



고려인삼의 항당뇨 활성연구의 최근동향

Review on the Current Research of Korean Ginseng for its Antidiabetic Activity

문자영

창원대학교 자연과학대학 보건 의과학과

Ja Young Moon

Department of Biochemistry & Health Sciences, Changwon National University

1. 서론

우리나라가 급속한 산업화와 함께 경제적으로 여유를 가지게 되면서 식생활 습관에도 많은 변화를 초래하게 됨과 아울러 성인병의 발병도 급격히 늘고 있는 추세이다. 이 중에서 당뇨병 환자의 경우는, 대한당뇨학회에서 제시한 자료에 의하면, 1970년대에만 하여도 30만 명 정도였으나, 2009년도 현재는 전체 인구의 약 10%를 초과한 500여만 명으로 추산하고 있다. 더욱이 앞으로 10년 이내에 우리나라 국민의 1/4 이상이 당뇨병의 증상을 가지는 당뇨병 대란이 올 것으로 예상하고 있다.

당뇨병의 치료와 예방을 위하여 전 세계적으로 많은 노력이 이루어지고 있으며, 이 중에서 민속의약(folk medicine)으로 사용되어 온 많은 약용식물들이 당뇨 치료목적으로 적용되어 왔다. 이들 약용식물들 중에서 당뇨병 치료 및 예방효능 연구에 가장 많이 활용되고 있는 것이 바로 인삼이다. 이를 뒷받침할 수 있는 근거자료로는 미

국 국립의학도서관(National Library of Medicine, NLM) 산하의 National Center for Biotechnology Information(NCBI)에서 제공하는 PubMed에 등록되어 있는 논문들 중에서 “ginseng”을 keyword로 색인하면 2009년 현재까지 총 3500편이 검색되었으며, 이 중에서 “antidiabetic”을 keyword로 병행 색인하면 97편의 논문이 검색되었다. 약용식물들 중에서 인삼이 항당뇨 효능 탐색을 위하여 수행된 연구논문으로서는 꽤 많은 편이라고 생각된다. 연대별 발표논문 편수로는 2000년 이전에는 매년 2~3편이었으나 2000년 이후부터는 10여편으로 증가하였다.

당뇨연구의 기록들에 의하면 20세기 초부터 인삼근이 당뇨병과 관련있는 질환을 치료하는데 전통의약계에서는 자주 사용되어 왔음을 알 수 있다(Ackerknecht, 1982). 일본 과학자들은 1920년대에 이미 인삼근이 혈당치를 낮추며 아드레날린이나 높은 농도의 당을 투여함으로써 유발된 고혈당증을 완화시킨다는 연구결과를 보고하였다. 그

Corresponding author : Moon, Ja Young
 Department of Biochemistry & Health Sciences, Changwon National University
 Sarimdong 9, Changwon 641-773, Gyeongnam, South Korea
 Tel : +82-55-213-3552
 H.P : +82-10-5434-7662
 E-mail : jymoon@changwon.ac.kr

후로 인삼근은 당뇨환자들을 치료하는데 복용되기 시작하였다(Bensky and Gamble, 1993; Huang, 1999). 이 외에도 많은 *In vitro* study, 동물실험(Kimura 등, 1981a,b; Yokozawa 등, 1985)과 임상적용 실험 결과들(Sotaniemi 등, 1995; Vuksan 등 2000, 2008)은 인삼근이 항당뇨 활성을 가지고 있다는 주장을 강하게 지지하게 하였다.

제2형 당뇨병의 치료에 항당뇨 치료제들의 효능이 제대로 나타나지 않는 것은 인슐린을 생산하는 췌장 베타세포의 기능이 지속적으로 나빠지기 때문이다(Skyler, 2004). 따라서 베타세포의 기능을 보전함으로써 혈당조절을 개선하는 항당뇨 활성을 가진 물질이나 약용식물을 탐색하는 연구가 최근에는 활발히 수행되고 있는 추세이다. 다양한 성분을 함유하고 있는 약용식물의 처방은 보조기전을 경유하여 작용하는 것으로 생각하고 있기 때문에 인삼은 당뇨병에서 여러 가지의 병인성 기전들을 대상으로 작용하는 지가 연구되어야 할 필요가 있다. 즉, 인삼의 단순한 항당뇨 효과를 확인하는 정도의 연구에서 탈피하여 당뇨병의 다양한 병인성 기전들에 작용하는 인삼의 활성을 규명하는 연구로 확대되어, 인삼의 항 당뇨 약리효능을 기초로 한 유효성분의 기능성 식품이나 의약품의 개발로 연결함으로써 고부가 가치를 창출하는 산업의 증추가 되도록 해야 할 필요가 있다. 따라서 본보에서는 고려홍삼의 항당뇨 활성을 규명하기 위한 최근의 연구동향을 소개함과 아울러, 당뇨병 치료연구들 중에서 핵심적으로 다루고 있는 인슐린 분비를 담당하는 췌장 베타세포의 기능보전에 대한 고려홍삼의 효능 규명을 위한 연구방향을 제시하고자 한다.

2. 당뇨병

당뇨병(diabetes mellitus)은 인슐린 작용의 부족이나 인슐린에 대한 세포 저항으로 인한 만성 고혈당증을 특징으로 하면서 여러 종류의 대사 이상을 수반하는 질환으로 정의하고 있다. 혈액속에 있는 포도당을 세포속으로 운반하는 인슐린의 작용이 저하되면 과다한 당을 섭취하였을 때 일정한 혈당 수준을 유지하는 내당능력이 감소하게 되어 혈액에 남아있는 포도당이 세포 안으로 충분히 흡수되지 않게 되므

로 혈당이 높아지고 당을 소변으로 배설하는 포도당 낭비현상이 초래된다.

