

## 배초향의 생리활성 물질과 항동맥경화 효과

이형규\*, 오세량  
한국생명공학연구원 면역제어연구실

### Bioactive compounds and Anti-atherosclerotic Effect of *Agastache rugosa*

Hyeong-Kyu Lee\*, Sei-Ryang Oh  
Immunomodulator Research Laboratory, KRIBB, Daejeon 305-600, Korea  
(Tel: 042-860-4413, e-mail: hykylee@kribb.re.kr)

#### Abstract

The scope of the research is investigation of immuno-modulating activities of *A. rugosa* (Baechohyang) extract was performed through the screening active constituents using *in vitro* assays and evaluating anti-inflammatory activity and anti-atherosclerotic activity of the extract and active compound (tilianin) *in vivo*. In addition, various functional foods using the extract and whole plant was developed.

The extract showed strong anti-inflammatory activity in carrageenan-induced acute edema mouse model and anti-atherogenic lesion activity in LDLR (low density lipoprotein receptor) deficient mouse model. These activities were thought to be resulted from modulation activity of several pathways of inflammation process. Among the main constituents of Baechohyang, polyunsaturated fatty acids (PUFA), phytosterols, oleanolic acid and rosmarinic acid showed anticomplement activity, and PUFA, acacetin and tilianin newly showed potent ICAM-1 expression inhibition activity.

The processes of extraction, mixing ratio of additives and storage conditions were established for drinks, granule tea, leaf tea, mixed tea and furigake.

#### 1. 서론

1987년 물질특허제도의 전면 실시로 인하여 원천 기술이 거의 없었던 우리로서는 물질특허 로열티가 80년대 2-3%에서 최근 7-8%로 증가하고 있고 '95년부터 실시한 WTO체제하에서는 단순 기술 도입으로 경쟁력을 확보하는 것이 어려운 상황이므로, 앞으로의 연구 방향은 우리만의 독자적인 신기술이나 외국의 신기술에 대응할 방어 또는 대체 기술을 확보하는 것이 절실히 요구되고 있다. 따라서 국내 부존자원을 이용한 기능성 물질 탐색연구는 자원의 효율적 이용뿐 아니라 독자적인 개발기술을 확보할 수 있는 방법이다. 현재 이러한 취지에서 국내에서도 생약자원으로부터 생리활성 물질 탐색 연구가 활발히 진행되고 있으며, 식용 또는 생약자원으로서 재배 가치를 부여하고 정확한 생리활성을 근간으로 하는 기능성 식품을 개발하려는 시도가 많아지고 있다. 그동안 천연물을 대상으로 한 연구는 의약품분야가 주도적으로 이끌어 왔으며 자원에 대한 인식은 기

능성 물질을 함유하는 재료 정도에 그치고 있다. 따라서 연구 대상을 선정할 때 희귀하거나 재배가 어려운 자원을 선정하기보다는 손쉽게 재배할 수 있고, 식용, 생약재로서 일반인들의 관심대상이 되게 하여 생산물 자체의 부가가치를 높일 수 있는 자원을 선택하는 것이 중요하며, 농가에 재배 동기를 부여함으로써 농민의 소득원으로도 이용할 수 있게 하는 방안이 필요하다고 사료된다.

배초향 (排草香, *Agastache rugosa*, Labiatae)은 예로부터 한방에서 지상부 (藿香), 지하부 (藿香根), 정유 (藿香露) 등 전 부위를 약재로 사용하여 왔고, 민간에서는 잎을 풍미재료로, 꽃을 밀원 (蜜源)으로 이용하는 등 전 식물부위를 약용 및 식용으로 사용하고 있어 장기적으로 복용하여도 안전한 식물로 간주되며, 생리활성 성분에 대한 연구결과를 곧바로 산업용 자원으로 활용할 수 있는 농산 자원의 하나라고 할 수 있다. 그 동안 배초향 추출물로부터 직접 활성 검색을 통한 면역조절 기능성 물질을 비롯한 다양한 활성물질을 연구한 사례나 배초향을 이용한 기능성 식품을 개발한 사례가 없었는데, 본 연구를 통해서 배초향의 면역조절 활성에 근거한 기능성 식품 개발 기술을 확립하였으며, 부가가치가 제고된 식물을 재배함으로써 농가의 소득증가를 기대할 수 있고 이와 함께 농산물의 가공개발 기술 등 관련산업의 활성화에도 큰 파급 효과를 나타낼 수 있을 것으로 보인다.

