

식품과학과 산업 Vol. 55, No. 3, pp. 244~263 (2022)

<https://doi.org/10.23093/FSI.2022.55.3.244>

COVID-19 팬데믹과 식품의 면역조절 기능

COVID-19 pandemic and the immune regulatory function of foods

김근동¹ · 이소영^{1,2} · 신희순^{1,2,*}

Gun-Dong Kim¹, So-Young Lee^{1,2}, and Hee Soon Shin^{1,2,*}

¹한국식품연구원 식품기능연구본부 노화대사연구단, ²과학기술연합대학원대학교 식품생명공학

¹Aging and Metabolism Research Group, Food Functionality Research Division, Korea Food Research Institute

²Food Biotechnology Program, Korea University of Science and Technology

Abstract

Coronavirus, known as one of the causes of colds including mild upper respiratory tract disease in humans, has mutated into the infectious severe disease, COVID-19 through SARS and MERS. The mortality and symptoms of COVID-19 are related to the ability to regulate innate immunity, which acts as the first barrier against microorganisms and viruses. During the COVID-19 pandemic, the demand for food that helps to strengthen immunity is rapidly increasing. Functional foods promote general health and alleviate the risk of disease symptoms by activating multiple biological functions. A recent, there is an interest in discovering

functional substances that can induce enhancement of immunity and prevent viral infection as well as relieve disease symptoms. Therefore, this article focus to understand the concept of immune response and highlights the recent status of functional foods and research trends that can help prevent and treat viral infections by inducing the enhancement of immune function.

Keywords : COVID-19, Infection, Functional foods, Immunity, Immune enhancement

서론

2019년 12월 중국에서 확인되어 nCoV-2019로

*Corresponding author: Hee Soon Shin

Food Functionality Research Division, Korea Food Research Institute, Wanju-gun, 55365, Korea

E-mail: hsshin@kfri.re.kr

Phone: 82-63-219-9296

Received August 4, 2022; revised September 6; accepted September 12, 2022

명명된 새로운 베타코로나 바이러스가 호흡기 질환을 동반하는 폐렴 증상을 유발하는 것으로 밝혀진 이후, 전 세계적인 대유행으로 빠르게 발전하며 현재까지 누적 5억 7400만건 이상의 발병 사례와 639만여명의 사망자가 보고되었다 (July 27, 2022). 현재는 SARS (severe acute respiratory syndrome)-CoV-2, 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스2로 명명되었으며 약 4.9%로 추정되는 치사율을 갖는 것으로 알려져 있다 (Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of, 2020). COVID-19의 주요한 특징은 증상의 복합성으로 무증상에서부터 다양한 중증도의 폐렴과 혈관염, 가벼운 호흡기 질환을 포함하여 생명에 위협이 되는 다장기 질환까지 수반하며 특히 노인 및 기저 질환 문제가 있는 환자에서 심각한 합병증 및 사망을 유발하는 것으로 보고되었다 (Rabaan 등, 2022).

코로나바이러스로 인한 질병의 복합성은 치료에 있어 항바이러스제, 면역증강제, 면역억제제 및 항응고제를 포함하는 다양한 요법의 동원을 필요로 하며 확실한 치료법이 개발되기 어려운 문제점을 야기한다. 초기에는 항바이러스제인 렘데시비르등이 바이러스의 복제를 막아 시험관 내 및 동물모델에서 질병 상태를 중단한다는 보고가 있어 FDA가 선택적 상황에서의 조건부 사용을 승인하였지만 여전히 치료 가능성에 대한 논란의 여지가 있다 (Wang 등, 2020). 현재 CDC에서 권장하는 FDA승인 인플루엔자 약물은 4가지가 있지만 모두 부작용이 보고되어 있어 질병의 지속기간을 줄이기 위하여 특정상황에서만 사용되고 있다 (Shaw, 2017). 코로나바이러스의 게놈 (genome)서열이 밝혀진 후 스파이크 단백질을 매개로 바이러스가 숙주세포로 침입하여 ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2)를 수용체로 하여 증식한다는 연구결과가 보고되었고 (Yesudhas 등, 2021), 이를 이용한 백신 개발이 가속화 되었지만 바이러스는 지속적으로 변화하며 항바이러스 약물이나 백신이 작용할 수 없는 다른 형태의 균주 또는 서열로 돌연변이 될 수 있는 가능성을 갖고 있다. 이러한 이유로 바이러스 유래 감염병의 치료 및 예방

을 위한 새로운 접근 방식이 필요한 시점이다.

COVID-19 감염자 중 일부는 고령자와 만성기저 질환자를 포함하는 취약군과는 달리 증상이 경미하거나 무증상인 경우도 보고되었으며 이러한 임상 자료는 숙주의 면역체계가 바이러스 유래 감염병에 대한 예방 및 치료 전략에 중요한 역할을 한다는 것을 시사한다고 볼 수 있다 (Singhal, 2020). 따라서 기능성 식품의 섭취를 통하여 미생물이나 바이러스에 대한 인체의 첫번째 방어기체인 선천면역을 강화하는 것은 바이러스의 감염률뿐만 아니라 면역매개반응을 조절하여 바이러스 유래 감염으로 인한 질병 발달 및 진행을 최소화하기 위한 합리적인 전략으로 고려될 수 있다. 이러한 접근 및 수요와 더불어 COVID-19 팬데믹의 시기에 면역기능을 포함하는 건강식품의 잠재적인 이점이 관심의 초점으로 부상하고 있다.

이에 본 원고에서는 면역반응의 개념에 대한 이해를 돕고 면역기능의 증진을 유도하며 염증 및 면역조절 작용을 통하여 바이러스 감염의 예방, 발병, 진행 및 치료에 도움을 줄 수 있는 건강기능식품의 소재 현황과 연구동향에 대해 논의하고자 한다.

면역반응의 정의와 종류

인체는 박테리아, 바이러스 및 곰팡이 균류, 유해 물질 등을 포함하는 다양한 외부 물질과 병원성 미생물 등에 의하여 발생하는 감염과 질병으로부터 신체를 보호하기 위하여 세포, 조직 및 기관의 복잡한 네트워크로 이루어진 효과적인 면역 방어 체계를 통하여 체내 항상성을 유지하고 있다. 이러한 면역체계는 크게 외부침입 반응에 대한 즉각적이고 비 특이적인 방어 메커니즘의 활성화를 포함하는 선천면역계 (innate immunity)와 선천면역계에 의하여 유도되며 병원체에 대하여 매우 특이적인 반응을 나타내는 후천면역계 (adaptive 또는 acquired immunity)의 두가지 유형으로 구분 지을 수 있다 (Parkin와 Cohen, 2001).

병원체가 피부 또는 점막과 같은 물리적인 상피

장벽을 침입하면 식세포작용 (phagocytosis)을 갖는 호중구 (neutrophil), 단핵구 (monocyte), 수지상세포 (dendritic cell), 대식세포 (macrophage), 자연살해세포 (natural killer cell)뿐만 아니라 항균펩타이드, 보체, 사이토카인 (cytokine)으로 구성되는 선천면역계와 반응하게 된다 (McKenzie 등, 2014). 선천면역계의 병원체에 대한 인식은 바이러스 핵산, 박테리아, 곰팡이세포벽과 같은 구성요소가 포함하는 PAMP (pathogen-associated molecular pattern)를 감지하는 PRR (pattern recognition receptors)에 의하여 매개되며 PRR은 보통 TLR (toll like receptor), NOD (nucleotide-binding and oligomerization domain), NOD-like receptor, C-type lectin receptor, complement receptor, mannose receptor와 같은 구성으로 되어 있다 (Kawai와 Akira, 2011; Mogensen, 2009). PRR은 다당류, 당지질, 지단백질, 뉴클레오타이드 및 핵산 등을 인지할 수 있으며 이러한 PAMP를 식별하면 사이토카인과 케모카인 (chemokine)의 분비를 포함하는 염증반응과 선천적 숙주방어기작이 시작된다. 이렇게 다양한 PRR수용체에 매개되는 항원의 제시나 감염의 유형이 결정되어 적응면역 반응의 활성화를 유도하게 된다 (Fritz 등, 2007).

적응면역은 선천면역과 비교하여 느리게 시작되지만 병원체에 대하여 매우 특이적인 특징이 있다. 적응면역 반응에는 T림프구에 의해 매개되는 세포성면역 (cell-mediated immune response)과 B림프구에 의한 체액성면역 (humoral immune response)의 두 가지 범주가 있다. T림프구는 외래항원, 바이러스에 감염된 숙주세포나 암세포에 특이적으로 결합하여 표적세포를 파괴하는 cytotoxic T세포, killer T세포, CD8 T세포를 비롯하여 대식세포, B세포와 같은 다른 면역세포들의 활성을 조절하고 면역반응을 매개하는 사이토카인과 같은 화학물질을 분비하는 helper T세포, 그리고 자가면역질환의 억제 및 면역항상성의 유지에 필수적인 regulatory T세포 등으로 구성되어 있다. B세포는 전체 림프구의 약 15% 정도를 구성하고 있으며 외부항원에 특이적인

항체 (antibody)를 생산하는 역할을 한다. 적응면역 시스템의 가장 큰 특징은 병원체나 외부 항원에 대한 침입과 반응에 따른 면역학적 기억을 생성하여 특정 병원체로부터 강력하고 지속적인 보호의 기능을 제공할 수 있으며 이후 동일한 병원체에 대한 보다 신속하고 향상된 반응이 가능한 점이다 (Natoli와 Ostuni, 2019; Vivier와 Malissen, 2005).

최근 연구가 진행되고 있는 면역시스템의 또 다른 특성은 훈련된 면역 (trained immunity)이라고 하며 선천면역에도 적응면역에만 존재한다고 알려져 있던 면역학적 기억력 (memory)이 존재하여 2차감염에 대한 비 특이적이고 증강된 예방효과를 나타낼 수 있다고 설명하고 있다 (Netea 등, 2016). 2014년 네티아 교수 연구진은 다당체 항원인 베타글루칸 (beta-glucan)을 단핵구에서 HIF1 α (hypoxia-inducible factor 1-alpha)가 결실된 유전자변형 마우스에 노출시켜 HIF1 α 와 mTOR (mechanistic target of rapamycin)로 매개되는 호기성 해당과정 (glycolysis)이 훈련된 면역에 결정적인 영향을 끼친다는 연구결과를 발표했다 (Cheng 등, 2014). 이러한 연구결과는 선천성 면역계의 면역조절 작용에 의하여 매개되는 염증 및 면역 질환의 예방과 치료에 새로운 접근방법을 제시하는 것으로 여겨지고 있다. 이와 같은 복잡하고 유기적인 면역체계의 상호 조절 작용에 의하여 유도 및 유지되는 면역반응의 항상성 (immune homeostasis)에 불균형이 발생하면 과잉면역 및 자가면역에 의하여 진행되는 다양한 질병 증상이 발생하는 것으로 알려져 있다.

