

인삼성분의 임상적 효능과 생화학적 작용기전

조 영 등

연세대학교 이과대학 생화학과

인삼의 임상적 효능

1. 당뇨병 쥐에서 인삼성분의 혈당 강화

본 연구는^{1,2)} 고려인삼이 고혈당 강화작용을 할 수 있음을 제시하고 당뇨병치료나 인삼효능 해명에 기초적 자료를 제공하고 있다. 당뇨병은 여러 원인에서 비롯된 질환군으로 당대사와 관련되어 있다는 점은 잘 알려져 있다. 그 원인중 하나가 insulin 작용의 이상 및 결핍으로 인한 것이다. Insulin의 문제가 발생하면 음식을 섭취하여도 섭취하지 않았을 때와 같은 대사유형을 유지한다. 즉 음식을 섭취했음에도 불구하고 음식물에 존재하는 glucose를 이용하지 못하고 지방이나 단백질 분해를 통해 에너지를 얻게 되는데 그 결과로 혈당이 올라가고, 당뇨, 다뇨, 구갈, 다식, 체중감소가 일어난다. Insulin은 간과 근육조직에서 glucose의 흡수 및 분비를 촉진시킨다. 당뇨병을 치료하기 위한 접근방안으로 insulin 투입, 식이요법, insulin 분비이상 원인 제거, insulin 작용 저하의 개선 등의 연구가 활발히 진행되어 왔으며 최근에는 동양에서 당뇨병 치유에 사용되어온 고려인삼에 대한 연구가 많은 관심을 끌어들였다.

본 연구에서는 glucose 대사에 있어 인삼성분의 ginsenoside Rb₁과 Rg₁이 insulin 효과와 유사하게 작용되는지를 간의 1차 배양세포를 통해 알아보고 있다. 그 결과 glucose 대사에 관여하는 효소인 glucokinase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, acetyl CoA carboxylase의 활성이 인삼성분에 의해 활성화 되었음을 밝혔고 이것은 인삼이 고혈당 강화작용을 할 수 있음을 나타내고 있다.

2. 홍삼이 골다공증에 대한 임상적 효능 연구

본 연구는^{3,6)} 골다공증에 대한 고려 홍삼 추출물의 임상적 효능을 알아보는데 그 목적이 있다. 골다공증은 골 형성과 골 흡수에 의하여 단위 용적 내에 골량의 감소를 초래하는 대사성 질환으로, 임상적으로 흔하게 접하는 질환임에도 불구하고

고, 그 치료는 매우 힘든 질환이다. 고려 인삼은 최근까지의 연구를 통하여 여러 인체의 질환에 유효성을 갖는 것으로 규명되었으나, 골다공증에 대한 연구는 거의 전문한 상태이다. 따라서 고려홍삼추출물의 골다공증 환자에 대한 임상적 효능을 알아보는 것은 큰 의미가 있다고 생각되어진다. 임상적 효능이 있다고 판명될 경우, 골다공증에 대한 치료가 제한되어 있는 현실에서 한국 전통의 홍삼에 대한 새로운 활로가 모색될 수 있는 중요성이 있다.

총 연구 기간은 3년간으로 임상실험에는 선택된 실험군 30명과 대조군 15명을 대상으로 홍삼 추출물 및 대조 약물을 1년간 투여하고, 투여 전 및 투여 중에 정해진 방법에 따라 생화학 및 방사선 검사를 시행하였다. 그 결과 생화학적 검사상 홍삼의 투여군과 대조군 사이에 특이한 차이가 없었다. 부갑상선 호르몬, calcium phosphate 및 alkaline phosphate는 양군에서 유의있는 차이가 없었고, ostedcalcim의 측정치는 양군 모두에서 투약 후 증가되었으며, urine DPYD는 양군 모두 투약 종료 6개월 제 감소되었고, 모두 통계상 유의있는 차이는 없었다. 또한 urine DPYD가 대조군에 비해 감소되어 골흡수가 감소된 소견이 관찰되었으며 방사선 검사상 홍삼 투여군에서 척추골의 골 소주도 경하게 증가되었으며 척추골의 골밀도도 증가되었다. 그러나 흉요추부 및 고관절 단순 방사선 사진에서 양군간 압박관절의 개수, 골소주, Cobb's 각의 변화, 골밀도 측정에서 홍삼 투여군에서 척추골의 골밀도는 증가되었으나, 대퇴골 경부의 골밀도는 감소되어 서로 상반된 결과를 보였으며, 양군간의 유의있는 차이가 없었다.

이상의 결과로 미루어보아 홍삼투여군과 대조군 사이에 임상증상, 방사선 검사, 및 혈액검사에서 양군간 유의있는 차이가 없어 골다공증에 대한 홍삼의 뚜렷한 효능을 규명할 수 없었다.

