

개다래의 고요산혈증 개선 활성

강효주 · 김유경 · 최진규* · 정성현#

경희대학교 약학대학 약물학 · 임상약학교실, *(주)한국토종약초연구소

(Received July 14, 2003; Revised September 1, 2003)

Hypouricemic Activity of *Actinidia polygama*

Hyo Joo Kang, Uoo Kyung Kim, Jin Gyu Choi* and Sung Hyun Chung#

Laboratory of Pharmacology and Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

*Korea Herbal Science Institute, Seoul 110-743, Korea

Abstract — Ethanol extract of *Actinidia polygama* Max. (AP) was examined for hypouricemic activity in potassium oxonate-induced hyperuricemic animal model. Ethanol extract of AP lowered the plasma uric acid level by 20% when compared to the hyperuricemic control group. AP ether fraction at a dose of 100 mg/kg showed 27% reduction, whose efficacy was comparable to the probenecid-treated group. AP ether fraction-treated group also showed 23% reduction of urate in urine and this result suggests that AP ether fraction has anti-gout activity probably due to xanthine oxidase inhibition.

Keywords □ *Actinidia polygama* Max., potassium oxonate, xanthine oxidase, gout

개다래나무(다래나무과 Actinidiaceae)는 우리나라, 일본 및 중국에 분포하며 우리나라 전국의 산지에 자생하는 낙엽 덩굴성 관목으로 높이가 5미터에 이른다. 잎은 둥근 달걀 모양이고 아래쪽이 평평하다. 여름철에 잎의 가운데 부분에서부터 끝까지 하얀 반점이 생긴다. 이른 봄철에 흰 꽃이 피어 가을에 긴 타원꼴의 열매가 달리는데, 이 열매를 개다래(*Actinidia polygama* Max.)라고 부른다. 생약으로 과실 및 과실에 생긴 벌레주머니를 사용하며 목천포(木天蓼)라 한다. 한방에서는 과실을 몸을 따뜻하게 하여 진통해열약으로 사용하며 민간에서는 술에 담가 천료주라 하여 몸을 따뜻하게 하는데 사용한다. 보온, 강장, 거풍 등의 효능이 있으며 요통, 류마티스, 복통, 월경불순, 중풍, 안면신경마비, 통풍에 사용한다. 일본에서는 다래보다 쥐다래나 개다래를 더 중요하게 생각하여 여행하다가 피로로 지쳐 쓰러졌을 때 쥐다래나 개다래를 먹으면 다시 힘을 얻어 계속할 수 있다고 하여 '다시 여행한다'는 뜻인 마다다비(又旅)라고 부른다. 최근 Yoshizawa 등은 일본 북부지방에서 자라는 나무 중 작은 열매를 맺는 나무들의 열매즙을 이용하여 암세포 억제활성을 검색한 결과 개다래가 탁월한 억제 활성을 나타냄을 보고한 바 있다.¹⁾

맛은 쓰고 시고 뚱뚱하며 매우며 성질은 뜨겁고 독이 없다고 알려진 개다래 열매가 중풍, 구안와사, 냉증, 여성의 허로를 치료하는 효과 외에 특히 염증을 삭이고 통증을 억제하는 효과가 탁월하여 통풍과 류마티스 관절염 치료에 큰 효험이 있어 민간 혹은 한방에서 통풍 치료 목적으로 사용되고 있다는 사실에 착안하여 본 연구에서는 개다래 에탄올 추출물의 항통풍 활성을 규명하고자 한다.

실험방법

실험재료

본 연구에 사용한 개다래는 (주)한국토종약초연구소에서 얻어 다음과 같이 시료를 제조하였다. 400 g의 개다래 분말을 냉각기를 장착한 둥근 플라스크에 넣고 70% 에탄올 3 liter로 4시간씩 2회 추출한 후 온시 여과하고 얻은 여액을 감압 농축기로 1/3 부피로 농축하였다(88 g, yield 22%). 개다래 에탄올 추출액을 분액 여두에 넣은 후 같은 부피의 에테르를 넣고 강하게 흔든 후 (2회 실시) 실온에 방치하여 개다래의 에테르분획(APE, yield 2.2%)과 물분획 (APW, yield 15.4%)을 얻었다.

