

## Diacylglycerol Acyltransferase에 대한 생약자원의 저해활성 검색

이승웅 · 고정숙 · 권오억 · 이상명 · 김영호<sup>1</sup> · 노문철 · 이현선\* · 김영국

한국생명공학연구원 순환기연구실, <sup>1</sup>충남대학교 약학대학

### Inhibitory Effects of Medicinal Herbs on Diacylglycerol Acyltransferase Activity

Seung Woong Lee, Jung Suk Ko, Oh Eok Kwon, Sang-Myung Lee, Young Ho Kim<sup>1</sup>,

Mun-Chual Rho, Hyun Sun Lee\* and Young Kook Kim

*Cardiovascular Research Laboratory, Korea Research Institute of  
Bioscience and Biotechnology, P.O. Box 115, Yusong, Taejeon 305-600,*

*<sup>1</sup>College of Pharmacy, Chungnam National University, Taejeon 305-764, Korea*

**Abstract** – The inhibitory effects of methanol extracts of 135 medicinal herbs on diacylglycerol acyltransferase (DGAT) activity were investigated. DGAT was partially purified from rat liver. Eleven kinds of methanol extracts of medicinal herbs including *Evodiae Fructus* showed a mild inhibitory effect with the concentration of 125 µg/ml (above 40% inhibition). Six kinds of methanol extracts including *Ephedrae Herba* exhibited a weak inhibition. Among them, three kinds of butanol extracts (*Sophorae Radix*, *Arecae Semen*, *Caesalpiniae Lignum*) and the chloroform extracts of *Evodiae Fructus* showed significant inhibitory activities (above 60% inhibition) at the same concentration.

**Key words** – Herbal drugs, diacylglycerol acyltransferase, rat liver.

중성지방(triacylglycerol)은 에너지 저장의 중요한 역할을 하고 있다. 그러나 중성지방이 인체의 조직이나 장기에 과도하게 축적되면 지방간, 비만, hypertriglyceridemia(고 중성지방 혈증)등을 야기시켜 동맥경화, 당뇨병, 대사성 장애 및 장기의 기능 저하 등의 심각한 질병을 유발한다. 그러므로 중성지방 생합성을 조절함으로써 이러한 질병의 예방 및 치료를 기대할 수 있다<sup>1)</sup>. 중성지방의 생합성에 관여하는 중요한 효소인 acyl CoA:diacylglycerol acyltransferase(DGAT)는 microsomal enzyme으로서 여러 조직에 광범위하게 분포되어 있다. DGAT는 소장에서의 지방산의 흡수, lipoprotein assembly, 혈액내의 중성지방 농도 조절, 지방세포내의 지방 저장, 근육에서의 에너지 대사

와 유즙 생성 등에 관련되어 있으며, 식물체의 경우 seed oil의 생성에 중요한 역할을 담당하고 있다<sup>2)</sup>. 이 효소는 세포내의 중성지방 합성의 주요한 경로인 glycerol 3-phosphate pathway의 마지막 단계를 촉매하는 효소로서 sn-1,2-diacylglycerol과 fatty acyl CoA를 기질로 사용하여 중성지방을 생성한다.

DGAT의 생화학적 연구는 40년 전부터 시작되었지만 membrane에 결합되어 있는 성질 때문에 효소의 분리에 어려움이 있었다. 1998년 DGAT 유전자가 cloning됨으로써 중성지방의 생합성과 비만의 관계를 연구하는데 중요한 molecular tool을 제공하였다<sup>3,4)</sup>. 최근 새로 동정된 DGAT gene의 *in vivo* 기능을 밝히기 위해 만들어진 DGAT-deficient mice로부터 DGAT에 의해 매개되는 중성지방의 생합성을 저해함으로써 비만의 조절에 유용하다는 사실을 시사하는 보고가 있

