

## 천연소재 유래 다당체의 면역력 증진 기능

### Immunoregulatory Actions of Polysaccharides from Natural Plant Resources

홍희도 | 공정기술연구단

Hee-Do Hong | Processing Technology Research Group

천연소재 유래 다당체의 경우 주로 cellulose 등 세포구조 물질 또는 starch, glycogen 등 에너지 소스로서의 연구가 대부분이었으나 최근 들어 다양한 식물체, 동물, 미생물 등으로부터 분리된 다당체와 다당체 복합물의 항종양 활성, 면역증진 활성 등 다양한 생물의약분야에서 연구가 수행되고 있다. 1930년대 미생물 유래 항종양 다당체가 분리된 이후 1960년대 곰팡이나 식물체에서 추출한 다당체의 광범위한 면역조절 기능들에 대한 연구가 수행되었으며 이후 최근까지 다당체가 다양한 생물학적 현상에서 생체 내에서 세포매개 조절작용에 중요한 역할을 수행하는 것으로 알려지고 있다.

최근까지 천연소재로부터 300여 종의 항종양, 면역증진 다당체가 연구되었는데 다당체를 추출 및 분리한 소스에 따라 곰팡이, 고등식물, 이끼 또는 조류, 동물 및 박테리아 유래 다당체 등 5가지 종류로 나누어 볼 수 있다(Table 1). 이들 다당체는 앞서 이미 언급한 바와 같이 면역조절 및 증진 활성, 항종양활성, 항염증활성, 항산화 등 다양한 기능성을 지닌 것으로 보고되었다. 기능성 다당체는 대체로 생체에 독성을

거의 나타내지 않으면서 환경적, 생물학적 스트레스에 적응할 수 있도록 도와주는 기능이 뛰어나 ‘Biological response modifier(BRM)’으로 불리기도 한다.

다당체의 면역조절 기능은 주로 내재면역계 또는 적응면역계를 활성화시킴으로써 그 기능을 발휘하며 구체적으로 대식세포, T lymphocytes, B lymphocytes, NK cells, cytotoxic T cells(CTL) 및 lymphokine-activated killer cells(LAK) 등을 활성화시키거나 면역관련 사이토카인(cytokine) 및 항체 생성을 증진시키고, 보체시스템을 활성화시키는 것으로 보고되고 있다. 본문에서는 주로 생약재와 같은 천연 소재로부터 분리된 다당체의 구조와 기능성의 관계, 면역기관, 면역세포, 면역관련 물질에 미치는 다당체의 영향 등을 간단히 살펴보고자 하였다.

### 다당체 구조와 기능과의 관계

균류 다당체의 경우 높은 항종양 활성을, 식물체 다당체는 뛰어난 면역조절기능을, 황산기를 가지

고 있는 다당체의 경우 항응고 및 항바이러스 활성이 높은 것으로 보고되고 있는데 이러한 활성 차이는 주로 다당체의 종류 및 구조적 차이에 기인하는 것으로 생각되고 있다. 식물체 유래 다당체의 경우 구조적 차이에 따라 크게  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 3)-glucan 또는 heteroglycan류, acetylated glucomannan류,

sulfated polysaccharide류, arabinan류, arabino-galactans I 과 II(AG-I, II), pectic acid 및 pectin류, rhamnogalacturonan I 과 II(RG-I, II) 등이 알려져 있으며 균류 다당체의 경우  $\beta$ -glucan류와 hetero- $\beta$ -glucan, heteroglycan,  $\alpha$ -mannan,  $\alpha$ -manno- $\beta$ -glucan 복합체 등의  $\beta$ -glucan 유도체,

**Table 1.** Sources of bioactive polysaccharides

Source of bioactive PS	Typical PS	PS features	Source tissues
Higher plants	<i>Panax ginseng</i> PS, <i>Aloe vera</i> PS, Radix <i>Angelica</i> PS, Radix <i>Astragalus</i> PS, <i>Lycium barbarum</i> PS, <i>Ligustrum lucidum</i> PS, <i>Achyranthes bidentata</i> PS, <i>Dioscorea opposita</i> PS, <i>Cucurbita Moschata</i> PS, <i>Fructus jujubae</i> PS, Radix <i>Acanthopanax senticosi</i> PS, <i>Lithospermum erythrorhizon</i> PS, <i>Ophiopogon japonicus</i> PS	Mostly from nourishing tonic CHM; highly heterogeneous sugar composition, abundant uronic acid, and complex branches; pectin PS, acidic hetero PS, neutral heteroPS; water-soluble PS	Roots, stems, leaves, flowers, fruit or seed
Animals	Heparin, chondroitin sulfate, dermatan sulfate, keratin sulfae, hyaluronic acid, chitin, chitosan, <i>Ostrea edulis</i> PS, cornu <i>Cervi pantotrichum</i> PS, <i>Misgurnus anguillicaudatus</i> PS	Glycosaminoglycan (GAG); frequently contain uronic acid structure, often linked with protein, Water-soluble mucopolysaccharide, firstly using as drug	Animal tissues, organs, body fluids
Fungi	Lentinan(LNT), Krestin(PSK), <i>Coriolus versicolor</i> PS (CVPS), Polysaccharide-peptide(php), Schizophyllan (SGP), Polyporus umbellatus PS, <i>Poria cocos</i> PS, <i>Cordyceps sinensis</i> PS, <i>Ganoderma lucidum</i> PS, <i>Tremella Fuciformis</i> PS, <i>Hericium erinaceus</i> PS, <i>Grifola frondosa</i> PS, <i>Auricularia auricula</i> PS, <i>Saccharomyces</i> PS	Mostly from Ascomycetes and Basidiomycetes; Mainly $\beta$ -glucan, mannan PS, proteoglycan, heteroglycan	Fungal hyphae, fruiting body and fermented liquid; yeast and fungal cell wall
Bacteria	Capsula polysaccharide, exopolysaccharide	Lipopolysaccharide (LPS), peptidoglycan	Bacterial capsule, cell wall
Algae and lichens	Red algae: agar, carrageenan, seaweed PS, Brown Algae: laminaria PS, alginate, <i>Salicornia bigelovii</i> PS, Blue algae: Spirulina PS, lichenan	Sulfated heteroglycan, Sulfated fucan (fucoïdan)	Cell wall

glycoprotein 또는 glycopeptide 및 proteoglycans 등이 알려져 있다(Fig. 1, Table 2, 3).

