

## 홍삼산성다당체 (RGAP)의 경구투여에 의한 항종양 효과

곽이성 · 신한재 · 송용범 · 경종수 · 위재준 · 박종대<sup>#</sup>

KT&G 중앙연구원 인삼연구소

(2005년 11월29일 접수, 2005년 12월12일 수리)

### Effect of Oral Administration of Red ginseng acidic polysaccharide (RGAP) on the Tumor Growth Inhibition

Yi-Seong Kwak, Han-Jae Shin, Yong-Bum Song, Jong-Soo Kyung, Jae-Joon Wee and Jong-Dae Park<sup>#</sup>

KT&G Central Research Institute, Taejon 305-345, Korea

(Received November 29, 2005; Accepted December 12, 2005)

**Abstracts :** Our previous reports demonstrated that *i.p.* administration of Korean red ginseng acidic polysaccharide (RGAP) exerts antitumor activity in mice. The present study was carried out to compare the effects of *i.p.* and *p.o.* routes of administration of RGAP on either normal or tumor-bearing BALB/c mice. RGAP was administered either *i.p.* or *p.o.* at doses of 100, 300, 500, 1000 mg/kg for 1 or 5 weeks. Peritoneal macrophages from mice treated with RGAP *p.o.* at a dose of 300 mg/kg either for 1 or 5 weeks did not exhibit growth inhibition activity toward WEHI-164 tumor cells. However, administration of RGAP at a dose of 600 mg/kg for both 1 and 5 weeks increased the antitumor activity of macrophages. Oral administration of RGAP (600 mg/kg) for 5 weeks and *i.p.* administration of RGAP (300 mg/kg) for 1 week resulted in antitumor activities of 40% and 45%, respectively, indicating that the effect of *i.p.* injection is more potent 2 and 5 times than that of *p.o.* one in terms of dose and duration, respectively. Tumor inhibition rates of RGAP at doses of 300, 500, 1000 mg/kg in mice transplanted with B16-F10 melanoma were 4.4, 12.0, and 45.4%, respectively, meaning that *p.o.* dose higher than 500 mg/kg possess marked antitumor activity. The results above suggests that *p.o.* administration of RGAP also show antitumor activity *in vivo* depending on the dose.

**Key words :** *Panax ginseng*, B16-F10 melanoma, Red ginseng acidic polysaccharide (RGAP), antitumor activity, cell lysis rate

## 서 론

인삼 (*Panax ginseng* C.A. Meyer) 다당 성분은 항암작용을 비롯한 다양한 면역조절 작용이 보고되고 있다.<sup>1-4</sup> 다당체는 일반적으로 중성다당체 및 산성다당체로 나뉘어지는데, 산성다당체는 galacturonic acid, glucuronic acid, mannuronic acid 등의 산성당이 다량 함유된 분자량 15,000 이상의 다당체를 말하며 중성다당체에 비해 면역체계에 미치는 영향이 크다고 알려져 있다.<sup>5</sup> 인삼 중 백삼으로부터는 백삼물추출물로부터 분리된 ginsan이 Th1 세포와 macrophage 유래의 cytokine을

유도하여 killer cell을 활성화시킴으로써 암세포를 사멸시킬 수 있음이 보고되었다.<sup>6</sup> 또한 백삼으로부터 저혈당작용을 갖는 다당체 21종 (Panaxan A-U)이 분리된 바 있다.<sup>7-10</sup> 홍삼으로부터는 홍삼 및 홍삼 홍삼알콜추출물을 제조하고 부산물로 생성된 홍삼으로부터 홍삼산성다당체 (RGAP, red ginseng acidic polysaccharide)가 분리되었으며 RGAP를 이용한 항암 활성 실험결과 이들이 macrophage 및 natural killer cell을 활성화시켜 항암작용을 나타내는 등 항암효과가 있다고 보고된 바 있다.<sup>11-13</sup>

