

오가피 50% 에탄올 추출물이 면역, 항암, 뇌혈류 및 혈압에 미치는 영향

정현우* · 윤영대 · 김영근 · 전병관¹

동신대학교 한의과대학 병리학교실, 1: 동신대학교 환경공학과

Effects of Acanthopanax Cortex 50% Ethyle Alcohol Extracts on the Immunity, Anti-Cancer, Cerebral Blood Flow and Blood Pressure in Animal

Hyun Woo Jeong*, Young Dae Yun, Young Kun Kim, Byung Gwan Jeon¹

Department of Pathology, College of Oriental Medicine, Dongshin University,

1: Department of Environmental Engineering, Dongshin University

This Experimental Study was designed to investigate the effects of Acanthopanax Cortex 50% ethyle alcohol extract - Acanthopanax Cortex leaves 50% ethyle alcohol extracts (ACL), Acanthopanax Cortex stems 50% ethyle alcohol extract (ACS), Acanthopanax Cortex roots 50% ethyle alcohol extract (ACR)-on the proliferation of thymocytes and splenocytes, nitric oxide (NO) production from peritoneal macrophages and anti-cancer *in vivo*, and regional cerebral blood flow (rCBF) and blood pressure (BP) in normal rats. The results were as follows ; ACL and ACS were significantly increased proliferation of immunocytes and NO production from peritoneal macrophages in normal and L1210 cells transplanted mice. ACL significantly inhibited proliferation of L1210 cells in L1210 cells transplanted mice, ACS and ACR were significantly decreased body weight and tumor weight, significantly increased mean survival days in sarcoma-180 cells transplanted mice. ACL was significantly decreased rCBF, significantly increased BP in normal rats. ACR was significantly increased rCBF in normal rats. According to above results, the authors suggest that Acanthopanax Cortex is able to be used for the herb of physiological-action because of various effects.

Key words : Acanthopanax Cortex Extract, immunity, anti-cancer, regional cerebral blood flow, blood pressure

서 론

질병발생에 대해 《素問·調經論》에 “百病之生, 皆有虛實”, 《素問·評熱病論》에 “邪之所湊, 其氣必虛”, 《素問·通評虛實論》에 “邪氣盛則實, 正氣奪則虛”, 《靈樞·口門》에 “邪之所在, 皆爲不足”이라 하여¹⁾ 장부조직기관의 기능 활동을 정상적으로 유지케 하는 ‘正氣’가 강하면 강할수록 인체를 발병하게 하는 ‘邪氣’를 능히 물리칠 수 있는 항병력을 갖게 되어 질병이 발생되지 않는다²⁾ 하였다. 이는 질병의 발병 및 발전에 있어 ‘正氣’를 중요시 했다는 것으로 한의학의 인식론적 측면에서 볼 때 서양의학

의 면역 개념과 밀접한 관련성을 갖고 있다^{3,4)}.

五加皮⁵⁾는 두릅나무과에 속한 낙엽관목인 오갈피의 근피를 건조한 것으로 정유 (4-methylsailcyl aldehyde), tannin, palmitin 酸, linolen 酸, vitamin A · B가 함유되어 있고, sesamin, savinin, syringaresinol monoglucoside, diglucoside 등의 lignan류도 함유되어 있으며, daucosterol, 강심배당체, saponin 등이 함유되어 있다. 효능으로는 祛風濕, 强筋骨하기 때문에 각종의 관절염을 치료하고, 補肝腎하기 때문에 肝腎虧損으로 인한 筋骨無力 및 萎弱을 다스린다.

최근까지 오가피의 연구로는 생리활성 물질을 검증하려는 노력⁶⁾과 함께 당뇨 유발 억제 및 신장 보호 활성에 미치는 효과⁷⁾, 류마티드 관절염에 미치는 효과⁸⁾, 항암과 면역, 비만 등 인체의 생리 활성에 미치는 효과⁹⁾ 등이 보고 되었으나 오가피의 각

* 교신저자 : 정현우, 전남 나주시 대호동 252, 동신대학교 한의과대학

· E-mail : hwdolsan@dsu.ac.kr, · Tel : 061-330-3524

· 접수 : 2005/07/19 · 수정 : 2005/08/22 · 채택 : 2005/09/21

부위 (잎, 줄기, 뿌리) 를 50% ethyle alcohol로 추출한 다음 '正氣'와 '邪氣'의 관점에서 오가피 각 부위 추출물이 생체 활성에 미치는 효과를 보고한 연구들은 아직까지 접하지 못하였다.

이에 연구자들은 오가피의 각 부위 - 오가피 잎 (ACL), 오가피 줄기 (ACS), 오가피 뿌리 (ACR) -를 50% ethyle alcohol로 추출한 다음 생체 활성에 미치는 효과를 실험적으로 규명하고자 면역세포 증식 및 복강 대식세포에서 생성되는 NO의 양에 미치는 효과, 암세포를 이식한 암종 병태 모델의 면역 활성화 및 항암 효과, 정상 흰쥐에서의 국소 뇌혈류량 및 혈압에 미치는 효과를 관찰하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 세포주

세포주는 한국 세포주 은행에서 구입한 급성 백혈병 세포주인 L1210 세포주와 복강암 세포주인 sarcoma-180 (S-180) 세포주를 사용하였다.

2) 면역 및 항암 연구

면역 연구에 사용된 생쥐로는 (주) 다물 사이언스에서 구입한 balb/c계 8 주령된 수컷을, 항암 연구에 사용된 생쥐로는 (주) 다물 사이언스에서 구입한 balb/c계 8 주령된 수컷과 ICR계 20±1 g 수컷을 이용하였다. 사육 조건은 온도 20±3 °C, 습도 55±5%, light/dark 12 hr하에서 1 주일 이상 적응시키면서 고품질 pellet 사료와 물을 자유로이 섭취케 하였다.

3) 뇌혈류 및 혈압 연구

체중 300 g내외의 음성 sprague-dawley (SD) 계 흰쥐를 확인 실험 동물 센터에서 구입하여 사용하였다. 동물은 항온항습 장치가 부착된 사육장에서 고품질 사료 (삼양주식회사, Korea)와 1차 증류수를 충분히 공급하면서 실험실 환경 (실내온도 24±2 °C, 습도 55±5%, 12 시간 dark/light)에 적응시킨 후 사용하였다.

