

털진득찰에서 분리한 Kirenol의 혈관 이완효과

남정환*

농촌진흥청 국립식량과학원 고령지농업연구소, 농업연구사

Vasodilatation effect of Kirenol isolated from *Sigesbeckia pubescens*

Jung Hwan Nam*

Researcher, Highland Agriculture Research Institute, National Institute of Crop Science,
Rural Development Administration, Pyeongchang 25342, Korea

Abstract - The purpose of this study is to investigate the vasodilatation effect of kirenol isolated from *Sigesbeckia pubescens* on the rabbit basilar artery. In this study, to determine the vasodilatation effect of kirenol on the rabbit basilar artery, arterial rings with intact or damaged endothelium were used for the experiment. And used an organ bath and force transducer were contracted by endothelin. Kirenol, major active constituents of *S. pubescens*, showed a moderate vasodilatation effect on the basilar arteries of rabbits. Therefore, treatment with kirenol may selectively accelerate cerebral blood flow through dilatation of the basilar artery. This result suggests a potential role of kirenol isolated from *S. pubescens* as a source of vasodilatation agent.

Key words - Basilar artery, Endothelin, Kirenol, *Sigesbeckia pubescens*, Vasodilatation

서 언

만성 퇴행성 질환인 고혈압은 심혈관계 질환의 위험요소로 전 세계적으로 성인의 15 ~ 20%가 앓고 있으며 국내에서도 30세 이상 성인 100명 중 30여 명(30.8%)꼴로 고혈압을 앓고 있다. 이로 인해 연간 소요되는 국가 전체의 사회적 진료비는 2조 5522억 원이 소요되고 있다. 고혈압의 정확한 발생 원인은 밝혀지지 않았다. 인종, 가족력, 염분의 섭취량, 인슐린 저항성, 노화 및 음주 등의 복합적인 요인에 의해 발생하는 것으로 알려졌다(Noh and Park, 2013). 혈압 상승의 다양한 요인 중에서 레닌-앤지오텐신 계(Renin-Angiotensin System; RAS)가 중요한 역할을 담당하는 것으로 알려졌으며, 일반적인 생리활성으로 신장에서 혈류량, 나트륨 감소 및 교감 신경계 활성증가 때문에 레닌-앤지오텐신계가(RAS) 활성화되고, 레닌이 앤지오텐신을 앤지오텐신 I로 분해하며, 이는 다시 앤지오텐신 I 전환효소(Angiotensin I-converting Enzyme; ACE)에 의해 혈관 수축 작용을 하는 앤지오텐신 II로 전환되어 나트륨 이온의 재흡수

와 칼륨 이온의 배출 증가, 혈류량을 늘리는 알도스테론의 생성, 혈관 수축 및 혈압 상승을 일으키는 역할을 한다. 현재까지 알려진 ACE 저해제는 라미프릴(Ramipril), 캡토프릴(Captopril), 에나라필(Enalapril), 리시노프릴(Risinopril), 포시노릴(Fosinopril) 또는 스피라프릴(Spirapril)이 있으며, 고혈압 치료제로써 널리 사용되고 있다(Reeves *et al.*, 1991; Tuladhar *et al.*, 1996; Tytgat *et al.*, 1997). 그러나 상기 화합물들은 약학적 투여 형태에서 쉽게 분해되므로 안정성이 떨어질 뿐만 아니라, 다른 세포에도 작용하여 전신 무기력, 기침, 구토, 두통 및 식욕부진을 일으키는 등의 부작용이 있는 것으로 보고되고 있다. 따라서 ACE 저해 활성 및 안정성이 우수한 ACE 저해제의 개발 및 다른 약리기전을 가지는 항고혈압제제의 개발이 요구되고 있다(Garcia-Colunga *et al.*, 1997; Jagadesh and Subhash, 1998; Ni and Miledi, 1997; Park and Park, 2020).

본 연구에서 사용된 털진득찰(*Sigesbeckia pubescens*)은 쌍떡잎식물강 초롱꽃목 국화과의 한해살이 식물로서 우리나라 모든 지역의 산과 들에 해가 잘 드는 길가나 풀밭에서 자라며 강한 생명력을 지니고 있다. 생태학적인 특징으로 줄기는 곧게 서고 윗부분에 수평으로 퍼지는 털이 촘촘히 난다. 9 ~ 10월에 노란

*교신저자: E-mail conplab@korea.kr

Tel. +82-33-330-1890

© 본 학회지의 저작권은 (사)한국자원식물학회지에 있으며, 이의 무단전재나 복제를 금합니다.

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.

