



Original Article / 원저

인삼, 산양산삼 및 홍삼 추출물의 항비만 효과

김하림¹, 이창현², 정문용³, 김종석⁴, 김홍준², 전해숙², 이승현⁵, 김지현⁵, 신민지⁵, 마상용⁵,
권진⁶, 오찬호^{5*}

¹(재)전주농생명소재연구원, ²우석대학교 한의과대학, ³우석대학교 식품과학
대학, ⁴(주)제이에스바이오, ⁵우석대학교 식품생명공학과, ⁶한국복지대학 의료
보장구과

Anti-obesity effects of cultivated ginseng, -wild simulated ginseng and -red ginseng extracts

Ha-Rim Kim¹, Chang-Hyun Lee², Mun Yhung Jung³, Jong-Seok Kim⁴, Hong-Jun Kim²,
Hye-Sook Jeon², Seung-Hyun Lee⁴, Ji-Hyun Kim⁴, Min-Ji Shin⁴, Sang-Yong Ma⁴,
Jin Kwon⁶, Chan-Ho Oh^{4*}

¹Jeonju Agro Bio-Materials Institute,
²College of Korean Medicine, Woosuk University,
³College of Food Science, Woosuk University,
⁴JS Bio Co,
⁵Department of Food & Biotechnology, Woosuk University,
⁶Department of Prosthetics and Orthotics, Korea National College of
Welfare

ABSTRACT

This study was to investigate whether cultivated ginseng (CG), cultivated wild simulated ginseng (CWG) and cultivated red ginseng (CRG) extracts influences on the obesity. The saponin contents of 3 kinds of ginsengs were analysed by HPLC-ESI-TOF-MS. Total saponin contents were determined in CG on the most contents and since red ginseng has the highest PD (protopanaxadiol type) / PT (protopanaxatriol type) ratio, there may be differences

© 2019 The Korean Medicine Society For The Herbal Formula Study

This paper is available at <http://www.formulastudy.com> which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

between ginseng, wild ginseng, and red ginseng with respect to their pharmacological effects. Male C57BL/6J mice were fed a normal diet(N), HFD (60% Kcal fat, C), HFD with CG, CWG and CRG extracts (800 mg/kg) for 5 weeks. We observed change of total body weight, degree of hepatic lipid accumulation and immunohistochemical change of GLP-1 and insulin-secreting cells. Also this study attempts to use the physiological analysis method to analyze the changes of blood lipids, insulin and leptin concentration. The change of body weight and size of accumulated lipid droplets in liver lobules decreased in all of the experimental groups than the control(C) group. In the pancreas, the immunohistochemical density of insulin-secreting cells were significantly stronger in the CWG and CRG than C group. The levels of serum insulin and leptin significantly decreased 55.6%, 54.3% respectively in CWG and CRG. The changes of triglyceride, total cholesterol in serum decreased in CRG than the C group. Obesity related CG, CWG and CRG extracts might have contribute to improvement of obesity by regulating the levels of blood lipids and biochemical indicator of fat accumulation.

Key words : cultivated ginseng, cultivated wild simulated ginseng, cultivated red ginseng, anti-obesity, leptin, insulin, lipids.

I. 서론

체중과 체지방 증가의 대사 질환 중 하나인 비만은 높은 칼로리 섭취와 낮은 활동 수준의 불균형으로 인해 발생한다¹⁾. 지방 조직의 축적과 혈중 지질의 증가 등 비만 문제가 야기되고 있음에도 불구하고, 음식의 기호성과 탄수화물보다 높은 체지방 전환 효율로 인해 지방 소비는 증가하고 있다²⁾. 고지방식이에 장기간 노출되면 체중과 지방이 증가 되지만 고지방식으로 유발되는 비만의 기전은 여전히 불확실하다³⁾.

즉, 비만과 과체중은 다인성 장애로 당뇨병, 고혈압, 심혈관 질환 및 여러 유형의 암과 같은 만성 질환과 관련이 있으며 이환율과 사망률이 크게 증가하고 있다⁴⁾. 이미 다수의 약제가 개발되어 비만 조절에 이용되고 있지만 부작용과 부담스러운 비용으로 인해 재 구매율은 낮다. 특히, 약물의 부작용은 무시할 수 없고 개인마다 반응이 다르므로 항비만제를 처방할 때 이를 고려해야 한다. 따라서 비만관련 천연물 소재에 대한 연구가 지속되고 있으며, 천연물 소재는 약물의 부작용 없이 항비만 효과를 나타내는 것으로 보고되어 있기 때문에, 고지방식으로 유발한 비만 마우스에서 천연물 및 식물 추출물에 대한 많은 연구가 수행되고 있다⁵⁾.

인삼(*Panax ginseng* C.A. Meyer)은 동양에서 건

강식품 및 전통 의학 처방으로 널리 사용되어 왔다⁶⁾. 인삼은 동맥경화, 고지혈증, 고혈압 및 비 인슐린 의존성 당뇨병과 같은 생활 습관과 관련된 질병에 약리학적인 영향을 미친다는 연구가 다수 보고되어 있다⁷⁾. 진세노사이드는 올레아놀산기를 제외한 사포닌의 화학적 구조에 따라 프로토파낙시디올(*protopanaxadiol*)과 프로토파낙사트리올(*protopanaxatriol*)의 두 그룹으로 분류되어 있다. 프로토파낙시디올(Rb1, Rb2, Rc 및 Rd)은 항산화 활성을 가지고 있으며⁸⁾, 프로토파낙사트리올(Re, Rf 및 Rg1)은 학습 및 기억 활성의 개선 효능을 가지고 있다⁹⁾. 최근 연구에 따르면 고려 인삼의 진세노사이드는 다른 나라의 인삼보다 다양한 종류가 있으며 혈청의 총 콜레스테롤 수준을 낮추어 항비만 또는 항당뇨 효과를 나타내고 있다¹⁰⁾. 치료에 사용된 유형 및 용량에 따라 지방 생성의 억제 및 증가 효능이 다양하기 때문에 인삼의 항비만 효과에 대한 연구가 필요하다.

산삼(Wild ginseng)은 직사광선에 노출이 적은 깊은 산에 과종을 하여 재배된다. 산삼은 재배된 산양산삼보다 더 많은 생리활성을 가지고 있지만 가격이 비싸고 수득하기가 어렵다. 산삼 및 산양산삼에 대한 연구는 약침과 관련된 연구가 많이 진행되고 있으며, 한의학적으로 혈당저하 및 항암 효과를 나타낸다고 보고되고 있다¹¹⁾.

*Corresponding author : Chan-Ho Oh, Department of Food & Biotechnology, Woosuk University, 443, Samnye-ro, Samnye-eup, Wanju-gun, Jeollabuk-do, 55338, Republic of Korea.

Tel : +82-63-290-1431, Fax : +82-63-290-1429, E-mail : choh@ws.ac.kr

•Received : September 30, 2019 / Revised : November 13, 2019 / Accepted : November 19, 2019



홍삼(Red ginseng)은 인삼의 껍질을 벗기지 않고 찌고 건조하여 생산된다¹²⁾. 홍삼은 증숙을 하는 과정에서 화학적 변화에 의해 Rg3, Rg5 및 Rh1과 같은 특정 진세노사이드가 생성된다. 제조 공정에 따라 진세노사이드의 조성 및 함량이 다양해지며, 면역력 증진, 항암 및 항염, 항산화 및 항고혈압과 같은 다양한 효능이 보고되어 있다^{13,14)}.

인삼, 산삼, 홍삼은 지역마다 성분의 차이로 인해 지속적으로 연구되고 있다. 그러나 인삼, 산삼, 홍삼의 성분 분석과 약리학적 활성을 비교한 연구는 없고, 대부분의 연구는 비만이 유도되지 않은 마우스에서 고지방식이와 후보물질을 투여하는 병행 치료를 수행하였다.

