



고려홍삼의 항 AIDS 효과 Anti-AIDS effect of Korean Red Ginseng

조 영 결

서울아산병원, 울산의대 미생물학교실

Young-Keol Cho

University of Ulsan, College of Medicine

1. 서론

우선 최근 다녀 온 에이즈학회에서 근황을 통해 에이즈 백신 개발의 현 주소와 본인의 발표초록을 보고 드리고, 에이즈 바이러스의 생물학적 성질, 국내 감염인 현황, 에이즈 병리와 관련된 주요 면역학적 연구결과, 그리고 에이즈가 인삼의 면역증강 효과를 관찰하기 좋은 모델 질환이라는 것과 그간 장기간에 걸쳐 실시된 에이즈에서의 홍삼의 탁월한 효과와 나아가 HIV-1 바이러스를 상당한 비율로 파괴하는 결과를 요약하였다.

2. Keystone symposium 참판기

2008년 3월 27-4월 2일 Keystone symposium on HIV pathogenesis and vaccine 학회에 다녀왔다. 캐나다 밴프에서 있었는데 에이즈관련 학회 중에 내용이 가장 알차고, 상업성이 완전히 배제된 공부만하는 학회로 본 연구자는 2004년부터 매년 참석하였다. 이번 학회의 분위기는 지난해 Merck,

HTVN과 미국 NIH가 공동으로 주관하여 2004년부터 실시하던 에이즈 백신 field trial(STEP trial)이 실패했다는 소식을 지난해 국내 뉴스를 통해 알고 있었는데 실제 자세한 발표들을 들어보니 더욱 참담한 내용으로 우울하였다. 구체적으로 741명의 vaccinees에서 24명, 762명의 placebo recipients에서 21명의 new HIV infections이 있었다는 내용이었다[1].

그래서 자궁경부암을 예방하기 위해 원인이 되는 Human papilloma virus(HPV) 혈청형 6, 11, 16, 18을 대상으로 Gadasil을 만들어 상품화에 성공한 성공담을 벤치마킹하기 위해 Merck사의 개발자를 초청하여 강의를 듣고, rotavirus 연구자, Global Vaccine Enterprise의 Alan Bernstein 박사의 특강도 듣게 되었다. 결론은 새로운 혁신적인 idea와 젊은 연구자를 받아들여야한다는 내용이었다. 이러한 내용의 강의를 들으면서 우리가 수행하는 고려홍삼의 에이즈 효능에 대한 연구가 실제로 그러한 요구에 부응하는 혁신적인 연구의 하나가 아닐까 하는 자부심을 갖게 되었다.

그리고 에이즈 면역학분야에서 가장 영향력 있는 분인 하바

Corresponding author : Young-Keol Cho
University of Ulsan, College of Medicine
Tel : 02-3010-4283
H · P : 010-6824-4283
E-mail : ykcho2@amc.seoul.kr

드 의대 MGH 병원의 Bruce D. Walker 교수의 Elite controller (에이즈 감염 후 적어도 치료제 복용없이 일년 동안 3회 이상 HIV viral load가 50 copies/ml이하로 유지되는 경우)와 viremic controller (마찬가지로 viral load가 50-2000 copies/ml로 유지되는 경우)의 강의를 몇 년 전부터 계속 있어왔는데 이들을 특징 짓는 viral factor에 대한 단서를 찾기 위해 현재 아시아를 제외한 전세계로부터 900여명 환자를 모집하여 이중 17명으로부터 HIV-1 full sequences를 얻었고, 63명으로부터 nef gene 염기서열을 분석하여 3명에서 gross deletion in the nef gene(g Δ nef)을 얻었다고 한다[1].

장 점막면역기능의 중요성을 언급한 발표가 눈길을 끌었는데 HIV 감염 초기에 CD4+T 세포가 장 점막에서 대부분 손실이 있는데 이 때 점막의 integrity가 깨어져 permeability를 증가시키고 microbial translocation이 증가되어 혈장내의 lipopolysaccharide (LPS:TLR4를 자극함) 농도가 올라가고 이로 인해 systemic immune activation 이 증가하며 만성질환으로 발전한다는 이야기다. 반면 에이즈(SIV) 걸려도 AIDS로 진행하지 않는 원숭이 species인 sooty mangabey 에서는 이러한 혈장내 LPS증가가 없다고 한다. 이러한 강의를 들으면서 인삼복용도 장 점막에서 면역반응을 증가시키는 방향으로 작용하지 않을까 싶어 와서 그런 연구가 되어 있는지 검색해 보아도 전혀 없었다. 그러나 조등의 연구에 따르면 PD계열의 Rb₁과 Rb₂, Rc의 TNF-알파 농도를 스테로이드 prednisolone 이상으로 낮추어 항염증 효과를 나타낸다는 연구결과[2]등을 참고하면 우리환자들에게서 혈장내 LPS 농도를 측정해 보아야겠다는 생각을 하게 되었다.

이번 학회에 본 연구팀이 발표한 내용은 HIV-1 subtype B가 아닌 홍삼을 장기간 투여 받은 HIV-1 CRF02_AG에 감염된 환자들 4명(각각 1987, 1988, 1989, 1995년 진단)과 홍삼을 투여받지 않은 대조군 환자 7명에서의 5' LTR/gag 유전자 상의 gross deletion 빈도를 비교하는 것인데 5' LTR/gag

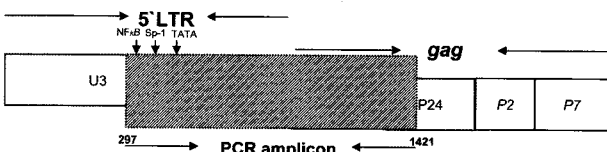


그림 1. Target region for PCR amplification.