색의 두화가 핀다. 한의학에서 털진득찰은 선경희렴(腺梗稀莪)이라고 불리며 두통, 고혈압, 어지럼증 및 관절염과 같은 증상에 치료제로 사용한다. 봄에는 어린잎을 채취하여 나물로 해먹기도 하는데 이 나물의 이름을 ‘점호채’라고 한다(Kim and Ahn, 1988). 생리활성 측정용으로 이용된 키레놀(Kirenol)은 시에게스베키아 오리엔탈리스(*Siegesbeckia orientalis*), 시에게스베키아 푸베센스(*Siegesbeckia pubescens*), 시에게스베키아 글라브레센스(*Siegesbeckia glabrescens*)에 함유된 화합물로 시에게스베키아 속(*Siegesbeckia spp.*) 식물의 주요 유효성분으로 알려졌다. 키레놀은 항염증 및 진통억제 효과, 항균효과, 관절염 억제 효과가 있는 것으로 보고되었으나, 아직 시에게스베키아 푸베센스(*Siegesbeckia pubescens*)의 고혈압 예방 또는 치료 효과에 관해서는 보고된 바 없다. 최근 한국인들은 서구화된 식생활 변화로 각종 생활 습관성 및 만성 퇴행성 질환에 쉽게 노출되어있기에 건강 기능성 식품에 대한 요구가 증대되고 있는 것이 현실이다(Bak *et al.*, 2009; Kim *et al.*, 2020; Shin, 2000; Yang *et al.*, 2019). 다양한 식물자원에 함유된 천연화합물들을 기능성 소재로 활용하기 위한 연구가 시도되고 있어 관상용만으로 사용하던 다양한 원예작물의 생리 활성 성분을 분석하여 다방면으로 활용할 필요가 있다. 기존에 보고된 털진득찰에 관한 보고는 키레놀 등의 화합물 분리(Nugroho *et al.*, 2012) 및 일반적인 생리활성 연구 등이 대표적인 연구결과로서 고혈압과 같은 주요 질병에 관한 전임상 연구는 아직 미진한 편이며, 따라서 본 연구자는 털진득찰에서 분리한 키레놀의 혈관

이완 효과를 동물실험(*in vivo assay*)을 통하여 부작용은 적으면서 안전성이 높은 기능성 소재로서의 가능성을 제시하고자 본 연구를 수행하였다(Busch *et al.*, 2000; Leung *et al.*, 1996; Pitt *et al.*, 1994; Pacher *et al.*, 2001; Villazon *et al.*, 2002).

재료 및 방법

실험 재료

본 실험의 재료인 털진득찰은 2018년 9월 강원도 평창군 대관령면 횡계리 새봉산 일대에서 자생하는 전초를 채집하여 고려지농업연구소 김창석 박사님께 의뢰하여 감정을 받은 후 사용하였다. 채집한 식물은 그늘에서 건조 후 미세 분쇄하여 사용하였다. 식물 표본은 고려지농업연구소 서관 유기화학 분석실험실(표본 번호 NIHA-자 29)에 보관하고 있다.

실험 재료 추출

건조중량 1.6 kg의 분쇄한 털진득찰을 6개월간 ethanol (EtOH) 용매로 상온상태에서 냉침 하였다. 에탄올 추출물은 qualitative filter paper로 여과한 뒤 여액을 회전식 진공 농축기(Tokyo Rikakikai Co., Tokyo, Japan)를 이용 농축하여 에탄올 추출물을 얻었으며 이를 측정한 결과는 Table 1과 같다.

분획물 제조

털진득찰 에탄올 추출물 196 g을 증류수 0.8 L에 현탁 한 후

Table 1. The yield of *Siegesbeckia pubescens* EtOH extract

Sample	EtOH extract ^z	
	Weight (g)	Yield (%)
<i>Siegesbeckia pubescens</i>	196	12.3

^zEtOH extracts of *Siegesbeckia pubescens* were obtained by evaporation after EtOH extraction of dried all parts of the plant (1.6 kg).

Table 2. The yield of *Siegesbeckia pubescens* organics solvent fractions

Solvent fraction ^z	<i>Siegesbeckia pubescens</i>	
	Weight (g)	Yield (%)
<i>n</i> -Hexane	25.4	13.5
Chloroform	32.1	16.4
Ethylacetate	41.2	21.1
Buthylalchol	38.2	19.5

^zSolvent fractions were obtained by fractionation and evaporation after EtOH extraction of *Siegesbeckia pubescens*.

극성부터 비극성까지 용매 순서 *n*-Hexane (1 L × 3), chloroform (1 L × 3), ethylacetate (1 L × 3) 그리고 buthylalcohol (1 L×3)로 용출하여 각각의 분획물을 진공 농축 후 측정한 결과는 Table 2와 같다.

키레놀(Kirenol)의 분리 및 화학구조 동정

털진득찰의 에탄올 추출물로부터 용출된 BuOH 분획물을 ODS column chromatography에서 전개 용매 MeOH : H₂O (6:4)로 전개하여 10 mL씩 용출 물을 1번부터 100번까지 소분획 하였다. 20 ~ 45번의 소분획물을 모아 농축하였고 MeOH 중 석출하는 무정형 분말 화합물(1.8 g)을 수득하였다(Fig. 1). 그리고 구조를 확인하기 위해 ¹H-NMR, ¹³C-NMR spectrum을

측정하여 문헌치(Chen *et al.*, 2012; Nugroho *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2010)와 비교하여 키레놀임을 확인하였다.

