

饑餓 및 人蔘成分의 血清 Ceruloplasmin 值에 미치는 影響*

啓明大學校 醫科大學 泌尿醫學教室

金 法 完

啓明大學校 醫科大學 生化學教室

郭 春 植

慶北大學校 醫科大學 生化學教室

曹 準 承

—Abstract—

Effect of Starvation and Ginseng on Serum Ceruloplasmin

Bub Wan Kim

Department of Urology, Keimyung University
School of Medicine, Taegu, Korea

Chun Sik Kwak

Department of Biochemistry, Keimyung University
School of Medicine, Taegu, Korea

Joon Seung Jo

Department of Biochemistry, Kyungpook National University
School of Medicine, Taegu, Korea

Effect of starvation and ginseng (methanol extract) administration on serum ceruloplasmin activities was studied in Sprague Dawley rat weighing 250 gm.

The body weight decreased linearly during starvation of 4 days regardless of ginseng administration.

Serum ceruloplasmin activities revealed 30%-decrease on the 2nd day of starvation but did not decreased in ginseng administrated group.

Serum ceruloplasmin activities were significantly decrease in starved condition and ginseng administration can inhibit this decrease.

緒 論

白質로서 1948年 Halmberg 및 Laurell¹⁾ 依례시
처음으로 哺乳動物의 血清에서 分離되어 命名된 것
이다. 이것은 電氣泳動像에서 α_2 -globulin 分割中에
Ceruloplasmin은 主로 肝에서 生合成되는 樣蛋白

發現되며 4%의 hexose, 2.7%의 hexosamine 및

* 본 논문은 1983년도 계명대학교 동산의료원 임상연구 보조비로 이루어졌음.
본 논문은 김법완의 석사학위 후보임.

2.8% neuraminic acid 등의 糖質과 0.32~0.34%의 銅을 가지며 그 分子量이 132,000 또는 151,000인 銅蛋白質로서 主로 肝에서 生合吸收되며 膽道을 通해서 排泄된다^[1~4]. 또한 ceruloplasmin은 血清銅의 95%에 해당하는 銅을 含有하고 있으나^[5,6] 이 銅은 銅 ion이나 다른 分子에 結合된 銅과는 交換되지 않기 때문에 ceruloplasmin은 銅輸送蛋白質(Cu⁺ transport protein)은 아니라고 한다^[5,6]. 또한 ceruloplasmin은 6~8 原子의 銅을 含有하며, 이 銅의 半은 1價銅(Cu⁺)ion이고 나머지 半은 2價銅(Cu²⁺)ion이다^[7].

Ceruloplasmin은 活化酵素豆자 鉄依存性 ferroxidase 라 하여^[8,9] 鐵의 吸管吸收의 轉運에서 2價鐵(Fe²⁺)을 3價鐵(Fe³⁺)로 活化시키는데 作用한다고 한다. 특히 血清 ceruloplasmin은 Wilson의 痘에 減少 된다는 것이 發見^[10]以來 다른 疾患과의 關係^[11~16] 및 銅代謝와의 關係^[17,18] 등에 관하여 많은 研究가 報告되었다. Wilson의 痘일 때는 新合成된 apo-ceruloplasmin 속으로 銅의 編入에 遺傳의 으로 缺陷이 있음이 分明하나 이것이 ceruloplasmin의 遺傳子에 异常이 있는 것인가 또는 이 ceruloplasmin 속으로 2價銅 ion의 編入過程에 缺陷이 있는지는 밝혀져 있지않다. 이 痘일 때는 肝에서 膽汁 속으로 銅의 排泄能이 障害되어, 肝, 腎, 腦 및 角膜 등에 銅의 蓄積이 일어나고 腦 및 肝의 機能障害가 나타나게 되며 이때 ceruloplasmin은 銅을 含有하지 못하기 때문에 血清銅의 濃度는 아주 떨어지게 되는 것으로 알려져 있다.

