식물성 식약품의 일반적인 건강증진 효과에 관한 연구

정재욱[1)] • 유정우[1)] • 용솔민[1)] • 이창호[1)*]

[1)]국립강릉원주대학교 자연과학대학 생물학과

The study on the general health beneficial effects of plant-based diets and medicines

Jae-wook Jung[1)], Jeong woo Yu[1)], Sol-min Yong[1)], Chang-Ho Lee[1)]

[1)]Dept. of Biology, Gangneung-Wonju National University, Gangneung, 25457, Republic of Korea

Abstract: The fact that substances derived from plants have beneficial effects on our health is well established through large-scale epidemiological studies, preclinical researches, and clinical trials. These plant substances are known to show beneficial effects related to almost all health issues, including anti-inflammation, anti-cancer, anti-obesity, anti-diabetes, anti-dementia, anti-aging, and anti-viral properties. However, the exact causes and mechanisms by which plant-based diets or medicines commonly exhibit beneficial effects on human health remain unclear.

Currently, about 50% of the pharmaceutical market is based on substances obtained from natural products, highlighting their importance in drug development. Interest in and research on the health-promoting effects of such plants have been ongoing for over a century in both the pharmaceutical and food sectors, but specific substances responsible for these universal health benefits have yet to be identified. This paper will explore the relationship between flavonoids and chlorophyll derivatives, which are present in almost all plants, including seaweeds, focusing on their[1)] anti-inflammatory and anti-cancer activities. Additionally, we summarize various plant extracts that down-regulate Transforming Growth

* Corresponding Author. e-mail: chlee@gwnu.ac.kr, Tel: +82-33-640-2317.

Factor-beta Activated Kinase 1 (TAK1), a signaling molecule that plays a crucial role in inflammation and cancer cell survival. And we suggested this TAK1 down-regulating activity as one of mechanism for the general health beneficial effect of plant-based diet and medicine.

요약: 식물에서 유래된 물질들이 우리의 건강에 유익한 효과를 갖는다는 사실은 대규모 역학조사와 전임상, 그리고 임상실험을 통해 잘 알려져 있다. 여기에는 항염, 항암, 항비만, 항당뇨, 항치매, 항노화, 항바이러스 등 거의 모든 건강문제와 관련하여 유익한 효과를 보이는 것이 알려져 있다. 하지만 식물성 식품이나 건강보조 성분들이 왜 이렇게 공통적으로 우리 인간의 건강에 유익한 효과를 보이는지 정확한 원인과 기전을 밝히지 못하고 있는 것이 현실이다.
현재 제약 시장의 약 50%가 천연물에서 얻어지는 물질을 기반으로 개발되고 있을 정도로 의약품의 개발에 중요한 재료로 이용되고 있다. 제약이나 식품분야에서도 이미 100여 년 전부터 이런 식물의 건강증진효과에 대해 관심을 갖고 연구해 왔지만 아직 어느 물질에 의해 이런 보편적인 건강증진효과가 나타나는 것인지 특정하지 못하고 있다. 본 논문에서는 해조류를 포함한 거의 모든 식물들에 존재하는 플라보노이드(flavonoid)와 클로로필(chlorophyll) 유도체들의 항염, 항암 활성을 중심으로 이들의 관련성을 알아볼 것이다. 또한 각종 식물 추출물이 갖는 염증반응과 암 발생에 중요한 역할을 담당하는 Transforming growth factor-beta Activated Kinase1 (TAK1)을 감소시키는 활성을 정리하였고, 이를 식물성 식의약품이 보여주는 일반적인 건강증진효과의 기전 중 하나로 제안 하였다.

Keywords: 천연물 재제, 식물유래 식의약품, 항염, 항암, TAK1, 건강증진효과

1. 서론

식물성 식약품은 아주 오래전부터 인간의 건강에 좋은 영향을 준다는 것이 알려져 있다. 단순히 경험에서 오는 과학적인 역학조사와 임상연구를 통해서도 입증되고 있는게 사실이다(Szabo 등, 2022). 나이가 들면서 자연히 발생하는 건강문제들은 만성염증과 관계가 많다. 염증이 지속되면 노화가 촉진되고 당뇨, 심혈관계질환의 발병율이 증가하는 것으로 알려지고 있다(Willerson & Ridker, 2004). 또한 특정 암의 발생과도 연관되어 있음이 오래전부터 알려져 있다(Balkwilll and Mantovani, 2001).

이뿐 아니라 치매와 같은 정신건강에도 영향을 미치기도 한다(Kinderlehrer, 2024). 식물성 식의약품이 이런 염증을 완화하고 진정시키는 효과가 있다는 것은 여러 문헌에서 입증되었고 실제로 항염치료제가 식물성 물질을 기반으로 제조되었다. 또 한 가지 식물성 식의약품이 갖는 일반적인 건강증진효과로 암 발생의 감소와 치료효과를 들 수 있다. 물론 암 치료 효과에 관해서는 논의가 필요하지만 초기나 예방 차원에서의 효과는 역학조사를 통해 확실시 된다(Anand 등, 2008). 이런 일반적인 효과는 식물에서 유래된 여러 항암물질과는 성격이 다르다. 즉, 식물들이 가진 공통적인 건강증진효과(health beneficial effects)는 이런 특수한 성분의 특수한 효과와는 별개로 생각된다. 식물유래 식약품이 보여주는 가장 일반적인 활성은 항염과 항암이라고 볼 수 있다. 만성염증은 어쩌면 모든 퇴행성 질환의 원인이라고 여겨질 정도로 건강에 문제를 일으킬 수 있다. 따라서 암이나 노화에 대한 식물기반 식약성분의 효과가 항염효과에 따른 것일 수도 있지만, 이는 너무 단순화 시킨 생각이다(Dacrema 등, 2022). 연구자들은 이런 넓은 범위의 건강에 혜택을 주는 효과는 아마도 어느 특정 식물에만 존재하는 물질이 아니라 대부분의 모든 식물에 공통적으로 존재하는 물질에 기인할 것으로 예상한다. 따라서 현재 식물에 공통적으로 많이 존재하는 물질들 중 이런 항염, 항암효과와 관계있을 것으로 짐작되는 물질 중, 플라보노이드(FL)와 클로로필(CHL) 유도체를 중심으로 식물유래 식약품의 공통적인 건강증진효과의 원인에 대해 알아보고자 한다. 그리고 식물추출물들이 염증과 암세포 생존에 중요한 세포내 신호전달물질인 TAK1을 감소시키는 활성을 정리하였다. 이런 유효성분들과 작용기전을 찾아 밝히는 것이 우리의 식습관을 돌아보고 이런 식물유래 식품이나 건강보조제를 어떻게 활용할 것인지 판단하는 과학적 근거를 제시해줄 것으로 생각된다.