## 2. 면역반응과 염증조절물질

염증반응은 조직 (세포)의 손상이나 외부감염원 (박테리아, 곰팡이, 바이러스, 다양한 종류의 알레르기 유발물질)에 감염되었을 때 국소 혈관과 체액 중 각종 염증 매개인자 및 면역세포가 관련되어 효소 활성화, 염증매개물질 분비, 체액 침윤, 세포 이동, 조직 파괴 등 일련의 복합적인 생리적 반응과 홍반, 부종 발열 통증 등 외적 증상이 나타난다. 정상인 경우 염증반응은 외부감염원을 제거하고 손상된 조직을 재생하여 생명체 기능회복작용을 하지만, 항원이 제거되지 않거나 내부물질이 원인이 되어 염증반응이 과도하거나 지속적으로 일어나면 오히려 질환의 주요 병리현상 (과민성 질환, 만성 염증)이 되며, 수혈, 약물투여, 장기이식 등 치료과정에서도 장애요인이 된다. 본 연구에서는 보체계 (complement system), 세포접착물질 (CAM, cell adhesion molecules: ICAM-1, VCAM-1), 산화질소 (nitric monooxide, NO) 등의 염증매개 인자를 대상으로 배초향의 면역조절활성 가능성을 규명하고자 하였다.

보체계 (complement system)는 면역반응의 초기에 염증 활성화 및 증폭작용을 하는 체액성 주요인자이다. 보체의 활성화 과정에서 생성되는 활성화단백질(anaphylatoxins; C3a, C4a, C5a)과 복합단백질(membrane attack complex, MAC)은 다양한 염증 질환[류마치스성 관절염 (Sato, Y. et al, Ann. Rheum. Dis. 52, 795-800, 1993), 전신홍반성낭창 (Takematsu, H. et al, Clin. Exp. Rheumatol. 10, 433-438, 1992), 성인호흡기질환 증후군 (Langlois, P. F. et al, Heart and Lung. 18, 71-84, 1989), 알츠하이머성 치매 (McGeer, D. L. et al, 8, 80-83 1995)와 관련이 있으며, 장기이식 초급성 거부반응의 직접적인 원인이 되고 있다. (White, D. 14, 3-5, 1996)

ICAM-1은 내피세포 (endothelial cells) 표면에서 발현되는 세포접착물질군의 대표적인 단백질이다. 정상적인 경우 매우 낮은 수준으로 발현되어 있으나 TNF- $\alpha$ , 인테페론- $\gamma$ , 인터루킨-1 $\beta$  등 싸이토카인류의 염증매개물질에 의하여 자극을 받으면 발현 양이 급속히 증가되어 혈류 중의 이동하는 단백질이나 임파구 등 염증세포를 부착하고 염증세포가 염증발생 조직으로 이동하는데 중요한 역할을 한다. [Wegner C. D. et al, Science, 247(1941), 456-459, 1990; Dustin, M. L. et al, J. Immunol. 137(1) 245-254, 1986] 따라서, ICAM-1의 발현은 염증세포가 염증발생 부위로 이동

및 집적하는데 작용하여 염증반응의 증폭작용에 중요한 역할을 한다.

