

# 人蔘 Saponin研究

崔 鎮 浩

〈高麗人蔘研究所·기술조정실〉

## 1. 緒 論

高麗人蔘은 韓民族에게 주어진 天惠의 特産物로서 藥効 및 健康食品으로써 人蔘主需要地인 東南亞一帶에서 高麗人蔘에 대한 人氣가 거의 信仰的이라 할 수 있는 것은 土壤, 氣候 등 天然的 條件이 適合할 뿐 아니라 栽培植物로 繼承發展시켜온 韓民族의 끈기의 所産이라 할 수 있다.

最近 高麗人蔘이 世界人の 健康食品으로 脚光을 받아 그 需要가 急増되면서 散發的인 人蔘研究를 體系化할 必要성과 人蔘이 輸出戰略品(年 1억 \$)으로 부각됨에 따라 人蔘事業을 國家的 次元에서 研究하기 위하여 1978年 4月 政府特定研究機關設置法에 따라 高麗人蔘研究所가 設立되었다.

高麗人蔘은 五加科(Araliaceae)의 多年生草本으로 學名이 *Panax ginseng* C.A. Meyer인데 보통 Ginseng으로 適用되고 있다. 人蔘은 野生蔘이 極히 적고 거의 栽培蔘인데 中部地方이 適地이나 最近 研究所의 調査에 의하면 全南, 慶南 등 南部地方도 可能하다고 한

다. 또 人蔘은 日陰을 좋아하기 때문에 人工的으로 月覆을 架設하며 化學肥料를 使用할 수 없을 뿐 아니라 病虫害를 받기 쉽고 4~6年間 栽培해야 하기 때문에 대단한 技術과 努力이 要求된다. 또, 한번 栽培하면 土壤病 때문에 10年以上 栽培할 수 없는 즉 連作이 不可能하기 때문에 人蔘栽培는 어려움이 많다.

그러면 人蔘이 다른 藥用植物보다 優秀한 것은 무엇때문일까? 人蔘에는 다른 藥用植物에서 生理作用이 뚜렷한 것으로 알려진 Alkaloid成分도 含有되어 있지 않으나 다만 藥理成分으로 Saponin이란 成分이 있으며 人蔘 Saponin은 다른 藥用植物의 Saponin과 그 構造와 生理活性이 다르다는데 많은 人蔘研究學者들의 關心이 集中되고 있다.

따라서 人蔘의 主要 藥理成分으로 밝혀져가고 있는 人蔘 Saponin의 構造, 成分變化 등에 대해서 整理해 보기로 하겠다.

## 2. 人蔘 Saponin의 構造

Saponin이라고 하면 植物成分中에서 水溶液 中の 起泡性, 溶血作用, 魚毒性 및 Choleste-

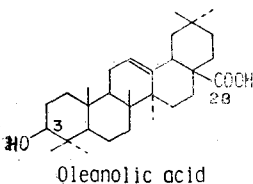
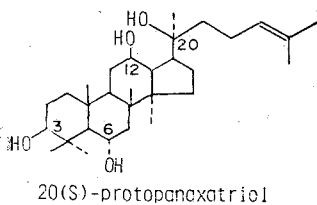
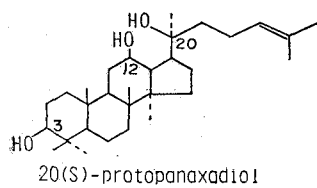
rol과의 複合體形成能등을 갖는 一群의 配糖體로 表面活性物質의 總稱이다. 따라서 Saponin은 構成 Aglycone에 따라 Hormone原料인 Steroid Saponin과 Triterpene Saponin으로 大別되는데 藥用植物中 Steroid Saponin을 含有하고 있는 것은 靑門冬(Ophiopogonis tuber), 天門冬(Asparagi radix), 및 五加皮(Wujiapi) 등이 있고 Triterpene Saponin을 含有하고 있는 것은 人蔘(panax ginseng), 商陸(phytolacca radix), 桔梗(platycodi radix), 遠志(polygalae radix) 등이 있다.

