

해조류 유래 다당류와 장 건강

Seaweed Derived Oligosaccharides and its Health Beneficial Effects on Gut Health

양효선, 이윤경

제주대학교 식품영양학과

Hyosun Yang(gytjs414@naver.com), Yunkyoung Lee(lyk1230@jejunu.ac.kr)

요약

전 세계적으로 염증성 장질환의 발병률이 지속적인 증가추세를 보이는 가운데, 그 원인과 기전에 대한 적극적인 연구가 진행되고 있음에도 불구하고 아직 뚜렷한 치료제의 개발은 미비한 실정이다. 염증성 장질환의 원인에는 유전적, 후생유전적, 환경적 요인 외에도 숙주의 면역상태 등이 복합적으로 영향을 미치는 것으로 보고되어 있으며 특히 환경적인 요인 중 식이는 장 건강에 큰 영향을 미친다. 인간의 소화 작용에 의해 분해되지 않고 장까지 도달하는 난소화성 식이 섬유소는 장내 미생물의 먹이로 사용되고 선택적으로 바람직한 장내 미생물인 프로바이오틱스(probiotics)의 성장에 영향을 주는 프리바이오틱스(prebiotics)의 기능을 수행함으로써 장 건강에 긍정적인 영향을 준다고 알려져 있다. 최근 풍부한 식이 섬유소를 함유하고 있는 해조류 유래 다당류의 프리바이오틱스로서의 기능이 대두되면서 장 건강 증진을 위한 기능성 물질로서의 역할과 그 기전 연구가 활발히 진행되고 있다. 본 총설에서는 해조류 유래 다당류, 주로 후코이단과 라미나린 등이 장 건강과 장내 미생물의 성장에 미치는 영향 및 염증성 장질환의 재발과 치료를 위한 잠재적인 기능성 원료로써 가능성을 *in vitro*와 *in vivo* 실험 결과를 바탕으로 논의해 보도록 하겠다.

■ 중심어 : | 해조류 | 다당류 | 장 건강 | 염증성 장질환 | 프리바이오틱스 |

Abstract

The incidence of inflammatory bowel disease(IBD) has increased continuously in worldwide, but no cure have been discovered. The etiology of IBD may include various factors such as genetics, epigenetic, environment as well as host immune system. Among the environmental factors of IBD, diet heavily influences gut health, especially non-digestible dietary fiber can have a great impact on selective growth of beneficial gut microbiota called probiotics. Seaweeds have been consumed in Asia countries and are a rich source for dietary fiber. Accumulated data have suggested the possibility of utilizing seaweed derived oligosaccharides as prebiotics to prevent IBD and its recurrence. In this review, seaweed derived oligosaccharides such as fucoidan and laminarin regarding gut health and potential therapeutic tools for IBD will be discussed based on studies conducted *in vitro* and *in vivo* models.

■ keyword : | Seaweed | Oligosaccharides | Gut Health | Inflammatory Bowel Disease | Prebiotics |

* 본 논문은 2015년도 제주대학교 학술진흥연구비 지원사업에 의하여 수행되었습니다.

접수일자 : 2016년 05월 16일

심사완료일 : 2016년 06월 17일

수정일자 : 2016년 06월 16일

교신저자 : 이윤경, e-mail : lyk1230@jejunu.ac.kr

I. 서론

장관은 음식물 소화, 흡수, 배설의 기능 외에도 장관 점막의 면역학적 기능으로 관내 미생물 또는 이들의 부산물, 독소, 항원 등의 혈류로의 유입을 막는 방어벽으로의 이중적인 역할을 수행한다[1]. 건강한 장 점막 세포는 일정한 세포 사이 간격을 유지하지만, 자극이나 손상에 의해 세포 사이의 밀착연접(tight junction)의 기능 저하는 장 투과성을 증가시킨다[2]. 투과성이 증가한 장 점막세포의 밀착연접은 병원체, 항원, 부패물질 등의 유입이 용이하여, 내독소 등이 혈류로 유입되어 장관 내 독소혈증 등 각종 염증반응과 면역 관련 질환들을 야기시킨다[3].

식생활의 서구화 및 비만인구의 증가와 더불어 세계적으로 그 발병률이 가파르게 증가하고 있는 염증성 장질환(inflammatory Bowel Disease, IBD)은 재발과 호전을 반복하는 만성적 위장관 염증질환으로, 아직까지 정확한 발생원인은 밝혀지지 않았으나 축적된 연구결과들에 의하면 IBD는 환경적, 후생유전적, 유전적 요인과 숙주의 면역계 등이 복합적으로 작용한다고 보고되어 있다[4]. 과거 서구의 흔한 질병으로 알려져 온 IBD의 발병률이 최근 10년간 우리나라에서도 꾸준히 증가하고 있으며, 전문가들은 우리나라의 IBD 발병률이 조만간 서구의 경우와 유사해질 것으로 예측하고 있다[5].

현재 염증성 장질환의 치료에는 주로 아미노살리실레이트(aminosalicylates), 코르티코스테로이드(corticosteroids), TNF(tumor necrosis factor)- α 억제제 등의 항생제와 면역 억제제가 사용되고 있으나, 이러한 약제들로 근본적인 IBD의 치료가 어려운 한계점과 약물의 장기 복용에 따른 부작용 및 IBD의 재발과 나아가 대장암으로의 진행 등의 문제를 동반하고 있어 보다 근본적인 치료법 및 예방책이 요구되고 있는 실정이다[6].

IBD의 환경적인 요인에는 감염, 장기간 항생제의 복용, 위생상태 및 식이 등을 있으며, 최근 연구결과에 따르면 이들 식이 요인들이 장관 미생물의 변화를 통해 IBD 병태생리와 장 투과성에 영향을 미치며[7], 식이는 단순히 장내 미생물군총 뿐만 아니라 그들의 대사와 관련 유전자 발현에도 깊은 관련이 있다[8]. 지금까지 여

러 가지 임상 중재 연구들을 통해 알려진 IBD의 증상에 부정적인 영향을 주는 식이 요인으로는 오메가-6 지방산, 고지방 식이, 고당(high sugar)과 단백질, 소화성 탄수화물 식이 등이 있으며, 긍정적인 영향을 주는 식이에는 오메가-3 지방산, 중쇄지방산과 난소화성 탄수화물 식이 등이 보고된 바 있다[9].

