

장생도라지를 이용한 건강기능식품 개발

노 성 환

(주)장생도라지 생명과학연구소 연구소장/농학박사

I. 도 라 지

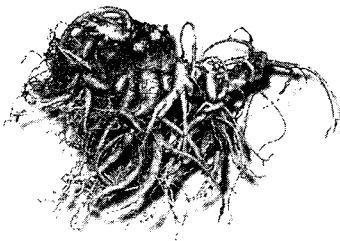
도라지(*Platycodon grandiflourm A. DE Candolle*)는 초롱꽃(*Campanulaceae*)과에 속하는 다년생식물로서 동아시아가 원산지이며, 한국, 일본, 중국에 널리 자생하고 있으며, 우리나라에서는 전국의 산에서 볼 수 있다. 도라지지의 뿌리인 길경(桔梗, *Platycodi Radix*)은 식품 뿐만 아니라 유용한 한약재로 널리 사용되고 있는데, 한국을 비롯한 중국, 대만에서는 식용 뿐 아니라, 한방생약재로서 각종 처방전에도 사용하고 있으며, 일본에서는 (주)용각산이 기관지 염증치료제로 도라지 분말을 주성분으로 한 의약품을 시판하고 있다.

도라지의 줄기는 대부분 녹색이며, 잎이 붙는 부분과 줄기의 중,하부가 자색으로 착색되는 경우도 있는데, 줄기는 50~120cm정도이며, 식물체내에 연합유관을 가지고 있어, 상처를 입으면 흰 유액을 분비한다. 꽃은 파종시기에 따라 다소 다르지만 보통 6~7월경에 피기 시작하며, 백색, 청남색, 분홍색의 종모양 혹은 쟁반모양으로 끝이 5갈래로 갈라져 피게 된다. 종자는 흑갈색으로 한 꼬투리당 100~200개의 종자를 갖는데, 종자는 길고 납작한 구형으로 천립중이 0.8~1g정도 된다. 길경의 효능에 대해서는 동의보감, 향약집성방, 신농본초경, 본초강목, 천금

익방 등 본처서 또는 한의학서에 주로 언급되어 있으며, 길경이 배합되어 있는 한방처방 수 만해도 방약합편에 49건, 동의보감에 287건의 처방이 수록되어 있을 정도로 유용한 생약제이다.

II. 장생도라지

도라지는 다년생 식물이긴 하지만 밭에 심어 가꾸면 간혹 5년쯤 사는 것이 있으나, 대개 3년쯤 살다가 죽는다. 매우 드물게 자연상태에서 수십년 동안 사는 것이 있는데 그런 것은 난치병 치료에 매우 좋은 약이 되어 옛날부터 항간에서는 "오래된 도라지는 산삼보다 낫다"고 구전되 왔다. 장생도라지는 '이성호씨가 세계 최초로 개발한 재배법(특허 045791호)에 의해 자연상태에서 21년 이상 자란 도라지'로 다양한 유용성분과 약리활성이 밝혀져 높은 개발가치가 확인된 천연 소재이다.



21년근 장생도라지의 모습



고등학교 교과서에 실린 장생도라지

III. 장생도라지의 약리활성

1. 기관지 천식 개선 활성

장생도라지 추출물 및 장생도라지 사포닌 분획의 기관지 질환에 대한 억제효과를 기관지질환 유발과 관련된 여러 인자들을 통해 조사한 결과, 기관지 질환으로 인한 기관지 및 폐세포 손상 억제효과, 기관지 질환 유발 관련 호산구, 호중성구 및 림프구 세포의 기관지 유입억제 효과, 기관지 질환 유발 관련 염증성 사이토카인의 생성 억제효과가 발현되었다.

▷ 장생도라지 추출물을 유효성분으로 함유하는 기관지질환의 억제 및 치료용 약학적 조성물 (특허등록 : 0643878. 2006)

2. 지질대사 개선 효과

장생도라지로 제조된 한방제제는 약리작용과 생리활성효능이 우수하며, 혈청 및 간장에서의 지질 대사개선작용이 대조군이나 일반도라치 처리군에 비하여 월등히 우수하여, 혈청과 간장중의 총 콜레스테롤과 중성지방의 농도가 현저히 작았다. 따라서 장생도라지 분말이 고지혈증 예방 및 치료에 효과가 있다는 사실을 확인 할 수 있었다.

