

천연마테차 물추출물의 고지방식이 비만쥐의 체중과 생화학적 변화에 미치는 영향

김상태*# · 황초원* · 김영균**

*이화여자대학교 생명약학부, **국민대학교 임산생명공학과 천연물연구실
(Received May 24, 2011; Revised December 15, 2011; Accepted December 18, 2011)

The Effect of Natural Mate Tea Extract on the Body Weight and Biochemical Biomarker in High Fat Diet-Obese(ob/ob) Mice

Sang Tae Kim*#, Cho Won Hwang* and Young Kyoon Kim**

*Division of Life & Pharmaceutical, Ewha Womans University, Seoul 125-750, Korea

**College of Forest Science, Kookmin University, Seoul 136-702, Korea

Abstract — In this study, we investigated the anti-obese activity of sevennight extract in high fat diet-ob/ob C57BL/6J mice by oral administered for 1 weeks. Mate water extract (MATEWi) was found to lower whole body and epididymal adipose tissue weights and lowered plasma levels of triglyceride (TG) and total cholesterol (TC), HDL and LDL, compared to those in high fat fed ob/ob group. These results suggest that Mate extract ameliorates obesity through activation of lipogenic enzymes and FA oxidation resulting from phosphorylation of AKT and GSK-3 β , and could be developed as a potential therapeutic agent for obese mice.

Keywords □ ob/ob, fat, free fatty acid, HDL, lipogenic and lipolytic enzymes

최근에 지방의 섭취증가로 인한 질병의 양상은 비만, 뇌졸중, 동맥경화, 당뇨병등의 각종 만성 성인질환의 증가가 날로 심각하게 대두되는데 특히 심혈관계 질환의 증가는 우리나라가 서구화, 노령인구 증가 및 생활의 변화에 기인하는 것이 이유이기도 하다. 아직 국내에서 비만환자가 얼마나 되는지는 파악되지 않지만 약 10% 정도로 추정하고 있다. 비만의 원인은 아직도 확실하게 밝혀져 있지 않았으나 유전적으로 비만이 되기 쉬운 소질을 갖고 출생한 사람이나 과식이나 운동량이 부족할 때 발생하는 원발성 비만증이 대부분이고 내분비질환에 의한 속발성 비만증이 1% 미만으로 매우 드물다. 또한 비만은 지방과 당대사에 불균형을 초래하여 지방간, 고혈압, 당뇨병, 동맥경화증, 통풍, 고지혈증 및 관절 이상등 다양한 만성퇴행성 질환들을 동반하는 원인이 되기 때문에 비만증의 치료 및 예방은 매우 중요하다.¹⁻⁴⁾ 우리나라는 지난 70년대에는 총 열량의 7%에 불과하였던 지방섭

취 비율이 80년대에 13%, 2000년대에는 25%에 육박하는 것으로 예측되고 있다.⁵⁻⁸⁾ 그래서 최근에 이로 인한 합병증으로 사망률이 계속 증가 추세로 2000년 통계에 따르면 전체 사인의 23.7%로 이 비율은 현재의 생활 변화 유형상 계속 증가할 것으로 보여진다.⁹⁻¹¹⁾ 이런 양상은 현재의 생활의 서구화와 육류 과다 소비로 칼로리, 고지방 섭취로 인한 혈중의 콜레스테롤의 함량을 증가시킴으로써 동맥의 플라크 형성을 야기하고 이로 인해 심혈관계 질환과 성인병 발병을 증가시킨다고 볼수 있다.¹²⁻¹⁵⁾

심혈관계 질환의 임상 생화학적 바이오마커으로는 혈중 TC (total cholesterol)의 증가, HDL-C(high density lipoprotein cholesterol)의 감소, LDL-C(low density lipoprotein cholesterol)의 증가, 혈중의 triglyceride(TG)의 증가와 free fatty acid 등의 증가가 있는데, 혈중 cholesterol의 증가는 고혈압, 동맥경화증, 관상동맥질환의 3대 위험인자로 70년대 후반에는 HDL-C 및 LDL-C 등 지단백 수준과 분획이 심혈관계 질환의 주요 항목을 첨가되고 있다. 또한 역학적으로 혈중 지질수준, 저수준의 HDL과 고수준의 LDL-C을 지닌 사람에게서 심혈관 질환의 발생율이 현저히 증가하는 것으로 알려졌다.¹⁶⁻¹⁹⁾

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-3277-4161 (팩스) 02-3277-3760
(E-mail) hskst@empal.com

따라서 효과적인 비만해소를 위해서 유산소 운동, 식이요법 및 행동 수정요법등이 요구되어진다. 현재 비만을 개선하는데는 식이제한과 적당한 운동을 권장하고 있지만 장기간 꾸준히 해야 한다는 어려운 점이 있다. 특히 식이요법이 중요하는데 다이어트에 관련한 건강보조식품에 대한 관심도가 날로 증가하여 다이어트와 혈중 콜레스테롤 개선에 도움이 되는 건강보조식품에 대한 개발이 관련업체에서 경쟁적으로 이루어지고 있으며 많은 종류의 건식제품이 출시되고 있다. 또한 식욕억제제(리터틸), 지방 흡수억제제(제니칼)와 같은 약물이 임상에서 사용되고 있으나 불편증, 혈압상승, 지방변등 부작용으로 사용에 제한을 받고 있어¹⁹⁾ 이를 대처할 수 있는 새로운 치료제의 개발이 요구되고 있다.

