

# 분화된 OP9 지방세포에서 *Polygonum cuspidatum* 뿌리 추출물의 항비만 및 항염 효과

모지수·배준상\*

원광대학교 한의과대학 병리학교실

## Anti-obesity and Anti-inflammatory Effects of *Polygonum Cuspidatum* Root Extract in Differentiated OP9 Adipocytes

Ji-Su Mo, Jun Sang Bae\*

Department of Pathology, College of Korean Medicine, Wonkwang University

Obesity is associated with adipose tissue expansion and chronic low-grade inflammation, contributing to insulin resistance and metabolic disorders. *Polygonum cuspidatum* root contains bioactive compounds with reported anti-inflammatory and metabolic regulatory effects, but its impact on adipocyte differentiation remains unclear. This study evaluated the effects of *P. cuspidatum* root extract (PCE) on adipogenesis and inflammation in OP9 cells. OP9 cells were differentiated into adipocytes and treated with PCE at non-cytotoxic concentrations. Lipid accumulation was assessed by Oil Red O staining. Expression of adipogenic markers (PPAR $\gamma$ , C/EBP $\alpha$ ), lipogenic enzyme (ACC), and phosphorylated AMPK was measured by qRT-PCR and Western blot. NF- $\kappa$ B phosphorylation and pro-inflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-6) were also analyzed. PCE significantly reduced lipid accumulation and decreased expression of PPAR $\gamma$ , C/EBP $\alpha$ , and ACC, while increasing AMPK phosphorylation. PCE also inhibited NF- $\kappa$ B activation and reduced TNF- $\alpha$  and IL-6 expression and secretion, indicating concurrent anti-adipogenic and anti-inflammatory effects. PCE may be associated with decreased adipocyte differentiation and lipid accumulation through the PPAR $\gamma$ -C/EBP $\alpha$ -ACC pathway and may reduce inflammation through NF- $\kappa$ B-TNF- $\alpha$ /IL-6-related signaling. These dual actions suggest PCE as a promising functional food ingredient or therapeutic adjuvant for obesity and related metabolic disorders, warranting further *in vivo* study.

keywords : *Polygonum cuspidatum*, OP9 cells, adipocyte differentiation, inflammation, PPAR $\gamma$ , NF- $\kappa$ B

### 서 론

비만은 전 세계적으로 유병률이 급격히 증가하고 있는 대표적인 만성질환으로, 이에 따른 사회적·경제적 부담 또한 지속적으로 커지고 있다. 과체중과 비만은 전 세계 사망 원인 상위에 해당하며, 제2형 당뇨병, 고혈압, 심혈관 질환 등 주요 대사질환뿐만 아니라 골관절염, 수면무호흡증, 뇌졸중, 일부 암종 등 다양한 합병증의 위험을 높이는 것으로 알려져 있다<sup>1,2)</sup>. 이러한 비만은 유전적, 환경적 및 생활 습관적 요인 등이 복합적으로 작용하여 에너지 불균형이 만성적으로 지속될 때 지방조직의 비대 및 증식이 유발됨으로써 발생한다<sup>3,4)</sup>.

지방조직은 단순한 에너지 저장 공간을 넘어 내분비 기관으로서 에너지 항상성과 대사 균형을 조절한다. 그러나 비만 상태에서

는 친염증성 아디포카인이 과다 분비와 지방조직 내 대식세포의 침윤이 증가하여 전신 염증, 인슐린 저항성 및 대사질환으로 이어진다<sup>4,5)</sup>. 특히 M1/M2 대식세포의 비율 변화는 비만 관련 염증 반응에 핵심적인 역할을 하며, M1 대식세포가 생성하는 친염증성 사이토카인은 염증을 악화시키는 반면, M2 대식세포는 항염증성 인자를 분비하여 이를 조절한다<sup>5,6)</sup>. 이러한 만성 염증 반응은 인슐린 저항성과 밀접한 관련을 보이며, 비만이 대사질환 발생의 중요한 위험 인자임을 뒷받침한다.

현재 비만 치료에는 약물요법 및 외과적 치료가 주로 사용되지만, 부작용과 높은 재발률이라는 한계를 지니고 있다<sup>1)</sup>. 이에 따라 부작용이 적고 생리 활성 물질이 우수한 천연물 추출물 기반 소재에 대한 관심이 높아지고 있으며, 항염증, 항산화 성분 등을 통해 비만 억제 효과를 나타내는 것으로 보고되고 있다<sup>7,8)</sup>.

