

배추김치의 활성성분인 3-(4-hydroxyl-3',5'-dimethoxyphenyl)propionic acid의 고지혈증 치료 효과

김현주¹ · 권명자¹ · 서정민² · 김재곤² · 송수희² · 서홍석² · 송영옥^{1*}

¹부산대학교 식품영양학과 및 김치연구소

²부산대학교 화학과 및 기능성소재연구소

The Effect of 3-(4-hydroxyl-3',5'-dimethoxyphenyl)propionic Acid in Chinese Cabbage *Kimchi* on Lowering Hypercholesterolemia

Hyun-Ju Kim¹, Myung-Ja Kwon¹, Jung-Min Seo², Jae-Kon Kim²,
Su-Hee Song², Hong-Suk Suh² and Yeong-Ok Song^{1*}

¹Dept. of Food Science and Nutrition and Kimchi Research Institute, and

²Dept. of Chemistry and Chemistry Institute for Functional Materials,

Pusan National University, Busan 609-735, Korea

Abstract

The active principle responsible for lipid lowering in Chinese cabbage *kimchi*, 3-(4-hydroxyl-3'5'-dimethoxyphenyl)propionic acid, of molecular weight 226, was chemically synthesized and then used for the treatment of hypercholesterolemia in male New Zealand white rabbit. Hypercholesterolemia in rabbits were induced by feeding 0.5% cholesterol added chow diet for 5 weeks. Each experimental group has four rabbits in it. For the 1st experiment, 3-(4-hydroxyl-3'5'-dimethoxyphenyl)propionic acid or simvastatin was injected to the ear vein of rabbit every other day for 16 days (2 mg/3 kg/2 days) while normal chow diet was provided. Blood was drawn every 4th day. For the 2nd experiment, all the experimental condition was same as the 1st trial except 0.5% cholesterol diet was provided while 16 days. Plasma cholesterol level was decreased when cholesterol in the diet was removed. Decreased in cholesterol in *kimchi* and simvastatin groups were 18.65 and 29.67%, respectively compared to the control when the normal diet was given, and cholesterol increase was inhibited by 33.79 and 21.81% for *kimchi* and simvastatin groups, respectively, when 0.5% cholesterol diet was provided. The drop in LDL-C level by the active principle of *kimchi* and simvastatin was not significant when normal diet was given, however the changes was significant ($p < 0.05$), approximately 130% decrease, when 0.5% cholesterol diet was given. The 105% and 62% decreased in triglyceride concentration were observed from 0.5% cholesterol diet fed *kimchi* and simvastatin groups, respectively. HDL cholesterol levels in experimental groups were not changed significantly from the both trials. The HMG-CoA reductase activity of *kimchi* and simvastatin groups were found to be higher than that of control to compensate the hypercholesterolemic condition induced by 0.5% cholesterol diet in these groups. In conclusion, diet is an important factor to control the hypercholesterolemia besides drug treatment. 3-(4-hydroxyl-3'5'-dimethoxyphenyl)propionic acid that is the active principle in Chinese cabbage *kimchi* seems a beneficial to the hypercholesterolemia and its effect is comparable to that of simvastatin.

Key words: *kimchi*, 3-(4-hydroxyl-3',5'-dimethoxyphenyl)propionic acid hypercholesterolemia rabbit, HMG-CoA reductase

서 론

풍부한 식생활은 영양과잉을 초래하고, 특히 가공식품의 발달에 따른 지방 섭취량의 증가는 체내 지질의 축적을 초래하여, 동맥경화에 의한 관상동맥질환이 현대인 사망원인의 1순위를 차지하고 있다(1). 관상동맥 질환 발생 인자 중 중요한 위험 인자로 꼽히고 있는 고지혈증을 개선하기 위하여, 식이요법, 운동요법과 더불어 이를 치료하기 위한 여러 가지

약제가 사용되고 있다. 현재까지 개발된 고지혈증 치료제를 살펴보면 HMG-CoA reductase inhibitor(2-4), bile acid sequestrants(5), nicotinic acid(6,7), fibric acid derivatives(8-11), probucol(12-15), neomycin(16), fish oil(17), 병합요법(18,19) 등이 있다. 이 중 고지혈증 치료제로 가장 광범위하게 사용되고 있는 statin 계열의 약제는 cholesterol 생합성의 중간산물인 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA(HMG-CoA)의 구조적 유사물로 cholesterol 생합성 과정 중 속도제

*Corresponding author. E-mail: yosong@pusan.ac.kr
Phone: 82-51-510-2847, Fax: 82-51-516-7421

