

특집 : 질병예방과 영양·의약식품

## 대두에서 분리한 피니톨의 생리활성

신용철 · 전영중<sup>†</sup>

아미코젠(주)

### The Physiological Activities of Pinitol Isolated from Soybean

Yong Chul Shin and John Yj Jeon<sup>†</sup>

Amicogen, Inc., Gyeongnam 660-852, Korea

#### 서 론

피니톨(pinitol, 3-O-methyl-chiro-inositol, PI)은 콩류나 솔잎 등에 포함되어 있는 천연 혈당강화 성분으로서 myo-inositol(MI)의 구조이성체인 chiro-inositol(CI)의 3번 탄소에 methyl기가 붙은 ether 화합물이다(Fig. 1).

1990년대 초 미국의 Virginia대학 연구진들은 일반인들과는 달리 당뇨병 환자들의 소변에는 chiro-inositol의 함량이 현저히 낮다는 사실을 발견하고 chiro-inositol이 인체 내에서 혈중포도당 대사에 어떻게 관여하는지 밝혀내었다(1,2). 또한 당뇨병 환자들에게는 myo-inositol을 chiro-inositol로 전환하는 기능이 결핍되어 있다는 사실을 토대로 chiro-inositol을 외부에서 투여시 혈당을 조절할 수 있다는 사실도 알아내었다(3). 또 다른 그룹의 연구자들은 chiro-inositol이 자연계에서 주로 존재하는 형태인 pinitol의 경우에도 동일한 혈당강화효과가 있음을 알아내고 혈당강화 소재로서 관심을 가지게 되었다(4). 그 이후 pinitol의 혈당강화 효과는 제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 임상 시험을 통하여 성공적으로 확인되었다. 한편 pinitol은 혈

당강화 효과 뿐만 아니라 화학물질에 의한 손상으로부터 간을 보호하여 주는 효과가 발견되었으며 대표적인 당뇨병 합병증인 백내장의 발생을 억제하는 효과도 있음이 확인되었다. 본 발표에서는 지금까지 발견된 pinitol의 여러 가지 생리활성에 대하여 보고하고자 한다.

#### Chiro-inositol과 pinitol을 함유한 식물자원

Chiro-inositol이나 pinitol은 여러 가지 식물자원이나 그 가공품 중에 존재하는데 대표적인 예를 Table 1에 정리하였다. 여기서 chiro-inositol 성분이란 진한 염산에 의한 가수분해시 chiro-inositol로 분해되는 모든 성분으로서 chiro-inositol과 그 화합물, pinitol과 그 화합물 등 모두가 포함된다.

Chiro-inositol 성분을 상대적으로 많이 함유하고 있는 식물자원은 콩류와 소나무인데, 콩의 경우 원산지에 따라 chiro-inositol 성분의 함량이 차이가 난다. 일반적으로 건조한 기후조건에서 재배된 콩의 경우가 chiro-inositol 성분의 함량이 높다. 콩의 경우에는 chiro-inositol 성분 중

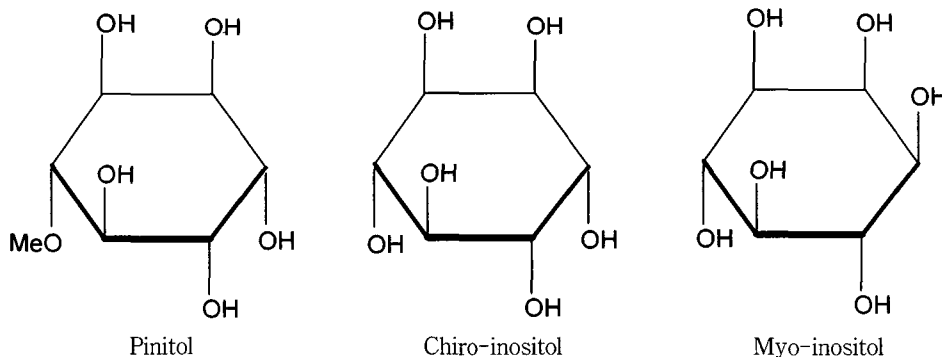


Fig. 1. Pinitol과 chiro-inositol의 분자구조

<sup>†</sup>Corresponding author. E-mail: johnjeon@amicogen.com  
Phone: 055-759-6161, Fax: 055-759-6094

Table 1. 식물자원이나 그 가공품 중의 chiro-inositol 성분 함량

식물자원 혹은 그 가공품	Chiro-inositol 성분 함량 (g/kg)	
콩	한국산	4.4
	중국산	4.8
	미국산	6.8
콩 잎	8.3	
두부순물(고형분 기준)	20.0	
솔 잎	6.7	
소나무 속껍질	4.3	
헛개나무	4.0	
가시오가피	4.8	
기타 다른 식물자원 110종	<0.1	

30~40%가 pinitol의 형태로, 40~50%가 galactose와 pinitol이 결합된 galactopinitol 형태로, 나머지 10~20%가 chiro-inositol 형태로 존재하며, chiro-inositol은 galactose와 결합하여 galactinol 형태로 존재한다(5).

또 한 가지 흥미있는 사실은 근래 건강식품 소재로 소개되고 있는 헛개나무나 가시오가피에도 많은 양의 pinitol이 함유되어 있다는 점이다.

