약학회지 제 53 권 제 6 호 303~313 (2009)
Yakhak Hoeji Vol. 53, No. 6

藥學會誌

종설

신약 개발을 위한 참당귀(*Angelica gigas Nakai*) 추출 Decursin과 Decursinol Angelate의 약리 작용

손추영 · 백인환 · 송규용 · 강재선* · 권광일#
충남대학교 약학대학, *경성대학교 약학대학
(Received August 26 2009; Accepted September 2, 2009)

Pharmacological Effect of Decursin and Decursinol Angelate from *Angelica gigas Nakai*

Chu-Young Son, In-Hwan Baek, Gyu-Yong Song, Jae-Seon Kang* and Kwang-Il Kwon#
Department of Pharmacy, Chungnam University, Daejeon 305-764, Korea
**Department of Pharmacy, Kyungsung University, Busan 608-736, Korea*

Abstract — Traditionally, Cham dang-gui (*Angelica gigas Nakai*) is one of the most popular herbal medicines in Asian countries including Korea. *A. gigas* has been used as a functional food product for treatment anemia, women's health care, a sedative, an anodyne or a tonic agent. Decursin and decursinol angelate isolated from the roots of *A. gigas* are pyranocoumarin compounds. Recently, as the global herbal medication market is increasing, investigations about pharmacological effects of decursin and decursinol angelate are rapidly increasing. We summarized previous studies about pharmacological effects of decursin and decursinol angelate, and reviewed relation with pharmacological effects of decursin and decursinol angelate on human disorder, focused on the approach for new drug development. Pharmacological effects of decursin and decursinol angelate were classified as anti-tumor activity, anti-bacterial activity, improvements of the circulating system, inhibition of cytochrome P-450 activity, anti-inflammation activity, anti-oxidant activity and cognitive-enhancing activites. The activity of *A. gigas* with improvement of the circulating system may have wide therapeutic potential for circulatory diseases, including diabetes, hyperlipidemia and atherosclerosis. Also, anti-inflammation activity *A. gigas* may be beneficial for the treatment and prevention of asthma, atopic dermatitis and rheumatism arthritis. This relation could potentially lead to the development of herbal new drugs. In order to development a new drug containing decursin and decursinol angelate, it is also necessary to consider the safety profile, and the information in this review would contribute to development a new drug from herbal medicine.

Keywords □ decursin, decursinol angelate, *Angelica gigas Nakai*, herbal medicine

천연물 의약품이란 자연계에서 얻어지는 식물, 동물, 광물 및 미생물과 이들의 대사산물을 일컫는데 생약(crude drug), 생약제제(herbal medicine) 등으로 불린다. 천연물 의약품 연구는 과거부터 꾸준히 진행되어왔지만 특히 2000년대 들어 큰 이목이 집중되고 있으며 실제적으로도 국제보건기구(World Health Organization; WHO)에 따르면 천연물 의약품 시장은 600억 달러 이상의 가치를 가지고 전세계의 인구 중 80%가 1차적인 health care로 천연물 의약품을 사용한다고 한다.[1)]

당귀(當歸)라 하면 산형과(미나리과)에 속하는 참당귀(*Angelica gigas Nakai*)의 뿌리를 건조한 것으로서 동양에서는 예로부터 보혈제의 대표적인 생약으로 사용하였다. 동의학에 따르면 당귀의 효능을 크게 보혈조경(補血調經), 활혈지통(活血止痛), 윤장(潤腸) 세 가지로 표현한다. 보혈조경이란 부족한 피를 보충하고 월경 이상을 조절하는 작용이며, 활혈지통이란 피를 활발하게 순환시켜 통증을 멈추게 하는 작용이고, 윤장이란 대장을 윤택하게 하여 부드럽게 하는 작용이다.[2)] 당귀는 고혈압, 빈혈, 어혈에 사용하며 그 밖에도 진정제, 진통제, 강장제로 사용된다. 특히 월경 조절이나 임산부의 출산 전후에는 자궁을 튼튼하게 해주는 작용을 하여 부인병으로 널리 사용된다.[2,3)]

참당귀는 decursin, decursinol angelate, nodakenin, isoimperatonin을 포함한 여러 종류의 coumarin 성분과 필수 oil, polyacetylene 등이 포함되어 있으며 주성분은 pyranocoumarin

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 042-821-7310 (팩스) 042-823-6781
(E-mail) kwon@cnu.ac.kr

계열의 decursin과 decursinol angelate이다.[4-9] 다양한 질병의 치료나 예방의 목적으로 사용되고 있는 참당귀의 약리 효과는 decursin과 decursinol angelate와 관련하여 꾸준히 보고되고 있다.

본 논문에서는 decursin과 decursinol angelate에 대한 여러 약리 효과를 항 종양 효과, 박테리아 성장 억제 효과, 순환계 질환과 관련된 효과, 대사 억제 효과, 항 염증 효과, 항 산화 효과, 인지 개선 증진 효과 등 7가지 범주로 정리하였으며 약리 효과 정리와 함께 decursin을 이용한 천연물 신약 개발과의 연관성을 설명하고자 한다. 또한, 2000년대 들어 두 물질에 대한 약리 효과 연구가 급격히 증가함에 비하여 기초적인 물성 연구나 약물 동태학적 연구가 부족하므로 앞으로 두 물질에 대한 연구가 계속 진행되어야 함을 인지시키고자 한다.

천연물 의약품

천연물 의약품의 정의와 현황

천연물이란 자연계에서 얻어지는 식물, 동물, 광물 및 미생물과 이들의 대사산물을 일컬으며 천연물 성분을 이용하여 연구 개발한 의약품을 천연물 의약품이라 일컫는다.[1] 전반적인 소득 수준의 향상과 사회의 고령화 현상으로 인해 질병에 관한 인식과 치료 방식에 많은 변화가 있었다. 특히 심장 질환, 암, 당뇨, 정신 질환 등 만성 질환이나 난치성 질환의 증가로 인하여 질병의 치료보다는 예방적 개념이 도입되고 있다. 이러한 인식의 변화 속에서 예방의 목적으로 천연물 의약품의 역할과 기대가 증대되고 있다.[1,11]

예로부터 생약을 다양한 질병의 치료와 예방에 사용하던 한국, 중국, 일본을 포함하여 전세계적으로 천연물 의약품 시장은 점차 증가하는 추세이다. 국제보건기구(WHO)에 따르면 천연물 의약품 시장은 600억 달러 이상의 가치를 가지며 전세계의 인구 중 80%가 1차적인 질병의 치료나 예방에 천연물 의약품을 사용한다고 한다.

천연물 의약품 연구의 필요성과 방향

전세계적으로 천연물 신약 연구개발이 연간 꾸준한 증가를 보이고 있는데 질병에 대한 사람들의 인식 변화와 함께 천연물 신약산업이 순이익 창출이 가능한 고 효율성을 갖는 고부가가치 산업이기 때문이다. 천연물을 이용한 식품 보조제의 용도 이외에도 약물로 개발중인 다양한 시도와 함께 이미 시판되고 있는 의약품도 있다. 일반적으로 많이 사용되고 있는 약품으로는 Taxus 속 식물인 주목으로부터 개발된 'Taxol' 항암제가 있으며 브라질 산 뱀 독 성분인 Teprotide를 기초로 하여 개발된 'Captopril'은 angiotensin converting enzyme(ACE)의 억제제로서 고혈압 치료제로 사용되고 있다.[11,12]

세계적으로 사용되는 천연물 의약품은 물론, 국내에서도 시판되고 있는 천연물 의약품이 있다. 애엽(*Artemisia asiatica*)에 함유되어 있는 flavonoid 계열의 eupatilin과 jaceosidin은 항 궤양 효과를 바탕으로 급·만성위염 치료제로 사용되며, 위령선(*Cynanchum atratum*)과 괄루근(*Trichosanthes kirilowi*), 하고초(*Prunella vulgaris*)를 이용하여 개발된 의약품은 골관절증, 류마티스성 관절염의 증상 완화로 사용된다.[13]

천연물을 이용하여 신약을 개발하는 과정이 합성 의약품보다 부작용이 적어서 신약 개발 과정을 쉽게 생각하는 잘못된 인식이 있는데 천연물 의약품 역시 의약품 개발과정에서 효능뿐만 아니라 효능이 있는 물질의 정확한 구조나 기본적인 연구가 선행되어야 하며 활성 메커니즘에 대한 연구도 바탕이 되어야 한다. 국내에서도 천연물을 이용하여 전세계적인 신약을 개발하기 위해서는 천연물의 약리 활성 또는 생물 활성 유효성분 연구에서부터 시작하는 정석적인 신약개발 연구를 통하여 진정한 신약을 탄생시켜야 할 것이다.

