

## 홍삼 유래 성분들의 면역조절 효능

조 재 열

강원대학교 BT특성화학부대학 생명공학부

### 요 약

면역반응은 외부 감염원으로부터 신체를 보호하고 외부감염원을 제거하고자 하는 주요항상성 유지기전의 하나이다. 이들 반응은 골수에서 생성되고 비장, 흉선 및 임파절 등에서 성숙되는 면역세포들에 의해 매개된다. 보통 태어나면서부터 얻어진 선천성 면역반응을 매개하는 대식세포, 수지상 세포 등과, 오랜기간 동안 감염된 다양한 면역원에 대한 경험을 토대로 얻어진 획득성 면역을 담당하는 T 임파구 등이 대표적인 면역세포로 알려져 있다. 다양한 면역질환이 최근 주요 사망률의 원인이 되고 있다. 최근, 암, 당뇨 및 뇌혈관질환 등이 생체에서 발생하는 급·만성염증에 의해 발생된다고 보고됨에 따라 면역세포 매개성 염증질환에 대한 치료제 개발을 서두르고 있다. 또한 암환자의 급격한 증가는 암발생의 주요 방어기전인 면역력 증강에 대한 요구들을 가중시키고 있다. 예로부터 사용되어 오던 고려인삼과 홍삼은 기를 보호하고 원기를 회복하는 명약으로 알려진 대표적인 우리나라 천연생약이다. 특별히, 홍삼은 단백질과 핵산의 합성을 촉진시키고, 조혈작용, 간기능 회복, 혈당강하, 운동수행능력증대, 기억력 개선, 항피로작용 및 면역력 증대에 매우 효과가 좋은 것으로 보고되고 있다. 홍삼에

관한 많은 연구에 비해, 현재까지 홍삼이 면역력 증강에 미치는 효과에 대한 분자적 수준에서의 연구는 매우 미미한 것으로 확인되어져 있다. 홍삼의 투여는 NK 세포나 대식세포의 활성이 증가하고 항암제의 암세포 사멸을 증가시키는 것으로 확인되어졌다. 현재까지 알려진 주요 면역증강 성분은 산성다당류로 보고되었다. 또 한편으로 일부 진세노사이드류에서 항염증 효능이 확인되어졌으며, 이를 통해 피부염증 반응과 관절염에 대한 치료 효과가 있는 것으로 추측되고 있다 [본 연구는 KT&G 연구출연금 (2009-2010) 지원을 받아 이루어졌기에 이에 감사드린다].

면역반응은 외부 감염물질의 침입으로 유도된 질병환경을 제거하고 수복하는 중요한 생체적 방어작용의 하나이다. 이들 과정은 체내로 유입된 미생물이나 미세화학물질들과 같은 독성물질을 소거하거나 파괴하는 것을 주요 역할로 한다. 외부로부터 인체에 들어온 이물질에 대한 방어기전은 현재 두 가지 종류의 면역반응으로 구분해서 설명한다. 즉, 선천성 면역 반응 (innate immunity)과 후천성 면역 반응 (adaptive immunity)이 그것이다. 선천성 면역반응은 1) 피부나 점막의 표면과 같은 해부학적인 보호벽 구조와 2) 체온과 낮은 pH 및 chemical mediator (리소자임, collectin류) 등과 같은 생리적 방어구조, 3) phagocyte류 (대식세포, 수지상세포 및

호중구 등)에 의한 phagocytic/endocytic 방어, 그리고 4) 마지막으로 염증반응을 통한 감염에 저항하는 면역반응 등으로 구분된다. 후천성 면역반응은 획득성면역이라고도 불리고 특이성, 다양성, 기억 및 자기/비자기의 인식이라는 네 가지의 특징을 가지고 있으며, 외부 유입물질을 제거하는 반응에 따라 체액성 면역 반응 (humoral immune response)과 세포성 면역반응 (cell-mediated immune response)으로 구분된다. 체액성 면역은 침입한 항원의 구조 특이적으로 생성된 B cell 유래 항체와의 반응과 간이나 대식세포 등에서 합성되어 분비된 혈청내 보체 등에 의해 매개되는 반응으로 구성되어 있다. 세포성 면역반응은 T helper cell (CD4+), cytotoxic T cell (CD8+), B cell 및 antigen presenting cell 중개를 통한 세포간 상호 작용에 의해 발생하는 면역반응이다.