바이러스 감염으로 인하여 유발되는 염증반응 (inflammation)의 진행 및 발달 상태가 이러한 면역조절 작용의 중요성을 잘 나타내는 예시라고 할 수 있다. COVID-19의 경우, 감염 초기에 발생하는 염증반응은 면역세포 및 염증 매개체의 반응을 촉진하고 항원의 제거를 유도하여 인체의 방어기전을 활성화하게 되지만 조절되지 않은 과도한 면역반응이 유도되면 IL1 β (interleukin 1 beta), IL17, IFN γ (interferon gamma), TNF α (tumor necrosis factor alpha), IL6등을 포함하는 사이토카인폭풍 (cytokine



세계 건강기능식품 시장규모 및 전망 ('21)

Year	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	CAGR
Global Market	145,600	156,200	167,600	179,900	193,000	207,089	222,207	7.3

세계 건강기능식품 시장 매출액 및 성장률 ('09~'19)



그림 1. 세계 건강기능식품 시장 동향 (NutritionBusinessJournal, 2017; 2019)

storm)증상에 의하여 패혈증, 급성호흡곤란증후군, 전신 응고 및 혈전형성, 다기관부전 등의 심각한 증상 및 합병증이 유발된다고 보고되어 있다 (Mehta 등, 2020). 또한, 집중치료가 필요한 COVID-19 환자에서 IL2, G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor), MCP1 (monocyte chemoattractant protein 1), TNF α 의 유의미한 상승 수준이 보고되었으며 특히 IL6의 과발현이 COVID-19 사망 환자 사이에서의 특징으로 알려져있다 (Costela-Ruiz 등,

2020).

면역기능은 유전형질, 나이, 성별, 환경적인 요인 뿐만 아니라 식이습관 및 영양상태 등의 영향을 받기 때문에 식품과 이에 함유된 다양한 종류의 생리활성 물질들은 인체의 면역기능을 조절하는 중요한 인자라고 볼 수 있다. 따라서 감염 및 질병을 예방하고 면역기능의 증진을 유도하는 반면, 항염증 및 면역조절 작용을 통하여 면역항상성을 유지하고 증강시킬 수 있는 건강식품의 적용 및 안정성에 대한 연구가 필요한 시점이다.

건강기능식품의 정의와 현황

건강기능식품의 정의는 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조 및 가공한 식품으로 정의할 수 있으며 우리나라의 경우 2002년에 건강기능식품에 관한 법률이 제정되면서 처음 도입되었다. 식품의약품안전처는 인체에 유용한 기능성을 가진 원료 또는 성분의 분류를 크게 고시형 원료와 개별인정형 원료로 구분하고 있다. 고시형 원료는 건강기능식품의 기준 및 규격이 고시되어 있어 제조 기준, 규격, 최종제품 등의 조건에 부합되면 별도의 인정 절차 없이 제조가 가능한 반면, 개별인정형 원

표 1. 연도별 건강기능식품 국내 시장규모('16~'20) (식품의약품안전처, 2021)

구분	항목	출하액	수출액	국내 총 생산실적	수입액	총계	무역수지
2016	금액	20,176	1,084	21,260	5,863	27,123	-4,779
	전년대비 성장률	16.4%	19.9%	16.6%	18.0%	16.9%	-17.6%
2017	금액	21,297	1,077	22,374	5,744	28,118	-4,667
	전년대비 성장률	5.6%	-0.6%	5.2%	-2.0%	3.7%	2.3%
2018	금액	23,962	1,259	25,221	6,727	31,948	-5,468
	전년대비 성장률	12.5%	16.9%	12.7%	17.1%	13.6%	-17.2%
2019	금액	28,081	1,427	29,508	9,176	38,684	-7,749
	전년대비 성장률	17.2%	13.4%	17.0%	36.4%	21.1%	-41.7%
2020	금액	30,990	2,264	33,254	10,763	44,017	-8,499
	전년대비 성장률	10.4%	58.7%	12.7%	17.3%	13.8%	-9.7%

표 2. 2020년도 건강기능식품 생산 현황 (식품의약품안전처, 2021)

구분	업체 수	생산액 (억원)	생산량(톤)	총 매출액 (억원)	총 매출량 (톤)	내수용		수출용	
						판매액 (억원)	판매량 (톤)	판매액 (억원)	판매량 (톤)
2016	487	14,715	45,060	21,260	43,123	20,175	41,142	1,084	1,981
2017	496	14,819	45,649	22,374	47,725	21,297	45,259	1,077	2,466
2018	500	17,288	52,771	25,221	48,668	23,962	45,309	1,259	3,359
2019	508	19,464	71,681	29,508	70,469	28,081	67,196	1,427	3,273
2020	521	22,642	76,696	33,254	79,230	30,990	72,951	2,264	6,279
'20년 전년대비 성장률(%)	2.6	16.3	7.0	12.7	12.4	10.4	8.6	58.7	91.8
'16~20 연평균 성장률 (%)	1.7	11.4	14.2	11.8	16.4	11.3	15.4	20.2	33.4

표 3. 건강기능식품 인정 형태별 매출 현황 ('16~'20, 매출액, 단위: 억원, %) (식품의약품안전처, 2021)

구분	2016	2017	2018	2019	2020
전체	21,260	22,374	25,221	29,508	33,254
전년대비 성장률 (%)	16.6	5.2	12.7	17.0	12.7
고시형	18,903	19,924	21,995	24,022	26,710
전년대비 성장률 (%)	25.7	5.4	10.4	9.2	11.2
개별인정형	2,357	2,450	3,226	5,486	6,543
전년대비 성장률 (%)	26.2	3.9	31.7	70.0	19.3

료는 별도로 영업자로부터 안전성 및 기능성 등에 관한 자료를 제출 받아 건강기능식품 기능성 원료 및 규격 인정에 관한 규정에 따라 개별적으로 인정되어야 하며 건강기능식품 기능성 원료 인정서를 발급받은 자만이 제조할 수 있는 차이가 있다 (식품의약품안전처, 2022).

COVID-19 팬데믹의 영향으로 건강과 면역에 대한 관심이 고조되었을 뿐만 아니라 삶의 질 향상, 인구고령화에 따른 만성질환의 증가 등으로 건강기능식품의 판매가 전 세계적으로 급증하여 건강기능식품 시장의 2020년 글로벌 성장률은 9.7%에 이를 것으로 예상되고 있다 (그림 1). 2018년 기준 세계 건강기능식품 시장의 규모는 약 1456억 달러에서 연평균 7.3% 성장하여 2024년에는 약 2222억 7백만 달러의 규모로 성장할 것으로 예측된다 (그림 1). 2020년 건강기능식품의 국내시장 규모는 4조 4017억 원으로 2019년 3조 8684억 원 대비 13.8% 증가하였으며

2021년 약 5조원의 시장규모로 전년대비 2.4%의 성장률이 예상된다 (표 1). 판매실적은 3조 3254억 원으로 2019년 2조 9805억 원 대비 12.7%의 성장률을 나타냈다 (표 2). 이중 고시형 제품은 2조 6710억 원으로 2019년 대비 11.2% 증가하였고 개별인정형 제품은 총액 6543억 원으로 전년대비 19.3%의 성장률을 보였다 (표 3). 또한 2020년 건강기능식품의 총 수출액은 1억 9189만 달러로 전년대비 56.8% 증가하였고 수입액은 9억 1214만 달러로 전년대비 15.9% 증가한 것으로 보고되어 최근 건강기능식품에 대한 수요가 급증하고 있음을 알 수 있다 (표 4). 오픈서베이 건강관리 트렌드 리포트에 따르면 COVID-19 상황에서 면역력 향상과 질병 및 질환의 예방에 대한 관심도가 높아지고 식료품의 구매 시 몸에 건강한 식사를 가장 크게 고려하는 것으로 나타났다 (오픈서베이, 2020). 2019년도 건강보험제도 국민의식조사 결과에 따르면 건강관리를 하는 국민 중 건강기



표 4. 건강기능식품 판매 · 수입실적 현황('16~'20) (식품의약품안전처, 2021)

구분	2016	2017	2018	2019	2020
판매실적 (억원)	21,260	22,374	25,221	29,508	33,254
전년대비 성장률 (%)	16.6	5.2	12.7	17.0	12.7
내수용 (억원)	20,175	21,297	23,962	28,081	30,990
전년대비 성장률 (%)	16.4	5.6	12.5	17.2	10.4
수출용 (억원)	1,084	1,077	1,259	1,427	2,264
전년대비 성장률 (%)	19.9	0.6	16.9	13.4	58.7
달러 기준 (만달러)	9,342	9,530	11,433	12,236	19,189
전년대비 성장률 (%)	16.9	2.0	20.0	7.0	56.8
수입실적 (억원)	5,863	5,744	6,727	9,176	10,763
전년대비 성장률 (%)	18.0	2.0	17.1	36.4	17.3
달러 기준 (만달러)	50,545	50,828	61,097	78,696	91,214
전년대비 성장률 (%)	15.1	0.6	20.2	7.2	15.9
국내시장규모 (억원)	26,039	27,041	30,689	37,257	41,753
전년대비 성장률 (%)	16.8	3.8	13.5	21.4	12.1
무역수지 (만달러)	41,203	41,298	49,664	66,460	72,075
전년대비 성장률 (%)	14.7	0.2	20.3	33.8	8.4

표 5. 기능성별 매출 현황('19~'20, 상위 10개 품목) (식품의약품안전처, 2021)

기능성	2019		2020	
	매출액 (억원)	비율 (%)	매출액 (억원)	비율 (%)
계	88,308	100.0	93,800	100.0
면역기능 개선	11,319	12.8	12,509	13.3
혈행 개선	11,925	13.5	12,363	13.2
기억력 개선	12,667	14.3	12,126	12.9
항산화	11,230	12.7	11,585	12.4
피로 개선	11,779	13.3	11,569	12.3
갱년기 여성 건강	10,780	12.2	11,002	11.7
장 건강	6,948	7.9	7,950	8.5
눈 건강	1,760	2.0	2,540	2.7
혈중 중성지방 개선	1,298	1.5	1,631	1.7
체지방 감소	1,232	1.4	1,482	1.6

능식품을 복용한다는 비율이 전체의 49.2%를 차지하는 것으로 보고되었다 (국민건강보험공단, 2019). 이처럼 과학적인 근거를 기반으로 식품에 대한 정확한 정보 및 식품섭취를 통한 건강유지 및 증진에 대한 소비자의 니즈가 높아지고 있으며 이러한 경향은 일시적인 것이 아니라 지속적으로 유지 또는 증가할 것으로 예상된다.

