

벌개미취 에탄올추출물의 STZ-유도 당뇨 모델에서의 최종당화산물의 생성 및 교차결합에 미치는 효과

김정현 · 김찬식* · 김진숙*
한국한의학연구원 한의약융합연구부

Inhibitory Effects of the EtOH Extract of *Aster koraiensis* on AGEs formation in STZ-induced diabetic rats and AGEs-induced Protein Cross-linking *in vitro*

Junghyun Kim, Chan-Sik Kim* and Jin Sook Kim*

Korean Medicine Convergence Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine, Daejeon, South Korea

Abstracts – Advanced glycation end products (AGEs) such as N^ε-(carboxy-methyl)lysine (CML) have been implicated in the development of diabetic nephropathy. The aim of this study was to investigate the inhibitory effects of ethanolic extract of *Aster koraiensis* (AKE) on AGEs formation and AGEs-collagen cross-linking *in vitro* and CMLs formation in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. AKE significantly inhibited AGEs formation (IC₅₀ value of 18.74 µg/mL) and AGEs-collagen cross-linking (IC₅₀ value of 0.274 mg/mL) *in vitro* than the well-known glycation inhibitor aminoguanidine (IC₅₀ value of 72.12 µg/mL and 1.99 mg/mL, respectively). AKE (100 mg/kg per day) was given to diabetic rats for 9 weeks. In STZ-induced diabetic rats, severe hyperglycemia was developed, and urinary CMLs and plasma CMLs were markedly increased. Immunohistochemical stain revealed that CMLs were accumulated within renal glomerulus in STZ-induced diabetic rats. However, AKE significantly reduced urinary CMLs and plasma CMLs in diabetic rats. CMLs accumulation was inhibited by AKE treatment in the renal glomerulus. These results suggest that AKE had an inhibitory effect of AGE accumulation in the glomeruli of diabetic rat and could be an inhibitor of AGE-induced protein cross-linking. The oral administration of AKE may significantly help to prevent the progression of diabetic nephropathy in patients with diabetes.

Key words – N^ε-(carboxy-methyl)lysine (CML), *Aster koraiensis*, Diabetic complications, Cross-linking

당뇨병에서 합병증이 촉진되는 중요한 변화 중 하나로 포도당과 혈관벽의 단백질 또는 지질과 단백질 간의 비효소적인 반응의 교차결합을 들 수 있다. 포도당은 혈관벽 또는 혈액중의 단백질과 반응하여 초기당화산물(early glycosylation products)인 Schiff base를 생성한 후 재배열되어 당화혈색소와 같은 보다 안정한 초기당화산물인 아마도리형 초기당화산물(Amadori product)을 형성하는데, 여기까지의 반응은 수시간 또는 수주 동안 가역적 반응에 의해 그 농도가 평형을 이루게 된다. 그러나 고혈당 상태가 지속되면, 초기당화산물은 혈관벽의 콜라겐과 같은 수명이 긴 단백질과 비가역적으로 교차결합(cross-link)하여 보다 안정적인 최종당화산물(advanced glycation end products, AGEs)이 형성된다.

현재까지 최종당화산물 중 가장 잘 알려진 구조는 N^ε-(carboxy-methyl)lysine(CML)이다.¹⁾ 당뇨병성 신증 환자의 신장내 CML 침착이 증가하며, CML은 단백질의 물리화학적 성질을 변화시켜 세포내 단백질, 지질이나 세포외 기질을 변성시켜 교차결합 또는 세포 최종당화산물 수용체와의 반응을 통해 세포신호전달에 중요한 전사인자(NF-κB)를 활성화 시킨다.²⁾

보통 정상적인 혈관벽의 콜라겐의 교차결합은 N-과 C-말단의 특정한 부위에서만 일어나지만, 최종당화산물에 의한 콜라겐과의 교차결합은 모든 부위에서 무작위로 일어난다. 이러한 비정상적인 교차결합은 조직에 변화를 주어 치명적인 합병증을 유발하며, 혈당이 정상적으로 회복 되었음에도 많은 당뇨병 환자가 신증, 실명, 족부절단, 뇌졸중 등 당뇨합병증을 예방하지 못하고 극심한 고통을 받는 주요 원

*교신저자(E-mail): chskim@kiom.re.kr; jskim@kiom.re.kr
(Tel): +82-42-868-9473; +82-42-868-9465