Saponin은 酸에 대단히 不安定하여 酸으로 加水分解하면 糖과 非糖部(sapogenin)이 되는데 Triterpene Saponin을 含有하는 藥用植物中에서도 人蔘類를 除外하고는 全部 그 Sapogenin이 天然에 가장 많은 Oleanane骨格을 갖고 있고 오직 人蔘類 Panax屬만이 Dammarane骨格을 갖고 있는 것이 特徵이다. 따라서 人蔘의 有效成分은 Dammarane系 Triterpene Glycoside인 Saponin이다.

人蔘 Saponin의 研究는 國內外多數의 人蔘 研究學者들에 의해 研究되어 왔다. 獨逸의

Hörhammer 등<sup>1)</sup>은 人蔘 Saponin을 加水分解하여 Sapogenin으로서 5環性 Triterpene (Oleanane骨格)의 Oleanolic acid를 分離했다고 報告하고 있지만 대부분의 Saponin의 Sapogenin은 4環性 Triterpene의 Dammarane骨格을 갖고 있다는 것이 柴田<sup>2)</sup>등에 의해 밝혀졌다. 또 柴田<sup>3)</sup>등은 人蔘 Saponin을 TLC에 의해 Saponin群을 分離하여 Rf值가 낮은 쪽 부터 Ginsenoside -Ro, -Ra, -Rb<sub>1</sub>, -Rb<sub>2</sub>, -Rc, -Rd, -Re, -Rf, -Rg<sub>1</sub>, -Rg<sub>2</sub>, -Rg<sub>3</sub>, -Rh라고 처음으로 命名했다.

그 後 人蔘 Saponin의 單離 및 構造가 밝혀져 現在 12개의 構造가 밝혀졌다. 1971年 永井 등<sup>4)</sup>은 Ginsenoside-Rg<sub>1</sub>의 化學構造를 決定하였고 [이의 genuine sapogenin이 20(s)-protopanaxadiol인 것을 밝혔다. 이것이 人蔘 Saponin의 構造決定의 第1號가 되었다. 또 1974年 昭和大學의 庄司順三教授의 研究室에서 近藤, 眞田 등에 의해 Ginsenoside-Ro, -Rb<sub>1</sub>, -Rb<sub>2</sub>, -Rc, -Rd<sup>5,6)</sup> 및 -Re, -Rf, -Rg<sub>2</sub><sup>7)</sup>의 單離 및 構造決定을 했다. 그러다가 1978年 庄司, 眞田<sup>8)</sup> 등에 의해 微量成分 Saponin인



Ginsenoside	3-p (H)	20-p (H)
-Rb <sub>1</sub>	—glc <sup>2</sup> —glc	—glc <sup>6</sup> —glc
-Rb <sub>2</sub>	—glc <sup>2</sup> —glc	—glc <sup>6</sup> —ara(pyr)
-Rb <sub>3</sub>	—glc <sup>2</sup> —glc	—glc <sup>6</sup> —xyl
-Rc	—glc <sup>2</sup> —glc	—glc <sup>6</sup> —ara(fur)
-Rd	—glc <sup>2</sup> —glc	—glc
Ginsenoside	6-p (H)	20--p (H)
20-Gluco-Rf	—glc <sup>2</sup> —glc	—glc
-Re	—glc <sup>2</sup> —rho	—glc
-Rf	—glc <sup>2</sup> —glc	—
-Rg <sub>1</sub>	—glc	—glc
-Rg <sub>2</sub>	—glc <sup>2</sup> —rho	—
-Rh <sub>1</sub>	—glc	—
Ginsenoside	3- p (H)	28- p (H)
-Ro	—glucuronic acid <sup>2</sup> —glc	—glc

\*glc: β-D-glucopyranose      ara(fur): α-L-arabinofuranose  
 rha: α-L-rhamnopyranose      ara(pyr): α-L-arabinopyranose  
 xyl: β-D-xylopyranose      glucuronic acid: β-D-glucuronic acid