특히 COVID-19 감염에 대한 우려로 인하여 면역력 증진에 도움을 주는 기능성 식품의 판매가 점진적으로 증가하는 추세이며 미국에서는 면역기능 증진 관련 제품의 매출이 2020년에 약 52.2% 증가하여 약 52억 달러에 이를 것으로 예상되고 있다 (식품의약품안전처, 2021). 2020년 국내 건강기능식품 기능성별 생산실적에 따르면 면역기능 개선이 1조 2509억

표 6. 면역력 증진에 도움을 주는 기능성원료 (식품의약품안전처, 2021)

기능성	원료 분류	원료명	지표성분	일일섭취량
면역기능 개선-면역력 증진에 도움	고시형 원료	인삼	진세노사이드 Rg1과 Rb1의 합	Rg1과 Rb1 합계로서 3~80 mg
		홍삼	진세노사이드 Rg1과 Rb1 및 Rg3의 합	Rg1과 Rb1 및 Rg3의 합으로서 3~80 mg
		클로렐라	총 엽록소	총 엽록소로서 125~150 mg
		알콕시글리세롤함유상어간유	알콕시 글리세롤	알콕시글리세롤로서 0.6~2.7 g
		알로에겔	고형분 중 총 다당체	총 다당체 함량으로서 100~420 mg
	상황버섯추출물	베타글루칸	상황버섯추출물로서 3.3 g 베타글루칸으로서 287.1~534.6 mg	
	개별 인정형 원료	당귀혼합추출물	Nodakenin, paeoniflorin, chlorogenic acid	당귀혼합추출물로서 20~40 g/일
		게르마늄효모	게르마늄	게란티바이오-Ge효모로서 1.2 g/일
		금사상황버섯	베타글루칸	금사상황버섯추출물로서 3.3 g/일
		표고버섯균사체	α -1,4 glucan, α -glucan	표고버섯균사체로서 1.8~3.6 g/일
청국장균배양정제물		폴리감마글루탐산칼륨	폴리감마글루탐산칼륨으로서 1,000 mg/일	
동충하초주정추출물		Cordycepin	동충하초주정추출물로서 1.5 g/일	
효모베타글루칸		베타글루칸	효모베타글루칸으로서 250 mg/일	
인삼다당체추출물	Galactose와 Arabinose의 합, 진세노사이드 Rg1과 Rb1의 합	인삼다당체추출물로서 6 g/일		
실크단백질산가수분해물	세린(mg/g): 151.5(표시량의 80~120%) 글리신(mg/g): 344.9(표시량의 80~120%)	실크단백질 산가수분해물(Sil-Q1)로서 7.5 g/일		

원료로 기능성별 판매실적 중 가장 높은 13.3%의 비중을 차지하였고 뒤이어 혈행개선, 기억력개선, 항산화, 피로개선 등의 순으로 높은 비중을 나타냈다 (표 5). 2019년 면역기능 개선 제품의 비중은 1조 1339억 원의 규모로 시장 비중이 4위 였지만 1년만에 가장 높은 비중을 차지한 것으로 나타났다 (표 5). 현재 식약처에 고시형 또는 개별인정형으로 등록된 면역기능 증진에 도움을 줄 수 있는 건강기능식품원료는 고시형 6종, 개별인정형 9종으로 총 15종이며 (표 6) 고시형의 매출 현황은 면역기능 개선이 혈행개선, 기억력개선, 항산화에 이어 4번째 규모인 1조 1196억 원으로 총 매출액 1조 609억 원의 홍삼을 비롯하여 상황버섯추출물과 클로렐라, 인삼, 알콕시글리세롤 함유 상어간유, 알로에 겔 등이 고시형 원료로 포함되어 있다 (표 7). 개별인정형의 경우 면역기능 개선이 1314억 원의 매출로 15.1%의 가장 높은 비중

을 차지하였고 1195억 원의 가장 높은 매출액을 기록한 헤모힘 당귀 등 혼합추출물을 비롯하여 실크 단백질 산가수분해물, 베타글루칸분말, 소엽추출물, 표고버섯 균사체, 금사상황버섯, 청국장균 배양정제물, 동충하초주정추출물, 효모베타글루칸, 인삼다당체추출물, 바이오게르마늄효모 등이 개별인정 원료로 등록되어 있다 (표 7).

면역기능 증진에 도움을 줄 수 있는 원료 및 연구동향

고시형원료

인삼 (*Panax ginseng* C.A. Meyer)

건강기능식품의 기준 및 규격에서는 인삼의 제조 기준과 규격에 관하여 말리지 않거나 익히지 않고 말



표 7. 기능성별 매출현황 - 고시형·개별인정형('20, 상위 5개 품목) (식품의약품안전처, 2021)

	기능성	매출액 (억원)	비율 (%)	원재료
	고시형 원료	계	85,128	100.0
	혈행 개선	12,242	14.4	EPA 및 DHA 함유 유지, 감마리놀렌산 함유 유지, 영지버섯 자실체 추출물, 홍삼, 은행잎 추출물
	기억력 개선	12,086	14.2	EPA 및 DHA 함유 유지, 홍삼, 은행잎 추출물
	항산화	11,527	13.5	코엔자임Q10, 토마토추출물, 녹차추출물, 홍삼, 클로렐라, 엽록소 함유 식물, 스피루리나, 프로폴리스추출물, 스쿠알렌
	면역기능 개선	11,196	13.2	상황버섯추출물, 클로렐라, 인삼, 홍삼, 알코시글리세롤 함유 상어간유, 알로에 겔
	피로 개선	10,748	12.6	인삼, 홍삼, 매실추출물, 홍경천추출물
	기능성	매출액 (억원)	비율 (%)	원재료
	개별 인정형 원료	계	8,671	100.0
	면역기능 개선	1,314	15.1	구아바잎추출물 등 복합물, 다래추출물, 피카오프레토 분말 등 복합물, 소엽추출물, 표고버섯균사체, 헤모힘당귀등혼합추출물, L-글루타민, 금사상황버섯, 청국장균배양정제물(폴리감마글루탐산칼륨), 동충하초주정추출물, 효모베타글루칸, 인삼다당체추출물, 바이오게르마늄효모, <i>Enterococcus faecalis</i> 가열처리건조분말, 피엘에이지
	간 건강	877	10.1	표고버섯균사체추출물, 표고버섯균사체, 복분자추출분말, 유산균발효다시마추출물, 도라지추출물, 유산균발효마늘추출물, 발효율금, 브로콜리스프라우트분말, 곰피추출물, 헛개나무과병추출분말
	운동수행 능력 향상	843	9.7	헛개나무과병추출분말, 마카젤라틴화분말, 동충하초 발효 추출물
	피로 개선	821	9.5	헛개나무과병추출분말, 발효생성아미노산 복합물
	체지방 감소	796	9.2	식물성유지 디글리세라이드, 보이차추출물, 레몬 밤 추출물 혼합분말, 대두배아추출물등복합물, 그린마테추출물, 키토산, 락토펜(우유정제단백질), 미역 등 복합추출물(잔티젠), 콜레우스 포스폴리 추출물, <i>Lactobacillus gasseri</i> BNR17, 서목태(쥐눈이콩)펩타이드 복합물, 발효식초석류복합물, 와이드망고 종자추출물, 그린커피빈추출물, 풋사과추출물애플페논, 마테열수추출물, L-카르니틴 타르트레이트, 핑거루트추출분말, 핑거루트추출분말(판두라틴), 돌외잎주정추출분말, 히비스커스등복합추출물, 그린커피빈주정추출물

린 수삼, 백삼, 태극삼을 분말화하거나 물이나 주정 추출을 통하여 농축 및 발효하여 지표성분인 진세노사이드 (ginsenoside) Rg1과 Rb1을 합쳐 0.8 mg/g 이상을 함유해야 한다고 고시하고 있다. 또한 Rg1과 Rb1의 합계로서 3~80 mg의 일일섭취량을 면역력 증진 및 피로 개선에 도움을 줄 수 있음의 기능성 요건으로 고시하고 있다 (식품안전나라, 2022).

인삼에 함유되어 있는 성분의 함량은 일반적으로 탄수화물의 비중이 60~70%로 가장 높으며 프로토파낙사이드아디올 (protopanaxadiol)계 24종, 프로토

파낙사트리올 (protopanaxatriol)계 11종, 올레아놀린산 (oleanolic acid)계 1종을 포함하는 사포닌 (saponin)이 3~6%, 합질소화합물이 12~16%, 지용성성분이 1~2%, 비타민 0.05%, 화분 4~6% 등으로 구성되어 있다 (Kwak, 2012).

사포닌 성분인 진세노사이드는 인삼의 약리효능을 나타내는 대표적 성분으로 주로 면역력 증진 작용과 연관이 있는 것으로 보고되어 있다. 지금까지 약 40여 종의 진세노사이드가 분리되었으며 그 중 Rb1, Rb2, Rc, Rd, Re, Rf, Rg1의 7종이 총 진세노사이드

표 8. 인삼뿌리에서 분리된 다당체의 분류 (Kwak와 Baeg, 2010)

Compound	M. W.	Molar ratio of neutral sugar	Acidic sugar	References
Panaxan				
A	14,000	Glc	-	(Tomoda 등, 1984)
B	1,800,000	Glc	-	(Konno 등, 1984)
C	ND	Glc	-	(Konno 등, 1984)
D	ND	Glc	-	(Konno 등, 1984)
E	ND	Glc	-	(Konno 등, 1984)
F	16,000	Ara:Gal:Glc:Rha (7:10:11:1)	-	(Hikino 등, 1985)
G	6,600	Ara:Gal:Glc (10:10:12)	-	(Hikino 등, 1985)
H	110,000	Ara:Gal:Rha (7:10:1)	-	(Hikino 등, 1985)
I	74,000	Ara:Gal (8:10)	GalA:GlcA (5:10)	(Oshima 등, 1985)
J	37,000	Glc	-	(Oshima 등, 1985)
K	1,300,000	Ara:Gal:Rha (16:10:2)	-	(Oshima 등, 1985)
L	80,000	Ara:Gal (30:10)	GalA:GlcA (13:10)	(Oshima 등, 1985)
M	90,000	Ara:Gal:Glc:Rha:Xyl (19:10:1:3:1)	GalA:GlcA (39:10)	(Konno와 Hikino, 1987)
N	2,900	Gal:Glc (10:182)	GlcA	(Konno와 Hikino, 1987)
O	9,300	Ara:Gal:Glc:Rha:Xyl (6:10:2:1:2)	GalA	(Konno와 Hikino, 1987)
P	2,500	Ara:Gal:Glc:Rha (15:10:12:19)	ManA	(Konno와 Hikino, 1987)
Q	84,000	Gal:Glc:Man:Rha (10:8:6:1)	-	(Konno 등, 1985)
R	170,000	Gal:Glc:Rha (10:22:6)	GalA:GlcA:ManA (12:10:9)	(Konno 등, 1985)
S	3,000	Ara:Gal:Glc (10:10:9)	-	(Konno 등, 1985)
T	11,000	Rha:Gal (2:10)	GalA	(Konno 등, 1985)
U	2,500	Gal:Glc (10:262)	-	(Konno 등, 1985)
Ginsan				
PA	160,000	Ara:Gal:Rha (11:22:1)	GalA:GlcA (6:1)	(Tomoda 등, 1993a)
PB	55,000	Ara:Gal:Rha (3:7:2)	GalA:GlcA (8:1)	(Tomoda 등, 1993a)
S-IA	56,000	Ara:Gal (8:8)	GalA (1)	(Tomoda 등, 1993b)
S-IIA	100,000	Ara:Gal:Glc (15:10:2)	GalA (5)	(Tomoda 등, 1993b)
Ginsan	150,000	Gal-Glu (47.1%)	GalA (43.1%)	(Kim 등, 1998)

주) Rha, L-arabinose; Gal, D-galactose; Glc, D-glucose; Glu, glucose; Man, D-mannose; Rha, L-rhamnose; Xyl, D-xylose; GalA, D-galacturonic acid; GlcA, D-glucuronic acid; ManA, D-mannuronic acid; ND, no data

의 90% 이상을 차지하고 있다 (Cheng 등, 2008). 10 mg/kg의 용량으로 Rg1을 투여받은 마우스에서 T림프구와 Th1세포수의 증가 및 자연살해세포의 활성이 증진되었고 대식세포에서의 IL1 생성을 촉진한다는 연구결과가 보고 되었으며 (Kenarova 등, 1990), 사이클로포스파마이드 (cyclophosphamide)로 유도한 마우스 면역억제 모델에서 Rb2를 5, 10, 20 mg/

kg으로 복강투여하여 감소된 체중과 비장의 면역지수를 투여한 농도에 비례하여 회복시키는 결과를 확인하였다. 또한 비장 림프구의 증식, 자연살해세포의 활성화, 세포성면역 및 IFN γ , TNF α , IL2, IgG (immunoglobulin G)와 같은 면역물질의 생성을 증가시키고 대식세포의 식세포작용을 증진시키는 효과가 있음이 알려졌다 (Zheng 등, 2022). 이와 유사하

계 사이클로포스파마이드 유도 면역억제 마우스에서 Rg3의 투여로 인하여 감소된 체중과 비장 및 흉선의 면역지수가 회복되는 결과를 확인하였고 대식세포의 식세포 작용과 CD3⁺, CD4⁺ 및 CD8⁺ T 림프구 활성을 증진시키고 Th1/Th2 면역 균형을 조절하는데 관여하는 전사인자와 싸이토카인으로 알려진 IFN γ , IL4, T-bet (T-box expressed in T cells), GATA-3 (GATA binding protein 3)의 발현을 조절하여 면역기능을 개선하는 결과를 확인하였다 (Liu 등, 2019).