선천성 면역반응의 하나인 염증은 우리 몸에서 가장 빈번히 발생되고 있는 방어작용의 하나이다. 예를 들면 감기에 걸렸을 경우, 환자의 편도선내 대식세포나 수지상세포류는 감염된 바이러스 단독 혹은 동시에 감염된 박테리아를 상대로 다양한 염증성 반응을 유도하게 된다. 또한, 상처가 생겼을 경우에도 감염원을 통해 유입된 병원성 세균과 주위 조직내 선천성 면역담당 세포들 간의 면역학적 전투가 발생되게 된다. 이들 과정을 통해, 주위 세포나 조직이 손상되면, 즉각적으로 이들 면역세포들 (주로 phagocytes류)은 신속하게 손상을 극소화하고 더 나가서 손상된 부위를 원상으로 회복시키려는 일련의 염증반응을 유도하게 된다. 이들 반응은 우리가 흔히 알고 있는 발적 (redness), 부종 (swelling), 발열 (heat), 통증 (pain) 등의 증상으로 나타나게 된다. 즉, 손상된 부위 주변에 존재하는 모세혈관에 흐르는 혈류의 양이 증가하면서 혈관의 직경이 늘어나게 되고, 이로 인한 조직의 흥반과, 부어 오른 혈관에 의해 발열과 부종이 초래되는 것이다. 확장된 모세혈관의 투과성 증가는 체액과 세포들이 혈관에서 조직으로 이동하게 하는 원동력이 되고, 이

를 통해 축적된 삼출물들은 단백질의 농도를 높여, 최종적으로 혈관에 존재하는 체액들이 조직으로 더 많이 이동되도록 유도하여 부종을 형성시킨다. 마지막으로 혈관 내 존재하는 면역세포들은 혈관 내벽에 점착되고 (margination), 혈관벽의 간극을 넓히는 역할을 하는 히스타민 (histamine)이나 일산화질소 (nitric oxide : NO), 프로스타그린딘 (prostaglandins : PGE2) 및 류코트리엔 (leukotriens) 등과 같은 chemical mediator의 도움으로 인해 혈관벽 사이로 삼출하게 되어 (extravasation), 손상된 부위로 이동하여 직접적인 외부 침입 물질의 파괴나 다른 면역세포들을 모으기 위한 cytokine (tumor necrosis factor [TNF]- $\alpha$ , interleukin [IL]-1, IL-6 등) 혹은 chemokine (MIP-1, IL-8, MCP-1 등)의 분비 등을 수행함으로써 염증반응을 매개하게 된다. 염증과정시 발생하는 여러 mediator 중 PGE2나 NO 및 TNF- $\alpha$  등은 실험적 평가가 용이하여 이들 mediator 자체나 생성관련 효소 (cyclooxygenase [COX] 및 nitric oxide synthase [NOS] 등)들은 현재항염증 치료제의 개발 연구시 주요 표적으로 연구되고 있다.

염증 반응은 지속기간에 따라 크게 급성염증과 만성염증으로 나뉘며, 삼출물의 종류에 따라서는 장액성, 섬유소성, 화농성 및 출혈성 염증 등으로 구분된다. 급성 염증 (acute inflammation) 반응은 수일 내지 수주간 지속되는 일반적인 염증반응이라고 볼 수 있다. 국소반응은 기본징후인 발열과 발적, 부종, 통증 및 기능 상실이 특징적이며, 현미경적 소견으로는 혈관성 변화와 삼출물 형성이 주 작용이므로 일명 삼출성 염증이라고 한다. 만성 염증 (chronic inflammation)은, 급성 염증으로부터 이행되거나 만성으로 시작된다. 염증지속 기간은 보통 4주 이상 장기화 된다. 보통 염증의 경우에는 염증 생성 cytokine인 Th1 cytokine (IL-2, interferone [IFN]- $\gamma$  및 TNF- $\alpha$  등)의 생성 후, 거의 즉각적으로 항 염증성 cytokine인 Th2 cytokine (IL-4, IL-6, IL-10 및 transforming growth factor [TGF]- $\beta$  등)이 생성되어 정상반응으로

