

# 발효에 의한 오가피의 항당뇨 활성 촉진

함성호 · 임병락<sup>1</sup> · 유가화<sup>2</sup> · 가선오<sup>2</sup> · 박병현<sup>2\*</sup>

한서제약(주), 1: (주)에이치앤비티 코리아, 2: 전북대학교 의과대학연구소 · 의학전문대학원 생화학교실

## Fermentation Increases Antidiabetic Effects of Acanthopanax Senticosus

Seongho Ham, Byunglak Lim<sup>1</sup>, Jiahua Yu<sup>2</sup>, Sun-O Ka<sup>2</sup>, Byung-Hyun Park<sup>2\*</sup>

Han Seo Pharm. Co., Ltd., 1: H&BT Co, Ltd.,

2: Department of Biochemistry, Medical School and Institute for Medical Sciences, Chonbuk National University

Extract of *Acanthopanax senticosus* has recently been demonstrated to possess significant antidiabetic potential, in accordance with the traditional use of this plant as an antidiabetic natural health product. The present study evaluated the effects of fermented extract (FE) of this plant on glucose-stimulated insulin secretion, glucose uptake, and streptozotocin-induced type 1 diabetes model. A 3 h pretreatment with FE prevented IL-1 $\beta$  and IFN- $\gamma$  toxicity in isolated rat islets. However, it did not affect insulin-stimulated glucose uptake in C2C12 myotubes. In addition, pretreatment of mice with FE blocked the destruction of streptozotocin-induced islets and the development of type 1 diabetes. FE reduced blood glucose level, increased insulin secretion, and improved glucose tolerance in streptozotocin-treated mice, whereas nonfermented extract (NFE) had moderate effects. Immunohistochemical staining for insulin clearly showed that pretreatment with FE blocked the STZ-induced islets destruction and restored the number of islet cells that secreted insulin to the level of the control. Although the active principles and their mechanisms of action remain to be identified, FE may nevertheless represent a novel complementary therapy and a source of novel therapeutic agents against type 1 diabetes mellitus.

Key words : *Acanthopanax senticosus*, fermentation,  $\beta$  cells, cytokine, streptozotocin

### 서 론

인삼 (*Panax ginseng*)이 가진 saponin 배당체는 장내미생물에 의하여 탈당화되고, 일부 탈당화된 monoglycoside 또는 완전 탈당화 된 비당부 (aglycon)가 흡수되어 인삼 saponin의 활성을 나타내는 것으로 알려졌다<sup>1,2</sup>. 황금 (*Scutellariae Radix*)의 baicalin, 치자 (*Gardenia Furctus*)의 geniposide, 감초 (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch)의 glycyrrhizin은 인삼 사포닌과는 aglycon의 구조는 다르나 모두 배당체 (glycoside)로 존재하고 있으며, 장내미생물의 영향을 받아 baicalin은 baicalein으로<sup>3</sup>, geniposide는 monoglycoside로<sup>4</sup>, glycyrrhizin은 glycyrrhetic acid<sup>5</sup>로 대사되어 흡수되는 것으로 알려져 있다. 따라서 장내세균에 의한 천연물질의 대사과정을 이해하는 것은 천연물질의 약

리 활성을 이해하는데 매우 중요하다.

오가피 (*Acanthopanax senticosus*)는 오갈피라고도 불리우며, 인삼, 산삼과 함께 오가과에 속한다. 인삼과 산삼이 음식물인데 반해 오가피는 양지식물이다. 오가피에 의해 면역 증강<sup>6</sup>, 혈당강하<sup>7</sup>, 항바이러스 작용<sup>8</sup>, 항암작용<sup>9</sup>, 노화방지<sup>10</sup>, 스트레스 저항<sup>11</sup>, 및 지구력향상 기능이 보고되었다<sup>12</sup>. 최근에 본 연구진은 오가피가 지질대사에 중요한 lipoprotein lipase의 효소 활성을 증가시켜 중성지방의 대사를 촉진시킬 가능성을 보고한 바 있다<sup>13</sup>.