Fig. 1) 人蔘 Saponin의 構造

Ginsenoside-Rb<sub>3</sub> 및 20-gluco-ginsenoside-Rf의 구조를 결정하였다. 그 다음해인 1979年田中<sup>9)</sup>등이 微量成分 Saponin인 Ginsenoside-Rh<sub>1</sub>의 구조결정을 하였다. 이렇게 해서 人蔘 Saponin중의 主成分 Saponin인 Ginsenoside-Rb<sub>1</sub>, -Rb<sub>2</sub>, -Rc, -Rd, -Re, -Rg<sub>1</sub>의 구조와 微量成分 Saponin인 Ginsenoside-Ro, -Rb<sub>3</sub>, -Rf, -Rg<sub>2</sub>, -Rh<sub>1</sub>, 20-Gluco-ginsenoside-Rf의 구조결정으로 現在까지 12個의 구조가 밝혀 졌다.

昨年 筆者<sup>10)</sup>가 日本 富山醫科藥科大學 和漢藥研究所 大浦彦吉(現所長)教授 研究室에서 人蔘成分分析研究中 人蔘 Ext 4kg에서 人蔘의 未知成分 Saponin인 Ginsenoside-Rh<sub>2</sub> 80 mg을 單離하는데 成功했다. 이것을 今年 4月 日本藥學會(第100年總會, 東京大學)에 參席하여 廣島大學 田中 治 教授에게 構造결정을 依頼했다.

따라서 人蔘 Saponin의 構造결정과 人蔘臨床効能 研究를 위해서는 精製된 純品 Saponin의 單離가 主要하다. 人蔘 Saponin의 分離에 대한 研究로는 柴田, 田中, 庄司教授<sup>3-9)</sup>등은 TLC 및 Column Chromatography를 利用하여 Ginsenoside-Ro, -Rb<sub>1</sub>, -Rb<sub>2</sub>, -Rb<sub>3</sub>, -Rc, -Rd, -Re, -Rf, -Rg<sub>1</sub>, -Rg<sub>2</sub>, -Rh<sub>1</sub> 및 20-Gluco-ginsenoside-Rf등을 分離하였고 또 柴田<sup>11)</sup>등은 向流分配法에 基礎를 둔 液滴向流 Chromatography (Droplet Counter-Current Chromatography, DCC)法을 利用하여 Ginsenosides의 分離를 檢討하였으나 效果의이라고 볼 수 없었다. 또 禹<sup>12)</sup>, 李<sup>13)</sup>, 韓<sup>14)</sup>등도 TLC 및 Column Chromatography를 利用 Ginsenosides를 單離하여 HPLC로 동정하였다. 그 외 田中<sup>15)</sup>등, Bombardelli등<sup>16)</sup>은 GLC를 利用한 人蔘製品中の Ginsenosides의 分離法을 檢討한 적이 있다.

最近 HPLC의 出現으로 人蔘 Saponin의 單

離에 대한 應用研究가 進行되고 있다. Sticher 등<sup>17)</sup>은 HPLC法에 의해 Ginsenoside-Re, -Rf, -Rg<sub>1</sub> 및 -Rg<sub>2</sub>의 分離法을 檢討하였고 Chen 등<sup>18)</sup>도 Semi-preparative HPLC에 의해 Ginsenoside-Rb<sub>2</sub>, -Rd 및 -Re의 分離를 檢討하였다. 또한 筆者<sup>10, 19, 20, 21)</sup>등은 세 종류의 HPLC를 利用하여 主成分 Saponin인 Ginsenoside-Rb<sub>1</sub>, -Rb<sub>2</sub>-Rc, -Rd, -Re, -Rg<sub>1</sub>의 大量分取法の 開發과 微量成分 Saponin인 Ginsenoside-Rf, -Rg<sub>2</sub>, -Rh<sub>1</sub> 및 未知成分 Saponin인 Ginsenoside-Rh<sub>2</sub>의 分離에 成功했다. 즉 Prep PAK-500/Silica Cartridge 57mmID×30cm)를 사용한 Preparative HPLC인 Prep LC/System-500을 利用, 部分分劃하여 分劃된 各分劃을 Carbohydrate Analysis Column (3.9mmID×30cm)을 사용한 Analytical HPLC인 ALC-201을 利用, Standard Ginsenoside로 同定한 後 μ Bondapak C<sub>18</sub> Column(7.8mmID×30cm)를 사용한 Semi-preparative HPLC로 신속, 精確하게 大量分取할 수 있었다. 主成分 Saponin인 경우 300~400mg/day로 大量分取가 可能하며 이 大量分取法の 開發로 人蔘의 臨床効能研究에 있어서 종래까지의 人蔘엑기스 및 Fraction 中心의 實驗에서 Ginsenoside Level의 研究가 可能하게 되었다.

