

식물추출물(YGF)의 IGF-1 분비촉진에 미치는 영향

¹최 철 석 · ¹김 재 수 · ¹이 찬 우 · 박 점 석 · †홍 익 기
강원대학교 바이오산업공학부, ¹(주)내츄럴엔도텍
(접수 : 2002. 3. 17., 게재승인 : 2002. 4. 19.)

Effect of Plant Extract(YGF) on Inducing IGF-1 Secretion

Cheol Seok Choi¹, Jae Soo Kim¹, Chan Woo Lee¹, Jeom Seok Park, and Eock Kee Hong†
School of Biotechnology and Bioengineering, Kangwon National University, Chuncheon, Korea
¹Naturalendo Tech Co., Ltd., Seoul, Korea
(Received : 2002. 3. 17., Accepted : 2002. 4. 19.)

The extracts of a lot of (different) plants were studied for inducing the secretion of growth hormone and IGF-1. In the cell test, it was found that the concentration of rat growth hormone was 88 - 99 ng/mL in a certain plant extract treatment group which was at least 6 times higher than the amount in control group. The concentration of IGF-1 in blood was 1,140 ng/mL at 8 hours after the oral administration of YGF, which was remarkably much higher than that in control group. This meant that YGF maintained the level of IGF-1 secretion higher in the treated group. In addition, the increase of 6% in bone length was shown for the long-term oral administration of YGF. Thus, YGF seemed to affect significantly for inducing the secretion of IGF-1 which was essential for the physical growth and anti-aging.

Key Words : YGF, growth hormone, IGF-1

서 론

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 이와같은 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 여겨진다.

IGF-1(Insulin-like Growth Factor-1)은 70개의 아미노산으로 구성된 단일쇄 폴리펩타이드로서 간에서 주로 분비된다. IGF-1은 IGF-1 수용체를 통하여 자신의 기능을 발휘하게 된다. IGF-1의 생체내 기능에 관해서 많은 연구가 실시되었으며 그러한 연구를 통하여 IGF-1의 성장촉진 이외에 단백질

합성촉진, 혈당량 감소 및 세포 분화촉진 등 다양한 기능이 규명되었다. 예를 들면, IGF-1이 신경성 줄기세포의 증식에 필수적이며(1), 고령의 여자에 있어서 근력의 감소 및 운동능의 감소와 IGF-1의 생체내 농도의 감소가 직접적으로 연관되어 있음이 보고되었다(2). 또한 골격근의 재생을 IGF-1을 통하여 할 수 있다는 보고가 있으며(3), 에탄올 과용 후에는 IGF-1의 생체내 이용효율(bioavailability)이 크게 감소된다는 보고도 있다(4). 한편 IGF-1은 세포의 증식에 중요한 역할을 하며 당뇨병자(제 1 형 및 제 2 형)에 있어서 IGF-1이 치료 효과를 나타낸다는 연구가 보고되었다(5). Seck 등(6)은 IGF-1의 혈액내 저농도는 폐경기 이후의 여성에 있어서 대퇴골의 감소와 직접적인 연관이 있음을 규명하였으며, 심근경색의 급성단계에서 IGF-1의 급격한 감소가 관찰되었다는 연구보고도 있다(7).

IGF-1은 다양한 기관에서 허혈-리퍼퓨전 손상에 대한 세포 보호능을 갖고 있으며 IGF-1이 신경세포 사멸을 억제하는 능력이 있음이 보고되었다(8). 또한 IGF-1의 결핍은 생후 성장의 결여, 정신발달 지연, 소두증 및 감각신경의 무감증을 초래하며, 이러한 증상을 나타내는 환자에는 성장호르몬이 정상적으로 분비가되고, 성장호르몬에 의한 시그널링이 정상적으로 이루어지나, IGF-1이 국소적으로 또는 전신적으로 생성되지 않는다는 보고도 있다(9). 한편, IGF-1이 결핍된 환자에게 IGF-1을 투여한 경우에는 체조성, 인슐린 민감성, 골 무기질 밀도 및 길이 성장이 개선된다는 보고도 있다(10). 또한 IGF-1과 IGF binding protein 3(IGBP-3)의 혈액내의 농도 수

†Corresponding Author : School of Biotechnology and Bioengineering, Kangwon National University, 192-1 Hyoja-2dong, Chuncheon 200-701, Korea
Tel : +82-33-250-6275, Fax : +82-33-243-6350
E-mail : ekhong@kangwon.ac.kr

준이 낮은 아이는 키가 작고, 키가 큰 아이는 IGF-1의 수준이 높다는 연구결과가 보고된 바 있다(11). 또 다른 보고에 의하면 IGF-1의 장기적인 치료는 키 성장속도를 증가시키는데 효과적이어서 IGF-1은 성장호르몬이 부족한 환자들의 치료에 효과적임이 밝혀졌다(12).