당뇨병에서 특징적으로 나타나는 대표적 초기증상으로는 다뇨(多尿), 다음(多飮), 다식(多食), 체중감소, 갈증 및 나른함을 들 수 있다. 다뇨로 인한 탈수와 고혈당으로 인한 혈액의 삼투압 상승 때문에 물을 많이 마시게 된다. 더욱이 세포의 당 이용률이 낮아지고 소변으로 당을 잃기 때문에 음식을 많이 먹게 되지만 에너지원으로 사용되어야 할 포도당이 세포 속으로 흡수되지 못하여 충분한 에너지를 만들어 내지 못한다. 따라서 체내의 단백질을 에너지원으로 사용하면서 피로를 느끼고 체중이 감소한다. 또한 신장의 기능저하, 혈관 내에 당이 축적되어 발생하는 동맥경화, 망막에 출혈현상으로 인한 시력저하, 당뇨족 등 여러 합병증이 나타나게 된다.

당뇨병은 크게 어린 연령층에서 발생하는 제 1형 당뇨병과 성인층에서 발생하는 제2형 당뇨병으로 분류한다. 제1당뇨병은 췌장 β 세포의 파괴성 병변에 의해 인슐린이 결핍되어 생기는 병으로 소아당뇨라고도 하며, 주로 자가면역 기전으로 인한 췌장의 랑게한스섬의 β 세포의 파괴로 인하여 발생하므로 인슐린 의존형 당뇨병이라고도 한다. 제2당뇨병은 인슐린 분비저하와 인슐린 저항성으로 인하여 세포가 인슐린 수용체의 기능이 마비되었거나 인슐린이 그 수용체와 결합이 되어도 포도당 문을 열지 못하여 포도당을 세포내로 흡수하지 못하여 생기는 병이다. 따라서 제2형 당뇨병은 인슐린 분비는 어느 정도 이루어지지만 혈당을 낮추는 기전에 이상이 생겨서 유발되는 질환이기 때문에 인슐린 비의존형 당뇨병이라고도 한다. 또한 세포내로 흡수된 포도당을 글리코겐으로 저장하는 기능이 마비되어 포도당을 효율적으로 사용하지 못하게 되어 혈당이 올라가게 되기도 한다.

3. 고려인삼의 항당뇨 효능

고려인삼(*Panax ginseng* C.A. Meyer; *Araliaceae*)은 원기를 회복시키고 피로와 스트레스에 대한 저항력을 증가시키는 효과를 나타내어, 수천 년 동안 한국과 중국, 일본 등지에서 전통적 약제로 사용되어 왔다. 최근에 와서 고려인삼은 중추신경계의 항상성 유지와 면역기능 강화의 효





능을 나타내는 등 천연의약으로 범세계적으로 주목을 받고 있다. 뿐만 아니라 뇌기능 향진 효능, 항 발암 작용과 항암 활성, 항 당뇨 작용, 간 기능 향진 효능, 심혈관 장애개선 및 항 동맥 경화작용, 콜레스테롤 대사 개선작용, 혈압조절 작용, 항 스트레스 및 항 피로 작용 등의 다양한 약리효능이 보고되었다. 지금까지 알려져 있는 고려인삼의 약리효능들 중에서 가장 대표적으로 연구되어온 효능이 바로 항 당뇨 효능이다.

인삼은 약용식물들 중에서 항고혈당 효능, 즉 항 고혈당의 작용원리 및 작용기전과 관련하여 가장 많은 연구결과들이 보고되고 있으며, 인삼성분들 중에는 진세노사이드와 다당류들이 저혈당 활성이 있음이 규명되고 있다. 인삼근 추출액의 저혈당 효능은 수십 년 동안 알려져 왔으며, 줄기, 잎, 열매 등의 인삼 추출물에서도 항고혈당 효능이 있음이 보고되었다(Wang 등, 1990; Yang, 1991; Fang 등, 1998; Chung 등, 2001; Xie 등, 2002a,b; Attele 등, 2002). 시카고 대학교의 Yuan 교수연구팀은 당뇨병 유발 유전자전이생쥐모델과 비만유발 유전자전이생쥐모델에서 고려인삼(*Panax ginseng* C.A. Meyer)과 미국인삼(*Panax quinquefolius* L.)의 열매와 잎의 추출액에서도 인삼뿌리 추출액에서와 비슷한 저혈당 효능을 나타냄을 보고하였다(Attele 등, 2002; Yuan, 2002; Xie 등, 2002a,b, 2004a,b; Dey 등, 2002, 2003). 사포닌 성분이 인삼에서 중요한 약리작용을 나타내는 성분들이 여러 논문에서 보고되고 있다(Bao, 1981; Lee 등, 1997; Jang 등, 2001). 사포닌의 연구결과들을 세부적으로 분석하면, 진세노사이드 Rb1, Rg1, Re(Attele 등, 2002), Rg3, Rh2(Lee 등, 2006, 2007), CEG, Rb2, DPG-3-2(Ng 및 Yeung, 1985)과 같은 사포닌 성분들은 항 당뇨 및 항 당뇨 복합증상에 활성이 있음을 실험실에서 또는 임상실험을 통하여 확인되었다. 이들 사포닌 성분들의 작용기전으로는 포도당 대사에 직·간접으로 관련있는 효소들의 활성을 조절하거나(Lee 등, 2006, 2007; Suzuki 및 Hikino, 1989a,b), 신장질환을 억제하기도 하며(Kitamura 등, 1997), 인슐린 분비를 촉진하는 효능(Ng 및 Yeung, 1985) 등이 확인되었음이 보고되고 있다. 인삼성분의 폴리펩티드들 또한 항 고혈당작용

을 가지고 있는 것으로 보고되고 있다(Wang 등, 1991).

