



# 뼈 및 관절 건강

1. 뼈 및 관절 | 2. 뼈 및 관절질환 | 3. 기능성평가 | 4. 기능성평가 모델 | 5. 기능성원료

# 1. 뼈 및 관절

## 1) 뼈의 구조와 역할

- 뼈는 칼슘과 인이 석회화된 단단한 조직으로, 몸을 지탱하고 보호하는 역할

- 뼈의 기능

- ① 신체 내의 중요한 장기들을 보호하며,
- ② 우리가 움직일 때 힘을 쓰는 근육이 붙는 자리를 제공하고, 지렛대 역할
- ③ 피를 만드는 골수 공간을 제공하고
- ④ 신체기능에 꼭 필요한 미네랄들을 저장

- 뼈는 바깥쪽의 치밀골과 안쪽의 해면골로 구성

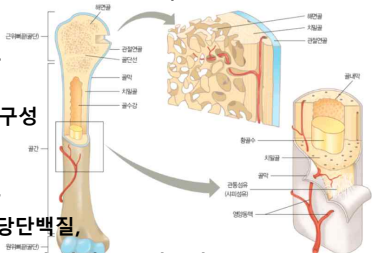
뼈의 중심부는 골수로 이루어져 있으며  
수많은 혈관과 신경도 분포

- 뼈의 유기물(건중량의 1/3): 콜라겐 섬유, 당단백질,

proteoglycan, 기타 단백질로 이루어진 기질

- 뼈의 무기물(건중량의 2/3): 85% 수산화인회석, 10% 탄산칼슘염,

그 외 마그네슘, 나트륨, 칼슘, 불소 등



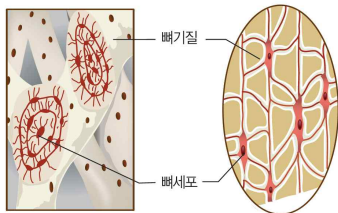
# 1. 뼈 및 관절

## 2) 뼈 세포

- 뼈는 성장이 종료된 후에도 계속적인 분해와 생성이 동시에 일어나는 조직
- 뼈의 생성과 분해의 균형이 골질량을 결정.
- 뼈는 세포와 기질로 구성되어 있음
- 뼈의 기질은 콜라겐 등의 유기질 성분과 무기질 성분으로 구분.
- 뼈 세포는 3개의 유형으로 구성: 조골세포, 골세포, 파골세포

### (1) 골세포

- 뼈 내부의 대부분의 세포로  
매몰된 성숙한 조골세포
- 조골세포가 합성하고 석회화시킨  
골기질에 둘러싸여 있음



뼈

# 1. 뼈 및 관절

## (2) 조골세포

- 뼈를 형성하는 세포(골 기질의 90%를 차지)
- 섬유성 단백질(콜라겐, 프로테오글리칸 등) 합성
- 골기질의 석회화 및 무기질화에 관여
- 알칼리 인산분해효소(alkaline phosphatase)라고 불리는 효소를 생산하여 유골의 무기질화 과정에 관여하는 것으로 추정.

## (3) 파골세포

- 뼈를 파괴하는 세포(골수의 줄기세포에서 유래)로 뼈 흡수를 위한 신호에 반응
- 파골세포는 인테그린(integrin)이라고 알려진 수용체에 의해 뼈의 표면에 부착하여 작용
- 염산과 산성인산효소(acid phosphatase)를 분비하여 뼈를 용해하는 세포
- 염산은 무기질 성분 용해, 산성인산효소는 콜라겐과 다른 단백질을 분해

# 1. 뼈 및 관절

## 3) 관절/연골의 구조와 역할

- 관절은 두 개 또는 그 이상의 뼈들이 맞닿는 곳.
- 관절을 이루는 뼈의 끝은 연골로 덮여 있어 매끈하기 때문에 자유로운 운동이 가능하고 서로 부딪히지 않음.
- 관절은 인대, 관절강, 활액 등으로 구성됨.

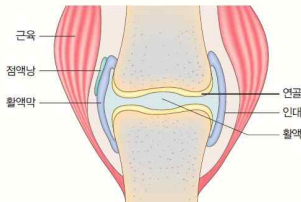


그림 9-11 관절의 구조

- 관절강은 충격을 완화하는 주머니 구조. 내부는 활액막에 덮여있고, 활액막에서는 활액이 분비되어 마찰을 방지하고 자연스럽게 운동할 수 있게 함.
- 연골은 단단하고 약간 탄력이 있는 투명한 조직으로 콜라겐과 프로테오글리칸으로 구성되어 탄력성을 가지며(관절을 부드럽게 움직일 수 있게 하고), 외력이 나 심한 압박에도 견디는 물리적 충격을 완화시켜 줄 수 있음.
- 연골은 신경과 혈관이 없으며 활액으로부터 영양공급을 받음.
- 인대는 뼈에 붙어있는 근육으로 뼈의 운동을 위해 필요함.

