

## Research Trends on the Therapeutic Potential of Cordycepin, an Active Ingredient of the Insect Fungus *Cordyceps* spp., for the Prevention of Sarcopenia

Sung Ok Kim<sup>1\*</sup> and Yung Hyun Choi<sup>2,3\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Food and Nutrition, College of Life and Health, Kyungsoo University, Busan 48434, Korea

<sup>2</sup>Department of Biochemistry, Dong-eui University College of Korean Medicine, Busan 47227, Korea

<sup>3</sup>Anti-Aging Research Center, Dong-eui University, Busan 47340, Korea

Received May 7, 2022 / Revised June 11, 2022 / Accepted June 14, 2022

Sarcopenia, a geriatric and multifactorial syndrome characterized by progressive systemic skeletal muscle disorder, may be associated with many comorbidities. Sarcopenia caused by a decrease in muscle mass and muscle strength is accompanied by the aggravation of various pathological conditions, and as life expectancy increases, its prevalence will continue to increase in the future. During the aging process, chronic oxidative stress and increased inflammatory responses act as major contributors to skeletal muscle loss. In addition, disruption of autophagy and apoptosis signals associated with dysfunction of mitochondria, which are essential for energy metabolism, accelerates the loss of muscle proteins. The pharmacological effect of cordycepin, a major physiologically active substance in the genus *Cordyceps*, which has been widely used for the prevention and treatment of various diseases for a long time, is directly related to its antioxidant and anti-inflammatory actions. In this review, we present the correlation between apoptosis, autophagy, protein catabolism, and satellite cell activity important for muscle regeneration using cordycepin for the prevention and treatment of sarcopenia. Although there have been few studies so far on the use of cordycepin for sarcopenia, previous studies suggest that cordycepin may contribute to inhibiting the age-related weakening of mitochondrial function and blocking the breakdown of muscle proteins. In addition, the protective effect of cordycepin on muscle cell damage is considered to be closely related to its antioxidant and anti-inflammatory activities. Therefore, it is considered that more continuous basic research is needed, focusing on the molecular biological mechanism of cordycepin, which is involved in the anti-aging of muscle cells.

**Key words :** Aging, anti-inflammation, antioxidant, cordycepin, sarcopenia

### 서 론

근감소증(sarcopenia)은 노화에 따라 근육의 양이 줄어 들고 기능이 저하되는 질환을 총칭한다. 특히, 근감소증은 고령화에 따른 신체구성 성분 변화 및 기능 저하로 낙상과 골절의 위험을 증가시키고 삶의 질 저하와 함께 심혈관질환과 대사장애 등을 증가시켜 다양한 질환의 이완율과 사망률을 증가시킨다. 아울러 세계적인 고령화 추세로 근감소증의 발병율은 점진적으로 증가하고 있으며,

이로 인한 경제적 부담은 개인이나 국가적 차원에서 증대되고 있다.

근육은 체중의 절반을 차지하는 신체에서 가장 큰 장기이며, 인체의 근육은 약 600개 이상으로 이루어져 있다[65]. 근육은 움직임, 힘쓰기, 호흡, 균형 잡기, 체중조절 그리고 체단백질의 중요한 저장고로 생명유지에 중요한 역할을 한다[55]. 근육은 고령화와 함께 신체의 어느 장기보다도 가장 큰 변화를 일으키는 신체구성 요소임에도 불구하고 그동안 근감소증에 관한 의학적 관심과 연구는 크게 주목을 받지 못하였다. 1989년 Rosenberg 연구 그룹에 의하여 처음으로 노화에 동반되는 근육의 변화에 대해 의학적 관심이 표명되었고, “sarcopenia”는 Sarx (flesh)와 penia (loss)라는 용어를 합성하여 노화와 관련된 근육의 감소에 대해 근감소증 즉, sarcopenia라는 용어를 처음으로 사용하였다[61]. 최근에는 근감소증이 노화에 따른 근육 양의 감소뿐만 아니라 근육 기능의 소실이라는 개념을 포함하는 포괄적 의미의 용어로도 사용되고 있다[11].

#### \*Corresponding authors

Tel : +82-51-663-4566, Fax : +82-51-663-4566

E-mail : sokim@ks.ac.kr (Sung Ok Kim)

Tel : +82-51-890-3319, Fax : +82-51-890-3333

E-mail : choiyh@deu.ac.kr (Yung Hyun Choi)

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.

2016년 11월 미국 질병통제예방센터(Centers for Disease Control and Prevention)는 근감소증에 대한 적극적인 치료와 예방에 대한 중요성을 인식하여 근감소증에 대해 질병코드(International Classification of Diseases, Tenth Revision, Clinical Modification Code)인 M62.84를 부여하여 근감소증을 독자적인 질병으로 분류하여 관련 연구들이 확대되고 있다[5].

동충하초(冬蟲夏草)는 예로부터 노화 방지 및 영양 공급을 위한 강장제를 포함한 다양한 질병의 예방 및 치료를 위해 동아시아 지역 국가에서 널리 사용되는 식용버섯이다[27, 38]. 분류학적으로 동충하초는 자낭균강(Ascomycota), 맥각균목(Clavicipitales), 맥각균과(Clavicipitaceae)에 속하며[34, 43], 그 이름의 유래는 겨울에는 동충하초균이 곤충의 유충, 번데기 또는 성충의 체내에 서식하면서 숙주의 양분을 흡수하여 내생 균핵을 형성한 후, 여름에 식용 자실체를 숙주 밖으로 자라게 하여 겨울에는 곤충이고 여름에는 풀 모양의 버섯(자실체) 모양이란 의미에서 유래되었다. 동충하초의 종류는 전 세계적으로 100속 750여 종이 분포하고 있는 것으로 알려져 있다. 또한, 일본에서는 약 350여 종이, 우리나라에서는 약 80여 종의 동충하초가 자생함이 보고되었다[1, 6]. 동충하초의 주요 성분은 평균적으로 단백질이 25~32%, 지방 8.4% (포화지방산 13%, 불포화지방산 82%), 조섬유 19%, 탄수화물 29% 및 회분 4% 정도이다. 아울러 동충하초에 포함된 아미노산은 글루타민산, 페닐알라닌, 프롤린, 히스티딘, 발린, 옥시발린, 아르기닌 및 알라닌 등으로 확인되었다[36].

다양한 종류의 동충하초 중에서, 가장 많은 연구가 이루어졌으며 학술적으로 효능이 확인된 것은 맥각균과의 코디셉스속(*Cordyceps* spp.)에 속하는 밀리타리스 동충하초(*C. militaris*)와 시넨시스 동충하초(*C. sinensis*)이다[40]. 동충하초의 주요성분인 cordycepin (3'-deoxyadenosine)은 1950년 Cunningham et al. [12]에 의해 *C. militaris*에서 처음 분리되었으며, 구조적으로 deoxyadenosine과 매우 유사한 adenosine nucleoside의 ribose 3번 탄소에 산소가 없는 adenosine analogue (251.24, M.P. 230~231°C)이다[12, 54]. 그 동안의 연구에 의하면 cordycepin은 항노화 효능[2]뿐만 아니라, 항산화제[67], 항염증제[26], 항당뇨병제[52], 신경 보호 효과[66, 78] 및 항종양[15, 37]과 같은 다양한 약리학적 효능이 있음이 밝혀졌다. 최근 cordycepin이 다양한 근육 조직에서 유익한 효능이 있음이 보고되고 있으며 [75, 35], 본 총설에서는 cordycepin의 항노화 활성화에 대해, 특히 근감소증 억제에 미치는 기전 중심으로 연구 동향을 소개하고자 한다.

