

천연소재 유래 다당체의 면역조절 기작

Immunoregulatory Mechanism of Polysaccharides from Natural Plant Resources

조장원 | 공정기술연구단

Chang-Won Cho | Processing Technology Research Group

생리활성을 가진 다당체는 자연계에 널리 존재하고 있는데, 천연소재(고등식물 및 식품) 기원의 다당체 대부분은 독성이 낮고, 다른 미생물 유래의 면역조절물질(예: LPS)이나 합성의약품에서 문제가 되는 인체 내 부작용을 발생시키지 않으므로 면역활성, 항암작용의 치료제 개발에 있어 가장 이상적인 후보군 중 하나라 할 수 있다.

천연소재로부터 추출된 다당체는 다양한 생체 내 target에 영향을 미쳐 면역조절 활성을 일으킨다고 알려져 있다. 면역조절경로에 관한 천연소재 유래 다당체의 효과는 주로 면역기관의 기능을 향상시키는 것인데, 다당체는 T 림프구(T lymphocyte), B 림프구(B lymphocyte), 대식세포(macrophage), NK세포(natural killer cell)와 수지상세포(dendritic cell)들과 같은 면역세포를 활성화시켜 cytokine 및 항체 생성을 증진시키고, 보체계(complement system) 활성화 및 적혈구의 면역기능 증진에 영향을 미친다. 천연소재유래 다당체

가 이러한 면역조절을 일으키기 위해서는 세포에 존재하는 표면 수용체와의 결합을 통해 세포 내 신호전달을 유발하는데 다당체들은 다양한 표면 수용체와의 결합을 통해 면역관련 세포 내 신호전달을 일으킨다. 또한 다당체와 결합한 수용체들에 의해 유도되는 신호전달의 경우에도 각 다당체에 따라 다양하게 진행되고 있음이 보고된 바 있는데, 이는 다당체에 의해 유도되는 면역활성이 다당체의 종류 및 구조에 따라 각기 다른 복잡한 경로로 이루어지고 있음을 시사한다. 따라서, 각 다당체에 의해 유도되는 세포 내 신호전달의 정확한 경로에 관련된 연구는 천연소재 유래 다당체가 소유한 의약품 또는 건강기능식품소재로서의 잠재적 유용성을 판단하는데 많은 도움을 줄 것으로 기대되고 있다.

본문에서는 주로 천연 소재로부터 분리된 다당체의 면역조절 기작에 있어서 면역세포 표면수용체와의 관계, 세포신호 전달 경로 및 신경 내분비

면역조절계에 대한 면역효과 등에 대해 살펴보고자 하였다.

천연소재 유래 다당체의 면역조절 기작

천연소재 유래 다당체와 면역세포 표면수용체

특정한 bio-oligosaccharide 단편으로 구성된 다당체는 면역반응을 유도하기 위하여 면역세포 표면에 존재하는 특정한 수용체와 결합할 수 있다. 단백질이나 효소와 같이 다당체는 ‘active site’로 작용할 수 있는 한 개 또는 여러 개의 bio-oligosaccharide 단편을 가지고 있다. 수용체 단백질은 형태인식수용체 (pattern recognition receptor: PRR) 이며 PRR은 대다수의 병원성 미생물을 병원균관련분자형태 (pathogen-associated molecular patterns: PAMPs)로 알려진 보존된 분자구조를 인식함으로써 식별할 수 있다. 형태인

식수용체와 결합한 다당체 ligand는 NF- κ B/Rel 신호전달체계를 통해 면역반응을 활성화시킬 수 있는 면역관련 유전자들의 발현을 유도한다. 생리활성 다당체의 수용체에 관련된 연구들은 주로 다음 다섯 종류의 수용체가 면역조정 활성화에 관련되어 있음을 보고하고 있다(Table 1).

- 1) Dectin-1 (β -glucan 수용체). β -Glucan 수용체는 단핵세포(monocyte), 대식세포(macrophage), 수지상세포(dendritic cell), 호중구(neutrophils), eosinophils, B- 와 T-림프구(lymphocyte)에 일반적으로 발현된다. Dectin-1 은 대식세포 표면에 존재하는 주요 β -Glucan 수용체 이다. Dectin-1은 β -1, 3-D-glucan 과 결합하여 대식세포를 활성화시켜 병원성 미생물을 식별한 후 식균작용을 일으키도록 만들 수 있다.
- 2) Mannose receptor (MR). Ca^{2+} 이 존재할 때 MR은 미생물 표면의 mannosyl/fucosyl 또는 GlcNAc- 결합 ligand와 결합하여, 병원균의 식균작용을 촉진한다. Mannose 수용체는 대식

