

## Streptozotocin 유도 흰쥐에서 참당귀(*Angelica gigas* Naki) 추출물의 당뇨 개선 효과

박만중 · 강신정\* · †김애정\*\*

대전식품의약품안전청 식품안전관리과, \*충부대학교 한약자원학과, \*\*혜전대학 식품영양과

### Hypoglycemic Effect of *Angelica gigas* Naki Extract in Streptozotocin-induced Diabetic Rats

Man-Jong Park, Shin-Jyung Kang\* and †Ae-Jung Kim\*\*

Food Safety Management Division, Daejeon Regional Food & Drug Administration, Daejeon 302-828, Korea

\*Dept. of Medicines Resources, Graduate School of Joongbu University, Choongnam 312-702, Korea

\*\*Dept. of Food & Nutrition, Hyejeon College, Choongnam 350-702, Korea

#### Abstract

This study examined the possible hypoglycemic effects *Angelica gigas* Naki extracts in streptozotocin-induced diabetic rats(STZ+50%, STZ+100% EtOH and STZ+water). The studies showed that administration of the *Angelica gigas* Naki extract decreased high blood glucose levels(more than 300 mg/dl) to a normal level(104 mg/dl) in the STZ+50% EtOH group. Liver glucokinase levels were significantly increased in STZ+50% EtOH and STZ+100% EtOH groups compared to the STZ group. Moreover, the liver acetyl CoA carboxylase level was significantly increased in STZ+50% EtOH, STZ+100% EtOH and STZ+water groups compared to the STZ group. These results suggest that the *Angelica gigas* Naki extract in the STZ+50% EtOH group exerted an ameliorable effect and can be used as an anti-diabetic substance, either as a dietary supplements or as a new drug.

Key words: *Angelica gigas* Naki extract, ameliorable effect, streptozotocin-induced diabetes.

#### 서론

경제 발전에 따른 식습관의 변화와 인구의 고령화 및 각종 스트레스 증가(Morris 등 1989)로 현재 우리나라 당뇨 인구는 전체 인구의 10% 정도로 당뇨병으로 인한 사망자가 암, 뇌질환, 심장질환에 이어 5위를 차지(통계청 2008)함에 따라 그 예방과 치료 방안에 대한 관심이 고조되고 있다(The Bureau of Statistics 1996).

현재 당뇨병을 근원적으로 치료할 수 있는 치료법은 아직 개발되어 있지 않은 실정이며, 혈당이 정상적인 수준으로 유지되도록 하는 것이 최선의 치료법으로 알려져 있다(Park & Cho 2007). 당뇨병의 개선을 위한 방안으로는 식이요법, 운동

요법을 기본으로(Koivisto VA 1993), 경구 혈당 강하제와 인슐린이 주로 사용되고 있는데(Lee 등 1998), 임상에서 사용되고 있는 경구 혈당 강하제로는 sulfonylurea 제제 및 biguanide 제제가 있다. 그러나 이 약제들은 저혈당의 위험이 높고 체중 증가, 오심, 구토, 소화 불량 등의 소화기 장애와 같은 부작용을 발생시킬 수 있음이 보고되었다(Dillman WH 1980).

경구 혈당 강하제의 치료로 혈당이 잘 조절되지 않는 경우, 많은 환자들이 인슐린 치료를 받게 되는데, 인슐린 치료 시 수반되는 고 인슐린 혈증은 동맥경화증과 비만의 위험을 증가시킬 수 있는 가능성과 저혈당, 췌산 혈증, 간독성, 알러지 등의 부작용을 동반할 수 있기 때문에(Dillman WH 1980; Park 등 2003), 인슐린이나 경구 혈당 강하제 투여로는 당뇨

† Corresponding author: Ae-Jung Kim, Food & Nutrition of Hyejeon College, Choongnam 350-702, Korea. Tel: +82-41-630-5249, Fax: +82-41-630-5175, E-mail: aj5249@naver.com

병의 근원적인 치료에 한계가 있다.

