

홍삼의 물추출물이 노화에 따른 흰쥐 간의 이물질대사 효소계에 미치는 영향

임흥빈*† · 이동욱**

*충북대학교 농업생명환경대학, **KT&G 중앙연구원

The Effect of Korean Red Ginseng Water-extract on Aging-related Changes in the Xenobiotic Metabolizing Enzyme System in the Liver of Rats

Heung Bin Lim*† and Dong Wook Lee**

*College of Agriculture, Life & Environment Sci., Chungbuk Natl. Uni. Cheongju 361-763, Korea.

**KT&G Central Research Institute, Taejon 305-345, Korea.

ABSTRACTS : The present study was designed to investigate aging-related effects on the activities of xenobiotic metabolizing enzymes of rat liver by dietary supplementation of Korean red ginseng water-extract. Rat did not show any discernible signs or the rejection symptoms, and blood GOT and GPT levels were not influenced by ginseng water extracts. Cytochrome P-450 levels, and NADPH cytochrome P450 reductase, P-450 dependent ethoxycoumarin O-deethylase, and benzphetamine N-demethylase activities were decreased with aging, however, these phase I system enzymes activities in the ginseng group of 24 months were well maintained compared with normal group. But, Levels of cytochrome b₅ and NADH-cytochrome b₅ reductase activities were also decreased with aging and were not found a clear difference between two groups. Glutathione-S-transferase activity, phase II enzyme system, in liver cytosols was also decreased in old ages, but the degree of decrease was higher in normal group than in ginseng supplemented group. These results indicate that long-term supplementation of red ginseng water extracts from weaning to 24 months do not show any side effects to rats, and retard age-related deteriorations of xenobiotic metabolizing enzymes activities in old ages.

Key Words : Korean red ginseng, age-related changes, chronic administration, liver, xenobiotic metabolizing enzymes

서 언

한국은 65세 이상 노인인구 비율이 2000년에 7%를 넘어 '고령화 사회'에 접어들었고, 2019년에는 그 비율이 14%를 넘어 '고령화 사회'로, 2026년에는 다시 20%를 초과하는 '초고령화 사회'로 지구상에서 가장 빠른 속도로 늙어가는 국가로 알려지고 있어 대책이 시급한 실정이다. 일반적으로 노화는 시간이 지남에 따라 몸을 구성하는 유기체의 기능이 서서히 퇴화하는 것을 의미한다. 이러한 퇴화는 신체의 항상성 유지에 필요한 자기 조절 시스템이 점점 작동이 잘 안 되고, 적응과 순응능력이 감소하며, 병에 쉽게 걸리고, 죽음의 가능성이 높아지는 것으로서 살아있는 생명체는 피할 수 없는 현상이다 (Ryff & Singer, 2005; Kenyon, 2005).

예로부터 우리나라를 비롯하여 중국, 일본 등 동양에서는 불로장생 또는 무병장수를 위하여 자연에서 그 실마리를 찾으려고 꾸준히 노력해 왔으며 여러 가지 강장을 위한 약재가 많이

알려지고 있다. 그 중에서 한국의 인삼은 강장제로서 '체내의 오장을 보하며, 정신을 안정시키고, 장복하면 몸이 가뿐하게 되어 수명이 길어진다'고 많은 고서에서 기술되어 있다. 또한 현대 의학에서도 스트레스 (Lee *et al.*, 2006a), 피로 (Hartz *et al.*, 2004), 우울증 (Hartley *et al.*, 2004), 심부전 (You *et al.*, 2005), 동맥경화 (Zhou *et al.*, 2005), 빈혈 (Lin *et al.*, 2001), 당뇨 (Lee *et al.*, 2006b), 궤양 (Jeong *et al.*, 2003) 등에도 인삼은 효과가 있다고 밝혀지고 있다. 한편, 인삼에 함유되어 있는 성분인 사포닌은 항 피로 (Hartz *et al.*, 2004), 혈당치 강하 (Attele *et al.*, 2002), 용혈작용 (Kimura *et al.*, 1988) 등 약리적 효능에 성기능 강화 (Choi *et al.*, 1995), 면역기능 (Rivera *et al.*, 2005)도 있고 항암작용 (Li *et al.*, 2006) 또한 탁월하다고 보고되고 있으며, 사포닌 외에도 페놀류, 폴리사세틸렌과 산성다당체 등의 유효성분이 함유되어 암세포 증식 억제 (Shin *et al.*, 2004)와 암환자의 체중 감소 및 식욕 감퇴 억제 (Nachtiqual *et al.*, 2005), 면역기능 증진