# 1. 뼈 및 관절

## 3) 관절/연골의 구성성분

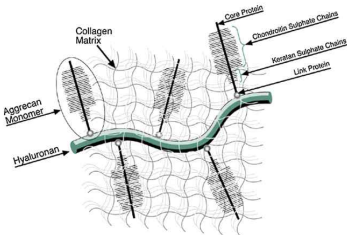
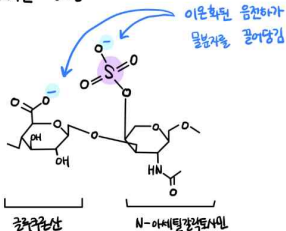
### (1) 콜라겐(collagen, 아교질)

- 프로테오글리칸을 고정시키는 역할

### (2) 프로테오글리칸

- 단백질과 공유결합되어 있는 다당류 사슬로 구성된 복합 고분자
- 콘드로이틴황산염, 황산케라탄, 황산데르마탄의 형태로 대부분 존재
- ... 글리코사미노글리칸 (관절 수분유지, 충격완화)

콘드로이틴 황산염



# 1. 뼈 및 관절

## 4) 뼈와 관절의 생리학적 작용

### (1) 골격 대사조절 (뼈 재형성)

- 뼈의 재형성(bone remodeling) : 노화된 뼈 세포는 파골세포에 의해 파괴되고, 다시 조골세포에 의해 새로 만들어지는 과정.
- 뼈 재형성과정  
먼저 파골세포가 유입되어 골격에서 무기질을 방출하고 손상된 뼈의 미세한 부위를 제거함. 그 후 조골세포가 유입되고, 조골세포에 의해 새로운 뼈세포가 생성됨.
- 뼈의 재형성조절의 화학적 신호
  - ① 부갑상선호르몬(parathyroid hormone, PTH): 혈장의 칼슘수치가 낮을 때 분비됨.
  - ② 여성호르몬: 파골세포가 조골세포와 함께 작용하도록 해줌.  
결핍 시, 파골세포 활동 > 조골세포 활동(폐경 전후 골다공증)

# 1. 뼈 및 관절

## 4) 뼈와 관절의 생리학적 작용

### (1) 골격 대사조절 (뼈 재형성)

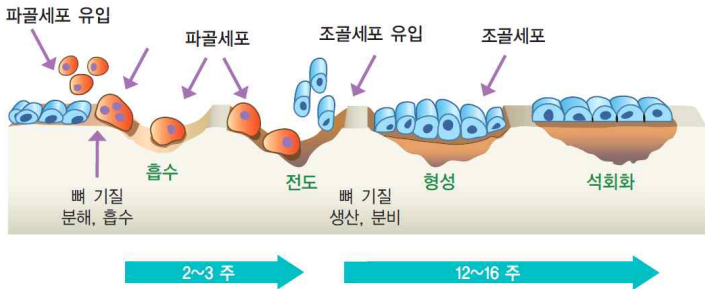


그림 9-2 뼈 재형성과정



# 1. 뼈 및 관절

## 4) 뼈와 관절의 생리학적 작용

표 9-16 골격대사에 영향을 미치는 호르몬

호르몬	기능
부갑상선 호르몬	<ul style="list-style-type: none"><li>• 뼈의 용해 촉진하여 칼슘과 인의 유리 자극</li><li>• 신장에서 1-히드록시아제(1-hydroxylase) 활성시켜 1,25(OH)<sub>2</sub>D(활성형 비타민 D) 생성 증가</li><li>• 신장에서 칼슘 재흡수 촉진, 인의 재흡수 감소</li></ul>
비타민 D	<ul style="list-style-type: none"><li>• 소장에서 칼슘 및 인 흡수 증가</li><li>• 신장에서 칼슘의 재흡수 증가</li><li>• 뼈의 용해 촉진하여 칼슘과 인의 유리 자극</li></ul>
칼시토닌	<ul style="list-style-type: none"><li>• 파골세포에 의한 뼈의 용해 감소</li><li>• 신장에서 인의 재흡수 감소</li></ul>
에스트로겐	<ul style="list-style-type: none"><li>• 부족 시 뼈의 용해를 촉진시켜 골다공증 위험 증가시킴</li></ul>
성장 호르몬	<ul style="list-style-type: none"><li>• 연골과 콜라겐 합성 자극</li><li>• 과잉 시 거대증과 거인증 발생</li><li>• 부족 시 어린이 왜소증 유발</li></ul>
갑상선 호르몬	<ul style="list-style-type: none"><li>• 뼈의 용해 촉진</li><li>• 부족 시 어린이의 성장 지연과 성인의 뼈의 전환율 감소</li></ul>
인슐린	<ul style="list-style-type: none"><li>• 조골세포에 의한 콜라겐 합성 촉진</li><li>• 부족 시 성장과 골질량 저해</li></ul>

# 1. 뼈 및 관절

## 4) 뼈와 관절의 생리학적 작용

### (2) 혈중 칼슘 농도(9~11mg/dL)의 조절

- 뼈는 혈액 내 칼슘의 항상성 유지를 위한 저장고의 역할
- 혈청에서 이온화된 칼슘의 농도는 0.85~10.8 mg/dL 매우 좁은 범위에서 유지.
- 이는 ① 부갑상선호르몬(PTH), ② 1,25-dihydroxyvitamin D( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ), ③칼시토닌(calcitonin)의 세 가지 호르몬에 의해 조절

#### ① 부갑상선 호르몬

- 혈중에 이온화된 칼슘의 농도가 낮아지면 부갑상선에 있는 calcium-ion 감지 수용체가 이를 감지하고, 이어서 부갑상선호르몬 분비가 증가.
- 부갑상선호르몬은 뼈에 작용하여 칼슘을 유리시키고 신장에서 칼슘을 재흡수 하여 소변으로 배출되는 칼슘의 양을 낮추고, 신장에서  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 의 생산을 증가시키도록 조절
- 신장에서 생성된 ②  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 는 장에서 칼슘의 흡수를 증가

# 1. 뼈 및 관절

## 4) 뼈와 관절의 생리학적 작용

### (2) 혈중 칼슘 농도(9~11mg/dL)의 조절

#### ② 1,25(OH)<sub>2</sub>D

- 비타민D는 혈중 칼슘 수준 저하 시, 간과 신장을 통해 활성형 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>로 전환. 활성 형태는 소장점막에서 칼슘결합 단백질을 합성하여 칼슘 흡수를 증진시킴.

