

## | 연구동향 |

# 페루릭산(Ferulic acid)의 다양한 생리활성과 산업적 응용



양재경 · 최명석

경상대학교 농업생명과학대학

## I. 페루릭산

페루릭산(ferulic acid)은 백색-옅은 황갈색의 결정성 분말로 냄새가 없거나 또는 약간 특이한 냄새가 있다. 화학식은  $C_{10}H_{10}O_4$ 이고 분자량은 194로서, 뜨거운 물이나 알코올, 초산 에틸 등에 녹는다. 페루릭산은 페놀성 수산기(hydroxyl group,  $-OH$ ), 이중 결합(double bond), 카르복실기(carboxyl group,  $-COOH$ ) 등의 관능기로 구성되어 있다(그림 1). 페루릭산은 식용유래 페놀성분물질로써 채소류, 콩류, 곡물류, 과일 및 차, cider, 오일, 음료 등 부산물과 각종 약용식물 등에 널리 함유되어 있다. 페루릭산은 자연계에서 각종 농업부산물로부터 유용 방향성 화합물의 화학 변환 또는 생체축매를 위한 원료 물질로도 이용된다.

페루릭산은 Umbelliferae로부터 1866년에 처음으로 분리 되었다. 당시 생리활성은 식물종자를 발아 억제한다고 알려졌고, 병원균에 대한 저항성도 알려졌다. 페루릭산은 항산화효소로 널리 알려진 SOD와 유사한 기능을 미치는 항산화 효과와 멜라닌 색소의 재생을 억제하여 미백효과가 밝혀졌다. 그 이후 항산화 효과 및 탈색 방지에 대한 특허가

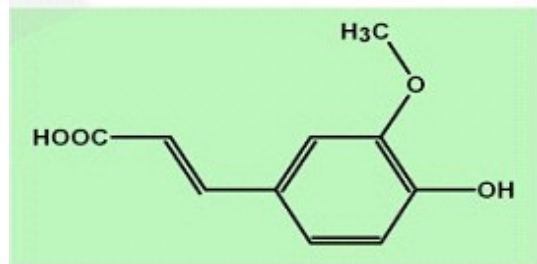


그림 1. 페루릭산의 구조

출원되기도 하였다. 특히 페루릭산은 장파장의 자외선을 흡수하는 기능 때문에 미백화장품 원료로 주목받기 시작했다. 본고에서는 최근 주목하기 시작한 페루릭산의 특허 및 연구동향, 다양한 생리활성 나아가 효율적인 추출법 등을 간략히 고찰하여 향후 식품첨가물 등의 산업화 가능성을 제시하고자 한다.

## II. 국내 특허 현황

우리나라는 최근 바이오분야에 대한 엄청난 투자에 힘입어 천연물 유래 생리활성물질의 특허가 많이 출원되었다(표 1). 특히, 페루릭산에 대한 관심이 증폭되어 대학과 연구소에서 연구를 수행하

고 있지만 아직도 타 생리활성물질에 비해 관심과 성과가 부족한 실정이다. 그나마 페루릭산 단일 성분에 대한 특허는 그다지 많지 않고, 대부분 타 성분과의 혼합에 의한 생리활성 효과가 대부분이다. 페루릭산을 얻는 데는 통통마디, 버섯, 임목, 농산물 등 다양하며, 최근 들어 페루릭산의 뛰어난 생리활성에 힘입어 화장품 등에 적용한 사례가 눈에 띈다. 또한 페루릭산의 분리 및 정제에 대한 특허도 물질에 대한 관심을 대변하고 있다.

