

천연에 존재하는 고지질혈증 개선 활성성분의 탐색

최재수 · 양한석*

부산 수산대학교 식품영양학과 · *부산대학교 약학과

Search for Naturally Occurring Hypolipidemic Principles

Jae Sue Choi and Han Suk Young*

Dept. of Nutrition and Food Science, National Fisheries University of Pusan,
Pusan 608-737, Korea

*College of Pharmacy, Pusan National University, Pusan 609-735, Korea

Abstract

The present paper reviews the active natural principles and crude extracts of plants which have been experimentally studied for hypolipidemic activity in the last decades. Phytoconstituents with known structures have been classified in appropriate chemical groups. The data are reported on their pharmacological activity, mechanism of action and other properties. This review also describes the inducing method of experimental hypolipidemic animals appeared in the literature.

Key words : naturally occurring hypolipidemic principles, review

서 론

고지질혈증을 치료하고자 하는 이유를 새삼스럽게 언급하려고 하는 것은 아니다. 그 이유는 고지질혈증과 동맥경화증과의 관계가 기초적·임상적으로 정량성을 분명히 가진다는 점¹⁾과 현재 사용되는 고지질혈증 치료제들이 동맥경화증을 예방할 수 있다는 사실에 의해서이다.²⁻⁴⁾

고지질혈증은 정상적인 지질단백질 대사가 균형을 잃어 버린 결과로 나타나며²⁾(Table 1), 이것은 대부분 전체 콜레스테롤의 60~70%를 차지하는 저밀도 지질단백 콜레스테롤 농도가 혈액중에 증가한 것으로 간의 LDL-receptor 결핍과 apolipoprotein B의 과잉생성 그리고 식이에서 기인된다고 여겨진다.

혈중 총 콜레스테롤은 외부로부터 섭취된 것과 간과 그 외의 조직에서 acetyl-CoA에 의하여 합성된 것으로서 구성된다. 섭취 콜레스테롤은 장에서 흡수되어 흉관을 거쳐

혈중으로 들어가고 체내에서 합성된 콜레스테롤과 함께 간에서 대사되어 담즙산으로 변한다. 담즙산은 담즙중에 배설되어 장간순환을 행하고 일부는 분변중으로 담즙산과 중성 콜레스테롤로서 배설된다. 따라서 혈중의 총 콜레스테롤은 섭취량, 합성 그리고 다른 조직에서의 동원능력과 배설 및 대사의 평형상태를 반영하고 있다고 생각된다. Glycyrrhizin 투여에 의해서 혈장중의 총 콜레스테롤이 감소하는 기전은 콜레스테롤 대사촉진과 분변으로의 배설을 증가시킨 때문으로 알려져 있으며 cortisone 투여에 의하여 간 콜레스테롤의 합성이 촉진되고 따라서 혈중 콜레스테롤 농도가 증가한다고 여겨진다. 이와 같이 혈중 총 콜레스테롤은 외적인자로서 섭취 콜레스테롤의 양과 내적인자로서 호르몬의 영향을 받는다.

이러한 관점에서 고지질혈증을 조절하는 많은 종류의 천연 및 합성 고지질혈증 개선제 또는 치료제가 발견되었으나 이들은 대부분 흡수저해제, 합성저해제 그리고 배설

Table 1. Primary dislipidemias

Disorder	Possible phenotypes	Lipid abnormalities					
		TC	Chylo	VLDL	LDL	HDL	TGS
Primary hyperchylomicronemia	Type I		↑↑↑				↑↑↑
Familial or polygenic hypercholesterolemia	Type II A	↑↑↑			↑↑↑		
(Familial) combined hyperlipidemia	Type II B	↑↑		↑	↑↑		↑
Familial dysbetalipoproteinemia	Type III	↑↑		↑↑	↑↑		↑↑
Familial hypertriglyceridemia	Type IV			↑↑		↓	↑↑
Severe hypertriglyceridemia	Type V	↑	↑↑↑	↑↑↑	↓	↓	↑↑↑
Relative hypercholesterolemia	—					↓↓	

↑ = abnormally increased, ↓ = abnormally decreased, TC = total cholesterol

VLDL = very low density lipoprotein, LDL = low density lipoprotein

HDL = high density lipoprotein, TGS = tri glyceides, Chylo = chylomicrons

촉진제의 범주에 속한다. 효소 acyl CoA : cholesterol O-acyltransferase (ACAT, EC 2, 3, 1, 26)는 세포내 콜레스테롤의 ester화를 촉매하며 콜레스테롤 섭취가 많아지면 ACAT 활성 또한 증가되어 세포내 에스테르화된 콜레스테롤이 축적하게 된다. 따라서 동맥경화성 plaque가 생긴다. ACAT 활성조절에 의한 콜레스테롤 흡수저해제의 대표적인 예는 식물 sterol⁵⁾이다.

Acetyl CoA 전구체로부터 일련의 효소반응에 의해서 콜레스테롤이 합성된다. 사람의 경우, 체내 대부분의 콜레스테롤은 간에서 만들어지고 이것은 3-hydroxy-3-methylglutaryl(HMG)-CoA를 환원시켜 mevalonate로 전환시키는 HMG-CoA reductase의 활성에 따라서 조절된다. 8,000종의 미생물로부터 독성이 낮고 강력한 HMG-CoA reductase inhibitor⁶⁾ 물질이 *Penicillium citrinum*과 *Monascus ruber*로부터 ML-236B(compactin)⁷⁾와 monacolin K(= mevinolin from *Aspergillus terreus*)⁸⁻¹⁰⁾를 발견하여 현재 임상에 이용되고 있다.

담즙산의 재흡수를 저해하므로써 배설촉진을 가져오는 대표적인 약물은 이온교환 수지제인 cholestyramine 등이 있다.¹¹⁾

상술한 바와 같은 작용기전으로 많은 종류의 고지질혈증 치료제들이 개발 또는 이용되고 있지만 독성이 낮고 특이성이 높은 화합물들을 천연물로부터 찾으려는 시도가 지난 수십년간 행해지고 있다. 저자는 현재까지 과학적인 근거에

의한 임상적 또는 실험적 방법을 사용하여 고지질혈증 치료제로서 이용되는 천연물과 이들 활성성분들에 관한 논문들을 종합하여 체계화하도록 노력하였으며, 고지질혈증 실험방법에 있어서 많은 연구자들의 경우 차이점이 발견되었으므로 고지질혈증 병태 실험동물을 만드는 방법을 또한 언급하고 가능한한 초보자들도 쉽게 접근하여 연구할 수 있도록 하였다.

