

오디추출물 투여가 류머티즘 요인이 있는 일부 한국 중년여성의 혈중 항산화 및 항염증 관련 지표수준에 미치는 영향

신정희^{1*}, 한세미², 김애정²

¹중부대학교 식품영양학과, ²경기대학교 대체의학대학원 대체의학부

The Effects of Mulberry Extract Consumption on the Serum Levels of Oxidant and Inflammatory Factors in Middle-aged Women with Rheumatoid Factors

Jung-Hee Shin^{1*}, Se-Mi Han² and Ae-Jung Kim²

¹Department of Food & Nutrition, Joongbu University

²The Graduate School of Alternative Medicine of Kyonggi University

요 약 본 연구의 목적은 오디가 류머티스 요인(Rheumatoid Factor: RF>10 u/mL)이 있는 중년여성의 혈중 항산화 및 항염증 지표수준에 미치는 영향을 알아보려고 32명의 중년여성을 2군 (NMG, AMG)으로 나누어 4주간의 오디 추출물 투여 전·후로 체성분 측정 및 채혈을 통하여 혈청 산화(TBARS, FRAP) 및 염증성 지표물질(요산, C-reactive protein: CRP, RF 및 homocystein) 농도를 분석 및 비교하였다. 연구결과 오디 추출물 투여에 따른 NMG와 AMG간의 체성분에는 차이가 없었다. AMG의 CRP 수준은 0.80±0.05 mg/dL에서 0.55±0.02 mg/dL로 유의적으로 감소하였다(p<0.05). AMG의 오디 추출물 투여 전의 혈청 TBARS 수준(63.04±12.20 mol/L)은 투여 후(57.44±11.16 mol)와 유의적인 차이는 없었으나, 감소하는 경향을 보였다. AMG의 혈청 FRAP 수준은 급여 전(1239.02±63.22 mol)에 비해 급여 후(1556.21±11.16 mol) 유의적으로 증가되었다(p<0.05). AMG의 혈청 TNF- α 가 8.78±0.12pg/mL에서 6.58±0.16 pg/mL로, IL-2 수준은 5.41±0.71 pg/mL에서 3.94±0.03 pg/mL로, IL-4 수준은 7.21±0.61 pg/mL에서 5.15±0.36 pg/mL로 감소하여 오디 추출물 투여에 의한 항산화 및 항염증 활성이 규명되었다. 이상의 연구결과로 볼 때 오디는 류머티즘 요인이 있는 중년여성의 항산화 및 항염증 활성을 강화시키는데 도움이 된 것으로 보인다. 따라서 산화 스트레스 감소를 통한 염증조절물질로써 오디를 꾸준히 섭취한다면 류머티스 관절염(Rheumatoid Arthritis: RA)환자의 질병 관리에 부작용 없이 도움이 될 것으로 사료된다. 본 연구를 기초로 후속적으로 RA 발병 유발인자인 사이토카인을 효과적으로 통제할 수 있는 오디를 활용한 치료식 개발 및 보급을 활성화하여 국내 오디 농가의 부가가치 창출에도 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

Abstract This study investigated the effect of mulberry fruit extract(MFE) on antioxidant and anti-inflammatory activities of middle aged women with rheumatoid factor (RF). Thirty two middle-aged subjects were divided into two groups which were normal middle-aged group (NMG) and abnormal middle-aged group whose serum RF level were > 10 u/mL (AMG). All groups had consumed MFE (100 mL/day) for 4 weeks. Anthropometric measurements, serum inflammatory factors, serum oxidative stress markers analyses were performed at baseline and then at 4 weeks following the study. There were no significant differences in anthropometric measurements, including BMI, WHR and body fat composition between two groups. But after 4 weeks MFE consumption, serum levels of C-reactive protein (CRP), ferric-reducing ability of plasma (FRAP), serum TNF- α , IL-2, IL-4 had significantly decreased (p<0.05) in AMG. These findings suggested that the MFE consumption as food may be protective against oxidation and inflammation like RA.

Key Words : Anti-Inflammation, Antioxidant Activities, Mulberry Extract, Rheumatoid Factor

*Corresponding Author : Jung-Hee Shin

Tel: +82-41-750-6205 email: jh119@joongbu.ac.kr

접수일 12년 07월 24일

수정일 12년 08월 03일

게재확정일 12년 08월 09일

1. 서론

류머티스 관절염(Rheumatoid Arthritis: RA)은 손가락, 발가락, 발꿈치, 무릎 등 여러 관절에 염증이 생기는 자가면역 질환으로 전세계 인구의 1% 사람들이 이 질병으로 인해 고통받고 있으며[1], 4차 국민건강영양조사 결과 우리나라 30세이상 성인의 유병률은 1.9%로 보고되었다[2].

