

## 식물자원의 Prolyl Endopeptidase 저해활성 탐색

김금숙\*† · 이승은\* · 이희주\*\* · 김이민\* · 전소영\*\* · 박춘근\* · 성낙술\* · 송경식\*\*

\*작물과학원, \*\*경북대학교 농화학과

## Inhibitory Activity of Plant Extracts against Prolyl Endopeptidase

Geum Soog Kim\*†, Seung Eun Lee\*, Hee Ju Lee\*\*, Yi Min Kim\*, So Young Jeon\*\*  
Chun Geon Park\*, Nak Sul Seong\*, and Kyung-Sik Song\*\*

\*Ginseng & Medicinal Crops Division, National Institute of Crop Science, RDA, Suwon 441-857, Korea.

\*\*Dept. of Agricultural Chemistry, Kyungpook National University, Daegu 702-701, Korea.

**ABSTRACT** : Prolyl endopeptidase (PEP) is proline-specific serine protease, cleaving peptide bonds on the biologically active neuropeptides such as substance P, vasopressin, and thyrotropin-releasing hormone and is, therefore, suggested to play important roles in learning and memory process. In this work, the inhibitory effect of plant extracts on PEP was investigated. Out of 200 plant extracts, *Prunus mume*, *Pyrola japonica*, *Hypericum ascyron*, *Astilbe chinensis* var. *typica*, and *Elaeagnus umbellata* inhibited more than 90% of PEP activity at the concentration of 5 ppm.

**Key words** : prolyl endopeptidase, inhibitory activity, plant extracts

### 서 언

Prolyl endopeptidase (PEP, EC 3.4.21.26)는 Walter *et al.* (1971)에 의해 인간 자궁에서 처음으로 발견되어 초기에는 prolyl oligopeptidase로서 보고되었으며, *in vitro*, *in vivo*에서 carboxyl 말단 prolyl 잔기에 작용하여 peptide 결합을 분해하기 때문에 proline을 함유한 학습, 기억과 관계된 neuropeptide의 분해에 중추적인 역할을 담당하는 효소로 알려져 있다 (Turner, 1986; Burbach *et al.*, 1983). Irazusta *et al.* (2002)은 쥐와 인간의 서로 다른 조직 및 subcellular 분획에서 PEP 활성을 비교 검토하였는데, 특히 인간 대뇌 피질층에서 그 활성이 높아 이 부분에서 PEP가 중요한 기능을 담당하는 것으로 추정하였다. PEP는 최소한 *in vitro* 상에서 substance P, neurotensin, vasopressin, angiotensin I과 II, thyrotropin-releasing

hormone (TRH), bradykinin 등과 같이 중추신경계의 neurotransmitter 또는 neuromodulator로서 중요한 기능을 담당하는 neuropeptide들을 분해할 수 있으며 (Welches *et al.*, 1993) 이러한 neuropeptide들의 결핍은 다양한 행동의 장애나 인지력의 감소와 연관되어지는 것으로 알려져 있다. 특히 substance P, vasopressin, TRH 등은 강력한 인지능 개선제로 작용하는 것으로 보고되고 있어 (Toide *et al.*, 1995), PEP가 파킨스씨 증후군이나 알츠하이머형 치매와 연관되어 있음을 강력히 시사하고 있다. 실제로, 초기 파킨스씨 증후군의 동물모델에서 PEP 저해제 S 17092의 인지능 개선 효과가 입증되었으며 (Schneider *et al.*, 2002), 알츠하이머 환자의 뇌에서 PEP 효소 활성 변화가 보고되기도 했다 (Ichai *et al.*, 1994).

한편, 노인성 치매인 알츠하이머 (Alzheimer's disease, AD)는 65세 이상 노년층에서 15% 정도, 85세 이상 노년

† Corresponding author: (Phone) +82-31-290-6832 (E-mail) kimgsoo@rda.go.kr  
Received July 15, 2003 / Accepted January 28, 2004

