



# 녹용의 약리학적 성분

## PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF VELVET ANTLER



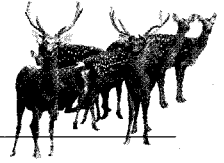
전길자/이화여자대학교 화학과 교수

### 〈요약〉

알려진 녹용의 효능을 과학적으로 증명하고 활성성분을 이용하여 신의약품 개발에 기여하고자 한다. 본 연구실에서는 녹용의 가장 대표적인 효능인 조혈작용을 하는 성분을 구조 분석하여 MADG임을 밝히었다. MADG는 조혈촉진기능 뿐만 아니라 대식세포 증식기능 그리고 비장세포성장을 촉진하는 등 면역활성 조절제로써의 기능도 나타내었다. 그리고 녹용에 존재하는 인지질 중에서 포화 지방산을 가지고 있는 phosphatidylcholine도 면역활성을 촉진시키었다. 항진균작용을 하는 성분을 구조 분석한 결과 lysophosphatidylcholine임을 밝히었으며 그 유도체인 CHJ-ester가 숙주세포에는 해를 주지 않으면

서 항진균작용을 하는 것을 관찰하였다. 그리고 골다공증치료효과를 검색하기 위해 녹용 정제성분으로 연구한 결과 파골세포로의 분화를 100% 저해함을 밝히므로 녹용이 골다공증 치료효과가 있음을 증명하였다. 녹용성분의 유도체인 SCOH가 파골세포분화를 억제함을 밝혀 현재 골다공증치료제로써의 가능성을 조사하고 있다.

본 연구실에서는 1999년부터 녹용연구를 시작하여 현재까지 10여 개의 활성성분을 분석한 바 있다. 현재 조혈세포 촉진작용, 면역증진작용, 골다공증치료작용, 대식세포 증식작용, 항진균작용, 항간질작용에 대한 성분 분석 및 그 약리기전을 연구하고 있다.



즉 SAM-P(Senile prone)와 (SAM-R(Senile resistant)2종의 series에서 녹용의 온수 추출물의 8일간 연속 투여로 노화로 testosterone 의 용량 의존적 증가, 지질과산화를 유발한 뇌와 간의 MAD생성의 강력한 억제, 간과 단백질 량의 증

가, 간의 항산화효소인 SOD 활성의 정상화, 노화로 증가된 뇌와 간의 MAO-B활성을 강력히 억제함을 관찰하여 녹용 추출물이 항노화작용이 있음을 추정할 수 있었다(Table V - IX) [한글]

Table V. Effects of Antler treatment on the plasma concentration

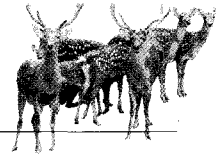
Group (mg/kg/)	Immunoreactive testosterone (Pg/100ul plasma)	Immunoreactive testosterone (Pg/100ul plasma)
SAM-R 0	5.28±9.0	SAM-P 0 30.2±4.6 <sup>#</sup>
100	108.8±19.0	100 84.0±14.2 <sup>a)</sup>
200	±87.28.1	200 126.3±7.6 <sup>c)</sup>

#, p<0.05; a) p<0.05; c) p<0.001

Table VI. Effects of Antler treatment on the contents of malonaldehyde in the liver and brain

Malondialdehyde (od535/mg wet tissue)		
Group (mg/kg/d)	Liver	Brain
SA-R 0	15.1±1.0	111.5±6.9
100	22.9±2.5 <sup>a)</sup>	85.5±9.3
200	17.9±1.3	87.9±5.8 <sup>a)</sup>
SAM-P 0	29.0±2.5 <sup>###</sup>	126.9±5.7
100	9.6±1.5 <sup>c)</sup>	90.0±8.1 <sup>c)</sup>
200	12.2±5.4 <sup>c)</sup>	79.3±7.8 <sup>c)</sup>

OD<sub>535</sub>: optical density at 535nm. ###, p<0.001; a) p<0.05; c) p<0.001.