▷ 장생도라지 추출물을 포함하는 고지혈증 치료 용 한방제제(특허등록 : 0315000. 2001)

3. 혈당강하 효과(당뇨 효과)

장생도라지추출물이 당뇨성 혈당 및 지질성분에 미치는 영향을 조사한 결과, 알록산 처리에 의한 혈당농도가 다른 추출액에 비하여 가장 낮게 나타났으며, 혈청 유리콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르, 중성지질 및 인지질의 농도가 낮게 나타나, 장생도라지 추출액이 혈당, 혈청, 및 간장의 지질 개선에 효과가 있는 것으로 나타났다.

▷ 장생도라지 추출물을 포함하는 당뇨병 치료제 용 한방제제(특허등록 : 0315001. 2001)

4. 간기능 개선 활성

간장 보호 효과의 기전들에서 장생도라지는 free radical 및 superoxide 소거시키는 항산화 활성을 보였고, t-BHP처리에 의해 산화적 스트레스가 유도된 간세포에 ALT 효소 및 LDH 효소의 양을 감소시켰고, 지질과산화를 억제 시켰으며, reactive oxygen species(ROS)를 감소시켰다.

▷ 약학회지. 46(6). 466-471.(2002)

5. 항균활성

장생도라지의 에탄올 추출물을 14종의 식품부폐(식중독) 미생물과 병원성 미생물을 대상으로 항균 활성을 시험한 결과, 일반도라지에 비해 세균과 곰팡이에 대한 항균활성이 월등히 높게 나타났다.

▷ 장생도라지추출물을 포함하는 항균성 및 염증성 질환치료용 한방제제(특허등록 : 0314999. 2001)

6. 인지기능 개선

퇴행성 뇌질환의 예방과 치료, 그리고 기억력 증진에 대한 장생도라지를 포함하는 추출물의 효능을 조사한 결과, 콜린성 신경전달물질 아세틸콜린의 효능을 증가시켰고, NMDA 수용체의 글리신 결합 사이트를 효과적으로 억제함으로써, 흥분성 신경전

■ 특집 (3)

달물질인 글루타메이트의 과다 생성으로 인한 뇌신경세포의 파괴를 억제함으로써, 인지기능의 감퇴를 효과적으로 억제하였다.

- ▷ 도라지 추출물을 포함하는 퇴행성 뇌질환의 예방 및 치료용 또는 기억력 증진용 약학 조성물(특허등록 : 0495319. 2005)

7. 맹암, 면역 활성

장생도라지 열수추출물의 면역계의 대식세포의 활성화 정도를 조사한 결과, 열수추출물의 10내지 100ug/ml의 범위에서 대식세포의 분화능력을 향상 시켰고, 대식세포의 증식을 증가시켰다. 또한 장생도라지 추출물로 처리한 대식세포는 대조군에 비해 유의성 있게 미세분자를 탐식하는 등, 장생도라지 추출물이 대식세포의 식작용을 향상시켰다.

- ▷ 장생도라지 추출물을 포함하는 면역계의 이상으로부터 발생하는 질병의 예방 및 치료용 약제학적 조성물(특허출원 : 10-2001-033779. 2001)

능성식품의 원료 및 제품의 사업화를 추진하기 위하여, 산업자원부에서 시행하는 지방기술혁신사업에 참여하였으며, 2006년 4월 현재 2차년도 마무리 작업을 진행하고 있다. 건강기능성식품 인정을 위한 연구와 자료수집은 위탁기관(진주국제대학교, 조선대학교)을 구성하였으며, 기관의 특성과 전문성을 살려 사업을 추진중에 있다.

1차년도에는 장생도라지 유래 간기능개선 기능성 물질을 분리하고, 간기능 개선용 물질의 안전성 평가방안을 확립하며, 기능성물질의 기능성평가를 진행하였다. 2차년도에는 기능성 성분, 원료의 인정조건을 확립하고 성분의 기능성 내용 및 그에 관한 자료를 확립하였으며, 상품화 체계를 구축하였다. 3차년도에는 건강기능제품을 인정받기 위한 개별인증 제품 준비 및 최종적으로 건강기능식품 2종을 상품화 할 계획이다.