고지질혈증 병태 실험동물

실험동물의 식이에 콜레스테롤을 첨가하면 혈중 콜레스테롤 농도가 높아진다. 토끼는 아주 민감하고¹²⁻¹⁴⁾ 원숭이들도 쉽게 유도할 수 있다.^{14, 15)} 흰쥐와 생쥐는 토끼에 비해서 덜 민감하여 콜레스테롤 흡수성이 나쁘고 또한 대사처리 능력이 크다. 이런 경우에는 외인성 콜레스테롤만으로는 고지질혈증 상태를 일으키기가 힘들고 실험적 병태모델을 만들기 위해서는 콜레스테롤을 섭취시킴과 동시에 cholic acid¹⁴⁾ 등을 함께 투여하지만 우수한 병태모델로는 되고 있지 않다. 현재까지 알려진 고지질혈증 병태 실험동물을 만드는 방법은 다음과 같으며 사료조성은 AIN-76¹⁶⁾과 Harper¹⁷⁾에 의한 방법에 따른다.

1. Cholesterol

2% cholesterol과 1% cholic acid를 사료에 섞어 흰쥐

에 7일간 투여하였을 때 성별에 의한 차이는 없었으나 계통과 체중(주령) 또는 그 외의 실험조건에 따라 외인성 콜레스테롤에 대한 반응성은 큰 영향을 가져오며 대체적으로 체중이 적은 쥐를 사용하는 편이 높은 콜레스테롤 수치를 나타낸다.¹⁸⁾

1% cholesterol과 0.2% sodium cholate를 사용할 때는 5% olive oil을 함께 10일 정도 투여하고,¹⁹⁾ 생쥐의 경우는 1% cholesterol과 0.1% cholic acid로서 7일간 투여한 후 꼬리정맥으로 혈액을 채취한 후 실험에 사용한다.²⁰⁾ 콜레스테롤 함량을 1.5% 이상 증가시키면 체중 증가율이 감소하고 사료 섭취량도 감소하며 또한 설사를 일으키기 쉽다.

Mitsuma 등²¹⁾은 cholesterol(0.5%, 1.0%, 1.5%)과 cholic acid(0.25%, 0.5%, 0.75%)를 각각 첨가한 3종류의 사료에 대해서 6일간 사육한 후에 체중 증가량, 사료 섭취량, 혈액중 지질농도의 결과를 Table 2와 같이 나타내었다.

일반사료를 투여하였을 때보다 콜레스테롤 무첨가 반합성 사료(low fat-cholesterol free semisynthetic diet)를 투여한 경우가 총 콜레스테롤 농도가 2~3배 높게 나타난다.²²⁾ 이것은 일반사료에 사용되는 단백질은 주로 식물성 단백질인 반면 반합성 사료에서는 주로 동물성 단백질을 사용한 때문이며 사용한 choline의 농도 또한 낮은 결과이다 (Table 3).

Table 2. Body weight, food intake and serum lipids of rats fed on diets containing various cholesterol levels

Cholesterol level (%)	Change in body weight(g/6days)	Food intake (g/day)	HDL-C (mg/dℓ)	LDL-C (mg/dℓ)	TC (mg/dℓ)
0	54.0±1.4 (100)	15.8±0.9 (100)	65.9±3.2 (100)	26.5± 2.7 (100)	110.4± 3.4 (100)
0.5	49.6±1.5 (92)	14.0±1.1 (89)	39.5±2.6*** (60)	143.5± 9.9*** (542)	216.9±11.5*** (196)
1.0	48.0±1.1 (89)	14.8±1.5 (94)	33.9±1.6*** (51)	287.5±14.1*** (1,085)	375.1±17.4*** (340)
1.5	38.6±1.7*** (71)	12.2±1.6 (77)	27.6±1.1*** (42)	397.0±26.6*** (1,498)	484.3±32.8*** (439)

HDL=high density lipoprotein, TC=total cholesterol, LDL=low density lipoprotein ***p<0.001

Table 3. Effect of feed materials from different sources on plasma cholesterol and growth performance in rabbit

Controls	Initial Wt (g)	Weight gain (g/day)	Feed intake (g/day)	T. cholesterol(mg/dℓ)	
				14days	28days
Commercial	917±33	27±1	100±5	65±5	70±5
Semisynthetic	994±46	13±1	62±4	140±21	200±22

Commercial feed composition : Crude protein 15%, crude fat 3%, crude fiber 15%, salt mix 0.5%, calcium 1.5%, phosphorous 0.68%, vit. A 5,000 IU/kg

Semisynthetic diet composition : Casein 27%, dextrose 60%, salt mix 4%, cellulflour 5%, vit. q. s.

2. EtOH²³⁾

이 방법은 혈중 콜레스테롤 농도에는 영향을 미치지 않고,

중성지질 농도가 대조군에 비해 50~100% 정도 증가하는 고중성 지질혈증(hypertriglyceridemia) 병태 실험동물로

넬을 만들 수 있다. 알코올과 지질대사 이상과의 관계에 대해서는 옛날부터 잘 알려져 왔으며 알코올 음료를 섭취하면 고중성 지질혈증, 고 VLDL혈증, 때로는 chylomicron혈증을 나타낸다.²⁴⁾ 근자에 알코올 섭취는 HDL 상승을 가져온다고도 알려져 있다.²⁵⁾

이 방법은 또한 체중이 많은 흰쥐(250~280g)에 대해서도 적용할 수 있으며, 재현성이 좋고 시판되고 있는 고지질혈증 치료제인 phenformin, clofibrate 뿐만이 아니라 저혈당치료제 sulfonylurea에 대해서도 효과가 있다. 혈중 중성지질의 농도가 증가하는 기전은 간에서 VLDL의 생성이 증가한 때문이다. 시험동물 모델을 만드는 방법은 다음과 같다.

실험 1일째 : 검체를 아침에 투여(gastric intubation)하고 음료수 공급은 중단한다.

실험 2일째 : 검체를 아침에 재차 투여하고 일몰 후 10% EtOH 용액을 자유로이 섭취하도록 한다.

실험 3일째 : 아침과 저녁에 26% EtOH 용액 1ml를 투여한다. 검체는 아침에 투여하고 저녁에 사료는 공급하지 않고 반면에 10% EtOH 용액을 자유로이 섭취하도록 한다.

실험 4일째 : 아침에 검체를 투여하고 투여 30분 후 26% EtOH 용액 1ml를 재차 투여한다. 2시간 후 혈액을 채취하여 측정한다.

3. Fructose²⁶⁾

모든 계통의 흰쥐(140g 전후)의 혈중 콜레스테롤 농도와 중성지질 농도가 증가하며 사료에 첨가하는 양은 탄수화물 공급원으로서 68% 정도가 되도록 한다. 콜레스테롤 농도는 20~30% 정도 증가하지만 중성지방은 100~250% 이상 증가한다. SD계 흰쥐가 훨씬 높은 수치를 나타낸다. SD계 흰쥐(220~230g)에게 10% fructose 수용액을 2일간 자유로이 섭취시키는 방법이 있다.²⁷⁾ Fructose 섭취로 간에서 지방산과 중성지방으로 빨리 전환되고 혈액으로 유출되는 양이 증가하기 때문이다. 지방조직에서 lipoprotein lipase 활성도 감소되기 때문이라고 여겨진다.

