

## 다시마 (*Laminaria japonicus*) Alginate의 가열가수분해에 따른 물리·화학적 및 생물학적 특성에 관한 연구

### 8. 저분자 Alginate 투여에 의한 랫드의 혈청지질의 성분 변화 및 경구급성독성 실험

김육용 · 조영제\*

주식회사 MSC 연구소, \*부경대학교 식품공학과/수산식품연구소

## Studies on Physicochemical and Biological Properties of Depolymerized Alginate from Sea tangle, *Laminaria japonicus* by Thermal Decomposition

### 8. Effects of Depolymerized Alginate on Serum Lipid Composition and Its Single-Dose Toxicity via Oral Route in Rats

Yuck-Yong KIM and Young-Je CHO\*

Research Laboratory, MSC Co. Ltd., Yangsan 626-840, Korea

\*Faculty of Food Science and Biotechnology/Institute of Seafood Science, Pukyong National Univ., Pusan 608-737, Korea

This study was performed to know the hypocholesterolemic effect of depolymerized alginate obtained by hydrolysis of alginate through a heating process at 121°C. The changes of total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides and phospholipid levels in serum, as well as the atherogenic index were elucidated in rats for 35 days. In order to evaluate single-dose toxicity of HAG-50 in rats via oral routes, induction any mortalities and abnormal signs in clinical finding, body weight, gross findings and histopathological finding, and estimation of LD<sub>50</sub> were elucidated. Total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides and phospholipid levels in the serum significantly decreased and resulted in the decrease of atherogenic index in rats fed diets containing 5% and 10% HAG-50 (p<0.01). HAG-50 did not induce any mortalities and abnormal signs in clinical findings, body weights, gross findings and histopathological findings in single-dose toxicity test via oral routes of rats, after which it was impossible to estimate LD<sub>50</sub> values.

Key words: Hypocholesterolemic effect, Atherogenic index, Single-dose toxicity, Histopathological finding, Mortality, Clinical finding, Acute toxicity

## 서 론

알긴산의 혈중 cholesterol 저하작용에 관하여, 많은 보고들 (Tsuji and Tsuji, 1974; Mizuno et al., 1983; Nishide et al., 1988; Watanabe et al., 1992; Suzuki et al., 1993)이 발표되어 있는데, Tsuji et al. (1968)은 랫드에 알긴산을 섭취시키면 혈청과 간장의 cholesterol과 총지질의 증가가 억제되었고, 알긴산이 수용성의 고분자 (고점도)일 수록 (Tsuji et al., 1975, 1977), MM-block의 조성과 M/G 비율이 높을 수록 (Suzuki et al., 1993) 혈청 및 간장 cholesterol의 저하가 촉진된다고 하였다.

일반적으로, 알긴산은 산(酸)이나 열(熱)에 의하여 용이하게 저분자화가 일어나며, 조제중에서는 Ca<sup>2+</sup>과 Mg<sup>2+</sup> 등의 불용성염과 결합하여 존재하지만 알칼리처리로 나트륨과 칼륨염으로 치환하면 수용성으로 변화된다 (Haug and Smidsrød, 1962; Haug et al., 1974; Nishide et al., 1988). 이와 같은, 알긴산중 수용성의 sodium형은 점성, 겔화성, 수화성, 보수성, 금속이온반응성, 결합성, 필름형성성 등과 같은 많은 특성을 가지고 있기 때문에 식품의 점증안정제 및 증량제로써 아이스크림, 빙과, 시럽, 스낵, 초코렛 밀크, 빵, 젤리, 푸딩, 잼, 어육연제품, pet food 등에 사용되고 있고,

화장품, 치약, 의약품, 방직, 제지공업, 도료, 치과재료, 고무 및 용접봉 등에도 오래 전부터 널리 사용되고 있으므로 (Daigo et al., 1981a, b, c), 이미 안전성이 확보되어 있다고 추측할 수 있다. 따라서, 본 연구에서는 저분자 alginate인 HAG-10, HAG-50, HAG-100 및 alginate를 랫드에 장기간 섭취시켰을 때, 혈청중의 지질성분의 변화와 동맥경화지수를 측정하여 지질대사를 개선시키는 효과에 대하여 검토하여 특성이 가장 좋은 저분자 alginate를 찾아서 식품소재로서의 안전성을 확보할 목적으로, 랫드를 이용하여 경구 급성독성실험을 실시하였다.

## 실험 재료 및 방법

### 1. 실험 재료

실험에 사용한 원료, 다시마 alginate 및 저분자 alginate (HAG-10, HAG-50, HAG-100)는 전보 (Kim and Cho, 2000)와 같이 제조하여 사용하였다.