인삼의 또 다른 대표적 성분인 다당체는 항암작용을 비롯하여 다양한 면역조절 작용을 포함한다고 알려져있다. 일반적으로 중성다당체에 비하여 galacturonic acid, glucuronic acid, mannuronic acid 등의 산성당을 다량 함유하는 산성다당체가 면역체계에 미치는 영향이 크다고 보고되어 있다 (Rashmi와 Kulshreshtha, 1989). 현재까지 인삼의 뿌리부분에서 분리된 다당체는 (표 8)과 같이 총 21종의 panaxan을 비롯하여 4종의 ginsan과 ginsan이 분류되었고 주로 glucose, arabinose, galactose, xylose, rhamnose등으로 구성되어 있는 것으로 밝혀졌다 (Kwak, 2012). 최근 연구결과에 따르면 인삼의 다당체가 보체 시스템의 핵심구성요소인 C4 (complement component 4)의 mRNA와 단백질 발현 및 프로모터의 활성을 유의하게 향상시켰으며 (Liu 등, 2021), 마우스 비장세포의 증식을 향상시키고 복강에서 유래한 대식세포에서 TNF α 와 IL12의 발현을 증가시키며 자연살해세포와 대식세포의 활성화를 통하여 암세포의 전이를 억제하는 연구결과를 확인하였다 (Shin 등, 2017). 또한 인삼 다당체가 항원제시 관련분자인 MHC class II (major histocompatibility complex class II), CD80, CD86, CD83, CD40 및 IL12의 발현뿐만 아니라 BMDC (bone marrow-derived dendritic cell)의 성숙 및 기능을 향상하고 CD4⁺ T 림프구의 활성을 유도하여 IFN γ 의 분비를 통한 면역반응의 강화를 유도하는 결과를 확인하였다 (Meng 등, 2013).

COVID-19 관련 최근 연구결과를 살펴보면, 인삼

의 진세노사이드 성분은 *In silico*기반 연구를 통하여 SARS-CoV-2 바이러스에 존재하는 Mpro (main protease)의 수용체에 약 9.63 kcal/mol의 강력한 에너지로 결합하여 Mpro의 활성을 억제할 수 있는 가능성을 제시하였으며 이와 같은 결과는 약리 및 약동학적으로 우수한 진세노사이드가 SARS-CoV-2 바이러스에 대한 잠재적인 치료제로 사용될 수 있는 가능성을 시사한다 (Garg 등, 2020). 또한 인간의 ACE2를 발현하는 형질변환마우스에 인삼추출물을 180일간 투여하고 SARS-CoV-2 바이러스에 감염시킨 후 생존율을 확인한 결과 인삼추출물을 먹지 않은 마우스는 10일 후 모두 사망한 반면, 투여군에서는 30%의 마우스가 생존하는 결과를 나타내었고, 인삼추출물을 투여한 마우스의 폐 조직에서 감염에 대응하는 IFN γ 의 분비가 증가함을 확인할 수 있었다 (Seo, 2022).

이와 같이 인삼은 림프구의 증식과 활성화를 증진시키고 내재면역을 구성하는 자연살해세포와 수지상세포, 대식세포의 활성을 유도하고 보체계의 활성화, 적응면역을 구성하는 T림프구의 활성화 및 기능을 증진시키며 면역글로불린의 생산을 증가시켜 인체의 전반적인 면역기능을 향상시키고 저하된 면역 관련 기능을 회복시키는 결과를 나타내었다. 최근, COVID-19에 대한 인삼의 직·간접적인 억제작용들도 보고되고 있어 인삼이 COVID-19를 포함하는 감염 질환의 예방 및 치료에 긍정적인 효과를 나타낼 것으로 예상된다.

홍삼

홍삼은 4년근 이상의 인삼 (*Panax ginseng* C.A. Meyer)을 표피를 벗기지 않은채로 세삼하고 증숙 건조 후 농축 또는 발효 및 분말화한 것으로 건강기능식품의 기준 및 규격에서는 지표성분인 진세노사이드 Rg1, Rb1, Rg3를 합쳐 2.5 mg/g 이상을 함유해야 한다고 고시하고 있다. 또한 Rg1, Rb1 및 Rg3의 합계로서 3~80 mg의 일일섭취량을 면역력증진 및 피로개선에 도움을 줄 수 있음의 기능성 요건으로 고시하고 있다 (식품안전나라, 2022).

홍삼은 인삼과는 다르게 ginsenoside의 C-20 위치의 glycosyl 잔기가 이탈하거나, C-20 위치의 수산기가 이성화되어 20(S)-ginsenoside Rg3, 20(R)-ginsenoside Rg2, 20(S)-ginsenoside Rh2, 20(R)-ginsenoside Rh1 등의 미량사포닌 및 pyran, maltol 등의 성분이 인삼에 비해 다량 생성되며 다당체의 경우도 화학적 성상이 다른것으로 알려져 있다 (Kwak 와 Baeg, 2010; Park, 1996). 인삼의 함유성분 중 면역증강기능을 포함하는 다당체인 ginsan은 중성당이 glucose와 galactose로 구성되고 산성당의 함량이 43.1% 비율이지만 홍삼의 다당체는 중성당의 조성이 glucose, arabinose, rhamnose, galactose로 구성되고 산성당의 함량이 56.9%로 구성되어 있다 (Kim 등, 2002). 이러한 성분함량의 차이는 제조 과정에서 당이 분해되어 체내 흡수율이 보다 높은 저분자 형태의 성분이 많이 생성되는 것에서 기인하는 것으로 알려져 있다.

인삼과 유사하게 홍삼도 항암작용 및 다양한 면역조절 효과를 나타내는 것으로 보고되어 있다. 인플루엔자 A바이러스로 감염을 유도한 마우스를 대상으로 홍삼을 투여한 결과 기관지 폐포 세척액과 폐 조직에서 IFN γ 의 분비가 증가하였고 인간 폐상피세포주에서 감염에 대한 생존율을 증진시키고 항산화 효과를 나타내는 결과를 확인하였다 (Lee 등, 2014a). SARS-CoV-2 슈도바이러스 (pseudovirus)로 구축되어 ACE2와 스파이크 단백질의 활성제로 알려진 TMPRSS2 (transmembrane protease serine subtype 2)를 공동으로 발현하는 SARS-2pv를 Calu-3세포 및 HEK293T세포에 형질전환 (transfection)하여 홍삼추출물을 처리한 결과 ACE2와 TMPRSS2의 발현이 현저하게 감소하여 SARS-CoV-2 바이러스에 대한 감염성이 유의하게 농도에 비례하여 저해됨을 확인하였다 (Moon 등, 2022). 또한 무작위로 두 그룹으로 나뉜 건강한 성인 100명에게 8주 동안 2 g의 홍삼을 복용시킨 결과 플라시보 대조군과 비교하여 CD3⁺, CD4⁺ 및 CD8⁺ T 림프구와 B세포 및 백혈구 수의 유의한 증가를 확인할 수 있었다 (Hyun 등, 2021).

알콕시글리세롤 함유 상어간유 (Alkoxyglycerol 또는 Ether lipid)

건강기능식품의 기준 및 규격에서는 상어간에서 추출한 유지에 스쿠알렌 및 검화물을 제거한 후 불검화물 부분을 수세하고 탈취, 가열, 여과하여 지표 성분인 알콕시글리세롤이 180 mg/g 이상 함유되어 있어야 하며 바틸알콜이 확인되어야 한다고 고시하고 있다. 또한 알콕시글리세롤로서 0.6~2.7 g의 일일섭취량을 면역력 증진에 도움을 줄 수 있음의 기능성 요건으로 고시하고 있다 (식품안전나라, 2022). 알콕시글리세롤은 ether lipid라고도 불리며 체내 중성지방인 triglycerol과 유사한 구조식으로 이루어져 있지만 글리세라이드 분자의 탄소 1번 지방산이 에테르 결합으로 이루어져 체내에서 지방분해효소에 의하여 분해되지 않는 특성이 있으며 보통 골수와 간 비장 및 모유에 존재하는 것으로 알려져 있다 (Lee 등, 2011). Elasmobranch에 속하는 상어에는 특이적으로 알콕시글리세롤 성분이 다량 함유되어 있으며 특히 간유의 성분 중 약 15%, 많게는 50%까지 함유되어 있는 것으로 알려져 있고 보통 18%의 키밀알콜, 4%의 바틸알콜, 50%의 세라킬알콜로 구성되어 있다. 알콕시글리세롤은 조혈작용 및 항암효과, 면역력증진 효과 등이 보고되어 있다 (Deniau 등, 2010).

40명의 고령인 외과환자에게 수술 전 500 mg의 알콕시글리세롤을 1일 2회로 4주간 투여한 결과 수술 후 합병증의 발병이 감소하고 백혈구 및 림프구와 IgG의 생성이 유의적으로 증가하는 반면 호중구수가 유의하게 감소하는 결과를 확인하였다 (Palmieri 등, 2014). 또한 3.6 g의 스쿠알렌 및 알콕시글리세롤과 함께 750 mg의 다중불포화지방산을 4주간 투여한 결과 박테리아 감염에 대한 호중구의 반응과 혈중 C4 수준 및 항산화 상태가 증가하였으며 말초단핵구에서의 IFN γ , TNF α , IL2의 생성이 증가하는 결과를 확인하였다 (Lewkowicz 등, 2005). 이 밖에도 알콕시글리세롤을 투여받은 마우스에서 BCR (B cell receptor)/CD38로 매개되는 B세포의 증식과 IgG의 mRNA발현을 증가시키고 T-bet과 IFN γ , TNF α 의 생성을 촉진하여 마우스에서 면역세포의 증



식과 성숙을 증강시키는 결과를 확인하였다 (Qian 등, 2014).

클로렐라 (*Chlorella*)

클로렐라는 보통 구형 또는 타원형의 단세포 담수 녹조류의 일종으로 세포 분열 능력이 뛰어나서 증식 속도가 매우 빠르며 단백질, 아미노산, 비타민, 미네랄, 식이섬유와 핵산 및 불포화지방산 등을 함유하고 있다 (Heo 등, 2006). 건강기능식품의 기준 및 규격에서는 클로렐라속 조류를 인공적으로 배양하고 건조하여 기능성분인 총엽록소를 10 mg/g 이상 함유하여야 한다고 고시하고 있으며 총엽록소로서 125~150 mg의 일일섭취량을 면역력 증진에 도움을 줄 수 있음의 기능성 요건으로 고시하고 있다 (식품안전나라, 2022).