이 질환은 관절의 활액막이 비대해지면서 염증반응이 일어나고, 이로 인한 관절연골 및 주위조직이 파괴되어 관절의 변형 및 강직으로 관절운동의 장애가 일어나는 만성적, 전신적, 진행성 염증질환이다[1,3]. 류머티즘성 관절염의 병리기전은 현재 완전히 밝혀지지 않았으나 큰 포식세포(macrophage), 림프구, 비만세포와 이들이 분비하는 tumor necrosis factor alpha(TNF- α), interleukin(IL)-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 등 사이토카인 간에 이상증식으로 발생하며, 관절염 발생시 사이토카인들이 중요한 역할을 한다고 알려져있다[4]. 연구결과에 의하면 RA환자에게서 염증성 사이토카인이 활막 섬유세포와 연골세포에서 콜라겐 분해효소 및 중성 프로테아제(protease)를 생산하고 생산된 이들 효소들은 콜라겐과 프로테오글라이칸(proteoglycan)을 파괴하여 관절연골을 파괴시키는 것으로 알려져 있다[5]. 따라서 선행연구에서 RA 환자의 관절부위에 TNF- α , IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 등 사이토카인과 케모카인의 농도가 증가되는 것을 확인하였다[3].

RA는 장기적인 관리가 필요한 질환으로 관절의 파괴 및 변형, 조조강직, 기능적 장애 등의 증상을 보이며 약물 치료 뿐 아니라 운동치료와 영양관리가 병행되어야 하나, 현재로서는 대부분 의약품에 의존하고 있는 실정이며 장기적인 의약품에 사용에 의한 부작용사례가 보고되고 있다 [1]. 최근 식품, 의약품에서는 자연과 건강을 중시하는 로하스(LOHAS) 운동이 확산됨에 따라 건강기능식품의 개발과 소비가 증가되고 있다[6]. 이와 같은 트렌드에 부응하여 RA 환자에게 대한 치료가 약물치료 외에 염증을 완화시킬 수 있는 체계적인 영양관리 및 친환경 기능성 식품 개발을 모색하는 방향으로 변화되고 있는 추세이다.

오디는 쌍떡잎식물로 쐐기풀목 뽕나무과(Moraceae)에 속하는 낙엽교목인 뽕나무(*Morus alba*)의 열매로 친환경 농사법(무농약 재배)에 의해 재배되고 있는 작물이다 [1]. 농림수산식품부에서 발표한 잠업통계조사 결과에 의하면 오디 생산량은 2007년 2,050톤에서 2009년 5,613톤으로 매년 생산량이 증가하고 있는 추세이다[7]. 하지만 오디의 과육이 무르고 다량의 수분을 함유하고 있어 수확 후 품질이 저하됨에 따라 생과로서의 이용이 어려울 뿐만 아니라, 오디에 함유된 안토시아닌 색소가 빛과 열에 매우 불안정하여 오디를 이용한 가공식품의 개발이

제한되고 있는 실정이다.

완숙된 오디는 다량의 안토시아닌 계통의 색소를 가지고 있으며 감귤보다 1.5배 높은 비타민 C, 유리상태의 포도당과 과당, 소량의 옥살산과 구연산을 함유하고 있다 [8]. 오디의 생리활성에 대한 연구결과들을 보면 항당뇨 효능[9], 항산화 및 항염증 효능[10-11, 38], 오디 추출물의 혈관신생억제효능[12], 오디 메탄올 추출물의 콜레스테롤 억제효능[13], 오디 분획물의 지질대사 및 간장기능 개선효과[14] 등 이 보고되었으며 이와 같은 다양한 효능 또한 오디에 포함되어 있는 안토시아닌 색소와 관련이 높다고 보고되어 있다. 안토시아닌은 3번 탄소에 당이 결합된 플라보노이드에 속하는 색소로서 꽃, 과일(사과, 포도, 블루베리, 딸기, 자두, 복분자 등), 야채 등에 널리 분포하며 오렌지, 적색, 청색과 같은 밝은 색깔을 나타내는 수용성 물질이다[3]. 안토시아닌이 풍부한 식품은 종양세포의 성장을 저해하고[15], nitric oxide(NO) 생성을 방지하며[16] 췌장염이 걸린 쥐에서 췌장의 팽윤과 지질 과산화와 아데노신의 탈아미노 효소 감소[17], UV로부터의 보호 작용[18] 등이 있다고 밝혀져 있다.

오디는 다른 과일에 비해 껍질 뿐 아니라 과실 전체에 색소를 함유하고 있으며 100 g 당 안토시아닌 함량이 170.47 mg으로 포도의 48.57 mg, 사과 7.07 mg에 비해 월등히 높아 천연색소 자원으로서 이용 가능성이 높다 [19]. 그러나 이러한 오디 색소의 생리활성 연구는 대부분 실험동물을 대상으로 한 단기간의 연구결과이며 시로도 메탄올이나 에탄올 추출물을 이용한 연구결과들로 제한되어 있고[15-16], 인체를 대상으로 한 연구는 미흡한 실정이다.

따라서 본 연구에서는 시용 가능한 음료로 오디 추출물을 제조하여 이를 류머티스 요인이 있는 중년여성 16명(실험군)과 정상 중년여성 16명(대조군)에게 4주간 투여하였고 섭취 전·후의 체성분 변화와 혈청 산화 및 염증지표 수준의 변화를 비교분석함으로써 오디가 RA환자의 염증 반응을 완화하는데 효과가 있음을 입증하여 오디의 소비와 활용도를 증가시키는데 기여하고자 한다.