인간의 대장은 약 1-1.5kg의 장내미생물의 서식지로 섭취한 식이 중 상부 위장관에서의 산과 효소의 가수분해에 의한 소화에 저항력이 있는 난소화성 다당류와 올리고당은 장에 온전하게 도달하여 장내미생물의 먹이로 사용된다[10]. 이와 같이 장 건강과 숙주의 건강증진 효과가 있는 장내미생물을 프로바이오틱스(probiotics)라 부르며, 프로바이오틱스의 증식 혹은 활성에 도움을 주어 숙주의 건강을 향상시키는 난소화성 다당류를 프리바이오틱스(prebiotics)라 한다[11]. 즉 프리바이오틱스는 선택적으로 병원균의 군체 형성(gut colonization)을 저해함과 동시에 급·만성의 위장관 장애에 대한 장막 보호 효과를 통해 숙주의 건강에 유익한 미생물인 *Lactobacillus*와 *Bifidobacterium* 등의 증식을 촉진시킨다[12][13]. 장내미생물 군총의 다양성의 감소와 더불어 유익균의 감소와 해로운 균의 증가 등의 장내미생물의 군총의 불균형이 IBD환자에게서 관찰되었으며, 식이 특히 난소화성 다당류의 섭취는 장내 미생물 군총의 변화에 큰 영향력을 가진다고 알려지면서 다양한 난소화성 다당류가 IBD의 치료와 예방 측면에서의 연구에 관심이 모이고 있다.

풍부한 다당류/식이섬유를 함유하고 있는 해조류는 탄수화물이 주 영양원을 이루고 있으며, 그 외에도 오메가-3 지방산, 카로티노이드, 비타민, 미네랄 등의 생리활성 물질을 풍부하게 함유하고 있다[14]. 지금까지 보고된 연구들을 통해 해조류의 항염증, 항산화, 항균, 항응고, 항당뇨, 세포사멸 활성 등과 같은 다양한 생리활성이 보고되었으나[15-18], 최근 해조류 유래 다당류가 잠재적으로 인간과 동물에게 프리바이오틱스로의 이용 가능성이 제시되면서[19], 다양한 해조류 추출물의 프로바이오틱스로써의 스크리닝과 장내 구조 및 기능의 유지, 장내 미생물과의 시너지 효과 등 잠재적인 장 건강증진에 미치는 영향에 대한 연구에 활기를 불어넣

고 있다.

이에 본 총설에서는 염증성 장질환에 대해 살펴보고 해조류 유래 다당류의 종류와 현재까지 보고된 해조류의 장 염증 개선효과와 장 투과성에 미치는 영향을 *in vitro*와 *in vivo* 실험 결과들을 정리하여 해조류 및 해조류 추출물이 제시하는 잠재적인 IBD의 예방과 개선 효과 및 그 조절기전에 대해 논하도록 하겠다.

II. 본 론

1. 염증성 장질환(IBD)

IBD는 소화관 내 만성 염증을 일으키는 질병으로 크게 크론병(CD)과 궤양성 대장염(UC), 달리 분류되지 않는 염증성 장질환(unclassified IBD, IBDU)으로 나뉜다[5]. IBD의 주된 증상으로는 복통, 심한 만성 설사와 혈성 설사 등이 있다. IBD는 완치가 힘들고 호전과 악화가 반복되는 특성을 갖으며, 나아가 대장암의 발병률 증가의 위험요소로도 작용한다[5]. 이러한 IBD는 과거에는 주로 북유럽과 북아메리카 지역에서 높은 유병률을 보였으나, 최근에는 유병률이 낮았던 남유럽과 아시아 지역까지도 유병률이 증가하고 있다[20]. 메타분석 결과에 따르면 IBD의 유병률이 유럽과 미국뿐만 아니라 세계적으로 서구화된 식습관으로 변화된 개발 국가에서도 유의적으로 증가하고 있다고 밝히고 있으며, 특히 우리나라에서도 IBD의 발생률이 지난 30년간 급속도로 증가하여 국민건강 문제로 대두되고 있다[21].

IBD의 원인은 아직 정확히 밝혀지지 않았으나, 축적된 연구결과들에 의하면 환경적, 후생유전적, 유전적 요인, 숙주의 면역체계 조절장애, 장 점막 면역체계와 장내 세균사이의 비정상적인 상호작용, 산화 스트레스, 장 점막층의 결함으로 투과성의 증가 등이 복합적으로 작용한다고 알려져 있다[4][5]. 특히 환경적 인자에는 식습관의 서구화, 흡연 여부, 도시지역의 거주, 위생상태가 좋은 경우 등이 속하며, 이 중 서구화된 식습관과 질환 발생의 연관성과 더불어 장내 미생물군총의 변화가 IBD에 미치는 영향력에 대한 결과들이 다수 보고되고 있다[22]. 즉 방어벽으로의 기능을 수행하는 장관 점막

세포의 밀착연접 손상으로 인해 장 투과성이 증가하고, 느슨해진 점막세포의 밀착연접 사이로 병원체, 항원, 부패물질 등이 장 점막 내로 유입되며, 이런 병태생리적인 변화에 환자가 섭취하는 식이 및 장내미생물 균총의 양과 다양성 등이 상관관계를 보인다[2][3].

IBD 환자의 장벽은 온전한 면역반응을 수행하지 못하며, 장의 상피세포와 대식세포는 많은 양의 케모카인(chemokines)과 염증성 사이토카인을 분비한다[4]. 이렇게 염증이 발생한 장 상피세포에서 분비되는 염증성 사이토카인으로는 인터루킨(interleukin, IL)-6, 8, 12, 17, 23과 tumor necrosis factor(TNF)- α 등이 있으며, 이들의 분비는 더 많은 대식세포와 수지상세포 등의 모집하여 IBD의 염증을 악화시키는 악순환이 반복된다[4][5][7]. IBD의 기전에 대한 연구를 위해 여러 가지 *in vivo* 모델이 제작되어왔는데 화학물질을 이용하여 IBD와 비슷한 증상을 유도하거나 유전자의 조작을 통해 제작한 동물모델을 통해 IBD의 병태생리에 대한 이해를 높여왔다[23]. 예를 들어 약물을 이용한 IBD 유사 동물 모델로는 dextran sodium sulfate(DSS)나 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid(TNBS)가 사용되었으며, 유전자의 변화(transgenic) 혹은 제거(knockout)를 통한 동물모델에는 IL-7 transgenic mice, IL-2 knockout mice, 및 IL-10 knockout mice 등이 있다. 이러한 동물 모델을 이용하여 레스베라트롤(resveratrol), 커큐민(curcumin), 비타민 D와 프로바이오틱스의 섭취는 체중저하를 막고, 배변의 일관성(stool consistency)의 증가 및 점막의 형태 개선 효과 등의 결과들을 도출하였다[24]. 더불어 이런 여러 가지 IBD의 증상 개선 및 예방 효과에 대한 구체적인 기전에 대한 연구를 위해 좀 더 세밀한 *in vitro* 모델이 제안되었는데, 대표적인 세포주인 인간의 장관의 상피세포주인 Caco-2 세포와 IBD에서 기전에 영향을 준다고 알려져 있는 염증유발 세포인 대식세포와의 co-culture system 등[그림 1]이 이용되어 오고 있다[25].

