

산 · 학 · 연 논문

미강을 활용한 면역 활성화 기능성 소재의 개발

홍 성 길

(주)이롬 생명과학연구원

Development of Immunostimulation Materials from Rice Bran

Seonggil Hong

Erom R&D Center, Gyeonggi 463-827, Korea

서 론

20세기 들어 급속한 의학 분야의 발전과 경제성장의 영향으로 인하여 인간의 평균 수명은 증가하고 있는 반면, 노령인구의 증가, 식생활의 과영양화 및 운동량의 감소, 각종 사회적 스트레스의 증가, 음주, 흡연 등으로 인하여 암 또는 노인성 만성 질환은 점차 증가하며, 사망률에서 이들 만성 질환이 차지하는 비중이 급속도로 증가하고 있는 실정이다. 더욱이, 오염된 대기환경 및 화학 물질의 섭취 증가는 아토피성 피부염, 만성장염(IBD) 등의 원인을 정확하게 규명할 수 없는 만성 면역 관련 질환자수를 크게 증가시키는 현실이다. 이러한 만성적인 면역계의 질환 또는 면역계의 약화에 의해서 발생하는 여러 가지 질환을 개선하기 위하여 다양한 방법의 접근이 최근 들어 활발하게 진행되고 있다. 이러한 생체내 면역계의 이상으로 발생하는 질환을 개선하기 위한 연구들은 초기에는 주로 면역계 또는 신호전달체계에 직접적으로 관여하는 물질에 대해서 탐색이 이루어졌지만, 이러한 물질들은 인체에 부작용을 유발하는 경우가 많았다. 따라서, 인체에 부작용이 없으면서도 면역계를 조절할 수 있는 새로운 물질의 개발에 대해 관심이 집중되었다(1,2).

부작용이 없으면서도 인체의 생물학적 반응을 조절하여 면역계를 활성화시키거나 또는 과민반응 등으로 인하여 과잉된 면역 반응을 정상인 상태로 조절하는 물질의 발굴은 미생물 또는 식물자원으로부터 주로 개발되어왔다. BRM(biological response modifier)이라고 불리우는 면역 조절 물질들은 초기에 *Mycobacterium bovis*, *Streptococcus pyrogenes* 등의 미생물 자원으로부터 개발되었다. 초기의 BRM들은 비록 다른 화학 합성 물질 또는 신호전달체에 직접적으로 관여하는 물질들에 비하여 현저히 낮은 부작용을 보이긴 하였으나 낮은 빈도로 감염증이나

다른 합병증을 유발하는 것으로 보고되어 실제 임상적 사용은 극히 제한적으로 이루어지고 있다(3,4). 따라서, 현재 안정성 높은 BRM의 요구가 증가함에 따라 항암 또는 면역 조절의 가능성을 가지고 있는 것으로 알려진 생물자원으로부터 새로운 BRM의 개발이 활발히 진행되고 있다. 안전한 BRM의 개발에 주로 이용되는 자원은 식품으로서의 안전성이 확보되어 있으면서도 동시에 면역 기능 활성화 및 항암 효과가 있는 것으로 알려진 *Lactobacillus*, *Leuconostoc* 등의 유산균류, *Agaricus blazei*, *Lentinus edodes* 등의 버섯류, 인삼 등이 널리 이용되고 있으나 최근 들어 겨우살이풀 등의 천연자원이나 곡류의 호분층 등으로부터 얻어지는 식물성 다당체를 역시 새로운 BRM의 개발원으로서 각광을 받고 있다. 이들 식물자원을 활용한 연구중 비교적 상세한 연구가 진행된 부분은 상황버섯(*Phelinus linteus*), 시호(*Bupleurum falcatam*)로부터 mitogen 활성화 물질, 양송이버섯(*Agaricus bispours*), 감초(*Glycyrrhiza uralensis*), 운지버섯(*Coriolus versicolor*)의 krestin으로부터 macrophage 활성화, 당귀(*Angelica acutiloba*), 표고버섯(*Lentinus edodes*)의 lentinan으로부터 항보체 활성화 및 항암 활성화 물질들이 발견되어 보고되어 있다(5-8). 본문에서는 현재까지 활발하게 연구가 진행되고 있는 이들 천연물 또는 미생물 유래 생리활성물질들의 면역 증진 기전 및 최근 들어 새로운 기능성 소재로서 관심이 높아진 미강으로부터의 생리활성물질의 개발 동향에 관하여 알아보려고 한다.

