

## Ginsenoside Rg3의 항암효능 연구의 진보

남기열<sup>1</sup> · 최재을<sup>1</sup> · 홍세철<sup>2</sup> · 표미경<sup>2</sup> · 박종대<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>충남대학교 농업생명과학대학, <sup>2</sup>(재)금산국제인삼약초연구소

### Recent Progress in Research on Anticancer Activities of Ginsenoside-Rg3

Ki Yeul Nam<sup>1</sup>, Jae Eul Choi<sup>1</sup>, Se Chul Hong<sup>2</sup>, Mi Kyung Pyo<sup>2</sup> and Jong Dae Park<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>College of Agric. & Life Science, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

<sup>2</sup>International Ginseng & Herb Research Institute, Geumsan 312-804, Korea

**Abstract** – Ginsenoside Rg3 (G-Rg3) is one of protopanaxadiol ginsenosides characteristic of red ginseng, steamed and dried ginseng (*Panax ginseng*), which has recently attracted much attention for its antitumor properties *in vitro* and *in vivo* animal models. Experimental studies have demonstrated that it could promote cancer cell apoptosis, inhibit cancer cell growth, the apoptosis of cancer cells, adhesion, invasion and metastasis, and also prevent an angiogenetic formation in prostate, breast, ovarian, colorectal, gastric, liver and lung cancer etc. It has shown the antitumor activities by modulation of diverse signaling pathways, including regulation of cell proliferation mediators (CDKs and cyclins), growth factors (vascular endothelial growth factor), tumor suppressors (p53 and p21), cell death mediators (caspases, Bcl-2, Bax), inflammatory response molecules (NF- $\kappa$ B and COX-2), protein kinases (JNK, Akt, and AMP-activated protein kinase) and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. In addition, the combination of Rg3 and chemotherapeutic agents have synergistically enhanced therapeutic efficacy and reduced antagonistically side effects. Furthermore, it can reverse the multidrug resistance of cancer cells, prolong the survival duration and improve life quality of cancer patients. Taken together, accumulating evidences could provide the potential of G-Rg3 in the treatment of cancers and the feasibility of further randomized placebo controlled clinical trials.

**Key words** – *Panax ginseng*, Ginsenoside Rg3, Anticancer activities, Apoptosis, Angiogenesis, Multidrug resistance

관행적 화학요법제는 종양세포 뿐만 아니라 정상세포에도 독성을 나타낸 경우가 많다. 또한 항암제의 치료 효과를 높이기 위하여 투여량을 증가시키면 부작용 때문에 더욱 임상적 사용이 제한을 받게 된다. 따라서 임상적으로 항암제의 항암 활성 높이거나 항암제의 부작용을 최소화할 수 있는 보조제의 개발이 요망된다.<sup>1,2)</sup>

일반적으로 식물성 성분은 화학적 합성물질에 비해 안전성이 우수한 특성을 가지고 있어 여러 가지 약초들의 항암 활성연구가 이루어지고 있다.<sup>3)</sup> 그 중에서 인삼은 많은 실험적 연구를 통해 항암효능이 보고되었고,<sup>4,5)</sup> 그 효능은 주로 인삼 사포닌 성분에 기인되는 것으로 알려져 있다.<sup>6,7)</sup>

1960년대 후반부터 인삼사포닌의 화학적 특성이 밝혀지기 시작하여 현재까지 인삼(*Panax ginseng*)로부터 50여종 이상의 ginsenosides가 분리 동정되었고,<sup>8)</sup> 최근 진세노사이드

의 분리 및 분석방법의 진보를 통해 인삼연구의 큰 진전이 이루어지고 있다.<sup>9,10)</sup> 특히 이들 진세노사이드들 가운데 G-Rg3는 홍삼의 제조과정 중 열처리에 의한 산 가수분해 반응으로 가장 많이 생성되는 주요 활성 성분으로 최근 다양한 약리 효능이 밝혀지고 있다(Fig. 1). 즉 종양억제,<sup>11)</sup> 혈관신생억제 및 항종양전이,<sup>12,13)</sup> 항발암,<sup>6,7,14)</sup> 간 보호,<sup>15)</sup> 신경보호,<sup>16)</sup> 면역조절,<sup>17)</sup> 혈관이완,<sup>18)</sup> 항당뇨 및 인슐린 분비 촉진,<sup>19,20)</sup> 항산화 활성,<sup>21)</sup> 등의 효능이 보고되었다. 더욱이 Rg3는 2000년에 중국에서 “Shen-Yi Capsule”이라는 새로운 항암제로 출시되어 class 1 신약으로서 임상적으로 적용되고 있다.<sup>7,22)</sup> 이 총설에서는 G-Rg3의 전립선암, 폐암, 소화기계 암, 간암, 유방암, 난소암 등의 각종 암에 대한 항암활성과 암세포의 신생 혈관형성 억제작용을 비롯한 암의 전이 억제 및 항암제의 다제 내성 억제 효능에 대한 최근의 연구 결과들을 종합하였다.

\*교신저자(E-mail): jdpark0901@ginherb.re.kr  
(Tel): +82-41-750-1601

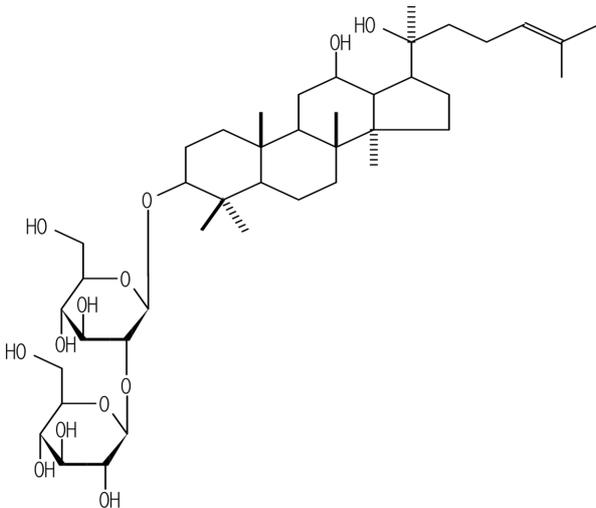


Fig. 1. The chemical structure of ginsenoside Rg3.

### 각종 암에 대한 G-Rg3의 실험적 연구

**전립선암과 방광암** - 전립선암은 남성에서 가장 흔하게 발생하는 암으로 미국에서는 남성의 암 사망요인 중 2번째 순위로서 중요한 건강문제로 대두되고 있다.<sup>23)</sup> Liu *et al*은 G-Rg3의 전립선 암세포의 증식억제 효과를 관찰하고, 그 억제 효과는 세포주기 조절에 관여하는 cyclin-kinase의 저해제인 p21과 p27 단백질 발현의 활성화와 caspase-3에 의한 세포사멸기전을 통해 발현되는 것으로 보고하였다.<sup>24)</sup> G-Rg3의 전립선 암세포주(LNCaP와 PC3)의 증식억제 작용은 암세포의 분열 증식에 관여하는 mitogen-activated protein kinases(MAPK)의 조절작용과 관련이 있다.<sup>25)</sup> 또한 G-Rg3는 전이성이 강한 인체 전립선 암세포주(PC-3M)의 이동을 억제하며, 전이 억제기전은 p38 MAPK 경로와 세포 이동에 관여하는 전사인자 aquaporin-1 발현의 억제를 통해 발현되는 것으로 여겨졌다.<sup>26)</sup> 항암제인 docetaxel, cisplatin, doxorubicin과 G-Rg3의 조합 처리는 각각의 단독 처리보다 전립선암세포의 성장억제와 NF-κB 활성의 유의한 억제를 동반하는 세포사멸(apoptosis)를 더욱 효과적으로 유도하였다.<sup>27)</sup> 핵전사인자 NF-κB는 종양의 촉진과 악성화 전환에 관여하는 유전자 발현을 통해 화학요법에 대한 내성을 매개하고, 인체 남성호르몬 의존적 전립선 암세포주에서 활성화되는 것으로 알려져 있다.<sup>28)</sup>

한편, 최근 전립선 비대증에도 G-Rg3의 억제적 효과가 보고되었다. 전립선 성장은 안드로젠 신호 경로에 의해 좌우되는 것으로 알려지고 있는데 20(S)-Rg3는 안드로젠 수용체활성을 억제하고, 테스토스테론의 자극에 의한 전립선세포의 성장을 약화시켰다.<sup>29)</sup> 또한 G-Rg3는 *in vitro*에서 방광암 세포주(EJ cells)의 세포주기를 조절하여 세포사멸을 유도하여 암세포 증식을 억제하였다.<sup>30)</sup>