한 단계인 HMG-CoA에서 mevalonate로의 환원을 촉매하는 HMG-CoA reductase의 활성을 억제한다. Statin의 혈중 cholesterol 저하작용은 일차적으로는 HMG-CoA reductase 억제에 의한 간세포의 cholesterol 생합성 억제와 그에 따른 세포내 cholesterol pool의 감소에 기인한다고 보고되고 있다(7). 세포내 cholesterol pool의 감소는 세포막에 존재하는 LDL 수용체의 발현을 증가시키며, 이러한 LDL 수용체의 증가는 LDL, VLDL, IDL 등 LDL 전구 지단백질의 혈장으로부터의 제거를 촉진한다(20,21). 이들 약제들은 혈중 콜레스테롤 농도를 현저히 낮출 수 있는 장점은 가지고 있으나 간, 신장 중대 등 심각한 부작용을 가지고 있어 최근에는 새로운 작용기전을 가진 천연물로부터 고지혈증 치료제의 개발에 관심이 높아지고 있다(21,22). 한국인의 심혈관계 질환의 발병율은 서구인에 비해 낮고 이는 항상 상용하는 음식이 큰 역할을 담당할 것으로 생각된다. 이 중 배추김치는 한국인의 식단에서 빠질 수 없는 부식으로 김치의 지질 저하효과는 김치를 만드는 재료인 배추의 beta-sitosterol, 고추의 capsaicin, 마늘의 methylcysteine sulfoxide 및 S-allylcystein sulfoxide, 그리고 파와 양파 등의 allyl compound 등에 기인하기도 하고, 또한 김치 발효과정 중 생성되는 유산균 물질이나 김치에 존재하는 활성물질로부터 나타나기도 할 것으로 생각되어져 여기에 대한 연구가 최근에 활발히 진행되어 왔다(23-25). 이러한 배추김치의 지질저하 효과는 김치의 항산화 효과(26), 동맥경화 예방효과(27-35), 항혈전효과(36) 및 항노화효과(37-39) 등의 관련 연구에서 보고되고 있다. 그리고 배추김치의 지질저하 효과 및 동맥경화 예방 효과를 갖는 활성물질에 대한 연구에서 본 연구팀은 배추김치의 디클로로메탄 추출물로부터 항산화 효과가 있는 물질을 분리·동정하여 그 구조를 밝혔다(33). 본 연구는 배추김치의 활성성분인 3-(4-hydroxy-3',5'-dimethoxyphenyl)propionic acid를 유기합성하여 이 활성물질의 고지혈증 치료효과를 임상 치료시에 가장 광범위하게 사용하고 있는 HMG-CoA reductase 저해제인 Simvastatin의 효과와 비교하여 고지혈증 치료제의 개발에 대한 기초연구를 하고자 하였다.

재료 및 방법

재료

본 연구를 위하여 배추김치의 활성성분인 3-(4-hydroxy-

3',5'-dimethoxyphenyl)propionic acid(33)는 공동 연구팀에서 유기합성(특히)하여 김치로부터 분리한 활성물질과 그 생물학적인 동질성을 확인한 다음 본 실험에 사용하였다. Simvastatin은 D제약사에서 연구용으로 공급받아 실험에 사용하였다.

실험동물 사육

토끼(Male New Zealand white rabbit, 1.9~2.0 kg) 12마리를 대한실험동물센터(대구)에서 분양 받아 1주일동안 적응시킨 다음 0.5% 콜레스테롤 식이로 5주간 사육하여 고콜레스테롤혈증(>1,400 mg cholesterol/dL)을 유발하였다. 고콜레스테롤 식이는 분말사료(Purina rabbit chow)에 콜레스테롤 0.5%(w/w), 코코넛 오일 10%(w/w)을 첨가하여 이를 고형사료로 만들어 토끼에 공급하였다. 고콜레스테롤혈증이 모든 토끼에게서 유발된 것을 확인한 후 콜레스테롤 수준이 유사하도록 군당 4마리씩 3군으로 나누어, 3-(4-hydroxy-3',5'-dimethoxyphenyl)propionic acid의 고지혈증 치료효과를 살펴보았다. 실험군으로는 0.5% 콜레스테롤, 10% 코코넛 오일을 섭취한 대조군(Control), 대조군 식이에 3-(4-hydroxy-3',5'-dimethoxyphenyl)propionic acid를 정맥 투여한 Kimchi군(Kimchi), 그리고 Simvastatin을 투여하는 Simvastatin군(Simvastatin)이다. 토끼는 자동사육장치에 한 마리씩 넣어 사육하였고, 사료는 자유식으로, 식수는 제한없이 섭취하도록 하였다. 동물사육실의 온도는 20°C, 상대습도는 55%를 유지하였으며 명암의 주기는 12시간 간격으로 조절하였다.

고지혈증 치료효과의 확인

고콜레스테롤혈증이 유발된 토끼에서 3-(4-hydroxy-3',5'-dimethoxyphenyl)propionic acid의 치료효과를 살펴보기 위하여 초기 16일 동안은 정상식을 공급하면서 3-(4-hydroxy-3',5'-dimethoxyphenyl)propionic acid과 Simvastatin을 정맥으로 주사하였다. 이 후 3주간 washout period 동안 식이 중의 콜레스테롤 농도를 조절하여 모든 실험군의 혈장 콜레스테롤 농도가 유사해지도록(1,000 mg cholesterol/dL) 조절한 후 고콜레스테롤 식이를 공급하면서 3-(4-hydroxy-3',5'-dimethoxyphenyl)propionic acid과 Simvastatin을 16일간 정맥으로 주사하였다(Fig. 1). 정맥으로 투여한 3-(4-hydroxy-3',5'-dimethoxyphenyl)propionic acid와 Sim-

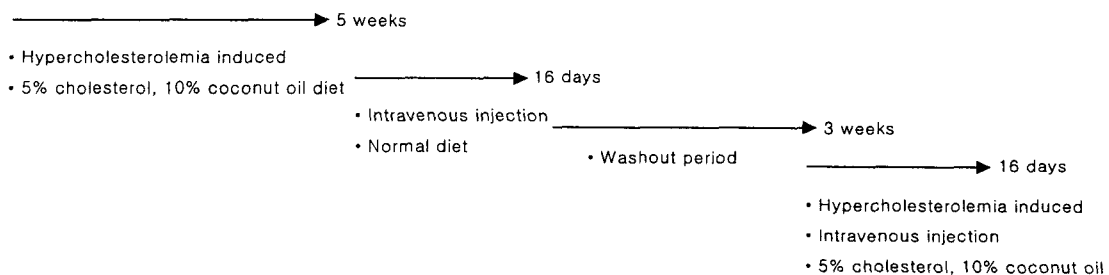


Fig. 1. Experimental design.

astatin은 체중 3 kg당 1 mg으로, 이는 건강한 성인에 Simvastatin을 하루에 20 mg 공급하는 양에 기준하였다. 정맥주사를 2일에 1회로 한 것은 예비시험의 결과로, 토끼의 후이개 정맥은 매일 주사하였을 때 상태가 악화되어 지속적으로 정맥투여를 할 수가 없었기 때문이다. 3-(4-hydroxyl-3',5'-dimethoxyphenyl)propionic acid와 Simvastatin은 20% 에탄올에 녹여 토끼의 후이개 정맥에 투여하였고(2 mg/3 kg/2 days), 대조군에는 동량의 20% 에탄올을 주사하였다.

