

## KI-180과 KI-188 칼슘조성물이 어린쥐의 성장발육에 미치는 영향

박승만 · 성기승<sup>1</sup> · 이종석<sup>2</sup> · 이우환<sup>2</sup> · 한찬규<sup>1,\*</sup>  
하이키키의원, <sup>1</sup>한국식품연구원, <sup>2</sup>강원대학교 식품생명공학과

### Effects of the KI-180 and KI-188 Calcium Formulae on the Growth and Development of Rats

Seung-Man Park, Ki-Seung Seong<sup>1</sup>, Jong-Seok Lee<sup>2</sup>, Ok-Hwan Lee<sup>2</sup>, and Chan-Kyu Han<sup>2,\*</sup>

High Ki Growth Clinic

<sup>1</sup>Korea Food Research Institute

<sup>2</sup>Department of Food Science and Biotechnology, Kangwon National University

**Abstract** Herbs have active components that promote the growth rate of both animals and human. The KI-180 and KI-188 calcium food formulae contain *Acanthopanax cortex*, *Bombysis corpus* and *hoelen*, seaweed calcium, chlorella extract, spirulina, colostrum powder, and other natural and functional components. We evaluated the growth-promoting effects of these formulae by analyzing the weight, femur and backbone, alkaline phosphatase, osteocalcin, testosterone, insulin-like growth factor (IGF)-1, and IGF binding protein-3 (IGFBP-3) of growing rats. Growing rats administered with KI-180 and KI-188 calcium showed the increase of body weight, body length, and femur weight and length of growing rats. In addition, administration of KI-180 and KI-188 calcium increased the alkaline phosphatase activity, the levels of osteocalcin and the growth hormones IGF-1 and IGFBP-3 of growing rats. The impact of KI-180 and KI-188 calcium on the physical development of growing rats suggests that the incorporation of these food formulae in the diets of growing children may promote the physical development.

**Keywords:** KI-180, growth hormone, IGF-1, IGFBP-3

## 서 론

골조직은 여러 종류의 세포들로 구성되어 있으며 성장이 끝난 후에도 계속적인 골개조(bone remodeling)가 이루어지는 조직이다. 골개조 과정은 파골세포에 의한 골흡수와 뒤이은 조골세포에 의한 골형성 과정에 의해 일어나며 이를 통해 정상적인 골조직의 양이 유지되고 있다. 뼈의 길이성장은 장골 말단에 있는 성장판의 증식으로 인하여 일어나며 이는 신장의 증가를 일으키게 된다(1). 골형성 마커는 alkaline phosphatase (ALP)와 osteocalcin이 알려져 있으며, 그중 ALP는 유골형성과 무기질화에 중요한 역할을 하는 효소이다. 뼈 특이적 ALP는 골형성을 촉진하는 기능을 가지며, 골아세포 활성도의 마커로 잘 알려져 있다(2,3). 한편, 뇌하수체에서 분비되는 성장호르몬은 세포의 성장뿐만 아니라, 단백질생성과 지방분해 촉진, 포유동물의 젖분비 촉진 등 다양한 생리작용을 하며 사람의 키 성장과 같이 팔, 다리의 길이가 길어지는 것도 성장호르몬의 작용에 의해서 이루어진다(4). 뇌하수체에서 성장호르몬이 분비가 되면, 이것은 간이나 다른 조직으로 이동하여 각 장기와 조직의 성장 및 기능

에 관여하게 되는데, 특히 간에서 성장호르몬은 IGF-1으로 전환이 되어 다시 혈액을 통해 각 기관과 조직으로 이동하게 된다. 따라서 성장호르몬 분비뿐만 아니라 IGF-1의 분비 또한 성장과 밀접한 관계를 가지고 있다고 할 수 있다(5). IGF는 인슐린과 유사한 구조를 갖고 있는 7.5 kDa의 single chain polypeptide로서 insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)과 함께 강력한 분열촉진물질(mitogen)로서 세포의 증식과 분화를 유도하고 성장과 발달을 촉진시키는 역할과 성장호르몬, 인슐린, 영양상태, 특히 단백질 결핍 등의 조절하에 간과 여러 말초조직에서 생성되어 연골조직에 작용하여 성장을 자극하며, 주로 출생 후 정상적인 성장 및 발달에 중심적인 역할을 한다고 알려져 있다(6-8). 실제로 IGF-1과 IGFBP-3의 농도가 낮은 아이는 키가 작은 반면, 키가 큰 아이는 IGF-1과 IGFBP-3의 혈액내 농도가 높은 것으로 관찰되었다(9).

