

<https://doi.org/10.15433/ksmb.2020.12.1.001>

ISSN 2383-5400 (Online)

해조류 유래 호흡기 질환 천식 치료제 연구 동향

A Review of Marine Algae-derived Therapeutic Agents for Respiratory Disease Asthma

김태희¹, 허성영¹, 오건우¹, 김민성¹, 최일환², 정원교^{3*}Tae-Hee Kim¹, Seong-Yeong Heo¹, Gun-Woo Oh¹, Min-Sung Kim¹, Il-Whan Choi², Won-Kyo Jung^{3*}¹대학원생, 부경대학교 의공학과 및 BK21 Plus 해양 융복합 생명과학기술센터, 부산광역시 남구 용소로 45, 48513, 대한민국²교수, 인제대학교 의과대학, 미생물학교실, 부산광역시, 부산진구 복지로 75, 47392, 대한민국³교수, 부경대학교 의공학과 및 BK21 Plus 해양 융복합 생명과학기술 센터, 부산광역시 남구 용소로 45, 48513, 대한민국^{1,3}Department of Biomedical Engineering and Center for Marine-Integrated Biomedical Technology (BK21 Plus), Pukyong National University, 45, Yongso-ro, Nam-gu, Busan 48513, Republic of Korea²Department of Microbiology, College of Medicine, Inje University, 75, Bokji-ro, Busanjin-gu, Busan 47392, Republic of Korea

(Received 14 May 2020, Revised 22 May 2020, Accepted 25 May 2020)

Abstract Asthma is a complex inflammatory disease of the lung characterized by variable airflow obstruction, airway hyperresponsiveness, airway inflammation, and reduction of respiratory function. Its prevalence and incidence are increasing because of the effect of various environmental and lifestyle risk factors. Steroid inhalation, long-acting agonists, and other synthetic drugs are used for the treatment of this disease. However, they have some side effects and show unsatisfied result and response after treatment. Therefore, many researchers have focused on the development of natural product-related treatment for asthma to suppress the side effects and unsatisfied results. Seaweeds contain various bioactive compounds with anti-inflammatory, antibacterial, and anti-oxidant activities. Thus, we investigated the asthma treatment-related literature using marine algae via the Google scholar search engine. Consequently, the literature is rarely investigated, but is increasing steadily. The literature was performed as a comparison study with an ovalbumin-induced group or drug-treated group, and investigated the antiasthma activity of algae ethanol extract. Although many researchers have studied marine algae-derived therapeutic agents for asthma, the amount of literature is rare compared with those of herbal medicine-derived therapeutic agents. Conclusively, we suggest that many researchers should investigate and develop algae-derived therapeutic agents for asthma treatment.

Keywords : Astham, Marine algae, Algae-derived therapeutic agents

서 론

천식(Asthma)은 여러 세포 및 세포 인자들의 상호 작용을 통해 발병하는 복합적 만성 염증 질환

(Inflammatory disease)으로, 바이러스(Virus), 알레르기 항원(Allergen) 등 다양한 자극원에 의한 감염(Infection), 대기 오염, 심인적 요인 등 다양한 원인에 의해 발병하는 것으로 알려져 있다 [1, 2]. 다른 질환

* Corresponding author

Phone: +82-51-629-5775 Fax: +82-51-629-5775

E-mail: wkjung@pknu.ac.krThis is an open-access journal distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)

에 의해서도 나타날 수 있는 만성 기관지염(Chronic bronchitis)과 기관지 평활근(Bronchial smooth muscle, BSM)의 과민성(Irritability)으로 유발되는 기침(Cough), 호흡곤란(Dyspnea), 가슴 답답함(Chest tightness) 외에도 특징적인 양상과 함께 가변적인 기류 제한(Variable airflow obstruction) 등의 임상적 증상을 나타낸다 [3-5]. 과거에는 천식을 알레르기 질환(Allergic disease) 중 하나로 인식했지만, 최근 산업화, 환경오염, 주거 및 작업 환경 변화로 인해 전 세계적으로 3억 명 이상이 천식으로 고통받고 있으며, 2015년 천식으로 인한 사망자가 약 38만여 명에 이를 정도로 중요한 공중 보건 문제로 대두되고 있다 [6]. 우리나라의 경우, 만 19세 이상 성인에서의 천식 유병률은 지속적으로 증가하여 2016년 2.7%로 집계되었으며, 연령별로는 60세 이상의 고연령군에서 지속적으로 발병하는 추세이다 [7]. 이러한 발병 추세는 고령화 사회에 진입하고 있는 우리나라의 상황상 향후 천식이 지금보다 더 큰 사회적 부담이 될 수 있으며, 몽골 및 중국 등 주변 국가의 먼지 대기오염 영향으로 미세 먼지 오염이 지속되고 있어 천식 발병률이 증가할 우려가 있다 [8].

초기 천식 환자의 대부분은 스테로이드 흡입(Steroid inhalation), 지속성 베타 2 항진제(Long-acting beta 2 agonists, LABA), 류코트리엔(Leukotriene) 조절제를 통해 치료되며, 중증 천식 환자의 경우 전신 스테로이드를 반복적으로 사용하게 된다 [9-11]. 하지만 천식의 치료제 및 치료방법에 관한 연구가 꾸준히 진행되고 있음에도 불구하고 많은 환자가 여전히 천식으로 인해 고통을 받고 있으며, 치료 결과에 대한 불만족(Dissatisfaction) 또는 부작용(Side effects) 등으로 인해 천연물 유래 치료제에 관해 관심을 보이고 있다 [12-14].

