

## 인삼 Saponin 분획의 고혈당 강하작용에 관한 연구(I)\*

주충노 · 김주현

연세대학교 이과대학 생화학과  
(1992년 11월 22일 접수)

### Study on the Hypoglycemic Action of Ginseng Saponin on Streptozotocin Induced Diabetic Rats (I)

Chung-No Joo and Joo-Hyun Kim

Department of Biochemistry, Yonsei University, Seoul 120-749

(Received November 22, 1992)

**Abstract**□The increased level of glucose, ketone bodies, non-esterified fatty acids and lactate in blood, decrease of glycogen content, phosphofructokinase activity and glucokinase activity and the increased level of glucose-6-phosphatase activity in the liver of streptozotocin injected rats were significantly moderated by ginseng saponin administration. It is not likely, however, that the hypoglycemic action of ginseng saponin might be due to their direct action on enzyme activities, since the saponin effect of several enzymes *in vitro* was not enough to explain such an appreciable hypoglycemic activity of the saponin in streptozotocin induced diabetic rats, for which much work have to be done.

**Key words**□hypoglycemic action, ginsenoside, streptozotocin

#### 서 론

당뇨병은 insulin의 작용 부족으로 초래되는 질환이며, insulin 작용의 부족이 심화되면 고혈당 뿐 아니라 口渴, 多飲, 多尿, 體重減少, ketoacidosis 등의 임상증상이 나타나고, 신 강막 등의 최소혈관증이나 신경장해 등과 같은 특징적인 합병증이 유발되며, 동맥경화로 진전되기 쉬운 것으로 알려져 있으므로, 당뇨병은 단순한 질환이라기 보다 복수의 원인에 기인된 질환군(疾患群)이라고 생각되고 있다.

현재까지의 연구결과에 의하면 당뇨병은 특히 대사와 밀접한 연관성을 지니고 있다. 고등동물의 중추신경계는 보통 glucose만을 에너지원으로 사용하므로 생체는 혈중 glucose의 농도를 어느정도 이상 보존해야 하지만, 혈당치가 너무 높게 되면 당이 뇨에 출현하고 여러가지 장애가 초래되므로 혈당치는 어느

범위내의 항상성을 유지해야 한다. 혈당이 상승하면 부교감신경이 흥분하여 직접 간 glycogen synthase를 활성화하는 동시에 췌장 L<sub>島</sub> β 세포로부터 insulin 분비가 촉진되고 glucagon 분비가 억제되는 것으로 알려져 있고 이와같은 혈당치나 hormone 분비의 변화가 간에서의 glycogen 분해와 당신생을 억제하고 해당반응이나 hexose monophosphate shunt(HMS)의 활성을 촉진시키는 한편 근육이나 지방조직에서의 glucose 취입을 촉진하여 혈당이 저하된다고 한다. 반대로 혈당이 저하되면 교감신경이 흥분하여 직접 간 glycogen phosphorylase가 활성화되는 동시에 insulin 분비가 억제되고 glucagon 분비나 adrenalin 분비가 촉진되어 간에서의 glycogen 분해와 당신생 반응을 높이고 HMS 활성, 근육이나 지방조직에서의 glucose 취입을 억제하여 혈당치를 높인다고 한다. 즉 부교감-insulin계와 교감-glucagon 또는 adrenalin계와의 기능상태의 balance로 혈당이 조절되고 있는 것이다.

\*본 연구는 1991년도 한국인삼연구회 연구소의 용역연구비로 이루어진 것임.

동양에서는 고려인삼 뿌리가 오래전부터 당뇨병을 포함한 여러가지 병 치료에 사용되어 왔으며 최근에 이룩된 인삼성분에 관한 기초적인 data와 생화학적인 연구에 의하면 고려인삼 성분 중에는 당뇨병에 효과가 있는 물질이 있다는 것이다. Saito,<sup>1)</sup> Petkov,<sup>2)</sup> Lei와 Wang<sup>3)</sup>과 Kimura 등<sup>4)</sup>은 인삼의 혈당강화 작용을 제시하였고 특히 Petkov는 인삼이 insulin과 함께 상승적으로 작용하여 혈당강화 작용을 나타낸다고 보고하였다.

본 연구에서는 현재까지 보고된 고려인삼의 혈당강화 작용에 관한 연구결과와 본 연구실에서의 기초적 실험 data를 배경으로 한국인삼연초연구소에서 공급받은 고려홍삼에서 추출된 사포닌 분획과 몇가지 정제된 ginsenoside가 streptozotocin 투여로 유발된 당뇨병 쥐의 혈액 성분의 변동 및 간의 glucokinase, phosphofructokinase, glucose-6-phosphatase 활성에 미치는 영향을 관찰하여 인삼사포닌의 저혈당저하 작용의 메카니즘을 추궁하였다.

