



## 락토페린의 최근 연구 개발 동향

류연경 · 김완섭\*

한경대학교 농업생명과학대학 동물생명환경과학부

## Current Trends in Lactoferrin Research and Development

Yeon-Kyung Ryu and Woan-Sub Kim\*

*Division of Animal Life and Environmental Science, College of Agriculture and Life Science,  
Hankyong National University, Anseong 456-749, Korea*

### ABSTRACT

Lactoferrin was first identified 60 years ago as a "red protein" in bovine milk. Lactoferrin, one of the transferrin family proteins, is an iron-binding glycoprotein found in milk and various mucosal secretions; it is also released from activated neutrophils. Human lactoferrin has a molecular weight of 82.4 kDa and is composed of 702 or 692 amino acid residues. Bovine lactoferrin has a molecular weight of 83.1 kDa and is composed of 689 amino acid residues. Both lactoferrin and transferrin have the ability to bind two  $Fe^{3+}$  ions, together with two  $CO_3^{2-}$  ions with extremely high affinity; these proteins also have the ability to release this iron at low pH levels. The polypeptide chain in lactoferrin is folded into two globular lobes, representing the N-terminal and C-terminal halves. Both lobes have similar folding and 40% sequence identity. This protein is capable of multiple functions as described in various review papers, including antimicrobial, antiviral, anti-inflammatory, anticancer, antioxidant, and cell growth-promoting activities. Lactoferrin also exhibits immunomodulating effects and plays an active role in the regulation of myelopoiesis and the inhibition of bacterial translocation.

Keywords : milk, lactoferrin, transferrin, ovotransferrin, glycoprotein

### 서 론

락토페린은 유속에 존재하는 단백질로서 대단히 위력적인 단백질로 있다. 락토페린은 1939년 Sorensen에 의해 발견된 이후, 여러 분야에서 많은 연구 성과가 발표되어 왔다. 그것은 그만큼 락토페린의 다양한 기능이 아직도 해명되지 않았다는 것을 의미한다. 락토페린은 포유동물의 유에 존재하지만, 유 이외에도 눈물, 콧물, 타액, 담즙 및 정액 등의 분비액에서 확인되고 있으며, 그 농도는 동물 종에 따라 함량이 다양하다. 락토페린은 복수의 도메인으로 구성되어 있는

2개의 로브(lobe)로 된 금속 이온 결합성의 당단백질로 있고, 각 로브(lobe)에 하나씩, 합쳐서 두 개의 철 결합 부위로 2가 철 이온과 결합한다. 락토페린은 트랜스페린 패밀리의 단백질(transferrin family protein)의 하나이며, 같은 그룹(group)으로는 혈청의 트랜스페린(transferrin)과 난백에 포함되어 있는 오보트랜스페린(ovotransferrin)이 있다.

최근 일본에서 2008년 11월 개최된 락토페린 포럼에서 발표자의 연구 분야 분포를 분석한 결과, 락토페린 연구를 담당하고 있는 분야의 경향은 의학·약학·수의학 분야가 82%, 식품계 연구실의 발표는 18%였다(Fig. 1A). 2004년 10월에 개최된 락토페린 포럼에서는 의학·약학·수의학 분야가 60%인 것에 비해 약 22%가 증가한 경향을 보였다(Fig. 1B). 이것은 락토페린의 임상실험이 건강에 직접적으로 관여하여 좋은 결과를 나타낸 것으로 사료된다. 본고에서는 최근 락

\* Corresponding author: Woan-Sub Kim, Division of Animal Life and Environmental Science, College of Agriculture and Life Science, Hankyong National University, Anseong 456-749, Korea. Tel: +82-31-670-5122, Fax: +82-31-670-5379, E-mail: kimws@hknu.ac.kr

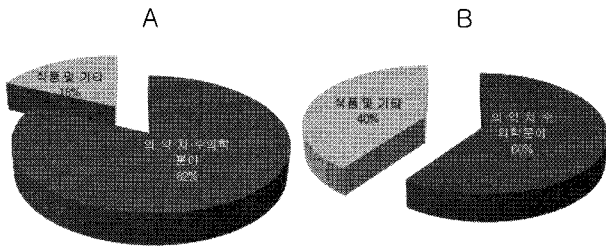


Fig. 1. Distribution of the researcher to lactoferrin research. A; 2008 year, B; 2004 year.

토페린의 연구동향에 대해 일본에서 발표된 연구를 중심으로 조사하고 요약하였다.

## 본 론

### 1. 미생물과의 공방

#### 1) 정균작용

락토페린이 나타내는 항균활성의 하나로는 정균작용이 있다. 정균작용이란 세균이 그의 생육에 필요로 하는 철 이온을 락토페린이 포획하기 때문에 생육이 억제되는 작용을 말한다. 락토페린의 정균활성에 대한 감수성은 균종에 따라 다르지만, 배지의 조성 및 pH에 의해 크게 의존한다. 최근 김 등(2008)은 *Pseudomonas syringae*와 *Pseudomonas fluorescens*에 대한 락토페린의 항균성을 관찰한 결과, 철포화성 락토페린(holo-lactoferrin)에 대해서는 생육이 저지되지 않았고, 철 불포화형으로 있는 아포락토페린(apo-lactoferrin)에 있어서는 정균작용이 관찰되었다고 하였다.

락토페린은 그람음성균, 그람양성균, 진균류, 효모 등 매우 광범위하게 정균작용을 나타내고 있다. 그러나 시데로포아(siderophore)를 분비하지 않는 세균에서는 역으로 락토페린이 이용될 가능성이 있다. 예를 들면 *Neisseriaceae* 패밀리에서는 세균 외막에 존재하는 두 종류의 락토페린 결합 단백질인 LbpA(100 kDa)와 LbpB(70~85 kDa) 가운데, LbpA가 락토페린 또는 트랜스페린의 C-lobe와 결합한 후, 철 이온을 균체내로 끌어들이는 메커니즘을 보고하였다(Yu and Schryvers, 2002).

#### 2) 살균작용

락토페린의 살균작용은 복수의 메커니즘이 보고되어 있다. 그 중 하나는 락토페린의 N-lobe에 존재하는 염기성의 강한 부분이 리포다당(lipopolysaccharide; LPS)과 결합하고, 균의 외막에 데미지를 가해 파괴시키는 것이다. 대장균(*E. coli*)에 락토페린을 첨가한 실험에서 <sup>3</sup>H-리포다당의 유리가

보고되어 있다(Ellison *et al.*, 1988). LPS란 치주병원균 등 그람음성균의 세포벽표층에 존재하는 지질과 다당의 복합체를 말한다. 통상은 균체의 외막에 강고하게 결합하여 있지만 살균제 등에 의해 용균되면 유리되고, 독성을 나타낸다. 리포다당과 결합하는 인간락토페린의 아미노산 배열 중 GRRRR(1~5)이 반드시 필요하며, 이 부분은 lipid A 및 헤파린과의 결합부위이기도 하다(van Berkel *et al.*, 1997). 또 그람음성균의 외막에는 수용성의 저분자 물질을 투과시키는 포린(porin)이라고 하는  $\beta$ -barrel 구조를 취하는 관상의 단백질 삼량체가 존재한다. 인간락토페린의 특정한 부위(1~5, 28~34, 39~42)가 포린의 하나로 있는 OmpC에 결합하여 물질전송을 방해하고, 그 결과로서 균에 데미지를 주는 메카니즘도 보고되었다(Sallmann *et al.*, 1999). 락토페린의 항균 펩타이드(peptide)는 펩신분해물로부터 얻어지는 락토페리신(lactoferricin)이 잘 알려져 있다. 락토페리신 이외에 락토페라핀(lactoferrampin)이 최근에 보고되어 있다(van der Kraan *et al.*, 2004). 락토페라핀은 락토페린의 아미노산 잔기 256~284에 상당하고,  $\alpha$ -helix 구조를 가지고 있는 DLIW(265~268)의 부분이 항균성을 나타내는 필수 부분이다. 이들 항균성을 나타내는 펩타이드는 그 영역에 염기성 아미노산 잔기가 많고 더욱이 소수성 잔기도 가지고 있는 양친매성의 부분도 있다.

