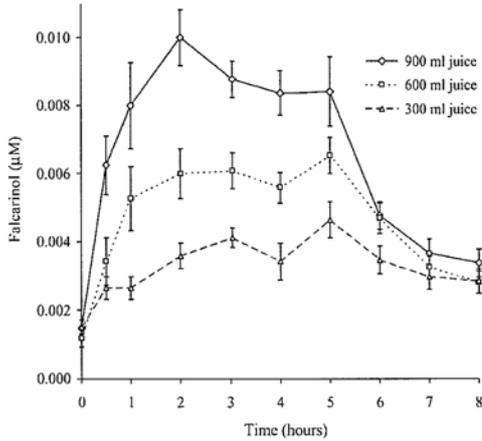


Fig. 3. Concentration of falcarninol in plasma of 14 volunteers as a function of time after ingestion of a breakfast meal with 300, 600 and 900ml carrot juice, containing 16, 33 and 49  $\mu$ mol falcarninol, respectively. Means $\pm$ SEM.(Redrawn from Haraldsdóttir et al., 2002)

### 2.3. Opportunities for optimising content in food

북유럽에서 팔리는 긴 오렌지색 당근인 Nantes 종 형태의 6가지 당근 작물에서, 신선한 당근 조직에 있는 falcarninol의 수준은 22~56 $\mu$ M 사이에 변화했다. Nantes 타입에서 유전적 변화가 상대적으로 낮아 다른 당근 타입에서는 더욱 차이가 클 것으로 보인다.

전체 당근에서 falcarninol 함량은 1 $^{\circ}$ C에서 4개월 저장 시 37% 감소되었다. 1cm<sup>3</sup> cube를 90 $^{\circ}$ C에서

75초간 데치면 비슷한 감소가 초래되나, 이후의 24 $^{\circ}$ C로 저장 시 함량은 변함이 없었다. 2.5cm로 슬라이스한 것을 12분간 끓이면 falcarninol 함량은 50% 감소하고 손실의 대부분은 초기 3분에 일어났다.

### 3. 3단계 - 이후 연구

이후 연구의 첫번째 단계는 항암효과의 *in vivo* 실험으로 시작되었다. 동종의 rat strain BDIX/Orlco에 azoxymethane 주사로 colon cancer가 유도된 쥐를 모델로 사용하여, falcarninol 섭취가 이 시스템에서 악성종양을 나타내고 발달시키는지 조사하였다. 쥐는 10 마리씩 세 그룹으로 나누고, Atromin $^{\circ}$ 를 기본식으로 하여 각각 0.14 $\mu$ M falcarninol이 함유된 10% (w/w) 동결건조당근의 carrot treatment군, 10% 옥수수 전분과 0.14 $\mu$ M 추출된 falcarninol의 falcarninol treatment군, 10% 옥수수 전분을 첨가(control군)한 먹이로 사육하였다. 먹이공급 2주 후, 각 처리군에서 쥐 8마리에 발암물질 azoxymethane(AOM)을 첫 주사하고, 주사 후 18주 뒤에 colon의 종양과 현미경적 precursor인 aberrant crypt foci (ACF)를 검사하였다. 체중 발달은 세 그룹 모두에서 동일하게 나타났다. 병변의 크기에 따라 4개 등급으로 나누어 크기증가에 따라 1-4로 측정하였고, 두 treatment 그룹에서, ACFs/tumors의 수는 parameter score로 모델화시킨 결과, carrot and falcarninol treatment군에서 종양성 병변의 숫자가 확실하게 감소한 (P=0.028) 경향을 보여주었다(Fig. 4). 개체에서 크기 등급간 상호 관계는 robust variance estimates를 사용하여 고려되었다. 이 연구의 결과, 당근의 보호효과는 falcarninol의 함량에 의해 설명될 수 있는 것으로 보여진다.

