

## 한국약용식물의 최종당화산물 생성저해활성 검색(VII)

최소진<sup>1</sup> · 김영숙<sup>1</sup> · 송유진<sup>1</sup> · 이윤미<sup>1</sup> · 김주환<sup>2</sup> · 김진숙<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>한국한의학연구원 한약연구본부 한의신약연구그룹, <sup>2</sup>가천대학교 생명과학과

## Screening of Korean Herbal Medicines with Inhibitory Activity on Advanced Glycation End Products Formation (VII)

So-Jin Choi<sup>1</sup>, Young Sook Kim<sup>1</sup>, Yoo Jin Song<sup>1</sup>, Yun Mi Lee<sup>1</sup>, Joo Hwan Kim<sup>2</sup> and Jin Sook Kim<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Korean Medicine-Based Herbal Drug Research Group, Herbal Medicine Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine, 1672Yuseongdae-ro, Yuseong-gu, Daejeon, 305-811, Korea

<sup>2</sup>Department of Life Science, Gachon University, Seongnam, Kyonggi-do 461-701, Korea

**Abstracts** – In this study, 49 Korean herbal medicines have been investigated with an in vitro evaluation system using glycation end products (AGEs) formation inhibitory activity. Of these, 18 herbal medicines ( $IC_{50} < 50 \mu\text{g/ml}$ ) were found to have significant AGEs formation inhibitory activity. Of these, five herbal medicines ( $IC_{50} < 10 \mu\text{g/ml}$ ) were found to have significant AGEs formation inhibitory activity. Particularly, *Mallotus japonicus* (twigs and leaves), *Rhus javanica* (twigs and leaves), *Boehmeria nivea* (whole plants), *Quercus acuta* (stems), and *Eurya japonica* (stems) showed more potent inhibitory activity (approximately 9-37 fold) than the positive control aminoguanidine ( $IC_{50} = 76.47 \mu\text{g/ml}$ ).

**Key words** – Advanced glycation end products (AGEs), Diabetic complications, Korean herbal medicines

당뇨합병증은 당뇨병성 망막증, 신증, 신경병증과 같은 미세혈관 합병증과 뇌혈관, 관상동맥, 말초혈관 질환과 같은 대혈관 합병증으로 나눌 수 있다.<sup>1,2)</sup> 당뇨합병증의 원인으로서는 최종당화산물(advanced glycation end products, AGEs)의 생성, polyol pathway flux의 증가 및 protein kinase C 활성화 등이 주요 발병기전으로 알려져 있다.<sup>3-5)</sup> 최종당화산물은 만성적인 고혈당과 혈액과 조직 내 단백질의 아미노산과 결합하여 Schiff base가 생성되고, 시간이 지나면서 비효소적 반응(non-enzymatic glycation)으로 Amadori adduct가 형성된다. 이 반응은 지속적으로 진행되어 비가역적인 산물인 최종당화산물이 생성된다. 일단 생성된 최종당화산물은 혈당이 정상으로 회복되어도 분해가 되지 않고 단백질과 교차결합(AGEs-protein cross-link)하여 혈액 단백질이나 여러 조직에 축적되어 당뇨 합병증을 가속화하게 된다.<sup>6-9)</sup> 따라서 생체 내에서 최종당화산물의 생성을 저해하거나 이미 생성된 최종당화산물의 단백질과의 교차결합을 억제하여 당뇨합병증을 예방하거나 치료하기 위해 많은 연구들이

진행되고 있다.<sup>10-13)</sup> 본 연구팀에서도 *in vitro* 검색을 통하여 여러 종의 단일 한약재 추출물이 최종당화산물의 생성을 저해하는 것을 확인 하였다.<sup>14-15)</sup> 특히, 선별된 추출물은 1형과 제2형 당뇨 동물 모델에서 당뇨병성 신증의 치료효과가 있으며, 당뇨병성 망막증의 진행을 지연시키는 효능을 확인할 수 있었다.<sup>16-18)</sup> 본 연구는 지난 보고에 이어,<sup>19-24)</sup> 한국에서 자생하는 약용식물 49종의 에탄올 추출물을 대상으로 최종당화산물 생성 저해 활성을 *in vitro*에서 검색하였다.

### 재료 및 방법

**실험재료** – 약용식물은 2010년 6월부터 11월 그리고 2011년 6월부터 7월까지 전국에서 채취되어, 가천대학교 생명과학과 김주환 교수의 감정을 거친 후 실험 재료로 사용되었다(Table I). 사용한 실험 재료의 증거표본은 한국한의학연구원 한약연구본부 한의신약연구그룹 당뇨합병증 연구팀 표본실에 보관중이다.