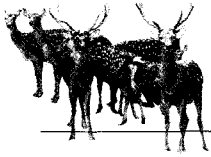


### 1. 녹용에서 조혈모세포 촉진인자 구조분석 및 효능 검색

본 연구팀에서는 뛰어난 약효를 가지고 있는 것으로 알려진 녹용에서 조혈작용에 대한 효능을 과학적으로 증명함과 동시에 활성 성분을 분리 정제하여 그 물질 구조를 밝힘으로서 녹용을 이용한 신약개발의 기초를 마련하였다. 지금까지 본 연구팀에서는 녹용의 성분 중에 조혈세포의 성장을 촉진시키는 물질이 존재함을 관찰하였고, 그 성분을 용매 추출법, silica gel column chromatography, HPTLC (high performance thin-layer chromatography), HPLC 방법으로 분리 정제하였다. 또한 조혈모세포 촉진기능을 가진 녹용성분(MADG; KJ-1, 2, 3)의 구조를 분석하였으며, 유기 화학적으로 그 성분(acetyldiglycerides)을 합성하여 NMR, GC-MS, FAB-MS, Tandem mass spectrometry로 분석하였고, 조혈모세포의 in vitro 및 in vivo 연구를 통하여 그 합성성분이 조혈모세포 촉진기능을 가지고 있음을 알 수 있었다. 본 연구팀에서는 녹용이 조혈모세포 촉진기능뿐만 아니라 혈소판 전구세포 촉진기능도 가지고 있음을 밝혔다. 따라서 지

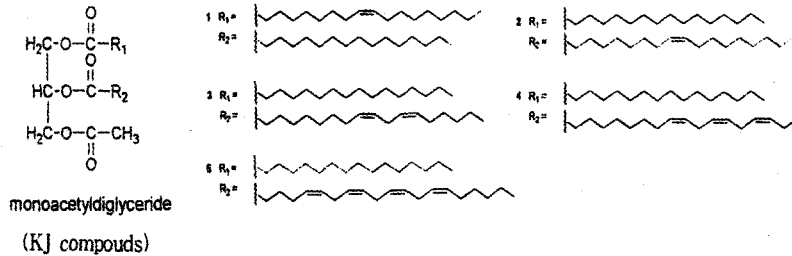
금까지의 연구를 통해 녹용이 조혈모세포 촉진기능을 가지고 있다는 경험적 통념을 과학적으로 증명하는 연구성과를 거두었으며, 이 두 물질의 효능 및 합성 방법에 대해 이미 국내 특허출원 및 등록을 완료하였다. 또한 본 연구팀은 녹용의 조혈모세포 촉진 생리활성물질을 1998년 도에 “Pharmaceutical composition containing extracts of Cervus nippon antlers having growth-stimulating activities of hematopoietic stem cells and megakaryocytes”라는 제목으로 PTC 국제출원 (PTC/KR 98/00368호) 하였다.

또한 본 연구팀은 조혈모세포 촉진기능을 갖는 acetyldiglycerides를 세계 최초로 bovine udder에서 용매 추출법, silica gel column chromatography, HPTLC 방법으로 분리 정제하는데 성공하였다. 또한 조혈모세포 촉진기능을 가진 acetyldiglycerides 구조를 NMR, GC-MS, FAB-MS, Tandem mass spectrometry로 분석하였고, 조혈모세포의 in vitro 및 in vivo 연구를 통하여 그 합성성분이 조혈모세포 촉진기능을 가지고 있음을 알 수 있었다.