†Corresponding author: (Phone) +82-43-261-2521 (E-mail) heungbin@chungbuk.ac.kr

Received August 29, 2006 / Accepted November 28, 2006

(Shin *et al.*, 2002), 항산화 활성 (Lee *et al.*, 2003; Lee *et al.*, 2004)에도 효과적이라고 보고되고 있다. 그러나 이들 대부분의 연구는 인삼의 유효성분 분석과 세포배양조건에서 혹은 실험동물을 대상으로 단기간에 다양한 인삼 추출물을 투여하거나 사람에게 복용하게 하여 그 유효한 효과가 보고되고 있지만 실험동물을 이용한 후부터 자연사할 때까지 장기간에 걸쳐 인삼의 물 추출물을 급여하고 생체에 미치는 영향을 조사한 결과는 거의 없는 실정이다. 전 연구에서 우리는 흰쥐에 인삼 물 추출물이 장기간 투여하고 노화에 따른 생리적인 변화를 보고한 바 있다 (Lim *et al.*, 2005),

따라서 현 연구에서는 한방에서 강장제로 단방 혹은 복방으로 많이 사용되고 있는 고려홍삼을 열수로 추출하고, 그 추출물을 흰쥐에 생후 6주 경과시부터 자연사할 때까지 체중 1 kg 당 추출물 25 mg의 비율로 식수에 녹여 수명이 다할 때까지 공급하면서 노화에 따른 간의 이물질대사 효소들의 활성도에 미치는 영향을 조사하였다.

재료 및 방법

1. 실험동물 및 사육조건

본 연구에서 사용된 실험동물은 Sprague-Dawley(SD)계로 수컷만을 이용하였다. 흰쥐는 개체간의 차이를 최소화하기 위하여 이유 후(분만 후 21-23일) 체중이 50 ± 3 g인 상태가 양호한 개체만을 선별하여 대조군과 홍삼 투여군으로 나누었다. 흰쥐의 사육은 이유후 30일까지는 한 cage에 5마리, 3개월까지는 2마리, 그 후부터 생존시까지 한 마리씩 넣어 사육하였으며 사료는 두 시험군 모두 충분한 양을 공급하였다. 동물 사육실의 조건은 conventional system으로 온도는 $20 \pm 2^\circ\text{C}$, 습도는 40-60%, 환기는 1시간당 12-15회로 하였으며, 1일중 12시간은 200-300 Lux로 조명하고, 12시간은 모든 빛을 차단하였다. 실험동물의 사료는 삼양사(주) 제품의 고형사료 (조단백질 22.1% 이상, 조지방 8.0% 이하, 조섬유 5.0% 이하, 조회분 8.0% 이하, 칼슘 0.6% 이상, 인 0.4% 이상 배합사료)를 사용하였다. 그리고 cage는 $22 \times 32 \times 17$ cm³의 polycarbonate재질로 만든 것을 사용하였으며 깔짚은 삼육실험 동물사(주) 제품의 버드나무송으로 만든 것을 사용하였다.

대조군은 충분한 양의 음수만을 공급하였으며, 홍삼 투여군은 생후 6주 경과시부터 자연사할 때까지 흰쥐의 체중변화와 음수량을 고려하여 체중 kg 당 물 추출물 약 25 mg이 섭취되도록 식수에 녹여 충분한 양을 공급하였다. 노화가 진행됨에 따라 간에서 이물질 대사효소군의 변화를 조사하기 위하여 대조군과 홍삼 투여군을 각각 32마리씩 사육하였다.

2. 장기무게 및 혈액성분 측정

정상군과 홍삼투여군의 나이가 3개월, 6개월, 12개월 및 24

개월 되었을 때 각각 희생시키고, 간을 적출하여 무게를 재었다. 두 시험군의 나이가 3개월, 6개월, 12개월 및 24개월 되었을 때 직접 심장채혈법으로 혈액을 포집하였다. 그리고 그 혈액을 원심분리 (3,000 rpm, 10분)하여 혈청을 얻었으며 -70°C 에 보관하면서 실험에 사용하였다. 혈청에서 간의 지수와 관련된 GOT와 GPT의 활성도는 모두 아산제약(주)의 kit시약을 사용하여 분광광도계로 측정하였다.

3. 간의 이물질대사효소들의 활성도 측정

흰쥐의 나이가 6개월, 12개월 및 24개월 되었을 때 희생시켜 간을 적출하고 즉시 액체질소에 넣었으며 Bansal등의 방법 (1983)에 따라 4배의 130 mM KCl을 함유한 30 mM Hepes 완충액(pH 7.4)으로 희석하여 균질화한 다음, differential centrifugation에 의해서 microsome과 cytosol 분획을 분리하였다. 마이크로솜과 세포질 분획을 분리하는 전 과정은 $0-4^\circ\text{C}$ 저온실에서 수행하였으며 -70°C 에 보관하면서 각종 실험에 사용하였다.

간의 cytochrome P450과 b₅의 함량은 Omura와 Sato의 방법 (1964)에 따라 측정하였으며, NADPH P450 reductase 활성도는 Wiliam과 Kamin의 방법 (1962)에 준하여 microsome 분획에 의한 cytochrome c의 환원율을 이용하여 측정하였고, NADH cytochrome b₅의 활성도는 Mihara와 Sato의 방법 (1975)에 따라 측정하였다. Ethoxycoumarin O-deethylase (ECOD)와 benzphetamine N-demethylase (BPND)의 활성도는 각각 Greenlee와 Poland의 방법 (1978) 및 Thomas등의 방법 (1976)에 따라 측정하였다. Glutathione-S-transferase (GST)는 Habig등의 방법 (1974)에 따라 1-chloro-2,4-dinitrobenzen (CDNB)을 기질로 하여 측정하였고, 단백질 함량은 표준물질로 bovine serum albumin (BSA)을 사용하여 Lowry 등의 방법 (1951)에 따라 측정하였다.