배당체는 그 구조에 따라 비배당부와 배당부로 나뉜다. 즉 비배당부에 당이 결합된 형태를 배당체라 한다. 오가피에 들어 있는 lupane 배당체는 사람의 장내 유산균에 의해 비배당부로 생물 전환된다는 보고가 있으며<sup>14,15</sup>, 이러한 비배당부가 흡수되어 약리효과를 나타낸다는 것은 잘 알려져 있다. 대표적인 예로 인삼의 saponin은 다마란 사포닌에 당이 결합된 사포닌으로서 경구 투여시 쉽게 흡수되지 않고 대신 장내 미생물에 의하여 monoglycoside 또는 aglycon 형태로 흡수되어 약리효과를 나타

\* 교신저자 : 박병현, 전주시 덕진구 금암동 2-20 전북대학교 의학전문대학원

· E-mail : bhpark@chonbuk.ac.kr, · Tel : 063-270-3139

· 접수 : 2008/01/24 · 채택 : 2008/02/12

낸다<sup>1,2,16</sup>). 오가피종 (*Acanthopanax senticosus araliaceae*)에 함유한 활성성분으로는 lignan, terpenoid, saponin, polysaccharide 등이 알려져 있으며, 이중에서도 oleanolate 계열의 saponin 배당체들이 항당뇨 활성을 가진 것으로 보고 되었다<sup>17</sup>).

우리 몸 속의 장내세균은 다양한 방법을 통해 인간의 건강에 영향을 미친다. 외부에서 침입한 세균에 의해 설사, 식중독 등의 부작용이 나타나기도 하지만, 정상적인 장내유산균은 영양물질의 흡수, 점막보호, 장내 혈관생성의 조절, 이물질의 대사, 면역 증강 등을 일으킨다<sup>18-20</sup>). 이 외에도 장내유산균은 천연물질의 배당체를 비배당부로 전환시키는 역할을 수행하여 천연물질의 약리활성을 조절한다<sup>21,22</sup>). 오가피를 비롯한 천연물질의 약리적 효과는 개인에 따라 그 차이가 크다. 이는 아마도 개인마다 장내유산균의 종류 및 숫자의 차이에 의해 천연물질의 장내 대사가 다르기 때문일 것으로 추정하고 있다. 이에 본 연구에서는 이러한 장내 미생물의 역할을 근거하여 유산균으로 오가피 추출물을 발효시키고 이를 쥐에 복용시킨 후 항당뇨 효과에 미치는 영향을 관찰하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 세포배양, 균주 및 시약

C2C12 세포는 American Type Culture Collection (ATCC)에서 구입하여 DMEM 배지에서 10% fetal bovine serum, 2 mM glutamine, 100 units/ml of penicillin, 100 µg/ml of streptomycin, 2.5 µg/ml of amphotericin B를 첨가한 후 CO<sub>2</sub> incubator에서 배양하였다. IL-1β와 IFN-γ는 R&D에서 구입하였고, 기타 다른 시약은 Sigma에서 구입하였다. *Lactobacillus casei* (ATCC 80382)는 한국 미생물보존센터에서 공급받았으며, MRS (Difco) 배지에 증식시킨 다음 colony를 멸균된 식염수에 현탁하여 3000 rpm으로 5 분간 원심 분리한 다음 침전물을 얻어 다시 멸균 식염수로 현탁하고 이를 발효용 균주액으로 사용하였다.

### 2. 오가피 추출물 (NFE)의 조제

오가피는 시중에서 구입하였으며, 오가피 1 kg에 정제수 10 리터를 넣고 80~90℃를 유지하면서 3 시간 동안 추출하고 여과하였다. 다시 동일하게 1 회 더 반복 추출한 다음 여액을 모아 60℃ 이하를 유지하면서 총량이 1 kg이 되도록 감압농축하여 만들었다.

### 3. 유산균에 의한 오가피 발효물 (FE)의 조제

오가피추출물 (NFE) 1 리터에 포도당 10 g을 가해 녹인 다음 고온고압 멸균하고 실온으로 냉각하고, 유산균액 10 ml를 가하고 30~32℃를 유지하면서 30 일간 배양하여 배양액을 만들었다. 이 액을 다시 고온고압 멸균한 다음 60℃ 이하를 유지하면서 진공건조하여 건조물 약 85 g을 얻어 이를 오가피발효물 (FE)로 사용하였다.

### 4. 췌장 islet의 분리

췌장 islets은 수컷 Sprague-Dawley rats로부터 collagenase digestion 방법에 의해 분리하였다<sup>6</sup>). 분리한 후 islets은 2 mM

L-glutamine, 10% heat-inactivated fetal calf serum, 100 units/ml penicillin, 100 µg/ml streptomycin이 첨가된 RPMI-1640 medium에서 하루 동안 안정화 시킨 후 실험에 사용하였다.

