



아시아 전통발효식품에서의 혈전용해효소

조 현

(주) 파리크라상

I. 서론

심장발작이나 뇌졸중 등 심혈관계 질환은 북미 등 전 세계적으로 죽음을 야기시키는 중요 원인으로 알려져 있다. 2000년 세계보건기구(WHO) 발표에 의하면 세계적으로 전체 사망률의 29%가 심장 관련 질환에 기인하는 것으로 나타났다. 따라서 개인의 삶의 질에 중요한 영향을 미치는 심혈관계 질환에 대한 치료 및 예방에 대한 연구가 많이 이루어져 왔다. 혈전용해효소는 fibrin 덩어리를 용해시키는 agent로 최근 아시아의 전통식품에서 많이 발견되고 있으며, 특히 일본의 natto, tofuyo, 한국의 청국장, 식용 버섯 등에서 분리된 혈전용해효소들의 생화학적인 특성들이 규명되었다. 발효된 새우 paste는 아시아에서 일반적으로 사용되는 양념류로 아주 강력한 혈전용해능을 가지고 있다. 이렇게 아시아의 전통식품에서 분리된 새로운 혈전용해효소들은 혈전용해 치료에 유용하게 사용되고 있으며 간편하고 효율적으로 대량생산 할 수 있어 현재 심장질환 치료에 일반적으로 사용되는

값비싼 혈전용해제를 대체할 수 있을 것으로 사료된다. 또한 이들 효소들은 심혈관계 관련 질환을 효과적으로 예방할 수 있는 기능성 식품 생산에도 중요한 역할을 할 수 있을 것이다.

II. 본론

1. Cardiovascular diseases

심근경색, 허혈성 심장질환, 심장관막증, 관상동맥 경화증, 부정맥, 고혈압, 뇌졸중 등을 포함하는 심혈관계 질환은 전 세계적으로 사망을 야기시키는 중요 원인으로 알려져 있다. 2000년 세계보건기구 발표에 의하면 세계적으로 전체 사망률의 29%가 심장관련 질환에 기인하는 것으로 나타났으며(Fig. 1), 특히 캐나다에서는 38%에 이른다(Fig. 2). 실제로 캐나다에서 심장 질환은 고령의 노인들 뿐아니라 75세 이하 사람들의 요절의 3번째 요인으로 꼽히고 있다. 사망률에 따르면, 45세 남자 및 55세 여자의 경우는 심혈관계관련 질환

중 심근경색이나 허혈성 심장질환이, 75세 이상 남녀 노인의 경우는 울혈성심부전이나 뇌졸중이 가장 중요한 사망요인으로 밝혀졌다(Health Canada, 2000)

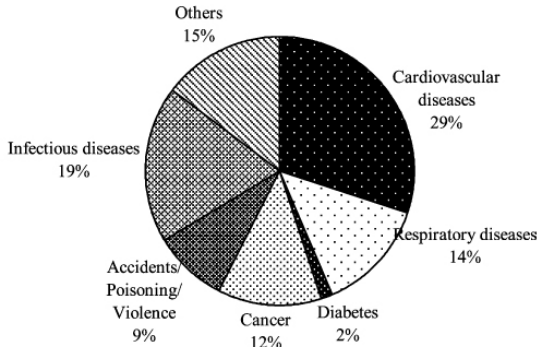


Fig. 1. The proportion of deaths by causes in WHO regions, estimates for 2000 (WHO, 2001)

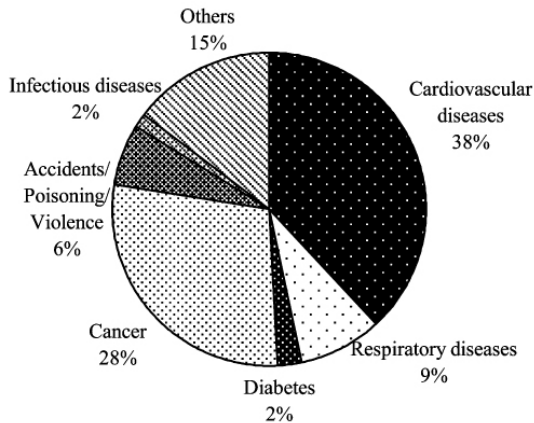


Fig. 2. The proportion of deaths by causes, in Canada, estimates for 2000 (WHO, 2001)

