

암, 한방 치료 효과적인가?

경희대학교 한의과대학 교수 김형민

1. 노벨과 일산화질소

스웨덴 스톡홀름의 콘서트홀에서는 노벨이 작고한 일시인 12월 10일 오후 4시 30분에 세계에서 가장 권위 있는 노벨상 시상식이 매년 거행된다. 노벨은 참된 인도주의자이고 이상주의자였지만, 파괴적인 다이너마이트를 발명하여 생전의 그의 평가는 결코 좋은 편이 아니었다고 한다. 그는 억울한 심정과 평화를 바라는 뜻에서 노벨상의 제정을 유서에 남겼다고 한다.

공교롭게도 노벨은 협심증으로 인한 심장 통증을 완화하기 위해 다이너마이트의 원료인 니트로글리세린(nitroglycerin)을 복용했다고 한다. 협심증이란 심근 허혈(虛血)¹⁾에 의한 흉통(胸痛)의 발작을 주 증상으로 하는 증후군이다. 흉통 발작 기전은 심근의 혐기성(嫌氣性)²⁾ 대사와 관련된 것으로 안다. 심근 허혈의 원인은 심근 산소 수급 평형의 불균형으로 심근 산소 소비량의 증가에 따른 관 혈류량의 증가가 따라갈 수 없는 경우, 관 혈류량이 일시적으로 감소한 경우, 또는 두 경우가 복합하여 일어난다. 일반적인 노동 협심증은 첫 번째 경우이다. 즉 노동에 의해 심근의 산소 수요가 일정 수준 증가하면 관상동맥경화에 의한 협착 병변(狹窄病變) 때문에 혈류량이 증가되지 않아 심근 산소 수요 평형이 파괴된다.

현재는 협심증을 치료하기 위한 니트로글리세린 설하정이 상품화 되어 시판되고 있지만, 당시에는 정확한 약리 기전은 모르고 심장의 통증을 완화하여 준다는 정도로 알려져 임상적으로 사용되었다. 그러나 두통 등을 이유로 성실하게 니트로글리세린을 복용하지 않

1) 조직의 국부적인 빈혈 상태. 혈관이 막히거나 좁아지는 것이 원인.

2) 산소를 싫어하여 산소가 없는 곳에서 잘 자라는 성질.

있던 노벨은 결국 목숨을 잃었는데, 1896년 심장병으로 노벨이 사망한 지 102년 만인 1998년에 니트로글리세린과 관련한 심장병치료 기전을 밝히는 데 기여한 3명의 미국 약리학자들이 생리·의학부문의 노벨상을 수상하였다.

심장계 혈관의 수축과 확장 과정에서 새로운 신호물질인 일산화 질소를 발견하고 이의 역할을 규명한 퍼치곳(Robert Furchgott) 교수, 이그내로(Louis J. Ignarro) 교수, 그리고 머래드(Ferid Murad) 교수가 그 주인공들이다. 뉴욕 주립대학교 약리학과 퍼치곳 교수 연구팀은 1970년에 아세틸콜린(acetylcholine)이 심장에서부터 혈관을 이완시키는 효과가 있다는 사실을 발견했다.

1980년에는 혈관내피가 손상되지 않았을 경우에만 혈관이 이완됨을 알고, 혈관을 이완시키는 분자가 내피세포로부터 생성됨을 밝혀냈다. 이 분자물질을 ‘내피유래이완인자’라는 뜻인 EDRF(endothelium-derived relaxing factor)라 명명했다. 이러한 발견은 곧 새로운 신호분자의 정체를 밝히는 캘리포니아대학교(UCLA)의 이그내로 교수의 연구로 이어졌다. 이그내로 교수는 EDRF의 화학적 성질을 밝히는 연구에 몰두하였으며, 1986년 EDRF에 대한 분석을 마침으로써 EDRF가 바로 일산화질소임을 증명한 것이다.

1986년 7월에 일산화질소와 같은 기체분자가 신호물질로 작용한다는 것을 밝힌 퍼치곳 교수와 이그내로 교수의 연구 결과는 많은 연구자들을 놀라게 하였다. 일산화질소는 자동차의 배기가스에서 흔히 볼 수 있는 질소산화물로서 공기오염물질의 하나이기도 한데, 이러한 매우 간단한 구조의 아주 작은 분자가 포유류에서 중요한 기능을 한다는 사실은 일종의 센세이션이었으며, 특히 일산화질소 분자는 화학적으로 불안정하여 빠른 속도로 아질산(nitrite)이나 질산(nitrate)으로 변형된다는 점에서 더욱 놀라웠다.

1977년, 텍사스 의과대학의 머래드 교수는 심장병에 임상적으로 쓰여 왔던 니트로글리세린이나 이와 유사한 화합물들이 근육세포를

이완시키는 일산화질소를 생성한다는 것을 밝혔으며, 일산화질소와 같은 기체분자가 세포의 기능을 조절하고 호르몬과 같은 세포 내 분자와 작용할 수 있다는 아이디어를 제공하였다.

2. 일산화질소에 의한 암세포 성장 억제

우리 몸의 오장육부는 각각 고유의 기능을 담당하지만, 또한 상호 유기적으로 협조하여 잘 조화할 때에만 건강한 몸이 유지될 수 있다. 신경계는 이들 장기가 서로 원활히 기능할 수 있게 하기 위해 신경전달물질들을 필요로 하는데, 그 중의 하나가 일산화질소인 것이 규명된 것이다.

뇌세포의 시냅스(synapse)³⁾를 통하여 교환되는 정보는 시냅스가 분비하는 신경전달물질에 의하여 이루어지며, 신경세포에 존재하는 신경계 일산화질소 합성효소(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)에 의해서 생성되는 일산화질소는 뇌세포에서 cGMP의 생성을 증가시키고, 이로 인하여 외부로부터 인지한 정보를 오랫동안 기억하는 기능을 수행한다.

내피세포에는 내피세포성 일산화질소 합성효소(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)가 발현되며, 소량의 일산화질소를 지속적으로 생성한다. 따라서 내피세포에서 생성되는 일산화질소의 양이 감소하면 고혈압 질환을 유발하는 원인이 된다. 이러한 일산화질소는 평활근세포 쪽으로 확산되고, 평활근세포에 있는 효소를 활성화하여 cGMP의 생성을 촉진한다. 증가된 cGMP는 평활근세포를 이완함으로써 혈관의 내경(內徑)을 확대하여 혈압을 낮추는 기능을 하는 것이다.

3) 한 뉴런의 축색돌기 말단과 다음 뉴런의 수상돌기 사이의 연결 부위. 시냅스는 뉴런이 모여 있는 곳, 즉 뇌척수의 회백질·신경절 등에 집중돼 있음. 실제로는 한 가닥의 신경섬유가 많은 가지로 나뉘어 많은 뉴런과 시냅스를 만들고, 또 하나의 세포체에는 많은 신경섬유로부터의 분지가 시냅스를 만들어 접촉됨.

‘비아그라’는 심장의 관상동맥이 막혀 숨이 차고 가슴에 통증을 느끼는 협심증 등의 심장병 환자의 혈관확장을 위해 일산화질소를 유리시키는 약물로 개발된 것이었는데, 이 약물이 투여된 많은 환자들에게서 발기가 잘되는 부작용이 발견되자 이 현상을 이용하여 발기 부전 치료제로 개발된 것이다.

손바닥으로 팔과 다리, 가슴 등 혈관 부위를 마사지하면 혈관 내피세포에서 일산화질소를 생성시켜 혈액순환을 촉진한다고 한다. 적당히 운동하거나 명상하면 일산화질소의 농도가 평소보다 높아져 혈관이 이완됨으로써 심혈관 질환을 예방할 수 있다는 보고도 있다.

또한 일산화질소 분자가 감염될 때 세포의 방어기능을 촉발하는 주요 물질로도 작용함을 알았다. 암세포 주변으로 이동한 대식세포에서 유도성 일산화질소 합성효소(inducible nitric oxide synthase, iNOS)에 의해 생성되는 일산화질소는 암세포의 성장에 필요한 에너지인 ATP의 생성을 저하하여 암세포의 성장을 억제한다.

뿐만 아니라 일산화질소는 세포가 죽어 없어지는 원인인 캐스페이스(caspase)라는 효소를 활성화함으로써 암세포의 사멸을 촉진하여 암 조직을 제거하기도 하는 강력한 항암물질이다.

이 외에도 대식세포에서 생성되는 일산화질소는 우리 몸에 침입한 박테리아나 바이러스의 성장을 억제하기도 하고, 직접 사멸시켜 외부로부터 침입한 미생물을 제거하는 중요한 역할을 수행하기도 한다. 즉 면역체계는 고농도의 일산화질소를 만들어 미생물, 세포 내 기생균과 바이러스, 암 세포들에 대항한다. 즉 감염질환, 스트레스 그리고 종양형성 초기에는 숙주방어를 위한 다양한 면역세포들이 활성화하며 이 때 과도한 일산화질소가 생성된다. 이렇게 형성된 일산화질소는 바이러스, 박테리아 그리고 기생충 등과 같은 감염균을 공격하거나 암세포형성의 초기단계에 종양세포를 파괴하여 생체를 보호하는 것이다.