\* Corresponding author

Jun Sang Bae, Department of Pathology, College of Korean Medicine, Wonkwang University, 460, Iksan, Jeonbuk 54538, Korea

E-mail : jsbae78@wku.ac.kr ·Tel : +82-63-850-7359

Received : 2025/11/24 ·Revised : 2025/12/09 ·Accepted : 2025/12/12

© The Society of Pathology in Korean Medicine, The Physiological Society of Korean Medicine

pISSN 1738-7698 eISSN 2288-2529 <http://dx.doi.org/10.15188/kjopp.2025.12.39.6.194>

Available online at <https://kmpath.jams.or.kr>

*Polygonum cuspidatum*은 한국, 일본, 중국 등 동아시아에 널리 분포하는 다년생 식물로, 이 식물의 뿌리는 전통적으로 월경 이상, 화상, 담석증, 간염, 염증성 질환, 골수염, 암 및 비만과 같은 다양한 질환의 치료에 사용되어 왔다<sup>8-10</sup>. 특히 뿌리에서 추출되는 주요 생리활성 물질인 resveratrol, lignan sulfate, piceid, emodin 등은 항염증, 항산화 및 대사 개선 효과와 관련된 것으로 보고되고 있다<sup>11-13</sup>. 그럼에도 불구하고, *P. cuspidatum*이 지방세포의 증식과 분화를 조절하는 과정에서 어떠한 신호전달경로가 관여하는지에 대해서는 명확히 밝혀진 바가 없는 실정이다.

이에 본 연구에서는 *P. cuspidatum* 뿌리 추출물이 Mouse 대식세포에서 유래된 배아줄기 세포인 OP9 세포를 지방세포로 분화시켜 항염증 및 항비만 효과를 평가함으로써 기능성 식품 소재 또는 잠재적인 치료 전략으로서의 가능성을 확인하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. *P. cuspidatum* 뿌리 추출물 제조

*P. cuspidatum*의 뿌리는 2023년 4월 경동시장(서울, 한국)에서 구입하였다. 간략하게, *P. cuspidatum* 뿌리(1 kg)를 충분히 건조한 후 실온에서 48시간 동안 70% 에탄올로 추출한 다음 여과하였다(Whatman 여과지 No. 2). 여과된 추출물은 rotary evaporator를 이용해 용매를 감압 농축하였다. 농축된 잔류물은 동결 건조하여 분말 형태의 최종 추출물(110 g)을 얻었으며, 이후 실험에 사용하였다.

### 2. 세포 배양 및 지방 분화 유도

Macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) 결핍 mouse의 골수 간질(stroma)에서 유래된 배아 줄기 세포인 OP9 세포는 American Type Culture Collection(ATCC; Rockville, MD, USA)에서 구입하였다. 세포주는 MEM- $\alpha$  배지(Gibco BRL, Gaithersburg, MD, USA)에 20% fetal bovine serum (FBS; Gibco)와 penicillin 및 streptomycin(100 U/ml) (Gibco)이 함유된 배지에서 37°C와 5% CO<sub>2</sub> 조건에서 배양하였다. 지방 분화를 유도하기 위해 OP9 세포에 10% FBS, 175 nM insulin, 0.25  $\mu$ M dexamethasone, 0.5 mM 3-isobutyl-1-methylxanthine, 2 mM L-glutamine (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA), penicillin 및 streptomycin(100 U/ml)을 함유한 MEM- $\alpha$  배지로 교체한 후 3일 동안 배양하였다. 시료의 처리는 분화 유도과정 중에 함께 처리하였다.

### 3. 세포 생존률 검사

*P. cuspidatum* 뿌리 추출물(PCE)에 세포 독성을 평가하기 위해, water soluble tetrazolium salt (WST)-1 검사(ITSBio, Seoul, Korea)를 사용하여 측정하였다. OP9 세포(2 X 10<sup>4</sup>/well)를 96 well 플레이트에 분주하고 24시간 후, PCE (25, 50, 100, 200, 500  $\mu$ g/ml)를 24시간 동안 처리하고 microplate reader (Tecan Trading AG, Switzerland)를 이용하여 450 nm에서 흡광도를 측

정하였다. 세포생존율은 다음과 같이 계산하여 백분율(%)로 나타내었다.

$$\text{Cell viability (\%)} = (\text{OD450 of treated cells} / \text{OD450 of control cells}) \times 100$$

### 4. Oil Red O 염색

PCE의 지방 분화 억제능을 평가하기 위해, Oil Red O 염색을 시행하였다. 간략하게, 지방 분화유도 중인 세포에 PCE를 농도별로 처리한 OP9 세포의 배지를 제거한 후 1X phosphate buffered saline (PBS)로 2회 세척한 후 4% formaldehyde (Sigma-Aldrich)로 20분간 상온에 방치한 후 1시간 동안 재 교체하여 세포를 고정하였다. 그 후, 60% isopropanol을 사용하여 1분간 2회 세척하고 Oil Red O solution (Sigma-Aldrich)을 처리하여 10분간 염색하였다. 정량 평가를 위해, isopropanol을 처리하여 염색된 시약을 용출시켜 microplate reader를 사용하여 520 nm에서 흡광도 값을 측정하였다.

