ISSN (Print) 1225-9918
ISSN (Online) 2287-3406
Journal of Life Science **2020** Vol. 30. No. 2. 202~210 DOI : https://doi.org/10.5352/JLS.2020.30.2.202

- Review -

Recent Studies on Natural Products that Improve Myogenesis

Jongbeom Chae[1] and Ju-Ock Nam[1,2]*

[1]*Department of Food Science and Biotechnology, Kyungpook National University, 80 Daehakro, Bukgu, Daegu 702-701, Korea*
[2]*Institute of Agricultural Science & Technology, Kyungpook National University, Daegu 41566, Korea*

Received January 31, 2019 / Revised February 18, 2019 / Accepted February 19, 2019

As the elderly population increases, it is becoming important to prevent and treat muscle loss caused by aging or disease. Steroidal androgen in the protein assimilation steroid (AAS) system is mainly used to induce muscle improvement, but it is well known that long-term or excessive doses of AAS result in various side effects, although they are prescribed for various muscle and weight loss treatments. Research is therefore underway to explore natural substances that promote muscle renewal with relatively few side effects. However, despite many studies on the improvement of skeletal muscle and the reduction of muscle disease using natural products, there is still a lack of significant clinical results and mechanism studies. The promotion of muscle regeneration through treatment with natural substances typically involves three mechanisms: positive control of the muscle modulating factor (MRF), activation of the protein synthesis mechanism, and inhibition of the protein breakdown mechanism. A study of plant extracts that are known to have muscle neoplasmic stimulation effects, such as black ginseng, plum, and nutmeg, as well as single substances derived from natural products, such as creatine, catechin, and several fatty acids, is therefore described. We also summarize the mechanisms that have been identified so far through which each of these extracts or single materials facilitates muscle regeneration and the signaling pathways that they mediate.

Key words : Akt, MRFs (Myogenic regulatory factors), myogenesis, myostatin, skeletal muscle

서 론

근육 발달의 증진은 현대 사회에서 많은 관심을 가지며, 외적인 변화를 넘어 고령화 시대에 접어들어 노인성 근감소증 및 AIDS, 암 등의 질병으로 인해 야기되는 근감소증에 도움을 주기 위해 근육의 발달을 증진시키는 소재에 대한 탐색과 연구가 필요한 실정이다. 이러한 이유로 근육 및 체중을 증진시키는 요인에 대한 관심과 그에 대한 연구는 수십년 전부터 많은 연구가 진행되어왔다. 근육증진을 유도하는 약물로써 대표적으로 사용되는 약물은 단백질 동화 스테로이드(Protein anabolic steroid, anabolic-androgen steroid, AAS)계열의 steroidal androgen들이다. AAS의 생물학적 효능은 골수 자극, 성장 자극, 식욕 자극 및 보존, 근육량 증가 등의 효능을 가지며, 적절한 식이요법 및 운동과 AAS의 복용은 체중 및 근력의 추가 증가가 가능하다는 보고가 있다[41]. 이러한 AAS의 효능의 발견과 합성이후 미숙 아동의 성장 촉진[19], 암 또는 AIDS 등에 의한 만성 악액질(Cachexia) [4, 27], 노인의 체중 및 뼈 손실방지[45] 등 다양한 치료 목적으로 처방되고 있다. 하지만 AAS의 장기간 또는 과다한 복용은 피부질환[45], 생식 및 내분비 기능 저하[43, 47], 정신 질환[21, 61], 면역계 질환[64], 심혈관[3] 및 간의 기능 장애[67]를 초래한다고 잘 알려져 있다[62]. 따라서 근육 발달 및 증진에 도움을 줄 수 있는 체내 부작용이 상대적으로 낮은 식품소재 또는 천연물 유래 물질을 탐색하는 연구가 필요하지만, 아직은 기초적인 연구나 임상적인 결과가 부족한 실정이다. 따라서 이러한 근육 신생과정을 유도하는 천연물 소재를 탐색하고 그에 대한 기전을 밝히는 여러 연구가 수년간 진행되어왔고, 이번 리뷰에서 최근까지 세포 수준 및 동물 실험 수준에서 밝혀진 근육 신생에 도움을 줄 수 있는 소재 및 각 천연물유래의 화합물을 정리하고, 지금까지 밝혀진 기전에 대해 정리하였다.

***Corresponding author**
Tel : +82-53-950-7760, Fax : +82-53-950-7762
*E-mail : namjo@knu.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

본 론

골격근의 구조 및 근육 신생의 과정

골격근(Skeletal muscle)은 성인 포유류에서 총 체질량의 약 40%를 구성하며, 일반적으로 방추형 형태를 가지고 있으며 양끝은 뼈에 부착되어 있다. 부착부위는 수축성이 없고, 매우 질긴 끈 모양의 섬유로 되어 있는데 이것을 힘줄(건, tendon)이라고 한다. 근육조직은 다핵 수축성 근육 세포(근섬유, Multinucleated muscle fiber)로 구성되며, 직경은 약 10~100 μm이다[30]. 근육 세포는 근내막(endomysium)이라는 얇고

미세한 망상의 섬유모세포로 둘러싸여 있으며, 이러한 근육다발의 집단 전체는 치밀결합조직인 근외막(epimyium)으로 둘러싸여 있다. 근육세포인 근육섬유는 근세포막(sarcolemma) 바로 아래에 길고 편평한 핵들을 포함하고 있으며, 세로로 배열된 구조적 소단위체인 근원섬유(myofibril)로 가득 채워져 있다. 근원섬유는 미오신(Myosin)과 액틴(Actin) 및 이와 연관된 단백질로 이루어져 있는 근미세섬유(myofilament)의 다발로 구성되어 있다. 이들은 수축과 이완에 관여하는 다른 단백질들과 고도로 정교하게 구성된 근절이라는 가장 작은 수축단위체를 형성한다. 각 근육섬유에는 근절의 반복되는 규칙성이 관찰된다[14]. 근육세포를 감싸고 있는 근세포막에는 위성세포(Satellite cell, muscle stem cell)가 존재한다. 이 위성세포는 평소에는 증식이나 분화를 하지 않는 휴지(Quiescent) 상태로 존재하며, 근육에 손상이 발생하거나, 물리적 과부하를 통한 자극, Extracellular matrix 또는 여러 성장분화인자(GDF, Growth differentiation factor)를 포함하는 내분비 인자들에 의한 자극을 시작으로 근육세포로의 분화하여 근원섬유 및 근육세포를 형성하고, 분화가 완료되면 다시 휴지기 상태의 위성세포의 상태로 근육세포 외부에 비활성 상태로 존재한다. 골격근 세포는 근육분화(myogenesis) 과정을 통해 위성세포에서 근육전구세포(myoblast)로 분화하여 myotube로 성숙됨에 따라 세포의 형태가 변화한다[8]. 증식기에는 단핵 상태로 원형에서 크기가 커지면서 점차 방추형으로 변하며, 분화기에는 세포들이 점 차 더 길어지면서 주위의 여러 개의 세포들이 서로 융합되어 관 형태의 다핵 세포인 근관세포(myotube)로 분화된다. 그리고 분화 종료 후 myotube는 직경과 길이를 증가시켜 근육을 비대 시켜 나간다. 근육 분화는 MyoD, Myf-5, MRF4 등과 같은 각 분화단계에 영향을 미치는 전사인자인 Myogenic regulatory factors (MRFs)에 의해서 조절되며[8], 또한 분화후기에는 myotube의 주요 구조 단백질인 Myosin light chain (MYLC), Myosin heavy chain (MYHC)의 발현수준이 증가하는 것으로 알려져 있다. 따라서 MRFs 및 MyHC를 근육 분화의 표지 인자로 발현수준의 측정을 통해 근육 분화 정도를 확인할 수 있다. 그리고 분화 종료 후에는 단백질 합성 경로를 통해 융합된 근관세포의 직경이 커지고 길이가 길어지게 되는 근육비대(muscle hypertrophy) 과정을 통해 근육의 크기를 증가시키게 된다[23]. Fig. 1에서 보는 바와 같이 체내에서는 앞서 설명한 일련의 과정을 통해 인체는 근육을 구성 및 재생산하여 근육조직의 항상성을 유지하며[23], 화합물의 외부적인 처리에 의해 근육 신생의 양성 조절은 대표적으로 1)근육세포 및 근육조직에서의 근육전구세포의 분화를 조절하는 myogenic regulatory factors (MRFs)의 발현 양성 조절, 2)phosphatidylinositol-3-OH kinase (PI3K)/Akt (;Protein kinase B, PKB)/mammalian target of rapamycin (mTOR)/p70 S6 kinase ($p70^{s6k}$) 경로를 통한 단백질 합성 경로의 촉진 또는 3)GDF의 한 종류인 myostatin 등에 촉진되는 MURF, MAFbx를 포함한 E3-lagase를 통한 ubiquitination 또는 Autophagy 등에 의해 일어나는 단백질 분해 기전을 음성 조절함으로 인해서 이루어진다.

