



캡사이신(capsaicin) 분해균을 이용한 항비만 소재 개발

김정미, 조상범, 김수기

건국대학교 동물생명과학대학 축산식품사업단

한식에 있어서 특징적인 맛을 내는 주된 재료로 사용되는 고추는 아메리카가 원산지로 우리나라에 유입된 것은 15C를 전후하여 들어온 것으로 알려져 있으며, 고추가 광범위하게 식용으로 소비되기 시작한 때는 18세기 중엽 이후로, 증보산림경제에 초장에 대한 기록이 있다. 19세기 이후에는 고추의 식용에 관한 기록이 갑자기 증가하였으며, 우리나라 외에도 중국, 태국, 인도, 멕시코 음식 등과 같은 에스닉 푸드(ethnic food)를 통해서 매운맛을 즐기는 경우 고추가 다양하게 사용되고 있다(Joo 2007). 오늘날 21세기는 음식과 그 맛을 전 세계인들이 공유하는 시대로 매운 맛의 한식이 지구촌 음식이 되고 있다. 고추는 hot pepper, red pepper, chili pepper 혹은 capsicum pepper로 불리며, 생산지에 따라 고추의 품종은 50여 종이 넘는다. 이 중에서 우리나라 고추는 *Capsicum annum* L. 품종이 가장 많다. 고추에는 비타민 A와 C 등 비타민류가 풍부하게 함유되어 있고, 매운 맛을 내는 성분인 캡사이신(capsaicin)은 지방 대사 촉진 효과를 나타내는 물론 다이어트에도 좋다. Hot pepper는 매운 맛이 강한 품종으로, 우리나라에서 일반적으로 알고 있는 고추는 여기에 해당된다.

캡사이신은 고추에서 유래하는 알칼로이드로서 자연적으로 유도되는 매운맛을 내는 주성분으로, 화학명은 8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide이다(그림 1). 즉 캡사이신은

vanillylamine (4-hydroxy-3-methoxybenzylamine)과 8-methyl-6-trans-nonenic acid로 구성된 아마이드(amide)이다. 순수 캡사이신은 무색, 무취, 소수성의 밀랍성 화합물로 결정체로 많은 질병과 관련 있는 염증 및 통증 치료를 위해 주로 사용되어져 왔다. 캡사이신과 이에 관련된 화합물을 캡사이시노이드(capsaicinoid)라고 부르며 특히 당뇨병적 신경 장애와 만성 근육통과 관련된 통증을 완화시키는데 효과가 있다. 캡사이신이 지압점에 적용될 때 수술 후 메스꺼움이나 구역질을 감소시킬 수도 있고, 또한 항돌연변이 효과, 항염증 효과, 항암효과, 지방 감소, 항산화작용, 류마티스성 관절염을 포함하는 여러 가지 기능적 특성을 가지고 있음이 입증된 바 있다(Bode & Dong 2011). 또한 위염을 일으키는 헬리코박터 파일로리균의 성장을 직접적으로 억제하는 기능이 있고, *H. pylori* 감염 시 나타나는 위 점막상의 염증 반응에서 Interlukin-8 (IL-8)의 생성을 억제하여 염증 반응을 완화시키는 효과가 있다(Lee et al., 2007). 캡사이신의 진통효과를 가장 많이 이용하고 있는 것은 류마티스 관절염, 골관절염, 근발성 두통 등에 쓰이고 있으며 소양증 등 다른 질환에서도 치료제로 사용이 시도되었다(Robbins 2000). 또한 캡사이신은 감각 신경절에서 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 함유 신경원 수를 저하시키며, 척수 후각에서는 신경 종말의 수를 감소시키고, 또한 통증이 유발될 때