생체내 면역 반응의 기전

면역계는 외부 물질(항원)에 대한 생체의 방어뿐만 아니라 생체내에서 일어나는 각종 이상현상을 제거하여 항상성(homeostasis)을 유지시켜주는 생물현상으로 특이성(specificity), 적응성(adaptation), 자기(self)와 비자기(non-

self)의 구별, 방어했던 항원을 기억(memory)하는 특징을 갖고 있으며 항원에 대한 특이성에 따라 선천적 면역(innate immunity)과 후천적 면역(acquired immunity)으로 구분될 수 있다. 선천적 면역은 항원에 대해 비특이적으로 작용하는 면역체제로 피부나 점막과 같은 물리적 방어막 이외에도 macrophage(대식 세포), granulocyte(과립구), reticuloendothelial system(망상 내피계), interferon 등의 면역세포 및 물질이 관여한다. 이에 반하여 후천적 면역은 항원에 노출된 후에 특이적으로 발달하게 되는 면역 체계로 lymphocyte의 발달 장소에 따라 B 및 T lymphocyte로 구분한다. B lymphocyte는 포유류의 경우 골수(Born marrow)에서, 조류의 경우 fabricius낭에서 성숙되고 T lymphocyte는 흉선(Thymus)에서 성숙되어 세포성 면역에 관여한다. 항원에 의해 자극되면 B lymphocyte는 분열하고 분열된 자세포는 항체를 합성하며 이는 체액성 면역에 관여하게 된다.

Macrophage는 골수로부터 혈류로 들어간 단핵구(monocyte)가 신체의 곳곳에 분포하는 망상 내피계 같은 조직 구조 형성부에서 성숙되어 생성된다. 망상 내피계의 주요 기능은 혈류와 다양한 조직에 침입한 외부물질을 포획하여 식작용 세포에게 노출시키는 것이다. 단핵구 자체는 작고 약간의 돌기를 갖은 구형이며 원형질과 과립은 풍부하지만 내질 망상조직은 적은 것이 특징이다. 이러한 단핵구가 특별한 조직에 정착하게 되면 kupffer cell, alveolar macrophage, splenic macrophage, peritoneal macrophage, microglial cell 등으로 분화하게 된다. 비록 정착 위치에 따라 명명은 다르지만 항원을 포획하여 탐식작용을 일으키는 기능은 동일하며, 이는 항원 침입시 항체 형성 이전의 단계에서 즉시 반응할 수 있는 주요 방어기구이다. 이러한 macrophage는 탐식작용 뿐만 아니라 내화한 항원을 부분적으로 소화해서(processing) 그것을 자신의 표면에 점착(presentation)시켜 후천적 면역계 세포가 항원을 인식할 수 있도록 antigen-presenting cell(APC)로서의 역할을 수행하며 종양 세포에 대한 상해능을 갖고 있다. 결과적으로 macrophage는 후천적 면역계의 중요 인자로서 병원체의 치사율을 증강시키고 항종양 효과를 나타낸다.

비장(spleen)은 면역계에서 중추적 역할을 하는 B 및 T lymphocyte의 성숙과 항원(antigen)에 의해 자극을 받은 후 분열과 분화가 이루어지는 주요 임파기관이다. B cell은 stem cell에서 분화하여 성숙된 B cell이 되며 최초에는 항체(antibody)를 분비하는 세포는 아니지만 항원의 자극에 의해 항체 생산세포로 쉽게 분화된다고 알려져 있다. 항원 자극에 의한 분화과정의 마지막 단계는 plasma cell인데 이는 소포체 안에 많은 세포질을 함유하고 있으며, 약 2~3일 동안 생존 가능한 것으로 알려져 있다. 한편 T cell은 기능에 따라 cytotoxic T cell(TC), helper T cell

(TH), suppressor T cell(TS)로 구분할 수 있는데 TC는 표면 항원과 결합한 이후 lymphokine을 방출하여 다른 T cell의 작용을 활성화하거나 macrophage를 유인하게 된다. 또한 TH는 plasma cell의 분화와 성숙에 도움을 주고, TS는 면역 반응을 억제시키는 주요 작용을 하는 것으로 알려져 있다. B cell이 자극을 받게 되면 항원에 특이적인 immunoglobulin(Ig)을 생산하여 혈류로 방출하게 되며, 이러한 기능을 보조해 주는 여러 분자들을 B cell의 표면에 갖고 있다. Igα와 Igβ는 항원이 Ig에 결합하게 되면 그 신호를 전달받아서 B cell 내부의 kinase를 자극하는 signal transduction의 역할을 하며 CD19, CD20, CD21도 유사한 역할을 수행하게 된다. 또한 CD40은 T cell이 분비한 cytokine의 자극을 받아 Ig의 isotype swiching에 관여한다. 그리고 B cell은 MHC(major histocompatibility complex)에 내화한 항원의 일부를 결합시켜 T cell의 cytokine 유출을 증가시키며 그 외에 IgG를 위한 Fc receptor로서의 CD32 등이 있다. T cell 표면은 항원과 결합할 수 있는 αβ를 갖고 있으며 그 주변에 signal transduction complex인 CD3+ζ를 갖고 있다. 또한 CD4 혹은 CD8은 표적세포나 APC의 MHC분자와 결합하는 보조 수용체이며, 이 또한 signal transduction분자로서의 역할을 하는 것으로 알려져 있다(9).