### 3. 人蔘 Saponin의 變化

人蔘 Saponin은 配糖體로서 抽出條件 즉 抽出溶媒, 抽出溫度, 抽出時間 및 pH등에 의하여 상당한 變化가 있을 것이다. 人蔘 Saponin은 天然有機化合物로서는 比較的 分子量이 크고 極성이 커서 純品分離가 어려운데 종래의 有機化學者들은 粗 Saponin의 加水分解로 生成되는 Steroid 및 Triterpene의 構造研究에

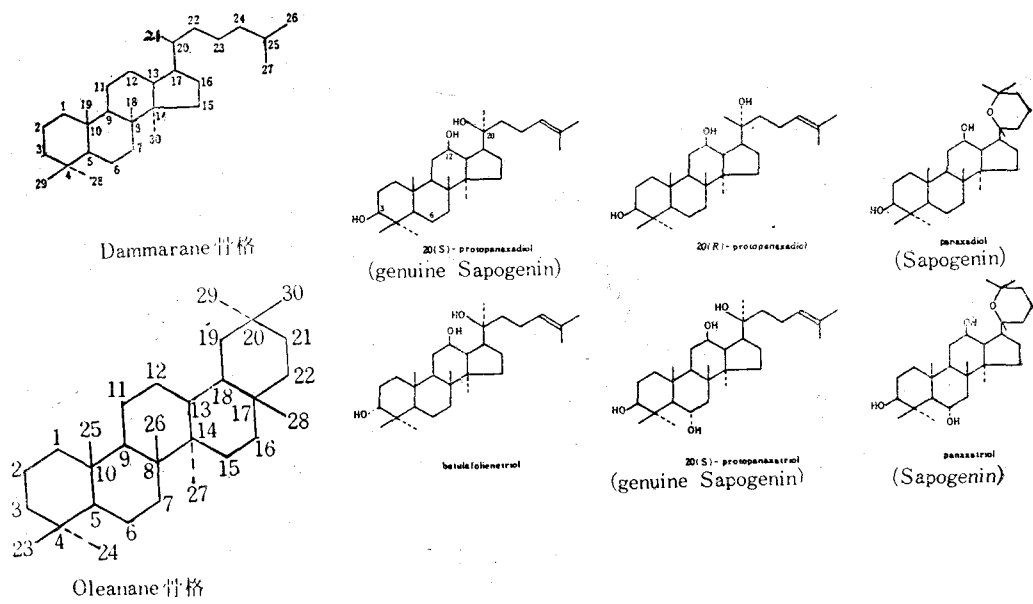


Fig. 2) 人蔘 Saponin의 Aglycone과 分解産物

集中되어 왔다. 따라서 酸加水分解에 의해 生成되는 Aglycone의 大部分이 天然에 存在하는 Saponin의 Genuine Sapogenin과는 다른 變換物質로 밝혀져 Aglycone의 化學的 研究를 目的으로 하는 경우는 純度 높은 Saponin의 分離가 要求된다. 筆者의 경험에 의하면 水蔘(pH 5.8~6.0)에서 물로 抽出하면 역기스의 pH가 4.3~4.5로 되고 또 이때의 抽出溫度(80°C~100°C)를 勘案한다면 抽出中에도 Saponin의 變化로 여러가지 加水分解産物이 生成된다는 事實을 알 수 있다.