마테(*yerba mate: Ilex paraguariensis*)는 우루과이, 파라과이, 아르헨티나등지에서 차로 널리 음용하는 천연차로 효능에 대하여 항산화효과, 지질환원력, 항돌연변이효과, 인간인두성 자궁암 항암효과, 항당뇨효과, 체중감소효능등이 알려져 있다.²⁰⁻²²⁾ 화학 조성으로는 폴리페놀류, xanthines, caffeoyl 유도체인 caffeic acid, chlorogenic acid, 3,4-dicaffeoylquinic acid, 4,5-dicaffeoyl-quinic acid, saponins(matesaponins 1,2,3,4와 5), quercetin, quinic acid, theobromine, pantothenic acid, rutin, theophylline, ursolic acid 등이 알려져 있다.²⁰⁾ 마테차 추출물에 존재하는 폴리페놀의 양은 녹차보다 많고 적포도주와 비교할만큼 많다. 특히 클로로겐산이 많이 함유하고 마테사포닌이라 알려진 우르솔릭산으로부터 유도된 상당수의 트리테펜 사포닌등이 함유되고 있다. 특히 클로로겐산은 자유라디칼과 메탈라디칼의 소거기능을 하여 글루코스의 흡수를 방해하고 항산화 효능과 다른 생리활성을 함유하고 있다.²⁸⁾ 또한 마테차에는 담즙액을 결합하는 것으로 알려진 사포닌도 다량 함유되고 있다. 볶은 마테 추출물에는 멜라노이딘과 함께 볶지 않은 마테에 함유되어 있는 성분이 모두 존재한다고 보고되고 있고 지질흡수를 감소시키며 칼로리 섭취를 감소시켜 체장 지질분해효소의 활성을 저해하는 능력이 있다고 보고되고 있다.^{21,22,30,31)} 항비만 효능에 대해서는 염증에 기인한 비만 유전자발현을 조절하여 비만이 호전된다는 연구가 최근에 보고되었다.²⁷⁾ 또다른 연구자에 의하면 불포화 지방산의 산화를 감소시키는 클로로겐산이 다량 함유한다고 보고하였는데²⁹⁾ 인간의 중성구 에라스틴 분해효소를 억제하는 것으로 알려져 있다.²³⁻²⁶⁾ 그 외에도 항염증작용과 비듬균의 성장을 억제효능과, DNA 손상에 대한 회복활성을 증진한다고 하는데 이는 클로로겐산, 루틴, 퀘르세틴의 항산화 활성에 기인한 다하고 여겨지지만 마테차 물추출물에 의해 항비만효과에 대한 작용기전 연구는 거의 미미한 실정이다. 따라서 마테차 물추출물은 체중 감소와 지방분해 촉진과 관련한 유효성분이 있을 것으로 예상되는 바 본 연구자는 ob/ob 비만쥐로부터 마테차 물추출물을 1주일간 투여하였을 때 마우스 체중, 혈청지질의 함량과

체지방 및 인체 체중의 감량효과에 미치는 영향 등을 검토하여 마테차 물추출물의 항비만 효과를 살펴 보았다.

실험방법

시험물질 조제 및 경구투여 용량

본 연구에서 사용한 시험에 사용한 마테는 제이오팜으로부터 시료를 제공받아 사용하였다. 마테차 물추출물(이하는 MATEWi라 명명함)은 천연 마테차를 증류수(1 Kg/10l)로 추출기에 넣고 80~100°C에서 3~4시간 추출한 다음 0.45 µm 필터에 여과하여 농축한 다음 동결 건조하여 얻은 것을 사용하기 전까지 4°C에서 보관하였다. 시험물질인 MATEWi를 투여직전 0.5% CMC에 용해시킨 후 경구투여하였다. 정상군(Normal), 대조군(ob/ob 마우스군), 실험군(MATEWi처리군) 등 3개 그룹으로 나누었으며 정상군은 regular diet를 섭취시켰고 대조군은 고지방 식이를 섭취시켰고(Table I), 실험군은 0.1 g/0.1 ml/day 용량의 MATEWi를 7일간 경구투여 하였으며 몸무게, 식이 섭취량 및 물 섭취량은 2일마다 한번씩 측정하였다.

실험동물

실험에 사용한 비만쥐는 8주령의 수컷 C57BL/6J ob/ob 마우스를 (주)샘타코 바이코리아(경기조 오산시 서랑동 77-1)로부터 구입하여 1주일 동안 고행사료와 물을 섭취하여 실험실 환경에 적응시킨 후 본 실험에 사용하였다. 사육관리는 온도 22±1°C, 습도 50±10%, 조도 120 IUX에서 실험기간에 따라 사육하였다.

Table I – Composition of the experimental diet

| | High fat diet 45% cal | | Regular diet | |
|--------------------|-----------------------|-------|--------------|-------|
| | g% | Kcal% | g% | Kcal% |
| Protein | 24 | 20 | 20 | 21 |
| Carbohydrate | 41 | 35 | 66 | 68 |
| Fat | 24 | 45 | 5 | 12 |
| cal/kg | 4,776 | | 3902 | |
| Ingredient | g | Kcal | g | kcal |
| Casein | 200 | 800 | 200 | 800 |
| Corn starch | 155036 | 620 | 150 | 600 |
| Sucrose | 50 | 200 | 500 | 2000 |
| Dextrcse | 132 | 528 | 0 | 0 |
| Cellulose | 50 | 0 | 50 | 0 |
| Soybean oil | 25 | 225 | 0 | 0 |
| Corn oil | 175 | 1575 | 50 | 450 |
| Mineral mixture | 35 | 0 | 35 | 0 |
| Vitamin mitxute | 10 | 40 | 10 | 40 |
| TBHQ | 0.014 | 0 | 0 | 0 |
| DL-methionine | - | - | 3 | 12 |
| L-cystine | 3 | 12 | 0 | 0 |
| Choline bitartrate | 2.5 | 0 | 2.0 | 0 |
| Total | 837.6 | 4.000 | 1.000 | 3.902 |

Fat 부위별 무게특징

간, 부고환지방, brown adipose tissue인 scapular 부위도 같이 적출하여 무게를 비교하였다.

혈장내의 임상생화학적 성상 측정

수컷 체중 25 g의 C57BL/6J ob/ob 마우스는 마지막날 ketamine으로 마취후 심장에서 채혈하였다. 채혈한 혈액은 3,000 rpm에서 10분간 원심 분리한 혈청을 분석에 사용하였다.¹⁶⁾ 혈청 중 총 콜레스테롤(total cholesterol), 혈청 중성지방(triglyceride, TG)은 시판 kit(Stanbio, USA)를 구입하여 생화학 분석기기(SMARTLAB, USA)를 사용하여 측정하였고, 자유지방산, 혈중 HDL과 LDL는 동아의료재단에 의뢰하여 분석하였다.