Hemostasis(지혈)은 응고와 항응고간의 최적의 균형 유지를 강력하게 통제하는 과정으로, 응고는 pathway의 각 단계에서 활성이 있는 효소로 변환되는 불활성의 혈장 단백질의 여러가지 효소 반응을 포함한다. 그림 3에서 보면, 내피 혈관 밑의 손상된 콜라겐이나 조직의 노출에 의해 일련의 단계적 반응이 시작됨을 알 수 있다. 마지막 단계는

fibrin의 생성이며 이는 thrombin에 의해 fibrinogen 으로부터 형성된다. 이러한 혈액덩어리의 용해는 내생적인 plasmin(혈장중의 단백질 분해효소)인 serine protease에 의해 좌우된다(Silverthorn, Ober & Garrison, 1988).

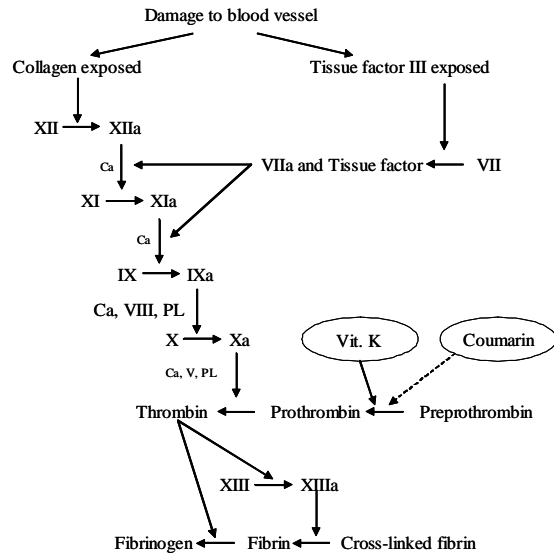


Fig. 3. A diagram of the blood-clotting cascade. The cascade involves a series of enzymatic reactions, in which inactive plasma proteins are converted into active enzymes in each step of the pathway, The final is the formation a fibrin mesh that stabilizes the platelet plug. The intrinsic pathway begins with collagen exposure and uses proteins already present in the plasma, while the extrinsic pathway starts when, damaged tissues expose tissue factor to the plasma proteins. Solid and dotted arrows represent activation and inhibition of the components, respectively

지혈작용에 있어서의 불균형은 과다출혈이나 손상되지 않은 혈관벽에 들러붙는 혈액덩어리(혈전)을 형성한다. 혈관내 fibrin의 축적은 혈류를 방해하고 심근경색이나 다른 심각한 심장혈관질환을

야기시킨다. 다시 말해 이러한 물질들이 즉각 제거되지 않으면 보통 혈관에 의해 산소의 공급을 받아야하는 조직의 사멸이나 심각한 손상을 입게 되는 것이다. 만약 손상부위가 크다면 혈관을 통한 전기적인 신호의 정상적인 유도가 두절되고 이는 불규칙적인 심작박동이나 심장박동정지, 사망을 야기시키게 될 것이다.

2. Functional Foods

기능성식품 (functional food나 nutraceutical 등)에 대한 연구 영역은 전 세계적으로 빠르게 확산되고 있다. 과학자들은 기능성 물질들의 확인, 생화학적 구조의 규명, 이들의 생리적인 역할에 있어서의 메카니즘을 밝혀냄으로써 인류의 건강을 증진시키기 위한 노력을 꾸준히 해왔다. 이러한 연구결과는 식품이 생명유지 등의 단순한 기본 역할을 넘어서, 만성질환의 조기 징후들을 지연시키거나 예방, 치료하는데 있어서 가장 기초적이고 본질적인 역할을 담당한다는 새로운 기능성 패러다임을 이끌어냈다(Fitzpatrick, 1999).

