

경희대학교 약학대학 김동현

고려인삼은 동양에서 예로부터 불로(不老), 장생(長生), 익기(益氣), 경신(輕身)의 명약으로 알려져 있는데, 이는 약 2천년 전 중국의 신농본초경(神農本草經)에서 "補五藏氣不足."라고 기술되어있는 데에서 비롯하며 동의보감 등 한의학서에도 기재되어 있다. 많은 연구자들이 인삼의 유효성분과 그 약리작용에 대한 연구를 꾸준히 진행해 왔으며 현재 5000여편의 인삼관련 연구 논문이 발표되어오고 있다.인삼의 효능으로는 인체의 병적 인자에 대하여 비특이적으로 저항하는 면역력을 갖고 있으며, 정신신경계, 순환기계, 대사계, 소화기계의 기능의 억제와 항진 및 각종 스트레스에 대처하는 항상성(恒常性 Homeostasis) 등 다양한 효능을 보고하고 있으며, 인삼의 효능과 관련하여 인삼의 활성 성분 연구도 진행되어 왔다. 특별한 경우를 제외하고는 인삼의 약리효능은 사포닌, 다당체 등에 기인하는 것으로 생각하고 있다.

특히 인삼사포닌은 인삼이 생산하는 대표적인 이차대사산물이다. 인삼 특유의 이차대사산물인 인삼사포닌(ginsenoside)의 종류는 34종(백삼 22종, 홍삼 30종) 분리하였다. 인삼의 사포닌 중 대표적인 ginsenoside의 함유조성 분포를 보면G-Rb1 23%, G-Re 15%, G-Rg1 19%, G-Rc 12%, G-Rb2 11% 등 다양한 ginsenoside들을 함유하고 있다. 인삼 사포닌(ginsenoside)은 비당체(aglycone)부분이 dammarane 계인 protopanaxadiol (PD),(PT) 및 oleanane 계로 구성 되어 있고 olenane계 사포닌은 dammarane 계에 비해 극미량 함유되어 있다.

백삼과 홍삼의 성분 차이점

백삼은 수삼을 거피를 하거나 하지 않을 것을 잘 건조한 것이며, 홍삼은 수삼을 찌서 잘 말린 것을 말한다.

백삼과 홍삼의 성분의 차이는 백삼에는 ginsenoside Ra, Rb1, Rb2, Rc, Rg1, Re 등이 주성분이며, 홍삼은 이 백삼에 있는 성분들이 찌는 과정에서 물리화학적 전환체가 형성되어 ginsenoside Rg3가 다량 생성되고 그 외에 ginsenoside Rh2, Rh1 등을 소량 함유하고 있다. 이러한 성분들은 전혀 다른 생리활성을 갖고 있어 활성의 차이를 보일 수 있다.

인삼은 경구투여 해야 약효가 나타난다

사람이 인삼을 입을 통해서 섭취하게 되면 비극성이 높은 알칼로이드 등은 위에서 흡수될 수 있으나 대부분의 다당체, 사포닌 등은 흡수되지 않는다. 그러므로 장내에 서식하고 있던 균주들이 이 성분들과 접하게 되고 이 세균들은 쉽게 이용할 수 있는 당 부분을 이용하고 나머지는 버리게 된다. 그러면 사람은 이용하고 남은 부분(예 compound K 등)을 혈액 내로 흡수되고 우리 몸 속으로 약효를 발휘하게 된다. 이런 장내세균 전환체 또는 대사체들은 경구투여 되기 전의 사포닌들과 비교해서 대부분이 약효가 상당히 증가된다.

예를 들면 인삼 중에 가장 많이 함유하고 있는 사포닌은 ginsenoside Rb1이다. 이 성분은 위나 소장에서 쉽게 흡수되지 않은 성분이다. 그러므로 사람이나 동물에게 투여를 하면 흡수가 되지 않고, 소장하부나 대장으로 이동하게 되고 여기에 서식하는 세균들과 만나게 되고 장내세균의 대사를 받게 되는 것이다.