최근 다당체의 복잡한 구조를 분석할 수 있는 최신 기술의 발전과 함께 다당체의 구조와 기능성과

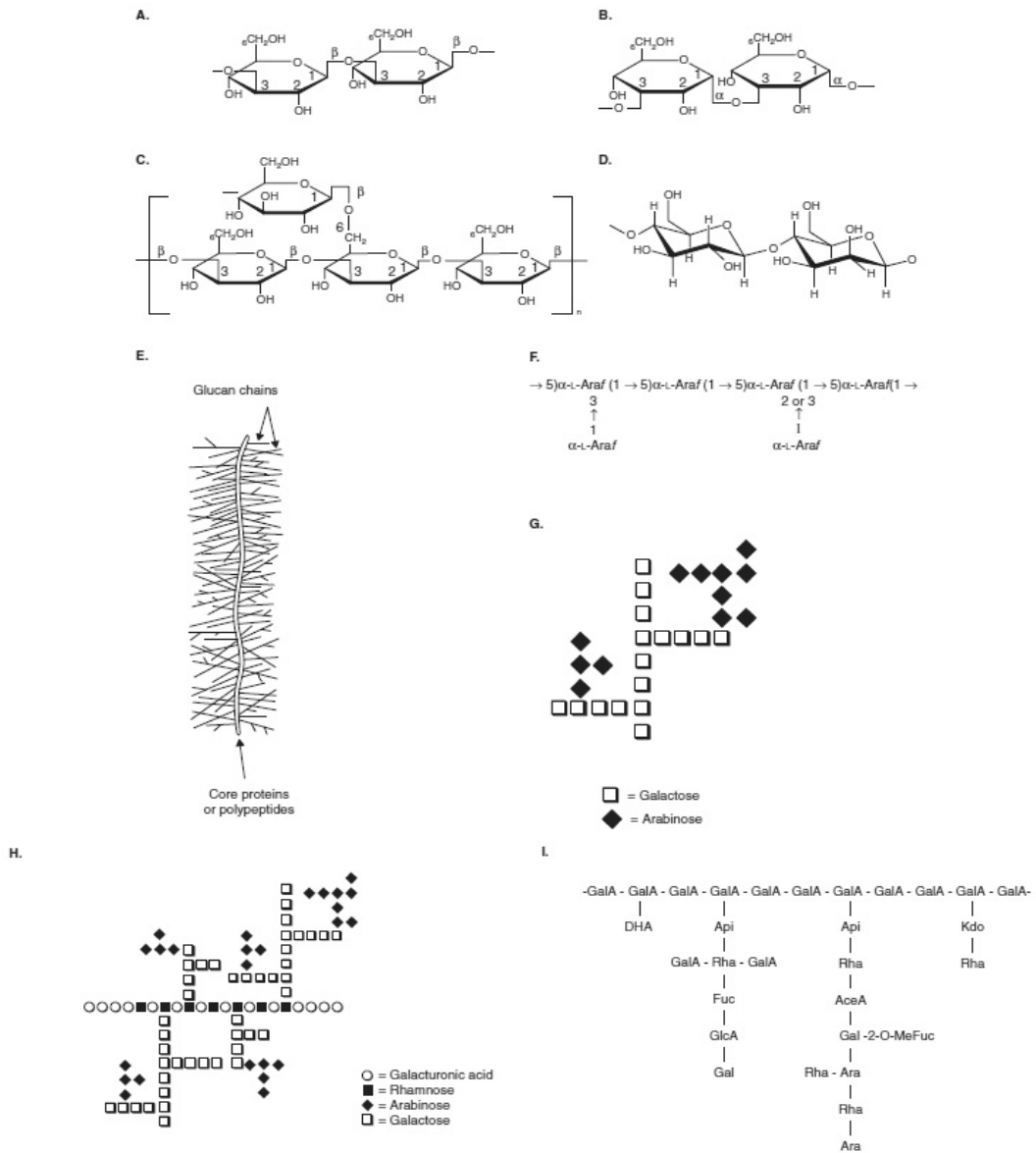


Fig. 1. Molecular structure of bioactive polysaccharides A.  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 3)-D-glucan, B.  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 3)-D-glucan, C. 1,6-mannan-1,3- $\beta$ -D-glucose, D. Acetylated glucomannans, E. polysaccharide-peptide/protein complex, F. Arabinans, G. Arabinogalactans II (AG-II), H. Rhamnogalacturonan I (RG-I), I. Rhamnogalacturonan II (RG-II).

관계를 구명하기 위한 연구가 활발히 진행되고 있으며 특히 균체 유래  $\beta$ -glucan과 식물체 유래 pectic polysaccharide에 대한 구조와 기능성 관련된 일련의 연구결과가 보고되고 있다. 비교적 높은 항종양

활성이 있는 것으로 보고된  $\beta$ -glucan의 경우  $\beta$ -(1→3)-D-glucan의 주요 구조골격을 가진 다당체로 그 소스에 따라 lentinan(from *Lentinula edodes*), schizophyllan(from *Schizophyllum commune*),

**Table 2.** Plant polysaccharides based on their source and structure

Polysaccharide type	Polysaccharide component	Bioactivities	Typical PS or its source
$\beta$ (1→3) glucans or heteroglycans	$\beta$ (1→3) glucans and their derivatives	Anti-tumor and immunomodulatory	Lentinus edodes
Acetylated glucomannans	Acetylated $\beta$ (1→4) mannan chain	Anti-tumor and immunomodulatory	<i>Aloe vera</i>
Sulfated PS	Glycosaminoglycans (GAGs) mammalian PS, or fucoidans	Anti-coagulant activity, Antiviral activity, anti-complementaty activity	Heparin, heparansulfate, dermatansulfate, chondroitin sulfate and keratanesulfate
Arabinans	L-arabinofuranosides	Activity the complement system	The fruits of <i>Ziziphus jujuba</i> ( $\alpha$ -2,5-arabinafuranan) and the roots of <i>Bupleurum falcatum</i> ( $\alpha$ -3,5-arabinofuranan- $\alpha$ -1,4-glucan complex)
Arabinogalactans I (AG-I)	Arabino-4-galactans, AG I ( $\beta$ -1,4 linked galactan backbone with side chains of arabinans)	Activate the complement system, enhance TNF release from macrophages	<i>Arnica montana</i> , plantago major
Arabinogalactans II (AG-II)	Arabino-3,6-galactans, AG II (main core a galactan, highly branched with the 1,3,6-linked galactose), structural region (rhamnogalacturonan I, hairy region, ramified region) of pectins	AG II anticomplementary, anticomplementary activity and intestinal immune system-modulating activity	Berries of <i>Viscum album</i> , the roots of <i>Urtica dioica</i> , the leaves of <i>Panax ginseng</i> , the roots of <i>Angelica acutiloba</i>
Pectic Acid, Pectins	Linear (1,4)- $\alpha$ -D-galacturonan regions, and ramified regions (backbone $\alpha$ -(1,4) linked galacturonan, branched with (1,2) rhamnose units)	Anticomplementary activity, mitogenic activity, and immune complex clearance enhancing activity	The leaves of <i>Artem princeps</i> , the roots of <i>A. acutiloba</i> , the roots of <i>B. falcatum</i> , the leaves of <i>P. ginseng</i> , the roots of <i>Glycyrrhiza uralensis</i> , the dried aerial parts of <i>Achyrocline</i>
Rhamnogalacturonan I (RG-I)	Backbone long segments of $\alpha$ (1→4) linked galacturonan, interspersed with (1→2) linked rhamnose units,	a modulator of the activity seen for the total polymer	<i>A. acutiloba</i> , <i>B. falcatum</i> and <i>P. major</i>
Rhamnogalacturonan II (RG-II)	A rhamnogalacturonan core that often contains KDO, apiosem 2-O-methyl fucose and other rare sugars	IL-6, NGF enhancing properties	<i>B. falcatum</i> and <i>P. ginseng</i>

Grifon-D(from *Grifola frondosa*), PSK (polysaccharide-K, commercially sold as Krestin), PSP(polysaccharopeptide, from *Trametes versicolor*) 등이 알려져 있고 starch, cellulose 같은  $\alpha$ -glucan류의 경우에는 구조적 유사성에도 불구하고  $\beta$ -glucan과 같은 항종양 활성이 없는 것으로 알려져 있다.  $\beta$ -glucan의 기능성에 영향을 미치는 구조적 차이는  $\beta$ -glucan의 소스와 추출방법에 따라서도 차이를 나타내며 기본구조, 용해성, 분지도(degree of branching, DB), 분자량, 수용액 중의 구조 및 전하 차이 등도 기능성에 영향을 미치는 주요 인자로 알려져 있다. 일반적으로  $\beta$ -glucan의 DB는 0.2~0.33, 분자량은 100~200 kDa이며 triple-helix 구조를 가진 것으로 알려져 있고 특히 schizophyllan과 lentinan이 지닌 triple-helix 구조의 경우 기능성에 중요한 영향을 미칠 것으로 생각되고 있다.

다당과 단백질 또는 펩타이드 복합체인 proteoglycans 역시 높은 항종양 활성을 가진 것으로 알려

져 있으며 항종양기능과 관련한 임상연구 등 많은 연구가 수행된 예로는 PSP와 PSK가 있다. 많은 연구자들은 이들 proteoglycans의 경우 다당에 결합된 단백질 또는 펩타이드가 기능성에 중요한 영향을 미칠 것으로 생각하고 있으나 아직까지 정확한 기능에 대해서는 거의 알려져 있지 않다.

식물체 세포벽 성분 중의 하나인 pectin polysaccharides의 경우 galacturonans, homogalacturonan, substituted galacturonans 및 rhamnogalacturonan-I, II(RG I, II) 등이 알려져 있으며 이들은  $\alpha$ -(1, 4)-linked galacturonic acid을 기본 구조로 가지고 있다. 대부분의 pectin polysaccharides은 항보체활성, 유사분열 증진 및 대식세포 활성화 등을 통해 높은 면역력 증진 활성을 나타내는 것으로 알려져 있다.