### 2. 실험 방법

#### 1) 혈청지질의 성분

(1) 실험동물, 사육조건, 실험군의 구성 및 식이조성 전보 (Kim and Cho, 2001)와 같이 설정하였다.

(2) Total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides 및 phospholipid의 함량

사육 35일의 최종일에는 14시간 절식시킨 후, 에테르 마취하에 심장채혈법으로 랫드의 혈액을 채취하여 약 1시간 빙수중에 방치 후 3,000 rpm에서 15분간 원심분리하고 혈청분리관으로 혈청만을 채취하여 total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol 및 triglycerides 측정용 kit (Sigma, U.S.A.)와 phospholipid 측정용 kit (Wako, Japan)을 이용하여 측정하였다.

(3) 동맥경화지수 (atherogenic index)

동맥경화지수는 다음의 식으로 계산하여 나타내었다.

$$\frac{(\text{total cholesterol} - \text{HDL-cholesterol})}{\text{HDL-cholesterol}}$$

## 2) 경구급성독성

(1) 실험동물의 사육조건

실험동물 및 사육조건은 전보 (Kim et al., 2000)와 동일하며, 투여량 설정 및 실험군의 구성은 다음과 같다. 즉, 특성이 가장 좋은 저분자 alginate인 HAG-50의 경구급성독성시험의 최대투여량을 체중 kg당 5.0g으로 설정하고, 이 용량을 기준으로 하여 일정공비 (0.5)로 계산하여 5.0g, 2.5g, 1.25g, 0.625g, 0.312g/kg의 5개의 용량군과 증류수만을 투여한 1개의 대조군으로 하여 각 군당 5마리씩으로 설정하였다. 투여경로는 임상적용경로인 경구경로를 택하였고, 투여액량은 체중 100g당 2.0mL로 하였으며, 시험개시시의 체중측정결과에 따라 투여액량을 산출하였다. 투여방법은 위내에 sonde로 강제 경구투여하였다.

(2) 일반상태, 폐사, 체중, 병리·조직학적 관찰 및 LD<sub>50</sub>값

투여 당일은 12시간까지 매시간 일반상태를 관찰하였고 투여 다음날부터 14일까지는 매일 1회씩 일반상태의 변화, 증독증상, 운동성, 외관, 자율신경 및 폐사동물의 유무를 주의깊게 관찰하였다. 체중의 측정은 투여직전과 투여 7일후 및 부검직전인 14일 후에 3회 체중을 측정하였다. 시험종료시 랫드를 에테르 마취로 방혈치사시킨 다음 육안적으로 모든 장기를 검사하였으며, 육안적으로 이상한 장기는 10.0% 중성포르말린액에 고정후 일반적인 파라핀절편을 만들어 hematoxylin & eosin으로 염색한 후, 그 소견을 관찰하였다. LD<sub>50</sub>치의 산출을 위하여 computer program pharmacologic calculation system Version 4.1을 이용하여 Litchfield-Wilcoxon법 (Ronald et al., 1987)에 의하여 계산하였다. 체중에 대한 유의성검증으로 one-way analysis of variance (ANOVA)에서 유의차가 인정되는 F값이 관찰될 때, Dunnett's t-test를 하였으며 발생병변의 빈도는 X<sup>2</sup> (chi-square) 검정을 하였다.

3) 통계처리

분석결과는 SAS (Statistical Analysis System) 통계 패키지로 처리하여 평균±표준편차로 나타내었으며, 각 기간별 유의성검증은 Student t-test로 하였다.

## 결과 및 고찰

1. Total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, phospholipid 함량 및 동맥경화지수 (atherogenic index)

랫드의 혈청중 total cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol 및 phospholipid의 농도와 동맥경화지수를 Table 1에 나타내었다. 투여전의 혈청중의 total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides 및 phospholipid는 각각 130.32 ± 6.57 mg/dL, 47.11 ± 4.98 mg/dL, 78.57 ± 7.00 mg/dL, 170.67 ± 8.19 mg/dL 및 183.24 ± 7.21 mg/dL였는데, 1%와 5% HAG-10는 거의 변화가 없었고, 10%는 total cholesterol, triglycerides 및 phospholipid는 뚜렷히 감소하였으나, HDL-cholesterol과 LDL-cholesterol은 뚜렷한 차이는 없었다. HAG-50는 total cholesterol, triglycerides, phospholipid, HDL-cholesterol 및 LDL-cholesterol 모두 유의적으로 감소하였고 HAG-100과 alginate는 뚜렷한 차이를 보이지 않았다.