해부 및 장기의 수급

토끼는 희생 전 12시간 절식시킨 후 Keiran(50 mg/mL, 한국유나이티드 제약(주))을 후이개 정맥에 주사하여 마취시킨 후 개복하였다. 헤파린으로 처리한 멸균주사기로 복부하대 정맥에서 약 50 mL 혈액을 채취하였다. 그리고 간, 심장, 대동맥 등의 조직은 적출하여 지방조직을 제거하고, 생리식염수로 혈액을 제거한 후 무게를 측정하였다. 적출된 장기는 액체 질소에 얼린 후 -70°C에 보관하였다. 간의 HMG-CoA reductase 활성을 비교하기 위하여 reference군으로 고콜레스테롤혈증이 유발되지 않은 정상토끼도 같이 해부하였다.

혈장 및 지단백질의 분리

토끼는 전 실험기간을 통하여 4일마다 후이개 정맥으로 혈액을 채취하여 혈장을 분리한 후 -20°C에 저장하면서 지질 분석용 시료로 사용하였다. 지단백 분리는 fixed angle rotor를 사용하여 초원심분리에 의한 sequential flotation method (31)로 혈장으로부터 밀도가 다른 VLDL, LDL 그리고 HDL의 세획분을 얻었다. 혈장의 밀도를 KBr로 VLDL 밀도와 동일하게 맞추어 160,000 g에서 1시간 30분 동안 원심분리하여 VLDL 획분을 얻고, 나머지 혈장에 계산된 양의 KBr를 첨가하여 LDL과 동일한 밀도로 맞추어서 16시간 초원심분리하여 LDL 획분을 얻었다. 나머지 혈장의 밀도를 HDL과 동일하게 맞추는 다음 이를 24시간 원심분리하여 HDL 획분을 얻었다.

혈장 지질의 분석

혈장 및 지단백질의 총콜레스테롤 함량은 효소법에 의한 정량용 kit시약(ASAN kit, AM 202-K)으로 측정하였다(40). 혈장 및 지단백질의 총 중성지방 함량은 효소법에 의한 정량용 kit시약(ASAN kit, AM 157S-K) 측정하였다(41).

간의 HMG-Co A reductase 활성 측정

간조직의 콜레스테롤 생합성시 속도조절효소인 HMG-CoA reductase의 활성도를 측정하기 위해서 Shapiro 등(42)의 방법을 일부 수정하여 시행하였다. 간조직으로부터 microsome을 분리하여 HMG-CoA reductase 활성 측정을 위한 효소원으로 사용하였다. 얻어진 microsome을 가용화시키기 위하여 우선 단백질 농도를 측정된 다음 microsomeal protein당 일정량의 NADPH, ¹⁴C로 labeling된 HMG-CoA ((주)에이젠 바이오, C-14, CFA-732, 57.0MBq)와 가용성

buffer C를 넣고 37°C에서 예비 배양하였다. 여기에 10 N HCl을 가하여 본 배양을 하고, 이를 원심분리하여 상층액을 얻었다. 이 상층액과 mevalonate standard 용액을 thin layer chromatography용 plate(Silica Gel 60F₂₅₄)에 점적한 후 benzene:acetone(1:1) 포화액에서 전개한 후 Image Analyzer (MacBas 1000, Fuji, Japan)로 전개된 시료의 mevalonate (lacton) band를 mevalonate standard와 비교하여 확인하고, 이를 모은 다음 여기에 liquid scintillation cocktail(No. 6013504)를 넣어 Scintillation counter에서 활성을 측정하였다. 효소활성은 1분당 microsomeal protein 1 mg이 생성하는 mevalonate의 양을 ρ mole 단위로 나타내었다.

3-(4-hydroxyl-3',5'-dimethoxyphenyl)propionic acid 및 Simvastatin의 고지혈증 치료 효과

고지혈증 치료효과는 대조군의 16일간의 혈중 지질농도 변화 정도(%)로부터 Kimchi군 또는 Simvastatin군의 변화 정도를 뺀 값으로 나타내었다. 각 군에 있어서 실험초기의 혈중지질 농도는 같은 수준으로 통제할 수 없었기 때문에 실험기간중의 변화율을 구해서 이들을 상호 비교하였다. 이하 3-(4-hydroxyl-3',5'-dimethoxyphenyl)propionic acid군은 Kimchi군으로 나타내었다.

통계처리

실험결과는 평균±표준편차로 나타내었고 각 군간의 유의성은 one-way ANOVA로 검증한 후 유의성이 발견되면 p<0.05 수준에서 Duncan's multiple range test를 실시하였다.

결과 및 고찰

정상식이시 3-(4-hydroxyl-3',5'-dimethoxyphenyl)propionic acid의 고지혈증 치료효과

16일동안 정상식이(rabbit chow diet)를 공급하면서 3-(4-hydroxyl-3',5'-dimethoxyphenyl)propionic acid와 Simvastatin을 정맥투여한 결과를 살펴보면 대조군의 콜레스테롤 농도는 실험 시작 일(0일)에 비해 37% 감소하였고, Kimchi군은 55.65% 감소하였으며, Simvastatin군은 66.67% 감소하여 모든 군에서 콜레스테롤 농도가 감소하였다(Fig. 2). 이러한 혈장 콜레스테롤 농도 변화를 Kimchi군과 Simvastatin군의 고지혈증 치료 효과로 살펴보았을 때(Kimchi군과 Simvastatin군의 16일 간의 변화 정도를 대조군의 변화 정도로부터 뺀 값), Kimchi군은 대조군의 콜레스테롤 농도에 비해 18.65% 감소하였고(p<0.05), Simvastatin군은 29.67% 감소하였다(p<0.05). 혈장 중성지질 농도 역시 콜레스테롤과 같이 모든 군에서 감소하는 경향을 보였는데, 대조군은 실험 시작일 비해 55.15% 감소하였고, Kimchi군은 62.21%, Simvastatin군은 39.84% 감소하였다(Fig. 3). 이러한 중성지질의 변화를 Kimchi와 Simvastatin에 의한 치료효과로 살펴 보았을 때 Kimchi군의 중성지질 감소 효과는 대조군에 비해