면역반응에 관여하는 세포들은 기능의 효과적인 수행을 위해 조직이나 기관을 구성하게 되는데, 이를 림프계(lymphoid system)라 한다. 림프계는 실질적으로 림프구를 생산하고 분화시키는 1차(혹은 중추) 림프 조직계(흉선, 골수)와, 림프구와 항원과의 접촉 또는 림프구간의 상호작용을 돕는 2차(혹은 말초) 림프 조직계(비장, 림프절 및 점막림프기관 등)로 분류된다. 2차 림프 조직계 중 생체 림프조직의 1/3 이상을 차지하는 점막림프기관은 수많은 필수 영양소들의 소화와 흡수의 중추적인 장소이면서 유해한 이물질들과 병원성 미생물들에 대한 물리적인 장벽 역할을 수행할 뿐만 아니라 면역 방어계에서 중요한 면역학적 barrier 기능을 담당하고 있다. 이러한 점막림프기관은 크게 기도에서의 폐조직과 폐포세포에 관련된 호흡 림프상 조직기관인 BALT(Bronchous Associated Lymphoid Tissue), 입천장과 코가 연결되는 부위의 비강관련 림프상 조직인 NALT(Nasal Associated Lymphoid Tissue) 및 장관 림프상 조직으로서의 GALT(Gut Associated Lymphoid Tissue)로 구분할 수 있다. 특히 GALT는 생체 내에서 가장 큰 림프상 조직으로 장관의 점막부위에 존재하며 장관면역계 내 IgA 면역반응을 비롯하여 생체방어에서 대단히 중요한 역할을 담당하는 것으로 알려져 있다. 한편, GALT에서의 여러 면역기관 중 Peyer's patch는 장관 내 핵심적인 림프기관일 뿐만 아니라 IgA 생산을 위한 inductive site로 알려져 있으며, lumen dome

은 항원의 흡수에 중요한 specialized M cell로 구성된 flattered epithelium으로 덮여있다. 이와 같은 M cell은 lumen으로부터 가용성 항원, 세균과 바이러스 등을 pinocytosis나 phagocytosis에 의해 engulfment하여 림프세포에 이동 시킴으로써 세포의 활성화에 기여하는데 즉, 장관 내에 있는 Peyer's patch의 림프구들은 M cell에 의해 섭취된 항원과 반응하여 활성화된 후, 림프소절의 germinal center에서 분화하고 성숙하게 되며, 장으로부터 빠르게 이동하여 MLN(Mesenteric Lymph Node, 장관막 림프절)을 거쳐 체내를 순환하게 된다(10,11). 따라서 면역활성화 물질을 소화화하기 이해선 섭취 후, 제일 먼저 접촉이 이루어지는 장관면역계의 활성화가 중요한 의미를 갖게 된다. 이러한 기작에 따라서 식품 소재로부터 생체내 면역 반응을 증진시킬 수 있는 기능성 소재의 개발은 앞으로 더욱 활발할 것으로 예상된다. 특히 장관점막인 GALT를 자극을 통한 면역 증진 기능성은 천연물 성분과 더불어서 다당체를 다수 함유한 식이섬유소에 의한 접근 또한 각광을 받고 있다(12).

미강의 생리활성 물질

미강(米糠, rice bran)은 우리나라의 중요 식량자원인 벼를 도정할 때의 부산물로서 현미의 도정 과정에서 약 7% 정도의 비중으로 얻어지고 있으며, 국내에서는 연간 약 60만톤 정도의 미강이 발생하는 것으로 알려져 있다. 미강의 조성은 벼의 품종, 도정 방법등에 따라 다르나 수분함량 14%를 기준으로 할 때 조단백질 11~17%, 조지방질 15~20%, 조섬유질 7~11%, 조회분 7~10%, 탄수화물 34~52%인 것으로 보고 되고 있다. 국내에서 발생하는 60만톤의 미강성분중 약 30%가량이 미강유 생산에 활용되고 있으며, 전 세계적으로도 발생하는 미강의 5%정도만이 미강유 생산에 이용되고 있는 실정이다. 특히, 식품 가공 기술의 발달로 식품의 기호성 증진을 위해 곡류의 도정 과정이 과거보다 더 정교해짐에 따라 미강의 발생양은 계속 증가할 것으로 예측되고 있어 미강을 이용한 새로운 식품의 연구개발이 지속적으로 이루어지고 있다(13).

