

홍삼다당체 용어 통일화

A Terminology Unification of Red Ginseng Polysaccharide

곽이성

한국인삼공사 R&D본부

Yi-Seong Kwak

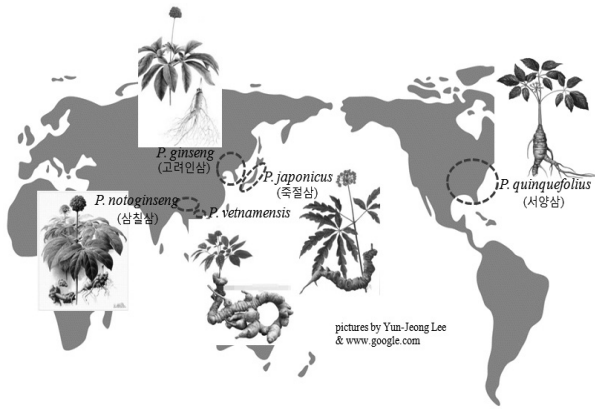
R&D Headquarters, KGC (Korea Ginseng corporation)

I. 서론

인삼 (*Panax* 속)은 현재 전 세계적으로 13종이 분포하고 있으며 (그림 1), 이중 고려인삼 (*Panax ginseng*), 죽절삼(*Panax japonicus*), 삼칠삼(*Panax notoginseng*), 서양삼(*Panax quinquefolius*) 등이 대표적으로 알려져 있다. 고려인삼 (*Panax ginseng* C.A. Meyer)은 우리나라를 중심으로 자생하는 대표적인 *Panax*속 식물로서 그 뛰어난 약효 및 안전성으로 인해 수천년 전부터 동양에서 약재 및 건강식품으로 활용되어 오고 있다. 고려인삼으로부터 분리한 다당체의 성분연구는 최초로 日本 Konno 등⁷⁾이 인삼의 여러부위에서 수종의 다당체 성분인 진세난(ginsenan)을 분리하여 면역관련 실험을 진행하면서부터 시작되었다. 인삼다당체는 세미 등 잔뿌리보다 인삼동체에서 분리한 다당체가 세망내피계를 활성화시키고 항보체 활성을 갖는다고 보고된 바 있으며, 항암작용을 비롯한 다양한 면역조절 작용이 보고된 바 있다.¹⁻⁴⁾ 다당체는 일반적으로 중성다당체 (neutral

polysaccharide) 및 산성다당체(acidic polysaccharide)로 나누어진다. 이중 산성다당체는 galacturonic acid, glucuronic acid, mannuronic acid 등의 산성당 함량이 50%이상 함유된 분자량 10,000~15,000 이상의 다당체를 말하며 중성다당체에 비해서 면역체계에 미치는 영향이 크다.⁵⁾ 한국에서는 백삼유래의 백삼물추출물로부터 분리된 진산(ginsan)이 Th1 세포와 대식세포(macrophage)가 분비하는 사이토카인(cytokine)을 유도하여 자연살해세포(NK, natural killer cell)을 활성화시킴으로써 암세포를 사멸시킬 수 있음이 보고된 바 있다.⁶⁾ 또한 백삼으로부터 저혈당작용을 갖는 다당체 21종 (Panaxan A-U)이 일본학자들로부터 분리된 바도 있다.⁷⁻¹⁰⁾ 홍삼으로부터는 한국에서 세계최초로 홍삼다당체 (RGAP, red ginseng acidic polysaccharide)가 분리되었으며 이러한 홍삼다당체를 이용한 여러 가지 항암활성 실험결과 이들이 대식세포(macrophage) 및 NK 세포를 활성화시켜 항암작용을 나타내는 등 면역증가 효능이 있다고 연속적으로 보고되어 왔다.¹¹⁻¹³⁾

Corresponding author: Yi-Seong Kwak, Ph.D
R&D Headquarters, KGC (Korea Ginseng corporation)
Tel: 042-870-3071, Fax: 042-870-3182
E-Mail: twostar@kgc.co.kr



By analysis of ribosomal DNA, family tree of 13 panax species was established.
 (P. bipinnatifidus, P. omeiensis, P. wangianus, P. zingiberensis, P. major, P. ginseng, P. japonicus, P. quinquefolius, P. sinensis, P. notoginseng, P. stipuleanatus, P. pseudoginseng, and P. trifolius L.).
 what everything is called ginseng. <http://adaptogens.com>

그림 1. Panax 속 인삼의 전세계적 분포

한편 홍삼은 백삼과 달리 수삼을 증숙하여 건조한 것으로 이러한 수치과정 중에 수삼 또는 백삼과 다른 성분이 생성된다고 알려져 있다. 홍삼은 사포닌 ginsenoside의 C-20 위치의 glycosyl 잔기가 이탈하거나, C-20 위치의 수산기가 이성화되어 20(S)-ginsenoside Rg₃, 20(R)-ginsenoside Rg₂, 20(S)-ginsenoside Rh₂, 20(R)-ginsenoside Rh₁ 등의 미량 사포닌 및 말톨(maltol) 등의 성분이 수삼, 백삼에 비해 다량 생성된다.¹⁴⁾ 따라서 수삼 및 백삼과 다른 홍삼의 생리활성 차이는 홍삼제조 과정 중 발생하는 화학성분의 차이 때문으로 생각된다. 다당체에서 산성다당체 및 중성다당체의 정의는 산성당의 함유량이 50% 이상인지 아닌지에 따라서 분류된다. 인삼다당체의 경우도 백삼에서 분리된 인삼다당체와 홍삼에서 분리된 홍삼다당체는 그 화학적 성상이 다르다. 백삼의 면역증강작용을 갖는 인삼다당체 ginsan³⁾은 산성당(acidic sugar)의 함유량이 43.1% 이었고 중성당(neutral sugar)은 glucose, galactose의 2가지 당만을 함유하고 있었으며 그 함유량은 47.1% 이었다. 반면에 홍삼다당체 RGAP(Red ginseng acidic polysaccharide)¹¹⁾는 산성당의 함유량이 56.9%로 높았고, 중성당의 조성은 glucose, arabinose, rhamnose, galactose로 진산보다 다량의 당으로 구성된 heteroglycan 이었다. Park 등¹⁵⁾은 RGAP를 종양이 이식된 마우스의 복강에 투여시 대식세포(macrophage)에 의한 NO

생성촉진 및 NK 세포의 활성화 등에 의해 면역반응이 증대되었다고 보고하였다.