한편 홍삼은 수삼을 증숙하여 건조한 것으로 이러한 수삼과정 중에 수삼 또는 백삼과 다른 성분이 생성된다고 알려져 있다. 홍삼은 사포닌 ginsenoside의 C-20 위치의 glycosyl 잔기가 이탈하거나, C-20 위치의 수산기가 이성화되어 20(S)-

<sup>#</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 042-866-5534; (팩스) 042-861-1949  
(E-mail) jdpark@ktng.com

ginsenoside Rg<sub>3</sub>, 20(R)-ginsenoside Rg<sub>2</sub>, 20(S)-ginsenoside Rh<sub>2</sub>, 20(R)-ginsenoside Rh<sub>1</sub> 등의 미량 사포닌 및 maltol 등의 성분이 수삼, 백삼에 비해 다량 생성된다.<sup>14)</sup> 따라서 수삼 및 백삼과 다른 홍삼의 생리활성 차이는 홍삼제조 과정 중 발생하는 화학성분의 차이 때문으로 생각된다. 다당체의 경우도 백삼에서 분리된 다당체와 홍삼에서 분리된 다당체는 그 화학적 성상이 다르다. 백삼의 면역증강작용을 갖는 다당체 ginsan<sup>3)</sup>은 산성당의 함량이 43.1% 이었고 중성당의 조성은 glucose, galactose인데 반해, 홍삼산성다당체 RGAP<sup>11)</sup>은 산성당의 함량이 56.9%, 중성당의 조성은 glucose, arabinose, rhamnose, galactose로 구성된 heteroglycan 이었다. Park 등<sup>15)</sup>은 RGAP를 종양이 이식된 마우스의 복강에 투여시 macrophage에 의한 NO 생성촉진 및 NK 세포의 활성화 등에 의해 면역반응이 증대되었다고 보고하였다. 그러나 경구투여시의 효과에 대해서는 거의 연구가 이루어지지 않은 형편이다. 따라서 본 연구는 홍삼산성다당체 RGAP의 항종양효과를 조사하기 위한 연구의 일환으로, B16-F10 흑색종양을 마우스에 이식한 후 RGAP의 경구투여가 마우스의 종양증식에 미치는 영향을 조사하였다.

## 재료 및 방법

### 실험재료

실험에 사용된 시료는 6년근 홍삼(*Panax ginseng* C.A. Meyer, 양삼 30지, 한국인삼공사)으로부터 알칼추출물을 제조하고 남은 홍삼을 사용하였다. Lipopolysaccharide(LPS)는 Sigma (St. Louis, MO, USA)를 사용하였다. Earles balanced salt solution (EBSS), HEPES, fetal bovine serum (FBS), L-glutamine, penicillin/streptomycin solution, RPMI 1640 medium 등은 GIBCO (Grand Island, NY, USA) 제품을 구입해 사용하였고 그밖의 시약은 시판 특급시약을 사용하였다.

### 실험동물

BALB/c 및 C57BL/6계 마우스는 대한바이오링크(음성, 충북, 대한민국)에서 구입하여 실험에 사용하였다. 4-5 주령의 동물을 구입하여 무작위로 폴리카보네이트 cage에 5 마리씩 분리, 수용하여 최소한 1 주 이상 순화시켰으며, 사료 (삼육, 대한민국)와 수돗물을 자유로이 섭취시켰다. 동물실의 환경조건은 실내온도 23 ± 3, 상대습도 40-60%를 유지하였고, 150-300 Lux의 조도로 12 시간씩 명암을 조절하였다.

### 암세포배양

B16-F10 melanoma cell line은 ATCC (ATCC CRL-6475)로부터 분양받았다. 10% heat-inactivated FBS, 1.5 g/L의 4

mM glutamine, 100 µg/ml의 sodium bicarbonate, 100 U/ml의 streptomycin 및 penicillin, 4.5 g/L의 glucose가 함유된 DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's minimal essential Medium)에서 Kim 등<sup>11)</sup>의 방법에 따라 배양하였다. 배양은 CO<sub>2</sub> 배양기 (VISON사)를 이용하여 37에서 5% CO<sub>2</sub> 상태를 유지하였다.

