

특집 : 해양 바이오 기능성 소재 산업화 방안

## 씨놀의 식품의약적 응용성

신 현 철

라이브켄 주식회사

### Nutraceutical Application of Seanol

Hyeon-Cheol Shin

Livechem, Inc., Jeju 690-121, Korea

#### 서 론

생활방식의 급격한 서구화 및 노인인구의 증가로 인하여 주요 질환의 양태가 급성에서 만성 퇴행성으로 바뀌게 되었다. 이에 따라 대사성 증후군이 만연하게 되었으며, 심혈관질환 등 허혈성 질환, 암, 관절염, 치매 등이 주요 질환으로 등극하게 되었다. 그러나 기존 의약품의 작용이 임시적 증상 치료적 수준에 머물고 있으며 만성적 사용에 따른 부작용이 심각하여, 원인이 복잡한 만성퇴행성 질환의 진행을 멈추거나 개선시키는데 한계가 있다. 따라서 현재의 상황이 그대로 지속될 경우, 조만간 천문학적인 의료비의 발생으로 인한 국가적 차원의 심각한 도전에 봉착할 것으로 예상된다. 이러한 전조 혹은 이미 발생하고 있는 증거로서, 심혈관질환, 관절염 등의 치료용으로 FDA 승인을 받았던 블록버스터급 의약품 들이 퇴출되거나 심각한 법정 소송에 휘말려 있는 실정이다(1-3). 또한 기존 약리학적 견지에서 커다란 기대를 모았던 HDL 증가제(심혈관치료제 후보물질)(4) 및 감마-세크리타제(치매치료제 후보물질)(5) 등이 임상 3상에서 심각한 부작용이나 효과 부족으로 실패하는 사례들이 계속 보고되고 있다. 최근에는 미국 알츠하이머 환자의 급속한 증가에도 불구하고 유효한 치료법이 없어, 이대로 가다가는 미국 의료계가 파산할 수도 있다는 위기의식이 팽배해져, 금년 1월에 오바마 대통령이 알츠하이머 질환에 대한 특별 법안에 서명한 바 있다(6). 또한 중국, 인도를 비롯한 개발도상국들도 대사성 질환, 심혈관 질환, 암 등 서구형 질병 발생의 양태를 빠른 속도로 따라오고 있는 상황이다(7). 그러나 현재의 의약품 및 의약개발의 원리는 거의 전적으로 질병 상태에서 나타나는 증상을 없애는 데에 초점을 맞추고 있다 보니, 기존 의약품은 증상에 대한 빠르고 강한 억제력이 있는 반면 독성 및 부작용이 강하다는 단점이 있어 현

재 및 미래에 문제가 되고 있는 만성퇴행성 질환에 적용하는데 한계가 있다. 반면, 식용 가능한 천연 생리활성성분을 기반으로 한 식품의약은 증상을 강하게 누르는 방식보다는 질병의 복잡한 병리학적 원인을 조율할 수 있는 요인이 다양하며 안전하다는 장점이 있어 만성질환을 예방하거나, 원인치료를 통한 점진적 개선에 있어서 기존 의약품을 보완하거나 뛰어넘을 수 있는 잠재력이 크다.

씨놀은 감태에서 추출되는 저분자량의 폴리페놀 화합물 복합체로서 에콜(eckol)계 폴리페놀 화합물을 주성분으로 하는 물질이다. 씨놀 및 그 구성 분자들에 대한 *in vitro*, *in vivo*, 임상연구 결과, 다양한 분야에 있어서 뛰어난 식품, 의약적 잠재력이 검증되어 오고 있으며, 라이브켄(주)에서 세계최초로 표준화하여 2008년 미국 FDA로부터 NDI (New Dietary Ingredient) 인증을 받은 물질이다. 본 리뷰에서는 씨놀 및 이를 구성하는 대표 화합물들의 화학, 안전성 및 생리활성 적인 측면의 조명을 통하여 씨놀의 식품의약적 응용 잠재력에 대하여 공유하고자 한다.

#### 씨놀의 화학

갈조류는 플로로탄닌(phlorotannin)이라고 불리우는 독특한 구조의 폴리페놀계 화합물을 2차 대사 산물로 생산한다. 갈조류에 있어서 플로로탄닌의 생태학적인 역할은 자외선으로부터 세포 보호, 세포벽 강화, 금속이온 흡착, 항균작용, 포식억제 등의 기능이 제안되고 있으나 아직 까지 논란의 대상이 되고 있다(8). 플로로탄닌은 육상 식물에서 흔히 볼 수 있는 폴리페놀계 화합물들과 달리, 플로로글루씨놀(1,3,5-trihydroxybenzene) 만을 단량체로 하여 구성된 중합체라는 구조적 특징을 갖는다(그림 1). 플로로글루씨놀이 어떻게 결합되는가에 따라 다양한 종류의 플로로탄닌 화합물이 이루어지는데, 씨놀을 구성