현재 염증성 장질환의 치료에는 증상완화와 재발을 방지하기 위해 항염증제 (예, 설파살라진(sulfasalazine), 메살라민(mesalamine), 아미노살리실레이트(aminosalicylate), 부신피질호르몬제(예, 코르티코스테

로이드), 면역 억제제와 항생제 등의 약제들이 사용되고 있다. 하지만 이들 약제들은 근본적인 IBD 치료의 한계점과 설사, 두통, 어지럼증, 구내염, 궤장염, 구토, 두드러기 등의 다양한 부작용으로 인해, IBD의 대안적인 치료법 및 재발 예방법의 요구가 증가하고 있어[26], 부작용은 최소화하면서 항염증과 면역 조절 능력을 가지는 천연소재를 통한 대안치료법이 주목을 받고 있는 실정이다.

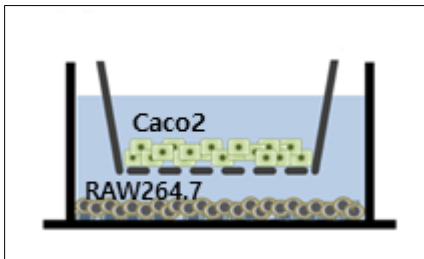


그림 1. Caco-2세포와 RAW264.7의 trans-well을 이용한 co-culture system

여러 가지 IBD의 원인들 중 환경적인 요인, 특히 본 총설의 초점인 식이의 경우 IBD의 병태생리에 큰 영향을 미치는 것으로 여겨지고 있는데, 지금까지 보고된 IBD 증상에 부정적인 영향을 주는 식이/성분으로는 육류, 지방, 사탕, 과자 등의 가공식품 및 패스트푸드 등이 있으며, 반면 긍정적인 영향을 주는 식품들로는 식이섬유, 과일, 채소, 오메가-3 지방산, 비타민D 등이 보고된 바 있다[9]. 보다 구체적인 다양한 식이와 IBD의 병태생리에 대한 고찰은 선행 타 총설에서 보고된 바 있으며[9], 본 총설에서는 좀 더 세분화된 주제로 해조류 유래 다당류들의 잠재적인 IBD 증상 개선 및 재발을 방지하기 위한 예방적 차원의 접근에 대해 *in vitro*와 *in vivo* 연구결과를 중심으로 논하도록 하겠다.

2. 해조류 유래 다당류의 영양학적 특징 및 생리활성

해조류는 우리나라를 비롯한 중국, 일본, 동남아시아 지역 국가들에서 오래전부터 식품으로 섭취되어온 반면, 서양에서는 주로 해조류의 추출물을 제약, 화장품, 식품 첨가물 등으로만 사용해 왔다. 하지만 최근 현대인들의 건강에 대한 관심이 높아지고 해조류의 유래 기

성 성분에 대한 건강 증진 효과 등의 보고로 인해 서양에서도 해조류를 기능성식품 등으로 직접 섭취하는 빈도가 증가하고 있다. 현재까지 보고된 다양한 해조류의 생리활성 능력으로는 항암, 항염증, 항균, 항산화, 항당뇨, 혈중 콜레스테롤 저하, 항비만 등이 있으며 [15-18][33][34], 이러한 해조류의 잠재적인 건강증진 효과는 특히 해조류 유래 식이섬유 및 폴리페놀 성분 등이 큰 역할을 담당하는 것으로 이해되고 있다.

해조류는 갈조류, 홍조류, 녹조류로 구분되며, 이 중 갈조류가 전체 해조류의 약 59%, 홍조류가 40%, 녹조류가 1%를 차지한다[35]. 영양학적 측면에서 해조류는 단백질, 탄수화물의 함량이 풍부하며 그 외에도 오메가-3 지방산, 카로티노이드, 비타민, 무기질 등의 생리활성 물질들을 함유하고 있다[35]. 특히 해조류는 건조무게의 약 75%에 이르는 풍부한 다당류를 함유하고 있으며 이러한 다당류는 우리 몸의 소화 효소의 부재로 대부분 소화되지 않은 상태로 대장에 도달하게 되므로, 난소화성 다당류 즉 식이섬유로 간주된다[14][36]. 대표적인 해조류 유래 다당류의 종류로는 갈조류의 알긴산(alginates), 라미나린(laminarins), 셀룰로오스(cellulose)가 대표적이며, 홍조류의 아가(agars)와 카라기닌(carrageenans), 녹조류의 울반(ulvan) 등이 있다[36][37].

해조류 유래 다당류의 물리적 특징으로는 물 보수능력, 점성, 결속 및 흡수능력, 대변의 용적팽창 능력과 발효성 등이 있으며[36], 이러한 물리적 특성은 장관에서 국소적으로는 소화기관내에서 음식물의 혼합과 분산의 변화, 소화관의 배출 속도 감소, 담즙산의 배출 증가, 대장 미생물의 선택적 성장촉진 및 대사산물(예, 이산화탄소, 수소, 메탄, 단쇄지방산 등)의 생산 증가 등의 효과를 가지며, 전체적으로는 탄수화물과 지방의 소화와 흡수 속도 감소와 혈중 콜레스테롤의 감소에 영향을 준다고 알려져 있다[35]. 나아가 최근 보고된 연구에 의하면 홍조류에 속하는 우뭇가사리가 *Lactobacillus* 계통의 유산균의 먹이로 사용 가능성이 확인되었는데, 이는 우뭇가사리 유래 다당류의 프리바이오틱스 소재로서의 활용 가능성을 제시한다[19][38].