4) 시료

연구에 사용된 五加皮⁵⁾ (Acanthopanax Cortex, Acanthopanax sessiliflorus SEEM) 는 전남 나주시에서 재배되는 것을 사용하였다. 시료는 오가피 나무의 잎 (Acanthopanax Cortex leaves, ACL), 줄기 (Acanthopanax Cortex stems, ACS), 뿌리 (Acanthopanax Cortex roots, ACR) 로 나누어 각각 200 g을 채취한 다음 각각의 부위를 50% ethyl alcohol로 추출한 다음 여과지로 여과한 후 5,000 rpm으로 30 분 원심 분리시켜 상청액을 취하였다. 그 후 rotary vacuum evaporator (EYELA, Japan) 에 넣어 감압 농축한 후 freeze dryer로 동결 건조시켜 각각의 부위별로 6.7 g, 2.5 g, 4.2 g의 검액을 얻었다. 검액 사용시 부족할 경우에는 상기 방법과 동일하게 실시하여 검액을 얻어 사용하였다.

2. 방법

1) 세포 배양 조건

암세포주 (L1210 세포주, S-180 세포주)와 면역세포 (흉선세포, 비장세포)의 배지로는 roswell park memorial institute

(Sigma R4130, RPMI) 1640 배지를 사용하였고, 배지에는 10% fetal bovine serum (Gibco LOT. NO. 1006842, FBS)와 penicillin-streptomycin(100 units/ml, 100 µg/µl)을 첨가하였다. 암세포주의 계대 배양은 1:10~1:20 비율로 3 일 간격으로 하였고, 세포 증식에 미치는 시료의 영향을 관찰하기 위한 실험은 계대 배양 2 일째의 세포를 사용하였다.

2) 정상 생쥐의 면역세포 증식을 관찰

(1) 실험군

Balb/c 생쥐를 각 군에 7 마리씩 배정하여, 증류수만을 7 일 동안 투여한 대조군, ACL 500 mg/kg/mouse/day를 희석한 증류수를 7 일 동안 투여한 실험군 A, ACS 500 mg/kg/mouse/day를 희석한 증류수를 7 일 동안 투여한 실험군 B, ACR 500 mg/kg/mouse/day를 희석한 증류수를 7 일 동안 투여한 실험군 C로 분류하여 진행하였다.

(2) 면역세포 분리 및 증식을 관찰

상기 방법과 같이 실험군을 분류한 후 연구가 종료된 다음 생쥐의 흉선 및 비장세포를 Wysocki¹⁰⁾ 및 Mizel¹¹⁾ 등의 방법에 의하여 분리하였다. 분리된 흉선 및 비장세포 부유액을 RPMI 1640 배지로 희석하고 96 well plate에 1.0×10⁶ cells/ml 농도로 접종한 다음 흉선 세포에는 concanavalin A (Con A) 5 µg/ml와, 비장 세포에는 lipopolysaccharide (LPS) 5 µg/ml를 첨가한 후 37 °C의 CO₂ 배양기에서 48 시간 배양한 다음 상기 방법과 같이 Mosmann¹²⁾이 개발하고 Kotnik¹³⁾ 등이 변형시킨 3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) 법으로 흉선 및 비장세포의 증식을 측정하고 후 대조군의 흡광도와 비교하여 세포 증식을 백분율로 환산하였다.

(3) 대식세포 분리 및 nitric oxide (NO) 생성능 관찰

상기 방법과 같이 실험군으로 분류한 후 시료를 투여하면서 경추 탈골시키기 3 일전에 3% thioglycollate (TG) 2.0 ml를 복강 주사하였다. 연구 종료 후 경추 탈골시켜 도살시킨 생쥐의 복강에 cold phosphate buffered saline (PBS) 10 ml를 주입한 후 복강세포를 수집하였다. 수집한 세포를 4 °C에서 1,500 rpm으로 5 분 동안 원심분리하고 RPMI 1640배지로 2 회 세척한 후 직경 120 mm petri dish에 분주하여 CO₂ 배양기에서 배양시키고 4 시간 후에 부착되지 않은 세포를 제거한 다음 부착한 대식세포를 세포 수집기로 분리하여 24 well plate에 well당 1×10⁶ cells을 분주한 후 LPS 1 µg/ml와 interferon-γ (IFN-γ) 25 units/ml를 첨가하지 않은 군과 첨가한 군으로 분류하여, 37 °C CO₂ 배양기에서 24 시간 배양한 후 생성된 NO 양을 Griess 법¹⁴⁾으로 측정하였다. 세포 부유액 100 µl와 griess reagent (1% sulfanilamide + 0.2% N-naphthyl- ethylene-diamine 2 Hcl + 2.5% H₃PO₄) 100 µl를 혼합하여 96 well plate에 넣고 microplate-reader로 570 nm하에서 흡광도를 측정하여 미리 작성한 NaNO₂의 검량선에 의해 NO 양을 측정하였다.

3) L1210 세포를 이식한 병태 모델의 항암 효과 및 면역 활성화도 측정

(1) 병태 모델 유발 및 실험군 분류

L1210 세포주를 상기 방법과 같이 계대 배양하여 1×10⁶

cells/mouse로 조제한 다음 생쥐의 복강에 1.0 ml를 주사한 후 balb/c 생쥐를 각 군에 7 마리씩 배정하여, 증류수만을 7 일 동안 투여한 대조군, ACL 500 mg/kg/mouse/day를 희석한 증류수를 7 일 동안 투여한 실험군 A, ACS 500 mg/kg/mouse/day를 희석한 증류수를 7 일 동안 투여한 실험군 B, ACR 500 mg/kg/mouse/day를 희석한 증류수를 7 일 동안 투여한 실험군 C로 분류하여 진행하였다.