IGF-1은 생체내에서 다양한 기능을 하고, 성장호르몬과 협동적으로 또는 개별적으로 생체내에서 작용을 하며, 성장호르몬의 시그널에 의해 또는 개별적으로 생체내에서 작용을 하여 다양한 기능을 나타내는 것을 알 수 있다. 따라서 생체내에서 IGF-1의 생성을 촉진할 수 있는 물질에 대한 요구가 커지고 있는 실정이다. 본 연구에서는 이러한 성장호르몬 및 IGF-1의 분비를 촉진시킬 수 있는 물질을 식물 추출물(YGF: Young Growth Factor)로부터 개발하고자 하였다.

재료 및 방법

YGF 추출물 제조

한국 식품공전에 식품으로 사용가능한 식물들중 IGF-1 분비촉진을 유발하는 것으로 추정되는 수십종의 식물들의 추출물을 다음과 같이 제조하였다. 자생식물 건조중량 100 g을 증류수에 침지하고, 고온에서 가열한 후 여과하여 수용성 추출물을 수득하였다. 이후 원심분리하여 상등액을 분리한 후 여과막을 사용하여 여과하였다. 이 여과액을 감압 동결건조하여 추출분말을 제조하였다. 이렇게 제조된 추출물을 YGF (Young Growth Factor)라고 명명하였다.

YGF의 체외 성장호르몬 분비촉진 활성측정

약 300 g의 평균체중을 가지는 9주령의 웅성 스프라그 들리계 래트의 뇌하수체를 처리하여 확보한 세포를 이용하여 2일간 배양하여 단일세포를 분리하였다. 배양액에 YGF 추출물을 첨가한 후 37°C에서 20분간 배양하였다. 원심분리 후 얻어진 배양여액을 이용하여 방사선면역 측정법으로 분리된 성장호르몬의 양을 측정하여 활성을 검토하였다.

YGF의 생체내 IGF-1 분비촉진 효과

체외 성장호르몬 분비촉진 활성측정에서와 같은 실험동물을 사용하였다. 실험진행전에 실험동물은 YGF를 투여하기 전 하루 동안 절식을 시켜 IGF-1의 분비자극에 대한 반응성을 증대시켰다. 대조군의 동물수는 6마리였으며 실험군은 7마리로 하였다. 경구투여용 주사기를 이용하여 YGF 1 mL을 실험동물 위에 강제 경구투여하였다. 채혈은 투여전 및 투여 후 2시간 간격으로 심장에서 직접 채취하였으며 마지막 채혈 시간은 10시간이 경과한 다음에 실시하였다. 또한, IGF-1의 분비성향에 영향을 줄 수 있는 마취제는 실험 동안에는 사용하지 않았다. 그런 다음, 채혈된 시료에서의 IGF-1의 정량은 EIA (enzyme immunoassay, Diagnostic System Laboratory, USA) 키트를 사용하여 측정하였다.

YGF의 장기복용에 의한 생체내 생리활성 효과

YGF를 Table 1과 같은 조성으로 사료에 첨가하여 실험동물 사료로 공급하였다. 실험동물로서 3주령된 웅성 스프라그 들리계 래트를 사용하였다. Table 1에서의 사료를 실험동물에

Table 1. Contents of YGF added in general feedstuff

성분	함유량(사료 15g 당)
YGF	50.0 mg
해조갈습	37.5 mg
아르기닌	16.8 mg
라이신	5.60 mg
CMC(carboxy methyl cellulose)	2.25 mg

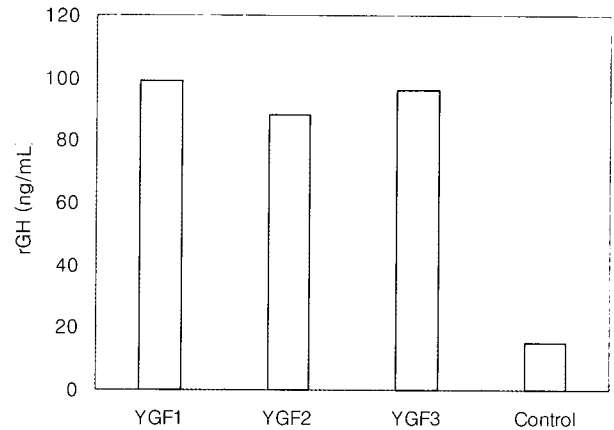


Figure 1. Effect of YGF on secretion of rat growth hormone.