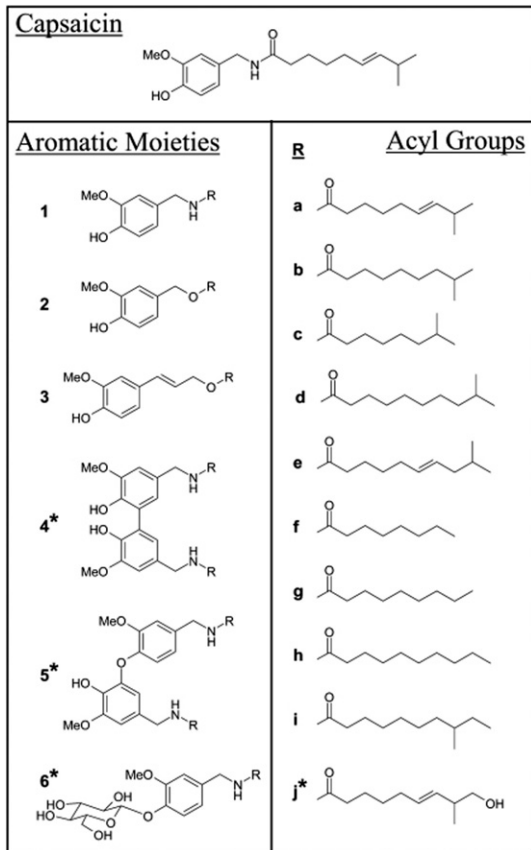


그림 1. 캡사이시노이드(capsaicinoid)와 이성체. 고추에 있어서 가장 풍부한 캡사이시노이드가 캡사이신이다. 다른 캡사이시노이드는 방향족 잔기 1(aromatic group 1)이 다양한 아실기(a-j)와 결합되어 있다. 에스테르형(2a-2c, 3a 및 3b). *산화된 캡사이신(4a와 5a), 당화(6a와 6b), 수산화(1j): 매운 맛이 감소되거나 없어진다(Mazourek et. al., 2009).

나타나는 척추 후각의 c-fos 단백질 함유 신경원의 수를 감소시킨다. 임상적으로 캡사이신과 그 유도체는 여러 통증 질환에 일종의 진통제로 사용되고 있으며, 앞으로 더욱 가능성이 점차 커지고 있다(Lee et al., 2002).

최근에는 지방 대사에 관한 캡사이신 작용에 대하여 관심이 증가하고 있어, 체중 감소와 캡사이신의 지방 분해 효과, 총콜레스테롤 감소 작용과 항비만 물질을 포함한 건강 기능성 성분에 대한 연구가 보고되고 있다. 비만은 서구화된 선

진국뿐만 아니라, 전 세계적으로 빠르게 확산되고 있으며, 현재 비만의 급속한 증가는 어린이와 청소년의 경우 더욱 심각한 실정이다. 실제로 세계 보건기구는 전 세계적으로 약 10억 명의 성인이 과체중이고 이 중 3억 이상이 비만이라고 보고하고 있다(WHO 2003). 비만은 생체 내 에너지 대사, 내분비 대사와 면역 및 염증 이상을 유발하여 당뇨병과 심장 질환 등 성인병 발생에 직간접적인 병원 인자이다. 비정상적인 지방 세포(adipocytes) 크기와 숫자의 증가가 생체 내 지방 축적의 직접적인 원인이 되며, 이러한 지방 세포는 그 특이적인 아디포카인(adipokine)의 생산과 분비를 통해 비만과 그 유사한 대사 질환 발생에 관여한다(Ferranti & Mozaffarian 2008). 비만 시 지방세포에서 분비되는 다양한 아디포카인으로는 tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)과 adiponectin 등이 있으며 이들은 비만으로 야기되는 질병의 원인으로 밝혀져 있다(Kang et al., 2007). 지방 세포에서 지방형성 과정과 adipokine의 분비를 통한 면역과 에너지 대사 조절에 관여하는 기능은 비만 대사 질환 발병 조절 연구에 중요한 타겟으로 알려져 있다.

식품에서 유래하는 생리활성 물질을 이용하여 지방 세포의 분화와 그 기능을 제어하는 것에 관한 연구가 최근 들어 비교적 활발해지기 시작하였다. 비만이 유도된 마우스를 이용한 실험에서 캡사이신의 섭취는 지방 세포와 지방 조직에서 IL-6와 MCP-1의 mRNA 발현을 억제하였고, adiponectin의 발현량을 증가시켜 궁극적으로 비만으로 야기되는 당뇨와 동맥경화를 억제할 수 있는 가능성이 확인된 바 있다(Kang et al., 2007). 또한 고추 capsaicin의 체지방 감소 효과 (Joo et al., 2010), 항산화작용 (Rosa et al., 2002), 지방 세포 분화 억제 효과(Hwang et al., 2005), adipocytes에서 캡사이신의 지방 분해 작용(Lee et al., 2011) 등이 보고되었다.