회복된다. 그러나, 어떤 원인에서든 면역세포에 의한 염증원 제거 반응이 문제가 되면, 만성염증으로 진행된다. 이 반응에 주로 작용을 하는 염증세포로는 단핵구와 대식세포, 림프구, 형질세포 등이 있다.

암은 전세계적으로 사망률 1위의 원인이 되는 면역질환의 하나이다. 산화적 스트레스나 자외선 조사 혹은 암유발 물질들에 의해 면역체내 proto-oncogene, tumor-suppressor gene 혹은 DNA repairing gene의 일부 DNA의 돌연변이 혹은 결손 등이 발생되면 정상세포는 암화과정을 시작하게 된다. 양성 세포 수준에서 약 5에서 10여년 후 악성수준의 암세포가 생성되게 되면 이들 세포는 새로운 환경을 찾아 전이하게 되는데 이를 통해 암환자들은 다양한 장기에 동인 오리진의 암세포들이 생성한 종양들을 가지게 된다. 이들 종양세포는 정상 장기의 기능을 손상시켜며 결국 생명을 잃게 만든다. 이들 면역체 수준에서의 돌연변이 유래 암세포는 거의 대부분이 체내 면역시스템에 의해 사멸되는 것으로 알려져 있다. 그러나 계속되는 스트레스나 암유발 물질의 노출은 체내 면역체계를 파괴하면서 최후의 방어선을 무너뜨리면서 암발생에 무방비 상태를 만들게 된다. 이런 이유로 체내 면역시스템의 정상적 가동 및 증강을 유도하게 하는 전략이 암예방시 매우 중요한 표적으로 인식되면서 다양한 형태의 면역증강 물질 개발을 시도하고 있다.

인삼은 두릅나무과의 여러해살이 풀로써, 오랜동안 한방 및 민간에서 원기를 회복시키고, 각종 질병을 치료할 수단으로 사용되고 있는 대표적인 전통생약이다. 예로부터 불로(不老), 장생(長生), 익기(益氣), 경신(輕身)의 명약으로 구전되어졌는데, 이는 약 2천년 전 중국의 신농본초경(神農本草經)에서 "인삼은 오장(五腸)을 보하고, 정신을 안정시키고, 혼백을 고정하며 경계를 멈추게 하고, 외부로부터 침입하는 병사를 제거하여주며, 눈을 밝게 하고 마음을 열어 더욱 지혜롭게 하고 오랫동안 복용하면 몸이 가벼워지고 장수한다" 라고 기술되어있는 데에

서 유래한 것이다. 다양한 연구를 통해 우리나라에서 생산되는 고려인삼 (*Panax ginseng*)이 효능 면에서 가장 탁월한 것으로 알려져 있으며 특별히 고려인삼으로부터 제조된 고려홍삼은 전세계적으로도 그 효능이 우수한 것으로 보고되어 있다. 대부분의 홍삼 약효는 dammarane계열의 triterpenoid인 ginsenosides라고 불리는 인삼 saponin에 의해 기인된 것으로 알려져 있다. 이들 화합물군의 기본 골격에 따라, protopanaxadiol (PD)계 (22종) 및 protopanaxatriol (PT)계 (10종)으로 구분되고 있다 (표 1). 실험적 접근을 통해 인삼의 약리작용 이해를 위한 다양한 노력들이 경주되고 있으나, 여전히 많은 부분에서 충분히 이해되고 있지 않다. 그러나, 현재까지 연구된 인삼의 약리작용 관련 연구들은 심혈관, 당뇨, 항암 및 항스트레스 등과 같은 분야에서 인삼효능이 우수한 것으로 보고하고 있다. 그러나 면역조절 및 염증현상과 관련된 최근 연구결과들은 많지 않으나, 향후 다양하게 연구될 효능부분으로 인식되고 있다.

