

Improvement Effect of Cordycepin-Enriched *Cordyceps militaris* JLM 0636 Powder against Orotic Acid-Induced Fatty Liver in RatsJae-Young Cha¹, Hee-Young Ahn², Su-Jin Heo², Sang-Hyun Park³, Yong-Kee Jeong³ and Young-Su Cho^{3*}¹Technical Research Institute, Daesun Distilling Co., Ltd., Busan 619-951, Korea²Department of Medical Biosciences, Graduate School, Dong-A University, Busan 604-714, Korea³Department of Biotechnology, Dong-A University, Busan 604-714, Korea

Received July 5, 2011 / Revised September 8, 2011 / Accepted September 8, 2011

The concentration of cordycepin produced by crossbred *Cordyceps militaris* JLM 0636 (CMa) was 7.42 mg/g dry weight, which was 7-fold higher than that of *C. militaris* (CM). However, cordycepin was not detected in *Paecilomyces japonica* (PJ). The improvement effects of CMa, CM and PJ on orotic acid (OA)-induced fatty liver in male Sprague-Dawley rats was investigated. Rats were randomly divided into five groups (n=6) based on five dietary categories: normal (N), OA control (C), OA plus 3% (w/w) PJ (PJ), OA plus 3% CM (CM), and OA plus 3% CMa (CMa). OA treatment induced the retardation of body weight gain and enlargement of the liver. The concentration of hepatic triglyceride was markedly increased by OA-feeding, whereas this rise was significantly reduced by simultaneous feeding of OA, PJ, CM, and CMa, and this phenomenon was more pronounced by cordycepin-enriched CMa. The contents of total lipid, triglyceride, and free fatty acid in the serum were significantly or slightly lower in the OA control group than those of the N group, but there were no significant differences among the OA treatment groups. The hepatocytes in the OA-induced fatty liver contained numerous large lipid droplets, but PJ, CM, and CMa feeding prevented the OA-induced lipid droplet accumulation in the hepatocytes. This effect was more pronounced in cordycepin-enriched CMa than in PJ or CM in OA treatment rats. Accordingly, cordycepin-enriched CMa could be an ideal candidate material as a dietary supplement in healthy functional foods to improve the effects of fatty liver.

Key words : *Cordyceps militaris*, *Paecilomyces japonica*, cordycepin, orotic acid, fatty liver

서 론

Orotic acid는 pyrimidine nucleotide 생합성의 중간 생성물로서 주로 우유 핵산 중에 많이 함유되어 있는데[30], 흰쥐에게 sucrose 식이와 함께 1주일 이상 섭취시켰을 때 간 조직 중의 중성지방을 이상적으로 축적시켜 지방간을 유발시키는 것으로 알려져 있다[5,6]. OA-유발 지방간은 간 독성에는 큰 영향을 미치지 않으면서도 지질 대사에는 큰 영향을 미치는 것으로 알려져 이전부터 지질 대사에 관련된 지방간 모델로 많이 이용되어 왔다[2,14].

현재까지 임상적으로 사용되고 있는 대표적인 간 질환 치료제인 silybin 및 silymarin의 경우 국화과 식물인 마리아영경귀(*Silybum marianum*)의 열매에서 분리되었으며[1,27], 차전자(*Plantago asiatica*)의 aucubin [8] 등이 지방간 치료제로 사용되고 있으나, 이들 질환의 심각성과 빈도수에 비해 개발된 치료제가 많지 않은 실정을 감안하면 천연물에서의 간 질환 치료

제의 개발은 그 의미가 크다고 하겠다.

동충하초는 겨울철에 곤충의 애벌레, 번데기, 성충에 포자가 침입하여 기주 안에서 내성균 핵을 만든 후 여름이 되어 온도와 습도가 높아지면 밖으로 자실체를 형성하는 버섯의 일종이다. 전 세계적으로 약 100속 750여 종이 분포되어 있으며, 그 중에서 대표적인 동충하초 속으로는 완전세대의 유성생식 기관으로 자낭균류(Ascomycetes)의 맥각균과(Clavicipitaceae)에 속하는 *Cordyceps*속과 불완전균류의 *Paecilomyces*속, *Torrubiella*속 및 *Podonectria*속이 대표적이다[16,28]. 동충하초에는 cordycepin, ergosterol, myriocin, polysaccharide 및 glycoprotein 등 다양한 생리활성 물질들이 함유되어 있다[21,25]. 특히 cordycepin (3'-deoxyadenosine)은 동충하초에 아데노신 리보오스 잔기의 3번째 탄소에 산소가 결합된 구조(Fig. 1)로 항당뇨 작용[24], 고지질혈증 개선작용[13] 및 혈소판 응집억제 작용[9]이 보고되었다. 또한 동충하초는 전통 한약제로서 면역력 증강, 항산화 효과, 호흡기질환 그리고 자양강장 등에 사용되었으며, 항암 및 항염증 효과, 항피로 등의 다양한 효능이 있는 것으로 알려지고 있어서 만성 성인병이나 난치병의 예방 및 치료제로서의 개발가치가 높은 것으로 기대된다

***Corresponding author**

Tel : +82-51-200-7586, Fax : +82-51-200-7505

E-mail : choys@dau.ac.kr

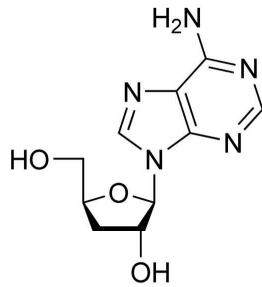


Fig. 1. Chemical structure of cordycepin.