사이클로포스파마이드로 유도한 면역억제 마우스 모델에서 클로렐라를 6주동안 투여한 결과, 림프구의 증식 및 식세포 작용을 포함하는 대식세포의 활성이 유의적으로 증가하고 IL2, IL12, IFN γ , TNF α 의 생성이 증가하는 결과를 확인하였다. 또한 자연살해세포의 세포독성을 강화하는 한편 비장에서 necrosis나 fibrosis등을 억제하는 효과를 나타냈다 (Cheng 등, 2017). 최근 연구에 따르면 클로렐라는 농도의존적으로 대식세포의 증식과 식세포활성 및 세포 내 nitric oxide의 생성을 유의하게 향상시키는 반면 활성산소를 제거하는 결과가 확인되었고 (Zhuang 등, 2014), 8주간 5 g의 클로렐라를 투여 받은 23명의 무작위, 이중맹검 대상에게서 플라시보 대조군과 비교하여 IFN γ 와 IL1 β 의 혈청 농도 및 자연살해세포의 활성화가 눈에 띄게 증가하는 결과를 확인하였다 (Kwak 등, 2012).

최근 COVID-19과 연관된 연구결과를 살펴보면, 클로렐라에서 분리된 pheophytin a, b와 β -caryophyllene, jejuguajavone A 등의 phytochemical 성분이 SARS-CoV-2를 포함하여 CBNU-nCoV01, CBNU-nCoV11, CBNU-nCoV21와 같은 변이 바이러스의 활성을 억제하는 결과를 확인하였고 인간의 ACE2를 발현하는 형질전환 마우스에서

클로렐라 유래 복합물의 투여가 SARS-CoV-2, 변이 바이러스, 오미크론 (omicron, B.1.1.529) 등으로 유도된 감염으로부터 체중 저하의 감소 및 생존율을 향상시키고 폐포 세척액에서 사이토카인과 같은 염증 물질의 생성을 억제하는 결과를 확인하였다 (Kim 등, 2022).

이와 같이 클로렐라는 림프구의 증식, 대식세포와 자연살해세포의 활성화 및 기능을 증진시킬 뿐만 아니라 다양한 모델의 *In vitro*, *In vivo*, 임상연구에서 면역력을 증강하고 면역작용을 조절하며 SARS-CoV-2를 포함하는 변이 바이러스에 대한 항바이러스 활성 및 보호 효과를 나타내었다.

알로에 (*Aloe vera*)

알로에는 백합과에 속하는 다년생의 다육식물로 99.5%의 수분과 0.013%의 단백질 및 fructase, amylase, 화분 등으로 구성되어 있으며 7종의 지방산과 6종의 유기산 및 플라보노이드 (flavonoid)를 비롯하여 안트라퀴논류 (anthraquinone), 안트론류 (anthrone), 크로몬류 (chromone), 피론류 (pyrone)와 아미노산 비타민과 미네랄을 포함하는 약 200여 가지의 다양한 화합물을 함유하고 있다고 알려져 있다 (Reynolds와 Dweck, 1999). 또한 알로에 베라겔은 대식세포 또는 수지상세포를 매개로 면역증강 작용을 나타내는 acetylated mannan, glucomannan과 같은 다당체를 함유하고 있는 것으로 알려져 있다 (Sadgrove와 Simmonds, 2021). 건강기능식품의 기준 및 규격에서는 알로에 베라 잎의 외피를 제거한 겔 부분만을 분리하여 착즙 후 농축하거나 건조 및 분말화한 고형분 중에서 기능성분인 총 다당체를 30 mg/g 이상 함유하여야 한다고 고시하고 있으며 총다당체 함량으로서 100~420 mg의 일일섭취량을 면역력 증진에 도움을 줄 수 있음의 기능성 요건으로 고시하고 있다 (식품안전나라, 2022).

면역력 증진과 관련된 연구를 살펴보면, 고지방 식이로 유도된 대사질환 마우스 모델에서 알로에를 투여하여 림프구의 증식이 향상되고 세포독성 T림프구 및 B세포에서의 IgG생산을 증진시켜 내재 및 적응면

역을 향상시키는 결과가 보고되었고 (Lee 등, 2017), 알로에 베라겔의 주요 다당체 성분인 acetylated mannan을 마우스의 골수에서 분리한 BMDC에 처리하여 MHC class II, B7-1, B7-2, CD40 및 CD54와 같은 공동자극 분자의 발현을 증진시켜 미성숙 수지상세포의 분화를 촉진하고 기능을 활성화하는 효과를 확인하였다 (Lee 등, 2001). 또한 알로에 베라의 잎에서 추출한 aloin이 인플루엔자 바이러스 균주에 의한 감염을 *In vitro* 연구에서 유의하게 감소시키는 한편, H1N1 인플루엔자 바이러스에 감염된 마우스에서 감염으로 인한 체중감소 및 사망률을 약화시키고 CD4⁺ 및 CD8⁺ T 림프구로 매개되는 면역반응 및 IFN γ , TNF α 의 생성을 증가시키는 효과를 나타낸다고 보고되었다 (Huang 등, 2019).

SARS-CoV-2와 관련한 알로에의 적용 연구는 대부분 *In silico* 연구를 기반으로 하는 약리·약동 및 분자도킹 관련 연구이며 SARS-CoV-2의 Mpro 수용체와 결합하여 결과적으로 바이러스의 억제활성을 기대할 수 있는 분자들을 대상으로 연구되었다. 분자 시뮬레이션 연구를 통하여 알로에 함유 성분 중 aloesin, aloeresin D, emodin, rutin, rabaichromone, aloeribide 등이 Lipinski의 다섯 가지 기준규칙에 부합하는 동시에 SARS-CoV-2의 Mpro 촉매 활성부위에 결합하여 바이러스 복제를 억제하는 활성을 나타낼 것으로 예상되었다 (Abouelela 등, 2021; Hicks 등, 2022; Mpiana 등, 2020).

이와 같이 알로에는 선천면역 및 적응면역과 관련한 면역세포의 활성 및 기능을 증강시키고 항바이러스 활성과 관련한 싸이토카인의 생성을 촉진하며 Mpro활성의 억제를 통하여 SARS-CoV-2의 잠재적인 예방 및 치료제제로 연구되고 있다.

상황버섯추출물 (*Phellinus linteus*)

건강기능식품의 기준 및 규격에서는 3~4년생 상황버섯 건조물을 열수추출하여 압착 여과 후 건조 및 분쇄하여 지표성분인 베타글루칸을 87 mg/g 이상 함유하여야 한다고 고시하고 있다. 또한 상황버섯추출

물로서 3.3 g 또는 베타글루칸으로서 287.1~534.6 mg의 일일섭취량을 면역력 증진에 도움을 줄 수 있음의 기능성 요건으로 고시하고 있다 (식품안전나라, 2022).

상황버섯은 소나무비늘과 진흙버섯속에 속하는 다년생의 버섯으로 항암활성물질, 면역증강물질과 같은 다양한 생리활성을 포함하는 베타글루칸계 다당체를 함유하고 있다. 베타글루칸의 주된 기능은 비특이적인 선천성 면역계의 증진 및 조절 작용으로 LPS (lipopolysaccharide)와 같은 내독소가 과염증반응의 유도로 인한 패혈증이나 급성 사망 유발의 위험성이 있는 것과는 달리, dectin-1이나 TLR (toll-like receptor)2/6등을 포함하는 수용체와 결합하여 대식세포나 수지상세포를 자극하고 활성화하여 이를 매개로 한 염증 및 면역반응을 유도하는 반면, 과염증반응의 유발 및 증폭을 억제하는 면역조절 작용을 동반하는 것으로 알려져 있다 (Cho 등, 1999; Lee 등, 2012).

상황버섯과 베타글루칸의 면역증강 및 조절에 관련된 연구를 살펴보면, 상황버섯의 균사배양체에서 정제한 베타글루칸을 포함하는 다당체를 마우스에 복강투여하여 T림프구 및 세포독성 T세포로 매개되는 면역기능을 자극하고 자연살해세포와 대식세포에 의하여 활성화되는 비특이적 면역기능과 체액성 면역기능을 증진하는 결과를 확인하였고 (Kim 등, 1996), CD19⁺ B세포에서 공동자극 분자인 CD80과 CD86의 발현을 향상시키고, 골수에서 유래한 수지상세포에서 MHC class I 과 II, CD80, CD86의 발현 및 IL12의 생성을 증진시키는 효과를 확인하였다 (Kim 등, 2003; Park 등, 2003). 또한 상황버섯에서 추출한 약 73kDa 분자량의 다당류-단백질 복합체가 B세포의 증식을 현저하게 증가시키고 대식세포에서의 싸이토카인 및 산화질소의 생성을 유의하게 촉진하며 자연살해세포의 세포사멸 작용을 증진시키는 결과를 확인하였다 (Kim 등, 2006). 최근 연구결과에 따르면 상황버섯 추출물과 H5N1 (인플루엔자A/Vietnam/1194/2004)바이러스종에서 유래한 NIBRG14백신을 함께 비강 접종한 마우스에서

이종인 인플루엔자A/Indonesia/6/2005 바이러스에 대한 교차보호 효과를 나타내는 결과가 확인되었다 (Ichinohe 등, 2010). 이러한 결과는 균사체 추출물이 인플루엔자 바이러스, 감염에 대한 보조치료제 및 면역증강제로 사용 가능함을 시사한다고 볼 수 있다.

개별인정형 원료

헤모힘 당귀등 혼합추출물 (기능성원료인정제2006-17호)

헤모힘은 당귀, 천궁, 백작약 등의 천연생약복합 조성물로 면역세포 회복 증진과 조혈 기능을 활성화 한다고 보고되어 있다. 지표성분으로는 100 mg/g을 기준으로 nodakenin 50~150, paeoniflorin 200~400, chlorogenic acid 25~60 이상을 함유하고 있다 (식품안전나라, 2022). 면역기능 개선 임상 시험평가에서 자연살해세포 활성의 유의성 있는 증가와 관련 사이토카인인 IFN γ , IL12의 생산을 증가시키는 결과를 확인하였다. 또한 헤모힘은 노화모델 마우스에서 비장세포의 증식과 사이토카인의 생성을 증진시키고 자연살해세포의 활성 회복을 유도하며 IFN γ , IgG2a, IL12p70의 생산을 증가시키는 효과를 나타내었으며 (Park 등, 2008), 방사선에 조사된 마우스에서 감소된 말초 혈액의 총 백혈구 수와 비장의 림프구 수를 정상수준으로 회복시키고 B세포 및 T세포, 자연살해세포의 기능을 개선하는 결과를 나타내었다 (Park 등, 2014). 헤모힘과 SARS-CoV-2의 직접적인 연관성은 연구되지 않았지만 지표성분 중 하나인 chlorogenic acid가 분자동역학 (molecular dynamics) 시뮬레이션에서 SARS-CoV-2의 Mpro에 대하여 높은 억제 활성을 나타낼 것으로 예상되었으며 Vero E6 세포에서 360 μ g/ml (IC50) 농도를 처리 시 SARS-CoV-2 (hCoV-19/Egypt/NRC-03/2020)에 대한 우수한 항바이러스 활성을 확인 할 수 있었다 (Gizawy 등, 2021). 또한 다수의 *In silico* 연구에서 chlorogenic acid가 Mpro, ACE2의 수용체 뿐만 아니라 COVID-19 치료를 위해 등록된 임상시험 약물과 공통으로 포함하는 SARS-CoV-2 수용체의 활성을 억제하는 결과를 확인하여 잠재적인

SARS-CoV-2의 치료제로써의 가능성을 시사하였다 (Challeng 등, 2022; Wang 등, 2022; Yu 등, 2020).

