



저작자표시-동일조건변경허락 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.
- 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



동일조건변경허락. 귀하가 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공했을 경우에는, 이 저작물과 동일한 이용허락조건하에서만 배포할 수 있습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

이화여자대학교 대학원

2014 학년도

박사학위 청구 논문

한국인 비만 성인에서
제주조릿대(*Sasa quelpaertensis* Nakai)
추출물의
체지방 감소 기능 평가

醫 學 科

김 수 아

2015

한국인 비만 성인에서
제주조릿대(*Sasa quelpaertensis* Nakai)
추출물의
체지방 감소 기능 평가

이 論文을 博士學位 論文으로 提出함

2015 년 1 월

梨花女子大學校 大學院

醫學科 김 수 아

김 수 아의 博士學位論文을 認准함

..	指導教授	이 홍 수	_____	_____
.	審査委員	이 홍 수	_____	_____
..		심 경 원	_____	_____
		이 상 화	_____	_____
		장 판 식	_____	_____
..		최 영 진	_____	_____

梨花女子大學校 大學院

목 차

논문개요	viii
I. 서론	1
A. 연구 배경	1
B. 연구 목적	5
II. 연구 대상 및 방법	6
A. 시료의 제조 및 준비 과정	6
1. 제주조릿대 추출물의 제조	6
2. 지표 성분 및 지표 성분의 기준 규격	7
3. 안전성 및 섭취량에 대한 정보 자료.....	8
B. 연구방법	10
1. 설계 및 대상.....	10
2. 병력 청취 및 문진.....	15
3. 이학적 검사 및 임상 검사	16
4. 식사량 및 운동량 조사	18

5. 순응도 조사.....	19
6. 이상 반응 조사.....	20
7. 섭취량 산정.....	22
8. 피험자 수의 산출.....	23
C. 통계 분석	24
III. 연구 결과	25
A. 연구대상자들의 일반적인 특성	25
B. 12 주간 제주조릿대 추출물 섭취 후 신체계측지수 및 체지방량의 변화.....	27
1. 시험군 간 신체계측지수 변화의 비교.....	27
2. 대조군과 제주조릿대 추출물 1g/일 투여군의 신체계측지수의 변화 비교	28
3. 시험군 간 체지방량 변화의 비교	29
4. 대조군과 제주조릿대 추출물 1g/일 투여군의 체지방량의 변화 비교	30

C. 12 주간의 제주조릿대 추출물 섭취 후 시험군별 지질 대사 지표의 변화	31
1. 시험군간 지질대사 지표의 변화 비교	31
2. 대조군과 제주조릿대 추출물 1g/일 투여군의 지질대사지표 변화 비교	32
D. 복용 순응도 및 안전성 평가	33
IV. 고찰	46
V. 결론	56
참고문헌	57
영문초록	63

표 목차

Table 1. Baseline characteristics of subjects.....	35
Table 2. Comparison of body stature change among treatment group at 12 weeks, adjusted by baseline, sex and age	37
Table 3. Comparison of body stature and fat mass change among treatment group at 12 weeks, adjusted baseline, sex, age, compliance and calorie intake	38
Table 4. Comparison of body stature and fat mass change between control and low dose treatment group at 12 weeks, adjusted baseline, sex and age	39
Table 5. Comparison of body stature and fat mass change between control and low dose treatment group at 12 weeks, adjusted baseline, sex, age, compliance and caloric intake.....	40

Table 6. Comparison of lipid profile among treatment group, adjusted by baseline, sex and age	41
Table 7. Comparison of lipid profile among treatment group at 12 weeks, adjusted by baseline, sex and age, compliance and caloric intake	42
Table 8. Comparison of lipid profile between placebo and low dose treatment group at 12 weeks.....	43
Table 9. Comparison of lipid profile between placebo and low dose treatment group at 12 weeks, adjusted by baseline, sex, age, compliance and caloric intake	44
Table 10. Lab abnormalities at 12 weeks treatment	45

그림 목차

Figure 1. Manufacturing process of *Sasa quepaertensis* extract9

Figure 2. Overview of clinical trial design 14

Figure 3. Clinical trial flow diagram 34

논문 개요 Abstract

제주조릿대(*Sasa quelpaertensis* Nakai)는 우리 나라 중부 이남지역에서 자라는 대나무과 식물로 오래 전부터 약용 및 식품원료로 사용되어 왔다. 제주조릿대 추출물은 최근 시행된 시험관, 동물 연구에서 항비만 효과가 보고되어 왔다. 이에 본 연구에서는 성인 비만환자에서의 제주조릿대 추출물의 체지방 조절기능을 확인하고자 하였다.

본 인체적용시험은 2012년 9월부터 2013년 12월까지 1개 대학병원에서 20세 이상 65세 미만의 성인으로 체질량 지수가 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 이상 $35\text{kg}/\text{m}^2$ 이하인 90명을 대상으로 시행된 평행비교, 무작위배정, 이중맹검, 대조식품 비교 시험이다. 인체적용시험에 참가한 피험자들은 대조군 또는 저용량 시험군(1g/일), 고용량 시험군(2g/일) 중 한군으로 무작위 배정되어 각각 위약 혹은 제주조릿대 추출물로 제조된 정제를 12주간 복용하였다.

인체적용시험 종료시점에서(12 주째) 대조군, 저용량군, 고용량 군에서의 신체계측치수는 통계적으로 유의한 군간 차이를 보이지는 않았으며, 허리 둘레는 통계적으로 유의하지는 않으나 수치적으로 군간의 차이를 보였다($p=0.068$). 12 주째 복부지방 면적은 통계적으로 유의한 군간 차이를 보이지는 않았으며, 총

복부지방 면적(total fat mass)은 수치적으로 시험 군간의 차이를 보였다($p=0.052$).

12 주째 혈중 총 콜레스테롤 농도는 각각 212.61 ± 34.226 g/dL, 196.88 ± 34.95 g/dL, 201.32 ± 33.5 4g/dL 로 시험군 간에 한계 수준의 차이를 보였다($p=0.05$)으나, 혈중 중성지방 농도, 저밀도 콜레스테롤 농도, 고밀도 콜레스테롤 농도는 시험군간의 유의한 차이를 보이지 않았다. 대조군과 저용량 시험군(1g/일)을 비교하였을 때, 12 주째 신체계측치수는 대조군과 1g/일 투여군에서 통계적으로 유의한 군간 차이를 보이지는 않았으나, 시험 종료 시점의 허리 둘레는 각각 각각 91.1 ± 6.68 cm(대조군)과 90.00 ± 7.52 cm(1g/일 투여군)으로 조릿대 1g/일 투여군에서 다소 낮은 경향을 보였다($p=0.061$). 12 주째 복부 지방 면적 역시 각각 415.63 ± 89.667 cm² 과 392.93 ± 86.254 cm²로, 조릿대 추출물 투여군에서 대조군에 비하여 지방 면적이 다소 감소하는 경향을 보였다($p=0.062$).

제주조릿대 추출물은 한국인 비만 성인에서 12 주간의 인체적용시험 결과 대조군에 비하여 허리 둘레 및 총 복부 지방 면적, 중성 지방의 감소 경향을 보였으며, 안전성 측면에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 본 임상시험은 최초의 인체 적용 대상 시험으로, 동물 시험 등 전 임상 시험에서의 체지방 감소 효과와 유사한 경향을 보였으며 대조군과 유사한 정도의 내약성을 보였다. 향후

보다 대규모의 임상시험을 통하여 체지방 감소효과를 확인할 수 있을 것으로
기대된다.

색인단어: *Sasa quelpaertensis* extract, anti-obesity property, AMP
activated protein kinase(AMPK)

I. 서론

A. 연구 배경

과체중(overweight) 또는 비만(obesity)은 인체에서 에너지 소비량에 비해 섭취량이 많은 경우 나타나는 과도한 지방 축적 상태로 정의된다(비만치료의 최신지견 2005.). 비만의 유병률은 전세계적으로 증가하고 있으며(James WP. 2008), 2012년 국민건강 영양 통계에 따르면, 우리나라의 경우 성인남성의 36.3%, 성인 여성의 24.8%가 비만(체질량 지수가 25kg/m^2 이상으로 정의)에 해당한다(통계청 2012). 비만은 제2형 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 동맥경화 질환, 뇌졸중, 골관절염, 폐쇄성 수면 무호흡증 등 다양한 만성질환과 연관이 있으며, 실제로 전세계 당뇨병환자의 80%, 심장질환자의 20%는 비만이 직접적인 원인으로 작용한 것으로 보고된다(Pak HS, Park CY, Oh SW et al. 2008; National task force on prevention and treatment of obesity. 2000).

건강에 치명적인 결과를 초래하는 비만의 지방 축적 상태를 개선하기 위해서는 과도한 에너지 섭취를 줄이고 에너지 소비를 늘려 에너지 불균형을 교정해야 하나(National Health Institute, evidence report. 1998), 생활습관의 교정만으로는 효과가 어려워 다양한 약물치료가 병행되고 있다(Kaukua J et al. 2003). 비만치료약물에는 Sibutramin 등의 식욕억제제와 Orlistat 등의 지방흡수 억제제가 있다(Kang JG et al. 2012). 이들 약제는 비만치료에 대한 효과는

인정되었으나, 식욕억제제는 혈압상승, 불면, 두통, 변비, 설사 등의 부작용이 보고된 바 있고, 지방분해저해제는 복통, 설사, 지방변, 무기력, 기면, 발한 등의 부작용이 있어(Kang JG *et al.* 2012), 체지방조절 기능성이 있는 천연물 소재에 관심이 증가하고 있다.

체지방 조절 기능성 소재로는 conjugated linoleic acid(CLA), hydroxycitric acid(HCA), 녹차의 polyphenol(catechin), chitosan 등이 판매되고 있으나 비만 치료에 대한 효과가 크지 않고 섭취 중단 시 요요 효과를 보이는 단점이 있다. 따라서 기존 비만 소재가 가지고 있는 부작용을 줄이고, 효과적으로 비만을 치료할 수 있는 체중 조절 소재의 발굴이 필요하게 되었다. 최근 가르시니아 캄보지아 추출물(Kovacs EMR, Westerterp-Plantenenga MS and de Vries M. 2001; Wesrweterp-Plantenga MS *et al.* 2002), 솔잎 추출물(Lee E *et al.* 2003), 녹차 추출물(Lee E *et al.* 1999; Kao YH, Hipakka RA and Liao S. 2000), 한방약제 추출물(Kim YJ *et al.* 2006) 등 국내 외 자생 식물의 생물학적 활성과 약리적인 효과 및 의학적 이용에 대한 연구가 진행되어 왔다. 이 중 죽엽은 벼과(graminae)에 속하는 대나무 속(generic) 및 조릿대 속(generic)의 것으로, 이에 대한 성분 연구로는 flavonoid 계열화합물과 tripterpenoid 계열인 Aruarundi, Miliacin, Friedeli 등이 보고된 바 있다(Kim MJ, Byun MW and Jang MS. 1996). 대나무의 생리활성에 관한 연구로는 대나무 추출물이 고지방 및 고 콜레스테롤 식이 급여를 섭취하는 흰쥐의 지방대사에 미치는 효과 등에 관한 연구(Shin MK and Han SH. 2002) 등이 있으나 연구에 따라 사용된

대나무에 따라 다른 활성이 보고되어 왔다(Shin MK and Han SH 2002; Kweon MH, Hwang HJ and Sung HC. 2001).