**대장암과 궤양성 장염** - 대장암은 세계적으로 치명적인 악성종양이다. 대장암의 조기 진단과 최적의 수술적 접근, 그리고 화학요법의 발전에도 불구하고, 진행성 대장암의 임상적 관리는 효과적인 보조요법제를 필요로 한다. G-Rg3는 대장암 세포주(SW-480, HT29 cells)의 배양시험에서 강력한 증식억제 활성을 보였으며 단백질 분석을 통해 20(S)-Rg3의 암세포 증식억제 효과기전을 조사한 결과, 암세포의 유사분열과 DNA 복제 및 수복의 억제와 증식인자의 신호 전달 억제를 통한 세포사멸의 유도 등이 관여하였다.<sup>31)</sup>

대부분의 대장암 발생은 비정상적인 Wnt/β-catenin 신호경로의 활성화가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며<sup>32,33)</sup> 이와 관련하여 He 등은 *in vitro*에서 G-Rg3의 대장암 암세포의 생존과 증식 억제 효과를 관찰하고, 이러한 억제효과는 부분적으로 β-catenin protein의 핵 전사가 차단됨으로서 β-catenin/Tcf의 전사활성이 억제되어 발현된다고 하였고 또한 인체 대장암의 종양모델에서 G-Rg3 투여는, 대장암세포주(HCT 116)로부터 유래된 종양성장을 효과적으로 억제하고, 증식세포 핵항원(PNCA)발현을 감소시키고, β-catenin의 핵 염색 강도를 약화시켰다. 이로서 G-Rg3는 Wnt/β-catenin signaling의 억제를 통해 대장 종양의 성장을 억제하는 것으로 확인되었다.<sup>34)</sup> 더욱이 G-Rg3는 항암제와 병용 시 시너지효과를 나타낸다. *in vitro*에서 G-Rg3는 항암제에 내성을 가진 대장암세포(SW620, HCT116)에서 활성화되는 주요 전사인자인 NF-κB의 활성을 억제하여 대장암세포의 항암제(docetaxel)에 대한 감수성을 증가시켰으며, 또한 NF-κB의 타겟이 되는 세포사멸에 관여하는 단백질(Bax, caspase-3, caspase-9)의 유전자 발현의 증가와 세포사멸 억제 유전자 발현의 유의한 억제 효과도 병용처리가 더욱 효과적이었다.<sup>35)</sup> Keum *et al.*도 G-Rg3의 항종양 효과는 핵전사인자인 NF-κB와 활성단백질-1(activator protein-1: AP-1)의 발현억제와 G-Rg3의 항산화 활성에 의해 매개된다고 보고하였다.<sup>36)</sup> 특히 NF-κB는 신생혈관형성, 암세포 전이, 아포토시스의 회피, 무한증식력, 세포증식 촉진 및 암 발생 촉진 등을 포함한 여러 가지 세포주기 조절에 관여한다.<sup>37)</sup> 따라서 G-Rg3의 핵전사인자인 NF-κB 단백질 발현의 억제는 혈관신생과 암전이 억제를 포함한 G-Rg3 항종양 효과의 중요 기전의 하나로 여겨진다.

최근 Rg3 투여는 cisplatin에 대한 암세포의 감수성을 증가시키고 cisplatin에 의해 유도되는 활성산소종을 소거하여 정상조직의 손상을 방어하는 효과가 있는 것으로 보고하였다.<sup>38)</sup> 대장암 세포(CT-26 colon cancer cell)를 이식한 마우스에서 G-Rg3의 경구투여는 종양증식을 억제하고 시스플라틴의 항종양 효능을 증강시켰다. 더욱이 Rg3 투여는 시스플라틴의 신장독성과 간독성, 그리고 산화적 스트레스를 현저히 억제하였다. 이로서 G-Rg3는 NF-κB를 억제하고, 항암제의 산화적 손상을 방어하여 정상세포의 손상을 방어하

고, docetaxel, cisplatin과 같은 화학요법에 대한 대장암 세포의 감수성을 증가시켜 항암 효능을 증강시키는 효과가 있음을 보여주었다.

가공방법을 통한 G-Rg3의 함량증대와 대장암 세포의 증식억제 활성과의 관계를 조사한 결과, 고온 증삼(120°C, 0~3 h)은 대장암 세포의 증식 억제 활성을 더욱 증강시켰다.<sup>39)</sup> 또한 홍삼농축액에 cytolase를 처리하여 G-Rg3 함량이 고농도인 홍삼농축액은 일반 홍삼 농축액보다 인체 대장암 세포주(SW480)에 대한 *in vitro* 세포독성 및 *in vivo* 종양의 무게와 크기의 감소효과가 우수하였다.<sup>40)</sup> 한편, 대장암의 고위험요인으로 알려져 있는 궤양성 장염<sup>41)</sup>에 대해서도 G-Rg3의 예방효과가 보고되었다. 또한 dextran sulfate sodium(DSS) 유도 마우스 장염 모델에서 G-Rg3와 G-Rh2의 경구투여는 DDS에 의해 유도되는 대장 단축과 골수형 과산화 효소인 myeloperoxidase 활성을 억제하였고, 염증성 분자마커인 IL-1 $\beta$ 와 IL-6는 물론 IL-1 $\beta$ 의 mRNA 발현을 억제하고, NF- $\kappa$ B의 활성화를 억제하였다.<sup>42)</sup>

**위암** - G-Rg3는 위암세포주의 생존과 증식을 억제하여 세포 자멸사를 유도하였다. 그 효과는 세포사멸에 관여하는 caspase-3와 DNA 사슬의 절단에 의해 활성화되는 poly(ADP-ribose) polymerase(PARP)의 증가와 위암세포의 생존에 중요한 역할을 하는 transient receptor potential melastatin 7(TRPM7) 채널 활성의 억제를 통해 발현되는 것으로 밝혀졌다.<sup>43)</sup> 위암 전이 마우스 모델에서 G-Rg3는 종양의 성장을 억제하고 위암이 간이나 복막으로 전이를 강력하게 억제하였다.<sup>44)</sup> 또한 홍삼은 위암 발생에 관여하는 *Helicobacter pylori* 감염세포에서 염증성 생물표지자들의 발현을 억제하여<sup>45)</sup> 위의 상피세포 손상을 방어하는 효과를 보였다.<sup>46)</sup>

**간암** - 간암은 세계적으로 5번째로 많이 발생하고 암 사망요인 중 3번째로 높다. 고려홍삼 추출물과 G-Rg3는 간암 세포주에 대한 세포독성과 세포사멸 효과를 보였고,<sup>47,48)</sup> 간암세포(HepG2 cells)의 증식과 VEGF 발현을 억제하였다.<sup>49)</sup> G-Rg3는 미토콘드리아 매개 세포사멸 경로에서 cytochrome c 분비를 촉진하고 caspase-3와 Bax 단백질의 활성화와 Bcl-2 단백질의 억제, 암세포 내 활성산소종의 생성을 촉진하여 간암세포의 사멸을 유도하였다.<sup>47)</sup> 인체 간암세포주의 배양 시험에서도 G-Rg3는 미토콘드리아에 의해 매개되는 caspase 의존적 세포사멸 경로를 통해 암세포의 사멸을 촉진하였다.<sup>50)</sup>

*In vivo*에서 간암 세포주를 이식한 종양마우스의 생존기간은 Rg3의 단독투여, 또는 항암제(cyclophosphamide: CTX)와 병용투여가 생리식염수 투여 대조군에 비해 종양크기의 현저한 감소와 유의한 생존일수의 증가를 보였다.<sup>48)</sup> 또한 마우스 시험에서 CTX의 산화적 스트레스에 대한 항산화 효과는 20(S)-Rg3보다는 20(R)-Rg3의 효과가 더욱 우수하였다.<sup>51)</sup> 종양이식 마우스 모델에서 Rg3 투여는 항암제인 cisplatin의 부작용으로 나타나는 간과 신장의 독성 및 산화

적 스트레스를 현저히 억제하였고 *in vitro*에서도 Rg3는 정상세포인 신장세포(LLC-RK1 cells)와 간세포(NCTC1469 cells)의 cisplatin에 의한 세포독성과 세포 내 활성산소종(ROS)의 수준을 유의하게 감소시켰다.<sup>38)</sup> 한편 증삼처리된 간암세포의 증식억제 활성을 증강시키고, G-Rg3를 비롯한 생리활성이 강한 prosapogenin의 함량을 증가시켰다.<sup>52)</sup> 고온 증삼한 가공삼에서 분리된 G-Rg3, -Rg5, -Rk1 등은 간암세포주(SK-Hep-1)에 대해 강한 세포독성을 보였다.<sup>53)</sup> 토끼를 대상으로 간암치료 시험에서 경도관 동맥색전술(transcatheter arterial embolization: TAE)과 G-Rg3의 간 동맥 투여를 병행한 결과 종양의 혈관신생의 억제와 암세포의 세포사멸 유도를 통해 종양성장이 효과적으로 억제되었다.<sup>49)</sup> 또한, CD31와 VEGF의 발현 억제와 caspase-3와 Bax의 발현 증가, 그리고 Bcl-2의 발현이 유의하게 저하되었다.<sup>49)</sup> 최근 C형 간염과 간암에 대한 강력한 고려홍삼 추출물의 치료효과를 지지해 주는 임상연구가 보고되었다. 고려홍삼 추출물 투여는 간 기능을 개선시키고 간암 종양지표의 감소와 C형 간염 환자의 바이러스 항체를 저하시켰다.<sup>54)</sup>

