

Orotic Acid-유발 지방간에 미치는 Capsaicin의 개선효과

전방실¹ · 차재영¹ · 유기수² · 조영수^{1*}

¹동아대학교 응용생명공학부
²동아대학교 의과대학 해부학교실

Improvement Effect of Capsaicin Against Orotic Acid-Induced Fatty Liver in Rats

Bang-Sil Jun¹, Jae-Young Cha¹, Ki-Soo Yoo² and Young-Su Cho^{1*}

¹Dept. of Biotechnology and ²Dept. of Anatomy, College of Medicine,
Dong-A University, Busan 604-714, Korea

Abstract

The effect of capsaicin (0.02%) on the concentrations of liver and serum lipids, GOT and GPT activities, and hepatocyte morphology in male Sprague Dawley rats fed diets with or without orotic acid (1.0%) for 28 days was studied. Liver triglyceride concentration was increased by approximately 4.7-fold after orotic acid-feeding, whereas simultaneous feeding of capsaicin and orotic acid reduced its concentration by 38%. Orotic acid-feeding elevated liver cholesterol concentration, but an addition of capsaicin to the orotic acid diet resulted in the significant decrease in liver cholesterol. Capsaicin alone did not affect the liver triglyceride and cholesterol concentrations. Reduction of the serum concentrations of triglyceride and cholesterol by capsaicin was also observed in rats fed diets with orotic acid. The serum GOT and GPT activities were not significantly different among the experimental groups. Liver tissue morphology showed that the hepatocytes of orotic acid-feeding rats were a typical fatty liver with numerous fat droplets, whereas simultaneous feeding of capsaicin with orotic acid reduced the size and numbers of fat droplets. The present study demonstrated that the diet containing 0.02% capsaicin can prevent the orotic acid-induced fatty liver.

Key words: fatty liver, capsaicin, orotic acid, triglyceride, hepatocyte morphology

서 론

국민소득의 향상과 더불어 식생활 양상의 변화로 에너지 섭취량이 증가하면서 비만, 고지혈증, 동맥경화, 고혈압 및 당뇨병 등 대사이상에 의한 혈관순환기계 질환이 매년 증가하여 이로 인한 사망률도 증가하는 추세에 있다(1). 특히, 우리나라 남성의 경우 혈청 중성지방 농도의 평균치가 해마다 높아지고 있으며, 최근 종합병원의 종합검진에서 '중성지방 과다'가 이상 소견 순위에서 1위를 나타내어 혈중 중성지방의 조절이 심각성을 제시해주고 있다. 이러한 체내 중성지방 대사과 깊은 관련성을 가진 조직이 간으로 잘 알려져 있으며, 고지혈증, 비만, 당뇨병 등 대사성 질환, 영양과다 섭취, 다량의 알코올 섭취 등으로 간장에 중성지방이 증가함으로써 지방간이 유발하게 된다(2,3). 최근 들어 지방간은 쉽게 치료되기도 하지만 장기간에 걸쳐 심각성을 깨닫지 못하고 방치하게 되면 간경변 또는 간암에까지 이르게 되는 것으로 보고되고 있으며(2), 우리나라에서 간암을 비롯한 간질환 발생비율이 증가하는 추세에 있어 이에 대한 적절한 조치가 있어야

할 것으로 사료된다. 지금까지 지방간의 발병 mechanism과 그 예방에 관한 연구가 진행되고 있지만 아직 충분히 밝혀져 있지 않은 상태이다(4-7). 최근 들어 건강증진을 위한 기능성 성분에 대한 욕구 증가와 함께 소비자들의 수요 증가에 따라 천연물로부터 이들 질환의 치료 또는 예방적 차원에서 생리활성 성분의 탐색에 관한 연구가 활발하게 전개되고 있다(8,9). 따라서, 지방간 유발과 깊이 관련되어 있는 혈중 중성지방 농도를 정상상태로 유지시키려는 노력의 일환으로서 체내에 축적된 에너지 소비를 촉진시키는 것으로 알려진 매운맛 성분에 관한 연구에 많은 관심이 증대되고 있다(10-13). 그러나, 지금까지 연구의 초점은 고추의 매운 맛 성분인 capsaicin과 비만에 관한 연구가 주를 이루어 왔으나 중성지방 대사와 밀접한 관련을 가지고 있는 지방간에 대한 효과는 거의 보고된 적이 없다(14).

