

## 人蔘이 高脂肪食餌에 의한 肥滿誘導 Rat 에서 脂肪蓄積 에 미치는 影響

金信一 · 金榮淑 · 田炳鮮 · 林昌亨\*

한국인삼연구초연구소 인삼효능부

서울대학교 수의과 대학\*

(1986년 10월 2일 접수)

## Effect of Ginseng on Fat Accumulation in the Obese Rats Induced by High Fat Diet

Shin Il Kim, Young Sook Kim, Byeong Seon Jeon and Chang Hyung Lim\*

*Korea Ginseng and Tobacco Research Institute,*

*Seoul National University\**

(Received Oct. 2, 1986)

### Abstract

Obesity is common disease resultly accumulated excess fat. In the model for obesity induced by high fat diet contains 30% fat, administration of ginseng extract inhibited increment of body weight, epididymal fat pads and enlargement of fat cell size. This was as the result of inhibition of lipogenesis in the liver and fat accumulation in the adipose tissues.

### 緒 論

비만은 많은 요인에서 일어나는 일반적인 질병으로 심맥질환, 고혈압, 당뇨병등 여러 가지 다른질병을 수반하고, 또한 사망율을 증가시킨다. 비만은 energy input 와 out put 의 균형이 맞지 않을때 생기는 과잉의 지방축적으로 아주 간략하게 말할수 있는데, 이 energy balance 를 조절하는 요인들은 매우 복잡적이다<sup>1-3)</sup>.

비만의 원인으로는 유전적요인, 식사습관에 많은 영향을 주는 사회적, 정신적, 심리적요인과 chushing's syndrom 과 같이 병리생리학적 이상에서 2차적으로 수반될 수 있으며, 식이를 조절하는 시상하부의 포만중추(Satiety center)에서의 이상에 의해서도 일어난다. 그외, 내분비이상, 지방세포에서의 지방분해감소등 여러가지 원인에서 유발된다.

비만의 유형도 유발시기에 따라 유아기, 사춘기에 일어나는 life-long obesity 와 adult-onset obesity 로 나누고 지방세포의 수와 크기에따라 hypertropic, hyperplasia

obesity 등으로 구분한다<sup>1)</sup>. 특히 최근에는 과다영양섭취 및 운동부족 등에서 야기되는 비만증은 현대의 사회병으로 대두되고 있으며 또한 사람에게 있어서 비만연구의 문제점은 비만에 대한 정의의 불일치 및 외모, 키에 대한 체중표, 피부의 늘어짐이나 겹치는 상태 등으로 진단하는 방법 등에 많은 문제점이 있으며 정확한 cross section 을 통한 population screening 연구가 어렵다<sup>3)</sup>. 비만의 동물실험 model로는 gene mutation에 의해 생긴 유전적인 비만설치류가 몇종 있으며<sup>5)</sup> 인위적 비만유발방법으로는 포만중추인 ventromedial hypothalamus에 손상을 주는 화학물질로는 goldthioglucose<sup>6-8)</sup>, bipiperidyl mustard<sup>9)</sup>가 알려져 있고 전기적쇼크로 이 부위를 손상시켜서 동물이 포만감을 느끼지 못함으로서 폭식을 하게되어 결과적으로 비만하게 되며 고영양식에 의한 유발방법이 있다. 흔히 비만은 부적절하게 치료되고 있는데 비만의 치료 및 개선을 위한 방법으로는 식이요법, 적당한 운동, 약물투여 등이 있으며 Amphetamin류는 중추신경의 중독현상으로 두통, 오한, 신경과민, 순환기계통의 부작용으로 심계항진(palpitation), 부정맥(arrhythmia)이 나타나며<sup>13)</sup> 이노제 복용은 체내수분감소로 체중을 감소시킬뿐이다.

본 연구에서는 지방함유 30%의 고지방식으로 rat를 사육한 실험모델에서 인삼의 영향을 실험하고자 하였다. 비만이 어느 요인으로부터 유발되든지, 결과적으로 지방조직에서의 중성지방의 축적현상으로 볼때, 지방세포에서의 지방축적의 원인을 알기 위해서는 지방합성과 지방분해 양면에서 검토해 볼 필요가 있다.

지방합성이 증가하여도, 또한 지방조직에서 지방산유리가 저하되어도 세포에 지방축적이 유지되기 때문이다. 또한 지질대사와 관계된 인삼의 많은 보고가 있는데 고지혈증 환자에게 인삼분말을 투여한 결과 혈중 cholesterol 과 중성지방의 저하 및 HDL-cholesterol의 현저한 상승이 확인되었으며<sup>14)</sup> ginsenoside Rb<sub>1</sub>, Rc, Rd는 간 HMc-CoA reductase 활성을 촉진시켜서 cholesterol 생합성을 촉진하고, cholesterol의 담즙산으로의 전환촉진으로 대사회전이 빨라져서 혈청, 간의 cholesterol 양이 감소된다고 하였다<sup>15-17)</sup>. ginsenoside Rb<sub>2</sub>도 당뇨로 인한 고지혈증쥐에서 치료개선효과를 나타내었고, 혈중 VLDL의 감소는 Rb<sub>2</sub>가 lipoprotein lipase 활성을 증강시켜서 adipose tissue 내로 순환 triglyceride의 uptake를 촉진하기 때문이라 하였다<sup>18)</sup>. 그러므로 지질대사를 촉진하는 인삼이 비만유발동물에서 지방합성과 지방분해에 어떻게 작용하는지 실험하기 위해 D-(u-<sup>14</sup>C)-glucose 및 [1-<sup>14</sup>C]-palmitic acid를 각각 1 μCi 복용투여하고 2시간후에 간과 지방조직에서의 지방분해의 방사능을 측정하였고 각 실험군의 부고환지방조직에서 adrenaline에 의한 지방산분해를 측정하였으며 간의 병리조직을 관찰하였다.