[12,16,17]. 그러나 지방간을 비롯한 간 질환에 대한 동충하초의 개선효과에 관한 연구는 극히 미진한 것으로 생각되어진다 [10,22,23].

따라서 본 연구에서는 눈꽃 동충하초(*P. japonica*)와 번데기 동충하초(*C. militaris*) 그리고 동충하초의 주요 생리활성 물질인 cordycepin 고함유 번데기 동충하초(*C. militaris* JLM 0636)를 이용하여 OA-유발 지방간 모델에서 혈청 중 지질 농도 및 간 조직의 병리조직학적 변화에 미치는 영향을 검토하였다.

재료 및 방법

실험 재료

본 실험에 사용한 동충하초 동결건조 분말은 청원농산(김해, 경남)으로부터 제공받아 사용하였다. 육중에 의해 cordycepin 함유량을 높인 *C. militaris* JLM0636, *P. japonica* 및 *C. militaris* 분말을 실험재료로 사용하였다. 세 종류의 동충하초 분말은 모두 외관상 노란색을 띄었으며, 색깔의 농도는 *P. japonica*, *C. militaris*, cordycepin 고함유 *C. militaris* JLM0636 순으로 진하였다.

Cordycepin 추출 및 함량 분석

동결 건조한 동충하초 분말에 중량 대비 10배량의 증류수를 가하고 70°C에서 1시간 추출한 후 실온에서 30분 동안 다시 초음파(40 KHz) 처리하였다. 추출물을 원심분리(8,000 rpm)하여 얻어진 상등액을 0.45 mm membran filter로 여과하여 HPLC (Prekin-Elmer 200 series system, USA)의 분석 시료로 사용하였다. Column은 X Bridge C₁₈ (250 mm x 4.6 mm ID)를 사용하였으며, 검출기는 UV Detector (260 nm)를 사용하였다. 이때 Sigma 사(St. Louis, MO, USA)의 코디세핀 표준품을 이용하여 검량선을 작성하였으며, 시료의 코디세핀 피크 면적비로부터 추출물의 cordycepin 함량을 계산하였다.

식이조성 및 실험군

실험 식이의 조성은 Table 1과 같으며, 정상군(N), 오르트산 투여 대조군(C), 오르트산+3% (w/w) *P. japonica* 투여군(PJ), 오르트산+3% *C. militaris* 투여군(CM), 오르트산+3% cordycepin 고함유 *C. militaris* JLM0636 투여군(CMa)으로 나누어 실험을 진행 하였다. 동충하초 분말의 식이 첨가량 결정은 전보의 방법[20]에 준하였으며, 식이 중에 첨가한 동충하초 분말은 탄수화물원인 corn starch로 대체하였고, OA는 sucrose로 대체하여 첨가하였다.

실험 동물 및 사육 조건

실험동물은 효창사이언스(대구, 한국)로부터 6주령의 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐를 구입하여 일주일간 시판 고형 사료를 급여하면서 환경에 적응시킨 후 본 실험에 사용하였다. 본 실험은 체중이 동일하게 난괴법(randomized complete block design)으로 분류하여 사육실 온도(22±2°C)와 습도(50±5%) 및 명암주기(명주기: 07:00~19:00)가 조절되는 동물

Table 1. Compositions of experimental diets (%)

Ingredient	N	OA			
		C	PJ	CM	CMa
Casein	20	20	20	20	20
α-Corn starch	15	15	15	15	15
Corn oil	10	10	10	10	10
Cellulose	5	5	5	5	5
Mineral mixture	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
Vitamin mixture	1	1	1	1	1
L-Methionine	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Choline bitartrate	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Orotic acid	1	1	1	1	1
Sucrose	45	44	44	44	44
PJ	-	-	3	-	-
CM	-	-	-	3	-
CMa	-	-	-	-	3
Total	100	100	100	100	100

N: Normal group, C: OA-feeding control group, PJ: OA+*Paecilomyces japonica* group, CM: OA+*Cordyceps militaris* group, CMa: OA+Cordycepin-enriched *Cordyceps militaris* JLM 0636 group.

사육실에서 사육하였다. 실험동물은 각 군마다 6마리씩 나누고, 식이와 물은 10일간 자유섭취 시켰다. 사육 기간 중 식이 섭취량은 매일 측정하였고, 체중은 3일에 한번씩 일정한 시간에 측정하였다.

동물실험, 시료 채취 및 분석시료 조제

동물실험은 10일간 각 군별로 조제사료를 급여하면서 사육한 후, 실험 최종일 12시간 이상 절식시킨 후 에테르로 가볍게 마취시켜 해부하였다. 개복 후 복부 대동맥으로부터 채혈하여 혈액을 채취하고, 약 30분간 실온에 방치시킨 후 3,000 rpm에서 20분간 원심분리 하여 혈청을 얻어 혈청 생화학적 분석에 제공하였다. 채혈 후 간 및 지방 조직을 적출하여 차가운 0.9% 생리식염수로 세척하고 여과지로 물기를 제거한 후 무게를 측정하고 분석시료로 제공하였다.