Decursin과 Decursinol Angelate

Decursin과 decursinol angelate의 기원

1966년 바디나물(*Angelica decursiva*)의 뿌리에서 처음 분리해낸 coumarin 유도체를 decursin이라 명명하였고 decursinol angelate는 decursin의 구조 이성질체이다.[14] Decursin과 decursinol angelate는 참당귀 외에도 기름나물(*Peucedanum terebinthaceum*)의 과실에서도 분리된 바 있다.[15]

Decursin과 decursinol angelate의 구조

Decursin과 decursinol angelate는 pyranocoumarin 구조를 기본으로 한 유도체이다. Decursin은 decursinol의 OH기 대신에 senecioylic acid가 치환되어 있는 3-Methyl-but-2-enoic acid 2,2-dimethyl-8-oxo-3,4-dihydro-2H,8H-pyrano[3,2-g]chromen-

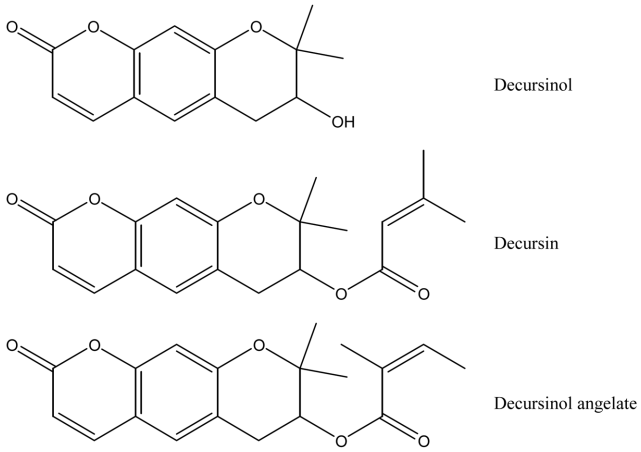

Fig. 1 – Structure of decursinol, decursin, decursinol angelate.

3-yl ester이고 decursinol angelate는 decursinol의 OH기 대신에 angeloylic acid가 치환되어 있는 2-Methyl-but-2-enoic acid 2,2-dimethyl-8-oxo-3,4-dihydro-2H,8H-pyrano[3,2-g]chromen-3-yl ester이다. 두 물질의 분자식은 $C_{19}H_{20}O_5$, 분자량은 328.36 g/mol로서 구조 이성질체이다(Fig. 1).[16]

Decursin과 decursinol angelate의 독성

천연물을 이용하여 의약품을 개발할 때는 약효에만 중점을 두는 경우가 있다. 하지만 천연물 의약품도 약효 증명과 함께 독성 검사도 중요한 항목이다. 합성 의약품들보다 비교적 안전하다고 생각되는 천연물 의약품들의 부작용도 적지 않기 때문이다. 천연물 의약품은 여러 약리 작용의 성분을 이용하기 때문에 다른 의약품과의 상호작용과 관련된 부작용이 많겠지만, 약물 상호작용에 의한 독성뿐만 아니라 성분의 기본적인 독성 검사를 실시해야 한다. 급성, 아급성, 만성 독성 검사는 물론이고 발암 작용이나 돌연변이 가능성에 대한 연구도 수반되어야 한다. 참당귀는 오랜 시간 여러 질병에 사용되어 왔지만 참당귀의 주성분이 decursin이라 규명 된 후 물질 자체의 약리 효과에 대한 연구는 10년 안팎으로밖에 진행되지 않아서 아직 기초적인 연구 보고가 부족하다. 독성에 대한 연구도 유전자 변형 독성에 대한 연구와 급성 · 아급성 독성 연구보고뿐이다. 장기간의 시간에 걸친 만성 독성에 대한 연구와 생식발생 독성 시험 및 기본적인 독성 연구가 수반되어야 한다.[17]

급성 – 급성 독성 시험은 rat에게 경구로 200과 2000 mg/kg의 decursin과 decursinol angelate를 투여한 후 2주 후의 rat의 일반적인 행동이나 생리학적인 활성, 독성의 징후를 살펴보았다. 2000 mg/kg 농도의 경구투여로는 rat에게 어느 특별한 행동변화나 독성을 관찰할 수 없었다. 이러한 실험 결과를 통해 반수치사량(50% lethal dose; LD50)의 값이 2000 mg/kg 이상일 것이라 예상된다.

아급성 – 아급성 독성 시험은 rat에게 경구로 2와 20 mg/kg의 decursin과 decursinol angelate를 30일간 투여하여 독성을 관찰하였다. 일단 생리학적인 변화 요인으로 몸무게의 변화나 식이장애는 보이지 않았다. Aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT)의 수치에 변화가 없었으며 creatinine의 수치도 정상이었다. 또한, 혈액화학치 지표인 백혈구(wight blood cell; WBC), 적혈구(red blood cell; RBC), 헤모글로빈(hemoglobin; HGB), hematocrit(HCT), mean corpuscular volume(MCV), mean corpuscular hemoglobin(MCH), mean corpuscular hemoglobin concentration(MCHC), 혈소판(platelet; PLT), neutrophils, lymphocytes, monocytes, eosinophils 수치에 변화가 보이지 않았다. 결과적으로 decursin과 decursinol angelate는 간독성과 신독성은 보이지 않으며 여러 혈액화학치의 변화가 없는 것으로 보아 적혈구의 순환과 혈액 응집, 백혈구 생성을 포함한 혈액독성이 없다.

하지만, 다른 혈액화학치 지표와는 달리 triglyceride(TG) 수치의 변화가 관찰되었는데 이 현상은 decursin과 decursinol angelate가 체내에서 decursinol로 변화하여 glycerophosphate처럼 작용해서 나타난 결과일 뿐 독성으로 인한 혈액화학치 지표의 변화라 볼 수 없다.

유전 독성 – Ames test를 통하여 돌연변이 생성 가능성 여부를 실험하였다. *Salmonella typhimurium* strains TA102, TA1535와 TA1537을 이용하여 실험한 결과 돌연변이에 의해서 생성되는 revertant colony의 수가 증가하지 않음을 보였다.

독성에 관한 시험에서 기본적으로 수행되어야 할 것이 발암성 시험 자료이다. Decursin과 decursinol angelate의 발암성 시험을 하기 위해 chinese hamster lung fibroblast cell line(CHL)에서 염색체 변이를 측정하였다. 대사 활성이 있는 양성 대조군인 benzo(α)pyrene(20 μg/m*l*)과 대사 활성이 없는 양성 대조군인 mitomycin C(0.1 μg/m*l*)의 염색체 변이는 각각 77과 55% 정도가 일어난 것에 비해 decursin과 decursinol angelate의 염색체 변이는 보이지 않았다.

실험 결과에 따라 decursin과 decursinol angelate의 돌연변이 유발 가능성은 1.25에서 1250 μg/plate의 농도에서는 보이지 않으며 3.28에서 209.84 μg/m*l*의 농도 범위에서 CHL에서의 염색체 변이, 즉 발암 가능성은 발견되지 않았다. 이 실험은 *in vitro*에서 진행되었기에 앞으로 *in vivo*에서의 유전 독성뿐만 아니라 발암 독성이나 생식 독성의 실험이 진행되어야 할 것이다.

약리 효과와 질병과의 연관성

Decursin과 decursinol angelate의 약리 효과는 크게 항 종양 효과, 박테리아 억제 효과, 순환계 질환 개선 효과, 대사 효소 억제 효과, 항 염증 효과와 항 산화 효과 인지 능력 개선 효과로 나눌 수 있다. Decursin과 decursinol angelate는 서로 구조 이성질체이지만 약리 효과 측면에서는 약간의 차이가 난다. 앞으로 설명될 decursin과 decursinol angelate의 약리 효과를 표에 나타내었다(Table I~II).

