

## 고지방식이로 비만이 유도된 마우스에서 황정 주정 추출물의 항비만 효과

고종희 · 전우진 · 권혁상 · 연승우\* · 강재훈  
일동제약(주) 중앙연구소

### Anti-obesity Effects of Ethanolic Extract of *Polygonatum sibiricum* Rhizome in High-fat Diet-fed Mice

Jong-Hee Ko, Woo-Jin Jeon, Hyuk-Sang Kwon, Seung-Woo Yeon\*, and Jae-Hoon Kang  
Research Laboratories, Ildong Pharmaceutical Co., Ltd.

**Abstract** We investigated the anti-obesity effects of ethanolic extract (ID1216) of *Polygonatum sibiricum* rhizome and its potential underlying mechanism in an animal model. ID1216 treatment decreased body weight gain and white adipose tissue weight in the prevention study. The mRNA levels of sirtuin-1 (SIRT1), peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$  (PGC1 $\alpha$ ), and peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) significantly increased in the epididymal white adipose tissue of ID1216-administered mice. The stimulation effects of ID1216 on these gene expressions were also observed in a cell-based assay using differentiated 3T3-L1 adipocytes. In addition, similar to orlistat, ID1216 treatment improved weight gain and reduced epididymal fat in the treatment model. These results suggest that ID1216 has potential as an anti-obesity agent by modulating the expression of genes related to thermogenesis, lipid metabolism and fatty acid oxidation.

**Keywords:** obesity, *Polygonatum sibiricum*, sirtuin-1

## 서 론

비만은 에너지 불균형이 원인이 되어 나타나는 질병으로 선진국을 중심으로 유행률이 점차 증가하고 있다. 비만에 의한 경제적·사회적 비용은 2조 달러에 이를 정도이며(1), 이는 비만이 심혈관계 질환, 대사성질환, 암, 치매 등 다양한 질환과 밀접한 관계에 있기 때문이다. 비만은 지방이 축적되는 부위에 따라 내장형 비만과 피하형 비만으로 나뉠 수 있으며 이 중 내장형 비만은 당뇨, 고혈압, 고지혈증과 같은 성인병과 밀접한 관련이 있다고 알려져 있다(2,3). 비만에 대한 관심이 높아지면서 이를 치료하기 위한 다양한 약물이 출시되었으나 대부분 효능이 미미하거나 심각한 부작용이 있어 사용이 제한적인 상황이다. 더욱이 최근 대표적인 비만치료제인 식욕억제제 Sibutramine이 안전성 문제로 시장에서 퇴출되고 지방흡수억제제인 Orlistat도 심각한 간손상이 보고되면서(4) 비만치료제의 부작용 문제가 크게 대두되고 있으며, 이에 따라 안전성이 확보된 체지방 조절 소재에 대한 관심이 높아지고 있는 상황이다.

백합과(Liliaceae)에 속하는 다년생 초본의 뿌리줄기인 황정(*Polygonati Rhizoma*)은 중국, 일본과 한국에서 주로 서식하며 이의 대표적인 종으로는 충충갈고리동글레(*Polygonatum sibiricum*), 진황정(*Polygonatum falcatum*), 전황정(*Polygonatum kingianum*),

또는 다화황정(*Polygonatum cyrtoneuma*)이 있다. 황정은 봄과 가을에 채취해서 약뿌리를 제거하고 깨끗이 씻어 끊는 물에 데치거나 썰서 건조하여 사용하는 생약으로 예로부터 자양, 강장에 이용되어 왔으며, 허약증상, 영양불량, 폐결핵으로 인한 기침 등에 약재로 사용되어왔다(5). 특히 예로부터 당뇨 치료제로 민간에서 사용되어왔던 *P. sibiricum* rhizome의 추출물이 최근 랫드의 간에서 glucose transporter 2 (GLUT-2) 발현을 조절하여 혈당강하 효과가 있음이 보고 되었고(6) 또한 대사질환 개선을 포함한 항노화, 감염증에 대한 예방효과(7),  $\beta$ -amyloid (1-42)에 대한 신경세포보호효과(8), 항산화 효과(9) 등과 같은 다양한 생리활성기능을 가진 것으로 보고되고 있다. 주요 성분으로 다양한 steroidal saponins, flavonoids와 alkaloids가 보고되고 있으며 특히 항산화, 항염, 항암과 혈당강하작용 등 다양한 약리 활성이 있는 kaempferol이 포함되어 있어(10-13) 만성질환 예방을 위한 기능성 식품 소재로 관심의 대상이 되고 있다.