층의 50% 정도가 발병하며, 5% 정도는 20세에서 65세 사이에 초기 징후가 나타나는 심각한 현대 질병 중의 하나이다 (Copani *et al.*, 2002). 알츠하이머 발병의 주요 원인에 대해서는 여러 가설들이 대두되고 있는데, 대표적인 알츠하이머의 병리학적 특징은 뇌에 노인반 (senile plaques)과 신경섬유 덩어리 (neurofibrillary)가 생성된다는 것이다 (Suh, 1992; Auld *et al.*, 1998). 특히 노인반을 구성하는 주요성분은 베타아밀로이드 (beta amyloid, A $\beta$ )로 알려져 있으며 이것은 약 4 kDa 정도 크기의 펩타이드로서 plaque core에 농축되는데, 베타아밀로이드가 비정상적으로 과다 생산되어 plaque core에 농축됨으로써 알츠하이머를 유발하여 뇌 기능 손상 및 뇌신경 세포사에 이르게 된다는 설이 아주 유력하다 (Masters *et al.*, 1985). 알츠하이머 환자의 인지능 결함은 TRH 등으로 개선될 수 있는 것으로 보고되었는데 이는 알츠하이머형 치매 환자의 기억력 손상을 PEP 저해제로 방지할 수 있음을 시사하는 것이다. Toide *et al.* (1997)은 강력한 PEP 저해제 JTP-4819가 인지능과 관련된 substance P, arginine-vasopressin, TRH의 분해를 억제하고 동시에 acetylcholine 분비를 촉진시킴을 확인하여 PEP 저해제가 알츠하이머 치료에 사용될 수 있음을 제안하였으며, Vendeville *et al.* (2002)도 인간의 PEP에 대한 저해제가 알츠하이머 환자의 인지능 결함을 개선해 주는 것으로 보고하였다. PEP 저해제들은 뇌허혈 (cerebral ischemia)에 의해 유발된 뇌혈관성 치매에 대한 보호 효과도 있으며 (Shishido *et al.*, 1996), PEP 저해제 Z-pro-Prolinal은 뇌혈관성 질병에 의한 지연성 뇌신경 사멸에 대한 보호 효과가 있음이 보고되기도 하였다 (Shishido *et al.*, 1999). 또한 PEP 저해제가 항건망증 효과가 있으며 (Yoshimoto *et al.*, 1987), 뇌 내 노인반을 감소시킨다는 사실 (Kato *et al.*, 1997) 등도 보고되어 PEP 저해제는 치매의 예방 및 치료를 위한 의약품 개발의 중요한 target이 되었다.

현재까지 보고된 PEP 저해제는 주로 합성 저해제나 미생물 유래의 것이 대부분인 반면 식물유래의 PEP 저해제에 대한 연구보고는 저자 등이 보고한 정향 유래의 luteolin, quercetin (Lee *et al.*, 1998), 갈화에서 분리한 isoflavonoid (Kim *et al.*, 1999), 목단피의 1,2,3,4,6-Pentagalloyl- $\beta$ -D-Glucopyranose (Kim & Song, 2000) 등이 보고되어 있을 뿐이다. PEP 저해제가 치매의 예방·치료 목적으로 이용되기 위해서는 혈액-뇌 관문 (Blood-Brain Barrier, BBB)을 통과하여야 하는데, 일반적으로 식물의 2차 대사산물이 비교적 저분자, 소수성임을 감안할 때, 식물 유래의 PEP 저해제는 항치매제로서 좋은 drug target이 될 수 있을 것으로 생각된다. 따라서

본 연구에서는 치매의 예방 및 치료용 선도물질 개발하고, 우수한 식물 자원을 선별하고자 200종의 식물 추출물을 대상으로 PEP 저해 활성을 조사하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 식물재료, 시약 및 기기

본 실험에 사용된 식물 추출물의 일부는 작물시험장에서 2001년도에 수확 후 건조, 추출하여 조제한 “바이오그린 21 특용작물사업단”의 시료를 사용하였으며 일부 추출물은 “한국식물추출물은행”으로부터 구입하여 사용하였다. 추출물들의 조제 방법은 “바이오그린 21 특용작물사업단”의 시료의 경우 74°C에서 메탄올을 사용하여 환류추출한 것이며 “한국식물추출물은행”으로부터 구입한 추출물은 가속용매추출장치를 사용하여 메탄올로 추출하였는데 온도 및 압력 등 추출조건은 각각 50°C와 1500 psi로 하였다. PEP (*Flavobacterium meningosepticum* 유래)와 기질 (Z-Gly-Pro-pNA)은 일본 생화학공업사 (Seikagaku Co., Japan)로부터 구입하였으며, 흡광도는 ELISA autoreader (ELX808, Bio-TEK, USA)를 이용하여 측정하였다.

### 2. PEP 저해활성 측정

PEP 저해활성 측정은 Toda *et al.* (1992)의 방법을 변형하여 사용하였다 (Kim & Song, 2000). 즉 0.1 M Tris-HCl buffer (pH 7.0) 200  $\mu$ l와 0.25 unit/ml 효소 20  $\mu$ l, 시료액 10  $\mu$ l의 혼합액을 96 well plate에 넣고 37°C에서 10 분간 반응시킨 후 20 mM Z-Gly-Pro-pNA 20  $\mu$ l를 가하여 37°C에서 30분간 반응시키고 410 nm에서 흡광도 (A)를 측정하였다. 따로 0.1 M Tris-HCl buffer (pH 7.0) 240  $\mu$ l와 시료액 10  $\mu$ l의 혼합액을 준비하여 역시 410 nm에서 흡광도 (B)를 측정한 후 아래와 같은 식으로 저해율을 조사하였다. 이때 control은 시료액 대신 시료액을 녹인 용매를 사용하여 A<sub>110</sub> 값 (C)을 측정하였다. 시료액 중 식물추출물의 최종 농도는 5 ppm으로 하였다.

$$\text{Inhibition (\%)} = \frac{C - (A - B)}{C} \times 100$$

## 결과 및 고찰

식물 추출물 200종을 대상으로 PEP에 대한 저해활성을 측정된 결과를 Table 1에 요약하였다. PEP에 대해 90% 이상의 강한 저해율을 나타내는 것은 장미과 (Rosaceae)의 *Prunus mume* (매화나무) 잎 (95.3%), 노루발과 (Pyrolaceae)의 *Pyrola japonica* (노루발) 잎과 줄기

(93.2%), 물레나물과 (Hypericaceae)의 *Hypericum ascyron* (물레나물) 지상부 (90.2%), 범의귀과 (Saxifragaceae)의 *Astilbe chinensis* var. *typica* (노루오줌) 지상부 (90.1%), 보리수나무과 (Elaeagnaceae)의 *Elaeagnus umbellata* (보리수나무) 잎과 줄기 (90.1%) 등 5종의 추출물이었다.

