

고려인삼의 항암 활성의 최근 연구 동향

Review on the Current Research of Korean Ginseng for its Anticancer Activity

김동청*

청운대학교 이공대학 식품영양학과

Dong Chung Kim

Department of Human Nutrition and Food Science, Chungwoon University

1. 서론

고려 인삼(*Panax ginseng* C.A. Meyer)은 예부터 동아시아 국가에서 여러 질병의 치료에 활용되어 왔고, 특히 *in vitro*와 *in vivo* 실험을 통해 항암 효과가 있음이 알려져 왔다 [Xiaoguang *et al.*, 1998; Yun, 2003; Helms, 2004]. 인삼의 항암 활성에 대한 대부분의 연구는 국내 학자들에 의해 진행되었는데, 특히 *in vitro*에서 인체 암세포의 증식을 억제하는 연구[Oh *et al.*, 1999; King *et al.*, 2006]와 암세포를 가진 *in vivo* 동물모델에서 암의 성장을 억제하는 연구[Yun *et al.*, 1995; Fukushima *et al.*, 2001; Panwar *et al.*, 2005]에 집중되어왔다. 인체의 암세포를 이중 이식한 동물 모델에서 인삼의 사포닌 성분 중 하나인 ginsenoside Rh2가 사람의 자궁암 세포의 증식을 억제한다고 보고된 바 있고[Nakada *et al.*, 1998; Wang *et al.*, 2006], 최근에는 인삼의 지용성 추출물이 사람의 폐암 세포를 이중 이식한 누드쥐에서 초기암과 진행된 암의 성장 억제에 효과가 있음이 밝혀진 바 있다. 인체를 대상으로

한 연구로는 인삼이 유방암 환자들의 생존 기간과 삶의 질을 향상시킨다고 보고된 바 있고[Cui *et al.*, 2006], 홍삼 분말은 3기 위암의 재발을 억제한다고 알려졌다[Suh *et al.*, 2002]. 또한 홍삼의 수용성 추출물 투여가 위암 및 소화기계 암환자의 수술 및 면역기능 증강에 효과가 있고, 인삼 성분의 투여가 방사선 치료 및 항암제에 의한 부작용을 감소시킨다고 보고되었다[Suh *et al.*, 1998; Suh *et al.*, 2004]. 인삼성분이 직접적인 항암작용을 나타내는 것보다는 비특이적인 신체저항력의 강화를 통해 항암효과를 나타낸다는 것을 확인함으로써 인삼이 암 발생의 예방 또는 지연에 효과적으로 활용될 수 있음을 알려준 보고들도 있다[Brekman and Dardymov, 1969; Kim *et al.*, 2008].

인삼의 항암 효과에 대한 연구는 사포닌(ginsenoside)과 산성다당체에 집중되어 왔다. 특히 ginsenoside는 인삼의 주 활성물질로 인정받고 있고, ginsenosid Rh2와 Rg3가 암세포에 대해 세포사멸 효과를 갖는다고 알려진 이래 두 성분이 인삼의 항암 효과를 나타내는 대표 물질로 인식되어 왔다[Oh et

Corresponding author : Kim, Dong Chung
 Department of Human Nutrition and Food Science, Chungwoon University
 Honseong 350-701, Korea
 Tel: +82-41-630-3240
 Fax: +82-41-634-8740
 E-mail: kimdc@chungwoon.ac.kr



al., 1999; Yun, 2003; Helms, 2004]. 이러한 ginsenoside의 항암효과는 암세포의 자살(apoptosis)를 유도함으로써 이루어진다고 보고되었고[Park *et al.*, 1997; Fei *et al.*, 2002; Ham *et al.*, 2003; Cheng *et al.*, 2005], Rh2는 화학항암제와 병행 사용하였을 때 뛰어난 항암 시너지 효과를 보인다고 알려져있다[Nakada *et al.*, 1998; Jia *et al.*, 2004; Xie *et al.*, 2006]. 인삼의 약 15%는 수용성 다당체이고, 인삼의 다당체 중 생리활성 효과를 갖는 주성분은 산성다당체로 알려져있다[Ni *et al.*, 2010]. 인삼 다당체의 항암 효과는 인체의 면역 반응을 조절하는 것에 기인한다고 보고되었고, 최근에는 산성다당체 외에도 중성다당체도 항암효과를 갖는다고 보고된 바 있다[Ni *et al.*, 2010]. 핵산 등의 유기용매에 의해 추출되는 인삼의 지용성 성분도 항암 효과를 가지고 있음이 지속적으로 연구되고 있는데, 인삼의 지용성 성분은 *in vitro*에서 사람의 결장암, 직장암, 간암, 유방암의 증식을 억제하는데 효과가 있음이 증명되었고[Matsunaga *et al.*, 1990; Hwang, 1993; Kim *et al.*, 2002], *in vivo*에서 sarcoma-180 암세포를 가진 쥐 생존 기간을 약 2배 연장함을 확인하였다[Hwang, 1993]. 인삼의 지용성 성분의 항암 효과는 주로 폴리사세칠렌계 물질인 panaxynol, panaxydol 및 panaxytriol에 기인하는 것으로 알려져 있다[Matsunaga *et al.*, 1990; Hwang, 1993; Park *et al.*, 2001; Kim *et al.*, 2002].

인삼의 항암 효과에 대한 연구 결과를 보기위해 미국 국립의학 도서관 산하의 National Center for Biotechnology Information에서 제공하는 PubMed에서 “ginseng”과 “anticancer”를 키워드로 병행 색인하면 총 55편의 논문이, “ginseng”과 “antitumor”를 키워드로 병행 색인하면 총 66편의 논문이 검색되었고, 고려인삼의 항암활성 연구의 최근 동향을 알아보기 위해 2008년도 이후에 발표된 것들을 정리하여 소개하고자한다. 따라서 본 총설을 통해 최근에 발표된 인삼의 항암 효과 및 그 메커니즘에 대한 연구 동향에 대해 분석함으로써 고려인삼의 항암 효능을 과학적으로 규명하기 위한 연구방향을 제시하고자 한다.