선행연구에서 *P. sibiricum* rhizome을 80% 알코올로 추출하여 제조한 ID1216이 비만예방동물모델에서 체중 증가를 억제하고 당내성 개선 효과가 있음을 확인하였으며(14), 본 연구를 통해 ID1216이 비만 및 대사성 질환을 조절하는 것으로 알려진 sirtuin-1 (SIRT1), peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$  (PGC1 $\alpha$ ), peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) 등의 관련된 지표에 미치는 영향을 분자생물학적인 방법으로 확인하고 비만치료모델에서 ID1216의 효능을 입증하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 황정 알코올 추출물 제조

훈증과 건조과정을 거친 *P. sibiricum* rhizome을 HMAX (Jecheon, Korea)에서 구입한 후 80% 알코올로 환류 조건에서

\*Corresponding author: Seung-Woo Yeon, Research Laboratories, ILDONG Pharmaceutical Co. Ltd., Hwaseong, Gyeonggi 18449, Korea  
Phone: 82-31-371-2811  
Fax: 82-31-271-2900  
E-mail: swyeon@ildong.com  
Received March 27, 2015; revised April 16, 2015;  
accepted April 17, 2015

80°C에서 4시간 동안 추출하였고 여과 후 남은 생약 잔사를 2시간 동안 동일한 조건으로 재추출하였다. 회전진공농축기를 이용하여 농축하고 건조 과정을 거쳐서 최종적으로 수율 20.3%로 80% 알코올 추출물을 제조하였고 이를 ID1216으로 명명하였다.

### 3T3-L1 지방세포 분화 유도 및 유전자 발현 측정

3T3-L1 지방전구세포는 한국 세포주 은행(Seoul, Korea)에서 구입하여 사용하였으며 Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM) 배지에 10% Fetal Bovine Serum (FBS)와 항생제를 넣어 37°C, 5% 이산화탄소 조건으로 배양하였다. 3T3-L1 지방전구세포가 100% 성장된 뒤 2일 후에 1.7 µM 인슐린, 0.5 mM 1-methyl-3-isobutylxanthine과 1 µM dexamethasone이 포함된 배지로 교체하여 분화를 유도하였다. 2일 뒤에 1.7 µM 인슐린이 포함된 배지로 교체하여 2일간 배양한 뒤에 FBS만 포함된 DMEM 배지로 교체하였다. 3일 뒤에 새로운 배지로 교체하고 추가로 3일 동안 배양한 뒤에 dimethyl sulfoxide (DMSO)에 용해시킨 ID1216을 50 µg/mL로 처리하고 30시간 뒤에 TRIsure (Bioline, London, UK)로 세포에서 RNA를 추출하였다. M-MLV reverse transcriptase (Promega, Madison, WI, USA)로 cDNA를 합성한 뒤에 IQ™ SYBR® Green Supermix (Bio-Rad, Hercules, CA, USA)를 사용하여 Peltier Thermal Cycler (Bio-Rad)로 반응해 해당 유전자의 발현을 측정하였다. 사용한 primer는 Table 1과 같다. 증합효소 연쇄반응의 조건은 95°C에서 3분 동안 초기 활성화한 뒤에 95°C에서 15초, 60°C에서 20초, 72°C에서 30초 반응을 50회 반복하였다. 각 유전자의 발현량은 GAPDH 발현량으로 보정하여 산출하였다.

### 단회 투여 동물모델

모든 동물 시험은 일동제약(주) 동물윤리위원회에 의한 가이드라인에 따라 시행되었다. 수컷 C57BL/6J (Central Lab Animal Inc., Seoul, Korea)를 구입한 후 실험실에서 일주일간 순화시켰다. 8마리의 마우스를 16시간 절식 후 4마리에는 Phosphate-Buffered Saline (PBS)로 현탁한 ID1216을 500 mg/kg로 각 마우스에 경구 투여하고, 다른 4마리는 PBS만을 경구투여하여 8시간 뒤에 부고환지방조직을 적출하였다. 적출된 조직에서 TRIsure로 RNA를 추출하였다. M-MLV reverse transcriptase로 cDNA를 합성한 뒤에 IQ™ SYBR® Green Supermix를 사용하여 Peltier Thermal Cycler로 반응해 SIRT1과 PGC1α 유전자의 발현을 측정하였다. 증합효소 연쇄반응의 조건은 95°C에서 3분 동안 초기 활성화한 뒤에 95°C에서 15초, 60°C에서 20초, 72°C에서 30초 반응을 50회 반복하였다. 각 유전자의 발현량은 GAPDH 발현량으로 보정하여 산출하였다.

### 비만예방동물모델

선행연구(14)의 방법과 동일하게 고지방식이로 비만을 유도하면서 ID1216을 투약하였다. 수컷 C57BL/6J를 구입한 뒤 일주일간 실험실에서 순화하고 8마리씩 정상식이군(ND), 고지방식이군(HF), orlistat 24 mg/kg로 투약하는 고지방식이군, ID1216 250 mg/kg 투약하는 고지방식이군, ID1216 1000 mg/kg 투약하는 고지방식이군, 총 5군으로 무작위 분리하였다. 부형제는 orlistat과 동일한 0.3% Tween80를 사용하였다. 정상식이군은 Picolab Rodent diet 20 (PicoLab, St. Louis, MO, USA)를 사용하였고, 고지방식이는 지방 함량이 40%인 Research Diets 사(New Brunswick, NJ, USA)의 제품을 이용하여 8주간 하루에 한 번씩 경구로 약물을 투약하였다. 체중은 일주일에 한 번, 섭취량은 일주일에 두 번 측정하였고 시험이 종료된 후 부고환지방조직을 적출하여 측정하였다. 적출한 부고환지방조직에서 TRIsure로 RNA를 추출하여 cDNA를 합성하고 IQ™ SYBR® Green Supermix를 이용하여 SIRT1과 PGC1α의 발현을 측정하였다.