### 5. RNA 추출 및 Quantitative Real-Time PCR(qRT-PCR) 분석

간략하게, TRIzol 시약(Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)을 사용하여 total RNA를 추출하였다. 추출된 RNA (1  $\mu$ g)는 제조사의 방법에 따라 PrimeScript™ RT 시약 키트(TaKaRa Bio, Shiga, Japan)를 이용하여 역전사를 수행하였다. SYBR Green PCR Master Mix (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) 및 ABI Prism 7900 Sequence Detection System (Applied Biosystems)을 사용하여 qRT-PCR에 수행하였다. 각 유전자의 상대적 mRNA 발현량은  $\Delta\Delta C_t$  방식으로 분석하였으며, GAPDH를 대조군으로 사용하였다. qRT-PCR에 사용된 primer sequence는 Table 1에 제시하였다.

Table 1. Primer sequences used for qRT-PCR

Gene	Primer sequences	Accession no.
Pparg (PPAR $\gamma$ )	Forward: 5'-CCGCTGATGCACTGCCTATG-3' Reverse: 5'-GAGAGGTCCACAGAGCTGATT-3'	NM_011146.4
Cebpa (C/EBP $\alpha$ )	Forward: 5'-GCAAAGCCAAGAAGTCGGTGGGA-3' Reverse: 5'-CCTTCTGTTGCGTCTCCACGTT-3'	NM_001287514.1
Acaca (ACC)	Forward: 5'-GTTTCTGTTGGACAACGCCTTAC-3' Reverse: 5'-GGAGTCACAGAAGCAGCCATT-3'	NM_133360.3
Tnf (TNF- $\alpha$ )	Forward: 5'-CCCTCACACTCAGATCATCTTCT-3' Reverse: 5'-GCTACGACGTGGGCTACAG-3'	NM_013693.3
Il6 (IL-6)	Forward: 5'-ACAGTGGCCACCTACAAAGG-3' Reverse: 5'-CCGAGATGGGGTTGATAATG-3'	NM_031168.2
GAPDH	Forward: 5'-TGTGTCCGTCGTGGATCTGA-3' Reverse: 5'-TTGCTGTTGAAGTCGACAGGAG-3'	NM_008084.4

### 6. Western blot

단백질은 protease & phosphatase inhibitor cocktail (Millipore, Darmstadt, Germany)이 포함된 RIPA lysis buffer로 추출하였다. 분리된 단백질은 Bradford 검사법을 사용하여 정량하였다. 이후 20-30  $\mu$ g의 단백질을 SDS-PAGE로 분리하고 PVDF membrane으로 전이시켰다. Membrane은 5% skim milk 또는 5% BSA가 포함된 TBS-T (20 mM Tris-HCl, pH 7.6, 150 mM NaCl, 0.05% Tween-20) 버퍼로 1시간 동안 차단시킨 후, 1차 항체를 결

합시켰다. Western blot에 사용된 1차 항체는 다음과 같다: PPAR $\gamma$  (Cell Signaling Technology, Beverly, MA, USA), C/EBP $\alpha$  (Cell Signaling), ACC (Acetyl-CoA carboxylase; Cell Signaling), AMPK (Cell Signaling), p-AMPK (Cell Signaling), TNF- $\alpha$  (Abcam, Cambridge, UK), IL-6 (Abcam), NF- $\kappa$ B (Abcam), p-NF- $\kappa$ B (Abcam) 및  $\beta$ -actin (Sigma-Aldrich). 세척 후, HRP-conjugated 2차 항체로 실온에서 1시간 동안 반응시킨 뒤, ECL kit (Millipore)와 C-Digit western scanner (LI-COR, Lincoln, NE, USA)를 사용하여 단백질을 검출하고 이미지화하였다.

### 7. Enzyme-Linked Immunosorbent (ELISA) 검사

염증성 사이토카인 분석을 위해, 위에서 설명한 것과 동일한 실험 조건에서 처리한 OP9 세포의 배양 상층액을 수집하였다. 수집한 배양 상층액 내 TNF- $\alpha$ 와 IL-6의 농도는 TNF- $\alpha$ 와 IL-6 ELISA kit (Invitrogen)를 사용하여 제조사의 프로토콜에 따라 측정하였다.

### 8. 통계학적 분석

모든 실험 결과는 평균치  $\pm$  표준편차로 표시하고 Student's t-test (Excel, Microsoft, USA)를 사용하여 분석하였다. 결과 값은 그룹 당 최소 3개의 독립적인 실험의 평균을 나타냅니다.  $p < 0.05$ 는 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