2. Ginsenoside의 항암 효과

인삼 사포닌의 항암효과에 대한 연구는 주로 ginsenoside

Rh2와 Rg3에 집중되어왔고[Wang *et al.*, 2008], 인삼 ginsenoside의 항암 메커니즘에 대한 연구도 세포자살(apoptosis) 유도, 혈관신생(angiogenesis) 억제, 세포주기의 진행 억제 등의 다양한 분야에서 진행되고 있다.

암의 진전에 필수적인 단계인 혈관신생(angiogenesis) 과정은 내피세포 증식, 이동 및 조직의 재구성을 거치는데 인삼의 주된 ginsenoside인 20(S)- protopanaxydiol과 20(S)- protopanaxytriol이 혈관신생 과정을 억제함을 인체의 뱃줄정맥 내피세포(HUVECs)를 활용한 실험모델을 통해 증명하였다[Usami *et al.*, 2008]. 두 물질은 용량 의존적으로 HUVECs의 증식활성을 억제하였으며, 이는 항암 후보물질로서 두 물질의 활용가능성을 보여주었다.

26S proteasome을 표적으로 하는 물질은 암치료에 있어서 항암제로 활용될 수 있는데, ginsenoside Rd는 26S proteasome의 활성을 억제함으로써 암예방 효과를 갖는다고 보고되었다[Chang *et al.*, 2008]. 또한 ginsenoside Re와 Rg1은 혈관신생 과정(angiogenesis)을 억제한다고 알려졌다[Chen *et al.*, 2008].

Li 등과 Shi 등은 ginsenoside Rg1이 osteosarcoma MG-63 암세포에 대해 항암효과를 가짐을 보여주었다[Li *et al.*, 2008; Shi *et al.*, 2009]. Nucleophosmin은 rRNA 합성, 유전자의 안정성 유지 및 정상적인 세포분열에 중요한 역할을 담당하는 핵에 존재하는 인단백질로 그 유전자의 단배수 결손(haploinsufficiency)은 세포를 암유전자의 공격에 수월하게 노출시킨다. Prohibitin은 세포성장, 증식, 분화, 노화 및 세포자살을 조절하는 미토콘드리아 내막에 존재하는 chaperone으로 많은 암세포에서는 prohibitin이 과량 생산되도록 조절된다. 또한, nucleophosmin과 prohibitin은 많은 발암유전자 및 암억제유전자와 결합하는 분자 chaperone으로서의 기능을 한다. 따라서, ginsenoside Rg1은 핵의 matrix에 nucleophosmin과 prohibitin의 발현을 억제하고, 핵에서 세포질로 이들의 이동을 감소시키며, 몇몇 발암유전자 및 암억제유전자를 조절하기 때문에 암의 예방과 치료를 위한 물질로 활용될 수 있다.

Compound K (20-O-beta-D-glucopyranosyl-20(S)- protopanaxydiol)는 인삼의 사포닌이 소장 내에서 대사되어만 들어지는 대사산물로 많은 암세포들에서 apoptosis를 유도한다고 알려져 있다. Kim 등은 compound K가 HT-29 암세포에

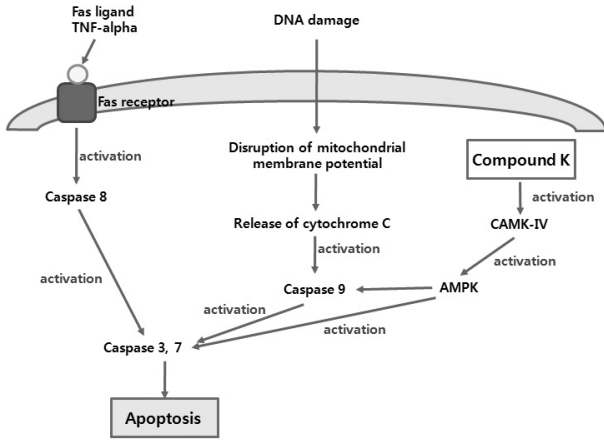


그림 1. Compound K에 의한 apoptosis cascade 유도 과정

서 AMP-activated protein kinase(AMPK) pathway의 조절을 통해 항암효과를 갖는다고 보고하였다[Kim et al., 2009a]. Compound K는 미토콘드리아 막의 potential 붕괴, 미토콘드리아로부터 apoptogenic 인자(cytochrome C 및 apoptosis 유도 인자)들의 방출, caspase-9, caspase-3, caspase-8, Bid 및 PARP 단백질들의 분해와 관계가 있다. 특히 AMPK는 caspase 3와 caspase 9의 활성화에 관여한다고 보고되어진 바 있다[Sai et al., 2006]. Compound K에 의한 apoptosis 유도 효과는 AMPK 활성화에 의해 개시된다고 알려져 있고, AMPK는 Ca²⁺/calmodulin-activated protein kinase-IV(CAMK-IV)에 의한 인산화 과정을 통해 활성화된다[그림 1]. HT-29 암세포에 AMPK의 저해제인 compound C와 AMPK에 대한 siRNA의 처리가 compound K에 의해 유도되는 apoptosis를 중단시킨다는 실험 결과는 compound K가 CAMK-IV/AMPK pathway의 조절을 통해 HT-29 암세포에서 apoptosis를 유도한다는 것을 증명해준다[Kim et al., 2009a].

