

원 지

高脂肪食餌로 誘發된 肥滿 흰쥐의 체지방 및 Leptin과 Neuropeptide-Y(NPY)에 대한 紅蔘 조사포닌의 效果

韓侖廷¹, 金璋顯²

¹慶熙大學校 東西新醫學病院 韓方小兒科, ²東國大學校 盆塘韓方病院 韓方小兒科

Effect of Crude Saponin of Korea Red Ginseng on High Fat Diet-induced Obese Rats

Yun-Jeong Han¹, Jang-Hyun Kim²

¹Department of Pediatrics, Kyunghee University East-West Neo Medicine Center

²Department of Pediatrics, Dongguk University Bundang Oriental Hospital

Objectives: The purpose of this study was to investigate the anti-obesity effects of crude saponin (CS) in Korean red ginseng (KRG) on rats fed a high fat (HF) diet.

Methods: Male Sprague-Dawley (SD) rats were divided into a normal diet group and a high-fat (HF) diet group. The HF diet group became obese from being fed a HF diet over five weeks. The normal diet group were fed a normal diet. Each CS group of the normal diet group and HF diet group was administered CS (200 mg/kg, i.p.) for three weeks, the control group of both types was administered normal saline (1ml/kg, i.p.) instead of CS. Each group had 5 rats.

Results: After administration of CS, the body weight, food consumption, adipose tissues, and expression of appetite peptides such as leptin and neuropeptide-Y (NPY) were investigated in the HF diet group as well as the normal diet group. Administration of CS reduced body weight, food intake, and fat content in the HF and normal diet groups. After CS administration, NPY expression and leptin were lower in the HF diet group.

Conclusions: Our results suggest that CS may be useful in the treatment of obesity, especially of type qixu (氣虛).

Key Words: Crude saponin of Korean red ginseng, neuropeptide-Y, leptin, anti-obesity

緒 論

비만이란 지방세포의 수가 증가하거나 크기가 커져, 피하층과 체조직에 과도한 양의 지방이 축

적되어 있는 상태를 말한다¹⁾. 그 원인은 아직 밝혀져 있지 않으며, 유전적, 환경적, 문화적 및 사회경제적 요인 등이 관여하여 발생하는 복잡한 증후군으로, 우리나라에서도 식생활의 서구화와 섭취 열량이 늘어남에 따라 증가하는 추세에 있다²⁾.

韓醫學에서는 『內經 靈樞 逆順肥瘦篇』³⁾에서 “年質壯大, 血氣充盈 皮革堅固 …… 此肥人也” 라고 언급한 이후에 비만을 肥, 肥人, 肥貴人 등으로 표현하였고, 肥 卽 厚味한 음식을 과식하여 脾胃의 運化機能이 無力해지고, 이로 인하여 濕痰이 발생하

· 접수 : 2006년 6월 1일 · 논문심사 : 2006년 6월 3일
· 채택 : 2006년 6월 20일
· 교신저자 : 한윤정, 서울특별시 강동구 상일동 149번지 경희대학교 동서신의학병원 한방소아과 (Tel: 02-440-7126, Fax: 02-440-8741, E-mail: bbigil@hanmail.net)

여 비만을 야기하는 것으로 보았다. 특히 氣虛하면 運化機能이 無力하여지고, 이로 인하여 濕痰이 발생하여 비만이 나타나게 된다고 하여⁴⁾, 氣虛를 비만의 기본적 病機중의 하나로 보았으며, 김⁵⁾ 도 氣虛를 비만의 기본적인 病因病理로 보았다.

紅蓼은 人蓼을 蒸製 후 건조한 것으로, 그 性은 微溫 無毒하고 味는 甘微苦하며, 脾, 肺經으로 入한다. 大補元氣, 補脾益氣, 生津止渴, 寧神安神하는 작용이 있어, 一切 虛證 및 自汗暴脫, 脾氣虧虛, 氣津兩傷 등의 증상에 多用되는 약제이다⁶⁾. 현대에 들어와서 紅蓼에 대한 다양한 실험과 연구가 진행되면서 남성 성기능 장애 개선, 항고혈압, 면역 증강, 항산화작용 등의 효능이 밝혀졌고⁷⁾, 최근에는 紅蓼 및 人蓼이 혈중 콜레스테롤과 중성 지방을 감소시키고, 신체적 활동 및 운동능력 향상에 효과가 있다고 보고되고 있다⁸⁻¹⁴⁾. 또한 김 등¹⁵⁾은 고지방식으로 유도된 비만 쥐에게 人蓼을 투여하여 체중 및 지방 증가가 억제되었다고 하였으며, 20대 비만 여성에게 紅蓼 복합체 및 紅蓼 복합제를 투여하여 체중과 체지방이 감소했다는 연구 결과^{16,17)}가 있었다.

이러한 보고와 함께 비만의 기본 病理를 氣虛 및 이로 인한 濕痰의 積滯로 볼 때, 補氣劑의 대표적인 약물인 紅蓼이 비만의 치료에 효과가 있을 것으로 기대된다. 그러나 지금까지 紅蓼의 항비만 효과에 대한 연구들은 紅蓼과 다른 약제를 혼합하여 사용하였으며, 체중 및 체지방, 혈중 지질의 변화만을 관찰한 것이 대부분이고, 음식 섭취량과 에너지 대사를 조절하는 체내 호르몬의 변화를 관찰한 연구는 없었다.

인체의 음식섭취 및 에너지 대사에는 다양한 인자들이 작용하나, 최근에 많이 주목을 받고 있는 물질중의 하나가 Leptin과 Neuropeptide-Y(NPY)이다. Leptin은 주로 지방세포에서 생성되어 분비되며¹⁸⁾, 시상하부에 결합하여 식욕감소와 에너지 소모 증가를 일으키는 호르몬이다¹⁹⁾. NPY는 강력한 식욕유발물질로서²⁰⁾ 포유동물의 뇌에 가장 많

이 존재하며 중추신경, 말초신경에도 폭넓게 분포하고 있다²¹⁾.