지금까지 확인된 고려인삼을 비롯한 인삼류의 항 당뇨 활성효능 규명을 위한 연구결과들을 시대별로 분석해 보면 고려인삼의 항 당뇨 활성효능 규명을 위한 연구동향을 파악할 수 있을 것으로 생각된다. 정성현 교수(2007)가 분석한 인삼의 항당뇨활성 연구동향에 의하면, 인삼의 항 당뇨 활성 규명을 위한 기초연구는 *in vitro* 실험과 동물실험을 중심으로 1980년대부터 활발히 진행된 것으로 보고되고 있다. 2000년 이전에는 주로 인삼 추출물을 대상으로 Streptozotocin 또는 alloxan으로 고혈당을 유도한 동물모델을 이용한 연구가 주로 이루어졌다. 2000년도 이후에는 당뇨병에서 인슐린의 기능 규명을 위하여 이들의 작용기전 연구에 자연발생적 고혈당·비만동물모델인 ob/db 마우스들을 이용하였거나, 인슐린 생성에 특이성을 가지고 있는 췌장세포(HIT-T15, INS-1, MIN6N8), 지방세포(3T3-L1) 및 소장세포(caco-2)들을 사용하여 인삼의 항 당뇨 기전을 세부적으로 규명하고자 시도되었다. 지금까지 연구하여 확인된 인삼의 항 당뇨 작용기전으로는 크게 1)인슐린 분비의 촉진 효능, 2)소장에서 포도당 흡수의 차단 효능, 3)인슐린 작용성의 증가 효능의 작용기전으로 요약할 수 있다.

인삼의 항 당뇨 활성에 대한 임상적으로 적용한 사례들이 다수 보고되었다. 임상적용 시험은 주로 2000년 이후에 이루어졌는데, 이는 이전에 *in vitro* 실험과 동물실험을 통하여 규명된 인삼 성분의 항 당뇨 활성 연구결과들을 근거로 당뇨병 환자에게 적용하게 된 것으로 판단된다. 2000년 이후에 인삼의 항 당뇨활성에 대한 임상시험은 캐나다 토론토 대학의 Vuksan 교수 연구팀에서 주도해 왔으며, 주요 임상결과들을 정리하여 보면 다음과 같다. 1)식전 40분에 1~2g의 인삼 추출물을 복용하면 식 후 혈당을 효과적으로 감소시키며, 저혈당과 같은 부작용은 나타나지 않는다. 2)인삼 시료에 따라 항 당뇨 효능에 차이가 있으며, 이러한 차이는 인삼 사포닌 성분 비율의 차이에 기인한 것으로 주장하고 있다.

4. 항당뇨 기전연구의 최근 동향

1) 당뇨병과 소포체 스트레스(ER stress)

최근에 당뇨병의 발병기전으로 심도있게 연구되고 있는 분야로는 소포체(Endoplasmic Reticulum)의 기능불량으로 췌장의 베타세포의 사멸을 일으키게 되는 기전인 소포체 스트레스와 Unfolded Protein Response(UPR)의 관련성을 규명하는 연구가 활발히 진행되고 있다(Kaufman, 1999, 2002; Mori, 2000; Schroder and Kaufman, 2005). 소포체 스트레스(ER stress)와 관련하여 지금까지 밝혀진 내용을 요약해 보면, 세포의 ER에서 칼슘의 고갈, 포도당화(glycosylation)의 억제, 산화/환원 스트레스 발생, hypoxia, 또는 포도당 고갈, unfolded 단백질의 축적과 같은 ER lumen의 항상성을 파괴하는 요소가 발생하게 되면 소포체의 기능에 장애가 발생하는데 이러한 상태를 소포체 스트레스(ER Stress)라고 한다(Kaufman, 1999; Mori, 2000; Kaufman 등, 2002). ER Stress가 발생하면 세포는 생존하기 위한 방어기전으로서 Unfolded Protein Response(UPR)이라 불리는 스트레스 적응 신호 전달 과정을 ER에 있는 UPR sensor 단백질로부터 작동시킨다(그림 1). UPR 신호는 우선 더 이상 ER의 lumen안에 단백질이 축적되는 것을 막기 위해서 단백질의 합성을 막고, 다음 과정으로 ER의 단백질 folding 능력이나 unfolded 단백질을 제거할 수 있는 능력을 조절하는 단백질들의 발현을 증가시킨다. 이런 신호 전달 과정들은 소포체 막에 존재하면서 ER lumen안의 단백질 폴딩 상태를 감시하고 있는 세 가지 sensor 단백질들에 의해 조절된다. 소포체스트레스의 첫 반응은 eIF2 α (eukaryotic translation initiation factor 2 alpha subunit)를 인산화시켜 mRNA에서 단백질로 번역이 되는 과정을 감소시키는 반응이다. 즉, PERK이라는 단백질 kinase는 eIF2의 알파 subunit을 인산화 시킨다. 이 인산화는 거의 모든 mRNA의 번역 시작 과정에서 첫 번째 아미노산인 Methionine이 라이보솜에 전달되는 것을 막음으로써 단백질 합성이 일어나는 것을 막는다(PERK-매개 단백질 번역의 약화). 이런 억제는 ER lumen에 misfolded 단백질들이 축적되는 것을 효과적으로 막는다. 두 번째로, 단백질 kinase이자 endonuclease 활성을 가지고 있는 IRE1a은 특이하게