**추출 및 시료조제** – 분쇄한 시료 200 g에 2 L의 에탄올을 넣고 실온상태에서 3일간 3회 추출하였다. 이를 여과하여 40°C의 수욕 상에서 감압농축을 실시한 후, 동결 건조기에

\*교신저자(E-mail): jskim@kiom.re.kr  
(Tel): +82-42-868-9465

서 건조하였다. 추출물은 실험 수행 전에 감압 하에서 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>를 이용하여 24시간 이상 재건조한 후 DMSO (Sigma, St. Louis, MO, USA)에 용해시켜 stock solution을 조제하였으며 최종 DMSO의 농도가 0.2%가 되도록 15% TWEEN 80 (Sigma, St. Louis, MO, USA)용액으로 희석하여 사용하였다. 추출에 이용한 에탄올 및 그 외 시약은 1급 및 특급시약을 사용하였다.

*In vitro*에서 최종당화산물 생성저해 실험 – Vinson과 Howard<sup>25)</sup>의 방법을 변형하여 실험을 실시하였다. 본 실험에서는 10 mg/ml의 우혈청 알부민(bovine serum albumin, Sigma)을 0.2 M phosphate buffer (pH 7.4)에 용해시키고, 0.2 M의 fructose와 glucose를 처리하였다. 이 때 0.2 M phosphate buffer에 0.02% sodium azide를 넣어 반응기간 동안 박테리아의 생성을 방지하였다. 이 반응액에 추출물 또는 최종당화산물 생성저해제인 aminoguanidine을 넣은 후 37°C에서 7일 동안 반응시켰다. 배양 후에는 spectrofluorometric detector (Bio-TEK, Synergy HT, USA)를 이용하여 형광도를 측정하였다(Ex:350, Em:450 nm). IC<sub>50</sub>값은 n=3으로 하여 계산되었다.

## 결과 및 고찰

최근 당뇨병의 치료방법이 발달됨에 따라 당뇨병 환자의 평균 수명이 연장 되고 급성 대사성 합병증으로 인한 사망

률이 급격하게 감소되고는 있지만, 당뇨병성 만성 합병증의 발생이 증가함으로 인해 당뇨합병증은 당뇨병 치료 그 자체보다 더 큰 문제점으로 지적되고 있다.<sup>26, 27)</sup> 현재까지 알려져 있는 당뇨합병증의 여러 가지 원인 중 하나인 최종당화산물 생성 증가는 신장, 안구, 뇌혈관 세포손상을 유발하여 당뇨합병증 기전을 가속화하게 됨에 따라, 최종당화산물 생성 억제제가 당뇨합병증 예방 및 치료제로 가능성이 제시되었다. 대표적인 최종당화산물의 억제제인 aminoguanidine<sup>28, 29)</sup>은 독성 문제가 제기되어 독성이 없는 안전한 천연물의 검색을 위해 많은 연구들이 진행되고 있다.

본 연구에서도 천연물로부터 당뇨합병증의 진행을 억제하는 약물 검색을 위해, 국내에서 자생하는 약용식물 49종의 에탄올 추출물을 이용하여 최종당화산물 생성 저해 효능을 7일간 반응시킨 후 측정하였다. 양성 대조 약물인 aminoguanidine의 IC<sub>50</sub>값(76.47 µg/ml)을 근거로 하여, 추출물이 IC<sub>50</sub><50 µg/ml이면 효능이 있다고 판단하였다. Table I에서 보여 주는 것과 같이 18종의 식물 추출물에서 IC<sub>50</sub><50 µg/ml로 최종당화산물 생성 저해 효능을 보였고, 그 중에서 5종의 추출물 *Mallotus japonicus*의 가지, 잎(7.10 µg/ml), *Rhus javanica*의 가지, 잎(1.90 µg/ml), *Boehmeria nivea*의 전초(7.27 µg/ml), *Quercus acuta*의 줄기(8.20 µg/ml), *Eurya japonica*의 줄기(4.23 µg/ml)은 IC<sub>50</sub>가 10 µg/ml이하로 aminoguanidine보다 약 9-37배 이상의 우수한 효능이 있음을 알 수 있었다.

