

Acanthopanax koreanum Nakai의 藥效成分에 관한 연구

韓 德 龍·金 昌 種·金 貞 姬*

中央大學校 藥學大學·圓光大學校 藥學大學*

(Received May 6, 1985)

A Study on the Chemical Constituents of *Acanthopanax koreanum* Nakai and Its Pharmacobiological Activities

Hahn Dug-Ryong, Kim Chang-Johng and Kim Jeung-Hee

College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 150 and

*College of Pharmacy, Won Kwang University, Iri 510, Korea

Abstract—Two glycosides, assumed to be one of the potential active principles, is isolated from the root bark of *Acanthopanax koreanum* Nakai, identified to be acanthoside D, $C_{34}H_{46}O_{13}$, mp 242°C, and syringoside, $C_{17}H_{24}O_6$, mp 192°C. Acanthoside D has been found to have s-GPT, s-GOT lowering effect, BSP-retention rate and survival rate in the toxic state through the bio-pharmacological experiments.

Acanthopanax koreanum Nakai는 섬오갈피라 해서 우리나라의 특산식물로서 주로 제주도에 분포한다. 五加科에 속하며 그 樹皮는 五加皮라 해서 壯筋骨의 목적으로 약용되는 생약이다.

우리나라에서 五加皮로 供用되는 것으로서는 *Acanthopanax chiisanensis* Nakai, *Acanthopanax sessiliflorum* 및 섬오갈피등이다. 鄉藥救急方의 方中 鄉藥目¹⁾에 五加皮는 本經上品으로 지목되어 있으며 十月採根한다고 기록되어 있다. 그러나 鄉藥集成方²⁾에 따르면 五加皮條下에 鄉名으로서 맛두릅나무, 섯두릅나무껍질, 오갈피나무껍질로 되어있으며 腰脊痛, 兩脚痺痺風弱에는 勿論이고 補中益精, 久服則輕身耐老라 하였다. 高麗朝에는 뿌리를 썼고 李朝初期서 부터는 樹皮를 供用한 것으로 되어 있다.

*Acanthopanax*屬 식물이나 생약에 대한 化學的인 追究는 여러 研究者³⁻²³⁾ 의해서 進행되었으며 이들이 분리한 성분에 대한 藥效的인 追究에 대해서도 여러 研究報告가 있다.²⁴⁻³³⁾

이중에도 Brekhman 등의 研究는 *Eleutherococcus senticosus* Max에서 분리된 成分을 구사해서 밝혀낸 약리적인 효과는 adaptogenic activities의 향진에 있다고 보고함으로써 이 계통의 생약에 대해 주목을 끌게 되었다.

우리나라에는 *Eleutherococcus seticosus*의 分布度가 높지 않아 같은 계열의 생약인 五加皮類에 대한 科學的인 追究와 그 이용이 제기되기에 이르렀다.

이에 著者는 *Acanthopanax koreanum*이 우리나라 특산식물이라는 것과 현재까지 이에 대한 과학적인 연구가 전혀 이루어지지 않고 있는 점과 이들 생약의 資源化에 기여할 목적으로 성분에 대한 검색을 실시한 바 acanthoside D와 syringoside를 單離同定하고 전자에 대한 생물화학적 내지는 약리적인 追究를 실시하여 그 藥效性을 확인하고 이에 報告하는 바이다.

實驗方法 및 考察

器機, 試藥 및 材料—column chromatography用 실리카 겔은 Kieselgel 60(Merk Co.)을 사용하였고 TLC용 실리카겔은 Kieselgel 60G(Merk Co.)를 사용하였으며 이때에 사용한 전개용매 및 분리에 쓴 시약은 특급 및 일급이었고 工業用的 溶媒는 규정에 따라 정제해서 공시하였다. mp의 측정에는 PTC melting point meter model 304.5를 사용하였으며 용점은 정정치 않았다.

元素의 分析은 Perkin-Elmer 240 elemental analyzer, I.R.측정에는 Perkin-Elmer 283-B infrared spectrophotometer를, NMR측정에는 Varian의 Model EM 360, HPLC측정에는 Varian 5020를 사용하였다.

材料는 제주도의 標高 500m이하의 지역에서 채집하여 根皮만을 취하여 음건한 다음 세절하여 공시재료로 하였다.

抽出 및 分離—3kg의 재료를 수욕상에서 메탄올로 세번 추출하고 추출액을 합쳐서 감압하여 용매를 유거하고 농축한다. 이 농축물을 물에 현탁하고 에틸로 처리하고 脫脂水溶液을 Al_2O_3 column (Merk, aluminium oxide 90 active neutral 3×4 cm)에 통과시키고 메탄올로 용출하였다. 용출액을 농축하여 12g의 농축잔사를 얻고 이것을 메탄올에 녹여 실리카 겔에 흡착시킨 다음 이것을 실리카 겔 칼럼(2×90 cm)에 充塡하고 $CHCl_3 : MeOH(7 : 1)$ 혼액으로 溶出하고 fraction No. 69~91에서 化合物 A(mp 240°)와 fraction No. 27~50에서 化合物 B(mp 192°)를 얻었다.