2. 본론

식물에서 발견되는 보편적 건강증진 물질들

식물체에 공통적으로 존재하는 물질로는 우선 10,000여 가지의 다양한 물질이 속한 폴리페놀을 생각해 볼 수 있다. 여기에는 페놀 유도체, 카로티노이드, 플라보노이드, 리그난 등이 속한다. 폴리페놀이 갖는 항산화 활성이 식물이 갖는 항염, 항노화, 항암효과를 설명해주는 가장 간단한 가설이라고 할 수 있다. 항염, 항노화가 항산화 활성에 의해 유도된다는 것은 부분적으로 입증되어 있다(Leri 등, 2020). 특히 Nrf2와 NF-κB에 대한 영향이 이런 활성의 원인으로 여겨진다. 하지만 이런 항염, 항노화 효과가 절대적으로 항산화 효과에 기인한 것이라고는 여겨지지 않는다. 페놀고리를 갖는 물질은 기본적으로 어느 정도의 항염효과를 보이는 것으로 알려져 있다. 하지만 항산

화효과와는 다른 항염효과를 보이는 경우가 있고(Bouhlali 등, 2020), 항염효과 중에는 단순한 항산화 효과 외에도 다른 기전이 있는 것도 알려져 있다(Corsi 등, 2023). 특히 항암효과는 항산화만으로는 설명되지 않는 부분이 있다. 즉, 강력한 항산화 물질인 비타민 E, 비타민 C 등 일부 항산화물질들에 대해서는 항암효과가 없다는 역학조사 결과들도 나와 있다(Lippman et al 등, 2009; Al-Shukri 등, 2024). 즉, 항염, 항암 모두 단순한 항산화 효과만으로는 설명되지 않는 부분이 있다는 것이다. 따라서 이들 물질들 중 거의 모든 식물에 공통적으로 존재하며 항산화 효과만을 갖는 것이 아니라 항염, 항암 효과를 보이는 물질을 조사하여 식물성 식의약품이 보여주는 건강증진 효과의 원인을 추적하고자 한다. 현재 이런 조건을 만족하는 물질로는 플라보노이드와 클로로필이 유력한 것으로 사료된다.

(1) 플라보노이드 Flavonoid(FL)

많은 학자들이 폴리페놀 중에도 우선 플라보노이드(flavonoid, FL)를 유효성분으로 제시하고 있다. FL은 대부분의 식물에 존재하며 다양한 유도체들이 공통적으로 보여주는 항염효과는 식물이 갖는 유용한 효과를 설명하기에 적합하다(Knekt 등, 2002). 또한 이들은 소화흡수를 통해 다량이 흡수될 수 있으며 다양한 생물학적 활성을 갖는 것이 알려지고 있다(Middleton 등, 2000). 따라서 본 연구에서는 FL 중 가장 많이 발견되는 물질들을 중심으로 작용 기전과 예상되는 건강 증진효과를 알아볼 것이다.

현재까지 대략 4000여 가지의 구조적으로 분명한 차이를 보이는 FL이 식물에서 발견되었다. 관속 식물 전체에서 발견되는 FL은 나무에 단풍이들 때 색을 나타내는 물질이며 씨앗이나 과일, 차와 와인 등에도 많이 함유되어 있다. 구조적으로는 3개의 고리 구조로 이루어진 약 400 Da정도의 작은 분자이다. 기본 구조는 2개의 페놀고리가 pyran 이나 pyrone 고리로 연결된 구조를 말한다(Figure 1). 미국인을 기준으로 할 때 매일 300 mg 정도의 flavonoid를 섭취한다고 알려져 있고(Bai 등, 2013), 가장 많이 섭취하는 FL은 quercetin, catechin 등으로 알려져 있다. FL은 모든 식물성 식품에 포함되어 있지만 일반적으로 차를 통해 가장 많이 흡수되는 것으로 알려져 있다.

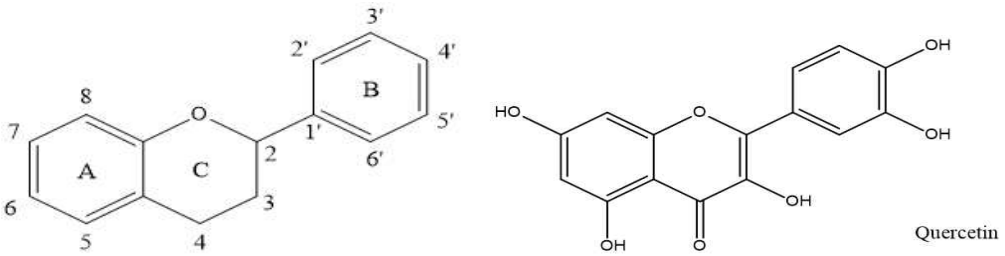

Figure 1. Basic structure of flavonoid and the structure of quercetin

FL의 항염효과는 오래전부터 잘 알려져 있다(Middleton 등, 2000). Apigenin의 경우 각종 염증관련 사이토카인의 생성을 억제하고 면역세포들의 활성화를 막아 만성 대장염증(chronic inflammatory bowel disease)을 완화시키는 것으로 보고되었다(Hoensch and Weigmann, 2018). 이 경우 핵 내 aryl hydrocarbon receptor에 작용하여 방어효과를 보이는 것으로 보고되었다.