**Table I.** Inhibitory activity of the ethanol extracts of the herbal medicines on AGEs formation *in vitro*

Family name	Scientific name	Part used	Conc. (µg/ml)	Inhibition (%)
Anacardiaceae (웃나무과)	<i>Rhus javanica</i> (붉나무)	Twigs and leaves	1	37.28±1.52
			2.5	63.61±2.22
			5	71.72±4.01
Apocynaceae (협죽도과)	<i>Nerium indicum</i> (협죽도)	Stems	25	21.62±6.13
			50	45.72±5.55
			75	55.69±0.53
Apocynaceae (협죽도과)	<i>Nerium indicum</i> (협죽도)	Twigs and leaves	25	11.50±2.32
			50	40.37±5.67
			75	53.71±3.79
Araliaceae (두릅나무과)	<i>Eleutherococcus sessiliflorus</i> (오갈피나무)	Stem	75	35.31±2.89
Celastraceae (노박덩굴과)	<i>Euonymus hamiltonianus</i> (참빛살나무)	Leaves	25	29.06±1.99
			50	47.73±2.77
			75	68.87±3.85
Celastraceae (노박덩굴과)	<i>Euonymus hamiltonianus</i> (참빛살나무)	Twigs	75	12.24±5.54
Commelinaceae (닭의장풀과)	<i>Commelina communis</i> (닭의장풀)	Whole plants	75	45.69±0.35
Compositae (국화과)	<i>Artemisia japonica</i> (제비쭉)	Whole plants	25	33.40±0.79
			50	44.49±2.19
			75	74.97±4.48

Table I. Continued

Family name	Scientific name	Part used	Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	Inhibition (%)
Compositae (국화과)	<i>Crassocephalum crepidioides</i> (주홍서나물)	Whole plants	25	10.06 $\pm$ 1.50
			50	49.32 $\pm$ 3.17
			75	59.22 $\pm$ 1.05
Compositae (국화과)	<i>Youngia japonica</i> (뽕리뱅이)	Whole plants	10	12.46 $\pm$ 3.87
			25	29.86 $\pm$ 5.74
			50	55.38 $\pm$ 3.72
Cornaceae (층층나무과)	<i>Cornus officinalis</i> (산수유)	Twigs and leaves	75	-2.08 $\pm$ 3.75
Cucurbitaceae (박과)	<i>Trichosanthes kirilowii</i> (하늘타리)	Stem and leaves	25	16.73 $\pm$ 4.73
			50	41.73 $\pm$ 2.05
			75	53.00 $\pm$ 0.83
Euphorbiaceae (대극과)	<i>Mallotus japonica</i> (예덕나무)s	Stems	75	31.25 $\pm$ 1.96
Euphorbiaceae (대극과)	<i>Mallotus japonicas</i> (예덕나무)	Twigs and leaves	2.5	15.65 $\pm$ 7.02
			5	39.43 $\pm$ 8.12
			10	68.15 $\pm$ 3.65
Fagaceae (참나무과)	<i>Quercus acuta</i> (붉가시나무)	Leaves	5	33.76 $\pm$ 3.51
			10	49.53 $\pm$ 1.79
			25	62.82 $\pm$ 2.32
Fagaceae (참나무과)	<i>Quercus acuta</i> (붉가시나무)	Stem	2.5	27.52 $\pm$ 1.22
			5	47.48 $\pm$ 1.31
			10	53.21 $\pm$ 2.25
Labiatae (꿀풀과)	<i>Leonurus japonicas</i> (익모초)	Whole plants	25	23.56 $\pm$ 1.68
			50	35.76 $\pm$ 2.43
			75	61.05 $\pm$ 2.76
Labiatae (꿀풀과)	<i>Mosla punctulata</i> (들깨풀)	Whole plants	10	3.62 $\pm$ 1.83
			25	26.51 $\pm$ 3.18
			50	54.23 $\pm$ 4.72
Lardizabalaceae (으름덩굴과)	<i>Akebia quinata</i> (으름덩굴)	Leaves	75	15.66 $\pm$ 1.20
Lardizabalaceae (으름덩굴과)	<i>Akebia quinata</i> (으름덩굴)	Stems	10	12.56 $\pm$ 4.10
			25	35.52 $\pm$ 1.34
			50	59.53 $\pm$ 0.85
Leguminosae (콩과)	<i>Pueraria lobata</i> (쑥)	Stem and leaves	25	22.03 $\pm$ 2.15
			50	41.05 $\pm$ 5.64
			75	69.16 $\pm$ 2.83
Leguminosae (콩과)	<i>Amorpha fruticosa</i> (죽제비싸리)	Leaves	25	27.63 $\pm$ 3.29
			50	42.19 $\pm$ 2.63
			75	76.49 $\pm$ 1.71
Leguminosae (콩과)	<i>Amorpha fruticosa</i> (죽제비싸리)	Stems	75	40.03 $\pm$ 3.13
Leguminosae (콩과)	<i>Robinia pseudoacacia</i> (아까시나무)	Leaves	10	6.93 $\pm$ 6.94
			25	40.49 $\pm$ 6.71
			50	62.34 $\pm$ 2.73
Leguminosae (콩과)	<i>Robinia pseudoacacia</i> (아까시나무)	Twigs	25	25.76 $\pm$ 2.01
			50	31.70 $\pm$ 1.23
			75	65.97 $\pm$ 0.83
Leguminosae (콩과)	<i>Wisteria floribunda</i> (등)	Leaves	75	38.24 $\pm$ 1.36
Leguminosae (콩과)	<i>Wisteria floribunda</i> (등)	Twigs	75	24.72 $\pm$ 1.02
Leguminosae (콩과)	<i>Wisteria floribunda</i> (등)	Flowers	75	36.15 $\pm$ 4.74
Liliaceae (백합과)	<i>Convallaria keiskei</i> (은방울꽃)	Whole plants	75	41.62 $\pm$ 0.47