## 實驗材料 및 方法

### 1. 인삼시료

홍삼10kg을 Fig.1과 같이 추출, 분획하여 ethanol extract, petroleum ether extract, total saponin, alkaloid 분획을 조제하였고 alkaloid는 dragendorff 시약으로 발색, 정성하였다.

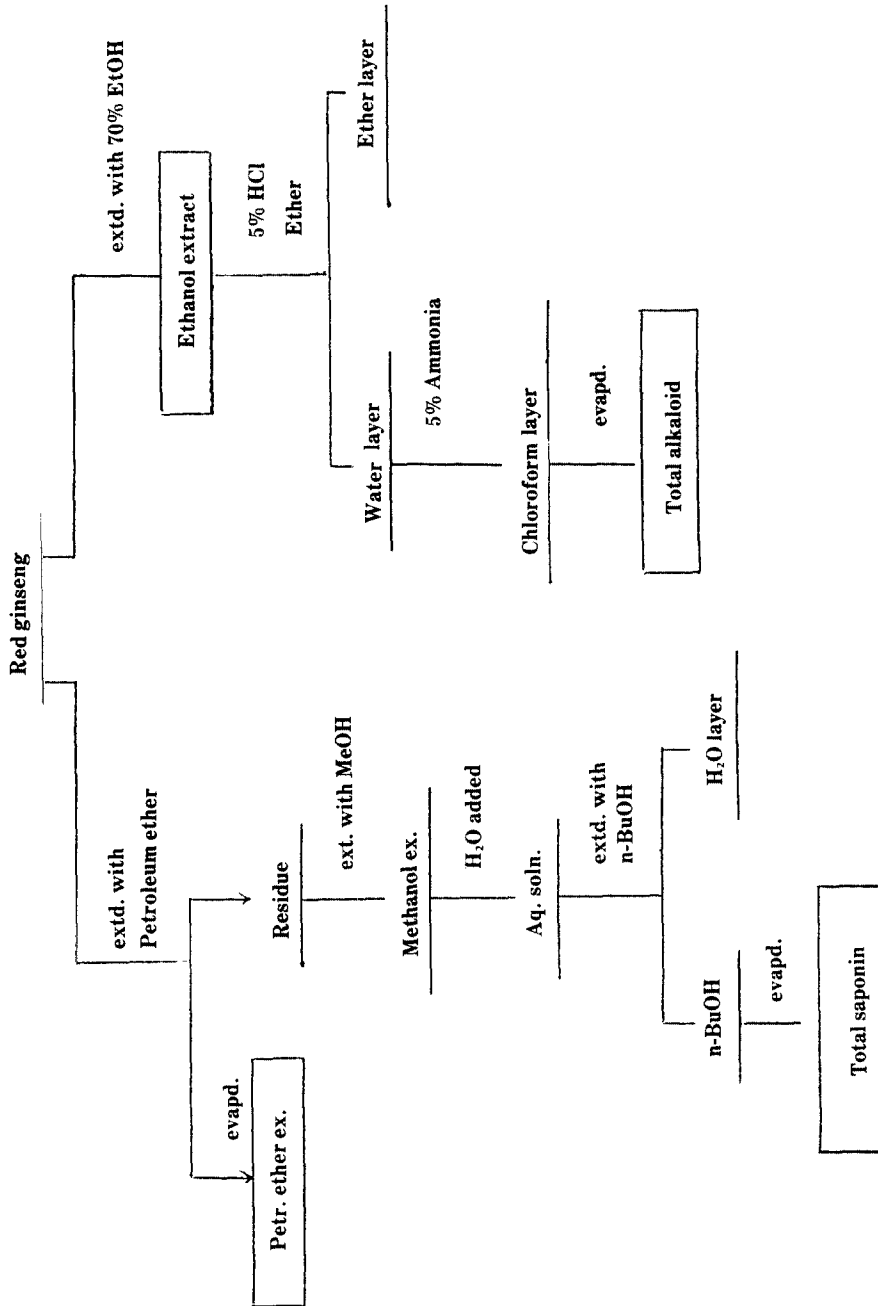


Fig. 1. Preparation of ginseng extract samples.

## 2. 시약및 기기

Adrenalin은 대원제약주식회사의 주사제(1mg/ml)를, Bovine serum albumin (fraction V)는 sigma 제품을 사용하였으며 D-[u-<sup>14</sup>C]-glucose(2.8mci/nmol, 250 μ ci/1.2 ml)와 [1-<sup>14</sup>C]palmitic acid(55 μ ci/nmol, 100 μ ci/ml)는 Amersham, DOTITE PPO (2,5-Diphenyl oxazole)과 POPOP(1,4-Bis [2-6-phenyloxazolyl]-benzene)는 NEN Co 제품을 사용하였다. 그외 시약은 특급 또는 일급시약을 사용하였다. 기기로는 Liquid scintillation spectrometer (Beckman LS 1801), 현미경(Nikon Co), waterbath shaker(Gyrotory, Model G76)을 사용하였다.

