

갈조류 곱피(*Ecklonia stolonifera*)의 간 건강기능성

Health beneficial effects of brown algae *ecklonia stolonifera* in liver

유승민 · 김우기^{1,*}

Seungmin Yu¹, Wooki Kim^{1,*}

¹경희대학교식품생명공학과

¹Department of Food Science and Biotechnology, Kyung Hee University

Abstract

People in Korea, a peninsular, have acquired a variety of marine food resources including seaweeds. *Ecklonia stolonifera*, a brown algae, is commonly dwelling in Korean coasts and their cultivation methods were developed for a mass-production. Recently, studies have revealed that *Ecklonia stolonifera* is a promising material for the development of health functional foods. In an effort to carefully review the current understating in the effects and mechanisms of *Ecklonia stolonifera* on liver functions by deduction from relevant literatures, the effective components were identified as phlorotannins, including dieckol, eckstolonol, eckol, phlorofucofuroeckol A, and phlorosterol. Their aiding action on the hepatic functions is categorized as follows. A) Regulation of

oxidative stress by anti-oxidant capacity, B) Protection of hepatocytes from toxins, C) Prevention of alcoholic fatty liver and fibrogenesis, D) Regulation of chronic disease by improvement of inflammatory responses and lipid metabolisms, and E) indirect benefit conferred by a personal total wellness.

Keywords: seaweed, hepatocyte, phlorotannin, fucosterol

서론

한국은 전세계 해조류 생산량의 6%인 621,154톤을 생산하는 세계 4위의 해조류 생산국가로서, 쌀, 무침 등의 조리에 해조류 생물을 사용하고 있으며, 이

* Corresponding author:

Wooki Kim, Department of Food Science and Biotechnology, Kyung Hee University, Yongin-si, Gyeonggi-do, 17103, Korea

Tel: +82-31-201-3482

Fax: +82-31-204-8116

E-mail: kimw@khu.ac.kr

Received November 20, 2018; revised November 26, 2018; accepted November 26, 2018

를 건조하여 식품에 활용하고 있다. 식용 해조류 중, 곰피는 Phaeophyta(갈조식물문)-Phaeophyceae(갈조강)-Laminariales(다시마목)-Laminariaceae(다시마과)-Ecklonia(감태속)에 속하는 해조로서, 국내에서는 Ecklonia stolonifera Okamura종을 식용으로 섭취하고 있다. 국내 해안에서는 동해안을 기반으로 남서해 지역으로 서식지가 확대되어 전남 여수지역까지 자생지역이 확인되었으며, 최근 양식기술에 대한 연구 역시 활발히 진행중이다 (NFRDI, 2010).

국내 건강기능식품 개발의 촉진을 위하여 식품의약품안전 평가원이 발행한 “건강기능식품 기능성 평가 가이드-‘간 건강에 도움을 줄 수 있음’ 편”에 따르면, 간은 체내에서 가장 큰 기관이며, 다양한 합성 및 해독의 대사작용이 발생하는 곳으로 혈액의 흐름이 많아 체내의 다양한 장기에 미치는 영향이 큰 기관이다 (식품의약품안전평가원 2015). 간에서는 탄수화물, 지질 및 단백질 등 주요 영양소의 대사가 일어나며, 담즙 분비를 통하여 지방의 소화과정에 관여한다. 또한, 독성물질의 분해 및 분비에 관여하며, 간문맥을 통해 유입되는 다양한 물질들에 대한 면역기능에도 기여하는데, 간에 존재하며 외래물질 제거에 기여하는 대식세

포를 쿠퍼세포(Kupffer cells)라는 이름으로 부른다. 그러나, 간에서 발생하는 다양한 비정상적 생화학반응의 결과로 표1과 같이 간 기능의 저하현상이 일어나며, 이는 건강에 치명적 손상을 가져오기도 한다. 따라서, 많은 건강기능식품들이 간의 기능을 증진시키는 목적으로 개발되고 있으며, 식품의약품안전평가원은 상기 가이드라인을 통하여 간 건강을 위한 기능성 시험법으로 표 2와 같은 바이오마커를 제시하고 있다. 이에, 본 고에서는 갈조류 곰피 및 그 유용성분을 이용하여 간 건강기능식품에의 적용을 위한 연구현황을 문헌을 통하여 고찰하고자 한다.

본론

곰피의 주요 기능성 성분으로는 dieckol을 비롯한 phlorotannin류인 phloroglucinol, eckstolonol, eckol, phlorofucofuroeckol A 등이 있으며(Goo 등, 2010; Kang 등, 2004), 스테롤 유래의 대사물질인 fucosterol의 다양한 기능 역시 알려져 있다(Choi 등, 2015). 생체 내 세포 및 조직 간 복잡한 상호작용과 물질의 이동에서 미루어 짐작할 수 있듯이, 식품 중 특정 성분이 갖는