### 비만치료모델

수컷 C57BL/6J (SLC Inc., Shizuoka, Japan)를 반입 후 2주 순화하고 60% 지방으로 구성된 고지방식이(Research Diets)를 10주간 급여하여 비만모델을 제작하였다. 평균 체중이 43 g에 도달한 후 고지방식이군(HF), orlistat 24 mg/kg 투여군, ID1216 100 mg/kg 투여군, ID1216 300 mg/kg 투여군과 ID1216 1000 mg/kg 투여군으로 군당 12마리씩 군을 분리하였고, 정상식이군(ND)도 함께 비교하였다. 8주 동안 하루에 한 번씩 해당 약물을 경구 투여하였다. 시험 기간 동안 체중과 섭취량을 일주일에 두 번 측정하였고 시험이 종료된 후에 부고환지방조직을 적출하여 중량을 측정하였다.

### 통계처리

실험 결과는 평균과 표준편차로 나타내었고, 유의성 검정을 위해서 Student's *t*-test 방법을 이용하여 통계적 분석을 실시하고 *p* < 0.05 수준에서 통계적인 유의성을 검증하였다.

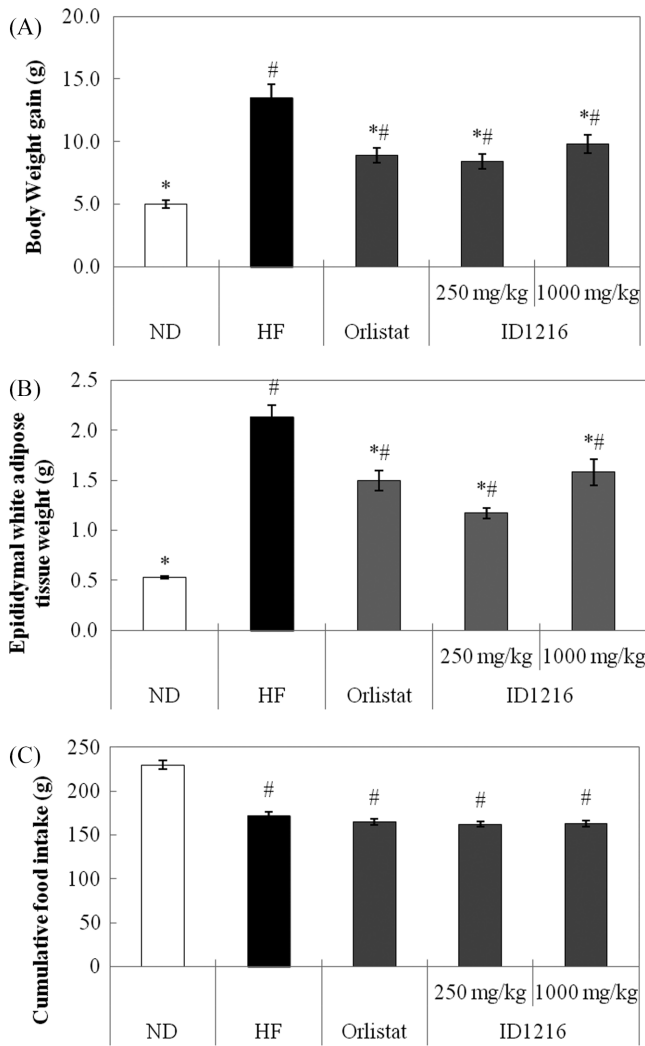
## 결과 및 고찰

### ID1216의 비만예방모델에서 유전자 발현에 미치는 영향

본 연구는 선행 연구에서 확인한 ID1216의 고지방식이에 의한 비만을 예방하는 효과의 기전을 규명하기 위해 시행되었다. 고지방식이를 섭취하는 실험동물에 ID1216을 250 mg/kg와 1000 mg/kg 용량으로 매일 8주간 투약 후 각 군의 체중 증가량과 섭취량을 측정하였다. 8주 뒤 정상식이군이 초기 체중에 비해 5.0±0.3

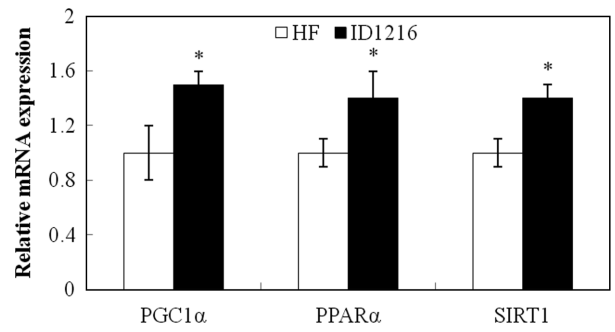
Table 1. PCR primer sequences used in the experiment