앞서 살펴본 다양한 다당체의 기능과 관련하여 이들의 생체 내 수용체에 대한 연구 또한 많이 수행되어 왔으며 다당체들 간의 면역조절 활성 차이는

**Table 3.** Fungal polysaccharides based on their source and structure

Polysaccharide type	Polysaccharide component	Bioactivities	Typical PS or its source
$\beta$ -glucans and its derivatives	$\beta$ -glucans, hetero- $\beta$ -glucans, heteroglycans, $\alpha$ -mannan $\alpha$ -manno- $\beta$ -glucan complexes	Anti-tumor and immunomodulatory	Lentinan, <i>Grifola umbellata</i> PS, <i>Tremella fuciformis</i> PS, Shyphophyllan, <i>Ganoderma tsugae</i> PS, <i>Pyconoporus cinnabarius</i> PS
Glycoprotein, or glycopeptides (polysaccharide-protein/peptide complexes)	A protein or a smaller chain of amino acids core surrounded by numerous glucan chains	Anti-tumor and immunomodulatory	PSP, PSK, <i>Ganoderma lucidum</i> PS, <i>Cordyceps militaris</i> PS
Proteoglycans	A core protein with one or more covalently attached glycosaminoglycan chain(s)	Anti-tumor and immunomodulatory	<i>Trametes robiniophila</i> PS

면역세포의 표면에 존재하는 수용체 차이 또는 다른 요소들에 의한 차이일 것으로 생각되고 있다. 하지만 대부분의 다당체는 그 구조적 특성 및 작용 기전에 대한 연구결과 부족으로 비특이적 활성화 물질로 알려져 있어 향후 이러한 다당의 구조적 특성 및 활성화 부위 구명, 기전 연구 등을 통해 구조와 기능성과의 상관관계에 대한 연구는 지속적으로 수행되어야 할 것으로 생각된다.

## 다당체가 면역기관에 미치는 영향

일반적으로 면역기관이라 함은 골수, 흉선 및 체내 점액낭과 같은 중심 면역기관과 비장, 림프양조직 등과 같은 말단 면역기관으로 나눌 수 있다. 골수는 조혈줄기세포(hematopoietic stem cell)의 성장, 분화 및 발생이 이루어지는 곳으로 다양한 면역 전구세포를 제공한다. 흉선은 주로 T-cell의 분화와 성숙이 유도되며 세포매개 면역에 영향을 미친다. 비장은 신체 중에 존재하는 가장 큰 면역기관으로 많은 수의 림프구를 생성시킬 수 있으며 특히 항체의 분비와 체액성 면역에 관여하는 B-cell의 생성에 중요한 영향을 미친다. 따라서 이들 면역기관의 크기와 전체적인 상태는 면역기능을 평가하는 1차적인 지표로 활용되기도 한다.

많은 천연소재 유래 다당체의 경우 동물모델을 이용한 연구에서 손상된 면역기관의 정상화를 유도하고 면역기관의 전체 중량을 정상 상태로 증가시키는 등 면역기능에 중요한 역할을 수행하는 것으로 보고되고 있다(Table 4). 그 일례를 살펴보면 당귀(*Angelica sinensis*)로부터 추출된 다당체의 경우 cyclophosphamide에 의해 유도된 비장의 위축

에 대해 길항적인 작용을 하며 정상 쥐의 비장 중량을 증가시키고 마우스 비장세포의 증식을 촉진시키지만 정상 쥐 또는 면역저하 쥐 모두에서 흉선에는 거의 영향을 미치지 않는 것으로 보고되었다. 또한 정상 쥐와 면역저하 쥐에서 carbon clearance rate는 증가시키는 반면, hemolysin serum IgG와 IgM의 생성에는 강한 억제 효능을 가지고 있는 것으로 보고되었다. 이상의 모든 연구결과는 당귀 유래 다당체가 정상 또는 면역저하 쥐에서 면역기관을 통한 비특이적인 면역활성을 증진시키는 반면 B-cell 활성화와 체액성 면역기능은 일부 억제시킴을 나타내는 결과로 판단되었다.

## 면역세포에 미치는 영향

면역세포(immune cells)는 면역기능에 중요한 기능을 수행한다. 면역세포인 단핵구, 대식세포, NK cells, 수지상세포, T 림프구, B 림프구 등은 항원의 인식, 항원의 자극 수용, 면역세포 활성화 등을 거쳐 내재면역 및 적응면역시스템에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다(Fig. 2).

## 대식세포(Macrophage)에 미치는 영향

대식세포는 체내 면역시스템에서 일종의 방어와 조절을 담당하는 면역세포로 비특이적 면역반응으로 외부로부터 들어온 병원체와 암세포 등을 직접적으로 제거하는 기능을 수행한다. 또한 대식세포는 중요한 antigen-presenting cells(APCs)로서 IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN 등과 같은 다양한 종류의 사이토카인, ROS, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NO 등을 분비하여 특이면역시스템을

**Table 4.** The effects of polysaccharides on immune organs

PS	PS features	Object and routes of administration	Immune effects
<i>Angelica sinensis</i> PS (ASPS)	Water-soluble crude PS	Normal, Hydrocortisone treated BALB/c mice, i.p. 10 - 100 mg/kg	Normal mice: ↑SI and TI, Hy mice: Antagonistic inhibition, ↑SI
Radix Astragali PS(RAPS)	Purified PS (glucose, rhamnose, arabinose)	D-galactose induced aging mice, i.p	10 - 100 mg/kg: ↑SI and TI
<i>Aloe barbadensis</i> PS	Crude PS, contents: 80%	Mice, i.g. 7days	↑Thymus and spleen growth, dose-effect
<i>Adenophora verticillata</i> PS	Purified PS	<sup>60</sup> Co γ-ray radiation-injured mice, i.p	↑SI and TI, superoxide dismutase, glutathione peroxidase activity
<i>Litchi chinensis</i> PS	Purified PS	Mice and cyclophosphamide suppressed mice, i.p. 50mg/(kg/day) x 10 days	↑T-lymphocytes and liver and spleen weight, resist cyclophosphamide decreased organ weight
<i>Fructus ligustri lucidi</i> PS	crude PS, contents: 87.6%	D-galactose induced aging mice, i.g.	Inhibit SI and TI decline, dose-effect relationship
Epimedii PS	Crude PS, contents: 40%	Chicks, Newcastle disease (ND) vaccines adjuvant	↑Antibody, SI, no effect BI
Radix <i>Isatidis</i> PS	Crude PS, contents: 56%	1 day Roman Chicken, i.p. combined with ND-IB	↑SI TI BI, Newcastle disease vaccine effect
Tea PS	Crude PS, 32%	AA broiler, 0.2%, 0.4% in potable water	↑Thymus growth
<i>Salvia miltiorrhiza</i> PS (SMPS)	Crude PS	Male Kunming strain mice, injected via the tail vein	↑Liver index, spleen index and thymus index, reduced the serum levels of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, NO, and restored liver homogenate contents of TNF-α and IL-1β
Radix Astragali PS, lintinan, their compounds	CHM PS	healthy Roman chicks, Newcastle disease vaccines adjuvant, i.m 200 mg/kg	↑Spleen weight, bursa weight
Grifolan	β-Glucan	Mice, i.p. 180, 120 mg/kg	↑Phagotrophy by macrophages, immune organs
Polysaccharide L-II	2.03 x 10 <sup>5</sup> Da, glucopyranose, from <i>Lentinus edodes</i>	Female Kunming mice, S 180 mice, i.p., 1, 5 and 10 mg/kg body weight for 10 days	↑Spleen and thymus weight, delayed-type hypersensitivity; decrease in tumor formation

활성화시키는 역할을 수행한다. 다양한 천연물 유래 다당체들의 경우 *in vivo* 또는 *in vitro* 연구결과에서 대식세포의 구조와 형태에 영향을 미치거나 대식세포 증식, 대식세포의 탐식능과 세포독성의 증가, NO와 같은 사이토카인의 생성 촉진 등을 통해 면역시스템을 활성화시키는 것으로 보고되었다 (Table 5).

일례로 노간주나무(*Juniperus scopulorum*)의 경우 J-I, J-II, J-III, J-IV와 J-V 등 5종의 가용성 다당체 분획들이 분리되었는데 이중 J-I, J-II과 J-III의 경우 현저한 대식세포의 기능 증진을 나타내거나 복막 대식세포의 NO 생성능 증진, proinflammatory factor인 TNF-a, IL-6, IL-1, monocyte chemoattractant protein(MCP)의 생성능 증진 anti-inflammatory factor인 IL-10의 생성 증진 등에 영향

을 미치는 것으로 보고되었으며 궁극적으로 pro-inflammatory, anti/inflammatory cytokine의 발현을 조절하여 생체 내 균형을 유지하는 데에도 큰 역할을 수행하는 것으로 보고되었다.