인 중 하나이다. 이는 합병증 예방 또는 치료가 혈당 농도 조절만으로 가능하지 않고 이미 생성되어 비가역적이고 장기간 조직내에 축적되어 있는 최종당화산물이 결정적인 역할을 함을 알 수 있다. 당뇨합병증에서 최종당화산물의 중요성은 최종당화산물 억제제인 아미노구아니딘(aminoguanidine; AG)을 당뇨 실험 동물 모델에 투여했을 때, 신장의 최종당화산물의 축적 및 세포내 단백질들이 최종당화산물과의 교차결합이 억제되어 당뇨병성 신증과 망막증의 발병을 지연 또는 완화한다는 보고들에 의해 뒷받침 되고 있다.^{3,4)} 그러나 임상에서 당뇨성 합병증이 진단 될 시기에는 최종당화산물 생성과 축적으로 인해 이미 교차결합으로 진행되어 조직이 손상되므로 최종당화산물 생성과 교차결합 억제제로는 충분한 치료 효과를 보기 힘들다. 게다가 아미노구아니딘의 경우 당뇨병성 신경 장애 환자를 대상으로 한 대규모 임상 III상 실험에서 독성이 드러나 개발이 중단 되었다.⁵⁾

이러한 접근방법을 기초로 하여 부작용이 없는 보다 안전하고 우수한 효능을 지닌 최종당화산물 생성저해 물질의 개발이 요구되고 있는 실정으로 최근에는 천연소재로부터 당뇨 및 당뇨합병증 예방에 활용하고자 하는 연구가 활발히 진행되고 있다. 일반적으로 천연물에 함유된 물질은 독성 및 알레르기 반응으로 인한 부작용이 합성 의약품에 비해 적기 때문에 이러한 천연물을 이용한 기능성 식품 및 신약 개발이 많은 관심의 대상이 되고 있다.^{6,7)}

별개미취(*Aster koraiensis*)는 국화과(Compositae)에 속하는 우리나라에서만 자생하는 한국특산의 여러해살이 풀로 예로부터 어린순은 삶아서 나물로 먹었으며, 한방에서는 국화과의 개미취(*Aster tataricus*)와 함께 별개미취의 뿌리를 “자완(紫莞)”이라 하여 백일해, 만성기관지염, 폐렴에 사용하고 있다.⁸⁾ 또한 동의보감에서는 자완을 성미는 “감고(甘苦), 온(溫), 무독(無毒)”하여, “폐위(肺痿)로 토혈(吐血)을 치(治)하고, 소담지갈(消痰止渴)하며, 기부(肌膚)를 윤(潤)하고, 골수(骨髓)를 첨(添)하며, 위벽(痿痺) 치료(治療)한다.”하였다. 즉, 예로부터 별개미취는 토혈, 천식, 폐결핵성 기침, 감기, 만성기관지염, 이담, 이뇨, 지갈에 전통적으로 사용하였다.^{9,10)}

현재까지 알려진 별개미취의 생리활성 연구로는 본 연구팀에서 보고한 별개미취 에탄올 추출물의 항당뇨신증 효능¹¹⁾ 및 당뇨병성 백내장 발병 지연 효능¹²⁾ 및 별개미취 뿌리 분획물이 항진균, 항균, 항암에 활성이 있다는 보고¹³⁾가 되었을 뿐 별개미취에 대한 생리활성에 관련된 연구는 아직 미비한 실정이다. 그러므로 본 실험에서는 별개미취 추출물을 이용하여 당뇨 1형 동물모델의 신장에 최종당화산물의 생성 및 교차결합 억제 효능을 검증하였다.

재료 및 방법

실험재료 - 본 실험에 사용한 별개미취는 2007년 08월 중

청남도 공주시 의당면 일대에서 채집하였고, 경원대학교 생명과학과 김주환교수의 감정을 거친 후 사용하였으며, 증거표본은 한국한의학연구원의 표본실에 보관 중이다.

추출 및 시료조제 - 별개미취 지상부(줄기, 잎, 꽃; 2.5 kg)를 음건 분쇄한 후 80% 에탄올로 실온에서 3일간 3회 반복하여 추출하였다. 여과 후 40°C에서 감압 농축하여 별개미취 에탄올 추출물(*A. koraiensis* extract; AKE)을 303 g을 얻었다.

In vitro에서 최종당화산물 생성 억제 효능 - 10 mg/mL의 우혈청 알부민(bovine serum albumin, Sigma, St. Louis, MO, USA)을 50 mM phosphate buffer(700 μL; pH 7.4)에 녹이고, 0.2 M의 fructose와 glucose를 100 μL을 넣었다. 이 혼합물에 시험 시료 또는 in vitro 표준 최종당화산물 생성 억제제인 아미노구아니딘을 200 μL 넣어 최종량이 1 mL이 되도록 한 후 37°C에서 반응 시켰다. 2주 동안 반응 후 spectrofluorometric detector(Bio-TEK, Synergy HT, USA)를 이용하여 형광도를 측정하였다(Ex: 350 nm, Em: 450 nm).