Orotic acid(OA)는 pyrimidine nucleotide 생합성의 중간생성물로서(15), 동물에게 과잉으로 섭취시키게 되면 간장에 중성지방을 과잉으로 축적시켜 지방간을 유발시키는 것으로 알려져 있다(4,6,16). 간장은 각종의 지질과 apolipoprotein을

*Corresponding author. E-mail: choys@daunet.donga.ac.kr
Phone: 82-51-200-7586, Fax: 82-51-200-7505

합성하여 lipoprotein으로서 혈중에 공급하게 되는데, 간장의 활면소포체(sER)에서 합성된 apolipoprotein B₁₀₀은 조면소포체(rER)로 이동되면서 지질 성분과 함께 원시형의 VLDL를 만들어 Golgi 장치에 운반되고, 그 후 Golgi 내공을 통과하면서 지질 성분을 입자에 공급하여 성숙된 VLDL를 형성하여 혈중에 분비된다(17). 이때 소포체의 glycerol-3-phosphate 경로에서 새롭게 합성된 중성지질이 VLDL 입자 내로 운반될 때 microsomal triglyceride transfer protein(MTP)이 중요한 역할을 담당하는 것으로 알려져 있다(7,18,19). 간장에서 VLDL 합성 및 분비는 중성지질의 합성량과 apolipoprotein의 합성 및 분해 등에 의해 주로 결정되는데, 이 대사과정에서 어느 하나라도 대사장애가 생기게 되면 간장에 지방이 축적되거나, 저지혈증 또는 고지혈증이 유발되기도 한다. OA 섭취에 의해 간장 중성지질이 축적되어 지방간이 유발되는 기작으로서 VLDL 분비저하, 중성지질의 합성증가, MTP 활성저하가 시사되어 있다(6,7,20).

이러한 OA-유발 지방간 모델은 간장의 조직 손상에는 크게 영향을 미치지 않으면서 지질대사의 변화에 의해 지방간이 유발되는 것으로 알려져 지금까지 천연물 유래의 생리활성물질의 지방간 개선효과에 대한 적절한 동물 모델로 많이 이용되고 있다(4,6,9). 일반적으로 여러 생리활성 물질은 어느 일정한 농도 범위에서는 바람직한 생리활성효과를 나타내지만, 경우에 따라서는 바람직하지 못한 작용을 나타내기도 한다. 따라서 본 실험에서는 지방간 개선효과에 대한 capsaicin의 최적 농도를 설정하고 지질대사에 어떠한 영향을 미치는지를 검토하기 위해 우리 식생활에서 일상적으로 섭취하고 있는 고추의 매운맛 성분인 capsaicin의 섭취량을 고려한 0.02% 농도(13,21)로 식이 중에 첨가하여 4주간 급여한 흰쥐에서 혈액 및 간장의 지질농도, 임상생화학적 및 조직형태학적 변화를 검토하였다.

재료 및 방법

실험재료

본 실험에 사용된 지방간 유발 물질인 orotic acid는 TCI (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd, Japan) 제품을 사용하였으며, capsaicin은 Sigma Chemical Co.(St. Louis, MO, USA) 제품을 구입하여 사용하였다.

실험동물, 사육조건 및 식이조성

실험동물은 4주령의 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐(Hyo-chang Experimental Animal Co., Daegu, Korea)에서 분양받아 일주일간 사료사료를 급여하면서 환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 적응기간 1주일 종료 후, 난괴법(randomized complete block design)으로 분류하여 스테인레스 개별 케이지에서 사육실 온도 22±2°C, 습도 50±5%, 명암주기 12시간(명주기: 07:00~19:00)이 자동 설정된 동물 사육실에서 사육하였다. 실험동물은 각 군마다 6마리씩 나누고, 식이

와 물은 28일간 자유섭취시켰다. 사육기간 중 식이 섭취량은 매일 일정한 시간에 측정하고, 체중은 이틀에 한번씩 측정하였다. 식이효율(food efficiency ratio, FER)은 일정기간의 체중 증가량을 식이 섭취량으로 나누어 산출하였다. 본 실험의 식이 조성은 Table 1과 같다. 각 실험군의 식이는 OA에 의해 간장의 중성지질 농도를 높이기 위하여 사료분말식이 60%에 sucrose와 corn oil를 각각 30%와 10%씩 첨가한 식이에 orotic acid 1% 수준을 첨가하고 capsaicin 성분은 0.02% 농도로 첨가하였다.

$$* \text{식이효율(FER)} = \frac{\text{4주간 체중 증가량(g)}}{\text{4주간 식이 섭취량(g)}}$$

동물실험, 시료 채취 및 분석시료 조제

동물실험은 28일간 각 군별로 조제사료를 급여하면서 사육한 후, 실험동물들은 실험 최종일 12시간 절식 후 에테르로 가매계 마취시켜 해부하였다. 개복 후 복부 대동맥으로부터 채혈하여 혈액을 채취하고, 약 30분간 실온에 방치시킨 후 3,000 rpm에서 20분간 원심분리하여 얻은 혈청을 분석에 사용하였다. 채혈 후 각 조직을 적출하여 차가운 0.9% 생리식염수로 세척하고 여과지로 물기를 제거한 후, 무게를 측정하고 분석시 까지 -80°C에 냉동보관하였다.