#### 3) 증식작용

유산균 및 비피도박테리아(*Bifidobacteria*)는 프로바이오틱스로서 장내 환경의 개선과 더불어 다양한 생체 방어 효과를 가지고 있는 것으로 잘 알려져 있다. 락토페린은 유산균 및 비피도박테리아에 대해서는 억제 또는 아무런 영향이 없거나 오히려 생육을 촉진하는 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 그러한 효과는 균종, 균주에 의한 감수성이 다르고, 그 외 *in vitro* 실험에서는 배양조건 및 배양방법의 의해 효과가 다르다. Shimazaki group에 의하면, *Lactobacillus acidophilus*는 holo-lactoferrin이 생육 촉진 효과를 나타내고 있는 한편, 비피도박테리아 14균주의 생육에 대한 락토페린의 효과는 *B. bifidum* 3균주 가운데 2균주가, *B. breve* 4균주 가운데 3균주가, *B. infantis* 3균주 전체, *B. longum* 4균주 가운데 2균주가 증식 효과가 보고되어 있다(Kim *et al.*, 2004; Rahman *et al.*, 2006). 또 다른 연구결과로서 *B. breve* JCM 1192에서 젖소락토페린의 apo-, holo-형 모두에서 현저한 생육 촉진 효과를 나타내었고, 동종의 *B. breve* 7016과 *B. breve* 7017 균주는 증식 촉진 효과가 미비하였다고 보고하였다(Saito *et al.*, 1996).

### 2. 골과 락토페린

고령자 사회에 골다공증을 기반으로 한 각종 장애는 커다란 문제가 되고 있다. 후천적인 성장기에 우유 섭취의 부족

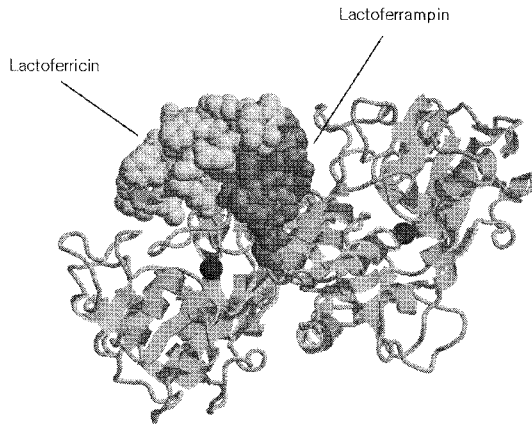


Fig. 2. Antimicrobial region of bovine lactoferrin derived peptides against pathogenic bacteria.

은 골다공증을 더욱더 증가시키는 하나의 요인이다. 골다공증은 우유로부터 칼슘 섭취를 함으로써 예방할 수 있다. 우유성분에는 뼈의 기질(matrix)을 분해하는 collagenolytic cathepsin으로 있는 카텡신(cathepsin) K와 L을 저해하는 단백질을 다량 함유하고 있고, 실제로 이들 저해단백질은 뼈의 기질(matrix)을 구성하는 I형 콜라겐(collagen) 분해를 억제시키는 것이 밝혀졌다. 락토페린은 시스타틴(cystatin) 패밀리로 있어 강하게 카텡신 K와 L을 저해하고, 그 외에  $\beta$ -casein과  $\beta$ -lactoglobulin도 이들의 카텡신을 저해하는 것이 밝혀졌다. Katunuma 등(2007)은 2003년에 락토페린이 시스타틴 패밀리로 있어 카텡신 K와 L을 강력하게 저해하는 기능이 있는 것을 보고하였다. 락토페린의 Y679-K695는 카텡신 L, K, S를 강하게 저해시키는 부위이다. 또한, 그러한 기능은 상유보다 초유에서 2~3배 높다고 하였다. 또한, 락토페린이 파골세포분화를 억제하여 골 형성을 도와주고, 골아세포에 있어서 동화인자(同化因子)로 작용하는 것이 보고되었다(Cornish, 2004; Cornish et al., 2004; Lorget et al., 2002). Nomura 등(2007)은 락토페린을 직접 섭취하는 것으로부터 뼈에 어떠한 영향을 미치는지에 관한 실험결과를 보고하였다. 그들은 골다공증 모델 rat에 락토페린을 투여하고, 뼈에 미치는 효과에 대하여 검토한 결과, 락토페린은 뼈 밀도의 상승효과가 인정되었고, 락토페린의 투여에 의해 가용화된 골단중(骨端中)의 콜라겐량의 증가를 확인하였다. 따라서 락토페린의 섭취는 뼈 밀도에 있어서 개선효과를 나타낸다고 보고하였다. 골아세포를 활성화시키는 사이토카인으로서는 골형성단백질(BMP: bone morphogenic protein)과 염기성 섬유아세포증식인자(bFGF: basic fibroblast growth factor)가 알려져 있다. 특히 BMP-2는 강력한 뼈 조직 유도활성을 가지고 있기 때문에 뼈 조직 재생의 연구에 이용되고 있다. 하지만 이 물질은 재생의료에서의 응

용을 생각하면 높은 가치가 있으나, 치료비용이 고액이라는 결점이 있다. 따라서 Takayama와 Takezawa(2007)는 골아세포의 증식·분화를 촉진하는 사이토카인으로서 락토페린을 이용함과 동시에 락토페린의 드러그딜리버리시스템(DDS: drug delivery system)을 개발하는 실험을 하고 있다. DDS란 약물을 필요로 하고 있는 부위에 필요한 양만 공급하는 기술을 말한다. 최근의 이와 같은 락토페린의 새로운 기능의 발견은 락토페린이 가까운 장래에 재생의료에 유용한 사이토카인으로서 이용될 가능성이 높게 시사된다.

### 3. 진통작용과 락토페린

락토페린의 신규작용으로서 항불안·진통효과가 주목되고 있다. 여성에 있어서 월경전증후군, 월경곤란증 등의 수반(隨伴) 증상에 고통을 겪는 여성이 적지 않다. 일상생활에 장애가 있는 것을 월경곤란증이라고 하며, 주요한 증상으로는 하복통, 요통, 하복권태감, 두통, 구기, 구토 등을 나타낸다. Maeda 등(2007)은 여성의 일상생활, 특히 일과 학업에 영향이 큰 월경통에 대한 락토페린의 완화작용에 대하여 연구하였는데, 장용성 락토페린의 복용에 의해 월경통이 완화되었다고 보고하였다. 또한, 락토페린의 진통효과를 증명한 연구자들은 Harada group이다. 몰핀(morphine)을 계속하여 사용하면 약물내성이 일어나고, 약의 용량을 점점 늘리지 않으면 충분한 진통효과가 얻어지기 힘들다. 그러나 락토페린에 의한 진통효과는 천천히 나타나지만 수일 후에도 연속적인 효과를 나타내고, 약물내성을 일으키지 않는다. 또한, 몰핀의 반복 투여에 의해 발생하는 약물내성을 낮추는 방법으로는 락토페린을 병용하면 가능하다고 하였다. 더욱이 진통효과를 나타내지 않는 몰핀에 대해서는 극미량의 락토페린을 첨가하는 것에 의해 몰핀의 진통작용은 50~100배 증강한다고 보고하였다(Tsuchiya et al., 2006; Hayashida et al., 2003).