조직의 형태학적 관찰

마우스에서 적출한 간을 10% neutral buffered formalin을 사용하여 고정, 이후 탈수 및 포매과정을 거쳐 파라핀 블록을 제작하고 두께 5 µm의 관상 절편으로 제작한 후 xylene으로 파라핀을 제거시키고, 100%, 95%, 90%, 80%, 70% 알콜로 친수화 시킨 후 hematoxylin과 eosin으로 염색하여 upright 광학현미경(Olympus, Japan)으로 관찰하였다.

단백질발현 western blot 분석

지방의 분포에 관련한 단백질발현을 알아보기 위하여 마우스에서 적출한 지방간과 부고환지방에서 Western blot 방법으로 ACC, FAS, pAKT, AKT, pGSK-3β, GSK-3β를 측정하였다. 단백질 분석을 위해 지방간과 부고환 지방조직을 lysis buffer(50 mM Tris-HCl pH=7.5, 1 mM EDTA, 0.25% sucrose, 0.4 mg/ml digonin, 1.5 mM PMSF)를 이용하여 균질화 시켰다. 단백질 정량은 Bio-Rad assay reagent(Bio-Rad, USA)를 이용하여 측정하였다. 정량한 단백질 35 µg을 8% SDS-PAGE로 분리한 후 gel을 membrane(Milipore, Cat. No: IPVH00010)에 transfer하고 5% skim milk로 상온에서 1시간 blocking한 후 1:3000 비율로 희석시킨 primary antibody(ACC, FAS, pAKT, AKT, pGSK-3β, GSK-3β)(Cell signaling Technology, Beverly, USA)와 4°C에서 overnight하였다. 다음 Tris-buffered saline tween-20(TBST)으로 4번 세척한 후 1:5000의 비율로 희석시킨 2차항체(Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, USA)와 상온에서 1시간 반응 시켰다. 이 후 TBST로 4번 세척하고 ECL 용액(Amersham, Sweden)을 이용하여 X-ray 필름에 developing하였다.

통계학적 분석

모든 실험결과는 평균±표준오차로 나타 내었다. 대조군과 비교하여 통계 유의성을 Student's *t*-test로 처리하였으며 $P < 0.05$ 이하인 경우 유의성 있는 차이가 있는 것으로 판정하였다.

실험결과

비만쥐의 체중측정

Fig. 1에서처럼 MATEWi를 투여전에는 체중이 대조군경우 약 33±0.5 g이어서 정상군은 약 25±1.2 g에 비해 높았으며, MATEWi식이군은 약 32.5±0.7 g으로 유사하였으나 투여후에는 정상군, 대조군 그리고 MATEWi 투여군순으로 각각 약 26.5±2.2 g, 40.5±1.5 g 그리고 28.5±2.5 g으로 MATEWi식이군은 대조군에 비해 약 30% 체중감소하는 경향을 보였다. 이는 고지방식을 투여한 ob/ob 마우스는 정상군 마우스에 비하여 체중증가가 뚜렷하고 가장 많은 체중을 보인 반면 MATEWi식이군은 체중 증가가 현저히 감소하였으며 대조군은 정상군에 비해 체중이 약 35% 정도로 증가한 반면 MATEWi식이군은 현저히 체중감소를 보여 대조군에 비해 약 30% 정도 감소하였다. 이러한 체중 변화는 체내에서 MATEWi섭이로 인한 지방축적의 개선에 기인하는 것으로 사료되는데 이를 확인하기 위해 마우스를 개복후 부고환 지방조직을 분석한 바 MATEWi식이군은 대조군에 비해 고환조직의 지방에서 지방분포가 적었다(Table II). Table II에서처럼 정상군, 대조군 및 MATEWi식이군에서 체중변화는 식이전에

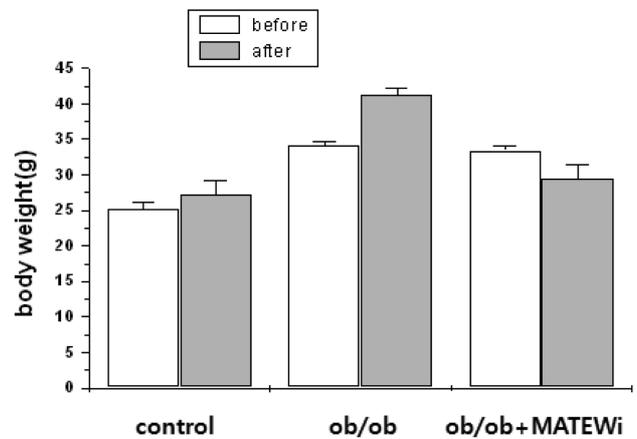


Fig. 1 – Effect of MATEWi extract of whole body weights in the mice for 7 days before or after oral administration of MATEWi (0.1 g/0.1 ml/day).

Table II – Effects of MATEWi on whole body, epididymal and brown fat weights

| Group | Body weight (g) | | Epididymal fa weight (g) | Brown fat weight (g) |
|-------------------|-----------------|-----------------------|--------------------------|-------------------------|
| | Before | After | | |
| Control | 25.2±1 | 27.2±2 | 0.81±0.02 | 0.168±0.01 |
| ob/ob | 34.1±0.5 | 41.2±1 ^{###} | 2.54±0.04 ^{##} | 0.21±0.04 ^{##} |
| ob/ob+ sevennight | 33.4±0.6 | 29.5±2* | 1.34±0.02 | 0.23±0.04 |

Values represent the mean±SE (n=6), ^{##} $p < 0.01$ and ^{###} $p < 0.001$ vs. control group, ob/ob group, * $p < 0.05$ vs. ob/ob group.