본 연구에서는 紅蓼의 유효 성분인 조사포닌(Crude Saponin: CS)을 고지방식으로 유발된 비만 흰쥐에게 투여하여 체중, 식이섭취량 및 체지방의 변화와 함께 Leptin과 NPY의 발현을 관찰하여, 유의성 있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

實 驗

1. 재료

1) 동물 및 사료

동물은 체중 102.3±1.1g(3주령)의 SD(Sprague-Dawley)계 수컷 흰쥐(Orient Co. Institute, Korea)를 사용하였다. 식이는 초기 1주일은 일반 사료를 공급하였고, 이후 8주 동안 두 군으로 나누어 각각 고지방식이(High fat diet : AIN-76A diet #100496, Dyets Inc., Bethlehem, PA, USA)과 일반식이(Normal diet : AIN-76A diet #10000, Dyets Inc., Bethlehem, PA, USA)를 공급하였다. 9주째부터는 3주간 일반 식이를 섭취한 군과 고지방식이를 섭취한 군의 실험군에 CS 처치를 시행하였고, 각각의 대조군에는 CS 처치 대신 식염수를 처치하였다.

실험실은 온도를 일정하게 유지하고 12시간 간격으로 명암을 조절하였으며, 사료와 물을 자유롭게 먹게 하였다. 고지방식이과 일반식이는 가루 형태로 Dyets Inc.(Bethlehem, PA)에서 제조한 것을 사용하였다. 고지방식이를 섭취한 군은 실험 기간 내 설사를 하지 않았다. 각 군은 5마리의 쥐로 구성되었다.

실험용 사료의 구성은 Table 1과 같다.

2) 실험군 분류

실험동물은 4가지 군으로 분류하였는데, 일반 식이를 섭취하고, CS를 처치받은 군(Normal diet-CS군)과 이의 대조군인 일반식이를 섭취하고 식염수를 처치받은 군(Normal diet군), 그리고 고지방식이를 섭취하고 CS를 처치받은 군(High fat

Table 1. Composition of experimental diets (g/kg diet)

Ingredients	Normal diet	High fat diet
Casein	200	200
DL-methionine	3	3
Corn starch	150	150
Sucrose	500	345
Cellulose	50	50
Corn oil	50	-
Beef tallow	-	205
Salt mixture	35	35
Vitamin mixture	10	10
Choline bitartrate	2	2
Fat % (Calories)	11.7	40.0

diet-CS군 : HF diet-CS군)과 이의 대조군인 고지방식이로 섭취하고 식염수를 처치받은 군(HF diet 군)이다.

3) 약재 및 처치

한국담배인삼공사에서 6년근 人蔘根으로 제조한 紅蔘(Korean red ginseng : KRG)을 제공받아 CS를 추출하였다. KRG에서 100% 에탄올로 4.76%의 CS를 추출하였는데, 그 구성은 ginsenoside-Rb1: 20.14%, -Rb2: 10.19%, -Rc: 11.34%, -Rd: 4.63%, -Re: 12.27%, -Rf: 3.01%, -Rg1: 16.44%, -Rg2: 2.01%, -Rg3: 2.64%, 그리고 minor ginsenoside와 기타 성분으로 되어있다. CS는 0.9% 식염수에 용해시켜, 마지막 3주 동안 매일 쥐에게 200mg/kg 씩 복강내 주사하였고, 대조군은 식염수를 1ml/kg 씩 복강내 주사하였다.

2. 방법

1) 체중, 식이섭취량, 체지방량 및 Leptin 농도 측정

식이섭취량과 체중은 매일 측정하였다. 사료 용기는 매일 오전 8시에 사육실에서 꺼내어 사료를 채운 뒤 오후 5시에 다시 넣어주었다. 혈액은 sodium pentobarbital(60mg/kg, i.p.)로 쥐를 마취시킨 상태에서 심장에서 채취하여, 4℃에서 20분 동안 190g을 원심분리하였고, 혈장은 70℃에서 동결시

켜 생화학적 지표를 측정하였다. 피하, 고환주위, 복막의 지방을 분리하여 무게를 측정하였다. 혈장의 Leptin 농도는 Linco leptin assay kit(Linco research Immunoassay, St. Louis, MO)를 사용하여 radioimmunoassay(RIA)법으로 측정하였다.

2) NPY의 면역조직화학법

마취시킨 쥐를 4% 포르말린 용액이 들어있는 0.2M phosphate buffer saline(PBS)으로 심장을 통해 관류시켰다. 뇌를 꺼내어, 같은 용액으로 4℃에서 2시간 동안 고정시킨 후, 4℃에서 20% sucrose가 포함된 PBS에 하룻밤 보관하였다. 그리고 시상하부를 30μm 두께로 관상 절개하였다. 조직 절편은 4℃에서 1: 2,000으로 희석된 primary rabbit anti-NPY antibody(Immunostar, WI)에 72시간 동안 담가 지속적으로 흔들어주었다. 이후 0.3%의 Triton X-100이 포함된 PBS(PBST)로 씻어서, 상온 상태에서 2% normal goat serum이 포함된 PBST에 1:200으로 희석된 biotinylated goat anti-rabbit serum(Vector Lab., Burlingame, CA)에서 2시간 동안 배양하였다. 조직 절편을 2시간 동안 상온에서 Vectastain Elite ABC regent(Vector Lab., Burlingame, CA)에 넣었다가, PBS에 씻어냈다. 이후 조직을 니켈로 강화된 glucose oxidase-3, 3-diaminobenzidine 착색제를 이용해 발현시켰다.

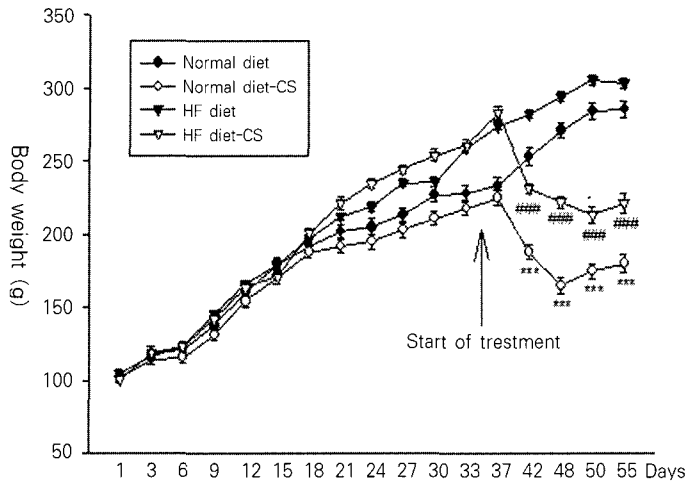


Fig. 1. Effect of CS of KRG on body weight in rats fed a Normal and HF diet. ***P<0.001 vs. normal diet group, ###P<0.001 vs. HF diet group respectively. Normal diet: rats fed normal diet with saline treatment. Normal diet-CS: rats fed normal diet with CS treatment. HF diet: rats fed high fat diet with saline treatment. HF diet-CS: rats fed high fat diet with CS treatment.