## 3. 실험동물 및 비만유발

본연구소 동물실에서 사육한 약 200g 정도의 웅성의 Sprague-Dawley rat, 12마리를 1군으로 하여 대조군(Cont.), 고지방식이군(Fat), 고지방식이+인삼투여군(Fat+GIN, 인삼 50mg, 100mg/체중kg)을 각각 1, 3, 5개월군으로 선정하였다. 대조군은 시판 pellet 사료를, 고지방식이군은 지방함유 30%가 되도록 우지를섞어서 제조한 사료로 각 개월별로 상육하였으며 물과 사료는 충분히 공급하였다.

## 4. 지방세포의 크기측정

부고환지방조직에서 Rodbell의 방법<sup>19)</sup>으로 지방세포를 분리하였으며 실험동물의 머리를 세계때려 희생시킨후 빠르게 회복하여 부고환지방조직을 절취하고 생리식염수로 씻고 혈관을 제거한뒤 KRP(Krebs Ringer Phosphate buffer)또는 KRB(Krebs Ringer Bicarbonate buffer)로 세척한 뒤 여지상에서 가볍게 수분을 제거하고 무게를 평량한다. 5% bovine serum albumin, 3mM glucose 0.1% collagenase를 포함하는 KRB(pH 7.4)용액에 지방조직을 넣고 잘게 자른뒤 37°C에서 30~40분간 약하게 교반하면서 incubation 시켰다. Collagenase를 제거하기 위해 KRP로 2~3회 세척하고 polymesh로 여과한뒤 하층의 KRP를 제거하여 상층에 부유하는 지방세포를 얻고 지방조직무게 2배의 KRP를 가하여 suspension 시켰다. Cell suspension 용액 0.2ml를 취하여 slide glass에 떨어뜨리고 cover glass로 덮은뒤 현미경으로 X100에서 관찰하고 촬영하였다.

## 5. Adrenaline에 의한 지방분해시험

지방세포의 조제에서와 같은 방법으로 지방조직을 취하고 collagenase를 함유하지 않는 5% BSA-KRP에 지방조직을 넣고 아주잘게 자른후 KRP로 2회 세척하고, 상층의 tissue slice를 취하여 지방조직무게의 2배량의 KRP를 가하여 slice suspension 용액을 만들었다. Fat cell slice suspension 0.3ml(fat cell slice suspension 0.3ml는 지방조직 약 120mg)와 5% bovine serum albumin KRP(pH 7.4) 0.5ml에 Adrenaline(최종농도 1 μ g/ml) 0.1ml를 가하고 반응혼합액이 1ml가 되도록 KRP를 가한뒤 37°C에서 2시간동안 약하게 교반하면서 지방산을 유리시켰다. 인삼각종 추출물이 in vitro에서 adrenaline이 유도하는 지방분해에 미치는 영향실험시에는 각종 추출물이 반응혼합물에서 최종농도 50 μ g, 100 μ g/ml 되도록 0.1ml 가하여 실험하였다.

유리지방산은 Dole<sup>20)</sup>의 방법으로 측정하였으며 반응의 정지는 Extraction mixture sol'n (isopropyl alcohol:n-heptane:1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>=40:10:1)을 5ml 가하고 5분간 진탕한뒤 증류수 2ml 와 n-heptane 3ml 를 가하고 다시 5분간 진탕하였다. 상층의 n-heptane 층 3ml 를 취하여 1ml 의 thymol blue titration sol'n 을 가하고 N<sub>2</sub> gas 를 통하면서 적등색이 황색을 거쳐 녹색으로 되는점을 종말점으로 하여 0.008N NaOH 로 적정하였다. 지방분해시험은 각 실험군에서 3마리동물의 부고환조직을 합하여 사용하였고 FFA  $\mu$  Eq/마리당 조직/2hr 로 표시하였다.

#### 6. D-[u-<sup>14</sup>C]-glucose 및 [1-<sup>14</sup>C]-palmitic acid 로 부터 지방합성측정.

고지방식이군에서 3개월, 5개월군과 GTG 처리군에서 각군당 4마리를 취하고 하룻밤 굶긴다음 1 $\mu$ Ci의 D-[u-<sup>14</sup>C]glucose와 [1-<sup>14</sup>C]palmitic acid를 각각 2마리에 복강주사하였다. 2시간 후에 마취시켜 간과 지방조직을 적출하여 평량하고 약 0.5g 을 절취하여 알콜성 KOH(1M KOH-95% Mthanol)10ml 로 homogenation 시키고 6N-HCl 로 산성화한뒤 petroleum-ether 5ml 를 가하여 지방산을 추출하였다<sup>22)</sup>. petroleum ether 3ml 를 scintillant vial 에 취하고 농축한다음, toluene scintillant 10ml 를 가하여 Liquid scintillation spectrometer 로 counting 하였고 DPm/마리당 조직/2hrs 로 표시하였다.

#### 7. 병리조직검사

고지방식이군에서 간을 적출하여 10% formalin 에 고정시켜서 조직검사시료를 하였다. 각 창기로부터 2mm두께의 조직편을 절취하여 paraffin 포매과정을 거친후 5~7 $\mu$  두께로 박편을 만들어 hematoxylineosin 복염색을 실시하여 X100, X200에서 현미경관찰하였다.

## 結果 및 考察

### 1. 지방축적에 의한 체중증가와 부고환조직무게 및 지방세포의 크기.

고지방식이로 사육한 rat 는 Fig. 2와 같이 3개월이 지나면서 체중이 증가하여 5개월무렵에는 대조군에 비해 25%의 체중증가를 보였으나 인삼투여군은 체중증가가 억제되어 대조군의 약 5%정도 체중이 증가되었다. 또한 부고환지방조직(epididymal fat pads)의 무게는 고지방식이로 5개월사육시 약 2배로 증가되었고, 인삼투여군은 현저하게 지방축적이 억제되어 약 25%의 무게가 증가하였다(Fig. 3).