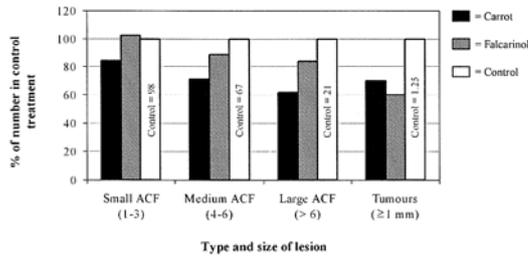


Fig. 4. Effect of treatments with carrot or falcarinol on the numbers per animal of four types of (pre)cancerous lesions in rat colons, each size class representing increasingly advanced steps on the progression towards cancer. The size of aberrant crypt foci (ACF) is measured as the number of crypts found on a corresponding area of normal colon tissue. The smallest tumours correspond to and ACF size of approx. 20. (Redrawn from Kobæk-Larsen et al., unpublished work)

#### IV. 고찰

##### 1. Falcarinol에 대한 자료의 의의

Bioassay에서 촉진효과를 가져온 농도의 범위 (Fig. 2 참고)는 당근주스 섭취 후 혈장에서의 농도와 같은 크기이다. 이것은 falcarinol 함유 식품의 섭취가 인체 세포에 영향을 미칠 수 있다는 것을 강하게 나타낸다. 물론, 이 결과는 그런 효과가 건강에 유익한지 해로운지의 어떤 정보도 아니며, 단지 영향이 나타난다는 것을 의미한다. 그러나 이러한 결과가 당근 섭취와 암 사이의 부정적 상호 관계를 일관성 있게 보여주는 전술한 역학 조사와 rat colon cancer에 대한 예비적인 자료가 합쳐지면, falcarinol이 암을 감소시키는 데에 무엇인가 영향을 주는 것으로 나타난다. Intervention study에서  $\beta$ -carotene의 유익성이 없다는 것과 *in vitro*에서  $\beta$ -carotene의 유익성이 없다는 결과

는 이전에 당근  $\beta$ -carotene 섭취로 예상된 유익성의 일부 또는 전부가 falcarinol에 기인할 수 있다는 결론에 도달케 한다.

앞에 언급된 genotype, 가공, 저장의 효과에 대한 자료는, 현재의 전문지식과 식품 분야에 관여된 많은 회사의 설비를 사용하면 식품에서의 falcarinol 수준을 쉽게 증가시킬 수 있는 것을 보여준다. 그래서 falcarinol의 유용함이 훨씬 더 과학적인 조사로 확인되거나, 독성 연구에 의해 식품에서의 안전 수준이 규명된다면, 기업은 당근이나 이 채소를 이용한 식품에서의 falcarinol 수준을 신속하게 올릴 수 있다. Polyacetylenes로의 생합성 경로에 있는 유전자 중의 하나는 이미 클론되었고, 필요하다면 falcarinol이 없는 농작물에 falcarinol의 생산을 도입하는 것이 가능하게 될 수 있다. 반면에 전술한 바와 같이 이 성분에 대한 알리지와 독성 가능성 때문에, 소비자가 개인적 감수성에 따라 노출을 조절할 수 있도록 falcarinol을 당근이나 다른 소수의 종으로 제한하는 것이 좋을 것이다. Falcarinol의 암 예방에 대한 정확한 내용과 중요성은 아직 밝혀지지 않았고, 당근에 생물학적 효과의 다른 성분이 있는지도 불투명하다. 유익하거나 유해한 효과에 대해, 어떤 기작이 작동하고 있는지 단지 애매한 추정만이 있어 이 조사의 과학적인 부분의 다음 단계에 초점을 맞춰져야 할 것이다.