근육 신생 과정에서 Myogenic regulatory factors (MRFs)의 발현 조절이 미치는 영향

Myogenesis는 Fig. 1에서 보는 바와 같이 골격근의 satellite cell이 여러 분화 단계를 거쳐 근섬유를 이루는 과정이다. 첫번째로 근육세포 외곽에 존재하는 satellite cell (Pax7+)이 비활성화 상태에서 활성화되면 증식을 시작하며, MyoD와 Myf-5를 발현하고 myoblast ($MyoD^{+}$, $Myf\text{-}5^{+}$)로의 분화를 시작한다. 그 후 myoblast는 Myogenin의 발현을 시작하며 1차 융합(Primary fusion)이 일어나면서 신생 근관(Nascent Myotube)를 형성하고, 이후 MRF4의 발현이 증가하는 단계에서 2차 융

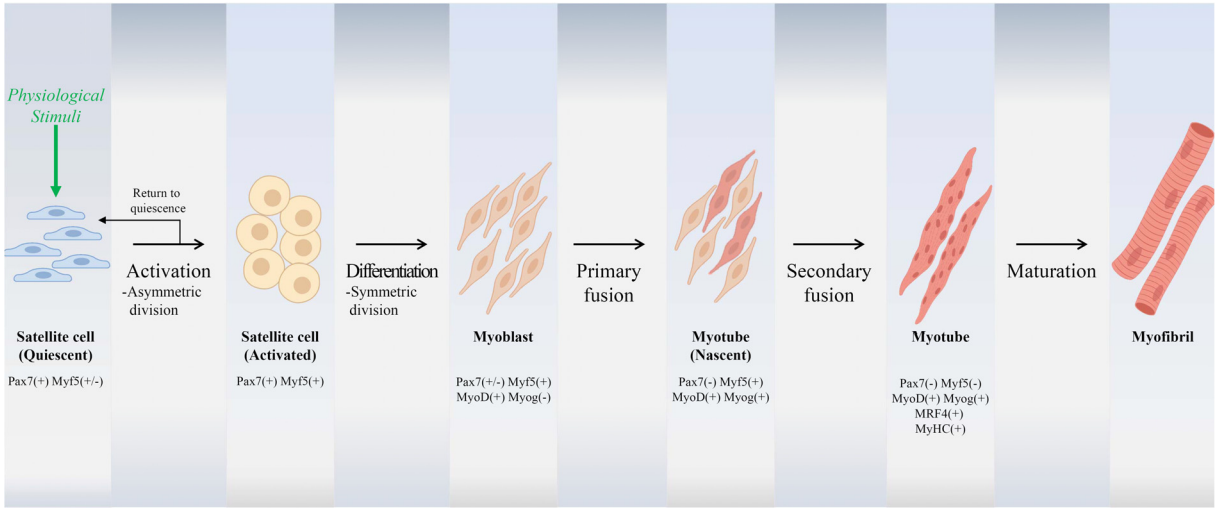

Fig. 1. The step of adult myogenic differentiation.

합(Secondary fusion)이 진행되어 근관(myotube)을 형성한다. 이때 근관을 구성하는 구조단백질인 MyLC와 MyHC의 발현이 증가된다. 형성된 근관은 성숙(Maturation)이 이루어 지며 이 단계에서 단백질 합성이나 Glycogenesis 등의 영향을 받아 Myotube의 길이와 직경이 커지며 근섬유의 비대가 이루어진다[15, 16]. 이러한 근육 세포의 분화를 조절하는 기전은 단계별로 다양한 인자의 자극과 신호전달 기전에 영향을 통해 조절되며, 대표적으로는 mitogen-activated protein kinase (MAPK)에 의한 기전이 있다. MAPK 신호전달경로는 다양한 세포 외 자극에 반응하여 활성화되고 조절되는 가장 잘 특성화 된 세포신호전달경로 중 하나이다[9]. 골격근의 근육세포에서 발생하는 Myogenesis에 미치는 MAPK 신호전달경로는 p38, Extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2), ERK5, Jun N-terminal kinase (JNK) 대표적으로 네 가지 MAPK가 보고되었다. 이 중 p38 MAPK의 역할은 잘 확립이 되어 있지만[5, 50, 66], 다른 MAPK인 ERK 1/2와 JNK에 대한 역할은 긍정적, 부정적 역할이 모두 제안되었고, Myogenesis에서 ERK 1/2, JNK의 역할에 대한 실험적 증거는 여전히 부족하며 더 명확한 근거가 확립되어야 한다고 사료된다[18, 26, 46, 59]. Myogenesis에서 p38 MAPK의 역할은 분화 초기의 MyoD의 활성에 중요하게 관여한다고 보고되었다. Human primary myocyte에서의 p38의 결손은 분화가 억제되었고, p38 MAPK의 과발현은 MyoD 반응성 유전자의 발현이 증가했다고 보고되었다. 그리고 p38 결손 Mouse의 Embryo에서는 Embryonic fibroblast에서 Myogenic precursor cell로의 전환이 감소되었고, p38의 활성화 유도는 myocyte enhancer binding factor 2A (MEF2A) 및 MEF2C의 전사 활성을 증가시켰다[66]. ERK5는 C2C12 myoblast가 Low-serum condition에 노출되면 수 분 내에 발현이 증가하며 분화 후기까지 발현수준이 유지되며, Antiscence mRNA를 이용한 ERK5의 결손은 C2C12 Myoblast의 분화, fusion 및 다핵성 근관(Multinucleated myotube)의 형성이 억제되었고, MyoD, myogenin 및 p21의 mRNA 발현이 감소했다[15]. 따라서 특정 화합물의 처리를 통해 MAPK의 활성화 유도 또는 다른 기전을 통해 근육세포 분화에 관여하는 단계별 전사인자의 양성 조절이 가능하며, 이는 골격근의 성장과 발달에 긍정적인 영향을 줄 수 있다고 사료된다.

