

생약추출물을 이용한 키크는 쌀 개발에 관한 연구

라정찬* · 김정호 · 이종은 · 박형근 · 김성훈¹ · 강경선²

RNL 생명과학(주), 1: 경희대학교 한의학전문대학원, 2: 서울대학교 수의과대학 공중보건학교실

Studies on the Development of Rise with Plant Extracts for Enhancing Growth Rate

Jeong Chan Ra*, Jeong Ho Kim, Jong Eun Lee, Hyeong Geun Park, Sung Hun Kim¹, Kyung Sun Kang²

RNL Lifescience Ltd, 1: Department of Oncology, Kyunghee university,

2: Department of Veterinary Public Health, College of Veterinary medicine, Seoul National University

Various kinds of chinese herbs have been known as to promote growth rate of animals. We investigated the growth promoting effect of the selected plants by using fish and rats as experimental animals. In a preliminary test by using fish, *Eleutherococcus senticosus* and *Artemisia capillaris* were found to be effective. Based on this result, we manufactured the mixture of plant extracts and applied this mixture to rice, named as KiwoomiTM. When we administered KiwoomiTM to rats, it was found to be effective in growth promotion. KiwoomiTM - administered group showed 49.3% (0.75g/kg B.W.) and 52.3% (1.5g/kg.B.W.) growth promotion, respectively. On the other hand, Control group showed 46.2% growth promotion. This growth promotion was supported by increase of GH and IGF-1 level in the KiwoomiTM - administered group. From these results, we suggest that this functional rice could be helpful for growing children.

Key words : growth promotion, KiwoomiTM, Growth hormone, IGF-1

서 론

뇌하수체에서 분비되는 성장호르몬은 세포의 성장뿐만 아니라, 단백질생성 촉진, 지방분해촉진, 포유동물의 젖 분비 촉진 등 다양한 생리작용을 하는 것으로 알려져 있다. 신체성장은 세포수가 증가하고 세포의 크기가 커지면서 신체의 크기가 증가하는 것으로서 몸을 구성하는 성분인 단백질이 증가를 수반하고 골격과 근육이 커지며 이들의 기능도 강화된다. 사람의 키가 커진다는 것은 팔과 다리의 긴 뼈가 늘어나야 하는 것인데 이와 같은 성장은 호르몬의 작용에 의해서 이루어진다. 성장호르몬은 왕성한 성장을 보이는 성장기의 어린이가 가장 분비량이 많으며 성장기 이후에는 호르몬의 분비량이 급격하게 감소한다. 따라서 20대 이후부터는 호르몬 분비량은 급격하게 낮아지고 60대에는 20대에서의 분비량의 25% 이하로 감소하게 된다. 이러한 나이에 따른 성장호르몬의 감소는 노화와 직접적으로 관계가 있으며, 그

원인은 성장호르몬의 결핍 때문이라고 여겨진다¹⁾. 최근 우리 사회는 경제 성장으로 식습관의 변화와 영양상태의 개선으로 인해 소아와 청소년의 발육상태가 크게 개선되는 추세이다. 또한 큰 키를 선호하는 사회적 분위기가 형성되어 성장장애 환자 뿐 아니라 정상 소아에 있어서도 키 성장을 촉진시키는데 관심이 높아지고 있다. 이를 위한 성장 촉진방법으로는 성장호르몬 제제 투여, 일리자노프 수술 및 건강보조식품 복용 등이 주로 사용되고 있다. 그러나 현재 사용되는 이 방법들은 각기 여러 가지 문제점을 가지고 있다. 성장 호르몬 투여에 따른 부작용으로는 주사부위의 소양감, 발적, 동통, 지방위축과 고혈압, 당 불내성 (glucose intolerance), 췌장염, 전신 알레르기반응, 성장 호르몬 항체 양성, 암 발생 및 남성에게 여성화 유발 등의 증상이 나타난다. 또 다른 문제점은 성장 효과를 얻기 위해서는 성장 호르몬 이외에도 갑상선 호르몬, 비타민 D (1,25-dihydroxyvitamin D), 인슐린양 성장인자(Insulin-like-growth factor) 등 여러 가지 인자가 있으며 이러한 인자들이 서로 상호 작용하여 성장을 일으키는 때문이다²⁾. 일리자노프 수술은 양측 하지 길이가 비대칭인