표 1. 간 기능 저하의 원인 및 지표

| 간 기능 저하 원인 | | 주요지표 |
|------------|------------------------------|--|
| 비알코올성 간손상 | 영양 과잉으로 인한 간 내 지방축적 증가 | <ul style="list-style-type: none"> • 복부비만 및 내장지방의 양과 밀접한 연관 • 혈중 유리지방산 증가에 따른 간으로의 유입 및 중성지방으로의 축적 • 지방합성촉진 유전자 발현 증가 • 세포내 에너지 수준을 감지하는 AMPK의 억제로 미토콘드리아의 베타-산화 감소 |
| | 간 내 산화 스트레스 증가 및 간세포 손상 | <ul style="list-style-type: none"> • 간 내 지방축적에 따른 과도한 염증반응 • 미토콘드리아 내 유리지방산의 증가로 인한 과량의 과산화수소 생성 • 세포내 호흡 활성 손상으로 인한 활성산소의 생성 • 지질과산화물인 알데히드의 독성 • 세포내 환원제인 환원형 글루타치온의 감소 |
| 알코올성 간손상 | 알코올로 인한 간 내 지방축적 증가 | <ul style="list-style-type: none"> • 간 내 알코올 대사로 인한 NADH/NAD 비율 증가에 따른 지방산 합성의 증가 • 지방합성관련 효소 발현의 증가 • 간 내 VLDL 합성 관련 효소인 MTP의 활성 저하에 따른 중성지방 방출 억제 |
| | 알코올 대사로 인한 산화 스트레스 및 염증반응 증가 | <ul style="list-style-type: none"> • 알코올 대사 과정에서 활성산소의 생성 • 지질과산화물에 의한 세포막 손상 및 환원형 글루타치온의 고갈 • 장점막의 투과도 증가로 인하여 내독소(endotoxins)가 간문맥으로 과량 유입 |
| | 생체이물(xenobiotics)에 의한 스트레스 | <ul style="list-style-type: none"> • 지용성이 큰 독성물질의 간내 유입 및 축적 |



효능은 단일 효능이 아닌 복합적 작용기작에 의한 효능이 대부분이다. 따라서, 곰피의 추출물 및 그 성분에 의한 다양한 생리조절 기능은 다각도로 연구되어 있고, 간 기능의 조절과 관련하여 그 결과를 다음과 같이 큰 범주로 나누어 살펴 볼 수 있으나, 각각의 범주는 독립적이지 않으며 생체 내에서는 상호 연관적이라는 점은 아무리 강조해도 지나치지 않을 것이다.

1. 항산화 효과

세포 내의 산화스트레스는 다양한 요인에 의하여 발생하며, 불안정한 활성산소(reactive oxygen species,

ROS)를 생성하여 자발적이고 연쇄적인 산화반응을 야기한다는 특징이 있다. 세포 내 산화반응중 ROS는 산화에 민감한 불포화지방산의 이중결합과 반응하여 지방산의 자동산화통하여 과산화산물 및 알코올, 알데히드, 케톤류 등의 산화산물을 생성한다. 정상적인 세포의 활동에 의해서도 ROS는 계속적으로 생산되므로, 생체는 이를 완충하기 위한 효소적 및 비효소적 항산화 기작을 유지하고 있으나, 과도한 산화스트레스에 의하여 항산화 기작이 압도되면 세포막의 파괴 및 DNA의 파괴 등으로 인하여 세포와 조직은 심한 손상을 입게 된다. 특히, 간 조직은 지질의 베타-산화 작용이 일어나는 주요한 장기로서 지질과산화물에 의한 산화스

표 2. 간 건강 기능성 시험을 위한 바이오마커(건강기능식품 기능성 평가 가이드(식품의약품안전평가원 2015)로부터 재구성함)

| 구분 | 바이오마커 | |
|-----------------|--|---|
| 간세포, 담도계 손상 | 간 기능 관련 효소 | ALT (alanine transferase), AST (aspartate transferase), GGT (gamma glutamyltransferase), ALP (alkaline phosphatase), LDH (lactate dehydrogenase), 5'-Nucleotidase |
| | 배설능 | 빌리루빈 |
| | 단백질 합성능 | 알부민, 글로불린, 프로트롬빈 시간, 총 담즙산 |
| | 간세포 사멸 | Caspase, Bcl-2, Bax, p-JNK, p-ERK, p-p38 protein |
| | 조직병리학적 변화 | H&E 염색법 |
| 간 지방 수준 | 영상진단 | 간초음파, CT, MRI, MRS |
| | 실험실적 방법 | 지방구 염색법, 중성지방 정량 |
| 간 섬유화 수준 | 영상진단 | TE (transient elastography) |
| | 생화학적 지표 | 타입 I 콜라겐 |
| 알코올 대사 | 혈중 알코올/알데히드 수준 변화, 제거속도 | |
| | 관련효소 | CYP2E1, ADH, ALDH |
| 생체 이물 배설 | Phase I 반응 효소, Phase II 반응 효소 | |
| 인슐린 저항성, 포도당 대사 | 혈중 포도당, C-펩타이드, 당화혈색소 | |
| | 포도당 대사 관련 호르몬 | 인슐린, 글루카곤 |
| | 인슐린 저항성 지수 | HOMA-IR |
| 비만도 | 체중, 체지방량, 복부지방량, 체질량지수(BMI), 허리둘레 | |
| 지방대사 | 지방합성 또는 분해 관련 효소/전사인자, 아디포넥틴 | |
| | 혈중 중성지방, 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 유리지방산 | |
| | 지질 과산화물 | Hydroxynonenal, MDA |
| 항산화, 염증 반응 | 효소적 항산화 체계 | SOD, catalase |
| | 비효소적 항산화 체계 | 환원형 글루타치온 |
| | 평균적혈구용적 | |
| | 사이토카인 | TNF-a, IL-6 |

트레스의 조절이 필수불가결하다. 따라서, 많은 연구들이 곰피 및 그 유용성분에 의한 지방세포에서의 항산화능을 시험관, 세포 및 동물조직의 수준에서 다각도로 탐구하여 왔다.