혈청 지질농도 및 생화학적 지표분석

혈청 total-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride 농도는 효소발색법에 의한 kit(Boehringer Mannheim, Germany 및 Wako Pure Chemical Ind, Japan)로 측정하였다. GOT와 GPT 활성은 kit(Wako Pure Chemical Ind, Japan)를 사용하여 측정하였다.

간장 지질 추출 및 지질농도 분석

간장 총 지질은 Folch 등의 방법(22)에 준하여 추출하였다. 간장의 triglyceride 및 cholesterol의 측정은 석유에테르에 녹아있는 지질을 일정량 취해서 질소가스로 날려 보낸 후 증류수:이소프로판올(1:9)을 넣은 후 효소비색법을 이용한 kit로 측정하였다.

간조직의 병리조직학적 관찰

동물해부 직후 적출한 간조직의 일부를 동결고정시킨 후 동결절편기(cryocut)를 사용하여 -25°C에서 6 µm 두께의 절

Table 1. Composition of experimental diet (%)

	Control	OA ²⁾	CS ³⁾	OA+CS
Basal diet ¹⁾	60	59	59.98	58.98
Sucrose	30	30	30	30
Corn oil	10	10	10	10
Orotic acid	-	1	-	1
Capsaicin	-	-	0.02	0.02

¹⁾Basal diet consisted of powdered laboratory rat chow diet.
²⁾OA: Orotic acid (uracil-6-carboxylic acid, C₅H₄N₂O₄·H₂O=156.10 (Anh)).

³⁾CS: Capsaicin (N-Vanillylonamide, C₁₇H₂₇NO₃=293.4).
 Synthetic analogue of capsaicin with similar bioactivity.

편을 작성하고, 이들 절편을 free-fat slide에 부착시켰다. 이들을 33°C 조직신전기에서 2시간 동안 조직을 말린 후 이들 슬라이드 표본을 Harris hematoxylin에 2분간 염색한 후, 흐르는 수돗물에 수세하였다. 1% HCl에 1초간 담궜다가 재빨리 꺼내 흐르는 물에 수세한 후, 암모니아수로 30초간 중화시킨 후 다시 흐르는 물에 5분간 수세하였다. 탈수과정으로 95% alcohol에 2회에 걸쳐 2분씩 반응시킨 후, 100% alcohol에 2회에 걸쳐 2분씩 반응시켰다. 투명과정으로 Xylene 2단계를 2분씩 거친 후, 봉입제(Canada Baslam)로 봉입하여 light microscope(Carl Zeiss, Germany) 아래에서 관찰한 후, image analyzer(Carl Zeiss, Germany)로 분석하였다.

통계처리

실험으로부터 얻어진 결과치는 one-way ANOVA 검정에 의한 평균치와 표준오차(mean±SE)로 표시하였으며, 각 실험군간의 유의성 검증은 Duncan's multiple range test로 하였다(23).

결과 및 고찰

체중, 식이 섭취량 및 식이효율에 미치는 영향

Orotic acid-유발 지방간 흰쥐에 capsaicin이 미치는 영향을 살펴보기 위해 capsaicin 0.02% 수준으로 4주간 투여한 결과, 흰쥐의 체중 증가량, 사료 섭취량 및 식이효율은 실험군간에 유의적인 차이를 보이지 않았다(Table 2).

간장 중량에 미치는 영향

간장의 무게는 기본식이를 투여한 대조군과 비교해서 OA군에서는 유의적으로 증가하였으며, CS군에서는 차이를 보이지 않았다(Fig. 1). 이러한 OA군에서 간 중량의 증가는 OA-유발 지방간 모델에서 나타나는 전형적인 결과로서 이

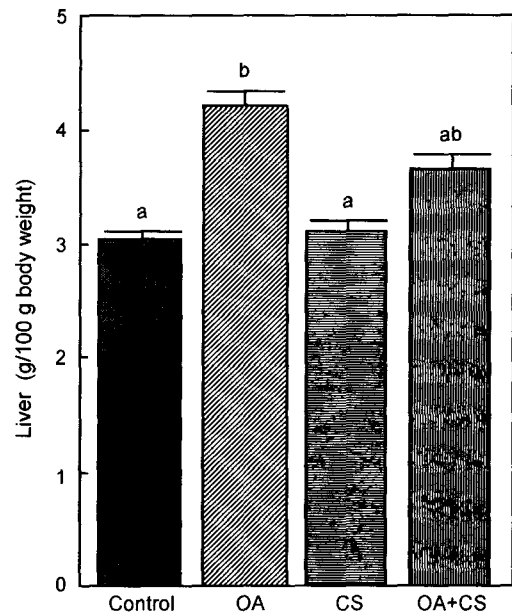


Fig. 1. Effect of capsaicin on liver weight in orotic acid-induced fatty liver rats.