## 결 과

### 1. OP9 세포 생존율 및 지방세포 분화에 대한 *P. cuspidatum* 뿌리 추출물(PCE)의 억제 효과

OP9 세포에서 PCE의 세포독성을 평가하기 위해 25, 50, 100, 200, 500  $\mu$ g/mL 농도로 처리한 후 WST-1 검사를 수행하였다. 그 결과, PCE 처리군의 세포생존율은 각각 25  $\mu$ g/mL에서  $99.2 \pm 1.4\%$ , 50  $\mu$ g/mL에서  $99.1 \pm 1.9\%$ , 100  $\mu$ g/mL에서  $98.2 \pm 0.7\%$ , 200  $\mu$ g/mL에서  $83.6 \pm 1.8\%$ , 500  $\mu$ g/mL에서  $74.4 \pm 1.3\%$ 로 나타났다(Fig. 1A). 이러한 결과를 바탕으로, PCE는 100  $\mu$ g/mL 이하에서는 세포독성이 없는 것으로 간주하였으며, 후속 실험에서는 최고 농도로 100  $\mu$ g/mL를 설정하였다. 다음으로 OP9 세포를 지방세포로 분화시키고 PCE를 다양한 농도로 처리한 후 Oil Red O 염색을 수행하였다. 그 결과, PCE는 농도 의존적으로 지질 축적을 유의하게 감소시켰으며, 100  $\mu$ g/mL 처리군에서는 대조군 대비 지질 축적이 약 31% 감소하였다(Fig. 1B). 이러한 결과는 PCE가 OP9 세포의 지방세포 분화를 억제하는 효과가 있음을 시사한다.

### 2. 지방세포 분화 관련 mRNA 및 단백질 발현에 대한 PCE의 효과

Fig. 1B에서 보여준 것처럼, PCE가 OP9 세포의 지방세포 분화와 관련이 있다는 것을 확인하였다. 따라서 우리는 OP9 세포의 지방세포 분화 관련 분자들의 발현을 qRT-PCR과 Western blot 방법으로 분석하였다. 그 결과, 지방세포 분화군에서 분화시키지 않은 군과 비교하였을 때, 지방세포 분화 관련 유전자인 PPAR $\gamma$ , C/EBP

$\alpha$ 와 지방합성 관련 유전자인 ACC의 mRNA 발현이 현저히 높은 것을 확인하였고, PCE (100  $\mu$ g/ml) 처리 군에서 PPAR $\gamma$ , C/EBP $\alpha$ 와 ACC의 mRNA 발현이 지방세포 분화군(대조군)과 비교하였을 때 유의하게 감소하였다(Fig. 2A). 또한, mRNA 발현과 유사하게 PPAR $\gamma$ , C/EBP $\alpha$ , ACC 단백질 발현이 감소하였고, p-AMPK 단백질 발현이 증가하는 것을 확인하였다(Fig. 2B). 이러한 결과는 PCE가 지방세포 분화와 지방합성을 억제함을 시사하였다.

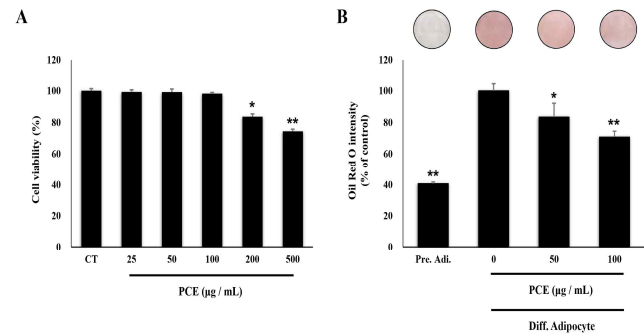


Fig. 1. Effect of PCE on cell viability in OP9 cells and lipid accumulation in OP9 adipocytes. (A) Cell viability was measured using the WST-1 assay after 24 hours of treatment with varying concentrations of PCE (\* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ ). (B) The adipogenic differentiation of OP9 cells was stained with Oil Red O. The stained reagent was eluted and quantitatively evaluated at 520 nm using a microplate reader (\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs. control (Diff. Adi.) group).

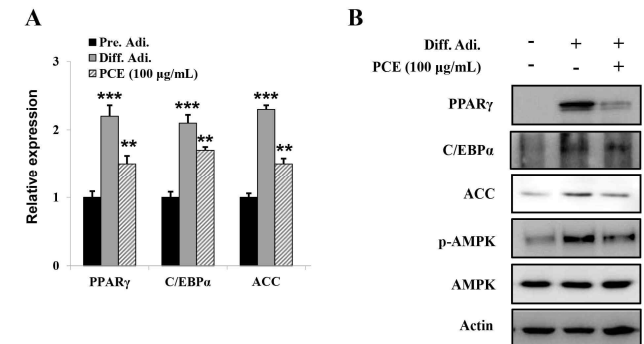


Fig. 2. PCE is associated with the expression of signaling molecules associated with adipogenic differentiation and lipid accumulation in OP9 adipocytes. (A) Quantitative reverse-transcription polymerase chain reaction was performed for PPAR $\gamma$ , C/EBP $\alpha$ , and ACC after PCE treatment in OP9 adipocytes (\*\*\* $P < 0.005$ , vs. Pre. Adi. group; \*\* $P < 0.01$ , vs. Diff. Adi. group) (B) Western blotting was performed for PPAR $\gamma$ , C/EBP $\alpha$ , ACC, and p-AMPK after PCE treatment in OP9 adipocytes.