최근 성장 호르몬 투여의 부작용을 감소시키고 외과적 수술보다는 안전하게 성장을 유도하는 방법으로 천연물을 섭취함으로써 성장호르몬의 분비를 촉진하여 궁극적으로 키 성장을 유도할 수 있는 천연물 탐색이 이루어지고 있다(4,10). 이에 관련된 연구로 구척 및 속단 추출물의 섭취가 흰쥐 성장판의 BMP-2 발현을 촉진시켜 골 길이의 성장에 유효하다고 보고되었다(11). 또한, 녹중탕 식이로 이상적으로 장기가 비대해지거나 억제됨 없이 정상적 발육이 이루어졌다고 보고되었으며(12), 가시오가피 추출물 섭취가 성장기 흰쥐의 골 길이성장 및 IGF-1의 분비를 촉진시킨 것으로 보고되었다(13,14). Jung 등(15)은 인동추출물이 흰쥐 뇌하수체 세포의 성장호르몬 유발을 촉진하는 것으로 보고하였고, 또

\*Corresponding author: Chan-Kyu Han, Korea Food Research Institute, Seongnam, Gyeonggi 463-746, Korea  
Tel: 82-31-780-9236  
Fax: 82-31-780-9237  
E-mail: ckhan@kfri.re.kr  
Received November 6, 2013; revised January 29, 2014;  
accepted February 4, 2014

한 Ra 등(10)이 오가피와 인진숙 추출물이 성장호르몬과 IGF-1의 분비를 촉진하는 것으로 보고한 바 있어 천연물질의 섭취가 성장촉진에 긍정적인 요인으로 작용할 수 있음을 시사하고 있다. 특히 성장호르몬 체제와는 다르게 경구투여가 가능하며 자연에 존재하는 것이라 합성체제와는 다르게 내성이 생기지 않는다는 장점이 있다(10-15).

전보에 의하면 임상에서 사용하는 한약복합제제 활혈성장산의 일부 한약재 성분엔 미네랄 성분을 추가한 한방성장촉진제 KC101가 어린 쥐를 대상으로 성장기 동안 성장발육에 미치는 영향을 시험한 결과 어린쥐에 성장발육에 다소 영향을 미치는 것으로 평가되었다(16). 이에 본 연구에서는 KC101 성분엔 발육부진 증상 개선 효과가 있는 오가피, 속단, 오미자, 복분자, 백강잠 등 또는 오가피산, 녹용사근환, 산약, 백강잠, 두충 등을 추가하여 새로운 조성의 복합제제 KI-188 칼슘과 KI-180을 제조하고 각 조성물이 성장발육에 미치는 영향을 조사하였다. 따라서, 본 연구에서는 KI-188 칼슘과 KI-180 조성물이 성장발육에 미치는 효과를 평가하기 위하여 어린 쥐를 대상으로 신체계측지표로서 체장과 등뼈, 대퇴골의 길이와 무게, 생화학 지표로서 혈구세포(complete blood count), 골형성능(ALP, osteocalcin)과 성장호르몬(IGF-1, IGFBP-3) 등에 미치는 영향을 조사하였다.

## 재료 및 방법

### 실험재료

본 실험에 사용된 성장촉진조성물로 개발한 KI-188 칼슘 조성물은 천연 식물성원료의 추출물과 조류식품인 클로렐라추출물(chlorella growth factor; CGF, Daesang Co., Seoul, Korea) 1%, 스피루리나(E.S Biotech Co., Seoul, Korea) 1%, 해조칼슘(Celtic Sea Minerals Co., Cork, Ireland) 31.5%, 비타민효보 2.1%, 초유분말(goodhealth, Auckland, New Zealand) 3% 및 기능성 생약성분으로 오가피, 속단, 오미자, 복분자, 백강잠 등이 함유되어 있어 성장기 어린이를 위한 영양보충용 특수영양식품으로 이용할 수 있을 것으로 사료된다. KI-180 조성물은 동의보감에 의하면 발육부진으로 인한 증상에 사용하였다는 오가피산과 녹용사근환을 처방하였고, 천연물 원료인 산약, 백강잠, 두충 등을 추가하여 뼈가 자라는 성장기 어린이를 위한 천연물 신약개발에 필요한 신물질로 이용할 수 있을 것이라 사료된다.

### 실험동물 및 실험설계

본 실험에서는 한림실험동물연구소로부터 구입한 생후 3주령된 Sprague-Dawley (SD)계 수컷 흰쥐를 사용하였다. 평균체중이 60±5 g의 흰쥐를 대상으로 KI-188 칼슘과 KI-180 조성물이 성장발육에 미치는 영향을 3주 동안 시험하였다. 처리군은 KI-188 칼슘과 KI-180 및 대조군으로 하였다. 실험식은 AIN-diet를 기본 식이로 하였다. KI-188 칼슘과 KI-180 조성물의 첨가수준은 초등학교 6학년 남학생을 기준(체중 36 kg, 1일 3회 섭취, 1회 섭취량

100 mL, 총 섭취량 300 mL, 체중 대비 0.83%)으로 사료배합과 시험결과와의 원만한 도출을 위하여 2.5%(w/w)로 약 3배 증량하여 시험사료를 제조하였다. 대조군(control)은 KI-180 조성물을 첨가하지 않은 순수한 흰쥐사료(AIN-diet)로 하였다. 공시동물은 각각의 처리군당 각각 14마리씩 배치하였고, 사육조건은 실내온도 25°C, 상대습도 50%, 일조시간(light/dark)은 12시간으로 유지시키며 clean animal rack 내에서 사육하였다. 실험식이의 일반성분은 Table 1과 같다.

