

인삼 Saponin 이 백서부고환지방조직에서의 유리지방산동원에 미치는 효과

서울대학교 의과대학 약리학교실

박 찬 응 · 김 명 석

= Abstract =

Effect of Ginseng Saponin on the Mobilization of Free Fatty Acid from Epididymal Fat Pad of Rat

C.W. Park and M.S. Kim

Dept. of Pharmacology, College of Medicine, Seoul National University

The effect of ginseng saponin on the release of free fatty acid from adipose tissue was studied, *in vitro*.

1. The mobilization of free fatty acid from intact epididymal fat pad of rat, incubated in Krebs-Ringer bicarbonate buffer (pH 7.4) contained bovine serum albumin (4 w/v%), was increased by addition of ginseng saponin (1 mg/ml).

2. The mobilization of free fatty acid from homogenate of the epididymal fat pad of rat, of which hormone-sensitive lipase system was activated by pre-incubation of intact fat pad in the presence of epinephrine, was markedly increased by addition of ginseng saponin (0.1~1 mg/ml).

3. It is considered that ginseng saponin potentiate the actions of epinephrine on hormone-sensitive lipase system of the adipose tissue of rat.

서 론

생체내 energy 대사에 있어서 유리지방산(FFA: Free Fatty Acid)이 갖는 생리학적 또는 생화학적 중요성은 1956년 Dole¹⁾ 및 Gordon 과 Cherkes²⁾의 연구에서 비롯되며 그로부터 많은 연구자들에 의하여 FFA는 지방조직에서부터 유리되어 나와 albumin에 붙어 혈중을 순환하는 일종의 운반형 지방으로서 간장, 신장, 심근 및 골격근등 여러 말초장기 조직에서 산화과정을 밟아 energy 원으로 이용된다는 사실이 밝혀졌으며 말초장기조직에서의 FFA 이용은 혈중 FFA 농도에 의하여 조절받고 지방조직으로부터 혈중으로 유리 내지는 동원되어 나오는 FFA는 각종 호르몬, 약물 및 영양상태등 많은 요인에 의하여 또한 조절 지배되는 것으로 알려져있다³⁾. 그리고 특히 epinephrine, ACTH, TSH

등 호르몬에 의한 지방조직으로 부터의 FFA 동원현상은 이들 호르몬이 지방조직에 저장되어있는 triglyceride를 분해하는 효소인 triglyceridase의 활성도를 직접 또는 간접으로 증가시키는 때문인 것으로 되어있으며 이러한 효소계를 hormone-sensitive lipase system 이라고 부르고 있다.

한편 지질대사에 관한 인삼의 작용을 관찰한 보고들은 비교적 많은 문헌에서 찾을 수 있으나 거의 대부분이 고혈압이나 동맥경화증같은 지질대사와 관계가 있는 질병들에 있어서 인삼의 치료효과 내지는 예방효과를 관찰한 것들이며 FFA 대사에 관한 연구로는 최근 홍⁴⁾등이 백서부고환지방조직에서 인삼 saponin에 의한 FFA 동원효과를 *in vitro*로 관찰 보고한 것이 유일할 것이다.

금번 저자등은 *in vitro*로 백서부고환지방조직을 완충용액에 incubation 하면서 인삼 saponin이 FFA 유리에 미치는 효과를 관찰하였으며 아울러 지방조직에서

triglyceride를 가수분해하는 hormone-sensitive lipase system에 의한 FFA의 유리에 대하여 인삼 saponin이 어떠한 영향을 미치는가를 관찰하였다.