혈청 지질농도 및 생화학적 지표분석

혈청 중의 triglyceride, total-cholesterol, total lipid, free fatty acid, phospholipid 농도는 의료전문수탁검사기관인 네오딘의학연구소(서울, 한국)에 의뢰하여 분석하였다.

간 조직의 병리조직학적 관찰

동물해부 직후 적출한 간 조직을 냉각 생리식염수로 관류하여 혈액을 제거시킨 상태에서 조직의 일정한 부위의 일부를 취하여 10% 중성포르말린 용액에 고정하여 통상적인 조직처

리인 파라핀 포매 과정을 거쳐 3~4 μm 두께로 절편하여 hematoxylin and eosin (H&E) 염색 한 후 광학현미경(Olympus BX41, Olympus Co., Tokyo, Japan)으로 관찰하였다.

통계처리

실험으로부터 얻어진 결과치는 one-way ANOVA 검정에 의한 평균치와 표준오차(mean±S.E.)로 표시하였으며, 각 실험군 간의 유의성 검증은 Duncan's multiple range test로 하였다[11].

결과 및 고찰

Cordycepin 함량

Cordycepin 고함유 변태기 동충하초 CMA, 변태기 동충하초 CM 및 눈꽃 동충하초 PJ의 cordycepin 함량을 분석한 결과는 Fig. 2와 같다. CMA의 cordycepin 함량은 7.42 mg/g으로 CM 1.01 mg/g보다 7배 정도 높았으며, PJ에서는 cordycepin이 검출되지 않았다. Oh 등은 중국산 동충하초 *C. sinensis*의 자실체 및 기주에서 cordycepin 함량이 각각 0.30 및 0.19 mg/g였으며, 눈꽃동충하초 *P. tenuipes*의 cordycepin 함량도 각각 0.54 및 0.32 mg/g 함유되어 있다고 하였다[28]. 또한 국내산 동충하초 *C. militaris*의 cordycepin 함량은 자실체 및 기주에서 각각 4.48 및 2.38 mg/g 함유되어 중국산 동충하초보다 8~23배 정도 많이 함유되었다고 하였다. Jo 등도 굽벵이

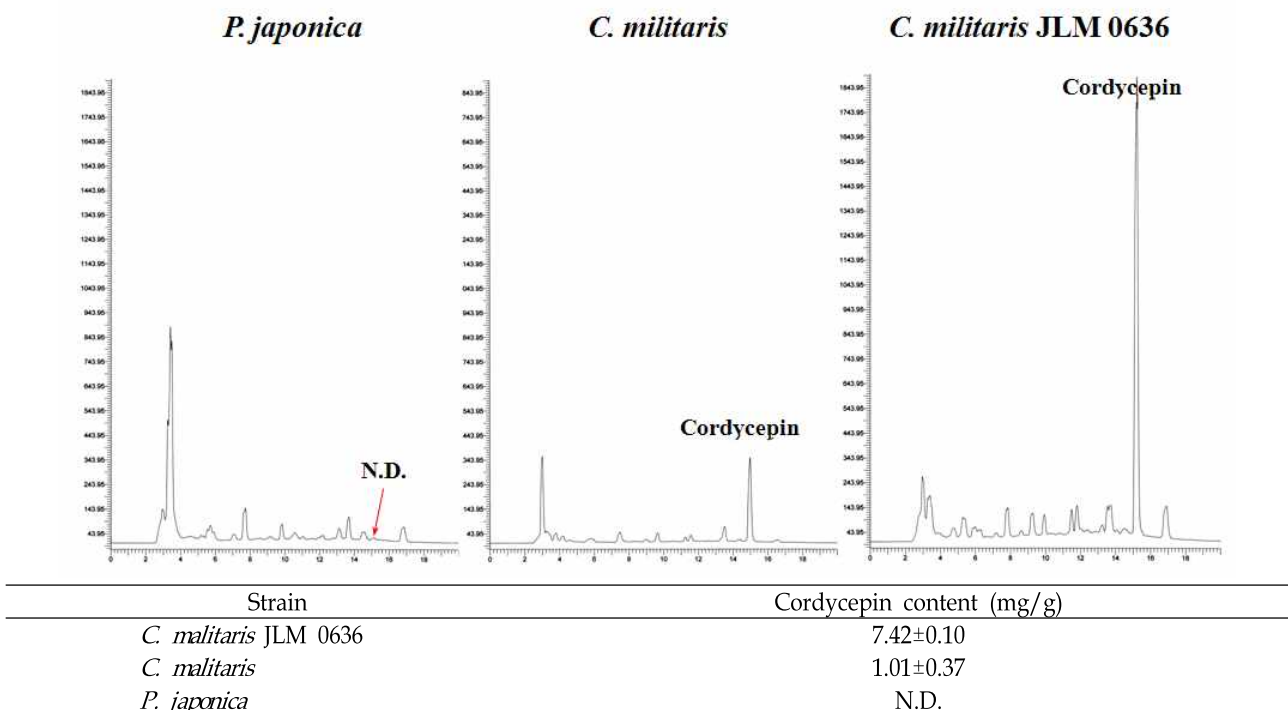


Fig. 2. HPLC chromatograms and cordycepin contents of extract at three different strains. N.D.: Not detected.