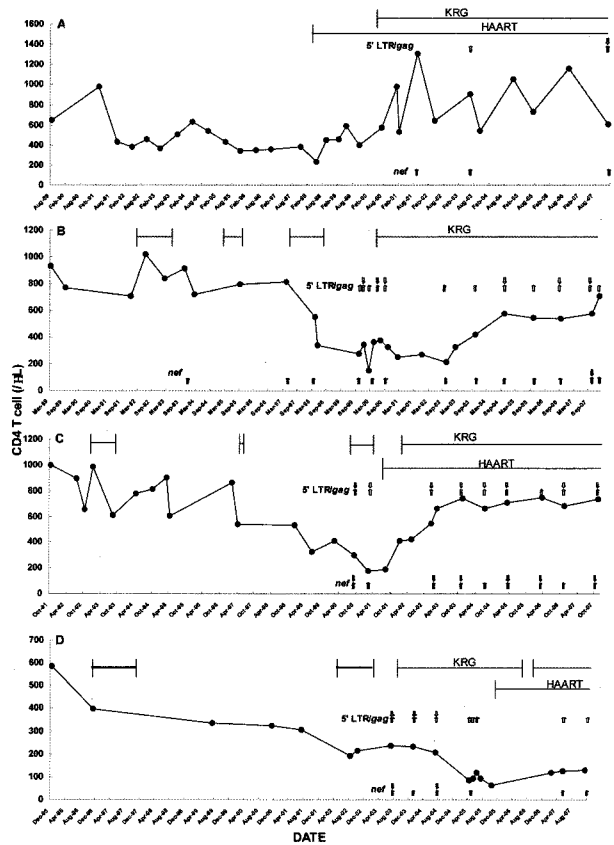


그림 2. Changes in CD4+ T cell counts and gross deletions in 5' LTR/gag and nef genes in 4 patients infected with HIV-1 CRF02_AG. The periods of Korean red ginseng (KRG) intake and highly active antiretroviral therapy (HAART) were shown by bar. The samples used for PCR of 5' LTR/gag and nef gene and revealing gross deletion were marked with upward and downward arrows at the upper and bottom part, respectively. Patient B belongs to long-term nonprogressor by a significant amount of KRG intake (14,076g plus personal purchase) since 1991 although there were several interruptions to take KRG and has maintained CD4+ T cell > 500/uI for recent 5 years. First g Δ nef was detected in November 2007, whereas gross deletion in 5' LTR/gag was begun to be detected from February 2000. Patient C revealed gross deletion in 5' LTR/gag and nef from August 2003. In addition, patients A, C, and D have revealed wild type in pol gene against antiretroviral drugs although patient A had history for ZDV monotherapy for 17 months from June 1992.

gene중 약 1100 bp를 증폭하였다(그림 1). 홍삼 복용군에서 107 PCR amplicons에서 32 gross deletion (29.9%) 이 확인되었다. 대조군(11.1%)과 비교시 gross deletion 빈도가 차이가 있음(P<0.05)은 물론이거니와 홍삼복용기간이 길수록 유의하게 높다는 것이다(P<0.05). 그리고 9년 이상 홍삼을 복용한 시점에서 얻어진 검체에서는 그 비율이 45.2%나 되었다



($P < 0.05$). nef gene에서도 1987년에 진단받은 한 환자 A를 제외한 3명에서 g Δ nef이 확인되어 전체 141 amplicons중 12개(8.5%)에서 확인되었다. 이중 한 명은 1988년에 진단받고 에이즈 치료제를 전혀 복용하지 않고 1991년 처음 본 연구때부터 홍삼을 복용해온 환자로서 2007년 10월에 얻은 검체에서 처음으로 g Δ nef이 탐지되었고(그림 2에서 환자 B) 2008년 1월 마지막 CD4+T 세포수가 707/ul로 점차 증가하는 경향을 보여주고 있다. 상기한 자료가 보여주는 것과 같이 우리의 자료와 Bruce D. Walker 교수의 Elite controllers에서의 자료보다 훨씬 더 좋은 것으로 사료된다.

3. AIDS의 생물학적 성질

HIV-1가 속하는 레트로바이러스는 분자생물학에서 가장 많이 연구된 바이러스이다. 이 바이러스는 외피를 가진, 양성가닥(positive-strand) RNA 바이러스이다. 1970년에 발티모어(Baltimore)와 테민(Temin)이 레트로바이러스는 RNA-의존-DNA 중합효소(reverse transcriptase, 역전사효소)를 가지고 있으며 DNA 중간체를 통해 증식하는 것을 구명하였다. 바이러스 유전자의 DNA 복사본이 숙주 염색체 속으로 삽입되어 세포내 유전자가 된다. 이러한 발견은 노벨상을 수상하게 하였고, 유전정보는 반드시 DNA에서 RNA로 전달되고 그 다음 단백질이 만들어진다는 분자생물학의 중심학설(central dogma)에 상반되는 발견이었다.

1970년 후반과 1980년대 초 미국에서 동성연애자들, Haitians, 헤로인 중독자 및 혈액병환자로부터 기회감염증으로 인한 사망이 관찰되기 시작하였다. 이들의 증세를 후천성면역결핍증(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)이라고 명명하였다. 현재는 전세계적으로 약 4 천만명 이상이 에이즈에 감염되었다. 1983년 프랑스의 몽테뉴 박사팀(Montagnier)과 미국 갈로(Gallo) 박사 등이 림파선종(lymphadenopathy)과 AIDS를 가진 환자에서 HIV-1를 분리했다. 이후 서부 아프리카에서 HIV-2가 발견되었다. HIV는 1930년대부터 원숭이에게서 사람에게로 진화를 하였으며 1990년 중반부터 카테일요법(HAART)의 도입으로 많은 에이즈환자들이 정상 생활을 할 수 있게 되었다.

국내에는 1984년 미국인 영어강사가 에이즈환자로 진단되었고

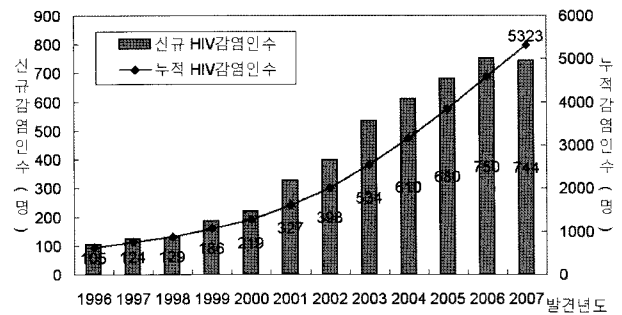


그림 3. 국내 HIV감염자의 연도별 무게

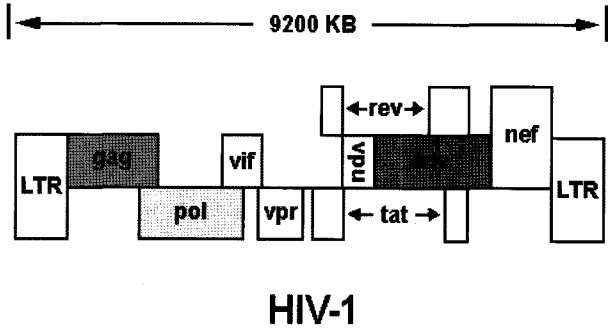
한국인으로는 1985년 처음 아프리카에 살던 교민이 에이즈로 진단받아 귀국하였다. 2007년 한 해에만도 744명의 신환이 진단되었으며 누적 감염자수는 2007년 12월말로 5,323명이다(그림 3).