¹H-NMR, ¹³C-NMR spectral data의 assignment 결과를 Table 3에 나타내었다. 이와 같은 과정을 거쳐 키레놀(*ent*-3 α , 7 β , 15, 16-tetrahydroxypimar-8 (14)-ene)로 확인된 화합물을 혈관 이완 실험을 위한 시료로 이용하였다.

세포의 배양 및 갈슘동원력 조절

혈관 평활근 세포주인 A7r5는 10% FBS, penicillin 10 unit/mL, streptomycin 100 μ g/mL, 2 mM L-glutamine이 첨가된 DMEM 배양 배지로 5% CO₂-95% air 배양기에서 37°C로 배양하였다. Culture flask에 단층 배양된 배양세포 들을 기본 배지로

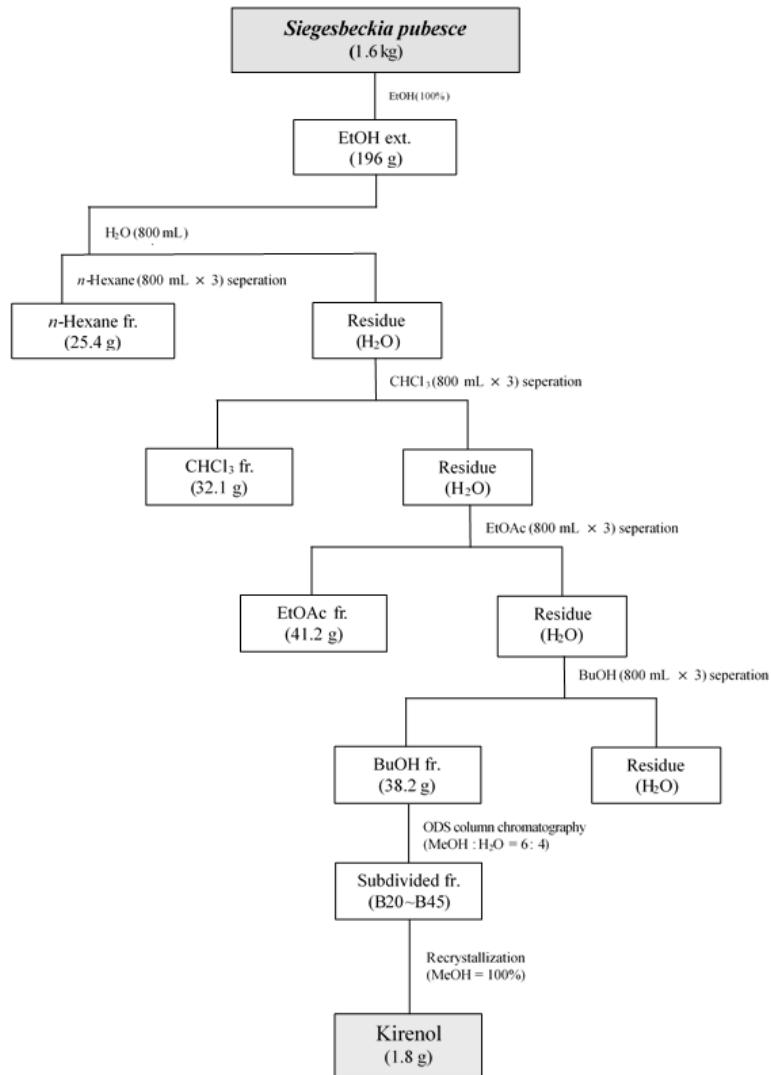


Fig. 1. Isolation of kirenol from *Siegesbeckia pubescens*.

Table 3. ^1H - and ^{13}C -NMR data of kirenol isolated from *Siegesbeckia pubescens*

Number	^1H	^{13}C
1	1.37 (1H, m), 2.10 (1H, d, J = 11.4Hz)	49.6
2	4.21 (1H, m)	63.9
3	1.34 (1H, m), 2.89 (1H, d, J = 12.0)	45.8
4	-	40.8
5	1.32 (1H, t-like)	55.6
6	1.34 (1H, m), 1.75 (1H, m)	22.5
7	2.01 (1H, t-like), 2.31 (1H, d, J = 13.8 Hz)	36.6
8	-	136.0
9	1.85 (1H, t, J = 8.4 Hz)	50.7
10	-	39.6
11	1.61 (1H, m), 1.69 (1H, m)	18.9
12	1.09 (1H, m), 2.42 (1H, d, J = 12.0 Hz)	32.7
13	-	37.8
14	5.43 (1H, s)	131.2
15	4.03 (1H, d, J = 9.0 Hz)	78.9
16	4.01 (1H, m), 4.17 (1H, d, J = 9.0 Hz)	63.9
17	1.14 (3H, s)	23.1
18	1.27 (3H, s)	28.3
19	3.65 (1H, d, J = 10.8 Hz), 4.03 (1H, d, J = 10.8Hz)	64.7
20	0.81 (3H, s)	16.8