먼저 시험관 연구로서 Kim 등 (2009)에 따르면, 곰피의 다양한 추출분획을 처리하여 DPPH 라디칼 소거능을 측정된 결과, dieckol을 포함하여 phlorofucofuroeckol A 및 dioxinodehydroeckol의 항산화 효과를 확인하였으며, 나아가 양성대조군인 비타민 C보다 더욱 강력한 항산화능을 확인하였다. 뿐만 아니라, dieckol과 phlorofucofuroeckol A는 CDEA 발색법을 통하여 측정된 결과, LPS로 유도한 염증성 대식세포 RAW 264.7 모델에서 강력한 세포내 ROS 소거능을 보였다. Kuda 등 (2007)도 일본의 해안지역에서 수확 및 가공한 곰피 제품의 추출물을 이용하여 DPPH 라디칼 소거능을 확인하였다. 더 나아가, 해당 연구에서는 곰피 제품 및 추출물이 superoxide anion 라디칼 소거능과 산화환원 활성을 향상시키는 결과를 추가로 보고하였다.

세포 수준에서의 항산화 기작을 밝히는 연구로서, Lee 등 (1996)은 생쥐의 간으로부터 얻은 균질파쇄액(homogenate)을 37°C 공기중에 노출하여 지질과산화물을 생성할 때 곰피추출물 및 유효성분을 첨가하여 그 효과를 측정하였다. 그 결과, 곰피추출물의 에틸초산 및 디클로로메탄 분획에서 DPPH 소거능이 가장 강했으며, TBA 분석을 통하여 지방산화의 산물인 말론디알데히드(malondialdehyde, MDA)를 측정된 결과 곰피추출물로부터 분리정제한 phloroglucinol의 강력한 항산화 능력을 확인하였다. 유사한 연구로서 Kang 등 (2004)은 랫드의 콩팥 균질파쇄액의 ROS 생성량을 2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate (DCFH-DA) 염색법을 통하여 측정하였다. 다양한 해조류 추출물을 처리하여 항산화능을 스크리닝한 결과, 곰피추출물을 포함한 다양한 해조류의 항산화능을 확인하였으며, 특히 곰피의 추출물중 분획별 효과검증을 통하여 dieckol을 비롯하여 phloroglucinol, eckstolonol, eckol, phlorofucofuroeckol이 각각 ROS의 생성을 억제함을 보였다.

식품으로서 곰피추출물의 항산화능을 확인하는 연

구로서 Park 등 (2000)은 랫드의 경구투여 모델을 제시하였다. Acetaminophen은 해열제로 많이 사용되어 지나, 과량 투여 시 혈중 지질과산화 작용을 통하여 간에 치명적 독성을 보이는 것으로 알려져 있다. 따라서, 이 연구에서는 acetaminophen을 복강주사한 랫드에 곰피로부터 분리정제한 phloroglucinol을 경구투여 한 결과, 혈중 지질과산화가 저해되었으며 간독성의 주요 지표인 cytochrome P-450, aminopyrine N-demethylase, aniline hydroxylase 활성에는 영향이 없음이 보고되었다. 나아가, 동일 연구에서 acetaminophen의 주사에 의하여 저하된 체내 glutathione 수치 및 항산화 효소 glutathione S-transferase의 활성은 phloroglucinol을 사전 경구투여 시 예방효과를 보임으로써 곰피 및 그 유용성분의 항산화 기작을 구체화하였다.

2. 간세포 및 급성 간독성 보호 효과

전술한 바와 같이 소화기를 통하여 위장관으로 소화흡수된 식품 및 기타 물질들은 간문맥을 통하여 간으로 이동하여 빠른 대사과정 및 축적의 과정을 거친다. 이 과정 중, 독성을 내는 물질들에 의하여 간세포가 파괴 및 기능을 상실하는 현상이 생기며, 이는 개체의 건강에 치명적 영향을 미친다. 특히, 간 조직이 상당기간 파괴될 때까지 자각증상이 없다는 점을 고려할 때, 식품을 통한 간세포 보호 효과는 많은 연구의 대상이 되고 있다.

