

건강기능성식품의 혈행개선 효능평가법

정진호

서울대학교 약학대학

동맥경화, 뇌졸중 등의 혈행 장애로 발생하는 심혈관계 질환은 미국, 유럽, 아시아 등 전세계적으로 주요한 사망 원인이 되고 있다. 우리나라에서도 심혈관계질환이 사망원인의 1위를 차지하고 있는 것이 각종 조사 결과 보고되었다. 한국보건사회연구원의 보고에 따르면 우리나라 국민의 뇌혈관질환 및 혈행 장애 등의 심혈관질환 발병을 및 그로 인한 사망율이 점차 증가하는 추세로 2001년에도 교통사고를 제외한 우리나라 사망원인 1, 2위를 차지하고 있는 것으로 조사되고 있다. 심혈관계 질환을 유발하는 원인은 식습관, 생활방식, 유전적인 요인 등 여러 가지가 보고되어 있는데 국민 생활수준의 증가 및 선진화가 진전될수록 혈행 장애 등의 발병율은 더 증가하는 경향을 보인다.

혈행 장애와 관련된 주요한 조직(target tissue)은 혈액으로써 혈장 및 혈구세포로 구성되어 있다. 혈액은 신체 각 조직으로 산소와 영양분을 공급하고 세포내 대사로 인해 생성된 노폐물들을 제거함으로써 각 조직의 항상성 유지에 중요한 역할을 담당한다. 이같은 역할을 수행하기 위해서는 구성 세포 및 조직의 기능이 정상적으로 유지되어야 하며 혈액의 순환 또한 원활히 유지되어야 한다. 혈장은 혈액응고와 관련된 coagulation factors로 구성되어 있고, 혈소판, 적혈구, 면역세포 등의 혈액세포들과 다양한 상호 작용을 주고받으며 각 세포 작용의 평형상태를 유지하고 있다.

혈소판은 심혈관계의 여러 질병 상태에서는 그 반응성이 달라짐이 잘 알려져 있으며, 혈소판이 thrombus formation을 통해 심혈관 질환의 발병에 주요 원인이 될 수 있다는 것이 보고되고 있다. 이러한 thrombus의 생성에 있어서 혈소판의 응집 반응(aggregation)에 대한 연구가 활발히 진행되고 있지만, 혈소판과 다른 세포와의 부착 반응(adhesion) 또한 매우 중요한 과정이라 알려져 있다. 혈소판은 부착은 혈소판 활성화에 수반되는 secretion이나, aggregation보다도 선행되는 과정이며, thrombin과 같은 agonist에 노출될 경우에 이차적으로 발현이 조절되는 일련의 adhesion molecule들은 collagen, fibrinogen, fibronectin, vitronectin, von Willebrand factor (vWF) 등과 같은 adhesive protein들과 반응하여 endothelium, red blood cell, monocyte, leukocyte등의 혈류내 다른 세포들과 부착함으로써 효과적인 thrombus 생성에 기여한다고 알려져 있다.

심혈관계 질환을 가지고 있는 환자들의 혈소판을 flow cytometry로 검사한 보고들에서, 이들 adhesion molecule의 발현 정도가 정상인과 다르다는 것이 많이 알려져 있다. 그렇지만, 이들 adhesion molecule이 모두 동일한 양상으로 발현되는 것은 아니며, 서로 다른 작용을 매개하고 있어 이들 각각에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다. 여러 adhesion molecule 중에서도 특히 주목을 받는 것으로는 GP Ib/IX/V, GP IIb/IIIa, P-selectin 등이 있는데, 이들은 혈소판에서의 역할이 중요할 뿐 아니라, 혈소판 활성화에 의존적으로 그 양이 변화하기 때문에

flow cytometry analysis를 이용하여 측정이 가능하다. 이에 반해 collagen과 반응한다고 알려져 있는 GP Ia/IIa, fibronectin과 반응한다고 알려진 GP Ic/IIa, 작용이 명확하지는 않지만 혈관 내피세포나 neutrophil에서의 발견이 보고된 PECAM-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule) 등에 대한 연구는 아직 많이 진행되지 않은 편이다.

특히, 빠르게 흘러가는 혈액내에서, 손상된 혈관 벽에 혈소판이 부착되는 것은 혈소판의 glycoprotein family 중의 하나인 GP Ib/IX/V과 subendothelium의 collagen에 연결된 von Willebrand factor (vWF)와의 반응을 통해서 일어난다. 이 반응에 수반되어 vessel에 혈소판이 spreading 되고, 혈소판 aggregate를 형성하는 반응이 일어나는데, 이후에는 GP IIb/IIIa가 주요한 역할을 함이 보고되고 있다. GP IIb/IIIa는 휴지 상태의 혈소판에서는 inactive form으로 존재하고 있다가, 혈소판 활성화시 conformational change를 일으켜, 여러 가지 adhesive protein과 부착한다고 알려져 있다. 특히, 이러한 반응은 vWF와 fibronectin, fibrinogen이 매개한다고 보고되었는데, 그 중에서도 fibrinogen은 혈소판-혈소판 응집반응에서 혈소판 사이의 bridge 역할을 하여 응집반응에 필수적이라는 사실이 알려졌다. 또한, shear rate가 변화함에 따라, low shear rate상태에서는 fibrinogen과 GP Ib/IX/V와의 상호작용이, high shear rate상태에서는 vWF와 GP IIb/IIIa와의 상호작용에 의하여 혈소판 응집 작용이 일어난다고 알려졌다. 한편, E-selectin, L-selectin과 함께 selectin family를 이루는 adhesion molecule인 P-selectin은 혈소판의 α -granule에 저장되어 있는데, 혈소판이 활성화될 때 α -granule이 세포막에 융합되며 혈소판 표면으로 노출된다. P-selectin은 주로 혈소판과 leukocyte와의 adhesion을 매개하는 것으로 알려져 있으며, Essential thrombocythaemia와 같은 질환에서는 혈소판에서의 P-selectin level이 변화되어 있음이 보고되었다.