\*교신저자 : Fax : 042-861-2675

었다<sup>5)</sup>. 천연 유래의 DGAT 저해제로는 곰팡이로부터 분리된 amidepsine A~D (*Humicola* sp. FO-2942, IC<sub>50</sub>: 10.2 μM~51.6 μM)<sup>6)</sup>, xanthohumol (*Humulus lupulus*, IC<sub>50</sub>: 50.3 μM)<sup>7)</sup>, roselipins (*Gliocladium roseum* KF-1040, IC<sub>50</sub>: 15.0 μM~22.0 μM)<sup>8)</sup>, eicosa-pentaenoic acid<sup>9)</sup>가 알려져 있을 뿐이며 현재까지 화학 합성품으로 알려진 저해제는 보고된 바 없다.

본 연구실에서는 비만과 고지혈증 개선 및 치료제를 개발할 목적으로 DGAT 효소 저해제를 탐색해 오고 있으며 본보에서는 135종의 국내 식물자원의 MeOH 추출물에 대한 DGAT 저해활성 검색 결과를 보고하고자 한다.

## 재료 및 방법

**실험재료** - 시료로 사용한 식물재료는 시중 한약건재상(대전소재)에서 구입하여 사용하였다.

**시약 및 기기** - DGAT 저해활성 검색을 위한 시료는 DMSO(Sigma Co.) 또는 MeOH에 녹여 조제하였으며, 효소의 활성측정을 위하여 bovine serum albumin(Sigma), [<sup>14</sup>C]palmitoyl CoA(Amersham), sn-1,2-dioleoylglycerol(Sigma)을 사용하였고, 방사능 측정에는 Wallac micribeta counter를 사용하여 측정하였다.

**식물추출물의 조제** - 시료 약 5 g에 100 ml의 MeOH을 가하여 실온에서 3일간씩 2회 추출한 다음 추출액을 농축하여 MeOH 추출물을 조제하였고 용매의 분배를 이용하여 CHCl<sub>3</sub>, BuOH, H<sub>2</sub>O 분획을 조제하였다. 검액시액은 DMSO 또는 MeOH에 녹여 5 mg/ml의 농도로하여 stock solution을 만든 후 희석하여 사용하였다.

**DGAT 효소원의 분리**<sup>10)</sup> - 효소원으로는 흰쥐(Male Sprague-Dawley rat, 250~300 g)의 간을 분리하여 buffer A(0.25 M sucrose, 1.0 mM EDTA, 10 mM Tris-HCl, pH 7.4)로 세척하고 teflon-glass homogenizer로 균질화하였다. 균질액을 14,000×g에서 4°C, 15분 동안 원심분리하여 상등액을 얻었다. 이 상등액을 다시 100,000×g에서 4°C, 1시간 동안 원심분리하였다. DGAT가 포함된 microsome의 분리를 위해 침전물에 buffer B(0.25 M sucrose, 10 mM Tris-HCl, pH 7.4)를 가하여 100,000×g에서 4°C, 1시간 동안 다시 원심분리하여 생성된 침전물에 buffer B(4 ml)를 가해 용해시키고 표준물질로 bovine serum albumin을 사용하여 Lowry method<sup>11)</sup>를 사용하여 단백질의 농도

를 결정하였다. 용액은 10 mg/ml의 농도로 희석하고 분주하여 -135°C에서 보관하여 사용하였다.

**DGAT 효소활성 측정**<sup>10)</sup> - DGAT 효소원으로 rat의 microsomal protein과 기질로서 sn-1,2-diacylglycerol과 [<sup>14</sup>C]palmitoyl-CoA를 사용하여 생성된 [<sup>14</sup>C]triacylglycerol의 방사능의 양을 측정하였으며 그 과정을 간단히 살펴보면 다음과 같다.