대식세포의 세포독성 활성화는 대식세포 표면에 존재하는 Fc receptor(FcR)의 발현과 밀접한 관련이 있는데 시호(*Bupleurum*) 유래 다당체인 Bupleuran 2IIb의 경우 대식세포의 FcR의 발현을 농도 의존적으로 증가시키는 것으로 보고되었으며, FcγR I, FcγR II 및 FcγR III mRNA의 발현을 증가시켜 mononuclear phagocytic system을 활성화시키는 것으로도 보고되었다. 전체적으로 일부 다른 연구결과도 보고되고 있지만 대부분의 생약재 유래 다당체의 경우 대식세포를 활성화시키는 것으로 보고되고 있다.

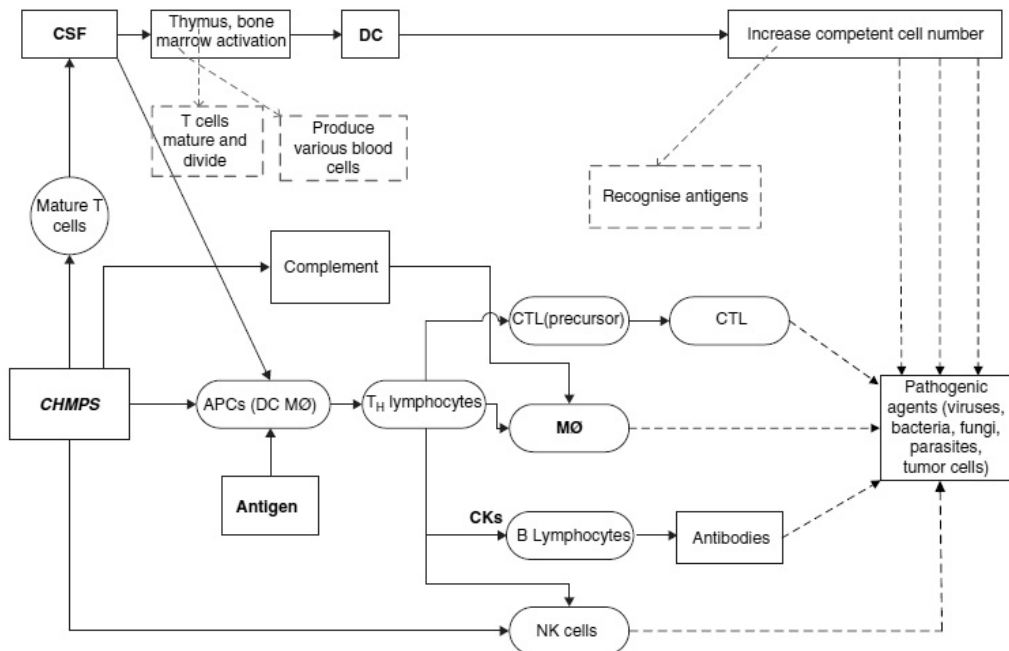


Fig. 2. The effects of plant and fungal polysaccharides on immune cells(Modified from Wasser, Weis 1999)



**Table 5.** The effects of polysaccharides on macrophages

PS	PS features	Administration objects and routes	Immune effects
<i>Juniperus scopolorum</i> PS	Purified PS, Arabinogalactan (200 – 600 kDa), JI–JIII	Macrophage J774, A1 and Murine peritoneal macrophages	↑NO, Time–and dose–dependent
<i>Bupleurum falcatum</i> L. (Apiaceae) PS	Bupleuran2 IIb (pectic PS)	Murine peritoneal macrophages	↑Fc receptor expression
<i>Curcuma zedoaria</i> (Zingiberaceae) PS	CZ–1–III, acid PS	Murine peritoneal macrophages; murine RAW 264,7 macrophages	↑reactive oxygen species (ROS), NO and TNF–α
<i>Angelica sinensis</i> PS	Neutral PS	BALB/ mice, murine peritoneal macrophages	↑NO, TNF–α, ROS, lysozyme
<i>Tripterygium wilfordii</i> (Celastraceae) PS	Purified PS, Mr 22 kDa	Human THP–1 macrophages	↓LPS stimulatory effects on TNF–α and adhesion molecule expression
<i>Dioscorea batatas</i> (Dioscoreaceae) PS	Mucopolysaccharide	Murine peritoneal macrophages	↑Myeloperoxidase activity, POS, NO, TNF–α and cytotoxicity
<i>Perilla frutescens</i> var. <i>crispa</i> (Lamiaceae) PS	Purified PS, PFB–1 – 0	Murine peritoneal macrophages	↑phagocytosis, NO, and TNF–α; ↑GM–CSF and IL–6 (oral)
<i>Acanthopanax scentocous</i> (Araliaceae) PS	Purified PS, Mw 870 kDa.	Murine peritoneal macrophages	↑NO, IL–1β, IL–6 and TNF–α
<i>Portulaca oleracea</i> crude PS	Crude PS, content 85%	C57BL/6 mice, Murine peritoneal macrophages, <i>in vitro</i>	↑NO, IL–1
<i>Paecilomyces tenuipes</i> (Peck) Sason PS	water–solution neutral PS, $2.04 \times 10^4$ Da	ICR mice, Murine peritoneal macrophages, <i>in vitro</i>	↑NO, iNOS mRNA expression
<i>Ganoderma lucidum</i> (Leyss, Ex Fr) Karst PS	β–Glucan	BALB/ mice; murine peritoneal macrophages, <i>In vitro</i>	↑cAMP, activate phagocytic, dose–dependent ↑ PKA, PKC activity
<i>Coriolus versicolor</i> (Polysaccharide) PS	Krestin, PSK (protein–bound PS)	Murine peritoneal macrophages	↑NO, glutathione peroxidase and superoxide dismutase activity (i.p.)
<i>Schizophyllum commune</i> PS	β–Glucan	<i>In vivo</i> , <i>in vitro</i> murine peritoneal macrophages, ICR mice	↑NO, iNOS mRNA expression
<i>Lentinus edodes</i> (Lentinaceae) PS	β–(1/3)–D–glucan	Murine C4 M macrophages, human monocytes	↑NO, ROS, TNF–α, IL–1, phagocytosis and cytotoxicity
<i>Cordyceps sinensis</i> (Clavicipitaceae) PS	Purified PS	Human U937 macrophages	↑Macrophages differentiation

## lymphocytes에 미치는 영향

림프구(lymphocytes)는 체내 면역시스템의 주요 단위이며 면역반응에서 중요한 역할을 수행한다. 림프구는 크게 T, B, NK, K, LAK cells 등으로 나눌 수 있으며 이들 가운데 T와 B lymphocytes의 경우 특이항원의 자극을 수용하여 특이면역반응을 일으키며 각각 세포성과 체액성 면역에 관여하는 것으로 알려져 있다(Table 6).

### T 림프구에 미치는 영향

T 림프구(lymphocyte)는  $T_H$  cell과 cytotoxic T (TC) cell들이 해당된다.  $T_H$  cell의 경우 B-cell과 반응하여 이들의 분열, 분화를 돕는 역할을 수행하고 항체를 만들거나 mononuclear phagocyte와 반응하여 외부에서 유입된 병원체를 파괴시키는 역할을 수행한다.  $T_H$  cells의 경우 수용성 cytokine들을 분비하거나 직접적으로 세포간의 결합을 통해 기능을 수행한다. 반면 TC cells의 경우 외부 병원체에 감염된 자체세포를 공격하고  $CD4^+$  세포들은 B와 T 세포들 및 자연면역반응에 관련한 세포들의 활성화에 중요한 역할을 수행하는 많은 사이토카인들을 분비하는 것으로 알려져 있다. 이들이 분비하는 사이토카인의 종류에 따라 이들  $CD4^+$ 은  $T_H$  types 0, 1, 2, 3으로 분류할 수 있으며 이들 중  $T_H1$  cells의 경우 IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$ 의 분비를 통해 세포성 면역을 유도하고  $T_H2$  cell은 IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 등의 사이토카인 분비를 통해 체액성 면역반응을 활성화시킨다.

