

인삼의 db/db 마우스에서 항당뇨 효과

한은정 · 박금주 · 최윤숙 · 한기철 · 박종석 · 이경희* · 고성권** · 정성현#

경희대학교 약학대학 약물학 · 임상약학교실, *(주) 유유 중앙연구소, **세명대학교 한방식품영양학과

(Received September 5, 2006; Revised October 24, 2006)

Antidiabetic Activity of Ginsam in db/db Mouse

Eun Jung Han, Keum Ju Park, Yun Sook Choi, Ki Chul Han, Jong Suk Park, Kyung Hee Lee*,
Sung Kwon Ko** and Sung Hyun Chung#

School of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

*Research Center, YuYu Inc, Seoul 100-828, Korea

**Department of Oriental Medical Food & Nutrition, Semyung University, Jecheon 390-711, Korea

Abstract — Type 2 diabetes mellitus is a chronic and hard to control disease. In order to develop the therapeutic agent for type 2 DM, many researchers investigated natural products using an in vitro and in vivo assay. In this study, we tried to explore the anti-diabetic activity and mechanisms of ginsam, which is a vinegar-processed ginseng radix. The db/db mice were randomly divided into four groups. The diabetes control (DC) group was orally administrated with distilled water, ginseng radix (GR) or ginsam (GS) was administrated orally at a dose of 150 mg/kg, and the positive control group was orally injected with metformin (MET) at a dose of 300 mg/kg for 5 weeks in db/db mice and measured body weight and blood glucose level every week. All treatment groups decreased the plasma glucose levels compared with diabetic control and GS group significantly lowered the insulin resistance index. GS group also reduced the plasma lipid levels mainly due to reduce the lipogenesis and increase the lipolysis in the fat tissue. In addition, GS group increased the GLUT4 mRNA expression levels in the fat and muscle tissues by 10 fold probably due to increase a PPAR- γ mRNA expression in fat tissue. Taken together, GS showed the anti-hyperglycemic and anti-hyperlipidemic activities and those activities may ascribe to over-expression of GLUT4 mRNA level and decrease the lipogenesis in fat tissue.

Keywords □ diabetes mellitus, ginsam (GS), insulin resistance, PPAR- γ , GLUT4

현대인의 생활습관과 식습관의 변화에 따라 비만인구가 증가하면서 대사성 질환인 당뇨병 환자도 급격히 증가하고 있는 추세이다. 이러한 당뇨병은 췌장의 β -세포 파괴로 인슐린이 절대적으로 부족한 상태인 제1형 당뇨병과 인슐린 저항성으로 인해 점진적으로 인슐린 분비 기능에 결함이 생겨 인슐린이 상대적으로 부족한 상태인 제2형 당뇨병으로 나눌 수 있다. 특히 제2형 당뇨병은 인슐린 작용에 장애가 생겨 간, 근육 그리고 지방세포에서 인슐린 저항성을 보인다.¹⁾ 현재 제2형 당뇨병의 치료를 위해 시판중인 약물들은 탄수화물의 소화를 제한하여 식후 혈당 조절제로서 α -glucosidase 억제제인 acarbose, 인슐린 분비를 촉진하는 sulfonylurea, 간에서 포도당 생성을 감소시키는 metformin,

PPAR- γ agonist로써 인슐린 작용을 증가시키는 thiazolidinedione 계 약물이 있다.^{2,3)} 하지만, 이러한 기존 약물들은 단일기전을 갖는 약물이며 또한 부작용 또한 적지 않다. 반면 천연물은 다양한 기전으로 작용하며 부작용도 적어 안전한 약물로 대두되고 있다. 복잡한 병인 기전을 갖고 있는 제2형 당뇨병을 치료하기 위해서는 천연물 생약이 가장 적합하다고 할 수 있다.

천연물 중에서 인삼은 강장, 강심, 건위 등의 약으로 사용되고 일본과 중국 등에서도 민간약으로 널리 이용되어 왔다. 또한 많은 연구자들에 의해 인삼의 항당뇨 활성은 시험관 내 혹은 실험 동물 또는 사람을 통해 많은 보고가 있다.⁴⁻⁹⁾ 이러한 인삼의 항당뇨 활성은 인삼의 구성 성분 중 ginsenoside에 의해 나타낸다는 보고가 있다.¹⁰⁾ Lee 등은 다양한 사포닌 성분 중 protopanaxadiol 계인 Rh₂는 wister rat에서 인슐린 분비 촉진을 통해 항당뇨 효과가 있음을 보고하였다.¹¹⁾ 또한 한 등은 다양한 ginsenoside 중 ginsenoside 20S-protopanaxatriol(PPT)가 분화된 지방세포에서

*본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-961-0373 (팩스) 02-966-3885
(E-mail) suchung@khu.ac.kr

PPAR- γ 의 활성을 촉진시켜 인슐린 작용을 증가시켜 항당뇨 활성을 나타낸다고 보고하였다.¹²⁾

본 연구에서는 항당뇨 활성을 갖는 인삼을 식초로 처리하여 prosapogenin 인 Rg₃가 많이 함유되어 있는 긴삼의 항당뇨 활성 및 작용기전을 살펴보았다.