3. 홍삼성분 중 세포의 신호전달에 관여하는 효소 및 단백질의 방해제 탐색을 통한 항암제의 개발 연구

세포의 성장 조절을 하는 여러 단계 중에서 세포 핵 속에서 최종단계인 전사활성화 과정에 발암성 유전자가 발현한

#본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-2123-2697; 02-313-1608
(E-mail) cyd516@bubble.yonsei.ac.kr

단백질이 관여함이 알려졌다. 본 연구에서는⁷⁾ 이를 근거로 발암성 유전자가 발현한 farnesyl protein transferase 및 geranylgeranyl protein transferase의 기능을 차단하는 물질을 홍삼성분 중에서 확인하는 방법을 고안하고 방해물질이 있음을 밝히고 있다. 이러한 연구의 결과는 특정 암의 원인을 밝히는 구체적인 연구방법을 제공하게 되며 특히 이 전사 활성 단백질의 삼차구조를 바탕으로 특정 암세포에만 작용하는 항암제를 개발 할 수 있는 연구를 가능하게 할 것으로 보인다.

최근 암의 정체를 밝히는 연구중에서 세포의 성장 및 분화 과정의 신호전달에 관련되는 단백질이나 효소들의 기능이 알려지기 시작하였다. 따라서 이들 효소의 억제제나 조절물질의 탐색이 가장 합리적인 항암제 개발 방법으로 평가되고 있다. 현재 항암제 탐색 연구의 target 효소로 부각되고 있는 farnesyl protein transferase와 gernanylgoranyl protein transferase 이 두 효소에 대한 인삼의 여러 분획중에서 활성저해기능을 하는 물질의 존재유무를 탐색한 결과, 효과적으로 방해시키는 기능의 물질이 없음을 확인하였다. 그러나 본 연구 결과에서 홍삼성분 중에서 GS3가 세포핵에서 유전자 전사과정 물질인 jun-fos complex 의 기능을 방해하는 것으로 확인되므로써 아주 의미있는 결과를 보여주고 있다.

4. 장기간 흡삼복방제 투여가 혈중 지질 및 체지방 변화에 미치는 영향

본 연구는⁸⁾ 비만 여성을 대상으로 신체구성 및 지질대사, 심폐기능에 긍정적인 영향을 미치는 것으로 보고된 바 있는 유산소운동과 비교하여 12주간 홍삼복방제 투여가 체지방 및 혈중 지질 수준 변화에 어느 정도의 효과가 있는지를 검토하여, 효과적인 비만 치료제에 기초 자료를 제공하는데 목적이 있었다. 이 연구는 체지방률이 30%이상 되는 건강한 여학생 28명을 대상으로 12주간의 실험기간동안 혈중 지질성분과 체중 및 체지방의 변화를 관찰하였다. 그 결과 체지방 성분 중 TC, TG, 및 LDL-C 의 경우 홍삼투여군과 운동군 모두에서 감소를 보였으며, HDL-C의 경우 실험 12주후 약효는 없으나 생체에 유효한 약제의 효용 실험을 위해 대조군약을 투여한 위약군을 제외한 모든 집단에서 유의하게 증가하였다. 또한, 체중, 체지방률, 체지방량의 경우에는 실험 12주 후 위약군을 제외한 홍삼 투여군 및 운동군에서 감소를 보였다.

종합해보면, 홍삼 투여로 인한 혈중 지질 및 체지방의 변화 효과는 비만으로 인한 혈중지질의 개선 및 증진 방향으로 작용할 수 있다는 것을 알 수 있었고 결국 홍삼 복방제 투여가 혈중 지질개선에 효과가 있으며, 체지방 개선에도 효과가 있음을 시사하고 있다.

5. 인삼이 쥐 장기에서 polyamine 대사에 미치는 영향

본 연구 결과는 인삼 saponin 분획이 세포의 성장과 분열 그리고 노화와 관련된 polyamine의 대사에 영향을 미친다는 최초의 연구결과이다.⁹⁻¹²⁾

Polyamine은 putrescine, supermidine, spermine등이 대표적인 종류이고, 동물세포에 상당한 양이 존재한다. 그리고 polyamine의 생리적 및 생화학적 역할은 다양하다고 알려져 있다. 세포의 성장, 분열, 분화 그리고 노화에 있어서 중요하며 embryogenesis가 일어나는 조직이나 성장이 왕성한 조직에서는 세포의 성장과 분열이 polyamine의 생합성과 축적에 밀접한 연관이 있다. Polyamine중의 하나인 spermine은 1677년 van Leewenhoek에 의해 발견된 후 human semen(정액)에서 phosphate salt로 훨씬 많은 양이 존재함이 알려졌다. 정액의 plasma에 존재하는 spermine은 거의 대부분이 전립샘의 분비에 의한 것으로 사정시 정액에 첨가되는데 그 양은 5~15 mM로 다른 body fluid(혈액, 침, 땀, pancreatic juice)보다 훨씬 많은 양이 존재함이 알려져왔다. 이와 같이 정액에서 많은 양의 polyamine이 존재로 인하여 male의 reproductive system에 관련된 장기인 전립샘과 고환 그리고 정액에서 이들의 생리적 역할과 대사과정에 대한 관심이 고조되고 있다. 이 연구를 수행한 연구진은 polyamine 대사에 대한 연구를 오랫동안 수행 중에 있고, 인삼 saponin에 대한 생화학적 연구 및 saponin과 노화억제와의 관련성에 대한 연구를 진행하던 과정에서 인삼이 노화와 관련된 polyamine 대사를 연구하게 되었다. 그 중에서 polyamine대사의 주요 효소 활성을 장기별로 그 변화를 측정함으로써 인삼의 노화 억제 효능을 밝히고자 하였다. 특히 이 연구에서 흥미로운 것은 인삼 saponin 분획을 복용기간이 늘어남에 따라 수컷의 생식능력에 관여하는 장기인 전립샘과 고환에서 polyamine 대사가 현저한 차이를 보인다는 것이다. Seminal plasma의 polyamine을 공급하는 장기인 전립샘과 정자 형성 과정에 관여하는 장기인 고환에서는 인삼 saponin 투여 3개월부터 polyamine 합성에 관여하는 두 가지 주 효소인 ODC와 SAMDC의 활성을 증가시킴으로서 polyamine의 양을 증가시키고 있음을 알았다. 따라서 이런 결과는 인삼의 투여가 동물의 생식기관인 전립샘과 고환에서 생식능력과 관련된 polyamine의 양을 증가시킴으로서 인삼의 효능의 연관성을 시사해 주고 있다.