Values are means±SE of six rats per group. Between the groups, values with different letters are significantly different at p<0.05 by Duncan's multiple range test. OA: orotic acid, CS: capsaicin.

전의 결과와 일치하는 것이다(6,24). 그러나, OA군에 비해 OA+CS군에서 감소경향을 보였다. 이는 OA에 의해 증가된 간 무게가 capsaicin 동시 투여에 의하여 감소됨으로써 간 중량에 크게 영향을 미치는 중성지질 농도의 감소 가능성을 의미하며, 동시에 지방간이 개선되는 것을 예상할 수 있다.

간장 지질 농도에 미치는 영향

간장 중성지방과 콜레스테롤 농도에 대한 결과를 Table 3

Table 2. Effect of capsaicin on body weight, food intake and FER in orotic acid-induced fatty liver rats

Group	Body weight			Food intake g/day	FER ¹⁾
	Initial	Final g/rat	Gain		
Control	106.22±1.27 ^{4)NS5)}	223.13±6.08 ^{NS}	116.91±5.62 ^{NS}	15.29±0.53 ^{NS}	0.27±0.29 ^{NS}
OA ²⁾	106.09±1.40	218.62±4.66	112.53±5.21	15.41±0.86	0.26±0.35
CS ³⁾	105.40±1.52	217.14±9.33	111.74±10.34	17.04±0.03	0.23±0.60
OA+CS	104.89±1.02	213.88±5.20	108.99±5.28	15.15±0.49	0.25±0.31

¹⁾Food efficiency ratio = Body weight gain / Food intake.

²⁾OA: orotic acid. ³⁾CS: capsaicin.

⁴⁾Values are means±SE of six rats per group.

⁵⁾NS: not significant.

Table 3. Effect of capsaicin on the concentrations of hepatic lipids in orotic acid-induced fatty liver rats (mg/g)

Ingredients	Control	OA ¹⁾	CS ²⁾	OA+CS
Triglyceride	11.15±0.96 ³⁾⁴⁾	52.00±5.47 ^b	12.98±1.97 ^a	32.26±7.63 ^c
Cholesterol	1.56±0.24 ^a	2.82±0.20 ^b	1.62±0.08 ^a	2.50±0.32 ^{ab}

¹⁾ OA: orotic acid. ²⁾CS: capsaicin.

³⁾Values are means±SE of six rats per group.

⁴⁾Between the groups, values with different letters are significantly different at p<0.05 by Duncan's multiple range test.

에 나타내었다. 간장 중성지방 농도는 대조군과 비교했을 때 OA군에서 현저하게 높아 지방 축적에 의해 지방간이 유발되었으며, 이러한 증가는 지금까지 보고된 연구 결과와 일치하고 있다(6,7,20,24). 간장에서의 중성지질은 glycerol-3-phosphate 경로에서 합성되는데, 이 경로의 주요 조절효소는 phosphatidic acid에서 diacylglycerol 생성을 촉매하는 효소인 phosphatidate phosphohydrolase(PAP)가 시사되어 있다(5,6). 이것은 중성지질 합성에 관련된 다른 효소 활성보다도 민감하게 작용하며, 혈청 중성지질 양의 변화에 좋은 지표로 이용되고 있기 때문이다. OA 섭취에 의한 간장 중성지질의 증가에는 중성지질 합성에 관여하는 조절효소인 PAP 활성의 증가에 의한 것으로 보고한 바 있다(6,9). 또한, 간장에서 중성지질은 조면소포체의 glycerol-3-phosphate 경로에서 합성되어져, microsomal triglyceride transfer protein(MTP)에 의해 수송을 받아서 활면소포체에서 합성된 apo B와 함께 원시형 VLDL 입자를 만들고 Golgi 체내로 이동하면서 성숙된 VLDL 입자로서 Disse 내공을 개입시켜 혈중으로 분비되어 진다(17). 이때 소포체의 glycerol-3-phosphate 경로에서 새롭게 합성된 중성지질이 VLDL 입자 내로 운반될 때 MTP가 중요한 역할을 담당하는 것으로 알려져 있는데(7,18,19), OA에 의해 MTP 활성과 유전자 발현이 현저히 낮아 정상적으로 혈중으로 중성지질은 분비되지 못함으로써 간장에 축적되어 지방간이 유발되는 것으로 보고된 바 있다(7). 한편, 간장 중성지질 농도가 대조군과 CS군에서는 비슷한 농도를 나타내었다. 그러나, OA에 의한 간장 중성지질 농도의 현저한 증가는 capsaicin 동시첨가로 인해 유의적으로 감소됨으로써 OA-유발 지방간이 개선되는 것으로 확인되었다. Capsaicin은 간에서 지방산 합성 과정의 제한효소로 알려진 acetyl CoA carboxylase 활성의 저해가 보고되어 있다(10). 한편, 고지방식을 급여한 흰쥐에서 간장 중성지방 농도의 증가는 red pepper powder를 첨가함으로써 현저히 감소하였으며, 이를 함유한 김치 투여에 의해서는 더욱 감소하는 효과가 있다고 하였다(11). 이러한 capsaicin에 의한 orotic acid-유발 지방간의 개선효과는 간장 acetyl CoA carboxylase 활성의 저해, MTP 활성의 증가, 중성지질 합성 효소의 저해에 의한 가능성을 예상해 볼 수 있지만 본 실험에서는 실제 측정 을 하지 않아 앞으로 좀더 구체적인 실험에 의해 뒷받침되어야 할 것으로 본다. 따라서, capsaicin은 OA에 의해 증가된 중성지방 농도를 감소시킴으로써 지방간을 개선시키는 효과