Jeong 등은 HUVECs에서 compound K의 혈관신생(angio genesis) 억제 효과와 그 메커니즘을 규명하였다[Jeong et al., 2010]. HUVECs에서 혈관신생 과정은 강력한 혈관신생 성장인자인 basic fibroblast growth factor(bFGF)에 의해 유도된다. Compound K는 bFGF가 처리된 HUVECs에서 cyclin D1의 발현을 중지시키고, 세포독성이 없는 농도에서 암세포의 migration과 tube 형성을 유의하게 억제하며, vascular endothelial growth factor(VEGF)의 분비를 감소시

키고, pigment epithelium-derived factor(PEDF)의 분비를 증가시킨다. Compound K는 bFGF가 처리된 HUVECs에서 p38 mitogen-activated protein kinase(MAPK)와 AKT의 인산화가 덜 일어나도록 조절한다. Compound K는 MAPK와 AKT의 억제제를 통해 혈관신생 억제 활성을 나타냄으로써 암 예방의 후보물질로서 잠재력을 갖는다. Rodriguez 등은 홍삼의 활성 성분인 panaxydiol(PD)의 인체 결장암세포(HCT-116)에 대한 암세포 증식억제 효과를 보고하였고, 특히 PD의 암세포 증식억제 활성은 포도씨에 있는 강력한 천연 항산화물질인 epicatechin에 의해 크게 증가함을 확인하였고, 이는 apoptic 세포의 현저한 증가를 통해서도 그 시너지 효과를 증명하였다 [Rodriguez et al., 2010]. 이는 인삼의 ginsenoside를 다른 항산화 물질과 병용 사용함으로써 항암효과를 높일 수 있다는 가능성을 보여주었다.

Liu 등은 ginsenoside Rh2가 *in vitro*에서 전립선 암세포의 증식을 억제한다고 보고하였다. 특히 ginsenoside 20(S)-Rh2가 androgen-의존성 및 비의존성 전립선암의 증식을 억제하였고, 20(R)-Rh2는 효과가 없는 것으로 나타났다[Liu et al., 2010]. Zhou 등은 *in vivo* 실험에서 (20S)-20-O-beta-D-glucopyranosyl- protopanaxadiol이 Lewis lung carcinoma에 대해 항암효과를 가짐을 보여주었다[Zhou et al., 2009]. 인삼으로부터 분리한 25-hydroxyprotopanaxadiol (25-OH-PPD)과 25-hydroxyprotopanaxatriol(25-OH-PPT)을 가지고 *in vitro*에서 전립선 암세포의 증식억제 효과 및 인체 전립선 암세포를 이종이식(xenograft)한 동물모델에서 항암효과를 확인하였다[Wang et al., 2008]. 그 결과, 오직 25-OH-PPD만이 전립선 암세포의 성장과 증식을 억제하였고, apoptosis를 유도하였으며, 세포주기에서 G1 phase arrest를 이끌었다. 인체 전립선 암세포를 이종이식한 누드 쥐에서 용량의존적으로 암의 성장을 억제하였고, 합성항암제 및 방사선 치료와 안전하게 병용사용할 수 있었으며 항암 효과를 높일 수 있었다.

Protopanaxadiol(PPD)는 항암 효과를 갖는 것으로 알려져 있는데, Du 등은 9개의 PPD 유도체를 합성하여 인체 암세포에 대해 실험한 결과, 그 중 3개의 화합물이 PPD 또는 다른 PPD 유도체들에 비해 더욱 강력한 암세포 증식억제 활성을 가진다는 것을 보고하였다. 세 개의 PPD 유도체들은 세포주기의 G1 상태의 진행을 억제하였고, 암세포의 세포자살을 유



도하는 것으로 밝혀졌다[Du *et al.*, 2010]. 이는 기존에 알려진 천연 사포닌에 화학적인 방법을 통해 유도체를 합성함으로써 항암 활성을 증가시킬 수 있다는 것을 보여준다.

Ginsenoside의 항암효과는 주로 ginsenoside Rh2 및 Rg3에 의한 것이라는 보고가 많았으나, 2008년 이후부터는 ginsenoside의 항암물질로 ginsenoside Rg1과 compound K가 연구대상이 되었고, 그들의 항암 메커니즘에 대한 연구도 병행되어왔다. 또한, PD 및 PPD에 대한 항암 연구도 지속적으로 수행되었고, 특히 고려홍삼의 열수 추출물이 인체 혈액암 세포에서 apoptosis를 유도하고, telomerase의 활성을 저해함으로써 항암효과를 나타낸다는 보고[Park *et al.*, 2009]가 있을 정도로 crude한 추출물 및 ginsenoside 혼합물을 사용하여 인삼의 항암 활성에 대한 연구도 꾸준히 수행되고 있다.

3. 인삼 지용성 성분의 항암 효과

인삼의 석유에테르 추출물이 항암작용이 있다고 발표[Yun *et al.*, 1980; Lee and Hwang, 1986]된 이래 인삼의 지용성 성분에 대한 연구가 현재까지도 지속되고 있다. 인삼에서 확인된 지용성 항암성분들은 주로 polyacetylene계 물질이며 hepta-1-ene-4,6-diyne-3-ol의 기본골격을 갖는 C17의 다가 불포화 화합물로 panaxynol과 panaxydol이 전체 polyacetylene계 성분 총량의 90%를 차지하고 있고, 특히 panaxytriol은 홍삼에 많이 함유되어 있는 것으로 알려져 있다[Yoo *et al.*, 2000].

Yang 등은 장뇌삼에서 9종의 polyacetylene계 물질을 분리하여 그 구조를 결정하였는데[Yang *et al.*, 2008], 그들 중 panaxydol과 panaxyne이 SK-OV-3 암세포에 대해 각각 ED₅₀ 값이 2 μM과 1.4 μM일 정도로 강력한 암세포 살해활성을 보였다.

최근의 연구에서 antioxidant response element(ARE)의 활성화는 세포보호 효소들의 transcription을 이끌고, 이는 퇴행성질환과 암 치료의 새로운 치료법의 개발을 위한 새로운 표적으로 부각되고 있다[Halim *et al.*, 2008]. Panaxytriol은 강력한 ARE 유도체이고, 이로부터 panaxytriol이 신경보호 및 항암활성에 관여함을 알 수 있었다.