미강을 이용한 연구개발 중 특히, 미강의 중요 구성성분인 식이섬유소를 활용하기 위한 연구는 오랜 기간동안 이루어지고 있다. 섭취된 식이섬유는 탄수화물중 소화기관 내에서 자발적으로 분해되지 못하고, 대장의 하부에서 일부만이 세균에 의하여 발효되어 흡수된다. 식이섬유는 지방 및 콜레스테롤의 흡수 저해, 독성 물질들의 배출 및 배변활동을 도와주는 등의 생리활성이 기존에 알려져 있으나 최근 식이섬유 성분중의 일부 다당류가 항암 및 면역 증진, 항염증, 항균 활성 등이 있는 것으로 보고되고 있다(14). 이러한 기능중 면역 증진 기능을 나타내기 위해서는 혈액속으로 흡수되어 임파세포 또는 대식세포와 직접

적인 접촉이 있어야 됨에도 불구하고 거대분자를 이루고 있어 혈액내로 흡수가 용이하지 못한 다당체 성분이 어떻게 항암 또는 면역 증진 활성을 나타내는지에 대해서는 상기에서 언급한 바와 같이 GALT와 연관되어 있을 것이라고 추측되고 있으나 아직까지 기작이 명확하지는 못한 실정이다. 또한, 면역 증강 기능과 관련하여 모든 식이섬유내의 다당체가 유사한 특성을 가지고 있지는 못한 것으로 알려져 있으며, beta-(1,3)-glutan, pectin 등 특이적인 분자 구조를 가지고 있는 다당체에서 높은 기능성을 나타낸다. 미강내의 식이섬유소 중 면역 증강 기능성이 있는 것으로 알려져 있는 특이한 구조의 다당체로는 arabinoxylan으로 알려져 있다(15,16).

Arabinoxylan은 곡류 세포벽에 존재하는 hemicellulose의 일종으로 과거에는 제빵과정상에서 제빵 특성과 빵의 노화에 큰 영향을 미치고 거품안정성과 같은 식품 가공학상에서 중요한 요소로서 인정되어 왔으며, 식이섬유소의 특징대로 체내 지질 조절 기능과 배변 기능 등에 유용하다는 연구가 주를 이루어왔다. 그러나 1990년대 들어 arabinoxylan이 면역 기능을 강화하여 각종 면역 질환의 개선 및 항암 효과를 나타내는 BRM으로서의 역할을 수행한다는 결과고 보고되면서 최근 이를 이용한 많은 기능성 소재의 연구개발이 진행되고 있다. Arabinoxylan은 표 1에서 나타낸 바와 같이 xylose가 beta(1→4) 결합된 골격 구조에 arabinose가 2번 또는 3번 탄소위치에 결합하고 있는 pentosan으로서 분자량은 약 100~5000 kDa까지 다양한 것으로 알려져 있다. 그러나 이러한 arabinoxylan은 우수한 생리활성에도 불구하고 미강내의 식이섬유소와 혼합된 형태로 존재하여 실제 미강 자체로서의 면역 증강 기능성은 매우 낮다. 따라서, 다양한 방법을 통하여 미강내의 식이섬유소로부터 arabinoxylan을 분리하기 위한 방법이 연구되고 있다(17-19).

Arabinoxylan을 포함한 미강 유래 소재의 생리활성 연구

식품 다당체로부터 단일 구조를 갖는 다당체만을 선별하는 것은 현재 산업화 정도에서는 매우 어려운 작업으로 받아들여지고 있다. 따라서, 현재 arabinoxylan의 생리활성에 대한 연구의 대부분은 arabinoxylan만을 이용한 것이 아니라 다른 hemicellulose류가 혼재하는 미강내 다당체 추출물 형태로 가공된 제품형태로서의 연구가 주를 이루고 있다.