조릿대(*Sasa borealis*)는 우리 나라 중부 이남지역에서 자라는 대나무과 식물로 오래 전부터 당뇨병, 고혈압, 위염, 위궤양, 만성 간염 등에 효과가 있어 약용으로 사용되어 왔다. 약용으로는 대화목단탕, 동인승기탕, 절충음, 온기탕 등에 사용되어 왔으며(동의보감) 시중에서는 차, 진액, 식품 첨가물 등으로 사용되는 등 식품원료로 사용이 가능한 것으로 보고되었다(식품 규격과-22883. 민원 회신).

제주조릿대(*Sasa quelpaertensis* Nakai) 추출물은 최근 시행된 시험관, 동물 연구에서 항비만 효과가 보고되어 왔다. 제주조릿대 추출물을 이용한 시험관시험에서는 3T3-L1 cell, L6골격근세포, HepG2 cell에 제주조릿대 추출물 처리 시 AMP activated protein kinase(AMPK) 활성이 증가되었고 acetyl-CoA carboxylase(ACC) 활성은 감소하였으며 3T3-L1 cell에서 CPT-1 α 의 mRNA 발현이 증가되었다(Kang SW *et al.* 2013).

또한 제주조릿대(*S. quelpartensis*) 추출물을 이용한 동물 실험에서도 유사한 결과를 보여왔다. 제주조릿대 추출물(동일원료)을 고지방식으로 비만이 유도된 C57BL/6J mice에게 150 mg/kg 수준으로 70일간 경구 투여하였을 때, 고지방식이 대조군 대비, 체중, 지방조직무게가 유의하게 감소하였으며, 부고환 조직에서의 AMPK 단백질 발현이 유의하게 증가하였고, p-ACC 단백질의

발현은 유의하게 감소하였다. 이와 더불어 부고환 지방세포의 크기 감소 및 간 지방 소적(lipid droplet)의 감소가 관찰되었다(Kang SI *et al.* 2012).

B. 연구 목적

이러한 시험관 및 동물 실험 연구 결과 제주조릿대 추출물은 지방산의 산화 촉진 및 지방산 합성 억제와 관련 있는 AMPK를 활성화하고 지방산 합성에 따른 ACC의 활성을 억제함으로써 체중 및 체지방을 감소시킬 가능성이 큰 것으로 생각된다. 이상과 같은 전임상 연구(preclinical study) 결과를 바탕으로 본 연구에서는 비만인 성인 남녀를 대상으로 제주조릿대 추출물의 체지방 조절 기능성에 대한 효과를 확인하고자 하였다.

II. 대상 및 방법

A. 인체적용시험 식품의 제조 및 준비 과정

1. 시료의 제조

본 인체적용시험 연구를 위한 시험약의 원재료는 제주조릿대(*Sasa quelpaertensis* Nakai)의 잎이다. 인체적용시험을 위한 제주조릿대 원료는 8~10 월 사이 한라산에서 채집하였다. 채집된 원료는 물로 세척한 후, 60℃에서 48 시간 동안 건조하였다. 건조된 제주조릿대 잎을 100mesh 이하로 분쇄 후, 건조 원료 1kg 당 90℃의 열수 13.3L로 4 시간 동안 열수 추출하였다. 추출된 열수 추출물은 60℃에서 대량농축기를 이용하여 감압 농축 후, -70℃ 에서 동결 건조하였다. 동결 건조된 시료는 제주조릿대 추출물:덱스트린을 7:3(w/w)으로 혼합하였다. 인체적용시험용 식품의 제조 과정은 그림 1 과 같다.

2. 지표 성분 및 지표 성분의 기준 규격

제주조릿대 추출물의 지표 성분은 tricin 으로, 지표성분의 기준 및 규격은 tricin 0.21~0.32mg/g 으로 정하였다. 지표성분 기준 및 규격은 3 개의 lot 를 lot 당 3 회 반복하여 분석한 결과 tricin 함량 평균이 $0.26 \pm 0.0086 \text{mg/g}$ 으로 산출되어 평균의 80~120% 범위(0.2107~0.3161)로 지표성분의 규격을 설정하였다. 지표 성분의 시험은 고속 액체 크로마토그래피법(HPLC System : Shiseido Nanospace SI2 series, Shiseido, Japan)을 이용하였다.

3. 안전성 및 섭취량에 대한 정보 자료

건강기능식품 기능성 원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정(식약청 고시 제 2011-34 호)의 제 14 조 제 7 호 관련 별표 3 에 의하면 원재료를 식품으로 사용한 경우에는 제안된 원료의 섭취량이 일상적으로 섭취하는 원재료의 평균섭취량의 3 배 또는 극단량(95 백분위수)보다 많은지를 확인하고, 원재료를 약용으로 섭취한 경우에는 제안된 원료의 섭취량이 원재료의 평균섭취량보다 많은지를 확인하며, 만약 근거자료가 부족하여 섭취량 변화여부를 판단할 수 없는 경우에는 섭취량이 변화한 것으로 판단하고 있다.

제주조릿대(*Sasa quelpaertensis* Nakai)는 약용으로의 섭취량 및 극단 섭취량 자료가 없어 시중에 유통되고 있는 가공제품(액상 파우치)의 섭취수준을 기반으로 섭취량을 평가 하였다. 섭취량 평가 결과, 시중에 유통되고 있는 제주조릿대 가공제품은 특별히 섭취량을 제한하지 않거나 하루에 2~10g 정도를 끓인 물에 우려 조리수 또는 차(tea)형태로 수시 섭취하거나 분말을 음식에 첨가하여 섭취하도록 권장하고 있다. 또한 제주조릿대 가공제품 중 엑기스 제품의 경우, 일일 권장섭취량을 고려하였을 때 제주조릿대 건조물로 7~11g/일을 섭취하고 있다. 따라서 본 인체적용시험에서의 제주조릿대 일일 섭취량은 일상섭취량을 넘지 않는 것으로 판단하였다.



Figure 1. Manufacturing process of *Sasa quepaertensis* Nakai extract.

B. 연구 방법

본 시험은 제주조릿대(*S. quelpaertensis*) 열수 추출물의 최초 인체 적용시험으로, 시험관 및 동물 실험의 결과가 인체에서도 유의한 체지방 감소 및 대사 지표의 개선효과의 동일한 적용 여부를 확인하고자 시행된 평행비교, 무작위배정, 이중맹검, 대조식품 비교 인체적용시험이다.

1. 인체적용시험의 설계 및 연구 대상

1) 대상자의 선정

본 인체적용시험 연구는 2012년 9월부터 2013년 10월까지 1개 대학병원 원내 광고를 통하여 20세 이상 65세 미만의 성인 남녀로 체질량 지수(body mass index, BMI)가 25kg/m^2 이상 35kg/m^2 이하인 자를 대상으로 총 96명의 자원자를 모집하였다. 이들 자원자들을 대상으로 스크리닝을 시행하였다. 스크리닝 검사로는 신체계측, 활력 징후, 임신 반응 검사 및 혈액학적 검사(CBC(WBC, RBC, hemoglobin, hematocrit, platelet), differential count(neutrophils, eosinophils, basophils, lymphocytes, monocytes), 혈액화학적 검사(TSH, glucose, AST, ALT, BUN, creatinine, uric acid, total protein, albumin), 뇨 검사(pH, protein, glucose, ketone, blood) 등의 임상병리 검사를 시행하였다.

스크리닝에서 탈락한 피험자 중 2 명은 선정기준에 적합하지 않은 대상자들이었고(갑상선 기능 저하증 1 명, 공복혈당 상승 1 명), 4 명은 무작위배정 되기 전에 동의를 철회하여 탈락 처리되었다(그림 3).

체중에 영향을 미치는 비만치료제(흡수저해제, 항우울제, 식욕억제제 등), 이뇨제, 피임약, 스테로이드제제, 여성호르몬제, 지질강하제를 복용하고 있는 경우, 첫 번째 방문 전 4 주 이내 체중조절용 건강기능식품 또는 한약을 지속적으로 섭취한 경우, 첫 번째 방문 전 8 주 이내에 상업적인 비만프로그램에 참여한 자와 체중감량을 위해 위성형, 장관절제 등의 수술 경험이 있는 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 또한 조절되지 않는 고혈압 환자($\geq 140/90$ mmHg, 당뇨병을 진단받았거나, 스크리닝 검사에서 공복혈당 126 mg/dL 이상인 경우, 간기능 장애(AST, ALT 정상 상한치의 2.5 배 이상 상승, 신기능 장애(creatinine 정상수치 초과), 갑상선 기능 항진증 및 기능 저하증, 쿠싱 증후군, 악성 종양 등의 질환력이 있는 경우도 인체적용시험 대상에서 제외하였다. 시험식품이나 시험식품에 함유된 성분에 과민증이 있거나, 첫 번째 방문 이전 4 주 내에 임상시험에 참여한자, 임부 및 수유부, 연구자의 판단에 따라 본 시험에 적합하지 않다고 판단되는 경우 역시 시험대상에서 제외하였다.

2) 인체적용시험의 설계

이상의 기준을 만족하는 총 90 명의 성인 남녀 대상자들을 최종 임상실험 연구 대상으로 선정하였다. 본 인체적용시험은 12 주(84 일)간, 평행비교, 무작위배정, 이중맹검, 대조식품 비교 시험으로 진행되었다(그림 2).

자의에 의해 인체적용시험 동의서에 서명한 지원자가 본 인체적용시험에 등록되면 방문평가를 통하여 선정/제외기준 적합여부를 판정한 한 뒤, 등록된 순서에 따라 대조군 또는 저용량 시험군(1g/일), 고용량 시험군(2g/일) 중 한군으로 무작위 배정하였다. 무작위 배정 방법은 블록 무작위 배정(block randomization)을 이용하였다. 시험에 참가한 피험자들은 제주조릿대 추출물과 텍스트린으로 제조된 정제를 복용하게 되는 저용량(1g) 조릿대 추출물(정제) 및 고용량(2g) 조릿대 추출물(정제) 혹은 텍스트린으로 만들어진 위약(정제)을 각 1 일 2 회 복용하도록 하였다.

- 대조군(placebo): 대조식품 4 정
- 저용량 시험군 : 저용량 시험식품 4 정(제주조릿대 추출물 1g/일)
- 고용량 시험군 : 고용량 시험식품 4 정(제주조릿대 추출물 2g/일)

모든 피험자들은 각 군의 조릿대 추출물 복용 혹은 위약의 복용에 대하여 설명을 들었다. 또한 대조군에 무작위 배정되는 것에 대한 설명 및 그 외 전반적인 본 임상실험 연구에 대한 설명을 받았다. 그리고 대상자 본인이 제공한 진료 및 검사 결과에 대한 자료들이 본 임상실험 연구의 목적을 위해서만 활용되는 것에 대한 사전 서면 동의서를 받았다.

본 인체적용시험 연구는 이대목동병원의 의학연구윤리 심의위원회 (Institutional Review Board, IRB)의 승인(승인번호 ECT 12-17A-16)을 받아 진행되었다.

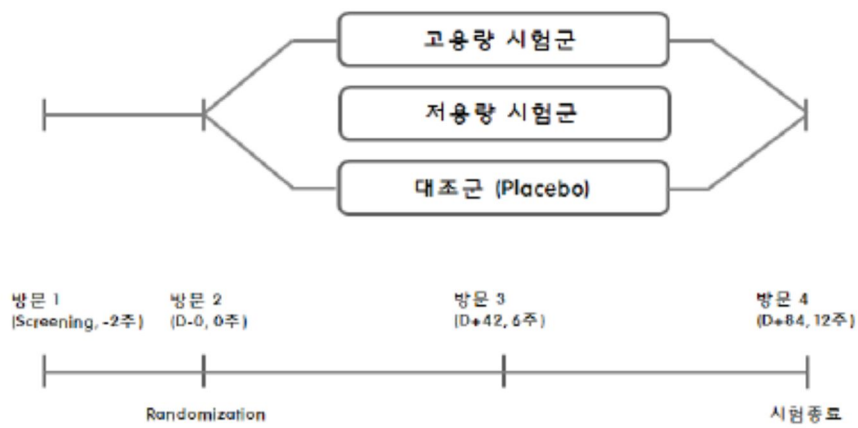


Figure 2. Overview of the clinical trial design.