FL의 항염효과와 구조적 특성을 비교하여 cyclooxygenase-2의 발현을 저해하는 활성이 A-ring의 7번 OH-기, C-ring의 C2-C3 이중결합과 4-oxo group, 그리고 B-ring의 C3', C4'에 위치한 -OH 기가 중요한 역할을 하는 것으로 조사되기도 하였다(Figure 1 참고; Shamsudin 등, 2022). 하지만 이들의 작용기전에 대한 정확한 정보가 없어 통계적인 사실에 불과한 실정이다. 여기에 더해 lipoxygenase의 효소활성을 억제하는 것으로도 알려져 있으나 역시 마찬가지로 정확한 기전을 설명하지는 못하고 있다. 어쩌면 이들이 갖는 공통적인 항산화효과에 기인했다고도 볼 수 있을 것이다.

암의 예방과 치료법 등에 대한 연구 결과는 사회의 큰 관심을 받고 있다. 특히 사람들의 관심을 받는 민간요법이나 한의학 치료는 경우에 따라 효과를 보이지만 유효성분이나 치료법의 과학적인 표준화 기준을 갖지 못해 건강보험에 편입되지 못하는 등 어려움을 겪고 있다. 이를 해결하고자 식물에 존재하는 여러 물질들에 대한 항암효과가 연구되어 왔고, 특히 FL이 암세포의 생장을 억제하고 예방한다는 사실은 오래전부터 역학조사와 임상연구를 통해 많이 알려져 왔다(Abotaleb 등, 2019; Kopustinskiene 등, 2020). 대체로 암에 대한 치료효과는 아폽토시스(apoptosis)를 증가시키거나 proteasome 억제, nuclear factor 억제, 분화유도, 세포분열 차단, 수용체 차단, 암유발효소 저해 등의 기전이 알려져 있다(Wang 등, 2018). 하지만 수많은 연구결과에도 불구하고 아직 FL계통의 어떤 성분도 공식적인 항암치료제로 인정받지는 못하고 있다. 이는 어쩌면 FL이 갖는 항산화효과와 항염효과에 의해 암의 발생을 억제하고 진행을 막는 간접적인 효과일 수도 있음을 의미한다(Kopustinskiene, 2020). 하지만 quercetin의 경우 대장암세포의 세포분열을 막고 아폽토시스를 증가시키며 여러 기전을 통해 전이와 혈관생성을 억제하는 것으로 알려지고 있다(Darband 등, 2018), luteolin의 경우도 간세포의 아폽토시스를 유도하고 세포분열을 차단하며 microRNA-6809-5p의 발현을 조절하여 세포분열을 억제한다는 보고가 있다(Yang 등, 2019). 이밖에도 kaempferol, myricetin 등이 항암효과를 갖는 것으로 잘 알려져 있다.

(2) 클로로필 Chlorophyll (CHL)

대부분의 식물들 그리고 해조류에 이르기 까지 공통적으로 존재하는 물질이 클로로필(chlorophyll, CHL)이다. CHL의 기능은 당연히 광합성에서 빛을 수획하는 기능이다. 그런데 이 CHL이 동물에게도 여러 가지 유익한 영향을 주는 것으로 확인되고 있다(Ferruzzi & Blakeslee, 2007). 항산화, 항돌연변이, 항유전독성, 항암, 그리고 항비만 효과들을 보여준다. 하지만 식물에서 CHL을 많이 함유하고 있는 잎이나 과일의 껍질은 흔히 쓰레기로 취급되어 버려지고 있는게 현실이다. 이렇게 버려지고 있는 CHL이 건강에 미치는 영향을 알아보고 그 기전을 연구하여 유용성을 학문적으로 입증하는 것이 필요하다고 생각된다.

CHL은 식물은 물론 해조류, 일부 박테리아에서 발견되며 광합성에서 에너지를 흡수하는 중요한 역할을 담당한다. CHL은 공통적으로 질소를 포함한 pyrrole group 4개로 구성된 chlorin ring 구조를 갖고 있으며, 가장 흔히 발견되는 종류는 클로로필 a(CHL a)이다(Figure 2). 가운데 Mg2+ 이온이 붙어 있고 isoprenoid로부터 만들어진 phytol 꼬리가 붙어 있다. 이 분자는 430과 662 nm의 빛을 잘 흡수하여 광합성에 에너지를 제공한다.

일찍이 많은 연구자들이 식품에 함유된 CHL의 건강 보조 효과에 대해 관심을 갖고는 있었지만 이들의 미미한 흡수율과 안전성에 문제가 있는 것으로 생각되어 연구가 많이 이루어지지 않았던 것이 사실이다. 간혹 효과가 있다는 보고도 있었지만 극히 드물다고 할 수 있다. 하지만 근래들어 이들의 효능과 암예방 효과 등에 대해 새로운 사실들이 알려지면서 재조명 되고 있다(Subramoniam 등, 2012).

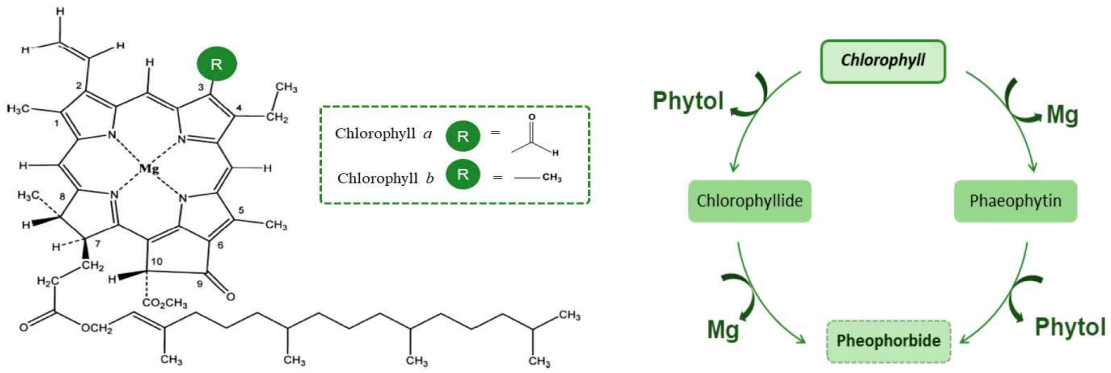

Figure 2. Structure of CHL (a and b) and Schematic drawing for its conversion pathways to pheophorbide (Martins 등, 2023).