표고버섯을 비롯한 다양한 버섯균류로부터 생산된 탄수화물 분해효소 또는 버섯균류에 의한 미강의 직접적인 발효 형태로 생산된 미강내 arabinoxylan이 면역 증진 기능을 갖는 것으로 보고되어 있으며, 특히 종양세포 또는 외부 침입된 항원에 의해 변형된 세포를 소거하는 기능을

표 1. Characteristic of arabinoxylan from rice bran

Source	Rice brans, barley, wheat (Main component of hemicellulose)
Molecular weight	100~5000 kDa
Physiological activity	*Anti-tumor activity - NK cell activation *Immuno-stimulating activity Hypoglycemic activity Hypocholesterolemic activity
Structure	$ \begin{array}{c} \beta\text{-D-Xyl-(1}\rightarrow\text{4)-}\beta\text{-D-Xyl-(1}\rightarrow\text{4)-}\beta\text{-D-Xyl-(1}\rightarrow\text{4)-}\beta\text{-D-Xyl-} \\ \begin{array}{ccc} & 3 & 3 \\ & \uparrow & \uparrow \\ & 1 & 1 \\ \alpha\text{-L-Araf} & & \alpha\text{-L-Araf} \end{array} \end{array} $

수행하는 자연살세포(Natural Killer Cell, NK세포)의 기능 증진이 집중적으로 연구되어 있다. 그 연구결과의 일부를 살펴보면, 미강을 탄수화물 가수분해 효소에 의해서 분해한 후 얻어진 다당체를 lymphocyte에 처리한 이후 면역 기능과 관련된 cytokine인 TNF- α 와 IFN- γ 의 분비가 농도 의존적으로 증가하는 것으로 관찰되었으며, NK세포의 활성화에 관여하는 CD25, CD69, CD54 등의 각종 보체 성분들의 증가가 나타났다. 이러한 결과를 통해 미강으로부터 얻어진 arabinoxylan이 주성분인 다당체가 NK 세포를 활성화시켜 면역 증진 및 항암 기능을 나타낼 수 있는 가능성을 확인하였다(20). Arabinoxylan을 함유한 미강 다당체 추출물의 기능은 단순히 NK 세포의 활성화에만 영향을 미치는 것이 아니며 lymphocyte나 macrophage와 같은 세포성 또는 체액성 면역을 대표하는 면역 세포들의 기능 또한 항진시킬 수 있다는 연구결과도 있다. 미강 다당체 추출물을 실험동물의 복강으로부터 분리한 macrophage 및 lymphocyte에 첨가한 결과 macrophage와 lymphocyte의 proliferation이 대폭적으로 증가하였으며, 이와 동시에 동일 다당체를 실험동물에게 2주간 경구투여한 이후 분리한 lymphocyte 및 macrophage의 활성이 일반 대조 실험동물의 동일 세포의 활성화에 비하여 높아졌음이 확인되었다(21). 이러한 연구 결과들을 종합할 때 미강으로부터 얻어진 arabinoxylan을 함유한 다당체 성분은 생체내 면역계를 전반적으로 활성화 함으로서 면역력 저하로 발생하는 각종 질환의 예방 및 개선에 도움을 줄 수 있는 새로운 BRM으로서의 가능성이 높다고 할 수 있다.

대부분의 생리활성 소재들이 *in vitro* 또는 전임상 실험을 통하여 그 기능성을 확인하고 있으며 실제 인체에 적용하였을 때의 연구결과가 전무하거나 또는 적은 피검자를 통해서 일부 기능만을 확인하고 있는 것이 현실이다. 그러나 미강으로부터 얻어진 다당체 성분은 수건의 임상 실험을 통하여서도 그 기능성을 확인하고 있다. 이러한 임상 실험의 대부분은 현재 가공된 제품형태로 판매가 되고 있

는 MGN-3, BioBran 등을 사용하여 실시되었다. 5명의 피검자에게 15 mg/kg/day의 MGN-3를 2개월간 투여한 후 혈액으로부터 면역 기능을 조사한 결과에 의하면 피검자로부터 채취한 T-cell 및 B-cell의 유사분열 유도물질에 의한 증식도에서 각기 146% 및 140% 증가한 결과를 나타내어 미강 유래 다당체가 실제로 인체에서도 면역 기능을 증진하는 결과를 얻을 수 있었다(22). 또한, 24명을 대상으로 한 또 다른 임상 검사에서도 NK세포의 활성이 대조군에 비하여 크게 증가하는 것으로 보고되어 있다.