**Inflammatory mediator에 관한 인삼유래 성분의 in vitro 억제 효능**

**1) TNF- $\alpha$  생성억제 효과**

본 저자 등은 LPS에 의해 자극 받는 대식세포를 이용하여 TNF- $\alpha$  분비과정을 조절하는 인삼 사포닌류에 관해 연구한 바 있다. 100  $\mu\text{g/ml}$  농도에서 시험한 결과 PT계 ginsenoside인 Re와 Rg1은 억제효과를 나타내지 않았으나, PD계인 Rb1과 Rb2는 75% 이상의 유의성 있는 억제효과를 보인다는 것을 확인할 수 있었다. Rb1과 Rb2는 또한 5-100  $\mu\text{g/ml}$  농도 범위에서 농도의존적인 억제효과를 나타내며, TNF- $\alpha$  분비 억제효능에 관한 각각의 IC50값은 48  $\mu\text{M}$ 과 27.9  $\mu\text{M}$ 이었다. 인삼 사포닌류 들은 cAMP phosphodiesterase (PDE) 억제제로 알려져 있었기 때

문에, cAMP PDE가 Rb1 및 Rb2의 TNF- $\alpha$  분비억제 시 어떤 영향을 미치는지 선택적인 cAMP PDE 저해제와의 병용투여를 통해 확인하여 보았다. 이는 동일한 효소에 대한 동일결합부위를 가지는 저해제들 간에는 효소 활성화에 대해 경쟁적으로 반응한다는 결과를 근거로 한 것이다. 즉 경쟁적 저해제간의 병용투여는 각 억제제가 가지는 억제활성 이상의 억제 효과를 얻지 못하게 된다. 실제로 protein kinase C 및 protein tyrosine kinase 억제제와 병용처리시, Rb1과 Rb2의 inhibitory activity가 증가 (additive effect)한 반면에, cyclic AMP phosphodiesterase (cAMP PDE) 저해제들과 Rb2의 병용처리에서는 추가적인 억제능을 관찰할 수 없었다. 이는 cAMP PDE 4 inhibitor 들과 Rb2이 인식하는 표적부위가 동일하다는 것을 간접적으로 증명한다고 하겠다. 특별히, 염증 세포의 염증과정을 매개하는 것으로 알려진 PDE type 4의 선택적 저해제인 rolipram과 RP73401와의 병용투여 결과는 Rb2의 주요 표적효소 중 하나가 PDE 4일 수 있다는 것을 간접적으로 시사하기도 하였다. 이외에도 PKC inhibitor (staurosporin과 sphingosine), PTK inhibitor (herbimycin과 genistein), 혹은 스테로이드계 약물 (prednisolone과 methyl-prednisolone) 과 Rb2의 병용투여시 거의 완벽하게 TNF- $\alpha$  생성을 억제한 것으로 보아 이들 약물들이 임상적으로 Rb1 및 Rb2와 동시에 사용될 경우 보다 효과적인 TNF- $\alpha$  매개성 질환 치료효능을 얻을 수 있을 것으로 사료된다.

## 2) NO 및 PGE<sub>2</sub> 생성억제 효과

Oh 등의 연구 결과에서는 20(S)-protopanaxatriol (PPT)라는 물질이 LPS에 의해 자극된 대식세포에서 iNOS의 생성과 COX-2 발현을 억제한다고 밝히고 있다. PPT는 장내 미생물에 의해 형성되는 인삼사포닌류로부터 유래되는 대사체로서 이미 항암효과가 보고된 약물이다. 대식세포주인 RAW264.7 세포에 LPS로 자극 후, 세포생존율에 영향을 미치지 않는 1-20  $\mu$ M 농도의 PPT를 처리한 결과, 농도의존적