일산화질소는 필요한 곳에서, 일산화질소 합성효소가 알지닌

(arginine)이라는 체내의 아미노산에서 질소를 떼어내어 산소와 결합시킴으로써 만들어진다. 그러나 과도한 일산화질소가 오랜 시간 동안 생성되면 사람 몸의 기능을 정상적으로 유지하기 위한 필수 단백질, 지질, 핵산 그리고 아미노산 등과 같은 세포 내 물질들을 불활성화하여 결국에는 다양한 질환이 유발되는 원인이 되기도 한다. 하지만, 적량의 일산화질소는 정상적인 생리적 기능을 위한 필수적인 물질이므로 해로운 독성효과를 유발하는 일산화질소의 과다 생성을 선택적으로 억제 또는 조절해야만 정상적 생리기능을 유지할 수 있다. 다행스럽게도 생리적 농도의 일산화질소는 신경계와 혈관계에 존재하는 효소들(nNOS 및 eNOS)에 의해서 항상 일정한 농도로 생성되며, 과도한 일산화질소의 생성은 면역계의 유도성 효소(iNOS)에 의해서만 매개된다.

복강 대식세포에서 일산화질소 합성에 세포 내 칼슘의 역할[1], 일산화질소 합성과 세포 내 칼슘의 고갈[2] 그리고 세포 내 칼슘억제제인 탐식알진과 포볼에스테르(phorbol ester)에 의한 상승적 일산화질소 합성 효과[3] 논문들은 일산화질소 합성에서 세포 내 칼슘의 중요성을 밝힌 것이다.

파이브로넥틴(fibronectin)의 대식세포 활성화 기전 논문[4]에서는 파이브로넥틴이 인터페론감마와 함께 대식세포를 활성화하여 암세포(P815 mastocytoma)를 죽이는 활성을 나타내는 것을 관찰했다. 파이브로넥틴은 콘드로넥틴, 라미닌 등과 같은 당단백질로 결합조직의 세포간 물질이다.

3. 빅브라더(big brother)

인간 융모막 성(性) 생식선 자극 호르몬(human chorionic gonadotropin)에 의한 여러 조건에서 일산화질소 생성 효과 논문들 [5-8]은 원광대학교 의과대학 문영희 학장과 산부인과 민부기 교수

의 도움을 받아가며 완성했다. 인간 융모막 성 생식선 자극 호르몬은 배란을 촉진하는 호르몬으로 임신 중에도 분비되는 호르몬이고, 특히 배란 전에 외부에서 주입하면 배란을 더욱 원활히 촉진시킨다. 이 호르몬은 수정란(배포상태)이 자궁에 착상하는 배란 7~9일 후부터 모체혈에서 측정되고 그 3~4일 후면 소변에서 검출되기 시작하여 임신 6~8주쯤부터 기하급수적으로 증가한다.

산부인과는 그와 같이 분비되어 오줌에 섞여서 배출되는 이 호르몬을 검출하여 임상적으로 임신을 진단한다. 임신 8개월이 지나면 점차 감퇴되며, 분만 후 2주째에는 거의 검출되지 않는다. 이 호르몬은 주로 임신 황체의 스테로이드호르몬 합성 촉진, 남성태아에서 정소의 테스토스테론(testosterone) 분비 자극에 의한 성 분화 촉진 등의 작용 외에 생체 면역세포 활성화에 의한 일산화질소 생성에도 관여함을 예상할 수 있다.

당시 원광대학교 의과대학 학장이었던 문영희 교수는 몇 가지 분명한 이유를 들어 의과대학보다는 한약학과에서 날개를 펴는 것이 합당한 일이라며 내가 약학대학으로 이적할 수 있도록 배려해 주었다. 전북 익산시 함열읍에 있는 할머니 음식점에서 인간미 넘치는 인사들과 함께 전통 한식을 먹으면서 즐거운 대화를 나눴던 때가 그립다.

1996년 3월 신설학과인 한약학과 학과장으로 발령은 받았지만, 그야말로 수도꼭지밖에 없는 실험실과 교수연구실을 약학과로부터 나누어 받았다. 하지만 당장 실험은 하여야겠기에 시약회사에 간청하여 클린벤치, 오토클레이브, 원심분리기 등 약 1억 5천만 원에 상당하는 기본 장비를 외상으로 우선 구입했다.

그 당시 첫 조교는 전북대학교 생물학과를 졸업한 신보경 선생이었다. 신 선생은 아침 일찍 출근하여 밤늦게까지는 물론 휴일도 없이 열정적이면서 항상 밝은 표정으로 나의 연구 활동을 부지런히 도왔다. 그녀의 집은 익산시 함열읍에서 소규모 양계장을 운영했는데, 점심 때 교실원 모두를 초대하여 삼계탕을 대접받은 적이 있다.

진정으로 지금까지 그렇게 맛있고 정성스럽게 만든 삼계탕을 먹어본 적이 없다. 땀을 뻘뻘 흘리면서 정말 맛있게 먹었다. 그리고 잊지 못할 감동적인 점은 전형적인 시골의 농가인데, 그렇게 깨끗하게 잘 정돈된 집도 처음 본 것 같다. 신 선생은 실험실에 출근하자마자 청소부터 깨끗하게 했는데, 가정교육에서 몸에 밴 익숙한 행동이었던 것이다. 신 선생은 실험 경험이 많진 않았지만, 아주 실험도 잘했다. 또한 무엇보다 자존심도 강하였다. 그녀의 생기 넘치는 아름다운 모습이 눈앞에 선하다.

우리는 동물실이나 공동실험실은 물론이고 약학과 다른 교실의 도움을 받을 수밖에 없었던 열악한 처지였는바, 신 선생이 약학과 조교들과 잘 지내야 할 처지이었지만, 전혀 그런 태도를 보이지 않아 도움을 받을 수 없는 매우 나쁜 상황으로 치달았다. 결국 약학과 원로 교수한테 뼈아픈 고언을 들을 정도가 되어 실험실간의 실질적인 협조를 기대할 수 없는 지경이 되었다. 긍정적으로 돌이켜 보면 그렇게 됨으로써 자립으로 실험실을 키운 결과가 됐지만, 모교 대학원에 진학하면서 이룩하고자 했던 몇 가지 소박한 꿈들은 곧바로 수포로 돌아갔다.

4. 용담사간탕

용담사간탕(龍膽瀉肝湯)에 의한 유도성 일산화질소 합성효소의 활성화 논문[9]은 원광대학교 광주한방병원 외관과학교실과 공동으로 발표했다. 임상적으로 용담사간탕이 대상포진(帶狀疱疹, herpes zoster)같은 바이러스질환에 탁효(卓效)를 보이는데, 이를 실험적으로 입증해 보기 위해 용담사간탕에 의한 일산화질소 생성 유도 효과를 검토한 것이다.

활성화한 대식세포에서 분비되는 일산화질소는 항미생물·항암효과 외에 항바이러스 효과도 나타내기 때문에 용담사간탕을 대식세

포에 처리하여 일산화질소 생성에 미치는 영향을 관찰해 본 것인데, 현저한 생성 유도 효과가 확인돼 발표했다. 대상포진은 주로 허리나 옆구리 부위에 많이 발생하며 크고 작은 포진을 이루는데, 초기는 국소의 피부에 작열감(灼熱感)과 찌르는 듯한 통증이 있고, 곧 발적(發赤)하여 쌀알 크기에서 콩알 크기의 포진을 이루고, 띠 형태로 배열하는 수포를 형성한다. 수포는 투명한 것에서 혼탁한 것으로 변화한다.

5. 포공영

자극된 생쥐 복강대식세포에서 암을 일으킬 수 있는 중금속인 카드뮴의 처리에 의해 일산화질소의 생성이 억제되는데, 포공영 투여에 의해 일산화질소의 생성이 회복돼 포공영의 카드뮴 해독효과를 예상할 수 있는 효과를 관찰한 논문[10]과 포공영에 의한 유도성 일산화질소 합성효소 활성화 효과 논문[11]을 발표했다.

살리실산나트륨에 의한 일산화질소 합성 억제 논문[12]은 해열·소염·진통제로 쓰이는 아스피린의 원료인 살리실산나트륨에 의한 유도성 일산화질소 합성 억제효과를 밝힌 것이다. 더욱 상세한 연구를 진행하여 과량의 일산화질소 생성에 의한 생체 조직 손상 조절에 살리실산나트륨 제제가 활용될 수 있길 기대해 본다.

6. ‘흔들리며 피는 꽃’

민간요법은 오랜 세월을 거쳐 필요에 의해 축적된 보물이자 우리 민족의 소중한 자산이기에, 일방적으로 그 가치를 폄하하기보다는 선별적으로 발굴·육성하기를 바란다. 오히려 질병 치료에 나쁜 영향을 준다는 진부한 논리나 특정 효능의 유무를 떠나, 그 문화적

가치만 보존돼도 역사적인 의미를 찾는 데 크게 기여할 것으로 생각된다.

민간요법으로 위암이나 직장암치료 보조제로서 최근에도 많이 활용되는 유근피(楡根皮)에 의한 일산화질소 생성 유도 효과[13]를 검증했는데, 생체 면역세포의 활성화에 의한 효과일 것으로 판단된다.

황금(黃芩)은 속썩은풀(*Scutellaria baicalensis* Georgi, Labiatae)로 우리나라 각처의 산지에 나고, 흔히 밭에 재배하는 다년초이다. 주피를 벗기고 햇볕에 말린 뿌리를 지사제(止瀉劑)와 소염제로 쓰는데, 면역세포로부터 일산화질소 생성 등에 의한 간접적 효과일 것으로 생각된다[14].

