

## 천연물의 항 당뇨 활성성분 연구

허 훈\*, 김 박광, 이 봉진, 박 정일, 정 기화, 정 춘식

### 서론

천연물은 선사시대 이후부터 인류의 역사가 시작된 이래 인류에게 많은 혜택을 제공하여 왔다. 특히 고등식물은 식품으로서 뿐 아니라 중요한 의약품의 자원으로 이용되어 왔으니 세계의 여러 문화권에서는 고유의 전통의료를 발전시켜 왔으며 그것은 다양한 종류의 의약문헌을 통해 확인 할 수 있다. 이같은 전통의료의 공통된 특징은 그것이 발전한 지방 고유의 이용 가능한 자원을 많이 사용하였다는데 있으며 고등식물은 그 전통의료의 기원에 상관없이 가장 널리 이용되던 자원이다. 이같은 전통의료의 발전은 근대에 이르러 생약학이란 학문으로 자리 잡게 되었으며 약학 이외의 학문분야가 접목되면서 보다 넓은 개념의 천연물과학이라는 용어가 등장하게 되었다. 이같은 생약학과 천연물과학의 발전은 오래되고 더 이상 쓰이지 않는 학문이 아니라 현재에도 가장 널리 쓰일 뿐 아니라 신물질 혹은 신약의 개발에 있어서 여전히 가장 가능성이 큰 분야로 주목 받고 있다. 이러한 사실은 분자 생물학이나 유전공학등의 첨단 과학이 발달한 오늘날에도 인류가 사용하는 약물 중 약 50% 정도는 천연물에서 유래한 것이며, 이 중 절반은 고등식물에서 유래한 약물들이 차지하고 있다는 사실에서 알 수 있다. 실제로 전승되어온 약용식물이나 여러 지역의 원주민들에 의해 사용되어온 사냥용 독과 독물등의 화학적 연구를 통해 얻게 된 여러 물질들은 현대의학에서 필수적인 위치를 차지하고 있다. 대표적으로 남미 원주민의 화살독으로 이용되던 덩굴성 식물의즙에서 얻은 curare alkaloid, 아프리카 원주민의 화살독과 ordeal poison으로 이용되던 *Strophanthus species*와 Calabar bean에서 얻은 cardiac glycoside와 physostigmine, 동인도에서 사용되던 snake root에서 얻은 reserpine등이 이러한 대표적인 예이다. 이처럼 식물을 유용한 약물로 이용할 수 있었던 것은 선조들의 다양한 임상경험과 이러한 경험들이 기록되어 전해지는 많은 의약관련 문헌들로 인해 가능하였으며 앞으로도 그 가능성이 무궁 무진하다고 여기는 것은 첨단 자연과학의 발전에 의해 보다 더 민감하고 특이적인 생리 활성 검색 방법이 개발된 데 힘입은 바 크다.

식물에서 유래된 약물의 경제적 가치는 매우 크지만, 실제적인 규모를 산출하는 것은 쉽지 않다. 예를 들어 1980년 미국에서 처방된 식물 추출 의약품(대표적인 예로 digoxin 류, atropine같은 가지과 alkaloids, morphine 같은 opium alkaloid, reserpine, vinca alkaloids, physostigmine, pilocarpine, cinchona alkaloid, colchicine, cocaine 등을 들 수 있다.)의 비용이 10억불 정도 지불되었으므로 실제 더 많은 부분을 차지하고 있는 반합성품이나 전합성품을 고려하면 식물유래의 약물이 차지하는 시장 규모는 엄청나게 크다고 할 것이다. 1994년 한해동안 전세계에서 판매된 의약품 중 매출액 기준으로 25대 품목을 선정해보면 이들 중 1/4 정도가 천연물에서 유래한 약물에 그 기원을 둔 의약품이

다. 1991년의 데이터 (25대 품목 중 11개 품목이 천연물에 기원을 두고 있음)와 비교해볼 때 그 비율이 절반으로 줄기는 했지만 여전히 중요한 시장을 점유하고 있다는 것을 알 수 있다.