Table I. Continued

Family name	Scientific name	Part used	Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	Inhibition (%)
Liliaceae (백합과)	<i>Smilax sieboldii</i> (청가시덩굴)	Leaves	25	21.41 $\pm$ 2.20
			50	36.08 $\pm$ 4.22
			75	51.21 $\pm$ 2.62
Liliaceae (백합과)	<i>Smilax sieboldii</i> (청가시덩굴)	Stems	10	14.65 $\pm$ 2.45
			25	23.27 $\pm$ 2.35
			50	50.27 $\pm$ 2.18
Magnoliaceae (목련과)	<i>Magnolia demudate</i> (백목련)	Twigs	5	18.73 $\pm$ 2.22
			10	34.08 $\pm$ 6.37
			25	53.69 $\pm$ 1.10
Moraceae (뽕나무과)	<i>Ficus erecta</i> (천선과나무)	Stems	75	22.38 $\pm$ 2.51
Moraceae (뽕나무과)	<i>Ficus erecta</i> (천선과나무)	Twigs and leaves	75	35.33 $\pm$ 1.28
Moraceae (뽕나무과)	<i>Morus alba</i> (뽕나무)	Fruits	25	26.58 $\pm$ 2.50
			50	38.53 $\pm$ 4.10
			75	52.54 $\pm$ 1.29
Myrsinaceae (자금우과)	<i>Ardisia japonica</i> (자금우)	Whole plants	5	27.77 $\pm$ 5.33
			10	49.93 $\pm$ 3.46
			25	69.80 $\pm$ 1.33
Oleaceae (물푸레나무과)	<i>Ligustrum obtusifolium</i> (쥐똥나무)	Twigs and leaves	25	31.28 $\pm$ 4.01
			50	47.73 $\pm$ 3.59
			75	50.73 $\pm$ 0.44
Oleaceae (물푸레나무과)	<i>Forsythia koreana</i> (개나리)	Leaves	10	27.53 $\pm$ 1.10
			25	48.90 $\pm$ 0.99
			50	62.45 $\pm$ 1.58
Pinaceae (소나무과)	<i>Pinus densiflora</i> (소나무)	Twigs and leaves	10	16.31 $\pm$ 3.94
			25	31.82 $\pm$ 1.52
			50	57.55 $\pm$ 2.96
Staphyleaceae (고추나무과)	<i>Euscaphis japonica</i> (말오줌때)	Stems	75	40.61 $\pm$ 0.94
Staphyleaceae (고추나무과)	<i>Euscaphis japonica</i> (말오줌때)	Twigs and leaves	75	36.18 $\pm$ 1.99
Styracaceae (대쪽나무과)	<i>Styrax obassia</i> (쪽동백나무)	Stems	75	45.34 $\pm$ 2.97
Styracaceae (대쪽나무과)	<i>Styrax obassia</i> (쪽동백나무)	Twigs and leaves	10	31.35 $\pm$ 2.36
			25	44.65 $\pm$ 0.67
			50	56.34 $\pm$ 1.27
Theaceae (차나무과)	<i>Eurya japonica</i> (사스레피나무)	Twigs and leaves	5	27.32 $\pm$ 2.07
			10	43.23 $\pm$ 0.92
			25	56.24 $\pm$ 0.80
Theaceae (차나무과)	<i>Camellia japonica</i> (동백나무)	Stems	10	32.46 $\pm$ 1.29
			25	40.74 $\pm$ 0.82
			50	59.39 $\pm$ 2.18
Theaceae (차나무과)	<i>Camellia japonica</i> (동백나무)	Leaves	10	44.16 $\pm$ 1.81
			25	49.28 $\pm$ 1.09
			50	75.05 $\pm$ 1.48
Theaceae (차나무과)	<i>Eurya japonica</i> (사스레피나무)	Stem	1	24.21 $\pm$ 1.41
			2.5	34.18 $\pm$ 2.29
			5	56.93 $\pm$ 1.44
Urticaceae (췘기풀과)	<i>Boehmeria spicata</i> (췘깨잎나무)	Whole plants	25	21.60 $\pm$ 1.37
			50	36.33 $\pm$ 2.38
			75	56.85 $\pm$ 2.22
Urticaceae (췘기풀과)	<i>Boehmeria nivea</i> (모시풀)	Whole plants	2.5	15.07 $\pm$ 2.85
			5	35.11 $\pm$ 3.78
			10	69.23 $\pm$ 4.62
			55.5	43.92 $\pm$ 0.37
	Aminoguanidine (Positive Control)		74	50.86 $\pm$ 2.17
			92.5	54.91 $\pm$ 0.75

IC<sub>50</sub> values were calculated from the dose inhibition curve.