##### 2. 검색법의 적용

1단계 검색 기준의 체계적인 이용은 후보성분을 선정하는 것이 가능케 했으며, 2단계에서 실험적으로 진행된 3개의 사전 정의된 특성을 모두 포함하는 것으로 나타났다. 많은 성분이 1단계 기준을 충족하는 것으로 알려졌으나, 엄격한 2단계 기준

을 충족하는 것은 많지 않았다. 즉, 정상적인 식품 섭취 후 사람 조직에서의 농도가 적정 bioassay에서 효과적인 수준으로 도달해야 한다. 이 규정은 강력한 의약성분을 식별하는 방법에 의해 고무되었다. 상응하는 자료가 몇몇 의약성분에서 유용하지만 저자들은 이 기준을 충족하는 것으로 보고된 falcariol이외의 food non-nutrient에 대해서는 알지 못한다. Phenolic antioxidants나 glucosinolates와 같이 생물활성을 갖는 식물성분이 완전히 연구되었다 하더라도 *in vitro* 실험에서 효과적인 범위가 사람 혈장이나 다른 적정 조직에서 측정된 농도와 일치하는지 일반적으로 아직 명백히 보이지 않았다.

몇몇의 경우에, 다른 접근법은 더 유용할 수 있다. 예를 들면, 식물유래 식품이 특정적으로 건강에 유익하나 함유한 기지의 성분과 일치하지 않을 때, bioassay에 의한 분석이 고려되어야 한다. 예를 들면, 건조된 rose-hips이나 wild Rosa canina 과일에서의 항염증 성분을 식별하는 데에도 이용되었다. 그러나 이 기술은 그 특정한 효과를 위한 효율적인 bioassay를 요구하고, 사람에게 있어서도 동일한 효과를 내는 bioassay를 측정하는 것이 필요하다.

### 3. Toxicants and hormesis

검색절차에 대한 기준 1.2는 “높은 농도에서의 독성”이기 때문에, 전술된 절차에 따라 규명된 많은 성분이 falcariol처럼 또한 식품 독성분으로 알려질 것이라는 것을 예상할 수 있다. 고유의 식품유래 식물 독성분은 “그 식물이나 식물 산물이 섭취될 때 인간에 악영향을 초래할 수 있는 식물 성분”으로 정의된다. 어떤 독성물질은 유익한 효과가 있다는 것이 일부 인식되어 왔으나, 필수성분이지 않은 물질에 있어서는 위험성 평가를 위해 건강증진효과 이외의 반대효과를 고려해야 한다.

성분의 유익한 효과를 시험하는 것은 고유 식물유래 식품 독성분에 대한 위험평가에 포함된 원칙의 리스트에 포함되지 않는다.

그러나 현재 연구의 개념과 발견으로부터 시험 디자인이 이것을 정확하게 검사하도록 고려되지 않을 때는 많은 독성물질이 hormesis를 나타낸다고 최근에 주장되고 있다. Hormesis를 고려하면, 유익한 섭취 수준의 결정이 위험성 평가에 중요한 관점이다. 현재 설명된 프로젝트에서 규정된 검색 기준을 충족하는 많은 본래 독성물질의 유익한 효과에 대한 체계적인 조사가 이들 물질의 위험성 평가의 필수요소로서 필요하다. Essers 등에 의해 규정된 바에 따르면 “집단에서의 섭취와 마찬가지로, 각각 긍정적인 또는 부정적인 건강효과를 나타내는 수준간의 차이는 섭취수준이 규제되기 전에 설립해야 한다” 이런 관점에서 가장 높은 우선순위를 갖는 물질의 예로는, 식품에서 이미 조절되거나 규제가 고려되는 성분들, 즉 감자 glycoalkaloids, 몇몇 천연 향 성분, acrylamide가 있으며, 이들 모두 앞에 서술된 단계 1 기준을 충족한다.

### 4. 요약

본 프로젝트는 식물성 식품의 생리활성성분을 선별하는 조직적인 접근방법을 제공함으로써, 건강에 중요한 영향을 주고 영양적 품질개선을 유도하는 지식을 제공하였으며, falcariol을 식별하는데 이용될 수 있는 접근법을 제시하였다. 이것은 후에 쥐 모델에서 암 성장을 감소시키는 것이 보여졌다. 그 접근법은 부가적인 성분을 평가하는데 이용될 것이다. 그리고 그 정의된 기준을 충족하는 성분들은 사람의 건강에 대한 유익한 영향을 연구하는 것에 사용되어야 한다. 여기 설명한 접근방법은 두 가지 목적에 기본적으로 사용될 수 있다. 하나는 식품의 건강증진 특성에 관계하는 성분을 규명하여 목적화(targeted)된 식품조성을 개선할 수 있게 하고, 치료 기능을 가진 성분을

