

## 고려인삼의 항암작용 연구

황 우 익

고려대학교 명예교수

### 서 론

여러가지 인삼의 효능중 특히 항암작용이 있다는 점은 매우 흥미로운 사실로서 의, 약계를 비롯하여 인삼을 연구하는 모든 사람들의 관심사가 아닐수 없다. 본인은 1972년부터 고려인삼중 지용성 성분을 대상으로 항암작용을 연구 하였기 때문에 더욱 관심이 많아 본장의 원고를 담당하게 된 것이다.

우리나라에서는 고려인삼의 항암작용에 대하여 우인근<sup>1)</sup>박사가 처음으로 현대과학 적인 실험방법에 의한 연구 결과를 발표 한바 있다. 즉 우는 Effect of Korean Ginseng on the Growth Rate of Cell 이란 보문을 통해 인삼중 알카로이드 화합물을 20 r/ml의 농도로 세포배양액에 첨가 할때 human amnion cell의 성장을 억제 시켰고 Hela cell과 K.B. cell에서는 DNA, 또는 총단백질의 합성이 억제 되었음을 확인하여 암세포증식 억제 효과를 보고 한 것이다. 그리고 김<sup>2)</sup>이 Walker Carcinosarcoma 256 백서 골수 이식에 미치는 고려인삼의 영향에 관한 실험적 연구를 수행하여 빈혈과 백혈구 증다증의 회복, 혈청 단백질에서 albumin 감소와 globulin 증가 억제 등의 효과를 보고한바 있다.

그후 본인<sup>3)</sup>이 서울에서 개최된 제2회 국제 인삼심포지움에서 고려인삼중 지용성성분 {Polyacetylene계 성분}이 *in vitro* 및 *in vivo*에서 여러가지 암세포[L1210, P388, HRT-18, HT-29, HCT-48 등]의 증식을 현저하게 억제 시킨다는 결과를 발표한바 있고 윤<sup>4)</sup>도 같은 심포지움에서 핵산 및 단백질 합성 억제로 암세포증식이 저해됨을 발표 하였다. 따라서 우리나라에서 고려인삼의 항암연구가 활발하게 추진되기 시작한 것은 제2회 국제 인삼심포지움이 계기가 되었다고 하겠다.

따라서 본인은 1994년부터 현재까지 한국담배인삼공사(이하 공사 라고 칭함)로 부터 고려인삼학회를 통하여 제공된 연구비에 의한 고려인삼의 항암작용에 관한 연구결과를 요약 기술 하면서 한국담배인삼공사의 지대한 공적을 치하 하고저 한다.

### 소화기계 암에 대한 고려홍삼의 효능

서<sup>5-7)</sup>은 1995년부터 1997년 까지 3년에 걸쳐 공사의 출연 연구비에 의해 소화기계 암에 대한 고려홍삼의 면역학적 연구와 소화기계 암의 수술후 면역기능에 대한 고려홍삼 효능 연구를 수행하여 보고 한바 있다. 서<sup>5)</sup>는 제 1차 연도에서 인삼의 장기 복용이 각종 암 환자의 수술후 투여군과 비 투여군을 비교하여 환자의 전신, 면역기능의 향상을 말초혈관, 림프구, lymphocyte subgroups등을 측정하여 인체의 어느 면역기능에 작용 하는가를 확인할 목적으로 연구를 실시 하였다. 연구대상은 1995년 3월부터 12월까지 고려대학병원 외과학교실에 입원하여 소화기계 암으로 진단 받고 동일 수술자에 의하여 근치적 절제술을 시행한 환자들을 선정 하였다.

그리고 수술후 환자들은 외과학교실의 계획된 방법에 따라 picivanil OK 432와 copoplan 또는 krestin등으로 면역요법을 실행 하였고 5-FU와 cisplatinum으로 항암 화학요법을 매 2개월마다 1년간 실시 하였다 이들 환자를 홍삼 투여군(20명)과 대조군(비투여군; 28명)으로 나눈후 홍삼 투여군은 매일 6년근 홍삼 분말을 15 내지 18 캡슐(1 캡슐당 300 mg 함유)씩 6개월간 식후 복용케 하였다. 추적기간중 각군 환자의 전신상태, 체중증감 여부, 혈액소견, 혈청 단백질 및 알부민치를 수술전, 수술후 5일, 1개월, 3개월 및 6개월 마다 조사 하였다. 한편 면역기능을 평가하기 위하여 수술전, 후 같은 기간에 총백혈구수, 총림프구수, T-cell, B-cell, suppressor/cytotoxic cell, helper cell/inducer cell, natural killer cell 그리고 activated T-cell 등을 측정 하였다. 그결과 홍삼 투여군이 대조군 보다 백혈구중 T-cell과 B-cell이 현저하게 증가 하였고 T-cell의 아형인 suppressor/cytotoxic cell 수가 홍삼 투여후 3개월 및 6개월에서, T-cell의 아형인 helper/induce cell은 수술후 5일에 각각 현저히 증가 되었으며 자살해 세포(NK세포)수 와 activated T-cell수도 현저히 증가 함을 확인 하였다.