비만이 되면 지방세포의 크기가 커지는데 이는 지방량의 증가에 비례하며 각군에서의 부고환지방조직의 세포크기는 Table 1과 같다. 1, 3, 5개월이 경과함에 따라 fat cell size 는 체중이나 부고환지방조직무게와 같은 경향으로 증가하는데 인삼투여로 현저히 크기가 억제되었다.

### 2. 지방조직에서의 지방합성과 분해

지방조직은 중성지방을 저장하는곳으로, hormone-sensitive lipase 에 의해 저장된 triglyceride 는 분해되어 glycerol 과 유리지방산을 증가시키는데 비만동물에서는 정상동

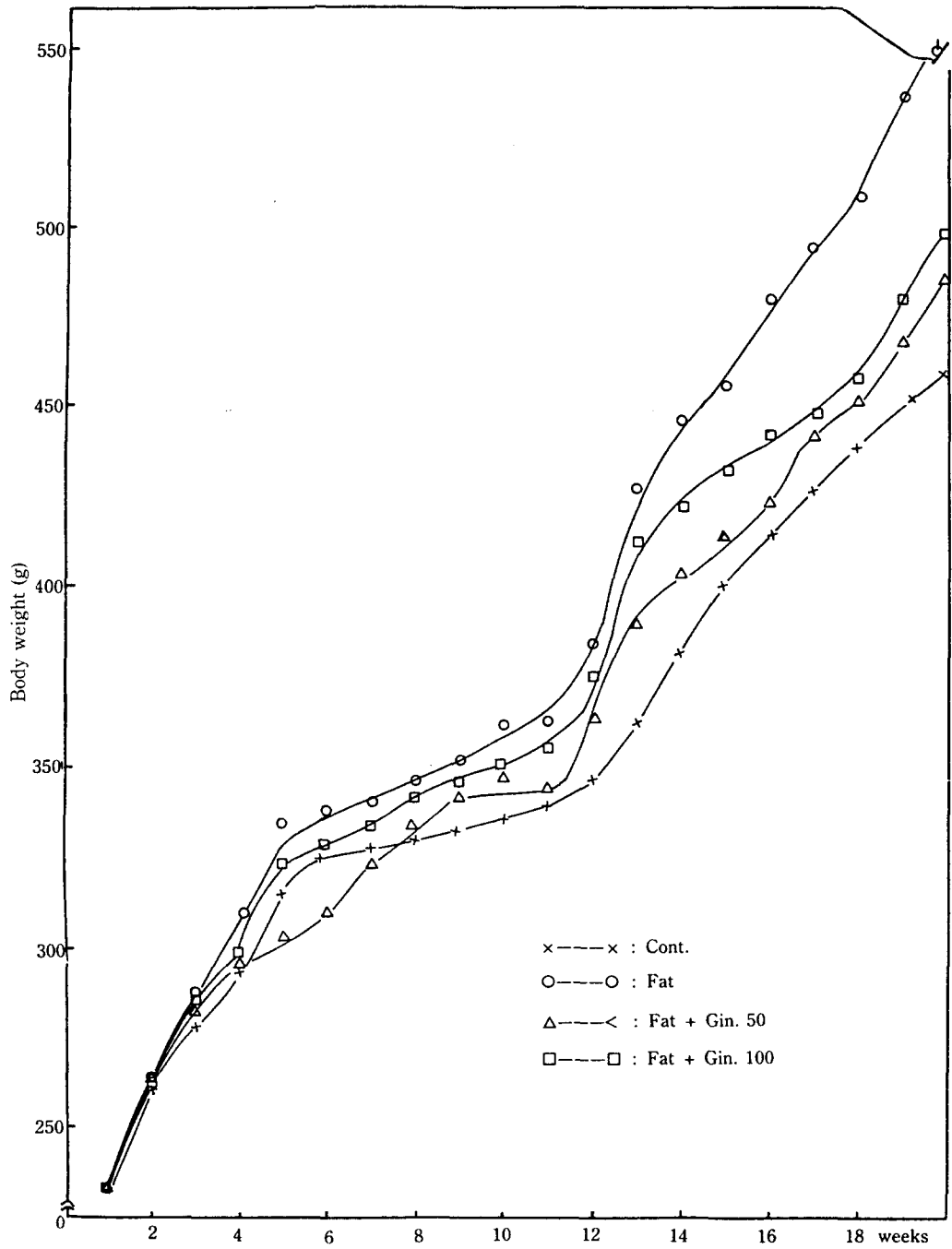


Fig. 2. Body weight of Sprague-Dawley male rats fed high fat diet and red ginseng extract for 1, 3 and 5 months.