근육 신생 과정에서 단백질 합성 경로의 조절이 미치는 영향

근육의 발달에 있어서 단백질의 합성은 굉장히 중요하며, 골격근의 근육세포는 단백질의 분해 기전과 합성 기전의 균형을 통해 세포 내 단백질의 항상성을 유지한다. 질병이나 약물의 투여 등의 여러 원인에 의해 근육세포의 단백질 합성과 분해의 균형에 변화가 생겨 단백질 분해 기전의 활성화 비율이 높아지면 근위축(Muscle atrophy)이 발생해 근육의 손실을 겪거나, 또는 단백질 합성 기전의 활성화 비율이 높아지면 근육의 비대(Hypertropy)를 통해 근섬유를 포함하는 수축성 필라멘트가 증가하여 근육조직이 더욱 발달하며 더 큰 힘을 얻는다. 근육 세포에서 단백질 합성을 촉진하는 기전은 대표적으로 Insulin like growth factor (IGF-1)에 의한 신호전달이 잘 알려져 있다[14]. IGF-1은 autocrine 또는 paracrine 메커니즘을 통해 근육세포를 자극하며, IGF-1과 IGF-1 수용체의 결합은 IGF-1 수용체 tyrosine kinase의 형태적 변화를 유도하고, 이로 인해 insulin receptor substrate-1 (IRS-1)의 인산화가 이루어지고, 인산화 된 IRS-1에 의해 결과적으로 PI3K의 활성화가 이루어진다. 활성화된 PI3K는 serine/threonine kinase Akt의 막 결합 부위인 phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate을 제공하며, Akt가 활성화되면 이후 단백질 합성, 유전자 전사, 세포증식 및 생존에 관여하는 인자들을 인산화 시켜 활성화시킨다[63]. Akt의 활성화는 다음 신호전달 기질인 mTOR를 활성화시킨다. mTOR는 Rapamycin에 의해 억제되는데, Rapamycin은 $p70^{S6K}$의 Akt 및 IGF-1 매개 활성화를 둘 다 차단하고 이 차단은 비대 및 근육 성장을 감소시킨다[49, 54]. Rapamycin에 의한 mTOR 활성의 억제는 생체 내에서 또한 골격근의 비대화를 억제하며, 동일한 시스템에서 rapamycin은 $p70^{S6K}$의 활성화를 차단하지만 Akt는 차단하지 않았다. 이 결과는 Akt 및 mTOR가 $p70^{S6K}$ 상류 신호 전달 경로의 필수 구성원이라는 개념과 일치한다[6]. PI3K/Akt/mTOR/$p70^{S6K}$ 신호전달 경로가 단백질 합성을 양성 조절에 관여하는 것은 황색초파리(Drosophila melanogaster)를 이용한 실험에서 근거를 보여주고 있다. PI3K [38], mTOR [68], p70S6K [48] 각각의 결손은 근육세포의 크기를 감소시켰다. 따라서 IRS-1에서 p70S6K까지의 경로는 근육성장에 영향을 미친다고 사료된다. Akt의 또 다른 신호전달경로로는 PI3K/Akt/GSK3β가 존재한다. Glycogen synthase kinase 3β (GSK3β)는 Akt의 또 다른 기질 중 하나이며 Akt의 활성화는 GSK3β의 활성을 억제한다. GSK3β는 글리코겐 신생(Glycogenesis)에 관여하는 글리코겐 생성효소(glycogen synthase)의 세린/트레오닌 아미노산 잔기에 인산기를 전달하는 효소이다. 글리코겐 생성효소는 인산화에 의해 불활성화된다. 따라서, PI3K/Akt/GSK3β 신호전달을 통한 GSK3β의 억제는 글리코겐 신생을 증가시킨다는 것을 시사한다[12]. 이러한 Akt의 활성을 통한 GSK3β의 억제는 Skeletal myotube의 비대를 유발할 수 있다는 근거는 Rommel, C.의 실험에서 보여주고 있다[53]. 이러한 연구들을 근거로 세포 외적으로 특정 화합물의 처리 및 투여에 의한 PI3K/Akt/mTOR/p70S6K의 활성화 역시 근육세포의 분화 및 단백질 합성의 증가를 통해 근육세포의 비대에 긍정적인 영향을 미칠 수 있다고 사료된다[6, 53].

근육 신생 과정에서 단백질 분해 기전의 조절이 미치는 영향

골격근의 근육세포에서 단백질 분해에서 영향을 미치는 여러 기전 중 대표적으로 Ubiquitination system이 크게 관여한다. 골격근의 단백질 분해기전 중 ubiquitination system은

Myostatin (Growth differentiation factor-8, GDF-8)에 의해 조절된다. Myostatin은 골격근에 의해 생성되는 transforming growth factor-β (TGF-β) protein family에 속하며 과도한 근육의 성장 및 비대를 음성 조절하여 골격근의 항상성을 조절 및 유지하는 역할의 myokine이다[44]. Myostatin의 결손은 마우스[52], 소 및 인간에서 광범위한 골격근 비대를 초래하며[40], 지방 조직 기능 및 질량의 조절에도 관여한다는 보고가 예전부터 입증되어왔다[16, 20, 22, 31, 42, 69]. Myostatin이 단백질 분해를 유도하는 분자적 기전은, 세포 외에 방출된 myostatin이 세포막 외부에 존재하는 Activin type IIB receptor (ActRII; ACVR2)에 결합하여 신호전달 경로가 시작된다. ActRII의 활성화는 intracellular signal transducers (SMAD)를 활성화시키고, 이 경로에 의해 전사인자인 Forkhead box O3 (FOXO3)가 탈인산화되어 핵 내로 Translocation되어 E3 ubiquitin ligases인 MAFbx (F-box only protein, atrogin-1)과 Muscle RING finger1 (MuRF1)를 전사한다[35, 42]. 전사된 MAFbx와 MURF1은 ubiquitination된 단백질을 대상으로 특이적으로 분해한다[32]. 체내에서 Myostatin의 활성은 follistatin에 의해 주로 조절된다. Follistatin은 고등 동물의 거의 모든 조직에서 발현하는 자가분비 당 단백질(Autocrine glycoprotein)이며 Myostatin과 Activin의 길항제(antagonist)로 잘 알려져 있다[36]. 인간 또는 동물의 유산소 운동과 저항 운동은 체내에 follistatin을 증가시키며 Myostatin의 활성을 약화시키고, 이로 인한 myostatin 불활성화는 지구력 운동이 골격근 신진 대사의 양성 조절을 증진시키는 것으로 보인다[1]. 또한, Myostatin에 의해 활성화되는 SMAD 2,3에 의해 Akt/mTOR/$p70^{S6K}$ 단백질 합성경로가 억제된다는 연구가 보고된 바가 있다[60]. 그러므로 Myostatin 자극의 하위 경로의 활성화는 단백질 분해 기전을 촉진할 뿐만 아니라 단백질 합성경로까지 차단시키는 것에 기여한다는 것을 알 수 있다. 따라서 Myostatin에 의한 신호전달은 세포 내 ubiquitination system의 양성조절을 통해 근육세포 내 단백질 분해 기전을 증가시키는 동시에 단백질 합성경로의 차단을 통해 세포 내 단백질의 균형을 감소시킨다. 이러한 근거로 특정 화합물의 처리를 통해 Myostatin의 활성 또는 발현의 음성 조절은 골격근 발달에 긍정적 효과를 제공할 수 있다고 사료된다.