2회 세척한 후 2.5% trypsin 용액으로 처리하여 세포를 탈착시킨 후 부유 세포를 혈청 배지로 중화시켜 원심분리를 한 후, cell pellet을 세포배양 배지로 3회 세척하였다. 혈구 계수기로 세포 수를 측정하여 5×10^4 cells/mL 농도가 되도록 세포 수를 조정하고, 96 well plate (Corning, dark-clear bottom)에 200 μL 씩 넣어 24시간 동안 배양하였다. 96 well plate에 배양된 세포에 Fura-2/AM (molecular probe)을 5 μM 농도로 처치하여 1시간 동안 37°C CO₂-incubator에서 유지한 후 Ca²⁺-free PSS로 3회 세척한다. 각 well에 1.5 mM Ca²⁺이 포함된 PSS를 190 μL 첨가한 후 시험하고자 하는 키레놀을 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 농도로 처치한 후 Flexstation 3에 assay plate를 삽입한다. Compound plate에는 첨가되었을 때 최종농도 50 mM K⁺이 유지되도록 5배 농축된 K⁺용액을 삽입한다. Soft Max Pro 5.1을 이용하여 자동으로 K⁺이 첨가되도록 한 후 형광의 강도를 측정하였다(Cauvin *et al.*, 1983; Huang, 1996; Karaki *et al.*, 1997; Li *et al.*, 1993; Park *et al.*, 2008; Velasco *et al.*, 1997).

토끼의 뇌 기저동맥 분리

본 연구에서 사용된 기저동맥(Basilar artery)은 외과적 수술 방법에 따라 분리하였다. 먼저 2 ~ 2.5 kg의 흰 토끼를 동물용 마취제인 계로란(Enflurane)을 흡입시켜 마취시킨 후 두개골을 절단한 상태에서 뇌 바닥의 기저동맥을 적출하였다. 적출한 기저동맥은 95% O₂와 5% CO₂로 포화한 Ca²⁺-free Tyrode용액에 담근 상태에서 주위의 결체 조직(Connective tissue)과 지방질(fat)을 제거하였다. 혈관의 분리에 사용된 Ca²⁺-free Tyrode 용액(in μM)은 137 NaCl, 5.4 KCl, 1 MgCl₂, 23.8 NaHCO₃, 5.5 glucose로 조성되었고, sucrose를 이용하여 삼투압을 300 mOsm/kg H₂O로 맞추어 사용하였다(Cauvin *et al.*, 1983; Huang, 1996; Karaki *et al.*, 1997; Li *et al.*, 1993; Park *et al.*, 2008; Velasco *et al.*, 1997).

혈관의 장력측정

분리한 혈관은 95% O₂와 5% CO₂로 포화한 Ca²⁺-free Tyrode 용액에 보관하여 실험하였다. 먼저 기저동맥을 5 mm 크기로 절

단한 후 크롬재질의 고리를 이용하여 장력 전도기(force transducer)의 끝과 37°C로 유지되는 organ bath 하부의 걸쇠 고리에 고정된 후 1.0 g의 장력을 미리 주어 최대 수축력이 측정 되도록 유도하였다. 본 연구에서는 양 끝이 고정된 상태에서의 수축력을 측정하는 방식으로 organ bath 내부는 95% O₂와 5% CO₂로 연속해서 포화시킨 상태에서 등척성 수축(Isometric contraction)을 측정하였다. 정상 Tyrode 상태에 있는 혈관을 고농도 포타슘(50 mM) 이온이 포함된 tyrode로 대체함으로써 넌스트 방정식(Nernst equation)에 따라 막 전압(Membrane potential)이 -20 mV까지 탈분극되어 이온이 통과하는 통로가 닫혀 불활성화되어 있는 L-type 칼슘채널을 활성화함으로써 혈관 평활근 세포 내 칼슘 농도를 증가시켜 수축을 유도하였고, 이와 같은 수축 및 이완을 3회 반복하여 실행하였다. 본 실험에 사용된 기저동맥의 내피세포의 반응성은 고농도 포타슘 이온이 포함된 Tyrode 용액으로 수축을 유도한 후 acetylcholine (1 μM)으로 처치하였을 때 혈관의 수축력이 감소하는지로 확인하였다. 기저동맥을 고농도 포타슘 이온이 포함된 Tyrode 용액으로 10분간 수축을 안정화시킨 후 키레놀을 약 10분 간 농도별로 처치하여 이완 효과를 확인하였다. 엔도텔린 유도 혈관의 수축은 endothelin-1을 3 nM을 처치하여 수축시켰다. 혈관의 수축이 완 실험에 사용된 Tyrode 용액(in μM)은 137 NaCl, 5.4 KCl, 1.5 CaCl₂, 1 MgCl₂, 23.8 NaHCO₃, 5.5 glucose로 조성되었고, 고농도 포타슘이온이 포함된 tyrode 용액(in μM)은 92.4 NaCl, 50 KCl, 1.5 CaCl₂, 1 MgCl₂, 23.8 NaHCO₃, 5.5 glucose로 조성되었으며, 삼투압은 모두 300 mOsm/kg H₂O로 유지하였고, 95% O₂와 5% CO₂로 포화시켜 pH를 7.4로 맞추어 사용하였다 (Cauvin *et al.*, 1983; Huang, 1996; Karaki *et al.*, 1997; Li *et al.*, 1993; Park *et al.*, 2008; Velasco *et al.*, 1997).