*Rubus parvifolius* (명석딸기) 지상부 추출물 (89.7%), *Duchesnea chrysantha* (뱀딸기) 잎 추출물 (82.5%), *Parthenocissua tricuspidata* (담쟁이덩굴) 열매 추출물 (78.4%) 등을 비롯한 11종의 추출물은 70~90% 범위의 저해율을 나타내었고, *Rhododendron fauriae* var. *rufescwns* (만병초) 잎 (67.5%) 등 39종의 식물 추출물은 50~70% 범위의 저해율을, *Hemerocallis fulva* (원추리) 지상부 (49.5%) 등 36종의 식물 추출물은 30~50% 범위의 저해율을 각각 나타내었다. 10~30% 범위의 저해율을 보이는 식물 추출물은 *Foeniculum vulgare* (회향) 잎 (29.6%) 등 81종이었으며 10% 이하의 저해율을 나타내는 식물 추출물은 *Disporum ovale* (진부애기나리) 전초 (9.5%) 등 28종이었다.

매실은 알칼리성 식품으로 술, 매실김치, 차 등 각종 식품으로 개발되어 왔고 매화의 말린 미성숙 열매는 오매라 하여 한방에서 만성 설사, 만성 해수, 이질, 변혈, 혈노, 급성 복통, 구토 및 구충 등에 주로 이용되어왔으며, 항알러지 작용도 있는 것으로 알려져 있다 (김 등, 1998). 최근에는 오매 추출물이 간암 및 자궁암 세포주 증식을 억제하는 효과와 (Jung & Bae, 2002) 식중독 유발 세균 증식을 억제하는 효과가 있음이 보고되었다 (Seo & Bae, 2002). 한편, Kim & Kim (1997) 은 매실 메탄올 추출물의 항산화 활성을 보고하였으며, Han et al. (2001)은 매실 메탄올 추출물로부터 항산화 활성 물질인 rutin을 분리, 보고하였다. 매실과 오매의 활성과 성분에 대한 연구와 보고가 많은 반면 매화나무의 잎에 대한 성분 및 활성 연구는 미진한 상태이고 본 연구에서 매화나무 잎 추출물의 우수한

PEP 저해 활성을 처음으로 확인하였다.

물레나물은 평간, 지혈, 매독, 소종의 효능 및 두통, 토혈, 타박상을 치료하며 주요성분으로 hypericin를 다량 함유하는 것으로 알려져 있다. Hypericin은 식물성 항생제로서 상처, 궤양, 축농증, 편도염, 중이염, 화상 등에 널리 쓸 수 있는 성분이며 우울증 치료에 효과적인 것으로도 알려져 있다 (Butterweck et al., 2002). Han et al. (2002)는 물레나물의 에탄올 추출물과 핵산 추출물의 식중독 미생물 증식 억제 효과에 대하여 보고하였다.

매화나무 잎, 노루발 잎과 줄기, 물레나물 지상부, 노루오줌 지상부 및 보리수나무 잎과 줄기 추출물들의 우수한 PEP 저해활성이 확인된 것은 본 연구결과가 처음이다. 한편 현재까지 보고된 PEP 저해제로는 합성 peptide 유도체인 Z-Gly-Pro, Z-Pro-Val, Z-Pro-prolinal 등이 있으며 (Tsuru & Yoshimoto, 1987), 토양 방선균으로부터 수종의 oligo peptide가 분리된 바 있다 (Aoyagi et al., 1991; Nagai et al., 1991; Kamei et al., 1992). 그러나 이러한 oligo peptide 계통의 화합물들은 그 친수성으로 인하여 경구투여 시 BBB를 통과하기 어려운 단점이 있어 의약품으로서의 개발 가능성은 밝지 못한 것으로 평가되고 있다. Nakajima et al. (1992)은 BBB를 통과할 수 있는 소수성 비 peptide계 pyridine 및 thiophene 유도체를 합성하여 rat brain의 PEP에 대한 저해활성을 조사한 결과  $K_i=0.95$  nM의 농도에서 저해활성을 나타낸 것으로 보고하였으나 아직까지 유의성 있는 효과를 나타내는 소수성 저분자 물질에 대한 보고는 많지 않다. 따라서 본 스크리닝 결과로 나타난 추출물을 중심으로 차후 활성 분획을 확인하여 활성물질을 분리하고 구조를 결정함으로써, 파킨슨씨 증후군, 알츠하이머형 치매, 뇌혈관성 치매 등의 원인에 기인한 기억 손상 및 인지능 결함에 대한 개선 효과를 나타내는 새로운 구조의 PEP 저해제를 효과적으로 개발할 수 있을 것으로 기대된다.