主로 肝에서 生成되는 이너한 ceruloplasmin의 活性이 鐵餓狀態下에서는 어떻게 變動하는지에 대한 調査報告는 아직 찾아 보지 못하였다. 動物이 鐵餓狀態로 되면 體內物質을 動員, 燃燒해서 energy를 획득해야 하는 緊迫한 環境에 놓이게 되어 髐內物質의 生合成은 케의 抑制되고 分解쪽으로 기울어지게 된다고 하여^[17,18] 이너한 相應하에의 代謝調節의 中樞를 이루는 器器는 肝과 腎이라고 한다^[19]. 鐵餓狀態는 主로 肝에서 生成되는 ceruloplasmin에 대해서도 어떠한 形狀을 미치리라 생자 되어 이것을 쥐를 使用하여 調査하였다.

한편 人蔘은 補血強狀劑로서 옛날부터 高貴한 民間生藥으로서 王子 漢方藥材로서 쓰여 왔었다. 그리고 朴 및 茶^[20], 李 및 茶^[21], 金 및 茶^[22], 郭 및 茶^[23], 등은 人蔘效能의 하나로서 髐內에서 物質代謝 生體의 恒常性를 維持하는 方向으로 調節하는 것 같다고 하였기에 人蔘을 投與하여 鐵餓狀態가 ceruloplasmin에 미치는 影響을 어느 程度 紓和할

수 있는가를 함께 調査하여 종미 있는 결과를 얻었기에 報告코자 한다.

材料 및 方法

動物 및 處置: 動物는 第一飼料工業株式會社의 飼料로써 4주이상 같은 조건으로 사육한 體重 약 250g 되는 Sprague-Dawley 종의 複雞性別를 사용하였으며 1群을 10마리로 하여, 生理的 食鹽水를 투여한, 對照群 1群, 人蔘抽出物을 투여한, 對照群 1群, 純食시키면서 1日 1回, 生理的 食鹽水를 투여하고 1日, 2日, 3日, 4日에 죽인群 總 4群, 純食시키면서 1日 1回 人蔘抽出물을 투여하고 1日, 2日, 3日, 4日에 죽인群 總 4群 등으로 나누어 실험에 사용하였다. 對照群에서의 生理的 食鹽水의 투여는 體重 100g 당 0.5ml 씩 죽이기 12時間前에 腹腔내에 注射하였고 人蔘抽出물을 투여한 對照群은 人蔘抽出물을 體重 100g 당 5mg 을 0.5ml의 生理的 食鹽水에 녹여서 역시 腹腔내로 注射하였다. 純食群과 純食을 시키면서 人蔘抽出물을 투여한 群에서의 生理的 食鹽水 또는 人蔘抽出物의 투여는 對照群에서와 같은 方法으로 죽이기 전 12時間에 각각 투여하였다. 血液의 採取는 ether 麻醉下에서 腹大動脈으로 부터 採血하였으며 採血한 血液은 遠深分離하여 血清을 얻고 끁 酵素活性 測定에 提供하였다. 人蔘成分의 抽出物은 錦山産 4年根白蔘을 가루로 만들고 10倍量의 methanol을 加하여 24時間 低温에서 抽出하고 여기에 ether를 加하여 생진 沈澱物을 分離하고 이것을 물에 녹여서 그 上清液을 冷凍乾燥시켰다. 이렇게 해서 얻은 黃白色의 人蔘抽出物을 冷藏庫에 保管하면서 使用量만큼 秤量해서 使用하였다.

Ceruloplasmin 測定: 血清 ceruloplasmin은 p-phenylenediamine의 ceruloplasmin에 의한 酸化速度를 比色하여 定量하는 Rabin 씨 法^[24]에 의하였다. 즉 長さ 1cm의 사각형 석영 cuvet를 사용하여 檢體 cuvet에 acetate buffer溶液(0.4M acetate buffer PH5.5) 8.0mL와 0.5g/100mL p-phenylenediamine液 1.0mL 넣어 混合한다. 對照 cuvet에는 이 두 溶液과 0.5g/100mL sodium azide溶液을 1.0mL 넣어 混合한 다음 이 두 cuvet에 血清을 0.1mL 씩 넣어서 37°C 恒溫槽에서 30分間 放置되어 檢體 cuvet에만 0.5g/100mL sodium azide液 1.0mL를 넣어서 混合하고 4°C에서 正確히 30分간 放置해 530nm 波長에서 그 吸光度를 測定하였으며 一定量의 Sigma 社 제품의 酵素表準液을 사용하여 測定한 吸光度를 表準으로 하여 比例法으로 그量

을 算出하였다.