### Ⅲ. 페루릭산과 관련된 국내 및 일본의 연구 동향

#### 1. 국내

페루릭산에 대한 국내의 관심은 증대되고 있다. 최근 몇몇 기업과 대학에서 활발히 연구를 수행

하고 있다. 한림대 의대 천연의약연구소와 생명공학벤처 (주)싸이제닉은 영국약리학회(The British Pharmacology Society) 공식학술지 브리티시 파마콜로지 저널(British Journal of Pharmacology : www.brijpharmacol.org)에서 자체 개발한 천연 추출물 INM176에서 단일물질인 페루릭산을 분리하여 이 단일물질(FA)을 실험동물에 약 4주간 투여한 결과, 치매를 유발하는 독성물질인 베타아밀로이드( $\beta$ -amyloid)에 대항해서 강력한 뇌세포보호 작용을 갖는 결과를 얻어냈다고 발표했다. 또한 이 신물질은 뇌세포 노화에 따른 지질과산화작용을 억제하는 항산화작용 기능도 갖고 있는 것으로 밝혀졌다. 이것은 국내 자생식물에서 발견한 천연 추출물 INM176이라는 천연물질의 유효성분을 확인하는 과정에서 밝혀졌다. INM176은 동물 및 일부 환자를 대상으로 한 전임상 및 예비임상시험에서 치매 예방 및 치료 효과가 뛰어난 것으로 나타

표 1. 국내에서 등록된 특허 현황

등록번호	발명의 명칭
10-05604630000	폴리페놀의 합성방법
10-03130830000	한방비누조성물
10-03795820000	곡류로부터 분리한 생리활성물질 및 그 제조방법
10-05832070000	식물에서 세로토닌 유도체를 생합성하는 방법
10-05927980000	아제티딘 유도체를 함유하는 유해조류 및 개구리밥 방제조성물
10-05018330000	통통마디에서 분리한 항산화 활성을 갖는 신규 화합물과 이의 제조방법
10-06094860000	차가버섯에서4-(3,4-디하이드록시-페닐)-부트-3-엔-2-온의 분리 방법
10-05302110000	학습능력을 향상시키는 건강기능식품 조성물 및 그 제조방법
10-05266370000	페루릭산 및 도화 추출물을 포함하는 자외선 차단 및 피부노화 방지용 화장품 조성물
10-05601000000	상황버섯에서 분리한 항산화 활성을 갖는 화합물의 제조방법
10-06682600000	참나무로부터 페루릭산을 추출하는 방법
10-06254690000	고구마 줄기로부터 페루릭산을 추출하는 방법
10-06756040000	페루릭산 인식용 크로마토그래피 컬럼 및 이를 이용한 페루릭산의 분리 방법
공 개	승마추출물을 함유하는 피부알러지 완화 및 예방용 조성물
공 개	숙취해소를 위한 기능성 식품의 조성물 및 그 제조방법
공 개	숙취해소 및 알콜성 간손상 회복에 유효한 간기능 개선손바닥 선인장 식물추출물

났다. 현재 INM176은 ‘알치마176’이라는 특수영양식품으로 상품화되어 시판되고 있다.

한편, 필자들이 속해 있는 경상대학교 연구팀은 버려지거나 용도가 미약한 농림부산물을 이용하여 페룰산을 효과적으로 추출하는 방법을 연구하고 있다. 특히, 고구마 줄기는 식용으로써 참나무는 우리나라에서 가장 많은 자원을 가진 활엽수로 바이오매스를 용이하게 공급할 수 있는 이점이 있다. 이 연구에서 페룰릭산의 추출은 산업적 당분해 효소 처리와 산알칼리 처리를 수행하여 페룰릭산을 추출하는 조건을 구명하였다. 특히할만한 것은 산 또는 알칼리처리에 의해 추출하는 방법에서 산처리에서도 상당량의 페룰릭산이 얻어지는 것으로 나타났다. 또한 생체시료를 이용할 시에는 Novozyme 등 산업적 효소를 이용하는 방법도 효과적으로 나타났다. 연구팀의 연구목적은 경제적으로 추출된 페룰릭산을 화장품 등 산업적인 용도로도 이용하고, 한편으로는 식품첨가제로 널리 이용되는 바닐린의 생산에 이용하는 것을 목적으로 한다. 연구팀은 바닐린 생산 균주를 대사공학적으로 개량하여 관련 효소 유전자를 고발현시켜 경제적으로 바이오바닐린을 생산하는 균주를 개발한 바 있다. 페룰산은 바닐린의 생합성에서 전구체이므로 고발현 균주에서 생체변환을 유도할 수 있다.