젤라틴으로 코팅된 슬라이드에 절편을 옮겨 공기를 제거하고, 커버슬라스를 덮은 후, 현미경으로 관찰하였다. NPY 발현은 200배 확대된 상태에서 100×100 micron 크기의 격자를 이용해 측정하였고, NPY 면역반응성 세포의 수를 세기 위하여 stereotic atlas에 따라 격자를 arcuate nucleus (ARC), lateral hypothalamus(LH), ventromedial hypothalamus(VMH), paraventricular nucleus(PVN)

에 놓고 관찰하였다.

3) 통계 분석

측정값은 평균±표준오차(mean±S.E.M.)로 표현하였다. 그룹간 차이는 ANOVA(analysis of variance)로 분석하였고 각 수치간의 비교는 Tukey's test로 하였다. 모든 경우 P<0.05 일 때 유의성이 있는 것으로 하였다. 분석은 SPSS 통계 소프트웨어(version 8.0)를 이용하여 시행하였다.

Table 2. Body weight and total dietary intakes of rats treated with CS in a Normal and HF diet

Group	Normal diet	Normal diet-CS	HF diet	HF diet-CS
Body weight gain (g)	285.3±15.3	180.0±7.1***	302.0±7.0	220.5±21.2###
Body weight gain (%)	100±5.4	63.1±4.8	100±1.8	72.9±6.8
Total food intake (g)	673.7	530.9***	670.5	587.3
Total food intake (%)	100	78.8	100	87.6
Food efficiency ^a	42.3	33.9	45.1	37.5
Food efficiency(% ^a)	100	80.1	100	83.2

Data are presented as the mean ± S.E.M.

^a: [Body weight gain (g)/food intake (g)] × 10².

***P<0.001 vs. Normal diet, ###P<0.001 vs. HF diet respectively.

Normal diet: rats fed normal diet with saline treatment. Normal diet-CS: rats fed normal diet with CS treatment. HF diet: rats fed high fat diet with saline treatment. HF diet-CS: rats fed high fat diet with CS treatment.

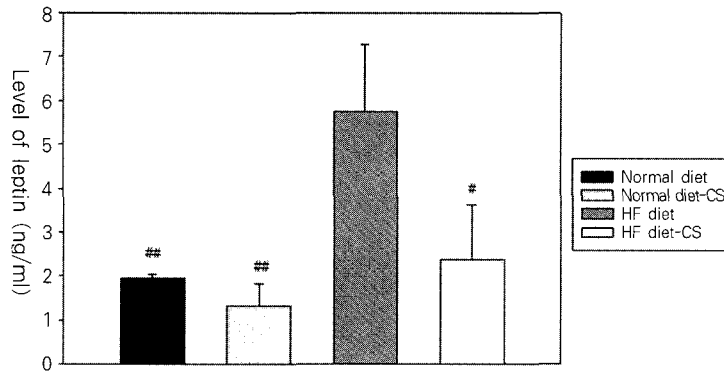


Fig. 2. Levels of leptin in the serum of rats treated with CS of KRG in Normal diet and HF diet. *P<0.05, **P<0.01 vs. HF diet group respectively. Normal diet: rats fed Normal diet with saline treatment. Normal diet-CS: rats fed normal diet with CS treatment. HF diet: rats fed high fat diet with saline treatment. HF diet-CS: rats fed high fat diet with CS treatment.

結果

1. 체중과 식이섭취량

Normal diet군과 HF diet군의 체중은 실험 마지막까지 지속적으로 증가하였으나, Normal diet-CS군과 HF diet-CS군의 체중은 CS 처치 후 감소하기 시작하여, 실험 마지막에 Normal diet-CS군의 체중은 대조군인 Normal diet군에 비해 37%, HF diet-CS군의 체중은 대조군인 HF diet군에 비해 27% 정도 유의성 있게 감소하였다(P<0.001). 식이섭취량은 Normal diet-CS군이 Normal diet군에 비해 유의성 있게 감소하였고(P<0.001), HF diet-

CS군도 HF diet군에 비해 감소하였으나 유의성은 없었다.

총 사료 섭취량에 대한 체중 증가량의 비인 식이 효율(food efficiency)은 HF diet군이 Normal diet군에 비해 증가하였고, Normal diet-CS군과 HF diet-CS군이 각각의 대조군에 비해 감소하였으나 유의성은 없었다(Table 2, Fig. 1).

2. 체지방량

HF diet군의 체지방량이 Normal diet군에 비해 많았으며, Normal diet-CS군의 체지방량은 Normal diet군에 비해 고환주위와 복막에서 60-70% 정도

Table 3. Weight of regional fat of rats treated with CS in a Normal and HF diet

Parameter	Normal diet	Normal diet-CS	HF diet	HF diet-CS
Epididymal fat/ B.W. Kg (g)	13.1±1.7	13.4±2.2	19.0±2.4	16.7±1.8
Epididymal fat/ B.W. Kg (%)	100±13.2%	102.0±16.9%	100±12.7%	88.1±9.5%
Perirenal fat/B.W. Kg (g)	11.6±1.7	3.4±1.3***	19.0±0.7	9.0±1.4####
Perirenal fat/B.W. Kg (%)	100±14.9%	29.5±11.0%	100±3.4%	47.5±7.4%
Peritoneal fat/B.W. Kg (g)	18.6±4.0	6.4±2.3***	26.6±2.2	9.6±2.5####
Peritoneal fat/B.W. Kg (%)	100±21.6%	34.4±12.2%	100±8.1%	36.0±9.4%

Data are presented as the mean ± S.E.M.

***P<0.001 vs. Normal diet, ####P<0.001 vs. HF diet respectively in the perirenal and peritoneal fat. Normal diet: rats fed normal diet with saline treatment. Normal diet-CS: rats fed normal diet with CS treatment. HF diet: rats fed high fat diet with saline treatment. HF diet-CS: rats fed high fat diet with CS treatment.