Myogenesis 증가 효능을 가지는 천연물질

골격근을 증진시키는 촉진제의 개발은 여러 분야 중에서도 특히 근육 세포의 분화를 증가시킴으로써 전반적인 근육 조직의 증진과 여러 원인으로 인해 야기되는 근감소증의 치료를 위하여 지난 수십 년 동안 매우 활발하게 연구되어왔으며, 이들 촉진제 중 일부는 합성된 단일물질(Single compound)이거나 식품 또는 식물 유래의 천연물 중에서도 발굴되고 있다. 최근에는 근육 분화의 증가 및 근감소 개선과 같은 생물학적 활성을 가진 화합물이 세포수준과 동물수준에서 활발하게 연구되고 있으며, 개발되고 있는 화합물의 수도 지속적으로 증가하고 있다. 연구의 현황을 살펴보면, Table 1에서 보는 바와 같이 다양한 식물의 추출물을 비롯한 천연물 유래의 Single compound가 다양한 수준의 연구에서 myogenesis를 촉진한다는 연구 결과가 보고되었다. 공통적으로 *in vitro* 수준의 실험에서 C2C12 Myoblast에 대한 천연물의 처리가 분화와 근관의 비대를 증가시켰고, 몇몇 추출물 및 Single compound에서는 경유하는 일부 기전이 실험적으로 밝혀졌다. 공통적으로, MyoD, Mrf5, Myogenin, MRF4, MyHC를 포함한 근육세포의 분화에 관여하는 인자들 및 마커의 발현을 상향 조절을 유도했다.

Myogenesis를 촉진 효과가 보고된 식물 유래 추출물로는 Atractylodis Rhizoma Alba (백출)[57], Black ginseng (흑삼)[37], Chaenomelis Fructus (모과)[25], Plum (자두)[2] 추출물 등이 보고되었다. *Atractylodis Rhizoma Alba* 추출물의 C2C12 myoblast 분화 촉진에 대한 연구에서는 추출물의 처리가 myoblast의 증식을 촉진시키고, 분화 4일 차에 Myotube의 길이, 직경, 수가 증가되며, 농도의존적으로 MyoD, Mrf5 및 MyHC의 mRNA 수준의 발현이 증가됨을 보여준다. 하지만 본 실험에서는 *Atractylodis Rhizoma Alba* 추출물로 인한 신호전달경로의 변화에 대한 메커니즘은 대한 실험적으로 검증되지 않았다. *Chaenomelis Fructus* 추출물 처리 역시 분화된 Myotube가 대조군보다 증가했으며, Myogenin과 MyHC의 발현이 증가했지만 매개하는 기전에 대한 연구는 진행되지 않았다[25, 57]. Black ginseng 추출물의 처리는 C2C12 myoblast 분화 2일차, 4일차에서 Myotube의 직경, 길이를 증가시켰고 MyHC, MyoD, myogenin을 포함한 MRF들의 발현을 증가시켰고, PI3K/Akt/mTOR/p70S6K 신호전달경로의 활성화를 농도의존적으로 증가시켰다[37]. 다음으로 Plum 추출물의 C2C12 세포에 대한 처리는 Myotube로의 분화를 농도 의존적으로 증가시켰고, IGF-1의 mRNA 발현 수준을 증가시켰다. 추가로 Plum 추출물의 처리는, CT-26 대장암 세포의 조건배지(Conditioned medium)를 처리한 분화된 C2C12 Myotube의 근위축을 방지했고, CT-26 조건배지에 의한 세포독성도 완화시켰다[2].

앞서 기술한 Myogenesis를 촉진하는 식물의 추출물뿐만 아니라 천연물 유래 단일물질(Single compound)의 처리에 의한 Myogenesis의 촉진에 대한 연구 역시 많이 보고되어왔다. 이 중 가장 대표적으로 알려진 물질에는 Creatine이 있다[13]. C2C12 세포의 분화 중 Creatine의 처리는 Myogenesis를 농도의존적으로 현저히 촉진하며, Akt signaling의 활성화를 향상시켰으며, p70S6K 및 GSK-3β의 인산화를 증가시킴을 보여주었고, MAPK인 p38와 ERK1/2의 인산화 또한 증가시켰다. p38 Inhibitor를 이용한 억제를 완화시킴을 보여줌으로써 Creatine의 Myogenesis의 촉진은 Akt와 MAPK signaling의 활성화를 매개하여 이루어짐을 알 수 있다[13]. Creatine과 유사하게 Akt 신호전달경로를 통해 Myogenesis에 기여한다고 보고

Table 1. Positive effect of natural products on myogenesis and other factors in cultured cells

	Scientific name	Positive efficacy	Cultured cell	Ref.
Extract	*Atractylodes macrocephala Koidzumi* extract	Enhance myogenic regulatory factors	C2C12 myoblast	[57]
	Black ginseng extract	Akt signaling	C2C12 myoblast	[37]
	Chaenomelis Fructus Extract	Enhance myogenic regulatory factors	C2C12 myoblast	[25]
	Plum extract	Protein synthesis Expression of IGF-1	C2C12 myoblast	[2]
Single compound	Betein	IGF-1 signaling	C2C12 myoblast	[56]
	Catechins	Akt signaling p38 MAPK signaling Inhibition of protein degradation	C2C12 myoblast	[39]
	Creatine	Akt signaling p38 MAPK signaling Inhibition of myostatin	C2C12 myoblast	[13]
	Folic acid	Akt signaling	C2C12 myoblast	[24]
	Ginsenoside Rg1	Akt signaling p38 MAPK signaling Inhibition of protein degradation	C2C12 myoblast	[17]
	Guanidinoacetic acid	Akt signaling	C2C12 myoblast	[65]
	Linoleic acid (LA, 18:2)	ERK 1/2, JNK MAPK signaling	C2C12 myoblast	[34]
	cis-9, trans-11 conjugated linoleic acid (c9, t11 CLA, 18:2)	ERK 1/2, JNK MAPK signaling	C2C12 myoblast	[34]
	Oleic acid (OA, 18:1)	ERK 1/2, JNK MAPK signaling	C2C12 myoblast	[34]
	Retinoic acid	Expanding the Premyogenic Progenitor Population	H9 hESC (Human embryonic stem cell)	[55]