### Pinitol의 개발 현황

Pinitol의 제조방법으로는 Bougainvillea라는 식물의 잎으로부터 추출하는 방법(6), 소나무 속껍질로부터 추출하는 방법(7) 등이 보고되어 있다. Pinitol을 포함한 이노시톨류를 대두추출액이나 대두whey와 같이 다른 당성분을 함께 포함한 용액으로부터 분리하는 방법으로는 지올라이트(zeolite)를 사용하는 방법(8), 양이온교환수지를 사용하는 방법(9), 음이온교환수지를 사용하는 방법(10) 등이 알려져 있다. 그러나 이러한 공지의 방법들은 이온교환수지의 기능을 보호하기 위하여 복잡한 전처리 과정을 거쳐야 하며 또한 처리 후에도 중화 및 탈염 과정을 거쳐야 하는 등 공정이 복잡해지는 문제점이 있어 경제적으로 상당히 부담이 된다. 앞서 언급했듯이 대두나 대두whey 중에는 절반 이상의 pinitol 성분이 galactopinitol의 형태로 존재하므로 pinitol의 회수율을 높이기 위해서는 먼저 적당한 galactosidase를 사용하여 galactopinitol을 분해하여 pinitol 형태로 전환시켜야 한다. 그 이후에 특정흡착제를 이용한 chromatography 방법으로 pinitol을 다른 당류, 단백질, 지방, 염류 등 타성분들로부터 분리시킨 후 농축, 건조를 함으로써 50% 이상의 pinitol 함량을 가진 식품급 pinitol을 만들 수 있다. 95% 이상의 pinitol 함량을 가진 고순도 제품은 결정화 공정을 거쳐서 제조한다. 고순도 pinitol과 식품급 pinitol 모두 중금속 및 미생물의 함량과 관련하여 식품용에 적합하도록 엄격한 guideline에 따라서 제조

된다.

현재 상업적 규모의 pinitol의 생산은 두부순물을 원료로 한 국내의 아미코젠㈜와 소나무 껍질을 원료로 하여 New Zealand Pharmaceuticals사에서 실시하고 있다. 미국에서는 Humanetics사가 1998년에 FDA의 dietary supplement로 등록하여 주로 운동선수를 대상으로 한 당 대사 개선용 건강보조식품으로 판매를 하고 있다.

### Chiro-inositol과 pinitol의 생리활성 작용

#### 혈당강하 효과

**동물실험** : Chiro-inositol과 pinitol의 혈당강하효과는 1990년 이래 여러 과학자들의 연구에 의하여 밝혀졌다. 먼저 동물시험에 의한 연구결과 chiro-inositol을 투여한 쥐는 체중 kg 당 3 mg부터 10~25%의 유효한 혈당강하효과가 관측되었고 20 mg/kg까지 투여량이 증가할수록 혈당강하효과도 증가하였다(Fig. 2). 이 결과는 Virginia 대학에서 실시한 시험결과와 일치한다(3). Pinitol을 투여한 경우에도 유사한 혈당강하효과를 보이는데 동일한 양의 chiro-inositol에 비하여 혈당강하효과는 평균 70% 수준이었다(Fig. 3). 이 결과도 영국 Aston대학에서 실시한 연구 결과와 일치한다(4). Insmed 사에서는 사람을 대상으로 임상시험을 실시하였다. 그 결과 chiro-inositol이 공복 혈당과 당화헤모글로빈(HbA<sub>1c</sub>)을 유의적으로 낮추어주며, 아무런 부작용도 없는 것으로 나타났다(11). Chiro-inositol은 제2형 당뇨병 환자들에 대한 혈당강하 효과 뿐만 아니라 다낭포성 난소증(polycystic ovary syndrome)에 대한 치료효과와 지질대사 정상화 효과 등 대사이상 증후군(metabolic disorder syndrome)에 의한 모든 질병에 대하여 효과가 있는 것으로 밝혀졌다(12,13).

**혈당조절 mechanism** : 건강한 사람의 경우, 혈중의

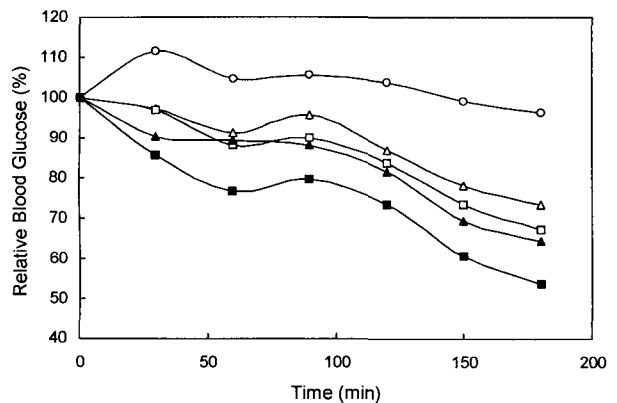


Fig. 2. Streptozotocin 처리 쥐에서의 chiro-inositol의 혈당강하효과.

O, control; Δ, 3 mg/kg; □, 5 mg/kg; ▲, 10 mg/kg; ■, 20 mg/kg.

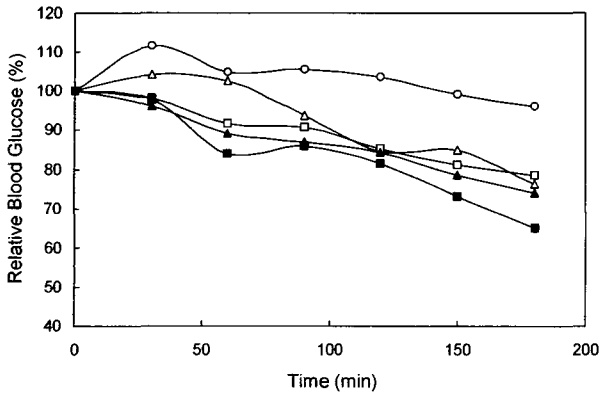


Fig. 3. Streptozotocin 처리 쥐에서의 pinitol의 혈당강하효과. O, control; △, 3 mg/kg; □, 5 mg/kg; ▲, 10 mg/kg; ■, 20 mg/kg.