일반적으로 항암작용의 연구목표는 궁극적으로 암환자를 치료 할수 있는 결과를 얻고저함에 있으나 실제로 환자를 대상으로 연구하기는 어렵기 때문에 주로 *in vitro* test를 거쳐

#본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 02-400-0870; (팩스) 02-403-6184

*in vivo* test를 실행하게 되는 것이다.

그런데 본 연구 결과는 소화기계 암환자를 직접 대상으로 연구하여

홍삼분말을 투여함으로써 면역성에 관련되는 세포가 증식됨을 확인하였으므로 앞으로 암환자의 면역요법에 응용할 가치가 있음을 예시한 것이라 하겠다.

서<sup>6)</sup>는 제2차 연도에서도 새로운 소화기계 암환자를 대상으로 제1차 연도에서와 같은방법으로 홍삼투여군 14명, 대조군 14명으로 나누어 연구를 실행한바 제1차 연도의 연구결과와 거의 일치되는 성적을 얻어 역시 홍삼분말의 투여가 암환자의 면역성을 상승시켜 준다는 사실을 재확인 하였다. 서<sup>7)</sup>는 연속하여 제3차 연도 연구를 실시하여 제1차, 제2차 연도와의 종합적인 연구결과를 보고 하였다. 즉 연구대상은 1995년부터 1997년 까지 고려대학교 의과대학 외과학교실에 입원한 소화기계 암환자 72명을 대상으로 홍삼투여군 32명, 대조군 40명으로 나누고 제1차 연도에서와 같은 방법으로 연구를 실시하여 홍삼분말 투여가 암환자의 면역성을 높인는데 크게 기여한다는 결론을 내렸다.

### 고려인삼의 암 예방 효과

윤,<sup>8)</sup> 조<sup>9)</sup> 및 박<sup>10)</sup>은 1997년부터 1999년까지 3년간 공사출연 연구비에 의해 홍삼추출물의 위암 예방효과에 관한 임상연구 수행 계획을 수립 하였다. 이들은 그간 윤<sup>11)</sup>이 발표한 홍삼추출물의 항발암 작용과 후향성 및 전향적 역학적 연구에 의한 인삼 복용에서의 암 예방 효과를 참고 삼아 중국 저장성 항주 저장 의과대학 암연구소에서 진단된 만성위염 환자를 대상으로 2중 맹법(double blind)을 적용하여 3년간 홍삼추출물 또는 위약을 투여한후 2년간 추적 관찰하는 총 5년간의 임상연구 계획을 중국측과 공동으로 수행하고 있다. 임상연구 대상은 중국 절강성 항주시내 주민중 40세 이상의 만성위염 환자 560명을 선정하여 이들을 홍삼추출물 투여군과 placebo 투여군으로 나누었다. 그리고 홍삼추출물 투여군은 홍삼추출물 0.92 g을 주당 1회 투여 하고 placebo 투여군은 인삼이 아닌 위약을 0.92 g씩 주당 1회 투여하기 시작 하였다.

이 연구를 통하여 홍삼의 투여가 만성 위염환자에서 발생하는 위암을 비롯한 각종 암을 예방 할수있느냐를 검증하게 될 것이다. 대상환자의 위암 발생 상황을 파악하기 위하여 매년 위 내시경 검사를 시행할 것이다. 이 연구는 국내외적으로 처음 시도 되고있는 인삼의 암 예방 작용에 관한 임상실험인데 아직도 진행중에 있어 확실한 결과는 알수 없다. 그러나 현재까지 윤<sup>12)</sup>이 보고한 2회에 걸쳐 약 4000명의 입원환자를 대상으로 한 인삼 복용과 암 발생에 관한 코호트 연구에서 인삼은 장기 비특이성 암 예방작용이 있다고 밝혔음

으로 이 연구에서도 비슷한 결과를 얻게 될것으로 기대 하는 바이다.

### 고려인삼중 지용성 성분의 항암효과

고려인삼중 지용성 성분(Polyacetylene계)이 leukemia cell line에 대하여 증식 억제 효과가 있다는 것은 1978년 제 2회 국제인삼 심포자움에서 황<sup>3)</sup>이 제일처음 발표한 내용으로 그 후 많은 인삼 연구자들에게 관심의 대상이 되어왔다.