따라서 약물요법과 함께 다양한 생리 활성을 갖고 있는 생약재를 소재로 한 당뇨병 예방 및 치료보조제로서의 가능성에 대한 연구가 활발히 시도되고 있다. 그 가운데 인삼(Joo 등 1992; Sotaniemi 등 1995), 홍삼(Lee 등 1998; Yuan 등 2008) 혹은 홍삼(Kim & Kang 2009)에 대한 연구가 활발히 진행되어 인삼, 홍삼, 흑삼 등의 사포닌 성분이 당뇨 유발 쥐의 혈청성분의 변화를 개선하고, 당뇨 유발로 활성이 저하된 간의 glucokinase, glucose 6-phosphate dehydrogenase, 6-phosphogluconate dehydrogenase, glycogen synthetase와 acetyl CoA carboxylase의 활성을 유의적으로 증가시켰다는 보고가 있다. 또한 상엽, 참마, 지황, 산약 등 다양한 천연 생약재를 소재로 한 혈당 강화 작용 연구(Kimure 등 1995; Park & Cho 2007)들도 관심을 끌고 있다.

당귀는 산형과(Umbelliferae)에 속하는 식물로서 한국에서는 주로 참당귀(*Angelica gigas* Naki)를 사용하고 있다(Ahn 등 1996). 지금까지 알려진 참당귀의 성분은 coumarine계 물질인 decursin, decursinol, nodakenetin, umbelliferon, nodakenin,  $\beta$ -sitosterol 등이며, 한방에서 오래전부터 참당귀를 어혈증과 혈전증 등의 혈액 순환 개선에 처방되는 생약재로 처방해 왔다(Park 등 2007). 참당귀의 약리작용으로는 심혈관계에 대한 작용, 면역계에 대한 작용, 간기능 보호작용 등 당뇨 합병증과의 관련성은 보고되었지만 혈당 강화 효능 연구는 미비한 실정이다.

따라서 본 연구에서는 streptozotoin 유도 당뇨 쥐에게 당귀 추출물을 투여하여 혈당, 인슐린 함량 및 각종 당대사 관련 효소의 활성도를 조사하여 혈당 강화 효과가 밝혀져 있는 인삼류와 더불어 참당귀의 이용 가능성을 확인하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 재료

한국 경북 영양산 참당귀(*Angelica gigas* Naki)의 건조 뿌리를 2006년 2월 28일 한국 금산군 인삼약령시장에서 구입하여 추출 시료로 사용하였다.

### 2. 추출물 제조

참당귀 추출물은 물과 50% EtOH(v/v), 100% EtOH(v/v) 등 3종류의 용매를 이용하여 제조하였다. 물 추출물은 10 l 용 플라스크에 참당귀 1 kg과 증류수 7 l를 취한 후 heating mantle를 이용하여 100°C 5시간 동안 3회 반복하였다. 50% EtOH과 100% EtOH 추출은 10 l 용 추출용 플라스크에 시료 1 kg에 용매 7 l를 각각 넣고 상온에서 24시간 교반추출을 3회 반복하였다.

각각의 추출액은 모아서 여과지(Whatman No.1, London, England)로 여과한 뒤, 감압농축기를 이용하여 45°C에서 최대한 농축한 다음, 동결건조기(Savant SC 100A, Holbrook, NY, USA)를 이용하여 건조 분말화하여 폴리에틸렌 병에 보관하면서 실험시료로 사용하였다.