는 각각 25.2 ± 1 g, 34.1 ± 0.5 g 및 33.4 ± 0.6 g이었으나 식이후에는 각각 27.2 ± 2 g, 41.2 ± 1 g 및 29.5 ± 2 g으로 대조군은 정상군에 비해 유의성 있게 체중이 증가된 반면($p < 0.001$), MATEWi식이군은 대조군에 비해 유의성 있게 감소하는 경향을 보였다($p < 0.05$), 이런 결과에서 MATEWi식이군은 ob/ob 마우스 생체내의 고지방 섭취에 의한 체중증가를 감소시키는 효과가 있음을 시사하고 있다.

조직의 형태학적 관찰

Fig. 2에서처럼 MATEWi식이군이 간 및 흰색지방인 부고환 지방의 형태에 미치는 영향을 살펴본 결과로 간조직의 염색결과에서 정상군에 비해 대조군에서는 지방구의 수가 많이 관찰되었지만 MATEWi식이군에서는 지방구의 수가 현저히 줄어든 것을 관찰할 수 있었다. 또한 대조군의 부고환지방구 크기가 정상군에 비해 상당히 큰 것에 반해 MATEWi식이군은 지방구 크기가 대조군에 비해 작았다. 이 결과로 볼 때 MATEWi식이군이 간에서 지방의 축적을 억제하거나 부고환의 지방축적을 감소시키는 효과가 있음을 시사하고 이러한 양상은 MATEWi섭취에 의해 복부의 백색지방 축적을 억제할수 있으리라 사료된다(Fig. 2).

생체의 생화학적 수치와 지방변화

일반적으로 비만은 흔히 고지혈증과 고콜레스테롤과 동반되어 식이에 의한 혈중 중성지방과 콜레스테롤이 증가되어 있음을 보고되고 있다.¹⁷⁾ 따라서 Fig. 3의 a)와 b)에서처럼 1주일 정도의 단기간에 MATEWi를 경구투여한 다음 채혈전 12시간 동안 절식시켜 공복상태의 실험동물에서 전혈을 채취하고 total cholesterol(TC)와 중성지방(TG)수치를, Fig. 4에서는 지방조직

세포에서 분해되는 경향을 알아보기 위해 HDL(고밀도 지방산)와 LDL(저밀도 지방산) 및 유리지방산의 농도를 측정하였다. Fig. 3a)와 b)에서처럼 혈중 total cholesterol(TC)은 투여전에서는 대

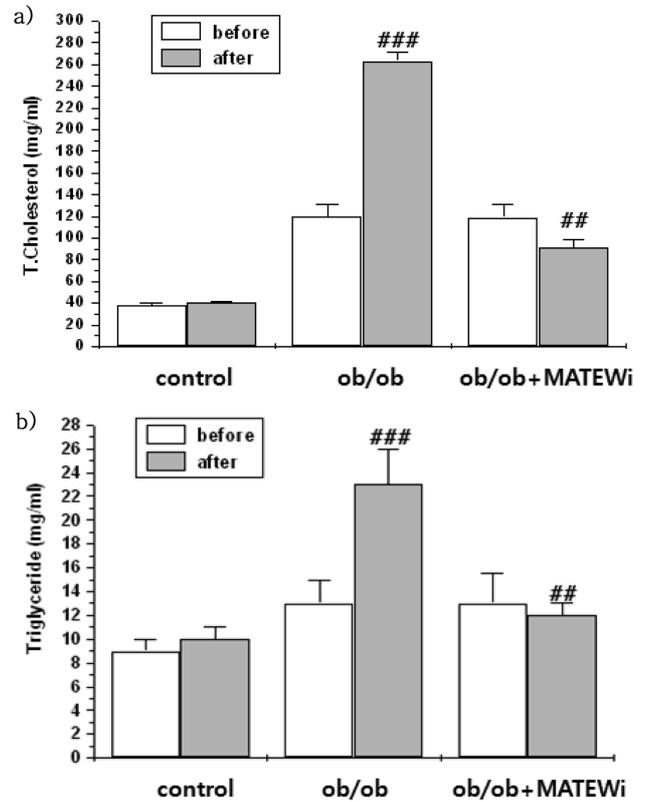


Fig. 3 – Effect of MATEWi extract on a) plasma total cholesterol and b) triglycerides in the mice for 7 days before or after oral administration of MATEWi (0.1 g/0.1 ml/day). Values represent the mean±SE (n=6), MATEWi group; ## $p < 0.01$ vs. ob/ob group, ### $p < 0.001$ vs, control group.

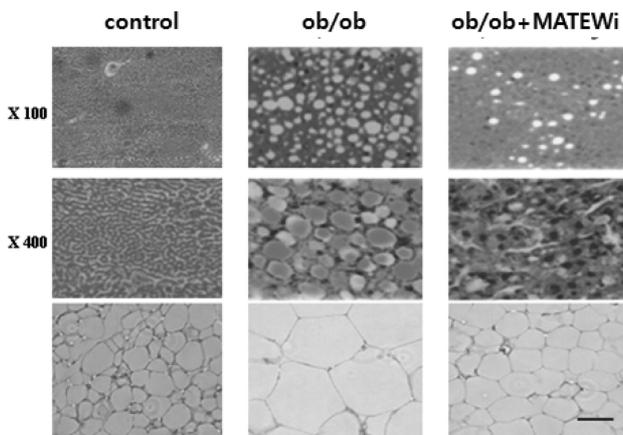


Fig. 2 – Effect of MATEWi extract on liver (upper panel, middle panel), epididymal dipose tissue morphology (bottom panel). Magnification of histological section $\times 400$. Bar size; 20 μ m.