2. 병력 청취 및 문진

본 연구에 등록된 모든 대상자들에 대한 병력 청취를 비롯한 문진 조사는 1 인의 의사에 의해 이루어졌다. 독립된 공간에서 병력 청취를 비롯한 면담이 이루어졌고 그 외 자기 기입식 설문지를 통하여 대상자의 과거와 현재의 병력에 대한 조사를 시행하였다.

병력 및 약물 복용력은 문진과 과거 진료 기록을 점검 및 면담 등을 통하여 조사하였다. 외과적 수술력을 포함한 병력은 스크리닝 시점을 기준으로 2 년 이내 병력을 상세히 조사하였다. 치료 여부와 관계 없이 고혈압, 당뇨병, 암, 심·뇌혈관 질환을 포함한 과거와 현재의 병력과 현재 약물 복용력에 대한 조사가 이루어졌다. 약물 복용력은 스크리닝 시점을 기준으로 8 주 이내 복용한 약물 및 시험기간의 의약품 복용을 모두 확인하였다. 그 외에 음주, 흡연 및 운동 여부, 빈도, 양 등 생활습관에 대한 내용을 자기 기입식 설문지에 스스로 기입하도록 하였다. 고혈압에 대한 기준은 수축기/이완기 혈압이 140/90 mmHg 이상이거나 현재 혈압 저하제를 복용하고 있는 경우로 정의하였고 당뇨병에 대한 기준은 혈액검사를 통하여 확인된 8 시간 이상의 공복 시 혈당이 126 mg/dL 이상 혹은 당화혈색소 수치가 6.5% 이상이거나 당뇨병을 과거 진단 받고 현재 인슐린이나 경구 혈당 강하제를 복용하고 있는 경우를 당뇨병으로 정의하였다.

3. 신체 검사 및 임상 검사

모든 대상자들은 겹옷을 탈의한 후 자동 신체 계측기를 이용하여 신장과 체중을 측정하였다. 신장은 발뒤꿈치를 모으고 등을 곧게 편 후 뒤꿈치, 엉덩이, 어깨, 머리가 일자가 되게 하여 0.1cm 단위까지 측정하였다. 체중은 아침 식사 전에 소변을 본 후 0.1kg 단위까지 측정하였다. 체질량 지수(body mass index, BMI)는 체중(kg)을 키(m)의 제곱으로 나눈 값으로 계산하였다. 허리둘레는 직립 자세에서 늑골 최하단부와 장골능 최상단부의 중간지점에서 가볍게 숨을 내쉬 상태에서 0.1cm 까지 측정하였다.

혈압과 심장 박동수는 10 분 이상 안정한 상태에서 의자에 앉아 전자식 자동혈압 측정계를 이용하여 상완 동맥의 수축기 혈압과 이완기 혈압을 측정하였다. 1 회의 혈압 측정에서 만약 측정된 수축기/이완기 혈압이 140/90 mmHg 이상으로 확인되는 경우에는 10 분간 다시 안정을 취한 후 미국심장협회(American Heart Association)에서 제시하는 기준에 따라 Baumanometer 수은혈압계(WA Baum Co., Inc., Copiague, New York, NY, USA)를 이용하여 측정한 혈압 수치를 대상자의 혈압으로 기록하였다. 이러한 모든 신체 계측 및 혈압의 측정은 숙련된 간호사에 의해 측정되었다.

시험약 혹은 대조약을 복용하기 전과 복용 12 주 후, computed tomography(SIEMENS, Definition(dual) flash, Munich, Germany)를 이용하여 총 복부지방, 내장지방 및 피하지방의 면적을 측정하였다. 그 외 체지방량,

체지방량 및 체지방률은 체성분 분석기(Inbody 720, (주) 바이오페이스, Seoul, Korea)를 이용하여 측정하였다.

혈액검사를 위해 모든 연구 대상자들은 검사 당일 아침 최소 8 시간 이상을 금식한 상태에서 전주정맥(antecubital vein) 혈관에서 혈액을 채취하여 Hitachi Automatic Analyzer 7600(Hitachi, Tokyo, Japan)을 이용하여 공복 혈당, 총 콜레스테롤, 중성지방(triglyceride), HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤을 측정하였다. 그 외 혈액검사를 통한 AST, ALT, gamma-glutamyl transferase(GGT) 및 크레아티닌과 같은 수치들은 ADVIA 1650 자동분석기(Bayer Diagnostics, Leverkusen, Germany)를 이용하여 측정하였다. 인슐린 저항성 여부를 알아보기 위하여 혈중 인슐린 검사를 시행하였고 인슐린은 1,470 Wizard gamma-counter(Perkin Elmer, Turku, Finland)를 사용하여 면역방사계측법(Biosource, Nivelles, Belgium)으로 측정하였다.

4. 식사량 및 운동량 조사

1) 식이섭취조사 및 식사 교육

방문 1, 2, 3 에서 담당 연구원은 피험자에게 시험기간 동안 작성할 식사일기 기록방법을 설명하고 12 주 동안 각 방문 전 3 일(주중 2 일, 주말 1 일)의 식사섭취량을 기록하여 방문하도록 교육하였다. 또한 피험자의 바람직한 체중관리를 위해 영양교육을 실시하였다. 이후 매 방문 시 담당연구원은 식사기록지를 토대로 한국영양학회의 CanPro 3.0 program 을 이용하여 열량 섭취량을 분석하였다. 바람직한 체중관리를 위한 식생활 준수여부를 피험자에게 매주 유선상으로 확인하였다.

2) 운동량 조사

처음 방문에 연구자는 피험자에게 시험기간 동안 작성할 운동량 기록방법을 설명하였고 12 주 동안 각 방문 전 매주 3 일(주중 2 일, 주말 1 일), 식사일기를 작성한 날과 동일한 날의 운동량을 기록하도록 하였다. 방문 2, 3, 4 에 피험자가 작성해온 일일 운동량에 따른 에너지 소모량을 계산하였다.

- 에너지 소모량 = 운동 종류별 소비 열량(kcal/kg/hr) x 체중(kg) x 활동 시간(hr)

5. 순응도 확인

시험담당자는 초기 방문에 시험식품 및 대조식품의 배부상황에 대하여 기록하였고, 6주 및 12주에 피험자가 지참하고 온 시험식품 또는 대조식품의 잔량을 점검하여 순응도를 확인하였다.

$$\text{순응도(\%)} = \frac{\text{실제 섭취한 시험식품(또는 대조식품)의 개수}}{\text{섭취해야 할 시험식품(또는 대조식품)의 개수}} \times 100$$

$$\text{순응도} = \frac{\text{실제 섭취한 시험식품(또는 대조식품)의 개수}}{\text{섭취해야 할 시험식품(또는 대조식품)의 개수}} \times 100$$

6. 이상반응 조사

이상반응에 대한 정보를 수시로 피험자에게 자발적인 보고를 하도록 하였다. 그 외에 인체적용시험 건강기능식품 섭취기간 동안 시험담당자의 면담 및 문진 등 진료를 통하여 이상반응을 확인하였다. 이상반응 조사에는 발현일 및 소실일, 이상반응의 정도 및 결과, 시험식품과 관련하여 취해진 조치 및 시험식품과의 인과관계, 시험식품 이외 의심되는 약제명, 이상반응에 대한 치료 여부 및 내용 등을 포함하였다.

이상반응으로 분류되는 대표적인 증상조사에 대하여 아래에 기술하였다.

① 발열에 대한 점검

발열은 체온을 기록하고 발현 정도를 이상반응 평가기준에 따라 기록하였다. 연구자가 약제투여 및 인체적용시험용 건강기능식품과의 인과관계를 평가하였다.

② 자·타각적 증상에 대한 점검

자·타각적 증상은 담당의사의 진료를 통하여 이상반응 발현 여부를 조사하고, 평가 기준에 따라 발현 정도를 기록하였다. 연구자가 약제 투여 및 인체적용시험용 건강기능 보조식품과의 인과관계를 평가하였다.

③ 임상병리학적 검사에 대한 점검

임상병리검사에서 어떤 비정상적인 변화는 증상 호전 때까지 추적 검사를 실시하도록 하였다. 연구자는 발현 증상에 대한 예상 원인을 추정하여

기록하도록 하였다. 또한 임상병리검사 시 검사내용에 지장을 줄 수 있는
요인(심각한 피로 등)이 있었는지 면담을 통하여 확인하였다.

7. 섭취량 산정

1) 섭취량 산정 근거

제주조릿대를 이용한 인체 적용 시험자료가 없어 SD(Sprague Dawley) rat 을 이용한 단회 투여 독성시험 결과를 활용하였다(Data on file, 제주조릿대 RIS 사업단 수행 자체 연구 결과). US FDA 가이드라인(Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteer, US. FDA, 2005)에 따라, 체표 면적 대비 인체 섭취량을 환산(제주조릿대 섭취량: 2,000 mg/kg, 성인 기준체중 60 kg, 안전 계수: 10)한 결과 아래와 같이 2,093 mg/일로 산출하여 저용량군과 고용량 군을 각각 1g/일, 2g/일로 설정하였다.

$$2,000 \text{ mg/kg} \times (0.302/60)^{0.33} \times 60\text{kg}/10 = 2.093 \text{ mg/일}$$

2) 섭취량

저용량 군: 제주조릿대 추출물 1g/일

고용량 군: 제주조릿대 추출물 2g/일

8. 피험자수 의 산출

시험군(저용량군 및 고용량군) 및 대조군은 24 명씩 총 72 명이 목표이고, 탈락(20%)을 고려하여 총 90 명의 선정기준에 적합한 피험자를 등록하였다.

연구의 일차적인 목적은 시험식품의 체지방 감소 효과가 대조식품에 비하여 우월함을 증명하고자 하는 것으로, 다음과 같은 가정에 근거하여 피험자수를 산정하였다. 유의수준은 5%, 제 2 종 오류는 0.2 로 검정력은 80%로 유지하며 식품 섭취 후 시험군과 대조군의 유효성 평가 변수를 비교한다. 인체 적용 시험의 가설은 CT 로 측정된 복부 지방 면적 감소량의 차이가 시험군과 대조군에서 각각 -21.3 ± 6.41 , 0.37 ± 6.43 일 것으로 가정하였다. 제주조릿대로 수행한 인체적용시험 자료가 없어, 체지방감소 기전이 유사한 기능성원료의 연구논문을 참고로 하였다. 12 주간 L-carnitine+ isoflavone 보충제를 섭취한 후 시험군과 대조군의 하복부총지방 감소량(CT) 평균의 시험 전후 차이값 및 표준오차가 각각 -21.3 ± 6.41 , 0.37 ± 6.43 로 유의한 차이($p < 0.05$)를 보였다(곽정현 등 2007).

피험자 수는 군당 24 명이며 탈락율(20%)을 고려하여 군당 등록할 피험자 수는 약 30 명으로 산출되었다, 이에 총 등록자수는 90 명으로 인체적용시험을 진행하였다.