프리바이오틱스란 난소화성 식품 성분으로 충분한 양을 섭취하였을 때 건강에 유익한 작용을 하는 프로바

이오틱스의 먹이로 사용되어 균들의 성장과 활성을 선택적으로 자극하는 물질을 칭한다[19]. 식이섬유와 프리바이오틱스의 정의는 공통점을 가지지만, 예외적으로 프리바이오틱스는 선택적인 유익균 성장촉진 및 자극의 기능을 수행한다. 즉, 해조류 유래 다당류가 단순한 식이섬유가 아닌 프리바이오틱스로의 기능수행이 가능하다는 것은 해조류 유래 다당류 성분의 장내 미생물균총의 변화를 통한 장 건강과 궁극적으로 면역증진 효과를 기대해 볼 수 있음을 시사한다.

현재까지 여러 연구에 의해서 제안된 프리바이오틱스의 섭취가 건강증진효과에 미치는 효과와 잠재적인 작용 기전을 기술하면 다음과 같다. 소화되지 않고 장까지 온전하게 도달한 프리바이오틱스는 이로운 장내 미생물들에 의해 선택적으로 발효되어 미생물의 증식을 돕는 동시에 해로운 박테리아의 증식을 억제하는데, 장내 미생물의 에너지원으로 사용되는 단쇄지방산(SCFA, short-chain fatty acids)의 생산, 장 기능의 개선, 감염에 대한 저항력 증가, 무기질의 생체이용률을 증가시키는 물론 만복감과 식욕에도 영향을 미치며 궁극적으로 면역조절 효과, 대장암의 위험성 감소, 장관과 뼈 건강의 향상 및 비만과 대사성 증후군의 위험 감소 등의 건강증진 효과를 나타내는 것이다[9][11].

3. 해조류가 장 건강에 미치는 영향

여러 가지 해조류 추출물이 장 건강에 미치는 영향을 아래와 같이 *in vitro*와 *in vivo* 연구 결과를 위주로 정리한 내용을 [표 1]과 같이 요약하였다. 이들 연구 결과를 세부적으로 살펴보고자 하겠다.

1.1 *in vitro* 연구결과

해조류 추출물의 항염증에 관련된 다양한 연구들이 비교되어 왔지만, 해조류 추출물이 장내 염증과 장 건강에 미치는 연구는 아직까지는 일부 해조류 유래 다당류와 몇몇 해조류의 추출물에 국한된다. 지금까지 보고된 해조류 유래 성분의 장 건강 개선 및 항염증 관련 세포실험 결과들은 대부분 인간의 장 상피세포 모델인 Caco-2 세포를 단독으로 혹은 염증관련 세포인 설치류의 대식세포주인 RAW264.7 세포와의 co-culture system

을 이용하여 진행되었다[그림 1]. Co-culture system을 이용하여 염증성 장질환과 유사한 생리화적인 염증환경을 조성한 후, 다양한 해조류 추출물이 염증성 사이토카인 발현과 장 상피세포의 밀착연접의 보전 관련 인자들의 발현 변화의 관찰 및 기능성 평가(functional assay)로 장 상피세포의 투과성을 직접 측정(transsepithelial electrical resistance, TER)하는 등의 방법을 이용하여 해조류 추출물의 장 건강 증진 기전을 연구결과들이 주를 이루고 있다. 특히 *in vitro* 시스템에서 인위적인 염증환경을 조성하기 위해 내독소인 lipopolysaccharides(LPS)나 산화스트레스(H_2O_2) 등을 일정시간 처치한 후, 시간차이를 두어 해조류 추출물을 처치하여 항염증 효과를 측정하거나, 해조류 추출물을 먼저 처치하고 LPS 등으로 염증상태를 유도하여 해조류의 염증 예방효과를 간접적으로 관찰하는 방법, 혹은 동시에 자극과 후보군 추출물을 처치하는 등의 접근이 존재한다. 이는 IBD의 세부적인 기전과 증상 개선에 긍정적인 효과를 보이는 천연물 소재의 확보를 위해 다양한 후보군들을 스크리닝을 통해 해조류 추출물뿐만 아니라 버섯, 뿌리식물, 씨앗, 허브, 과일, 폴리페놀 추출물 등 잠재적인 후보물질들을 연구하는데 활발하게 사용되고 있다[39].

Matsumoto 등[27]의 연구에서는 일본의 오키나와에서 양식한 갈조류 5종(*Kjellmaniella crassifolia*, *Fucus vesiculosus*, *Himantalia elongata*, *Sargassum horneri*, *Laminaria digitata*, *Cladosiphon okamuranus*)에서 추출된 후코이단이 IBD와 같은 활성화된 염증이 존재하는 장 상피세포에 미치는 영향의 고찰을 위해 *in vitro*와 *in vivo*를 모두 이용하여 접근하였다. 설치류의 대장암 세포주인 CMT-93를 이용하여 5종의 후코이단 추출물(0-5.0 $\mu\text{g/mL}$)과 10 $\mu\text{g/mL}$ LPS를 동시에 처치하여 72시간 배양한 후 항염증효과를 관찰하였다. 그 결과 5종의 갈조류 중에서 *Kjellmaniella crassifolia*와 *Cladosiphon okamuranus*에서 추출한 후코이단이 LPS로 자극된 CMT-93의 IL-6 생산을 각 22%, 29% 감소시켰으며, 농도 의존적으로 IL-6의 감소비율을 증가시켰다. 이러한 후코이단의 IL-6 감소의 기전은 부분적으로 후코이단이 염증신호를 활발하게 하는 p65 NF- κ B