천연소재 유래 다당체가 림프구에 미치는 영향에 관한 연구결과들을 살펴보면 다당체는 T 림프구

의 증식 및 변형 촉진, cytotoxic T lymphocyte (CTL) 생성 촉진 및 치사율 증진,  $T_H1$ 과  $T_H2$ 의 균형, T cell subset들에 대해 영향을 미쳐 delayed-type hypersensitivity(DTH) 반응증가 등을 통해 세포매개 면역반응을 조절한다.

일부 생약재 유래 다당체의 경우  $T_H1$ 의 면역반응을 유도하는 것으로 보고되고 있는데 우슬(*Achyranthes bidentata*) 유래 다당체를 이용한 *In vitro* 연구에서 다당체는 human T cell에 작용하여 IFN- $\gamma$ 의 분비를 시간과 농도 의존적으로 증가시키지만 IL-4의 분비는 억제하는 것으로 보고되었다. 이러한 연구결과는 우슬 유래 다당체가  $T_H2$ 가 아닌  $T_H1$  경로에 작용함을 나타내는 결과로 판단되었다. 또한 인도 열대지방에서 자생하는 생약재 중의 하나인 티노스포라(*Tinospora cordifolia*)로부터 분리한 다당체인 RR1의 경우 곰팡이 세포벽 성분인  $\beta$ -glucan과 구조가 유사한  $\alpha$ -D-glucan의 구조를 기본 골격으로 하는 다당체로 생체면역반응에 영향을 미쳐 T cell의 증식을 촉진하고 IL-1, IL-12, IL-18 및 IFN- $\gamma$ 의 합성을 촉진시켜  $T_H1$  경로를 활성화시키는 것으로 보고되었다. 반면 RR1의 경우 IL-10의 분비를 감소시켜  $T_H2$  pathway를 억제시키는 것으로 보고되었다.

### B 림프구 및 항체 생성에 미치는 영향

B 림프구(lymphocyte)의 경우 항원 자극에 반응하여 체액성 면역을 조절하는 특이 항체를 생성시키는 역할을 수행한다. 천연소재 유래 다당체가 B 림프구의 활성화에 미치는 구명한 연구결과에서 다당체는 B 림프구의 증식을 촉진하고 IL-2 등의 cytokine과 IgG, IgM의 생성을 촉진시키는 역할을

**Table 6.** The effects of polysaccharides on lymphocytes

PS	PS features	Administration objects and routes	Immune effects
<i>Potentilla anserine</i> PS	Purified PS, (D-rhamnose, D-arabinose, D-glucose and D-galactose)	<i>In vitro</i> , <i>in vivo</i> , mice	↑Lymphocyte proliferation, joint with PHA or ConA, dose-dependent, IL-10 and IFN-γ in serum in immunosuppressed mice
<i>Tinospora cordifolia</i> PS	α-D-glucan, RR1, Mw 550 kDa	Normal lymphocytes, human leukemic cells, <i>in vitro</i>	↑T-cells(102%), and B-cells(39%) at 100 μg/ml concentration
Lentinan (LNT)	β-(1,3)-glucan	T-lymphocyte <i>in vivo</i> , and <i>in vitro</i>	↑CTL cytotoxicity, TH, delayed-type hypersensitivity
<i>Ganoderma lucidum</i> PS	β-glucan	T-lymphocyte <i>in vivo</i>	↑T-lymphocyte proliferation, IL-2, changed T cell subsets counts
Ganoderma Mycelium Alkaline Extraction	Crude alkaline PS	i.g 10 days, T lymphocytes	<i>in vitro</i> : ↑lymphocyte proliferation, two-ways; <i>in vivo</i> : ↑lymphocyte proliferation, CD4 <sup>+</sup> T, ↑CD4 <sup>+</sup> T/CD8 <sup>+</sup> ratio
Maitake D-fraction	β-glucan	Spleen cells, lymph node cells	↑T <sub>H</sub> cell, IFN-γ, IL-12 p70, and IL-18; ↓B-cell, IL-4
Protein-bound polysaccharide-K(PSK)	From the basidiomycete <i>Coriolus versicolor</i> , 100 kDa	human B-cell line BALL-1	↑B-cells effect and enhance IgM production in the human B-cell line BALL-1. Active T & B-cell
<i>Acanthopanax senticosus</i> PS	Purified PS, Mw 870 kDa	C3H/HeN mice B-lymphocyte	↑B-cell proliferation, IgM antibody, IgM antibody, membrane receptors CD19, CD79b, TLR2 and TLR4 in B-cells
<i>Achyranthes bidentata</i> PS	Composition:fructose and glucose, Mr 1360	Aged mice T lymphocytes, <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i>	<i>in vitro</i> : ↑T cell proliferation, IL-2; <i>in vivo</i> : ↑TNF-β, TNF-α, NO, NOS, ↓sIL-2R
<i>Glycyrrhiza radix</i> PS	Composition:glucose, galactose and arabinose	Mice B lymphocytes, <i>in vitro</i>	↑Lymphocyte proliferation, IgM, IgG, dose-dependent
<i>Angelica sinensis</i> PS AP-3	Mr 50,000, composition: glucose, arabinose, glucuronic acid	BALB/s mice, C57BL/6mice, T-lymphocytes	↑CD4 <sup>+</sup> Tcell ratio; ↑T cell proliferation, ↓B-cell proliferation

하는 것으로 보고되고 있다.

일례로 영지버섯(*Ganoderma lucidum*) 열매부에서 추출한 proteoglycan인 GLIS의 경우 B-cell stimulating factor로 작용하는 것으로 보고되었다. GLIS의 경우 B 림프구의 활성화, 증식 및 분화를 촉진하고 immunoglobulin의 생성을 촉진하는 것으로 보고되었으며 커진 B 림프구들은 CD71과 CD25를 세포표면에 발현시키고 immunoglobulin의 분비를 증가시키는 것으로 보고되었다. 또한 GLIS은 쥐 비장 중의 림프구들을 활성화시켜 B-cell의 비율을 3~4배 정도 증가시키는 것으로 보고되었다.

#### Lympholeukocyte(NK, LAK)에 미치는 영향

생체 내재면역시스템에서 주요조직적합 항원(Major Histocompatibility Complex Antigen, MHC)의 영향을 받지 않고 활성화된 NK cell은 외부 유입 박테리아, 바이러스, 종양세포 등과 같은 병원체를 공격하여 파괴시키는 것으로 알려져 있으며 종양세포 또는 감염된 세포표면의 변화를 인식함으로써 작용한다. NK cell의 자연적인 면역반응은 크게 항원체에 직접 작용하는 세포독성과 IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , GM-CSF 등과 같은 여러 사이토카인들의 생성을 통해 이루어진다. 또한 감염되었거나 활성화된 수지상세포와 대식세포는 IFN- $\alpha/\beta$ , IL-12, IL-15, IL-18 등과 같은 사이토카인의 분비를 촉진시키고 이들은 다시 NK cell을 자극하여 IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  및 GM-CSF와 같은 다른 사이토카인들과  $\gamma$ -interferon(mig)과 대식세포 protein 1a에 의해 유도되는 ATAC/lymphotactin, monokine 등과 같은 케모카인(chemokine)들의 생성을 촉진시킨다.

천연소재로부터 유래한 많은 다당체들은 NK cell

및 LAK cell을 활성화시킴으로써 면역활성을 나타내는 것으로 보고되고 있다(Table 7). 그 일례로 동충하초(maitake mushroom, *Grifola frondosa*)로부터 분리된 다당체 분획인 D-fraction의 경우 실험동물을 이용한 연구에서 NK-sensitive YAC-1 cells에 대한 강한 세포독성을 나타내고 NK cell의 CD223와 CD86의 발현을 촉진시킨다는 연구결과가 보고되었으며 또한 D-fraction은 NK cell의 IL-12 수용체의 발현을 증가시켜 비장세포 배양액이나 전체 혈액 중의 IL-12 함량을 증가시키는 것으로 보고되었다. 또한 장기간에 걸친 D-fraction의 투여는 비장세포로부터 분비되는 TNF- $\alpha$ 와 IFN-g의 양을 증가시켜 종양의 성장을 억제하고 NK cell의 TNF- $\alpha$  발현을 현저히 증가시키는 것으로 보고되었다.