손<sup>13)</sup>은 공사 지원 연구비에 의해 고려홍삼중 지용성 추출물의 인체 신세포암 세포주에 대한 항증식 효과 및 세포표면 항원 발현의 조절 연구를 수행한바 있다. 본 연구에서는 홍삼의 petroleum ether 추출물(crude)과 부분정제한 7:3 GX 분획, panaxynol 과 panaxydol을 사용하여 3가지 인체 신장암 세포선(A489, Caki-1, CURC II)의 증식에 미치는 영향을 검사 하였다. 그결과 crude extract와 7:3 GX는 농도에 비례하여 인체 신장암 세포선의 증식을 억제 시켰는데 60 ug/ml의 농도에서는 A498과 CURC II의 증식이 각각 98%와 80% 이상 억제 되었다. 그런데 순수하게 정제된 panaxydol과 panaxynol을 사용한 경우에는 부분정제된 7:3GX 보다 증식 억제효과가 낮게 나타나 주목 되었다. 한편 이들효과는 홍삼추출물의 종류와 세포선에 따라 차이가 있었으며 IL-4와 함께 투여시 세포의 성장 억제효과가 상승함을 보여 주었다. 이와같은 연구결과는 고려인삼의 지용성 성분이 인체 신장암 세포에서도 증식 억제효과가 있음을 새롭게 밝힌 내용이라 하겠다.

황<sup>14)</sup>은 1998년도 공사지원 연구비로 인삼 polyacetylene계 성분에 의한 항암작용의 생화학적 기전 연구를 수행 하였다. 본 연구에서는 암에 관련된 것으로 알려진 Ras 단백질의 posttranslational modification에 관여하는 효소인 FPTase와 CMTase의 활성에 미치는 영향을 연구 하였고 또한 암세포의 세포주기 분석을 통하여 인삼의 polyacetylene계 성분이 어느단계의 세포주기 진행을 억제 하는지를 추궁 하였다. 그 결과 소의 뇌로부터 FPTase를 약 31배 정제 하였고 CMTase는 11.5배 정제 할수 있었다. 그리고 인삼이 효소 활성에 미치는 영향을 보면 panaxynol 과 panaxydol에 의해 FPTase 활성은 mM의 농도 단위에서 10 내지 20% 억제 되었다. 그리고 인체 결장암(HT-29) 간장암(Hep-G2) 세포를 대상으로 인삼의 polyacetylene계 성분을 처리하여 암세포의 증식 및 세포주기 진행의 변화 여부를 관찰한 결과 48시간 배양후 대조군에 비해 세포수가 현저히 감소 되었고 세포크기도 상당히 위축되었으며 세포주기는 G1 단계 세포가 증가하고 S단계 세포가 감소하여 세포주기의 진행이 G1-S 단계에서 현저히 억제됨을 확인 하였다.

이 연구결과는 이제까지 연구 발표된 내용 보다 한단계 진전되어 인삼의 polyacetylene계 성분의 항암효과의 기전중 하나인 세포주기 조절인자들의 발현변화 및 세포주기의 진행에 관여하는 단백질의 활성억제와 관련이 있음을 시사하는 새로운 내용이라 하겠다.

### 홍삼다당체의 항암 면역증강 효과

윤<sup>15)</sup>은 1995년도 공사지원 연구비에 의해 홍삼 다당체의 항암 면역증

강 작용에 관한 연구를 수행하여 보고한바 있다. 본 연구에서는 홍삼 다당체를 산성도에 따라 분획한후 각분획에 대한 실험관내 마우스 임파구 증식능 및 LAK세포생성능을 관찰 하였다. 그결과 홍삼 산성 다당체는 실험관내 임파구를 증식 시켰고 홍삼 다당체가 함유된 배지에서 5일간 배양된 비장세포는 자연살해세포에 의해 살해 되는 Yac-1 암세포 및 자연살해세포에 살해되지 않는 P815, HFL/6암세포를 조직 적합성 항원의 제한없이 살해함을 확인 하였다. 또한 이와같은 홍삼다당체에 의한 실험관내 항암 면역증강 작용은 산성도가 높은 분획일수록 증가 하였다.

홍삼 다당체에 의해 활성화되는 면역세포는 ASGM1인 자연살해세포와 CDB인 T 세포였으며 이들세포가 활성화 되는 데는 거식세포 및 T세포를 필요로 하고 저농도의 interleukin 2(IL-2)와 상승 작용을 나타내었다. 이와 같은 연구결과는 홍삼중 다당체에 항암작용이 있음을 시사하고 그 작용의 기전은 면역 상승에 기인됨을 밝힌 것으로서 매우 의의 있는 큰 업적이라고 믿는다.

