

높은 장내 흡수율에 의한 인삼의 유효성분 진세노사이드 compound K

정홍근 한병열 이선영 함승희

인삼사포닌(진세노사이드)은 triterpenoid라는 탄소 기본골격에 당분자들이 결합되어 있다. 결합된 당분자들은 숫자에 비례해서 진세노사이드의 흡수율을 떨어뜨린다. Rb1계열 천연 진세노사이드들은 당분자가 3~4개가 결합되어 있다. 당분자 4개가 결합된 Rb1은 흡수율이 1%미만이다. 당분자 하나만이 결합되어 있는 진세노사이드 compound K(CK)는 흡수율이 100%임이 이미 밝혀졌고 Rb1계열 진세노사이드로부터 발효에 의해서 생성된다. 엠진바이오는 인삼 또는 홍삼추출물을 발효하여 CK를 생산하고 이를 정제하였다. 엠진바이오는 한국인 22명을 두 군으로 나누고 한군에는 CK 15mg을 그리고 나머지 군에는 시중에서 널리 유통되고 있는 홍삼정 1일 투여량을 일시에 투여한 후 혈중 CK농도를 측정하였다. 일주일 후에 CK와 홍삼정을 두군에 교차 투여한 후 다시 한 번 CK 혈중농도를 측정하였다. 두 번 측정결과를 평균해서 시간에 따른 CK 혈중 농도의 그래프를 작성하였다. CK에 의한 CK 혈중최고 농도는 3시간 후에 236.5 ng/mL이었고 홍삼정에 의한 CK 혈중최고 농도는 10시간 후에 1.7 ng/mL이었다. 흡수율을 비교하려면 커브아래 면적을 측정하여야 한다. 그러나 홍삼정에 의한 curve아래 면적은 측정이 불가능하다. 그래서 이를 혈중최고치의 자승으로 대신한다면 curve아래 면적비의 차이는 대략 19,000배가 된다. 이와 같은 결과는 한국인 대장 내에는 CK로 발효를 할 수 있는 활성화 세균이 불충분하여 천연 진세노사이드를 복용하더라도 CK를 충분히 흡수할 수 없음을 의미한다. CK는 강력한 항염증효과를 보이고 Rb1은 항염증효과를 보이지 않음이 이미 밝혀진 바 있다. 따라서 인삼 또는 홍삼 추출물을 복용하는 경우에는 항염증효과를 기대할 수 없다.

식물체의 성분으로서 거품을 일으키는 물질을 모두 사포닌이라고 말한다. 그런데 이러한 사포닌들은 식물에 따라 화학구조가 약간 다르다. 그래서 사포닌이라는 말을 사용할 때에는 다른 것과 구별하기 위하여 반드시 인삼 사포닌 또는 도라지 사포닌과 같이 식물이름이 함께 사용 되어야 한다. 따라서 인삼의 유효성분으로 알려진 사포닌도 인삼사포닌으로

불리는 것이 당연하다.

인삼사포닌은 탄소기본골격에 당분자가 결합된 물질이다. 이것을 다른 말로 진세노사이드(ginsenoside)라고 표현한다. 진세노사이드의 탄소 기본골격은 소수성이 높기 때문에 장세포막 지질에서 용해도가 높아 장세포막 투과가 용이하다. 이에 따라 탄소 기본골격은 100%의 체내 흡수율을 보인다. 그러나 그런 골격에 친수성이 높은 당분자가 결합되면 이것은 세포막 지질에서의 용해도가 감소하여 장세포막 투과 속도가 느려진다. 이에 따라 체내 흡수율이 낮아진다. 예를 들자면 당분자 4개가 결합된 Rb1의 체내 흡수율은 절대 생체이용율(absolute bioavailability)로 1% 미만이다(1). 그러나 진세노사이드 당이 장내세균에 의해 가수분해되어 당분자 하나만이 남아있는 ginsenoside로 전환되면 이들은 전량 흡수되어 사람혈중에서 높게 검출된다(2).