CHL은 사실 우리 몸에 잘 흡수되지 않는 것으로 알려져 있다. 하지만 CHL이 소화계를 지나면서 화학적 변형을 거치게 되고 잘 흡수되는 형태로 바뀐 경우가 있다. 그 대표적인 경우가 chlorophyllide, pheophytin, pheophorbide A로 산성환경과 다양한 분해효소 그리고 미생물에 의한 분해가 이루어지면서 소화과정에서 형성되는 micelle에 포함되거나 다른 운반 단백질을 통해 소화계를 통과할 수 있게 된다 (Figure 2; Hayes and Ferruzzi, 2020). 또한 식품으로 섭취할 때 거치는 조리과정에 의해서 흡수율이 달라질 수 있고 같이 복용하는 음식이나 첨가성분에 의해서도 흡수율이 달라질 수 있다(Chen and Roca, 2018). 결론적으로는 적절한 양을 섭취할 경우 우리 몸에 충분한 양의 CHL 또는 유도체 성분이 유입될 수 있다는 것을 알 수 있다.

따라서 그 동안 알려진 CHL의 건강에 미치는 효과는 사실 이러한 흡수 유도체들에 의해 나타났을 것이다. CHL 유도체의 생물학적 활성은 주로 chlorophyllide의 Cu2+ 또는 Zn2+ 결합체, pheophytin, 그리고 pheophorbide를 중심으로 연구되어 왔다.

지난 연구에서 항염, 항암, 항비만, 항당뇨, 항우울증 등 다양한 활성을 갖는 것으로 알려지고 있는데 이들이 어떤 기전으로 이런 효과를 갖는 지에 대해서는 알려진 바가 많지 않다. 대체로 CHL의 효과는 특히 항암작용에서 많이 발견된다. 특히 CHL의 유도체들이 강력한 항암효과를 보이지만 그 작용 기전에 대해서는 아직 뚜렷하게 밝혀진 바가 없다. 예를 들면 발암물질의 흡수저해 또는 장내 마이크로바이옴에의 영향, 또는 세포내 신호전달 경로의 조절 등을 원인으로 지목한 논문들이 있다(Nagini, 2015).

(3) 식물추출물들이 세포내 신호전달 과정에 미치는 영향

대표적인 FL이라고 할 수 있는 quercetin, apigenin, luteolin, 그리고 kaempferol의 경우 항염반응에 중요한 역할을 하는 NF-κB와 JNK 신호를 차단하는 것으로 알려져 있다(Budhraja 등, 2011; Nisar 등, 2023). NF-κB는 면역 반응에 관여하는 주요 세포내 신호전달 요소이고 또한 암세포의 생존신호에도 필요한 것으로 알려져 있다. 하지만 NF-κB의 억제나 활성화만으로 특정한 효과를 유도하기엔 어려움이 있다. 이는 NF-κB가 너무 많은 생리현상에 관계하기 때문이며 아직 특정 활성에 따라 세부적으로 어떻게 다르게 조절되는지 이해하지 못하기 때문이기도 하다. 따라서 NF-κB와 함께 조절되는 다른 신호전달과정이 무엇인가에 따라 서로 다른 결과들을 내는 것으로 사료된다. 앞에서도 언급하였듯이 주요 항염, 항암 효과를 보이는 FL의 효과는 NF-κB와 JNK의 동시적인 억제를 보인다. NF-κB와 JNK는 상호 관계는 잘 알려지지

않았으나 이들을 공통적으로 조절하는 세포내 신호전달 분자로 Transforming growth factor-beta Activated Kinase1(TAK1)가 알려져 있다(Figure 3). 따라서 이 TAK1에 작용하는지 우선 알아보는 것이 항염, 항암의 기전을 이해하는데 중요한 단서를 제공할 것으로 사료되었다. Min 등(2013)은 사막식물인 *Larrea tridentata*에서 추출된 nordihydroguaiaretic acid(NDGA)가 TAK1의 세포내 잔존량을 크게 감소시킨다는 사실을 보고하였고, 이를 기초로 다른 식물체에도 TAK1의 양을 감소시키는 물질의 존재를 알아보는 실험이 진행되었다.

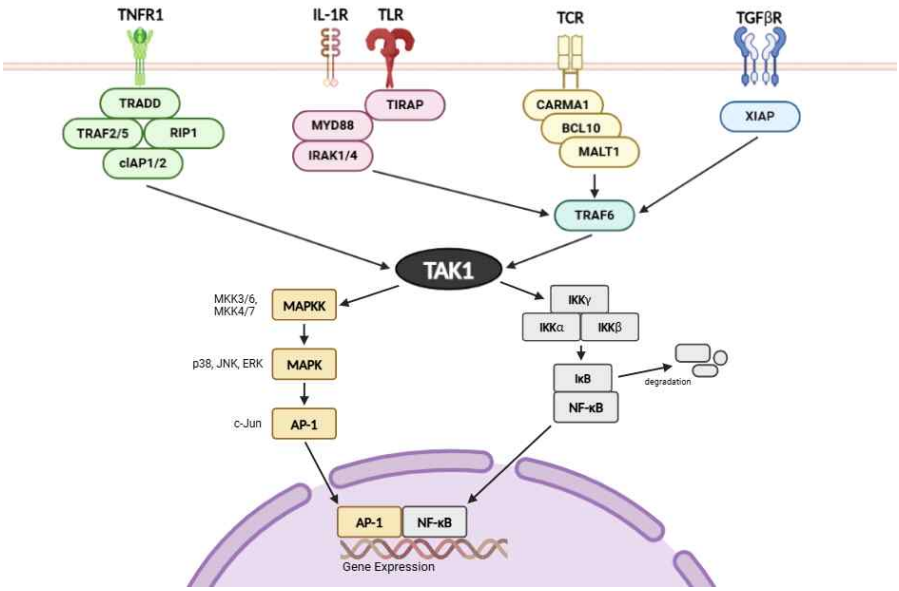

Figure 3. Activation of TAK1 signaling pathways by various receptors.