### 5. 인슐린 분비능 분석 (glucose-stimulated insulin secretion assay)

Islets에 싸이토키인을 24 시간 동안 처리한 후 3 mM D-glucose가 포함된 Krebs-Ringer bicarbonate buffer (25 mM Hepes, 115 mM NaCl, 24 mM NaHCO<sub>3</sub>, 5 mM KCl, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 2.5 mM CaCl<sub>2</sub>, 0.1% bovine serum albumin)로 3번 washing 한 후 5.5 mM 또는 20 mM D-glucose에 30 분간 노출시킨 후 분비된 인슐린 양을 radioimmunoassay kit (Linco Research)를 이용하여 측정하였다.

### 6. Glucose uptake study

C2C12 세포를 Krebs-Ringer phosphate buffer (KRB: 25 mM HEPES, pH 7.4, 118 mM NaCl, 4.8 mM KCl, 1.3 mM CaCl<sub>2</sub>, 1.2 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1.3 mM MgSO<sub>4</sub>, 5 mM NaHCO<sub>3</sub>, 0.07% BSA, and 5.5 mM glucose)로 세척한 후 serum-free media로 3 시간 안정화 시켰다. 오가피를 처리한 후에 세포를 0.5 Ci of 2-deoxy-D-[<sup>3</sup>H] glucose가 포함된 KRB로 20 분간 반응시켰다. 차가운 PBS를 처리함으로써 반응을 종결시켰다. 0.1% SDS를 처리하여 세포를 깬 후 radioactivity를 liquid scintillation counter를 사용하여 측정하였다.

### 7. 제 1 형 당뇨병 유발

5-6 주령의 ICR mice를 사용하였다. 당뇨병을 유발하기 위해 하루에 한번씩, 5 일간 streptozotocin (50 mg/kg body weight; 0.2 ml)을 sodium citrate buffer (pH 4.0)에 녹여 복강내로 주사하였다. 오가피의 효과를 관찰하기 위해 마우스에게 streptozotocin을 주사하기 전에 오가피를 3 일간 5 g/kg/day씩 복강내로 주사하였다. 마우스는 다음과 같이 4 군으로 나누어 실험을 했다. 1) 아무것도 처리하지 않은 대조군, 2) streptozotocin 처리군, 3) 오가피 (NFE) + streptozotocin 처리군, 4) 발효된 오가피 (FE) + streptozotocin 처리군 (n=7, 각 군). 처음 streptozotocin을 처리 한 날을 day 1으로 정의 하였다. 대조군은 citrate buffer만 투여하였다. 5 일째 마우스를 희생시키고, 혈액을 채취하여 1 mg/ml EDTA가 들어있는 tube에 보관하여 insulin과 glucose 농도를 측정하였다. Glucose 농도는 glucose oxidase 방법 (Sigma)을 통해 측정하였고, insulin 농도는 radioimmunoassay kit (Linco Research)를 통해 측정하였다. 동물 실험에 관한 모든 사항은 전북대학교 실험동물위원회 (Institutional Animal Care and Use Committee at Chonbuk National University)의 승인을 얻은 후 시행하였다.

### 8. Glucose tolerance test

마우스를 16 시간 동안 금식을 시키고 복강내로 glucose를 1.5 g/kg of body weight 농도로 주사한 후 꼬리의 끝을 잘라 glucometer를 이용하여 30 분, 1 시간, 2 시간, 3 시간에 혈중

glucose 농도를 측정하였다.

9. 췌장 조직의 면역염색

면역염색을 위해, DAKO Envision system (DAKO)을 이용하였다. 췌장을 떼어서 즉시 고정액 (10% formalin solution in 0.1 M PBS)에 넣은 후 4 시간 후에 0.1 M PBS로 세척하였다. Paraffin으로 block을 만든 후 4 μm 두께로 잘라 section을 만들었다. Deparaffinization 과정을 거친 후에 Protein Block Serum-Free (DAKO)로 실온에서 10 분간 반응시켜 비특이적 반응을 제거하였다. 2 시간 동안 실온에서 인슐린에 대한 항체 (Santa Cruz Biochemicals) 반응시켜 면역염색을 실시하였다.

10. 통계분석

통계분석은 Student's t-test와 ANOVA를 이용하였고, p<0.05를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 췌장 islet에서 오가피에 의한 인슐린 분비능 유지

췌장 islet을 분리한 후 3 시간 동안 500 g/ml의 오가피를 전처리한 후 싸이토카인인 IL-1β (2 ng/ml)와 IFN-γ (100 U/ml)를 병합하여 24 시간 동안 처리하였다. 대조군 islets의 경우 20.1 ± 2.2 ng/ml 농도의 인슐린을 분비 하였으나, 싸이토카인 처리군은 10.4 ± 3.2 ng/ml 농도의 인슐린을 분비 하였다 (p<0.01). 발효된 오가피 (FE)를 처리한 경우 발효되지 않은 오가피 (NFE)에 비해 인슐린 분비능 유지가 뚜렷하게 증가함을 관찰하였다(Fig. 1).