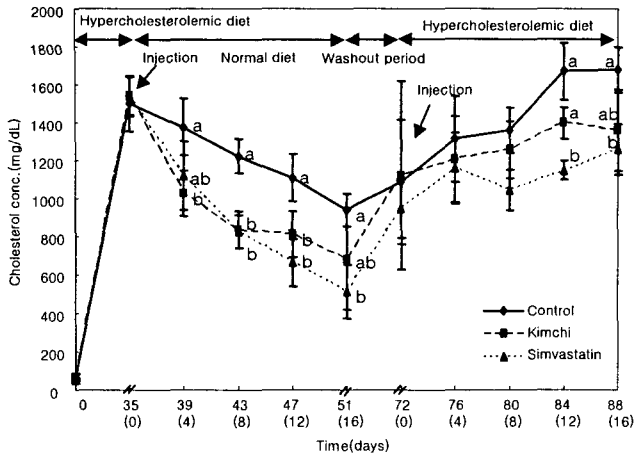


Fig. 2. Effect of 3-(4-hydroxyl-3',5'-dimethoxyphenyl) propionic acid on lowering plasma cholesterol concentration in hypercholesterolemic rabbit.

^{a,b}Data were significantly different analyzed by one-way ANOVA followed Duncan's multiple range test at the 0.05 level of significance.

Values are means \pm SD (n=4).

Control: Powered pellet+0.5% cholesterol (w/w)+10% coconut oil (w/w)+PBS (2 mL/2 day/3 kg).

Kimchi: Powered pellet+0.5% cholesterol (w/w)+10% coconut oil (w/w)+Kimchi (2 mg/2 day/3 kg).

Simvastatin: Powered pellet+0.5% cholesterol (w/w)+10% coconut oil (w/w)+Simvastatin (2 mg/2 day/3 kg).

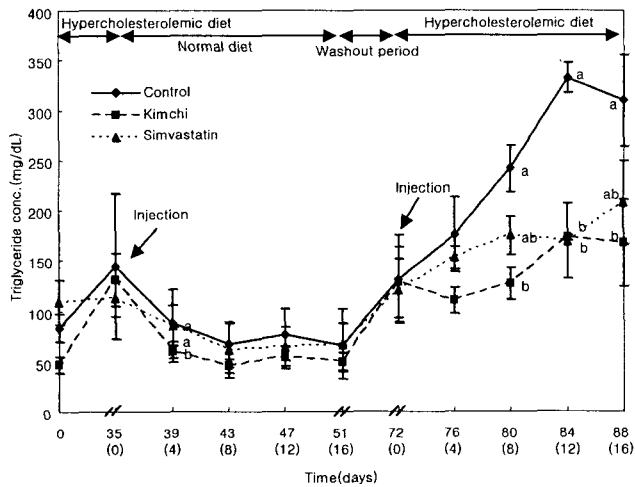


Fig. 3. Effect of 3-(4-hydroxyl-3',5'-dimethoxyphenyl) propionic acid on lowering plasma triglyceride concentration in hypercholesterolemic rabbit.

^{a,b}Data were significantly different analyzed by one-way ANOVA followed Duncan's multiple range test at the 0.05 level of significance.

Values are means \pm SD (n=4).

See the legend of Fig. 2.

7.06% 감소하였고, Simvastatin군에서는 15.31% 증가한 것으로 나타났다. LDL-C의 농도의 변화는 16일 후 대조군에서 56.88%, Kimchi군 62.36% 그리고 Simvastatin군에서 61.74% 감소하였다(Fig. 4). 이러한 Kimchi군과 Simvastatin군의 LDL-C의 변화를 치료효과 측면에서 대조군의 LDL-C와 비교해 보았을 때 Kimchi군은 5.48%, 그리고 Simvastatin

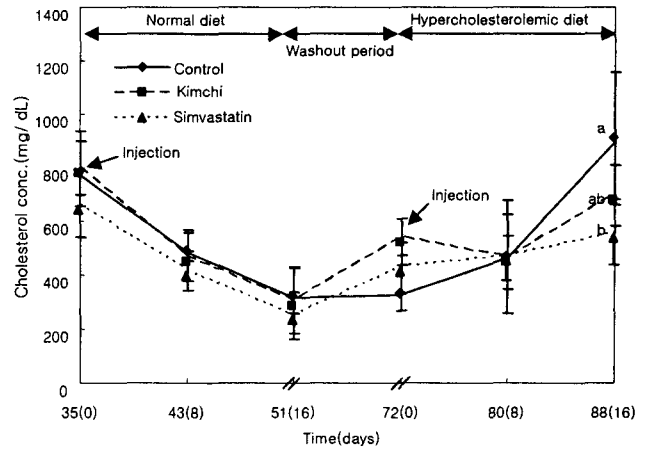


Fig. 4. Effect of 3-(4-hydroxyl-3',5'-dimethoxyphenyl) propionic acid on lowering LDL-cholesterol concentration in hypercholesterolemic rabbit.

^{a,b}Data were significantly different analyzed by one-way ANOVA followed Duncan's multiple range test at the 0.05 level of significance.

Values are means \pm SD (n=4).

See the legend of Fig. 2.

군은 4.86% 감소하는 결과를 보였다. 실험기간 중 HDL-C은 모든 군에서 다소 증가하였으나 통계적인 유의성은 없었고(Fig. 5), 대조군의 HDL-C과 Kimchi군 및 Simvastatin을 비교하였을 때 Kimchi군은 14.03%, Simvastatin은 10.20% 상승한 결과를 나타내었다.