발견하는 것이다. 또 하나는 독성이 있는 성분의 위험 평가를 지원하는 것이며, 비슷한 방법으로 유용한 효과를 나타내는 섭취 레벨 확인에 사용될 수 있다. 두 목적은 실제로 그 성분의 기능으로서 식품의 효과를 모델로 만드는 것이 가능한가라는 개념에 기반을 둔다. 식품에 있는 어떤 성분과 농도가 건강에 유익한 것인지에 대한 지식을 증진시키는 것은 식품 품질을 개선하는 미래의 체계적인 노력에 중요하게 될 것이다. 유기농에서부터 유전적으로 조작된 농작물까지, 민간요법에서부터 병원 식품까지, 식품 품질 개선에 기본적으로 어려운 점은 건강한 식품과 그렇게 건강하지 않은 것을 구분하는 방법을 찾는 것이다. 건강에 대한 개선된 영향을 가진 식품을 개발하고 보증하는 도구로서, 가능한 한 중요한 식품 구성성분의 최적의 범위는 정의되어야 한다.

## V. 참고문헌

1. Ali, M., & Tsou, S. (2000). The integrated research approach of the Asian Vegetable Research and Development Center(AVRDC) to enhance micronutrient bioavailability. *Food and Nutrition Bulletin*, 21, 472-481
2. Astley, S. B. (2003). Dietary antioxidants—past, present and future?. *Trends in food Science & Technology*, 14, 93-98.
3. Brandt, K., & Christensen, L. P. (2000). Vegetables as nutraceuticals - falcarinol in carrots and other root crops. In I. T. Johnson, & G. R. Fenwick (Eds.), *Dietary anticarcinogens and antimutagens. chemical and biological aspects* (pp. 386-391). UK : Royal Society of Chemistry.
4. Brandt, K., Christensen, L. P., Larsen, E., Kharazmi, A., Purup, S., & Christensen, S. B. (2001). Using traditional medicine knowledge as a lead to selection of potentially health promoting compounds in food plants. In W. Pfannhauser, G. R. Fenwick, & S. Khokhar (Eds.), *Biologically-active phytochemicals in food. analysis, metabolism, bioavailability and function* (pp. 584-588). Cambridge, UK: The Royal Society of Chemistry.
5. Cahoon, E. B., Schnurr, J. A., Huffman, E. A., & Minto, R. E. (2003). Fungal responsive fatty acid acetylenases occur widely in evolutionarily distant plant families. *Plant Journal*, 34, 671-683.
6. Calabrese, E. J., & Baldwin, L. A. (1998). Hormesis as a biological hypothesis. *Environmental Health Perspectives*, 106, 357-362.
7. Darmon, N., Ferguson, E., & Briend, A. (2002). Linear and nonlinear programming to optimize the nutrient density of a population's diet: an example based on diets of preschool children in rural Malawi. *American Journal of Clinical Nutrition*, 75, 245-253.
8. Essers, A. J. A., Alink, G. M., Speijers, G. J. A., Alexander, J., Bouwmeister, P. J., van den Brandt, P. A., Ciere, S., Gry, J., Herrman, J., Kuiper, H. A., Mortby, E., Renwick, A. G., Shrimpton, D. H., Vainio, H., Vittozzi, L., & Koeman, J. H.(1998). Food plant toxicants and safety-risk assessment and regulation of inherent toxicants in plant foods. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 5, 155-172.
9. Garrett, M. D., & Workman, P.(1999). Discovering novel chemotherapeutic drugs for the third millennium. *European Journal of Cancer*, 35, 2010-2030.