(2) 암세포 증식을 측정

상기 방법과 같이 실험군을 분류한 다음 연구 종료 후 경추 탈골시켜 도살시킨 병태 모델의 복강에 cold PBS 10 ml를 주입한 다음 복강세포를 수집하였다. 수집된 세포를 4 °에서 1,500 rpm으로 5 분 동안 원심분리하고 RPMI 1640배지로 2 회 세척한 후 직경 120 mm petri dish에 분주하여 CO₂ 배양기에서 배양시키고 4 시간 후에 부착되지 않은 세포만을 세포 수집기로 분리한 다음 상기의 MTT 법으로 암세포의 증식율을 측정하였다.

(3) 면역세포 분리 및 증식을 측정

상기 방법과 같이 실험군을 분류한 다음 연구 종료 후 병태 모델의 흉선 및 비장세포를 분리한 다음 MTT 법으로 흉선 및 비장세포의 증식율을 측정한 후 대조군의 흡광도와 비교하여 세포 증식율을 백분율로 환산하였다.

(4) 대식세포 분리 및 NO 생성능 측정

상기 방법과 같이 실험군을 분류한 다음 경추 탈골시키기 3 일전에 3 % TG 2.0 ml를 복강 주사하였고, 이 후 상기 방법과 같이 복강 대식세포를 분리한 다음 복강 대식 세포에서 생산되는 NO의 양을 NaNO₂의 검량선에 의해 NO 양을 측정하였다.

4) S-180 세포를 이식한 병태 모델의 항암 효과 관찰

(1) 병태 모델 유발 및 실험군 분류

S-180 세포주를 상기 방법과 같이 계대배양하여 2×10⁶ cells/mouse로 조제한 다음 생쥐의 복강에 0.2 ml를 주사함으로써 암종을 유발시킨 후 ICR 생쥐를 각 군에 8 마리씩 배정하여, 증류수만을 15 일 이상 투여한 대조군, ACL 500 mg/kg/mouse/day를 희석한 증류수를 15 일 이상 투여한 실험군 A, ACS 500 mg/kg/mouse/day를 희석한 증류수를 15 일 이상 투여한 실험군 B, ACR 500 mg/kg/mouse/day를 희석한 증류수를 15 일 이상 투여한 실험군 C로 분류하여 진행하였다

(2) 체중 측정

상기 방법과 같이 실험군을 분류한 다음 연구 종료 후 체중을 측정하였다. 그 후 복강암의 무게를 제외한 무게를 체중으로 환산하였다.

(3) 고형암 무게 측정

상기 방법과 같이 실험군을 분류한 다음 연구 종료 후 경추 탈골시켜 도살한 병태 모델의 복강에 있는 고형암을 적출한 다음 전자저울을 이용하여 측정하였다.

(4) 생존율 연장효과 측정

상기 방법과 같이 실험군을 분류한 다음 연구 종료 후 복강암이 유발되지 않은 경우 생존기간 연장 측정의 척도인 Median survival time 계산에서 제외시킨 다음 Geran, R.I.15) 등이 기술한 Median survival time 방법으로 생존 연장율을 측정하였다.

$$X + Y$$

$$\text{Median survival time} = \frac{\quad}{2}$$

X : 생존수가 전체동물수의 1/2 이 되는 최초의 시간 (일)
 Y : 생존수가 전체동물수의 1/2 에서 1 일 전 최초의 시간 (일)
 단, 전체동물의 수가 홀수인 경우는 Median survival time은 X/2가 된다.

5) 국소 뇌혈류량 및 혈압 변화 측정

(1) 국소 뇌혈류량 측정

SD계 흰쥐를 우레탄 (750 mg/kg, i.p.) 으로 마취시킨 후 체온이 37~38 °로 유지될 수 있도록 heat pad 위에 복외위로 고정시켰다. 이 후 stereotaxic frame (DKI, U.S.A.) 에 고정시키고 정중선을 따라 두피를 절개하여 두정골을 노출시킨 다음 bregma의 4~6 mm 측방, -2~1 mm 전방에 직경 5~6 mm의 두개창 수술을 시행하였다. 이때 두개골의 두께를 최대한 얇게 남겨 경막의 출혈을 방지토록 하였다. Laser doppler flowmeter (Transonic Instrument, U.S.A.) 용 needle probe (직경 0.8 mm) 를 대뇌 (두정엽) 피질 표면에 수직이 되도록 stereotaxic micromanipulator를 사용하여 뇌연막 동맥에 조심스럽게 근접시켰다. 일정시간 동안 안정시킨 후 실험 방법에 따라 시료를 용량별 (0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.) 로 투여한 다음 변화되는 국소 뇌혈류량 (regional cerebral blood flow, rCBF) 을 각각 30 분 동안 측정하였다¹⁶⁾.

(2) 혈압 측정

SD계 흰쥐를 우레탄으로 마취시킨 후 체온이 37~38 °로 유지될 수 있도록 heat pad 위에 복외위로 고정시켰다. 시료 투여 용량별 (0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.) 에 따른 혈압 (mean arterial blood pressure, BP) 의 변화는 흰쥐의 대퇴동맥에 삽입된 polyethylene tube에 연결된 pressure transducer (Grass, U.S.A.) 를 통하여 MacLab과 macintosh computer로 구성된 data acquisition system으로 용량별로 각각 30 분 동안씩 측정하였다¹⁶⁾.

3. 통계처리¹⁷⁾

통계처리는 Student's paired and/or unpaired t-test에 의하였으며, p-value값이 0.05 미만인 경우에만 유의성을 인정하였다.