* 교신저자 : 라정찬, 경기도 수원시 서둔동, RNL 생명과학(주)
 · E-mail : jera@rnl.co.kr · Tel : 031-291-1842
 · 접수 : 2003/03/31 · 수정 : 2003/04/30 · 채택 : 2003/05/29

경우에 주로 사용되는 방법이지만, 일반적인 키가 작은 사람에게 양쪽 다리 모두 억지로 늘린다면 환자의 고통이나 사회적 비용 손실을 감수하더라도 예상치 못한 부작용으로 인해 정상보행을 하지 못하는 경우도 발생할 수 있다. 따라서 천연물 등을 복용함으로써 성장호르몬의 분비를 유도할 수 있는 물질들이 많이 탐색되고 있다. 뇌하수체에서 생성되는 성장호르몬의 분비는 기본적으로 두가지 호르몬들, 즉 growth hormone-releasing hormone (GHRH)과 somatostatin에 의해 통제되는데, 동물시험 결과 천연 GHRH 뿐만 아니라 합성 Met-enkephalin 유도체들도 성장호르몬의 분비를 촉진시키는 것으로 보고되었고, 통상적으로 성장호르몬 secretagogue들이라 불리는 다양한 물질들이 뇌하수체에서의 성장호르몬 분비를 촉진하는 것으로 알려져 있다. 이러한 성장호르몬 secretagogue들로는 아미노산 류(branch chain amino acids, valine, leucine, isoleucine, ornithine, glutamine, arginine and glycine) 또는 inositol hexanicotinate과 같은 비타민들이 있으며, 인디안 약초인 Coleus forskohlii의 뿌리에서 추출된 Forskolin과 같은 식물체에 기초한 물질들도 알려져 있다. 이러한 다양한 성장호르몬 secretagogue들은 경구 투여가 가능할 뿐만 아니라 천연형이라는 점 때문에 현재 사람의 경우 노인 및 성인들을 대상으로 한 건강 식품 용도로 다양한 제품들이 개발되고 있는 상황이다. 다양한 성장호르몬 secretagogue들에 의하여 분비되는 성장호르몬은 191개의 아미노산으로 되어있으며, 깊은 잠을 잘 때 많이 나온다. 성장호르몬이 분비가 되면, 이것은 간이나 다른 조직으로 가서 각 장기와 조직의 성장 및 기능에 관여하게 되는데 특히 간에서 성장호르몬은 IGF-1(insulin-like growth factor)으로 전환이 되어 다시 혈액을 통해 각 기관과 조직으로 이동하게 된다. 따라서 성장호르몬 분비뿐만 아니라 IGH-1의 분비 또한 성장과 밀접한 관계를 가지고 있다고 할 수 있다.

IGF-1은 70개의 아미노산으로 구성된 단일쇄 폴리펩타이드로서 간에서 주로 분비된다. IGF-1은 IGF-1수용체를 통하여 자신의 기능을 발휘하게 된다. IGF-1의 생체 내 기능에 관해서 많은 연구가 실시되었으며 그러한 연구를 통하여 IGF-1의 성장촉진 이외에 단백질 합성촉진, 혈당량 감소 및 세포 분화 촉진 등 다양한 기능이 규명되었다. 예를 들면 IGF-1이 신경성 줄기세포의 증식에 필수적이며³⁾, 고령의 여자에 있어서 근력의 감소 및 운동능의 감소와 IGF-1의 생체내 농도의 감소가 직접적으로 연관되어 있음이 보고되었다⁴⁾. 또한 골격근의 재생을 IGF-1을 통하여 할 수 있다는 보고가 있으며⁵⁾, IGF-1은 세포의 증식에 중요한 역할을 하며 당뇨병(제1형 또는 제2형)에 있어서 IGF-1이 치료 효과를 나타낸다는 연구가 보고되었다⁶⁾. 또한 IGF-1의 결핍은 생후 성장의 결여, 정신발달 지연, 소두증 및 감각신경의 무감증을 초래하며, 이러한 증상을 나타내는 환자에는 성장호르몬이 정상적으로 분비가 되고, 성장호르몬에 의한 signaling이 정상적으로 이루어지나, IGF-1이 국소적으로 또는 전신적으로 생성되지 않는다는 보고도 있다⁷⁾. 한편, IGF-1이 결핍된 환자에게 IGF-1을 투여한 경우에는 체조성, 인슐린 민감성, 골 무기질 밀도 및 길이 성장이 개선된다는 보고도 있다⁸⁾. 또한 IGF-1과 IGF-1 binding protein³의 혈액내의 농도 수준이 낮은 아이는 키가 작고, 키가