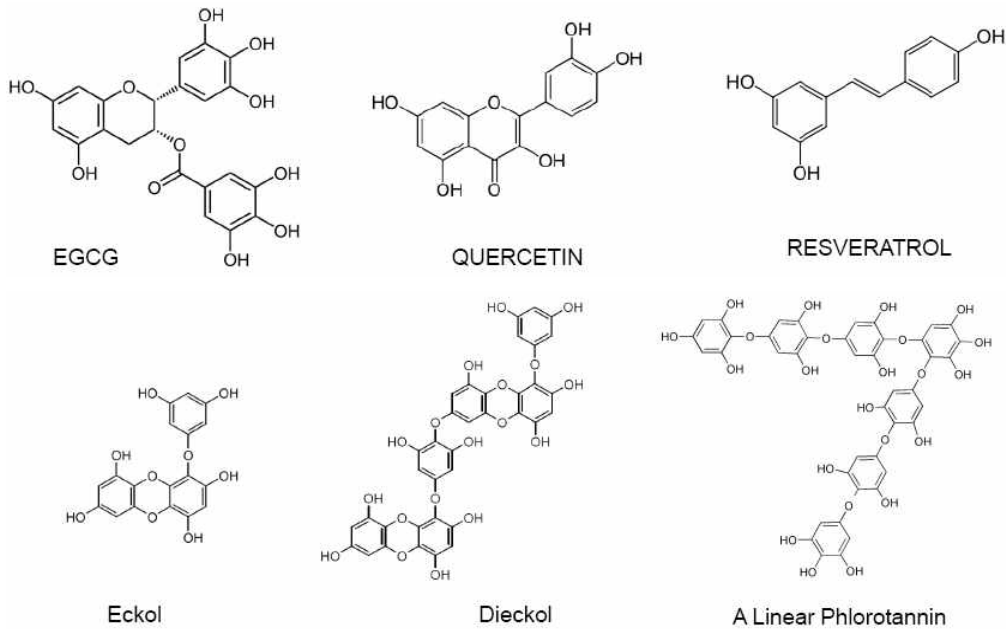


그림 1. 육상 식물 및 갈조 유래의 폴리페놀

하는 에콜계화합물은 그 중에서도 디벤조-*p*-디옥신 결합을 갖는 특수한 구조의 올리고머들로서 일반적으로 분자량이 370~742의 범위에 있다(그림 1 및 2).

씨늘의 안전성 및 생리활성

씨늘 및 씨늘을 구성하는 에콜계 분자들에 대한 안전성,

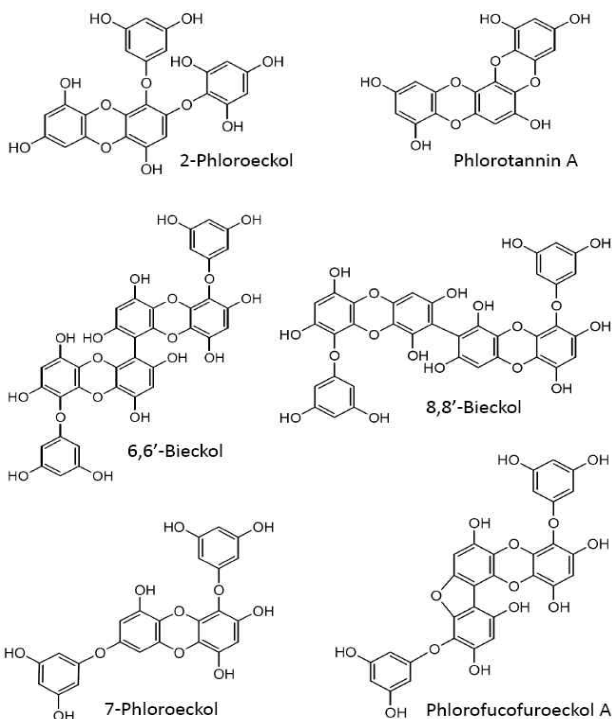


그림 2. 에콜계 화합물의 화학적 구조

다양한 실험실적 생리활성 연구와 임상적 연구가 이루어지고 있다. 씨늘은 갈조류의 일종인 감태(*Ecklonia cava*)에서 추출된 에콜계 화합물의 표준화된 성분으로서 GLP 수준의 세포독성, 유전독성, 단회독성, 13주 반복투여 독성 시험결과 안전성이 검증되어, 2008년 10월 미국 FDA로부터 해양폴리페놀로서 세계최초로 NDI 인증을 받았다. NDI는 2004년 이후 미국에 도입되는 신규 식이소재의 잠재적 위해성으로부터 자국민을 보호하기 위하여 소재의 표준화 수준과 안전성을 객관적이고 엄격하게 평가하는 장치로서 국내에서 개발된 식품소재로는 최초로 인증을 받았다. 지난 10여년간 다양한 *in vitro* 및 동물모델 연구를 통하여 씨늘 및 에콜계 분자들의 항산화, 항염증, 항알러지, 조직분해억제, 항균, 항바이러스, 항비만, 항당뇨, 혈압강화 효과 등이 밝혀져 왔으며, 최근 들어 씨늘에 대한 일부 임상연구 결과들이 발표되고 있어 식품의약 소재로서의 산업적 응용이 구체화 되고 있다. 현재까지 밝혀진 연구보고에 대한 분석을 토대로 씨늘을 이용한 식품의약 소재의 개발 가능성이 있는 대표적인 분야를 꼽는다면, 산화스트레스/노화, 염증성 질환, 면역계질환, 비만, 당뇨등 대사성질환, 심혈관질환, 피부질환 등이 있으며, 지속적이고 다양한 연구를 통하여 그 폭이 계속 넓어지고 있다.