成績

動物을 絶食시켰을 때의 體重減少를 調査한 結果는 表 1과 같았다. 體重이 250g 前後되는 鼠를 4日間 絶食시키는 동안 그 體重減少는 人蔘을 投與하지 않은 群과 人蔘을 投與한 群間に 別다른 差異가

없었으며, 絶食으로 因하여 1日에 約 10%의 體重이 減少되었다.

動物을 絶食시킨 後 人蔘을 投與한 群과 人蔘을 投與하지 않은 群의 血清 ceruloplasmin 値의 變化를 調査한 結果는 表 2와 같았다. 血清 ceruloplasmin 値는 絶食시킨 2日째부터 約 30%나 減少된 낮은 値를 維持하였으며, 人蔘을 投與한 群에는 이러한 減少를 보이지 않았다.

Table. 1. Daily variation of body weight after fasting in rats treated with and without Ginseng extract

Group	Day(s)	0	1	2	3	4
Saline		250±5*	232±6	214±10	195±21	183±18
Ginseng		250±6	236±5	212±11	198±20	180±16

The data are expressed as mean ± standard deviation with 10 rats in each group. 5mg per 100g body weight of ginseng extract in 0.5ml saline solution was administered daily to the ginseng group for 4 days and the saline group received the same amount of saline solution.

* gram

Table. 2. Daily variation of serum ceruloplasmin after fasting in rats treated with and without Ginseng extract

Group	Day(s)	0	1	2	3	4
Saline		34.6±6.1*	35.7±6.7	22.8±8.2	23.2±8.6	23.6±8.8
Ginseng		37.9±5.8	36.8±7.1	39.6±7.8	36.9±7.1	37.3±7.6

The data are expressed as mean ± standard deviation with 10 rats in each group. Ginseng extract was administered to the ginseng group by the same procedure as described in table 1.
* mg/100ml

考 察

本研究 結果에 의하면 鼠를 4日間 絶食시키는 동안 體重은 거의 直線的으로 減少되었으며, 여기에 人蔘을 投與해도 體重減少를 막지 못하였다고 한다. 動物은 優餓狀態가 되면 體內物質을 動員燃燒하기必要한 energy 를 製作하기 때문에 自然히 體重減少가 招來되어 體內에서는 細胞性分의 生合成이 抑制되고 反對로 energy 生産을 위하여 物質의 分解 및 酸化 등으로 代謝가 가속화 된다고 볼 수 있다. 이때 體內에서는 物質動員은 乎先의으로 各組織에 蓄積되어 있는 glycogen 과 脂肪組織으로부터 脂肪動員이 일어나고 이어 筋肉에서의 蛋白質分解가 일어나게 되며 筋肉消費가 그 重量의 3分의 1乃至 2분의 1에 到達하면 그 個體는 死亡한다^{17~19)}. 人蔘의 投與는 絶食으로 因한 體重減少에 影響이 없는 것으로 보아 人蔘은 energy 源으로 利用 못할 뿐만 아니라 絶食時의 體力消耗를

마지 못한다고 하였으며, 人蔘이 energy 源으로 利用되더라도 本實驗에서의 投與量이 體重 100g當 5mg라는 少量이니 energy 所要에는 도움이 못되는 것으로 생각된다.

血清 ceruloplasmin 値는 優餓狀態 때는 減少되어 絶食 2日째부터 約 30%나 低下된 낮은 値를 보였으나 人蔘을 投與한 群에서는 이러한 減少現象을 나타내지 않았다. 血清 ceruloplasmin 은 主로 肝에서 生合成되어^{20,21)} 血清으로 내보내지는 糖蛋白質로서 血清銅의 約 95%를 含有하고 있어 처음엔 銅輸送蛋白質이라고 생각되었으나 ferroxidase로 鐵의 腹管吸收에 關與하는 것으로 보고 있다. ceruloplasmin 은 膽管閉塞時에도 增加되며^{15,22)} 또한 郭 및 曹²³⁾는 肝葉을 部分切除해도 血清 ceruloplasmin 値는 上昇되었다고 하여 이러한 ceruloplasmin 値의 血中增加는 肝에서의 이의 生成이亢進된데 基因한다고 했다. 이와 같이 ceruloplasmin 은 境遇에 따라서는 그 生成이 增加되기도 하나 本研究에서와 같이 優餓狀態 때는 血中值의 減少로 보아