실험재료 및 방법

실험재료

2005년 8월 금산에서 생산된 6년근 백삼을 구입하였다. 백삼 1 kg을 50% 에탄올에 80°C에서 4시간 동안 두번 추출하였다. 긴삼 시료는 백삼 에탄올 추출물 100 ml에 800 ml의 pH 2.3인 식초를 가한 후 90°C에서 6시간 동안 가열하였으며 같은 방법으로 한번 더 처리하였다. 이렇게 하여 얻은 초산 가수분해물을 여과한 후 동결건조하여 실험을 진행하기까지 -70°C에 보관하였다.

실험 동물

8주령의 C57BL/6J db/db 마우스를 일본 SLC사로부터 구입하여 실험 동물실에서 1주일 동안 적응 기간을 갖은 후 각 그룹마다 6마리씩 분주하였으며 그룹은 다음과 같다. 1차 증류수 투여군(diabetic control, DC), 백삼(GR)과 긴삼(GS)은 각각 150 mg/kg를 5주 동안 경구 투여하였다. 또한 양성대조 약물로 metformin(MET)을 300 mg/kg로 경구 투여하였다. 체중과 혈당은 매주 측정하였다.

혈액지표 분석

혈액 지표 분석을 위한 혈액 채취는 12시간 절식 후 실시하였다. 안와 정맥을 헤파린이 처리된 모세관을 통해 얻어진 전혈을 5,000 rpm에서 5분간 원심 분리를 통해 얻은 혈장을 혈액지표 분석에 사용하였다. 혈중 포도당 농도는 glucose oxidase method (Trinder method)를 이용하여 측정하였으며 흡광도 측정은 UV Spectrophotometer(U-3210, HITACHI; Japan)를 사용하였다.¹³⁾ 혈중 인슐린 농도는 마우스 insulin ELISA Kit(Shibayagi, Japan)를 구입하여 ELISA reader(Labsystems, Finland)로 측정하였다. 혈중 중성 지방, 총 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤 그리고 비에스테르화 지방산(NEFA)은 영동제약에서 각 kit를 구입하여 측정하였다.

간, 근육 그리고 지방 조직에서 중성지방 함량 측정

간, 근육 그리고 지방 조직 50 mg을 혼합 용매(CHCl₃: methanol = 2:1) 4 ml에서 분쇄기를 이용하여 균질화한 후 50 mM NaCl 0.8 ml을 첨가하여 교반한 후 4°C에서 12시간 동안 반응시켰다. 1,300 g에서 5분 동안 원심분리하여 유기층에서 200 μ l를 질소 가스로 4시간 동안 건조 시킨후 0.1% Triton X 100이 포함된

PBS를 첨가하여 녹인 후 중성지방 측정 시액을 이용하여 550 nm에서 흡광도를 측정하였다.¹⁴⁾

조직의 형태학적 관찰

적출한 조직을 10% neutral buffered formalin으로 고정하였다. 이후 탈수 및 포매 과정을 거쳐 파라핀 블록을 제작하고 microtome을 이용하여 두께 5 μ m의 관상 절편으로 제작한 후 xylene으로 파라핀을 제거시키고, 100%, 95%, 90%, 80%, 70% 알코올로 친수화시켰다. 염색 방법으로는 Hematoxylin-Eosin 염색으로 탈수 과정을 거쳐 Canada balsam으로 봉입하고 광학현미경(Olympus, BX51, Japan)으로 관찰하였다.