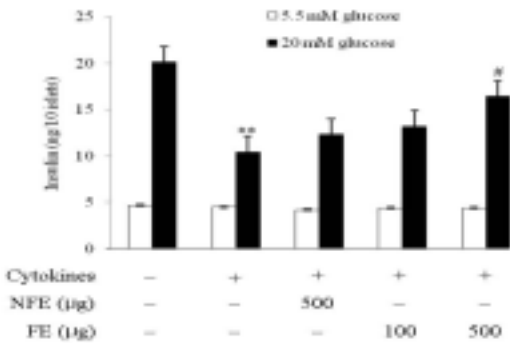


Fig. 1. Acanthopanax senticosus extract inhibits IL-1β and IFN-γ-induced reduction of glucose-stimulated insulin secretion in rat islets. Rat islets (10 islets/500 μl) were treated with IL-1β and IFN-γ with or without a 3 h pretreatment with Acanthopanax senticosus extract. Following 24 h of incubation, glucose-stimulated insulin secretion was quantified. The results of triplicate samples are expressed as the mean ± the SEM. \*\*p<0.01 vs. untreated control; #p<0.05 vs. IL-1β + IFN-γ.

2. C2C12 myotubes에서 오가피에 의한 glucose uptake에 미치는 영향

다음으로 오가피가 제 2형 당뇨병에 이용이 가능한지를 알아보기 위해 C2C12 myotubes를 이용하여 glucose uptake를 관찰 하였다. Fig. 2에서 보는 바와 같이 C2C12 myotubes에 100 nM 농도의 인슐린을 처리하면 glucose uptake가 약 1.8 배 정도 증가하였다. 오가피를 전처리 한 경우 발효 여부와 관계없이 인

슐린에 의한 glucose uptake에 아무런 영향을 미치지 않았다.

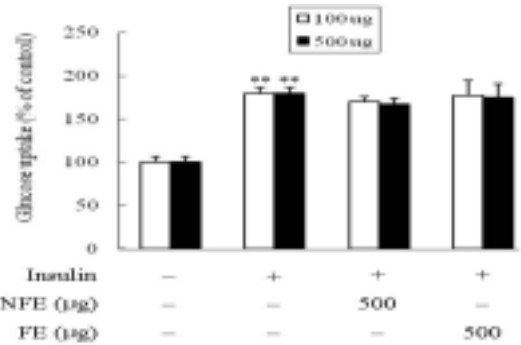


Fig. 2. The effect of Acanthopanax senticosus extract on glucose uptake in C2C12 myotubes. C2C12 cells were pretreated with or without Acanthopanax senticosus extract as indicated and then treated with 100 nM insulin for 2 h. Glucose uptake was measured as described in Materials and Methods. The results represent the mean ±SEM for two independent assays in triplicate. \*\*p<0.01 vs. untreated control.

3. 당뇨병 유발 마우스에서 오가피가 혈중 glucose, insulin 및 조직에 미치는 영향

In vitro 실험을 통해 확인한 오가피의 항당뇨 효과를 in vivo 실험에서 확인하고자 streptozotocin 유발 당뇨쥐 모델을 사용하였다. ICR mice에 오가피 (5 g/kg/day)을 3 일간 복강내로 투여하였다. 그런 다음 streptozotocin을 50 mg/kg 농도로 5일간 복강내로 주사하였다. 먼저 혈중 glucose 농도가 증가함에 따라 췌장 islets으로부터 인슐린 분비 능력을 측정하기 위해 glucose tolerance test를 시행하였다. 마우스를 16 시간 굶긴 후 glucose (1.5 g/kg body weight)를 당뇨 유발 쥐의 복강내로 주사했을 때 60 분 후에 최고치에 도달하였다(Fig. 3).