현재까지 주요 추진 내용을 살펴보면, 장생도라지 열수추출물의 대량생산 공정 확립, 열수추출물로부터 조사포닌 최적 생산방법 확립, 간기능개선 용 물질(사포닌)의 안정성 및 기능성 평가를 완료하였다. 기능성 평가의 경우, *in vitro*간세포 배양과 *in vivo*급성 장애 모델을 이용한 간 기능 개선 평가법 확립 및 기능성 평가를 위한 연구로, t-BHP, CCl₄ 등에 의한 간세포 손상시 유리되는 효소인 ALT, LDH, 지질과산화, free radical 생성의 억제 및

IV. 장생도라지를 이용한 건강기능성식품의 개발

1. 간 기능 개선 기능성식품의 원료 및 제품의 사업화

장생도라지 유용물질을 활용한 간 기능 개선 기

구 분	사 업 목 표	사업내용 및 범위
1차년도 (2005)	장생도라지 유래 간기능 개선용 기능성 성분, 원료의 안정성 및 기능성 평가 기술 확립	<ul style="list-style-type: none">· 장생도라지 유래 간기능 개선용 기능성 물질의 분리· 기능성 물질의 안전성 평가· 기능성 물질의 기능성 평가
2차년도 (2006)	장생도라지 유래 간기능 개선용 기능성 성분, 원료의 건강기능 제품 인정 및 상품화	<ul style="list-style-type: none">· 기능성 성분, 원료의 인정조건 확립· 성분의 기능성 내용 및 그에 관한 자료 확립· 상품화 체계 구축
3차년도 (2007)	장생도라지 유래 간 기능 개선용 건강기능 제품의 규격, 인증 및 상품화	<ul style="list-style-type: none">· 건강기능제품의 개별인증 조건 확립· 제품의 기능성에 관한 자료 확립· 건강기능식품 상품화

주 요 내 용	추 진 결 과
기능성 성분, 원료의 인정조건 확립 완료	<ul style="list-style-type: none"> · 총괄요약본 완성 · 국민건강증진기여 근거 완료 · 기원, 개발경위, 외국에의 인정, 사용현황 등 완성 · 섭취량 설정 완료
성분의 기능성 내용 및 그에 관한 자료 확보 완료	<ul style="list-style-type: none"> · 기능성 성분, 원료의 함량 및 기준, 규격 설정 완료 · 기능성 성분, 원료의 특징 완성 · 기능성 물질의 지표성분에 관한 특성 완료 · 기능성물질의 확인 성분의 특성 확립 완료 · 기능성 물질의 <i>in vivo</i> 간 기능 개선 활성검증 완료 · 임상 시험 진행 중
상품화 체계 구축	<ul style="list-style-type: none"> · 제조공정 최적화 완료 · 바이어 초청 수출판로개척 지속적 추진 중 · 장생도라지 유래 간기능 개선용 기능성 성분, 물질의 개별인정 획득을 위한 식약청 제출용 자료 준비 중 · 간기능 개선용 기능성 성분, 물질의 수출용 시제품 제작 중

생성된 free radical을 제거하는데 필요한 GSH의 양 등을 측정한 결과, 장생도라지 열수추출물은 스트레스에 대한 간세포 보호효과를 확인하였다.

향후 인체실험을 준비 중에 있으며, 주요 내용으로는 인체시험 추진협의회 운영 등의 추진전략·체계수립 과정, CRO 및 인체시험센터 결정·계약 과정, 인체시험 시료제조·안전성평가, 기능성평가 등의 시스템을 구축하는 과정이 있다. 2007년 4월 현재, 인체시험, 안정성 평가를 위한 시료 제조를 완료하였고, 상기 원료에 대한 인체시험 제품 제조방법, 기준·규격을 확립하였고, 화학연구원에 상기원료를 독성검사를 의뢰중이며, 기능성 평가 시스템도 1차적으로 완료 되었으며, 인체시험을 위한 연질캡슐을 제조 중에 있다.

2. 인지기능 개선 건강기능성 식품의 산업화

장생도라지 유용물질을 활용한 인지기능 개선 건

강기능성식품의 산업화 연구는 한구화학연구원과 자생식물이용기술사업으로 추진중에 있으며, (주)장생도라지와 공동연구를 통하여 제품의 규격화 및 대량생산 공정기술을 확립함과 동시에 약효 및 안전성 등을 지속적으로 수정 보완하여 최종적으로 유용기능성 원료·성분의 인정 그리고 제품의 기준·규격 인정 관련 제반기술을 확보함으로써, 식약청 고시 개별인정형 건강기능식품 품목등록을 완료하고 아울러 상품화에 요구되는 제반 연구를 수행중이다. 1차년도에는 인지기능 개선용 기능성 성분·원료의 안정성 및 기능성 평가 기술을 확립하였으며, 2차년도에는 인지기능개선용 기능성 원료·성분의 개별인정 조건을 확립할 것이며, 3차년도에는 인지기능 개선용 원료 성분의 건강기능식품 개별인정 획득, 나아가 4차년도에는 개별인정 원료·성분을 활용한 인지기능 개선용 제품의 상품화 및 수출 체계를 구축 예정이다.

