

Pancreatic Lipase의 활성 조절을 위한 약용식물 탐색

정상철*, 이은숙**, 이준원***, 김진희**

요약

천연물로부터 비만 치료에 효능이 있는 물질을 선별 하고자, 우리나라에서 민간의약으로 사용되어 온 한국전통약용식물로 부터 췌장의 지질분해효소인 리파제(lipase)의 활성을 저해시키는 약용식물을 탐색하였다. 131종의 전통 약용식물로 부터 33종의 약용식물 추출물들이 *in vitro* 상에서 유의적으로 췌장 리파제 활성을 저해시키는 효과를 나타내었다. 4종의 약용식물, 빈랑, 대황, 와송과 금모구척의 메탄올 추출물들이 *in vitro* 상에서 100 μ g/ml의 농도로 처리했을 시 약 60% 이상의 높은 효소활성 저해효과를 보였다. 실제로 대황은 72%의 가장 높은 활성을 나타내었고, 금모구척이 70.2%로 그 뒤를 따랐다. 이 활성은 양성대조군으로 사용된 Orlistat를 0.495 μ g/ml의 농도로 처리한 결과보다 높은 활성이다. 다른 6종의 약용식물(봉출, 천초, 지유, 울금, 인진, 뇌환) 메탄올 추출물들 또한 40% 이상의 췌장 리파제 저해능을 보여주었다. 이미 많은 약용식물 추출물들의 췌장 리파제 저해활성들이 선행된 연구자들에 의해보고 되었다. 하지만 전체적인 약용식물의 종류와 규모에 비해서 연구된 부분은 아직 미미하다. 그러므로 본 연구의 결과들은 약용식물로부터 항비만 제제를 연구하기 위한 기본 자료로서 중요한 정보를 제공하게 될 것이다.

Study of Medicinal Plants for Regulation of Pancreatic Lipase Activity

Sang-Chul Jeong*, Eun-Sook Lee**, Jun-Won Lee***, Jin-Hee Kim**

ABSTRACT

For the development of the anti-obesity compounds from natural sources, the tests was carried out with Korean Traditional Medicinal Plants (KTMP) by inhibitory activity of pancreatic lipase enzyme assay with porcine pancreatic lipase (type VI-S, porcine pancreas from Sigma). Among the 131 Korean traditional medicinal plants, 33 KTMP extracts exhibited a significant inhibitory activity against pancreatic lipase in *in vitro* study. The methanol extracts of four KTMP namely, *Areca catechu*, *Rheum undulatum*, *Orostachys japonicus*, and *Cibotium barometz*, exhibited strong *in vitro* anti-lipase activity above 60% at the 100 μ g/ml concentration. Particularly, the methanol extract of *Rheum undulatum* showed highest pancreatic lipase inhibitory activity as 72.0% followed by *Cibotium barometz* (70.2%) which were higher than orlistat at the 0.495 μ g/ml concentration as positive control. The other 6 kinds of KTMP (*Curcuma zedoaria*, *Rubia akane*, *Sanguisorba officinalis*, *Curcuma longa* Linn, *Artemisia scoparia* and *Omphalia lapidescens*) also showed the over 40% of pancreatic lipase inhibitory activity. To the best of our knowledge, many KTMP have been screened for their pancreatic lipase inhibitory activity in the previously report. However, it's too small study compared to the entire KTMP. Therefore, our results provide the more valuable information for studied the anti-obesity compounds from Korean traditional medicinal plants.

Key word : Pancreatic lipase, Obesity, Lipase inhibitor, Korean Traditional Medicinal Plants (KTMP)

* 에이치케이 바이오(☐ jsc1685@gmail.com)

** 대구 한의대학교 한방피부미용학과

*** 배재대학교 생명유전공학과

· 제1저자(First Author): 정상철 · 교신저자(Correspondent Author): 김진희

· 접수일(2013년 1월 9일), 수정일(1차: 2013년 2월 14일), 게재확정일(2013년 2월 18일)

I. 서론

비만은 동맥경화, 당뇨, 심혈관질환, 고혈압과 같은 만성 질환을 야기 시키는 주요 원인으로 현대 사회에서 매우 중요한 문제로 대두되고 있으며,[1] 국내에서도 식생활, 식습관 등의 서구화와 운동부족으로 인해 비만 유발 빈도가 계속 증가하고 있는 추세이다. 비만은 그 자체가 일상생활의 지장을 초래하는 질병이기도 하지만, 비만의 최대문제는 비만에 의해 발생하는 합병증이다. 비만으로 인하여, 혈액 내의 콜레스테롤과 중성지방의 양이 증가되는 고지혈증이 발생되어 고혈압, 심혈관계 질환 및 뇌졸중의 발생이 증가하며, 말초조직과 복부지방조직에서의 중성지방 축적[2] 또는 말초조직 중성지방[3]의 증가로 인슐린 저항성이 유발되어 제2형 당뇨병을 발생시킬 수 있다. 또한, 비만은 관절염, 호흡기능 장애, 불임 및 월경불순, 악성종양 등과 같은 여러 가지 합병증이 유발되기 때문에 장기적인 관리와 치료가 절대적으로 필요하다. 따라서 비만은 외형적 및 심리적인 문제뿐 아니라 성인병 발생의 제 1 위험 요소이자 심각한 사회문제로 간주되고 있다. 더욱이 이러한 비만이 단지 성인에게만 국한되는 것이 아니라 최근에는 소아비만과 청소년 비만으로까지 문제가 대두되면서 그 심각성을 더해가고 있는 실정이다. 비만의 가장 큰 원인은 고에너지와 고지방을 함유한 음식의 섭취 및 운동 부족으로 인한 체중의 증가나 체내 지방의 축적이지만,[4] 최근에는 신경내분비 계통의 이상, 약물, 유전적 요인 및 생화학적 이상 반응에 의해서도 유발되는 것으로 보고되고 있다.[5]