포도당이 세포 내로 운반되기 위하여 췌장에서 생성된 인슐린이 세포막 내에 존재하는 insulin receptor와 결합하여 phospholipase C와 phospholipase D를 활성화하여, glycosylphosphatidylinositol(GPI)를 가수분해하여 inositol-

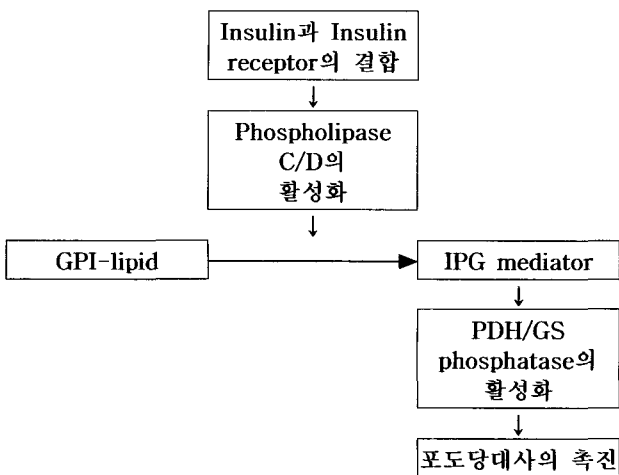


Fig. 4. 정상적인 포도당 대사에서의 insulin mediator의 작용. GPI: Glycosylphosphatidylinositol, IPG: Inositol phosphoglycan, PDH: Pyruvate dehydrogenase, GS: Glycogen synthase.

phosphoglycan(IPG) insulin mediator와 diacylglyceride (DAG)를 세포막에서 생성한다(14). IPG insulin mediator는 2종류가 있는데, 하나는 myo-inositol과 glucosamine (GlcNH<sub>2</sub>)을 함유하는 mediator이고 다른 하나는 chiro-inositol과 galactosamine(GalNH<sub>2</sub>)을 함유하는 mediator이다(15,16). 이 중에서 chiro-inositol mediator는 pyruvate dehydrogenase(PDH) phosphatase와 glycogen synthetase(GS) phosphatase를 활성화시킴으로써 당대사를 촉진한다(Fig. 4)(17).

제2형 당뇨병환자의 경우, IPG insulin mediator의 구성 성분인 chiro-inositol의 생합성에 결함이 발생하여 혈당의 조절이 잘 되지 않는다. 그런데 외부로부터 CI를 섭취함으로써 포도당대사에 필요한 CI를 보충하면 혈당조절 기능이 정상화된다(Fig. 5)(3). 다른 그룹의 연구자들은 pinitol을 섭취하여도 CI와 동일한 방법으로 혈당조절 기능을 정상화시킨다는 사실을 밝혔다(4).

**제2형 당뇨병환자에 대한 pinitol의 장기투여효과:** 경구혈당강하제를 복용하고 있는 제2형 당뇨병환자 30명을 2군으로 나누어 pinitol 1.2 g/일 또는 placebo를 13주간 복용시킨 후 혈당, glycohemoglobin(HbA<sub>1c</sub>), fructosamine, insulin, cholesterol 농도변화를 측정하였다. 실험결과는 다음의 Table 2와 같다(18).

Pinitol을 13주간 복용한 경우, 당뇨병환자의 공복 정맥 혈당치는 평균 30.2 mg/dL, 공복 모세혈관혈당치는 29.3 mg/dL 유의적으로 감소하였다(p<0.001). 또한 glycohemoglobin 농도는 1.1%, fructosamine 농도는 44.6 mg/dL 감소하였다(p<0.001). 당뇨병환자의 glycohemoglobin은 최근 1~2개월간의 혈당조절 정도를, fructosamine은 최근 2~3주의 혈당조절 정도를 나타내는 수치로서 pinitol의 장기적 복용이 혈당을 안정적으로 낮추어주는 효과가 있는 것으로 나타났다. 또한 pinitol을 13주간 복용한 경우, 공복 혈장 insulin농도가 유의적으로 감소하였다. 이것은 공복혈당의 감소에 따라서 insulin 농도도 감소한 것이며,

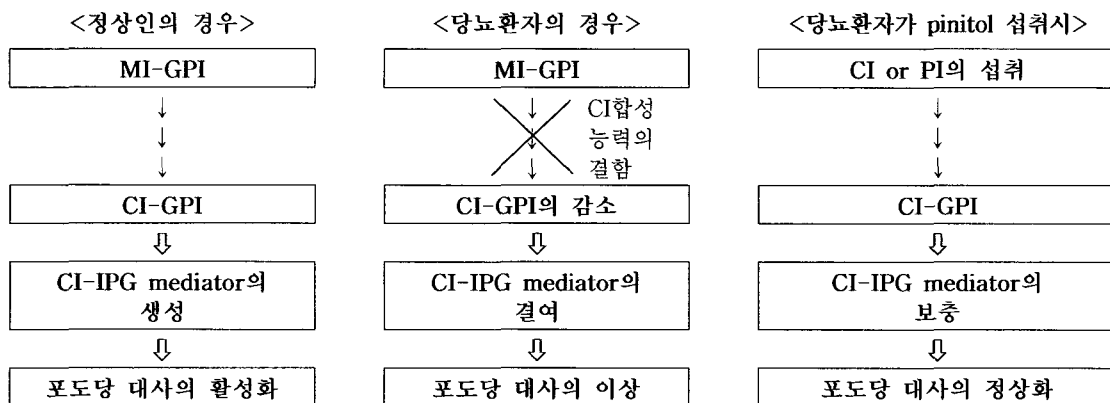


Fig. 5. Chiro-inositol 또는 pinitol 섭취에 의한 포도당 대사의 정상화 원리.

Table 2. 제2형 당뇨병환자에 대한 pinitol의 장기 투여효과

	Pinitol군			Placebo군			t-test
	섭취전	섭취후	변화	섭취전	섭취후	변화	
공복정맥혈당 (mg/dL)	157.0	126.8	-30.2	158.3	157.0	-1.3	p<0.001
공복모세혈관 혈당 (mg/dL)	152.4	123.1	-29.3	150.7	148.9	-1.8	p<0.001
공복insulin농도 (μU/L)	16.8	14.1	-2.7	16.4	16.1	-0.3	p<0.001
Glycohemoglobin HbA1C (%)	8.9	7.8	-1.1	8.8	8.9	+0.1	p<0.001
Fructosamine (μmol/L)	350.4	307.0	-42.3	351.5	349.7	-1.8	p<0.001
총 Cholesterol (mg/dL)	204.9	197.7	-7.2	202.1	203.0	+0.9	p<0.05
HDL-Cholesterol (mg/dL)	43.3	47.0	+3.7	46.9	46.2	-0.7	p<0.05

N = 30, 투여량 = 1.2 g/일, 13주간.