된 단일물질에는 Catechins [39], Folic acid [24], Ginsenoside-Rg1 [17], Guanidinoacetic Acid [65] 등이 있다. 아직 Akt 신호전달 경로에 대한 기전은 탐색되지 않았지만, 근육 신생을 촉진하는 효과가 보고된 물질로는 Betaine [56], Linoleic acid (LA, 18:2) [34], cis-9, trans-11 conjugated linoleic acid (c9, t11 CLA, 18:2) [34], Oleic acid (OA, 18:1) [34], Retinoic Acid [54] 등이 있다. C2C12에 대한 Betaine의 처리 역시 농도 의존적으로 C2C12의 분화와 분화 마커를 증가시켰고, IGF-1R의 발현과 활성화를 증가시킴을 보여주었다[56]. 또 다른 연구에서는 C2C12의 분화 중 11종의 지방산의 처리에 의한 영향을 조사하였다. 11종의 지방산 중 Linoleic acid (LA, 18:2), cis-9, trans-11 conjugated linoleic acid (c9, t11 CLA, 18:2) 및 Oleic acid (OA, 18:1)가 Myogenesis를 촉진함을 알 수 있었고, 이 세 지방산은 공통적으로 ERK와 JNK의 활성화를 유도함을 보여준다[34]. 마지막으로 Retinoic Acid는 C2C12 세포가 아닌 H9 hESC (Human embryonic stem cell)를 이용하여 미치는 영향에 대해 연구하였고, 그 결과 Retinoic acid의 처리는 인간 배아 줄기세포의 근육 전구세포(Pax3+, Pax7+)로의 변환을 증가시켰으며, Myf-5, MyoD, Myogenin 및 MyHC의 발현을 향상시켰고, 근관의 길이와 직경 역시 증가함을 보여주었다[55].

다양한 천연물질의 myogenesis에 미치는 영향에 대한 *in vitro* 수준에서의 연구가 꾸준히 진행되어 왔지만 특정 천연물질의 단독 처리가 myogenesis에 미치는 영향에 대한 *in vivo* 수준의 연구 결과는 보고된 바가 없었다. 다만, 마우스나 렛트를 이용하여 노화(Aging related muscle loss), 암(Cancer associated cachexia), 또는 퇴행성(Disuse mucle atrophy) 등 근육 손실 (Muscle atrophy)을 유도한 악액질(Cachexia) 모델에 천연물질을 투여하여 Muscle atrophy를 개선하는 연구는 Table 2에서 보는 바와 같이 보고되어왔다.

다양한 원인의 근육 및 체중 손실성 질병 중 암 악액질 마우스 또는 렛트 모델의 개선에 대한 연구가 가장 많이 이루어졌으며, 다양한 식물의 추출물[28, 33, 58] 뿐만 아니라 십전대보탕[11]을 비롯한 한약제[10, 29]의 악액질 개선 효과에 대한 연구가 많이 보고되었다. 흥미로운 점은 Myogenesis를 촉진할 수 있다고 보고된 Creatine 역시 암 악액질을 개선할 수 있다는 연구가 보고되어 있는데, 이러한 연구는 Myogenesis 유도 효능을 가진 천연물을 근육 손실성 질병의 치료제 또는 보조제로 개발할 수 있는 가능성을 제시할 근거가 된다고 사료된다[7].

이와 같이 Myogenesis를 촉진하는 효과를 가진 추출물 및

Table 2. *In vivo* studies for alleviation of several muscle wasting disease by Natural products

Scientific name	Symptom	Animal model	Ref.
Loquat leaf extract	Aging related muscle loss	Sprague Dawley rats (18-19 months old)	[58]
Nutmeg extract	Aging related muscle loss	Wistar rats (80 weeks old)	[51]
Herbal formula (Schisandra chinensis (Turcz.) Baill, Lycium chinense Mill and Eucommia ulmoides Oliv)	Disuse muscle atrophy	hindlimb immobilization Sprague Dawley rats	[10]
Citrus unshiu peel extract	Cancer associated cachexia	Tumor bearing BALB/c mouse (CT-26 colon adenocarcinoma)	[28]
Creatine	Cancer associated cachexia	Tumor bearing rat (Walker-256 carcinoma)	[7]
SGE (Ginseng Radix alba, Atractylodis Rhizoma alba, and Hoelen)	Cancer associated cachexia	Tumor bearing BALB/c mouse (CT-26 colon adenocarcinoma)	[29]
Sipjeondaebo-Tang	Cancer associated cachexia	Tumor bearing BALB/c mouse (CT-26 colon adenocarcinoma)	[11]
Z-ajoene from Garlic	Cancer associated cachexia	Tumor bearing BALB/c mouse (CT-26 colon adenocarcinoma)	[33]

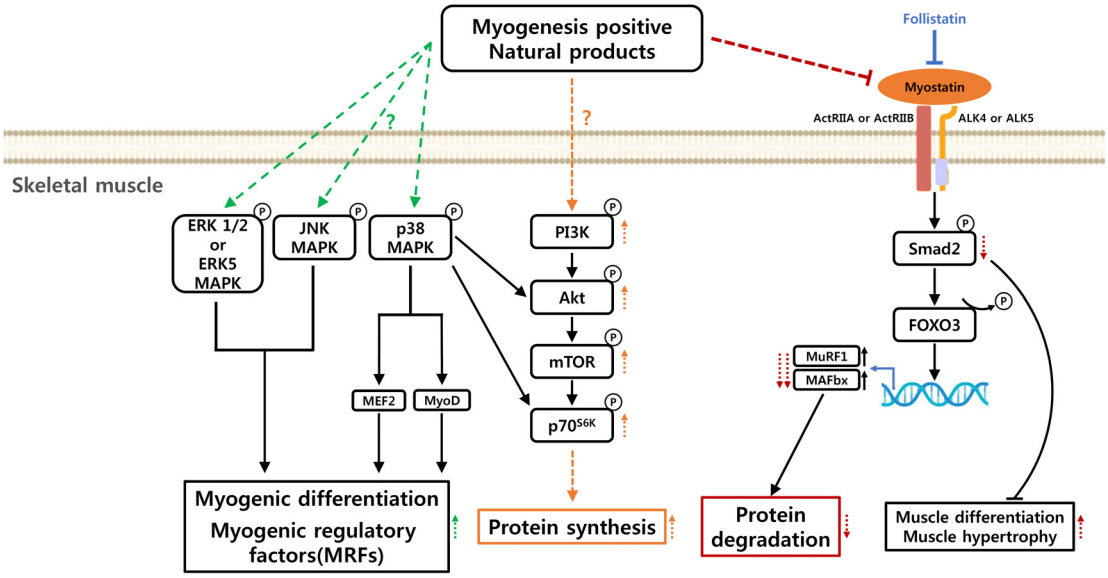

Fig. 2. Hypothetical model for effect of myogenesis positive natural product. Solid lines represent Signaling pathway of myogenic differentiation, protein synthesis and protein degradation. Dashed lines indicate reported effect of myogenesis positive natural product.