반응액은 175 mM Tris-HCl(pH 8.0), 20 μl의 bovine serum albumin(10 mg/ml), 8 mM의 MgCl<sub>2</sub>, 30 μM의 [<sup>14</sup>C]palmitoyl CoA(0.02 μCi, Amersham), 200 μM의 sn-1,2-dioleoylglycerol을 포함한다. 여기에 MeOH 또는 DMSO에 녹인 시료액 10.0 μl을 가하고 100~200 μg의 microsomal protein을 넣은 다음 25°C에서 10분간 반응시킨 후, stop solution(2-propanol/heptane/H<sub>2</sub>O = 80/20/2, v/v/v) 1.5 ml을 가하여 반응을 정지시켰다. 생성된 [<sup>14</sup>C]triacylglycerol을 분리하기 위하여 1 ml의 heptane과 0.5 ml의 H<sub>2</sub>O를 가하여 진탕한 후 상층액 1 ml을 취하고 여기에 2 ml의 alkaline ethanol 용액(EtOH/0.5 N NaOH/H<sub>2</sub>O = 50/10/40, v/v/v)를 가하여 진탕하였다. 상층액 0.65 ml을 취하여 LSC(liquid scintillation counter)로 방사능의 양을 측정하여 다음의 방법으로 DGAT의 효소활성 저해율을 계산하였다.

$$\begin{aligned} \% \text{ of Inhibition} &= (Sc - Ss)/Sc \times 100 \\ &= [(Tc - Nc) - (Ts - Ns)]/Tc - Nc \times 100 \\ Sc &= \text{specific binding of control,} \\ Ss &= \text{specific binding of sample} \\ Tc &= \text{total bonding of control,} \\ Ts &= \text{total binding of sample} \\ Nc &= \text{nonspecific binding of control,} \\ Ns &= \text{nonspecific binding of sample} \end{aligned}$$

## 결과 및 고찰

DGAT 효소원으로 rat의 microsomal protein과 기질로서 sn-1,2-diacylglycerol 및 [<sup>14</sup>C]palmitoyl-CoA를 사용하여 135종의 생약자원의 MeOH 추출물에 대한 효소 저해활성을 조사하였다. 반응액에 heptane을 가하여 수용성의 [<sup>14</sup>C]palmitoyl-CoA을 제거하고 heptane층으로 이행된 [<sup>14</sup>C]triacylglycerol의 방사능의 양을 LSC(liquid scintillation counter)로 측정하여 시료의 저해활성을 검정했다.