## 본 론

### 근육의 구조와 기능

근육은 뼈 사이를 연결해 주는 골격근(skeletal muscle), 심장에 존재하는 심장근(cardiac muscle), 내장에 주로 분포하는 내장근(visceral muscles)으로 분류되며, 기능에 따라 의식적으로 움직임을 조절할 수 있는 수의근(voluntary muscle)과 그렇지 않은 불수의근(involutary muscle), 그리고 형태에 따라 가로무늬근(striated muscle, 횡문근)과 민무늬근(smooth muscle, 평활근)으로 나눈다[62]. 심장근은 심장벽을 형성하고, 심장에서만 볼 수 있는 근육으로 구조로는 골격근과 같이 가로무늬근이지만 기능으로 보면 자율신경에 의해 조절되는 불수의근으로 골격근육과 내장근의 특징을 동시에 가진다. 내장근은 소화기 내부 장기의 벽을 구성하고 있는 근육으로 민무늬근이며 자율신경에 의해 조절되기 때문에 불수의근이다. 그리고, 골격근은 건(tendon)으로 골격에 부착되어 있고 체중의 40% 이상 차지하며 뼈에 붙어서 움직일 수 있게 해주며 근육 조직의 대부분을 차지한다[24]. 골격근은 가로무늬근이며 수의근이고 수많은 근섬유(muscle fiber, 근세포)로 구성되어 있다. 이들 3가지 형태의 근육들은 뚜렷한 차이가 있으나 근력을 생산하는 기전은 유사하다.

골격근은 수축을 통하여 움직임을 조절하는 것이 주 기능이지만, 자세 유지와 뼈의 보호 및 열 발생(thermogenesis), 혈류의 이동(vascular pump)에도 중심적인 기능을 수행한다. 따라서 골격근은 신장성, 탄력성, 흥분성, 전도성 및 수축성의 특징을 동시에 가진다. 골격근은 구조적으로 가장 안쪽에 근육의 가장 작은 구조적 단위인 근원섬유(myofibril) 다발로 이루어진 근섬유를 근섬유막(sarcolemma)이 감싸고 있고, 근다발막(perimysium)은 근섬유 다발로 이루어져 있으며, 근막(fascia)은 근육다발을 둘러싸면서 근육의 유지한다. 골격근의 분화를 위한 배아근육발생(embryonic myogenesis)에서 근육발생 전구세포가 증식되고 길어지며 근모세포(myoblast)로 분화로 분화된 후, 근육세포(myocyte)가 되고 근육세포끼리 융합되어 다핵세포인 근관세포(myotube)를 생성한다. 근관세포는 두 종류의 근세사(myofilament)를 합성하여 근육이 된다. 굵은 myosin 필라멘트와 가는 actin 필라멘트가 모여 원통형 다발인 근원섬유(myofibril) 구성하고 근위성세포(myosatellite cell)는 세포분열을 할 수 있어 각 근섬유의 세포막, 즉 근형질막(sarcolemma: 근(筋)초: 근섬유를 싸고 있는 얇은 막) 가까이에 평생 동안 남아 있는 세포이다[19]. 그러나 노화가 진행될수록 근위성세포의 숫자가 줄어들면서 근육 분화가 잘되지 않아 근감소증이 유발될 수 있다.

### 근감소증

근육의 양과 강도는 골밀도와 동일하게 20~30대에 최대가 되고, 40~50대 이후부터 지속적인 근육의 감소가 일어나며 근육 강도 또한 유의적 감소를 보인다. 70대 후반 이후가 되면 근육의 양과 강도 모두 감소되어 근육 양은

Table 1. EWGSOP conceptual stage of sarcopenia

Stage	Muscle mass	Muscle strength	Performance
Presarcopenia	↓		
Sarcopenia	↓	↓	or ↓
Severe sarcopenia	↓	↓	↓

50% 정도가 감소된다[16, 21]. 근육의 감소는 급성과 만성으로 나누며 이를 그 원인에 따라 세분하고 이 중에서 노화(aging/senescence)에 의한 경우에 한하여 근감소증이라는 용어를 적용한다. 따라서 근감소증은 노화 그 자체로 인해 발생하는 일차성인 원발성 근감소증과 질병, 신체적 비활동성, 외상상태, 영양상태 및 흡수불량 등으로 발생하는 이차성인 속발성 근감소증으로 그 원인에 따라 구분되는 다인성증후군(multifactorial syndrome)이다. 근감소증의 측정 가능 변수는 근육 양, 근력, 신체 활동능력 등이다. European Working Group on Sarcopenia in Old People (EWGSOP)에서는 근감소증을 지속적이고, 전신적인 골격근육 양과 근력의 감소로 정의하였다. 이는 근력이 근육 양으로만 설명되지 않으며, 근력과 근육 양이 선형적 관계가 아니기 때문에 근육 양과 근육 기능에 관한 각각의 진단기준을 적용해야 하고, 근감소증 진단에는 근육 양의 감소와 근육기능(근력 또는 신체활동능력) 감소를 함께 포함되어야 한다고 정의한다[40]. 이러한 사항들을 고려하여 근감소증 전단계(Presarcopenia)는 근육 양의 감소만 있는 경우, 근감소증은 근육 양의 감소와 더불어 근력의 저하 또는 신체수행 기능이 저하된 경우이고, 중증 근감소증(Severe sarcopenia)은 근육 양, 근력 및 신체수행 기능이 모두 저하된 경우로 구분한다(Table 1).

현대사회는 의료기술의 발전 및 경제성장의 향상에 따라 기대수명은 증가하였으나 건강수명은 그에 비해 차이가 크다. 연장된 기대수명에서 고품질의 삶의 질을 떨어뜨릴 뿐만 아니라 병적 상태 및 사망률을 증가시키는 원인으로 노화 과정을 통한 근육질량의 감소와 더불어 근육 강도의 손실(dynapenia)에 대한 중요성이 증대되고 있다. 다인성 증후군인 근감소증의 기전(Fig. 1 & Table 2)은 첫

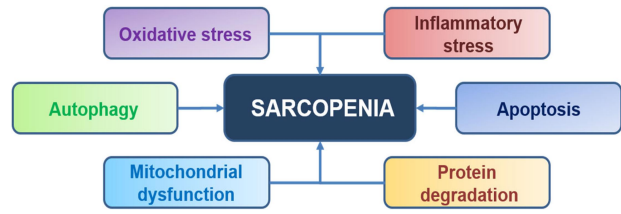


Fig. 1. Factors exacerbating age-related sarcopenia.