방기(防己)는 수종(水腫)과 옹종 그리고 방광염을 치료하는 데 쓰이는데, 이런 효과와 일산화질소 생성과의 관련성을 염두에 두고 실험했다[15]. 배풍등은 알레르기 반응 억제 효과를 발표했는데, 일산화질소 생성능이 있음도 관찰됐다[16]. 하지만 서로 다른 세포에서 관찰된 결과이기에 생체 내에서 직접적인 관련 등을 이해하기 위해서는 더욱 많은 연구가 필요할 것이다.

홍계에서 추출한 고분자키토산에 의한 일산화질소 생성 논문[17]에서는 고분자 수용성 키토산을 이용하여 인터페론감마로 감각된 대식세포로부터 일산화질소가 생성되는 약리 기전을 규명했다. 효소 처리 등에 의한 저분자 상태의 키토산이 아닌 고분자이면서 수용성인 키토산이기에 면역증진 효능이 충분히 예상돼 시작한 실험이었다. 우리나라산 토종 키토산 소재를 홍보하기 위해 스위스에서 열린 암예방 국제학술대회에 발표하기도 했다.

식물에서 키토산과 같은 다당류를 얻으면 더욱 유용하게 활용할 수 있을 것이라는 아이디어로 이눌린(inulin)을 선택해 여러 면역증진 모델에서 실험을 추진했다. 이눌린은 T 세포 증식유도나 여러 종의 암세포 사멸에는 별다른 효과를 나타내지 않았는데, 다행히도 인터페론감마에 의해 감각된 대식세포로부터 일산화질소 합성을 유도하는 것을 발견했다[18, 19]. 이눌린은 콜로이드상으로 존재하는

저장다당류의 일종이다. 국화과 달리아의 덩이뿌리 중 이눌린 비율은 계절에 따라 약간 달라 이른 봄에 함유량이 가장 많지만, 건조중량의 약 40%에 이른다. 알뿌리를 갈아 뜨거운 물로 추출하여 그 액을 냉각하면 이눌린이 침전된다.

이 외에도 이눌린은 초롱꽃과(도라지과)의 길경(*Platycodon grandiflorum*, 桔梗, 도라지), 더덕(*Codonopsis lanceolata*, 사삼), 엉거시과의 돼지감자(뚱딴지), 국화과의 치커리 (*chicory/Cichorium intybus*), 우엉, 야콘 등에도 있으며, 흰색·무미의 공 모양 결정으로 뜨거운 물에 풀리고 알코올에서는 결정으로 된다.

이눌린의 구조는 프룩토오스(fructose, 과당)가 β -1, 2- 결합으로 20~40개 중합하고, 프룩토오스 사슬의 환원말단에 1개의 글루코오스(glucose)가 수크로오스(sucrose)와 마찬가지로 α -1, 1-결합으로 이어졌다. 분자량은 약 5,000이다. 산과 함께 가열하거나 이눌레이스(inulase)라는 효소와 작용시키면 가수분해되어 전부 프룩토오스가 된다. 예를 들어 pH 1.0에서 온도를 37°C로 할 경우 수 시간 내에 80% 정도 분해되어 D-프룩토오스와 적은 양의 당류를 생성하지만, pH 3.0에서는 거의 분해되지 않는다.

이눌린은 인체에 무해하여 다양한 기능의 식품첨가물로 활용될 수 있다. 이눌린의 일산화질소 생성 유도 효과는 생명공학연구소 입주기업의 관심으로 특허를 출원하여 상품화를 계획했는데, 이미 원료를 수입하는 회사가 설립되어 포기했다.

7. 정소의 일산화질소

정소에는 정세관 사이에 결합조직이 있고, 그 속에 간질세포인 라이디히 세포가 작은 무리를 이루어 산재하며, 여기에서 남성 호르몬을 분비한다. 일반적으로 정자는 부정소나 정관 내에서는 운동을 하지 않고, 전립선액 등에 의해 운동이 활발히 촉진되어 전진·진

자·선회의 여러 가지 운동을 한다. 전진속도는 사정 후 시간과 함께 운동하는 정자수가 급격하게 감소된다.

정자는 산에 대단히 약하여 곧 사멸하나 알칼리성일 때는 운동성이 좋아지는데, 이런 이유로 한 때 유행했던 알칼리 제제가 아들 낳는 약으로 둔갑한 것은 아닌지 모르겠다. 기형정자가 20% 이상에 이르고, 운동성 등이 떨어진 것이 섞였으면 임신 가능성이 적어진다.

정소는 '정세관'이라고 알려진 가늘고 꼬인 수많은 관으로 이루어졌고, 정세포는 이 세관들의 내벽에서 생성된다. 이 성장과정들의 세포집단 사이에는 세르톨리 세포(sertoli cell)가 존재하여 발육하는 정자의 보호·지지 외에 영양분을 공급하는 역할을 수행한다. 미숙한 정세포가 자라면 세르톨리 세포는 이들을 정세관의 바깥 표면에서 세관의 중앙 통로로 보낸다.

섬유모세포가 비만세포의 증식과 분화에 결정적 영향을 주듯 세르톨리 세포는 정자형성과정에 중요하여, 섬유모세포에서 일산화질소를 분비하듯 이 세포도 일산화질소를 분비할 것으로 예상하고 충남대학교에 재직 중인 교수한테 세포주를 분양 받아 실험하였다. 세르톨리 세포에서 분비되는 일산화질소의 정확한 생리적 기능은 장차 누군가에 의해 밝혀질 것이다.

정세관 밖을 메우는 결합조직 내에는 간질세포가 있어 남성의 제 2차 성징을 발달시키는 테스토스테론을 분비한다. 우리 교실에서는 정소의 세르톨리 세포에서 일산화질소 생성 기전[20]과 이 때 아스피린의 원료인 소디움살리실레이트(sodium salicylate)에 의한 일산화질소 생성 억제 효과 논문을 발표했다[21].

8. 약초의 향기

백굴채(*Chelidonium majus*, 白屈菜)가 생쥐 복강 대식세포를 활

성화하여 일산화질소와 종양괴사인자 알파의 생성을 유도하는 것을 규명[22]했다.

단삼(*Salvia miltiorrhiza*, 丹蔘)은 꿀풀과의 쌍떡잎식물로 전체에 거친 털이 뺨뺨이 나 있다. 가을에 뿌리를 캐서 물에 씻어 햇볕에 말려 쓰는데, 그 색깔이 붉은 밤색을 띠므로 ‘단삼’이라고 한다. 단삼의 색소 성분인 탄쉬논 IIA가 유도성 일산화질소 합성효소의 발현과 종양괴사인자알파, 인터루킨-1베타, 인터루킨-6의 생성을 억제함을 관찰[23]했다.

반면에 토복령(土茯苓)[24], 씀바귀(苦菜)[25], 백화사설초(白花蛇舌草)[26], 귀전우(鬼箭羽)[27], 까마중[28]은 대식세포를 자극하여 일산화질소 합성효소를 활성화하는 것을 확인했다. 토복령은 나리과의 넝쿨성 관목으로 산지 숲 가장자리에서 다른 나무에 넝쿨손으로 기대어 자라고, ‘청미래덩쿨’, ‘청가시나무’, ‘명감나무’라고도 하며, 뿌리가 굵고 구불구불 옆으로 뻗어서 ‘토복령’이라고 한다. 습을 내보내고 열을 내리며 피를 맑게 한다. 스밀라사포닌(smilax saponin) B가 효소분해되면 디오스진(diosgenin)으로 되며, 디오스진은 물분해하면 디오스제닌(diosgenin)으로 된다. 디오스제닌은 스테로이드호르몬의 합성원료로 쓰고, 디오스진은 용혈(溶血)⁴⁾ 작용이 있는 독성 사포닌이다.

의이인과 치커리가 주요 약재인 캔서브[29]는 ‘cancer’와 ‘herb’의 합성어로 생체 면역계의 활성화에 의한 항암보조제로 제품화하기 위해 전략적으로 연구 개발하여 기업체에 기술이전 했다. 임상적으로 실제 활용되는 한방 처방인 황련과 백화사설초를 주요 약제로 한 건비보신항암탕[30]과 지황을 주요 약제로 한 가감좌귀음(左歸飲)[31]은 원광대학교 한의과대학에서 창안했다. 두 처방 모두 항암, 항박테리아, 항바이러스효과를 기대할 수 있는 면역세포 활성화에 의한 일산화질소 생성을 촉진시키는 결과를 나타냈다.

4) 적혈구의 세포막이 파괴되어 그 안의 헤모글로빈이 혈구 밖으로 흘러나오는 현상. 용혈소의 작용에 의한 항원 항체 반응에 의하는 것 외에 삼투압의 저하, 세균이 분비하는 독소, 약제 따위의 여러 가지 원인으로 일어남.