표 1. The World's Best Selling Pharmaceuticals

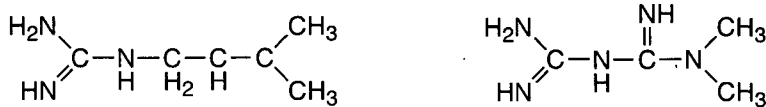
Position 1994	Product	Therapeutic class	Sales (million \$)
1	Ranitidine	H <sub>2</sub> antagonist	3,657
2	Nifedipine	Ca <sup>2+</sup> antagonist	2,330
3	Omeprazole	H <sup>+</sup> pump inhibitor	2,233
4	Erythropoietin	Hematopoietic Growth Factor	2,190
5	Enalapril <sup>#</sup>	ACE inhibitor	2,140
6	Human insulin	Hypoglycemic	1,972
7	Parvastin	Hypolipidemic	1,915
8	Fluoxetine	5-HT reuptake inhibitor	1,665
9	Diltiazem	Ca <sup>2+</sup> antagonist	1,625
10	Captopril <sup>#</sup>	ACE inhibitor	1,540
11	Somatropin	Growth Hormone	1,445
12	Acyclovir	Anti-herpetic	1,360
13	Ciprofloxacin	Quinoline antibiotic	1,350
14	Filgrastim	Growth factor	1,302
15	Famotidine	H <sub>2</sub> antagonist	1,285
16	Diclofenac <sup>#</sup>	NSAID	1,200
17	Lovastatine	Hypolipidemic	1,195
18	Simvastatine	Hypolipidemic	1,180
19	α-Interferon	Anticancer	1,173
20	Inhexol	Radioplaque	1,153
21	Lisinopril	ACE inhibitor	1,142
22	Lisinopril	Bronchodilator	1,137
23	Amoxicillin/Clavulate <sup>#</sup>	β-Lactam antibiotic	1,120
24	Cefaclor <sup>#</sup>	β-Lactam antibiotic	1,047
25	Cyclosporin <sup>#</sup>	Immunosuppressive	1,020

<sup>#</sup> Natural product derived

#### 1. Natural Product as a Source of Lead Compounds

식물에서 직접 분리하여 사용하던 약물들 중 많은 수는 오늘날에는 합성을 통해 상업적으로 생산되는 것이 일반적 추세이다. Caffeine, theophylline, theobromine, ephedrine, pseudoephedrine, emetine, papaverine, L-dopa, salicylic acid, Δ<sup>9</sup>-tetrahydrocannabinol, β-carotene 등이 그 대표적인 예이다. 이같은 전합성품 이외에

도 실제로 병원이나 약국에서 널리 쓰이고 있는 많은 약품들이 그 기본구조는 천연물에서 기원한 것이지만 효과를 높이고 부작용을 줄이기 위해 반합성이나 전합성을 통해 구조를 변경한다. 미국 시장에서 기관지 확장제로 이미 상품화된 khellin (*Amni visnaga*의 열매에서 얻은 furanochromone)의 경우도 유도체 합성을 통해 약효가 뛰어나고 시장성이 큰 물질을 얻었다. Chromolyn sodium으로 알려진 유도체인 sodium chromoglycate의 경우 이 약물이 갖는 항알러지 성질로 인해 khellin에 비해 기관지확장제로 널리 이용되고 있다. 또한 benzofuran ring을 변환시킨 유도체인 amiodarone의 경우 초기에는 관상동맥 확장제로 사용되었으나 이후 타약품에 저항성을 갖는 부정맥이나 특이한 형태의 부정맥인 Wolff-Parkinson-White syndrome의 치료제로 더 널리 사용되게 되었다. 또 다른 예로 *Galega officinalis*의 활성성분인 galegine (guanidine-type alkaloid) (그림 1)의 경우, 당뇨 치료에 사용하려 하였으나 인체에 대한 독성으로 이용되지 못하였지만 많은 유도체 합성을 통해 부작용을 크게 경감시킨 metformin이 당뇨치료제로 상품화되었다. 이외에도 belladonna alkaloids (hyoscyamine, scopolamine), physostigmine, quinine, cocaine, gramine, the opiate (codeine and morphine) alkaloids, papaverine, salicylic acid등이 model compound로 활용된 대표적인 예이다. 이러한 약물들에서 출발하여 anticholinergics, anticholinestrace, antimalaria drugs, benzocaine, procaine, lidocaine and other local anesthetics, the analgesics pentazocine, propoxiphen (Darvon), methadone, meperidine (Demerol), verapamil, aspirin등이 합성되어 널리 이용되고 있으며 그 사용 규모는 원물질들을 훨씬 초과하는 것이 일반적이다. 이러한 예들은 새로운 약물의 개발을 위한 식물의 이차대사물질의 지속적인 가치와 중요성을 부여한다.