항 종양 효과

종양은 양성종양과 악성종양으로 나뉠 수 있다. 흔히 악성종양을 암이라 지칭하는데 암은 우리 나라뿐만 아니라 세계적으로 심장질환 다음으로 사망률이 높은 질환이다. 암에 대한 연구와 항암제의 연구는 계속되고 있지만 암은 아직 정복되지 않은 현대의학이 직면하고 있고 풀어야 할 과제로서 이와 관련하여 일상 생활에서 섭취하는 식품을 항암제로 이용하기 위한 연구가 계속되고 있다. 이미 우리나라에서는 한방 생약제가 암환자에게 처방되고 있으며 연구도 계속 진행되고 있다. 참당귀의 주성분

Table I – Pharmacological effects of decursin

Decursin의 약리 작용	
항 종양 효과	PKC activator 암세포의 apoptosis G_1 arrest Antiandrogen 활성과 androgen receptor활성 억제 세포 독성 효과
박테리아 억제 효과	*Bacillus subtilis* 억제 효과 *Helicobacter pylori* 억제 효과
순환계 질환 개선 효과	혈액순환 개선 효과 당뇨병 관련 효과
대사효소 억제 작용	CytochromeP-450 억제 작용
항 염증 효과	
항산화 효과	
인지 개선 증진 효과	

Table II – Pharmacological effects of decursinol angelate

Decursinol angelate의 약리 작용	
항 종양 효과	세포 독성 효과
박테리아 억제 효과	*Bacillus subtilis* 억제 효과 *Helicobacter pylori* 억제 효과
순환계 질환 개선 효과	혈액순환 개선 효과 당뇨병 관련 효과
대사효소 억제 작용	CytochromeP-450 억제 작용
항산화 효과	
인지 개선 증진 효과	

인 decursin은 항 종양 작용으로 처음 약리 효과가 보고되었다.[18] 1995년 항 종양 효과의 발견으로 2000년대 decursin에 대한 항암 효과의 연구가 활발히 진행되었다. Decursin의 항 종양 효과의 기전으로는 PKC activator, 종양 세포의 apoptosis, G_1 arrest와 anti-androgen 효과와 androgen receptor의 길항 효과가 있다.

PKC activator – Protein kinase C(PKC)는 정상 세포와 종양 세포를 포함한 다양한 세포의 증식과 분화에 중요한 인자로서 PKC activator는 종양 세포의 증식과 분화에 영향을 주어 종양을 억제할 수도 있고 증진 시킬 수도 있다.[19]

Decursin은 종양 증진 PKC activator인 phorbol 12,13-dibutyrate(PDBu)의 길항제로 종양 억제 PKC activator이다.[20] PDBu는 종양을 생성하며, megakaryocytic분화를 억제하며 granulocyte/macrophage colony stimulating factor(GM-CSF)와 interleukin-6(IL-6)를 분비시켜 종양을 유발한다. 하지만 decursin은 PDBu와 같은 binding site에 경쟁적으로 결합하여 PDBu의 길항 효과가 있다.

세포에 PKC activator가 노출되면 PKC isozyme의 degradation이나 down-regulation현상이 발생한다. Decursin 역시 종양 유발인자인 PDBu와는 반대로 PKC α와 β II isozyme을 빠르게 down-regulation을 시키고 PKC α와 β II isozyme을 핵막으로 전이시킨다. 즉, decursin의 항 종양 효과의 중요 기전은 PKC activator로서 발암 물질의 길항제로서의 역할이다.

암세포의 apoptosis – Decursin은 인체유방암 세포인 MCF-7의 성장을 농도 의존적으로 억제하며 half maximal inhibitory concentration(IC_{50})값은 20.45 μg/m*l*이다. Decursin을 처리한 암세포의 경우는 염색질 응축(chromatin condensation)에 의한 apoptotic body가 생기므로 decursin은 apoptosis를 유도함으로써 MCF-7 세포의 증식을 억제한다.[21,22]

G_1 arrest – 암세포를 포함한 세포 주기 증식에 cyclin-dependent kinase(CDK), cyclin-dependent kinase inhibitor (CDKI), cyclin은 중요한 조절 인자이다.[23] Decursin은 CDKI의 Cip/Kip 수치를 증가시키며 CDK의 수치는 감소시킨다. CDKI의 증가와 CDK의 감소는 세포 주기의 G_1-S transition을 억제하는데 decursin은 전립선 암세포인 DU145, PC-3와 LNCaP의 세포 주기를 억제하여 세포의 성장 억제를 유도하지만 전립선 내피 세포인 PWR-1E에는 독성을 일으키지 않으며 미미한 G_1 억제효과만 있다.[24]

Anti-androgen 활성과 androgen receptor 활성 억제 – Decursin의 항암 효과를 응용하여 함암제로의 개발은 전립선 암의 치료제로의 개발이 가장 활발하다.[24,25] 여러 암세포의 독성과 함께 decursin은 직접적으로 anti-androgen 효과와 androgen receptor(AR)의 활성에 영향을 끼치기 때문이다.

Androgen과 AR이 매개하는 신호 전달 체계는 전립선 암에 있어서 중요 인자이다.[26] Androgen은 5α-reductase에 의해 testosterone으로 변환되어 남성 호르몬이 된다. 보고된 바로는 거세된 남자나 5α-reductase가 부족한 남자들은 보통 전립선암이 유발되지 않는 것으로 보아 anti-androgen 효과는 전립선 암의 예방에 효과가 있다.[26,27] Decursin은 androgen에 의해 유도되는 AR의 핵막으로의 전이를 막고 AR 단백질을 감소시켜 anti-androgen 활성 효과가 있어 전립선 암의 예방과 치료의 목적으로 사용될 수 있다.

세포 독성 효과 – 앞서 설명한 decursin의 항암 효과작용은 모두 *in vitro*상에서 실험하여 도출된 결과이다. 처음 *in vivo*에서 decursin과 decursinol angelate의 항암효과를 실험한 것은 2003년도이다. Decursin과 decursinol angelate의 항암 효과를 측정하기 위해 sarcoma-180에 의해 복강에 종양이 유도된 mouse에서 양성 대조군은 항암제인 5-fluorouracil을 이용하여 mouse의 수명과 종양의 크기를 측정하였다. 수명 시간의 경우 sarcoma-180은 22.4일이며 decursin과 decursinol angelate는 각각 34.2일과 39.6일로 양성 대조군의 55.2일 보다는 적지만 수명 연장 효과가 나타났다. 또한, 종양의 크기는 decursin과 decursinol angelate는 각각 40.6%, 45.6%가 감소하였다. Decursin과

decursinol angelate의 효과가 차이가 나는 것은 decursinol angelate의 angeloylic acid기 보다는 decursin의 senecioylic acid가 더 효과가 크기 때문이다.[28]

항암 효과의 여러 기전들 중에서 decursin은 5가지의 기전을 통해 항암 효과가 증명되었다. Decursin은 항암제로서의 연구가 현재까지도 꾸준히 진행 중인데 anti-androgen효과와 다른 항암 효과 기전을 이용하여 전립선 암의 예방이나 치료의 목적으로의 개발이 가장 활발하다. 2008년 10월 보건복지가족부가 발표한 자료에 따르면 전립선 암은 남성의 암 유발 5위를 차지하며 남성의 암으로 인한 사망률이 다소 높은 것으로 보고되었다. 전체적인 항암 효과가 있으면서 특별하게 anti-androgen효과가 있는 decursin을 연구 응용한다면 전립선 암의 치료제로써의 개발이 가능하다.

박테리아 성장 억제 효과

Benzopyrone 계열인 coumarin의 많은 유도체들이 박테리아 성장 억제 효과나 항 진균, 살충 효과가 있다.[29,30] Pyranocoumarin 유도체인 decursin과 decursinol angelate 역시 *Bacillus subtilis*와 *Helicobacter pylori*에 대한 성장 억제 효과가 있다.

Bacillus subtilis – 참당귀에서 분리되는 5가지 coumarin 성분들을 이용하여 6가지 박테리아의 성장에 대한 작용을 실험한 결과 5원환 구조를 갖는 furanocoumarin 성분들과는 달리 6원환 구조를 갖는 pyranocoumarin 성분들인 decursin과 decursinol angelate만이 *Bacillus subtilis*에 대하여 성장을 억제시킨다. 각각 *Bacillus subtilis*에 대한 minimum inhibitory concentration (MIC)는 50과 25 μg/m*l*이다. 정확한 기전은 규명되지 않았지만 실험 결과를 통해 5원환보다 6원환이 *Bacillus subtilis* 성장 억제 효소와 더 친화성이 있을 것으로 고려된다.[31]

Helicobacter pylori – *Helicobacter pylori*(HP)는 독성물질 기포를 만들거나 urease를 이용하여 암모니아를 생성하기 때문에 위염을 발병시키며 만성적으로 HP에 의한 위염을 앓게 되면 위궤양이나 위암을 일으킬 위험이 있다.[32,33] Decursin과 decursinol angelate 모두 HP에 대한 MIC는 6~20 μg/m*l*이다.[34]

현재 *Helicobacter pylori*에 의한 위염 환자에게 투여 가능한 치료제들은 항생제, bismuth subsalicylate, proton pump 억제제, H2-blocker들이지만 이와 같은 치료제들은 장기간의 치료를 요하며 부작용도 종종 발생한다.[35] HP urease를 억제시키는 기존의 약물과는 다른 기전으로 HP의 성장을 억제시키는 참당귀의 추출물인 decursin과 decursinol angelate는 위염 증상을 호전시킬 수 있다.