2. 재료 및 연구방법

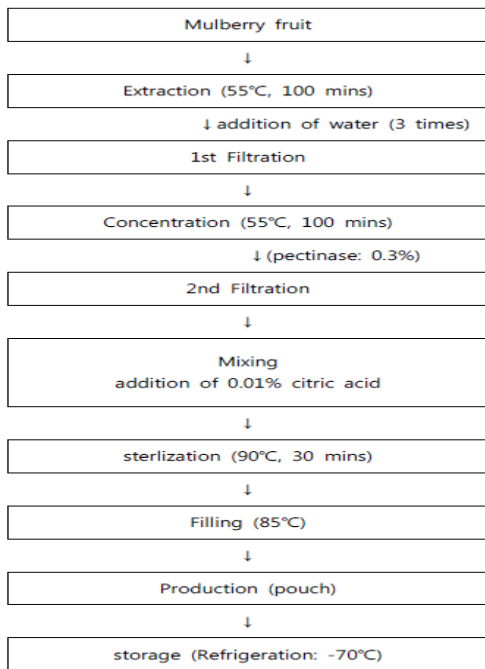
2.1 오디추출물 시료제조

본 연구에 사용된 오디는 과상 2호(*Morus alba, cucurbita spp.*)로 농업과학기술원 품종등록자에게 자문 및 확인을 받은 후 시료로 사용하였다. 충남 부안 양잠조합에서 냉동상태의원과 200 kg을 구입하였고 오디에 함유된 항산화물질의 손실을 최소화하기위해 구입 즉시 추

출물 제조업체(Imsil Herbal Medicine, Imsil, Korea)로 수송하여 오디 추출물을 제조하였다.

오디 추출물은 오디 원과 무게 3배의 정제수를 가하여 열수 추출기(Jin Young Machinery Co, Ltd, Seoul, Korea)로 55°C에서 100 분간 추출하였다. 추출물은 여과기(Jin Young Machinery Co, Ltd, Seoul, Korea)를 사용하여 1차 여과(pore size: 1 μ m filter)한 후 0.3% pectinase를 첨가하여 효소 분해를 실시하였고, 고형분 함량이 12% 될 때까지 진공압 농축하였다. 2차 여과는 1차 여과와 동일한 조건으로 진행하였다. 2차 여과 후 오디의 안토시아닌 색소의 저장성과 안정성을 높이기 위해 0.01% 구연산을 혼합하여 90°C에서 30 분간 살균[20]하여 85°C로 파우치에 충전하여 냉각하였다. 냉각된 시료는 항산화 활성 변화 및 위생상의 안전을 위해 -70°C 냉동고(deep freezer, Nuaire, Plymouth, MN, USA)에 저장하여 필요시 해동하여 사용하였다. 오디 추출물 제조공정은 [Fig. 1]과 같다.

2.2 실험설계 및 실험대상



[그림 1] 오디추출물 제조과정
[Fig. 1] Flow diagram for mulberry fruit extract processing

본 연구는 충남 00의료원 건강교육프로그램에 참여하는 150여명의 중년 여성 가운데 본 실험을 잘 이해하고

동의한 중년여성 32명을 대상으로 시행되었다. 32명의 중년여성의 혈청 RF 농도를 측정하여 혈청의 RF 농도가 10u/mL보다 높은 류머티즘 요인이 있는 실험군(AMG) 16명과 정상인 대조군(NMG) 16명으로 구분하여 하루 100 mL 오디 추출물을 4주간 급여하였고 오디 추출물 섭취 전·후로 체성분 측정 및 혈액성분을 분석하였다. 실험설계 과정은 Fig. 2와 같다.

Variables	Days									
	1	2	3	4	5	~	26	27	28	29
Anthropometric Measurements ¹⁾	•					~				•
MFE Consumption ²⁾	•	•	•	•	•	~	•	•	•	
Blood Sampling ³⁾	•					~				•

[그림 2] 실험설계
[Fig. 2] Experimental design

- 1) Height, Weight, BMI were analyzed by inbody 3.0 before and after MFE consumption for 4 weeks.
- 2) MFE were administrated for 4 weeks to the subjects.
- 3) Blood sampling were done 2 times for biochemical assessments.

오디 추출물 급여량은 Guohua 등[21]의 연구방법을 참고하여 산출하였다. 1일 사람이 무리 없이 섭취할 수 있는 과일의 양인 200g을 기준으로 하여 오디원과 200g에 해당하는 오디추출물 100 mL를 1일 1회 섭취하도록 정하였다.

2.3 체성분 분석

신장계로 신장을 측정 후 Inbody 3.0 (Bio-electrical Impedance Fatness Analyzer, Biospace Co, Seoul, Korea)을 이용하여 체질량지수(body mass index: BMI)등을 측정하였다.

2.4 혈액 생화학 조사

2.4.1 채혈 및 혈청분리

본인의 동의하에 12시간 금식 후 채혈하였다. 채취한 혈액은 실온에서 1시간 방치한 후 원심분리(4°C, 1,500 rpm, 15 min)하여 혈청을 분리하였다. 분리된 혈청은 분석 시까지 70°C에서 냉동보관(deep freezer, Nuaire, Plymouth, MN, USA) 하였다.

2.4.2 혈청 aspartate transaminase(AST) 및 alanine transaminase(ALT) 활성측정

간의 손상 정도를 측정하기 위하여 아미노산 전이효소인 AST와 ALT 활성을 kit(Asan Co, Seoul, Korea)를 이용하여 측정하였다.