**Table 1.** The inhibitory activities of plant extracts against PEP.

Plant samples	Plant parts	Inhibition (%)
<i>Abelmoschus esculentus</i> (오크라)	leaf	50.5
<i>Acanthopanax koreanum</i> (섬오갈피)	leaf	52.0
<i>Acorus calamus</i> var. <i>angustatus</i> (창포)	aerial part	17.8
<i>Acorus gramineus</i> (석창포)	leaf	44.7
<i>Actinidia kolomikta</i> (쥐다래)	stem	15.5
<i>Actinidia kolomikta</i> (쥐다래)	leaf	11.8
<i>Actinidia polygama</i> (개다래)	leaf	15.1
<i>Adina rubella</i> (중대가리나무)	leaf	9.0
<i>Aegopodium alpestre</i> (왜방풍)	whole plant	6.4
<i>Agrimonia pilosa</i> var. <i>japonica</i> (짚신나물)	stem	24.2

Table 1. Continued.

Plant samples	Plant parts	Inhibition (%)
<i>Albizia julibrissin</i> (자귀나무)	leaf	61.3
<i>Allum chinense</i> (산부추)	aerial part	18.0
<i>Ambrosia artemisiifolia</i> var. <i>elatior</i> (돼지풀)	whole plant	17.7
<i>Ampelopsis brevipedunculata</i> var. <i>heterophylla</i> (개머루)	stem	47.9
<i>Anemarrhena asphodeloides</i> (지모)	aerial part	15.1
<i>Angelica acutiloba</i> (일당귀)	leaf	11.0
<i>Angelica polymorpha</i> (궁궁이)	leaf/stem	17.5
<i>Anthriscus sylvestris</i> (전호)	leaf/stem	9.1
<i>Anthriscus sylvestris</i> (전호)	root	5.9
<i>Aralia cordata</i> (맛두릅)	aerial part	4.1
<i>Aralia elata</i> (두릅나무)	leaf	58.7
<i>Aristolochia contorta</i> (쥐방울덩굴)	aerial part	10.2
<i>Artemisia annua</i> (개똥쑥)	leaf	17.1
<i>Artemisia argyi</i> (황해쑥)	leaf	34.1
<i>Artemisia argyi</i> (황해쑥)	stem	32.8
<i>Artemisia capillaris</i> (사철쑥)	whole plant	12.5
<i>Artemisia selengensis</i> (물쑥)	whole plant	31.0
<i>Aster ageratoides</i> (까실쑥부쟁이)	aerial part	62.7
<i>Aster koraiensis</i> (별개미취)	whole plant	58.8
<i>Aster tripolium</i> (갯개미취)	whole plant	22.1
<i>Astilbe chinensis</i> var. <i>typica</i> (노루오줌)	aerial part	90.1
<i>Belamcanda chinensis</i> (범부채)	leaf	40.3
<i>Benincasa hispida</i> (동과)	leaf	57.0
<i>Boehmeria platanifolia</i> (개모시풀)	whole plant	48.4
<i>Broussonetia kazinoki</i> (닥나무)	leaf	6.5
<i>Buxux microphylla</i> var. <i>koreana</i> (회양목)	leaf	23.2
<i>Campanula punctata</i> (조롱꽃)	whole plant	10.0
<i>Caragana sinica</i> (골담초)	leaf	61.2
<i>Cassia occidentalis</i> (석결명)	aerial part	45.7
<i>Cassia tora</i> (결명자)	fruit	63.2
<i>Cassia tora</i> (결명자)	leaf	57.7
<i>Cassia tora</i> (결명자)	stem	50.4
<i>Catalpa ovata</i> (개오동)	leaf	35.1
<i>Caulophyllum robustum</i> (팽의다리아재비)	root	26.6
<i>Caulophyllum robustum</i> (팽의다리아재비)	leaf/stem	16.1
<i>Cayratia japonica</i> (거지덩굴)	aerial part	62.0
<i>Cedrela sinensis</i> (참죽나무)	leaf	53.7
<i>Celosia cristata</i> (맨드라미)	flower	15.7
<i>Celosia cristata</i> (맨드라미)	stem	15.5
<i>Celtis sinensis</i> (팽나무)	leaf	9.8
<i>Celtis sinensis</i> (팽나무)	stem	6.0
<i>Chenopodium ficifolium</i> (좁명아주)	whole plant	10.1
<i>Cimicifuga daburica</i> (눈빛승마)	leaf/stem	18.9
<i>Cimicifuga daburica</i> (눈빛승마)	root	14.7
<i>Clematis apiifolia</i> (사위질빵)	leaf	32.4
<i>Clematis apiifolia</i> (사위질빵)	stem	20.7
<i>Clematis fusca</i> (검종덩굴)	whole plant	22.5
<i>Clematis heracleifolia</i> var. <i> davidiana</i> (자주조회플)	aerial part	3.7

Table 1. Continued.