**Table 1.** Inhibitory effects of methanol extracts from medicinal plants on diacylglycerol acyltransferase

Herbal drugs	Scientific name	Inhibition rate(%)*	Family
Puerariae Radix (갈근)	<i>Pueraria thunbergii</i>		Leguminosae
Puerariae Flos (갈화)	<i>Pueraria thunbergii</i>		Leguminosae
Chrysanthemi Flos (감국)	<i>Chrysanthemum indicum</i>	14	Compositae
Glycyrrhizae Radix (감초)	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	23	Leguminosae
Angelicae Koreanae Radix (강활)	<i>Angelica koreana</i>		Umbelliferae
Zingiberis Rhizoma (건강)	<i>Zingiber officinale</i>	25	Zingiberaceae
Rehmanniae Radix (건지황)	<i>Rehmania glutinosa</i>		Scrophulariaceae
Cassiae Semen (결명자)	<i>Cassia obtusifolia</i>		Leguminosae
Cinnamomi Ramulus (계지)	<i>Cinnamomum cassia</i>		Lauraceae
Cinnamomi Cortex (계피)	<i>Cinnamomum cassia</i>	12	Lauraceae
Angelicae tenuissimae Radix (고본)	<i>Angelica tenuissima</i>	16	Umbelliferae
Sophorae Radix (고삼)	<i>Sophora flavescens</i>	51	Leguminosae
Drynariae Rizoma (골쇄보)	<i>Drynaria fortunei</i>	20	Polypodiaceae
Agastachis Herba (괭향)	<i>Agastache rugosa</i>	22	Labiatae
Trichosanthis Radix (괭투인)	<i>Trichosanthes kirilowii</i>	36	Cucurbitaceae
Sophorae Flos (괴화)	<i>Sophora japonica</i>		Leguminosae
Lycii Fructus (구기자)	<i>Lycium chinense</i>		Solanaceae
Lonicerae Flos (금은화)	<i>Lonicera japonica</i>		Capripoliaceae
Platycodi Radix (길경)	<i>Platycodon grandiflorum</i>		Campanulaceae
Phragmitis Rhizoma (노근)	<i>Phragmites communis</i>		Gramineae
Angelicae gigantis Radix (당귀)	<i>Angelica gigas</i>	25	Umbelliferae
Cirsii Herba (대계)	<i>Cirsium japonicum</i>	22	Compositae
Arecae Pericarpium (대북피)	<i>Areca catechu</i>		Palmae
Persicae Semen (도인)	<i>Prunus persica</i>		Rosaceae
Araliae cordatae Radix (독활)	<i>Aralia cordata</i>		Araliaceae
Benincasae Semen (동과자)	<i>Benincasa hispida</i>	15	Cucurbitaceae
Eucommiae Cortex (두충)	<i>Eucommia ulmoides</i>		Leguminosae
Junci Medulla (등심초)	<i>Juncus effusus</i>	10	Juncaceae
Ephedrae Herba (마황)	<i>Ephedra sinica</i>	30	Ephedraceae
Vitidis Fructus (만형자)	<i>Vitex rotundifolia</i>		Verbenaceae
Liriopis Tuber (맥문동)	<i>Liriope platyphylla</i>		Liliaceae
Hordei Fructus Germinatus (맥아)	<i>Hordeum vulgare</i>		Gramineae
Moutan Cortex Radicis (목단피)	<i>Paeonia moutan</i>		Paeoniaceae
Akebiae Caulis (목통)	<i>Akebia quinata</i>		Lardizabalaceae
Saussureae Radix (목향)	<i>Saussurea lappa</i>	18	Compositae
Menthae Herba (박하)	<i>Mentha arvensis</i> var. <i>piperascens</i>	46	Labiatae
Pinelliae Tuber (반하)	<i>Pinellia ternata</i>		Araceae
Sinomenii Caulis et Rhizoma (방기)	<i>Sinomenium acutum</i>		Menispermaceae
Ledebouriellae Radix (방풍)	<i>Ledebouriella seseloides</i>		Umbelliferae
Bombycis Corpus (백강잠)	<i>Bombyx mori</i>		Bombycidae
Amomi cardamomi Fructus (백두)	<i>Amomum cardamomum</i>	59	Zingiberaceae
Aconiti koreani Tuber (백부자)	<i>Aconitum koeranum</i>		Ranunculaceae
Thujae Semen (백자인)	<i>Thuja orientalis</i>	20	Cupressaceae
Angelicae dahuricae Radix (백지)	<i>Angelica dahurica</i>		Umbelliferae
Tribuli Fructus (백질여)	<i>Tribulus terrestris</i>	16	Zygophyllaceae
Atractylodis Rhizoma alba (백출)	<i>Atractylodes japonica</i>		Compositae