따라서 이 결과는 인삼의 복용시 나타나는 polyamine대사의 변화와 인삼에 의한 polyamine 대사의 조절작용을 생화학적으로 밝혔는데 그 의미가 있으며 일반인들에게 인삼이 생기능에 효과가 있음을 보다 구체적이고 과학적인 근거를 제시하여 인삼의 장기적인 복용의 필요성을 이해시키는데 큰 도움이 될 것으로 본다.

세포 신호전달체계에 미치는 인삼성분의 효과

1. 인삼에서 추출한 글리코시드가 포유동물세포의 신호전달 체계에 개입 할 가능성에 대한 연구

본 연구는¹³⁻¹⁵⁾ 인삼의 항암 효과에 대해서 화학적 발암원을 이용한 실험 결과를 토대로 인삼의 약리작용에 대한 생화학적 및 생리학적인 접근을 시도하여 그 작용의 기작을 설명하고자 한 것에 그 의의가 크다.

기존의 인삼의 항암효과와 관련된 보고들은 대부분 임상학적 결과들이거나 일차적 통계자료를 제시할 뿐이었다. 보통 세포의 분열 및 성장은 세포밖의 환경 즉 화학적 자극 또는 어떤 물질에 의해서 자극 받게된다. 이 외부의 신호자극은 다시 세포 내 신호전달체계에 영향을 미치는데 현재까지 연구된 결과에서 여러 단백질에 인산화 과정이 공통된 메커니즘에 관련되어 있음을 보고하고 있다.

암세포는 비정상적으로 세포의 성장이 일어나는 것으로 이런 세포의 성장을 하려면 DNA의 많은 합성을 동반한다. 이 DNA합성의 신호는 앞에서 언급한 단백질 인산화 과정과 관련되어 있다, 하지만 기존의 항암제들의 대부분이 신호체계와 관계없이 직접적으로 DNA에 작용, 암세포의 성장을 억제하는 약물임에 비하여 인삼에서 추출한 ginsenoside Rh₁과 Rh₂는 DNA 합성을 유도하는 초기 신호전달 과정에 개입하여 신호전달체계중 단백질 인산화를 매개하는 protein kinase C의 활성을 저해할 수 있는 새로운 억제제로서의 가능성이 이 연구에서는 시사해 주고있다.

2. 생쥐 대식세포의 활성화 신호전달에 미치는 인삼성분들의 영향

본 연구에서는^{16,17)} 인삼성분이 대식세포 내에 칼슘을 증가시켜 식세포활동을 정상세포군에 비해 증가시킴을 밝혔다. 인삼의 사포닌 성분중 ginsenoside Rg₁은 생쥐에서 체액성 및 세포매개 면역반응을 조절하여 panaxytriol이 몇종의 인체 암세포와 악성백혈병 세포의 성장을 억제시킨다. 생쥐에서는 화학적 발암물질에 의한 암발생을 억제하며 사람에서는 복용량에 따라 비례적으로 암을 예방할 수 있고, 대식세포의 중앙치사 활성을 증가시키며 중앙세포 치사활성을 나타내는 인자 분비를 자극하는 것이 보고되었다. 하지만 대식세포의 활성화와 신호전달에 관계된 인삼성분에 대한 연구는 없는 실정이다.

대식세포의 중요한 생체반응 능력 중의 하나는 식세포활성이다. 이런 식세포활성은 세포 전달체계 중 protein kinase C라는 효소가 활성화되는데 이 효소는 칼슘 의존성의 특성을 나타낸다. 따라서 본 연구에서는 생쥐 대식세포의 활성화 신호전달에 미치는 인삼 성분의 영향을 알아보기 위하여 대식

세포의 식세포작용과 세포내 칼슘농도를 측정하므로써 대식세포의 활성화와 신호전달에 대한 인삼성분의 영향을 알아보고자 하였다. 그 결과 인삼사포닌 성분이 대식세포내에 칼슘 증가를 촉진시켰고 이것은 인삼 사포닌 성분이 대식세포의 중앙치사 활성을 증가시켰다는 사실이 원인이라는 점을 이 연구에서는 밝히고 있는 것이다.