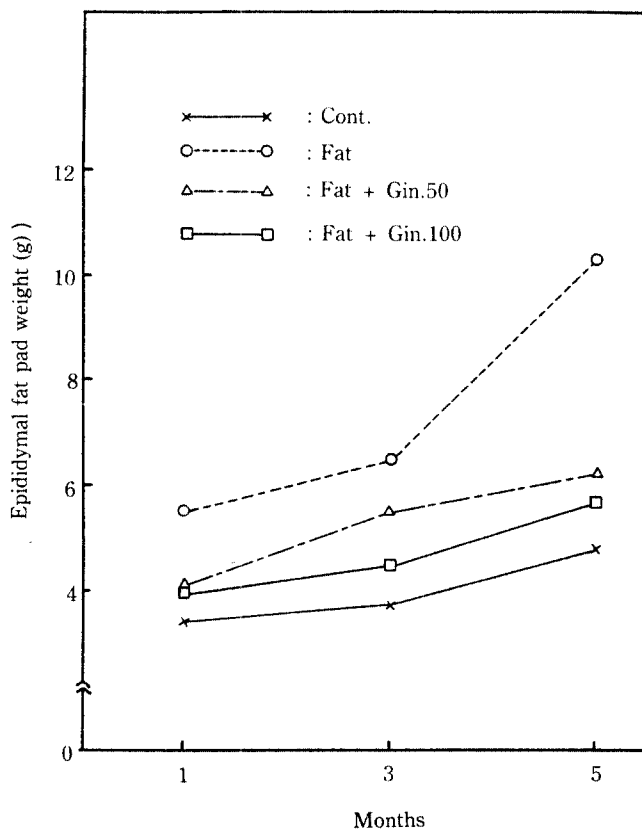


Fig. 3. Epididymal fat pads weight in Sprague-Dawley male rats fed high fat diet and red ginseng extract for 1, 3 and 5 months.

Table 1. Fat cell size in epididymal adipose tissue of high fat diet-rat

Group	Fat cell size ( $\mu\text{m}$ )		
	1 month	3 month	5 month
Control	$70 \pm 10$	$122 \pm 23$	$131 \pm 37$
FAT	$112 \pm 20^{**}$	$135 \pm 32^{**}$	$148 \pm 37^{**}$
FAT + GIN.	$90 \pm 12^{**}$	$116 \pm 23$	$134 \pm 13^*$

$\bar{x}$ : M  $\pm$  SE of epididymal fat pads from three rats (120 cells/rat)

\*P < 0.05

\*\*P < 0.001

물보다 조직 g 당 지방산유리가 감소된다고 한다<sup>21-22</sup>). 본 실험에서 adrenaline 에 의한 지방산유리와 in vivo 로 labelling 한 glucose 와 palmitic acid 로부터 지방합성결과는 Table 2, 3, 4와 같다. 고지방식이군에서 조직 g 당 지방산유리는 대조군에 비해 현저하게 감소되어, 역시 지방조직에서 adrenaline 에 의한 지방산유리가 잘 일어나지 않음을 알수있었고 인삼의 투여로도 지방산유리는 촉진되지 않는다. 정상적인 rat 의 부고환조직으로 부터 인삼의 70% ethanol extract, petroleum ether extract, saponin, alkaloid fraction 은 adrenaline 에 의한 지방산분해를 억제하였으며(Table 5). 이와같은 결과는 인삼 saponin 10  $\mu$  g/ml 에 의해 유리지방산의 동원이 억제된다는 보고<sup>24</sup>)와 각종 ginsenoside<sup>25</sup>)와 이들의 산가수분해생성물의 억제효과<sup>26</sup>)와 일치하였다. 또한 인삼성분중, adrenalin 에 의한 지방산유리를 억제하고 insulin 과 같이 지방세포에서 지방합성을 촉진하는 물질이 in sulin-like peptide 라고 보고된바 있으며<sup>27</sup>) 오<sup>28</sup>)는 인삼의 petroleum ether extract 가 adrenalin 에 의한 지방산유리를 약간 증가시킨다고 하였으나 본 실험에서는 오히려 약간 억제하였다. 지방조직에서 지방산이 유리되면 혈중유리지방산이 상승하며, 유리지방산은 관상동맥혈류량감소, 세포막상해, 혈소판응집촉진과 간에서의 VLDL 분

**Table 2.** Effect of red ginseng on adrenaline-induced lipolysis in rat adipose cells

Group	Lipolysis FFA $\mu$ eq/tissue		
	1 month	3 month	5 month
Control	22.92 $\pm$ 4.04	28.36 $\pm$ 2.15	21.39 $\pm$ 2.39
FAT	10.51 $\pm$ 4.42**	9.69 $\pm$ 2.58**	9.28 $\pm$ 4.12**
FAT + GIN.	4.99 $\pm$ 1.25*	9.92 $\pm$ 1.65**	15.58 $\pm$ 1.87**

- Number of experiment: 5

\*P  $\leq$  0.05

\*\*P < 0.001

**Table 3.** Effect of red ginseng on lipogenesis from 1-<sup>14</sup>C-palmitic acid in rat adipose tissue and liver

Group	Lipogenesis Dpm/tissue/2hrs.			
	Liver		Adipose	
	3 Mon.	5 Mon.	3 Mon.	5 Mon.
Control	83479 $\pm$ 5276	79335 $\pm$ 5915	39749 $\pm$ 1572	74664 $\pm$ 5827
FAT	83318 $\pm$ 15712	104997 $\pm$ 18762	60711 $\pm$ 5692*	174203 $\pm$ 3915**
FAT + GIN	76662 $\pm$ 9216	111567 $\pm$ 20123	38384 $\pm$ 695	124557 $\pm$ 15618*

- Number of experiment : 2

\* P < 0.05

\*\* P < 0.001



**Table 4.** Effect of red ginseng on lipogenesis from U-<sup>14</sup>C-glucose in rat adipose tissue and liver

Group	Lipogenesis Dpm/tissue/2hrs.			
	Liver		Adipose	
	3 Mon.	5 Mon.	3 Mon.	5 Mon.
Control	5844 ± 638	5794 ± 252	2112 ± 50	3712 ± 2618
FAT	4166 ± 942	7946 ± 1634	7148 ± 2058*	7728 ± 596**
FAT + GIN	2477 ± 269	2209 ± 229*	1283 ± 79*	2184 ± 48*