혈소판 응집에 의한 혈관수축을 매개하는 혈관조절물질로는 serotonin과 TXA_2 가 가장 대표적인 물질로 알려져 있다. Serotonin (5-hydroxytryptamine: 5-HT)은 enterochromaffin cell과 neuron 등에서 tryptophan으로부터 합성된다. Tryptophan은 tryptophan-5-hydroxylase에 의해 가수분해되어 5-hydroxytryptophan이 되고 aromatic L-amino acid decarboxylase에 의해 decarboxylation되어 serotonin으로 완성된다. Serotonin은 간, 뇌, 혈관내피세포 등의 조직에서 uptake되어 monoamine oxidase (MAO)에 의해 5-hydroxyindoleacetaldehyde (5-HIAA)로 대사되고 aldehyde dehydrogenase, alcohol dehydrogenase, aldehyde reductase등에 의해 5-hydroxyindoleacetic acid나 5-hydroxytryptophol이 되어 urine으로 배설된다. 혈액 중에서는 대부분이 혈소판에 의해 uptake되어 저장되었다가 혈소판이 활성화되면 유리되어 다시 혈소판의 5-HT receptor에 작용하여 응집을 촉진시키기 때문에 혈소판 활성화의 biomarker로 사용되기도 한다.

혈관을 구성하고 있는 혈관내피세포는 혈관층 중 intima 표면에 단일층으로 존재하여 diffusion barrier 역할을 함과 더불어 다양한 생리작용을 담당하고 있다. Heparin sulfate, antithrombin III 및 protein C와 같은 항 혈전 물질을 생성하여 혈전을 차단하는 역할을 수행하며 동시에 von Willebrand factor, fibronectin 및 thromboplastin과 같은 물질을 유리하여 coagulation과 thrombosis를 촉진하기도 한다. 또한 macromolecule을 혈관벽으로 수송해 주고 면역 세포의 attachment 및 recruitment에도 관여한다. 특히 내피세포는 혈관조절물질을

유리하여 혈류량 및 속도를 조절함으로써 혈관내의 혈액의 혈행 항상성을 유지시켜주는 역할을 한다.

한편, 혈액이 응고되는 기전인 coagulation cascade도 혈행장애에 매우 중요하다. Coagulation은 여러 가지 zymogen인 coagulation factor들이 연속적으로 활성화되어, 마지막으로 fibrinogen을 fibrin으로 변화시킴으로서 blood clot을 이루는 과정이다. 이러한 혈액 응고 작용이 과도하게 일어나면 여러 가지 심혈관계 질환의 원인이 될 수 있는데, 정상 상태에서는 coagulation cascade를 조절하는 protein C, protein S, antithrombin III 등의 anticoagulant system이 적절하게 유지되고 있어 이러한 과응집을 방지하고 있다. Coagulation cascade는 contact system이라 불리는 intrinsic pathway와 tissue factor에 의한 활성화를 시작으로 하는 extrinsic pathway, 그리고 이 두 가지 pathway의 공통 경로인 common pathway를 경유하여 clot을 생성한다. 본 발표에서는 intrinsic pathway와 extrinsic pathway에 대한 직접적인 효능검색법을 검토하여, 이러한 효과가 심혈관계 질환에 관련되는지 토의하고자 한다.

혈액내의 적혈구는 산소 전달이 주 역할이며 그 기능은 적혈구의 30%를 차지하는 hemoglobin이 주로 담당한다. 적혈구 직경은 8 microns 정도로써 biconcave disc 형태를 가지고 있으며 모세혈관 통과 시는 그 형태가 크게 변화하게 되는데 이를 적혈구 변형능이라고 부른다. 그러나 당뇨병, 고혈압 등 여러 가지 만성성인병 질환에 의하여 단백 및 지방의 산화, 세포막 유동성 변화 등이 일어나면 적혈구의 변형능이 현저히 감소하여 혈류 속도의 감소, sheer stress 발생, 등 다양한 혈행 장애가 발생할 수 있다.

종합적으로 혈액을 구성하는 혈장 및 혈구세포(적혈구 및 혈소판)는 혈류의 항상성을 유지시키며 혈관의 손상된 부위나 염증 부위에서 정상적인 지혈과 보호작용을 유지함으로써 인체의 정상적인 기능을 유지한다. 그러나 혈장내의 coagulation factors의 지나친 활성화, 혈소판 응집 촉진, 적혈구 변형능 이상은 혈류의 항상성을 파괴하여 혈액의 점도 변화, 물리화학적인 혈행 이상, 응집 뭉치 생성, 등을 통하여 혈관 질환 발생 등 건강에 심각한 문제를 일으킨다. 따라서 건강기능식품의 섭취를 통한 혈행 개선은 만성 성인병 예방에 중요하다. 본 발표에서는 이러한 혈행 개선과 관련된 표준화된 기능성 평가 시험기준에 관하여 논하고자 한다.