천식은 병리학적으로 다음과 같은 과정에 의해 발병하는데, 폐로 유입된 항원의 1차적인 제거를 위해 이를 담당하는 대식세포(Macrophage)가 활성화(Activation)되면, 대식세포가 항원에 대해 특이적인 항체(Antibody) 생산을 위해 B세포를 자극하여 항원에 특이적인 면역글로불린 E (Immunoglobulin E, IgE)를 분비한다. 생산된 면역글로불린 E는 비만 세포(Mast cell)를 활성화하고, 항원과의 결합을 통해 비만 세포에서 탈과립되면, 이 과정을 통해 기관지 수축 등의 초기 천식 반응이 유발된다. 또한, B세포

는 항원에 노출된 이후 CD4+ T세포를 자극하여 제 0형 보조 T 세포(Type 0 T helper cell, Th0)는 인터루킨-4 (Interlukin-4, IL-4), 인터루킨-5 (IL-5), 인터루킨-13 (IL-13) 등을 분비(Secretion)하는 제 2형 보조 T 세포(Type 2 T helper cell, Th2)로 과분화되어 제 1형 보조 T 세포(Type 1 T helper cell, Th1) 사이의 불균형이 발생한다 [15]. 그 결과 기도의 부종(Edema)과 더불어 림프구(Lymphocyte), 호산구(Eosinophil), 호중구(Neutrophil) 등 다양한 염증 세포들의 침윤(Infiltration)과 모세혈관 밀도 증가에 따른 세포 수 증가(Cellularity), 상피세포의 박탈(Denudation) 등이 흔히 관찰된다 [16].

합성 치료제를 대체하기 위한 천연물 유래 치료제들은 면역글로불린 E, 히스타민(Histamine), 인터페론 감마(Interferon- γ , IFN- γ), 인터루킨-4, 인터루킨-5, 인터루킨-13 등과 같은 항체 및 사이토카인(Cytokine)의 분비 및 생산 억제, 면역세포(Immune cell)들의 침윤 억제를 통한 천식 예방 및 치료에 중점을 두고 연구를 진행 중이다 [1, 4, 13, 17-19].

이러한 천연물 유래 치료제 원료 중, 해조류(Marine algae)는 고대부터 일본, 중국, 한국 등 아시아 각국에서 소비되었으며, 주로 일반 및 건강식품으로 소비되어 왔다. 최근 들어 유럽 및 북미지역에서도 미네랄(Mineral), 식이섬유(Dietary fiber), 필수 지방산(Essential fatty acid), 효소(Enzyme), 다당류(Polysaccharide) 및 기능성 폴리페놀성 물질(Polyphenolic compound)을 함유하고 있어 식품영양학 및 건강 기능학적 가치를 인정받아 세계적으로 소비량이 크게 증가하고 있다 [6,20]. 해조류 유래 생리활성물질은 항알레르기(Anti-allergic), 항염증(Anti-inflammatory), 항당뇨(Anti-diabetic), 항산화(Anti-oxidant) 등 다양한 효과를 지닌 것으로 보고되었다 [21,22]. 특히, 천식 발병 기전에 관여하는 인터루킨-4, 인터루킨-5 등의 사이토카인의 분비와 관련 신호전달경로(Signaling pathway)의 활성화 억제에 관한 연구가 진행 중이므로, 천식 치료제로서의 무한한 가능성을 지니고 있다 [5,23].

이에 본 연구진은 현재 천식에 대한 부작용 최소화 및 치료에 대한 만족도 향상을 위한 해조류 유래 치료제에 관한 연구의 활성화 및 추후 연구에 도움이 되고자 이와 관련된 연구 동향에 대해 조사 및 분석하였다.

방 법

해조류 유래 생리활성물질을 활용한 천식 억제 효과에 관한 연구는 Google Scholar를 통해 검색하였다. “Asthma”, “Algae” 및 “천식”, “해조류”와 같은 검색어를 포함하는 논문에 대해 분석을 실시하였다. 2010년부터 2020년까지 “Asthma”, “Algae”로 검색하는 경우, 특허 및 서지 정보를 제외하고 총 13,700개의 논문이, “천식”, “해조류”로 검색하는 경우, 총 90개의 논문이 검색되었다. 검색된 논문에 대하여 초록, 실험방법을 확인하여 천식 억제에 관한 논문 18편을 대상으로 연구 동향 및 수준을 분석 및 고찰하였다.

결 과

In vitro 연구

2010년부터 진행된 해조류 유래 생리활성물질의 천식 억제 효과에 대한 In vitro 연구는 5편으로, 2000년대 1편, 2010년대 4편의 연구가 진행되었으며, 해조류 유래 다당류(Polysaccharide)를 활용한 연구는 2편, 폴리페놀성 물질(Polyphenolic compound)을 활용한 연구는 1편, 추출물을 활용한 연구는 1편, 해양 카로티노이드(Marine carotenoid)를 활용한 연구는 1

편으로 분석되었다.

Table 1에 In vitro 연구들을 게재 연도와 저자명에 따라 나열하였으며, 시료, 자극제, 사용 세포주 및 주요 연구 내용에 대해 정리하였다. 2008년 Yong Li, et al. [24]은 *Ecklonia cava*로부터 분리된 단일 폴리페놀성 물질들의 천식 억제능에 대해 연구하였다. *E. cava* 유래 fucodiphloroethol G와 phlorofucofuroeckol A는 대상 세포주에서 히스타민, 베타-헥소사미니다제(β -Hexosaminidase, β -HEX)의 분비 억제 및 면역글로불린 E와 면역글로불린 E 수용체(Receptor for IgE, Fc ϵ RI)와의 결합능 감소를 통한 천식 억제 효과가 규명되었다. Song, E.-J., et al. [25]은 *E. cava* 물 추출물이 세포 사멸(Apoptosis) 없이 면역글로불린 E, 인터루킨-4 및 인터페론 감마 분비 억제를 통해 천식을 억제할 수 있을 것을 확인하였다. *Eisenia bicyclis*로부터 추출한 푸코잔틴(Fucoanthin)은 베타-헥소사미니다제의 분비를 억제할 뿐 아니라 nuclear factor- κ B (NF- κ B) 단백질과 mitogen activated protein kinase (MAPK) 단백질 중 extracellular signal regulated kinase (ERK)와 c-Jun N-terminal kinase (JNK)의 인산화(Phosphorylation) 억제를 통한 천식 억제 효과를 밝혔다 [26]. 대만 소재 기업인 QMarine Biotech International Ltd.에서 생산하는 Hi-Q oligo-fucoidan[®]는 임상 실험자로부터 채취한 말초혈액단핵세포(Peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)에 대해 큰카

Table 1. Marine algae-derived anti-asthma compounds through in vitro studies.