## 2. 일본

일본에서는 지금까지 화학 합성으로 밖에 제조할 수 없었던 페룰릭산을 와카야마현 공업 기술센터와 라이스 케미컬의 파이오니아인 쓰노식품공업과 공동 연구로 천연의 미강으로부터 효율적으로 추출하는 기술을 확립해서 미강을 베이스로 다양한 상품 연구·개발을 진행시키고 있다. 벼를

재배하는 한, 다양한 분야에 확산될 가능성이 있는 페룰릭산은 식품 분야에 있어 항산화제, 변색 방지제로서의 역할이 기대되고 있어 자외선 차단 화장품 원료로도 실용화가 진행되고 있다.



그림 2. 미강, 미강 피치, 결정화한 페룰릭산



그림 3. 페룰릭산이 함유된 미강 엑기스(IP6)

## IV. 페룰릭산의 기능

### 1. 산화방지 기능

인간의 몸은 활성산소의 공격과 주된 산소종류에 의한 반작용으로서의 질병, 또한 동맥 경화증, 암, 감기, 피부반점 등이 생긴다. 사람 몸 안의 활성산소는 내부적, 외부적 요소에 영향을 받아 생기는데 외부적인 요인으로 자외선, 공기오염, 담배 연기가 활성산소가 발생하도록 야기시키기 때문에 우리의 몸은 손상된다. 활성산소는 우리 몸에서 끊임없이 만들어지는데 손상을 예방하는 방어

시스템으로 인간의 몸에 있어서 필요불가결한 존재이다(활성산소가 나쁜 영향을 주는 것만은 아니다. 병원체나 이물질을 제거하기 위한 생체방어과정에서 산소·과산화수소와 같은 활성산소가 많이 발생하는데, 이들의 강한 살균작용으로 병원체로부터 인체를 보호하기도 한다). 비록 내부적으로 산화 방지 체계가 이미 몸 안에 존재하지만 방어 체계를 강화시키기 위해 산화방지제의 흡입량이 더 요구된다. 최근에는 약품의 생물체에 대한 영향과 잠재적으로 건강에 이익을 줄 수 있는 hydroxycinnamate(ferulic, caffeic, *p*-coumaric, sinapic acid) 물질들의 적용 방법에 대한 관심이 증가하고 있다.

## 2. 콜레스테롤 저감 기능

페루릭산과 감마오리자놀은 인체내 콜레스테롤을 저감시킬 수 있는 기능을 가지고 있으며, 감마오리자놀은 페루릭산과 에스테르, 스테롤, 트리테펜 알콜의 혼합물이고, 페루릭산은 미강유에 1~2% 수준으로 존재하며, 가공되지 않은 천연 산화 방지제이다. 부가적으로 페루릭산 및 감마오리자놀을 섭취한 동물은 대조구와 비교하였을 때 콜레스테롤의 흡수가 줄어드는 경향을 나타내었으며, 특히 페루릭산은 혈장의 콜레스테롤을 집중적으로 낮추는 경향이 있었다. 페놀화합물과 토코페롤 사이의 상호작용은 쥐에 있어서 비타민 E의 생물학적 이용 효능을 증가시키고 콜레스테롤을 감소시킬 수 있다는 잠재력을 가지고 있다.

## 3. 혈전증과 동맥경화증 예방 기능

페루릭산이 풍부한 초본류들은 오래전부터 중국에서 혈전증 치료를 위하여 사용되어 왔으며,

특히 혈전증과 유사한 병들과 관련하여 페루릭산은 혈소판의 응집을 방해하는 화합물을 생산할 수 있는 능력이 있다. 연구자들은 페루릭산으로부터 4가지 타입의 화합물(feruloylaminoacid benzyl, methyl esters, feruloylaminoacids and 4-O-[N-(carbobenzyloxy) aminoacyl] ferulic acid)이 합성될 수 있으며, 이들은 페루릭산과 동일한 수준으로 혈소판 응집 억제효능을 가지고 있다고 보고하였다. 다른 가능성으로는 이 화합물들은 혈전증을 막을 뿐만 아니라 혈액응고 조차도 용해할 수 있는 가능성을 가지고 있다고 추측하였다. 임상 연구로부터 페루릭산은 트롬보키산A2(TXA2) 합성 효소의 활성과 혈소판 응집을 억제하는 능력을 나타내었다. 지질의 과산화에 의하여 비롯된 동맥경화증이 관상동맥 심질환의 주원인이기 때문에 실험동물을 이용한 동맥 경화증의 발달에 대한 페루릭산의 산화 방지 효과에 대한 연구결과, 혈전증과 동맥 경화증에 대한 예방 뿐만 아니라 산화 억제 및 콜레스테롤 수치를 낮추는 기능 때문에, 페루릭산은 동맥 심질환에 대해서 잠재력이 뛰어난 화합물로 평가 받고 있다.