이들 연구들은 포화지방이나 trans fat, 나트륨을 많이 섭취하면 심혈관계 질환의 위험을 증가시키며, 반면 가용성 섬유소나 항산화제의 섭취는 이들 질환을 예방하는데 도움을 준다고 보고하고 있다. 예를 들어 두유나 두부와 같은 콩단백질을 함유하는 식품이나 저포화지방식이나 저콜레스테롤식은 혈관 내 콜레스테롤 수치를 낮춤으로써 관상동맥심장질환의 위험을 감소시키며, 매일 콩단백질을 25g씩 섭취하면 심장 질환 위험을 낮출 수 있다고 한다(Arliss & Biermann, 2002). 대부분의 과일이나 야채, 콩, 씨, 곡류, 콩과식물 등에 소량 함유되어 있는 식물 스테롤 또한 심장질환 예방에 도움을 주어, 고콜레스테롤 환자가 하루에 1.3g의 식물 sterol esters나 3.4g의 식물 stanol esters를 섭취하면 효과적으로 콜레스테롤 수치를

낮출 수 있다고 보고되었다(Meade, Ross & Blackston, 2001). 귀리같이 가용성 섬유소가 함유된 식품 역시 혈액의 콜레스테롤 수치를 효과적으로 낮출 수 있다고 보고되었으며, 일련의 임상실험으로 식이섬유소는 콜레스테롤 흡수를 감소시키고 위장내에 담즙산의 분비를 증가시킴으로써 혈액 내 콜레스테롤 수치를 낮춘다는 것을 입증하였다. 또한 이들 가용성 섬유소는 지방대사에 영향을 미치는 짧은 사슬 지방산이나 호르몬의 혈청 내 농도를 바꾸기도 한다. Anderson 등(2000)은 고지방식이와 매일 3g의 가용성 섬유소의 섭취는 혈액의 콜레스테롤 수치를 감소시키는데 도움을 줄 수 있다고 보고하였다. 더 나아가 연어나 넙치, 참치 같은 담수 생선에 많은 오메가-3 지방산은 관상동맥 심장질환환자의 사망률을 낮출 수 있으며, 이는 생선기름에 많은 긴 사슬 오메가-3 지방산이 트리글리세라이드 수치를 낮춰 혈소판의 기능에 바람직한 영향을 미치고 고혈압 환자의 혈압 또한 약간 감소시킨다고 한다(Chagan, Ioselovich, Asherova & Cheng, 2002).

3. Introduction to fibrinolytic enzyme

혈전용해효소들은 fibrin 덩어리를 용해시키는 제재로서, 일반적으로 이러한 목적으로 사용되는 3가지 효소는 urokinase, streptokinase, plasminogen activator가 있다. 그러나 urokinase의 정맥 내 주사와 같은 혈전용해효소 치료는 너무 비싸고 환자가 재관류, 출혈성 합병증 등의 부작용으로 인해 고통 받을 수 있다(Bode, Runge & Smalling, 1996). 따라서 혈전 치료의 특이적이고 효능을 증가시키는 일련의 연구가 현재 계속적으로 진행되고 있다. 최근, 식품이나 비식품에서 발견된 혈전용해효소들의 효능이 입증되어 혈전치료의 중요한 하나의 개선책이 되고 있다.

3.1. The fibrinolysis system

그림 4에서 보는바와 같이 혈전용해 시스템은 조효소(plasminogen), plasminogen을 활성화시키는 단백질 가수분해 효소, plasminogen 활성을 규제하는 저해제들, plasminogen의 활성화, fibrin의 순차적인 분해 등을 포함한다. 현재 기능-구조 상관관계와 이 시스템의 주요 요소의 저해나 활성화의 메카니즘이 계속적으로 규명되고 있다. Fibrin은 혈관이 상처를 입은 곳에 출혈을 방지하기 위해 병리학적 치료의 목적으로 생성되는데, fibrin의 제거는 정상적인 혈류의 회복을 위해서 필요하지만 혈관벽이 재생한 후이어야만 한다. 이 메카니즘이 손상되면 환자가 과다출혈이나 혈전증에 걸리기 쉽게 되는 것이다(Dobrovolsky & Titaeva, 2002).