3. 인삼사포닌류(ginsenosides)의 동물세포 신호전달에 미치는 영향

본 연구에서는^{18,19)} 인삼사포닌류(ginsenosides)가 동물세포내에서 inositol 인지지방물질의 합성에 어떠한 영향을 주는지를 *in vivo* 실험에 의해서 연구하였다. Phosphoinositides는 세포신호전달과정에서 핵심적인 역할을 하는 인지지방질로서, 이중에 phosphoinositol phosphoinositol-4-monophosphate는 2차 신호전달 물질인 diacylglycerol과 inositol-1,4,5-triphosphate를 생성하는 phosphoinositol-4,5-bisphosphate의 전구체 역할이다. 본 연구에서는 phosphoinositides 분석을 위해 새로운 gas chromatography(GC)방법을 개발하여 사용하였다. 이 방법은 1 µg/ml농도까지 phosphoinositides 정량이 가능하였다. Inositol 인지지방질 중 phosphoinositol phosphoinositol-4-monophosphate과 phosphoinositol-4,5-bisphosphate는 생체인지지방질 중 극미량이 함유되어 있으므로 GC 방법으로는 분리 확인이 불가능 하였으므로 방사능표지법을 사용하였다.

이들 방법으로 여러 장기조직에서 ginsenosides에 의해 50~100% 범위내에 inositol 인지지방질 합성이 촉진됨을 확인할 수 있었다. 아직까지 세포신호전달과 관련된 인지지방질의 활성화와 이와 관련된 효소학적 연구는 별로 연구된바가 없다.

4. 인삼사포닌의 Src Protein Tyrosine Family의 활성화에 미치는 영향

인삼에서 얻은 ginsenoside-Rg₁(G-Rg₁)을 면역세포주인 Jurkat T cell에서 실험한 결과 p56^{lck} kinase를 활성화하고 세포증식을 시켰음을 본 연구에서는 밝히고 있다.^{20,21)} p56^{lck}은 nonreceptor-type src-family protein tyrosine kinase (PTK)이고 lymphoid 세포에서 많이 발현된다. p56^{lck}은 세포 표면에 있는 glycoprotein인 CD4와 CD8에 비공유결합을 한다. 또한 interleukin-2(IL-2)의 β subunit와도 결합한다. 최근 연구에 따르면 T cell 활성화와 lymphocyte의 발생에 이 kinase가 매우 중요한 역할을 하고 있음이 밝혀졌다.

p53^{lck}은 G-Rg₁을 16.7 µg/ml로 처리한 후 5분에서 45분까지의 활성변화를 측정한 결과 5분 후 10분까지 약 2배 정도의 활성 증가를 보인 후 45분 이후 basal level 이하로 감소하는 결과를 나타냈다. 이 결과는 G-Rg₁이 면역세포인 T세포에 존재하는 T cell receptor-CD3(TCR) 신호전달체계에

영향을 미치고 있음을 시사해 주는 것이다. T cell이 활성화 되면 면역의 증강이 일어나는데 이때 경유하는 경로는 TCR/CD3에서 fyn kinase를 경유하는 전달체계나 CD4/CD8에서 lck kinase로 경유하는 신호전달체계로 통하여 이루어진다.

따라서 src protein tyrosin kinase family로 알려진 이들 lck 또는 fyn kinase의 활성화를 측정하면 T cell의 활성화 정도를 예측할 수 있다. G-Rg₁을 처리한 결과가 이 두 전달 체계를 측정할 수 있는 lck 또는 fyn kinase를 정상대조군에 비해 약 2배 이상 활성화 증가했다. 따라서 이 연구에서는 G-Rg₁이 T 세포의 활성을 유도함을 분자 수준에서 보여주고 있다.

5. Dexamethasone에 의한 흉선 Apoptosis에 대한 홍삼과 백삼 조 saponin 분획들의 억제 작용

흉선의 apoptosis(아포토시스)에 대한 인삼의 작용에 대한 연구보고는 매우 드문 실정이나 인삼의 'adaptogen'성 효과가 세포성 면역능의 강화에 관련됨은 이미 널리 인정되고 있다. 생명체의 성장과 노화, 암세포의 사멸 및 면역능 세포들의 선택적 조성과 면역능 조절등에 관련되는 가장 중요한 생물학적 기제의 하나로 여겨지고 있는 세포사멸 현상의 하나인 apoptosis현상에 인삼의 유효성분이 유의한 영향을 미칠것으로 예측하고 Wei 등은 1996년에 lipopolysaccharide에 의한 흉선의 apoptosis가 인삼성분으로 억제됨을 보고하고 있다. 본 연구에서는^{22,23} 스트레스 apoptosis에 대한 연구에 이용되는 대표적인 실험 model 인 dexamethasone에 의한 흉선의 apoptosis반응에서 인삼 saponin 성분들의 억제성 효과와 그 억제성 작용으로 흉선세포의 분화에 다른 영향 유무에 대한 연구를 수행하였다. 그 결과, 홍삼 saponin 분획이 T 세포 수용체에 관련되는 흉선세포의 분화에 별 영향 없이 DX에 의한 apoptosis로부터 흉선세포를 유의하게 보호할 수 있는 것으로 나타났으며, 백삼의 saponin인 경우는 추출조건에 따라 apoptosis 억제 효과와 촉진효과가 모두 나타나는 것으로 결과가 나왔다. 따라서 홍삼과 백삼의 saponin 분획의 항apoptosis 작용이 유효할 수 있음을 밝혔으므로 추후 연구로 그의 작용기전을 보다 구체적으로 규명하게 되면 인삼의 치료 약리학적 효능이 인정받게 될 것이다.