조직으로부터 RNA 추출 및 RT-PCR

총 RNA는 guanidine thiocyanate-water saturated phenol/chloroform 분리 방법을 이용하였다.¹⁵⁾ 물층에 있는 총 RNA는 이소프로판올을 이용하여 침전시켜 분리한 후 260 nm와 280 nm의 파장에서 흡광도를 측정하여 정량하였다. 총 RNA 1 μ g을 Moloney murine leukemia virus transcriptase와 Oligo-dT primer를 이용하여 역전사하여 cDNA를 만든 후 PCR(Polymerase chain reaction) 하였다. PCR을 수행하기 위하여 사용한 Primer의 서열은 다음과 같다; sterol regulatory element binding protein 1 (SREBP1a and c)의 주형사 서열은 GCG CTA CCG GTC TTC TAT CA, 비주형사 서열은 TGC TGC CAA AAG ACA AGG G; fatty acid synthase(FAS)의 주형사 서열은 GAT CCT GGA ACG AGA ACA C, 비주형사 서열은 AGA CTG TGG AAC ACG GTG GT; steroyl-CoA desaturase(SCD-1)의 주형사 서열은 CGA GGG TTG GTT GAT CTG T, 비주형사 서열은 ATA GCA CTG TTG GCC CTG GA; CD36의 주형사 서열은 TCC TCT GAC ATT TGC AGG TCT ATC, 비주형사 서열은 GTG AAT CCA GTT ATG GGT TCC AC; carnitine palmitoyl transferase(CPT-1a)의 주형사 서열은 CCT GGG CTA GAT TGC AAA G, 비주형사 서열은 ACA GAC TCC AGG TAC CTG CTC AC; acylCoA oxidase(ACOx)의 주형사 서열은 CAC AGC AGT GGG ATT CCA AAT, 비주형사 서열은 CTT CCT TGC TCT TCC TGT GAC TC; peroxisome proliferator activated receptor- γ (PPAR- γ)의 주형사 서열은 AGG CCG AGA AGC TGT TG, 비주형사 서열은 TGG CCA CCT CTT TGC TCT GCT C; glucose transporter 4(GLUT4)의 주형사 서열은 CAA CGT GGC TGG GTA GGC A, 비주형사 서열은 ACA CAT CAG CCC AGC CGG T; β -actin의 주형사 서열은 GTC GTA CCA CTG GCA TTG TG, 비주형사 서열은 GCC ATC TCC TGC TCA AAG TC; Cyclophilin(CPN)의 주형사 서열은 ATG GTC AAC CCC ACC GTG, 비주형사 서열은 TTA GAG TTG TCC ACA GTC GGA GA이다. Primer는 20 mM Tris-

HCl(pH 8.4), 50 mM KCl, 1.5 mM MgCl₂, 0.5 mM dNTP, 5 μl cDNA 그리고 2.5 unit의 Taq DNA polymerase가 포함되어 있는 25 μl의 반응 용액에 최종 농도가 0.5 μM이 되도록 첨가하였다. PCR 조건은 95°C에서 1분 동안 변성, 55°C에서 1분 동안 붙임 그리고 72°C에서 2분 동안 연장을 하여 총 30회 반복하였다. PCR 산물은 0.5 μg/ml ethidium bromide가 포함된 1% agarose gel을 이용하여 100 V에서 전기영동 하였다. β-actin과 CPN은 증폭된 유전자들의 대조군으로써 사용되었다.

데이터 분석 및 통계 처리

모든 실험 결과는 mean±SE로 나타내었다. 대조군 (DC)과 비교하여 통계적 유의성을 Student t-test로 처리하였으며 p<0.05 이하인 경우 유의적인 차이가 있다고 판정하였다.

결과 및 고찰

체중과 체중 변화

Table I은 5주 동안 약물을 경구 투여한 후 체중 변화 및 장기 무게에 미치는 영향을 그룹간 비교한 결과이다. GR과 GS 투여는 db/db 마우스의 체중, 간조직 무게 및 지방 조직 무게에 영향을 미치지 않았다.

혈당, 인슐린 그리고 인슐린저항성 지수

Table II는 5주 동안 약물을 경구 투여한 후 혈당과 인슐린 그리고 인슐린 저항성에 대한 효과이다. 대조군에 비해 5주 동안 약물 투여군에서 혈당의 증가폭이 현저히 낮았다. GR과 GS는 대조군에 비해 26.2%, 24% 혈당이 감소하였으며 양성 대조 약물인 MET는 시작할 때보다 오히려 혈당을 감소시켜 대조군에 비해 43.4% 혈당을 감소시켰다. 인슐린은 대조군에 비해 GR 투여군과 GS 투여군에서 감소하는 경향은 보였으나 대조군과 비교시 유의적인 차이는 없었다. 인슐린저항성 지수는 MET 투여군에서 인슐린 수치는 대조군과 큰 차이를 보이지 않았으나 혈당이 큰 폭으로 감소하여 그 결과 대조군의 90%로 감소하는 경향을 보였다. 또한 GR과 GS 투여군에서도 투여 후 혈당의 증가량이 대조군에 비해 크게 감소한 결과 인슐린저항성 지수가 대조군의 74%로 인슐린 저항성 지수가 감소하였다.