산화스트레스로부터의 보호

세포는 외부환경에서 유입되는 방사선, 화학물질, 물리적 스트레스(습도, 온도, 기계적) 및 내부에서 발생하는 염증반응 등에 의해 끊임없이 공격(주로 산화적 스트레스)을 받고 있으며, 이러한 공격에 의한 손상을 최소화하고 정상적인 세포의 구조와 기능을 유지하기 위하여 방어

및 수리 기재를 작동시키고 있다. 그러나 이러한 내, 외부의 스트레스요인에 의한 과부하 상태에 지속적으로 노출되게 되면, 세포는 염증성 전사인자들(NF- $\kappa$ B, AP-1 등)을 핵 내로 이동시켜 만성염증을 일으키게 되어, 노화촉진, 암 발생을 포함하여 각종 만성 퇴행성질환을 발생시키게 된다(9). 특히 최근 일본 원전 손상에 의한 방사능 물질이나 날로 심해지는 황사에 포함된 중금속 등은 산화스트레스를 다량 발생시켜 이러한 위험성을 더욱 증폭시키고 있다. 씨늘 및 에콜게 화합물은 활성산소(ROS), 활성질소(RNS) 등 자유라디칼에 대한 중화효과가 뛰어나며(10, 11), 자외선(UVA 및 UVB), 감마선에 의한 산화스트레스로부터 세포보호 효과가 뛰어나다(12-14). 이러한 특성의 응용으로서 방사선 방호제, 암치료 독성으로 부터의 세포보호, 암예방 등의 분야를 들 수 있다. 씨늘을 구성하는 에콜게 화합물들의 자유라디칼 소거 효과는 DPPH 라디칼 소거연구(10), peroxinitrite 소거연구(11), 전자스핀공명(ESR) 연구(15), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 의한 DNA 손상연구(15), 등에 의해 밝혀졌다. Eckol이 감마선의 파괴적 효과로부터 동물조직을 보호하며, 이는 eckol이 활성산소 소거효과를 나타낼 뿐만 아니라 c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase 경로를 억제하기 때문이라고 보고되었으며(14,16), dieckol이 골수세포의 조혈작용촉진 및 면역세포의 작용을 증가시키며, 라디칼소거 효소(MnSOD)의 발현을 증가시키고, DNA 파괴 및 과산화지질의 감소효과를 나타냄으로써 치사량의 감마선을 쬐 마우스의 생존기간을 연장시키는 효과가 보고되었다(17). 또한, 최근에는 씨늘 성분이 산화스트레스로부터 세포를 보호하는 효과가 heme oxygenase (HO-1)과 같은 체내 항산화방어 기제의 작용을 증가시키는 방식으로 나타낸다는 것이 밝혀졌다(18).

**항염증 효과**

급성염증은 상처나 세균감염 등으로부터 인체를 지키기 위한 방어기제로서 필수불가결한 반응이지만, 만성적 염증은 오히려 각종 만성질환을 일으키는 근본적 원인이 된다. 따라서 만성염증을 효과적으로 제어함으로써, 당뇨, 심혈관질환, 관절염, 치매, 암 등 대부분의 만성질환을 개선시킬 수 있다는 것이 최근 과학계의 정설이다(9). 염증과 관련된 다양한 과정 및 단계에서 씨늘 및 에콜게 화합물의 염증억제효과가 하나씩 밝혀지고 있다. 씨늘의 주요 구성분자들인 eckol, dieckol, 8,8'-dieckol 및 phlorofucofuroeckol A가 염증호르몬(prostaglandin 및 leukotriene)의 합성에 관여하는 효소들인 sPLA2, COX-2, LOX에 대한 억제 효과가 있다는 연구가 보고되었으며(19), 세포수준에서는 COX-2 및 iNOS에 대한 억제 활성이 마우스 대식세포(RAW 264.7)(20), 관절세포(MG-63

cell)(21) 및 뇌세포(microglial cell)(22)에서 보고된 바 있다. *Ex-vivo*에서는 토끼 무릎관절 조직에서의 glycoaminoglycan의 분해 억제효과가 보고된 바 있다(11). 또한, 동물모델실험으로는 26주간의 UVB 노출에 의한 피부암 발생 마우스모델에서 암발생 억제와 더불어 COX-2 및 iNOS에 대한 발현 억제효과가 보고되었다(23,24). 염증이 또 다른 측면으로서 결합조직(matrix) 분해 효소의 활성이 증가하여, 손상된 조직을 분해하여 흡수하는 과정은 중요한 생리활동이다. 그러나 만성적 염증상태에서 증가되는 결합조직분해 효소의 활성은 만성퇴행성 질환의 주요 원인이 된다. 염증이 의해 증가하는 결합조직분해 효소로서 콜라겐을 분해하는 MMP(matrix metalloproteinase), 엘라스타제(elastase), 히알루로니다제(hyaluronidase) 등이 있다. 이러한 결합조직분해효소들이 만성적으로 작용함으로써 연골, 혈관, 폐, 피부 등의 조직을 노화, 퇴행화시키게 된다. 씨늘 및 에콜게 화합물은 단백질 수준에서, 엘라스타제 및 히알루로니다제 억제 활성을 나타낸다(25, 26). 또한, 자외선, LPS, 염증성 cytokine 등 염증성 자극에 노출된 세포에서 MMP 억제 효과를 나타냄이 보고되었다(13,27,28). 한편 씨늘 및 에콜게 화합물이 염증을 억제하는 효과에 대한 기작으로서, 산화스트레스를 낮추는 효과와 더불어 NF- $\kappa$ B 및 MAPK 신호전달 경로가 활성화되는 것을 억제하는 작용이 제안되고 있다(22).