TAK1은 1995년 Yamaguchi 등(1995)에 의해 처음 알려진 MAPKKK의 하나로 이어진 연구에서 TGF-beta의 신호 전달은 물론 염증반응과 암의 진행에 있어서도 그 중요성이 알려지고 있다(Figure 3). 즉, TGF-BR는 물론 TLR, TNFR1, BCR, TCR, IL-1R의 신호들이 모두 TAK1을 통해 전달된다는 사실을 볼 수 있다. 연구 결과가 TAK1의 활성화는 결국 JNK와 NF-κB로 이어져 염증반응을 일으키고 암세포의 생존 신호로 작용하기도 한다(Roh 등, 2014). 이에 기초하여 최근에는 TAK1 억제제를 이용한 관절염 치료제, 항염제, 항암제의 개발이 활발하게 진행되고 있다(Teramachi 등, 2021; Damhofer 등, 2024). 현재까지 알려진 TAK1 억제제로는 5(Z)-7-oxozeaenol과 MG25(Tan 등, 2017), Takinib (Totzke 등, 2017) 등이 개발되어 있고 이들의 유도체들도 TAK1 inhibitor로 개발되고 있다. 이 억제제들의 개발은 곧 바로 약품개발로 이어져 류마티스 관절염치료제, 광범위 항염제, myeloma 치료제 등으로 임상실험을 진행하고 있다. 즉, 이러한 시도는 TAK1의 제어가 TNF-α의

작용을 억제하고, 암의 분열과 생존을 막으며, 염증과 관련된 여러 신호경로를 차단하는데 효과적일 것이라는 연구 결과에 따른 것이다.

본 연구는 이 점에 착안하여 식물유래 물질들이 갖는 항염, 항암 활성이 TAK1과 관계가 있는지 알아보고자 했다. Min 등(2013)은 천연물질인 NDGA가 세포내 TAK1을 줄인다는 사실을 밝힌바 있다. 이 후 여러 식물 추출물을 이용하여 이와 유사한 물질들이 다른 식물들에 존재하는지 꾸준히 연구해온 결과, 많은 식물 추출물이 TAK1의 양을 줄이는 것으로 나타났다(Table 1). 조사된 총 25가지 식물, 해조류 추출물 중 NDGA와 같거나 더 강한 TAK1 감소효과를 보인 식물은 5가지 였으며, 이보다는 좀 약하지만 확실한 효과를 보인 것이 4가지, 약하지만 분명한 감소효과를 보인 것이 4가지로 도합 50%가 넘는 총 13가지의 추출물에서 TAK1 감소효과를 볼 수 있었다. 이런 효과는 TAK1에서 그 아래로 이어지는 NF-κB나 JNK의 활성화를 억제할 가능성을 보여주는 것이다. 각 식물추출물이 갖는 독특한 독성 등으로 인해 충분한 농도를 처리하지 못한 경우도 많고 추출과정에서의 불활성화 등을 감안하면 상당수의 식물에 함유된 공통적인 활성일 가능성이 높다. 이런 효과가 식물들이 보여주는 일반적인 건강증진 효과와 어떤 관계가 있는지 확인해야 할 것으로 사료된다.

Table 1. The downregulating effects of various plant extracts on TAK1 protein levels in cultured RAW264.7 cells. The ethanol extracts of each plant were treated at sub-lethal concentrations for 10 hours.
[*: If the effect is at the same level as or stronger than NDGA (+++), if the effect is slightly weaker but still significant (++), if the effect is very weak but a reduction is observed (+), and if there is no effect at all (-).]

번호	Plant Species Name (Korean common name)	*TAK1 reducing activity	Used Concentration of EtOH Ext. (μg/ml)	Reference
1	*Artemisia princeps Pampanini* (쑥)	+	NA	권윤영, 안희운, 이명신 (2014)
2	*Plantago asiatica Linnaeus* (질경이)	-	NA	권윤영, 안희운, 이명신 (2014)
3	*Crepidiastrum sonichifolia* (Bunge) Pak & Kawano (고들빼기)	+	NA	권윤영, 안희운, 이명신 (2014)
4	*Dendranthema zawadskii var. latilobum* (Maximowicz) Kitagawa (구절초)	++	NA	권윤영, 안희운, 이명신 (2014)
5	*Salix chaenomeloides* (왕버들)	+++	NA	윤경노, 양현정 (2016)
6	*Salix gracilistyla* (갯버들)	+++	NA	윤경노, 양현정 (2016)
7	*Youngia japonica* (뽀리뱅이)	-	NA	윤경노, 양현정 (2016)
8	*Atractylodes ovata* (삽주)	-	NA	윤경노, 양현정