#### ③ 칼시토닌

- 칼시토닌은 혈중 칼슘 수준이 증가하였을 때 갑상선에서 분비되는 호르몬.
- 뼈의 칼슘 침착을 증가시키고, 신장 칼슘 재흡수 및 소장 칼슘 흡수를 감소시킴.

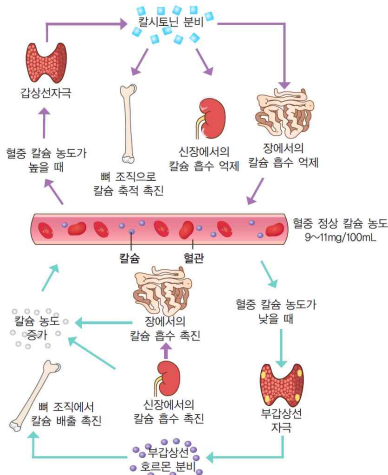


그림 9-3 혈중 칼슘 농도의 조절

# 1. 뼈 및 관절

## 4) 뼈와 관절의 생리학적 작용

### (3) 관절 건강

#### 가. 관절 조직 및 구조의 변화

- 연골은 노화에 따라 연골이 소실되고 관절이 변형되면서 관절의 퇴행성 변화가 나타난다. 퇴행성 변화는 주로 관절 염증반응이 유도되며, 연골 손상을 유발하게 되어 연골 아래의 뼈에 이상이 생기게 됨.
- 관절에 만성염증이 진행되면 관절의 주요부위인 활액막과 연골에 영향.
- 염증초기는 주로 활액막을 침범.
- 질환이 진행되면서 연골에 손상을 일으켜 연골이 울퉁불퉁해지고 연골 밑의 뼈에도 이상을 초래.
- 연골이 손상되면 ① 연골세포에 의한 프로테오글리칸의 합성이 감소하고, ② MMP의 합성과 활성이 증가하면서 연골이 붕괴되고 관절은 불안정해짐.

# 1. 뼈 및 관절

## 4) 뼈와 관절의 생리학적 작용

### (3) 관절 건강

#### 나. 관절에서의 염증반응

- 관절의 염증반응은 염증 유발 사이토카인(cytokine)과 사이토카인을 생성하는 대식세포의 수가 증가하거나 면역세포에서 염증을 유발하는 leukotriene B4가 증가하여 일어남.
- 염증부위에서는 과잉의 NO가 생성되어 세포 조직 괴사를 촉진시키는 역할
- 활액 내에서의 염증반응도 활성화되어 PGE2의 수준이 증가하게되며, 식이 중 아라키돈산으로부터 PGE2의 합성을 유도하는 COX의 발현이 증가
- COX 및 NO를 조절하는 분자생물학적 기전으로는 NF- $\kappa$ B pathway와 PPAR $\gamma$ .
- PPAR $\gamma$ 는 전사인자로서 NO 발현증가와 관련이 있으며,
- NF- $\kappa$ B 신호전달을 통해서는 COX2 활성 촉진과 NO 발현도가 증가

## 2. 뼈 및 관절질환

### 1) 뼈질환

- 골 대사는 항상 일정한 동적 평형상태에 있으며, 조골세포, 골세포, 파골세포의 상호작용에 의한 골 형성과 골 흡수의 생리적인 균형으로 그 강도를 적절하게 유지하고 있음.
- 골대사의 불균형으로 인한 골 흡수가 골 형성보다 많아져 골밀도가 감소하게 되면 골다공증이 발생할 수 있음.
- 골다공증은 골의 화학적 조성에는 변화가 없으며, 단위 용적내의 골량의 감소를 초래하며, 경미한 충격에도 쉽게 골절이 일어나게 되는 질병으로 대표적인 노인 질환.

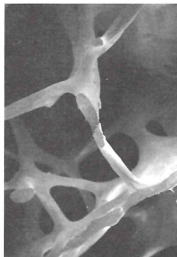
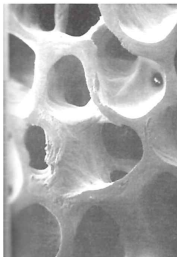


그림 12-5 정상인의 뼈(좌) 및 골다공증 환자의 뼈(우)<sup>5)</sup>

## 2. 뼈 및 관절질환

### 1) 뼈질환

- 최근 들어 약물남용, 무리한 체중 감량, 만성질환(갑상선 비대증, 신장병, 당뇨병)의 증가, 이른 폐경, 질병에 의한 젊은 여성들의 난소절제 등에 의한 칼슘과 비타민 D의 흡수 장애 및 부갑상선 호르몬과 에스트로겐의 불균형 등으로 골대사 장애를 유발.
- 그 결과, 젊은 여성뿐만 아니라 성장기 어린이에게도 최대 골밀도의 감소로 인해 골다공증의 발병위험이 커지고 있음.

## 2. 뼈 및 관절질환

### 1) 뼈질환

- 골다공증으로 인한 50대 이상의 골절 발생건수는 2008년 이후 지속적으로 증가(50대에는 주로 손목 골절이 발생하고,  
고연령으로 갈수록 고관절 및 척추 골절의 발생률이 증가함)

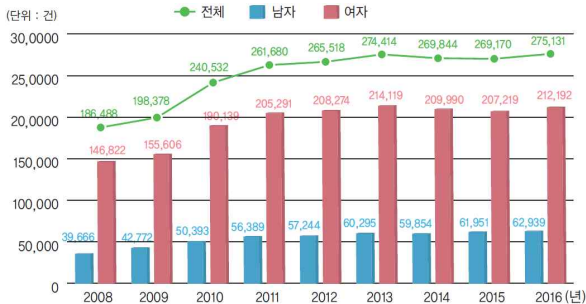


그림 9-4 골다공증 골절 발생건수(50세 이상)



## 2. 뼈 및 관절질환

### 1) 뼈질환

- 골다공증은 골절이 발생하기 전까지는 특별한 증상이 없음.
- 가볍게 넘어지거나 부딪히는 정도의 약한 충격에도 뼈가 쉽게 부러질 수 있음.
- 주로 폐경이나 노화로 인해 발생하며, 골다공증으로 인한 골절은 특히, 고관절 골절(hip fracture)은 사망을 초래할 위험이 높고, 회복되기까지 장기간의 치료와 관리를 필요로 함.
- 뼈 건강에 도움을 주는 건강 기능식품은
  - ① 뼈의 구성성분을 공급하거나,
  - ② 골흡수와 골형성의 균형을 통해 뼈의 기능 유지에 도움을 줄 수 있으며, 더 나아가 골다공증의 발병위험을 감소시킬 수 있음.