Plant samples	Plant parts	Inhibition (%)
<i>Coix lachryma-jobis</i> var. <i>mayuem</i> (올무)	leaf	15.9
<i>Colocasia antiquorum</i> (토란)	aerial part	23.9
<i>Commelina communis</i> (닭의장풀)	whole plant	24.2
<i>Coniogramme intermedia</i> (고비고사리)	leaf	65.8
<i>Convallaria keiskei</i> (은방울꽃)	whole plant	12.8
<i>Cornus kousa</i> (산딸나무)	leaf	66.3
<i>Cornus kousa</i> (산딸나무)	stem	8.0
<i>Corydalis grandicalyx</i> (갈퀴현호색)	whole plant	21.3
<i>Corylopsis coreana</i> (히어리)	leaf	32.5
<i>Corylus sieboldiana</i> (참개암나무)	leaf	60.6
<i>Crataegus pinnatifida</i> (산사나무)	fruit	59.4
<i>Crataegus pinnatifida</i> (산사나무)	leaf	37.9
<i>Custuta japonica</i> (새삼)	seed	51.3
<i>Cyperus rotundus</i> (향부자)	root	45.8
<i>Dendropanax morbifera</i> (황칠나무)	leaf	24.1
<i>Deutzia glabrata</i> (물참대)	fruit/leaf	13.2
<i>Deutzia glabrata</i> (물참대)	stem	5.6
<i>Diospyros lotus</i> (고욤나무)	stem	28.1
<i>Diospyros lotus</i> (고욤나무)	leaf	22.5
<i>Disporum ovale</i> (진부애기나리)	whole plant	9.5
<i>Dryopteris crassirhizoma</i> (면마)	aerial part	61.1
<i>Duchesnea chrysantha</i> (뱀딸기)	leaf	82.5
<i>Echinops setifer</i> (절굿대)	whole plant	11.7
<i>Elaeagnus umbellata</i> (보리수나무)	leaf/stem	90.1
<i>Empetrum nigrum</i> var. <i>japonicum</i> (시로미)	leaf	6.2
<i>Equisetum arvense</i> (쇠뜨기)	whole plant	34.0
<i>Erigeron annuus</i> (개망초)	aerial part	56.6
<i>Eucommia ulmoides</i> (두충나무)	leaf	70.1
<i>Eucommia ulmoides</i> (두충나무)	fruit	53.2
<i>Eupatorium fortunei</i> (별등굴나물)	stem	66.8
<i>Eupatorium fortunei</i> (별등굴나물)	leaf	34.5
<i>Filipendula glaberrima</i> (터리풀)	whole plant	8.9
<i>Filipendula multijuga</i> (단풍터리풀)	whole plant	45.0
<i>Firmiana simplex</i> (벽오동나무)	leaf	50.1
<i>Foeniculum vulgare</i> (회향)	leaf	29.6
<i>Foeniculum vulgare</i> (회향)	flower	28.4
<i>Fraxinus sieboldiana</i> (쇠물푸레)	leaf	77.1
<i>Galium spurium</i> (갈퀴덩굴)	whole plant	23.6
<i>Ginkgo biloba</i> (은행나무)	leaf	19.8
<i>Heliantus annuus</i> (해바라기)	flower	38.4
<i>Heliantus annuus</i> (해바라기)	leaf	36.3
<i>Heliantus annuus</i> (해바라기)	stem	35.7
<i>Hemerocallis dumortieri</i> (각시원추리)	root	21.3
<i>Hemerocallis dumortieri</i> (각시원추리)	aerial part	17.8
<i>Hemerocallis fulva</i> (원추리)	root	52.6
<i>Hemerocallis fulva</i> (원추리)	aerial part	49.5
<i>Humulus japonicus</i> (환삼덩굴)	leaf/stem	11.0
<i>Hydrangea petiolaris</i> (동수국)	leaf	22.0

Table 1. Continued.