Table 1. Continued

Herbal drugs	Scientific name	Inhibition rate(%)*	Family
Dolichoris Semen (백편두)	<i>Dolichos lablab</i>		Leguminosae
Rubi Fructus (복분자)	<i>Rubus coreanus</i>	18	Rosaceae
Hoelen cum Radix (복신)	<i>Pachyma hoelen</i>		Polyporaceae
Zedoariae Rhizoma (봉출)	<i>Curcuma zedoaria</i>	37	Zingiberaceae
Aconiti Tuber (부자)	<i>Aconitum carmichaeli</i>		Ranunculaceae
Torreyae Semen (비자)	<i>Torreya nucifera</i>		Taxaceae
Arecae Semen (빈랑자)	<i>Areca catechu</i>	49	Palmae
Belamcandae Rhizoma (사간)	<i>Belamcanda chinensis</i>	34	Iridaceae
Adenophorae Radix (사삼)	<i>Adenophora tetraphylla</i>		Campanulaceae
Torilidis Fructus (사상자)	<i>Torilis japonica</i>	62	Umbelliferae
Amomi semen (사인)	<i>Amomum xanthioides</i>	54	Zingiberaceae
Crataegi Fructus (산사자)	<i>Crataegus pinnatifida</i>		Rosaceae
Corni Fructus (산수유)	<i>Cornus officinalis</i>		Coronaceae
Dioscorese Rhizoma (산약)	<i>Dioscorea japonica</i>		Dioscoreaceae
Ziziphi spinosi Semen (산조인)	<i>Zizyphus vulgaris</i>	12	Rhamnaceae
Scirpi Rhizoma (삼능)	<i>Scirpus flaviatilis</i>		Cyperaceae
Loranthi Ramulus (상기생)	<i>Loranthus parasiticus</i>	13	Loranthaceae
Mori Radicis Cortex (상백피)	<i>Morus alba</i>		Moraceae
Haliotidis Concha (석결명)	<i>Haliotis gigantea</i>		Haliotidae
Dendrobii Herba (석곡)	<i>Dendrobium nobile</i>		Orchidaceae
Acori graminei Rhizoma (석창포)	<i>Acorus gramineus</i>	13	Araceae
Cicadidae Periostracum (선퇴)	<i>Cryptotympana pustulata</i>	15	Cicadidae
Agrimoniae Herba (선학초)	<i>Agrimonia pilosa</i> var. <i>japonica</i>	10	Rosaceae
Asiasari Rdx (세신)	<i>Asiasarum sieboldi</i>	18	Aristolochiaceae
Caesalpiniae Lignum (소목)	<i>Caesalpinia sappan</i>	56	Leguminosae
Perillae Herba (소엽)	<i>Perilla frutescen</i> var. <i>acuta</i>	44	Labiatae
Perillae Semen (소자)	<i>Perilla sikokiana</i>		Labiatae
Rehmanniae Radix Preparata (숙지황)	<i>Rehmannia glutinosa</i>		Scrophulariaceae
Cimicifugae Rhizoma (승마)	<i>Cimicifuga heracleifolia</i>		Ranunculaceae
Bupleuri Radix (시호)	<i>Bupleurum falcatum</i>	10	Umbelliferae
Massa Medicata Fermentata (신곡)			
Magnoliae Flos (신이)	<i>Magnolia denudata</i>	28	Magnoliaceae
Artemisiae asiaticae Herba (애엽)	<i>Artemisia asiatica</i>	17	Compositae
Nelumbinis Semen (연자육)	<i>Nelumbo nucifera</i>		Nymphaeaceae
Mume Fructus (오매)	<i>Prunus mume</i>		Rosaceae
Schizandrae Fructus (오미자)	<i>Schizandra chinensis</i>		Schizandraceae
Evidiae Fructus (오수유)	<i>Evodia rutaecarpa</i>	61	Rutaceae
Gentianae scabrae Radix (용담)	<i>Gentiana scabra</i> var. <i>buergeri</i>		Gentianaceae
Longanae Arillus (용안육)	<i>Euphoria longana</i>		Sapindaceae
Arctii Semen (우방자)	<i>Arctium lappa</i>		Compositae
Achyranthis Radix (우슬)	<i>Achyranthes japonica</i>		Amarathaceae
Polygalae Radix (원지)	<i>Polygala tenuifolia</i>		Polygalaceae
Clematidis Radix (위령선)	<i>Clematis mandshurica</i>		Ranunculaceae
Cistanchis Herba (육종용)	<i>Cistanche deserticola</i>		Orobanchaceae
Coicis Semen (의이인)	<i>Coix lacryma-jobi</i> var. <i>ma-yuen</i>		Gramineae