실험방법 및 재료

150~250 gm의 성숙웅성백서를 실험전 24시간 절식 시켜서 실험에 사용하였다. 백서를 단독실험치사시킨 후 부고환지방조직을 적출하여 혈관을 제거하고 무게를 평량한후 인삼 saponin 과 4%(w/v) bovine serum albumin을 함유한 Krebs-Ringer bicarbonate 완충용액 (pH 7.4) 5 ml가 들어있는 flask에 넣고 95%O₂~5% CO₂를 공급하면서 37°C 항온조내에서 incubation 하였다. incubation 20분, 40분 및 60분에 incubation media 1 ml를 채취하여 5 ml의 Dole's extraction mixture (isopropyl alcohol 40: heptane 10: IN H₂SO₄ 1)에 넣어서 유리지방산을 추출하고 Dole의 방법으로 유리지방산을 적정하였다¹⁾. 단위는 1 mg 지방조직에서 유리되어 나오는 지방산을 palmitic acid의 μ Eg로 표시하였다.

Hormone-sensitive lipase에 의한 FFA 유리의 측정은 Vaughan et al⁵⁾의 방법에 준하였다. 즉 온전한 부고환지방조직을 앞서와 같이 90분간 pre-incubation 하되 마지막 10분동안은 epinephrine을 10 μ g/ml의 농도가 되도록 첨가하였으며, 이와같이 pre-incubation 한 지방조직을 꺼내어 가능한한 빨리 Krebs-Ringer bicarbonate 완충용액으로 세척하고 여지로 제습한후 무게를 평량하여 154 mM KCl 4~6 vol에서 glass homogenizer로 homogenation 하였다. Homogenation 한 지방조직 1 ml를 새로운 Krebs-Ringer bicarbonate 완충용액(pH 7.4 4% (w/v) bovine serum albumin 함유)에 넣고 인삼 saponin을 첨가한후 37°C에서 incubation 하였으며 유리지방산측정 역시 앞서와같이 incubation media 1 ml를 Dole's extraction media 5 ml에 옮겨 추출한후 Dole의 방법으로 적정하였으며 palmitic acid의 μ Eg로 측정결과를 표시하였다.

실험 성적

표 1 및 그림 1에서 표시되어있는 바처럼 온전한 백서부고환지방조직을 시험관내에서 incubation 할 경우, 유리되는 FFA는 첨가한 인삼 saponin의 농도가 1 mg/1 ml 일때 20분에 0.051 \pm 0.022 μ Eq/mg-fattissue, 40분에 0.072 \pm 0.027 μ Eq/mg-fattissue, 60분에 0.120 \pm 0.06 μ Eq/mg-fattissue, 로서 대조군(20분, 0.023 \pm 0.011; 40분, 0.035 \pm 0.019; 60분, 0.055 \pm 0.026)에 비하여 현저한 증가를 보였고 인삼 saponin 0.1 mg/ml에서는 대조군과 차이가 없었으며 0.01 mg/ml 첨가시에는(20분, 0.009 \pm 0.004; 40분, 0.013 \pm 0.004; 60분, 0.028 \pm 0.007) 오히려 FFA 유리가 억제되었다.

실험방법에서 기술한 것처럼 epinephrine 전처리로

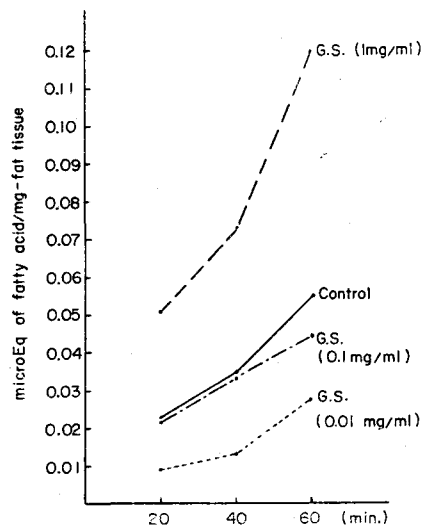


Fig. 1. Effect of ginseng saponin on the release of FFA from the intact epididymal fat pad of rat incubated in Krebs-Ringer bicarbonate buffer (pH 7.4) contained 4% of albumin.