HIV를 포함한 레트로바이러스에 대한 이해는 분자생물학의 발전과 함께 해왔다. 그 결과로서 레트로바이러스는 분자생물학 발전을 위한 주요한 수단으로서 세포의 성장, 분화 및 종양발생(oncogenesis)을 이해하는데 큰 기여를 하였다.

레트로바이러스는 구형의 외피를 가진 RNA 바이러스로 직경이 80~120 nm이다. 외피는 바이러스 당단백질을 함유하고 숙주의 세포질막에서 출아(budding)에 의해 형성된다. 외피는 두 가닥의 동일한 RNA 유전체 복사본으로 된 캡시드를 둘러싼다. 바이러스는 또한 10~50개의 역전사효소, 인테그라제(integrase) 및 2개의 세포성 tRNAs를 함유한다. 이 tRNA가 역전사효소에 대한 시발체(primer)로 이용된다.

단순한 레트로바이러스는 효소와 구조단백질을 구성하는 3가지 구조 유전자 gag (집단 특이항원, 캡시드 단백질), pol (역전사효소, 단백질분해효소 및 인테그라제) 그리고 env (외피, 당단백질)로 구성되어 있다(그림 4). 그리고 이들 유전자의 양 말단에 long terminal repeat(LTR) 염기서열이 있다. LTR에는 바이러스 증식을 시작하는데 필요한 전사 시작 부위인 TATAA 초진자 염기서열, 폴리아데닐 신호 염기서열(poly adenylation signal sequence), NF- κ B 및 SP-1 증강인자 결합부위, tat 단백질이 결합하는 부위인 trans-activating response sequence(TAR), negative regulatory element(NRE) 등이 포함되어 있다.

국내에서 분리된 HIV-1 아형 B는 특이하게도 거의 모두 TATA 박스가 TATAA 대신 TAAAA로 구성되어 있다. 항중



HIV-1

그림 4. Genetic map of HIV-1

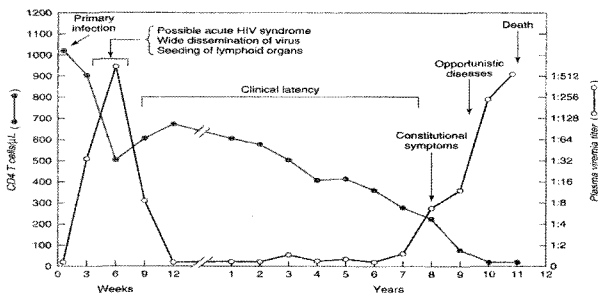


그림 5. HIV 감염자의 전형적인 경과

양원성 바이러스는 다른 염기서열을 대체할 수 있는 성장조절 종양유전자를 함유할 수도 있다. 복잡한 레트로바이러스인 HTLV, HIV를 포함한 렌티바이러스는 또한 전사과정에 필요한 몇 개의 조절유전자를 갖는다.

AIDS는 고려홍삼의 효능을 평가하기 가장 적합한 질환 모델, 무엇보다도 AIDS라는 질환은 치료 없이도 평균 10년은 생존하는 만성병이고 질환에 대한 예후 인자 (CD4+T 세포수와 plasma viral load)가 분명하여(그림 5) 홍삼과 같은 천연물의 효과를 평가하기에 아주 좋은 질환모델로 판단된다. 에이즈환자에 대한 고려홍삼의 효능에 관한 본 연구는 저로서는 우연한 계기로 시작하게 되었다. 당시 KT&G의 요청에 따라 1991년 11월부터 국립보건원 AIDS과에서 시작되었으며 당시 실무자로 임상연구를 담당하였던 것이 계기가 되어 이후 지속적으로 관심을 가지고 추진해온 결과이다. 정관장 고려홍삼분말을 HIV 감염자들에게 하루 5.4그램씩 (6캡슐씩 3회 복용, 캡슐당 300mg 함유) 복용하도록 제공하였으며 지금까지도 일부 동일한 환자들을 대상으로 17년째 연구가 계속되고 있다. 최근에는 임상적인 효

능뿐만 아니라 체내 에이즈 바이러스 유전자를 상당한 비율로 파괴시킨다는 흥미로운 결과를 얻고 있다. 그리하여 가장 오래된 환자 2명(그림 2에서 환자 B와 그림 8에서 87-05)은 에이즈 진단 후 에이즈 치료제 복용없이 홍삼복용만으로 이미 20년이 경과하였으며 90-05도 곧 20년이 된다.

4. 지난 16년간의 에이즈에서 고려홍삼의 연구성과들

인삼의 AIDS 환자에 대한 효과는 문헌상으로 다른 연구자에 의한 보고된 바 없으나 1990년 Scaglione등은 8주간의 이중 맹검연구를 통해 인삼 추출물이 세포매개성 면역반응 조절기능과 관련하여 인삼복용이 중성구, CD4+T 세포, NK 세포등을 유의하게 증가시키는 것으로 보고하였다[3]. 그러나 CD8+T cell은 증가시키지 않는 것으로 보고하였다. See 등은 인삼이 AIDS 환자와 건강한 사람에게서 NK cell 기능을 증가시키는 것으로 보고하였다[4]. 국내 한 연구팀은 acid polysaccharides가 Th1 cytokines을 농도 의존적으로 유도하며 이러한 면역조절기능은 IL-2나 감마 인터페론에 대한 항체에 의해 blocking 되는 것으로 발표하였다[5]. 나아가 Larsen등은 인삼복용이 혈청내 IL-12 농도를 유의하게 증가시키는 것으로 발표하였는데 [6] 최근 activated 대식세포에서 분비되는 IL-12은 NK cells를 활성화하여 CD4+T cells을 Th1 cells로 분화시키는 등 그 중요성이 부각되고 있다. 홍콩 Chinese University의 Ng 교수팀은 인삼의 특정 단백질 성분인 Panaxagin, Quinquegensin과 xylanase 을 분리 정제하여 시험관내에서 HIV-1 역전사효소의 활성을 억제한다고 발표하였다[7-9]. 이러한 면역학적 효능과 항바이러스 효과들이 에이즈 환자에서의 홍삼의 반응과도 관련이 있을 것으로 기대된다.

