

<p style="text-align: center;"> 주 의 (편집순서8) </p> <p style="text-align: center;">(16 포인트 고딕체)</p> <p style="text-align: center;">↑ 7cm ↓</p>	보고서 발간 번호 해조류 유래 복합 염증성 질환의 예방 및 치료 소재 탐색 한국해양과학기술원 ↑ 5cm ↓	<p style="text-align: right;"> 보고서발간번호 ↑ (14포인트 중고딕체) 7cm ↓ </p> <p style="font-size: 1.2em;"> 천연 해조자원 유래 대사증후군 개선소재 탐색 </p> <p style="font-size: 1.1em;"> Investigation of materials for improvement of metabolic syndrome from marine algae </p> <p style="text-align: center;"> ↑ 5cm ↓ </p> <p style="font-size: 1.2em;">2014. 12. 31</p> <p style="font-size: 1.2em; margin-top: 20px;"> 한국해양과학기술원 </p> <p style="text-align: center;"> ↑ 7cm ↓ </p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

보고서발간번호

주요사업 최종보고서

천연 해조자원 유래 대사증후군 개선소재 탐색

2014. 12. 31

한 국 해 양 과 학 기 술 원

제 출 문

한국해양과학기술원장 귀하

본 보고서를 “천연 해조자원 유래 대사증후군 개선소재 탐색”과제의 최종보고서로 제출합니다.

2014. 12. 31

총괄연구책임자 : 허 수 진

참 여 연 구 원 : 강도형, 이연주
이종석, 장덕희
강래선, 예보람
장지이, 김민선
이아름, 김태호
이수진, 김지형
박아름이

보고서 초록

과제고유 번호	PE99218	해당단계 연구기간	2014.09.01 - 2014.12.31	단계 구분	
연구사업명	중사업명				
	세부사업명				
연구과제명	대과제명	고유임무형사업			
	세부과제명	천연 해조자원 유래 대사증후군 개선소재 탐색			
연구책임자	허 수 진	해당단계 참여연구원수	총 : 명 내부: 명 외부: 명	해당단계 연구비	정부: 천원 기업: 천원 계 : 천원
		총연구기간 참여연구원수	총 : 14 명 내부: 6 명 외부: 8 명	총 연구비	정부: 191,000천원 기업: 천원 계 : 191,000천원
연구기관명 및 소속부서명	한국해양과학기술원/ 해외생물자원연구센터		참여기업명		
국제공동연구 위탁연구					
요약				보고서 면수	
<p>○ 해조류 원료확보 및 선도물질 탐색을 위한 시료 제조</p> <ul style="list-style-type: none"> - 국내산 녹조류 4종, 갈조류 24종, 홍조류 22종 등 총 50종의 해조류 원료 확보 및 50종의 해조류 추출물 농축액 제조 <p>○ 해조류 유래 천연 고분자를 활용하기 위한 기초 데이터 확보</p> <ul style="list-style-type: none"> - 잠재적 polysaccharide 이용가능 후보소재 6종(갈조류 4종, 홍조류 2종) 확인 - 잠재적 peptide 이용가능 후보소재 8종(갈조류 2종, 홍조류 5종, 녹조류 1종) 확인 <p>○ 해조류 유래 대사증후군 개선을 위한 기초 데이터 확보</p> <ul style="list-style-type: none"> - 잠재적 항당뇨분야 이용가능 후보소재 3종(갈조류 3종) 확인 - 잠재적 항염증분야 이용가능 후보소재 11종(갈조류 5종, 홍조류 5종, 녹조류 1종) 확인 - 잠재적 항고혈압분야 이용가능 후보소재 3종(갈조류 1종, 홍조류 1종, 녹조류 1종) 확인 - 잠재적 인슐린 저항성분야 이용가능 후보소재 13종(갈조류 4종, 홍조류 8종, 녹조류 1종) 확인 <p>○ 우수한 항염증 효과를 나타내는 선도소재 발굴</p> <ul style="list-style-type: none"> - 항염증 효과를 갖는 benzaldehyde 계열의 화합물 2종 확보 					
색인어 (각 5개 이상)	한 글	해조류, 대사증후군, 항염증, 항당뇨, 항고혈압, 인슐린저항성			
	영 어	seaweed, metabolic syndrome, anti-inflammation, anti-diabetes, anti-hypertension, insulin-resistance			

요 약 문

I. 제 목

천연 해조자원 유래 대사증후군 개선소재 탐색

II. 연구개발의 목적 및 필요성

- 유엔해양법 및 생물다양성협약 이후 고부가가치의 유용생물자원소재 확보를 위한 세계 각국의 자원전쟁이 시작되었고, 그 중 천연 신약이나 식품의학 소재, 천연 화장품소재 등 활용도가 높은 해양생물자원을 발굴하고 활용하기 위한 노력이 진행 중임.
- 해양은 지구표면의 70% 이상을 차지하고 있을 뿐만 아니라 지구상에 살고 있는 생물의 약 80%가 서식하는 다양한 자원의 보고로서 해양이라는 특이한 생태계에서 생활하면서 수백만 년간의 진화과정을 거쳤기 때문에 육상 생물과는 극히 다른 대사계 혹은 생체 방어계, 생합성 경로를 가지고 있기 때문에 특이한 구조와 강력한 생리활성도를 보이는 물질을 함유하고 있을 확률이 매우 높다고 할 수 있음.
- 이에 국내 해양생물 자원의 활용을 위한 주도권을 확보하고 지속적인 응용 및 연구를 통해 국제 자원전쟁에 우위를 점할 필요가 있음.
- 해조류는 미세조류와 함께 해양생태계를 유지시켜주는 대표적인 1차 생산자이지만 단순 식량자원으로만 여겼을 뿐 이들을 대상으로 한 생리활성의 연구는 최근에야 국한됨.
- 최근의 연구에 따르면 해조류 유래 생리활성 소재는 항고혈압, 항당뇨, 항비만, 항염증 등에 상당한 효과를 가진다고 보고되고 있으나 이러한 질병을 일으키는 근본적인 원인인 인슐린저항성과 관련된 대사증후군 개선 효과에 대한 연구는 거의 이루어지지 않은 실정임.
- 현대사회의 도시화된 생활환경(운동부족, 스트레스), 과도한 영양섭취를 일으키는 다양한 인스턴트 식품의 범람과 노동력 위주의 경제활동에서 정보통신의 발달로 인한 사회적 업무환경으로의 전환은 과다한 에너지의 저장으로 인하여 발생하는 대사성 증후군의 발현을 필연적으로 증가시키고 있음.
- 대사성 질환이란 비만, 고혈압, 당뇨병, 이상 지혈증 등의 여러 질환이 복합적으로 나타나는 질환으로 이들 대사성 증후군은 최종적으로 인간의

- 주요 사망원인인 동맥경화성 심혈관계질환을 초래하는 원인 질환임.
- 특히 60대 이상의 국민 50% 이상이 대사증후군 유병율을 보이고 있을 정도로 유병률이 급격하게 증가하고 있고, 발병 연령대도 과거에 비해 점차 낮아지고 있어 사회·경제적으로 중요한 이슈로 대두되고 있음.
 - 대사성 질환의 선도물질을 개발하는 데 있어서 사용되는 천연물의 장점으로 우선 화합물의 다양성을 들 수 있음. 현재까지 천연물로부터 약 14만종의 화합물이 발견되었으며 합성 의약품에 비하여 새로운 골격을 발견할 가능성이 매우 높은 것으로 평가됨.
 - 기존 당뇨병 약제의 경우 약물에 따라, 저혈당, 심장손상, 간손상, 복통, 식욕부진, 체중증가, 장내 가스 발생 등 심각한 부작용이 나타날 수 있으며, 복용기간이 지속되면 약물의 효능이 감소될 수 있어 시간이 지남에 따라 약물의 종류를 바꾸거나 복용량을 변화시키는 등 많은 문제점을 가지고 있음.
 - 따라서 부작용이 없고 우수한 효과를 나타내는 대사성 증후군의 치료물질로서 천연물 유래 의약 소재의 발굴 및 이를 활용한 기술개발에 대한 연구가 절실함.
 - 해조류 유래의 다양한 생리활성을 갖는 천연소재의 개발은 제약, 기능성 원료, 기능성화장품 등 다양한 분야에 기술적 접목이 가능한 기초연구분야로서 중요한 역할을 할 것으로 기대되고 해양생명자원의 고부가가치화 및 산업적 활용에 있어 반드시 필요한 실정임.

Ⅲ. 연구개발의 내용 및 범위

- 해조류 원료 확보
- 선도물질 탐색을 위한 시료 제조
- 대사질환 개선효과 탐색
- 인슐린 저항성 개선효과 탐색
- 선도소재 분류 및 타깃소재 특성별 분리

Ⅳ. 연구개발결과

- 해조류 원료 확보
 - 기 확보하고 있는 해조류와 추가로 채집 완료한 해조류를 분류하고 그 중 녹조류 4종, 갈조류 24종, 홍조류 22종 등 총 50종의 해조류 원료를 확보함
- 선도물질 탐색을 위한 시료 제조
 - 확보한 50종의 해조류를 대상으로 추출물 농축액을 제조하여 실험에 사용함



Jeju Island



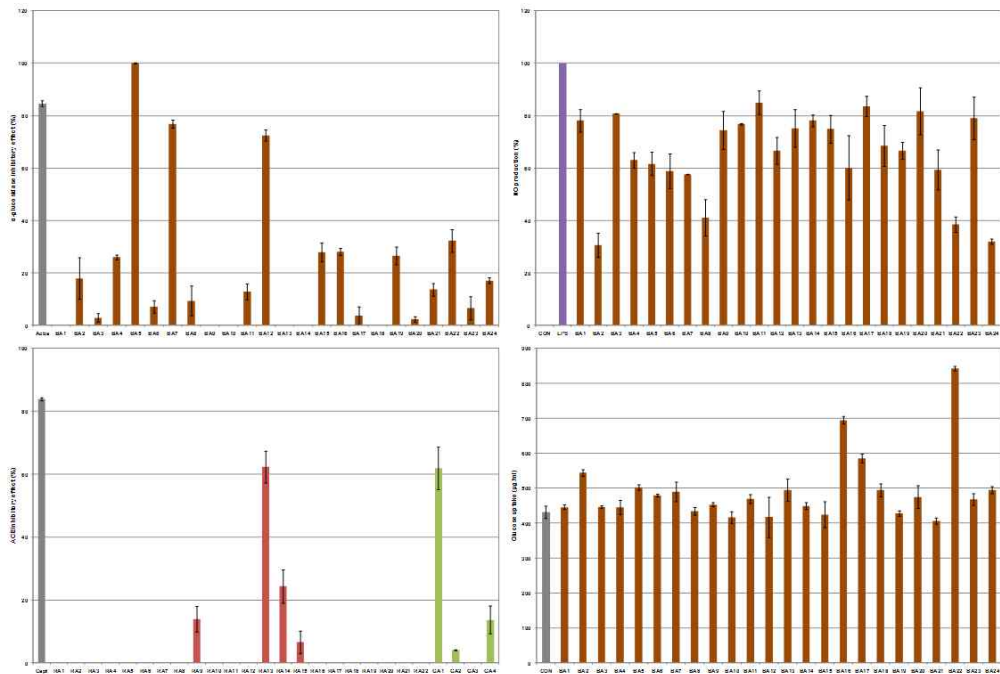
➢ 갈조류 24종, 홍조류 22종, 녹조류 4종 → 총 50종 선별
 [확보한 해조류 원료 사진]



[확보한 해조류 원료 사진]

○ 대사질환 및 인슐린 저항성 개선효과 탐색

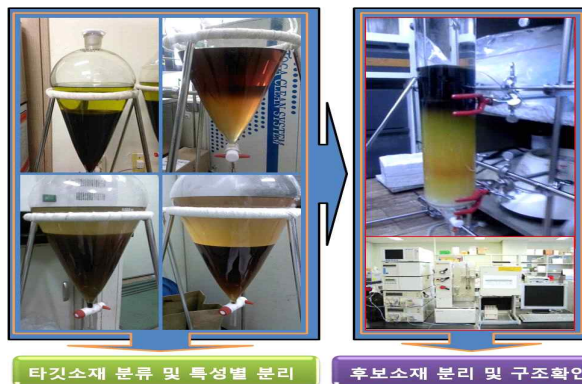
- 항당뇨 효과 탐색결과 갈조류에서 우수한 활성을 나타내는 시료 3종 확인
- 항염증 효과 탐색결과 갈조류에서 우수한 활성을 나타내는 시료 5종 확인
- 항고혈압 효과 탐색결과 홍조류와 녹조류에서 우수한 활성을 나타내는 시료 2종 확인
- glucose uptake 효능탐색 결과 갈조류에서 우수한 활성을 나타내는 시료 4종 확인