이와 같이 의학적으로 유용한 캡사이신의 작용에도 불구하고 고추의 강한 매운맛 때문에 그 사용이 제한되고 있는

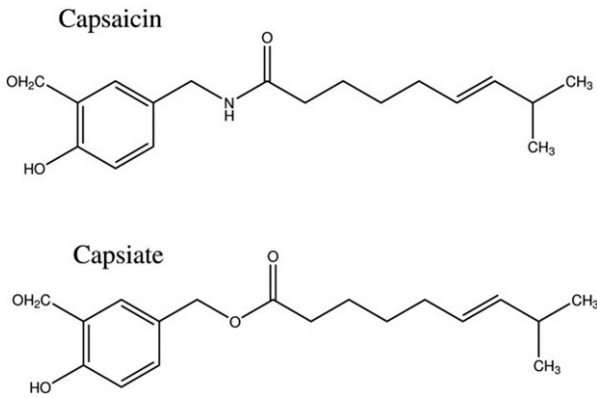


그림 2. Capsaicin과 capsiate의 화학구조 비교

실정이다. 따라서 고추의 활용도를 높이기 위해서는 매운맛을 감소시킬 필요가 있다. Rosa 등(2002)은 맵지 않게 재배된 고추에서 캡사이신 유도체인 캡시에이트(capsiate), dihydrocapsiate 및 vanilly nonoate에서 우수한 항산화능력을 확인한 바 있다. 그림2에 캡시에이트의 구조를 캡사이신의 화학적 구조와 비교한 것을 보면 NH대신에 O로 치환된 것으로 캡시에이트도 캡사이신처럼 항비만 효과가 있는 것으로 나타났다(Haramizu et al., 2011)

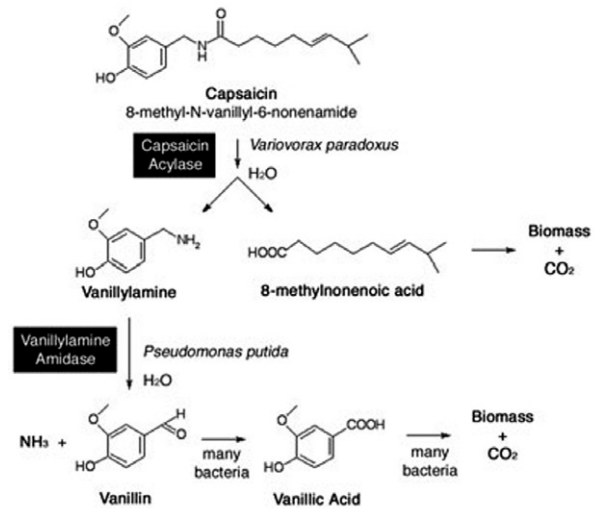


그림 3. 고추와 관련된 세균에 의한 캡사이신 분해 경로의 추정 (Flagan & Leadbetter 2005).

고추의 매운맛과 통증 치료적 특성에 영향을 주는 화학 물질은 알칼로이드 캡사이신 즉, 8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide은 매운맛을 내는 가장 중요한 분자로 먼저 vanillylamine과 8-methyl-6-trans-nonenic acid로 가수 분해되고, 그 마지막 분해 산물은 vanillin과 vanillic acid이다(그림 3).