4. Sucrose²⁸⁾

Sucrose는 glycerokinase, α -glycerophosphate dehydro-

genase 등의 lipogenic enzyme들을 활성화시켜 단당류인 glucose와 fructose를 triglyceride와 fatty acid로 합성하도록 한다. 사료에 첨가하는 sucrose 함량은 70% 이상이 되도록 한다.

5. Triton WR-1339

Wistar계 흰쥐(200g)에서 triton WR-1339를 400mg/kg 용량으로 iv 투여하고 8시간이 지난 후 혈액을 채취한다.²⁹⁾ 또는 흰쥐에게 24시간 fasting시킨 후 triton WR-1339 300mg/kg 용량을 0.15N-NaCl에 녹여 60mg/ml가 되게 한 후 ip 투여하고 43시간이 지난 후 혈액을 채취한다.³⁰⁾

6. CoCl₂³¹⁾

Wistar계 흰쥐(180~220g)에게 CoCl₂를 15mg/kg (= CoCl₂ 0.375% 수용액 4ml에 해당) 용량을 10일간 iv 투여한다.

7. 기 타

Wistar계 흰쥐(100g)에게 2% cholesterol과 15% lard를 첨가한 고콜레스테롤 식이에서 0.3% caffeine과 0.8% methionine을 첨가하면 체중 증가량과 사료 섭취량은 다소 감소하지만 콜레스테롤 농도는 2배 정도 증가한다.³²⁾ Tyrosine을 섭취하면 콜레스테롤 농도가 증가되는데 이는 동물에게 stress가 가해지므로서 콜레스테롤 합성을 촉진시키는 catecholamine과 corticosteroid와 같은 호르몬의 분비가 촉진되기 때문이다.³³⁾ PCB(=polychlorinated biphenyl) 0.1%, DDT(=dichlorodiphenyl trichloroethane) 0.05%, pentobarbital 0.05%를 사료에 첨가하여 15일간 섭취시키면 혈중 지질의 농도가 증가한다.^{33,34)} 이는 간 HMG CoA reductase 활성 증가로 인한 콜레스테롤 생합성이 촉진된 것으로 사료된다.³⁵⁾ 과산화된 옥수수기름을 함유하는 고지방 식이를 1주일간 경구적으로 하루에 2회 10mg/kg 용량으로 투여하면 총 콜레스테롤과 중성지방 농도가 증가한다.³⁶⁾

시 료 투 여

일반적으로 활성을 측정하려는 시료(또는 검체)를 사료

에 첨가하여 실험동물에 투여할 때는 가능한 한 미세한 분말로 하지만 액체사료의 경우는 충분히 섞이도록 한다. 경구, 복강 또는 정맥에 주사하여 약효를 판정할 경우에는 생리식염수에 용해하여 투여하면 되지만 대부분의 사료가 잘 녹지 않는 경우가 많다. 이때는 5% acacia gum, 2% arabic gum, 0.2%~1% sodium CMC 또는 5% EtOH/saline에 녹이거나 현탁시켜 투여하면 된다. 산·알칼리에 안정한 저분자 화합물의 경우는 d-NaOH에 녹인 후 묽은 초산으로 pH 8.5로 조절하여 투여할 수도 있다.

활 성 성 분

1. 사포닌

사포닌은 triterpene 또는 steroid 배당체로서 자연계에 존재하며 대두, 팔과 같은 식이의 성분이 되기도 한다. 사포닌은 콜레스테롤과 불용성 complex를 형성하여 소장에서의 흡수를 저해하거나 또는 담즙산의 배설을 증가시키므로서 혈중 콜레스테롤 농도를 저하시킨다.³⁷⁾ Alfalfa saponin은 고지방·고콜레스테롤(coconut oil 11% + corn oil 1% + cholesterol 0.08%) 사료에 0.6% 첨가하였을 때 혈중 콜레스테롤 농도가 감소되었다고 알려져 있다.^{38, 39)}

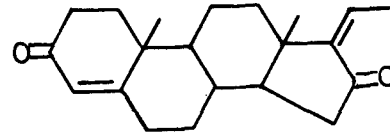
인삼 사포닌중에서 ginsenoside Rb₂는 고콜레스테롤 흰쥐에서 혈중 총 콜레스테롤, 유리 콜레스테롤, 저밀도 지질단백 콜레스테롤과 중성지방의 농도를 감소시키고 고밀도 지질단백 콜레스테롤은 증가시킨다고 한다.⁴⁰⁾ 간 콜레스테롤 함량에는 변화가 없으며 혈중 lipoprotein lipase 활성이 증가된 것으로 보아 그 작용기전은 아마도 콜레스테롤 분해를 촉진시키고 분변으로의 배설을 증가시켜 혈중 콜레스테롤 turnover가 증가되기 때문으로 여겨진다.⁴⁰⁾

2. 식물 sterol

식물 sterol은 식용채소와 종자중에 다량 함유되어 있으며 β -sitosterol은 실험동물과 인간에게 혈중 콜레스테롤 농도를 저하시키며⁴¹⁾ stigmasterol, ergosterol, campesterol에 비해서 그 효과가 월등하다. β -sitosterol은 혈중 콜레스테롤 농도를 저하시킬 뿐만이 아니라 간에서 콜레스테롤의 축적을 억제하기도 한다. 따라서 sterol은 콜레스테롤의 미셀형성을 감소시키고 콜레스테롤과 복합체를 형성하여 장

간에서의 흡수를 억제시키는 것으로 여겨진다.^{5, 42)}

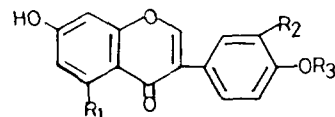
인도산 *Commiphora mukul*(=guggulu, Burseraceae)로부터 얻은 guggulipid는 Z- 또는 E-guggulsterone을 다량 함유한 것으로 고지방 식이를 섭취한 흰쥐, 토끼, 원숭이 등에서 현저한 고지질혈증 개선효과를 나타내었다.⁴³⁾ 토끼에게 50mg/kg 용량으로 8주간 투여하였을 때 총 콜레스테롤 농도는 40%, 중성지질 농도는 30% 정도가 감소하였으며 원숭이의 경우에는 LDL-cholesterol과 VLDL-cholesterol의 농도가 각각 50%와 30%로 감소하였다.