통계처리

실험결과는 평균과 표준편차로 나타내었고 혈관수축의 변화는 실제 수축의 크기와 수축물질(포타슘, 엔도텔린)로 유발된 최고 수축에 대한 백분율과 mean ± SE로 나타내었고 각 실험 결과의 유의성은 Student's *t*-test에 의해 검정하였다.

결과 및 고찰

털진득찰에서 분리한 화합물은 ¹H-NMR 및 ¹³C-NMR spectrum의 데이터와 문헌 치와 비교하여 키레놀로 동정 되었다. 키레놀의 화학구조를 Fig. 2에 나타내었다.

혈관 수축의 주요 요인인 혈관 평활근 세포 내 칼슘 동원력을 조절할 수 있는지 확인하기 위하여 Fura-2 칼슘이온 특이성 형광 염료를 A7r5 세포에 부하시킨 후 340/380 nm 파장으로 여기시켰을 때 나오는 510 nm 방출 파장의 강도를 측정하는 검색방법을 이용하였다. Table 4에서 볼 수 있듯이 대조군으로 고농도 포타슘을 처리하였을 때 방출되는 emission 파장의 강도가 평균 1.82 ± 0.15 μM였고, 키레놀(10 μg/mL)을 처치한 결과 1.94 ± 0.12 μM의 억제 효능이 관찰되었다. 이 결과로 혈관긴장도 조절 연구에서 고농도 포타슘에 의한 혈관수축 억제 효능의 가능성을 예측할 수 있었다.

혈관의 기본적인 장력(Tension)이나 어떤 조건에 의해 변화되는 혈관의 긴장도는 혈관 평활근의 수축(Contraction)과 이완(Relaxation)으로 나타나는데, 특히 혈관의 수축은 혈관 평활근의 외부로부터 막 전압 의존적 L-type 칼슘채널(Voltage-dependent Ca²⁺ channel)을 통한 칼슘이온의 유입에 의한 세포질 내 칼슘이온의 증가와 관계된다. 혈관을 지배하는 신경의 흥분과 전달과 같은 전기적 자극(Electrical stimuli)으로 혈관 평활근이 자극을 받게 되면 혈관 평활근이 전기적으로 탈분극(Depolarization)되어 막 전압(Membrane potential)에 의해 열리는 L-type 칼슘채널이 활성화되어 칼슘이온의 농도 차에 의해 세포 외부로부터 내부로 칼슘이온이 유입되어 혈관 평활근의 수축을 유도하고, 따라서 혈관의 긴장도 또는 장력은 증가한다. 따라서 본 연구에서는 고농도 포타슘을 이용하여 인위적으로 탈분극을 유도하였을 때 나타나는 혈관 수축에 대해 키레놀(10 μg/mL)을 처치한 이완 효과를 조사하였다. 먼저 기저동맥에 고농도 포타슘 Tyrode 용액을 처치한 후 10분 정도 경과하여

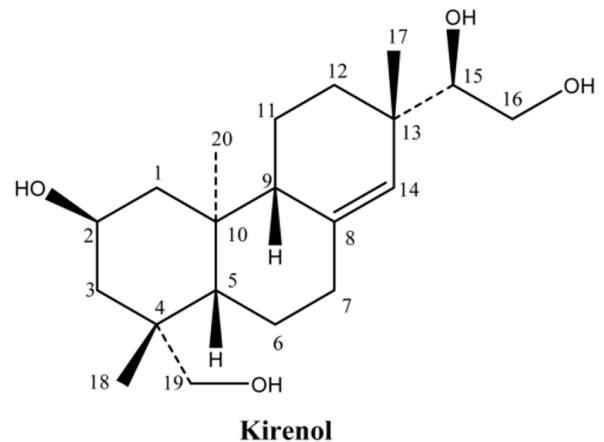


Fig. 2. Structure and numbering of kirenol isolated from *Siegesbeckia pubescens*.

Table 4. Tension regulation in vascular smooth muscle cell line

Sample	Regulation of potassium induced calcium mobilizing power ^z (F340/380 ratio, μ M)
Kirenol (10 μ g/mL)	1.94 (\pm 0.12)
Negative control (Only cell)	1.82 (\pm 0.15)

^zValues are means of three experiments, standard deviation is given in parentheses.