### 체중, 식이섭취량 및 성장지표의 측정

실험기간 동안 사료섭취량(diet intake)은 매일 사료를 급여한 후 그 다음날 같은 시간에 남은 사료량을 측정하여 사료섭취량을 계산하였으며, 실험쥐의 증체량(body weight gain)은 1주 간격을 두고 체중을 측정하였다. 체장(body length)은 미리 실험테이블 위에 줄자를 고정시킨 후 흰쥐를 ethyl ether로 마취시킨 다음 코끝에서부터 꼬리 끝부분까지를 측정하였고, 등뼈의 길이(backbone length)는 마취시킨 흰쥐의 흉추로부터 천추까지를 caliper(Lion, Melbourne, Australia)로 측정하였다. 대퇴골의 무게(femur wet weight)는 실험종료시 오른쪽 대퇴부를 발골하여 근육을 제거하고 습중량을 측정하였으며, 대퇴골의 길이(femur length)는 caliper를 이용하여 측정하였다.

### 장기무게 측정

장기무게를 조사하기 위하여 실험종료시 혈액채취를 마친 후 해부하여 간장(liver), 신장(kidney), 비장(spleen), 고환(testis)을 분리적출하여 생리식염수로 세척한 후 거저로 혈액, 체액 및 수분을 제거한 후, 실험 중량을 측정하였다.

### 혈액성분 분석

혈액성분을 조사하기 위하여 실험쥐는 실험종료시 ethyl ether로 마취한 다음 심장에서 채혈하였다. 혈청에서 혈당, 콜레스테롤, 중성지방, 칼슘 등을 자동화학분석기 ADVIA 1650 (Bayer, Tarrytown, NY, USA)로 측정하였으며(17), 혈구세포(complete blood count)는 통상적인 임상병리실험 방법에 준하여 자동혈구분석기 XE2100D (Sysmex Co., Kobe, Japan)를 이용하여 분석하였다(17). 혈중 ALP활성은 kit를 사용하여 효소비색법(enzymatic colorimetric method)으로 분석하였고(18), testosterone 농도는 방사면역측정법(radio-immunoassay, RIA)을 이용해서 측정하였으며, osteocalcin, IGF-1, IGFBP-3 농도는 면역방사정량법(immune radiometric assay, IRMA)으로 분석하였다(16).

### 통계분석

모든 실험결과는 SAS프로그램(Version 8.01, SAS Institute, Cary, NC, USA)를 이용하여 각 실험군의 평균과 표준편차를 계산하였다. Duncan's multiple range test로 5% 수준에서 처리군간의 유의성을 검증하였다.

Table 1. Proximate compositions of the experimental diets

Group	Proximate analysis (%)				
	Moisture	Crude ash	Crude protein	Crude fat	Crude fiber
KI-188 calcium	12.62±0.74	8.27±0.09	19.86±0.43	9.82±0.81	3.76±0.17
KI-180	12.28±1.37	8.27±0.08	20.05±0.34	9.61±0.55	4.13±0.32
Control	12.39±0.21	8.59±0.58	21.02±0.86	4.45±0.05	3.95±0.47

## 결과 및 고찰

### 증체량, 식이섭취량 및 장기무게

KI-188 칼슘과 KI-180 조성물을 투여한 후 시험기간(3주) 동안 증체량과 식이섭취량은 Table 2와 같다. 시험기간 중 총 증체량은 KI-188 칼슘과 KI-180 식이군이 각각 167.8, 179.3 g으로 대조군의 157.1 g에 비해 각각 10.7, 22.2 g 더 많았고, 일당 증체량은 각각 8.39, 8.76 g으로 대조군(7.86 g)에 비해 각각 6.7, 11.4% 더 많았다. 식이섭취량은 KI-180 식이군이 26.1 g으로 다른 두 군보다 통계적으로 많았다( $p<0.05$ ). 한편, 시험종료일에 흰쥐를 희생시키고 장기무게를 측정하여 체중 100 g당 무게로 환산한 무게는 Table 2과 같이 간장, 신장, 비장 및 정소무게는 시험물질 투여군과 대조군 간에 통계적인 차이는 없었다. 이와 유사하게 한약재료에 천연추출물을 보강한 KC101은 체중과 일당 체중 증가량 및 식이섭취량을 증가시켰다(16). Ra 등(10)은 생약추출물을 섭취한 어류와 비육돈에서 체중이 대조군과 비교하여 유의적으로 증가함을 관찰하였다고 보고하였다. 한편, Lee 등(19)은 동물실험에서 인삼박을 기준으로 한 식이군은 대조군(casein 단백질 14% 식이군)에 비하여 체중 증가량, 식이효율, 장기중량 및 체성분의 함량에서 그 영양효과가 미비하였으며, 인삼박의 단백질을 사료나 식품재료로서 이용하기 위해서는 제한 아미노산 뿐만 아니라 다른 양질의 단백질원과 혼합하여 평가할 필요가 있다고 고찰하였다. Graham 등(20)은 단백질의 소화흡수율과 식이성 단백질의 체 단백질로의 합성율은 식이의 단백질 함량과 필수아미노산의 함량 및 조성 비율에 따라 다르다고, Snyderman 등(21)은 비필수 질소원의 보충도 단백질 보유율을 향상시킨다고 하였다. KI-188 칼슘과 KI-180 조성물은 한약재료에 칼슘과 천연 단백질 클로렐라 성장인자(CGF), 스프루리나, 초유분말을 첨가한 것으로 이러한 한약으로 보충할 수 없는 단백질이 어린쥐의 성장에 긍정적인 영향을 미쳤을 것이라 사료된다(16).