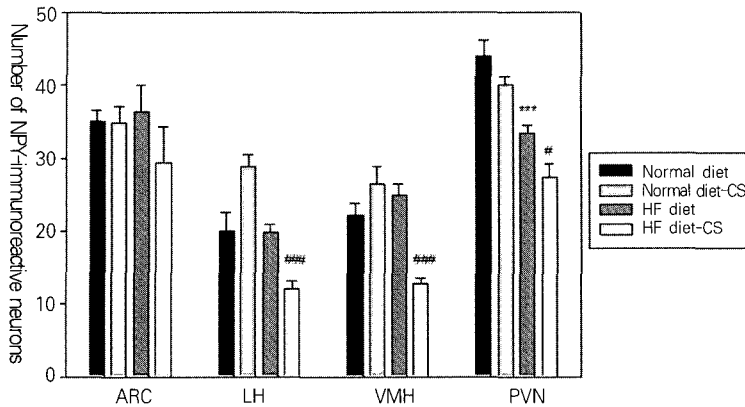


Fig. 3. Expression of NPY neurons in the hypothalamus of rats treated with CS of KRG in Normal diet and HF diet. *** $P < 0.001$ vs. Normal diet group & # $P < 0.05$, ### $P < 0.001$ vs. HF diet group respectively. ARC: arcuate nucleus; LH: lateral hypothalamus. VMH: ventromedial hypothalamus; PVN: paraventricular nucleus. Normal diet: rats fed normal diet with saline treatment. Normal diet-CS: rats fed normal diet with CS treatment. HF diet: rats fed high fat diet with saline treatment. HF diet-CS: rats fed high fat diet with CS treatment.

유의성 있게 감소하였고($P < 0.001$), HF diet-CS군 역시 HF diet군에 비해 고환주위와 복막에서 50-60% 정도 유의성 있게 감소하였다($P < 0.001$). 피하 지방의 차이는 유의성이 없었다(Table 3).

diet-CS군의 NPY 발현은 Normal diet군과 비교해 시상하부 네 부위에서 큰 변화를 보이지 않았다 (Table 5, Fig. 3, 4).

3. Leptin 농도

Leptin 농도는 최종 체중($r = 0.72$)과 전체 지방량의 합($r = 0.82$)과 비례하게 나타났다. Normal diet군과 Normal diet-CS군은 HF diet군에 비해 Leptin 농도가 유의성 있게 감소하였으며($P < 0.01$), HF diet-CS군 역시 HF diet군에 비해 Leptin 농도가 유의성 있게 감소하였다($P < 0.05$)(Table 4, Fig. 2).

4. 시상하부의 NPY 발현

시상하부의 네 부위에서 NPY 발현을 관찰하였다. HF diet군의 NPY 발현은 Normal diet군에 비해 PVN에서는 유의성 있게 감소하였으나($P < 0.001$), ARC, LH, VMH에서는 큰 변화가 없었다.

HF diet-CS군의 NPY 발현은 LH($P < 0.001$), VMH($P < 0.001$), PVN($P < 0.001$)에서 HF diet군에 비해 유의성 있게 감소하였다. 그러나 Normal

考 察

비만이란 비정상적인 체지방의 증가로 인해 대사 장애가 유발된 상태를 말하며¹⁾, 韓醫學에서는 『內經 素問 通評虛實論』³⁾에서 “肥貴人, 則膏粱之疾也”, 『內經 靈樞 逆順肥瘦篇』³⁾에서 “年質壯大, 血氣充盈 皮革堅固 …… 此肥人也” 라고 언급한 이후에, 肥, 肥人, 肥貴人 등으로 표현하고 있다⁴⁾.

비만은 유전적 소인과 환경적 요인 등이 복잡하게 연관되어 발생하게 되며²⁾, 그 치료법으로는 식사요법과 약물요법, 수술요법, 행동수정요법, 운동요법 등이 있으나, 치료의 성공률은 매우 낮은 것으로 보고되고 있다²²⁾.

韓醫學에서는 비만의 원인에 대해 劉²³⁾는 血實氣虛, 李²⁴⁾는 氣虛寒濕, 張²⁵⁾은 氣虛多濕, 朱²⁶⁾는 濕痰이라고 하여 주로 濕痰, 氣虛로 보았고, 현대에 들어와서는 주로 肥甘厚味한 음식의 과도한 섭

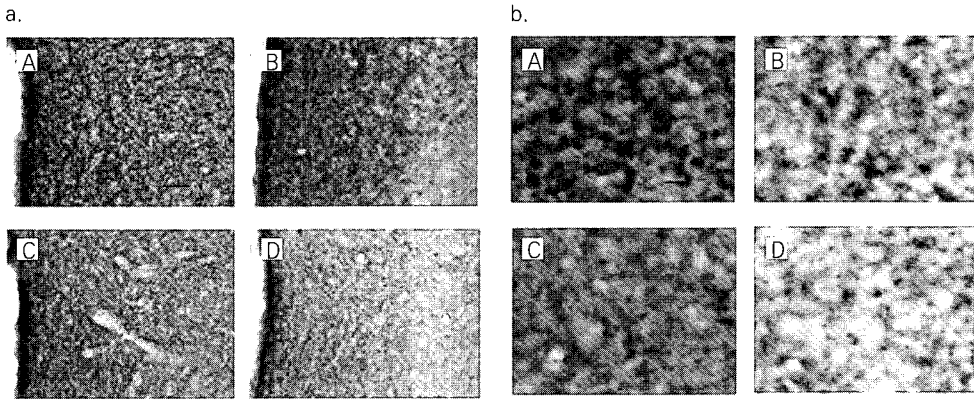


Fig. 4. Representative photographs showing the distribution of NPY immunoreactive cells in the PVN. Low (a) and high (b) power photomicrographs of the same fields of the PVN. All groups represented A, Normal diet group B, Normal diet-CS group C, HF diet group D, HF diet-CS group. Scale bars represent 50 μm (a) and 10 μm (b) respectively. PVN, paraventricular nucleus.

취로 인하여 脾胃의 運化機能이 無力해져 濕痰이 발생하여 비만이 나타나며, 內傷七情 역시 臟腑機能에 영향을 주어 비만이 야기된다고 하였다²⁷⁾.

특히 氣虛와 濕痰의 관계는 밀접하여, 氣虛하면 水濕을 運化하는 기능이 無力하여져서 이차적으로 濕痰을 유발시키고, 비만이 나타나게 되며⁴⁾, 김⁵⁾ 역시 비만의 病因病理의 기본은 氣虛로서, 脾胃의 機能失調과 밀접한 상관관계를 가져 서로 영향을 미치는데, 脾虛하면 運化機能을 失調하고, 腎虛하면 脾가 精微를 化生하는 것을 돕지 못하여, 여기에 음식을 과도히 섭취하거나, 甘肥厚味를 嗜食하게 되면 痰, 濕, 瘀 등이 인체의 각 부위에 留滯되어 비만이 형성된다고 하였다.

