

생약의 Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B) 저해활성 검색

홍정현 · 이명선 · 배은영 · 김영호¹ · 오현철 · 오원근 · 김보연 · 안종석*

한국생명공학연구원, ¹충남대학교 약학대학 제약학과

Screening of the Inhibitory Activity of Medicinal Plants against Protein Tyrosine Phosphatase 1B

Jung Hyun Hong, Myung Sun Lee, Eun Young Bae, Young Ho Kim¹, Hyun Cheol Oh,
Won Keun Oh, Bo Yeon Kim, and Jong Seog Ahn*

Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology (KRIBB), P. O. Box 115, Yusong, Taejeon 305-600, Korea

¹Department of Manufacturing Pharmacy, Chungnam National University, Yusong, Taejeon 305-764, Korea

Abstract – Protein tyrosine phosphatase 1B(PTP1B) is thought to be a negative regulator in insulin signal-transduction pathway. Insulin-resistance by the activation of PTP1B is a hallmark of both type 2 diabetes and obesity. Thus, the compounds inhibiting PTP1B can improve insulin resistance and can be effective in treating type 2 diabetes and obesity. The methanol extracts of 160 herbal medicines were screened for the inhibitory activity against PTP1B. Among the tested extracts, methanol extracts of *Amsonia elliptica*, *Areca catechu*, *Benincasa hispida*, *Morus alba*, *Salvia miltiorrhiza*, *Siegesbeckia orientalis*, and *Trichosanthes kirilowii* showed relatively strong inhibitory activity against PTP1B.

Key words – insulin, medicinal plants, PTP1B, type II diabetes

인슐린(insulin)은 체내의 당과 지방, 에너지의 대사 및 저장에 관여하는 중요한 호르몬이다. 인슐린 신호전달은 인슐린 수용체(insulin receptor, IR)에 인슐린이 결합되면 인슐린 수용체의 tyrosine 잔기들이 자동 인산화(autophosphorylation) 되면서 시작되어 세포 내로 신호를 전달하고 난 후 하나 또는 그 이상의 protein tyrosine phosphatase (PTPase)에 의해 인슐린 수용체의 β -subunit이 탈인산화 되면서 수 분 이내에 원래의 인산화 수준으로 돌아오면서 종결된다.^{1,2)} 인슐린 수용체에서 β -subunit의 kinase domain인 6개의 tyrosine 잔기들이 인슐린 자극에 의해 자동 인산화가 유발되는데 특히 tyrosine 잔기 1146, 1150, 1151의 자동 인산화는 IR kinase를 활성화 시키고 IR substrate(IRS-1 to -4)와 다른 adapter protein을 포함한 여러 protein substrate의 자동 인산화를 유발시켜 인슐린의 생리적 효과를 조절한다고 알려져 있다.³⁾ 인슐린 수용체의 tyrosine kinase의 활성화는 인슐린 수용체 기질(insulin receptor substrate, IRS) 및 다른 기능성

접합 단백질을 인산화 시켜 인슐린의 생리적 기능이 수행된다. 특히 인산화된 인슐린 수용체 기질-1(IRS-1)은 세포막에 phosphatidylinositol 3-kinase(PI3-K)를 위치시켜서 phosphatidylinositol-dependent kinase 1(PDK1)과 protein kinase B(PKB, ATK)를 활성화시킨다.⁴⁾ 활성화된 PKB는 glycogensynthase kinase 3(GSK3)를 억제시키고, 세포질 내의 glucose transporter 4(GLUT4)를 세포막으로 이동시켜 당을 세포 내로 유입시킨다.⁵⁾

PTPase는 인슐린 신호전달을 조절하는 중요한 효소로 주로 인슐린 감수성이 높은 근육, 간, 지방세포에서 동정되어 왔고 leucocyte common antigen-related(LAR) PTPase, receptor protein tyrosine phosphatase(RPTP)- α , Syp(SH-PTP2/PTP2C or PTP1D), PTPase C와 PTP1B 등이 보고되어 있다.⁶⁾ 이 중에서 PTP1B는 인슐린 작용기작의 초기에 인산화된 인슐린 수용체와 인슐린 수용체 기질을 탈인산화시키는 인슐린 negative regulator로 알려져 있다.⁷⁾ PTP1B는 비만과 일부 당뇨병자를 포함한 인슐린 저항성이 높은 경우에 PTP1B의 과발현이 관찰되었고 동물 실험에 있어서 PTP1B gene을 제거하거나 PTP1B 항체를 이용해 PTP1B의