Table III - Effect of GS on plasma lipid levels

Groups	NEFA (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	Total cholesterol (mg/dl)	HDL cholesterol (mg/dl)	LDL cholesterol (mg/dl)
DC	1816.5±146.4	115.3±11.9	174.2±10.0	69.9±4.3	81.3±7.6
GR	1596.8±255.5	86.0±5.5	167.6±8.8	76.3±7.3	74.2±3.2
GS	1245.0±145.0*	71.9±6.8*	154.9±9.6	81.3±2.2	59.2±9.2
MET	1499.3±224.3	87.4±10.6	172.0±14.0	76.3±5.7	78.2±8.0

Values represent the mean±SE (n=6). LDL-cholesterol (mg/dl)=Total cholesterol-HDL cholesterol-triglyceride/5. *p<0.05 vs. DC.

Table I - Effects of Ginsam on liver, fat and body weight

Groups	body weight (g)	weight gain (g)	Liver/body weight (%)	Fat/body weight (%)
DC	53.4±1.6	6.1±2.3	5.5±0.8	6.5±0.9
GR	54.9±3.8	7.4±3.1	5.5±0.6	6.0±0.2
GS	57.9±2.5	9.4±1.4	5.0±0.5	6.3±0.6
MET	54.6±3.4	8.7±4.5	5.9±1.1	5.9±0.4

Values represent the mean±SD (n=6).

Table II - Effects of Ginsam on plasma glucose, insulin and HOMA-IR

Groups	Glucose (mM)		Insulin (μU/ml)	HOMA-IR
	Initial	Final		
DC	10.0±0.6	14.5±1.1	254.5±5.1	163.6±10.5
GR	10.2±1.0	10.7±1.0*	252.9±5.0	121.2±21.1*
GS	9.4±0.8	11.0±2.7	246.5±2.0	120.4±29.1*
MET	10.1±1.7	8.2±0.7***	235.8±6.8	86.3±9.3***

Values represent the mean±SE (n=6). Plasma glucose and insulin were analyzed in plasma samples obtained from blood of 12 h fasted mice. Homeostasis Model Assessment was used to calculate an index of insulin resistance as insulin (μU/ml) × glucose (mM)/22.5. *p<0.05, ***p<0.001 vs. DC.

혈중 지질 농도에 대한 효과

Table III은 5주 동안 약물을 경구 투여한 후 혈액 내에 존재하는 지질의 농도이다. GR 투여군은 triglyceride에서 대조군에 비해 25.4% 감소하였으며 GS 투여군은 혈중 지질의 모든 지표에서 GR 투여군 보다 뛰어난 효과가 있었다. 특히 NEFA, triglyceride 그리고 LDL 콜레스테롤 수치에서 대조군에 비해 각각 31, 37, 27% 감소시켰다. GS 투여군이 대조군에 비해 중성 지질뿐만 아니라 모든 혈중 지표에서 탁월한 효과가 있다고 추정할 수 있다.

조직 내 중성 지방 함량

Fig. 1은 5주 동안 약물을 경구 투여한 후 조직 내 중성 지방 함량이다. GR 투여군의 지방 조직에서 중성 지방 함량은 대조군에 비해 12% 증가한 반면 근육 조직에서는 유의적인 차이는 없으나 감소하는 경향을 나타내었다. 반면 GS 투여군의 중성 지방 함량은 지방 조직과 근육 조직에서도 유의적인 차이는 없으나 감소하는 경향을 나타내었다. 또한 양성 대조군인 MET 투여군의 중성 지방 함량은 지방과 근육 조직에서는 각각 33%, 73%

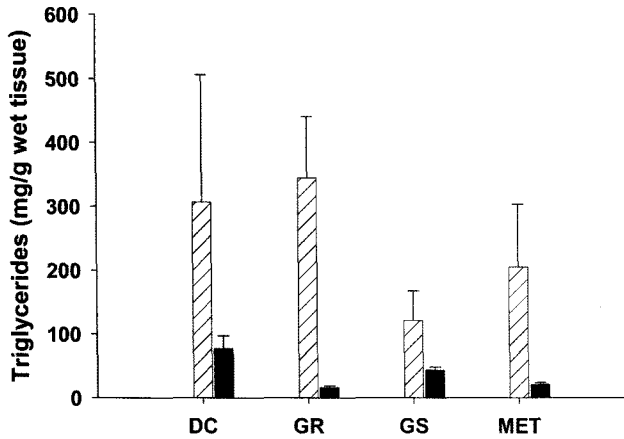


Fig. 1 - Effects of Ginsam on triglyceride in the periepididymal fat (▨) and skeletal muscle (■). Values represent the mean ± SE (n=6). DC, diabetic control; GR, treatment with 150 mg/kg of ginseng radix; GS, treatment with 150 mg/kg of Ginsam; MET, treatment with 300 mg/kg of metformin.

