

人蔘의 Dammarane Glycoside

韓 秉 勳 · 禹 麟 根

서울대학교 生藥研究所

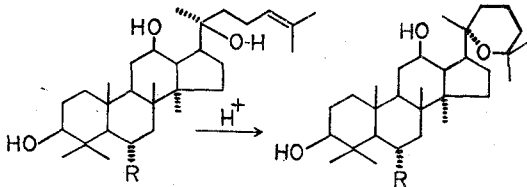
Dammarane Glycosides of *Panax ginseng*

Byung HOON HAN and Lin Keun WOO

Natural Products Research Institute, Seoul National University,
 Seoul, Korea

緒 論

Dammarane계 triterpene glycoside는 protopanaxadiol [I] 또는 protopanaxatriol [II]을 aglycone으로 갖는 glycoside를 말한다. 이들 성분은 人蔘에만 함유되어 있는 특異成分인것으로 알려지고 있으며 이들 glycoside成分이 나타내는 生理活性의 內容은 人蔘에 對하여 只 今까지 民間에서 경험하고 있는 效能과 本質의 同質의이라 하여 學界의 注目을 받고 있는 실정이다.



Protopanaxadiol [I]: R=H Panaxadiol [III]: R=H
 Protopanaxatriol [II]: R=OH Panaxatriol [IV]: R=OH

이 成分의 化學 및 生理活性에 관한 研究는 現在 著者들의 研究陣이 生理活性과 化學構造를 並行시켜 研究함으로써 相互관련시켜 論한바 있고¹⁾ 日本에서는 柴田을 中心으로 한 化學的 研究와 高木에 依한 古典藥理學的 研究 및 大浦 및 山本에 依한 生化學的 研究 및 有地等에 依한 입상의학적 研究가 눈에 띄고 이들의 研究內容은 代謝 Vol. 10, No. 5에 잘 요약되어 있다. 한편 Brekhmann등은 1957년에 “人蔘과 그 藥物學的 諸 問題라는 單行本²⁾을 通하여 人蔘 研究者들의 관심을 이 成分의 研究에 集中하게 하였고 최근에는 이 成分의 藥理에 對하여 adaptogen 活性³⁾說을 提唱하여 광범위한 호응을 얻고 있는 실정인에서 人蔘의 有效成分

에 對한 研究는 이제 dammarane系 triterpene glycoside의 化學, 生化學 및 藥理學的 研究로 초점을 잡아가고 있는 실정이다.

本欄을 通하여 著者들은 이들 研究陣에 依한 研究成 果를 간단히 요약하여 그 연구 方向과 現在의 動向을 解説하고 앞으로 問題點으로 대두되리라 생각되는 著者들 나름의 私見을 밝히고자 한다.

Dammarane系 Triterpene Glycoside成分의 研究 沿革

1856年 GARIRQUES⁴⁾가 Canada 산 人蔘, *Panax quinquefolium* L.에서 C₃₂H₅₀O₁₄로 보고한 非晶質物質을 얻어 panaquillon이라 命名하고 그 酸分解物 中에서 水에 不溶인 C₁₁H₁₉O₄로 보고한 物質을 分離하여 panacon이라 命名하였는데 文獻에 記述된 이들 物質의 物性을 검토해 보면 panaquillon은 各種 dammarane系 glycoside들과 약간의 oleanolic acid의 glycoside가 혼합되어 있었던것으로 생각되고 panacon은 SHIBATA⁵⁾에 依하여 그 構造가 완전히 밝혀진 바 있는 prosapogenin C₄₂H₇₂O₁₃과 類緣化合物인 것으로 생각된다. 이들 成分은 그 후 DAVYDOV⁶⁾에 依하여 Russia 產 人蔘, 藤谷⁷⁾에 依하여 韓國人蔘 및 日本人蔘에도 있음이 보고되었는데 그들은 이 物質이 溶血作用을 보이지 않는다 하여 配糖體가 아니라고 하였다.

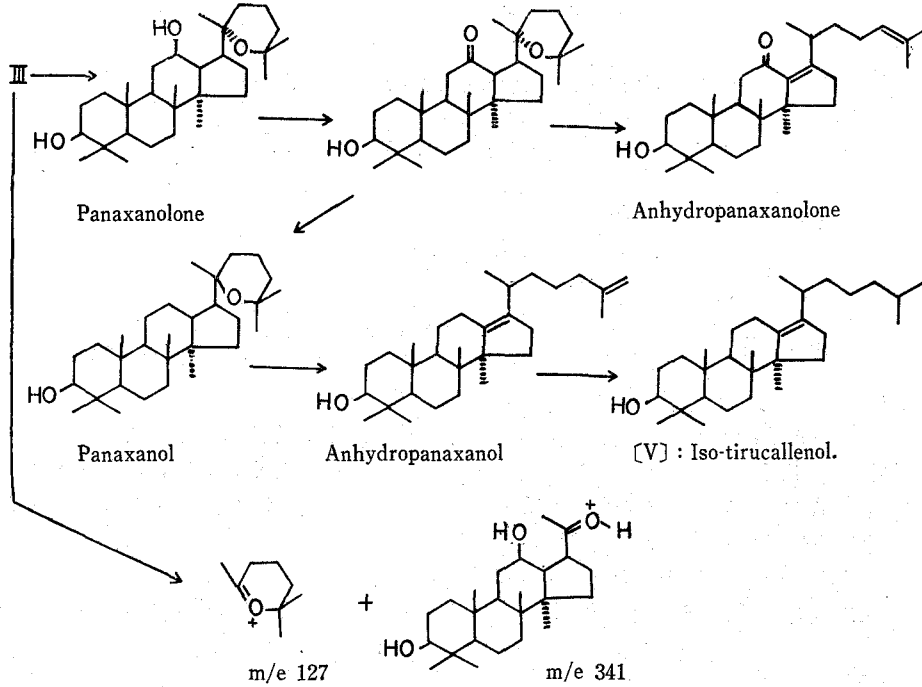
朝比奈⁸⁾는 C₂₈H₃₈O₁₀로 보고된 物質을 分離하여 panaquillon과는 달리 saponin이라고 밝히고 있는데 이는 protopanaxadiol系 glycoside의 混合物이었던 것으로 생각된다.