[대사질환 및 인슐린 저항성 개선효과 탐색]

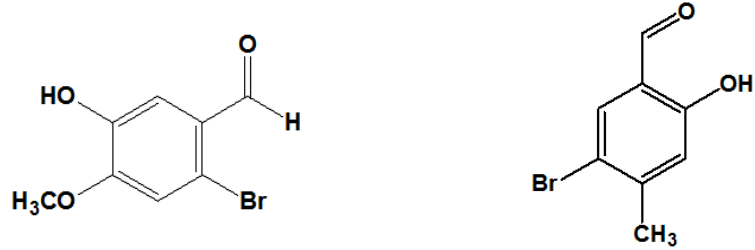
○ 선도소재 분류 및 타깃소재 특성별 분리

- 극성별, 분자량별 분리를 통한 항염증 효과를 나타내는 천연물구조 결정



[극성별, 분자량별 천연물 분리과정]

- 항염증 효과를 나타내는 2종의 천연물 구조 확인

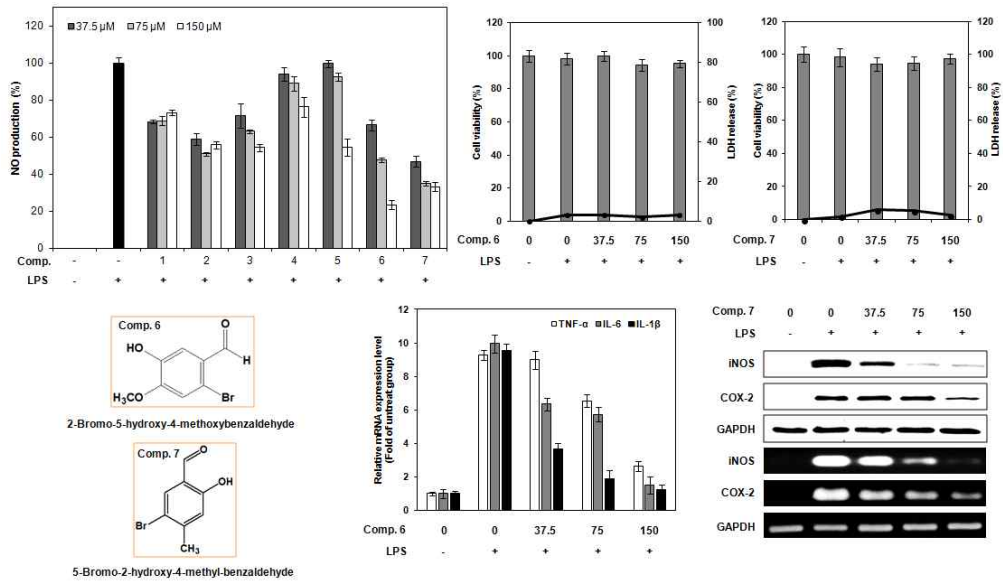


2-Bromo-5-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde 5-Bromo-2-hydroxy-4-methyl-benzaldehyde

[항염증 효과를 나타내는 천연물 구조]

○ 분리된 천연물의 항염증 효과 검증

- 두 천연물 모두 우수한 NO 생성 억제효과와 iNOS/COX2 단백질 /mRNA 발현 억제효과, 그리고 염증에 관련된 각종 cytokine의 발현을 억제 확인
- 독성을 나타내지 않아 천연 항염증소재로서의 가능성 증명



[활성성분의 항염증효과 분석 결과]

V. 연구개발결과의 활용계획

- 해양바이오 소재의 다양화를 통한 복합적 질환의 개선 및 치료를 위한 신의약품소재 개발에 있어서 기초자료로 활용과 인프라 구축
- 연구결과의 공동활용을 통한 산·학·연 공동 연구체계 확립
- 본 사업결과를 바탕으로 천연 해조자원의 인슐린 저항성과 대사관련 작용기전 규명 및 개발에 관한 2단계 사업진입을 위한 기초자료로 활용
- 추출방법의 효율화, 활성성분 생산공정을 단순화 과정 정립을 통해 여타 해양생물자원의 효율적 개발과 국가 R&D 및 사업화 과제로의 전환 유도
- 후속 분리·기전연구 지속 및 특허화 작업 수행
- 청정해양유래 천연 생물자원의 기능성 소재화 유도

목 차

제 1 장 서론.....	1
제 1 절 연구개발의 목적.....	1
제 2 절 연구개발의 필요성.....	1
1. 기술적 측면.....	1
2. 경제, 산업적 측면.....	5
3. 사회, 문화적 측면.....	10
제 2 장 국내외 기술개발 현황.....	15
1. 국외.....	15
2. 국내.....	16
제 3 장 연구개발수행 내용 및 결과.....	18
1. 헤조류 원료 확보.....	18
2. 선도물질 탐색을 위한 시료 제조.....	20
3. 헤조류의 일반성분 분석.....	20
4. 대사질환 개선효과 탐색.....	22
5. 인슐린 저항성 개선효과 탐색.....	25
6. 선도소재 분류 및 타깃소재 특성별 분리.....	26
제 4 장 연구개발결과의 활용계획.....	29
제 5 장 참고문헌.....	30

제 1 장 서론

제 1 절 연구개발의 목적

미래해양자원에서부터 대사성질환 개선소재 탐색



제 2 절 연구개발의 필요성

1. 기술적 측면

- 해양생물자원 유래 대사성 질환 개선연구의 필요성 및 중요성
 - 대사성 질환의 선도물질을 개발하는 데 있어서 사용되는 천연물의 장점으로서는 우선 화합물의 다양성을 들 수 있음. 현재까지 천연물로부터 약 14만종의 화합물이

발견되었으며 합성 의약품에 비하여 새로운 골격을 발견할 가능성이 매우 높은 것으로 평가됨.

- 기존 당뇨병 약제의 경우 약물에 따라, 저혈당, 심장손상, 간손상, 복통, 식욕부진, 체중증가, 장내 가스 발생 등 심각한 부작용이 나타날 수 있으며, 복용기간이 지속 되면 약물의 효능이 감소될 수 있어 시간이 지남에 따라 약물의 종류를 바꾸거나 복용량을 변화시키는 등 많은 문제점을 가지고 있음.

[표 1] 상용화 당뇨치료제의 종류 및 문제점

계열	약물명	특징	문제점
Biguanide (Insulin sensitizer)	Metformin	AMPK활성화, 간에서 혈당생성 억제	위장장애 (설사, 복통, 소화불량, 오심), 젖산 혈증 (Lactic acidosis) 신기능 장애, 장기간 사용 시 효능 상실
Sulfonylurea (Insulin secretagogue)	Glimepiride, Glipizide, Gliquidone, Glibenclamide	K ⁺ ATP, 췌장β-cell의 insulin 분비 자극	저혈당 유발, 체중 증가, 위장관 장애 (설사, 오심), 장기간 사용 시 효능 상실
Glinides	Repaglinide, Nateglinide	인슐린 분비 촉진	체중 증가, 저혈당 부작용, 소화기 장애 부작용, 효능 미흡
Insulin 제제 (Insulin analog)	Glurisine, Aspart, Bovine neutral, Porcine neutral, Gargine, Biphasic lispro Detemer	Insulin수용체에 의한 autophosphorylation	저혈당 유발, 발암성 주사제로 인한 불편함, 주사 시 allergy (발진, 가려움), 피하근육 변화
α-Glucosidase inhibitor	Acarbose, Voglibose, Miglitol	α-Glucosidase 저해, 탄수화물분해 저해	복부 팽만감, 설사, 간독성
Thiazolidinedione (TZD) (Insulin sensitizer)	Pioglitazone, Rosiglitazone	선택적 PPAR-γ 수용체 활성화를 통한 인슐린 감수성 개선	간독성, 심장독성, 방광암 (시장퇴출), 체중증가, 부종, 골절
Meglitinide (Insulin secretagogue)	Nateglinide, Repaglinide, Mitiglinide	K ⁺ ATP, 췌장β-cell의 insulin 분비 자극	저혈당, 관절통, 요통, 두통, 설사
Incretin mimetics (GLP-1 analog)	Exenatide, Liraglutide	GLP-1 수용체 효현제	오심, 구토, 주사제로 인한 불편함

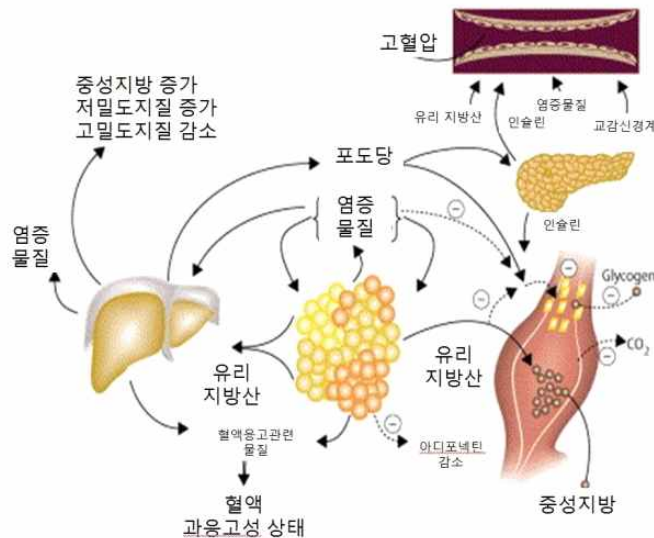
- 간염 치료제의 경우 현재 처방되고 있는 모든 B형 간염 치료제의 가장 큰 문제점은 B형 간염 바이러스(HBV)의 복제를 억제하여 B형 간염의 진행을 지연시키는 것에 그치기 때문에 근본적인 치료제라고 볼 수는 없음.
- 현재까지 간염유화 기전 및 치료에 대한 많은 연구가 진행되었으나 아직까지도 획기적인 치료제는 개발되지 않았다. 현재까지 동물 실험을 통하여 항염유화 치료제로 사용되는 약제들은 silymarin, pentoxifylline, colchicine, UDCA, vitamin E 등이 소개되었음. 이들은 동물 실험에서 간염유화의 예방에 일부 도움이 된다고 보고되었으나 아직까지 간염유화의 예방 및 치료에 결정적인 역할을 하는 약제는 전무한 상태임. 따라서 안정성이 확보되면서 강력한 항염유화 효과가 증명된 새로운 항염유화 치료제의 개발이 시급함.
- 지방간병증(알콜성, 비알콜성)의 국내외 시장분석에 의하면 향후 3-4년 이내에 지방간 치료약제의 출시가 예상되는 등 아직은 시장의 규모가 확대되지는 못한 상태이며 학술적으로도 비알콜성지방간 치료약제의 효능이 탁월한 경우는 보고되어 있지 않아 신규개발의 가능성과 성공 가능성이 상존하고 있는 상황임.
- 현재 초기 당뇨병의 진행 예방을 위하여 사용되는 면역 억제제는 prednisone, azathioprine, anti-thymocytic globulin 그리고 cyclosporine A 등이 있음. 그러나 이러한 치료는 소수 환자에 있어서만 당뇨병을 어느 정도 지연시킬 뿐, 장기간 효과가 없으며 약을 중지 할 경우 자가 면역 과정이 재발함. 더구나 이들 약제들은 상당한 독성이 있다. 따라서 현재까지 개발된 약물에 비해 부작용이 작으며, 각종 대사성 질환에 있어 효과를 가지는 면역 조절 및 항염증성 물질을 부작용이 없는 천연물로부터 개발하는 방법은 매우 효과적인 접근법으로 여겨지고 있음.
- 따라서 부작용이 없고 우수한 효과를 나타내는 대사성 증후군의 치료물질로서 천연물 유래 의약 소재의 발굴 및 이를 활용한 기술개발에 대한 연구가 절실함.
- 천연물은 대개의 경우 2차대사산물로서 저분자, 지용성 화합물로 약물이 갖추어야 할 흡수, 대사, 배설의 측면에서 약물과 같은 성질을 많이 지니고 있어 의약품으로 이용될 가능성이 높음.
- 현재 지구상에서 약 60%의 인구가 병의 치료를 식물 추출물에 전적으로 의존하고 있다는 것은 천연물의 의약품 자원으로서의 중요성을 반증하는 것이며, 또 다른 통계를 보더라도 근래 20년간 개발된 877종의 의약품 중 약 61%가 천연물, 또는 천연물을 기반으로 하는 의약품임.
- 따라서 천연물을 이용하여 의약품 신소재를 개발하는 연구는 생명공학의 핵심 분야로서 고부가가치 산업의 필수 기반 기술임.