### 홍삼산성다당체 (RGAP)의 분리

홍삼 (6년근, 양삼 30지, 한국인삼공사)으로부터 홍삼알칼추출물을 제조하고 남은 홍삼을 60에서 2일 동안 열풍건조한 후 조분쇄한 후 Park<sup>15)</sup> 등의 방법에 준해 분리하였다. 즉, 열수 (95-100에서 3시간 썩, 4회 반복)로 추출한 후 대량으로 분리하기 위해 한외여과기 (Ultrafiltration Kit, Milipore Co., MA, USA)를 이용하여 분자량 10 KD 이상과 이하의 분획으로 나누었다. 이중 분자량 10 KD 이상의 고분자량 화합물에 95%의 에탄올을 5배 (v/v) 가해 4에서 24 시간 방치한 후 열풍건조하여 산성다당체를 분리하였다.

### 마우스 비장변화에 미치는 RGAP의 효과

RGAP를 마우스(BALB/c)에 1주일 동안 각각 100, 300 mg/kg의 용량으로 경구투여한 후 비장의 무게를 측정하였다. 또한 비장의 세포수는 비장을 파쇄한 후 haemocytometer (Germany)를 이용하여 측정하였다.

### 복강 macrophage의 암세포 살해능 검사

RGAP를 경구 및 복강 투여한 BALB/c 마우스로부터 Kim 등<sup>11)</sup>의 방법에 준해 복강 macrophage를 분리하여 1 µg/ml actinomycin D로 3시간 배양한 WEHI 164 암세포 (1×10<sup>5</sup> cells/ml/well)에 암세포 : macrophage의 비율이 1:1, 1:5, 1:10되게 섞었다. 이때 암세포는 미리 10<sup>7</sup> 세포당 100 uCi의 Na<sub>2</sub><sup>51</sup>CrO<sub>4</sub>를 첨가하여 1시간 배양하여 방사능으로 표시시켰고 일정비율로 첨가된 macrophage와 1 µg/ml actinomycin D의 존재하에서 총 200 µl의 용적으로 6시간 배양시켰다. 배양종료후 상등액 100 µl를 취해 scintillation vial에 담고 gamma-counter로 유출 방사능을 측정하고 그 활성을 다음의 식을 이용하여 계산했다. % specific lysis=(experimental release cpm-spontaneous release cpm)/(maximum release cpm-spontaneous release cpm).

### B16-F10 흑색종양에 대한 항종양 효과

B16-F10 melanoma 고형암에 대한 RGAP의 항암효과를 조사하기 위하여 먼저 C57BL/6 마우스 (20.0 ± 0.2 g)를 군당 7 마리로 나누었다. RGAP를 300, 500, 1,000 mg/kg의

용량별로 10 일간 경구 투여한 후 Kim 등<sup>11)</sup>의 방법에 따라 HBSS buffer로 희석된 B16-F10 melanoma 암세포 (약  $1 \times 10^6$  cells/ml)를 5-6 주령의 마우스 등에 피하이식 (100  $\mu$ l) 하였다. 피하이식 후 다시 12 일 동안 RGAP를 경구투여하였다. 암세포를 이식한 후 22 일째 마우스로부터 생성된 고형암을 적출하여 종양을 측정하였고, 종양증식억제율은 Kwak 등<sup>12)</sup>의 방법에 준해 투여군의 평균종양중량/비투여군의 평균종양중량 x 100으로 계산하였다.

**통계분석**

실험결과는 평균  $\pm$  표준편차로 나타내었으며, 결과의 유의성 검정은 student's *t*-test로 분석하였다.