2.4.3 혈청 염증물질 측정

혈청 요산(uric acid)함량은 uricase 효소법[8]에 의거하여 uric acid reagent(Bayer, Co, Berlin, Germany)를 사용하여 ADVIA 1650(Bayer, Co, Berlin, Germany)로 측정하였고, 혈청 carbon reactive protein (CRP) 함량과 rheumatoid factor (RF) 함량은 immuno-turbidimetric assay법[3]에 의거하여 각각 RF reagent(Nittobe Co, Tokyo, Japan)와 CRP reagent(Nittobe Co, Tokyo, Japan)를 사용하여 Hitachi 7150(Nittobe Co, Tokyo, Japan)로 측정하였다. 혈청 homocystein의 함량은 Araki 와 Sako 방법[23]을 기초로 이를 변형시켜 HPLC(BIO-RAD 2800 Series, NY, USA)로 분석하였다. 혈청 사이토카인 (TNF- α , IL-2, IL-4 및 IL-6) 농도는 효소면역측정법(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay: ELISA)으로 ELISA kit(VERSAmass, Sunnyvale, California, USA)를 이용하여 분석하였다[23].

2.4.4 혈청 항산화지표물질 측정

과산화지표물질인 thiobarbituric acid reactive substance (TBARS) 농도를 혈청에서는 Ohkaw 등[24]의 방법으로 분석하였고 표준물질로 1,1,3,3-tetraethox propane를 사용하였다. 혈장 ferric reducing ability plasma (FRAP)함량은 Benzie 과 Strain[24]의 방법으로 분석하였으며 표준물질로 2,4,6-Tripyridyl-s-triazine를 사용하였다.

2.5 통계처리

수집된 모든 자료는 SAS(Statistical Analysis System, ver 8.01) package를 이용하여 평균값과 표준편차를 산출하였다. 오디 추출물 섭취 전·후 결과에 대한 유의성은 $p < 0.05$ 수준에서 paired t-test로 검증하였다

3. 결과 및 고찰

3.1 체성분 분석결과

오디추출물 섭취 전·후 임상실험대상자의 신체계측 결과는 [Table 1]과 같다. 평균 연령은 정상군(NMG)과 류머티스 관절염 요인군 (RAG)모두 45세였으며, 평균 신장은 각각 153.87 cm(NMG), 153 cm(AMG)였다. 평균 체

중은 NMG군에서 실험 전 47.12 \pm 3.40 kg에서 47.32 \pm 8.77 kg로, AMG군에서 65.52 \pm 9.40 kg에서 65.23 \pm 9.85 kg 로 다소 증가하였으나 유의적인 차이는 없었다. 평균 BMI도 NMG군에서 20.13 \pm 4.55 kg/m에서 20.05 \pm 1.88 kg/m으로, AMG군에서 27.65 \pm 3.61 kg/m에서 27.52 \pm 3.79 kg/m으로 감소하였으나 유의적인 차이는 없었다. 류머티스 관절염 환자를 대상으로 한 다른 연구결과들[25-26]에서도 오디 투여가 신체계측치에 영향을 미치지 않은 것으로 나타난 본 연구결과와 일치하였다.

[표 1] 대상자의 일반특성 및 신체계측 결과

[Table 1] Changes of anthropometric parameters in the MFE consumption study for Korean female RF subjects with normal subjects

Variables	NMG ¹⁾ (N=16)			AMG ²⁾ (N=16)		
	Beginning	End	significance	Beginning	End	significance
Age(y)	45.25 \pm 11.62 ³⁾	45.25 \pm 11.62	NS ⁴⁾	45.60 \pm 12.45	45.60 \pm 12.45	NS
Height (cm)	153.87 \pm 4.88	153.87 \pm 4.88	NS	153.90 \pm 5.08	153.90 \pm 5.08	NS
Weight (kg)	47.12 \pm 3.40	47.32 \pm 8.77	NS	65.52 \pm 9.40	65.23 \pm 9.85	NS
BMI ⁵⁾ (kg/m ²)	20.13 \pm 4.55	20.05 \pm 1.88	NS	27.65 \pm 3.61	27.52 \pm 3.79	NS

¹⁾ NMG : normal middle-aged women,

²⁾ AMG : abnormal middle-aged women, whose RF level were > 10 u/mL,

³⁾ Data are presented as mean \pm standard deviation (n=16),

⁴⁾ NS: no significance,

⁵⁾ BMI: Body Mass Index.

3.2 혈청 염증인자

오디 추출물 투여 전·후 실험 대상자의 혈청 염증인자에 대한 분석결과는 [Table 2]에 제시된 바와 같다. 최근 혈액에서의 C-Reactive protein (CRP)와 total homocysteine 농도 증가는 만성 퇴행성 질환의 위험인자로 알려져 있으며, 류머티스 관절염 환자의 경우 염증성 사이토카인인 TNF- α , IL-1, IL-6의 생성이 증가되면서 CRP도 함께 증가되는 것으로 관찰되었다[27]. Xiang 등은 과일과 채소 섭취가 높은 집단에서 혈액 중 CRP와 homocystein 농도가 낮았다고 보고하였다[28]. Kim 등은 류머티스 관절염 환자들이 골관절염 환자와 정상인에 비해 혈장 homocysteine 수준이 증가되어 있다고 보고하였다[29]. CRP는 세균성 감염이나 조직 손상시 LEM(leukocyte endogenous mediator)과 prostaglandin E의 자극으로 간세포에서 합성되는 급성 반응물질로 손상 받은 조직으로부터 유리된 독성물질과 결합하여 해독, 청정, 침강, 응집작