**유방암** - 유방암 세포주(MCF-7, MDA-MB231 cells)에 대해 상대적으로 비극성의 protopanaxadiol(PPD) 진세노사이드(예: G-Rg3, Rk1, Rg5 등)가 극성의 protopanaxatriol(PPT) 계 진세노사이드보다 강한 세포독성을 보였고, 암세포내로 흡수도 양호하였다. 이들 진세노사이드는 MCF-7 세포의 세포주기 조절과 caspase-3의 활성화를 통해 세포 사멸사를 유도하는 것으로 확인되었다.<sup>55)</sup> G-Rg3는 유방암세포에서 암세포의 이동에 관여하는 CXC receptor 4의 발현을 억제하고<sup>56)</sup> 인체 유방암 세포를 이식한 누드마우스에서 종양의 성장과 혈관신생을 억제하였다.<sup>57)</sup> 인슐린 유사 성장인자-1(IGF-1)이 결핍된 마우스를 이용한 실험에서 G-Rg3는 유방암의 발생과 진행에 중요한 역할을 하는 IGF-1의 순환에 의한 혈관신생과 유방암의 성장을 억제하였다.<sup>58)</sup>

마우스 실험에서 유방암에 대한 capecitabine과 G-Rg3 병용투여는 혈관신생을 상승적으로 억제하는 효과를 보였다.<sup>59)</sup> Capecitabine의 메트로놈 항암요법(metronomic chemotherapy) 즉, 저용량의 capecitabine을 정기적/지속적인 투여는 혈관신생 억제효과를 보였고, 그 억제효과는 G-Rg3의 병용 투여에 의해 더욱 증강되었다.<sup>59)</sup> 이로써 항암제의 독성경감과 내성 억제 등으로 더 좋은 항종양 효과가 기대된다. 또한 인삼의 가공방법과 관련하여 고온 증삼(120°C, 0, 1, 2 h)한 농축액에서 G-Rg3 함량이 증가하고 증삼시간 증가에 따라 인체유방암 세포주(MCF-7)에 대한 증식억제 활성도 증가하였다. 특히 고온 증삼 엑스와 G-Rg3는 암세포의 세포주기를 G1-phase에서 정지시켰다.<sup>60)</sup>

**난소암과 자궁암** - *In vivo*에서 Rg3의 단독 또는 CTX와 병용투여는 인체 난소암의 증식과 신생혈관 생성을 유의적으로 억제하였다. 특히 병용투여는 항종양 효과를 강화시켰

고, 종양 마우스의 생존기간과 생활의 질을 개선시켰다.<sup>61)</sup> 또한 난소암 세포주(SKOV-3)의 실험적 폐전이 모델에서 Rg3는 난소암세포의 폐 전이를 억제하였고, 그 억제 효과는 부분적으로 종양 유도 신생혈관 생성의 저해와 암세포의 침윤 감소와 침윤에 중요한 역할을 하는 matrix metalloproteinase 9(MMP-9) 효소 단백질 발현의 감소에 기인되는 것으로 제시되었다.<sup>62)</sup> MMP-9는 혈관신생을 포함한 종양 진행과 전이에 관여하며, 많은 연구들은 MMP-9의 이상발현이 종양 전이에 중요한 역할을 한다는 것이 제시되었다.<sup>63)</sup> 한편 자궁암 세포(Hela cells)의 배양시험에서 고온(120°C)에서 증삼 제조된 가공삼의 주요 활성분인 G-Rg3, Rk1, Rg5를 표준화한 추출물(KG-135)은 항암제(etoposide)의 항암효과를 증강시키는 시너지 효과를 보였다. 이러한 효과는 암 억제 단백질인 p53의 안정화와 세포사멸에 관여하는 종양 억제 유전자인 Bax와 p21을 매개로하는 세포사멸 신호경로를 통해 발현되는 것으로 시사되었다.<sup>1)</sup>

**폐암** - 인체 폐암 세포주(SK-MES-1)의 배양시험에서 G-Rg3는 폐암세포의 세포사멸을 촉진하였고 이는 세포사 억제 단백질인 survivin의 단백질 발현의 저해작용과 관련되는 것으로 보고되었다.<sup>64)</sup> 마우스 발암모델시험을 통한 진세노사이드의 항발암 효과 조사에서 홍삼 주요 활성성분인 G-Rg3와 Rg5는 폐암 발생을 유의하게 억제하였다. 또한 이들 성분의 병합투여는 상승적 효과를 보였다.<sup>6)</sup> 폐암세포(Lewis lung carcinoma)를 이식한 마우스실험에서도 Rg3와 항암제(gemcitabine)의 병용은 혈관신생과 폐암의 성장억제와 종양 마우스의 생존율을 개선시켰다.<sup>13)</sup>

G-Rg3를 강화시킨 홍삼제품(Rg3-RGP)(Rg3 0.7% 함유)에서도 인체비소세포성 폐암세포(H460)에 대한 세포독성이 관찰되었다. Rg3-RGP를 경구 투여 한 마우스 실험에서 혈액 대식세포의 탐식기능의 현저한 증가와 비장세포의 증식이 유의하게 증가되었다. 폐암세포를 이식한 종양 마우스에서도 Rg3-RGP 경구 투여에 의해 종양의 크기와 무게가 감소되었다(30~31% 감소). 또한 G-Rg3-RGP는 항암제인 doxorubicin의 고환과 정자결핍유도와 같은 부작용 유발 없이 간접적인 면역조절 작용을 통해 항 종양효과를 나타내는 것으로 시사되었다.<sup>65)</sup>

**흑색종양** - 세포배양계를 이용한 단층세포 침윤시험 모델에서 배당체 중에서 20(R)-Rg3가 랫드 복수간암세포, 흑색종양세포(B16FE7 melanoma cells), 인체 소세포폐암(OC10), 그리고 인체 췌장 선암세포(PSN-1 cells)의 침윤에 대한 강력한 억제제로 작용하였다.<sup>11)</sup> 흑색종양세포를 이용한 *in vivo* 전이모델에서 20(R)-혹은 20(S)-Rg3의 정맥 또는 경구투여는 종양세포의 폐 전이를 유의하게 억제하였고, 특히 종양 세포 접종 후 연속적으로 투여한 경우 종괴 쪽으로 향하는 혈관수가 유의하게 감소하였다.<sup>66)</sup> 최근 수행된 *in vitro*와 *in vivo* 실험에서도 G-Rg3는 B16 흑색종양 세포의 세포증식

의 억제, 세포주기 조절, 세포사멸의 유도를 관찰하고, 흑색종양 마우스에서도 G-Rg3는 폐 무게 감소, 흑색종양 세포의 폐 전이의 억제, 미세혈관형성의 감소, 전이결절의 감소, 생존시간의 연장 등 유의한 항종양 효과를 보였다.<sup>67)</sup>

**기타 암** - TRAIL(Tumor necrosis factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand) 경로를 이용한 암치료는 암세포에 대해 선택적인 세포독성을 보여주기 때문에 항암제개발에 주요 치료 타겟으로서 알려져 왔다. 현재, TRAIL수용체 효능제는 제한된 범위 내에서 임상적인 항암치료로 사용되고 있는 실정이다. 특히, 간암세포인 hepatocellular carcinoma(HCC)는 일반적인 고형암으로 세계 암사망률 3번째를 차지하고 있다. HCC에 대한 G-Rg3의 항암효과를 검색한 결과 C/EPB homology protein(CHOP)과 연관되어 전사수준에서 DR5 발현을 상승시켜 TRAIL 유도 세포사멸을 야기하는 것이 보고되었다. 따라서, G-Rg3가 TRAIL로 병용치료 시 chemosensitizer로서 가능성 있는 항암제개발 가능성을 제시하고 있다.<sup>68)</sup> 최근에 G-Rg3는 인체 다형성신경교아종(glioblastoma multiforme, GBM)에 대해 MEK signalling pathway와 활성산소종을 이용한 세포사멸을 유도한다는 보고도 있어 GBM의 치료에 있어 새로운 후보물질로 기대되고 있다.<sup>69)</sup>