6. B 및 T 임파구의 세포증식과 세포활성에 미치는 인삼 추출물의 영향

본 연구에서는^{24,25} 인삼(홍삼)에서 얻은 물 추출물, 알콜 추출물, saponin, 다당류등이 면역계 세포인 B와 T 임파구 세포들의 증식을 돕는다는 결과를 밝히고 있다. B와 T 임파구 세포들의 활성화 및 분화과정은 생명체의 주요 방어 기능

인 면역체계의 초기조절과정 중 핵심적인 단계이다. 그리고, 자연 강장제로 널리 사용되고 있는 인삼이 생체의 면역기능을 촉진할 가능성이 높다는 점이 근래에 보고됨으로써 이러한 연구 결과들은 인삼에는 B와 T 임파구의 증식과 활성을 증가시킬 수 있는 성분이 함유되어 있을 가능성이 높다는 점을 암시하고 있다.

하지만 아직까지 B 및 T 임파구에 대한 인삼의 세포활성 촉진 효과가 B 및 T 임파구 각각의 세포단계에서 구체적으로 검증되지 않고 있는 실정에서 본 연구의 결과는 인삼의 효능을 세포단계에서 증식과 활성을 검증하고 어떠한 추출물이 얼마만큼의 효과가 있는가 하는 것에 대한 기본적인 자료를 제공 했다는 점에서 매우 의미가 있다고 보여진다. 인삼 추출물은 B와 T 임파구의 증식을 약 2배 증가시켰으며 암세포를 파괴시키는 cytotoxic T 임파구의 능력을 3-4배 정도로 현저하게 증가시킴을 보여주고 있다. 이러한 결과는 B 및 T 임파구 세포들의 증식과 cytotoxic T 임파구들의 세포 독성력을 촉진시키고 면역 활성화물질이 인삼에 함유되어 있을 가능성이 높음을 시사하는 것이다.

면역계에 미치는 인삼성분의 효과

1. 인삼이 인간 면역계의 cytokine 유전자 발현에 미치는 영향

인삼의 면역계에 대한 작용기전을 알아보기 위하여 본 연구에서는^{26,27} 인삼이 인간의 말초 혈액 단핵구의 증식에 미치는 영향과 cytokine 유전자 발현에 직접적인 증식보다는 cytokine 유전자 발현을 증가시켰음을 밝히고 있다.

기존의 인삼이 면역계에 미치는 영향에 대한 연구 결과를 종합하면 면역계 세포의 분화 및 증식에 영향을 미치고 면역계 세포의 기능에 영향을 미치는 것을 알 수 있다. 또한 인삼의 이런 면역계 세포에 대한 효능, 특히 NK cell 및 LAK cell 활성의 증가는 인삼의 항암 효과와 관련될 수 있으므로 매우 중요하게 생각되고 있다. 본 연구에서는 인삼이 mitogen처럼 여러 면역계 세포 각각에 직접 작용하여 효과를 나타냈는지 아니면 T cell 과 같은 면역계 증추세포를 활성화 시켜 분비된 cytokine이 각종 면역반응을 매개했는지에 대한 해답을 제시하고 있다. Cytokine 은 면역계 세포를 활성화시키는 물질로 매우 다양한 세포에서 다양한 종류와 존재한다. 이 cytokine 증가는 면역계가 활성화 되었음을 의미하고 항암효과와도 연관된다.

실험 결과에서 saponin은 cytokine 일종인 IC-1과 TNF 유전자 발현을 증가시켰고 ginsenosides인 Rb₁, Rb₂, Rg₁, Rc 및 Re, Bb₂, TNF를 증가시켰고 Rb₂는 IC-1를 증가시켰음을 보이고 있다.

2. 고려인삼이 면역글로블린 Isotype에 미치는 영향

본 연구결과에서는^{28,29)} 인삼이 세포독성이 거의 없는 면역글로블린 isotype을 감소시키나 세포독성이 높은 isotype에는 영향이 없어, 세포 독성이 높은 isotype을 지닌 특이항체가 효율적으로 작용할 수 있게 한다는 내용이다. 또한 암, 감염 질환 또는 알레르기에서 인삼의 효과에 대한 기전을 일부 이해할 수 있고 이식환자, 임신부 또는 자기면역질환에서 인삼의 부작용 가능성을 생각할 수 있게 하고 있다.