동맥경화지수는 투여전이 1.77이었고 HAG-10는 거의 변화없이 투여전보다 오히려 증가하였으나, HAG-50는 각각 1%에서 1.27, 5%에서 0.91 및 10%에서 0.99로, 특히 5%와 10%에서 유의적으로 현저히 감소하였다. HAG-100과 alginate는 투여전과 비교하여 전반적으로 낮은 값을 나타내었으나, 10% alginate는 그 값이 1.49로 증가하는 경향을 보였다. 이상의 결과로 부터, 혈청중의 total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides 및 phospholipid의 변화와 동맥경화지수는 5%와 10% HAG-50에서 유의적으로 뚜렷한 감소를 나타내었고, 그 외는 약간 감소하는 경향을 보였으나 유의적인 차이는 없었다.

본 실험의 5%와 10% HAG-50에서 혈청 cholesterol이 현저히 저하하였는데, 이것은 알긴산의 혈중 cholesterol 저하작용에 관한 많은 연구 결과들 (Tsuji and Tsuji, 1974; Mizuno et al., 1983; Nishide et al., 1988; Watanabe et al., 1992)과 유사한 경향을 나타내어 본 실험의 결과를 뒷받침하고 있으며, Tsuji et al. (1968)이 랫드에 alginate를 투여하면 혈청과 간장의 cholesterol 함량의 증가가 억제되었다는 보고들과 같은 경향을 보였다. 본 실험의 HAG-50과 HAG-100이 alginate보다 그 효과가 높았는데, 이것은 고점도의 alginate에서 cholesterol 저하작용이 높아진다는 보고 (Tsuji et al., 1968, 1975)와는 상반된 결과를 나타내었으나, 저분자 alginate에서도 유리의 carboxyl기가 많아져서 cholesterol과의 결합력이 증가하므로 혈청 cholesterol의 저하를 촉진하였다는 연구 결과들 (Watanabe et al., 1992; Kobayashi et al., 1997)은 본 실험의 결과를 보충하여 주고 있다. 또한, 본 실험의 HAG-50과 HAG-100의 M/G 비율이 alginate보다 높았고 이에 비례적으로 cholesterol의 체외배출률이 높았는데, 이러한 결과는 Suzuki et al. (1993)이 MM-block의 조성과 M/G 비율이 높은 알긴산에서 혈청 및 간장 cholesterol이 현저히 저하하였다는 보고와 일치하였다. 혈청의 중성지질농도도 5%와 10% HAG-50에서 유의적으로 감소하였는데, 이러한 결과는 Shinnick et al. (1990)이 랫드에 alginate를 섭취시키면 혈청의 중성지질과 LDL-cholesterol 및

**Table 1.** Effects of diets containing fiber-free HAG-10, HAG-50, HAG-100 and alginate on serum lipid composition and atherogenic index in rats administered at 35 days

| Diets         | Serum lipid content (mg/dL) |                         |                          |                           |                           | Atherogenic index |
|---------------|-----------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|
|               | TC                          | HDL-C                   | LDL-C                    | TG                        | PL                        |                   |
| Before intake | 130.32±6.57                 | 47.11±4.98              | 78.57±7.00               | 170.67±8.19               | 183.24±7.21               | 1.77              |
| Fiber-free    | 173.66±7.02 <sup>++</sup>   | 49.37±5.21              | 81.55±4.98               | 178.32±3.91 <sup>+</sup>  | 187.49±4.92               | 2.52              |
| HAG-10        | 175.26±6.82 <sup>++</sup>   | 50.03±7.77              | 82.04±6.02               | 179.26±3.63 <sup>++</sup> | 185.99±6.87               | 2.50              |
| 5%            | 168.43±5.59 <sup>++</sup>   | 50.39±6.28              | 80.99±8.28               | 176.77±7.27               | 186.44±6.29               | 2.34              |
| 10%           | 110.62±4.00 <sup>++</sup>   | 44.98±2.19              | 70.69±9.11 <sup>+</sup>  | 130.28±5.91 <sup>++</sup> | 152.11±9.44 <sup>++</sup> | 1.46              |
| HAG-50        | 95.84±5.59 <sup>++</sup>    | 42.16±5.19 <sup>+</sup> | 68.69±6.08 <sup>++</sup> | 128.54±6.43 <sup>++</sup> | 130.44±4.21 <sup>++</sup> | 1.27              |
| 5%            | 79.88±4.33 <sup>++</sup>    | 41.89±5.38 <sup>+</sup> | 59.32±5.38 <sup>++</sup> | 107.43±5.21 <sup>++</sup> | 129.66±4.39 <sup>++</sup> | 0.91              |
| 10%           | 81.28±7.29 <sup>++</sup>    | 40.89±3.33 <sup>+</sup> | 61.29±6.72 <sup>++</sup> | 111.21±7.07 <sup>++</sup> | 125.44±6.31 <sup>++</sup> | 0.99              |
| HAG-100       | 83.29±4.59 <sup>++</sup>    | 41.23±5.55 <sup>+</sup> | 64.49±5.29 <sup>++</sup> | 119.38±5.20 <sup>++</sup> | 130.28±4.39 <sup>++</sup> | 1.02              |
| 5%            | 85.11±2.10 <sup>++</sup>    | 42.33±5.29              | 67.44±6.09 <sup>++</sup> | 120.19±4.33 <sup>++</sup> | 129.31±8.88 <sup>++</sup> | 1.01              |
| 10%           | 110.01±5.98 <sup>++</sup>   | 42.39±6.66              | 70.82±3.98 <sup>+</sup>  | 130.29±5.21 <sup>++</sup> | 147.29±6.29 <sup>++</sup> | 1.60              |
| Alginate      | 90.28±7.82 <sup>++</sup>    | 41.09±4.00 <sup>+</sup> | 67.28±5.39 <sup>++</sup> | 129.22±2.08 <sup>++</sup> | 131.45±6.00 <sup>++</sup> | 1.20              |
| 5%            | 91.99±4.88 <sup>++</sup>    | 42.39±5.10              | 70.21±6.43 <sup>+</sup>  | 130.01±9.00 <sup>++</sup> | 128.76±5.48 <sup>++</sup> | 1.17              |
| 10%           | 110.22±7.79 <sup>++</sup>   | 44.22±4.98              | 69.78±6.21 <sup>+</sup>  | 127.59±6.21 <sup>++</sup> | 149.99±7.39 <sup>++</sup> | 1.49              |