도 세포질에서 unspliced XBP1 mRNA의 intron을 제거하는 nonconventional splicing을 유도하여 강력한 전사인자를 발현시킨다(IRE1-의존성 Xbp1 mRNA splicing). 이 spliced XBP1 transcription factor는 단백질 folding을 도와주는 chaperones과 ER에 축적된 misfolded 단백질을 제거하는 역할을 하는 ER associated degradation(ERAD) 유전자들의 발현을 증가시키고, 또한 ER lumen의 단위 면적이 커지도록 lipid 합성을 증가시켜 소포체 막의 확장을 유도한다(Back 등, 2006). 마지막으로, sensor 단백질인 ATF6는 비활성화된 전사인자인데, 소포체스트레스가 발생하면 비활성형 ATF6(p90)는 소포체에서 골지체로 이동하여 site-1 protease(S1P)와 site-2 proteases(S2P)에 의해 분해절단(proteolytic cleavage)이 되고, 절단된 N-말단 ATF6(p50)는 핵속으로 이동하여 직접 전사인자로 작용하며 단백질 폴딩에 중요한 여러 chaperones과 ERAD 유전자들의 발현을 증가시킨다(그림 1). (ER Stress-induced Processing of ATF6).

그러나 이런 일련의 ER 스트레스에 대한 UPR 적응 반응이 충분하게 단백질 folding을 되돌려 놓지 못하게 되면 세포는 사멸과정을 거쳐 죽게 된다(Oyadomari 등, 2002). 세포 사멸과정 또한 세 가지 sensor 단백질에 의해 조절되는데 PERK의 활성화에 의한 eIF2 α 인산화와

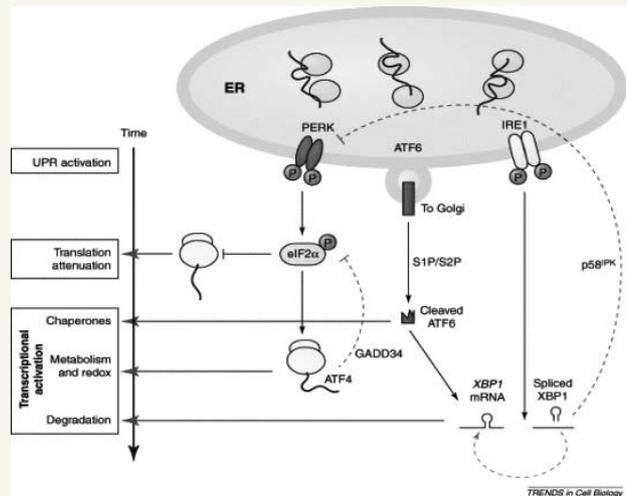


그림 1. 소포체 스트레스 반응의 신호전달 기전



아직 알려지지 않은 다른 요건이 충족되면 CHOP이라는 proapoptotic transcription factor가 발현되어 세포 사멸과정이 유도된다(Song 등, 2008) 즉, 소포체스트레스가 발생하는 동안 C/EBP가족에 속하는 C/EBP homologous protein(CHOP) 유전자의 전사활성은 소포체스트레스 반응 시 나타나는 상위의 신호전달체계인 PERK, ATF6 및 Ire1의 조절을 받는다. CHOP 유전자가 결손(CHOP knock out)된 세포는 소포체스트레스에 의한 세포자연사에 저항적인 반면, CHOP 유전자를 과 발현시키면 세포자연사가 촉진된다(그림 2). 또한 UPR의 활성화에 의해 잘려진 ATF6 N-말단 절편도 CHOP의 발현에 관여하고 있다. CHOP 이외에도 소포체막에 존재하는 시스테인 단백질분해효소(ER-membrane proapoptotic cysteine protease)이며 ER-associated effector인 caspase-12와 cJUN NH2-terminal kinase(JNK) 경로가 소포체스트레스에 의한 세포자연사를 유도하기도 한다(그림 2). 활성화된 IRE1은 c-Jun N-terminal inhibitory kinase(JIK)와 adaptor TRAF2를 끌어들이어서 apoptosis signaling kinase 1(ASK1)에게 활성화 신호를 전달하여 궁극적으로는 c-Jun NH2-terminal kinase(JNK)의 활성화를 이루게 한다. ER stress에 의하여 활성화되는 두 번째의 death-signaling pathway는 proapoptotic 기능을 암호화하는 유전자들의 전사활성에 의하여 조절된다. PERK, ATF6 및 IRE1이 활성화되면 *Chop/Gadd153*의 전사활성을 일으키게 되며, 활성화된 *Chop/Gadd153*가 bZIP 전사인자를 활성화시켜서 세포자연사를 유발하게 한다.