으로 NO 생성과 iNOS의 발현이 억제되는 것을 확인할 수 있었다. 또한 PPT는 PGE<sub>2</sub> 생성과 COX-2 발현 역시 억제하는 것으로 나타났다. PPT에 의한 iNOS 및 COX-2 합성억제는 염증 및 세포생존에 관여하는 NF- $\kappa$ B의 핵내 이동을 감소시킴으로써 매개되는 것으로 확인되었다. I $\kappa$ B는 NF- $\kappa$ B의 inhibitor로서 평상시에는 NF- $\kappa$ B의 nuclear localization signal 부분을 가리고 있어 NF- $\kappa$ B가 핵 안으로 들어가는 것을 방해하고 있다 (그림 2). I $\kappa$ B kinase (IKK)가 I $\kappa$ B를 phosphorylation시키면 두 단백질은 분리되고 I $\kappa$ B는 ubiquitinylation에 의해 proteasome에서 분해된다. LPS로 자극이 되면, IKK가 phosphorylation 되면서 활성을 나타낸다. NF- $\kappa$ B의 nuclear localization signal이 열리면 importin에 의해 핵 안으로 들어갈 수 있게 되며, 핵 안으로 들어간 NF- $\kappa$ B는 coactivator와 함께 promoter부위에 결합하여 RNA polymerase에 의한 표적유전자들의 전사과정을 촉매하게 된다. NF- $\kappa$ B의 target gene은 지금까지 60개가 넘는 것으로 알려져 있다. 흥미롭게도, 이러한 NF- $\kappa$ B의 binding activity와 I $\kappa$ B의 phosphorylation을 PPT가 농도 의존적으로 억제하는 것을 EMSA와 Western blot을 통해서 확인하였다. 그러나, steroid계 약물의 cell 내 수용체 (glucocorticoid receptor)의 antagonist인 RU486이 PPT의 억제효능을 저해하지 않는 것으로 보아 glucocorticoid receptor (GR) (그림 2)는 PPT 항염증 작용과는 관련이 없는 것으로 추측되어졌다.

Park 등도 PD계 ginsenoside Rb1의 장내 미생물에 의한 대사산물인 20-o-b-D-glucopyranosyl-20(S)-protopanaxadiol (compound K)의 LPS 자극 시, 대식세포의 NO, 및 PGE<sub>2</sub>의 생성과 그 기전에 대한 연구를 보고하였다. 여기에서 compound K는 5-25  $\mu$ M의 농도에서 LPS에 의해 유도된 NO와 PGE<sub>2</sub>의 생성을 억제하고, iNOS와 COX-2 발현 역시 억제하는 것을 관찰할 수 있었다. 이들은 NF- $\kappa$ B의 protein 발현 정도를 측정함으로써 억제 기전은 PPT와 유사하게 NF- $\kappa$ B 관련 경로 차단에서 유도되는 것으로 판단하였다.

**염증 관련 동물모델에서  
인삼성분들의 치료효능**

현재 면역세포 유래 염증 반응과 유사한 동물모델들이 널리 약물효능 평가에 이용되고 있다. 급성 염증 모델로는 주로 히스타민, 프로스타그란딘류 및 류코트리엔류 등과 같은 염증매개물질의 분비조건을 유도하는 croton oil, carageenan 및 arachidonic acid 등과 같은 피부자극원을 이용한 생쥐 및 흰쥐 염증모델들이 확립되어 사용되고 있다. 또한 다량의 TNF- $\alpha$ 나 NO 분비를 유도하는 LPS와 같은 세균 유래 성분들을 이용한 패혈증성 속 모델 역시 급성 염증 과정을 평가하기 위해 이용되고 있다. 만성염증의 경우는 보다 장기적으로 염증과정을 유발할 수 있는 제2형 콜라겐이나 Mycobacteria를 함유한 adjuvant와 같은 염증유발원을 쥐에 주사하여, 오랜 기간동안 부종상태를 유도하게 하는 관절염 동물모델이 가장 많이 활용되는 실험법으로 보고되고 있다. 이외에도, 건선과 같은 만성적인 피부염증 반응을 유도하는 자극원을 처리하여 피부 부종을 유도하게 하는 피부염 실험법들도 많이 사용되고 있다.