유래 *C. militaris*의 열수추출물 중에 cordycepin이 4.62 mg/g 함유되었다고 보고하였다[18]. 따라서 cordycepin 고함유 변태기 동충하초(CMa)의 cordycepin 함량이 7.42 mg/g으로 지금까지 보고된 것보다 상당히 높아 다양한 생리활성 작용이 더욱더 기대 되어 진다.

체중, 간 및 지방 조직 무게 변화

정상군(N)에서 체중이 114 g 증가한 것에 비해 OA 대조군(C)에서는 80 g으로 유의적으로 감소하여 OA에 의해 성장에 영향을 미친 것으로 나타났다(Table 2). 그러나 OA 실험군에서 PJ, CM 및 CMa 투여군에서 체중 증가량은 각각 51, 67 및 78 g으로 OA 대조군(C) 보다 낮아 체중저하 효과가 있는 것으로 생각된다. 간 조직의 무게는 정상군(N)군과 비교해서 OA 투여 대조군(C)에서 유의적으로 증가하여 중성지방의 축적에 의한 전형적인 지방간 유발이 확인(Table 2)되어 이전의 실험 결과와 일치하였다[3,29]. 부고환 주변의 지방 조직을 적출하여 무게를 측정된 결과 정상군(N) 5.26 g에 비해 OA 대조군(C) 4.30 g으로 유의적으로 낮았으며, OA 실험군에서 PJ, CM 및 CMa 투여군에서 각각 3.13, 3.78 및 3.71 g으로 감소하여 체중 저하 작용에 영향을 미친 것으로 확인되었다. 한편 Heo 등[30]도 눈꽃동충하초(*P. tenuipes*) 물추출물 분말 1% 투여에 의해 고지방 식이 유발 비만쥐에서 체중 증가량 및 부고환 주위 지방 조직의 무게를 감소시켰는데, 이러한 효과는 지방세포 분화에 관여하는 cathepsin (CTSS)의 활성 저해에 의한 것이라 하였다.

혈청 지질 농도

혈청 중성지방 및 유리 지방산 농도는 정상군(N)에 비해 OA 투여 대조군(C)에서 유의적으로 감소하였고, 총 지질 농도는 대조군(C)에서 감소하는 경향을 보였다(Fig. 3). 그러나 총 콜레스테롤 및 인지질 농도는 정상군(N)과 대조군(C) 사이에 유의적인 차이는 없었다. OA 투여에 의한 혈중 중성지방 농도의 감소는 간 조직에서 microsomal triglyceride transfer protein (MTP) 활성의 저해로 인해 혈중으로 분비되는 지질 운반체 VLDL의 분비 저하가 주요 기작으로 시사되어 있다[7,14]. 그러나 OA 투여 대조군(C)에서 감소된 혈청 중성지방, 총 지질 및 유리 지방산 농도는 PJ 및 CM군에서 유의적인 증가

또는 증가경향을 보인 반면 CMa 군에서는 큰 차이를 보이지 않았다. 총 콜레스테롤 및 인지질 농도는 정상군(N)에 비해 OA 투여 대조군(C)에서 통계상의 유의적인 차이 없이 약간 낮은 경향을 보여 중성지방의 감소와 마찬가지로 VLDL의 분비 감소에 의한 것으로 생각된다. Koo 등은 동충하초 *C. militaris* 추출분말을 식이 중에 3% (w/w) 첨가하여 섭취시킨 흰쥐에서 혈청 지질 감소 효과가 있었다고 하였으며[19], Koh와 Choi도 *C. militaris* 또는 *P. japonica*의 자실체 또는 균사체 분말을 고지방 식이에 첨가하여 섭취시킨 흰쥐에서도 중성지방 감소 효과가 있다고 보고하였다[20]. 이러한 동충하초의 지질 감소 효과는 동충하초에 함유된 cordycepin과 같은 생리활성 물질인 다당체와 식이섬유소에 의한 것으로 추정하고 있어, 본 실험에서도 OA 실험군에서 혈청 지질 농도가 PJ 또는 CM군 보다는 cordycepin 고함유 CMa 군에서 더 낮아 이러한 효과를 뒷받침 해주고 있다.

간 조직 중성지방 농도

간 조직은 많은 지질과 지질 대사에 관련된 중요한 조직으로서 혈중 중성지방 농도 조절과 밀접한 관련성이 있다[5,6]. 특히 간 조직의 중성지방 축적은 비 알코올성 또는 알코올성 지방간 유발 원인 물질로 잘 알려져 있다[4,5]. 본 실험에서 OA 투여에 의해 간 조직의 중성지방 농도가 현저히 증가한 것은 오르트산 유발 지방간의 특징을 잘 나타내주는 결과(Fig. 4)로 이전의 실험 결과와 일치하였다[2,5].