감소하는 경향을 나타내었다. 본 실험 결과 GS 투여군이 지방 조직에서 중성 지방 함량 감소에 효과가 있음을 확인하였다.

지방 조직에서 lipogenesis와 lipolysis

Fig. 2는 5주 동안 약물을 경구 투여한 후 지방 조직에서 lipogenesis 와 lipolysis 관련 유전자의 발현이다. GR 투여군에서 lipogenesis 관련 유전자(Fig. 2A) 중 SCD1은 대조군과 큰 차이는 없지만 감소하는 경향을 보이는 반면 FAS 는 오히려 증가하는 경향을 보였으나 SREBP1a 유전자는 80% 이상 감소하는

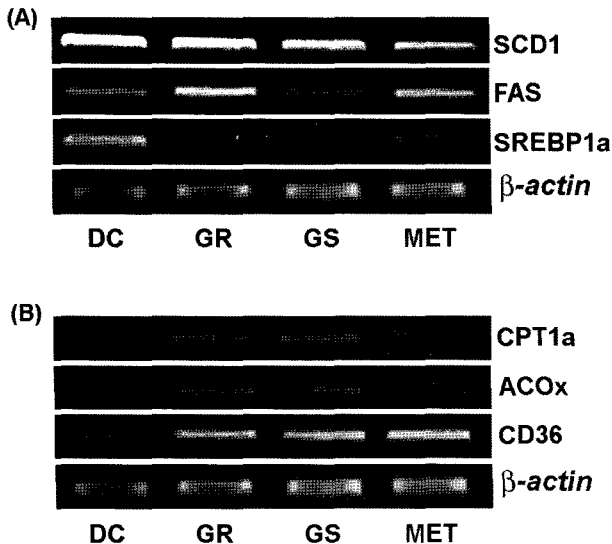


Fig. 2 - Effects of Ginsam on lipogenesis (A) and lipolysis (B) in the periepididymal fat. 1 DC, diabetic control; GR, treatment with 150 mg/kg of ginseng radix; GS, treatment with 150 mg/kg of Ginsam; MET, treatment with 300 mg/kg of metformin.

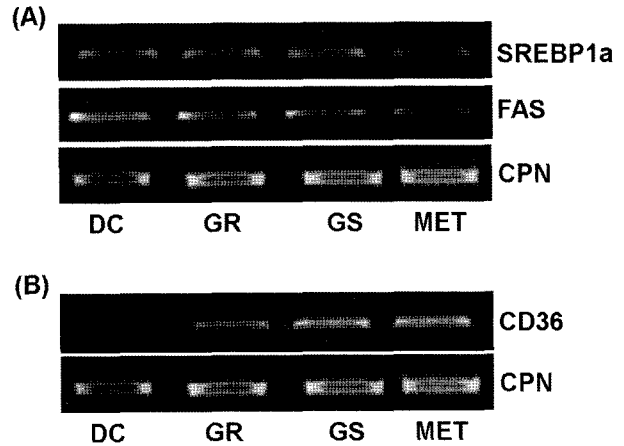


Fig. 3 - Effects of Ginsam on lipogenesis (A) and lipolysis (B) in the liver. DC, diabetic control; GR, treatment with 150 mg/kg of ginseng radix; GS, treatment with 150 mg/kg of Ginsam; MET, treatment with 300 mg/kg of metformin.

효과를 나타내었다. 반면 GS 투여군은 lipogenesis 관련 유전자 중 SCD1, FAS 그리고 SREBP1a 각각 25%, 80%, 90% 감소시키는 탁월한 효과를 나타내었다. lipolysis 관련 mRNA는(Fig. 2B) GR과 GS 투여군 모두 대조군에 비해 현저하게 증가시키는 경향을 나타내었다. 이를 통해 GR과 GS 투여군은 lipogenesis 관련 유전자는 감소시키고 lipolysis 관련 유전자는 증가시키는 효과가 있으며 특히 GS 투여군은 GR 투여군에 비해 lipogenesis 관련 유전자 억제 활성이 뛰어나음을 알 수 있었다.