Gene	Direction	Primer sequence
SIRT1	Forward	5'-TGACTTCAGATCAAGAGATGGTATTTATG-3'
	Reverse	5'-TGGCTTGAGGATCTGGGAGAT-3'
PPARα	Forward	5'-TGACTTCAGATCAAGAGATGGTATTTATG-3'
	Reverse	5'-TGGCTTGAGGATCTGGGAGAT-3'
PGC1α	Forward	5'-CGATGTGTCGCCTTCTTGCT-3'
	Reverse	5'-CGAGAGCGCATCCTTTGG-3'
GAPDH	Forward	5'-AGACTCCACGACATACTCAGCAC-3'
	Reverse	5'-ACGGCAAATCAACGGCACAG-3'



**Fig. 1. Prevention of weight gain and effects on food intake of ID1216 in high-fat diet induced obesity model after 8 weeks.** (A) Changes in body weight gain at 8 weeks. (B) Epididymal white adipose tissue. (C) Cumulative food intake. Data are expressed as mean±SEM of 8 mice per group. \**p*<0.05 compared with the HF group; #*p*<0.05 compared with the ND group. ND: Normal diet, HF: High-fat diet, Orlistat: orlistat 24 mg/kg, ID1216: 250 and 1000 mg/kg, respectively.

g 증가한 것과 비교하여 고지방식이군은 13.5±1.1g으로 유의적으로 증가하여 고지방식으로 인하여 비만이 유도되었음을 확인하였고, ID1216 250 mg/kg 투여군은 8.4±0.6 g, 1000 mg/kg 투여군은 9.8±0.7 g 증가하였고 orlistat을 투여한 군은 8.9±0.6 g 증가하여 시험군 모두 고지방식이군에 비해 체중 증가량이 유의적으로 적었다(Fig. 1A). 시험 종료 후 부고환조직을 적출하여 중량을 측정할 결과 정상식이군의 부고환조직의 무게가 0.5±0.0 g이었고 고지방식이군의 무게는 2.1±0.1 g으로 고지방식이군에서 유의적으로 증가하였다. 또한 orlistat, ID1216 250 mg/kg와 1000 mg/kg 투여군은 각각 1.5±0.1, 1.2±0.1, 1.6±0.1 g로 고지방식이군보다 유의적으로 적어 체중 변화와 일치하는 결과를 확인하였다(Fig. 1B). 이에 반해, 고지방식을 섭취한 군들 간의 총식이섭취량은 차이가 없었기 때문에(Fig. 1C), ID1216과 orlistat 투여군의 체중 증가 억제와 부고환조직의 중량 증가 억제는 사료 섭취량과 관련이 없는 것으로 추정된다. ID1216 투여군 간 용량 의존적인 효과가 나



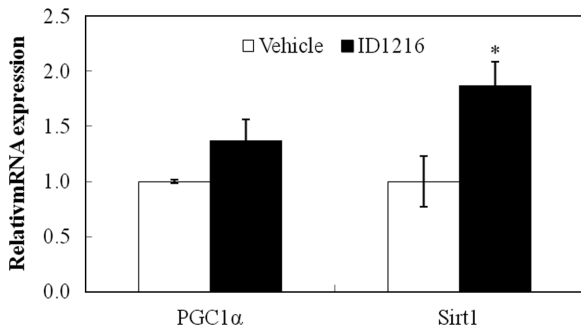
**Fig. 2. Effects of ID1216 on the expression of PGC1α, PPARα, and SIRT1 in high-fat diet induced obesity model.** RNA was extracted from the epididymal white adipose tissue of obese mice administered with or without ID1216 (1000 mg/kg). The relative mRNA levels were analyzed by quantitative RT-PCR. The values indicated relative mRNA levels compared to the HF (High-fat diet) group. Data are means±SEM (*n*=8). \**p*<0.05 vs. HF.

타나지 않는 것은 생약 추출물의 특성상 상반된 특성의 다양한 성분들이 혼합되어 있기 때문이거나, 또는 본 동물 모델에서 최저 용량인 250 mg/kg가 최대 효력 용량이기 때문으로 사료된다.