큰 아이는 IGF-1의 수준이 높다는 연구결과가 보고된 바 있다⁹⁾. 또 다른 보고에 의하면 IGF-1의 장기적인 치료는 키 성장속도를 증가시키는데 효과적이어서 IGF-1은 성장호르몬이 부족한 환자들의 치료에 효과적임이 밝혀졌다.

본 연구에서는 식품 주원료로 사용이 가능한 식물들을 선택하여 어류시험을 통하여 성장촉진에 효과가 있는 후보물질을 스크리닝한 후 제형화하여 백미에 코팅, 키우미TM로 명명하고, 이를 이용하여 동물시험을 수행하여 성장호르몬 및 IGF-1의 분비가 촉진되는가를 확인하였다.

재료 및 방법

1. 후보식물의 선정

후보식물은 건조된 형태로 입수하여 에탄올 추출, 동결 건조하여 분말화 시킨 시료를 실험에 사용하였다. 후보물질을 각각 적정량(50 mg/kg/day)을 매일 1달간 임어에 경구 투여한 후 대조군 및 실험군의 체장 및 체중을 각각 비교하였다. 시료를 소량의 feed oil과 잘 혼합한 다음, 사료와 즉시 혼합(일일 사료 투여량은 어체중의 2%로 계산)하여 건조시킨 다음 투여하였다. 실험 개시시의 각 개체간 체중 및 체장의 차이가 있으며, 사육기간에 따른 개체간의 성장속도의 차이가 존재하므로 결과의 비교는 다음과 같은 계산식을 사용하여 행하였다.

$$\begin{aligned} \text{전장성장률} &= (\text{종료시 평균전장} - \text{개시시 평균전장}) / \text{개시시 평균전장} \times 100 \\ \text{체중증가율} &= (\text{종료시 평균체중} - \text{개시시 평균체중}) / \text{개시시 평균체중} \times 100 \end{aligned}$$

2. 키우미TM의 제조 공정

식물을 30~50 메쉬로 분쇄한 후 3~6배 중량비의 물 또는 유기용매로 48 내지 72시간 동안 초음파 분쇄기를 이용하여 추출하거나 4내지 7시간 동안 환류한 다음, 필요에 따라 0.1 내지 10 μ m 필터로 여과한 후 60 내지 80 $^{\circ}$ C 온도에서 24내지 60시간 동안 5 내지 10배 감압농축하여 30 $^{\circ}$ C 이하로 냉각함으로써 식물추출물을 수득하였다. 수득한 추출물과 코팅액을 혼합한 후, 코팅기를 사용하여 백미 1 kg 당 300 g의 양으로 코팅액을 분사하여 백미를 코팅하였다.