소화관에서 인삼의 대사체를 만드는 장내세균 --- 사람이 살아가는 환경에는 세균을 포함한 수

많은 미생물이 살아가고 있으며, 사람의 피부에서부터 소장관에 이르기까지도 다양한 세균들이 서식하고 있으며, 이 세균들을 정상세균총이라고 한다.

사람의 소화관은 입에서 항문까지 꾸불꾸불 하면서 터져있는 길다란 관이며, 입에서부터 시작하여 식도, 위, 소장, 맹장, 대장, 항문 순으로 이어져있으며, 건강한 상태에서 대장균과 같이 유해균과 유산균과 같이 유익균이 적당히 균형을 이루어 서식하고 있다. 입안에는 Streptococcus, Lactobacillus, Veillonella, Fusobacterium 등의 균주가 서식하고 있다. 위 안에는 유산간균, Streptococcus, yeast 등 내산성균들이 위 내용물 1그램 당 102-103개정도 검출된다. 소장 상부에 서식하는 균주는 공복시 유산간균, 연쇄상 간균, 효모 등이 장내용물 1 그램 당 104개 이하이다. 소장 하부에는 공복시 세균이 107개 정도 검출되며, 소장 윗부분에 있던 유산간균, 연쇄상구균과 함께 대장의 우세균인 Bacteroides, Eubacterium 등이 서식하고 있다. 맹장에 이르게 되면 세균의 수는 적어도 장내용물 1 그램 당 1010개 이상 검출된다. 여기에서 보이는 균총의 양상은 대변 중의 것과 비슷하다. Bacteroides, Bifidobacterium, Eubacterium, Clostridium, 대장균, 연쇄상구균, 유산간균, Veillonella, 포도상구균 등이 검출된다. 소화관에 서식하는 세균의 종류와 수가 모든 사람에게 다르며, 같은 사람의 경우도 변하기 쉽다. 또한 장내세균 중 일부는 먹는 음식물에 따라 환경에 따라 변화되기 쉽다.

장내세균에 의한 인삼의 사포닌들의 대사 과정 --- 인삼의 주성분은 사포닌인 ginsenoside 들이며 protopanaxadiol계인 ginsenoside Rb1, Rb2, Rc 등과 protopanaxatriol계인 ginsenoside Re, Rg1, Rf 등이 알려져 있다. 이 성분들의 대표적인 약리작용으로는 항암활성, 항염증, 항당뇨작용 등이 알려져 있다. 이 성분들을 직접 암세포를 이용하여 in vitro에서 항암활성 등을 측정하면 활성은 없다. 그러나, 이 성분들이 경구투여되는 경우에는 장내세균의 대사를 받아 compound K와 같은 화합물로 전환되면 강한 암세포독성과 암전이 억제 활성을 나타낸다. 또한 이 장내세균의 대사를 받는 과정을 보면 먼저 protopanaxadiol계 화합물인 ginsenoside Rb1, Rb2, Rc 등은 ginsenoside F2를 경유하여 compound K로 대사시킨다. 이러한 대사반응은 장내에 우세균인 Bacteroides 속, Fusobacterium 속, Provetella 속 균주 등에 의해 촉매된다. 또한 Protopanaxatriol계 화합물인 ginsenoside Re, Rg1, Rf 등은 이들 속 균주들에 의해 ginsenoside Rh1 또는 F1로 대사되고 더 나아가 protopanaxatriol로 대사되었다.

인삼은 물리화학적인 방법에 의해서도 인삼은 전환된다. 예를 들면 인삼 중의 ginsenoside Rb1, Rb2, Rc 등은 열처리에 의해 ginsenoside Rg3로 전환된다 (그림 1). 이렇게 전환된 인삼 사포닌을 함유한 인삼을 복용하게 되면 장내에서 장내세균총의 의해 ginsenoside Rh2 더 나아가서 protopanaxadiol로 전환될 수 있다.