## 2. 뼈 및 관절질환

### 2) 관절질환

- 노화에 따라 연골이 소실되고 관절이 변형되면서 국소적으로 퇴행성 변화가 발생.
- 퇴행성 관절염은 관절연골의 퇴행성 변화로 발생하며, 주된 증상은 통증,
- 관절에서 염증반응으로 인해 연골에 손상이 일어나서 매끈매끈한 관절연골 면이 울퉁불퉁해지면서 연골 밑의 뼈에도 이상이 발생.
- 40세 이상에서 90% 정도는 방사선학적으로 퇴행성 변화를 보이지만 이 중 30% 정도만이 증상을 보임.
- 퇴행성 관절염을 예방하거나 치료하는 약물은 아직 개발되어 있지 않으나, 진통 및 항염 작용을 가진 약물, 즉 COX2 억제제 또는 비스테로이드성 항염제 (NSAIDs)가 많이 사용되고 있음.
- 장기 복용 또는 남용은 소화기계 및 혈액응고기전의 부작용을 초래할 수 있으며, 면역력과 인체 저항력을 저하시켜 결과적으로 관절염을 악화시킬 우려.

## 2. 뼈 및 관절질환

### 2) 관절질환

- 국내 50세 이상 성인의 골관절염 유병률은 전체 12.5%
- 남성보다 여성의 골관절염 유병률이 3.7배 높음
- 연령이 증가할수록 골관절염 유병률이 증가.

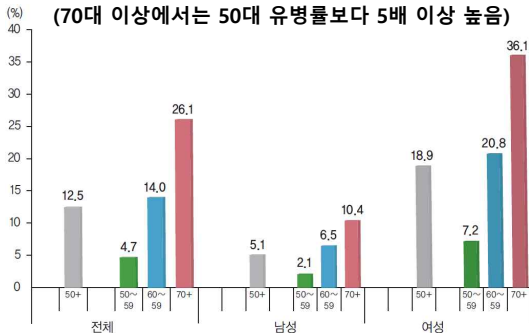


그림 9-5 골관절염 유병률(50세 이상)

### 3. 기능성 평가

뼈 및 관절건강에 대한 기능성은

- 1) 뼈의 분해와 재형성의 균형을 통한 뼈의 기능 유지
- 2) 뼈 및 관절 구성성분의 공급
- 3) 관절 연골의 염증반응 개선

등을 통해 뼈 및 관절 기능을 유지 또는 개선시키는 것을 의미함

#### 1) 뼈 건강

뼈 건강 기능성평가에 대한 바이오마커는

- (1)골 흡수와 골형성의 균형 유지,
- (2)칼슘 대사 및 호르몬 분비,
- (3) 골절 위험,
- (4) 소장외 칼슘 흡수 증가 등이 포함됨.

### 3. 기능성 평가

#### 1) 뼈 건강

##### (1) 골 흡수

###### ① Urinary deoxypyridinoline(DPD), pyridinoline(PYD)

- PYD과 DPD는 골흡수 시, 콜라겐 분해에 의해 혈중으로 방출되어 체내에서는 거의 대사 되지 않고 소변으로 배설.
- 소변 중에 포함된 양은 식이에 거의 영향을 받지 않아 골흡수 지표로 특이성이 높음
- DPD는 뼈와 상아질에만 존재하나 PYD는 뼈 이외의 많은 결합조직에 분포. (DPD가 더 특이적으로 골흡수를 반영)

###### ② Serum tartrate-resistant acid phosphatase(TRACP)

- 활성화된 파골세포는 각종 효소를 분비하여 골흡수를 일으키는데, 이 중 산성인산분해효소(acid phosphatase)를 포함.
- 산성인산분해효소는 파골세포 이외에 전립선, 혈소판, 적혈구, 비장 등에 존재하는 리보솜 효소로 파골세포에 존재하는 효소인 L-tartrate에 저항성이 있어 tartrate-resistant acid phosphatase라 한다.

### 3. 기능성 평가

#### 1) 뼈 건강

##### (1) 골 흡수

##### ③ 콜라겐 교차 결합 텔로펩티드

- 골흡수 시 콜라겐 분자의 N-말단부와 C-말단부의 짧은 부분이 파골 세포에 의해 분해되어 혈액 내로 방출.
- 이런 절편은 PYD이나 DPD과 결합되어 텔로펩티드(telopeptide)를 형성
- 교차 결합 텔로펩티드는 골흡수에 특이성이 높으며 N-telopeptide(NTX)와 C-telopeptide(CTX)가 있다

##### ④ RANKL

RANKL와 그 수용체인 Receptor activator of nuclear factor kappa-B(RANK)는 파골 세포의 형성을 조절하는 주요 인자.