				(2016)
9	*Rumex acetosa* (수영)	++	NA	윤경노, 양현정 (2016)
10	*Rosa multiflora* (찔레)	+	NA	윤경노, 양현정 (2016)
11	*Dryopteris crassirhizoma* Nakai (관중)	-	22.4	이주영, 박지영, 우지현(2017)
12	*Aralia cordata* Thunb.(독활)	+++	46.8	이주영, 박지영, 우지현(2017)
13	*Lindera obtusiloba* Blume (생강나무)	++	23.4	이주영, 박지영, 우지현(2017)
14	*Pimpinella brachycarpa* (Kom.) Nakai (참나물)	-	23.4	이주영, 박지영, 우지현(2017)
15	*Weigela florida (Bunge.)* A,DC, (붉은병꽃나무)	-	93.7	이주영, 박지영, 우지현(2017)
16	*Suaeda japonica* Malkino (칠면초)	+	31.3	황석민, 이조은 (2018)
17	*Carpinus turczaninowii* Hance (소시나무)	-	7.8	황석민, 이조은 (2018)
18	*Calystegia soldanella (L)* Roem. & Schultb. (갯메꽃)	-	15.6	황석민, 이조은 (2018)
19	*Elaeagnus umbellata* Thunb. 보리수 나무	-	19.5	황석민, 이조은 (2018)
20	*Mentha piperascens* (박하)	+++	NA	황석민, 이조은 (2018)
21	*Metaplexis japonica* (박주가리)	-	NA	황석민, 이조은 (2018)
22	*Aconitum jaluense* Kom (투구꽃)	-	NA	황석민, 이조은 (2018)
23	*Carpomitra costata* (Stackhouse) Batters 1902 (줄의 관말)	+++	15.6	김나영 (2019)
24	*Sporochnus radiciformis* (R. Brown ex Tuner) C. Agardh (참털비말)	++	31.3	김나영 (2019)
25	*Pachymenipsis elliptica* (Holmes) YAMADA, Grateloupia elliptica Holmes (도박)	+	62.5	김나영 (2019)

3. 결론

암은 현대인이 가장 두려워하는 질병으로 한국에서는 암에 의한 사망자 비율이 지난 수 십 년간 계속 1위를 유지하고 있고, 앞으로도 고령화, 환경오염 등의 이유로 더욱 증가할 것이 예상된다 (지표누리 e-나라지표 홈페이지). 이런 상황은 지난 50년 이상 전 세계적으로 암의 치료와 연구에 엄청난 투자가 있었다는 사실이 무색할 정도다. 여러 가지 치료법 개발과 관리의 성공적인 사례들이 있지만 많은 사람들에겐 아직도 요원한 얘기로 들린다. 우선 암사망자의 증가 원인으로 지목되는 건 고령화와 잘 못

된 식습관이라고 여겨진다. 고령화는 현대사회가 피해갈 수 없는 사회현상이지만 식습관의 개선은 뚜렷한 과학적 근거만 있다면 가능할 수 있다. 예컨대 식물을 기본으로한 식단이 우리 건강에 좋다는 것은 알지만 유효성분이 무엇인지 무엇을 어떻게 먹어야 하는지에 대한 과학적 연구가 없다. 의사, 약사는 물론 요리 전문가, 한의사, 건강 전문가들이 검증되지 않은 의견들을 매일 쏟아내고 있는 것이 현실이다. 이러다보니 과학적인 검증보다는 이런저런 음식이 어느 병에 좋더라는 유명인의 막연한 의견이 사람들에게는 더 설득력을 갖는게 현실이다. 본 연구를 통해 식물에 존재하는 항염, 항암물질에 대한 과학적 근거를 제시하고 이를 바탕으로 식물성 식약품의 올바른 사용범위와 방법을 정립해야 할 시점이라고 생각한다.

현재 병원에서 사용되고 있는 항암제들의 심각한 부작용은 환자로 하여금 치료를 기피하게 만드는 요인이 되고 있다. 또한 기존의 항암제 치료는 암세포들이 내성을 유발하여 더 이상 사용이 어려워지는 경우가 많다. 이를 피하기 위해 투여량을 최대한으로 끌어올려야 하는 문제도 발생한다. 한편 면역치료와 같은 고가의 새로운 치료법들은 아직 일반인들에게는 생소하고 경우에 따라서는 전혀 효과가 없는 경우도 있다. 따라서 전혀 다른 기전으로 암세포의 발생과 생존을 막는 물질이 필요하며 식물에서 유래된 건강증진 물질들이 후보 물질로 대두되고 있다. 하지만 현실적으로는 앞에 소개한 식물성 항암, 항염 물질들에 대한 과학적인 근거가 부족하기에 실질적인 치료에 활용하기는 어려운 실정이다. 도리어 치료과정에서 생길 수 있는 부작용의 가능성을 줄이기 위해 사용을 금하고 있다. 따라서 그 동안 많은 연구를 통해 항염, 항암 효과가 입증된 FL이나 CHL 유도물질들의 작용기전을 이해하는 것이 무엇보다 필요한 실정이다. 이 논문의 결론을 정리하면 다음과 같다. 마지막에 아직 밝혀지지 않은 식물성 건강증진 물질들의 작용 기전에 대한 가설을 제시하였다.

(1) 일반적으로 식물체에 존재하는 FL은 염증을 완화하는 효과를 갖는다. 이런 효과는 만성염증을 막아 이로 인한 노화, 암발생, 당뇨 등을 예방하는 효과가 예상된다. 특히 식물성 식약품에는 다양한 성분의 FL이 있어서 단일 성분으로 만들어진 항염제에 비해 부작용이 적고 장기간 복용에도 내성이 생길 확률이 적다. 따라서 FL의 양을 규격화의 기준으로 고려해 볼 수 있을 것이다.

(2) CHL의 경우 다양한 조리법 또는 제조법을 통해 분해 유도체를 만들 수 있고, 그 결과 흡수와 작용에서 모두 긍정적인 효과를 보여준다. 이렇게 얻어진 CHL 유도체들은 항염과 항암 효과가 있으며 이들의 효과는 FL의 작용 기전과는 다른 것으로 나타나고 있다. 따라서 CHL의 작용 기전을 밝히는 것이 우선되어야 하며, 이후 FL과의 복합작용이 어떤 효과를 갖는지 확인해야 할 것으로 생각된다.