실험동물

SD계 수컷 흰쥐(160~200 g)를 대한바이오링크(충북 음성)에

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-961-0373 (팩스) 02-966-3885
(E-mail) suchung@khu.ac.kr

서 구입하여 실험실 환경에서 1주일간 적응시킨 후 실험에 임하였다. 온도($25 \pm 2^\circ\text{C}$) 및 습도($50 \pm 5\%$)가 일정한 항온항습 동물장에서 키웠으며 사료 및 물은 자유롭게 먹게 하였다. 본 실험에서 다음과 같이 그룹을 나누어 실험을 실시하였다: 정상대조군(N), 0.5% carboxymethyl cellulose(CMC) 투여; 고요산혈증대조군(C), uricase 저해제인 potassium oxonate(250 mg/kg, ip)를 투여하여 고요산혈증을 유발시킨 군;^{2,3)} 시료 처리군, 고요산혈증 질환모델에 개다래 에탄올 추출물 1000 mg/kg 투여군(AP1000), 물분획 700 mg/kg 투여군(APW), 에테르분획 100 mg/kg 투여군(APE), 양성 대조약물로 프로베네시드 100 mg/kg 투여군(Prob), 알로푸리놀 20 mg/kg 투여군(Alp).

혈 중 요산 농도 측정

Uricase 저해제인 potassium oxonate를 복강으로 투여 후 1시간에 각 시료를 경구로 투여하였다. 해파린 처리된 시험관에 안와정맥으로부터 0, 1, 2, 6시간에 whole blood를 얻은 후 2,500 g에서 10분간 원심분리하여 혈장을 얻었다. 혈중 요산의 농도는 uric acid peroxidase method를 이용한 상용 kit(아산제약)를 구입하여 측정하였다. Potassium oxonate 투여 후 6시간까지의 혈중 요산 농도 대비 시간 곡선의 곡선하면적(Area Under the Curve, AUC)은 Sigma Plot(Version 8.02)을 이용하여 계산하였다.

뇨 중 요산 농도 측정(HPLC method)

시료 투여 후 24시간 동안의 뇨 중 요산 농도를 다음의 HPLC 분석으로 측정하였다. HPLC system으로는 Shimadzu LC-6AD pump와 SPD-10A UV-VIS detector를 사용하였으며 분석 컬럼으로는 Phenomenex사의 Luna 역상 C18 칼럼(250×4.0 mm, $5 \mu\text{m}$)을 구입하여 사용하였다. 이동상으로 $0.02 \text{ mM KH}_2\text{PO}_4$ buffer(pH 6.5)를 사용하였으며 flow rate는 1.6 ml/min , injection volume는 $20 \mu\text{l}$ 이었고 220 nm 에서 흡광도를 측정하였다.

1 mM 의 KH_2PO_4 buffer는 사용시 50배 희석하여 사용하였으며 수소이온농도는 1 mM NaOH 로 6.5에 맞추었다. 완충용액은 0.5 mM filter FHL P 04700(Millipore)를 이용하여 여과하여 사용하였으며 가스(air bubble)는 ultrasonication으로 제거하였다.

통계처리

모든 데이터는 $\text{mean} \pm \text{SEM}$ 으로 표시하였고 그룹간 유의성은 Student t-test로 판정하였다. 그룹간 $P < 0.05$ 이하를 보일 때 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결과 및 고찰

Fig. 1에서 보는 바와 같이 정상 쥐의 혈중 요산 농도는 $1.5 \pm$

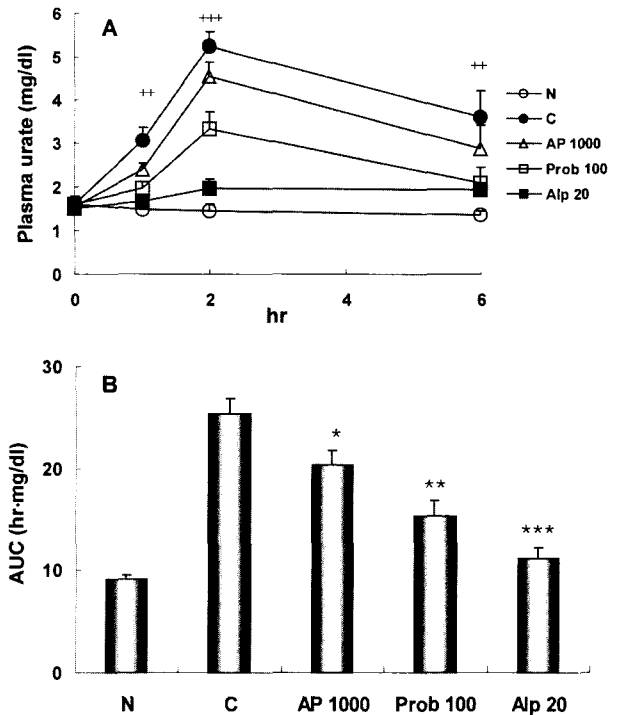


Fig. 1 – Effects of AP on plasma uric acid levels in hyperuricemic rats. Rats were treated with potassium oxonate (250 mg/kg) 1 h before administration of AP. Prob 100 represents 100 mg/kg of probenecid and Alp 20 represents 20 mg/kg of allopurinol. The data represents the mean \pm SEM. $^{*}P < 0.01$, $^{***}P < 0.001$ vs. normal; $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$, $^{***}P < 0.001$ vs. hyperuricemic control.