본 연구에서는 고지방식으로 유발된 비만 마우스에서 인삼, 산양산삼, 홍삼 추출물의 항비만 효과를 비교 관찰하였다.

II. 재료 및 방법

1. 실험재료

1) 동물 및 사료

본 실험에 사용된 실험동물(C57BL/6J, 수컷, 7주령)은 다물사이언스(대전)에서 분양받아 1주일간 적응시킨 후 항온항습(22 ± 2 °C, 65 ± 2% RH)하에서 조명은 12시간 dark/light cycle로 일정하게 조절하였다. 기본사료인 AIN-93G와 고지방 사료인 high fat diet (HFD) 60 cal% diet는 Feedlap (Guri, Korea)에서 구입하였으며 실험기간 동안 식이와 식수는 자유섭취하도록 하였다. 기본사료와 고지방사료의 배합비율은 다음과 같다(Table 1).

2) 약제

실험에 사용된 인삼(cultivated ginseng, CG)은 금산 수삼시장에서 구입하였고, 산양산삼(cultivated wild simulated ginseng, CWG)은 완주군 상판면에서 재배한 것을 구입하였으며, 홍삼(cultivated red ginseng, CRG)은 농협에서 구입하였다. 각각의 재료는 00대 한의과대학 방제학교실에서 기원과 가공방식에 대한 검증을 마친 후 시료의 제조를 실시하였다.

2. 실험 방법

1) 시료의 제조

인삼, 산양산삼 및 홍삼 추출물을 3000 ml의 등근 플라스크에 건조한 수삼, 산양산삼 및 홍삼 300g을 각각 증류수 2000 ml를 넣어 5시간 열수 추출하고 여과(whatman paper, No.2)한 후 추출액 1800 ml를 동결 건조하여 최종 수득물을 회수하였으며 인삼은 143g(회수율, 47.7%), 산양산삼은 130g(회수율, 43.3%), 홍삼은 135g(회수율, 45%)을 회수하였다. 회수한 일부 시료는 사포닌 분석을 위하여 HPLC-ESI-TOF-MS를 이용한 분석에 사용하였다(Fig. 1).

2) 실험동물의 분류 및 투여

실험동물은 각 군에 5마리씩 분류하여 기본사료(AIN-93G) 급여군(normal group, N), 고지방사료 급여군(control group, C), 고지방사료 급여와 동시에 인삼 추출물 경구투여군(cultivated ginseng group, CG), 산양산삼 추출물 경구투여군(cultivated wild simulated ginseng group, CWG), 홍삼 추출물 경구 투여군(cultivated red ginseng group, CRG)으로 나누었다. 실험개시 6주 전부터 N군은 기본사료인 AIN-93G purified rodent diet를 자유 급식시켰으며 N군을 제외한 모든 실험군은 고지방사료인 HFD 60% kcal fat diet를 6주간 자유급식시키면서 비만동물 모델을 만들어 사용하였다. 실험개시 후 비만동물의 체중은 27~30g내외로서 N군과 C군은 생리식염수를, 실험군은 각각의 추출물을 800mg/kg 농도로 제조하여 5주간 경구투여 하였다(Table 2).

3) 체중의 변화 측정

체중 측정은 추출물을 경구 투여하기 시작한 날을 기준으로 1주 간격으로 동일한 시간에 수행하였으며 총 5주간 체중의 변화를 관찰하였다.

4) 혈액과 조직의 채취 및 처리

실험이 종료된 후 실험동물을 12시간 절식시킨 다음 diethyl ether 마취하에 복부와 흉강을 절개하여 심장에서 혈액을 채혈하였다. 채취한 혈액을 응고시킨 후 3,000 rpm, 4°C에서 20분간 원심분리하고 혈청을 분리하였다. 혈액채취 후 부고환 주위지방과 신장 주위의 지방조직을 절제하여 각각의 지방 무게를 측정하였으며 췌장의 조직은 절취하여 Bouin's solution용액에 고정하여 paraffin절편을 제작하였고, 간 조직은 20% sucrose가 포함된 Bouin's solution

에 다시 고정시킨 후 동결절편을 제작하였다.

5) 지방증가량과 지방세포의 크기 측정

실험종료 후 각 군에서 부고환 주위지방과 신장 주위지방을 적출하여 지방증가량의 변화 및 총 지방무게로 측정하였다. 공장(jejunum) 조직은 Bouin's solution으로 고정한 후 통상적인 방법에 의하여 수세 및 탈수과정을 거쳐서 paraffin 포매를 한 후, rotary microtome (Jung Histo-cut 820, Leica, Germany)으로 7 μ m 두께의 paraffin 조직절편을 제작하여 H&E (Hematoxylin & Eosin) 염색을 시행하여 공장주위의 장간막에 염색된 12~15개의 지방세포의 면적을 측정하여 지방세포의 크기를 관찰하였다.

6) Oil red O 염색에 의한 간 조직 내 지질의 조직학적 변화 측정

간 조직 내 지질의 조직학적 변화를 관찰하기 위하여 실험이 종료된 후 각 군의 간 중엽 일부를 절취하여 Bouin's solution과 20%(w/v) sucrose-용액에 24시간 고정한 다음 동결조직 포매제인 optical cutting temperature (O.C.T) compound (SAKURA, USA)에 고정시켜 동결조직 block을 만들었으며, 고정된 조직은 냉동절편기(cryocut 300, Leica Inc., Germany)를 이용하여 20 μ m의 두께로 절단하였다. 준비된 절편은 자유부유법(free-floating method)을 이용하여 oil-red O로 염색을 시행하였으며 100% propylene glycol에 5분간 탈수한 다음 oil-red O(Sigma-Aldrich Inc., St. Louis, MO, USA)로 60 $^{\circ}$ C dry oven에서 7분간 염색하였고, 85% propylene glycol에 3분간 과염색된 염색약을 제거한 후 증류수로 수세하고 슬라이드 위에 조직 절편을 붙여 glycerine jelly로 봉입하고 광학현미경으로 관찰하였다.

7) 혈액학적 분석

(1) 혈청 중 비만 관련 호르몬의 변화 측정

혈청 내 insulin 함량은 sandwich ELISA 방법으로 mouse insulin ELISA kit(Shibayagi Co., Ltd. Japan)를 이용하였다. Anti-mouse insulin antibody가 코팅된 96 well plate를 washing buffer로 세척한 다음 biotin conjugated anti insulin antibody와 혈청 및 표준용액을 첨가한 후 실온에서 2시간 반응시켰다. 반응 후 HRP conjugated streptavidin solution

을 첨가하여 실온에서 30분간 반응시킨 후 TMB 기질 용액을 가하여 실온에서 차광시킨 다음 30분간 발색시켰다. 발색 후 1 M H₂SO₄를 가하여 반응을 정지시키고, ELISA reader를 이용하여 450 nm파장에서 측정하였다. 혈중 leptin 농도의 측정은 insulin의 측정 방법에 준하여 mouse leptin ELISA kit(KOMA BIOTECH Co., Korea)를 이용하였다.

(2) 혈청지질의 변화 측정

혈청지질인 triglyceride, total cholesterol, HDL-cholesterol 함량은 아산제약(Asan Co., Korea)의 enzymatic kit를 사용하여 microplate reader (Molecular Device, VERSAmax, USA)로 측정하였다. 사용 방법은 제조회사의 지시에 따라 시행하였다.