4. 통계처리

모든 데이터는 평균 \pm SD으로 나타내었으며, Student's t-test에 의해 p값이 0.05보다 작은 값을 나타내었을 때 통계적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

결과 및 고찰

1. 실험동물의 발육생리

온습도가 유지되는 conventional system에서 흰쥐를 사육하면서, 음수로서 홍삼의 물 추출물을 이유기부터 24개월까지 장기간 공급했을 때 외관적으로 흰쥐의 사료섭취, 성장과 발육 상태는 같은 나이에서 대조군과 유의한 차이를 보이지 않았으며, 특이한 생리적 이상증상도 발견되지 않았다. 정상군과 홍삼 투여군이 3개월, 6개월, 12개월 및 24개월 되었을 때 간의

Table 1. Age-related changes of liver mass, blood GOT and GPT activities in the Normal group and ginseng supplemented group.

Items	Groups	Age (months)			
		3	6	12	24
Liver mass (g)	Normal	9.8 ± 1.1	15.9 ± 0.8	17.2 ± 2.2	12.0 ± 1.6*
	Ginseng	10.4 ± 1.7	15.3 ± 1.7	17.5 ± 2.2	14.1 ± 1.8
GOT (a)	Normal	55 ± 9	47 ± 4	45 ± 7	66 ± 13*
	Ginseng	54 ± 5	55 ± 6	54 ± 10	54 ± 0
GPT (b)	Normal	17 ± 4	37 ± 5	28 ± 5	43 ± 8*
	Ginseng	18 ± 2	33 ± 11	22 ± 4	36 ± 4*

(a) : Glutamate-oxaloacetate transminas (units/l). (b) : Glutamate-pyruvate transminase (units/l).

Male S.D. rats received drinking water with or without ginseng extracts (25 mg/kg body weight). Values are expressed as mean ± SD from 8 male SD rats.

* Significant different from 12 months old rats ($p < 0.05$).

무게와 혈청에서 GOT와 GPT의 활성도 변화를 측정된 결과는 Table 1과 같다. 이물질 대사에 관여하는 간의 정상적인 발육과 성장에 대한 지표로서 나이에 따른 무게의 변화를 들 수 있는데 간의 무게는 3개월부터 12개월까지 두 시험군 모두 증가하였으나 24개월에서는 감소하였다. 특이한 것은 24개월에서 정상군의 간 무게는 12개월에 비해 통계적으로 유의하게 낮았으나, 홍삼투여군에서는 낮은 경향만을 나타내었다.

혈청효소중 Transminase인 GOT와 GPT는 여러장기에 분포하며, 장기조직에 어떤 장애가 일어나면 세포의 변화, 괴사가 나타나면 세포내의 효소가 이탈하게 되고 그 일부가 혈중에 유입, 확산하여 혈장중의 활성치는 상승하는데 간세포에는 특히 GOT나 GPT가 고농도로 존재하기 때문에 간 장애의 예민한 검사방법으로 이용되고 있다 (Sharma & Iqbal, 2005). 정상군 혈액의 GOT활성도는 12개월까지 거의 비슷한 수준을 유지하고 있었으나, 24개월에서는 유의하게 증가하였으나, 홍삼 투여군은 24개월에서도 거의 비슷한 수준을 유지하고 있었다. 혈액의 GPT 활성도는 두 그룹 모두 3개월에 비해 6개월에서 다소 증가하였으며, 24개월에서 약간 더 증가하는 경향을 보였으나 간 장애의 수준을 나타내지 않았다.

2. 간의 이물질 대사계에 미치는 영향

생체외에서 들어온 대부분의 이물질은 대부분 소화기관에서 흡수되어 간의 phase I과 phase II 효소군의 생화학적 반응을 통하여 대사가 이루어진다. Phase I 효소들은 이물질 성분의 체외 배설을 촉진하기 위하여 이들 성분을 산화, 환원과 가수분해 반응을 통하여 극성을 증가시키는 방향으로 진행하는데 phase I 대사산물은 대사전보다 독성이 증가할 수도 감소할 수도 있으며 또한 이들 대사성분이 생체에 생리적인 중요한 효과를 나타낼 수도 있다 (Xu *et al.*, 2005). Phase II 효소들은 이물질 성분구조에서 독성을 나타내는 작용기에 아미노산, 펩타이드, 당, 이온과 같은 endogeneous substrates와

결합하게 하여 무독화시키고, 혈액과 노를 통해 쉽게 배설될 수 있게 하는 역할을 한다 (Xu *et al.*, 2005). 인삼 물 추출물에는 수많은 성분이 존재하기 때문에 이들을 흰쥐에 공급했을 때 간의 이물질 대사 효소들의 활성도는 달라질 수 있으며, 노화가 진행됨에 따라 그 활성도는 더욱더 달라질 수 있다.