곰피의 유효성분에 의한 간세포 보호 효과에 관한 연구 모델로서 HepG2 간세포주를 널리 사용한다. Tacrine은 알츠하이머 치료제로 사용되어지나, 과량 사용시 간독성이 있음이 보고되었다. 이 모델을 이용한 연구로서 Kim 등 (2005)은 tacrine으로 유도한 HepG2 간세포의 세포독성을 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) assay를 통해 측정하여 18종의 다양한 해조류 추출물의 보호효과를 연구하였으나, 그 중 곰피 추출물만이 유일하게 보호효과를 보였다. 이 연구에서, 곰피로부터 phloroglucinol, eckstolonol, eckol, phlorofucofuroeckol A, dieckol등의

phlorotannin을 분리정제하여 물질 별 효능을 추적한 결과, eckstonol과 phlorofucofuroeckol A가 양성대조군 약물인 silybin과 유사한 수준으로 간세포를 보호함을 보였다. Lee 등 (2012b)도 tacrine을 처리한 HepG2 간세포에 항산화 및 세포보호 효과를 갖는 곰피추출물의 phlorotannin의 분리정제 및 동정의 연구결과를 보고하였다. 이 연구에서 phlorofucofuroeckol B와 6,6'-bieckol은 DPPH 라디칼 소거능을 보였으나 tacrine이 처리된 HepG2 세포내의 ROS 제어능은 보이지 않았다. 한편, eckol과 2-phloroecol은 Fas 매개의 세포사 인자인 tBID, caspase-3, poly(ADP-ribose) polymerase의 발현을 억제하였으며, cytochrome c가 미토콘드리아로부터 세포질로 유입되는 것을 억제하였다. 유사 연구로서, Lee 등 (2012a)은 tacrine이 처리된 HepG2 세포에 phlorofucofuroeckol A를 처리하고 MTT assay를 통하여 세포독성을 확인한 결과, 간세포의 보호효과를 보고하였다. 특히, tacrine 처리 후 세포내 Fas 와 JNK 단백질의 인산화가 유도되어 세포유도사 인자인 caspase가 활성화 되는 것을 phlorofucofuroeckol A가 저해함을 보였으며, 이 후 Fas ligand, cleaved caspase-8, cleaved caspase-3, poly (ADP-ribose) polymerase의 발현 및 cytochrome C의 미토콘드리아로부터 세포액으로 이동이 저해됨을 보였다. 관련 연구로서 Choi 등 (2015)은 tert-butyl hydroperoxide (t-BHP)와 tacrine을 함께 처리하여 산화스트레스를 유발한 HepG2 간세포주에서 곰피로부터 추출한 fucosterol의 보호효과를 확인하였다. 구체적으로는 HepG2 세포주에 산화스트레스를 유발 시 세포내 ROS가 증가하고 glutathione이 감소하는데, fucosterol 처리 시 해당 지표들이 회복되었다. Alanine transferase (ALT)와 aspartate transferase (AST)는 간세포의 활성측정에 일반적으로 사용되는 지표이며 HepG2 세포주의 산화스트레스 작용 시 이들 지표들도 증가한다. 이 때, fucosterol의 처리는 이들 지표를 무처리 대조군의 범위만큼 회복시켰다.

사염화탄소(carbon tetrachloride, CCl₄)는 급성 간독성을 일으키는 물질로서 세포 및 동물실험에 널리 사용되는 물질이다. 이를 이용한 연구에서, Kang 등

(2013)은 사염화탄소로 유도된 급성 간손상 생쥐 모델에서 dieckol의 보호효과를 보고하였다. 이 연구에서는, 사염화탄소에 의한 체중감소와 사망률 증가가 dieckol의 급여에 따라 억제됨을 보였으며, 혈중 glutamyl transpeptidase (GTP), glutamic oxalacetic transaminase (GOT) 및 MDA의 수치가 감소함을 보였다. 나아가, 간조직 내 항산화 효소인 CAT와 GSH-px은 증가하였으며, 간의 조직검사를 통한 병리학적 소견에는 유의적 차이를 보이지 않음으로써 dieckol에 의한 간보호 효과를 확인하였다. 유사 연구로서, 생쥐에 eckol을 7일간 경구투여한 후 사염화탄소에 의한 간독성을 terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling (TUNEL) assay를 통하여 측정한 결과, eckol 투여군에서 대조군과 비교하여 세포유도사(apoptosis)의 비율이 유의적으로 감소함이 보고되었다(Li 등, 2018). 나아가 동일 연구에서 손상 간조직의 ALT와 AST 수치가 완화되었으며, 간의 형태학적 평가결과 역시 호전되었다. 간조직 내의 생리화학적 인자들을 분석한 결과, eckol 투여군에서 세포유도사 식별자인 bcl-1과 cleaved caspase-3의 발현과 지질산화물인 MDA의 생성이 감소하였다. 뿐만 아니라, 간의 항산화 지표인 superoxide dismutase (SOD) 활성, glutathione peroxidase (GSH-Px) 활성, 그리고 glutathione의 양이 모두 증가함을 보임으로써 간조직 내 항산화능 개선을 통한 세포보호의 기작을 보고하였다. 한 편, Byun 등 (2018)은 사염화탄소로 유도한 급성 간독성 랫드 모델에서 곰피를 이용한 상용복합소재의 식이급여를 통한 간세포 보호효과를 보고하였다. 이 연구에서는 선행 연구와 유사하게, 사염화탄소 처리에 따라 랫드의 간조직 내에 증가한 ALT와 AST의 증가가 곰피소재의 식이급여를 통하여 감소하였다. 또한, 간의 중성지방(triglyceride, TG), 총콜레스테롤(total cholesterol, TC) 및 HDL-콜레스테롤(HDL-C) 비율(HDL-C/TC)이 증가함으로써 곰피소재의 식이급여에 지질대사의 개선 효과를 보고하였다. 곰피소재는 나아가 간의 SOD, catalase(CAT), glutathione reductase(GRx) 활성과 환원글루타치온(reduced glutathione, GSH)을 증가시켰으며, 지질산화물질인

