

고지방식이 유도 비만 마우스에서 가시오가피(*Acanthopanax senticosus*)의 지방축적 억제 및 인슐린 저항성 개선 작용

김보배 · 현창기*
한동대학교 생명과학부

Suppression of Fat Accumulation and Improvement of Glucose Tolerance in High-fat Diet-induced Obese Mice Treated with an *Acanthopanax senticosus* Extract

Bobae Kim and Chang-Kee Hyun*

School of Life Science, Handong Global University, Pohang, Gyungbuk 791-708, Korea

Abstract – Although it has recently been reported that *Acanthopanax senticosus* has a protective effect against the development of metabolic disorders such as diabetes and hyperlipidemia, its underlying molecular mechanisms have remained to be elucidated. In this study, we observed that treatment of an extract of *A. senticosus* (ASE) reduced body weight and adiposity and improved glucose tolerance in high-fat diet (HFD)-induced obese mice. HFD-induced weight gain in white adipose tissues and liver was also significantly reduced in ASE-treated HFD-fed mice, which was found to be contributed by suppression of mRNA expression of genes involved in fatty-acid uptake and fat synthesis in white adipose tissue. ASE treatment also attenuated M1 macrophage activation, increased regulatory T (T_{reg}) cell population, and modulated leptin/adiponectin profile that might alleviate chronic inflammation to protect against HFD-induced insulin resistance. Our findings suggest a therapeutic potential of ASE for prevention and treatment of type 2 diabetes without adverse effects such as weight gain and dyslipidemia.

Key words – *Acanthopanax senticosus*, Diet-induced obesity, Insulin resistance, Anti-diabetic, Anti-obesity, Chronic inflammation

인슐린 저항성은 대사증후군의 구성요소 중 가장 핵심적인 증상으로서, 고지혈증, 지방간, 고혈압 등 다른 요소의 발병과 상호 밀접하게 연관되어 있어 비만과 함께 대사증후군의 근본적인 원인으로 제시되고 있다. 국내에서의 대사증후군의 꾸준한 증가추세는 과도한 에너지 섭취에 의한 비만 유병률의 증가가 가장 큰 원인으로 꼽힌다. 과도하게 섭취된 탄수화물은 에너지 또는 간 글리코겐으로 전환되지 못하고 지방으로 합성되며, 과도한 지방 섭취 또한 간에서의 지방합성을 촉진하여 결국 지방조직에 섭취된 지질과 합성된 지질이 축적되어 비만을 유발하게 된다.¹⁾ 특히 포도당 대사에 중요한 조직인 골격근과 간에서의 지방 축적은 비만에 의한 인슐린 저항성 발생의 주요 원인이다. 에너지 과잉 섭취로 간과 근육조직에의 지방유입과 지방합성이 증가하여 중성지방이 축적되는데, 이는 화학적으로 비활성의 저

장형태이며 실제 인슐린 저항성을 유발하는 것은 이 중성지방의 대사과정 중에 생성되는 지질대사체들로 알려져 있다.^{2,3)} 유리지방산(acyl-CoA), diacylglycerol(DAG), ceramide 등의 지질대사체가 인슐린 신호전달 경로를 저해하여 인슐린 저항성의 발생을 유도하게 되는 것이다.⁴⁾ 또한 비만 상태에서는 지방조직의 저단계 염증반응(low grade inflammation)이 동반되는데, 지방축적이 진행되는 과정에서 지방조직의 대식세포(adipose tissue macrophage)가 침착하고 활성화된 대식세포와 지방세포에서 염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)의 분비가 증가하여 인슐린 저항성이 유발된다.^{5,6)} 따라서 인슐린 저항성에 대한 개선작용을 검증하고 그 기전을 규명하기 위해서는 시료를 실험동물에 투여한 후 혈당강하 효과만을 확인하는 단순한 관찰에 그쳐서는 안 되며, 지방합성과 지방산화에 관련된 인자들의 발현에 어떤 변화가 있는지 조사하고 아울러 저단계 염증반응 관련 인자들이 개선되는지에 대한 확인이 반드시 이루

*교신저자(E-mail): ckhyun@handong.edu
(Tel): +82-54-260-1361

어져야 한다.