Z-guggulsterone

3. Flavonoid

플라보노이드 화합물은 다양한 생화학적·약리학적 작용을 나타내는 것으로 알려져 있으며 그 중에서 혈중 지질농도를 저하시키는 화합물들은 대부분 isoflavone계 화합물이다. Formononetin, biochanin A, pratensein과 같은 isoflavone은 콩과식물에 주로 많이 분포하는 화합물로서 triton-WR 1339로 유도한 고지질혈증 실험동물에게 300 mg/kg 용량으로 투여하였을 때 혈중 콜레스테롤, 중성지방 농도를 현저히 저하시켰다.³⁰⁾ 콜레스테롤을 1% 첨가한 사료로서 섭취시킨 흰쥐에 있어서도 그 효과가 나타났다.⁴⁴⁾ 반면에 daidzein은 효과가 없었다. 이는 ring B에 -OCH₃기를 가지고 있는 화합물의 경우가 장내세균에 대하여 저항성이 크고 또한 유리상태보다는 활성이 크기 때문에 훨씬 효과가 강한 것으로 생각된다.^{45~46)}



Biochanin A : R₁=OH, R₂=H, R₃=-CH₃

Formononetin : R₁=H, R₂=H, R₃=-CH₃

Pratensein : R₁=OH, R₂=OH, R₃=-CH₃

Daidzein : R₁=H, R₂=H, R₃=-OH

Quercetin을 1% cholesterol 섭취 흰쥐에게 6주간~12주간 투여(10mg/rat/day)하였을 때 혈중 콜레스테롤과 중성지방의 농도가 현저히 저하하였다.⁴⁷⁾ 또 식이에 0.5% 수준으로 첨가하였을 때 총 콜레스테롤 농도는 변화가 없으나 중성지방은 현저히 저하하였다고 한다.⁴⁸⁾ 0.5% 수준으로 생쥐에게 flavanone, flavone, quercetin을 15일간 섭취시켰을 때 flavanone과 flavone은 총 콜레스테롤 농도 저하가 있었으며 quercetin은 중성지방만 감소하였다.⁴⁸⁾ Rutin, hesperidin O-ethylrutoside, hesperidin methylchalcone 등을 CoCl_2 로 유도한 고지질혈증 흰쥐에 100mg/kg 용량으로 투여하였을 때 혈중 지질농도가 현저히 저하하였다.³¹⁾

돌복숭아 나무의 줄기에서 분리한 (+)-catechin, prunin, hesperetin 5-O-glucoside 등도 고지방 식이로 유도한 흰쥐의 혈중 지질농도를 현저히 감소시켰으며,⁴⁹⁾ 고들빼기 성분인 cynaroside는 고콜레스테롤혈증 흰쥐와 생쥐, 토끼 등에서 혈중 지질농도를 저하시켰다.^{50~52)}

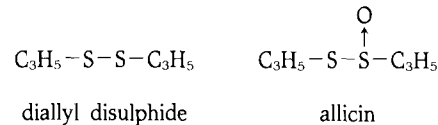
녹차 속에 함유되어 있는 성분((-)-epicatechin, (-)-epigallocatechin, (-)-epicatechin gallate, (-)-epigallocatechin gallate로 구성)들도 1% cholesterol과 15% lard를 첨가한 고지질혈증 유도 흰쥐에게 1~2% 수준으로 첨가하였을 때 현저한 고지질혈증 개선효과를 나타내었다.⁵³⁾ Epicatechin, hesperidin, quercetin을 500mg/kg 용량으로 2% cholesterol 식이에 첨가하여 12주간 흰쥐에게 투여하였을 때에도 혈중 및 간에서 지질농도를 현저히 감소시켰으며 그 중에서 epicatechin이 가장 효과가 좋았다.⁵⁴⁾

순무(*Brassica campestris* L.)로부터 분리한 anthocyanin 색소를 고콜레스테롤(lard 15% + cholesterol 1%) 흰쥐에 3주간 투여하였을 때 총 콜레스테롤, 중성지방 농도에는 변화가 없었으나 HDL-cholesterol 농도를 유의성있게 증가시켰으며 동맥경화성 지표 역시 감소시켰다.⁵⁵⁾ Anthocyanin 색소중에서 rubrobrassicin(cyanidin 3-diglucoside-5-monoglucoside)을 0.03% 투여하였을 때 그 효과가 가장 현저하였다.

4. Garlic oil

마늘 성분중에서 oil은 고지질혈증 개선효과를 가져오는 것으로 알려져 있다.^{56~63)} 토끼에게 garlic juice 10ml를 16주간 투여하였을 때 혈중 콜레스테롤 농도가 현저히 저

하였으며⁶²⁾ sucrose로 유도한 고지질혈증 토끼에서도 혈액 및 간의 지방농도를 감소시켰다.⁶³⁾ 이와같은 효과를 나타내는 주성분은 diallyl disulphide와 allicin으로서 thiol기를 함유하는 효소와 기질을 불활성화하고 lipase의 활성을 증가시켜 triacylglycerol의 가수분해를 촉진시키는 것으로 알려져 있다.^{64~65)}



5. Dietary fiber

식물섬유는 식물에서 섭취되는 소화되지 않는 물질로서 pectin, hemicellulose, cellulose, mucilages, gums 그리고 lignin 등을 포함한다. 이들 식물섬유는 당뇨병, 비만, 심장질환, 고지질혈증 등에 효과가 있는 것으로 알려져 있으므로 여러가지 문헌들을 참조하기 바란다.^{66~70)}

6. 아미노산

고콜레스테롤 흰쥐에게 여러가지 종류의 아미노산을 5% 수준으로 사료에 첨가하여 섭취시켰을 때 glycine, alanine, leucine, threonine, methionine, lysine, cysteine 등은 혈중 콜레스테롤 농도를 감소시켰으나 arginine, histidine, tryptophane 등은 오히려 증가시켰다.⁷¹⁾ 1% 수준으로 사료에 첨가한 경우 methionine은 반대의 효과를 나타내었다.⁷¹⁾

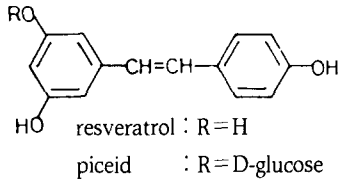
Liliaceae와 Cruciferae속 식물에 많이 들어있는 유황함유 화합물의 경우 S-allylcysteine sulfoxide를 0.5% 수준으로 2주간 고콜레스테롤 흰쥐에 섭취시켰을 때 현저한 효과를 나타내었으나 cysteine이나 methionine의 경우는 효과가 없었다.⁷²⁾

7. Phenol성 화합물

항산화 효과를 가지는 pyrogallol, propyl gallate 등은 생쥐에게 15일간 섭취(0.5%) 시켰을 때 quercetin과 마찬가지로 효과를 나타내었다.⁴⁸⁾ p-coumaric acid를 flavonoid 화합물인 biochanin A와 formononetin과 마찬가지로 투여하였을 때 고지질혈증 개선효과를 나타내었다.⁴⁴⁾ 이들 phenol성 화합물들은 간 효소에 의하여 methyl 유도체로