**Table II.** IC<sub>50</sub> values of the herbal medicines on AGEs formation *in vitro*

Family name	Scientific name	Part used	IC <sub>50</sub> (µg/ml)
Anacardiaceae (웃나무과)	<i>Rhus javanica</i> (붉나무)	Twigs and leaves	1.90±0.08
Apocynaceae (헝죽도과)	<i>Nerium indicum</i> (헝죽도)	Stems	> 50
Apocynaceae (헝죽도과)	<i>Nerium indicum</i> (헝죽도)	Twigs and leaves	> 50
Araliaceae (두릅나무과)	<i>Eleutherococcus sessiliflorus</i> (오갈피나무)	Stem	> 50
Celastraceae (노박덩굴과)	<i>Euonymus hamiltonianus</i> (참빛살나무)	Leaves	> 50
Celastraceae (노박덩굴과)	<i>Euonymus hamiltonianus</i> (참빛살나무)	Twigs	> 50
Commelinaceae (닭의장풀과)	<i>Commelina communis</i> (닭의장풀)	Whole plants	> 50
Compositae (국화과)	<i>Artemisia japonica</i> (제비쭉)	Whole plants	49.04±2.39
Compositae (국화과)	<i>Crassocephalum crepidioides</i> (주홍서나물)	Whole plants	> 50
Compositae (국화과)	<i>Youngia japonica</i> (뽕리뱅이)	Whole plants	45.09±4.49
Cornaceae (층층나무과)	<i>Cornus officinalis</i> (산수유)	Twigs and leaves	> 50
Cucurbitaceae (박과)	<i>Trichosanthes kirilowii</i> (하늘타리)	Stem and leaves	> 50
Euphorbiaceae (대극과)	<i>Mallotus japonica</i> (예덕나무)	Stems	> 50
Euphorbiaceae (대극과)	<i>Mallotus japonicas</i> (예덕나무)	Twigs and leaves	7.10±0.79
Fagaceae (참나무과)	<i>Quercus acuta</i> (붉가시나무)	Leaves	14.27±1.52
Fagaceae (참나무과)	<i>Quercus acuta</i> (붉가시나무)	Stem	8.20±0.61
Labiatae (꿀풀과)	<i>Leonurus japonicas</i> (익모초)	Whole plants	> 50
Labiatae (꿀풀과)	<i>Mosla punctulata</i> (들깨풀)	Whole plants	22.58±1.52
Lardizabalaceae (으름덩굴과)	<i>Akebia quinata</i> (으름덩굴)	Leaves	> 50
Lardizabalaceae (으름덩굴과)	<i>Akebia quinata</i> (으름덩굴)	Stems	40.63±0.55
Leguminosae (콩과)	<i>Pueraria lobata</i> (췌)	Stem and leaves	> 50
Leguminosae (콩과)	<i>Amorpha fruticosa</i> (족제비싸리)	Leaves	> 50
Leguminosae (콩과)	<i>Amorpha fruticosa</i> (족제비싸리)	Stems	> 50
Leguminosae (콩과)	<i>Robinia pseudoacacia</i> (아까시나무)	Leaves	38.22±3.12
Leguminosae (콩과)	<i>Robinia pseudoacacia</i> (아까시나무)	Twigs	> 50
Leguminosae (콩과)	<i>Wisteria floribunda</i> (등)	Leaves	> 50
Leguminosae (콩과)	<i>Wisteria floribunda</i> (등)	Twigs	> 50
Leguminosae (콩과)	<i>Wisteria floribunda</i> (등)	Flowers	> 50
Liliaceae (백합과)	<i>Convallaria keiskei</i> (은방울꽃)	Whole plants	> 50
Liliaceae (백합과)	<i>Smilax sieboldii</i> (청가시덩굴)	Leaves	> 50
Liliaceae (백합과)	<i>Smilax sieboldii</i> (청가시덩굴)	Stems	> 50
Magnoliaceae (목련과)	<i>Magnolia denudate</i> (백목련)	Twigs	21.99±0.26
Moraceae (뽕나무과)	<i>Ficus erecta</i> (천선과나무)	Stems	> 50
Moraceae (뽕나무과)	<i>Ficus erecta</i> (천선과나무)	Twigs and leaves	> 50
Moraceae (뽕나무과)	<i>Morus alba</i> (뽕나무)	Fruits	> 50
Myrsinaceae (자금우과)	<i>Ardisia japonica</i> (자금우)	Whole plants	13.67±1.54
Oleaceae (물푸레나무과)	<i>Ligustrum obtusifolium</i> (취퐁나무)	Twigs and leaves	> 50
Oleaceae (물푸레나무과)	<i>Forsythia koreana</i> (개나리)	Leaves	32.79±0.86
Pinaceae (소나무과)	<i>Pinus densiflora</i> (소나무)	Twigs and leaves	42.75±2.12
Staphyleaceae (고추나무과)	<i>Euscaphis japonica</i> (말오줌때)	Stems	> 50
Staphyleaceae (고추나무과)	<i>Euscaphis japonica</i> (말오줌때)	Twigs and leaves	> 50
Styracaceae (대쪽나무과)	<i>Styrax obassia</i> (쪽동백나무)	Stems	> 50
Styracaceae (대쪽나무과)	<i>Styrax obassia</i> (쪽동백나무)	Twigs and leaves	37.94±1.48
Theaceae (차나무과)	<i>Eurya japonica</i> (사스레피나무)	Twigs and leaves	19.48±0.57
Theaceae (차나무과)	<i>Camellia japonica</i> (동백나무)	Stems	36.94±2.06
Theaceae (차나무과)	<i>Camellia japonica</i> (동백나무)	Leaves	20.57±1.45
Theaceae (차나무과)	<i>Eurya japonica</i> (사스레피나무)	Stem	4.23±0.14
Urticaceae (췌기풀과)	<i>Boehmeria spicata</i> (췌기잎나무)	Whole plants	> 50
Urticaceae (췌기풀과)	<i>Boehmeria nivea</i> (모시풀)	Whole plants	7.27±0.57
	Aminoguanidine (Positive Control)		76.47