肝에서의 그生成이 低下된다고 하겠다. 動物의 饑餓狀態로 되면 體內여서 構成物質의 生合成이 低下됨에 따라 ceruloplasmin의 生成이 低下되어진 것으로 볼 수 있으며 또한 ceruloplasmin의 ferroxidase 만의 機能뿐이라고 보면 絶食으로 鐵의 腸管吸收도 없으나 ferroxidase의 必要度가 減少되고 따라서 이의 生成이 抑制되는 것으로도 생파된다. 그러나 人蔘의 投與로써 絶食으로 因한 ceruloplasmin의 低下가 일어나지 않는 것으로 보아 確實히 人蔘은 絶食으로 因한 體力의 朝化를 防止하는 効力이 있다고 하겠다.

人蔘은 補血強狀劑 또는 痘後回復을 위한 補藥으로서 오랜 옛날부터 쓰여지면서 經驗의으로 그 効果는 認定되고 있으려²⁷⁾, 또한 人蔘의 藥理作用²⁸⁾이나 이의 効果成分 등에 關해가 많은 研究가 되어 왔었고^{29~23, 29~33)} 또 進行中인 것으로 안다. 그리고 人蔘이 生物의 모든 反應을 有利한 方향으로 作用시켜 生體의 恒常性을 維持하하는 効能이 있다고 보고 있으므로^{20~23)} 本研究 結果로 보아 人蔘은 絶食으로 因해 體力의 弱化를 일어나는 ceruloplasmin의 減少를 防止하고 이것을 正常值로 維持하라는 効力이 있다고 하겠다.

要 約

人蔘은 投與한 雌과 投與하지 않는 群의 血清 ceruloplasmin 值의 變動如何를 알아보기 위하여 體重 250g 前後의 一定한 條件에 飼育한 흰쥐를 使用하여 調査하였다.

動物을 4日間 絶食시키는 동안 人蔘抽出物을 投與한 群이나 投與하지 않는 群間に 別다른 差異없이 그 體重은 거의 直線的으로 減少되었다.

血清 ceruloplasmin은 人蔘을 投與하지 않는 群에서 絶食시킨 2日째부터 約 30%나 減少된 낮은 值를 보였으나, 人蔘을 投與한 群에서는 이러한 減少는 나타내지 않는다.

이상의 結果로 보아 ceruloplasmin은 饑餓狀態 때에는 顯著하게 그生成이 低下되고, 人蔘은 이 低下를 制止하는 効果가 있다고 할 수 있다.

參 考 文 獻

1. Holmberg, C.G., and Laurell, C.G.: Investigation in serum copper. II. Isolation of the copper containing protein and description of serum of its properties. *Acta Chem. Scand.*, 2: 550—558, 1948.
2. Keltz, A.: Some physicochemical studies on human ceruloplasmin. *Fed. Proc.*, 18: 258—264, 1969.
3. Scheinberg, I. H., and Sternlieb, I.: Copper metabolism. *Pharmacol. Rev.*, 12: 355—364, 1960.
4. Gitlin, D., Hughes, W.L., and Janeway, C.A.: Absorption and excretion of copper in mice. *Nature*, 138: 150—157, 1960.
5. Sternlieb, I., Morell, A.G., Tucker, W. D., Green, W.W., and Scheinberg, I.H.: The incorporation of copper in ceruloplasmin in vivo; studies with Cu⁶⁴ and Cu⁶⁷. *J. Clin. Invest.*, 40: 1834—1840, 1961.
6. Sternlieb, I., Morell, A.G., and Scheinberg, I.H.: The uniqueness of ceruloplasmin in the study of plasma protein synthesis. *Trans. Assoc. Am. Physicians*, 75: 288—295, 1962.
7. Martin, D.W., Mayes, P.A., and Rodwell, V.W.: Harper's review of biochemistry, 18ed, P. 559, Lange Med. Publications, California, 1981., p.559.
8. Ryden, L., and Bjork, I.: Reinvestigation of some physicochemical properties of human ceruloplasmin (ferroxidase). *Biochemistry*, 15: 3411—3417, 1976.
9. Osaki, S., Johnson, D.A., and Frieden, E.: The possible significance of the ferrous oxidase activity of ceruloplasmin in normal human serum. *J. Biol. Chem.*, 241: 2746—2751, 1966.
10. Scheinberg, I.H., and Gitlin, D.: Deficiency of ceruloplasmin in patients with hepatolenticular degeneration. *Science*, (1), 6: 484—485, 1952.
11. Ventura, E., Zeneroll, M.L., and Calandra, S.: Serum ceruloplasmin in liver cirrhosis. *Gastroenterologia*, 107: 360—364, 1967.
12. Pineda, E.P., Ravin, H.A., and Rutenberg, A.M.: Serum ceruloplasmin in obstructive jaundice and other disease. *Gastroenterology*, 43: 266—275, 1962.
13. Hauftova, D., Slavicek, J., and Knova, V.: Serum ceruloplasmin in acute viral