■ 특집 (3)

[최종 목표 및 연차별 목표]

최종 목표	인지기능개선을 위한 식품의약의 개별인정획득 및 산업화연구
구분	연차별 연구개발목표
1차년도 (2006)	건강기능식품 원료 또는 성분인정 신청서 제출용 자료 확보
2차년도 (2007)	건강기능식품 원료 또는 성분인정 신청서 제출용 자료 확보
3차년도 (2008)	건강기능식품 원료 또는 성분인정 신청서 제출 및 보완자료 작성
4차년도 (2008)	건강기능식품 기준규격인정서 발급 및 산업화

[제 1, 2단계 연구내용 및 결과]

연구 내용	연구 결과
후보식물 및 유효분획, 유효성분들의 조합 및 재구성연구 : 최적화연구	AL-27 및 AL-33 복합제제를 기초로 하여 후보식물 및 유효분획, 유효성분들의 조합 및 재구성을 통하여 시제품 생산을 위한 최종 후보제제를 도출 (장생 Royal, JSAL-C, JSAL-T)
시제품의 약효 및 안전성 평가를 위한 규격화연구	후보제제의 구성식물 (육두구, 원자, 당귀, 백출, 작약 등) 추출물로부터 표준화 대상 지표성분 30여종을 분리 규명
시제품의 약효 및 안전성 평가	후보제제의 급성경구독성 완료 (장생 Royal)
복합 인지기능개선효과를 보여 주는 후보제제의 시제품 확보	후보제제의 시제품을 조제 (장생 Royal, JSAL-C, JSAL-T)
시제품 생산을 위한 GMP시설 확보	건강기능식품 GMP시설 확보 (05.11 준공)
후보제제의 대량 추출분리방법	인지기능개선 생약제의 대량 추출분리법 개발 (용매별, 추출시간 등 최적조건 확립)
시제품의 일본출시	일본 高陽社에 장생 Royal 300만불 수출 계약 (05.07)

[제 3단계 1년차 연구내용 및 결과]

연구 내용	연구 결과
기능성분의 함량 변화 분석	HPLC system 은 Futechs의 NS-3000i 를 이용하여 column 온도 40도를 유지 시킨 후 ELSD 검출기로 조사포닌 시료를 분석하여 최적의 분석조건을 찾아내었다.
시제품의 대량추출법 확립 및 규격화연구	추출용매는 중류수를 사용하였고 추출용매의 양, 추출온도, 추출시간, 추출횟수를 각각 다르게 하여 추출하여 여과한 후, 감압동축 후 동결건조하여 분석용 엑스를 조제하였다. 이것을 HPLC로 분석하여 최적의 추출조건을 찾았다.
최적화제제에 대한 기능성연구	인지기능개선과 관련된 기능성 연구로 장생도라지추출물의 경구투여가 뇌허혈에 미치는 신경보호 영향과 신경세포재생에 미치는 영향에 관한 연구를 수행하여 좋은 결과를 얻었다.
제품화를 위한 대량 생산 공정 개발	장생도라지의 인지기능개선 기능성 물질의 대량 추출 방법을 기능성, 안전성, 생산설비 등 기반설비 및 개별인정획득의 용이성 면 등을 종합적으로 검토하여 최적의 대량 생산 공정을 개발하였다.
제품화 기반기술 구축	장생도라지 원료의 생산 방법, 최적 전처리 방법, 추출? 농축방법 등 제품화 기반기술을 확립하였다.