번째, 노화에 따른 성호르몬의 감소, 세포의 사멸, 그리고 미토콘드리아 기능 이상[80], 두 번째, 신체의 비활동상태로 신체적 장애나 무중력상태[47], 세 번째, 내분비와 관련하여 corticosteroid, 성장호르몬(growth hormone, GH) 및 insulin like growth factor-1 (IGF-1) 등의 부족 및 갑상선의 비정상적 기능과 인슐린(insulin) 저항성[60], 네 번째, 신경퇴행성질환으로 인한 운동신경의 손실[44], 다섯 번째, 암이나 말기 질환 등에 의한 악액질(cachexy) 그리고 영양 부족 및 흡수 장애 등을 구분된다[69]. 또한 노화의 진행에 따른 전염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokines)의 지속적인 증가에 의한 염증 자극은 근육분해를 촉진하여 근위축(muscular atrophy) 및 근감소를 초래할 수 있다[56]. 노화로 인한 근섬유의 크기 감소는 근육 양의 감소인 양적 변화와 근 강도의 질적 변화를 초래하고, 근육 양과 기능의 감소는 신체활동의 감소를 초래하여 총에너지 소모가 감소하여 체중증가 및 비만을 초래하게 된다. 이렇게 근육 내 또는 근육간 지방조직이 증가함으로써 근육 강도가 약해지고, 미토콘드리아의 수가 감소하며 기능 이상을 보인다. 이러한 결과는 폐기능의 감소, 심혈관 및 대사질환을 유발하고 감정적으로 우울증이 초래될 수도 있음이 보고된 바 있다. 결국, 에너지 대사에 핵심적인 미토콘드리아의 기능 장애와 자가포식과 연계된 세포사멸 신호의 활성화와, 산화적 및 염증성 스트레스에 따른 근단백질 분해의 가속화가 근감소증 발병 기전의 중요한 측면으로 고려될 수 있다.

**Cordycepin**

동충하초의 주요 약리 성분인 cordycepin (Fig. 2)은 다

Table 2. Multifactorial causes of the sarcopenia

Age-related	Disuse	Endocrine	Neurodegenerative disease	Malnutrition/Malabsorption
References				
[5, 10, 46, 60, 80]	[8, 16, 47, 48, 55, 80]	[11, 17, 31, 51, 53, 63, 71, 76]	[3, 44, 45, 47]	[9, 10, 11, 49, 56, 59]
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sex hormones</li> <li>Apoptosis</li> <li>Autophagy</li> <li>Mitochondrial dysfunction</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Immobility</li> <li>Physical activity</li> <li>Zero gravity</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Corticosteroid, IGF-1, Growth hormone</li> <li>Abnormal thyroid</li> <li>Insulin resistance</li> <li>Protein degradation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Motor neuron loss</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vitamin D</li> <li>Calorie restriction</li> <li>Cachexia</li> </ul>

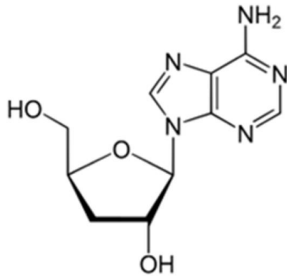


Fig. 2. The chemical structure of cordycepin, or 3'-deoxyadenosine, is a derivative of the nucleoside adenosine, differing from the latter by the replacement of the hydroxy group in the 3' position with a hydrogen (Chemical structure and description referenced from Wikipedia).

양한 생리활성을 나타내는 것으로 알려져 있으며, 이는 cordycepin의 강력한 항산화 활성과 연관이 있다[70]. 최근 노년 인구의 증가에 따라 뇌 질환이 암 및 순환기질환 다음으로 높은 사망 원인을 차지하고 있으며, 단일장기 질환으로 가장 높은 사망의 원인이 되었다. 대표적인 뇌 질환으로 알츠하이머, 다발성 경화증, 파킨슨병, 뇌졸중, 대뇌 허혈질환 등이 포함되며, 이런 노인성 뇌 질환은 뇌 세포 내에서의 자유 라디칼(free radical) 형성을 수반하는 산화적 스트레스가 주요한 병인에 해당한다[45]. 산화적 스트레스는 세포나 조직이 유해한 자유 라디칼에 의해 손상되는 것을 의미하며 산화적 스트레스에 의한 신경 손상은 정상적인 노화 과정 중에 발생하는 뇌세포의 손상과 퇴행성 신경 질환에 관련하는 것으로 알려져 있다. 즉, 퇴행성 뇌신경 질환의 주요 원인은 활성산소(reactive oxygen species, ROS)의 축적에 의한 산화적 스트레스라고 할 수 있으며, cordycepin은 산화적 스트레스 억제를 통해 신경세포를 보호하여 신경 질환 예방 또는 치료 효과를 가질 수 있다[6, 68]. Radhi et al. [58]에 의한 2021년 2월 1일 까지 발표된 1,200여 편의 cordycepin 관련 논문을 분석한 결과에서도 이를 잘 뒷받침하고 있다. 그러나 노화, 다양한 암, 대사성질환, 폐폐혈증 및 후천성 면역 결핍증(acquired immune deficiency syndrome, AIDS) 등의 원인에 의해 발생하는 근위축 및 근감소증에 대한 cordycepin의 관련 연구는 아직 초기 단계 수준이다. 따라서 본 총설에서는 cordycepin의 항노화 활성의 잠재성에 대해, 특히 근감소증의 발생 기전을 중심으로 한 예방 및 치료적 연구의 필요성을 제안하고자 한다.

### 근감소증 발생에 대한 cordycepin의 영향

#### 골격근 단백질의 이화작용

골격근은 인슐린을 통해 섭취한 포도당의 약 2/3를 흡수하여 에너지원으로 사용하는 중요한 조직으로 신진대사와 항상성을 유지하는데 결정적인 역할을 한다[22]. 골

격근은 근섬유로 구성되어 있고 근섬유의 type은 myosin heavy chain (MyHC)의 isoform에 의해 결정되며, 느리게 수축하는 Type I인 느린 근섬유와 빠르게 수축하는 Type II의 빠른 근섬유로 분류된다[64]. 노화에 의해 점진적으로 근육 양과 근력의 감소 현상은 Type II 근섬유에서 더 빠르게 진행되며 회복은 어렵다고 알려져 있다[44]. 골격근은 우리 몸의 가장 많은 단백질 저장 부위로 골격근 양은 근섬유의 단백질량에 의해 결정되며 근섬유 단백질량은 골격근에서 단백질의 합성과 분해 작용의 균형에 의해 결정된다. 근육 단백질의 분해 경로는 ubiquitin-proteasome system [25], calpain 경로[53], caspase 경로[14] 및 자가포식(autophagy) 현상[23] 등으로 분류할 수 있다. 예를 들어, Dong et al. [17]은 cordycepin이 proteasome의 polyadenylation를 차단하여 단백질 분해 효소복합체와 ubiquitin 효소 발현을 억제하였음을 보고한 바 있다.