Table 5. Vasodilatation potency of kirenol isolated from *Siegesbeckia pubescens* on potassium-induced constriction of rabbit basilar artery

Kirenol (μ g/mL)	Vasodilatation efficacy ^z (EC ₅₀) ^y
	Basilar artery ^x (%)
10	Not detected

^zConcentration-response curves were fitted by a function of non-linear regression assuming a Hill equation ($E = [1 + EC_{50}/[Kirenol]n]^{-1}$).

^yEC₅₀ values represent the concentration requires for 50% inhibition of vasodilatation efficacy.

^xValues represent the means \pm SE expressed as percentage (%) of the three experiments.

Table 6. Vasodilatation potency of kirenol isolated from *Siegesbeckia pubescens* on endothelin-induced constriction of rabbit basilar artery

Kirenol (μ g/mL)	Vasodilatation efficacy ^z (EC ₅₀) ^y
	Basilar artery ^x (%)
1	2.1 \pm 52
3	18.2 \pm 83
10	48.7 \pm 64
30	88.5 \pm 61
100	101.2 \pm 24

^zConcentration-response curves were fitted by a function of non-linear regression assuming a Hill equation ($E = [1 + EC_{50}/[Kirenol]n]^{-1}$).

^yEC₅₀ values represent the concentration requires for 50% inhibition of vasodilatation efficacy.

^xValues represent the means \pm SE expressed as percentage (%) of the three experiments.

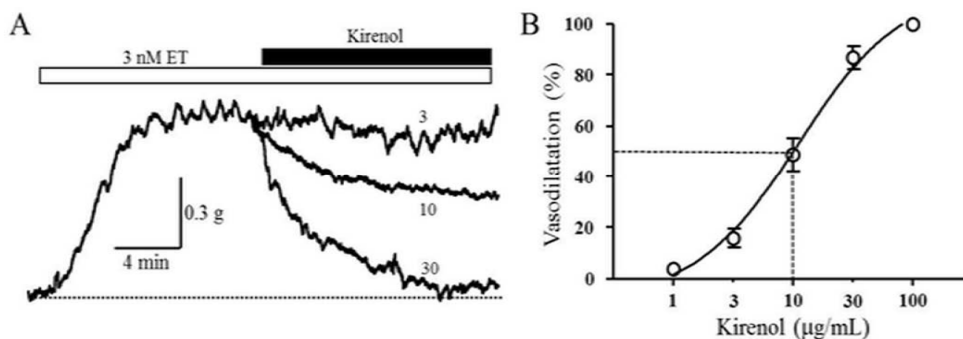


Fig. 3. Vasodilative effects of kirenol isolated from *Siegesbeckia pubescens* on endothelin-induced vasoconstriction of rabbit basilar artery.

혈관수축이 안정화되었을 때 키레놀을 처치한 처치하여 10 ~ 15분 동안 수축된 혈관의 이완되는 정도를 확인하였으나 유효한 혈관 이완 효능을 관찰할 수 없었다(Table 5).

이에 따라 인체 내 가장 강력한 혈관수축 효과를 나타내며, 당뇨, 고혈압, 신부전 등의 질환의 주요 표적인 엔도텔린에 의해 유도된 혈관 수축에 대한 이완 효능을 검증하였다. 3 nM 엔도텔린으로 뇌 기저동맥을 수축시킨 후 키레놀을 각각 1, 3, 10, 30, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 처치하였을 때 이완되는 농도(EC_{50})를 관찰한 결과 Table 6과 Fig. 3에서 볼 수 있듯이 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 농도에서 48% 이상의 유효한 혈관 이완 효능이 관찰되었다. 엔도텔린의 경우 당뇨 질환 환자의 경우 혈중 농도가 100배 이상 증가하여 고혈압, 신부전, 족부 괴사 및 말초 순환 장애가 유발되기 때문에 엔도텔린 수용체 억제제로서 키레놀이 좋은 후보가 될 수 있을 것으로 사료된다.

적 요

고혈압은 성인의 수축기 혈압이 140 mmHg 이상이거나 이완기 혈압이 90 mmHg 이상일 때를 의미하며 고혈압은 뇌졸중, 신부전 및 관상동맥질환 등 인체 전반에 걸쳐 다양한 합병증을 일으키며 고혈압 유병자의 생명과 건강을 직접적으로 위협한다 (Kim and Kim, 2018). 그러나 고혈압 유병자들은 증상이 거의 나타나지 않으므로 혈압을 측정하기 전까지는 진단되지 않는다. 진득찰 즉 한방에서 희렴은 고혈압을 치료하는 처방 제제로 주로 사용됐기에 이에 착안하여 털진득찰을 이용하여 엔도텔린 (Endothelin)로 강제 수축 시킨 토끼 기저동맥의 이완 효과를 평가하였다. 본 연구에서는 털진득찰(*Sigesbeckia pubescens*)의 전초를 이용하여 키레놀 화합물을 분리 후 혈관 이완 효과를 평가하였다. 인체 내 가장 강력한 혈관수축 물질로 알려진 엔도텔린은 혈관 평활근 세포막에 존재하는 엔도텔린 수용체 아형 A (ET_AR)와 혈관 내피세포막에 존재하는 수용체 아형 B2 (ET_{B2}R)에 작용하여 혈관의 긴장도를 높이고, ET_{B1}R 에 작용하여 긴장도를 낮추는 조절자 임무를 수행한다(Lucchelli *et al.*, 1999). 일반적으로 엔도텔린 펩타이드의 경우 염증, 당뇨, 및 심혈관계 질환에서 혈중 농도가 증가하며, 엔도텔린 체계의 비정상적 항진은 만성신부전 및 사구체 경화증과 같은 신질환, 특발성 폐섬유화증 및 만성폐쇄성 폐 질환 등의 호흡기계 질환, 대사 질환의 중요한 관심거리가 되는 당뇨병성 신경병증 및 망막증, 수축괴사 등의 질환과 전립선 및 대장 등의 암질환 등을 초래한다(Lavoie *et al.*, 1997; Pancrazio *et al.*, 1998). 본 연구에서