NO는 NO 합성효소 (nitric oxide synthase, 이하 NOS)에 의해 L-arginine이 산화된 후 L-citrulline과 함께 생성된다. NO는 혈관계에 작용하여 혈관확장, 혈소판 부착 및 응집, 신경전달, 소화기관 운동, 음경발기 등에 관여하는 매개물질이며, 염증세포 뿐만 아니라 비면역 세포에서도 생성되어 미생물 감염에 대한 방어작용을 한다. 한편, NO 생성에 관여하는 NOS 중 하나인 유도형-NOS (inducible-NOS, 이하 iNOS)는 칼슘이나 칼모듈린 (calmodulin)에 비의존성으로서 지방 다당질 (lipopolysaccharide, 이하 LPS), 싸이토카인류 (IFN- $\gamma$ , TNF 등)의 자극으로 발현되는데 (Dinerman, J. L. et al, *Circ. Res.* 73, 217-222, 1993), 이러한 자극에 의하여 cyclooxygenase-2 (이하 COX-2)도 함께 활성화되어 염증매개물질인 프로스타글란딘류 (prostaglandins, 이하 PGs)가 생성되기 때문에 iNOS 발현과 COX-2의 발현은 매우 밀접한 관련이 있으며, 생성된 NO는 COX-2 발현에 영향을 주기도 한다. (Robert C. et al, *J. Immunol.* 165, 1582-1587, 2000; Daniela S. et al, *Proc. Natl. Acad. Sci, USA*, 90, 7240-7244, 1993) 대식세포에서 NO의 생성은 선택적으로 iNOS의 발현에 의해서 유발되며, 그 결과 역시 다른 염증반응의 활성화를 유발하기 때문에 NO는 염증 질환의 중요한 인자라고 할 수 있다. (Heirholzer, C. et al, *J. Exp. Med.* 187, 917-928, 1998; Nussler A. K. et al, *J. Leukocyte Biol.* 54, 171-178, 1993. 한편, 동맥경화는 지질 대사와 관련된 유전적 요인과 식습관, 흡연, 운동부족 등 환경 요인에 의하여 동맥이 경화되는 질환으로서, 이로 인하여 심장질환, 뇌혈관 질환 등의 순환계 질환의 원인이 된다. 동맥경화의 초기 발생에 관한 가설은 "손상에 대한 반응 (response-to-injury hypothesis)"으로서, 유전적 변이, 과산화물, 고혈압, 당뇨, 혈장 호모시스테인 농도 증가, 미생물 감염 등의 원인에 의하여 혈관 내피 세포가 정상적인 항상성을 유지하지 못하는 기능부전 상태가 되는 것이다. 내피세포가 기능부전 상태로 되면 세포접착물질이 크게 발현되고 세포 투과성이 증가되어 혈중 면역세포, 혈소판, 지방질 등의 부착 및 조직으로의 투과성이 증가되며, 이들 면역세포들의 염증매개인자 및 성장인자 분비 등 염증반응 때문에 동맥경화성 병변이 발생 및 발달하게 된다는 것이다 (Russel R., *New England J. of Med.* 340(2), 115-126, 1999) 이때, 혈중 저밀도 지단백질 (low density lipoprotein, 이하 LDL)이 산화, 당결합, 집적화, 당단백 결합 등의 원인으로 변형-LDL (modified-LDL, MLDL)이 생성되고, 이들은 혈관 내피세포 및 평활근의 자극 및 손상을 유발한다. (Steinberg D., *J. Biol. Chem.* 272, 20963-20966, 1997; Griendling K.K. et al., *Circulation* 96, 3264-3265, 1997; Bavab M. et al, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 16, 831-42, 1996) 이로 인하여 내피세포의 혈관세포접착물질-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 발현되고, 염증세포의 염증매개인자 방출이 촉진되면 LDL은 내피세포 아래에 유입 및 축적이 되고, 축적된 LDL 및 산화된 MLDL은 다시 대식세포, T 임파구 등 면역세포의 유입 및 활성화를 유발하는 과정을 되풀이하여 병변의 염증반응을 촉진하게 된다. (Rajavashisth T.B. et al., *Nature*, 344, 254-257, 1990; Quinn M. T. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84, 2995-2998, 1987) 그 후, 병반은 괴사하게 되고, 평활근의 이동 및 분화, 섬유성 조직의 형성 등의 반복적인 과정을 통하여 병변 조직은 MLDL을 핵으로 한 복잡한 구조의 섬유질 병변으로 발달하게 되며 (Fuster V. et al. eds. *Artherosclerosis and coronary artery disease.* vol. 1, 539-555; 585-594; vol. 2, 492-510, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996), 발달된 병변 조직으로부터 혈전이 생성되고 동맥이 경화되어 혈류장애 등 순환기 질환이 나타나게 되는 것이다. (Russel R., *New England J. of Med.* 340(2), 115-126, 1999; Wong, M.-L. et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97(15), 8681-8686, 2000) 따라서, 동맥경화는 혈중 콜레스테롤 및 LDL 등 지방질의 함량이 높을 경우 발생하게 되지만, 단순한 지방질 축적에 의해서만 발생하는 것이 아니라 동맥 내피세포 아래로 지방질의 유입 및 축적되는 과정과 그

후 일어나는 병변의 발달 및 세포괴사에 이르는 일련의 과정이 내피세포, 대식세포 및 임파구 등이 관여하는 전형적인 염증 반응인 것이다.

배초향 (排草香, *Agastache rugosa* O. Kuntze)은 순형과(Labiatae)에 속하는 다년생 초본으로서 한국, 중국, 일본 등 동북아에 분포하고 있으며 우리나라에서는 주로 남부 지방에 야생하거나 일부 재배되고 있다. 한방에서는 지상부를 곽향(藿香)이라 하며 명의별록(名醫別錄)에는 “풍수 독증을 치료하고 나쁜 기(氣)를 제거하며 곽관, 속이 쓰리고 아픈 증상을 치료”하는 약재로 사용하고 있으며, 민간에서는 잎(방아잎)을 추어탕 등 각종 찌개의 풍미재료로 사용하고 그 꽃은 밀원(蜜源)으로 이용하고 있다.