### 3. 기능성 평가

#### 1) 뼈 건강

##### (1) 골 흡수

##### ⑤ OPG

- 오스테오프로테그린(Osteoprotegrin)은 파골세포형성억제인자로 RANKL과 결합하면 파골세포의 형성을 억제



파골세포사멸

파골세포활성화

그림 3. 오스테오프로테그린과 RANKL

### 3. 기능성 평가

#### 1) 뼈 건강

#### (2) 골형성 지표

##### ① Serum osteocalcin

- Osteocalcin은 골과 상아질에 특이성을 가지는 단백질
- 조골세포에서 만들어지기 때문에 조골세포의 활동력을 알 수 있어 골형성 정도를 반영해주는 좋은 단일지표.

##### ② Type 1 procollagen peptide

- 1형 콜라겐은 전구물질인 procollagen으로 분비된 후, collagen이 되기 위해 단백질 분해 효소에 의해 C-말단기와 N-말단기가 절단되면서 1형 프로콜라겐 펩티드(type 1 procollagen peptide)가 생성.
- 이는 골형성 표지자로 사용될 수 있음.



### 3. 기능성 평가

#### 1) 뼈 건강

#### (3) 칼슘 대사 및 호르몬 분비

##### ① 혈중 부갑상선 호르몬 분비

- 부갑상선 호르몬은 칼슘 조절 호르몬으로 골흡수를 자극.
- 따라서 혈중 부갑상선 호르몬 농도가 증가하면 골흡수를 증가시키고 골 교체율을 증가시켜 골밀도를 저하

##### ② Serum Calcitonin

- Calcitonin은 골흡수 억제 호르몬으로 골형성에는 관여하지 않음
- 에스트로겐이 감소하면 calcitonin이 감소하여 골손실이 증가.
- 혈중 calcitonin은 연령이 증가할수록, 여성의 경우에 함량이 낮다

### 3. 기능성 평가

#### 1) 뼈 건강

#### (3) 칼슘 대사 및 호르몬 분비

##### ③ 비타민 D 수준

- 비타민 D는 소장에서 칼슘의 흡수를 증가시키고 신장에서 칼슘의 재흡수를 증가.
- 또한 뼈에서 칼슘의 용해를 증가시켜 혈장 칼슘을 증가.
- 그러나 비타민 D가 부족하면 소장의 칼슘흡수가 감소하고 혈중 칼슘이 감소하고 부갑상선 호르몬의 분비가 증가.

##### ④ 에스트로겐

- 에스트로겐은 부갑상선호르몬을 억제하고 calcitonin을 촉진하며, 활성형 비타민 D 합성에 관여한다. 따라서 간접적으로 골흡수량을 저하.
- 폐경 여성에서 에스트로겐 분비가 감소하여 폐경 후 골다공증의 원인.

### 3. 기능성 평가

#### 1) 뼈 건강

#### (3) 칼슘 대사 및 호르몬 분비

##### ⑤ 성장호르몬

- 뇌하수체 전엽에서 분비되는 호르몬으로 뼈, 연골의 성장과 근육의 증가 등 성장을 촉진한다.
- 최대 골밀도 형성과 신장 결정에 중요하며 성인기 동안 골 재형성률을 결정하고 골밀도 유지에 영향.

#### (4) 칼슘 흡수율

- 칼슘은 흡수율이 낮은 영양소의 하나
- 소장 칼슘의 흡수율 증가는 골다공증 예방과 관련이 있음.

# 3. 기능성 평가

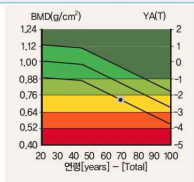
## 1) 뼈 건강

### (5) 골밀도

- 골밀도는 뼈의 강도와 골절위험을 나타내며 골밀도가 낮을수록 골절 위험이 증가.
- 골밀도 측정은 특수 X선을 이용하여 척추와 대퇴골 부위를 측정.

표 9-1 골다공증 진단기준(세계보건기구)

진단	골밀도(T-값)
정상	-1.0 이상
골감소증	-2.5~-1.0
골다공증	-2.5 이하
심한 골다공증	-2.5 이하이면서 골절이 있는 경우



### 3. 기능성 평가

#### 2) 관절 건강

관절 건강 기능성평가에 대한 바이오마커는  
항염증 작용, 관절조직 및 구조 변화, 임상적 증상 등이 포함됨.

##### (1) 항염증 관련 지표

###### ① 산화질소 생성 수준

- 염증 부위에서는 과다한 양의 NO가 발생하여 세포 조직의 괴사를 촉진
- 산화질소 합성효소(induced nitric oxide synthase, iNOS)는 외부자극에 반응하여 생체를 방어하려는 목적으로 단시간에 과량의 NO를 생성하지만,
- 관절염과 같은 질환에서는 과잉 분비된 NO가  
세포괴사, 통증 등의 2차적인 부작용을 일으키므로 iNOS 및 NO의 억제는  
골관절염 치료에 중요

### 3. 기능성 평가

#### 2) 관절 건강

##### (1) 항염증 관련 지표

##### ② 사이클로옥시게네이스 (COX-2) 활성화 및 PGE2 합성 수준

- 아라키돈산(arachidonic acid)은 체내 효소에 따라 다양한 아이코사노이드(eicosanoid)로 변환
- 사이클로옥시게네이스(cyclooxygenase, COX-2)는 아라키돈산에서 프로스타글란딘 E2(PGE2)의 합성을 유도하는 효소로 염증을 유도하고 통증을 유발하는 역할.
- COX-2는 관절질환이 있을 때 관절 조직에서 과도한 단백질 발현을 야기하고 활액 내의 PGE2가 증가.