Publication Year	Authors	Sample	Source	Stimulator	Cell lines	Outcomes	Ref
2008	Li, Y., et al.	Fucodiphloroethol G and phlorofucofuroeckol A	<i>E. cava</i>	Human IgE, calcium ionophore (A23187), or DNP-BSA	KU812 and RBL-2H3 cell lines	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Human IgE-induced histamine release on KU812 cells ↓ A23187-induced histamine release on KU812 and RBL-2H3 cells ↓ DNP-BSA-induced β-HEX release in KU812 cells ↓ Binding activity between IgE and FcϵRI in human IgE -stimulated KU812F cells 	[24]
2010	Song, E.-J., et al.	Water extract	<i>E. cava</i>	OVA	Splenocytes isolated from OVA-induced asthma murine model	<ul style="list-style-type: none"> ↓ OVA-induced secretion of IFN-γ, IgE, and IL-4 without cell apoptosis 	[25]
2012	Namkoong, S., et al.	Fucoanthin	<i>E. bicyclis</i>	IgE-antigen complex (IgE/DNP-BSA)	Rat basophilic leukemia (RBL-2H3)	<ul style="list-style-type: none"> ↓ IgE/DNP-BSA-induced β-HEX release ↓ IgE/DNP-BSA-induced activation of NF-κB and phosphorylation of ERK and JNK 	[26]
2016	Yang, C.-H., et al.	Oligo-fucoidan	-	PDGF	ASMCs	<ul style="list-style-type: none"> ↓ PDGF-induced cell proliferation ↑ G₁/G₀ cell cycle arrest without apoptosis ↓ PDGF-induced phosphorylation of ERK and NF-κB 	[28]
2018	Yang, C.-H., et al.	Oligo-fucoidan	-	Con A	PBMCs isolated from allergic asthma subjects or healthy subjects	<ul style="list-style-type: none"> ↓ T cell stimulation-inhibited Th1/Th2 ratio 	[27]

나발린 A (Concanavalin A, Con A) 유도 T 세포 자극을 통해 발생한 제 1형 보조 T세포와 제 2형 보조 T세포의 불균형을 억제시키며, 혈소판유래성장인자(Platelet-derived growth factor, PDGF) 자극 기도평활근세포(Airway smooth muscle cell, ASMCs)에 대해서는 세포 성장 억제 및 세포 사멸을 유도하지 않는 G₁/G₀세포 주기 정지 및 NF- κ B 단백질 및 ERK의 인산화 억제를 통한 천식 억제 효과에 대해 규명되었다 [27,28].

In vivo 연구

2010년부터 진행된 해조류 유래 생리활성물질의 천식 억제 효과에 대한 In vivo 연구는 13편으로, 2000년대 4편, 2010년대 9편의 연구가 진행되었으며, 해조류 유래 다당류를 활용한 연구는 2편, 추출물을 활용한 연구는 10편, 해조류 분말 자체를 활용한 연구는 1편으로 분석되었다.

In vivo 연구에서 사용된 시료, 자극제, 동물 모델 및 연구 내용에 대해서는 게재 연도와 저자명에 따라 나열하여 Table 2에 정리하였다. *Undaria pinnatifida*의 포자엽 (미역귀)로부터 추출한 푸코이단은 오브알부민 (Ovalbumin, OVA)의 복강 투여 및 분무를 통해 천식을 유발한 쥐(Murine) 모델에 대해 제 2형 보조 T 세포가 분비하는 사이토카인(인터루킨-4, 인터루킨-5, 인터루킨-13)과 면역글로블린 E의 생산을 억제하며, 인터루킨-5의 양을 감소를 통해 호산구에 의한 조직 손상을 감소시켰다 [29]. 2008년 Kim, S.-K., et al. [30]에 의해서 *E. cava* 에탄올 추출물이 기관지폐포세척액 (Bronchoalveolar lavage fluids, BALF) 내 면역세포의 수 감소와 인터루킨-4, 인터루킨-5 및 종양괴사인자 알파 (Tumor necrosis factor- α , TNF- α) 분비 억제, 기도 과민성 감소, 세기관지 및 혈관 주위 부분의 면역세포 침윤 억제하는 것으로 관찰되어 오브알부민 유도 천식 모델에 대해 천식 억제 효능을 규명하였다. *S. horneri*의 에탄올 추출물[31]은 제 2형 보조 T세포 면역 반응과 관련된 Signal Transducer and Transcription (STAT) 3과 STAT5 신호전달경로의 활성화 및 림포카인 (Lymphokines)과 T 세포 조절 사이토카인의 발현을 억제하였다 (Fig. 1C, D). 오브알부민과 대기분진 (Airborne particulate matter, PM)에 의해 천식 유도된 동물 모델에 대해 기존 약물인 프레드니손(Predonisone)