배초향의 성분 연구로서는 정유성분 [J. Essent. Oil Res. 8(2), 135-138, 1996; *ibid* 4(6), 585-587, 1992; 한국식품과학회지 23(5), 582-586, 1991; J. Agric. Food Chem. 40(8), 1362-1366, 1992], 세스퀴테르펜류 [Yakugaku zasshi 92(7), 908-909, 1972], 디테르펜류 [대한민국 특허 제 9608662호; Chin. Pharm. Sci. 6(3), 115-118, 1997; 생약학회지 25(4), 319-327, 1994; *ibid* 18(2), 99-102, 1987], 트리테르펜류[Yaozue Xuebao 26(12), 906-910, 1991; 생약학회지 19(2), 97-98, 1988; *ibid* 18(1), 50-53, 1987], 플라보노이드[Yaozue Xuebao 26(12), 906-910, 1991; Chem. Pharm. Bull. 29(6), 1777-1779, 1981], 페닐프로파노이드 [Yakugaku Zasshi 106(12)1108-1111, 1986], 카로티노이드류 [생약학회지 30(4), 404-408, 1999]가 보고되었다. 배초향의 생리활성에 관한 연구로서는 추출물의 항균활성 [Phytother. Res. 14(3), 210-212, 2000; J. Food Sci. Nutr. 4(2), 97-102, 1999], 항바이러스 활성 [Arch. Pharm. Res. 22(5), 520-523, 1999; US patent 5776462], 모노아민옥시데이즈 저해활성 [약학회지 42(6), 634-638, 1998]이 보고되었고, 배초향 성분 중 정유성분의 항균활성 [Zhongguo Yaozue Zazhi 35(1), 9-11, 2000; Weishengwuxue Zazhi 18(4), 1-4, 16, 1998] 및 모기기피 활성[중국특허 제1044205호], 카로티노이드 성분의 항암활성 [생약학회지 30(4), 404-408, 1999], 디테르펜류의 항암활성 [J. Nat. Prod. 58(11) 1718-1821, 1995] 및 항바이러스활성 [Arch. Pharm. Res. 22(1), 75-77, 1999], 페닐프로파노이드류의 항바이러스 활성 [Arch. Pharm. Res. 22(5), 520-523, 1999], 항산화활성 [한국농화학회지 42(3), 262-266, 1999] 및 항보체 활성 [생약학회지 27(1), 20-25, 1996; 한국농화학회지 39(2), 147-152, 1996]이 보고된 바 있다. 그러나, 배초향의 항염증 활성과 항동맥경화 활성에 관한 연구는 국내외적으로 보고된 바가 없어, 본 연구를 통하여 배초향의 면역조절 및 이와 관련된 항동맥경화 활성을 제시하고자 하였다.

## 2. 면역조절물질과 항동맥경화 효과

배초향의 과도한 면역반응에 대한 조절 활성을 구명하기 위하여 추출물 및 이로부터 분리한 성분들을 대상으로 *in vitro* 및 *in vivo* 항염증 효과를 연구한 결과는 다음과 같다.

- 1) 배초향 추출물은 *in vitro* 생리활성탐색계에서 보체계의 활성화와 세포접착물질 (ICAM-1, VCAM-1)의 발현에 뛰어난 억제 활성을 나타내었다.
- 2) 배초향의 성분 중 항보체 활성을 나타낸 성분으로 불포화지방산류, phytosterol, triterpenoid, phenylpropanoid를 분리하였다.
- 3) 배초향 성분 중 ICAM-1 발현 저해 활성을 나타낸 성분으로 불포화지방산류, flavonoid를 분리하였다.
- 4) 배초향 성분 중 tilianin은 함량이 가장 높은 성분으로서, 세포접착물질 (ICAM-1, VCAM-1), NO 생성, iNOS 및 IL-6의 mRNA 발현 등 염증 반응과 관련이 있는 다양한 경로에서 강한 억제활성을 나타내었다.

- 5) 배초향 추출물은 carrageenan 유도 급성 염증 동물모델에서 뛰어난 항염 활성을 나타내었으며, 이는 배초향의 주요 성분들이 다양한 경로의 *in vitro* 항염 활성 탐색계에서 활성을 보인 결과와 잘 일치하였다.
- 6) 배초향 추출물과 주성분 tilianin은 고지혈증 동물모델에서 동맥경화성 병변을 현저하게 감소시켜 염증반응에 근거한 항동맥경화 활성을 최초로 제시하였다.
- 7) 본 연구의 결과로서 배초향의 기능성을 제고하였으며 배초향을 이용한 기능성 의약품과 건강 보조식품에 유용하게 사용될 수 있는 근거를 과학적으로 제시하였다는데 큰 의미가 있다.
- 8) 배초향을 다양한 기능성 식품으로 개발하기 위한 연구를 수행하였다.
  - ① 배초향 추출물을 이용한 기능성 혼합음료, 과립차, 탄산음료, 향신료의 개발 공정을 확립하였고,
  - ② 배초향 전초를 이용한 엽차 및 혼합차 개발공정을 확립하였으며,
  - ③ 배초향 잎을 이용한 후리가계의 용도별 제품 개발 공정을 완료하였다.