이러한 차이는 인삼의 약효의 차이와 밀접한 관계가 있다. 만약 ginsenoside Rb1, Rb2, Rc가 많이 함유한 인삼(백삼)의 경우에는 compound K가 혈액 중으로 많이 이행될 수 있고 ginsenoside Rg3가 많은 인삼(홍삼)의 경우에는 ginsenoside Rh2가 혈액 중으로 많이 이행될 수 있다. 그 외에도 다른 인삼 사포닌들이 혈액 중으로 이행되는 양상이 다를 수 있어 인삼의 약효를 평가하는 데에 이런 점을 고려해야 할 것이다.

인삼사포닌과 이 사포닌들의 장내세균 대사체들에 대해 암세포에 대한 세포독성을 비교한 결과 대사체인 compound K와 ginsenoside Rh2가 원화합물에 비해 우수한 결과를 나타내었다.

인삼은 사람에 따라 약리 효능이 다를 수 있다.

인삼의 생리활성은 연구자에 따라 다양한 인삼을 사용하고 있어 차이가 있으나 인삼의 많은 약

리효능은 인삼사포닌의 생물전환체에 기인하는 경우가 많다고 보는 것이 좋을 것 같다. 그러나, 최근 protopanaxadiol계 들은 compound K나 ginsenoside Rh2로 대사된다는 점에 감안하여 저자의 연구실에서 당뇨모델 생쥐에서 compound K가 혈당강하효과가 있음을 밝혔다. 암세포에 대한 세포독성도 인삼사포닌의 대사체인 compound K나 ginsenoside Rh2가 우수하다고 보고되고 있다. 이와 같이 다양하고 우수한 인삼의 효능이 모든 사람에게 나타내지 못하고 사람마다 왜 차이가 나는 것일까에 대해 저자의 연구실에서는 연구해 오고 있다. 체질, 인삼, 장내세균과의 관계에 대해 지금까지 연구되어온 결과들을 보면 체질에 따라 인삼이 받는 사람과 받지 않은 사람 사이에 장내세균은 다른가에 대한 질문에 분명히 다르다라고 답할 수 있다. 우리 연구실에서 98여명의 사람들에게 대해 인삼의 사포닌 성분을 약효성분으로 전환시키는 능력을 측정할 결과 사람에 따라 그 차이는 상당하다. 인삼사포닌을 전혀 대사시키지 못하거나 거의 대사시키지 못하는 사람이 전체 검사한 사람의 약 20% 정도였다. 이와 같이 인삼의 사포닌을 대사를 시킬 수 없는 사람들은 인삼사포닌의 극성을 비극성 화합물로 전환시킬 수 없어 혈액 중으로 인삼사포닌의 흡수가 어렵게 된다. 그러므로 인삼의 효능을 기대하기가 쉽지 않다. 어떻게 하면 그런 사람들에게 인삼의 약효를 기대할 수 있을까? 많은 연구자들이 인삼사포닌을 활성 성분으로 전환시키는 방법을 개발해오고 있다.

결론

인삼은 다양한 생리활성을 갖고 있는 것으로 보고되고 있으나 이러한 약리효과는 이사대사산물인 사포닌이 장내세균에 의해 대사되었을 때 발휘되며 사람에 따라 장내세균의 인삼 사포닌 대사능이 없는 경우도 상당수 있다. 이러한 경우에는 한의학적으로는 인삼의 받지 않는다 또는 인삼체질이 아니다라고 판단해온 것으로 생각된다.

참고문헌

Akao T., Kanaoka M., Kobashi K., 1. Appearance of compound K, a major metabolite of ginsenoside Rb1 by intestinal bacteria, in rat plasma after oral administration measurement of compound K by enzyme immunoassay. *Biol. Pharm. Bull.*, **21**, 245-249 (1998a).

Akao T., Kida H., Kanaoka M., Hattori M., Kobashi K., Intestinal bacterial hydrolysis is required for the appearance of compound K in rat plasma after oral administration of ginsenoside Rb1 from *Panax ginseng*. *J. Pharm. Pharmacol.* **50**, 1155-1160 (1998b).