최근 한의학계에서도 비만에 관한 연구가 활발하게 이루어지고 있는데, 주로 단일 약재 및 복합 탕제를 이용한 실험적 연구 및 임상 연구가 많고, 이 외 체침, 이침, 약침 등을 이용한 연구가 많이 이루어지고 있다.

최근 비만과 관련되어 연구된 단일 약물들은 枳殼, 桃仁²⁸⁾, 夏枯草²⁹⁾, 側柏葉³⁰⁾, 瞿麥, 冬瓜子³¹⁾, 熟地黃³²⁾, 貝母⁵⁾, 海藻, 何首烏³³⁾, 赤小豆, 韓茵陳³⁴⁾, 桔梗³⁵⁾, 昆布³⁶⁾ 등으로, 주로 淸熱, 利水, 滲濕,

利氣, 祛痰 하는 약물이 많다. 그러나 비만 중에서도 臟腑의 機能低下, 특히 脾胃 運化機能의 低下로 인해 濕痰이 阻滯되어 발생한 虛證 경향의 비만에는 補氣劑의 사용이 효과적일 것으로 생각되며, 그 중에서도 補氣劑의 대표적인 약물인 人蔘이 비만치료에 효과가 있을 것으로 기대된다.

紅蓼은 五加科에 속한 다년생 草本인 人蔘(Panax ginseng C.A. Meyer)의 뿌리를 蒸製 후 건조한 것으로, 그 性은 微溫 無毒하고 味는 甘微苦하며, 脾, 肺經으로 入한다. 大補元氣, 補脾益氣, 生津止渴, 寧神安神하는 작용이 있어, 一切 虛證 및 自汗 暴脫, 脾氣虧虛, 氣津兩傷 등의 증상에 多用되는 약제이다⁶⁾.

人蔘에 대한 과학적 연구는 1854년 미국의 Garrisques가 人蔘으로부터 무정형의 배당체를 분리한 것이 최초이며, 현재까지 총 36종의 사포닌이 분리 동정되었다. 人蔘 사포닌은 人蔘 특유 성분이며, 다양한 약리작용을 가지고 있어, 人蔘 제품 품질관리의 지표성분으로 활용되고 있다³⁷⁾. 최근에는 人蔘 및 紅蓼이 혈중 콜레스테롤과 중성 지방을 감소시키고, 신체적 활동 및 운동능력 향상에 효과가 있다는 연구가 많이 이루어지고 있으

며⁸⁻¹⁴⁾, 김 등¹⁵⁾은 고지방 식이로 비만이 유발된 쥐에게 紅蓼 추출물을 투여하여 체중 및 피하지방의 증가와 지방세포의 크기 증가를 방지했다고 하였다. 비만 환자에게 紅蓼 복합제를 투여하여 체중과 체지방 등이 감소하였다는 보고도 이루어지고 있다^{16,17,38)}.

紅蓼 사포닌은 최근 동물 실험을 통해 항산화, 뇌혈류 증가, 항불안, 학습 및 기억력 증진, 혈압 조절, 혈당강하 등의 효과가 있다고 밝혀지고 있으나^{39,45)}, 비만에 대한 효과는 보고되고 있지 않다.

본 연구에서는 紅蓼에서 주요 유효성분인 조사포닌(CS)을 추출하여, 고지방식이를 섭취한 쥐(HF diet-CS군)와 일반식이를 섭취한 쥐(Normal diet-CS군)에게 3주간 200mg/kg 복강내 투여하고, 그 대조군(HF diet군, Normal diet군)에는 식염수를 복강내 투여한 후, 비만에 대한 효과를 관찰하였다. CS 투여량을 이렇게 정한 것은 예비실험에서 0, 50, 100, 200, 1000mg/kg 중 200mg/kg이 가장 높은 효과를 보였으며, 또한 건망증, 당뇨병에 대한 효과와 같은 다른 연구에서도 선택된, 비교적 일반적인 용량이었기 때문이다.

CS의 비만에 대한 효과는 쥐의 체중변화와 식이섭취량, 체지방량을 측정하고, 혈중 Leptin 농도와 시상하부내 ARC, LH, VMH, PVN에서의 NPY 발현을 관찰함으로써 판정하였다. Leptin은 비만 유전자에 의해 생성되는 167개의 아미노산 단백질로 주로 지방세포에서 생성되어 분비되며¹⁸⁾, 혈중 Leptin은 혈액-뇌 장막을 통과하여 중추신경계에 작용한다⁴⁶⁾. 시상하부에 Leptin에 대한 수용체가 존재하여, Leptin이 결합하면 식욕감소와 에너지 소모 증가가 일어난다¹⁹⁾. Leptin은 체지방을 일정하게 유지시키는 feedback의 한 부분으로 작용한다. 음식물 섭취가 에너지 소비보다 많을 경우 지방세포의 양의 증가되고, Leptin의 발현도 함께 유도된다. 이는 음식물 섭취를 줄이는 negative energy balance를 일으킨다. 이와 반대로 에너지 소비가 음식물 섭취보다 많은 경우 지방세포의 양

적 감소가 일어나며, 그에 따라 Leptin 발현이 줄어든다. 결국 뇌의 시상하부에서는 음식물 섭취를 유발하는 신호를 보내게 된다⁴⁷⁾. 그러나 대부분의 비만한 사람에서는 Leptin 농도가 증가되어 있어, 사람의 비만증에는 Leptin에 대한 저항성이 있다고 알려져 있다⁴⁸⁾.