인삼 유래 성분들을 이용한 in vivo 염증치료 효능은 다른 천연물들에 비해 많은 연구결과들이 보고되어있지 않으나, 만성 피부염인 건성 모델, 접촉성 피부염 모델 및 류마티스성 관절염 모델 등에서 인삼성분들의 효과가 확인되었다. Shin 등은 oxazolone에 의해 유도된 건선 모델인 생쥐 만성 피부염에서 Rb1과 compound K의 영향을 연구하였다. 건선(psoriasis)은 염증성 각화증의 일종으로, 여러 가지 크기의 붉고 평평한 병변이 생겨 그 표면에 은백색의 돌비늘같이 보이는 각층이 두껍게 형성되는 피부질환이다. Th1 세포에 의한 지연성 과민반응의 일종으로 알려져 있지만, 여러가지 병변에서 피부염 발생조건이 확인되는 만성 염증성 질환이기도 하다. 현재 사용되고 있는 건선의 동물 모델은 면역

결핍 마우스에 사람의 건선피부를 이식하는 방법, 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate를 바르는 방법 그리고 oxazolone으로 유도하는 방법 등이 있다. 첫번째 방법과 두번째 방법은 피부염 발병 조건 확립이 어려운 단점은 있지만 급성 염증 반응으로도 사용되기도 한다. 면역병리 측면에서 oxazolone은 만성 피부염을 유발하는 건선과 가장 유사한 것으로 인식되고 있다.

Rb1과 대사체 compound K는 oxazolone에 의해 유도된 마우스의 ear dermatitis 증상을 억제하는 것으로 확인되었다. Ear thickness는 국소적인 피부염의 지표로 측정되는데, 16일까지 측정된 염증반응을 위의 두 인삼유래 성분들이 효과적으로 억제시킨다는 것을 확인하였다. 또한 조직 생리화학적 분석으로 oxazolone으로 유도시킨 마우스의 ear를 hematoxylin-eosin으로 염색하여 확인한 결과, 16일 후, 0.02%와 0.05%의 compound K가 염증 반응의 증상인 ear swelling을 positive control인 betamethasone 보다 더욱 강력하게 억제하는 것으로 확인되었다.

최근에는 인삼뿐만 아니라 홍삼에 대한 염증 억제 관련 효능 연구도 진행되고 있다. Bac 등은 PCA (passive cutaneous anaphylaxis : 수동적 피부 알레르기 쇼크) 반응과 접촉성 피부염 마우스 모델에서 홍삼 성분인 Rg3, Rf 그리고 Rh2가 억제 효과를 나타낸다고 발표한 바 있다. PCA 모델은 알레르기 쇼크로 인하여 피부에 염증을 유발하는 질병으로, anti-dinitrophenol(DNP)-IgE를 injection시키고, 48시간 후 항원인 DNP-human serum albumin (HSA)을 주사하여 유발시킨다. Korean red ginseng saponin fraction (KRGS)은 이렇게 만들어진 PCA 반응을 경구 투여 시, 농도 의존적으로 100 mg/kg일 때 32%, 500 mg/kg일 때에는 61% 억제하는 것으로 확인되었다. 그리고 Rg3, Rf, Rh2의 경구투여와 복강투여는 30-60% 정도의 농도 의존적 억제경향을 유도하였다. 또한 KRGS와 Rg3, Rf, Rh2 모두 oxazolone으로 유도된 ear dermatitis 마우스 모델에서도 swelling을

억제하였으며, 조직병리학적인 분석에서도 0.05%의 Rf, Rg3, Rh2는 동일 병리모델에서 각각 positive control인 betamethasone에 비하여 34.8%, 47.5%, 49.9%로 ear swelling을 억제하는 것으로 확인되었다.