한편, Yao et al. [75]은 cordycepin이 비복근(musculus gastrocnemius)의 근력을 향상시키면서 피로 개선 효능이 있음을 제안한 바 있다. 또한, streptozotocin으로 유도된 1형 당뇨병 마우스에서 간 단백질 발현에 대한 cordycepin의 대사 영향에 대한 연구 결과에서, cordycepin은 에너지 대사와 단백질 대사 항상성 유지를 통해 대사 기능 장애를 조절할 수 있음이 제안된 바 있다[52]. 이는 cordycepin이 대사 활성 향상을 통해 제1형 당뇨병 치료에 잠재적 치료제가 될 수 있음을 나타낸다. 노화로 인한 골격근의 감소에는 인슐린 저항성이 동반되고, 높아진 인슐린 저항성은 체내 동화작용 수행을 제대로 이루어지지 못하게 되어 근육의 이화작용이 더욱 촉진되어 근육의 감소가 가속화되기 때문에 cordycepin은 근육 단백질의 합성과 분해를 조절하여 근감소증과 인슐린 저항성 회복에 동시에 영향을 끼칠 것으로 사료된다. 한편, 자가포식은 영양결핍 상태에서 세포가 생존을 위해 세포 내 단백질을 분해하거나 불필요한 세포 성분을 스스로 제거해 에너지를 얻는 활동으로 lysosome의 가수분해효소가 관여한다[46]. 예를 들어, 아미노산을 제한한 배지를 이용하여 근육세포를 배양한 실험에서 관찰된 단백질 분해 작용은 주로 자가포식 작용 현상에 의한 것이었다[2]. 좀 더 세부적으로, Zuo et al. [81]의 연구 결과에 의하면, cordycepin은 lysosome 기능 장애를 개선하고 AMP-activated protein kinase (AMPK)-mammalian target of rapamycin (mTOR) 경로의 활성과 연관된 자가포식 조절을 통하여 세포 노화를 억제하였다. AMPK/mTOR 경로를 통한 cordycepin의 자가포식 유도는 암세포의 세포사멸(apoptosis, programmed cell death) 과정에서도 관찰되며 이는 세포의 운명 조절에 결정적인 역할을 할 것으로 추정된다[8]. 그러나 현재까지 골격근에서 cordycepin에 의한 lysosome-매개 자가포식 반응 조절 기전은 거의 밝혀진 바 없으며, 이 분야는 향후 근감소증 관련 흥미로운 연구 주제의 영역이 될 것이다. 잘 밝혀진

바와 같이, 단백질 합성은 적절한 양질의 단백질 섭취와 호르몬 작용에 의해서 조절된다. 식품 섭취 시 분비되는 인슐린은 동화호르몬으로 매우 중요한 역할을 한다. 인슐린은 IGF-1 생성을 유도하고 증가된 IGF-1은 phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-Akt-mTOR 경로를 활성화시켜 근육 성장을 유도하는 한편 단백질 합성과 위성세포의 분화를 촉진하고 단백질 분해를 억제한다[42, 76]. 그리고, 근육과 당뇨병의 관련성 측면에서, 고령층의 단백질 합성 저하는 인슐린 감수성의 저하가 그 원인으로 보고된 바가 있으며, 이는 혈관 내피 기능 부전과 연관이 있다[67]. 따라서 cordycepin은 골격근에서의 단백질 합성 관련 자가포식 신호전달계의 활성화에 기여하여 근감소증 억제에 기여할 것으로 기대된다.

**근육세포의 사멸**

세포사멸은 모든 살아있는 유기체의 기본적인 생리과정으로 해당 세포가 준비된 프로그램에 따라 능동적으로 자살하는 과정이다[11]. 수동적 세포사인 세포괴사(necrosis)는 세포환경의 급격한 변화로 세포 팽창과 이온 농도 변화 등의 외적 요인에 의한 세포의 죽음이며, 이와 달리 세포사멸은 능동적이며 자발적인 세포의 사멸기전으로 미토콘드리아에서 세포질로의 cytochrome c의 방출과 caspase cascade의 활성화, DNA의 절단과 염색질 농축(chromatin condensation) 및 세포사멸체(apoptotic body) 형성과 같은 형태학적 특징을 동반한다[20, 50]. 고령층에서 관찰되는 근육세포의 세포사멸 가속화 원인으로 만성염증, 산화적 스트레스, 인슐린 저항성, 활동 저하 등이 알려져 있으나 여전히 분자생물학적 기전은 명확히 밝혀져 있지 않다. 그리고 다핵세포인 근육세포의 세포사멸은 근핵 세포사멸사(myonuclear apoptosis)의 특징으로 세포가 사멸하지 않은 상태에서 근육세포 핵들이 응축되고, 그 수가 감소되는 것을 특징으로 한다. 본 연구실의 선행 결과에 의하면, cordycepin은 세포사멸의 caspase 의존적 외인성 및 내인성 경로를 동시에 활성화시키면서 미토콘드리아 기능 손상을 초래하였고, 이는 PI3K-Akt 신호 전달 경로의 억제와 연관성이 있었다[33]. 이 결과는 Li et al. [39] 및 Liu et al. [41]이 보고한 cordycepin의 항암 활성 효능을 잘 지지해준다. 자가포식의 조절 장애는 암 및 뉴런, 면역 및 신장 질환과 관련이 있지만, cordycepin의 자가포식 유도에 관한 검토가 자세히 이루어진 적은 아직 없는 실정이다[32]. 따라서 자가포식 유도 기전에 대한 포괄적인 이해는 근감소증을 포함한 cordycepin의 건강 증진 효과에 대한 새로운 통찰력을 제공할 것이다.