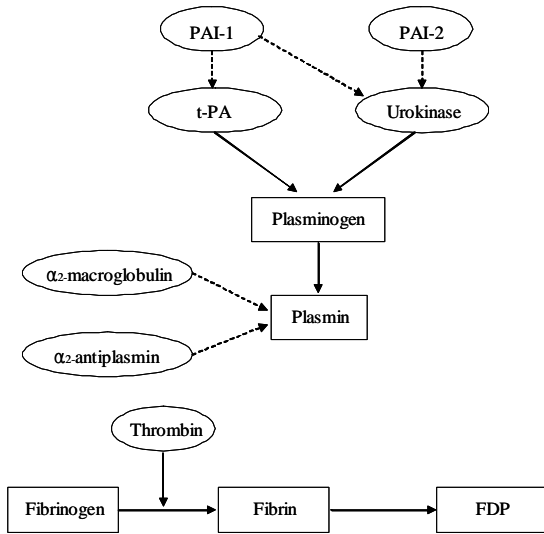


Fig. 4. A simplified diagram of the fibrinolytic system. Fibrin is derived from fibrinogen in response to thrombin. Meanwhile, fibrin is degraded into fibrinogen degradation product (FDP) by endogenous plasmin protease, which is an activated form of plasminogen.

3.2. Non-food sources

혈전용해효소들은 뱀 독액의 출혈 독소(Nikai, Mori, Kishida, Sugihara & Tu, 1984)나 지렁이 분비물(Mihara et al., 1991), 미생물(Chang, Fan, Kuo & Sung, 2000; Jeong, Park, Baek, Park & Kong, 2001), 해양생물(Sumi, Nakajima & Mihara, 1992), 약초(Choi & Sa, 2001, 2003) 등 자연에서 쉽게 발견된다. 특히 *Spirodela polyrhiza*에서 분리된 전통적인 동양 약재 성분인 혈전용해 protease는 뱀독소의 해독제나 혈압강화제로 사용되어 왔다(Choi & Sa, 2001). 또한 해초 *Codium codium* 뿐아니라 무척추동물 *Stichopous japonicus*, 발효식품제조에 사용되는 *Bacillus* sp. 종들은 강력한 혈전용해 효소를 생성한다(Jeon, Moon & Kim, 1995).

3.3. Food sources

표 1에서 보는 바와 같이 혈전용해효소들은 일본의 *Natto*(Sumi, Hamada, Tsushima et al., 1987)나 한국의 청국장(Kim, Choi et al., 1996), 식용 honey mushroom과 같은 다양한 식품에서 발견되어, 이러한 식품에서 정제된 효소들의 생화학적 특성이 밝혀졌는데 특히 발효식품에 연구의 초점이 맞춰져 있다. 특히 일본의 *Natto*로부터 추출된 혈전용해효소의 구강 투여는 실험적으로 혈전이 유도된 개들에 있어 혈전용해 활성을 증가시킬 수 있었는데(Sumi et al., 1990). 혈전의 용해는 혈관증명법(angiography)로 확인할 수 있다. 또한 인간 피실험자에게 nattokinase를 경구투여했을 때 혈전용해활성, t-PA량, fibrin 분해가 두배로 증가되었다. 기본적인 메카니즘은 폐색된 혈관에서 혈전용해를 유도하는 plasminogen의 release나 투여된 *natto*의 장관내 흡수에 영향을 미친다.

Table 1. Food sources of fibrinolytic enzymes

Food source	Origin	Description	Fibrinolytic enzyme
Natto	Japan	Bacillus fermented soybean	An estreccellura serine protease
Tofuyo	Japan	Fermented bean curd	A soybean milk coagulating enzyme
Skipjack Shiokara	Japan	A salt-fermented fish product	An alkaline trypsin-like serine protease
Chungkook-jang	Korea	Fermented soybean sauce	An alkaline serine protease
Kimch	Korea	Fermented vegetables	A <i>Bacillus protease</i>
<i>Armillariella mella</i>	China	An edible honey mushroom	A neutral metalloprotease
Fermented shrimp paste	China	A salt fermented shrimp paste	Neutral metalloprotease?