이상과 같이 인삼 및 홍삼에 함유된 다당체성분은 산성당 및 중성당이 있으며 구성당도 다양하였다³⁵⁾. 그러나 위에서 기술한 바와 같이 함유되어 있는 당종류 및 산성당/중성당에 따라 명명하다보면 과학적 용어의 세분화로 인해 오히려 국민들에게 혼란을 야기시킬 수 있다. 또한 홍삼다당체의 경우 산성당의 함유량이 56.9%로¹¹⁾ 학문적으로는 산성다당체로 분류되지만 홍삼다당체 전체를 대표할 수 있는 만큼의 함유량은 아닌 것으로 생각된다. 따라서 홍삼에서 분리한 다당체는 홍삼산성다당체(RGAP, Red Ginseng Acidic Polysaccharide)가 아닌 홍삼다당체(RGP, Red Ginseng Polysaccharide)로 용어를 통일화하여 사용하는 것이 타당할 것으로 사료된다. 아울러 인삼(백삼)에서 분리된 다당체는 홍삼과 성분조성이 다르므로 현행과 동일하게 인삼다당체로 부르는 것을 제안하고자 한다. 이러한 용어통일화는 연구를 통해 밝혀낸 과학적 사실을 국민들에게 이해하기 쉽게 설명하고 인삼 및 홍삼소재를 개발하여 인삼산업을 더욱 발전시킨다는 취지에서도 꼭 필요할 것으로 생각된다.

II. 본론

1. 홍삼다당체성분은 국민건강증진에 기여

최근의 메르스 및 수년 전의 사스(SARS) 등 바이러스에 대한 건강우려 때문에 면역기능증진 관련 건강식품에 대한 관심이 증대되고 있다. 아울러 현대인들의 평균 수명은 늘어나고 건강하게 장수하려는 욕구가 있음에도 생활환경의 변화 및 비의도적 공해물질의 노출로 인해 이전보다 심각한 병을 가진 채 장기간 생존하는 사람들이 많아지면서 면역력 저하 인구가 급증하고 있다. 이러한 이유로 대표적인 면역식품인 인·홍삼에 대한 관심과

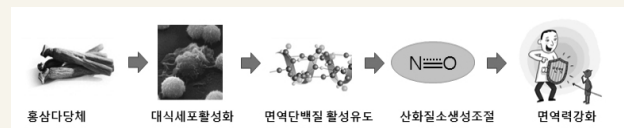


그림 2. 홍삼다당체의 면역증진 모식도
 (성균관대학교 조재열 교수 및 경북대학교 이만휘교수 2015년 발표자료)



면역증진 홍삼다당체에 대한 국민의 관심이 증대되고 있다. 생체는 면역기능에 의하여 자신을 보호하는데, 면역 시스템은 자기성분(self)과 비자기성분(Non-self)을

식별하여 비자기 성분을 제거하는 기능을 가지며, 생체를 구성하는 다양한 세포가 조화롭게 생존할 수 있도록 항상성을 유지하는데 있다. 그러나 스트레스, 화학물질

표 1. 인삼뿌리에서 분리된 다당체³⁵⁾

Compound	M. W.	Molar ratio of neutral sugar	acidic sugar	Author
Panaxan				
A	14,000	glc	-	Tomoda et al., 1984
B	1,800,000	glc	-	Tomoda et al., 1985
C	ND	glc	-	Konno et al., 1984
D	ND	glc	-	Konno et al., 1984
E	ND	glc	-	Konno et al., 1984
F	16,000	ara:gal:glc:rha(7:10:11:1)	-	Hikino et al., 1985
G	6,600	ara:gal:glc(10:10:12)	-	Hikino et al., 1985
H	110,000	ara:gal:rha(7:10:1)	-	Hikino et al., 1985
I	74,000	ara:gal(8:10)	galA:glcA(5:10)	Oshima et al., 1985
J	37,000	glc	-	Oshima et al., 1985
K	1,300,000	ara:gal:rha(16:10:2)	-	Oshima et al., 1985
L	80,000	ara:gal(30:10)	galA:glcA(13:10)	Oshima et al., 1985
M	90,000	ara:gal:glc:rha:xyl(19:10:1:3:1)	galA:glcA(39:10)	Konno and Hikino, 1987
N	2,900	gal:glc(10:182)	glc A	Konno and Hikino, 1987
O	9,300	ara:gal:glc:rha:xyl(6:10:2:1:2)	galA	Konno and Hikino, 1987
P	2,500	ara:gal:glc:rha(15:10:12:19)	manA	Konno and Hikino, 1987
Q	84,000	gal:glc:man:rha(10:8:6:1)	-	Konno et al., 1985
R	170,000	gal:glc:rha(10:22:6)	galA:glcA:manA (12:10:9)	Konno et al., 1985
S	3,000	ara:gal:glc(10:10:9)	-	Konno et al., 1985
T	11,000	ara:gal(2:10)	galA	Konno et al., 1985
U	2,500	gal:glc(10:262)	-	Konno et al., 1985
Ginsanan				
PA	160,000	ara:gal:rha(11:22:1)	galA:glcA(6:1)	Tomoda et al., 1993a
PB	55,000	ara:gal:rha(3:7:2)	galA:glcA(8:1)	Tomoda et al., 1993a
S-IA	56,000	ara:gal(8:8)	galA(1)	Tomoda et al., 1993b
S-IIA	100,000	ara:gal:glc(15:10:2)	galA(5)	Tomoda et al., 1993b
Ginsan3)	150,000	gal-glu(47.1%)	galA(43.1%)	Yun et al., 1998
RGAP4)	10,000~	glu-gal-ara-rha (28.3 %)	galA-GluA (56.9%)	Kim et al., 2002

주) ara, L-arabinose; gal, D-galactose; glc, D-glucose; man, D-mannose; rha, L-rhamnose; xyl, D-xylose; galA, D-galacturonic acid; glcA, D-glucuronic acid; manA, D-mannuronic acid; ND, no data

노출, 알코올 섭취 등의 요인으로 인해 생체항상성의 부조화가 발생하게 되면 면역기능이 깨지게 되어 각종 질병이 발생하게 된다. 면역계란 원래 생체 내에 갖추어져 있고 면역기능을 활성화함으로써 각종 질병을 예방하는 기능을 말한다. 면역증진기능은 다른 어떤 기능분야보다도 영양상태에 영향을 많이 받는다. 식생활이 서구화됨에 따라 면역기능증진에 대한 관심과 필요성이 연령·성별 구분 없이 증대되고 있는 것이다.