## 4. 항균, 항염증 기능

페루릭산은 인플루엔자 바이러스, 호흡기 융합 바이러스 그리고 에이즈와 같은 바이러스들의 성장과 재생을 저해하는 능력을 가지고 있다고 알려져 있다. 페루릭산과 이소페루릭산은 식물 뿌리 줄기성분으로, 일본의 동양의학에서 종종 소염제로 사용되어졌다. 연구자들은 페루릭산과 이로부터 유래된 화합물이 에이즈 바이러스를 억제하고 에이즈 화학적 예방약품으로 잠재적인 능력이 있다고 보고하였으며, 페루릭산은 항균활성에 폭넓은 스펙트럼을 가지고 있으

며, 그램양성균, 그램음성균 그리고 효모에 높은 항균 활성을 나타낸다고 하였다. 특히 대장균, 폐렴간균, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter koseri*, *Pseudomonas aeruginosa*, 헬리코박터 파이로리 및 *Shigella sonnei*에 대하여 강한 억제 능력을 가지고 있다고 발표하였다.

## 5. 노화방지

활성산소는 화학적으로 표준 생화학 과정의 부산물, 특히 당의 물질대사 그리고 지방들로서 세포들에 만들어진 반응이 있는 분자이다. 일단 활성산소가 만들어지면, 활성산소는 거의 그들이 접촉한 어떠한 생물 구조도 손상시킬 수 있다. 다른 많은 규정물질들처럼 페루릭산은 산화방지제로, 특히 잘 알려진 'superoxide', 'hydroxyl radical', 와 'nitric oxide' 같은 활성산소를 중화시키는데 좋으며, 다른 산화방지제에 시너지효과를 가져와서 특별한 효능을 줄 수 있다. 부가적으로 햇빛 피해로부터 피부를 보호하는 것에도 도움을 주며, 페루릭산은 자외선 노출에 의해 더 높은 산화 억제 활성이 발현된다.

## 6. 심장혈관 질환

수컷 쥐에 고 콜레스테롤 음식을 섭취시키고 페루릭산을 보충해주었을 때 대조군 집단에 비하여 혈액 중의 총 콜레스테롤 함량을 낮추는 효과가 나타났으며, 부가적으로 페루릭산을 투여하면 HDL(콜레스테롤)은 증가했다.

## 7. 면역성

페루릭산은 사람의 백혈구 생산을 활발하게 하

는데 도움을 주며, IFN-gamma(감마 인터페론, 면역계통 S인자)의 분비를 증가시키는 효능을 가진다고 보고 되었다. 이는 면역 자극제로서 페루릭산의 가능성을 시사함과 동시에 유전성 질병 치료제로서의 페루릭산의 이용 가능성이라는 측면에서 의미가 있다.

## 8. 골다공증

뼈 물질대사에 있어서 페루릭산은 에스트로겐의 변화로 인하여 뼈가 손실되는 것을 방지하는 효과가 있으며, 호르몬 치환요법 및 골다공증 치료요법에 사용될 수 있는 물질이다.

## 9. 신경보호(알츠하이머병, 인식력감퇴, 시력감퇴)

산화를 억제하는 페루릭산은 주요한 신경 세포 사멸에 영향을 주지 않으며, 신경 세포들의 외부에 존재하면서 활성산소에 의한 막의 손상을 최대한 감소시키는 효능을 가지고 있다. 또한 페루릭산은 망막세포와 유사한 신경세포들의 증식을 촉진시킨다. 이러한 특성은 알츠하이머병의 치료와 다른 신경질환, 망막의 황반점변성의 유효 치료 방법으로 제시되고 있다.