표 1. *in vitro*와 *in vivo* 모델을 이용한 해조류 혹은 해조류 유래 다당류의 장 건강관련 개선 효과

	해조류/해조류 유래 다당류 ¹⁾	실험모델	처치농도	결과 및 관찰된 효과	참고 문헌
<i>in vitro</i>	후코이단 (<i>Cladosiphon okamuranus Tokida</i>)	CMT-93, 설치류의 대장암 세포주	0-5.0 μ g/mL	- 염증성 사이토카인 IL-6 생산과 NF- κ B 핵 이동 감소를 통한 항염증 효과	[27]
	후코이단 (<i>Laminaria japonica Areschoug</i>)	Caco-2(장상피세포주)와 RAW264.7(대식세포주)의 co-culture system	100-200 μ g/mL	- 염증성 사이토카인 IL-8와 TNF- α 의 생산 감소	[30]
	후코이단 (<i>Cladosiphon okamuranus Tokida</i>)	Caco-2 세포 (인간 장상피세포주)	0.1-2.5 mg/mL	- 장내 상피세포 장벽의 기능 향상 - 장 투과성 감소 - 밀착연접 단백질 (claudin-1, 2, occludin) 발현 증가	[25]
<i>in vivo</i>	후코이단 (<i>Cladosiphon okamuranus Tokida</i>)	DSS ²⁾ 로 IBD 유도한 쥐 모델(Balb/ mice)	0.05% w/w	- 몸무게와 설사 빈도 감소 - 염증성 사이토카인 IL-6, TNF- α , TLR-4 감소	[27]
	라미나린 (<i>Laminaria digitata</i>)	Wistar rats	10 g/kg of body weight	- 단쇄지방산인 프로피오네이트와 뷰티르산의 생산 증가 - 점액의 구성성분 및 장내 pH 변화	[28]
	다시마 추출물 (<i>Laminaria hyperborea, Laminaria digitata</i>)	건강한 아기돼지	1.5g/kg	- 염증관련 사이토카인인 IFN- γ , IL-1 α , IL-10, TNF- α 발현에 영향 무 - 장 형태학적인면과 혈액 내 면역반응에 약간의 영향 관찰 - 장내 미생물 <i>Enterobacteria, bifidobacteria, lactobacilli</i> 균총의 감소	[29]
	라미나린 (<i>Laminaria digitata</i>)	건강한 돼지 LPS로 염증 유도한 ex vivo 모델	300-600 ppm	- 대장 내막의 점액 단백질 MUC(membrane bound mucin)-2 & 4의 발현 증가 - 휘발성 지방산(volatile fatty acid)의 농도 증가	[31]
	다시마 추출물과 프로바이오틱스	DSS로 IBD 유도한 쥐 모델 (Balb/c mice)	100, 300 mg/kg	- 다시마 추출물 처치군: 장의 길이, 조직학적 점수 향상 및 염증성 사이토카인 IL-1 β , IL-6, TNF- α 감소 - 다시마 추출물+프로바이오틱스: 시너지 효과 관찰	[32]
¹⁾ 해조류유래 다당류 혹은 해조류 유래 DSS: dextran sodium sulfate, ²⁾ DSS: dextran sodium sulfate					

의 핵으로의 이동을 저해하기 때문임을 보여주었다.

Tanoue 등[30]의 연구에서는 기존의 단일 장 상피세포만으로 관찰하던 틀을 깨고, trans-well 시스템을 이용하여 상층부에는 Caco-2 세포를, 기저층에는 대식세포인 RAW264.7 세포를 배양하는 co-culture model을 사용함으로써 *in vivo*의 장내 염증 상황을 재현할 수 있는 *in vitro* 모델을 선보였다[그림 1]. 즉, 염증이 활발한 IBD 환자의 장내로 모집되는 대표적인 면역세포인 대식세포와의 cross-talk을 *in vitro* 모델을 통해 연구하고자 하는 접근법을 사용하여, 갈조류인 다시마과 *Laminaria Japonica Areschoug*에서 추출한 함황 다당류인 후코이단은 Caco-2로부터의 염증성 사이토카인 IL-8 유전자의 발현을 억제하였다. 이는 후코이단의 처치가 LPS로 염증 유도한 RAW264.7 세포로부터 분비되는 TNF- α 생산의 저하가 부분적으로 영향을 준다고 보고하였다[30]. 더불어 co-culture system에서 후코이단의

처치는 LPS로 느슨해진 Caco-2세포의 장 투과성을 다시 회복시키는 효과를 보여주었다.

마지막으로 Iraha 등[25]의 연구에서는 산화스트레스로 장벽의 기능이 무너진 인간의 장 상피세포, Caco-2 세포에서 갈조류 *Cladosiphon okamuranus Tokida*에서 추출한 후코이단의 장벽 기능의 보호력을 고찰하였다. 후코이단이 처치된 Caco-2 세포는 장 상피 세포벽의 기능을 직접적으로 향상시켰으며, H₂O₂(500 μ mol/L)를 이용한 산화적 스트레스로부터 후코이단은 농도 의존적(0-2.5 mg/mL)으로 장벽의 보호 기능을 보여주었다. 특히 후코이단 2.5 mg/mL 농도에서 가장 뛰어난 장벽 기능의 보호효과가 나타났다. 더불어 후코이단은 산화 스트레스로 증가된 장 투과성을 감소시켰고, 밀착연접의 내재단백질인 claudin-1과 claudin-2의 발현 또한 회복시켰다.

이와 같이 지금까지 보고된 다양한 해조류 유래 다당

류가 *in vitro* 모델에서 공통적으로 유의적인 장 건강 증진 효과를 가지지는 못하였으나, 갈조류 유래 다당류인 후코이단의 경우에는 여러 세포기반 실험을 통해 항염증 효과와 밀착연접 관련 단백질의 발현 증가 등을 통한 장벽기능 개선 효과를 제시하였다.

1.2 *in vivo* 연구 결과

해조류 유래 다당류가 장 건강에 미치는 영향은 설치류와 돼지를 이용한 *in vivo* 모델에서도 연구되었다[표 1]. Deville 등[28]의 연구에서는 설치류(Wistar rat)가 *Laminaria digitata*에서 추출한 10 g/kg의 라미나린을 14일간 섭취한 결과, 대조군과 비교하여 라미나린 섭취군의 몸무게 및 장의 무게에는 유의적인 차이가 없었으나 소장과 대장의 위치에 따라 점액질의 조성 변화와 장내 pH의 변화, 단쇄지방산의 생산 증가 등의 잠재적으로 장 건강에 긍정적인 영향을 줄 수 있는 요인들의 변화를 관찰하였다. 대표적인 단쇄지방산인 아세트산, 프로피온산, 뷰티르산 중에서도 특히 라미나린의 섭취는 쥐의 대장에서 뷰티르산의 생산을 유의적으로 증가시켰는데[28], 뷰티르산은 장내 미생물이 가장 선호하는 에너지 공급원으로, 염증성 신호전달물질인 NF- κ B를 억제 능력[40]과 더불어 대장암 예방효과 또한 보고된 바 있다[41].