가시오가피(*Acanthopanax senticosus* 또는 *Eleutherococcus senticosus*, Siberian ginseng)는 동북아 및 시베리아 지역에 자생하는 두릅나무과의 약용식물로서 전통의학에서 대사촉진, 강장, 강정, 진경, 진통 등의 효능이 알려져 있으며, 한방에서는 신경통, 증풍, 당뇨, 고혈압, 관절염 등의 치료에 이용되고 있다.⁷⁾ 가시오가피 추출물에 대한 생리활성에 대해서도 활발히 연구되어, 가시오가피 추출물과 그 주요 함유성분인 eleutheroside 화합물들에 대해서 항산화, 항균, 항당뇨, 항피로, 면역조절작용 등 다양한 활성에 대한 연구가 진행되었다.⁸⁾ 특히 가시오가피 추출물의 활성에 대해서는 주로 실험동물의 혈중 중성지방 및 콜레스테롤의 수치를 낮추어주는 고지혈증 개선작용이 집중적으로 보고되었다.⁹⁻¹²⁾ 반면 항당뇨 관련 활성에 대해서는 아직 연구가 많이 진행되지 않아, 가시오가피 추출물에 대해서는 streptozotocin 당뇨 유발 흰쥐에서의 혈당강하작용과 함께 GLUT4 발현 촉진활성을 관찰하였다는 보고와¹³⁾ 고탄수화물 식이(fructose-rich chow diet)를 급여하여 인슐린 저항성을 유도한 흰쥐에서 당부하 검사를 통해 인슐린 감수성 촉진작용을 확인하였다는 보고가¹⁴⁾ 전부인 실정이다. 다만 가시오가피의 구성성분인 eleutheroside 화합물들의 항당뇨 활성에 대한 연구가 일부 진행되었는데, syringin(eleutheroside B)을 streptozotocin 당뇨 유발 흰쥐에 정맥 주사하였을 때 혈장 내 지질을 감소시키고 혈장 내 인슐린의 양을 증가시켜 혈당의 조절을 돕는다는 보고가 있었으며,¹⁵⁾ 이러한 효능의 기전으로 syringin의 신경 말단 자극에 의한 아세틸콜린의 분비 촉진이 췌장 세포 내의 muscarinic M3 receptor를 자극하는 경로가 제안된 바 있다.¹⁶⁾ 또 다른 eleutheroside 화합물 eleutheroside E는 근육세포주에서의 인슐린 자극에 의한 포도당 흡수를 증진시키고 지방세포주에서 염증인자 TNF- α 의 발현을 억제하여 인슐린 저항성을 개선할 수 있는 작용과 함께 유전적 당뇨모델 db/db 마우스에서 인슐린 신호전달의 개선을 통해 혈당강하작용을 나타내었다고 보고된 바 있다.¹⁷⁾

그러나 아직까지 가시오가피 추출물 또는 그 구성성분인 eleutheroside 화합물들의 항당뇨 작용에 대한 연구는 매우 초기단계이며, 특히 인슐린 저항성 개선작용을 규명함에 있어 지방대사의 개선 및 저단계 염증반응의 개선과 관련 지어 체계적으로 수행된 연구는 전혀 이루어지지 않았음을 볼 수 있다. 많은 경우의 항당뇨 소재들이 갖고 있는 체중 증가 또는 이상지질대사와 대사적 부작용¹⁸⁾을 유발하지 않으면서 동시에 인슐린 감수성을 촉진시킬 수 있는 실질적인 항당뇨 효과에 대한 검증과 기전 규명이 반드시 필요하다. 따라서 본 연구에서는 고지방식이에 의해 비만을 유도한 마우스에 가시오가피 추출물을 투여하여 인슐린 감수성 조직에서의 포도당 흡수를 촉진하면서도 지방합성은 억제시키고 지방산 산화는 촉진시키는 작용을 확인함으로써 체중 증

가(지방 축적) 등의 부작용이 없는 항당뇨 소재로서의 개발 가능성을 검증하고자 하였다.

재료 및 방법

실험재료 - 실험에 사용한 가시오가피는 포항죽장가시오가피영농조합(경북 포항시 죽장면)에서 구입하여 사용하였으며 증거표본은 한동대학교 생명과학부 실험실에 보관 중이다. 가시오가피 열수추출물(*Acanthopanax senticosus* extract, ASE)의 제조를 위해 가시오가피의 줄기에 중량 대비 10배 부피의 정제수를 투입하여 80°C 가열, 3시간 동안 교반 추출한 후 여과 과정을 거치고 다시 95±5°C에서 30분 이상 살균하여 액상의 추출물을 얻었다. 액상 추출물을 동결건조하였을 때 20 mg/ml의 건조중량을 나타내었다.

마우스 사육 및 조직 채취 - 6주령의 C57BL/6J 마우스를 효창 바이오사이언스로부터 구입하여 1주일 동안 사육실 환경(온도: 22±1°C, 상대습도: 45±10%, 명암주기: 12시간 light/dark cycle)에 적응시킨 후, 다시 1주일간 생리식염수(0.9% NaCl)를 사용하여 경구투여에 적응시키고 본 실험에 사용하였다. 마우스는 각기 정상식이 대조군(normal chow diet, ND), 고지방식이 대조군(high fat diet, HFD), 그리고 추출물 투여군(HFD+ASE)으로 나누어 8주간 사육하였다. 가시오가피 열수추출물은 1일 1회 동일한 시간에 100 mg/kg의 용량으로 경구투여 하였고, 음성 대조군에는 동일한 부피의 생리식염수를 경구투여 하였다. 마우스의 적응 및 정상식이 대조군에 급여한 식이는 Harlan(Indianapolis, IN)의 2018S를 사용하였고, 고지방식은 Research Diets Inc.(New Brunswick, NJ)의 60%kcal high fat diet(D12492)를 사용하였다. 마우스의 체중과 식이섭취량은 7일 간격으로 일정 시간에 전 실험기간에 걸쳐 측정하였다. 8주의 사육기간이 끝난 마우스는 4시간 절식 후 희생시켜 간, 부고환지방, 장간막지방, 골격근 조직을 적출하고, 각각의 무게를 측정하였다.