### 3. 동물사육 및 당뇨 유발

당대사 조절 시험에 필요한 동물의 사육은 Joo 등(1993)의 방법에 준하여 수행하였다. 본 실험에 사용한 실험동물은 4주령 Sprague Dawley계 수컷 흰쥐로 (주)오리엔트 바이오(Seoul, Korea)에서 구입하여, 1주일간 사육하여 안정화시킨 후 250~300 g 정도 되는 건강한 쥐들을 선별 5마리씩 그룹화 하여 정상대조군(Normal 군, 당귀 추출물 무투여), streptozotocin 당뇨병 유발군(STZ군), streptozotocin 당뇨병 유발 후, 50% EtOH 당귀 추출물 투여군(STZ+50% EtOH군), streptozotocin 당뇨병 유발 후, 100% EtOH 당귀 추출물 투여군(STZ+100% EtOH군), streptozotocin 당뇨병 유발 후, 물 당귀 추출물 투여군(STZ+H<sub>2</sub>O군)으로 구분하여 동물실험을 수행하였다. STZ군, STZ+50% EtOH군, STZ+100% EtOH군 및 STZ+H<sub>2</sub>O군에 사용할 쥐의 당뇨를 유발시험방법은 다음과 같다. 5 mM citrate buffer(pH 4.5)에 녹인 streptozotocin(50 mg/kg body weight)을 1회 쥐의 복강에 주사하여 췌장의  $\beta$ -세포를 파괴시켜 인슐린 결핍의 영구 당뇨(Insulin dependent diabetes mellitus: IDDM)를 유도하였다. 사육 6일째 16시간 절식시켜, 꼬리 정맥에서 혈액을 채취하여 혈당을 검사하고, 혈당치가 240 mg/dl 이상인 쥐만을 골라 당뇨 유발군으로 선별하였다. Normal군은 5 mM citrate buffer(pH 4.5)만을 동일한 방법으로 쥐에게 주사하고 사육한 후, 측정(한) 혈당치가 60~70 mg/dl 범위의 개체를 선별하였다. STZ+50% EtOH군, STZ+100% EtOH군 및 STZ+H<sub>2</sub>O군은 STZ 주사 후 7일째 날에, 시료 추출물을 1 g/l의 농도로 물에 녹여, 시료 추출물이 5 mg/kg Body weight 되는 양을 catheter로 매일 1회씩 경구 투여하면서 3주간 사육하였다. Normal군과 STZ군은 시료 추출물 대신 동일 부피의 물을 매일 경구 투여하면서 3주간 사육하였다. 사육은 screen-bottomed cage 내에서 수행하고, 사육실의 환경조건으로 온도 및 습도는 각각 20~25°C, 50~60%를 유지하고, 명암은 12시간 간격으로 점등 및 소등을 반복하였다.

### 4. 혈액 채취 및 간의 효소원 추출

실험군을 16시간 절식 후, 채혈한 혈액을 3,000 rpm, 4°C에서 15분간 원심 분리하여 얻은 혈청으로부터 혈당과 인슐린을 측정하였다. 간은 적출 전에 간문맥에 0.9%(w/v) NaCl 용액을 주사하여 혈액을 제거한 다음 적출하였으며, 적출한 간은 면도칼로 다진 후 teflon-pestle wheaton elvehjem(Samsung

PMC, Daegu, Korea)으로 조직을 파쇄하고 100 mM Tris/HCl, 5 mM EDTA, 10 mM  $\beta$ -mercaptoethanol을 함유한 150 mM KCl 용액(pH 7.4)을 사용하여 20%(w/v) 조직 파쇄액을 제조하였다. 이 파쇄액은 10,000 rpm에서 15분간 원심 분리하여 cell debris, 핵, 미토콘드리아를 제거하고 상등액을 취하여, 효소원으로 사용하였다.

### 5. 혈청 Glucose 농도 측정

Glucose는 glucoseoxidase와 peroxidase의 짝지은 효소반응을 이용하여 생성된 산화형의 *o*-dianisidine의 흡광도를 425 nm에서 측정하여 정량하였다(Joo 등 1993). 표준곡선은 25 ~ 150 mg% 농도의 glucose 표준용액을 이용하였고, 혈청은 같은 부피의 10%(w/v) TCA로 처리하여 원심분리 후 변성된 단백질 침전물을 제거한 상등액의 glucose를 정량하였다.

### 6. 혈청 Insulin 농도 측정

혈청의 insulin 농도는  $^{125}$ I-insulin kit(Shibayagi, Shibukawa, Japan)를 이용하여 radioimmuno assay를 수행하였다. 혈청시료 0.2 ml와 anti-insulin 0.2 ml를 시험관에 넣고 0.2 ml insulin- $^{125}$ I를 처리하여 37°C에서 1시간 동안 방치하였으며, secondary antibody 0.1 ml를 넣고 섞은 후, 상온에서 1시간 반응 직후 2,500 rpm에서 15분간 원심분리하여 얻은 침전물의 방사능을 gamma counter를 사용하여 측정하였다. 2.5 ~ 100 mIU/ml insulin 표준용액으로 표준곡선을 작도하고 모든 실험은 3회 반복하여 insulin 농도를 산출하였다.