Reilly 등[29]과 Smith 등[31]의 연구에서는 기존의 해조류 유래 다당류의 장 건강 증진효과를 돼지축산에 접목시키고자, 각각 건강한 아기 돼지와 돼지를 이용하여 라미나린을 사료에 첨가하여 이들이 돼지의 장 건강에 미치는 영향을 고찰하였다. 먼저 Reilly 등[29]은 다시마과 2종(*Laminaria digitata*, *Laminaria hyperborea*)에서 추출한 라미나린과 후코이단을 모두 함유하고 있는 추출물을 1.5 g/kg 농도로 젖을 떤 아기돼지의 사료에 각각 첨가하거나, 2종의 추출물을 혼합하여 첨가하는 등의 3개의 실험군과 대조군을 구성하여 7일간 식이 섭취를 진행한 후 희생하여 다음을 분석·보고 하였다[29]. 해조류 추출물섭취는 아기 돼지의 맹장과 결장에서 단쇄지방산의 생산을 증가시켰으나, 염증성 사이토카인인 interferon(IFN)- γ , IL-1 α 와 TNF- α 등 발현에는 유의적인 영향을 주지 않았다. 더불어 대장의 형태

학적 변화 혹은 혈액 내 면역반응에는 미비한 효과만을 나타냈고, *enterobacteria*, *bifidobacteria*와 *lactobacilli* 등의 장내 균총의 수를 감소시켰다.

다음으로 Smith 등[31]은 다시마과의 *Laminaria digitata*에서 추출한 라미나린을 각 2가지 농도(300ppm 혹은 600ppm)로 3주간 섭취한 돼지의 회장에서 점액 단백질, 뮤신(mucin)의 발현을 관찰하였다. 그 결과 라미나린을 첨가한 식이를 섭취한 실험군은 대조군에 비해 결장의 점액 단백질인 MUC2와 MUC4의 유의적으로 증가를 관찰하였으며, 이를 통한 점막 상피 보호효과를 보여주었다[31]. 즉, 다시마에서 추출한 라미나린의 섭취는 장 상피 겔 층의 구성성분이며 일차 면역에 중요한 역할을 하는 뮤신(mucin)의 발현을 증가시킴으로써, 장 상피 보호에 효과적인 역할을 수행하며 동시에 병원균의 성장을 저해하였다. 이와 같이 Reilly 등[29]과 Smith 등[31]의 연구에서는 해조류 유래 라미나린을 첨가한 사료가 돼지의 장 건강 측면에서 다른 효과를 보고하였는데, 이는 각 연구에서 이용된 해조류 다당류의 추출 원료의 차이, 다당류의 순도 및 농도의 차이, 사료섭취의 기간, 실험에 이용한 돼지 연령의 차이 등이 복합적으로 영향을 미치는 것으로 사료된다.

마지막으로 Ko 등[32]의 연구에서는 DSS로 IBD를 유도한 쥐 모델을 이용하여 다시마 추출물과 프로바이오틱스의 시너지 효과 여부를 관찰하였다. 대조군(DSS 처리군), 다시마 추출물 투여군(100mg/kg과 300mg/kg), 프로바이오틱스 투여군(300mg/kg), 다시마 추출물(100mg/kg과 300mg/kg)+프로바이오틱스(300mg/kg) 투여군, 정상군 등의 7개의 실험군으로 나눠 7일간 각 사료를 경구 투여한 결과, 다시마 추출물 투여는 대장의 길이가 짧아지는 것을 억제하고, 조직학적 점수를 증가시켰으며, 염증성 사이토카인인 IL-1 β 와 IL-6 발현 수준을 감소시켜, 대장염 증상의 현저한 완화효과를 관찰하였다. 나아가 다시마 추출물+프로바이오틱스 투여군은 조직학적 점수의 증가와 염증성 사이토카인 IL-1 β , IL-6, IL-12 발현의 현저한 감소 등 다시마와 프로바이오틱스의 시너지 효과를 확인하였다. 결과적으로 DSS로 IBD 유도한 쥐모델에서 다시마 열수 추출물은 염증 완화에 효과적 이었으며, 나아가 다시마 추출

물과 프로바이오틱스를 함께 섭취하였을 때에는 장 건강의 개선에 시너지 효과를 나타냈다.

4. 본 연구의 한계점과 기여도

본 총설에서는 해조류 유래 다당류와 장 건강에 초점을 두어 *in vitro*와 *in vivo* 연구들을 바탕으로 해조류 유래 다당류의 잠재적인 장내 염증개선과 장 상피세포의 투과성 감소 등을 통한 장 건강 개선 효과에 대해 살펴보았다. 해조류의 항염증과 관련된 연구들은 다양하게 보고되어 있으나, 해조류 추출물이 장내 염증과 특히 IBD의 재발 및 예방효과에 관련된 연구들은 제한적이며, 다양한 해조류 유래 다당류의 스크리닝 보다는 이미 다른 건강증진 효과가 알려져 있는 후코이단과 라미나린 등의 해조류 유래 다당류에 관련된 연구 결과들이 주를 이루고 있는 점과 해조류 혹은 해조류 유래 다당류 추출물을 대상으로 한 임상연구 결과가 아직은 미비하여 이에 대한 논의를 다루지 못하는 점 등이 본 연구의 한계점이라고 하겠다. 그럼에도 불구하고 본 연구에서는 최근 우리나라에서도 발병률이 크게 증가하고 있는 IBD의 증상개선과 빈번한 재발을 방지하기 위한 잠재적 치료적 차원의 기능성 원료 측면에서 해조류 유래 다당류의 연구 결과들과 다양한 연구 방법을 고찰함으로써 새로운 시각에서 해조류 유래 다당류의 개념을 제시하고자 한다.

III. 결론

해조류는 풍부한 식이섬유의 보고로 소화기계와 장 운동에 도움을 줄뿐만 아니라, 다양한 건강 증진 효과들이 보고되면서 많은 관심을 받고 있다. 더불어 장내 미생물이 숙주의 면역기능, 영양소의 흡수 및 이용, 및 다양한 염증성 질환에 미치는 영향에 대한 연구가 활발해지면서 장내 미생물 균총 중 프로바이오틱스의 균총 조절과 그들의 먹이로 사용되는 프리바이오틱스의 신소재 개발이 활발해짐에 따라 해조류 유래 다당류에 대한 관심이 더욱 집중되고 있다[41].