3. 키우미TM을 이용한 성장 촉진 시험

5주령의 SPF 스프라그 다울리 랫트(Sprague Dawley rat, (주식회사 샘타코 바이오 코리아)를 7일간 순화시킨 후 발육이 정상이고 건강한 랫트를 각 군당 암, 수 각각 5마리씩 배정하였다. 시험군은 랫트에 각각 키우미를 써서 A: 0.75 g/kg, B: 1.5 g/kg이 되도록 펠릿사료와 함께 자유급이 하였다. 음성대조군은 사료만 급이하였으며, 양성대조군에는 소 성장 호르몬(BST, bovine somatotropin) (입수처:LG화학)을 임상적용 용량인 1.2 mg/kg/14일을 기준으로 하여 2주마다 한번씩 피하 투여하였다. 8주 동안 시험을 수행하였으며, 성장 촉진 정도를 확인하기 위해 체중은 2주마다 측정하였고, 성장 호르몬(GH) 및 인슐린-유사 성장인자-1(IGF-1)의 농도는 매달 측정하였다. 대조군과 각 투여군 사이의 유의성은 ANOVA 및 Dunnet-t검정(11)으로 비교하였

다. GH의 농도는 랫트 성장 호르몬 RIA 키트(Linco Res., cat. #RGH 45-HK)를 이용하여 분석하였고, IGF-1의 측정은 IRMA (immunoradiometric assay) 방법¹²⁾을 이용하였다.

결과 및 고찰

1. 성장촉진 후보물질의 선정

성장 촉진 등에 효과적이라고 알려져 있는 물질들인 오가피, 인진속, 마늘, 회향, 알팔파, 마편초, 호로파, 우방자를 이용하여 시험을 수행하였다. 3회 반복시험을 한 후 평균값을 내어 Fig. 1, 2에 나타내었다. 2회에 걸쳐 스크리닝을 행한 결과 후보물질 들간의 편차가 있음을 알 수 있었다. 이를 정리하여 대조군을 1로 하고 체장증가율, 체중 증가율로 나누어 대비값을 나타내어 그 값을 Table 1에 정리하였다. 어류를 이용하여 시험해 본 결과 체장 증가면에서는 오가피, 회향, 인진속, 알팔파, 호로파 순으로 효과적이었으며, 체중 증가면에서는 인진속, 회향, 알팔파, 오가피, 마늘, 우방자순으로 효과적이었다. 이 시험결과를 바탕으로 키우미 코팅에 사용될 식물추출물의 조성비를 만들어 키우미를 코팅하였다.

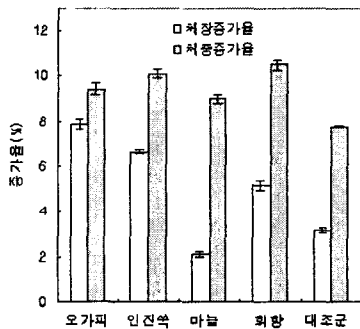


Fig. 1. Effect of plant extracts on fish growth

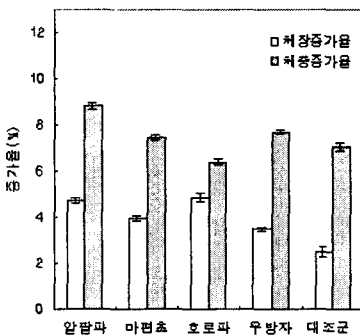


Fig. 2. Effect of plant extracts on fish growth

Table 1. Index of weight, height promotion rate.

식물추출물	체장증가율	체중증가율
대조군	1	1
오가피	2.5	1.2
인진속	2.1	1.3
마늘	0.7	1.2
회향	1.6	1.3
알팔파	1.1	1.3
마편초	0.9	1.1
호로파	1.1	1.0
우방자	0.8	1.2

2. 키우미TM을 이용한 성장 촉진 시험

키우미TM의 랫드에 대한 적정 사용 용량과 성장촉진 효과를 알아보기 위한 시험을 수행하였다. 음성 랫트의 체중변화, 자성랫트의 체중변화는 각각 Fig 3, 4에 나타내었다.