*교신저자(E-mail) : jsahn@kribb.re.kr
(FAX) : 042-860-4595

발현을 억제하면 인슐린 저항성은 낮아지며 비만과 제 2형 당뇨병이 개선되는 것이 관찰되었다.⁸⁾ 이렇게 인슐린 자극에 의한 초기의 신호전달체에서 IR, IRS-1의 탈인산화 조절체로서 PTP1B가 작용한다는 보고와 PTP1B gene의 antisense, anti-PTP1B 등을 이용한 PTP1B의 차단은 인슐린 감수성의 증가를 높여 준다는 것을 여러 연구에서 보여주고 있다.⁹⁾ 또한 PTP1B의 발현이 억제된 쥐의 조직에서는 인슐린 감수성이 증가하였고, 기초 대사율 및 전체 에너지 소비가 증가하였으며 고지방식의 섭취에도 체중의 증가가 두드러지게 감소하였다.¹⁰⁾ 이 같은 결과는 PTP1B가 인슐린 신호체계의 중요한 조절체이고, 비만과 제 2형 당뇨병의 개선에 있어서 중요한 열쇠가 될 수 있음을 보여준다. 아울러 비만에 의한 인슐린 내성의 증가를 해결함과 동시에 PTP1B와 비만유도의 관계가 입증되고 있어서 제 2형 당뇨병의 치료뿐만 아니라 비만을 억제할 수 있는 새로운 약물의 개발을 위한 목표 기작으로 중요성이 인식되고 있다.¹⁰⁾ 따라서 현재 PTP1B의 이러한 작용으로 인하여 제 2형 당뇨병치료제의 개발을 위한 가장 중요한 목표 기작으로 인정되어 활발히 약물의 개발이 진행되고 있다.¹¹⁾

하지만 당뇨병환자의 증가 추세에 비해 항 당뇨병제제의 개발은 미약한 수준이고 기존에 사용되고 있는 troglitazone과 같은 약물들은 그 부작용과 낮은 약효로 인해 사용에 많은 제한이 따르고 있다.¹¹⁾ 보다 강력한 효과와 높은 선택성을 지닌 PTP1B의 저해제의 필요성이 요구되고 있다.

따라서 본 실험에서는 현재까지 미비한 천연물 유래의 PTP1B 저해제를 생약에서 개발해 보고자 일차로 methanol 추출물에 대한 저해효과를 검정하였다.

재료 및 방법

시약 - PTP1B의 기질인 *para*-nitrophenyl phosphate(*p*-NPP)는 Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, USA)에서 구입하여 사용하였으며 PTP1B enzyme는 Biomol Research Labs, Inc.(Plymouth Meeting, PA, USA)에서 구입하여 사용하였다.

PTP1B activity assay - Tonks 등의 방법에 따라 *p*-NPP를 기질로 이용하여 탈인산화 정도를 측정하여 PTP1B에 대한 저해활성을 조사하였다.¹²⁾ PTP-1B(50 µg, 100 µl)를 D.W.에 0.05 µg/µl로 희석하여 20 mM *p*-NPP(0.1 M NaCl, 1 mM EDTA, 50 mM citrate, pH 6.0, 1 mM DTT)와 37°C에서 30분간 반응시킨 후 10 N NaOH를 10 µl 첨가하여 반응을 종결시킨 다음 410 nm에서 흡광도를 측정하였다.

생약 및 생약 시료의 조제 - 본 실험에 이용된 생약은

대전 일신약품(주)에서 구입하여 사용하였고 충남대학교 약대학 생약학 교실의 표본과 비교해서 감정하였다. 건조한 시료 50 g을 methanol(250 ml)로 실온에서 7일간 추출한 후 40°C 이하에서 감압 농축하여 1 mg/ml 농도가 되도록 50% 또는 100% methanol에 녹여 stock solution을 만들어 일차 탐색 시료로 사용했다. 일차 활성 검색에서 강한 활성을 보여주는 시료에 대해서는 chloroform, butanol, H₂O를 사용한 용매 분획을 행하여 이차 탐색에 적용하였다.