쉽게 전환되므로서 그 활성이 증가되는 것으로 여겨진다.⁷³⁾

Resveratrol과 그 배당체 piceid 또한 지질대사에 영향을 미친다.⁷⁴⁾

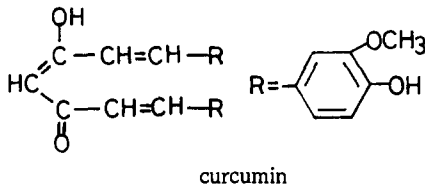


8. Mg

정상 및 고콜레스테롤 토끼에게 magnesium aspartate hydrochloride(0.233%)를 4주간 경구 투여하면 정상 토끼에게는 25~35%, 동맥경화성 토끼에게는 20~40% 정도 혈중 지질농도를 감소시킨다.⁷⁵⁾ 고콜레스테롤혈증 상태가 되면 soft tissue에서 Mg 가 유리되어 혈중 Mg 농도가 증가하게 된다(실제로는 Mg 결핍상태이다). 이때 혈중 lipoprotein의 농도도 증가하게 되며 따라서 Ca 에 대한 투과성이 증대된다. Mg 투여는 soft tissue에서 Mg 유리를 억제하며 또한 Ca 흡수에도 큰 영향을 미치게 된다.

9. Curcumin

흰쥐에게 0.1~0.5% 수준으로 첨가하여 7주간 투여하면 혈액 및 간장의 콜레스테롤 농도를 저하시킨다.⁷⁶⁾ Curcumin은 담즙산과 콜레스테롤의 배설량을 증가시킨다.



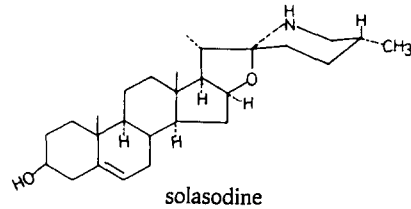
10. Capsaisin(N-(4-hydroxy-3-methoxy-benzyl)-8-methylnon-trans-6-enamide)

고추의 매운 맛 성분⁷⁷⁻⁷⁸⁾으로 30% lard 함유 식이에 0.014% 수준으로 사료에 투여하였을 때 혈중 지질농도에 현저한 영향을 미치며 이것은 간 glucose 6-phosphate dehydrogenase와 adipose lipoprotein lipase 활성을 증가시킨

결과이다.⁷⁹⁾

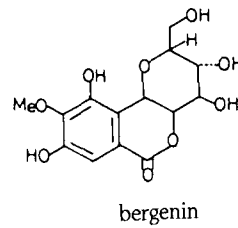
11. Solasodine

Solasodine은 steroidal sapogenin으로 고콜레스테롤 토끼에게 50mg/kg 용량으로 120일간 투여하였을 때 혈중 총 콜레스테롤을 73.3%, LDL-cholesterol을 73.5% 감소시켰으며 HDL-cholesterol은 44.4% 증가시켰다. 콜레스테롤과 인지질이 분변으로 배출되는 양이 증가되는 것으로 콜레스테롤의 흡수를 조절하는 것으로 생각된다.⁸⁰⁾



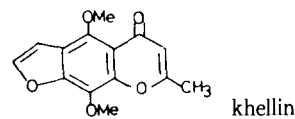
12. Bergenin(C-glucoside of 4-O-methyl gallic acid in lactone)

Bergenin은 isocoumarin계 화합물로서 흰쥐에게 100mg/kg 용량으로 3주간 투여하면 혈중 콜레스테롤, 중성지방, LDL-cholesterol이 저하하며 HDL-cholesterol은 다소 증가한다.⁸¹⁾ Bergenin은 d-NaOH에 녹인 후 회초산으로 pH 8.5 로 조정하여 투여한다.



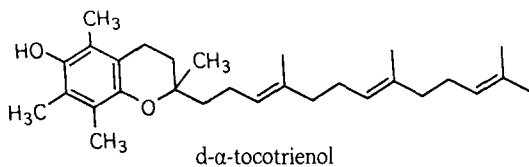
13. Khellin

Ammi visnaga 식물로부터 분리한 khellin은 furochromone계 화합물로서 VLDL-과 LDL-cholesterol 농도를 저하시키고 HDL-cholesterol 농도를 증가시킨다.⁸²⁾



14. Tocopherol

고콜레스테롤 토끼에게 dl- α -tocopherol 11,000IU/kg 용량으로 투여하면 혈중 cholesterol, 중성지방, VLDL 농도를 현저히 감소시킨다.⁸³⁾ 대맥(*Hordium vulgare* L. var. *nudum* Hook)의 비극성 분획물을 HPLC하여 분리한 10종의 화합물 중에서 d- α -tocotrienol은 HMG-CoA reductase를 억제하며 병아리에 투여하였을 때 혈중 콜레스테롤 농도를 저하시킨다.⁸⁴⁾



15. 지방산

Linoleic acid(18:2n-6)가 많이 들어있는 safflower oil과 α -linolenic acid(18:3n-3)가 많이 들어있는 perilla oil(Table 4)에 대한 흰쥐의 혈중 지질농도에 대한 영향을 살펴보면 perilla oil의 경우가 훨씬 효과가 좋았다.⁸⁵⁾

Table 4. Fatty acid compositions of dietary oils

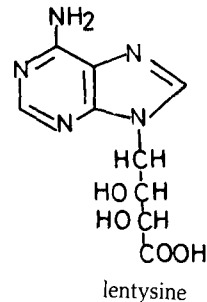
Fatty acid	High linoleate oil (Safflower oil)	High α -linolenate oil (perilla oil)
	(Wt % of total fatty acid)	
16:0	8.5	9.2
18:0	2.6	2.2
18:1	13.6	18.3
18:2n-6	71.3	19.7
18:3n-3	1.2	49.9
others	2.9	0.9

n-3 지방산은 콜레스테롤 합성을 억제하고 콜레스테롤을 담즙산과 중성 sterol으로 전환시켜주는 이화작용을 증가시키는 것으로 여겨진다. 실제적으로 콜레스테롤 합성과 triglyceride 합성은 대사적으로 acetyl CoA와 관계가 있다. 탄수화물과 단백질 유래의 acetyl CoA는 fatty acid와 triglyceride로 쉽게 합성되지 않고 acetyl CoA의 공급원이 탄수화물과 단백질 이외의 다른 화합물 즉, 불포화 지방산인