음식물 섭취를 촉진하는 여러 신경물질중에는 NPY가 가장 잘 밝혀져 있다⁴⁷⁾. NPY는 36개의 아미노산으로 이루어진 펩티드로서 포유동물 뇌에 가장 많이 존재하며 중추신경, 말초신경에도 폭넓게 분포하고 있다²¹⁾. NPY는 현재까지 알려진 물질중 가장 강력한 식욕유발물질로서²⁰⁾, 흰쥐의 cerebral ventricle 혹은 시상하부에 직접 NPY를 주사하면, 에너지 소비를 줄이고, 음식섭취를 증가시켜, 계속적이고 반복적인 NPY 투여는 비만을 일으킨다. 반면 단식에 의해 저장된 체지방의 고갈, 감소된 Leptin, 그리고 인슐린의 감소는 시상하부에서 NPY 유전자 발현과 NPY 분비를 촉진시킴으로서 음식섭취를 유도한다⁴⁷⁾. Leptin은 시상하부 ARC에서 NPY mRNA를 직접 억제하여 NPY의 강력한 식욕촉진 작용을 억제하는데⁴⁹⁾, Leptin receptor가 변형되어 비만하게 되는 fatty Zucker rats나 ob/ob mice의 시상하부 NPY 농도는 마른 쥐에 비해 증가되어 있어 NPY의 작용이 증명되고 있다. 그러나 NPY 결핍 동물 모델에서는 정상적인 먹이섭취와 체중을 보여, 먹이섭취반응에는 NPY 뿐만 아니라 다양한 인자들이 복합적으로 작용하는 것임을 알 수 있다⁵⁰⁾. NPY는 주로 시상하부의 ARC에서 합성되어 PVN으로 투사되고 있다²¹⁾.

음식으로 유발된 비만에서 NPY의 변화에 대해서는 아직 명확히 밝혀져 있지 않은데^{20,49,50)}, 최근의 실험 동물을 대상으로 한 연구에서는 시상하부 NPY 농도가 증가⁵⁵⁾, 혹은 감소⁵⁶⁾ 되었다고 보고하였다. 인체를 대상으로 한 연구의 경우, 남 등⁵⁷⁾은 비만한 여성이 저칼로리 식단으로 체중감량을 하기 전후의 혈장과 CSF내 Leptin과 NPY 농도를 정상체중의 여성과 비교 조사하였는데, 감량 전

혈장과 CSF의 Leptin 농도는 증가되어 있고, NPY 농도는 정상이었으나, 감량 후에는 모두 감소하였다고 보고하였다. 다른 연구⁵⁸⁾에서는 비만이면서 고혈압, 당뇨를 가진 여성들의 혈중 NPY 농도가 일반 여성에 비하여 높아져 있다고 보고하였다.

본 연구에서 3주간의 CS 투여(200mg/kg, i.p.)는 Normal diet-CS군과 HF diet-CS군의 체중, 식이섭취량, 체지방량을 모두 감소시켰다. Normal diet군과 HF diet군의 식이섭취량은 큰 차이가 없었으나, 체중 및 식이효율은 증가하였다(Table 2). 이는 이전의 연구⁶³⁻⁶⁵⁾와 같이 고지방식이 비만을 유발시킨다는 것을 보여주는 것이다. Normal diet-CS군과 HF diet-CS군의 체중은 각각의 대조군에 비해 유의성 있게 감소하였고 총 식이섭취량도 대조군에 비해 감소하였으나, 유의성은 Normal diet-CS군에서만 있었다. 식이 효율(food efficiency)은 HF diet군이 Normal diet군에 비해 증가하였으나, Normal diet-CS군과 HF diet-CS군은 각각의

대조군에 비해 감소하였다(Table 2, Fig. 1).

체중 변화와 마찬가지로, 체지방량도 HF diet군이 Normal diet군에 비해 증가하였으며, Normal diet-CS군과 HF diet-CS군의 체지방량은 각각의 대조군에 비해 부위에 따라 10%에서 70%까지 뚜렷하게 감소하였다. 피하 지방은 유의성이 없었으나, 고환주위와 복막 지방의 경우 유의성 있는 차이가 있었다(Table 3).

혈중 Leptin 농도는 최종 체중과 체지방량의 합과 비례하게 나타나 HF diet군이 Normal diet군에 비해 높게 나타났다. Normal diet-CS군과 HF diet-CS군은 모두 Leptin 수준이 HF diet군에 비해 유의성 있게 낮아졌으며, 특히 HF diet-CS군이 두드러지게 낮아졌다(Table 4, Fig. 2). 혈중의 Leptin 농도가 감소한 것은 체지방의 감소 때문인 것으로 생각된다.

고지방식에 의한 비만 상태에서의 NPY 변화는 아직 명확하게 밝혀져 있지 않다. 본 실험에서는 시상하부의 각 부위에서 NPY 발현을 조사하였는

Table 4. Levels of leptin in the serum of rats treated with CS of KRG in Normal diet and HF diet.

	Normal diet	Normal diet-CS	HF diet	HF diet-CS
Leptin (ng/mL)	1.96±0.07 ^{###}	1.31±0.52 ^{###}	5.76±1.52	2.35±1.28 [#]

Data are presented as the mean ± S.E.M.

[#]P<0.05, ^{###}P<0.01 vs. HF diet

Normal diet: rats fed normal diet with saline treatment. Normal diet-CS: rats fed normal diet with CS treatment. HF diet: rats fed high fat diet with saline treatment. HF diet-CS: rats fed high fat diet with CS treatment.

Table 5. Expression of NPY neurons in the hypothalamus of rats treated with CS of Normal diet and HF diet.

	ARC	LH	VMH	PVN
Normal diet	35.0±1.6	19.9±2.7	22.2±1.6	44.0±2.1
Normal diet-CS	34.8±2.3	28.8±1.7	26.5±2.4	40.0±1.1
HF diet	36.4±3.7	19.8±1.1	24.9±1.5	33.5±1.0 ^{***}
HF diet-CS	29.3±5.0	12.0±1.1 ^{###}	12.8±0.8 ^{###}	27.4±1.7 [#]

Data are presented as the mean ± S.E.M. of NPY-immunoreactive neurons within the rectangular grid at a 200 magnification. ^{***}P<0.001 vs. Normal diet group & [#]P<0.05, ^{###}P<0.001 vs. HF diet group respectively. ARC: arcuate nucleus, lateral hypothalamus. VMH: ventromedial hypothalamus, paraventricular nucleus. Normal diet: rats fed normal diet with saline treatment. Normal diet-CS: rats fed normal diet with CS treatment. HF diet: rats fed high fat diet with saline treatment. HF diet-CS: rats fed high fat diet with CS treatment.

데, HF diet군의 NPY 농도가 Normal diet군에 비하여 PVN에서는 유의성 있게 감소하였고, 이외 다른 부위(ARC, LH, VMH)에서는 별다른 변화가 없었다. 이전의 다른 연구에서도 일률성 있는 변화가 나타나지 않아 이에 대해서는 연구가 더욱 필요할 것으로 생각된다. 또한 HF diet-CS군의 NPY 농도는 ARC, LH, VMH, PVN의 네 부위에서 모두 감소하였으며, LH, VMH, PVN에서는 유의성 있게 감소하여, CS가 NPY를 감소시킨 것으로 생각되며, 이로 인해 식이섭취량의 감소와 체중 감소가 일어난 것으로 생각된다(Table 5, Fig. 3, 4).