최종당화산물 교차결합 억제 효능평가 - Forbes의 실험방법을 변형하여 실시하였다.¹⁴⁾ 1.0 μg AGE-BSA(MBL international, Woburn, MA)와 다양한 농도의 AKE 및 AGEs cross-linking 억제제로 알려진 약물인 아미노구아니딘의 mixture를 준비한 후 collagen-coated 96-well microtitre plate에 분주한 후 37°C에서 4시간 동안 incubation한다. 0.05% PBST에 3번 washing하여 unattached AGE-BSA를 제거하고, mouse monoclonal anti-AGE-BSA antibody (6D12)를 1:250으로 희석하여 각 well 분주한 후 37°C에서 1시간 incubation한다. 1시간 후 0.05% Tween in PBS로 3번 washing하고, HRP-linked goat anti-mouse antibody를 적용한 후 TMB를 substrate로 하여 발색한 후 450 nm에서 흡광도를 측정한다. AGE-BSA의 cross-linking inhibition %는 다음과 같이 계산한다.

$$= 100 - \frac{\text{약물을 첨가한 well의 흡광도}}{\text{약물을 첨가하지 않은 well의 흡광도}} \times 100$$

Inhibition of AGE-BSA Cross-linking (%)

실험동물의 사육 및 당뇨유발 - 실험동물은 오리엔트(주)(성남, 대한민국)에서 구입 하였으며 실험진행은 다음과 같다. 동물은 일주일의 충분한 적응기를 거친 후 몸무게 180-200 g(6주령) Sprague-Dawley(SD) rat을 사용하였고, 적응기가 끝난 후 16시간 절식을 시키고 0.1 M citrate buffer(pH 4.5)에 용해한 streptozotocin(STZ)을 60 mg/kg을 복강 일회 주사 하였다. 복강투여 일주일의 지난 후 절식 상태에서 혈당을 측정하여 3.5 mg/mL 이상인 것을 선택하여 무작위로 분배하여 실험에 사용 하였다.

군 분리 - 각각의 군은 정상군(Nor), 당뇨유발군(DM), 당

노 유발군에 아미노구아니딘 투여군(DM+AG)과 당뇨유발군에 100 mg/kg AKE 투여군(DM+AKE) 총 4군으로 나누어 실험 하였다. AKE는 물에 용해시켜 매일 구강투여(5 mL/kg) 하였으며, 총 9주간 동안 실험진행을 하였다. 9주 후 신장을 적출하여 10% 중성화 포르말린에 고정 후 파라핀에 포매되어 조직을 보관하였다.

면역조직화학 염색 - 파라핀 포매 조직을 5 μ m 두께로 박절하여 자일렌과 에탄올에서 탈파라핀 한 후 10 mM citrate buffer(pH 6.0)에 담가 10분간 microwave로 처리한 다음 수세하여 비특이적 반응을 제거하기 위하여 blocking한 후, 1차 항체를 1:1,000으로 희석하여 overnight 반응 하였다. PBS로 4회 세척한 후 labeled streptavidin biotin(LSAB) kit (Dako, USA)를 반응한 후 DAB로 발색하여 광학현미경 하에서 관찰하였다.

혈중 및 요중 CML 생성 억제 효능 - 부검시 실험동물의 혈액을 채혈하고 부검하루 전 대사케이지에서 16시간 동안 소변을 수집한 후 실험에 사용할 때까지 -80°C에서 보관 후 CML 농도 측정에 사용하였다. Rat carboxymethyl lysine ELISA kit(MyBioSource, Inc., San Diego, CA, USA)를 이용하여 혈중 및 요중 CML의 농도를 흡광도로 측정하여 값의 평균을 결과로 하였다.

통계처리 - 각 분석 값은 평균 \pm 표준편차로 표시하였으며, 각 실험군 간의 유의성 검증은 GraphPad Prism 4.0 software (Graph pad, CA, USA)를 사용하여 one-way analysis of variance(ANOVA) followed by Tukey's multiple comparison test를 이용하여 $p < 0.01$ 수준에서 실시하였다.

결과 및 고찰

당뇨병의 발병원인은 아직 정확하게 규명이 되어 있지는 않지만 현재까지 밝혀진 바에 의하면 유전적 요인 뿐만 아니라 식생활, 비만, 스트레스 및 운동 부족 등 후천적 환경 요인으로도 영향을 받는 대표적인 대사성 이상 질환이다.¹⁵⁾ 인슐린의 발견으로 당뇨병 환자의 수명은 극적으로 연장되었으나 아직까지 현대 의학적으로 당뇨병 치료 방법은 혈당을 정상적인 수준으로 유지되도록 하는 것이 최선의 치료법으로 근본적인 치료방법은 아직 개발되지 못하고 있는 실정이며, 인슐린 치료 및 경구용 혈당 강하제 등으로 혈당을 정상 수치로 유지한다 하더라도 당뇨병성 신증과 같은 합병증까지 막는 데에는 한계가 있다.^{16,17)} 고혈당으로 인해 형성된 최종당화산물은 체내의 콜라겐, 피브로넥틴, 라미닌과 같은 기질 단백질과 비가역적인 교차결합(cross-link)을 형성하여 기능 이상을 초래하게 된다. 그러므로, 최종당화산물과 관련된 당뇨합병증을 예방하기 위해서는 1차적으로는 최종당화산물의 생성을 억제해야 하며, 2차적으로는 이미 조직 내에 축적된 최종당화산물들의 교차결합을 억제 하