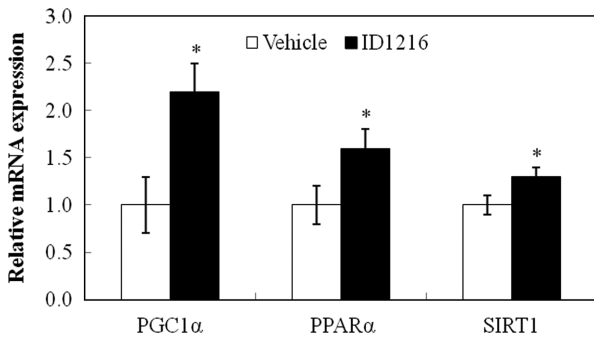
선행 연구에서 세포주를 이용한 시험관 시험을 통해 ID1216이 발열에 중요한 역할을 하는 SIRT1과 PGC1α mRNA 발현을 유도하는 것을 확인하여(14) 8주간 ID1216을 투여한 실험동물에서 백색지방조직 중 하나인 부고환지방조직에서도 이들 유전자의 발현이 증가하는지 조사하였다. ID1216을 1000 mg/kg로 투여한 군의 부고환지방조직을 적출하여 PGC1α, PPARα와 SIRT1의 mRNA 발현을 고지방식이군과 비교한 결과, PGC1α, PPARα와 SIRT1 모두 유의적으로 증가함을 확인하였다(Fig. 2). 이러한 현상이 ID1216이 직접적으로 PGC1α, PPARα와 SIRT1에 영향을 주어 나타난 결과인지 아니면 ID1216의 장기간 투여로 인한 생체 내의 변화를 통해 유도되는 지를 확인하고자 ID1216을 단회 투여한 후 PGC1α와 SIRT1의 발현 변화를 조사하였다. 단회 투여만으로 충분한 분자생물학적 변화를 확인하고자 위의 비만예방 모델에서 사용한 최소 용량인 250 mg/kg보다 높은 500 mg/kg로 실험동물에 투여하고 8시간 뒤에 적출한 부고환지방조직에서 SIRT1과 PGC1α의 mRNA 변화를 PBS만 투여한 군과 비교하였다. 분석 결과 각각 1.9±0.2와 1.4±0.2로 증가하는 것을 확인하여(Fig. 3) ID1216이 이들의 발현을 직접적으로 조절하는 것으로 예상 할 수 있었다. SIRT1은 histone deacetylase 활성을 통해 PGC1α의 탈아세틸화를 유도하여 PGC1α의 활성을 증가시키며 또한 PPARγ 발현을 조절하는 등 다양한 인자들과 작용하여 식이를 비롯한 주변 환경에 따른 에너지 항상성을 조절하는 주요 인자이며(15-17), PGC1α는 estrogen-related receptor-α (ERRα), nuclear respiratory factor (NRF)-1, -2, PPARα, δ와 감삼선호르몬 수용체와 같은 전사 인자와 상호작용을 통해 미토콘드리아 생합성에 작용하는 등 열 발산을 유발하여 지방 분해를 촉진한다고 보고되고 있다(18-21). ID1216에 의해 지방조직에서 이들 유전자들의 발현이 증가한다는 것은 ID1216이 이들 유전자를 통한 에너지 대사 촉진에 기여함을 의미한다. 더불어 선행 연구에서 ID1216의 고지방식이에 의해 높아진 혈중 지질 농도 개선 효과는(14) ID1216에 의해 지방대사의 주요 과정인 β-oxidation에 관여하는 전사인자 PPARα 발현 증가에 의한 것으로(22) 추정된다.

**지방세포에서 ID1216이 미치는 영향**

지방세포분화에 핵심적인 기능을 담당하고 있는 PPARα는



**Fig. 3. Effects of ID1216 on the expression of PGC1 $\alpha$  and SIRT1 in short term period (8 h).** ID1216 (500 mg/kg) was administered in C57BL/6J mice. After 8 h, the epididymal white adipose tissues of mice were extracted and then the relative mRNA levels were analyzed by quantitative RT-PCR. The values indicated relative mRNA levels compared to the vehicle group. Data are means $\pm$ SEM ( $n=3$ ). \* $p<0.05$  vs. vehicle.