**근육세포의 만성 염증**

노화로 인한 근육 양의 감소는 기초 대사량과 신체 활동량의 저하로 총 에너지 소비의 감소와 내장 비만 등을

초래하게 된다[28]. Narici et al. [48]은 낮은 신체 활동수준이 근육세포의 사멸을 증가시키고, 근육세포에 대한 물리적인 자극 감수성을 감소시켜 근섬유의 수와 크기의 감소시키는데 영향을 주는 요소가 될 수 있다고 하였다. 노화에 따른 근감소증은 신체 활동의 감소로 이어지며, 이렇게 낮아진 신체 활동의 수준은 근감소증을 더욱 악화하게 된다. 낮은 근육 양과 신체 활동의 저하는 서로 악순환되며 총 에너지 소비량의 감소를 유발하여 근감소성 비만(sarcopenic obesity)의 원인이 된다[9, 71]. 이러한 근감소성 비만은 tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukin 1 beta (IL-1 $\beta$ ) 및 IL-6와 같은 염증 유발 사이토카인의 분비를 증가시켜 근원섬유 단백질(myofibrillar protein)의 분해를 촉진하고 단백질 합성을 감소시켜 근육감소의 직접적인 원인으로 작용한다[31]. Park et al. [51]은 마우스 근아세포(myoblast)에서 dexamethasone은 ubiquitin-proteasome 경로를 통하여 단백질 분해를 증가시키고 이와 관련된 muscle specific ubiquitin ligases인 muscle atrophy F-box (MAFbx/atrogen-1) 및 muscle RING finger 1 (MuRF1)의 발현 증가와 함께 근육 특이 전사인자인 myogenin 및 myogenic differentiation factor D (MyoD)의 발현 감소와 관련이 있다는 것을 보고하였다. 또한 당뇨병, 암, 심부전, AIDS 및 패혈증 등의 병리적 상태에서 유발되는 산화적 스트레스는 골격근의 위축과 관련이 있다. 이러한 산화적 스트레스는 ROS 생성을 통하여 단백질 분해 촉진 및 myosin 발현의 억제를 유발하게 되고, 최종적으로 근위축을 일으키는 것으로 보고되고 있다[8, 49, 63]. 많은 선행 결과들에 의하면, cordycepin은 강력한 항산화[18, 29, 59], 면역증강[13, 72, 77] 및 항염증[1, 73, 74] 효능 등이 있는 것으로 보고되어지고 있다. 본 연구실에서도 BV2 소교세포

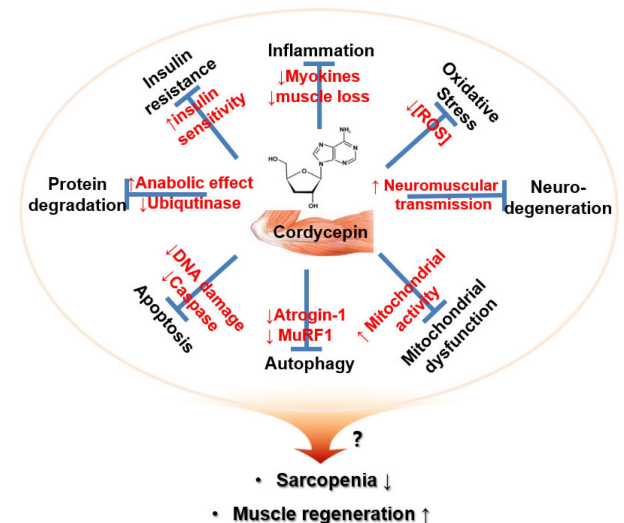


Fig. 3. Predictive schematic diagram showing the proposed therapeutic potential roles of cordycepin in skeletal muscle.

(microglial cells)에서 cordycepin이 산화적 스트레스성 염증인자인 nitric oxide (NO) 및 prostaglandin E2 (PGE2)와 염증성 사이토카인인 TNF- $\alpha$  및 IL-1 $\beta$ 의 생성 감소 효과가 있음을 보고한 바 있다[30]. 비록 근위축 및 근감소증의 병리상태에서 cordycepin 효능에 대한 연구는 미비한 수준이지만 cordycepin의 항염증, 항산화, 항종양 및 항노화 활성은 근위축 및 근감소증 예방 및 치료적 적용에 활용성이 매우 높을 것으로 예측할 수 있다(Fig. 3).

## 결론

근감소증은 연령의 증가에 따라 동반되는 근육의 양과 근력의 감소로 정의된다. 다양한 병리적 상태 및 자연적 노화에 의한 항산화 균형의 교란과 염증성 자극은 근 단백질 이화작용, 세포사멸, 근육 재생에 중요한 위성세포의 활성 저하를 촉진하여 정상적인 노화 과정 중에 발생하는 근육세포의 손상과 퇴행성 근수축 및 근감소증 유발과 깊은 관련이 있다. 따라서 선행 연구들을 바탕으로 볼 때 cordycepin의 항암, 항산화 및 항염증 작용을 통해 근육세포에 대한 항노화 작용으로 근위축 및 근감소증 예방적 치료효과에 대한 잠재성이 기대된다.

## 감사의 글

본 논문은 한국연구재단의 이공분야 기초연구사업(NRF-2021R1A2C1008515)의 지원을 받아 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

## The Conflict of Interest Statement

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

## References

- Arora, D. K., Ajello, L. and Mukerji, K. G. 1991. In handbook of applied mycology. *Marcel Dekker Ltd*, USA.
- Ashraf, S. A., Elkhalfā, A. E. O., Siddiqui, A. J., Patel, M., Awadelkareem, A. M., Snoussi, M., Ashraf, M. S. Adnan, M. and Hadi, S. 2020. Cordycepin for health and wellbeing: A potent bioactive metabolite of an entomopathogenic cordyceps medicinal fungus and its nutraceutical and therapeutic potential. *Molecules* **12**, 2735.
- Badanjak, K., Fixemer, S., Smajić, S., Skupin, A. and Grünewald, A. 2021. The contribution of microglia to neuroinflammation in Parkinson's disease. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 4676.
- Bertheloot, D., Latz, E. and Franklin, B. S. 2021. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. *Cell Mol. Immunol.* **18**, 1106-1121.
- Bloemberg, D. and Quadriatero, J. 2021. Autophagy displays divergent roles during intermittent amino acid starvation and toxic stress-induced senescence in cultured skeletal muscle cells. *J. Cell Physiol.* **236**, 3099-3113.
- Chen, S. Z. and Guan, D. Y. 1995. Freshness-preserved cordyceps and food processing method. Chinese patent CN 1075402.
- Choi, Y. H., Kim, G. Y. and Lee, H. H. 2014. Anti-inflammatory effects of cordycepin in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages through Toll-like receptor 4-mediated suppression of mitogen-activated protein kinases and NF- $\kappa$ B signaling pathways. *Drug Des. Dev. Ther.* **8**, 1941.
- Cohen, S., Nathan, J. A. and Goldberg, A. L. 2015. Muscle wasting in disease: molecular mechanisms and promising therapies. *Nat. Rev. Drug Discov.* **14**, 58-74.
- Colleluori, G. and Villareal, D. T. 2021. Aging, obesity, sarcopenia and the effect of diet and exercise intervention. *Exp. Gerontol.* **155**, 111561.
- Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., Martin, F. C., Michel, J. P., Rolland, Y., Schneider, S. M., Topinková, E., Vandewoude, M. and Zamboni, M. 2010. European working group on sarcopenia in older people. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing* **39**, 412-423.
- Cruz-Jentoft, A. J. and Sayer, A. A. 2019. Sarcopenia. *Lancet* **29**, 2636-2646.
- Cunningham, K. G., Manson, W., Spring, F. S. and Hutchinson, S. A. 1950. Cordycepin, a metabolic product isolated from cultures of *Cordyceps militaris* (Linn.) Link. *Nature* **166**, 949.
- Das, G., Shin, H. S., Leyva-Gómez, G., Prado-Audelo, M. L. D., Cortes, H., Singh, Y. D., Panda, M. K., Mishra, A. P., Nigam, M., Saklani, S., Chaturji, P. K., Martorell, M., Cruz-Martins, N., Sharma, V., Garg, N., Sharma, R. and Patra, J. K. 2021. *Cordyceps* spp.: A review on its immune-stimulatory and other biological potentials. *Front. Pharmacol.* **11**, 602364.
- Deng, M., Lin, C., Zeng, X., Zhang, J., Wen, F., Liu, Z., Wu, H. and Wu, X. 2020. Involvement of p53, p21, and caspase-3 in apoptosis of coronary artery smooth muscle cells in a kawasaki vasculitis mouse model. *Med. Sci. Monit.* **26**, e922429.
- Deng, Q., Li, X., Fang, C., Li, X., Zhang, J., Xi, Q., Li, Y. and Zhang, R. 2022. Cordycepin enhances anti-tumor immunity in colon cancer by inhibiting phagocytosis immune checkpoint CD47 expression. *Int. Immunopharmacol.* **16**, 107.
- Dodds, R. M., Syddall, H. E., Cooper, R., Benzeval, M., Deary, I. J., Dennison, E. M., Der, G., Gale, C. R., Inskip, H. M., Jagger, C., Kirkwood, T. B., Lawlor, D. A., Robinson, S. M., Starr, J. M., Steptoe, A., Tilling, K., Kuh, D., Cooper, C. and Sayer, A. A. 2014. Grip strength across the life course: Normative data from twelve British studies.