복강내 당부하 검사(Intraperitoneal Glucose Tolerance Test, IPGTT) - ASE 또는 생리식염수를 7주간 투여한 후 마우스를 검사 전 16시간 동안 절식시키고 포도당을 2 g/kg의 용량으로 복강 투여하였다. 혈액은 포도당 투여 후 30분 간격으로 120분까지 꼬리 정맥을 통하여 채취하였으며, Accu-Check Go[®] 혈당측정기(Roche Diagnostics GmbH, Basel, Switzerland)를 사용하여 혈당을 측정하였다.

Real-time RT PCR - 각 조직으로부터의 RNA 분리는 Tri-reagent(Molecular Research Center, Cincinnati, OH)를 이용하였고, 얻어진 RNA 2 µg에 대하여 GoScript[™] reverse transcriptase(Promega, Madison, WI)와 Oligo(dT) 20 mer를 이용하여 역전사하였다. Real-time PCR은 Premix Ex Taq[™](Tli RNaseH Plus) kit(Takara Bio Inc., Shiga, Japan)

Table I. Characteristics of specific primers used for Real-time RT PCR analysis

Gene	Forward primer	Reverse primer
ACC	TGACAGACTGATCGCAGAGAAAG	TGGAGAGCCCCACACACA
Acox1	GTGCAGCTCAGAGTCTGTCCAA	TACTGCTGCGTCTGAAAATCCA
Adiponectin	GCAGAGATGGCACTCCTGGA	CCTTCAGCTCCTGTCATTCC
Arbp	TCACTGTGCCAGCTCAGAAC	AATTTCAATGGTGCCTCTGG
CD11b	CCCCACACTAGCATCAAGGG	GAGGCAAGGGACACACTGAC
CD11c	ATGGAGCCTCAAGACAGGAC	GGATCTGGGATGCTGAAATC
CD36	TCCTCTGACATTTGCAGGTCTATC	AAAGGCATTGGCTGGAAGAA
Clec10a	CTCTGGAGAGCACAGTGGAG	ACTTCCGAGCCGTTGTTCT
CPT1	TGAGTGGCGTCTCTTTGG	TCAGCGAGTAGCGCATAGTCA
Foxp3	GAAACAGCACATTCCCAGAGTTC	ATGGCCCAGCGGATGAG
IFN γ	TCAAGTGGCATAGATGTGGAAGAA	TGGCTCTGCAGGATTTTCATG
Leptin	TGACACCAAAACCCTCATCA	TCATTGGCTATCTGCAGCAC
TNF α	CACAAGATGCTGGGACAGTGA	GAGGCTCCAGTGAATTCGGA

와 ABI 7500 Real-Time PCR system(Applied Biosystems, Foster City, CA)을 사용하여 실시하였다. Acetyl-CoA carboxylase(ACC), peroxisomal acyl-CoA oxidase1(Acox1), adiponectin, acidic ribosomal phosphoprotein P0(Arbp), CD11b, CD11c, CD36, C-type lectin domain family 10 member A(Clec10a), carnitine palmitoyltransferase1(CPT1), forkhead box P3(Foxp3), interferon γ (IFN γ), leptin, tumor necrosis factor α (TNF α) 유전자의 primer 서열은 Table I에 표기한 바와 같으며, Arbp는 증폭된 유전자들의 대조군으로 사용되었다.

Akt 인산화 측정 - 각 조직에서의 Akt 인산화는 Western blotting법으로 측정하였다. 조직으로부터 단백질을 추출하기 위하여 탈인산화효소 억제제를 첨가한 PRO-PREPTM Protein Extraction Solution(iNtRON Biotechnology, Seongnam, Korea)을 조직과 혼합, 균질화한 후, 균질액을 원심분리하고 단백질을 정량하였다. 단백질을 15 μ g을 10% SDS-PAGE로 분리한 후 PVDF membrane로 electroblotting하고, 5% skim milk로 blocking 후, 1차 항체인 anti-phospho Akt (Ser473) 또는 anti-Akt 항체 처리, horseradish peroxidase 결합 2차 항체 처리를 거쳐(항체들은 모두 Cell Signaling Technology, Beverly, MA), enhanced Chemiluminescence 방법으로 단백질을 검출하였다. 단백질 blot의 강도는 AlphaMager 2200(Protein Simple, Santa Clara, CA)를 이용하여 분석하였다.

통계 처리 - 모든 실험결과는 평균 \pm 표준편차로 표현하였다. 두 실험군 간의 유의성 검정은 Student's *t*-test를 이용하여 $p < 0.05$ 수준의 경우 통계적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결과 및 고찰