가 있는 것으로 나타났다. 간장에서 콜레스테롤 농도는 대조군에 비해 OA군에서 현저하게 높은 농도를 보였으며, CS군에서는 대조군과 유사한 농도를 나타내었다. 반면, OA+CS군에서는 OA군에서 높은 농도의 콜레스테롤 농도가 capsaicin 동시첨가에 의해 감소하는 경향을 보였다.

혈청 지질농도에 미치는 영향

혈청 중성지방 농도는 대조군과 비교했을 때 OA군, CS군 및 OA+CS군에서 유의적으로 감소하였다(Table 4). OA군에서 중성지질 농도의 감소는 지금까지 보고된 결과와 일치하는 것이다(6,7,9,20). OA에 의한 혈중 중성지질 농도의 감소는 MTP 활성의 저해로 인해 혈중으로 분비되는 VLDL의 분비 저하가 알려져 있다(7). 그러나, 대조군에 비해 CS군 및 OA+CS군에서 중성지질 농도가 비슷하게 감소한 것은 capsaicin 또는 OA 단독 작용에 의한 것으로 추측된다. Choi 등(11)도 고지방식이군에 비해 red pepper powder를 동시에 투여한 실험군에서 혈중 중성지질 농도가 감소하였다고 보고하였다. 혈청 총 콜레스테롤 농도(Table 4)는 대조군에 비해서 OA군에서 유의적으로 감소하였으며, capsaicin 0.02% 농도를 첨가한 CS군과는 OA를 동시 투여한 OA+CS군에서는 각각 감소경향을 보였다. OA에 의한 혈중 콜레스테롤 농도의 감소는 중성지질의 감소와 마찬가지로 간장에서 혈중으로의 VLDL 분비감소에 의한 것으로 보고되어 있다(7). Choi 등(11)도 고지방식이군에 비해 red pepper powder를 동시에 투여한 실험군에서 혈중 콜레스테롤 농도가 유의적으로 감소한 것으로 보고하였다. 한편, HDL-콜레스테롤 농도는 OA군에서만 다른 실험군에 비교해서 유의적으로 감소하였다.

간기능 지표 효소 GOT 및 GPT 활성 변화에 미치는 영향

OA-유발 지방간 흰쥐의 간기능 지표 효소 GOT 및 GPT 활성 변화는 Fig. 2와 같다. GOT 활성은 다른 실험군에 비해 OA군에서 약간 높게 나타났으나 통계상의 유의적인 차이는 없었다. GPT 활성도 각 실험군간에 유의적인 차이는 전혀 없었다. Su 등(25)은 OA-유발 지방간 흰쥐의 혈청 GOT 활성은 약간 증가하였으나, GPT 활성은 전혀 변화가 없었다고 하였다. 이러한 결과는 다른 화학물질을 사용한 지방간 유발 모델 동물과는 달리 간조직에 전혀 독성을 발휘하지 않으면서도 특히 중성 지질대사에 영향을 미침으로써 지방간 모델로 가장 적절한 것으로 알려져 많이 이용되고 있는 것이다(26,27).

Table 4. Effect of capsaicin on the concentrations of serum lipids and glucose in orotic acid-induced fatty liver rats (mg/100 mL)

Ingredients	Control	OA ¹⁾	CS ²⁾	OA+CS
Triglyceride	91.00±3.21 ^{3)a4)}	40.40±4.01 ^b	42.50±3.50 ^b	40.60±1.21 ^b
Total cholesterol	102.60±5.92 ^a	68.00±7.10 ^b	92.50±1.50 ^a	87.00±5.81 ^{ab}
HDL-cholesterol	32.20±1.77 ^a	26.60±2.04 ^b	32.50±2.50 ^a	32.00±1.41 ^a

¹⁾OA: orotic acid. ²⁾CS: capsaicin.