Table I. Inhibitory effect of the 80% EtOH extracts of *Aster koraiensis* on AGEs on AGEs Formation

Part used	Conc. (μ g/mL)	Inhibitory effect	
		Inhibitory effect (%)	IC ₅₀ (μ g/mL)
AKE	5	-1.83 \pm 1.37	18.74
	10	9.44 \pm 0.89	
	25	76.66 \pm 0.46	
Aminoguanidine	18.5	12.70 \pm 6.12	72.12
	55.5	39.46 \pm 1.91	
	74.0	50.68 \pm 0.51	

Inhibitory effect was expressed as mean \pm S.D. of triplicate experiments. IC₅₀ values were calculated from the dose inhibition curve.

거나 절단 할 수 있어야 한다. 최근에는 약물 요법과 더불어 함께 다양한 생리 활성을 갖고 있는 천연물 이용한 소재로부터 당뇨합병증 예방 및 치료제로서의 기능성에 관한 연구가 시도되고 있다.

그 중 벌개미취 추출물의 생리 활성 효능으로 본 연구팀에서 벌개미취 에탄올추출물이 당뇨 1형 동물모델에서 최종당화산물 축적 억제뿐만 아니라, 족세포(podocyte)의 세포사멸 억제를 통한 당뇨병성 신증을 억제한다고 보고하였으며,¹¹⁾ 당뇨병성 배내장에서는 알도즈 환원효소 활성 억제와 소미톨 축적 억제로 인한 배내장 발병 지연효능을 보고한 바 있으며,¹²⁾ 벌개미취의 주요 지표성분인 quinic acid와 flavonoid계가 대조약물인 아미노구아니딘 보다 100~150배 최종당화산물 생성저해 효능이 우수한 것으로 보고한바 있다.¹⁸⁾ 본 연구에서는 우선 *in vitro* assay 방법으로 최종당화산물 생성 저해효능을 검증해 보았다. 최종당화산물 생성 억제 효능은 최종당화산물 생성 억제제로 알려진 아미노구아니딘(aminoguanidine; AG)의 최종당화산물 생성 50% 억제 농도(50% inhibition concentration, IC₅₀) 값을 기준으로 효능 정도를 결정하였으며, Table I에서 보는 바와 같이 벌개미취 지상부의 에탄올추출물인 AKE의 최종당화산물 생성저해 효능을 알아본 결과, 아미노구아니딘의 IC₅₀ 값(72.12 μ g/mL)보다 AKE의 IC₅₀값(18.74 μ g/mL)이 3.8배 우수한 것으로 나타났다. 벌개미취 추출물 역시 또한 최종당화산물은 콜라겐과 같은 세포외기질 단백질과 비가역적 교차결합하여 세포내에 축적하게 되는데, AKE가 최종당화산물과 콜라겐의 비가역적 교차결합을 억제하는지를 알아보기 위하여 최종당화산물 교차결합의 억제 효능을 *in vitro* assay에서 평가 하였다. Fig. 1에 나타난 바와 같이 AKE의 최종당화산물 교차결합 50% 억제 농도 IC₅₀ 값은 0.27 \pm 0.45 mg/mL으로 아미노구아니딘의 교차결합 억제 효능 1.99 \pm 0.12 mg/mL 보다 7.4배 우수한 것 나타났다. 이러한 결과는 AKE가 최종당화산물 생성을 저해 하는 효능뿐만

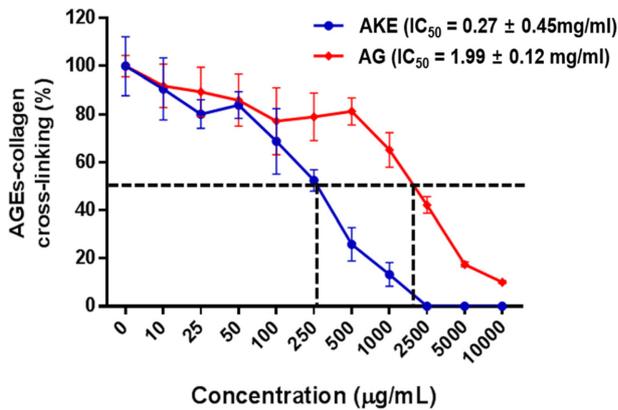


Fig. 1. Effect of the AKE as inhibitor of AGE-BSA cross-linking to collagen. AGE-BSA was cross-linked to collagen in the present or absent of the AKE and AG, and then AGE-BSA attached to collagen was determined by ELISA with mouse anti-AGEs antibodies (6D12). Data are mean±S.D. (n=4).