결과 및 고찰

160종의 식물 생약 methanol 추출물을 이용하여 PTP1B의 효소 활성 저해를 조사하였다.

일차적으로 생약 시료를 최종농도 30 µg/ml에서 검색한 결과 과루근, 팔루근, 동과자, 회침, 단삼, 우방자, 정향, 상백피 등에서 50% 이상의 저해 활성을 나타내었고 그 중에서 특히 정향과 상백피, 팔루근, 회침은 82%와 87%, 80%, 79%의 강한 저해 활성을 보였다(Table I).

일차 검색결과 선정된 생약 시료 중 8종의 methanol 추출물을 각각 chloroform, butanol, H₂O 층으로 용매 분획 후 PTP1B의 저해 활성을 측정하였다. 그 결과 최종 농도 30 µg/ml에서 팔루근, 팔루인, 회침, 단삼, 동과자, 우방자의 경우는 유기용매 층에서만 활성을 보였고 H₂O 층에서는 전혀 저해 활성이 없었다. 회침, 동과자, 우방자, 팔루인, 팔루근은 chloroform 층으로만 활성물질이 이동하였고 단삼은 butanol 층에서 활성을 보였다. 그 외의 생약에서는 유기 용매 층과 H₂O 층 모두에서 PTP1B에 대한 저해 활성을 관찰할 수 있었다(Table II).

2차 저해 활성 검색을 통해 유기 용매 층에서만 활성을 보인 생약인 회침은 국화과 *Compositae* 식물인 털진득찰 *Siegesbeckia pubescens* Makino 또는 진득찰 *S. glabrescens* M.의 지상부를 말하고 주성분은 darutoside, darutigenol, diterpenoids화합물과 고미질, alkaloid 등이고 혈압강하, 부종 억제, 항말라리아, 피임작용, 중풍예방 등에 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 팔루근은 하늘타리(*Trichosanthes kirillowii* MAX.) 또는 노랑하늘타리(*T. kirillowii* MAX. var. *japonicum* KITAMURA)의 뿌리껍질을 벗긴 뿌리를 말하며 steroids, cucurbitacin B와 D, triterpenoids류가 주성분이고 항암, 해열, 소갈 완화 등의 효능이 알려져 있다. 팔루인은 팔루근과 같은 하늘타리나 노랑하늘타리의 종자로서 triterpenoidal saponin, 유기산, 수지배당체 등의 성분이 주류를 이루고 있고 관상동맥확장, 거담 작용, 사하 작용, 항균, 항암 작용, 장위의 고열을 없애주는 효능이 알려져 있다. 동과자는 박과(*Cucurbitaceae*)에 속하는 동과 *Benincasa hispida* Cogn.의

