

## 피세아테놀과 레스베라트롤의 혈당조절 및 TLR4-NF-κB 경로 조절 작용

— 연구노트 —

이희재<sup>1</sup> · 이해정<sup>2</sup> · 양수진<sup>1</sup>

<sup>1</sup>서울여자대학교 식품영양학과

<sup>2</sup>가천대학교 식품영양학과

### *In Vitro* and *In Vivo* Effects of Piceatannol and Resveratrol on Glucose Control and TLR4-NF-κB Pathway

Hee Jae Lee<sup>1</sup>, Hae-Jeung Lee<sup>2</sup>, and Soo Jin Yang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Food and Nutrition, Seoul Women's University

<sup>2</sup>Department of Food and Nutrition, Gachon University

**ABSTRACT** Piceatannol (PIC) is a natural hydroxylated analog of resveratrol (RSV), which is a polyphenol known to extend lifespan by stimulating sirtuins. The aim of this study was to investigate the effects of PIC and RSV on the toll-like receptor 4 (TLR4)-nuclear factor kappa B (NF-κB) pathway in mouse hepatocytes and an obese/diabetic KK/HIJ mouse model. AML12 mouse hepatocytes in the absence or presence of palmitic acids (PA) were treated with PIC (50 μM) or RSV (50 μM). Male KK/HIJ mice at 20 weeks of age were divided into three subgroups as follows: 1) obese and diabetic control (KK), 2) KK\_PIC, and 3) KK\_RSV. PIC and RSV were administered orally at a dose of 10 mg/kg/d for 4 weeks. Four weeks of PIC and RSV treatment did not affect body weight or food intake in KK mice. Serum fasting blood glucose was significantly reduced in KK\_PIC, and 2 h oral glucose tolerance test area under the curve was significantly reduced by PIC and RSV treatment in KK mice. PIC tended to improve homeostasis model assessment of the insulin resistance index (HOMA-IR) and HOMA beta-cells in diabetic KK mice. TLR4 and NF-κB were down-regulated by PIC and RSV treatments in hepatocytes in the absence or presence of PA. Insulin receptor, AMP-activated protein kinase, peroxisome proliferator-activated receptor gamma, nucleotide oligomerization domain-like receptor family pyrin domain-containing 3, interleukin-1, and NF-κB were altered in PIC-treated livers. Collectively, PIC and RSV inhibited the TLR4-NF-κB pathway, and PIC seems to be more effective than RSV in the regulation of analyzed targets, which are involved in insulin signaling and inflammation *in vivo*.

**Key words:** NF-κB, piceatannol, resveratrol, TLR4

## 서 론

피세아테놀(piceatannol)은 포도, 땅콩, 블루베리, passion fruit 등에 함유된 천연 폴리페놀 성분이다. 이는 레스베라트롤(resveratrol)의 대사산물이자 천연 유사 물질로 레스베라트롤보다 하나의 히드록실(OH)기를 더 가지고 있다. 레스베라트롤은 심혈관계 질환 예방, 항암 작용, 알츠하이머 등의 노화 관련 질환 예방 및 개선 효과를 가진다(1-5). 또한, 레스베라트롤은 고지방 식이 유도 비만 마우스 모델에서 항비만 효과를 보이는데, 이는 지방생성 억제와 갈색지방 세포 형성 증가에 의한 것으로 제안된다(6,7). 이와 같은 긍정적인 효과에 대한 연구 결과에도 불구하고, 레스베라트롤은 비교적 낮은 용해도와 빠른 대사 등에 의한 낮은 생리활

성 등에 의해 제약 및 건강기능식품에의 활용이 제한적이다. 따라서 레스베라트롤을 대체할 수 있는 유사물질들에 대한 관심이 높고, 레스베라트롤 천연 유사 물질인 피세아테놀에 대한 연구가 최근 수행되고 있다.

레스베라트롤은 cytochrome P4501B1(CYP1B1), CYP1A1, CYP1A2 등의 작용에 의한 히드록실화에 의해 하나의 히드록실기를 더 가지는 피세아테놀로 대사되는데(8,9), 이와 같은 구조적인 차이는 용해도를 크게 개선시키지는 않는 것으로 보고되었다(10). 피세아테놀은 항산화, 항당뇨, 항염증, 항암 효과를 가지고(11-14), 실험 조건에 따라 레스베라트롤과 유사한 또는 더욱 우수한 효과를 가지는 것으로 제안된다. 최근의 연구는 피세아테놀이 레스베라트롤보다 더 높은 수준의 항산화 효과가 있음을 보고했고, 이는 추가적인 히드록실기를 가지는 구조적인 차이에 기인한 것으로 제안된다(15,16). 마우스 배아 줄기세포를 이용한 또 다른 실험도 피세아테놀이 레스베라트롤보다 우수한 성상세포(astrocyte) 분화능력을 가짐을 보였다(17).