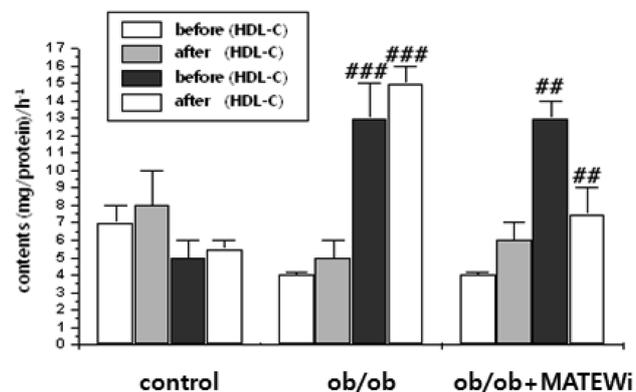


Fig. 4 – Effect of MATEWi extract on plasma HDL-C and LDL-C level in the mice for 7 days before or after oral administration of MATEWi (0.1 g/0.1 ml/day). Values represent the mean±SE (n=6), MATEWi group; ## $p < 0.01$ vs. ob/ob group, ### $p < 0.001$ vs, control group

조군이 약 120 ± 11 mg/dl인데 반해 정상군의 약 39 ± 1 mg/dl로 유의성 있게 높았으며($p < 0.001$), 식이전에는 대조군과 MATEWi식이군 모두에서는 약 120 ± 12 mg/dl로 유사하게 진행하였으나 투여후에는 정상군, 대조군 그리고 MATEWi투여군 순으로 각각 약 41 ± 1 mg/dl, 260 ± 10 mg/dl, 90 ± 5 mg/dl로 나타나어 특히 MATEWi식이군은 대조군에 비해 약 66.4% 정도 유의성 있게 감소하는 경향을 보였다($p < 0.01$). 중성지방(TG)은 처리전 경우에는 대조군이 약 13 ± 2 mg/dl인데 반해 정상군의 약 9 ± 1 mg/dl로 유의적으로 높았으며, MATEWi식이군도 식이전에는 약 13 ± 1.5 mg/dl로 유사하였으나 식이후에는 정상군, 대조군 그리고 MATEWi식이군 순으로 각각 약 10 ± 1 mg/dl, 23 ± 3 mg/dl, 12 ± 1 mg/dl로 특히 MATEWi식이군은 대조군에 비해 유의성 있게 약 48%정도 감소하는 경향을 보였다($p < 0.01$).

Fig. 4에서처럼 지방세포의 산화에 관하여 HDL-C 수치 경우 투여전, 후에는 정상군에는 각각 함량이 7 ± 1 와 8 ± 2 (mg/protein)/ h^{-1} , 대조군 경우 각각 4 ± 0.2 와 5 ± 1 (mg/protein)/ h^{-1} ($p < 0.001$), 그리고 MATEWi식이군 경우 각각 4 ± 0 와 6 ± 1 (mg/protein)/ h^{-1} 수치로 투여후에는 대조군에 비해 약 20% 이상 유의성 있게 증가하는 경향을 보였으며($p < 0.01$), LDL 수치 경우 처리전, 후에는 정상군 경우 각각 5 ± 1 와 5.5 ± 0.5 (mg/protein)/ h^{-1} , 대조군 경우 각각 13 ± 2 와 15 ± 1 (mg/protein)/ h^{-1} ($p < 0.001$), 그리고 MATEWi식이군 경우 각각 13 ± 2 와 7.5 ± 1.5 (mg/protein)/ h^{-1} 수치로 투여후에는 대조군에 비해 약 50% 이상 유의성 있게 감소하는 경향을 보였다($p < 0.01$).

Western blot

지방 대사과정에 관여하는 Acetyl-CoA carboxylase(ACC)는 지방대사가 증가할 경우에 생성하는 효소단백질 가운데 하나이다. 지방산합성에 관여하는 FAS(지방산합성효소)에 의해 지방세포의 증식에 관여하는 AKT와 GSK3β 발현을 알아본 결과 세포 내 에너지가 풍부할 경우 지방세포의 정상에너지 균형을 유지하기 위해 ATP를 소비하는 과정 즉 지방산, 콜레스테롤 등의 합성을 증가하고 ATP가 부족시 지방산 산화, 해당과정을 활성화시킨다. 따라서 Fig. 5에서처럼 마우스에서 적출한 지방간과 부고환지방에서 간조직에서 ACC의 활성이 정상군에 비해 대조군에서 약간 증가되나 MATEWi식이시 AKT와 GSK3β의 발현의 변화보다 인산화를 촉진시켜 ACC와 FAS의 발현변화에 관계없이 ATP사용을 유도하여 에너지 소모를 촉진 유도하므로 지방산 산화효소를 활성화하는 과정을 촉진시키리라 사료된다. 따라서 MATEWi식이로 인해 인산화에 필요한 에너지를 생체내 지방산 화로부터 제공받아 지방분해 즉 산화과정이 가속화되어 체내에 여분의 중성지방과 유리 지방산의 일시적으로 증가하지만 곧 에너지로 소모하는 과정에 의해 생체내 지방축적이 감소되거나 합성이 억제되는 경향을 나타낸다고 사료된다.

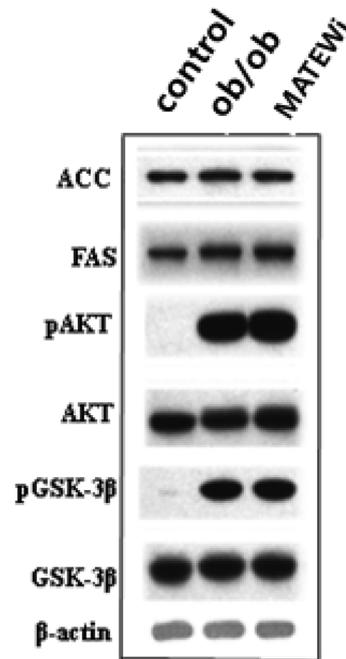


Fig. 5 – Western blot analysis of ACC, FAS, phospho-AKT, AKT, phospho-GSK-3β, GSK-3β, levels in liver tissue. Lysate (35 μg) was subjected to SDS-PAGE. Western blot using antibodies against ACC, FAS, phospho-AKT, AKT, phospho-GSK-3β, GSK-3β was carried out as described in Materials and Methods. Actin was used as a control to evaluate relative expression of protein.