8) 면역조직화학적 분석

췌대 내 GLP-1과 인슐린 분비세포의 변화를 관찰하기 위하여 고정된 췌장 표본을 통상적인 방법에 의하여 수세 및 탈수과정을 거쳐서 paraffin 포매를 한 후, rotary microtome으로 7 μ m 두께의 paraffin 조직 절편을 제작하여 면역조직화학 염색을 시행하였다. 면역조직화학염색 방법은 췌장 조직 절편을 0.1M phosphate buffer(PB)로 세척한 후 0.3% H₂O₂를 넣은 용액에서 내재적인 peroxidase를 제거하였으며, 비특이적인 면역염색을 제거하기 위해 1% normal goat serum과 0.3% Triton X-100으로 처리하였다. 1차항체는 anti-mouse glucagon-like peptide(GLP)1 (abcam, Cambridge, UK), anti-mouse insulin antibody (Sigma-Aldrich, USA)를 각각 1:3000과 1:150,000으로 희석하여 조직 절편에 떨어뜨린 후 실온에서 12시간 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 조직 절편은 실온에서 0.1 M PB로 세척한 후 2차 항체인 biotinylated anti-mouse IgG (Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA)를 실온에서 1시간 반응시켰다. 세척한 후 3-3' diaminobenzidine (DAB, Sigma-Aldrich)을 0.1 M PB로 녹인 용액에서 반응시킨 후 과산화수소를 0.005%가 되도록 첨가하여 발색반응을 시행하였고, 반응이 끝난 조직들은 통상적인 방법에 따라 탈수와 투명화를 거친 후 permount로 봉입하여 광학현미경으로 관찰하였다.

3. 통계분석

모든 데이터는 Mean±SD로 나타내었고 통계분석은 SPSS 프로그램(Statistical Package for the Social Science, ver. 19.0)을 이용하여, one-way ANOVA(one-way analysis of variance)를 실시한 후, $p < 0.05$ 수준에서 Duncan's multiple range test에 의하여 개별 비교하였다.

III. 결과

1. 인삼, 산양산삼 및 홍삼 추출물의 사포닌 분석

인삼, 산양산삼 및 홍삼 추출물의 사포닌을 HPLC-ESI-TOF-MS를 사용하여 분석한 결과 총 사포닌의 함량(mg/100g)은 인삼에서는 1420.77mg, 산양산삼에서는 1214.86mg, 홍삼에서는 1138.89mg으로 인삼에서 가장 많이 검출되었고, 그 다음은 산양산삼 및 홍삼 순으로 검출되었다. 현재까지 알려진 비만 및 고지혈증과 관련된 사포닌으로는 Rb1과 Re가 있으며, 각각의 추출물에서의 사포닌의 함량(mg/100g)과 백분율(%)을 비교 한 바, 인삼에서는 각각 190.81mg(13.4%)과 77.16mg (5.4%)이었으며, 산양산삼에서는 각각 161.81mg(13.3%)과 82.57mg(6.8%)이었으며, 홍삼은 각각 9.70mg(9.7%)과 6.50mg(6.5%)으로 인삼에서 가장 많이 검출되었고, 그 다음은 산양산삼 및 홍삼 순으로 증가하였다. 프로사포게닌(prosapogenin)은 홍삼의 특정 성분으로 인삼과 산양산삼에 비해 홍삼에서 2배 이상 검출되었고, 추출물의 프로토파낙사디올과 프로토파낙사트리올의 비는 각각 1.822, 1.995 및 2.620으로 홍삼에서 가장 많이 검출되었다(Table 3.).

2. 체중 변화량 관찰

6주간의 고지방식이 후, 비만이 유도된 마우스의 체중을 실험 시작 체중으로 하여 5주간 인삼, 산양산삼 및 홍삼 추출물을 경구투여 한 후 체중의 변화를 관찰한바 생리식염수를 주입한 C군은 2주째 0.34g 증가하기 시작하여 5주째는 1.99g이 증가하였다. CWG군에서는 2주째 0.18g, 5주째 0.41g 증가하였으나 CG군과 CRG군은 각각 2주째 -0.28g과 -0.63g, 5주째 -0.32g과 -0.89g 감소하였다(Table 4.). C군에 비하면 모든 실험군에서 유의성있게 감소하였으며 CRG군이 체중의 감소 효과를 가장 많이 나타내었다.

3. 내장지방의 무게 및 감소율

내장지방 무게의 지표로 널리 사용되는 부고환과 신장주위 지방의 무게를 측정하였다. 5주간의 실험기간 동안의 부고환과 신장 주위 지방 각각의 무게는 Fig. 2A에 나타내었다. 부고환 주위지방의 무게는 N군에 비하여 C군에서 유의성 있게 증가하였다. 실험군을 비교하면 C군에 비하여 CWG군은 유의성 있게 감소하였고 CRG군도 약간 유의성 있게 감소하였다. CG군은 C군에 비하여 부고환 주위지방 무게가 감소하였으나 유의성은 관찰되지 않았다. 신장주위 지방의 무게는 N군에 비하여 C군에서 유의성 있게 증가하였다. 실험군을 비교하면 C군에 비하여 CG군, CRG군, CWG군 순으로 유의성있게 감소하였다. 절제한 부고환 주위지방과 신장주위 지방의 무게를 합쳐 총 내장지방의 무게를 측정하여 각각의 무게와 함께 비교하였다. 총 내장지방의 무게는 N군은 $0.46 \pm 0.11g$, C군은 $2.11 \pm 0.33g$ 로 N군에 비하여 C군에서 456.3% 유의성 있게 증가하였다. 실험군을 비교하면 CG군은 $1.78 \pm 0.29g$, CWG군은 $1.24 \pm 0.29g$ 및 CRG군은 $1.63 \pm 0.33g$ 으로 대조군에 비해 실험군 모두 유의성 있게 감소하였다.

4. Oil red O 염색에 의한 간 조직내 지질의 변화

간 조직 내 지질의 침착 정도를 관찰하기 위해 Oil red O 염색을 시행하여 간소엽(liver lobule)과 간소엽사이의 주위공간(interlobular space)을 촬영하여 Fig. 2B에 나타내었다. 간소엽내 염색된 지질 입자는 C군에서 가장 광범위하게 분포하였고, 지질 입자의 크기도 증가하였다. CG군, CWG군 및 CRG 군에서는 C군에 비하여 지질 입자의 분포 및 크기가 미약하게 관찰되었다.

5. 지방세포의 크기

비만이 유도된 마우스에게 5주간 인삼, 산양산삼 및 홍삼 추출물을 경구투여 한 후 절제한 공장 주위의 장간막에 염색된 지방세포 중 약 12~15개 세포의 면적을 측정하여 지방세포의 크기를 관찰하였다(Fig. 2C). C군에서 지방세포의 면적은 $1984.09 \pm 19.94\mu m^2$ 이었으나 실험군인 CG군은 $1730.00 \pm 14.28\mu m^2$, CWG군은 $1611.36 \pm 17.46\mu m^2$, 및 CRG군은 $1459.09 \pm 17.82\mu m^2$ 로 실험군 모두 유의성 있게 감소하였다. 실험군 가운데 가장 많이 감소한 군은 CRG군이었다.

6. 혈액학적 분석

1) 혈중 비만 관련 호르몬의 변화 관찰

(1) 혈중 leptin 함량

5주간의 실험이 종료된 후 혈청 내 leptin의 농도를 측정된 결과는 Fig. 3A에 나타내었다. 혈청 내 leptin의 농도는 N군 $1.47 \pm 0.08\text{ng/ml}$, C군 $8.34 \pm 1.09\text{ng/ml}$ 로 N군에 비하여 C군에서 567.1% 유의성 있게 증가하였다. 실험군에서는 CG군 $12.33 \pm 0.83\text{ng/ml}$, CWG군 $3.81 \pm 0.27\text{ng/ml}$, CRG군 $7.14 \pm 0.37\text{ng/ml}$ 로 CG군은 C군에 비해 증가하였으나 CWG군과 CRG군은 유의성 있게 감소하였다.