간의 phase I 반응은 mixed-function oxidase (MFOs; monooxygenase), alcohol과 aldehyde dehydrogenase, monoamine oxidase, nitro- 및 azo-reductase, esterase와 aminase등이 알려지고 있다. 이 중에서 MFOs는 약물, 발암제, 살균제 및 환경오염물질과 같은 외부 이물질과 vitamine D, 지방산, hormones과 같은 생체내 물질도 대사하는데 물질분자에 분자 산소로부터 산소원자를 삽입하는 역할을 하며 소포체 막에 존재하는 효소계이다. 이 효소계는 두 개의 전자수송계 즉 cytochrome P450/P450 reductase와 cytochrome b₅/b₅ reductase를 필요로 하며 이들 중 cytochrome P450은 MFOs에서 가장 중요한 역할을 한다 (Xu *et al.*, 2005). 특히 병원체가 없는 사육조건에서와 무균 사육실에서 사육한 설치류의 간 마이크로솜의 cytochrome P450 함량과 cytochrome P450 reductase의 활성도는 노화에 따라 증가된다는 보고 (Bimbaum, 1980), 유지된다는 보고 (Nakagima *et al.*, 1992)와 감소한다는 보고 (Plewka *et al.*, 1998; Lim *et al.*, 1997) 등 식이의 종류, 성, 실험동물 종에 따라 다른 결과가 도출되고 있다. 그러나 최근에 발표된 논문에서는 대부분 노화가 될수록 감소한다는 논문이 대세로 되고 있다 (McLean & Le Counteur, 2004). 나이가 들어감에 따라 일반 사육조건하에서 대조군과 고려홍삼 투여군의 간 마이크로솜에서 cytochrome P450의 함량과 cytochrome P450 reductase의 활성도 변화는 각각 Fig. 1과 Fig. 2와 같다. 나이에 따른 cytochrome P450 함량은 두 시험군 모두 나이가 들어감에 따라 간의 cytochrome P450 함량은 유의하게 감소되었으나, 같은 나이에서 홍삼투여군이 정상군에 비해 모두 그 값이 높게 유지되는 경향이었다. Cyto-

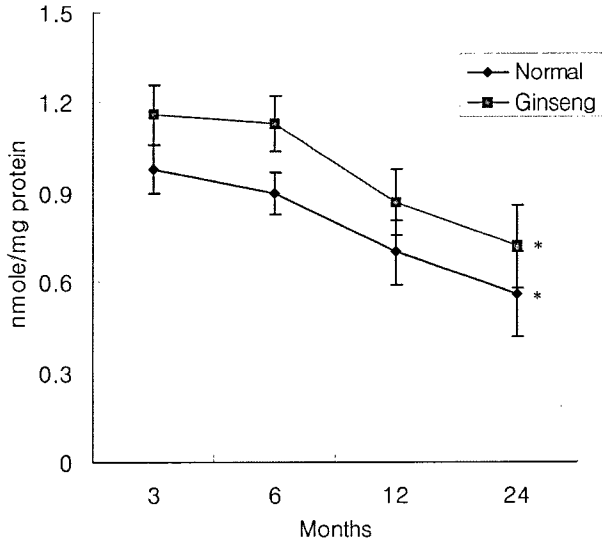


Fig. 1. Age-related changes of cytochrome P450 contents in liver microsomes from the normal group and ginseng water-extracts supplemented group. Male S.D. rats received drinking water with or without Korean red ginseng water-extracts (25 mg/kg body weight). Each point is the mean \pm SD with 8 male S.D. rats. * : Significantly different from 3 months of rats ($p < 0.01$).

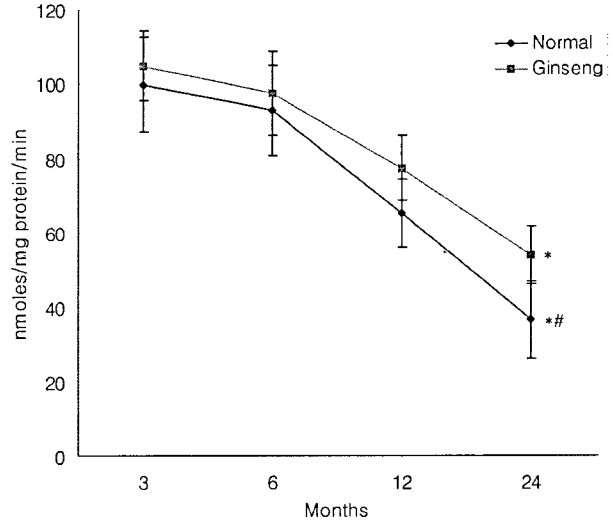


Fig. 2. Age-related changes of NADPH-cytochrome P450 reductase activities in liver microsomes from the normal group and ginseng water-extracts supplemented group. Male S.D. rats received drinking water with or without Korean red ginseng water extracts (25 mg/kg body weight). Each point is the mean \pm SD with 8 male S.D. rats. * : Significantly different from 3 months of rats ($p < 0.01$). # : Significantly different from 24 months of normal group ($p < 0.05$).