All data were calculated by Mean±S.D. for 7 individuals.

+, ++: Significantly different in student *t*-test from the before intake (+,  $p < 0.05$ ; ++,  $p < 0.01$ ).

TC: Total cholesterol.

HDL-C: HDL-cholesterol.

LDL-C: LDL-cholesterol.

TG: Triglyceride.

PL: Phospholipid.

Atherogenic index = (Total cholesterol-HDL-cholesterol)/HDL-cholesterol.

cholesterol의 농도를 유의적으로 저하하였다고 보고하여 본 실험의 결과와 유사하였다.

## 2. 경구급성독성

앞서 발표한 연구결과들을 종합해 볼 때, 특성이 가장 좋은 저분자 alginate는 평균분자량 50,000 정도인 HAG-50이었으므로, HAG-50의 경구급성독성실험을 랫드에 실시한 결과는 다음과 같다.

### 1) 일반 상태 및 폐사의 유무

특성이 가장 좋은 저분자 alginate인 HAG-50를 선택하여 경구급성독성실험의 결과는 Table 2와 같다. 시험전기간을 통하여 암·수 모두 일반상태의 이상반응 및 임상증상을 나타내는 예는 보이지 않았으며, 폐사하는 예도 없었다 (Table 3).

### 2) 체중의 변화

투여직전과 투여 7일후 및 부검직전인 14일후에 3회 체중을 측정하여 Table 4에 나타내었다. 시험 전기간을 통하여 랫드의 암·수 모두 유의성있는 체중의 변화를 나타내는 시험군은 전혀 관찰되지 않았다.

### 3) 부검결과 및 병리·조직학적 소견

시험종료시 에테르 마취로 방혈치사시킨 다음 육안적으로 모든 장기를 검사하여 그 이상유무를 각각 Table 5와 6에 나타내었다.

생존동물의 부검에서 HAG-50의 투여에 기인한다고 사료되는 어떠한 유의할만한 병변은 관찰되지 않았다. 시험종료시 모든 장기는 10.0% 중성포르말린액에 고정후 일반적인 파라핀절편을 만들어 hematoxylin & eosin으로 염색을 한 후, 그 소견을 관찰하였을 때, HAG-50의 투여에 기인한다고 사료되는 어떠한 유의할만한 병리·조직학적 이상은 관찰되지 않았다.

### 4) LD<sub>50</sub>값

일반독성실험에서 경구독성검사시 최대투여용량은 체중 kg당 5.0 g으로 LD<sub>50</sub>이 이 용량보다 높을 경우 안전하다고 판단하고 있다. HAG-50을 랫드에 경구투여시, 투여할 수 있는 최고용량인 체중 kg당 5.0 g의 용량에서도 폐사하는 예는 전혀 관찰되지 않았으므로 LD<sub>50</sub>치의 산출은 불가능하였다. 그러므로, HAG-50은 경구급성독성실험에서 독성이 없는 안전한 식품소재임이 검증되었다.