(2) 혈중 insulin 함량

5주간의 실험이 종료된 후 혈청 내 insulin의 농도를 측정된 결과는 Fig. 3B에 나타내었다. 혈청 내 인슐린(insulin)의 농도는 N군 $0.36 \pm 0.00\text{ng/ml}$, C군 $0.90 \pm 0.01\text{ng/ml}$ 로 N군에 비하여 C군에서 252.1% 유의성 있게 증가하였다. 실험군에서는 CG군 $0.64 \pm 0.01\text{ng/ml}$, CWG군 $0.40 \pm 0.01\text{ng/ml}$, CRG군 $0.57 \pm 0.01\text{ng/ml}$ 로 모든 실험군에서 C군에 비해 각각 29.4%, 55.6%, 37.0% 유의성 있게 감소하였다.

2) 혈청지질의 변화 관찰

(1) 혈중 triglyceride 함량

5주간의 실험이 종료된 후 혈청 중 triglyceride의 농도를 측정된 결과는 Table 5에 나타내었다. 혈청 내 triglyceride의 농도는 N군 $50.41 \pm 1.51\text{mg/dl}$, C군 $110.19 \pm 2.94\text{mg/dl}$ 로 N군에 비하여 C군에서 218.6% 유의성 있게 증가하였다. 실험군에서는 CG군 $71.83 \pm 1.99\text{mg/dl}$, CWG군 $85.47 \pm 3.41\text{mg/dl}$, CRG군 $68.10 \pm 1.72\text{mg/dl}$ 로 C군에 비해 각각 34.8%, 23.4%, 38.2% 유의성 있게 감소하였으며 CRG군이 가장 많이 감소하였다.

(2) 혈중 total cholesterol 함량

5주간의 실험이 종료된 후 혈청 중 총 cholesterol의 농도를 측정된 결과는 Table 5에 나타내었다. 혈청 내 total cholesterol의 농도는 N군 $70.16 \pm 0.88\text{mg/dl}$, C군 $124.45 \pm 9.97\text{mg/dl}$ 로 N군에 비하여 C군에서 177.4% 유의성 있게 증가하였다. 실험군에서는 CG군 $124.57 \pm 3.47\text{mg/dl}$, CWG군 $125.85 \pm 0.88\text{mg/dl}$,

CRG군 $113.15 \pm 6.29\text{mg/dl}$ 로 CG군과 CWG군은 C군과 유사하게 감소하였으나 CRG군은 9.1% 유의성 있게 감소하였다.

(3) 혈중 HDL-cholesterol 함량

5주간의 실험이 종료된 후 혈청 중 HDL-cholesterol의 농도를 측정된 결과는 Table 5에 나타내었다. 혈청 내 HDL-cholesterol의 농도는 N군 $80.01 \pm 0.06\text{mg/dl}$, C군 $105.50 \pm 2.09\text{mg/dl}$ 로 N군에 비하여 C군에서 130.2% 유의성 있게 증가하였다. 실험군에서는 CG군 $116.72 \pm 1.20\text{mg/dl}$, CWG군 $93.22 \pm 0.69\text{mg/dl}$, CRG군 $108.69 \pm 2.39\text{mg/dl}$ 로 CWG군은 C군에 비해 감소하였으나 CG군과 CRG군은 유의성 있게 증가하였다.

7. 췌도 내 glucagon like peptide(GLP)-1과 insulin 분비세포의 발현

췌장에서 β 세포의 증식과 분화를 촉진시키는 GLP-1과 혈당을 낮추어 주는 insulin에 대한 면역염색 반응을 췌도에서 관찰하였다(Fig. 4A). GLP-1에 대한 면역염색 반응은 대조군인 C군과 비교하면 CG군의 염색반응이 대조군과 유사하게 강하게 관찰되었고, CWG군과 CRG군에서는 대조군에 비해 미약한 면역염색 반응을 나타내었다. 두 실험군 간에는 CRG군이 CWG군에 비하여 미약하게 관찰되어 GLP-1의 분비를 촉진시키는 것으로 추정되었다. 췌장에서 포도당의 대사에 관여하여 혈당을 낮추어 주는 인슐린 호르몬에 대한 면역염색 반응을 관찰한 결과, insulin분비세포에 대한 면역염색 반응은 CG군, CWG군과 CRG군 모두 C군에 비해 염색반응이 강하게 관찰되었으며 특히 CRG군이 강하게 관찰되는 것으로 보아 CRG가 인슐린 분비를 증가시켜 비만을 억제시키는 것으로 사료되었다(Fig. 4B).

IV. 고찰

비만은 당뇨, 고혈압, 신장 및 담낭질환과 밀접한 관련이 있으며, 대표적인 만성질환으로 비만을 예방하고 관리하기 위한 연구가 활발하게 진행되고 있다.

인삼은 오래전부터 피로 완화, 면역 체계 강화, 통증 완화 등 약리적 가치가 높게 평가 되어왔다. 인삼의 주성분은 ginsenosides로 Rb1, Rb2, Re, Rd와



Rg1 등으로 나뉘어지며, 각각의 ginsenoside의 효능에 대한 연구가 지속되면서 특히 Rb1, Rb2 등은 비만과 밀접한 관련이 있다고 보고되었고, 혈당조절, 지질대사 개선, 체중감량 및 에너지 대사 증가 등이 보고되었다¹⁵⁾. 또한 인삼 추출물의 *in vitro* 실험에서는 지방세포의 지방축적 억제, 지방 분화 관련 전사인자의 발현 억제 효과가 나타났으며¹⁶⁾, *in vivo* 실험에서는 비만형 동물 모델들의 체중 감소, 지방조직의 무게 감소, 지방조직에서 지방 분화 관련 전사인자의 발현 억제 효과가 나타났다¹⁷⁾.

산양산삼은 산삼의 씨앗을 인위적으로 뿌려, 산에서 재배한 것으로 자연에서 자생한 산삼의 효능은 인삼보다 우수하다고 알려져 있으나 수득이 어렵고, 높은 가격으로 인해 산양산삼이 주목을 받기 시작하였으며 약침으로 상용화되어 연구가 활발히 진행되고 있다¹⁸⁾.

홍삼은 수삼을 수증기로 찌서 건조한 것을 말하며, 찌는 과정 중 열에 의해 암예방, 암세포 생장억제, 항혈전 등의 효과가 있는 prosapogenine(Rg2, Rg3, Rh1 및 Rh2) 등의 특이 사포닌이 생성된다. 이러한 성분은 사포닌 배당체가 유기산에 의한 산 가수분해 반응으로 생성되며, 다양한 비극성 성분 함량이 많아 인삼보다 더 효과적인 약효를 보인다고 알려져 있다¹⁹⁾.

비만을 유발하기 위한 방법으로 유전적 형질을 갖지 않는 동물모델에 식이유도, 호르몬 변화 유도 방법 등이 있으며 유전 형질이 변이된 동물모델에는 ob/ob mice, db/db mice, OLETF (otsuka long-evans tokushima fatty) rat 등이 사용되고 있다²⁰⁾. 이들 중 정상 상태의 동물에게 고지방식을 제공하여 비만을 유도하는 동물모델은 사람이 식생활 습관에 의해 비만해지는 경우와 매우 유사한 과정을 가지므로 보편적인 비만 모델로 사용되고 있다. 특히 C57BL/6J 마우스를 이용한 비만모델은 고인슐린혈증, 고혈당증 등 비만으로 인한 인체의 대사적 변화와 가장 유사한 형태를 나타내어 비만 연구에 주로 사용하고 있다²¹⁾.