본 저자의 연구진은 인삼 및 홍삼의 지용성 추출물이 *in vitro*

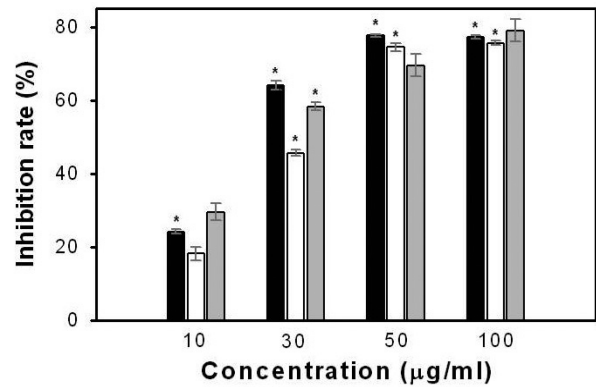


그림 2. HepG2 간암세포에 대한 인삼의 지용성 성분의 증식억제 효과 [Lee *et al.*, 2009]. (검은색 막대, 인삼의 n-hexane 추출물; 흰색 막대, 인삼박의 n-hexane 추출물; 회색 막대, 인삼의 수용성추출물을 동결건조한 후 n-hexane으로 재추출한 것)

및 *in vivo*에서 항암 활성을 갖는다는 것을 보여주었다[Lee *et al.*, 2009; Lee *et al.*, 2010a; Lee *et al.*, 2010b]. 인삼의 수용성 추출물을 회수하고 남은 인삼박에는 지용성 성분이 여전히 많이 남아있음에도 불구하고 인삼박은 버려지거나 사료로 사용되고 있다. 인삼과 인삼박의 핵산추출물의 *in vitro*에서 항암 활성을 측정된 결과, HepG2 간암세포에 대해 인삼의 핵산 추출물은 GI₅₀이 21.2 μg/ml이었고, 인삼박의 핵산추출물은 GI₅₀이 41.2 μg/ml으로 인삼박에도 여전히 항암성분이 잔류하고 있음을 확인하였다[그림 2]. 인삼의 수용성 추출물의 HepG2에 대한 GI₅₀은 268.5 μg/ml인데, 수용성 추출물을 동결건조한 후 핵산으로 재추출한 결과 GI₅₀이 38.7 μg/ml로 인삼을 바로 핵산으로 추출한 것의 항암활성에 버금갈 정도로 높은 활성을 보였다. 또한

핵산으로 추출되지 않고 잔류하는 수용성 추출물의 GI50은 1,000 μg/ml이 넘는 것으로 나타나 인삼의 수용성 추출물의 항암활성이 핵산 분획으로 거의 다 넘어갔음을 알 수 있었다[Lee *et al.*, 2009]. 이는 지금까지의 보고들과는 달리 인삼의 항암 효과는 수용성 추출물 보다는 주로 지용성 추출물의 활성에 기인한다는 것을 간접적으로 보여주었다.

또한, 본 저자의 연구진은 인체 유래 폐암세포주(NCI-H460)를 면역이 제거된 누드 쥐에 이종이식하여 홍삼의 지용성 추출물의 인체 암세포에 대한 항암효과를 확인하였다[Lee *et al.*, 2010a]. 암세포 이식 후부터 홍삼 추출물의 경구투여군

은 체중감소(부작용) 없이 종양크기를 농도에 따라 최대 67.4% 억제하였으나, 양성 대조군으로 합성 항암제인 adriamycin(ADR)을 투여한 경우, 71.3%의 종양 크기가 억제되었으나 체중감소 등 부작용이 심각하게 나타나, 홍삼의 지용성 추출물은 경구 경로로 반복 투여시 체중 감소와 같은 독성 증상이 거의 없이 초기암에 대해 우수한 항암 효과를 갖는다는 것을 알 수 있었다(그림 3).

홍삼의 지용성 추출물은 농도의존적으로 apoptosis를 유도하고, 세포주기에서 G1 phase의 arrest를 통해 항암활성을 가짐을 보여주었다[Kim et al., 2001; Lee et al., 2010a]. 진행된 암에 대해 홍삼의 지용성 추출물의 항암활성을 확인하기 위해 NCI-H460을 누드쥐에 이종이식하고 약 70 mm³의 크기까지 암덩어리를 키운 후 홍삼의 지용성 추출물을 경구투여하였다. 그 결과 농도에 따라 18.2%까지 암세포의 증식을 억제하였다[Lee et al., 2010b]. *In vitro* 실험에서도 홍삼의 지용성 추출물은 NCI-H460(large cell lung), NCI-H23(adenocarcinoma lung), DMS114(small cell lung), MKN74(gastric), MOLT4(acute lymphoblastic leukemia) 및 PC-3(prostate) 암 세포들의 증식을 억제하는 것으로 나타났다[Lee et al., 2010b]. 홍삼의 지용성 추출물의 항암효과를 나타내는 대표적인 물질로 보고된 polyacetylene들은 높은 온도와 습도에 불안정하다고 알려져 있다[Yoo et al., 2009]. 그러나 홍삼 제조 공정의 높은 열처리에도 불구하고 polyacetylene은 분해되지 않고 인삼과 거의 비슷한 양이 그대로 남아있는데, 이는 지용성 분획에 함유되어 있는 페놀성 화합물들이 polyacetylene의

산화와 분해를 막아 항암 효과를 유지하는 것으로 여겨진다 [Kim et al., 2007].