일찍이 러시아의 약리학자인 브레크만은 인삼이 외적 유해인자에 대한 비특이적인 생체 저항력을 증진시켜 주며, 물리적, 화학적, 생물학적인 외적 변화에 대해 생체를 정상화(homeostasis)시켜 주는 이른바 “adaptogen”으로서 작용한다고 제창하였으며(Brekhman 1969) 근래, 인삼 및 홍삼의 추출물(분획물)을 비롯한 사포닌 및 다당체 성분에 대한 여러 가지 면역기능 유효성이 점차 증대되고 있다. 인삼의 효능은 특히 인체의 면역기능에 유효하게 작용하는데, 저하된 면역기능을 향진시켜서 각 기관의 평형을 유지함으로써 생체의 건강을 지킬 수 있는 인삼의 적응소 활성화는 실제로 여러 가지 실험모델을 통하여 그 효과가 확인되고 있다. 고려인삼은 동양에서 일찍부터 여러 질병을 예방 및 치료하여 건강을 유지, 증진시키는 효과가 크다고 인정되어 영약으로 각광을 받아왔으며, 한방, 민간약, 식품재료 등에 광범위한 용도로 이용되어지고 있다. 수천년 전부터 사용되어 왔으며, 인삼의 효능은 다양한 분야에서 과학적 실험을 통해 계속적으로 연구되고 있다.

인삼의 면역증진의 기능성은 인삼성분 중 사포닌 뿐만 아니라 다당체에 의해서도 효과가 있다는 많은 연구가 보고되고 있다. 동물실험결과 홍삼에서 분리한 홍삼다당체(RGAP)는 생체의 면역력을 증진시킨다. 홍삼다당체(RGAP)는 고형암(Sarcoma-180) 종양세포가 이식된 마우스에서 대식세포(macrophage)를 증가시켜 일산화질소생성효소(nitric oxide synthase)를 유도하여 세균 및 외래항원 살해인자인 NO(nitric oxide) 생성을 증가시킴으로써 우수한 면역조절 작용을 나타낸다. 또한 암세포가 이식된 마우스에 투여한 결과 대식세포 및 자연살해세포(natural killer cell)의 활성화에 의해 현저하게 종양생성이 억제되었고, 우수한 수명연장(life span) 효과도 나타냈다. 급·만성 백혈병 및 여러 고형암에

사용되는 항암제 CY (Cyclophosphamide) 및 유방암, 대장암, 위암, 췌장암 등에 사용되는 항암제 5-Fu(5-Fluorouracil)과 병용투여시 고형암(Sarcoma-180) 및 폐종양(LL/2 lung carcinoma)에 대해서 저용량 항암제의 사용으로 고용량의 항암제 상용에서와 유사한 항암효과를 나타내어 면역증진 극대화시킨다.

상기와 같이 면역증진 기능성에 대하여 입증된 홍삼다당체(RGAP)를 여러 가지 제품의 형태인 정제, 캡셀(경질/연질), 분말, 환제, 과립, 액상, 젤리 및 기타 제형으로 가공하여 섭취하게 한다면 국민의 건강 유지와 증진에도 기여할 수 있다. 또한 전통적으로 우리나라에서 면역증강에 도움을 주는 목적으로 사용하고 있는 홍삼으로부터 특정소재를 과학화함으로써 건강기능식품원료로 연구한다는 사실에 매우 큰 의의가 있다고 하겠다. 또한 홍삼다당체(RGAP)를 건강기능식품 원료로 사용할 경우 국민의 건강유지 뿐만 아니라 새로운 기능성 식품소재로서 다양한 종류의 상품개발로 국내 식품산업발전 및 인삼산업발전과 해외수출 등 국가경제에도 기여할 수 있으리라고 사료되어진다.

2. 홍삼다당체의 분리 및 특성

세계적으로 인삼속의 식물종(種)은 6~7종 알려지고 있으나 경제적으로 재배되어 세계시장에서 상품으로 유통되고 있는 인삼(ginseng species)은 크게 3가지 종류가 있다. 지리적으로 한국을 비롯한 중국 등 아시아 극동 지역에 분포, 재배되고 있는 *Panax ginseng* C.A Meyer 라는 식물명을 가진 고려인삼종과 미국과 캐나다에서 재배되고 있는 미국삼 (*Panax quinquefolium* L), 및 중국남부의 운남성, 광서성에서 생산되고 있는 전칠삼 (*Panax notoginseng*)이 있다. 미국삼이나 전칠삼은 고려인삼과는 다른 식물종으로 일반적으로 인삼이라고 하면 *Panax ginseng* C.A. Meyer 만을 지칭한다. 따라서 오랜기간 기능성원료로서의 역사를 가지고 있고 오늘날까지도 가장 중요한 전통소재로 인정받고 있는 진정한 인삼은 고려인삼종이다. 역사적으로 한국이 세계에 “고려(高麗, Korea)”로 알려지게 됨으로써 한국에서 재배 생산되고 있는 인삼이 고려인삼 Korean Ginseng이라고 불리어지게 되었다. 고려인삼은 우리나라의 지역명을 부각시킨 세계적 상품명으로





오늘날에는 인삼의 대명사처럼 불리어지기도 한다. 한편 근래에는 고려인삼의 명성을 모방하여 인삼과 전혀 다른 식물종인데도 인삼이란 명칭을 붙여 제품으로 판매되고 있는 것도 있어 소비자들이 인삼제품으로 오인하는 경우도 많다. 세계시장은 자유무역주의의 확대, 건강에 대한 관심의 증대로 인삼(홍삼)에 대한 수요는 더욱 커지고 있으며, 수출기회 역시 많아지고 있다. 그러나 외적으로는 중국의 저가 물량공세와 미국, 캐나다의 선진가공기술 등으로 어려운 경쟁을 하고 있으며, 내적으로는 높은 생산비, 노동력 부족, 재배지 감소 등으로 국내 환경도 위기 상황에 처해 있다. 세계시장에서 국내 인삼은 중국산, 캐나다산, 미국산 인삼의 가격경력이 떨어져 수출이 쉽지 않는 반면에 인삼을 가공한 제품들은 미국, 유럽등 서양인들을 대상으로 꾸준히 수출이 늘어가고 있어 인삼(홍삼)을 가공하여 고부가가치로 연계되는 상품 개발에 필요성이 더욱 증대되고 있다.