³⁾Values are means±SE of six rats per group.

⁴⁾Between the groups, values with different letters are significantly different at p<0.05 by Duncan's multiple range test.

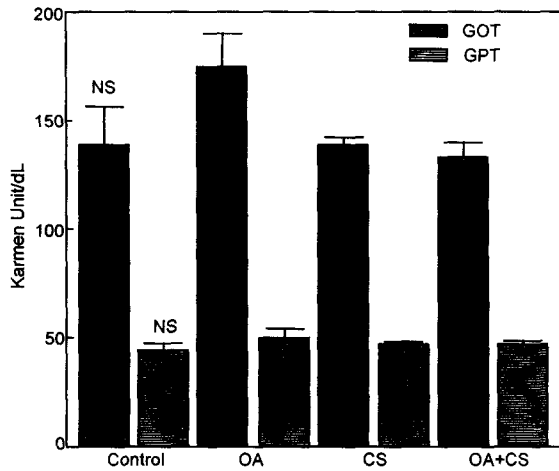


Fig. 2. Effect of capsaicin on GOT and GPT activities in orotic acid-induced fatty liver rats.

Values are means \pm SE of six rats per group. Between the groups, values with different letters are significantly different at $p < 0.05$ by Duncan's multiple range test. OA: orotic acid, CS: capsaicin. NS: not significant.

간조직의 morphology 변화에 미치는 영향

실험동물을 해부한 직후 간조직을 적출하여 외관상의 형태를 관찰한 결과 대조군과 capsaicin군에서 진한 선홍색을 나타낸 반면 OA군은 흐린 적색으로 변하고 황색의 지방들이 점점이 분사, 침착되어 있는 전형적인 지방간 형태를 보였다. 반면, OA+CS군의 경우 OA군과는 달리 지질 침착이 미약하여 외관상의 형태학적 관찰에서도 지방간의 개선효과가 있는 것으로 보였다. 적출한 간조직의 형태학적 변화는 Fig. 3과 같다. 대조군인 정상 흰쥐에서는 간소엽 구조가 잘 유지되었으며, 간세포들은 풍부한 호산성 세포질과 둥근핵을 가지고 있었고 간세포판은 대부분 한층으로 잘 유지되어 있었다. 이와 유사하게 CS군에는 간소엽을 구성하고 있는 간세포들이 전반적으로 균일하게 배열되어 있어 정상적인 대조군의 간소엽과 비슷한 양상을 보였다. 이에 반해, OA군은 간세포의 소포성 지방 변성이 소엽 중심대에 주로 나타나 있고, 지방세포들이 균일하게 배열되어 있을 뿐만 아니라 그 크기와 숫자도 대조군과 비교했을 때 많이 증가한 것으로 관찰되어 간장에 전체적으로 지방세포가 나타나 전형적인 지방간이 유발된 것을 알 수 있었다. Su 등(25)도 OA 식이를 21일간 투여한 간세포에서 소포성 지방적이 많이 존재하는 조직형태학적 관찰 결과를 보고하여 본 결과와 일치하였다. OA+CS군은 OA군과 비교해 보았을 때, 간소엽을 구성하고 있는 간세포에 간혹 2개의 핵을 가진 간세포들이 관찰되어 capsaicin 투여에 의해 손상된 간세포들의 재생을 관찰할 수 있었고, 또한 소포성 지방세포들의 크기와 숫자가 줄어들고 있음을 알 수 있었다. 따라서, 간조직의 조직형태학적 관찰 결과 OA-유발 지방간에 대한 capsaicin 0.02% 함유식의 투여는 간세포의 소포성 지방세포들을 감소함으로써 지방간 개선효과가 있는 것으로 판단되었다.