체중 및 조직 무게에 미치는 영향 - 가시오가피 추출물(ASE)의 체중 및 혈당에 미치는 영향을 관찰하기 위하여, 고지방식으로 유발된 비만이 유발된 C57BL/6J 마우스에 생 리식염수를 음성대조군으로 하여 ASE를 100 mg/kg의 용량으로 1일 1회 일정시간에 경구투여 하였다. 8주 동안 마우스의 체중 변화를 관찰한 결과 고지방식이(HFD)군의 체중이 정상식이(ND)군 마우스의 체중에 비하여 유의적으로 증가하는 반면, 고지방식이 ASE 투여(HFD+ASE)군은 비투여군(HFD)군과 비교하여 체중이 유의적으로 감소하여 약 25% 정도 낮은 평균체중을 나타내었다(Fig. 1A). ASE 투여군과 비투여군 간의 식이섭취량에는 차이가 없었다. ASE 투여가 각 조직에 미치는 영향을 알아보기 위하여 간, 부고환(epididymal)지방, 장간막(mesenteric)지방, 피하(subcutaneous)지방, 갈색지방, 골격근(quadriceps), 비장 등의 조직을 적출하여 무게를 측정된 결과, 정상식이군에 비하여 고지방식이군의 간, 부고환지방 및 장간막지방의 무게가 유의성 있게 증가하였고, ASE 투여군은 고지방식이군과 비교하였을 때 해당 조직들의 무게는 유의적으로 낮아짐을 알 수 있었다(Fig. 1B). 평균 조직무게를 기준으로 간은 7.5%, 부고환지방은 27.3%, 장간막지방은 32.8% 낮게 나타났다. 이러한 결과로부터 ASE 투여가 항비만 효과를 나타낼 뿐 아니라, 특히 고지방식으로 인해 유발되는 간 및 백색지방조직의 비대증을 억제하는 효과가 있음을 확인하였다.

포도당 내성 및 인슐린 신호전달에 미치는 영향 - ASE 투여에 의한 인슐린 감수성 촉진 효과를 관찰하기 위하여 ASE 투여 7주 후 복강내 당부하 검사를 실시하였다. 포도당 주입 전 각 군의 공복혈당을 측정된 결과, ASE 투여군

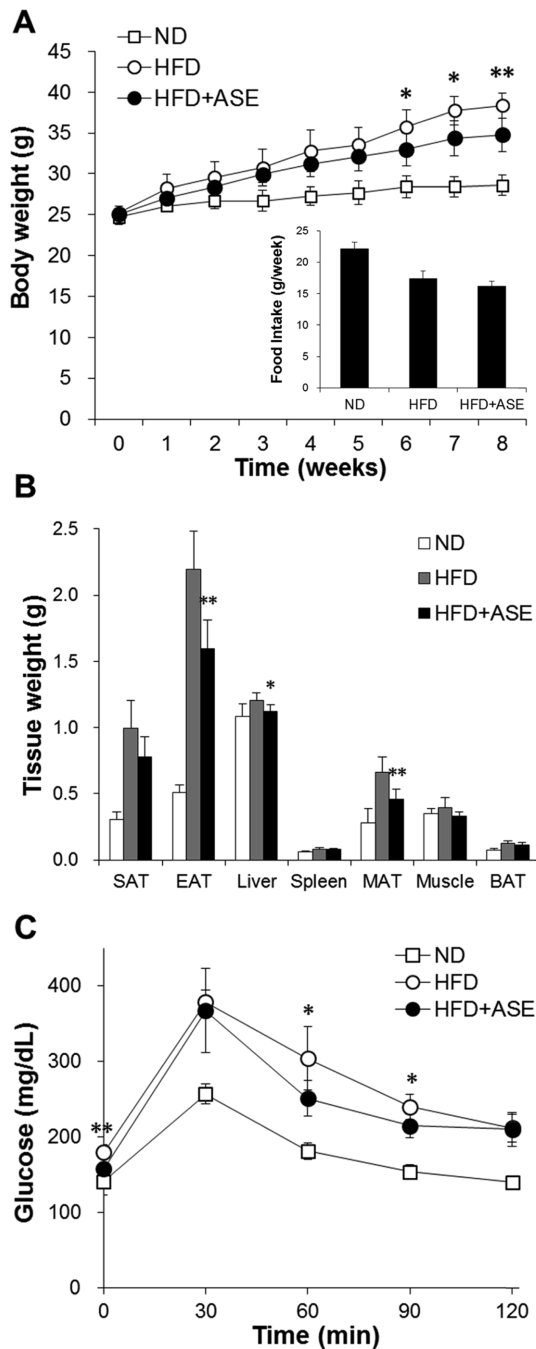


Fig. 1. Effect of ASE on body and tissue weight and glucose tolerance. C57BL/6J mice were fed a normal or high-fat diet with ASE or saline (control) treatment during 8 weeks. (A) Changes of body weight and averages of food intake per week, (B) tissue weight, and (C) blood glucose level after intraperitoneal injection of glucose (2 g/kg). * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ compared to HFD mice. Data represent means \pm SD for 6 mice per group. ND: normal diet-fed saline-treated mice, HFD: high-fat diet-fed saline-treated mice, HFD+ASE: high-fat diet-fed ASE-treated mice, SAT: subcutaneous adipose tissue, EAT: epididymal adipose tissue, MAT: mesenteric adipose tissue, BAT: brown adipose tissue.