**결과 및 고찰**

**1. 홍삼 산성다당체(RGAP)의 경구투여에 의한 항종양효과**

**1) RGAP 경구투여가 마우스비장 무게 및 세포수 변화에 미치는 영향**

RGAP의 경구투여가 비장의 무게에 미치는 영향을 조사하기 위해 RGAP를 1주간 100, 300 mg/kg의 용량으로 경구투여한 후 비장의 무게 및 비장의 세포수를 측정하였다. 아울러 복강투여와 비교하기 위해 동일한 용량으로 RGAP를 복강투여한 후 비장의 무게 및 세포수를 측정한 결과, RGAP를 100, 300 mg/kg의 용량으로 1 주간 경구투여시에는 비장의 무게 및 세포수에서 유의적 변화가 관찰되지 않았다(Fig. 1). 그러나 RGAP를 동일한 용량으로 투여한 복강투여군에서는 비장의 무게 및 세포수가 증가되는 경향을 나타내었다. Park 등<sup>4)</sup>도 RGAP의 복강투여가 마우스 비장 (spleen)의 무게 및

수를 증가시켜서 대식세포 (macrophage)의 면역증강에 영향을 미친다고 보고한 바 있다.

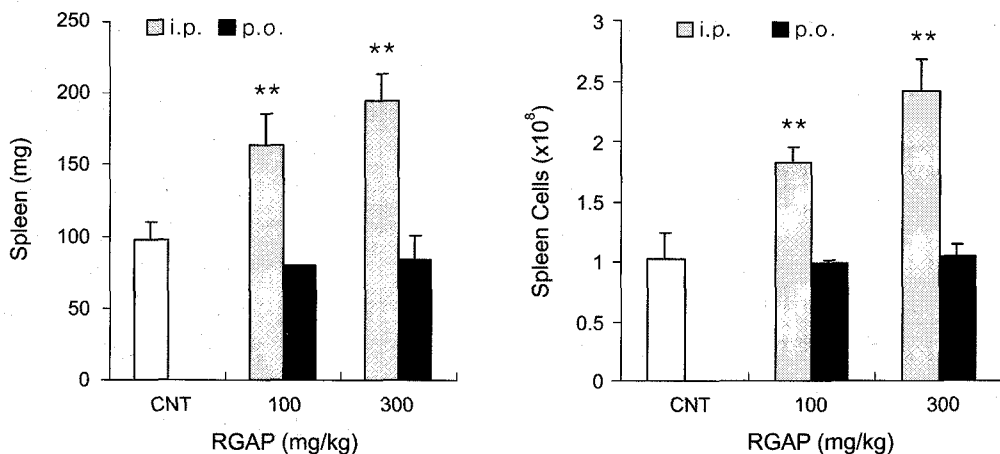
본 실험에서 RGAP의 경구투여는 복강투여와 달리 100, 300 mg/kg의 용량으로 1 주간 투여해서는 비장무게 및 세포수에 큰 영향을 미치지 못하는 것으로 생각되며, 경구투여에 의한 뚜렷한 효과를 나타내기 위해서는 투여기간은 1 주일 이상, 그리고 투여용량은 300 mg/kg 이상으로 증가시켜야 할 것으로 사료된다.

**2) RGAP 경구투여가 마우스 복강 macrophage 변화에 미치는 영향**

RGAP의 경구투여가 마우스복강 macrophage의 변화에 미치는 영향을 조사하기 위해 RGAP를 100, 300 mg/kg의 용량으로 1 주간 투여한 후 복강 macrophage 세포수를 조사한 결과, 경구투여군은 대조군과 유사하게 100 및 300 mg/kg 투여군에서 모두  $50 \times 10^4$  cells로 조사되어 큰 변화가 관찰되지 않았다(Fig. 2). 반면 RGAP 복강투여군은 100, 300 mg/kg의 용량에서 용량의존적으로 복강 macrophage의 수가 증가하는 경향을 나타내었다( $p < 0.01$ ). RGAP의 경구투여시 macrophage의 변화는 앞서 측정한 비장의 무게 및 세포수와 동일한 결과를 나타내었다. 따라서 RGAP의 경구투여시 효과를 나타내기 위해서는 RGAP를 최소한 300 mg/kg 이상의 용량으로 1 주 이상 투여해야 할 것으로 사료된다.