Plant samples	Plant parts	Inhibition (%)
<i>Hypericum ascyron</i> (몰레나물)	aerial part	90.2
<i>Impatiens balsamina</i> (흰봉선화)	aerial part	41.3
<i>Imperata cylindrica</i> var. <i>koenigii</i> (띠)	leaf	11.6
<i>Inula britannica</i> var. <i>chinensis</i> (금불초)	fruit	76.2
<i>Inula britannica</i> var. <i>chinensis</i> (금불초)	leaf	67.4
<i>Iris netschinskia</i> (붓꽃)	whole plant	13.7
<i>Juglans sinensis</i> (호두나무)	leaf	56.1
<i>Juglans sinensis</i> (호두나무)	fruit	34.8
<i>Lactuca indica</i> (왕고들빼기)	aerial part	60.2
<i>Ledebouriella seseloides</i> (방풍)	root	41.2
<i>Ledebouriella seseloides</i> (방풍)	aerial part	40.9
<i>Lespedeza thunbergii</i> var. <i>intermedia</i> (풀싸리)	leaf/stem	13.3
<i>Ligustrum obtusifolium</i> (쥐똥나무)	stem	18.3
<i>Ligustrum obtusifolium</i> (쥐똥나무)	leaf	0.9
<i>Lilium distichum</i> (말나리)	whole plant	19.9
<i>Lilium lancifolium</i> (참나리)	aerial part	2.8
<i>Liriope platyphylla</i> (맥문동)	whole plant	13.0
<i>Liriope platyphylla</i> (맥문동)	leaf	6.2
<i>Lycium chinensis</i> (구기자나무)	stem	61.7
<i>Lycium chinensis</i> (구기자나무)	leaf	48.7
<i>Lycopodium clavatum</i> var. <i>nipponicum</i> (석송)	whole plant	12.7
<i>Lysimachia vulgaris</i> var. <i>davurica</i> (좁쌀풀)	whole plant	13.4
<i>Machilus thunbergii</i> (후박나무)	leaf	39.1
<i>Maclura tricuspidata</i> (꾸지뽕나무)	leaf	67.4
<i>Matteuccia orientalis</i> (개면마)	whole plant	60.9
<i>Metaplexis japonica</i> (박주가리)	aerial part	45.5
<i>Morus alba</i> (뽕나무)	leaf	37.5
<i>Mosla dianthera</i> (쥐깨풀)	leaf	76.7
<i>Oenothera odorata</i> (달맞이꽃)	whole plant	74.1
<i>Oenothera odorata</i> (달맞이꽃)	seed	60.9
<i>Osmunda japonica</i> (고비)	leaf	26.6
<i>Osmunda japonica</i> (고비)	leaf stalk	26.2
<i>Ostericum grosseserratum</i> (신감채)	whole plant	2.6
<i>Parthenocissua tricuspidata</i> (담쟁이덩굴)	fruit	78.4
<i>Parthenocissua tricuspidata</i> (담쟁이덩굴)	stem	22.1
<i>Persicaria hydropiper</i> (어귀)	whole plant	11.7
<i>Pharbitis nil</i> (나팔꽃)	stem	65.4
<i>Pharbitis nil</i> (나팔꽃)	flower	58.7
<i>Phellodendron amurense</i> (황벽나무)	leaf	38.4
<i>Phragmites communis</i> (갈대)	aerial part	17.8
<i>Physalis alkekengi</i> var. <i>franchetii</i> (파리)	stem	61.0
<i>Polygonatum odoratum</i> var. <i>pluriflorum</i> (둥글레)	aerial part	1.5
<i>Physalis alkekengi</i> var. <i>franchetii</i> (파리)	leaf	57.4
<i>Plantago asiatica</i> (질경이)	aerial part	23.1
<i>Polygonatum humile</i> (각시둥글레)	whole plant	16.0
<i>Polygonatum odoratum</i> var. <i>pluriflorum</i> (둥글레)	root	19.7
<i>Polygonum cuspidatum</i> (호장근)	leaf	75.7
<i>Polygonum orientale</i> (털어귀)	leaf	72.5

Table 1. Continued.

Plant samples	Plant parts	Inhibition (%)
<i>Polygonum orientale</i> (털여뀌)	stem	59.7
<i>Portulaca oleracea</i> (쇠비름)	whole plant	33.6
<i>Prunella vulgaris</i> var. <i>ilacina</i> (꿀풀)	whole plant	36.8
<i>Prunus armeniaca</i> (살구나무)	seed	41.6
<i>Prunus mume</i> (매화나무)	leaf	95.3
<i>Prunus padus</i> (귀룽나무)	leaf	88.6
<i>Prunus persica</i> (복사나무)	leaf	13.3
<i>Prunus persica</i> (복사나무)	stem	10.7
<i>Pseudostellaria coreana</i> (참개별꽃)	whole plant	7.4
<i>Pueraria thunbergiana</i> (취)	flag leaf	-9.2
<i>Pyrola japonica</i> (노루발풀)	leaf/stem	93.2
<i>Quercus serrata</i> (졸참나무)	leaf	27.0
<i>Rhamnus davurica</i> (갈매나무)	leaf	21.1
<i>Rhamnus davurica</i> (갈매나무)	fruit	8.6
<i>Rhododendron fauriae</i> var. <i>rufescwns</i> (만병초)	leaf	67.5
<i>Rodgersia podophylla</i> (도깨비부채)	root	26.8
<i>Rubia akane</i> (꼭두서니)	whole plant	27.9
<i>Rubus buergeri</i> (겨울딸기)	leaf	15.2
<i>Rubus coreanus</i> (북분자딸기)	leaf/stem	39.3
<i>Rubus oldhamii</i> (줄딸기)	flag leaf	4.4
<i>Rubus parvifolius</i> (명석딸기)	aerial part	89.7
<i>Rubus parvifolius</i> (명석딸기)	leaf/stem	19.5
<i>Salix gilgiana</i> (내버들)	leaf	34.9
<i>Salix glandulosa</i> (왕버들)	leaf	1.1
<i>Salvia plebeia</i> (배암차즈기)	whole plant	22.3
<i>Sasa borealis</i> (조릿대)	stem	10.1
<i>Schizophragma hydrangeoides</i> (바위수국)	leaf	24.9
<i>Scutellaria baicalenesis</i> (황금)	aerial part	27.7
<i>Securinega suffruticosa</i> (광대싸리)	leaf	51.8
<i>Siegesbeckia orientalis</i> var. <i>glabrescens</i> (진득찰)	aerial part	25.7
<i>Sophora flavescens</i> (고삼)	leaf	51.7
<i>Sophora flavescens</i> (고삼)	stem	43.8
<i>Suaeda asparagoides</i> (나문재)	whole plant	17.9
<i>Symphytum officinale</i> (컴프리)	aerial part	18.5
<i>Ternstroemia japonica</i> (후피향나무)	leaf	16.5
<i>Ternstroemia japonica</i> (후피향나무)	stem	14.4
<i>Trichosanthes kirilowii</i> (하늘타리)	leaf/stem	21.3
<i>Trichosanthes kirilowii</i> (하늘타리)	root	39.8
<i>Trichosanthes kirilowii</i> var. <i>japonica</i> (노랑하늘타리)	leaf/stem	14.2
<i>Viburnum furcatum</i> (분단나무)	leaf	9.5
<i>Viburnum furcatum</i> (분단나무)	stem	8.1
<i>Vitex rotundifolia</i> (순비기나무)	leaf	7.7
<i>Vitex rotundifolia</i> (순비기나무)	stem	4.9
<i>Vitis amurensis</i> (왕머루)	leaf/stem	12.5
<i>Zanthoxylum schinifolium</i> (산초나무)	leaf	17.2
<i>Zoysia japonica</i> (잔디)	whole plant	15.0

