

특집 : 곡류와 영양

식이섬유질의 면역조절기능에 관한 연구

임병우^{1*} · 이창진² · 김종대³

¹건국대학교 생명과학부

²건국대학교 스포츠과학부

³강원대학교 바이오산업공학부

Study on Immunoregulatory Function of Dietary Fiber

Beong Ou Lim^{1*}, Chang Jin Lee² and Jong Dai Kim³

¹Dept. of Life Science, Konkuk University, ²Division of Sport Science, Konkuk University, Chungbuk 380-701, Korea

³School of Biotechnology and Bioengineering, Kangwon National University, Chuncheon 220-701, Korea

서 론

생체 내 소화효소로 소화 흡수되지 않는 난소화성 성분의 총칭을 식이섬유질이라고 정의할 수 있다. 식이섬유질은 수용성 그리고 불용성 식이섬유질로 분류되어 있다. 수용성 식이섬유질로는 guar gum과 konjack mannan 등의 식물 gum류, 한천 등의 해초 다당류, 과일, 근채류 등에 함유되어 있는 pectin 등이 있다. 불용성 식이섬유질에는 cellulose, hemicellulose, lignin 등이 있으며, 밀기울, 옥수수, 콩, 과일 등으로부터 제조되고 있다. 한편, 유일한 동물성 식이섬유질로 갑각류의 각질을 원료로 제조하고 있는 chitin 그리고 chitosan은 산 용해성이지만, 보통은 불용성 식이섬유질로 분류된다. 이러한 식이섬유질의 섭취 부족으로 인하여 당뇨병 뿐만 아니라 비감염성 질환의 발생에 관계가 있다. 식이섬유질은 여러 가지의 생체조절기능을 가지고 있고, 성장효과(1,2), 암예방 효과(3), 혈청지질 개선효과(4,5) 등이 기대된다.

소장에 있어서 흡수되지 않은 식이성분은 장내세균에 의해 발효를 받아 butyrate, acetate, propionate 등의 short chain fatty acid(SCFA)를 생성한다. 주로 식이섬유질 등이 그 기질이며 SCFA는 장 점막으로부터 빨리 흡수되어 장 점막세포에 에너지원으로 이용되고 있다. 또한, 면역조절 기능을 가지고 있는 것이 확인되어 알러지와 염증성 장질환에 대한 효과도 기대되고 있다. SCFA중에 butyrate에는 악취가 있고 그대로 경구 섭취하는 것은 곤란하다. 따라서, SCFA의 기질이 되는 식이섬유질을 섭취하지만 발효에 관계가 있는 세균, butyrate 생산균 등을 경구섭

취하는 것에 의해 장관내의 SCFA를 증가시킬 수 있다. 전자는 prebiotics 후자는 probiotics라고 하며 장관 내 환경에 관계하는 치료법으로서 주목받고 있다.

식이섬유질의 항체 생산조절기능

식이섬유질 섭취 실험에 있어서 pectin, glucomannan, galactomannan, chitosan 등의 수용성 식이섬유질이 혈청 중의 항체 농도를 상승시키는 것이 명백하게 되었다(6-8). 선행 연구(표 1)에 의하면 혈청 IgA level의 상승이 가장 현저하게 나타나고 IgG의 상승도 일어나지만 IgM의 레벨에 미치는 영향은 적었다. 혈청 IgE level은 검출한계 부근이기 때문에 식이섬유질 섭취에 의한 혈청 IgE level의 저하가 유도가능한가 아닌가에 대해서는 다시 검토할 필요가 있다. 표 2에서는 mesenteric lymph node(MLN) 임파구의 항체생산능에 미치는 영향을 나타내고 있다. 그 중에서 pectin이 가장 강한 항체생산 조절기능을 나타내며 섭취 rat의 MLN의 임파구의 IgA 그리고 IgG 생산능을 현저히 증가시키고 있다. IgG 생산능의 증가에 대하여는 chitosan이 가장 강한 효과를 보이며 이들의 결과는 식이섬유질의 섭취가 장관 면역계의 활성을 통하여 1형 알러지 응답을 억제하는 가능성을 나타내고 있다. 식품성분의 항체생산 촉진효과는 혈청항체의 level을 변화시킬 정도의 강한 정도는 아니며, 임파구의 항체생산능의 변화에 의해 처음으로 검출되는 경우가 많다. 따라서, 수용성 식이섬유질의 항체생산 증강효과가 다른 식품성분에 의해 상당히 강한 것으로 생각된다.