진세노사이드는 가열 또는 발효에 의해서 화학구조가 약간 변한다. 그래서 가열 또는 발효와 같은 인위적인 처리가 가해지지 않은 진세노사이드를 천연 진세노사이드라고 말한다. 천연 진세노사이드는 탄소 기본골격에 당분자 2~4개가 결합되어 있다. 이들은 당분자의 숫자에 비례하여 체내흡수율이 급격히 낮아진다. 그러나 당분자 하나 정도는 100% 체내 흡수율을 나타내는데 큰 지장을 주지 않는다. 따라서 당분자 하나만이 결합된 진세노사이드 compound K(CK)는 100% 체내 흡수율을 나타낸다.

천연 진세노사이드의 당분자 결합방법은 지상의 가장 풍부한 바이오에너지인 전분과 다르기 때문에 사람을 포함한 대부분 생명체들은 이를 가수분해 할 수 있는 효소가 없다. 그러나 미생물에서는 DNA변이가 고등생물에 비해 쉽게 일어난다. DNA변이는 무작위적으로 일어나므로 변이 미생물 중에서 극히 일부만이 진세노사이드 당을 가수분해 할 수 있는 효소를 가지고 있다. 이러한 효소에 의해 천연 진세노사이드들이 당분자 하나만 남아 있는 CK로 전환되면 이것은 곧바로 체내로 흡수된다.

우리나라 식약처는 이런 균주를 활성화 세균이라

고 표현한다. 여기서 활성화 라는 말은 진세노사이드 당 가수분해에만 적용되는 매우 제한적인 의미를 가지고 있다.

식약처 홍보자료에 따르면 한국인 100명 중 25%는 대장내에 활성화 세균이 없다. 따라서 이러한 사람들은 천연 진세노사이드들을 대부분 대변으로 배설할 수 밖에 없다. 그러나 나머지 75%에서도 대장내의 전체 세균 중에서 활성화 세균이 차지하는 비율이 대단히 큰 차이를 보이고 있다. 따라서 활성화 세균 하위군에서는 일부 진세노사이드만이 CK로 전환되어 흡수되고 대부분 진세노사이드는 역시 대변으로 배설될 수 밖에 없다. 그러나 천연 진세노사이드들을 체외에서 미리 발효하여 CK로 전환한 후 이를 복용하면 CK는 장내의 활성화 세균 상태와 무관하게 모든 사람에게 전량 흡수된다.

CK가 사람 장내에서 전량 흡수될 수 있음을 뒷받침할 수 있는 논리는 다음과 같다. Gres 등(3)에 따르면 사람 대장 상피세포주인 Caco-2와 TC-7에 대한 20여종 약물의 세포막 투과속도(apparent permeability)를 측정하였던바 투과속도는 두 세포주에서 별차이가 없었다. 그리고 사람에게 경구투여에 의한 약물의 흡수율과 위 세포주들의 약물 투과속도와의 상관관계를 구하였다. 그 결과로 투과속도가 $2 \times 10^{-6} \text{cm/sec}$ 이상인 약물은 경구투여에 의해 100% 흡수될 수 있음을 보여주었다.

Paek 등(4)에 따르면 Caco-2세포에서 CK의 투과속도는 $3 \sim 6 \times 10^{-6} \text{cm/sec}$ 로 측정되었고 이 값은 높은 투과속도의 표준 물질인 metoprolol($28 \times 10^{-6} \text{cm/sec}$)과 낮은 투과속도의 표준 물질인 atenolol의 투과속도 값($0.25 \times 10^{-6} \text{cm/sec}$)의 중간에 위치하였다.

따라서 위 두 가지 논문의 결과를 종합하면 CK는 경구투여에 의하여 100%흡수를 기대할 수 있다.