인삼산업에서 인삼(홍삼)을 열수로 추출하고 남은 인삼(홍삼)박에도 항암활성을 갖는 지용성 성분이 여전히 존재하기 때문에 *in vivo*에서 사람의 암세포를 이종이식한 동물모델에서 인삼(홍삼)박의 지용성 추출물의 항암활성을 확인하는 연구가 필요하다. 또한 인삼의 지용성 성분 중의 특정 물질이 항암효과를 발휘하는 지 또는 crude한 지용성 추출물에 함유되어 있는 polyacetylene 또는 페놀성 화합물 등의 여러 지용성 물질이 복합적으로 작용하여 독성이 거의 없이 우수한 항암효과를 보이는지를 규명하는 연구도 병행하여 수행되어야 할 것이다. 향후 임상시험을 위해서는 인삼의 지용성 추출물 중에 항암활성이 가장 우수한 물질을 분리하여 항암 지표물질로 선정해야 할 것이다.

4. 인삼 다당체의 항암 효과

인삼의 산성다당체가 면역세포에 영향을 준다고 발표[Kim et al., 1998]된 이래, 산성다당체의 항암효과에 대한 연구는 꾸준히 지속되고 있다. 대표적으로 인삼의 산성다당체인 ginsan이 cytokine들과 macrophage에 의한 reactive oxygen species(ROS)의 생성을 향상시킨다고 알려져 있다[Shin et al., 2002; Kim et al., 2009b]. 특히 ginsan은 tumor necrosis factor(TNF)-alpha, interleukine-1(IL-1), interleukine-6(IL-6), interleukine-12(IL-12)와 같은 cytokine들의 mRNA를 유도하고, macrophage에 의한 암세포 살해 작용을 농도의존적으로 향상시킴을 확인하였다[Song et al., 2002]. 인삼의 다당체는 숙주 세포의 면역 반응을 조절함으로써 항암 효과를 나타낸다고 알려져 있다[Ni et al., 2010].

최근에는 산성다당체 이외에 인삼의 중성다당체의 항암효과에 대한 연구도 이루어지고 있다. Ni 등은 인삼의 열수 추출과 DEAE-cellulose 크로마토그래피에 의해 얻어진 중성다당체가 sarcoma-180 암세포를 가진 쥐에서 용량의존적으로 항암활성을 나타내고, 이를 합성항암제인 5-fluorouracil(5-FU)과 병용사용하였을 때 시너지 효과가 있음을 관찰하였다[Ni et al., 2010]. 중성다당체는 lymphocyte들의 증식을 자극하고, 자연살해세포의 활성을 증가시키며, macrophage에 의한 대식

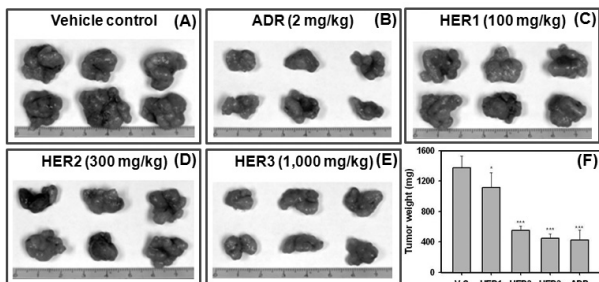


그림 3. 홍삼의 지용성 추출물의 항암 효과[Lee et al., 2010a]. (A) 음성대조군, (B)양성대조군(adriamycin) 복강투여, (C)홍삼 핵산추출물(100 mg/kg) 경구투여, (D)홍삼 핵산추출물(300 mg/kg) 경구투여, (E)홍삼 핵산추출물(1,000 mg/kg) 경구투여, (F)홍삼의 핵산추출물 투여가 종양 무게에 미치는 영향



작용과 nitric oxide 생성을 향상시키고, 혈청에서 TNF-alpha의 농도를 증가시켰다. 또한 sarcoma-180을 가진 쥐에서 5-FU와 병용 사용시 5-FU에 의해 야기되는 면역 체계의 손상을 완화시키는 효과를 보였다.

산성다당체에 대한 연구도 꾸준히 진행되어, Cheng 등은 HG (homogalacturonan)-rich ginseng pectin이 HT-29 암세포의 증식을 억제하고, 세포주기의 G2/M phase를 arrest함을 보여 주었다[Cheng *et al.*, 2010]. 특히 temperature-modified HG-rich pectin은 암세포 증식억제 활성이 극적으로 증가하였으며, caspase-3의 활성 증가와 동반한 apoptosis를 유도하였다. 대조군으로 사용한 starch-like glucan과 arabinoglucan은 암세포 증식억제 작용이 없었다.

Wang 등은 인삼의 다당체가 쥐의 복막 macrophage(PM)에 의해 매개되는 백혈병 세포의 살해에 미치는 효과를 관찰하였다[Wang *et al.*, 2010]. 인삼의 다당체는 암세포를 직접적으로 죽이는 효과는 없었다. 인삼의 다당체를 PM에 처리했을 때 백혈병 세포 살해 활성이 유의적으로 유도되었고, 대식 활동도 증가하였다. CD68, ACP 및 alpha-ANE의 발현도 증가하였고, TNF-alpha, IL-1 및 IL-6를 포함하는 cytokine들의 농도도 증가하였으며, nitric oxide의 생성도 향상되었다. 즉, 인삼 다당체는 면역조절자로서 macrophage를 자극하는 것에 의해 강력한 항암활성을 가진다는 것을 보여주었다.

최근의 연구에서도 보듯이 인삼의 다당체는 직접적으로 항암활성을 나타낸다는 증거는 부족하다. 다만 인삼의 다당체는 숙주 세포의 면역 반응을 조절하고 macrophage의 활성을 증가시키므로써 항암효과를 나타내는 것으로 여겨지는데, 향후 인삼의 다당체가 어떻게 체내에 흡수되어 면역조절자로서 역할을 하는 지 또한 어떤 메커니즘에 의해 항암효과를 나타내는 지에 대한 정확한 기작을 규명하는 연구가 중요하게 다루어질 것이다.