IC<sub>50</sub> values were calculated from the dose inhibition curve.

대극과의 *M. japonicas* (예덕나무)는 수피가 활성산소를 억제하여 노화방지 활성이 보고되었다.<sup>30-32)</sup> 옻나무과의 *R. javanica* (붉나무)는 한방에서 이질, 설사 등의 수습약으로 사용하고 있는 식물로서 항산화 작용이 보고되었다.<sup>33,34)</sup> 썩기풀과의 *B. nivea* (모시풀) 잎에는 비타민, 무기질, polyphenol 등 다양한 생리활성 성분이 함유되어 있어 free radical 소거 활성을 보여 항산화, 항암, 항균 작용이 보고되었다.<sup>35-37)</sup> 참나무과의 *Q. acuta* (붉가시나무)는 polyphenol 화합물과 flavonoid 함량이 높아 항산화, 항염 효과 그리고 혈액암 세포주인 HL-60 세포의 증식 억제에도 효과가 있다고 보고되었다.<sup>38)</sup> 차나무과에 속하는 *E. japonica* (사스레피나무)는 본 연구팀의 연구 결과 사스레피나무의 가지와 잎이 알도즈 환원효소를 억제하여 당뇨병 백내장을 예방한다는 보고에 뒷받침되어 당뇨병증의 예방에 효과가 있다고 보고되었다.<sup>39)</sup>

위 언급된 5종의 약용 식물은 양성 대조 약물 보다 9-37 배 이상 최종당화산물 생성 억제 효능이 우수한 것으로 확인되었으므로, 전임상 실험을 통해 *in vivo* 효능 확인이 필요하다고 생각한다. 본 연구 결과는 국내 약용식물로부터 안전하고 효능이 좋은 최종당화산물 생성 저해제 후보를 발굴하기 위한 기초 자료로 활용될 수 있으며, 당뇨에 의해 나타나는 합병증 치료제 개발의 기반을 구축하는데 기여할 수 있을 것이다.

## 결 론

기원이 확인된 국내산 약용식물 49종의 에탄올 추출물이 *in vitro*에서 최종당화산물 생성저해 효능이 검색되었다. 그 결과 18종이 양성대조군인 aminoguanidine보다 우수한 효능이 있음을 확인하였고, 그 중 *M. japonicus* (가지, 잎), *R. javanica* (가지, 잎), *B. nivea* (전초), *Q. acuta* (줄기), *E. japonica* (줄기) 등 5종의 추출물은 양성대조군(aminoguanidine) 보다 9-37배 억제 효능이 우수한 것으로 나타났다.