### 7. 간의 효소 활성 측정

Glucokinase의 활성을 측정하기 위해 반응생성물인 glucose-6-phosphate가 glucose-6-phosphate dehydrogenase에 의해 산화될 때 생성되는 NADPH량을 340 nm에서의 흡광도로 측정하였는데, 50 mM Tris-HCl buffer(pH 7.5), 100 mM glucose, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 5 mM ATP, 0.1 mM NADP<sup>+</sup> 및 glucose-6-phosphate dehydrogenase가 0.2 unit가 되도록 조정하였다. Glucose-6-phosphate에 glucose-6-phosphatase가 반응할 때 생성되는 인산을 정량함으로써 간의 glucose-6-phosphatase 효소 활성을 측정하였으며, 6-phosphogluconate dehydrogenase 효소 활성은 50 mM potassium phosphate buffer(pH 7.6), 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM NADP<sup>+</sup>, 5 mM 6-phosphogluconate 등으로 구성된 반응액을 사용하여 측정하였다. pH 7.6에서 glucose-6-phosphate를 기질로 사용하였을 때 측정되는 효소 활성은 glucose-6-phosphate dehydrogenase와 6-phosphogluconate dehydrogenase의 효소 활성 총합이다. 따라서, glucose-6-phosphate dehydrogenase 효소 활성은 두 효소의 전체 활성과 6-phosphogluconate dehydrogenase의 효소 활성의 차이 값으로 산출하였다. Acetyl CoA

carboxylase의 활성 측정을 위해 50 mM Tris/HCl(pH 7.5), 10 mM sodium citrate, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.5 mg/ml BSA, 3.75 mM glutathione(reduced), 3.75 mM ATP, 0.125 mM acetyl CoA, 12.5 mM NaH<sup>14</sup>CO<sub>3</sub> 농도가 되도록 조정하고 효소원을 가하여 37°C에서 10분간 반응시킨 후, 5 N HCl을 0.2 ml 가하여 반응을 중지시켰다. 이를 5,000 rpm에서 5분간 원심분리하여 상등액을 scintillation vial에 옮긴 후, 85°C로 가온하여 60분간 건조시켜, 1 ml의 증류수에 녹이고 cocktail solution(PPO 10 g, POPOP 0.25 g, naphthalene 100 g, dioxane 1 l)에 10 ml를 가한 후 tricarb liquid scintillation counter로 방사능을 측정하여 acetyl CoA에 전이된 <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 및 생성된 malonyl CoA를 측정함으로써 acetyl CoA carboxylase 효소 활성을 정량하였다.

### 8. 통계분석

모든 결과는 SAS package(ver. 12.0)을 이용하여 평균과 표준편차로 표시하였고, 유의성 검정은 분산분석(ANOVA) 및 다중범위검정(Duncan's multiple rang test)을 사용하여 5% 수준에서 유의성을 검증하였다.

## 결과 및 고찰

### 1. 당귀 추출물이 STZ 당뇨 유발 쥐의 혈당 및 Insulin 농도에 미치는 영향

50% EtOH, 100% EtOH 및 물을 용매로 추출된 3종류의 당귀 추출물의 혈당 및 인슐린 농도에 미친 영향을 알아보기 위하여 streptozotocin로 당뇨를 유발시킨 후 3종류의 당귀 추출물(5 mg/kg body weight)을 3주간 5군(Normal군, STZ군, STZ+50% EtOH군, STZ+100% EtOH군, STZ+H<sub>2</sub>O군)으로 나누어 구강 투여 전과 후의 혈당치 및 인슐린 농도를 비교한 결과는 Table 1에 제시된 바와 같다. 절식 16시간 후 STZ군의 평균 혈당량(391 mg/dl)은 정상군(62 mg/dl)에 비해 유의적으로 높은 수준을 보였으나, STZ+50% EtOH군(104 mg/dl), STZ+100% EtOH군(132 mg/dl)인 참당귀 에탄올 추출물 투여군들의 경우는 STZ군에 비해서는 유의적으로 감소되었고, 정상군보다는 높았지만 정상 수준에 가깝게 감소된 결과를 보였다. 단, STZ+H<sub>2</sub>O군(307 mg/dl)의 경우는 STZ군과 유사한 수준으로 혈당 강하에 효과가 없는 것으로 나타났다. 각각의 시료에 의한 혈당 강하율을 계산하면 STZ+50% EtOH군은 73%, STZ+100% EtOH군은 66%로 streptozotocin 유발 쥐에게 흑삼의 혈당 강하율 74%(Kim & Kang 2009)와 STZ+50% EtOH군은 유사한 수준이었고, EtOH과 STZ+100% EtOH군은 다소 낮은 수준이었다. 그러나 Joo 등(1993)의 홍삼의 혈당 강하율인 35%보다는 모두 높은 수준을 보였다. 따라서 50% EtOH의 당귀 추출물은 혈당 강하 보조제 소재로서의 가능성을 시사하고 있다.