### 3. 염증 관련 mRNA 및 단백질 발현에 대한 PCE의 효과

우리는 이번 연구에서 OP9 세포에서 염증 및 비만 관련 분자들의 발현을 qRT-PCR과 Western blot으로 분석하였다. 그 결과, PCE (100  $\mu$ g/ml) 처리 군에서 TNF- $\alpha$  및 IL-6의 mRNA 발현이 대조군과 비교하였을 때 유의하게 감소하였다(Fig. 3A). 또한, TNF- $\alpha$ , IL-6와 p-NF- $\kappa$ B 단백질 발현이 대조군에 비해 감소하는 것을 확인하였다(Fig. 3B). 이 결과는 PCE가 지방세포 분화 억제뿐 아니라 염증관련 신호전달을 조절함으로써 항비만 효과를 보여줌을 제시하였다.

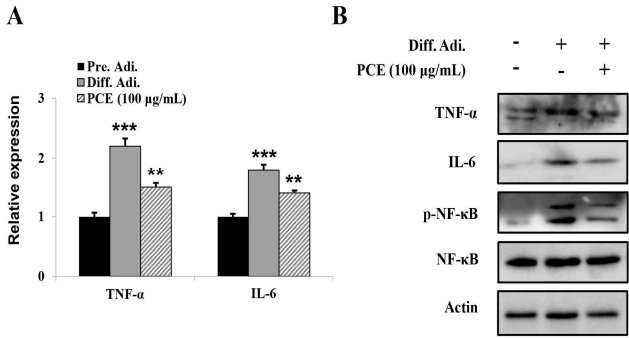


Fig. 3. PCE is associated with the expression of signaling molecules associated with inflammatory cytokines and mediator in OP9 adipocytes. (A) Quantitative reverse-transcription polymerase chain reaction was performed for TNF-α and IL-6 after PCE treatment in OP9 adipocytes (\*\*P<0.005, vs. Pre. Adi. group; \*\*P<0.01, vs. Diff. Adi. group) (B) Western blotting was performed for TNF-α, IL-6 and p-NF-κB after PCE treatment in OP9 adipocytes.

4. OP9 세포에서 TNF-α 및 IL-6 분비에 대한 PCE의 효과

OP9 세포를 지방세포로 분화시키고 PCE가 TNF-α와 IL-6 분비에 미치는 영향을 ELISA 검사를 통해 확인하였다. PCE 처리군의 배양 상층액에서 TNF-α와 IL-6 수치는 각각 84.3 ± 5.1 pg/mL와 6.8 ± 0.4 pg/mL로 대조군(각각 127.7 ± 6.4 pg/mL, 10.5 ± 0.5 pg/mL)에 비해 유의하게 감소하여 항염 효과가 성공적으로 이루어졌음을 확인하였다(Fig 4A, B). 이러한 결과는 PCE가 지방세포에서 TNF-α와 IL-6 매개 염증 반응을 효과적으로 억제함을 보여주었다.

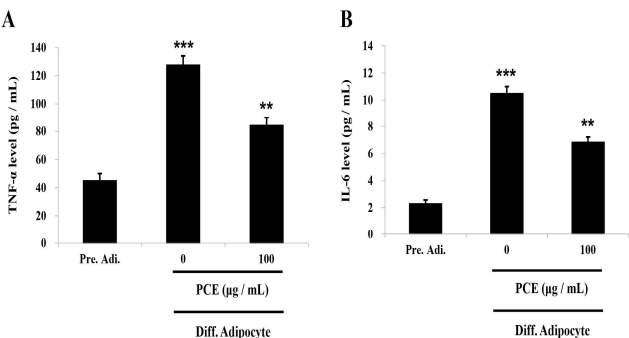


Fig. 4. The effect of PCE on cytokine levels in OP9 adipocytes. The collected media was analyzed for (A) TNF-α and (B) IL-6 levels using ELISA kits (\*\*P<0.005, vs. Pre. Adi. group; \*\*P<0.01, vs. Diff. Adi. group).

고찰

이번 연구에서는 *Polygonum cuspidatum* 뿌리 추출물(PCE)이 OP9 세포에서 지방세포 분화 및 염증 반응에 미치는 영향을 평가하였다. 그 결과, PCE는 세포독성을 나타내지 않는 범위에서 OP9 세포의 지질 축적을 현저히 억제하였으며, 지방세포 분화(adipogenesis)와 지질 합성(lipogenesis)에 핵심적인 전사인자인 PPARγ, C/EBPα, 그리고 지방합성 관련 효소인 Acetyl-CoA Carboxylase (ACC)의 mRNA 및 단백질 발현을 모두 유의하게 감소시켰다. 또한, PCE는 염증 관련 전사인자인 NF-κB의 인산화와

사이토카인인 TNF-α, IL-6의 발현 및 분비를 억제함으로써 지방세포 유래 염증 반응이 효과적으로 감소됨을 확인하였다. 이러한 결과는 PCE가 지방세포 분화와 염증 신호 조절을 통해 항비만 및 항염 효과를 동시에 수행할 수 있음을 제시하였다.