Single compound를 밝히는 연구는 최근까지도 활발히 진행 중이다. Myogenesis에 긍정적인 효과를 유도하는 소재에 대하여 밝혀진 기전은 크게 세가지, [1)] MAPKs를 통한 근육분화의 증가, [2)] Akt signaling을 통한 단백질 합성 증가, 그리고 [3)] Myostatin을 매개로 하는 E3-ligase (MuRF1, MAFbx)의 조절을 통한 단백질 분해기전 억제의 기전을 위주로 보고되어왔다(Fig. 2). 그러므로 천연물 소재를 이용한 Myogenesis의 증가에 관여하는 메커니즘에 대한 자세한 연구 및 *in vivo* 수준의 연구가 활발히 진행하여 Myogenesis를 증진시킬 수 있는 더 많은 소재에 대한 발굴이 필요하다고 사료된다.

결 론

본 리뷰에서는 골격근의 향상을 위해 근육세포의 근육 신생 과정을 유도하는 천연물 소재에 대한 최근까지의 연구에 대한 정리와 근육 신생을 향상시키는 각 천연물들이 경유하는 밝혀

진 기전을 정리하였다. 이러한 연구를 통해 Myogenesis에 긍정적인 효과를 나타내는 천연물 소재는 기존에 사용되었던 호르몬 조절제의 대체제로써 보다 체내 부작용이 낮은 장점을 가지는 근육 신생 유도 물질의 가능성을 제시하며, 노인성 근육 손실 또는 근육 및 체중 손실을 야기하는 질병 등 다양한 원인으로 인한 근육 및 체중손실을 개선하는 치료제 및 보조제의 개발 가능성을 제시할 수 있다고 사료된다.

The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

References

1. Allen, D. L., Hittel, D. S. and McPherron, A. C. 2011. Expression and function of myostatin in obesity, diabetes, and exercise adaptation. *Med. Sci. Sports Exerc.* **43**, 1828-1835.
2. Alsolmei, F. A., Li, H., Pereira, S. L., Krishnan, P., Johns, P. W. and Siddiqui, R. A. 2019. Polyphenol-enriched plum extract enhances myotubule formation and anabolism while attenuating colon cancer-induced cellular damage in C2C12 cells. *Nutrients* **11**, 1077.
3. Barrett-Connor, E. 1995. Testosterone and risk factors for cardiovascular disease in men. *Diabetes Metab.* **21**, 156-161.
4. Berger, J. R., Pall, L., Hall, C. D., Simpson, D. M., Berry, P. S. and Dudley, R. 1996. Oxandrolone in AIDS-wasting myopathy. *AIDS* **10**, 1657-1662.
5. Bhatnagar, S., Kumar, A., Makonchuk, D. Y., Li, H. and Kumar, A. 2010. Transforming growth factor-β-activated kinase 1 is an essential regulator of myogenic differentiation. *J. Biol. Chem.* **285**, 6401-6411.
6. Bodine, S. C., Stiff, T. N., Gonzalez, M, Kline W. O., Stover, G. L., Bauerlein, R., Zlotchenko, E., Scrimgeour, A., Lawrence, J. C., Glass, D. J. and Yancopoulos, G. D. 2001. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy *in vivo*. *Nat. Cell Biol.* **3**, 1014-1019.
7. Cella, P. S., Marinello, P. C., Borqes, F. H., Ribeiro, D. F., Chimin, P., Testa, M. T. J., Guirro, P. B., Duarte, J. A., Cecchini, R., Guarnier, F. A. and Deminice, R. 2019. Creatine supplementation in Walker-256 tumor-bearing rats prevents skeletal muscle atrophy by attenuating systemic inflammation and protein degradation signaling. *Eur. J. Nutr.* doi: 10.1007/s00394-019-01933-6.
8. Chal, J. and Pourquié, O. 2017. Making muscle: skeletal myogenesis *in vivo* and *in vitro*. *Development* **144**, 2104-2122.
9. Chang, L. and Karin, M. 2001. Mammalian MAP kinase signalling cascades. *Nature* **410**, 37-40.
10. Cho, S., Hong, R., Yim, P., Yeom, M., Lee, B., Yang, W. M., Hong, J., Lee, H. S. and Hahm, D. H. 2018. An herbal formula consisting of Schisandra chinensis (Turcz.) Baill, Lycium chinense Mill and Eucommia ulmoides Oliv alleviates disuse muscle atrophy in rats. *J. Ethnopharmacol.* **213**, 328-339.
11. Choi, Y. K., et al. 2014. Effect of Sipjeondaebo-tang on cancer-induced anorexia and cachexia in CT-26 tumor-bearing mice. *Mediators Inflamm.* **2014**,
12. Cross, D. A., Alessi, D. R., Cohen, P., Andjelkovich, M. and Hemmings, B. A. 1995. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. *Nature* **378**, 785-789.
13. Deldicque, L., Theisen, D., Bertrand, L., Hespel, P., Hue, L. and Francaux, M. 2007. Creatine enhances differentiation of myogenic C2C12 cells by activating both p38 and Akt/PKB pathways. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **293**, C1263-C1271.
14. Devol, D. L., Rotwein, P., Sadow, J. L., Novakofski, J. and Bechtel, P. J. 1990. Activation of insulin-like growth factor gene expression during work-induced skeletal muscle growth. *Am. J. Physiol.* **259**, E89-E95.
15. Dinev, D., Jordan, B. W., Neufeld, B., Lee, J. D., Lindemann, D., Rapp, U. R. and Ludwig, S. 2001. Extracellular signal regulated kinase 5 (ERK5) is required for the differentiation of muscle cells. *EMBO Rep.* **2**, 829-834.
16. Feldman, B. J., Streeper, R. S., Farese, R. V. and Yamamoto, K. R. 2006. Myostatin modulates adipogenesis to generate adipocytes with favorable metabolic effects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **103**, 15675-15680.
17. Go, G. Y., Lee, S. J., Jo, A., Lee, J., Seo. D. W., Kang, J. S., Kim, S. K., Kim, S. N., Kim, T. K. and Bae, G. U. 2017. Ginsenoside Rg1 from Panax ginseng enhances myoblast differentiation and myotube growth. *J. Ginseng. Res.* **41**, 608-614.
18. Gredinger, E., Gerber, A. N., Tamir, Y., Tapscott, S. J. and Bengal, E. 1998. Mitogen-activated protein kinase pathway is involved in the differentiation of muscle cells. *J. Biol. Chem.* **273**, 10436-10444.
19. Grunfeld, C., Kotler, D. P., Dobs, A., Glesby, M., Bhasin, S. and Group, O. S. 2006. Oxandrolone in the treatment of HIV-associated weight loss in men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **41**, 304-314.
20. Guo, T., Jou, W., Chanturiya, T., Portas, J., Gavrilova, O. and McPherron, A. C. 2009. Myostatin inhibition in muscle, but not adipose tissue, decreases fat mass and improves insulin sensitivity. *PLoS One* **4**, 3.
21. Hall, R. C., Hall, R. C. and Chapman, M. J. 2005. Psychiatric complications of anabolic steroid abuse. *Psychosomatics* **46**, 285-290.
22. Hamrick, M. W., McPherron, A. C. and Lovejoy, C. O. 2002. Bone mineral content and density in the humerus of adult myostatin-deficient mice. *Calcif. Tissue Int.* **71**, 1.
23. Hindi, S. M., Tajrishi, M. M. and Kumar, A. 2013. Signaling mechanisms in mammalian myoblast fusion. *Sci. Signal.* **6**, 272.
24. Hwang, S. Y, Kang, Y. J., Sung, B., Kim, M., Kim, D. H., Lee, Y., Yoo, M. A., Kim, C. M., Chung, H. Y. and Kim, N. D. 2015. Folic acid promotes the myogenic differentiation of C2C12 murine myoblasts through the Akt signaling