chrome P450 reductase의 활성도도 cytochrome P450의 함량과 같이 대조군과 홍삼투여군 모두 나이가 들어감에 따라 감소되었으며, 3개월에 비해 24개월에서 그 활성도 감소폭이 대조군은 63.2%인데 반하여 홍삼투여군은 48.4%로 대조군에 비해 잘 유지되고 있었다. 또한 3개월, 6개월, 12개월 흰쥐의 같은 나이에서 그 활성도가 홍삼투여군이 대조군보다 높은 경향만을 나타내었으나, 24개월에서는 통계적으로 유의하게 홍삼투여군이 높게 유지하고 있었다.

Cytochrome P450은 약 40여종의 동위효소가 존재한다고 알려져 있으며 각기 독특한 기질특이성을 가지고 있고 또 이들은 이물질이나 약물등과 같은 유도물질 (Lin & Lu, 2001)

이나 식이에 따라 (Debersac, 2001) 영향을 받는다. Table 2는 나이가 들어감에 따라 대조군과 홍삼 투여군의 간 마이크로솜에서 cytochrome P450에 높은 기질 특이성을 갖는 benzphetamine과 ethoxycoumarin의 산화활성을 조사한 결과를 나타낸 것이다. ECOD 활성도의 경우 두 시험군 모두 24개월이 3개월에 비해 유의하게 감소하였으나, 24개월 홍삼투여군은 정상군에 비해 더 높게 유지되고 있었다. 한편, BPND의 활성도는 정상군 24개월은 3개월에 비해 유의하게 감소하였으나, 홍삼투여군은 유의성은 없었고 감소하는 경향만을 나타내었다. 따라서 일반적으로 흰쥐의 간 이물질대사 중 Phase I에 관여

Table 2. Age-related changes of ethoxycoumarin O-deethylase and benzphetamine N-demethylase activities in liver microsomes of the control group and ginseng supplemented group.

Age (months)	Ethoxycoumarin O-deethylase ^a		Benzphetamine N-demethylase ^b	
	Normal	Ginseng	Normal	Ginseng
3	34.6 \pm 3.5	36.2 \pm 2.8	7.94 \pm 0.95	8.12 \pm 0.56
6	32.1 \pm 3.7	34.4 \pm 3.2	7.76 \pm 1.10	7.84 \pm 0.64
12	30.2 \pm 2.8	32.5 \pm 4.9	7.08 \pm 1.12	7.57 \pm 0.82
24	24.8 \pm 2.9*	31.0 \pm 4.5#	5.72 \pm 0.91*	6.81 \pm 0.97

a: arbitrary fluorescent unit, b: nmoles/mg protein min.

Male S.D. rats received drinking water with or without Korean red ginseng extracts (25 mg/kg body weight) Each point is the mean \pm SD with 8 male S.D. rats.

* : Significantly different from 3 months of rats ($p < 0.01$).

: Significantly different from 24 months of normal group ($p < 0.05$).

Table 3. Age-related changes of cytochrome b₅ level and b₅ reductase activity in liver microsomes of the normal group and ginseng supplemented group.

Age (months)	Cytochrome b ₅ ^{a)}		Cytochrome b ₅ reductase ^{b)}	
	Normal	Ginseng	Normal	Ginseng
3	0.52 ± 0.07	0.51 ± 0.07	3.47 ± 0.28	3.58 ± 0.35
6	0.50 ± 0.06	0.52 ± 0.05	3.52 ± 0.35	3.54 ± 0.31
12	0.41 ± 0.06	0.46 ± 0.04	2.60 ± 0.33	2.97 ± 0.13
24	0.40 ± 0.04	0.44 ± 0.05	2.67 ± 0.22*	2.88 ± 0.44

a : nmoles/mg protein. b : umoles/mg protein/min.

Male S.D. rats received drinking water with or without Korean red ginseng water extracts (25 mg/kg body weight) Each point is the mean ± SD with 8 male S.D. rats.

* : Significantly different from 3 months of rats (p < 0.01).

하는 효소의 활성도는 노화에 따라서 감소하는데, 홍삼을 장기적으로 공급하면 노화에 따른 이들 효소들의 활성도 감소가 어느 정도 완화될 수 있다고 판단할 수 있다.