- Number of experiment : 2

\* P &lt; 0.05

\*\* P &lt; 0.001

**Table 5.** Effect of various ginseng extract on adrenaline-induced lypolysis in adipose cells

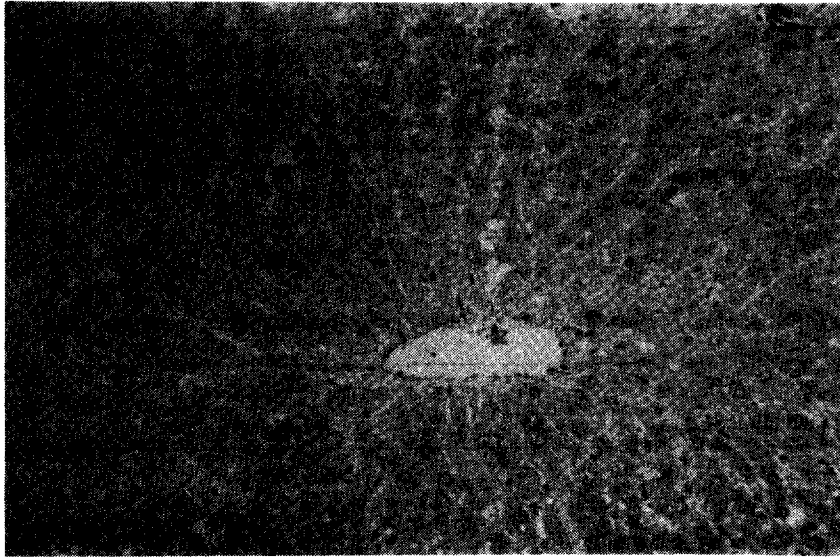
Additions ( $\mu\text{g/ml}$ reaction mixture)	Lipolysis activity FFA $\mu\text{Eq/g}$	Significance
None	0.83 ± 0.33	
Adrenaline (1 $\mu\text{g/ml}$ )	6.58 ± 0.42 (n=7)	
Adrenaline + P.E. ex. (50 $\mu\text{g/ml}$ )	5.08 ± 0.42 (n=8)	P < 0.001
Adrenaline + P.E. ex. (100 $\mu\text{g/ml}$ )	6.33 ± 0.42 (n=8)	N.S
Adrenaline + 70% EtOH ex. (50 $\mu\text{g/ml}$ )	5.17 ± 0.83 (n=7)	P < 0.05
Adrenaline + 70% EtOH ex. (100 $\mu\text{g/ml}$ )	6.00 ± 0.92 (n=5)	N.S
Adrenaline + Total saponin (50 $\mu\text{g/ml}$ )	5.57 ± 0.75 (n=7)	P < 0.05
Adrenaline + Total saponin (100 $\mu\text{g/ml}$ )	5.67 ± 0.92 (n=9)	P < 0.05
Adrenaline + Alkaloid fraction (50 $\mu\text{g/ml}$ )	6.58 ± 0.58 (n=8)	N.S
Adrenaline + Alkaloid fraction (100 $\mu\text{g/ml}$ )	5.83 ± 0.58 (n=9)	P < 0.05

비를 증가시키고, 심근경색의 위험인자이기도 하다. 그러므로 인삼이 고지혈증, 동맥경화, 고혈압등에 치료, 개선, 예방효과는 인삼의 antilipolic 효과로서도 설명이 가능하다. 비만동물의 지방조직에 있어서 지방축적의 원인이 지방동원능력, 즉 지방분해능력의 저하보다는 지방합성증가에 있다고 Okuda 는 보고하였는데<sup>21,29</sup> 고지방식으로 비만유발시 Table 3, 4에서와 같이 glucose 와 palmitic acid 로부터 간과 지방에서 지방합성이 증가하였고 인삼투여로 간에서의 합성과 지방조직에의 축적이 현저히 억제됨을 알수 있었다. 이상의 결과는 앞에서 언급한 체중, 부고환지방조직의 무게및 지방세포의 크기를 감소시킬수 있는 인삼의 효과는 축적된 지방의 분해촉진이라기 보다는 지방합성억제와 축적을 억제하는 역할에 기인한것이라 생각된다.

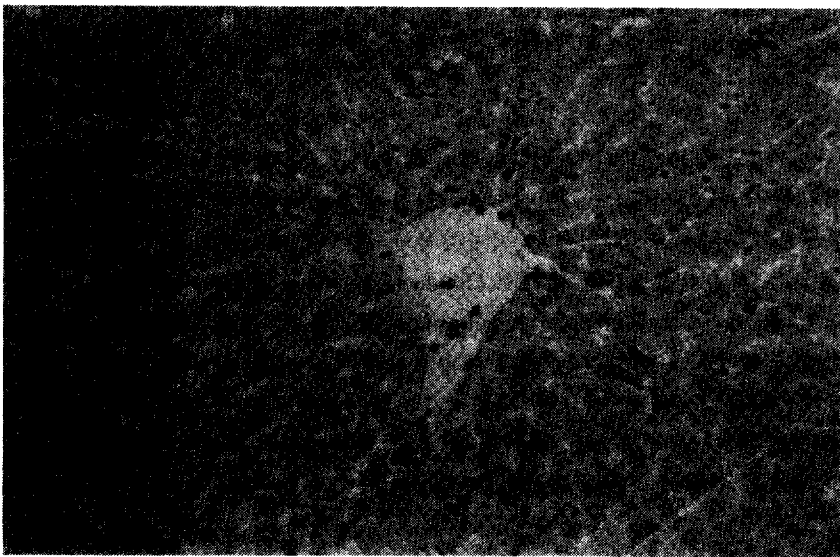
### 3. 장기의 병리조직검사

고지방식이투여로 인한 간세포에서의 지방침착에 미치는 인삼의 영향을 알기위해 간조직을 관찰시 3개월과 5개월의 고지방식이군(Photo. 1, 2)의 경우는 중간정도의 지방침