(3) 현재까지 시험된 식물추출물 중 약 50%가 염증반응과 암세포의 생존에 중요한

역할을 하는 TAK1의 감소를 유발했다. 이는 염증과 암의 생존에 중요한 특정 신호가 억제된다는 것을 의미하며, 따라서 식물체에 존재하는 TAK1 감소 활성이 어느 물질에 의해 유발되는지 확인해야 할 것이다.

감사의 글

그 동안 강릉원주대학교 생물학과 세포학 실험실에서 학부졸업 논문을 작성하느라 애쓴 졸업생들에게 감사의 마음을 전합니다. 이 논문은 강릉원주대학교 학술진흥재단에서 이창호에게 제공된 2023년 연구년 지원사업의 결과물임을 밝힙니다.

4. 참고문헌

Abotaleb M, Samuel SM, Varghese E, Varghese S, Kubatka P, Liskova A, & Busselberg D (2019). Flavonoids in Cancer and Apoptosis. *Cancers* 11(1): 28. https://doi.org/10.3390/cancers11010028

Al-Shukri HHK, Al-Charak AG, Salih TH, Abd RS, Ali NH, Ghazi HH, Al-Rubaie DM, Mohsen MH (2024). Vitamin C as Adjuvants in Cancer Therapy: Mechanisms and Clinical Implications. *South Asian Res J Med Sci,* 6(3): 49-53.

Anand P, Kunnumakara AB, Sundaram C et al. (2008) Cancer is a Preventable Disease that Requires Major Lifestyle Changes. *Pharm Res* 25:2097-2116. https://doi.org/10.1007/s11095-008-9661-9

Bai W, Wang C, & Ren C (2013) Intakes of total and individual flavonoids by US adults. International *Journal of Food Sciences and Nutrition,* 65(1): 9?20. https://doi.org/10.3109/09637486.2013.832170

Balkwill F, Mantovani A (2001) Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet.* 17;357(9255):539-45. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04046-0.

Bouhlali EdT, Hmidanib A, Bourkhisc B, Khouyab T, Ramchound M, Filali-Zegzoutib Y, Alem C (2020) Phenolic profile and anti-inflammatory activity of four Moroccan date (*Phoenix dactylifera* L.) seed varieties. *Heliyon* 6(2).

Budhraja A, Gao N, Zhang Z, Son YO, Cheng S, Wang X, Ding S, Hitron A, Chen G, Luo J, Shi X. (2012) Apigenin induces apoptosis in human leukemia cells and exhibits anti-leukemic activity in vivo. *Mol Cancer Ther.* 11(1):132-42. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0343.

Chen K, Roca M (2018) In vitro digestion of chlorophyll pigments from edible seaweeds. *Journal of Functional Foods,* 40:400-407, https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.11.030.

Corsi F, Tarquini GD, Urbani M, Bejarano I, Traversa E, & Ghibelli L (2023). The Impressive Anti-Inflammatory Activity of Cerium Oxide Nanoparticles: More than Redox? *Nanomaterials*, 13(20):2803. https://doi.org/10.3390/nano13202803

Dacrema M, Ali A, Ullah H, Khan A, Di Minno A, Xiao J, Martins AMC, & Daglia M (2022). Spice-Derived Bioactive Compounds Confer Colorectal Cancer Prevention via Modulation of Gut Microbiota. *Cancers*, 14(22):5682. doi.org/10.3390/cancers14225682

Damhofer H, Tatar T, Southgate B et al. (2024) TAK1 inhibition leads to RIPK1-dependent apoptosis in immune-activated cancers. *Cell Death Dis* 15:273 https://doi.org/10.1038/s41419-024-06654-1

Darband SG, Kaviani M, Yousefi B, et al. (2018) Quercetin: A functional dietary flavonoid with potential chemo-preventive properties in colorectal cancer. *J Cell Physiol.* 233: 6544-6560. https://doi.org/10.1002/jcp.26595

Ferruzzi M, Blakeslee J (2007) Digestion, absorption, and cancer preventative activity of dietary chlorophyll derivatives, *Nutrition Research,* 27(1):1-12, https://doi.org/10.1016/j.nutres.2006.12.003.

Hayes M, Ferruzzi MG, (2020) Update on the bioavailability and chemopreventative mechanisms of dietary chlorophyll derivatives, Nutrition Research, 81:19-37, https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.06.010.

Hoensch HP, Weigmann B. (2018) Regulation of the intestinal immune system by flavonoids and its utility in chronic inflammatory bowel

disease. *World J Gastroenterol* 24(8): 877-881, DOI: 10.3748/wjg.v24.i8.877

Kinderlehrer DA (2024) Inflammation as the Common Pathophysiology Linking Stress, Mental Illness, Autoimmunity and Chronic Disease: Implications for Public Health Policy. *J Bio. Med Res & Envir. Sci.* 5(3):242-255. https://www.jelsciences.com/articles/jbres1889.pdf.

Knekt P, Kumpulainen J, Järvinen R, Rissanen H, Heliövaara M, Reunanen A, Hakulinen T, Aromaa (2002) A. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr*. 76(3):560-8. doi: 10.1093/ajcn/76.3.560. PMID: 12198000.

Kopustinskiene DM, Jakstas V, Savickas A, Bernatoniene J. (2020) Flavonoids as Anticancer Agents. *Nutrients.* 12(2):457. doi: 10.3390/nu12020457. PMID: 32059369; PMCID: PMC7071196.

Leri M, Scuto M, Ontario ML, Calabrese V, Calabrese EJ, Bucciantini M, & Stefani M (2020) Healthy Effects of Plant Polyphenols: Molecular Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences,* 21(4):1250. https://doi.org/10.3390/ijms21041250

Lippman, S. M., Klein, E. A., Goodman, P. J., Lucia, M. S., Thompson, I. M., Ford, L. G., . . . Coltman, C. A. (2009). Effect of Selenium and Vitamin E on Risk of Prostate Cancer and Other Cancers: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA,* 301(1), 39-51. doi:10.1001/jama.2008.864

Martins T, Barros AN, Rosa E, & Antunes L (2023) Enhancing Health Benefits through Chlorophylls and Chlorophyll-Rich Agro-Food: A Comprehensive Review. *Molecules,* 28(14):5344. https://doi.org/10.3390/molecules28145344

Middleton E Jr, Kandaswami C, Theoharides TC. (2000) The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev.* 52(4):673-751. PMID: 11121513.