Table 1. The cell signaling pathway and its related receptors of polysaccharide from natural plant resources

Natural plant resource	PS target or character	Receptor	Combined on the cell-surface and (or) related reaction	Signaling pathway and (or) related action
<i>G. lucidum</i> PS	BALB/C mouse	Ig, TLR-4	B cell	-
<i>G. lucidum</i> PS	BALB/C mouse	TLR4	Macrophages, IL-1 β	-
<i>Ganoderma lucidum</i> F3	-	TLR4	Macrophages, IL-1, IL-6, IL12, IFN- γ , TNF- α , GM-CSF, G-CSF, M-CSF	ERK, c-JNK and p38 to induce IL-1 expression
Reishi-F3	-	TLR4/TLR2	Human peripheral B lymphocyte	ERK, p38 MAPK, JNK, and IKK involved in Ig secretion; Transcription Factor blimp-1
<i>G. lucidum</i> (PS-G)	(1,6)- β -D-glucan	TLR-4	Human monocyte-derived DC	NF- κ B, p38, MAPKs
<i>Ganoderma lucidum</i> PS (EORP)	human & murine J774A.1 macrophages	TLR4	IL-1, macrophages	PTK MAPKs: ERK, JNK, and p38
Lentinan	β -glucan	CR1, CR3 & may with Dectin-1	Monocytes	

Natural plant resource	PS target or character	Receptor	Combined on the cell-surface and (or) related reaction	Signaling pathway and (or) related action
Lentinan	β -glucan	SR	Human monocyte cells	PI3K, Akt kinase, p38 MARK
Exopolysaccharides from liquid culture of <i>Lentinus edodes</i> F- II	protein polysaccharides	Dectin-1, TLR-2, NO	Macrophages	\uparrow ROS/NO production, cytokine expression, morphological changes; NF- κ B, PI3K/Akt, MAPK
<i>Poria cocos sclerotium</i> PS	RAW 264.7 cells	CD14, TLR4, CR3 in mediating NO	Murine macrophages	NO, NF- κ B, p38 kinase pathway
Angelan, from <i>Angelica gigas</i> Nakai	RAW 264.7 cells	CD14, CR3	Murine macrophages	ERK1/2, p38 kinase, NF- κ B
Angelan from <i>Angelica gigas</i> Nakai	Acidic PS, C57BL/6, C3H/HeN mice	TLR4	DC; \uparrow maturation of tlr4 ^{+/+} DC, CD80, CD86, MHC-II; IL-12	ERK, NF- κ B
Radix Angelica PS	Mice RAW 264.7 macrophages	-		PTK, p38, MAPK
Proteoglycan from <i>Pheillus linteus</i>	Proteoglycan	-	\uparrow CD19 ⁺ cells; expression of co-stimulatory molecules, CD80, CD86; murine B lymphocytes	PKC PTK, Ca ²⁺
Acidic PS from <i>Pheillus linteus</i>	Mice peritoneal macrophages	CR3	Macrophages	PTK, PKC, NO
Acidic PS from <i>P. linteus</i>	DC	CR3	Bone marrow-derived myeloid DC	PTK PKC
<i>Platycodon grandiflorum</i>	RAW264.7 macrophages	TLR4	Macrophages; NO, TNF- α	MAPKs (MEK-1/2, SAPK/JNK, p38 MAPK), AP-1
Safflower PS	C3H/HeJ mice	TLR4	TNF- α and NO by peritoneal macrophages	NF- κ B
<i>Acanthopanax koreanum</i>	C3H/HeJ mice	TLR4 (TLR2, TLR4, CR3)	B cells	B cell proliferation and antibody production
<i>Acanthopanax senticosus</i>	C3H/HeJ, C3H/HeN and BDF1 mice	TLRs (TLR2, TLR4)	B cells and macrophages	MAPKs (Erk 1/2, p38 and JNK), NF- κ B
<i>Rheum tangiticum</i> polysaccharide	TNBS-induced colitis in rats	MR	Macrophages	\uparrow IFN- γ , \downarrow IL-4, down-regulation of Th1-polarized immune response
<i>Polyporus umbellatus</i>	C3H/HeN mice	TLR4	Macrophages	NF- κ B; splenocytes and the production of TNF- α IL-1b and NO of peritoneal macrophages
<i>Polyporus</i> polysaccharide	Murine bone-derived DC	TLR4	DC	\uparrow CD-16, IL-12 p40, IL-10, T cell-stimulatory capacity, \downarrow phagocytic ability
Krestin (PSK)	Macrophages (J774A, 1)	TLR4	Murine macrophages	TNF- α , IL-6
<i>Rheum tangiticum</i> PS, <i>Angelica sinensis</i> PS	<i>In vitro</i>	RTP: MR, APS: Not only MR	Peritoneal macrophages	TNF- α , IL-4
Cordlan from <i>Cordyceps militaris</i>	C3H/HeN mice	TLR4	DC	ERK, p38, and JNK, NF- κ B p50/p65
<i>Tricholoma matsutake</i> TmC-2	β -glucans	Dectin-1, TLR-2	Macrophages, monocytes and splenic lymphocytes	NO and TNF- α , phagocytic uptake and ROS; PI3K/Akt, MAPK (ERK, p38)
G1-4A from <i>Tinospora cordifolia</i>	RAW 264.7 macrophages; <i>in vivo</i>	TLR4	B cells, macrophages	ERK, NF- κ B
ZPF1 from yam <i>Dioscorea batatas</i>	β -1, 4-mannan	TLR4	Macrophages	TNF- α , Erk 1/2, JNK 1/2, and p38 MAPK
<i>Paeclomyces tenuipes</i> PS	Mice peritoneal macrophages		\uparrow NO, iNOS mRNA express	NO
Radix astragalus PS	Mice lymphocytes		\uparrow NO, \downarrow cAMP, \uparrow cGMP, \downarrow cAMP/cGMP	NO-cGMP