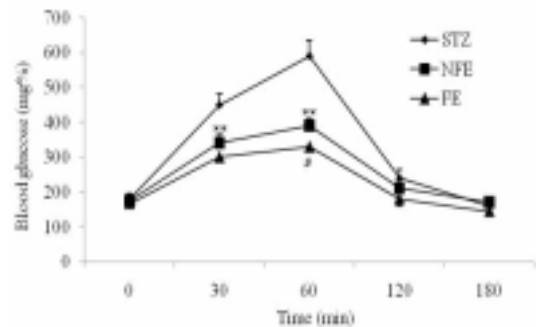


Fig. 3. Oral glucose tolerance test of diabetic mice and diabetic mice treated with Acanthopanax senticosus extract. ICR mice were injected with Acanthopanax senticosus extract via i.p. in a daily dose of 5 g/kg/day, and then injected with STZ (50 mg/kg) via i.p. for 5 days. After 16 h fasting, tail blood samples (5 μl) were collected at 0, 30 min, 1h, 2h, and 3h after the intraperitoneal glucose challenge (1.5 g/kg) and measured plasma glucose. The results of triplicate samples are expressed as the mean ± the SEM. \*\*p<0.01 vs. STZ; #p<0.05 vs. NFE of Acanthopanax senticosus.

오가피를 미리 먹인 쥐의 경우 혈중 glucose 농도의 증가가 유의하게 감소하였으며, 발효 시킨 오가피 (FE)의 경우 그렇지 않은 오가피 (NFE)에 비해 혈중 glucose 농도 증가가 더 유의하게 감소하였다. 또한 오가피를 처리한 마우스에 있어 공복시 혈중 glucose 농도와 인슐린 농도는 streptozotocin 유발 당뇨쥐와 비교했을 때 glucose 농도는 더 낮고, 인슐린 농도는 더 높았다

(Fig. 4). 마찬가지로 발효 오가피를 사용한 경우 혈중 혈중 glucose 농도 및 인슐린 농도는 더욱더 정상쥐에 가까운 수치를 보였다.

다음으로 췌장 조직을 떼어 islets의 파괴 정도를 H&E 염색 (Fig. 5a-5d) 및 인슐린에 대한 immunohistochemistry (Fig. 5e-5h)을 통해 관찰하였다.

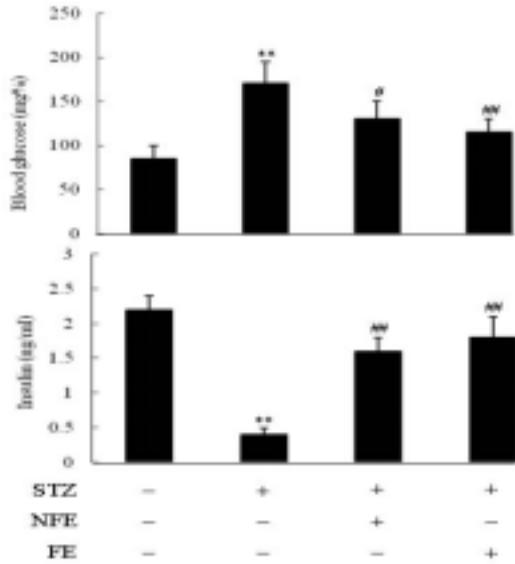


Fig. 4. The effect of *Acanthopanax senticosus* extract on blood glucose and insulin levels All experimental conditions for inducing diabetes were same as described in Fig. 3. Levels of fasting glucose and insulin were determined. The results of samples are expressed as the mean  $\pm$  the SEM. \*\* $p < 0.01$  vs. untreated control; # $p < 0.05$ , ## $p < 0.01$  vs. STZ.

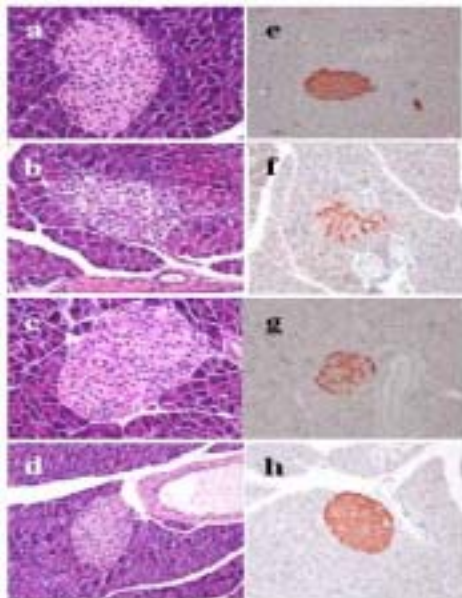


Fig. 5. *Acanthopanax senticosus* extract protects islets from STZ-induced destruction Pancreases were obtained from normal control (a, e), STZ-injected (b, f), NFE of *Acanthopanax senticosus* and STZ-injected (c, g), and FE of *Acanthopanax senticosus* and STZ-injected mice (d, h). The cellular morphologies of these same islets and of the adjoining exocrine regions were then counterstained with H-E (a-d). Islets were labeled for insulin antibody and peroxidase-labeled anti-rabbit IgG, and then examined by microscopy (e-h).