Bae E. A., Han M. J., Choo M. K., Park S. Y., Kim D.-H., Metabolism of 20(S)- and 20(R)-ginsenoside Rg3 by human intestinal bacteria and its relation to in vitro biological activities. *Biol. Pharm. Bull.*, **25**, 58-63 (2002).

Bae E. A., Park S. Y., Kim D.-H., Constitutive α -glucosidases hydrolyzing ginsenoside Rb1 and Rb2 from human intestinal bacteria. *Biol. Pharm. Bull.*, **23**, 1481-1485(2000).

Han, B.H., Park, M.H., Han, Y.N., Woo, L.K., Sankawa, U., Yahara, S., Tanaka, O., Degradation of ginseng saponins under mild acidic conditions. *Planta Med.*, **44**, 146-149 (1982).

- Hasegawa, H., Sung, J.-H., Benno, Y., Role of human intestinal *Prevotella oris* in hydrolyzing Ginseng saponins. *Planta Med.*, **63**, 436-440 (1997).
- Kanaoka M., Kato H., Shimada F., Yano S., Studies on the enzyme immunoassay of bioactive constituents contained in oriental medicinal drugs. VI. Enzyme immunoassay of ginsenoside Rb1 form *Panax ginseng*. *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 314-317 (1992).
- Kanaoka M., Akao T., Kobashi K., Metabolism of ginseng saponins, ginsenosides, by human intestinal bacteria. *J. Tradit. Med.* **11**, 241-245 (1994).
- Kitagawa I., Yoshikawa M., Yoshihara M., Hayashi T., Taniyama T., Chemical studies of crude drugs (1). Constituents of Ginseng radix rubra. *Yakugaku Zasshi*, **103**, 612-622 (1983).
- Mochizuki M., Yoo C. Y., Matsuzawa K., Sato K., Saiki I., Tono-oka S., Samukawa K., Azuma I., Inhibitory effect of tumor metastasis in mice by saponins, ginsenoside Rb2, 20(R)- and 20(S)-ginsenoside Rg3, of Red ginseng. *Biol. Pharm. Bull.* **18**, 1197-1202 (1995).
- Park E.K., Choo M.K., Oh J.K., Ryu J.H. Kim D.-H., Ginsenoside Rh2 reduces ischemic brain injury in rats. *Biol. Pharm. Bull.*, **27**, 433-436 (2004).
- Sato K., Mochizuki M., Saiki I., Yoo Y. C., Samukawa K., Azuma I., Inhibition of tumor angiogenesis and metastasis by a saponin of *Panax ginseng*-ginsenoside Rb2. *Biol. Pharm. Bull.*, **17**, 635-639 (1994).
- Shibata S., Fujita M., Itokawa H., Tanaka O., Ishii T., Studies on the constituents of Japanese and Chinese crude drugs. XI. Panaxadiol, a sapogenin of ginseng roots. *Chem. Pharm. Bull.*, **11**, 759-764 (1963).
- Tanaka N., Tanaka O., Shibata S., Chemical studies on the oriental plant drugs. XXVIII. Saponins and sapogenins of ginseng; Stereochemistry of sapogenin of ginsenoside Rb1, Rb2 and Rc. *Chem. Pharm. Bull.*, **20**, 1212-1216 (1972).
- Wakabayashi C., Hasegawa H., Murata J., Saiki I., In vivo antimetastatic action of ginseng protopanaxadiol saponins is based on their intestinal bacterial metabolites after oral administration. *Oncol. Res.*, **9**, 411-417 (1998).
- Wu J. Y., Gardner B. H., Murphy C. I., Seals J. R., Kensil C. R., Recchia J., Beltz G. A., Newman G. W., Newman M. J., Saponin adjuvant enhancement of antigen-specific immune responses to an experimental HIV-1 vaccine. *J. Immunol.*, **148**, 1519-1525 (1992).
- Yuan C. S., Attele A. S., Wu J. A., Liu D., Modulation of American ginseng on brainstem GABAergic effects in rats. *J. Ethnopharmacol.*, **62**, 215-222 (1998).