## 요 약

저분자 alginate인 HAG-10, HAG-50, HAG-100 및 alginate를 랫드에 35일간 섭취시켰을 때, 혈청중의 지질성분과 동맥경화지수의 측정으로 특성이 가장 좋은 저분자 alginate인 HAG-50의 안전성을 확보하기 위해 랫드에 경구급성독성실험을 실시하였다. 혈

Table 2. Mortality and LD<sub>50</sub> value of rats administered orally with HAG-50

| Sex    | Dose<br>(g/kg B.W.) | Hours after treatment |   |   |   |   |   |    |   | Days after treatment |   |   |    |    |    | Final mortality |     |
|--------|---------------------|-----------------------|---|---|---|---|---|----|---|----------------------|---|---|----|----|----|-----------------|-----|
|        |                     | 1                     | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 12 | 2 | 4                    | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 |                 |     |
| Male   | Control, 0          | 0                     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0 | 0                    | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0               | 0/5 |
|        | 0.312               | 0                     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0 | 0                    | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0               | 0/5 |
|        | 0.625               | 0                     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0 | 0                    | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0               | 0/5 |
|        | 1.250               | 0                     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0 | 0                    | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0               | 0/5 |
|        | 2.500               | 0                     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0 | 0                    | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0               | 0/5 |
|        | 5.000               | 0                     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0 | 0                    | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0               | 0/5 |
| Female | Control, 0          | 0                     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0 | 0                    | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0               | 0/5 |
|        | 0.312               | 0                     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0 | 0                    | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0               | 0/5 |
|        | 0.625               | 0                     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0 | 0                    | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0               | 0/5 |
|        | 1.250               | 0                     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0 | 0                    | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0               | 0/5 |
|        | 2.500               | 0                     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0 | 0                    | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0               | 0/5 |
|        | 5.000               | 0                     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0 | 0                    | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0               | 0/5 |

Table 3. Clinical finding of rats administered orally with HAG-50

| Sex    | Dose<br>(g/kg B.W.) | Finding | Hours after treatment |   |   |   |   |   |    |   | Days after treatment |   |   |    |    |    |   |
|--------|---------------------|---------|-----------------------|---|---|---|---|---|----|---|----------------------|---|---|----|----|----|---|
|        |                     |         | 1                     | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 12 | 2 | 4                    | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 |   |
| Male   | Control, 0          | N       | 5                     | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5  | 5 | 5                    | 5 | 5 | 5  | 5  | 5  | 5 |
|        | -                   | -       | -                     | - | - | - | - | - | -  | - | -                    | - | - | -  | -  | -  | - |
|        | 0.312               | N       | 5                     | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5  | 5 | 5                    | 5 | 5 | 5  | 5  | 5  | 5 |
|        | -                   | -       | -                     | - | - | - | - | - | -  | - | -                    | - | - | -  | -  | -  | - |
|        | 0.625               | N       | 5                     | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5  | 5 | 5                    | 5 | 5 | 5  | 5  | 5  | 5 |
|        | -                   | -       | -                     | - | - | - | - | - | -  | - | -                    | - | - | -  | -  | -  | - |
| Female | Control, 0          | N       | 5                     | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5  | 5 | 5                    | 5 | 5 | 5  | 5  | 5  | 5 |
|        | -                   | -       | -                     | - | - | - | - | - | -  | - | -                    | - | - | -  | -  | -  | - |
|        | 0.312               | N       | 5                     | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5  | 5 | 5                    | 5 | 5 | 5  | 5  | 5  | 5 |
|        | -                   | -       | -                     | - | - | - | - | - | -  | - | -                    | - | - | -  | -  | -  | - |
|        | 0.625               | N       | 5                     | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5  | 5 | 5                    | 5 | 5 | 5  | 5  | 5  | 5 |
|        | -                   | -       | -                     | - | - | - | - | - | -  | - | -                    | - | - | -  | -  | -  | - |
| Female | 1.250               | N       | 5                     | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5  | 5 | 5                    | 5 | 5 | 5  | 5  | 5  | 5 |
|        | -                   | -       | -                     | - | - | - | - | - | -  | - | -                    | - | - | -  | -  | -  | - |
|        | 2.500               | N       | 5                     | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5  | 5 | 5                    | 5 | 5 | 5  | 5  | 5  | 5 |
|        | -                   | -       | -                     | - | - | - | - | - | -  | - | -                    | - | - | -  | -  | -  | - |
|        | 5.000               | N       | 5                     | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5  | 5 | 5                    | 5 | 5 | 5  | 5  | 5  | 5 |
|        | -                   | -       | -                     | - | - | - | - | - | -  | - | -                    | - | - | -  | -  | -  | - |

N, Number of animals examined; -, No abnormality detected.