당뇨병 유발 마우스의 경우 lymphocyte의 침윤과 islets의 퇴행성 변화를 관찰할 수 있었다. 또한 immunohistochemistry 결과의 경우에도 insulin-immunoreactive  $\beta$  cells이 현저하게 감소하였다. 하지만 오가피를 전처리 한 경우, 특히 발효된 오가피 (FE)를 전처리 한 경우 streptozotocin 유발 islets의 파괴를 막을 수 있었고, insulin에 반응하는  $\beta$  cells가 유의하게 증가하였다 (Fig. 5d & 5h).

## 고 찰

본 연구에서 오가피를 발효시키면 사이토카인 및 streptozotocin에 대한 저항성이 증가하여 혈당 강하효과가 증가됨을 관찰하였다. 전통적으로 오가피를 비롯하여 많은 천연물질이 임상에 적용되어 왔다. 하지만 이런 천연물질은 개인마다 차이를 보이고, 이를 한의학에서는 체질에 따른 차이로 여겨왔다<sup>24</sup>). 또한 최근의 연구 결과에 의하면 장내에 기생하는 세균의 종류 혹은 그 양에 의해 천연물질을 복용한 후 생물학적 효능에 차이가 나타남이 보고되어 왔다<sup>21,22</sup>). 즉 천연물질이 우리 몸으로 흡수되기 전에 장내에서 활성화된 상태로 전환되는 과정이 필요하다. 이에 최근에는 약리활성을 지니는 비배당부만을 선택적으로 얻기 위한 노력이 진행되어 왔다. 이를 위해 초기에는 화학적으로 황산 또는 수산화나트륨과 같이 산이나 알칼리를 처리하여 배당체를 가수분해하는 방법이 시도되었다. 이 경우 비선택적으로 가수분해가 일어나고, 최종산물을 추가적으로 중화시키는 과정이 필요하다. 이런 번거로움을 극복한 방법이 장내에 기생하는 유산균을 이용하여 발효를 시키는 방법이다. 예를 들면 Canadian blueberry juice의 경우 발효과정을 통해 C2C12 myotubes에서 deoxyglucose의 uptake를 2 배 증가시키고<sup>25</sup>), 인삼의 경우 장내 세균에 의해 deglycosylation 된 후 fatty acid esterification 과정을 통해 활성화 된다<sup>2</sup>).

발효된 오가피의 항당뇨 효과를 나타내는 기전은 일차적으로 islets의 인슐린 분비능을 유지함에 의해 나타났다. 사이토카인을 islets에 처리하였을 때 islets이 파괴되어 인슐린 분비능이 감소하였다. 하지만 오가피를 전처리 하면 사이토카인에 의한 islets의 손상이 억제되었다. 사이토카인에 의한 islets의 손상기전은 NF- $\kappa$ B 활성화와 밀접한 관계가 있다<sup>23</sup>). 비록 본 연구에서 세포 수준에서 오가피가 사이토카인에 의한 NF- $\kappa$ B 활성을 억제함을 보여주지는 못했지만, 오가피 특히 발효된 오가피를 전처리 하면 islets의 인슐린 분비능이 거의 정상 islets과 비슷한 정도로 회복함을 관찰할 수 있었다. 또한 multiple low-dose streptozotocin을 투여하는 제 1형 당뇨병 동물 모델을 만들었을 때 형태학적으로 췌장 islets에서 인간의 제 1형 당뇨병과 비슷한 immune cell infiltration,  $\beta$ -cell degeneration, 인슐린에 대한 immunoreactivity 등의 소견이 나타났지만, 오가피를 전처리 했을 때 이런 소견이 사라지고, 기능적으로 혈중 glucose 및 인슐린 농도가 정상군과 비슷한 농도로 회복됨을 관찰할 수 있었다. 따라서 오가피는 제 1형 당뇨병의 진행 예방 및 islets transplantation 후 생존율을 높이는데 좋은 보조제로 사용이 가

능함을 의미해 주고 있다.