또한 pinitol의 작용기작이 insulin저항성의 개선이라는 간접적인 증거로 볼 수 있다. 당뇨병환자에게 있어서 혈당치를 정상치 부근에 유지하는 것은 당뇨병 개선과 당뇨병성 합병증 예방과 치료에 가장 중요하다. 따라서 pinitol의 장기간 복용에 의한 혈당 조절은 당뇨병의 치료 및 합병증 예방에 기여할 것으로 기대된다.

또한 pinitol을 13주간 복용한 경우, 당뇨병 환자의 총 cholesterol농도는 7.2 mg/dL 감소하고, HDL-cholesterol 농도는 3.7 mg/dL 유의적으로 증가하였다(p<0.05). 당뇨병의 합병증 중에서 빈번히 발생하여 건강을 위협하는 것은 심혈관계 질환인데 총 cholesterol의 증가와 HDL-cholesterol의 감소는 심혈관계질환의 위험요인으로 알려져 있다. 따라서 pinitol의 장기간 복용은 순환기계 당뇨병성 합병증을 예방하는 데에도 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다. Pinitol을 13주간 복용하는 중 부작용이나 불편 사항을 보고한 예는 없었다. 따라서 pinitol은 부작용이 없는 천연혈당조절제로서 당뇨병치료에 기여할 것으로 생각한다.

간 보호 효과

동물실험 : ICR계 음성 생쥐에 pinitol을 4일간 경구투여한 다음 마지막 경구투여 후 1.5시간 경과 후 사염화탄소를 복강 내 주사하여 급성 간손상을 유도하였다. 사염화탄소 투여후 24시간 경과한 다음 생쥐로부터 혈액 및 간조직을 sampling하여 혈청 중 aspartate transaminase (AST) 및 alanine transaminase (ALT)를 측정하였다. 통계처리 시 사염화탄소 투여군에 대하여 pinitol 투여군은 용량에 관계없이 모두 p<0.05의 유의적인 결과를 나타냄으로써 pinitol의 투여에 의하여 혈청중 AST 및 ALT치가 유의적으로 감소함을 확인하였다. Control로 사용한 silymarin의 경우에도 사염화탄소 투여군에 비하여 p<0.05의 유의적인 결과를 나타내었다(Fig. 6)(19).

조직검사 결과, 사염화탄소 투여군의 경우 central vein 주위에 inflammatory cell infiltration, necrosis, fatty acid deposition 등이 관찰되었다. 이에 비하여 pinitol을 투여한 군의 경우 이러한 조직학적인 변화가 사염화탄소 단독 투

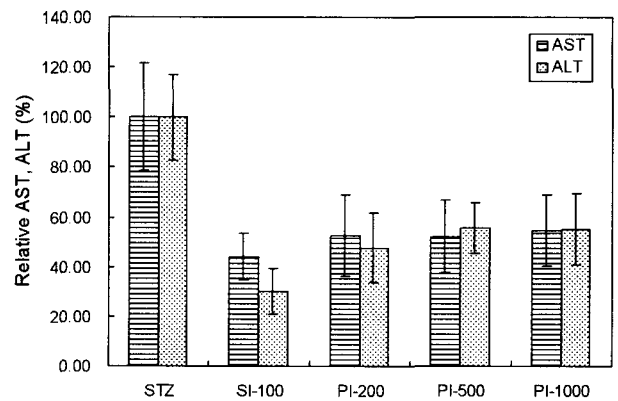


Fig. 6. 사염화탄소에 의하여 간손상을 유발한 생쥐의 AST, ALT에 대한 pinitol의 효과.

CCl4, CCl4 treated; SI-100, silymarin 100 mg/kg; PI-200, pinitol 200 mg/kg; PI-500, pinitol 500 mg/kg; PI-1000, pinitol 1,000 mg/kg.

여군에 비하여 적게 관찰되었다. 이상의 결과를 종합하면 pinitol을 200~1000 mg/kg/day의 용량으로 4일간 경구투여후 사염화탄소 0.02 mL/kg을 복강내 주사하여 간독성 유발시 24시간 경과 후 혈청 중 AST 및 ALT 수치가 유의적으로 감소하였으며 조직학적 소견으로도 염증정도 및 간세포 괴사정도가 감소함을 확인하였다. 이로부터 pinitol 처리(200~1000 mg/kg/day)는 생쥐에 사염화탄소로 급성 간장해를 유발시 간손상 예방효과가 있음을 확인할 수 있었다.

간이염상연구 : 지방간에 의하여 간이 나빠진 대상자 5명에 대하여 2개월 간의 pinitol 섭취 전후의 AST, ALT 및 γ-GTP 변화를 관찰하여 보았다. 통계처리 결과 pinitol의 섭취는 AST, ALT, γ-GTP 모든 항목을 유의적으로 감소시켜 거의 정상 수준으로 회복되는 결과를 보였다(Fig. 7).

이상과 같은 연구결과들로 볼 때 pinitol이 간손상을 막는 효과가 있는 것으로 보이나 그 작용기작과 유효투여량 등에 대하여 더 많은 연구가 수행되어야 한다.