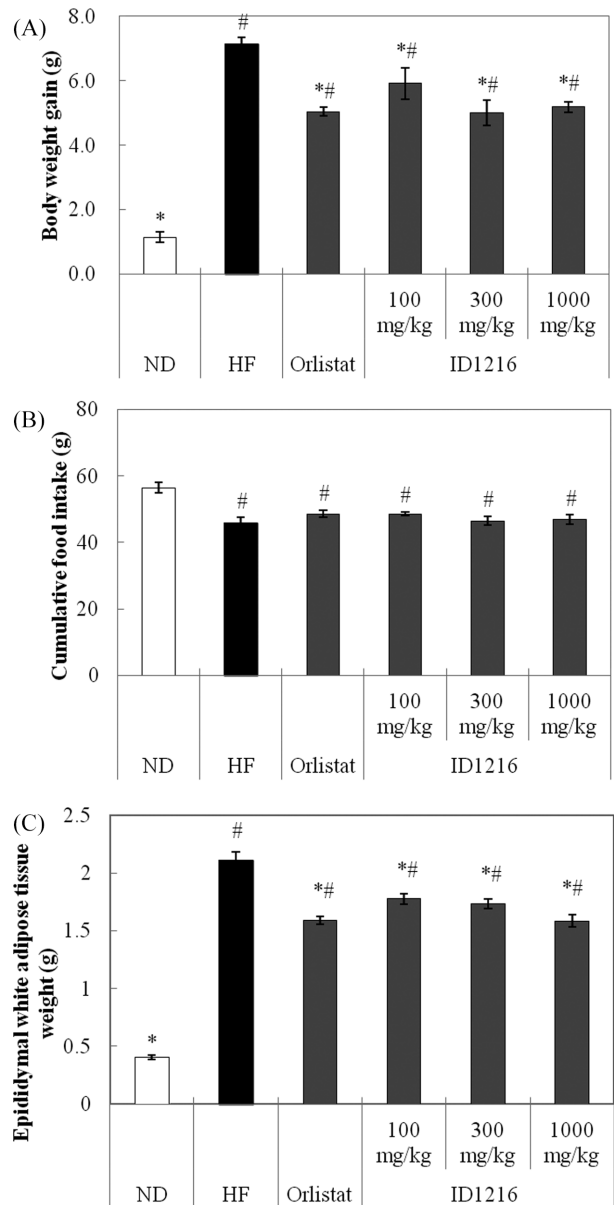


**Fig. 4. Effects of ID1216 on the expression of PGC1 $\alpha$ , PPAR $\alpha$ , and SIRT1 in differentiated 3T3-L1 adipocytes.** Differentiated 3T3-L1 adipocytes were treated for 30 h with or without ID1216 (50  $\mu$ g/mL). The relative mRNA levels were analyzed by quantitative RT-PCR. The values indicated relative mRNA levels compared to the vehicle group. Data are means $\pm$ SEM ( $n=3$ ). \* $p<0.05$  vs. vehicle.

CCAAT/enhancer binding protein  $\alpha$  (C/EBP $\alpha$ )와 결합하여 lipoprotein lipase (LPL)와 fatty acid synthase (FAS)를 조절함으로써 지방세포의 유지에도 주요한 역할을 한다고 알려져 있다(23). 실제 선행연구에서(14) ID1216이 3T3-L1 세포의 분화 유도에 미치는 영향을 조사하였을 때 ID1216에 의해 PPAR $\gamma$ 와 C/EBP $\alpha$ , LPL, FAS가 순차적으로 발현이 억제되었으며 이러한 일련의 관련 인자들의 영향에 의해 3T3-L1의 분화가 억제됨을 확인하였다. 실험동물의 부고환지방조직에서 관찰된 ID1216에 의한 PGC1 $\alpha$ , PPAR $\alpha$ 와 SIRT1의 mRNA 발현 증가는 ID1216이 선행연구의 지방세포 분화를 억제하는 역할 뿐만 아니라 이미 분화된 지방세포에서도 중요한 작용을 하였을 것이라는 것을 시사한다. 이를 확인하기 위해 분화를 유도한 지방세포에 ID1216을 처리하여 PGC1 $\alpha$ , PPAR $\alpha$ 와 SIRT1 발현 변화를 조사하였다. 그 결과, DMSO만 처리한 군에 비해 각각의 발현이 2.2 $\pm$ 0.3, 1.6 $\pm$ 0.2, 1.3 $\pm$ 0.1배 증가함을 확인하였고(Fig. 4), 이는 ID1216이 지방세포 분화를 억제할 뿐 아니라 지방세포가 분화 된 이후에도 지방세포의 지방 대사, 지방산 산화 및 에너지 생성 촉진에도 관여하며, 이를 통해 지방 생성억제 및 분해에 작용할 가능성을 제시한다.

#### ID1216의 비만치료모델에서 항비만 효과

비만예방동물모델에서 ID1216에 의해 비만 억제를 확인하였으



**Fig. 5. Effects of ID1216 on weight gain and food intake in the chronic treatment model after 8 weeks.** (A) Changes in body weight gain. (B) Cumulative food intake. (C) Epididymal white adipose tissue weight. Data are expressed as mean $\pm$ SEM of 8 mice per group. \* $p<0.05$  compared with the HF group; # $p<0.05$  compared with the ND group. ND: Normal diet, HF: High-fat diet, Orlistat: orlistat 24 mg/kg, ID1216: 100 mg/kg, 300 mg/kg and 1000 mg/kg, respectively.

며 분화된 지방세포에서 ID1216이 지방 대사 촉진과 관련된 PGC1 $\alpha$ , PPAR $\alpha$ 와 SIRT1의 발현을 증가시킴을 확인하였다. 이러한 결과를 바탕으로 ID1216의 항비만 효과가 치료모델에서도 적용되는지를 조사하였다. 통상적으로 비만치료모델에서 체중감량 효과를 확인하기 어렵기 때문에 최대 용량 1000 mg/kg부터 100 mg/kg까지 넓은 용량 범위에서 효능을 확인하고자 하였다. 60% 고지방식이를 이용하여 9-10주간 실험동물의 비만을 유도하고 평균 체중이 43 g에 도달했을 때 실험군을 분리한 뒤 ID1216을 100, 300와 1000 mg/kg로 8주간 투여하였다. 정상식이군이 1.1 $\pm$ 0.2 g 체중이 증가한 것에 반해 고지방식이군은 7.1 $\pm$ 0.2 g 증가하였고, 대