OA 섭취에 의한 지방간 유발 원인은 MTP 활성 저해에 의한 VLDL 분비저하[5,6,29], 중성지방 합성 경로의 주요 조절 효소인 phosphatidate phosphohydrolase (PAP) 및 diacylglycerol acyltransferase (DGAT) 효소 활성의 촉진[5,6] 및 지방산 산화 억제[26]가 주요 기작으로 알려져 있다.

그러나 본 실험에서 혈중 중성지방 농도 변화와 간 조직의 중성지방 농도 변화 사이에 정의 상관관계가 성립되지 않아 VLDL 분비 저해만으로는 설명하기 어렵기 때문에 중성지방 및 지방산 합성 또는 산화와 관련성이 높은 것으로 예상해 볼 수 있지만 이를 뒷받침 하기 위해서는 향후 좀더 구체적인 실험이 진행되어야 할 것이다. 특히 cordycepin 함량이 높은 CMa 첨가군의 경우 OA 투여에 의한 간 조직 중의 중성지방 축적 억제 작용이 다른 CM 또는 PJ군 보다 현저하여 지방간

Table 2. Effects of PJ, CM and CMa on body weight gain, liver weight and adipose tissue weight in OA-fed rats

Ingredient	N	OA			
		C	PJ	CM	CMa
Body weight gain (g)	114.1±2.5 ^a	79.6±4.3 ^b	50.7±4.7 ^c	70.0±4.5 ^d	78.3±2.5 ^b
Liver weight (g)	10.58±0.43 ^a	16.07±0.58 ^b	10.70±0.51 ^a	10.69±0.41 ^a	12.36±0.52 ^c
Epididymal adipose tissue weight (g)	5.26±0.16 ^a	4.30±0.26 ^b	3.13±0.19 ^c	3.78±0.15 ^{bd}	3.71±0.17 ^{bc}

N: Normal group, C: OA-feeding control group, PJ: OA+*Paecilomyces japonica* group, CM: OA+*Cordyceps militaris* group, CMa: OA+Cordycepin-enriched *Cordyceps militaris* JLM 0636 group.

Values with different letters are significantly different at $p < 0.05$ (mean±S.E., n=6).

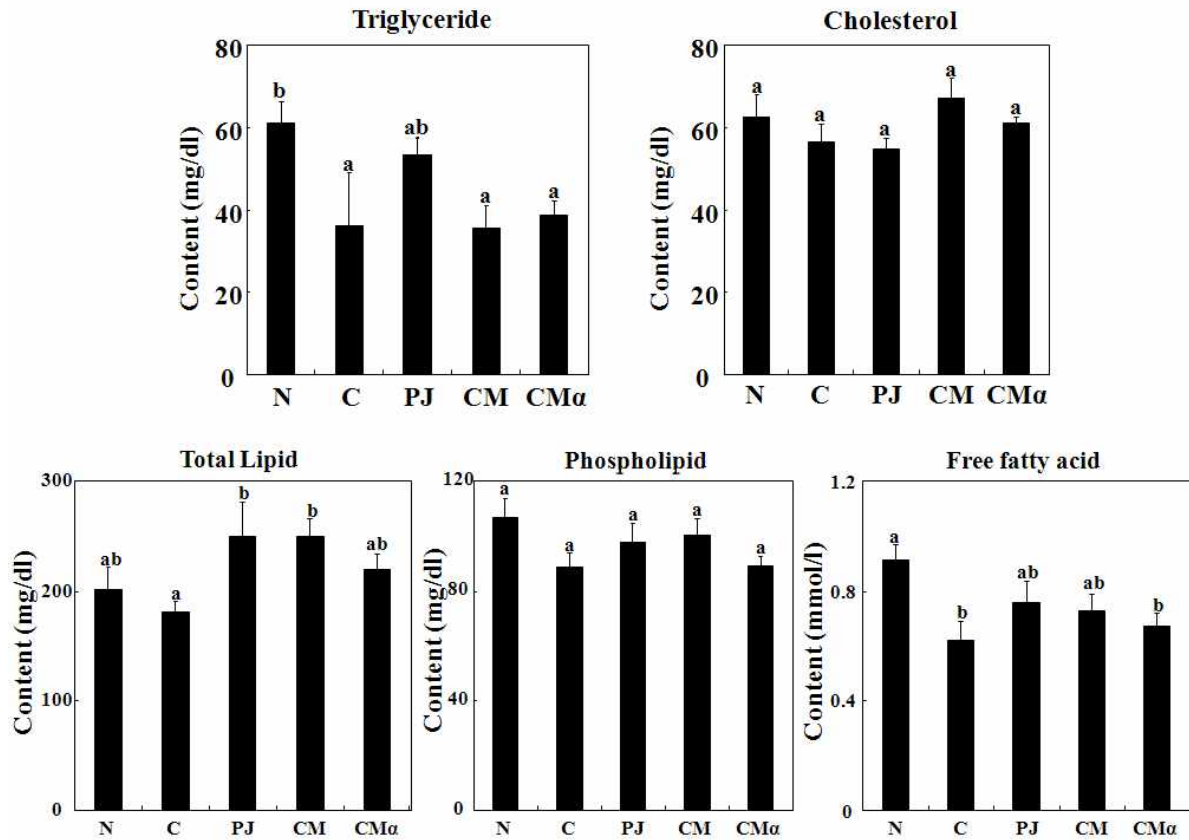


Fig. 3. Effects of PJ, CM and CMα on the serum lipid concentrations in OA-fed rats. Values with different letters are significantly different at $p < 0.05$ (mean±S.E., n=6).