경우에는 콜레스테롤 합성과 케톤체가 생성되게 된다. 따라서 콜레스테롤의 농도가 증가한다. 불포화 지방산은 fatty acid synthetase를 억제하지만 α -linolenic acid의 경우는 linoleic acid보다 그 억제효과가 적으므로 혈중 콜레스테롤 농도는 감소하게 된다. 케냐의 식물인 *Paramacrolobium caeruleum*(Fabaceae)으로부터 분리한 새로운 acetylenic fatty acid (E)-7-octadecen-9-ynoic acid와 (E)-5-octadecen-7,9-diyenoic acid들은 강력한 HMG coenzyme A reductase로 알려져 있다.⁸⁶⁾

16. Lentysine

표고버섯(*Lentinus edodes*)으로부터 분리한 lentysine은 고콜레스테롤 흰쥐에게 2주간 1mg/kg 용량으로 투여하였을 때 혈중 콜레스테롤과 중성지방 농도를 각각 60.5%, 35.3% 감소시켰다.⁸⁷⁾



17. Spirulina

남조류인 *Spirulina platensis*를 고콜레스테롤 흰쥐에게 16% 농도로 6주간 사료와 함께 투여하였을 때 콜레스테롤, VLDL, LDL, 인지질 모두가 현저히 감소하였다.⁸⁸⁾

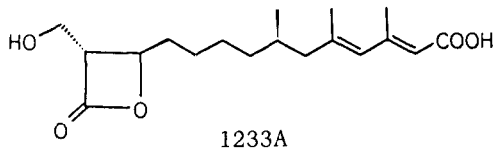
18. Hexacosyl alcohol

대맥(*Hordium vulgare* L. var. *nudum* Hook)으로부터 분리한 β -sitosterol과 hexacosyl alcohol을 oil에 현탁시켜 6일간 고콜레스테롤 흰쥐에 투여하였을 때 모두 유의성있는 혈중지질 저하작용을 나타내었다.⁸⁹⁾

19. F 244(L-659, 699, 1233A)

천연에 존재하는 β -lactone계 화합물로서 HMG-CoA

synthetase를 억제하므로서 혈중 콜레스테롤 농도를 조절하며⁹⁰⁾ β -lactone moiety가 활성화에 중요한 역할을 한다.



한 방 방 제

현재 경증 또는 중증 고지질혈증 치료에 한방방제의 유용성이 기대되고 있으나 실험동물을 이용한 한방방제의 투여가 타당성이 있는가의 여부는 관심의 대상이다.

동물에서는 “証”을 충족시킬만한 실험을 행할 수가 없으며 현재 “証”을 모델로 하는 치료 실험동물을 모색하고는 있지만 아직까지 개발되고 있지 않다. 그러나 지금까지의 연구결과를 살펴보면 많은 고지질혈증의 동물모델을 이용한 혈중 지질농도의 상승을 억제하는 정도를 관찰하므로서 그 결과를 과학적인 검토자료로 이용하고 있는 실정이다.

山本⁹¹⁾은 12종의 한방방제(팔미지황환, 대시호탕, 소시호탕, 시호가용골모려탕, 황련해독탕, 반하후박탕, 계지복령환, 백호가인삼탕, 저령탕, 보종익기탕, 방풍통성산, 삼황사심탕)에서 그 유효성을 인정한 바 있으며 清水 등⁹²⁾도 대시호탕, 시령탕을 SHC(spontaneously hypercholesterolemic rat) 흰쥐에게 1,000mg/kg 용량으로서 사료에 혼합하여 10주간 투여하였을 때 2주부터 뚜렷한 혈중 지질농도가 저하하는 것을 관찰하였다. Umeda 등⁹³⁾도 소시호탕, 대시호탕, 삼황사심탕을 고 지질혈증 흰쥐에 투여하였을 때 혈중 중성지방과 총 콜레스테롤 농도가 현저히 감소하였다고 보고하였다.

에 필 로 그

여러나라들의 인구집단을 비교하여 보면 지방의 섭취를 줄이거나 그 중에서도 포화지방산의 섭취를 감소시키면 혈중 지질단백농도(특히 LDL분획)는 저하한다고 알려져 있다.

이주민들도 원주민들과 같은 경향을 나타내는 이유는 여러가지 다른 생활양식의 변화가 있었지만 주로 식이가

가장 큰 영향을 미친다고 볼 수 있다. 반면에 인구집단 속의 각 개인들을 비교하여 볼 때는 지방섭취가 확실히 만한 증거가 되지는 못하는 것 같다. 이러한 상반된 결과로 이들 두가지 경우에는 서로의 상관관계를 정확하게 추정할 수 있는 통계적 근거가 불가능하다는 사실이다. 따라서 식이 지방섭취와 개인의 혈중 지질농도 사이의 상관관계를 추정하는 데는 부정확성과 불확실성이 있다고 본다.

생화학적인 측면에서 보면 지방산 lauric acid, myristic acid, palmitic acid의 섭취는 혈중 콜레스테롤 농도(특히 LDL분획)가 증가하면 단순 불포화지방산과 다가 불포화 지방산은 오히려 감소시킨다고 한다. 즉, 불포화 지방산이 많이 함유된 고지방 식이는 저지방 식이(이 경우 고탄수화물 식이가 되어 triacylglycerol 농도가 증가하게 된다) 보다는 혈중 콜레스테롤 농도를 유지시키는데 효과적이다. 그러나, 이들 실험결과들을 살펴보면 실험에 사용되는 지방의 경우 한 종류의 지방산이라기 보다는 여러 종류가 섞여있는 천연식품 유래의 지방이므로 그 결과가 다소 의심스럽다. 대부분의 경우 지방산 조성이 다르므로 그 효과가 나타났다고 여겨질 수도 있으나 그 속에 함유되는 미량성분이 혈중지질에 커다란 영향을 끼치는 지에 대하여서는 주의를 기울이고 있다는 점이다.

Koch가 결핵균을 발견하고 Koch의 가설을 설정하기 이전에는 결핵은 영양 불균형을 포함하는 여러가지 원인에 의한 것으로 여겨졌다. 즉, Koch의 가설은 질병을 일으키기 위하여서는 반드시 병원성 요소와 그 원인이 있어야 한다고 볼 수 있으며 마찬가지로 동맥경화증을 포함한 만성질환의 원인도 분명한 과학적인 기준 하에서 확립되어야 한다고 본다.

콜레스테롤을 포함한 여러가지 화합물들과 또 식이조성을 변화시키므로서 유도한 실험적 병태동물 모델이 인간의 고지질혈증과 차이가 있음에도 불구하고 이들 실험동물을 이용하여 고지질혈증을 치료하는 효과를 검증하는 방법이 어찌면 모순이 될 지는 모르나 질병의 원인을 찾아내는 가장 가까운 접근방법 중의 하나라고 여겨진다. 불행하게도 많은 연구자들은 이러한 병태동물 모델을 이용한 실험방법이 인간의 여러가지 고지질혈증과 많은 차이가 있다는 사실 또한 간과하고 있으며 여러가지 질병과 관련지으려 하고 있다는 사실이다.