아니라 이미 조직내에 생성되어 축적된 최종당화산물이 세포내 단백질과의 비가역적 교차결합을 막는 억제제로써의 효능도 갖추고 있으며, 이는 양성 대조군인 아미노구아니딘과 비교하여 월등히 우수한 활성을 가지고 있음을 확인할 수 있었다.

당뇨합병증에서 최종당화산물의 치명적인 영향은 당뇨병성 신증 동물모델에서 신장에 최종당화산물이 침착되며, 최종당화산물 억제제인 아미노구아니딘을 실험동물에 투여

시 최종당화산물 침착의 지연, 단백질 발생이 감소 및 대사 지움의 확장이 억제한다는 보고들에 의해 뒷받침 되고 있다.¹⁹⁾ 본 실험에서는 STZ로 유발한 당뇨쥐 신장에서 최종당화산물 중 가장 많이 알려진 CML의 축적과 RAGE 발현 변화를 관찰하였다. 이미 선행 연구에서 AKE 투여전과 투여 9주 후 혈당을 측정된 결과 AKE 투여는 혈당 감소에 유의성 있는 효능이 없음을 보고하였다.¹¹⁾ 최종당화산물의 화학적 구조는 다양하지만 체내에서 발견되는 최종당화산물의 주된 형태는 CML이며, 대부분의 최종당화산물들의 생성경로가 불명확한 것에 비하여 CML은 생성경로가 비교적 구체적으로 밝혀져 있다.²⁰⁾ 또한 최종당화산물 수용체 중 신호전달이 가장 많이 연구되어 있는 RAGE(receptor for AGEs)는 신장의 사구체와 신세뇨관 상피세포에서도 많이 발현되며 CML과도 상호작용하여 다양한 세포신호 기전에 중요한 매개체로 알려져 있다.²¹⁾ AKE가 STZ 유발 당뇨병성 신증 모델 rat의 사구체에서 CML의 축적에 미치는 영향과 RAGE의 발현변화를 평가하기 위해 각 군에 대한 면역조직화학 염색 및 이미지 분석을 시행하였다. Fig. 2에서 보는 바와 같이 정상군에 비해 당뇨유발군에서 CML 축적이 증가하였으며, 아미노구아니딘 투여군과 AKE 투여군은 이를 억제하였다(Fig. 2A). 또한 이미지 분석상 사구체내 CML 축적 면적은 정상군에 비해 당뇨유발군은 2.3배 증가하였고, 아미노구아니딘 투여군과 AKE 투여군에서는 당뇨유발군에 비해 각각 1.70, 1.85배 억제 하였다(Fig. 2B). RAGE 발현 변화 역시 정상군에 비해 당뇨유발군에서 사구체내