- PLoS One* **9**, e113637.
17. Dong, C., Vashisht, A. and Hegde, A. N. 2014. Proteasome regulates the mediators of cytoplasmic polyadenylation signaling during late-phase long-term potentiation. *Neurosci. Lett.* **583**, 199-204.
  18. Dou, C., Cao, Z., Ding, N., Hou, T., Luo, F., Kang, F., Yang, X., Jiang, H., Xie, Z., Hu, M., Xu, J. and Dong, S. 2016. Cordycepin prevents bone loss through inhibiting osteoclastogenesis by scavenging ROS generation. *Nutrients* **8**, 231.
  19. Dumont, N. A., Bentzinger, C. F., Sincennes, M. C. and Rudnicki, M. A. 2015. Satellite cells and skeletal muscle regeneration. *Compr. Physiol.* **5**, 1027-1059.
  20. Elmore, A. 2007. Apoptosis: A review of programmed cell death. *Toxicol. Pathol.* **35**, 498-516.
  21. Ferrucci, L., de Cabo, R., Knuth, N. D. and Studenski, S. 2012. Of Greek heroes, wiggling worms, mighty mice, and old body builders. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **67**, 13-16.
  22. Frangos, S. M., Bishop, D. J. and Holloway, G. P. 2021. Revisiting the contribution of mitochondrial biology to the pathophysiology of skeletal muscle insulin resistance. *Biochem. J.* **478**, 3809-3826.
  23. García-Prat, L., Martínez-Vicente, M., Perdiguero, E., Ortet, L., Rodríguez-Ubueva, J., Rebollo, E., Ruiz-Bonilla, V., Gutarra, S., Ballestar, E., Serrano, A. L., Sandri, M. and Muñoz-Cánoves, P. 2016. Autophagy maintains stemness by preventing senescence. *Nature* **529**, 37-42.
  24. Hall, J. 2020. Guyton & Hall Physiology Review 4th Ed.
  25. Haberecht-Müller, S., Krüger, E. and Fielitz, J. 2021. Out of control: The role of the ubiquitin proteasome system in skeletal muscle during inflammation. *Biomolecules* **11**, 1327.
  26. Han, F., Dou, M., Wang, Y., Xu, C., Li, Y., Ding, X., Xue, W., Zheng, J., Tian, P. and Ding, C. 2020. Cordycepin protects renal ischemia/reperfusion injury through regulating inflammation, apoptosis, and oxidative stress. *Acta Biochim. Biophys. Sin (Shanghai)*. **52**, 125-132.
  27. He, W., Zhang, M. F., Ye, J., Jiang, T. T., Fang, X. and Song, Y. 2010. Cordycepin induces apoptosis by enhancing JNK and p38 kinase activity and increasing the protein expression of Bcl-2 pro-apoptotic molecules. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* **11**, 654-660.
  28. Hong, S. M and Choi, W. H. 2012. Clinical and physiopathological mechanism of sarcopenia. *Kor. J. Intern. Med.* **83**, 444-454.
  29. Jaiboonma, A., Kaokoen P., Chaicharoenaudomrung, N., Kunhorm, P., Janebodin, K., Noisa, P. and Jitprasertwong, P. 2020. Cordycepin attenuates salivary hypofunction through the prevention of oxidative stress in human submandibular gland cells. *Int. J. Med. Sci.* **17**, 1733.
  30. Jeong, J. W., Jin, C. Y., Kim, G. Y., Lee, J. D., Park, C., Kim, G. D., Kim, W. J., Jung, W. K., Seo, S. K., Choi, I. W. and Choi, Y. H. 2010. Anti-inflammatory effects of cordycepin via suppression of inflammatory mediators in BV2 microglial cells. *Int. Immunopharmacol.* **10**, 1580-1586.
  31. Kalinkovich, A. and Livshits, G. 2017. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res. Rev.* **35**, 200-221.
  32. Khan, M. A. and Tania, M. Cordycepin in anticancer research: Molecular mechanism of therapeutic effects. *Curr. Med. Chem.* **27**, 983-996.
  33. Kim, S. O., Cha, H. J., Park, C., Lee, H., Hong, S. H., Jeong, S. J., Park, S. H., Kim, G. Y., Lee, S. H., Jin, C. Y., Hwang, E. J. and Choi, Y. H. Cordycepin induces apoptosis in human bladder cancer T24 cells through ROS-dependent inhibition of the PI3K/Akt signaling pathway. *Biosci. Trends.* **13**, 324-333.
  34. Kobayasi, Y. 1982. Keys to the taxa of the genera *Cordyceps* and *Torrubiella*. *Trans. Mycol. Soc. Japan* **23**, 329-364.
  35. Kondrashov, A., Meijer, H. A., Barthelet-Barateig, A., Parker, H. N., Khurshid, A., Tessier, S., Sicard, M., Knox, A. J., Pang, L. and De Moor, C. H. 2012. Inhibition of polyadenylation reduces inflammatory gene induction. *RNA* **18**, 2236-2250.
  36. Kusama, K., Miyagawa, M., Ota, K., Kuwabara, N., Saeki, K., Ohnishi, Y., Kumaki, Y., Aizawa, T., Nakasone, T., Okamatsu, S., Miyaoka, H. and Tamura, K. 2020. *Cordyceps militaris* fruit body extract decreases testosterone catabolism and testosterone-stimulated prostate hypertrophy. *Nutrients* **26**, 50.
  37. Lee, M. J., Lee, J. C., Hsieh, J. H., Lin, M. Y., Shih, I. A., You, H. L. and Wang, K. 2021. Cordycepin inhibits the proliferation of malignant peripheral nerve sheath tumor cells through the p53/Sp1/tubulin pathway. *Am. J. Cancer Res.* **15**, 1247-1266.
  38. Lei, J., Wei, Y., Song, P., Li, Y., Zhang, T., Feng, Q. and Xu, G. 2018. Cordycepin inhibits LPS-induced acute lung injury by inhibiting inflammation and oxidative stress. *Eur. J. Pharmacol.* **5**, 110-114.
  39. Li, S. Z., Ren, J. W., Fei, J., Zhang, X. D. and Du, R. L. 2019. Cordycepin induces Bax-dependent apoptosis in colorectal cancer cells. *Mol. Med. Rep.* **19**, 901-908.
  40. Liang Y. L., Liu, Y., Yang, J. W. and Liu, C. X. 1997. Studies on pharmacological activities of cultivated *Cordyceps sinensis*. *Phytotherapy Res.* **11**, 237-241.
  41. Liu, C., Qi, M., Li, L., Yuan, Y., Wu, X. and Fu, J. 2020. Natural cordycepin induces apoptosis and suppresses metastasis in breast cancer cells by inhibiting the Hedgehog pathway. *Food Funct.* **11**, 2107-2116.
  42. Liu, S., Meng, F., Zhang, D., Shi, D., Zhou, J., Guo, S. and Chang, X. 2022. *Lonicera caerulea* berry polyphenols extract alleviates exercise fatigue in mice by reducing oxidative stress, inflammation, skeletal muscle cell apoptosis, and by increasing cell proliferation. *Front. Nutr.* **9**, 853225.
  43. Lloyd, N. 2016. AIM coalition announces establishment of ICD-10-CM code for sarcopenia by the Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <https://>