Received 13 January 2017; Accepted 19 January 2017

Corresponding author: Soo Jin Yang, Department of Food and Nutrition, Seoul Women's University, Seoul 01797, Korea  
E-mail: sjyang89@swu.ac.kr, Phone: +82-2-970-5643

염증은 외부 자극에 의한 체내의 면역 방어 기전으로 외상 등을 원인으로 하는 세균 감염에 의한 염증 반응의 증가는 높은 수준으로 급격하게 이루어진다. 하지만 고지방, 고과당, 알코올 섭취 등에 의한 대사적인 염증 반응은 낮은 수준으로 서서히 진행되어, 초기에는 분명한 이상 증상이 없지만 장기간 지속되면 종종 과도한 염증 반응을 수반하는 지방간염, 비만, 동맥경화증 등의 원인이 된다(18,19). 피세아테놀의 항염증 효과에 대해서는 내피세포(13), 피부(20), 폐 상피세포(21) 등에서 activator protein 1, cytochrome c oxidase subunit II, heme oxygenase-1, inducible nitric oxide synthase, nuclear factor kappa B(NF- $\kappa$ B) 등의 인자들의 조절을 통한 염증 개선 효과를 가짐이 보고되었다. 하지만 간 조직 또는 간세포에 대한 피세아테놀의 항염증 효과와 작용 기전에 대한 연구 보고는 제한적이다. 최근의 연구는 thioacetamide에 의해 간섬유증(liver fibrosis)을 유도한 마우스 모델에 하루 1 mg/kg 또는 5 mg/kg의 피세아테놀을 4주간 경구 투여한 결과 간기능 개선과 hepatocyte growth factor와 interleukin(IL)-10의 증가를 통한 간섬유증 진행 억제 효과를 보였다(22). 하지만 Abd-Elgawad 등(22)에 의한 연구 결과는 염증보다는 간섬유증에 보다 초점이 맞춰져 있고, 이외에는 피세아테놀의 간 조직에서의 항염증 효과를 보고한 논문은 제한적이다.

따라서 본 연구에서는 피세아테놀과 레스베라트롤이 팔미틴산을 처리한 지방간질환 간세포 모델과 비만/당뇨 동물 모델의 간 조직에서 염증 조절 효과를 가지는지를 AML12 마우스 일반 간세포와 비만/당뇨 동물 모델인 KK/HIJ 마우스를 대상으로 검증하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### AML12 세포배양과 피세아테놀 및 레스베라트롤 처리

AML12 마우스 간세포는 American Type Culture Collection(ATCC, Manassas, VA, USA)에서 구입하였다. DMEM/F-12 media(Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)에 10% fetal bovine serum, 항생제(100 units/mL penicillin and 100  $\mu$ g/mL streptomycin), 0.1  $\mu$ M dexamethasone, 인슐린-트랜스페린-셀레늄 혼합물(insulin, transferrin, selenium mixture; ITS mixture; Invitrogen)을 첨가하여 배양하였다. 세포는 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 조건이 유지되는 세포 배양기에서 배양시켰다. 2일마다 배지를 교환해주고 3~4일마다 계대 배양하였다. 세포는 6-well plate에 2.5 $\times$ 10<sup>5</sup> cells/well의 cell density로 분주하였다. 일부 세포는 지방간질환 간세포 모델을 유도하기 위해 팔미틴산(250  $\mu$ M)을 48시간 처리하였다. 약 80% confluent 상태에서 피세아테놀과 레스베라트롤을 24시간 동안 50  $\mu$ M로 처리하였다.

### 실험동물 및 사육

20주령의 KK/HIJ 수컷 마우스를 총 3개의 그룹으로 나누

어 배치하였다. 1) KK 대조군(KK), 2) 피세아테놀군(KK\_PIC), 3) 레스베라트롤군(KK\_RSV)으로 각 군당 실험동물은 10마리씩 배정되었다. 수컷 마우스는 실험기간 동안 표준식이(10% kcal from fat; Research Diets, New Brunswick, NJ, USA)를 제공하였다. 피세아테놀(FutureChem, Seoul, Korea)과 레스베라트롤(Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA)은 4주 동안 매일 오전 경구 투여(10 mg/kg/d)하였다. 식이와 물은 자유롭게 섭취할 수 있게 하였다. 실험동물 사육실 조건은 온도 20 $\pm$ 5°C와 습도 55 $\pm$ 5%로, 명암주기는 12시간 간격으로 설정하였다. 실험 기간 동안 실험동물의 체중과 식이섭취량은 일정한 시간에 주 2회 측정하였다. 모든 동물실험계획은 전남대학교 동물실험윤리위원회의 승인을 받고(CNU IACUC-YB-2014-46) 그 규정에 따라 실행하였다.