### 재료 및 방법

본 연구에서 사용한 saponin 혼합물과 정제된 ginsenoside Rb<sub>1</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rb<sub>3</sub>는 한국인삼연초연구소에서 공급받은 고려홍삼에서 추출한 것이다.

백서(Sprague Dawley, 170~200 g, ♂)를 정상자료만으로 사육한 정상군과 streptozotocin 70 mg/kg body weight를 1회 복강투여하고 7일간 정상사료로 사육한 당뇨군, 그리고 streptozotocin을 1회 복강투여한 후 7일간 정상사료로 사육한 당뇨군 중 혈당치가 500 mg/100 ml 이상인 쥐를 선별하고 홍삼 사포닌 혼합물 10 mg/rat/day 또는 정제된 ginsenoside 10 mg/rat/day를 매일 3일간 복강투여한 후 혈청과 간 균질액의 phosphofructokinase, glucokinase, glucose-6-phosphatase 활성을 조사하였다. 모든 쥐는 streptozotocin 투여 전 16시간과 혈액 및 간 절취 전 16시간은 절식시켰다. 각 군의 하동맥에서 혈액을 채취하여 혈청을 얻었고 간 균질액[20%(w/v)]을 얻어 효소활성을 측정하였다.

혈청 glucose는 glucose oxidase와 peroxidase의 짝지은 효소반응으로 생성된 산화형의 O-dianisidine의 흡광도를 425 nm 측정하여 정량하였다.

혈청 β-hydroxybutyrate양은 β-hydroxybutyrate

dehydrogenase에 의한 산화반응으로 생성된 NADH를 340 nm에서의 흡광도 증가로 측정하였다. 효소 반응액 (3 ml)의 조성(최종농도)은 0.1 M Tris buffer (pH 8.5), 0.1 M hydrazine hydrate(pH 8.5), 10 mM NAD<sup>+</sup>, β-hydroxybutyrate dehydrogenase 0.1 unit였다.

혈청 acetoacetate양은 3-hydroxybutyrate dehydrogenase의 역반응에 의한 NADH의 감소량을 측정하여 정량하였다. 효소반응액(3 ml)의 조성(최종농도)은 0.1 M potassium phosphate buffer(pH 7.0), 5 mM NADH, D(-)-β-hydroxy-butyrat dehydrogenase 0.1 unit였다.

혈청 lactate는 lactate dehydrogenase(LDH)에 의한 NADH의 생성을 340 nm에서의 흡광도 증가를 측정하여 정량하였다. 효소반응액(1 ml)의 조성(최종농도)은 0.16 M Tris-HCl buffer(pH 9.0), 0.16 M hydrazine hydrate, 0.1% glutathione(reduced), 2.4 mM NAD<sup>+</sup>, 10 U LDH였다.

혈청의 유리지방산의 양은 Dole<sup>5)</sup>의 방법을 변형하여 측정하였다. 표준용액으로는 heptane에 녹인 2 mM oleic acid 용액을 사용하였고, titration mixture는 90%(v/v) ethanol에 녹아있는 0.01%(w/v) thymol blue 용액을 사용하였다. 혈청 0.5 ml(혹은 heptane standard)에 extraction mixture(isopropanol : heptane : 1 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> = 40 : 10 : 1, v/v/v) 2.5 ml를 가하여 30초 동안 고루 섞어준 후 10분 동안 방치하였다. 여기체 혈청의 경우는 증류수 1.0 ml과 heptane 1.5 ml을 가했고, heptane standard의 경우에는 증류수 1.5 ml과 heptane 1.0 ml을 가했다. 20초동안 고루 섞어준 후 잠깐 방치하면 원심분리를 하지 않아도 두 층이 생기는데 상층(heptane 층)을 취하여 titration mixture 0.5 ml이 들어있는 conical tube에 옮긴 후 0.01 N NaOH 용액으로 황록색이 나타날 때까지 적정하였다.

혈청의 triacylglycerol(TG)양은 Sigma사의 assay kit를 이용하여 정량하였다. 즉 효소적 반응에 의해 생성된 NADH에 의해 환원된 2-(p-iodophenyl)-3-p-nitrophenyl-5-phenyltetrazolium의 500 nm에서의 흡광도를 측정하여 TG를 정량하였다.