- www.prweb.com/releases/2016/04/prweb13376057.htm.
44. Manini, T. M., Hong, S. L. and Clark, B. C. 2013. Aging and muscle: a neuron's perspective. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **16**, 21-26.
  45. Marogianni, C., Sokratous, M., Dardiotis, E., Hadjigeorgiou, G. M., Bogdanos, D. and Xiromerisiou, G. 2020. Neurodegeneration and inflammation-an interesting interplay in Parkinson's disease. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, 8421.
  46. McGrath, M. J., Eramo, M. J., Gurung, R., Sriratana, A., Gehrig, S. M., Lynch, G. S., Lourdes, S. R., Koentgen, F., Feeney, S. J., Lazarou, M., McLean, C. A. and Mitchell, C. A. 2021. Defective lysosome reformation during autophagy causes skeletal muscle disease. *J. Clin. Invest.* **131**, e135124.
  47. McKendry, J., Stokes, T., Mcleod, J. C. and Phillips, S. M. 2021. Resistance exercise, aging, disuse, and muscle protein metabolism. *Compr. Physiol.* **11**, 2249-2278.
  48. Narici, M. V., Reeves, N. D., Morse, C. I. and Maganaris, C. N. 2004. Muscular adaptations to resistance exercise in the elderly. *J. Musculoskelet. Neuronal Interact.* **4**, 161-164
  49. Nikawa, T., Ulla, A. and Sakakibara, I. 2021. Polyphenols and their effects on muscle atrophy and muscle health. *Molecules* **26**, 4887.
  50. Norbury, C. J. and Hickson, I. D. Cellular responses to DNA damage. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **41**, 367-401.
  51. Park, C., Jeong, J. W. and Choi, Y. H. 2017. Induction of muscle atrophy by dexamethasone and hydrogen peroxide in differentiated C2C12 myotubes. *J. Life Sci.* **27**, 1479-1785.
  52. Parunyakul, K., Srisuksai, K., Charoenlappanit, S., Phaonakrop, N., Roytrakul, S. and Fungfuang, W. 2021. Metabolic impacts of cordycepin on hepatic proteomic expression in streptozotocin-induced type 1 diabetic mice. *PLoS One* **16**, e0256140.
  53. Pasiakos, S. M., Berryman, C. E., Carrigan, C. T., Young, A. J. and Carbone, J. W. 2017. Muscle protein turnover and the molecular regulation of muscle mass during hypoxia. *Med. Sci. Sports Exerc.* **49**, 1340-1350.
  54. Paterson, R. R. 2008. Cordyceps: A traditional Chinese medicine and another fungal therapeutic biofactory? *Phytochemistry* **69**, 1469-1495.
  55. Payette, H., Hanusaik, N., Boutier, V., Morais, J. A. and Gray-Donald, K. 1998. Muscle strength and functional mobility in relation to lean body mass in free-living frail elderly women. *Eur. J. Clin. Nutr.* **52**, 45-53.
  56. Peterson, S. J. and Mozer, M. 2017. Differentiating sarcopenia and cachexia among patients with cancer. *Nutr. Clin. Pract.* **32**, 30-39.
  57. Pette, D., and Staron, R. S. 2000. Myosin isoforms, muscle fiber types, and transitions. *Microsc. Res. Tech.* **50**, 500-509.
  58. Radhi, M., Ashraf, S., Lawrence, S., Tranholm, A. A., Wellham, P. A. D., Hafeez, A., Khamis, A. S., Thomas, R., McWilliams, D. and de Moor, C. H. 2021. A systematic review of the biological effects of cordycepin. *Molecules* **26**, 5886.
  59. Ramesh, T., Yoo, S. K., Kim, S. W., Hwang, S. Y., Sohn, S. H., Kim, I. W. and Kim, S. K. 2012. Cordycepin (3'-deoxyadenosine) attenuates age-related oxidative stress and ameliorates antioxidant capacity in rats. *Exp. Gerontol.* **47**, 979-987.
  60. Riuzzi, F., Sorci, G., Arcuri, C., Giambanco, I., Bellezza, I., Minelli, A. and Donato, R. 2018. Cellular and molecular mechanisms of sarcopenia: The S100B perspective. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* **9**, 1255-1268.
  61. Rosenberg, I. H. 1997. Sarcopenia: Origins and clinical relevance. *J. Nutr.* **127**, 990S-991S.
  62. Sakuma, K. and Yamaguchi, A. 2018. Recent advances in pharmacological, hormonal, and nutritional intervention for sarcopenia. *Pflugers Arch.* **470**, 449-460.
  63. Schakman, O., Kalista, S., Barbé, C., Loumaye, A. and Thissen, J. P. 2013. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **45**, 2163-2172.
  64. Schiaffino, S. and Reggiani, C. 2011. Fiber types in mammalian skeletal muscles. *Physiol Rev.* **91**, 1447-1531.
  65. Sinaki, M., Khosla, S., Limburg, P. J., Rogers, J. W. and Murtaugh, P. A. 1993. Muscle strength in osteoporotic versus normal women. *Osteoporos. Int.* **3**, 8-12.
  66. Song, H., Huang, L. P., Li, Y., Liu, C., Wang, S., Meng, W., Wei, S., Liu, X. P., Gong, Y. and Yao, L. H. 2018. Neuroprotective effects of cordycepin inhibit A $\beta$ -induced apoptosis in hippocampal neurons. *Neurotoxicology* **68**, 73-80.
  67. Srisuksai, K., Parunyakul, K., Phaonakrop, N., Roytakul, S. and Fungfuang, W. 2021. The effect of cordycepin on brain oxidative stress and protein expression in streptozotocin-induced diabetic mice. *J. Vet. Med. Sci.* **15**, 1425-1434.
  68. Su, J., Dou, Z., Hong, H., Xu, F., Lu, X., Lu, Q., Ye, T. and Huang, C. 2022. KRIBB11: A promising drug that promotes microglial process elongation and suppresses neuroinflammation. *Front. Pharmacol.* **13**, 857081.
  69. Ter Beek, L., Vanhauwaert, E., Slinde, F., Orrevall, Y., Henriksen, C., Johansson, M., Vereecken, C., Rothenberg, E. and Jager-Wittenaar, H. 2016. Unsatisfactory knowledge and use of terminology regarding malnutrition, starvation, cachexia and sarcopenia among dietitians. *Clin. Nutr.* **35**, 1450-1456.
  70. Tuli, H. S., Sandhu, S. S. and Sharma, A. K. 2014. Pharmacological and therapeutic potential of *Cordyceps* with special reference to cordycepin. *3 Biotech.* **4**, 1-12.
  71. Wang, M., Tan, Y., Shi, Y., Wang, X., Liao, Z. and Wei, P. 2020. Diabetes and sarcopenic obesity: Pathogenesis, diagnosis, and treatments. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* **11**, 568.
  72. Wang, X., Xi, D., Mo, J., Wang, K., Luo, Y., Xia, E., Huang, R., Luo, S., Wei, J. and Ren, Z. 2020. Cordycepin exhibits a suppressive effect on T cells through inhibiting TCR signaling cascade in CFA-induced inflammation mice model. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* **42**, 119-127.



