

양잠산물을 이용한 기능성 제품 및 환자식(患者食)의 개발 Development of Functional Product and Patient Foods as a Specialized Nutrition Using Sericultural Materials

최진호 교수·류강선 과장

부경대학교 식품생명공학부·농업과학기술원 잠사곤충부

I. 서 론

인간의 궁극적인 욕망은 뭐니뭐니해도 머니(money)라는 말이 인구에 회자되고 있다. 그래도 인간의 궁극적인 목표는 “건강하게 오래 살고 싶다”는 장수욕망일 것이 분명하다. 이생진 시인은 <그 노파 <85세>라는 시에서 “.../ 아이고 죽어야 하는데/ 무슨 말씀올, 앞으로10년은 더 사실 건데요/ 그래서야/ 하면서 미소짓는 노파의 소녀/ ... ”에서도 잘 나타나 있다. 인간의 수명은 얼마나 될까? 병들지 않고 자연히 죽을 때까지 살 수 있는 자연수명(natural lifespan)은 성장기 연령(20~25세)의 5배라고 하는데, 그렇다면 최소한 100세에서 125세까지는 살 수 있다는 계산이다.

여러 가지 합성의약품은 부작용으로 인해서 상당한 문제점이 제기되면서 지난 1970년 중반부터 건강식품(health food)이 고개를 들기 시작하면서 20여년동안 판을 치더니 지금은 그 효과에 대한 문제점이 제기되면서 기능성 식품(functional food)이 제자리를 찾아가고 있다. 기능성 식품은 건강식품과 의약품의 중간단계라고 정의하지만, 그 기능과 효과면에서는 거의 의약품에 가깝다고 평가하고 있다. 그 이유로서는 기능성 식품의 효과를 실험할 때 비교군으로서 의약품을 사용하기 때문이다. 특히 기능성 식품이 관심의 대상이 되는 것은 대체의학(代替醫學)의 등장이 주요한 요인으로 작용하고 있다. 대체의학(alternative medicine)이란 서양의학이외의 ‘모든 의학적 지식과 요법’들을 통틀어 말하는 치료방법을 일컫는 말이다.

이번 학술심포지엄에서 누에관련산물을 이용한 기능성 제품의 개발과 특수영양식(specialized nutritional food)으로서 환자식(patient food)의 개발에 대해서 설명하고자 한다. 다시 바꾸어 말하면 지금까지의 기능성 식품의 개발로서 기능성 음료(beverages)나 연질캡슐(soft capsules), 태블릿(tablet)이나 과립(顆粒), 차(茶) 등이 있다. 그러나 이들 양장산물로서 누에가루(silkworm powder)나 실크 피브로인(silk fibroin)을 주재로 하고, 여기에 몇 가지 강화제를 첨가하여 환자식의 형태로 개발함으로써 특수환자의 질병 치료에서 상승효과(synergy effect)를 기대하자는 발상에서 동물실험을 통해 환자식을

개발하여 시제품을 제조하였다.

II. 양잠산물의 생리활성의 비교

양잠산물로서 뽕잎(mulberry leaf), 누에분말(silkworm powder) 및 실크 피브로인(silk fibroin)을 원료를 하여 SD계 rats 및 SAMP8계 mice를 사용하여 *in vitro* 실험을 통해 만성퇴행성 질환(chronic degenerative disease)로 알려진 성인병의 억제효과, 노화의 억제효과, 기억·학습장애를 수반하는 치매의 방지효과 등에 대한 연구를 수행한 결과를 요약하면 다음과 같다.

(1) 만성퇴행성 질환 억제효과의 평가

주지하는 바와 같이 만성퇴행성 질환(成人病)은 주로 중성지질(triglyceride : TG)이나 LDL-콜레스테롤의 침착이 원인으로 알려져 있다. 또한 총콜레스테롤의 함량과 HDL-콜레스테롤의 함량으로써 계산한 동맥경화지수(atherogenic index : AI)로써 성인병의 발병여부를 평가하고 있다. 중성지질의 억제효과는 뽕잎 추출물과 누에가루가 가장 효과적인 반면 실크 피브로인도 효과가 있긴 하지만, 조금 낮은 편이었다. 특이하게도 이들 양잠관련산물의 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 및 HDL-콜레스테롤의 억제효과는 전혀 기대할 수 없다는 사실이다. 따라서 이들 양잠산물의 동맥경화지수(AI)의 감소효과도 누에가루와 실크 피브로인에서는 전혀 기대할 수 없었지만, 뽕잎 추출물의 동맥경화지수는 약간 감소하는 경향을 나타내고 있어서 성인병의 억제효과는 뽕잎 추출물에서만 기대할 수 있었다.