혈청의 cholesterol은 Sigma사의 assay kit를 이용하여 정량하였다. 즉 효소적 반응에 의해 생성된 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>가 peroxidase의 작용으로 H<sub>2</sub>O로 환원될 때 4-ami-

noantipyrine과 p-hydroxybenzen sulfonate로 부터 형성되는 quinoneimine dye의 500 nm에서의 흡광도를 측정하여 cholesterol양을 정량하였다.

간의 glycogen은 Dubois 등<sup>6)</sup>에 의한 phenol-sulfuric acid와 당의 발색 반응을 이용하여 정량하였다. 간 파쇄약에 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 포화된 30% KOH 0.5 ml와 같은 부피의 95% ethanol을 첨가한 후 840×g에서 원심분리하여 glycogen 침전물을 얻어 3 ml 증류수에 녹인 후 적당량을 취하여 5% phenol 용액 1 ml과 96% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5 ml를 첨가하고 30분간 실온에서 방치한 후 490 nm에서의 흡광도를 측정하여 정량하였다.

각 군의 흰쥐를 16시간 절식시킨 후 간문액에서 0.9%(w/v) NaCl 용액을 주사하여 혈액을 제거한 다음 얻은 간을 면도칼로 다진 후 Teflon-pestle Wheaton Elvehjem 조직 파쇄기를 이용하여 100 mM Tris/HCl, 5 mM EDTA, 10 mM β-mercaptoethanol을 함유한 150 mM KCl 용액(pH 7.4)을 사용하여 20% (w/v) 파쇄액을 만든 다음 10,000×g에서 15분간 원심분리하여 cell debris, 핵 미토콘드리아를 제거하고 상층액을 효소원으로 사용하였다.

간의 phosphofructokinase(PFK) 활성의 측정은 fructose-6-phosphate와 ATP를 기질로 사용하는 PFK 반응 생성물인 fructose-1,6-bisphosphate가 aldolase, triosephosphate isomerase 및 glycerol-3-phosphate dehydrogenase의 연쇄반응으로 glycerol-3-P로 전환될 때의 NADH의 감소량을 340 nm에서의 흡광도 감소로 측정하는 coupled assay 방법을 이용하여 측정하였다. 효소 반응액(1 ml)의 조성(최종농도)은 50 mM Tris-HCl buffer(pH 8.0), 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM ATP, 0.1 mM NADH, 100 mM KCl, 6 mM fructose-6-phosphate, 0.04 U aldolase, 2.4 U triose phosphate isomerase, 0.32 U glycerol-3-phosphate dehydrogenase와 효소원이었다. 효소반응은 상온에서 반응 혼합액에 효소액을 가하여 시작하였으며, 초기 반응속도를 NAD<sup>+</sup>의 생성에 따른 340 nm에서의 흡광도 감소로 측정하였다.

간의 glucokinase 활성은 glucose와 ATP를 기질로 사용하는 glucokinase 반응의 생성물인 glucose-6-phosphate가 glucose-6-phosphate dehydrogenase에 의해 산화될 때 생성되는 NADPH양을 340 nm에서의 흡광도 증가로 측정하는 coupled assay 방법을 이용하여 측정하였다. 효소반응액 (1 ml)의 조성(최종농도)

은 50 mM Tris-HCl buffer(pH 7.5), 100 mM glucose, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 5 mM ATP, 0.1 mM NADP<sup>+</sup>, 0.2 U glucose-6-phosphate dehydrogenase였다.

간의 glucose-6-phosphatase의 활성은 glucose-6-phosphate를 기질로 사용하는 glucose-6-phosphatase의 반응에 의해 생성된 Pi를 정량하여 측정하였다. 효소반응액(1 ml)의 조성(최종농도)은 35 mM histidine buffer(pH 6.5), 30 mM glucose-6-phosphate와 효소원이었다. 반응 혼합액에 효소액을 가하여 3분간 반응시킨 후 같은 부피의 10% TCA를 가하여 반응을 중지한 다음 생성된 Pi를 정량함으로써 활성을 측정하였다.

## 결과 및 고찰

혈당이 일정범위내로 유지되는 것은 뇌, 혈구의 대사기능을 유지하는데 중요하며 복잡하고 오묘한 혈당조절 작용이 일어나고 있음이 분명하다. 사람의 경우 공복시에는 혈당이 70~100 mg/dl이고 섭식 후에는 120~180 mg/dl로 상승하지만 2시간 후에는 공복시의 값으로 회복되며 절식을 계속하여도 일정범위내로 혈당치가 유지되는 것으로 보아 당대사가 적절히 조절되고 있음을 알 수가 있다.