과 유사한 수준으로 기도 과민성 반응, T세포 활성화로 인한 기도(Trachea) 내 비만세포 활성화, 폐(Lung) 내 배상세포(Goblet cell)의 화생(Metaplasia)을 억제하여 천식을 억제하는 것으로 연구되었다 (Fig. 1A, B). *L. undulata*의 에탄올 추출물[32]은 오브알부민 유도 천식 동물 모델에 대하여 기관지폐포세척액 및 폐 내에서의 면역세포 수, 사이토카인 수준, 오브알부민에 대한 항체 수준을 억제하며, 이를 통해 기도 과민성 반응을 감소시켰다 (Fig. 2). 더불어 *Callophyllis japonica*와 *Polyopes affinis* 에탄올 추출물도 기관지폐포세척액 내 면역세포 수, 기도 과민성 반응 감소 등을 통해 천식 억제 효과를 지닌 것으로 보고되었다 [34-35]. *Sargassum wightii* 에탄올 추출물은 히스타민 유도 천식 기니피그(Guinea pigs) 동물 모델에 대해 잠복기를 연장시켜 천식 예방 가능성을 높이는 것으로 연구되었다 [36]. 에탄올 추출물에서 천식 억제 효과를 보인 *E. cava* 은 물 추출물에서도 오브알부민 유도 천식 모델의 혈청 내 면역글로블린 E의 레벨을 감소시켜 천식 억제 효능을 보였지만 혈청 내 면역글로블린 E 억제 효과만을 연구하여 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다 [25]. 다른 연구자들은 *Eisenia arborea* 분말 자체의 섭취가 오브알부민 섭취에 의해 천식이 유도된 동물 모델에 대해 면역글로블린 E와 히스타민의 레벨 감소, 비장 (Spleens)과 장간막림프절(Mesenteric lymph nodes, MLN) 내 인터페론 감마와 인터루킨-10 생산 억제, 비장의 인터루킨-4 생산 억제를 통해 천식 억제 효과를 지니는 것을 확인하였다 [2]. 2015년에는 *Eucheuma cottonii* 메탄올 추출물이 오브알부민 유도 천식 랫드(Rat) 모델에 대해 보조 T 세포의 균형을 조절하며, 점액의 과생산 억제 등을 통한 천식 억제 효과가 보고되었다 [37]. *Chlorella vulgaris*로부터 추출된 세포외 다당류 (Extracellular polysaccharide)는 오브알부민 유도 천식 기니피그 모델에 대해 섬모진동수(Ciliary beat frequency, CBF) 감소, 기도 과민성 반응 억제, 기관지폐포세척액 내 제 2형 보조 T 세포 사이토카인(인터루킨-4, 인터루킨-5, 인터루킨-13)과 종양괴사인자 알파 분비 억제를 통한 천식 억제 효과를 보였다 [38]. *Chlorella* 열수 추출물은 오브알부민 유도 천식 모델에 대해 점액 생산 억제, 기도 섬유증 억제 등 다양한 천식 증상 및 관련 인자들의 분비 억제를 통해 천식을 억제하는 것으로 보고되었다 [39].

Table 2. Marine algae-derived anti-asthma compounds through in vivo studies.

Publication Year	Authors	Sample	Source	Stimulator	Model	Major outcomes	Ref
2005	Maruyama, H., et al.	Fucoidan	Sporophyll of <i>U. pinna tifida</i>	OVA Sensitization	Murine	↓ Production of IL-4, IL-5, and IL-13 before intraperitoneal injection of OVA ↓ IgE production in serum ↓ Tissue damage induced by eosinophils ↓ Generation of a Th2-type immune response	[29]
2008	Kim, S.-K., et al.	Ethanol extract	<i>E. cava</i>	OVA Sensitization	Murine	↓ OVA-induced number of inflammatory cells in BALF ↓ OVA-induced infiltration of inflammatory cells within the peribronchiolar and perivascular regions ↑ OVA-induced luminal narrowing in the airway ↓ OVA-induced eosinophil peroxidase (EPO) levels and cytokine secretion of IL-4, IL-5, and TNF-α in BALF ↓ OVA-induced airway responsiveness (AHR) ↓ OVA-induced IgE levels ↓ Generation of a Th2-type immune response ↓ OVA-induced MMP-9 expression and gelatinolytic activity ↓ OVA-induced expression of suppressor of cytokine signaling (SOCS)-3 and SOCS-5	[30]
2008	Sugiyama, Y., et al.	Algal powder	<i>E. arborea</i>	OVA Sensitization	Brown Norway rat	↓ OVA-induced level of IgE and histamine ↑ Production of IL-10 and INF-γ in the spleens and MLN ↑ IL-4 production in the spleens	[2]
2009	Jung, W.-K., et al.	Ethanol extract	<i>L. undulata</i>	OVA Sensitization	Murine	↓ OVA-induced number of eosinophil in BALF ↓ OVA-induced infiltration of inflammatory cells into the lung around blood vessels and airways ↑ OVA-induced luminal narrowing in the airway ↓ OVA-induced AHR ↓ OVA-induced cytokine secretion of IL-4, IL-5, and TNF-α in BALF ↓ OVA-induced level of IgE in the serum	[32]
2010	Song, E.-J., et al.	Water extract	<i>E. cava</i>	OVA Sensitization	Murine	↓ OVA-induced level of IgE in the serum	[25]
2011	Lee, D.-S., et al.	Ethanol extract	<i>P. affinis</i>	OVA Sensitization	Murine	↓ OVA-induced number of eosinophil in BALF ↓ OVA-induced infiltration of inflammatory cells into the lung around blood vessels and airways ↑ OVA-induced luminal narrowing in the airway ↓ OVA-induced AHR ↓ OVA-induced EPO levels and cytokine secretion of IL-4, IL-5, and TNF-α in BALF ↓ OVA-induced level of IgE in the serum	[33]
2012	S.L.V.V.S.N., K. S. K. et al.	Ethanol extract	<i>S. wightii</i>	Nebulization of histamine	Guinea pigs	↑ Latent period of convulsions (PCT)	[36]
2013	Park, W. S., et al.	Ethanol extract	<i>C. japonica</i>	OVA Sensitization	Murine	↓ OVA-induced number of eosinophil in BALF ↓ OVA-induced AHR ↓ OVA-induced cytokine secretion of IL-4 and IL-5 in BALF ↓ OVA-induced level of IgE in the serum	[34]
2015	Bakar, N. A., et al.	Methanol extract	<i>E. cottonii</i>	OVA Sensitization	Sprague-Dawley rat	↓ Inflammation at higher doses ↓ OVA-induced nasal symptoms ↓ OVA-induced lung inflammatory scores and bronchiole smooth muscle thickness ↓ OVA-induced infiltration of eosinophils ↓ OVA-induced overproduction of mucus and goblet cell hyperplasia ↓ OVA-induced expression of TNF-α, NF-κB, EGFR, and MMP-9 Regulated Th1/Th2 balance	[37]
2019	Barboríková, J., et al.	Extracellular polysaccharide	<i>C. vulgaris</i>	OVA Sensitization	Guinea pig	↓ Citric acid-induced cough ↓ Bronchoprovoking agents-induced AHR ↓ OVA-induced CBF ↓ OVA-induced cytokine secretion of IL-4, IL-5, IL-13, and TNF-α in BALF	[38]
2019	Asanka Sanjeeva, K. K., et al.	Ethanol extract	<i>S. horneri</i>	Intraperitoneal injection of OVA and nebulization of particulate matter (PM)	Murine	↓ OVA and PM-induced expression of COX-2, iNOS, IL-1β, IL-6, and TNF-α ↓ OVA and PM-induced activation MAPK ↑ OVA and PM-inhibited expression of Nrf2 and HO-1	[35]
2019	Kuwahara, N., et al.	How water extract	<i>Chlorella</i>	OVA Sensitization	Murine	↓ OVA-induced AHR ↓ OVA-induced number of eosinophil in BALF ↓ OVA-induced cytokine level of IFN-γ, IL-4, IL-5, IL-13, and TARC in BALF ↓ OVA-induced airway fibrosis ↓ OVA-induced production of mucus	[39]
2020	Herath, K. H. I. N. M., et al.	Ethanol extract	<i>S. horneri</i>	Intraperitoneal injection of OVA and nebulization of PM	Murine	↓ OVA and PM-induced AHR ↓ OVA and PM-induced infiltration of eosinophils and lymphocytes ↓ OVA and PM-induced infiltration and activation of mast cells in trachea ↓ OVA and PM-induced IgE production in serum ↓ OVA and PM-induced overproduction of mucus and goblet cell hyperplasia ↓ OVA and PM-induced activation of STAT5 and STAT3	[31]