현재까지 나타난 실험적 병태모델들을 이용한 새로운

활성을 지닌 천연유래 고지질혈증 치료제들을 언급하면서 하루빨리 이들 질환의 원인을 규명하는데 도움이 되었으면 한다.

참 고 문 헌

- Holme, I., Hegland, A., Hjerman, I., Leren, P., and Lundlarken, P. G., *Am. J. Epidemiol.*, **112**, 149-154 (1980).
- Dujovne, C. A. and Harris, W. S., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **29**, 265-288(1989).
- Illingworth, D. R., *Clin. Chem.*, **34**(8), B123-B132 (1988).
- Saito, Y., *醫學のあゆみ*, **152**(12), 756-759(1990).
- Ikeda, I., Tanaka, K., Sugano, M., Vahouny, G. V., and Gallo, L. L., *J. Lip. Res.*, **29**, 1573-1582(1988).
- Endo, A., *Klin. Wochenschr.*, **66**, 421-427(1988).
- Endo, A., *J. Antibiotics*, **29**, 1346-1348(1976).
- Endo, A., *J. Antibiotics*, **32**, 852-854(1979).
- Endo, A., *J. Antibiotics*, **33**, 334-336(1980).
- Alberts, A. W., Chen, J., Kuron, G., Hunt, V., Huff, J., Hoffman, C., Rothrock, J., Lopez, J., Joshua, H., Harris, E., Pachett, A., Monaghan, R., Currie, S., Stapley, E., Albers-Schönberg, G., Hensens, O., Hirshfield, J., Hoogsteen, K., Liesch, J., and Springer, J., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **77**, 3957-3961(1980).
- Kane, J. P. and Malloy, M. J., *Med. Clin. North Am.*, **66**, 537-550(1982).
- Moore, J. H. and Williams, D. L., *Brit. J. Nutr.*, **20**, 571-580(1966).
- Van Zutphen, L. F. M. and Fox, R. R., *Atherosclerosis*, **28**, 435-446(1977).
- Beynen, A. C., Katan, M. B., and Van Zutphen, L. F. M., *Adv. Lip. Res.*, **22**, 115-171(1987).
- Eggen, D. A., *J. Lip. Res.*, **17**, 663-673(1976).
- American Institute of Nutrition, *J. Nutr.*, **107**, 1340-1348(1977).
- Harper, A. E., *J. Nutr.*, **68**, 405-424(1959).
- Tensho, A., Shimizu, I., Takenawa, T., Kikuchi, H., and Rokujo, T., *Yakugaku Zasshi*, **92**(7), 879-885 (1972).
- Seki, K., Fukuda, M., and Ohki M., *Chem. Pharm. Bull.*, **33**(11), 5036-5041(1985).
- Choi, J. S., Chung, H. Y., and Young, H. S., *Kor. J. Pharmacogn.*, **21**(2), 153-157(1990).
- Mitsuma, T., Izawa, K., Yokozawa, T., Oura, H., Yamamoto, M., and Kawashima, Y., *J. Medical and Pharmaceutical Society for Wakan-Yaku*, **1**, 15-21(1984).
- Hamilton, R. M. G. and Carroll, K. K., *Atherosclerosis*, **24**, 47-62(1976).
- Puglisi, L., Caruso, V., Conti, F., Fumagalli, R., and Sirtori, C. *Pharmacological Research Communications*, **9**(1), 71-77(1977).
- Baraona, E. and Lieber, C. S., *J. Lip. Res.*, **20**, 289-315(1979).
- 中井 継彦: HDL: 代謝・測定・臨床・中外医学社, p. 181-185(1986).
- Aoyama, Y., Otaki, R., Yoshino, K., Yoshida, A., and Ashida, K., *Agric. Biol. Chem.*, **51**(3), 671-681 (1987).
- Dalton, C. and Pool, W. R., *J. Pharm. Sci.*, **66**, 348 (1977).
- Shiff, T. S., Roheim, P. S., and Eder, H. A., *J. Lipid Res.*, **12**, 596-603(1971).
- Chisaka, T., Matsuda, H., Kubomura, Y., Mochizuki, M., Yamahara, J., and Fujimura, H., *Chem. Pharm. Bull.*, **36**(1), 227-233(1988).
- Sharma, R. D., *Atherosclerosis*, **33**, 371-375(1975).
- Kadyków, M., Samochowiec, L., and Wójcicki, J., *Acta. Med. Pol.*, **XIV**, 173-176(1973).
- Sugiyama, K., Ohishi, A., and Muramatsu, K., *Agric. Biol. Chem.*, **53**(11), 3101-3103(1989).
- Nagaoka, S., Kato, M., Aoyama, Y., and Yoshida, A., *Brit. J. Nutr.*, **56**, 509-517(1986).
- Kato, N. and Yoshida, A., *Agric. Biol. Chem.*, **43**(1), 191-192(1979).
- Kato, N. and Yoshida, A., *Nutition Reports International*, **23**, 825-831(1981).