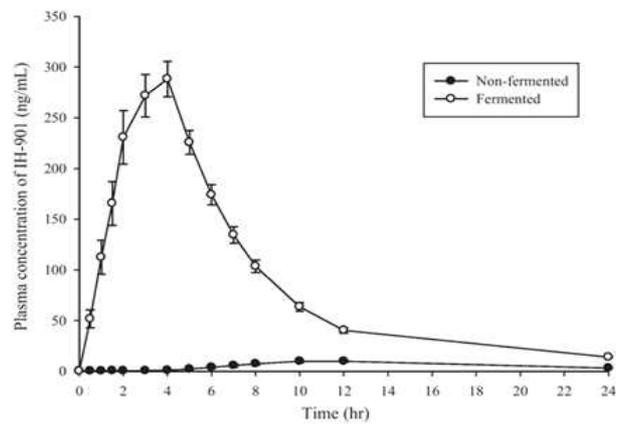
사람의 장내에서 천연 진세노사이드가 CK로 전환되는 정도를 평가하기 위해서 지원자 한 군에는 천연 진세노사이드를, 다른 군에는 체외에서 미리 발효에 의해 제조된 CK를 각각 투여한 후 CK 혈중 농도를 비교한 논문이 있어서 소개한다.

Jin 등(5)은 한국인 남성 24명을 두 집단으로 나누고 한 집단에는 발효하지 않은 한국인삼 3g을, 다른 집단에는 발효한 한국인삼 3g을 경구로 투여하고 24시간에 걸쳐 혈중에서 CK 농도를 측정하였다. 1주일 후에 교차 투여한 후 역시 CK 혈중농도를 측정하였다. 두 번에 걸친 측정치를 종합해서 다음과 같은 그

래프로 표시하였다(그림1).

혈중 최고치의 평균은 비발효군에서 13.88ng/ml로 나타났고 발효군에서는 325.0ng/ml로 나타났다. 그리고 CK가 혈중 최고치에 이르는 데 소요되는 시간은 비발효군에서 12.09시간이었고 발효군에서는 3.29시간이었다. 이상의 결과를 비교하면 CK발효물을 복용하면 비발효물에 비해 CK의 혈중 최고농도는 23배 높았고 흡수시간도 빨랐다.

그림1. 발효 안 한 인삼과 발효한 인삼의 경구투여 후 측정된 CK 혈중농도의 비교



실제로 위 두 가지 물질의 CK 흡수율의 비는 혈중 최고치의 비 23배가 아닌 커브아래 면적(커브와 X축과의 면적)의 비로 산정해야 한다. 그렇다면 이 그래프에서 두 가지 물질의 커브아래면적의 비는 단순히 23배가 아닌 그 이상임을 알 수 있다. 그 이유는 길이 차이를 면적으로 나타내면 길이의 제곱으로 산출되기 때문이다.

엠진바이오는 천연 진세노사이드들을 발효하여 CK로 전환한 후 CK를 정제하여 순도 99% 이상인 CK 결정체 까지도 생산할 수 있는 기술을 개발하였다. CK의 체내 흡수율만을 고려한다면 CK발효물만으로 충분한데 많은 비용을 들여 CK를 정제할 필요가 있는가라는 의문이 제기된다. 인삼에는 잔류농약이 존재하고 CK기능성을 방해하는 물질이 있다. 이들 물질을 제거 하려면 CK는 정제과정을 거쳐야 한다.

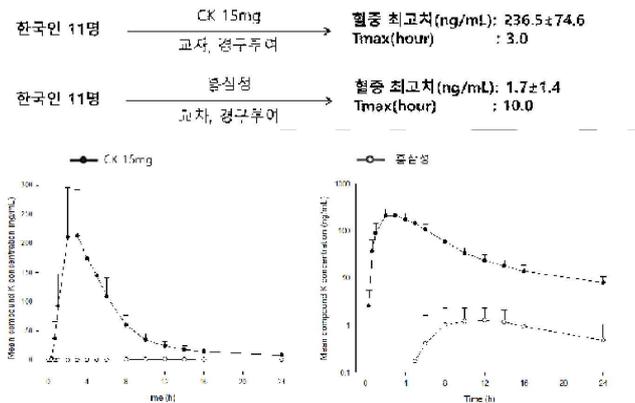
일반적으로 잔류농약은 농산물 자체로는 크게 문제되지 않는다. 그러나 이러한 것이 제품화 되면 잔류농약 규제가 엄격해진다. 따라서 우리나라 인삼제품이 해외로 수출되려면 잔류농약 측정은 불가피하다. 잔류농약에 대한 통관규정은 일본이 세계에서 가

장 엄격한 것으로 알려져 있다.