비만을 억제하기 위해서는 음식물의 섭취를 줄이고, 운동 등을 통하여 에너지 소비를 늘려서 지방의 체내 축적을 억제하는 것이 필요하다. 그러나 화학적 식욕 감퇴제의 섭취를 동반하지 않는 한

음식 섭취억구를 효과적으로 감소시키지 못하고, 또한 지속적으로 운동을 하기 어려운 현대 사회의 특성으로 인해, 비만 억제를 위한 주된 노력은 비만 억제 효과를 갖는 약물과 보조식품의 섭취에 초점이 맞춰져 있는 실정이다. 이러한 사회적 배경으로부터 비만의 예방 및 치료제를 개발하기 위한 많은 연구가 진행되어 왔고, 그 중에 하나가 소화기관에서 lipase의 활성 저해를 통한 지방 흡수를 방해하는 것이다[6]. pancreatic lipase는 triglyceride를 2-monoacylglycerol과 fatty acid로 분해하는 key enzyme으로 작용한다.[7] 따라서 pancreatic lipase의 활성이 저해되면 장내 식이지방이 흡수되지 못하여 칼로리 흡수가 감소되고 결국 항비만 효과를 기대할 수 있다. 대표적인 pancreatic lipase inhibitor는 *Streptomyces toxitricini*로 부터 유래된 lipstatin의 유도체인 tetrahydrolipstatin(Orlistat, Ro 18-0647)으로서 섭취된 지방의 약 30%를 저해할 정도로 효능이 가장 우수한 것으로 알려져 있으며,[8,9] 현재 의약품으로 시판 중이다. 그러나 이와 같은 효능에도 불구하고 tetrahydrolipstatin은 위장장애, 과민증, 담즙분비장애, 지용성 비타민 흡수억제 등의 부작용이 있어 부작용이 없는 식품 및, 천연물로부터 pancreatic lipase inhibitor의 개발을 위한 연구가 진행되고 있다.[10]

한편 전 세계적으로 현대의학의 한계를 보완하기 위하여 대체의학, 전통의학에 대한 관심이 증가하고 있다.[11]

본 연구에서는 전통 의학을 이용하여 효능이 우수하고 안전한 pancreatic lipase의 활성을 저해하는 물질을 탐색하고자 국내 한약재의 추출물을 대상으로 lipase 활성에 대한 저해능력을 검색하였기에 그 결과를 보고하고자 한다.

II. 재료 및 방법

2.1 실험재료 및 시약

본 실험에 사용한 한약재<표 1>는 대전 소재의 일신약품에서 구입하였다. 각 분리단계에 이용된 유기용매는 덕산약품공업의 고순도 제품을 사용하였다. pancreatic lipase assay에 사용한 pancreatic lipase(Type VI-S, porcine pancreas)은 Sigma(St. Louis, USA) 제품을 사용하였고, 그 외에 사용된 시약은 모두 특급 및 1급 시약을 사용하였다.

2.2 추출 및 시료제조

각각의 한약재는 마쇄하여 실온에서 3일간 100% methanol 수용액에 침지하여 진탕추출한 후 여과지로 여과하였다. 이 MeOH 추출물을 rotary vacuum evaporator를 사용하여 농축한 후 DMSO에 녹여 10 mg/ml의 stock solution을 만들어 pancreatic lipase 활성을 측정하였다.

2.3 Pancreatic lipase 활성 저해능 측정

Pancreatic lipase enzyme의 활성은 p-nitrophenyl palmitate를 사용하여 측정하였다. 기질은 먼저 acetonitrile에 20 mM로 용해한 후 ethanol로 6.66 mM로 희석하여 제조하였다. Lipase 활성측정을 위한 반응용액은 10 X buffer(0.61 M Tris-HCl, pH 7.5) 10 ml, 한약재추출물 1 ml, 효소용액(50 U/ml of porcine pancreatic lipase) 2 ml, 기질 5 ml를 섞어 최종 반응용액의 부피가 100 ml 되도록 제조한 후(최종 샘플 농도 100 μ g/ml), 반응온도 37°C에서 30분간 반응시켰다. 효소반응 후 생성된 p-nitrophenol을 405nm의 흡광도(Bio-Bad 3350,

Hercules, CA, USA)로 측정하여 정량함으로써 효소 활성을 측정하였다.[12]

2.4 통계 처리

약용식물 추출물들이 Pancreatic lipase 저해에 미치는 영향을 양성 대조군과 함께 효소 저해율을 비교하였다. 통계학적 유의성을 검증하고자 One-way ANOVA test와 Duncan's multiple range test[13]를 시행하였고, 이를 p-value로 환산하여 나타내었다. 이상의 모든 통계처리는 SPSS 18.0 프로그램을 이용하여 분석하였다.