### Ginsenoside에 의한 암세포 분화유도 및 그 기전

최근 암세포의 증식을 억제 하거나 분화를 유도하여 정상 세포로 변화 시키는 새로운 항암물질 개발에 관심이 모아지고 있다. 이러한 관점에서 김<sup>16)</sup>은 1994년도 공사지원 연구비로 Ginsenoside에 의한 암세포 분화유도 및 그 분화기전에 관한 연구를 수행하여 의의 있는 결과를 보고한바 있다. 본 연구에서는 미분화 상태인 쥐의 F9 기형 암세포에서 ginseng extracts와 순수 분리된 여러가지 ginsenosides의 분화유도 효과를 비교조사 하였다. 또한 HL60 세포를 분화 모델로 사용하여 Rh1과 Rh2 및 최근 인삼에서 분리된 Rh3와 Rh4의 분화유도 작용을 비교 하였다. 그리고 그 기전에 관련된 연구로서 분화과정중 PKC 활성화, 이효소에 의한 세포내 단백질 인산화 와 세포주기를 분석 하였다. 그결과 F9세포의 분화유도 작용은 ginsenoside fraction중 Rh1과 Rh2가 가장 효과적이었고 labeled GRE oligonucleotide를 이용하여

gel retardation assay를 한결과 농도에 따라 증가하는 binding complex가 확인 되었다.

한편 ginsenoside Rh2와 Rh3는 HL60 세포의 증식을 억제 하였고 이 세포를 neutrophyl phenotype으로 분화 시켰다. 분화유도 작용은 Rh2가 Rh3 보다 더 컸고 Rh1과 Rh4는 HL60 세포의 증식 억제와 분화에 영향을 미치지 않았다. Rh2에 의한 분화 과정에서 cytosol중 PKC활성이 현저히 증가 되었고 Rh2 와 Rh3는 세포주기의 G1-S단계를 억제 시켰다. 이상의 결과들은 ginsenoside가 암세포 분화 유도작용이 있음을 증명한 것이고 또한 그 분화 유도기전은 유전자들의 발현 및 PKC 활성을 통해 이루어진다는 사실을 밝힌 내용으로 고려인삼의 항암연구에 큰 공을 세운 업적이라 보겠다.

이 연구에 이어서 김<sup>17)</sup>은 1995년도 공사지원 연구비로 위에 기술한 1차와 같은 연구 목적을 달성하기 위하여 2차 실험을 수행하여 보고한바 있다. 본 연구에서는 ginsenoside의 F9 세포에서 분화유도 작용이 nuclear receptor와 상호작용을 통한 분화관련 유전자들의 발현조절과 연관성이 있는지를 확인하기 위하여 RT-PCR로 클론한것을 probe로하여 northern blot를 실시한 결과 ginsenoside를 처리한 경우에서 발현이 증가 또는 감소되어 F9 세포의 분화과정에 nuclear receptor가 관여할 가능성을 제시하였다. 또한 transactivation assay와 ligand binding assay를 통해 ginsenoside에 의해 RG가 활성화되어 target 유전자의 발현을 조절하며 ginsenoside가 ligand로 작용할수 있음을 확인 하였다. 이들결과는 ginsenoside에 의한 F9 세포의 분화과정에서 GR과 다른 nuclear receptor가 관여하여 분화관련 유전자들의 발현을 조절 함으로서 분화를 유도 한다는 새로운 기전을 제시한 것이라 믿어진다.

김<sup>18)</sup>은 3차로 1996년도 공사지원 연구비에 의해 고려인삼 사포닌중 ginsenoside Rh1과 Rh2에 의한 암세포 분화유도 기전을 nuclear receptor 와 상호작용을 통한 유전자 발현조절 측면에서 밝히고 특히 GR과 상호 작용하여 분화관련 유전자의 전사를 조절하는 기능이 있는지 그리고 cAMP에 의한 신호전달 과정이 분화유도 과정에 관여 하는지 등을 구명할 목적으로 연구를 수행 하였다. 본 연구에서는 ginsenoside를 처리 전,후의 세포에서 핵단백질을 분리하여 GR의 결합부위인 GRE 서열을 probe로한 gel retardation assay와 GR항체를 이용한 supershift assay를 수행한 결과 ginsenoside 처리군에서 GR과 GRE의 complex형성이 증가하였고 GRE서열은 competitor로 사용한 경우에서 저해되었다. 그리고 GR항체를 사용한 경우에는 control로 사용한 dexamethasone의 경우에서와 같이 분자량이 증가하여shift 되어진 결합이 관찰 되었다. 이상의 결과는 ginsenoside를 처리하면 F9 세포에 활성화된 GR이 증가하고 분화관련 유전자의 프

로모터 부위의 GRE 서열에 결합함으로써 이들 유전자의 발현을 조절할 것이라는 새로운 가능성을 제시한 것이다.