게 8주간 장기 복용시킨 후 실험동물을 희생시켜 대퇴부 뼈를 적출하여 길이성장 변화를 측정하였다. 대조군은 상기 사료가 제외된 일반 사료를 복용시켜 실험군과 비교하였다.

결과 및 고찰

동결건조 추출물 (YGF1 - 3)을 분리된 단일세포를 2일간 배양한 후 얻은 세포배양여액에 첨가한 후 분리된 성장호르몬의 양을 방사선면역 측정법으로 측정하였다. Figure 1에서와 같이 분리된 성장호르몬의 양은 실험군에서 약 88 - 99 ng/mL 정도이었으며, 대조군(15 ng/mL)과 비교하였을 때 약 6배 이상의 성장호르몬이 분비되는 것을 알 수 있었다. 이는 추출물 YGF가 성장호르몬 분비촉진에 매우 뛰어난 효과가 있다는 사실을 확인할 수 있었다.

YGF의 생체내 IGF-1 분비촉진 효과를 검증하기 위해 경구투여용 주사기를 이용하여 YGF 1 mL을 실험동물에 경구투여하여 생체내 분비된 IGF-1의 양을 측정하였다. 이때 IGF-1의 분비성향에 영향을 줄 수 있는 마취제는 사용하지 않았다. Figure 2에서 알 수 있듯이 YGF 투여 후 2시간까지는 별 다른 변화는 없었지만 투여후 4시간이 경과한 후부터 실험군은 대조군과 비교하였을 때 분비된 혈중 IGF-1의 농도가 현저하게 높은 것을 알 수 있었다. YGF 경구투여 후 8시간이 경과되었을 때 혈중 IGF-1의 농도는 약 1140 ng/mL 정도로 최대이었다. 즉 대조군의 경우 시간이 경과함에 따라 혈중 IGF-1의 농도는 줄어드는 경향(약 26% 감소)인 반면 실험군의 경우는 혈중 IGF-1의 농도가 시간에 관계없이 유지되는 경향을 보인다. 이는 YGF가 실험대상 동물범위내에서 IGF-1의 분비를 촉진시켜 혈중 IGF-1의 농도를 유지하거나 감소되는 정도(약 7% 감소)를 최소화하는데 커다란 영향을

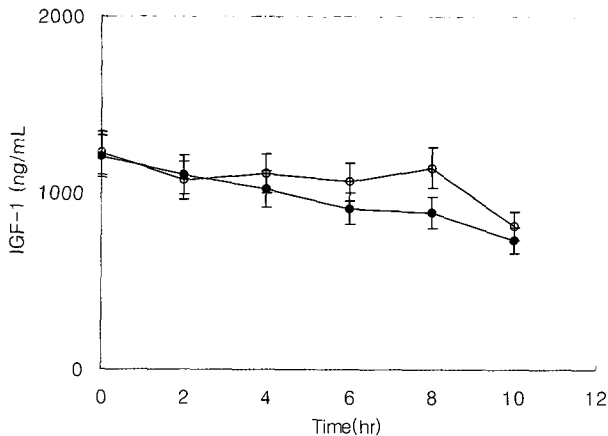


Figure 2. Effect of YGF on secretion of IGF-1.

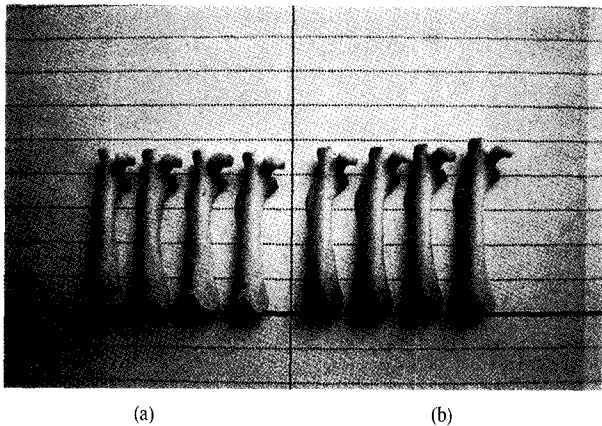


Figure 3. Comparison of born length (a) Control (b) Group with YGF addition.

주는 것으로 판단되었다. 또한 대조군에 비해 상승된 혈중 IGF-1의 농도는 시간이 경과함에 따라 다시 원상태로 회복되는 것을 확인할 수 있었으나 YGF가 IGF-1의 분비를 촉진한다는 사실은 명백하였다.