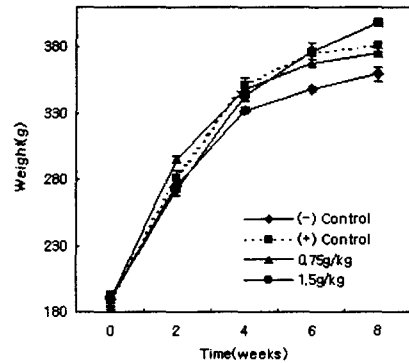


Fig. 3. Effect of Kiwoomi on body weight

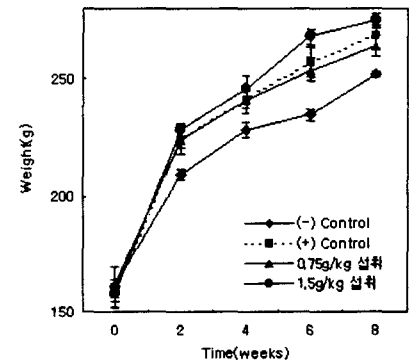


Fig. 4. Effect of Kiwoomi on body weight

음성랫트의 경우 키우미TM을 투여한 모든군에서 대조군과 비교하여 높은 체중증가율을 나타내었다. 대조군, 양성대조군, 0.75 g/kg, 1.5 g/kg 투여군을 각각 비교해 본 결과 46.2%, 50.4%, 49.3%, 52.3%의 체중증가율을 보였다. 특이할만한 사항은 체중이 증가함에 따라 저농도 투여군보다는 고농도 투여군에서 효과적인 체중증가율을 나타내었다. 이는 아동에게 키우미TM을 섭취시킬 시에도 각 연령에 따른 섭취량이 변해야 한다는 사실을 유추할 수 있다. 시험결과를 보면 주령이 증가할수록 체중에 따른 섭취량이 계속적으로 증가해야 좋은 결과를 얻을 수 있다는 결과를 알 수 있었다. Fig.4에서 보듯이 자성랫트의 경우도 음성 랫트와 유사한 결과를 나타내었다. 각군의 개시일과 최종일의 체중 및 성장률을 Table 2에 나타내었다.

성장호르몬과 IGF-1의 농도는 가장 효과적인 결과를 보였던 1.5g/kg 투여군과 음성대조군, 양성대조군만을 측정하여 음성랫트를 Table 3에 자성랫트를 Table 4에 나타내었다. 키우미TM의 투여는 체중 증가 뿐 아니라 성장을 직접적인 영향을 주는 성장호르몬의 분비, 성장호르몬 분비에 의하여 촉진되는 IGF-1의 분비 모두에 영향을 주는 것을 알 수 있었다. 음성랫트와 자성랫트 각각 체중의 경우 12%, 15% 증가하였고, 성장호르몬은 56%, 48%, IGF-1은 40%, 47% 증가하였다.

Table 2. Effect of Kiwoomi on growth promotion rate.

시험군		개시일/8주후	성장률	대조군 비교배수
음성 랫트	음성대조군	190±5.2 / 359±5.9	46.2%	1.00
	양성대조군	189±6.8 / 381±1.9	50.4%	1.09
	0.75g/kg 섭취군	190±3.8 / 375±1.1	49.3%	1.07
	1.5g/kg 섭취군	190±6.1 / 398±3.5	52.3%	1.13
자성 랫트	음성대조군	161±1.5 / 252±1.5	36.1%	1.00
	양성대조군	159±2.5 / 268±5.1	40.7%	1.13
	0.75g/kg 섭취군	162±7.5 / 264±4.2	38.6%	1.07
	1.5g/kg 섭취군	158±6.1 / 275±2.9	42.5%	1.18

Table 3. Effect of Kiwoomi on GH/IGF-1 in male rat

Time (weeks)	GH(ng/mL)			IGF-1(ng/mL)		
	음성 대조군	양성 대조군	키우미 투여군	음성 대조군	양성 대조군	키우미 투여군
0	1.05	0.90	0.99	234	246	244
2	1.26	1.31	1.35	252	259	257
4	1.21	1.35	1.42	248	267	269
증가율	13.2%	33.3%	30.3%	5.6%	7.9%	9.3%

Table 4. Effect of Kiwoomi on GH/ IGF-1 in female rat.