## 적 요

200종의 식물추출물을 대상으로 PEP 저해활성을 측정 한 결과, 81종의 식물추출물은 10~30% 범위의 저해율을, 28종의 식물추출물은 10%이하의 저해율을 나타내어 총 200종의 식물추출물 중 약 55% 정도의 식물추출물이 30%이하의 낮은 PEP 저해활성을 나타내었다. 반면에, *Prunus mume* (매화나무) 잎 (95.3%), 노루발과 (Pyrolaceae)의 *Pyrola japonica* (노루발) 잎과 줄기 (93.2%), 몰레나물과 (Hypericaceae)의 *Hypericum ascyron* (몰레나물) 지상부 (90.2%), 범의귀과 (Saxifragaceae)의 *Astilbe chinensis* var. *typica* (노루오줌) 지상부 (90.1%), 보리수나무과 (Elaeagnaceae)의 *Elaeagnus umbellata* (보리수나무) 잎과 줄기 (90.1%) 등 5종의 추출물들이 5 ppm에서 PEP에 대하여 90% 이상의 강한 저해활성을 나타내었다.

## LITERATURE CITED

- Aoyagi T, Nagai M, Ogawa K, Kojima F, Okada M, Ikeda T, Hamada M, Takeuchi T (1991) Poststatin, a new inhibitor of prolyl endopeptidase, produced by *Streptomyces viridochromogenes* MH534-30F3. I. Taxonomy, production, isolation, physico-chemical properties and biological activities. *J. Antibiotics* 44:949-955.
- Auld DS, Kar S, Quirion R (1998)  $\beta$ -amyloid peptides as direct cholinergic neuromodulators : missing link? *Trends Neurosci*, 21:43-49.
- Burbach JP, Kovacs GL, de Wied D, van Nspen JW, Greven HM (1983) A major metabolite of arginine vasopressin in the brain is a highly potent neuropeptide. *Science* 221:1310-1312.
- Butterweck V, Bockers T, Korte B, Wittkowski W, Winterhoff H (2002) Long-term effects of St. John's wort and hypericin on monoamine levels in rat hypothalamus and hippocampus. *Brain Res*, 930:21-29.
- Copani A, Sortino MA, Nicoletti F, Giuffrida Stella AM (2002) Alzheimer's disease research enters a "new cycle" : How significant? *Neurochem. Res.* 27(1/2):173-176.
- Han JS, Lee JY, Baek NI, Back IW, Shin DH (2002) Isolation of growth inhibition substance on food borne microorganisms from *Hypericum ascyron* L. an application to food preservation. *Korean J. Food, Sci. Technol.* 34(2):274-282.
- Han JT, Lee SY, Kim KN, Baek NI (2001) Rutin, antioxidant compound isolation from the fruit of *Prunus mume*. *J. Korean Soc. Agric. Chem. Biotechnol.* 44(1):35-37.
- Ichai C, Chevalier N, Delaere P, Dournaud P, Epelbaum J, Hauw JJ, Vicent JP, Checler F (1994) Influence of region-specific alterations of neuropeptidase content on the catabolic rates of neuropeptides in Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 62:645-655.
- Irazusta J, Larrinaga G, Gonzalez-Maeso J, Gil J, Meana J, Casis L (2002) Distribution of prolyl endopeptidase activities in rat and human brain. *Neurochem. Int.* 40:337-345.
- Jung SE, Bae JH (2002) The effect of *Prunus mume* extracts on the growth of HepG2 and HeLa cell lines. *Korean J. Nutrition* 35(4):439-445.
- Kamei H, Ueki T, Obi Y, Fukagawa Y, Oki T (1992) Protective effect of eurystatin A and B, new prolyl endopeptidase inhibitors, on scopolamine-induced amnesia in rats. *Japan J. Pharmacol.* 60:377-380.
- Kato A, Fukunari A, Tabira T, Shimizu T, Arahata K, Sugita HD (1997) Prevention of amyloid-like deposition by a selective prolyl endopeptidase inhibitor, Y-29794, in senescence-accelerated mouse. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 283:328-335.
- Kim BJ, Kim JH (1997) Biological screening of 100 plant extracts for cosmetic use (II) : anti-oxidative activity and free radical scavenging activity. *Intl. J. Cosmet. Sci.* 19:299-307.
- Kim KB, Kim SI, Kim JS, Song KS (1999) Prolyl endopeptidase-inhibiting isoflavonoids from *Puerariae Flos* and some revision of their <sup>13</sup>C-NMR assignment. *J. Korean Soc. Agric. Chem. Biotechnol.* 42(4):351-355.
- Kim SI, Song KS (2000) 1,2,3,4,6-pentagalloyl- $\beta$ -D-glucopyranose, a prolyl endopeptidase inhibitor from moutan cortex. *J. Korean Soc. Agric., Chem. Biotechnol.* 43(2):158-161.
- Lee KH, Kwak JH, Lee KB, Song KS (1998) Prolyl endopeptidase inhibitors from Caryophylli Flos. *Arch. Pharm. Res.* 21(2):207-211.
- Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K (1985) Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and down syndrome. *Pro. Natl. Acad. Sci. USA.* 82:4245-4249.
- Nagai M, Ogawa K, Muraoka Y, Naganawa H, Aoyagi T, Takeuchi T (1991) Poststatin, a new inhibitor of prolyl endopeptidase, produced by *Streptomyces viridochromogenes* MH534-30F3. II. Structure determination and inhibitory activities. *J. Antibiotics* 44:956-961.
- Nakajima T, Ono Y, Kato A, Maeda J, Ohe T (1992) Y-29794-a non-peptide prolyl endopeptidase inhibitor that can penetrate into brain. *Neurosci. Lett.* 141:156-160.
- Schneider JS, Giardiniere M, Morain P (2002) Effects of the prolyl endopeptidase inhibitor S 17092 on cognitive deficits in chronic low dose MPTP-treated monkeys. *Neuropsychopharmacol.* 26(2):176-182.
- Seo MH, Bae JH (2002) Effect of butanol extracts from *Prunus mume* on the growth of *Salmonella typhimurium*. *Korean J. Nutrition* 35(9):926-931.
- Shishido Y, Furushiro M, Tanabe S, Nishiyama S, Hashimoto S, Ohno M, Yamamoto T, Watanabe S (1996) ZTTA, a post proline cleaving enzyme inhibitor, improves cerebral ischemia-induced deficits in a three-panel runway task in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 55:333-338.
- Shishido Y, Furushiro M, Tanabe S, Shibata S, Hashimoto S,