신 등과 Quan 등은 인삼의 산성 다당체가 항암치료에서 애주버트로서 및 홍삼의 수용성 추출물이 점막면역에서 애주버트로서의 역할을 제시하였다 [10,11]. 외국에서도 AIDS치료제와 IL-2를 함께 사용하는 경우 좋은 반응을 보이는 것으로 보고되고 있다. Th1 cytokines 생성이 감염 후 지속적으로 저하된다는 에이즈 병리기전과 관련하여 고려홍삼의 에이즈 감염자에서 좋은 효능과 관련하여 흥미로운 사실은 산성 다당체가 Th1 cytokines인 IL-2와 gamma-interferon을 유도하는 반면 미국삼은 감마 인터페론만 유도하고 중국삼은 IL-2만을 유



도한다는 보고는 대조적이다[12-15].

다른 연구자의 에이즈에 대한 인삼의 효능에 대한 보고가 없어 본 연구자들의 그간 연구 성과를 요약하여 보고 드린다.

1) 첫 6개월(Nov 1991-Jun 1992)간의 고려홍삼 효과[16]

처음 연구는 6개월간 홍삼과 치료제 ZDV를 복용하지 않은 대조군, 홍삼 단독 복용군, 에이즈 치료제 지도부딘(ZDV) 복용군, 홍삼과 ZDV 병용군으로 나누어 하루 5.4그램 (18캡슐)을 3회에 나누어 복용하게 한 후 3개월마다 혈액검사, CD4+T 세포, CD8+T 세포수, 혈청내 HIV-1 p24 항원농도, soluble CD4 antigen(sCD4), soluble CD8 antigen (sCD8), 및 β 2-microglobulin등을 실시하였다. 놀랍게도 CD4+T 세포(%) 증가가 병용군 > 홍삼 복용군 > ZDV 복용군 순으로 큰 것으로

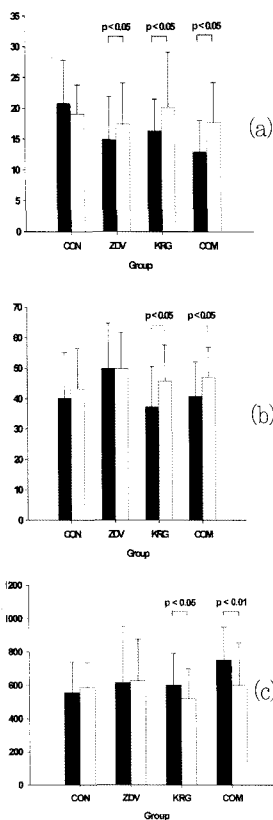


그림 6. Changes of CD4+ T cell(%), CD8+ T cell(%), and soluble CD8 antigen in serum after 6 months' clinical trial.

분석되었다(그림.6a) 치료제 ZDV를 복용한 군과 마찬가지로 홍삼을 복용한 두 군에서도 통계적으로 유의한 증가가 관찰되었다. 이상하게도 바이러스 감염에 있어 effector cells인 CD8+T 세포(%)가 홍삼을 복용한 두 군에서만 유의하게 증가하였다(그림.6b). 특히 흥미로운 것은 모든 군에서 sCD4은 아무런 변화가 없었던 반면 CD8+T 세포(%)의 cell death 지표인 혈청 sCD8 농도가 홍삼을 복용한 두 군에서는 유의하게 감소한 반면 ZDV를 복용한 군에서는 약간 증가하였다(그림.6c). 그리고 홍삼 복용을 중단할 시 다시 증가하는 등 인과관계를 확인할 수 있었다. sCD8은 immune activation 지표로 널리 측정되었던 marker 인데 작용 기전은 모르지만 이것이 감소한 것은 앞서 기술한

CD8+T 세포(%) 증가와 부합하는 성적이다. 즉 다시 말해 체내에서 바이러스에 감염된 세포나 암세포를 죽이는 effector cell인 CD8+T cell 파괴가 줄었다는 것을 의미하며 나아가 cytotoxic T lymphocyte (CTL) 기능의 지속적 유지를 의미한다.

홍삼을 복용한 두 군에서는 HIV-1 p24 항원농도가 일정하게 유지되거나 감소한 반면 ZDV를 복용한 군에서는 초기에 감소하였다가 6개월째 증가하였고 대조군에서는 증가하였다.

2) 홍삼 복용이 HIV에 영향을 주는 첫 분자학적 증거[17]

1992년 10월부터 2차 홍삼복용연구가 실시되고, 3차, 4차 연구가 지속적으로 1995년 12월까지 진행되었다. 그간 실시해 온 연구를 통해 홍삼을 단독으로 장기간 복용해온 HIV 감염자 뿐만 아니라 홍삼과 에이즈 치료제인 ZDV를 장기간 병용해온 HIV-1 감염자들에게서 CD4+T 세포수가 지속적으로 유지되거나 증가하였다. 홍삼의 효과가 그동안 관찰한 바 대로 사실이라면 HIV 유전자 자체에도 영향을 미치지 않을까 하는 의문을 자연스럽게 갖게 되었다. 그래서 당시 국내에서는 HIV 유전자에 대한 연구정보가 전혀 없을 때였다. 연구대상자 65명을 CD4+T 세포수 감소 속도에 따라 세 그룹으로 나누어 분석하였다. 이중 5년 이상 추적 검사가 실시된 40명에 대해 CD4+T 세포수 감소가 연평균 10/ul 이하인 경우 nonprogressor (NP), 10-60/ul인 경우, typical progressors (TP), >60/ul인 경우를 rapid progressors (RP) 나누었으며 각각 순서대로 10명, 20명, 10명이었다. CD4+T 세포수는 baseline 대비 각각

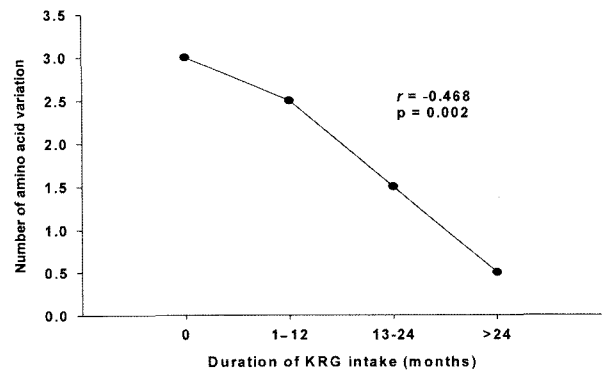


그림 7. 고려홍삼 복용기간에 따른 HIV-1 env C2/V3 region 아미노산의 환자내 변이정도-홍삼복용 기간이 길수록 항원 변이가 유의하게 적었음.