김<sup>19)</sup>은 4차로 1997년도 인삼협동조합 중앙회의 지원 연구비에 의해 ginsenoside에 의한 암세포 전이 관련 matrix metalloproteinase-9(MMP-9)유전자의 발현억제 기전에 관한 연구를 수행하여 보고 하였다. 본 연구에서는 ginsenoside들이 자궁 경부암 세포인 Hela 세포에서 MMP-9 단백질의 발현을 억제하는지를 검색하고 MMP-9 단백질의 발현을 억제하는 ginsenoside가 효과적으로 암세포 침윤의 억제기능을 나타내는지 확인하고 MMP-9 단백질의 발현에 관여하는 NFkB 전사조절인자와 그 저해인자인 IkB에 ginsenoside가 어떤 영향을 미치는지를 규명하고자 한 것이다. 그 연구결과 panaxadiol과 panaxatriol이 MMP-9의 발현을 억제 시키고 이 PD와 PT를 처리한후 *in vitro* invasion assay한 결과 항침윤 효과가 나타남을 확인 하였고 PD와 PT가 NFkB의 억제인자인 IkB의 발현을 상승시킴을 확인 하였다. 이상의 결과는 PD와 PT가 IkB의 양을 증가시키고 증가된 IkB가 NFkB와 결합하여 NFkB의 핵내 이동을 저하시키며 감소된 핵내의NFkB에 의해 MMP-9의 발현이 저하 된다는 사실을 새롭게 규명하여 항암작용 기전의 일면을 밝힌 것이다. 즉 MMP-9 단백질은 정상세포에서는 거의 발현이 되지않는 반면 악성 암세포에서는 그발현이 특이하게 높은 것으로 알려져있다. 따라서 MMP-9 단백질의 발현을 억제할수 있다면 암세포의 침윤작용을 차단 시킬수 있다는 점에서 본연구 결과는 의의가 있다.

한편 이<sup>20)</sup>는 1994년도 공사지원 연구비로 고려홍삼이 간 재생 및 간암 발생과정중 간세포막 transferrin receptor 변동에 미치는 영향을 연구보고 한 바 있다. 본 연구에서는 인삼이 정상세포의 증식에 대한 작용 및 항암작용 또는 종양증식 억제효과의 기전을 밝히고자 간의 부분절제후 세포의 증식 또는발암제 투여에 의한 간의 암세포 또는 oval cell 증식시 증가되는 핵산 및 Tfr 변동에 대한 고려인삼의 영향을 비교 관찰 하였다. 그 결과 첫째 인삼투여시 정상쥐에서는 간세포로 thymidine 유입 및 간조직내 DNA양에 변동이 없었으나 재생간에서는 모두 증가 하였고 둘째로 인삼투여시 Tfr 양은 정상쥐와 재생간에서 모두 증가 되었으며 셋째 3-Me-DAB 투여한후 부분 간 절제수술후 7일에 간조직내 oval cell의 출현, bile duct의 증식 및 hepatocyte의 괴사 등의 조직학적 소견이 나타났으나 인삼 투여시에는 이들 소견이 억제 되었다고 보고 하였다.

### 유선암 세포의 증식과 분화에 미치는 홍삼사포닌의 영향

김<sup>21)</sup>은 1996년도 공사지원 연구비에 의해 홍삼사포닌에 의

한 유선암 세포의 증식과 분화 연구를 하여 보고한바 있다. 본연구에서는 유선 상피세포 및 유선암 세포의 분화에 미치는 생리활성 물질들을 규명하여 암세포 분화 요법제를 개발할 목적으로 정상 흰쥐 유선 상피세포 및 유선암 세포를 *in vitro*에서 배양하면서 이들의 성장과 증식에 대한 홍삼 사포닌의 영향을 추궁 하였다. 그 결과 총사포닌 농도가 증가될 때 유선상피조직의 간세포로 확인된 PNA 세포군이 감소 하였고 apoptotic cell집단이 증가 되었으며 홍삼 사포닌 첨가 배양후 2주째에서 세포 분화현상의 하나인 cell-cell communication현상이 관찰 되었다. 그리고 Matrigel내에 이들세포를 배양하면서 총사포닌 Rh1, Rh2를 처리했을 때 다세포 구조물의 생성과 더불어 종양의 침윤작용에 관여하는MT-MMP-9, MT-MMP-2 발현을 억제 하였다. 따라서 이상의 결과는 홍삼 사포닌(총사포닌, Rh1, Rh2)이 유선조직내에 포함된 유선간세포의 분화를 유도 할뿐만 아니라 유선암 세포의 분화와 Matrigel 내에서 암세포의 침윤작용을 억제 한다는 중요한 사실을 시사 하는것이다.

또한 김<sup>22)</sup>은 1997년도 인삼협동조합 중앙회 지원 연구비에 의해 홍삼사포닌에 의한 유방암 세포에서의 Telomerase 및 MMP 단백질 발현조절 기전연구를 수행한바 있다. 본 연구에서는 유방암 세포의 Telomerase, MMP 단백질 발현 및 cell cycle 조절에 미치는 홍삼사포닌(조사포닌, 총사포닌, Rb1, Rb2)의 영향을 조사하기 위하여 인체 유방암 세포주인 McF-7세포를 *in vitro*에서 배양하면서 유방암세포에 미치는 인삼사포닌의 영향을 추궁한 것이다. 연구결과 G-Rh2는 유방암세포의 증식을 농도 의존적으로 억제 하였고 세포주기는 G1 arrest 효과를 현저하게 나타내었는데 그작용 기전은 G1-Rh2가 cyclin D3의 발현을 현저히 억제 시키고 CK1인 P21의 발현을 증가시키며 증가된 P21은 cdk2의 활성을 현저히 억제시킴에 기인되는 것이라고 결론 지었다. 따라서 본 연구 결과는 유방암이 국내의 여성암중에서 가장 관심이많고 또 발생율도 3위를 찾아하고 있어 시급히 해결해야할 과제중 하나인 만큼 이와같은 난제를 푸는데 크게 공헌할 것으로 믿어진다.