지방세포 분화 억제 측면에서, PPARγ와 C/EBPα는 지방세포 분화의 핵심 조절자로서 초기, 후기 분화 단계 모두에 필수적인 역할을 수행한다<sup>14,15</sup>. PCE 처리 시 PPARγ와 C/EBPα의 mRNA와 단백질 발현이 모두 감소한 결과는 PCE가 지방세포의 전반적인 분화 프로그램을 억제함을 강하게 시사하였다. PPARγ는 지방세포 전사 프로그램의 중심 조절자이며, C/EBPα는 PPARγ와 상호작용하여 분화 과정을 조율하는 핵심 전사인자이다. 이전 연구에서, C/EBPα는 PPARγ의 발현을 유도하고, 두 단백질은 단일 경로에서 협력하여 지방세포 유전자를 활성화한다고 보고하였다<sup>16</sup>. 또한, PPARγ와 C/EBPα의 상호작용은 게놈 전반에서 공동 결합을 통해 시너지 효과를 낸다는 보고도 있다<sup>17</sup>.

다음으로, ACC는 지방산 합성(lipogenesis) 과정의 속도 제한 효소(rate-limiting enzyme)로, 비만 동물 모델이나 지방세포에서 ACC의 활성 억제는 지방 축적 감소와 연관되어 있다<sup>18,19</sup>. 본 연구에서 확인된 ACC 발현 감소는 PCE가 지질 합성을 억제함으로써 지질 축적을 줄이는 또 다른 기전임을 나타내었다. 더 나아가, PCE 처리군에서 관찰된 AMPK 인산화(p-AMPK)의 증가는 ACC 억제와 연계된 대표적 대사 경로이므로, 본 연구에서 관찰된 p-AMPK 증가 현상은 PCE가 AMPK-ACC 축을 통해 지질 축적을 억제하는 가능성을 제시하였다. 이러한 결과는 PCE가 지방세포 분화를 억제하는 경로를 통해 세포 수준에서 지질 축적을 효과적으로 낮추는 것으로 보이며, 이는 항비만 기능성 소재로서의 가능성을 제시하였다.

비만은 지방조직의 비대 및 증식뿐 아니라 만성 저등급 염증(low-grade chronic inflammation)을 특징으로 한다. 특히 비만 상태에서 NF-κB 경로가 활성화되면 TNF-α, IL-6과 같은 친염증성 사이토카인이 분비되고 이는 인슐린 저항성과 대사질환을 유발하는 주요 요인으로 알려져 있다<sup>20-22</sup>. 본 연구는 PCE의 항염증 효과도 명확히 보여주었다. PCE는 NF-κB 인산화(p-NF-κB)의 발현 감소와 함께 TNF-α 및 IL-6의 발현 및 분비를 억제하였는데, 이는 기존에 보고된 *P. cuspidatum* 또는 *P. cuspidatum*의 생리활성 물질로 알려진 resveratrol의 NF-κB 조절을 통한 항염증 활성화<sup>14,23</sup>과 일치하는 결과를 보여주었다. 특히 OP9 세포는 지방세포 분화 과정에서 NF-κB 신호가 활성화되는 것으로 알려져 있는데, PCE 처리 시 분화와 염증 경로가 동시에 억제되었다는 점은 PCE가 지방세포의 기능적 성숙 과정에 직접적으로 영향을 미침을 시사하였다.

이번 연구에서 주목할 점은 PCE가 지방세포 분화 억제와 염증 신호 억제를 동시에 보였다는 것이다. 비만에서 지방세포의 비대, 분화 증가와 염증 반응 활성화는 서로 밀접히 연결되어 있으며, NF-κB-TNF-α/IL-6 축은 지방세포 분화를 촉진하는 동시에 인슐린 저항성을 악화시키는 것으로 알려져 있다<sup>24,25</sup>. 따라서 PCE가 두 경로를 동시에 억제한 것은 비만 및 대사질환 치료 소재로서의 가능성을 제시할 수 있다. 또한 *P. cuspidatum*의 주요 성분인

resveratrol, emodin, piceid 등은 AMPK 활성화, NF- $\kappa$ B 억제, 항산화 작용이 알려져 있어<sup>14,26,27</sup>, 본 연구에서 확인된 작용기전과도 일관성을 보인다. 이러한 결과는 PCE가 두 경로를 동시에 차단함으로써 항비만과 항염증 효과를 병행하는 복합 기능성 물질로서의 전략적 잠재력이 있음을 보여주었다.