Hayashida 등(2002)은 중추신경계에 들어간 락토페린에 의해 NO 생산이 높아지고, 이 NO가 통증제어계의 내인성 오피오이드 작용을 증강시켜 항불안, 진통효과가 야기된다고 보고하였다. 최근 Kamemori 등(2004)은 모유의 락토페린이 새끼의 스트레스(stress)를 억제시켜 불안 행동을 억제시킨다고 하였으며, 더불어 스트레스호르몬으로 있는 부신피질 호르몬의 분비도 유의적으로 억제시켰다고 보고하였다. 락토페린의 항불안 작용은 오피오이드 수용체 길항약인 naloxon (NX) 또는  $\mu$ -오피오이드의 수용체길항약인 CTOP의 투여에 의해 완전히 억제되었다. 그러나 락토페린은 신경세포막상의 오피오이드 수용체와는 결합하지 않는 것이 확인되었다. 따라서 락토페린의 항불안효과는 락토페린의 오피오이드 수용체와 결합을 통한 효과는 아니라고 판단된다. 거기에서 뉴런의 작용이 주목되는 일산화질소(NO)의 관여를 조

사하였는데, 락토페린효과는 NO synthase(NOS) 저해약으로 있는 L-NAME의 투여에 의해 극적으로 제어되었다. 따라서 락토페린은  $\mu$ -오피오이드 수용체를 통한 제어계에 있어서 NOS를 활성화시켜 NO생산을 증강시키는 것에 의해 항불안효과를 나타내는 것이 밝혀졌다(Harada and Takeuchi, 2007).

#### 4. 치주병과 락토페린

##### 1) 치주염

치주염이란, 치주병원균에 의해 치육이 붉게 붉은 증상이 시작으로(치주염), 더욱더 진행되면 치육 및 치아를 지지하는 뼈(치주골)가 붕괴되어 치아가 흔들리는 질환을 말한다. 성인에 있어서 치아의 손실을 증가시키는 주요 요인은 치주질환이다. 치주질환은 치석이 주요 원인의 하나지만 치석뿐만 아니라 많은 복합적인 요인에 의해 발생한다. 치주질환은 깊이가 4 mm 이상의 치주포켓, 치아의 동요도, 치주조직으로 부터의 출혈 등에 의한다. 최근에는 치주병이 전신건강에도 영향을 끼치는 것이 밝혀졌는데, 그 중 심장병, 당뇨병 및 조산과의 관련성이 보고되어 있다(Beck and Offenbacher, 2001; Nishimura *et al.*, 2000; Offenbacher *et al.*, 1996). 따라서 치주병을 예방하고 개선하는 것이 구강의 건강뿐만 아니라, 전신의 건강을 포함한 생활의 질을 향상시키기 위해서도 대단히 중요하다. 지금까지 치주병에 대해서는 원인균의 살균에 대한 연구가 많이 진행되어 왔다. 하지만 치주병원균을 살균하여도 이미 균이 생성한 “독소”, 즉 리포다당(LPS)이 잔존하여 있으면 치주병이 진행될 수 있다. Ogawa(2007)는 락토페린의 고품제제를 <Fig. 3>과 같이 치주포켓극소에 투여한 결과와 종래의 항생물질 투여 결과를 비교하였는데, 적어도 같은 정도 또는 그 이상의 효과가 얻어졌다고 보고하였다. 또한, Suzuki 등(2007)은 치주병원균으로부터의 리포다당의 해독(불활성화)을 연구한 결과 락토페린이 대단히 강한 해독작용을 나타내는 것으로 보고하였다. 락토페린은 주요 치주병원균인 *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* 등에 대하여 강한 결합성을 나타낸다. *P. gingivalis*에 대하여

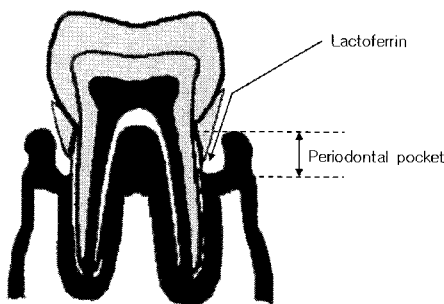


Fig. 3. Periodontal pocket.

락토페린은 헤모글로빈 수용체와 결합하여 철 이온 섭취를 저해하여 증식을 억제한다. 이처럼 락토페린은 치주병원균을 억제하기 때문에 치주병의 병태에 영향을 미치는 것에 대해 Kobayashi 등(2007)은 경도만성치주염 환자에 락토페린 함유 정과를 경구 투여한 결과, 치육염지수가 현저히 저하하였고, 치주포켓(pocket)내 *P. intermedia*를 억제하였다고 보고하였다. 또한, Takashiba 등(2007)은 락토페린 30 mg이 함유된 구강 내 침부 정을 만들어 구내염, 의치성궤양이라고 불리는 구강점막창상부위에 직접 부착하고 통증 소실 때까지의 시간, 치육경과를 관찰한 결과 일반적인 치료약(스테로이드 제제)과 비교하여 시간의 차와 진통효과에 있어서 같은 효과를 얻었다고 보고하였다.

구강 내에서 락토페린은 타액선에서 분비되어 sIgA 및 라이소자임, 히스티딘(histidine) 등과 구강 내 면역을 담당하는 항균인자로서 충치와 치주병의 원인균, 칸디다균의 억제작용, 구내염 및 치주염 등에 항염증작용 등이 보고되어 있다. Kanichira 등(2007)은 피검자 349명에 대해 껌으로부터 자극된 전 타액을 채취하여 락토페린량을 정량하였다. 락토페린량은 어떠한 연령층에 있어서도 개인차가 컸으며, 가령과 더불어 증가하는 경향을 확인하였고, 60·70세대의 락토페린량은 10·20세대에 비해 현저히 증가하였다. 따라서 타액 중의 락토페린량은 가령과 더불어 감소하기 때문에 *Candida albicans* 등에 저항력이 약해진다는 보고(Tanida *et al.*, 2003)가 있지만, 위의 결과로서 락토페린량은 가령에 따라 감소되지 않았다. 그러므로 락토페린은 구강 내 면역에 있어서 모든 연령층에 관여하고, 특히 고령자일수록 중요한 역할을 담당하고 있는 항균인자로 존재하는 것이 확인되었다. 또한, 치주병과의 관련에 있어서 Fine 등(2002)은 약년성(若年性) 치주병의 환자에 있어서 타액 중의 철 결합능이 저하된 락토페린이 증가하는 실험 결과로부터 이 치주병에서는 락토페린의 철 결합 능력의 저하가 원인이라고 하였다.