성적 및 고찰

1. 정상 생쥐의 면역 활성화 효과

면역은 인체내에 침입한 異物質이나 새로이 발생된 變異細胞를 非自己로 인식하여 개체의 항상성을 유지하려는 현상으로 식세포나 보체가 관여하는 선천적 면역과 T세포와 B세포가 관여하는 후천적 면역으로 나누어지고, 면역반응에 따라 B세포가 주로 담당하는 체액성 면역과 T세포가 주로 담당하는 세포 매개성 면역으로 나누어진다. 체액성 면역은 혈액 및 기타의 체액속에서 방출된 항체로 생체에 감염을 일으킨 세균이나 세균독소, 바이러스 등과 직접 결합하여 용균 또는 독소, 바이러스의 중화, 식균 현상을 나타냄으로써 생체를 감염으로부터 방어하는 기능을 담

당하고, 세포 매개성 면역는 알려지지만, 접촉피부염, 동종이식 거부 등을 나타내는 면역으로 화학전달물질들을 분비함으로써 종양세포나 바이러스 감염세포에 대해 직접 손상을 준다¹⁸⁻¹⁹. NO중 inducible NOS (iNOS)는 대식세포 및 호중구 등과 같이 탐식작용 등에 관여하는 신체의 여러 종류의 세포에서 분비되는 것으로 이 중 대식세포가 생산하는 NO는 interleukin 1 β · IFN- γ · Tumor Necrosis Factor (TNF)- α 등과 같은 사이토카인 및 세균의 세포벽에 존재하는 LPS 등에 의해 유도되어 형성된다²⁰. 복강 대식세포에 의해 생산되는 NO가 항암 작용이 있다고 최초로 보고²¹된 이래 많은 연구자들²²⁻²³은 활성화된 대식세포가 정상 세포보다 암세포를 선택적으로 파괴할 수 있기 때문에 암세포 독성에 있어서 중요한 의미가 있다고 하였다. 오가피의 잎, 줄기, 뿌리 추출물이 생쥐의 면역 활성화에 미치는 효과를 알아보기 위하여 오가피 각 부위 추출물을 각각 500 mg/kg 투여한 결과 (Fig. 1), 대조군의 흉선세포 증식율을 100.00 \pm 0.04% 하였을 때 실험군 A, 실험군 B, 실험군 C의 증식율은 모두 121.68 \pm 0.03%, 120.32 \pm 0.02%, 122.03 \pm 0.03%로 대조군에 비해 유의성 (P<0.01) 있게 증가되어 오가피의 각 부위들은 세포 매개성 면역에 관여하고 있음을 알 수 있었다. 대조군의 비장세포 증식율을 100.00 \pm 0.02%라 하였을 때 실험군 A의 증식율은 119.25 \pm 0.01%로 대조군에 비해 유의성 (P<0.001) 있게 증가되었으며, 실험군 B의 증식율도 114.94 \pm 0.02%로 대조군에 비해 유의성 (P<0.01) 있게 증가되었으나 실험군 C의 증식율은 100.33 \pm 0.04%로 대조군과 유사하게 나타나 오가피의 각 부위들이 세포 매개성 면역 및 체액성 면역에도 관여하는 것으로 보여 오가피는 면역기능에 전반적으로 관련이 있음을 알 수 있었다. 대조군의 복강 대식세포에서 생산되는 NO의 양을 100.00 \pm 0.02%라 하였을 때 실험군 A와 실험군 B의 NO 양은 각각 116.17 \pm 0.01%와 114.87 \pm 0.01%로 대조군에 비해 유의성 (P<0.001) 있게 증가되었으나 실험군 C의 NO 양은 101.49 \pm 0.02%로 대조군과 유사하게 나타나 오가피의 각 부위가 대식세포에서 생성되는 NO의 양에도 관여함을 알 수 있었으나 오가피의 잎과 줄기의 추출물이 면역 및 NO 생성능에 있어 오가피 뿌리를 투여하였을 때보다 유의한 효과를 나타내었음을 볼 수 있었다.

2. L1210 세포 이식 암종 병태 모델의 면역세포 증식율에 미치는 효과

오가피의 잎, 줄기, 뿌리 추출물이 L1210 (1 \times 10⁶ cells/mouse) 세포를 복강내 이식한 암종 병태 모델 생쥐의 면역세포 활성화에 미치는 효과를 알아보기 위하여 오가피 각 부위 추출물을 각각 500 mg/kg 투여한 결과 다음과 같았다 (Fig. 2). 대조군의 흉선세포 증식율을 100.00 \pm 0.02%라 하였을 때 실험군 A와 실험군 B의 증식율은 각각 112.71 \pm 0.04%와 114.88 \pm 0.04%로 대조군에 비해 유의성 (P<0.05) 있게 증가되었으나 실험군 C의 증식율은 103.75 \pm 0.01%로 대조군과 유사하게 나타났고, 대조군의 비장세포 증식율을 100.00 \pm 0.02%라 하였을 때 실험군 A의 증식율은 106.97 \pm 0.02%로 증가되었으며, 실험군 B와 실험군 C의 증식율은 각각 126.01 \pm 0.04%와 118.98 \pm 0.02%로 대조군보다 유의성 (P<0.001) 있게 증가되었다. 대조군의 복강 대식세포에서 생산되

는 NO의 양을 100.00 \pm 0.01%라 하였을 때 실험군 A의 NO 양은 110.36 \pm 0.02%로 대조군보다 유의성 (P<0.05) 있게 증가된 반면 실험군 B와 실험군 C의 NO 양은 각각 100.14 \pm 0.03%와 101.54 \pm 0.01%로 대조군과 유사하게 나타났다. Fig. 1의 결과 (정상 흰쥐의 면역 활성화 효과)와 연계하여 Fig. 2의 결과 (암종 병태 모델의 면역 활성화 효과)를 살펴볼 때 오가피의 부위중 오가피 줄기가 면역세포 활성화에 유의하게 반응하고 있음을 알 수 있었고, 오가피 잎이 세포 매개성 면역과 NO 양에 유의하게 반응하여 오가피 잎이 항암 작용이 있을 것으로 여겨진다.

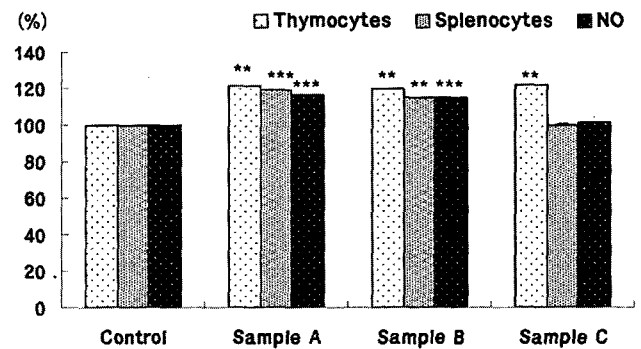


Fig. 1. Effects of Acanthopanax Cortex 50% ethyle alcohol extracts on the proliferation of immunocytes and NO production from peritoneal macrophages in normal mice. ACL : Acanthopanax Cortex leaves, ACS : Acanthopanax Cortex stems, ACR : Acanthopanax Cortex roots, Control : Group administered DDW to mice for 7 days, Sample A : Group administered ACL 500 mg/kg/mouse/day to mice for 7 days, Sample B : Group administered ACS 500 mg/kg/mouse/day to mice for 7 days, Sample C : Group administered ACR 500 mg/kg/mouse/day to mice for 7 days. The present data were expressed as mean \pm SE of 6 samples. * : Statistically significant compared with Control group (** : P<0.01, *** : P<0.001)