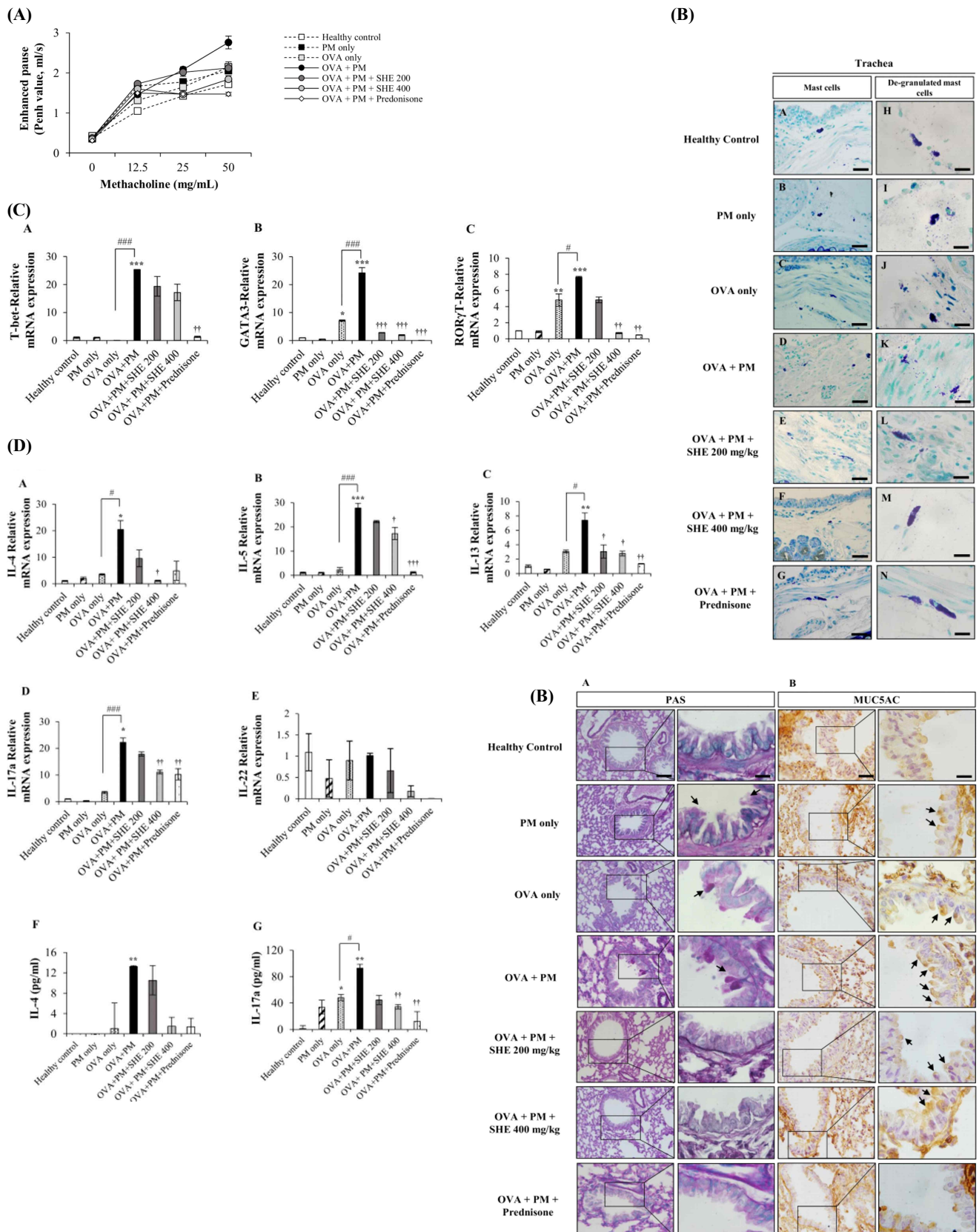


Figure 1. Asthma inhibitory effect of *Sargassum horneri* extract in a murine asthma model. (A) Effect on PM induced airway hyperresponsiveness. (B) Histological analysis. (C) Effect on STAT5 and STAT3 signaling pathway. (D) Effect on expression of cytokines.