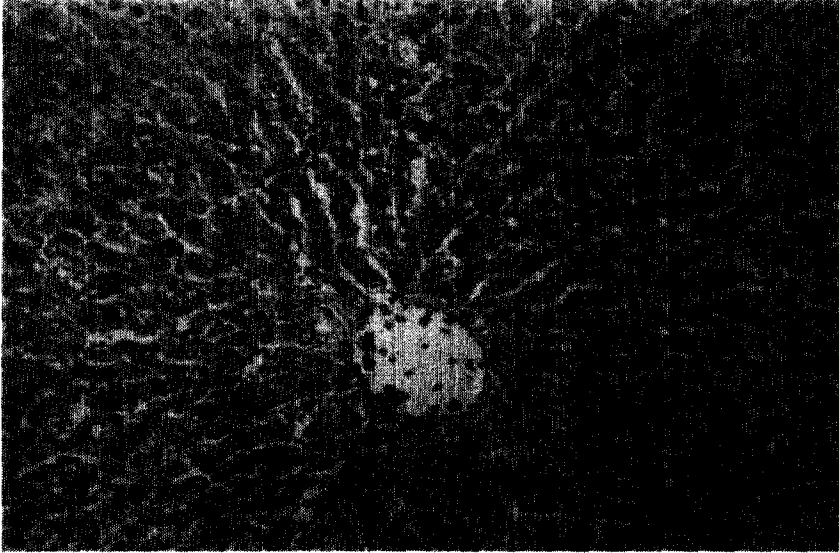
착현상이 나타났으나 인삼엑기스 50mg/kg 과 100mg/kg 을 투여한 군에서는 3개월과 5개월군 모두 (Photo. 3, 4) 정상소견으로 대조군(Photo. 5)과 유사하여 지방간은 나타나지 않았다.



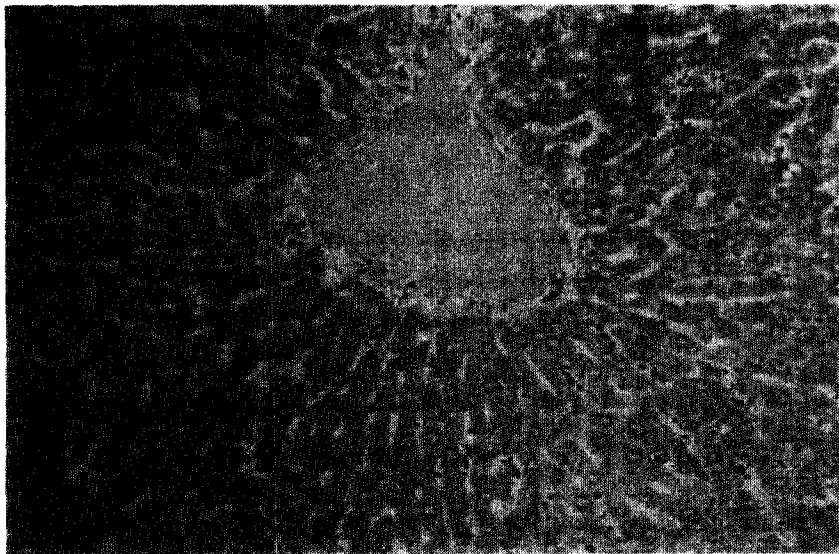
**Photo. 1.** Liver of rat fed high fat diet for 3 months ( $\times 200$ ).



**Photo.2.** Liver of rat fed high fat diet for 5 month ( $\times 200$ ).



**Photo . 3.** Liver of rat fed high fat diet and orally administered to ginseng extract (100 mg/kg b.w.) for 3 months (x 200).



**Photo . 4.** Liver of rat fed high fat diet and orally administered to ginseng extract (50mg/kg b.w.) for 3 months (x 200).

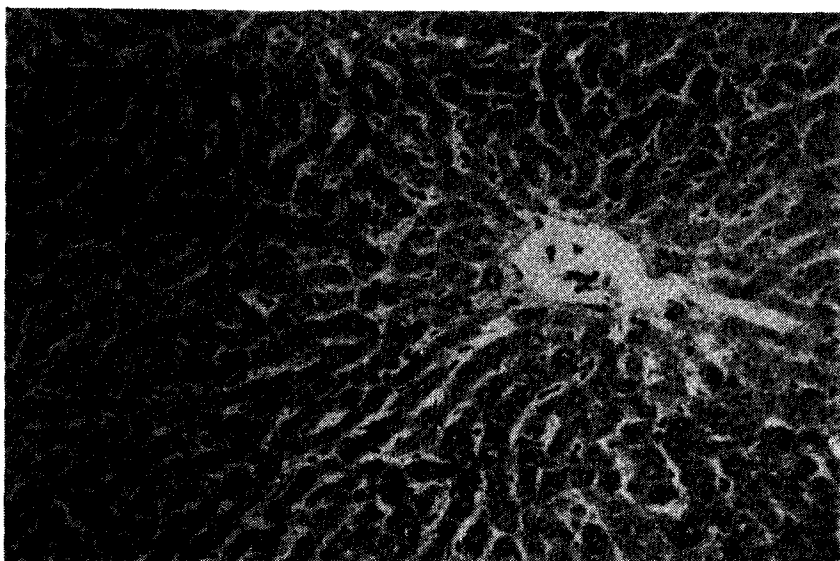


Photo. 5. Liver of control rat ( $\times 200$ ).