## G-Rg3의 혈관신생 억제 효능

새로운 혈관 형성(Angiogenesis)은 산소와 영양분의 공급에 의한 종양 성장과 전이에 중요한 역할을 한다.<sup>70)</sup> 혈관 신생은 항 내피 성장인자와 혈관신생 촉진 인자에 의해 엄격하게 조절되며, 혈관내피성장인자(VEGF)는 가장 필수적인 혈관신생을 촉진하는 인자 중의 하나이다.<sup>71)</sup> 인삼 유도체들은 내피세포의 혈관신생에 영향을 미쳐 종양성장을 억제하였으며,<sup>72)</sup> Rg3는 매우 강력한 혈관신생억제로 밝혀졌다.<sup>73)</sup> 20(R)-Rg3는 VEGF에 의해 유도되는 혈관내피세포의 증식, 모세관의 형성, 화학적 침윤을 억제하고 *in vivo*에서 염기성 섬유모세포 성장인자(bFGF)에 의해 유도되는 신생 혈관형성을 억제하였다.<sup>73)</sup> G-Rg3는 종양이식 조직에서 신생혈관형성과 종양이식의 성장을 억제하였다.<sup>13,59)</sup> 또한 Rg3는 유방암 등의 암세포 성장과 침윤, 전이, 혈관신생을 억제하는<sup>73)</sup> 효과를 보였다.

최근 VEGF를 표적으로 하는 신생혈관 형성 억제에 대한 G-Rg3의 효과 기전에 대한 연구가 수행되었다. 내피전구세포는 종양 진행 중에 혈관신생과 관련된 사이토카인을 생성함으로써 종양의 신생혈관 형성을 촉진하는 혈관신생 스위치에 개입함으로써 초기 종양의 성장에 중요한 역할을 한다.<sup>74)</sup> 내피전구세포의 배양실험에서 G-Rg3 처리는 내피전구세포의 세포증식, 세포이동, 관형성을 억제하였다. 또한 이종이식 종양 모델 시험결과, G-Rg3는 내피전구세포의 이동을 저해함으로써 종양의 성장과 혈관신생을 억제하였다.<sup>35)</sup>

이로서 G-Rg3는 VEGF 의존적 종양 혈관신생을 조절하며, 전구세포의 분화를 억제하며, 이는 VEGF-Dependent Akt/eNOS Signaling의 약화<sup>71)</sup> 또는 VEGF dependent p38/ERK signaling의 인산화 캐스케이드의 약화<sup>35,74)</sup>를 통해 발현되는 것으로 보여 졌다.

고형암 내에서 저산소증이 유발되며, 이는 종양 세포증식이 새로운 혈관 형성 비율보다 훨씬 빠르기 때문이다. G-Rg3는 정상 및 저산소증 조건하에서 인체 식도암 세포주 (Eca-109)와 신장세포암 세포주(786-0)의 증식을 억제하고, VEGF mRNA 발현을 유의하게 감소시켰다. Rg3에 의한 VEGF 억제작용은 HIF-1 $\alpha$ , COX-2, NF- $\kappa$ B, 그리고 ERK1/2와 JNK 및 전사인자 STAT3의 인산화 등을 포함한 저산소증으로 매개되고, 신생혈관 형성과 관련되는 신호 경로의 차단과 관련이 있는 것으로 제시되었다.<sup>75)</sup>

마우스 모델을 이용한 *in vivo*와 인간배꼽정맥 내피세포 (HUVECs)를 사용한 *in vitro* 시험에서 홍삼 물추출물은 PI3K/Akt 의존적 ERK1/2와 eNOS 신호 경로를 활성화하여 NO를 생성하는 기전을 통해 혈관신생을 촉진하는 것으로 보였다.<sup>76)</sup> 그러나 이런 결과에 대해서 홍삼 추출물의 진세노사이드 조성에 대해서는 충분히 검토되지 않았다. 한편 Sengupta *et al.*은 인삼 추출물(extract) 중에는 혈관신생에 대한 서로 상반된 작용을 하는 성분이 공존하고 있음을 보고하였다.<sup>77)</sup> PT계 사포닌인 Rg1과 Re는 혈관신생을 촉진하고 PD계 사포닌인 G-Rb1은 혈관신생 억제 효과를 보여 Rg1과 Rb1의 함유 조성 비율에 따라 혈관신생에 대한 작용이 다르게 나타날 수도 있다는 것이다. 병리/생리학적으로 혈관신생은 심혈관, 허혈성 질환, 조직 손상 회복, 상처 치유 등에는 유익하지만 종양 진행이나 암 전이에는 불리하게 작용할 수 있다.<sup>78-81)</sup> 따라서 화학적 성분 조성에 따라 인삼의 효과가 달라질 수도 있으므로 타깃 효능의 맞춤형 제품 개발을 위한 성분 수준에서 품질 표준화의 중요성이 더욱 강조된다.

최근 Kwok *et al.*은 G-Rg3의 혈관신생 촉진효과를 보고 하였다. 20(S)-Rg3는 마이크로 몰 농도(15  $\mu$ M)에서 내피세포 발하는 물론 시험관내에서 인체 내피세포의 증식, 이동, 관형성을 촉진하고 그 효과는 20(S)-Rg3가 20(R)-Rg3보다 현저히 강한 활성을 보였다. 또한 이들 효과는 부분적으로 Akt/ERK-eNOS 신호경로와 나아가 peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ 를 통해 매개된다고 보고되었다.<sup>82)</sup> 그런데 이러한 결과는 이전의 G-Rg3의 *in vitro* 및 *in vivo*에서의 혈관신생 억제효과와 상반되는 연구 결과로서 주목되고 있다.

### 항암제 내성 억제 효능

암 치료에 어려운 점은 종양세포에 의한 광범위한 항암제

내성 형성이다. 이러한 현상은 다제내성 “multidrug resistance”(MDR)이라고 일컬어진다. 진세노사이드 가운데 20(S)-Rg3는 다제 내성에 대한 가장 강력한 억제효과를 가지고 있다. Rg3는 약물 내성을 가진 사람 섬유아종 세포주(KBV20C cells)에서 다제 내성을 특이적/효과적으로 용량 의존적으로 반전시켰다.<sup>83,84)</sup> 또한 20(S)-Rg3와 20(S)-Rh2 등의 진세노사이드들은 P-glycoprotein(Pgp)의 약물 수송기능을 억제하고 항암제 내성 세포에서 암의 화학요법에 대한 감수성을 증가시키는 것으로 밝혀졌다.<sup>83,85)</sup> 내성세포의 plasma membrane에 Pgp의 과대 발현과 세포내 항암제의 축적 감소와는 밀접한 관련이 있다. Pgp는 항암제를 배출시키는 ATP 의존적 배출 펌프로 작용하는데, G-Rg3가 Pgp에 대해 항암제와 경쟁적으로 결합함으로써 항암제의 세포 내 방출을 차단시킨다.<sup>81)</sup> 더욱이 최근 Caco-2 transport assay에서 Caco-2 monolayer를 통한 항암제 paclitaxel의 침투는 G-Rg3 첨가 용량 의존적으로 증가되고, Pgp도 G-Rg3에 의해 억제되었다. 또한 인체유방암세포(MCF-7)를 이식한 누드마우스를 이용한 시험에서도 paclitaxel과 G-Rg3의 병용투여로 항종양 효과가 증강되었고, paclitaxel 생체이용율이 3.4 배 증가되었다.<sup>86)</sup>

### G-Rg3의 임상 효능

*In vitro*, *in vivo* 시험을 통해 G-Rg3는 다양한 경로를 통해 항암활성을 가지고 있다는 일련의 증거들이 제시되었다. 또한 실험적 연구에서 Rg3는 비교적 안전한 약으로 항암활성을 보여주었다.<sup>66,87)</sup> 그동안 중국에서는 Rg3의 전임상 및 임상시험을 실시하여 2000년 “Shen-Yi Capsule”이라는 상품명으로 새로운 항암제로 개발 출시되었다.<sup>73)</sup>

수술 후 진행성 위암환자 71명을 항암제(mitomycin +Tegafur: MF) 단독 투여군(n=33)과 G-Rg3(Shenyi Capsule)의 병합투여군(n=38)으로 구분하여 생존율과 혈청 VEGF 수치 변화를 조사한 결과 수술 후 14주의 혈청 VEGF 수치는 G-Rg3 병합군은 수술 전 수치 이하로 감소하여 정상범위에 근접하였으나, 항암제 단독투여군은 수술 전 수치에 근접하였다. 환자의 생존 중앙값은 병용군과 단독투여군이 각각 40, 25 개월로서 G-Rg3 병합군에서 유의하게 높았다. G-Rg3와 MF 병합요법의 적용은 혈청 VEGF의 수치를 감소시킬 수 있고, 진행성위암환자의 생존율을 향상시켰다.<sup>88)</sup>