**3) RGAP 경구투여의 투여기간별 암세포 살해율조사**

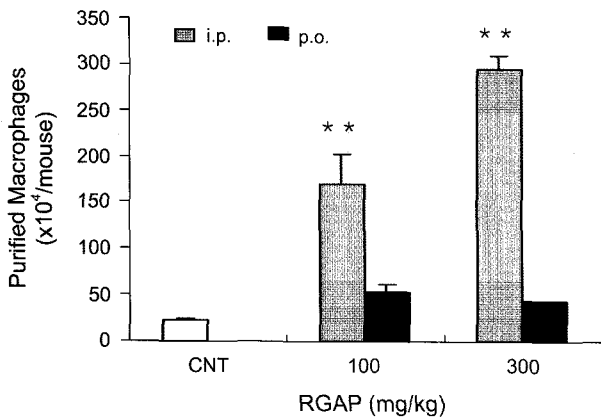
RGAP를 투여기간별로 각각 1주, 5 주 및 용량별로 각각 300, 600 mg/kg으로 다르게 경구투여한 후 복강 macrophage를 분리하여 WEHL-164 암세포에 대한 살해율을 조사하였다



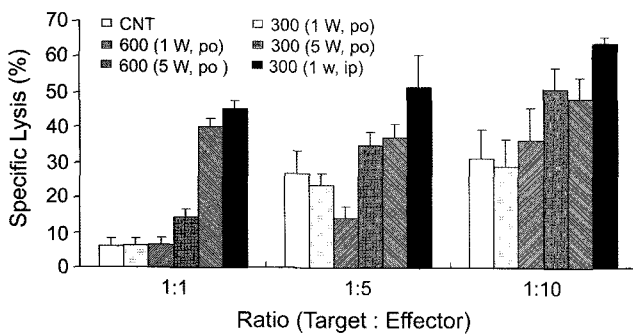
**Fig. 1. Effect of RGAP on weights and cell counts of spleen in mice.** RGAPs were administered in BALB/c mice at the dose of 100 and 300 mg/kg for 1 week. The RGAPs also were administered both *p.o* and *i.p*. \*\* indicates significant difference from CNT (control non-treatment group) at  $p < 0.01$ .

(Fig. 3). 경구투여와 동시에 동일한 투여기간 및 용량별로 RGAP를 복강투여한 후 암세포사멸율을 조사한 결과, RGAP 600 mg/kg를 5주간 경구 투여한 실험군이 가장 높은 암세포사멸율을 나타내었다. Target 세포인 WEHI-164 암세포와 effector인 macrophage의 배합비율을 1:1로 처리한 후, RGAP 600 mg/kg을 5 주간 경구투여한 시험군이 40%의 cell lysis를 나타내어 가장 높은 암세포사멸율을 나타내었다. 암세포와 macrophage의 비율을 1:5로 처리한 후 경구투여한 경우에도 RGAP 600 mg/kg, 5주 투여의 경우가 가장 높은 암세포사멸율을 나타내었다. 그러나 암세포와 macrophage의 비율을 1:10으로 조정한 후 RGAP를 투여한 경우에는 300 mg/kg보다는 600 mg/kg이 더 높은 사멸율을 나타내었지만 600 mg/kg을 1주 투여한 시험군이 5주 투여한 시험군보다