보통 많은 연구들을 통합해 보면 인삼이 면역기능에 긍정적인 영향을 준다고 한다. 인삼을 투여하면서 양적혈구(SRBC)를 면역하면 응집항체, 용혈항체, 또는 플라크형성세포(PFC)가 증가한다는 보고가 있으며, 마우스에 인삼을 투여하고 기생충을 감염시킨 경우나 감염 후 인삼투여군에서는 albumin은 증가하거나 변화가 없었으며 globulin은 감소 또는 변동이 없었으나, 기생충의 감염수와 산란수가 현저히 감소하였음을 보고하였다.

하지만 아직 인삼 투여시 면역글로블린 class 및 subclass에 따른 각 isotype의 양적 변화에 대한 보고는 전혀 없었다. 본 연구에서는 마우스에 인삼을 하루에 30 및 150 mg/kg 양으로 장기(52일) 투여한 후 IgG의 subtype들의 양 변화를 관찰하였으며 그 결과 150 mg/kg인 경우 IgG2a는 변화가 없고 세포독성이 거의 없는 IgA, IgG3도 감소하는 경향이 있었다. 그러므로 인삼의 다량 장기복용은 암, 감염질환 또는 알레르기 환자에 효과적일 수 있다고 추정되며 또한 지금까지 이들 질환에서 인삼의 효과에 대한 기전을 이해하는데 기여할 수 있는 것으로 사료된다.

3. AIDS 바이러스의 복제에 대한 고려인삼의 억제효과에 대한 연구

본 연구는³⁰⁾ 면역세포인 CD4+T 세포를 감염시킬 수 있는 재조합 후천성면역결핍증(AIDS) 바이러스를 이용하여 고려인삼의 성분 중 AIDS 바이러스의 감염을 억제할 수 있는 성분을 검색하여 효과적으로 인체면역결핍바이러스(HIV-1)의 복제를 억제시키는 인삼의 성분을 규명하고 바이러스의 감염을 억제하는 특정 인삼성분의 작용기전을 밝히기 위한 기초 연구로 여러 가지 바이러스 복제 단계 중 세포막-융합단계에서 인삼성분이 미치는 효과를 규명하는 것을 목적으로 하고 있다.

AIDS을 일으키는 HIV는 20세기 후반에 인류보건에 큰 위협이 되고 있다. 이 병을 퇴치하기 위해 많은 노력들이 이루어지고 있으나 아직까지 효과적인 치료방법이 개발되고 있지 않은 실정이다. AIDS는 HIV에 감염된 환자에서 면역반응을 조절하는데 중요한 역할을 하는 CD4+T 임파구의 숫자가 점진적으로 감소함에 따라 일어나는 증상이다. CD4+T 임

파구의 수의 감소에 따라 인체는 면역결핍상태가 일어나며 이에 따라 외부의 전염성 미생물들이 걸핍된 면역체계를 기회로 여러 가지 질병을 유발하게 되며 이로 인해 사망하게 된다. 본 연구의 기대되는 결과는 AIDS 바이러스의 복제를 억제하는데 있어 고려인삼의 total saponin과 ginsenoside-Rb1 성분이 효능을 가질 수 있는 가능성을 제시하는 것이다. 향후 인삼성분이 복합적 치료방법에 이용되어 기존 약제의 작용을 강화시켜 항 바이러스 효능 증진에 이용될 가능성이 있다는 것을 암시하였다.

유전자 발현에 미치는 인삼성분의 효과

1. 고농도 포도당 배양액에서 배양된 신체 사구체 혈관간 세포에서 인삼의 투여가 transforming growth factor 유전자 발현에 미치는 영향

당뇨병의 치료에서 인삼의 효과는 혈당 강화작용과 지질 및 당대사의 개선효과가 알려져 있다. 본 연구에서는³¹⁾ 당뇨병성 신증의 진행에서 주된 역할을 하는 형질전환 인자가 인삼의 투여에 의해 조절되는 지를 알아보고자 세포배양 기법을 사용하여 형질전환인자(TGFβ) 유전자 변화를 관찰하였다. 당뇨병성 신증에서 관찰되는 기본 병변인 사구체 메산지움의 비후와 사구체 기저막의 비후는 당뇨환자에서 관찰되는 고혈당 자체에 의해서도 유발되나 세포내 대사이상으로 인한 여러 성장인자와 cytokine의 활성화에 의해 매개된다고 알려져 있다. 이들 중 TGFβ는 세포배양실험과 당뇨병성 신증의 동물모델에서 고혈당에 의해 이들의 발현이 증가되고, 이러한 변화는 사구체내에 당뇨병성 신증이 나타나기 이전에 이미 발생한다고 알려져 있다. 따라서 본 연구에서는 인삼의 투여가 고농도 포도당 배양액에서 배양한 혈관간 세포로부터 형질전환 인자의 발현에 미치는 효과를 알아보고자 하였다. 그 결과 고농도 포도당 배양액에서 증가된 TGFβ유전자 발현이 ginsenoside(인삼성분)에 의해 유의한 감소를 보이고 있음을 알았다. 결론적으로 당뇨병성 신증의 진행에서 ginsenoside는 사구체내 TGFβ유전자 발현을 감소시킴으로서 본 질환의 진행을 억제시킬 수 있을 것으로 사료된다.