C. 통계 분석

통계에 사용된 프로그램은 SPSS Statistics 18 software(SPSS, Chicago, IL, USA) 이다. 통계적인 유의성은 유의수준이 0.05 이하인 경우로 정의하였다. 모든 측정값들에 대하여 연속형 변수들은 평균 \pm 표준편차로, 비연속적인 범주형 변수들은 백분율(%)을 이용하여 표시하였으며 소수점 둘째 자리까지 반올림하여 나타내었다. 대상자들을 저용량 시험식품군, 고용량 시험식품군과 대조군으로 나누어 비교하였다. 일반적인 특성은 빈도 분석을 이용하였다. 12 주간의 인체적용시험후의 각 시험군과 대조군 차이를 비교하기 위하여 기저값을 공변량으로 간주하여 공분산분석(ANCOVA)을 시행하였다.

III. 결 과

A. 연구 대상자들의 일반적인 특성

그림 3 에서 보이는 바와 같이 총 96 명의 피험자를 스크리닝하여 90 명의 피험자가 선정되었다. 스크리닝에서 탈락한 피험자 중 2 명은 선정기준에 적합하지 않은 대상이었고(갑상선 기능저하증 1 명, 공복혈당 상승 1 명), 4 명은 무작위 배정 전에 동의를 철회하여 탈락 처리되었다. 90 명의 피험자 중 대조군(placebo), 저용량군(제주조릿대 추출물 1g/일), 고용량군(제주조릿대 추출물 2g/일) 에서 각각 7 명, 6 명, 5 명이 시험 기간 중 동의철회 등으로 탈락되었다, 따라서 총 72 명의 피험자가 인체적용시험을 완료하였다.

기저점에서의 각군의 기술통계량은 표 1 과 같다. 각군에 모집된 피험자는 대부분 여성으로 남성은 각각 대조군에서 5 명(16%), 저용량군 4 명 (13%), 고용량군 4 명(13%)이었고, 평균 연령은 각각 42.80 ± 10.56 세, 38.07 ± 10.18 세, 40.87 ± 9.04 세 였다. 기저시점에서의 평균 체중은 대조군의 경우 73.62 ± 9.44 kg, 저용량군은 74.73 ± 9.89 kg, 고용량군에서 75.36 ± 9.06 kg 였다. 기저점의 평균 체질량 지수(BMI)는 대조군에서 27.97 ± 2.49 kg/m^2 , 저용량군에서 28.68 ± 2.37 kg/m^2 , 28.68 ± 2.79 kg/m^2 였고, 평균 허리 둘레는 대조군에서 91.64 ± 7.07 cm, 저용량군에서 91.20 ± 8.03 cm, 고용량군에서 93.10 ± 9.20 cm 으로 시험군간 유의한 차이를 보이지 않았다.

컴퓨터 단층촬영으로 측정된 평균 총 복부 지방량은 각각 406.94 ± 83.90 cm^2 (대조군), 403.43 ± 73.48 cm^2 (저용량군), 440.27 ± 115.14 cm^2 (고용량군)이었으며, 평균 피하 지방량은 각각 대조군의 경우 275.70 ± 69.96 cm^2 , 저용량군의 경우 286.39 ± 69.08 cm^2 , 고용량 군의 경우 316.74 ± 97.16 cm^2 이었다. 평균 내장 지방면적은 각각 대조군의 경우 131.24 ± 37.25 cm^2 , 저용량 투여군의 경우 117.05 ± 39.35 cm^2 , 고용량 투여군의 경우 123.53 ± 38.19 cm^2 이었다.

기저점에서의 지질 대사 지표는 표 1 과 같다. 기저점에서의 평균 총 콜레스테롤 농도는 대조군, 저용량군, 고용량군 에서 각각 199.07 ± 26.759 g/dL, 190.80 ± 26.02 g/dL, 198.43 ± 31.48 g/dL 였다. 기저점에서의 평균 중성지방 농도는 각각 160.14 ± 85.73 g/dL, 116.47 ± 61.68 g/dL, 132.50 ± 86.36 g/dL 였고, 평균 고밀도 콜레스테롤 농도는 46.24 ± 6.95 g/dL, 52.50 ± 11.91 g/dL, 53.27 ± 12.33 g/dL, 저밀도 콜레스테롤 농도는 131.66 ± 25.45 g/dL, 122.21 ± 24.63 g/dL, 126.30 ± 27.12 g/dL 였다.

B. 12 주간의 제주조릿대 추출물 섭취 후 시험군 별 신체 계측 지수 및 체지방량의 변화

1. 시험 종료 시점(시험 12 주째) 시험군별 신체 계측 지수의 비교

12 주간의 제주조릿대 열수 추출물 복용 후 시험군 별 신체 계측 지수의 변화는 표 2 와 같다. 신체 계측지수에 미치는 효과를 비교하기 위하여 12 주(시험 종료 시점)의 신체 계측지수를 기저점의 신체 계측 지수, 연령, 성별을 보정하여 각 군간의 차이를 비교하였다. 대조군, 저용량군, 고용량군에서 기저점의 신체 계측지수, 연령, 성별을 보정하였을 때, 12 주 째 신체 계측 지수는 군간 차이를 보이지는 않았다. 허리 둘레는 통계적인 유의성을 보이지는 않았으나, 수치상에서 군간의 차이를 보였다($p=0.072$). 한편 대조군, 저용량군, 고용량 군에서의 기저점의 신체 계측 지수, 연령, 성별 외에 순응도 열량 섭취량의 평균을 고려하여 보정하였을 때(표 3)에도 12 주째 신체계측지수는 통계적으로 유의한 군간 차이를 보이지는 않았다. 허리 둘레는 통계적으로 유의하지는 않았으나 수치적으로 군간의 차이를 보였다($p=0.068$).

2. 시험 종료 시점(12 주)에서의 대조군과 제주조릿대 추출물 1g/일 투여군의 신체 계측 지수 비교

세 군간의 시험 종료 시점에서의 신체 계측 지수 비교시, 신체 계측 지수는 용량-반응간의 연관을 보이지 않았다. 또한 용량의 결정이 용량-반응을 기초로 한 용량 결정 시험을 기반하지 않았다는 점을 고려하여, 대조군과 조릿대 추출물 1g/일 투여군의 신체 계측지수를 비교하였다(표 4).

대조군과 제주조릿대 추출물 1g/일 투여군을 비교하였을 때, 기저점의 신체 계측치수, 연령, 성별을 보정한 경우의 12 주째 신체 계측 지수는 군간 차이를 보이지는 않았으며, 12 주째의 허리 둘레는 각각 90.2 ± 7.15 cm(대조군)과 89.79 ± 7.26 cm(1g/일 투여군)로 제주조릿대 1g/일 투여군에서 다소 낮은 경향을 보였다($p=0.059$). 한편 기저점의 신체 계측 지수, 연령, 성별 외에 순응도 열량 섭취량의 평균을 고려하여 보정하였을 때(표 5)에도 12 주째 허리둘레를 제외한 신체계측치수는 대조군과 1g/일 투여군에서 통계적으로 유의한 군간 차이를 보이지는 않았으며, 시험 종료 시점의 허리 둘레는 각각 각각 91.1 ± 6.68 cm(대조군)과 90.00 ± 7.52 cm(1g/일 투여군)으로 제주조릿대 1g/일 투여군에서 다소 낮은 경향을 보였다($p=0.061$).

3. 시험 종료 시점(시험 12 주째) 시험군별 체지방량의 비교

12 주간의 제주조릿대 열수 추출물 복용 후 시험군 별 체지방량의 변화는 표 2 와 같다. 치료군에 따른 체지방량의 차이를 비교하기 위하여 치료 종료 시점에 fat CT 로 측정된 체지방 면적을 기저점의 복부 지방 면적, 연령, 성별을 보정하여 각 군간의 차이를 비교하였다.

대조군, 저용량군, 고용량군에서 체지방면적, 연령, 성별을 보정한 경우의 12 주 째 복부 지방 면적의 통계적으로 유의한 군간 차이를 보이지는 않았다. 내장 지방 면적은 각 군에서 $133.94 \pm 40.08 \text{ cm}^2$, $120.70 \pm 40.00 \text{ cm}^2$, $122.66 \pm 36.03 \text{ cm}^2$ 였다($p=0.166$). 총 복부 지방 면적은 각 군에서 $413.26 \pm 86.20 \text{ cm}^2$, $395.02 \pm 82.74 \text{ cm}^2$, $436.67 \pm 110.1 \text{ cm}^2$ 였다($p=0.076$). 한편 대조군, 저용량군, 고용량 군에서의 기저점의 복부 지방 면적, 연령, 성별 외에 순응도 열량 섭취량의 평균을 고려하여 보정하였을 때(표 3)에도 12 주째 복부지방 면적은 통계적으로 유의한 군간 차이를 보이지는 않았으며, 총 복부 지방면적(total fat)은 수치적으로 시험 군간의 차이를 보였다($p=0.052$).

대조군, 저용량군, 고용량군에서 기저점 에서의 지방량(혹은 체지방량), 연령, 성별을 보정한 경우의 12 주 째 체성분 분석기를 이용한 지방량 및 체지방량은 각 군간에서 유의한 통계적 차이를 보이지는 않았다(fat mass, $p=0.255$).

4. 시험 종료 시점(12 주)에서의 대조군과 제주조릿대 추출물 1g/일 투여군의 체지방량의 비교

세 군간의 시험 종료 시점에서의 체지방량 비교시, 체지방량은 용량-반응간의 연관성을 보이지 않았다. 또한 용량의 결정이 용량-반응을 기초로 한 용량 결정 시험을 기반하지 않았다는 점을 고려하여, 대조군과 제주조릿대 추출물 1g/일 투여군에서의 체지방량을 비교하였다.

대조군과 제주조릿대 추출물 1g/일 투여군을 비교하였을 때, 기저점의 복부 지방 면적, 연령, 성별을 보정한 경우의 12 주째 fat CT 를 이용하여 측정된 복부 지방 면적은 군간 차이를 보이지는 않았다(표 4). 그러나 기저점의 복부 지방 면적, 연령, 성별 외에 순응도 열량 섭취량의 평균을 고려하여 보정한 경우(표 5)에 fat CT 로 측정된 12 주째 복부 지방 면적은 대조군과 제주조릿대 추출물 1g/일 투여군에서 각각 $415.63 \pm 89.667 \text{ cm}^2$ 과 $392.93 \pm 86.254 \text{ cm}^2$ 로 제주조릿대 추출물 투여 군에서 대조군에 비하여 지방 면적이 다소 줄어드는 경향을 보였다($p=0.062$).

C. 12 주간의 제주조릿대 추출물 섭취 후 시험군 별 지질 대사 지표의 변화

1. 시험 종료 시점(12 주)에서의 시험군별 지질대사 지표의 변화

12 주간의 제주조릿대 열수 추출물 복용 후 시험군 별 지질대사 지표의 변화는 표 6 와 같다. 치료군에 따른 지질대사 지표 차이를 비교하기 위하여 치료 종료 시점의 중성지방, 총 콜레스테롤, 고밀도 콜레스테롤, 저밀도 콜레스테롤 농도를 대조군, 저용량군, 고용량군에서 기저시점에서의 지질 대사 지표, 연령, 성별을 보정하였다. 세 군을 비교하였을 때, 총 콜레스테롤 농도는 각각 204.86 ± 33.24 g/dL, 199.88 ± 34.95 g/dL, 201.32 ± 33.92 g/dL 로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.060$). 중성지방, 고밀도 콜레스테롤, 저밀도 콜레스테롤 농도 역시 시험군간 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다(각각 $p=0.112$, 0.260 , 0.099).