현재까지도 암이 우리나라 전체 사망률에서 차지하는 비중이 가장 높고 치료과정 중에 나타나는 여러 어려움들로 인해 조기 검진 및 예방의 중요성이 더욱 커지고 있다. 화학 항암제 및 방사선 치료의 부작용으로 인해 자연 식물에 존재하는 피토케미컬(phytochemical)을 활용하거나 또는 이들을 합성항암제와 병행사용하여 정상세포의 암화를 억제하거나 암세포의 성장 및 전이를 지연시킴으로서 암에 대한 위협을 감소시키기 위

한 노력들이 계속되고 있다. 특히 인삼은 그 항암 효과에 대해 많은 연구가 이루어지고 있고, 수용성, 지용성 추출물 및 단일 성분들의 항암 메커니즘도 상당 부분 규명되고 있다. 다만 공인된 기관에서 암에 대한 임상시험을 대규모로 수행하는 것이 쉽지않기 때문에 실제 암환자에서 인삼 추출물의 항암 효과에 대한 연구가 기초 단계에 머무르고 있어 신뢰성 있는 데이터가 부족하므로 향후 인삼 연구자들에 의해 임상 분야의 집중적인 연구가 필요할 것이다. 또한 한미 FTA와 한중 FTA를 대비하여 화기삼 및 전칠삼에 비해 고려인삼의 항암 우수성을 주장하기 위해 정부의 적극적인 연구 지원도 필요하다고 사료된다.

references

• 참고문헌

1. Brekhman, I.I., Dardymov, I.V. New substances of plant origin which increase nonspecific resistance. *Ann. Rev. Pharmacol.* 9:419-430, 1969.
2. Chang, T.L., Ding, H.Y., Kao, Y.W. Role of ginsenoside Rd in inhibiting 26S proteasome activity. *J. Agric. Food Chem.* 56:12011-12015, 2008.
3. Chen, C.F., Chiou, W.F., Zhang, J.T. Comparison of the pharmacological effects of *Panax ginseng* and *Panax quinquefolium*. *Acta Pharmacol. Sin.* 29:1103-1108, 2008.
4. Cheng, C.C., Yang, S.M., Huang, C.Y., Chen, J.C., Chang, W.M., Hsu, S.L. Molecular mechanisms of ginsenoside Rh2-mediated G1 growth arrest and apoptosis in human lung adenocarcinoma A549 cells. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 55:531-540, 2005.
5. Cheng, H., Li, S., Fan, Y., Gao, X., Hao, M., Wang, J., Zhang, X., Tai, G., Zhou, Y. Comparative studies of the antiproliferative effects of ginseng polysaccharides on HT-29 human colon cancer cells. *Med. Oncol.* doi: 10.1007/s12032-010-9449-82010, 2010.
6. Cui, Y., Shu, X., Gao, Y., Cai, H., Tao, M., Zheng, W. Association of ginseng use with survival and quality of life among breast cancer patients. *Am. J. Epidemiol.*

- 163:645-653, 2006.
7. Du, G.J., Dai, Q., Williams, S., Wang, C.Z., Yuan, C.S. Synthesis of protopanaxadiol derivatives and evaluation of their anticancer activities. *Anticancer Drugs*, doi: 10.1097/CAD.0b013e32833fde29, 2010.
 8. Fei, X.F., Wang, B.X., Tashiro, S., Li, T.J., Ma, J.S., Ikejima, T. Apoptotic effects of ginsenoside Rh2 on human malignant melanoma A375-S2 cells. *Acta Pharmacol. Sin.* 23:315-322, 2002.
 9. Fukushima, S., Wanibuchi, H., Li, W. Inhibition by ginseng of colon carcinogenesis in rats. *J. Korean Med. Sci.* 16:S75-S80, 2001.
 10. Halim, M., Yee, D.J., Sames, D. Imaging induction of cytoprotective enzymes in intact human cells: coumestrol, a metabolic reporter for human AKR1C enzymes reveals activation by panaxytriol, an active component of red ginseng. *J. Am. Chem. Soc.* 130:14123-14128, 2008.
 11. Ham, Y.M., Chun, K.H., Choi, J.S., Kim, D.H., Lee, S.K. SEK1-dependent JNK1 activation prolongs cell survival during G-Rh2-induced apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 304:358-364, 2003.
 12. Helms, S. Cancer prevention and Therapeutics: *Panax ginseng*. *Altern. Med. Rev.* 9:259-274, 2004.
 13. Hwang, W.I. A study on the antitumor activity of *Panax ginseng*. *Korean J. Ginseng Sci.* 17:52-60, 1993.
 14. Jeong, A., Lee, H.J., Jeong, S.J., Lee, H.J., Lee, E.O., Bae, H., Kim, S.H. Compound K inhibits basic fibroblast growth factor-induced angiogenesis via regulation of p38 mitogen activated protein kinase and AKT in human umbilical vein endothelial cells. *Biol. Pharm. Bull.* 33:945-50, 2010.
 15. Jia, W.W.G., Bu, X.X., Philips, D., Yan, H., Liu, G.Y., Chen, X.G., Bush, J., Li, G. Rh2, a compound extracted from ginseng, hypersensitizes multidrug-resistant tumor cells to chemotherapy. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 82:431-437, 2004.
 16. Kim, D.C., Hwang, W.I., In, M.J., Lee, S.D. Effects of lipis soluble ginseng extract on immune response. *J. Ginseng Res.* 32:19-25, 2008.
 17. Kim, D.C., Lee, J.Y., In, M.J., Chae, H.J, Hwang, Y.K., Hwang, W.I. Effects of polyacetylenes in ginseng on activity of enzymes related to post-translational modification of ras protein and effects of petroleum ether extract of ginseng on progression of cell cycle. *J. Ginseng Res.* 25:156-161, 2001.
 18. Kim, D.Y., Park, M.W., Yuan, H.D., Lee, H.J., Kim, S.H., Chung, S.H. Compound K induces apoptosis via CAMK-IV/AMPK pathways in HT-29 colon cancer cells. *J. Agric. Food Chem.* 57:10573-10578, 2009a.
 19. Kim, J., Moon, G., Kim, H., Lee, Y. Antioxidant properties of ginseng (*P. ginseng* C. A. Meyer) extracts by organic solvent fractionation. *J. Food Sci. Nutr.* 12:267-272, 2007.
 20. Kim, J.Y., Lee, K.W., Kim, S.H., Wee, J.J., Kim, Y.S., Lee, H.J. Inhibitory effect of tumor cell proliferation and induction of G2/M cell cycle arrest by panaxytriol. *Planta Med.* 68:119-122, 2002.
 21. Kim, K.H., Lee, Y.S., Jung, I.S., Park, S.Y., Chung, H.Y., Lee, I.R., 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 Med.* 64:110-115, 1998.
 22. Kim, M.H., Byon, Y.Y., Ko, E.J., Song, J.Y., Yun, Y.S., Shin, T., Joo, H.G. Immunomodulatory activity of ginsan, a polysaccharide of *Panax ginseng*, on dendritic cells. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 13:169-173, 2009b.
 23. King, M.L., Adler, S.R., Murphy, L.L. Extraction-dependent effects of American ginseng (*Panax quinquefolium*) on human breast cancer cell proliferation and estrogen receptor activation. *Integr. Cancer Ther.* 5:236-243, 2006.
 24. Lee, E.S., Kim, H.M., Lee, S.D., Lee, K.S., Park, S.K., Lee, C.W., Lee, K., Lee, K.H., Lee, J., Hwang, W.I., In,