9. TGF(transforming growth factor)- β 1

TGF- β 1은 세포의 증식과 분화, 이동, 세포고사, 부착, 혈관 신생, 생존 등을 조절하는 다기능성 세포활성물질이다. TGF- β 1의 생물학적 기능 중 하나는 대부분의 정상 상피세포의 증식을 자가분비 기전으로 억제하여 암화(癌化)를 억제하는 것으로 알려졌다. 즉 상피세포의 초기 암화 과정에서 TGF- β 1은 세포주기의 저지와 세포고사를 유도하여 암의 발달과 증식을 억제하는 것이다. 반면에 암세포가 TGF- β 1의 활성화에 의해 성장 억제가 둔화되면 암세포의 침윤, 혈관신생과 전이를 자극하기도 하는 이중적인 역할을 수행한다. 따라서 TGF- β 1은 암억제 기능, 원암유전인자로서 진행성 암화의 예견 바이오마커 뿐 아니라 암의 예방과 치료를 위한 목표 분자로 고려된다.

안티센스 TGF- β 1에 의한 일산화질소 생성의 억제 논문[32]과 안티센스 TGF- β 1에 의한 상처에 의해 유도되는 TGF- β 1 mRNA 발현 억제 논문[33]은 안티센스 TGF- β 1을 이용하여 활성화한 대식세포에서 분비되는 일산화질소 합성과 TGF- β 1 mRNA 발현을 억제하는 효과를 밝혔다. 즉 특정 유전자에 대한 안티센스가 그 유전자의 기능을 조절할 수 있는 가능성을 입증한 것이다. 한약학과로 옮긴 후 일약약품과 함께 과제를 지속적으로 수행하면서 논문을 완성하였다.

10. 세상을 끌어안는 방식

인간 백혈병세포주와 대식세포주에서 포스파티딜 이노시톨 3-카이네이스(phosphatidyl inositol 3-kinase, PI₃K)의 역할을 규명한 논

문들[34-37]은 암세포의 증식과 분화 기전 이해에 의한 암치료기술 개발에 기여할 것으로 생각된다.

원지[38]와 천문동[39]이 간세포의 고사, 즉 계획된 세포의 죽음을 조절하는 효과가 있음을 암시하는 논문은 원광대학교 의과대학 해부학교실 김정중 교수와 공동으로 수행하였다. 김 교수와는 내가 원광대학교 의과대학에 발령될 때부터 매우 친밀하게 지냈다. 한약 학과로 옮긴 후에는 엄재영 교수와 함께 유전학 분야의 일을 같이 하면서 함께 일본 도쿄에 있는 유명 연구기관에 다녀오기도 했으며, 나와는 프랑스 학회에 부부 동반으로 참석하기도 했다. 따뜻한 마음으로 격려를 아끼지 않은 김 교수에게 항상 감사한 마음을 갖고 있다.

페퍼민트[40] · 주니퍼[41] · 레몬오일[42] 등을 활용한 중추신경계 질환을 치료하기 위한 향기요법의 치유 근거를 검토해 보기 위한 연구는 원광대학교 한의과대학 신경과학교실의 제안으로 시작했다. 이들 오일이 45℃에서 15분 동안의 열 충격에 의한 뇌 정상세포주의 고사를 억제하는 효과를 관찰했으며, 그 약리 기전도 규명했다. 생체 내 실험 등 지속적인 추가 연구가 필요하겠지만, 이들 오일이 뇌 세포 보호효과를 증진시킬 가능성이 있음을 암시한다.

사실 이 때부터 몇 년 동안은 더욱 더 연구에만 매진하며 살았다. 오전 9시, 오후 1시 하루에 두 번씩 세미나를 강행하면서 고민을 많이 한 끝에 실험 가설을 세우고 나면, 그 다음은 막노동이라고 생각하고 실험에 매진했다. 가족, 친지, 친구들과 편안한 마음으로 오붓한 시간을 가져 본 기억이 거의 없다. 논문을 읽으면 됐지 학회 참석도 불필요하다고 생각했다. 논문을 쓰고 있을 때는 누가 찾아오는 것조차 귀찮아했으며 웬만하면 논문을 완벽하게 작성하고 나서 가볍고 기쁜 마음으로 퇴근하곤 했다.

일산화질소 생성제인 소듐 니트로푸루시드(sodium nitroprusside)의 심장근육세포주의 세포고사 유도 기전 논문[43]과 프랜타이노사이드-D(plantainoside-D)의 아드리아마이신

(adriamycin) 유도성 심장근육세포주의 세포고사 억제 기전[44]은 원광대학교 치과대학 약리학교실팀 주도로, 그리고 인삼 사포닌의 섬유모세포 고사 유도 효과 논문[45]은 원광대학교 분자생물학과 박종균 교수 주도로 수행한 연구이다. 원광대학교 재직시절 박 교수와는 원광대학교 부설 생명공학연구소 일을 포함해서, 야심 찬 프로젝트를 추진하기 위해 힘을 합한 적이 여러 번 있었다. 특히 대형 센터를 유치하기 위해 혼신의 노력을 다했는데, 지휘 절차를 무시하고 추진했다 해서 결재를 받지 못하고, 1시간여 동안 부동자 세로 훈계를 들었던 일과 연구소 과제를 신청하기 위한 대응자금 문제로 대학 본부 기획처장과 대결했던 일은 잊을 수 없다. 현재는 경희대학교가 발행하는 국제 한의학 학술지 'Oriental Pharmacy and Experimental Medicine(OPEM)'의 전신인 'International Journal of Oriental Medicine'을 창간하기 위해서도 박 교수를 포함한 여러 인사들과 함께 고민한 추억이 있다.

OPEM은 그 동안 외국 학술지에 논문을 투고할 때마다 우리나라가 한의학의 종주국이라고 하면서 국제 수준의 학술지 하나 없는 것은 자존심 문제라고 생각했고, 우리의 정서가 담긴 전통 한의학 관련 연구 결과, 이를테면 한방 탕제를 이용한 실험 결과나 사상체 질에 관한 실험 결과 등을 이해시키고 발표하는 데 어려움을 느끼기도 하여 창간하기로 결심했다.

SCI(Science Citation Index, 과학 논문 인용 색인) 등재 국제학술지로 발전시키기 위해서는 우수 업적을 발표하는 인사들이 힘을 합해 전략적인 노력을 해야 한다. 하지만 사공이 많으면 배는 산으로 간다고 하였던가. 동료교수들은 굽힐 줄 모르는 이론만 제시할 뿐 실제적으로 좋은 논문을 투고한다든지 하는 헌신적 모습은 보이지 않았다. 난 그저 나의 배를 만들어 내 손으로 노를 저어서 가기로 결심하기에 이르렀다.

교실 차원에서 출판하다 보니 그 형색도 그렇거니와 무엇보다 논문을 투고 받는 것이 어려웠다. 연구자들에게 돈을 빌릴 수는 있어

도 논문을 구걸할 수는 없었다. 자신의 소중한 연구 결과를 무명 학술지에 투고하여 사장시키라고 권유할 수 없기 때문이다. 하지만 일본에서는 무명의 대학 학술지에 유명 학술지에 충분히 실을 수 있는 우수한 연구 결과를 헌신적으로 투고하여 노벨상을 받은 논문의 예가 있다는 말을 들은 적이 있다. 긴 안목으로 보면 어떤 어려움이 있어도 한의학 분야 학술지만큼은 단 하나라도 우리나라에서 모든 책임과 권한을 갖고 발행할 가치가 있다고 생각한다.

11. 암세포 사멸 한약

정향(丁香)[46]과 신이(辛夷)[47]의 비만세포주 세포고사 유도 효과는 동아대학교 의과대학 해부학교실의 유영현 교수와 함께 진행한 연구로서 임상적으로 비만세포의 이상 증식에 의한 비만세포증에 유효할 것으로 생각된다. 유 교수는 국내에서 비만세포에 관심을 갖고 열심히 연구하는 학자 중 한 사람으로 서로 부산과 익산, 서울을 오가면서 세미나도 같이 하고 논문도 같이 내고 하면서 술자리도 몇 차례 가진 사이이다.

하나의 조혈 줄기세포가 종양성으로 증식되는 것이 백혈병으로, 자기 보존 능력을 가진 줄기세포의 증식이기 때문에 심각하다. 줄기세포는 자기 복제 능력과 분화능력이 있는 세포이다. 한편, 조혈 줄기세포의 감소는 재생 불량성 빈혈을 일으킨다. 중증의 재생 불량성 빈혈의 치료에 다분화능 조혈 줄기세포를 이식하는 것은 이치에 맞는다.

백혈병 치료에 있어 만일 종양화한 간세포인 백혈병 세포만을 사멸시키고, 정상인 줄기세포를 상해하지 않는 약제가 있으면 좋겠지만, 그런 이상적인 약제는 없기 때문에 백혈병 세포와 정상인 줄기세포를 모두 사멸시키고 나서 정상인 다분화능 간세포를 이식한다.

하지만 1999년에 스위스 바젤에 본사가 있는 세계적 제약회사인

노바티스사는 정상세포는 건드리지 않고 특정(*bcr/c-abl*) 유전자가 만드는 단백질만을 공격하는 ‘글리벡’(Glivec; Gleevec; imatinib mesylate)이라는 획기적인 만성 골수성 백혈병 치료제를 개발했다. 노바티스사는 2004년도 기준으로 매출액은 282억 달러, 순이익은 58억 달러를 기록했으며, 연구개발비로 42억 달러를 투자했다.