한편 서<sup>23)</sup>는 1998년도 공사지원 연구비로 고려인삼 사포닌의 종양촉진 억제효과 평가 및 그 작용기전 연구를 수행하여 보고한바 있다. 최근 암연구의 방향은 암의 발생이 개시, 촉진 및 진행등 3단계 과정을 거치게 되는데 이들 발암과정중 적어도 한과정을 억제 하거나 지연 시키면 암예방을 기대할수 있다는 개념으로 추진되고 있는 것이다. 이러한 관점에서 본 연구에서는 발암과정을 예방할 수 있는 독성없는 물질을 천연물에서 찾아내려는 뜻에서 고려인삼의 Rg3와 Rg2를 대상으로 다단계 발암과정중 종양촉진 단계의 억제 및 apoptosis를 통한 인체 암세포의 사멸유도 효과를 연구한 것

이다.

연구결과 홍삼 추출물은 종양촉진제인 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate(TPA)에 유도되는 ornithine decarboxylase의 활성을 농도 의존적으로 저해 하였고 암촉진 단계와 관련된 tumor necrosis factor- $\alpha$ 의 생성 및 interleukin-1 $\alpha$ 의 mRNA 발현의 증식을 apoptosis의 유도를 통해 감소 시켰고 인체 유방암 세포주인 MCF-7 cell의 증식도 억제시켰음을 확인하였다. 이와같은 연구결과는 홍삼성분이 발암 촉진과정에 억제 효과가 있음은 물론 그 억제효과를 나타내는 기전까지 밝힌 내용으로서 앞으로 고려인삼의 항암효능 연구에 크게 공헌 하리라 믿어진다.

### 항암제 다제내성에 대한 홍삼의 효능

이<sup>24)</sup>는 1998년도 공사 연구비에 의해 항암제 다제내성에 대한 홍삼의 효과 평가 연구를 수행하여 보고 하였다. 암환자에게 항암제를 투여하여 치료할 때 처음에는 암환자들이 항암제에 좋은 반응을 나타내지만 나중에는 약에 내성을 나타내는 종양세포가 생겨서 약효가 떨어지고 결국 사망하게 되는 것이다. 따라서 항암제의 효율을 높이기 위해서는 다제내성 억제제의 개발이 시급한 과제인 것이다. 이러한 관점에서 본 연구에서는 홍삼성분으로부터 새로운 다제내성억제성분을 검색하여 홍삼의 효능을 제고하고 그 작용기전을 규명할 목적으로 여러 가지 홍삼분획을 추출하여 다제내성 효과를 측정하였다. 그결과 여러 가지 홍삼추출물의 분획중 ether분획에서 다제내성 억제작용을 확인하였는데 현재 ether분획중 어떤 성분인가는 추적중에 있다. 그리고 ginsenoside Rg3는 유전자 발현에는 영향을 주지않고 단순히 Pgp170 단백질의 drug efflux pump 기능을 억제하여 다제내성을 억제함을 알아 내었다.

또한 이<sup>25)</sup>는 연속으로 1999년도 공사지원 연구비에 의해 항암제 다제내성에 대한 홍삼의 *in vivo* 효능평가를 실시하여 보고 하였다. 본 연구에서는 홍삼의 다제내성 억제성분으로 알려진 Rg3의 작용기전을 *in vivo*에서 규명하기 위하여 실시한 것으로 *in vivo*에서 Rg3만을 다제내성 생쥐에 투여했을때는 효과가 없었으나 adriamycin 4mg/kg 과 Rg3 10 mg/kg을 매 3일마다 복강 투여 하였을때는 생존율이 유의성 있게 증가되었고 Rg3 10 mg/kg을 복강에 투여한후 1시간 및 1일후에 약물의 흡수를 FACS를 이용하여 측정된 결과 대조군에 비해 Rg3투여군에서 약물흡수가 현저히 증가됨을 확인 하였다.

이상의 결과들은 항암제 투여시 나타나는 내성을 억제하여 항암제 효능을 높일 수 있는 방안을 제시한 것으로서 특히 홍삼성분중 항암제에 대한 다제내성 억제성분이 있음과 그

작용기전을 밝혀 앞으로 암치료에 크게 공헌할 것으로 믿어진다.