## 10. 운동 수행능력

페루릭산은 인간과 경주마의 운동 수행능력 향상에 폭넓게 사용되어 왔다. 이론적으로는 세포들의 에너지를 방출하는 화학구조를 손상시키는 활성산소를 중화시켜 피로를 감소시키는 것이다. 이 개념은 이론상 가치를 가지고 있지만, 임상실험에 의한 증명은 완벽히 밝혀지지 않았다.

## 11. 항암효과

인체의 여러 부위 조직에 존재하는 암은 페루릭산 보충에 의하여 억제되는 것으로 나타났다. 특히 소화관 암(혀, 식도, 위, 장, 대장, 직장), 전립선 암, 폐암, 간암, 유방암에 효과가 있다고 보고되었다. 구강과 대장 발암에 페루릭산의 예방 효과에 대한 연구는 최근 몇 년 동안 지속적으로 연구, 보고되고 있다. 기존의 연구보고에 의하면 경구암에 걸린 쥐에 페루릭산을 0.5 g/kg을 투여하고, 4주 동안 4-nitroquinoline-1-oxide에 노출시킨 뒤 페루릭산을 0.02 g/kg 복용시킨 다음, 32주 경과 되었을 때 발암물질 그룹보다 경구암과 중증 자궁경부이형성증의 발병률이 현저히 낮아졌다. 이러한 연구결과는 경구암에 페루릭산이 약물 치료 및 예방법으로 사용될 수 있는 가능성을 암시한다. 최근 많은 연구자들이 대장암과 직장암에 있어서 페루릭산의 항암효과에 대해 관심을 가지고 연구를 진행하고 있다.

## V. 페루릭산의 생산 및 추출법

천연자원으로부터 페루릭산을 생산하는데는 몇 가지 방법이 있다. 첫째로 저분자 ferulic conjugates, 둘째로 식물체 세포벽, 셋째로 조직배양이나 미생물 발효로부터 얻을 수 있다. 또한 페루릭산은 piperidine에 의한 축매된 malonic acid를 가진 바닐린의 축합반응에 의해 화학적으로 합성되기도 한다. 그러나 이 방법은 *trans*와 *cis*-isomer 형태의 혼합물 형태로 얻어진다. 수율은 높지만 완전한 반응까지는 3주가 소요되어 산업화에 큰 걸림돌이 된다.

페루릭산은 식물에서 가장 풍부한 phenolic

acid이다. 보통 밀기울에서 kg당 5 g, 사탕수수 펄프액에서 kg당 9 g, 미강유에서 kg당 15~28 g이 얻어진다. 오늘날 페루릭산의 상업적 생산은 미강유의 *r*-oryzanol에서 주로 얻어진다. 벼에서 얻어진 미강유를 실온의 약알칼리성 하에서 합수 에틸알콜 및 헥산으로 분배시킨 후, 합수 에틸알콜 분획에서 얻어진  $\gamma$ -오리자놀을 가압하의 뜨거운 황산으로 가수분해한 후 이를 정제하여 얻는다. 페루릭산은 주로 식물세포벽에 존재한다. 따라서 페루릭산은 초본류에서는 arabinoxylan, 시금치와 사탕수수에서는 pectin, 대나무에서는 xyloglucan과 같은 다당류와 결합하고 있다. 페루릭산은 다당류로부터 분리하는데 매우 힘이 들어 정제가 어렵다. 다행스럽게도 식물 세포벽에 다당류와 결합하고 있는 페루릭산을 분리하기 위해 몇 가지 방법이 고안되었다.

첫 번째 방법은 ferulic acid esterase와 같은 효소를 사용하는 것이다. 그동안 이 효소에 대한 집중적인 연구가 수행되었고, 일부로 효율을 증대시키기 위해 polysaccharide hydrolases와 같은 효소도 병용되기도 했다. 그러나 이러한 효소를 생산하는데 고비용이 들고, 페루릭산을 가수분해시키는데 장시간이 소모되어 상업적 이용은 되고 있지 않다. 두 번째 방법은 알칼리 가수분해법(Alkaline hydrolysis)이 있다. 이 방법은 곡물의 껍질로부터 페루릭산을 분리하기 위해 시도되었는데, 고온 및 고알칼리 조건하에서 단시간에 다당류로부터 페루릭산을 분리할 수 있다. 그러나 이것은 암갈색의 분해액에 수많은 물질이 혼재되어 있어 분리정제가 힘든 단점이 있다. 활성탄(activated charcoal)을 이용하면 페루릭산을 정제할 수 있는데 이 방법은 효소용해물의 경우에는 정제가 가능하지만 알칼리 가수물은 페루릭산과