Lymphokine-activated cell의 일종인 LAK cell의 경우 비교적 광범위한 항종양 효과를 나타내는 것으로 알려져 있어 최근 암환자들을 대상으로 한 LAK/IL-2 therapy가 이용되고 있다. 그러나 IL-2의 고농도 투여는 일부 부작용을 나타내기도 하는데 최근 연구에서 천연소재 유래 다당체가 LAK cell을 현저히 활성화시키면서도 IL-2 함량을 낮춘다는 연구결과가 보고된 바 있다. Lentinan의 경우 종양세포를 가진 쥐의 비장세포에서 LAK 활성을 현저히 증가시키고 IL-2 유도 LAK cell의 세포독성을 현저히 개선하는 것으로 보고되었고 황기(*Astragalus*) 다당체(APS), 오가피(*Acanthopanax*) 다당체(PAS), 및 구기자(*Lycium barbarum*) 다당체(LBP) 등도 비장세포의 증식을 현저히 증가시키며 LAK의 활성을 20~120%까지 증가, IL-2의 소비는 50~75% 감소시켜 이들 3종의 다당체는 LAK/IL-2 therapy에 적용 가능성이 높은 것으로 보고되었다.

수지상세포 면역에 미치는 영향

수지상세포(dendritic cell, DC)은 T<sub>H</sub>와 T<sub>C</sub>의 1차 면역반응을 유도할 수 있는 세포로 내재면역 방어 체계에서 매우 중요한 역할을 수행한다. 미성숙된

수지상세포는 매우 강한 이동성을 나타내며, 성숙된 수지상세포는 T cell을 효과적으로 활성화시키는 것으로 알려져 있다. 수지상세포는 세포 표면에 발현된 MHC-peptide 복합체에 해당하는 항원을 탐식할 수 있으며 T cells, CD8<sup>+</sup> CTL(MHC-I com-

Table 7. The effects of polysaccharides on NK and LAK cell

PS	PS feature	Administration objects and routes	Immune effects
<i>Tinospora cordifolia</i> PS	α-D-glucan, RR1, Mw > 550 kDa	Normal lymphocytes, human leukemic cells, <i>in vitro</i>	↑NK count 3-fold
<i>Actinidia eriantha</i> PS	Purified PS(rhamnose, fucose, arabinose, xylose, mannose, glucose, galactose)	Six-week-old female ICR mice, oral	↑Killing activities of NK cells from splenocytes
<i>Glinus oppositifolius</i> PS (GOA1)	Pectic PS, arabinogalactans	Mice i.p.	GOA1 induced proliferation of B-cells and the secretion of IL-1β by macrophages, increased mRNA for IFN-γ in NK cells
<i>Actinidia eriantha</i> PS	AEP, AEP1-4 (fucose, arabinose, xylose, mannose, glucose, galactose)	ICR mice, i.p. S180 and hepatoma H22, k562 cell	inhibits the growth of mouse transplantable tumor, ↑NK cell and CTL activity
<i>Pyracantha fortuneana</i> PS	Water-soluble polysaccharide PP-A3	Mice, <i>in vitro</i>	↑Thymus and spleen indices, splenocyte proliferation, NK activity, CD4 T cell numbers, CD4 <sup>+</sup> .CD8 <sup>+</sup> ratios. IL-2, glutathione peroxidase, superoxide dismutase, ↓IL-6, TNF-α, malondialdehyde in splenocytes
<i>Radix astragalus</i> PS	Crude PS	NK cells in chick peripheral blood; i.p., oral	↑NK reactivity, i.p. better
Lentinan	β-D-glucan	i.p., healthy mice, lung cancer mice	reduced mice splenocytes LAK activity; ↑IL-2 induced LAK cytotoxicity
<i>Ganoderma lucidum</i> PS	β-D-glucan	LAK cells in human umbilical cord blood	↑rIL-2 induced LAK activity, joint with rIL-2, ↑IL-2 receptor express
Astragalus PS(APS), <i>Acanthopanax enticosl</i> PS(ASP), <i>Lycium barbarum</i> PS(LBP)	Purified PS	5~10 μg/kg i.p. C57BL/6 mice, IL-2 induced LAK	LAK cell APS: ↑70~120% ASP: 20~90%, LBP: 26~80%

plex에 의해 활성화됨), CD4<sup>+</sup> TH cells(MHC-II에 의해 활성화됨) 등을 활성화 시킨다. 많은 천연소재 유래 다당체들은 수지상세포 전구체의 수를 증가시키고 세포분화와 성숙을 촉진시키며 수지상세포 표면 분자들의 발현 증가, 사이토카인 분비 촉진

등을 통하여 생체면역 기능을 증진시키는 역할을 수행하는 것으로 보고되고 있다(Table 8).

구름버섯(*Coriolus versicolor*) 균사체로부터 분리된 단백질 결합 다당체 K(PSK)의 경우 CD14-positive mononuclear cell로부터 유도된 수지상세포

**Table 8.** The effects of polysaccharides on dendritic cell

PS	PS features	Administration objects and routes	Immune effects
<i>Radix astragalus</i> PS	Crude PS, contents > 99%,	Mononuclear cell from leukemia bone marrow granulocyte, <i>in vivo</i>	↑DC transformation, proliferation, CD83, CD80, CD86 express, lymphoproliferative, joint with IL-4 and GM-CSF
<i>Lycium barbarum</i> PS	Crude PS, content 84.32, Mr 31,000	C57BL/6, BALB/c mice. DC from mouse bone marrow, <i>In vivo</i>	↑I- $\alpha$ /I-E, CD11c expression, IL-12, phagocytose, lymphoproliferative, DC maturation
<i>L. barbarum</i> PS	Polysaccharide-protein complex	<i>In vivo, in vitro</i>	↑DC expression of CD40, CD80, CD86 and MHC class II molecules.; downregulated DC uptake of antigen; enhanced DC allostimulatory activity; and induced IL-12 p40 and p70; LBP-treated DCs enhanced T <sub>H</sub> 1 and T <sub>H</sub> 2 responses <i>in vitro</i> and <i>In vitro</i>
Lentinan (LNT)	$\beta$ -D-glucan	Lewis pulmonary carcinoma mice, Oral, LNT $\pm$ cisplatin	↑Lymphocyte transformation, DC count, morphological maturity, ↓tumor cell express
Protein-bound polysaccharide K (PSK)	From the cultured mycelium of <i>Coriolus versicolor</i> (Fr.) Quel	Human peripheral blood monocytes, a negative selection method	↑HLA class II antigen and CD40; the number and expression of CD80-, CD86- and CD83-positive cells; ↓IL-12 production
<i>Ganoderma lucidum</i> PS (GLP) from mycelium or spore	$\beta$ -Glucan, (GLP) from mycelium or spore	Human PBMC <i>In vitro</i>	Indiced human PBMC proliferation and phenotypic and functional maturation of CDs with significantly IL-12 and IL-10 production, Crude spore PS-treated DCs suppress T cell proliferation & IL-10
<i>Ganoderma lucidum</i> polysaccharide (GI-PS)	Polysaccharide peptide MW 584,900	C57BL/6j mice, bone marrow derived DC	↑co-expression of CD11c and I-A/I-E molecules on DC surface, mRNA expression of IL-12 p40 in DC, protein production of IL-12 p40 in culture supernatants; mixed lymphocyte culture induced by mature DC

포의 형태학적, 기능성 성숙을 촉진시키는 것으로 보고되었다. 구기자(*Lycium barbarum*)로부터 분리된 비독성의 다당-단백질 복합체인 LBP 역시 수지상세포의 형태학적, 기능성 성숙을 촉진시켜 강한 면역원성을 나타내는 것으로 보고되었다. LBP는 수지상세포의 CD40, CD80, CD86 및 MHC class II 분자들의 발현을 증가시키고 항원 획득을 저해하며 allostimulatory 활성을 증진시키며 동시에 IL-12 p40과 p70의 생성을 유도하는 것으로 보고되었다. 또한 LBP는 증가된  $T_H1$  반응을 발현시키며, *in vitro*와 *in vivo*에서 LBP가 처리된 수지상세포는  $T_H1$  및  $T_H2$  반응을 증가시켜 생체면역 증진을 위한 다양한 임상 치료 및 수지상세포 기반 백신제조용 보조제로서의 활용가능성도 높은 것으로 보고되었다.