- 하지만 토양 미생물, 약초를 포함한 식물 등 육상자원에서 개발되는 의약품의 수가 줄어들고 신약개발 연구가 상당히 정체되어 있는데 반해 해양생물자원 유래의 다양한 천연물들은 그 구조와 생리활성도의 특이성 면에서 질병치료제 개발을 위한 강력한 신물질의 보고로 떠오르고 있음.
- 해양은 지구표면의 70% 이상을 차지하고 있을 뿐만 아니라 지구상에 살고 있는 생물의 약 80%가 서식하는 다양한 자원의 보고로서 해양이라는 특이한 생태계에서 생활하면서 수백만 년간의 진화과정을 거쳤기 때문에 육상 생물과는 극히 다른 대사계 혹은 생체 방어계, 생합성 경로를 가지고 있기 때문에 특이한 구조와 강력한 생리활성도를 보이는 물질을 함유하고 있을 확률이 매우 높다고 할 수 있음.
- 이러한 점을 일찍 인식한 여러 선진국에서는 해양생물을 미래의 생리활성 신물질의 원천으로 주목하고 새로운 부가가치 창출을 위하여 첨단 생명공학 및 생물 유기화학적 기법을 도입하는 등 해양바이오 산업을 위한 많은 연구 및 투자를 하여 왔음.
- 그 결과 비교적 짧은 연구기간에도 불구하고 해양생물자원에 관한 연구는 급속도로 증가하고 있으며 이미 10,000종 이상의 신물질이 발견되어 생화학, 의·약학 등의 기초 및 응용연구에도 많이 활용되고 있음. 또한 강력하고 특이한 생리활성을 가진 상당수의 해양생물자원은 의약품, 기능성식품 및 화장품 등으로 개발 및 산업화에 성공하여 새로운 의약품을 탐색하는 분야에서 해양생물자원은 무한한 가능성을 가지고 있음.

○ 대사성 질환 개선을 위한 잠재적 소재인 해조류의 가치

- 해조류는 미세조류와 함께 해양생태계를 유지시켜주는 대표적인 1차 생산자이지만 단순 식량자원으로만 여겼을 뿐 이들을 대상으로 한 생리활성의 연구는 최근에야 국한됨.
- 이는 해조류로부터 생리활성물질들을 효율적으로 분리할 수 있는 추출기술의 미비와 산업화를 위한 활성성분의 대량생산공정상의 문제점이라고 볼 수 있음.
- 본 연구책임자는 해조류의 효소적 가수분해방법을 최초로 시도하여 우수한 항산화 성분들을 분리한 경험을 가지고 있음. 추출공정의 단순화, 높은 추출효율의 확보과정을 확립해 기존의 제품들에 비해 가격경쟁력을 높일 수 있음.
- 해조류는 바다라는 특수한 환경에서 생육하고 있는 까닭에 물질 대사의 경로도 특이하여 육상식물과는 다르게 새로운 구조를 갖는 생리활성 물질을 생산할 수 있는 잠재성을 갖고 있음.

- 최근의 연구에 따르면 해조류 유래 생리활성 소재는 항고혈압, 항당뇨, 항비만, 항염증 등에 상당한 효과를 가진다고 보고되고 있으나 이러한 질병을 일으키는 근본적인 원인인 인슐린저항성과 관련된 염증 유발 아디포카인 조절 및 억제에 관한 연구는 거의 이루어지지 않은 실정임.
- 따라서 해조류 유래 다양한 생리활성 소재가 가지는 우수한 생리활성 효과가 인슐린저항성의 근본원인인 염증 유발 아디포카인 조절 및 억제 기능으로 이어질 가능성이 매우 크기에 본 연구에서는 해조류 유래 생리활성 소재를 이용하여 인슐린저항성의 근본원인인 염증 유발 아디포카인 조절 및 억제 기능을 통해 인슐린저항성의 개선 효과를 연구하고자 함.



[그림 1] 해조류 유래 생리활성 소재의 인슐린 저항성 조절에 따른 대사조절 기전 규명

- 해조류 유래의 다양한 생리활성을 갖는 천연소재의 개발은 제약, 기능성원료, 기능성화장품 등 다양한 분야에 기술적 접목이 가능한 기초연구분야로서 중요한 역할을 할 것으로 기대되고 해양생명자원의 고부가가치화 및 산업적 활용에 있어 반드시 필요한 실정임.

2. 경제, 산업적 측면

- 세계 해양생명공학 분야 시장 변화

- 바이오 기반 세계 BT산업 시장은 연평균 약 26.9%씩 성장하고 있고 그 가치는 2020년에 3,000억 달러에 이를 것으로 예상되고 있으며 그 중 생물의약 분야가 가장 큰 부분을 차지하고 있음.

[표 2] 세계 바이오산업 현황 및 전망

(단위 : 백만 달러, %)

구분	2010	2011	2012	2013	2014	2015	CARG
US	71,544.73	73,090.10	74,880.81	76,543.16	77,882.67	79,113.22	2.03
Europe	57,851.29	61,176.17	65,315.41	70,232.83	75,786.83	81,746.48	7.16
Asia-Pacific	91,498.23	100,788.13	112,105.64	125,562.15	139,284.08	153,373.41	10.88
Rest of World	3,444.29	3,862.43	4,419.01	5,099.54	5,826.22	6,629.67	13.99

※출처: Biotechnology - A Global Outlook, Global Industry Analysis, 2010. 1

- OECD 생명공학분과에서는 해양생명공학 산업시장의 규모가 많게는 연간 10~12%, 부수적으로는 4~5% 성장하여 2011년에는 4조 3,229억원이며 원활한 산학협력을 통해 연평균 12%의 성장세를 유지할 것으로 전망하고 있음.
- 해양생물자원을 활용한 시장으로는 2010년 세계 해양생명공학 산업의 50%를 점유하고 있는 생체활성물질 관련 시장으로 호르몬, 효소 및 억제제, 해양천연물신약 등을 포함하고 있음.

[표 3] 세계 해양생명공학의 시장변화

(단위: 백만달러)

년도	2007	2008	2009	2010	2011	2012	연평균 성장률
생물소재	1,468	1,497	1,524	1,550	1,574	1,597	1.7%
생체활성물질	1,385	1,497	1,576	1,676	1,781	1,890	6.4%
기타	91	103	115	126	135	143	9.6%
합계	2,944	3,079	3,215	3,352	3,490	3,630	4.3%

※출처: 해양바이오 산업 동향 보고서(KIMST, 2011)

[표 4] 세계 해양생명공학의 산업분야별 시장변화

(단위: 백만달러)

년도	2007	2008	2009	2010	2011	2012	연평균 성장률
의약품	1,511	1,596	1,683	1,772	1,864	1,959	5.3%
소비재	1,040	1,074	1,107	1,141	1,173	1,205	3.0%
산업소재	61	62	62	63	63	64	0.8%
공공서비스& 인프라	296	299	301	304	306	308	0.8%
기타	37	50	62	73	84	95	20.7%
합계	2,944	3,079	3,215	3,352	3,490	3,630	4.3%

※출처: 해양바이오 산업 동향 보고서(KIMST, 2011)

- 미국의 Global Industry Analyst사에서 발간한 보고서에 따르면, 해양 생리활성물질 시장이 연평균 4.0%의 성장을 보여 2012년에는 17억 달러 규모에 이를 전망.
- 2020년 세계 해양생명공학 생산품의 시장예측 결과 해양생물소재가 1,991백만 달러, 해양활성물질이 3,187백만 달러, 기타가 469백만 달러로 추정되어 전체 시장규모는 약 5,647백만 달러 정도로 추정됨.

[표 5] 세계 해양생명공학의 산업분야별 시장변화

(단위: 백만달러)

년도	2007	2009	2011	2013	2015	2017	2020	연평균 성장률
해양생물 소재	1,530	1,588	1,640	1,704	1,798	1,861	1,991	2.0%
해양활성 물질	1,443	1,641	1,855	2,156	2,490	2,810	3,187	6.3%
기타	95	120	141	183	250	330	469	13.1%
합계	3,067	3,348	3,635	4,043	4,538	5,001	5,647	4.8%

※출처: 해양바이오 산업 동향 보고서(KIMST, 2011)

- 이에 국내에서도 다양한 국내·해외 해양생물자원을 선확보 하고 국제시장에 진출할 만한 토대를 마련해야 할 필요가 있음.

○ 천연물 유래 소재의 경제·산업적 중요성

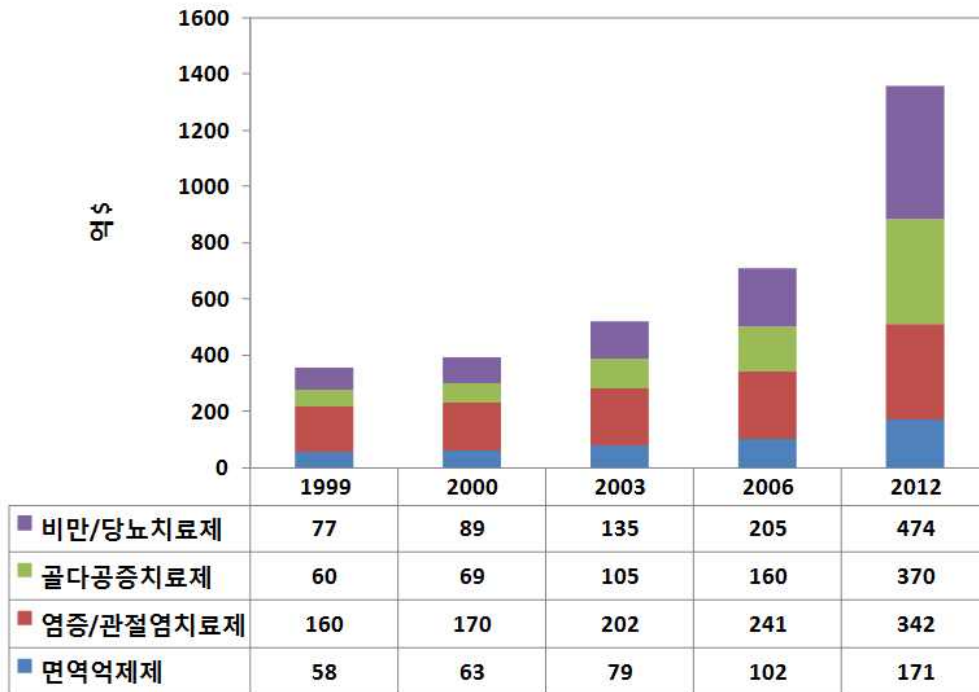
- 천연물 신약 1개 개발 시 세계적으로 연간 1조 원~2조 원 규모의 매출과 매출의 20~50%의 순이익 창출이 가능함.
- 이와 같은 높은 투자 효율성 및 고부가가치산업임을 보여주는 천연물신약의 대표적인 사례로는 Taxol(식물유래 항암제, 연간 12억 달러 매출), Captopril(뱀독 유래 고혈압치료제, 연간 20억 달러 매출), Compatin(미생물 유래 혈중콜레스테롤저하제, 연간 1,000억 엔 이상 수출) 등이 있음.
- 세계보건기구 (WHO)에 따르면 천연물의약품 시장은 약 620억 달러 이상의 가치가 있으며, 시장규모가 지속적으로 성장하고 있음을 알 수 있음.
- 현재 40억 명, 즉 세계 인구의 80%가 1차 health-care를 위해 천연물의약품을 이용하고 있음.
- 전 세계에 판매되고 있는 상위 25개 제품 중 42%가 생물학 제제, 천연물의약품 또는 천연물유래 단일물질이며, 현재의 약전에 수재된 의약품 25%는 식물유래 의약품임.
- 미국, 일본 등 해외 각 국은 적극적인 해양바이오 투자로 해양자원 선점, 신의약소재 개발 주력하여 해양자원의 응용성 제고와 대량생산 및 산업적 이용가능성의 증대에 주력하고 있는 실정임.
- 전 세계적인 약품시장의 규모는 약 6,600억 달러 이상 규모이며 이중 대사질환관련 약물의 시장규모는 약 1,000억불에 이를 것으로 추산됨.
- 결론적으로 대사성 질환의 폭발적인 증가와 노령화로 인한 동반질환의 증가 등으로 대사증후군 관련 약제의 시장은 상상을 초월할 정도로 증가하고 있으며 최근의 추세는 신약개발이 천연물의약품에 의하여 많이 개발되고 있는 추세로서 국내 해양생물자원을 활용한 대사성 질환 관련 신약개발은 국가생존전략의 일환으로서 경제·산업적으로 매우 중요하다고 할 수 있음.

○ 대사질환 관련 기존 치료제의 시장성 및 문제점

- 최근 폭발적인 증가를 보이고 있는 인슐린 저항성을 특징으로 하는 2형 당뇨병과 비만 인구로 인해 인슐린 저항성 및 비만 관련 치료제의 세계 시장은 매년 20%가 넘는 고성장을 거듭하고 있음.
- 인슐린 저항성을 특징으로 하는 2형 당뇨병 관련 시장은 연평균 12.5%의 성장률로 성장하여 2005년 182억 달러에서 2015년 602억 달러의 시장을 형성할 것으로 전망함. 국내의 경우 연평균 12.5%의 성장률로 성장하여 2005년 1,229억 원에서 2015년

4,218억 원의 시장을 형성할 것으로 전망됨.