*Corresponding author. E-mail: beongou@kku.ac.kr
Phone: 043-840-3570 Fax: 043-851-4169

표 1. Rat의 혈청 항체농도에 미치는 식이섬유질의 효과

식이섬유	IgA (mg/mL)	IgE (ng/mL)	IgG (mg/mL)	IgM (mg/mL)
실험1				
Cellulose	0.240±0.031 ^{bc}	9.6±1.9 ^a	0.337±0.025 ^b	0.138±0.010
Glucomannan	0.318±0.024 ^{ab}	5.0±1.1 ^b	0.410±0.004 ^{ab}	0.155±0.005
Pectin	0.358±0.038 ^a	3.6±1.3 ^b	0.424±0.036 ^a	0.153±0.008
Chitosan	0.176±0.022 ^c	3.0±1.2 ^b	0.379±0.023 ^{ab}	0.136±0.007
실험2				
Cellulose	0.091±0.007 ^A	미검출	2.38±0.33 ^{AB}	0.204±0.016 ^A
Guar gum	0.216±0.046 ^B	미검출	1.70±0.38 ^A	0.280±0.027 ^{AB}
효소분해 Guar gum	0.082±0.021 ^A	미검출	1.83±0.14 ^A	0.252±0.074 ^A
Glucomannan	0.225±0.013 ^B	미검출	3.34±0.70 ^B	0.405±0.046 ^B
HM pectin	0.195±0.032 ^B	미검출	2.39±0.11 ^{AB}	0.299±0.013 ^{AB}

Data are means±SE (n=5).

^{a c,A B}Values not sharing a common letter are significantly different at p<0.05.

표 2. Rat의 mesenteric lymph node 임파구의 항체 생산능력에 미치는 식이섬유질의 효과

식이섬유	Con A 자극	항체농도 (ng/mL)			
		IgA	IgE	IgG	IgM
Cellulose	-	1.9±0.1 ^a	4.1±0.3 ^a	3.2±0.1 ^a	2.7±0.1 ^a
Glucomannan	-	4.4±0.7 ^{ac}	3.1±0.2 ^b	6.2±0.1 ^b	5.5±0.1 ^b
Pectin	-	9.3±2.0 ^b	1.5±0.3 ^c	10.4±0.1 ^c	5.3±0.1 ^b
Chitosan	-	6.8±1.6 ^{bc}	2.1±0.3 ^c	22.3±0.4	2.8±0.2 ^a
Cellulose	+	5.1±1.4	4.9±1.1	3.2±0.1	1.6±0.1
Glucomannan	+	2.9±0.4	4.8±0.4	6.4±0.5	2.9±0.3
Pectin	+	27.2±2.8	3.2±0.4	10.3±0.4	3.3±0.3
Chitosan	+	6.2±3.3	5.0±0.6	22.6±0.7	1.4±0.2

Data are means±SE (n=5).

^{a c}Values not sharing a common letter are significantly different at p<0.05.

식이섬유질의 Cytokine 생산 조절기능

식이섬유질 중 pectin의 면역조절 기능에 대해서 가장 흥미로운 결과는 MLN 임파구의 interferon- γ (IFN- γ) 생산능을 증가시키는 것이다(6,7). Pectin섭식 rat의 MLN 임파구를 72시간 배양하면 무자극으로도 IFN- γ 그리고

tumor necrosis factor- α (TNF- α)의 생산이 유도된다 (표 3). 이 결과는 pectin의 효과가 면역관련세포의 cytokine생산능의 조절을 통하여 발현될 가능성을 나타내고 있다. 임파구 증식인자의 하나인 concanavalin A(ConA)로 자극하면 다른 식이섬유질을 섭취한 rat의 임파구의 생산이 유도되지만 pectin섭식 rat에서 가장 급격한 생산