[제 3단계 세부연구목표 및 내용]

세 부 연 구 목 표	연 구 개 발 내 용 및 범 위
시 제 품 확 보	원료 성 분 의 유효 성 분 (혹은 지 표 성 분) 확 인 (제제 내에서 유효 성 분 들의 함량의 표준 편차 분석)
시 제 품 의 약 효 및 안 전 성 평 가 를 위 한 규격화 연구	유효 성 분 (혹은 지 표 성 분)의 함량 변화 분석 (년 근별 자료 확보를 통한 장생도라지의 특이 성 연구)
유 효 성 분 의 발굴	단일 사포 닌 성 분 들의 분리 정제 및 약효 검정
시 제 품 의 약 효 및 안 전 성 평 가	원료 성 분 의 안전성 (독성시험, 영양학적 평가 결과, 생물학적 유용성) 및 Water Maze 실험
상 품화 기술 표준화	원료의 표준화 (수확 시기, 전처리, 건조방법, 저장방법 등) 및 생산공정의 표준화 (추출, 농축방법, 지표 물질 및 유효성분의 정성, 정량방법 등)
인체시험 연구	식 품의 약 품 안전성에 건강기능식 품 원료 또는 성분 인정 신청 서 제출용 자료 확보 및 인체시험 연구 (과제선정 예정)

3. 기관지 호흡기 질환 개선

장생도라지의 약리적 효능연구와 약리적 성분을 극대화시키는 연구결과를 기초로, 8종 22품목의 고기능성 식품 및 기호제품을 생산하고 있으며, 이를 토대로 간기능개선 및 인지기능 개선에 이어 기관지 호흡기 질환을 개선할 수 있는 건강기능성식품으로의 개발을 추진 중에 있다. (주)장생도라지가 구축한 사업화 기반을 토대로 건강기능성식품 개발, 사업화 및 해외시장수출을 추진하고자 한다.

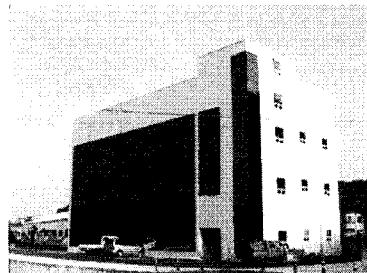
이와 같은 끊임없는 연구와 노력의 결과로 장생도라지는 해외 바이어들에게 널리 인정받고 있으며, 건강기능식품 또는 보건기능식품으로 인증 받을 수 있는 연구결과가 도출되면 연간 1천만 불 이상의 판매가 가능하다는 의견을 지속적으로 요청받고 있다. 향후 장생도라지는 지역농가에 장기적이고 안정적인 고수익을 창출하고, 관련 산업군을 활성화시키며, 세계적 경쟁력을 확보한 독보적인 바이오기능성 소재로 자리매김함으로써, 국가 경제발전에 이바지하고자 한다.

V. 향후 연구개발 방향 및 기대성과

(주)장생도라지에서는 장생도라지를 주원료로 한 신제품 및 건강기능식품을 개발하여 기능별 약용식품을 상품화 및 수출 전략화하기 위한 연구개발을 추진하고자 하는 중장기 계획을 수립하고 있다. 첫 번째로 전략제품을 집중 육성하여 신규 시장을 개척하고, 기존의 확보된 인프라를 기반으로 수출을 증대시키는 중기(中期)전략과, 두 번째로 생명공학분야의 국제 교류 및 공동연구를 확대하여 제약화를 위한 기반을 구축하여, 약용식품(Pharma food, Nutraceutical food) 및 식품생명공학제품을 개발하고, 한의학과 연계한 의약품 사업을 추진하는 장기(長期)전략이다.



장생도라지 주요 제품



(주)장생도라지 본사 전경

특집 (3)