- hepatitis. *Acta Univ. Palack, Olomouc. Fac. Med.*, 40: 193-199, 1966.
14. 宋元普：肝硬變症外 2,3 病患의 血清內 ceruloplasmin activity 變動에 關하여. 釜山醫大雜誌, 12: 19-25, 1964.
15. 李春植, 朴成大, 曺準承: 朮吸虫症에 關하여 血清 ceruloplasmin 活性度에 關하여. 廣北醫大雜誌, 12: 219-227, 1971.
16. 劉子錫, 柳處烈: 各種 肝疾患에 關하여 血清 ceruloplasmin の 診斷的 意義에 關하여. 廣北醫大雜誌, 15: 155-164.
17. Saudek, C. D., and Felig, P.: The metabolic events of starvation. *Am. J. Med.*, 60: 117-126, 1976.
18. Cahill, G. F.: Starvation in man. *New Engl. J. Med.*, 282: 668-673, 1970.
19. Owen, O. E., Felig, P., Morgan, A. P., Wahren, J., and Cahill, G. F.: Liver and kidney metabolism during prolonged starvation. *J. Clin. Invest.*, 48: 574-583, 1969.
20. 朴聖鎬, 曹準承: 人蔘成分의 糖代謝에 及ぼす 影響. 廣北醫大雜誌, 18: 158-165, 1977.
21. 李正範, 曹準承: 人蔘成分의 amino 酸代謝에 及ぼす 影響. 廣北醫大雜誌, 18: 12-18, 1977.
22. 金善浩, 金允中: glucose-¹⁴C 및 amino acid mixture-¹⁴C 가 肝臟에 關する 蛋白質에 的 影響에 關한 研究. 韓國醫學會誌, 12: 129-135, 1979.
23. 郭再濤, 曹準承: 脂肪組織에 關하여 glucose-¹⁴C 의 脂質에 的 缸入에 關한 人蔘成分의 影響. 廣北醫大雜誌, 21: 506-511, 1980.
24. Ravin, H. A.: An improved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmin. *J. Lab. Clin. Med.*, 58: 61-66, 1961.
25. 郭春植, 金聲均: 肝硬化시 總輸膽管 並는 部分 膽管을 結繫製을 關하여 血清 ceruloplasmin 濃度의 變動에 關하여. 大韓醫學協會誌, 18: 521-527, 1975.
26. 朴允植, 金允中: 胃部肿瘤 治療 환 與에 關하여 肝臟 ceruloplasmin 的 異常변동. 韓國醫學會誌, 9: 205-214, 1976.
27. Bae, H. W.: Korean ginseng. Korean Ginseng Research Inst., Seoul, Korea, 1979.
28. 洪思岳, 林定圭, 朴贊雄, 車仁燦: 人蔘의 藥理. 高麗人蔘學會誌, 3: 66-93, 1979.
29. Proceedings of the 3rd International ginseng symposium, ed. by Korea Ginseng Research Inst., Seoul, 1980.
30. Proceedings of the 2nd international ginseng symposium, ed. by Korea Ginseng Research Inst., Seoul, 1978.
31. Proceedings of the international ginseng symposium, Korea Ginseng Research Inst., Seoul, 1974.
32. Symposium of gerontology lugano; the proceedings of ginseng, ed. by Korea Ginseng Research Inst., Seoul, 1976.
33. Abstracts of Korea Ginseng studies (1967-1975), ed. by Korea Ginseng Research Inst. Seoul, 1975.