**항알러지 효과**

최근 고도산업화, 도시화에 의하여 영양상태가 과도해지고, 알러지 유발물질의 증가로 인하여 과도한 면역반응에 의한 천식, 비염, 류마티스성 질환, 아토피 등이 광범위하게 증가하고 있으나 예방 효과를 갖거나 부작용 없이 증상을 호전시킬 수 있는 의약품을 찾기는 어렵다. 일반적으로 항알러지 효과를 위해 사용되는 항히스타민제의 경우에 나타나는 졸리움, 건조증, 시야흐림 등의 부작용이 없이 과도한 면역반응을 완화시켜주고, 면역체질을 점진적으로 개선시켜 주는 식품의약의 필요성이 대두되고 있다. Sugiura 등(29)은 rat basophilic leukemia-2H3 cells에서 나타나는  $\beta$ -hexosaminidase의 release를 측정할 결과, eckol, 6,6'-bieckol, 6,8'-bieckol, 8,8'-bieckol, phlorofucofuroeckol-A, phlorofucofuroeckol-B가 EGCG와 유사하거나 우수한 효과를 나타내며, 특히 phlorofucofuroeckol-B는 EGCG의 2.8배에 달하는 효과를 나타내는 것으로 보고하였다. Shim 등(30)은 human basophilic leukemia(KU812F) 및 rat basophilic leukemia (RBL-2H3) 세포를 이용한 실험에서, 씨늘의 구성 성분들인 fucodi-phloroethol, DHE, phlorofucofuroeckol A(PFF-A)가 세포표면에서의 Fc(epsilon)RI 발현, 칼슘 influx를 감소시켰

으며, degranulation in basophils를 억제하였음을 보고하였다(30). Kim 등(31)은 ovalbumin 자극에 의한 천식 마우스 모델을 이용하여 에콜게 화합물이 풍부한 감태 에탄올 추출물이 천식의 전형적인 병리학적 특징인 호산구의 증가, 폐 혈관 및 기도(airway)의 염증세포의 증가, 기도 협착(airway luminal narrowing), 기도의 과민화, bronchoalveolar lavage(BAL) fluid에서의 TNF- $\alpha$  및 Th2 cytokines(IL-4 and IL-5), 혈액에서의 allergen-specific immunoglobulin E(IgE)를 모두 감소시킴을 보고하였으며, matrix metalloproteinase-9(MMP-9) 및 Suppressor of cytokine signaling-3(SOCS-3) 발현 및 eosinophil peroxidase(EPO)의 활성을 증가시킴을 보고하였다(31). Th1 cytokine은 증가시키지 않고 Th2 cytokine (IL-4, IL-5)만을 감소시키는 효과를 나타내므로(31), 비염, 아토피, 류마티스 관절염 등 과다면역반응과 관련된 다양한 적응증에 대한 응용잠재력이 우수하다.

#### 항균, 항바이러스 효과

씨늘 및 씨늘을 구성하는 에콜게 화합물들은 동물세포에 대한 우수한 안전성을 가졌지만 항균(32-35) 및 항바이러스 활성(36,37)도 우수한 것으로 연구되었다. Nagayama 등(33)은 25종의 식품과 연관된 병원균에 대한 효과를 연구하였으며, MRSA(메티실렌저항성 황색포도상구균), 비브리오팀 등에 대한 항균효과가 녹차 폴리페놀중 가장 우수한 EGCG에 비해 뛰어남을 보고한 바 있으며, Choi 등(34)은 eckol의 살모넬라 균에 대한 효과와 항생제(ampicillin)와의 시너지효과를 보고하였다. Lee 등(35)은 무좀균에 대한 연구를 통하여 항곰팡이 효과를 보고하였으며, 작용기작으로서 세포막의 구조를 교란시키는 효과를 제안하였다. 한편, anti-HIV 효과에 대한 보고를 분석해 보면, Ahn 등(36)은 감태에서 추출한 8,8'-bieckol 및 8,4''-dieckol이 HIV-1의 역전사단백질(reverse transcriptase) 및 protease 억제활성을 나타낸다고 하였으며, 특히 8,8'-bieckol의 역전사단백질에 대한 억제효과(IC<sub>50</sub>=0.51  $\mu$ M)는 양성대조군으로 사용된 nevirapine(IC<sub>50</sub>=0.28 M)에 비교할 수준으로 강력한 것으로 보고하였다(36,37). Artan 등은 6,6'-bieckol을 사용하여 HIV-1 바이러스 억제효과를 심층적으로 연구한 바, HIV-1에 의해 유발되는 합포체(syncytia) 형성(EC(50) 1.72 microM), 세포용해(EC(50) 1.23 microM) 및 viral p24 antigen production(EC(50) 1.26 microM)를 강력하게 억제하는 것을 확인했으며, 6,6'-bieckol이 역전사효소를 효과적으로 억제하며(EC<sub>50</sub>=1.07 microM), HIV-1의 침투를 억제하는 효과도 밝혔다(37). 이와 동시에 6,6'-bieckol의 숙주세포에 대한 안전성은 250  $\mu$ M 수준에서도 확보될 정도로 우수함을 보고하였

다(37).