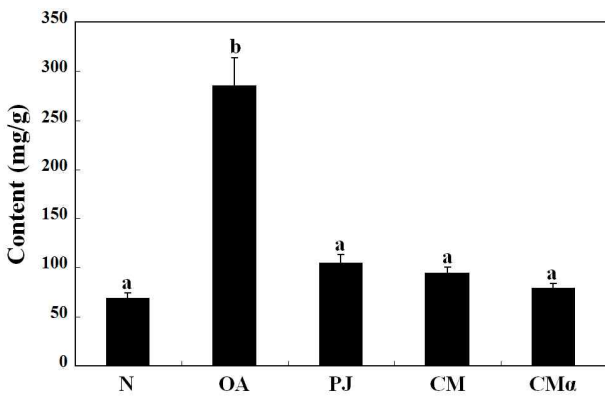


Fig. 4. Effects of PJ, CM and CMα on the liver triglyceride content in OA-fed rats. Values with different letters are significantly different at $p < 0.05$ (mean±S.E., n=6).

개선 효과를 가진 기능성식품 원료로 사용될 수 있는 가능성이 높아 보였다.

간 조직의 병리조직학인 관찰

H&E 염색을 통한 간 조직을 광학 현미경으로 관찰한 결과는 Fig. 5와 같다. 정상군(N)은 간소염의 구조가 잘 유지되었으

며, 간 세포들은 뚜렷한 등근핵을 가지고 있으면서 그 간격이 일정하고, 세포 간극이 좁은 잘 짜여진 소엽구조를 하고 있었다. 이와 유사하게 CMα 군도 간소염을 구성하고 있는 간 세포들이 전반적으로 균일하게 배열되어 있어 정상군(N)의 간 소견과 비슷한 양상을 보였다. 그러나 대조군(C)은 이전의 실험 결과에서 보여주는 것과 같이 소포성 지방 변성이 소엽 중심대에 주로 나타나 있고, 간 조직에 전체적으로 지방세포가 균일하게 배열되어 있어 전형적인 지방간 유발이 관찰 되었다 [2]. PJ군은 C군에 비해 지방세포의 크기와 수가 줄어들어 약간 개선된 경향을 보였으며, CM군과 CMα군은 C군에 비해 지방세포의 크기와 수가 현저하게 감소하였고, 이러한 효과는 CM보다 cordycepin 고함유 CMα군에서 지방간 개선 효과가 더 큰 것으로 본 실험에서 확인되었다. Jo 등도 *C. militaris* 열수 추출물을 대상으로 사염화탄소 유발 간 손상 실험동물 모델에서 간 세포의 손상 정도가 확연히 감소된 것으로 나타나 간 조직의 보호와 간 세포의 기능 유지에 유효한 효과가 있다고 보고하였다[18].

이상의 실험에서 동충하초의 주요 생리활성 물질인 cordycepin 함량을 높인 변태기 동충하초(*C. militaris* JLM 0636)는 OA-유발 지방간 모델에서 간 조직의 지방 축적 억제에 의한

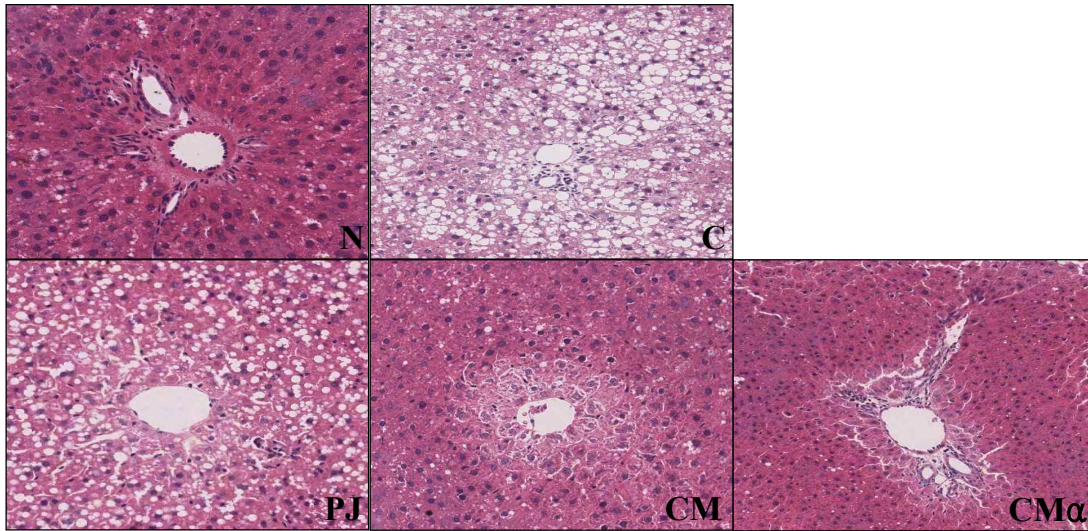


Fig. 5. Hepatic histopathologic changes of central vein in the OA-induced fatty liver of rats. The liver sections were stained with hematoxylin and eosin (H&E stain, x200).