바이오게르마늄 효모 (기능성원료인정제2007-15호)

바이오게르마늄 효모는 효모 균체 내에 게르마늄과 단백질이 구조적으로 안정화하여 결합한 생합성된 유기 게르마늄을 함유하며 면역기능의 증진에 도움을 주는 것으로 알려져 있다. 지표성분으로는 조단백질이 40% 이상, 게르마늄 함량이 4 캡슐 (3.6 mg/1600 mg)의 80~120%으로 표준화 되어 있으며 일일 섭취량은 1.2 g으로 고시되어 있다 (식품안전나라, 2022). 관련 연구결과를 살펴보면, 130명의 피험자를 효모 발효과정을 통하여 생합성된 바이오게르마늄을 투여한 그룹과 (n=66) 위약그룹의 (n=62) 두 그룹으로 나눈 후 (무작위, 이중맹검) 8주동안 투여 후에 혈액 및 생화학적 분석과 자연살해세포의 활성 및 사이토카인과 면역글로불린의 생성을 분석하였다. 그 결과 위약군에서 자연살해세포의 세포독성 활성이 유의하게 감소하는 경향을 보인 반면, 바이오게르마늄을 섭취한 군에서는 자연살해세포의 비율에 따라 세포독성 활성도가 증가하는 결과를 나타냈다 (effector cell:target cell 50:1, 10:1, 5:1, 2.5:1 비율에 대한 세포용해활성이 12.60 \pm 32.91%, 10.19 \pm 23.88%, 9.28 \pm 16.49%, 7.27 \pm 15.28%로 확인) (Cho 등, 2020). 또한 바이오게르마늄 효모는 마우스에서 비장 내 총 세포수를 증가시키는 경향을 나타내었으며 특히, B세포의 증식을 농도의존적으로 유의성 있게 증가시키고 항체 생산 능력을 증진하는 면역증진 효과가 있는 것으로 보고되었다 (Joo 등, 2006).

청국장균배양정제물 (폴리감마글루탐산칼륨, 기능성원료인정제2012-25호)

고초균의 일종인 *Bacillus subtilis*에 의하여 발효된 청국장을 배양하고 막 분리 및 정제하여 획득한 폴리감마글루탐산 (poly- γ -glutamic acid)은 글루탐산이 감마결합의 형태로 연결된 고분자 물질로

서 면역 증진 효과가 알려져 있다 (식품안전나라, 2022). 고초균에서 유래한 폴리감마글루탐산은 수지상세포를 자극하여 IL12를 생성하고 이를 매개로 하는 CD4⁺ T세포의 분화를 유도하며 NK1.1⁺ CD11c⁺로 표지되는 NKDC의 활성화와 항종양 효과 및 IFN γ , TNF α , IL12 생성을 촉진한다고 보고되었다 (Lee 등, 2014b). 또한 폴리감마글루탐산은 NLRP3 (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3), NLRC4 (NLR Family CARD Domain Containing 4), AIM2 (absent in melanoma 2) 인플라마솜 (inflammasome)의 활성화를 저해시키고 인간과 마우스의 대식세포에서 싸이토카인의 생성을 촉진하는 결과가 보고되었다 (Ahn 등, 2018). 최근 연구에 의하면 폴리감마글루탐산은 MD2 (myeloid differentiation factor 2)와 CD14를 매개로 하는 TLR4신호기전의 활성화를 유도하여 Type I IFN 및 이와 관련된 유전자인 OAS2 (2'-5'-oligoadenylate synthetase 2)와 ISG56 (IFN-stimulated gene 56)의 mRNA발현을 증가시키는 결과를 나타내었다. 강화된 Type I IFN 신호기전을 통하여 항균성 기작들이 활성화되고 이를 매개로 하여 SARS 코로나바이러스와 hepatitis C 바이러스등에 대하여 저항성을 나타내는 결과를 확인하였다 (Lee 등, 2013). 폴리감마글루탐산칼륨은 이러한 폴리감마글루탐산에 칼륨이 결합된 성분으로 인체적용시험 결과 매일 1 g의 폴리감마글루탐산칼륨을 8주동안 섭취하였을 때 자연살해세포의 활성이 대조군에 비교하여 53.3% 유의하게 증가하는 결과가 확인되었다.

동충하초 주정추출물 (기능성원료인정제2013-16호)

동충하초의 주요성분은 polysaccharide, cordycepin, adenosine, cordycepic acid, ergosterol 등을 포함하며 지표성분은 cordycepin이다. 면역력 증진에 도움을 줄 수 있음의 기능성 요건으로 동충하초 주정추출물로서 1.5 g의 일일 섭취량을 고시하고 있다 (식품안전나라, 2022). 최근 연구결과에 의하면 동충하초는 대식세포에서 dectin-1과 TLR2/4로 매개되는 신호전달 기전을 활성화시켜 세포 내

nitric oxide와 TNF α 의 생성을 촉진하고 식세포작용을 유의하게 활성화하는 효과를 나타내었다 (Lee 등, 2015). 사이클로포스파마이드로 유도한 면역억제 마우스에서 동충하초의 투여는 비장 및 흉선의 면역지수를 증진시키고 비장 내 림프구와 대식세포의 기능을 활성화하며 IL2 및 IFN γ 의 생산을 증가시키는 결과를 확인하였다 (Zhu 등, 2013). 또한 건강한 성인에서 (n=39) 8주간 동충하초를 투여한 후 위약그룹과 (n=40) 대조한 결과 투여군에서 자연살해세포의 세포독성활성이 8주전과 비교하여 $33.7 \pm 17.4\%$ 에서 $38.8 \pm 17.6\%$ 로 약 5% 유의미하게 증가하는 결과를 확인하였다 (Jung 등, 2019). 이와 유사한 결과로 동충하초를 4주간 건강한 성인남성에게 (n=39) 투여한 결과 위약군에 (n=40) 대조하여 자연살해세포의 활성 및 림프구 증식 지수가 증가하였고 IFN γ 와 IL2의 생성이 증가하여 세포매개 면역반응이 증진되는 결과를 확인하였다 (Kang 등, 2015). COVID-19와 연관된 최근 연구동향을 살펴보면 동충하초의 지표성분인 cordycepin이 약리학적 분자동역학 및 시뮬레이션 연구에서 SARS-CoV-2의 RNA-dependent RNA polymerase의 활성을 억제하여 바이러스의 복제 및 증식을 억제하고 스파이크 단백질과 Mpro 수용체에 강하게 결합하여 결과적으로 SARS-CoV-2의 예방 및 치료에 cordycepin이 적용 될 수 있는 가능성을 시사하고 있다 (Bibi 등, 2022; Rabie, 2022; Verma, 2022).

실크단백질 산가수분해물 (Sil-Q1, 기능성원료인정제2021-1호)

실크는 천연 섬유상 단백질인 75% 함량의 fibroin과 고무상 단백질인 25% 함량의 sericin으로 구성된 복합체이며 정련 과정을 거치면 glycine과 alanine을 포함하는 18종의 아미노산으로 구성된 fibroin만 남게 된다 (Shin 등, 2006). 실크단백질의 산 또는 효소적 가수분해물을 기능성식품이나 산업 및 의약품으로 응용하려는 연구가 활발히 이루어지고 있으며 산가수분해물인 Sil-Q1은 면역증진과 관련한 기능이 보고되어 있다. 지표성분은 serine (1136.245



mg/9 g의 80~120%)과 glycine (2586, 739 mg/9 g의 80~120%)으로 표준화 되어 있으며 해당 기능성의 요건으로 실크단백질 산가수분해물로서 7.5 g의 일일 섭취량을 고시하고 있다(식품안전나라, 2022). 최근 연구결과를 살펴보면, 500~2000 µg/ml 농도의 실크 펩타이드를 NK-92세포와 마우스 비장에서 분리한 자연살해세포에 처리하면 세포독성 활성이 2~4배 유의하게 증가하고 비장내 세포에서 IFN γ , TNF α , IL4, IL6, IL17을 포함하는 사이토카인의 생성을 향상시키며 자연살해세포의 성숙도를 3.49%에서 23.70%로 유의하게 증진시키는 결과를 확인하였다(Jang 등, 2019). 또한 무작위로 나뉘어진 성인에서 (n=61) 8주동안 실크단백질 산가수분해물을 7.5 g 투여한 결과 위약군 (n=57)에 대비하여 자연살해세포의 세포독성이 유의하게 증가하였고 IL12의 생산이 증진되는 효과를 나타내었다(Cho 등, 2021).

결론

일반적으로 인간에서 가벼운 상부 호흡기 질환을 동반하며 감기를 유발하는 원인 중 하나로 알려져 있던 코로나 바이러스가 2002년 SARS, 2015년 MERS (middle east respiratory syndrome)를 거쳐 현재의 COVID-19으로 변이를 형성하며 비특이적이고 다양한 합병증을 동반하는 심각한 전염성 감염병을 유발하고 있다. COVID-19에 대한 역학조사 결과 모든 나라에서 사망률은 29세 미만에서 극히 낮은 수준으로 감소하며 65세 이상에서 기하급수적으로 증가하는 경향을 보이고 있다. 정확한 원인은 파악되지 않았지만 인체에서 미생물 및 바이러스에 대한 첫번째 방어벽으로 작용하는 선천면역과 이로 인하여 매개되는 적응면역반응을 조절하는 능력과 관계가 있을 것이라는 가설이 중론이다.

베타코로나 바이러스로 인한 팬데믹을 거치면서 면역력을 강화하는데 도움이 되는 식품에 대한 수요가 급증하고 있으며 이러한 수요의 증가는 미세먼지, 황사 등의 사회적 환경의 변화와 인구고령화에 따른 만성질환의 증가추세와 맞물려 지속적으로 증

가할 것으로 예상된다. 특히, 건강기능식품은 지속적인 섭취를 통하여 인체의 정상적인 기능을 유지하거나 생리기능의 활성화를 통하여 질병 발생위험을 감소시키거나 건강을 유지하고 개선할 수 있다는 장점이 있어 연구가 활발히 진행되고 있는 분야이다. 그 밖에도 최근에는 유전체 연구에 기반한 테이터를 연관지어 개인의 유전형질에 따른 맞춤형 처방 분야가 핵심 분야로 부상 중이며 주로 면역력강화와 심혈관, 장 건강 및 대사질환 관련 기능성 소재개발이 집중적으로 연구되고 있다.

신종 바이러스 감염증의 출현은 항상 특이적인 치료법의 부재와 지속적인 변이라는 장애물을 수반하기 때문에 인체의 면역증진을 유도하고 면역 항상성 유지에 도움을 줄 수 있는 기능성 물질이나 식품 소재를 통한 예방학적 접근은 바이러스 감염 및 그로 인해 매개되는 과염증 증상 발현에 대응하는 효율적인 방법 중 하나라고 할 수 있다. 따라서 면역증진 및 면역항상성 유지 기능을 갖는 식품 소재에 대한 지속적인 연구와 발굴이 필요하며, 이러한 시도가 급증하는 건강기능식품에 대한 소비자의 니즈를 충족시키고 나아가 국민건강의 증진과 건강기능식품 관련 산업의 발전에 기여하는 발판이 되기를 기대해본다.