36. Kimura, Y., Okuda, H., Okuda, T., Hatano, T., Agata, I., and Arichi, S., *Chem. Pharm. Bull.*, **33**(5), 2028–2034(1985).
37. Sidhu, G. S. and Oakenfull, D. G., *Brit. J. Nutr.*, **55**, 643–649(1986).
38. Malinow, M. R., Mclaughlin, P., Papworth, L., Naito, H. K., Lewis, L., and McNulty, W. P., *Adv. Exp. Med. Biol.*, **67**, 3–31(1976).
39. Malinow, M. R., Connor, W. E., Mclaughlin, P., Stafford, C., Lin, D. S., Livingston, A. L., Kohler, G. O., and McNulty, W. P., *J. Clin. Invest.*, **67**, 156–162 (1981).
40. Yokozawa, T., Kobayashi, T., Kawai, A., Oura, H., and Kawashima, Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **33**(2), 722–729(1985).
41. Katz, M., Bartov, I., Budowski, P., and Bondi, A., *J. Nutrition*, **100**, 1141–1148(1970).
42. Roth, B. D., Sliskovic, D. R., and Trivedi, B. K., *Ann. Rep. Med. Chem.*, **24**, 147–156(1989).
43. Dev, S., In *Studies in Natural Products Chemistry-Structure Elucidation(part B)*, Atta-Ur-Rahman(ed.), Vol. 5, Elsevier, p. 695(1989).
44. Sharma, R. D., *Lipids*, **14**, 535–540(1979).
45. Stelzig, D. A. and Qasim, S. A., *J. Agric. Food Chem.*, **21**, 883–885(1973).
46. Griffiths, L. A. and Smith, G. E., *Biochem. J.*, **130**, 141(1972).
47. Basarkar, P. W. and Nath, N., *Ind. J. Med. Res.*, **77**, 122–126(1983).
48. Kato, N., Tosa, N., Doudou, T., and Imamura, T., *Agric. Biol. Chem.*, **47**(9), 2119–2120(1983).
49. Choi, J. S., Yokozawa, T., and Oura, H., *J. Nat. Prod.*, **54**(1), 218–224(1991).
50. Young, H. S., Suh, S. S., Lee, K. H., Lee, J. H., and Choi, J. S., *J. Kor. Soc. Food Nutr.*, **21**(3), 291–295 (1992).
51. Young, H. S., Choi, J. S., and Lee, J. H., *Kor. J. Pharmacol.*, **23**(2), 73–76(1992).
52. Lisevitskaya, L. I., Shinkarenko, A. L., Zemtsova, G. N., and Kampantsev, V. A., *Aktual. Vop. Farm.*, 178–179(1968) [CA, **76**: 108080j(1972)].
53. Muramatsu, K., Fukuyo, M., and Hara, Y., *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **32**, 613–622(1986).
54. Basarkar, P. W. and Nath, N., *Ind. J. Exp. Biol.*, **19**, 787–789(1981).
55. Igarashi, K., Abe, S. and Satoh, J., *Agric. Biol. Chem.*, **54**(1), 171–175(1990).
56. Bordia, A. and Bansal, H. C., *Lancet*, **2**, 1491–1492 (1973).
57. Jain, R. C., *Lancet*, **1**, 1240(1975).
58. Bordia, A., Bansal, H. C., Arora, S. K., and Singh, S. V., *Atherosclerosis*, **21**, 15–19(1975).
59. Jain, R. C., *Am. J. Clin. Nutr.*, **30**, 1380–1381(1977).
60. Shi, M. S., Koh, E. T., and Stewart, T. J., *J. Nutr.*, **111**, 241–248(1982).
61. Chi, M. S., *Proceedings Society Exp. Biol. Med.*, **171**, 174–178(1982).
62. Sainani, G. S., Desai, D. B., Natu, M. N., Katrodia, K. M., Valame, V. P., and Sainani, P. G., *Jap. Heart J.*, **20**, 351–357(1979).
63. Zacharias, N. T., Sebastian, K. L., Babu Philip, and Augusti, K. T., *Ind. J. Physiol. Pharmacol.*, **24**(2), 151–154(1980).
64. Adoga, G. I., *Biochem. Biophys. Res. Commu.*, **142**(3), 1046–1052(1987).
65. Augusti, K. T. and Mathew, N. T., *Experientia*, **30**(5), 468–470(1974).
66. Spiller, G. A. and Kay, R. M., In *Medical Aspect of Dietary Fiber*, Plenum Press, New York(1980).
67. Vahouny, G. V. and Kritchevsky, D., In *Dietary Fiber in Health and Disease*, Plenum Press, New York(1982).
68. Santhakumari, S., Bhaskaran Nair, R., and Varma, R. R., *Planta Medica*, **44**, 57–60(1982).
69. Singh, L. and Nityanand, S., *Ind. J. Med. Res.*, **88**, 550–557(1988).
70. Turner, P. R., Tuomilehto, J., Happonen, P., La Ville,

- A. E., Shaikh, M., and Lewis, B., *Atherosclerosis*, **81**, 145–150(1990).
71. Sugiyama, K., Mizuno, M., and Muramatsu, K., *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **32**, 623–633(1986).
72. Itokawa, Y., Inoue, K., Sasagawa, S., and Fujiwara, M., *J. Nutr.*, **103**, 88–92(1973).
73. Das, N. P. and Griffiths, L. A., *Biochem. J.*, **115**, 831–836(1969).
74. Arichi, H., Kimura, Y., Okuda, H., Baba, K., Kozawa, M., and Arichi, S., *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 1766–1770(1982).
75. Altura, B. T., Brust, M., Bloom, S., Barbour, R. L., Stempak, J. G., and Altura, B. M., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**, 1840–1844(1990).
76. Rao, D. S., Sekhara, N. C., Satyanarayana, M. N., and Srinivasan, M., *J. Nutr.*, **100**, 1307–1316(1970).
77. Nelson, E. K. and Dawson, L. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **45**, 2170–2181(1923).
78. Crombie, L., Dandegaonker, S. H., and Simpson, K. B., *J. Chem. Soc.*, (Jan-March), 1025–1027(1955).
79. Kawada, T., Hagihara, K. I., and Kazuo, I., *J. Nutr.*, **116**, 1272–1278(1986).
80. Dixit, V. P., Varma, M., Mathur, N. T., Mathur, R. and Sharma, S., *Phytotherapy Research*, **6**, 270–273(1992).
81. Farboodniay Jahromi, M. A., Chansouria, J. P. N., and Ray Anil, B., *Phytotherapy Research*, **6**, 180–183(1992).
82. Gammill, R. B., Day, C. E., and Schwrr, P. E., *J. Med. Chem.*, **26**, 1672–1674(1983).
83. Viswanathan, M., Bhakthan, N. M. G., and Rockerbie, R. A., *Int. J. Vit. Nutr.*, **49**, 370–375(1979).
84. Qureshi, A. A., Burger, W. C., Peterson, D. M., and Elson, C. E., *J. Biol. Chem.*, **261**, 10544–10555(1986).
85. Sakai, K., Shimokawa, T., Kobayashi, T., and Okuyama, H., *Chem. Pharm. Bull.*, **40**(8), 2129–2132(1992).
86. Patil, A. D., Chan, J. A., Flamberg, P. L., Mayer, R. J., and Westley, J. W., *J. Nat. Prod.*, **52**(1), 153–161(1989).
87. Rokujo, T., Kikuchi, H., Tensho, A., Tsukitani, Y., Takenawa, T., Yoshida, K., and Kamiya, T., *Life Sciences*, **9**, 379–385(1970).
88. Kato, T., Takemoto, K., Katayama, H., and Kuwabara, Y., *J. Jpn. Soc. Nutr. Food Sci.*, **37**, 323–332(1984).
89. 大竹英俊, 野中涼代, 澤田淑子, 萩原義季, 萩原季昭, 久保田和彦, *藥學雜誌*, **105**(11), 1052–1057(1985).
90. Omura, S., Tomoda, H., Kumagai, H., Greenspan, M. O., Yudkovitz, J. B., Chen, J. S., Alberts, A. W., Martin, I., Mochales, S., Monghan, R. L., Chabala, J. C., Schwartz, R. E., and Patchett, A. A., *J. Antibiot.*, **40**, 1356(1987).
91. 山本昌弘, *漢方醫學*, **12**, 193–208(1988).
92. 清水勝嘉, 若林和夫, *漢方醫學*, **13**(7), 201–205(1989).
93. Umeda, M., Amagaya, S., and Ogihara, Y., *J. Ethnopharmacology*, **26**, 255–269(1989).