간의 마이크로솜에서 cytochrome b₅/b₅ reductase 전자 수송계의 기능은 특히 소포체에서 이물질대사 기능 (MFOs)과 지질과산화 반응 그리고 지방산의 불포화 반응에도 관련이 있기 때문에 막의 유동성과 노화를 유지하는데 매우 중요한 요소로 주목되고 있다 (Schenkman & Jansson, 1999). 두 시험군의 흰쥐 간 마이크로솜에서 나이가 들어감에 따라 cytochrome b₅의 함량과 NADH-cytochrome b₅ reductase의 활성도 변화를 측정된 결과는 Table 3과 같다. Table 3에서와 같이 흰쥐 간에서 cytochrome b₅의 함량은 나이가 들어감에 따라 두 시험군 모두 감소하는 경향을 나타내었으나 유의성은 없었으며, 같은 나이에서도 두 그룹간의 유의한 차이를 보이지 않았다. 정상군 24개월 나이인 흰쥐 간에서 cytochrome b₅ reductase의 활성도는 3개월에 비해 크게 감소하였으나, 24개월 홍삼투여군에서 이 효소의 활성도는 3개월에 비해 감소하는 경향만을 나타내었으며, 같은 나이에서 두 그룹간 이 효소 활성도의 유의한 차이는 나타내지 않았다. 따라서 흰쥐 간에서 cytochrome b₅ system에 관여하는 효소들의 활성도는 인삼투여에 의해서 크게 영향을 받지 않고 있다고 판단된다.

GST는 이물질대사의 phase II 효소중의 하나로서 생체내에서 산소중심의 라디칼 생성물이나 phase I 대사산물을 무독화시키기 위해서 glutathione과 결합시키는 효소이다 (Xu *et al.*, 2005). 노화에 따른 GST 활성도 변화도 GST 기질, 조직, 성, 실험동물 종에 따라 유지 (Fujita *et al.*, 1985), 증가 (Blanco *et al.*, 1987), 감소 (Stohs *et al.*, 1982)등의 다양한 결과가 보고되고 있으나 일반적으로 GST에 의한 CDNB의 conjugation은 간에서 노화에 따라 감소한다고 보고되고 있다 (Yargicoglu *et al.*, 2001). Fig. 3은 정상군과 홍삼투여군이 간 세포질 분획에서 나이에 따른 GST의 활성도 변화를 측정된 결과이다. Fig. 3에서와 같이 GST의 활성도는 정상군과 홍삼투여군 모두 나이가 들어감에 따라 감소하였으며 특히 정

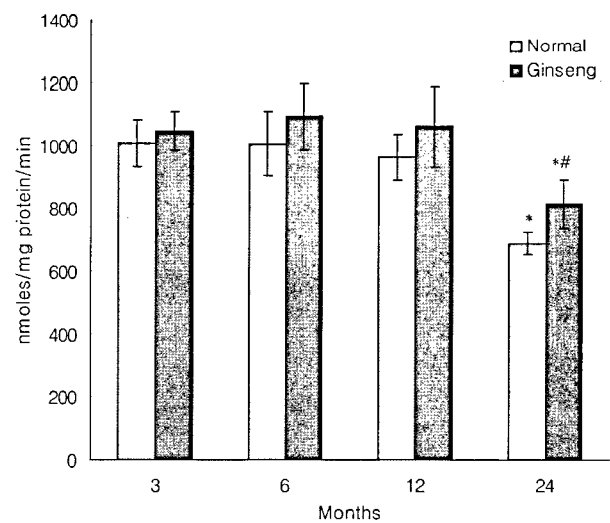


Fig. 3. Age-related changes of glutathione-S-transferase activities in liver cytosols from the normal group and ginseng supplemented group.

Male S.D. rats received drinking water with or without Korean red ginseng water-extracts (25 mg/kg body weight). Each point is the mean ± SD with 8 male S.D. rats.

* : Significantly different from 3 months of rats (p < 0.01).

: Significantly different from 24 months of normal group (p < 0.05).

상군 24개월에서 이 효소의 활성도는 3개월의 68.2% 수준을 유지하고 있었으나 홍삼 투여군은 3개월의 77.4%를 유지하고 있었다. 또한 이 효소의 활성도가 12개월까지 같은 나이에서 두 그룹간의 유의한 차이를 나타내지 않았으나 24개월에서는 홍삼투여군이 정상군보다 그 활성도가 높게 유지하고 있었다. Phase II 효소군의 기능도 물론 공급한 정상군은 노령기에 급격히 감소하는데 반해, 홍삼 물추출물 공급하면 그 활성도의 감소를 억제하고 조절할 수 있다고 판단된다.

따라서 이와 같은 결과들을 종합하면 특이 질환이 control되지 않는 open barrier system에서 사육한 흰쥐에 강장제로서 알려진 홍삼 물추출물의 공급은 나이가 들어갈수록 감소하는

간의 이물질 대사 효소의 기능을 유지 조절할 수 있다는 것을 암시해 준다.