III. 결과 및 고찰

선행된 연구결과에 따르면 약용식물류의 lipase의 저해활성들이 대부분 메탄올 추출물에서 우수하게 나타났다.[14] 본 실험실에서 선행된 예비 실험 결과 역시 메탄올 추출물에서 열수 추출이나 에탄올추출물보다 높게 나타남을 확인할 수 있었다. 따라서 131종 한약재의 메탄올 추출물을 대상으로 pancreatic lipase의 활성 저해효과를 탐색하였다. 100 μ g/ml의 농도로 총 131종의 한약재 메탄올 추출물들의 pancreatic lipase 저해활성에 미치는 영향을 조사한 결과, 총 33종의 한약재에서 대조군에 비해서 유의적으로 저해 효과가 있는 것으로 나타났다<표 2>. 특히, Areca catechu(빈랑), Rheum undulatum(대황), Orostachys japonicus A. Berger(와송), Cibotium barometz J. Smith(금모구척)이 각각 61.8%, 72.0%, 60.6%, 70.2%의 우수한 저해활성을 보였다. 대황과 금모구척은 양성대조군으로 사용된 Orlistat보다 높은 활성을 나타내었다. 하지만 양성 대조군의 경우 처리농도가 0.495 μ g/ml의 낮은 농도이기

때문에 본 연구에서 선별된 4종의 시료들은 글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline)사에서 식이로부터 지방흡수를 저해하는 약으로 시판되는 Orlistat보다는 낮은 활성을 보여주는 것으로 사료된다. 이 외에도 Curcuma zedoaria(봉출), Rubia akane(천초), Sanguisorba officinalis(지유), Curcuma longa Linn(울금), Artemisia scoparia(인진)과 Omphalia lapidescens(뇌환)의 메탄올 추출물에서도 40% 이상의 lipase 저해 활성을 보여주었다.

위의 결과를 바탕으로 대황과 금모구척 메탄올 추출물들의 농도 의존성 pancreatic lipase의 저해활성에 미치는 영향을 조사한 결과 대황과 금모구척 모두 50 μ g/ml에서 1000 μ g/ml의 농도 범위에서 농도 의존적으로 증가됨을 보여주었다. 하지만 고농도로 갈수록 lipase 저해율이 농도 증가분과 같이 비례적으로 증가하지는 않았고, 대황의 경우 1000 μ g/ml의 저해율이 100 μ g/ml에 비해 약 13% 정도 증가됨을 보여 주었으며, 금모구척은 약 10%만이 증가 되었다<그림 1>.

Lee 등의 보고에 의하면 대황 메탄올 추출물

(500 μ g/ml)의 lipase 저해율이 45%가 나타난다고 보고하였다.[15] 이와 비교하면 본 연구에서 조사된 저해율은 100와 500 μ g/ml에서 각각 72% 와 77.4%로 높게 나타났다. Lee의 논문에서 양성대조군으로 Orlistat를 사용하지 않았으므로 두 결과를 객관적으로 비교하기에는 충분하지 않으나, 본 실험실에서 추출된 시료의 활성이 더욱 높음을 알 수 있고 이는 추출조건이나 원료물질의 차이에서 기인한 것으로 사료된다. Rheum undulatum(대황)은 마디풀과에 속하는 다년생 초본식물로 약리 성분은 주로 노란색의 뿌리에 함유되어 있다.[16] 대황에는 anthraquinone류인 citreorosein, physcion, aloe-emodin, chrysophanol등과 dianthrone류인 sennoside A-F 등이 상당량 함유되어 있고, Tannin 배당체도 일부 함유되어 있는 것으로 알려져 있다.[17,18]

약리 효능으로는 진정, 지혈, 구충, 항종양과 혈압강하활성 등이 알려져 있고,[19] 한방에서는 토혈과 혈뇨, 만성설사, 복막염 등을 치료하는데 이 용되고 있다.[20]

표 1. 체장의 지질분해효소 활성 조절을 위한 한국약용식물 목록

Table 1. The list of Korean medicinal plants for regulation of pancreatic lipase activity

| Kor. name | Scientific name | Kor. name | Scientific name |
|-----------|--|-----------|---|
| 길경 | <i>Platycodon grandiflorum</i> | 만형자 | <i>Vitex rotundifolia</i> Linn fil. |
| 진피 | <i>Citrus Reticulatae Pericarpium</i> | 감초 | <i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch |
| 지실 | <i>Poncirus trifoliata</i> | 왕불유행 | <i>Silene repens</i> Patrín |
| 향부자 | <i>Cyperus rotundus</i> | 옥이인 | <i>Prunus nakii</i> Leveille |
| 오약 | <i>Lindera strichnifolia</i> Villars | 울금 | <i>Curcuma longa</i> Linn |
| 감국 | <i>Chrysanthemum indicum</i> | 유향 | <i>Boswellia carterii</i> Birdwood , <i>Boswellia</i> spp. |
| 소엽 | <i>Perilla frutescens</i> (L.) Britton var. | 육두구 | <i>Myristica fragrans</i> Houtt |