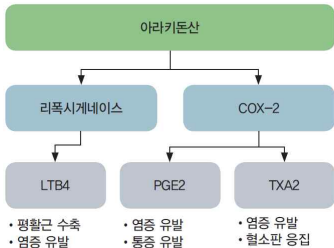
##### ③ Leukotriene B4(LTB4) 활성화

- LTB4는 lipoxygenase의 대사산물로 면역세포에서 염증반응을 유발하며 염증성 세포의 활성화에 관여

### 3. 기능성 평가

#### 2) 관절 건강

##### (1) 항염증 관련 지표



##### 아이코사노이드

- 탄소 수 20개 지방산(아라키돈산, 감마 리놀렌산, EPA)에서 합성되는 생리 활성물질
- 합성에 관여하는 효소는 리폭시게네이스(lipoxygenase), 사이클로옥시게네이스(cyclooxygenase) 등이 있음
- 사이클로옥시게네이스 관여 시 프로스타글란딘, 크롬복산 등의 생성을 유도함
- 리폭시게네이스 관여 시 류코트리엔 등을 유도함

그림 9-7 아이코사노이드 합성 경로

#### ④ 염증성 cytokine 생성(IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-12) 수준

- 염증성 cytokine은 COX2 및 iNOS의 발현을 증가시킴으로 염증 및 통증 반응을 유발

### 3. 기능성 평가

#### 2) 관절 건강

##### (2) 관절 조직 및 대사물질 관련 지표

###### ① Hyaluronic acid(HA)합성 증가

- HA는 연골조직의 구성성분으로 연골조직에서 분자간의 결합을 도와 관절의 움직임과 무게에 잘 견뎌내도록 연골을 보강해주는 역할.
- 연골과 활액 내의 HA성분 감소는 골관절염 발생 원인의 하나로, 이로 인해 관절의 충격 흡수가 줄어들고 관절이 뻣뻣해져 보행이 불편

###### ② Metalloproteinase(MMP)-2, 9 활성 억제

- MMP는 관절 조직의 분해효소로, 질환 상태일 때 연골조직에서 발현 및 활성이 증가하며 염증성 cytokine에 의해 유발.
- 염증성 cytokine에 의해 활성화된 연골세포는 연골을 파괴하는 MMP의 발현을 유도.



### 3. 기능성 평가

#### 2) 관절 건강

##### (2) 관절 조직 및 대사물질 관련 지표

##### ③ 연골 Proteoglycan(aggrecan) 합성

- 골관절염이 진행되면, 염증반응과 함께 활액량이 늘어나는데 이는 연골이 파괴되어 활액 내로 proteoglycan이 방출되기 때문이다.
- 따라서 활액 내의 proteoglycan 농도를 감소 시키는 것은 골관절염 개선에 중요한 마커가 됨
- 연골조직에서의 특이적인 proteoglycan을 aggrecan이라 함.

##### ④ Glycosaminoglycan(GAG) 분비 저해

- GAG는 proteoglycan의 분해산물로 관절염이 진행되면 proteoglycan의 방출이 증가하여 GAG 분비가 증가.
- 따라서 GAG의 저해는 관절염 개선에 중요

### 3. 기능성 평가

#### 2) 관절 건강

##### (3) 임상적 증상지표

- ① 발, 무릎, 귀 부종 억제: 동물시험에서 발, 귀 또는 무릎 부종을 유도하고 micrometer로 측정하여 부종 억제 정도를 평가한다
- ② 관절염증 테스트(Forepaw inflammation)
  - 동물시험에서 발과 꼬리의 전반적 염증상태 및 기능성을 중심으로 평가하며 5점 척도를 사용
  - 점수가 낮을수록 관절염이 개선된 것을 의미
- ③ 진통효과테스트 : 동물시험에서 Writhing 횟수(등을 쪽 펴거나 뒷다리를 뺏어 제치는 현상)를 관찰하는 것으로 통증 정도를 평가.
- ④ 통증평가 척도 [Visual Analogue Scale(VAS)]: 통증 측정 시 널리 사용되는 도구
  - 피험자에게 전반적 통증 정도를 100mm 직선에 표시하게 한 후, '통증 없음'에서 표시된 지점까지의 길이를 측정

# 3. 기능성 평가

## 2) 관절 건강

### (4) 설문에 의한 통증 및 기능성 평가

- WOMAC, ADL, SF-36 등의

설문지를 활용하여

건강과 관련된 삶의 질을 평가

- 통증, 뻣뻣함, 일상생활 수행의  
어려움, 팔의 기능, 사회적 활동,  
정신적 상태 등에  
관한 질문을 설문지에 포함.

한글판 WOMAC 지수						
구분	항목과 평가내용	평가				
	통증	불편하지 않다	조금 불편하다	보통이다	많이 불편하다	매우 많이 불편하다
1	걷기					
2	계단 오르기					
3	야간					
4	휴식					
5	체중부하					
	경직	불편하지 않다	조금 불편하다	보통이다	많이 불편하다	매우 많이 불편하다
1	아침 경직					
2	낮 동안의 경직					
	신체적 기능	불편하지 않다	조금 불편하다	보통이다	많이 불편하다	매우 많이 불편하다
1	계단 내려오기					
2	계단 올라오기					
3	앞은 자세에서 일어나기					
4	서기					
5	무릎 굽히기					
6	평지 걷기					
7	자동차 타기와 내리기					
8	쇼핑하기					
9	양말 신기					
10	침대에서 일어나기					
11	양말 벗기					
12	침대에 눕기					
13	욕조에 들어가기와 나오기					
14	앉기					
15	화장실에 들어가기와 나오기					
16	힘든 집안일					
17	가벼운 집안일					

## 4. 기능성평가 모델

### 1) 세포실험

- 세포를 이용하는 생체 외 시험방법을 통해 평가
- 뼈건강 평가: 사람의 유사 조골세포주를 이용하여 조골세포의 증식능력 및 분화 촉진 인자 등을 살펴봄으로써 이루어짐
- 관절건강: 대식세포나 연골세포를 활용