따라서 홍삼다당체의 특성을 조사하기 위한 일환으로 Kwak 등¹³⁾은 홍삼으로부터 표 2와 같은 절차에 따라서 홍삼다당체(RGAP)를 분리 정제 하였다(그림 2). 아울러 분리된 홍삼다당체의 성분을 분석한 결과⁴⁾ 중성당은 28.3%, glucuronic acid 및 galacturonic acid 같은 산성당의 함량은 56.9% 이었고, 백삼다당체와 달리 홍삼다당체에는 홍삼특유의 산성당인 글루쿠론산(glucuronic acid)가 51.8% 다량 함유되어 있었다 (표 2). 추후 홍삼을 가공하여 고부가가치로 연계되는 상품개발을 위하여 이러한 홍삼다당체를 활용한 소재 및 제품개발이 필요할 것으로 사료된다.

홍삼다당체는 표 2에 나타낸 바와 같이 글루코스(glucose), 아라비노스(arabinose), 람노스(rhamnose), 갈락토스(galactose) 같은 중성당(neutral sugar)은 28.3% 함유되어 있는 반면, 글루쿠론산(glucuronic acid), 갈락투론산(galacturonic acid)과 같은 산성당(acidic sugar)은 56.9% 함유되어 있었다. 홍삼다당체의 구성당을 GLC로 함량을 분석한 결과 주성분은 글루쿠론산, 갈락투론산, 포도당, 아라비노스가 각각 51.8%, 5.1%, 26.1%, 1.6% 함유되어 있는 heteropolysaccharide 이었다. 또한 TLC를 사용하여 홍삼특유의 성분인 글루쿠론산(glucuronic acid)을 확인하였다(그림 3).

표 2. 인삼다당체³⁾ 및 홍삼다당체¹¹⁾의 성분비교

당 ^{a)}	인삼다당체 (%)	홍삼다당체 (%)
중성당 (neutral sugars)	47.1 ^{e)}	28.3 ^{b)}
글루코스 (glucose)	ND	26.1
아라비노스 (arabinose)	-	1.6
람노스 (rhamnose)	-	0.3
갈락토스 (galactose)	ND	0.3
산성당 (acidic sugars)	43.1	56.9 ^{c)}
글루쿠론산 (glucuronic acid)	-	51.8
갈락투론산 (galacturonic acid)	43.1	5.1
단백질 (protein)	-	0.1 ^{d)}

- a) 홍삼산성다당체에 함유된 당 성분은 GLC 분석에 의해 측정
- b) 중성당 함량은 페놀-황산분석법(phenol-sulfuric acid)15)으로 측정
- c) 산성당 함량은 카바졸-황산법(carbazol-sulfuric acid)15)으로 측정
- d) 단백질 함량은 로우리 방법(Lowry method)에 의해 측정
- e) 인삼다당체 중성당 (neutral sugars) 함량: glucose(ND)+galactose(ND) 합

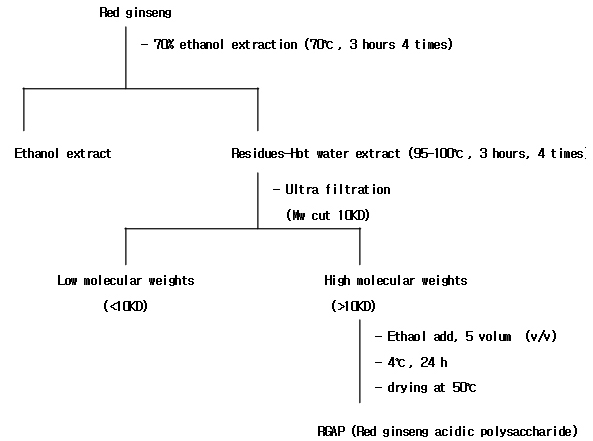
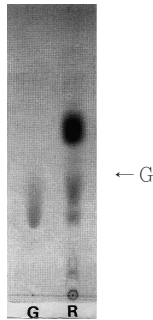


그림 3. 홍삼으로부터 홍삼다당체의 분리 Scheme¹³⁾

3. 홍삼다당체의 면역증진 동물실험 결과

일찍이 러시아의 약리학자인 브레크만은 인삼이 외적 유해인자에 대한 비특이적인 생체 저항력을 증진시켜 주며 물리적, 화학적, 생물학적인 외적 변화에 대해 생체를 정상화시켜 주는 이른바 “adaptogen”으로서 작용한다고 제창하였다 (Brekhman 1969). 이는 인삼이 면역기능을 향진시키는 작용이 있음을 시사하는 것이다. 홍삼다당체(RGAP)의 면역증강 작용을 다음의 동물시험을



G : 글루쿠론산(glucuronic acid)
R : 홍삼다당체(RGAP)

그림 4. 홍삼다당체의 TLC 패턴

통해 검증하였다.

외부로부터 침입하는 이물질(異物質)을 제거하여 숙주의 비특이적인 면역반응을 담당하고 있는 망내계(網內系)의 주요 장기인 간, 비장의 대식세포(macrophage)를 활성화하여 망내계의 탐식능을 향진시키고, 대식세포와 백혈구의 유주저지인자에 대한 감응도를 향진시키며 항체 생성에도 유효한 영향을 미친다. 동물시험결과, 비장 세포의 용혈반 형성이 유의하게 증가되었다. 홍삼산성다당체의 항체 생산 증강작용 기전의 하나로서 항체생성에 중요한 역할을 하는 대식세포(macrophage)를 증가시켰다. 홍삼다당체는 망내계의 대식세포활성 즉 외부로부터 들어오는 미생물이나 다른 세포 또는 이물질을 잡아먹는 세포의 활성을 증가시키는 작용이 있다.

가. 홍삼다당체(RGAP)를 마우스에 2 주간 경구투여가 비장세포의 면양적혈구에 대한 항체생성 반응 정도를

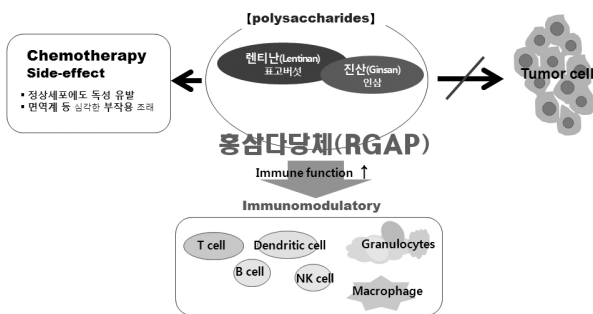


그림 5. 홍삼다당체의 면역증진 추정 활성화기전

Plaque Forming Cell Assay로 평가하였다. 그 결과 500~1500mg/kg/day 투여군 중에서 750mg/kg/day 투여군에서 플라크 수가 음성대조군에 비하여 통계학적으로 유의한 증가를 나타내었다($p < 0.05$)

나. 홍삼다당체 (RGAP)를 2 주간 경구투여한 마우스에서 복강세포 증식에 미치는 영향을 염색 후 광학현미경으로 세포를 계수하여 확인하였다. 모든 시험물질 투여군(250~750mg/kg/day) 및 양성대조투여군(코포랑)에서 부형제 대조군에 비하여 증가하는 경향이 관찰되었다.