표 1. 계속
Table 1. Continued

| Kor. name | Scientific name | Kor. name | Scientific name |
|-----------|--|-----------|--|
| 후박 | <i>Machilus thunbergii</i> Sieb | 율무 | <i>Coix lacryma-jobi</i> L. var. <i>mayuen</i> Stapf |
| 신이화 | <i>Magnolia denudata</i> Desroux. | 익지인 | <i>Alpinia oxyphylla</i> Miquel |
| 승마 | <i>Cimicifuga racemosa</i> | 인삼 | <i>Panax schinseng</i> Nees |
| 선퇴 | <i>Cicadidae Periostracum</i> | 인진 | <i>Artemisia scoparia</i> Waldstein et <i>Kitamura</i> |
| 계피 | <i>Cinnamomum zeylanicum</i> Nees | 자초 | <i>Anethum graveolens</i> L. |
| 회향 | <i>Foeniculum vulgare</i> Mill. | 조구등 | <i>Uncaria sinensis</i> (Oli.) Havil |
| 연자육 | <i>Nelumbo nucifera</i> | 지황 | <i>Rehmannia glutinosa</i> |
| 부자 | <i>Aconitum carmichaelli</i> Debeaux. | 토복령 | <i>Smilax china</i> Linne |
| 봉출 | <i>Curcuma zedoaria</i> | 패장 | <i>Patrinia villosa</i> JUSS |
| 고본 | <i>Ligusticum tenuissimum</i> <i>Kitagawa.</i> | 포공영 | <i>Taraxacum mongolicum</i> H. Mazz |
| 우방자 | <i>Arctium lappa</i> L. | 하수오 | <i>Polygonum multiflorum</i> Thunberg |
| 황백 | <i>Phellodendron amurense</i> <i>Ruprecht</i> | 행인 | <i>Prunus armeniaca</i> L. |
| 정향 | <i>Syzygium aromaticum</i> | 현초 | <i>Geranium nepalense</i> Sweet subsp |
| 계지 | <i>Cinnamomum cassia</i> Blume | 호미카 | <i>Strychnos nux vomica</i> |
| 남성 | <i>Arisaema amurense</i> var. <i>serratum</i> | 황기 | <i>Astragalus membranaceus</i> Bunge |
| 적작약 | <i>Paeonia obovata</i> Maximowicz | 후박 | <i>Magnolia officinale</i> Rehder et Wils |
| 맥아 | <i>Hordeum vulgare</i> Linn | 흑축 | <i>Pharbitis nil</i> Choisy |
| 괴화 | <i>Sophora japonica</i> Linne | 흑두구 | <i>Elettaria Cardamomum</i> Moton |
| 산사자 | <i>Crataegus pinnatifida</i> Bunge | 유근피 | <i>Ulmus pumila</i> Linne |
| 갈근 | <i>Pueraria thunbergiana</i> Benth | 고련자 | <i>Media azedrach</i> L. var. <i>japonica</i> <i>Makino</i> |
| 애엽 | <i>Artemisia princeps</i> Pamp | 고목 | <i>Picrasma quassioides</i> (D. Don) Benn. |
| 파두 | <i>Croton Tiglium</i> L. <i>Semen plantaginis</i> | 산초 | <i>Zanthoxylum piperitum</i> |
| 차전자 | <i>Plantaginaceae</i> | 상심자 | <i>Morus alba</i> Linn |
| 백편두 | <i>Dolichos lablab</i> L. | 저실자 | <i>Broussonetia kazinoki</i> Siebold |
| 곽향 | <i>Agastache rugosa</i> O. kuntze | 창포근 | <i>Acorus gramineus</i> Soland. |
| 원지 | <i>Polygala tenuifolia</i> Willdenow | 총백 | <i>Allium fistulosum</i> |
| 해방풍 | <i>Glehnia littoralis</i> Fr. Schmidt | 오가피 | <i>Acanthopanax koreanum</i> Nakai |
| 개자 | <i>Brassica juncea</i> | 오배자 | <i>Rhus javanica</i> Linne |
| 자단향 | <i>Pterocarpus santalinus</i> | 옥죽 | <i>Polygonatum odoratum</i> (MILLER) var. |
| 백합 | <i>Meretrix petachialis</i> | 와송 | <i>Orostachys japonicus</i> A. Berger |