섭식후에는 당질에너지가 간 glycogen으로 저장되고 여분의 당류가 지방산 합성에 이용되어 중성지방으로 저장되며, 절식시에는 간 glycogen 분해, 아미노산이나 젖산으로부터의 당신생반응을 통해 혈당치가 정상치를 유지하는 한편 지방분해가 활발해지고 에너지원을 보다 많은 지방산에 의존하게 된다. 이와같은 대사의 조절이 호르몬, 신경계 등에 의해 이루어지고 있는데 특히 간의 대사조절이 중요시되고 있으며, 근이나 지방조직, 신 등의 대사변동도 관여하는 것으로 알려져 있다.

본 연구에서 insulin 결핍으로 인한 당 대사의 변동에 미치는 인삼 사포닌의 영향을 생화학적으로 규명하기 위해 streptozotocin으로 유발시킨 당뇨병 쥐에 인삼 saponin 혼합물 또는 정제된 ginsenoside를 복강투여한 후 혈청 성분과 간의 당대사와 연관된 효소활성에 미치는 영향을 추구하고 있다.

백서에서 streptozotocin(70 mg/kg body weight)을 1차 복강투여하고 7일간 정상사료로 사육하여 당뇨병 유발사항을 조사한 결과 Table 1에 표시한 바와 같이

**Table 1.** The effect of panax ginseng saponin on blood serum composition of normal and streptozotocin induced diabetic rats. Both normal and streptozotocin (intraperitoneally) injected rats were fed with ordinary diet for seven days prior to three (once a day) intraperitoneal injections of *Panax ginseng* saponin mixture or purified ginsenoside (10 mg/rat/day). Numbers in brackets are the number of rats analyzed

Group	Glucose (mg/100 ml)	$\beta$ -Hydroxy- butyrate ( $\mu$ mole/ml)	Aceto- acetate ( $\mu$ mole/ml)	Lactate (m mole/l)	Non-esterified fatty acid ( $\mu$ eq/l)	Triacyl- glycerol (mg/100 ml)	Total cholesterol (mg/100 ml)
Normal (normal group)	113.9 $\pm$ 5.63	0.69 $\pm$ 0.105	0.103 $\pm$ 0.012	5.99 $\pm$ 0.34	520.5 $\pm$ 73.7	78.3 $\pm$ 6.59	54.1 $\pm$ 1.78
I Saponin mixture injected rats	120.5 $\pm$ 6.02	0.44 $\pm$ 0.06 <sup>a)</sup>	0.170 $\pm$ 0.080	5.68 $\pm$ 0.81	535.3 $\pm$ 162.1	73.6 $\pm$ 4.45	68.8 $\pm$ 1.74
Ginsenoside Rg <sub>1</sub> injected rats	129.3 $\pm$ 10.9	0.55 $\pm$ 0.04	0.146 $\pm$ 0.047	4.96 $\pm$ 0.81	583.3 $\pm$ 28.0	86.6 $\pm$ 12.41	76.9 $\pm$ 11.08
Streptozotocin injected rat (control group)	556.9 $\pm$ 15.6	1.09 $\pm$ 0.25	0.350 $\pm$ 0.045	8.17 $\pm$ 0.75	960.6 $\pm$ 155.8	191.4 $\pm$ 21.0	66.1 $\pm$ 10.0
Streptozotocin + saponin mixture injected rat	139.2 $\pm$ 10.6 <sup>c)</sup>	0.55 $\pm$ 0.08 <sup>a)</sup>	0.245 $\pm$ 0.025 <sup>b)</sup>	3.75 $\pm$ 0.67 <sup>b)</sup>	778.0 $\pm$ 56.6 <sup>b)</sup>	56.6 $\pm$ 11.32 <sup>c)</sup>	70.3 $\pm$ 9.95
II Streptozotocin + ginsenoside Rb <sub>1</sub> injected rats	129.4 $\pm$ 10.6 <sup>c)</sup>	0.41 $\pm$ 0.08 <sup>b)</sup>	0.235 $\pm$ 0.010 <sup>c)</sup>	5.24 $\pm$ 0.21 <sup>c)</sup>	797.3 $\pm$ 59.9 <sup>a)</sup>	50.0 $\pm$ 4.23 <sup>c)</sup>	72.2 $\pm$ 8.96
Streptozotocin + ginsenoside Rb <sub>2</sub> injected rats	192.7 $\pm$ 30.3 <sup>c)</sup>	0.41 $\pm$ 0.05 <sup>c)</sup>	0.240 $\pm$ 0.045 <sup>a)</sup>	6.01 $\pm$ 0.34 <sup>b)</sup>	802.5 $\pm$ 52.7 <sup>b)</sup>	92.1 $\pm$ 13.55 <sup>c)</sup>	65.5 $\pm$ 8.69

<sup>a)</sup> p<0.05, <sup>b)</sup> p<0.01, <sup>c)</sup> p<0.005

streptozotocin을 투여한 대조군의 glucose 함량은 정상군의 약 2~5배나 증가하였고, ketone체는  $\beta$ -hydroxybutyrate가 16~58%, acetoacetate가 70%~3.4배 증가하였으며 lactate 함량은 23~36% 증가하였다. 또한 유리지방산양은 50~85% 증가했으며 TG도 1.3~2.4배 증가하였다.