고찰 및 결론

비만은 지방조직이 체내에 과중하게 축적된 상태로 즉 비만은 단순한 과잉체중의 상태를 의미하는 것이 아니라 대사장애로 인해 체내에 지방이 과잉축적된 상태를 말한다. 따라서 여분의 칼로리 섭취가 신체활동과 성장에 필요한 에너지보다 초과되면 중성지방의 형태로 지방조직에 과잉축적된 열량 불균형 상태가 일어난다. 현재 비만은 생활수준의 향상으로 식생활이 변화하여 서구화하고 고지방식을 하는 관계로 비만환자가 증가하는 추세에 있다. 우리나라의 비만율이 단순한 체중증가에 거치지 않고 혈장 지질농도의 이상, 고혈압 및 당뇨병등을 동반하여 많은 사회적 문제가 야기되고 있다. 따라서 비만 그 자체도 질병이지만 고콜레스테롤혈증, 지방간, 비정상 간기능 소견, 협심증, 심근경색증, 동맥경화증, 죽상경화증, 뇌졸중, 고혈압, 당뇨병, 성장호르몬 분비 저하, 통풍등 성인병의 위험을 증가시키는 요인으로 지적되고 있다. 한편 비만증 환자의 사망률은 정상인보다 훨씬 높아 정상체중자의 사망률을 100으로 했을 때, 비만도가 10%인 경우의 사망률은 120, 20%인 경우는 125, 30%일 경우는 145, 40%인 경우는 170 정도로 높아지게 된다.

따라서 본 연구에서는 시험물질인 MATEWi식에 의한 비만

억제 효과를 관찰한 결과 MATEWi군은 대조군에 비해 약 30% 체중감소하는 경향을 보였다. 이러한 체중변화는 체내에서 MATEWi식이군으로 인한 지방축적의 개선에 기인하는 것으로 사료되는데 이를 확인하기 위해 마우스를 개복후 부고환 지방조직을 분석한 바 MATEWi식이군은 대조군에 비해 고환조직의 지방에서 지방분포가 적었다. 또한 MATEWi식이군에서는 지방구의 수가 현저히 줄어든 것을 관찰할 수 있었는데 이 결과로 볼 때 MATEWi군이 간에서 지방의 축적을 억제하거나 부고환의 지방축적을 감소시키는 효과가 있음을 시사하고 복부의 백색지방 축적을 억제할 수 있으리라 사료된다. 이런 결과에서 MATEWi식이군은 ob/ob 마우스 생체내의 고지방 섭취에 의한 체중증가를 감소시키는 효과가 있음을 시사하고 있는 바, 마테 추출물속에서 보고되어진 효능과 비교하면 아마도 항산화효과, 지질환원력, 항당뇨효과, 체중감소효능등과 유사한 결과에서 기인한다라고 사료되어진다.²⁰⁻²²⁾

조직내 지방축적을 비교하여 보면 MATEWi식이군이 간 및 흰색지방인 부고환지방의 형태에 미치는 영향을 살펴본 결과로 간 조직의 염색결과에서 정상군에 비해 대조군에서는 지방구의 수가 많이 관찰되었지만 MATEWi식이군에서는 지방구의 수가 현저히 줄어든 것을 관찰할 수 있었다. 또한 대조군의 부고환지방구 크기가 정상군에 비해 상당히 큰 것에 반해 MATEWi식이군은 지방구 크기가 대조군에 비해 작았다. 이 결과로 볼 때 MATEWi식이군이 간에서 지방의 축적을 억제하거나 부고환의 지방축적을 감소시키는 효과가 있음을 시사하는데 이러한 양상은 MATEWi섭취에 의해 복부의 백색지방 축적을 억제할 수 있으리라 사료되는데 마테차가 지질흡수를 감소시켜 칼로리 섭취를 제한하고 체장 지질분해효소의 활성을 저해하는 능력이 있다는 보고와 작용점이 상이한 점이 있다.^{21,22,30,31)}

혈액생화학적인 수치면에서는 실험동물에서 혈중 total cholesterol(TC)경우 MATEWi군이 대조군에 비해 약 66.4% 정도 유의성 있게 감소하는 경향을 보였다($p < 0.01$). 또한 중성지방(TG)은 MATEWi군은 대조군에 비해 유의성 있게 약 48% 정도 감소하는 경향을 보였다($p < 0.01$).

지방세포의 산화에 관하여 HDL-C수치 경우 MATEWi군 경우 대조군에 비해 약 20% 이상 유의성 있게 증가하는 경향을 보였으며($p < 0.01$), LDL수치 경우 대조군에 비해 약 50% 이상 유의성 있게 감소하는 경향을 보였다($p < 0.01$). 결론적으로 MATEWi인 마테 물추출물 속에는 간에서 지방의 축적을 억제하고 고지방 섭취에 의한 체지방의 산화과정을 촉진시켜 체내 여분의 열량(Kcal)을 소모시키려는 경향 내지 생체내의 지방축적을 억제하는 성분이 함유하고 있음이 사료되는데 마테차에 대한 항비만 효능에 대한 보고에 의하면 마테차가 염증에 기인한 비만 유전자발현을 조절하여 비만이 호전된다는 연구가 최근에 보고된 것²⁷⁾ 비교하면 다소 마테차의 항비만 효능 작용점이 상

이한 결과를 나타내었다.