간 조직에서 lipogenesis와 lipolysis

Fig. 3은 5주 동안 약물을 경구 투여한 후 간 조직에서 lipogenesis 와 lipolysis 관련 유전자의 발현이다. GR과 GS 투여군은 lipogenesis와 관련된 유전자(Fig. 3A)의 발현에는 대조군과 큰 차이는 없으나 감소하는 경향을 나타내었다. 반면 lipolysis 관련 유전자(Fig. 3B) 중 CD36은 대조군에 비해 현저하게 증가하였으나 대조군의 내재성 control인 CPN의 값이 대조군에 비해 양이 많으므로 그 값의 차이가 크지 않은 것으로 판단되었다.

췌장의 형태학적 관찰

Fig. 4는 5주 동안 약물을 경구 투여한 후 췌장 조직의 형태이다. 당뇨로 인해 췌장 islet의 형태가 대조군에서 부분적으로 파괴된 반면(DC군) GR, GS 그리고 MET 투여군은 그 형태를 유지할 뿐 아니라 특히 GS 투여군은 양성 대조군(MET)에 비해 islets의 크기도 크고 형태도 잘 보존되어 있는 것을 확인할 수 있었다. 이는 대조군은 고혈당으로 인해 β-세포의 파괴가 심화되었으나 약물 투여군은 대조군에 비해 혈당 증가폭이 적기 때문에 과도한 인슐린 분비가 촉진되지 않아 그 형태가 잘 보존되었을 것으로 추정할 수 있다.

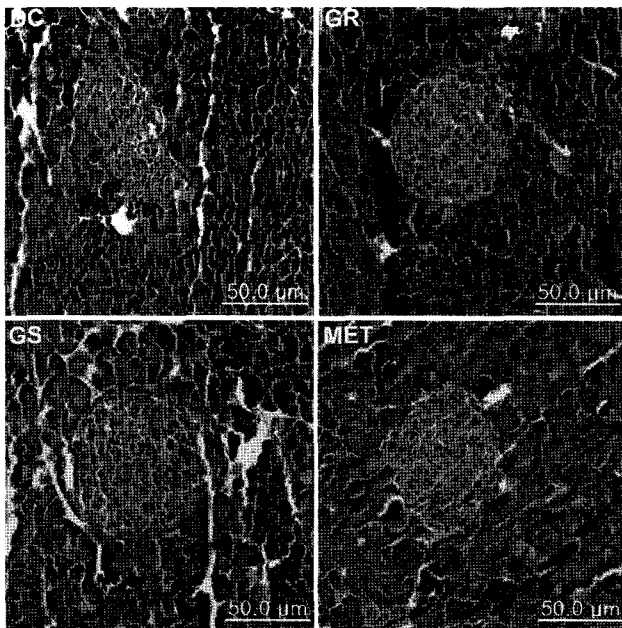


Fig. 4 – Effects of Ginsam on pancreatic islets morphology stained by hematoxylin and eosin. Magnification of histological sections X200. DC, diabetic control; GR, treatment with 150 mg/kg of ginseng radix; GS, treatment with 150 mg/kg of Ginsam; MET, treatment with 300 mg/kg of metformin.

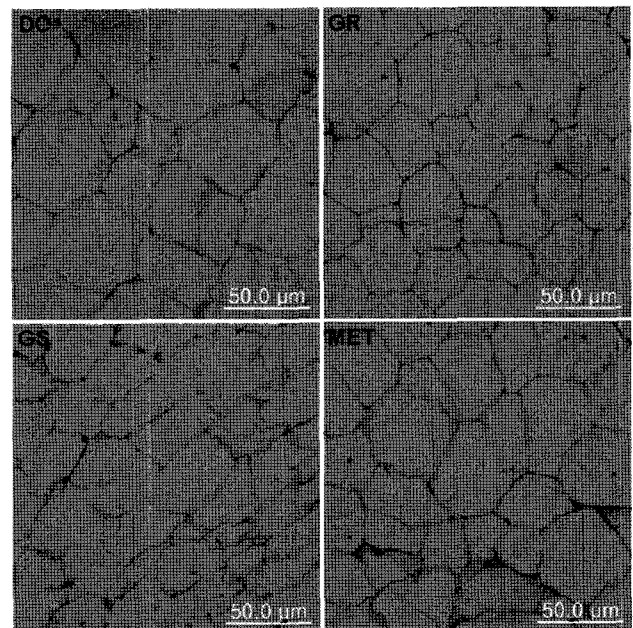


Fig. 5 – Effect of Ginsam on periepipydimal fat morphology stained by hematoxylin and eosin. Magnification of histological sections X200. DC, diabetic control; GR, treatment with 150 mg/kg of ginseng radix; GS, treatment with 150 mg/kg of Ginsam; MET, treatment with 300 mg/kg of metformin.