##### 2) 구취 억제 효과

구취의 원인물질은 주로 휘발성유황화합물(volatile sulfur compounds: VSC)이고, 유화수소, 메틸머캅탄(methyl mercaptan), 다이메틸황화물(dimethyl sulfide)의 가스가 대표로 있다. 젤라틴(gelatin) 등의 구강점막 탈리상피세포, 침중의 단백질, 식이잔사에 포함되어 있는 시스테인(cysteine), 메티오닌(methionine) 등이 구강내의 편성혐기성균에 의해 대사를 받아 휘발성유황화합물이 생산된다. 시스테인을 함유한 펩타이드(peptide)에서 유화수소가, 메티오닌으로부터는 메틸머캅탄이 생산되고, 메틸머캅탄은 더욱더 메틸화되어 다이메틸황화물이 생산된다. 또 이러한 휘발성유황화물은 세포 및 조직에 대하여 독성이 강하고 구취의 원인물질이 될 뿐만 아니라, 치주병

의 원인도 된다. 생성된 휘발성유황화합물은 일단 침에 용해되고 계속해서 침으로부터 휘발하여 호기중(呼氣中)에 혼합된다. 침이 다량으로 분비되면 침 중의 농도는 저하되고, 침의 양이 적으면 거꾸로 고농도가 되어 구취의 원인이 된다. 따라서 침의 감소를 초래하는 질환 및 약제의 복용은 구취의 위험요인이 될 수 있다. 취침 중에는 침의 분비가 멈춰지기 때문에 기상 시는 구취가 가장 강하다. Shimizu 등(2007)은 락토페린을 장용성 캡슐(capsule)로 충전된 것을 일일 300 mg 복용하여 휘발성유황화합물과 구취의 개선상황 등을 관찰한 결과, 장용성 락토페린의 복용은 휘발성유황화합물의 농도를 감소시켰으며, 구취도 개선하였다고 보고하였다(Shimizu, 2007).

**5. 방사선과 락토페린**

방사선 및 방사능은 생명이 탄생하기 이전부터 자연계에 존재하였지만 인간이 그것을 인식하여 사용하게 된 것은 1895년 독일의 렌트겐이 X선을 발견하면서부터이다. 처음에는 방사선이 생물에 어떠한 영향을 미치는지에 대해서는 전혀 모르는 채 방사선을 무방비로 사용하였기 때문에 많은 의사와 과학자가 흉반, 수포, 궤양 등의 피해를 입었다. 방사선은 건강진단 및 종양치료 등을 목적으로 하는 의학영역뿐만 아니라, 공업, 에너지 산업 등의 다방면에 이용되고 지금은 과학 전체의 진보에 필수적인 도구가 되고 말았다. 그러나 방사선 보급에 따라 방사선의 장애가 문제가 되어 최근에는 장애를 경감시키는 방법이 강하게 요구되었다. 방사선 장애는 기본적으로 방사선의 전이 작용에 의한 DNA 손상에 기인된다. 방사선은 미량에서도 DNA에 손상을 줄 수 있는데, 미량일 경우 생체는 그것을 수복할 수 있지만 대량으로 받으면 생체가 수복되지 않고 세포사 및 돌연변이가 일어나 여러 가지 장애를 일으킨다. 방사선 장애의 경감으로는 피복선량을 감소시키는 것이 최우선이지만, 장애의 요인 발현을 억제하는 노력이 필요조건으로 있다. Nishimura 등(2007)은 방사선 치료에 있어서 수반되는 부작용을 경감시키는 제재로서 부작용이 없는 락토페린의 보호효과에 관하여 연구하였다. 그들에 의하면 락토페린을 마우스에 미리 섭취시킴으로써 방사선에 보호효과가 나타났으며, 또한 방사선 조사 후에도 효과가 있었다고 보고하였다. Kakuta 등(2007)은 송사리 및 마우스에 방사선을 조사하고 그의 영향과 락토페린을 사전 또는 사후 투여에 의한 방사선 보호 효과를 조사하였다. 락토페린을 1일 100~200 mg/kg을 경구 투여하여 생존율과 각종 생리기능의 변화를 조사한 결과, 락토페린의 사전 또는 사후 투여에 의해 두 동물 모두 생존율이 높았고, 체내의 세포성 생체방어활성 및 장벽구조의 유지, 장내 세균수 및 조성 변화의 억제 등이 관찰되었고,

X선 조사에 수반되는 생리장애가 현저히 감소하였다고 보고하였다.

**6. 장용성화와 락토페린**

락토페린은 위의 펩신(pepsin)에 의해 소화되어 경구적으로 섭취된 락토페린의 대부분은 분해산물이 되어 소장에도 달한다. 장으로부터 흡수된 완전한 락토페린의 생리작용을 기대할 경우, 위내소화에 저항할 수 있도록 하여야 한다. 즉, 장용성이라고 하는 특성이 흡수효율의 향상성에 있어 매우 중요하다. 현재 락토페린은 기능성식품뿐만 아니라 창약의 관점에서도 대단히 흥미 있는 단백질로 알려져 있다. 그러나 락토페린은 단백질로 존재하기 때문에 소화효소내성, 혈중안정성이 높지 않은 문제점을 가지고 있다. 따라서 Nojima 등(2007)과 Shiga 등(2007)은 락토페린에 단백질 의약품 개발에 이용되고 있는 폴리에틸렌글리콜(PEG)로 코팅(PEG화)하는 기술을 적용시켜 경구약품으로서 개발하였다. 그들은 여러 종류의 PEG화 시약을 가지고 젯소락토페린의 PEG화를 시도하였고, 그 중 선택적인 반응성을 나타내는 2종류의 PEG화 시약을 발견하였다. 제작된 PEG-bLF의 활성검토로서는 철 흡수, 항염증활성, 소화효소내성, rat를 이용한 동물실험에서 장으로부터 흡수 및 혈중안정성에 대하여 조사한 결과, 철 결합능력 및 항염증활성은 PEG화하지 않은 락토페린과 같았고, 소화효소에 대한 반감기는 두 배 이상인 것을 확인하였다. 더욱이 rat에서 행하여진 실험에서 PEG-bLF는 비PEG화 락토페린보다 장에서 흡수되기 쉬었고, 혈중안정성도 현저하게 높은 것으로 나타났다. 따라서 결론적으로 식품에 PEG화를 적용한 의약품으로 개발하는 것이 가능하다는 것이 시사된다. 또한, Takeuchi 등(2007)은 락토페린이 장에서 흡수되는 과정에서 장용성 젯소락토페린의 흡수효율과 PEG화 젯소락토페린에 의한 혈중 반감기의 연장에 대하여 보고하였다. 그들의 결과에 의하면 십이지장내(30 mg 또는 300 mg/kg) 투여는 투여 4시간 후, 젯소락토페린의 총 흡수량은 분말 락토페린과 장용성 젯소락토페린 모두 동정되었지만, 위내 투여에서는 젯소락토페린 흡수량은 장용성화에 의해 유의하게 증가하였고, 흡수효율은 약 20배로 증가하였다고 보고하였다. 더욱이 분말 젯소락토페린 용액(1 mg 또는 10 mg/kg) 혹은 PEG-bLF 용액(1 mg/kg)을 대퇴(大腿) 정맥에 투여하고 4시간 동안 혈중 젯소락토페린 농도를 측정 한 결과, 분말 젯소락토페린의 반감기는 7.8분과 14.7분인데 비해 PEG-bLF의 반감기는 42.2분이었다고 보고하였다. 이상의 결과로부터 젯소락토페린을 장용성화 하는 것에 의해 흡수효율은 현저히 증가되었고, 혈중 반감기가 약 7배 연장된 결과로부터 PEG화 젯소락토페린은 약리작용을 더욱 더 촉진·유지시켜 주는 것이 증명되었다.