한편 대조군, 저용량군, 고용량 군에서의 기저점의 지질대사지표, 연령, 성별 외에 순응도 열량 섭취량의 평균을 고려하여 보정하였을 때(표 7)에 12 주째 혈중 총 콜레스테롤 농도는 각각 212.61 ± 34.23 g/dL, 196.88 ± 34.95 g/dL, 201.32 ± 33.54 g/dL 로 시험군 간에 근소하게 유의한 차이를 보였다($p=0.05$). 혈중 중성지방 농도, 저밀도 콜레스테롤 농도, 고밀도 콜레스테롤 농도는 시험군간의 유의한 차이를 보이지 않았다.

2. 시험 종료 시점(12 주)에서의 대조군과 제주조릿대 추출물 1g/일 투여군의 지질대사 지표 비교

대조군과 제주조릿대 추출물 1g/일 투여군에서의 지질대사 지표의 변화를 비교한 결과는 표 8 과 같다. 기저시점의 지질대사 지표(중성지방, 총 콜레스테롤, 고밀도 콜레스테롤, 저밀도 콜레스테롤), 연령, 성별을 보정한 뒤의 대조군과 제주조릿대 추출물 1g/일 투여군의 시험 종료 시점에서의 지질대사 지표를 비교하였다. 대조군에서의 12 주째 중성 지방 농도는 163.27 ± 102.04 g/dL, 제주조릿대 추출물 복용 군에서의 12 주째 중성 지방 농도는 111.54 ± 62.37 g/dL 로 제주조릿대 추출물 복용군에서 수치상으로 다소 낮은 수치를 보였다($p=0.062$). 12 주째의 저밀도 콜레스테롤 농도 역시 대조군에 비해 제주조릿대 추출물 투여군에서 다소 낮은 경향을 보였다(각각 132.08 ± 30.38 g/dL, 128.87 ± 32.03 g/dL, $p=0.061$).

기저점의 지질대사지표, 연령, 성별 외에 순응도 열량 섭취량의 평균을 고려하여 보정하였을 때(표 9)에 대조군에서의 12 주째 혈중 중성 지방 농도는 168.44 ± 96.14 g/dL, 제주조릿대 추출물 복용 군에서의 12 주째 혈중 중성 지방 농도는 113.59 ± 64.57 g/dL 로 제주조릿대 추출물 복용군에서 수치상으로 다소 낮은 양상을 보였다($p=0.068$).

D. 복용 순응도와 안전성 평가

본 인체적용시험 연구의 중도 탈락자는 총 18명(20%) 이었다. 중도 탈락자를 각 군 별로 살펴보았을 때, 각각 대조군에서 7명, 저용량군에서 6명, 고용량군에서 5명의 피험자가 탈락하였다. 모든 경우에 탈락 이유는 동의철회였으며, 이상반응과 관련된 중도 탈락은 없었다.

시험군 별 순응도는 각각 $87.79 \pm 11.63\%$, $88.32 \pm 9.99\%$, $90.21 \pm 7.27\%$ 로 시험군 간의 차이는 없었다($p=0.67$).

대조식품 및 시험 식품 섭취 기간 동안의 중등도 이상의 실험실적 수치 이상은 관찰되지 않았다(표 10). $ALT > 2 \times ULN$ (upper limit normal) 의 정도의 실험실적 수치 이상은 저용량 투여군에서 2명, 고용량 투여군에서 1명에서 관찰되었다.

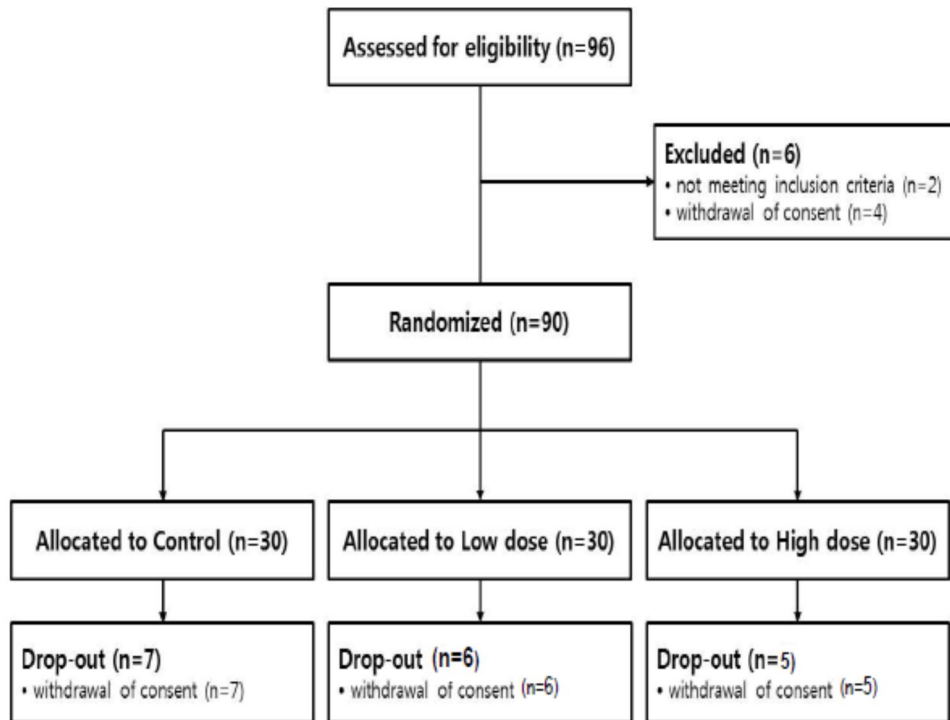


Figure 3. Clinical trial flow diagram.

Table 1. Baseline characteristics of all subjects

	placebo (n=30)	Low dose (n=30)	High Dose (n=30)
Sex , male (%)	5 (16%)	4 (13%)	4(13%)
Age (year)	42.77±10.57	38.07±10.18	40.87±9.04
Weight(kg)	73.61±9.44	74.73±9.90	75.36±9.06
BMI (kg/m ²)	27.97±2.49	28.68±2.37	28.68±2.79
Waist (cm)	91.637±7.07	91.20±8.03	93.10±9.120
Hip circumference (cm)	103.10±4.88	103.70±4.78	105.43±5.23
Fat mass (CT, cm ²)			
Visceral fat	131.234±37.246	117.05±39.35	123.53±38.19
Subcutaneous fat	275.70±69.96	286.39±69.09	316.74±97.16
Total fat	406.94±83.90	403.43±73.48	440.27±115.14
Body composition analysis			
Fat mass, g	26376.7±4636.93	27473.33±4218.18	29120.0±5665.28
Lean body mass, g	26066.67±4868.43	26073.33±5114.01	25473.33±4180.90
Fat mass, %	35.97±4.93	36.950±4.58	38.79±5.33
Lipid profile (mg/dL)			
Triglyceride	160.14±85.73	116.47±61.68	132.50±86.36
Total cholesterol	199.07±26.76	190.80±26.02	198.43±31.48
HDL cholesterol	46.24±6.95	52.50±11.91	53.27±12.33
LDL cholesterol	131.66±25.49	122.21±24.63	126.30±27.12
Apo A1	139.36±20.77	150.57±23.06	153.40±24.81
Apo E	4.71±1.47	4.30±1.15	4.19±1.08
Apo B	100.53±20.50	90.56±19.50	94.46±17.70

LipoA protein	22.76±16.36	21.90±15.06	20.45±22.62
Glucose metabolism			
HOMA IR	2.57±3.73	1.58±1.30	1.56±1.38
fasting glucose (mg/dL)	94.24±7.66	93.10±7.36	97.13±9.41
Hb A1C (%)	5.87±.46	5.82±.31	5.93±.49
Insulin (μU/dL)	14.33±15.10	11.01±4.16	11.04±5.09

HDL cholesterol (high density lipoprotein cholesterol), LDL cholesterol (low density lipoprotein cholesterol)

Table 2. Comparison of body stature change among treatment group at 12 week, adjusted by baseline

	Placebo (n=23)	Low dose (n=24)	High dose (n=25)	<i>p</i> -value**
Weight (kg)	74.45±10.51	76.82±10.48	76.39±8.72	0.063
BMI (kg/m ²)	28.22±2.66	29.05±2.68	28.74±2.83	0.061
Waist circumference (cm)	90.22±7.15	89.79±7.26	90.24±7.67	0.072
Hip circumference (cm)	102.22±4.67	103.33±4.71	105.48±5.23	0.424
Fat mass by fat CT (cm ²)				
Visceral fat (cm ²)	132.94±40.08	120.70±40.01	122.66±36.03	0.166
Subcutaneous fat (cm ²)	277.60±72.06	276.01±67.34	314.1±96.52	0.259
Total fat (cm ²)	413.26±86.19	395.02±82.72	436.67±110.90	0.076
Body composition analysis				
Fat mass, g	27100.00±4885.79	27866.67±4829.86	29864.00±5757.81	0.255
Lean body mass, g	26213.04±5568.28	27083.33±5724.90	25588.00±3920.49	0.374
% fat mass	36.61±5.42	36.48±5.40	39.01±5.39	0.421

* Adjusted baseline, sex and age

** *p*-Values were calculated by ANCOVA analysis

*** BMI, body mass index (kg/m²)

Table 3. Comparison of body stature and fat mass change among treatment group at 12 week, adjusted baseline, sex, age, compliance and calorie intake*

	Placebo (n=23)	Low dose (n=24)	High dose (n=25)	<i>p</i> - Value**
Body stature				
Weight (kg)	74.67±10.40	76.97±10.88	76.62±8.83	0.148
BMI (kg/m ²)***	28.22±2.66	29.05±2.68	28.76±2.83	0.065
Waist circumferences (cm)	90.22±7.15	89.79±7.26	90.24±7.67	0.068
Abdominal fat mass by FAT CT (cm ²)				
Visceral fat	133.20±42.56	122.86±46.16	124.13±36.71	0.106
Subcutaneous fat	282.43±74.37	270.07±74.17	318.06±96.12	0.107
Total fat	415.63±89.67	392.93±86.25	442.19±108.86	0.052

* Adjusted baseline, sex age, compliance and calorie intake

** *p*-Values were calculated by ANCOVA analysis

*** BMI, body mass index (kg/m²)

Table 4. Comparison of body stature and fat mass change between control and low dose treatment group at 12 week, adjusted baseline, sex and age

	Placebo (n=23)	Low dose (n=24)	<i>p</i> -value**
Weight (kg)	74.45±10.51	76.82±10.48	0.062
BMI (kg/m ²)***	28.22±2.66	29.05±2.68	0.052
Waist circumferences (cm)	90.22±7.15	89.79±7.26	0.059
Hip circumference (cm)	102.22±4.67	103.33±4.7	0.336
Abdominal Fat mass by Fat CT (cm ²)			
Visceral fat (cm ²)	132.94±40.08	120.70±40.01	0.160
Subcutaneous fat (cm ²)	277.60±72.06	276.01±67.34	0.283
Total fat (cm ²)	413.26±86.19	395.02±82.72	0.106
Body Composition Analysis			
Fat mass, g	27100.00±4885.79	27866.67±4829.86	0.330
Lean body mass, g	26213.04±5568.28	27083.33±5724.90	0.436
% Fat mass	36.61±5.41	36.48±5.40	0.498

* Adjusted baseline, sex and age

** *p*-values were calculated by ANCOVA analysis

*** BMI, body mass index (kg/m²)

Table 5. Comparison of body stature and fat mass change between control and low dose treatment group at 12 week, adjusted by baseline, sex, age, compliance and caloric intake*