식도암에 대한 암화학요법제(gemcitabine+cisplatin: GP)와 Rg3 capsule의 병용효과를 진행성 식도암 환자 60명을 각각 30명씩 GP 단독투여군과 Rg3 capsule 병용 투여군(G-Rg3 10 mg 캡슐: 20 mg/day, 3개월 연속투여)으로 설정하였다. G-Rg3 병용처리군의 VEGF 수치는 대조군 보다 더욱 낮았고, 백혈구, 혈소판의 감소율, 오심과 구토의 발생률은 유의적으로 적었다. 환자의 생활의 질은 병용군이 항암제

단독투여군보다 좋았고, 처리군의 1년 생존율은 병용군이 높았다(66.7% vs 36.7%). 결론적으로 GP와 G-Rg3 Capsule의 병용은 식도암의 신생 혈관형성의 억제에 효과적이고 항암제 부작용의 경감시키고, 환자의 생활의 질과 생존율의 개선에 효과적이었다.<sup>89)</sup>

3-4기의 비소세포 폐암(non-small cell lung cancer: NSCLC) 환자(115명)를 대상으로 암화학요법제(vinorelbine+cisplatin)와 Rg3의 병용투여에 대한 항암효과와 환자의 생존율, 약물내성을 조사하였다(G-Rg3 10 mg, 2개월 동안 하루에 2 tablet 섭취). 반응율은 항암제 단독 투여군에서 14.5%, 병용군에서 33.3%, 생존기간은 항암제 단독투여군 평균 9.7개월(중앙값 8.0개월), 병용군은 평균 15.3개월(중앙값 10.0개월)로서 G-Rg3 병용투여군은 항암제 단독 투여군에 비해 반응율과 생존기간의 개선을 보였다.<sup>90)</sup>

비세포폐암 환자를 대상으로 전향적 무작위 대조시험법을 채택하여 시험군(G-Rg3 Capsule 투여군 n=43), G-Rg3 + 암화학요법제 투여군(n=46), 암화학요법제 단독 투여군(n=44)으로 설정하여, 생존율, 면역기능, 혈청 VEGF 발현 수준과 임상효과와의 상관성을 조사하였다. 3년 생존율은 G-Rg3 군이 46.5%, 병용군이 54.3%, 항암제 단독군이 47.7%로서 G-Rg3 병합군이 가장 우수하였다. 이로서 비소세포폐암환자의 수술 후 생존기간은 특히 암화학 요법제와 G-Rg3의 병용에 의해 향상될 수 있으며, 그 작용기전은 CD4/CD8 비율과 자연살해 세포의 수를 정상적으로 유지시킴으로써 암환자의 면역기능 유지와 항혈관신생 억제 효과와 관련이 있었다.<sup>91)</sup>

최근 비세포폐암에 대한 G-Rg3에 대한 6개의 임상효능 연구 결과를 메타분석(Meta-analysis) 결과 G-Rg3는 암화학요법제와 병용 시 항암제 단독 투여에 비해 항암제에 대한 반응율을 개선시키는 효과를 보였다. 그러나 대부분 소수 증례를 대상으로 한 임상연구로서 금후 G-Rg3의 임상적용 확대를 위해서는 더욱 증례수를 증가시킨 대규모의 잘 설계된 무작위 위약 대조 임상시험(RCTs) 연구의 확충이 요망된다.<sup>92)</sup>

## 결 론

고려인삼은 실험적 및 임상연구로부터 비특이적인 생체 저항력을 증가시키는 효능이 있는 것으로 평가되어지고 있다. 이러한 사실들은 인삼이 주요한 생체방어 기능인 면역기능에 영향을 미쳐 중앙발생을 예방 또는 암세포증식을 억제하는 항발암작용을 시사하고 있다. 또한, 임상적실험 결과에서도 항암효과에 대한 인삼의 유용성을 제시하고 있다. 인삼 추출물은 여러 가지 화학적 발암물질을 실험동물에 투여함으로써 발생하는 폐선종이나 간암 등과 같은 중앙발생을 감소시키는 효과를 나타내었다. 특히, 인삼의 유용사포

닌 중에 ginsenoside Rg3(G-Rg3)는 홍삼의 특유사포닌으로서 최근에 항암활성에 대한 연구가 활발히 이루어졌고 항암제개발에 대한 관심이 집중되어왔다. 그 결과 실험적 연구결과를 통하여 G-Rg3는 암세포의 세포사멸 (apoptosis), 암세포성장억제, 부착, 침윤 및 전이억제 등을 보여주었고, 전립선암, 유방암, 난소암, 직장암, 위암, 간암 및 폐암 등에서도 혈관신생억제효능 등도 보여주었다. 그 밖에도 G-Rg3는 발암 관련 다양한 신호전달을 조절하고, 암세포증식 mediator(CDKs, cyclins), 암세포성장인자(vascular endothelial growth factor), 암억제인자(p53, p21), 세포사멸 mediator(caspase, Bcl-2, Bax), 염증반응단백질(NF- $\kappa$ B and COX), 단백질인산화효소(JNK, Akt, and AMP-activated protein kinase) 및 Wnt/ $\beta$ -catenin signaling를 조절하는 작용기전이 제시되고 있다. 또한, 최근에는 G-Rg3가 항암제의 부작용 중의 하나인 다제내성을 억제하고 암환자의 생존률과 삶의 질을 향상시키는 것으로 보고되었다. 따라서, 이러한 연구결과를 종합하여 볼 때 G-Rg3는 암치료의 가능성을 제시하고 추후 임상실험을 통하여 항암제개발에 필요한 기반을 제시할 것으로 기대한다.

## 인용문헌

1. Lee, W. H., Choi, J. S., Kim, H. Y., Park, J. H., Park, B. D., Cho, S. J., Lee, S. K. and Surh, Y. J. (2010) Potentiation of etoposide-induced apoptosis in HeLa cells by co-treatment with KG-135, a quality-controlled standardized ginsenoside formulation. *Cancer Letters* **294**: 74-81.
2. Wang, C. Z., Calway, T. and Yuan, C. S. (2012) Herbal medicines as adjuvants for cancer therapeutics. *AM. J. Chin. Med.* **40**: 657-669.
3. Tan, W., Lu, J., Huang, M., Li, Y., Chen, M., Wu, G., Gong, J., Zhong, Z., Xu, Z., Dang, Y., Guo, J., Chen, X. and Wang, Y. (2011) Anti-cancer natural products isolated from chinese medicinal herbs. *Chin. Med.* **6**: 27.
4. Yun, T. K., Yun, Y. S. and Han, I. W. (1983) Anticarcinogenic effect of long-term oral administration of red ginseng on newborn mice exposed to various chemical carcinogens. *Cancer Detect. Prev.* **6**: 515-525.
5. Yun, Y. S., Moon, H. S., Oh, Y. R., Jo, S. K., Kim, Y. J. and Yun, T. K. (1987) Effect of red ginseng on natural killer cell activity in mice with lung adenoma induced by urethan and benzo(a)pyrene. *Cancer Detect. Prev.* **1**: 301-309.
6. Yun, T. K., Lee, Y. S., Lee, Y. H., Kim, S. I. and Yun, H. Y. (2001) Anticarcinogenic effect of *Panax ginseng* C.A. Meyer and identification of active compounds. *J. Korean Med. Sci.* **16**: 6-18.
7. Shibata, S. (2001) Chemistry and cancer preventing activities of ginseng saponins and some related triterpenoid compounds. *J. Korean Med. Sci.* **16**: 28-37.