표 1. 계속
Table 1. Continued

| Kor. name | Scientific name | Kor. name | Scientific name |
|-----------|--|-----------|---|
| 창출 | <i>Atractylodes lancea</i> | 호초 | <i>Pachysandra terminalis</i> S. et Z. |
| 창이자 | <i>Xanthium strumarium</i> Linne | 제피나무 | <i>Zanthoxylum piperitum</i> |
| 백지 | <i>Angelicae Dahuricae Radix</i> | 입하부인 | <i>Akebia quinata</i> Dence. |
| 지골피 | <i>Lycium chinense</i> MILL | 진범 | <i>Gentiana macrophylla</i> Pallas |
| 마황 | <i>Ephedra sinica</i> Stapf | 한련초 | <i>Eclipta prostrata</i> Linne / <i>Eclipta alba</i> |
| 현호색 | <i>Corydalis ternata</i> Nakai | 백부근 | <i>Stemona japonica</i> (Bl.) Miq. |
| 박하 | <i>Mentha arvensis</i> Linne var | 인동 | <i>Lonicera japonica</i> Thunberg |
| 세신 | <i>Aiasarum sieboldii</i> Miquel | 황매 | <i>Kerria japonica</i> (Linne) DC |
| 대계 | <i>Cirsium pendulum</i> Fischer | 조합 | <i>Fulvia mutica</i> |
| 작약 | <i>Paeonia albiflora</i> Pallas var | 고진피 | <i>Fraxinus excelsior</i> Linne |
| 지모 | <i>Anemarrhena asphodeloides</i> Bunge | 화피 | <i>Prunus yedoensis</i> Matsumura |
| 백자인 | <i>Thuja orientalis</i> Linne | 초두구 | <i>Amomum globosum</i> Loureiro |
| 천초 | <i>Rubia akane</i> | 촉백 | <i>Biota(Thuja) orientalis</i> Endlicher |
| 산약 | <i>Dioscorea japonica</i> Thunberg | 편축 | <i>Polygonum aviculare</i> Linne |
| 빈랑 | <i>Areca catechu</i> . | 비해 | <i>Dioscorea tokoro</i> Makino |
| 방기 | <i>Cocculus trilobus</i> DC | 너환 | <i>Omphalia lapidescens</i> |
| 현삼 | <i>Scrophularia buergeriana</i> Miquel | 계지 | <i>Cinnamomum cassia</i> Blume |
| 목향 | <i>Saussurea Radix</i> | 금모구척 | <i>Cibotium barometz</i> J. Smith |
| 석창포 | <i>Acorus gramineus</i> Soland. | 폴담초 | <i>Caragana sinica</i> (Buchoz) Rehd. |
| 백급 | <i>Bletilla striata</i> (Thunb.) | 학슬 | <i>Carpesium abrotanoides</i> Linn |
| 지유 | <i>Sanguisorba officinalis</i> Linne | 노나무 | <i>Catalpa ovata</i> G. Don |
| 대황 | <i>Rheum undulatum</i> | 밀몽화 | <i>Buddleja officinalis</i> Maximowicz |
| 산조인 | <i>Zizyphus jujuba</i> | 구절초 | <i>Chrysanthemum zawadskii</i> Herb |
| 강활 | <i>Angelica Koreanum</i> Kitagawa. | 정력자 | <i>Lepidium apetalum</i> |
| 산수유 | <i>Cornus officinalis</i> Sieb. et Zucc | 잔대 | <i>Adenophora triphylla</i> var. <i>janponica</i> Hara |
| 우슬 | <i>Achyranthes japonica</i> | 누로 | <i>Echinops setifer</i> Iljin |
| 갈화 | <i>Pueraria thunbergiana</i> Bentham | 천근 | <i>Rubia akane</i> |
| 어성초 | <i>Houttuynia cordata</i> Thunb. | 택란 | <i>Lycopus ramosissimus</i> |
| 영실자 | <i>Rosa multiflora</i> Thunberg | | |

표 2. 약용식물 메탄올 추출물들의 췌장 지질분해효소 저해활성
 Table 2. Pancreatic lipase inhibitory activity of MeOH extracts of the Korean traditional medicinal plants.