적 요

본 연구는 흰쥐에게 이유기부터 노령기까지 장기간 홍삼 물 추출물을 공급하고 노화에 따른 간의 이물질 대사 효소군의 활성도에 미치는 영향을 조사하였다. 흰쥐에 홍삼 물 추출물 공급으로 특이한 질병은 발견되지 않았으며, 간의 무게 및 간 지수로 알려진 혈청의 GOT와 GPT활성도에 큰 영향을 미치지 않았다. 간의 이물질 대사효소중 Phase I 효소계인 cytochrome P450, NADPH-cytochrome P450 reductase, BPND, ECOD의 활성도와 Phase II계인 glutathione S-transferase의 활성도는 정상군과 홍삼투여군 모두 노화에 따라 감소하였는데 반하여, 홍삼의 물 추출물 투여는 이 활성도의 감소를 완화하였다. 간의 cytochrome B₅의 함량과 NADH cytochrome b₅ reductase의 활성도도 노화에 따라 두 그룹 모두 감소하였으나 노령기까지 같은 나이에서 두 그룹간의 뚜렷한 차이를 보이지 않았다.

이상의 결과로 보아 흰쥐에 장기간 홍삼의 물 추출물 공급은 노년기까지 간에 부담이 되지 않으며, 노화에 따라 감소하는 간의 이물질 대사 기능을 더 완하시킬 수도 있다는 것을 암시해 준다.

LITERATURE CITED

- Attele AS, Zhou YP, Xie JT, Zhang L, Dey L, Pugh W, Rue PA, Polonsky KS, Yana CS (2002) Antidiabetic effects of Panax ginseng berry extract and the identification of an effective components. *Diabetes*. 51:1851-1858.
- Bansal SK, Love J, Gurtoo HL (1983) High pressure liquid chromatographic separation of multiple forms of cytochrome P-450. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 117:268-274.
- Birnbaum LS (1980) Altered hepatic drug metabolism in senescent mice. *Exp. Geronto.* 15:259-267.
- Blanco P, Machado A, Satrustegui J (1987) Variations due to hypoxia and ageing in the activities of glutathione-S-transferase and NADPH-cytochrome C reductase. *Mech. Ageing Dev.* 39:11-19.
- Choi HK, Seong DH, Rha KH (1995) Clinical efficacy of Korean red ginseng for erectile dysfunction. *Intl. J. Impot. Res.* 7:181-186.
- Debersac P, Vernevaut MF, Amiot MJ, Suschetet M, Siess MH (2001) Effects of a water-soluble extract of rosemary and its purified component rosmarinic acid on xenobiotic-metabolizing enzymes in rat liver. *Food Chem. Toxicol.* 39:109-117.
- Fujita S, Katagawa H, Ishizawa H, Suzuki T, Kitani K (1985) Age-associated alterations in hepatic glutathione-S-transferase activities. *Biochem. Pharmacol.* 34:3891-3894.
- Greenlee WF, Poland A(1978) An improved assay of 7-ethoxy-coumarine O-deethylase activity. Induction of hepatic enzyme activity in C57BL/6J and DBA/2J mice by phenobarbital, 3-methylcholanthrene and 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-p-dioxin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 251:1385-1391.
- Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB (1974) Glutathione-S-transferase. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J. Biol. Chem.* 249:7130-7139.
- Hartley DE, Elsabagh S, File SE (2004) Gincosan(a combination of Ginkgo biloba and Panax ginseng) : the effects on mood and cognition of 6 and 12 weeks treatment in post-menopausal women. *Nutr. Neurosci.* 7:325-333.
- Hartz AT, Bertler S, Noyes R, Hoehms J, Logemann C, Schnift S, Butain Y, Wang W, Brake K, Erake M, Kautzman H (2004) Randomized controlled fatigue trial of Siberian ginseng for chronic fatigue. *Psychol Med.* 34:51-61.
- Jeong CS, Hyun JE, Kim YS (2003) Ginsenoside Rb1: the anti-ulcer constituents from the head of Panax ginseng. *Arch. Pharm. Res.* 26:906-911.
- Kenyon C (2005) The plasticity of aging : insights from long-lived mutants. *Cell.* 120:449-460.
- Kimura Y, Okuda H, Arichi S (1988) Effects of various ginseng saponins on 5-hydroxytryptamine release and aggregation in human platelets. *J. Pharm. Pharmacol.* 40:838-843.
- Lee SH, Jang BH, Kim SY, Lee EH, Chung BC (2006a) The antistress effect of ginseng total saponin and ginsenoside Rg3 and Rb1 evaluated by brain polyamine level under immobilization stress. *Pharmacol Res.* 54:46-49.
- Lee SE, Seung NS, Bang JK, Kang SW, Lee SW, Chung TY (2003) Inhibitory effect against angiotensin converting enzyme and antioxidant activity of panax ginseng C.A. meyer extracts. *Kor. J. Med. Crop. Sci.* 11:236-245.
- Lee SE, Sung WL, Bang JK, Yu YJ, Seong NS (2004) Antioxidant activities of leaf, stem and root of panax ginseng C. A. meyer. *Kor. J. Med. Crop. Sci.* 12:237-242.
- Lee WK, Kae ST, Liu IM, Cheng JT (2006b) : Increase of insulin secretion by ginsenoside Rb2 to lower plasma glucose in wistar rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physio.* 33:27-32.
- Li G, Wang Z, Sun Y, Liu K, Wang Z (2006) Ginsenoside 20(S)-protopanaxadiol inhibits the proliferation and invasion of human fibrosarcoma HT1080 cell. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 98:588-592.
- Lim HB, Sohn HO, Lee YG, Lee DW (1997) Effect of food restriction on age-related changes of liver microsomal cytochrome P450 system. *Kor. J. Gerontol.* 7:29-33.
- Lim HB, Sohn HO, Lee DW (2005) Physiological changes with age by the chronic administration of Korean red ginseng in Sprague-Dawley rats. *Kor. J. Med. Crop. Sci.* 13:242-248.
- Lin JH, Lu AY (2001) Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin. Pharmacokin.* 35:361-390.
- Liu LP, Liu JF, Lu YO (2001) Effect of Sherg-Mai injection on the RRPP synthetase activity in BFU-es and CFU-es from bone marrows of mice with benzen-induced aplastic anemia. *Life Sci.* 69:1373-1379.
- Lowry OH, Rosebrough HJ, Farr AL, Randall RJ (1951) Protein measurement with the Folin-phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193:265-275.
- McLean AJ, Le Couteur DG (2004) Aging biology and geriatric