8. Cheng, L. Q., Na, J. R., Bang, M. H., Kim, M. K. and Yang, D. C. (2008) Conversion of major ginsenoside Rb<sub>1</sub> to 20(S)-ginsenoside Rg<sub>3</sub> by microbacterium sp. GSS14. *Phytochemistry*. **69**: 218-224.
9. Fuzzati, N. (2004) Analysis methods of ginsenosides. *J. Chrom. B.* **812**: 119-133.
10. Qi, L. W., Wang, C. Z., and Yuan, C. S. (2011) Isolation and analysis of ginseng: advances and challenges. *Nat. Prod. Rep.* **28**: 467-495.
11. Shinkai, K., Akedo, H., Mukai, M., Imamura, F., Isoai, A., Kobayashi, M. and Kitagawa, I. (1996) Inhibition of *in vitro* tumor cell invasion by ginsenoside Rg<sub>3</sub>. *Jpn. J. Cancer. Res.* **87**: 357-362.
12. Mochizuki, M., Yoo, Y. C. and Matsuzawa, K. (1995) Inhibitory effect of tumor metastasis in mice by saponins, ginsenoside Rb<sub>2</sub>, 20(R)- and 20(S)-ginsenoside Rg<sub>3</sub>, of red ginseng. *Biol. Pharm. Bull.* **18**: 1197-1202.
13. Liu, T. G., Huang, Y., Cui, D. D., Huang, X. B., Mao, S. H., Ji, L. L., Song, H. B. and Yi, C. (2009) Inhibitory effect of ginsenoside Rg<sub>3</sub> combined with gemcitabine on angiogenesis and growth of lung cancer in mice. *BMC Cancer.* **9**: 250.
14. Li, X., Guan, Y. S., Zhou, X. P., Sun, L., Liu, Y., He, Q., Fu, L. and Mao, Y. Q. (2005) Anticarcinogenic effect of 20(R)-ginsenoside Rg<sub>3</sub> on induced hepatocellular carcinoma in rats. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* **36**: 217-220.
15. Lee, H. U., Bae, E. A., Han, M. J. and Kim, D. H. (2005) Hepatoprotective effect of 20(S)-ginsenosides Rg<sub>3</sub> and its metabolite 20(S)-ginsenoside Rh<sub>2</sub> on tert-butyl hydroperoxide-induced liver injury. *Biol. Pharm. Bull.* **28**: 1992-1994.
16. Tian, J. W., Fu, F. H., Geng, M. Y., Jiang, Y. T., Yang, J. X., Jiang, W. L., Wang, C. Y. and Liu, K. (2005) Neuroprotective effect of 20(S)-ginsenoside Rg<sub>3</sub> on cerebral ischemia in rats. *Neurosci. Lett.* **374**: 92-97.
17. Wang, T. F. and Meng, M. Z., (1999) Experiment for immunity effects of ginsenoside Rg<sub>3</sub>. *Zhong Guo Yao Ke Da Xue Xue Bao.* **2**: 55-57.
18. Kim, S. W., Kwon, H. Y., Chi, D. W., Shim, J. H., Park, J. D., Lee, Y. H., Pyo, S. and Rhee, D. K. (2003) Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance by ginsenoside Rg(3). *Biochem. Pharmacol.* **65**: 75-82.
19. Kang, K. S., Yamabe, N., Kim, H. Y., Park, J. H. and Yokozawa, T. (2010) Effects of heat-processed ginseng and its active component ginsenoside 20(S)-Rg<sub>3</sub> on the progression of renal damage and dysfunction in type 2 diabetic otsuka long-evans tokushima fatty rats. *Biol. Pharm. Bull.* **33**: 1077-1081.
20. Park, M. W., Ha, J. H. and Chung, S. H. (2008) 20(S)-Ginsenoside Rg<sub>3</sub> enhances glucose-stimulated insulin secretion and activates AMPK. *Biol. Pharm. Bull.* **31**: 748-751.
21. Wei, X., Su, F., Su, X., Hu, T. and Hu, S. (2012) Stereospecific antioxidant effects of ginsenoside Rg<sub>3</sub> on oxidative stress induced by cyclophosphamide in mice. *Fitoterapia.* **83**: 636-642.
22. Yue, P. Y., Mak, N. K., Cheng, Y. K., Leung, K. W., Ng, T. B., Fan, D. T., Yeung, H. W., and Wong, R. N. (2007) Pharmacogenomics and the Yin/Yang actions of ginseng: anti-tumor, angiomodulating and steroid-like activities of ginsenosides. *Chin. Med.* **2**: 6.
23. Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E. and Forman, D. (2011) Global cancer statistics. *CA A Cancer J. Clin.* **61**: 69-90.
24. Liu, J. P., Lu, D., Nicholson, R. C., Zhao, W. J., Li, P. Y. and Wang, F. (2011) Toxicity of a novel anti-tumor agent 20(S)-ginsenoside Rg<sub>3</sub>: A 26-week intramuscular repeated administration study in Beagle dogs. *Food Chem. Toxicol.* **49**: 1718-1727.
25. Kim, H. S., Lee, E. H., Ko, S. R., Choi, K. J., Park, J. H. and Im, D. S. (2004) Effects of ginsenosides Rg<sub>3</sub> and Rh<sub>2</sub> on the proliferation of prostate cancer cells. *Arch. Pharm. Res.* **27**: 429-435.
26. Pan, X. Y., Guo, H., Han, J., Hao, F., An, Y., Xu, Y., Xiaokaiti, Y., Pan, Y. and Li, X. J. (2012) Ginsenoside Rg<sub>3</sub> attenuates cell migration via inhibition of aquaporin 1 expression in PC-3M prostate cancer cells. *Eur. J. Pharmacol.* **683**: 27-34.
27. Kim, S. M., Lee, S. Y., Cho, J. S., Son, S. M., Choi, S. S., Yun, Y. P., Yoo, H. S., Yoon, D. Y., Oh, K. W., Han, S. B. and Hong, J. T. (2010) Combination of ginsenoside Rg<sub>3</sub> with docetaxel enhances the susceptibility of prostate cancer cells via inhibition of NF-kappaB. *Eur. J. Pharmacol.* **631**: 1-9.
28. Pikarsky, E., Porat, R. M., Stein, I., Abramovitch, R., Amit, S. and Kasem, S. (2004) NF-kappaB functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer. *Nature.* **431**: 461-466.
29. Bae, J. S., Park, H. S., Park, J. W., Li, S. H. and Chun, Y. S. (2012) Red ginseng and 20(S)-Rg<sub>3</sub> control testosterone-induced prostate hyperplasia by deregulating androgen receptor signaling. *J. Nat. Med.* **66**: 476-485.
30. Chen, J. X., Peng, H. M., Pu, S. P. and Guo, Y. P. (2007a) Inducement effect of ginsenoside Rg<sub>3</sub> on apoptosis of human bladder transitional cell carcinoma cell line EJ. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* **32**: 1680-1684.
31. Lee, S. Y., Kim, G. T., Roh, S. H., Song, J. S., Kim, H. J., Hong, S. S., Kwon, S. W. and Park, J. H. (2009) Proteomic analysis of the anticancer effect of ginsenoside Rg<sub>3</sub> in human colon cancer cell lines. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **73**: 811-816.
32. Fearnhead, N. S., Wilding, J. L. and Bodmer, W. F., (2002) Genetics of colorectal cancer: hereditary aspects and overview of colorectal tumorigenesis. *Br. Med. Bull.* **64**: 27-43.
33. Rowley, P. T. (2005) Inherited susceptibility to colorectal cancer. *Ann. Rev. Med.* **56**: 539-554.
34. He, B. C., Gao, J. L., Luo, X., Luo, J., Shen, J., Wang, L., Zhou, Q., Wang, Y. T., Luu, H. H., Haydon, R. C., Wang, C.