청중 total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides 및 phospholipid 함량과 동맥경화지수는 5%와 10% HAG-50에서 모두 유의적으로 뚜렷히 감소하여 지질대사 개선효과를 나타내었다. HAG-50의 경구급성독성실험을 검토한 결과, 투여할 수 있는 최고 용량인 랫드 체중 kg당 5.0g의 용량에서도 암·수 모두 일반상태의 이상 반응과 폐사 및 병리·조직학적 이상을 나타내는 예는 전혀 관찰되지 않아서 LD<sub>50</sub>치의 산출이 불가능하였으므로 HAG-50은

아주 안전한 제재임이 검증되었다. 이상의 결과를 종합해 볼 때, 평균분자량 50,000 정도의 저분자 alginate인 HAG-50이 가장 우수한 지질대사 개선효과와 기능적 특성을 발휘하였으며, 경구급성독성실험에서도 독성이 전혀 없었고, alginate가 가지고 있는 고유의 생리적 기능을 유지 향상시키면서 이용에 제한이 되고 있는 점성을 줄이고 용해도를 높여서 alginate의 이용성을 높일 수 있는 새로운 형태의 식품소재라고 사료된다.

**Table 4. Changes of body weight in rats administered orally with HAG-50**

| Sex    | Dose (g/kg B.W.) | Days after treatment |             |             |             |             |             |             |             |
|--------|------------------|----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|        |                  | 0                    | 2           | 4           | 6           | 8           | 10          | 12          | 14          |
| Male   | Control, 0       | 147.07±1.53          | 159.11±2.11 | 172.07±3.33 | 190.11±4.00 | 206.06±1.03 | 222.35±3.21 | 238.09±3.22 | 259.89±4.07 |
|        | 0.312            | 146.83±2.61          | 160.27±3.29 | 170.21±2.98 | 191.72±3.02 | 205.67±4.09 | 222.67±4.09 | 239.33±1.89 | 261.79±3.61 |
|        | 0.625            | 145.57±3.25          | 159.95±3.98 | 172.83±4.02 | 189.92±2.08 | 207.00±3.01 | 220.21±3.22 | 237.72±4.00 | 260.31±3.69 |
|        | 1.250            | 145.78±1.68          | 160.66±4.00 | 171.28±4.04 | 191.44±3.33 | 206.78±4.89 | 223.19±4.20 | 238.64±4.09 | 263.55±3.78 |
|        | 2.500            | 145.91±2.23          | 161.02±1.98 | 170.78±3.98 | 190.04±3.92 | 205.16±3.21 | 220.99±3.11 | 239.21±3.76 | 262.38±4.46 |
|        | 5.000            | 146.07±1.61          | 159.98±2.38 | 171.10±3.01 | 191.82±4.00 | 207.89±1.22 | 221.35±2.10 | 240.00±2.07 | 259.35±4.23 |
| Female | Control, 0       | 135.42±1.04          | 142.27±3.98 | 149.22±3.22 | 153.55±3.47 | 161.23±3.82 | 168.23±3.00 | 175.45±2.00 | 182.49±4.79 |
|        | 0.312            | 135.16±1.48          | 143.21±2.98 | 150.11±4.29 | 154.11±4.28 | 160.34±4.01 | 169.11±4.27 | 174.77±4.27 | 180.86±3.57 |
|        | 0.625            | 135.67±1.22          | 141.99±2.10 | 151.26±3.88 | 152.38±5.28 | 161.98±3.78 | 167.44±3.11 | 176.32±4.06 | 179.89±4.78 |
|        | 1.250            | 136.09±1.38          | 144.56±4.06 | 149.87±4.29 | 154.07±2.88 | 162.66±4.98 | 170.38±4.02 | 177.22±2.66 | 180.79±3.59 |
|        | 2.500            | 135.20±1.09          | 142.29±2.76 | 152.33±4.10 | 152.98±3.00 | 160.47±1.10 | 170.27±3.27 | 175.11±4.65 | 178.57±4.31 |
|        | 5.000            | 134.52±1.00          | 144.88±4.26 | 150.00±2.98 | 154.47±4.21 | 162.11±3.48 | 168.43±4.00 | 174.67±3.28 | 181.67±4.53 |

All data were calculated by Mean±S.D. for 5 individuals.