4. A novel fibrinolytic enzyme in fermented shrimp paste

발효검은콩, 된장, fermented shrimp paste, *tempeh*, 절인 구라미생선 등 13개의 아시아의 발효식품에 대해 혈전용해효소 활성을 스크리닝하였는데 아시아에서 일반적으로 사용되는 양념류인 fermented shrimp paste가 아주 강력한 혈전용해 활성이 있는 것으로 나타났다(Wong & Mine, 2004). 이 혈전용해효소는 HPLC로 성공적으로 정제되었으며, 주로 β -sheet와 random coil로 되어 있으며 분자량이 18kDa인 monomer로, N-terminal amino acid 서열은 DPYEEPGPCENLQVA로 확인되었다. 이 효소는 PMSF나 pepstatin A, E64에 의해 저해되지 않고 다만 EDTA나 Cu^{2+} 에 의해 약간 저해된다. 그림 5에서와 같이 fermented shrimp paste의 N-terminal amino acid 서열을 보면 다른 혈전용해효소와 일치하지 않는 새로운 효소임이 밝혀졌다. 이 효소는 중성 protease로서 pH에 대해 광범위한 안정성을 보였고 최적 활성 pH는 3-7이며, 최적 활성 온도는 30-40°C로 나타났다고 60°C 이상에서 완전히 변성되며, pepsin이나 trypsin 분해에도 내성을 나타냈다.

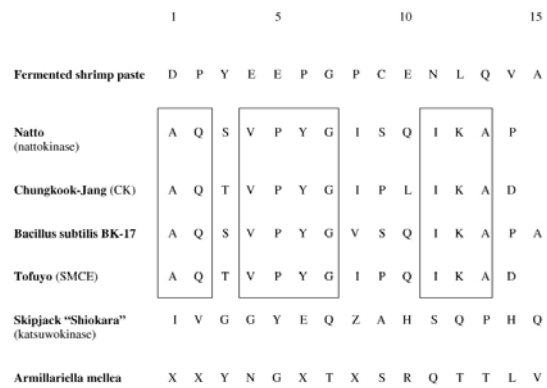


Fig. 5. Comparison of N-terminal amino acid sequence of the enzyme with other fibrinolytic enzymes. The first 14-15 amino acid residues at the N-terminal of the enzymes are shown.

Fermented shrimp paste의 전통적 제조방법은, 신선한 은백색의 새우와 소금(10-15% w/w)를 혼합하여 으갠 후 2일간 실온에 방치하고, 곱게 갈아 2-30일간 햇볕에 두어 만들며 플라스틱용기나 나무용기에 저장하거나 소매판매를 위해 유리병에 포장한다. 발효과정은 자연적으로 존재하는 기구나 성분, 공기 중의 박테리아에 의해서 일어나는 것으로 시판되는 배양균 등을 전혀 사용하지 않아

여기서 생성되는 효소는 자연적인 발효과정 중에 생산되는 것이다(Wong & Mine, 2004). 그러나 이 효소의 source는 아직까지 밝혀지지 않았다. Kim et al.(1996)은 한국의 전통 발효식품인 청국장에서 강력한 혈전용해효소를 생산하는 *Bacillus* sp. 종을 분리하였고, Taiwan의 "natto"를 생산하기 위해 사용되는 *Bacillus subtilis* 또한 강한 혈전용해 효소의 source임을 밝혀냈다(Chang et al., 2000). 앞서 Sumi 등은(1987) 일본의 전통 발효식품인 natto에서 강력한 혈전용해효소(nattokinase ; NK)를 분리하여 혈전증을 야기시킨 동물 모델에서 natto나 nattokinase NK 캡슐을 구강 투여하여 혈장내에 혈전용해활성이 증가함을 입증하기도 하였다. 최근에는 Jeong 등이(2001) *Bacillus subtilis* BK-17 종으로부터 혈전용해 효소를 분리하였다.

Fermented shrimp paste 등 아시아의 전통발효식품에서 생성된 새로운 혈전용해효소들은 nattokinase나 earthworm enzyme같은 기존의 강력한 혈전용해효소들처럼 혈전치료에 유용하게 사용되고 있으며 간편하고 효율적으로 대량생산 할 수 있어 현재 심장질환 치료에 일반적으로 사용되는 값비싼 혈전용해제를 대체할 수 있을 것으로 사료된다. 또한 이들 효소들은 심장혈관계 관련 질환을 효과적으로 예방할 수 있는 기능성 식품 생산에도 중요한 역할을 할 수 있을 것이다.

III. 결론

심장발작이나 뇌졸중같은 심혈관계 질환은 북미를 비롯하여 세계적으로 사망을 야기시키는 중요한 요인이 되고 있다. 이러한 질환들은 고령의 노인뿐만 아니라 75세 이하의 사람들의 요절을 일으키는 3번째 요인으로 꼽히고 있다. 따라서 심혈관계 질환은 개인의 삶의 질에 있어 지대한 영향력을 미치고 있어 이들의 예방과 치료에 엄청난 량의 연구가 계속적으로 진행되고 있는 것이다.