고지방식이시 3-(4-hydroxyl-3',5'-dimethoxyphenyl) propionic acid의 고지혈증 치료 효과

실험기간 동안 0.5% 콜레스테롤(w/w)과 10% 코코넛 오일(w/w) 식이를 공급하면서 3-(4-hydroxyl-3',5'-dimethoxyphenyl)propionic acid과 Simvastatin을 정맥으로 투여하였을 때 혈장 지질 농도의 변화를 살펴보았다. 혈장 콜레

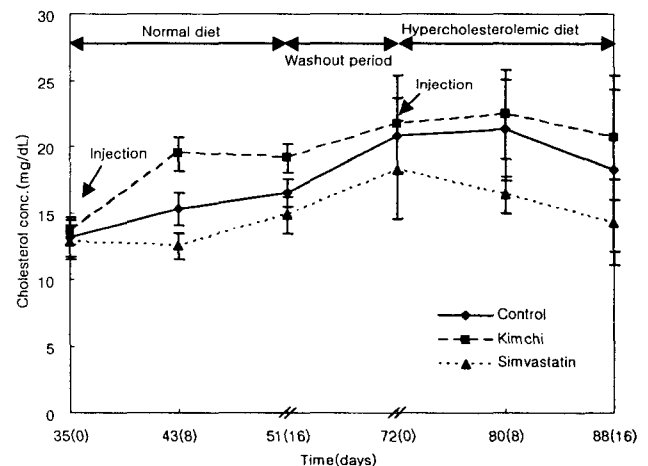


Fig. 5. Effect of 3-(4-hydroxyl-3',5'-dimethoxyphenyl) propionic acid on lowering HDL-cholesterol concentration in hypercholesterolemic rabbit.

Values are means \pm SD (n=4).

See the legend of Fig. 2.

스테롤 농도는 모든 실험군에서 증가하였으며, Kimchi군과 Simvastatin군에서는 그 증가 정도가 낮았다(Fig. 2). 대조군의 혈장 콜레스테롤 농도의 증가는 실험 시작일(0일)에 비해 16일 후 54.95%, Kimchi군은 21.16% 증가하였으며, Simvastatin군은 33.14% 증가하여 Kimchi군의 혈중 콜레스테롤의 상승이 가장 억제됨이 관찰되었다($p < 0.05$). Kimchi군의 고지혈증 치료 효과를 대조군의 혈중 콜레스테롤 농도에 기준하여 살펴보았을 때 Kimchi군은 33.79%, 그리고 Simvastatin군은 21.81% 감소하여 고지혈증 치료효과가 현저하였다. 혈장 중성지방 농도 역시 실험기간 중 증가하였는데 대조군의 중성지방 농도는 136.26% 증가하였고, Kimchi군은 30.77%, 그리고 Simvastatin군은 73.43% 증가하였다. Kimchi군과 Simvastatin군의 중성지방 저하효과를 살펴보았을 때 Kimchi군은 105.49% 그리고 Simvastatin군은 62.83% 감소하였다(Fig. 3). LDL-C 농도는 실험초기에 비해 16일 후 대조군에서 160.14%, Kimchi군 29.24% 그리고 Simvastatin군에서 29.13% 증가하였다. 이들의 변화를 대조군과 비교해 보았을 때 Kimchi군은 130.90% 그리고 Simvastatin군은 131.01% 감소하였다(Fig. 4). 혈장 콜레스테롤, 중성지방, 그리고 LDL-C의 변화에 비해 HDL-C은 고지방식이서 대조군, Kimchi군 그리고 Simvastatin군에서 다소 감소하는 경향을 보였고, 세군간에 유의적인 차이가 없어 Kimchi와 Simvastatin에 의한 지질개선 효과가 보이지 않았다(Fig. 5).

간의 HMG-Co A reductase activity

0.5% 콜레스테롤 식이를 섭취한 토끼의 HMG-CoA reductase 활성은 Fig. 6에 나타난 바와 같이 정상 토끼가 가장 높고(data not shown), Simvastatin군, Kimchi군 그리고 대

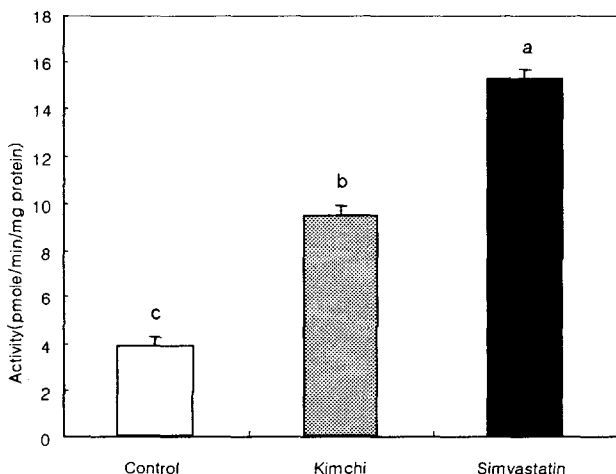


Fig. 6. Effect of 3-(4-hydroxyl-3',5'-dimethoxyphenyl)propionic acid on HMG-CoA reductase activity in hypercholesterolemic rabbit.

^{abc}Data were significantly different analyzed by one-way ANOVA followed Duncan's multiple range test at the 0.05 level of significance.

Values are means \pm SD (n=4).

See the legend of Fig. 2.

조군의 순서이었다. Kimchi군과 Simvastatin군의 효소활성은 대조군에 비해 48.44% 그리고 139.06% 증가하였다.