이와 같은 streptozotocin 투여로 인한 ketone체, 젖산, 유리지방산 증가현상은 insulin 부족으로 활발해진 지방동원으로 인해 간에서의 지방산의 공급이 증가되고 간에서 생성된 acetyl CoA의 지방 합성으로의 사용이나 TCA 회로를 이용하는 대사경로가 insulin 부족으로 장애를 받게되어 주로 ketone체가 형성되는 것으로 알려져 있으며 간에서 만들어진 ketone체는 간에서는 이용되지 않고 혈액으로 유출되어 다른 장기의 에너지원으로 이용되는 것으로 알려져 있는데 그의 이용속도를 상회하는 ketone체의 방출이 있게 되면 ketoacidosis가 발생되고 당연히 탈수도

합병되며 결과적으로 순환장애, insulin 부족으로 인한 lactate 생성증가가 일어나게 되기 때문인 것으로 생각된다. 즉, insulin 부족 때문에 당질 에너지의 이용이 원만히 진행되지 못하여 고혈당에도 불구하고 당질 기근과 유사한 상태가 되는 것이며 또한 insulin 부족이 지방질, 아미노산, 단백질 대사에 이상현상을 초래하기 때문에 glucose 이외에 지방분해에 의한 유리지방산, glycerol, 근에서 방출되는 alanine과 같은 당원성 아미노酸, 간에서의 지방산 대사 장애로 방출되는 ketone체 등을 생체는 이용하게 되는 것으로 해석된다.

본 연구에서 streptozotocin 투여군 혈청 TG 함량이 상승되는 것으로 동원된 지방산이 ketone체 합성 이외에도 very low density lipoprotein(VLDL)-TG 합성에 이용되는 것으로 생각된다. 당뇨병 환자 중 상당수가 fasting hyperlipidemia와 hyperlipoproteinaemia인 것으로 관찰되는데 특히 적당량의 insulin으로

처리하지 않은 환자의 대부분은 VLDL-TG가 증가하는 것으로 알려져 있다. 이와같은 당뇨병의 지질함량의 증가현상은 현재까지도 분명하게 이해되고 있지는 않으나 insulin이 절대적으로 부족한 동물에서는 생성된 유리지방산의 활발한 순화에도 불구하고 간이나 소장의 VLDH 생성은 감소하지만 VLDL-TG의 제거에 심각한 장애가 일어나고 있음이 알려져 있다. 예를 들면 acetone-ether로 추출된 지방조직의 lipoprotein lipase가 20~30% 정도 감소된다는 점이다. 또한 insulin이 상대적으로 부족한 동물의 경우에는 간의 VLDL 생성은 증가하였고 소장의 VLDL 생성이 두 배나 증가하였으며, liver perfusion 실험에서도 유리지방산 양에 비례해서 VLDL-TG 합성이 증가된다는 보고도 있다(Brownlee와 Ceromi<sup>7)</sup>).

정상군의 쥐와 streptozotocin 투여로 혈당치가 500 mg/100 ml 이상으로 상승된 쥐를 선정하여 saponin 혼합물 또는 정제된 ginsenoside를 매일 10 mg/rat/day씩 3일간 복강투여하고 혈청성분과 간의 glycogen 함량 및 당대사관련 효소활성을 조사하였다.

Table 1에 표시한 바와 같이 정상군에 홍삼 saponin 혼합물 또는 ginsenoside R<sub>g1</sub>을 투여했을 때는 혈당치나 ketone체 함량, lactate양, TG양 등에는 큰 변동이 없었으나, streptozotocin 투여로 고혈당이 된 대조군에 saponin 혼합물 또는 ginsenoside R<sub>b1</sub>이나 R<sub>b2</sub>를 투여하였을 때는 시험군의 혈당치가 각각 대조군의 25%, 23%, 35% 수준으로 하강하였고, β-hydroxybutyrate는 각각 대조군의 50%, 38%, 38% 수준으로, acetoacetate는 각각 대조군의 68% 수준으로 감소하였으며, lactate는 각각 대조군의 46%, 64%, 70% 수준, 유리지방산은 각각 대조군의 81%, 83%, 84% 수준, TG는 각각 대조군의 30%, 26%, 48% 수준으로 저하된 것으로 보아 인삼 saponin이 streptozotocin 유발 당뇨병 개선에 현저한 효과가 있음을 나타내고 있다.