### 7. 화학요법제 부작용 절감과 락토페린

화학요법제를 이용한 종양의 치료가 널리 이용되고 있다. 그러나 강한 화학요법제의 투여는 커다란 부작용을 일으킬 수 있다. 따라서 화학요법제에 따르는 부작용의 억제는 매우 중요하다. 최근 락토페린이 화학요법제의 부작용을 경감시킨다는 연구결과가 보고되었다. 즉, 마우스내 시클로헥시미드(cycloheximide) 투여에 의한 림프구 수의 감소를 억제시키거나, MTX(methotrexate)의 투여에 의해 생기는 소장상피세포의 상해를 경감시킨다는 보고가 있다(Artym *et al.*, 2004; Barta *et al.*, 2007). Takase와 Kakuta(2007)는 금붕어를 이용하여 MTX의 근육내주사(2.5 mg/kg/1회, 격일 3회 투여)에 동반하는 부작용을 조사함과 더불어 락토페린을 200 mg/kg을 MTX 투여 전에 3주간 경구 투여, 혹은 MTX의 초회 투여 후 복강내에 1회 투여하고 그에 따른 부작용 경감효과를 조사한 결과, 락토페린의 투여는 MTX에 의해 생긴 생체방어활성의 저하, 장내세균의 현저한 증식, 장의 장애, 신장장애 등을 경감시키고, 생존율 또한 향상시켰다고 보고하였다. 이러한 결과는 락토페린의 투여가 화학요법제의 부작용 억제에 유효성이 있다는 것과 종양치료의 성적 향상에 공헌할 가능성이 높은 것을 시사한다.

### 8. 조산 예방과 락토페린

현재 주산기 의료에서 가장 중요한 과제의 하나는 조산의 예방이다. 주산기 사망률은 세계에서 가장 낮은 수준이지만 임신 30주 미만에서 조산아의 사망률은 가장 높다. 선천성기형을 제외한 주산기 사망의 약 75%를 조산아가 차지하고 있고, 가령 생존한다고 해도 조산아는 여러 가지 장애를 겪고 있는 것이 지적되고 있다. 1,000 g 미만인 초저출생체중아의 장기예후(豫後)에서는 20% 이상이 정신발달에 문제를 일으킨다는 보고가 있고, 이들 유유아의 예후를 개선하기 위해서는 신생아의 의료의 진보를 기대하는 것뿐만 아니라 조산 그 자체를 감소시키는 것이 중요하다. 조산은 자궁수축과 자궁경관의 열화(熱化)와 개대(開大)를 경유하여 발생하고, 조산의 예방을 위해서는 자궁경관숙화의 조기 발견과 예방·억제가 중요하다. Otuki 등(2007)은 LPS 유도경관숙화 rat 모델을 이용하여 재조합 인간락토페린의 경관숙화 억제작용에 대하여 연구를 하였다. 그들에 의하면 재조합 인간락토페린은 MMPs(Matrix-metallopretease)의 발현을 억제하여 LPS 유도경관숙화 rabbit 모델의 경관숙화를 유의적으로 억제하는 효과가 있는 것을 증명하였다. 따라서 락토페린은 조산의 예방과 주산기예후를 억제하는 제재로서 기대되고 있다.

### 9. 어린 말의 조혈기능개선효과와 락토페린

건강하고 튼튼한 어린 말의 생산은 구극(究極)의 운동능력을 요구하는 경주마를 생산·육성하는데 중요한 요인의 하나이다. 그러나 출생 후 2개월까지는 난병이라고 불리우는 소화관질환 및 호흡기질환에 의해 사망률이 높아 이 기간에 일어나는 질병을 극복할 수 있는 사양관리가 매우 중요하다. 한편, 사람의 유유아에 있어 나타나는 증상의 하나는 신생아의 생리적 빈혈이 알려져 있다. 신생아의 생리적 빈혈은 생후 2주~2개월까지 나타나고, 특히 미숙아에게 강하게 나타난다. 일반적으로는 회복되는 경우가 많지만 이유기의 빈혈이 중증으로 발전할 가능성이 있고, 경우에 따라서는 철 제제의 투여에 의한 치료가 필요할 때도 있다. 이처럼 생리적 빈혈은 어린 말에도 나타나고, 생후 2~3주에 적혈구수가 최저치로 되어져도 그 위험성에 대한 인식은 높지 않다. 더욱이 초유로부터의 이행면역의 효력이 저하하기 시작하는 시기와 자기면역이 정상으로 시작하는 생후 2개월 이후 사이에 저항력이 가장 약한 기간이므로, 이 사이에 일어나는 어린 말의 질병에 대해서는 유효한 치료방법의 연구 개발이 매우 중요하다. Nambo 등(2007)은 출생 후, 어린 말에 대한 락토페린의 경구 투여에 의한 조혈기능개선효과에 대하여 연구하였다. 사라브레드종 26두에 대하여 출생 후 익일부터 8주까지 락토페린 15% 수용액 10 ml를 14두에 1일 2회 경구 투여하고 혈중의 적혈구수, 헤모글로빈 농도, 헤마토크릿(hematocrit) 등을 조사하였다. 그 결과 무처리구는 적혈구수, 헤모글로빈(hemoglobin) 농도, 헤마토크릿치와 더불어 출생 후 2주까지 최저치를 나타낸 반면, 락토페린군은 대조구와는 달리 어떠한 시점에서도 높은 수치를 나타냈다고 보고하였다. 따라서 어린 말에 대하여 락토페린의 경구 투여는 조혈기능개선에 유효하고 생리적 빈혈을 예방하는 것으로 시사된다.

### 10. 바이러스와 락토페린

설사증은 소아의 건강과 생명을 위협하고 매년 500만~1,000만 명의 사망을 일으키는 원인으로 있다. 그 중에서도 로타바이러스(rotavirus)는 설사를 일으키는 중요한 병원체로 있으며, 개발도상국을 중심으로 연간 60만 명을 초과하는 인원을 죽음으로 몰고 있다. 로타바이러스는 레오바이러스(reovirus)과에 속하는 RNA 바이러스로 항원성이 다른 것에 의해 A~F군까지 분류된다. 일반적으로 3~24개월의 유유아에게 초감염이 중증화 되기 쉽고, 주요 증상은 구토·설사·발열이며, 합병증은 탈수증 이외에 무열성경련, 뇌증, 근염 등이 발생한다. 사람에서 사람으로 분구(糞口) 감염되고, 잠복기는 24~72시간으로 바이러스 배출은 10~12일간 계속된다. 이 바이러스의 유행기간은 1~3월이며, 이 기간에 가정, 병원, 건물내 등에서 집단 감염된다. 해외에서

는 로타바이러스의 백신이 개발되어 있지만, 현실점에서 일본은 미승인으로 되어 있고, 더욱이 항바이러스제 등의 특이적인 치료방법이 없으며 대중적인 치료를 하고 있다. 3개월 미만의 유아는 로타바이러스에 의한 설사증상은 발견하기 힘들다. 그 이유의 하나로서 모유의 감염방어 작용물질이 생각되어진다. 감염방어에 관여하는 인자로서 분비형 IgA, 라이소자임(lysozyme), 올리고당과 더불어 락토페린이 부상되고 있다. 최근 락토페린이 로타바이러스를 억제한다는 것이 실험실 수준에서 보고되고 있다(Supert et al., 2001). 지금까지 그의 작용가치로서 락토페린이 로타바이러스 입자에 결합하여 장관 상피세포에 흡착을 저해하는 것과 바이러스합성을 억제하는 것이 보고되어 있지만 사람에 대한 임상연구의 결과는 없었다. Egashira 등(2007)은 임상실험을 하였는데, 5세 미만의 유아 298명에 대하여 락토페린섭취군(100 mg/일을 12주간 섭취)과 비섭취군으로 분류하여 로타바이러스에 의한 설사증의 발증율과 중증도를 비교 검토한 결과, 락토페린 섭취군에서 구토횟수와 일수, 설사회수와 일수가 유의적으로 적었다고 보고하였다.