Table IV – Effect of Ginsam on area and diameter periepipydimal fat

Groups	Mass (g)	Diameter (μm)	Area (μm ²)
DC	3.4±0.5	132.0±10.6	14725±1928
GR	3.1±0.2	101.2±6.3**	8749±631.1***
GS	3.5±0.4	100.2±8.3**	7908±547.8***
MET	2.5±1.2	112.7±7.9	11367±1373

Values represent the mean±SE (n=6). **p<0.01, ***p<0.001 vs. DC.

지방 조직의 무게와 형태학적 관찰

Table IV와 Fig. 5는 지방조직의 무게와 지방세포 크기를 직경 및 면적으로 나타낸 수치이다. Table IV에서와 같이 각 군마다 지방 조직의 무게는 큰 차이가 없어 체중 변화에 큰 차이가 없었던 것과 비슷한 경향을 나타내었으나, 흥미로운 사실은 직경

과 면적에는 대조군과 큰 차이를 나타내었다. 직경은 대조군과 비교하여 GR과 GS 투여군은 각각 30%, 32% 감소시켰으며 면적의 경우는 각각 68%, 86% 감소시켰다. 이는 지방조직의 lipogenesis 유전자의 발현은 감소시키고 lipolysis 유전자의 발현은 증가시킨 결과와 같은 경향임을 알 수 있다.

지방 조직에서 PPAR-γ 그리고 GLUT4 유전자 발현

Fig. 6(A)는 5주 동안 약물을 경구 투여한 후 glucose를 지방 조직 안으로 유입시키는 GLUT4 유전자 발현에 관여하는 PPAR-γ와 GLUT4의 유전자 발현 정도를 그룹간 비교한 결과이다. PPAR-γ 유전자 발현은 대조군에 비해 양성대조 약물(MET) 투여군은 4배 증가하였으며 GR, GS 투여군은 각각 10, 7배 증가하였다. 반면 GLUT4 유전자 발현은 대조군에 비해 GR 투여군

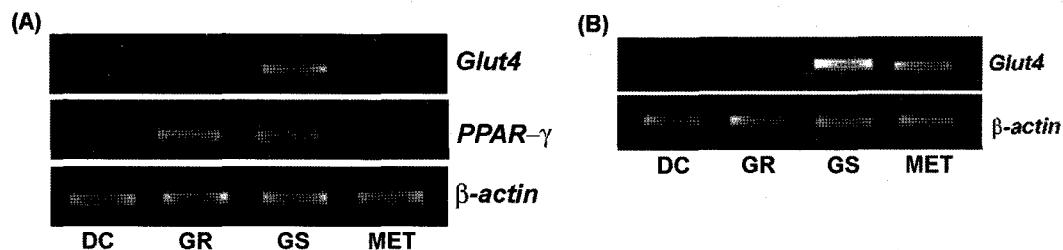


Fig. 6 – Effects of Ginsam on PPAR-γ and GLUT4 mRNA expression levels in the periepipydimal fat (A), GLUT4 mRNA expression level in the skeletal muscle (B). DC, diabetic control; GR, treatment with 150 mg/kg of ginseng radix; GS, treatment with 150 mg/kg of Ginsam; MET, treatment with 300 mg/kg of metformin.

에서 약간 증가하는 경향을 보였으나 발현 정도는 미흡하였다. 그러나 GS 투여군은 대조군에 비해 10배 정도 증가함을 확인하였다.

Fig. 6(B)는 5주 동안 약물을 경구 투여한 후 근육 조직에서 glucose uptake에 관여하는 GLUT4 유전자의 발현 정도를 그룹간 비교한 결과로 대조군은 GLUT4의 발현이 아주 미미한 반면 양성 대조군인 MET 투여군은 대조군에 비해 발현 양이 3배 증가하였으며 GS 투여군은 발현양이 10배 증가하는 경향을 보였다. 반면 GR 투여군은 GLUT4 발현에 영향이 없는 것으로 나타났다. 이 결과로부터, GS 및 metformin 투여군의 혈당강하 효과는 근육 조직 표면의 GLUT4 유전자 발현 양을 증가시켜 포도당의 유입을 증가시킨 결과라 해석 할 수 있다.