人蔘 Saponin을 酸으로 加水分解하면 그 加水分解産物로서 數種의 遊離糖과 Aglycone (以下 Sapogenin)들이 生成되는데 人蔘에서 分離된 Saponin의 Sapogenin은 Oleanolic acid, Panaxadiol, Panaxatriol 및  $\beta$ -sitosterol등이 알려져 있다. 그런데  $\beta$ -sitosterol이나 Oleanolic acid의 Glycoside는 人蔘 뿐 아니라 다른 藥用植物에서도 廣範圍하게 分布되어 있는데 加水分解하여 Panaxadiol, Panaxatriol이 生成될 수 있는 Glycoside는 人蔘類

Panax屬에 限定되어 있다.

人蔘의 Sapogenin인 Panaxadiol의 立體構造는 永井<sup>22)</sup>등에 의해, 또 Panaxatriol의 立體構造는 中村<sup>23)</sup>등에 의해 確立되었는데 이는 粗 Saponin의 酸加水分解에 의하여 生成되는 Genuine Sapogenin인 Protopanaxadiol과 Protopanaxatriol의 側鎖가 酸에 대단히 不安定하여 酸觸媒反應에 의해 C-20位の 3級水酸基의 反轉平衡反應, 側鎖의 閉環反應, 二重結合의 附加反應등에 의해 2次的으로 變化된 物

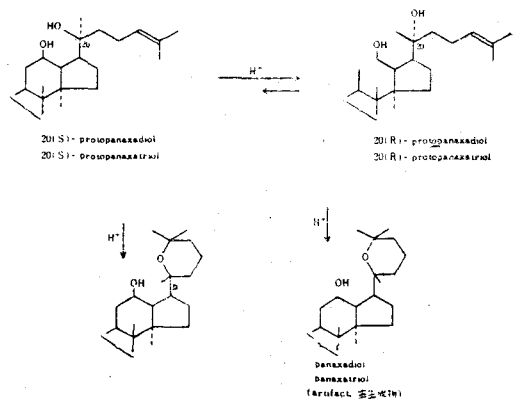


Fig. 3) 人蔘 Sapogenin의 酸加水分解時의 變化

質이란 事實이 永井<sup>24)</sup>등에 의해 밝혀 졌다. 따라서 人蔘의 Genuine Sapogenin은 20(s)-Protopanaxadiol을 갖는 것과 20(s)-Protopanaxatriol을 갖는 것으로 大別된다.

以上の 結果에서 Ginsenoside-Ro의 Sapogenin은 Oleanolic acid이지만 다른 Saponin의 Genin은 어느것도 Dammarane系 Triterpene으로 Genuine Sapogenin으로서 20(s)-protopanaxadiol을 갖는 Ginsenoside-Rb<sub>1</sub>, -Rb<sub>2</sub>, -Rb<sub>3</sub>, -Rc, -Rd와 20(s)-protopanaxatriol(6 $\alpha$ -hydroxy-20(s)-protopanaxadiol)을 갖는 Ginsenoside-Re, -Rf, -Rg<sub>1</sub>, -Rg<sub>2</sub>, -Rh<sub>1</sub>, 20-Glucoginsenoside-Rf로 大別되고 있다. 또 Saponin의 構造에 있어서 Ginsenoside-Rb<sub>1</sub>, -Rb<sub>2</sub>, -Rb<sub>3</sub>, -Rc, -Rd등은 共通部分構造(Ginsenoside-Rd)를 갖고 나머지 糖이 C-20位の Glucose部分에 각각 Glucose, Arabinose (pyr), Xylose, Arabinose (fur)가 結合하고 있으며 또 Ginsenoside-Re, -Rf, -Rg<sub>1</sub>, -Rg<sub>2</sub>, -Rh<sub>1</sub>, 20-Glucoginsenoside-Rf는 糖이 C-3位の 水酸基가 아니고 C-6位에 水酸基가 結合하고 있는 것이 特徴的이라 할 수 있다. 또한 3級水酸基에 結合한 糖은 일반적으로 1級, 2級の 水酸基에 비해 대단히 加水分解되기 쉽다는 事實은 人蔘 Saponin에 있어서도 같이 取扱된다는 事實에 注意할 必要가 있다. 또한 20(s)-protopanaxadiol을 Genuine Sapogenin으로 하는 Ginsenoside-Rb<sub>1</sub>, -Rb<sub>2</sub>, -Rb<sub>3</sub>, -Rc, -Rd등을 部分加水分解하면 Prosapogenin (C-20位の 糖을 除去한것)이 얻어 지는데 이 構造는 安藤<sup>25)</sup>등에 의해 밝혀 졌다.