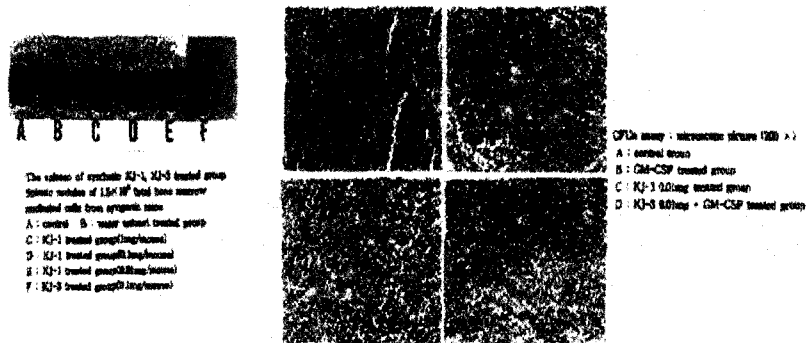


1) 연구실적 관련사진

1. 녹용에서 조혈모세포 촉진인자인 KJ-1, KJ-2 compounds를 분리정제하여 구조 분석하였으며 그 유도체인 KJ-3, KJ-4, KJ-5, KJ-6, 그리고 KJ-7을 합성하였다.



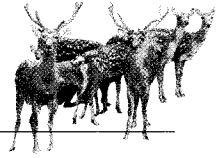
2. KJ compounds에 대한 in vitro, in vivo 조혈모세포 촉진기능을 조사한 결과 기존 약물인 GM-CSF보다 효능이 좋았으며 GM-CSF와 동시투여한 결과 상승 효과가 있었다.



3. 구강 투여시에도 조혈촉진 효과가 있었다.

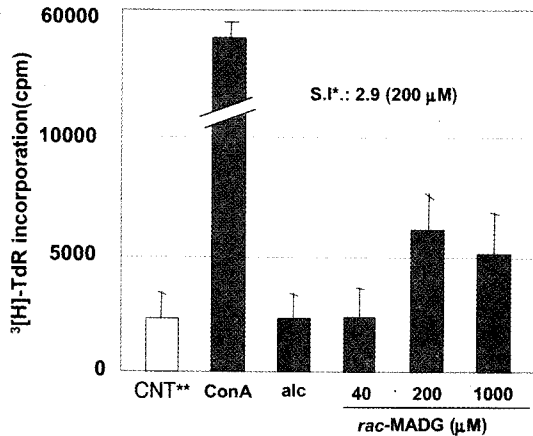
KJ-3(0.05mg/g/day)에 대한 image analyser 분석 결과

Group (mg/kg/d)	Total cells		Lymphocytes		Stem cells & progenitor cells		percentage of stem cells & progenitor cells percentage(%)
	count	area	count	area	count	area	
control	707.75	80.21	707.75	80.21	707.75	80.21	707.75
KJ-3(oral)	1404.90	159.58	1404.90	159.58	1404.90	159.58	1404.90
KJ-3(I.P)	1030.24	140.00	1030.24	140.00	1030.24	140.00	1030.24
GM-CSF	1328.55	183.76	1328.55	183.76	1328.55	183.76	1328.55



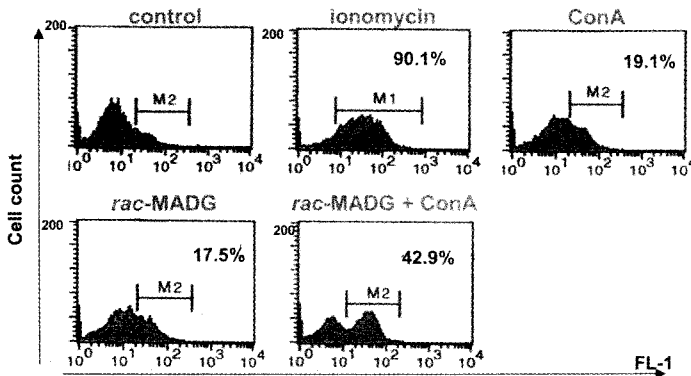
## 1.1 MADG의 면역 활성 검색 및 기전 연구

### 1.1.1 MADG의 비장 세포에 대한 증식능 검색

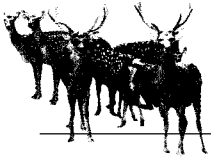


MADG의 C3H/HeN 마우스의 비장 세포에 대한 증식능 검색한 결과 200  $\mu$ M에서 대조군에 비하여 3배 증식을 나타내었으므로 비장 세포 증식능이 있는 것을 확인하였다.