## 식물자원의 Prolyl Endopeptidase 저해활성 탐색

- Yokokura T** (1999) Effects of prolyl endopeptidase inhibitors and neuropeptides on delayed neuronal death in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 372:135-142.
- Suh YH** (1992) Molecular biology of Alzheimer's disease. *Saengwhahak Nyusu* 12:283-241.
- Toda S, Obi Y, Numata K, Hamagishi Y, Tomita K, Komiyama N, Kotake C, Furumai T, Oki T** (1992) Eurystatins A and B, new prolyl endopeptidase inhibitors. I. Taxonomy, production, isolation and biological activities. *J. Antibiotics* 45:1573-1579.
- Toide K, Iwamoto Y, Fujiwara T, Abe H** (1995) JTP-4819: a novel prolyl endopeptidase inhibitor with potential as cognitive enhancer. *J. Pharmacol. Exp. Therapeutics* 274:1370-1378.
- Toide K, Shinoda M, Iwamoto Y, Fujiwara T, Okamiya K, Uemura A** (1997) A novel prolyl endopeptidase inhibitor, JTP-4819, with potential for treating Alzheimer's disease. *Behav. Brain Res.* 83:147-151.
- Tsuru D, Yoshimoto T** (1987) 抗健忘症薬の開発—プロリルエンドペプチダーゼ阻害剤の開発. *Bio Industry* 4:778-796.
- Turner AJ** (1986) Processing and metabolism of neuropeptides. *Essays Biochem.* 22:69-119.
- Vendeville S, Goossens F, Debreu-Fontaine MA, Landry V, Davioud-Charvet ED, Grellier P, Scharpe S, Sergheraert C** (2002) Comparison of the inhibition of human and *Trypanosoma cruzi* prolyl endopeptidases. *Bioorgan. Med. Chem.* 10:1719-1729.
- Walter R, Shlank H, Glass JD, Schwartz IL, Kerenyi TD** (1971) Leucyl-glycinamide released from oxytocin by human uterine enzyme. *Science* 173:827-829.
- Welches WR, Brosnihan KB, Ferrario CM** (1993) A comparison of the properties and enzymatic activities of three angiotensin processing enzymes : angiotensin converting enzyme, prolyl endopeptidase and neutral endopeptidase 24.11. *Life Sci.* 52:1461-1480.
- Yoshimoto T, Kado K, Matsubara F, Koriyama N, Kaneto H, Tsuru D** (1987) Specific inhibitors for prolyl endopeptidase and their anti-amnesic effect. *J. Pharmacobio-Dyn.* 10:730-735.
- 김창민, 신민교, 안덕균, 이경순(원역)** 1998. *중약대사전*. 도서출판 정담. p. 3952-3954.