- 현재까지 비만치료/억제 물질개발, 상품화에 성공한 제약회사들은 로슈(Roche), 애보트(Abbott) 등으로 이들 제약회사는 전 세계 의약품 시장을 상대로 막대한 이윤을 창출하고 있음.
- 국내에서도 제니칼, 리덕틸, 엑소리제 등이 큰 인기를 끌며, 약으로 살 빼는 시대 개막 1년 만에 단숨에 500억 원대 시장을 형성함.
- 항염증제, 면역억제제 등 1999년 시장규모는 약 360억 달러로서 전체 의약품시장 규모인 3,372억 달러의 10.7%를 차지하며 매년 평균성장률은 약 10.1%로 예측되고 있음. 대사 및 면역계의 4대 약효군의 2003년도 세계 시장규모를 보면, 면역관련제제가 79억 달러로써 항염증제가 큰 시장을 이루고 있음.
- 이에 인슐린 저항성 및 관련 치료제의 시장은 대사성 질환 개선 및 치료와 관련하여 헬스케어, 의약품 업계의 경쟁 또한 치열해 지면서 지속적인 성장이 예상됨.



[그림 2] 대사성 질환 관련 세계시장의 규모 예측

- 현재 사용되고 있는 인슐린저항성 치료제로서 metformin, rosiglitazone, pioglitazone 등이 있고 비만 치료제로서 제니칼, 리덕틸 등이 있으나 이들 약제의 경우 약물에 따라, 저혈당, 심장손상, 간손상, 복통, 식욕부진, 체중증가, 장내 가스 발생, 지방변,

혈압상승 등 심각한 부작용이 나타날 수 있으며, 복용기간이 지속되면 약물의 효능이 감소될 수 있어 시간이 지남에 따라 약물의 종류를 바꾸거나 복용량을 변화시키는 등 많은 문제점을 가지고 있음.

- 특히 pioglitazone은 심각한 부작용으로 판매가 금지되었고 리덕틸은 비만치료제 시장 점유율 절반 가량을 차지한 제품이었지만 부작용 때문에 최근 시판이 중단되었음.

[표 6] 기존 치료제의 분류 및 문제점

현행치료법	주요약물	문제점
Biguanide계	Metformin, Phenformin	위장장애, 신장독성, 혈소판감소, 피부질환
Glitazone계	Troglitazone, Pioglitazone, Rosiglitazone	심부전, 빈혈등 부작용, 간부전으로 판매금지(Troglitazone)
지방흡수 저해제	제니칼	지방변, 설사
식욕억제제	리덕틸	두통, 혈압상승, 변비

- 따라서 부작용이 없고 우수한 효과를 나타내는 인슐린 저항성 및 대사성 질환의 개선 및 치료물질로서 인슐린저항성을 유발하는 근본적인 원인인 염증 유발 아디포카인들의 조절과 관련된 천연물 특히 해양생물 유래 소재의 발굴에 대한 연구가 절실함.

3. 사회, 문화적 측면

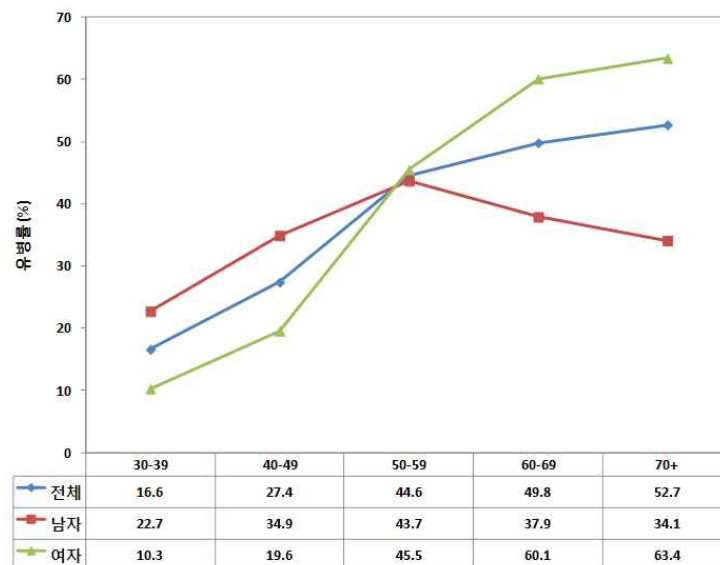
- 고령화 사회 진입에 따른 대사질환 발병 급증
 - 의학의 발달과 더불어 급격한 고령화 사회로의 진입으로 인한 많은 사회적 패러다임의 전환점에 전 세계가 직면함. 현재의 의료기술로 치료할 수 없는 다양한 감염성질환의 예방 및 치료를 위한 대사기능 향상물질의 개발을 통해 안정적 노후 설계의 기반 마련이 시급함.
 - 식습관의 서구화로 인해 각종 대사성 질환 발병 연령이 급격히 낮아지는 시점에서 이를 극복하기 위한 대사기능 향상 시스템 개발이 필요함.
 - 노인성 질환으로 분류되는 신경계질환(알츠하이머, 파킨슨병 등), 대사관련질환(당뇨, 고지혈증 등), 뇌혈관계질환(고혈압, 뇌졸중 등)에 대한 적극적인 예방, 치료 대

책이 필요함.

- 후코이단 등 해조류 함유의 다당체가 당뇨, 암, 면역성 질환 등의 예방에 효과가 있다는 것은 이미 널리 알려져 있으며, 최근 bryostatin (태형동물로부터 분리, 항암제로 임상 2상까지 진입했다가 reposition 되어 현재 알츠하이머 치료제로 임상 완료)의 예에서 볼 수 있듯이 해양생물 활용의 노인성 질환 예방 및 치료제 개발이 활발하게 이루어지고 있음.
- 바이오 강국들은 고부가 바이오 신물질 및 신소재를 생물종 다양성이 우수한 열대 및 아열대 지역의 육상 및 해상 자원을 활용하여 개발 중에 있음.
- 뿐만 아니라, 전 세계의 많은 사람들은 웰빙문화와 함께 천연물질에 주목하고 있으며, 기능성 소재라는 측면에서 보다 더 많은 관심을 가지고 있음.
- 이러한 관심은 천연 기능성 소재의 중요성을 한 층 더 부각시켜주고 지금 사회나 문화적 측면에서 부각되고 있는 천연물질의 중요성을 확인시켜주는 자료라고 할 수 있음.

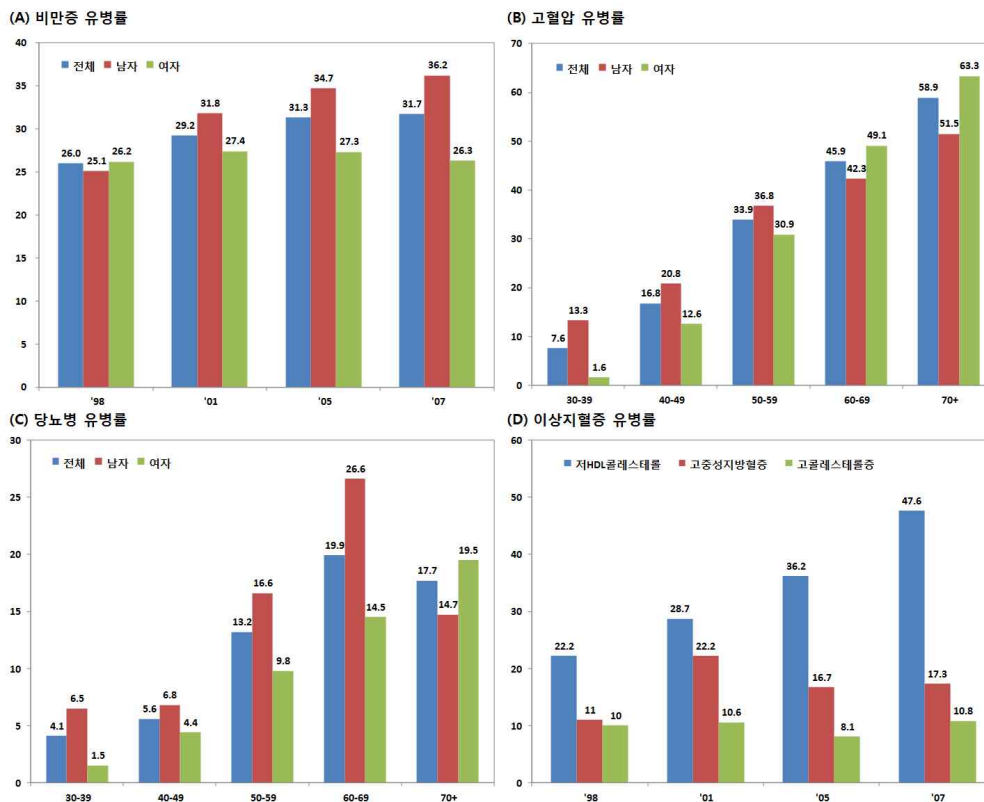
○ 대사성 질환의 심각성

- 현대사회의 도시화된 생활환경(운동부족, 스트레스), 과도한 영양섭취를 일으키는 다양한 인스턴트 식품의 범람과 노동력 위주의 경제활동에서 정보통신의 발달로 인한 사회적 업무환경으로의 전환은 과도한 에너지의 저장으로 인하여 발생하는 대사성 증후군의 발현을 필연적으로 증가시키고 있음.



[그림 3] 우리나라 연령대별 대사증후군 유병률

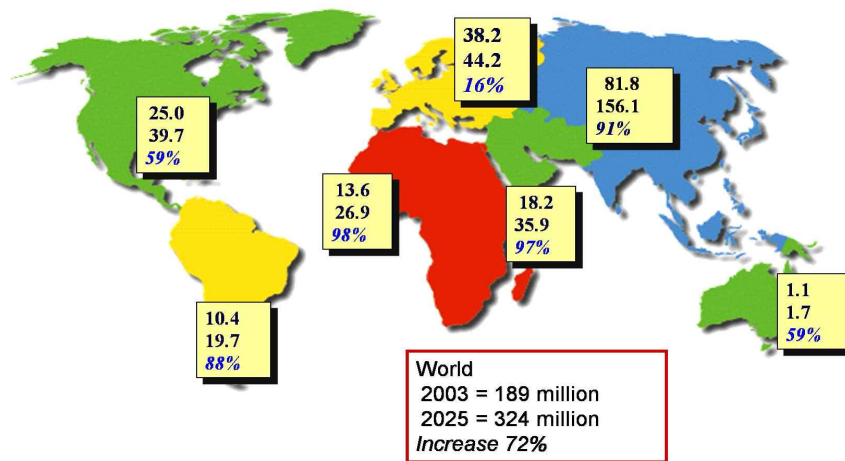
- 대사성 질환이란 비만, 고혈압, 당뇨병, 이상 지혈증 등의 여러 질환이 복합적으로 나타나는 질환으로 이들 대사성 증후군은 최종적으로 인간의 주요 사망원인인 동맥경화성 심혈관계질환을 초래하는 원인 질환임.
 - 국내에서 1998년과 2001년에 시행된 국민건강영양 조사 자료에 근거한 대사증후군 유병률이 1998년 22.5%에서 2001년 24.1%로 최근 3년간 약 7.1% 증가하였음. 2005년 국민영양건강조사 보고서에 의하면 50대 이하의 국민에게서는 남자가 여자보다 대사증후군 유병률이 높았으나 60-70대에서는 여자가 오히려 유병률이 높음. 특히 60대 이상의 국민 50% 이상이 대사증후군 유병율을 보이고 있어 사회·경제적으로 중요한 이슈로 대두되고 있음.
 - 2007년 국민건강 영양조사에서도 30세 이상 성인에서 전체 당뇨병 유병율은 9.5%로 조사되었으며 비만증, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증의 유병율을 보면 아래 그림과 같이 사회경제적으로 어떤 문제보다도 중요한 문제임을 시사함.
- 식습관의 서구화로 인해 각종 대사성 질환 발병 연령이 급격히 낮아지는 시점에서 이를 극복하기 위한 대사기능 향상 시스템 개발이 필요함.



[그림 4] 2007년 국민건강 영양조사 결과(대사질환 부문)

○ 인슐린저항성과 대사성질환의 연관성

- 복합적 증상으로 나타나는 성인병의 원인으로 다양한 요소가 존재하지만 가장 중요한 요소로 받아들여지고 있는 것은 인슐린저항성임. 따라서 성인병의 발병과 깊은 상관관계를 보여주는 인슐린저항성을 특징으로 하는 2형 당뇨병, 고혈압, 심장질환 등의 대사성질환 인구 유병률이 급격하게 증가하고 있고 발병 연령대도 과거에 비해 점차 낮아지고 있음.
- 당뇨병은 현재 전세계적으로 급격하게 증가하는 추세이고 2025년에는 전세계적으로 당뇨병 환자가 약 3억 2천 4백만 명에 이를 것으로 추산하고 있으며 전 인구에 유병율이 8% 이상이며 특히 노인환자에서는 유병율이 크게 증가함.