0.4 mg/dl 인 반면 uricase inhibitor인 potassium oxonate를 투여 받은 쥐는 2시간 후 혈중 요산치가 $5.2 \pm 0.3 \text{ mg/dl}$ 로 증가하여 정상 쥐의 3.5배 고요산혈증(hyperuricemia)을 나타내었고 그 이후 요산치가 서서히 떨어지기는 하나 이러한 현상은 6시간까지 유지되었다. 한편 그룹간 곡선하면적을 비교해 보았을 때(Fig. 1B) 개다래 에탄올 추출물은 고요산혈증 대조군과 비교해 볼 때 20%의 저해활성을 나타내었다. 본 실험에서 양성 대조군으로 사용한 프로베네시드와 알로푸리놀은 각각 100, 20 mg/kg 용량에서 대조군과 비교시 40%, 66%의 저해활성을 나타내었다.

다음으로 개다래 에탄올 추출물의 고요산혈증 개선 활성성분이 수용성 혹은 지용성 성분인지를 살펴보기 위해 다래 열매 70% 에탄올 추출물을 에테르로 분획하여 얻은 물분획(APW)과 에테르분획(APE)을 yield에 따라 각각 700 mg/kg, 100 mg/kg 용량으로 투여한 후 Fig. 1과 같은 실험방법으로 그룹간 혈중 요산농도를 6시간까지 비교해 보았다. Fig. 2에서 보는 바와 같이 물분획은 고요산혈증 대조군과 거의 비슷한 양상을 나타낸 반면 에테르분획은 100 mg/kg의 저용량에서 27%의 탁월한 저해활성을 나타내었다(2시간대 혈중 요산 농도를 대조군과 비교하면 47%의 저해활성을 나타내었음). 이러한 저해 활성은 프로베네시드

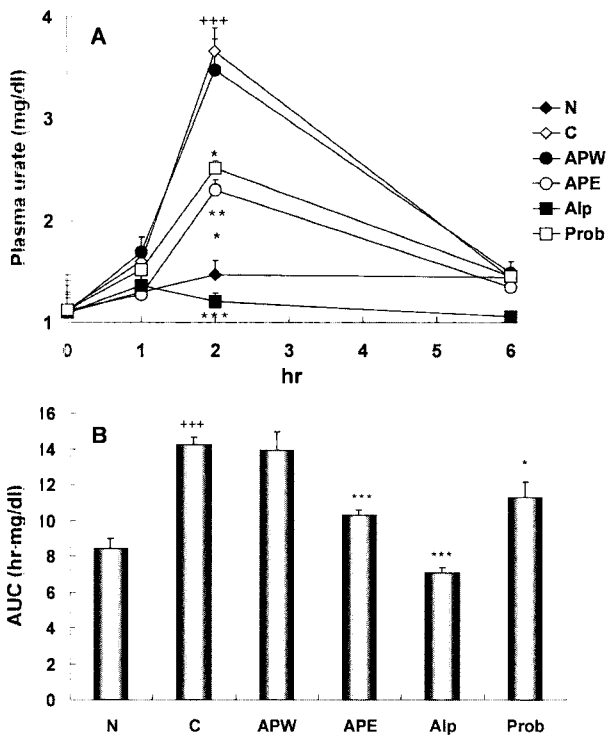


Fig. 2 – Comparison of APE and APW on plasma uric acid levels in rats. Rats were treated with potassium oxonate (250 mg/kg) 1 h before administration of APE and APW. The data represents the mean±SEM. ⁺*P*<0.01, ⁺⁺⁺*P*<0.001 vs. normal; ^{*}*P*<0.05, ^{**}*P*<0.01, ^{***}*P*<0.001 vs. hyperuricemic control.

투여군과 거의 같은 정도의 우수한 활성이며 한편 알로푸리놀 투여군의 경우는 51%의 저해활성을 나타내어 실험 1의 결과와 비슷할 우수한 활성을 보여주었다.