의 경우 157.5 ± 9.6 mg/dL로 비투여군에 비해 유의적으로 낮은 혈당치(179.8 ± 9.4 mg/dL)를 보여주었다(Fig. 1C). 또한 포도당을 주입한 후 각 군의 포도당 처리 추이를 비교하였을 때, 포도당 주입 60분과 90분 후 ASE 투여군의 포도당 처리 속도가 비투여군과 비교할 때 유의적으로 개선되어 혈당치는 각각 17.5%, 10.5% 수준으로 낮아지는 것으로 나타났다. 이와 같은 당부하 검사의 결과로부터 ASE가 고지방 식이로 인해 유발되는 인슐린 저항성을 억제하여 내당능 장애를 개선해주고 있음을 확인할 수 있었다.

인슐린은 인슐린 감수성 조직세포의 인슐린 수용체와 결합하여 포도당 수송체인 GLUT4를 세포막으로 이동시킴으로써 세포 내에 포도당을 공급한다. 그 중 phosphatidylinositol 3-kinase(PI3-K) 의존성 인슐린 신호전달 경로에 의한 GLUT4의 세포막 이동은 Akt 활성화에 의하여 매개되는데, Akt의 활성화는 Akt의 308번 threonine과 473번 serine의 인산화에 의해 이뤄진다.¹⁹⁾ 본 연구에서는 인슐린 감수성 조직에서 ASE 투여로 인한 인슐린 신호전달 촉진 작용을 확인하기 위하여 인슐린 자극을 준 마우스의 부고환지방에서 단백질을 분리한 후 Akt의 473번 serine 인산화 정도를 관찰하였다. Fig. 2에 나타난 바와 같이, 고지방식이군에서 Akt의 인산화는 정상식이군과 비교하여 확연히 감소하였으며, ASE 투여군에서는 비투여군에 비하여 Akt 인산화 정도가

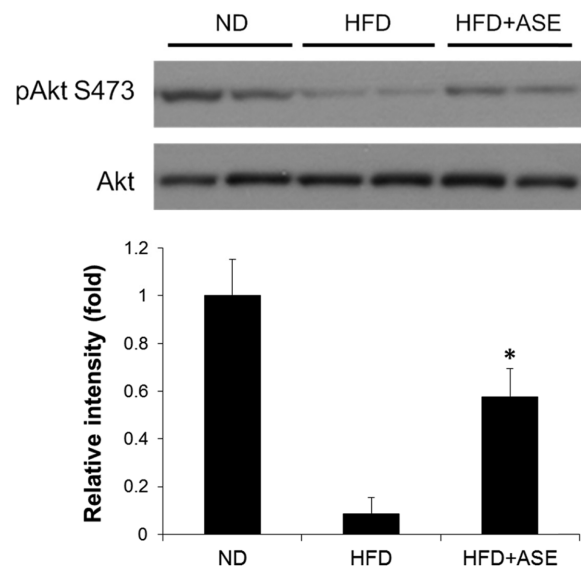


Fig. 2. Effect of ASE on insulin-stimulated Akt phosphorylation in epididymal adipose tissue. After 4 hours of fasting and acute insulin stimulation (1 U/kg) for 10 min, mice were sacrificed, and epididymal adipose tissue was rapidly excised and snap-frozen in liquid nitrogen. Total protein was extracted from the tissue and analyzed by SDS-PAGE and immunoblotting. * $p < 0.05$ compared to HFD mice. Data represent means \pm SD for 3 mice per group. ND: normal diet-fed saline-treated mice, HFD: high-fat diet-fed saline-treated mice, HFD+ASE: high-fat diet-fed ASE-treated mice.

유의적으로 증가하였다. 이상의 결과로부터, ASE 투여에 의한 인슐린 감수성 촉진 효과는 최소한 지방조직에서의 PI3-K 의존적 인슐린 신호전달이 활성화되어 GLUT4의 세포막 이동이 증가함으로써 나타나는 것으로 사료된다.

지방조직에서의 지방대사 관련 유전자 발현의 변화 - ASE 투여가 지방대사 관련 유전자의 발현에 미치는 영향을 조사하기 위하여 부고환지방에서 mRNA를 분리하고 real-time RT PCR을 통해 지방합성 및 지방산 산화와 관련된 유전자들의 mRNA 발현량을 조사하였다(Fig. 3). 그 결과, 지방산 산화에 관련된 Acox1과 CPT1의 발현은 ASE 투여군과 비투여군 간의 유의적인 차이를 보이지 않았다. 반면, 지방산

흡수에 관여하는 CD36과 지방합성에 필요한 ACC의 경우는 비투여군과 비교하였을 때 ASE 투여군에서 유의적으로 낮은 발현량을 보여주었다. 이러한 mRNA 발현의 변화는 ASE의 체중증가 억제 및 지방조직 무게 감소 효과가 주로 지방산 흡수 및 지방합성을 억제하는 작용이 기여한 결과임을 알 수 있었다.