엔도텔린 유도 뇌 기저동맥의 수축을 억제하는 키레놀의 농도 (EC_{50})를 관찰한 결과 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 농도에서 48% 이상의 유효한 혈관 이완 효능이 관찰되었다. 따라서 키레놀을 이용하여 엔도텔린 활성조절 신소재로의 구조적·기능적 도출 연구가 추가로 진행된다면 건강 기능성 식품 소재 또는 의약품 소재로의 개발이 가시화될 수 있을 것으로 사료된다.

사 사

본 연구는 농촌진흥청 기관 고유사업(세부과제명 : 주요 감자 품종의 이용성 확대를 위한 고기능성 성분의 생리활성 탐색과 이화학적 특성 구명, 과제번호: PJ013492012020, 세부과제명 : 식·의약학적 기초소재 개발을 위한 사포닌 고함유 고령지 자원식물의 기능성 성분 구명 및 생리활성 연구, 과제번호: PJ011358022017)의 지원으로 수행되었습니다.

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- Bak, M.J., J.H. Jeong, H.S. Kang, K.S. Jin, O.K. Seon and W.S. Jeong. 2009. *Cedrela sinensis* leaves suppress oxidative stress and expressions of iNOS and COX-2 via MAPK signaling pathways in RAW 264.7 cells. *J. Food Sci. Nutr.* 14:269-276 (in Korean).
- Busch, L., M. Wald, L. Sterin-Borda and E. Borda. 2000. Fluoxetine modulates norepinephrine contractile effect on rat vas deferens. *Pharmacol. Res.* 41:39-45.
- Cauvin, C., R. Loutzenhiser and C. van Breemen. 1983. Mechanism of calcium-antagonist induced vasodilation. *Annu. Rev. Pharmacol.* 23:373-396.
- Chen, F.F., R. Wang and Y.P. Shi. 2012. Molecularly imprinted polymer for the specific solid-phase extraction of kirenol from *Sigesbeckia pubescens* herbal extract. *Talanta* 89:505-512.
- Garcia-Colunga, J., J.N. Awad and R. Miledi. 1997. Blockage of muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors by fluoxetine (Prozac). *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94:2041-2044.
- Huang, Y. 1996. Inhibitory effect of noradrenalin uptake inhi-