백내장 예방효과

당뇨병과 백내장 : 당뇨병은 고혈당을 특징으로 하는

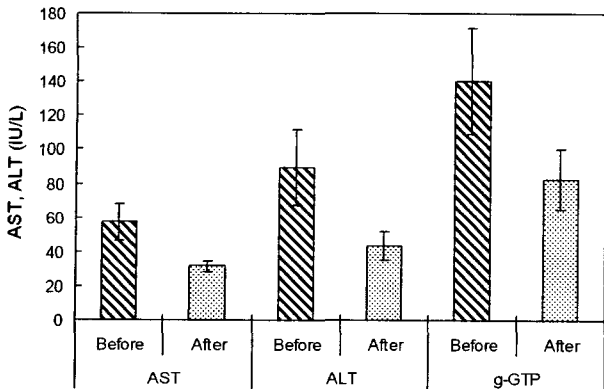


Fig. 7. 지방간 환자에 대한 pinitol의 섭취 효과. N = 5, 섭취량 600 mg/day, 섭취기간 2개월.

일련의 대사 질환군으로 눈을 포함한 전신 조직에 광범위한 장애를 초래하며, 눈에 영향을 미치는 전신질환 중 가장 중요한 질환이다. 한편 백내장은 수정체가 혼탁해지는 질환으로 나이가 들면 발생하는 가장 흔한 안질환이다. 당뇨병은 직접적으로 수정체 내에 생화학적인 변화를 야기시켜 백내장을 발생시키는데, 이러한 백내장을 당뇨병성 백내장이라 한다. 당뇨병이 있는 경우에는 정상인에 비해 백내장에 걸릴 확률이 5배 정도 높아서, 전체 환자 중 약 13%에서 백내장의 소견을 보인다. 또한 백내장 발생 연령도 당뇨병 환자에서 비교적 일찍 나타나는 것으로 알려져 있다. 지금까지 이러한 당뇨병성 백내장을 예방하거나 진행을 억제할 수 있는 확실한 약제가 발견되거나 개발되어진 것이 없다. 따라서 부작용이 적고 안정성이 높은 백내장 억제제의 발견이나 개발은 산업적으로나 국민건강 측면에서 중요한 과제라고 할 수 있다(20).

최근 식물성 식품에 포함되어 있는 미량성분인 phytochemical들의 질병억제 효과에 대한 연구가 활발하게 이루어지면서 pinitol의 작용기전과 효과 등에 대한 연구가 진행되고 있는데, 그 중에서 pinitol을 투여한 당뇨쥐에서 수정체를 추출하여 *in vitro*로 실험한 결과 백내장의 진행과 발생이 억제된다는 보고들이 있다(21,22). 이에 pinitol을 투여한 당뇨쥐에서 *in vivo*로 백내장의 발생 및 진행이 억제되는지의 여부와 그 기전에 대해서 알아보았다.

**연구방법:** 생후 6주된 몸무게가 150~175 g의 Sprague-Dawley종 rats를 Samtako, Inc에서 공급 받아 플라스틱 cage에 수용하였다. 그 후, 0.05 M citrate buffer(pH 4.5)에 streptozotocin(Sigma Chemical Co., USA, 이하 STZ)을 60 mg/kg이 되도록 녹인 뒤 10분 이내에 복강에 1회 주사하여 당뇨를 유도하였다. 당뇨 유도 3일 후, 꼬리의 정맥혈을 채취하여 비공복식 혈당이 250±10 mg/dL 이상인 경우에만 당뇨로 분류한 후, A군(아무런 처치를 하지 않은 군), B군(STZ로 당뇨를 유도한 군), C군(STZ로 당뇨를

유도한 후 CI를 투여한 군) 그리고 D군(STZ로 당뇨를 유도한 후 PI를 투여한 군)으로 분류한 후 각 군에는 각각 20마리가 포함되도록 하였다. PI와 CI를 증류수에 녹여 이들에 한번씩 20 mg/dL로 투여하고, 1주일에 1회씩 혈당 측정을 하였다. 총 실험기간은 12주였으며, 12주 째의 결과는 PI와 CI의 장기투여로 인한 효과를 알아보기 위함이었다. PI 및 CI투여 후 각각 2, 4, 12주에 실험동물을 sacrifice 시켜서 안구를 적출하여 수정체의 투명도 및 백내장 양상과 각막표면의 변화를 관찰하였다.

**결과 및 고찰:** 백내장이 grade 3 이상으로 진행된 경우는 B군에서는 총 20안(100%), C군에서는 10안(50%), D군에서 총 6안(30%)으로 PI나 CI를 투여한 군에서 백내장의 발생이 통계학적으로 유의하게 억제되었으며, 그 진행정도도 낮았다. Fig. 8에서 나타난 바와 같이 STZ로 당뇨를 유도한 대조군(Group A)에서는 3일째부터 lens opacity grade로 glutathione의 농도를 증가시키는 것과 관련이 높을 것으로 보인다. 평균 1.6이상의 Y-봉합선 모양의 수정체 혼탁이 발생하였으며, 1주 이후에는 grade가 평균 2.8 이상으로 증가하는 양상이 관찰되었다. 반면에 PI를 투여한 군(Group B)에서는 평균 7주 이후에야 grade가 2 이상으로 증가하였으며, CI를 투여한 군(Group C)에서도 평균 6주 이후에야 grade가 2 이상으로 증가하였다(23). PI 및 CI 투여시 초기부터 백내장의 발생이 억제되는 것은 그 작용기전이 아직 명확하지는 않으나 이러한 유효 물질이 전방과 수정체 내의 낮아진 glutathione의 농도를 증가시키는 것과 관련이 높을 것으로 보인다.

항산화 성분 증가 효과

Pinitol이 어떠한 작용기전에 의하여 간장 보호 효과와 백내장 억제 효과를 가지는 지는 밝혀져 있지 않다. 그러나 간장의 손상과 백내장의 중요한 발생 원인 중 하나가 산화적 스트레스인 점을 감안할 때 pinitol의 섭취가 여러 장기에서 glutathione(GSH), superoxide dismutase

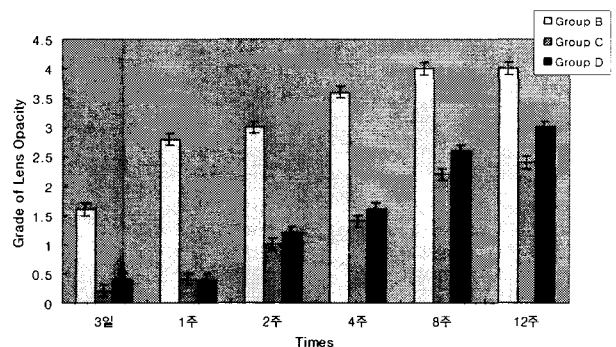


Fig. 8. 수정체 혼탁도에 대한 pinitol과 chiro-inositol의 영향. Group B, STZ; Group C, STZ+CI; Group D, STZ+PI.