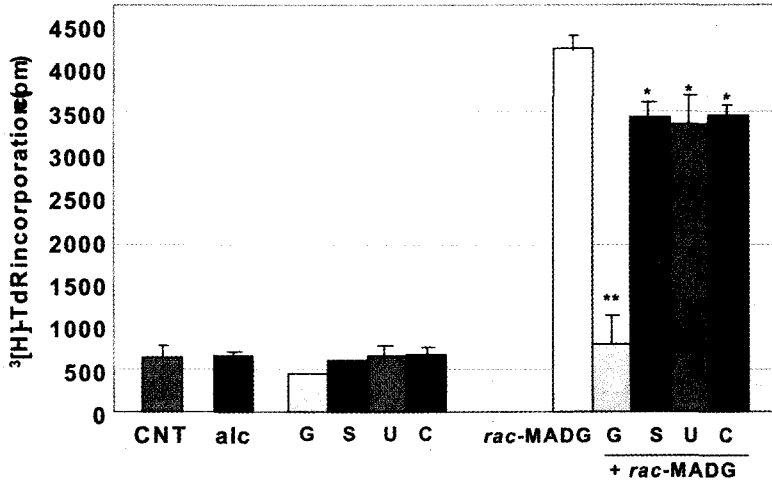
### 1.1.2 MADG의 세포내 칼슘 농도 증가 검색



비장 세포의 증식을 유도하는데는 세포내 칼슘 농도의 증가가 일어나므로 이와 같은 작용이 MADG에 의해서 일어나는지 관찰하였다. 그 결과, MADG 20  $\mu$ M을 처리하였을 때 17.5%의 비장 세포에서 세포내 칼슘 농도가 증가하는 것을 관찰하였으며 ConA와 함께 처리시 활성이 상승적으로 증가하였다.



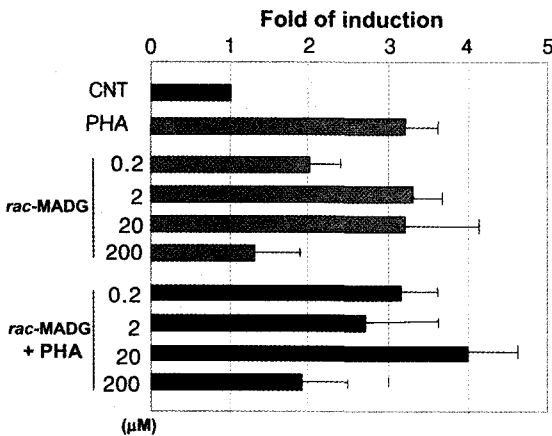
### 1.1.3 Inhibitor를 이용한 MADG의 비장 세포 증식능 억제 실험



MADG의 비장 세포 증식능에 관여하는 세포내 신호전달 인자를 검색하기 위하여 phosphotyrosine kinase inhibitor (G, genistein), PKC inhibitor (S, safingol), MEK inhibitor (U, U0126), Calcium inhibitor (C, Cadmium) 를 처리한 결과 비장 세포의 증식이 유의적으로 감소하였으므로 이들 단백질이 MADG (200  $\mu$ M)에 의한 비장 세포 증식에 관여하는 세포 신호 전달로 사료되었다. (\*\* P<0.01, \* P<0.05)

### 1.1.4 MADG에 의한 promotor 활성 검색

#### A. IL-2 promotor 활성 검색



Interleukin 2 (IL-2)는 임파구의 분화 및 증식 특히 T 세포의 증식과 활성화에 관여하는 cytokine이다. MADG에 의하여 IL-2가 유도되어 비장 세포의 증식을 일으켰는지 알아보기 위하여 Jurkat T cell을 이용하여 유전자 단위에서 reporter assay로 IL-2 promotor 활성 유도를 측정하였다. 그 결과 MADG는 2 혹은 20  $\mu$ M에서 IL-2 promotor의 활성을 유도하였으며 정량적인 dose dependency는 보여주지 못하였다. **한국의약품**