(2) 노화(aging) 억제효과의 평가

주지하는 바와 같이 노화(aging)는 여러 가지 성인병이 원인이 되어 노화를 촉진하는 것으로 알려져 있다. 지금까지 노화(老化)는 Harman의 'Free Radical Theory'에 근거를 두고 이들 독성 활성산소로 알려진 free radicals이 조직세포를 공격하여 생체의 항상성(homeostasis)이 균형을 잃는가 하면 생체내의 세포막의 지질성분이나 세포내의 단백질 성분, DNA나 RNA같은 핵산성분이 활성산소의 공격을 받아 과산화지질(lipid peroxide : LPO)이나 산화단백질(oxidized protein : OP), 그리고 돌연변이(mutation)가 일어나는 등 산화적 스트레스(oxidative stress) 때문이라고 밝혀지고 있다.

따라서 노화의 억제효과는 이들 free radical로서 superoxide radical($O_2^{\cdot-}$), hydroxyl radical($\cdot OH$) 및 hydrogen peroxide (H_2O_2)와 같은 유해 활성산소의 생성에 미치는 영향을 평가하고, 이들 활성산소가 지질이나 단백질, 핵산을 공격하여 생성되는 산화적 스

트레스의 영향을 평가할 뿐만 아니라 이들 활성산소의 공격을 방어하고 이들 활성산소를 제거하는 superoxide dismutase(SOD), glutathione peroxidase(SOD) 및 catalase (CAT) 등의 제거효소(scavenger enzymes)의 활성에 미치는 영향 등을 분석하여 노화의 억제효과를 평가할 수 있다.

◇ 활성산소의 생성 억제효과

혈액중의 활성산소중에서 hydroxyl radical($\cdot\text{OH}$)의 생성 억제효과를 비교하여 보면 누에가루의 투여가 $\cdot\text{OH}$ 라디칼의 생성을 가장 효과적으로 억제하였고, 그 다음이 뽕잎 추출물, 실크 피브로인의 순이었다. 다시 superoxide radical($\text{O}_2^{\cdot-}$)의 생성 억제효과에 미치는 영향을 비교하여 보면 뽕잎 추출물이 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 라디칼을 가장 효과적으로 억제하였고, 다음이 실크 피브로인, 누에가루의 순이었다. 이들 양잠산물의 투여에 의한 hydrogen peroxide(H_2O_2)의 생성 억제효과를 비교하여 보면 양잠산물 어느 것도 뚜렷한 H_2O_2 의 생성 억제효과를 기대할 수 없었다. 또한 간장획분 중의 유해 활성산소 중에서 $\cdot\text{OH}$ 라디칼의 생성에 미치는 뽕잎 추출물은 간장 mitochondria획분에서 가장 효과적이었으나 간장 microsome획분에서는 거의 억제효과를 기대할 수 없었다. 누에분말이나 실크 피브로인의 투여는 간장의 mitochondria 및 microsome획분의 고농도에서만 유의적인 $\cdot\text{OH}$ 라디칼의 생성 억제효과가 인정될 뿐이었다. 그러나 간장의 cytosol획분에서는 실크 피브로인, 누에분말의 순으로 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 라디칼의 생성을 억제하였다.

◇ 산화적 스트레스의 억제효과

혈액 중의 산화적 스트레스 중에서 과산화지질(LPO)의 생성에 미치는 영향을 비교하여 보면 뽕잎 추출물이 이들 양잠산물중에서 상당히 효과적으로 억제하였고, 그 다음이 누에분말, 실크 피브로인의 순이었다. 간장획분중의 mitochondria 및 microsome획분에서 실크 피브로인이 가장 효과적인 LPO의 생성억제효과가 인정되었고, 그 다음이 누에분말이었지만, 뽕잎 추출물은 mitochondria획분에서만 약간의 유의성이 인정될 뿐이었다. 또한 혈액 중의 carbonyl group에 의한 oxidized protein(OP)의 생성 억제효과를 비교하여 보면 뽕잎 추출물이 가장 효과적으로 억제하였고, 그 다음이 누에가루였지만, 실크 피브로인은 전혀 유의성을 인정할 수 없었다. 그러나 간장획분에서 OP의 생성 억제효과에 미치는 영향을 비교하여 보면 어느 양잠산물이나 간장 microsome획분에서만 매우 효과적으로 억제하였지만, 간장 mitochondria획분에서의 OP의 생성 억제효과는 기대할 수 없었다.