MDA와 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)의 생성을 감소시켰다. 곰피추출물에 의한 간세포 보호 효과에 관한 또다른 모델로서 Jung 등 (2014b)은 랫드의 일차배양 간세포(primary hepatocytes)를 이용하였다. 이 연구에서 일차배양 간세포는 doxorubicin의 첨가로 인하여 간독성이 유도되었으며 WST-1 assay를 통하여 세포생존율을 측정된 결과, 곰피추출물 및 곰피에서 분리된 6종의 phlorotannin (dieckol, phloroglucinol, dioxinodehydroeckol, eckol, phlorofucofuroeckol A, iphloroethol-A)은 양성대조군인 silymarin과 유사한 정도의 세포보호 효과를 보였다.

3. 알코올성 지방간 및 간섬유화 보호 효과

반복적 알코올의 섭취에 따른 부작용 중 간조직에 지방의 축적현상이 보고되었으나, 그 병리학적 기작은 다양하다. Bang 등 (2016)은 곰피추출물의 식이급여를 통하여 랫드의 알코올성 지방간 보호효과를 연구하기 위하여 5% 알코올을 랫드에 10주간 경구투여하였다. 그 결과, 알코올 투여 랫드는 간질환 및 지질 이상대사를 보였다. 이 때, 곰피추출물을 랫드에게 동시 경구투여 한 결과, TG, TC, 알라닌 전이효소(alanine transferase, ALT) 및 아스파르트산 전이효소(aspartate transferase, AST)의 수치가 호전되었으며, 간조직 내 TG 및 지질산화물 MDA가 감소하였다. 나아가, Oil Red O 염색법을 통하여 간조직 내 지방의 생성을 측정된 결과, 곰피추출물의 급여에 따라 지방간이 개선되었음이 확인되었다. 곰피추출물의 투여는 또한 지방산 산화관련 유전자인 PPAR- α 와 CPT-1의 발현을 증가시켰으며, TG 합성관련 유전자인 SREBP1의 발현을 저해함으로써 체내 지질대사를 조절함을 보였다.

간세포의 산화적 스트레스와 지방간은 나아가 간조직의 섬유화를 거쳐 심화될 경우 간경화를 통한 치명적인 건강 피해를 야기한다. 따라서, Joe 등 (2006)은 곰피의 유효성분에 의한 간섬유화 억제능을 연구하기 위하여 인간 피부섬유화 세포주(human dermal fibroblasts)의 matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) 발현량

을 측정하였다. MMP-1은 콜라겐 분해효소로서, 간섬유화 진행 시 간세포 외부의 공간을 콜라겐으로 채움으로써, 조직의 섬유화 및 경화가 진행된다는 것을 고려할 때 MMP-1의 발현은 간섬유화와 역의 상관관계를 갖는다고 할 수 있다. 이 연구에서 29종의 해조류 추출물을 제조하여 스크리닝 한 결과, 곰피추출물 및 그로부터 분리정제한 eckol과 dieckol이 MMP-1 발현을 억제하였으며, 이는 세포내 활성화 전사인자인 NF- κ B와 AP-1의 억제에 따른 것임을 밝혔다.

4. 항염증 및 혈중 지질마커 개선 효과

염증반응은 체내외에서 생성된 항원을 제거하기 위한 개체의 정상적인 면역반응이지만, 제어되지 않는 만성염증은 다양한 만성질환으로 전이됨이 보고되고 있다. 이와 관련하여, 비만, 고지혈증, 인슐린저항성 등은 대표적인 성인성 만성질환이며 대사성증후군의 임상학적 판단의 지표로 사용된다. 상기의 만성질환 유형은 일반적으로 체내 염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokines)의 과다분비를 야기함으로써 만성경도염증(chronic low-grade inflammation)과 강한 상관관계를 갖는다. 하지만, 비만, 고지혈증, 인슐린저항성 및 만성경도염증의 발병학적 상관관계 및 선후관계에 대하여는 명확한 기작이 보고되지 않고 있으며, 이들 증상들이 상호간 증상을 악화시키는 것으로 예상되고 있다. 이 때, 간조직은 지질대사를 통하여 체내 지질마커를 조절하며, 글루코스의 에너지대사를 통하여 인슐린저항성에 관여할 뿐 아니라 쿠퍼세포에 의한 사이토카인의 생성을 통하여 염증반응에도 영향을 미침으로써, 상기 내용에 관련한 만성질환에 많은 영향을 미친다고 할 수 있다.