### 2) 동물모델

- 뼈건강 평가: 골다공증모델(난소적출 모델: 여성폐경기 이후 호르몬 결핍으로 인한 골 손실 모델과 유사한 증상)
- 관절건강: 약물을 관절강에 투여하여 골관절염을 유도한 모델을 사용

분류	뼈 건강	관절 건강
세포 모델	조골세포	대식세포, 연골세포
동물 모델	골다공증 동물모델 (난소적출모델)	골관절염 유도모델
인체적용시험모델	폐경 여성, 난소절제 여성	퇴행성 골관절염자

## 4. 기능성평가 모델

표 9-19 뼈 건강 관련 효능검사법

시험의 종류	시험대상 및 시험설계	바이오마커
시험관실험	대조군과 시험군을 통계적으로 비교	<ul style="list-style-type: none"> <li>조골세포(osteoblastic cells)에서 미네랄 침착 확인</li> <li>rat femoral metaphyseal tissue에서 Ca 함량, 골형성 지표 등 측정</li> </ul>
동물실험	<p><b>동물모델</b> 난소절제동물, 칼슘결핍동물 등 골다공증 동물모델 사용</p> <p><b>시험설계</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>시험군은 정상대조군, Sham-operation군, 난소절제군, 기능성 원료 투여군 설정</li> <li>일반적으로 식이에 혼합하여 시험물질 공급 또는 강제 경구투여</li> <li>정맥투여, 복강투여, 관절강 내 주사 등의 투여방법 부 적합</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>골흡수(PYD, DPD, TRACP 등) 및 골형성(OSC, ALP) 지표</li> <li>칼슘대사 및 호르몬 분비,</li> <li>골절 위험(골밀도, 골강도, 골길이 등)</li> <li>소장의 칼슘 흡수 지표 등</li> </ul>
인체적용시험	<p><b>대상</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>약물이나 에스트로겐 복용하지 않는 폐경여성 혹은 난소절제 여성 등 대상</li> <li>골대사에 영향을 미치는 질환(갑상샘 질환, 당뇨병, 신장질환, 난소암 등)을 앓고 있는 피험자, 현재 호르몬대체요법을 받는 자 제외</li> </ul> <p><b>시험설계</b> 무작위배정, 위약대조연구</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>골 흡수 및 골 형성 지표</li> <li>칼슘대사 및 호르몬 분비</li> <li>골절 위험(골밀도 등)</li> <li>소장의 칼슘 흡수 지표 등</li> </ul>

## 4. 기능성평가 모델

표 9-20 관절 건강 관련 효능검사법

시험의 종류	시험대상 및 시험설계	바이오마커
시험관실험	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 마우스 대식세포,</li> <li>• 연골세포</li> <li>• 섬유아세포(fibroblast) 등 사용</li> </ul>	각종 바이오마커 측정
동물실험	<p><b>동물모델</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 관절염 유도한 동물               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 골관절염(Osteoarthritis; OA)모델 : 토끼나 개 사용</li> <li>- 류마티즘 관절염(Rheumatoid arthritis, RA)모델 : 마우스나 쥐</li> </ul> </li> </ul> <p><b>시험설계</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 정상대조군, 관절염 유발군, 기능성원료 투여군 등 설정</li> <li>• 식이에 혼합하여 시험물질을 공급 또는 강제경구투여 가능</li> <li>• 정맥투여, 복강투여, 관절강 내 주사 등의 투여방법 부적합</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 항염증 지표</li> <li>• 관절조직 및 구조 변화 (무릎 관절 GAG 함유량, 연골 PG 생성 등)</li> <li>• 임상적 증상(부종, 통증, 무릎 관절 상태 관찰 등) 등</li> </ul>
인체적용 시험	<p><b>대상</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 노화에 의해 연골이 소실되고 관절이 변형되면서 국소적으로 퇴행성 변화가 나타나는 퇴행성 골관절염자 대상</li> <li>• 관절염 의약품 복용하거나 당뇨병, 신장질환 등 질환보유자 제외</li> </ul> <p><b>시험설계</b></p> <p>무작위배정, 위약대조연구</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 항염증 지표</li> <li>• 관절조직 및 구조 변화</li> <li>• 임상적 증상(VAS, WOMAC, LFI, AI 등) 등</li> </ul>

## 5. 기능성원료

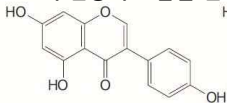
표 9-2 뼈 건강 기능성원료 현황(2018년 12월 기준)

고시형	개별인정형
대두 이소플라본	흑효모배양액분말, 가시오가피속지황 복합 추출물, 유단백 추출물

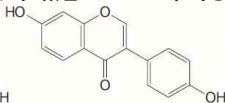
### (1) 대두 이소플라본

- 대두에 포함된 이소플라본은 에스트로젠과 유사한 구조로 에스트로젠 유사물질로 작용
- 대두를 물이나 주정으로 추출하여 사용.
- daidzein, genistein, glycitein이 지표성분으로서, 일일섭취량 24 ~ 27 mg을 만족시키면

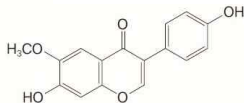
‘뼈 건강에 도움을 줄 수 있음’으로 표기 가능.



genistein



daidzein



glycitein

그림 12-15 대두

## 5. 기능성원료

표 9-3 관절 건강 기능성원료 현황(2018년 12월 기준)

고시형	개별인정형
글루코사민, N-아세틸글루코사민, 뮤코다당·단백, MSM	초록입홍합 추출 오일, 황금 추출물 등 복합물, 로즈힙분말, 차조기 등 복합 추출물, 지방산복합물, 호프 추출물, 비즈와스알코올, 전칠삼 추출물 등 복합물, 가시오갈피 등 복합 추출물, 강황 추출물, 보스웨리아 추출물, CMO 함유 FAC, 닭가슴연골분말, 참당귀 추출분말, 까마귀쪽나무열매주정 추출물