세포, 수지상세포, 간내피세포, 신장 mesangial 세포, 호흡관 유연 근육과 망막색소세포에 발현된다.

- 3) Complement receptor 3 (CR3, $\alpha M\beta 2$ -integrin, D11b/CD18). 접합분자(adhesion molecule)와 세포막 수용체로서 CR3는 매우 중요한 역할을 한다. CR3는 세포간 접합 분자-1 (intercellular adhesion molecule-1: ICAM-1), CR3 cleavage fragment (iC3b)와 β -glucan 등의 ligand들을 인식할 수 있다. CR3는 두 개의 기능영역을 가지고 있는데 하나는 iC3b 결합부위이고 다른 하나는 lectin-결합부위로 알려져 있는 β -glucan 결합부위이다. CR3는 주로 대식세포, NK 세포와 호중구 세포에 존재하며 β -glucan은 CR3의 lectin-결합부위와 결합할 수 있는데, 이러한 작용은 대식세포, NK세포와 백혈구세포와 같은 면역세포들을 활성화 상태로 만들어 종양 세포를 공격해서 사멸시킬 수 있도록 만들어 준다.
- 4) Toll-like receptors (TLR). 최근에 발견된 TLR은 선천면역계(innate immunity)에서 중요한 역할을 하는 수용체이다. 포유동물의 TLR은 초파리의 Toll 단백질과 인간의 interleukin(IL)-1 수용체 군의 analogue이다. TLR은 다당체를 식별할 수 있을 정도로 polyleucine이 풍부하며, 세포내부의 신호전달 단백질과 관련되어 있는 IL-1 수용체와 유사한 영역을 포함하고 있다. 인체에는 열 가지의 TLR이 있으며 TLR-2와 TLR-4만이 다당체를 인식한다고 보고되었다. TLR2는 스피루리나(Spirulina) 다당체와 결합하여 대식세포를 활성화시켜 IL-1 β 와 tumor necrosis factor(TNF- α)를 분비하도록 유도한다. TLR4는 β -1, 3-glucan 및 LPS와 결합하여 NF-

κB 신호전달체계를 통해 nitric oxide(NO)와 IL-1, TNF- α 등의 cytokine 분비를 촉진한다.

- 5) Scavenger receptors(SR), SR은 다양한 ligand들의 수용체로 endogenous ligand를 인식하여 생물체의 항상성을 유지하며, β -glucan과 fucose와 같은 exogenous ligand를 인식하여 면역작용을 일으킨다. 또한 SR은 대식세포와 수지상세포에 발현되어 대식세포의 활성화와 다양한 중성 단백질분해효소(예: 세포용해 단백질분해효소와 혈액 플라스미노젠 활성화제)의 분비를 유발한다.