### 시료수집

실험사육이 완료되는 시점에 실험동물을 12시간 금식시킨 후, 졸레틸(Zoletil, 10 mg/kg)과 럽퐁(Rompun, 5 mg/kg)을 2:1 비율로 혼합하여 마취제 원액을 제조하였다. 1/10로 희석시킨 마취제 0.2 mL를 복강 내 주사하여 마취하였다. 마취 후 흉곽 절개하여 심장에서 혈액을 채취하였고, 조직을 즉시 적출하여 생리식염수로 세척하였다. 조직 표면의 수분을 제거한 후 무게를 측정하여 기록하였다. 조직은 분석하기 전까지 -80°C 초저온 냉동고에 보관하였다.

### 혈액분석

심장채혈을 통해서 채취된 혈액은 2시간 동안 방치한 후 2,500 $\times$ g, 4°C의 조건에서 20분간 원심분리 하여 혈청으로 분리하였다. 분리된 혈청은 분석 전까지 -80°C 냉동고에서 보관되었다. 분리된 혈청을 이용하여 포도당(Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO, USA)과 인슐린(Crystal Chem, Downers Grove, IL, USA) 농도를 측정하였다. 인슐린 저항성의 지표로서 Homeostasis Model Assessment of insulin resistance index(HOMA-IR)를 이용하였고, 췌장 베타세포의 인슐린분비능의 지표로 HOMA  $\beta$ -cell을 계산하였다(23). HOMA-IR=[fasting insulin ( $\mu$ IU/mL) $\times$ fasting glucose (mmol/L)]/22.5; HOMA  $\beta$ -cell=[20 $\times$ fasting insulin ( $\mu$ IU/mL)]/[fasting glucose (mmol/L)-3.5].

### 경구당부하 검사(oral glucose tolerance test, OGTT)

실험식이 급여 시작 전후에 경구당부하 검사를 실시하였다. 실험동물을 12시간 절식시켜 꼬리 정맥에서 채혈하여 공복혈당을 측정 후, 포도당 용액(2 g/kg)을 경구 투여하고 15분, 30분, 60분, 120분 후 혈당계(Glucocard X-Meter, Arkray, Kyoto, Japan)를 이용하여 혈당을 측정하였다.

### RNA 추출 및 real-time PCR

간 조직의 total RNA는 PureLink RNA Mini Kit(Ambion,

**Table 1.** Body weights (BW), food intake, and tissue weights of mice

	KK	KK_PIC	KK_RSV
Initial BW (g)	36.66±1.14	36.84±0.83	36.92±0.91
Final BW (g)	38.27±1.31	38.63±1.04	38.08±0.74
Weight gain (g)	1.61±0.44	1.23±0.35	1.23±0.40
Food intake (g/d)	3.28±0.13	3.26±0.11	3.24±0.11
Liver (g)	3.00±0.36	3.14±0.25	2.98±0.23
Epididymal fat (g)	0.67±0.06	0.67±0.07	0.75±0.06
Subcutaneous fat (g)	0.62±0.05	0.65±0.05	0.75±0.05

Data are expressed as mean±SEM.  
PIC: piceatannol, RSV: resveratrol.

Waltham, MA, USA)을 사용하여 추출하였다. 추출된 RNA와 High capacity RNA-to-cDNA kit(Applied Biosystems, Waltham, MA, USA)을 이용하여 cDNA를 합성하였다. 유전자 발현은 SYBR Green(Power SYBR Green PCR Master Mix, Applied Biosystems)과 primer(Bioneer, Daejeon, Korea)를 혼합하여 real-time PCR system(StepOnePlus, Life Technologies, Carlsbad, CA, USA)을 이용하여 확인하였다. 증폭 cycle은 40 cycles을 실시하였다.

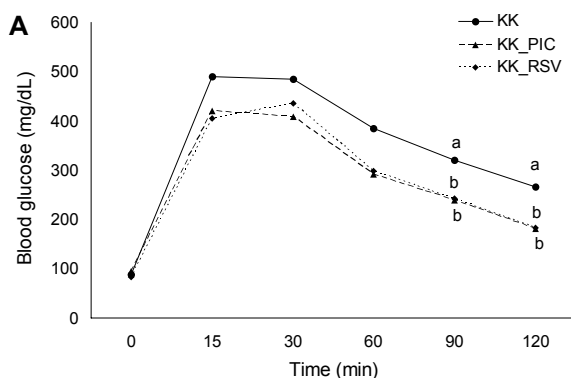
**통계처리**

본 연구에 사용된 모든 통계분석은 SPSS Statistics 23(International Business Machines, Armonk, NY, USA)을 이용하여 분석되었다. 모든 실험 결과는 평균±표준오차(mean±SEM)로 제시하였다. 대조군과 실험군 간의 평균 차이는 one-way ANOVA 분석 후 LSD 사후검정을 통해 분석하였으며, 통계적인 유의성 검정은 유의수준 0.05를 기준으로 하였다.