(SOD) 등 체내에서 생성되는 중요한 항산화 성분을 증가시킨다는 다음과 같은 연구 결과가 pinitol의 작용기전에 대한 단서가 될 수 있을 것이다.

GSH는 체내의 비효소적 항산화 방어계의 일종으로 산화적 스트레스로부터 세포들을 보호하는데 있어 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 당뇨병에서는 조직내의 GSH함량이 감소하고 GSH의 산화가 촉진되어 GSH에 의한 산화적 손상으로부터의 방어기전이 손상을 받게 된다.

**간 및 신장에서의 glutathione 증가:** 생후 8주된 Sprague-Dawley종 숫쥐를 무작위로 추출하여 streptozotocin으로 당뇨를 유도하였다. 당뇨 유도 3일 후부터 PI 또는 CI를 식수에 넣어 10 mg/kg 체중의 수준으로 경구투여 하였다.

선택적으로 췌장의 베타 세포를 파괴하여 인슐린 결핍을 유도하여 당뇨를 유도하는 화학물질인 스트렙토토신(streptozotocin)을 이용하여 당뇨를 유도하였다. 실험동물을 희생시킨 후 신장과 간을 적출하여 균질화시킨 후 글루타치온(GSH) 함량을 측정하였다.

간에서의 GSH 함량은 당뇨대조군이 정상대조군에 비해 38% 수준까지 현저히 감소하였으나, PI 투여군은 정상대조군의 96% 수준까지, CI 투여군은 85% 수준까지 회복되었다. 신장에서의 GSH 함량은 당뇨대조군이 정상대조군에 비하여 79%까지 감소하였으나 PI 투여군은 정상대조군에 비하여 109%, CI 투여군은 정상대조군에 비하여 85%까지 회복되었다(Table 3) (24).

**안구에서의 glutathione 증가:** 실험에서 수정체와 방수내 GSH함량은 투여 초기인 4주까지는 C군과 D군에서 유의적으로 그 함량이 증가하였다(23). 특히 장기투여의 효과를 보기 위해 시행한 12주째의 결과에서는 CI투여군(C군)에서는 수치가 다시 감소하였으나 PI를 투여한 D군에서는 계속 유의적인 증가를 보여주었다(Table 4). 이 결과는 PI과 CI이 당뇨병에서 증가되는 산화물들에 대한 방

어체계의 일종인 GSH의 손실을 감소시킴으로서 항산화 시스템의 활성을 높여서 산화적 스트레스로부터 수정체를 보호한 결과라고 유추할 수 있다.

**간에서 항산화효소인 superoxide dismutase(SOD)의 활성에 대한 pinitol의 영향:** Pinitol 투여시 간에서 항산화 활성의 증가여부를 알아보기 위하여 다음과 같이 동물실험을 하였다. 실험동물로는 6 주령의 스프라그-돌리(Sprague-Dawley)계 랫트(rat)를 이용하였으며 실험동물들은 온도 23±3°C, 상대습도 55±15%, 조명시간 12시간(오전 8시~오후 8시), 환기횟수 10~20회/hr 및 조도 150~300 Lux로 설정된 동물사육실에서 사육하였다. 실험동물들은 동물사육실에서 일주일 이상 적응시킨 후 일반상태를 관찰하여 외관상 건강한 동물을 선별하여 실험에 사용하였다. 위의 실험동물을 각 군당 10마리씩 임의로 다음과 같은 7군으로 나누었다.

- 제1군: 정상대조군
- 제2군: 대조군
- 제3군: 실리마린 200 mg/kg체중 투여군
- 제4군: pinitol 200 mg/kg체중 투여군
- 제5군: pinitol 300 mg/kg체중 투여군
- 제6군: pinitol 500 mg/kg체중 투여군
- 제7군: pinitol 1000 mg/kg체중 투여군

실리마린 또는 pinitol을 4일간, 하루에 1회씩 경구투여하였으며 투여액량은 10 mL/kg로 하였다. 제2군부터 제7군까지 시험물질을 투여한지 4일째 되는 날에 사염화탄소를 복강투여하였다. 사염화탄소는 콩기름과 1:1로 혼합한 후 0.5 mL/kg을 시험물질 투여하고 90분 후에 투여하였다. 부검은 사염화탄소를 투여한 후 24시간 후에 실시하였다. 실험동물로부터 체혈을 하고 간조직 시료를 적출하였다. 시험계 각각의 혈액생화학적 수치와 간조직에서의 SOD 활성에 대한 평균과 표준편차를 구한 후 student-t test로 부형제 투여 대조군과 비교하여 통계학적인 유의성을 검사하였다.