物質의 同定—1) 化合物 A : 精製水에 가하고 가열하여 용해시킨 다음 농축, 방치하여 mp $240^\circ C$ 의 無色結晶을 얻었다. 이 물질은 Mäule test에 양성이며 Fehling test에는 음성이었다. 가수분해 후에는 Fehling test에 양성을 나타내었다.

IR $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 3391(OH), 2940, 2835, 1390(aromatic- OCH_3), 1240 ($=C-O-C$), 1595, 1506, 1423(aromatic), 1132, 1234($C-O-C$), 895(β -sugar), Anal. calcd for $C_{34} H_{46} O_{18} : C, 54.9 : H, 6.2, Found : 54.56 : H 6.0 [\alpha]_D^{20} -10.10 (C=0.5 \text{ pyridine})$.

UV $\lambda_{max}^{EtOH} nm(\log \epsilon)$ 272.

1HMR : (DMSO- d_6 , δ , ppm) δ 3.75 (12H, s, methoxy), δ 6.8 (4H, s, aromatic).

化合物 A의 諸理化學的 性狀과 spectrum data가 acanthoside D의 報告된 값과 一致하였으며, 「오갈피」에서 얻는 acanthoside D標準品과의 混融試驗에서 용점의 강하가 일어나지 않았을 뿐 아니라 HPLC(varian 5020)에 의한 비교에서도 t_R 가 각각 2.77이어서 동일하였으므로 化合物 A는 acanthoside D로 동정하였다.

2) 化合物 B: 메탄올용액에서 재결정하여 mp $192^\circ C$ 의 無色結晶이 얻어졌다. 냉수에는 난용이고 열탕 및 메탄올에는 가용이며 에틸에는 녹지 않았다.

Fehling solution을 냉시 환원치 않으나 붉은 황산으로 가수분해한 다음에는 Fehling test에 양성이다. 농질산에는 血紅色으로 녹아 들어가며 농황산에는 어두운 남색으로 물색하며 가열하면 紫色이 된다. 진한 염산에는 冷時 無色이나 가열하면 藍色의 덩어리로 析出되었다.

IR $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 3400 (OH), 2940 (aromatic- OCH_3), 1133, 1234 ($-C-O-C-$), 1590, 1508, 1420 (aromatic), 898 (β -sugar).

Anal. calcd for $C_{17} H_{24} O_9 \cdot 2H_2O : C, 52.28, H, 6.71, Found : C, 52.23, 52.73, H, 6.33, 6.28, 分子量 C_{17} H_{24} O_9 : 計算值 372.36 實驗值 372(M^+) [\alpha]_D^{20} -8.1 (C=2.43, MeOH)$

UV $\lambda_{max}^{EtOH} nm$: 268

PMR: δ 3.75(6, s, methoxy), δ 6.8(2H, s, aromatic), δ 4.9(4H, s, 4 OH glucose) 化合物의 여러 이화학적 성상과 spectrum data가 syringoside의 보고된 값과 一致하였으며 「가시오갈피」에서 얻는 eleutheroside B(syringoside, syringin) 標準品과의 混融試驗에서 용점이 강하게 일어나지 않았을 뿐만 아니라 HPLC에 의한 t_R 의 비교에 있어서도 각각 2.97이어서 동일하였으므로 化合物 B는 syringoside로 同定되었다.

3) Acanthoside D의 生物學的 效果와 藥理作用에 대해서는 많은 기대를 가질 수가 있다. 왜냐하면 그 構造가 eleutheroside E와 같기 때문이다.

acanthoside D는 종래에 실험한 바에 따른 여러 效果 외에도 또 다른 效果가 기대되기 때문에 毒物 또는 毒性에 대한 效果를 把握하기 위해서 다음과 같은 動物實驗을 실시하였다.

誘導 肝損傷에 미치는 acanthoside D의 效果—1) Serum glutamic oxaloacetic transaminase(이하 s-GOT)에 대한 影響—體重 1.8kg 이상의 家兔를 性的 區別없이 供試하였으며 供試前 一定期間 一定한 飼料로 飼育하였다.