그런데 人蔘 Saponin은 보통의 酸加水分解로는 Genuine Saponin을 얻을 수 없기 때문에 이것을 얻기 위해서는 Smith法이나 de Mayo變法을 使用할 必要가 있다. 이 方法은 收率이 낮고 또 簡便하지 않을 뿐 아니라 糖

部分을 分解하는 缺點이 있다. 따라서 酵素加水分解法을 紹介하고자 한다. 工業적으로 使用하고 있는 여러가지 酵素에 의한 人蔘 Saponin의 加水分解를 檢討한 結果 密柑의 桶조림을 製造할 때 Hesperidin (Flavanone의 rhamnoglucoside)을 加水分解하여 白濁을 防止하기 위해 工業적으로 使用하고 있는 粗 Hesperidinase中에 人蔘 Saponin을 高能率의 으로 加水分解하는 酵素가 含有되어 있다는 것을 發見했다. 이 Hesperidinase는 Ginsenoside-Rg<sub>1</sub>, -Re등을 100%가까운收率로 Genuine Sapogenin인 20(s)-protopanaxatriol로 加水分解하였다. 그러나 Ginsenoside-Rb<sub>1</sub>, -Rb<sub>2</sub>, -Rc, -Rd등은 完全히 加水分解되지 않고 C-20位에 Glucose 1分子가 남아 있는 즉 Compound K<sup>26)</sup>가 되어 그 以上 加水分解되지 않는다는 것이 神田<sup>27)</sup>등의 研究結果로 밝혀졌다. 또한 이 酵素는 最近 研究되고 있는 Stevia屬의 甘味配糖體研究에도 없어서는 안될 試藥으로서 構造研究는 물론 合成研究에도 利用되고 있으며 糖轉位反應의 立體化學研究에도 必要하다.

또 필자<sup>28)</sup>등은 人蔘을 75°C에서 물로써 抽出하여 溫度別, 時間別로 熟成시켜 본 結果, 抽出中에는 큰 變化를 보이지 않으나 熟成中에 Saponin의 變化가 일어나는 것을 알 수 있었다. 溫度가 높을수록, 時間이 길어질수록 Ginsenosides는 減少하고 대신 prosapogenin, panaxadiol, panaxatriol등이 比例的으로 增加되어 갔다. 또 한가지 재미나는 사실은 Ginsenoside-Re가 減少되는 대신 Ginsenoside-Rg<sub>2</sub>가 增加되었고 또 Ginsenoside-Rg<sub>1</sub>이 減少되는 대신 Ginsenoside-Rh<sub>1</sub>이 增加되었다. 이것은 C-20位の Glucose가 不安定하여 쉽게 加水分解를 받아 Glucose 1分子가 떨어지기 때문으로 생각된다. 또 人蔘中에 糖은 주로

Glucose, Fructose, sucrose가 있다고 報告되어 있으나 熟成中の 試料에서 Rhamnose, Arabinose등이 HPLC에 의해 確認되는 것으로 보아 Saponin의 變化를 뒷받침해 준다.

#### 4. 結 論

지금까지 많은 人蔘研究學者들에 의해 人蔘成分 및 臨床效能에 대한 研究가 進行되어 왔다. 人蔘 Saponin의 TLC, Column Chromatography, DCC 및 GLC에 의한 分離가 研究되어 왔고 최근 HPLC에 의한 人蔘 Saponin 중의 Ginsenoside별 大量分取法까지 開發되었다. 이 方法의 開發로 人蔘微量未知成分의 單離 및 構造研究는 물론 人蔘의 藥理效能究明을 위한 動物 및 臨床實驗등에 크게 寄與하게 될 것이다. 또 지금까지의 臨床研究의 대부분이 經口投與에 의한 效果究明이었기 때문에 이는 體內的 消化吸收와 密接한 關係가 있을 것으로 생각된다. 따라서 胃酸의 pH, 體溫 및 胃속의 各種 酵素등을 고려한다면 Saponin이 그대로 吸收되는지 아니면 分解產物으로써 吸收되는지 계속 研究가 되어야 할 것으로 생각한다.