색깔을 띠는 혼합물이 같이 흡착되어 정제가 어렵다. 또한 음이온수지를 이용한 정제법이 개발되기도 하였다. 즉, 밀기울로부터 효소가수화물에서 페루릭산을 흡착하면 고효율의 페루릭산을 얻을 수 있으며, 알칼리 가수물의 경우에도 용매로 세척하면 역시 고효율의 페루릭산을 정제할 수 있다.

사탕수수는 중요한 열대작물이며, 연간 1억 2천만 톤 이상 세계적으로 재배된다. 사탕수수는 호밀이나 옥수수 껍질에 비해 cellulose는 많이 함유하며, hemicellulose는 적게 함유하고 있는데, 이는 페루릭산을 정제하는데 매우 효율적이다. 즉, 알칼리 가수화물은 sodium hydroxide 등 알칼리 용액을 처리해도 점액질이 않아 정제효율이 높기 때문이다. 사탕수수는 1.36~2.58%의 페루릭산을 함유하고 있으며, 알칼리에 의한 가수분해는 페루릭산 생산에서 매우 유용한 방법으로 알려져 있다. 그러나 수지를 이용한 방법은 중화과정에서 형성된 NaCl과 같은 분해산물 때문에 정제효율이 저하되기도 한다. 마지막으로 페루릭산은 생물 공학적으로도 생산될 수 있다.

앞서 연구동향에서 언급하였듯이 페루릭산은 바닐린과는 화학적으로 구조가 유사하며 매우 밀접한 관련이 있다. 이들의 생합성에서 페루릭산은 바닐린의 생합성 전구체이며, 페루릭산은 바닐린으로 생체변환 되어진다. 백색부후균 및 *Aspergillus*와 같은 미생물의 연구에서 페루릭산은 대부분 바닐린으로 생체변환되어 이른바 바이오바닐린을 대량생산하는데 기여한다. 이밖에도 고속원심분리크로마토그래피 (HSCCC, High speed counter-

current chromatography) 방법으로도 추출된 추출물을 마이크로웨이브추출법 (MAE, microwave-assited extraction)을 이용하여 페루릭산을 추출하는 연구를 수행한 바 있다. 즉 HSCCC로부터 추출된 참당귀 추출물은 850W 극초단파에 9분간, 보조용매로 90% 에탄올을 사용하여 마이크로웨이브 추출법으로 95% 이상 순도의 페루릭산을 추출하였다고 한다. 페놀릭산의 추출은 다양하지만 시료의 종류나 상태에 따라 선택을 하는 것이 바람직하다. 식품첨가물 등으로 이용하기 위해서는 산, 알칼리 등 유기용매를 이용한 추출법보다는 효소 등 친환경적인 추출법이 요망된다.

## VI. 맺음말

페루릭산의 연구동향, 생리활성 및 추출법에 대해 살펴보았다. 페루릭산은 식물체에 널리 존재하나 다당류들과의 결합 등으로 실제 이용하는 데는 제약이 있었다. 페루릭산은 매우 광범위한 생리활성을 가지고 있으나 그동안 주목을 받지 못하였다. 최근 선진국을 중심으로 페루릭산에 대한 관심과 연구가 급증하고 있으나, 페루릭산의 원료 선별, 경제적인 추출기술, 물질대사, 생리 및 약물동력학적 특성 나아가 소재응용기술들은 차후 개발되어야 할 과제로 남아 있다. 그러나 페루릭산은 식품첨가물, 의약품, 사료첨가물 등 매우 다양하게 산업적으로 응용될 수 있으리라 판단된다. 우리나라에서도 산업체와 학계에서 더 큰 관심과 전폭적인 연구가 수행되기를 기대한다.