고찰

배추김치의 지질저하 효과는 쥐, 토끼 그리고 마우스를 이용한 동물실험에서 확인되었으며, 이러한 효과는 중성지방, 콜레스테롤 그리고 LDL-C를 낮추는 효과로 확인되었다(27,31,32,37-39). 배추김치의 지질저하 관련 활성성분은 김치 용매획분 중 지질저하 효과를 가장 유의적으로 나타낸 배추김치의 dichloromethane 획분으로부터 분리·동정되어 분자량 226의 3-(4-hydroxyl-3',5'-dimethoxyphenyl)propionic acid로 구조가 밝혀졌다(33). 본 연구에서는 유기합성한 3-(4-hydroxyl-3',5'-dimethoxyphenyl)propionic acid가 고콜레스테롤혈증 토끼의 혈장 지질성분에 어떠한 영향을 미치는가를 고지혈증 치료제로 사용되고 있는 Simvastatin의 효과와 비교해 보았을 때, 김치의 활성물질은 혈장 총콜레스테롤 및 LDL-C, 그리고 중성지방 농도를 저하시켰으며 그 정도는 Simvastatin의 효과와 유사하였고 HDL-C의 상승 효과는 Simvastatin과 마찬가지로 관찰되지 않았다(22). 고지혈증을 치료하는 가장 효과적인 Simvastatin 투여량은 20 mg으로 보고되고 있고, 성인(60 kg)에게 투여하였을 때 총콜레스테롤 농도는 22% 그리고 LDL-C은 약 27% 정도 억제한다고 보고되어 있다(43). 본 실험에서 사용한 3-(4-hydroxyl-3',5'-dimethoxyphenyl)propionic acid 및 Simvastatin의 용량은 토끼 3kg당 1mg으로 사람에게 투여하는 양에 기준하였으며, 이때 Simvastatin에 의한 총콜레스테롤 저하효과는 정상식이 공급하였을 때와 0.5% 콜레스테롤 식이를 공급하였을 때 각각 29.54% 와 21.86%로 나타나 토끼가 고지혈증 치료효과에 대한 연구에 적합한 동물임을 알 수 있었다. 김치의 생리활성물질이 고콜레스테롤혈증을 치료하는 효과를 살펴보았을 때 정상식이 공급시 18.65%, 그리고 고콜레스테롤 식이 공급시 33.79%의 저하효과를 나타내어 Simvastatin과 유사한 효과를 나타내었고, 특히 고콜레스테롤 식이시에 더욱 효과가 있음을 알 수 있었다. LDL-C의 감소효과는 정상식이시에는 미미하게 나타났으나 고콜레스테롤 식이를 공급하였을 때는 LDL-C를 낮추는 효과가 Kimchi군 및 Simvastatin군에서 현저하게 관찰되었고, 억제 정도는 Roberts(43)가 보고한 약 27%보다 2.5배에서 약 4배 가량 높게 나타났으며 Kimchi군에 의한 LDL-C 저하효과가 Simvastatin군보다 높았다. 그리고 정상식이 공급시 3-(4-hydroxyl-3',5'-dimethoxyphenyl)propionic acid에 의한 중성지방 저하 효과는 관찰되었으나 Simvastatin군에서의 중성지방 저하 효과는 관찰되지 않았으며 이는 Simvastatin은 콜레스테롤 저하 효과는 있으나 중성지방 저하 효과는 없다는 보고와 일치하였다(44). Statin계열의 약물이 혈장 총콜레스테롤 및 LDL-C을 낮추는 기전은 간에서 HMG-CoA re-

ductase의 활성을 억제하여 콜레스테롤 생합성을 억제함으로써 간의 LDL receptor의 발현을 촉진시켜 혈중 콜레스테롤의 간으로의 이동을 촉진시키기 때문이라고 보고되고 있다(7,43). 이에 본 연구에서 3-(4-hydroxyl-3',5'-dimethoxyphenyl)propionic acid의 고지혈증 치료효과의 기전을 살펴보기 위하여, 0.5% 콜레스테롤 식이를 공급한 2차 실험 후 토끼를 해부하여 간의 HMG-CoA reductase 활성을 살펴본 것을 Fig. 6에서 보는 바와 같이 Simvastatin군과 Kimchi군의 HMG-CoA reductase 활성이 유의적으로 증가함을 관찰할 수 있었다. 이러한 현상은 Statin계 약물의 일반적인 지질저하 기전으로 제시되고 있는 HMG-CoA reductase 활성 억제와는 상반되는 결과이나, Alegret 등(45)이 제시한 보고에 의하면 Statin은 혈장 콜레스테롤 농도를 상당히 저하시킨 후에는 체내 콜레스테롤 항상성 유지를 위하여 HMG-CoA reductase 활성을 증가시킨다고 하였다. 이것은 간세포의 LDL receptor의 발현을 증가시켜 혈장 콜레스테롤 농도를 저하시키고 혈장 LDL 콜레스테롤의 분해를 촉진한다고 하였다. 고콜레스테롤혈증을 유발한 동물실험에서 증가된 HMG-CoA reductase의 활성은 상당히 많은 연구에서 보고되고 있다(46). 본 연구의 Kimchi군과 Simvastatin군에서 관찰된 대조군에 비해 증가한 HMG CoA reductase의 활성은 낮아진 콜레스테롤 농도를 증가시키고자 하는 생체의 항상성 기전에 의한 것으로 생각된다.

본 실험에서는 고지혈증에 있어서 콜레스테롤 제한 식이의 중요성도 관찰되었는데, 정상식이를 공급한 1차 실험에서는 대조군에서도 콜레스테롤 및 중성지질의 감소가 현저하게 관찰되어 식이의 중요성이 강조되었다. 본 연구결과 김치의 생리활성 성분인 3-(4-hydroxyl-3',5'-dimethoxyphenyl)propionic acid은 Simvastatin과 유사한 기전으로 고지혈증을 치료할 수 있는 것으로 생각되어진다.