순서대로 19% 증가, 55% 감소, 93% 감소하였다. 이들의 홍삼 복용기간은 각각 36.5±21.1 개월, 29.9±21.3개월과 15.6±13.4개월이었고 평균 복용기간은 23±20개월이었다. 따라서 생물학적으로 가장 중요한 env gene의 C2/V3 region의 염기서열을 65명에서 결정하여 항원의 변이를 분석하였다(그림. 7). 연구 대상자중 57명이 홍삼을 복용하였고 가장 길게는 복용한 기간이 66개월이었다. 놀랍게도 에이즈 치료제인 ZDV를 단독으로 복용한 군은 5년에 걸친 효과분석에서 아무런 통계적인 유의성을 보여주지 못한 반면 홍삼복용은 복용기간이 길수록 CD4+ T 세포수가 유의하게 덜 감소하였다 ($r=-0.380$, $P<0.05$). 나이가 항원변이가 홍삼을 오래 복용한 환자일수록 유의하게 적었다. 이러한 사실은 에이즈 백신 개발을 어렵게 하는 본질이 HIV가 변이(variation)를 잘 하기 때문이라는 사실과 연관하여 생각해 보면 시사하는 바가 크다고 하겠다.

3) 홍삼 장기 복용은 ZDV에 대한 내성 발현을 억제한다 [18-20]

현재 20여 종류의 에이즈 치료가 개발되어 있으며 3가지 약제를 제대로 병용시 좋은 결과를 얻을 수 있다. 그러나 장기간 복용시 궁극적으로 pol 유전자가 인코딩하는 protease나 역전사 효소(RT)상의 특정 부위에서 내성을 나타내는 돌연변이가 초래되어 치료 실패로 이어진다. 최초로 개발된 에이즈치료제 지도부딘(ZDV)은 대개 복용 후 6개월째부터 K70R 돌연변이가 일어나기 시작하면서 나중에는 총 6군데 돌연변이가 나타나 치료제에 대한 효과가 완전히 상실된다. 이와 병행하여 CD4+T 세포수도 감소하고 바이러스 농도도 증가한다. 그런데 홍삼과 ZDV를 병용한 환자군에서는 대조군에 비해 CD4+T 세포수 감소와 내성돌연변이 빈도도 유의하게 낮게 발현되는 것을 관찰하였다 ($P<0.01$).

4) 고려홍삼이 에이즈 감염자의 CD4+T 세포수 결핍을 느리게 한다[21-22]

에이즈 감염 진단 후 5년 이상 CD4+T 세포수 검사가 실시된 68명을 대상으로 홍삼복용 효과가 분석되었다. 홍삼복용자에게서 에이즈환자로의 진행이 느린 것이 홍삼복용만으로 인한 것인지 아니면 에이즈 감염자에서 중요한 숙주요인의 하나인 HLA의 영향을 받았는지를 조사하였다. 평균 112±31 개월 동안 홍

삼복용량은 4,082±31 g 이었고 연간 CD4+T 세포수 감소는 35±29/ul개였다. 본 연구에서 HLA도 예후에 영향을 주는 요인으로 분석되어 통계학적으로 HLA의 영향을 배제한 후에도 홍삼복용은 CD4+T 세포수 감소를 유의하게 느리게 함을 확인할 수 있었다. 또한 홍삼복용은 에이즈 환자에서 점차 높아지는 혈청내 면역학적 과활성 정도를 나타내는 지표인 sCD8 level을 현저히 낮추었다. 결론적으로 홍삼복용이 HLA class I의 영향 없이 독립적으로 CD4+T 세포의 감소속도를 유의하게 느리게 함을 보여주었다.

나이가 1993년 이전에 에이즈 감염 진단을 받은 후 에이즈 치료제를 복용하지 않고서 10년 이상 생존한 감염자 31명을 대상으로 홍삼 복용효과를 분석하였다. 평균 130±16개월간 4,797±4,921 g의 홍삼을 제공하였으며 이 기간 동안 CD4+T 세포수의 연간 감소는 약 30±29/ul였다. 홍삼 복용 양과 CD4+T 세포수의 연간 감소, 혈장내 바이러스 농도와는 유의한 역상관계가 관찰되었다. 이들 31명을 홍삼복용량에 따라 2그룹으로 나누어 비교 분석하였다. 홍삼을 많이 복용한 상위 16명 (평균 8,478±4,197g; 3,420-19,302g)은 137±15개월간 CD4+T 세포수는 연간 14±9/ul개 감소하였다. 반면 홍삼을 전혀 복용하지 않았거나 조금 복용한 15명 (평균 870±1,007 g; 0-3,120 g)은 125±16개월간 CD4+T 세포수는 연간 49±30/ul개씩 감소하여 홍삼복용을 많이 복용한 군에 비해 3배 이상 빠르게 감소하였다. 측정된 혈장내 바이러스 농도는 전자가 44,455±51,597 copies/ml이었고 후자는 158,863±139,304 copies/ml로 홍삼을 많이 복용한 군에서 유의하게 낮았다.

5) 홍삼장기 복용이 HIV-1 nef와 5' LTR/gag 유전자를 결손시킨다[23, 24]

에이즈 진단 후 10년 이상 장기간 건강하게 지내온 long-term nonprogressors or slow progressors에서 밝혀진 유일한 genetic findings은 nef 유전자에서 gross deletion이다. 최근 nef유전자는 virulence determinant라고 까지 알려져 있다.