엠진바이오는 한국 SGS사에게 순도 30%인 CK의 잔류농약 측정을 위탁하였다. 이 회사는 한국 농산물 품질관리원 다성분 동시분석 I 법에 따라 잔류농약을 측정하고 그 결과를 통보하였다. 그 결과에 의하면 측정된 잔류농약 245종목 모두가 불검출로 판명되었다.

엠진바이오는 CK 15mg과 현재 우리나라에서 널리 유통되고 있는 한가지 홍삼제품(1일섭취량)을 대조물로서 경구 투여한 후 혈중 CK농도를 측정하여 비교하였다(그림2). CK에 의한 CK혈중치는 투여 후 3시간 만에 236.5ng/mL로 최고치를 이루었고 대조물 홍삼정에 의한 CK혈중치는 투여 후 10시간에 1.7ng/mL로 최고치를 이루었다. Y축을 등분한 상태의 좌측 그래프에서는 CK 혈중치 1.7ng/mL은 나타나지 않는다. 그래서 Y축을 로그(log)로 표시하면 그 값은 우측 그래프에서와 같이 나타난다.

그림2. CK 15mg(1일 섭취량)과 홍삼정(1일 섭취량)의 경구투여 후 측정된 CK 혈중농도의 비교



여기서 혈중 최고치의 비는 139배 이지만 흡수율을 비교하려면 커브아래의 면적을 산출 해야 하는데 Y축 등분 상태의 그래프에서는 홍삼정의 커브아래면적은 나타나지 않는다. 이것은 흡수율의 차이가 얼마나 큰 것인가를 단적으로 나타낸다.

이 그래프에서 CK흡수율의 차이가 Jin등의 보고(혈중최고치 23배)에 비해 훨씬 크게 나타난 이유는 다음과 같다. 대부분 영양분은 소장에서 흡수되고 흡수 안된 일부만이 대장으로 넘어간다. 대장내 세균에게는 이것이 그들의 생존수단이 된다. 그런데 진세노사이드 당이 소화되지 않은 상태로 대장으로 넘어가면 당을 가수분해 할 수 있는 세균에게는 좋은 에너지

지원이 된다. 따라서 이러한 세균들은 충분한 에너지 공급으로 세포분열이 활발히 일어나 대장내 전체 세균 중에서 활성화세균이 차지하는 비율이 증가할 것으로 보인다.

따라서 평소에 인삼(홍삼포함) 제품을 먹고 있던 사람들은 위와 같은 논리에 따라 대장 내에서 활성화세균의 비율이 높을 것이라는 가정을 하고 한약에는 진세노사이드 당과 비슷한 당이 있을 것이라는 가정하에 지원자 선정과정에서 인삼과 한약을 복용하는 사람들을 제외하였다. 그 때문에 홍삼정 복용에 의한 CK혈중치가 예상외로 낮게 측정된 것으로 추정된다.

이러한 결과는 평소에 인삼 또는 한약을 먹지 않던 사람들은 인삼(홍삼)으로부터 CK를 거의 흡수할 수 없음을 의미한다.

혈중 CK농도의 그래프를 보면 혈중 최고치를 지난 곡선의 기울기가 지속되어 0으로 떨어지지 않고 변곡점이 생겨서 24시간까지 지속되고 있다. 이것은 CK가 배설되는 과정에서 새로운 변수가 있음을 의미한다. 실험동물에서는 CK가 요로만 배설되지 않고 일부는 간에서 담즙산과 함께 십이지장으로 배설됨이 보고된 바 있다(6). 담즙산은 대장에서 대부분 재흡수 되므로 CK도 담즙산과 함께 재흡수 된다. 그러나 사람에서는 담즙산 재흡수가 용이하지 않으므로 사람에서는 그러한 사실이 아직 확인되지 않았다. 그러나 사람 혈중에서 CK감소 속도가 변곡점을 이루는 이유는 사람에서도 CK가 담즙산과 함께 재흡수됨을 의미한다. 따라서 CK는 하루에 한번 복용으로 CK혈중 농도가 장 시간 유지되며 24시간 후에도 10ng/mL 정도로 측정된다.