- bitors on contractions of rat aortic smooth muscle. *Br. J. Pharmacol.* 117:533-539.
- Jagadesh, S.R. and M.N. Subhash. 1998. Effect of antidepressants on intracellular Ca²⁺ mobilization in human frontal cortex. *Biol. Psychiatry* 44:617-621.
- Karaki, H., H. Ozaki, M. Hori, M. Mitsui-Saito, K. Amano, K. Harada, S. Miyamoto, H. Nakazawa, K.J. Won and K. Sato. 1997. Calcium movements, distribution, and functions in smooth muscle. *Pharmacol. Rev.* 49:157-230.
- Kim, J.H. and E.J. Kim. 2018. Evaluation of anti-oxidative, anti-thrombin, anti-invasive and pro-apoptotic activities of *Paeonia japonica*. *Korean J. Plant Res.* 33:153-162 (in Korean).
- Kim, S.A., E.S. Jang, A.Y. Lee, S.J. Lee and J.H. Kim. 2020. Anti-inflammatory and anti-oxidant effects of oxypaeoniflorin, paeoniflorin and *Paeonia lactiflora* cv. 'Red Charm' flower petal extracts in macrophage cells. *Korean J. Plant Res.* 33:153-162 (in Korean).
- Kim, S.H. and B.J. Ahn. 1988. Pubetalin, the cytotoxic principle of *Siegesbeckia pubescens* Makino against L1210 Cell. *Kor. J. Pharmacogn.* 19:251-255 (in Korean).
- Lavoie, P.A., G. Beauchamp and R. Elie. 1997. Atypical antidepressants inhibit depolarization-induced calcium uptake in rat hippocampus synaptosomes. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 75:983-987.
- Leung, E., L.K. Walsh, M.T. Pulido-Rios and R.M. Eglén. 1996. Characterization of putative 5-HT₇ receptors mediating direct relaxation in cynomolgus monkey isolated jugular vein. *Br. J. Pharmacol.* 117:926-930.
- Li, Q., M.S. Brownfield, G. Battaglia, T.M. Cabrera, A.D. Levy, P.A. Rittenhouse and L.D. van de Kar. 1993. Long-term treatment with the antidepressants fluoxetine and desipramine potentiates endocrine responses to the serotonin agonists 6-chloro-2-[1-piperazinyl]-pyrazine (MK-212) and (+)-1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane HCl (DOI). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 266:836-844.
- Lucchelli, A., M.G. Santagostino-Barbone, E. Masoero, P. Baiardi and M. Tonini. 1999. Influence of fluoxetine and litoxetine on 5-HT₄ receptor-mediated relaxation in the rat isolated oesophagus. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 13:330-336.
- Ni, Y.G. and R. Miledi. 1997. Blockage of 5-HT_{2C} serotonin receptors by fluoxetine (Prozac). *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94:2036-2040.
- Noh, B.J. and S.Y. Park. 2013. Relaxation effect of *Epimedium koreanum* extract on rabbit carotid artery. *Korean J. Oriental Physiology & Pathology* 27:730-737 (in Korean).
- Nugroho, A., K.T. Lee and H.J. Park. 2012. Quantitative analysis of kireinol in *Siegesbeckia glabrescens* and *S. pubescens* by HPLC-UV. *Kor. J. Pharmacogn.* 43:286-290 (in Korean).
- Pacher, P., Z. Ungvari, V. Kecskemeti, T. Friedmann and S. Furst. 2001. Serotonin reuptake inhibitors fluoxetine and citalopram relax intestinal smooth muscle. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 79:580-584.
- Pancrazio, J.J., G.L. Kamatchi, A.K. Roscoe and C. 3rd. Lynch. 1998. Inhibition of neuronal Na⁺ channels by antidepressant drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 284:208-214.
- Park, B.G., S.C. Kwon, G.M. Park, J.Y. Ham, W.S. Shin and S.J. Lee. 2008. Vasodilatation effect of farnesylacetones, active constituents of *Sargassum siliquastrum*, on the basilar and carotid arteries of rabbits. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18:6324-6326.
- Park, S.Y. and S.S. Park. 2020. Inhibitory effect of fermented and non-fermented citrus kombucha on postprandial hyperglycemia and hypertension. *J. Korean Soc Food Sci Nutr.* 49:206-211 (in Korean).
- Pitt, B.R., W. Weng, A.R. Steve, R.D. Blakely, I. Reynolds and P. Davies. 1994. Serotonin increases DNA synthesis in rat proximal and distal pulmonary vascular smooth muscle cells in culture. *Am. J. Physiol.* 266:178-186.
- Reeves, J.J., K.T. Bunce and P.P. Humphrey. 1991. Investigation into the 5-hydroxy tryptamine receptor mediating smooth muscle relaxation in the rat oesophagus. *Br. J. Pharmacol.* 103:1067-1072.
- Shin, H.M. 2000. Effects of *Siegesbeckia Glabrescens* on the vascular relaxation and antioxidative status. *J. Korean Oriental Med.* 21:77-83 (in Korean).
- Tuladhar, B.R., B. Costall and R.J. Naylor. 1996. Pharmacological characterization of the 5-hydroxytryptamine receptor mediating relaxation in the rat isolated ileum. *Br. J. Pharmacol.* 119:303-310.
- Tytgat, J., C. Maertens and P. Daenens. 1997. Effect of fluoxetine on a neuronal voltage-dependent potassium channel. *Br. J. Pharmacol.* 122:1417-1424.
- Velasco, A., C. Alamo, J. Hervas and A. Carvajal. 1997. Effects of fluoxetine hydrochloride and fluvoxamine maleate on different preparations of isolated guinea pig and rat organ tissues. *Gen. Pharmacol.* 28:509-512.
- Villazon, M., J. F. Padin, M. I. Cadavid, M. J. Enguix, H. Tristan, F. Orallo and M. I. Loza. 2002. Functional characterization of serotonin receptors in rat isolated aorta. *Biol.*

- Pharm. Bull. 25:584-590.
- Wang, R., W.H. Chen and Y.P. Shi. 2010. *ent*-Kaurane and *ent*-Pimarane diterpenoids from *Siegesbeckia pubescens*. J. Nat. Prod. 73:17-21.
- Yang, K.M., S.M. Song, D.S. Lee, W.J. Yoon, C.S. Kim and C.S. Kim. 2019. Anti-inflammatory and anti-atopic effects of crude extracts and solvent fractions of *Phormium tenax* leaf. Korean J. Plant Res. 32:433-441 (in Korean).

(Received 5 August 2020 ; Revised 18 September 2020 ; Accepted 23 September 2020)