10. Greenberg, E. R., Baron, J. A., Karagas, M. R., Stukel, T. A., Nierenberg, D. W., Stevens, M. M., Mandel, J. S., & Haile, R. W. (1996). Mortality associated with low plasma concentration of  $\beta$ -carotene and the effect of oral supplementation. *Journal of the American Medical Association*, 275, 699-703.
11. Hansen, L., & Boll, P. M. (1986). The polyacetylenic falcarinol as the major allergen in *Schefflera arboricola*. *Phytochemistry*, 25, 529-530.
12. Hansen, S. L., Purup, S., & Christensen, L. P. (2003). Bioactivity of falcarinol and the influence of processing and storage on its content in carrots (*Daucus carota* L.). *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 83, 1010-1017.
13. Kassie, F., Uhl, M., Rabot, S., Grasl-Kraupp, B., Verkerk, R., Kundi, M., Chabicovsky, M., Schulte-Hermann, R., & Knasmüller, S. (2003). Chemoprevention of 2-amino-3-methylimidazo [4,5-f] quinoline (IQ)-induced colonic and hepatic preneoplastic lesions in the F344 rat by cruciferous vegetables administered simultaneously with the carcinogen. *Carcinogenesis*, 24, 255-261.
14. Larsen, E., Kharazmi, A., Christensen, L. P., & Brogger Christensen, S. (2003). An anti-inflammatory galactolipid from rose hip (*Rosacina* L.) That inhibits chemotaxis of human peripheral blood neutrophils in vitro. *Journal of Natural Products*, 66, 994-995.
15. Matsunaga, H., Katano, M., Yamamoto, H., Fujito, H., Mori, M., & Takata, K. (1990). Cytotoxic activity of polyacetylene compounds in *Panax ginseng* C. A. Meyer. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 38, 3480-3482.
16. Maynard, M., Gunnell, D., Emmett, P., Frankel, S., & Smith, G. D. (2003). Fruit, vegetables, and antioxidants in childhood and risk of adult cancer: the Boyd Orr cohort. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 57, 218-225.
17. McLellan, E. A., & Bird, R. P. (1988). Aberrant crypts-potential preneoplastic lesions in the murine colon. *Cancer Research*, 48, 6187-6192.
18. Mucci, L. A., Dickman, P. W., Steineck, G., Adami, H. O., & Augustsson, K. (2003). Dietary acrylamide and cancer of the large bowel, kidney, and bladder: absence of an association in a population-based study in Sweden. *British Journal of Cancer*, 88, 84-89.
19. O'Neill, M. E., Carrol, Y., Corridan, B., Olmedilla, B., Granada, F., Blanco, I., Van den Berg, H., Hininger, I., Rousell, A. M., Chopra, M., Southon, S., & Thurnham, D. I. (2001). A European carotenoid database to assess carotenoid intakes and its use in a five-country comparative study. *British Journal of Nutrition*, 85, 499-507.
20. Plhak, L. C., & Sporns, P. (1997). Biological activities of potato glycoalkaloids. *Antinutrients and phytochemicals in Food*, ACS Symposium Series, 662, 115-126.
21. Smith, T. K., Mithen, R., & Johnson, I. T. (2003). Effects of Brassica vegetable juice on the induction of apoptosis and aberrant

- crypt foci in rat colonic mucosal crypts in vivo. *Carcinogenesis*, 24, 491-495.
22. Thomalley, P. J. (2002). Isothiocyanates: mechanism of cancer chemopreventive action. *Anti-Cancer Drugs*, 13, 331-338.
23. Williams, D. E. M., Wareham, N. J., Cox, B. D., Byrne, C. D., Hales, C. N., & Day, N. E. (1999). Frequent salad vegetable consumption is associated with a reduction in the risk of diabetes mellitus. *Journal of Clinical Epidemiology*, 52, 329-335.
24. Wong, H. R., & Menendez, I. Y. (1999). Sesquiterpene lactones inhibit inducible nitric oxide synthase gene expression in cultured rat aortic smooth muscle cells. *Biochemistry Biophysics Research Communications*, 262, 375-380.
- <출처 : Trends in Food Science & Technology, 15, 384-393, 2004>