### 고려인삼에 의한 흡연자 암암역제 및 니코틴 해독작용

이<sup>26)</sup>는 1995년도 공사지원 연구비로 흡연자에서 발암역제 및 니코틴 해독작용에 관한 인삼의 효능평가를 수행하여 보고하였다. 흡연시에는 발암물질인 벤조피렌이 흡수되는데 이물질은 체내에서 최종 발암물질 형태인 BPDE-1로 대사 전환되는 것이다. 이과정을 억제시키거나 무독화 시키면 흡연에 의한 암발생을 예방 또는 억제할수 있을 것이다. 이와 같은 관점에서 본 연구에서는 발암기전의 모델로 흡연자를 대상으로하고 비흡연자를 비교군으로 삼아 홍삼과 기타 항산화제(Vit. E, Vit.C, B-carotene)를 투여한후 단백질의 산화적 손상 및 베조피린의 대사체(BPDE-1-tetrol)를 측정하였다. 그결과 BPDE-1-tetrol의 배설량이 흡연자가 비흡연자에 비해 1.7~3.3배 많았고 항산화제 투여후 BPDE-1-tetrol 배설은 흡연자에서 B-carotene(45%), 홍삼분말(41%), Vit.E(34%) 및 Vit.C(25%)순으로 억제 시켰다. 따라서 이상의 결과는 홍삼이 발암물질인 베조피린의 대사억제 또는 해독작용을 촉진하는 효능이 있음을 밝힌 것으로 앞으로 흡연자들의 암발생 예방에 크게 공헌할수 있을것임을 시사하는 것이라 믿어진다.

### 고려인삼이 우레탄에 의한 피부종양에 미치는 영향

오<sup>27)</sup>는 1994년도 공사지원 연구비에 의해 홍삼의 투여가 발효식품속에 들어있는 우레탄 대사산물에 의한 피부종양에 미치는 영향 연구를 수행하여 보고하였다. 본 연구에서는 발효식품속에 함유된 우레탄의 발암성을 홍삼투여로 예방할수 있는지를 구명하고 이에대한 가능한 기전을 알기위하여 우레탄의 대사활성 물질인 vinyl carbamate(VC)와 최종 발암물질인 vinyl carbamate epoxide(VCO)를 이용하여 피부종양을 유발하고 이때 홍삼의투여가 돌연변이성, DNA adduct형성 및 발암성에 미치는 영향을 관찰한 것이다.

그결과 VC 및 VCO에 의한 돌연변이성에 대한 홍삼정분의 억제효과는 농도에 비례하였고 DNA adduct 형성도 홍삼정분에 의해 현저히 억제되었으며 이결과 VC 및 VCO로 유발된 피부정양에서도 홍삼정분은 종양발생을 현저하게 억제하였다. 우리는 식생활중 발효식품을 많이 섭취하게 되는데 발효식품중에 발암성 물질인 ethyl carbamate(urethane)가 함유되어 있으므로 항상 불안감을 갖게 된다. 따라서 우레탄의 발암성을 예방하거나 억제 할 수 있는 방법의 연구개발이

절실히 요망된다. 이러한 관점에서 본 연구결과는 우리식생활과 직접 관련되어 매우 관심이 집중되는 내용이라 하겠다.

### 외국인삼과 고려인삼의 항발암성 비교

윤<sup>28)</sup>은 1995년도 공사지원 연구비에 의해 외국인삼과 고려인삼의 항발암성의 비교연구를 수행하여 보고 하였다. 최근 중국, 러시아, 일본등 외국에서도 인삼의 항암효과 연구가 많이 진행되고 있다. 따라서 한국은 인삼의 종주국으로서 외국 인삼에 비해 고려인삼의 우수성을 주장하기 위해서는 반드시 효능면에서 외국인삼과 비교 실험하여 우수성을 입증하지 않으면 안된다 이러한 관점에서 윤<sup>28)</sup>은 외국인삼과 고려인삼의 항발암성을 비교하기 위해 전칠삼과 고려인삼을 대상으로 9주 중기 항발암성 관찰법을 이용하여 연구하였다. 그 결과 고려인삼의 항발암성이 물추출물이나 ethanol 가용성 추출물에서 모두 전칠삼 보다 강함을 확인하였다. 이결과는 비록 항발암성을 위주로한 내용이지만 앞으로는 여러가지 다른 효능들도 비교실험하여 고려인삼의 우수성을 세계 각국에 널리 알리도록 노력해야 할것이다.