그럼에도 본 연구는 몇 가지 제한점을 지닌다. 먼저, OP9 세포는 마우스 유래 배아줄기세포 기반 지방세포 모델<sup>28</sup>로, 실제 생체 내 지방조직과는 차이가 존재할 수 있다. 따라서 향후에는 3T3-L1 세포 또는 인간 유래 지방전구세포에서도 동일 효과가 재현되는지 확인할 필요가 있다. 또한, PCE는 복합 추출물이므로 어느 성분이 지방 분화와 염증관련 신호전달 경로를 직접적으로 조절하는지 규명하지 못하였다. 주요 유효 성분에 대한 분리, 동정 및 기전 분석이 후속 연구에서 필요하다. 마지막으로, 이번 연구는 in vitro 연구로 제한되어 있어 향후 동물 모델에서 PCE의 항비만 및 항염증 효과, 안전성, 최적 용량 등을 검증함으로써 기능성 소재 또는 치료 전략으로서의 실질적 가능성을 확인하기 위한 추가 연구가 필요하다.

종합하면, 본 연구는 PCE가 지방세포 분화 및 염증 신호전달을 억제함으로써 항비만, 항염 효과를 나타냄을 보여주었다. 특히 PPAR $\gamma$ -C/EBP $\alpha$ -ACC 경로의 조절과 NF- $\kappa$ B-TNF- $\alpha$ /IL-6 축의 억제를 보여줌으로써 지방세포 분화와 염증 반응을 동시에 억제하였다는 점은 PCE가 기능성 식품 소재 또는 대사질환 치료 보조제로 활용될 수 있는 중요한 근거를 제공하였다.

## 결 론

본 연구의 *Polygonum cuspidatum* 뿌리 추출물(PCE)은 지방세포로 분화된 OP9 세포에서 지방세포 분화 억제, 지질 합성 감소, 그리고 NF- $\kappa$ B 신호 억제를 통한 염증 완화 효과를 동시에 보여주었다. 이러한 결과는 지방 분화 조절 경로(PPAR $\gamma$ -C/EBP $\alpha$ -ACC)와 염증 조절 경로(NF- $\kappa$ B-TNF- $\alpha$ /IL-6)를 통해 일어나는 것을 확인하였다. 따라서 PCE가 지방세포 분화와 염증 반응을 동시에 완화 할 수 있는 잠재적 기능성 식품 소재 또는 치료 보조제로 사용될 수 있음을 제시하였고, 이를 검증하기 위해 향후 동물실험 및 후속 기전 연구가 필요하다.

## 감사의 글

이 논문은 2024학년도 원광대학교의 교비지원에 의해 수행됨

## References

1. Karri S, Sharma S, Hatware K, Patil K. Natural anti-obesity agents and their therapeutic role in management of obesity: A future trend perspective. *Biomed Pharmacother.* 2019 Feb;110:224-38.
2. Mohamed GA, Ibrahim SR, Elkhayat ES, El Dine RS. Natural anti-obesity agents. *Bull. Fac. Pharm. Cairo*

- Univ. 2014 52:269-84.
3. Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med.* 2012 Mar 6;18(3):363-74.
4. Wang S, Moustaid-Moussa N, Chen L, Mo H, Shastri A, Su R, Bapat P, Kwun I, Shen CL. Novel insights of dietary polyphenols and obesity. *J Nutr Biochem.* 2014 Jan;25(1):1-18.
5. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med.* 2013 Mar;7(1):14-24.
6. Kang YE, Kim JM, Joung KH, Lee JH, You BR, Choi MJ, Ryu MJ, Ko YB, Lee MA, Lee J, Ku BJ, Shong M, Lee KH, Kim HJ. The Roles of Adipokines, Proinflammatory Cytokines, and Adipose Tissue Macrophages in Obesity-Associated Insulin Resistance in Modest Obesity and Early Metabolic Dysfunction. *PLoS One.* 2016 Apr 21;11(4):e0154003.
7. Park S, Keum D, Kim H. Efficacy and safety of anti-obesity herbal medicine focused on pattern identification: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2022 Dec 16;101(50):e32087.
8. Jung ES, Lee JS, Jung KS, Kim SB, Huh SR, Park DH. The Study on Anti-obesity Activity of the Wild Plants of Jeju Island. *J. Soc. Cosmet. Scientists Korea.* 2007 Aug;33(3):175-9.
9. Xing WW, Wu JZ, Jia M, Du J, Zhang H, Qin LP. Effects of polydatin from *Polygonum cuspidatum* on lipid profile in hyperlipidemic rabbits. *Biomed Pharmacother.* 2009 Aug;63(7):457-62.
10. Zhou Z, Miwa M, Nara K, Wu B, Nakaya H, Lian C, Miyashita N, Oishi R, Maruta E, Hogetsu T. Patch establishment and development of a clonal plant, *Polygonum cuspidatum*, on Mount Fuji. *Mol Ecol.* 2003 Jun;12(6):1361-73.
11. Kuo CH, Chen BY, Liu YC, Chang CM, Deng TS, Chen JH, Shieh CJ. Optimized ultrasound-assisted extraction of phenolic compounds from *Polygonum cuspidatum*. *Molecules.* 2013 Dec 20;19(1):67-77.
12. Park CS, Lee YC, Kim JD, Kim HM, Kim CH. Inhibitory effects of *Polygonum cuspidatum* water extract (PCWE) and its component resveratrol [correction of rasveratrol] on acyl-coenzyme A-cholesterol acyltransferase activity for cholesteryl ester synthesis in HepG2 cells. *Vascul Pharmacol.* 2004 Jan;40(6):279-84.
13. Du J, Sun LN, Xing WW, Huang BK, Jia M, Wu JZ, Zhang H, Qin LP. Lipid-lowering effects of polydatin from *Polygonum cuspidatum* in hyperlipidemic hamsters. *Phytomedicine.* 2009 Jun;16(6-7):652-8.