최근 많은 천연소재 유래 다당체에 대한 연구가 그들 수용체의 molecular mechanism에 대하여 이루어졌다(Table 1). 영지버섯(*Ganoderma lucidum*)은 BABL/c mouse의 B세포와 대식세포를 활성화시킬 수 있으나 *in vitro* 실험에서 T세포는 활성화시키지 못했다. 그러나 *Ganoderma lucidum* 다당체는 신호전달을 할 수 없도록 TLR4 분자가 변이된 C3H/HeJ주의 비장B세포를 활성화시킬 수 없었다. Anti-mouse TLR4 monoclonal antibody는 *Ganoderma lucidum* 다당체에 의한 BALB/c mouse의 B 세포 증식을 억제하는데, 이것은 *Ganoderma lucidum* 다당체에 의한 B세포 활성화를 위하여 세포막 Ig와 TLR4가 필요하다는 것을 의미한다. 또 다른 연구들은 *Ganoderma lucidum* 다당체가 대식세포 활성화와 인간 단핵세포 유래의 수지상 세포의 활성화를 위하여 TLR4와 결합될 수 있다는 것을 밝혀냈다. *Ganoderma lucidum*으로부터 정제된 A fraction은 대식세포의 TLR4와 결합할 수 있으며, B세포의 TLR4/TLR2를 통해 면역글로불린 생산을 유도한다.

표고버섯(*Lentinus edodes*)로 부터 유래한 β -

glucan인 lentinan은 CR1과 CR3를 통해서 단핵 세포에 결합하는 것으로 보고되었는데, 대식세포의 비 특이 세포독성을 유발하고 cytokine 생산을 유도하며 *in vitro* 실험에서 대체 보체경로를 활성화시켰다. Lentinan은 또한 SR을 통해 림프세포와 결합할 수 있다. *Lentinus edodes* exopolysaccharide 유래의 A fraction II는 dectin-1과 TLR-2를 통하여 대식세포 활성을 조절할 수 있다. 이러한 결과들은 서로 다른 유래 및 구조를 가지고 있는 천연소재 유래 다당체들이 다양한 신호전달체계를 통해 면역을 활성화한다는 것을 보여주고 있다.

천연소재유래 다당체들의 세포신호전달 경로

천연소재유래 다당체들은 면역세포에서 발견되는 여러 가지의 세포막수용체에 작용할 수 있다. 그들은 단독 또는 다른 ligand와 같이 작용할 수 있는데, 다양한 신호전달경로는 다음과 같은 downstream 신호전달 분자들(Ca^{2+} , cAMP, cGMP, NO등의 second messenger와 cytokine 들)에 의해 활성화된다. 이와 같이 활성화된 신호전달경로에 의해 선천적(innate) 면역과 내재적(adaptive) 면역체계가 활성화 될 수 있다. 또한 천연소재유래 다당체들은 옴소닌(spsonic)과 비옴소닌 식균작용을 향상시키며 TNF- α 와 여러 종류의 ILs와 같은 cytokine들의 단계적 분비를 유발한다 (Fig. 1, Table 1).

G protein-매개 신호전달경로

G protein 결합수용체(G Protein-coupled receptor)는 많은 호르몬, 신경전달물질들의 다양한 신호를 전달하는 수용체 군이다. 이들의 신호전

달체계는 호르몬, 신경전달물질이 수용체들에 결합하면 G protein이라는 특별한 단백질을 매개로 하여 다른 효소, 혹은 세포 내 이온채널 등의 활성화를 시작으로 일련의 신호전달 단계를 거치는 것으로 알려져 있다. 활성화된 G protein들은 세포 내 cAMP 농도를 조절하는 adenylyl cyclase(AC)와 함께 protein kinase A(PKA)를 활성화 시켜 다양한 목표 단백질의 인산화를 유발하여 세포대사와 유전자 발현을 조절한다. 또한 phospholipase C(PLC)를 인산화하여 PIP2를 가수분해함으로써 inositol 1,4,5-triphosphate(IP3)와 diacylglycerol(DG)를 생성하는데, IP3는 sarcoplasmic reticulum 또는 endoplasmic reticulum에 저장된 Ca^{2+} 의 방출을 촉진한다. 최근의 연구 결과들은 다당체가 세포 내 cAMP-PKA와 PLC-PIP2-IP3/DG- Ca^{2+} 신호전달 경로에 영향을 미칠 수 있다고 보고하고 있다.