[그림 5] Global projections for the diabetes epidemic: 2003-2025 (millions)

Zimmet P et al., Nature 2001

- 한국인의 사망원인 2위인 심혈관질환의 근본원인은 유전요인 및 환경요인 등의 복합적인 원인에 의해 발생하는 인슐린저항성으로 당뇨, 고혈압, 고지혈증 및 만성염증 등의 성인병에 대한 위험인자의 조절 및 억제를 위해 인슐린저항성 개선 및 치료의 필요성이 부각됨.
- 최근 가장 문제가 되고 있는 비만의 경우 전 세계적으로 급증하는 추세이고 우리나라도 비만 인구의 증가 추세에 따라 비만으로 인한 사회경제적 손실은 2005년 1조 8천억원에서 매년 증가하고 있는 추세임.
- 또한 폭발적인 증가를 보이고 있는 제2형 당뇨병 및 대사성 질환은 비만인구의 증가와 밀접한 상관관계를 보이며 비만에 동반되는 인슐린저항성은 제2형 당뇨병의 가장 중요한 선행요인인 동시에 대사성 질환 발생의 핵심인자임.
- 2010년 강북삼성병원 건강검진센터 보고에 의하면 직장인 건강검진에서 드러난 성

인병의 근원이 인슐린 저항성이며 복부비만이 가장 큰 원인으로 나타남.

- 따라서 인슐린저항성 발생기전에 근거하여 조직의 지방축적 억제 및 인슐린 감수성을 향상시키는 인슐린저항성 치료전략은 각종 성인병 및 심혈관질환의 개선 및 치료에 효율적인 방법이 될 수 있음.

제 2 장 국내외 기술개발 현황

1. 국외

연구수행기관	연구개발 내용	연구개발 성과의 활용현황
벤처리	해조류 유래 생리활성연구	콜레스테롤 대사 증진 및 혈류 개선 효과 입증
Lilly사, Corey사, Merck사	천연물을 이용한 신약 연구	선도화합물을 검색하여 신약개발 프로젝트 진행 중
Phytomedics	천연물을 이용한 당뇨, 비만, 심혈관 질환의 치료제 연구	몇몇 후부물질의 비임상시험 단계 수행 중
Oxford Natural Products	천연물의약품의 R&D 및 품질표준화 관리시스템 개발	천연물의약품 회사들에게 정보 제공
National Cancer Institute	해양천연물로부터 신약 연구	임상 혹은 비임상시험단계의 물질 약 45종 개발
Natural product Pool	천연물 성분과 유도체들을 수집 및 확보, 대 단위 생리활성 검색	신약개발 착수
NIZO food research	심혈관계 질환, 장 건강, 비만 관련 천연물 연구 수행	신약개발 착수
TNO	체중조절, 피부건강, 심장 혈관 질환 예방, 장 건강과 면역체계와 관련 연구 정보 제공	신약개발 착수
Rowett Research Institute	비만과 대사성 건강 연구, 혈관 건강 연구	신약개발 착수
INRA	지질의 생체이용, 대사, 조절연구(심혈관질환, 대사성 증후군 관련 연구)	신약개발 착수
MTT Aqrifood Research Finland	심혈관질환, 당뇨, 골다공증을 비롯한 만성 질환 예방을 위한 신규 생물분자 연구	신약개발 착수
Cincinnati University. OH. (Benoit, S. C.)	Molecular Connections Between Arousal and Metabolic Disease: Orexin and Modafinil	인슐린 감도에 대한 molecular 처리의 기능과 체중 규칙과 인식기능에 대한 작용을 연구

Columbia Univ., New York.(Tabas, I.)	Molecular Mechanisms and Treatment Strategies for Obesity-Associated Coronary Artery Disease, an Imminent Military Epidemic	비만과 관련된 심장병의 약물 치료로 사용되어질수 있는 TZD 물질을 연구 개발
--------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------

- 상기의 표에 나타난 바와 같이 선진국의 대사성 질환 관련 연구개발은 육상과 해양의 천연물을 이용하여 활발히 진행되고 있고, 기업-연구소-대학의 연계를 통해 소재탐색 및 제품개발에 박차를 가하고 있음
- 육상 천연물 유래의 대사성질환 관련 제품은 제품화 되고 있는 것들도 상당수에 달함

2. 국내

연구수행 기관	연구개발의 내용	연구개발성과의 활용현황
서울대	천연물로부터 대사성 질환 치료물질을 개발하고 있으며, 유용 신의약 물질 개발	비만, 당뇨 치료 활성 천연물신약 유효물질 27종을 개발하였으며, 고감도 천연물 유도체 20종 개발
경북대	비만유전자억제 천연물질 스트리닝	기초연구단계
제주대	화장품소재 개발연구	생리활성 탐색 및 기전연구
충남대	해양천연물로부터 AMPK의 활성을 조절하는 대사증후군 치료제 개발	AMPK 표적 이용 HTS를 통하여 83건의 해양 추출물의 획득하였으며, 효과적인 AMPK 활성조절 리간드 개발을 통한 새로운 개념의 비만 및 당뇨치료제 등의 개발에 노력
극지연구소	남극지의류에서 추출 개발한 PTP1B 억제제를 이용한 항당뇨병 약제 개발	개발연구중
라이브캠	제주산 해조류 유래 마린폴리페놀을 추출하여 생리활성 연구	당뇨병 및 심혈관질환 치료 임상 효과 확인
LG 생명과학	C형간염 및 지방간 치료용 Caspase inhibitor 개발	Phase 2 임상 실험 중단
LG 생명과학	B형 간염 치료제 HBV개발	임상 3상 시작

휴인스	알콜성 및 비알콜성 지방간 억제제 연구	SPA005을 개발하여 임상 시험
-----	-----------------------	--------------------

- 현재 부분적으로 이루어지고 있는 해양생물의 대사물질에 대한 연구도 거의가 단기이용성에 주력하여 생리활성과 제품을 바로 결합시키려 하기 때문에 정제된 물질에 기초한 의약품이나 고부가가치 신소재보다는 조추출물(extract)을 대상으로 하여 부가가치가 상대적으로 낮은 식품첨가제나 건강보조제의 개발에 치중되어 있음
- 식품이 아닌 식의약소재로서 해양생물에 접근하려는 노력 자체가 미흡하며 정부주도의 대형 장기연구개발사업에서도 이 분야는 극히 소수에 불과하며 접근방법도 수 개의 대학과 출연기관에서 간헐적으로 소규모로 수행되는 정도에 머물러 있음
- 최근까지 정부 주도의 장기연구사업인 마린바이오 21사업에서는 천연물탐색, 유도체 합성 및 전합성, 동물실험이 망라된 종합적인 천연물신약연구가 진행 되었으며 in vivo 수준에서의 우수한 활성화도 보고 되었음
- 하지만 해양생물유래의 신의약/기능성 소재에 대한 체계적인 연구개발은 아직 미비한 수준이고 선진국 및 육상생물에 대비한 기술격차도 매우 큰 실정임

제 3 장 연구개발수행 내용 및 결과

1. 해조류 원료 확보

가. 국내산 해조류 원료 확보

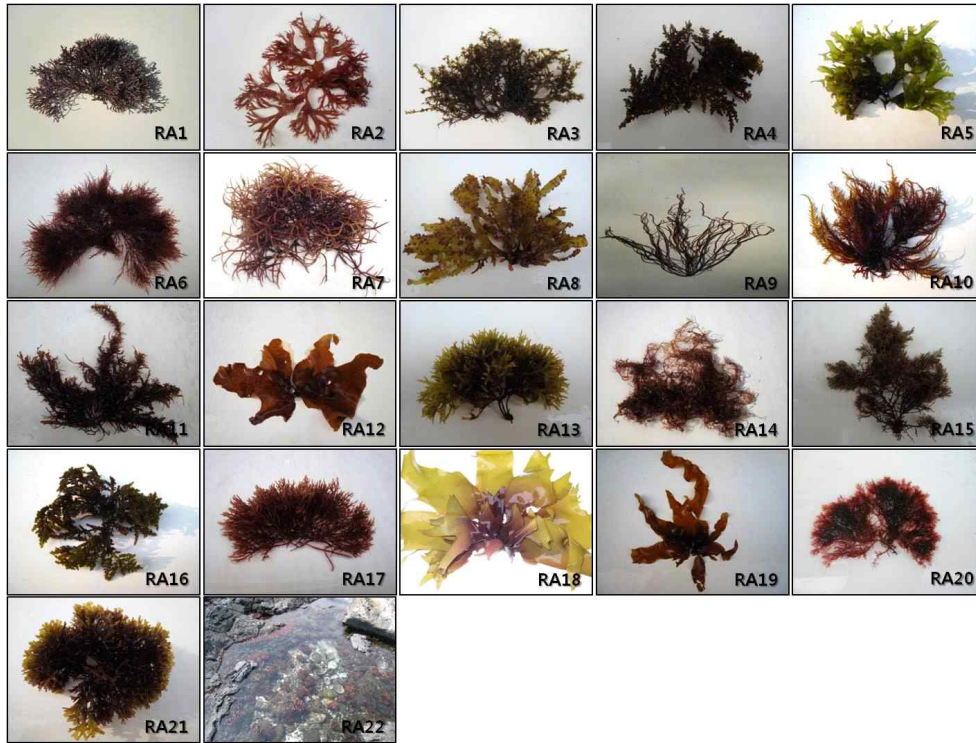
- 녹조류 4종, 갈조류 24종, 홍조류 22종 등 총 50종의 해조류를 확보하였고, 종 동정을 완료하여 실험에 사용함.



[그림 1] 확보된 녹조류 사진



[그림 2] 확보된 갈조류 사진



[그림 3] 확보된 홍조류 사진

[표 1] 실험에 사용한 해조류 목록

Classification	No	Scientific name	Korean name	Classification	No	Scientific name	Korean name
Green algae	GA1	<i>Cladophora wrightiana</i>	갈색대마디말	Red algae	BA22	<i>Sargassum siliquastrum</i>	괘배기모자반
	GA2	<i>Codium coarctatum</i>	누운청각		BA23	<i>Sargassum thunbergii</i>	지층이
	GA3	<i>Codium fragile</i>	청각		BA24	<i>Scytosiphon lomentaria</i>	잘록이고리매
	GA4	<i>Ulva conglobata</i>	모란갈파래		RA1	<i>Amphiroa beauvoisii</i>	고리마디계발
Brown algae	BA1	<i>Colpomenia sinuosa</i>	블레기말		RA2	<i>Callophyllis adhaerens</i>	좁은붉은잎
	BA2	<i>Dictyota dichotoma</i>	참그늘바탕말		RA3	<i>Chondria crassicaulis</i>	서실
	BA3	<i>Hizikia fusiformis</i>	톳		RA4	<i>Chondrophyucus intermedia</i>	검은개서실
	BA4	<i>Ishige okamurae</i>	패		RA5	<i>Chondrus crispus</i>	주름진두발
	BA5	<i>Ishige sinicola</i>	널패		RA6	<i>Gelidium ammansii</i>	우뭇가사리
	BA6	<i>Myagropsis myagroides</i>	외톨개모자반		RA7	<i>Gloiopeltis tenax</i>	참물가사리
	BA7	<i>Myelophycus simplex</i>	바위수염		RA8	<i>Gracilaria textorii</i>	일고시래기
	BA8	<i>Pachydictyon coriaceum</i>	참가죽그늘바탕말		RA9	<i>Gracilaria verrucosa</i>	고시래기
	BA9	<i>Padina arborescens</i>	부챗말		RA10	<i>Grateloupia asiatica</i>	지네지누아리
	BA10	<i>Petrospongium rugosum</i>	바위주름		RA11	<i>Grateloupia filicina</i>	참지누아리
	BA11	<i>Sargassum confusum</i>	알송이모자반		RA12	<i>Grateloupia turuturu</i>	미폴도박
	BA12	<i>Sargassum coreanum</i>	큰잎모자반		RA13	<i>Gymnogongrus flabelliformis</i>	부챗살
	BA13	<i>Sargassum fulvellum</i>	모자반		RA14	<i>Hypnea charoides</i>	참가시우우
	BA14	<i>Sargassum hemiphylum</i>	쪽잎모자반		RA15	<i>Laurencia intricata</i>	타래개서실
	BA15	<i>Sargassum honeri</i>	괘생이모자반		RA16	<i>Laurencia undulata</i>	혹개서실
	BA16	<i>Sargassum macrocarpum</i>	큰열매모자반		RA17	<i>Lomentaria catenata</i>	마디잘록이
	BA17	<i>Sargassum micracanthum</i>	잔가시모자반		RA18	<i>Pachymeniopsis elliptica</i>	참도박
	BA18	<i>Sargassum moyabei</i>	미야베모자반		RA19	<i>Pachymeniopsis lanceolata</i>	가는개도박
	BA19	<i>Sargassum nipponicum</i>	고마모자반	RA20	<i>Plocamium telfairiae</i>	참금술이	
	BA20	<i>Sargassum patens</i>	쌍발이모자반	RA21	<i>Polyopes affinis</i>	참까막살	
	BA21	<i>Sargassum sagamianum</i>	비틀대모자반	RA22	<i>Polysiphonia sp.</i>	붉은실류	

2. 선도물질 탐색을 위한 시료 제조

가. 50종의 해조류 추출물 농축액 제조

- 종 동정이 완료된 해조류 50종을 대상으로 유기용매를 사용하여 추출물을 제조한 후 농축액을 만들어 대사증후군 개선효과 탐색을 위한 시료로 사용함.