표 3. Rat mesenteric lymph node 임파구의 cytokine 생산능력에 대한 식이섬유질의 효과

식이섬유	IFN- γ (pg/mL)		TNF- α (pg/mL)	
	Con A (-)	Con A (+)	Con A (-)	Con A (+)
24시간 배양				
Cellulose	0	0 ^a	0	785±31 ^a
Glucomannan	0	650±306 ^b	0	1544±128 ^b
Pectin	0	1032±102 ^b	0	2082±279 ^a
Chitosan	0	899±218 ^b	0	1127±31 ^{ab}
72시간 배양				
Cellulose	0 ^a	1835±10	0 ^a	1463±35 ^a
Glucomannan	0 ^a	1758±19	0 ^a	1608±16 ^{bc}
Pectin	1485±66 ^b	1779±41	68.4±7.2 ^b	1697±53 ^b
Chitosan	0 ^a	1814±6	0 ^a	1488±44 ^{ac}

Data are means±SE (n=5).

^{a c}Values not sharing a common letter are significantly different at p<0.05.

이 일어난다. 이러한 결과는 수용성 식이섬유질이 면역조절 관련 cytokine 생산의 제어를 통하여 항체생산의 조절을 통하여 일어난다는 것을 시사하고 있다. 항체생산을 촉진하는 helper T세포는 cytokine 생산에 패턴에 따라 Th1과 Th2세포로 분류된다. IFN- γ 는 Th1세포만이 생산하는 cytokine이지만, TNF- α 는 Th1과 Th2세포의 양쪽에서 생산되는 cytokine이다. 이 결과로부터 Th1세포의 선택적인 활성화를 유도한다고 할 수 없지만, 최근의 우리들의 연구결과로부터 interleukin-2(IL-2) 수용체의 발현도 높게 나타나 Th1세포의 활성화로 조절될 가능성이 기대되고 있다 (7). 앞에서 서술한 것 같이 IFN- γ 는 Th2세포의 증식을 억제하고 IgE 생산을 억제하는 cytokine이기 때문에 식이섬유질의 IFN- γ 생산 촉진 효과는 1형 알러지 반응의 억제에 기여한다고 생각된다.

지질대사 조절 기능

식이섬유질은 강한 지질대사 조절 기능을 나타내고 있다. 표 4는 수용성 식이섬유질의 혈청지질의 레벨에 미치는 효과를 나타내고 있다. Galactomannan은 galactose와 glucose로부터 구성된 다당류이지만, 혈청 중의 cholesterol 그리고 triglyceride 농도를 저하시키기 때문에 동맥경화등의 순환기 질환의 예방 효과를 가지고 있다고 알려져 있다. Glucomannan은 glucose와 mannose로부터 구성된 다당류로 끈약의 주성분이다. Pectin은 과일, 과일즙 등에 함유되어 있는 식이섬유질이지만 이들의 식이섬유질은 모두 혈청지질 저하 효과를 보이고 그 중에서도 guar gum과 glucomannan이 강한 활성을 보인다. Guar gum은 강한 생체조절기능을 가지지만 높은 점도를 가지고 있기 때문에 혼합성에 어려운 점이 있다. 이러한 문제로 일본에서는 미생물효소를 사용하여 한정 분해한 guar gum (PHGG)이 조제되어 식품첨가물로서 사용되고 있다. PHGG는 guar gum보다 약간 활성이 저하되고 강한 혈청 cholesterol 그리고 triglyceride 등의 저하 효과를 나타내고 있다.

표 4. Rat의 혈청지질농도에 미치는 식이섬유질의 효과

	총 콜레스테롤 (mg/dL)	Triglyceride (mg/dL)	Phospholipid (mg/dL)
Cellulose	127 \pm 13 ^a	57 \pm 6 ^a	77 \pm 6.4 ^a
PHGG	89 \pm 12 ^b	30 \pm 6.7 ^b	72 \pm 8.3 ^a
Guar gum	77 \pm 6.5 ^b	28 \pm 5.3 ^b	48 \pm 2.9 ^b
Glucomannan	78 \pm 6.1 ^b	27 \pm 4.3 ^b	46 \pm 2.7 ^b
HM-pectin	94 \pm 7.7 ^b	40 \pm 4.5 ^b	77 \pm 5.7 ^a

Data are means \pm SE (n=5).