Table 1. Continued

Herbal drugs	Scientific name	Inhibition rate(%)*	Family
Artemisiae capillaris Herba (인진호)	<i>Artemisia capillaris</i>	32	Compositae
Asteris Radix (자원)	<i>Aster tataricus</i>		Compositae
Polyporus (저명)	<i>Polyporus umbellatus</i>	13	Polyporaceae
Paeoniae Radix rubra (적작약)	<i>Paeonia albiflora</i>		Paeoniaceae
Anthrisci Radix (전호)	<i>Anthriscus sylvestris</i>	40	Umbelliferae
Caryophylli Flos (정향)	<i>Eugenia caryophyllata</i>		Myrtaceae
Gleditsiae Spina (조각자)	<i>Gleditsia japonica</i> var. <i>koraiensis</i>	41	Leguminosae
Bamusae Caulis in Taeniam (죽여)	<i>Phyllostachys nigra</i> var. <i>henosis</i>	22	Bambusaceae
Aurantii Fructus (지각)	<i>Citrus aurantium</i>		Rutaceae
Lycii Radicis Cortex (지골피)	<i>Lycium chinense</i>		Solanaceae
Anemarrhenae Rhizoma (지모)	<i>Anemarrhena asphodeloides</i>		Liliaceae
Auranti nobilis Pericaroiium (진피)	<i>Citrus unshiu</i>		Rutaceae
Plantaginis Semen (차전자)	<i>Plantago asiatica</i>		Plantaginaceae
Xanthii Fructus (창이자)	<i>Xanthium strumarium</i>		Compositae
Atractylodis Rhizoma (창출)	<i>Atractylodes japonica</i>	50	Compositae
Cnidii Rhizoma (천궁)	<i>Cnidium officinale</i>		Umbelliferae
Arisaematis Tuber (천남성)	<i>Arisaema amurense</i>		Araceae
Gastrodiae Rhizoma (천마)	<i>Gastrodia elata</i>		Orchidaceae
Asparagi Tuber (천문동)	<i>Asparagus cochinchinensis</i>		Liliaceae
Rubiae Radix (천초)	<i>Rubia akane</i>	12	Rubiaceae
Trichosanthis Radix (천화분)	<i>Trichosanthes kirilowii</i>		Cucurbitaceae
Aurantii immatri Pericarpium (청피)	<i>Cirsium unshiu</i>		Rutaceae
Amomi tsao-ko Fructus (초과)	<i>Amomum tsao-ko</i>		Zingiberaceae
Aconiti ciliare Tuber (초오)	<i>Aconitum ciliare</i>		Ranunculaceae
Gardeniae Fructus (치자)	<i>Gardenia jasminoides</i>		Rubiaceae
Alismatis Rhizoma (택사)	<i>Alisma orientale</i>	22	Alismataceae
Cuscutae Semen (토사자)	<i>Cuscuta chinensis</i>		Comvolvulaceae
Tetrapanax Medulla (통초)	<i>Tetrapanax papyriferus</i>		Araliaceae
Tigllii Semen (파두)	<i>Croton tiglium</i>	15	Euphobiaceae
Fritillariae Bulbus (패모)	<i>Fritillaria thunbergii</i>		Liliaceae
Typhae Pollen (포황)	<i>Typha orientalis</i>		Typhaceae
Notarchi leachii Ovum (해분)	<i>Notarchus leachii freeri</i>	23	Aplysiidae
Cyperi Rhizoma (향부자)	<i>Cyperus rotundus</i>	24	Cyperaceae
Elsholtziae Herba (향유)	<i>Elsholtzia ciliata</i>	18	Libiateae
Scrophulariae Radix (현삼)	<i>Scrophularia buergeriana</i>		Scrophulariaceae
Corydalis tuber (현호색)	<i>Corydalis ternata</i>		Papaveraceae
Nepetae spica (헹개)	<i>Nepeta japonica</i>	13	Labiatae
Trigonellae Semen (호로파)	<i>Trigonella foenum-grecum</i>		Leguminosae
Picrorrhizae Rhizoma (호황련)	<i>Picrorrhiza kurroa</i>		Scrophulariaceae
Carthami Flos (홍화)	<i>Carthamus tinctoris</i>	14	Compositae
Scutellariae Radix (황금)	<i>Scutellaria baicalensis</i>	11	Labiatae
Coptidis Rhizoma (황련)	<i>Coptis japonica</i>		Ranunculaceae
Phellodendri Cortex (황백)	<i>Phellodendron amurense</i>		Rutaceae
Foeniculi Fructus (회향)	<i>Foeniculum vulgare</i>		Umbelliferae