### 要 約

고지방식이(우지 30%함유)로 Sprague-Dawley rat( $\mu$ ) 약 200g을 1, 3, 5개월간 사육하면서 인삼 ethanol extract 50, 100mg/kg b.w 을 경구투여하였다. 이들 각 실험군의 체중, 부고환지방조직무게, 지방세포의 크기를 측정하고, 지방조직과 간에서의 지방합성과 지방분해를 실험하였으며 간을 병리조직검사 하였다.

1. 고지방식이로 사육하면서 인삼을 투여한군은 지방축적에 의한 체중, 부고환지방조직무게, 지방세포 증대를 억제하였다.
2. 인삼투여는 adrenalin 에 의한 지방분해의 증가에는 영향을 미치지 않았으며, 인삼의 ethanol extract, petroleum ether extract, saponin, alkaloid 분획은 *in vitro* 에서 정상적인 환취지방조직에서 adrendlin 에 의한 지방분해를 억제하는 경향이였다.
3. D-[u- $^{14}$ C]-glucose 와 [1- $^{14}$ C]-palmitic acid 로부터 지방조직과 간에서 지방합성은 인삼투여로 현저히 억제되었다.
4. 병리조직학적소견에서 고지방식이군에서는 지방간이 나타났으며 인삼투여군은 거의 지방간이 나타나지 않는 정상소견이였다.
5. 이상의 결과를 종합해볼때 인삼의 투여는 지방합성을 억제함으로써 고지방식이에 의한 비만유발에서 개선효과를 나타내었다.

## Literature Cited

1. Lehninger, L. A. : *Principles of Biochemistry*. Worth Publishers Inc. New York p. 762 (1982).
2. Guyton, C. A. : *Textbook of Medical Physiology*, 15th Ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia p. 975 (1976).
3. Williams, H. R. : *The Textbook of Endocrinology*, W. B. Saunders Company, Philadelphia p. 1082 (1968).
4. Beeson, B. P., W. McDermott and J. B. Wyngaarden : *Cecil Textbook of Medicine*, 15th Ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia p. 1692 (1979).
5. 小林克祐 : *Tokyo Tanabe Quarterly* **No. 32**, p. 37 (1981).
6. Marshall, B. N., R. J. Barnett and J. Mayer : *Pro. Soc. Exp. Biol. Med.* **131**, 288 (1969).
7. Debons, F. A., I. Krinsky, A. From and K. J. Cloutier : *Am. J. Physiology* **219**, 1403 (1970).
8. Marchand, L. Y. and P. Freychet and B. Jeanrenaud : *Endocrinology* **102**, 74 (1978).
9. Rutman, J. R. and F. D. Bloomer : *Science* **153**, 1000 (1979).
10. Friedman, M., S. R. Flek and S. O. Byers : *Pro. Soc. Exp. Biol. Med.* **131**, 759 (1969).
11. Friedman, M., S. R. Flek and S. O. Byers : *Pro. Soc. Exp. Biol. Med.* **131**, 759 (1969).
12. Byers, O. S., M. Friedman, and R. Neuman : *Pro. Soc. Exp. Biol. Med.* **145**, 442 (1974).
13. Goodman, A. and L.S. Gilman : *The Pharmacology of basis of therapeutics*. 6 Ed. Macmillan Publishing Co. Inc. New York p. 171 (1980).
14. 山本昌弘 : 약용인삼—그연구와 진보 (공립출판·일본) p. 231 (1981).
15. Sakakibaru, K. Y. Shibata, T. Higashi, S. Sanda and J. Shoji : *Chem. Pharm. Bull.* **23(5)**, 1009(1975).
16. Gammori, K., F. Miyamoto, Y. Shilbata, T. Higashi, S. Sanda and J. Shoji : *Chem. Pharm. Bull.* **24(2)**, 2985 (1976).
17. Ikebara, M., Y. Shilbata, T. Higasi, S. Sanda and J. Shoji : *Chem. Pharm. Bull.* **26(9)**, 2844 (1978).
18. Yokuzawa, T., T. Kobayashi, H. Oura, and Y. Kawashima : *Chem Pharm. Bull.* **33(9)**, 2893 (1985).
19. Rodbell, M. : *J. Biological Chemistry* **239**, 775 (1964).
20. Vincentm D. : *J. Clin. Invest.* **35**, 150 (1956).
21. 奥田拓道, 武田悦子 : 肥滿症 研究會誌 (1977).
22. Yen, T. T. and J. A. Steinmett : *Horm. Metab. Res.* **4**, 231 (1972).
23. Carnie, A. J. and D. G. Smith : *FEBS Letters.* **90**, 132 (1978).
24. Park, C. W. and M. S. Kim : *Korean J. Pharmacology* **10**, 41 (1974).
25. Ohminani, H., Y. Kimura, H. Okuda, T. Tani, S. Arichi and T. Hayashi : *Planta Medica* **41**, 351 (1981).
26. Do, J. H., S. D. Kim and H. Okuda : *Korean J. Ginseng Sci.* **6**, 2 (1982).
27. 關谷散三, 奥田拓道 : *Proc. Symp. Wakan-Yaku* **14**, 133 (1981).
28. Oh, S. H. : *Korean Biochem. J.* **17**, 209 (1984).