### 체장과 대퇴골

KI-188 칼슘과 KI-180 조성물을 투여한 후 시험기간(3주) 종료

후 측정된 체장과 등뼈길이 및 대퇴골길이는 Table 3와 같다. 체장(body length)은 시험물질 투여군이 대조군 보다 통계적인 차이가 있는 것으로 나타났다. 즉 KI-188 칼슘과 KI-180 식이군이 대조군 보다 체장이 평균 3.5 mm 더 길었고, 꼬리길이(tail length)는 KI-188 칼슘 식이군이 대조군 보다 평균 10.9 mm 더 길었던 반면, 등뼈길이(backbone length)는 KI-188 칼슘 식이군 보다 KI-180 식이군과 대조군이 통계적으로 더 긴 것으로 나타났다. 대퇴골의 무게(femur wet weight)는 KI-188 칼슘과 KI-180 식이군이 대조군 보다 약 12% 더 무거웠고, 대퇴골의 길이(femur length)는 KI-188 칼슘과 KI-180 식이군이 대조군 보다 약 3.3% 더 긴 것으로 나타났다( $p<0.05$ ). 따라서, 이상의 결과에서 KI-188 칼슘과 KI-180 식이군은 전반적으로 대조군에 비하여 어린쥐의 신장과 대퇴골 길이의 성장이 촉진된 것으로 관찰되었다. Gehring과 Graw (22)은 대퇴골의 길이와 신장 간에는 양의 상관관계가 있다고 보고한 바 있으며, 본 연구에서도 실험동물의 신장측정 결과와 대퇴골의 길이측정의 결과가 모두 식이실험군이 대조군에 비하여 유의적으로 증가하는 것으로 관찰되었다. 영양소의 섭취와 골대사 및 성장발육과 관련한 연구에서 보충 영양식 및 천연물질의 섭취는 골밀도에 긍정적인 영향을 주며, 항산화 기능을 갖는 다양한 phytonutrient의 섭취로 뼈의 항산화능을 향상시켜 골밀도 감소를 예방하고 골다공증을 예방하는 등의 성장 및 골대사에 긍정적인 효과를 가져올 수 있다고 보고되었다(23-25).

### 혈청생화학치와 혈구세포

시험기간 종료후 측정된 혈청생화학치(haematochemicals)중 혈당(glucose), 총 콜레스테롤(TC)과 중성지방(triglyceride) 함량은 실험군간 차이가 없었고, 칼슘(calcium) 함량은 대조군이 KI-188 칼슘 식이군 보다 유의하게 높았다( $p<0.05$ ) (Table 4). 혈구세포(complete blood count)중 백혈구(WBC)와 혈소판(platelet)은 차이가 없었고, 적혈구(RBC)는 대조군이 KI-188 칼슘과 KI-180 식이군 보다 높았다( $p<0.05$ ). 혈색소(hemoglobin)는 헤모글로빈 측정검사로서 빈혈 등 혈액질환의 screening방법인데 본 시험에서 혈색소와 헤마토크릿치(hematocrit)는 대조군이 실험군 보다 유의

**Table 2. Effects of KI-188 calcium and KI-180 formulations on the body weight gain, the diet intake, and the intestinal organ weight during the growth**

Group	Initial BW <sup>1)</sup> (g)	Final BW (g)	BW gain (g)		Diet intake (g/day)	Organ (g/100 g BW)			
			Total gain	Daily gain		Liver	Kidney	Spleen	Testis
KI-188 calcium	60.7±3.62 <sup>ns</sup>	228.6±5.60 <sup>b</sup>	167.8±4.60 <sup>b</sup>	8.39±0.23 <sup>ab</sup>	24.68±0.98 <sup>b</sup>	4.71±0.29 <sup>ns</sup>	0.46±0.03 <sup>ns</sup>	0.31±0.06 <sup>ns</sup>	0.44±0.04 <sup>ns</sup>
KI-180	61.2±2.07	240.4±9.98 <sup>a</sup>	179.3±9.38 <sup>a</sup>	8.76±0.47 <sup>a</sup>	26.11±1.13 <sup>a</sup>	4.78±0.21	0.45±0.05	0.32±0.04	0.42±0.05
Control	58.9±3.02	216.0±11.0 <sup>c</sup>	157.1±9.90 <sup>c</sup>	7.86±0.50 <sup>b</sup>	23.13±1.14 <sup>b</sup>	4.68±0.23	0.44±0.03	0.30±0.04	0.46±0.04

Values are mean±SD (n=14).

Numbers with different superscript letters indicate statistically significant differences among groups at  $p<0.05$ .