\*All test samples were tested at the concentration of 125 ug/ml in DGAT enzyme assay mixture

\*Values are expressed as mean of two replications

**Table 2.** Inhibition of DGAT activity by solvent fractions of medicinal herbs

Plant Name	Latin Name	Inhibition rate (%) <sup>*</sup>			
		MeOH	CHCl <sub>3</sub>	BuOH	H <sub>2</sub> O
Sophorae Radix	<i>Sophora flavescens</i>	54	46	61	-
Menthae Herba	<i>Mentha arvensis</i> var. <i>piperascens</i>	46	24	37	50
Amomi cardamomi Fructus	<i>Amomum cardamomum</i>	59	60	15	-
Arecae Semen	<i>Areca catechu</i>	49	-	76	-
Torilidis Fructus	<i>Torilis japonica</i>	62	50	10	-
Caesalpiniae Lignum	<i>Caesalpinia sappan</i>	56	-	64	27
Perillae Herba	<i>Perilla frutescens</i> var. <i>acuta</i>	44	55	-	51
Evodiae Fructus	<i>Evodia rutaecarpa</i>	61	69	-	-
Atractylodis Rhizoma	<i>Atractylodes japonica</i>	50	57	-	-

<sup>\*</sup>All test samples were tested at the concentration of 125 µg/ml in DGAT enzyme assay mixture and values were expressed as mean of two replications.

반응액 중 MeOH 추출액의 최종농도를 125 µg/ml로 하여 처리하였을 경우, DGAT 효소에 대한 40% 이상의 저해활성을 나타내는 식물자원은 Sophorae Radix(51%), Menthae Herba(46%), Amomi cardamomi Fructus(59%), Amomi Semen(54%), Arecae Semen(49%), Torilidis Fructus(62%), Caesalpiniae Lignum(56%), Perillae Herba(44%), Gleditsiae Spina(41%), Atractylodis Rhizoma(50%), Evodiae Fructus(61%)등으로 유의성 있는 저해활성을 나타내었다(Table 1). 또한 Trichosantis Radix, Ephedrae Herba, Zedoariae Rhizoma, Belamcandae Rhizoma, Artemisiae capillaris Herba, Anthrisci Radix 등은 30~40%의 저해활성을 나타내었다. 또한 1차 활성 검색 결과, 40% 이상의 저해활성을 나타내는 식물자원들을 DGAT 효소저해 활성물질의 용매 이행성을 조사하였다. MeOH 추출물을 CHCl<sub>3</sub> 분획, BuOH 분획, H<sub>2</sub>O 분획으로 나누고 이들에 대한 저해활성을 125 µg/ml의 농도에서 검정하였다. Sophorae Radix(61%), Arecae Semen(76%), Caesalpiniae Lignum(64%)의 경우 활성물질이 BuOH 분획으로 이행되었으며, Evodiae Fructus(69%)는 CHCl<sub>3</sub> 분획으로, Perillae Herba(55%, 51%)은 CHCl<sub>3</sub>와 H<sub>2</sub>O 분획으로 활성 물질이 이행되었다(Table 2).