### 적혈구 면역에 미치는 영향

이제까지 알려진 주요 적혈구 면역기능은 적혈구 세포막에 존재하는 C3b 수용체에 의한 immune adhesion에 의한 기능이다. 비록 C3bR, CD58 antigen 같은 보체수용체와 함께 기능을 나타내기는 하지만 적혈구는 circulating immune complex(CIC) 혈액 중에 순환하고 있는 항원-항체 복합체를 제거하고, 식균작용(phagocytosis)을 촉진시키며 보체시스템을 활성화하고 IL-2, IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF 등과 같은 각종 사이토카인의 분비를 촉진시키는 기능을 수행하는 것으로 보고되고 있다.

천연소재 유래 다당체들이 이와 같은 적혈구 면역기능에 미치는 영향을 연구한 연구결과들을 살펴보면 바이러스에 감염된 닭에 황기로부터 추출한 다당체인 APS를 투여할 경우 닭의 적혈구 면역

기능이 현저히 강화됨이 보고된 바 있으며 아가리쿠스 버섯(*Agaricus blazei muril*)에서 분리한 다당체 역시 종양시킨 유발시킨 S180 mouse red cell에서 유사한 활성을 나타내는 것으로 보고되었다(Table 9). 또한 알로에(*Aloe vera* L) 유래 다당체도 S180 마우스의 적혈구 막의 지방유동성에 영향을 미치는 것으로 보고되었는데 알로에 다당체들은 적혈구의 microviscosity의 감소와 세포막의 유동성 증가를 통해 세포막의 구조적 견고함을 개선함으로써 RBC 면역반응을 증진시키는 것으로 보고되었다.

## 면역관련 물질에 미치는 영향

### 사이토카인에 미치는 영향

사이토카인은 염증, 면역, 조혈 등을 조절하는 'biologic response modifier'로 알려져 있다. 사이토카인은 여러 가지 다당소체에 의한 단핵구, 대식세포, 림프구 등의 면역조절 활성 증진뿐만 아니라 이들의 상호작용에 의해서도 유도된다.

사이토카인은 크게 몇 가지로 나누어 볼 수 있는데 예를 들면 IL-1, IL-2, IL-5등과 같은 interleukin(ILs), G-CSF, M-CSF, GM-CSF 등과 같은 colony-stimulating factors(CSF), IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ 와 같은 interferon(IFNs), TNF, MCP와 같은 케모카인(MCP) 및 EGF, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1과 같은 성장인자들이다. 이들 사이토카인은 직·간접적으로 대식세포, 단핵구, T cell, B-cell, NK cell, neutrophil에 작용하여 중요한 생물학적 기능을 수행하는 물질로 알려져 있다. 예를 들어 ITFs의 경우 대식세포 활성화 및 그

들의 탐식능을 촉진시키고 체액성 면역을 조절하며 세포면역과 식균작용을 증가시키는 것으로 알려져 있다. ILs의 경우 B-cell, 대식세포, NK cell 등을 활성화시키는 면역물질로 이들 중 IL-1은 T-cell 활성화를 위한 2차 messenger로, IL-2는 T-cell의 증식, 분화 및 활성화 및 B-cell 분화 등에 관여하는

것으로 알려져 있으며 IL-6는 B-cell에서 다양한 IgG의 분비를 촉진하는 것으로 알려져 있다.

최근 많은 연구들에서 천연소재 유래 다당체들이 림프구의 유전자 발현에 영향을 미쳐 여러 사이토카인들의 발현에 영향을 미친다는 연구결과들이 보고되고 있다(Table 10). 그 일례로 영지버섯(*Gano-*

**Table 9.** The effects of polysaccharides on red blood cell

PS	PS feature	Route and object of administration	Immune effect
<i>Achyranthes bidentata</i> PS	Purified PS	Normal and immunocompromised mice RBC, i.p.	↑ RBC-C3bR, RBC-IC rosette
<i>Opuntia dillenii</i> Haw PS	Crude PS, 47-50%	S180 mice RBC, i.p.	↑ RBC-C3bR
<i>Aloe vera</i> PS	Crude PS	S180 mice RBC, i.p. 0.2 ml/day × 7 days	↑ C3bR RFER, ↓ RFIR, ↓ RBC viscosity, ↑ membrane fluidity
<i>Achyranthes bidentata</i> PS		Mice RBC, i.p.	↑ RBC-C3bR, RBC-IC Rosette
<i>Lycium barbarum</i> PS	Crude PS	Normal Kunming mice RBC	↑ RBC-C3bR, RBC-IC Rosette, ↓ Cy induced RBC immuno suppression
<i>Agaricus blazei</i> PS	Crude PS	Newcastle IV inactivated vaccine freeze-dried seedlings, and Newcastle disease vaccine adjuvats, chicken, lg	↑ lg, RBC Rosette
<i>Auricularia auricular</i> PS	Crude PS	S180 mice RBC	↑ RBC-C3bR
Astragalus polysaccharides	Crude PS	Haline white chickens, i.p.	↑ E-C3bRR, E-ICRR and ERER
PSs from <i>Radix astragali</i> , <i>Ganoderma lucidum</i> , <i>Poria cocos</i> Wolff, <i>Codonopsis pilosula</i> , <i>Angelica sinensis</i> , <i>Trichosanthes Kirilowii</i> Maxim etc. CM	Crude PS	Healty humans and malignant Tumor patient PBC	↑ RBC-C3bR ↓ RBC-IC Rosette



**Table 10.** The effects of polysaccharides on cytokines

PS	PS features	Administration objects and routes	Immune effects
<i>Phytolacca acinosa</i> PS	Aciditic hetero PS (10 kDa)	Mice spleen mice	↑CSF, time-dose-effects, best 100 μg/ml, 5d
<i>Tinospora cordifolia</i> PS	α-D-glucan (RP1) MW > 550 kDa	Normal lymphocytes, human leukemic cells, <i>in vitro</i>	↑(IL)-1β (1080 pg/ml), IL-6 (21, 833 pg/ml), IL-12 p70 (50.19 pg/ml), IL-12 p40 (918, 23 pg/ml), IL-18 (27.47 pg/ml), IFN-γ (90.16 pg/ml), TNF-α (2225 pg/ml) and MCP-1 (2307 pg/ml) at 100 μg/ml concentration, not induce the production of IL-2, IL-4, IL-10, TNF-α, and TNF-β
<i>Potentilla anserine</i> PS	Purified PS	BALB/c mice, cyclophosphamide-treated mice	↑IL-6 in dose-dependent; ↑IFN-γ; ↓cyclophosphamide effects
<i>Dendrobium huoshanense</i> PS	Crude PS, from mulcilage	Murine splenocytes mice	↑IFN-γ, IL-10, IL-6, and IL-10α, as well as hematopoietic growth factors GM-CSF and G-CSF
<i>Tanacetum vulgare</i> PS	Acidic PS fraction (TI-II), (326, 151 Da) (galacturonic acid, galactose, arabinose, rhamnase	J774, A1 murine macrophages; THP-1 human monocytes	TI, TII: ↑macrophages/monocytes-activating activity, enhancing production, of ROS, NO, TNF-α by J774, A1 murine macrophages, and activating NF-κB in THP-1 human monocytes
<i>Aloe vera</i> crude PS	Crude PS	<i>In vitro</i>	↑EGF, TGF-α, TGF-β1, IL-1β, IL-6, IL-8 in dose-dependent, ↑TNF but indistinctively
<i>Aloe barbadensis</i> Mill PS	Purified PS	i.g., 0.2 ml/10 g × 10 days, cyclophosphamide treated mice	↑IL-2 and TNF-α at both mRNA and protein levels in a dose-dependent manner
Lentinan	β-D-glucan	Mice liver, i.p	↑IFN mRNA express
<i>Ganoderma lucidum</i> PS F3	polysaccharide peptide	<i>In vivo</i> , mice	↑IL-1, IL-6, IL-12, TNF-α, IFN-γ, GM-CSF, G-CSF, M-CSF; activated T <sub>H</sub> 1 pathway
<i>Ganoderma lucidum</i> PS	β-D-glucan	<i>In vivo</i> S180 mice	Anti-tumor, INK activity, lymphocyte transformation rate, TNF-α, IL-12 in serum
<i>Tricholoma lobayense</i> PS and lentinan	Polysaccharide-protein complex (PSPC), β-D-glucan	Peritoneal exudate cells and splenocytes	Increases in induction levels in the mRNA of IL-1α, IL-1β, IFN-γ, TNF-α, IFN-γ and M-CSF

*derma lucidum*) 유래 다당체인 GLP의 경우 비장 세포에서 IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-12 p35 및 IL-12 p40의 발현량을 2~6배 정도 증가시키고 대식세포에서도 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , GM-CSF 등의 사이토카인들의 발현량을 2~6배 정도 증가시키는 것으로 보고되었다. 또한 GLP의 주요 활성 분획인 F3의 경우 설치류의 비장에서 염증반응과 관련된 IL-1, IL-6와 TNF- $\alpha$ , 항종양 효능과 관련이 높은 IFN- $\gamma$  및 TNF- $\alpha$ , 조혈작용과 관련이 높은 GM-CSF, G-CSF, M-CSF 등과 같은 각종 주요 사이토카인의 발현을 유도하는 것으로 보고되었다.