- Z., Du, W., Yuan, C. S., He, T. C. and Zhang, B. Q. (2011) Ginsenoside Rg<sub>3</sub> inhibits colorectal tumor growth through the down-regulation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *Int. J. Oncol.* **38**: 437-445.
35. Kim, S. M., Lee, S. Y., Yuk, D. Y., Moon, D. C., Choi, S. S., Kim, Y., Han, S. B., Oh, K. W. and Hong, J. T. (2009) Inhibition of NF-kappaB by ginsenoside Rg<sub>3</sub> enhances the susceptibility of colon cancer cells to docetaxel. *Arch. Pharm. Res.* **32**: 755-765.
36. Keum, Y. S., Han, S. S., Chun, K. S., Park, K. K., Park, J. H. and Lee, S. K. (2003) Inhibitory effects of the ginsenoside Rg<sub>3</sub> on phorbol ester-induced cyclooxygenase-2 expression, NF-B activation and tumor promotion. *Mutat. Res.* **523-524**: 75-85.
37. Naugler, W. E. and Karin, M. (2008) NF-kappaB and cancer-identifying targets and mechanisms. *Curr. opin. Genet. Dev.* **18**: 19-26.
38. Lee, C. K., Park, K. K. and Chung, W. Y. (2012) Ginsenoside Rg<sub>3</sub> enhances the chemosensitivity of tumors to cisplatin by reducing the basal level of nuclear factor erythroid 2-related factor 2-mediated heme oxygenase -1/NAD(P)H quinone oxidoreductase-1 and prevents normal tissue damage by scavenging cisplatin-induced intracellular reactive oxygen species. *Food. Chem. Toxicol.* **50**: 2565-2574.
39. Wang, C. Z., Aung, H. H., Ni, M., Wu, J. A., Tong, R., Wicks, S., He, T. C. and Yuan, C. S. (2007) Red American ginseng: ginsenoside constituents and antiproliferative activities of heat-processed *Panax quinquefolius* roots. *Planta Med.* **73**: 669-674.
40. Yang, G., Park, D., Lee, J., Song, B. S., Jeon, T.H., Kang, S. K., Jeon, J. H., Shin, S., Jeong, H. S., Lee, H. J. and Kim, Y. B. (2011) Suppressive Effects of Red Ginseng Preparations on SW480 Colon Cancer Xenografts in Mice. *Food Sci. Biotechnol.* **20**: 1649-1653.
41. Hofseth, L. J. and Wargovich, M. J. (2007) Inflammation, cancer, and targets of ginseng. *J. Nutr.* **137**: 183-185.
42. Yoo, Y. I., Lee, H. S., Kim, D. H., and Han, M. J. (2009) Effect of red ginseng and its representative constituents, ginsenoside Rg<sub>3</sub> and Rh<sub>2</sub>, on dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Food Sci. Biotechnol.* **18**: 262-266.
43. Kim, B. J., Nah, S. Y., Jeon, J. H., SO, I. and Kim, S. J. (2011) Transient Receptor Potential Melastatin 7 Channels are Involved in Ginsenoside Rg<sub>3</sub>-Induced Apoptosis in Gastric Cancer Cells. *Basic Clin. Pharmacol Toxicol.* **109**: 233-239.
44. Tao, H., Yao, M., Zou, S., Zhao, D., and Qiu, H. (2002) Effect of angiogenesis inhibitor Rg<sub>3</sub> on the growth and metastasis of gastric cancer in SCID mice. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* **40**: 606-608.
45. Park, S., Yeo, M., Jin, J. H., Lee, K. M., Kim, S. S., Choi, S. Y. and Hahm, K. B. (2007) Inhibitory activities and attenuated expressions of 5-LOX with red ginseng in Helicobacter pylori-infected gastric epithelial cells. *Dig. Dis. Sci.* **52**: 973-982.
46. Park, S., Yeo, M., Jin, J. H., Lee, K. M., Jung, J. Y., Choue, R., Cho, S. W. and Hahm, K. B. (2005) Rescue of Helicobacter pylori-induced cytotoxicity by red ginseng. *Dig. Dis. Sci.* **50**: 1218-1227.
47. Park, H. M., Kim, S. J., Kim, J. S. and Kang, H. S. (2012) Reactive oxygen species mediated ginsenoside Rg<sub>3</sub>- and Rh<sub>2</sub>-induced apoptosis in hepatoma cells through mitochondrial signaling pathways. *Food Chem. Toxicol.* **50**: 2736-2741.
48. Jiang, J. W., Chen, X. M., Chen, X. H. and Zheng, S. S. (2011) Ginsenoside Rg<sub>3</sub> inhibit hepatocellular carcinoma growth via intrinsic apoptotic pathway. *World J. Gastroenterol.* **17**: 3605-3613.
49. Yu, Y., Zhang, C., Liu, L. and Li, X. (2013) Hepatic arterial administration of ginsenoside Rg<sub>3</sub> and transcatheter arterial embolization for the treatment of VX2 liver carcinomas. *Exp. Ther. Med.* **5**: 761-766.
50. Zhang, C., Liu, L., Yu, Y., Chen, B., Tang, C. and Li, X. (2012a) Antitumor effects of ginsenoside Rg<sub>3</sub> on human hepatocellular carcinoma cells. *Mol. Med. Rep.* **5**: 1295-1298.
51. Wei, X., Su, F., Su, X., Hu, T. and Hu, S. (2012) Stereospecific antioxidant effects of ginsenoside Rg<sub>3</sub> on oxidative stress induced by cyclophosphamide in mice. *Fitoterapia.* **83**: 636-642.
52. Toh, D. F., Patel, D. N., Chan, E. C., Teo, A., Neo, S. Y. and Koh, H. L. (2011) Anti-proliferative effects of raw and steamed extracts of *Panax notoginseng* and its ginsenoside constituents on human liver cancer cells. *Chin. Med.* **24**: 4-6.
53. Park, I. H., Piao, L. Z., Kwon, S. W., Lee, Y. J., Cho, S. Y., Park, M. K. and Park, J. H. (2002) Cytotoxic dammarane glycosides from processed ginseng. *Chem. Pharm. Bull.* **50**: 538-540.
54. Abdel-Wahhab, M. A., Gamil, K., El-Kady, A. A., El-Nekeety, A. A. and Naguib, K. M. (2011) Therapeutic effects of Korean red ginseng extract in Egyptian patients with chronic liver diseases. *J. Gin. Res.* **35**: 69-79.
55. Lee, J. I., Ha, Y. W., Choi, T. W., Kim, H. J., Kim, S. M., Jang, H. J., Choi, J. H., Choi, M. H., Chung, B. C., Sethi, G., Kim, S. H., Ahn, K. S., Choi, S. H., Shim, B. S. and Ahn, K. S. (2011) Cellular uptake of ginsenosides in Korean white ginseng and red ginseng and their apoptotic activities in human breast cancer cells. *Planta Med.* **77**: 133-140.
56. Chen, X.P., Qian, L. L., Jiang, H. and Chen, J. H. (2011) Ginsenoside Rg<sub>3</sub> inhibits CXCR4 expression and related migrations in a breast cancer cell line. *Int. Clin Oncol.* **16**: 519-523.
57. Chen, D., Zhao, Y., Bai, S., Shi, Z. and Zhang, J. (2003) Effect of ginsenoside Rg<sub>3</sub> on the progression of orthotopically xenotransplanted human breast cancer in nude mice and its mechanism. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* **34**: 546-548.