그림 9-8 초록입홍합



그림 9-9 차조기



그림 12-18 황금



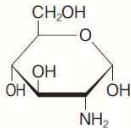
그림 12-17 로즈힙 열매



# 5. 기능성원료

표 9-22 뼈와 관절 건강 관련 고시형 기능성 원료

원료	제조기준	기능성분	기능성 내용	일일섭취량	주의사항
대두 이소플라본	대두나 발효한 대두를 물이나 주정추출, 여과 또는 정제하여 제조한 비배당체(Daidzein, Genistein, Glycitein)의 합 + 배당체(Daidzin, Genistin, Glycitin)에 전환계수(1/1.6)를 적용한 것의 합으로 35~40 mg/g이어야 함	비배당체(Daidzein, Genistein, Glycitein)  배당체(Daidzin, Genistin, Glycitin): 비배당체로 환산 가능	뼈 건강에 도움을 줄 수 있음	24~27 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 영유아, 어린이, 임산부와 수유부는 섭취 주의</li> <li>• 대두에 알레르기 반응을 나타내는 사람 섭취 주의</li> <li>• 에스트로겐 호르몬에 민감한 사람 섭취 주의</li> </ul>
글루코사민	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 글루코사민 염산염 : 갑각류 껍질, 연체류의 뼈를 탈단백, 탈칼슘화한 후 얻은 키틴 또는 키토산에 염산 또는 키토사나아제로 가수분해 후 결정화, 물 또는 주정 이용하여 세척하고 중화시켜 제조</li> <li>• 글루코사민 황산염 : 같은 방법으로 하되 염산으로 가수분해한 후 황산으로 치환하여 NaCl이나 KCl을 단독 또는 복합으로 결합, 결정화 후 물 또는 주정으로 세척하고 중화시켜 제조</li> <li>• 글루코사민 황산염 또는 염산염이 980 mg/g 이상 함유되어 있어야 함</li> </ul>	글루코사민 황산염 또는 염산염	관절 및 연골 건강에 도움을 줄 수 있음	1.5~2 g	게 또는 새우 알레르기 있는 사람 섭취 주의
N-아세틸 글루코사민	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 탈단백, 탈칼슘화한 키틴을 평열시켜 효소분해하고 탈염, 농축, 여과, 건조하여 얻은 탈아세틸화되지 않은 당당류로 제조</li> <li>• N-아세틸글루코사민이 950 mg/g 이상 함유해야 함</li> </ul>	N-아세틸 글루코사민	관절 및 연골 건강에 도움을 줄 수 있음	관절 및 연골 건강 0.5~1g  피부보습 1g	게 또는 새우 알레르기 있는 사람 섭취 주의



글루코사민의 구조

## 5. 기능성원료

표 9-23 뼈와 관절 건강 관련 개별인정형 기능성 원료

원료	기능성분	기능성 내용	일일섭취량	섭취시 주의사항
가시오갈피속지향 복합추출물	가시오갈피: Eleutheroside E  속지향: Tachyose	뼈 건강에 도움을 줄 수 있음	800 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 영유아, 임신, 수유부 섭취 주의</li> <li>• 알레르기 체질이거나 특정질환자 섭취 주의</li> </ul>
흑효모배양액분말	B-glucan	뼈 건강에 도움을 줄 수 있으나 관련 인체 적용시험이 미흡함	150 mg	-
로즈힙분말	Galacto lipid   Hyperoside	관절 및 연골 건강에 도움을 줄 수 있음	5 g	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 과잉섭취 시 설사를 유발 가능</li> <li>• 임신부, 수유부, 어린이의 섭취는 전문의와 상담 후 섭취권장</li> <li>• 알레르기 반응 보이는 경우 섭취 성분확인 필요</li> </ul>
지방산복합물	Myristoleic acid	관절 건강에 도움을 줄 수 있음	1,248 mg	임신부, 수유부 여성은 섭취 주의
전칠삼추출물등복합물	Ginsenoside Rb1 Stachyose Eleutheroside E	관절 건강에 도움을 줄 수 있음	800 mg	
차조기등복합추출물	Puerarin Scopoletin Apigenin	관절 건강에 도움을 줄 수 있음	2.4 g	

## 5. 기능성원료

원료	기능성분	기능성 내용	일일섭취량	섭취시 주의사항
초록입홍합추출 오일	EPA, DHA, DPA, $\alpha$ -linoleinic acid  EPA, DHA, DPA, $\alpha$ -linoleinic acid의 합	관절 건강에 도움이 될 수 있음	초록입홍합 추출오일복 합물: 620 mg  리프리놀-초 록입홍합추 출오일: 200 mg	혈전용해제를 복용하시는 분은 의사와 상담
호프추출물	Alpha acids, Iso-alpha acids의 합	관절 건강에 도움을 줄 수 있음	1~2 g	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 어린이, 임신부, 수유 여성은 섭 취에 주의</li> <li>• 호프추출물 알레르기 반응을 나 타내는 분은 섭취 주의</li> <li>• 항우울제 또는 호르몬제 복용하 는 분 섭취 주의</li> </ul>
황금추출물등 복합물	Baicalin Catechin	관절 건강에 도움을 줄 수 있으나 인체 적용 시험이 미흡함	1100 mg	본 원료를 주성분으로 제조한 제품 은 관장관련 질환의 치료목적으로 사용될 수 없음
가시오갈피 등 복합추출물	가시오갈피: Eleutheroside E 중국 당귀: Ligustilide 황금: Baicalin	관절 건강에 도움을 줄 수 있음	1.5 g	