본 총설에서는 세포와 동물 기반의 실험결과를 바탕

으로 현재까지 보고된 해조류 유래 다당류가 장 건강에 영향을 주는 요인들과 그 기전을 살펴보았다. 현재까지 보고된 해조류 유래 다당류 중 장 건강에 대한 건강증진 효과 측면에서는 특히 갈조류에 속하며 다시마과에서 유래된 다당류가 주를 이루고 있음을 확인하였다. 현 시점에서 제안 가능한 해조류 유래 다당류의 장 건강 기능 증진의 기전으로는 1) 장에 존재하는 여러 종류 세포의 보전, 2) 장 상피세포의 밀착연접의 유지, 3) 염증 시 장세포로 모여드는 염증세포(예, 대식세포)에서의 항염증 효과, 4) 단쇄지방산의 생산 증가, 5) 미생물 균총의 변화 등이 복합적으로 존재한다 [19][25][30][31]. 즉, 프리바이오틱스의 기능 수행이 가능한 해조류 유래 다당류는 프로바이오틱스의 영양원으로 이용되어 선택적으로 유익균의 성장을 돕고, 나아가 숙주의 장내 미생물균총의 밀도와 조성 변화를 일으키며, 직·간접적으로 IBD와 같은 장관 치료에 긍정적인 작용 가능성을 가진다.

장 건강에 긍정적인 영향을 주는 중요한 환경적 요인 중 식이, 특히 난소화성 다당류는 장내 미생물 균총의 구성뿐만 아니라 미생물 무리의 대사 생성물과 숙주의 면역기능에도 영향을 미치므로 해조류 유래 다당류 또한 잠재적으로 장 건강을 위한 천연소재로서 기능성 원료로의 이용 가능성이 예상된다. 더불어 궁극적으로 IBD 환자의 증상 개선과 재발 방지를 위한 기능성 원료의 발견 및 개발을 위해 체계적으로 다양한 종류의 장 건강에 영향을 주는 해조류/해조류 추출물의 스크리닝과 해조류 유래 다당류와 다양한 종류의 프로바이오틱스 조합의 잠재적인 시너지 효과에 대한 *in vivo* 기반의 실험과 활발한 기전 연구 등을 통한 해조류 유래 다당류와 장건강의 깊이 있는 이해가 필요하겠다.

참고 문헌

- [1] P. Bourlioux, B. Koletzko, and F. Guarner, "The Intestine and its Microflora are Partners for the Protection of the Host," *Am J. of Clinical Nutrition*, Vol.78, No.4, pp.675-683, 2003.

- [2] D. Hollander, "Intestinal Permeability, Leaky Gut, and Intestinal Disorders," *Current Gastroenterology Reports*, Vol.1, No.5, pp.410-416, 1999.
- [3] M. Silverman and M. Ostro, "Bacterial Endotoxin in Human Disease," Princeton, NJ: KPMG, Vol.35, 1999.
- [4] E. Y. Choi, K. K. Cho, and I. S. Choi, "Inflammatory Bowel Disease and Cytokine," *J Life Sciences*, Vol.23, No.3, pp.448-461, 2013.
- [5] 장병익, "염증성 장질환의 최신지견," *영남의대학술지*, 제24권, 제2호, pp.S221-S233, 2007.
- [6] R. Rahimi, S. Nikfar, and M. Abdollahi, "Induction of Clinical Response and Remission of Inflammatory Bowel Disease by use of Herbal Medicines: A Meta-Analysis," *World J gastroenterol*, Vol.19, No.34, pp.5738-5749, 2003.
- [7] L. J. Dixon, A. Kabi, and K. P. Nickerson, "Combinatorial effects of diet and genetics inflammatory bowel disease pathogenesis," *Inflammatory bowel diseases*, Vol.21, pp.912-922, 2015.
- [8] G. D. Wu, J. Chen, and C. Hoffmann, "Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes," *Science*, Vol.334, No.6052, pp.105-108, 2011.
- [9] D. E. Serban, "Microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis and therapy: Is it all about diet?," *Nutrition in Clinical Practice*, Vol.30, pp.760-779, 2015.
- [10] P. Louis, G. L. Hold, and H. J. Flint, "The Gut Microbiota, Bacterial Metabolites and Colorectal Cancer," *Nature reviews Microbiology*, Vol.12, pp.661-672, 2014
- [11] G. R. Glenn and M. B. Roberfroid, "Dietary modulation of the human colonic microbiota," *J of nutrition*, Vol.125, No.6, pp.1401-1412, 1995.
- [12] P. R. Marteau, M. de Vrese, and C. J. Cellier, "Protection from Gastrointestinal Diseases with the use of Probiotics," *The American J of Clinical Nutrition*, Vol.73, No.2, pp.430S-436S, 2001.
- [13] 이신지, 이명중, 정지은, "장내 상피세포 접막 투과성에 대한 유산균 및 금은화의 효과," *한국식품영양과학회지*, 제41권, 제7호, pp.881-887, 2012.
- [14] S. U. Kadam, B. K. Tiwari, and C. P. O'Donnell, "Extraction, Structure and Biofunctional Activities of Laminarin from Brown Algae," *International J of Food Science and Technology*, Vol.50, No.1, pp.24-31, 2015
- [15] J. Kang, M. Khan, and N. Park, "Antipyretic, Analgesic, and Anti-Inflammatory Activities of the Seaweed *Sargassum Fulvellum* and *Sargassum Thunbergii* in Mice," *J of Ethnopharmacology*, Vol.116, No.1, pp.187-190, 2008.
- [16] Y. V. Yuan and N. A. Walsh, "Antioxidant and Antiproliferative Activities of Extracts from a Variety of Edible Seaweeds," *Food and Chemical Toxicology*, Vol.44, No.7, pp.1144-1150, 2006.
- [17] A. Val, G. Platas, and A. Basilio, "Screening of Antimicrobial Activities in Red, Green and Brown Macroalgae from Gran Canaria," *International Microbiology*, Vol.4, No.1, pp.35-40, 2001.
- [18] W. A. Pushpamali, C. Nikapitiya, and M. De Zoysa, "Isolation and Purification of an Anticoagulant from Fermented Red Seaweed *Lomentaria Catenata*," *Carbohydrate Polymers*, Vol.73, No.2, pp.274-279, 2008.
- [19] L. O'Sullivan, B. Murphy, and P. McLoughlin, "Prebiotics from Marine Macroalgae for Human and Animal Health Applications," *Marine drugs*, Vol.8, No.7, pp.2038-2064, 2010.
- [20] E. V. Loftus, "Clinical Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease: Incidence, Prevalence, and Environmental Influences," *Gastroenterology*, Vol.126, No.6, pp.1504-1517, 2004.
- [21] D. H. Shin, D. H. Sinn, and Y. Kim, "Increasing Incidence of Inflammatory Bowel Disease