로타바이러스 이외에도 락토페린은 C형 간염 바이러스도 억제효과를 나타낸다는 보고가 있다. C형 간염은 C형 간염 바이러스(HCV)의 감염에 의해 일어나는 간질환이다. HCV는 주로 혈액을 통하여 비경구적으로 감염하여 간염을 일으키지만 대부분의 경우 만성감염의 상태로 진행되고, HCV가 체내에서 배제되지 않은 상태로 10~30년 경과되면 간경변으로 진행되고, 간경변에서 약 7%가 간암으로 진행된다. 치료는 인터페론(IFN) 투여가 일반적으로 쓰이고 있고, 그의 치료법이 점점 개선되고 있다. 그러나 반 정도는 치료되지 않고 HCV가 잔존하는 경우가 있다. 더욱이 이 치료약은 고가이고, 종종 부작용을 일으키기 때문에 동일제재로 치료가 어려운 사람 및 고령자에게는 처방하기가 어렵다. 락토페린은 HCV-E2 단백질과 특이적으로 결합하여 HCV 감염을 방어한다고 보고되어 있고, C형 만성간염(CHC) 환자에 젯소락토페린을 투여하면 바이러스의 양을 감소시킨다고 하였다(Tanaka et al., 1999).

### 11. 항암과 락토페린

폐암은 난치성 악성종양으로 일본에서 부위별 암 사망원인의 제 1위로 되어 있기 때문에 유효한 암화학 예방물질의 개발이 기대되고 있다. 락토페린은 동물실험에서 대장, 간장, 혀, 폐, 식도, 방광에 종양을 억제하는 것이 보고되어 있으며, 암화학 예방의 새로운 후보 물질로서 인식되고 있다. Matsuda 등(2007)은 다바코특이성 나이트로사민(nitrosamine)의 4-(methylnitrosamino)-1-(3pyridyl)-1-butanone(NNK)에서 유도된 A/J 암컷마우스의 폐종양 모델을 이용하여 다양한 물

질이 폐종양에 끼치는 영향에 대하여 연구하였다. 이들 그룹은 NNK 유발 A/J마우스 폐종양 모델을 이용하여 락토페린에 의한 폐종양 억제 효과를 연구하였는데, 락토페린이 효과가 있다는 보고를 하였다.

최근 개발된 장용성 락토페린(ECLF)은 락토페린이 위에서 분해되는 것을 막아주고, 소장에서 용해되어 체내에 높은 흡수가 기대되고 있다. 또한, rat의 실험에서 비장용성의 락토페린과 비교하여 ECLF는 림프관을 통하여 약 10~20배율 장관에서 체내로 이행되는 것으로 보고되어 있다. Matsuda 등(2007)은 위의 장용성 락토페린이 폐종양에 끼치는 영향에 대하여 검토하였는데, 장용성 락토페린 투여군에 있어 vehicle(전과제)군과 비교해서 폐의 과형성, 선종의 발생빈도 및 발생개수가 감소하는 경향이 있다고 보고하였다. 따라서 장용성 락토페린은 실험적 폐종양을 억제하고 폐암의 화학예방에 있어 새로운 후보물질로서 가능성이 있다.

### 12. 항염증 및 면역작용과 락토페린

라이보솜(ribosome)은 1965년 Bangham 박사에 의해 발견된 층판(lamella)구조의 2분자 막으로부터 된 소포로 있고, 지금까지 생체막 모델로서 물질의 투과, 운송의 연구, 정보전달의 해석에 이용, 분석화학의 응용연구, 인공세포로서의 응용연구, 혹은 약학 및 화장품분야에서는 약물담체로서의 연구가 시도되어 왔다. 특히, DDS(drug delivery system: 약물전달시스템)의 분야에 있어서 내포약물이 특정부위에 타겟팅, 서방화(徐放化), 부작용의 경감 등을 할 수 있도록 한 항암제, 단백질제, 유전자 등의 약물캐리어로서의 연구가 행하여지고 있다. 이미 의약품 분야에서는 주사제로서 진균제인 암포테리신(amphotericin) B 및 독소루비신(doxorubicin)의 라이보솜 제제가 미국에서 시판되어 있고, 외용으로는 화장품분야에서 보습제, 미백제, 세포부활성분 등의 유효성분을 내포한 라이보솜 제제가 국내외에 시판되고 있다. 더욱이 경구 투여 라이보솜의 연구에 대해서도 이미 실시되어 있고, 소화관분해를 받기 쉽게 하고 소장점막에서의 투과성 낮은 인슐린(insulin), 칼시토닌(calcitonin), 부갑상선호르몬(parathyroid hormone), 에리스로포이에틴(erythropoietin) 등의 단백질제를 내포한 라이보솜이 경구 투여에서의 약리효과를 개선하는 것이 보고되어 있다. 한편, Ishikado 등(2007)은 난황인지질과 식물스테롤에 의해 젯소락토페린(bLF)을 함유하는 리보소움화한 bLF(L-bLF)을 제제하여 그의 경구 투여에 의한 항염증작용을 검토하였다. L-bLF의 경구전 투여는 rat내의 LPS 유도 TNF- $\alpha$  생산 시험에 있어서 젯소락토페린보다 강한 억제효과를 나타내었다. 이 결과로부터 젯소락토페린을 내포한 신규 라이보솜은 염증성질환의 예방·치료용 경구 조성물로서 기대 가능하다.

장관 상피세포층을 뚫고 침입한 미생물 등의 외래성 물질에 대한 자연면역계로서 마이크로파아지(microphage)는 종종 수용체를 이용하여 이들을 인식하고 염증성 사이토카인 등의 생산을 촉진함과 더불어 항원제시 세포로서 림파구에서 외래항원의 정보를 제공하는 것에 의해 자연면역과 획득면역의 연대에 중요한 역할을 담당하고 있다. 지금까지 인간락토페린의 마이크로파아지에 대한 작용으로서 진균에 대한 탐식능(貪食能)의 향진, 마이크로파아지로부터의 염증성 사이토카인 및 NO의 분비 촉진이 알려져 있다(Lima and Kierszenbaum, 1987; Edde *et al.*, 2001). Ishii 등(2007)은 사람을 대상으로 젓소락토페린의 체내이행에 대해서 라텍스용 집비탁법 및 세포성면역학적 수법에 의해, 젓소락토페린 복용 후 림파구에서의 흡수와 말소혈청에서의 이행을 검토하였다. 젓소락토페린을 건강한 사람 13명에게 단회 복용시키고 복용 전, 2, 4, 6시간 후에 조사한 결과, 전체의 시간대에서 말소혈청 및 림파구 내에 젓소락토페린은 확인되지 않았다. 한편, 인간락토페린은 혈중에 있어서 유의적으로 점감(漸減) 경향을 확인하였다. 이러한 현상은 젓소락토페린이 장관 내에서 사이토카인을 유도하고, 최종적으로 호중구의 2차 과립으로부터 인간락토페린의 방출을 억제하고 있는 것으로 시사된다. 한편, 젓소락토페린을 복용하는 것으로 말소혈청 인간락토페린이 점감(漸減) 경향을 나타낸 것은, 즉 호중구의 2차 과립에서의 방출을 억제하고 있는 것을 시사하고 있다. 이것을 체내동태의 관점에서 추측하면, 젓소락토페린은 장관의 파이어반에 작용하여 림파 조직으로부터 각종 사이토카인을 유도하고 있는 것으로 생각된다. 그러나 이상의 결과로부터 림파구에서 젓소락토페린의 흡수와 혈중의 이행을 완전히 부정하기는 어렵다. 암환자에 젓소락토페린을 장기 투여할 경우, 수개월 후 혈중 인간락토페린이 증가하였다는 보고가 있기 때문이다.