이미 앞서 언급한 바와 같이 Bruce D. Walker 교수의 Elite controller의 경우 gΔnef이 63명에서 3명이 발견될 정도였으나 홍삼을 5년 이상 장기간 복용한 우리 환자들의 경우 거의 예외없이 발견되고 있으며 그 중 우선적으로 진단 후 에이즈 치

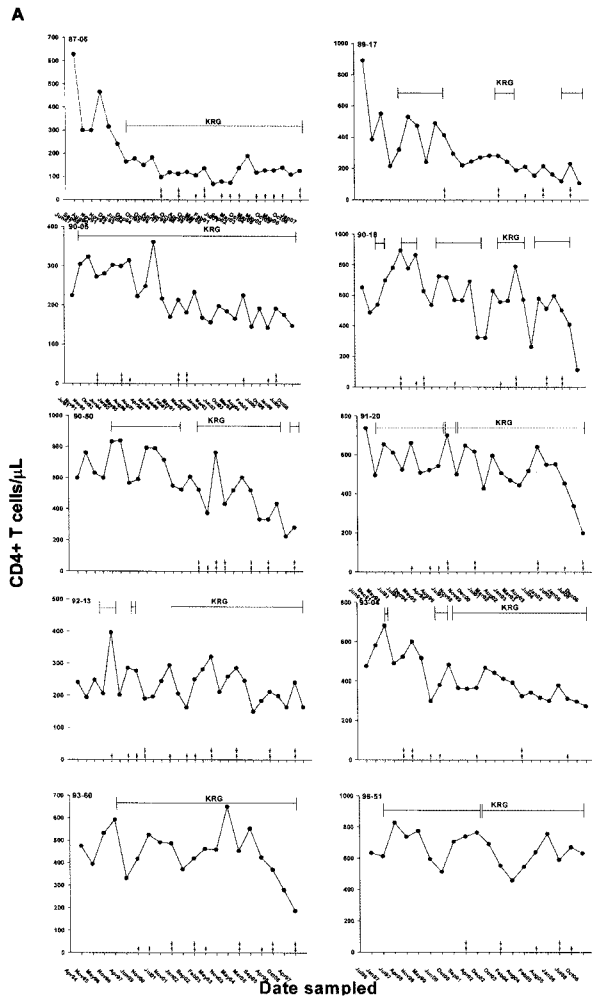
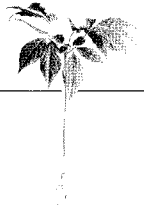


그림 8. Changes in CD4+T cell counts in 10 LTSPs with maximal Korean red ginseng (KRG) treatment in the absence of antiretroviral therapy. Periods of KRG treatment were shown using bar. Three PCR reactions were performed to amplify one sample. Samples used for sequencing of 5' LTR and gag gene and those displaying grossly deleted 5' LTR and gag gene are marked with downward and upward arrows at the bottom, respectively. They were treated with $13,364 \pm 5,364$ g for >12 years.

료제 복용없이 10년 이상 생존한 환자들 중 연간 CD4+T 세포 수가 감소가 20/ul개 이하인 long-term slow progressors (LTSP) 10명을 대상으로 nef 유전자상의 결함 유무를 조사하였다. 이들은 평균 $11,629 \pm 5,040$ g의 고려홍삼을 복용해왔다. 이들의 CD4+T 세포수 변화는 (그림 8)과 같다. 이들 10명에서 서로 다른 시기에 얻어진 총 137개의 말초혈액 단핵구를

대상으로 검체당 4개의 PCR products를 얻어 총 479개의 nef 유전자를 분석하였다. 즉 이들 중 9명으로부터 47개 (34.3%)의 검체에서 90개(18.8%)의 결손된 nef 유전자가 관찰되었다. 무엇보다도 홍삼복용 기간이 길수록 결손의 빈도가 점차 높아져 복용한지 10년 이상된 검체에서는 PCR amplicons의 50% 이상에서 관찰되었다는 점이다. 이러한 nef 유전자상에서의 높은 결손률은 외국에서 보고된 바 없는 높은 수치로 홍삼 비복용 대조군에서의 검체와 유전자 기준으로 각각 4.8%와 2.6%에 비해 유의하게 높았다. 나이가 이러한 유전자 결손률은 홍삼 복용기간에 따른 의존성을 보여주었다 ($P < 0.001$) (그림 9 B).

더우기 동일한 환자 10명에서 5' LTR/gag 유전자에 대해서도 같은 방식으로 검체당 3개씩 PCR amplicons를 얻어 유전자 결손률을 대조군과 비교하였다. 대조군에서의 결손 유전자 비율은 14.8%인 반면 홍삼을 장기간 복용해온 10명에서는 37.6%로 유의하게 높게 관찰되었다. 이는 nef 유전자 결손 18.8% (gross deletion)보다 2배 높은 빈도이다. 그리고 흥미로운 것은 nef 유전자 결손이 전혀 없었던 유일한 환자인 87-05에서도 19%에서 gross deletion을 보였고, 추가로 4개 PCR products에서는 gag gene에서 premature stop codon을 보였다 [24]. 따라서 총 30.5%에서 유전적인 결함을 나타냈다. 이 환자는 1991년부터 홍삼 복용 대상자였으나 compliance가 좋지

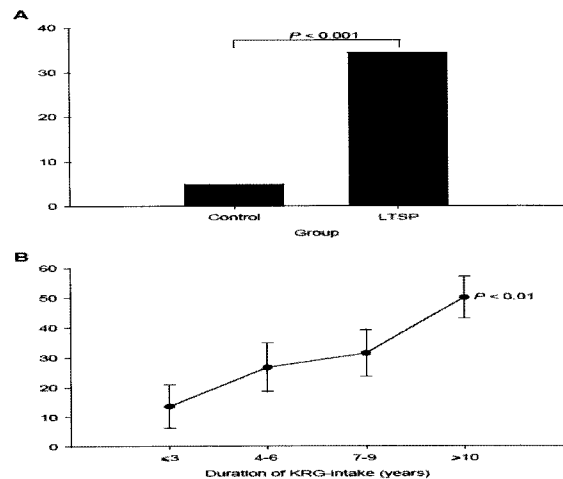


그림 9. 홍삼을 복용하지 않은 대조군(n=34)에 비해 홍삼 복용을 장기간 해온 10명의 LTSP에서 nef 유전자상의 gross deletion 빈도 비교. 전자에서 4.8% (2/41)인 반면 후자에서 34.3%였다 ($P < 0.001$) (A). 10 LTSP로부터 얻은 137개의 검체에서 유전자 결손빈도가 3년 이내 13.6%, 4-6년 26.7%, 7-9년 31.4% 및 10년 이상 50%로 홍삼복용기간에 따라 유의하게 증가하였다(B).

않았고 1994년 6월부터 홍삼을 열심히 복용하여 CD4+T 세포 수치는 낮으나 최근 13년 동안 일정하게 유지되고 있다[24]. 1987년 HIV 진단 후 이미 20년을 경과한 환자이다. 1990년 초에 진단받은 환자 90-05도 곧 진단 후 20년째가 된다. 이러한 5' LTR/gag에서의 genetic defects는 세계적으로도 최초의 보고로 의미하는 바가 크며 장차 AIDS 연구자들에게 큰 방향을 불러일으킬 것으로 기대된다.