#### 비만 및 당뇨 분야

정제당, 정제지방 등의 과도하고 부적절한 칼로리 섭취에 비해 육체적운동 등을 통한 칼로리 소비가 획기적으로 감소하게 된 도시형 생활습관으로 인하여 선진국을 비롯한 개발도상국가 도시 인구의 과반수가 비만 및 인슐린저항성의 영향을 받고 있어 10년 후에는 당뇨병 쓰나미가 전세계를 뒤덮을 기세이다. 그러나 비만이나 인슐린저항성과 같은 대사성 증후군은 질병으로 분류하기도 어려우며, 현존하는 항비만, 항당뇨 의약품의 부작용을 감안한다면 지속적으로 섭취함으로써 예방 및 점진적 개선을 유도할 수 있는 식품의약이 절실한 분야이다. 씨늘 및 이를 구성하는 에콜게 화합물에 대하여 보고된 연구결과에 의하면, 이들은 비만 및 제2형당뇨의 발생을 막아주는 효과뿐만 아니라 당대사의 개선효과도 보여주고 있다. 7-Phlloreckol 및 dioxinodehydroeckol에 대한 지방세포(3T3-L1) 실험에 의하면 이 성분들이 지방세포의 분화를 억제하며 지방생성과 관련된 인자들의 활동을 감소시키는 것으로 확인되었으며(38), dioxinodehydroeckol에 대한 기작 연구를 통하여 AMPK 신호전달계의 활성화 및 조절을 통하여 지방생성 및 지방세포분화 억제효과를 나타내는 것으로 밝혀졌다(39). 인체적용시험에서는 BMI 26이상의 과체중자를 대상으로 한 12주간의 임상시험에서 BMI, 체지방 및 허리둘레 감소효과가 확인된 바 있으며(40), 또한 고지혈증환자를 대상으로 한 12주 임상시험에서 BAI(body adiposity index)가 감소됨이 확인되었다(41). 한편, Iwai(42)는 에콜게 화합물이 고농도로 포함된 곰피(*Ecklonia stolonifera*) 추출물을 사용한 비인슐린의존형 당뇨 마우스모델에서 항당뇨 효과 및 인슐린저항성 억제 효과, 당뇨로 인한 산화스트레스 억제효과를 확인하였다. Lee 등(43)은 dieckol이 1형 당뇨 모델인 streptozotocin에 의해 유발된 당뇨마우스에서 식후 혈당 감소효과를 보여주었으며 효소억제 실험을 통하여  $\alpha$ -glucosidase 및  $\alpha$ -amylase에 대한 억제 활성 또한 보고하였다. 한편, 고혈당에 의한 합병증을 예방하는 효과로서, Okada 등(44)은 *in vitro* 실험수준에서 7-phlloreckol, eckol and dieckol의 단백질 당화 억제효과를 보고한 바 있으며, Lee 등(41)은 대사성증후군 환자에서 당화헤모글로빈이 유의적으로 감소하는 효과를 보고하였다. 한편, 고혈당은 혈관내피세포의 iNOS, COX-2 및 NF- $\kappa$ B를 상승시키는데, Lee 등(45)은 dieckol이 고혈당에 의해 유발되는 이러한 단백질의 발현을 감소시키고, 산화스트레스(TBARS, 세포내 ROS, NO 생성)로부터 혈관내피세포(HUVEC)를 용량 의존적으로 보호하는 효과를 보고하였다.

**심혈관계**

현대인의 많은 수가 비만, 고지혈, 고혈당, 고혈압 등, 동맥경화와 이로 인한 심근경색 등의 심각한 심혈관계질환 발생에 대한 위험인자를 가지고 있으며, 이러한 연령층이 점점 어려워지고 있다는 것이 심각한 문제이다. 따라서 심혈관계 및 허혈성 질환은 위험인자가 심각해지기 전부터 관리하여 예방할 수 있는 식품의약의 필요성이 크게 대두되는 분야이다. 씨놀 및 에콜계 화합물이 심혈관계의 건강 및 심혈관질환의 예방에 기여할 수 있는 대표적인 요인으로서 항산화, 항염, 지질감소, 혈압감소 효과 등을 들 수 있다. Yoon 등(46)은 dieckol을 섭취한 고지혈증 랫드 모델에서의 혈중지질개선효과를 보고한 바 있다. 서울 지역 남녀 과체중자에 대한 씨놀의 효과를 평가하는 임상시험에서는 콜레스테롤이 정상치보다 상승된 피험자가 대다수를 차지하였으며, 12주간의 섭취 결과 총콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤의 감소 효과 및 HDL 콜레스테롤의 상승효과가 확인되었다(40). 또한 총콜레스테롤 240 mg/dL 이상 또는 LDL 콜레스테롤 130 mg/dL 이상에 해당되는 고지혈증 환자를 대상으로 한 12주 임상시험에서도, 씨놀의 총 콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤 개선효과가 확인되었을 뿐만 아니라, CRP의 감소효과가 나타남으로써, 동맥경화 예방에 대한 잠재력이 확인되었다(41). 고혈압과 관련된 연구로서는 Jung 등(47)이 eckol, phlorofucofuroeckol A 및 dieckol의 ACE(안지오텐신전환효소) 억제효과(IC<sub>50</sub>)가 각각 70.82±0.25, 12.74±0.15, 34.25±3.56 μM라고 보고한 바 있으며, Hong 등(48)은 고혈압 랫드 모델(2-kidney 1-clip Goldblatt hypertensive rats)에서 씨놀의 혈압 감소효과와 혈중 ACE 활성 감소효과를 확인하였다(48). 씨놀 및 에콜계 화합물은 항산화 및 항염증효과가 우수하므로 뇌졸중 등 허혈성 질환에 예방에 대한 전반적인 적용 잠재력 또한 가지고 있다고 할 수 있으며, 이에 대한 동물모델 및 임상 연구가 필요하다.

**피부 분야**

씨놀성분은 피부의 노화방지 및 피부질환의 개선에 도움이 될 수 있는 다양한 생리활성을 갖는 것으로 보고되고 있다. 피부 노화의 주범인 자외선(UVA 및 UVB)은 피부 조직에 산화스트레스를 증가시키고, DNA를 파괴하고, 각종 염증반응을 일으켜 조직의 분해를 촉진하며 과도한 멜라닌 색소를 생성시킨다. Hwang 등(23)은 26주간 UVB에 반복적으로 노출된 hair-less 마우스에서 씨놀을 섭취할 경우, 염증성 단백질인 COX-2 및 iNOS의 활성화와 피부암 발생이 현저하게 감소되는 것을 보고하였다. Heo 등(12)은 UVB에 노출된 인체 섬유아세포에 eckol 또는 dieckol을 처리할 경우, 세포내 활성산소를 감소시키고 세포생존