<sup>1)</sup>BW, body weight

<sup>ns</sup>Not significant

**Table 3. Effects of KI-188 calcium and KI-180 formulations on the growth of body and femur length during the growth**

Group	Body length (mm)	Tail length (mm)	Backbone length (mm)	Femur	
				Wet weight (g)	Length (mm)
KI-188 calcium	211.0±3.66 <sup>a</sup>	167.0±6.07 <sup>a</sup>	127.9±3.87 <sup>b</sup>	0.640±0.030 <sup>a</sup>	30.57±0.71 <sup>a</sup>
KI-180	210.9±1.13 <sup>a</sup>	162.3±5.47 <sup>ab</sup>	131.1±3.98 <sup>a</sup>	0.645±0.068 <sup>a</sup>	30.77±0.65 <sup>a</sup>
Control	207.4±5.10 <sup>b</sup>	156.1±4.09 <sup>b</sup>	130.6±4.93 <sup>a</sup>	0.576±0.049 <sup>b</sup>	29.68±0.56 <sup>b</sup>

Values are mean±SD (n=14).

Numbers with different superscript letters indicate statistically significant differences among groups at  $p<0.05$ .

<sup>ns</sup>Not significant

**Table 4. Effects of KI-188 calcium and KI-180 formulations on the hematochemicals and hematological values during the growth**

Group	Hematochemicals (mg/dL)				Complete blood count				
	Glucose	TC <sup>1)</sup>	Triglyceride	Calcium	WBC <sup>2)</sup> ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	RBC <sup>3)</sup> ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ )	Hemoglobin (g/dL)	Hematocrit (%)	Platelet ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )
KI-188 calcium	133.57±6.69 <sup>ns</sup>	84.57±6.82 <sup>ns</sup>	120.79±37.21 <sup>ns</sup>	11.48±0.24 <sup>b</sup>	10.73±2.46 <sup>ns</sup>	5.99±0.28 <sup>b</sup>	13.01±0.47 <sup>b</sup>	41.01±1.51 <sup>b</sup>	743.29±76.13 <sup>ns</sup>
KI-180	136.64±7.90	88.07±5.88	137.29±45.64	11.69±0.32 <sup>ab</sup>	9.24±1.92	6.03±0.23 <sup>b</sup>	13.05±0.38 <sup>b</sup>	41.06±1.24 <sup>b</sup>	700.36±72.06
Control	134.92±19.24	84.38±9.78	140.46±61.13	11.87±0.32 <sup>a</sup>	10.07±2.16	6.31±0.25 <sup>a</sup>	13.85±0.51 <sup>a</sup>	43.20±1.55 <sup>a</sup>	751.46±70.05

Values are mean±SD (n=14).

Numbers with different superscript letters indicate statistically significant differences among groups at  $p<0.05$ .

<sup>1)</sup>TC, total cholesterol; <sup>2)</sup>WBC, white blood cell; <sup>3)</sup>RBC, red blood cell

<sup>ns</sup>Not significant

하게 높았다( $p<0.05$ ). 본 실험에서 관찰된 백혈구와 적혈구수는 각각  $9.24-10.73 \times 10^3$  그리고  $5.99-6.31 \times 10^6$  수준으로 일반적으로 SD계 흰쥐의 백혈구와 적혈구는 각각  $6.30-12.7 \times 10^3$ 과  $6.21-8.45 \times 10^6$ 정도의 수준이었다는 보고를 고려해 볼 때 본 연구에서 관찰된 백혈구와 적혈구는 정상 범주에 있었음을 알 수 있었다(26). 그리고 이 밖의 혈색소, 헤미토크릿치, 혈소판의 혈액학적 지수도 기존의 연구보고와 비교하였을 때 정상범주의 결과들이었다(12,16,27). 이상의 결과는 KI-188 칼슘과 KI-180 조성물을 어린쥐에 식이하였을 때 혈액학적 이상현상을 일으키지 않고 정상적 혈류대사를 유지하였다는 점을 시사한다.

#### 골형성능과 성장호르몬

시험기간 종료 후 측정된 골형성능과 성장호르몬에 미치는 영향은 Table 5과 같다. 골형성능 지표인 ALP 활성은 골성장을 멈출 때까지 소아 기준치는 성인의 2-3배 값을 나타낸다. 혈중 osteocalcin 농도는 뼈의 성장과 유의한 상관관계가 있기 때문에 사춘기에 그 수치가 증가하고 조골세포의 활동성 증가로 인한 골형성(osteogenesis)의 향진을 의미한다. 본 시험에서 KI-188 칼슘과 KI-180 식이군의 ALP와 osteocalcin 농도가 대조군에 비해 유의한 차이가 있었다( $p<0.05$ ). 대표적인 남성호르몬으로서 성선기능(gonadal function)의 지표가 되는 testosterone농도는 본 시험에서 시험물질 투여군 및 대조군간에 큰 차이가 없었는데 이는 성장발육과 관련하여 실험군이 사춘기(puberty)를 조기에 유발하지 않는 것으로 판단된다(28). 성장에 관여하는 여러 호르몬중 출생 후 성장에 관여하는 호르몬은 22 kDa의 분자량을 갖는 뇌하수체 전엽호르몬인 성장 호르몬이다(4). 그러나, 성장호르몬 측정시 인위적인 자극검사없이 일반 혈청검사로 쉽게 측정할 수 없을 정도로 소량 분비되고, 분비양상이 박동성이어서 측정시간에 따라 다른 값을 보이는 단점이 있다. 따라서, 보완책으로 성장호르몬의 말초조직에서 작용효과를 측정하는 대체적 방법인 IGF-1 농도를 측정한다(29,30). IGF-1은 체내에서 일정한 농도를 유지하