^{a-b}Values not sharing a common letter are significantly different at $p < 0.05$.

식이섬유질의 면역조절기구

수용성 식이섬유질은 MLN 임파구의 항체생산능을 증가하지만 guar gum 또는 glucomannan 존재하에서 MLN 임파구를 배양해도 항체생산의 증가는 나타나지 않고, 활성을 보인 식이섬유질의 구성 당도 항체생산 증강 활성을 나타내지 않는다(8). 수용성 식이섬유질은 장내세균에 의해 일부 분해되고 SCFA를 제공하며 동물세포의 증식을 G1기와 G2기의 2곳에서 정지시켜 다배체 세포의 형성으로 유도하는 것과 동시에(9), 암세포 선택 독성(10,11)과 암세포에 있어서 분화 기능의 유도(12) 등의 다채로운 생리기능을 가지고 있는 것이 보고되어 있다. SCFA는 rat RBL-2H3세포의 histamine 축적을 촉진하지만(12), 이 작용은 그 분화기능효과에 의한 것으로 생각되어 진다. 한편, SCFA 존재 하에서 histamine 방출율이 저하하기 때문에(13), 항알러지 효과가 기대되고 있다. 그렇지만, SCFA의 항체생산 조절 기능에 대해서는 거의 정보가 얻어져 있지 않아 앞으로의 연구과제가 되어 있다. 수용성 식이섬유질의 중요한 기능의 하나로서 장내 flora의 개선을 들 수 있다. Guar gum을 효소적으로 분해하면 지질 대사 조절 기능 그리고 면역조절기능을 저하하는 것이 명백하게 되어 있지만(8,14), 다른 수용성 식이섬유질에 있어서도 동일한 보고가 되고 있고(5), 이들의 기능을 발현하기 위해서는 고분자의 식이섬유질이 필요하다고 생각된다. 이 같은 고분자 식이섬유질이 장관에 흡수되어 생체 내에서 기능을 발현하는 것은 생각하기 힘들고, 식이섬유질이 장내 세균에 작용을 통하여 간접적으로 지질대사 그리고 면역조절기능을 발현할 가능성이 생각된다. 수용성 식이섬유질은 비피더스균과 유산균의 증식을 촉진하지만, 유산균이 마우스의 spleen의 cytokine 생산능을 조절하는 것에 의해 IgE 분비를 저해하는 것이 보고되어 있어(15), 장내세균의 면역조절 기능의 해명이 앞으로의 과제이다.

Short Chain Fatty Acid와 생리작용

Short chain fatty acid(SCFA)은 대장점막의 주요한 에너지원인 것이 알려져 있다. Rat나 human 등의 단위동물에서는 대장점막세포의 전 에너지의 5~10%가 SCFA로부터 공급된다. 따라서, SCFA는 소화관 점막, 특히 대장점막의 증식작용을 가지고 있고 그 작용은 butyrate가 가장 현저하다. 그밖의 SCFA는 물·전해질의 흡수 촉진 작용, 중탄산 이온의 분비 항진 작용, 대장 점막의 혈류 증가 작용 등도 가지고 있다. Butyrate는 IL-8에 대한 억제 작용을 나타내고 있고(16), 그 작용은 주로 전사인자인 NF- κ B를 증가로 작용한다고 보고되었다(17). IL-8은 강한 백

혈구 활성인자이고 butyrate에는 염증성 장질환에 대한 항염증작용이 기대된다. 또한, 배양세포 계에서의 실험에서는 IL-2 등의 cytokine에 관한 작용도 확인되고 있다. 임상적으로는 궤양성 대장염에 있어서 butyrate를 장에 투여하는 방법의 유용성이 확인되고 있다(18). 최근에 butyrate가 대장암 세포의 apoptosis의 유도작용과 발암 유전자의 발현억제 작용을 가지고 있는 것이 명백하게 되어 있고 대장암 예방의 점으로부터 butyrate의 유용성이 기대되고 있다. 그렇지만, 이들의 연구의 대부분은 배양세포를 사용한 *in vitro* 실험계에 의한 결과이고 역학적 연구에 의한 결과는 아직 정확히 얻어지고 있지 않다.