Urokinase의 정맥주사같은 혈전치료법이 일반적으로 널리 쓰이고 있으나 이 효소는 너무 비싸고 환자들에게 장관내 출혈 등과 같은 부작용을 야기시키기도 한다. 그러므로 혈전 치료에 특이적이고 보다 효과적인 연구가 추진되어야 할 것이다. 일본의 발효종인 natto로부터 생성되는 효소의 구강 투여는 이러한 혈전치료에 있어 중요한 하나의 해결책이 될 수 있을 것이다. 따라서 natto를 포함한 새로운 혈전용해 효소들의 탐색 및 이들 추출된 효소의 사용은 심장질환을 치료하는 효과적인 agent로서 바람직한 결과를 낳게 될 것이다.

IV. 참고문헌

1. Anderson, J. W., Allgood, L. D., Lawrence, A., Altringer, L. A., Jerdack, G. R., Hengegold, D. A., et al. (2000). Cholesterol lowering effects of psyllium intake adjunctive to diet therapy in men and women with hypercholesterolemia: meta-analysis of 8 controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition*, 71, 472-479.
2. Arliss, R. M., & Biermann, C. A. (2002). Do soy isoflavones lower cholesterol, inhibit atherosclerosis and play a role in cancer prevention. *Holistic Nursing Practice*, 16, 40-48.
3. Bell, S., & Goldman, V. M. (1999). Effects of beta-glucan from oats and yeast on serum lipids. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 39, 189-202.
4. Blann, A. D., Landray, M. J., & Lip, G. Y. (2002). An overview of antithrombotic therapy. *BMJ*, 325, 762-765.
5. Bode, C., Runge, M., & Smalling, R. W. (1996). The future of thrombolysis in the treatment of acute myocardial infarction. *European Heart Journal*, 17, 55-60.

6. Chagan, L., Ioselovich, A., Asherova, L., & Cheng, J. W. (2002). Use of alternative pharmacotherapy in management of cardiovascular diseases. *American Journal of Managed Care*, 8, 286.288.
7. Chang, C. T., Fan, M. H., Kuo, F. C., & Sung, H. Y. (2000). Potent fibrinolytic enzyme from a mutant of *Bacillus subtilis* IMR-NK1. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48, 3210.3216.
10. Choi, H. S., & Sa, Y. S. (2000). Fibrinolytic and antithrombotic protease from *Ganoderma lucidum*. *Mycologia*, 92, 545.552.
11. Choi, H. S., & Sa, Y. S. (2001). Fibrinolytic and antithrombotic protease from *Spirodela polyrhiza*. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 65, 781.786.
12. de Lorgeril, M., Renaud, S., Mamelle, N., Salen, P., Martin, J. L., Monjaud, I., et al. (1994). Mediterranean alpha-linolenic acid rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*, 343, 1454.1459.
13. Din, J. N., Newby, D. E., & Flapan, A. D. (2004). Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease—fishing for a natural treatment. *British Medical Journal*, 328, 30.35.
14. Dobrovolsky, A. B., & Titaeva, E. V. (2002). The fibrinolysis system: regulation of activity and physiologic functions of its main components. *Biochemistry (Moscow)*, 67, 99.108.
15. Fitzmaurice, D. A., Blann, A. D., & Lip, G. Y. (2002). Bleeding risks of antithrombotic therapy. *BMJ*, 325, 828.831.
16. Fitzpatrick, K. (1999). Functional foods: a hot topic in Canada. *INFORM*, 10, 960.970.
17. Fitzpatrick, K. (2000). The current nutraceutical health sector. *INFORM*, 11, 517.523.
18. Fujita, M., Nomura, K., Hong, K., Ito, Y., Asada, A., & Nishimuro, S. (1993). Purification and characterization of a strong fibrinolytic enzyme (nattokinase) in the vegetable cheese natto, a popular soybean fermented food in Japan. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 197, 1340.1347.
19. Hasler, M. C. (1998). Functional foods: their role in disease prevention and health promotion. *Food Technology*, 52, 63.70.
20. Health Canada. (2000). Cardiovascular Disease Deaths in Canada. Available from www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/bcrdd/cardio/cvcpim_e.html.
21. Hodgson, J. M. (1993). Can linoleic acid contribute to coronary heart disease?. *American Journal of Clinical Nutrition*, 58, 228.234.
22. Jeon, O. H., Moon, W. J., & Kim, D. S. (1995). An anticoagulant/fibrinolytic protease from *Lumbricus rubellus*. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 28, 138.142.
23. Jeong, Y. K., Park, J. U., Baek, H., Park, S. H., & Kong, I. S. (2001). Purification and biochemical characterization of a fibrinolytic enzyme from *Bacillus subtilis* BK-17. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 17, 89.92.
24. Kim, W., Choi, K., & Kim, Y. (1996). Purification and characterization of a fibrinolytic