내당능 장애에서 제2형 당뇨병의 경우에 인슐린 요구량이 생성능력보다 증가하게 되고, 결국 베타세포의 감소로 이어지게 되는데, 소포체스트레스가 베타세포의 산화스트레스 및 세포사멸과의 중요한 연결고리임이 확인되어, 당뇨병에서 베타세포의 기능을 보존하는데 있어 소포체스트레스 및 CHOP이 중요한 표적이 될 가능성을 제시하고 있다(Song 등, 2008). 이와 같은 소포체 스트레스 반응은 특히 단백질을 합성하여 분비하는 기능이 활발한 형질세포, 췌장의 베타세포, 간세포 및 조골세포에서 자주 관찰되고 있으며,

Unfolded Protein Response (UPR) – Death Response

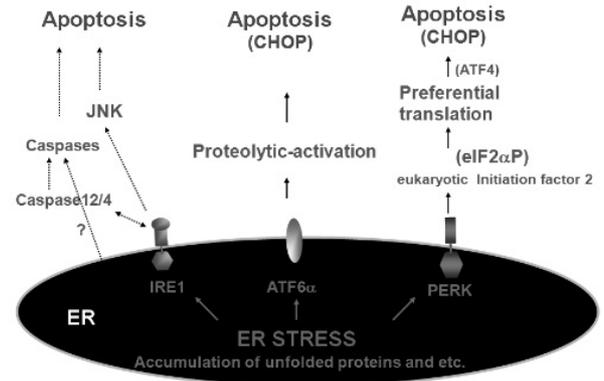


그림 2. 소포체 스트레스 반응에 대한 UPR과 세포사멸 기전

많은 연구들이 소포체 스트레스가 당뇨병은 물론이며, 허혈, 바이러스 감염, 고호모시스테인증, 돌연변이와 같은 여러 질환의 병인으로 작용함을 보여주고 있다(Kaufman, 1999).

2) Unfolded Protein 축적과 Oxidative Stress

단백질 folding과 활성산소종(ROS)의 과량 생산은 상호 관련성이 있음을 제시하는 증거들이 알려져 있지만 ER stress와 관련한 활성산소종의 생성유무는 잘 알려져 있지 않다. 환원당량의 재생에 필요한 ER 촉매이며 disulfide oxidase인 *Ero-1*의 발현은 ER 안에서 단백질 folding 능력의 유지에 영향을 끼치게 되며, 활성산소종은 unfolded 단백질의 축적의 결과로서 발생할 수 있음이 확인되었다. 일부 연구팀에서는 단백질 folding 동안에 이황화결합(Disulfide bond)의 형성은 세포내 환원당량이 고갈될 때 병적인 원인이 됨을 제시하였다(Evans 등, 2002). 이 가설에 의하면 reduced glutathione의 결핍이 미토콘드리아에서 ROS의 생성을 증가시키게 된다. 그렇지 않으면 육중한 단백질 폴딩 부하에 요구되는 에너지는 급격한 비율로 ROS를 발생하기 위하여 미토콘드리아의 flux를 증가시키게 될 것이다. 따라서 풀리지 않은 ER stress와 관련하여 산화적 스트레스는 특히 단백질 폴딩 부하가 큰 세포나 산화적 스트레스에 민감한 세포에서 사멸에 기여하게 될 것이다.

3) 소포체 스트레스와 베타세포 기능장애 동물모델

당뇨병을 연구하는 팀에서는 당뇨병 치료의 목표를 소포체 내에 UPR-조절적응 신호전달과정을 향상시키되, ER stress가 생기는 세포에서 사멸신호를 감소시키는 방향의 연구에 초점을 맞추는 시도가 진행되고 있다. 즉, 과도하게 활성화된 UPR을 억제하고 UPR이 병든 세포를 치유하도록 돕는 방법을 찾기 위한 연구가 진행되고 있다. 최근에 발표된 연구논문에 의하면 제2형 당뇨병이 발병하는 과정에서 중요하게 작용하는 인슐린 저항성이 IRE1 α 에 의한 JNK 활성화를 통하여 인슐린 수용체의 잘못된 인산화를 유발하여 나타난다는 새로운 사실을 밝혔다. 더 나아가 제2형 당뇨병을 가진 마우스 모델에서 나타나는 비정상적으로 높은 혈당 농도에 UPR을 약화시키는 chemical chaperone을 처리함으로써 정상 수준으로 되돌려 놓을 수 있음을 실험으로 증명하여 큰 화제가 되었다. 현재 이 chemical chaperone이 당뇨병 치료제로서 임상시험에 적용되고 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 ER stress 관련 UPR 기전 연구는 제2형 당뇨병 치료연구에 새로운 기전으로 활용될 수 있게 되었으며, 고려인삼 성분 역시 항당뇨 활성 규명을 위한 새로운 도전이 될 수 있을 것으로 평가된다. 더욱이 제2형 당뇨병과 관련한 다양한 종류의 knock-out 마우스 뿐만 아니라 췌장의 베타세포에서의 ER stress와 UPR 연구에 필요한 다양한 knock-out 세포들이 확보되어서 고려인삼 성분의 새로운 항당뇨 활성 기전연구가 효율적으로 수행될 것으로 기대하고 있다. 참고로 최근에 ER stress를 중심으로 한 당뇨병 연구에 사용되고 있는 베타세포 기능장애 동물모델을 소개하면 아래와 같다.