일반적으로 고지방식이 유도 2주 후부터 체중 증가가 나타나며²²⁾, 고혈당은 4주 후부터 발현되므로²³⁾ 본 연구는 인삼, 산양산삼 및 홍삼 추출물의 항비만 효과를 관찰하기 위해 C57BL/6J 마우스에 high fat diet(60% kcal)를 6주간 공급하여 비만을 유도시킨 후 인삼, 산양산삼 및 홍삼 열수 추출물을 5주간 경구투여하며 관찰하였다.

먼저 인삼과 산양산삼, 홍삼의 성분 차이를 알아보

기 위해 각 삼의 사포닌을 LC/MS를 이용하여 분석한 결과 인삼과 산양산삼은 Rb1, Rb2, Re, Rc, Rb3, Rd, Rg1 성분이 많이 추출되었고, 홍삼은 Rg3, Rg5성분이 많이 추출되었다.

분석된 사포닌의 총량은 인삼이 가장 높았으나, 홍삼의 특유성분인 prosapogenin의 총량은 홍삼이 가장 높았다. 이는 홍삼 제조 과정에서 인삼과 산양산삼의 몇몇 성분이 탈락된 대신, 홍삼 특유의 성분이 증가했다고 볼 수 있다. 사포닌은 1종의 올레아네인계를 제외하면 프로토포파낙사디올(PD)계와 프로토포파낙사트리올(PT)계로 나뉜다. PD계와 PT계의 사포닌의 함량 차이에 따라 효능이 달라지는데, PD계가 항비만에서 더 중요한 역할을 하는 것이 보고되었다²⁴⁾. PD/PT비의 경우 홍삼이 가장 높은 것으로 보아 인삼과 산양산삼, 그리고 홍삼 사이에 효능의 차이가 존재할 것으로 사료된다.

체중의 감소는 비만 환자의 의욕을 고취시켜 더욱 좋은 비만 개선 효과를 기대할 수 있고, 체중의 감소는 인슐린 저항성의 개선과 관상동맥 질환 등 비만 관련 질환의 발생위험을 낮춘다는 보고가 있다²⁵⁾. 여러 연구에서 인삼 추출물은 몸무게 증가를 감소시키는 작용을 함으로써 비만을 조절한다고 보고 되었으며²⁶⁾ 홍삼은 식욕 억제 특성을 가져 체중의 감소에 영향을 미치는 것이 보고되었다. 본 연구에서도 추출물의 경구투여를 처치한 2주째부터 CWG는 N군과 비슷한 체중의 변화를 나타내었으나 CRG, CG에서는 체중이 유의하게 감소되는 효과를 나타내었고, 5주차에는 모든 군에서 체중감량에 유의한 결과를 나타내어 비만 조절에 관여하고 있음을 보여준다.

내장 지방과 대사 증후군 사이의 연관성은 명확하지 않지만 큰 지방 세포는 포도당 생성을 억제하고 말초 인슐린 감수성을 손상시킨다²⁷⁾. 부고환과 신장 주위지방의 무게를 합쳐 총 내장지방의 무게로 계산했을 때 N군에 비해 C군에서 체중과 총 내장지방 무게가 현저히 증가함을 나타내었고, 이는 비만 환자의 체중 증가량이 내장 지방량에도 영향을 미칠 것으로 사료된다. CG, CWG, CRG군의 총 내장지방 무게는 모두 C군에 비해 감소하였고, 그 중 CWG군이 가장 유의적으로 감소되었다. 사포닌 분석에서 총 사포닌량은 CG가 더 높으나 PD/PT는 CWG가 더 높은 것으로 보아 CWG에 함유된 특정 성분이 내장지방의 감소에 영향을 미칠 수 있으므로 CWG의 성분 대

한 연구가 좀 더 필요할 것으로 사료된다.

간은 지질의 합성과 분해가 이루어지는 곳으로²⁸⁾ 간조직 내에서의 지방 축적 변화를 알아보기 위해 간소엽(liver lobule)과 간소엽사이의 주위공간(interlobular space)에서 Oil red O 염색하여 조직학적 분석을 실시하였다.

지방분포의 정도를 나타내는 붉은색의 정도를 관찰해보면 C군의 경우 간세포 사이에 lipid가 많이 축적된 반면, CG, CWG, CRG 모두 지질 입자의 크기가 감소하고, 지질의 분포도 대조군에 비해 미약하게 관찰되었다. 이는 인삼을 섭취한 마우스의 지방간이 회복됨을 보고한²⁹⁾ 연구결과와 일치하며, CG, CWG, CRG의 기능성 물질들이 간장 내 지질의 분해에 작용하여 간장기능의 정상화에 도움을 주고 비만 개선에 긍정적인 효과가 있을 것으로 사료된다.

공장 주위의 장간막의 지방세포를 염색하여 그 크기를 관찰하였다. CG, CWG, CRG군 모두 지방세포의 크기가 유의적으로 감소되었으며 특히 CRG군이 가장 많이 감소되었다. 일반적으로 지방세포의 비대는 중성지방인 트리글리세리드의 증가 때문에 발생된다고 알려져 있으므로³⁰⁾ 이를 검토하기 위해 혈청 중 triglyceride, total cholesterol, HDL-cholesterol의 분석을 실시하였다.

본 실험에서 혈청 중 triglyceride의 함량을 측정된 결과 정상군에 비해 C군에서 크게 증가하였으며 CG, CWG, CRG 군 모두 유의성있게 감소되었고, CRG군이 가장 많이 감소되었다. 이는 인삼의 사포닌 투여가 저밀도 지단백 콜레스테롤, 중성지방 감소를 유발한다는 보고와 일치한다³¹⁾.

Cholesterol은 인지질과 더불어 세포막을 구성하는 주요 성분으로 쓸개즙, 부신피질호르몬, 성호르몬 등의 전구물질이 되는 인체 내에서 중요한 성분이지만, cholesterol 함량이 높을 경우 동맥경화증이나 허혈성 심장질환의 독립적인 원인이 되며 비만지수가 높으면 혈청 중 cholesterol 함량이 증가하는 것으로 밝혀져 비만의 유의한 의미를 가진다³²⁾. 본 연구에서 total cholesterol의 함량은 N군에 비해서 C군에서 유의적으로 증가하였으며 이는 CRG군에서 유의적으로 감소되어 비만도가 감소함에 따라 total cholesterol과 triglyceride가 감소하는 것을 확인하였다.

HDL-cholesterol은 주요 지단백의 하나로 세포 내에 있는 cholesterol을 회수하여 간으로 운반한 후

담즙산으로 배설시켜 세포내 축적된 cholesterol의 제거작용에 관여한다³³⁾. 비만도가 높으면 혈장의 HDL-CHO의 농도는 감소하며, 말초조직의 콜레스테롤 운반 능력을 감소시킨다³⁴⁾. 본 실험에서는 C군과 비교하여 HDL-CHO의 함량을 증가시키는 것으로 나타나 CG, CWG군이 혈청 지질대사를 개선시키고 비만 개선에 영향을 미치는 것으로 사료되었다.

Leptin은 지방조직에서 생성되는 비만 단백질로 체지방이 증가하면 지방조직에서 분비되어 시상하부에 작용하여 식욕을 억제시키는 항상성 조절 호르몬으로 알려져 있다³⁵⁾. 유전적으로 비만한 쥐에서 leptin을 투여하면 음식물 섭취가 줄어들어 체중이 감소하며, 비만인 사람에게도 뚜렷한 체중 감소의 효과가 나타난다. 그러나 비만인 사람의 대부분에서 leptin의 농도는 증가하였고 leptin이 결핍된 사람에서는 적은 수에서 비만이 나타난 것으로 보아 비만인 사람에게서 leptin의 저항성이 있음을 알 수 있다³⁶⁾.