반대로 약간 높은 사멸율을 나타내었다. 그러나 이는 암세포에 대한 macrophage의 비율이 너무 높아서 macrophage가 과량발현된 것으로 생각되며, 이상의 결과로부터 암세포와 macrophage의 배합비율은 1:1로 처리하는 것이 최적인 것으로 생각된다. 따라서 투여용량 및 기간별 RGAP의 경구투여 효과는 RGAP 600 mg/kg을 5 주간 투여하였을 때가 가장 높은 암세포사멸율을 나타내는 것으로 생각된다. RGAP의 경구투여와 복강투여시의 암세포사멸율을 비교해보면, RGAP 600 mg/kg을 5 주간 경구투여한 시험군의 사멸율은 40%이었고, RGAP 300 mg/kg을 1 주간 복강투여한 시험군의 사멸율은 45%로 거의 비슷하게 나타나서, RGAP의 경구투여군은 복강투여군에 비해 투여기간은 1/5배 적고, 용량은 약 1/2 배 약한 것으로 생각된다. 따라서 암세포(WEHI-164)에 대해 RGAP의 경구투여가 복강투여와 동일한 항종양효과를 나타내기 위해서는 투여기간을 약 5배 길게, 용량은 약 2 배 이상 증가시켜야 할 것으로 생각된다.



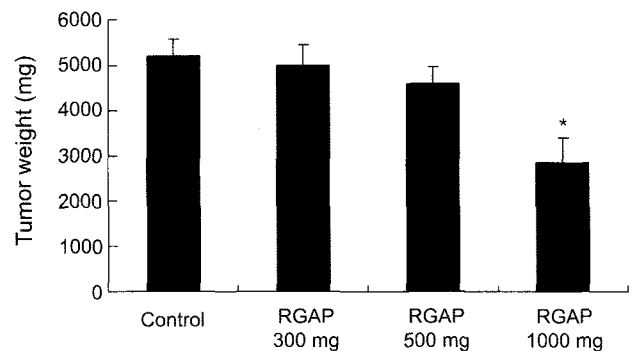
**Fig. 2. Effect of RGAP on cell counts of peritoneal macrophage in mice.** RGAPs were administered in BALB/c mice at the dose of 100 and 300 mg/kg for 1 week. The RGAPs also were administered both *p.o* and *i. p.* \*\* indicates significant difference from CNT (control non-treatment group) at  $p < 0.01$ .



**Fig. 3. Effect of RGAP on specific lysis of WEHI-164 tumor cells by periperal macrophages in mice.** RGAPs were administered intraperitoneally and (or) orally in BALB/c mice at the dose of 100 and 300 mg/kg for 1 week. Specific cell lysis of WEHI-164 tumor cell was calculated by material and methods.

6) RGAP의 장기간 경구투여가 B16-F10 흑색종양의 무게에 미치는 영향

B16-F10 흑색종 암세포를 이식한 후 약 3 주(22 일)째 마우스를 도살하여 종양의 무게를 측정된 결과 RGAP 300, 500 mg/kg/day 투여군은 종양의 무게가  $4,983.7 \pm 458$  및  $4,590.3 \pm 367$  mg 으로 대조군의  $5,214.9 \pm 347$  mg과 비교해서 종양무게가 감소되었으나 유의적 감소는 관찰되지 않았다. 대조군에 대한 RGAP 투여군의 종양무게 억제율을 계산한 결과,<sup>16)</sup> 종양증식억제율은 각각 4.4, 12.0%로 계산되었다. 아



**Fig. 4. Antitumor activity of RGAP in B16-F10 melanoma tumor-bearing mice.** C57BL/6 mice were *p.o.* administered daily with RGAP 300, 500 and 1,000 mg/kg/day for 3 weeks. B16-F10 melanoma tumor cell was single inoculated the back side of mice for 10 days after administration of RGAP. The tumor weights were determined at the 22th day after tumor inoculation. The values were means $\pm$ S.D. of 7 mice. \* indicates significant difference from control group at  $p < 0.05$ .

올러 RGAP 1,000 mg/kg/day 투여군은 종양무게가 2,848.4 ± 548 mg으로 크게 감소되어 종양증식억제율은 45.4%로 나타났다( $p < 0.05$ ). 따라서 RGAP는 경구투여시 500 mg/kg 이상의 용량에서 B16-F10 흑색종양에 대한 항종양효과 있는 것으로 생각된다(Fig. 4).