면역 기능 증진과 연결되어 arabinoxylan이 다수 함유된 미강 다당체의 항암 효과 역시 뛰어난 것으로 보고되고 있다. Ghoneum과 Brown(23)의 연구에 따르면 32명의 암환자를 대상으로 하여 MGN-3을 1달동안 3g/day로 투여하였을 때 TAA(Tumor associated antigens)의 함량이 감소하였고, NK세포 활성화와 NK세포의 활성화와 연관된 cytokine의 양이 비약적으로 증가하고 있다고 보고하였다. 더욱이 MGN-3의 투여는 암치료의 화학요법(chemotherapy)후 나타나는 면역 세포의 활성화감소를 완화하고 있는 연구결과도 있다. Jacoby 등(24)의 연구 결과에서는 현재 항암 화학요법제로 다수 사용되고 있는 cisplatin이나 adriamycin과 함께 MGN-3을 경구투여한 실험 동물에서 사망률의 감소 뿐만 아니라 대부분의 신체 지표들이 호전되는 증상을 나타내었다. 이러한 결과는 arabinoxylan이 함유된 미강 유래 다당체가 면역계 증진을 통한 항암 작용뿐만 아니라 화학요법 등의 부작용을 완화함으로써 암치료에 있어서 유용하게 사용될 수 있는 BRM으로 개발 가능성을 높힌 것이라 할 수 있다.

특히, 이러한 연구에서 밝혀진 바에 따르면 기존의 BRM들이 대부분 반복 투여에 따라 생체내 반응성이 저하되는 것과 달리 arabinoxylan이 주성분인 미강 유래 다당체의 경우 반응성 저하가 관찰되지 않는 것으로 보고되어 있어 기존의 BRM들을 대체할 수 있는 새로운 BRM으로서의 개발 가치가 높다고 예측되어지고 있다.

미강으로부터 생리 활성 물질 제조 방법 개발 동향

미강내에 존재하는 복합 다당체인 hemicellulose로부터 BRM으로서 기능이 우수한 arabinoxylan을 분리하기 위한 다수의 연구개발이 진행되어 왔다. 이들 연구개발 중 상업화된 것은 탄수화물 가수분해효소(carbohydrase)를 이용하여 미강으로부터 arabinoxylan을 생산하고 있으며, 탄수화물 가수분해 효소는 표고버섯 등과 같은 버섯류를 배양함으로써 얻어지고 있는 것을 사용하고 있다. 표 2는 현재 미강으로부터 탄수화물 가수분해 효소를 사용하여 arabinoxylan이 풍부한 미강 유래 다당체를 생산하는 방법에 대한 국내 중요 특허를 나타내었다.

출원된 특허의 중요 내용을 살펴보면 [면역력 증강물질 및 그 제조 방법(출원번호: 1995-44236)]의 경우 미강으로부터 열수 추출을 통해 미강 유래 다당체를 제조한 후, 표고버섯 또는 *Aspergillaceae oryzae* 등으로부터 분리한 탄수화물 분해효소를 첨가하여 수식시킨 후 다시 다당체를 분리하는 과정을 통해 arabinoxylan이 함유된 다당체를 얻는 방법이다. 이 방법상에서는 미강으로부터 다당체를 일차 분리하고 여기에 분리정제된 탄수화물 가수분해효소를 얻는 공정을 분리함으로써 제조공정 시간 및 비용절감 효과가 있고 제조된 물질의 면역활성이 안정적인 장점이 있다. [곡류로부터 분리한 생리활성물질 및 그 제조방법(출원번호: 2000-67244)]의 경우 미강을 압출반응기에 투입하여 압출성형한 후 여기에 탄수화물 가수분해효소를 첨가하여 효소반응을 유도한 후 건조시키는 방법을 통해 미강 유래 다당체를 생산하는 방법을 사용하고 있다. 이 특허 방법상에서는 압출공정과 상업적으로 이용되고 있는 효소를 활용함으로써 반응 효율을 상승시켰으며 또한 최종적으로 한외여과(ultrafiltration)를 통해 분자량 10,000 이하의 다당체만을 선별함으로써 생체내 이용율이 높은 미강 유래 다당체를 생산할 수 있다는 장점을 제공하고 있다.

상기의 출원 특허 들은 탄수화물 가수분해 효소를 활용함에 있어서 미강으로부터 다당체를 추출하기 위한 선행공정이 존재하고 배양된 버섯으로부터 효소 복합물을 분리하거나 또는 상업적으로 시판되고 있는 정제된 효소를 사용하고 있는 반면 최근의 미강 다당체 생산을 위한 기술은 전처리 공정을 단순화 하고 미강 자체를 버섯 발효 배지내에 혼합시킴으로서 생산 공정 전체를 줄여 경제성