2. 간세포에서 Glucocorticoid와 cAMP 신호전달 체계를 통한 tyrosine aminotransferase(TAT)유전자 발현유도에 미치는 인삼 사포닌-Rg₁의 영향에 관한 연구

본 연구에서는³²⁻³⁴⁾ 인삼사포닌 Rg₁이 간세포 유전자 발현에 미치는 유도효과가 glucocorticoid 신호전달체계와 cAMP 신호전달체계 모두를 통하여 이루어질 수 있다는 가능성을 확인하였다. 기존의 여러 연구에서 인삼 사포닌이 간의 유전자 발현을 촉진함에 의하여 간세포의 생리현상에 영향을 미

친다는 사실을 밝히고 있으나 아직까지 명확한 작용기전에 대하여는 밝혀져 있지 않은 실정이다. 최근에 보도된 인삼 사포닌이 glucocorticoid receptor에 결합하고 adenylate cyclase의 활성을 증가시켜 세포내의 cAMP의 농도를 증가시킨다는 것에 기초하여 인삼사포닌이 glucocorticoid receptor와 cAMP 신호전달체계를 통하여 작용을 나타내는지를 연구하기 위하여 promoter에 GRE와 CRE를 함유하고 있어 glucocorticoid와 cAMP에 의해 발현이 조절되는 것으로 알려진 TAT 유전자를 연구모델로 하여, TAT 발현에 미치는 인삼사포닌의 영향을 분석한 연구이다.

그 결과 일차배양된 간세포에서 인삼사포닌 Rg₁이 TAT mRNA level을 증가시킴으로써 사포닌 Rg₁이 glucocorticoid와 연계된 신호체계를 관련 있음을 알아냈다. 그리고 그 기전을 밝히기 위해 TAT 유전자의 promoter에 glucocorticoid responsive element(GRE)와 cAMP responsive element (CRE)를 함유하고 있다는 것에 착안하여 이들 promoter에 해당하는 유전자를 plasmid에 도입시킨 후 G-Rg₁이 이들 유전자와 관련되어 있는지를 관찰하였다. 실험 결과 G-Rg₁이 pGRE-Luc의 발현을 최고 15배정도 증가시켰다. 또한 G-Rg₁에 의한 pGRE-Luc의 발현 효과는 cAMP에 의해 상승적으로 증가하는 것으로 관찰되었다. 이런 결과는 G-Rg₁이 생체내의 glucocorticoid와 유사한 작용을 나타낸다는 것을 알 수 있다.

본 연구로부터 G-Rg₁은 glucocorticoid와 유사한 양식으로 GRE를 통하여 유전자 발현을 유도함을 알 수 있다. G-Rg₁의 전사유도활성은 dexamethasone에 비해 약한 것으로 나타났으나 시간적으로 볼 때에는 dexamethasone보다 더 빨리 나타났다가 사라짐을 관찰하였다. 따라서 치료제로 사용할 때 G-Rg₁은 steroid 약물 보다 더 속효성이고 완화된 대체제로 개발될 가능성을 제시하고 있다. 또한 G-Rg₁이 전사유도효과가 특정한 responsive element를 통한 특이한 현상임을 보여준 최초의 보고로서 의의가 크다.

3. 유전자 발현조사기법(DNA microarray)을 이용한 한국산 홍삼성분의 인간유전자 발현 유도성 효과분석

본 연구에서는³⁵⁾ 홍삼 관련 기존의 연구성과를 바탕으로 포스트게놈시대에 유력한 연구방법으로 도입될 첨단 유전자 발현조사 기법(DNA microarray)을 이용하여 홍삼 사포닌의 유전자 발현 유도성 측정 및 분석을 그 목표로 하고있다. 한국산 홍삼에 관련된 많은 연구보고는 다양한 세포내 유전자의 반응을 유도하는 사포닌의 생물학적 중요성을 보여주고 있다. 이렇듯 많은 연구성과들이 의미를 지니고 있으나 사포닌의 효과를 한정된 조건하에서 동시에 다양한 유전자의 발현양식을 동정해 내는 연구는 아직 실행되지 않았었다. 따라

서 이 연구에서 시도한 홍삼의 효능을 DNA microarray 방법을 이용하여 세포내에서 기능적으로 중요한 역할을 하는 인간의 유전자 588개에 대한 발현양상을 조사하는 방법은 매우 의미 있는 연구이다.

이 방법을 사용한 결과 홍삼 전분획을 200 µg/ml농도로 8시간 처리한 세포에서는 황산화 관련유전자와 순환계 관련인자들의 발현 유도에 효과가 있음을 보여주며, 세포신호 전달 관련 유전자들의 발현조절 등 다양한 유전자의 발현에 영향을 미치고 있음을 알 수 있었다. 본 연구결과는 홍삼 연구에 첨단기법을 이용하여 홍삼의 인간 유전자 유도효과 규명 방법을 확립할 수 있는데 도움이 되고 또한 지금까지 유도성이 입증되지 않은 인간의 중요유전자에 대한 홍삼의 유도 효과 발견이 가능하게 되었는데 의의가 있다고 사료된다. 결론적으로 본 연구는 홍삼의 새로운 효능 발견에 대한 많은 새로운 가능성을 내포하고 있으며 궁극적으로 학술적 공인 및 홍삼 효과의 극대화에 공헌할 수 있을 것으로 기대된다.