Table I. Inhibition of PTP1B by the methanol extracts of herbal plants

Samples	Part of plant ^a	Inhibition (%) ^b
<i>Aconitum carmichaeli</i> (부자)	tu	— ^c
<i>Aconitum koreanum</i> (백부자)	tu	—
<i>Aconitum kusnezoffii</i> (초오)	ra	—
<i>Acorus gramineus</i> (석창포)	rh	—
<i>Adenophora tryphylla</i> (사삼)	ra	—
<i>Agrimonia pilosa</i> (선학초)	ap	—
<i>Ailanthus altissima</i> (가죽나무)	rb	—
<i>Akebia quinata</i> (목통)	ra	—
<i>Akebia quinata</i> (통초)	ap	—
<i>Alisma orientale</i> (택사)	rh	—
<i>Althaea rosea</i> (촉규화)	fl	—
<i>Amomum kravanh</i> (백두구)	fr	—
<i>Amomum xanthioides</i> (사인)	sm	—
<i>Amonum tsao-ko</i> (초과)	fr	—
<i>Amsonia elliptica</i> (정향)	fl	82
<i>Amsonia elliptica</i> (정향피)	ba	—
<i>Anemarrhena asphodeloides</i> (지모)	rh	—
<i>Angelica dahurica</i> (백지)	ra	—
<i>Angelica gigas</i> (당귀)	ra	—
<i>Angelica koreana</i> (강활)	ra	—
<i>Anthriscus sylvestris</i> (전호)	ra	—
<i>Aralia cordata</i> (독활)	ra	—
<i>Achyranthes japonica</i> (우슬)	ra	—
<i>Arctium lappa</i> (우방자)	fr	65
<i>Areca catechu</i> (빈랑)	sm	—
<i>Arecae pericarpium</i> (대북피)	ba	—
<i>Arisaema erubescens</i> (남성)	rh	—
<i>Artemisia argyi</i> (에엽)	ap	—
<i>Artemisia capillaris</i> (인진)	ap	—
<i>Asiasarum sieboldii</i> (세신)	ra	—
<i>Asparagus cochinchinensis</i> (천문동)	ra	—
<i>Aster tartaricus</i> (자원)	ra	—
<i>Atractylodes japonica</i> (백출)	rh	—
<i>Atractylodes japonica</i> (창출)	rh	—
<i>Bambyx mori</i> (백강잠)	ap	—
<i>Belamcanda chinensis</i> (사간)	rh	—
<i>Benincasa hispida</i> (동과자)	sm	63
<i>Biota orientalis</i> (백자인)	sm	—
<i>Bupleurum falcatum</i> (시호)	ra	—
<i>Caesalpinia sappan</i> (소목)	li	—
<i>Carthamus tinctorius</i> (홍화)	fl	—
<i>Cassia obtusifolia</i> (결명자)	sm	—
<i>Cassia occidentalis</i> (석결명)	sm	—
<i>Chelidonium major</i> (백굴채)	ap	—

Table I. Continued

Samples	Part of plant ^a	Inhibition (%) ^b
<i>Chrysanthemum indicum</i> (감국)	fl	—
<i>Cimicifuga heracleifolia</i> (승마)	rh	—
<i>Cinnamomi ramulus</i> (계지)	ba	—
<i>Cinnamomum cassia</i> (계피)	ba	—
<i>Cirsium japonicum</i> (대계)	ap	—
<i>Cistanche deserticola</i> (육종용)	ap	—
<i>Citrus unshiu</i> (진피)	pc	—
<i>Clematis chinensis</i> (위령선)	ra	—
<i>Cnidium officinale</i> (천궁)	rh	—
<i>Coix lachryma-jobi</i> (의이인)	sm	—
<i>Coptis japonica</i> (황련)	rh	—
<i>Cornus officinalis</i> (산수유)	fr	—
<i>Corydalis yanhusuo</i> (현호색)	tu	—
<i>Crataegus pinnatifida</i> (산사자)	fr	—
<i>Croton tiglium</i> (괘두)	sm	—
<i>Curcuma zedoaria</i> (봉출)	rh	—
<i>Cuscuta chinensis</i> (토사자)	sm	—
<i>Cyperus rotundus</i> (향부자)	rh	—
<i>Dendrobium moniliforme</i> (석곡)	ap	—
<i>Diodia teres</i> (백령풀)	ap	—
<i>Dioscorea japonica</i> (산약)	ra	—
<i>Dolichos lablab</i> (백편두)	sm	—
<i>Drynaria fortunei</i> (골쇄보)	rh	—
<i>Elsholtzia ciliate</i> (향유)	ap	—
<i>Ephedra sinica</i> (마황)	ap	—
<i>Epimedium koreanum</i> (음양곽)	lf	—
<i>Eucommia ulmoides</i> (두충)	pc	—
<i>Eucommia ulmoides</i> (두충)	ba	—
<i>Euphoria longana</i> (용안육)	sm	—
<i>Evodia officinalis</i> (오수유)	fr	—
<i>Foeniculum vulgare</i> (회향)	fr	—
<i>Forsythia koreana</i> (연교)	fr	—
<i>Fritillaria ussuriensis</i> (패모)	bu	—
<i>Gardenia jasminoides</i> (치자)	fr	—
<i>Gastrodia elata</i> (천마)	rh	—
<i>Gentiana macrophylla</i> (진교)	ra	—
<i>Gentiana scabra</i> (용담초)	ra	—
<i>Gleditsia sinensis</i> (조각자)	fr	—
<i>Glycyrrhiza uralensis</i> (감초)	ra	—
<i>Hordeum vulgare</i> (맥아)	fr	—
<i>Inula helenium</i> (목향)	ra	—
<i>Ledebouriella seseloides</i> (방풍)	ra	—
<i>Leonurus sibiricus</i> (익모초)	ap	—
<i>Ligusticum tenuissimum</i> (고본)	ra	—
<i>Ligustrum lucidum</i> (여정실)	fr	—