식이섬유질과 Short Chain Fatty Acid

식이섬유질은 크게 수용성과 불용성으로 분류되어 양자의 물리적 성질은 크게 다르다. 가용성의 식이섬유질은 장내세균에 의해 SCFA가 생산된다. 식이섬유질에 의한 장관 내 SCFA의 증가작용은 주로 그 기질의 증가에 의한 것으로 생각된다. 또한, 점성이 높은 식이섬유질은 bulk 효과가 있고 소화흡수기능과 소장 점막형태에 미치는 영향은 크다. 한편, 불용성의 식이섬유질로부터 SCFA는 생산되지 않지만 소화관의 통과시간과 배변량에 영향을 미친다.

건강식품으로서의 식이섬유질

식이섬유질이 제 6의 영양소로서 주목되고 당뇨병과 고지혈증 나아가 허혈성 심장질환등의 생활 습관병에 대한 효능이 기대되고 있다. 식이섬유질의 당질, 지방산의 흡수 억제작용에 대해서 상세한 기초 연구가 행해지고 있고, 점도의 변화와 소화관 통과시간의 변화 등이 관여한다고 확인되고 있다. 그렇지만, SCFA와의 직접적인 관계에 대해서는 명백하지 않다. 장관계 질환 중의 하나인 염증성 장질환 특히, 궤양성 대장염에서는 그 병태에 장내세균의 관여가 시사되고 있다. 또, 대장점막의 증식효과와 항염증 작용을 나타내는 butyrate의 장주입요법의 유효성이 입증되어 식이섬유질에 의한 치료가 행해지고 있다. 구미에서는 *Plantago ovata* seed가 5-aminosalicylate제와 동등한 효과를 인정한 보고가 있다. 일본에서는 germinated barley food stuff가 실험적인 대장염에 있어서 기초적인 연구 성적을 근거로 임상응용이 행해지고 있으며 궤양성 대장염 환자용의 특정 기능식품으로서 시판되고 있다. Butyrate는 대장암 세포의 apoptosis를 유도한다는 것이 명백하게 되어 암유전자에 대한 직접작용도 가지고 있는 것이 보고되고 있다. 그렇지만, 동물모델에 있어서는 식이

섬유질이 대장암 예방에 유용하다는 보고가 있지만, 부정적인 연구결과도 적지 않다. 연구에 이용되는 동물모델의 차이는 식이섬유질의 양과 종류에 따라 식이섬유질과 대장암에 관한 성적은 크게 다르다. 한편, 대장점막의 증식인자인 식이섬유질을 과잉으로 섭취한 경우와 건강식품으로서 특정의 식이섬유질을 장기간 섭취한 경우에는 대장암이 될 수 있다는 견해도 있다(19). 최근, 식이섬유질의 대장암 예방효과에 대해서 대규모의 역학연구가 행해지고 있지만, 어느 것도 예방 효과는 확인되고 있지 않다(20). 비타민 등을 충분히 함유한 야채나 과일에 풍부한 고섬유식과 특정의 식이섬유질이 첨가된 건강식품과는 본질적으로 다르다는 것이 해석되어야 한다. 식이섬유질의 1일 섭취량이 동등해도 동일한 식이섬유질을 건강식품으로서 장기간 섭취하는 것의 문제점을 지적하는 견해도 있고, 그 안정성에 대해서는 아직 많은 과제가 남아 있다.