순환계 질환 개선 효과

보혈제의 대표 생약으로 사용되는 참당귀는 순환계 질환 개선과 관련하여 입증된 약리 효과가 있다. Decursin과 decursinol angelate 성분이 혈액순환을 개선함은 물론이고 고혈당에 의하여 발병하는 합병증과 관련한 약리 효과는 아래와 같다.

혈액순환 개선 – 참당귀는 보혈조경(補血調經), 활혈지통(活血止痛)의 효능이 있어 빈혈이나 어혈 및 혈액 순환 개선에 사용되는 중요 생약이다.[36]

혈소판은 혈액과 혈류의 항상성을 유지시키는 중요한 인자이며, 고혈압이나 동맥경화와 같은 순환계 질환이 발병하였을 때에 혈전 생성에 중요한 역할을 한다.[37] 혈전의 생성은 협심증이나 심근경색을 일으킬 수 있기 때문에 혈소판이나 응고 작용을 조절하는 것은 순환계 질환에 큰 치료 효과가 있다.[38] Decursin과 decursinol angelate 모두 rat의 혈장에서 arachidonic acid나 thromboxane mimetic인 U46619의 혈소판 응집효과를 acetyl salicylic acid보다 2배에서 4배 정도 더 높게 저해한다.[39]

또한, decursin과 decursinol angelate의 mouse 복막 macrophage에서 acyl-CoA: cholesterol acyltransferase(ACAT) 활성에 대한 half maximal inhibitory concentration(IC_{50})은 각각 43, 22 μM로서 ACAT의 활성 억제로 인해 cholesteryl ester (CE)의 합성은 감소한다. CE의 합성 억제에 대한 IC_{50}은 9.7과 10.1 μM로서 CE가 감소함으로써 lipid droplet의 축적이 억제된다.[40] Lysosome에서는 cholesterol의 해리나 endoplasmic reticulum(ER)에서 cholesterol의 ester화를 방해하여 CE의 합성을 억제한다. Decursin과 decursinol angelate에 비하여 decursinol의 효과가 미미한 것으로 보아 lipid droplet 축적 억제에 있어서 pyranocoumarin의 acylate기가 중요한 역할을 한다고 고려된다.

혈액순환의 개선 효과는 동맥경화증에 큰 효과가 있다. 동맥경화증은 low density lipoprotein(LDL)의 흡수가 증가하여 혈관벽 안쪽에 CE와 TG의 형태로 cholesterol과 지방산이 축적되면서 시작되기 때문이다.[41] Decursin과 decursinol angelate는 CE의 합성을 저해하기 때문에 lipid droplet의 축적이 억제되어 동맥경화증 예방이나 치료에 효과가 있다.

고혈당 합병증 관련 효과 – 대한민국 전체 인구의 약 10%인 500만 여명이 앓고 있는 당뇨병은 합병증까지 포함하여 사망 원인 1위의 질환이다. 그러나 당뇨병에 대한 관심이 부족하여 500만 여명의 환자들 중에서 정상적인 치료는 10%인 50만 여명 정도에 그치는 실정이다.[42] 당뇨병을 앓고 있는 환자들은 고혈당 증세로 인하여 대표적으로 망막손상, 신장 손상, 신경 손상을 앓으며 그 외에도 전체적인 혈관의 손상으로 인하여 여러 합병증을 앓게 된다.[43]

Aldose reductase는 glucose를 sorbitol로 환원시키는 효소로서 NADPH를 필요로 한다. Aldose reductase에 의해 과하게 생성된 sorbitol은 혈관 손상을 발생시켜 합병증을 유발시키게 되는데 몸 전체에 분포하고 있지만, 특히 망막세포나 신장의 papilla와 췌장의 랑게르한스섬, 말초 신경의 schwann 세포에 많이 분

포하고 있어 망막 손상, 신장 손상, 신경 손상 합병증이 가장 두드러지게 되는 것이다.[44] Decursin과 decursinol angelate는 10^{-5}M에서는 미미하지만 10^{-4}M에서 bovine 망막세포의 aldose reductase 활성을 50% 이상 억제시키는 효과가 있다.[45] Aldose reductase의 억제 효과는 sorbitol의 축적을 막아 당뇨병으로 인한 합병증 발병을 예방할 수 있다.[46]

고혈당 상태에서는 혈관벽의 투과성이 증가하여 혈관이 손상된다. 당뇨병과 관련하여 고혈당 상태가 계속 유지되면 신장 혈관벽의 투과성이 증가하여 체내 알부민이 뇨로 배설되는 현상이 시작되면서 신장 손상이 진행된다. VEGF(Vascular endothelial growth factor)는 혈관 생성에 중요 인자로서 발현이 과하게 이루어지면 혈관이 과하게 생성되고 그로 인해 혈관벽이 엉성해지면서 혈관벽을 통한 물질의 투과가 시작된다. Decursin과 decursinol angelate는 VEGF에 의해 유도되는 혈관 생성을 억제시킨다. 두 물질은 VEGF의 tyrosine kinase receptor인 VEGFR-2(Vascular endothelial growth factor receptor)의 인산화를 막아 VEGF의 활성을 막으며, VEGF에 의해 진행되는 신호를 막는다. 이러한 기전을 통하여 결과적으로 혈관의 투과를 저해하여 고혈당 상태에서 진행되는 여러 합병증을 막을 수 있다.[47,48]

앞선, sorbitol에 의한 망막 손상을 aldose reductase의 억제 효과에 의해 저해할 수 있으며 신장 합병증에도 효과가 입증되었다. Mouse에 alloxan을 투여하여 고혈당 상태를 유발하면 신장 기능의 과 활성화에 의하여 blood urea nitrogen(BUN)수치가 증가하게 되는데 decursin을 경구 투여하게 되면 BUN 수치가 정상으로 돌아온다.[36] BUN 수치의 감소는 decursin이 신장의 기능을 저하시키는 것이 아니라 항상성을 유지하기 위해 조절하는 것으로 보인다.

참당귀를 당뇨병에 사용했다는 보고는 없지만, 여러 실험을 통한 결과상 decursin과 decursinol angelate는 혈당 수치를 정상으로 낮춰주는 직접적인 당뇨병의 치료 효과는 없지만, 당뇨병으로 유발되는 당뇨합병증에는 유효한 효과가 있다. 당뇨병으로 인해 유래되는 신장 합병증에 유효한 효과를 이용한 신장 합병증 치료제로의 가능성에 대한 특허는 이미 출원되어 있는 상태이다.[49] 현재 혈당 수치를 조절하는 당뇨병의 직접적인 치료제나 예방하는 약품은 많지만 합병증 발병률에 비하여 합병증의 치료나 예방을 목적으로 하는 약품은 적은 것이 실정이다. 천연물 의약품으로 decursin과 decursinol angelate는 당뇨 합병증의 치료제나 예방 약품으로의 가능성이 기대된다.

대사효소 Cytochrome P-450(CYP 450) 억제 작용

Cytochrome P-450은 약물 대사과정과 관련하여 중요한 인자이다. 많은 약물들이 CYP 450에 의해 1상 대사가 되므로 CYP 450의 유도나 억제 효과는 약물의 대사에 전반적으로 영향을 끼치게 된다. CYP 450의 유도나 억제 효과에 대한 연구는 약물 상호작용에 영향을 끼치게 된다. 현재까지 CYP 450는 sub-family에 따라 CYP1A, CYP2A, CYP2B, CYP2C, CYP2D, CYP2E, CYP3A로 구분되며 사람과 동물간에는 동일한 sub-family 내에서도 서로 이름으로 구분되어 있다.[50] 특별히 CYP1A1, 1A2 및 2E1등의 isozyme은 사람과 동물 간에 아미노산 배열이 매우 유사하여, 모두 같은 이름을 사용하고 있다.