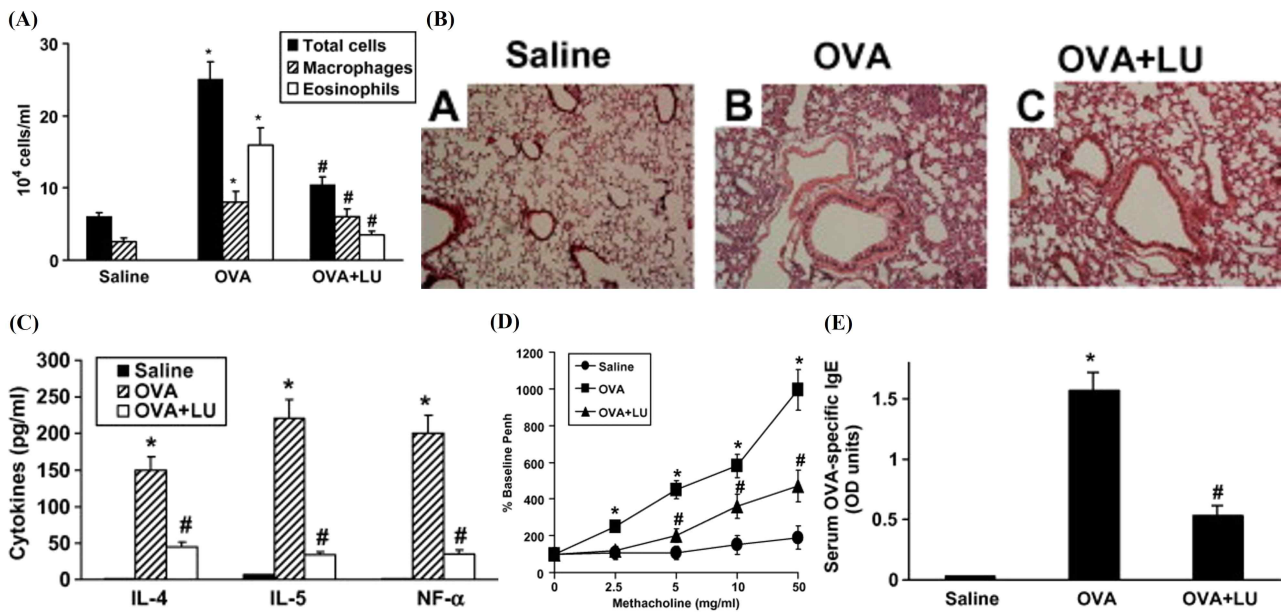


Figure 2. Asthma inhibitory effect of *Laurencia undulata* in a murine asthma model. (A) Effect on total cell numbers in the BALF. (B) Histological analysis. (C) Effect on cytokine levels in the BALF. (D) Effect on Airway responsiveness. (E) Effect on Serum OVA-specific IgE levels.

Table 3. Information of marine algae with potential for asthma treatment.

Subclassification	Scientific name	Algae-derived therapeutic agents	Ref
Phaeophyta	<i>Ecklonia cava</i>	Fucodiphloroethol G and phlorofucofuroeckol A	[24]
		Water extract	[25]
		Ethanol extract	[30]
	<i>Eisenia bicyclis</i>	Fucoxanthin	[26]
	<i>Undaria pinnatifida</i>	Fucoidan	[29]
	<i>Sargassum horneri</i>	Ethanol extract	[31,35]
	<i>Sargassum wightii</i>	Ethanol extract	[36]
	<i>Eisenia arborea</i>	-	[2]
Rhodophyta	<i>Laurencia undulata</i>	Ethanol extract	[32]
	<i>Polyopes affinis</i>	Ethanol extract	[33]
	<i>Callophyllis japonica</i>	Ethanol extract	[34]
	<i>Eucheuma cottonii</i>	Methanol extract	[37]
Chlorophyta	<i>Chlorella vulgaris</i>	Extracellular polysaccharide	[38]
	<i>Chlorella</i>	How water extract	[39]
-	-	Oligo-fucoidan	[27,28]

결론

Google Scholar 검색을 통해 선정된 해조류 유래 천식 치료제에 관한 연구 18편을 대상으로 분석 및

고찰을 통해 다음과 같은 결론을 얻었다. 연도별 분포는 2000년대 5편, 2010년대 13편으로 점차 증가하는 추세이며, 주된 연구방법은 대체로 오브알부민 유도 천식 유도군과 비교 연구로 진행되었고, 그 외

기존 약물과의 비교 연구 등이 있었다. 치료 약물은 대부분 갈조류와 홍조류 에탄올 추출물이었으며, 그 외에는 해조류 유래 다당류, 해양 카로티노이드로 분석되었다 (Table 3). 천식 억제 효과의 평가는 면역 글로블린 E 및 사이토카인의 수준 평가가 가장 많이 사용되었으며, In vivo 연구의 경우 면역세포 침윤 평가도 빈번히 사용되었다. 하지만 비임상 및 임상 연구가 활발히 진행 중인 약제에 비해서는 해조류 유래 천식 치료제에 관한 연구가 미비한 실정이므로, 본 연구를 통해 해조류 유래 천식 치료제 연구의 필요성을 제안한다.

감사의 글

이 논문은 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구이며 (2019R1A2C1007218), 이에 감사의 말씀을 드립니다.