Table I. Continued

Samples	Part of plant ^a	Inhibition (%) ^b
<i>Lilium distichum</i> (말나리)	ap	-
<i>Lindera strychnifolia</i> (오약)	ra	-
<i>Liriope graminifolia</i> (맥문동)	tu	-
<i>Lonicera japonica</i> (금은화)	fl	-
<i>Lonicera japonica</i> (인동)	lf	-
<i>Lophatherum gracile</i> (죽엽)	ap	-
<i>Loranthus parasiticus</i> (상기생)	ap	-
<i>Lycium chinense</i> (구기자)	fr	-
<i>Lycium chinense</i> (지골피)	ba	-
<i>Machilus thunbergii</i> (후박)	ba	-
<i>Magnolia liliflora</i> (신이화)	fl	-
<i>Mentha arvensis</i> (박하)	ap	-
<i>Morinda officinalis</i> (파극)	ra	-
<i>Morus alba</i> (상백피)	ba	87
<i>Nelumbo nucifera</i> (연자육)	sm	-
<i>Pachyma hoelen</i> (복령)	ho	-
<i>Paeonia japonica</i> (백작약)	ra	-
<i>Paeonia lactiflora</i> (적작약)	ra	-
<i>Paeonia moutan</i> (목단피)	ba	-
<i>Panax ginseng</i> (수삼)	ra	-
<i>Panax ginseng</i> (홍삼)	ra	-
<i>Perilla frutescens</i> (소엽)	ap	-
<i>Perilla frutescens</i> (소자)	sm	-
<i>Phellodendron amurense</i> (황백)	ba	-
<i>Phragmites communis</i> (노근)	rh	-
<i>Picrorrhiza kurroa</i> (호황련)	rh	-
<i>Pinellia ternate</i> (반하)	rh	-
<i>Piper longum</i> (백급)	rh	-
<i>Piper longum</i> (필발)	fr	-
<i>Plantago asiatica</i> (차전자)	sm	-
<i>Platycodon grandiflorum</i> (길경)	ra	-
<i>Polygala tenuifolia</i> (원지)	ra	-
<i>Polyporus umbellatus</i> (저령)	ho	-
<i>Poncirus trifoliata</i> (지실)	fr	-
<i>Prunella vulgaris</i> (하고초)	ap	-
<i>Prunus mume</i> (매실)	fr	-
<i>Prunus persica</i> (도인)	sm	-
<i>Pueraria thunbergiana</i> (갈근)	ra	-
<i>Pueraria thynbergiana</i> (갈화)	fl	-
<i>Pulsatilla chinensis</i> (백두옹)	ra	-
<i>Rehmannia glutinosa</i> (건지황)	rh	-
<i>Rehmannia glutinosa</i> (preparata) (숙지황)	ra	-
<i>Reynoutria japonica</i> (호장근)	ra	-
<i>Rheum palmatum</i> (대황)	rh	-