지방간 개선 효과가 있는 것으로 밝혀져 간 질환 개선용 기능성식품 원료로 사용될 가능성이 높은 것으로 사료 되어 진다.

감사의 글

본 연구는 농림수산식품부 Medi-Farm 산업화 연구사업단 연구비(610003032sb120) 지원에 의해 이루어졌습니다.

References

- Campos, R., A. Garrido, R. Guerra, and A. Valenzuela. 1989. Silybin dihemisuccinate protects against glutathione depletion and lipid peroxidation induced by acetaminophen on rat liver. *Planta Medica* **55**, 417-419.
- Cha, J. Y., B. S. Jun, and Y. S. Cho. 2004. Prevention of orotic acid-induced fatty liver in rats by capsaicin. *Food Sci. Biotechnol.* **13**, 597-602.
- Cha, J. Y., C. K. Park, and Y. S. Cho. 2010. Hepatoprotective effect of chicory (*Chicorium intybus*) root extract against orotic acid-induced fatty liver in rats. *Food Sci. Biotechnol.* **19**, 865-871.
- Cha, J. Y., J. S. Heo, and Y. S. Cho. 2008. Effect of zinc-enriched yeast FF-10 strain on the alcoholic hepatotoxicity in alcohol feeding rats. *Food Sci. Biotechnol.* **17**, 1207-1213.
- Cha, J. Y., Y. Maeda, K. Oogami, K. Yamamoto, and T. Yanagita. 1998. Association between hepatic triacylglycerol accumulation induced by administering orotic acid and enhanced phosphatidate phosphohydase activity in rats. *BioSci. Biotechnol. Biochem.* **62**, 508-513.
- Cha, J. Y., Y. S. Cho, I. Kim, T. Anno, S. M. Rahman, and T. Yanagita. 2001. Effect of hesperetin, a citrus flavonoid, on the liver triacylglycerol content and phosphatidate phosphohydrolase activity in orotic acid-fed rats. *Plant Foods Human Nutr.* **56**, 349-358.
- Cha, J. Y. and Y. S. Cho. 2001. Effects of orotic acid and di-(2-ethylhexylphthalate on microsomal triglyceride transfer protein (MTP) and mRNA levels in liver and intestine of rats. *Korean J. Food Sci. Technol.* **33**, 492-496.
- Chang, I. M. 1998. Liver-protective activities of aucubin derived from traditional oriental medicine. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* **102**, 189-204.
- Cho, H. J., J. Y. Cho, M. H. Rhee, H. S. Kim, H. S. Lee, and H. J. Park. 2007. Inhibitory effects of cordycepin (3'-deoxyadenosine), a component of *Cordyceps militaris*, on human platelet aggregation induced by thapsigargin. *J. Microbiol. Biotechnol.* **17**, 1134-1138.
- Dai, D. L., W. Sheng, and X. Q. Guan. 2005. Effect of *Cordyceps sinensis* on rats with nonalcoholic fatty livers. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* **13**, 464-465.
- Duncan, D. B. 1957. Multiple range test for correlated and heteroscedastic means. *Biometrics* **13**, 164-176.
- Gu, Y. X., Y. W. Song, L. Q. Fan, and Q. S. Yuan. 2007. Antioxidant activity of natural and cultured *Cordyceps* sp. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* **32**, 1028-1031.
- Guo, P., Q. Kai, J. Gao, Z. Q. Lian, C. M. Wu, C. A. Wu, and H. B. Zhu. 2010. Cordycepin prevents hyperlipidemia in hamsters fed a high-fat diet via activation of AMP-activated protein kinase. *J. Pharmacol. Sci.* **113**, 395-403.
- Hebbachi, A. M., M. C. L. Seelaender, P. W. Baker, and G. F. Gibbons. 1997. Decreased secretion of very-low-density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein B is associated with decreased intercellular triglyceride lipolysis in hepatocytes derived from rats fed orotic acid or n-3 fatty acids. *Biochem. J.* **325**, 711-719.