한편 오가피는 제 2형 당뇨병 모델에서는 아무런 효과를 보여주지 못했다. C2C12 myotubes를 이용하여 인슐린에 의한 glucose uptake를 배가 시키는지 여부를 관찰하였지만 아무런 효과가 없었다. 최근 Liu 등의 보고에 의하면<sup>26)</sup> 제 2형 당뇨병 모델에서 오가피를 처리하면 혈당이 감소함을 관찰하였다. In vivo 조건에서 인슐린의 효과를 증가시키는 기전은 다양하게 일어난다. 예를 들면 직접 인슐린 신호 전달 체계를 증가시킬 수도 있고, 인슐린에 영향을 받는 지방세포나 근육세포의 분화 및 성장에 영향을 미쳐 인슐린의 효과를 배가시킬 수도 있다<sup>27)</sup>. 본 실험에서는 C2C12 myotubes를 사용하여 glucose uptake를 관찰하는 in vitro 실험만을 수행하였기 때문에 제 2형 당뇨병 동물 모델에서 오가피의 항당뇨 효과를 보일 수 있는 가능성을 배제할 수 없다. Liu 등의 보고와 다른 결과를 보인 까닭은 아마도 본 연구에 사용한 오가피의 종류, 재배지역의 차이 및 추출 방법의 차이 등에 기인할 것으로 추측한다.

20 세기 항생제의 발견은 전염병으로부터 인간이 자유로워질 수 있어 근대 의학의 가장 위대한 업적 중의 하나로 평가되고 있다. 하지만 항생제의 무분별한 남용은 항생제 내성, 원내 감염 등의 부작용을 일으킬 뿐만 아니라 정상적인 인간 장내 세균의 조성 및 수량에 변화를 초래하여 천연물질의 흡수 및 생물학적 활성의 변화를 초래하였다. 천연물질은 오랫동안 경험을 통해 그 안정성 및 효능이 이 입증되었고, 특정한 유산균을 통한 천연물질의 선택적인 활성화는 그 천연물질의 효능을 배가시킬 뿐만 아니라 복용량의 감소로 인해 예상되는 부작용을 최소화 할 수 있는 장점이 있다. 이에 본 연구는 발효 과정을 통한 천연물질의 효능 증가에 대한 좋은 예가 될 수 있을 뿐만 아니라 제 1형 당뇨병의 예방 및 치료에 오가피를 사용할 수 있는 이론적 토대를 제공할 것으로 생각한다.

## 감사의 글

이 논문은 전북 과학연구단지 육성사업의 지원에 의하여 연구되었음.

## 참고문헌

- Bae, E.A., Han, M.J., Kim, E.J., Kim, D.H. Transformation of ginseng saponins to ginsenoside Rh2 by acids and human intestinal bacteria and biological activities of their transformants. Arch Pharm Res 27: 61-67, 2004.
- Hasegawa, H. Proof of the mysterious efficacy of ginseng: basic and clinical trials: metabolic activation of ginsenoside: deglycosylation by intestinal bacteria and esterification with fatty acid. J Pharmacol Sci 95: 153-157, 2004.
- Akao, T., Kawabata, K., Yanagisawa, E., Ishihara, K., Mizuhara, Y., Wakui, Y., Sakashita, Y., Kobashi, K. Baicalin, the predominant flavone glucuronide of scutellariae radix, is absorbed from the rat gastrointestinal tract as the aglycone and restored to its original form. J Pharm Pharmacol 52: 1563-1568, 2000.
- Akao, T., Kobashi, K., Aburada, M. Enzymic studies on the animal and intestinal bacterial metabolism of geniposide. Biol Pharm Bull 17: 1573-1576, 1994.
- Akao, T., Kobashi, K. Glycyrrhizin  $\beta$ -D-glucuronidase of Eubacterium sp. from human intestinal flora. Chem Pharm Bull (Tokyo) 35: 705-710, 1987.
- Steinmann, G.G., Esperester, A., Joller, P. Immunopharmacological in vitro effects of Eleutherococcus senticosus extracts. Arzneimittelforschung 51: 76-83, 2001.
- Sui, D.Y., Lu, Z.Z., Li, S.H., Cai, Y. Hypoglycemic effect of saponin isolated from leaves of Acanthopanax senticosus (Rupr. et Maxin.) Harms. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi 19: 683-685, 703, 1994.
- Glatthaar-Saalmuller, B., Sacher, F., Esperester, A. Antiviral activity of an extract derived from roots of Eleutherococcus senticosus. Antiviral Res 50: 223-228, 2001.
- Hibasami, H., Fujikawa, T., Takeda, H., Nishibe, S., Satoh, T., Fujisawa, T., Nakashima, K. Induction of apoptosis by Acanthopanax senticosus HARMS and its component, sesamin in human stomach cancer KATO III cells. Oncol Rep 7: 1213-1216, 2000.
- Lin, C.C., Huang, P.C. Antioxidant and hepatoprotective effects of Acanthopanax senticosus. Phytother Res 14: 489-494, 2000.
- Gaffney, B.T., Hugel, H.M., Rich, P.A. The effects of Eleutherococcus senticosus and Panax ginseng on steroidal hormone indices of stress and lymphocyte subset numbers in endurance athletes. Life Sci 70: 431-442, 2001.
- Szolomicki, J., Samochowiec, L., Wojcicki, J., Drozdziak, M. The influence of active components of Eleutherococcus senticosus on cellular defence and physical fitness in man. Phytother Res 14: 30-35, 2000.
- Yang, J.Y., Lee, K.S., Kim, M.K., Moon, S.K., Kang, M.K., Park, B.H., Kim, J.S., Park, J.W. Effect of Acanthopanax senticosus on lipoprotein lipase in 3T3-L1 adipocytes. Phytother Res 18: 160-163, 2004.
- Park, S.Y., Chang, S.Y., Yook, C.S., Nohara, T. New 3,4-seco-lupane-type triterpene glycosides from Acanthopanax senticosus forma inermis. J Nat Prod 63: 1630-1633, 2000.
- Yoshizumi, K., Hirano, K., Ando, H., Hirai, Y., Ida, Y., Tsuji, T., Tanaka, T., Satouchi, K., Terao, J. Lupane-type saponins from leaves of Acanthopanax sessiliflorus and their inhibitory activity on pancreatic lipase. J Agric Food Chem 54: 335-341, 2006.