요 약

배추김치의 생리활성물질인 3-(4-hydroxyl-3',5'-dimethoxyphenyl)propionic acid의 고지혈증 치료효과를 살펴보기 위하여 고콜레스테롤 혈증을 유발시킨 토끼에게 1차 실험에서는 정상식이를 공급하고 2차 실험에서는 고콜레스테롤 식이를 공급하면서 각각 16일간 정맥으로 투여하여 혈장지질 농도 변화를 살펴보고, 그 효과는 고지혈증 치료제로 사용되고 있는 Simvastatin과 비교하였다. 정상식이 공급시 Kimchi군 및 Simvastatin군에 의한 총콜레스테롤 감소는 대조군에 비해 18.65%와 29.67%이었고 고콜레스테롤 식이 공급시에는 각각 33.79% 및 21.81%이었다. LDL-C의 저하현상은 정상식이 공급시에는 미미하게 관찰되었고, 고콜레스테롤 식이 공급시에는 Kimchi군 및 Simvastatin군에서 약 130% 정도의 감소 효과가 관찰되었다. 중성지방의 감소효과는 정상식이시에는 거의 관찰되지 않았고, 고콜레스테롤 식이

시에는 Kimchi군에서 약 105%, 그리고 Simvastatin군에서 약 62% 정도의 감소가 관찰되었다. HDL-C의 변화는 모든 군에서 관찰되지 않았다. 고콜레스테롤 식이를 섭취한 토끼 간의 HMG-CoA reductase 활성을 살펴본 것을 Kimchi군 및 Simvastatin군의 활성이 48.44% 그리고 139.06% 증가하였다. 본 연구결과 Kimchi군은 고지혈증을 치료하는 효과가 있음이 관찰되었고, 그 효과는 Simvastatin군과 유사하였다. Kimchi군 및 Simvastatin군에서 관찰된 HMG-CoA reductase 활성의 증가는 지질저하 현상에 대한 보상 작용으로 생체 항상성 유지를 위한 현상으로 사료된다. 3-(4-hydroxyl-3',5'-dimethoxyphenyl)propionic acid의 고지혈증 치료기전은 Simvastatin과 유사할 것으로 예상된다.

감사의 글

본 연구는 과학재단에서 시행한 지역대학 우수과학자 지원연구(R05-2000-000-00210-0)로 수행된 연구 결과의 일부로 연구비 지원에 감사드립니다.

문 헌

1. Korea National Statistical office. 2002. Death of cause statistical annual report.
2. Rauch U, Osende JI, Chesebro JH, Fuster V, Vorchheimer DA, Harris K, Harris P, Sandler DA, Fallon JT, Jayaraman S, Badimon JJ. 2000. Statin and cardiovascular disease : the multiple effects of lipid-lowering therapy by statins. *Atherosclerosis* 153: 181-189.
3. Langtry HD, Markham A. 1999. Fluvastatin. *Drugs* 57: 583-606.
4. Plosker GL, McTavish D. 1995. Simvastatin. *Drugs* 50: 334-363.
5. Daggy BP, O'Connell NC, Jerdack GR, Stinson BA, Setchell KDR. 1997. Additive hypocholesterolemic effect of psyllium and cholestyramine in the hamster: influence on fecal sterol and bile acid profiles. *J Lipid Research* 38: 491-502.
6. Rosenson RS. 2003. Antiatherothrombotic effects of nicotinic acid. *Atherosclerosis*. In Press
7. Gotto AM. 2002. Management of dyslipidemia. *American J Medicine* 112: 10-18.
8. Stahlberg D, Reihner E, Rudling M, Berglund L, Einarsson K, Angelin B. 1995. Influence of bezafibrate on hepatic cholesterol metabolism in gallstone patients: reduced activity of cholesterol 7 α -hydroxylase. *Hepatology* 21: 1025-1030.
9. Krause BR, Barnett BC, Essenburg AD, Kieft KA, Auerbach BJ, Bousley R, Stanfield R, Newton RS, Bisgaier CL. 1996. Opposite effects of bezafibrate and gemfibrozil in both normal and hypertriglyceridemic rats. *Atherosclerosis* 127: 91-101.
10. Yoshida H, Ishikawa T, Ayaori M, Shige H, Ito T, Suzukawa M, Nakamura H. 1998. Beneficial effect of gemfibrozil on the chemical composition and oxidative susceptibility of low density lipoprotein: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 139: 179-187.
11. Goa KL, Barradell LB, Plosker GL. 1996. Bezafibrate. *Drugs* 52: 725-753.