[표 2] 오디추출물 섭취 전후 혈청 염증인자 농도변화

[Table 2] The changes of inflammatory factors in the MFE consumption study for Korean female RF subjects with normal subjects

Variables	NMG ¹⁾ (N=16)			AMG ²⁾ (N=16)			normal range ¹⁰⁾
	Beginning	End	significance	Beginning	End	significance	
AST(IU/dL) ³⁾	20.90±5.22 ⁷⁾	20.80±6.06	NS	22.40±5.22	22.77±6.06	NS	<38
ALT(IU/dL) ⁴⁾	19.80±4.84	18.69±4.42	NS	23.22±6.39	20.60±4.42	NS	<43
Uricacid(mg/dL)	2.80±0.12	2.67±0.53	NS	4.80±1.37	4.10±1.01	NS	3.4-7
CRP(mg/dL) ⁵⁾	0.12±0.01	0.11±0.01	NS	0.80±0.05	0.55±0.02	* ⁸⁾	<0.4
RF(u/mL) ⁶⁾	2.24±0.21	2.27±0.33	NS	12.24±1.46	10.04±0.86	NS ⁹⁾	<10
Homocystein(umol/L)	6.11±1.11	5.99±0.44	NS	11.58±3.22	10.19±3.26	NS	5.0-13.9

¹⁾ NMG : normal middle-aged women,

²⁾ AMG : abnormal middle-aged women, whose RF level were > 10 u/mL,

³⁾ AST : Aspartate transaminase,

⁴⁾ ALT : Alanine transaminase,

⁵⁾ CRP : Carbon reactive protein,

⁶⁾ RF : Rheumatoid factor,

⁷⁾ Data are shown as mean±SD (n=16),

^{8)*} :Values within a row with significances using paired t-test(P<0.05) between before and after the intervention,

⁹⁾ Clinical value of SMSL (Seoul Medical Science Institute),

¹⁰⁾ NS: no significance.

용 외에 보체를 활성화시켜 염증반응을 일으킨다고 보고 되었다[23].

본 연구에서 오디 추출물 투여가 임상실험 대상자의 혈청 염증인자에 미친 영향을 알아보고자 AST, ALT, 요산, CRP, RF, homocysteine 농도를 측정한 결과 AST, ALT 및 요산의 경우 정상군(NMG)과 실험군(AMG) 모두에서 오디 추출물 투여 4주 후 다소 감소 되었으나 정상 수준을 벗어나지 않는 범위였다. 반면 혈청 CRP, RF, homocysteine 수준의 경우, NMG와 AMG가 서로 다른 양상을 보여주었다. NMG의 경우는 임상실험 전 모두 정상수준이었고 오디 추출물 투여 후에도 AST, ALT 및 요산 수준과 마찬가지로 다소 감소는 하였으나 정상수준을 벗어나지 않는 범위에서의 변화였다. 그러나 AMG의 경

우는 임상실험 전 CRP와 RF 수준이 모두 정상범위를 벗어난 수준이었으며 4주간의 오디 추출물 투여 후 정상수준에 가깝게 감소됨을 보여주었다. 이는 Kim 등[25]의 류머티스 관절염 요인이 있는 중년 여성에게 오디 추출액을 2주간 투여 시킨 결과 RF가 낮아졌다는 보고와 일치하였다.

3.3 혈청 사이토카인 농도

오디 추출물 섭취 전·후 실험대상자의 혈청 사이토카인에 대한 분석결과는 [Table 3]에 제시된 바와 같다.

사이토카인이 RA환자 활막의 염증을 지속시키는데 중심적인 역할을 한다는 것은 이미 많은 연구들을 통하여 알려져 사실이다[30]. 각종 자극에 의해 분비되는 대

[표 3] 오디추출물 섭취 전후 혈청 사이토카인 농도변화

[Table 3] Changes of serum cytokines in MFE consumption study for Korean female RF subjects with normal subjects

Variables	NMG ¹⁾ (N=16)			AMG ²⁾ (N=16)			Normal range
	Beginning	End	significance	Beginning	End	significance	
TNF-α (pg/mL)	0.78±0.12 ¹⁾	0.58±0.16 ²⁾	NS	8.78±0.12 ¹⁾	6.58±0.16 ²⁾	NS	0-7
IL-2(pg/mL)	3.41±0.71	3.04±0.03	NS	5.41±0.71	3.94±0.03	NS	<15.6
IL-6(pg/mL)	0.33±0.05	0.36±0.15	NS	5.19±0.35	4.36± 0.2	NS	0.221-4.62
IL-4(pg/mL)	1.21±0.61	1.15±0.36	NS	7.21±0.61	5.15±0.36	NS	<3.02

1) Data are shown as mean±standard deviation (n=16).

2) Values within a row with * are significantly different before and after the intervention by using paired t-test (P<0.05).