조약물인 orlistat는  $5.1 \pm 0.1$  g, ID1216 100 mg/kg군은  $5.9 \pm 0.5$  g, 300 mg/kg 투여군은  $5.0 \pm 0.4$  g, 1000 mg/kg 투여군은  $5.2 \pm 0.2$  g 증가하여 orlistat과 유사한 정도의 비만 억제 효능을 확인할 수 있었으며(Fig. 5A), 이러한 효능은 식이섭취량과는 무관함을 확인하였다(Fig. 5B). 또한 부고환지방조직의 무게도 orlistat는  $1.8 \pm 0.0$  g, ID1216을 투여한 100 mg/kg와 300 mg/kg는  $1.7 \pm 0.0$  g, 1000 mg/kg는  $1.6 \pm 0.0$  g로 고지방식이군( $2.1 \pm 0.0$  g)에 비해 유의적으로 적었다(Fig. 5C). 비만을 유도하면서 ID1216을 투여 시 보다 체중억제 효과는 상대적으로 약하였지만 ID1216은 비만을 유도 후에도 대조약물인 orlistat과 유사한 체중 억제 효과를 보였다. 이미 많은 지방세포가 분화 된 비만치료동물모델에서는 뚜렷한 체중 억제 효과를 얻을 수 없어 조절인자의 추가 분석은 수행하지 않았지만 이러한 결과는 앞서 규명한 바와 같이 ID1216이 지방산 산화와 열 발산과 관련된 유전자 발현을 조절함으로써 나타난 효과일 수 있다는 것을 시사한다. 최근 *P. odoratum*에서 homoisoflavonoids, isoflavones 등 다양한 물질들이 규명되었고 이들 중 isoflavone 계열의 물질이 SIRT1과 PGC1 $\alpha$ 의 발현과 활성화에 영향을 미친다고 보고되어(24,25) ID1216에 포함된 다양한 flavonoid도 유사한 기능을 할 것으로 예상된다.

## 요 약

본 연구에서는 *P. sibiricum* rhizome (황정)의 80% 알코올 추출물인 ID1216의 비만예방모델과 치료동물모델에서 비만 억제 효과를 입증하고 ID1216의 비만 억제 관련 조절인자를 밝히고자 하였다. ID1216은 비만예방동물모델에서 사료섭취량 감소 없이 유의적인 체중 증가 억제 효과를 보였으며, 비만치료동물모델에서도 대조약물인 지방흡수억제제인 orlistat과 동등한 복부 지방 감소를 동반한 항비만 효과를 나타내었다. ID1216의 체중 증가 억제를 유도하는 조절인자를 확인하기 위해서 비만예방모델과 단회 투여 시험 후 부고환지방조직과 분화된 3T3-L1 지방세포주에서 관련 유전자 및 단백질의 발현 변화를 조사하였다. 이를 통해 ID1216의 항비만 효과가 SIRT1, PGC1 $\alpha$ 와 PPAR $\alpha$ 의 발현 증가와 관련됨을 확인하였다. 또한 단회 투여만으로도 지방조직에서 SIRT1과 PGC1 $\alpha$ 의 발현을 유도하는 것을 확인함으로써 ID1216이 이들 유전자 발현을 직접적으로 조절할 가능성을 제시하였다. ID1216은 *P. sibiricum* rhizome 추출물로 다양한 성분을 포함하고 있어 PGC1 $\alpha$ , PPAR $\alpha$ 와 SIRT1의 발현을 독립적으로 조절하거나 또는 주 조절 인자인 SIRT1의 발현 또는 활성을 증가시켜 순차적인 반응을 유도할 수 있을 것으로 예상되며, 이를 규명하기 위해서는 더욱 체계적인 연구가 필요할 것으로 판단된다. 본 연구는 ID1216에 의해 지방조직에서 지방산 산화 및 발열과 관련된 유전자 발현 증가를 통해 체중 및 지방 감소 효과가 있음을 보여줌으로써, ID1216이 향후 유용한 항비만 소재로 활용될 가능성을 제시하였다.