**Table 1. Effects of *Angelica gigas* Naki extract on the level of blood glucose and insulin in streptozotocin-induced diabetic rats**

Groups	Glucose(mg/dl)	Insulin(ng/ml)
Normal <sup>1)</sup>	62.20± 6.80 <sup>6)7)</sup>	3.94±0.79 <sup>a</sup>
STZ <sup>2)</sup>	391.40±31.30 <sup>a</sup>	1.45±0.30 <sup>bc</sup>
STZ+50% EtOH <sup>3)</sup>	104.02± 7.31 <sup>b</sup>	1.56±0.31 <sup>b</sup>
STZ+100% EtOH <sup>4)</sup>	132.12± 9.42 <sup>b</sup>	1.53±0.24 <sup>b</sup>
STZ+H <sub>2</sub> O <sup>5)</sup>	307.22±21.52 <sup>ab</sup>	0.15±0.03 <sup>c</sup>

<sup>1)</sup> Normal rat group,

<sup>2)</sup> Streptozotocin-induced diabetic rat group(50 mg/kg body weight),

<sup>3)</sup> Streptozotocin-induced diabetic rat group fed with 50% ethanol extract sample(50 mg/kg body weight),

<sup>4)</sup> Streptozotocin-induced diabetic rat group fed with 100% ethanol extract sample during 3 weeks(5 mg/kg body weight),

<sup>5)</sup> Streptozotocin-induced diabetic rat group fed with water extract sample during 3 weeks(5 mg/kg body weight),

<sup>6)</sup> Data are expressed as mean±SD(n=5),

<sup>7)</sup> Values with different superscripts within the column are significantly different ad  $p<0.05$  by Duncan's multiple range test.

STZ군에게 3종류의 당귀 추출물을 투여함으로써 혈당량이 감소한 이유가 insulin의 생성에 의한 것인지를 확인하기 위해 평균 혈청 insulin 농도를 측정된 결과, Normal군은 3.94 ng/ml, STZ군은 1.45 ng/ml이었다. 이에 반해 STZ+50% EtOH 군과 STZ+100% EtOH군의 insulin 함량은 STZ군과 유사하게, STZ+H<sub>2</sub>O group은 STZ군에 비하여 극도로 낮게 측정됨으로써 당귀 추출물이 insulin의 증강에는 전혀 영향을 주지 못했음을 알 수 있었다. 따라서 참당귀 추출물 투여에 의한 혈당

량 강하 결과는 insulin이 아닌 다른 원인에 의한 것으로 생각 되는데, 이러한 결과는 Kim & Kang(2009)의 제 1형 당뇨 유발 쥐를 이용한 흑삼 추출물 실험에서 insulin의 증가가 확인 되지 않았다는 보고와 일치하였고, Joo 등(1993)에 의한 당뇨 유발 쥐의 혈중 insulin 농도가 인삼 사포닌 혼합물 투여로 증가되었다는 결과와는 상반되었다.

최근 Yuan 등(2008)은 제 2형 당뇨병 모델인 db/db mouse 를 이용한 실험에서 홍삼을 포함한 생약복합물의 혈당 저하 효과를 확인하였으며, 이러한 혈당 저하 효과는 insulin의 민감성 증가와 간 조직의 peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- $\alpha$  mRNA와 지방조직의 PPAR- $\gamma$  mRNA 단백질 발현의 증가를 통한 지방대사 조절작용으로 혈당 강하 효과를 나타낸 것으로 해석된다. 따라서 본 실험의 참당귀 추출물 투여 군들에서 인슐린 농도는 증가하지 않았지만 혈당이 강하된 것은 인슐린 분비 촉진보다는 부분적으로 인슐린 민감성 증대에 기인하였음을 배제할 수 없으며, 간에서 포도당 이용 촉진 또는 당대사 관련 효소 활성의 개선이 그 요인으로 작용한 것으로 판단된다.