률을 증가시키는 것을 관찰하였으며, 특히 dieckol이 UVB에 의한 DNA 손상을 대폭 줄여주는 효과를 관찰하였다. Saeki 등(13)은 한 발 더 나아가, UVA 및 UVB에 노출된 인체 유래 피부세포에서 MMP-1, 2 및 9의 활성을 감소시키는 효과를 보고하였다. 한편 Bu 등(26)은 씨놀을 구성하는 분자들인 eckol, phlorotannin A, triphloretol, dieckol, phlorofucofuroeckol A들이 피부의 탄성을 부여하는 단백질인 엘라스틴을 가수분해하는 효소(elastase)의 활성을 감소시키는 효과를 보고하였다. 종합하면 씨놀은 피부 노화요인으로부터 주름발생 및 피부 탄력을 지켜줄 수 있는 잠재력이 뛰어나다. 한편, dieckol(12) 및 7-phloreckol(49)의 강력한 tyrosinase 억제효과도 밝혀져 피부 미백 및 기미 발생 방지효과에 대한 잠재력 또한 뛰어나다. 피부질환적인 측면에서의 응용잠재력을 살펴본다면, 여드름이나 아토피, 건선 등의 피부염에 대한 적용 잠재력을 생각해 볼 수 있다. 특히 아토피 피부염은 알러지에 의한 과도한 염증성반응에 의해 피부장벽이 허물어지고 가려움증을 유발하게 되는데, 이때 황색포도상구균(*Staphylococcus aureus*)과 같은 세균에 의한 이차 감염 등으로 인하여 악순환을 일으키는 난치성 질환이어서 앞서 기술한 씨놀의 항염증, 항알러지, 히알루로산 가수분해효소 억제효과 및 항균력이 적용될 수 있는 분야이다.

**결 론**

만성질환은 감염성 급성질환과 달리 10~20년에 걸쳐 미미하지만 지속적으로 누적되는 생리학적 스트레스가 임계점에 도달하면서 병리학적 증상 발현과 함께 퇴행화가 진행되는 특성을 갖는다. 최신 학설에 의하면 지속적인 스트레스 요인에 의해 NF-κB와 같은 redox-sensitive 전사인자들이 지속적으로 활성화되면 각종 염증성 인자들이 만성적으로 작동하게 되고, 이러한 염증반응이 또 다른 스트레스로 되먹임 됨으로써 만성질환의 발병을 부채질하게 된다. 따라서 만성질환에 효과적으로 대응하기 위해서는 현재의 증상을 완화시키는데 그치는 것이 아니라, 안전한 방법으로 만성적 스트레스 요인과 만성염증을 동시에 제거할 수 있는 방법이 중요하다. 이러한 측면에서, 씨놀 및 에콜계 화합물들이 보여주는 안전성과 강력한 항산화 활성, 그리고 항염증 활성은 식품의약 소재로서의 무한한 응용 가능성을 보여주고 있다. 또한 씨놀 및 에콜계 화합물이 보여주는 항균 및 항 바이러스 작용은 또 다른 차원의 응용 잠재력도 제시해 주고 있다. 현재와 미래의 인류의 삶의 질을 위협하는 수많은 만성질환에 보다 효과적으로 대응하기 위해서는 예방적 차원과 원인치료가 중요하다. 우선적으로 씨놀을 포함하여 식품의약적 잠

재력을 갖는 성분에 관한 첨단 과학적 지식을 적극 활용하여 예방적 식품의약의 개발에 박차를 가할 필요가 있으며, 나아가 기존 의약이 만성질환에 대해 나타내는 부작용과 치료적 한계를 극복하기 위하여 기존 의약품과의 상보적인 기술개발 및 임상 연구에 대한 투자가 절실하다.