### 인용문헌

1. Woo, L. K., Nakamura, Y. and Donat, L.; *Arch. Ital. Patol. Clin. Tumori* **8**, 53 (1965).
2. 김익제, 김학현 : 카톨릭 의대 논문집 **16**, 161 (1969).
3. Hwang, W. I. and Cha, S. : A Cytotoxic Activity of Extract of Panax Ginseng Root against Some Cancer Cells in vitro and in vivo, *Proceedings of the 2nd International Ginseng Symposium*, Korea Ginseng Research Institute, Seoul, Korea p. 43 (1978).
4. Yun, T. K. : Effects of Cytotoxic Fractions of Korean Ginseng Roots on Macromolecular Synthesis in Cancer Cells. *Proceedings of the 2nd International Ginseng Symposium*, Korea Ginseng Research Institute, Seoul, Korea p. 51, (1978).
5. 서성욱, 정기훈, 손길수 : 대한 외과학회지 **52**, 155 (1997).
6. 서성욱, 정철현, 조민영, 손길수 : 고려인삼학회지 **22**, 32 (1998).
7. 서성욱, 정철현, 손길수 : *The Ginseng Review* **25**, 10 (1998).
8. 윤택구, 조경자, 장원석, 이선주 : 홍삼추출물의 위암예방에 관한 임상연구(Phase II), 고려인삼의 연구(보고서), 사단법인 고려인삼학회, p. 87 (1998).
9. 조경자, 윤택구, 장원석, 이선주 : 홍삼추출물의 위암 예방에 관한 임상연구(Phase), 고려인삼의 연구 (보고서), 사단법인 고려인삼학회, p. 183 (1999).
10. 박건영, 윤택구 : 홍삼추출물의 위암 예방에 관한 임상연구 (phase), 고려인삼의 연구(보고서), p. 89, 사단법인 고려인삼학회, p. 89 (2000).
11. Yun, T.-K. and Choi, S. Y. : *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevent.* **4**, 401 (1995).
12. 윤택구, 이윤실, 최수용 : 대한암예방학회지 **1**, 1 (1996).
13. 조홍근, 유수진, 노주영, 하영미, 황우익, 손정원 : 고려인삼학회지 **23**, 190 (1999).
14. 황우익, 김동청 : 인삼의 Polyacethylene계 성분에 의한 항암작용의 생화학적 기전 연구, 고려인삼의 연구(보고서), 사단법인 고려인삼학회 p. 273 (1999).
15. 김기환, 정인성, 정희용, 조성기, 윤연숙 : 고려인삼학회지 **21**, 78 (1997).
16. 이열남, 이호영, 이유미, 김신일, 김영숙, 김규원 : 고려인삼학회지 **21**, 141 (1997).
17. 이열남, 이호영, 김신일, 김규원 : F9 기형암 세포에서 Glucocorticoid receptor에 의한 Ginsenoside Rh1과 Rh2의 분화 유도 기전, *Proceedings of 95 Korean-Japan Ginseng Symposium*, pp. 57-71 (1995).
18. 박문택, 차희재, 정주원, 이호영, 김신일, 백남인, 김옥희, 김규원 : 고려인삼학회지 **22**, 216 (1998).
19. 김창모, 이호영, 김신일, 김규원 : 생명과학회지 **8**, 162 (1998).
20. 이재훈 : 고려인삼이 간 재생 및 간암발생 과정에서 간세포막 Transferrin Receptor 변동에 미치는 영향, 고려인삼의 연구(보고서), 사단법인 고려인삼학회 p. 43 (1995).
21. 오미숙, 최영선, 최상호, 정혜영, 김규원, 김신일, 김동규, 김남득 : *Int. J. of Oncology* **14**, 869 (1999).
22. 김남득 : 홍삼사포닌에 의한 유방암 세포에서의 Telomerase 및 MMP 단백질 발현 조절기전 연구, 고려인삼의 연구(보고서), 사단법인고려인삼학회(인삼협동조합 중앙회 출연연구) (1997).
23. 서영준 : 고려인삼 사포닌의 중앙축진 억제효과 평가 및 그 작용기전 연구, 고려인삼의 연구(보고서), 사단법인고려인삼학회 p. 63 (1999).
24. 이동권 : 항암제 다제내성에 대한 홍삼의 in vivo 효능평가, 고려인삼의 연구(보고서), 사단법인 고려인삼학회 p. 33 (1999).
25. 이동권 : 항암제 다제 내성에 대한 홍삼의 in vivo 효능평가, 고려인삼의 연구(보고서), 사단법인 고려인삼학회 p. 155 (2000).
26. 이병무, 이승기, 김형식 : *Cancer Letter* **132**, 219 (1998).
27. 오상환, 박광균; 홍삼투여가 발효식품속에 들어있는 우레탄 대사산물에 의한 피부종양에 미치는 영향, 고려인삼의 연구(보고서), 사단법인고려인삼학회 p. 323 (1995).
28. Yun, T. K. and Lee, Y. S. : Comparison of Anticarcinogenicity between Panax Ginseng C. A. Meyer and Panax Quinquifolids L. using Yun's nine-week Medium term Mouse Model. *Proceeding of the American Association for Cancer Research* **40** (1999).