Ganoderma lucidum 다당체의 면역조절 역할과 항 종양 활성을 보고한 연구에서, *Ganoderma lucidum*의 A fraction은 IL-1, IL-6, IL-12, IFN- γ , TNF- α , GM-CSF, G-CSF와 M-CSF의 발현을 활성화 시켰는데, 추가연구를 통하여, *Ganoderma lucidum*의 A fraction이 대식세포의 TLR4수용체와 결합하여 ERK, JNK와 p38을 활성화 시킴으로써 IL-1의 발현을 유발한다는 것이 밝혀졌다. *Ganoderma lucidum*의 A fraction에 의한 IL-1의 발현유발에는 다음과 같은 신호전달 경로가 관여되었을 것으로 예상된다: PTK(Src)/PLCc1/PKC/MEK1/ERK, PTK(Src)/Rac1/PAK/p38, PTK/Rac1/PAK/JNK,

Receptor tyrosine protein kinase (RTPK) 경로

Tyrosine protein kinase(TPK)는 효소 활동을

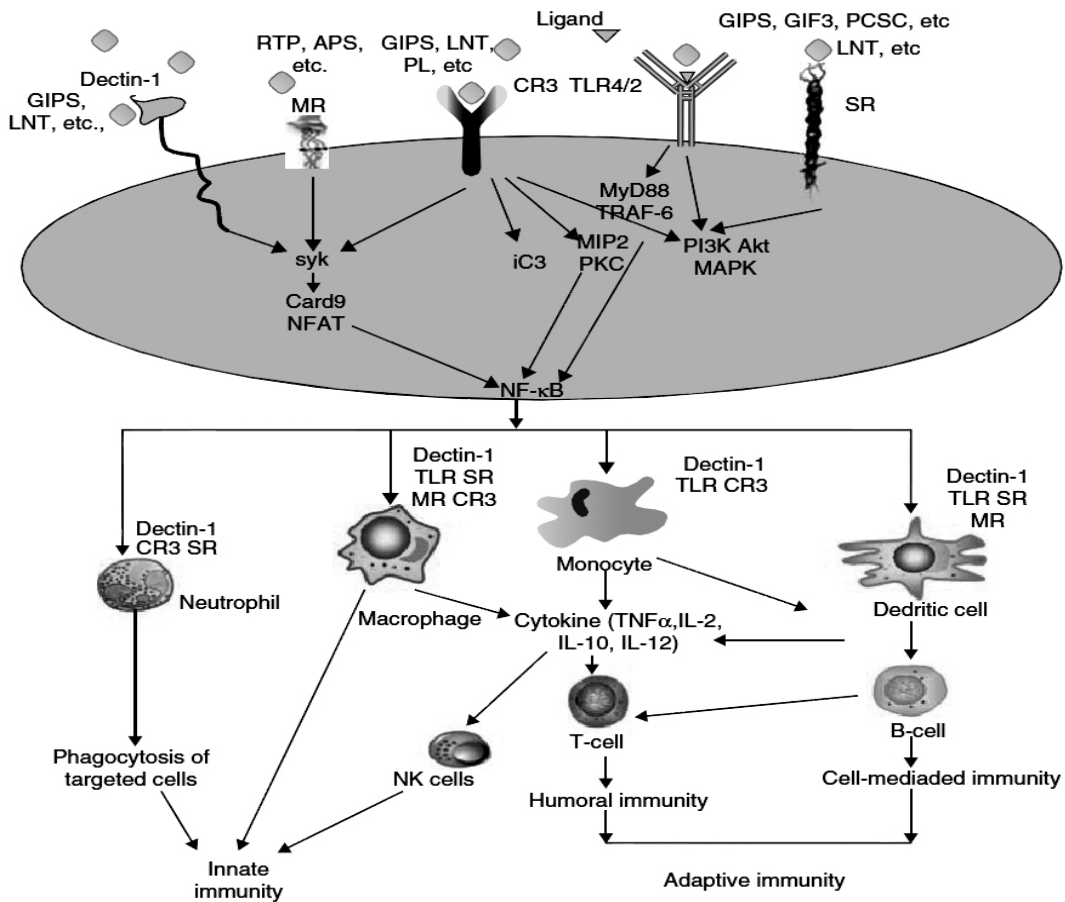


Fig. 1. Immunoregulatory effects of polysaccharides from natural plant resources. PS from natural plant resources can act on a variety of membrane receptors found on the immune cells. It may act singly or in combination with other ligands. Various signaling pathway are activated and their respective simplified downstream signaling molecules are shown. The reactor cells include monocytes, macrophages, dendritic cells, NK cells and neutrophils. Their corresponding surface receptors are listed. The immunoregulatory functions induced by PS from natural plant resources involve both innate and adaptive immune response. PS from natural plant resources also enhance opsonic and non-opsonic phagocytosis and trigger a cascade of release of cytokines, such as TNF and various types of interleukins (ILs). APS: *Angelica sinensis* PS, Card 9: caspase recruitment domain family member 9, CR3: complement receptor 3, GIF3: *Ganoderma lucidum* F3, GIPS: *Ganoderma lucidum* polysaccharides, iC3: immune component 3, LNT: Lentinan, MIP2: macrophage inflammatory protein 2, MR: Mannose receptor, MyD88: myeloid differentiation primary response gene 88, NFAT: nuclear factor and activator of transcription, PCSC: *Poria cocos* sclerotium PS, PL: *Phellinus linteus* polysaccharide, RTP: *Rheum tanguticum* polysaccharide, SR: scavenger receptor, syk: spleen tyrosine kinase, TLR: toll-like receptor, TRAF-6: TNF-receptor-associated factor 6. (Jiang MH *et al.*, Expert Opin. Ther. Targets, **14**(12), 2010)