供試動物에는 95% CCl_4 (0.1ml/kg in olive oil)을 皮下注射하여 毒性을 負荷시킨 대조군과 CCl_4 로 毒性負荷시키기 3시간 전에 acanthoside D 5mg/kg를 투여하고 3시간 뒤에 CCl_4 를 대조군에서 한 것과 같이 투여하여 이를 試驗群으로 하였다. 대조군과 시험군은 處理가 끝난 24시간 뒤에 心刺法에 의해서 採혈하고 30분 이내에 血清을 遠心分離하고 Reitman-Frankel의 變法에 따라 病態的으로 變化된 酵素活性을 測定하였다. 測定에 誤謬가 없도록 하기 위해서 採혈 후 시료에 溶血의 흔적이 있는 시료는 供試치 않았다. 같은 방법으로 s-GPT도 측정하였다. 이에 대한 結果는 Table I과 같다.

2) Bromosulfalein retention rate의 測定—供試動物의 區分과 措處는 1)의 경우에서의와 같다. 다만 採血 30분 전에 耳靜脈을 통해서 bromosulfalein(이하 BSP) 5mg/kg을 주사한 다음 시간이

Table I—The effects of acanthoside D on the s-GPT and s-GOT activities of rabbits intoxicated with 95% carbon tetrachloride at the time of 6hrs (* $p < 0.04$).

	No. of animals	Dose mg/kg, p.o.	Enzymatic activities	
			Karmen units s-GOT	mean \pm S.E. s-GPT
Normal ^a	6	—	48 \pm 8.3	21.8 \pm 1.6
Control ^b	6	—	200.5 \pm 20.7	313.8 \pm 43.3
Acanthoside D ^c	6	5	75.3 \pm 9.6	40.1 \pm 3.6
	6	15	80 \pm 6.5	59.0 \pm 11.8

a. Normal: received orally 0.9% NaCl soln., b. Control group: only 0.1mg/kg subcutaneous dose of 95% carbon tetrachloride, c. Test group: received orally acanthoside D 5, 15mg suspended in water after intoxication of a 0.1mg/kg subcutaneous dose of 95% carbon tetrachloride in olive oil.

Table II—BSP retention equivalent at the time of 30 min after BSP injection.

item	animal group	control group**	acanthoside dosing group***
BSP retention equivalent*		83.5 \pm 2.0%	28.0 \pm 3.0

* Measured at time of 48hrs after intoxicated with 95% CCl_4 0.1ml/kg, ** Only CCl_4 0.1ml/kg i.p. administration, *** acanthoside D 5mg/kg before 3hrs from CCl_4 injection.

된 후에 採血한다. 血液試料은 3,000rpm에서 원심분리하여 BSP test method에 의해 血清內殘留 BSP를 Beckman Model DU spectrophotometer를 써서 波長 575nm에서 측정하여 BSP의 저류율 (retention equivalent %)를 算定하였으며 결과는 Table II와 같다.

Acanthoside D의 抗毒性 負荷에 의한 動物生存率試驗—供試動物에 致死量 以上の 藥物을 투여하면 毒性負荷에 의해 投與藥物의 종류에 따라 다르기는 하지만 대조군에 비해서 死亡率이 상승하게 된다.

供試動物은 체중이 13~15g에 해당되는 mice를 대조군과 시험군의 二群으로 나누고 각군은 10마리로 구성하였다. 對照群에는 ephedrine hydrochloride를 lethal dose에 해당되는 390mg/kg을 피하로 주사하여 독물을 부하지켰으며 試驗群에 ephedrine hydrochloride투여 3시간 전에 acanthoside D 5mg/kg을 경구투여하고 시간이 된 다음 대조군에서와 같이 ephedrine hydrochloride를 피하주사하여 각각 24시간 경과 후의 동물의 생존율을 조사하였다. 이 실험 결과는 Table III과 같다.

Table III—Survival rates of mice affected by acanthoside D.

Group	Number of animal	Number of Death	Survival rates*
control**	10	7	30
acanthoside D dosing group***	10	3	70

* Measured at the time of 24hrs. after intoxicated with ephedrine hydrochloride(390mg/kg. lethal dose), ** only ephedrine hydrochloride i.p. inj., *** received acanthoside D 5mg/kg orally before 3hrs from ephedrine intoxication.

우리나라의 특산식물의 하나인 *Acanthopanax koreanum Nakai*의 根皮로부터 acanthoside D와 syringoside의 두가지 배당체를 분리하였고 그들의 化學構造는 기기분석 및 標準品과의 비교에 의해 동정되었다. 특히 acanthoside D의 생화학적 및 약리적 작용으로서 抗脂肝 작용이 있어 이는 人參配糖體의 效果를 上廻하고 있으며 BSP retention equivalent는 正常動物의 normal value 24.0에 근접되는 효과를 지니고 있어 간기능의 정상화에 유효하게 작용하는 것으로 斷定할 수가 있다. 한편 syringoside에 대한 Brekhman의 실험에서 보던 SUA₃₃活性値가 6,200이어서 이 물질도 위와 같은 生化學的, 藥理的 效果를 기대할 수가 있을 것이다. 따라서 「가시오갈피」의 유효성분으로 eleutheroside B, eleutheroside B₁, ethyl- α -D-galactoside, eleutheroside D, E를 들고 있는데 우리나라 특산식물의 하나인 「섬오갈피」에서 적어도 두개의 成分이 밝혀지고 이들이 「五加皮」의 有效成分으로 작용하는 것으로 사료된다.