지방산합성에 관여하는 FAS(지방산합성효소)에 의해 지방세포의 증식에 관여하는 AKT와 GSK3 β 발현을 알아본 결과 세포내 에너지가 풍부할 경우 지방세포의 정상에너지 균형을 유지하기 위해 ATP를 소비하는 과정 즉 지방산, 콜레스테롤 등의 합성을 증가하고 ATP가 부족시 지방산 산화, 해당과정을 활성화시킨다. 따라서 마우스에서 적절한 지방간과 부고환지방에서 간조직에서 ACC의 활성이 정상군에 비해 대조군에서 약간 증가되나 sevennight식이시 AKT와 GSK3 β 의 발현의 양적변화보다 인산화를 촉진시켜 ACC와 FAS의 발현변화에 관계없이 ATP 사용을 유도하여 에너지 소모를 촉진 유도하므로 지방산 산화효소를 활성화하는 과정을 촉진시키리라 사료된다. 따라서 sevennight식이로 인해 인산화에 필요한 에너지를 생체내 지방산화로부터 제공받아 지방분해 즉 산화과정이 가속화되어 체내에 여분의 중성지방과 유리 지방산의 일시적으로 증가하지만 곧 에너지로 소모하는 과정에 의해 생체내 지방축적이 감소되거나 합성이 억제되는 경향은 기존 염증개선에 의한 마테효능을 연구한 결과와 작용점 차원에서 차별화된다고 사료된다.²⁸⁾

이와 같이 MATEWi로 인해 체중변화 이외에도 체내 지방대사에 관여하는 생화학 지표들에서도 유의적으로 감소를 나타내었으며 이러한 체중감소 작용기작은 부고환의 흰색지방에서 지방구의 크기가 감소하는데서도 알수 있는 바와 같이 체중감소는 지방산 산화촉진, 간조직과 부고환조직에서 지방축적에 관여하는 ACC, FAS 그리고 AKT, GSK3 β 등 lipogenesis 단백질의 발현을 조절하여 지방산의 합성억제, 지방산 산화촉진 및 지방산화에 관여하는 단백질의 인산화에 기인하는 것으로 사료된다. 이상의 결과로 볼 때, MATEWi는 간에서 지방의 축적을 억제하고 고지방 섭취에 의한 체지방의 산화과정을 촉진시켜서 체내 열량(Kcal)의 소모를 유도하는 경향 내지 생체내의 지방축적을 억제하는 성분이 함유하고 있음을 알수 있었고 고지방식에 의해 비만유도를 더 촉진하는 동물모델에서 체중감소 활성을 나타내어 혈중 지방 프로파일의 개선되는 경향을 보임으로 본 연구의 결과를 바탕으로 향후 비만에 관련된 물질대사에 미치는 영향을 밝혀진다면 체중증가 억제제로써 유사한 기작의 물질을 양성 대조군으로 비교하여 본 시험물질의 약효정도를 판단할 수 있는 척도가 될 수 있을 것이라 시사된다. 따라서 향후 비만 치료제 혹은 예방 개선목적으로 개발하는데 향후 지속적으로 연구가 이루어지는 계기가 될 것으로 사료된다.

참고문헌

- 1) Ahn, J. Y., Lee, H. J., Kim, S. N., Park, J. H. and Ha, T. Y. : The anti-obesity effect of quercetin is mediated by the AMPK and MAPK signaling pathways. *Biochem Biophys. Res. Commun.* **373**, 545 (2008).