가진 세포막 수용체이며, 세포 밖의 ligand와 결합 후에 세포 내 활동 영역을 활성화 하여 신호전달을 시작한다. 그것은 MAPK, PKC와 PI3K를 포함한 여러 가지의 신호전달 분자들에 영향을 미친다.

초롱꽃과(Campanulaceae) 다당체는 TLR4와의 결합을 통해서 대식세포를 활성화 시킬 수 있다. AP-1과 마찬가지로 MAPK는 중요한 신호전달 분자이며, TLR4 신호전달 경로에 있어 대식세포 활성화와 염증성 유전자 발현에 관계된다. 도라지(*Platycodon grandiflorum*) 유래 다당체의 AP-1, MAPK 활성화에 대한 연구에서, electrophoretic mobility shift assay(EMSA) 결과는 *Platycodon grandiflorum* 다당체가 AP-1의 DNA 결합을 상당히 증가시켜 NO와 TNF- α 생산을 촉진한다는 것을 밝혔다. 후속 실험은 *Platycodon grandiflorum* 다당체가 세가지 MAPK (ERK 1/2, stress-activated protein kinase(SAPK)/JNK, p38 MAPK)을 활성화 시킨다는 것과, 세가지 kinase 각각의 inhibitor에 의해 대식세포의 활성화가 억제되었다는 것을 보고하였다. 이것은 *Platycodon grandiflorum* 다당체가 MAPK, AP-1 신호경로를 통해서 대식세포를 활성화 시킨다는 것을 보여주는 것이다. 오가피(*Acanthopanax*) 다당체 또한 PG 다당체와 유사하게 RAW 264.7 세포에 있는 ERK 1/2, SAPK/JNK와 p38 MAPK를 활성화 시킬 수 있다. Angelica 다당체는 쥐 유래의 대식세포 RAW 264.7에 존재하는 PTK와 p38 MAPK를 활성화 시켜 iNOS 발현을 증가시켰다. 상황버섯(*Phellinus igniarius*)에서 추출된 산성다당체에 의한 항 종양활성은 PKC와 PTK inhibitor에 의해 억제되는데, 이는 PKC와 PTK inhibitor에 의한 대식세포의 NO 방출과 표면 분자 발현의 억제에 의한 것으로 보고되었다. 이러한 결과들은 *Phellinus igniarius* 산성다당체가 종양세포를 제거하기 위하

여, PTK와 PKC 신호전달 경로를 통해서 대식세포가 NO를 생산할 수 있도록 자극한다는 것을 암시한다.

NO 신호 경로

NO는 중요한 제2 전령분자(second messenger molecule)이다. 다당체는 주로 inducible nitric oxide synthase(iNOS) 유전자 발현의 조절을 통해 NO 합성을 조절함으로써 면역 기능을 통제한다. 눈꽃동충하초(*Paecilomyces tenuipes*) 균사로부터 분리된 중성 다당체는 쥐의 복막 대식세포 NO 합성과 iNOS mRNA 발현을 유발하였다. NO는 환원 헤마틴(heme)과 결합하여 guanylate-cyclase (GC)를 활성화 시켜서 cyclic guanosine monophosphate(cGMP) 생산을 증가시키며, protein kinase G(PKG)를 활성화 시켜 목표 단백질을 인산화시킴으로써 다양한 생리활성을 나타낸다. 황기(*Astragalus*) 다당체를 *in vitro* 에서 쥐 림프구에 처리하였을 때, 비장 림프세포의 NO를 증가시켰다. 또한 *Astragalus* 다당체는 cAMP 생산을 억제하고 cGMP 생산을 촉진하여 결과적으로 cAMP 대 cGMP 비율을 감소시켰다. 이러한 결과들은 *Astragalus* 다당체가 NO-cGMP 신호전달 경로에 영향을 미칠 수 있다는 것을 보여주는 것이다.