Table 1. Effect of ginseng saponin on the release of FFA from the epididymal fat pad of rat.

	micro Eq of fatty acid/mg-fat tissue (Mean \pm S.D.)		
	20 min.	40 min.	60 min.
Control (15)	0.023 \pm 0.011	0.035 \pm 0.019	0.055 \pm 0.026
Ginseng Saponin 1 mg/ml(6)	0.051 \pm 0.022	0.072 \pm 0.027	0.120 \pm 0.06
0.1 mg/ml(6)	0.023 \pm 0.007	0.033 \pm 0.013	0.044 \pm 0.021
0.01 mg/ml(6)	0.009 \pm 0.004	0.013 \pm 0.004	0.028 \pm 0.007

Table 2. Effect of ginseng saponin on the release of FFA from the homogenate of the epinephrine treated epididymal fat pad of rat.

	micro Eq of fatty acid/mg-fat tissue(Mean±S.D.)		
	20 min.	40 min.	60 min.
Control(8)	0.046±0.019	0.059±0.013	0.076±0.013
Ginseng Saponin 1 mg/ml(6)	0.093±0.007	0.131±0.004	0.158±0.012
0.1 mg/ml(6)	0.048±0.006	0.079±0.016	0.099±0.008
0.01 mg/ml(6)	0.021±0.009	0.038±0.006	0.044±0.009

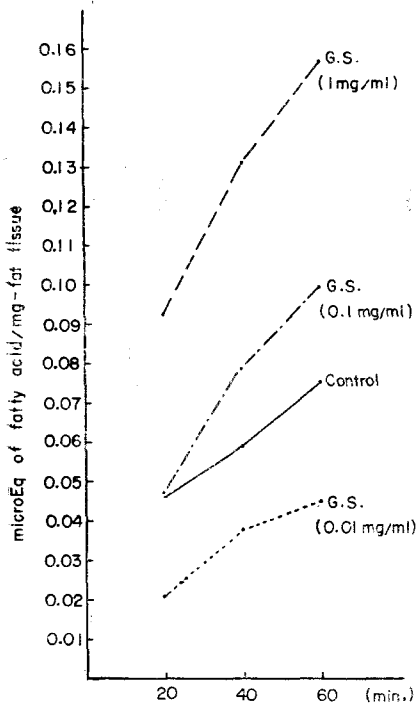


Fig. 2. Effect of ginseng saponin on the release of FFA from the homogenate of the epinephrine treated fat pad of rat, incubated in Krebs-Ringer bicarbonate buffer(pH 7.4) contained 4% of albumin.

hormone-sensitive lipase system을 활성화시킨 백서부고환지방조직 homogenate에서는 인삼 saponin 1 mg/ml 첨가에 의하여 20분에 $0.093 \pm 0.007 \mu\text{Eq/mg-fat tissue}$, 40분에 $0.131 \pm 0.004 \mu\text{Eq/mg-fat tissue}$, 60분에 $0.158 \pm 0.012 \mu\text{Eq/mg-fat tissue}$ 의 FFA가 동원되었으며, 이것은 epinephrine으로 전처치는 하였으나 인삼 saponin을 첨가하지 않은 대조군(20분, 0.046 ± 0.019 ; 40분, 0.059 ± 0.013 ; 60분, 0.076 ± 0.013)에 비하여 약 2배의 높은 양이었다. 한편 0.1 mg/ml의

saponin 농도 경우에는(20분, 0.048 ± 0.006 ; 40분, 0.079 ± 0.018 ; 60분, 0.099 ± 0.008) 대조군과 비교할때 incubation 20분에는 차이가 없으나 40분 이후에는 FFA의 동원율이 유의하게 증가함을 볼 수 있었다. 그러나 인삼농도가 이보다 낮은 0.01 mg/ml에서는 대조군보다 오히려 저하됨을 나타내었다(표 2 및 그림 2).

고찰

인삼은 그 약효에 관해서 2,000여년전 한방고전에 기술된 이래 소위 강장제로서 한방 및 민간요법에서 오늘날까지 널리 이용되고 있음은 주지의 사실이다.