Insulin 또한 시상하부의 신호전달로 인해 식이 섭취가 억제되며, leptin이 인슐린 저항성을 유발하여 췌장의 인슐린 분비가 증가된다. 또한 고지방식은 시상하부에서 신호전달을 억제하여 렙틴 저항성이나 인슐린 저항성을 유발시키므로 식욕을 억제시키지 못하고, 인슐린 농도가 저하되어 당뇨병이 발생된다³⁷⁾. 혈청 중 insulin의 함량을 측정한 결과 N군에 비해 C군에서 인슐린 농도가 크게 증가되었고, 모든 실험군에서 유의성 있게 감소되었다. CWG, CRG군은 leptin의 유의성 있는 감소가 인슐린 저항성을 감소시켜 인슐린의 농도를 회복시키고 비만을 개선한다고 볼 수 있으나 CG군의 경우 leptin과 인슐린의 관계가 유의적이지 않으므로 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

Glucagon like peptide(GLP)-1은 preproglucagon의 암호화된 유전자의 processing에 의하여 내장과 뇌에서 생산되며, 인슐린을 분비하는 췌장의 β세포에서 당에 대한 감수성을 회복시키고, β세포의 증식과 분화를 자극하여 위산 분비와 운동을 억제하고 식욕을 조절한다³⁸⁾. 췌도 내 GLP-1 면역반응 세포에 대한 면역염색 반응을 관찰한 결과 대조군에 비해 모든 실험군에서 면역염색 반응이 강해졌으며, 특히 CRG군에서 강하게 관찰되었다. 또한 췌도 내 insulin 분비 세포에서도 대조군에 비해 모든 실험군에서 면역염색 반응이 강해졌고, CRG군에서 가장 강하게 관찰되었



다. 이는 홍삼 추출물이 췌도 내 GLP-1 분비 기능을 활성화시켜 insulin 방출의 자극에 관여함과 식사 후 위장관도에서 glucose homeostasis를 조절하는 중요한 incretin 호르몬인 GLP-1이 췌장에서 베타세포의 증식과 신생 및 베타세포의 apoptosis를 억제하는 것을³⁹⁾ 알 수 있다.

이상의 결과는 인삼, 산양산삼, 홍삼 추출물을 비만 유도된 쥐에 경구투여 하였을 때 체중의 감소, 내장지방의 감소, 지방세포의 크기 감소, 간 조직 내 지질의 감소, 혈청 지질농도의 감소, 혈청 내 비만관련 호르몬 농도의 감소 등으로 항비만 효과를 확인하였으며, 특히 홍삼 추출물은 체중의 조절, 지방세포의 크기, 혈청 지질농도에서 유의적인 항비만 효과를 보여주었다.

V. 결론

C57BL/6J 마우스에 high fat diet(60% kcal)를 6주간 공급하여 비만을 유도시킨 후 인삼, 산양산삼 및 홍삼 열수 추출물을 5주간 경구투여하여 비교 관찰한 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 인삼은 체중, 중성지질의 함량을 조절하고, 산양산삼은 비만관련 호르몬(insulin, leptin) 농도를 억제시켰으며, 홍삼은 체중과 혈중 지질의 함량을 조절하고 지방 축적을 억제시켰다.
2. 따라서 인삼, 산양산삼, 홍삼 추출물이 전반적으로 항비만 효능을 보이고 있으며, 특히 홍삼 추출물이 돋보이는 결과를 나타냈다.

References

1. Poston WS, Foreyt JP. Obesity is an environmental issue. *Atherosclerosis*. 1999 ; 146(2):201-9.
2. Rebuffe-Scrive M, Surwit R, Feinglos M, Kuhn C, Rodin J. Regional fat distribution and metabolism in a new mouse model (C57BL/6J) of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism*. 1993;42(11):1405-9.
3. Portillo MP, Simon E, Garcia-Calonge MA, Del Barrio AS. Effect of high-fat diet on lipolysis in isolated adipocytes from visceral and

- subcutaneous WAT. *Eur J Nutr*. 1999; 38(4):177-82.
4. Knai C, Suhrcke M, Lobstein T. Obesity in eastern Europe: an overview of its health and economic implications. *Econ Hum Biol*. 2007;5(3):392-408.
5. Kishino E, Ito T, Fujita K, Kiuchi Y. A mixture of the salacia reticulata (Kotala himbutu) aqueous extract and cyclodextrin reduces the accumulation of visceral fat mass in mice and rats with high-fat diet-induced obesity. *J Nutr*. 2006;136(2):433-9.
6. Zhang HJ, Wu YJ, Cheng YY. Analysis of 'Shenmai' injection by HPLC/MS/MS. *J Pharm Biomed Anal*. 2003;31(1):175-83.
7. Han KH, Choe SC, Kim HS, Sohn DW, Nam KY, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Seo YS, Lee YW. 1998. Effect of red ginseng on blood pressure in patients with essential hypertension and white coat hypertension. *Am J Chin Med*. 1998;26(2):199-209.
8. Kim DY, Chang JC. Radioprotective effect of ginseng components on antioxidant enzymes, glutathione and lipid peroxidation of liver in gamma-irradiated mice. *J Ginseng Res*. 1998 ;22(1):1-10.
9. Jaenicke B, Kim EJ, Ahn JW, Lee HS. Effect of Panax ginseng extract on passive avoidance retention in old rats. *Arch Pharm Res*. 1991; 14(1):25-9.
10. Han LK, Zheng YH, Xu BJ, Okuda H, Kimura Y. Saponins from Platycodi radix ameliorate high fat diet-induced obesity in mice. *J Nutr*. 2002;132(8):2241-5.
11. Cho HC, Lee SG, Kwon KR. An experimental study on apoptosis of cultivated wild ginseng distilled herbal acupuncture by concentration level. *J Pharmacopuncture*. 2004;7(2):5-17.
12. Kim K, Kim HY. Korean red ginseng stimulates insulin release from isolated rat pancreatic islets. *J Ethnopharmacol*. 2008; 120(2):190-5.