이 결과를 통해 GS 투여군의 PPAR- γ 의 발현은 GLUT4의 발현에 영향을 미쳐 근육 조직뿐만 아니라 지방 조직으로 glucose의 유입을 증가시킴으로 혈당 강하 효과를 나타냈다고 추론할 수 있다. 반면 GR 투여군의 PPAR- γ 유전자 발현은 크게 증가하였으나 GLUT4 발현에는 별다른 영향을 미치지 못한 것으로 보아 다른 PPAR- γ sensitive 유전자들(LPL, ap2, GK, PEPCCK 등) 발현에 영향을 미쳐 혈당 강하 활성을 나타낼 수 있음을 배제할 수 없다.

감사의 말씀

본 연구는 한국산업기술평가원의 우수제조 기술 연구센터로부터 연구비를 지원받아 수행하였습니다.

문헌

- 1) Ward, W. K., Beard, J. C., Halter, J. B., Pfeifer, M. A. and Porte, D. Jr. : Pathophysiology of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care*. **7**(5), 491 (1984).
- 2) Bailey, C. J. : Insulin resistance and antidiabetic drugs. *Biochem. Pharmacol.* **58**, 1511 (1999).
- 3) Zhang, B. B. and Moller, D. E. : New approaches in the treatment of type 2 diabetes. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **4**, 461 (2000).
- 4) Attele, A. S., Zhou, Y. P., Xie, J. T., Wu, J. A., Zhang, L., Dey, L., Pugh, W., Rue, P. A., Polonsky, K. S. and Yuan, C. S. : Antidiabetic effects of Panax ginseng Berry extract and the

- identification of an effective component. *Diabetes* **51**, 1851 (2002).
- 5) Dey, L., Xie, J. T., Wang, A., Wu, J., Maleckar, S. A. and Yuan, C. S. : Anti-hyperglycemic effects of ginseng: comparison between root and berry. *Phytomedicine*. **10**(6-7), 600 (2003).
- 6) Vuksan, V., Leiter, A. L., Stavra, M. B., Josse, R. G., Seivenpiper, J. L., Xu, Z. and Beljan-Zdravkovic, U. : Similar postprandial glycemic reductions with escalation of dose and administration time of American Ginseng type 2 diabetes. *Diabetes Care* **23**, 1221 (2000).
- 7) Kim, S. Y., Yoon, S. H. and Chung, S. H. : Multiple Low Dose Streptozotocin으로 유도된 고혈당 흰쥐에서 인삼, 상업 단독 및 복합 처방의 항당뇨 효과. *약학회지* **46**(6), 411 (2002).
- 8) Xie, J. T., Aung, H. H., Wu, J. A., Attel, A. S. and Yuan, C. S. : Effects of American ginseng berry extract on blood glucose levels in ob/ob mice. *Am. J. Chin. Med.* **30**(2-3), 187 (2002).
- 9) Xie, J. T., Zhou, Y. P., Dey, L., Attele, A. S., Wu, J. A., Gu, M., Polonsky, K. S. and Yuan, C. S. : Ginseng berry reduces blood glucose and body weight in db/db mice. *Phytomedicine*. **9**(3), 254 (2002).
- 10) Xie, J. T., Mehendale, S. R., Li, X., Quigg, R., Wang, X., Wang, C. Z., Wu, J. A., Aung, H. H., A Rue, P., Bell, G. I. and Yuan, C. S. : Anti-diabetic effect of ginsenoside Re in ob/ob mice. *Biochem. Biophys. Acta.* **1740**(3), 319 (2005).
- 11) Lee, W. K., Kao, S. T., Liu, I. M. and Cheng, J. T. : Increase of insulin secretion by ginsenoside Rh2 to lower plasma glucose in Wistar rats. *Clin Exp. Pharmacol. Physiol.* **33**(1-2), 27 (2006).
- 12) Han, K. L., Jung, M. H., Sohn, J. H. and Hwang, J. K. : Ginsenoside 20S-protopanaxatriol (PPT) activates peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ) in 3T3-L1 adipocytes. *Biol. Pharm. Bull.* **29**(1), 110 (2006).
- 13) Trinder, P. : Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a non-carcinogenic chromogen. *J. Clin. Pathol.* **22**(2), 158 (1969).
- 14) Cohen, P., Zhao, C., Cai, X., Montez, J. M. and Rohani, S. C., Feinstein, P., Mombaerts, P. and Friedman, J. M. : Selective deletion of leptin receptor in neurons leads to obesity. *J. Clin. Invest.* **108**, 1113 (2001).
- 15) Chomczynski, P. and Sacchi, N. : Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal. Biochem.* **162**(1), 156 (1987).