표 1. 캡사이신 분해 미생물

| Strain | Mechanism of capsaicin hydrolysis | Reference |
|---------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| <i>Variovorax</i> | Unknown | Flagen SF and Leadbetter JR., 2005 |
| <i>Ralstonia</i> | Unknown | Flagen SF and Leadbetter JR., 2005 |
| <i>Bacillus subtilis P3-3</i> | Unknown | Lee et al., 2010 |
| <i>Bacillus licheniformis</i> | Unknown | Cho et al. In manuscript |
| <i>Candida antarctica</i> | Lipase B | Duarte et al., 2000 |
| <i>Actinoplanes utahensis</i> | Acylase | Romano et al., 2011 |
| <i>Streptomyces mobaraensis</i> | Penicillin V acylase | Zhang et al., 2007 |

캡사이신을 분해하기 위해서는 nonenamide의 탈아실화(deacylation)가 필요한데, 이는 특별한 미생물들이 효소적으로 분해할 수 있다(표 1). 그러나 현재까지 캡사이신을 분해하는 미생물에 대한 정보 및 효소에 관한 연구는 부족한 실정이다. Lee 등(2010)은 *B. subtilis*에 의한 발효로 인해 맵지 않은 capsicum 제조 효과에 대해 연구하였으며, *B. subtilis* P3-3가 발효 과정 중 효과적으로 캡사이신 함량을 감소시키는 것을 보고한 바 있다. 최소배지에서 유일한 탄소원으로 캡사이신을 사용할 수 있는 세균으로는 *Variovorax* sp.와 *Ralstonia* sp.가 알려졌고, 탄소와 질소원으로 vanillylamine을 사용할 수 있는 *Pseudomonas* 균주가 분리된 바 있다(Flagan & Leadbetter, 2005). Duarte 등 (2000)은 캡사이신의 가수분해를 위하여 시중에서 판매되는 효소를 이용한 실험에서 Lipase B는 그 활성을 보였으나 단백질 분해효소들은 가수분해 효과를 나타내지 않았다고 보고하였다. 캡사이신 분해 미생물의 다양성에 따라 분해 효소들과 기질에 대한 작용 양식도 상이할 것으로 예상된다. 따라서 캡사이신 분해 미생물들의 기질이 보다 많이 밝혀지면 캡사이신의 대사로부터 나오는 다양한 유도체들이 밝혀질 것이다. 또 이들 중 매운맛이 없어지거나 감소된 가운데서도 캡사이신과 같거나 유사한 생체내 비만효능을 기대하고 있다.

본 “기능성축산식품사업단”에서는 우리나라 전통 발효 추절임으로부터 고추의 캡사이신 내 아마이드 결합을 효과적으로 분해하는 미생물 균주를 분리하였고, 16S rRNA 유전

자 서열 분석을 통하여 바실러스 리케니포르미스(*Bacillus licheniformis*)로 동정하였다(표 1). 또한 이 균주의 성장시간대 별로 배양액 내에 잔류하는 캡사이신의 농도를 측정하고 분해 효율을 평가하였다. 바실러스 리케니포르미스는 대규모 공업용 단백질을 생산하기 위하여 널리 사용되는 것으로서, 이는 일반적인 분비 경로를 통해 배지 용액 내로 단백질을 효과적으로 분비할 수 있다(Degering et. al., 2010). 따라서 바실러스 리케니포르미스 균주를 이용하면 다양한 캡사이신 유도체들이 만들어질 것으로 기대되어지고 분해유전자와 효소에 관한 보다 구체적인 연구가 필요하다. 또 분해 산물 혹은 중간체(intermediates)의 일부들은 맵지 않은 것으로 기대되어 기능성 식품 소재로 활용할 수 있을 것이다.

최근 기능성 식품에 대한 관심이 매년 증가하고 있으며, 특히 비만을 치료하는 새로운 생리 활성 물질을 개발하기 위하여 기질인 캡사이신을 이용한 미생물학적 전환에 대한 연구가 요구되고 있다. 식품 내에 함유된 기능성 성분이 생체 내에서 효과적으로 작용하도록 그 유용성을 높이는 방법을 개발하는 것은 식품생물공학적 접근뿐만 아니라 식품 과학 내 다양한 연구 분야 간의 공동 노력으로 가능하리라 전망된다. 오늘날 한류 열풍으로 우리나라 전통 음식이 세계화되고 있는 이 때, 시대적 요구에 부응하여 덜 매운 고추를 이용한 항비만, 항염증, 항신경통 등에 효능이 있는 기능성 식품소재를 포함하는 새로운 식품들이 기대되는 바이다.