58. Tang, H. B., Ren, Y. P., Zhang, J., Ma, S. H., Gao, F. and Wu, Y. P. (2007) Correlation of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) to angiogenesis of breast cancer in IGF-1-deficient mice. *Ai Zheng*. **26**: 1215-1220.
59. Zhang, Q., Kang, X., Yang, B., Wang, J. and Yang, F. (2008) Antiangiogenic effect of capecitabine combined with ginsenoside Rg<sub>3</sub> on breast cancer in mice. *Cancer Biother. Radiopharm.* **23**: 647-653.
60. Wang, C. Z., Aung, H. H., Zhang, B., Sun, S., Li, X. L., He, H., Xie, J. T., He, T. C., Du, W. and Yuan, C. S. (2008) Chemopreventive effects of heat-processed *Panax quinquefolius* root on human breast cancer cells. *Anticancer Res.* **28**: 2545-2551.
61. Xu, T. M., Xin, Y., Cui, M. H., Jiang, X. and Gu, L. P. (2007) Inhibitory effect of ginsenoside Rg<sub>3</sub> combined with cyclophosphamide on growth and angiogenesis of ovarian cancer. *Chin. Med. J.* **120**: 584-588.
62. Xu, T. M., Cui, M. H., Xin, Y., Gu, L. P., Jiang, X. Su, M. M., Wang, D. D. and Wang, W. J. (2008) Inhibitory effect of ginsenoside Rg<sub>3</sub> on ovarian cancer metastasis. *Chin. Med. J.* **121**: 1394-1397.
63. Deryugina, E. and Quigley, J. (2006) Matrix metalloproteinases and tumor metastasis. *Cancer Meta. Rev.* **25**: 9-34.
64. Wang, X., Zheng, Y. L., Li, K., Lin, N. and Fan, Q. X. (2009) Ginsenoside Rg<sub>3</sub> induces apoptosis of human lung squamous cell carcinoma SK-MES-1 cell line. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* **29**: 1823-1826.
65. Park, D. S., Bae, D. K., Jeon, J. H., Lee, J. S., Oh, N. G., Yang, G. E., Yang, Y. H., Kim, T. K., Song, J., Lee, S. H., Song, B. S., Jeon, T. H., Kang, S. J., Joo, S. S., Kim, S. U. and Kim, Y. B. (2011) Immunopotential and antitumor effects of a ginsenoside Rg<sub>3</sub>-fortified red ginseng preparation in mice bearing H460 lung cancer cells. *Environ. Toxicol. pharmacol.* **31**: 397-405.
66. Mochizuki, M., Yoo, Y. C. and Matsuzawa, K. (1995) Inhibitory effect of tumor metastasis in mice by saponins, ginsenoside Rb<sub>2</sub>, 20(R)- and 20(S)-ginsenoside Rg<sub>3</sub>, of red ginseng. *Biol. Pharm. Bull.* **18**: 1197-1202.
67. Chen, J., Peng, H., Ou-Yang, X. and He, X. (2008) Research on the antitumor effect of ginsenoside Rg<sub>3</sub> in B16 melanoma cells. *Melanoma Res.* **18**: 322-329.
68. Lee, J. Y., Jung, K. H., Morgan, M. J., Kang, Y. R., Lee, H. S., Koo, G. B., Hong, S. S., Kwon, S. W. and Kim, Y. S. (2013) Sensitization of TRAIL-induced cell death by 20(S)-ginsenoside Rg<sub>3</sub> via CHOP-mediated DR5 upregulation in human hepatocellular carcinoma cells. *Mol. Cancer. Ther.* **12**: 274-285.
69. Choi, Y. J., Lee, H. J., Kang D. W., Han, I. H., Choi, B. K. and Cho, W. H. (2013) Ginsenoside Rg<sub>3</sub> induces apoptosis in the U87MG human glioblastoma cell line through the MEK signaling pathway and reactive oxygen species. *Oncol. Rep.* **30**: 1362-1370.
70. Folkman, J. (1990) What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J. Natl. Cancer Inst.* **82**: 4-6.
71. Bando, H. (2007) Vascular endothelial growth factor and bevacitumab in breast cancer. *Breast Cancer.* **14**: 163-173.
72. Leung, K. W., Cheung, L. W., Pon, Y. L., Wong, R. N., Mak, N. K., Fan, T. P., Au, S. C., Tombran-Tink, J. and Wong, A. S. (2007) Ginsenoside Rb<sub>1</sub> inhibits tube-like structure formation of endothelial cells by regulating pigment epithelium-derived factor through the estrogen beta receptor. *Br. J. Pharmacol.* **152**: 207-215.
73. Yue, P. Y., Wong, D. Y., Wu, P. K., Leung, P. Y., Mak, N. K., Yeung, H. W., Liu, L., Cai, Z., Jiang, Z. H., Fan, T. P. and Wong, R. N. (2006) The angiosuppressive effects of 20(R)-ginsenoside Rg<sub>3</sub>. *Biochem. Pharmacol.* **72**: 437-445.
74. Kim, J. W., Jung, S. Y., Kwon, Y. H., Lee, J. H., Lee, Y. M., Lee, B. Y. and Kwon, S. M. (2012a) Ginsenoside Rg<sub>3</sub> attenuates tumor angiogenesis via inhibiting bioactivities of endothelial progenitor cells. *Cancer Biol. Ther.* **13**: 504-515.
75. Chen, Q. J., Zhang, M. Z. and Wang, L. X. (2010) Ginsenoside Rg<sub>3</sub> inhibits hypoxia-induced VEGF eExpression in human cancer cells. *Cell. Physiol. Biochem.* **26**: 849-858.
76. Kim, Y. M., Namkoong, S., Yun, Y. G., Hong, H. D., Lee, Y. C., Ha, K. S., Lee, H., Kwon, H. J., Kwon, Y. G. and Kim, Y. M. (2007) Water extract of korean red ginseng stimulates angiogenesis by activating the PI3K/Akt-dependent ERK1/2 and eNOS pathways in human umbilical vein endothelial cells. *Biol. Pharm. Bull.* **30**: 1674-1679.
77. Sengupta, S., Toh, S. A., Sellers, L. A., Skepper, J. N., Koolwijk, P., Leung, H. W., Yeung, H. W., Wong, R. N. S., Sasisekharan, R. and Fan, T. P. D. (2004) Modulating angiogenesis the yin and the yang in ginseng. *Circulation.* **110**: 1219-1225.
78. Nomi, M., Atala, A., Coppi, P. D. and Soker, S. (2002) Principles of neovascularization for tissue engineering. *Mol. Aspects Med.* **23**: 463-483.
79. Zisch, A. H., Lutolf, M. P., Ehrbar, M., Raeber, G. P., Rizzi, S. C., Davies, N., Schmökel, H., Bezuidenhout, D., Djonov, V., Zilla, P. and Hubbell, J. A. (2003) Cell-demanded release of VEGF from synthetic, biointeractive cell ingrowth matrices for vascularized tissue growth. *FASEB. J.* **17**: 2260-2262.
80. Sato, K., Mochizuki, M., Saiki, I., Yoo, Y. C., Samukawa, K. and Azuma, I. (1994) Inhibition of tumor angiogenesis and metastasis by a saponin of *Panax ginseng*, ginsenoside-Rb<sub>2</sub>. *Bio. Pharm. Bull.* **17**: 635-639.
81. Gomes, F. G., Nedel, F., Alves, A. M., Nör, J. E. and Tarquinio, S. B. (2013) Tumor angiogenesis and lymphangiogenesis: Tumor/endothelial crosstalk and cellular/micro-environmental signaling mechanisms. *Life Sci.* **92**: 101-107.
82. Kwok, H. H., Guo, G. L., Lau, J. K. C., Cheng, Y. K., Wang, J. R., Jiang, Z. H., Keung, M. H., Mak, N. K. B., Yue, P. Y. K. and Wong, R. N. S. (2012) Stereoisomers ginsenosides-20(S)-Rg<sub>3</sub> and -20(R)-Rg<sub>3</sub> differentially induce angiogenesis

- through peroxisome proliferator -activated receptor- gamma. *Biochem. Pharmacol.* **83**: 893-902.
83. Kim, N. D., Kim, E. M., Kang, K. W., Cho, M. K., Choi, S. Y. and Kim, S. G. (2003) Ginsenoside Rg<sub>3</sub> inhibits phenylephrine-induced vascular contraction through induction of nitric oxide synthase. *Br. J. Pharmacol.* **140**: 661-670.
84. Kwon, H. Y., Kim, E. H., Kim, S. W., Kim, S. N., Park, J. D. and Rhee, D. K. (2008) Selective toxicity of ginsenoside Rg<sub>3</sub> on multidrug resistant cells by membrane fluidity modulation. *Arch. Pharm. Res.* **31**: 171-177.
85. Zhang, J., Zhou, F., Wu, X., Zhang, X., Chen, Y., Zha, B. S., Niu, F., Lu, M., Hao, G., Sun, Y., Sun, J., Peng, Y. and Wang, G. (2012b) Cellular pharmacokinetic mechanisms of adriamycin resistance and its modulation by 20(S)-ginsenoside Rh<sub>2</sub> in MCF-7/Adr cells. *Br. J. Pharmacol.* **165**: 120-134.
86. Yang, L. Q., Wang, B., Gan, H., Fu, S. T., Zhu, X. X., Wu, Z. N., Zhan, D. W., Gu, R. L., Dou, G. F. and Meng, Z. Y. (2012) Enhanced oral bioavailability and anti-tumour effect of paclitaxel by 20(s)-ginsenoside Rg<sub>3</sub> *in vivo*. *Biopharm Drug Dispos* **33**: 425-436.
87. Liu, J. P., Lu, D., Nicholson, R. C., Zhao, W. J., Li, P. Y. and Wang, F. (2012) Toxicity of a novel anti-tumor agent 20(S)-ginsenoside Rg<sub>3</sub>: A 26-week intramuscular repeated administration study in rats. *Food Chem. Toxicol.* **50**: 3388-3396.
88. Chen, Z. J., Cheng, J., Huang, Y. P., Han, S. L., Liu, N. X., Zhu, G. B. and Yao, J. G. (2007b) Effect of adjuvant chemotherapy of ginsenoside Rg<sub>3</sub> combined with mitomycin C and tegafur in advanced gastric cancer. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* **10**: 64-66.
89. Huang, J. Y., Sun, Y., Fan, Q. X. and Zhang, Y. Q. (2009) Efficacy of Shenyi Capsule combined with gemcitabine plus cisplatin in treatment of advanced esophageal cancer: a randomized controlled trial. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao.* **7**: 1047-1051.
90. Sun, Y., Lin, H., Zhu, Y., Feng, J., Chen, Z., Li, G., Zhang, X., Zhang, Z., Tang, J., Shi, M., Hao, X. and Han, H. (2006) A randomized, prospective, multi-centre clinical trial of NP regimen (vinorelbine+cisplatin) plus Gensing Rg<sub>3</sub> in the treatment of advanced non-small cell lung cancer patients. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* **9**: 254-258.
91. Lu, P., Su, W., Miao, Z.H., Niu, H. R., Liu, J. and Hua, Q. L. (2008) Effect and mechanism of ginsenoside Rg<sub>3</sub> on post-operative life span of patients with non-small cell lung cancer. *Chin. J. Integr. Med.* **14**: 33-36.
92. Hu, S. S., Zhou, L. K., Ba, Y., Li, H. L. and Zhu, C. H. (2011) A meta-analysis of ginsenoside Rg<sub>3</sub> for non-small cell lung cancer. *Clin. Oncol. Cancer Res.* **8**: 175-180.
- (2014. 2. 14 접수; 2014. 3. 10 심사; 2014. 3. 10 게재확정)