**결과 및 고찰**

**피세아테놀과 레스베라트롤의 체중 및 식이섭취량에 대한 효과**

4주간의 피세아테놀과 레스베라트롤의 섭취에 따른 체



**Table 2.** Effects of piceatannol (PIC) and resveratrol (RSV) on glucose control in KK/HIJ mice

	KK	KK_PIC	KK_RSV
Serum glucose (mg/dL)	473.85±60.54 <sup>a</sup>	322.08±25.97 <sup>b</sup>	442.19±23.05 <sup>ab</sup>
Serum insulin (pmol/L)	107.42±17.27	149.57±36.66	121.91±24.25
HOMA-IR	16.50±4.54	13.49±2.73	15.35±2.79
HOMA β-cell	11.57±0.69	20.50±5.98	18.17±5.41

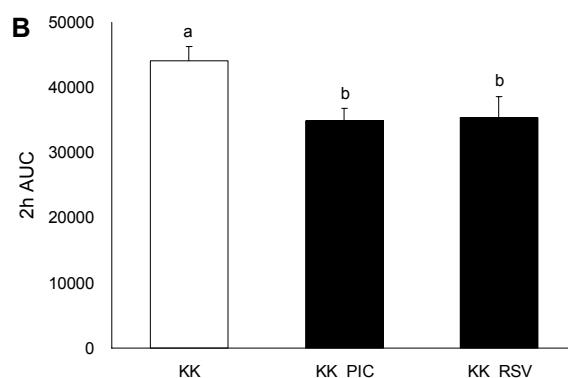
Data are expressed as mean±SEM.  
Different letters within a variable are significantly different at P<0.05.

HOMA-IR: homeostasis model assessment-insulin resistance.  
HOMA β-cell: homeostasis model assessment beta cell function.

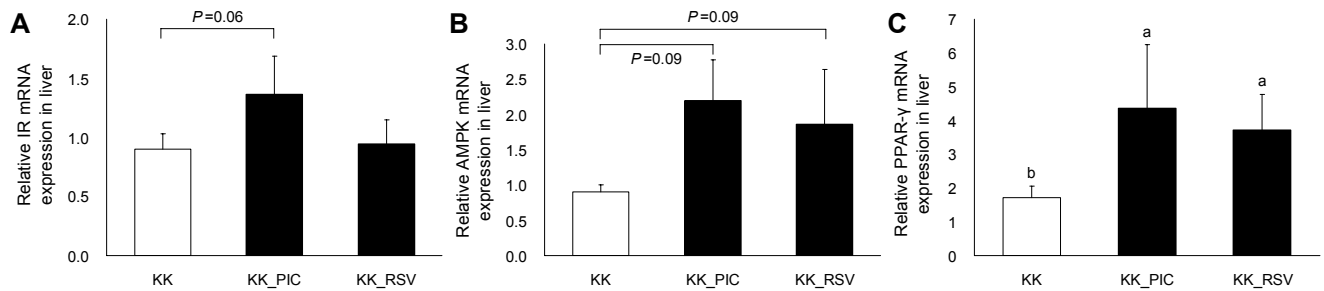
중, 식이섭취량, 간 조직 중량의 변화는 Table 1과 같다. 4주간의 피세아테놀과 레스베라트롤의 섭취는 실험동물의 체중, 간 조직, 부고환지방 및 피하지방조직의 무게에 영향을 주지 않았다. 또한, 피세아테놀과 레스베라트롤의 섭취는 실험동물의 식이섭취량에도 영향을 주지 않았다.

**피세아테놀과 레스베라트롤의 혈당 조절에 대한 효과**

KK/HIJ 수컷 마우스는 고혈당, 고인슐린혈증, 인슐린 저항성 등의 전형적인 당뇨병 증상을 보였다(Table 2). 이전의 연구에서 약 17주령의 C57BL/6J 수컷 마우스의 혈중 인슐린 농도는 22.1±4.6 pmol/L이고, 10주간의 고지방식이 섭취 후 혈중 인슐린 농도는 98.2±6.2 pmol/L의 수준으로 증가하였다(24). 본 연구에 사용한 KK/HIJ 수컷 마우스의 혈중 인슐린 농도는 C57BL/6J 수컷 마우스를 대상으로 고지방식으로 비만을 유도한 마우스의 혈중 인슐린 농도와 유사하거나 더욱 높은 수준이다(Table 2). 피세아테놀 섭취는 공복혈당, 경구당부하 검사 90분, 120분 후의 혈당 및 전체 area under the curve(AUC)를 유의적으로 감소시켰다(Table 2, Fig. 1). 레스베라트롤 섭취는 경구당부하 검사 90분, 120분 후의 혈당 및 전체 AUC를 피세아테놀 군과 유사한 수준으로 감소시켜 혈당 조절 개선 효과를 보였다(Fig. 1). 인슐린 저항성의 지표인 HOMA-IR과 췌장 베타세



**Fig. 1.** Effects of piceatannol (PIC) and resveratrol (RSV) on oral glucose tolerance test in KK/HIJ mice. Data are expressed as mean±SEM. Different letters within a variable are significantly different at P<0.05. AUC, area under the curve.