지방조직에서의 염증 관련 유전자들과 adipokine의 발현 변화 - 비만으로 인한 인슐린 저항성 발병은 다양한 메커니즘에 의해 일어날 수 있는데, 그 중 지방조직에 염증세포의 축적이 늘어나 일어나는 저단계 염증반응(low grade inflammation)이 중요한 원인 중 하나로 밝혀져 있다.²⁰⁾ 지방조직의 대사성 염증반응을 매개하는 여러 가지 면역 반응 중에서도 특히 대식세포의 M1 및 M2 계열 활성화가 중요한 요인으로 꼽힌다.²¹⁾ M1 계열 대식세포는 염증성 사이토카인(proinflammatory cytokine)의 생성을 촉진하는 반면, 대식세포의 M2 계열 활성화는 염증 억제 사이토카인(anti-inflammatory cytokine)의 생성을 촉진하여 염증 반응을 완화하고 인슐린 저항성 발병을 억제한다. 우선 ASE 투여군에서의 염증성 사이토카인의 mRNA 발현을 확인한 결과, 비투여군에 비하여 TNF α 의 발현은 유의적으로 감소하고 IFN γ 의 발현은 유의성은 없으나 감소하는 경향을 보여주었다(Fig. 4A). 이러한 ASE의 염증성 사이토카인 억제 효과가 대식세포의 활성화를 조절함으로써 나타나는지 확인하기 위하여 대식세포의 침윤 및 활성화에 관련한 유전자 발현을 조사하였다(Fig. 4B). ASE 투여군에서 대식세포의 표지인자인 CD11b의 발현에는 유의적인 변화가 없었으나 M1 활성화의 표지인자인 CD11c의 발현은 유의적으로 감소하였고, M2 활성화의 표지인자인 Clec10a의 발현에는 차이가 없었다. 이러한 변화로 미루어보아 ASE 투여는 대식세포의 M1 활성화를 억제함으로써 염증성 사이토카인의 분비를 억

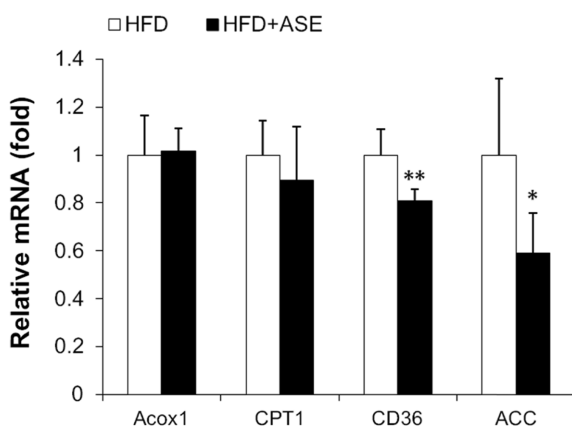


Fig. 3. Effect of ASE on gene expressions associated to lipid metabolism in epididymal adipose tissue. Total RNA were extracted from epididymal adipose tissue after 8-week treatment of ASE. All genes are normalized with mRNA expression level of Arbp. * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ compared to high-fat diet-fed control mice. Data represent means \pm SD for 5 or 6 mice per group. HFD: high-fat diet-fed saline-treated mice, HFD+ASE: high-fat diet-fed ASE-treated mice.

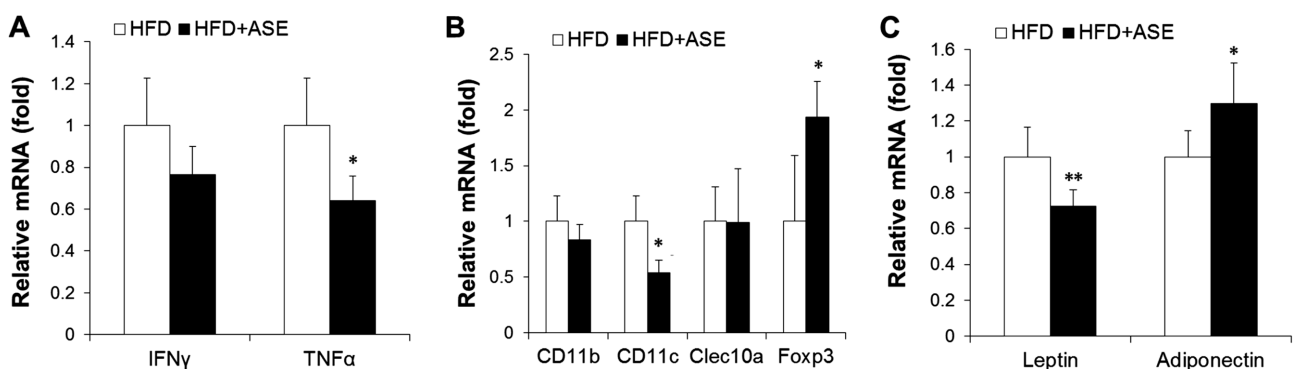


Fig. 4. Effect of ASE on gene expressions related to chronic inflammation in epididymal adipose tissue. (A) Changes of pro-inflammatory cytokine mRNA expression. (B) Changes of gene expression associated with macrophage markers and Foxp3⁺ regulatory T cell marker. (C) Changes of adipokine gene expressions. Total RNA were extracted from epididymal adipose tissue after 8-week treatment of ASE. All genes are normalized with mRNA expression level of Arbp. * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ compared to control mice. Data represent means \pm SD for 5 or 6 mice per group. HFD: high-fat diet-fed saline-treated mice, HFD+ASE: high-fat diet-fed ASE-treated mice.