- M.J., Kim, D.C. A lipid-soluble ginseng extract inhibits human large cell lung cancer (NCI-H460) cells xenograft in vivo and the proliferation of cancer cells *in vitro*. *J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem.* 53:375-378, 2010b.
25. Lee, S.D., Park, S.K., Lee, E.S., Kim, H.M., Lee, C.W., Lee, K., Lee, K.H., Kang, M.R., Lee, K.S., Lee, J., Hwang, W.I., Kim, D.C. A lipid-soluble red ginseng extract inhibits the growth of human lung tumor xenografts in nude mice. *J. Med. Food* 13:1-5, 2010a.
 26. Lee, S.D., Yoo, G., Chae, H.J., In, M.J., Oh, N.S., Hwang Y.G., Hwang, W.I., Kim, D.C. Lipid-soluble extracts as the main source of anticancer activity in ginseng and ginseng marc. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 86:1065-1071, 2009.
 27. Lee, S.H., Hwang, W.I. Inhibitory effect of petroleum ether extract of *Panax ginseng* root against growth of human cancer cells. *Korean J. ginseng Sci.* 10:141-150, 1986.
 28. Li, Q.F., Shi, S.L., Liu, Q.R., Tang, J., Song, J., Liang, Y. Anticancer effects of ginsenoside Rg1, cinnamic acid, and tanshinone IIA in osteosarcoma MG-63 cells: nuclear matrix downregulation and cytoplasmic trafficking of nucleophosmin. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 40:1918-1929, 2008.
 29. Liu, J., Shimizu, K., Yu, H., Zhang, C., Jin, F., Kondo, R. Stereospecificity of hydroxyl group at C-20 in antiproliferative action of ginsenoside Rh2 on prostate cancer cells. *Fitoterapia* 81:902-905, 2010.
 30. Matsunaga, H., Katano, M., Yamamoto, H., Fujito, H., Mori, M., Takata, K. Cytotoxic activity of polyacetylene compounds in *Panax ginseng* C. A. Meyer. *Chem. Pharm. Bull.* 38:3480-3482, 1990.
 31. Nakada, H., Kikuchi, Y., Tode, T., Hirata, J., Kita, T., Ishii, K., Kudoh, K., Nakata, I., Shinomiya, N. Inhibitory effects of ginsenoside Rh2 on tumor growth in nude mice bearing human ovarian cancer cells. *Jpn. J. Cancer Res.* 89:733-740, 1998.
 32. Ni, W., Zhang, X., Wang, B., Chen, Y., Han, H., Fan, Y., Zhou, Y., Tai, G. Antitumor activities and immunomodulatory effects of ginseng neutral polysaccharides in combination with 5-fluorouracil. *J. Med. Food* 13:270-277, 2010.
 33. Oh, M., Choi, Y.H., Choi, S., Chung, H., Kim, K., Kim, S.I., Kim, D.K., Kim, N.D. Anti-proliferating effects of ginsenoside Rh2 on MCF-7 human breast cancer cells. *Int. J. Oncol.* 14:869-875, 1999.
 34. Panwar, M., Samarth, R., Kumar, M., Yoon, W.J., Kumar, A. Inhibition of benzo(a)pyrene induced lung adenoma by *Panax ginseng* extract, EFLA400, in Swiss albino mice. *Biol. Pharm. Bull.* 28:2063-2067, 2005.
 35. Park, C.E., Baek, N., Park, C. Extraction of panaxynol and panaxydol compounds from Korean ginseng. *Biotechnol. Bioprocess Eng.* 6: 433-437, 2001.
 36. Park, J.A., Lee, K.Y., Oh, Y.J., Kim, K.W., Lee, S.K. Activation of caspase-3 protease via a Bcl-2-insensitive pathway during the process of ginsenoside Rh2-induced apoptosis. *Cancer Lett.* 121:73-81, 1997.
 37. Park, S.E., Park, C., Kim, S.H., Hossain, M.A., Kim, M.Y., Chung, H.Y., Son, W.S., Kim, G.Y., Choi, Y.H., Kim, N.D. Korean red ginseng extract induces apoptosis and decreases telomerase activity in human leukemia cells. *J. Ethnopharmacol.* 121:304-312, 2009.
 38. Rodriguez, M., Du, G.J., Wang, C.Z., Yuan, C.S. Letter to the Editor: Panaxadiol's Anticancer Activity is Enhanced by Epicatechin. *Am. J. Chin. Med.* 38:1233-1235, 2010.
 39. Sai, T., Yang, D., Yamamoto, H., Fujikawa, H., Yamamoto, S., Nagata, T., Saito, M., Yamamura, T. A₁ adenosone receptor signal and AMPK involving caspase-9/-3 activation are responsible for adenosine-induced PCR-1 astrocytoma cell death. *Neuro Toxicol.* 27:458-467, 2006.
 40. Shi, S.L., Li, Q.F., Liu, Q.R., Xu, D.H., Tang, J., Liang, Y., Zhao, Z.L., Yang, L.M. Nuclear matrix protein,