다. 마우스 유래 대식세포에 홍삼다당체(RGAP)를 처리하여 nitric oxide (NO) 및 TNF- α 생성량을 지표로하여 대식세포의 면역기능 조절 효과를 확인하였다. 그 결과 NO 생성량의 경우 시험물질 30 및 100 mg/ml 처리군에서 각각 음성대조군의 140 % 및 291 %이었고 통계학적으로 유의한 증가를 나타내었다($p < 0.01$). 한편 양성대조군(LPS 200 ng/ml 처리군)에서는 음성대조군의 333 %로 확실한 증가를 나타내었다($p < 0.01$). TNF- α 생성량의 결과, 시험물질 0.3, 1, 3, 10, 30, 100 mg/ml 처리군에서 각각 음성대조군의 115 %, 177 %, 312 %, 712 %, 1,112 % 및 1,712 %로 용량상관성이 있으며, 0.3 mg/ml 처리군을 제외한 모든 군에서 통계학적으로 유의한 ($p < 0.01$) 증가를 나타내었다. 한편 양성대조군(LPS 200 ng/ml 처리군)에서는 음성대조군의 1,765 %로 확실한 증가를 나타내었다($p < 0.01$).

라. 홍삼다당체(RGAP)의 면역증진기능을 확인하기 위하여 홍삼다당체 투여에 의한 입파구 증식능을 확인하였고, 홍삼다당체에 의한 LAK 세포의 생성과 LAK 세포 생성시 macrophage의 영향, 그리고 LAK 세포의 생성 유도 물질인 IL-2와 홍삼다당체의 상승효과를 확인하였으며, LAK 세포에 의한 암세포 살해능을 확인하였다.

리. 홍삼다당체에 의한 LAK세포 생성은 농도 의존적으로 증가하였으며 100ug/ml에서 최대치를



보여 Effector : Target cells이 100:1, 30:1, 10:1 일 때 Yac-1 암세포를 30.21%, 18.23%, 9.78% 살해하였다. 홍삼다당체에 의하여 생성된 LAK 세포는 MHC에 상관없이 NK cell에 민감하게 살해되는 H-2^a형인 YAC-1 암세포, NK 세포에는 살해되지 않지만 LAK 세포에는 살해되는 H-2^a형인 P815, H-2^b형인 EL-4, H-2^b형의 HFL/b 암세포에 대하여 광범위한 암세포 살해능을 보여주었다. 또, LAK 세포의 전구세포를 확인한 결과 NK 세포 및 CD8+세포가 LAK 세포 생성의 전구 세포로 작용하며 CD4+ 세포는 helper T 세포로 작용하는 것으로 관찰되었다.

라. 홍삼다당체에 의한 LAK 세포 생성시 macrophage의 필요성을 확인하기 위하여 adherent cell을 제거 전과 후의 암세포 살해율을 확인한 결과 adherent cell을 제거한 경우 살해율은 6.6%로 저하되었다. 이로써, 홍삼다당체가 LAK 세포를 생성시키는데는 macrophage가 accessory 세포로 작용하는 것으로 사료되었다.

리. 홍삼다당체에 의해 LAK 세포가 생성될 때 macrophage 및 CD4+ T세포가 accessory 세포로 작용함을 알았고 이들 accessory 세포는 사이토카인을 분비하는 주요 세포로 작용하였을 것으로 생각되어, 홍삼다당체가 IL-2에 의한 LAK 세포 생성에 어떠한 영향을 미치는가를 관찰하였다. IL-2농도 3U/ml 이하의 농도를 홍삼다당체와 함께 배양시 100ug/ml의 홍삼다당체 단독 배양시보다 상승적인 암세포 살해능을 보여주었다. 따라서 고용량의 IL-2 에서는 IL-2 자체만으로 LAK 세포의 생성을 유도할 수 있으므로 홍삼다당체의 역할이 불필요하지만, 저용량의 IL-2와 함께 배양할 때에는 홍삼다당체에 의해 생성된 IL-2, IFN- γ , IL-1 및 TNF- α 등이 역할을 하여 상승적인 암세포 살해능을 보여주는 것으로 사료된다.

마. 홍삼다당체를 마우스에 복강투여에 의한 Macrophage의 NO생성 증가와 면역증강작용을 확인하였다. 경구투여와 마찬가지로 복강투여시에도 Macrophage의 NO생성이 유의적으로 증가하였다.

홍삼다당체에 의한 비장세포 내 면역세포들의 구성 변화에서도 granulocyte, dendritic cell, natural killer cell과 macrophage를 포함하는 CD11b+ cell은 홍삼다당체 투여군에서 증가함을 볼 수 있었다. 반면 CD3+CD4+와 CD3+CD8+ T lymphocytes는 홍삼다당체군에서 감소하였고, CD45R/B220+ B lymphocyte는 약간 감소하였다. 홍삼다당체에 의한 비장무게는 농도의존적으로 유의적인 증가를 보였다.

바. 홍삼다당체의 면역증진(immunostimulatory)의 작용기전을 연구한 결과⁷⁹⁾

라. 홍삼다당체는 대식세포(macrophage)를 활성화시킴으로서 면역작용을 나타낸다. 홍삼다당체는 대식세포 RAW264.7을 시험결과 LPS로 유도한 대식세포의 NO 생성능과 비교한 결과 활성은 약한 것으로 나타났지만 대식세포의 변형없이 NO 생성을 강하게 유도하였다. 이러한 홍삼다당체 NO 생성능은 iNOS의 mRNA 수준을 증가시키고 NF-kB, AP-1, STAT-1, ATF-2, CREB 같은 핵전사 인자 (nuclear transcription factor)를 증가시킴으로써 달성된다. 한편 특정 효소억제제 (enzyme inhibitor) 연구, 세포내 신호전달 단백질 (western blot analysis), 항체 (blocking antibody) 및 저해패턴(inhibitory pattern)연구에 의하면 ERK, JNK가 가장 중요한 신호전달 효소 (signaling enzyme) 이었다. 아울러 RGAP의 receptor(target surface receptor)는 TLR2 단백질 이었다. 결론적으로 RGAP는 NF-kB와 AP-1 같은 신호전달 효소의 활성화를 통해서 대식세포(macrophage)를 활성화 시킨다.