NF- κ B 신호 경로

NF- κ B는 heterodimer로 보통 p50 과 p65 (RelA) 두 가지 subunit로 구성되어 있다. 활성화된 heterodimer p50/p65는 세포핵 안으로 들어가 목표 유전자의 전사를 활성화시키거나 억제할 수 있다. 최근 많은 연구는 다양한 다당체가 NF- κ B 신호 경로를 활성화시킬 수 있다는 것을 보여주었다. *Ganoderma ludidum*, *Lentinus edodes* F-II, 복

령(*Poria cocos sclerotium*), 참당귀(*Angelica gigas Nakai*), 홍화(*Safflower*), 가시오갈피(*Acanthopanax senticosus*), 저령(*Polyporus umbellatus*) 등으로 부터 유래한 다당체들은 NF- κ B 경로의 조절을 통해 TNF, IL, iNOS 와 같은 각종 면역활성 관련 물질들의 생산을 조절한다는 것이 *in vitro* 실험을 통하여 밝혀졌다(Table 1).

사구체신염이 있는 쥐에 복강 투여된 *Astragalus* 다당체는 NF- κ B에 의한 IL-2, IL-6, TNF- α 발현을 상당량 억제하였다. 이는 *Astragalus* 다당체가 양이온 BSA(C-BSA)에 의하여 유발된 사구체신염을 극복하기 위해 NF- κ B에 의해 유도되는 면역 물질의 분비를 억제할 수 있다는 것을 의미한다. 또한 *Astragalus* 다당체는 대식세포의 NF- κ B/Rel 유전자 발현을 상당량 유도할 수 있으며, iNOS 유전자를 발현하도록 대식세포를 자극할 수 있다. *Angelica* 다당체는 대식세포의 NF- κ B 억제물질인 I κ B의 인산화를 일으켜, 세포핵 안으로 NF- κ B/Rel의 translocation을 일으켜, iNOS 유전자 프로모터와 결합하여 NF- κ B를 통한 iNOS 발현을 활성화 시킨다. *Poria cocos sclerotium* 유래의 다당체는 CD14, TLR4와 CR3 막수용체 와 p38 kinase를 통해서 NF- κ B/Rel 활성화와 iNOS 발현을 유발하는데, p38 kinase는 쥐 대식세포의 NF- κ B/Rel 활성화를 유도하는 신호전달에도 상당부분 관여하고 있다.

이러한 사실들은 세포 신호전달 경로가 아주 복잡하며 다른 조절경로와 상호작용 한다는 것을 보여준다. 또한 같은 다당체가 다양한 신호전달 경로를 서로 다른 수준으로 조절할 수 있다는 것을 보여주는 것이다. 예를 들어 *Lentinus edodes*로부터 분리된 proteoglycan F-2는 핵으로 NF- κ B translocation을 증진시킬 수 있으며 PI3K/AKT 와 MAPK 경로를 활성화 시킬 수 있다. 자홍화

(*Carthamus tinctorius* Linne)로부터 분리된 또 다른 proteoglycan은 PKC와 NF- κ B를 활성화 시킬 수 있다. *Ganoderma lucidum* 유래 다당체는 호중구(neutrophils)의 식작용(phagocytosis)과 주화성(chemotaxis)을 향상시키기 위하여 PKC, p38 MAPK, PI3K 등등의 신호전달 물질들을 활성화 시킬 수 있다.

또 다른 연구들은 수용체와의 상호작용과 관계 없이 다당체가 대식세포 안으로 흡수되어 대식세포를 활성화시킨다고 보고하고 있는데, 이와 같이 다당체는 다양한 경로를 통해 면역을 증진시키기 때문에, 다당체의 세포신호전달 기작을 정확하게 규명하기 위해서는 추가적인 연구가 진행되어야 할 것이다.

신경 내분비 면역조절계에 대한 면역효과

신경 내분비 면역조절(Neuroendocrine-immunomodulation, NEI)계는 면역계와 신경 내분비계가 구조와 기능에서 밀접한 관계가 있다는 것을 보여주고 있다. NEI에는 많은 종류의 신경전달물질(neurotransmitter), 호르몬과 면역 물질들이 있으며 이것들은 민감하고 안정적 평형상태에서 면역활동의 지속성을 허용하고 있다.