이와 유사한 실험으로 Kim 등<sup>11)</sup>은 B16-F10 흑색종양을 이식한 마우스에 RGAP를 100-300 mg/kg의 용량으로 복강투여한 후 종양무게를 측정된 결과 종양의 무게가 30-40% 감소되었다고 보고한 바 있다. 본 실험에서는 500-1,000 mg/kg의 용량으로 RGAP를 경구투여한 결과 대조군 대비 12-45%의 종양무게 감소가 관찰되었다. 이러한 실험결과로부터 동일한 B16 흑색종양에 대해 투여 방법만을 달리하여 실험하였을 경우 RGAP의 항종양효과는 경구투여시가 복강투여시보다 약 1/6-1/10배 약한 것으로 나타났다. 이는 RGAP의 경구투여는 복강투여에 비해 소화과정 중 위액 및 장액에 의해 대부분 가수분해되어 그 활성이 감소되는 때문으로 생각된다. RGAP의 항암 및 항종양효과<sup>4,11)</sup>는 복강투여시 sarcoma 180 암세포가 이식된 마우스에서 수명연장 효과를 나타내었으며, 자연살해세포(Natural killer cell, NK cell)를 활성화시키고 대식세포(macrophage)에 의한 NO 생성을 유도함으로써 항암효과를 나타낸다고 보고된 바 있다. 경구투여시의 효과는 복강투여시 발현되는 효과와 기본적으로 동일할 것으로 생각되나 자세한 기작은 추후 상세한 연구를 필요로 할 것으로 생각된다.

## 요 약

홍삼산성다당체(RGAP)의 경구투여에 의한 항종양효과를 조사하기 위하여 정상 및 암세포-이식 마우스에 RGAP를 100, 300, 600 mg/kg의 용량으로 1 주 및 5 주간 경구투여한 후 면역관련 효과를 조사하였다. RGAP를 100, 300 mg/kg의 용량으로 1 주간 경구투여한 후 비장무게 및 비장세포수를 조사한 결과 모든 투여군에서 큰 변화가 관찰되지 않았다. 또한 RGAP를 각각 300, 600 mg/kg의 용량으로 1 주 및 5 주간 경구 및 복강투여한 후 마우스에서 분리한 macrophage에 의한 WEHI-164 암세포의 사멸율을 조사한 결과 300 mg/kg의 저용량으로 1 주 및 5 주간 투여한 군에서는 대조군과 큰 차이가 관찰되지 않았다. 그러나 600 mg/kg의 용량에서는 1 주 및 5 주 투여군에서 모두 암세포사멸율이 증가되었고, 1 주 투여군보다는 5 주 투여군에서 더 큰 암세포사멸율을 나타내었다. RGAP의 경구투여와 복강투여시의 WEHI-164 암세포의 사멸율을 비교해보면 RGAP 600 mg/kg을 5 주간 경구투여한 시험군의 사멸율은 40%이었고, RGAP 300 mg/kg을 1 주간 복강투여한 시험군의 사멸율은 45%로 거의 비슷하게

나타나서, RGAP의 경구투여군은 복강투여군에 비해 투여기간은 1/5배 적고, 용량은 약 1/2배 약한 것으로 생각된다. 한편, B16-F10 melanoma 흑색종양을 이식한 마우스에서도 RGAP를 3 주간 경구투여한 후 항종양 효과를 검색한 결과, RGAP 300, 500 mg/kg 투여군은 각각 4.4, 12.0%의 고형암 증식억제율을 나타내었으나, 1,000 mg/kg 투여군은 대조군 대비 45.4%의 종양무게 억제율을 나타내어( $p < 0.05$ ), 경구투여시 RGAP는 500 mg/kg 이상의 고용량에서 항종양억제효과가 뚜렷함을 알 수 있었다.