**Fig. 2.** Effects of piceatannol (PIC) and resveratrol (RSV) on insulin signaling-related factors in KK/HIJ mouse livers. Data are expressed as mean±SEM. Different letters within a variable are significantly different at  $P<0.05$ . AMPK, AMP-activated protein kinase; IR, insulin receptor; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor.

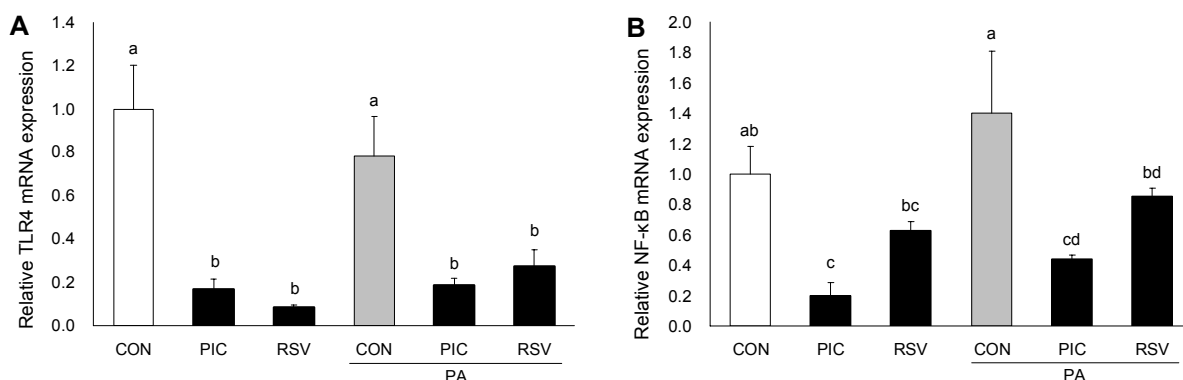
포의 인슐린분비능의 지표인 HOMA  $\beta$ -cell은 피세아테놀 섭취 군에서 HOMA-IR이 감소하고 HOMA  $\beta$ -cell은 증가하는 경향을 보였으나, 군간 유의적인 차이가 없었다(Table 2). 레스베라트롤의 혈당 조절 효과에 대한 선행 연구는 고지방식이로 비만을 유도한 마우스 모델에 osmotic pump를 사용하여 8 mg/kg/d의 레스베라트롤을 4주간 제공한 결과 공복혈당, 혈중 인슐린, HOMA-IR, 혈중 아디포넥틴 농도가 개선되었음을 보였다(24). 따라서 레스베라트롤 투여가 혈당 조절 개선 효과를 가지고 이는 부분적으로 혈중 아디포넥틴 농도의 증가에 의한 것으로 제안된다. 본 연구에서는 레스베라트롤 유사물질인 피세아테놀의 혈당 조절 효과를 검증하였고, 이를 레스베라트롤의 효과와 비교하였다. 4주간의 피세아테놀 섭취는 공복혈당과 경구당부하 검사 2시간 후 AUC를 개선시켰으며, 레스베라트롤은 공복혈당 개선 효과는 보이지 않았고 경구 당부하검사 2시간 후 AUC만 감소시켰다. C57BL/6J 수컷 마우스를 대상으로 고지방식이로 비만을 유도한 마우스를 활용한 선행 연구와 비교하였을 때 본 연구는 비만/당뇨 마우스 모델인 KK/HIJ 수컷 마우스를 대상으로 하였다. 또한, 선행연구의 경우 osmotic pump를 등 부위에 피하 이식하여 소량의 레스베라트롤을 하루 24시간 지속해서 제공한 반면, 본 연구는 하루 1회 피세아테놀과 레스베라트롤을 경구 투여하였다. 이러한 선행 연구와의 차이점들이 레스베라트롤의 혈당 조절 개선 효과가 선행 연구에 비해 제한적인 이유가 될 수 있다고 생각된다. 본 연구 결과 피세아테놀은 레스베라트롤과 비교하여 유사한 포도당 내성을 가지고 더욱 우수한 고혈당 개선 효과를 가짐을 보였다.

혈당은 인슐린 감수성, 인슐린 분비능력, 당 대사(해당 과정, 글리코젠 분해, 포도당 신생과정 등) 등의 여러 기전에 의해 조절된다. 이들 중 특히 인슐린 감수성에 관여하는 인자들인 insulin receptor(IR), AMP-activated protein kinase(AMPK), peroxisome proliferator-activated receptor(PPAR) gamma를 선별하였고, 피세아테놀과 레스베라트롤 섭취가 이들 인자의 간 조직에서의 발현에 주는 영향을 분석하였다. 4주간의 피세아테놀 섭취는 IR과 AMPK를 증가시키는 경향을 보여주었고, PPAR gamma의 간 조직에서의 발현을 유의적으로 증가시켰다. 레스베라트롤 섭취