## References

- Dobbs R, Sawers C, Thompson F, Manyika J, Woetzel J, Child P, Mckenna S, Spatharou A. Overcoming Obesity: An Initial Economic Analysis. McKinsey Global Institute, New York, NY, USA (2014)
- Lim S. Ectopic fat assessment focusing on cardiometabolic and renal risk. *Endocrinol. Metab.* 29: 1-4 (2014)
- Shimabukuro M, Kozuka C, Taira SI, Yabiku K, Dagvasumbere M, Ishida M, Matsumoto S, Yagi S, Fukuda D, Yamakawa K, Higa M, Soeki T, Yoshida H, Masuzaki H, Sata M. Ectopic fat deposition and global cardiometabolic risk: New paradigm in cardiovascular medicine. *J. Med. Invest.* 60: 1-14 (2013)
- Colman E. Food and drug administration's obesity drug guidance document: A short history. *Circulation* 125: 2156-2164 (2012)
- Wujisguleng W, Liu Y, Long C. Ethnobotanical review of food uses of *Polygonatum* (Convallariaceae) in China. *Acta Soc. Bot. Pol.* 81: 239-244 (2012)
- Kato A, Miura T, Yano H, Masuda K, Ishida H, Seino Y. Suppressive effects of *Polygonati* rhizoma on hepatic glucose output, GLUT2 mRNA expression and its protein content in rat liver. *Endocr. J.* 41: 139-144 (1994)
- Chen K, Li C. Recent advances in studies on traditional Chinese anti-aging materia medica. *J. Tradit. Chin. Med.* 13: 223-226 (1993)
- Kim DSHL, Kim JY, Han YS. Alzheimer's disease drug discovery from herbs: Neuroprotectivity from  $\beta$ -amyloid (1-42) insult. *J. Altern. Complem. Med.* 13: 333-340 (2007)
- Debnath T, Park SR, Kim DH, Jo JE, Lim BO. Antioxidant and anti-inflammatory activity of *Polygonatum sibiricum* rhizome extracts. *Asian Pac. J. Trop. Dis.* 3: 308-313 (2013)
- Sugiyama M, Nakano K, Tomimatsu T, Nohara T. Five steroidal components from the rhizomes of *Polygonatum odoratum* var. *pluriflorum*. *Chem. Pharm. Bull.* 32: 1365-1372 (1984)
- Chopin J, Dellamonica G, Besson E, Skrzypczakowa L, Budzianowski J, Mabry TJ. C-galactosyl flavones from *Polygonatum multiflorum*. *Phytochemistry* 16: 1999-2001 (1977)
- Lin CN, Huang PL, Lu CM, Wu RR, Hu WP, Wang JJ. Polygonapholine, an alkaloid with a novel skeleton, isolated from *Polygonatum alte-lobatum*. *Tetrahedron* 53: 2025-2028 (1997)
- Jang JS, Jeong JC. Anti-adipogenic effect of kaempferol, a component of *Polygonati rhizoma*. *J. Korean Med.* 31: 158-166 (2010)
- Ko JH, Kwon HS, Yoon JM, Yoo JS, Jang HS, Kim JY, Yeon SW, Kang JH. Effects of *Polygonatum sibiricum* rhizome ethanol extract in high-fat diet-fed mice. *Pharm. Biol.* 53: 563-570 (2015)
- Picard F, Kurtev M, Chung N, Topark-Ngarm A, Senawong T, de Oliverira RM, Leid M, McBurney MW, Guarente L. SIRT1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR- $\gamma$ . *Nature* 429: 771-776 (2004)
- Tzamelis I, Fang H, Ollero M, Shi H, Hamm JK, Kievit P, Hollenberg AN, Flier JS. Regulated production of a peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  ligand during an early phase of adipocyte differentiation in 3T3-L1 adipocytes. *J. Biol. Chem.* 279: 36093-36102 (2004)
- Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, Messadeq N, Milne J, Lambert P, Elliott P, Geny B, Laakso M, Puigserver P, Auwerx J. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 $\alpha$ . *Cell* 127: 1109-1122 (2006)
- Goto T, Lee JY, Teraminami A, Kim YI, Hirai S, Uemura T, Inoue H, Takahashi N, Kawada T. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  stimulates both differentiation and fatty acid oxidation in adipocytes. *J. Lipid Res.* 52: 873-884 (2011)
- Yang T, Fu M, Pestell R, Sauve AA. SIRT1 and endocrine signaling. *Trends Endocrin. Met.* 17: 186-191 (2006)
- Bordone L, Cohen D, Robinson A, Motta MC, van Veen E, Czopik A, Steele AD, Crowe H, Marmor S, Luo J, Gu W, Guarente L. SIRT1 transgenic mice show phenotypes resembling calorie restriction. *Aging Cell* 6: 759-767 (2007)
- Nemoto S, Fergusson MM, Finkel T. SIRT1 functionally interacts with the metabolic regulator and transcriptional coactivator PGC-1 $\alpha$ . *J. Biol. Chem.* 280: 16456-16460 (2005)
- Yoon M. The role of PPAR $\alpha$  in lipid metabolism and obesity: Focusing on the effects of estrogen on PPAR $\alpha$  actions. *Pharmacol. Res.* 60: 151-159 (2009)
- Ali AT, Hochfeld WE, Myburgh R, Pepper MS. Adipocyte and adipogenesis. *Eur. J. Cell Biol.* 92: 229-236 (2013)
- Rasbach KA, Schnellmann RG. Isoflavones promote mitochondrial biogenesis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 325: 536-543 (2008)
- Zhang H, Yang F, Qi J, Song XC, Hu ZF, Zhu DN, Yu BY. Homoisoflavonoids from the fibrous roots of *Polygonatum odoratum* with glucose uptake-stimulatory activity in 3T3-L1 adipocytes. *J. Nat. Prod.* 73: 548-552 (2010)