최근의 연구들은 다당체가 신경 내분비계와 깊이 관여되어있다는 것을 보여주고 있는데, 음양곽(*Epimedium*) 다당체가 나이든 쥐의 시상하부와 대뇌 피질로부터의 B-엔도르핀의 양과 IL-2 와 NK 세포의 활성을 많이 향상시킬 수 있다는 것이 밝혀졌는데, 이것은 다당체가 NEI network 의 조절기능을 상당량 향상시킬 수 있다는 것을 보여주는 결과이다. 5-10 mg/kg 용량의 *Lycium bar-*

barum 다당체는 시상하부 노르에피네프린 수준과 말초면역기관들의 신경전달물질 수준을 조정할 수 있어 비장의 노르에피네프린 양을 정상치의 40-50%로 감소시킨다. 그리고 *Lycium barbarum* 다당체는 혈장 corticosterone 수준에 영향을 미치며 면역 조절을 수행한다고 보고되었다. 이와 같이 NEI network에 미치는 다당체의 효과에 관련된 연구들은 향후 천연소재유래 다당체의 면역 조절 기작을 밝히는데 도움을 줄 것으로 여겨진다.

요약

분자단계에서 천연소재 유래 다당체는 면역 세포 표면(예, 대식세포)에 있는 한가지 또는 여러가지 수용체(β -glucan 수용체, mannose 수용체, complement 수용체 3, Toll-like 수용체, scavenger 수용체)와 면역 반응을 시작하기 위하여 결합할 수 있고, 그 후에 신호전달을 위하여 cytokine과 second messenger(Ca^{2+} , cAMP, cGMP, NO 등등)들을 생성한다. 그 결과로 선천면역과 적응면역을 유도하여 다양한 질환에 영향을 미친다. 추가적으로 다당체들의 면역조절은 신경내분비 체계의 조절과도 연관되어 있다.

최근 수많은 천연소재유래 다당체의 생리활성에 관한 연구가 진행되고 있다. 다양한 연구를 통해 정확한 약효, 낮은 독성과 부작용을 가진 일단의 다당체가 발견되어 현재 임상에서 암 치료에도 사용되고 있다. 이러한 사실들은 면역증진 다당체들이 항 종양치료를 위한 새로운 치료제로서 큰 시장을 개척할 수 있다는 가능성을 보여주고 있다.

이러한 사실에도 불구하고 현재 다당체에 대한 연구는 다음과 같은 취약점을 내포하고 있다. 첫째 다당체의 생리활성에 대한 정해진 비교기준이 없

다. 특별히 임상 환경에서는 이러한 연구들이 중국, 일본, 한국과 일부 다른 동양국가들에 국한되어 있어 유럽이나 미국에서의 연구 자료가 결여되어 있다. 둘째 현재 연구에 사용되고 있는 대다수의 천연소재 유래 다당체는 순수한 다당체가 아닌 천연 그대로의 것을 사용하고 있어 소재로부터 유래하는 다른 활성성분에 의해 쉽게 영향을 받을 수 있어 순수 다당체가 면역체계에 어떠한 역할을 수행하는지 진단하는데 어려움이 있다. 셋째 면역조절 경로에서 다당체의 정확한 신호전달 경로가 아직 정확하게 밝혀지지 않았고, 또한 동물과 임상실험에서 다당체가 작용하는 수용체 및 신호전달 경로에 대한 상반되는 결과가 발표되고 있기도 하다.

따라서 다당체의 면역조절활성에 대한 연구에 있어 다음과 같은 점들에 주목해야 할 필요가 있다. 첫째 다당체의 구조와 활성간의 상관관계를 밝혀야 할 것이다. 특히 다당체의 세부 구조 및 활성 부위를 밝혀낸다면 분자수준의 면역조절 기작을 명확히 하는데 도움을 줄 수 있을 것이다. 이러한 정보를 확보할 수 있다면 다당체의 구조를 변형시켜 활성을 증진시킬 수 있을 것이며, 또한 활성이 증가된 다당체를 합성하는 일도 가능해질 것으로 예상된다. 마지막으로 β -glucan과 lentinan과 같은 정제된 다당체의 연구를 지속적으로 수행하여 효과적인 동물실험 및 임상실험 protocol을 확보하고 연구결과들에 대한 database를 구축해야 할 필요가 있다. 이러한 노력들이 성공적으로 수행된다면 천연소재유래 다당체들이 가까운 장래에 암 치료를 포함한 다양한 질병에 적용 가능한 새로운 면역조절제로 사용될 수 있을 것이다.

● 자료출처 ●

Jiang MH, Zhu L, Jiang JG. Immunoregulatory actions of polysaccharides from Chinese herbal medicine. *Expert Opin. Ther. Targets*, **14**(12), 1367-1402, 2010

조 장 원 이학박사

소 속 : 한국식품연구원 공정기술연구단

전문분야 : 기능성 식품소재 개발

E - mail : cwcho@kfri.re.kr

T E L : 031-780-9312

본 내용은 자료 출처의 원문을 번역 기술한 것입니다.