최근 성균관대학교 약학대학에서 노바티스사의 핵심 연구자들을 초청하여 마련한 ‘글로벌 신약개발 전문가 과정’을 이수하면서 서양식 신약개발은 그들에게 맡기는 것이 타당함을 재차 확인했다. 서양과학 흉내나 내면서 치열하게 고뇌하지 않고 실질적 이익은 거의 없는 근시안적 연구에 몰두하면서 만족해 온 자신이 부끄러웠다. 마법의 탄환이라고 하는 ‘글리벡’ 같은 약물 개발이 절실하지만, 여러 원인 인자에 의한 다인자성 질환으로 고통 받고 있는 현대인의 건강 유지에 필요한 우리 한의약물 개발도 꼭 필요하다고 생각한다. 이제부터라도 한의학의 강점을 활용한 정체성 있는 연구개발에 제대로 매진해 보고 싶다.

임상에서 처방되는 황련해독탕(黃連解毒湯)을 이용하여 비만세포 매개성 알레르기 반응 억제 효과와 가감황련해독탕에 의한 사람 백혈병 세포주 고사 유도 효과[48]를 검토했다. 이 논문들은 원광대학교 한약학과 출신인 김준배 군이 분석했는데, 김 군은 한약사 국가시험을 수석으로 합격한 수재로 장차 한의약의 학문적 발전에 크게 공헌할 뜻심 있는 제자이다. 부작용이 거의 없는 가감황련해독탕 같은 한방제제가 양방제제와 어울려 임상적으로 유용하게 활용되길 기대해 본다.

간세포주에서 에탄올 유도성 세포활성물질 분비에 있어 인진호(茵陳蒿)의 효과, 고분자 수용성 키토산에 의한 혈청 결핍성 세포고사 유도 억제 효과 논문[49, 50]과 포공영의 간암세포주에 대한 독성 발현 효과 논문[51]은 한국화학연구소를 거쳐 현재는 충남대학교에서 박사 후 연구원으로 근무하는 구현나 박사의 작품이다. 구 박사는 부산대학교 분자생물학과에서 석사를 마치고 부산대학교 박

영철 교수의 소개로 우리와 합류하여 우리 교실에서 박사학위를 받았다. 연구도 열심히 하지만 의리를 중시하는 여성과학자로 내가 경희대학교로 자리를 옮길 때 자신의 모든 일신상의 어려움을 뒤로 하고 서울 실험실 설립을 주도했다.

백화사설초를 주요 약재로 한 팔진항암단의 사람 백혈병 세포주의 세포 고사 유도 효과 논문[52]과 미숙탕자에 의한 백혈병세포 고사 유도 효과 논문[53]은 원광대학교 한약학과 제1회 졸업생으로 학부 때부터 실험에 열중하여 교육부장관도 함께 만났던 이진무 군과 그의 처인 김미선 박사가 완성했다. 김 박사는 부산대학교 분자생물학과 출신으로 대단히 스마트하고 섬세한 연구자로 서울대학교 의과대학을 거쳐 현재는 미국 국립보건원(NIH)에서 박사 후 연구과정을 밟는다. 이진무 군은 매사에 적극적이면서도 온화한 품성의 충청도 사나이로, 연구 전문회사에서 군복무를 마친 후 현재는 김 박사와 함께 미국에 있다.

비만세포주에서 트립신에 의한 종양괴사인자알파 분비 유도 효과 논문[54]은 원광대학교 한약학과팀과, 육합탕(六合湯)[55], 계지복령환(桂枝茯苓丸)[56], 육종용을 주요 약재로 한 제천전[57]을 이용한 사람 자궁경부암 세포주의 세포고사 유도 효과는 원광대학교 치과대학 팀과 공동으로 발표한 논문이다.

칸타리딘(cantharidin)[58], 반지련(半枝蓮)[59], 왕머루 뿌리에서 분리한 헤이네아놀 A[60]의 암세포 고사 유도 효과와 폐암세포의 세포고사 기전[61] 연구들은 경희대학교 한의과대학 병리학교실 김성훈 교수 주도로 수행됐다. 김 교수는 '학자는 논문으로 말해야 한다.'는 신념으로 대단히 열정적으로 학술활동에 매진하는 존경할 만한 과학자이다. 김 교수는 1997년경 원광대학교 한의과대학 소아과학교실과 공동으로 연구할 때 소개받아 재발성 알레르기성 중이염 치료제로 개발하는 '알러지나' 미국특허도 같이 획득했다. 최근에는 김 교수를 책임자로 하여 한국과학재단으로부터 경희대학교 한의과대학 암예방소재개발연구센터를 함께 유치했다.

반지련은 채송화의 전초로 남아메리카 원산이다. 줄기는 붉은 빛을 띠고 가지가 갈라져서 퍼지며 높이는 20cm 내외이다. 잎은 육질(育質)로 어긋나고 흰색 털이 보인다. 화분이나 뜰에서 주로 가꾸고 종자가 떨어져서 매년 자란다. 하루살이처럼 하루를 살고 지는 꽃으로 수명이 짧으니 하루가 무척 바쁘다. 아침에 봉오리였던 것이 맑은 날 정오쯤 되면 활짝 피며 오후쯤에는 바람 없어도 꽃술이 조금씩 움직인다. 한 꽃 안에서 수술과 암술이 스스로 움직여 만나 씨앗을 만드는 것이다. 그리고 저녁이 되면 나팔꽃처럼 꽃이 오므라들며 진다.

채송화는 학명인 그란디플로라(*grandiflora*)가 말해 주듯이 꽃이 지름 2~4cm로 큰 편이고, 꽃빛깔이 보석 같아서 채송화 화단을 보면 마치 보석을 흩뿌려놓은 것처럼 보인다. 우리나라에는 쇠비름과의 식물로 모양이나 생태가 채송화와 비슷하지만 8~9월 경 노랗고 작은 꽃이 피는 쇠비름이라는 풀이 있는데, 번식력이 아주 강하다. '장명채(長明菜)'라 하여 나물을 만들어 먹으면 오래 산다 하였는데, 쇠비름에는 생선 기름에 함유된 오메가-3 같은 성분이 있는데, 혈액을 맑게 하는 효능이 있어 그렇게 명명된 것은 아닌지 모르겠다. 채송화는 민간요법으로 종기·살충·급성이질·임질 등을 치료하는데 이용했다.

이외에도 근종을 가진 여성들이 임신할 경우에 분비되는 융모막 호르몬(*human chorionic gonadotropin, HCG*)에 의해 자궁근종의 크기가 더 증가할 수 있는데, 이러한 반응을 억제할 수 있음을 밝힌 반지련[62] 논문과 시호가용골모려탕(柴胡加龍骨牡蠣湯)의 간세포성 종양 억제 효과[63] 논문을 발표했다. 인삼과 숙지황이 주요 약재인 십전대보탕가미방의 암 전이 억제 효과[64]와 상황버섯에 의한 생쥐 흑색종 세포 전이 억제 효과[65] 논문도 발표했으며, 부산 동의대학교 한의과대학에서 구한 산삼에 의한 사람 백혈병세포의 고사 유도 효과[66]와 해암탕(解癌湯)에 의한 대장암세포 고사 유도 효과도 발표했다[67].

12. 천연 면역증진제

백화사설초(白花蛇舌草)를 포함한 16가지 약재로 만든 보음면역단(補陰免疫丹)의 면역증진 효과[68]는 원광대학교 전주한방병원 내과학교실, 광주한방병원 내과학교실과 함께 발표하였다. T 림프구에서 면역증진 지표인 인터페론 감마의 분비를 대조군보다 3.7배나 증가시켜 마땅한 면역증진제가 없는 현실에서 임상적으로 매우 유용하게 활용될 수 있을 것으로 생각된다.

허브(herb)와 사이토카인스(cytokines)를 합성하여 작명한 ‘허브카인스’는 원광대학교 한약학과 홍승현 교수가 구성한 면역증진제로 주요 약재는 백출·산약·육계·맥문동·황기이다. 특히 허브카인스를 단순 열수 추출했을 때보다 알코올로 발효하였을 때, 스테미너 증진 효과[69]와 면역세포 활성화[70]이 훨씬 강력하므로 특허를 획득하여 외국의 비싼 양주에 필적하는 고급 한방 약주로 개발하거나 초콜릿으로 개발하고자 했다.

숙지황을 주요 약재로 한 우귀음(右歸飲)[71]과 가미십전대보탕[72]의 면역증진 효과 논문은 원광대학교 한의과대학 전주한방병원 내과학교실, 광주한방병원 내과학교실과 함께 발표하였다. 임상적으로 유용하게 활용되는 처방들을 대상으로 우리 실험실에서 최초로 입증한 면역증진제의 효능을 평가하기 위한 생체 내 실험 방법 중의 하나인 강제수영부하시험에서 부동시간을 감소시키고, T 림프구로부터 인터페론감마 등의 생성을 증가시키는 효과 등이 관찰됐다.

원광대학교 내과학교실에서 활용되는 가미보중익기탕(補中益氣湯)의 면역력 증진 효과를 검토해 보기 위해, 생체 내 실험의 바이오마커(biomaker)로 활용될 수 있는 강제수영부하시험을 실시한 결과 유의미하게 부동시간을 감소시켜 스테미너 증진 또는 피로 회복을 암시하는 효과를 확인했다[73]. 또한 생체 외 실험에서 T세포주

로부터 인터페론감마의 생성 유도 효과도 관찰했다. 더욱 상세한 실험을 거치면 바이러스 감염에 의한 감기 증상 등에 임상적으로 응용할 수 있을 것으로 생각한다.