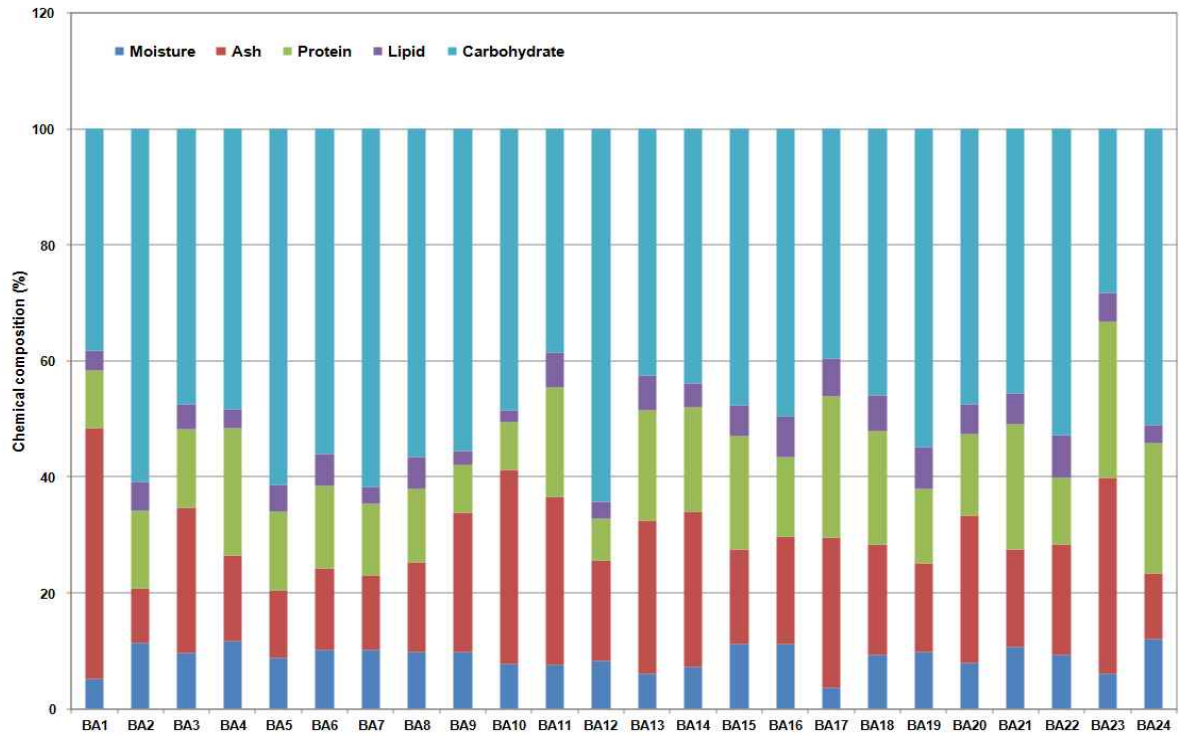


[그림 4] 해조류 추출물 농축액 제조 사진

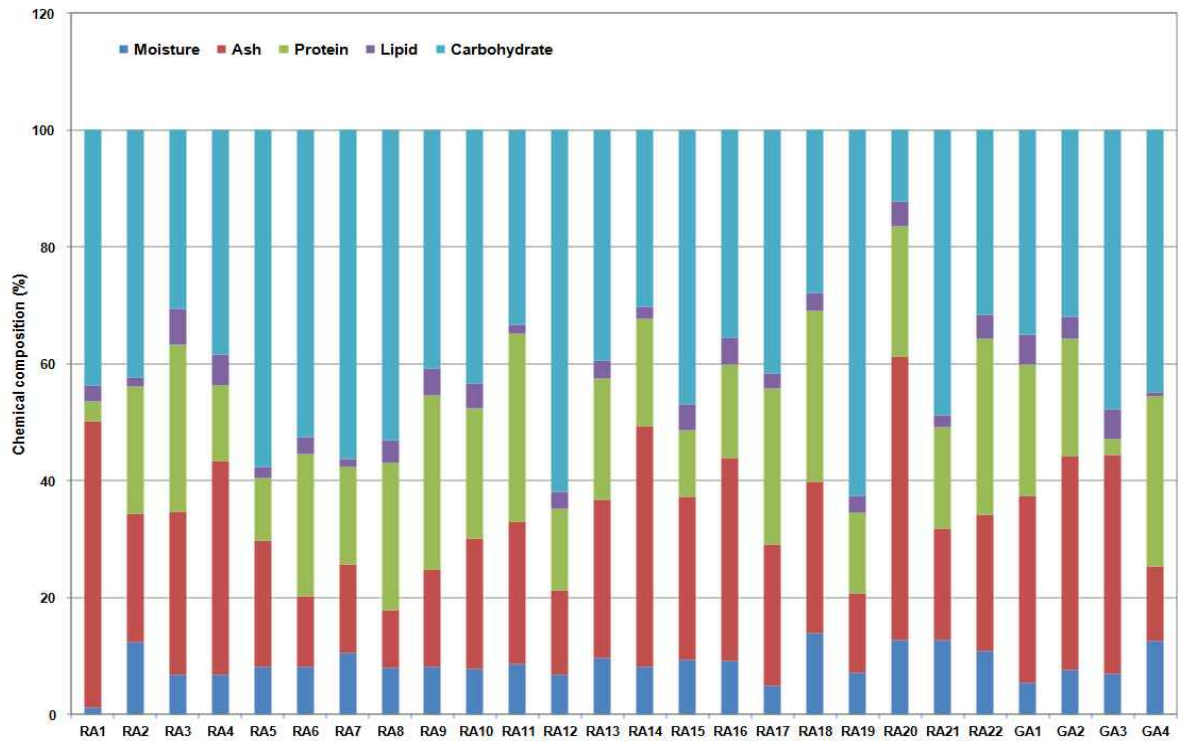
3. 해조류의 일반성분 분석

가. 확보한 해조류의 일반성분 분석

- 일반성분은 AOAC(1990)의 방법에 따라 수분 함량은 105°C 상압건조법을 이용하였고, 조지방은 Soxhlet 추출법, 조단백질은 Kjeldahl법, 조회분은 550°C 건식회화법으로 분석하였으며, 탄수화물 함량은 phenol-sulfuric acid 법에 의해 분석함.
- 일반성분 함량분석 결과, 탄수화물이 가장 높은 함량을 나타내었고, 단백질과 회분이 비슷함 함량을 보였으며, 지방과 수분은 낮은 함량을 나타냄.
- 그 중, 갈조류인 BA2, BA5, BA7, BA12, 홍조류인 RA12, RA19는 60% 이상의 높은 탄수화물 함량을 나타내 잠재적 polysaccharide로서 이용가능성을 확인함.
- 또한, 갈조류인 BA17, BA23, 홍조류인 RA3, RA9, RA11, RA18, RA22, 녹조류인 GA4는 25~30%의 높은 단백질 함량을 나타내 잠재적 peptide 이용가능성을 확인함.



[그림 5] 갈조류의 일반성분 분석 결과

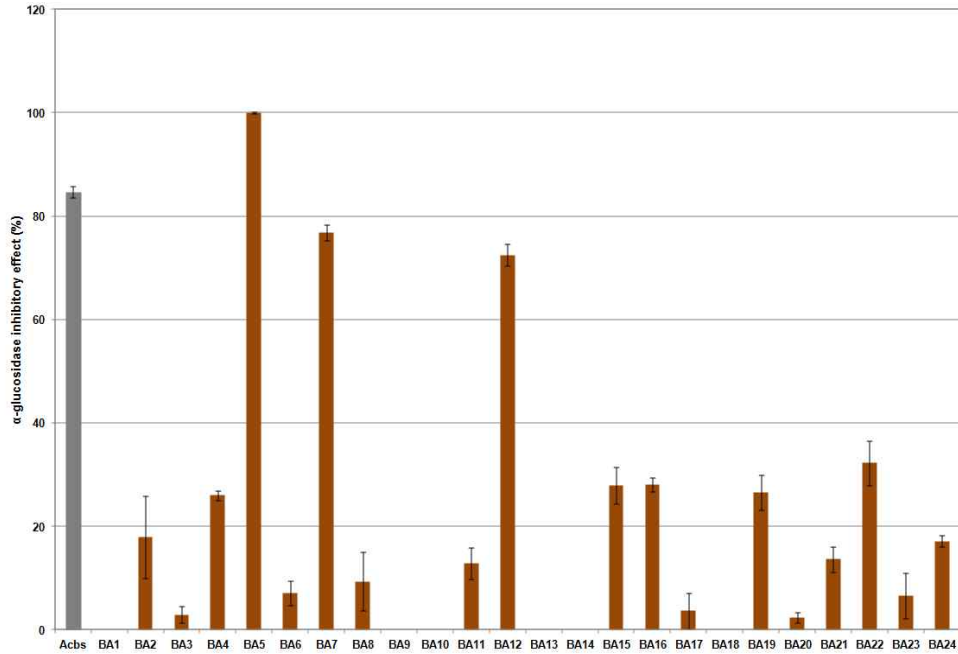


[그림 6] 홍조류와 녹조류의 일반성분 분석 결과

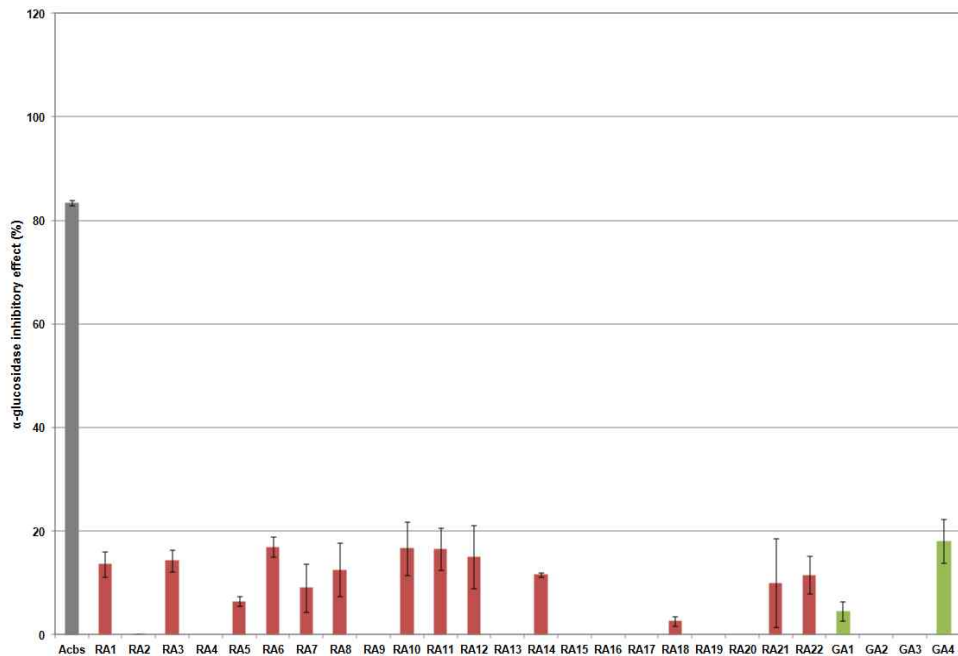
4. 대사질환 개선효과 탐색

가. 항당뇨효과 탐색

- 항당뇨의 지표인 α -glucosidase 억제효과를 통해 항당뇨효과를 분석함. 그 결과 갈조류인 BA5, BA7, BA12에서 잠재적 항당뇨 소재로서의 이용가능성 확인함.