Canine(dog) hepatic microsome에 존재하는 CYP1A1, CYP1A2의 활성이 decursin과 decursinol angelate에 의해 비경쟁적으로 억제된다. 또한, 상대적으로는 미미하지만 CYP2D15와 CYP3A12에 대해서도 억제효과가 있다. 실험이 canine hepatic microsome에서 진행되어 CYP1A1이나 CYP1A2는 canine과 사람의 공통 CYP isozyme이지만 CYP2D15나 CYP3A12와 같은 경우는 사람에게는 없는 canine만의 CYP isozyme이다. 하지만, CYP2D15는 CYP2D6와 CYP3A12는 CYP3A4와 같은 sub-family로서 유사한 기질을 갖는 비슷한 isozyme이라 할 수 있다.[51]

상대적으로 억제 효과가 큰 CYP1A1이나 CYP1A2는 caffeine이 포함된 여러 음식이나 paparacetam, theophylline, mexiletine과 quinolone과 같은 약물들의 대사에 중요한 인자이다.[52] 또한, 같은 sub-family인 CYP2D와 CYP3A는 인체 내에서는 CYP2D6와 CYP3A4인데, 이 두 isozyme에 의해 대사를 받는 물질이 다른 효소에 비하여 월등히 많은데 실제 현재 사용되고 있는 약물의 40% 정도가 CYP3A4에 의해 대사를 받는 것으로 알려져 있어, 약물 또는 독성물질의 체내 상호작용에 매우 중요한 효소이다.[50,53,54]

Coumarin 성분의 주요 1상 대사는 CYP2A6 isozyme에 의해 7-hydroxylation 되는데 pyranocoumarin 계열인 decursinol angelate 역시 CYP2A6에 의해 7-hydroxylatione되어 dihydrodiol체로 대사된다.[55] Decursinol angelate를 단독으로 투여하면 CYP2A6에 대한 활성 억제효과가 있는 반면, CYP2A6의 경쟁적 억제제인 pilocarpine과 함께 투여하면 억제효과가 나타나지 않는 것으로 보아 decursinol angelate는 CYP2A6에 의해 대사되는 과정에서 생기는 중간 생성물인 epoxide가 CYP2A6를 억제시키는 작용을 한다는 것을 알 수 있다.[56] 특히, CYP2A6는 기관지에 많이 발현되어 있고 폐암을 유발시키는 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone을 포함하여 담배의 nitrosamines의 대사를 담당한다.[57,58] 실제로 CYP2A6효소가 부족하면 담배의 nitrosamines이 대사되지 못해 폐암에 걸릴 확률이 더 낮아진다는 보고가 있다.[59] 즉, CYP2A6의 활성이 decursinol angelate에 의해 억제되므로 폐암 발생률이 적어질뿐더러 nicotine의 대사도 저해되어 흡연 욕구 역시도 줄어들게 된다.

Decursin과 decursinol angelate가 억제시키는 CYP sub-family들은 앞서 설명하였듯이 CYP1A1, 1A2, 2A6, 2D15, 3A12 등이다. 대사 효소의 억제와 유도 효과는 그 약물의 대사는 물론이고 다른 약물과의 상호작용을 일으키는 중요한 요인이다. CYP2A6

Table III – Substrates, inducers and inhibitors of CYP isozyme inhibited by decursin and decursinol angelate

CYP 450 in humans	CYP 450 in canine (dog)	Substrate	Inducer	Inhibitor
CYP1A1	CYP1A1	Paparacetam, Theophylline, Mexiletine, Quinolone	Polychlorinated biphenyls	
CYP1A2	CYP1A2	Caffeine, Theophylline	Omeprazole	Ciprofloxacin
CYP2A6	CYP2A6	Coumarin, Butadiene, Nicotine	Barbiturate	Diehtyldithio-carbamate
CYP2D6	CYP2D15	Codeine, Propranolol, Quinidine, Celecoxib, Chlorpheniramine		Quinidine
CYP3A4	CYP3A12	Ketoconazole, Cyclosporine, Aflatoxin, Verapamil, Diazepam	Phenobarbital, Rifampin	Ketoconazole

를 제외하고는 canine hepatic microsome을 이용하여 실험한 결과이므로 사람에게 존재하는 isozyme과 연관 지어 대사되는 약물이나 물질은 Table III에 나타내었다. 앞으로 이 물질들과의 상호 연관성은 물론 이고, canine hepatic microsome이 아닌 인체 대사 효소 isozyme을 이용한 대사 효소의 유도나 억제효과에 대한 실험을 수행되어야 한다.

항염증 효과

염증 반응은 손상이나, 병원체, 자극에 대한 생체 조직의 국소적인 방어 보호반응으로 염증으로 분류되는 질병은 동맥경화증, 류마티스 관절염을 포함하여 광범위하다. Macrophage는 염증 반응에서 중요 병인 중 하나로서 동맥경화증에서 macrophage는 세포간질의 분화 효소의 생산, cytokine과 chemokine의 생성, 세포의 부착, NO, cyclooxygenase-2에 의한 염증반응에 중요한 역할을 한다.[60] 또한, 류마티스 관절염에서는 macrophage의 증가 정도가 뼈와 연골의 파괴와 연관이 있다.[61]

Matrix metalloproteinases(MMPs)는 아연의존성의 endopeptidase로서 조직의 생성이나 성장중의 단백질뿐만 아니라 세포 외 간질 단백질의 분화에 관여하는 염증반응의 중요 효소이다. 염증에 인한 질병을 포함하여 다양한 병원성 질병상태에서 조직의 분화에 관여한다.[62] 참당귀의 함 염증 효과의 주성분은 decursin으로 MMP-9의 발현뿐만 아니라, monocyte chemoattractant protein(MCP)-1, interleukin(IL)-8, tumor necrosis factor (TNF)-α, IL-1β의 발현도 억제작용이 있다. 또한, 중추신경시스템에 내재하고 있는 macrophage 형태인 microglia의 활성을 억제하는데 inducible nitric oxide synthase(iNOS)의 유도를 약하게 하여 NO의 생성을 억제한다.[63] MMP-9과 cytokine유전자의 발현은 nuclear factor(NF)-κB의 활성과 핵으로의 이동을 필요로 한다. Decursin은 NF-κB의 활성을 억제시키는 체내 물질인 IκB의 분화를 증가시키고, NF-κB의 분화 억제와 핵으로의 이동을 억제시켜 염증 반응을 억제시킨다.

염증반응은 다양한 질환들과 연관이 있는 생체 반응으로서 decursin의 항 염증 반응은 아토피 질환이나 기관지염, 관절염에 사용 가능성이 있다. 앞선 decursin의 nuclear factor(NF)-κB의 활성 억제작용은 류마티스 관절염에 효과가 있으며 decursin의 대사 물질로 고려되는 decursinol을 이용하여 관절염 치료제로 개발하는 연구도 진행 중이다.[64]

현재 연구하고 있는 decursin의 항 염증 효과의 실험은 유전적인 요인과 환경적인 요인의 복합적인 인자와 다양한 면역학적 반응의 결과로 발생되는 아토피 피부염의 치료제로써의 효과이다. Decursin 유도체인 [3-(3,4-dihydroxy-phenyl)-acrylic acid 2,2-dimethyl-8-oxo-3,4,-dihydro-2H,8H-pyrano[3,2-g]chromen-3-yl-ester]라는 물질은 *in vitro* system 하에서 IL-6, IL-8, MCP-1의 생체표지자에 대하여 대조군과 비교하였을 때 양이 증가하는 것을 관찰할 수 있었다. 이 decursin 유도체는 아토피 피부염에는 물론 천식의 폐 염증을 유발하는 ovalbumin에 대한 억제 효과 역시 입증되어 있다.[65]

항산화 작용

삶의 질이 높아짐에 따라 특정 질병의 치료보다는 예방 목적으로 약물을 사용하는 예가 많아지고 있다. 체내 여러 조직에 영향을 끼치는 활성 산소를 제거하는 항산화 작용에 대한 관심이 높아지고 있는 실정이다. 약물의 항산화 효과라 하면 활성 산소에 의해 조직이 손상되는 것을 보호하는 것으로서 흔히 간을 보호하거나 cytosolic superoxide dismutase(SOD), catalase, glutathione peroxidase(GSH-px)와 같은 항산화 효소를 증가시키는 것이다.[66] 활성 산소는 lipid peroxidation을 유도하여 결국에는 간 손상을 일으키고 여러 장기에 만성적인 질병을 유발시킨다.[67] 체내 산화 스트레스가 증가하면 간의 AST(sGOT)와 ALT (sGPT)가 증가하게 된다.