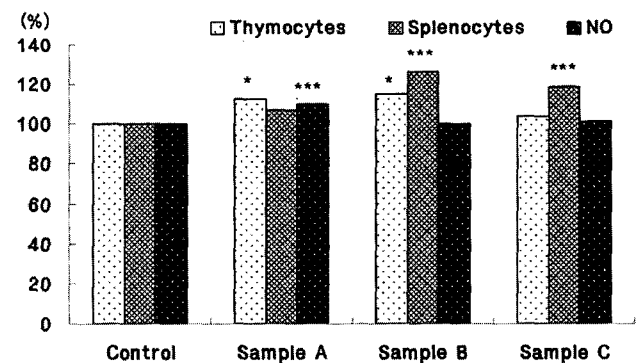


Fig. 2. Effects of Acanthopanax Cortex 50% ethyle alcohol extracts on the proliferation of immunocytes and NO production from peritoneal macrophages in L1210 cells transplanted mice. L1210 cells (1 \times 10⁶ cells/mouse) transplanted to mice of all experimental group. Other legends are the same as Fig. 1. The present data were expressed as mean \pm SE of 6 samples. * : Statistically significant compared with Control group (* : P<0.05, *** : P<0.001)

3. L1210 암세포 이식 암종 병태 모델의 항암 효과

암이란 인체내에서 성숙한 또는 발육중인 정상세포가 여러 가지 요인으로 인하여 과도하게 증식하거나 이상 분화하여 형성되는 신생물로, 첫째 불규칙하고 빠른 성장을 하며, 둘째 침윤성

혹은 침입성 성장을 하여 정상 조직을 파괴하고, 셋째 체내 여러 부위로 확산 및 전이를 일으켜 인간의 건강과 생명에 위협을 주는 질병이다²⁴⁾. 오가피의 잎, 줄기, 뿌리 추출물이 L1210 (1×10^6 cells/mouse) 세포를 복강내 이식한 암종 병태 모델의 항암 효과를 알아보기 위하여 오가피 각 부위 추출물을 각각 500 mg/kg 투여한 결과 다음과 같았다 (Fig. 3). 대조군의 복강내 L1210 세포 증식율을 $100.00 \pm 0.02\%$ 라 하였을 때 실험군 A의 증식율은 $81.77 \pm 0.03\%$ 로 대조군보다 유의성 ($P < 0.01$) 있게 감소된 반면 실험군 B의 증식율은 오히려 $104.24 \pm 0.01\%$ 로 대조군보다 증가되었고, 실험군 C의 증식율은 $95.44 \pm 0.03\%$ 로 대조군보다 감소되었다. 이와 같은 결과는 Fig. 2에서 본 결과에서 추측한 것으로 오가피의 잎 추출물이 L1210 세포의 증식을 유의하게 억제시켜 항암 작용 및 면역 기능 활성화에 오가피의 다른 부위보다 오가피 잎이 효과적임을 뒷받침해 주었다.

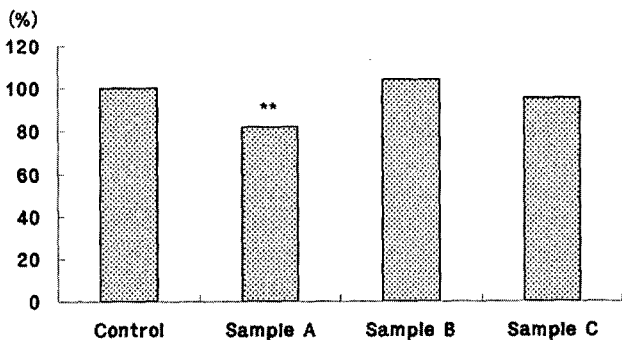


Fig. 3. Effects of Acanthopanax Cortex 50% ethyle alcohol extracts on the proliferation of L1210 cells in L1210 cells transplanted mice. L1210 cells (1×10^6 cells/mouse) transplanted to mice of all experimental group. Other legends are the same as Fig. 1. The present data were expressed as mean \pm SE of 6 samples. * : Statistically significant compared with Control group (** : $P < 0.01$)

4. S-180 암세포 이식 암종 병태 모델의 항암 효과

오가피의 잎, 줄기, 뿌리 추출물이 S-180 (2×10^6 cells/mouse) 세포를 복강내 이식한 암종 병태 모델의 항암 효과를 알아보기 위하여 오가피 각 부위 추출물을 각각 500 mg/kg 투여한 결과 다음과 같았다(Fig. 4). 대조군의 체중 61.58 ± 0.91 g을 $100.00 \pm 0.01\%$ 라 하였을 때 실험군 A, 실험군 B, 실험군 C의 체중은 각각 $90.42 \pm 0.03\%$, $87.23 \pm 0.03\%$, $85.36 \pm 0.04\%$ 로 대조군보다 유의성 ($P < 0.05$, $P < 0.001$, $P < 0.01$) 있게 감소되었고, 대조군의 고형암 무게 1.25 ± 0.06 g을 $100.00 \pm 0.05\%$ 라 하였을 때 실험군 A의 고형암 무게는 $97.33 \pm 0.09\%$ 로 대조군보다 감소되었으며, 실험군 B와 실험군 C의 고형암 무게는 각각 $73.33 \pm 0.05\%$ 와 $82.67 \pm 0.03\%$ 로 대조군보다 유의성 ($P < 0.01$) 있게 감소되었다. 대조군의 생존 일수 19.00 ± 0.82 일을 $100.00 \pm 0.04\%$ 라 하였을 때 실험군 A와 실험군 C의 생존율은 각각 $109.21 \pm 0.05\%$ 와 $111.84 \pm 0.05\%$ 로 대조군보다 연장되었고, 실험군 B의 생존율은 $121.71 \pm 0.04\%$ 로 대조군보다 유의성 ($P < 0.01$) 있게 연장되었다. 이와 같은 결과는 오가피 줄기와 뿌리가 S-180 암세포를 이식한 병태 모델에 유의하게 항암 효과를 나타내는 것으로, L1210 세포를 이식한 병태 모델과 비교하였을 때는 오가피의 부위에 따라 선택적으로 항암 효과가 있음

을 보여주었다.

