

레드와인의 활성성분인 레스베라트롤의 연구동향

최 상 윤

지역특화산업연구단

Studies on Resveratrol, an Active Ingredient in Red Wine

Sang-Yoon Choi

Regional Food Industry Research Group

서 언

포도껍질에 많이 함유되어 있는 성분인 resveratrol 은 3개의 hydroxyl기를 가지고 있는 stilbene 형태의 물질이다. 다양한 종류의 식품 및 음료에 사용되는 식물원료는 외부의 미생물 침입 및 자외선 자극 등에 대하여 주로 페놀성 방어물질인 phytoalexin을 자체적으로 생성하며 그 중에서 resveratrol은 대표적인 비 flavonoid 계열의 stilbene 형태 phytoalexin으로 알려져 있다.

Resveratrol은 1976년 Langcake와 Pryce에 의하여 포도에서 처음으로 검출된 이래 여러 가

지 생리활성 등이 보고되었고 특히 'French Paradox'의 활성성분으로 알려지면서 커다란 관심을 받기 시작하였다. French Paradox는 프랑스 국민들의 육류소비가 주변 국가들에 비하여 적지 않음에도 불구하고 심혈관질환 발병률이 현저히 낮은 임상현상을 의미하며 이는 프랑스 국민들이 섭취하는 와인에 의한 것으로 추정된다. 즉 와인에 함유된 resveratrol을 비롯한 폴리페놀성분이 LDL(low-density lipoproteins)의 산화를 막고 산화적 손상을 일으키는 자유라디칼을 제거하는 등의 작용을 함으로써 심혈관 보호작용을 한다는 것이다.

최근에는 심혈관 보호효과 이외에도 항암효

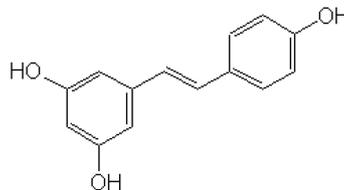


Fig. 1. Chemical structure of resveratrol

과, 지질대사조절효과, 항염증효과, 신경보호효과 등 resveratrol의 다양한 활성화에 대한 보고가 잇따르고 있으며 특히 1997년에는 Science 지에 항암효과(Jang et al., Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grape)의 논문이 2006년에는 Cell 지에 resveratrol의 대사질환억제효과(Lagouge et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 alpha), Nature 지에 비만관련 질환억제효과(Baur et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet) 논문이 연달아 발표되면서 학계의 커다란 관심을 받고 있다.

Resveratrol의 생리활성

1. 심혈관보호효과

Resveratrol의 심혈관 보호효과는 다양한 *in vitro*, *in vivo* 모델에서 검증되어 관련된 수십여 편의 논문이 보고된 바 있고 이는 항산화효과, 항염증 효과, 증식억제효과, 세포신호전달조절의 복합작용에 의한 것으로 알려져 있다. 먼저 가장 대표적인 항산화 효과와 관련하여 resveratrol은 LDL의 산화를 억제하고 혈중의 자유라디칼을 감소시켜 심장혈관의 산화적 손상을 방지한다. LPS로 유도된 vascular cell adhesion molecule-1(VCAM-1)와 tissue factor(TF)발현억제와 염증 매개인자 합성과 관련된 lipooxygenase 활성억제 등의 항염증관련 활성화도 resveratrol의 항심혈관질환 효과에 기여한다고 알려져 있으며 이밖에 resveratrol의 증식억제

작용으로 subdiploid 세포의 비율이 증가되어 심혈관보호작용을 한다는 가설도 있다.

2. 항암 효과

대장암, 폐암, 난소암, 전립선암, 유방암, 혈액암 등 다양한 암세포주에서 resveratrol이 증식을 억제하고 apoptosis를 유발한다는 많은 보고가 계속되고 있으며 그 기전으로는 Bax의 발현 증가와 SP-1, PCNA, 베타-catenin 분해 및 Cdk5 kinase 와 COX-2 저해에 의한 PGE2 저하 등이 원인이라고 보고된 바 있다. 또한 암 발생 과정에서 항산화 및 돌연변이 억제물질로 작용하여 발암과정의 독성을 제거하고 항염증작용으로 COX-1과 hydrogenperoxidase 활성을 저해하며 세포의 분화를 억제시킨다. 실제로 resveratrol은 발암물질이 처리된 유선조직의 전암적 손상을 억제하였고 마우스 피부암 모델의 종양생성을 저해 시킨다고 보고된바 있다.