따라서, 식품성분을 통한 간건강을 조절하기 위하여 염증성 마커의 분석은 통상적으로 수행되는 연구이다. 이와 관련하여, Kim 등 (2009)은 곰피의 에탄올추출물을 극성에 따라 분획한 후, phlorotannin의 구조를 NMR과 mass spectrometry를 이용하여 분석하였다. 이 후, 분리정제된 성분들의 항염증능을 통상의 방법

인 LPS로 유도된 RAW 264.7 세포주에서 확인한 결과, phlorofucofuroeckol A의 처리군에서 염증성 매개물질인 nitric oxide (NO) 및 prostaglandin E2 (PGE2)의 생성이 억제되었으며, 이들 물질의 생성효소인 iNOS와 COX-2의 세포 내 발현도 억제되었음을 보였다. 전술한 사염화탄소의 처리에 따른 간조직의 손상에 대한 곰피추출물의 보호효과 연구에서, 사염화탄소에 의한 급성 간손상은 혈중 염증성 사이토카인 tumor necrosis factor (TNF)- α 및 interleukin (IL)-6의 분비 증가를 확인하였다(Li 등, 2018). 이 때, eckol을 경구투여한 결과, 혈중 TNF- α 와 IL-6의 분비량이 감소하였으며, 항염증성 사이토카인 IL-10의 분비가 증가함이 보고되었다. 이 연구는 곰피추출물의 항염증효과를 보이는 단초로서 그 가능성을 제시하고 있으나, 사이토카인을 분비하는 세포군이 체내에 다양하다는 점을 고려할 때, 세분화된 세포모형을 통한 기작연구의 필요성을 시사한다.

혈중 지질마커 개선에 관한 연구와 관련하여, Yoon 등 (2008)은 사료중 고함량의 콜레스테롤 급여 또는 약물로서 계면활성제 poloxamer 407를 투여하여 고지혈증을 유도한 랫드 모델에서 곰피추출물에 의한 개선효과를 연구하였다. 그 결과, 곰피추출물 뿐 아니라 그로부터 분리정제한 eckol과 dieckol의 식이급여를 통하여 고지혈증 랫드의 혈중 TG, TC, LDL 콜레스테롤(LDL-C)가 감소하였으며, 반대로 HDL-C는 증가하여 혈중 지질마커의 개선이 있음을 보였다. 곰피추출물과 그 유용성분의 지질대사 조절과 관련한 세포수준의 연구에서, Jung 등 (2014a)은 3T3-L1 지방전구세포를 지방세포로 분화하여 oil Red O 염색법을 통하여 지방축적을 정량하였다. 지방세포 분화중 곰피추출물로부터 분리정제한 fucosterol을 처리한 결과, 세포의 지방축적이 억제되었으며, 세포 내 지질생성 관련 효소인 PPAR- γ 와 C/EBP α 의 발현이 억제되었음을 보고하였다.

곰피의 건강기능을 밝히는 많은 연구에서 phlorotannins와 phlorosterol을 분리정제하여 이용한데 반하여, Kim 등 (2003)은 곰피로부터 분리한 2,3,6-tribro-

mo-4,5-dihydroxybenzylether (TDB)의 유도체를 합성하여 LDL-C의 억제효과를 연구하였다. 그 결과, 다양한 유도체 중, 4-[(butylsulfinyl)methyl]-1,2,-benzenediol (SMBD)가 가장 유도활성이 높아 대량유기합성이 가능함을 보였으며, SMBD를 동맥경화가 유도된 생쥐의 복강에 주사한 뒤 혈중 콜레스테롤과 LDL-C의 농도가 각각 17% 와 36% 감소함을 보였으며, LDL-C의 산화가 억제되며 지질산화의 척도인 TBARS가 72% 감소함을 보였다.

5. 기타 건강기능 효과

전술한 바와 같이 식품성분에 의한 건강기능성은 단일 기작이 아닌 복합적 기작의 상호연관의 결과로 보는 것이 타당하다. 따라서, ‘간 건강에 도움’을 직접적으로 주지는 않지만 체내의 생리화학적 환경을 개선함으로써 간 건강에 간접적 도움을 줄 수도 있는 관련 연구들의 현황은 다음과 같다.

오늘날 다양한 질병모델로서 유전자 변형 생쥐들이 개발되고 있는데, 그 중 인슐린 비의존성 제2형 당뇨병 생쥐인 KK-A^y 생쥐에게 phlorotannin이 함유된 곰피추출물 분획을 경구투여한 결과 생쥐의 고혈당(hyperglycemia)이 완화되었으며, 혈중 지질산화도 급여량 의존적으로 감소하였다. 나아가, 동일 추출물을 이용하여 탄수화물 분해효소인 α -glucosidase의 활성이 저해됨을 보임으로써 곰피추출물 및 그 유효성분이 장내에서 포도당의 소화흡수를 저해함으로써 제2형 당뇨병의 증상 및 마커들의 완화에 기여할 것으로 추측된다(Iwai, 2008). 당뇨병의 모델과 관련하여, Jung 등 (2006)은 다양한 해조류 추출물에 의한 angiotensin-converting enzyme I (ACE)의 활성 조절을 연구하였다. ACE는 혈관수축을 매개하는 효소로서, 당뇨병으로 인한 신부전증에도 기여하는 것으로 알려져 있다. 해당 연구에서 곰피추출물 및 그로부터 분리정제한 dieckol, eckol, phloroglucinol, eckstolonol, phlorofucofuroeckol, triphlorethol-A, fucosterol이 ACE 활성 억제효과를 보였으며, 혈중 강력 산화물질인 peroxynitrite를 소거

함을 밝혔다.