| Kor. name | Scientific name (Korean name) | % of Inhibition |
|------------------|--|-----------------|
| Positive control | Orlistat ^a | 63.5 ± 1.52 |
| 1 | <i>Chrysanthemum indicum</i> (감국) | 21.2 ± 2.52 |
| 2 | <i>Machilus thunbergii</i> Sieb. et Zucc (후박) | 24.9 ± 1.97 |
| 3 | <i>Nelumbo nucifera</i> (연자육) | 21.5 ± 0.12* |
| 4 | <i>Curcuma zedoaria</i> (봉출) | 42.8 ± 1.38* |
| 5 | <i>Phellodendron amurense</i> Ruprecht (황백) | 25.3 ± 2.09 |
| 6 | <i>Syzygium aromaticum</i> (정향) | 29.4 ± 0.82 |
| 7 | <i>Crataegus pinnatifida</i> Bunge (산사자) | 23.0 ± 1.02 |
| 8 | <i>Pueraria thunbergiana</i> Benth (갈근) | 22.9 ± 1.21* |
| 9 | <i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch (감초) | 25.6 ± 2.97 |
| 10 | <i>Xanthium strumarium</i> Linne (창이자) | 31.2 ± 1.17 |
| 11 | <i>Ephedra sinica</i> Stapf (마황) | 25.7 ± 0.87 |
| 12 | <i>Rubia akane</i> (천초) | 40.1 ± 1.02* |
| 13 | <i>Areca catechu</i> (빈랑) | 61.8 ± 1.78* |
| 14 | <i>Sanguisorba officinalis</i> Linne (지유) | 41.9 ± 1.30 |
| 15 | <i>Rheum undulatum</i> (대황) | 72.0 ± 2.01* |
| 16 | <i>Pueraria thunbergiana</i> Benth (갈화) | 22.2 ± 2.41 |
| 17 | <i>Orostachys japonicus</i> A. Berger (와송) | 60.6 ± 0.95* |
| 18 | <i>Curcuma longa</i> Linn (울금) | 46.5 ± 1.34 |
| 19 | <i>Boswellia carterii</i> Birdwood (유향) | 23.2 ± 3.89 |
| 20 | <i>Myristica fragrans</i> Houtt (육두구) | 20.9 ± 0.84* |
| 21 | <i>Artemisia scoparia</i> Waldstein et Kitamura (인진) | 44.7 ± 1.55* |
| 22 | <i>Anethum graveolens</i> L. (자초) | 32.9 ± 1.32* |
| 23 | <i>Uncaria sinensis</i> (Oli.) Havil (조구등) | 30.5 ± 0.76* |
| 24 | <i>Rehmannia glutinosa</i> (지황) | 23.7 ± 2.13 |
| 25 | <i>Patrinia villosa</i> JUSS (패장) | 27.0 ± 0.64 |
| 26 | <i>Magnolia officinale</i> Rehder et Wils (후박) | 25.3 ± 2.30 |
| 27 | <i>Zanthoxylum piperitum</i> (산초) | 26.4 ± 1.08* |
| 28 | <i>Pachysandra terminalis</i> S. et Z. (호초) | 37.7 ± 0.95 |
| 29 | <i>Eclipta prostrata</i> Linne (한련초) | 27.1 ± 0.67 |
| 30 | <i>Prunus yedoensis</i> Matsumura (화피) | 21.4 ± 3.18 |
| 31 | <i>Amomum globosum</i> Loureiro (초두구) | 29.0 ± 2.39 |
| 32 | <i>Omphalia lapidescens</i> (뇌환) | 42.1 ± 0.90* |
| 33 | <i>Cibotium barometz</i> J. Smith (금모구척) | 70.2 ± 1.46* |

^aOrlistat was used as positive control at 1.0μM concentration.

Each sample was treated 100 μg/ml and results are mean of triplicate.

*p<0.05 compared with positive control on the inhibition of pancreatic lipase activity

금모구척(*Cibotium barometz*)의 농도 의존적 pancreatic lipase 저해율을 조사한 결과 대황과 비슷한 양상을 나타내었다. 50, 100과 1000 $\mu\text{g/ml}$ 에서 유의적으로 저해활성이 증가함을 보여주었다. 아직까지 lipase 저해율에 미치는 금모구척의 영향에 대해서는 조사된 바가 없다. 하지만 금모구척은 고비과의 고비의 지상부를 건조한 것으로 예로부터 전통의학에서는 임질, 각기, 수종, 풍한, 마비증, 허리와 등의 동통에 사용되고 있는 약재이다.[21] 구척의 지상부에는 triterpene 성분인 woodwardinic acid, 아스파라긴산, 글루타민산, 탄닌, onitin, onitin-4-O- β -d-glucopyranoside, pterisin R 등이 밝혀져 있으며, astragalın, isoginkgetin, kaempferol, diterpene 성분이 주로 보고되어 있다. 현재까지 식물에서 분리된 pancreatic lipase 저해물질들은 saponin류가 주를 이루고 있으며 그 이외에 polyphenol류, terpene류가 많이 보고되어 있다.

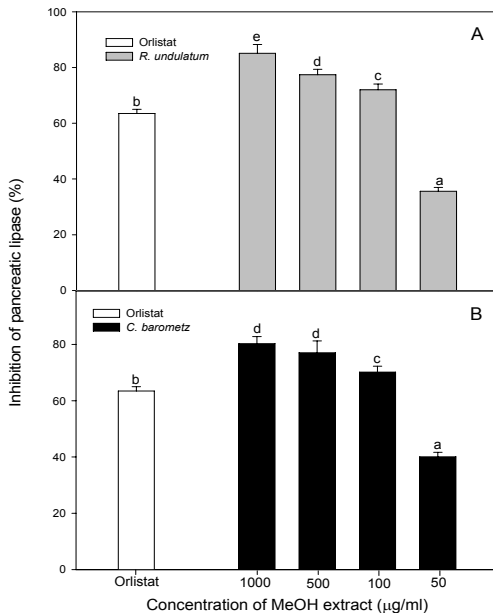


그림 1. 대황과 금모구척 메탄올 추출물의 췌장 리파제 저해효과

Fig. 1. Inhibitory effect of pancreatic lipase by methanol extracts from *Rheum undulatum* and *Cibotium barometz*. ^{ab}Means in the same column with different superscripts are significantly different ($p < 0.05$).