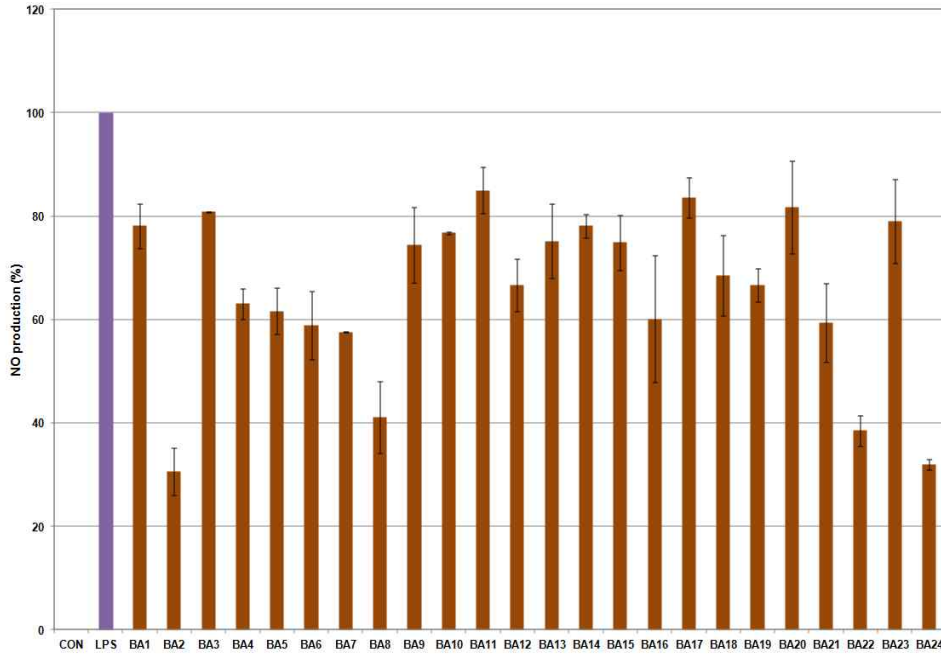
[그림 7] 갈조류의 항당뇨효과 분석 결과



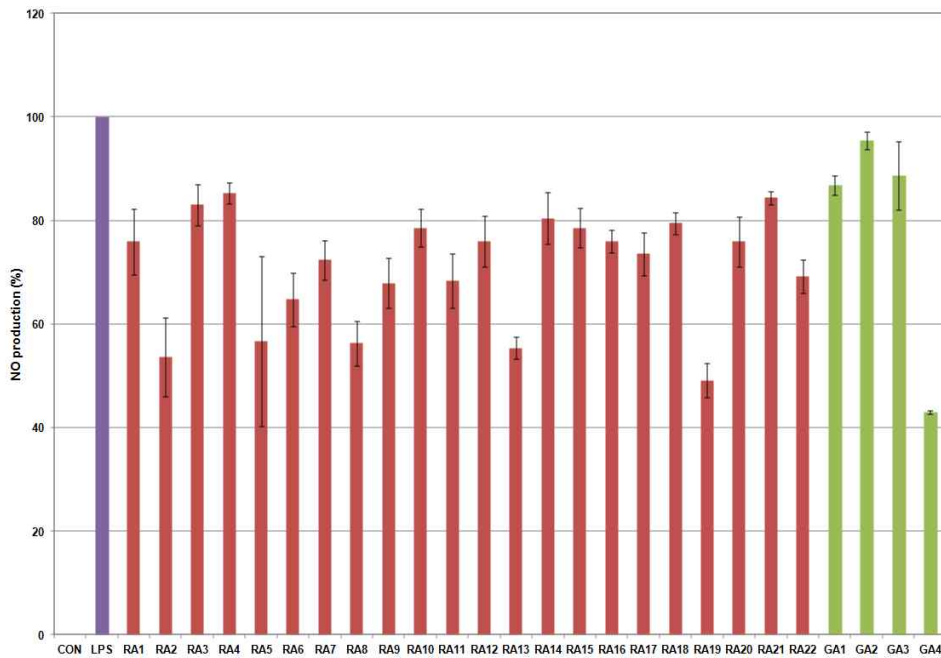
[그림 8] 홍조류와 녹조류의 항당뇨효과 분석 결과

나. 항염증효과 탐색

- 항염증의 지표인 Nitric oxide(NO) 생성 억제효과를 통해 항염증효과를 분석함. 그 결과 갈조류인 BA2, BA6, BA8, BA22, BA24, 홍조류인 RA2, RA5, RA8, RA13, RA19, 녹조류인 GA4에서 잠재적 항염증 소재로서의 이용가능성 확인함.



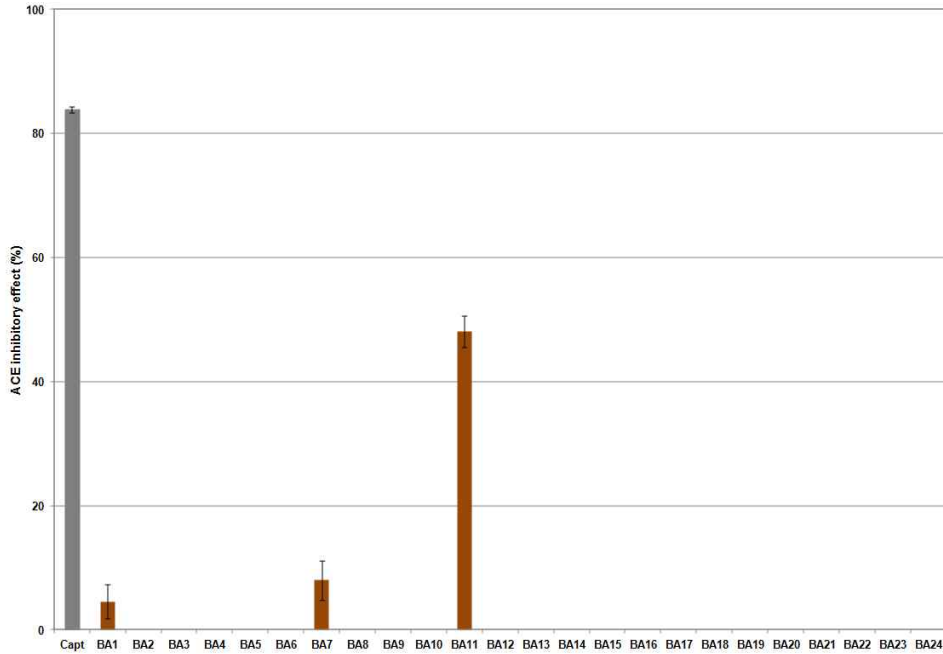
[그림 9] 갈조류의 항염증효과 분석 결과



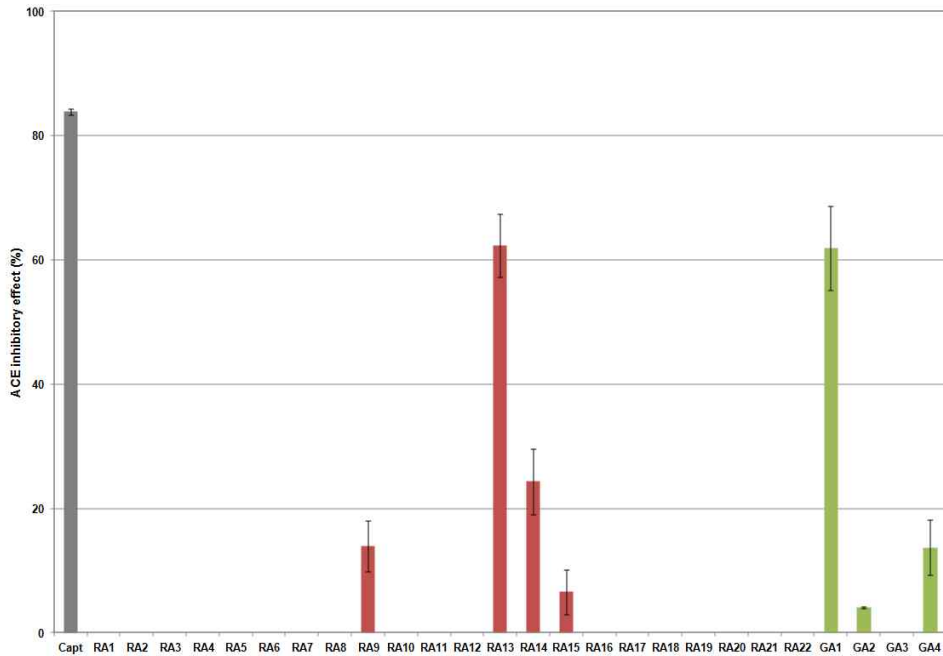
[그림 10] 홍조류와 녹조류의 항염증효과 분석 결과

다. 항고혈압효과 탐색

- 항고혈압의 지표인 Angiotensin converting enzyme(ACE) 저해효과를 통해 항고혈압효과를 분석함. 그 결과 갈조류인 BA11, 홍조류인 RA13, 녹조류인 GA1에서 잠재적 항고혈압 소재로서의 이용가능성 확인함.



[그림 11] 갈조류의 항고혈압효과 분석 결과

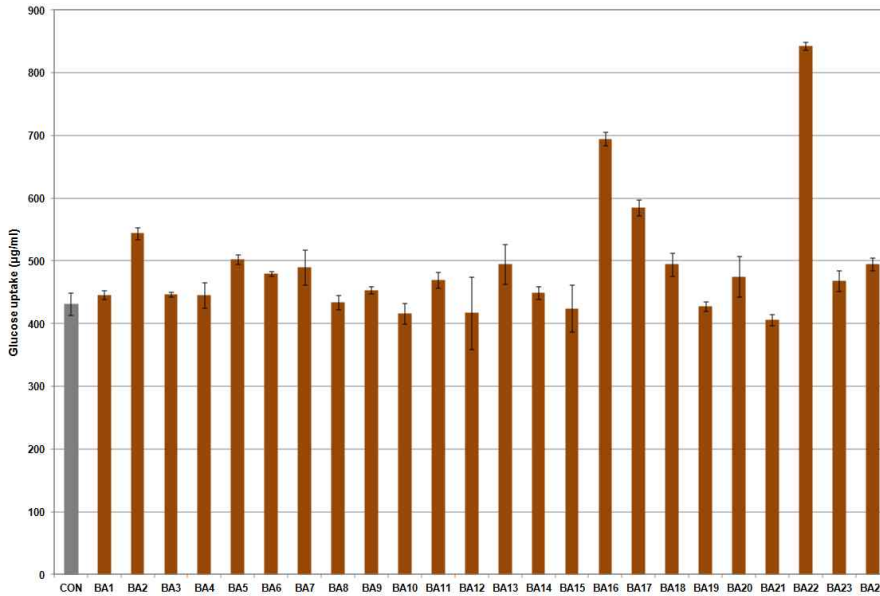


[그림 12] 홍조류와 녹조류의 항고혈압효과 분석 결과

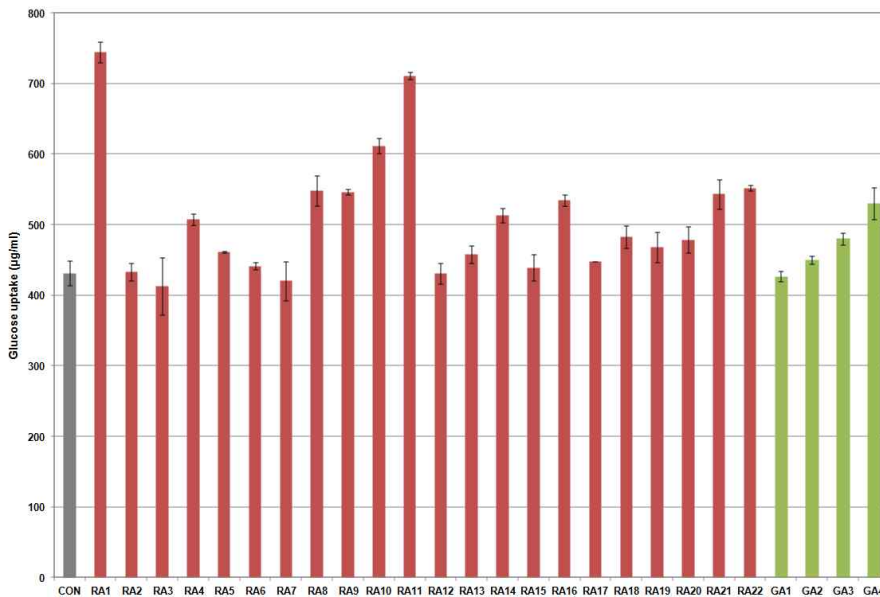
5. 인슐린 저항성 개선효과 탐색

가. 3T3-L1 adipocytes를 이용하여 인슐린저항성 개선효과 탐색

- 인슐린 저항성을 측정하기 위한 지표 중 하나인 glucose uptake 효능을 분석하여 인슐린저항성 개선효과를 분석함. 그 결과 갈조류인 BA2, BA16, BA17, BA21, 홍조류인 RA1, RA8, RA9, RA10, RA11, RA16, RA21, RA22, 녹조류인 GA4에서 잠재적 인슐린저항성 개선소재로서의 이용가능성 확인함.