結 論

섬오갈피 *Acanthopanax koreanum Nakai*의 根皮에서 lignan glucoside인 acanthoside D와 phenylpropanoid glycoside인 syringoside를 分離하여 동정하였으며 acanthoside D에 대한 藥理的인 追究에서 抗脂肝變性作用을 지니고 있음을 把握하였다.

文 獻

1. 大藏都監刊 太宗代重刊本 鄉藥救急方中 方中鄉藥目草部.
2. 世宗朝命撰 吉林書院刊 鄉藥集成方全 卷 80, 640.
3. L.A. Elykova, A.K. Dzizenko and G.B. Elyakov, *Doklady Akad. nauk. SSSR*. 165, 562 (1965).
4. L.A. Elykova, A.K. Dzizenko and G.B. Elyakov, *Khim. Prior. Soedin.* 2, 117 (1966).

5. L.A. Elyakova *et al.*, *Khim. Prior. Soedin.* 2, 32 (1966).
6. V. Plouvier, *Acad. Sci. Paris Ser. D.* 262, 2835 (1967).
7. S.H. Jang, *J. Kor. Chem. Soc.* 14, 277 (1970).
8. M. Yasue, Y. Kato, Y.M. Lin and J. Sakakibara, *Yakugaku Zasshi* 88, 738 (1968).
9. M. Yasue, Y.M. Lin and J. Sakakibara, *Yakagaku Zasshi*, 90, 341 (1970).
10. C.K. Moon, D.S. Park, C.S. Yook and J.C. Lee, *Seoul Univ. J. Pharm. Sci.* 2, 73 (1977).
11. C.S. Yook, *et al.*, *Kor. J. Pharmacognosy*, 7, 179 (1976).
12. C.S. Yook, *et al.*, *Kor. J. Pharmacognosy*, 8, 31 (1977).
13. J.H. Kim and D.R. Hahn, *Archives of Pharmacal Research*, 4, 59 (1981).
14. D.R. Hahn, J.H. Kim, K. Ryoji and T. Csamu, *Chem. Pharm. Bull.* 32, 1244 (1984).
15. Y.S. Ovodov, R.G. Ovodova, T.F. Solovera, G.B. Elyakov and N.K. Kochetkov, *Khim. Prior. Soedin.* 1, 3 (1965).
16. Y.S. Ovodov, *et al.*, *IZV. Akad. Nauk. SSSR. Ser. Khim.* 11, 2065 (1965).
17. Y.S. Ovodov, G.M. Frolova, N.M. Yu and G.B. Elyakov, *Khim. Prior. Soedin.* 3, 53 (1967).
18. G.M. Frolova, and Y.S. Ovodov, *Khim. Prior. Soedin.* 5, 597 (1971).
19. N.I. Suprunov, *Khim. Prior. Soedin.* 6, 505 (1970).
20. G.M. Frolova, Y.S. Ovodov and N.I. Suprunov, *Khim. Prior. Soedin.* 5, 593 (1971).
21. L.A. Elyakova, A.K. Dzizenko and G.B. Elyakov, *Doklady Akademii Nauk. SSSR.* 165, 562 (1965).
22. H. Wagner, Y.H. Heur, *et al.*, *Planta Medica*, 44, 193 (1982).
23. 盧煥成 등, *약학회지*, 21, 81 (1977).
24. I.I. Brekhman and I.V. Dardymov, *Liodydia*, 32, 46 (1969).
25. N.B. Lazarev and I.I. Brekhman, *Medical Science & Service Sept.* 9 (1967).
26. I.I. Brekhman and O.I. Kirillov, *Life Sciences* 3 113 (1969).
27. I.I. Brekhman, *Annunal Review of Pharmacology*, 9, 419 (1969).
28. I.I. Brekhman, G.D. Berdyshev and V.G. Gelotin, *Izvestya Acad. Nauk. SSSR. Biology*, 1, 31 (1971).
29. S.A. Hong *et al.*, *The Seoul Journal Medicine*, 13, 41 (1972).
30. I.I. Brekhman, *1st International Symposium of Gerontology Lugano* (1975).
31. I.I. Brekhman, N. Weger, N. Farnsworth, A. Wacker, A. Curtze, *et al.*, *1st Internationales Eleutherokokk Symposium at 29 Mai 1981 in Hambrug.*
32. C.J. Kim and D.R. Hahn, *Yakhak Hoeji*, 24, 123 (1980).
33. H.S. Yun-Choi, *et al.*, *Kor. J. Pharmacog.* 14, 175 (1983).