	Placebo (n=23)	Low dose (n=24)	<i>p</i> -value**
Weight (kg)	74.67±10.40	76.97±10.88	0.122
BMI (kg/m ²)***	28.49±2.69	29.15±2.77	0.125
Waist circumferences (cm)	91.11±6.68	90.00±7.52	0.061
Abdominal Fat mass by fat CT (cm ²)			
Visceral fat (cm ²)	133.20±42.56	122.86±46.16	0.169
Subcutaneous fat (cm ²)	282.43±74.37	270.07±74.17	0.151
Total fat (cm ²)	415.63±89.67	392.93±86.25	0.062

* Adjusted baseline, sex, age, compliance and calorie intake

** *p*-values were calculated by ANCOVA analysis

*** BMI, body mass index (kg/m²)

Table 6. Comparison of lipid profile among treatment group at 12 week, adjusted by baseline, sex and age*

	Placebo (n=23)	Low dose (n=24)	High dose (n=25)	<i>p</i> - value**
Triglyceride (mg/dL)	163.27±102.04	111.54±62.37	136.56±70.05	0.112
Total cholesterol (mg/dL)	204.86±33.24	199.88±34.95	201.32±33.92	0.060
HDL cholesterol (mg/dL)	48.45±7.44	55.08±14.08	52.04±12.21	0.260
LDL cholesterol (mg/dL)	132.68±30.38	127.87±32.03	131.64±29.56	0.099

* Adjusted baseline, sex and age

** *p*-values were calculated by ANCOVA analysis

HDL cholesterol (high density lipoprotein cholesterol), LDL cholesterol (low density lipoprotein cholesterol)

Table 7. Comparison of lipid profile among treatment group at 12 week, adjusted by baseline, sex, age, compliance and caloric intake*

	Placebo (n=23)	Low dose (n=24)	High dose (n=25)	<i>p</i> -value**
Triglyceride (mg/dL)	168.44±96.04	113.59±64.569	137.04±71.514	0.271
Total cholesterol (mg/dL)	202.61±34.23	199.88±34.95	201.32±33.92	0.05
HDL cholesterol (mg/dL)	48.50±7.51	54.32±14.48	52.21±12.45	0.205
LDL cholesterol (mg/dL)	129.72±30.28	125.14±31.12	131..64±30.18	0.138

* Adjusted baseline, sex, age, compliance and caloric intake

** *p*-values were calculated by ANCOVA analysis

HDL cholesterol (high density lipoprotein cholesterol), LDL cholesterol (low density lipoprotein cholesterol)

Table 8. Comparison of lipid profile between placebo and low dose treatment group*

	Placebo (n=23)	Low dose (n=24)	p- value**
Triglyceride (mg/dL)	163.27±102.04	111.54±62.37	0.062
Total cholesterol (mg/dL)	204.86±33.24	199.88±34.95	0.101
HDL cholesterol (mg/dL)	48.45±7.43	55.08±14.08	0.161
LDL cholesterol (mg/dL)	132.68±30.38	127.87±32.03	0.061

* Adjusted baseline, sex and age

** *p*-values were calculated by ANCOVA analysis

HDL cholesterol (high density lipoprotein cholesterol), LDL cholesterol (low density lipoprotein cholesterol),

Table 9. Comparison of lipid profile between placebo and low dose treatment group, adjusted by baseline, sex, age, compliance and caloric intake, adjusted baseline, sex, age, compliance and caloric intake*

	Placebo (n=23)	Low dose (n=24)	p-Value**
Triglyceride (mg/dL)	168.44±96.04	113.59±64.569	0.068
Total cholesterol (mg/dL)	202.61±34.23	199.88±34.95	0.078
HDL cholesterol (mg/dL)	48.50±7.509	54.32±14.48	0.065
LDL cholesterol (mg/dL)	129.72±30.28	125.14±31.12	0.071

* Adjusted baseline, sex, age, compliance and caloric intake

** p-values were calculated by ANCOVA analysis

HDL cholesterol (high density lipoprotein cholesterol), LDL cholesterol (low density lipoprotein cholesterol)

Table 10. Lab abnormalities at 12week treatment

	Placebo (n=23)	Low dose (n=24)	High dose (n=25)
AST>2XULN	0	0	0
ALT>2XULN	0	2	1
ALT>5XULN	0	0	0
Total Bilirubin>2.5 g/dL	0	0	0
cr>3.0xULN	0	0	0
cr increase \geq 0.5mg/dL	0	0	0
Fasting glucose>250mg/dL	0	0	0

AST (aspartate transaminase), ALT (alanine transaminase)

ULN(upper limit normal), cr (creatinine)

IV. 고찰

제주조릿대(*Sasa quelpaertensis* Nakai)는 대나무과 식물로 약용 및 식품 원료로 사용 가능하며, 차, 진액, 식품 첨가물, 원물의 형태로 판매되고 있다. 국외에서는 일본 등에서 정제, 차 등의 형태로 판매되고 있다. 제주조릿대의 지표 성분은 $\text{tricin}(\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_7, 5,7\text{-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-4H-chromen-4-one})$ 으로 알려져 있다. 제주조릿대 및 지표 성분에 대한 안전성에 대해서는 독성 사례가 보고된 바 없으며, 수유부와 임신부에 대한 안전성 자료에 관해서는 충분한 근거가 없었다(Natural Medicine Comprehensive Database).

본 연구는 제주조릿대 추출물의 체지방 감소 기능 평가를 위한 최초의 인체 적용 임상시험이다. 일개 대학병원에서 모집된 90 명의 한국인 비만 성인을 대상으로 위약, 제주조릿대 추출물 1g/일 혹은 2g/일을 12 주간 투여 후의 체지방량 및 체중의 변화를 확인하기 위하여 평행비교, 위약 대조 무작위 이중 맹검 시험을 시행하였다. 12 주간의 인체적용시험을 마친 72 명을 대상으로 분석한 결과, 대조군, 저용량군, 고용량 군에서의 신체계측치수는 통계적으로 유의한 군간 차이를 보이지는 않았으며, 허리 둘레는 통계적으로 유의하지는 않으나 수치적으로 군간의 차이를 보였다($p=0.068$). 12 주째 복부지방 면적은 통계적으로 유의한 군간 차이를 보이지는 않았으며, 다만 총 복부지방 면적(total fat mass)은 제주조릿대 추출물(SQE) 투여군에서 대조군과 비교 다소 감소한 경향을 보여($p=0.052$), 통계적으로 유의하지는 않으나, 허리둘레의 감소와

더불어 복부 지방 면적의 감소효과가 있는 것으로 보였다. 지질대사 지표를 비교하였을 때, 12 주째 혈중 총 콜레스테롤 농도는 각각 212.61 ± 34.226 g/dL, 196.88 ± 34.95 g/dL, 201.32 ± 33.54 g/dL 로 시험군 간에 한계 수준에서의(marginal) 통계적인 차이를 보였으나($p=0.05$), 중성지방 농도, 저밀도 콜레스테롤 농도, 고밀도 콜레스테롤 농도는 시험군 간의 유의한 차이를 보이지 않았다.

이들 중 대조군과 저용량 시험군(1g/일)에 무작위 배정되고 12 주간의 인체적용시험을 마친 47 명(대조군 23 명, 저용량 시험군 24 명)의 최종 결과 수치를 비교하였을 때, 12 주째 신체계측치수는 대조군과 1g/일 투여군에서 통계적으로 유의한 군간 차이를 보이지는 않았으나, 시험 종료 시점의 허리 둘레는 각각 각각 91.1 ± 6.68 cm(대조군)과 90.00 ± 7.52 cm(1g/일 투여군)으로 조릿대 1g/일 투여군에서 다소 낮은 경향을 보였다($p=0.061$). 12 주째 총 복부 지방 면적 역시 각각 415.63 ± 89.667 cm² 과 392.93 ± 86.254 cm² 로, 조릿대 추출물 투여 군에서 대조군에 비하여 지방 면적이 다소 줄어드는 경향을 보였다($p=0.062$). 따라서 대조군에 비하여 저용량 조릿대 추출물 투여군에서 복부 내장 지방량을 대변하는 것으로 알려져 있는(Janssen I, Heymsfield SB and Allison DB. 2002) 허리둘레가 다소 감소되는 경향을 보였으며, 이는 복부 지방 CT 에서 대조군에 비하여 제주조릿대 추출물 투여군에서 총 복부 지방 면적의 감소 경향과 유사한 결과로 볼 수 있다. 지질대사 지표의 변화를 분석한 결과 제주조릿대 추출물 투여군에서 중성지방 농도가 감소되는 경향을

보였으며($p=0.068$), 고밀도 콜레스테롤 농도는 제주조릿대 추출물 투여군에서 다소 증가되는 경향을 보였다.

안전성 분석결과 90 명의 인체적용시험 대상자 중 본 인체적용시험 연구의 중도 탈락자는 총 18 명(20%) 이었다. 중도 탈락자를 각 군 별로 살펴보았을 때, 각각 대조군에서 7 명, 저용량 투여군에서 6 명, 고용량 투여군에서 5 명의 피험자가 탈락하였다. 모든 경우에 탈락 이유는 동의철회였으며, 이상반응과 관련된 중도 탈락은 없었다. 또한 12 주간의 제주조릿대 추출물 투여 기간 동안 90 명의 인체적용시험 대상자 중 중등도~중증의 실험실적 수치 이상이 보고되지 않아 인체적용시험 식품에 대한 내약성은 문제되지 않았다.

제주조릿대 추출물의 체지방 감소 및 지질 대사에 미치는 지질대사에 미치는 영향은 최근에 시행된 *in vitro* 및 *in vivo* test에서 확인된 바 있다. 제주조릿대 추출물을 이용한 시험관시험에서는 3T3-L1 cell에 제주조릿대 추출물 처리시 AMP activated protein kinase(AMPK) 활성이 증가되었고 acetyl-CoA carboxylase(ACC) 활성은 감소하였으며 3T3-L1 cell에서 CPT-1 α 의 mRNA 발현이 증가되었다(Kang SW *et al.* 2013). 이러한 효과는 제주조릿대 잎 열수 추출물을 L6 근세포, 0, 125, 250, 500, 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 처리하였을 때와 HepG2 간세포에 0, 62.5, 125, 250, 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 처리하였을 때 조릿대 열수 추출물의 농도가 증가함에 따라 p-AMPK 단백질발현 증가 및 p-ACC 단백질의 발현이 증가된 결과를 보였다(Data on file. 제주조릿대 RIS 사업단 수행 자체 연구 결과). 이러한 효과는 동물 실험에서도 유사한 결과가 입증된 바 있다. 제주조릿대 추출물(동일원료)을 고지방식이로 비만이 유도된 C57BL/6J

mice에게 150 mg/kg BW 수준으로 70일간 경구 투여한 결과, 고지방식이 대조군 대비, 체중, 지방조직무게가 유의하게 감소하였으며, 부고환 조직에서의 AMPK 단백질 발현이 유의하게 증가하고, p-ACC 단백질의 발현은 유의하게 감소하였다. 이와 더불어 부고환 지방세포의 크기 감소 및 간 지방 소적(lipid droplet)의 감소가 관찰되었다(Kang SI *et al.* 2012).

유사한 효과는 Sasa 속의 다른 종에서도 관찰된 바 있다. 조릿대(*Sasa borealis*) 열수추출물을 C57BL/6J mice에게 5%(w/w)수준으로 고지방식이와 혼합하여 16주 동안 공급한 결과, 고지방 식이 대조군 대비 지방무게(복부, 부고환, 피하지방), 혈장 homocysteine 및 CRP 수준이 유의하게 감소하였다(Kang SI. 2007). 또한 조릿대 잎의 에탄올 추출물을 C57BL/6J mice에 식이내 혼합 방법으로 12주간 투여하였을 때, 체중, 체중 증가량, 식이효율, 총 지방 조직, 후복막 지방 조직이 유의하게 감소하였으며, 혈중 leptin, TNF-alpha, IL-6 등의 염증 지표가 유의하게 감소하였고, 탄수화물 대사 지표인 혈당, HOMA-IR 등이 유의하게 감소하였다(Yang JH, Lim HS and Heo YR. 2010).