사. 홍삼다당체의 항고지혈 효과⁸⁰⁾. 실험동물 (Rat, Sp.D)을 이용한 항고지혈 실험 결과(in vivo) RGAP는 내인성 및 외인성 고지혈유발 실험동물 모델에서 유의한 효과를 발현하였음. 내인성 (Triton WR-1339 유도) 및 외인성 (Corn oil을 꼬리정맥 투여유도) 동물실험에서 RGAP는 용량의존적으로 혈청 중성지방(TG) 등을

감소시켰다. 홍삼다당체 투여는 TG 감소와 함께 유의적으로 NEFA(non-esterified fatty acid)를 감소시켰다. 그러나 콜레스테롤(total cholesterol)과 인지질(phospholipid)은 감소경향은 있었으나 유의적이지는 않았다. 홍삼다당체 투여는 혈청과 마찬가지로 조직(tissues)에서도 유사한 결과를 나타내었다. 이러한 홍삼다당체의 작용기전은 lipoprotein 분해의 주요한 효소(key enzyme)인 lipoprotein lipase를 활성화시킴으로서 항고지혈 효과를 나타낸다는 사실이다.

III. 참고 문헌

- Kim, Y.S., Kang, K.S. and Kim, S.I. (1990) Study on antitumor and immunomodulating activities of polysaccharide fractions from *Panax ginseng*: Comparison of effects of neutral and acidic polysaccharide fraction. *Arch. Pharm. Res.* 13: 330-335.
- Kim, Y.S., Kang, K.S. and Kim, S.I. (1991) Effects of ginseng component on immunotoxicity of cyclophosphamide. *Korean J. Ginseng Sci.* 15, 13-20.
- Lee, Y.S., Chung, I.S., Lee, I.R., Kim, K.H., Hong, W.S. and Yun, Y.S. (1997) Activation of multiple effector pathways of immune system by the antineoplastic immunostimulator acidic polysaccharide ginsan isolated from *Panax ginseng*. *Anticancer Res.* 17: 323.
- Park, K.M., Jeong, T.C., Kim, Y.S., Shin, H.J., Nam, K.Y. and Park, J.D. (2000) Immunomodulatory effect of acidic polysaccharide fraction from Korean red ginseng. *Natural Product Sciences.* 6: 31-35.
- Srivastava, R. and Kulshreshtha, D.K. (1989) Bioactive polysaccharide from plants. *Phytochem.* 28: 2877.
- Kim, K.H., Lee, Y.S., Jung, J.S., Park, S.Y., Chung, H.Y., Lee, I.R. and Yun, Y.S. (1998) Acidic polysaccharide from *Panax ginseng*, ginsan, induces Th1 cell and macrophage cytokines and generates LAK cells in synergy with rIL-2. *Planta Medica.* 64: 110-115.
- Konno, C., Sugiyama, K., Kano, M., Takahashi, M. and Hikino, H. (1984) Isolation and hypoglycemic activity of panaxans A, B, C, D and E, glycans of *Panax ginseng* roots. *Planta Medica.* 50: 433-436.
- Hikino, H., Oshima, Y., Suzuki, Y. and Konno, C. (1985) Isolation and hypoglycemic activity of panaxans F, G, H, I, J, K and L, glycans of *Panax ginseng* roots. *Shoyakigaku Zasshi.* 39: 331-337.
- Konno, C. and Hikino, H. (1987) Isolation and hypoglycemic activity of panaxans M, N, O and P, glycans of *Panax ginseng* roots. *Int. J. Crude Drug. Res.* 25: 53.
- Konno, C., Murakami, M., Oshima, Y. and Hikino, H. (1985) Isolation and hypoglycemic activity of panaxans Q, R, S, T and U, glycans of *Panax ginseng* roots. *J. Ethnopharmacol.* 14: 69-74.
- Kim, Y.S., Park, K.M., Shin, H.J., Song, K.S., Nam, K.Y. and Park, J.D. (2002) Anticancer activities of red ginseng acidic polysaccharide by activation of macrophages and natural killer cells. *Yakhak Hoeji.* 46(2): 113-119.
- Kwak, Y.S., Kim, S.K., Shin, H.J., Song, Y.B. and Park, J.D. (2003) Anticancer activities by combines treatment of red ginseng acidic polysaccharide (RGAP) and anticancer agents. *J. Ginseng Res.* 27(2): 7-51.
- Kwak, Y.S., Shin, H.J., Song, Y.B. and Park, J.D. (2003) Isolation of immunomodulatory antitumor active polysaccharide (RGAP) from red ginseng by-product and its physico-chemical properties. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* 32(5): 752-757.
- Park, J.D. (1996) Recent studies on the chemical constituents of Korean ginseng. *Korean J. Ginseng Sci.* 20: 389-396.
- Park, K.M., Kim, Y.S., Jeong, T.C., Joe, C.O., Shin, H.J., Lee, Y.H., Nam, K.Y. and Park, J.D. (2001) Nitric oxide is involved in the immunomodulating activities of acidic polysaccharide from *Panax ginseng*. *Planta Medica.* 67: 122-126.
- Rubinstein, L. V., Paull, K. D., Shoemaker, R. H., Simon, R. M., Skehan, P. and Boyd, M. R. (1989) *Proceeding of the American Association for Cancer Reserch.* 30: 2418.
- 지형준, 이상인. *대한약전외 한약(생약)규격집* 주해서 636,