(그림 1 : Structure of galegine and metformin)

## 2. Natural Products under Clinical Trials

또한 최근에 상업화되어 임상에서 사용되고 있는 신약들을 살펴보면, 식물이 여전히 신약의 중요한 공급처 역할을 수행하고 있다는 것을 쉽게 알 수 있다. 태평양 주목, *Taxus brevifolia*에서 얻은 taxol은 고질적인 난소암 치료제로 최근 (1993년) 승인되었으며, *Artemisia annua*에서 분리한 artemisinin은 새로운 강력한 말라리아 치료제로 승인되어 사용되고 있다. Ginkgolide B는 우리나라에서도 판매되고 있는 은행잎제제의 주성분중 하나인데 강력한 PAF antagonist로 septic shock의 치료제로 FDA의 승인을 얻었다. 비교적 새로운 근이완제로 인정되고 있는 atracurium besylate는 curare alkaloid의 변형 약물이며, 최근 암의 화학요법시 나타나는 메스꺼움같은 부작용의 치료제로 승인된

<표2> 생약중의 혈당강하 작용 및 성분연구

생약명	식물기원	Activity, Bioassay	Compound(s)
백출 (白朮)	<i>Atractylodes japonica</i> , <i>A. ovata</i>	sc inj., rabbits, rats	Aq. ext.
구기자 (枸杞子)	<i>Lycium chinense</i> , <i>L. barbarum</i>	intragastric, rabbits	Aq. ext. guanidine deriv.
창이자 (蒼耳子)	<i>Xanthium sibiricum</i>	ip, rats	glycoside AA <sub>2</sub> carboxyatracty- loside
창출 (蒼朮)	<i>Atractylodes japonica</i> <i>A. lancea</i>	sc. rabbits	Aq. ext.
장춘화 (長春花)	<i>Catharanthus roseus</i>	alloxan induced hyperglycemic rabbit, dog, prolonged effect	alkaloids
단삼 (丹蔘)	<i>Salvia miltiorrhiza</i>	po., rabbit	decoction
지골피 (地骨皮)	<i>Lycium chinense</i>	intragastric, rabbits	decoction
상엽 (桑葉)	<i>Morus alba</i>	hypoglycemic in rats	Ecdysterone, amino acids?
황정 (黃精)	<i>Polygonatum sibiricum</i>	Active against epinephrine-induced hyperglycemia	Aq. ext.
길경 (桔梗)	<i>Platycodon grandiflorum</i>	po., rabbit, rat	Aq. ext.
맥아 (麥芽)	<i>Hordeum vulgare</i>	po., rabbits	Aq. ext.
선학초 (仙鶴草)	<i>Agrimonia pilosa</i>		agrimonin
현삼 (玄蔘)	<i>Scrophularia ningpoensis</i>	sc., rabbit	Aq. ext.
음양곽 (淫羊藿)	<i>Epimedium koreanum</i>	po., rat	Aq. ext.
옥미수 (玉米須)	<i>Zea mays</i>	rabbits	fermented prep
옥죽 (玉竹)	<i>Polygonatum odoratum</i>	intragastric ad., rats	decoction
택사 (澤瀉)	<i>Alisma orientale</i>	sc inj. rabbit	Aq. ext.
지모 (知母)	<i>Anemarrhena asphodeloides</i>	Normal rabbit, alloxan induced DM	Aq. ext.
지황 (地黃)	<i>Rehmania glutinosa</i>	sc., rabbits, rats	Alc. ext., rehmannin

nabilone 같은 약물도 마리화나, 즉 대마의 주성분인  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol의 유도체이다. 1995년 현재 개발이 진행중이거나 시험단계에 있는 식물 유래의 약물 역시 광범위하다. 항암제가 가장 많은 수를 차지하고 있는데, taxol 유도체인 docetaxel, podophyllotoxin 유도체인 NK-611, etoposide, GP-1, campothecin 유도체인 topotecan, irinotecan, vinblastine 유도체인 vinorebine, vinfostiltine sulfate와 homoharringtonine, thaliblastine, (-) epigallocatechin gallate 등의 임상이 진행중이

다. 간보호제인 gomisin A와 silybin은 임상 시험 phase III가 진행중이며 남상피임제이며 항암제로도 개발되고 있는 gossypol 등도 현재 임상시험이 진행되고 있다. 동인도의 민속 의학과 고대 힌두교경전에서 언급된 *Coleus forskohlii*의 뿌리에서 분리한 diterpene인 forskolin은 녹내장 치료제, 강심제 (cardiac stimulant), 진해제로 개발되고 있다.