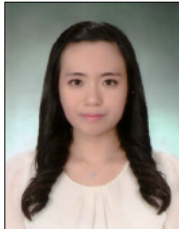
- among Young Men in Korea between 2003 and 2008," *Digestive Diseases and Science*, Vol.56, No.4, pp.1154-1159, 2011.
- [22] W. Strober, I. Fuss, and P. Mannon, "The Fundamental Basis of Inflammatory Bowel Disease," *J of Clinical Investigation*, Vol.117, No.3, pp.514-521, 2007.
- [23] S. Wirtz and M. F. Neurath, "Mouse models of inflammatory bowel disease," *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol.59, No.11, pp.1073-1083, 2007.
- [24] J. O. Clarke and G. E. Mullin, "A Review of Complementary and Alternative Approaches to Immunomodulation," *Nutrition in Clinical Practice*, Vol.23, No.1, pp.49-62, 2008.
- [25] A. Iraha, H. Chinen, and A. Hokama, "Fucoidan Enhances Intestinal Barrier Function by Upregulating the Expression of Claudin-1," *World J of Gastroenterology*, Vol.19, No.33, pp.5500-5507, 2013.
- [26] G. Rogler, "Gastrointestinal and Liver Adverse Effects of Drugs used for Treating IBD," *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, Vol.24, No.2, pp.157-165, 2010.
- [27] S. Matsumoto, M. Nagaoka, and T. Hara, "Fucoidan Derived from *Cladosiphon Okamura* Tokida Ameliorates Murine Chronic Colitis through the Down Regulation of IL-6 Production on Colonic Epithelial Cells," *Clinical and Experimental Immunology*, Vol.136, No.3, pp.432-439, 2004.
- [28] C. Devillé, M. Gharbi, and G. Dandriofosse, "Study on the Effects of Laminarin, a Polysaccharide from Seaweed, on Gut Characteristics," *J of the Science of Food and Agriculture*, Vol.87, No.9, pp.1717-1725, 2007.
- [29] P. Reilly, J. O'doherty, and K. Pierce, "The Effects of Seaweed Extract Inclusion on Gut Morphology, Selected Intestinal Microbiota, Nutrient Digestibility, VFA Concentrations and the Immune Status of the Weaned Pig," *Animal*, Vol.2, No.10, pp.1465-1473, 2008.
- [30] T. Tanoue, Y. Nishitani, and K. Kanazawa, "In Vitro Model to Estimate Gut Inflammation using Co-Cultured Caco-2 and RAW264. 7 Cells," *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Vol.374, No.3, pp.565-569, 2008.
- [31] A. G. Smith, J. O'Doherty, and P. Reilly, "The Effects of Laminarin Derived from *Laminaria Digitata* on Measurements of Gut Health," *British J of Nutrition*, Vol.105, No.5, pp.669-677, 2011.
- [32] S. J. Ko, Y. Bu, and J. Bae, "Protective Effect of *Laminaria Japonica* with Probiotics on Murine Colitis," *Mediators of Inflammation*, Vol.2014, pp.1-10, 2014.
- [33] M. Lahaye, "Marine Algae as Sources of Fibres: Determination of Soluble and Insoluble Dietary Fibre Contents in some 'sea Vegetables'," *Journal of Science of Food and Agriculture*, Vol.54, No.4, pp.587-594, 1991.
- [34] M. Miyata, T. Koyama, and T. Kamitani, "Anti-Obesity Effect on Rodents of the Traditional Japanese Food, Tororokombu, Shaved *Laminaria*," *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, Vol.73, No.10, pp.2326-2328, 2009.
- [35] A. Jiménez-Escrig and F. Sánchez-Muniz, "Dietary Fibre from Edible Seaweeds: Chemical Structure, Physicochemical Properties and Effects on Cholesterol Metabolism," *Nutritional Research*, Vol.20, No.4, pp.585-598, 2000.
- [36] E. Gómez-Ordóñez, A. Jiménez-Escrig, and P. Rupérez, "Dietary Fibre and Physicochemical Properties of several Edible Seaweeds from the Northwestern Spanish Coast," *Food Research International*, Vol.43, No.9, pp.2289-2294, 2010.
- [37] 이명숙, 이윤경, "해조류의 섭취가 비만과 식이 섭취에 미치는 영향," *한국콘텐츠학회논문지*, 제

- 14권, 제12호, pp.478-485, 2014.
- [38] J. Y. Oh, *Bioactivity of secondary metabolites and growth activity of lactic acid bacteria (LAB) under modified seaweed culture medium*, MS Thesis, Jeju National University, 2014.
- [39] T. Debnath, D. H. Kim, and B. O. Lim, "Natural products as a source of anti-inflammatory agents associated with inflammatory bowel disease," *Molecules*, Vol.18, No.6, pp.7253-7270, 2013.
- [40] J. H. Cummings, "Short chain fatty acids in the human colon," *Gut*, Vol.22, No.9, pp.763-779, 1981.
- [41] D. R. Donohoe, G. Nikhil, and X. Zhang, "The Microbiome and Butyrate Regulate Energy Metabolism and Autophagy in the Mammalian Colon," *Cell Metabolism*, Vol.13, No.5, pp.517-526, 2011.

저 자 소 개

양 효 선(Hyoseon Yang)

정회원



- 2013년 2월 : 제주대학교 식품영양학과(이학사)
- 2014년 3월 ~ 현재 : 제주대학교 대학원 식품영양학과(석사 재학)

<관심분야> : 해조류, 장염증, 프리바이오틱스, 프로바이오틱스, 발효

이 윤 경(Yunkyoung Lee)

정회원



- 2001년 2월 : 성신여자대학교 식품영양학과(가정학사)
- 2003년 12월 : The Pennsylvania State University (M.S.)
- 2008년 5월 : The Pennsylvania State University (Ph.D.)

• 2013년 3월 ~ 현재 : 제주대학교 식품영양학과 조교수

<관심분야> : 기능성식품, 비만과 당뇨, 면역영양