### 참고문헌

- Furberg CD, Pitt B. 2011. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2: 205-207.
- Bertagnolli M, Eagle C, Zauber A, Redston M, Solomon S, Kim K, Tang J, Rosenstein R, Wittes J, Corle D, Hess T, Woloj G, Boissier F, Anderson W, Viner J, Bagheri D, Burn J, Chung D, Dewar T, Foley T, Hoffman N, Macrae F, Pruitt R, Saltzman J, Salzberg B, Sylwestrowicz T, Gordon G, Hawk E. 2006. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *New England Journal of Medicine* 355: 873-884.
- Karha J, Topol EJ. 2004. The sad story of Vioxx, and what we should learn from it. *Cleve Clin J Med* 71: 933-939.
- Tall AR, Yvan-Charvet L, Wang N. 2007. The failure of torcetrapib. Was it the molecule or the mechanism? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27: 257.
- Halts L. 2010. Development of semagacestat for Alzheimer's disease based on preliminary results of Phase III clinical trials. News Release by Lilly, Aug 17, 2010 (<http://newsroom.lilly.com/releasedetail.cfm?releaseid=499794>).
- First National Action Plan for Alzheimer's Disease Passed Into Law. 2011. *Medscape Medical News*. Jan. 5.
- Mohan V, Deepa M. 2006. The metabolic syndrome in developing countries. *Diabetes Voice* 51: 15-17.
- Connan S, Delisle F, Deslandes E, Gall EA. 2006. Intrathallus phlorotannin content and antioxidant activity in Phaeophyceae of temperate waters. *Botanica Marina* 49: 39-46.
- Stix G. 2007. *Malignant Flame*. Scientific American, July. p 60-67.
- Kang K, Park Y, Hwang HJ, Kim SH, Lee JG, Shin HC. 2003. Antioxidative properties of brown algae polyphenolic and their perspectives as chemopreventive agents against vascular risk factors. *Arch Pharm Res* 26: 286-293.
- Shin HC, Hwang HJ, Kang KJ, Lee BH. 2006. An anti-oxidative and anti-inflammatory agent for potential treatment of osteoarthritis from *Ecklonia cava*. *Arch Pharm Res* 29: 165-171.
- Heo SJ, Ko SC, Cha SH, Kang DH, Park HS, Choi YU, Kim D, Jung WK, Jeon YJ. 2009. Effect of phlorotannins isolated from *Ecklonia cava* on melanogenesis and their protective effect against photo-oxidative stress induced by UV-B radiation. *Toxicol In Vitro* 23: 1123-1130.
- Saeki Y, Nishiura H, Tanaka K. 2009. MMP inhibitory action of seanol. *Fragrance J* 37: 94-96.
- Zhang R, Kang KA, Piao MJ, Ko DO, Wang ZH, Lee IK, Kim BJ, Jeong IY, Shin T, Park JW, Lee NH, Hyun JW. 2008. Eckol protects V79-4 lung fibroblast cells against  $\gamma$ -ray radiation-induced apoptosis via the scavenging of reactive oxygen species and inhibiting of the c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase pathway. *Eur J Pharm* 591: 114-123.
- Ahn GN, Kim KN, Cha SH, Song CB, Lee J, Heo MS, Yeo IK, Lee NH, Jee YH, Kim JS, Heu MS, Jeon YJ. 2007. Antioxidant activities of phlorotannins purified from *Ecklonia cava* on free radical scavenging using ESR and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-mediated DNA damage. *Eur Food Res Technol* 226: 71-79.
- Moon CM, Kim SH, Kim JC, Hyun JW, Lee NH, Park JW, Shin T. 2008. Protective effect of phlorotannin components phlorogluciol and eckol on radiation-induced intestinal injury in mice. *Phytother Res* 22: 238-242.
- Park E, Ahn G, Yun JS, Kim MJ, Bing SJ, Kim DS, Lee J, Lee NH, Park JW, Jee Y. 2010. Dieckol rescues mice from lethal irradiation by accelerating hemopoiesis and curtailing immunosuppression. *Int J Radiat Biol* 86: 848-859.
- Kim KC, Kang KA, Zhang R, Piao MJ, Kim GY, Kang MY, Lee SJ, Lee NH, Surh YJ, Hyun JW. 2010. Up-regulation of Nrf2-mediated heme oxygenase-1 expression by eckol, a phlorotannin compound, through activation of Erk and PI3K/Akt. *Int J Biochem Cell Biol* 42: 297-305.
- Shibata T, Nagayama K, Tanaka R, Yamaguchi K, Nakamura T. 2003. Inhibitory effects of brown algal phlorotannins on secretory phospholipase A<sub>2</sub>s, lipoxygenases and cyclooxygenases. *J Appl Phycol* 15: 61-66.
- Kim AR, Shin TS, Lee MS, Park JY, Park KE, Yoon NY, Kim JS, Choi JS, Jang BC, Byun DS, Park NK, Kim HR. 2009. Isolation and identification of phlorotannins from *Ecklonia stolonifera* with antioxidant and anti-inflammatory properties. *J Agric Food Chem* 57: 3483-3489.
- Ryu B, Li Y, Qian ZJ, Kim MM, Kim SK. 2009. Differentiation of human osteosarcoma cells by isolated phlorotannins is subtly linked to COX-2, iNOS, MMPs, and MAPK signaling: implication for chronic articular disease. *Chem Biol Interact* 179: 192-201.
- Jung WK, Heo SJ, Jeon YJ, Lee CM, Park YM, Byun HG, Choi YH, Park SG, Choi IW. 2009. Inhibitory effects and molecular mechanism of dieckol isolated from marine brown alga on COX-2 and iNOS in microglial cells. *J Agric Food Chem* 57: 4439-4446.
- Hwang H, Chen T, Nines RG, Shin HC, Stoner GD. 2006. Photochemoprevention of UVB-induced skin carcinogenesis in SKH-1 mice by brown algae polyphenols. *Int J Cancer* 119: 2742-2749.
- Hwang H, Chen T, Stoner GD, Lee KB, Yoo YC, Shin HC. 2005. Suppression of iNOS expression by phlorotannins in chronic exposure of skin to UVB radiation. *Lab Anim Res* 21: 385-389.