현재 간 보호제로 시판되고 있는 마리아엉겅퀴의 silymarin성분이 sGOT와 sGPT에 대해 각각 18.85와 52.72%의 억제효과가 있는데 decursin과 decursinol angelate는 각각 14.38 & 41.71%, 14.9 & 43.52%의 억제효과가 나타나며 상대적으로 silymarin 성분보다는 미미하지만 SOD, catalase, GSH-px와 같은 항산화 효소도 증가한다. 결론적으로 decursin과 decursinol

angelate는 항산화 효소를 증가시킬뿐 아니라 sGOT, sGPT와 같은 serum transaminase의 억제효과도 있는 것으로 보아 간 보호효과도 예측할 수 있다.

인지 개선 증진 효과

과학과 의학의 발달로 인해 전세계적으로 노인의 인구가 급증함에 따라 alzheimer's disease(AD)와 같은 퇴행성 뇌신경계 질환의 발병률이 증가하고 있다. AD의 발병 원인에 관한 다양한 설은 발표되고 있으나 아직 정확한 기전은 밝혀 지지 않았으며 대표적으로 뇌에서 choline의 기능 부족을 원인으로 꼽고 있다.[68] AD 환자들은 기억과 그 외에 다른 지적 능력을 유지하는 중요한 신경 세포들이 많이 사라지면서 건망증으로 시작하여 언어 구사력, 이해력, 공간 지각력과 판단력 장애 등의 증상이 나타나게 된다.[68,69] 중추 choline의 기능 증가를 위한 임상적인 전략은 acetylcholinesterase(AChE)를 저해함으로써 acetylcholine (Ach)의 대사를 막는 것이다.

참당귀에서 분리한 decursin은 AChE를 저해하여 Ach의 활성을 증가시켜 전체적인 인지 개선 증진 효과가 있다. Decursin의 AChE에 대한 IC_{50}은 3.9×10^{-4} M이며 decursinol의 IC_{50}은 2.8×10^{-5} M로서 decursin은 decursinol 보다는 약하나 AChE의 억제 효과가 있다.[70] AChE의 활성 억제에 의한 구조 활성 관계의 연구에 의하면 decursin과 decursinol의 pyrone 구조가 AChE의 활성 억제 효과에서 중요한 역할을 한다.

앞선 *in vitro* 실험을 통해 AChE 활성 억제 효과에 대한 연구 이후에 Ach 길항제인 scopolamine에 의하여 건망증이 유도된 mouse를 이용한 *in vivo* 실험을 하였다. 양성 대조군은 AChE inhibitor로서 AD의 치료제로 사용하고 있는 velnacrine을 사용하여 decursin의 효과를 비교 측정하였다. *In vitro*에서는 AChE에 대한 억제효과가 decursin보다 decurisnol이 더 강하였지만 직접 mouse에서 실험을 진행시켜 본 결과 전체 뇌의 기억 및 학습력과 연관이 깊은 해마 부분에서 특히 decursin의 효과가 decursinol보다 더 강하게 나타난다.[71] 이러한 참당귀 추출물의 효능을 통하여 노인들의 치매 예방을 목적으로 사용한다는 특허도 출원되어 있는 상태이다.[72]

결 론

오래 전부터 사용되어 오던 천연물을 이용하여 의약품으로의 개발은 약효에 비해 독성이 적은 안전성의 문제나 신약으로의 개발 과정이 경제적인 면에서 큰 이점이 있다는 장점과 함께 크게 부각되고 있다. 합성 의약품에 비하여 천연물 의약품은 건강 보조제로 많이 사용되어 왔는데 천연물의 약효가 있는 물질의 안정성과 약효의 약리 기전이 명확하게 규명된다면 건강 보조제로 그치는 것이 아니라 신약으로의 개발이 기대된다.

동양에서 보혈제, 빈혈 치료제, 강장제, 진정제와 부인병 치료제로 사용되던 참당귀의 주성분인 decursin과 decursinol angelate에 대한 관심이 급증하고 있는 추세이다. 참당귀는 coumarin 성분들로 주로 구성되어 있으며 많은 성분들 중에서 약효를 나타내는 성분은 decursin과 decursinol angelate와 decursinol이다. 본문에서 살펴본 것과 같이 참당귀의 약효와 관련되어 decursin과 decursinol angelate의 규명된 약리 효과는 항 종양 효과, 박테리아 성장 억제 효과, 순환계 질환 개선 효과, 대사 효소 억제 효과, 항 염증 효과, 항 산화 효과, 인지 개선 효과이다.

이미 보고된 약리 효과들 외에도 아직 발견되지 않은 약리 효과들도 있을 것이고 가능성이 보이는 약리 효과들도 있다. 참당귀에는 decursin, decursinol angelate와 decursinol이 외에도 nodakenin, isoimperatonin, umbelliferone, peucedanone 등이 포함되어 있는데 원래 coumarin성분들은 강력한 xanthine oxidase 억제 효과가 있다.[73] Coumarin성분인 decursin도 xanthine oxidase에 대한 억제 효과가 입증된다면 항 염증 효과도 있기 때문에 통풍 치료제로 응용될 가능성이 농후하다. 통풍 치료제로 가장 많이 사용되고 있는 allopurinol은 피부 발진, 위장 장애, 골수 억제, 가려움증과 같은 부작용이 많기 때문에 새로운 통풍 치료제의 개발이 필요한 시점에서 decursin은 새로운 대안이 될 수 있다.[74]

Decursin, decursinol angelate, decursinol의 보고된 약리 효과도 많지만 그만큼 특허 출원도 많다. 당뇨병과 관련하여 신장 합병증에 대한 특허 출원, 치매 치료제로의 특허 출원, 관절염에 관한 특허 출원 등이 있다는 것은 이미 여러 사람들의 관심을 받고 있는 물질이며 여러 방면의 약물로 개발이 추진되고 있다는 것이다. Decursin은 여러 항 종양 효과와 anti-androgen효과를 이용한 전립선 암 치료제로의 개발도 가능하며, aldose reductase 억제 효과와 신장 보호 효과를 이용한 당뇨병 신장합병증의 치료제, coumarin성분의 신경 독성 보호 작용과 decursin 자체의 인지 개선 효과를 이용한 AD의 치료제로의 개발도 가능하다.[75] Decursin과 decursinol angelate 뿐만 아니라 이 두 물질을 바탕으로 반합성 물질들도 신약으로 개발될 가능성이 있다. 이미 decursin을 기본 바탕으로 하여 유도된 [3-(3,4-dihydroxy-phenyl)-acrylic acid 2,2-dimethyl-8-oxo-3,4,-dihydro-2H,8H-pyrano[3,2-g]chromen-3-yl-ester] 물질에 있어 아토피 피부염 질환의 치료제로서의 가능성과 기관지 염의 치료제로서의 가능성이 보고된 바 있다.

살펴본 바와 같이 decursin, decursinol angelate는 물론 유도체들의 약리 효과와 특정 질병과의 연관성이 깊어 여러 방향으로의 신약 개발의 가능성이 현실적으로 이루어지기 위해서는 상대적으로 부족한 decursin, decursinol angelate 자체의 물성 조사와 약물동태학 연구, 독성 연구, 대사 연구가 밑받침이 되어야

한다.

우리 나라의 전통 의학에 따라 천연물에 대한 연구의 역사가 굉장히 오래되었음에 불구하고 제품화된 물질은 드물다. 그 이유는 천연물 물질의 안전성과 효능에 관한 과학적 검증이 국제 수준에 도달하지 못하기 때문이다. 전세계적인 천연물 신약을 개발하기 위해서는 기초 자원 확보와 기초 연구가 이루어져야 할 것이며 이를 위한 정부의 경제적인 지원과 천연물 물질의 제품화에 이르기까지의 관리 제도가 구축되어야 할 것이다.

감사의 말씀

이 논문은 2007~2009년도 정부(과학기술부)의 재원으로 한국과학재단의 지원을 받아 수행된 연구입니다(No. R01-2007-000-20805-0).