73. Won, K. J., Lee, S. C., Lee, C. K., Lee, H. M., Lee, S. H., Fang, Z., Choi, O. B., Jin, M., Kim, J., Park, T., Choi, W. S., Kim, S. K. and Kim, B. 2009. Cordycepin attenuates neointimal formation by inhibiting reactive oxygen species-mediated responses in vascular smooth muscle cells in rats. *J. Pharmacol. Sci.* **109**, 403-412.
74. Yang, R., Wang, X., Xi, D., Mo, J., Wang, K., Luo, S., Wei, J., Ren, Z., Pang, H. and Luo, Y. 2020. Cordycepin attenuates IFN- $\gamma$ -induced macrophage IP-10 and mig expressions by inhibiting STAT1 activity in CFA-induced inflammation mice model. *Inflammation* **43**, 752-764.
75. Yao, L. H., Meng, W., Song, R. F., Xiong, Q. P., Sun, W., Luo, Z. Q., Yan, W. W., Li, Y. P., Li, X. P., Li, H. H. and Xiao, P. 2014. Modulation effects of cordycepin on the skeletal muscle contraction of toad gastrocnemius muscle. *Eur. J. Pharmacol.* **5**, 9-15.
76. Yoshida, T. and Delafontaine, P. 2020. Mechanisms of IGF-1-mediated regulation of skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *Cells* **9**, 1970.
77. Zhang, D. W., Wang, Z. L., Qi, W., Lei, W. and Zhao, G. Y. 2014. Cordycepin (3'-deoxyadenosine) down-regulates the proinflammatory cytokines in inflammation-induced osteoporosis model. *Inflammation* **37**, 1044-1049.
78. Zhang, X. L., Huang, W. M., Tang, P. C., Sun, Y., Zhang, X., Qiu, L., Yu, B. C., Zhang, X. Y., Hong, Y. X., He, Y. and Ge, X. Q. 2021. Anti-inflammatory and neuroprotective effects of natural cordycepin in rotenone-induced PD models through inhibiting Drp1-mediated mitochondrial fission. *Neurotoxicology* **84**, 1-13.
79. Zheng, Q. W., Gao, S. X., Lv, J., Chen, D. Y., Chen, J., Li, H. H. and Guan, J. C. 2018. Effect of cordycepin on apoptosis and autophagy of tongue cancer cells *in vitro* and the molecular mechanism. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* **38**, 390-394.
80. Ziaaldini, M. M., Marzetti, E., Picca, A. and Murlasits, Z. 2017. Biochemical pathways of sarcopenia and their modulation by physical exercise: A narrative review. *Front Med.* **4**, 167.
81. Zuo, S. Q., Li, C., Liu, Y. L., Tan, Y. H., Wan, X., Xu, T., Li, Q., Wang L., Wu, Y. L., Deng, F. M. and Tang, B. 2021. Cordycepin inhibits cell senescence by ameliorating lysosomal dysfunction and inducing autophagy through the AMPK and mTOR-p70S6K pathway. *FEBS Open Bio.* **11**, 2705-2714.

**초록 : 동충하초(*Cordyceps* spp.)의 유효 생리활성 성분인 cordycepin의 근감소증 예방에 대한 연구 동향**

김성욱<sup>1\*</sup> · 최영현<sup>2,3\*</sup>

(<sup>1</sup>경성대학교 생명보건대학 식품영양학과, <sup>2</sup>동의대학교 한의과대학 생화학교실, <sup>3</sup>동의대학교 항노화연구소)

근육 양과 근력의 감소에 의한 근감소증은 다양한 병적 상태의 악화, 삶의 질 저하, 사망률의 증가를 동반하며, 기대수명이 증가함에 따라 앞으로는 유병률은 계속 증가할 것이다. 노화 과정에서 만성 산화 스트레스와 염증 반응의 증가는 골격근 손실의 주요 원인으로 작용하며, 에너지 대사에 필수적인 미토콘드리아의 기능 장애와 관련된 자가포식 및 세포사멸 신호의 교란은 근육 단백질의 손실을 가속화한다. 오래전부터 각종 질병의 예방 및 치료에 널리 사용되어온 동충하초의 주요 생리활성물질인 cordycepin의 약리학적 효과는 항산화 및 항염증 작용과 직접적인 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 본 총설에서는 근감소증의 예방과 치료에의 적용을 위한 cordycepin의 세포사멸, 자가포식, 단백질의 이화작용 및 근육 재생에 중요한 위성세포의 활성화에 대한 연관성을 제시하였다. 비록 현재까지 근감소증에 대한 cordycepin의 연구는 미진한 수준이지만, 그동안의 연구 결과에서 cordycepin은 노화로 인한 미토콘드리아 기능 약화를 억제하고 근육 단백질의 분해를 차단하는 데 기여할 수 있음을 알 수 있다. 또한 근세포 손상에 대한 cordycepin의 보호 효과는 항산화 및 항염증 활성화와 밀접한 관련이 있음을 제안한다. 따라서 근세포의 노화방지에 관여하는 cordycepin의 분자생물학적 기전을 중심으로 보다 지속적인 기초 연구가 필요할 것으로 사료된다.