Table I. Continued

Samples	Part of plant ^a	Inhibition (%) ^b
<i>Rubia cordifolia</i> (천초근)	ra	-
<i>Rubus coreanus</i> (복분자)	fr	-
<i>Salvia miltiorrhiza</i> (단삼)	ra	53
<i>Sanguisorba officinalis</i> (지유)	ra	-
<i>Saururus chinensis</i> (삼백초)	ap	-
<i>Schisandra chinensis</i> (오미자)	fr	-
<i>Schizonepeta tenuifolia</i> (형개)	ap	-
<i>Scirpus flaviatilis</i> (삼릉)	rh	-
<i>Scrophularia ningpoensis</i> (현삼)	ra	-
<i>Scutellaria baicalensis</i> (황금)	ra	-
<i>Siegesbeckia orientalis</i> (회침)	ap	79
<i>Sinomenium acutum</i> (방기)	rh	-
<i>Sophora angustifolia</i> (고삼)	ra	-
<i>Sophora japonica</i> (괴화)	fl	-
<i>Sorbus amurensis</i> (정공피)	ba	-
<i>Teucrium veronicoides</i> (곽향)	ap	-
<i>Torilis japonica</i> (사상자)	fr	-
<i>Torreya grandis</i> (비자)	sm	-
<i>Tribulus terrestris</i> (백질려)	fr	-
<i>Trichosanthes kirilowii</i> (팔루근)	ra	80
<i>Trichosanthes kirilowii</i> (팔루인)	sm	70
<i>Trigonella foenum-graecum</i> (호로파)	sm	-
<i>Vitex rotundifolia</i> (만형자)	fr	-
<i>Xanthium strumarium</i> (창이자)	fr	-
<i>Zingiber officinale</i> (건강)	rh	-
<i>Zizyphus jujube</i> (산조인)	sm	-

^aap, arial part; ba, bark; bu, bulb; cl, calyx; fl, flower; fr, fruit; hn, hoelen; li, lignum; lf, leaf; pc, pericarpium; po, pollen; ra, radix; rb, root bark; rh, rhizome; sm, seed; tu, tuber; ^bfinal concentrations: 30 µg/ml. ^c -: less than 50% inhibition

성숙종자를 건조한 것을 말하고 염증성 증장, 화농에 효과가 있고 취담, 적열의 치료에 이용한다. 주성분은 trigonelline, adenine, 지방유 등이 알려져 있다. 우방자는 국화과 우영 *Arctium lappa* Linne의 잘 여분 종자를 말하며 주성분으로 는 arctinin, isoarctigenin, mataireinol, gobostenin, 지방유 등이고 해열, 항균 작용, 혈당강하, 항암 효과 등이 알려져 있다.^{13,14,15} 이 중에서 특히 팔루근은 소갈의 해소에 이용되어 왔고 우방지는 혈당을 낮추는 작용이 있기 때문에 이들 생약의 당뇨 치료 효과에서 PTP1B 저해 작용과의 관련을 조사할 필요성이 있다.

하지만 새로운 PTP1B의 저해제 개발에 있어서 천연물 유래의 저해물질에 대한 연구는 아직까지 미비한 상태이다. 그러므로 이 같은 생약에 대한 PTP1B 저해 물질의 검색은

Table II. Inhibition of PTP1B activity against chloroform, butanol and H₂O fraction of some medicinal plants

Samples	% Inhibition ^a			
	Total MeOH ext.	CHCl ₃ fr.	BuOH fr.	H ₂ O fr.
<i>Amsonia elliptica</i> (정향)	82	70	64	75
<i>Arctium lappa</i> (우방자)	65	45	-	-
<i>Benincasa hispida</i> (동과자)	63	49	-	-
<i>Morus alba</i> (상백피)	87	68	77	80
<i>Salvia miltiorrhiza</i> (단삼)	53	-	60	-
<i>Siegesbeckia orientalis</i> (회침)	79	73	-	-
<i>Trichosanthes kirilowii</i> (팔루근)	80	82	-	-
<i>Trichosanthes kirilowii</i> (팔루인)	70	69	-	-

^afinal concentrations: 30 µg/ml. ^b -: less than 50% inhibition

제 2형 당뇨와 비만치료제의 개발을 위한 기초연구로 활용될 수 있을 것이다. 현재 선정된 5개의 생약에 대한 활성 성분 연구는 계속해서 수행할 예정이고 PTP1B 저해물질에 대한 연구는 당뇨와 비만뿐 아니라 이와 관련된 암, 면역질환 등의 치료제 개발에 이용될 수 있을 것이다.

결 론

생약 160종의 추출물로부터 PTP1B 저해 물질 검색을 위해 PTP1B 저해 활성을 측정하였다. 그 결과 회침, 팔루인, 팔루근, 동과자, 단삼, 우방자, 정향, 상백피 등에서 50% 이상의 저해 활성을 나타내었다. 이러한 일차 검색 결과에서 유기 용매 층으로 활성 물질이 이행되는 회침, 팔루인, 팔루근, 동과자, 우방자를 최종적으로 선정하여 PTP-1B 저해 활성을 갖는 물질 분리를 수행하고 있다.