- 한국메디칼인덱스사 (1987)
18. RGAP 랫드를 이용한 단회 경구투여 독성시험(시험번호 : G02056), 한국화학연구원 부설 안전성평가연구소(대전, 유성구). (2002)
 19. RGAP 랫드를 이용한 단회 복강투여 독성시험(시험번호 : G02058), 한국화학연구원 부설 안전성평가연구소(대전, 유성구). (2002)
 20. RGAP 랫드를 이용한 2주간 반복 경구투여 독성시험(시험번호 : N02056), 한국화학연구원 부설 안전성평가연구소(대전, 유성구). (2003)
 21. RGAP 랫드를 이용한 단회 2주간 반복 복강투여 독성시험(시험번호 : N02057), 한국화학연구원 부설 안전성평가연구소(대전, 유성구). (2003)
 22. 남기열, 박종대. 인삼의 한의학적 및 현대임상적 측면에서의 복용량 검토. *J. Ginseng Res.* 24(2): 99-105 (2000)
 23. 김동윤, 장재철. 홍삼 분획물이 감마선을 조사한 생쥐 간에서 항산화물질과 지질과산화에 미치는 방사선 보호효과. *Korean J. Ginseng Sci* 22(1): 1-10 (1998)
 24. 김기환, 이인란, 정인성, 정희용, 윤연숙. 항암 면역 증강 작용이 있는 인삼 다당체에 의한 cytokine mRNA의 발현. *J. Ginseng Res.* 22(4): 324-330 (1998)
 27. Kumar, A. Chemopreventive action of ginseng on DMBA-induced papiloma genesis in the skin of mice. *Proc. 6th Int'l. Ginseng Symp.* Korea Ginseng Tobacco Research Institute, 66-73 (1993)
 28. Hwang, W.I. and Sohn, J.W. 한국 및 중국 홍삼의 암세포 증식억제 효과 비교연구(III). *Korean J. Ginseng Sci.* 17(3): 196-202 (1993)
 29. Choi, S.G. and Heo M.Y. Anticlastogenic effect of petroleum ether extract of *Panax ginseng* against carcinogens-induced micronuclei in mice. *Yakhakhoeji* 36(4): 334-340 (1992)
 30. Ahn Y.K., Kim J.Y., Chung J.G., Kim J.H. and Goo J.D. The effect of Korean ginseng on the Immunotoxicity of mitomycin C. *Yakhakhoeji* 31(6): 355-360 (1987)
 31. 조성기, 육홍선, 변명우. 감마선 조사 홍삼의 안전성에 관한 유전독성학적 연구. *J. Korean Soc. Food Nutr.* 25(3): 491-496 (1996)
 32. Okuda, H., Sekiya, K., Masuno, H., Takaku, T. and Kameda, K. Studies on selective modulators and anti-anorexigenic agents in Korean red ginseng. *Korean J. Ginseng Sci.* 11(2): 145-153 (1987)
 33. 김기환, 정인성, 정희용, 조성기, 윤연숙. 홍삼다당체의 항암면역증감작용 연구. *Korean J. Ginseng Sci.* 21(2): 78-84 (1997)
 34. 남기열. *최신고려인삼(성분 및 효능편)* 184-186, 한국인삼연초연구원 (1996)
 35. 남기열. *최신고려인삼(성분 및 효능편)* 178, 한국인삼연초연구원 (1996)
 36. Kim, E., Hyun, H.C. and Na, K.J. Protective effect of Korean red ginseng against dichromate toxicity. *Korean J. Ginseng Sci.* 14(2): 274-278 (1990)
 37. Kim, Y.S. Protective effect of ginseng polysaccharide fraction on CCl₄-induced hepatotoxicity in vitro and in vivo. *Korean J. Ginseng Sci.* 19(2): 108-113 (1995)
 38. Nada, S.A. and Arbid, M.S. Protective effect of *Panax ginseng* against tetracycline toxicity in rats. *J. Ginseng Res.* 24(2): 94-98 (2000)
 39. Lee, C.K., Han, Y.N., Kim, N.Y. and Choi, J.W. 홍삼의 사염화탄소 및 갈락토사민 유발 간독성에 대한 치료효과. *J. Ginseng Res.* 27(1): 11-16 (2003)
 40. Lee, C.K., Kim, N.Y., Han, Y.N. and Choi, J.W. 홍삼의 전처리에 의한 사염화탄소 및 갈락토사민 유발 간독성에 대한 보호효과. *J. Ginseng Res.* 27(1): 1-10 (2003)
 41. Wee, J.J., Heo, J.N., Kim, M.W. and Kang, D.Y. Protective effect of Korean red ginseng against oxidative damage by carbon tetrachloride in rat. *Korean J. Ginseng Sci.* 20(2): 154-158 (1996)
 42. Zhou, Z.M., Li, Z.L., Nie, S.Q., Li, L.X., Sun, X.M., Wang, Y.L., Liang, E.H., Li, G.Q. and Yang, L.X. Effects of Korea red ginseng on substance metabolism and endocrinic function in animals. *Korean J. Ginseng Sci.* 14(2): 210-212 (1990)
 43. Shin, H.J., Kim, Y.S., Kwak, Y.S., Song, Y.B., Kim, Y.S., and Park, J.D. Enhancement of antitumor effects of Paclitaxel(Taxol) in combination with red ginseng acidic polysaccharide(RGAP). *Planta Med.* 70: 1-6 (2004)
 44. 홍삼으로부터 분리된 항암면역조절효과를 갖는 신규 산성다당체 및 이를 함유하는 항암면역조절용 조성물.