Table 2에 표시한 바와 같이 간의 glycogen 함량이 정상군에 인삼 saponin을 투여하였을 때는 유의적인 변동이 없었으나 streptozotocin을 투여한 시험군의 경우에는 정상군의 41% 수준으로 저하되었다. Glycogen 대사계는 합성계의 glycogen synthase와 분해계의 phosphorylase가 모두 활성형과 불활성형간의 상호변환으로 조절되고 있는 것으로 알려져 있으며 정상적인 상태에서는 고혈당시 glucose가 활성형의

**Table 2.** The effect of panax ginseng saponin on liver glycogen level of normal and streptozotocin induced diabetic rats. Both normal and streptozotocin (intraperitoneally) injected rats were fed with ordinary diet for seven days prior to three (once a day) intraperitoneal injections of panax ginseng saponin mixture or purified ginsenoside (10 mg/rat/day). Numbers in brackets are the number of rats analyzed

Group	Glycogen (mg/g liver)
I	
Normal (4) (normal group)	20.8± 2.9
Saponin mixture injected rats (4)	18.9± 2.3
Ginsenoside R <sub>g1</sub> injected rats (4)	17.2± 2.4
II	
Streptozotocin injected rat (4) (control group)	8.6± 4.6
Streptozotocin + saponin mixture injected rat (3)	16.3± 1.8 <sup>a)</sup>
Streptozotocin + ginsenoside R <sub>b1</sub> injected rats (3)	14.3± 5.2
Streptozotocin + ginsenoside R <sub>b2</sub> injected rats (3)	16.6± 2.1 <sup>a)</sup>

<sup>a)</sup> p<0.05

phosphorylase에 의한 glycogen synthase의 불활성화가 지해되므로 glycogen synthase의 활성이 촉진되어 혈당치가 감소되는 것으로 알려져 있는데 streptozotocin 투여로 인해 insulin이 부족한 경우에는 glycogen synthase 활성이 저하되어 glycogen의 함량이 감소되는 것으로 생각된다. 이와같은 streptozotocin 투여로 저하된 간의 glycogen 함량도 인삼사포닌 투여로 2배 가까이 증가하고 있다.

혈중의 glucose의 세포내로의 취입이 대부분의 근세포(근, 지방세포)에서는 운반체에 의한 insulin 의존성 촉진 확산이지만 간세포의 경우는 glucose의 막투과가 자유스럽고 적혈구나 뇌에서도 glucose의 취입이 자유스러우며 insulin 의존성이 아닌 것으로 알려져 있다. 그러나 간 세포에 들어간 glucose는 glucose-6-phosphate로 변환된 후 ① glycogen 합성계,

② 해당제, ③ hexose monophosphate shunt(HMS) 등의 대사경로로 대사되고, 당대사와 지방질, 아미노산 대사간에도 밀접한 연관성을 유지할 것이며 당의 공급이 원만하고, insulin의 분비가 적절할 때는 지방의 분해가 억제되어 혈중 유리지방산의 농도가 낮고, 지방산 합성, 중성지방의 합성이 활발하지만 당의 공급이 부족하거나 insulin이 부족한 상황하에서는 해당제가 억제되며 지방조직으로 부터의 지방동원이 촉진되고, 유리된 지방간은 간에서 당신생반응을 촉진하여 대부분의 아미노산은 pyruvate, oxaloacetate 등을 거쳐 당신생반응의 기질이 되는 것으로 알려져 있다.

이와같은 당뇨병의 대사변동은 insulin 작용의 결핍에 기인되는 것으로서 insulin이 부족하면 섭취후에도 근육이나 지방조직 같이 glucose 취입을 insulin에 의존하고 있는 조직에서는 glucose를 이용하지 못하므로 간이나 신장에서의 당신생이 증가되고 간에서의 해당반응이나 HMS를 통한 대사, 그리고 지방합성 등이 억제되어 지방조직으로 부터의 지방분해가 증대한다. 더욱이 간에서의 지방산의 산화의 상승으로 ketone체가 생성되는 동시에 근육에서의 단백질 분해로 생성된 아미노산이 당신생에 이용된 결과  $\alpha$ -아미노기의 질소가 노형성에 이용될 것이다.