단세포 조류(藻類) 생물인 클로렐라는 체질개선, 항산화 효능 외에 다양한 생리활성을 가진 기능성 소재로 활용될 가능성이 높아, (주)대상의 클로렐라를 이용하여 항우울 활성, 스테미나 증진과 면역증진 관련 기능을 실험적으로 검토해 보았다. 매일 0.05, 0.1, 0.15g/kg 농도의 클로렐라를 실험용 생쥐의 구강에 투여하여 3일, 7일째 되는 날 강제수영부하실험을 시행한 결과 0.15g/kg 클로렐라를 투여한 그룹에서 수영을 포기하는 부동시간이 현저히 감소됐다. 이 때 혈청 중 혈액 질소 요소(blood urea nitrogen) 수치는 낮아졌으며 크레아틴 카이네이스(creatine kinase), 락틱 디하이드로제네이스(lactic dehydrogenase) 수치는 감소하는 경향을 나타냈다. 또한 혈액 중 포도당 수치는 높아졌으며, 전 단백(total protein)과 알부민(albumin) 수치는 달라지지 않았다. 이런 결과들[74]은 클로렐라가 육체적 지구력과 면역 기능을 증진시키는 기능이 있음을 시사한다. 영양소가 결핍될 때 나타나는 면역저하 현상도 개선시키는 연구 결과도 얻었기 때문에 항암치료 등으로 고생하는 환자의 면역증진을 위한 건강기능식품 소재로 활용할 수 있을 것으로 생각된다. 다른 연구 기관에서 시행한 사람을 대상으로 한 실험에서도 면역증진 기능이 확인됐다.

또한 잘 알려진 인삼의 스테미나와 면역증진 효과[75]도 새로운 방법으로 규명했다. 이런 면역증진제들은 노화나 항암 치료와 같은 것들 때문에 비롯되는 생체의 면역력 저하에 의한 모든 질환의 치료는 물론 정신적·육체적 체력 증진을 위해 유용하게 활용될 수 있을 것이다. 세명대학교 한의과대학 한방병원장을 역임한 성현재 교수가 수용성 키토산과 마늘을 주요 약재로 창안한 '피로풀'의 면역증진 효과도 동물실험으로 입증했다[76].

서양의학적 치료에 밀려 한의학적 암치료를 제대로 할 수 없는

현실은 안타깝다. 최근 경희대학교에서 개최한 국제학술대회에서 일본 암연구소(Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation For Cancer Research)의 에추오 호시노 박사는 보중익기탕과 복령음으로 위암을, 십전대보탕으로 간암과 충수암을 치료한 사례를 발표했다. 국내 용기 있는 한의대 교수에 의한 양방에서는 포기한 말기 암 환자를 대상으로 한 생존율과 삶의 질 향상에 크게 기여하는 한방 치험 사례가 축적되고 있어 그나마 다행스럽게 생각한다.

13. ‘달마가 동쪽으로 간 까닭은’

강력한 항염증제인 글루코코티코이드(glucocorticoid)에 의한 뇌 소교세포(microglial cell)로부터 일산화질소의 생성을 억제하는 PKC의 역할에 관한 논문[77]에서 자가면역질환 치료에 사용되는 부신피질호르몬의 예상 약리 기전을 규명했다. 대표적인 부신피질호르몬제인 덱사메타손이 뇌 면역기능을 담당하는 소교세포에서 자극제로 사용한 인터페론감마와 포블에스테르 또는 리포다당체에 의해 상승적으로 증가하는 일산화질소의 생성을 억제하는데, 이 때 PKC가 관여함을 입증한 것이다.

일산화질소는 복강 대식세포에서 PKC δ 유전자의 발현을 억제한다는 논문[78]은 활성화한 대식세포에서 일산화질소가 생성될 때 PKC 효소가 대단히 중요한 역할을 한다는 보고들이 많았기 때문에 일산화질소가 생성되는 여러 조건에서 대식세포의 주요한 PKC 아형인 PKC δ 유전자의 발현 변화를 관찰해 보았다. 그 결과 PKC δ 유전자의 발현량이 현저히 감소되고, 특이적 일산화질소 생성 억제제에 의해 그 발현량이 회복됨을 관찰하여 발표했다.

일산화질소는 혈관확장이나 신경전달물질이라는 중요한 기능 이외에도, 면역계에서 항미생물, 항암, 항바이러스 등의 활성을 나타내는 분자이기 때문에 그 생성 조절 기전을 이해하는 것은 중요하

다. 본 연구에서는 인터페론감마에 의해 일차적으로 활성화한 대식세포들에 2차 자극을 가했을 때 상승적으로 일산화질소의 생성이 증가하는 기본적 실험부터 여러 다른 분자들과 관련성을 입증해 갔다. 일산화질소는 수초 이내에 아질산염이나 질산염으로 변하여 실질적인 일산화질소를 측정하기는 쉽지 않다.

그즈음 마침 세포에서 분비되는 일산화질소를 배양 상태에서 직접 측정할 수 있는 기계를 일본 회사에서 판매하는 것을 알았다. 이미 이 기계를 사용한 논문도 몇 편 보고되었으므로 교실 입장을 가격을 불문하고 일산화질소 발생 기전을 연구하기 위해 지체 없이 그 기계를 구입하고자 했다. 염치불고하고 일본 오사카대학교 노무라 교수한테 부탁했더니 흔쾌히 허락했다. 고맙기도 하고 한 번 만나고도 싶어 정식으로 초대하자, 그 기계를 손수 가지고 와 주었다. 곧바로 엄청난 기대 속에서 기계를 설치하였는데, 원하는 자료를 얻기 위해서는 해결하기 힘든 결정적 장애물이 있었지만, 그 점을 고려하지 못한 점을 후회해야 했다. 즉 이 기계가 지나치게 민감하여 대단히 미미한 불규칙적인 진동수에도 결과는 엄청난 편차를 드러내기 때문이었다. 따라서 이 기계는 완벽한 노이즈(noise)⁵⁾ 제거 시설을 갖춘 곳에서 사용할 수 있었던 것이다. 어떻게든 활용해 보려고 전기 생리 전문가들의 도움을 받아 가면서 시설을 구축하려고 시도했으나, 결국 이 기계를 사용하지 못하였다.

일산화질소 합성 유도에 있어 PKC 활성화제인 포볼에스테르의 상승적 효과[79]와 일산화질소의 생성이 수퍼옥사이드(superoxide dimutase)의 형성을 억제한다[80]는 두 편의 논문에서는 포볼에스테르가 인터페론 감마로 감작된 대식세포를 활성화하여 일산화질소의 합성을 상승적으로 증진시키고, 대식세포 활성화에 의한 수퍼옥사이드의 형성이 일산화질소의 생성으로 억제됨을 밝혔다. 첫 번째 논문은 미국 면역학회지에 기분 좋게 게재됐으며, 두 번째 논문은 국제논문예 목말라하던 시절이었는데, 마침 국제 생화학 및 분자생

5) 희망하는 신호에 방해가 되는 전기적 요란.

물학 학술지(Biochemistry and Molecular Biology International)의 편집위원장인 러시아 교수가 실험실을 방문하여 논문 원고를 검토해 보더니 투고해 줄 것을 원해 게재된 논문이다. 사실 조금씩만 가다듬으면 국제논문에 실을 수 있는 결과물이 있었는데도 영어로 논문을 써야 하는 것과 같은 번거로움 때문에 투고 자체를 심란하게 생각하여 국내 논문으로 만족하는 경우가 대부분이던 시절이었다. 또한 한편으로는 기본적인 시설이나 장비를 갖추지 못한 열악한 환경에서 얻은 실험 성적이므로 국제 논문에 당당하게 발표할 만큼 자신이 없었던 것이다. 이를테면 실험에 사용하는 수돗물에서 빨간 녹물이 나오고, 온도계의 편차가 3~4°C씩 나며, 불규칙한 전압은 예민한 분석기계에 영향을 주어 실험 결과가 불안정할 수밖에 없었던 것이다. 언젠가 국제학술대회에 초청한 외국 연자들을 실험실에 초대하여 자랑스럽게 여러 실험장비 들을 소개했더니 “wonder-fool, beauti-fool!”했다. 하긴 미국으로 유학 가서 한의학 논문 쓰는 꼴도 있는 것 같다.

수돗물을 정제한 후 증류한 물을 사용하기는 하였으나, 그 순도를 생각하지 못했고, 세포 배양실은 지금도 별반 다르지 않지만 일주일에 한 번 정도 대청소하는 것이 전부였다. 하지만 열악한 환경만 탓하고 손을 놓고 있을 순 없었기에 세포배양실의 오염 문제를 해결하기 위해서 가능한 청결하게 하고, 사용하지 않을 때는 자외선 등을 켜 놓았으며, 증류수는 아예 약국에서 주사용 증류수를 구입해서 세포배양 등에 이용했고, 온도계는 일제를 특별 주문하여 사용했으며, 커다란 전압조절계도 외제를 구입하여 비교적 안정적인 자료를 얻을 수 있도록 노력했다. 무더운 여름철의 경우 에어컨 등에 의하여 정해진 전기 사용량이 초과되어 정전되곤 한 적이 있지만, 다른 실험실과는 비교할 수 없는 좋은 여건을 마련해 가면서 실험에 매진한 시절이었다.