### 3. 당뇨병에 사용되는 전통생약 및 천연물 유래 활성성분연구

당뇨병은 오래전부터 알려진 대표적인 만성 소모성 질환으로써 동양권에서도 다양한 종류의 생약들이 단독 혹은 한방처방의 구성 약재로서 이 질환의 치료에 사용되어 왔다. 표 2 는 당뇨병에 흔히 사용되던 생약들과 그것의 활성 연구결과를 정리 한 것으로 보여 주고 있다. 이처럼 다양한 식물들이 당뇨병을 치료하는데 사용되었으나 대다수의 생약재들이 당뇨병을 근본적으로 치유한다기 보다는 당뇨병의 주증상들을 개선하는데 사용되어 온 것 같다. 즉 대부분의 한방의서에 소갈(消渴)의 목적으로 사용되던 생약들은 당뇨병의 주증상인 갈증을 해소하거나 갈증의 대사적 원인을 제거하는데 사용된 듯하다. 한편 이처럼 한방에서 오랜기간 사용되어 오던 전통적 생약 응용과 민간 전승의료를 바탕으로 이들 생약으로 부터 당뇨병에 유효한 생리활성성분을 분리하기 위하여 in vitro 혹은 in vivo assay법을 응용하여 목적 성분의 연구가 광범위하게 진행되고 있다. 천연물로부터 이들 성분을 분리하기 위한 연구에서 특징적인 것은

다양한 식물 기원의 다당류가 항당뇨 활성 성분으로 확인된 것이다. 그러나 이러한 다당류는 의약품으로 개발되지는 못하고 있다. 즉 이러한 다당류는 실험동물의 식이에 혼합되어 투여 될 경우 당대사의 기질로써 사용되므로 상대적으로 혈중 glucose의 수치를 낮추어 주는 것으로 false-positive activity를 나타낸다고 생각된다.

<표 3> 생약 유래 혈당 강하 작용 다당류

기원	성분	검색법	References
<i>Anemarrhena asphodeloides</i>	anemarans A, B, C, D	A	HiKino et al.
<i>Anemarrhena japonica</i>	atractans A, B, C	A	HiKino et al.
<i>Lithospermum erythrorhizon</i>	lithospermans A, B, C	A	HiKino et al.
<i>Trichosanthes kirilowii</i>	trichosans A, B, C, D, E	A	HiKino et al.
<i>Ganoderma lucidum</i>	ganoderan B	E	HiKino et al.
<i>Morus alba</i>	moran A	A	HiKino et al.

A : alloxan induced DM model, E :  $\alpha$ -glucosidase inhibition assay

이처럼 우리나라는 천연물 부존 자원이 풍부하고 당뇨병의 치료에 사용되었던 생약이 비교적 다양함에도 불구하고 아직 그 작용을 뒷받침 할 수 있는 식물화학적연구가 제대로 이루어지지 못한 상태였다. 따라서 한방이나 민간요법에서 당뇨병치료에 사용되던

수십종의 천연물들에 대한 체계적인 활성 연구가 요구되었고 우리대학의 연구진이 공동으로 모든 종류의 자료와 민간요법에서 당뇨병치료 혹은 혈당치를 낮추는 목적으로 사용되었다는 생약들을 대상으로 검색할 수 있는 기회를 가지게 되었다.

#### 4. 천연물 기원의 항 당뇨 활성성분의 검색 및 분리

##### A. 서론

한방이나 전통요법 혹은 민간에서 당뇨에 유효하다고 알려진 44종의 생약에 대하여 142종의 분획을 얻고 이들에 대해 활성지향적 분획법을 사용하여 항당뇨 활성 성분의 분리를 행하였다. 활성검색에 사용한 검색법은 in vivo 모델로써, 제 I 혹은 제 II type 당뇨 모델을 사용하고 활성이 확인될 경우 in vitro 효능 검색법인 1) glucose transport assay, 2) glucose oxidation assay, 3) insulin receptor binding assay, 4) lipogenesis assay, 5) glycolysis assay 및 6) gluconeogenesis assay를 통하여 그 활성 기전을 확인 하였다.