본 연구에서 관찰된 streptozotocin으로 유발시킨 당뇨병 쥐의 경우에서도 glucose 함량이 크게 증가되고 있는 것은 해당반응이 억제됨을 의미하며, ketone체의 증가가 당뇨병에서의 지방산 이용면을 시사하고 있다.

간의 phosphofructokinase(PFK)의 활성을 보면 Table 3에 표시한 바와 같이 streptozotocin을 투여한 대조군의 경우 정상군의 활성의 64%로 저하되고 있으며 인삼 saponin 혼합물이나 ginsenoside Rg<sub>1</sub>을 정상군에 투여하였을 때는 PFK 활성에 유의적인 변동이 관찰되지 않았다. 그러나 streptozotocin을 투여한 혈당치가 높은 쥐에서 인삼 saponin 혼합물 또는 ginsenoside Rb<sub>1</sub>이나 Rb<sub>2</sub>를 복강투여하였을 때는 PFK의 활성이 대조군보다 각각 35%, 40%, 54% 상승하였으며 특히 ginsenoside Rb<sub>2</sub>의 효과가 뚜렷하였다.

Glucokinase는 간에만 특이적으로 존재하는 효소로서 Km이 높기 때문에 문맥혈당치의 변동에 따라 효소활성이 변동되고 혈당이 높을 때 활성이 높아지며

**Table 3.** The effect of panax ginseng saponin on liver phosphofructokinase of normal and streptozotocin induced diabetic rats. Both normal and streptozotocin (intraperitoneally) injected rats were fed with ordinary diet for seven days prior to three (once a day) intraperitoneal injections of panax ginseng saponin mixture or purified ginsenoside (10 mg/rat/day). Numbers in brackets are the number of rats analyzed

Group	Phosphofructokinase (unit*/mg protein)
I	
Normal (4) (normal group)	7.5 ± 1.4(4)
Saponin mixture injected rats (4)	7.4 ± 0.6(4)
Ginsenoside Rg <sub>1</sub> injected rats (4)	7.5 ± 0.8(4)
II	
Streptozotocin injected rat (4) (control group)	4.8 ± 0.2(4)
Streptozotocin + saponin mixture injected rat (3)	6.5 ± 1.1(3) <sup>a)</sup>
Streptozotocin + ginsenoside Rb <sub>1</sub> injected rats (3)	6.7 ± 0.9(3) <sup>a)</sup>
Streptozotocin + ginsenoside Rb <sub>2</sub> injected rats (3)	7.4 ± 0.8(3) <sup>b)</sup>

\*One unit of enzyme was defined as the amount of enzyme to produce 1 nmole of NADH per minute under the experimental condition as described in the text. <sup>a)</sup>p<0.05, <sup>b)</sup>p<0.01

glucose와 insulin에 의해 유도되는 것으로 알려져 있는데 본 연구에서 streptozotocin을 투여한 당뇨병 쥐의 간 glucokinase 활성은 Table 4에 표시한 바와 같이 정상군의 활성의 43%에 불과하였으나 streptozotocin 투여로 고혈당이 된 쥐에게 인삼 saponin 혼합물 또는 ginsenoside Rb<sub>1</sub>, 또는 Rb<sub>2</sub>를 3일간 복강투여하면 정상군 수준 또는 정상군 수준을 상회하는 glucokinase 활성을 나타내는 것으로 보아 인삼 saponin이 glucokinase 활성 회복에 큰 효과가 있고 고혈당조건이 glucokinase를 더욱 활성화한 것으로 해석된다.

한편 insulin이 부족한 상황하에서는 당신생반응에

**Table 4.** The effect of panax ginseng saponin on liver glucokinase activity of normal and streptozotocin induced diabetic rats. Both normal and streptozotocin (intraperitoneally) injected rats were fed with ordinary diet for seven days prior to three (once a day) intraperitoneal injections of panax ginseng saponin mixture or purified ginsenoside (10 mg/rat/day). Numbers in brackets are the number of rats analyzed

Group	Glucokinase (nmole/min/mg protein)
I	
Normal (4) (normal group)	24.4 ± 3.6
Saponin mixture injected rats (4)	27.9 ± 4.5
Ginsenoside Rg <sub>1</sub> injected rats (4)	24.9 ± 5.2
II	
Streptozotocin injected rat (4) (control group)	10.4 ± 7.2
Streptozotocin + saponin mixture injected rat (3)	28.1 ± 7.9 <sup>a)</sup>
Streptozotocin + ginsenoside Rb <sub>1</sub> injected rats (3)	26.2 ± 9.1 <sup>a)</sup>
Streptozotocin + ginsenoside Rb <sub>2</sub> injected rats (3)	25.7 ± 3.4 <sup>b)</sup>