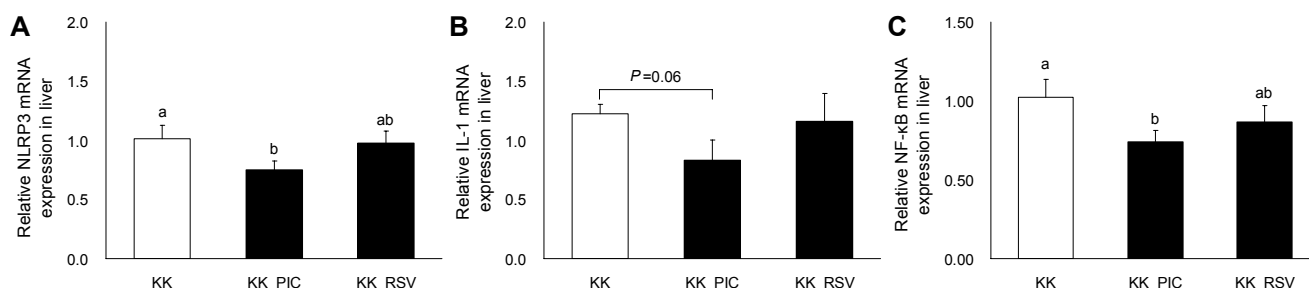
는 간 조직에서 PPAR gamma 수준을 유의적으로 상승시켰다(Fig. 2). 따라서 피세아테놀의 혈당 조절 개선 효과는 부분적으로 인슐린 감수성에 관여하는 인자들인 IR, AMPK, PPAR gamma의 발현 증가에 의한 것이라고 제안된다.

#### 피세아테놀과 레스베라트롤 섭취에 따른 염증 관련 인자 및 toll-like receptor 4(TLR4)-NF- $\kappa$ B 경로 변화

피세아테놀과 레스베라트롤 처리가 팔미틴산으로 유도한 지방간질환 세포 모델에서 염증 관련 인자와 경로에 주는 영향을 검증하기 위해 AML12 mouse 간세포에 팔미틴산을 48시간 처리한 후 50  $\mu$ M의 피세아테놀과 레스베라트롤을 24시간 처리하였다. 팔미틴산을 처리하지 않은 정상 간세포 모델과 팔미틴산을 처리한 지방간질환 간세포 모델에서 피세아테놀의 처리는 TLR4와 NF- $\kappa$ B의 발현 수준을 유의적으로 감소시켰다(Fig. 3). 레스베라트롤의 처리는 TLR4 발현을 유의적으로 감소시켰으며, 지방간질환 간세포 모델에서 NF- $\kappa$ B의 발현을 유의적으로 감소시켰다. TLR4는 외부 항원에 대한 선천성 면역을 유도하는 센서로서의 기능을 담당하고, TLR4의 증가는 NF- $\kappa$ B의 활성화를 통해 전염증성 사이토카인의 생성 및 분비를 증가시킨다(25). 염증을 유발하는 만성 콩팥병, 비알코올성 지방간질환, 당뇨병을 가지는 경우 TLR4와 NF- $\kappa$ B가 증가함이 보고되었고, 이는 다른 전염증성 사이토카인의 증가로 이어진다(26,27). 팔미틴산으로 유도한 지방간질환 세포 모델에서의 피세아테놀과 레스베라트롤 처리의 TLR4-NF- $\kappa$ B 경로 조절 효과를 *in vivo*에서 확인하기 위해 KK/HIJ 마우스의 간에서 염증 인자의 발현을 분석한 결과, 피세아테놀 투여는 NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3(NLRP3)와 NF- $\kappa$ B의 간 조직에서의 발현을 유의적으로 감소시켰고, IL-1의 발현을 감소시키는 경향을 보였다(Fig. 4). 하지만 레스베라트롤 투여는 이들 인자들을 유의적으로 변화시키지 않았다. 피세아테놀의 지방간질환 모델에서의 염증 관련 인자와 TLR4 및 NF- $\kappa$ B 경로 조절 효과는 그동안 검증되지 않았으므로, 본 연구는 피세아테놀이 TLR4와 NF- $\kappa$ B 경로를 포함한 염증조절 효과를 가짐을 제안한 의미 있는 연구이다. 동일 용량의 레스베라트롤 투여군의 경우 유의적인 항염증 효과를 보이지 않았는데, 이는 용량 대비 피세아테놀이 레스



**Fig. 3.** Effect of piceatannol (PIC) and resveratrol (RSV) on toll-like receptor 4 (TLR4) and nuclear factor kappa B (NF-κB) in AML12 hepatocytes. Data are expressed as mean±SEM. Different letters within a variable are significantly different at  $P < 0.05$ . PA, palmitic acid.



**Fig. 4.** Effect of piceatannol (PIC) and resveratrol (RSV) on inflammatory markers in KK/HIJ mouse livers. Data are expressed as mean±SEM. Different letters within a variable are significantly different at  $P < 0.05$ . IL, interleukin; NF-κB, nuclear factor kappa B; NLRP3, NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3.