YGF를 Table 1과 같은 조성으로 사료에 첨가하여 8주간 장기복용시켰을 때 생체내 생리활성에 의한 뼈 성장에 미치는 영향을 검토하였다. 실험동물을 희생시켜 적출한 대퇴부 뼈에 대해 길이성장 변화를 측정하였다. 대조군(29.5 mm)에 비해 실험군(31.2 mm)의 뼈 성장은 약 6% 정도 신장되었음이 관찰되었다(Figure 3). 이 결과는 YGF가 생체내 생리활성을 촉진시켜 뼈 성장에 커다란 도움을 준 것으로 판단되었다.

요 약

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 이와같은 성장은 호르몬의 작용에 의해서 이루어진다. 본 연구에서는 이와같은 성장에 미치는 영향을 검토하기 위해 성장호르몬 및 IGF-1의 분비촉진 여부를 확인하였다. 체외 래트 성장호르몬의 분비량은 88 - 99 ng/mL

으로 대조군에 비해 약 6배 이상의 성장호르몬이 분비되었다. 또한 생체내 IGF-1 분비촉진 효과실험에서는 YGF 투여 후 8시간에서 1140 ng/mL 정도로 대조군에 비해 현저하게 높은 혈중 IGF-1의 농도가 유지되었다. YGF를 장기 복용시킨 경우 실제로 대퇴부 뼈의 길이성장이 약 6% 정도 이루어졌음을 확인할 수 있었다. 따라서 본 실험을 통해 확인된 성장호르몬 및 IGF-1 분비촉진을 유발하는 식물 추출물 YGF에 대해 좀더 연구개발하여 키 성장이 저조한 어린이 및 청소년에게 신체성장에 도움이 될 수 있도록 되었으면 한다.

REFERENCES

1. Arsenijevic, Y., S. Weiss, B. Schneider, and P. Aebischer (2001), 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.
2. Cappola, A. R., K. Bandeen-Roche, G. S. Wand, S. Volpato, and L. P. Fried (2001), Association of IGF-I levels with muscle strength and mobility in older women, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **86**, 4139-4146.
3. Shiotani, A., M. Fukumura, M. Maeda, X. Hou, M. Inoue, T. Kanamori, S. Komaba, K. Washizawa, S. Fujikawa, T. Yamamoto, C. Kadono, K. Watabe, H. Fukuda, K. Saito, Y. Sakai, Y. Nagai, J. Kanzaki, and M. Hasegawa (2001), Skeletal muscle regeneration after insulin-like growth factor I gene transfer by recombinant Sendai virus vector, *Gene Ther.*, **8**, 1043-1050.
4. Rojdmarm, S. and K. Brismar (2001), Decreased IGF-I bioavailability after ethanol abuse in alcoholics: partial restitution after short-term abstinence, *J. Endocrinol. Invest.*, **24**, 476-482.
5. Singleton, J. R. and E. L. Feldman (2001), Insulin-like growth factor-I in muscle metabolism and myotherapies, *Neurobiol. Dis.*, **8**, 541-554.
6. Seck, T., C. Scheidt-Nave, G. Leidig-Bruckner, R. Ziegler, and J. Pfeilschifter (2001), Low serum concentrations of insulin-like growth factor I are associated with femoral bone loss in a population-based sample of postmenopausal women, *Clin. Endocrinol.*, **55**, 101-106.
7. Conti, E., F. Andreotti, A. Sciahbasi, P. Riccardi, G. Marra, E. Menini, G. Ghirlanda, and A. Maseri (2001), Markedly reduced insulin-like growth factor-I in the acute phase of myocardial infarction, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **38**, 26-32.
8. Nakao, Y., H. Otani, T. Yamamura, R. Hattori, M. Osako, and H. Imamura (2001), Insulin-like growth factor I prevents neuronal cell and paraplegia in the rabbit model of spinal cord ischemia, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **122**, 136-143.
9. Woods, K. A., C. Camacho-Hubner, M. O. Savage, and A. J. Clark (1996), Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene, *New Engl. J. Med.*, **335**, 1363-1367.
10. Woods, K. A., C. Camacho-Hubner, R. N. Bergman, D. Barter, A. J. Clark, and M. O. Savage (2000), Effects of insulin-like growth factor I (IGF-I) therapy on body composition and insulin resistance in IGF-I gene deletion, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **85**, 1407-1411.

11. Blum, W. F., K. Albertsson-Wikland, S. Rosberg, and M. B. Ranke (1993), Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **76**, 1610-1616.
12. Ranke, M. B., M. O. Savage, P. G. Chatelain, M. A. Preece, R. G. Rosenfeld, W. F. Blum, and P. Wilton (1995), Insulin-like growth factor I improves height in growth hormone insensitivity: two years' results, *Horm. Res.* **44**, 253-264.