류마티스성 관절염 (rheumatoid arthritis: RA)은 아직까지 그 치료법이 개발되지 않은 관절에 생긴 만성적 염증 질병이다. RA는 만성적으로 활성화된 대식세포나 수지상세포에서 생성되는 TNF- $\alpha$ 와 IL-1 $\beta$ 의 증가에 의해 유발되는데, 여기에서 TNF- $\alpha$ 와 IL-1 $\beta$ 는 직접적으로 관절구조의 파괴를 일으키는 matrix metalloproteinases (MMP)와 같은 proteolytic enzyme의 합성을 증가시키는 역할을 하고, 결과적으로 관절내 연골부위를 파괴하는 RA의 유발요인이 된다. Kim 등에 의한 연구에 따르면, collagen으로 유도된 RA 모델에서 Rb1은 부종생성을 억제하면서 동시에 chondrocyte 유래 TNF- $\alpha$ 의 발현을 효과적으로 억제하는 것으로 확인되었다. Rb1에 의한 TNF- $\alpha$  억제 효과는 질병 모델에서 얻어진 PBMC (peripheral blood mononuclear cells)에 LPS 혹은 IFN- $\gamma$  자극 하에 분비된 TNF- $\alpha$ 의 억제작용에서도 유사하게 확인되었다. 따라서 Rb1은 류마티스성 관절염 치료제로의 개발 가능성이 매우 높은 사포닌으로 추측된다.

#### RGAP에 의한 면역증강 기전

RGAP는 대표적인 홍삼성분으로서 면역증강 유효물질로 알려져 있다. 다양한 연구들이 진행되어 RGAP는 대식세포와 NK 세포의 항암면역 효능을 늘리고, 다양한 형태의 항암제에 의한 세포사멸 효과를 증진시키며, 면역억제 상태를 회복시키는 것으로 보고되어져 있다. 현재까지 구체적인 면역증강 기전에 관해서는 알려져 있지 않으며, 주로 NF- $\kappa$ B와 같은 염증유도성 전사인자의 활성을 매개로 NO 생성을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 본 연구팀에서는 RGAP의 NO 생성 조절기전을 확인하기 위해, 다양한 형태의 신호전달 단백질 억제제를 사

용하여 NO 생성 경로를 조사하여 보았다. RGAP는 ERK, JNK, Src, Syk, JAK2, PI3K 및 Akt와 같은 NF- $\kappa$ B 활성 조절 단백질의 발현과 인산화를 증가시키는 것으로 나타났다. NF- $\kappa$ B 외에도 RGAP에 의해 핵내로 이동된 전사인자들은 c-Jun과 ATF-2 등으로 확인되었다.

#### 연구전망 및 활용방안

최근까지 연구된 인삼의 효능은 주로 면역 증강 작용, 항암, 항스트레스, 항산화, 및 숙취제거 등의 치료효과들에 대한 것이었다. 그에 반해 본 저자 등은 인삼의 여러 활성성분들의 생체내 면역반응 억제 혹은 증가현상들과 그 기전을 in vitro 평가효능과 in vivo 치료 효능 관점에서 고찰하였다. 즉, PD계의 Rb1과 Rb2의 TNF- $\alpha$  생성 억제, PT계 대사산물인 PPT의 glucocorticoid receptor 비의존적인 NF- $\kappa$ B signal의 억제로 인한 NO, PGE2, COX-2 생성의 억제가 in vitro 실험을 통해 확인 되어졌다. 또한 RGAP에 의한 면역증강효과에 관한 분자적 수준에서의 연구들이 진행하고 있다. 이들 억제 혹은 증강 효능을 근거로 평가된 다양한 연구결과들은 차후 홍삼성분을 이용한 면역조절 기능성 식의약품 제조에 크게 기여할 것으로 판단된다. 또한 인삼유래 성분들의 체내의 장내 세균들에 의한 대사산물이나 발효기술을 이용한 다양한 시도를 통해 생성되는 신규 유도체에 대한 이해가 증대되어 가고 있다. 따라서 홍삼유래 성분들을 이용한 면역조절작용 표적 연구를 통해 강력하고 안전한 항염증 혹은 면역증강 기능성 식·의약품 개발이 기대되고 있다.