References

- Jo, S. E., Kang, J. H. and Lee, H. 2016. The Immuno-modulatory effect of root of water extract on OVA-induced asthma. *Acupunct.* **33**, 23-36.
- Sugiura, Y., Matsuda, K., Okamoto, T., Kakunuma, M. and Amano, H. 2008. Anti-allergic effects of the brown alga *Eisenia arborea* on Brown Norway rats. *Fish. Sci.* **74**, 180.
- Kim, S.-R. and Lee, J.-H. 2019. Biologic agents for asthma treatment. *Allergy Asthma Respir. Dis.* **7**, 3-12.
- Moran, A. and Pavord, I. D. 2020. Anti-IL-4/IL-13 for the treatment of asthma: the story so far. *Expert Opin. Biol. Ther.* **20**, 283-294.
- Nguyen, V.-T., Ko, S.-C., Oh, G.-W., Heo, S.-Y., Jeon, Y.-J., Park, W. S., Choi, S.-W. and Jung, W.-K. 2019. Anti-inflammatory effects of sodium alginate/gelatine porous scaffolds merged with fucoidan in murine microglial BV2 cells. *Int. J. Biol. Macromol.* **93**, 1620-1632.
- Kim, T.-H., Heo, S.-J., Ko, S.-C., Park, W. S., Choi, I.-W., Yi, M. and Jung, W.-K. 2019. Indole-6-carboxaldehyde isolated from *Sargassum thunbergii* inhibits the expression and secretion of matrix metalloproteinase-9. *Int. J. Mol. Med.* **44**, 1979-1987.
- Park, C. S., Hong, M., Ban, J. J., Jeong, H. S. and Choi, J. Y. 2018. Review on herbal medications of asthma in domestic clinical research on traditional Korean medicine. *J. Physiol. Pathol. Korean Med.* **32**, 361-369.
- Chang, Y.-S. 2016. Practical guideline of asthma management-Korean guideline for asthma 2015. *Korean J. Med.* **90**, 298-306.
- Hu, C., Li, Z., Feng, J., Tang, Y., Qin, L., Hu, X., Zhang, Y. and He, R. 2018. Glucocorticoids modulate Th1 and Th2 responses in asthmatic mouse models by inhibition of Notch1 signaling. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **175**, 44-52.
- Kim, R. Y., Pinkerton, J. W., Essilfie, A. T., Robertson, A. A. B., Baines, K. J., Brown, A. C., Mayall, J. R., Ali, M. K., Starkey, M. R., Hansbro, N. G., Hirota, J. A., Wood, L. G., Simpson, J. L., Knight, D. A., Wark, P. A., Gibson, P. G., O'Neill, L. A. J., Cooper, M. A., Horvat, J. C. and Hansbro, P. M. 2017. Role for NLRP3 inflammasome-mediated, IL-1 β -dependent responses in severe, steroid-resistant asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **196**, 283-297.
- Shimoda, T., Obase, Y., Kishikawa, R., Mukae, H. and Iwanaga, T. 2016. Assessment of anti-inflammatory effect from addition of a long-acting beta-2 agonist to inhaled corticosteroid. *Allergy Asthma Proc.* **37**, 387-393.
- Cho, S. W., Kim, J. H. and Lim, D. H. 2019. Preventive and therapeutic effects of vitamin D in a mouse model of allergic asthma. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* **37**, 130-137.
- Kandhare, A. D., Liu, Z., Mukherjee, A. A. and Bodhankar, S. L. 2019. Therapeutic potential of morin in ovalbumin-induced allergic asthma via modulation of SUMF2/IL-13 and BLT2/NF- κ B signaling pathway. *Curr. Mol. Pharmacol.* **12**, 122-138.
- Patel, S. and Patel, V. 2019. Inhibitory effects of catechin isolated from *Acacia catechu* on ovalbumin induced allergic asthma model. *Nutr. Food Sci.* **49**, 18-31.
- Won, J., Gil, C. H. and Kim, H. J. 2019. Inhaled delivery of Interferon-lambda restricts epithelial-derived Th2 inflammation in allergic asthma. *Cytokine* **119**, 32-36.
- Davies, A. N., Allan, E. G., Keeble, A. H., Delgado, J., Cossins, B. P., Mitropoulou, A. N., Pang, M. O. Y., Ceska, T., Beavil, A. J., Craggs, G., Westwood, M.,