◇ 활성산소 제거효소 활성의 증가효과

혈액 중의 superoxide dismutase (SOD)의 활성에 미치는 이들 양잠산물의 영향을 비교하여 보면 실크 피브로인의 투여가 SOD 활성의 증가효과가 가장 크다는 사실이 인정되었고, 그 다음이 뽕잎 추출물과 누이가루 투여효과가 거의 같은 경향으로 SOD활성의 증가효과가 인정되었다. 한편 간장획분의 mitochondria획분에서 Mn-SOD의 활성은 실크 피브로인과 뽕잎 추출물이 높은 반면 누이가루도 Mn-SOD의 활성의 증가효과가 인정되었지만, 누이가루나 실크 피브로인과는 달리 microsome획분도 상당한 Mn-SOD의 활성의 증가효과가 인정되었다. 또한 간장의 cytosol획분의 Cu/Zn-SOD의 활성은 뽕잎 추출물이 Cu/Zn-SOD의 활성 증가효과가 인정된 반면 그 다음이 실크 피브로인이었지만, 누이가루의 Zn/Cu-SOD의 활성 증가효과는 거의 기대할 수 없었다.

혈액 중의 CAT의 활성은 이들 양잠산물에서 매우 유의적인 CAT의 증가효과가 인정되었지만, GPx의 활성은 CAT와는 달리 높은 투여농도에서만 유의적인 GPx의 활성 증가효과가 인정되었다 한편 간장획분중의 GPx의 활성은 누에분말 투여그룹에서만 그 효과가 인정되었다.

(3) 기억·학습장애 및 항치매 효과의 평가

21세기는 두뇌경쟁의 시대라는 사실은 세계적인 제약회사가 기억력 증진제와 치매 치료제 개발에 집중적으로 투자하고 있다는 사실에서도 알 수 있다. 우선 성인병이나 노화억제 효과에서도 마찬가지로, 뇌조직의 세포막 유동성(membrane fluidity)이 좋아야 하고, 신경전달물질 중에서 가장 중요한 신경전달물질로서 알려진 acetylcholine(ACh)의 생성과 이들관련효소로서 ACh의 생성효소로서 choline acetyltransferase (ChAT) 및 신경전달의 발현에 관계하는 acetylcholinesterase(AChE), 그리고 dopamine, serotonin 등의 catecholamine 계 신경전달물질의 파괴효소인 monoamine oxidase-B (MAO-B)의 활성에 미치는 영향, 그리고 신경전달물질에 장애를 주는 lipofuscin의 축적 등을 평가하여 기억·학습장애의 개선 및 항치매 효과(anti-dementia effect)를 평가하였다.

◇ 뇌조직의 세포막 유동성의 증가효과

Membrane fluidity (MF)는 성인병이나 노화과정의 개선에도 깊이 관계하고 있다. 이들 양잠산물의 투여가 뇌조직획분의 MF에 미치는 영향을 평가하여 보면 어느 양잠산물의 투여그룹도 뇌조직의 mitochondria획분에서의 MF의 증가효과는 인정할 수 없었다. 그렇지만, 누에분말의 투여가 뇌조직의 microsome획분에서 가장 현저하게 MF를 증가시킨 반면, 그 다음이 실크 피브로인 투여그룹이고 뽕잎 추출물의 투여그룹이 가장 효과가 적은 편이었다.

◇ 신경전달물질 및 관련효소의 평가

뇌조직 중에 존재하는 가장 중요한 신경전달물질인 ACh의 함량에 미치는 이들 양잠산물들의 투여효과를 비교하여 보면 뽕잎 추출물과 누에분말의 투여그룹은 전혀 ACh의 함량의 증가효과를 인정할 수 없었지만, 실크 피브로 투여그룹은 높은 농도 투여그룹에서 유의적인 ACh의 함량 증가효과가 인정되었다. 또한 ACh의 합성효소 및 ACh의 분해효소의 활성을 비교하여 보면 ACh의 함량에 미치는 영향과 거의 같은 경향으로서 뽕잎 추출물이나 누에분말 투여그룹의 ChAT 및 AChE의 활성의 유의적인 증가효과는 전혀 인정되지 않았지만, 실크 피브로인 투여그룹은 다같이 ChAT 및 AChE의 활성 증가효과가 상당히 그 효과가 인정되었다.