결과적으로 CS는 고지방식이로 유발된 비만 쥐의 체중 및 식이섭취량, 체지방을 감소시켜, 뚜렷한 항비만효과를 보여주었으며, 혈중의 Leptin 및 시상하부의 NPY의 조절에도 효과적이었다. 이러한 결과들은 CS를 비만의 치료에 사용할 수 있는 가능성을 보여준 것이며, 특히 기허형 비만에 효과가 있을 것으로 생각된다. 차후 이에 대한 임상적인 연구와 함께 작용 기전에 대해서도 더 많은 연구가 필요할 것이다.

結 論

홍삼 사포닌이 비만에 미치는 영향을 알아보기 위하여 고지방식이로 비만을 유발시킨 쥐(고지방식이군)와 일반식이를 섭취한 쥐(일반식이군)에게 각각 홍삼사포닌을 투여하고, 그 대조군에게는 식염수를 투여한 후 체중 및 식이섭취량, 체지방량의 변화를 관찰하고, 혈중 Leptin 농도와 시상하부의 NPY 발현을 조사한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 사포닌을 투여한 군의 체중은 각 군의 대조군에 비해 모두 유의성 있게 감소하였으며, 식이섭취량 역시 감소하였으나, 유의성은 일반식이군에서만 있었다.
2. 체지방량은 사포닌을 투여한 군이 대조군에 비해 부위에 따라 10%에서 70%까지 뚜렷하게 감

소하였다. 피하 지방의 차이는 유의성이 없었으나, 고환주위와 복막 지방은 유의성 있게 감소하였다.

3. 혈중 Leptin 농도는 고지방식이군이 일반식이군에 비해 상승하였으며, 고지방식이군에서 사포닌을 투여한 군은 대조군에 비해 Leptin 농도가 유의성 있게 감소하였다.

4. 시상하부의 NPY 발현은 고지방식이군이 일반식이군에 비해 PVN에서는 유의성 있게 감소하였으나 ARC, LH, VMH에서는 변화가 없었다. 고지방식이군에서 사포닌을 투여한 군의 NPY 발현은 대조군에 비해 LH, VMH, PVN에서 모두 유의성 있게 감소하였다.

이상의 결과로 보아 홍삼 사포닌은 고지방식이로 유발된 비만 쥐의 체중, 식이섭취량, 체지방, 혈중 Leptin 농도를 감소시키고 시상하부의 NPY 발현을 억제하여, 비만 치료에 효과가 있을 것으로 사료된다.

參考文獻

1. 대한비만학회. 비만치료지침. 서울: 도서출판 흔히학. 2003: 167.
2. 대한비만학회. 임상비만학. 서울: 고려의학. 2001: 19-25.
3. 楊維傑. 黃帝內經靈樞譯解. 서울: 대성출판사. 1990: 243, 304.
4. 전국한의과대학재활의학과학교실. 동의재활의학과학. 서울: 서원당. 1995: 570-571, 574-576
5. 김홍진. 폐모추출물의 비만개선효과 연구. 동국대학교 대학원 석사학위논문. 2001.
6. 신민교. 임상본초학. 서울: 영림사. 2002: 188-191.
7. 김낙두. 홍삼의 약리작용. 고려인삼학회지. 2002 ; 25(1): 2-10.
8. 구자현. 인삼 saponin이 실험적 동맥경화증 유발에 미치는 영향. J. Hanyang Med. Coll.

- 1983; 3(2): 273-280.
9. 노재금. 인삼의 급성다량 경구투여가 항피로 및 피로회복에 미치는 영향. 고려대학교 박사학위논문. 1988.
 10. 배만중, 성태수, 최청. 인삼 분획 성분들이 고지방식이에 의해 유도된 비만 rat에서 혈장, 지방 조직 및 변 steroids에 미치는 영향. 고려인삼학회지. 1990; 14(3): 404-415.
 11. 원신희. 인삼투여가 운동선수들의 혈액상에 미친 효과. 한국체육대학논문집. 1985; 7: 323-331.
 12. 이동희. 장기간 홍삼투여가 최대운동 전, 후 혈중 지질 및 지단백질 변화에 미치는 영향. 대한스포츠의학회지 1996; 14(2): 396-404.
 13. 임창진, 박은희, 이동권, 이송재, 홍순근. 흰쥐의 혈청 콜레스테롤 및 중성지방 수준에 미치는 인삼 총 사포닌의 영향. Korean Biochem J. 1981; 14(3): 188-198.
 14. 정일규, 김양수, 위승두, 노재금, 김성수. 홍삼투여가 최대하 운동시 인체 대사반응에 미치는 영향. 대한스포츠의학회지. 1993; 11(1): 32-41.
 15. 김신일, 김영숙, 전병선, 임창형. 인삼이 고지방식이에 의한 비만유도 Rat에서 지방축적에 미치는 영향. 고려인삼학회지. 1986; 10(2): 167-175.
 16. 김성수 외 6인. 복합운동과 홍삼복합체의 투여가 20대 비만여성의 혈중 지질 및 체구성에 미치는 영향. 고려인삼학회지. 2002; 26(2): 59-66.
 17. 김성수 외 8인. 장기간 홍삼복합제 투여가 혈중 지질 및 체지방 변화에 미치는 영향. 고려인삼학회지. 2002; 26(2): 67-73.
 18. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and it's human homologue. Nature. 1994; 372: 425-432.
 19. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. Science. 1995; 269: 546-549.
 20. Clark JT, Kalra PS, Crowley WR, Kalra SP. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. Endocrinology. 1984; 115: 427-429.
 21. 홍성관 외 5인. Streptozotocin 당뇨유발 백서에서 인슐린 주사와 metformin 투여가 먹이 섭취 및 시상하부 Neuropeptide-Y mRNA 발현에 미치는 효과. 대한당뇨병학회지. 1996; 20(3): 243-251.
 22. 정종화, 배현옥. 비만의 식사 및 운동요법. 생물치료정신의학. 2002; 8(2): 225-232
 23. 劉河間. 傷寒三六書. 서울: 대성출판사. 1990: 282.
 24. 李廷. 醫學入門. 서울: 대성출판사. 1990; 권 1: 278, 권2: 108.
 25. 張介賓. 景岳全書. 서울: 대성출판사. 1992; 상권 : 486.
 26. 朱震亨: 丹溪心法夫餘. 서울: 대성문화사. 1992: 324.
 27. 한방재활의과학회. 한방재활의과학학. 서울: 군자출판사. 2003: 353-354.
 28. 김봉현. 지각과 도인이 고지방식으로 유발된 비만 흰쥐에 미치는 영향. 대한본초학회지. 2003; 18(3): 69-78.
 29. 정병운. 하고초가 고지방식이에 의해 유발된 비만에 미치는 영향. 동국대학교 박사학위논문. 2002.
 30. 민건우. 측백엽의 항비만 효과 연구. 동국대학교 대학원 박사학위논문. 2002.
 31. 이동로. 구맥과 동과자가 고지방식으로 유발된 흰쥐의 체중, 혈청지질 및 조직화학적 변화에 미치는 영향. 대한본초학회지. 2003; 18(4): 211-220.