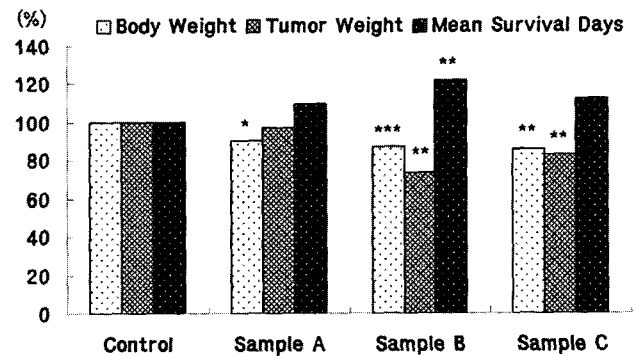


Fig. 4. Effects of Acanthopanax Cortex 50% ethyle alcohol extracts on the change of body weight, tumor weight and mean survival days in S-180 cells transplanted mice. S-180 cells (2×10^6 cells/mouse) transplanted to mice of all experimental group. Control : Group administered DDW to mice for more than 15 days, Sample A : Group administered ACL 500 mg/kg/mouse/day to mice for more than 15 days, Sample B : Group administered ACS 500 mg/kg/mouse/day to mice for more than 15 days, Sample C : Group administered ACR 500 mg/kg/mouse/day to mice for more than 15 days. Other legends are the same as Fig. 1. The present data were expressed as mean \pm SE of 8 samples. * : Statistically significant compared with Control group (* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$)

5. 뇌혈류역학 변화 효과

뇌혈류량은 뇌관류압에 비례하고 뇌혈관 저항에 반비례하는데, 뇌관류압 (혈압) 은 심장의 박동과 수축력, 말초혈관, 자율신경의 활성 및 생체내 내인성 활성물질 등에 의해 조절되고, 뇌혈관 저항은 뇌혈관 직경의 4승에 반비례한다. 이러한 이유로 정상적인 뇌혈류 유지를 위해서는 혈압이 하강될 경우 뇌혈관은 확장되어야 하고, 혈압이 상승하게 될 경우 반대로 뇌혈관은 수축되어야 한다²⁵⁻²⁸⁾. 정상적인 뇌혈류는 뇌조직에서 필요로 하는 산소와 포도당을 충분히 공급하기 위해 $50 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ 만큼씩 전달되어야 하는데²⁹⁾, 만약 뇌혈류량이 $15 \sim 18 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ 으로 감소되면 세포 자체의 기능은 어느 정도 유지되지만³⁰⁻³¹⁾ $10 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ 이하로 감소하게 될 경우에는 ATP 감소, 유리지방산 증가 그리고 젖산 증가에 의한 세포내 산증과 같은 에너지 대사 장애가 초래되어 치명적인 뇌신경 조직의 손상이 나타난다³²⁻³⁴⁾.

1) 국소 뇌혈류량에 미치는 효과

오가피의 잎, 줄기, 뿌리 추출물이 뇌기능에 미치는 효과를 관찰하기 위하여 흰쥐의 국소 뇌혈류량 (rCBF) 을 측정하고 결과 다음과 같았다 (Fig. 5). 오가피 잎 추출물 (ACL) 을 투여하지 않은 정상 흰쥐의 rCBF를 $100.00 \pm 0.02\%$ 로 환산하였을 때, ACL 0.01 mg/kg과 0.1 mg/kg을 투여하였을 때의 rCBF는 각각 $85.63 \pm 0.06\%$ 와 $86.08 \pm 0.06\%$ 로 정상시보다 유의성 ($P < 0.05$) 있게 감소되었고, ACL 1.0 mg/kg과 10.0 mg/kg을 투여하였을 때의 rCBF도 $94.44 \pm 0.07\%$ 와 $95.30 \pm 0.06\%$ 로 정상시보다 감소되었다. 오가피 줄기 추출물 (ACS) 을 투여하지 않은 정상 흰쥐의 rCBF를 $100.00 \pm 0.09\%$ 로 환산하였을 때, ACS를 용량별로 투여한 결과 rCBF는 각각 $93.57 \pm 0.11\%$, $96.67 \pm 0.08\%$, $96.80 \pm 0.08\%$, $102.09 \pm 0.11\%$ 로 나타났다. 오가피 뿌리 추출물 (ACR) 을 투여하지 않은 정상 흰쥐의 rCBF를 $100.00 \pm 0.04\%$ 로 환산하였을 때, ACR 0.01

mg/kg을 투여하였을 때의 rCBF는 103.82±0.04%로 나타났고, ACR 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg을 투여하였을 때의 rCBF는 각각 120.78±0.06%, 128.17±0.05%, 131.60±0.06%로 투여 용량에 의존해 정상시보다 유의성 (P<0.05, P<0.01, P<0.01) 있게 증가되었다. 이와 같은 결과는 오가피 줄기는 뇌혈류량에 큰 변화를 주지 않지만 오가피 잎을 투여하였을 때는 뇌혈류량이 오히려 감소되는 결과를 초래해 뇌혈류량 증가로 인해 나타나는 제반 증상 (고혈압 등)에 활용될 수 있을 것으로 생각되고, 오가피 뿌리의 경우는 오가피 잎과 달리 뇌혈류량을 증가시켰기 때문에 뇌혈류 감소로 인한 어지럼증, 기억력 감퇴 및 집중력 약화 등에 활용될 수 있을 것으로 생각된다.