그 밖에 곰피추출물의 다양한 건강기능성을 밝히는 연구로서, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium glutamicum*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* 등의 유해균에 대한 항균효과가 보고되었다(Kuda 등, 2007). 따라서, 곰피 및 그 추출물을 식품에 활용함으로써 세균에 의한 감염 및 염증성 반응의 저하에 따른 간 기능의 개선에 간접적인 도움을 기대할 수 있다. 또한, Yoon 등 (2008)은 곰피로부터 추출한 phlorosterol과 phlorotannins가 acetylcholine esterase (AChE) 및 butylcholine esterase(BChE) 저해효과를 보임으로써 알츠하이머의 치료 및 예방에 도움이 될 수 있다고 보고하였고, Park 등 (2000)은 tyrosinase 활성의 저해를 통한 피부미백 소재로서의 가능성을 제시하였다.

갱년기는 특정 연령의 성별군에 나타나는 증상이지만 그 예방 및 완화를 위한 시장의 수요는 비교적 크다고 할 수 있다. 따라서, 많은 천연물 유래의 소재들이 그 가능성을 보였는데, Kim 등 (2010)에 따르면 난소제거를 통하여 갱년기 장애를 유도한 랫드 모델에서 곰피의 경구투여를 통하여 골대사 지표물질의 개선을 보고하였다. 골대사 지표물질로서, 알카린 인산화효소(alkaline phosphatase, ALP)는 폐경기 에스트로겐의 결핍으로 골다골증에서 증가하는 양상을 보이며, osteocalcin은 폐경기에 골 교체율이 증가하여 osteoblast에 의해서 분비량이 상승한다. 파골세포의 대사산물 중 type I collagen의 분해효소인 cathepsin K가 매개하여 혈청 C-telopeptide of collagen cross-links content (CTX)를 만들어내며, 이는 갱년기 골다공증의 주요 지표 중 하나로 사용된다(Bonde 등, 1997). 난소적출 후 증가한 ALP, osteocalcin, CTx의 혈중수치가 곰피추출물 투여시 감소하였으며, 난소적출에 의한 뼈콜라겐 감소가 곰피추출물 투여로 인하여 회복됨을 보였다.

결론

우리나라는 바다로부터 많은 식품자원을 획득하여 왔으며, 그 중 해조류를 이용하여 다양한 식품군에 적

용하였다. 특히, 곰피는 비교적 넓은 서식지를 가지고 있으며 근래에는 양식을 통한 대량생산의 체계를 갖추고 있다. 더불어, 많은 연구에서 곰피를 포함한 해조류를 활용한 건강기능식품의 개발에 대한 가능성을 보고하고 있다.

근래에 식품은 그 영양학적이고 기호적인 기능을 넘어서 특정의 건강상태를 향상시키는 기능에 대한 기대를 받고 있다. 그러나, 식품을 통한 건강의 증진에 대한 맹목적 선호를 막고 동시에 불필요한 불신도 막기 위하여, 건강기능식품은 과학적이고 합리적인 근거 위에서 그 기능이 평가되고 검증되어야 한다. 따라서, 본고에서는 문헌고찰을 통하여 곰피 및 그 유용성분에 의한 간 기능 개선 가능성을 연구하였다. 근래 20여년간 국내외에서 보고된 곰피의 간 기능 개선 관련 문헌 연구를 통하여 곰피의 주요한 유효성분은 강력한 항산화능을 보인 dieckol을 포함하여 phloroglucinol, eckstolonol, eckol, phlorofucofuroeckol A 등의 phlorotannins이며 phlorosterol 또한 다양한 생리활성을 보임을 확인하였다. 이들이 간 기능에 도움을 주는 주요 기작은 다음과 같이 나눌 수 있다. A) 항산화 효과를 통하여 생체 내 또는 간조직 내의 산화스트레스를 조절함. B) 독성 물질로부터 간세포의 사멸을 보호함. C) 알코올성 지방간 및 간섬유화의 억제를 통하여 간경화 및 기능손상을 제어함. D) 염증제어 및 지질대사 마커의 개선을 통하여 만성질환을 억제함. E) 기타 개체의 건강기능을 증진하여 간 기능에 간접적 도움을 줌.

참고문헌

- Bang C, Byun J, Choi H, Choi J, Chung S. Protective effects of *Ecklonia stolonifera* extract on ethanol-Induced fatty liver in rats. *Biomol. Ther.* 24: 650-658 (2016)
- Bonde M, Gamero P, Fledelius C, Qvist P, Delmas PD, Christiansen C. Measurement of bone degradation products in serum using antibodies reactive with an isomerized form of an 8 amino acid sequence of the C-telopeptide of type I collagen. *J. Bone Miner. Res.* 12: 1028-1034 (1997)
- Byun J, Kim J, Chung S. Hepaprotective effect of standardized *Ecklonia stolonifera* formulation on CCl₄-Induced liver injury in Sprague-Dawley rats. *Biomol. Ther.* 26: 218-223 (2018)
- Choi JS, Han YR, Byeon JS, Chung SY, Sohn HS, Jung HA. Protective