## 2. 당귀 추출물이 STZ 당뇨 유발 쥐의 간 효소 활성에 미치는 영향

인체의 혈당 조절은 insulin과 당대사 관련 간 효소들에 의해 이루어지고 있다. 이에 관여하는 효소들로는 glucokinase, phosphofructokinase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, 6-phosphogluconate dehydrongenase, acetyl CoA carboxylase 등이 있다.

참당귀 추출물의 STZ-유발 당뇨 쥐에서 당대사 관련 간 효소 활성을 확인하고자 간 효소 활성을 분석한 결과는 Table 2와 같다. Glycogen 합성 관련 효소인 glucokinase 활성을 살

**Table 2. Effects of *Angelica gigas* Naki extract on liver glucokinase in streptozotocin-induced diabetic rats**

Groups	Glucokinase (Unit/mg protein)	Glucose-6-phosphate dehydrogenase	6-Phosphogluconate dehydrongenase (Unit/mg protein)	Acetyl CoA carboxylase (malonyl CoA nmole/min/mg protein)
Normal <sup>1)</sup>	56±0.43 <sup>6)7)</sup>	400±5 <sup>NS</sup>	40±5 <sup>NS</sup>	0.30±0.07 <sup>a</sup>
STZ <sup>2)</sup>	17±0.21 <sup>c</sup>	51±4	5±2	0.17±0.03 <sup>b</sup>
STZ+50% EtOH <sup>3)</sup>	27±0.32 <sup>b</sup>	38±3	3±1	0.30±0.04 <sup>a</sup>
STZ+100% EtOH <sup>4)</sup>	21±0.18 <sup>b</sup>	69±2	4±2	0.31±0.02 <sup>a</sup>
STZ+H <sub>2</sub> O <sup>5)</sup>	11±0.24 <sup>c</sup>	54±3	6±1	0.29±0.05 <sup>a</sup>

<sup>1)</sup> Normal rat group, <sup>2)</sup> Streptozotocin-induced diabetic rat group(50 mg/kg body weight),

<sup>3)</sup> Streptozotocin-induced diabetic rat group fed with 50% ethanol extract sample during 3 weeks(5 mg/kg body weight),

<sup>4)</sup> Streptozotocin-induced diabetic rat group fed with 100% ethanol extract sample during 3 weeks(5 mg/kg body weight),

<sup>5)</sup> Streptozotocin-induced diabetic rat group fed with water extract sample during 3 weeks(5 mg/kg body weight),

<sup>6)</sup> Data are expressed as mean±SD(n=5),

<sup>7)</sup> Values with different superscripts within the column are significantly different ad  $p<0.05$  by Duncan's multiple range test, <sup>NS</sup>: not significant.

펴보면, STZ군(17 unit/mg)은 Normal군(56 unit/mg)의 30% 수준으로 낮은 활성을 유지하고 있었고, STZ+50% EtOH군(27 unit/mg)과 STZ+100% EtOH군(21 unit/mg)은 Normal군과 비교 시 48%와 38% 수준의 활성을 나타내므로써 glucokinase 활성 개선에 효과를 보인 것으로 생각된다. 그러나 STZ+H<sub>2</sub>O군(11 unit/mg)은 STZ군과 비교 시 오히려 활성이 감소됨으로써 물 추출은 효과가 없는 것으로 나타났다.