## 인용문헌

1. Kim, Y. S., Kang, K. S. and Kim, S. I. : Study on antitumor and immunomodulating activities of polysaccharide fractions from *Panax ginseng*: Comparison of effects of neutral and acidic polysaccharide fraction. *Arch. Pharm. Res.* **13**, 330-335 (1990).
2. Kim, Y. S., Kang, K. S. and Kim, S. I. : Effects of ginseng component on immunotoxicity of cyclophosphamide. *Korean J. Ginseng Sci.* **15**, 13-20 (1991).
3. Lee, Y. S., Chung, I. S., Lee, I. R., Kim, K. H., Hong, W. S. and Yun, Y. S. : Activation of multiple effector pathways of immune system by the antineoplastic immunostimulator acidic polysaccharide ginsan isolated from *Panax ginseng*. *Anticancer Res.* **17**, 323-328 (1997).
4. Park, K. M., Jeong, T. C., Kim, Y. S., Shin, H. J., Nam, K. Y. and Park, J. D. : Immunomodulatory effect of acidic polysaccharide fraction from Korean red ginseng. *Natural Product Sciences.* **6**, 31-35 (2000).
5. Srivastava, R. and Kulshreshtha, D. K. : Bioactive polysaccharide from plants. *Phytochem.* **28**, 2877-2880 (1989).
6. Kim, K. H., Lee, Y. S., Jung, J. S., Park, S. Y., Chung, H. Y., Lee, I. R. and Yun, Y. S. : Acidic polysaccharide from *Panax ginseng*, ginsan, induces Th1 cell and macrophage cytokines and generates LAK cells in synergy with rIL-2. *Planta Medica.* **64**, 110-115 (1998).
7. Konno, C., Sugiyama, K., Kano, M., Takahashi, M. and Hikino, H. : Isolation and hypoglycemic activity of panaxans A, B, C, D and E, glycans of *Panax ginseng* roots. *Planta Medica.* **50**, 433-436 (1984).
8. Hikino, H., Oshima, Y., Suzuki, Y. and Konno, C. : Isolation and hypoglycemic activity of panaxans F, G, H, I, J, K and L, glycans of *Panax ginseng* roots. *Shoyakigaku Zasshi.* **39**, 331-337 (1985).
9. Konno, C. and Hikino, H. : Isolation and hypoglycemic activity of panaxans M, N, O and P, glycans of *Panax ginseng* roots. *Int. J. Crude Drug. Res.* **25**, 53-57 (1987).
10. Konno, C., Murakami, M., Oshima, Y. and Hikino, H. : Iso-

- lation and hypoglycemic activity of panaxans Q, R, S, T and U, glycans of *Panax ginseng* roots. *J. Ethnopharmacol.* **14**, 69-74 (1985).
11. Kim, Y. S., Park, K. M., Shin, H. J., Song, K. S., Nam, K. Y. and Park, J. D. : Anticancer activities of red ginseng acidic polysaccharide by activation of macrophages and natural killer cells. *Yakhak Hoeji.* **46**, 113-119 (2002).
  12. Kwak, Y. S., Kim, S. K., Shin, H. J., Song, Y. B. and Park, J. D. : Anticancer activities by combines treatment of red ginseng acidic polysaccharide (RGAP) and anticancer agents. *J. Ginseng Res.* **27**, 47-51 (2003).
  13. Kwak, Y. S., Shin, H. J., Song, Y. B. and Park, J. D. : Isolation of immunomodulatory antitumor active polysaccharide (RGAP) from red ginseng by-product and its physico-chemical properties. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* **32**, 752-757 (2003).
  14. Park, J. D. : Recent studies on the chemical constituents of Korean ginseng. *Korean J. Ginseng Sci.* **20**, 389-396 (1996).
  15. Park, K. M., Kim, Y. S., Jeong, T. C., Joe, C. O., Shin, H. J., Lee, Y. H., Nam, K. Y. and Park, J. D. : Nitric oxide is involved in the immunomodulating activities of acidic polysaccharide from *Panax ginseng*. *Planta Medica.* **67**, 122-126 (2001).