**Table 5. Gross findings of necropsy in male rats administered orally with HAG-50**

| Organs              | Finding | Dose (g/kg B.W.) |       |       |       |       |       |
|---------------------|---------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                     |         | Control, 0       | 0.312 | 0.625 | 1.250 | 2.500 | 5.000 |
| Brain               | N       | 5                | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     |
|                     | -       | -                | -     | -     | -     | -     | -     |
| Kidney-left         | N       | 5                | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     |
|                     | -       | -                | -     | -     | -     | -     | -     |
| Kidney-right        | N       | 5                | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     |
|                     | -       | -                | -     | -     | -     | -     | -     |
| Heart               | N       | 5                | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     |
|                     | -       | -                | -     | -     | -     | -     | -     |
| Lung                | N       | 5                | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     |
|                     | -       | -                | -     | -     | -     | -     | -     |
| Spleen              | N       | 5                | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     |
|                     | -       | -                | -     | -     | -     | -     | -     |
| Liver               | N       | 5                | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     |
|                     | -       | -                | -     | -     | -     | -     | -     |
| Stomach             | N       | 5                | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     |
|                     | -       | -                | -     | -     | -     | -     | -     |
| Intestine           | N       | 5                | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     |
|                     | -       | -                | -     | -     | -     | -     | -     |
| Pancreas            | N       | 5                | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     |
|                     | -       | -                | -     | -     | -     | -     | -     |
| Adrenal gland-left  | N       | 5                | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     |
|                     | -       | -                | -     | -     | -     | -     | -     |
| Adrenal gland-right | N       | 5                | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     |
|                     | -       | -                | -     | -     | -     | -     | -     |
| Pituitary gland     | N       | 5                | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     |
|                     | -       | -                | -     | -     | -     | -     | -     |
| Testis-left         | N       | 5                | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     |
|                     | -       | -                | -     | -     | -     | -     | -     |
| Testis-right        | N       | 5                | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     |
|                     | -       | -                | -     | -     | -     | -     | -     |
| Other organs        | N       | 5                | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     |
|                     | -       | -                | -     | -     | -     | -     | -     |

N, Number of observations; -, No gross findings.

**Table 6. Gross findings of necropsy in female rats administered orally with HAG-50**

| Organs              | Finding | Dose (g/kg B.W.) |       |       |       |       |       |
|---------------------|---------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                     |         | Control, 0       | 0.312 | 0.625 | 1.250 | 2.500 | 5.000 |
| Brain               | N       | 5                | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     |
|                     | -       | -                | -     | -     | -     | -     | -     |
| Kidney-left         | N       | 5                | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     |
|                     | -       | -                | -     | -     | -     | -     | -     |
| Kidney-right        | N       | 5                | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     |
|                     | -       | -                | -     | -     | -     | -     | -     |
| Heart               | N       | 5                | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     |
|                     | -       | -                | -     | -     | -     | -     | -     |
| Lung                | N       | 5                | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     |
|                     | -       | -                | -     | -     | -     | -     | -     |
| Spleen              | N       | 5                | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     |
|                     | -       | -                | -     | -     | -     | -     | -     |
| Liver               | N       | 5                | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     |
|                     | -       | -                | -     | -     | -     | -     | -     |
| Stomach             | N       | 5                | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     |
|                     | -       | -                | -     | -     | -     | -     | -     |
| Intestine           | N       | 5                | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     |
|                     | -       | -                | -     | -     | -     | -     | -     |
| Pancreas            | N       | 5                | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     |
|                     | -       | -                | -     | -     | -     | -     | -     |
| Adrenal gland-left  | N       | 5                | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     |
|                     | -       | -                | -     | -     | -     | -     | -     |
| Adrenal gland-right | N       | 5                | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     |
|                     | -       | -                | -     | -     | -     | -     | -     |
| Pituitary gland     | N       | 5                | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     |
|                     | -       | -                | -     | -     | -     | -     | -     |
| Ovary-left          | N       | 5                | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     |
|                     | -       | -                | -     | -     | -     | -     | -     |
| Ovary-right         | N       | 5                | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     |
|                     | -       | -                | -     | -     | -     | -     | -     |
| Other organs        | N       | 5                | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     |
|                     | -       | -                | -     | -     | -     | -     | -     |

N, Number of observations; -, No gross findings.