Glucose 산화과정인 hexose monophosphate shunt 관련 효소인 glucose-6-phosphate dehydrogenase와 6-phosphogluconate dehydrogenase 효소 활성 변화를 살펴보았다. Glucose-6-phosphate dehydrogenase 활성의 경우, Normal군(400 unit/mg), STZ군(51 unit/mg), STZ+50% EtOH군(38 unit/mg), STZ+100% EtOH군(69 unit/mg), STZ+H<sub>2</sub>O군(54 unit/mg)의 활성을 나타내었으며, 6-phosphogluconate dehydrogenase의 효소 활성의 경우는 Normal군(40 unit/mg), STZ군(5 unit/mg), STZ+50% EtOH군(3 unit/mg), STZ+100%EtOH군(4 unit/mg), STZ+H<sub>2</sub>O군(6 unit/mg)의 결과를 보임으로써 정상군과 비교하여 효소 활성 개선에 전혀 영향을 미치지 못한 것으로 보여진다. 즉, STZ군의 효소 활성과 비교된 참당귀 추출물의 투여에 의한 활성 증가의 효과는 glucose-6-phosphate dehydrogenase와 6-phosphogluconate dehydrogenase 모두에서 확인되지 않았다. 이러한 결과로부터 참당귀 추출물은 저하된 glucose-6-phosphate dehydrogenase와 6-phosphogluconate dehydrogenase 활성의 회복에 영향을 주지 못함으로써 포도당 산화과정인 hexose monophosphate pathway를 통한 포도당 소비에는 기여하지 못함이 확인되었다.

참당귀 추출물이 혈당을 지방으로 전환시켜 혈당을 감소시키는데 관여하는 효소의 활성에 관여하는지를 알아보기 위해 acetyl CoA carboxylase 활성 변화를 측정된 결과, Normal군(0.3 nmole/min/mg protein)에 비해 STZ군(0.17 nmole/min/mg protein)에서 급격하게 감소하였지만, 당귀 추출물을 투여한 STZ+50% EtOH군, STZ+100% EtOH군 및 STZ+H<sub>2</sub>O군에서는 각각 0.3, 0.31 및 0.29 nmole/min/mg protein으로 Normal군 수준까지 회복되었다. 이러한 결과로부터 참당귀 추출물은 당뇨 유발 쥐의 저하된 acetyl CoA carboxylase 활성 회복에 기여하며, 지방 합성을 용이하도록 작용하는 것으로 판단되었다.

참당귀 추출물을 투여한 STZ+당귀 추출물군으로부터 적출된 간 효소의 상대활성도를 산출하면 Table 3과 같은데, 50% EtOH 추출물은 acetyl CoA carboxylase 43%, glucokinase 18% 정도의 효소 활성 회복에 기여하지만, glucose-6-phosphate dehydrogenase와 6-phosphogluconate dehydrogenase의 활성 회복에는 거의 관여하지 못하였다. 100% EtOH 추출물은 acetyl CoA carboxylase 47%, glucokinase 7%, glucose-6-phosphate dehydrogenase 4.5%의 효소 활성에 기여하였으나, 6-phosphogluconate

**Table 3. Effects of *Angelica gigantis gigas* Naki extract on recovery of liver enzymes in streptozotocin-induced diabetic rats**

Enzymes	Relative activity <sup>1)</sup> (%)		
	STZ+ 50% EtOH	STZ+ 100% EtOH	STZ+ H <sub>2</sub> O
Glucokinase	17.9	7.1	-
Glucose-6-phosphate dehydrogenase	0.8	4.5	-
Glucose-6-phosphate dehydrogenase	-	-	2.5
Acetyl CoA carboxylase	43.3	46.7	40.0

<sup>1)</sup> Relative activity

$$= \frac{(STZ + \text{Sample group}) - (STZ \text{ group})}{\text{Normal group}} \times 100$$

dehydrogenase 효소 활성 회복에는 전혀 기여하지 못하였다. H<sub>2</sub>O 추출물은 acetyl CoA carboxylase 40%의 효소 활성 회복에 기여하였으나, 그 외의 효소 활성 회복에는 전혀 기여하지 못하였다.

## 요약 및 결론

Streptozotocin 유도 흰쥐에서 참당귀(*Angelica gigas* Naki) 추출물의 혈당 강하 효능을 알아보고자 당뇨 유발 쥐에게 50% EtOH, 100%EtOH, H<sub>2</sub>O 당귀 추출물을 투여한 후, 혈당, 혈청 insulin, 당대사 관련 간효소인 glucokinase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, acetyl CoA carboxylase의 활성을 조사하였다.