- 대한민국특허 출원번호 2001-0033115 (2001), 등록번호 10-0450061 (2004)
45. 택솔 및 홍삼산성다당체를 포함하는 항암용 약학적 조성물. 대한민국특허 출원번호 10-2002-0053950 (2002)
46. 항암 및 항암보조용 약제학적 조성물. 대한민국특허 출원번호 10-2003-0099360 (2003)
47. Kim, N.D., Kang, S.Y., Choi, W.S., Kim, S.H., Kang, K.W. and Park, J.H. 인삼의 약리작용-내피와 관련하여. *Korean J. Ginseng Sci.* 20(4): 416-430 (1996)
48. Oh, J.S. Pharmacology of Ginseng. *Korean J. Ginseng Sci.* 1(1): 1-11 (1976)
49. Hwang, W.I. 인삼의 항암작용. *Korean J. Ginseng Sci.* 16(2): 170-171 (1992)
50. Nam, K.Y. 고려인삼의 주요 효능과 그 임상적 응용. *J. Ginseng Res.* 26(3): 111-131 (2002)
51. Hwang, W.I. 고려인삼의 항암작용 연구. *J. Ginseng Res.* 25(1): 31-36 (2001)
52. Yun, T.K. 인삼의 임상적연구의 실상과 향후전망. *Korean J. Ginseng Sci.* 20(4): 520-539 (1996)
53. Kim, N.D. 홍삼의 약리작용. *J. Ginseng Res.* 25(1): 2-10 (2001)
54. Cho, Y.D. 인삼성분의 임상적 효능과 생화학적 작용기전. *J. Ginseng Res.* 25(1): 19-25 (2001)
55. Lee, C.K., Choi, J.W., Kim, S.H., Kim, H.K. and Han, Y.N. 홍삼산성다당체의 생리활성 연구(I)-알코올 중독 동물의 간장 알코올 해독기에 미치는 영향. *J. Ginseng Res.* 22(4): 260-266 (1998)
56. Lee, C.K., Choi, J.W., Kim, S.H., Kim, H.K. and Han, Y.N. 홍삼산성다당체의 생리활성 연구(III)-아세트아미노펜 처리 흰쥐의 대사기능에 미치는 영향. *J. Ginseng Res.* 22(4): 267-273 (1998)
57. Han, B.H. 인삼의 활성성분 및 기타연구. *J. Ginseng Res.* 25(1): 26-30 (2001)
58. Lee, C.K., Choi, J.W., Kim, H.Y., Han, Y.N., 홍삼산성다당체의 생리활성 연구(II)-알코올성 고지혈증에 미치는 영향. *J. Ginseng Res.* 23(1): 8-12 (1999)
59. Lee, S.D., Hwang, Y.K., Okuda, H., 고려인삼중 다당체 성분이 암독소 호르몬-L의 지방분해 작용과 안지오텐신 변환효소의 활성에 미치는 영향. *Korean J. Ginseng Sci.* 20(3): 248-255 (1996)
60. Huh, K., Lee, T.K., Park, J.M. and Shin, U.S. Preventive effect of ginseng butanol fraction against acetaldehyde-induced acute toxicity. *Korean J. Ginseng Sci.* 13(1): 5-7 (1989)
61. Kim, D.C., In, M.J., Lee, J.Y., Hwang, Y.K., Lee, S.D., Antithrombin Active Polysaccharide Isolated from the Alkaline Extract of Red Ginseng. *J. Ginseng Res.* 23(4): 217-221 (1999)
62. Kumar, A. Immunomodulatory response induced by ginseng. *J. Ginseng Res.* 27(3): 115-119 (2003)
63. Shin, H.J., Park, K.M., Kim, Y.S., Nam, K.Y., Lee, Y.H. and Park, J.D. Isolation and characterization of immunomodulatory glycoprotein from the root of *Panax ginseng*. *J. Ginseng Res.* 24(3): 128-133 (2000)
64. Lee, J.W., Park, K.M. and Park, K.H. Serum IgE immune response after the exposure to Korean ginseng. *Korean J. Ginseng Sci.* 18(2): 113-117 (1994)
65. Suh, S.O., Jeung, C.H., Cho, M.Y. and Soon, G.S. 소화기계암의 수술후 면역기능에 대한 고려홍삼의 효과. *Korean J. Ginseng Sci.* 22(1): 32-42 (1998)
66. Lee, S.D., Shin, Y.J., Hwang, H.J., Hwang, Y.K., 고려홍삼 다당체 성분이 암독소 호르몬-L의 체지방 분해작용에 미치는 영향. *Korean J. Food & Nutrition.* 8(2): 110-115 (1995)
67. Hwang, Y.K., Lee, S.D., 홍삼 산성 다당체 성분의 암독소 호르몬-L에 의한 지방 분해 저해 활성. *Korean J. Food & Nutrition.* 5(1): 7-12 (1992)
68. Jang, S.K., Kim, J.H., Chung, Y.S., Ahn, D.C., Kang, M.J., Lee, D.G., and Kim, S.H. 한국 홍삼의 면역활성 및 항암효과에 관한 실험적 연구. *Korean J. Ginseng Sci.* 18(3): 151-159 (1994)
69. Song, J.Y., Yi, S.Y., Jung, I. S., Yun, Y.S., 인삼 다당체가 생쥐의 조혈과정에 미치는 영향. *J. Ginseng Res.* 25(2): 63-67 (2001)
70. Lee, S.D., Hwang, Y.K., Okuda, H., Inhibitory Activity of Korean Ginseng on Lipolytic Action of Toxohormone-L from Cancerous Ascites Fluid. *Korean J. Food & Nutrition.* 7(4): 383-391 (1994)





71. Kim, H.S., Seong, Y.H., Yang, J.W., Jeon, B.S., Park, U.Y., Park, W.K., Oh, K.W. and Choi, K.J. 홍삼 및 숙지황의 혼합추출물의 고혈당강화작용. *Korean J. Ginseng Sci.* 21(3): 169–173 (1997)
72. Lee, S.D., Hwang, Y.K., Okuda, H., 癌毒素(Toxohormone-L)의 作用을 阻害하는 紅蔘酸性多糖體의 分離 및 精製. *Korean J. Food & Nutrition.* 3(2): 133–139 (1990)
73. Lee, S.D and Okuda, H., 고려 인삼의 산성다당체 성분이 암독소 호르몬-L의 지방질 분해 작용에 미치는 영향. *Korean J. Ginseng Sci.* 14(1): 67–73 (1990)
74. Lee, S.D., Kameda, Kenji., Takaku, Takeshi., Sekiya, Keizo., Hirose, Kumi., Ohtani, Kazuhiro., Tanaka, Osamu., Okuda, H., Effect of acidic polysaccharide of red Ginseng on Lipolytic Action of Toxohormone-L from Cancerous Ascites Fluid. *Korean J. Ginseng Sci.* 14(1): 1–5 (1990)
75. Shin, M.R. Studies on the antidotal effect of *Panax ginseng*. *Korean J. Ginseng Sci.* 1(1): 59–78 (1976)
76. Lee, D.W., Sohn, H.O., Lim, H.B. and Lee, Y.G. Antioxidant action of ginseng : An hypothesis. *Korean J. Ginseng Sci.* 19(1): 31–38 (1995)
77. Choi, J.H., Kim, Y.S., Lee, K.M. and Kim, H.J. 홍삼복용이 노인들의 유산소 운동시 발생된 활성산소에 미치는 영향. *J. Ginseng Res.* 28(1): 27–32 (2004)
78. Jung, N.P. and Jin, S.H. 고려인삼의 생리·생화학적 효과연구. *Korean J. Ginseng Sci.* 20(4): 431–471 (1996)
79. Byeon, SE, Lee, J, Kim, JH, Yang WS, Kwak YS, Kim SY, Choung ES, Rhee MH and Cho, JY. Molecular mechanism of macrophage activation by red ginseng acidic polysaccharide from Korean red ginseng. *Mediators of Inflammation*, Vol 2012, ID 732860, 7 pages. doi: 10.1155/2012/732860 (2012)
80. Kwak, YS, Kyung JS, Kim, JS, Cho JY and Rhee, MH. Anti-hyperlipidemic effects of red ginseng acidic polysaccharide from Korean red ginseng. *Bio. Pharm. Bull.* 33(3), 468–472 (2010)