25. Shibata T, Fujimoto K, Nagayama K, Yamaguchi K, Nakamura T. 2002. Inhibitory activity of brown algal phlorotannins against hyaluronidase. *Int J Food Sci Tech* 37: 703-709.
26. Bu HJ, Ham YM, Kim JM, Lee SJ, Hyun JW, Lee NH. 2006. Elastase and hyaluronidase inhibition activities of phlorotannins isolated from *Ecklonia cava*. *Kor J Pharmacogn* 37: 92-96.
27. Kim MM, Ta QV, Mendis E, Rajapakse N, Jung WK, Byun HG, Jeon YJ, Kim SK. 2006. Phlorotannins in *Ecklonia cava* extract inhibit matrix metalloproteinase activity. *Life Sciences* 79: 1436-1443.
28. Kim TH, Bae JS. 2010. *Ecklonia cava* extracts inhibit lipopolysaccharide induced inflammatory responses in human endothelial cells. *Food Chem Toxicol* 48: 1682-1687.
29. Sugiura, Y, Matsuda K, Yamada Y, Nishikawa M, Shioya K, Katsuzaki H, Imai K, Amano H, 2007. Anti-allergic phlorotannins from the edible brown alga, *Eisenia arborea*. *Food Sci Technol Res* 13: 54-60.
30. Shim SY, Choi JS, Byun DS. 2009. Inhibitory effects of phloroglucinol derivatives isolated from *Ecklonia stolonifera* on Fc(epsilon)RI expression. *Bioorg Med Chem* 17: 4734-4739.
31. Kim SK, Lee DY, Jung WK, Kim JH, Choi I, Park SG, Seo SK, Lee SW, Lee CM, Yea SS, Choi YH, Choi IW. 2008. Effects of *Ecklonia cava* ethanolic extracts on airway hyperresponsiveness and inflammation in a murine asthma model: Role of suppressor of cytokine signalling. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 62: 289-296.
32. Glombitza KW, Vogels HP. 1985. Antibiotics from algae. XXXV. Phlorotannins from *Ecklonia maxima*. *Planta Med* 51: 308-312.
33. Nagayama K, Iwamura Y, Shibata T, Hirayama I, Nakamura T. 2002. Bactericidal activity of phlorotannins from the brown alga *Ecklonia kurome*. *J Antimicrob Chemother* 50: 889-893.
34. Choi JG, Kang OH, Brice OO, Lee YS, Chae HS, Oh YC, Sohn DH, Park H, Choi HG, Kim SG, Shin DW, Kwon DY. 2010. Antibacterial activity of *Ecklonia cava* against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Salmonella* spp. *Foodborne Pathog Dis* 7: 435-441.
35. Lee MH, Lee KB, Oh SM, Lee BH, Chee HY. 2010. Antifungal activities of dieckol isolated from the marine brown alga *Ecklonia cava* against *Trichophyton rubrum*. *J Korean Soc Appl Biol Chem* 53: 504-507.
36. Ahn MJ, Yoon KD, Min SY, Lee JS, Kim JH, Kim TG, Kim SH, Kim NG, Huh H, Kim J. 2004. Inhibition of HIV-1 reverse transcriptase and protease by phlorotannins from the brown alga *Ecklonia cava*. *Biol Pharm Bull* 27: 544-547.
37. Artan M, Karadeniz F, Lee SH, Kim MM, Kim SK. 2008. Anti-HIV-1 activity of phloroglucinol derivative 6,6'-bieckol from *Ecklonia cava*. *Bioorg Med Chem* 16: 7921-7926.
38. Kong CS, Kim JA, Ahn BN, Vo TS, Yoon NY, Kim SK. 2010. 1-(3',5'-dihydroxyphenoxy)-7-(2'',4'',6-trihydroxyphenoxy)-2,4,9-trihydroxydibenzo-1,4-dioxin inhibits adipocyte differentiation of 3T3-L1 fibroblasts. *Mar Biotechnol (NY)* 12: 299-307.
39. Kim SK, Kong CS. 2010. Anti-adipogenic effect of dioxinohydroeckol via AMPK activation in 3T3-L1 adipocytes. *Chem Biol Interact.* 186: 24-29.
40. Shin HC, Kim SH, Park YH, Lee BH, Hwang HJ. 2011. Effects of 12-week oral supplementation of *Ecklonia cava* polyphenol on anthropometric and blood lipid parameters in overweight Korean individuals: a double-blind randomized clinical trial. Accepted for publication in *Phytotherapy Research*.
41. Park MY, Lee DH, Shim BJ, Kim SS, Yoon SK, Shin WS, Lee JM, Jeon HK, Baek SH, Youn HJ, Chung WS, Hwang HJ, Shin HC. 2010. Effects of Seapolynol (Polyphenol purified from *Ecklonia cava*) in Subjects with hypercholesterolemia. Korean Society of Lipidology and Atherosclerosis 2010. Autumn.
42. Iwai K. 2008. Antidiabetic antioxidant effects of polyphenols in brown alga *E stolonifera* in genetically diabetic KK-Ay mice. *Plant Foods Hum Nutr* 63: 163-169.
43. Lee SH, Park MH, Heo SJ, Kang SM, Ko SC, Han JS, Jeon YJ. 2010. Dieckol isolated from *Ecklonia cava* inhibits alpha-glucosidase and alpha-amylase in vitro and alleviates postprandial hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetic mice. *Food Chem Toxicol* 48: 2633-2637.
44. Okada Y, Ishimaru A, Suzuki R, Okuyama T. 2004. A new phloroglucinol derivative from the brown algae *Eisenia bicyclis*: Potential for the effective treatment of diabetic complications. *J Nat Prod* 67: 103-105.
45. Lee SH, Han JS, Heo SJ, Hwang JY, Jeon YJ. 2010. Protective effects of dieckol isolated from *Ecklonia cava* against high glucose-induced oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells. *Toxicol In Vitro* 24: 375-381.
46. Yoon NY, Kim HR, Chung HY, Choi JS. 2008. Anti-hyperlipidemic effect of an edible brown algae, *Ecklonia stolonifera*, and its constituents on poloxamer 407-induced hyperlipidemic and cholesterol-fed rats. *Arch Pharm Res* 31: 1564-1571.
47. Jung HA, Hyun SK, Kim HR, Choi JS. 2006. Angiotensin-converting enzyme I inhibitory activity of phlorotannins from *Ecklonia stolonifera*. *Fisheries Sci* 72: 1292-1299.
48. Hong JH, Son BS, Kim BK, Chee HY, Song KS, Lee BH, Shin HC, Lee KB. 2006. Antihypertensive effect of *Ecklonia cava* extract. *Kor J Pharmacogn* 37: 200-205.
49. Yoon NY, Eom TK, Kim MM, Kim SK. 2009. Inhibitory effect of phlorotannins isolated from *Ecklonia cava* on mushroom tyrosinase activity and melanin formation in mouse B16F10 melanoma cells. *J Agric Food Chem* 57: 4124-4129.