혈당의 경우, STZ+50% EtOH 추출물 투여군(104.02 mg/dl)의 경우 정상군(62.20 mg/dl)과는 유의적인 차이가 없는 수준까지 회복되었고, STZ군(391.40 mg/dl)에 비해서는 유의적으로 낮게 나타났다. Insulin의 경우는 참당귀 추출물 투여에 따른 유의차가 없었다. 당대사 관련 효소 가운데 glucose-6-phosphate dehydrogenase와 glucose-6-phosphate dehydrogenase는 효과가 나타나지 않았으나, glucokinase의 경우는 STZ+50% EtOH 추출물 투여군이 정상군보다는 낮았지만 STZ군에 비해서는 활성이 유의적으로 높아졌다. Acetyl CoA carboxylase 활성도의 경우는 STZ군에 비해 모든 참당귀 투여군들에서 유의적인 활성 증가가 나타났다.

정리해 보면, 참당귀 50% EtOH 추출물이 혈당 강하 효과가 가장 큰 것으로 보여지는데, 이는 streptozotocin 투여로 상승된 혈당이 참당귀 50% EtOH 추출물 투여로 강하되고, 당대사 관련 효소들의 활성 가운데 glucokinase와 acetyl CoA

carboxylase 활성이 증가되었는데, 이는 참당귀 추출물의 성분이 직접 효소 활성에 관여하였거나 간접적으로 효소량의 조절이나 streptozotocin에 의한 췌장 손상의 완화에 관여함으로써 당질 대사에 긍정적인 효과를 발현한 것으로 사료되나, 췌장세포 관련 구체적인 후속 연구가 수행되어야 한다고 본다.

### 참고문헌

- 통계청. 2008. 2007년 사망 및 사상 원인 통계결과. pp.20
- Ahn KS, Sim WS, Kim HM, Han SBM Kim IH. 1996. Immuno-stimulating components from the root of *Angelica gigas* Naki. *Kor J Pharmacogen* 27:254-261
- Dillman WH. 1980. Diabetes mellitus induced changes in cardiac myosin of the rat. *Diabetes* 29:579-582
- Joo CN, Koo JH, Lee HB. 1993. Study on the hypoglycemic action of the fat soluble fraction of *Panax ginseng* CA Meyer in streptozotocin induced rats. *Korean J Ginseng Sci* 17:13-21
- Kimura M, Chen FJ, Nakashima N, Kimura I, Asano N, Koya S. 1995. Anti hyperglycemic effect of N-containing sugars delivee from mulberry leaves in streptozotocin-induced diabetic mice. *J Traditional Medicine* 12:214-219
- Kim SN, Kang SJ. 2009. Effects of black ginseng on hypoglycemic action and changes in the composition of gincenosides on the steaming process. *Korean J Food Sci Technol* 41:77-81
- Koivisto VA. 1993. Insulin therapy on type II diabetes. *Diabetes Care* 16:29-39
- Lee HA, Sim HS, Choi KJ, Lee HB. 1998. Hypoglycemic action of red ginseng components(II): Investigation of effect of fat soluble fraction from red ginseng on enzymes related to glucose metabolism in cultured rat hepatocytes. *Korean J Ginseng Sci* 22:51-59
- Morris RD, Rimm DL, Hertz AJ, Kalkhoff RK, Rimm AA. 1989. Obesity and diabetes mellitus in 33,662 adult white women. *Am J Epidemiol* 130:112-121
- Park KS, Go KS, Chung SH. 2003. Comparison of antidiabetic effect between ginseng radix alba, ginseng radix rubra and panax quinquefoli radix in MLD STZ-induced diabetic rats. *J Ginseng Res* 27:56-61
- Park HR, Cho JS. 2007. Effects of natural medicinal multi-plant extract on blood glucose, insulin levels, and serum malondialdehyde concentrations in streptozotocin-induced diabetic rats. *J East Asian Soc Dietary Life* 17:205-212
- Park KW, Choi SR, Hong HR, Kim JY, Shon MY, Seo KI. 2007. Biological activities of methanol extract of *Angelica gigas* Nakai. *Korean J Food Preserve* 14:655-661
- Sotaniemi EA, Haapakoki E, Rautio A. 1995. Ginseng therapy in non insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care* 18:1375-1377
- The Bureau of Statistics. 1996. Statistical annual of mortality cause. p.37
- Yuan HD, Shin EJ, Chung SH. 2008. Anti-diabetic effect and mechanism of Korean red ginseng in C57BL/KsJ db/db mice. *Korean J Ginseng Sci* 32:187-193

---

(2009년 5월 4일 접수; 2009년 6월 3일 채택)