References

- Abouelela ME, Assaf HK, Abdelhamid RA, Elkhyat ES, Sayed AM, Oszako T, Belbahri L, El Zowalaty AE, Abdelkader MSA. Identification of potential SARS-CoV-2 main protease and spike protein inhibitors from the genus Aloe: An in silico study for drug development. *Molecules*. 26: (2021)
- Ahn H, Kang SG, Yoon SI, Kim PH, Kim D, Lee GS. Poly- γ -glutamic acid from *Bacillus subtilis* upregulates pro-inflammatory cytokines while inhibiting NLRP3, NLRC4 and AIM2 inflammasome activation. *Cell. Mol. Immunol.* 15: 111-119 (2018)
- Bibi S, Hasan MM, Wang YB, Papadakos SP, Yu H. Cordycepin as a promising inhibitor of SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp). *Curr Med Chem*. 29: 152-162 (2022)
- Chelleng N, Puzari M, Chetia P, Tamuly C. Phenolic compounds of *Zanthoxylum armatum* DC as potential inhibitors of urease and SARS-CoV2 using molecular docking approach and with simulation study. *Nat Prod Res*. 1-5 (2022)
- Cheng D, Wan Z, Zhang X, Li J, Li H, Wang C. Dietary *Chlorella*

- vulgaris ameliorates altered immunomodulatory functions in cyclophosphamide-induced immunosuppressive mice. *Nutrients*. 9: 708 (2017)
- Cheng LQ, Na JR, Bang MH, Kim MK, Yang DC. Conversion of major ginsenoside Rb1 to 20(S)-ginsenoside Rg3 by microbacterium sp. GS514. *Phytochemistry*. 69: 218-224 (2008)
- Cheng S-C, Quintin J, Cramer RA, Shepardson KM, Saeed S, Kumar V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Martens JH, Rao NA, Aghajani-refah A, Manjeri GR, Li Y, Iffrim DC, Arts RJ, van der Veer BM, Deen PM, Logie C, O'Neill LA, Willems P, van de Veerdonk FL, van der Meer JW, Ng A, Joosten LA, Wijmenga C, Stunnenberg HG, Xavier RJ, Netea MG. mTOR- and HIF-1 α -mediated aerobic glycolysis as metabolic basis for trained immunity. *Science*. 345: 1250684 (2014)
- Cho H-S, Yoon J-J, Lee Y-T. The effect of *Phellinus linteus* on leukocytes chemotaxis in mouse transplanted with sarcoma-180 tumor cells. *Journal of Korean Association of Cancer Prevention*. 4: 187-195 (1999)
- Cho JM, Chae J, Jeong SR, Moon MJ, Shin DY, Lee JH. Immune activation of Bio-Germanium in a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial with 130 human subjects: Therapeutic opportunities from new insights. *PLoS One*. 15: e0240358 (2020)
- Cho JM, Yoo D, Lee JY, Oh MS, Ha KC, Baek HI, Lee SM, Lee JH, Yoo HJ. Supplementation with a natural source of amino acids, Sil-Q1 (silk peptide), enhances natural killer cell activity: A redesigned clinical trial with a reduced supplementation dose and minimized seasonal effects in a larger population. *Nutrients*. 13: 2930 (2021)
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of V. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol*. 5: 536-544 (2020)
- Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C, Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 54: 62-75 (2020)
- Deniau AL, Mosset P, Pedrono F, Mitre R, Le Bot D, Legrand AB. Multiple beneficial health effects of natural alkylglycerols from shark liver oil. *Mar. Drugs*. 8: 2175-2184 (2010)
- Fritz JH, Le Bourhis L, Sellge G, Magalhaes JG, Fsihi H, Kufer TA, Collins C, Viala J, Ferrero RL, Girardin SE, Philpott DJ. NOD1-mediated innate immune recognition of peptidoglycan contributes to the onset of adaptive immunity. *Immunity*. 26: 445-459 (2007)
- Garg S, Anand A, Lamba Y, Roy A. Molecular docking analysis of selected phytochemicals against SARS-CoV-2 M(pro) receptor. *Vegetos*. 33: 766-781 (2020)
- Gizawy HA, Boshra SA, Mostafa A, Mahmoud SH, Ismail MI, Alsouk AA, Taher AT, Al-Karmalawy AA. *Pimenta dioica* (L.) Merr. bioactive constituents exert anti-SARS-CoV-2 and anti-inflammatory activities: Molecular docking and dynamics, in vitro, and in vivo studies. *Molecules*. 26: (2021)
- Heo J-Y, Shin H-J, Oh D-H, Cho S-K, Yang C-J, Kong I-K, Lee S-S, Choi K-S, Choi S-H, Kim S-C, Choi H-Y, Bae I. Quality properties of appenzeller cheese added with *Chlorella*. *KOREAN J. FOOD SQ. ANI. RESOUR*. 26: 525-531 (2006)
- Hicks EG, Kandel SE, Lampe JN. Identification of Aloe-derived natural products as prospective lead scaffolds for SARS-CoV-2 main protease (M(pro)) inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 66: 128732 (2022)
- Hikino H, Oshima Y, Suzuki Y, Konno C. Isolation and hypoglycemic activity of panaxan F, G and H, glycan of *Panax ginseng* root. *Shoyakugaku Zasshi*. 39: 331-333 (1985)
- Huang CT, Hung CY, Hseih YC, Chang CS, Velu AB, He YC, Huang YL, Chen TA, Chen TC, Lin CY, Lin YC, Shih SR, Dutta A. Effect of aloin on viral neuraminidase and hemagglutinin-specific T cell immunity in acute influenza. *Phytomedicine*. 64: 152904 (2019)
- Hyun SH, Ahn HY, Kim HJ, Kim SW, So SH, In G, Park CK, Han CK. Immuno-enhancement effects of Korean red ginseng in healthy adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Ginseng. Res*. 45: 191-198 (2021)
- Ichinohe T, Ainai A, Nakamura T, Akiyama Y, Maeyama J, Odagiri T, Tashiro M, Takahashi H, Sawa H, Tamura S, Chiba J, Kurata T, Sata T, Hasegawa H. Induction of cross-protective immunity against influenza A virus H5N1 by an intranasal vaccine with extracts of mushroom mycelia. *J. Med. Virol*. 82: 128-137 (2010)
- Jang S-H, Oh MS, Baek HI, Ha KC, Lee JY, Jang YS. Silk peptide treatment potentiates natural killer cell activity in vitro and induces natural killer cell maturation and activation in mouse splenocytes. *Pharm. Biol*. 57: 369-379 (2019)
- Joo SS, Won TJ, Lee YJ, Kim MJ, Park S-Y, Lee SH, Hwang KW, Lee DI. Effect of geranti Bio-Ge yeast, a dried yeast containing biogermanium, on the production of antibodies by B cells *Immune Network*. 6: 86-92 (2006)
- Jung S-J, Jung ES, Choi EK, Sin HS, Ha KC, Chae SW. Immunomodulatory effects of a mycelium extract of *Cordyceps* (*Paecilomyces hepiali*; CBG-CS-2): a randomized and double-blind clinical trial. *BMC Complement Altern. Med*. 19: 77 (2019)
- Kang HJ, Baik HW, Kim SJ, Lee SG, Ahn HY, Park JS, Park SJ, Jang EJ, Park SW, Choi JY, Sung JH, Lee SM. *Cordyceps militaris* enhances cell-mediated immunity in healthy Korean men. *J. Med. Food*. 18: 1164-1172 (2015)
- Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity*. 34: 637-650 (2011)



- Kenarova B, Neychev H, Hadjiivanova C, Petkov VD. Immunomodulating activity of ginsenoside Rg1 from *Panax ginseng*. *Jpn. J. Pharmacol.* 54: 447–454 (1990)
- Kim EH, Lee BW, Ryu B, Cho HM, Kim SM, Jang SG, Casel MAB, Rollon R, Yoo JS, Poo H, Oh WK, Choi YK. Inhibition of a broad range of SARS-CoV-2 variants by antiviral phytochemicals in hACE2 mice. *Antiviral Res.* 204: 105371 (2022)
- Kim G-Y, Lee JY, Lee JO, Ryu CH, Choi BT, Jeong YK, Lee KW, Jeong SC, Choi YH. Partial characterization and immunostimulatory effect of a novel polysaccharide-protein complex extracted from *Phellinus linteus*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 70: 1218–1226 (2006)
- Kim G-Y, Park SK, Lee MK, Lee SH, Oh YH, Kwak JY, Yoon S, Lee JD, Park YM. Proteoglycan isolated from *Phellinus linteus* activates murine B lymphocytes via protein kinase C and protein tyrosine kinase. *Int. Immunopharmacol.* 3: 1281–1292 (2003)
- Kim HM, Han SB, Oh GT, Kim YH, Hong DH, Hong ND, Yoo ID. Stimulation of humoral and cell mediated immunity by polysaccharide from mushroom *Phellinus linteus*. *Int. J. Immunopharmacol.* 18: 295–303 (1996)
- Kim KH, Lee YS, Jung IS, Park SY, Chung HY, Lee IR, Yun YS. Acidic polysaccharide from *Panax ginseng*, ginsan, induces Th1 cell and macrophage cytokines and generates LAK cells in synergy with rIL-2. *Planta. Med.* 64: 110–115 (1998)
- Kim YS, Park KM, Shin HJ, Song KS, Nam KY, Park JD. Anticancer activities of red ginseng acidic polysaccharide by activation of macrophages and natural killer cells. *YAKHAK HOEJI.* 46: 113–119 (2002)
- Konno C, Hikino H. Isolation and Hypoglycemic Activity of Panaxans M, N, O and P, Glycans of *Panax ginseng* Roots. *International Journal of Crude Drug Research.* 25: 53–56 (1987)
- Konno C, Murakami M, Oshima Y, Hikino H. Isolation and hypoglycemic activity of panaxans Q, R, S, T and U, glycans of *Panax ginseng* roots. *J Ethnopharmacol.* 14: 69–74 (1985)
- Konno C, Sugiyama K, Kano M, Takahashi M, Hikino H. Isolation and hypoglycaemic activity of panaxans A, B, C, D and E, glycans of *Panax ginseng* roots. *Planta Med.* 50: 434–436 (1984)
- Kwak JH, Baek SH, Woo Y, Han JK, Kim BG, Kim OY, Lee JH. Beneficial immunostimulatory effect of short-term *Chlorella* supplementation: enhancement of natural killer cell activity and early inflammatory response (randomized, double-blinded, placebo-controlled trial). *Nutr. J.* 11: 53 (2012)
- Kwak Y-S. Immunomodulatory activity of Korean ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer). *Food Science and Industry.* 45: 23–38 (2012)
- Kwak Y-S, Baeg I-H. Review on the current research of red ginseng acidic polysaccharide for its immunostimulating activity. *The Korean Ginseng research and industry.* 4: 20–35 (2010)
- Lee BE, Ryu SY, Kim EH, Kim YH, Kwak KA, Song HY. Immunostimulating effect of Mycelium extract of *Phellinus linteus*. *Kor. J. Pharmacogn.* 43: 157–162 (2012)
- Lee JK, Lee MK, Yun YP, Kim Y, Kim JS, Kim YS, Kim K, Han SS, Lee CK. Acemannan purified from *Aloe vera* induces phenotypic and functional maturation of immature dendritic cells. *Int. Immunopharmacol.* 1: 1275–1284 (2001)
- Lee JS, Hwang HS, Ko EJ, Lee YN, Kwon YM, Kim MC, Kang SM. Immunomodulatory activity of red ginseng against influenza A virus infection. *Nutrients.* 6: 517–529 (2014a)
- Lee JS, Kwon DS, Lee KR, Park JM, Ha SJ, Hong EK. Mechanism of macrophage activation induced by polysaccharide from *Cordyceps militaris* culture broth. *Carbohydr. Polym.* 120: 29–37 (2015)
- Lee SI, Heo HJ, Row KH. Physical property and extraction of squalene and alkoxyglycerol from shark liver oil. *Korean Chem. Eng. Res.* 49: 617–622 (2011)
- Lee SW, Park HJ, Park SH, Kim N, Hong S. Immunomodulatory effect of poly- γ -glutamic acid derived from *Bacillus subtilis* on natural killer dendritic cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 443: 413–421 (2014b)
- Lee W, Lee SH, Ahn DG, Cho H, Sung MH, Han SH, Oh JW. The antiviral activity of poly- γ -glutamic acid, a polypeptide secreted by *Bacillus* sp., through induction of CD14-dependent type I interferon responses. *Biomaterials.* 34: 9700–9708 (2013)
- Lee Y, Kim J, An J, Lee H, Kong H, Song Y, Shin E, Do SG, Lee CK, Kim K. Aloe QDM complex enhances specific cytotoxic T lymphocyte killing in vivo in metabolic disease mice. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 81: 595–603 (2017)
- Lewkowicz P, Banasik M, Glowacka E, Lewkowicz N, Tchorzewski H. Effect of high doses of shark liver oil supplementation on T cell polarization and peripheral blood polymorphonuclear cell function. *Pol. Merkur. Lekarski.* 18: 686–692 (2005)
- Liu S, Liu F, Wang T, Liu J, Hu C, Sun L, Wang G. Polysaccharides Extracted From *Panax Ginseng* C.A. Mey Enhance Complement Component 4 Biosynthesis in Human Hepatocytes. *Front Pharmacol.* 12: 734394 (2021)
- Liu X, Zhang Z, Liu J, Wang Y, Zhou Q, Wang S, Wang X. Ginsenoside Rg3 improves cyclophosphamide-induced immunocompetence in Balb/c mice. *Int. Immunopharmacol.* 72: 98–111 (2019)
- McKenzie ANJ, Spits H, Eberl G. Innate lymphoid cells in inflammation and immunity. *Immunity.* 41: 366–374 (2014)
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, Hllh Across Speciality Collaboration UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 395: 1033–1034 (2020)
- Meng J, Meng Y, Liang Z, Du L, Zhang Z, Hu X, Shan F. Phenotypic and functional analysis of the modification of murine bone marrow dendritic cells (BMDCs) induced by neutral ginseng poly-