13. Jung NP, Jin SH. Studies on the physiological and biochemical effects of Korean ginseng. *J Ginseng Res.* 1996;20(4):431-71.
14. Jin SH, Park JK, Nam KY, Park SN, Jung NP. Korean red ginseng saponins with low ratios of protopanaxadiol and protopanaxatriol saponin improve scopolamine-induced learning disability and spatial working memory in mice. *J Ethnopharmacol.* 1999;66(2):123-9.
15. Yin J, Zhang H, Ye J. Traditional chinese medicine in treatment of metabolic syndrome. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2008;8(2):99-111.
16. Lee HJ, Lee YH, Park SK, Kang ES, Kim HJ, Lee YC, Lee KW. Korean red ginseng (*Panax ginseng*) improves insulin sensitivity and attenuates the development of diabetes in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Metabolism.* 2009;58(8):1170-7.
17. Lee YS, Cha BY, Yamaguchi K, Choi SS, Yonezawa T, Teruya T, Woo JT. Effects of Korean white ginseng extracts on obesity in high-fat diet-induced obese mice. *Cytotechnology.* 2010;62(4):367-76.
18. Kim SJ, Shin SS, Seo BI, Jee SY. Effect of mountain grown ginseng radix, mountain cultivated ginseng radix, and cultivated ginseng radix on apoptosis of HL-60 cells. *Kor. J. Herbology.* 2004;19(2):41-50.
19. Park KH, Kim YS, Jeong JH. Inhibitory effects of ginseng extracts on histamine release from rat's mast cell. *Korean J. Plant Res.* 2011;24(1):98-104.
20. Lutz TA, Woods SC. Overview of animal models of obesity. *Curr Protoc Pharmacol.* 2012;5(61): 1-22.
21. Collins S, Martin TL, Surwit RS, Robidoux J. Genetic vulnerability to diet-induced obesity in the C57BL/6J mouse: physiological and molecular characteristics. *Physiol Behav.* 2004;81(2):243-8.
22. Speakman J, Hambly C, Mitchell S, Krol E. Animal models of obesity. *Obes Rev.* 2007; 8(1):55-61.
23. Sato A, Kawano H, Notsu T, Ohta M, Nakakuki M, Mizuguchi K, Itoh M, Suganami T, Oqawa Y. Antiobesity effect of eicosapentaenoic acid in high-fat/high-sucrose diet-induced obesity: importance of hepatic lipogenesis. *Diabetes.* 2010;59(10):2495-504.
24. Kim JH, Kang SA, Han SM, Shim I. Comparison of the antiobesity effects of the protopanaxadiol-and protopanaxatriol-type saponins of red ginseng. *Phytother Res.* 2009;23(1):78-85.
25. Tremblay A, Doucet E, Imbeault P, Mauriège P, Després JP, Richard D. Metabolic fitness in active reduced-obese individuals. *Obes Res.* 1999;7(6):556-63.
26. Attele AS, Zhou YP, Xie JT, Wu JA, Zhang L, Dey L, Yuan CS. Antidiabetic effects of *Panax ginseng* berry extract and the identification of an effective component. *Diabetes.* 2002;51(6):1851-8.
27. Klein S. The case of visceral fat: argument for the defense. *J Clin Invest.* 2004;113(11): 1530-2.
28. Oh SW, Kim BW. Effects of jowiseungcheung-tang extract on the lipid metabolism, anti-oxidation and inflammatory reflex high fat diet obese rats. *Korean J Orient Int Med.* 2013;34(1):1-13.
29. Kim YS, Kim DS, Kim SI. Ginsenoside Rh 2 and Rh 3 induce differentiation of HL-60 cells into granulocytes: modulation of protein kinase C isoforms during differentiation by ginsenoside Rh 2. *Int J Biochem Cell Biol.* 1998;30(3):327-38.
30. Chai YH, Kim BS, Kim KH, Park HJ. A study on the relationship between obesity index and examination results among visitors of a comprehensive health screening center in pusan. *J Public Health Assoc.* 1993; 19(2):64-77.

31. Yamamoto M, Kumagai A, Yamamura Y. Plasma lipid-lowering action of ginseng saponins and mechanism of the action. *Am J Chin Med.* 1983;11(1-4):84-7.
32. Shon CM, Nho MR, Lee YH, Lim JH. The clinical and cost effectiveness of medical nutrition therapy in persons with hypercholesterolemia. *J Korean Diet Assoc.* 2003;9(1):32-9.
33. Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, Hames CG, Hjortland MC, Hulley SB, Zukel WJ. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation.* 1977;55(5):767-72.
34. Kang HC, Kim SM, Yoon BB, Kook SR, Park YS, Ko YK, Lee DJ. Relationship of body fat, lipid, blood pressure, glucose in serum to waist-hip ratio between obese and normal body mass index group. *Korean J Fam Pract.* 1997;18(3):317-27.
35. Badman MK, Flier JS. The adipocyte as an active participant in energy balance and metabolism. *Gastroenterology.* 2007;132(6):2103-15.
36. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Kern PA. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med.* 1995;1(11):1155-61.
37. Scarpace PJ, Zhang Y. Leptin resistance: a predisposing factor for diet-induced obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;296(3):493-500.
38. Näslund E, Gutniak M, Skogar S, Rössner S, Hellström PM. Glucagon-like peptide 1 increases the period of postprandial satiety and slows gastric emptying in obese men. *Am J Clin Nutr.* 1998;68(3):525-30.
39. Liu C, Zhang M, Hu MY, Guo HF, Li J, Yu YL, Liu XD. Increased glucagon-like peptide-1 secretion may be involved in antidiabetic effects of ginsenosides. *J Endocrinol.* 2013;217(2):185-96.

Figure legends

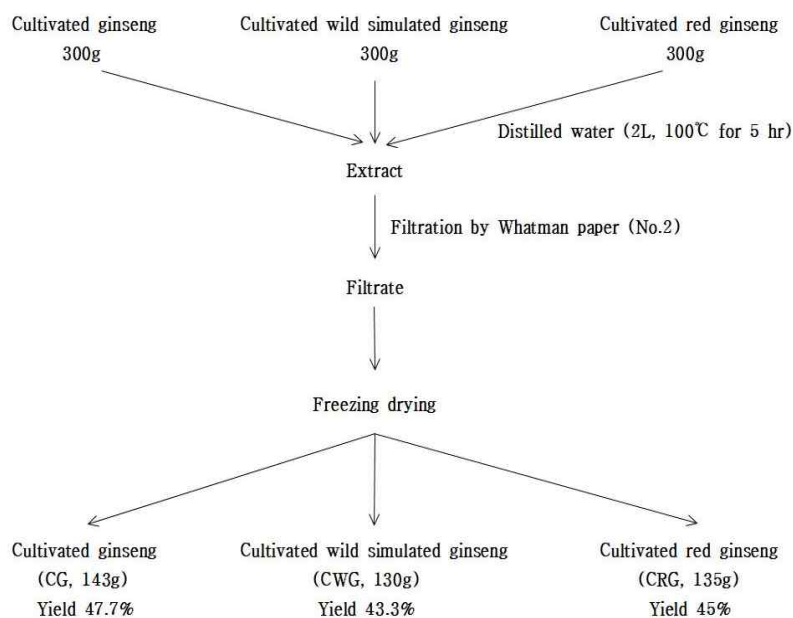


Fig. 1. Flow diagram of cultivated ginseng, cultivated wild simulated ginseng and cultivated red ginseng extracting method.

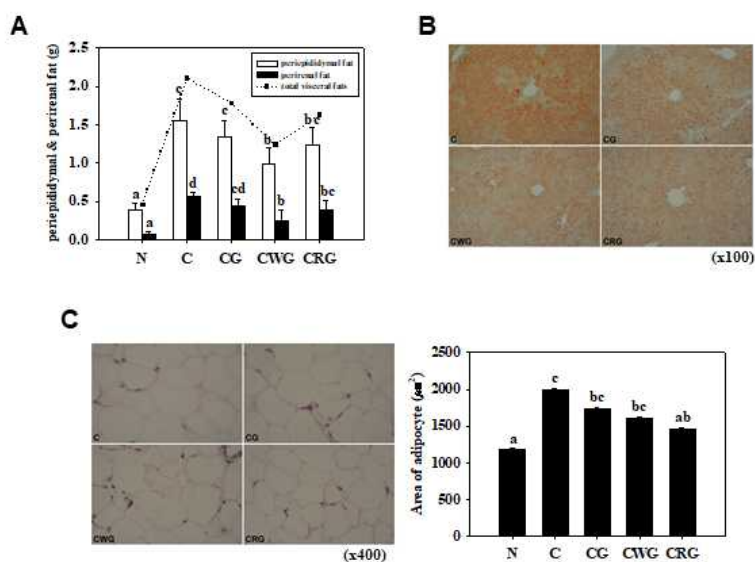


Fig. 2. Comparison results of CG, CWG and CRG on anti-obesity in high fat diets fed mice for 5 weeks. (A) The weight of each periepididymal & perirenal fat and total visceral fats. (B) deposition of lipid droplets of interlobular space in hepatic lobule (Oil red O stain, $\times 100$). (C) The photomicrograph of adipocyte in jejunal mesenteric fats (H&E stain, $\times 400$). Data represent the mean \pm SD of at least three independent experiments. Different alphabets mean significantly different between all the experimental groups at $p < 0.05$ by Duncan's multiple range test.