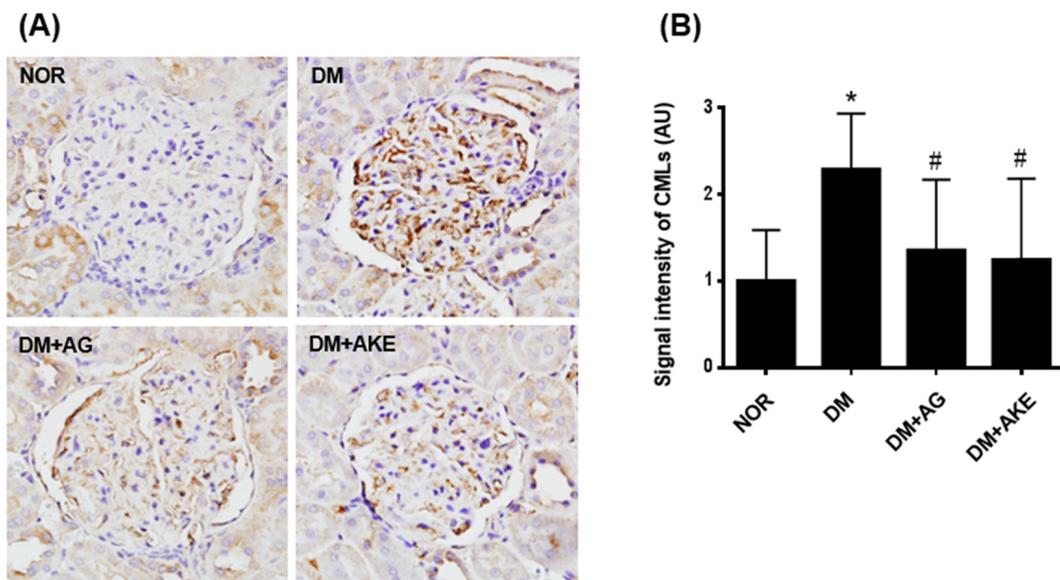


Fig. 2. Effect of AKE on CMLs accumulation in the renal glomerulus. (A) Representative immunostaining of CMLs in renal capillary from a normal rats (NOR), STZ-treated diabetic rats (DM), AG-treated diabetic rats (DM+AG) and AKE-treated diabetic rats (DM+AKE). A strong immunoreactivity of CMLs was observed in the renal glomerulus. In contrast, immunoreactivity in the renal glomerulus of AKE-treated diabetic rats was decreased. x400 magnification. (B) Quantitative analysis of CMLs immunoreactive intensity. Data are expressed as the mean±S.D., n=6. **p*<0.01 vs. normal rats, #*p*<0.01 vs. STZ-induced diabetic rats.

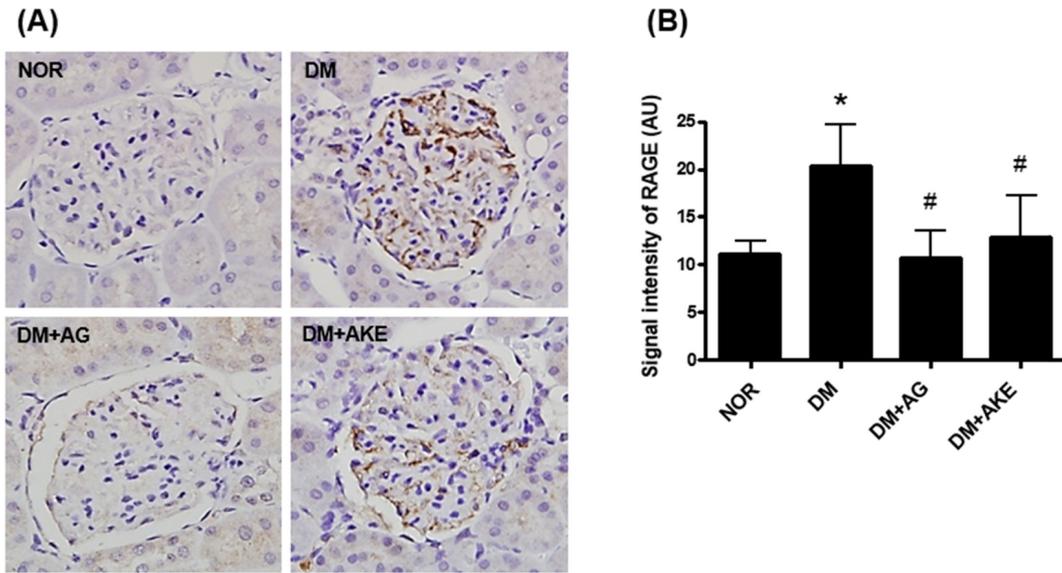


Fig. 3. Effect of AKE on RAGE expression in the renal glomerulus. (A) Representative immunostaining of RAGE in retinal capillary from a normal rats (NOR), STZ-treated diabetic rats (DM), AG-treated diabetic rats (DM+AG) and AKE-treated diabetic rats (DM+AKE). A strong immunoreactivity of RAGE was observed in the renal glomerulus. In contrast, immunoreactivity in the renal glomerulus of AKE-treated diabetic rats was decreased. x400 magnification. (B) Quantitative analysis of RAGE immunoreactive intensity. Data are expressed as the mean±S.D., n=6. **p*<0.01 vs. normal rats, #*p*<0.01 vs. STZ-induced diabetic rats.