## 결론

락토페린의 경구 투여에 의한 다양한 생물활성의 작용 메카니즘이 주로 림파계를 통하여 장관에서 흡수되는 연구 결과들과 배양세포를 이용한 실험에서 젓소락토페린의 첨가가 다양한 활성을 나타내는 것으로부터 작용부위에서 직접적으로 관여한다고 생각되어진다. Harada 등(1999)은 경구 투여된 락토페린이 장관으로부터 흡수되어 전신순환하고, 일부는 담즙 중에 배출되며, 일부는 장관에서 재흡수된다고 하였다. 이처럼 장관으로부터 락토페린의 흡수는 신생아뿐만 아니라 이유후의 유아 또는 동물에게도 그 중요성이 인지되고 있으며, 그 흡수기구로는 여러 가지 특이적인 락토페린 리셉터(receptor)가 관계하는 것으로 사료된다. 락토

페린 리셉터는 장관에 널리 분포되어 있고, 특히 파이어반에 많이 존재한다. 결론적으로 락토페린은 지구상에 존재하는 수천수만 종류의 세균 및 바이러스에 대하여 방어 작용을 발휘하고 우리들을 감염으로부터 지키는 것뿐만 아니라 건강증진작용도 하는 다양한 기능을 가지고 있는 물질로 있는 것이 분명해졌다. 특히 갓 태어난 유아는 세균 및 바이러스에 대하여 무방비로 있기 때문에 쉽게 감염될 수 있으나 예방 및 치료의 관점에서 락토페린의 생리적 기능이 한층 더 중요시 되고 있다. 이처럼 아직도 락토페린에 대한 연구는 계속되고 있으며, 점점 새로운 결과들이 보고되어지고 있다.

## 감사의 글

본 연구조사는 경기도의 경기도지역협력연구센터사업(기초연구 제1-2 세부과제)의 일환으로 수행하였으며, 연구비 지원에 감사드립니다.

## 참고문헌

1. Artym, J., Zimecki, M. and Kruzel, M. 2004. Normalization of peripheral blood cell composition by lactoferrin in cyclophosphamide-treated mice. *Med. Sic. Monit.* 10:BR84-89.
2. Bartal, L., Padeh, S. and Passwell, J. H. 2007. Lactoferrin inhibits prostaglandin E<sub>2</sub> secretion by breast milk macrophages. *Pediatric Res.* 21:54-57.
3. Beck, J. D. and Offenbacher, S. 2001. The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases: a state-of-the-science review. *Ann. Periodontol.* 6:9-15.
4. Cornish, J. 2004. Lactoferrin promotes bone growth. *BioMetals.* 17:331-335.
5. Cornish, J., Callon, K. E., Naot, D., Palmano, K. P., Banovic, T. Bava, U., Watson, M., Lin, J. M., Tong, P. C., Chen, Q., Chan, V. A., Reid, H. E., Fazzalari, N., Baker, H. M., Baker, E. N., Haggarty, N. W., Grey, A. B. and Reid, I. R. 2004. Lactoferrin is a potent regulator of bone cell activity and increases bone formation *in vivo*. *Endocrine Society* 145:4366-4374.
6. Edde, L., Hipolito, R. B., Hwang, F. F., Headon, D. R., Shalwitz, R. A. and Sherman, M. P. 2001. Lactoferrin protects neonatal rats from gut-related systemic infection. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 281:G1140-1150.
7. Egashira, M., Moriuchi, M. and Moriuchi, H. 2007. A study on preventive effect of lactoferrin against rotaviral gastro-



- enteritis. *Lactoferrin* 2007. 162-165.
8. Ellison, R. T., Giehl, T. J. and LaForce, F. M. 1988. Damage of the outer membrane of enteric gram-negative bacteria by lactoferrin and transferrin. *Infect. Immun.* 56:2774-2781.
  9. Fine, D. H., Furgang, D. and Beydouin, F. 2002. Lactoferrin iron levels are reduced in saliva of patients with localized aggressive periodontitis. *J. Periodontol.* 73:624-630.
  10. Harada, E., Itoh, Y., Sitizyo, K., Takeuchi, T., Araki, Y., and Kitagawa, H. 1999. Characteristic transport of lactoferrin from the intestinal lumen into the bile via the blood in piglets. *Comp. Biochem. Physiol. A* 124:321-327.
  11. Harada, E. and Takeuchi, T. 2007. Lactoferrin 2007: Application and novel functions of lactoferrin transported into blood and cerebrospinal fluid. 37-42.
  12. Hayashida, K., Takeuchi, T., Shimizu, H., Ando, K. and Harada, E. 2002. Lactoferrin enhances opioid-mediated analgesia via nitric oxide in the rat spinal cord. *Am. J. Physiol.* 285:306-312.
  13. Hayashida, K., Takeuchi, T., Shimizu, H., Ando, K. and Harada, E. 2003. Lactoferrin enhances opioid-mediated analgesia via nitric oxide in the rat spinal cord. *Am. J. Physiol.* 285:R306-R312.
  14. Ishii, T., Namba, S., Okuda, Y., Sano, M. and Morita, T. 2007. Dose bovine lactoferrin transport into blood via lymphocyte?. *Lactoferrin* 2007. 154-157.
  15. Ishikado, A., Imanaka, H., Takeuchi, T., Harada, E. and Makino, T. 2007. Liposomal lactoferrin enhanced its anti-inflammatory effects: I. Investigation of the anti-inflammatory effects and the biological mechanism. *Lactoferrin* 2007. 123-128.
  16. Kakuta, I., Takano, K., Kameyama, T., Nishimura, Y. and Takeda, S. 2007. Lactoferrin reduces deleterious effects of X-ray irradiation. *Lactoferrin* 2007. 220-225.
  17. Kamemori, N., Takeuchi, T., Hayashida, K. and Harada, E. 2004. Suppressive effects of milk-derived lactoferrin on the psychological stress in adult rats. *Brain Res.* 1029:34-40.
  18. Kanehira, T., Takahashi, D., Aida, J. and Morita, M. 2007. Lactoferrin levels in human whole saliva by age group. *Lactoferrin* 2007. 158-161.
  19. Katunuma, N., Takahashi, M. and Inubushi, T. 2007. Lactoferrin 2007: Basic studies on protection effect against bone resection by lactoferrin in milk. 21-25.
  20. Kim, W. S., Ohashi, M., Tanaka, T., Kumura, H., Kim, G. Y., Kwon, I. K., Goh, J. S. and Shimazaki, K. 2004. Growth-promoting effects of lactoferrin on *L. acidophilus* and *Bifidobacterium* spp. *BioMetals.* 17:279-283.
  21. Kim, W. S., Rahman, M. M. and Shimazaki, K. 2008. Anti-bacterial activity and binding ability of bovine lactoferrin against *Pseudomonas* spp. *J. Food Safety.* 28:23-33.
  22. Kobayashi, T., Kondo, I., Wakabayashi, H., Yamauchi, K., Takase, M. and Yoshie, H. 2007. Clinical, bacteriological, and biochemical changes as a result of oral administration of lactoferrin in periodontitis patients. *Lactoferrin* 2007. 200-204.
  23. Lima, M. F. and Kierszenbaum, F. 1987. Lactoferrin effects on phagocytic cell function. *J. Immunol.* 139:1647-1651.
  24. Lorget, F., Clough, J., Oliveira, M., Daury, M. C., Sabokbar, A., and Offord, E. 2002. Lactoferrin reduces *in vitro* osteoclast differentiation and resorbing activity. *BBRC.* 296:261-266.
  25. Maeda, M., Harada, E., Shimizu, H. and Ando, K. 2007. Lactoferrin 2007: Relieving effects of enteric lactoferrin on menstrual pain. 191-194.
  26. Matsuda, Y., Hosokawa, K., Yamakawa, K., Yokohira, M., Saoo, K., Kuno, T. and Imaida, K. 2007. Effect of enteric-coated lactoferrin to NNK-induced lung tumorigenesis in A/J female mouse. *Lactoferrin* 2007. 89-93.
  27. Nambo, Y., Yamazaki, Y., Hamano, H., Yamauchi, K. and Asai, Y. 2007. Effect of bovine lactoferrin feeding on hematogenesis in thoroughbred foals. *Lactoferrin* 2007. 63-67.
  28. Nishimura, Y., Homma-Takeda, S., Nyui, M., Ikota, N. and Kim, H. S. 2007. Radioprotective effect of lactoferrin in sub-lethally X-ray irradiated mice. *Lactoferrin* 2007. 56-59.
  29. Nishimura, F., Kono, T., Fujimoto, C., Iwamoto, Y. and Murayama, Y. 2000. Negative effects of chronic inflammatory periodontal disease on diabetes mellitus. *J. Int. Acad. Periodontol.* 2:49-55.
  30. Nojima, Y., Suzuki, Y., Shiga, T., Iwata, A., Fujimoto, T., Yoshida, K., Takeuchi, T. and Sato, A. 2007. Development of oral administration polyethylene glycol conjugate lactoferrin. *Lactoferrin* 2007. 43-49.
  31. Nomura, Y., Shimizu, K., and Kuhara, T. 2007. Lactoferrin 2007: Increase in bone mineral density through oral administration of lactoferrin to ovariectomized rats. 195-199.
  32. Offenbacher, S., Katz, V., Fertik, G., Collins, J., Boyd, D., Maynor, G., McKaig, R. and Beck, J. 1996. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J. Periodontol.* 67:1103-1113.
  33. Ogawa, H. 2007. Application of lactoferrin for periodontics. *Lactoferrin* 2007. 210-213.