##### B. 결과

활성 검색 대상 생약중 pre screening 단계에서 화살나무, 상엽, 구기자, 황기 및 상백피에서 강한 활성이 나타나 분리정제를 계속한 결과 상엽 및 구기자, 상백피에서 수종의 화합물을 얻었다.

##### 상엽

상엽은 오래전부터 그 활성이 인정 (표 2)되어 왔으나 그 활성성분에 대하여 논란의 대상이 되어 왔다. 최근에는 상엽의甙 추출물이 혈당강화작용이 있는 것으로 보고되어 매스컴에 보도된 바도 있다. 그러나 본 연구진의 연구에서는 상엽의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>층이 강한 활성을 나타내어 그 활성성분이 상이한 것임을 보여 주었다. 이 유기용매층의 정제에 의하여 얻어진 항당뇨활성성분은 glycolipid로서 현재까지 항당뇨 활성이 보고된 바 없는 화합물이었다. 그러나 상엽의 활성은 pre-screening 단계에서 나타난 강한 활성이 분리, 정제가 거듭될수록 낮아져 purification factor의 측면에서는 대단히 저조한 결과를 나타내었다. 여러 가지 해석이 가능하나 in vivo assay의 경우 이 화합물은 정제되면 될 수록 그 solubility가 낮아 지는 문제점을 안고 있다. 재미 있는 사실은 상엽을 그 채취시기에 따라 미숙상엽과 성숙 상엽으로 나누었을 때 성숙상엽에 비해 미숙상엽이 그 활성이 현저히 높았으며 미숙상엽의 경우도 채취 후 즉시 열처리 하여야 재현성 있는 활성을 확인 할 수 있었다.

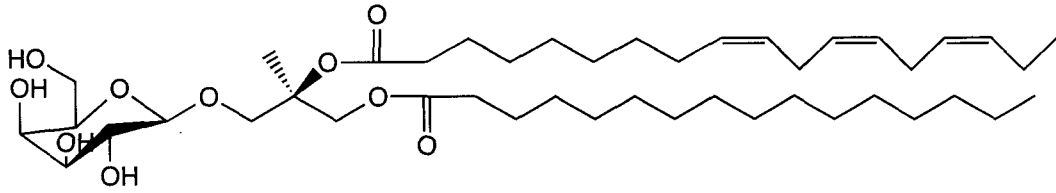


그림 2. A glycolipid from *Morus alba* leaf

### 상백피

상백피의 혈당강하 성분으로 일찌기 1985년경 moran A 라는 glycoprotein이 보고 되었으나 이것의 혈당강하 작용을 뒷받침하는 연구 보고는 이후 없었다. 이화합물이 glycoprotein이므로 분자 생물학 혹은 유전공학적인 접근이 가능할 것으로 여겨져 이 화합물에 주목하고 이의 추출 분리를 통한 혈당강하 성분 연구를 진행 하였다. 연구의 과정 중 분자량 20kD가량의 새로운 glycoprotein이 분리 되었으며 이것은 in vitro glucose transprt assay에서 유의성 있는 glucose transport의 증가를 보였다. 이 새로운 glycoprotein은 moran 20K로 명명되었다.

### 구기자

구기자의 부탄올층이 pre-screening에서 활성을 나타내어 이것의 분리 정제를 통하여 rutin, uracil등을 얻었으며 이들화합물등이 in vivo에서 활성이 있었으나 이들이 구기자의 혈당강하성분이라고 보기는 어려웠으며 따라서 rutin이 항당뇨활성을 갖는데 주목하여 flavonoid화합물중 손쉽게 얻을 수 있고 화학적 modification이 손쉬운 chrysin을 선택하여 수종의 반합성 product를 얻어 이것의 혈당강하 작용을 in vivo model에서 확인 하였다.

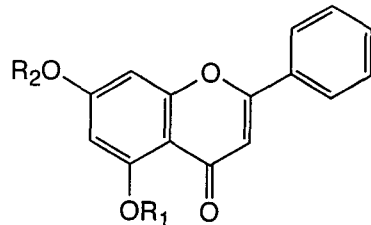


그림 3. Chrysin derivatives

이상의 결과를 토대로 당뇨병과 같은 대사성 질환 치료제를 천연물 검색을 통하여 발굴하는 연구는 보다 specific한 assay system을 통해 미량의 시료로도 연구가 가능할 수 있게 더 좋은 검색체계의 발전을 기대하며 이것은 당뇨병의 병리학적인 진전과 더불어 가능하리라 여겨진다.