[그림 13] 갈조류의 glucose uptake 효능 분석 결과



[그림 14] 홍조류와 녹조류의 glucose uptake 효능 분석 결과

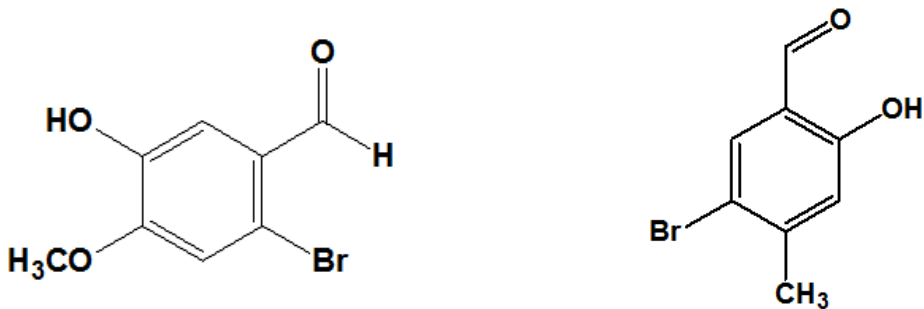
6. 선도소재 분류 및 타깃소재 특성별 분리

가. 극성별, 분자량별 분리를 통한 잠재적 항염증 선도소재 2종 발굴

- 선도소재가 갖는 극성별, 분자량별 특성을 이용하여 천연물 2종을 확보함.
- 천연물 2종 모두 방향족 알데하이드를 backbone으로 가지면서, 탄소 2번 위치에 bromine, 5번 위치에 hydroxy기, 4번 위치에 methoxy기가 포함된 2-Bromo-5-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde와 탄소 5번 위치에 bromine, 2번 위치에 hydroxy기, 4번 위치에 methyl기가 포함된 5-Bromo-2-hydroxy-4-methyl-benzaldehyde 인 것을 확인함.



[그림 15] 극성별, 분자량별 타깃소재 분리 사진

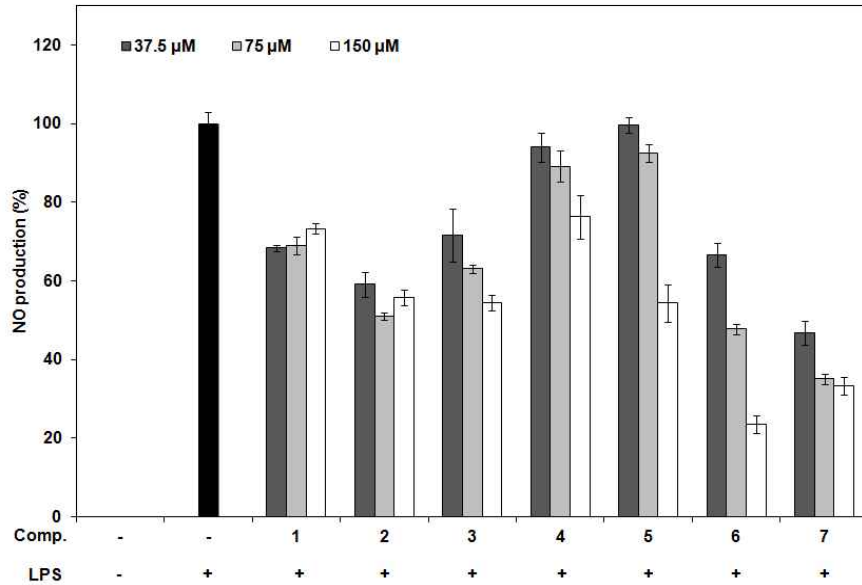


2-Bromo-5-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde 5-Bromo-2-hydroxy-4-methyl-benzaldehyde

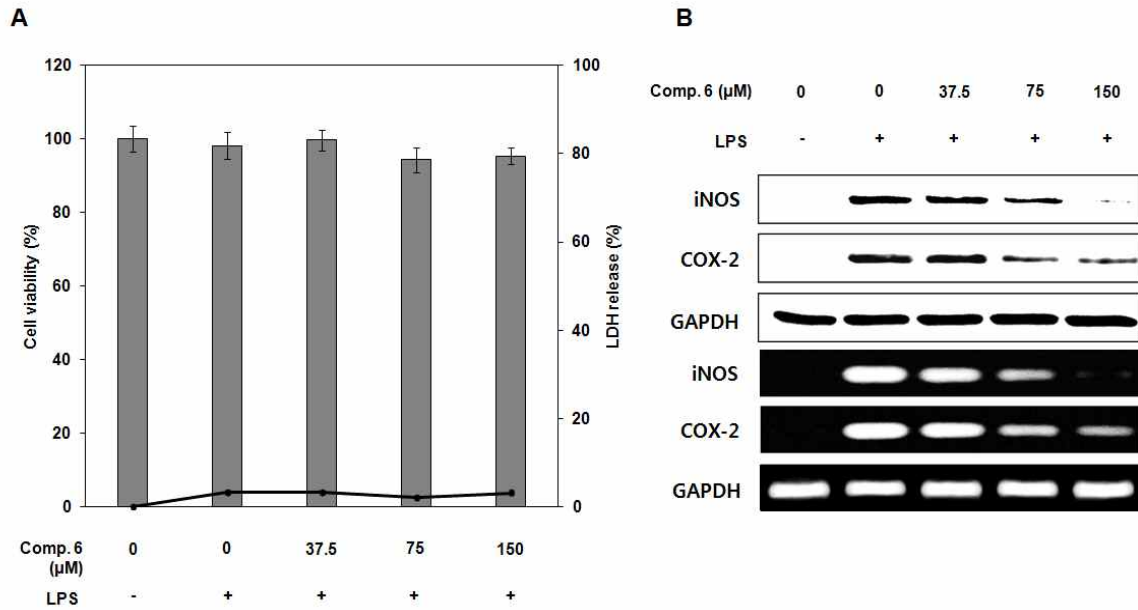
[그림 16] 분리된 2종의 잠재적 천연소재 화학구조

나. 타깃소재의 효능 검증

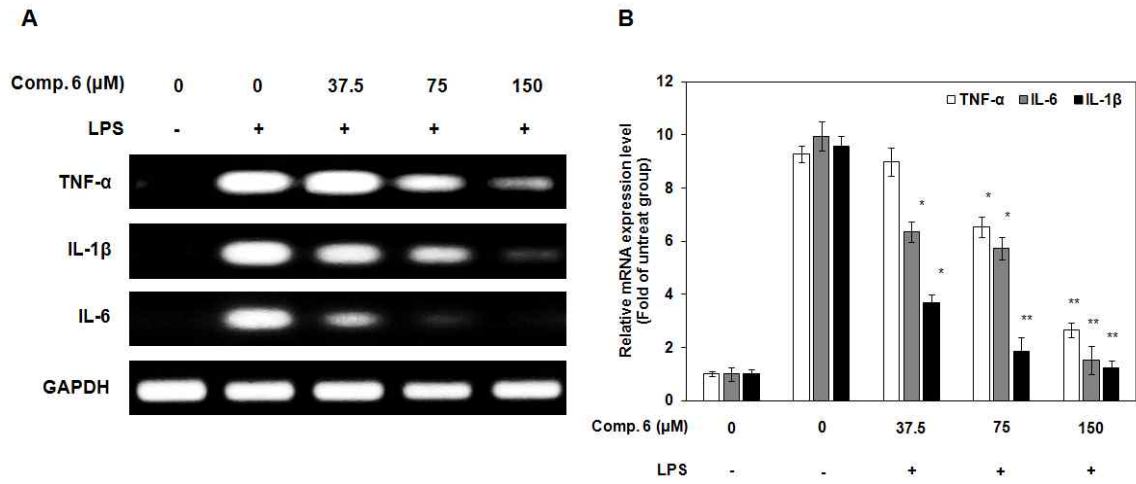
- 분리된 천연물들을 대상으로 항염증 효과를 검증한 결과, 두 천연물 모두 우수한 NO 생성 억제효과와 iNOS/COX2 단백질/mRNA 발현 억제효과, 그리고 염증에 관련된 각종 cytokine의 발현을 억제하는 것을 확인함.
- 또한 독성을 나타내지 않아서 천연 항염증소재로서의 가능성을 증명함.



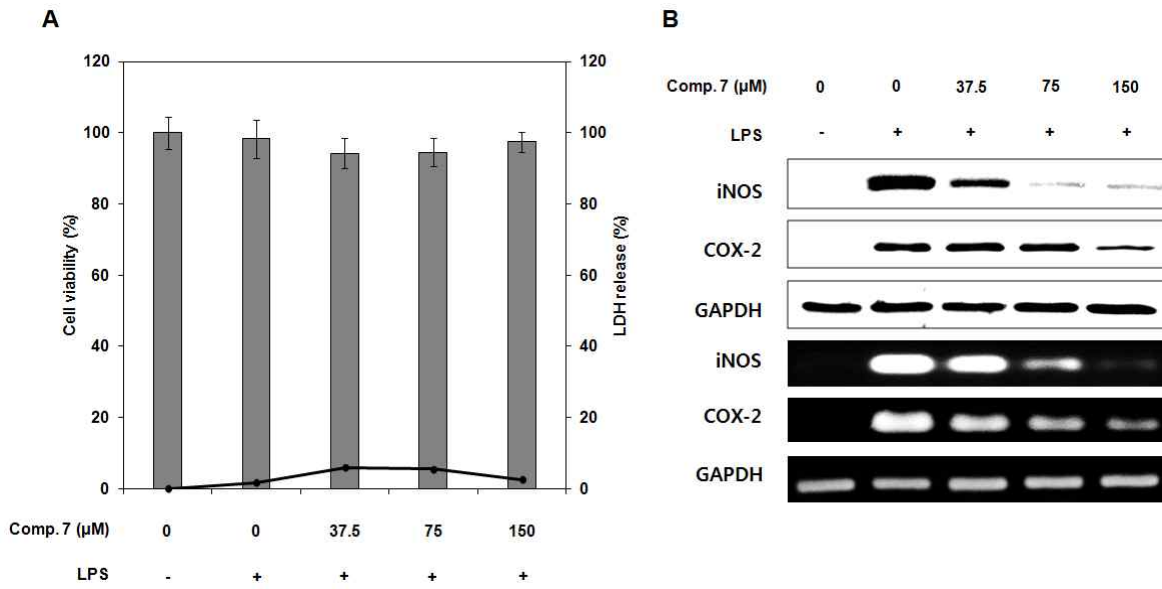
[그림 17] 해조류 유래 천연물의 항염증효과 검색



[그림 18] Compound 6의 세포독성평가(A) 및 iNOS/COX-2의 단백질/mRNA 발현 억제효과



[그림 19] Compound 6의 염증관련 cytokine 억제효과 분석



[그림 20] Compound 7의 세포독성평가(A) 및 iNOS/COX-2의 단백질/mRNA 발현 억제효과

제 4 장 연구개발결과의 활용계획

1. 해양바이오 소재의 다양화를 통한 복합적 질환의 개선 및 치료를 위한 신의약품소재 개발에 있어서 기초자료로 활용과 인프라 구축
2. 연구결과의 공동활용을 통한 산·학·연 공동 연구체계 확립
3. 본 사업결과를 바탕으로 천연 해조자원의 인슐린 저항성과 대사관련 작용기전 규명 및 개발에 관한 2단계 사업진입을 위한 기초자료로 활용
4. 추출방법의 효율화, 활성성분 생산공정을 단순화 과정 정립을 통해 여타 해양생물자원의 효율적 개발과 국가 R&D 및 사업화 과제로의 전환 유도
5. 후속 분리·기전연구 지속 및 특허화 작업 수행
6. 청정해양유래 천연 생물자원의 기능성 소재화 유도



[후속 연구 계획안 모식도]

제 5 장 참고문헌

1. Biotechnology - A Global Outlook, Global Industry Analysis, 2010
2. 해양바이오 산업 동향 보고서 KIMST, 2011
3. 2007 국민건강통계 질병관리본부, 2007
4. 국내외 천연물의약품 시장동향 2007, (한국보건산업진흥원)
5. Nature Reviews Drug Discovery 2005
6. Nature Reviews Drug Discovery 2006
7. Nutrition Business Journal 2003
8. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature. 2001 Dec 13;414(6865):782-7. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J.
9. Diabet Med. 1997;14 Suppl 5:S1-85. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010.

주 의

1. 이 보고서는 한국해양과학기술원에서 수행한 주요사업의 연구결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 발표할 때에는 반드시 한국해양과학기술원에서 수행한 주요사업의 연구결과임을 밝혀야 합니다.
3. 국가과학기술 기밀유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 안됩니다.