Time (weeks)	GH(ng/mL)			IGF-1(ng/mL)		
	음성 대조군	양성 대조군	키우미 투여군	음성 대조군	양성 대조군	키우미 투여군
0	1.07	1.02	1.01	251	249	255
2	1.32	1.39	1.37	263	265	271
4	1.28	1.41	1.47	269	280	292
증가율	16.4%	27.7%	31.3%	6.7%	11.1%	12.7%

결 론

성장촉진의 효과가 있는 식물추출물을 이용하여 생산된 기능성 쌀인 키우미TM는 동물을 사용한 시험결과 성장촉진에 효과적임을 알 수 있었다. 또한, 다양한 생체활성 효과가 있는 성장호르몬과 IGF-1의 분비에도 효과적이었다. 따라서 키우미TM를 지속적으로 섭취함으로써 어린이 및 청소년의 성장발육에 도움이 되리라 사료된다.

참고문헌

- Cheol Seok Choi, Jae Soo Kim, Chan Woo Lee, Jeom Seok Park, and Kee Hong : Effect of Plant Extract(YGF) on inducing IFG-1 Secretion, Korean J. Biotechnol. Bioeng. 17(2), 203-206, 2002.
- Klaus G, Jux C, Fernandez P, Rodriguez J, Himmele R, Mehls O : Suppression of growth plate chondrocyte proliferation by corticosteroids, *Pediatr Nephrol.* 14 : 612-615, 2000.
- Arsenijevic, Y., S. Weiss, B. Schneider, and P. aebischer, Insulin-like growth factor-I is necessary for neural stem cell

proliferation and demonstrates distinct actions of epidermal growth factor and fibroblast growth factor-2, *J. Neurosci.*, 21, 7194-7202, 2001.

- Cappola, A. R., K. Bandeen-Roche, G. S. Wand, S. Volpato, and L. P. Fred, Association of IGF-1 levels with muscle strength and mobility in older women, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86, 4139-4146, 2001.
- Shiotani, A., M. Fukumura, M. Maeda, Z. Hou, M. Inoue, T. Kanamori, S. Komaba, K. Washizawa, S. Fujukawa, T. Yamamoto, C. Kadono, K. Watabe, H. Fukuba, K. Saito, Y. Sakai, Y. Nagai, J. Kanzaki, and M. Hasegawa : Skeletal muscle regeneration after insulin-like growth factor I gene transfer by recombinant Sendai virus vector, *Gene Ther.*, 8, 1043-1050, 2001.
- Singleton, J. R. and E. L. Feldman, Insulin-like growth factor-I in muscle metabolism and myotherapies, *Neurobiol. Dis.*, 8, 541-554, 2001.
- Woods, K. A., C. camacho-Hybner, M. O. Savage, and A. J. Clark, Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene, *New Engl. J. Med.*, 335, 133-1367, 1996.
- Woods, K. A., C. Camacho-Hubner, T. N. Bergman, D. Barter, A. J. Clark, and M. O. Sabage, Effects of insulin-like growth factor I (IGF-I) therapy on body composition and insulin resistance in IFG-I gene deletion, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 85, 1407-1411, 2000.
- Blum, W. F., K. Albertsson-Wikland, S. Rosberg, and M. B. Ranke, Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-1) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 76, 1610-1616, 1993.
- Ranke, M. B., M. O. Savage, P. G. Chatelain, M. A. Preece, R. G. Rosenfeld, W. F. Blum, and P. Wilton, Insulin-like growth factor I improves height in growth hormone insensitivity: two years results, *Horm. Res.*, 44, 253-264, 1995.
- Cai, K., K. Ya., S. Lin, Z. Yang, X. Li, H. Xie, T. Qing and L. Gao, Poly(-lactic acid) surfaces modified by silk fibroin: effects on the culture of osteoblast in vitro, *Biomaterials*, 23, 1153-1160, 2002.
- Conti, E., F. Andreotti, A. Sciahbasi, P. Riccardi, G. Marra, E. Menini, G. Ghirlanda and A. Maseri. Markedly reduced insulin-like growth factor-1 in the acute phase of myocardial infarction *J. Am. Coll. Cardiol.*, 38, 26-32, 2001.