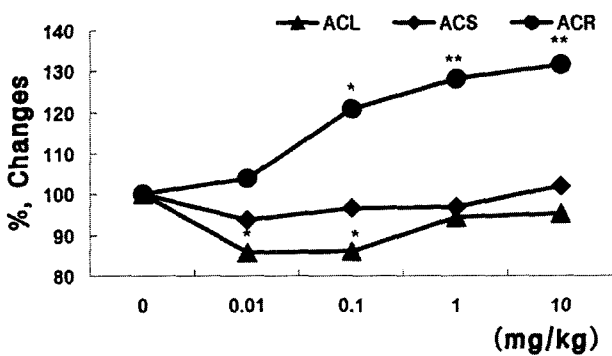


Fig. 5. Effects of Acanthopanax Cortex 50% ethyle alcohol extracts on the rCBF in normal rats. 0 : After ACL, ACS, ACR non-injected, group-measured for 30 min, 0.01, 0.1, 1, 10 : After ACL, ACS, ACR (0.01, 0.1, 1.0, 10.0 mg/kg, i.p.) injected, group-measured for 30 min. rCBF : regional cerebral blood flow. Other legends are the same as Fig. 1. The present data were expressed as mean±SE of 6 experiments * : Statistically significant compared with 0 group (* : P<0.05, ** : P<0.01).

2) 혈압에 미치는 효과

오가피의 잎, 줄기, 뿌리 추출물이 뇌기능에 미치는 효과를 관찰하기 위하여 흰쥐의 혈압 (BP)을 측정하고 결과 다음과 같았다 (Fig. 6). 오가피 잎 추출물 (ACL)을 투여하지 않은 정상 흰쥐의 BP를 100.00±0.04%로 환산하였을 때, ACL 0.01 mg/kg과 0.1 mg/kg을 투여하였을 때의 BP는 98.42±0.05%와 106.32±0.03%로 나타났고, ACL 1.0 mg/kg과 10.0 mg/kg을 투여하였을 때의 BP는 114.31±0.03%와 117.11±0.03%로 정상시에 비해 유의성 (P<0.05) 있게 증가되었다. 오가피 줄기 추출물 (ACS)을 투여하지 않은 정상 흰쥐의 BP를 100.00±0.13%로 환산하였을 때, ACS를 용량별로 투여한 결과 BP는 각각 103.71±0.09%, 97.31±0.08%, 101.39±0.07%, 104.69±0.08%로 정상시와 유사하게 나타났다. 오가피 뿌리 추출물 (ACR)을 투여하지 않은 정상 흰쥐의 BP를 100.00±0.07%로 환산하였을 때, ACR 용량별로 투여하였을 때의 BP도 ACS를 투여하였을 때와 마찬가지로 각각 100.18±0.09%, 101.62±0.06%, 103.12±0.06%, 103.81±0.05%로 정상시와 유사하게 나타났다. 이상의 결과들을 Fig. 5와 함께 고찰해 보면 오가피 잎은 혈관을 수축시킴으로써 혈압을 상승시킴과 동시에 뇌혈류량이 감소되는 것으로 나타나 고혈압 환자 등에 활용하면 유의할 것으로 생각되고, 오가피 뿌리는 뇌혈관을 확장시킴으로써 뇌혈

류량을 증가시키는 것으로 나타나 어지럼증이나 뇌혈류가 감소되어 나타나는 제반 질병 예를 들면, 중풍, 치매 등에 활용하면 유의할 것으로 생각된다.

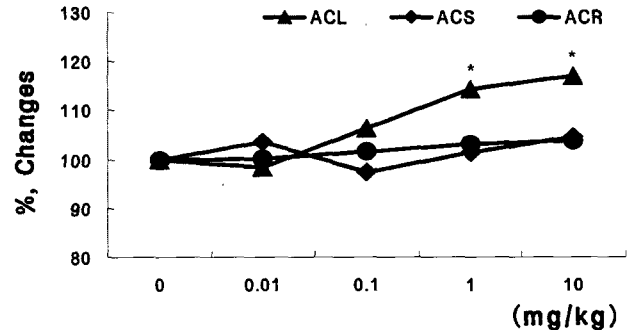


Fig. 6. Effects of Acanthopanax Cortex 50% ethyle alcohol extracts on the BP in normal rats. BP : mean arterial blood pressure. Other legends are the same as Fig. 5. The present data were expressed as mean±SE of 6 experiments. * : Statistically significant compared with 0 group (* : P<0.05).

결론

오가피 잎, 줄기, 뿌리를 50% 에탄올로 추출한 후 생체 활성에 미치는 효과를 실험적으로 규명하고자 정상 생쥐와 L1210 세포 이식 병태 모델에서의 면역세포 증식을 및 복강 대식세포에서 생산되는 NO의 양을 관찰하고, 암세포 (L1210, S-180)를 이식한 병태 모델에서의 항암 작용, 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량과 혈압 변화에 미치는 효과 등을 종합적으로 관찰한 결과 다음과 같았다. 오가피 잎과 줄기 추출물은 정상 생쥐와 L1210 세포를 이식한 병태 모델의 면역세포 증식율과 복강 대식세포에서 생산되는 NO의 양을 유의하게 증가시켰다. 오가피 잎 추출물은 L1210 암세포를 이식한 병태 모델의 복강내 L1210 세포의 증식을 유의하게 억제시켰고, 오가피 줄기와 뿌리 추출물은 S-180 세포를 이식한 병태 모델의 체중, 고혈압의 무게, 생명 연장에서 유의한 효과를 나타내 오가피의 각 부위 추출물들이 선택적인 항암 작용이 있었다. 오가피 잎 추출물은 혈압을 상승시키면서 오히려 뇌혈류량은 감소시켜 고혈압 환자 등에 활용될 수 있는 가능성을 보여주었다. 오가피 뿌리 추출물은 혈관을 확장시킴으로써 뇌혈류량이 증가되어 뇌혈류 감소로 인한 제반 증상들에 활용될 수 있는 가능성을 보여주었다. 이상의 결과들을 살펴볼 때, 오가피의 각 부위에 따라 생체 활성이 서로 다르게 나타나기 때문에 부위에 따른 효능 연구가 더욱 진행되어야 할 것으로 생각된다.