베라트롤보다 우수한 항염증 효과를 가짐을 제안한다. 중앙 피사인자-알파(tumor necrosis factor- $\alpha$ ), c-Jun N-terminal kinase, I $\kappa$ B kinase  $\alpha$  등의 전염증성 인자들은 인슐린 저항성을 악화시키고, 이들을 억제하는 것은 인슐린 감수성 개선과 이에 따른 혈당조절능력 개선 효과를 가짐이 보고되었다(28-31). 본 연구에서 피세아테놀의 항염증 효과는 공복혈당과 경구당부하 검사 2시간 후 AUC를 개선시킨 피세아테놀의 혈당 조절 개선 효과에 부분적으로 기여할 것으로 생각한다.

### 요 약

본 연구에서는 팔미틴산을 처리한 지방간질환 간세포 모델과 비만/당뇨 동물 모델인 KK/HIJ 마우스를 이용하여 피세아테놀과 레스베라트롤 투여가 염증조절에 주는 영향을 알아보고자 하였다. 4주간의 피세아테놀과 레스베라트롤 섭취는 공복혈당과 경구당부하 검사 2시간 후 AUC를 감소시켜 혈당 조절 개선 효과를 보였다. 또한, 팔미틴산을 처리한 지방간질환 간세포 모델에 피세아테놀과 레스베라트롤을 처리한 결과 염증조절 경로인자인 TLR4와 NF-κB의 발현을 유의적으로 감소시켰다. 이를 *in vivo* 비만/당뇨 동물 모델인 KK/HIJ 마우스의 간 조직에서 확인한 결과 피세아테놀 섭취는 NLRP3와 NF-κB의 간 조직에서의 발현을 유의적

으로 감소시켰고, IL-1 발현을 감소시키는 경향을 보였다. 하지만 동량의 레스베라트롤 섭취는 이와 같은 항염증 효과를 보이지 않았다. 결론적으로 혈당 조절 개선 효과와 항염증 효과에 있어 피세아테놀이 레스베라트롤보다 우수한 효과를 가지고, 피세아테놀의 항염증 효과는 혈당 조절 개선 효과에 부분적으로 기여할 것으로 제안한다.

### 감사의 글

본 연구는 2014년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업 지원(NRF 2014R1A1A2A16055328)과 2015학년도 서울여자대학교 자연과학연구소 교내학술연구비 지원에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다.

### REFERENCES

- Bonnefont-Rousselot D. 2016. Resveratrol and cardiovascular diseases. *Nutrients* 8: E250.
- Huang H, Chen G, Liao D, Zhu Y, Pu R, Xue X. 2016. The effects of resveratrol intervention on risk markers of cardiovascular health in overweight and obese subjects: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 17: 1329-1340.
- Rege SD, Geetha T, Broderick TL, Babu JR. 2015. Resvera-