인용문헌

1. 이회봉 : 고려인삼의 효능연구(최종결과보고서) 한국담배인삼공사, p. 239 (1995).
2. 이현아, 권상옥, 이회봉 : *Korea J. Ginseng Sci.* **21**, 174 (1997).
3. 김남현 : 고려인삼의 효능연구(최종결과 보고서) 한국담배인삼공사, p. 55 (1997).
4. 김남현 : 고려인삼의 효능연구(최종결과 보고서) 한국담배인삼공사, p. 1 (1998).
5. 김남현, 이환모, 최종혁, 임승길 : *J. Ginseng Res.* **22**, 114 (1998).
6. 김남현, 이환모, 최종혁 : *대한골대사학회지* **2**, 43 (1995).
7. 양철학 : 고려인삼의 효능연구(최종결과 보고서) 한국담배인삼공사, p. 363 (1997).
8. 김성수 : 고려인삼의 효능연구(최종결과 보고서) 한국담배인삼공사, p. 1 (2000).
9. 조영동 : 고려인삼의 효능 및 성분에 관한 기초연구(최종결과 보고서) 고려인삼학회, p. 279 (1996).
10. 조영동 : 고려인삼의 효능연구(최종결과 보고서) 한국담배인삼공사, p. 501 (1997).
11. Choi, Y. S. and Cho, Y. D. : *Korean J. Ginseng Sci.* **20**, 233 (1996).
12. Choi, Y. S. and Cho, Y. D. : *J. Ginseng Res.* **22**, 316 (1998).
13. 조철오 : 고려인삼의 효능연구(최종결과 보고서) 한국담배인삼공사, p. 105 (1995).
14. Byun, B. H., Shin, I., Lee, L. and Joe, C. O. : *Korean J. Ginseng Sci.* **19**, 114 (1996).
15. Byun, B. H., Shin, I., Yun, Y. S. Kim, S I, and Joe, C.

- O. : *Planta Med.* **63**, 389 (1997).
16. 정노팔 : 고려인삼의 효능연구(최종결과 보고서) 한국담배인삼공사, p. 323 (1996).
 17. Shin, E. K., Park, H. W. Kim, S. C. and Jung, N. P. : *Korean J. Ginseng Sci.* **20**, 159 (1996).
 18. 조기승 : 고려인삼의 효능연구(최종결과 보고서) 한국담배인삼공사, p. 543 (1996).
 19. Rim, K. T., Choi, J. S., Lee, S. M. and Cho, K. S. : *Korean J. Ginseng Sci.* **21**, 19 (1997).
 20. 최중갑 : 고려인삼의 효능연구(최종결과 보고서) 한국담배인삼공사, p. 607 (1997).
 21. 홍희연, 나도성, 권태익, 최중갑, 유경수 : *Korean J. Ginseng Sci.* **19**, 117 (1995).
 22. 전보권 : 고려인삼의 효능연구(최종결과 보고서) 한국담배인삼공사, p. 213 (1997).
 23. Choi, D. H., Choi, S. H., Kim, C. H., Shin, K. H., Min, B. H. and Chun, B. G. : *Korean J. Ginseng Sci.* **21**, 160 (1997).
 24. 이한수 : 고려인삼의 효능연구(최종결과 보고서) 한국담배인삼공사, p. 117 (1997).
 25. 이혜연, 이한수 : *Korean J. Ginseng Sci.* **22**, 60 (1998).
 26. 박종욱 : 고려인삼의 효능연구(최종결과 보고서) 한국담배인삼공사, p. 93 (1996).
 27. Park, J. W., Han, I. S., Suh, S. I., Baek, W. K., Suh, M. H., Bae, J. H. and Choe, B. K. : *Korean J. Ginseng Sci.* **20**, 15 (1996).
 28. 김윤원 : 고려인삼의 효능 및 성분에 관한 기초연구(최종결과 보고서) 고려인삼학회, p. 523 (1996).
 29. Kim, Y. K., Song, D. K., Kim, W. H., Lee, K. M., Wie, M. B., Kim, Y. H., Lee, S. H. and Cho, M. K. : *J. Ethnopharmacol.* **58**, 55 (1997).
 30. 박진서 : 고려인삼의 효능연구(최종결과 보고서) 한국담배인삼공사, p. 81 (1997).
 31. 김형규 : 고려인삼의 효능연구(최종결과 보고서) 한국담배인삼공사, p. 211 (1999).
 32. 이승기 : 고려인삼의 효능 및 성분에 관한 기초연구(최종결과 보고서) 고려인삼학회, p. 481 (1996).
 33. 이승기 : 고려인삼의 효능연구(최종결과 보고서) 한국담배인삼공사, p. 429 (1997).
 34. 이호영, 김신일, 이승기 : *The Ginseng Review* **20** (1995).
 35. 노현모 : 고려인삼의 효능연구(최종결과 보고서) 한국담배인삼공사, p. 209 (2000).