뱀딸기류인 Silver weed(*Potentilla anserine*) 유래 다당체 역시 정상 마우스에서 혈중 IL-6 양을 농도 의존적으로 크게 증가시키며 인터페론의 경우 IFN- $\gamma$ 는 증가시키는 반면, TNF- $\alpha$  함량에는 큰 영향을 미치지 않는 것으로 보고되었다. 또한 cyclophosphamide에 의한 면역기능저하에 길항적으로 작용하여 마우스에서 혈중 IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  함량 수준을 증가시켜 생체 면역기능을 증진시키는 것으로 보고되었다. 한편 구름버섯 유래 다당체인 PSK의 경우 마우스 peritoneal filtrate cell(PEC)과 비장 세포에서 유전자 수준의 사이토카인 발현을 유도하여 PEC와 비장세포에서는 M-CSF 유전자를, 비장세포에서는 TNF- $\alpha$  유전자 발현을 증진시키는 것으로 보고되었다. 천연소재 유래 다당체들이 이들 사이토카인에 미치는 영향을 경시적으로 살펴본 연구에서는 앞서 언급한 두 종류의 세포에서 mRNA IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  및 M-CSF의 mRNA의 발현이 증가하고 PEC에서의 IL-1 $\alpha$  유전자 발현이 증가하지만 PEC에서의 사이토카인 발현은 다당체 처리 3시간 후부터, 비장에서의 발현은 6시간 후부터 나타났다 M-CSF, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ 의 유전자 발현은 오랜

시간동안, IL-1 $\alpha$ 와 IFN- $\gamma$ 의 유전자 발현은 상대적으로 짧은 기간 동안 높은 수준을 유지하는 것으로 보고되었다. 이러한 결과들은 천연물 유래 다당체들이 복잡한 사이토카인 면역조절 네트워크에 미치는 영향을 파악하는데 중요한 의미를 지닌 것으로 판단되고 있다.

### 보체시스템에 미치는 영향

외부로부터 유입된 병원체 등 target cell은 정상 혈중에 존재하는 일련의 단백질 복합체인 보체들의 활성화에 의해서도 제거된다. 즉 활성화된 보체 C3a, C3b 등은 생체에서 면역반응을 매개하거나 증진시키는 역할을 수행한다. 항체들과의 반응이 일어나는 곳에서는 chemotactic factor들과 histamine C3a의 분비 후에 상당한 양의 염증과 조직손상이 유발되며 항원-항체 복합체에 결합한 잔여 C3b 성분은 대식세포에 존재하는 C3b 수용체와 결합해 opsonin으로 작용을 하여 증가된 식세포작용을 매개한다. 항체가 바이러스 감염 또는 변형된 세포 표면에 작용하면 보체시스템이 활성화되어 세포용균(cell lysis)을 유도하고 세포막을 공격하는 복합체를 형성하게 되는데 이를 antibody-dependent cellular cytotoxicity(ADCC)라 이른다.

보체시스템의 주요 구성성분은 크게 C1에서 C9로 나눌 수 있으며 각 보체들은 각각의 immune media 효과를 나타내기 위해 활성화 되고 크게 classical pathway, alternative pathway, manna-binding lectin(MBL) terminal pathway의 3가지 경로를 거쳐 작용하는 것으로 알려져 있다. 보체 활성화는 외부로부터 유입된 미생물의 소거, 상처 받았거나 죽은 세포나 조직의 제거, 생체기능의 균형유

지 등을 위한 매우 중요한 인체 면역방어시스템이지만 일부 생체 면역시스템의 비정상적인 활성화로 인한 각종 면역 과민반응 같은 부작용에 영향을 미치기도 하는 것으로 알려져 있다.

천연소재 유래 다당체의 보체시스템에 미치는 영향에 대한 연구결과들을 살펴보면 쑥국과(*Tanacetum vulgare*) 유래 산성 또는 중성 다당체 분획물, 인삼 다당체 및 울금(*Curcuma longa*), 작약(*Paeonia lactiflora*), 감초(*Glycyrrhiza uralensis*), 미숙복숭아, 시호(*Bupleurum*), 속단(*Dipsacus asperoides*), 타임(*Thymus vulgaris*), 대추, 영지버섯(*Ganoderma lucidum*) 등 다양한 생약제와 천연 허브류에서 분리된 다당체들이 항보체 활성화에 관여하는 것으로 보고되고 있다. 보체 단백질에는 다당체의 구조를 인식할 수 있는 특정 부위가 존재하며 다당체의 종류에 따라 활성을 나타내는 경로 역시 다른 것으로 보고되어 있다. 보체 시스템의 활성화는 주로 크게 alternative pathway와 classical pathway에 의해 나타나는데 *Tinospora cordifolia* 유래 다당체의 경우 alternative pathway를 통해 활성화되는 반면, 쌀과 고추, 시호 등 일부 생약제 유래 다당체의 경우 주로 classical pathway를 통해 활성화 되는 것으로 보고되었다. 반면 미숙복숭아, 영지버섯, 대추 유래 다당체들은 이들 경로 모두를 통해 활성화되는 것으로 보고되었다.

## 요 약

기능성 다당체는 자연계에 두루 존재하며 특히 많은 천연소재 유래 다당체의 경우 거의 부작용 없이 광범위한 면역조절 기능을 나타내는 것으로

보고되고 있다. 이들 다당체의 면역증진 기능성은 다양한 경로와 타겟을 대상으로 나타나고 있으며 각 다당체의 기능성 차이는 그들에 구조적 차이에 기인한 것으로 판단되고 있다. BRM의 일종으로 천연소재 유래 다당체는 면역기관이나 T와 B 림프구, 대식세포, NK cell, LAK 세포 및 수지상 세포 등 면역세포의 활성화, 사이토카인 및 항체의 생성, 적혈구의 면역기능에 영향을 미쳐 생체방어 기능, 즉 면역기능을 증진시켜 주는 것으로 보고되었다. 또한 lentinan, PSK, PSP, PUPS 등과 같이 이미 잘 알려진 다당체의 경우, 이들 다당체가 지닌 품질 안정성, 정확한 효능, 낮은 독성 및 부작용 등을 근간으로 다양한 항암치료제의 보조제로서 활용가능성도 높아지고 있다. 반면 다당체를 이용한 기능성 구멍 연구에서는 몇 가지 제한이 있는 것도 사실이다. 첫째로 비교가능한 적절한 기능성 다당체의 비교 표준이 부재하다는 것이며 두 번째로는 대부분의 다당체 관련 연구가 보다 철저한 구조적, 정성적 연구결과 없이 주로 추출물을 이용한 연구로 진행되어 정확한 분자수준에서의 면역조절 기전을 구명하기 어렵다는 점이다. 마지막으로 정확한 기능 구명을 위한 신호전달경로 관련 연구, 수용체 관련연구 및 임상연구 등이 부족하다는 점이다. 따라서 향후 다당체를 이용한 면역력 증진 등 기능성 구멍연구의 활성화를 위해서는 보다 정확한 기능성 다당 분획의 구조분석 및 동정 연구가 수행되어야 할 것이며 이는 분자 수준의 기능성을 이해하는데 주요한 요인이 될 것으로 판단되었다.

● 자료출처 ●

Ming-Hua Jiang, Liang Zhu, Jian-Guo Jiang,  
Immunoregulatory actions of polysaccharides from  
Chinese herbal medicine, Expert Opinion Ther  
Targets, **14**(12), 1367-1402, 2010

**홍 희 도** 농학박사

소 속 : 한국식품연구원 공정기술연구단

전문분야 : 인삼 등 기능성 성분의 분리,  
분석 및 소재화 기술(식품화학)

E-mail : honghd@kfri.re.kr

T E L : 031-780-9285

본 내용은 자료 출처의 원문을 번역 기술한 것입니다.