- trol protects  $\beta$  amyloid-induced oxidative damage and memory associated proteins in H19-7 hippocampal neuronal cells. *Curr Alzheimer Res* 12: 147-156.
4. Wu H, Wang Y, Wu C, Yang P, Li H, Li Z. 2016. Resveratrol induces cancer cell apoptosis through MiR-326/PKM2-mediated ER stress and mitochondrial fission. *J Agric Food Chem* 64: 9356-9367.
  5. Zhao HF, Li N, Wang Q, Cheng XJ, Li XM, Liu TT. 2015. Resveratrol decreases the insoluble A $\beta$ 1-42 level in hippocampus and protects the integrity of the blood-brain barrier in AD rats. *Neuroscience* 310: 641-649.
  6. Kim S, Jin Y, Choi Y, Park T. 2011. Resveratrol exerts anti-obesity effects via mechanisms involving down-regulation of adipogenic and inflammatory processes in mice. *Biochem Pharmacol* 81: 1343-1351.
  7. Wang S, Liang X, Yang Q, Fu X, Zhu M, Rodgers BD, Jiang Q, Dodson MV, Du M. 2016. Resveratrol enhances brown adipocyte formation and function by activating AMP-activated protein kinase (AMPK)  $\alpha$ 1 in mice fed high-fat diet. *Mol Nutr Food Res* doi: 10.1002/mnfr.201600746.
  8. Kita Y, Miura Y, Yagasaki K. 2012. Antiproliferative and anti-invasive effect of piceatannol, a polyphenol present in grapes and wine, against hepatoma AH109A cells. *J Biomed Biotechnol* 2012: 672416.
  9. Piver B, Fer M, Vitrac X, Merillon JM, Dreano Y, Berthou F, Lucas D. 2004. Involvement of cytochrome P450 1A2 in the biotransformation of trans-resveratrol in human liver microsomes. *Biochem Pharmacol* 68: 773-782.
  10. Messiad H, Amira-Guebailia H, Houache O. 2013. Reversed phase high performance liquid chromatography used for the physicochemical and thermodynamic characterization of piceatannol/ $\beta$ -cyclodextrin complex. *J Chromatogr B* 926: 21-27.
  11. Ashikawa K, Majumdar S, Banerjee S, Bharti AC, Shishodia S, Aggarwal BB. 2002. Piceatannol inhibits TNF-induced NF- $\kappa$ B activation and NF- $\kappa$ B-mediated gene expression through suppression of I $\kappa$ B $\alpha$  kinase and p65 phosphorylation. *J Immunol* 169: 6490-6497.
  12. Dias SJ, Li K, Rimando AM, Dhar S, Mizuno CS, Penman AD, Levenson AS. 2013. Trimethoxy-resveratrol and piceatannol administered orally suppress and inhibit tumor formation and growth in prostate cancer xenografts. *Prostate* 73: 1135-1146.
  13. Jeong SO, Son Y, Lee JH, Cheong YK, Park SH, Chung HT, Pae HO. 2015. Resveratrol analog piceatannol restores the palmitic acid-induced impairment of insulin signaling and production of endothelial nitric oxide via activation of anti-inflammatory and antioxidative heme oxygenase-1 in human endothelial cells. *Mol Med Rep* 12: 937-944.
  14. Uchida-Maruki H, Inagaki H, Ito R, Kurita I, Sai M, Ito T. 2015. Piceatannol lowers the blood glucose level in diabetic mice. *Biol Pharm Bull* 38: 629-633.
  15. Piotrowska H, Kucinska M, Murias M. 2012. Biological activity of piceatannol: leaving the shadow of resveratrol. *Mutat Res* 750: 60-82.
  16. Szekeres T, Saiko P, Fritzer-Szekeres M, Djavan B, Jäger W. 2011. Chemopreventive effects of resveratrol and resveratrol derivatives. *Ann N Y Acad Sci* 1215: 89-95.
  17. Arai D, Kataoka R, Otsuka S, Kawamura M, Maruki-Uchida H, Sai M, Ito T, Nakao Y. 2016. Piceatannol is superior to resveratrol in promoting neural stem cell differentiation into astrocytes. *Food Funct* 7: 4432-4441.
  18. Ertunc ME, Hotamisligil GS. 2016. Lipid signaling and lipotoxicity in metaflammation: indications for metabolic disease pathogenesis and treatment. *J Lipid Res* 57: 2099-2114.
  19. Sanyal A, Naumann J, Hoffmann LS, Chabowska-Kita A, Ehrlund A, Schlitzer A, Amer P, Blüher M, Pfeifer A. 2017. Interplay between obesity-induced inflammation and cGMP signaling in white adipose tissue. *Cell Rep* 18: 225-236.
  20. Liu L, Li J, Kundu JK, Surh YJ. 2014. Piceatannol inhibits phorbol ester-induced expression of COX-2 and iNOS in HR-1 hairless mouse skin by blocking the activation of NF- $\kappa$ B and AP-1. *Inflamm Res* 63: 1013-1021.
  21. Aval PS, Werner J, Cerqueira A, Balfour-Boehm J, Ulanova M. 2013. Piceatannol modulates lung epithelial cellular responses to *Pseudomonas aeruginosa*. *Inflamm Allergy Drug Targets* 12: 297-307.
  22. Abd-Elgawad H, Abu-Elsaad N, El-Karef A, Ibrahim T. 2016. Piceatannol increases the expression of hepatocyte growth factor and IL-10 thereby protecting hepatocytes in thioacetamide-induced liver fibrosis. *Can J Physiol Pharmacol* 94: 779-787.
  23. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. 1985. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412-419.
  24. Yang SJ, Lim Y. 2014. Resveratrol ameliorates hepatic metaflammation and inhibits NLRP3 inflammasome activation. *Metabolism* 63: 693-701.
  25. Kawai T, Akira S. 2007. Signaling to NF- $\kappa$ B by Toll-like receptors. *Trends Mol Med* 13: 460-469.
  26. Choi RY, Ham JR, Lee MK. 2016. Esculetin prevents non-alcoholic fatty liver in diabetic mice fed high-fat diet. *Chem Biol Interact* 260: 13-21.
  27. Verzola D, Bonanni A, Sofia A, Montecucco F, D'Amato E, Cademartori V, Parodi EL, Viazzi F, Venturelli C, Brunori G, Garibotto G. 2016. Toll-like receptor 4 signalling mediates inflammation in skeletal muscle of patients with chronic kidney disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* doi: 10.1002/jcsm.12129.
  28. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. 1997. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- $\alpha$  function. *Nature* 389: 610-614.
  29. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. 1996. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- $\alpha$ - and obesity-induced insulin resistance. *Science* 271: 665-668.
  30. Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, Hansen L, Li ZW, Karin M, Shoelson SE. 2001. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of I $\kappa$ B $\beta$ . *Science* 293: 1673-1677.
  31. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Görgün CZ, Uysal KT, Maeda K, Karin M, Hotamisligil GS. 2002. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 420: 333-336.