Table 5에 간에서의 SOD 활성에 대한 pinitol의 투여효과를 나타내었다. 항산화효소인 SOD의 활성은 대조군과 비교하면 양성대조군인 실리마린 투여군에서는 18%가 감소, pinitol 200 mg/kg에서 7% 감소, pinitol 300 mg/kg에서 24% 증가, pinitol 500 mg/kg에서 44% 증가, pinitol

Table 3. 간에서의 글루타치온 함량에 대한 pinitol 및 카이로이노시톨의 투여효과 (단위:  $\mu\text{mole/g tissue}$ )

Group	Liver	Kidney
Normal	17.09±0.77	3.31±0.35
Diabetic	6.51±1.51	2.62±0.30
Pinitol	16.38±2.43	3.61±0.44
Chiro-inositol	14.52±0.57	2.80±0.43

Table 4. 수정체 내의 glutathione 함량

Group	Glutathione ( $\mu\text{M}$ )		
	2 weeks	4 weeks	12 weeks
Normal	158.25±6.28	209.61±8.74	253.06±6.17
Diabetic	108.10±5.93	121.78±3.91	156.42±5.09
Chiro-inositol	162.35±3.61	205.81±6.33	146.24±2.27
Pinitol	252.30±11.76	255.80±9.30	230.12±10.96

Table 5. 간에서 항산화효소인 SOD 활성에 대한 pinitol의 투여효과

Group	개체수	SOD활성 (U/g liver)	상대치 (%)
정상대조군	10	209±51	90
대조군	10	233±29	100
실리마린 200 mg/kg 군	10	191±25	82
Pinitol 200 mg/kg 군	10	217±74	93
Pinitol 300 mg/kg 군	10	289±45	124
Pinitol 500 mg/kg 군	10	335±52	144
Pinitol 1000 mg/kg 군	10	315±38	135

1000 mg/kg에서 35% 증가한 결과를 보이고, pinitol 300 mg/kg, 500 mg/kg, 1000 mg/kg 투여군에서 통계적으로 유의한 결과를 보였다(p<0.05)(25).

**운동능력 향상효과**

Pinitol은 인슐린 mediator의 구성성분으로서 당뇨병자들의 인슐린 저항성을 개선해줄 뿐만 아니라 정상인들의 당대사를 촉진하여 운동능력을 향상시키고 피로회복을 돕는 역할도 한다.

**당대사 촉진작용 :** Humanetics사에서 등록한 최근의 특허(26)에 의하면 세포배양 결과 pinitol이 정상적인 세포의 glucose transport를 현저히 촉진시킬 뿐만 아니라 glycogen synthase도 증가시켜서 결과적으로 에너지 축적량을 증가시키는 효과가 있다고 한다.

Table 6의 결과를 보면 L6 근육세포는 1.44 mM의 pinitol 존재 하에서 glucose transport가 16% 증가한다. Insulin과 함께 처리할 경우에는 0.14 mM의 낮은 농도에서도 인슐린 단독 처리 경우보다 20%의 glucose transport 증가 효과가 있었다. 또한 glycogen 합성속도에 있어서도 insulin과 pinitol 동시 처리시에는 insulin 단독 처리시보다 72~77%의 증가 효과가 있었다(Table 7).

**Creatine 축적증가 효과 :** Creatine은 ATP의 생산을 촉진하여 체력을 강화시켜주는 효과가 있다. 또한 creatine은 근육 세포를 커지도록 만들기 때문에 근육크기 또한 증가한다. 체내에는 creatine이 자연적으로 생성되는데 creatine을 외부로부터 섭취할 경우 근육세포 내에 더 많은 에너지를 저장하게 되어 체력을 강화시켜주게 된다. 그런데 pinitol을 creatine 과 함께 섭취할 경우 체내에서의

Table 6. 근육세포의 glucose transport에 대한 pinitol의 효과

Additive	Concentration (mM)	Glucose transport (pmol/min/mg protein)
Control	-	151
Pinitol	0.14	155
Pinitol	1.44	175
Insulin	10 <sup>-5</sup>	200
Pinitol+Insulin	0.14+10 <sup>-5</sup>	241

Table 7. L6근육세포의 glycogen 생성속도에 대한 pinitol의 효과

Additive	Concentration (mM)	Glycogen formation (nmol/min/mg)
Control	-	52.44± 4.58
Pinitol	1.4	70.60± 7.61
Pinitol	144	68.38±13.19
Insulin	10 <sup>-8</sup>	71.90± 4.89
Pinitol+Insulin	1.4+10 <sup>-8</sup>	123.81±28.91
Pinitol+Insulin	144+10 <sup>-8</sup>	127.31±32.74
Pinitol+Insulin	144+10 <sup>-6</sup>	166.23±47.83

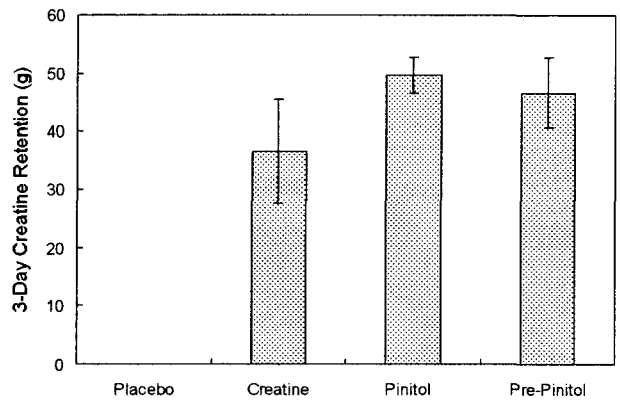


Fig. 9. L6 근육세포의 3-day creatine retention. Creatine: 5 g/day, Pinitol: 2×0.5 g/day, Pre-Pinitol: 0.5 g/day ×4 days.

creatine의 축적을 더욱 촉진시켜주는 효과가 있음이 밝혀졌다(27).

Fig. 9에서 pinitol(1 g/day)과 creatine(5 g/day)을 동시에 섭취할 경우 creatine만 섭취할 경우보다 3일간의 체내 creatine 축적량이 36% 증가하였다. Pinitol을 사전에 4일간 별도로 섭취한 후 creatine을 섭취할 경우에도 유사한 효과가 있었다. Creatine의 세포 내 축적은 insulin에 의하여 촉진되는데 pinitol의 섭취시 pinitol이 insulin과 동일하게 작용하여 이러한 creatine 축적 촉진 효과를 나타내는 것으로 보인다.

이상의 결과로 볼 때 pinitol은 당뇨병자들 뿐만 아니라 정상인에게도 당대사를 촉진하여 에너지 대사를 원활히 하고 운동능력을 향상시키는 효과가 있을 것으로 기대 된다.