천연 진세노사이드들의 기능성은 인체흡수율과 관계없이 시험관 내 실험으로 다양하게 보고되었다. 그러나 CK의 흡수율은 100%이므로 시험관 내에서 측정된 CK의 기능성은 모두 인체에서 그대로 나타나는 것이 당연하다. 따라서 흡수율로 보면 인삼의 유효성분은 CK로 보는 것이 타당하다.

CK 15mg 복용은 혈중 최고치 236.5ng/mL을 보여 주었다. 이 값이 과연 CK의 기능성을 나타내는데 충분한 혈중 유효농도인지를 확인하기 위하여 사람 세포주에서 몇 가지 기능성을 시험해 보았다.

CK의 항산화 기능성은 그림3에 표시되었다. 여기서 CK의 최적 농도는 30ng/mL이었고 질소산화물 NO gas를 생산하는 효소 eNOS 활성화 기능성(그림4)과 혈관신생에 관여하는 VEGF(vascular

endothelial growth factor)의 분비를 촉진하는 기능성(그림5)에서도 CK의 최적 농도는 역시 30ng/mL이었다. 따라서 이 농도는 위에서 측정된 혈중 최고치의 대략 1/8 수준이므로 CK 15mg을 아침에 한번 복용하면 활동하는 낮 시간에는 CK의 혈중 유효농도가 충분히 유지된다.

이상의 사실은 항염증 기능성을 나타내는 성분은 CK이며 천연 진세노사이드들은 CK로 전환되어야만 항염증 기능성을 나타낼 수 있음을 보여주고 있다.

Fig3. Antioxidation effect of CK on the viability of HepG2 cells in the presence of tert-butyl hydroperoxide(t-BHP), measured by MTT assay

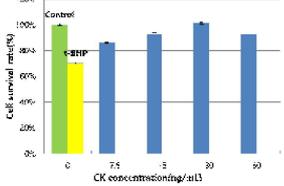


Fig4. Activation effect of CK on endothelial NO synthase(eNOS) of human umbilical vein endothelial cells(HUVECs)

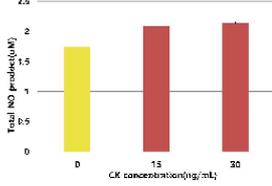
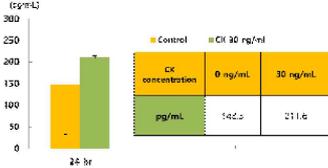


Fig5. Increased secretion of VEGF from HUVECs by CK



경구투여에 의한 천연 진세노사이드의 흡수율이 낮다면 이를 정맥 주입하면 어떠한 기능성이 나타날까를 생각하지 않을 수 없다. Lee 등(7)은 이에 대한 답을 세포 실험과 실험 동물을 통해서 다음과 같이 제시 하였다.

사람 간암세포주 HepG2 배양계에서 강력한 활성 산소 배출물질인 tert-butyl hydroperoxide(t-BHP)에 의한 HepG2의 손상을 CK는 억제하였고 천연진세노사이드 Rb1은 억제하지 못했다. 이 실험의 결과는 Rb1이 CK로 전환되지 않은 상태로 흡수되면 이것은 인체에서 염증억제 기능성을 나타낼 수 없음을 의미한다. 이와 같은 논리를 뒷받침할 수 있는 실험이 마우스 간염에서 확인되었다. 마우스 복강(마우스는 혈관 찾기가 어려워 혈관대신 복강에 물질을 주입 함)에 주입한 Rb1은 t-BHP 의한 간 손상을 억제하지 못했고 CK는 이를 효과적으로 억제하였다. 그러나 경구 투여된 Rb1과 CK는 다같이 t-BHP에 의한 간 손상을 억제하였다. 이것은 경구투여 된 Rb1은 장내세균에 의하여 CK로 전환된 후 흡수되었기 때문에 t-BHP에 의한 간 손상을 억제할 수 있었다.

Park 등(8)에 따르면 마우스 면역세포 RAW264.7 세포에서 CK는 강력한 항염증 효과를 보였고 Rb1은 미미한 효과를 보였다.