3. 신경보호효과

최근 resveratrol의 항산화활성에 기반하여 신경세포보호효과에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 산화적 스트레스 및 ROS 생성은 뇌의 노화 및 중풍, 치매, 파킨슨 등의 노화관련 질병에 주요한 원인이 되며 resveratrol의 항산화 활성이 이를 감소시킬 수 있다는 것이다. 실제로 resveratrol은 PC12 세포에서 산화적 손상으로 인한 세포사멸을 억제시켰으며 쥐의 뇌에서 산소와 글루코오스 결핍(OGD)으로 인한 CA1부분의 신경세포사멸을 효과적으로 억제하였고 중풍동물모델에서의 신경보호효과를 비롯한 다양한 resveratrol의 신경세포 보호효과 및

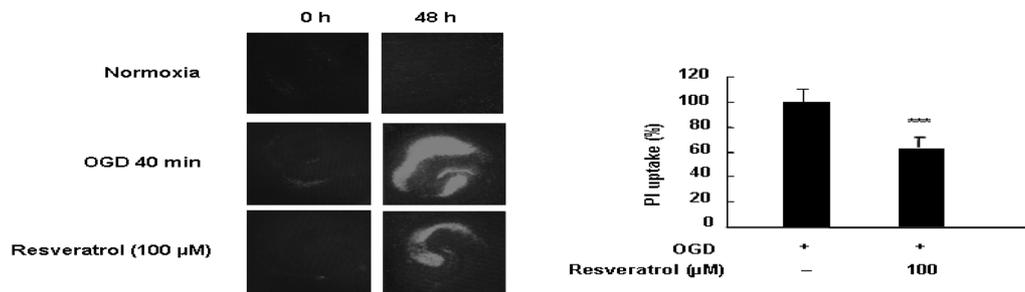


Fig. 2. Neuroprotective effect of resveratrol on the OGD-exposed hippocampal region

뇌질환에 관련된 연구가 활발히 진행중에 있다.

4. 지질대사 조절작용

Resveratrol은 인슐린의 감수성을 높이며 insulin-like growth factor-1(IGF-1)의 농도를 낮추고 AMP-activated protein kinase(AMPK) 및 peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha(PGC-1alpha)의 활성화와 미토콘드리아 수를 증가시키며 콜레스테롤 에스터와 triglycerides의 생성량을 감소시킨다. 동물모델에서는 고칼로리식으로 유도된 비만 마우스의 생존율을 증가시킨다는 보고가 있었다.

5. 기타생리활성

5.1. 혈소판 응고 억제효과

Resveratrol은 thrombin, ADP, arachidonic acid, collagen으로 유도된 혈소판의 응고를 억제시킨다. 또한 thrombin으로 인해 활성화된 혈소판의 자유라디칼생성을 억제시킨다는 보고도 있었다.

5.2. tyrosinase 억제효과

식물의 갈변 및 동물피부 멜라닌색소 생성에

주요한 역할을 하여 식품의 품질저하 및 피부 색소질환의 원인이 되는 tyrosinase의 활성을 억제시킨다.

6. Resveratrol의 레드와인 내 함량

Resveratrol은 cis, trans 이성질체 형태로 존재하며 포도에서는 주로 trans 형태로 존재한다. 레드와인에 함유된 trans-resveratrol 함량은 재료가 되는 포도의 산지, 품종, 감염여부, 와인의 형태 및 제조방법에 따라 다양하며 Fremont의 보고에 의하면 다양한 산지 레드와인 10 여종의 자료를 비교하였을때 0.02~13.4mg/L의 함량범위를 나타냈다.

7. 생체이용률

인체로 섭취된 resveratrol은 빠르게 흡수되어 다양한 장기로 이동, glucuronide 및 sulfate conjugates 로 대사된다. 이러한 신속하고 광범위한 대사로 인하여 resveratrol의 생체이용율은 매우 낮으며 경구투여된 후 혈액에서 검출되는 양은 투여량의 2% 정도에 불과하다. 혈중농도는 섭취 후 30분 정도 뒤 최대에 이르고 빠르게 소멸되었다가 6시간 후 장에서의 conjugated resveratrol 대사체의 가수분해로 인하여 소량이 다시

검출된다. 또한 이러한 resveratrol의 인체내에서의 빠른 대사는 I.V. 투여에서도 나타난 바 있다. 따라서 일정기간 지속적인 와인 섭취시에 resveratrol로 인한 효과를 기대할 수 있다고 판단된다.

8. 유도체 연구

최근 낮은 생체이용률 및 안정성 등의 resveratrol의 문제점을 극복하고 그 활성을 더욱 높이기 위하여 유도체에 대한 연구가 진행되고 있으며 그 결과로 resveratrol에 비하여 cytochrome P450 저해도 100배, tyrosinase 억제도 45배, 신경세포 보호효과가 2배 이상 높은 resveratrol 유도체들이 속속히 보고되어 식품성분 유래 신약개발의 선도물질로써 도출되고 있다.