## 사 사

본 연구는 한국한의학연구원 기관고유사업(K11040, K12040)의 지원으로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

## 인용문헌

- Pipie, A. and Vanheyninger, R. (1964) Effect of diabetes on the content of sorbitol, glucose, fructose and inositol in the human lens. *Exp. Eye Res.* **3**: 124-131.
- Heath, H. and Hamlett, Y. C. (1976) The sorbitol pathway: effect of streptozotocin induced diabetes and the feeding of a sucrose rich diet on glucose, sorbitol and fructose in the retina blood and liver of rats. *Diabetologia* **12**: 43-46.
- Sakurai, T. and Tsuchiya, S. (1988) Superoxide production from nonenzymatically glycosylated protein. *FEBS Lett.* **236**: 406-410.
- Shinohara, R., Mano, T., Nagasaka, A., Sawai, Y., Uchimura, K., Hayashi, R., Hayakawa, N., Nagata, M., Makino, M., Kakizawa, H., Itoh, Y., Nakai, A. and Itoh, M. (1998) Effects of thyroid hormone on the sorbitol pathway in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biochim. Biophys. Acta* **1425**: 577-586.
- Bucala, R., Cerami, A. and Vlassara, H. (1995) Advanced glycosylation end products in diabetic complications. *Diabetes Rev.* **3**: 258-268.
- Larkins, R. G. and Dunlop, M. E. (1992) The link between hyperglycaemia and diabetic nephropathy. *Diabetologia* **35**: 499-504.
- Ahmed, N. (2005) Advanced glycation endproducts-role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **67**: 3-21.
- Yokozawa, T., Nakagawa, T. and Terasawa, K. (2001) Effects of oriental medicines on the production of advanced glycation endproducts. *J. Trad. Med.* **18**: 107-112.
- Huebschmann, A. G., Vlassara, H., Regensteiner, J. G. and Reusch, J. (2006) Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care* **29**: 1420-1432.
- Rahbar, S. and Figarola, J. L. (2003) Novel inhibitors of advanced glycation endproducts. *Arch. Biochem. Biophys.* **419**: 63-79.
- Wilkinson-Berka, J. L., Kelly, D. J., Koerner, S. M., Jaworski, K., Davis B., Thallas, V. and Cooper, M. E. (2002) ALT-946 and aminoguanidine, inhibitors of advanced glycation, improve severe nephropathy in the diabetic transgenic (mREN-2) 27 rat. *Diabetes* **51**: 3283-3289.
- Peppas, M., Brem, H., Cai, W., Zhang, J. G., Basgen, J., Li, Z., Vlassara, H. and Uribarri, J. (2006) Prevention and reversal of diabetic nephropathy in db/db mice treated with alagebrium (ALT-711). *Am. J. Nephrol.* **26**: 430-436.
- Yang, S., Litchfield, J. E. and Baynes, J. W. (2003) AGE breakers cleave model compounds, but do not break maillard crosslinks in skin and tail collagen from diabetic rats. *Arch. Biochem. Biophys.* **412**: 42-46.
- Kim, C. S., Jang, D. S., Kim, J. H., Lee, G. Y., Lee, Y. M., Kim, Y. S. and Kim, J. S. (2008) Inhibitory effects of the seeds of *Cornus officinalis* on AGEs formation and AGEs-induced protein cross-linking. *Kor. J. Pharmacogn.* **39**: 249-254.
- Lee, G. Y., Jang, D. S., Lee, Y. M., Kim, Y. S. and Kim, J. S. (2008) Constituents of the seeds of *Cornus officinalis* with inhibitory activity on the formation of advanced glycation end products (AGEs). *J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem.* **51**: 316-320.
- Kim, Y. S., Lee, Y. M., Kim, C. S., Sohn, E. J., Jang, D. S. and Kim, J. S. (2006) Inhibitory effect of KIOM, a new herbal prescription, on AGEs formation and expression of