16. Yim, J.S., Kim, Y.S., Moon, S.K., Cho, K.H., Bae, H.S., Kim, J.J., Park, E.K., Kim, D.H. Metabolic activities of ginsenoside Rb1, baicalin, glycyrrhizin and geniposide to their bioactive compounds by human intestinal microflora. *Biol Pharm Bull* 27: 1580-1583, 2004.
17. Xi, M., Hai, C., Tang, H., Chen, M., Fang, K., Liang, X. Antioxidant and antiglycation properties of total saponins extracted from traditional Chinese medicine used to treat diabetes mellitus. *Phytother Res*, 2007.
18. Eckburg, P.B., Bik, E.M., Bernstein, C.N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., Gill, S.R., Nelson, K.E., Relman, D.A. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 308: 1635-1638, 2005.
19. Hooper, L.V., Gordon, J.I. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 292: 1115-1118, 2001.
20. Hooper, L.V., Wong, M.H., Thelin, A., Hansson, L., Falk, P.G., Gordon, J.I. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 291: 881-884, 2001.
21. Kobashi, Y., Matsushima, T. Clinical analysis of recent lower lung field tuberculosis. *J Infect Chemother* 9: 272-275, 2003.
22. Kobashi, Y., Nakajima, M., Niki, Y., Matsushima, T. A case of acute eosinophilic pneumonia due to Sho-saiko-to. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 35: 1372-1377, 1997.
23. Kim, E.K., Kwon, K.B., Koo, B.S., Han, M.J., Song, M.Y., Song, E.K., Han, M.K., Park, J.W., Ryu, D.G., Park, B.H. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  protects pancreatic  $\beta$ -cells from cytokine-induced cytotoxicity via NF- $\kappa$ B pathway. *Int J Biochem Cell Biol* 39: 1260-1275, 2007.
24. Hasegawa, H., Sung, J.H., Benno, Y. Role of human intestinal *Prevotella oris* in hydrolyzing ginseng saponins. *Planta Med* 63: 436-440, 1997.
25. Vuong, T., Martineau, L.C., Ramassamy, C., Matar, C., Haddad, P.S. Fermented Canadian lowbush blueberry juice stimulates glucose uptake and AMP-activated protein kinase in insulin-sensitive cultured muscle cells and adipocytes. *Can J Physiol Pharmacol* 85: 956-965, 2007.
26. Liu, T.P., Lee, C.S., Liou, S.S., Liu, I.M., Cheng, J.T. Improvement of insulin resistance by *Acanthopanax senticosus* root in fructose-rich chow-fed rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 32: 649-654, 2005.
27. De Vos, P., Lefebvre, A.M., Miller, S.G., Guerre-Millo, M., Wong, K., Saladin, R., Hamann, L.G., Staels, B., Briggs, M.R., Auwerx, J. Thiazolidinediones repress ob gene expression in rodents via activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Clin Invest* 98: 1004-1009, 1996.