pathway. *Int. J. Mol. Med.* **36**, 1073-1080.
25. Jung, H. Y., Kang, S. Y., Hyun, S. Y., Kwon, Y. and Park, Y. K. 2019. Effects of chaenomelis fructusextract on the regulation of myoblasts differentiation and the expression of biogenetic factors in C2C12 myotubes. *Kor. J. Herbology* **34**, 99-107.
26. Jones, N. C., Fedorov, Y. V., Rosenthal, R. S. and Olwin, B. B. 2001. ERK1/2 is required for myoblast proliferation but is dispensable for muscle gene expression and cell fusion. *J. Cell. Physiol.* **186**, 104-115.
27. Kenny, A. M., Prestwood, K. M., Gruman, C. A., Marcello, K. M. and Raisz, L. G. 2001. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. *J. Am. Geriatr. Soc.* **56**, M266-M272.
28. Kim, A., Im, M., Gu, M. J. and Ma, J. Y. 2016. Citrus unshiu peel extract alleviates cancer-induced weight loss in mice bearing CT-26 adenocarcinoma. *Sci. Rep.* **6**, 1-13.
29. Kim, A., Im, M. and Ma, J. Y. 2018. A novel herbal formula, SGE, induces endoplasmic reticulum stress-mediated cancer cell death and alleviates cachexia symptoms induced by colon-26 adenocarcinoma. *Oncotarget* **9**, 16284.
30. Kjær, M. 2004. Conversion of mechanical loading into functional adaptation of tendon and skeletal muscle: a role for extracellular matrix. *Physiol. Rev.* **84**, 649-698.
31. L, Allen. D., Hittel, D. S. and McPherron, A. C. 2011. Expression and function of myostatin in obesity, diabetes, and exercise adaptation. *Med. Sci. Sports Exerc.* **43**, 1828.
32. Lecker, S. H. and Mitch, W. E. 2011. Proteolysis by the ubiquitin-proteasome system and kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* **22**, 821-824.
33. Lee, H. J., Heo, J. W., Kim, A. R., Kweon, M., Nam, S., Lim, J. S., Sung, M. K., Kim, S. E. and Ryu, J. H. 2019. Z-ajoene from crushed garlic alleviates cancer-induced skeletal muscle atrophy. *Nutrients* **11**, 2724.
34. Lee, J. H., Tachibana, H., Morinaga, Y., Fujimura, Y. and Yamada, K. 2009. Modulation of proliferation and differentiation of C2C12 skeletal muscle cells by fatty acids. *Life Sci.* **84**, 415-420.
35. Lee, S. J. and Glass, D. J. 2011. Treating cancer cachexia to treat cancer. *Skelet. Muscle* **1**, 2.
36. Lee, S. J. and McPherron, A. C. 2001. Regulation of myostatin activity and muscle growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **98**, 9306-9311.
37. Lee, S. Y., et al. 2018. Black ginseng activates Akt signaling, thereby enhancing myoblast differentiation and myotube growth. *J. Ginseng Res.* **42**, 116-121.
38. Leevers, S., Weinkove, D., MacDougall, L., Hafen, E. and Waterfield, M. 1996. The Drosophila phosphoinositide 3 kinase Dp110 promotes cell growth. *EMBO J.* **15**, 6584-6594.
39. Li, P., Liu, A., Xiongt, W., Lin, H., Xiao, W., Huang, J., Zhang, S. and Liu, Z. 2020. Catechins enhance skeletal muscle performance. *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.* **60**, 515-528.
40. Lin, J., Arnold, H. B., Della-Fera, M. A., Azain, M. J., Hartzell, D. L. and Baile, C. A. 2002. Myostatin knockout in mice increases myogenesis and decreases adipogenesis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **291**, 701-706.
41. Loudon, J. K. 2006. Principles of *pharmacology* for athletic trainers. *Phys. Ther.* **86**, 459-459.
42. Mathew, S. J. 2011. InACTIVatINg cancer cachexia. *Dis. Model Mech.* **4**, 283-285.
43. Matsumoto, A. M. 1990. Effects of chronic testosterone administration in normal men: safety and efficacy of high dosage testosterone and parallel dose-dependent suppression of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and sperm production. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **70**, 282-287.
44. McPherron, A. C. and Lee, S. J. 1997. Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **94**, 12457-12461.
45. Melnik, B., Jansen, T. and Grabbe, S. 2007. Abuse of anabolic-androgenic steroids and bodybuilding acne: an underestimated health problem. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* **5**, 110-117.
46. Meriane, M., Roux, P., Primig, M., Fort, P. and Gauthier-Rouvière, C. 2000. Critical activities of Rac1 and Cdc42Hs in skeletal myogenesis: antagonistic effects of JNK and p38 pathways. *Mol. Biol. Cell.* **11**, 2513-2528.
47. Meriggiola, M. C., Costantino, A., Bremner, W. J. and Morselli Labate, A. M. 2002. Higher testosterone dose impairs sperm suppression induced by a combined androgen progestin regimen. *J. Androl.* **23**, 684-690.
48. Montagne, J., Stewart, M. J., Stocker, H., Hafen, E., Kozma, S. C. and Thomas, G. 1999. Drosophila S6 kinase: a regulator of cell size. *Science* **285**, 2126-2129.
49. Pallafacchina, G., Calabria, E., Serrano, A. L., Kalhovde, J. M. and Schiaffino, S. 2002. A protein kinase B-dependent and rapamycin-sensitive pathway controls skeletal muscle growth but not fiber type specification. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **99**, 9213-9218.
50. Perdiguero, E., Ruiz-Bonilla, V., Gresh, L., Hui, L., Ballestar, E., Sousa-Victor, P., Baeza-Raja, B., Jardí, M., Bosch-Comas, A., Esteller, M., Caelles, C, Serrano, A. L., Wagner, E. F. and Muñoz-Cánoves, P. 2007. Genetic analysis of p38 MAP kinases in myogenesis: fundamental role of p38α in abrogating myoblast proliferation. *EMBO J.* **26**, 1245-1256.
51. Pratiwi, Y. S., , Lesmana, R., Goenawan, H., Sylviana, N., Setiawan, I., Tarawan, V. M., Lestari, K., Abdulah, R., Dwipa, L., Purba, A. and Supratman, U. 2018. Nutmeg extract increases skeletal muscle mass in aging rats partly via IGFl-AKT-mTOR pathway and inhibition of autophagy. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* **2018**, NA.
52. Rodgers, B. D. and Garikipati, D. K. 2008. Clinical, agricultural, and evolutionary biology of myostatin: a comparative review. *Endocr. Rev.* **29**, 513-534.
53. Rommel, C., Bodine, S. C., Clarke, B. A., Rossman, R., Nunez, L., Stitt, T. N., Yancopoulos, G. D. and Glass, D. J. 2001. Mediation of IGF-1-induced skeletal myotube hypertrophy by PI (3) K/Akt/mTOR and PI (3) K/Akt/GSK3 pathways. *Nat. Cell Biol.* **3**, 1009-1013.
54. Rommel, C., Bodine, S. C., Clarke, B. A., Rossman, R., Nunez, L., Stitt, T. N., Yancopoulos, G. D. and Glass, D. J. 2001. Mediation of IGF-1-induced skeletal myotube hypertrophy by PI (3) K/Akt/mTOR and PI (3) K/Akt/GSK3 pathways. *Nat. Cell Biol.* **3**, 1009-1013.