따라서 실크 피브로인의 장기간 투여는 뇌조직을 활성화하고 가장 중요한 신경전달물질인 ACh의 함량을 증가시키고 ACh의 합성효소인 ChAT의 활성을 증가할 수 있을 뿐만 아니라 기억 및 학습장애의 개선에 관계하고 신경전달의 발현을 촉진하는 AChE의 활성을 증가할 수 있을 것으로 기대된다. 또한 catecholamine계 신경전달물질의 파괴에 관계하는 MAO-B의 활성에 미치는 이들 양잠산물의 영향을 평가하여 보면 이들 양잠산물 모두가 MAO-B의 활성을 저해하는 효과가 인정되었지만, 그 중에서도 실크 피브로인이 가장 효과적이라는 사실이 판명되었다.

◇ 뇌조직의 리포푸신 침착 억제효과

Lipofuscin(LF)은 여러 가지 원인에 의하여 생성되는 malondialdehyde(MDA)가 조직내의 단백질과 결합하여 생성되는 것으로 알려진 소모성 색소로서 노화색소라고 밝혀져 있다. LF의 조직내 침착은 여러 가지 장애를 유발하는 것으로 되어 있기 때문에 노화(老化)의 중요한 지표로서 널리 활용되고 있다. LF의 조직 침착에 미치는 이들 양잠산물의 영향을 평가하여 본 결과, 뽕잎 추출물이나 누에가루 및 실크 피브로인의 투여가 모두 유의적인 LF의 침착 억제효과가 인정되었지만, 그 중에서도 실크 피브로인이 LF의 조직내 축적을 가장 효과적으로 억제하는 것으로 밝혀졌다.

III. 몇 가지 기능성 식품 및 환자식의 개발

본 연구에서는 (주)정식품 중앙연구소(소장 손헌수)의 협조로서 첫째로 기재(基材)로서 그린비아 DM을 사용한 누에분말 및 추출물을 첨가한 기능성 항당뇨 환자식을 개발하였고, 둘째로 기재로서 그린비아 MC를 사용한 실크피브로인-누에분말을 첨가한 기억력 증진 및 항치매 환자식을 개발하였다. 또한 (주)조아제약 중앙연구소(소장 홍종호)의 협조로 실크 피브로인을 주재로 하고, 여기에 몇 가지 강화제를 첨가하여 기능성 항숙취 음료(anti-hangover beverages)를 개발하였다.

1. 누에분말을 사용한 항당뇨음료의 개발

당뇨 유발제로 사용하고 있는 streptozotocin(STZ)을 SD계 rats에 체중 kg당 60 mg이 되도록 0.1M sodium citrate buffer(pH 4.3)에 용해하여 꼬리정맥에 주사하여 0, 2, 4일에 혈당량을 측정하여 4일째의 혈당량이 300 mg/dl serum이상인 rats만 선별하여 누에분말을 각각 1.0, 3.0, 5.0%를 첨가·조제한 사료를 투여하면서 대조그룹으로서 당뇨병 치료제인 한독약품(주)의 다오닐(Daonil : glibenclamide)을 각각 40 mg(glibenclamide 1.25 mg) 및 80 mg(glibenclamide 2.5 mg : 당뇨병 환자 하루 복용량)이 섭취되도록 사료에 첨가하여 12일동안 투여하면서 매 2일의 간격으로 혈당량을 측정하여 가장 효과적인 농도를 고려하고, 여기에 누에분말의 생리적 효과와 경제성 및 제품의 식미(食味) 등을 고려하여 평가한 적정농도를 사용하여 기능성 항당뇨음료로서 당그린-D의 개발과 (주)정식품 중앙연구소에서 당뇨병 환자용의 그린비아(greenbia) DM(diabetes mellitus)의 기재에 첨가하여 항당뇨 환자식으로서 그린비아-D를 개발하였다.

2. 실크-누에분말을 사용한 기억력 개선 및 항치매 환자식의 개발

실크 피브로인(SFP)과 누에분말(SWP)의 혼합물(SFP : SWP = 2 : 1, w/w)을 주재로 하고, 이들 혼합물을 각각 1%, 3%, 5%가 되도록 첨가하고, 여기에 고콜레스테롤혈증(hypercholesteremia)과 유해 활성산소의 생성을 유도하기 위하여 cholesterol(0.8%)과 sodium cholate(0.2%)를 첨가·조제한 사료를 사용하여 SD계 rats에 1개월간 투여하여 얻어진 생화학적 데이터를 평가한 다음, 여기에 경제성과 개발 제품의 식미(食味) 등을 고려하여 평가한 최적농도를 사용하여 (주)정·식품 중앙연구소에서 일반 환자용의 그린비아(greenbia) MC(mild care)의 기재에 첨가하여 기억력의 개선, 학습능력 증진 및 항치매 환자식을 조제하여 시제품을 개발하였다.