Min KW, Song MO, Park SR, Oh YS, & Lee CH (2012) Nordihydroguaiaretic acid suppresses the lipopolysaccharide-induced activation of macrophage through the down-regulation of TAK1. *Animal Cells and*

Systems, 17(1):15-22. https://doi.org/10.1080/19768354.2012.745449

Nagini S, Palitti F, Natarajan AT. (2015) Chemopreventive potential of chlorophyllin: a review of the mechanisms of action and molecular targets. *Nutr Cancer.* 67(2):203-11. doi: 10.1080/01635581.2015.990573.

Nisar A, Jagtap S, Vyavahare S, Deshpande M, Harsulkar A, Ranjekar P, and Prakash O (2023), Phytochemicals in the treatment of inflammation associated diseases: the journey from preclinical trials to clinical practice. *Front. Pharmacol.* 14:1177050. doi: 10.3389/fphar.2023.1177050

Roh YS, Song J, & Seki E (2014). TAK1 regulates hepatic cell survival and carcinogenesis. *J Gastroenterol* 49:185-194 doi.org/10.1007/s00535-013-0931-x

Shamsudin N F, Ahmed QU, Mahmood S, Shah SAA, Sarian MN, Khattak, MMAK, Khatib A, Sabere ASM, Yusoff Y M, & Latip J (2022). Flavonoids as Antidiabetic and Anti-Inflammatory Agents: A Review on Structural Activity Relationship-Based Studies and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences,* 23(20):12605. https://doi.org/10.3390/ijms232012605

Subramoniam A, Asha VV, Nair SA, Sasidharan SP, Sureshkumar PK, Rajendran KN, Karunagaran D, Ramalingam K. Chlorophyll revisited: anti-inflammatory activities of chlorophyll a and inhibition of expression of TNF-α gene by the same. *Inflammation.* 2012 35(3):959-66. doi: 10.1007/s10753-011-9399-0.

Szabo, Z., Koczka, V., Marosvolgyi, T., Szabo, E., Frank, E., Polyak, E., Fekete, K., Erdelyi, A., Verzar, Z., & Figler, M. (2021). Possible Biochemical Processes Underlying the Positive Health Effects of Plant-Based Diets-A Narrative Review. *Nutrients,* 13(8):2593. https://doi.org/10.3390/nu13082593

Tan L, Gurbani D, Weisberg EL, et al., (2017) Studies of TAK1-centered polypharmacology with novel covalent TAK1 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry,* 25(4):1320-1328, https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.11.034

Teramachi J, Tenshin H, Hiasa M, Oda A, Bat-Erdene A, Harada T, Nakamura S, Ashtar M, Shimizu S, Iwasa M, Sogabe K, Oura M, Fujii S, Kagawa K, Miki H, Endo I, Haneji T, Matsumoto T, Abe M. (2021) TAK1 is a pivotal therapeutic target for tumor progression and bone destruction in myeloma. *Haematologica.* 106(5):1401-1413. doi: 10.3324/haematol.2019.234476.

Totzke J, Gurbani D, Raphemot R et al.,(2017) Takinib, a Selective TAK1 Inhibitor, Broadens the Therapeutic Efficacy of TNF-a Inhibition for Cancer and Autoimmune Disease. *Cell Chemical Biology,* 24:1029-1039. http://dx.doi.org/10.1016/j.chembiol.2017.07.011

Wang T-Y, Li Q, Bi K-S (2018) Bioactive flavonoids in medicinal plants: Structure, activity and biological fate. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 13(1):12-23. https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.08.004.

Willerson, J. T., & Ridker, P. M. (2004). Inflammation as a Cardiovascular Risk Factor. *Circulation,* 109(21_suppl_1), II-2-II-10. doi:10.1161/01.CIR.0000129535.04194.38

Yamaguchi,K., Shirakabe,K., Shibuya,H., Irie,K., Oishi,I., Ueno,N., Taniguchi,T., Nishida,E. and Matsumoto,K. (1995) Identification of a member of the MAPKKK family as a potential mediator of TGF-β signal transduction. *Science,* 270:2008-2011.

Yang P-W, Lu Z-Y, Pan Q, et al. (2019) MicroRNA-6809-5p mediates luteolin-induced anticancer effects against hepatoma by targeting flotillin 1. *Phytomedicine*, 57:18-29. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.10.027.

권윤영, 안희운, 이명신 (2014) 천연물에 존재하는 항염물질에 대한 연구. 강릉원주대학교 생물학과 학사 졸업논문집 15:40-44

김나영 (2019) 해조류에 존재하는 Transforming growth factor beta-activated kinase 1(TAK1) inhibitor의 탐색. 강릉원주대학교 생물학과 학사 졸업논문집 20:28-32

윤경노, 양현정 (2016) 식물 추출물에 존재하는 Transforming growth factor beta-activated kinase 1(TAK1) inhibitor 에 대한 연구. 강릉원주대학교 생물

학과 학사 졸업논문집 17:46-50

이주영, 박지영, 우지현 (2017) 지장산에서 자생하는 식물에 존재하는 Transforming growth factor beta-activated kinase 1(TAK1) inhibitor의 탐색. 강릉원주대학교 생물학과 학사 졸업논문집 18:31-36

황석민, 이조은 (2018) 강화도에 자생하는 식물에 존재하는 Transforming growth factor beta-activated kinase 1(TAK1) inhibitor의 탐색. 강릉원주대학교 생물학과 학사 졸업논문집 19:29-34

<인터넷 정보>

지표누리 e-나라지표 홈페이지 (2024) 12월 13일 오후 6시 www.index.go.kr/unity/potal/main/EachDtlPageDetail.do?idx_cd=1012