## 참 고 문 헌

- Daigo, K., Y. Wada, C. Yamada, M. Yamaji, S. Okuda, M. Okada and T. Miyazato. 1981a. Pharmacological studies of sodium alginate. I. Protective effect of sodium alginate on mucous membranes of upper-gastrointestinal tract. *Yakugaku Zasshi*, 101, 452~457.
- Daigo, K., C. Yamada, Y. Wada, M. Yamaji, S. Okuda, M. Okada and T. Miyazato. 1981b. Pharmacological studies of sodium alginate. II. Hemostatic effect of sodium alginate on gastrointestinal bleeding. *Yakugaku Zasshi*, 101, 458~463.
- Daigo, K., M. Yamaji, C. Yamada, Y. Wada, S. Okuda, M. Okada and T. Miyazato. 1981c. Pharmacological studies of sodium alginate. III. Acceleration of fibrin formation by sodium alginate. *Yakugaku Zasshi*, 101, 464~469.
- Haug, A. and O. Smidsrød. 1962. Determination of intrinsic viscosity of alginate. *Acta Chem. Scand.*, 16, 156 9~1578.
- Haug, A., B. Larsen and O. Smidsrød. 1974. Uronic acid sequence in alginate from different sources. *Carbohydrate Research*, 32, 217~225.
- Kim, Y.Y. and Y.J. Cho. 2000. Studies on physicochemical and biological properties of depolymerized alginate from sea tangle, *Laminaria japonicus* by thermal decomposition. 1. Changes in viscosity, average molecular weight and chemical structure of depolymerized alginate. *J. Korean Fish. Soc.*, 33, 325~330 (in Korean).
- Kim, Y.Y. and Y.J. Cho. 2001. Studies on physicochemical and biological properties of depolymerized alginate from sea tangle, *Laminaria japonicus* by heating hydrolysis. 5. Effects of depolymerized alginate on changes in body weight, organ, pancreatic and small intestinal composition, and intestinal microvilli structure of rats. *J. Korean Fish. Soc.*, 34, 21~26 (in Korean).
- Kim, Y.Y., K.W. Lee, G.B. Kim and Y.J. Cho. 2000. Studies on physicochemical and biological properties of depolymerized alginate from sea tangle, *Laminaria japonicus* by heating hydrolysis. 3. Excretion effects of cholesterol, glucose and cadmium (Cd) in rats. *J. Korean Fish. Soc.*, 33, 393~398 (in Korean).
- Kobayashi, N., Y. Kanazawa, S. Yamabe, K. Iwata, M. Nishizawa, T. Yamagishi, O. Nishikaze and K. Tsuji. 1997. Effects of depolymerized sodium alginate on serum total cholesterol in healthy women with a high cholesterol intake. *J. Home Econ. Japan*, 48, 255~230.
- Mizuno, H., T. Saito, N. Isio, N. Onda, K. Noda and K. Takada. 1983. Mannuronic to guluronic acid ratios of alginic acids prepared from various brown seaweeds. *Nippon Suisan Gakkaishi*, 49, 1591~1594.
- Nishide, E., Y. Kinoshita, H. Anzai and N. Uchida. 1988. Distribution of hot-water extractable material, water-soluble alginate and alkali-soluble alginate in different parts of *Undaria pinnatifida*. *Nippon Suisan Gakkaishi*, 54, 1619~1622.
- Ronald, J., T. Rodney and B. Murrery. 1987. Manual of pharmacologic calculation with computer program. Springer-Verlag, pp. 153~166.
- Shinnick, F.L., S.L. Ink and J.A. Marlett. 1990. Dose response to a dietary oat bran fraction in cholesterol fed rats. *J. Nutr.*, 120, 561.
- Suzuki, T., K. Nakai, Y. Yoshie, T. Shirai and T. Hirano. 1993. Seasonal variation in the dietary fiber content and molecular weight of soluble dietary fiber in brown alga, Hijiki. *Nippon Suisan Gakkaishi*, 59, 1633.
- Tsuji, K. and E. Tsuji. 1974. Effect of polysaccharides on cholesterol metabolism (Part 3). Effect of several polysaccharides on serum cholesterol levels in cholesterol-fed rats. *Eiyogaku zashi*, 32, 155~160.
- Tsuji, K., S. Oshima, E. Matsuzaki, A. Nakamura, S. Innami and T. Tezuka. 1968. Effect of polysaccharides on cholesterol metabolism (Part 1). Studies on konnyaku powder, sodium alginate and pectin. *Jap. J. Nutr.*, 26, 113~122.
- Tsuji, E., K. Tsuji and S. Suzuki. 1975. Effect of polysaccharides on cholesterol metabolism (Part 6). Effects of various polysaccharides on serum and liver cholesterol levels in cholesterol-fed rats. *Jap. J. Nutr.*, 33, 273~281.
- Tsuji, K., E. Tsuji and S. Suzuki. 1977. Effect of polysaccharides on cholesterol metabolism (Part 7). Effects of various polysaccharides derivatives, lignin and synthetic polymers on serum and liver cholesterol levels in cholesterol-fed rats. *Jap. J. Nutr.*, 35, 273~281.
- Watanabe, K., K. Iwata, Y. Tandai, M. Nishizawa, T. Yamagishi and I. Yoshizawa. 1992. Effects of soluble alginates on the excretion of cholesterol, Trp-p-1 and aflatoxin B1 in rats. *Jpn. J. Toxicol. Environ. Health*, 38, 258~262.

---

2001년 1월 17일 접수

2001년 3월 3일 수리