

## 큰번데기동충하초(*Cordyceps militaris*)의 혈당강하효과

권영민 · 조수민 · 김지현 · 이재희 · 이연아 · 이승정 · 이민원\*

중앙대학교 약학대학

### Hypoglycemic Effect of *Cordyceps militaris*

Young Min Kwon, Su Min Cho, Jee Hun Kim, Jae Hee Lee,  
Yeon Ah Lee, Seung Jung Lee and Min Won Lee\*

College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

**Abstract** – *Cordyceps militaris* (CM) has been used as a tonics in the traditional medicine. To investigate the anti-diabetic principle of CM, activity guided fractionation was conducted. Hot water extract of CM was fractionated into 3 parts: above 100,000(A), 100,000 ~ 20,000(B), below 20,000(C) in molecular weight using in membrane filter system. All fractions showed mild hypoglycemic activity in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats by oral administration (300 mg/kg). The fraction C which was most active among them was fractionated again into two parts, C-1 and C-2 by Sephadex LH 20 column chromatography. The fraction C-1 showed hypoglycemic activity but C-2 did not show activity compared with control in STZ mice. In glucose-fed hyperglycemic mice, fraction C, C-1 and C-2 also showed significant glucose lowering activity. Their decreasing rates of plasma glucose level after 1 hours administrations of fraction C, C-1 and C-2 were 24.5%, 29.3% and 22.0%, respectively (Tolbutamide: 48.4%). These results suggested that CM has both insulin like and insulin release promoting activity and could be developed as an antidiabetic agent.

**Key words** – *Cordyceps militaris*, hypoglycemic effect, antidiabetic

큰번데기동충하초(*Cordyceps militaris*)는 자낭균강(Ascomycetes) 맥각균과(Clavicipitaceae) 코디셉스속(*Cordyceps* spp.)에 속하고 북동충하초(北冬蟲夏草), 잠용충초, 용초라고도 불리며 나비목의 번데기에 기생하는 자실체와 번데기의 복합체이다. 겨울에는 균사를 땅속에 있는 번데기의 체내에 뻗쳐 영양분을 취하면서 번데기는 균사로 가득 차게되어 죽게 된다. 여름철 상대습도가 높아지는 장마철에 접어들면서 기주인 번데기에서 여러 개의 자실체가 성장하여 땅속을 뚫고 나와 가늘고 긴 야구막대기모양의 형태로 자라게 된다. 전체 길이는 3.5~7 cm이고 번데기 부분이 1.5~2 cm이다. 직경이 0.2~0.5 cm인 원형으로서 초기에는 오랜 지색을 띠다가 주황색으로 변한다.<sup>1,2)</sup>

동충하초 *Cordyceps sinensis*는 중국에서 인체의 활

력을 주는 불로장생의 묘약이라고 인식되어 왔으며<sup>2,3)</sup>, 최근연구에 의하면 *Cordyceps sinensis*의 다당체부분의 혈당강하효과<sup>4,5)</sup>, 성기능 강화 및 항암효과<sup>6,7)</sup>, 면역기능강화효과<sup>8,9)</sup>, 항피로 효과<sup>10)</sup> 등이 보고되었으며, *C. sinensis* 및 *C. militaris*에서 분리된 cordycepin 및 ergosterol peroxide의 항암효과<sup>11-13)</sup> 등이 알려지고 있다. 본 연구자는 이러한 사실을 바탕으로 아직 연구되지 않은 큰번데기 동충하초(*Cordyceps militaris*)의 혈당강하약효를 밝히기 위해서 STZ 및 과량의 glucose 투여로 유발된 고혈당에 대해 각각 혈당강하 효과를 실험하였다.

### 재료 및 방법

**실험재료** – 큰번데기동충하초(*Cordyceps militaris*, 2 kg)는 2001년 6월 초당농원에서 인공재배하는 것을

\*교신저자 : Fax : 02-822-9778

제공받아 사용하였다. 즉, 현미와 번데기를 혼합한 배지에서 재배하였고, 배지부분을 제거한 자실체를 60°C에서 3일간 건조한 것을 시료로 사용하였다.

**기기 및 시약** - Molecular sieving apparatus (Sartocoon® II crossflow system)는 Sartorius(Germany)에서, Blood glucose sensor Medisence®)는 Abbott Laboratories Office(USA)에서, streptozotocin, tolbutamide는 Sigma Chem. Co.에서 구입하였고 Glucose analysis kit는 영동제약에서 구입하였으며 다른 시약과 용매는 일급시약으로 구입하였다.

**실험동물** - 실험동물로서 한림동물에서 계대 사육한 8주령된 수컷 Sprague-Dawley계 흰쥐(220~250 g) 및 순계 ICR계 수컷 생쥐(20~25 g)을 사용하였으며 12 시간/day and night cycle(22±2°C)로 air conditioning을 유지한 동물실험실에서 적응시켰으며 고형사료 및 식수를 공급하였다.