Akita 마우스: Akita 마우스는 소포체 스트레스 관련 당뇨병 동물모델로 비만이나 췌도염 없이 점진적으로 베타세포의 감소와 함께 고혈당이 유발되는 특징을 가지고 있다 (Yoshioka 등, 1997). 이러한 표현형은 마우스의 2번 인슐린 유전자의 돌연변이에 의한 것으로 인슐린 A 사슬의 7번째 아미노산인 cysteine이 tyrosine으로 치환되어 A 사슬과 B 사슬의 이황화결합이 일어나지 않아 전구인슐린 단백질의 구조에 변형이 생기게 되어 소포체에 축적됨으로써 소포체 스트레스를 유발하게 된다(Wang 등, 1999).

Akita 마우스에서의 당뇨병의 발생은 소포체 스트레스가 축적되어 베타세포의 기능에 이상이나 사멸이 유발됨으로써 진행되는 것으로 보고되고 있다.

PERK 유전자 결손 마우스: PERK 유전자는 마우스 췌장에서 잘 발현되며 정상적인 상황에서 적절히 활성화되어 eIF2 α 를 인산화 함으로써 mRNA로부터 단백질 번역과정을 조절한다. PERK 유전자가 결손된 마우스는 췌장의 외분비샘과 내분비샘은 정상적으로 발달하지만, PERK 신호전달경로의 장애로 인해 소포체 스트레스가 쉽게 발생하고 이를 극복하기 위한 다른 소포체 스트레스반응 경로인 IRE1 α 의 활성이 증가되면서 점진적으로 당뇨병 뿐만 아니라 외분비 췌장 기능부전까지 동반하게 된다. 췌장 베타세포에 특이적으로 PERK 유전자가 결손된 마우스는 태아기와 신생아기에 베타세포의 증식과 분화가 심하게 결손되고 전구인슐린의 번역 후 수정과 인슐린 분비의 장애로 영구적인 당뇨병이 발생하게 된다. 이러한 결과들은 PERK 유전자가 췌장 베타세포의 분화와 증식을 조절하고 생후 포도당 항상성을 유지하는데 중요한 역할을 함을 보여주고 있다.

eIF2 α 유전자 변형 마우스: eIF2 α 인산화부위인 serine51 위치를 alanine으로 치환시켜 eIF2 α 가 인산화되지 않는 eIF2 α S51A 돌연변이 마우스를 만들고 이 마우스를 이용하여 고지방 식이에 의해 유발된 소포체 스트레스가 베타세포 기능유지와 포도당 항상성에 대해 미치는 영향에 대하여 알아본 결과, 고지방 식이에서 비만해지고 당뇨병이 발생하였으며, 소포체의 비정상적인 팽창과 전구인슐린의 번역 후 수정과정의 장애로 인슐린 분비가 감소되고 베타세포에서 인슐린 과립이 감소된 것을 관찰할 수 있었다. 따라서 eIF2 α 에 의한 번역 조절이 소포체 항상성을 유지하고 제2형 당뇨병의 발병에 중요한 역할을 함을 알 수 있다.

5. 인삼의 소포체 스트레스 제어에 의한 항당뇨 작용 모드

인삼은 인슐린 분비 췌장 베타세포에 작용하거나 당을 흡수하는 대상조직에 직접 작용하는 기전을 포함한 다양한 작용기전을 통하여 항당뇨 작용을 전달하는 것으로 해석하고



있다. 인삼을 췌장 베타세포에 처리하면 인슐린의 분비가 증가하는 연구결과들이 다수 보고되었는데, 이는 인삼성분이 베타세포를 자극하여 인슐린의 합성을 증가시키는 것으로 해석하고 있다(Kimura 등, 1981a; Waki 등, 1982; Rotshteyn 및 Zito, 2004). 시카고대학교의 Yuan 교수팀에서는 인삼을 장기간 투여하면 대사율이 증가되고 인슐린에 의해 혈당저하현상이 개선됨을 보고하였다(Attele 등, 2002). 증가된 대사율은 인삼이 호기성 해당과정을 향상시키는 능력에 기인한 것으로 분석하고 있다(Wang 등, 2003). 인삼은 또한 포도당 수송단백질의 작용을 향상시키고, 포도당의 흡수율을 감소시키는 한편, 글리코겐분해를 감소시켜서 고혈당증을 감소시키는 것으로 믿고 있다(Ohnishi 등, 1996; Yuan 등, 1998; Chung 등, 2001). 더욱이 Yuan 교수의 연구팀에서 진세노사이드 Re가 지질대사에 관련있는 효소들의 발현을 감소시키는 작용이 있음을 규명하였는데, 이는 당뇨병 치료에 도움이 될 것으로 평가된다(Xie 등, 2005). 이와 같이 인삼이 함유하고 있는 항 당뇨 활성의 세부적인 효능은 췌장의 기능을 담당하는 베타세포의 기능을 보전하게 하는 소포체 스트레스를 제어하는 효능인 것인지를 규명할 필요가 있다. 즉, 소포체스트레스를 제어하는 인삼의 효능이 규명되면 지금까지 확인된 인삼의 항 당뇨활성의 기전이 과학적으로 증명되어, 합성의약품과는 달리 부작용이 없는 천연신약으로서 당뇨병 환자들이 즐겨 애용할 수 있게 될 것이다. 또한 인삼 추출물의 항산화 활성과 같은 기타 성질들도 췌장을 비롯하여 고혈당 증상 동안에 산화적 스트레스로부터 손상될 수 있는 기타 조직들을 보호하는데 기여할 것으로 생각된다.