In vitro 및 *in vivo* test결과에 따르면, 제주조릿대 추출물의 체지방 감소 및 지질대사 개선의 효과는 AMPK 활성화 및 그에 따른 ACC의 활성 감소와 관련된 것으로 생각된다. 동물 실험에서 제주조릿대 추출물(SQE)의 섭취는 고지방식이 섭취 후 감소되었던 AMPK의 인산화 형태의 발현을 회복시켰다. 또한 제주조릿대 추출물의 섭취로 인한 AMPK의 인산화 및 활성화는 ACC의 인산화를 유도하여 AMPK signaling pathway(AMPK 신호 전달 경로)와 관련된

대사 과정에 영향을 주는 것으로 보인다. AMPK의 활성화는 ACC를 억제하고, CPT-1a 발현을 증가시킴으로써 지방산의 산화를 촉진하고, malonyl CoA를 감소시켜 지방산의 축적을 감소시키는 것으로 보인다. CPT-1a의 발현은 또한 긴사슬 지방산(long chain fatty acid)의 미토콘드리아 통과를 증가시킨다. 제주조릿대 추출물은 CPT-1a mRNA 발현을 촉진하는 것이 밝혀져 있다(Kang SW *et al.* 2012).

조릿대(*Sasa species*)의 기능성 성분으로는 polysaccharide, lignin, chlorophyllin, flavonoid 등이 항 종양 효과 등이 있는 것으로 알려져 있으나(Ren M, Reilly RT and Sacchi N 2004), 항비만 효과의 기능성 성분은 아직까지 밝혀져 있지 않았다(Kang SW *et al.* 2012). 제주조릿대 추출물은 polysaccharide, amino acid, p-coumaric acid(23.706 ± 1.776 mg/g) 과 tricic(0.028 \pm 0.017 mg/g) 등의 polyphenol 등의 혼합물로 알려져 있다. 이 중 polyphenol성분이 항암 효과 및 항산화 효과가 있을 것으로 추측되고 있으나(Cai H *et al.* 2004), 항 비만효과 기능성분에 대해서는 밝혀져 있지 않다(Kang SW *et al.*)

AMPK는 fuel sensing enzyme으로 알려져 있으며, AMP/ATP 비율의 변화에 따라서 활성화 되어, 세포 내에서의 ATP 합성 증가(예를 들면, 지방산의 산화) 혹은 지방산, 중성지방, 단백질 합성 등의 ATP 사용 과정을 억제한다(Carling D, Zammir VA and Hardie DG. 1987). 그 외에도 포도당의 transport 지방 및 단백질의 합성, 연료 대사(fuel metabolism) 등을 담당한다. AMPK는 그 밖에도 다양한 생리적인 활동과 관련이 있어서, 세포 성장(cellular growth)과 세포

증식(cellular proliferation), 미토콘드리아 기능 및 생합성(biogenesis), 인슐린 저항성, 염증반응, 산화 및 ER(endoplasmic reticulum) stress, autophagy 등과도 관련이 있다고 알려져 있다(Rudmann NB *et al.* 2013). AMPK는 다른 주요 에너지 대사 관련 효소 및 transcriptional activator 및 coactivator 의 인산화를 통하여 활성화된다. AMPK의 활성화에 대한 효과는 에너지 대사 조절과 밀접하게 연관되어있는 표적장기(간, 근육, 지방, 췌장) 에 관여되어 있다고 알려져 있다(Zhang BB, Zhou G and Li C. 2009). 간에서 AMPK가 활성화되면 지방산과 콜레스테롤의 합성을 억제하고, 지방산의 산화를 촉진한다. 골격근에서 AMPK가 활성화되면 지방산의 산화와 당 흡수를 촉진하며, 췌장세포에서 AMPK의 활성화는 인슐린 분비를 촉진시킨다. 또한 지방세포에서는 지방분해와 지방생성을 억제한다(Ha JH and Lee SH. 2010). 이러한 이유로 AMPK는 대사성 질환의 발생에 있어 중추적인 역할을 담당할 가능성이 있다고 생각되고 있다(Kalin BB *et al.* 2005).

AMPK 는 serine/threonine kinase 의 일종으로 하나의 catalytic alpha subunit($\alpha 1$ 혹은 $\alpha 2$)와 두개의 regulatory subunit β ($\beta 1$ 과 $\beta 2$)와 γ ($\gamma 1$, $\gamma 2$ 혹은 $\gamma 3$) 로 heterotrimeric complex 를 이루고 있다(Towler MC and Hardie DG. 2007; Carling D. 2004). 각각의 subunit 는 조직내 분포와 발현 정도에 차이가 있다. Catalytic $\alpha 1$ subunit 는 신장, 폐와 지방 조직에 많이 분포하며, Catalytic $\alpha 2$ subunit 는 주로 심장, 근육, 간 등에 분포한다. Regulatory $\beta 1$ subunit 는 주로 간에 분포되어 있고, $\beta 2$ subunit 는 근육에 분포한다. Regulatory $\gamma 3$ 는 근육에서 특이적으로 높게 분포한다. AMPK 의 heterotrimeric complex 를

구성하는 3 개의 다른 subunit 의 다양한 조합과 조직 특이적 발현으로 AMPK 에 의한 특정 대사과정 제어가 이루어 질 수 있을 것으로 생각되고 있다(Ha JH and Lee SH. 2010). AMPK 의 활성화 조절은 AMP 에 의한 allosteric activation 과 upstream kinase 에 의해 AMPK 의 catalytic subunit 에 위치한 threonine residue 의 Thr72 의 인산화 과정이 포함된다. 두 기전의 연합효과는 1,000 배 이상의 kinase 활성화를 가능하게 함으로써 세포 내 에너지 상태의 변화에도 민감하게 반응할 수 있다(Suter M *et al.* 2006). AMP 의 활성화 작용은 ATP 와 길항 작용을 이루고 있기 때문에 AMPK 의 활성화는 AMP 의 변화에 의해서만 결정되는 것이 아니고, AMP/ATP ratio 에 의해 결정된다(Hardie DG 2004). 또한 AMPK 의 활성화를 증가시키는 또 다른 기전으로는 adenylate kinase pathway 가 존재한다. 따라서 AMP 와 ATP 는 세포 내에서 상호 보완적인 작용을 한다.

AMPK 는 탄수화물 대사, 지질대사, 단백질 대사, 세포 성장과 apoptosis, body energy metabolism 등에 관여하며(Steinberg GR and Kemp BE. 2009), 이 중에서도 지방 대사 조절에서의 AMPK 의 역할은 지방산의 합성과 분해에 관여한다. AMPK 의 활성화는 ATP 를 소비하는 과정에 필요한 효소인 ACC 와 HMG CoA reductase 를 인산화 및 불활성화 시킨다. AMPK 는 fatty acid synthase, pyruvate kinase 그리고 ACC 와 같은 지질 합성에 관계된 유전자 발현을 억제시킨다(Woods A *et al.* 2000). Malonyl-CoA 를 합성하는 ACC 효소는 지방산 합성에 중요한 전구체이며 미토콘드리아의 지방산 산화에 대한 잠재적인 억제제로 작용한다. AMPK 에 의한 ACC 의 불활성화는 malonyl

CoA 의 농도 저하를 유도하고 carnitine palmitoyltransferase-1(CPT-1)의 활성도를 증가시켜 지방산 산화를 증가시킨다(Assifi MM *et al.* 2005). 또한 AMPK 는 근육에서의 지방산 산화 조절에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 에너지 항상성에 핵심적인 역할을 하는 adipokine 의 일종인 leptin 은 AMPK 를 활성화시킴으로써 근육에서의 지방산 산화를 증가시키는 것으로 보고되었다(Jaeger *et al.* 2007). 근육 내 AMPK 의 활성화는 PGC-1 α 발현을 통해 미토콘드리아 관련 유전자들의 발현을 증가시키는 것으로 보고된 바 있다(Bruce CR *et al.* 2005). 또한 AMPK 는 세포 내 NAD⁺의 함량을 증가시키고 이를 통해 NAD⁺ 의존적 탈 아세틸화 효소인 SIRT1 이 작용함으로써 PGC-1 α 의 탈 아세틸화 및 활성화가 이루어지는 것으로 보고된 바 있다(Canto C *et al.* 2009).

조릿대 추출물 투여 후의 동물실험에서의 체지방 감소 및 AMPK 활성의 연관 관계에서 나타난 바와 같이, 본 연구에서의 체지방 감소 경향은 AMPK 의 활성 및 ACC 의 활성 감소와 연관이 있을 것으로 추측할 수 있다.

본 인체적용시험에서는 대조군에 비하여 시험식품 투여군에서 허리둘레 및 총복부 지방면적의 감소, 중성 지방의 감소 등의 효과를 보였으나, 통계적으로 유의한 수준은 아니었다. 본 인체적용시험에서는 mice 를 대상으로 진행된 동물 실험에서 보였던 체중 및 지방조직무게, 총 콜레스테롤의 통계적으로 유의한 감소는 관찰되지 않았다. 본 인체적용시험에서 통계적으로 유의한 결과를 보이지 않은 데에는 몇 가지 이유가 있을 수 있을 것이다. 첫째로, 유의한 결과를 확인하기에는 피험자의 수가 충분하지 않았을 수 있다. 본 인체적용시험의

피험자수는 체지방감소 기전이 유사한 기능성원료의 연구논문을 참고로 L-carnitine+ isoflavone 보충제를 섭취한 후 시험군과 대조군의 CT 로 측정된 하복부총지방 감소량 평균을 근거로 산출하였다. 이를 근거로 군당 24 명의 피험자수가 계산되었으나, 근거 자료의 제한으로 시험군과 대조군 양 군의 차이만을 가정하였다. 또한 피험자 수 산정 근거가 된 시험 식품의 차이로 인한 차이는 고려할 수 없었다. 두번째로 시험군과 대조군이 각 군당 25 명 내외로 적은 규모였고 1 개 대학 병원 내 광고를 통해 모집한 대상으로 시행한 시험인 관계로 선택 편견이 작용할 수 있었을 것으로 생각된다. 세번째로 외래를 기반으로 12 주 동안 시행한 연구이므로 평소 음주, 흡연, 운동 및 식이습관을 비롯한 생활습관이 대상자마다 충분히 통제되지 못할 수 있었던 점 역시 중요한 이유가 될 것으로 보인다. 또한 섭취량 산정을 위한 용량 결정 시험의 선행 없이, SD (Sprague Dawley) rat 의 단회 투여 독성 시험을 근거로 체표 면적 대비 인체 섭취량을 환산(제주조릿대 섭취량: 2,000 mg/kg, 성인 기준체중 60 kg, 안전 계수: 10)한 결과 아래와 같이 2,093 mg/일로 산출하여 저용량 군과 고용량 군을 각각 1g/일, 2g/일로 설정하였다. 인체 시험에서의 약동학 시험 및 용량 결정 시험이 바탕이 되지 않은 것이 대조군과의 유의한 결과 차이 및 용량에 따른 일관적인 결과를 보이지 않은 이유가 될 것으로 생각된다. 마지막으로 인체적용시험이 12 주간의 짧은 기간 동안 이루어진 것 역시 제한점이 될 수 있을 것이다. 12 주의 기간이 건강기능 식품의 통계적으로 유의한 효과를 확인하기에 충분하지 않았을 가능성도 배제할 수 없다.