<sup>a)</sup> p<0.05, <sup>b)</sup> p<0.01

관여하는 효소들이 활성화되는 것으로 알려져 있는데 본 연구에서 행한 streptozotocin 투여로 인해 유발된 쥐(대조군)에서도 Table 5에 표시한 바와 같이 간의 glucose-6-phosphatase의 활성이 정상군보다 현저하게 2배나 증가하였다. 인삼 saponin을 정상군에 투여하였을 때는 phosphatase 활성이 인삼 saponin 혼합물의 경우는 유의적인 변동이 없었으나 streptozotocin 투여군(대조군)에 투여했을 때는 대조군에 비해 인삼 saponin 혼합물의 경우는 대조군의 84%, ginsenoside Rb<sub>1</sub>의 경우는 대조군의 82%, Rb<sub>2</sub>의 경우는 대조군의 84%였다.

위에서 논의한 streptozotocin 유발 당뇨병 쥐에 대한 인삼 saponin의 개선효과가 인삼 saponin의 직접적인 효소활성 작용인지 또는 인삼 사포닌 투여로

**Table 5.** The effect of panax ginseng saponin on liver glucose-6-phosphatase of normal and streptozotocin induced diabetic rats. Both normal and streptozotocin (intraperitoneally) injected rats were fed with ordinary diet for seven days prior to three (once a day) intraperitoneal injections of panax ginseng saponin mixture or purified ginsenoside (10 mg/rat/day). Numbers in brackets are the number of rats analyzed

Group	Glucose-6-phosphatase (Pi nmole/min/mg protein)
I	
Normal (4) (normal group)	17.9 ± 3.3
Saponin mixture injected rats (4)	16.1 ± 5.1
Ginsenoside Rg <sub>1</sub> injected rats (4)	16.6 ± 1.5
II	
Streptozotocin injected rat (4) (control group)	35.9 ± 2.2
Streptozotocin + saponin mixture injected rat (3)	29.4 ± 5.0 <sup>a)</sup>
Streptozotocin + ginsenoside Rb <sub>1</sub> injected rats (3)	28.6 ± 2.7
Streptozotocin + ginsenoside Rb <sub>2</sub> injected rats (3)	29.3 ± 2.3 <sup>a)</sup>

<sup>a)</sup> p<0.05

인한 체장 손상의 개선작용인지 또는 미량의 insulin과의 상승적인 효과인지는 앞으로 연구되어야 할 것이다.

## 요 약

본 연구에서 관찰된 streptozotocin 투여로 인한 혈당증가, 혈청의 keton체 증가, 유리지방산 증가, 젖산증가와 간에서의 phosphofructokinase 활성과 glucokinase 활성의 저하, 그리고 glucose-6-phosphatase의 활성증가 및 glycogen 함량 감소 등에 미치는 홍삼사포닌 혼합물의 영향을 관찰하기 위해 streptozotocin 투여군(대조군)에 3일간 매일 홍삼 사포닌 혼합물(또는 정제된 ginsenoside)를 10 mg/rat/day을

복강투여하여 조사한 결과를 종합해 보면 인삼 saponin 혼합물이나 정제된 ginsenoside가 모두 streptozotocin 투여로 인한 혈청성분의 변화를 개선하고, streptozotocin 투여로 활성이 저하된 간의 phosphofructokinase와 glucokinase와 활성을 유의적으로 증가시키며 상승된 glucose-6-phosphatase의 활성을 낮추는 효과가 있음을 알 수가 있다. 그러나 정상사료로 사육한 정상군에서 인삼 saponin을 투여했을 경우에는 유의적인 혈청 성분변화는 관찰되지 않는 것으로 보아 인삼 saponin의 개선 효과에 관한 자세한 메카니즘 연구가 필요할 것이다.

#### 인용문헌

1. Satio, I.: *Keio Medicine*, **2**, 149-156 (1922).
2. Petkov, W.: *Arzneim-Forsch.*, **11**, 288-295 (1961).
3. Lei, H.P. and Wang, C.K.: *Chung Hua Weiko Tsa Chih*, **5**, 861-866 (1957).
4. Kimura, M., Waki, I., Tanaka, O., Nagai, Y. and Shibata, S.: *J. Pharm. Dyn.*, **4**, 402-409 (1981).
5. Dole, V.P.: *J. Clin. Invest.*, **35**, 150-154 (1956).
6. Dubois, M., Gilles, K.A., Hamilton, S.K., Rebers and Smith, F.: *Anal. Chem.*, **28**, 350-356 (1956).
7. Brownlee, M. and Ceromi, A.: *Ann. Rev. Biochem.*, **50**, 395 (1981).