DGAT는 지방대사에 관여하는 효소로 알려져 있으며 최근 만들어진 DGAT-deficient mice는 이 효소와 지방산의 생합성과의 관련성에 관한 더 많은 정보를 제공했으며 특히 비만과의 밀접한 관련성을 제시하였다. 현재까지 4종의 천연물 유래의 DGAT 저해제가 알려져 있을 뿐이며 아직까지 합성 저해제는 보고된

바 없다. 이들 중 가장 강한 저해제로 보고된 amidopsine A의 IC<sub>50</sub> 값이 10.5 µM 정도로 아직까지 강력한 저해제가 발견되지 않고 있다.

따라서, 현재 DGAT 효소 저해활성 탐색 결과, 강한 저해활성을 보이는 식물자원의 추출물에 대하여 활성성분을 분리하고 그 구조를 규명하는 연구가 진행 중에 있으며, 앞으로 *in vivo* 동물모델에 대한 효능 검정 및 작용기작 연구가 진행되어야 할 것으로 기대된다.

## 사 사

본 연구는 21세기 프론티어연구개발사업인 자생식물이용기술개발사업단의 연구지원(과제번호#PF002101-00)에 의해 수행되었습니다.

## 인용문헌

1. Bray, G. A. and Tartaglia, L. A. (2000) Medicinal strategies in the treatment of obesity. *Nature* **404**: 672-677.
2. Lassner, M. (1997) Transgenic oilseed crops: a transition from basic research to product development. *Lipid Technol.* **9**: 5-9.
3. Cases, S., Smith, S. J., Zheng, Y., Myers, H. M., Lear, S. R., Sande, E., Novak, S., Collins, C., Welch, C. B., Lusis, A. J., Erickson, S. K. and Farese Jr, R. V. (1998) Identification of a gene encoding an acyl CoA: diacylglycerol acyltransferase, a key enzyme in triacylglycerol synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**: 13018-13023.

4. Farese Jr, R. V., Cases, S. and Smith, S. J. (2000) Triglyceride synthesis: insights from the cloning of diacylglycerol acyltransferase. *Curr. Opin. Lipidol.* **11**: 229-234.
5. Smith, S. J., Cases S., Jensen, D. R., Chen, H. C., Sande, E., Tow, B., Sanan, Raber, J., Eckel, R. H. and Farese Jr, R. V. (2000) Obesity resistance and multiple mechanisms of triglyceride synthesis in mice lacking Dgat. *Nat. Genet.* **25**: 87-90.
6. Tomoda, H., Ito, M., Tabata, N., Masuma, R., Yamaguchi, Y. and Omura, S. (1995) Amidepsines, inhibitors of diacylglycerol acyltransferase produced by *Humicola* sp. FO-2942. *J. Antibiotics* **48**: 937-941.
7. Tabata, N., Ito, M., Tomoda, H. and Omura, S. (1997) Xanthohumols, diacylglycerol acyltransferase inhibitors, from *Humulus lupulus*. *Phytochemistry* **46**: 683-887.
8. Tomoda H., Ohyama Y., ABE T., Tabata, N., Namikoshi, M, Yamaguchi, Y., Masuma, R. and Omura, S (1999) Roselipins, inhibitors of diacylglycerol acyltransferase, produced by *Gliocladium roseum* KF-1040. *J. Antibiotics* **52**: 689-694.
9. Rustan, A. C., Nossen, J., Christiansen, E. N. and Drevon, C. A. (1988) Eicosapentaenoic acid reduces hepatic synthesis and secretion of triacylglycerol by decreasing the activity of acyl-coenzyme A:1,2-diacylglycerol acyltransferase. *J. Lipid Res.* **29**: 1417-1426.
10. Rosalind, A. and Coleman, A. (1992) Diacylglycerol acyltransferase and monoacylglycerol acyltransferase from liver and intestine. *Methods Enzymol.* **209**: 98-103.
11. Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J. (1951) Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* **193**: 265-275.

(2001년 7월 20일 접수)