이러한 문제점들을 극복하고 보다 의미 있는 결과를 도출하기 위하여 향후 적정 용량 결정을 위한 인체 대상의 약력학 및 약동학 시험 및 용량 결정 시험을 시행하여 적정 용량을 우선 결정하는 것이 필요할 것으로 생각된다. 또한 본 인체적용시험에서 경향성을 확인하였으나 통계적인 유의성을 확인하지 못했던 지표에 대해서, 본 인체적용시험 결과를 근거로 보다 대규모의 임상 시험을 시행함으로써 체지방 감소 및 체중 감소, 지질 대사 지표의 개선을 확인할 수 있을 것이다.

V. 결론

제주조릿대(*Sasa quelpaertensis* Nakai) 추출물을 한국인 비만 성인에게 12주간 투여한 인체적용시험 결과 대조군에 비하여 허리 둘레 및 총 복부 지방 면적, 중성 지방의 감소 경향을 보였으며, 안전성 측면에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 본 인체적용시험은 최초의 인체 적용 대상 시험으로, 동물 시험 등 전 임상 시험에서의 체지방 감소 효과와 유사한 경향을 보였으며 대조군과 유사한 정도의 내약성을 보였다. 향후 대규모의 임상시험을 통하여 인체에서의 체지방 감소효과를 확인할 수 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

곽 정현, 이종호, 이상준, 박현우, 김유, 현예정. 과체중 여성에서 L-carnitine 과 isoflavone 보충 섭취가 체중 및 내장지방 감소에 미치는 영향. *한국영양학회지* 2007; 40(7): 630-638.

김은영, 정은영, 임현숙, 허영란. 조릿대 잎 추출물이 고지방식이 유도 비만 마우스(C57/BL6J)의 혈장 adiponectin, resistin, C-reactive protein 및 homocysteine 농도에 미치는 영향. *한국영양학회지*. 40(4):303-311: 2007.

대한가정의학회 비만 연구회, 비만치료의 최신지견 2005.

통계청, 국민건강 영양 통계 2012.

Assifi MM, Suchankova G, Constant S, PrentkiM, Saha AK, Rudermann NB. AMP activated protein kinase and coordination of hepatic fatty acid metabolism of starvedrats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005; 289:E2794-800.

Bruce CR, Mertz VA, Heigen GJ, Dyck DJ. The stimulatory effect of globular adiponectin on insulin stimulated glucose uptake and fatty acid oxidation is impaired in skeletal muscle and from obese subjects. *Diabetes*. 2005;54:3154-3160.

Cai H, Hudson EA, Mann P, Verschoyle RD, Greaves P, Manson MM, Steward WP, Gescher AJ. Growth-inhibitory and cell cycle-arresting properties of the rice bran constituent tricetin in human-derived breast cancer cells in vitro and in nude mice in vivo. *Br J Cancer* 2004;91:1364-1371.

Canto C, Gerhart-Hines Z, Feige JN, Lagouge M, Noriega L, Milne JC, Elliott PJ, Puigserver P, Auwerx J. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD(+) metabolism and AIRT 1 activity. *Nature* 2009;458:1056-1060.

Carling D, Zammir VA, Hardie DG A common bicyclic protein kinase cascade inactivates the regulatory enzymes of fatty acid and cholesterol biosynthesis. *FEBS Lett.* 1987;223(2):217-222.

Carling D. The AMP activated protein kinase cascade- a unifying system for energy control. *Trends Biochem Sci*; 2004;29:18-24.

Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteer, US. FDA, 2005.

Ha JH, Lee SH. 생체 에너지 대사 조절에서 AMPK 의 역할. *대한내분비학회지.* 2010; 25(1); 9-15.

Hardie DG. The AMP activated protein kinase pathway-new players upstream and downstream. *J Cell Sci.* 2004;117:5479-5487.

Jaeger S, Handschin C, St-Pierre J, Spiegelman BM. AMP activated protein kinase action in skeletal muscle cvia direct phosphorylation of PGC-1 alpha. *Proc Natl Acad Sci.* 2007;104: 12017-12022.

James WP. The epidemiology of obesity: the size of the problem. *J Intern Med* 2008;263:336-52.

Jassen I, Heymsfield SB, Allison DB. Body mass Index and Waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal,

abdominal subcutaneous, AND VISCERAL FAT. *Am J Clin Nutr* 2002;75:683-8.

Kalin BB, Alquir T, Carling D, Hardie DG, AMP activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. 2005. *Cell Metab.* 1:15-25.

Kang JG, Park CY. Antiobesity Drugs: A review about their effects and safety. *Diabetes Metab J* 2012;36:13-25.

Kang SI, Shin HS, Kim HM, Hing YS, Yoon SA, Kang SW, Kim JH, Ko HC, Kim SJ. Anti obesity Properties of a *Sasa quelpaertensis* Extract in High Fat Diet induced Obese Mice. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2012;76(4):755-761.

Kang SI. 조릿대 잎 추출물이 고지방식이 유도 비만 마우스(C57/BL6J)의 혈장 adiponectin, resistin, C reactive protein 및 homocystein 농도에 미치는 영향. *한국영양학회 지*. 2007. 40(4): 303-311.

Kang SW, Kang SI, Shin HS, Yoon SA, Kim JH, Ko HC. *Sasa quelpaertensis* Nakai extract and its constituent p-coumaric acid inhibit adipogenesis in 2T3-L1 cells through activation of the AMPK pathway. *Food and Chemical Toxicology*. 2013; 59:380-385.

KaoYH, Hipakka RA, Liao S. Modulation of obesity by green tea catechin. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1232-1234

Kaukua J, Pekkarinen T, Sane T, Muttajoki P. Health-related quality of life in obese outpatients losing weight with very low energy diet and behaviour

- modification; a 2y follow up study. *Int J Obes Related Metab disorder*. 2003; 27(10):1233-41
- Kim MJ Byun MW, Jang MS. Physiological and antibacterial activity of bamboo(*Sasa voreana* Nakai) leaves. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 1996;25:135-142
- Kim, YJ, Kim BH, Lee SY, Kim MS Park CS, Rhee MS, Lee KH, KimDS, Screening of Medicinal Plants for development of Functional Food Ingredient with Anti Obesity. *J Kor Soc Appl Biol Chem* 2006;49:221-226.
- Kovacs EMR, Westerterp-Plantenga MS, de Vries M. Effect of 2 week ingestion of (-) hydroxycitrate and (-)-hydroxycitrate combined with medium chain triglycerides on satiety and food intake. *Physiol Behav* 2001;74:543-549
- Kweon MH, Hwang HJ, Sung HC. Identification and antioxidant activity of novel chlorogenic acid derivatives from bamboo. *J Agric Food Chem* 2001;49(10):4646-4655
- Lee E CH Choi BK, Lee WC, Park CJ, Yaziro F, Kimura S. Effect on dietary protein levels, caffeine and green tea and body fat composition in Wistar rat. *J. Korean Soc Food Nutr* 1999;21:595-600
- Lee E. Effect of powdered pine needle on serum and liver lipid composition and antioxidative capacity in rats fed high oxidative fat, *J Korean Soc Food Nutr* 2003;32:925-930

National Institutes of Health Clinical Guideline on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes Res* 1998; 6 Suppl 2:518-209S.

National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity and health risk, *Arch Intern Med* 2000;160:898-904.

Pak HS, Park CY, Oh SW, Yoo HJ. Prevalence of obesity and metabolic syndromes in Korea Adults. *Obes Rev* 2008;9:104-7.

Ren M, Reilly RT, Cacchai N. Sasa health exerts a protective effect on Her2/NeuN mammary tumorigenesis. *Anticancer Res.* 2004; 24: 2879-2884

Rudeman, NB, Carling D, PrentkiD, Cacicedo JM, AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *J of Clinical investigation.* 2013; 123(7):2764-2772.

Shin MK, Han SH. Effect of methanol extracts from bamboo leaves extracts on lipid metabolism in rats fed high fat and high cholesterol diet. *Korean J Diet Culture.* 2002;17:30-36

Steinberg GR, Kemp BE. AMPK in Health and Disease. *Physiol Rev.* 2009;89:1025-1078.

Suter M, Reik U, Tuerk R, Schlattner U, Wallimann T, Neumann D: Dissecting the role of 5-AMP for allosteric stimulation, activation and deactivation of AMP activated protein kinases. *J Biol Chem* 2006; 281:32207-32216.

- Towler MC, Hardie DG. AMP activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. 2007. *Circ Res* 100:328-341.
- Westerterp-Plantenga MS, Kovac EMR. The paradox effect of (-) hydroxycitrate on energy intake regulation in humans. *Int J Obesity* 2002;24:S189-192.
- Woods A, Azzout-Marniche D, Forets M, Stein SC, Lemarchand P, Ferre O, Foufelle F, Carling D. Characterisation of the role of AMP activated gene expression using constitutively active and dominant negative forms of the kinase. *Mol Cell Biol*. 2000; 20:6702-6711.
- Yang JH, Lim HS and Heo YR. Sasa borealis leaves extract improves insulin resistance by modulating inflammatory cytokine secretion in high fat diet induced obese C57/BL6J mice. *Nutr Res Pract* 2010;4(2):99-105.
- Zhang BB, Zhou G, Li C. AMPK: an emerging drug target for diabetes and the metabolic syndrome. *Cell Metab*. 2009; 9:407-416.

ABSTRACT

Sasa queelpartensis Nakai extract's
anti-obesity properties
in Korean obese adults

(Directed by Prof. Hong Soo Lee, M.D. Ph.D.)

Sooa Kim, MD.

Department of Medicine

The Graduate School Ewha Womans University

Recently, interest in dietary phytochemicals with good potential for obesity treatment and prevention has been increasing. *Sasa queelpartensis* Nakai is an edible dwarf bamboo that belongs to the family Poaceae. Its

leaf extract shows anti-obesity properties from preclinical studies. This study is the first human clinical trial aiming at the assessment of anti-obesity property of *Sasa quelpaertensis* leaf extract.

This study is 12 week parallel, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial designed to evaluate the anti-obesity property and safety of *Sasa quelpaertensis* leaf extract in 90 Korean obese adults whose BMI were within 25kg/m² to 30kg/m². This study has been conducted at single center in Korea from Sep 2012 to Oct 2014. Ninety subjects have been randomized in a 1:1:1 fashion to placebo, low dose (1g/day) SQE treatment and high dose (2g/day) SQE treatment group. The primary endpoint was the fat mass change measured by fat CT after 12week treatment.

After 12 week treatment, mean waist circumferences were numerically different among treatment groups ($p=0.068$). Total abdominal fat mass measured by fat CT were marginally different among the treatment groups ($p=0.052$). Total cholesterol level difference among the arms were also marginally significant ($p=0.05$).

I also compared 1g/day SQE treated group to placebo group. After 12 weeks treatment, waist circumference were numerically lower in 1g/day

SQE treatment group compared to placebo group ($p=0.061$). Total abdominal fat mass measured by fat CT were also numerically lower in 1g/day SQE treatment group compared to the placebo group ($p=0.061$).

Sasa quealpaertensis extract (SQE) has shown the tendencies to reduce waist circumferences, total abdominal fat mass and triglyceride level in Korean adult obese people after 12-week treatment. SQE showed similar safety profile with placebo. This study was the first human clinical trial. It showed the consistent anti-obesity properties with preclinical data. I expect to confirm the significant anti-obesity property of SQE with long term clinical trials with bigger number of subjects based on these results in the future.

Keyword: *Sasa quealpaertensis* extract, anti- obesity property, AMP
activated protein kinase (AMPK)