- Henry, A. J., McDonnell, J. M. and Sutton, B. J. 2017. Allosteric mechanism of action of the therapeutic anti-IgE antibody omalizumab. *J. Biol. Chem.* **292**, 9975-9987.
17. Chang, J. H., Yang, E. J., Yu, S. N. and Ahn, S. C. 2017. The whole extract of *Enterococcus faecalis* has suppressive effect on the allergic responses in asthmatic mouse model. *J. Life Sci.* **27**, 1168-1175.
18. Na, G.-Y., Lee, H.-i., Kim, Y.-k. and Moon, Y.-h. 2018. Effects of Hubakmawhang-tang on asthma model mice induced by ovalbumin. *J. Int. Korean Med.* **3**, 451-462.
19. Russkamp, D., Aguilar-Pimentel, A., Alessandrini, F., Gailus-Durner, V., Fuchs, H., Ohnmacht, C., Chaker, A., de Angelis, M. H., Ollert, M., Schmidt-Weber, C. B. and Blank, S. 2019. IL-4 receptor α blockade prevents sensitization and alters acute and long-lasting effects of allergen-specific immunotherapy of murine allergic asthma. *Allergy* **74**, 1549-1560.
20. Kim, T.-H., Ko, S.-C., Oh, G.-W., Park, H.-H., Lee, D.-S., Yim, M.-J., Lee, J. M., Yoo, J. S., Kim, C.-S., Choi, I.-W. and Jung, W.-K. 2016. Studies on bioactive substances and antioxidant activities of marine algae from Jeju Island. *J. Mar. Biosci. Biotechnol.* **8**, 30-38.
21. Heo, S.-Y., Jeong, M.-S., Lee, H. S., Kim, Y. J., Park, S.-H. and Jung, W.-K. 2020. Phlorofucofuroeckol A from *Ecklonia cava* ameliorates TGF- β 1-induced fibrotic response of human tracheal fibroblasts via the downregulation of MAPKs and SMAD 2/3 pathways inactivated TGF- β receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **522**, 626-632.
22. Kim, M.-S., Oh, G.-W., Jang, Y.-M., Ko, S.-C., Park, W.-S., Choi, I.-W., Kim, Y.-M. and Jung, W.-K. 2020. Antimicrobial hydrogels based on PVA and diphloretohydroxycarmalol (DPHC) derived from brown alga *Ishige okamurae*: An in vitro and in vivo study for wound dressing application. *Mat. Sci. Eng. C-Mater. Biol. Appl.* **107**, 110352.
23. Lee, H. S., Jeong, M.-S., Ko, S.-C., Heo, S.-Y., Kang, H. W., Kim, S. W., Hwang, C. W., Lee, K. D., Oak, C., Jung, M. J., Oh, J., Park, W. S., Choi, I.-W. and Jung, W.-K. 2019. Fabrication and biological activity of polycaprolactone/phlorotannin endotracheal tube to prevent tracheal stenosis: An in vitro and in vivo study. *J. Biomed. Mat. Res. B Appl. Biomat.* **108**, 1046-1056.
24. Li, Y., Lee, S.-H., Le, Q.-T., Kim, M.-M. and Kim, S.-K. 2008. Anti-allergic effects of phlorotannins on histamine release via binding inhibition between IgE and Fc ϵ RI. *J. Agric. Food Chem.* **56**, 12073-12080.
25. Song, E.-J., Lee, C.-J., Kim, K.-B.-W.-R., Jung, J.-Y., Kwak, J.-H., Choi, M.-K., Kim, M.-J. and Ahn, D.-H. 2010. Effect of *Ecklonia cava* water extracts on inhibition of IgE in food allergy mouse model. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* **39**, 1776-1782.
26. Namkoong, S., Joo, H.-M., Jang, S.-A., Kim, Y.-J., Kim, T.-S. and Sohn, E.-H. 2012. Suppressing effects of fucoxanthin on degranulation in IgE-antigen complex-stimulated RBL-2H3 cells. *Korean J. Plant Resour.* **25**, 339-345.
27. Yang, C. H., Tian, J.-J., Ko, W.-S., Shih, C.-J. and Chiou, Y.-L. 2019. Oligo-fucoidan improved unbalance the Th1/Th2 and Treg/Th17 ratios in asthmatic patients: An ex vivo study. *Exp. Ther. Med.* **17**, 3-10.
28. Yang, C.-H., Tsao, C.-F., Ko, W.-S. and Chiou, Y.-L. 2016. The oligo fucoidan inhibits platelet-derived growth factor-stimulated proliferation of airway smooth muscle cells. *Mar. Drugs* **14**, 15. Bakar, N. A., Anyanji, V. U., Mustapha, N. M., Lim, S.-L. and Mohamed, S. 2015. Seaweed (*Euclidean cottonii*) reduced inflammation, mucin synthesis, eosinophil infiltration and MMP-9 expressions in asthma-induced rats compared to loratadine. *J. Func. Food.* **19**, 710-722.
29. Maruyama, H., Tamauchi, H., Hashimoto, M. and Nakano, T. 2005. Suppression of Th2 immune responses by mekabu fucoidan from *Undaria pinnatifida* sporophylls. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **137**, 289-294.
30. Kim, S.-K., Lee, D.-Y., Jung, W.-K., Kim, J.-H., Choi, I., Park, S.-G., Seo, S.-K., Lee, S.-W., Lee, C. M., Yea, S. S. and Choi, Y. H. and Choi, I.-W. 2008. Effects of *Ecklonia cava* ethanolic extracts on airway hyperresponsiveness and inflammation in a murine asthma model: Role of suppressor of cytokine signaling. *Biomed. Pharmacother.* **62**, 289-296.
31. Herath, K. H. I. N. M., Kim, H. J., Mihindukulasooriya, S. P., Kim, A., Kim, H. J., Jeon, Y.-J. and Jee, Y. 2020. *Sargassum horneri* extract containing mojabanchromanol attenuates the particulate matter exacerbated allergic asthma through reduction of Th2 and Th17 response in mice. *Environ. Pollut.* 114094.
32. Jung, W.-K., Choi, I., Oh, S., Park, S.-G., Seo, S.-K., Lee, S. -W., Lee, D.-S., Heo, S.-J., Jeon, Y.-J., Je, J. Y., Ahn, C.-B., Kim, J. S., Oh, K. S., Kim, Y.-M., Moon, C. and Choi, I.-W. 2009. Anti-asthmatic effect

- of marine red alga (*Laurencia undulata*) polyphenolic extracts in a murine model of asthma. *Food Chem. Toxicol.* **47**, 293-297.
33. Lee, D.-S. Park, W. S., Heo, S.-J., Cha, S.-H., Kim, D., Jeon, Y.-J., Park, S.-G., Choi, J. S., Park, S.-J., Park, S.-J., Shim, E. B., Choi, I.-W. and Jung, W.-K. 2011. *Polyopes affinis* alleviates airway inflammation in a murine model of allergic asthma. *J. Biosci.* **36**, 869-877.
34. Park, W. S. Lee, K. S., Chun, J. H., Urm, S. H., Lee, D.-S., Lee, D.-Y., Park, S.-G., Seo, S.-K., Heo, S.-J., Qian, Z.-J., Jung, W.-K. and Choi, I.-W. 2013. Investigation of the antiasthmatic properties of ethanol extract of *Callophyllis japonica* in mice. *Trop. J. Pharm. Res.* **12**, 981-987.
35. Asanka Sanjeeva, K. K., Jayawardena, T. U., Herath, K. H. I. N. M., Jee, Y. and Jeon, Y.-J. 2019. The protective effect of *Sargassum horneri* against particulate matter-induced inflammation in lung tissues of an in vivo mouse asthma model. *Food Funct.* **10**, 7995-8004.
36. S.L.V.V.S.N., K. S. K., Anbu, J., Anjana, A., Sumithra, M. and Sathish, R. 2012. Influence of ethanolic leaf extract of *Sargassum wightii* and *Adiantum capillus* on histamine induced asthma in animal model. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **4**, 121-123.
37. Bakar, N. A., Anyanji, V. U., Mustapha, N. M., Lim, S.-L. and Mohamed, S. 2015. Seaweed (*Eucheuma cottonii*) reduced inflammation, mucin synthesis, eosinophil infiltration and MMP-9 expressions in asthma-induced rats compared to loratadine. *J. Func. Food.* **19**, 710-722.
38. Barboríková, J., Šutovská, M., Kazimierová, I., Jošková, M., Fraňová, S., Kopecký, J. and Capek, P. 2019. Extracellular polysaccharide produced by *Chlorella vulgaris*-Chemical characterization and anti-asthmatic profile. *Int. J. Biol. Macromol.* **135**, 1-11.
39. Kuwahara, N., Yamaguchi, M., Tanaka, A., Ohta, S., Uno, T., Uchida, Y., Manabe, R., Jinno, M., Hirai, K., Miyata, Y., Mizuma, H., Homma, T., Yamamoto, M., Yamaguchi, F., Kusumoto, S., Suzuki, S., Ohnishi, T. and Sagara, H. 2019. Inhibitory effects of *Chlorella* extract on airway hyperresponsiveness and airway remodeling in a murine model of asthma. *Showa. Univ. J. Med. Sci.* **31**, 1-12.