**추출 및 분획** - 큰번데기동충하초 2 kg을 물로 3회 6시간동안 수욕 상에서 온침한 후 여과하여 Membrane filter를 이용하여 분지량 10만 이상(fr. A, 0.35 g), 2만~10만(fr. B, 1.4 g), 2만 이하(fr. C, 300 g)로 분획하였으며 가장 큰 활성을 보인 fr. C를 Sephadex LH 20 컬럼크로마토그래피(gradient, H<sub>2</sub>O→MeOH)를 실시하여 다시 fr. C-1(180g)과 fr. C-2(25g)로 나누었다 (Fig. 1. 참조).

**STZ에 의해 유발된 고혈당에 미치는 효과 측정** - 당뇨를 유발시키기 위해 Streptozotocin(STZ, Sigma Chemical Co.)를 이용하였다. pH 4.5의 0.01 M citrate buffer에 용해한 STZ를 60 mg/kg씩 복강주사하고 혈당치가 300 mg/dl 이상되는 동물만 당뇨쥐로 간주하여 사용하였다. 혈당치가 안정화된 쥐 6마리를 한 군으로 하여 18시간 절식시킨 후 시료를 300 mg/kg씩 경구투여하여 2시간과 6시간 후의 혈액을 꼬리정맥에서 채취하여 Blood Glucose Sensor를 이용하여 혈당치를 측정하였으며 또한 혈액을 하대정맥에서 채취하여 3000 g

에서 30분 원심분리하여 혈청을 분리한후 glucose analysis kit를 이용하여 혈당치를 측정하였다.

**Glucose 과부하에 의한 고혈당에 미치는 효과 측정** - 18시간 절식시킨 생쥐에 glucose(3 g/kg)를 경구 투여하여 대조군으로 하고 실험군은 glucose와 시료를 같이 투여하여 1시간 후에 혈액을 꼬리정맥에서 채취하여 Blood Glucose Sensor를 이용하여 혈당치를 측정하였다.

**통계처리** - 모든 실험의 측정치는 student-t test로 처리하여 유의성 차를 검정하였으며 혈당치의 값은 시료 투여전의 혈당치를 100으로 하여 상대적으로 나타내었다.

**결과 및 고찰**

STZ에 의해 고혈당을 유발시킨 흰쥐에서 2시간, 6 시간후의 혈당치를 측정한 결과 fr. A, B 및 C 모두 대조군에 비해 13.72%, 8.10%, 21.39%의 유의성있는 혈당강하효과를 보였다(Table I. 참조). 그중 가장 많은 수득량과(Fig. 1. 참조) 활성을 보인 fr. C를 Sephadex LH 20을 이용한 컬럼 크로마토그래피를 실시하여 TLC로 모니터링하여 fr. C-1과 fr. C-2로 분획하여 STZ에 의해 고혈당을 유발시킨 생쥐의 혈당강하효과를 시험을 해보았다. 그 결과 fr. C-1은 17.52%의 유의성있

**Table I.** The hypoglycemic effect of fr. A, B and C (300 mg/kg) in streptozotocin-induced rats

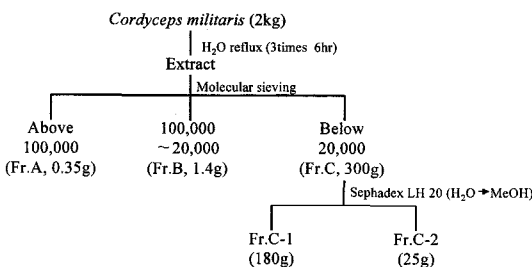
	0 hr	2 hrs	6 hrs
STZ	100	99.50±5.17	95.93±5.32
STZ + Fr. A	100	87.83±8.00*	86.28±6.87*
STZ + Fr. B	100	93.14±3.87*	91.90±1.87*
STZ + Fr. C	100	85.26±6.19**	78.61±6.72**

Hypoglycemic activity were expressed as % control and data were mean ± S.E. of 6 rats significantly different from control group (\*\*p : < 0.01, \*p < 0.05)

**Table II.** The hypoglycemic effect of fr. C-1 and C-2 (300 mg/kg) in streptozotocin-induced mice

	0 hr	3 hrs	5 hrs
STZ	100	96.83±13.52	96.83±9.49
STZ + Fr. C-1	100	82.48±11.92*	84.13±16.80
STZ + Fr. C-2	100	104.96±14.33	104.62±14.33
STZ + Tolbutamide	100	73.65±6.83**	68.91±9.72**

Hypoglycemic activity were expressed as % control and data were mean ± S.E. of 6 mice significantly different from control group (\*\*p : < 0.01, \*p < 0.05)



**Fig. 1.** Extraction and fractionation procedure.

**Table III.** The blood glucose inhibition rate of fr. C, C-1 and C-2 (300 mg/kg) in glucose-fed hyperglycemic mice

	0 hr	1 hr	Inhibition Rate (%)
Glucose	100	183.6±7.5*	
Glucose + Fr. C	100	138.7±22.7*	24.5
Glucose + Fr. C-1	100	129.9±5.5*	29.3
Glucose + Fr. C-2	100	143.1±24.2*	22.0
Glucose + Tolbutamide	100	94.7±12.4**	48.4

Hypoglycemic activity were expressed as % control and data were mean ± S.E. of 7 mice significantly different from control group (\*\*p : < 0.01, \*p < 0.05)

는 우수한 혈당강하효과를 나타냈지만 fr. C-2는 혈당 강하효과를 나타내지 않았다(Table II. 참조).