- prohibitin, was down-regulated and translocated from nucleus to cytoplasm during the differentiation of osteosarcoma MG-63 cells induced by ginsenoside Rg1, cinnamic acid, and tanshinone IIA (RCT). *J. Cell Biochem.* 108:926-934, 2009.
41. Shin, J.Y., Song, J.Y., Yun, Y.S., Yang, H.O., Rhee, D.K., Pyo, S., Immunomodulating effects of acidic polysaccharides extract of *Panax ginseng* on macrophage function. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 24:469-482, 2002.
 42. Song, J.Y., Han, S.K., Son, E.H., Pyo, S.N., Yun, Y.S., Yi, S.Y. Induction of secretory and tumoricidal activities in peritoneal macrophages by ginsan. *Int. Immunopharmacol.* 2:857-865, 2002.
 43. Suh, S.O., Jeung, C.H., Cho, M.Y., Soon, G.S. The effect of red ginseng for postoperative immune response in gastrointestinal carcinoma. *J. Ginseng Res.* 22:32-42, 1998.
 44. Suh, S.O., Kim, J., Cho, M.Y. Prospective study for korean red ginseng extract as an immune modulator following a curative gastric resection in patients with advanced gastric cancer. *J. Ginseng Res.* 28:104-110, 2004.
 45. Suh, S.O., Kroh, M., Kim, N.R., Joh, Y.G., Cho, M.Y. Effects of red ginseng upon postoperative immunity and survival in patients with stage III gastric cancer. *Am. J. Clin. Med.* 30:483-494, 2002.
 46. Usami, Y., Liu, Y.N., Lin, A.S., Shibano, M., Akiyama, T., Itokawa, H., Morris-Natschke, S.L., Bastow, K., Kasai, R., Lee, K.H. Antitumor agents. 261. 20(S)-protopanaxadiol and 20(s)-protopanaxatriol as antiangiogenic agents and total assignment of (1)H NMR spectra. *J. Nat. Prod.* 71:478-81, 2008.
 47. Wang, J., Zuo, G., Li, J., Guan, T., Li, C., Jiang, R., Xie, B., Lin, X., Li, F., Wang, Y., Chen, D. Induction of tumoricidal activity in mouse peritoneal macrophages by ginseng polysaccharide. *Int. J. Biol. Macromol.* 46:389-395, 2010.
 48. Wang, W., Rayburn, E.R., Hao, M., Zhao, Y., Hill, D.L., Zhang, R., Wang, H. Experimental therapy of prostate cancer with novel natural product anti-cancer ginsenosides. *Prostate* 68:809-819, 2008.
 49. Wang, Z., Zheng, Q., Liu, K., Zheng, R. Ginsenoside Rh2 enhances antitumor activity and decreases genotoxic effect of cyclophosphamide. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 98:411-415, 2006.
 50. Xiaoguang, C., Hongyan, L., Xiaohong, L. Zhaodi, F., Yan, L., Lihua, T., Rui, H. Cancer chemopreventive and therapeutic activities of red ginseng. *J. Ethnopharmacol.* 60:71-78, 1998.
 51. Xie, X.W., Eberding, A., Madera, C., Fazli, L., Jia, W., Goldenberg, L., Gleave, M., Guns, E.S. Rh2 synergistically enhances paclitaxel or mitoxantrone in prostate cancer models. *J. Urol.* 175:1926-1931, 2006.
 52. Yang, M.C., Seo, D.S., Choi, S.U., Park, Y.H., Lee, K.R. Polyacetylenes from the roots of cultivated-wild ginseng and their cytotoxicity *in vitro*. *Arch. Pharm. Res.* 31:154-159, 2008.
 53. Yoo, B.S., Lee, H.J., Ko, S.R., Yang, D.C., Byun, S.Y. Studies on the extraction of polyacetylene from korean ginseng using supercritical carbon dioxide. *Korean J. Biotechnol. Bioeng.* 15:80-83, 2000.
 54. Yoo, G., Lee, S.D., In, M.J., Hwang, W.I., Lee, K.S., Lee, E.S., Kim, D.C., Chae, H.J. An alternative sequential extraction process for maximal utilization of bioactive components from Korean red ginseng. *Korean J. Chem. Eng.* 26:1094-1097, 2009.
 55. Yun, T.K. Experimental and epidemiological evidence on non-organ specific cancer preventive effect of Korean ginseng and identification of active compounds. *Mutat. Res.* 523-524:63-74, 2003.
 56. Yun, T.K., Kim, S.H., Lee, Y.S. Trial of a new medium-term model using benzo(a)pyrene induced lung tumor in new born mice. *Anticancer Res.* 15:839-845, 1995.





57. Yun, Y.S., Lee, S.Y., Kim, B.S., Yun, T.K. The studies on the mechanism of action of the cytotoxic fraction from korean ginseng roots(I): The effects of petroleum ether fraction from korean ginseng roots on the biosynthesis of macromolecules in mammalian neoplastic cells. *Korean biochem. J.* 13:203-217, 1980.

58. Zhou, W., Feng, M., Li, X., Yan, Q., Zhou, C., Li, J., Zhou, P. X-ray structure investigation of (20S)-20-O-beta-D-glucopyranosyl-protopanaxadiol and antitumor effect on Lewis lung carcinoma *in vivo*. *Chem. Biodivers.* 6:380-388, 2009.