- effect of fucosterol isolated from the edible brown algae, *Ecklonia stolonifera* and *Eisenia bicyclis*, on tert-butyl hydroperoxide- and tacrine-induced HepG2 cell injury. *J. Pharm. Pharmacol.* 67: 1170-1178 (2015)
- Goo H, Choi J, Na D Quantitative determination of major phlorotannins in *ecklonia stolonifera*. *Arch Pharm Res* (2010)
- Iwai K. Antidiabetic and antioxidant effects of polyphenols in brown alga *Ecklonia stolonifera* in genetically diabetic KK-A^y mice. *Plant Foods Hum. Nutr.* 63: 163-169 (2008)
- Joe M, Kim S, Choi H, Shin W, Park G, Kang D, Kim Y. The inhibitory effects of eckol and dieckol from *Ecklonia stolonifera* on the expression of matrix metalloproteinase-1 in human dermal fibroblasts. *Biol. Pharm. Bull.* 29: 1735-1739 (2006)
- Jung H, Hyun S, Kim H, Choi J Angiotensin-converting enzyme I inhibitory activity of phlorotannins from *Ecklonia stolonifera*. *Fish Sci* (2006)
- Jung HA, Jung HJ, Jeong HY, Kwon HJ, Kim M-S, Choi JS. Anti-adipogenic activity of the edible brown alga *Ecklonia stolonifera* and its constituent fucosterol in 3T3-L1 adipocytes. *Arch. Pharm. Res.* 37: 713-720 (2014a)
- Jung HA, Kim JI, Choung SY, Choi JS. Protective effect of the edible brown alga *Ecklonia stolonifera* on doxorubicin-induced hepatotoxicity in primary rat hepatocytes. *J. Pharm. Pharmacol.* 66: 1180-1188 (2014b)
- Kang H, Chung H, Kim J, Son B, Jung H, Choi J. Inhibitory phlorotannins from the edible brown alga *Ecklonia stolonifera* on total reactive oxygen species (ROS) generation. *Arch. Pharm. Res.* 27: 194-198 (2004)
- Kang MC, Kang SM, Ahn G, Kim KN, Kang N, Samarakoon KW, Oh MC, Lee JS, Jeon YJ. Protective effect of a marine polyphenol, dieckol against carbon tetrachloride-induced acute liver damage in mouse. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 35: 517-523 (2013)
- Kim M. The effect of active compound from *Ecklonia stolonifera* on controlling hypercholesterolemia. PhD thesis, Pusan National University, Pusan, Korea. (2003)
- Kim YK, Kim M. Effect of *Ecklonia stolonifera* extracts on bone turnover markers in ovariectomized rats. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* 39: 1769-1775 (2010)
- Kim YC, Ren BA, Na YY, Taek JN, Jae SC. Hepatoprotective constituents of the edible brown alga *Ecklonia stolonifera* on tacrine-induced cytotoxicity in Hep G2 cells. *Arch. Pharm. Res.* 28: 1376-1380 (2005)
- Kim A, Shin T, Lee M, Park J, Park K, Yoon N, Kim J, Choi J, Jang B, Byun D, Park N, Kim H. Isolation and identification of phlorotannins from *Ecklonia stolonifera* with antioxidant and anti-inflammatory properties. *J. Agric. Food Chem.* 57: 3483-3489 (2009)
- Kuda T, Kunii T, Goto H, Suzuki T, Yano T. Varieties of antioxidant and antibacterial properties of *Ecklonia stolonifera* and *Ecklonia kurome* products harvested and processed in the Noto peninsula, Japan. *Food Chem.* 103: 900-905 (2007)
- Lee MS, Kim J II, Utsuki T, Park NG, Kim HR. Cytoprotective effects of phlorofucuroeckol A isolated from *Ecklonia stolonifera* against tacrine-treated HepG2 cells. *Fitoterapia* 83: 1060-1067 (2012a)
- Lee J, Park J, Choi J. The antioxidant activity of *Ecklonia stolonifera*. *Arch Pharm. Res.* 19: 223-227 (1996)
- Lee MS, Shin T, Utsuki T, Choi JS, Byun DS, Kim HR. Isolation and identification of phlorotannins from *Ecklonia stolonifera* with antioxidant and hepatoprotective properties in tacrine-treated HepG2 cells. *J. Agric. Food Chem.* 60: 5340-5349 (2012b)
- Li S, Liu J, Zhang M, Chen Y, Zhu T, Wang J, Li S, Liu J, Zhang M, Chen Y, Zhu T, Wang J. Protective effect of eckol against acute hepatic injury induced by carbon tetrachloride in mice. *Mar. Drugs* 16: 300 (2018)
- NFRDI. Cultivation of *Ecklonia stolonifera* (2010)
- Park J, Hur J, Park J, Kim H, Chun S, Choi J, Choi J. Effects of phloroglucinol isolated from *Ecklonia stolonifera* on the acetaminophen-metabolizing enzyme system in rat. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* 29: 448-452 (2000)
- Park D, Ji C, Kim S, Jung K, Lee T, Kim I, Park Y, Kim S. Characteristics of tyrosinase inhibitory extract from *Ecklonia stolonifera*. *J. Fish Sci. Technol.* 3: 195-199 (2000)
- Yoon NY, Chung HY, Kim HR, Choi JS. Acetyl- and butyrylcholinesterase inhibitory activities of sterols and phlorotannins from *Ecklonia stolonifera*. *Fish Sci.* 74: 200 (2008)
- Yoon N, Kim H, Chung H, Choi J. 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 (2008)
- 식품의약품안전평가원. 건강기능식품 기능성 평가 가이드-’간 건강에 도움을 줄 수 있음’ 편. (2015)