한편, glucose 과부하에 의해 고혈당을 유발시킨 생쥐에서는 fr. C, C-1 및 C-2 모두 24.5%, 29.3%, 22.0%의 유의성있는 혈당감소효과를 나타내었다(Table III. 참조).

이상과 같은 결과를 통해 볼 때, 큰 번데기 동충하초의 수용성 분획들은 STZ 및 glucose 과부하에 의해 유발된 당뇨에 모두 효과적인 것으로 나타났으며 이는 큰 번데기 동충하초의 수용성분획에 insulin과 같은 (I형 당뇨병관련) 그리고 insulin 분비를 촉진하는 (II형 당뇨병관련) 효능 물질이 함유되어 있는 것으로 판단되며 추후실험을 통해 그 유효성분을 밝혀낼 계획이다.

### 인용문헌

1. 성재모(1966) 한국의 동충하초. 교학사. 서울. 272-274.
2. Zhu, J. S., Halpern, G. M. and Jones, K. (1998) The Scientific Rediscovery of an Ancient Chinese Herbal Medicine: Cordyceps sinensis: part I. *J. Altern. Complement M.* 4: 289-303.
3. Zhu, J. S., Halpern, G. M. and Jones, K. (1998) The Scientific Rediscovery of an Ancient Chinese Herbal Regimen: Cordyceps sinensis: Part II. *J. Altern. Complement M.* 4: 2429-2457.
4. Kiho, T., Ookubo, K., Usui, S., Ukai, S. and Hirano, K. (1999) Structural features and hypoglycemic activity of a polysaccharide (CS-F10) from the cultured mycelium of *Cordyceps sinensis*. *Biol. Pharm. Bull.* 22: 966-970.
5. Kiho, T., Yamane, A., Hui, J., Usui, S. and Ukai, S. (1996) Polysaccharides in fungi. XXXVI. Hypoglycemic activity of a polysaccharide (CS-F30) from the cultural mycelium of *Cordyceps sinensis* and its effect on glucose metabolism in mouse liver. *Biol. Pharm. Bull.* 19: 294-296.
6. Huang, B. M., Hsu, C. C., Tsai, S. J., Sheu, C. C. and Leu, S. F. (2001) Effects of *Cordyceps sinensis* on testosterone production in normal mouse Leydig cells. *Life Sci.* 19: 2593-2602.
7. Liu, J., Yang, S., Yang, X., Chen, Z. and Li, J. (1997) Anticarcinogenic effect and hormonal effect of *Cordyceps militaris* Link. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 22: 111-113.
8. Yang, L. Y., Chen, A., Kuo, Y. C. and Lin, C. Y. (1999) Efficacy of a pure compound H1-A extracted from *Cordyceps sinensis* on autoimmune disease of MRL lpr/lpr mice. *J. Lab. Clin. Med.* 134: 492-500.
9. Yamaguchi, N., Yoshida, J., Ren, L. J., Chen, H., Miyazawa, Y., Fujii, Y., Huang, Y. X., Takamura, S., Suzuki, S. and Koshimura, S. (1990) Augmentation of various immune reactivities of tumor-bearing hosts with an extract of *Cordyceps sinensis*. *Biotherapy* 2: 199-205.
10. Dai, G., Bao, T., Xu, C., Cooper, R. and Zhu, J. S. (2001) CordyMax Cs-4 improves steady-state bioenergy status in mouse liver. *J. Altern. Complement Med.* 7: 231-240.
11. Bok, J. W., Lerner, L., Chilton, J., Klingeman, H. G. and Towers, G. H. (1999) Antitumor sterols from the mycelia of *Cordyceps sinensis*. *Phytochemistry* 51: 891-898.
12. Kuo, Y. C., Lin, C. Y., Tsai, W. J., Wu, C. L., Chen, C. F. and Shiao, M. S. (1994) Growth inhibitors against tumor cells in *Cordyceps sinensis* other than cordycepin and polysaccharides. *Cancer Invest.* 12: 611-615.
13. Kim, H. W., Kim, Y. H., Cai, X. F., Nam, K. S., Lee, S. J., An, H. S., Jeung, E. H., Yun, S. H., Sung, S. K., Lee, S. J. and Hyun, J. W. (2001) In Vitro Antitumor Activity of Ergosterol Peroxide Isolated from *Cordyceps militaris* on Cancer Cell Lines from Korean Patients. *Kor. J. Mycol.* 29: 61-66.

(2001년 11월 12일 접수)