표적인 사이토카인인 TNF- α 는 대식세포로부터 IL-1과 IL-6 생성을 촉진하는 강력한 유도력을 가지고 있기 때문에 TNF- α 가 분비되면 염증작용이 증폭되게 된다. Feldman 등[27] 은TNF- α 항체가 RA 환자의 관절에서 IL-1 및 다른 pro-inflammation 사이토카인의 자발적인 생성을 억제할 수 있다는 근거에 의거하여 TNF- α 를 타겟으로 하는 치료방법을 제시하였다. 현재 hiramicm A bInfliximab(Centocor), human mAb Adalimumab

(Abbott) 및 sTNF-R-Fe fusion protein etanercept (Amgen)와 같은 TNF- α 제제가 RA 질환의 징후완화 및 증상조절에 응용되고 있다[31]. IL-4는 B세포의 분화 및 활성 증식을 유도하고 T세포에서는 알리지 질환의 진행을 차단할 수 있는 면역반응을 유도하는 Th2 세포로의 분화를 유도하고 촉진하는 역할을 수행하여 염증 및 관절손상을 경감시키는 역할을 한다[32]. 또한 IL-4는 MHC class II분자발현을 증가시키고 IL-6와 TNF- α 와 같은 세포와 CD8+ Th2세포의 증식을 유도하며 cytotoxic T 세포의 기능을 항진시킨다[33].

복강 큰포식세포에서 분비되는 대표적인 사이토카인인 IL-6는 T림프구와 B림프구의 분화에 관여하고 조직손상과 감염시 다량 분비된다. IL-6는 B림프구를 분화시켜 항체를 생성하도록 유도하고, IL-2 수용체를 유도하거나 IL-2의 생성을 유도함으로써 림프구의 활성화에도 관여하는 것으로 알려져 있다. IL-6 metalloprotease의 억제제의 생산을 유도하며, IL-1 유도성 proteoglycan 합성억제에 필수적인데 IL-1수용체 발현유도에 의해 증개되며 TNF- α 의 수용체 발현의 증가에도 영향을 미친다[34]. 이와 같이 사이토카인의 작용을 이용한 생물학적 제제 등의 약물들이 RA 치료에 전반적으로 이용되고 있으나[35] 부작용의 부담을 안고 있다.

본 연구에서 오디 추출물 투여가 임상실험대상자의 혈청 사이토카인 농도변화에 미친 영향을 알아보고자 TNF-

α , IL-2, IL-4 및 IL-6수준을 측정하였다. NMG의 TNF- α , IL-2, IL-4 및 IL-6수준은 임상실험 전 모두 정상수준이었고 4주 동안 오디 추출물 급여 후에도 변화가 적었으며 모두 정상수준을 유지하였다. Jeon 등[36] 은 RA 환자의 혈액에서 IL-6, IL-8가 높은 수준으로 존재한다고 보고하였는데, 본 연구의 AMG 경우도 IL-6수준이 정상범위를 벗어나 있었고, 더불어 TNF- α 와 IL-4수준도 모두 임상실험 전 정상범위를 벗어나 있었으나 4주 후에는 모두 정상수준에 가깝게 감소됨을 보여 주었다. 이러한 결과로 미루어 보아 약물이 아닌 식품으로 섭취한 오디 추출물이 생물학적 제제나 약물에 비해 단기간에 탁월한 효과를 나타낼 수는 없지만 부작용없이 염증수준을 완화시키는 데 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

3.3 혈청 항산화물 TBARS와 FRAP 수준

오디 추출물 섭취 전·후 임상실험대상자의 혈청 항산화물(TBARS와 FRAP) 농도를 측정한 결과는 [Table 4]에 제시된 바와 같다.

Kim 등[26] 은 고 콜레스테롤 식이를 섭취시킨 쥐에게 녹차기름을 먹었을 때 간조직의 TBARS가 일반 옥수수유를 섭취시킨 군에 비해 유의적인 차이를 보여주는 것을 확인하였다. Nakayama 등[37]의 연구에서 카테킨의 폴리페놀 구조들이 hydrogen peroxide(H₂O₂)에 의한 cytotoxicity를 억제하는 효과가 있고, 지질과산화 초기단계에서 singlet oxygen과 유리기 제거 역할로 플라보노이드가 효과적이라 하였다.

본 연구결과에서 NMG의 FRAP수준은 AMG에 비해 임상실험 전부터 높았으나, TBARS수준은 낮았다. 임상실험 4주 후 NMG의 FRAP과 TBARS수준에는 유의적인 차이가 없었으나 AMG의 FRAP수준은 유의적인 증가를 보였다. 이러한 결과는 오디가 NMG에는 영향을 미치지 않고 항산화활성이 저하되어있는 AMG에만 선택적으로

[표 4]혈청 항산화물 FRAP 와 TBARS 농도변화
[Table 4] The level of serum FRAP and TBARS

Variables	NMG ¹⁾ (N=16)			AMG ³⁾ (N=16)		
	Beginning	End	Significance	Beginning	End	Significance
FRAP(μ mol/L) ¹⁾	1699.33 \pm 166.31 ³⁾	1681.52 \pm 161.03	NS	1239.02 \pm 63.22	1556.21 \pm 134.24	* ⁴⁾
TBARS(μ mol/L) ²⁾	30.11 \pm 11.11	34.47 \pm 6.21	NS	63.04 \pm 12.20	57.44 \pm 11.16	NS ⁵⁾

All data were triple measurement,

¹⁾ FRAP: Ferric reducing ability plasma,

²⁾ TBARS Thiobarbituric acid reactive substance,

³⁾ Data are shown as mean \pm SD(N=16),

^{4)*} : Values within a row with significances using paired t-test(P<0.05) between before and after the intervention,

⁵⁾ NS: no significance.