로 측정이 비교적 용이하며, 내인성 성장호르몬 분비 평가에 유용한 지표이다(29-31). 본 시험에서 IGF-1 농도는 KI-180 식이군이 대조군 보다 20% 정도 더 높았다(Table 5). 이와 유사하게 영양소의 섭취와 성장발육과 관련한 연구에서 천연물질의 섭취는 체중, 골밀도, IGF-1농도에 긍정적인 영향을 준다고 보고되었다(10,16,18). 조골세포와 chondrocytes에 IGF-1 수용체가 존재하며 IGF-1은 chondrocytes에 효과를 통하여 골격성장을 유도하며 조골세포에 대해 mitogenic하고 조골세포에 의한 collagen합성을 촉진하며 bone matrix에 존재하여 골격 형성을 촉진한다(32,33). 실제로 체내에서 IGF-1 투여는 골격형성과 해면골질량에 증가를 초래하므로 골격성장과 발육의 생리과정에 강력하게 영향을 준다(34). 하지만, IGF-1 생성은 대부분 성장호르몬에 의해서 조절되고 골격성장에 성장호르몬 작용은 국부적일 수 있으므로 혈청 IGF-1 농도측정은 골격성장을 예견하는데 충분치 않다. 따라서, IGF-1의 단일 측정보다는 신장, 영양상태, 성장속도, IGFBP-3 측정 등과 함께 사용하며 골격 성장 관정시에는 골격 대사지표와 함께 측정한다(29-31). IGFBP-3는 IGF-1과 IGF-2의 주된 결합단백질로서 친화성이 높기 때문에 IGFBP-3의 농도는 IGFs의 총 농도를 반영한다(35,36). 본시험에서 IGFs의 total 농도를 반영하는 IGFBP-3 농도는 KI-180 식이군이 대조군 보다 11% 정도 더 높아 통계적인 차이가 있는 것으로 나타났다( $p<0.05$ ). Kang 등(37)은 녹용사근환의 경구투여가 대조군에 비해 IGF-1의 발현 및 어린쥐의 성장을 증가시켰다고 보고하였으며, Sung 등(38)은 녹용분말의 급여가 흰쥐의 성장발육 및 간장, 심장, 신장 등의 장기 발육에 좋은 영향을 보였다고 보고하였다. Ryu 등(39)은 백강잠 추출물이 남성호르몬인 testosterone함량을 유의하게 증가시켰다고 보고하였다. 또한 Kwon 등(40)은 복분자 열매의 발효물이 testosterone함량을 유의하게 증가시켰다고 보고하였다. Yang 등(14)은 가시오가피가 함유된 성장촉진용 조성물이 주요 성장인자인 IGF-1의 합성을 촉진시키고, 연골세포의 활력을 증대시켜 성장판 두께를 증가시켰으며, 골무기질 밀도를 증가시켰다고 보고하

**Table 5. Effects of KI-188 calcium and KI-180 formulations on the bone formation marker and the level of growth hormone during growth**

Group	ALP <sup>1)</sup> (IU/L)	Osteocalcin (ng/mL)	Testosterone (ng/mL)	IGF-1 <sup>2)</sup> (ng/mL)	IGFBP-3 <sup>3)</sup> (ng/mL)
KI-188 calcium	656.17±53.72 <sup>ab</sup>	48.05±5.85 <sup>a</sup>	0.60±0.23 <sup>ns</sup>	2580.6±312.4 <sup>b</sup>	1588.4±251.6 <sup>b</sup>
KI-180	699.38±38.47 <sup>a</sup>	46.25±6.50 <sup>a</sup>	0.62±0.34	2933.1±248.1 <sup>a</sup>	1683.0±147.8 <sup>a</sup>
Control	606.55±68.38 <sup>b</sup>	43.88±5.67 <sup>b</sup>	0.75±0.31	2447.1±313.0 <sup>b</sup>	1519.0±112.7 <sup>b</sup>

Values are mean±SD (n=14).

Numbers with different superscript letters indicate statistically significant differences among groups at  $p<0.05$ .

<sup>1)</sup>ALP, alkaline phosphatase; <sup>2)</sup>IGF-1, insulin-like growth factor-1; <sup>3)</sup>IGFBP-3, insulin-like growth factor binding protein-3

<sup>ns</sup>Not significant

였다. 따라서, KI-188 칼슘과 KI-180 식이 실험군은 대조군에 비해 성장호르몬의 분비능을 양적으로 유도함과 동시에 성숙속의 발현을 지연시킴으로써 전반적인 성장발육에 유효한 효능을 보이는 것으로 사료된다.