A: MeOH extract of *R. undulatum*, B: MeOH extract of *C. barometz*

Areca catechu (빈랑)은 종려과(Palmae)에 속하는 빈랑나무(*areca catechu*)의 성숙한 과실을 건조한 것으로 종자에는 arecoline, arecolidine, guvacoline 등과 같은 alkaloid성분들이 함유되어 위장 보호, 타액 분비, 살충, 항진균, 항바이러스 효과가 있는 것으로 알려져 있어 예로부터 소화액의 분비, 위장의 연동 운동 촉진, 유해 세균에 의한 장내 질환 치료 목적으로 이용되어 왔다.[22]

또한 *Orostachys japonicus* A. Berger (와송)은 석송, 옥송, 작업하초 등으로 불리는 들나무과의 다년생 초본 식물로서, 오랫동안 간염, 폐렴, 지혈, 습진, 화상, 부종 및 암치료제로 사용해 왔으며, 약리 작용으로는 혈관 수축작용, 호흡 흥분 작용, 장관의 긴장도 증강 작용, 혈압강화, 이뇨작용 및 해열 작용이 있다고 보고되어 있다.[23] 주요 성분으로는 friedelin, epi-friedlanol, glutinone, glutinol과 같은 triterpenoid류와 β -sitosterol, campesterol등의 sterol계열 물질, fatty acid ester류 및 kaempferol, quercetin과 같은 flavonoid와 4-hydroxybenzoic acid, 3,4-hydroxybenzoic acid, gallic acid 등의 aromatic acid 등이 있다고 보고되어 있다.[24,25]

본 연구에서 높은 lipase 저해활성을 나타낸 대황, 금모구척, 와송, 빈랑은 여러 가지 생리활성물질들이 추출물내에 포함되어 있어 특정 유효성분과 pancreatic lipase 저해 효과에 관한 상관관계를 성립하는 것은 불가능하다. 그러므로 pancreatic lipase 저해활성과 유효성분 중 biomarker로 삼을 수 있는 중요 화합물에 관해서 정의하기 위해서는

위의 연구결과를 바탕으로 지속적인 추출물의 정제와 활성에 기반을 둔 관련된 연구가 수반되어야 할 것이다. 하지만 전체 천연자원의 규모에 비해서 anti-lipase에 관련된 연구는 매우 미미함으로 본 연구와 같이 추가적인 활성 검증에 관련된 연구가 더욱더 필요하며, 이는 천연자원을 이용한 항비만 물질 탐구에 관한 추가적인 중요한 자료가 되리라 확신한다.

IV. 결론

Pancreatic lipase의 활성을 저해하는 물질을 탐색하고자 본 실험실에서 보유하고 있는 131종의 한약재 MeOH 추출물을 대상으로 연구한 결과 총 33종의 추출물에서 lipase의 활성을 저해하는 효능을 나타내었다. 그 중에서 빈랑, 대황, 와송, 금모구척 등 4종의 한약재가 60% 이상의 저해 효능을 보였고, 특히 대황과 금모구척은 각각 72%, 70%의 우수한 저해 효과를 나타내었다. 대황은 anthraquinone, dianthrone류와 Tannin 배당체가 주를 이루고 있고, 금모구척은 triterpene, diterpene 성분이 주를 이루고 있어, pancreatic lipase 저해 효과는 특정 화합물의 군과 상관관계가 없음을 알 수 있었다.

몇몇 연구자들에 이해서 lipase 활성을 저해시키는 천연물이나 한약재에 관련된 연구가 선행되었지만, 전체 천연물 자원의 수와 규모에 비해서 연구 보고된 천연물의 비율은 매우 미미하다. 그러므로 본 연구의 결과는 천연물의 우수한 pancreatic lipase의 활성저해효능을 가지는 새로운 천연물 발굴을 위한 기초자료로 활용될 수 있을 뿐만 아니라 항비만이나 이와 관련된 여러 질병들의 치료를 위한 한약재제나 생약제제의 선별 및 단일물질 선별에 이용될 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

- [1] G. A. Bray, The underlying basis for obesity: relationship to cancer, *Journal of Nutrition*, Vol. 132, No 11, pp 3451S-3455S, 2002.
- [2] J. Y. Kim, L. A. Nolte, P. A. Hansen, D. H. Han, K. Ferguson, and J. O. Holloszy, High fat diet induced muscle Insulin resistance: Relationship to visceral fat, *American Journal of Physiology*, Vol. 279, pp 2057-2063, 2000.
- [3] I. Raz, R. Eldor, S. Cernea, and E. Shafir, Diabetes: insulin resistance and derangements in lipid metabolism. Cure through intervention in fat transport and storage, *Diabetes Metabolism Research and Reviews*, Vol. 21, pp 3-14, 2005.
- [4] G. A. Bray, and B. M. Popkin, Dietary fat affects obesity rate, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 70, No. 4, pp 572-573, 1999.
- [5] S. M. Grundy, Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome, *The American Journal of Cardiology*, Vol. 83, pp 25F-29F, 1999.
- [6] T. Sakurai, and S. Tsuchiya, Superoxide production from nonenzymatically glycosylated protein, *FEBS Letters*, Vol. 236, pp 406-410, 1998.
- [7] N. Bitou, M. Nimomiya, T. Tsujita and H. Okuda, Screening of lipase inhibitors from marine algae, *Lipids*, Vol. 34, No. 5, pp 441-445, 1999.
- [8] M. L. Drent, I. Larsson, T. William-Olsson, F. Quaade, F. Czubyko, K. von Bergmann, W. Strobal, L. Sjötro and E. A. Van der Veen, Orlistat (RO 18-0647), a lipase inhibitor, in the treatment of human obesity: a multiple dose study, *International journal of obesity*, Vol. 19, No. 4, pp 221-226, 1995.
- [9] S. Shimura, W. Tsuzuki, Y. Itho, S. Kobayashi, and T. Suzuki, Inhibitory effect of tannin fraction *Cassia mimosoides* L. Var. *nomame makino* on lipase activity, *Nippon Shokuhin Kogyo Gakkaishi*, Vol. 41, pp 561-564, 1994.
- [10] M. Yamamoto, S. Shimura, Y. Iyoh, M. Egawa, and S. Ionue, Anti-obesity effects of lipase inhibitor CT-II, an extract from edible herbs, *Nomame Herba*, on rats fed