- saccharides (NGP). *Hum. Vaccin. Immunother.* 9: 233–241 (2013)
- Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin. Microbiol. Rev.* 22: 240–273, Table of Contents (2009)
- Moon J, Jung Y, Moon S, Hwang J, Kim S, Kim MS, Yoon JH, Kim K, Park Y, Cho JY, Kweon DH. Production and characterization of lentivirus vector-based SARS-CoV-2 pseudoviruses with dual reporters: Evaluation of anti-SARS-CoV-2 viral effect of Korean red ginseng. *J Ginseng Res.* (2022)
- Mpiana PT, Ngbolua KT, Tshibangu DST, Kilembe JT, Gbolo BZ, Mwanangombo DT, Inkoto CL, Lengbiye EM, Mbadiko CM, Matondo A, Bongo GN, Tshilanda DD. Identification of potential inhibitors of SARS-CoV-2 main protease from Aloe vera compounds: A molecular docking study. *Chem Phys Lett.* 754: 137751 (2020)
- Natoli G, Ostuni R. Adaptation and memory in immune responses. *Nat. Immunol.* 20: 783–792 (2019)
- Netea MG, Joosten LA, Latz E, Mills KH, Natoli G, Stunnenberg HG, O'Neill LA, Xavier RJ. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science.* 352: aaf1098 (2016)
- NutritionBusinessJournal. NBJ's global supplement & nutrition industry report (2017)
- NutritionBusinessJournal. Global supplement business report (2019)
- Oshima Y, Konno C, Hikino H. Isolation and hypoglycemic activity of panaxans I, J, K and L, glycans of *Panax ginseng* roots. *J Ethnopharmacol.* 14: 255–259 (1985)
- Palmieri B, Pennelli A, Di Cerbo A. Jurassic surgery and immunity enhancement by alkyglycerols of shark liver oil. *Lipids Health Dis.* 13: 178 (2014)
- Park H-R, Jo SK, Jung U, Yee ST. Restoration of the immune functions in aged mice by supplementation with a new herbal composition, HemoHIM. *Phytother. Res.* 22: 36–42 (2008)
- Park H-R, Jo SK, Jung U, Yee ST, Kim SH. Protective effects of HemoHIM on immune and hematopoietic systems against gamma-irradiation. *Phytother. Res.* 28: 245–251 (2014)
- Park JD. Recent studies on the chemical constituents of Korean ginseng (*Panax ginseng* C. A. Meyer). *Journal of Ginseng Research.* 20: 389–415 (1996)
- Park S-K, Kim GY, Lim JY, Kwak JY, Bae YS, Lee JD, Oh YH, Ahn SC, Park YM. Acidic polysaccharides isolated from *Phellinus linteus* induce phenotypic and functional maturation of murine dendritic cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 312: 449–458 (2003)
- Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet.* 357: 1777–1789 (2001)
- Qian L, Zhang M, Wu S, Zhong Y, Van Tol E, Cai W. Alkyglycerols modulate the proliferation and differentiation of non-specific agonist and specific antigen-stimulated splenic lymphocytes. *PLoS One.* 9: e96207 (2014)
- Rabaan AA, Bakhrebah MA, Mutair AA, Alhumaid S, Al-Jishi JM, AlSihati J, Albayat H, Alsheheri A, Aljeldah M, Garout M, Alfouzan WA, Alhashem YN, AlBahrani S, Alshamrani SA, Alotaibi S, AlRamadhan AA, Albasha HN, Hajissa K, Tamsah MH. Systematic review on pathophysiological complications in severe COVID-19 among the non-vaccinated and vaccinated population. *Vaccines (Basel).* 10: 985 (2022)
- Rabie AM. Potent inhibitory activities of the adenosine analogue Cordycepin on SARS-CoV-2 replication. *ACS Omega.* 7: 2960–2969 (2022)
- Rashmi S, Kulshreshtha DK. Bioactive polysaccharides from plants. *Phytochemistry.* 28: 2877–2883 (1989)
- Reynolds T, Dweck AC. Aloe vera leaf gel: a review update. *J. Ethnopharmacol.* 68: 3–37 (1999)
- Sadgrove NJ, Simmonds MSJ. Pharmacodynamics of Aloe vera and acemannan in therapeutic applications for skin, digestion, and immunomodulation. *Phytother. Res.* 35: 6572–6584 (2021)
- Seo SH. Ginseng protects ACE2-transgenic mice from SARS-CoV-2 infection. *Front Biosci (Landmark Ed).* 27: 180 (2022)
- Shaw ML. The next wave of influenza drugs. *ACS Infect. Dis.* 3: 691–694 (2017)
- Shin M, Park M, Youn M, Lee Y, Nam M, Park I, Jeong Y. Effects of silk protein hydrolysates on blood glucose and serum lipid in db/db diabetic mice. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* 35: 1343–1348 (2006)
- Shin MS, Hwang SH, Yoon TJ, Kim SH, Shin KS. Polysaccharides from ginseng leaves inhibit tumor metastasis via macrophage and NK cell activation. *Int. J. Biol. Macromol.* 103: 1327–1333 (2017)
- Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J. Pediatr.* 87: 281–286 (2020)
- Tomoda M, Matsumoto K, Shimizu N, Gonda R, Ohara N. Characterization of a neutral and an acidic polysaccharide having immunological activities from the root of *Paeonia lactiflora*. *Biol. Pharm. Bull.* 16: 1207–1210 (1993a)
- Tomoda M, Shimada K, Konno C, Sugiyama K, Hikino H. Partial structure of panaxan A, a hypoglycaemic glycan of *Panax ginseng* roots. *Planta Med.* 50: 436–438 (1984)
- Tomoda M, Takeda K, Shimizu N, Gonda R, Ohara N, Takada K, Hirabayashi K. Characterization of two acidic polysaccharides having immunological activities from the root of *Panax ginseng*. *Biol. Pharm. Bull.* 16: 22–25 (1993b)
- Verma AK. Cordycepin: a bioactive metabolite of *Cordyceps militaris* and polyadenylation inhibitor with therapeutic potential against COVID-19. *J Biomol Struct Dyn.* 40: 3745–3752 (2022)
- Vivier E, Malissen B. Innate and adaptive immunity: specificities and signaling hierarchies revisited. *Nat. Immunol.* 6: 17–21 (2005)



- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 30: 269–271 (2020)
- Wang WX, Zhang YR, Luo SY, Zhang YS, Zhang Y, Tang C. Chlorogenic acid, a natural product as potential inhibitor of COVID-19: virtual screening experiment based on network pharmacology and molecular docking. *Nat Prod Res.* 36: 2580–2584 (2022)
- Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection.* 49: 199–213 (2021)
- Yu JW, Wang L, Bao LD. Exploring the active compounds of traditional Mongolian medicine in intervention of novel coronavirus (COVID-19) based on molecular docking method. *J Funct Foods.* 71: 104016 (2020)
- Zheng S, Zheng H, Zhang R, Piao X, Hu J, Zhu Y, Wang Y. Immunomodulatory effect of ginsenoside Rb2 against cyclophosphamide-induced immunosuppression in mice. *Front. Pharmacol.* 13: 927087 (2022)
- Zhu SJ, Pan J, Zhao B, Liang J, Ze-Yu W, Yang JJ. Comparisons on enhancing the immunity of fresh and dry *Cordyceps militaris* in vivo and in vitro. *J. Ethnopharmacol.* 149: 713–719 (2013)
- Zhuang X, Zhang D, Qin W, Deng J, Shan H, Tao L, Li Y. A comparison on the preparation of hot water extracts from *Chlorella pyrenoidosa* (CPEs) and radical scavenging and macrophage activation effects of CPEs. *Food Funct.* 5: 3252–3260 (2014)
- 국민건강보험공단. 건강보험정책연구원 2019년도 건강보험제도 국민인식조사 ('19.12) (2019)
- 식품안전나라. 건강기능식품 기능별정보. Available from: https://www.foodsafetykorea.go.kr/portal/board/board.do?menu_grp=MENU_NEW01&menu_no=2660. Accessed Jul. 27, 2022.
- 식품의약품안전처. 2020년도 식품 등의 생산실적 (2021)
- 식품의약품안전처. 건강기능식품의 기준 및 규격 고시전문 (식약처 고시 제 2022-25호, 2022.3.31) (2022)
- 오픈서베이. 건강관리 트렌드 리포트 2020 (2020)