15. Heo, K, K. S. Myoung, J. H. Lee, and C. S. Huh. 2009. Anti-obesity effects of cathepsin S inhibitory fraction derived from *Paecilomyces tenuipes* in mice fed a high-fed diet. *Korean J. Food Sci. Technol.* **41**, 446-451.
16. Illana, E. C. 2007. *Cordyceps sinensis*, a fungi used in the Chinese traditional medicine. *Rev. Iberoam Micol.* **24**, 259-262.
17. Ji, D. B, J. Ye, C. L. Li, Y. H. Wang, J. Zhao, and S. Q. Cai. 2009. Antiaging effect of *Cordyceps sinensis* extract. *Phytother. Res.* **23**, 116-122.
18. Jo, W. S., B. H. Nam, S. J. Oh, Y. J. Choi, E. Y. Kang, S. H. Hong, S. H. Nam, and S. J. Heong. 2008. Hepatic protective effect and single-dose toxicity study of water extract of *Cordyceps militaris* grown upon *Protocleria dreujtarsis*. *Korean J. Food Sci. Technol.* **40**, 106-110.
19. Koo, B. S. and M. S. Lee. 2004. Effects of *Cordyceps militaris* extract powder on plasma lipids and glucose in rats. *Korean J. Food Culture* **19**, 217-222.
20. Koh, J. B. and M. A. Choi. 2003. Effect of *Paecilomyces japonica* on lipid metabolism in rats fed high fat diet. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* **32**, 238-243.
21. Lee, J. S., J. S. Kwon, D. P. Won, J. H. Lee, K. E. Lee, S. Y. Lee, and E. K. Hong. 2010. Study of macrophage activation and structural characteristics of purified polysaccharide from the fruiting body of *Cordyceps militaris*. *J. Microbiol. Biotechnol.* **20**, 1053-1060.
22. Li, F. H., P. Liu, W. G. Xiong, and G. F. Xu. 2006. Effects of *Cordyceps sinensis* on dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in rats. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao.* **4**, 514-517.
23. Li, F. H., P. Liu, W. G. Xiong and G. F. Xu. 2006. Effects of corydyceps polysaccharide on liver fibrosis induced by DMN in rats. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* **31**, 1968-1971.
24. Li, S. P., G. H. Zhang, Q. Zeng, Z. G. Huang, Y. T. Wang, T. T. Dong, and K. W. Tsim. 2006. Hypoglycemic activity of polysaccharide, with antioxidation, isolated from cultured *Cordyceps* mycelia. *Phytomedicine* **13**, 428-433.
25. Li, X. T., H. C. Li, C. B. Li, D. Q. Dou, and M. B. Gao. 2010. Protective effects on mitochondria and anti-aging activity of polysaccharides from cultivated fruiting bodies of *Cordyceps militaris*. *Am. J. Chin. Med.* **38**, 1093-1106.
26. Miyazawa, S., S. Furuta, and T. Hashimoto. 1982. Reduction of beta-oxidation capacity of rat liver mitochondria by feeding orotic acid. *Biochim. Biophys. Acta* **711**, 494-502.
27. Muriel, P., T. Garciapina, V. Perez-Alvarez, and M. Mourelle. 1992. Silymarin protects against paracetamol-induced lipid peroxidation and liver damage. *J. Appl. Toxicol.* **12**, 439-442.
28. Oh, S. W., S. H. Kim, H. N. Song, and D. S. Han. 2003. Comparative chemicals compositions of four *Techrako*. *Korean J. Food Sci. Technol.* **33**, 15-22.
29. Pottenger, L. A. and G. S. Getz. 1971. Serum lipoprotein accumulation in the livers of orotic acid fed rats. *J. Lipid Res.* **12**, 450-462.
30. Song, Y. M., C. H. Kim, and S. C. Baick. 2004. Content of orotic acid in raw milk and reduction of orotic acid by lactic acid bacteria during fermentation. *Food Sci. Biotechnol.* **36**, 86-91.

초록 : Cordycepin 고함유 동충하초(*Cordyceps militaris* JLM 0636)의 orotic acid 유발 흰쥐의 지방간 개선효과

차재영¹ · 안희영² · 허수진² · 박상현³ · 정영기³ · 조영수^{3*}

(¹대전주조(주)기술연구소, ²동아대학교 대학원 의생명과학과, ³동아대학교 생명공학과)

동충하초의 다양한 생리 활성 물질들 중 cordycepin의 함량을 측정한 결과 육종된 번데기 동충하초(*Cordyceps militaris* JLM 0636)가 7.42 mg/g으로 시판의 번데기 동충하초보다 최고 7배 정도 높게 나타났으며 눈꽃 동충하초는 cordycepin이 검출되지 않았다. Cordycepin 고함유 번데기 동충하초의 지방간 개선효과를 검토하기 위해 오르트산 유발 지방간 흰쥐에 눈꽃 동충하초, 번데기 동충하초, cordycepin 함량을 높인 번데기 동충하초를 각각 3% 식이 첨가 시킨 후 혈청 임상생화학적 특성과 간장 조직 검사를 조사하였다. 그 결과, 간장에서의 triglyceride 농도가 증가함으로써 지방간 유발이 확인되었고 혈청 triglyceride 농도가 감소함으로써 지방간에서 나타나는 전형적인 현상이 확인되었다. 이에 반해 OA투여와 함께 동충하초를 동시에 투여한 군들에서는 간장의 triglyceride 농도가 감소하고 혈청 triglyceride 농도가 증가해서 지방간이 개선되는 효과가 확인되었다. 또한 간장의 형태학적 및 조직병리학적 관찰에서도 OA유발 지방간에서는 지방의 침착과 지방세포수가 현저히 증가되었으나, 각각의 동충하초 동시투여에 의한 간장 및 혈청 triglyceride의 감소와 함께 간장 조직의 지방침착 정도 및 지방 세포수의 감소로 지방간 개선 효과가 다시 한번 확인되었고, 그 중 cordycepin 고함유 번데기 동충하초 투여군에서 가장 근접하게 정상군의 간장과 유사한 형태를 보임으로서 cordycepin이 OA 유발 지방간에 개선효과가 있는 것으로 사료된다.