a high-fat diet, *International Journal of Obesity*, Vol. 24, pp 758-764, 2000.

[11] T. Yokozawa, T. Nakagawa, and K. Terasawa, Effects of Oriental medicines on the production of advanced glycation endproducts, *Journal of Traditional Medicines*, Vol. 18, No. 3, pp 107-112, 2001.

[12] P. Slanc, B. Doljak, A. Mlinaric, and B. Strukelj, Screening of wood damaging fungi and macrofungi for inhibitors of pancreatic lipase, *Phytotherapy Research*, Vol. 18, No. 9, pp 758-62, 2004.

[13] D. B. Duncan, Multiple range tests for correlated and heteroscedastic means, *Biometrics* Vol. 13, pp 164-176.

[14] Y. J. Kwah, D. H. Lee, N. M. Kim, and J. S. Lee, Screening and extraction condition of anti-skin aging elastase inhibition from medicinal plants, *Korean Journal of Medicinal Crop Science*, Vol. 13, pp 213-216, 2005.

[15] K. L. Lee, M. G. Kang, Y. H. Kim, and J. S. Lee, Screening of medicinal plants containing lipase inhibitor and optimal extraction conditions, *Korean Journal of Medicinal Crop Science*, Vol. 20, pp1-7, 2012.

[16] C. S. Shan, J. S. Qadry, and J. G. Bhatt, Qualitative and quantitative evaluation of anthraquinone derivatives in Indian rhubarb, *Planta Medica*, Vol. 22, pp 103-108, 1972.

[17] T. H. Kim, K. S. Lee, and Y. H. Moon, *Herbological*, Kiesuckmonhwa Publishing Company. 1998.

[18] Hozschuh, S. Physcion-8-O- β -gentiobioside, a new anthraquinone glycoside from Rhubarb roots, *Planta Medica*, Vol. 46, pp 159, 1982.

[19] 육창수. 원색 한국약용 식물도감, 158. 아카데미서적, 1993.

[20] 육창수. 한약학 II, 동명사, 1992.

[21] 안덕균. 한국본초도감. 교학사. 2000.

[22] K. S. Lee, S. H. Kim, S. H. Chun, S. S. Park, J. S. Park, and Y. S. Shin, Antimicrobial activity of Areca catechu L. extract of against intestinal pathogens, *The Korean Journal of Food and Nutrition*, Vol. 11, No. 1, pp 36-40, 1998b.

[23] J. C. Park, W. D. Han, J. R. Park S. H. Choi, and J. W. Choi, Changes in hepatic drug metabolizing enzymes

and lipid peroxidation by methanol extract and major compound of *Orostachys japonicas*, *Journal of Ethnopharmacology*, Vol. 102, pp 313-318, 2002.

[24] H. J. Park. S. C. Lim, M. S. Lee, and H. S. Young, Triterpene and steroids from *Orostachys japonicus*. *Korean Journal of Pharmacogn*, Vol. 25, pp 20-24, 1994.

[25] J. G. Park, J. C. Park, J. M. Hur, S. J. Park, D. R. Choi, D. Y. Shin, K. Y. Park, H. W. Cho, and M. S. Kim, Phenolic compounds from *Orostachys japonicus* having anti-HIV-1 protease activity, *Natural Product Sciences*, Vol. 6, pp 117-121, 2000.

감사의 글

본 논문은 2011년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임 (No.2011-0009728).

저자소개



정상철 (Sang Chul Jeong)
 2000 대구대학교 생물공학과 (공학석사)
 2004 대구대학교 생물공학과 (공학박사)

2012년~ 현재 에이치케이바이오 연구소장
 ※ 관심분야: 생리활성대사산물, 버섯이차대사산물,



이은숙 (Eun Sook Lee)
1987 한양대학교 (이학박사)

1996~ 현재 대구한의대학교 교수
※ 관심분야: 소독 및 감염병학



이준원 (Junwon Lee)
1993 배재대학교 유전공학과(이학사)
1996 배재대학교 유전공학과(이학석사)
2001 연세대학교 생명공학과(공학박사)

2008년~ 현재 배재대학교 교수
※ 관심분야: 생리활성대사산물, 골질병 약제 개발,



김진희 (Jin Hee Kim)
1999 충남대학교 식품영양학과
(가정학석사)
2004 충남대학교 식품영양학과
(이학박사)

2010년~ 현재 대구한의대학교 교수
※ 관심분야: 생리활성대사산물, 기능대사체학