선진국의 훌륭한 연구 환경에서는 하드워커가 되어 우수한 업적을 발표한 연구자가 국내에 돌아와서는 적응하지 못하는 사례가 적

지 않다. 우리나라의 지형적인 특수성을 현명하게 극복해 온 생존 유전자를 활용한 궁여지책 실험에 익숙해지려고 노력하지 않고서는 평생 제대로 된 업적을 내기 어려운 것이 아닌지 모르겠다. 나라 경제가 엄청나게 좋아졌다고 하지만, 구구하게 이것저것 말로 다 설명할 수 없는 열악한 연구 환경을 실제 연구실 생활을 해 보지 않은 사람들은 결코 이해할 수 없을 것이다.

계속해서 신경교세포에서 PKC 활성화제인 포블에스테르가 일산화질소의 합성을 상승적으로 증가시키는 기전[81]과 주목나무에서 분리되어 항암제로 쓰이는 탁솔(Taxol)이 인터페론감마에 의해 활성화한 대식세포의 2차 시그널로 작용해서 일산화질소를 생성시키고, 이 때 PKC가 관여함[82]도 밝혔다. 합성물이 아닌 천연물 유래인 점이 부각돼 탁솔 연구가 생명과학계에서 관심이 높았던 시절에 의미 있는 논문을 발표한 것이다. 탁솔은 100년이 넘는 주목나무 6 그루에서 암환자 한 사람을 치료할 수 있는 양을 얻을 수밖에 없는 문제점이 있었으나, 삼양제넥스의 홍승서 박사팀이 식물세포를 이용하여 생물공학적으로 대량생산하여 제녹솔(Genexol)이라는 상품명으로 브랜드화하고 한국, 미국 그리고 유럽에서 특허를 받아 유명해졌다.

1999년, 김대중 대통령 재임 시절 청와대에 초청된 적이 있었는데, 영빈관에서 홍 박사 바로 옆자리에 앉았던 인연으로 가까운 사이가 됐다. 홍 박사는 삼양사로부터 장학금을 받을 수 있도록 추천도 해 주었다. 그 후 삼양제넥스에서 세미나도 하고 한약 중에서 신물질을 발굴하기 위한 공동 연구도 수행하였다. 사적으로는 국내 최초로 가시오갈피와 산삼배양근 배양에 성공한 마이크로프랜즈 류청기 사장을 서로 잘 알아 셋이서 의기투합하는 기회도 몇 번 가졌다. 하지만 홍 박사가 삼양제넥스를 퇴직하고 샌프란시스코에 있는 회사에 근무하고, 나 역시 경희대학교로 옮기면서 본의 아니게 소원하게 지낸다.

14. 불확정성 원리(uncertainty principle)

원광대학교 의과대학에 근무한 지 얼마 안 되어 전북대학교 생물학과를 졸업하고 전북대학교 의과대학 생리학교실에서 연구를 수행해 온 수재로 알려진 류훈 박사가 기(氣)를 과학적으로 입증해 보고 싶다며 기 수련 선생 몇 명과 함께 교실에 합류했다. 교실원들은 대단히 흥미 있는 연구주제이지만 동료 과학자들이 이해할 수 있는 수준이 될 만큼 객관적으로 입증하기가 쉽지는 않을 것으로 생각했으나, 류 박사의 확신과 집념으로 기 훈련에 의한 T 림프구 아형 비율의 변화[83], 기 훈련에 의한 세포성 면역반응의 변화 관찰[84], 기 훈련에 의한 스트레스 호르몬의 변화 관찰[85] 등의 논문을 완성하였다. 즉 기 수련을 받기 전·후의 말초혈액에서 T림프구의 아형비율 변화를 관찰한 결과 의미 있는 결론을 얻은 것이다. 더욱 더 많은 실험적 입증이 필요하지만, 기 훈련이 면역세포의 활동성 등에 미세한 영향을 줄 수 있을 것이라는 가설을 뒷받침할 만한 예비 자료를 얻어낸 것이다.

<참고문헌>

1. Role of intracellular calcium as a priming signal for the induction of nitric oxide synthesis in murine peritoneal macrophages, *Immunology* 86, 1995: pp1-7.
2. Intracellular Ca²⁺ pool depletion is linked to the induction of nitric oxide synthesis in murine peritoneal macrophages, *Biochemistry and Molecular Biology International* 36, 1995: pp949-955.
3. Synergistic cooperation between thapsigargin and phorbol ester for induction of nitric oxide synthesis in murine peritoneal macrophages,

- Free Radical Biology and Medicine 20, 1995: pp769-776.
4. Fibronectin activates murine peritoneal macrophages for tumor cell destruction in the presence of IFN- γ , Biochemical and Biophysical Research Communication 206, 1995: pp969-974.
 5. Human chorionic gonadotropin induces nitric oxide synthase mRNA in mouse peritoneal macrophage, Biochemical and Biophysical Research Communication 229, 1996: pp548-552.
 6. Activation of inducible nitric oxide synthase by human choriogonadotropin in RAW 264.7 cells, Biochimica et Biophysica Acta 1359, 1997: pp59-64.
 7. Human chorionic gonadotropin induces nitric oxide synthesis by murine microglia, International Journal of Immunopharmacology 22, 2000: pp453-461.
 8. Human chorionic gonadotropin induces nitric oxide synthesis by murine microglia, International Journal of Immunopharmacology 22, 2000: pp453-461.
 9. Activation of inducible nitric oxide synthase by Yongdam-sagan-tang in mouse peritoneal macrophages, Journal of Ethnopharmacology 60, 1998: pp61-69.
 10. *Taraxacum officinale* restores inhibition of nitric oxide production by cadmium in mouse peritoneal macrophages, Immunopharmacology & Immunotoxicology, 20, 1998: pp283-297.
 11. Activation of inducible nitric oxide synthase by *Taraxacum officinale* in mouse, General Pharmacology 32, 1999: pp683-688.
 12. Inhibition of the induction of the inducible nitric oxide synthase in murine brain microglial cells by sodium salicylate, Immunology 95, 1998: pp389-394.
 13. The nitric oxide producing properties of *Ulmi radidis* cortex extract, Immunopharmacology and Immunotoxicology 21, 1999:

pp295-306.

14. The nitric oxide-producing activities of *Scutellaria baicalensis*, *Toxicology* 135, 1999: pp109-115.

15. Production of nitric oxide in mouse peritoneal macrophages after priming with interferon- by the stem of *Sinomentum acutum*, *Journal of Ethnopharmacology* 66, 1999: pp311-317.

16. The nitric oxide-producing properties of *Solanum lyratum*, *Journal of Ethnopharmacology* 67, 1999: pp163-169.

17. Nitric oxide production by high molecular weight water-soluble chitosan via nuclear factor-kB activation, *International Journal of Immunopharmacology* 22, 2000: pp923-933.

18. Inulin synergistically stimulates interferon-gamma-induced nitric oxide synthesis in RAW 264.7 macrophages, *Cancer Detection and Prevention* 24, 2000: pp240.

19. Inulin stimulates NO synthesis via activation of PKC-alpha and protein tyrosine kinase, resulting in the activation of NF-kappaB by IFN-gamma-primed RAW 264.7 cells, *Journal of Nutritional Biochemistry* 14, 2003: pp598-605.

20. Protein kinase C independent activation of inducible nitric oxide synthase by tumor necrosis factor alpha in TM4 sertoli cells, *Immunopharmacology and Immunotoxicology* 22, 2000: pp49-59.

21. Inhibitory effect of sodium salicylate on nitric oxide production from TM4 Sertoli cells, *International Journal of Immunopharmacology* 22, 2000: pp685-692.

22. Water extract isolated from *Chelidonium majus* enhances nitric oxide and tumour necrosis factor-alpha production via nuclear factor-kappaB activation in mouse peritoneal macrophages, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 56, 2004: pp129-134.

23. Tanshinone IIA from *Salvia miltiorrhiza* inhibits inducible nitric

oxide synthase expression and production of TNF-alpha, IL-1beta and IL-6 in activated RAW 264.7 cells, *Planta Medica* 69, 2003: pp1057-1059.

24. Production of nitric oxide and tumor necrosis factor-alpha by *Smilacis rhizoma* in mouse peritoneal macrophages, *Comparative Biochemistry and Physiology* 135, 2003: pp197-203.

25. Nitric oxide and tumor necrosis factor-alpha production by *Ixeris dentata* in mouse peritoneal macrophages, *Journal of Ethnopharmacology* 82, 2002: pp217-222.

26. Induction of nitric oxide synthase by *Oldenlandia diffusa* in mouse peritoneal macrophages, *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 25, 2002: pp1142-1146.

27. Activation of inducible nitric oxide synthase by *Euonymus alatus* in mouse peritoneal macrophages, *Clinica Chimica Acta* 318, 2002: pp113-120.

28. *Solanum nigrum* produces nitric oxide via nuclear factor-kappaB activation in mouse peritoneal macrophages, *European Journal of Cancer Prevention* 14, 2005: pp345-350.

29. CancerB increases production of nitric oxide and tumor necrosis factor-alpha in peritoneal macrophages, *Clinica Chimica Acta* 322, 2002:pp149-156.

30. Kunbi-boshin-hangam-tang stimulates nitric oxide production through activation of nuclear factor-kB, *Immunopharmacology & Immunotoxicology* 23, 2001: pp175-186.

31. Activation of inducible nitric oxide synthase by Kagamjuaguem in mouse peritoneal macrophages, *Indian Journal of Medical Research* 125, 2007: pp740-7466.