참고문헌

1) 성상현, 박진호 : 천연물의약품의 현황과 전망. 보건벤처 최신 동향 및 이슈 리포트 14 (2007).
2) 생약학교재편찬위원회 : 생약학 제5개정판, 동명사, 서울 (2006).
3) Jung, D. J., Porzel, A. and Huneck, S. : Gigasol and other coumarins from *Angelica gigas*. *Phytochemistry* **30**, 710 (1991).
4) Chi, H. J. and Kim, H. S. : Studies on essential oils of plants of *Angelica genus* in Korea (I)-essential oils of *Angelicae gigantis* radix. *Kor. J. Pharmacogn.* **19**, 239 (1988).
5) Choi, Y. E., Ahn, H. and Ryu, J. H. : Polyacetylenes from *Angelica gigas* and their inhibitory activity on nitric oxide synthesis in activated macrophages. *Biol. Pharm. Bull.* **23**, 884 (2000).
6) Lee, S. H., Kang, S. S. and Shin, K. H. : Coumarins and a pyrimidine from *Angelica gigas* roots. *Nat. Prod. Sci.* **8**, 58 (2002).
7) Konoshima, M., Chi, H. J. and Hata, K. : Coumarins from the root of *Angelica gigas Nakai*. *Chem. Pharm. Bull.* **16**, 1139 (1980).
8) Pachaly, P., Treitner, A. and Sin, K. S. : New coumarin glycosides from *Angelica gigas* roots. *Pharmazie*. **51**, 57 (1996).
9) Rye, K. S., Hong, N. D., Kim, N. J. and Kong, Y. Y. : Studies on the coumarin constituents of the root of *Angelica gigas Nakai* Isolation of decursinol angelate and assay of decursinol angelate and decursin. *Kor. J. Pharmacogn.* **21**, 64 (1990).
10) 한국보건산업진흥원 : 국내외 천연물의약품 연구개발 동향, 제 2차 천연물 신약 연구개발 촉진 계획 (2006).
11) Cushman, D. W. and Ondetti, M. A. : History of design of captopril and related inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Hypertension*. **17**, 589 (1991).
12) Adams, J. D., Flora, K. P., Goldspiel, B. R., Wilson, J. W., Arbuck, S. G. and Finley, R. : Taxol: a history of pharmaceutical development and current pharmaceutical concerns. *J. Nati. Cancer. Inst.* **15**, 141 (1993).
13) http://www. Druginfo.co.kr.
14) Hata, K. and Sano, K. : The constitution of decursin, a new coumarin isolated from the root of *Angelica decursiva*. *Tetrahedron Lett.* **14**, 1461 (1996).
15) Ganbaatar, Z., Gantumur, B., Osadchii, S. A., Shul'ts, E. E., Shakirov, M. M. and Tolstikov, G. A. : Plant coumarins. 3. (+)-PTeryxin from *Peucedanum terebinthaceum*. *Chemistry of Natural Compounds* **44**(5), 578 (2008).
16) http://www.chemicalregister.com/Decursin/Suppliers/pid46920.htm.
17) 의약품등의 품목허가·신고·심사 규정, 식품의약품안전청 고시 제 2009-17호, (2009).
18) Ahn, K. S., Sim, W. S. and Kim, I. H. : Decursin: A cytotoxic agent and protein kinase C activator from the root of *Angelica gigas*. *Plant. Medica* **62**(1), 7 (1995).
19) Caponigro, F., French, R. C. and Kaye, S. B. : Protein kinase C: a worthwhile target for anticancer drugs? *Anticancer Drugs*. **8**(1), 26 (1887).
20) Kim, H. H., Ahn, K. S., Han, H., Choung, S. Y., Choi, S. Y. and Kim, I. H. : Decursin and PDBu: Two PKC activators distinctively acting in the megakaryocytic differentiation of K562 human erythroleukemia cells. *Leuk. Res.* **29**, 1407 (2005).
21) Park, K. W., Choi, S. R., Shon, M. Y., Jeong, I. Y., Kang, K. S., Lee, S. T., Shim, K. H. and Seo, K. I. : Cytotoxic effects of decursin from *Angelica gigas Nakai* in human cancer cells. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* **36**(11), 1385 (2007).
22) Park, K W., Choi, S. R., Yang, H. S., Cho, H. W., Kang, K. S. and Seo, K. I. : Anti-proliferation effects of decursin from *Angelica gigas Nakai* in the MCF-7 cells treated with environmental hormones. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* **36**(7), 825 (2007).
23) Grana, X. and Premkumar Reddy, E. : Cell cycle control in mammalian cells: role of cyclins, cyclin-dependent kinase (CDKs), growth suppressor genes and cyclin-dependent kinase inhibitors (CDKIs). *Oncogene*. **11**, 211 (1995).
24) Yim, D., Singh, R. P., Agarwal, C., Lee, S., Chi, H. and Agarwal, R. : A novel anticancer agent, decursin, induces G_1 arrest and apoptosis in human prostate carcinoma cells. *Cancer. Res.* **65**(3), 1035 (2005).
25) Jiang, C., Lee, H. J., Li, G. X., Gou, J., Malewicz, B., Zhao, Y., Lee, E. O., Lee, H. J., Lee, J. H., Kim, M. S., Kim, S. H. and Ju, J. : Potent antiandrogen and androgen receptor activities of an *Angelica gigas*-containing herbal formulation: Identification of Decursin as a novel and active compound with implications for prevention and treatment of prostate cancer. *Cancer. Res.*

66(1), 453, (2006).

26) Heinlein, C. A. and Chang, C. : Androgen receptor in prostate cancer. *Endocr. Res*. **35**, 276 (2004).

27) Feldman, B. J. and Feldman, D. : The development of androgen-independent prostate cancer: current status and future prospects. *Prostate* **61**, 332 (2004).

28) Lee, S., Lee, Y. S., Jung, S. H., Shin, K. H., Kim, B. K. and Kang, S. S. : Anti-tumor activities of Decursinol angelate and decursin from *Angelica gigas*. *Arch. Pharm. Res*. **26**(9), 727 (2003).

29) Rehman, S. U., Chohan, Z. H., Gulnaz, F. and Supuran, C. T. : In-vitro antibacterial, antifungal and cytotoxic activities of some coumarins and their metal complexes. *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem*. **20**(4), 333 (2005).

30) Ng, T. B., Ling, J. M. L., Wang, Z. T., Cai, J. N. and Xu, G. J. : Examination of coumarins, flavonoid and polysaccharopeptide for antibacterial activity. *Gen. Pharmac*. **27**(7), 1237 (1996).

31) Lee, S., Shin, D. S., Kim, J. S., Oh, K. B. and Kang, S. S. : Antibacterial coumarins from *Angelica gigas*. *Arch. Pharm. Res*. **26**(6), 449 (2003).

32) Tsujii, M., Kawano, S., Tsuji, S., Fusamoto, H., Kamada, T. and Sata, N. : Mechanism of gastric mucosal damage induce by ammonia. *Gastoenterol*. **102**(6), 1881 (1992).

33) Eaton, K. A., Brooks, C. L., Morgan, D. R. and Krakowka, S. : Essential role of urease in pathogenesis of gastritis induced by *Helicobacter pylori* in gnotobiotic piglets. *Infec. Immun*. **59**(7), 2470 (1991).

34) Bae, E. A., Han, M. J., Kim, N. J. and Kim, D. H. : Anti-*Helicobacter pylori* activity of herbal medicines. *Biol. Pharm. Bull*. **21**(9), 990 (1998).

35) Hentschel, E., Brandstatter, G., Dragosics, B., Hirschl, A. M., Nemec, H., Schutze, K., Taufer, M. and Wurzer, H. : Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. *N. Engl. J. Med*. **328**(5), 308 (1993).

36) Park, K. W., Choi, S. R., Hong, H. R., Kim, J. Y., Shon, M. Y. and Seo, K. I. : Biological activities of methanol extract of *Angelica gigas Nakai*. *Korean J. Food Preserv.* **14**(6), 655 (2007).

37) Fritsma, G., Engelmann, G. and Yousuf, M. : A review of platelet function and testing. *Am. J. Med. Technol*. **47**(9), 723 (1981).

38) Tepper, D., Ip, R. J. and Ip, J. H. : The use of antiplatelet agents in cardiac disease. *Manag. Care. Interface*. **13**, 76 (2000).

39) Lee, Y. Y., Lee, S., Jin, J. L. and Yun-Choi, H. S. : Platelet anti-aggregatory effects of coumarins from the roots of *Angelica genuflexa* and *A. gigas*. *Arch. Pharm. Res*. **26**(9), 723 (2003).

40) Ohshiro, T., Namatame, I., Lee, E. W., Kawagishi, H. and Tomoda, H. : Molecular target of decursins in the inhibition of lipid droplet accumulation in macrophages. *Biol. Pharm. Bull*. **29**(5), 981 (2006).

41) Eckardstein, A. Von., Nofer, J. R. and Assmann, G. : High density lipoprotein and arteriosclerosis: Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. **21**(1), 13 (2001).

42) http://www. healthpeople.co.kr.