**결 론**

1980년대 말부터 시작된 chiro-inositol 함유 insulin mediator에 대한 연구와 함께 동물실험과 인간을 대상으로 한 임상시험을 통하여 chiro-inositol 및 그 유도체인 pinitol이 우수한 혈당조절 작용이 있다는 사실과 그 혈당 조절 mechanism도 대부분 밝혀졌다. 또한 pinitol은 지방

대사를 정상화시키고 정상인들의 운동능력을 향상시키는 효과가 있을 뿐만 아니라, 체내의 항산화 물질을 증강시키는 효과가 있어서 산화적 스트레스에 의한 간장의 손상과 백내장의 발생을 지연시키고 장기를 보호하는 새로운 효과가 발견되어 새로운 건강식품 소재로서의 가능성을 보여주고 있다. 앞으로 식품영양학 분야에서 pinitol에 대한 더 많은 관심과 연구를 기대한다.

### 참고 문헌

1. Kennington AS, Hill CR, Craig J, Bogardus C, Raz I, Ortmyer HK, Hansen BC, Romero G. 1990. Low urinary chiro-inositol excretion in non-insulin-dependant diabetes mellitus. *N Eng J Med* 323: 373-378.
2. Ortmyer HK, Bodkin NL, Lilley K, Larner J, Hansen B. 1993. Chiro-inositol Deficiency and Insulin Resistance. *Endocrinol* 132: 640-645.
3. Ortmyer HK, Huang LC, Zhang L, Hansen B, Larner J. 1993. Acute effects of chiro-inositol administration in streptozotocin-diabetic rats, normal rats given a glucose load, and spontaneously insulin-resistance rhesus monkeys. *Endocrinol* 132: 646-651.
4. Bates S, Jones RB, Bailey CJ. 2000. Insulin-like Effect of Pinitol. *Brit J Pharmacol* 130: 1944-1948.
5. Schweizer TF, Horman I, Wurch P. 1978. Low molecular weight carbohydrates from leguminous seeds; a new disaccharide: galactopinitol. *J Sci Fd Agric* 29: 148-154.
6. Narayan CR, Joshi DD, Mujumdar AM, Dhekne VV. 1987. Pinitol a new anti-diabetic compound from the leaves of *Bougainvillea spectabilis*. *Curr Sci* 56: 139-141.
7. Anderson A. 1953. Pinitol from Sugar Pine Stump Wood. *Ind Eng Chem* 45: 593-596.
8. US patent 4,482,761, Union Carbide. 1984.
9. US Patent 5,096,594, Rabinowitz, Israel. 1992.
10. US Patent 5,482,631, Louisiana State University. 1996.
11. Fleming A, Gunn R, Longo R, Sleevi M, Gregory J, Rogol A. 2001. Evaluation of D-chiro-inositol (Ins-1) in combination with sulfonylureas on glycemic control and lipids in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Proc 61th Scientific Session of American Diabetes Association*. Abstract No. 448-P, June 22-26, Philadelphia, Pennsylvania.
12. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. 1999. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 340: 1314-1320.
13. US Patent 5,827,896, Washington University, St. Louis, Mo. 1998.
14. Romero G, Luttrell L, Rogol A, Zeller K, Hewlett E, Larner J. 1988. Phosphatidylinositol-glycan anchors of membrane proteins: Potential precursors of insulin mediators. *Science* 240: 509-511.
15. Larner J, Galasko G, Cheong K, Depaoli-Roach AA, Huang L, Daggy P, Kellog J. 1979. Generation by insulin of a chemical mediator that controls protein phosphorylation and dephosphorylation. *Science* 206: 1408-1410.
16. Suzuki S, Toyota T, Tamura S, Kikuchi K, Tsuiki S, Huang L, Villar-Palase C, Larner J, Goto Y. 1987. ATP-Mn simulates the generation of a putative mediator of insulin action. *J Biol Chem* 262: 3199-3204.
17. Larner J. 1994. Multiple pathways in insulin signaling-fitting the covalent and allosteric puzzle pieces together. *Endocrine J* 2: 167-171.
18. Kim JI, Kim JC, Kang MJ, Lee MS, Kim JJ, Cha IJ. 2004. Effects of pinitol isolated from soybeans on glycaemic control and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled study. *EJCN*, submitted.
19. 손동환. 2003. 급성간손상모델에서 pinitol 및 chiro-inositol의 간보호효과 검색. 원광대학교 약학대학 연구보고서.
20. The diabetes control and complication trial Research group. 1995. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in diabetes control and complication trial. *Ophthalmology* 102: 647-661.
21. 전복실. 2000. 두릅나무 추출물이 xylose 유도된 백서의 sugar cataract에 미치는 영향. 서울대학교 박사학위 논문.
22. 이원경. 2003. Chiro-inositol과 myo-inositol이 in vitro에서 유도되는 백서의 cataractogenesis에 대한 지연 효과. 서울대학교 석사학위 논문.
23. 김재찬. 2004. 대두 유래 pinitol, chiro-inositol 성분이 당뇨쥐의 안구에서 백내장 및 항산화 효소계에 미치는 영향. 중앙대학교 의과대학 연구보고서.
24. 김해리. 2002. 대두 부산물 유래 chiro-inositol, pinitol 성분을 보강한 식이가 당뇨쥐에 미치는 효과. 서울대학교 생활과학대학 연구보고서.
25. 홍동호. 2003. 피니톨의 랫드를 이용한 사염화탄소에 의한 간손상 보호효과 검정. ㈜캠온 연구보고서.
26. Weeks C. 2003. Stimulating transport of glucose into animal tissue by the administration of pinitol. *US Patent* 6,518,318.
27. Geenwood M, Kreider RB, Ramussen C, Almada AL, Earnest CP. 2001. D-Pinitol augments whole body creatine retention in man. *J Exercise Physiology* 4: 41-47.