- clinical pharmacology. *Pharmacol. Rev.* 56:163-184.
- Mihara K, Sato R** (1975) Partial purification of NADH-cytochrome b5 reductase from rabbit liver microsomes with detergents and its properties. *J. Biochem. Tokyo* 71:725-735.
- Nachtiqal, MC, Patterson RE, Stratton KL, Adams LA, Shattuck AL, White E** (2005) Dietary supplements and weight control in a middle-age population. *J. Altern. Complement Med.* 11:909-915.
- Nakagima T, Wang RS, Katakura Y, Kishi R, Elovara E, Park SS, Gelboin HV, Vainio H** (1992) Sex-, age- and pregnancy-induced changes in the metabolism of toluene and trichloroethylene in rat liver in relation to the regulation of cytochrome P450IIE1 and P450IIC11 content. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 261:849-874.
- Omura T, Sato R** (1964) The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. I. Evidence for its hemoprotein nature. *J. Biol. Chem.* 239:2370-2378.
- Plewka A, Kaminski M, Plewka D** (1998) Ontogenesis of hepatocyte respiration processes in relation to rat liver cytochrome P450-dependent monooxygenase system. *Mech. Ageing.* 105:197-207.
- Rivera E, Ekholm Pettersson F, Inganas M, Paulie S, Gronvik KO** (2005) The Rb1 fraction of ginseng elicits a balanced Th1 and Th2 immune response. *Vaccine* 23:5411-5419.
- Ryff CD, Singer BH** (2005) Social environments and genetics of aging : advancing knowledge of protective health mechanisms. *J. Gerontol. Psychol. Sci. Soc. Sci.* 60:12-23.
- Schenkman JB, Jansson I** (1999) Interactions between cytochrome P450 and cytochrome b5. *Drug Metab. Rev.* 31: 351-364.
- Sharma SD, Iqbal M** (2005) Lithium induced toxicity in rats : a hematological, biochemical and histopathological study. *Biol. Pharm. Bull.* 28:834-837.
- Shin HJ, Kim YS, Kwak YS, Song YB, Kim YS, Park JD** (2004) Enhancement of antitumor effects of paclitaxel(taxol) in combination with red ginseng acidic polysaccharide. *Planta Med.* 70:1033-1038.
- Shin JY, Song JY, Yun YS, Yang HO, Rhee DK, Pyo S** (2002) Immunostimulating effects of acidic polysaccharides extract of Panax ginseng on macrophage function. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 24:469-482.
- Stohs SJ, Al-Turk WA, Angel CR** (1982) Glutathione-S-transferase and glutathione reductase activities in hepatic and extra-hepatic tissues of female mice as a function of age. *Biochem. Pharmacol.* 31:2113-2116.
- Thomas PE, Lu AYH, Ryant D, West SB, Kawarek J, Levin W** (1976) Multiple forms of rat liver cytochrome P-450. Immunochemical evidence with antibody against cytochrome P-448. *J. Biol. Chem.* 251:1385-1395.
- William CHJr, Kamin M** (1962) Microsomal triphosphopyridine nucleotide- cytochrome C reductase of liver. *J. Biol. Chem.* 237:587-595.
- Xu C, Li CY, Kong AN** (2005) Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics. *Arch. Pharm. Res.* 28:249-268.
- Yargicoglu P, Gumusluoriob S, Agar A, Korgun DK, Kucukatay V** (2001) Effect of sulfur dioxide inhalation on erythrocyte antioxidant status, food intake, and lipid peroxidation during aging. *Arch. Environ. Health.* 56:53-57.
- You JS, Huang HF, Chang YL** (2005) Pamax ginseng reduces adriamycin-induced heart failure in rats. *phytother. Res.* 19: 1018-1022.
- Zhou W, Chai H, Lin PH, Lumsden AB, Yao Q, Chen C** (2005) Ginsenoside Rb1 blocks homocystein-induced endothelial dysfunction in porcine coronary arteries. *J. Vasc. Surg.* 41:861-868.