참고 문헌

1. Finegold SM, Flora DJ, Alter berg HR, Sutter VL. 1974. Effect of diet on human fecal flora: Comparison of Japanese and American diets. *Am J Clin Nutr* 27: 1456-1469.
2. Okubo T, Ishihara N, Takahashi H, Fujisawa T, Kim M, Yamamoto T, Mitsuoka T. 1994. Effect of partially hydrolyzed guar gum intake on human intestinal microflora and its metabolism. *Biosci Biotechnol Biochem* 58: 1364-1369.
3. Mackeown-Eyssen GE, Bright-See E. 1984. Dietary factors in colon cancer: international relationship. *Nutr Cancer* 6: 160-170.
4. Sugano M, Watanabe S, Kishi A, Izume M, 1988. Ohtakara a hypocholesterolemic actions of chitosans with different viscosity in rats. *Lipids* 23: 187-191.
5. Choi YS, Cho SH, Kim HJ, Lee HJ. 1998. Effect of soluble dietary fibers on lipid metabolism and activities of intestinal disaccharidases. *J Nutr Sci Vitaminol* 44: 591-600.
6. Lim BO, Yamada K, Nonaka M, Kuramoto Y, Hung P, Sugano M. 1997. Dietary fiber modulate indices of intestinal immune function in rats. *J Nutr* 127 663-667.
7. Lim BO, Choue RW, Park DK, Kim HC, Kim SY, Yamada K, Sugano M. 2002. Effect of dietary level pectin on immunoglobulin and cytokine production by mesenteric lymph node lymphocytes and interleukin-2 receptor in rats. *Food Sci Technol Res* 8: 14-16.
8. Yamada K, Kimura G. 1985. Formation of proliferative tetraploid cells after treatment of diploid cells with sodium butyrate in rat 3Y1 fibroblasts. *J Cell Physiol* 122: 210-214.
9. Yamada K, Kimura G. 1985. Isolation of tetraploid clones with high efficiency from diploid 3Y1 fibroblasts treated with sodium butyrate. *In Vitro Cell Develop Biol* 21:

- 428-432.
10. Yamada K, Ohtsu M, Sugano M, Kimura G. 1992. Effect of butyrate on cell cycle progression and polyploidization of various types of mammalian cells. *Biosci Biotech Biochem* 56: 1261-1265.
 11. Matsuo N, Yamada K, Noda S, Yamashita K, Okuda A, Kimura G, Sugano M. 1994. Reversible proliferation arrest of rat 3Y1 fibroblasts and selective killing of simian virus transformed derivation of 3Y1 by short-chain fatty acids. *Int J Oncology* 5: 655-660.
 12. Fallon RJ, Cox RP. 1979. Cell cycle and analysis of sodium butyrate and hydroxyurea, inducers of ectopic hormone production in Hela cells. *J Cell Physiol* 100: 251-262.
 13. Yamada K, Mori M, Matsuo N, Shoji K, Ueyama T, Sugano M. 1996. Effects of fatty acids on accumulation and secretion of histamine in RBL-2H3 cells and leukotriene release from peritoneal exudate cells and isolated from Wister rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 42: 301-311.
 14. Ide T, Moriuchi H, Nishimoto K. 1991. Hypolipidemic effect of guar gum and its enzyme hydrolysate in rat fed highly saturated fat diets. *Ann Nutr Metb* 35: 34-44.
 15. Shida K, Makino K, Morishita A, Takamizawa K, Hachimura S, Ametani A, Sato T, Kumagai Y, Habu S, Kaminogawa. 1998. *S. lactobacillus casei* inhibits antigen-induced IgE secretion through the regulation of cytokine production in murine splenocytes cultures. *Int Arch Allergy Immunol* 115: 178-187.
 16. Gibson P, Rosella O. 1995. Interleukin 8 secretion by colonic crypt cells *in vitro*: Response to injury suppressed by butyrate and enhanced in inflammatory bowel disease. *Gut* 37: 536-543.
 17. Menzel T, Luhrs H, Zirlik S, Schaubert J, Kudlich T, Gerke T, Gostner A, Neumann M, Melcher R, Scheppach W. 2004. Butyrate inhibits leukocyte adhesion to endothelial cells via modulation of VCAM-1. *Inflamm Bowel Dis* 10: 122-128.
 18. Andoh A, Fujiyama Y, Hata K, Araki Y, Takaya H, Shimada M, Bamba T. 1999. Counter-regulatory effect of sodium butyrate on tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha)-induced complement C3 and factor B biosynthesis in human intestinal epithelial cells. *Clin Exp Immunol* 118: 23-29.
 19. Goodlad RA 2001. Dietary fibre and the risk of colorectal cancer. *Gut* 45: 587-589.
 20. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Willett WC. 1999. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med* 340: 169-76.