43) Kim, S. M., Yoon, S. H., Jeong, D. K., Han, J. H., Yu, W. Y., Lee, C. J., Kim, H. Y., Kang, S. J., Kim, D. S. and Kim, E. J. : A clinical study on the microvascular complication of Diabetes Mellitus. *당뇨병* **17**(3), 293 (1993).

44) 김선우 : 제 2형 당뇨병에서 혈관 합병증의 병태생리. *대한내과학회지* **64**(1), 10 (2003).

45) Moon, C. K., Lee, S. C., Yun, Y. P., Ha, B. J. and Yook, C. S. : Effect of some coumarin derivatives on the Bovine lens Aldose reductase activity. *Arch. Pharm. Res*. **11**(4), 308 (1988).

46) Jedziniak, J. A. and Kinoshita, J. H. : Activators and inhibitors of lens aldose reductase. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. **10**(5), 357 (1971).

47) Jung, M. H., Lee, S. H., Ahn, E. M. and Lee, Y. M. : Decursin and decursinol angelate inhibit VEGF-induced angiogenesis via suppression of the VEGFR-2-signaling pathway. *Carcinogenesis* **30**(4), 655 (2009).

48) Son, S. H., Kim, M. J., Chung, W. Y., Son, J. A., Kim, Y. S., Kim, Y. C., Kang, S. S., Lee, S. K. and Park, K. K. : Decursin and decursinol inhibit VEGF-induced angiogenesis by blocking the activation of extracellular signal-regulated kinase and c-Jun N-terminal kinase. *Cancer Letters*. **280**(1), 86 (2009).

49) 정세영 *et al.* : PCT/KR1999/00632, 데커신을 포함하는 의약조성물.

50) 한국약학대학협의회 위생약학분과회 : 예방약학 II 제3개정판., 신일상사, 서울 (2006).

51) The American academy of veterinary pharmacology and therapeutics proceedings of the thirteenth biennial symposium, North Carolina (2003).

52) Yang, X. F., Wang, N. P. and Zeng, F. D. : Effects of the active components of some Chinese herbs on drug-metabolizing enzymes. *Zhongguo. Zhong. Yao. Za. Zhi*. **27**(5), 325 (2002).

53) Adb El-Aty, A. M., Shah, S. S., Kim, B. M., Choi, J. H., Cho, H. J., Yi, H., Chang, B. J., Shin, H. C., Lee, K. B., Shimoda, M. and Shim, J. H. : *In vitro* inhibitory potential of decursin and decursinol angelate on the catalytic activity of cytochrome P-450 1A1/2, 2D15, and 3A12 isoforms in canine hepatic microsomes. *Arch. Pharm. Res*. **31**(11), 1425 (2008).

54) F. Peter guengerich : Cytochrome P-450 3A4: Regulation and role in drug metabolism. *Annu. Res. Pharmacol. Toxicol*. **39**(1), 1 (1999).

55) Miles, J. S., Mclaren, A. W., Forrester, L. M., Glancey, M. J., Lang, M. A. and Wolf, C. R. : Identification of the human liver cytochrome P-450 responsible for coumarin 7-hydroxylase

activity. *Biochem. J.* **267**(2), 365 (1990).

56) Yoo, H. H., Lee, M. W., Kim, Y. C., Yun, C. H. and Kim, D. H. : Mechanism-based inactivation of cytochrome P450 2A6 by decursinol angelate isolated from *Angelica gigas*. *Drug. Metab. Dispos*. **35**(10), 1759 (2007).

57) Mace, K., Bowman, E. D., Vautravers, P., Shields, P. G., Harris, C. C. and Pfeifer, A. M. A. : Characterization of xenobiotic-metabolising enzyme expression in human bronchial mucosa and peripheral lung tissues. *Eur. J. Cancer.* **34**(6), 914 (1998).

58) Tiano, H. F., Wang, R. L., Hosokawa, M., Crespi, C., Tindall, K. R. and Lanqenbach, R. : Human CYP2A6 activation of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK): Mutational specificity in the GPT gene of AS52 cells. *Carcinogenesis*. **15**(12), 2859 (1994).

59) Ariyoshi, N., Miyamoto, M., Umetsu, Y., Kunitoh, H., Dosaka-Akita, H., Sawamura, Y. I., Yokota, J., Nemoto, N., Sato, K. and Kamataki, T. : Genetic polymorphism of CYP2A6 gene and tobacco-induced lung cancer risk in male smokers. *Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev.* **11**(9), 890 (2002).

60) Libby, P., Ridker, P. M. and Maseri, A. : Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* **105**(9), 1135 (2002).

61) Saidenbreg-Kermanac'h, N., Cohen-Solal, M., Bessis, N., De Vernejoul, M. C. and Boissier, M. C. : Role for osteoprotegerin in rheumatoid inflammation. *Joint. Bone. Spine*. **71**(1), 9 (2004).

62) Chakraborti, S., Mandal, M., Das, S., Mandal, A. and Chakraborti, T. : Regulation of matrix metalloproteinases: an overview. *Mol. Cell. Biochem*. **253**(1), 269 (2003).

63) Kim, J. H., Jeong, J. H., Jeon, S. T., Kim, H., Ock, J. Y., Suk, K. H., Kim, S. I., Song, K. S. and Lee, W. H. : Decursin inhibits induction of inflammatory mediators by blocking nuclear factor-κB activation in macrophages. *Mol. Pharmacol*. **69**(6), 1783 (2006).

64) U. S Patent Application No. 2007/0264370 A1, Composition and methods for the treatment of joint pain using Angelica gigas Nakai extract and powder as combined with glucosamine sulfate, or chondroitin sulfate and HCl, of MSM, of aspirin, or celedrin, and as combinations thereof in powder, pill, capsule, spray, liquid, and gelcap form.

65) Yang, E. J., Song, G. Y., Lee, J. S., Yun, C. Y. and Kim, I. S. : A novel (S)-(+)-Decursin derivative, (S)-(+)-3-(3,4-dihydroxy-phenyl)-acrylic acid 2,2-dimethyl-8-oxo-3,4-dihydro-2H,8H-pyrano[3,2-g]-chromen-3-yl-ester, Inhibits ovalbumin-induced lung inflammation in a mouse model of asthma. *Biol. Pharm. Bull* **32**(3), 444 (2009).

66) Lee, S., Lee, Y. S., Jung, S. H., Shin, K. H. and Kim, B. K. : Antioxidant activities of decursinol angelate and decursin from *Angelica gigas* roots. *Nat. Prod. Sci*. **9**(3), 170 (2003).

67) Recknagel, R. O., Glende, E. A. Jr., Dolak, J. A. and Waller, R. L. : Mechanisms of carbon tetrachloride toxicity. *Pharmacol. Therapeut*. **43**(1), 139 (1989).

68) Davies, P. and Maloney, A. J. : Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet*. **2**(8000), 1403 (1976).

69) Lee, K. Y., Sung, S. H., Kim, S. H., Jang, Y. P., Oh, T. H. and Kim, Y. C. : Cognitive-enhancing activity of loganin isolated from Cornus officinalis in scopolamine-induced amnesic mice. *Arch. Pharm. Res*. **32**(5), 677 (2009).

70) Kang, S. Y., Lee, K. Y., Sung, S. H., Park, M. J. and Kim, Y. C. : Coumarins isolated from *Angelica gigas* inhibit acetylcholine-sterase: Structure-activity relationships. *J. Nat. Prod*. **64**(5), 683 (2001).

71) Kang, S. Y., Lee, K. Y., Park, M. J., Kim, Y. C., Markelonis, G. J., Oh, T. H. and Kim, Y. C. : Decursin from *Angelica gigas* mitigates amnesia induced by scopolamine in mice. *Neurobiol. Learn. Mem*. **79**(1), 11 (2003).

72) U. S Patent Application No. 2006/0159790 A1, Composition for preventing or treating dementia comprising a hydroxycinnamic acid derivative or an extract of a plant of genus Angelicae containing same.

73) Chang, W. S. and Chiang, H. C. : Structure-activity relationship of coumarins in xanthine oxidase inhibition. *Anticancer Research* **15**(5B), 1969 (1995).

74) Vazquez-Mellado, J., Morales, E. M., Pacheco-Tena, C. and Vargas, R. B. : Relation between adverse events associated with allopurinol and renal function in patients with gout. *Ann. Rheum Dis*. **60**, 981 (2001).

75) Kang, S. Y. and Kim, Y. C. : Neuroprotective coumarins from the root of *Angelica gigas*: structure-activity relationships. *Arch. Pharm. Res*. **30**(11), 1368 (2007).