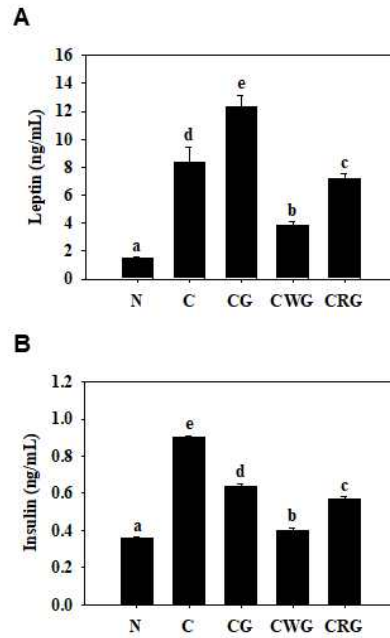


Fig. 3. Effects of adipocyte-related hormones in serum. (A) Leptin and (B) insulin concentration were determined in serum by ELISA. Data represent the mean \pm SD of at least three independent experiments. Different alphabets mean significantly different between all the experimental groups at $p < 0.05$ by Duncan's multiple range test.

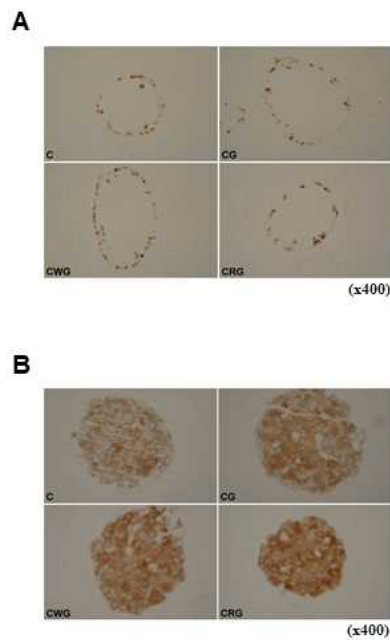


Fig. 4. Effects on expression of glucagon like peptide (GLP)-1 and insulin secreting cells. Photomicrograph on expression of (A) GLP-1 and (B) insulin positive cells in islets of pancreas (immunohistochemistry, x400).

Table 1. The components of experimental diets

Formulation	AIN-93G		HFD 60 cal%	
	gm%	kcal%	gm%	kcal%
Casein	200	800	200	800
Sucrose	100	400	0	0
Dextrose	132	528	132	528
Corn Starch	397.486	1590	47.536	190
Cellulose	50	0	50	0
Soybean Oil	70	630	25	225
Lard	0	0	245	2205
Mineral mix ^a	35	0	35	0
Vitamin mix ^b	10	40	10	40
L-Cystine	3	12	3	12
Choline Bitartrate	2.5	0	2.5	0
TBHQ	0.014	0	0.014	0
Total	1,000	4,000	750.05	4,000

^aThe compositions of mineral mixture were based on AIN-93G.

^bThe compositions of vitamin mixture were based on AIN-93VX.

Table 2. The classification of groups

Group ^a	Treatment administration (<i>p.o.</i>)	Diet
N	DW ^b	AIN-93G
C	DW	HFD ^c
CG	cultivated ginseng extract 800mg/kg	HFD
CWG	cultivated wild simulated ginseng extract 800mg/kg	HFD
CRG	cultivated red ginseng extract 800mg/kg	HFD

^aN; Normal group, C; Control group, CG; Cultivated Ginseng group, CWG; Cultivated Wild simulated Ginseng group, CRG; Cultivated Red Ginseng group

^bDW; Distilled water

^cHFD; High fat diet(60 cal%)



Table 3. Saponin contents of cultivated ginseng, cultivated wild simulated ginseng and cultivated red ginseng extracts by LC/MS method

Saponins	(mg/100g of dry matter)		
	cultivated ginseng	cultivated wild simulated ginseng	cultivated red ginseng
Rb1	190.81	161.81	9.7
Rb2	110.36	91.18	3.47
Rh1	48.07	31.77	60.51
Re	77.16	82.57	6.5
Rc	108.63	84.11	3.24
Rg2	43.8	57.48	49.36
Rb3	53.1	38.15	1.08
Rf	71.02	50.37	51.05
Rg3(S)	43.46	47.26	283.2
Rg3(R)	72.39	71.37	142.85
Rd	53.87	75.2	4.53
Rg1	107.21	63.09	3.59
Rk1	99.25	102.66	130.43
Rg5	123.04	135.47	207.57
Rg6	20.54	25.3	28.51
F4	51.13	62.31	74.01
Rk3	108.31	9.94	25.62
Rh4	38.3	22.17	53.68
Total	1,420.45	1,212.21	1,138.9
Ps ^a	207.72	207.88	535.92
PD/PT ^b	1.822	1.995	2.620

^aPs; Prosapogenin (RG2+RG3+Rh1+Rh2)

^bPD; Rb1+Rb2+Rb3+Rc+RD+Rg3, PT; Re+Rf+Rg1+Rg2+Rh1

Table 4. The change of weekly body weight on CG, CWG and CRG in high fat diet fed mice for 5 weeks.

Group	Pre-induction	(Mean ± SD)				
		Post-induction(weeks)				
		1	2	3	4	5
N	26.13 ± 1.02	26.23 ± 0.63 ^a	26.42 ± 0.77 ^a	26.81 ± 1.70 ^a	26.78 ± 1.81 ^a	26.52 ± 0.89 ^a
C	30.18 ± 1.20	30.49 ± 2.79 ^c	30.52 ± 2.09 ^{cd}	31.07 ± 2.42 ^{cd}	31.96 ± 3.67 ^c	32.17 ± 2.07 ^c
CG	31.79 ± 1.06	31.64 ± 0.81 ^c	31.50 ± 1.27 ^d	31.64 ± 1.47 ^d	31.65 ± 0.68 ^c	31.46 ± 0.74 ^c
CWG	28.15 ± 0.82	28.24 ± 0.90 ^{ab}	28.33 ± 0.85 ^b	28.49 ± 1.14 ^{ab}	28.75 ± 0.51 ^{ab}	28.56 ± 1.27 ^b
CRG	30.10 ± 2.00	30.01 ± 1.92 ^{bc}	29.47 ± 1.75 ^{bc}	29.35 ± 1.57 ^{bc}	29.55 ± 1.45 ^{bc}	29.21 ± 1.36 ^b

N, normal group; C, control group; CG, cultivated ginseng extract group; CWG, cultivated wild simulated ginseng extract group; CRG, cultivated red ginseng extract group. Values are expressed mean ± SD. Different alphabets mean significantly different between all the experimental groups at $p < 0.05$ by Duncan's multiple range test .

Table 5. The levels of lipid in serums

Group	(mg/dl)		
	Triglyceride	Total cholesterol	HDL-cholesterol
N	50.41 ± 1.51 ^a	70.16 ± 0.88 ^a	81.04 ± 0.09 ^a
C	110.19 ± 2.94 ^e	124.45 ± 9.97 ^c	105.50 ± 2.09 ^c
CG	71.83 ± 1.99 ^c	124.57 ± 3.47 ^c	116.72 ± 1.20 ^c
CWG	85.47 ± 3.41 ^d	125.85 ± 0.88 ^c	93.22 ± 0.69 ^b
CRG	68.10 ± 1.72 ^b	113.15 ± 6.29 ^b	108.69 ± 2.39 ^d

N, normal group; C, control group; CG, cultivated ginseng extract group; CWG, cultivated wild simulated ginseng extract group; CRG, cultivated red ginseng extract group. Values are expressed mean ± SD. Different alphabets mean significantly different between all the experimental groups at $p < 0.05$ by Duncan's multiple range test.