32. Down-regulation of TGF- β gene expression by antisense oligodeoxynucleotides increases rIFN- γ induced nitric oxide synthesis in

- murine peritoneal macrophages, *Immunology* 85, 1995: pp114-119.
33. Inhibition of wound-induced expression of transforming growth factor-beta 1 mRNA its antisense oligonucleotides, *Pharmacological Research* 37, 1998: pp289-293.
34. The activation of PI3-K and PKC zeta in PMA-induced differentiation of HL-60 cells, *Cancer Letters* 171, 2001: pp79-85.
35. Phosphatidylinositol 3-kinase regulates PMA-induced differentiation and superoxide production in HL-60 cells, *Immunopharmacology and Immunotoxicology* 24, 2002: pp211-226.
36. Phosphatidylinositol 3-kinase regulates proliferation of Raw 264.7 macrophages, *Immunopharmacology and Immunotoxicology* 23, 2001: pp355-365.
37. Degradation of I κ B α in activated RAW264.7 cells is blocked by the phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor LY294002, *Cell Biology and Toxicology* 18, 2002: pp121-130.
38. Inhibitory effect of interleukin-1 alpha-induced apoptosis by *Polygala tenuifolia* in Hep G2 cells, *Immunopharmacology & Immunotoxicology* 22, 2000: pp531-544.
39. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis by *Asparagus cochinchinensis* in Hep G2 cells, *Journal of Ethnopharmacology* 73, 2000: pp137-143.
40. Inhibition of heat shock-induced apoptosis by peppermint oil in astrocytes, *Journal of Molecular Neuroscience* 17, 2001: pp391-396.
41. Juniper oil inhibits the heat shock-induced apoptosis via preventing the caspase-3 activation in human astrocytes CCF-STTG1 cell, *Clinica Chimica Acta* 314, 2001: pp215-220.
42. Inhibitory effect of apoptosis in human astrocytes CCF-STTG1 cells by lemon oil, *Pharmacological Research* 45, 2002: pp469-473.)
43. Sodium nitroprusside induces apoptosis of H9C2 cardiac muscle

cells in a c-jun n-terminal kinase-dependent manner, *International Immunopharmacology* 1, 2001: pp967-978.

44. Plantainoside D protects adriamycin-induced apoptosis in H9c2 cardiac muscle cells via the inhibition of ROS generation and NF-kappaB activation, *Life Sciences* 80, 2007):314-323.

45. Diol- and triol-type ginseng saponins potentiate the apoptosis of NIH3T3 cells exposed to methyl methanesulfonate, *Toxicology and Applied Pharmacology* 181, 2002: pp192-202.

46. *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. Et Perry (Myrtaceae) flower bud induces apoptosis of p815 mastocytoma cell line, *Life Sciences* 69, 2001: pp553-566.

47. Magnoliae Flos induces apoptosis of RBL-2H3 cells via mitochondria and caspase, *International Archives of Allergy and Immunology* 131, 2003: pp101-110.

48. Induction of apoptosis by Korean medicine Gagam-whanglyun-haedoktang through activation of caspase-3 in human leukemia cell line, *Journal of Pharmacological Sciences* 97, 2005:pp138-145.

49. Inhibitory effect of *Artemisia capillaris* on ethanol-induced cytokines (TNF-alpha, IL-1alpha) secretion in Hep G2 cells, *Immunopharmacology and Immunotoxicology* 24, 2002: pp441-453.

50. High molecular weight water-soluble chitosan protects against apoptosis induced by serum starvation in human astrocytes, *Journal of Nutritional Biochemistry* 13, 2002: pp245-249.

51. *Taraxacum officinale* induces cytotoxicity through TNF-alpha and IL-1alpha secretion in Hep G2 cells, *Life Sciences* 74, 2004: pp1149-1157.

52. Induction of apoptosis by Paljin-Hangahmdan on human leukemia cells, *Journal of Ethnopharmacology* 88, 2003: pp79-83.

53. *Poncirus trifoliata* fruit induces apoptosis in human promyelocytic

- leukemia cells, *Clinica Chimica Acta* 340, 2004: pp179-185.
54. Trypsin induces tumour necrosis factor-alpha secretion from a human leukemic mast cell line, *Cell biochemistry and function* 21, 2003: pp161-167.
55. Yuk-Hap-Tang induces apoptosis by intervening Mn-SOD in human cervical carcinoma HeLa cells, *American Journal of Chinese Medicine* 32, 2004: pp883-895.
56. Ge-Jee-Bok-Ryung-Hwan induces apoptosis in human cervical carcinoma HeLa cells-An endoplasmic reticulum stress pathway, *Life Sciences* 75, 2004: pp2997-3016.
57. Je-Chun-Jun induced apoptosis of human cervical carcinoma HeLa cells, *Acta Pharmacologica Sinica* 25, 2004: pp1372-1379.
58. Roles of p38 and JNK mitogen-activated protein kinase pathways during cantharidin-induced apoptosis in U937 cells, *Biochemical Pharmacology* 67, 2004: pp1811-1818.
59. Methylene chloride fraction of *Scutellaria barbata* induces apoptosis in human U937 leukemia cells via the mitochondrial signaling pathway, *Clinica Chimica Acta* 348, 2004: pp41-48.
60. Heyneanol A induces apoptosis via cytochrome c release and caspase activation in human leukemic U937 cells, *Life Sci* 74, 2004: pp2313-2326.
61. MAPK regulation and caspase activation are required in S-52 induced apoptosis in Lewis lung carcinoma cells, *Cancer Letters* 233, 2006: pp57-67.
62. Differential inhibition of *Scutellaria barbata* D. Don (Lamiaceae) on HCG-promoted proliferation of cultured uterine leiomyoma and myometrial smooth muscle cells, *Immunopharmacology and Immunotoxicology* 26, 2004: pp329-342.
63. Inhibitory effect of Sihoga-Yonggol-Moryo-Tang on matrix

metalloproteinase-2 and -9 activities and invasiveness potential of hepatocellular carcinoma, *Pharmacological Research* 50, 2004: pp279-285.

64. Shiquandabutangjiaweibang inhibits tumor metastasis and angiogenesis via regulation of topoisomerase-1, *Journal of Ethnopharmacology* 98, 2005: pp157-162.

65. *Cambodian Phellinus linteus* inhibits experimental metastasis of melanoma cells in mice via regulation of urokinase type plasminogen activator, *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 28, 2005: pp27-31.

66. Mountain grown ginseng induces apoptosis in HL-60 cells and its mechanism have little relation with TNF- α production, *The American Journal of Chinese Medicine* 35, 2007: pp169-82.

67. Haeamtang induces apoptosis of colon cancer HT-29 cells through activation of caspase-3, *American Journal of Chinese Medicine*.

68. The immune-enhancing effect of the herbal combination Bouum-Myunyuk-Dan, *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 27, 2004: pp29-33.

69. Herbkines increases physical stamina in mice, *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 27, 2004: pp117-119.

70. An herbal formula, Herbkines, enhances cytokines production from immune cells, *Journal of Ethnopharmacology* 98, 2005: pp149-155.

71. Immune-Enhancing Effect of the Korean Natural Medicine WooKiEum, *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 27, 2004: pp1521-1526.

72. Decrease of immobility behavior in forced-swimming test and immune system enhancing effect of traditional medicine Gamisipjundaebotang, *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 79, 2004: pp253-259.

73. Gamibojungikki-tang decreases immobility time on the forced

swimming test and increases interferon-gamma production from MOLT-4 cells, *Journal of Ethnopharmacology* 102, 2005: pp113-119.

74. Oral administration of hot water extracts of *Chlorella vulgaris* increases physical stamina in mice, *Annual Nutrition Metabolism* 50, 2006: pp380-386.

75. The effect of *Panax ginseng* on forced immobility time & immune function in mice, *Indian Journal of Medical Research* 124, 2006: pp199-206.

76. Effect of Pilopool on forced swimming test in mice, *International Journal of Neuroscience*

77. Involvement of protein kinase C in the inhibition of nitric oxide production from murine microglial cells by glucocorticoid, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 199, 1994: pp633-638.

78. Nitric oxide inhibits the expression of protein kinase C δ gene in the murine peritoneal macrophages, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 204, 1994: pp105-111.

79. Synergistic cooperation between phorbol ester and interferon-gamma for induction of nitric oxide synthesis in murine peritoneal macrophages, *The Journal of Immunology* 153, 1994: pp3684-3690.

80. Generation of nitric oxide inhibits formation of superoxide in macrophages during activation, *Biochemistry and Molecular Biology International* 34, 1994: pp1-8.

81. Phorbol ester synergistically increases interferon- γ -induced nitric oxide synthesis in murine microglial cells, *Neuroimmunomodulation* 1, 1994: pp377-382.

82. Involvement of protein kinase C during taxol-induced activation of murine peritoneal macrophages, *Journal of Immunology* 154, 1995: pp6541-6547.

83. Effect of Qigong training on proportions of T lymphocyte subsets in human peripheral blood, *American Journal of Chinese Medicine* 23, 1995: pp27-36.
84. Delayed cutaneous hypersensitivity reactions in Qigong(Chun Do Sun Bup) trainees by multitest cell-mediated immunity, *American Journal of Chinese Medicine* 23, 1995: pp139-144.
85. Acute effect of qigong training on stress hormonal levels in man, *American Journal of Chinese Medicine* 24, 1996: pp193-198.