6) 고려홍삼과 에이즈 치료제의 병용효과[25]

고려홍삼의 에이즈에서의 효능은 강력한 카테일 요법을 실시하고 있는 에이즈 환자들에서도 확인되고 있다. 대표적인 한 예를 제시하면 아래 그림(그림 10)와 같다. 한 성인 남자가 1998년 8월 숨이 차서 대학병원을 방문하여 폐결핵 진단과 함께 에이즈 진단을 받았다. CD4+T 세포수가 정상인에서는 평균 1000/ul개인데 이 환자에서는 15/ul개였다. 진단 후 카테일요법(HAART)으로 CD4+T 세포수는 2년 후 2000년 7월 475/ul까지 증가하였다. 이후 홍삼이 에이즈에 좋다는 소식을 언론을 통해 접하고 2000년 10월부터 홍삼을 복용하기 시작하여 2003년 6월 면역세포수가 915/ul로 증가하였다. 2007년 4월 현재 CD4+T 세포수는 916/ul (40.0%)이며 CD4/CD8 ratio 1.56로 정상이었다. 2008. 1 현재 제공한 고려 홍삼분의 양은 11,220g 이다. PCR로 에이즈 바이러스 존재는 확인되지만 바이러스 농도도 항상 측정 한계치 이하였다. 흥미로운 것은 2000-2005 중반까지 wildType nef, vif 와 pol 유전자만

이 확인되었으나 2005년 9월 이후 vif, nef 와 pol 유전자 염기서열 분석에서 모두 premature stop codon이 나타나고 있다. 이는 아마도 홍삼 장기 복용으로 innate immunity가 증강되어 특히 APOBEC3G의 관여를 시사한다. 이와 같은 만족할 만한 치료반응을 보이는 환자가 여러 명 있어 장차 10년 이후 이들에 대한 결과도 주목되는 연구 방향이다.

5. 전망과 연구 비전

현재 에이즈치료제는 여러 가지가 개발되어 사망할 정도의 말기 환자가 치료제를 95%이상의 compliance로 복용하면 10년 정도는 수명을 연장시킬 수 있다. 그럼에도 AIDS 환자를 HAART로 장기간 치료할 경우 실패 원인이, 충분하지 못한 drug adherence, 내성 발현, 심한 부작용과 고비용 문제이다. 그리고 현재까지 AIDS에 대한 예방 백신개발의 가능성은 장차 10년 이내에는 거의 없다는 것이 전문가들의 평가이다. 에이즈 완치제가 없는 상황에서 저렴하고도 효과적인 에이즈 치료제의 필요성이 요구된다.

놀랍게도 홍삼의 여러 가지 효능 중 면역증강 효능은 면역결핍을 주증세로 하는 에이즈라는 질환이 효능을 평가하기 아주 적합한 모델이다. 작용기전은 항염증효과를 포함한 innate immunity와 adaptive immunity에 작용하는 면역세포 전체에 영향을 주는 것으로 사료된다. 따라서 에이즈 바이러스로 인해 인체의 면역체계가 완전히 파괴되기 전, 가능한 감염 후 초기부터 고려홍삼을 꾸준히 복용하기 시작하면 진행이 1/3 이하로 느려지고[20], 이미 CD4+T 세포수가 200/ul이하로 진행된 AIDS 환자들도 HAART와 홍삼을 병용함으로써 면역반응을 유의하게 증가시키고 에이즈 치료제에 대한 내성돌연변이 발현을 늦춘다. 최근의 본 연구팀의 자료에서는 에이즈로의 진행만 지연시키는 것이 아니라 체내 HIV 유전자를 상당한 빈도로 파괴하는 것으로 나타나서 치료용 백신이라고 하기에 손색이 없다.

작용기전을 월남전을 예로 비유를 한다면 미군은 최신 무기와 제조제(에이즈에서의 HAART)로 용단폭격을 했지만 패전한 반면 호지민 장군을 총사령관으로 하는 베트남군은 화력은 열세였지만 사상적으로 잘 교육(홍삼의 효능에 비유)이 되어 있었기에 승리한 것과 같이 홍삼의 항 AIDS 효과는 에이즈 치료제 HAART에 비할 바가 못 됨에도 immune modulator로서

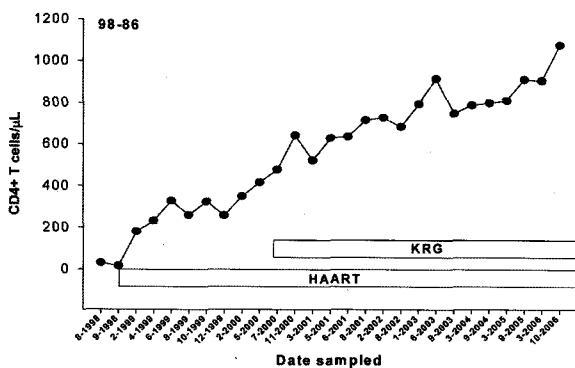


그림 10. 1998년부터 에이즈 치료제 3가지(HAART)를 복용해온 환자에서 2000년부터 홍삼(KRG)을 병용하여 CD4+ T 세포수 증가가 정상으로 회복됨. 이 환자에서는 15/ul에서 1000/ul 이상으로 지속적으로 증가하였다.



(정상인을 대상으로 한 연구결과들을 보면 각 종 모든 면역세포에 작용하는 것으로 알려져 있기에) 모든 종류의 면역세포들을 자극(사상적인 교육)하여 단기적으로는 약하지만 장기적으로 기대 이상으로 효과를 얻고 있는 것으로 이해된다.

여러 종(species)의 원숭이중 유독 Sooty Mangabey(SM)에서는 높은 titer의 바이러스 증식에도 불구하고 에이즈로 진행하지 않는 데 그 이유가 TCR-CD3의 blocking에 의한 immune activation이 일어나지 않아서이다[26]. 홍삼의 에이즈에서 작용기전도 혈청내 sCD8 농도를 낮추고 nef 유전자를 파괴시키는 것으로 보아 SM에서와 유사한 측면이 있는 것으로 사료된다.