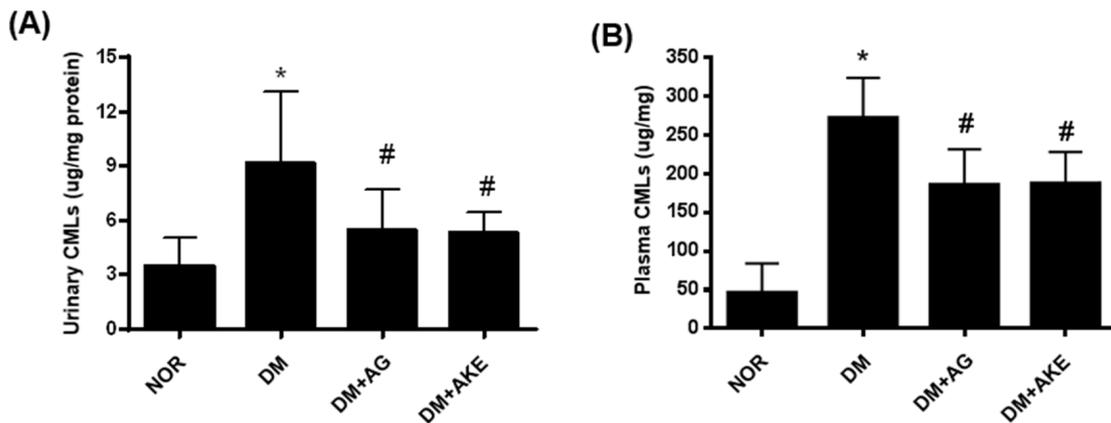


Fig. 4. Effect of AKE on urinary CMLs and plasma CMLs in STZ-diabetic rats. Groups: normal rats (NOR), STZ-treated diabetic rats (DM), AG-treated diabetic rats (DM+AG) and AKE-treated diabetic rats (DM+AKE). Data are expressed as the mean±S.D., n =6. **p*<0.01 vs. normal rats, #*p*<0.01 vs. STZ-induced diabetic rats.

RAGE 발현이 증가를 관찰하였으며, AKE와 아미노구아니딘 투여군에서는 RAGE 발현을 억제하였다(Fig. 2A). 이미징 분석 결과 사구체내 RAGE 발현 양성 면적은 정상군과 당뇨유발군이 각각 11.16±1.39과 20.30±4.37으로 2배 증가하였으며, 아미노구아니딘 투여군은 10.74±2.90, AKE 투여군은 12.97±4.31로 RAGE 발현을 억제하였다(Fig. 3B).

헤모글로빈의 당화산물인 Hemoglobin A1c(HbA1c)는 가장 잘 알려진 체내 당화산물로서, 당뇨병 환자의 혈당 조절 지표로 이용되고 있다.²²⁾ 체내에는 혈액을 구성하고 있는 물

질인 헤모글로빈, LDL과 혈중 알부민 등은 모두 단백질로 이루어져 있으며, 대동맥 혈관의 탄력을 유지시켜주는 물질인 콜라겐 역시 단백질로 이루어져 있어 혈액 중 포도당이나 포도당 분해산물과 당화가 진행되어 최종당화산물을 생성하여 그 자체만으로도 활성산소의 발생량을 증가시켜 원활한 노폐물의 배출을 방해하기 때문에 혈액이 정체되어 빛깔이 탁해지고 끈끈한 점성물질로 변하고, 결국은 다른 단백질과 교차결합을 이루어 혈관벽이 뻣뻣해지고 탄력 상실을 초래하여 고유 기능이 저하되어 미세혈관 합병증인 망

막병증이나 신증 등을 유발하는 것으로 알려져 있다.^{23,24)} 이와 같이 혈액과 소변 안에 최종당화산물의 농도는 당뇨병성 신증의 중증도를 예측할 수 있는 가장 중요한 인자로 임상적으로도 중요함이 보고 되었다.^{11,19,25)} 본 연구에서도 혈액과 소변 내 최종당화산물인 CML의 농도를 측정하였다. Fig. 4에서 보는 바와 같이, 소변과 혈액의 CML을 측정 한 결과, 뇨와 혈중 CML은 정상군에 비해 당뇨유발군에서 현저히 증가하였으며, 아미노구아니딘 또는 AKE 투여군에서 이를 유의성 있게 억제하였다.

결 론

별개미취는 예로부터 식용으로 사용한 바 있고, 당뇨의 주 증상인 지갈에 효능이 있는 것이 이미 기록되어 있으며,^{9,10)} 본 실험에서는 별개미취가 최종당화산물 생성 억제 효능뿐만 아니라 최종당화산물 교차결합 억제제로서의 효능이 있음을 밝혔다. 이상의 결과를 토대로 별개미취가 당뇨합병증 예방 및 치료제 후보 물질로서 이용 가능성이 있을 것으로 사료된다.

사 사

본 연구는 한국한의학연구원 기관고유 사업비(K16270)와 농림축산식품부 농생명산업기술개발사업(316023-05-1-CG000) 지원으로 수행되었으며 이에 감사 드립니다.