▶ 참고문헌

1. Bode AM and Dong Z. (2011) The two faces of capsaicin. *Cancer Res.* 71(8): 2809-34.
2. Degering C, Eggert T, Puls M, Bongart J, and Jaeger KE. (2010) Optimization of protease secretion in *B. licheniformis* by screening of homologous and heterologous signal peptides. *Appl. Environ. Microbiol.* 76(19): 6370-6376.
3. Duarte DR, Castillo E, Bárcana E, and López-Munguía A. (2000) Capsaicin hydrolysis by *Candida antarctica* lipase. *Biotechnol. Lett.*, 22: 1811-1814.

4. Ferranti SD and Mozaffarian D. (2008) The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction and metabolic consequences. *Clin. Chem.* 54: 945-955.
5. Flagen SF and Leadbetter JR (2006) Utilization of capsaicin and vanillylamine as growth substrates by capsicum (hot pepper)-associated bacteria. *Environmental Microbiology* 8(3): 560-565.
6. Haramizu S, Kawabata F, Ohnuki K, Inoue N, Watanabe T, Yazawa S, and Fushiki T. (2011) Capsiate, a non-pungent capsaicin analog, reduces body fat without weight rebound like swimming exercise in mice. *Biomedical Research.* 32: 279-284.
7. Hwang JT, Park IJ, Shin JI, and Park OJ. (2005) Genistein, EGCG and capsaicin inhibit adipocyte differentiation process via activating AMP-activated protein kinase. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 338: 694-699.
8. Joo JJ, Kim DH, Choi JW, and Yun JW. (2010) Proteomic analysis for anti-obesity potential of capsaicin on white adipose tissue in rats fed with a high fat diet. *J. Proteome Res.* 10: 1021.
9. Joo YH (2007) Red pepper and spiciness: A study on trend towards spiciness in Northeast Asia. *Asian Comparative Folklore* 34: 123-153.
10. Kang JH, Kim CS, Han IS, Kawada T, and Yu R. (2007) Capsaicin, a spicy component of hot peppers, modulates adipokine gene expression and protein release from obese-mouse adipose tissue and isolated adipocytes, and suppresses the inflammatory response. *FEBS Letters* 581(23): 4389-4396.
11. Lee IO, Lee KH, Pyo JH, Kim JH, and Chan Y. (2007) Anti-inflammatory effect of capsaicin in *Helicobacter pylori* infected gastric epithelial cells. *Helicobacter* 12: 510-517.
12. Lee MS, Kim CT, Kim IH, and Kim Y. (2011) Effects of capsaicin on lipid catabolism in 3T3-L1 adipocytes. *Phytotherapy Res.* 25: 935-939.
13. Lee SM, Lee HS, Lee J, Yu KW, Kim KM, Ru KS, and Lee SP. (2010) Nonpungent capsicum fermentation by *B. subtilis* P3-3 and its swimming endurance capacity in mice. *Enzyme Microbial Technol.* 47: 200-205.
14. Lee WT, Kim HJ, and Park KA. (2002) Effects of Capsaicin on the Morphology of the Nervous System. *The Korean J. Anat.* 35(1): 1-9.
15. Mazourek M, Pujar A, Borovsky Y, Paran I, Mueller L, and Jahn MM. (2009) A dynamic interface for capsaicinoid systems biology. *Plant Physiol.* 150(4): 1806-1821.
16. Robbins W. Clinical applications of capsaicinoids. (2000) *Clin J Pain.* 16(2 Suppl): S86-9.
17. Romano D, Gandolfi R, Guglielmetti S, and Molinari F. (2011) Enzymatic hydrolysis of capsaicins for the production of vanillylamine using ECB deacylase from *Actinoplanes utahensis*. *Food Chemistry.* 124: 1096-1098.
18. Rosa A, Dejana M, Casu V, Paccagnin S, Appendino G, and Dessi MA. (2002) Antioxidant activity of capsaicinoids. *J. Agric. Food Chem.* 50: 7396-7401.
19. World Health Organization (WHO) (2003) Fact Sheet: obesity and overweight.
20. Zhang D, Koreishi M, Imanaka H, Imamura K, and Nakanishi K. (2007) Cloning and Characterization of penicillin V acylase from *Streptomyces mobaraensis*. *J Biotechnol*, 128: 788-800