다래 열매의 고요산혈증 개선활성의 기전을 살펴보기 위해 본 실험에서는 potassium oxonate 투여 후 6시간 동안의 뇨 중 uric acid 배설량을 그룹간 비교해 보았다. 이 기간 동안 뇨 중 요산의 배설이 증가하면 요산배설 촉진(uricosuric activity)으로 인한 고요산혈증 개선 활성이라 말할 수 있고 반면 요산의 배설이 대조군에 비해 오히려 감소하면 요산합성 억제 (inhibitory activity of xanthine oxidase)에 기인한다 말할 수 있다.^{4,6)} 본 실험에서 요산배설촉진제인 프로베네시드와 요산합성억제제인 알로푸리놀을 조약물로 하여 뇨 중 요산배설량을 그룹간 비교해 본 결과 Fig. 3에서 보는 바와 같이 프로베네시드 투여군과 개다래 물분획은 대조군과 비교시 유의한 차이를 나타내지 못한 반면 xanthine oxidase inhibitor인 알로푸리놀 투여군과 개다래 에테르분획 투여군에서는 유의한 차이를 나타내었다. 개다래 에테르분획은 고요산혈증 대조군과 비교시 23%의 억제활성을 나타내었다. 이 결과로부터 개다래의 고요산혈증 억제활성은 알로푸리놀과 비슷하게 요산의 합성을 억제하여 항통풍 활성을 나타내지

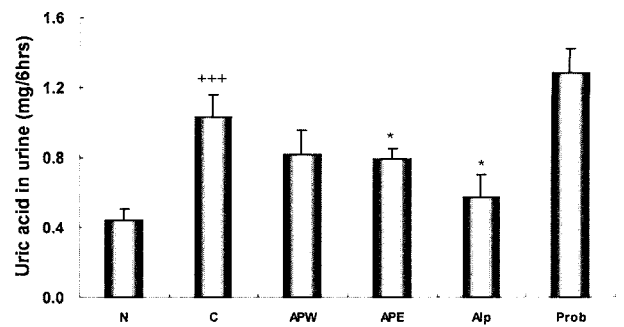


Fig. 3 – Comparison of uric acid levels in urine for 6 hours in APW and APE-treated groups. The data represents the mean±SEM. ⁺⁺⁺*P*<0.001 vs. normal; ^{*}*P*<0.05 vs. hyperuricemic control.

않나 추측한다.

본 실험 결과로부터 개다래 에탄올 추출물이 실험적으로 유도된 고요산혈증 질환모델에서 유의하게 혈중 요산치를 낮추어주는 활성이 있음을 확인하였고 이러한 활성은 지용성 분획인 에테르분획으로 이송됨을 확인하였다. 또한 개다래의 항통풍 활성은 알로푸리놀과 유사하게 요산의 합성을 억제하여 나타내는 것이 아닌가 여겨지고 앞으로 *in vitro* 효소반응 시험에서 이러한 기전은 확인해볼 계획이다. 현재 본 연구실에서는 column chromatography를 이용하여 개다래 에테르 분획으로부터 활성 성분을 추적 중에 있으며 이러한 연구 결과를 바탕으로 개다래로부터 통풍치료 기능성식품 혹은 천연물신약을 개발하고자 한다.

감사의 말씀

본 연구는 (주)한국토종약초연구소의 지원을 받아 수행하였으며, 이에 감사를 드립니다.

문헌

- 1) Yoshizawa, Y., Kawaii, S., Urashima, M., Fukase, T., Sato, T., Tanaka, R., Murofushi, N. and Nishimura, H. : Antiproliferative effects of small fruit juices on several cancer cell lines. *Anticancer Res.* **20**(6B), 4285 (2000)
- 2) Clive, M. D. : Renal Transplant-Associated Hyperuricemia and Gout. *J. Am. Soc. Nephrol.* **11**, 974 (2000).
- 3) Dan, T., Yoneya, T., Onoma, M., Onuma, E. and Ozawa, K. : Hypouricemic and uricosuric actions of AA-193 in a hyperuricemic rat model. *Metabolism.* **43**(1), 123 (1994).
- 4) Horiuchi, H., Ota, M., Kobayashi, M., Kaneko, H., Kasahara, Y., Nishimura, S., Kondo, S. and Komoriya, K. : A comparative study on the hypouricemic activity and potency in renal xanthine calculus formation of two xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase inhibitors: TEI-6720 and allopurinol in rats.

- Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* **104**(3), 307 (1999).
- 5) Kong, L., Zhou, J., Wen, Y., Li, J. and Cheng, C. H. : Aesculin possesses potent hypouricemic action in rodents but is devoid of xanthine oxidase/dehydrogenase inhibitory activity. *Planta Med.* **68**(2), 175 (2002).
- 6) Osada, Y., Tsuchimoto, M., Fukushima, H., Takahashi, K., Kondo, S., Hasegawa, M. and Komoriya, K. : Hypouricemic effect of the novel xanthine oxidase inhibitor, TEI-6720, in rodents. *Eur. J. Pharmacol.* **241**(2-3), 183 (1993).