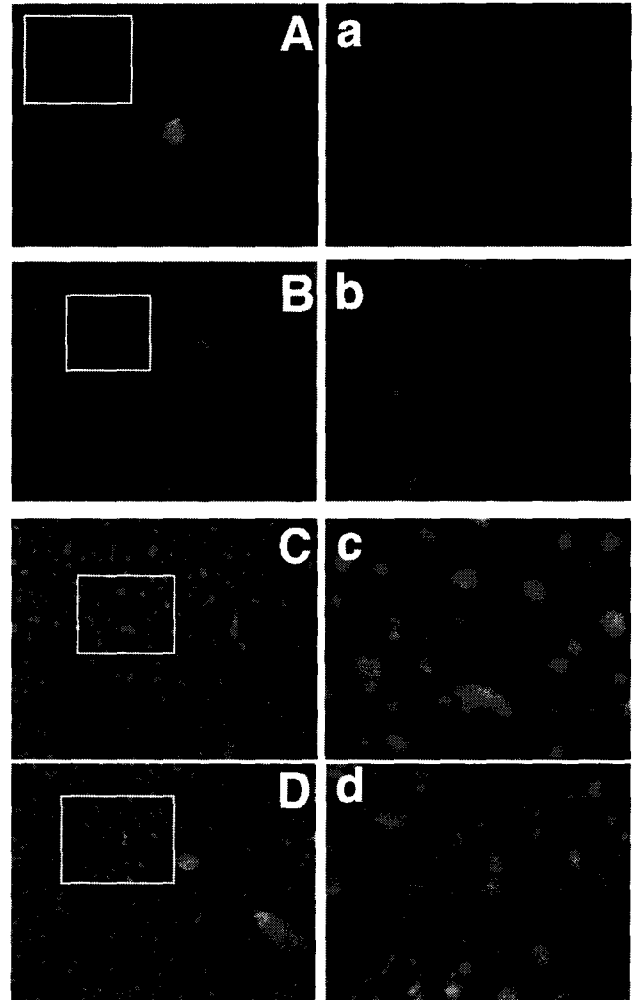


Fig. 3. Light microscope of hepatocytes of experimental rats (Hematoxylin & Eosin stain, $\times 400$).

OA: orotic acid, CS: capsaicin. A: Control rat hepatocytes, a: Control (an enlarged photograph). B: CS rat hepatocytes, b: CS (an enlarged photograph). C: OA rat hepatocytes, c: OA (an enlarged photograph). D: OA+CS rat hepatocytes, d: OA+CS (an enlarged photograph).

이상의 실험결과에서 OA에 의한 간장 중성지방 농도의 축적에 의한 지방간 유발은 capsaicin 동시투여에 의해 감소됨으로써 지방간 개선효과가 확인되었으며, 간조직의 조직 형태학적 관찰에서도 지방적 세포들의 침착이 줄어들어 지방간 개선이 확인되었다.

요 약

Orotic acid(OA)-유발 지방간 흰쥐의 혈청 및 간장의 지질 농도, 임상생화학적 및 조직형태학적 변화에 미치는 capsaicin(CS) 성분의 영향을 검토하였다. 기본식에 OA 1%, CS 0.02% 및 OA와 CS를 각각 1%와 0.02% 수준으로 첨가하여 4주간 섭취시켰다. 간장 중성지방 농도는 대조군에 비해 약 4.7배 현저히 증가하여 지방간이 유발되었으나, OA+CS

동시투여에 의해서는 간장 중성지방 농도가 OA군에 비해 38% 감소하여 지방간이 개선된 것으로 나타났다. OA 식이에 의해 간장 콜레스테롤 농도가 증가하였으나, capsaicin 동시투여에 의해 감소하였다. Capsaicin 단독 투여는 간장 중성지방 및 콜레스테롤 농도에 영향을 미치지 못하였다. Capsaicin 투여에 의한 혈청 중성지방 및 콜레스테롤 농도의 감소는 OA 첨가 또는 무첨가 식이군에서 모두 관찰되었다. 간기능 지표 효소인 혈청 GOT 및 GPT 활성은 각 실험군 간에 차이가 나타나지 않았다. 간조직의 형태학적 관찰 결과, 대조군과 CS군은 정상적인 간소견을 보였으나 OA군의 간세포에는 소포성 지방 변성이 소엽 중심대로 주로 나타나 있고, 크고 많은 지방세포들이 균일하게 배열되어 있었다. 그러나 OA+CS군의 간세포들은 손상된 세포가 재생될 뿐 아니라 소포성 지방세포들의 크기와 수가 줄어들고 있음을 확인하였다. 이상의 실험 결과에서, capsaicin 0.02% 농도는 OA-유발 지방간을 개선시키는 효과가 있는 것으로 판단되어진다.

감사의 글

이 논문은 2004학년도 동아대학교 학술연구비(공모과제) 지원에 의하여 연구되었으며, 이에 감사드립니다.