감사의 글

본 논문은 과학기술부의 21세기 프런티어 연구개발사업의 자생식물이용기술개발사업단과 분자 및 세포기능 디스커버리사업단 및 한국생명공학연구원의 연구비 지원에 의해서 수행된 결과로 연구비 지원에 감사드립니다.

인용문헌

- Johnson, T. O., Eromoloeff, J., and Jirousek, M. R. (2002) Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors for diabetes. *Nature Review* **1**: 696-709.
- Kahn, C. R. (1994) Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes. *Diabetes* **43**: 1066-1084.
- Czech, M. P. and Corvera, S. (1999) Signaling mechanisms that regulate glucose transport. *J. Biol. Chem.* **274**: 1865-1868.
- Glodstein, B. J., Bittner-Kowalczyk A., White M. F., and Harbeck M. (2000) Tyrosine dephosphorylation and deactivation of insulin receptor substrate-1 by protein-tyrosine phosphatase 1B. *J. Biol. Chem.* **275**: 4283-4289.
- Chen, H., Wertheimer S. J., Lin, C. H., Katz, S. L., Amrein, K. E., Burn, P., and Quon, M. J. (1997) Protein tyrosine phosphatase PTP1B and Syp are modulators of insulin-stimulated translocation of GLUT4 in transfected rat adipose cells. *J. Biol. Chem.* **272**: 8026-8031.
- Saltiel, A. R. and Pessin, J. E. (2002) Insulin signaling pathways in time and space. *Trends in Cell Biology* **12**: 65-71.
- Ukkola, O. and Santaniemi, M. (2002) Protein tyrosine phosphatase 1B: a new target for the treatment of obesity and associated co-morbidities. *J. Intern. Med.* **251**: 467-475.
- Elcheble, M., Payette, P., Michaliszyn, E., Cromlish, W., Collins, S., Loy, A. L., Normandin, D., Cheng, A., Himms-Hagen, J., Chan, C-C., Ramachandran, C., Gresser, M. J., Tremblay, M. L., and Kennedy, B. P. (1999) Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene. *Science* **283**: 1544-1548.
- Zinker, B. A., Rondinone, C. M., Trevillyan, J. M., Gum, R. J., Clampit, J. E., Waring, J. F., Xie, N., Wilcox, D., Jacobson, P., Frost, L., Kroeger, P. E., Reilly, R. M., Koterski, S., Opgenorth, T. J., Ulrich, R. G., Crosby, S., Butler, M., Murray, S. F., McKay, R. A., Bhanot, S., Monia, B. P., and Jirousek, M. R. (2002) PTP1B antisense oligonucleotide lowers PTP1B protein, normalizes blood glucose, and improves insulin sensitivity in diabetic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **99**: 11357-11362.
- Klaman, L. D., Boss, O., Peroni, O. D., Kim, J. K., Martino, J. L., Zabolotny, J. M., Moghal, N., Lubkin, M., Kim, Y-B., Sharpe, A. H., Stricker-Krongrad, A., Shulman, G. I., Neel, B. G., and Kahn, B. B. (2000) Increased energy expenditure, decreased adiposity, and tissue-specific insulin sensitivity in protein-tyrosine phosphatase 1B-deficient mice. *Mol. Cell. Biol.* **20**: 5479-5489.
- Van Huijsduijnen, R. H., Bombrun, A., and Swinnen, D. (2002) Selecting protein tyrosine phosphatase as drug targets.

Drug Discovery Today 7: 1013-1019.

12. Tonks, N. K., Diltz, C. D., and Fischer, E. H. (1988) Characterization of the major protein-tyrosine-phosphatases of human placenta. *J. Biol. Chem.* **263**: 6731-6737.
13. 생약학연구회(2000) 현대생약학. 학창사, 서울.
14. 임종필(2003) 본초생약학. 신일상사, 서울.
15. 육창수, 김태희, 이경춘, 문영희, 박중희, 황원균(1998) 아세아 본초학. 계축문화사, 서울.

(2003년 10월 20일 접수)