감사의 글

본 연구는 산업자원부의 지역혁신 인력양성사업의 연구결과로 수행되었음

참고문헌

1. 楊維傑. 黃帝內經素問靈樞經, 成輔社, 서울, (素問) p 235,

- 266, 455, (靈樞) p 262, 1980.
2. 鄭遇悅. 韓方病理學, 서울공판사, 익산, pp 5-34, 1985.
 3. 康命吉. 濟衆新編, 杏林書院, 서울, p 182, 1982.
 4. 傳 芳. 中醫免疫思想及成就, 新中醫 25(11):55-57, 1984.
 5. 全國韓醫科大學 本草學教授 共編 : 本草學, 서울, 永林社, pp 283-284, 1999.
 6. 이인중, 김길웅. 약용식물(음나무, 오가피)로부터 생리활성 물질 검정, 한국잡초학회 7(3):289-299, 1987.
 7. 정종운, 이윤호, 강성길. 가시오가피 약침이 당뇨유발 억제 및 신장보호 활성에 미치는 영향, 대한침구학회지 20(3):1-14, 2003.
 8. 김호철, 이상인, 안덕균. Human Monocyte의 IL-8 생산억제에 미치는 류마티이드관절염 치료제로서의 오가피의 효과, 대한본초학회지 10(1):49-59, 1995.
 9. 정현우, 노영호, 이금수, 김천중, 전병관. 오가피 추출액이 면역, 항암 및 비만에 미치는 실험적 효과, 동의생리병리학회지 19(2):389-397, 1005.
 10. Wysocki, L.J., Sato, V.L. "Planning" for lymphocytes ; A method for cell selection, Proc. Natl. Acad. Sci. 75(6):2844-2848, 1978.
 11. Mizel, S.B., Rosenstreich, D.L. Regulation of lymphocyte-activating factor (LAF) production and secretion in P388D1 cells ; identification of high molecular weight precursors of LAF, J. Immunol. Methods 122(6):2173-2179, 1979.
 12. Mosmann, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival : application to proliferation and cytotoxic assays, J. Immunol. Methods 65(1-2):55-63, 1983.
 13. Kotnic, V., Fleischmann, W.R.Jr. A simple and rapid method to determine hematopoietic growth factor activity, J. Immunol. Methods 129(1):23-30, 1990.
 14. Rockett, K.A., Awburn, M.M., Cowden, W.B. and Clark, I.A. : Killing of Plasmodium falciparum in vitro by nitric oxide derivatives, Infect Immun 59(9):3280-3283, 1991.
 15. Geran, R.I., Greenberg, N.H., Macdinald, M.M., Schumacher, A.M. and Abbott, B.J. Protocol for screening chemical Agents and Natural products against Animal Tumors and ather Biological system(Third Edition), Cancer chemotherapy Reports 48:59, 1972.
 16. Chen, S.T., Hsu, C.Y., Hogan, E.L., Maricque, H., Balentine, J.D. : A model of focal ischemic stroke in the rat ; reproducible extension cortical infarction, Stroke 17, pp 738-743, 1986.
 17. Snedecor, G.H., Cochran, W.G. Statistical Methods, 6th ed. Amos. Iowastate Univ., 1967.
 18. 김상호외 4인. 일반병리학, 고문사, 서울, pp 51-54, 348-349, 1995.
 19. 하대유외 25인. 免疫學, 고문사, 서울, pp 1-32, 1994.
 20. Higuchi, M.M., Higashi, N., Taki, H., and Osawa, T. Cytolytic mechanisms of activated macrophages ; Tumor necrosis factor and L-arginine-depenent mechanisms act synergistically as the major cytolytic mechanism of activated macrophages, J. Immunol. Methods 144(4):1425-1431, 1990.
 21. Hibbs, J.B., Taintor, R.R. and Vavrin, Z. Macrophage cytotoxicity role for L-arginine deaminase and imino nitrogen oxidation to nitrite, Science 235, p 473, 1987.
 22. Nakabo, Y., Harakawa, N., Yamamoto, K., Okuma, M., Uni, K. and Sasada, M. Mechanism of leukemic cell lysis by activated human macrophages ; leukemic cells can be lysed without direct contact, Int. J. Hematol 60(1):51-57, 1994.
 23. Grisham, M.B., Ware, K., Gilleand, H.E.Jr., Gilleland, L.B., Abell, C.L. and Yamada, T. Neutrophil-mediated nitrosamine formation ; role of nitric oxide in rats, Gastroenterology 103(4):1260-1266, 1992.
 24. 郁仁在外. 癥症診治康復350問, 金循出版社, 北京, pp 98-105, 1980.
 25. 대한신경외과학회 신경외과학, 중앙문화사, 서울, pp 150-156, 275-276, 1998.
 26. 서울대학교 의과대학 내과학교실편. 내과학, 군자출판사, 서울, pp 146-158, 1996.
 27. 李文鎬, 金鍾暉, 許仁穆. 內科學(上), 學林社, 서울, pp 77-81, 1986.
 28. 金祐謙. 인체의 생리, 서울대학교 출판부, 서울, pp 30-47, 107-118, 1985.
 29. Kety, S.S., Schmidt, C.F. The nitrous oxide method for the man ; theory, procedure and normal values, J. Clin Invest 27, pp 476-483, 1948.
 30. Sharbrough, F.W., Messick, M.K. Jr., Sundt, T.M. Jr. Correlation of continnous electroencephalograms with cerebral blood flow measurments during carotid endarterectomy, Stroke 4, pp 672-683, 1973.
 31. Trojaborg, W., Boysen, G. Relation between EEG, regional cerebral blood flow and internal carotid artery pressure during carotid endarterectomy, Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 34, pp 61-69, 1973.
 32. Harris, R.J., Symon, L., Branston, N.M., Bayhan, M. Changes in extracellular calcium activity in cerebral ischemia, J. Cereb Blood Flow Metab. 1, pp 203-209, 1981.
 33. Wieloch, T., Siesjo, B.K. Ischemic brain injury ; the importance of calcium, lipolytic activities and free fatty acids, Pathol Biol (Paris). 30, pp 269-277, 1982.
 34. 이경은, 김경환. 허혈, 재판류 손상에서 뇌조직 아민 변동과 Free Radical과의 관련성, 大韓神經科學會誌 8(1):2-8, 1990.