고 찰

아직까지 resveratrol의 임상적 효과는 심혈관 보호효과 정도가 알려져 있으나 수많은 연구결과를 토대로 그 영역이 넓어지고 있다. 이는 낮은 생체 이용률 및 함량에도 불구하고 와인의 생리활성과 직접적으로 연관되어 사회적으로 커다란 영향력을 발휘하고 있으며 세계적인 와인 소비의 증가 및 그 가치증대에 결정적인 역할을 하고 있다. 식품의 지표성분 등의 기초연구에 대한 노력 없이는 우수성에 대한 근거 부족으로 날로 치열해지는 국제적인 경쟁에서 뒤쳐질 수밖에 없는 실정이며 이와 같은 사례를 바탕으로 우리나라의 대표적인 고유식품에 대한 체계적이고 지속적인 기초연구와 그 연구결과 의 국제적 학술지 게재 및 홍보노력이 절실히 요구된다고 판단된다.

참고문헌

1. 김영애, 임선영, 이숙희, 박건영, 이원호, 최영현, Resveratrol에 의한 A549 인체 폐암세포의 증식억제 및 apoptosis 유발에 관한연구, *Journal of Life Science*, **14**(5), 800-808, 2004
2. 민혜영, 박은정, 이상국, 조용진, 포도추출물들의 자유라디칼 소거작용 및 마우스 대식세포주의 염증발현 매개인자들에 대한 생성억제효과, *한국식품과학회지*, **35**(1), 132-137, 2003
3. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, Prabhu VV, Allard JS, Lopez-Lluch G, Lewis K, Pistell PJ, Poosala S, Becker KG, Boss O, Gwinn D, Wang M, Ramaswamy S, Fishbein KW, Spencer RG, Lakatta EG, Le Couteur D, Shaw RJ, Navas P, Puigserver P, Ingram DK, de Cabo R, Sinclair DA, Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet, *Nature*, **444**(7117), 337-342, 2006
4. Choi SY, Kim S, Son D, Lee P, Lee J, Lee S, Kim DS, Park Y, Kim SY, Protective effect of (4-methoxybenzylidene)-(3-methoxyphenyl) amine against neuronal cell death induced by oxygen and glucose deprivation in rat organotypic hippocampal slice culture, *Biol. Pharm. Bull.*, **30**(1), 189-192, 2007
5. Fremont L, Biological effects of resveratrol, *Life Sci*, **66**(8), 663-673, 2000
6. Hao H, He L, Mechanisms of cardiovascular protection by resveratrol, *J. Med. Food*, **7**(3), 290-298, 2004
7. Jang M, Cai L, Udeani G, Slowing K, Thomas C, Beecher C, Fong H, Farnsworth N, Kinghorn D, Mehta R, Moon R, Pezzuto J, Cancer chemo-

- preventive activity of resveratrol, a natural product derived from grape, *Science*, **275**, 218-220, 1997
8. Kim Y, Yun J, Lee C, Lee H, Min K, Kim Y, Oxyresveratrol and hydroxystilbene compounds, *J. Biol. Chem.*, **277**(18), 16340-16344, 2002
9. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, Messadeq N, Milne J, Lambert P, Elliott P, Geny B, Lambert M, Puigserver P, Auwerx J, Resveratrol Improves Mitochondrial Function and Protects against Metabolic Disease by Activating SIRT1 and PGC-1alpha, *Cell*, **127**(6), 1109-1122, 2006
10. Lastra C, Villegas I, Resveratrol as an antioxidant and pro-oxidant agent: mechanisms and clinical implications, *Biochemical Society Transactions*, **15**(5), 1156-1160, 2007
11. Nassiri-Asl M, Hosseinzadeh H, Review of the pharmacological effects of *Vitis vinifera*(Grape) and its bioactive compounds, *Phytother. Res.*, (in press), 2009
12. Pirola L, Frojdo S, Resveratrol: one molecule, many targets, *IUBMB Life*, **60**(5), 323-332, 2008
13. Sun A, Simonyi A, Sun G, The French paradox and beyond: Neuroprotective effects of polyphenols, *Free Radical Biology & Medicine*, **32**(4), 314-318, 2002
14. Wenzel E, Somoza V, Metabolism and bioavailability of *trans*-resveratrol, *Mol. Nutr. Food Res*, **49**, 472-481, 2005

최상윤 한의학박사

- 소속 한국식품연구원 지역특화산업연구단
- 전문분야 피부색소억제물질, 신경보호물질, Resveratrol 유도체 연구
- E-mail sychoi@kfire.kr
- TEL 031-780-9307