인용문헌

- Song, F. and Schmidt, A. M. (2012) Glycation and insulin resistance: novel mechanisms and unique targets? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **32**: 1760-1765.
- Kislinger, T., Fu, C., Huber, B., Qu, W., Taguchi, A., Du Yan, S., Hofmann, M., Yan, S. F., Pischetsrieder, M., Stern, D., Schmidt A. M. (1999) N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine adducts of proteins are ligands for receptor for advanced glycation end products that activate cell signaling pathways and modulate gene expression. *J. Biol. Chem.* **274**: 31740-31749.
- Bierhaus, A., Hofmann, M. A., Ziegler, R. and Nawroth, P. P. (1998) AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept. *Cardiovasc. Res.* **37**: 586-600.
- Singh, V. P., Bali, A., Singh, N. and Jaggi, A. S. (2014) Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean. J. Physiol. Pharmacol.* **18**: 1-14.
- Rahbar, S. and Figarola, J. L. (2003) Novel inhibitors of advanced glycation endproducts. *Arch. Biochem. Biophys.* **419**: 63-79.
- Corns, C. M. (2003) Herbal remedies and clinical biochemistry. *Ann. Clin. Biochem.* **40**: 489-507.
- Tapsell, L. C., Hemphill, I., Cobiac, L., Patch, C. S., Sullivan, D. R., Fenech, M., Roodenrys, S., Keogh, J. B., Clifton, P. M., Williams, P. G., Fazio V. A., Inge K. E. (2006) Health benefits of herbs and spices: the past, the present, the future. *Med. J. Aust.* **185**: S4-24.
- 안덕균 (2006) 원색한국본초도감. *교학사 7판*: 641.
- 한국생약학고수협의회 (1995) 본초학(本草學). *대한약사회*: 618-620.
- 김창민, 심민교, 안덕균, 이경순 (1998) 완역 중약대사전. *정담*: 4625-4630.
- Sohn, E., Kim, J., Kim, C. S., Kim, Y. S., Jang, D. S. and Kim, J. S. (2010) Extract of the aerial parts of *Aster koraiensis* reduced development of diabetic nephropathy via anti-apoptosis of podocytes in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **391**: 733-738.
- Kim, C. S., Kim, J., Jeong, I. H., Kim, Y. S., Lee, J., Jang, D. S. and Kim, J. S. (2009) Slow Development of Diabetic Cataract in Streptozotocin-induced Diabetic Rats via Inhibition of Aldose Reductase Activity and Sorbitol Accumulation by Use of *Aster koraiensis* Extract. *Kor. J. Pharmacogn.* **40**: 339-344.
- 정현주 (1999) 별개미취의 성분 및 생리활성. *충남대학교 대학원 박사학위 논문*.
- Forbes, J. M., Soulis, T., Thallas, V., Panagiotopoulos, S., Long, D. M., Vasan, S., Wagle, D., Jerums, G. and Cooper, M. E. (2001) Renoprotective effects of a novel inhibitor of advanced glycation. *Diabetologia* **44**: 108-114.
- Morris, R. D., Rimm, D. L., Hartz, A. J., Kalkhoff, R. K. and Rimm, A. A. (1989) Obesity and heredity in the etiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus in 32,662 adult white women. *Am. J. Epidemiol.* **130**: 112-121.
- Blair, M. (2016) Diabetes Mellitus Review. *Urol Nurs* **36**: 27-36.
- Musabayane, C. T. (2012) The effects of medicinal plants on renal function and blood pressure in diabetes mellitus. *Cardiovasc. J. Afr.* **23**: 462-468.
- Lee, J., Lee, Y. M., Lee, B. W., Kim, J. H. and Kim, J. S. (2012) Chemical constituents from the aerial parts of *Aster koraiensis* with protein glycation and aldose reductase inhibitory activities. *J. Nat. Prod.* **75**: 267-270.
- Soulis-Liparota, T., Cooper, M., Papazoglou, D., Clarke, B. and Jerums, G. (1991) Retardation by aminoguanidine of development of albuminuria, mesangial expansion, and tissue fluorescence in streptozocin-induced diabetic rat. *Diabetes* **40**: 1328-1334.
- Glomb, M. A. and Monnier, V. M. (1995) Mechanism of protein modification by glyoxal and glycolaldehyde, reactive intermediates of the Maillard reaction. *J. Biol. Chem.* **270**: 10017-10026.
- Tanji, N., Markowitz, G. S., Fu, C., Kislinger, T., Taguchi, A.,

- Pischetsrieder, M., Stern, D., Schmidt, A. M. and D'Agati, V. D. (2000) Expression of advanced glycation end products and their cellular receptor RAGE in diabetic nephropathy and nondiabetic renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* **11**: 1656-1666.
22. Singh, R., Barden, A., Mori, T. and Beilin, L. (2001) Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* **44**: 129-146.
23. Harris, M. and Wan, Q. (2005) Keeping the diabetic heart healthy. *Aust. Fam. Physician* **34**: 441-445.
24. Ulrich, P. and Cerami, A. (2001) Protein glycation, diabetes, and aging. *Recent. Prog. Horm. Res.* **56**: 1-21.
25. Hammes, H. P., Martin, S., Federlin, K., Geisen, K. and Brownlee, M. (1991) Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **88**: 11555-11558.
- (2016. 8. 11 접수; 2016. 9. 21 심사;
2016. 10. 13 게재확정)