32. 윤종대, 임형호, 이태희. 숙지황이 생쥐의 기아 stress에 미치는 영향. 한방재활의학과학회지. 2003; 13(2): 11-29.
33. 조형준. 해조 및 하수오가 비만유도 어린 흰쥐에 미치는 영향. 대한한방소아과학회지. 2001; 15(2): 1-13.
34. 조기혁. 적소두와 한인진이 고지방식으로 유발된 비만 흰쥐에 미치는 영향. 경산대학교 박사학위논문. 2002.
35. 진철용. 길경이 고지방식으로 유발된 비만 흰쥐의 체중 및 혈청 중 지질성분의 변화에 미치는 영향. 대한본초학회지. 2002; 17(2): 19-28.
36. 남원기. 곤포추출물이 고지방식에 의한 체중변화와 체내 지질대사에 미치는 영향. 동국대학교 석사학위논문. 2001.
37. 김사관 외 5인. 인삼 조사포닌의 조제 방법 개선. 고려인삼학회지. 1998; 22(3): 155-160.
38. 오승준, 정인경, 김영설, 최영길, 팽정령, 배정환, 신현대. 비만증에서 홍삼복합제품의 체지방 감소효과 연구. 경희의학. 1999; 15(2): 157-165
39. 김동조 외 4인. Paraquat 유도 산화적 스트레스에 대한 홍삼 사포닌의 항산화 효과. 고려인삼학회지. 2004; 28(1): 5-10.
40. 김신희 외 8인. 백서의 피부 및 뇌혈류에 미치는 고려홍삼 사포닌 및 비사포닌의 영향. 고려인삼학회지. 2002; 26(3): 132-138.
41. 류성민 외 4인. 홍삼 사포닌의 항불안 효과. 생물정신의학. 1997; 4(1): 426-308.
42. 진승하 외 4인. 랫트의 학습능력에 대한 홍삼 사포닌의 효과. 고려인삼학회지. 1994; 18(1): 39-43.
43. 진승하 외 3인. 정상 및 기억손상 유도 동물의 수동 회피반응에 대한 홍삼 사포닌의 효과. 고려인삼학회지. 1996; 20(1): 7-14.
44. 전병화, 김희숙, 장석중. 신성고혈압백서에서 혈압에 미치는 고려홍삼사포닌과 비사포닌의 효과. 고려인삼학회지. 1999; 23(2): 81-87.
45. 이현아, 권상욱, 이희봉. 홍삼 성분의 혈당강화작용 연구. 고려인삼학회지. 1997; 21(3): 174-186.
46. Golden PL, Maccagnan TJ, Pardridge WM. Human blood-brain barrier leptin receptor. Binding and endocytosis in isolated human brain microvessels. J Clin Invest. 1997; 99: 14-18.
47. 김재범. Leptin의 음식물 섭취와 체중조절 기작. 대한내분비학회지. 2000; 15(6): 722-733.
48. Maffei M, Halas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. Nat Med. 1995; 1: 1155-1161.
49. Stephens TW, Baslanski M, Bristow PK, Buevalleskey JM, Burgett SG, Craft L, Hale J, Hoffman J, Halung HM, Kriaucunas A, Mackeller W, Rostack PP jr, Schoner B, Smith D, Tinsley FC, Zang X, Helman M. The role of neuropeptide-Y in the antiobesity action of obese gene product. Nature. 1995; 377: 530-532.
50. 김용성. 섭식의 조절. 대한비만학회지. 2001; 10(2): 111-117.
51. Bai FL, Yamano M, Shiotani Y, Emson PC, Smith A, Powel JF, Tohyama M. An arcuate-paraventricular and dorsomedial hypothalamic neuropeptide-Y containing system which lacks noradrenaline in the rats. Brain Res. 1985; 331: 172-175.
52. Stricker-Krongard A, Cumin F, Burlet C, Beck B. Hypothalamic neuropeptide-Y and plasma leptin after long-term high-fat feeding

- in the rat. *Neurosci Lett.* 1998; 254: 157-160.
53. Hansen MJ, Ball MJ, Morris MJ. Enhanced inhibitory feeding response to α -melanocyte stimulating hormone in the diet-induced obese rat. *Brain Res.* 2001; 892: 130-137.
54. Wilding JP, Gilbey SG, Mannan M, Aslam N, Ghatei MA, Bloom SR. Increased neuropeptide-Y content in individual hypothalamic nuclei, but not neuropeptide-Y mRNA, in diet-induced obesity in rats. *J Endocrinol.* 1992; 132: 299-304.
55. Huang XF, Han M, Storlien LH. The level of NPY receptor mRNA expression in diet-induced obese and resistant mice. *Brain Res Mol Brain Res.* 2003; 115(1): 21-28.
56. Hansen MJ, Jovanovska V, Morris MJ. Adaptive responses in hypothalamic neuropeptide-Y in the face of prolonged high-fat feeding in the rat. *J Neurochem.* 2004; 88(4): 909-916.
57. SY Nam, KR Kim, YD Song, SK Lim, HC Lee, KB Huh. Effect of weight loss on cerebrospinal fluid and plasma concentration of NPY, galanin, CRH and Leptin in obese woman. *대한비만학회지.* 2000; 9(1): 81-82.
58. Baranowska B, Wolinska-Witort E, Wasilewska-Dziubinska E, Roguski K, Martynska L, Chmielowska. The role of neuropeptides in the disturbed control of appetite and hormone secretion in eating disorders. *Neuroendocrinol Lett.* 2003; 24(6): 431-434.