- type IV collagen and TGF- $\beta$ 1 in STZ-induced diabetic rats. *Kor. J. Pharmacogn.* **37**: 103-109.
17. Jung, D. H., Kim, Y. S. and Kim, J. S. (2009) KIOM-79 prevents S100b-induced TGF- $\beta$ 1 and fibronectin expression in mouse mesangial cells. *J. Ethnopharmacol.* **125**: 374-379.
  18. Sohn, E. J., Kim, Y. S., Kim, C. S., Lee, Y. M. and Kim, J. S. (2009) KIOM-79 prevents apoptotic cell death and AGEs accumulation in retinas of diabetic db/db mice. *J. Ethnopharmacol.* **121**: 171-174.
  19. Jang, D. S., Lee, Y. M., Kim, Y. S. and Kim, J. S. (2006) Screening of Korean traditional herbal medicines with inhibitory activity on advanced glycation end products (AGEs) formation. *Kor. J. Pharmacogn.* **37**: 48-52.
  20. Lee, Y. M., Kim, Y. S., Kim, J. M., Jang, D. S., Kim, J. W., Yoo, J. L. and Kim, J. S. (2008) Screening of Korean herbal medicines with inhibitory activity on advanced glycation end products (AGEs) formation (II). *Kor. J. Pharmacogn.* **39**: 223-227.
  21. Jeong, I. H., Kim, J. M., Jang, D. S., Kim, J. H., Cho, J. H. and Kim, J. S. (2009) Screening of Korean herbal medicines with inhibitory activity on advanced glycation end products (AGEs) formation (III). *Kor. J. Pharmacogn.* **40**: 382-387.
  22. Kim, J. M., Kim, Y. S., Kim, J. H., Yoo, J. M. and Kim, J. S. (2009) Screening of herbal medicines from China and Vietnam with inhibitory activity on advanced glycation end products (AGEs) formation (IV). *Kor. J. Pharmacogn.* **40**: 388-393.
  23. Kim, Y. S., Choi, S. H. Kim, J. H. and Kim, J. S. (2011) Screening of herbal medicines from China with inhibitory activity on advanced glycation end products (AGEs) formation (V). *Kor. J. Pharmacogn.* **42**: 46-53.
  24. Lee, Y. M., Kim, Y. S., Kim, J. H. and Kim, J. S. (2011) Screening of herbal medicines from China with inhibitory activity on advanced glycation end products (AGEs) formation (VI). *Kor. J. Pharmacogn.* **42**: 161-168.
  25. Vinson, J. A. and Howard, T. B. (1996) Inhibition of protein glycation and advanced glycation endproducts by ascorbic acid and other vitamins and nutrients. *J. Nutr. Biochem.* **7**:659-663.
  26. Strowig, S. and Raskin, P. (1992) Glycemic control and diabetic complications. *Diabetes Care* **15**: 1126-1140.
  27. Yki-Jarvinen, H. (1990) Acute and chronic effects of hyperglycemia on glucose metabolism. *Diabetologia* **33**: 579-585.
  28. Edelstein, D. and Brownlee, M. (1992) Mechanistic studies of advanced glycosylation end product inhibition by aminoguanidine. *Diabetes* **41**: 26-29.
  29. Soulis, T., Cooper, M. E., Bucala, R. and Jerums, G. (1996) Effects of aminoguanidine in preventing experimental diabetic nephropathy are related to the duration of treatment. *Kidney Int.* **50**: 627-634.
  30. Ahn, Y. S., Shin, D. H. and Kim, Y. S. (2000) Inhibitory effect of major food components on the activity of antimicrobial active substance from n-hexane fraction of *Mallotus japonicus* Muell on *Listeria monocytogenes*. *Kor. J. Food Sci. Technol.* **32**: 469-476.
  31. Ahn, Y. S., Shin, D. H., Baek, N. I., Seong, R. S. and Woo, G. J. (2001) Isolation and identification of antimicrobial active substance from *Mallotus japonicus* Muell on *Listeria monocytogenes*. *Kor. J. Food Sci. Technol.* **33**: 271-277.
  32. Lee, K. T., Lee, J. N., Ahn, G. W., Jeong, J. H. and Jo, B. K. (2004) The study on the anti-aging effects of *Mallotus japonicus* bark extracts. *J. Soc. Cosmet. Scientists Kroea* **30**: 445-448.
  33. Choi, U., Shin, D. H., Chang, Y. S. and Shin, J. I. (1992) Antioxidant activity of ethanol extract from *Rhus javanica* Linne on edible oil. *Kor. J. Food Sci. Technol.* **24**: 320-325.
  34. Oh, J. Y., Choi, U., Kim, Y. S. and Shin, D. H. (2003) Isolation and identification of antioxidant components from bark of *Rhus javanica* Linne. *Kor. J. Food Sci. Technol.* **35**: 726-732.
  35. Lee, Y. R., Nho, J. W., Hwang, I. G., Kim, Y. J., Lee, Y. J. and Jeong, H. S. (2009) Chemical composition and antioxidant activity of Ramie leaf (*Boehmeria nivea* L.). *Food Sci. Biotechnol.* **8**: 1096-1099.
  36. Nho, J. W., Hwang, I. G., Kim, H. Y., Lee, Y. R., Woo, K. S. and Hwang, B. Y. (2010) Free radical scavenging, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitory, and *in vitro* anticancer activity of Ramie (*Boehmeria nivea*) leaves extracts. *Food Sci. Biotechnol.* **19**: 383-390.
  37. Moon, Y. G. and Heo, M. S. (2007) Screening of antioxidant and antibacterial activity from methanol extracts of indigenous plants, Jeju-island. *Kor. J. Biotechnol.* **22**: 78-83.
  38. Kim, M. B., Hyun, S. H., Kang, M. A., Ko, Y. H. and Lim, S. B. (2008) Integral antioxidative capacity of extracts by pressurized organic solvent from natural plants in Jeju. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* **37**: 1491-1496.
  39. Lee, Y. M., Kim, N. H., Kim, J. M., Kim, Y. S. and Kim, J. S. (2008) Screening in inhibitory effect on aldose reductase of Korean herbal medicines and preventive effect of *Catalpa bignonioides* against xylose-induced lens opacity (?). *Kor. J. Pharmacogn.* **39**: 165-173.

(2012. 9. 24 접수; 2012. 10. 31 심사; 2012. 12. 7 게재확정)