- 2) Song, M. Y., Kim, Lv, N., Kwon, E. K., Yoo, K. S., Kim, Y. B., Lee, J. H., Song, S. W., Lee, J. H., Lee, J. H., Shin, S. K., Ryu, B. C., Park, D. G. and Kwon, K. B. : Antiobesity activity of aqueous extracts of *Rhizoma Dioscoreae Tokoronis* on high-fat diet-induced obesity in mice. *J. Med. Food* **12**, 304 (2009).
- 3) Woo, M. N., Bok, S. H., Lee, M. K., Kim, H. J., Jeon, S. M., G. M., Shin, S. K., Ha, T. Y. and Choi, M. S. : Anti-obesity and hypolipidemic effects of a proprietary herb and fiber combination (S&S PWH) in rats fed high-fat diets. *J. Med. Food* **11**, 169 (2008).
- 4) Uludag, I. F., Kulu, U., Sener, U., Kose, S. and Zorlu, Y. : The effect of carbamazepine treatment on serum leptin levels. *Epilepsy Res.* **86**, 48 (2009).
- 5) Clapham, J. C. and Arch, J. R. : Thermogenic and metabolic antiobesity drugs. rationale and opportunities. *Diabetes Obes Metab.* **9**, 259 (2007).
- 6) Janero, D. R. and Makriyannis, A. : Cannabinoid receptor antagonists: pharmacological opportunities, clinical experience, and translational prognosis. *Expert Opinion on Emerging Drugs.* **14**, 43 (2009).
- 7) Chakrabarti, R. : Pharmacotherapy of obesity. emerging drugs and targets. *Expert Opin Ther Targets.* **13**, 195 (2009).
- 8) Kim, D. J., Jeong, Y. J., Kwon, J. H., Moon, K. D., Kim, H. J., Jeon, S. M., Lee, M. K., Park, Y. B. and Choi, M. S. : Beneficial effect of chungkukjang on regulating blood glucose and pancreatic beta-cell functions in C75BL/KsJ-db/db mice. *J. Med. Food* **11**, 215 (2008).
- 9) Lim, S., Yoon, J. W., Choi, S. H., Cho, B. J., Kim, J. T., Chang, H. S., Park, H. S., Park, K. S., Lee, H. K., Kim, Y. B. and Jang, H. C. : Effect of ginsam, a vinegar extract from *Panax ginseng*, on body weight and glucose homeostasis in an obese insulin-resistant rat model. *Metabolism.* **58**, 8 (2009).
- 10) Hue, L. and Rider, M. H. : The AMP-activated protein kinase: more than an energy sensor. *Essays Biochem.* **43**, 121 (2007).
- 11) Pang, J., Choi, Y. and Park, T. : *Ilex paraguariensis* extract ameliorates obesity induced by high-fat diet. potential role of AMPK in the visceral adipose tissue. *Arch. Biochem. Biophys.* **476**, 178 (2008).
- 12) Jonathan, C., Cohen, B. S. and Robert, S. : Reassessing the effects of simple carbohydrates on the serum triglyceride responses to fat meals. *Am. J. C. Nutr.* **48**, 1031 (1988).
- 13) Muramatsu, K., Fukuyo, M. and Hara, Y. J. : Effect of green tea catechins on plasma cholesterol level in cholesterol-fed rats. *Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)* **32**, 613 (1986).
- 14) June, H., Wu, J. T., Kao, M. S. and Delon, W. : Coronary artery disease risk predicted by plasma concentrations of high-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein AI, apolipoprotein B, and lipoprotein(a) in a general chinese population. *Clin. Chem.* **39**, 209 (1993).
- 15) Castelli, W. P., Doyle, T., Gordon, T., Hames, C. G., Hjortland, M. C., Hulley, S. B., Kagan, A. and Zukel, W. J. : HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation.* **55**, 767 (1977).
- 16) Gordon, T., Castelli, W. P., Hjortland, M. C., Kannel, W. B. and Dawber, T. R. : High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The framingham study. *Am. J. Med.* **62**, 707 (1977).
- 17) Miller, N. E., Thelle, D. S., Forde, O. H. and Mjos, O. D. : The Tromsø heart-study. High-density lipoprotein and coronary heart-disease: A prospective case-control study. *Lancet.* **8019**, 965 (1977).
- 18) 김성수, 이충일, 양정수, 신말숙, 홍윤숙 : 에어로빅 댄스 훈련이 신체구성 및 혈중 중성 지방과 콜레스테롤 수준에 미치는 영향. *대한스포츠의학지* **16**, 181 (1998).
- 19) 배만중, 성태수, 최청 : 인삼 분획성분들이 고지방식이에 의해서 유도된 비만 Rat에서 혈장, 지방조직 및 번 steroids에 미치는 영향. *고려인삼학회지* **14**, 404 (1990).
- 20) Manoela, A., Vieira, M. M., Cristiane, M., Pagliosa, R. P., Karina, N., De, S., Ismael, I. R., Renata, D. M. C. and Amboni, E. R. : Phenolic acids and methylxanthines composition and antioxidant properties of mate (*Ilex paraguariensis*) residue. *J. Food Science* **75**, 280 (2010).
- 21) Meinhart, A. D., Bizzotto, C. S., Ballus, C. A., Poloni, R. A. C., Sobrinho, M. R., Cerro-Quintana, R. S., Teixeira-Filho, J. and Godoy, H. T. : Methylxanthines and phenolics content extracted during the consumption of mate (*Ilex paraguariensis* St. Hil) beverages. *J. Agric. Food Chem.* **58**, 2188 (2010).
- 22) Strassmann, B. B., Vieira, A. R., Pedrotti, E. L., Morais, H. N., Dias, P. F. and Maraschin, M. : Quantitation of methylxanthinic alkaloids and phenolic compounds in mate (*Ilex paraguariensis*) and their effects on blood vessel formation in chick embryos. *J. Agric. Food Chem.* **56**, 8348 (2008).
- 23) Prediger, R. D., Fernandes, M. S., Rial, D., Wopereis, S., Pereira, V. S., Bosse, T. S., Da, S. C. B., Carradore, R. S., Machado, M. S., Cechinel-Filho, V. and Costa-Campos, L. : Effects of acute administration of the hydroalcoholic extract of mate tea leaves (*Ilex paraguariensis*) in animal models of learning and memory. *J. Ethnopharmacol.* **120**, 465 (2008).
- 24) Demétrius, P., Arçari, W. B., Tanila, W., Karim, A., Oliveira, A. F., José, P., Marina, F. F., de Souza, M. J., Saad, D. H. M., Bastos, A. G., Patricia, D. O., Carvalho, L. R. and Marcelo : Antiobesity effects of yerba maté extract (*Ilex paraguariensis*) in high-fat diet-induced obese mice. *Obesity* **17**, 2127 (2009).
- 25) Guang-Hua, X., Kim, Y. H., Choo, S. J., Ryoo, I. J., Yoo, J. K., Ahn, J. S. and Yoo, I. D. : Chemical constituents from the leaves of *Ilex paraguariensis* inhibit human neutrophil elastase. *Arc. Pharmacol. Research* **32**, 1215 (2009).

- 26) Gugliucci, A., Deborah, H., Markowicz, B., Johnm, S., Marina, F. and Ferreira, S. : Caffeic and chlorogenic acids in *Ilex paraguariensis* extracts are the main inhibitors of AGE generation by methylglyoxal in model proteins. *Fitoterapia*. **80**, 339 (2009).
- 27) Puanggraphant, S. and de Mejia, E. G. : Saponins in yerba mate tea (*Ilex paraguariensis* A. St.-Hil) and quercetin synergistically inhibit iNOS and COX-2 in lipopolysaccharide-induced macrophages through NFkappaB pathways. *J. Agric. Food Chem.* **57**, **8**, 873 (2009).
- 28) Ranilla, L. G., Kwon, Y. I., Apostolidis, E. and Shetty, K. : Phenolic compounds, antioxidant activity and *in vitro* inhibitory potential against key enzymes relevant for hyperglycemia and hypertension of commonly used medicinal plants, herbs and spices in Latin America. *Bioresour. Technol.* **101**, 4676 (2010).
- 29) Martins, F., Suzann, A. J., Cerutti, S. M., Arari, D. P., Ribeiro, M. L., Bastos, D. H. and Carvalho, P. O. : Consumption of mate tea (*Ilex paraguariensis*) decreases the oxidation of unsaturated fatty acids in mouse liver. *Br. J. Nutr.* **101**, 527 (2009).
- 30) De la Garza, A. L., Milagro, F. I., Boque, N., Campin, J. and Martnez, J. A. : Natural inhibitors of pancreatic lipase as new players in obesity treatment. *Planta Med.* **16** (2011), in press.
- 31) Martins, F., Noso, T. M., Porto, V. B., Curiel, A., Gambero, A., Bastos, D. H., Ribeiro, M. L. and Carvalho Pde, O. : Mattea inhibits *in vitro* pancreatic lipase activity and has hypolipidemic effect on high-fat diet-induced obese mice. *Obesity* **18**, 42 (2010).