항산화활성 [24]을 발현시킨 것으로 해석된다. 즉 하루에 식품으로 섭취 가능한 오디양 200 g으로는 정상인에게 부정적인 영향을 끼치지 않는다고 해석할 수 있다. 따라서 오디 과잉섭취로 인한 부작용 효과에 대한 우려는 하지 않아도 될 것으로 사료된다.

References

- [1] S. T. Kim, Y.J. Kim, H.S.Lee, S.M. Choi, C. S. Yin, J.Y. Lee, H.J.Park, H. J. Lee, "The Effect Of Acupuncture For Changeing The Levels Of Erythrocyte Sedimentation Rate, C-Reactive Protein And Cytokines In The Sera Of Rheumatoid Arthritis Patients", *Journal of Meridian & Acupoint*, 26, (2):27-38, 2009.
- [2] The Ministry of Health and Welfare, Korea Center for Disease Control and Prevention. *Korea Health Statistics 2009: Korea National Health and Nutrition Examination Survey(KNHANES IV-3)*, 2009.
- [3] A.J. Kim, S.J. Park, and J.O. Rho, "Mulberry fruit extract consumption is inversely associated with hyperlipidemia in middle-aged men". *Korean J. food Nutr.* 21: 121-126. 2008.
- [4] P. C. Taylor, "Serum Vascular Makers and Vascular Imaging in Assessment of Rheumatoid Arthritis Diseases Activity and Response to Therapy", *Rheumatology*, 44:721-728, 2005.
- [5] S.Y.Cho, and C.K. Jeong, "Rheumatoid arthritis and cytokines". *Duksung Bull. Pharm. Sci.* 15:83-90. 2004.
- [6] D.S. Daco, "Health functional food and functional food material market current affair". p 333. *Jinhan M & B.* 2007.
- [7] G.T. Jung, I.O. JU, and D.G. Choi, "Quality characteristics and manufacture of mulberry wine". *Korean J. food Preserv.* 12:90-94 2005.
- [8] E. J. Lee and J. H. Bae, "Study on the Alleviation of an Alcohol Induced Hangover and the Antioxidant Activity by Mulberry Fruit", *Korean J. Food & Nutr.* 24:(2) 204-209, 2011.
- [9] T.W.Kim, Y.B. Kwon, J.H. Lee, I.S. Yang, J.K. Youn, H.S. Lee, and J.Y. Moon, "A study on the antidiabetics effect of mulberry fruits". *Korean J. Seri.* 38:100-107. 1996.
- [10] S.Y. Kim, K.J. Park, and W.C. Lee, "Anti-inflammatory and antioxidative effects of *Morus* spp. fruit extract". *Korean J. Med. Corp. Sci.* 6:204-209. 1998.
- [11] H.Tamura, and A. Yamagami. "Antioxidative activity of monoacylated anthocyanins isolated from muscat bailey a grape". *J. Agric. Food Chem.* 42:1612-1615. 1994.
- [12] S.H. Lee, and G.H. Kim. "Inhibitory Effect of mulberry extracts on angiogenesis in porcine artery endothelial cells". *J. Life Sci.* 18:653-659. 2008.
- [13] H.B. Kim, S.Y. Kim, K.S. Ryu, W.C. Lee, and J.Y. Moon, "Effects of methanol extract from mulberry fruit on the lipid metabolism and liver function in cholesterol- induced hyperlipidemia rats". *Korean J. Seri. Sci.* 43:104-108. 2001.
- [14] J.H.Kim, S.D. Park, S.Y. Choi, J.H. Seong, and K.D. Moon, "Preparation and antioxidant activity of health drink with extract powders from safflower (*Carthamustinctorius* L.) seed". *Korean J. Food Sci. Technol.* 34:617-624. 2002.
- [15] S. Meiers, M. Kemeny, U. Weyand, R. Gastpar, E. Angerer, and D. Marko, "The anth-cyanidins and delphinidin are potent inhibitors of the epidermal growth factor receptor". *J. of Agri. and Food Chem.* 49:958-962. 2001.
- [16] C.J.Wang, and G.Mazza. "Inhibitory effects of anthocyanins and other phenolic compounds on nitric oxide production in LPS/IFN- α activated RAW 2647 macrophages. *J. Agri. Food Chem.* 50:850-857. 2002.
- [17] J.A.Jankowski, B. Janlowska, and J. Niedworok, "The influence of aronia melanocapra in experimental pancreatitis". *Pol Merkur Lekarski.* 8:395-398. 2000.
- [18] R.Sharma, "Impact of solar UV-B on tropical ecosystem and agriculture. Case study: effect of UV-B on rice". *Proceedings of SEAWIT 98 and SEAWIT 2000.* 1:92-101. 2001.
- [19] H.B.Kim, and S.L. "Kim. Identification of C3G (cyanidin-3 glucoside) from mulberry fruits and quatntification with different varieties". *Korean J. Breed* 45:1-5. 2003.
- [20] I. W. Park, "Bacteriological examination of retort pouched loach soup and soybean paste soup containing mud snail". *Korean J. Food Nutr.* 11:431-436. 1998.
- [21] C. Guohua, et al., "Serum anioxidant capacity is increased by consumption of strawberries, spinach, red wine, vitamin C in elderly women". *J. Nutr.* 128: 2383-2390. 1998.
- [22] A. Araki, and Y. Sako. "Determination of free and total homocysteine in human plasma by high-preference liquid chromatography with fluorescence detection". *J. Chromatogr.* 422:43-52. 1987.