12. Takino T, Koreeda N, Nomura T, Sakaeda T, Yamasutta F, Takakura Y, Hashida M. 1998. Control of plasma cholesterol-lowering action of probucol with various lipid carrier systems. *Biol Pharm Bull* 21: 492-497.
13. Keaney JF Jr, Xu A, Cunningham D, Jackson T, Frei B, Vita JA. 1995. Dietary probucol preserves endothelial function in cholesterol-fed rabbits by limiting vascular oxidative stress and superoxide generation. *J Clin Invest* 95: 2520-2529.
14. Oshima R, Ikeda T, Watanabe K, Itakura H, Sugiyama N. 1998. Probucol treatment attenuates the aortic atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Atherosclerosis* 137: 13-22.
15. Bird DA, Tangirala RK, Fruebis J, Steinberg D, Witztum JL, Palinski W. 1998. Effect of probucol on LDL oxidation and atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *J Lipid Research* 39: 1079-1090.
16. Wang S, Desai D, Wright G, Niles RM, Wright GL. 1997. Effect of protein kinase Ca overexpression on A7r5 smooth muscle cell proliferation and differentiation. *Experimental Cell Research* 236: 117-126.
17. Kim DN, Schmee J, Lee CS, Eastman A, Ross JS, Thomas WA. 1991. Comparison of effects of fish oil and corn oil supplements on hyperlipidemic diet induced atherogenesis in swine. *Atherosclerosis* 89: 191-201.
18. Simons LA, Sullivan D, Simons J, Celermajer DS. 1998. Effects of atorvastatin monotherapy and simvastatin plus cholestyramine on arterial endothelial function in patients with severe primary hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 137: 197-203.
19. Cortellaro M, Cofrancesco E, Boschetti C, Cortellaro F, Mancini M, Mariani M, Paoletti R. 2000. Effects of fluvastatin and Bezafibrate combination on plasma fibrinogen, t-plasminogen activator inhibitor and C reactive protein levels in coronary artery disease patients with mixed hyperlipidaemia (FACT study). *Thromb Haemost* 83: 549-553.
20. Wierzbicki AS, Poston R, Ferro A. 2003. The lipid and non-lipid effects of statins. *Pharmacology & Therapeutics* 99: 95-112.
21. Igel M, Sudhop T, vonBergman K. 2001. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A-reductase inhibitors (statins). *Eur J Clin Pharmacol* 57: 357-364.
22. Clark LT. 2003. Treating dyslipidemia with statins: The risk-benefit profile. *Am Heart J* 145: 387-396.
23. Jain RC, Konar DB. 1978. Effect of garlic oil in experimental cholesterol atherosclerosis. *Atherosclerosis* 29: 125-129.
24. Yoshinori I, Kikuko I, Sukenari S, Fujiwara M. 1973. Effect of S-methylcysteine sulfoxide, S-allylcysteine sulfoxide and related sulfur containing amino acids on lipid metabolism of experimental hypercholesterolemic rats. *J Nutr* 103: 88-92.
25. Cheigh HS, Yu R, Choi HJ, Jun HK. 1996. Biosynthesis of L-ascorbic acid by microorganism in kimchi fermentation process. *J Food Sci Nutr* 1: 37-40.
26. Lee YO, Cheigh HS. 1996. Antioxidant activity of various solvent extracts from freeze dried kimchi. *Korean J Life Science* 6: 66-71.
27. Kwon MJ, Song YS, Song YO. 1998. Antioxidative effect of kimchi ingredients rabbits fed cholesterol diet. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 27: 1189-1196.
28. Kwon MJ, Chun JH, Song YS, Song YO. 1999. Daily kimchi consumption and its hypolipidemic effect in middle-aged men. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 28: 1144-1150.
29. Kwon MJ, Song YS, Choi MS, Park SJ, Jeong KS, Song YO. 2003. Cholesteryl ester transfer protein activity and atherogenic parameters in rabbit supplemented with cholesterol and garlic powder. *Life Science* 72: 2953-2964.
30. Kwon MJ, Song YS, Choi MS, Song YO. 2003. Red pepper attenuates cholesteryl ester transfer protein activity and atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Clinica Chimica Acta* 332: 37-44.
31. Hwang JW, Song YO. 2000. The effects of solvent fractions of kimchi on plasma lipid concentration of rabbit fed high cholesterol diet. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 29: 204-210.
32. Kim HJ, Kwon MJ, Song YO. 2000. Effects of solvent fractions of Korean cabbage kimchi on antioxidative enzyme activities and fatty acid composition of phospholipid of rabbit fed 1% cholesterol diet. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 29: 900-907.
33. Lee YM. 2000. Identification of active principle responsible for antiatherogenesis in methanol extract of baechu kimchi. *MS Thesis*. Pusan National University, Busan, Korea.
34. Jeon HN, Kim HJ, Song YO. 2003. Effects of kimchi solvent fractions on anti-oxidative enzyme activities of heart, kidney and lung of rabbit fed a high cholesterol diet. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 32: 250-255.
35. Choi SH, Kim HJ, Kwon MJ, Baek YH, Song YO. 2001. The effect of kimchi pill supplementation on plasma lipid concentration in healthy people. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 30: 913-920.
36. Kim MJ, Song YS, Song YO. 1998. The fibrinolytic activity of kimchi and its ingredients *in vivo* and *in vitro*. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 27: 633-638.
37. Kim JH, Kwon MJ, Lee SY, Ryu JD, Moon GS, Cheigh HS, Song YO. 2002. The effect of kimchi intake on production of free radicals and anti-oxidative enzyme activities in the liver of SAM. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 31: 109-116.
38. Kim JH, Ryu JD, Lee HG, Park JH, Moon GS, Cheigh HS, Song YO. 2002. The effect of kimchi on production of free radicals and anti-oxidative enzyme activities in the brain of SAM. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 31: 117-123.
39. Lee SY. 2001. Anti-aging effects of kimchi diet in senescence accelerated mice (SAM P-8). *MS Thesis*. Pusan National University, Busan, Korea.
40. Allain CC, Poon LS, Chan CSG, Richman W, Fu PC. 1974. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 20: 470-475.
41. McGowan MW, Artiss JD, Strandburgh DR, Zak B. 1983. A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. *Clin Chem* 29: 538-542.
42. Shapiro DJ, Nordstorm JL, Rodwell VW, Mitschelen JJ. 1974. 3-Hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase in rat liver and in L-cell fibroblasts. *Biochem Biophys Acta* 370: 369-371.
43. Roberts WC. 1997. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. *Am J Cardiol* 80: 106-107.
44. Pedersen TR, Wilhelmsen L, Faergeman O, Strandberg TE, Thorgeirsson G, Troedsson L, Kristianson J, Berg K, Cook TJ, Haghfelt T, Kjekshus J, Miettinen T, Olsson AG, Pyorala K, Wedel H. 2000. Follow-up study of patients randomized in the scandinavian simvastatin survival study (4S) of cholesterol lowering. *Am J Cardiol* 86: 257-262.
45. Alegret M, Verd JC, Diaz C, Hernandez G, Adzet T, Sanchez RM, Laguna JC. 1998. Effect of hypolipidemic drugs on key enzyme activities related to lipid metabolism in normolipidemic rabbits. *European J Pharmacology* 347: 283-291.
46. Shand JH, West DW. 1995. The effects of simvastatin and cholestyramine, alone and in combination, on hepatic cholesterol metabolism in the male rat. *Lipids* 30: 917-926.

(2003년 8월 5일 접수; 2003년 12월 1일 채택)