#### 參 考 文 獻

1. Hörhammer, et al., Pharm. Ztg., 106, 1307 (1961).
2. M. Fujita, H. Itokawa and S. Shibata, Yakugaku Zasshi, 82, 1634, 1638, (1962).
3. S. Shibata, O. Tanaka, T. Ando, M. Sado, S. Tsushima and T. Ohsawa, Chem. pharm Bull., 14, 595 (1966).
4. Y. Nagai, O. Tanaka and S. Shibata, Tetrahedron, 27, 881 (1971).
5. N. kondo, J. Shoji and O. Tanaka, Chem. Pharm. Bull., 21, 2702 (1973).
6. S. Sanada, N. kondo, J. Shoji, O. Tanaka and S. Shibata, Chem. Pharm. Bull., 22, 421 (1974).
7. S. Sanada, N. kondo, J. Shoji, O. Tanaka and S. Shibata, Chem. Pharm. Bull., 22, 2407 (1974).
8. S. Sanada and J. Shoji, Chem. Pharm. Bull., 26(6), 1694 (1978).
9. S. Yahara, K. kaji and O. Tanaka, Chem. Pharm. Bull., 27(1), 88 (1979).
10. J.H. Choi, T. Nagasawa, Y. Nishino and H. Oura, The 100th Annual Meeting of Pharmaceutical Society of Japan. Tokyo, Apr. 2~5, 1980.
11. H. Otsuka, Y. Morita, Y. Ogihara and S. Shibata, Plant Medica, 32, 9 (1977).
12. 禹源植, 申國鉉, 專賣技術研究所 用役報告 (1977).
13. 李泰寧, 沈相哲, 專賣技術研究所 用役報告 (1977).
14. 韓秉勳, 專賣技術研究所 用役報告(1977).
15. I. Sakamoto, K. Morimoto and O. Tanaka, Yakugaku Zasshi, 95(12), 1456 (1975).
16. E. Bombadelli, A. Botati, B. Gabetta and E. Martinelli proc. 2nd Intern. Ginseng Symp., Korea Ginseng Research Institute, Korea, 2, 29 (1978).
17. O. Sticher and F. Soldati, plant Medica, 36, 10 (1979).
18. S. Edith Chen and E. Johon staba, Lloydia, 41(4), 361 (1978).
19. J.H. Choi, H.W. Bae, S.K. Oh, T. Nagasawa and H. Oura. J. Korea Agr. Chem. Soc., 23(2) (1980).
20. J.H. Choi, W.J. Kim, S.K. Hong, S.K. Oh and H. Oura, J. Korea Agr. Chem. Soc., 23(2) (1980).
21. H. Oura, T. Nagasawa, J.H. Choi and H. W. Bae, The 3rd International Ginseng Symposium, Korea, Sep. 8~10, 1980.
22. M. Nagai, O. Tanaka and S. Shibata, Tetrahedron Lett., 2291 (1964).
23. S. Shibata, O. Tanaka, K. Soma, Y. Iida, T. Ando and H. Nakamura, Tetrahedron Lett., 207 (1965).
24. M. Nagai, O. Tanaka and S. Shibata, Chem. pharm. Bull., 19, 2349 (1971).
25. S. Shibata, T. Ando and O. Tanaka, Chem. pharm. Bull., 14, 595 (1966).
26. I. Yosioka, T. Sugawara, K. Imai and I. Kitagawa, Chem. pharm. Bull., 20, 2418 (1972).
27. H. Kohda and O. Tanaka, Yakugaku Zasshi, 95, 246 (1975).
28. J.H. Choi et al., to be published.