3. 실크 피브로인을 사용한 항숙취 음료의 개발

실크 피브로인(silk fibroin : SF)은 어느 정도의 항숙취 효과(anti-hangover effect)가 인정되고 있다. 그러나 여러 차례의 *in vivo* 실험을 통해 항숙취효과를 평가한 결과, 그렇게 효과적이라고 평가할 수 없다. 그래서 SF를 주재로 하고 강화제로서 CF 및 HS의 추출물을 첨가하여, 즉 SF : CF : HS(3 : 1 : 1, w/w/w)의 혼합물을 50, 100, 150 mg/kg BW가 되도록 물에 용해하여 경구 투여하고, 여기에 대조군으로서 시판제품(G G. Co.)과 비교실험을 통하여 가장 효과적인 생화학적 데이터를 평가하였다. Ethanol은 수용체로서 NAD⁺를 사용하는 간장cytosol의 ADH의 작용에 의하여 간에서 aldehyde로 된다. 이 때 생성된 acetaldehyde는 간장mitochondria 효소인 ALDH에 의하여 acetic acid로 산화된다. 따라서 SD계 rats에 상기 혼합물 50, 100, 150 mg/kg BW가 섭취되도록 물에 용해하여 경구 투여하고, 30분이 지난 후 ethanol을 체중 kg당 3g씩 경구 투여하고 1시간이 경과한 후 혈액과 간장을 분취하여 생화학적 항숙취 효과실험을 행하였다. 즉 혈청에서 ethanol의 함량을 측정하였고, 간장획분에서 alcohol dehydrogenase(ADH) 및 aldehyde dehydrogenase (ALDH)를 측정·평가하여 가장 효과적인 농도를 선정하여 (주)조아제약의 협조하에 기능성 항숙취 음료(anti-hangover beverage)를 개발하여 시제품을 제조하였다.

4. 누에 수 번데기를 이용한 누에그라의 개발

사실 누에그라를 개발하게 된 동기는 《동의보감(東醫寶鑑)》에 “누에 수나방이는 양사(陽事)를 강하게 하고 설정(泄精)과 요혈(尿血)을 그치게 하며, 수장(水臟: 신장)을 덥게 하고 정기(精氣)를 더해주며, 음도(陰道)를 강하게 하여 교접하여도 피로가 오지 않는다”는 기록에 착안해서 지난 2년간의 연구로 누에그라를 개발하는데 성공했다. 누에그라의 개발연구는 농촌진흥청 잠사곤충부에서 개발한 수나방이 번데기 선별법에 따라 수집한 누에 수나방이를 에탄올로 추출했다. 부경대 생화학연구실에서 누에 수나방이 추출물을 사용, 동물실험을 통하여 남성호르몬인 테스토스테론(testosterone)의 함량, 발기촉진인자로서 산화질소(nitric oxide : NO)의 발생량, 정자수(sperm count)의 변화 등을 평가하여 발기 촉진제로서 누에그라를 개발하여 특허출원(2001-013726) 중에 있다. 이 특허로 만든 시제품의 임상실험 결과, 투여 5일째부터 70%의 발기촉진효과가 인정되어 우수한 발기촉진제로 평가받고 있다.

이 연구는 생리식염수를 대조그룹으로 하여 물개 생식기 성분(methyltestosterone)으로 만든 현창제약(주)의 키소메타(1,500mg/70kg), 화이자제약(주)의 비아그라(50mg/70kg), 및 이번 개발제품인 누에그라(250mg/kg)의 투여그룹으로 나누어 3주동안 실험동물에 투여하면서 비디오를 통해 성교횟수를 평가하고, 다시 고환에서 테스토스테론의 함량과 NO의 발생량 및 부고환에서 정자의 수, 강제수영시험을 통한 운동지구력

을 평가했다.

동물실험결과, 누에그라는 대조그룹 대비 남성호르몬인 테스토스테론의 함량이 33%나 증가하였고, 발기촉진인자로서 NO의 발생량이 17%나 증가하였을 뿐만 아니라 정자의 수가 41%나 증가하였으며, 또한 강제수영시험을 통한 운동지구력도 60%나 증가하였다. 이에 비해 비아그라는 대조그룹 대비 테스토스테론의 함량이 10%, NO의 발생량이 5%, 정자의 수가 12%가 증가한 반면 운동지구력은 오히려 대조그룹 대비 14%나 감소하여 피로(疲勞)의 축적으로 인한 운동지구력의 감소, 즉 부작용으로 평가된다.