우리의 연구 경험으로 볼 때 진단 후 20년간 건강하게 잘 지내온 환자 B는 앞으로 10년은 치료제 없이 홍삼복용만으로 건강하게 생존할 것으로 기대되는 데 고려인삼을 사랑하는 모두의 염원을 담아 이 꿈을 실현할 수 있기를 기대한다. ☺

참고문헌

1. Keystone symposia; HIV vaccines and HIV pathogenesis, March 26-April 1, 2008. Fairmont Banff Springs, Banff, Alberta, Canada
2. Cho JY, Yoo ES, Baik KU, Park MH, Han BH. In vitro inhibitory effect of protopanaxadiol ginsenosides on tumor necrosis factor (TNF)-alpha production and its modulation by known TNF-alpha antagonists. *Planta Med.*, 67(3):213-218(2001).
3. Scaglione, F., F. Ferrara, S. Dugnani, M. Falchi, G. Santoro, and F. Fraschini. Immunomodulatory effects of two extracts of *Panax ginseng* C. A. Meyer. *Drugs Exp. Clin. Res.*, 16:537-542(1990).
4. See, D. M., N. Broumand, L. Sahl, and J. G. Tilles. In vitro effects of echinacea and ginseng on natural killer and antibody-dependent cell cytotoxicity in healthy subjects and chronic fatigue syndrome or acquired immunodeficiency syndrome patients. *Immunopharmacology*, 35:229-235 (1997).
5. Kim KH, Lee YS, Jung IS, Park SY, Chung HY, Lee IR, Yun YS. Acidic polysaccharides 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).
6. Larsen MW, Moser C, Hoiby N, Song Z, Kharazmi A. Ginseng modulates the immune response by induction of interleukin-12 production. *APMIS*, 112(6):369-73(2004).
7. Ng TB, Wang H: Panaxagin, a new protein from Chinese ginseng possesses antifungal, anti-viral, translation-inhibiting and ribonuclease activities. *Life Sciences*, 68:739-749(2001).
8. Lam, S. K., and T. B. Ng. A xylanase from roots of sanchi ginseng (*Panax notoginseng*) with inhibitory effects on human immunodeficiency virus-1 reverse transcriptase. *Life Sci.*, 70:3049-3058(2002).
9. Lam SK, Ng TB. A xylanase from roots of sanchi ginseng (*Panax notoginseng*) with inhibitory effects on human immunodeficiency virus-1 reverse transcriptase. *Life Sci.*, 70:3049-58(2002).
10. Quan FS, Compans RW, Cho YK, Kang SM: Ginseng and *Salviae* herbs play a role as immune activators and modulate immune responses during influenza virus infection. *Vaccine*, 25:272-282(2007).
11. Shin, H. J., Y. S. Kim, Y. S. Kwak, Y. B. Song, Y. S. Kim, and J. D. Park. 2004. Enhancement of antitumor effects of paclitaxel (taxol) in combination with red ginseng acidic polysaccharide (RGAP). *Planta Med.* 70:1033-1038.
12. McElhaney JE, Gravenstein S, Cole SK, Davidson E, O'Neil D, Petitjean S, Rumble B, Shan JJ. A placebo-controlled trial of a proprietary extract of North American ginseng (CVT-E002) to prevent acute respiratory illness in institutionalized older adults. *J Am Geriatr Soc.*, 52:13-19(2004).
13. McElhaney JE, Goel V, Toane B, Hooten J, Shan JJ. Efficacy of COLD-fX in the prevention of respiratory symptoms in community-dwelling adults: a randomized, double-blinded, placebo controlled trial. *J Altern Complement Med.*, 12:153-57(2006).
14. Wang M, Guilbert LJ, Ling L, Li J, Wu Y, Xu S, Pang P, Shan JJ. Immunomodulating activity of CVT-E002, a proprietary extract from North American ginseng (*Panax quinquefolium*). *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 53: 1515-23(2001).
15. Gao H, Wang F, Lien EJ, Trousdale MD. Immunostimulating polysaccharides from *Panax notoginseng*. *Pharm. Re.*, 13:1196-00(1996).
16. Young K Cho, Yoo K Kim, Inchul Lee, Min H Choi, Yung O Shin: The effect of Korean red ginseng(KRG), zidovudine, and the combination of KRG and ZDV on HIV-infected

- individuals. *J Korean Soc. Microbiol.*, 31;353-360(1996).
17. 조영걸, 이희정, 김영봉, 오원일, 김유겸: HIV-1 C2/V3 region 염기서열 분석 및 이의 임상적의의: 고려홍삼 복용이 HIV 유전자에 미치는 영향. *대한미생물학회지*, 32:611-623(1997).
 18. Cho YK, Sung HS, Lee HJ, Joo CH, Cho GJ: Long-term Intake of Korean red ginseng in HIV-1-infected patients: Development of Resistance Mutation to Zidovudine Is Delayed. *International Immunopharmacology*, 1:1295-1305(2001).
 19. Cho YK, Sung H, Ann SH, Bae IG, June Hee Woo, Won YH, Kim DG, Kang MW; Frequency of mutations conferring resistance to nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-1 infected patients in Korea. *J Clinical Microbiology*, 40:1319-1325(2002).
 20. Sung H, Kang SM, Lee MS, Kim TG, Cho YK: Korean red ginseng slows depletion of CD4 T cell in HIV-1 infected patients. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 12:497-501(2005).
 21. Cho YK, Sung H, Kim TK, Lim J, Jung YS, Kang SM; Korean red ginseng significantly slows CD4 T cell depletion over 10 years in HIV-1 infected patients: association with HLA. *고려인삼학회지*, 28:173-182(2004).
 22. Cho YK, Lim JY, Jung YS, Oh SK, Lee HJ and Sung H. High frequency of grossly deleted nef genes in HIV-1 infected long-term slow progressors treated with Korean red ginseng. *Current HIV Research*, 4: 447-457(2006).
 23. Cho YK, and Jung YS: High Frequency of gross deletions in 5' LTR/gag regions in HIV-1-infected long-term survivors treated with Korean red ginseng for a prolonged period. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 24:181-193 (2008).
 24. Sung H, Jung Y, Kang MW, Bae IG, Chang HA, Woo JH, and Cho YK: High Frequency of Drug Resistance Mutations in Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Korean Patients Treated with HAART. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 23, 1223-1229(2007).
 25. Schindler M, Munch J, Kutsch O, Li H, Santiago ML, Bibollet-Ruche F, Muller-Trutwin MC, Novembre FJ, Peeters M, Courgnaud V, Bailes E, Roques P, Sodora DL, Silvestri G, Sharp PM, Hahn BH, Kirchhoff F. Nef-mediated suppression of T cell activation was lost in a lentiviral lineage that gave rise to HIV-1. *Cell*, 125(6):1055-67 (2006).
 26. Cho YK, and Jung YS: High frequency of gross deletions in 5Y↓ LTR/gag regions in HIV-1-infected long-term survivors treated with Korean red ginseng for a prolonged period. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 24:181-193(2008).