## 요 약

본 연구에서는 KI-188 칼슘과 KI-180 조성물이 성장발육에 미치는 효과를 조사하였다. 시험기간중 KI-188 칼슘과 KI-180 식이군이 대조군 보다 성장률과 평균 식이섭취량은 증가하였다. 체장은 KI-188 칼슘과 KI-180 식이군이 대조군에 비해 평균 3.55 mm 더 길었고, 등뼈길이는 KI-180 식이군이 대조군 보다 통계적인 차이는 없었지만 0.5 mm 더 길었다. 대퇴골 무게는 KI-188 칼슘과 KI-180 식이군이 대조군에 비해 통계적으로 무거웠으며, 대퇴골길이는 대조군에 비해 각각 평균 0.89, 1.09 mm 더 길었다. 혈당, 총콜레스테롤 및 중성지방 농도는 차이가 없었고, 칼슘농도는 KI-188 칼슘과 KI-180 식이군 보다 대조군이 유의하게 높았다. 백혈구와 혈소판수는 차이가 없었고, 적혈구, 혈색소 및 헤마토크릿치는 대조군이 KI-188 칼슘과 KI-180 식이군 보다 통계적으로 높았다. ALP활성은 KI-180 식이군이 대조군 보다 통계적으로 높았고, osteocalcin농도는 KI-188 칼슘과 KI-180 식이군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다. 혈청 testosterone 농도는 KI-188 칼슘과 KI-180 식이군과 대조군 간에 차이가 없었다. IGF-1과 IGFBP-3 농도는 KI-180 조성물이 대조군 보다 각각 20%, 11% 정도 유의하게 더 높았다. 이상의 결과를 검토할 때 KI-188 칼슘과 KI-180 조성물은 어린쥐의 성장과 골격의 발달을 촉진시키고, 성장호르몬의 분비능을 양적으로 유도하여 전반적인 성장발육에 유효한 작용이 있는 것으로 사료된다.

## References

- Czekanska EM, Stoddart MJ, Richards RG, Hayes JS. In search of an osteoblast cell model for *in vitro* research. *Eur. Cells Mater.* 24: 1-17 (2012)
- Jeong JC, Lee JW, Yoon CH, Lee YC, Chung KH, Kim MG, Kim CH. Stimulative effects of *Drynariae Rhizoma* extracts on the proliferation and differentiation of osteoblastic MC3T3-E1 cells. *J. Ethnopharmacol.* 96: 489-495 (2005)
- Jeong JC, Lee JW, Yoon CH, Kim HM, Kim CH. *Drynariae Rhizoma* promotes osteoblast differentiation and mineralization in MC3T3-E1 cells through regulation of bone morphogenetic protein-2, alkaline phosphatase, type I collagen and collagenase-1. *Toxicol. In Vitro* 18: 829-834 (2004)
- Choi CS, Kim JS, Lee CW, Park JS, Hong EK. Effect of plant extract (YGF) on inducing IGF-1 secretion. *Korean J. Biotechnol. Bioeng.* 17: 203-206 (2002)
- Arsenijevic Y, Weiss S, Schneider B, Aebischer P. Insulin-like growth factor-I is necessary for neural stem cell proliferation and demonstrates distinct actions of epidermal growth factor and fibroblast growth factor-2. *J. Neurosci.* 21: 7194-7202 (2001)
- Bennett A, Wilson DM, Liu F, Nagashima R, Rosenfeld RG, Hintz RL. Levels of insulin-like growth factors I and II in human cord blood. *J. Clin. Endocr. Metab.* 57: 609-612 (1983)
- Cohick WS, Clemmons DR. The insulin-like growth factors. *Annu. Rev. Physiol.* 55: 131-153 (1993)
- Furlanetto RW, Cara JF. Somatomedin-C/insulin-like growth factor-I as a modulator of growth during childhood and adolescence. *Horm. Res.* 24: 177-184 (1986)
- Blum WF, Albertsson-Wikland K, Rosberg S, Ranke MB. Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion. *J. Clin. Endocr. Metab.* 76: 1610-1616 (1993)
- Ra JC, Park HG, Choi MK, Lee HY, Kang KS. The development of functional food with plant extracts for enhancing growth rate. *J. Fd. Hyg. Safety* 19: 112-118 (2004)
- Leem KH, Kim HC. Effect of *Cibotium barometz* on the growth of longitudinal bone in adolescent male rats. *Korean J. Herbology* 16: 49-55 (2001)
- Sung HG. Effect of *Nogjungtang* (Korean Traditional Deer Decoction) on growth, feed efficiency and hematologic index in Sprague-Dawley rats. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* 34: 1164-1168 (2005)
- Park SY, Leem KH, Kim HC. Effects of *Acanthopanax senticosi* Radix and its subfractions on longitudinal bone growth of adolescent rats. *Korean J. Herbology* 18: 87-92 (2003)
- Yang DS, Cha MH, Kang BJ, Oh SW, Kim YE, Yoon YS. A study on the longitudinal bone growth of growth-stimulating material with *Eleutherococcus senticosus*. *Korean J. Food Sci. Technol.* 35: 702-707 (2003)
- Jung DY, Lee HY, Ha HK, Jung DY, Kang SS, Kim CS. Induction of growth hormone release by the extracts of *Lonicera japonica* Thunb. *Korean J. Pharmacogn.* 34: 256-262 (2003)
- Park SM, Han CK. Effect of *Hwallyulsungjang-san* and KC101 composed of oriental medicinal stuffs on physical development in growing rats. *J. Korean Oriental Med.* 24: 1-8 (2003)
- Lee KW, Sung KS, Kim SS, Lee OH, Lee BH, Han CK. Effects of *Cucurbita moschata*, adlay seed, and *Cudrania tricuspidata* leaf mixed-powder diet supplements on the visceral fat, fecal amount, and serum lipid levels of the rats on a high-fat diet. *Korean J. Food Nutr.* 25: 990-998 (2012)
- Kim JH, Hong SG, Kim WY, Jung JS, Hwang SJ, Mok CK, Park MH, Lee JY. Effects of long-term administration of *saengshik* on growth increment, BMD and blood IGF-1 concentration in growing rats. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* 36: 439-446 (2007)
- Lee JS, Kim ES, Kim HJ. Effects of ginseng-cake on growth and biochemical components of rats. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* 20: 329-336 (1991)
- Graham GG, Cordano A, Baertl JM. Studies in infantile malnutrition. 3. Effect of protein and calorie intake on nitrogen retention. *J. Nutr.* 84: 71-76 (1964)
- Snyderman SE, Holt LE Jr, Dancis J, Roitman E, Boyer A, Balis ME. "Unessential" nitrogen: a limiting factor for human growth. *J. Nutr.* 78: 57-72 (1962)
- Gehring KD, Graw M. Determining body height by the femur and femoral fragments. *Arch. Kriminol.* 207: 170-180 (2001)
- Tucker KL, Chen H, Hannan MT, Cupples LA, Wilson PW, Felson D, Kiel DP. Bone mineral density and dietary patterns in older adults: the Framingham Osteoporosis Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 76: 245-252 (2002)
- Whiting SJ, Vatanparast H, Baxter-Jones A, Faulkner RA, Mirwald R, Bailey DA. Factors that affect bone mineral accrual in the adolescent growth spurt. *J. Nutr.* 134: 696S-700S (2004)
- Wattanapenpaiboon N, Lukito W, Wahlqvist ML, Strauss BJ. Dietary carotenoid intake as a predictor of bone mineral density. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 12: 467-473 (2003)
- Koh JB, Choi MA. Effects of *Paecilomyces japonica* on lipid metabolism in rats fed high fat diet. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* 32: 238-243 (2003)
- Kwak YS, Wee JJ, Hwang SY, Kyung JS, Kim SK. Effect of crude saponin fraction from Korean red ginseng on physiological functions of old female rat. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* 29: 460-465 (2000)
- Rakover Y, Lu P, Briody JN, Tao C, Weiner E, Ederveen AG, Cowell CT, Ben-Shlomo I. Effects of delaying puberty on bone mineralization in female rats. *Hum. Reprod.* 15: 1457-1461 (2000)
- No SJ, Choi JS, Han HS. Several problems of growth hormone stimulation test in clinical application. *J. Korean Soc. Pediatr. Endocrinol.* 12: 6-14 (2007)
- Hilzer M, Smyczynska J, Stawarska R, Lewinski A. Stability of IGF-I concentration despite divergent results of repeated GH stimulating tests indicates poor reproducibility of test results. *Endocr. Regul.* 40: 37-45 (2006)
- Yang GH, Jung HL, Kim DS, Shim JW, Shim JY, Park MS. Evaluation of serum insulin-like growth factor(IGF)-I, insulin-like