[23] Y.G.Ahn, "C-reactive protein". Cardiovascular Update. 7:20-25. 2005.

[24] I.F.Benzie and J.J.Strain. "The ferric reducing ability of plasma(FRAP) as a measure of "Antioxidant Powder": The FRAP Assay". Anal. Biochem. 239:70-76. 1996.

[24] H. Ohkawa, N. Ohishi, and K.Yagi, "Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobabutric reaction". Anual. Biochem. 95:351-358. 1979.

[25] A.J.Kim, C.S. Yuh, and I.S. Bang, "The effect of two different types of mulberry fruits extract administration on the serum biochemical profiles of middle-aged women living in Choongnam area". International Soc. Integrative Alternative Med. 1:37-44. 2005.

[26] J.K.Kim, So, H.J. Noh, K.H. Jang, J.H. Soung, S.S., "Effects of green tea seed oil on the cholesterol, TBARS and inflammatory response in C57BL/6 mice fed high cholesterol diet". J. Korean Soc. Food Sci. Nutr. 36:284-290. 2007.

[27] M. Feldman and R.N. Maini. "Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned?" Annu. Rev. Immunol. 19:163-196. 2001.

[28] G. Xiang, I. Odilia, and L. Bermudez, "Plasma C-reactive protein and homocysteine concentrations are related to frequent fruit and vegetable intake in hispanic and nonhispanic white elder". J. Nutr. 134:913-918. 2004.

[29] J.Y.Kim, S.W. Kang, and Y.W. Song, Study on the plasma homocysteine and serum vitamin B12, folate levels in patients with rheumatoid arthritis. J. Korean Rheum. Assoc. 6:238-246. 1999.

[30] P. Missec, "Cytokines in rheumatoid arthritis: is it all TNF-alpha?" Cell. Mol. Biol. 47:675-678. 2001.

[31] N. J. Olsen, C.M. Stein, and R.N. Maini, "New drugs for the rheumatoid arthritis". N Eng. J. Med. 350:2167-2179. 2004.

[32] J.A.Roon, J.W. Bijlsma, and F.P. Lafeber, "Suppression of inflammation and joint destruction in rheumatoid arthritis may require a concerted action of The cytokines". Curr. Opin Investing Drugs 3:1011-1016. 2002.

[33] P. Chomarat and J. Banchereau. "An update on interleukin-4 and its receptor". Eur. Cytokine Network. 8:333-344. 1997.

[34] M. Lotz, and P.A. Guerne. "Interleukin-6 induces the synthesis of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 /erythroidpotentiation activity (TIMP-1/EPA)". J. Biol. Chem. 266:2017-2020. 1991.

[35] D.H.Yu, "Biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis". Med. Post. 36:120-124. 2008.

[36] C.H.Jeon, J.H. Kim, J.H. Park, K.S. Ahn, H.J. Kim, E.H. Kim, J.K. Ahn, H.S. Cha, and E.M. Koh, "Cytokine profiles in synovial fluid of rheumatoid arthritis". Kor. J. Med. 64:576-587. 2003.

[37] T. Nakayama, A. Yoshizaki, S. Izumida, T. Suehiro, S. Miura, T. Uemura, T. Yakata, K. Shichijo, S. Yamashita, and I. Sekin, "Expression of IL-11 and IL-11 receptor alpha in human gastric carcinoma and IL-11 up regulates the invasive activity of human gastric carcinoma cells". Int. J. Oncol. 30:825-834. 2007.

[38] Y. W. Shin, S.K..Lee, Y.J. Kwon, S.J. Rhee, S.W..Choi, Radical scavenging activity of phenolic compounds from mulberry (*Morus* spp.) cake. J Food Sci Nutr 10:326-332. 2005.

신 정 희(Jung-Hee Shin)

[정회원]



- 1987년 8월 : 숙명여자대학교 대학원식품영양전공(가정학석사)
- 1997년 8월 : 숙명여자대학교 대학원 식품영양 전공(이학박사)
- 1994년 6월 ~ 1997년 8월 : 중앙대학교 의과대학 생화학교실 연구원

• 2002년 2월 ~ 현재 : 중부대학교 식품영양학과 교수

<관심분야>

운동영양, 면역학, 건강기능성식품

한 세 미(Se-Mi Han)

[정회원]



- 2008년 2월 : 용인대학교 물리치료학과(학사)
- 2011년 8월 : 경기대학교 (대체 의학 석사) 미용치료 전공

<관심분야>

기능성식품, 임상영양, 미용치료

김 애 정(Ae-Jung Kim)

[정회원]



- 1986년 2월 : 숙명여자대학교 식품영양학과(학사)
- 1988년 8월 : 숙명여자대학교 식품영양학과(가정학석사)
- 1992년 8월 : 숙명여자대학교 식품영양학과(이학박사)
- 1993년 3월 ~ 2011년 8월 : 혜전대학교 식품영양과 교수
- 2011년 9월 ~ 현재 : 경기대 대체의학대학원 부교수

<관심분야>

건강기능성식품, 식품치료, 임상영양