문헌

- National Statistical Office. 2001. *Annual report on the cause of death statistics*. Korea.
- Lieber CS. 1997. Ethanol metabolism, cirrhosis and alcoholism. *Clin Chim Acta* 257: 59-84.
- Silverman JF, Pories WJ, Caro JF. 1989. Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity. *Clinical pathological, and biochemical concentrations*. *Pathol Annu* 24: 275-302.
- Witting LA. 1972. Fatty liver induction: inverse relationship between hepatic neutral lipid accumulation and dietary polyunsaturated fatty acids in orotic acid-fed rats. *J Lipid Res* 13: 27-31.
- Day CP, James OF, Brown W, Ast JM, Bennett MK, Fleming IN, Yamaman SJ. 1993. The activity of the metabolic form of hepatic phosphatidate phosphohydrolase correlates with the severity of alcoholic fatty liver in human beings. *Hepatology* 18: 832-840.
- Cha JY, Mameda Y, Oogami K, Yanagita T. 1998. Association between hepatic triacylglycerol accumulation induced by administering orotic acid and enhanced phosphatidate phosphohydrolase activity in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 62: 508-513.
- Cha JY, Cho YS. 2001. Effects of orotic acid and di-(2-ethylhexyl)phthalate on microsomal triglyceride transfer protein (MTP) and mRNA levels in liver and intestine of rats. *Korean J Food Sci Technol* 33: 492-496.
- Cha JY, Kim DJ, Kim SK, Kim YK, Cho YS. 2003. Pharmacological effect of hawangyeonhaedoktang on experimental triglyceride accumulated HepG2 cells. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 32: 586-590.
- Cha JY, Cho YS, Kim I, Anno T, Rahman SM, Yanagita T. 2001. Effect of hesperetin, a citrus flavonoid, on the liver triacylglycerol content and phosphatidate phosphohydrolase activity in orotic acid-fed rats. *Plant Food Human Nutr* 56: 349-358.
- Sambaiah K, Satyanarayana MN. 1982. Influence of red pepper and capsaicin on body composition and lipogenesis in rats. *J Biosci* 4: 425-430.
- Choi SM, Jeon YS, Rhee SH, Park KY. 2002. Red pepper powder and Kimchi reduce body weight and blood and tissue lipids in rats fed a high fat diet. *Nutraceut Food* 7: 162-167.
- Lejeune MPG, Kovacs EMR, Westerterp-Pantenga MS. 2003. Effect of capsaicin on substrate oxidation and weight maintenance after modest body-weight loss in human subjects. *Br J Nutr* 90: 651-659.
- Yagi N, Noguchi T, Okada A. 2000. The effects of capsaicin on decrease of weight and consumption of energy in obesity rats by high-fat diet. *J Jpn Soc Nutr Food Sci* 53: 227-231.
- Sambaiah K, Satyanarayana MN. 1989. Effect of capsaicin on triglyceride accumulation and secretion in ethanol fed rats. *Indian J Med Res* 90: 154-158.
- Standerfer SD, Handler P. 1955. Fatty liver induced by orotic acid feeding. *Proc Soc Exp Biol Med* 90: 270-271.
- Aoyama Y, Morifuji M. 2002. Dietary orotic acid increases 1,2-diacylglycerol level and lowers superoxide dismutase activity in rat liver. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 48: 40-46.
- Swift LL. 1995. Assembly of very low density lipoprotein in rat liver: A study of nascent particles recovered from rough endoplasmic reticulum. *J Lipid Res* 36: 395-406.
- Lamb RG, Fallon HJ. 1974. Glycerolipid formation the glycerol-3-phosphate by rat liver cell fractions. The role of phosphatidate phosphohydrolase. *Biochim Biophys Acta* 348: 166-178.
- Wetterau JR, Aggerbeck LP, Bouma ME, Eisenberg C, Munck A, Hermier M, Schmitz J, Gay G, Rader DJ, Gergg RE. 1992. Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. *Science* 258: 999-1001.
- Pottenger LA, Getz GS. 1971. Serum lipoprotein accumulation in the livers of orotic acid-fed rats. *J Lipid Res* 12: 450-462.
- Yu R, Choi MA, Kawada T, Kim BS, Han IS, Yoo H. 2002. Inhibitory effect of capsaicin against carcinogen-induced oxidative damage in rats. *J Food Sci Nutr* 7: 67-71.
- Folch J, Lees M, Sloane-Starley GH. 1957. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J Biol Chem* 226: 497-509.
- Duncan DB. 1959. Multiple range and multiple F test. *Biometrics* 1: 1-42.
- Fukudawatari T, Morikawa Y, Sugimoto E, Shidata K. 2002. Effects of fatty liver induced by niacin-free diet with orotic acid on the metabolism of tryptophan to niacin in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 66: 1196-1204.
- Su GM, Sefton RM, Murray M. 1999. Down-regulation of rat hepatic microsomal cytochromes P-450 in microvesicular steatosis induced by orotic acid. *J Pharm Exp Ther* 291: 953-959.
- Demirdag K, Bahcecioglu IH, Ozercan IH, Ozden M, Yilmaz S, Kalkan A. 2004. Role of L-carnitine in the prevention of acute liver damage induced by carbon tetrachloride in rats. *J Gastroenterol Hepatol* 19: 333-338.
- Al-Ghamdi MS. 2003. Protective effect of *Nigella sativa* seeds against carbon tetrachloride-induced liver damage. *Am J Chin Med* 31: 721-728.

(2004년 2월 17일 접수; 2004년 4월 30일 채택)