요약하면, 고려인삼은 뿌리는 물론이며, 열매와 잎에서도 당뇨병을 치료하는데 중요한 잠재력이 있음이 증명되고 있다. 그러므로 앞으로 고려인삼의 항당뇨 활성효능이 명확히 규명되고 분자수준에서의 작용기전이 밝혀진다면, 고려인삼의 성분을 이용한 당뇨병 치료제로서의 개발 가능성이 높아지고 산업화가 촉진될 것으로 판단되므로 고려인삼의 효능연구에 보다 더 많은 투자가 이루어졌으면 하고 기대해 본다. 특히, 췌장의 베타세포의 기능을 보전하고 인슐린 감수성을 개선하는 고려인삼의 작용기전을 규명하게 되면 당

뇨병 증세를 유예시키거나 치료하는데 크게 기여할 것으로 생각한다.

references

참고문헌

1. Ackerknecht, EH. A Short History of Medicine. Johns Hopkins University Press, Baltimore/London, 1982.
2. Attele, A.S., Zhou, Y.P., Xie, J.T., Wu, J.A., Zhang, L., Dey, L., Pugh, W., Rue, P.A., Polonsky, K.S., Yuan, C.S. Antidiabetic effects of Panax ginseng berry extract and the identification of an effective component. *Diabetes* 51: 1851-1858, 2002.
3. Back, S.H., Lee, K., Vink, E., Kaufman, R.J. Cytoplasmic IRE1 α -mediated XBP1 mRNA splicing in the absence of nuclear processing and ER stress. *J. Biol. Chem.* 281(27):18691-18706, 2006.
4. Bensky, D., Gamble, A. Tonifying herbs. In: *Chinese Herbal Medicine: Materia Medica*. Eastland Press, Seattle, WA, 1993, pp314-317.
5. Chung S.H: 항당뇨 활성, 最新高麗人蔘研究(I) p161-186, 2005.
6. Chung, S.H., Choi, C.G., Park, S.H. Comparisons between white ginseng radix and rootlet for antidiabetic activity and mechanism in KKAY mice. *Arch. Pharm. Res.* 24: 214-218, 2001.
7. Dey, L., Xie, J.T., Wang, A., Wu, J., Maleckar S.A., Yuan, C.S. Anti-hyperglycemic effects of ginseng: comparison between root and berry. *Phytomedicine* 10:600-605, 2003.
8. Dey, L., Zhang, L., Yuan, C.S. Anti-diabetic and anti-obese effects of ginseng berry extract: comparison between intraperitoneal and oral administration. *Am. J. Chin. Med.* 30: 645-647, 2002.
9. Evans, J.L, Goldfine, I.D., Maddux, B.A., Grodsky, G.M. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr. Rev.* 23: 599-622, 2002.
10. Huang, K.C. Herbs with multiple actions. In: *The pharmacology of Chinese Herbs*. CRC Press, Boca Raton, FL., 1999.
11. Kaufman, R.J. Stress signaling from the lumen of the endoplasmic reticulum: coordination of gene transcriptional and translational controls. *Genes Dev.* 13:1211-1233, 1999.
12. Kimura, M., Waki, I., Chujo, T., Kikuchi, T., Hiyama, C., Yamazaki, K., Tanaka, O. Effects of hypoglycemic components in ginseng radix on blood insulin level in alloxan diabetic mice and on insulin release from perfused rat pancreas. *J. Pharmacobiodyn.* 4: 410-417, 1981a.
13. Kimura, M., Waki, I., Tanaka, O., Nagai, Y., Shibata, S. Pharmacological sequential trials for the fractionation of components with hypoglycemic activity in alloxan diabetic mice from ginseng radix. *J. Pharmacobiodyn.* 4: 402-409, 1981b.