참고문헌

1. Kim JY, Cho JY. Anti-inflammatory effects of ginseng-derived active principles. *The Korean Ginseng Research and Industry Dec.* 15, 1(2) 17-23 (2007)
2. Yoo HY, Woo YM, Kim JP : The effect of ginseng on the nutritional status and immune functions after curative operation for gastric carcinoma patients, *대한외과학회지* 54, 854-862, 1998
3. 이명수 : 인삼이 기초대상에 미치는 영향, *중앙의학* 2, 509, 1963
4. 김병일 : 마우스의 한냉내력에 미치는 인삼 기타 약물의 영향, *종합의학* 8, 351, 1963
5. 선우창원, 김철 : 고려인삼이 추위에 폭로된 흰 쥐의 아스코르빈산 및 혈청단백질에 미치는 영향. *최신의학* 8, 1167, 1965
6. 김정진 : 고려인삼, hydrocortisone 및 chlorpromazine 이 한냉폭로한 마우스의 혈청단백에 미치는 영향, *가톨릭대학의학부 논문집*8, 251, 1964
7. 김정진, 노효근 : 양성가속도에 대한 마우스의 내력과 혈청단백질에 미치는 인삼의 영향, *가톨릭대학의학부 논문집* 8, 265, 1964
8. 김하식 : 조선인삼이 가토 혈액상에 미치는 영향, *조선의학회 잡지* 21, 1131, 1964
9. 한만동, 김진복 : 인삼 추출물이 N-methyl-N'-nitro-N-Nitroso-guanidine에 의한 Wistar 쥐의 위암 발생에 미치는 영향에 관한 실험적 연구, *대한외과학회지*, 26, 1126, 1983
10. Chong SK, Brown HA, Rimmer E, Oberholzer V, Hindocha P, Walker-Smith, J. A. : In vitro effect of Panax ginseng on phytohemagglutinin-induced lymphocyte transformation. *Int. Archs. Allergy Appl. Immun.*, 73, 216, 1984
11. 한국인삼사 편찬위원회 : 한국인삼사 (2권), 74~95, *동일문화사*, 2002
12. Cho JY, Park JS, Yoo ES, Baik KU, Park MH, Han BH : Effect of ginsenosides from Panax ginseng on TNF-a production and T cell proliferation, *약학회지* 42, 296-301, 1998
13. Cho JY, Yoo ES, Baik KU, Park MH, Han BH : In Vitro Inhibitory Effect of Protopanaxadiol ginsenosides on tumor necrosis factor (TNF)-a production and its modulation by known TNF-a antagonists, *Planta Med.*, 67, 213-218, 2001
14. Oh GS, Pae HO, Choi BM, Seo EA, Kim DH, Shin MK, Kim JD, Kim JB, Chung HT : 20(S)-Protopanaxatriol, one of ginsenoside metabolites, inhibits inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expressions through inactivation of nuclear factor-kB in RAW264.7 macrophages stimulated with lipopolysaccharide, *Cancer Lett.*, 205, 23-29, 2004
15. Park EK, Shin YW, Lee HU, Kim SS, Lee YC, Lee BY, Kim DH : Inhibitory effect of ginsenoside Rb1 and compound K on NO and prostaglandin E2 biosyntheses of RAW264.7 cells induced by lipopolysaccharide, *Biol. Pharm. Bull.* 28,652-656, 2005
16. Shin YW, Bae A, Kim SS, Lee YC, Kim DH : Effect of ginsenoside Rb1 and compound K in chronic oxazolone-induced mouse dermatitis. *Int. Immunopharmacol.*, 5, 1183-1191, 2005
17. Bae EA, Han MJ, Shin YW, Kim DH : Inhibitory Effects of Korean Red Ginseng and Its Genuine Constituents Ginsenosides Rg3, Rf, and Rh2in Mouse Passive Cutaneous Anaphylaxis Reaction and Contact Dermatitis Models, *Biol. Pharm. Bull.* 29(9) 1862-1867, 2006
18. Kim HA, Kim SH, Chang SH, Hwang HJ, Choi YN : Anti-arthritis effects of ginsenoside Rb1 on collagen induced arthritis in mice, *Int. Immunopharmacol.*, 7, 1286-1291, 2007
19. Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA, Kuby J.: *Immunology* (Fifth edition) 5-11, 2003. Freeman