- growth factor binding protein (IGFBP)-2 and IGFBP-3 levels in healthy Korean children. *Korean J. Pediatr.* 48: 298-305 (2005)
32. Ueno T, Mizukawa N, Sugahara T. Experimental study of bone formation from autogenous periosteal graft following insulin-like growth factor I administration. *J. Cranio Maxill. Surg.* 27: 308-313 (1999)
  33. Jonitz A, Lochner K, Tischer T, Hansmann D, Bader R. TGF- $\beta$ 1 and IGF-I influence the re-differentiation capacity of human chondrocytes in 3D pellet cultures in relation to different oxygen concentrations. *Int. J. Mol. Med.* 30: 666-672 (2012)
  34. McCarthy AD, Etcheverry SB, Cortizo AM. Effect of advanced glycation endproducts on the secretion of insulin-like growth factor-I and its binding proteins: role in osteoblast development. *Acta Diabetol.* 38: 113-122 (2001)
  35. Juul A, Kastrup KW, Pedersen SA, Skakkebaek NE. Growth hormone (GH) provocative retesting of 108 young adults with childhood-onset GH deficiency and the diagnostic value of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3. *J. Clin. Endocr. Metab.* 82: 1195-1201 (1997)
  36. Conover CA. Insulin-like growth factor-binding proteins and bone metabolism. *Am. J. Physiol.-Endoc. M.* 294: E10-14 (2008)
  37. Kang KW, Koh HK, Lee YH. The effects of *Nokyongsageun-hwan* herbal acupuncture and oral administration on the growth and the intellectual development of rats. *The Acupuncture* 20: 45-62 (2003)
  38. Sung HG, Kim DK, Shin HT. Influence of powdered velvet antler on growth and intestinal organ development in Sprague-Dawley rats. *J. Anim. Sci. Technol. (Kor.)* 45: 749-758 (2003)
  39. Ryu KS, Kim IS, Ahn MY, Kim JW, Lee PJ. Functionality research on silkworm and sericultural products. *Food Sci. Ind.* 36(3): 15-24 (2003)
  40. Kwon KH, Cha WS, Kim DC, Shin HJ. A research and application of active ingredients in *bokbunja* (*Rubus coreanus* Miquel). *Korean J. Biotechnol. Bioeng.* 21: 405-409 (2006)