34. Otuki, K., Yakuwa, K., Nakayama, K., Hasegawa, A., Sawada, M., Mitsukawa, K., Chiba, H., Nagatsuka, M., Okai, T., Shin, K. and Yamauchi, K. 2007. Recombinant human lactoferrin suppresses premature cervical ripening. *Lactoferrin 2007*. 31-36.
35. Rahman, M. M., Kim, W. S., Tanaka, T., Kumura, H. and Shimazaki, K. 2006. Lactoferrin effects on the growth of bifidobacteria. *Foods Food Ingrad J. Jpn.* 211:763-768.
36. Saito, H., Miyaka, H., Ishibashi, N., Tamura, Y., Hayasawa, H. and Shimamura, S. 1996. Effect of iron-free and metal-bound forms of lactoferrin on the growth of *Bifidobacteria*, *E. coli* and *S. aureus*. *Biosci. Microflora.* 15:1-7.
37. Sallmann, F. R., Baveye-Descamps, S., Pattus, F., Salmon, V., Branza, N., Spik, G. and Legrand, D. 1999. Porins OmpC and PhoE of *Escherichia coli* as specific cell-surface targets of human lactoferrin. Binding characteristics and biological effects. *J. Biol. Chem.* 274:16107-16114.
38. Shiga, T., Nojima, Y., Iguchi, K., Iwata, A., Fujimoto, T., Yoshida, K., Suzuki, Y. and Sato, A. 2007. The efficient preparation of PEGylated lactoferrin. *Lactoferrin 2007*. 111-117.
39. Shimizu, Y., Ando, K., Aoyama, N., Kitamura, M., Takashiba, S. and Saito, M. 2007. Repression of halitosis by lactoferrin. *Lactoferrin 2007*. 214-219.
40. Superti, F., Siciliano, R., Rega, B., Giansanti, F., Valenti, P. and Antonini, G. 2001. Involvement of lactoferrin mental saturation, sialic acid and protein fragments in the inhibition of rotavirus infection. *Biochem. Biophys. Acta.* 1528:107-115.
41. Suzuki, N., Kigawa, H., Ono, T., Sekiya, D., Murakoshi, M., Kawakami, A., Ogawa, N., Fukui, T., Kobayashi, H., Nagasawa, T., Oda, S., Watanabe, H., Ohdera, M., Ujii, T., Iigo, M. and Ishikawa, I. 2007. Potent action of bovine lactoferrin against pathogenesis factors of periodontal disease: alteration of gene expression profiles of human gingival fibroblast by lactoferrin. *Lactoferrin 2007*. 68-72.
42. Takashiba, S., Ikeda, S., Hara, Y., Ando, K., Shimizu, Y., Sugiyama, K. and Tamaki, Y. 2007. Effect of lactoferrin against disease of oral mucosa. *Lactoferrin 2007*. 205-209.
43. Takayama, Y. and Takezawa, T. 2007. Lactoferrin 2007: Preparation of a collagen vitrigel membrane slowly releasing lactoferrin and its application to bone tissue regeneration. 84-88.
44. Takeuchi, T., Kamemori, N., Sugiyama, A., Nojima, Y., Sato, A., Harada, E., Shimizu, H., and Ando, K. 2007. Gastrointestinal transport of enteric-formulated lactoferrin into blood circulation via lymphatic pathway. *Lactoferrin 2007*. 118-122.
45. Takase, K. and Kakuta, I. 2007. Lactoferrin reduces deleterious side effects of chemotherapeutic agents. *Lactoferrin 2007*. 226-230.
46. Tanaka, K., Ikeda, M., Nozaki, A., Kato, N., Tsuda, H., Saito, S. and Sekihara, H. 1999. Lactoferrin inhibits hepatitis C virus viremia in patients with chronic hepatitis C: a pilot study. *Jpn. J. Cancer Res.* 90:367-371.
47. Tanida, T., Okamoto, T., Okamoto, A., Wang, H., Hamada, T., Ueta, E. and Osaki, T. 2003. Decreased excretion of antimicrobial proteins and peptides in saliva of patients with oral candidiasis. *J. Oral Pathol. Med.* 32:586-594.
48. Tsuchiya, T., Takeuchi, T. and Harada, E. 2006. Milk-derived lactoferrin possibly block tolerance to morphine analgesia via nNOS activation in mice. *Brain Res.* 1068: 102-108.
49. Yu, R. H. and Schryvers, A. B. 2002. Bacterial lactoferrin receptor: Insights from characterizing the *Moraxella bovis* receptors. *Biochem. Cell Biol.* 80:81-90.
50. van Berkel, P. H., Geerts, M. E., van Veen, H. A., Mericskay, M., de Boer, H. A. and Nuijens, J. H. 1997. N-terminal stretch Arg2, Arg3, Arg4 and Arg5 of human lactoferrin is essential for binding to heparin, bacterial lipopolysaccharide, human lysozyme and DNA. *Biochem. J.* 328:145-151.
51. van der Kraan, M. I., Groenink, J., Nazmi, K., Veerman, E. C., Bolscher, J. G. and Nieuw Amerongen, A. V. 2004. Lactoferrampin: a novel antimicrobial peptide in the N1-domain of bovine lactoferrin. *Peptides.* 25:177-183.

---

(2009년 3월 20일 접수; 2009년 5월 11일 채택)