을 높이는 방향으로의 진행되고 있다. 즉, [면역 활성 증진 복합 다당체의 제조 방법(출원번호: 2003-4171)]의 경우 미강으로부터 열수 또는 알칼리 추출법에 의해서 다당체를 추출하고, 이 추출물을 직접적으로 표고버섯의 발효 배지에 첨가하여 표고버섯을 배양하는 방법을 통해서 탄수화물 분해효소를 분리하는 과정을 단축시킨 새로운 미강 유래 다당체 제조 방법을 제시하고 있다. 특히, 이렇게 직접적으로 미강 다당체를 발효배지에 첨가하여 발효시키는 방법은 발효 균주가 목적하는 다당체를 분해하여 에너지원으로서 사용할 수 있다는 문제점이 있으나 이 출원특허에서는 발효균주가 미강 유래 다당체를 탄소원으로 사용하는 시점까지만 발효 공정을 진행함으로써 효율적인 생리활성 물질 생산 방법을 제시하고 있다. 이 특허출원이 탄수화물 분해효소를 준비하는 과정을 생략하여 공정을 단축시킨 반면 또 다른 출원특허인 [미강을 이용한 면역활성 물질 제조 방법(출원번호: 2003-52345)]은 미강으로부터 다당체의 분리과정을 생략하여 미강 자체에 발효균주를 접종하여 발효과정을 진행하는 특징을 가지고 있다. 특히, 이 출원특허에서는 이전 출원특허에서 미강유래 다당체를 에너지원으로 사용하지 못하는 단계까지 발효를 진행시킨 반면 본 출원특허에서는 미강 자체를 탄소원으로 사용하도록 발효 배지를 구성하고 있다는 특징이 있다. 특히, 2003년도 이후 출원된 상기 2건의 출원특허는 기존의 특허가 단순히 미강 유래 다당체만을 활용하고 있는 반면에 미강 발효물과 더불어 표고버섯 균사체로부터의 다당체 추출을 동시에 행하고 있어 표고버섯 균사체 다당체가 가지고 있는 생리활성을 부가적으로 얻을 수 있다는 장점이 있다. 그러나 이 방법을 통해서 얻어진 최종 결과물에서 미강 유래 다당체와 표고버섯 유래 다당체의 생리활성과의 분리가 어렵다는 점에서 순수 미강 다당체만의 생리활성이라고 주장하기 어렵다는 단점도 있다. 즉, 기존의 미강 유래 다당체와는 성격이 일부 차이가 있다는 점에서 이에 대한 연구 결과가 추가적으로 요구되는 상황이다.

결 론

2003년 건강기능성식품법의 발효 이후 기존의 규격화된 [규격기준형] 건강기능성식품 원료에 덧붙여서 개발자의 연구 결과를 인정하여 새로운 health claim을 승인하는 [개별인증형] 건강기능성식품 원료가 인정됨으로서 기능성 소재에 관한 연구는 더욱 더 활발하게 진행되고 있다. 특히, 많은 연구자료와 민간의학을 바탕으로 한 임상적 결과가 있음에도 불구하고 기존규격형 원료에 채택되지 않아 그 기능을 나타낼 수 없었던 많은 원료들이 과학적 근거자료를 바탕으로 하여 새로운 건강기능성 식품 원료로서의 등록이 시도되고 있다. 이러한 시점에서 새로운

표 2. List of patent about immunostimulating materials from rice bran in Korea

출원번호	출원 특허명
1995-44236	면역력증강물질 및 그 제조방법
2000-67244	곡류로부터 분리한 생리활성물질 및 그 제조방법
2003-4171	면역활성 증진 복합 다당체의 제조방법
2003-52346	미강을 이용한 면역활성물질 제조방법

기능성 소재로서 미강으로부터 arabinoxylan을 포함한 다당체를 분리하고 생산하기 위한 많은 연구개발이 진행되어 왔으며 현재까지 arabinoxylan이 함유된 미강 유래 다당체가 면역계를 증강시키고 항암 또는 암예방 활성화에 대한 연구결과가 발표되어 건강 개선에 도움을 줄 수 있는 생리활성 물질로서 위상을 높이고 있다. 그러나 이러한 많은 생리활성의 연구결과에도 불구하고 아직까지 명확한 작용기전과 임상적인 유용성에 대한 연구 결과는 미진한 실정이다. 특히, 건강기능성식품법의 [개별인증형] 원료로서 인증을 위해서 필수적으로 이루어져야 하는 미강 유래 다당체의 유효 또는 지표 물질의 기본적 특성 및 성분 분석에 대한 연구는 지속되어야 할 것으로 생각된다. 이러한 연구개발의 결과로 앞으로 국내 자체 기술로 미강 유래 생리활성 물질이 새로운 기능성 원료로서 인증되어 국민건강을 개선시킬 수 있는 유용한 자원으로 활용될 수 있기를 기대해 본다.