VI. 산업재산권 보유현황(참고문헌)

구 분	명 칭	출원/등록일	출원/등록번호	진행현황
국내 특허	1 장생도라지 재배방법(다년생도라지 재배방법)	1991.11.06	045791	특허등록
	2 장생도라지추출물을 포함하는 항균성 및 염증성질환 치료용 한방제제	2001.11.06	0314999	특허등록
	3 장생도라지 추출물을 포함하는 고지혈증 치료용 한방제제	2001.11.06	0315000	특허등록
	4 장생도라지 추출물을 포함하는 당뇨병 치료제용 한방제제	2001.11.06	0315001	특허등록
	5 장생도라지 추출물을 포함하는 암치료용 한방제제	2001.11.06	0315002	특허등록
	6 장생도라지 추출물을 포함하는 면역계의 이상으로부터 발생하는 질병의 예방 및 치료용 약제학적 조성물	2001.06.15	10-2001-033779	특허출원
	7 도라지 추출물을 포함하는 퇴행성 뇌질환의 예방 및 치료용 또는 기억력 증진용 약학 조성물	2005.06.03	0495315	분할출원 특허등록
	8 장생도라지 추출물을 포함하는 한방약침용 주사액의 제조방법 및 그 제조방법에 의해 제조된 한방약침용 주사액	2005.10.27	0526012	특허등록
	9 장생도라지 추출물을 유효성분으로 포함하는 간장의 항섬유화제	2005.08.31	0513125	특허등록
	10 장생도라지 추출물을 함유하는 기능성 주류	2005.10.05	0520703	특허등록
	11 혈관신생 억제 효과를 갖는 장생도라지 추출물	2006.02.02	0550465	특허등록
	12 암전이 억제 효과를 갖는 장생도라지 추출물	2005.12.29	0541248	특허등록
	13 장생도라지 추출물을 유효성분으로 함유하는 알코올성 간질환의 억제, 치료용 약학적 조성물 및 알코올 대사촉진용 조성물	2006.11.01	0643877	특허등록
	14 장생도라지 추출물을 유효성분으로 함유하는 기관지 질환의 억제 및 치료용 약학적 조성물	2006.11.01	0643878	특허등록
	15 한약재 찌꺼기를 이용한 사포닌 함량이 증가된 장생도라지 재배법	2005.02.25	0475428	특허등록
	16 장생도라지 열수추출물을 유효성분으로 함유하는 담배로 인한 폐암 억제 및 치료용 조성물	2006.10.24	0640145	특허등록
	17 도라지 추출물을 포함하는 퇴행성 뇌질환의 예방 및 치료용 또는 기억력 증진용 식품 조성물	2005.06.03	0495319	분할출원 특허등록
	18 장생홍도라지 제조방법과 그 제조방법으로 제조된 장생홍도라지	2006.11.02	0644239	특허등록
	19 피부노화방지 및 주름생성억제 효과를 나타내는 장생도라지 추출물 및 이로부터 분리된 정제 분획물들을 함유하는 피부외용 조성물	2006.04.28	10-2006-38664	특허출원
	20 피부노화 방지 및 주름생성억제 효과를 나타내는 도라지 지하부 추출물을 함유하는 화장료 조성물	2006.04.28	10-2006-38665	특허출원
	21 도라지 지상부 추출물, 이의 분획물 또는 그로부터 분리된 화합물을 함유하는 피부외용 조성물	2006.06.13	10-2006-52912	특허출원
	22 장생홍도라지 열수추출물을 유효성분으로 포함하는 통풍예방 및 치료용 조성물	2006.12.21	0662206	특허등록
	23 장생홍도라지 열수추출물을 유효성분으로 함유하는 당뇨병 예방 및 치료용 조성물	2007.02.21	0687715	특허등록
국제 특허	1 장생도라지 재배방법 (Cultivation method of old Platycodon)	2000.02.28	PCT/KR00/00155	특허출원
	2 장생도라지 추출물로 제조된 약제 (Medicines manufactured from old Platycodon extracts)	2005.06.07	US 6,902,748 B1	특허등록 (미국)
	3 도라지 추출물을 포함하는 퇴행성 뇌질환의 예방 및 치료용 또는 기억력 증진용 조성물 (Use of an extract of the root of balloon-flower for preventing and treating a degenerative brain disease or enhancing memory)	2002.06.15	PCT/KR02/01129	특허출원 미국, 일본
	4 신생혈관 형성 저해 효과를 갖는 장생도라지 추출물 (Old Platycodon extracts for prevention angiogenesis)	2004.07.22	PCT/KR04/001823	일본
	5 항암 및 암전이 억제효과를 갖는 장생도라지 추출물 (Old Platycodon extracts for prevention of metastasis and cancer formation)	2004.07.22	PCT/KR04/001824	일본
	6 장생도라지 추출물을 유효성분으로 함유하는 담배로 인한 폐암 예방, 억제 및 치료용 조성물 (Pharmaceutical composition comprising old Platycodon extracts as an effective components for inhibiting NNK inducing lung cancer)	2005.12.01	PCT/KR05/004078	일본
	7 장생홍도라지 제조방법과 그 제조방법으로 제조된 장생홍도라지 및 이를 포함하는 기능성 식품 소재	2006.03.09	PCT/KR06/000826	특허출원 일본, 중국