인삼의 약효인 강장효과를 현대과학적인 면에서 규명하기 위한 부단한 연구노력이 과거 50~60년동안 다각도에 걸쳐 많은 사람들에 의하여 수행되어왔으나 아직도 구체적인 인삼의 작용기전에 대하여 알려진 바가 적으며 또 연구결과들이 산만하고 단편적임을 부정할 수는 없다. 한편 인삼의 효능을 나타내는 유효성분에 관해서는 이전들이 있긴하나 saponin 성분이 그 주활성 물질일 것이라는 데에 많은 사람들이 동의하고 있으며 현급에는 물리화학적성상 및 구조가 약간씩 다른 6가지 이상의 saponin이 분리 규명되어 있다.

인삼과 지질대사의 관계에 대한 연구는 비교적 많은 사람들(8~12)에 의하여 수행되어 왔으나 이들은 거의 대부분 고혈압, 동맥경화증이 지질대사와 밀접한 관계가 있다는 사실을 근거로 하여 실험적으로 동물에 hypercholesterolemia와 동맥경화증을 일으키고 혈액 또는 조직의 총지질, cholesterol, phospholipid 등의 함량을 측정하고 이들 질병에 대한 인삼의 예방 및 치료 효과를 관찰한 것들이며, FFA 대사에 관한 보고로는 최근 홍등이¹⁾ 인삼 saponin이 백서부고환지방조직에서 FFA 동원작용이 있음을 보고한 것이 최초이다. 즉 홍등은 인삼 saponin($7.5 \times 10^{-4} \sim 1.5 \times 10^{-3} \text{g/ml}$)을 백서지방조직에 in vitro로 작용시켰을때 유리 지방산동원

작용이 있었으며 이것은 epinephrine의 작용과 같이 PGE₁에 의하여 억제된다고 하였다.

Dole¹⁾, Gordon과 Cherkes²⁾ 등은 혈중 FFA 농도가 절식이나 epinephrine 투여에 의하여 증가하고, 반대로 식사나 glucose 또는 insulin 투여에 의하여 감소하며, 동맥과 정맥혈 사이에 FFA의 농도차가 있음을 관찰 보고한 이래 FFA 대사에 관한 연구는 많은 사람들에 의하여 수행되어왔다.

FFA는 주로 지방조직에서 유리되어 나오는 일종의 운반형지방으로서 albumin에 붙어 혈중을 순환하며 여러 말초장기조직에서 산화되어 energy 원으로 이용된다. 혈중 FFA 농도는 지방조직으로부터 FFA가 유리되어 나오는 율에 의하여 지배받게 되며, 이것은 다시 신경계통, 영양상태 및 각종 홀몬, 약물들에 의하여 지배를 받는 것으로 알려져있다³⁾. 이들 지방분해능을 갖는 홀몬, 약물들은 지방을 가수분해하는 효소인 lipase의 활성화도에 직접, 간접으로 영향을 미치며 특히 지방조직의 triglyceride를 분해하는 triglyceridase는 epinephrine, ACTH, TSH glucagon 등 각종 홀몬에 의하여 활성화도가 증대되는 hormone-sensitive lipase임이 알려졌다. 증 Hollenberg et al⁶⁾은 백서부고환조직 homogenate를 in vitro에서 incubation 하면 lipase 활성화도가 점차 감소하나, epinephrine, ACTH 등으로 전처치한 지방조직의 homogenate에서는 활성화도가 다시 회복됨을 관찰했으며 Vaughan et al⁵⁾, Wade et al⁷⁾ 등은 이를 추시 확인하고 epinephrine, norepinephrine, ACTH glucagon, TSH 등에 의한 FFA 동원작용은 이러한 hormone-sensitive lipase system이 이들 홀몬에 의하여 활성화되는 때문이라고 결론지었다.

저자들은 본실험에서 백서부고환조직을 사용하여 in vitro로 FFA 유리에 대한 인삼 saponin의 작용을 관찰한 결과 온전한 지방조직에서는 인삼 saponin 1 mg/ml 첨가에 의하여 FFA의 동원이 대조군보다 현저히 증가하였으며 이는 홍등⁴⁾의 보고와 일치하였다. 그러나 saponin 농도가 0.1 mg/ml 이하에서는 FFA 동원 효과가 거의 없거나 오히려 감소되었는데 그 기전에 대해서는 지금으로는 설명하기가 곤란하다.