참 고 문 헌

1. 손동화. 1997. 건강기능성식품 펩타이드 및 그 응용. *식품과학과 산업* 30: 22-29.
2. 노완섭, 허석현. 1999. 건강보조식품과 기능성식품. 효일문화사.
3. Sato H, Yokosawa A, Arai H, Nagai H, Kumano N, Motomiya M, Konno K. 1978. Antitumor activity of hot-water extract from delipidated BCG. *Tohoku J Exp Med J* 125: 247-252.
4. Milas L, Hunter B, Mason K, Grdina D, Withers H. 1975. Nonspecific immunotherapy of murine solid tumors with *Corynebacterium granulosum*. *J Natl Cancer Inst* 54: 895-902.
5. Chae OW, Shin KS, Chung HW, Choe TB. 1998. Immunostimulating effects of mice fed with cell lysate of *Lactobacillus plantarum* isolated from kimchi. *Korean J Biotechnol Bioeng* 13: 424-430.
6. Yang SK, Bae HS, Kim GT, Baek YJ. 1996. Augmentation of antitumor activity of antitumor drugs in combination with *Lactobacillus casei* HY2782. *Kor J Appl Microbiol Biotechnol* 24: 37-43.
7. Choi JW, Rhee DY, Kim YK, Kwun MS, Hong JS. 2000. Extraction and purification of bioactive materials from *Agaricus blazei* fruiting bodies. *Kor J Biotechnol Bioeng* 15: 292-298.
8. 신현경. 1997. 생체 활성 조절 천연 소재 및 기능성 식품. *식품과학과 산업* 30: 12-12.
9. Van Kase L. 2004. Regulation of immune responses by CD1d-restricted natural killer T cells. *Immunol Res* 30: 139-153.
10. Chandran P, Sathaporn S, Robins A, Eremin O. 2003. Inflammatory bowel disease: dysfunction of GALT and gut bacterial flora. *Surgeon* 1: 63-75.
11. Spahn TW, Kucharzik T. 2004. Modulating the intestinal immune system: the role of lymphotoxin and GALT organs. *Gut* 53: 456-465.
12. Schley PD, Field CJ. 2002. The immune-enhancing effects of dietary fibres and prebiotics. *Br J Nutr* 87: S221-230.
13. Juliano BO. 1985. Rice bran. In *Rice: Chemistry and technology*. 2nd ed. Julian BO, ed. American Association of Cereal Chemist, Inc., St. Paul MN. p 647.
14. Elgery KD. 1996. Immunology. In *Understanding the immune system*. Wiley-Liss, Inc, New York. p 2-45.
15. Ooi VE, Liu F. 2000. Immunomodulation and anti-cancer activity of polysaccharide-protein complexes. *Curr Med Chem* 7: 715-729.
16. Tzianabos A, Wang JY, Kasper DL. 2003. Biological chemistry of immunomodulation by zwitterionic polysaccharides. *Carbohydr Res* 338: 2531-2538.
17. Henry RJ. 1987. Pentosan and (1→3),(1→4)-beta glucan concentrations in endosperm and whole-grain of wheat, barley, oats and rye. *J Cereal Sci* 6: 253-258.
18. Williamson G, Kroon PA, Faulds CB. 1996. Hairy plant polysaccharides: a close shave with microbial esterase. *Microbiology* 144: 2011-2023.
19. Andrewartha KA, Philips DR, Stone BA. 1979. Solution properties of wheat flour arabinoxylans and enzymatically modified arabinoxylans. *Carbohydr Res* 77: 191-204.
20. Ghoneum M, Jewett A. 2000. Production of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma from human peripheral blood lymphocytes by MGN-3, a modified arabinoxylan from rice bran, and its synergy with interleukin-2 *in vitro*. *Cancer Detect Prev* 24: 314-324.
21. Yang KW, Shin KS, Chung YM, Seo HJ. 2004. Macrophage stimulating activity of exo-biopolymer from submerged culture of lentinus edodes with rice bran. *J Microbiol Biotechnol* 14: 658-664.
22. Ghoneum M. 1998. Anti-HIV activity *in vitro* of MGN-3, an activated arabinoxylan from rice bran. *Biochim Biophys Res Comm* 243: 25-29.
23. Ghoneum M, Brown J. 1999. NK immunorestitution of cancer patients by MGN-3, a modified arabinoxylan rice bran. *Anti-aging Medical Therapeutics* 3: 217-226.
24. Jacoby HI, Wnorowski G, Sakata K, Maeda H. 2002. The effects of MGN-3 on cisplatin and adriamycin induced toxicity in the rat. *Life Sci* 70: 1646-1650.