제하고 나아가 지방조직의 염증반응을 줄이는 것으로 사료된다. 또한 대식세포의 유전자 발현 변화와 더불어, 지방조직의 염증반응을 억제하는 것으로 알려진 $CD4^+$ 조절 T 세포(T_{reg})의 표지인자인 Foxp3의 발현이 ASE 투여에 의하여 유의적으로 증가하는 것이 관찰되었다(Fig. 4B).²¹⁾ 즉 ASE 투여는 M1 대식세포의 분화를 억제함과 동시에 T_{reg} 에 의한 염증 억제 반응을 촉진하여 지방조직의 염증을 완화시키고, 이에 따라 인슐린 저항성이 개선되는 것으로 추정되었다.

지방조직은 잉여 에너지를 저장할 뿐 아니라 여러 가지 생리활성 물질을 분비하는 내분비기관으로 주목 받고 있다.²²⁾ 그 중 지방세포에서 분비하는 단백질인 adipokine의 다수가 전신적인 에너지 균형, 포도당 항상성, 지방대사 및 염증 등에 핵심적인 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 이들의 혈중 농도와 대사지표와의 관계, 작용기전 등에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다.²³⁾ Leptin과 adiponectin은 대표적인 adipokine으로서 식욕 억제 및 지방산화에 관여할 뿐 아니라 지방조직 내의 염증반응을 조절하는 인자로 작용한다.²⁴⁾ 특히 leptin/adiponectin의 비율은 비만으로 인해 나타나는 대사질환의 발병률이나 동맥경화와 양의 상관관계를 나타내는 것으로 알려졌으며,^{25,26)} 신뢰할만한 인슐린 저항성 측정 지표로 제안되고 있다.²⁷⁾ 본 연구에서 ASE 투여가 leptin과 adiponectin의 mRNA 발현에 미치는 영향을 관찰한 결과, ASE 투여군에서는 비투여군에 비해 leptin의 발현이 감소하는 반면, adiponectin의 발현은 증가하는 유의적인 변화를 확인하였다(Fig. 4C). 따라서 ASE 투여에 의한 지방조직에서의 염증반응 개선 효과에 염증반응에 관여하는 adipokine의 발현을 변화시키는 작용도 기여하였음을 알 수 있었다.

결 론

가시오가피 열수추출물의 항당뇨 효과를 규명하고자 고지방식이 유도 비만 마우스를 이용하여 체중, 조직 무게, 내당능의 변화를 조사하였다. 가시오가피 열수추출물을 투여한 마우스에서는 고지방식에 의한 체중 증가와 지방 및 간 조직의 무게 증가를 억제하였으며, 내당능 장애를 유의적으로 개선하는 효과를 보여주었다. 특히 지방조직에서는 지방산의 흡수 및 지방합성을 억제하여 지방조직의 비대증을 완화하는 것으로 나타났다. 또한 가시오가피의 열수추출물의 내당능 개선 작용은 지방조직의 leptin 발현을 낮추고 adiponectin 발현을 촉진하는 adipokine 발현 조절을 통해 인슐린 저항성을 개선할 뿐만 아니라, M1 대식세포 활성화를 억제하고 T_{reg} 세포에 의한 염증 억제 반응을 촉진하는 대사성 염증반응 억제작용을 통하여 인슐린 감수성이 개선되는 것을 확인하였다. 이러한 가시오가피 추출물의 지방축적

억제 및 인슐린 저항성 개선 활성은 체중 증가의 부작용 우려가 없는 항당뇨 기능성 소재로의 개발 가능성을 보여준다.

사 사

이 연구는 한동대학교 교내연구지원사업 제20140146호에 의한 것임.

인용문헌

1. Strable, M. and Ntambi, J. M. (2010) Genetic control of de novo lipogenesis: role in diet-induced obesity. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **45**: 199-214.
2. Hulver, M. W. and Dohm, G. L. (2004) The molecular mechanism linking muscle fat accumulation to insulin resistance. *Proc. Nutr. Soc.* **63**: 375-380.
3. Nagle, C. A., Klett, E. L. and Coleman, R. A. (2009) Hepatic triacylglycerol accumulation and insulin resistance. *J. Lipid Res.* **50**:S74-S79.
4. Amati, F., Dubé, J. J., Alvarez-Carnero, E., Edreira, M. M., Chomentowski, P., Coen, P. M., Switzer, G. E., Bickel, P. E., Stefanovic-Racic, M., Toledo, F. G. and Goodpaster, B. H. (2011) Skeletal muscle triglycerides, diacylglycerols, and ceramides in insulin resistance: another paradox in endurance-trained athletes? *Diabetes* **60**: 2588-2597.
5. Heilbronn, L. K. and Campbell, L. V. (2008) Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity. *Curr. Pharm. Des.* **14**: 1225-1230.
6. Zhu, X., Zong, G., Zhu, L., Jiang, Y., Ma, K., Zhang, H., Zhang, Y., Bai, H., Yang, Q., Ben, J., Li, X., Xu, Y. and Chen, Q. (2014) Deletion of class A scavenger receptor deteriorates obesity-induced insulin resistance in adipose tissue. *Diabetes* **63**: 562-577.
7. Kim, S. K., Kim, Y. G., Lee, M. K., Han, J. S., Lee, J. H. and Lee, H. Y. (2000) Comparison of biological activity according to extracting solvents of four *Acanthopanax* root bark. *Kor. J. Med. Crop Sci.* **8**: 21-28.
8. Sun, Y. L., Liu, L. D. and Hong, S. K. (2011) *Eleutherococcus senticosus* as a crude medicine: Review of biological and pharmacological effects. *J. Med. Plants Res.* **5**: 5946-5952.
9. Lee, Y. S., Jung, S. H., Lim, S. S., Lee, S. H. and Shin, K. H. (2001) Effects of the water extract from the stem bark of *Acanthopanax senticosus* on hyperlipidemia in rats. *Kor. J. Pharmacogn.* **32**: 103-107.
10. Rhie, S. G. and Won, H. R. (2004) Effect of hot water soluble extract from *Eleutherococcus senticosus* and dietary carnitine on the lipid metabolism and antioxidant defense system of rats on hypercholesterol diet. *Kor. J. Comm. Living Sci.* **15**: 105-113.
11. Choi, H. S., Kim, Y. H., Han, J. H. and Park, S. H. (2008) Effects of *Eleutherococcus senticosus* and several oriental