그리고 hormone-sensitive lipase system에 의한 FFA 유리에 있어서 인삼의 작용을 관찰하기 위하여 Vaughan et al⁵⁾에서와 같은 방법으로 epinephrine 전처치한 지방조직의 homogenate에 인삼 saponin을 첨가했을 때 1 mg/ml 농도에서 대조군보다 FFA 동원이 약 2배 증가되었으며 0.1 mg/ml의 농도에서도 incubation 시간에 따라 유의한 증가를 보였는데, 이러한 현상은 epinephrine

이 hormone-sensitive lipase system을 활성화하는데 있어서 인삼 saponin이 협동적으로 작용했기 때문이라고도 생각할 수 있으나 그 정확한 기전에 대하여는 현재로서는 뭐라 말할 수 없으며 차후 더 규명해야 될 것으로 사료된다.

요 약

Krebs-Ringer bicarbonate 완충용액(pH 7.4, 4%(w/v) bovine serum albumin 함유)에 백서부고환지방조직을 incubation 하면서 FFA 유리에 대한 인삼 saponin의 작용을 관찰한 결과 saponin 농도 1 mg/ml에서 FFA의 유리가 현저히 증가되었으며 0.01 mg/ml에서는 오히려 감소하였다.

Epinephrine으로 전처치하여 hormone-sensitive lipase system을 활성화시킨 백서부고환지방조직 homogenate에서는 0.1~1 mg/ml의 인삼 saponin에 의하여 FFA 동원이 현저히 증가하였으며 0.01 mg/ml에서는 역시 감소하였다. 유효농도에서의 인삼 saponin은 epinephrine에 의한 지방조직으로부터의 FFA 동원에 아마도 협동적으로 작용할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Dole, V.P.: A relation between non-esterified fatty acid in plasma and the metabolism of glucose. *J. Clin. Invest.* 35:150, 1956.
- 2) Gordon, R.S. Jr., Cherkes, A.: Unesterified fatty acids in human blood plasma. *J. Clin. Invest.* 35:206, 1956.
- 3) John, N. Fain: Biochemical aspects of drug and hormone action on adipose tissue. *Pharmacol. Review*, 25:67, 1973.
- 4) 홍기환, 안순희, 강영수: 백서지방조직의 유리지방산대사에 미치는 인삼 saponin의 작용. 부산대학교논문집, 16:129, 1973.
- 5) M. Vaughan, J.E. Berger, D. Steinberg: Hormone-sensitive lipase and monoglyceride lipase activities in adipose tissue., *J. Biol. Chem.* 239:401, 1964.
- 6) Hollenberg, C.H., Raben, M.S., Astwood, E.B.: The lipolytic response to corticotropin. *Endocrinology.* 68:589, 1961.
- 7) D.R. Wade, T.M. Chalmers, C.N. Hales: The

- effect of Mg²⁺, Ca²⁺, ATP and Cyclic 3',5'-AMP on the hormone-sensitive lipase of adipose tissue. Biochim. Biophys. Acta. 218:496, 1970.*
- 8) 조형원, 오진섭 : 인삼 *Saponin* 이 가토혈청 *Cholesterol* 에 미치는 영향. 약학회지, 6:19, 1962.
- 9) 권영소, 오진섭 : 인삼 *Alkaloidal Fraction* 이 지질 대사에 미치는 영향. 대한약리학잡지, 5:1, 1969.
- 10) 박종완 : 인삼 *Saponin Fraction* 이 백서지질대사에 미치는 영향. 중앙의학, 16:41, 1969.
- 11) 정혜원 : 인삼, 도라지 및 *INH* 가 가토의 지질대사에 미치는 영향. 대한생화학회잡지, 1:25, 1964.
- 12) 남정직 : 고려인삼이 동맥경화증에 미치는 영향에 관한 실험적 연구. 대한내과학회잡지, 4:231, 1961.