55. Ryan, T., Liu, J., Chu, A., Wang, L., Blais, A. and Skerjanc, I. S. 2012. Retinoic Acid enhances skeletal myogenesis in human embryonic stem cells by expanding the premyogenic progenitor population. *Stem. Cell. Rev. Rep.* **8**, 482-493.
56. Senesi, P., Luzi, L., Montesano, A., Mazzocchi, N. and Terruzzi, I. 2013. Betaine supplement enhances skeletal muscle differentiation in murine myoblasts via IGF-1 signaling activation. *J. Transl. Med.* **11**, 174.
57. Song, M. Y. 2015. Effect of root of atractylodes macrocephala Koidzumi on myogenesis in C2C12 cells. *J. Kor. Med. Obes. Res.* **15.1**, 38-44.
58. Sung, B., Hwang, S. Y., Kim, M. J., Kim, M., Jeong, J. W., Kim, C. M., Chung, H. Y. and Kim, N. D. 2015. Loquat leaf extract enhances myogenic differentiation, improves muscle function and attenuates muscle loss in aged rats. *Int. J. Mol. Med.* **36**, 792-800.
59. Tortorella, L. L., Milasincic, D. J. and Pilch, P. F. 2001. Critical proliferation-independent window for basic fibroblast growth factor repression of myogenesis via the p42/p44 MAPK signaling pathway. *J. Biol. Chem.* **276**, 13709-13717.
60. Trendelenburg, A. U., Meyer, A., Rohner, D., Boyle, J., Hatakeyama, S. and Glass, D. J. 2009. Myostatin reduces Akt/TORC1/p70S6K signaling, inhibiting myoblast differentiation and myotube size. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **296**, C1258-C1270.
61. Trenton, A. J. and Currier, G. W. 2005. Behavioural manifestations of anabolic steroid use. *CNS Drugs* **19**, 571-595.
62. Turillazzi, E., Perilli, G., Di Paolo, M., Neri, M., Riezzo, I. and Fineschi, V. 2011. Side effects of AAS abuse: an overview. *Mini. Rev. Med. Chem.* **11**, 374-389.
63. Vivanco, I. and Sawyers, C. L. 2002. The phosphatidylinositol 3-kinase–AKT pathway in human cancer. *Nat. Rev. Cancer* **2**, 489-501.
64. W, B. E., McNaughton, L. and Marshall-Gradisnik, S. M. 2011. Is there a potential immune dysfunction with anabolic androgenic steroid use?: A review. *Mini Rev. Med. Chem.* **11**, 438-445.
65. Wang, Y., Ma, J., Qiu, W., Zhang, J., Feng, S., Zhou, X., Wang, X., Jin, L., Long, K., Liu, L., Xiao, W., Tang, Q., Zhu, L., Jiang, Y., Li, X. and Li, M. 2018. Guanidinoacetic acid regulates myogenic differentiation and muscle growth through miR-133a-3p and miR-1a-3p co-mediated Akt/mTOR/S6K signaling pathway. *Int. J. Mol. Sci.* **19**, 792-800.
66. Wu, Z., Woodring, P. J., Bhakta, K. S., Tamura, K., Wen, F., Feramisco, J. R., Karin, M., Wang, J. Y. and Puri, P. L. 2000. p38 and extracellular signal-regulated kinases regulate the myogenic program at multiple steps. *Mol. Cell. Biol.* **20**, 3951-3964.
67. Yamamoto, Y., Moore, R., Hess, H. A., Guo, G. L., Gonzalez, F. J., Korach, K. S., Maronpot, R. R. and Negishi, M. 2006. Estrogen receptor α mediates 17α-ethynylestradiol causing hepatotoxicity. *J. Biol. Chem.* **281**, 16625-16631.
68. Zhang, H., Stallock, J. P., Ng, J. C., Reinhard, C. and Neufeld, T. P. 2000. Regulation of cellular growth by the Drosophila target of rapamycin dTOR. *Genes Dev.* **14**, 2712-2724.
69. Zhao, B., Wall, R. J. and Yang, J. 2005. Transgenic expression of myostatin propeptide prevents diet-induced obesity and insulin resistance. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **337**, 248-255.

초록 : Myogenesis 촉진에 관여하는 최근 천연물의 동향

채종범[1] · 남주옥[1,2*]
([1]경북대학교 식품공학부 식품응용공학전공, [2]경북대학교 농업과학기술연구소)

최근까지 근력 개선 또는 만성 근육 손실을 유발하는 질병을 치료하기 위해 많은 연구가 있어왔지만, 지금까지 근력 개선 유도를 위해 대표적으로 사용되는 약물은 단백질 동화 스테로이드(AAS)계열의 steroidal androgen들이 주로 이용되어 왔다. AAS는 다양한 근육 및 체중 손실성 치료를 목적으로 처방되고 있으나, 장기간 또는 과다한 복용은 피부질환, 생식 및 내분비 기능 저하, 심혈관 질환 등 다양한 부작용을 초래한다고 잘 알려져 있다. 따라서, 상대적으로 부작용이 적은 근육 신생을 촉진하는 천연물을 탐색하는 연구는 매우 중요하다. 현재까지 천연물의 처리로 인한 근육 신생의 촉진은 대표적으로 세가지 기전의 영향을 받으며, 그 기전으로는 근육조절인자(MRF)의 양성 조절, 단백질 합성 기전의 활성화 및 단백질 분해기전의 억제가 있다. 본 리뷰에서는, 근육 신생 촉진 효과가 보고된 Black ginseng, Plum 등과 같은 식물 추출물 및 Creatine, Catechin 및 여러 지방산 등 천연물 유래 단일물질에 대하여 소개하고, 더 나아가 현재까지 알려진 상기의 천연물질들의 처리에 의한 근육 신생 촉진 기전에 대하여 기전별로 요약하고자 한다.