- enzyme produced from *Bacillus* sp. Strain CK 11-4 screened from Chungkook-Jang. *Applied and Environmental Microbiology*, 62, 2482.2488.
25. Kim, J. H., & Kim, Y. S. (1999). A fibrinolytic metalloprotease from the fruiting bodies of an edible mushroom, *Amillariella mellea*. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 63, 2130.2136.
26. Meade, L. T., Ross, B. S., & Blackston, J. M. (2001). Plant sterol margarines. *Nutraceuticals for lowering cholesterol. Advance for Nurse Practitioners*, 9, 55.56.
27. Mihara, H., Sumi, H., Yoneta, T., Mizumoto, H., Ikeda, R., Seiki, M., et al. (1991). A novel fibrinolytic enzyme extracted from the earthworm, *Lumbricus rubellus*. *Journal of Physiology*, 41, 461.472.
28. Nestel, P. (2002). Role of soy protein in cholesterol-lowering: how good is it?. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 22, 1743.1744.
29. Nikai, T., Mori, N., Kishida, M., Sugihara, H., & Tu, A. (1984). Isolation and biochemical characterization of hemorrhagic toxin f from the venom of *Crotalus atrox*. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 231, 309.319.
30. Noh, K. A., Kim, D. H., Choi, N. S., & Kim, S. H. (1999). Isolation of fibrinolytic enzyme producing strains from kimchi. *Korean Journal of Food Science and Technology*, 31, 219.223.
31. Oden, A., & Fahlen, M. (2002). Oral anticoagulation and risk of death: a medical record lineage study. *BMJ*, 325, 1073.1075.
32. Puska, P., Korpelainen, V., Hoie, L. H., Skovlund, E., Lahti, T., & Smerud, K. T. (2002). Soy in hypercholesterolaemia: a doubleblind, placebo-controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition*, 56, 352.357.
33. Silverthorn, A. C., Ober, W. C., & Garrison, C. W. (1998). *Human physiology: an integrated approach* (pp. 465.471). United States: Prentice-Hall Inc.
34. Sumi, H., Hamada, H., Tsushima, H., Mihara, H., & Muraki, H. (1987). A novel fibrinolytic enzyme (nattokinase) in the vegetable cheese Natto; a typical and popular soybean food in the Japanese diet. *Experientia*, 43, 1110.1111.
35. Sumi, H., Hamada, H., Nakanishi, K., & Hiratani, H. (1990). Enhancement of the fibrinolytic activity in plasma by oral administration of nattokinase. *Acta Haematologica*, 84, 139.143.
36. Sumi, H., Nakajima, N., & Mihara, H. (1992). Fibrinolysis relating substances in marine creatures. *Comparative Biochemistry and Physiology B*, 102, 163.167.
37. Sumi, H., Nakajima, N., & Yatagai, C. (1995). A unique strong fibrinolytic enzyme (datsuwoxinase) in skipjack "Shiokara", a Japanese traditional fermented food. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 112, 543.547.
38. Turpie, A. G., Chin, B. S., & Lip, G. Y. (2002). Venous thromboembolism: treatment strategies. *British Medical Journal*, 325, 948.950.
39. Wheatley, D. J. (2002). Coronary artery surgery at the dawn of the 21st century. *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh*, 47(4), 608.612.

40. Wong, A. H. K., & Mine, Y. (2004). A novel fibrinolytic enzyme in fermented shrimp paste. A traditional Asian fermented seasoning. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52, 980-986.
41. World Health Organization. (2001). *The World Health Report 2001*.
<출처 : *Food Research International* 38:243-250, 2005>