- medicinal herbs extracts on serum lipid concentrations. *Kor. J. Food Nutr.* **21**: 210-217.
12. Won, H. R. (2012) Effect of *Acanthopanax senticosus* water extract on lipid metabolism in rats fed a hypercholesterol diet. *Kor. J. Commun. Living Sci.* **23**: 501-508.
 13. Choung, E. S., Bak, J. P., Choi, H., Jang, G. S., Kang, S. H., Kang, S. C. and Zee, O. P. (2008) Effects of antidiabetic and GLUT4 gene expression of *Acanthopanax senticosus* extracts. *Kor. J. Pharmacogn.* **39**: 228-232.
 14. Liu, T. P., Lee, C. S., Liou, S. S., Liu, I. M. and Cheng, J. T. (2005) Improvement of insulin resistance by *Acanthopanax senticosus* root in fructose-rich chow-fed rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **32**: 649-654.
 15. Niu, H. S., Hsu, F. L., Liu, I. M. and Cheng, J. T. (2008) Increase of beta-endorphin secretion by syringin, an active principle of *Eleutherococcus senticosus*, to produce antihyperglycemic action in type 1-like diabetic rats. *Horm. Metab. Res.* **39**: 894-898.
 16. Liu, K. Y., Wu, Y. C., Liu, I. M., Yu, W. C. and Cheng, J. T. (2008) Release of acetylcholine by syringin, an active principle of *Eleutherococcus senticosus*, to raise insulin secretion in Wistar rats. *Neurosci. Lett.* **434**: 195-199.
 17. Ahn, J., Um, M. Y., Lee, H., Jung, C. H., Heo, S. H. and Ha, T. Y. (2013) Eleutheroside E, an active component of *Eleutherococcus senticosus*, ameliorates insulin resistance in type 2 diabetic db/db mice. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **2013**: 934183.
 18. Cariou, B., Charbonnel, B. and Staels B. (2012) Thiazolidinediones and PPAR α agonists - time for a reassessment. *Trends Endocrinol. Metab.* **23**: 205-215.
 19. Manning, B. D. and Cantley, L. C. (2007) AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell* **129**: 1261-1274.
 20. Patel, P. S., Buras, E. D. and Balasubramanyam, A. (2013) The role of the immune system in obesity and insulin resistance. *J. Obes.* **2013**: 616193.
 21. Harford, K. A., Reynolds, C. M., McGillicuddy, F. C. and Roche, H. M. (2011) Fats, inflammation and insulin resistance: insights to the role of macrophage and T-cell accumulation in adipose tissue. *Proc. Nutr. Soc.* **70**: 408-417.
 22. Galic, S., Oakhill, J. S. and Steinberg, G. R. (2010) Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol. Cell. Endocrinol.* **316**: 129-139.
 23. Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J. and Walsh, K. (2011) Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat. Rev. Immunol.* **11**: 85-97.
 24. Stofkova, A. (2009) Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity. *Endocr. Regul.* **43**: 157-168
 25. Satoh, N., Naruse, M., Usui, T., Tagami, T., Suganami, T., Yamada, K., Kuzuya, H., Shimatsu, A. and Ogawa, Y. (2004) Leptin-to-adiponectin ratio as a potential atherogenic index in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* **27**: 2488-2490.
 26. Zhuo, Q., Wang, Z., Fu, P., Piao, J., Tian, Y., Xu, J. and Yang, X. (2009) Comparison of adiponectin, leptin and leptin to adiponectin ratio as diagnostic marker for metabolic syndrome in older adults of Chinese major cities. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **84**: 27-33.
 27. Oda, N., Imamura, S., Fujita, T., Uchida, Y., Inagaki, K., Kakizawa, H., Hayakawa, N., Suzuki, A., Takeda, J., Horikawa, Y. and Itoh, M. (2008) The ratio of leptin to adiponectin can be used as an index of insulin resistance. *Metabolism* **57**: 268-273.
- (2015. 2. 24 접수; 2015. 3. 2 심사; 2015. 3. 3 게재확정)