14. Konno, C., Murakami, M., Oshima, Y., Hikino, H. Isolation and hypoglycemic activity of panaxans Q, R, S, T and U, glycans of Panax ginseng roots. *J. Ethnopharmacol.* 14: 69-74, 1985.
15. Konno, C., Sugiyama, K., Kano, M., Takahashi, M., Hikino, H. Isolation and hypoglycemic activity of panaxans A, B, C, D and E, glycans of Panax ginseng roots. *Planta Med.* 50: 434-436, 1984.
16. Lee, W.K, Kao, S.T, Liu, I.M, Cheng, J.T. Ginsenoside Rh2 is one of the active principles of Panax ginseng root to improve insulin sensitivity in fructose-rich chow-fed rats. *Horm Metab Res.* 39(5):347-54, 2007.
17. Lee, W.K, Kao, S.T, Liu, I.M, Cheng, J.T. Increase of insulin secretion by ginsenoside Rh2 to lower plasma glucose in Wistar rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 33(1-2):27-32, 2006.
18. Mori, K., Tripartite management of unfolded proteins in the endoplasmic reticulum. *Cell.* 101:451-454, 2000.
19. Ng, T.B., Yeung, H.W. Hypoglycemic constituents of Panax ginseng. *Gen. Pharmacol.* 16(6): 549-552, 1985.
20. Ohnishi, Y., Takagi, S., Miura, T. Usami, M., Kako, M., Ishihara, E., Yano, H, Tanigawa, K., Seino, Y. Effect of ginseng radix on GLUT2 protein content in mouse liver in normal and epinephrine-induced hyperglycemic mice. *Biol. Pharm. Bull.* 19: 1238-1240, 1996.
21. Oshima, Y., Konno, C., Hikino, H. Isolation and hypoglycemic activity of panaxans I, J, K and L. glycans of Panax ginseng roots. *J. Ethnopharmacol.* 14: 255-259, 1985.
22. Oshima, Y., Sato, K., Hikino, H. Isolation and hypoglycemic activity of quinquefolans A, B, and C, glycans of Panax quinquefolium roots. *J. Nat. Prod.* 50: 188-190, 1987.
23. Rotshteyn, Y., Zito, S.W. Application of modified in vitro screening procedure for identifying herbals possessing sulfonylurea-like activity. *J. Ethnopharmacol.* 93: 337-344, 2004.
24. Scheuner D., Mierde DV., Song B., Flamez D., Creemers J., Tsukamoto K., Ribick M., Schuit FC., Kaufman R.J. Control of mRNA translation preserves endoplasmic reticulum function in beta cells and maintains glucose homeostasis. *Nature Med.* 11(7):757-764, 2005
25. Schroder, M., Kaufman, R.J. The mammalian unfolded protein response. *Annu. Rev. Biochem.* 74:739-789, 2005.
26. Skyler, J.S. Diabetes mellitus: pathogenesis and treatment strategies. *J. Med. Chem.* 47: 4113-4117, 2004.
27. Song, B., Scheuner, D., Ron, D., Pennathur, S., Kaufman, R.J. Chop deletion reduces oxidative stress, improves beta cell function, and promotes cell survival in multiple mouse models of diabetes. *J. Clin. Invest.* 118(10): 3378-3389, 2008.
28. Sotaniemi, E.A., Haapakoski, E., Rautio, A. Ginseng therapy in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diab. Care* 18: 1373-1375, 1995.
29. Vuksan, V., Sievenpiper, J.L., Koo, V.Y., Francis, T., Beljan-Zdravkovic, U., Xu, Z., Vidgen, E. American ginseng(Panax quinquefolius L.) reduces postprandial glycemia in non-diabetic subjects and subjects with type 2 diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* 160: 1009-1013, 2000.
30. Vuksan, V., Sung, M.K., Sievenpiper, J.L., Stavro, P.M., Jenkins, A.L., Di Buono, M., Lee, K.S., Leiter, L.A., Nam, K.Y., Arason, J.T., Choi, M., Naeem, A. Korean red ginseng(Panax ginseng) improves glucose and insulin regulation in well-controlled, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 18:46-56, 2008.
31. Waki, I., Kyo, H., Yasuda, M., Kimura, M. Effects of a hypoglycemic component of ginseng radix on insulin biosynthesis in normal and diabetic animals. *J. Pharmacobiodyn.* 5: 547-554, 1982.
32. Wang, J., Takeuchi, T., Tanaka, S., Kubo, SK., Kayo, T., Lu, D., Takata, K., Koizumi, A., Izuimi, T. A mutation in the insulin 2 gene induces diabetes with severe pancreatic β -cell dysfunction in the Mody mouse. *J. Clin. Invest.* 103:27-37, 1999.
33. Wang, B.X., Zhou, Q.L., Yang, M., Wang, Y., Cui, Z.Y., Liu, Y.Q., Ikejima, T. Hypoglycemic mechanism of ginseng glycopeptide. *Acta Pharmacol. Sin.* 24: 61-66, 2003.
34. Xie, J.T., Aung, H.H., Wu, J.A., Attele, A.S., Yuan, C.S. Effects of American Ginseng berry extract on blood glucose levels in ob/ob mice. *Am. J. Chin. Med.* 30: 187-194, 2002a.
35. Xie, J.T., Mehendale, S.R., Li, X., Quigg, R., Wang, X., Wu, J.A., Aung, H.H., Rue, P.A., Bell, G.I., Yuan, C.S. Anti-diabetic effect of ginsenoside Re in ob/ob mice. *Biochem. Biophys. Acta* 2005.
36. Xie, J.T., Mehendale, S.R., Wang, X., Han, A.H., Wu, J.A., Osinski, J., Yuan, C.S. American ginseng leaf: ginsenoside analysis and hypoglycemic activity. *Pharmacol. Res.* 49: 113-117, 2004a.
37. Xie, J.T., Wu, J.A., Mehendale, S.R., Aung, H.H., Yuan, C.S. Anti-hyperglycemic effect of the polysaccharides fraction from American ginseng berry extract in ob/ob mice. *Phytomedicine* 11: 182-187, 2004b.
38. Xie, J.T., Zhou, Y.P., Dey, I., Attele, A.S., Wu, J.A., Gu, M., Polonsky, K.S., Yuan, C.S. Ginseng berry reduces blood glucose and body weight in db/db mice. *Phytomedicine* 9: 254-258, 2002b.
39. Yokozawa, T., Kobayashi, T., Oura, H., Kawashima, Y. Studies on the mechanism of the hypoglycemic activity of ginsenoside-Rb2 in streptozotocin-diabetic rats. *Chem. Pharm. Bull.(Toyoko)* 33: 869-872, 1985.
40. Yoshioka, M., Kayo, T., Ikeda, T., Kooizumi A. A novel locus, Mody 4 distal to D7Mit189 on chromosome 7 determines early-onset NIDDM in nonobese C57BL/6(Akita) mutant mice. *Diabetes* 46:887-894, 1997.
41. Yuan, C.S. Anti-diabetic and anti-obese effects of ginseng: from root to berry. In: I.N. Baek(ed.) *Advances in Ginseng Research 2002. Proceedings of the 8th International Symposium on Ginseng*, Seoul, Korea. pp. 129-144, 2002.