14. Choi DH, Han JH, Yu KH, Hong M, Lee SY, Park KH, Lee SU, Kwon TH. Antioxidant and Anti-Obesity Activities of Polygonum cuspidatum Extract through Alleviation of Lipid Accumulation on 3T3-L1 Adipocytes. *J Microbiol Biotechnol.* 2020 Jan 28;30(1):21-30.
15. Kim S, Jin Y, Choi Y, Park T. Resveratrol exerts anti-obesity effects via mechanisms involving down-regulation of adipogenic and inflammatory processes in mice. *Biochem Pharmacol.* 2011 Jun 1;81(11):1343-51.
16. Rosen ED, Hsu CH, Wang X, Sakai S, Freeman MW, Gonzalez FJ, Spiegelman BM. C/EBP $\alpha$  induces adipogenesis through PPAR $\gamma$ : a unified pathway. *Genes Dev.* 2002 Jan 1;16(1):22-6.
17. Madsen MS, Siersbæk R, Boergesen M, Nielsen R, Mandrup S. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  and C/EBP $\alpha$  synergistically activate key metabolic adipocyte genes by assisted loading. *Mol Cell Biol.* 2014 Mar;34(6):939-54.
18. Abu-Elheiga L, Oh W, Kordari P, Wakil SJ. Acetyl-CoA carboxylase 2 mutant mice are protected against obesity and diabetes induced by high-fat/high-carbohydrate diets. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Sep 2;100(18):10207-12.
19. Liu T, Gou L, Yan S, Huang T. Inhibition of acetyl-CoA carboxylase by PP-7a exerts beneficial effects on metabolic dysregulation in a mouse model of diet-induced obesity. *Exp Ther Med.* 2020 Jul;20(1):521-9.
20. Popko K, Gorska E, Stelmaszczyk-Emmel A, Plywaczewski R, Stokłosa A, Gorecka D, Pyrzak B, Demkow U. Proinflammatory cytokines Il-6 and TNF- $\alpha$  and the development of inflammation in obese subjects. *Eur J Med Res.* 2010 Nov 4;15 Suppl 2(Suppl 2):120-2.
21. Rosen ED, Spiegelman BM. Molecular regulation of adipogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2000;16:145-71.
22. Farmer SR. Transcriptional control of adipocyte formation. *Cell Metab.* 2006 Oct;4(4):263-73.
23. Gonzales AM, Orlando RA. Curcumin and resveratrol inhibit nuclear factor-kappaB-mediated cytokine expression in adipocytes. *Nutr Metab (Lond).* 2008 Jun 12;5:17.
24. Shabani M, Sadeghi A, Hosseini H, Teimouri M, Babaei Khorzoughi R, Pasalar P, Meshkani R. Resveratrol alleviates obesity-induced skeletal muscle inflammation via decreasing M1 macrophage polarization and increasing the regulatory T cell population. *Sci Rep.* 2020 Mar 2;10(1):3791.
25. Jeon BT, Jeong EA, Shin HJ, Lee Y, Lee DH, Kim HJ, Kang SS, Cho GJ, Choi WS, Roh GS. Resveratrol attenuates obesity-associated peripheral and central inflammation and improves memory deficit in mice fed a high-fat diet. *Diabetes.* 2012 Jun;61(6):1444-54.
26. Tian Y, Ma J, Wang W, Zhang L, Xu J, Wang K, Li D. Resveratrol supplement inhibited the NF- $\kappa$ B inflammation pathway through activating AMPK $\alpha$ -SIRT1 pathway in mice with fatty liver. *Mol Cell Biochem.* 2016 Nov;422(1-2):75-84.
27. Zheng L, Wu J, Mo J, Guo L, Wu X, Bao Y. Polydatin Inhibits Adipose Tissue Inflammation and Ameliorates Lipid Metabolism in High-Fat-Fed Mice. *Biomed Res Int.* 2019 Nov 15;2019:7196535.
28. Nath D, Barbhuiya PA, Sen S, Pathak MP. A Review on In-vivo and In-vitro Models of Obesity and Obesity-Associated Co-Morbidities. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2025;25(6):458-78.