近藤⁹⁾은 mp 220°의 溶血性 saponin을 얻었고 加水分

解하여 mp 242.5° C₂₇H₄₈O₈로 보고된 物質을 分離하여 panax-sapogenol이라 命各하였는데 이 sapogenol은 panaxadiol과 같은 物質인 것으로 생각된다.

小竹¹⁰는 韓國人蔘에서 溶血性과 潮解性이 없는 saponin을 分離하여 panaxin이라 命各하였고 그 部分加水分解 產物로서 mp 242~8°의 物質을 結晶으로 分

離하여 α-panaxin이라 命各였고 또 panaxin에 濃염산을 作用시켜 mp 208~10°의 含鹽素 sapogenin, C₃₀H₅₈O₈Cl를 結晶으로 分離하였는데 後日 이 物質은 dammarane系 aglycone의 化學構造 研究에 重要하게 活用되었고 이때부터 비로소 人蔘의 saponin成分 또는 그 유도체들에 對한 組成式이 제대로 表示되기 始作한 것이다.

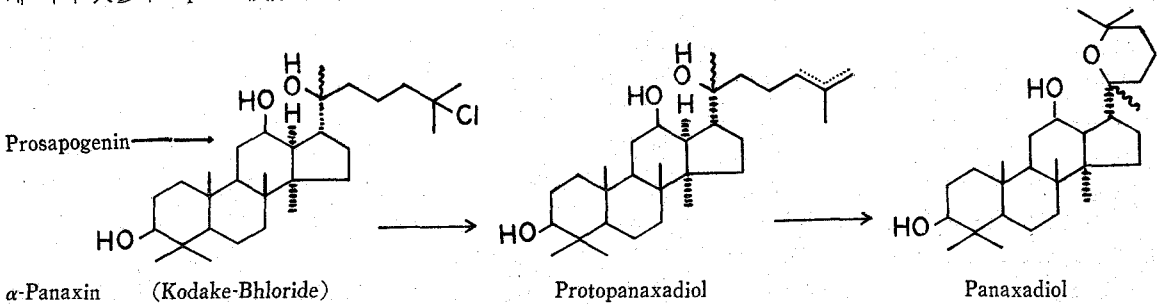


그후 人蔘의 saponin成分에 關한 研究는 一時 中止되 었다가 BREKHMANN²¹이 Zhen-shen(*panax ginseng*)이라 는 單行本을 通하여 그 때 까지의 人蔘에 對한 藥物學 的 研究를 總 整理하여 發表하고 또 Petkov¹¹도 既往 文獻을 整理하고 自己 見解를 總說의 으로 發表하였는 데 이들 總說을 通하여 認定할 수 있었던 點은 所謂 強壯效果, 疲勞防止效果, 作業能率 增進 등 中樞神經 에 對한 자극作用이 認定되게 되었고, 또한 이 作用은 主로 그 glycoside 成分에 依한 作用인 것으로 믿어지 게 되어 人蔘의 saponin 成分에 對한 植物化學的 研究

가 다시금 촉발되었다.

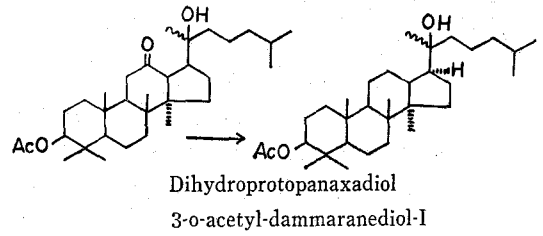
S. Shibata-派¹²는 panaxadiol(III)의 構造를 밝히기 위하여 다음과 같이 構造가 이미 確定된 바 있는 iso-tirucallenol[V]을 誘導하고 [III]의 mass에서 m/e127의 base peak와 m/e 341이 重要한 정보가 되어 [III]의 構造를 決定한 바 있다.

SHIBATA는 panaxadiol이 glycoside의 加水分解 동안에 生成된 artifact라는 事實을 밝히고 그 genuine aglycone으로 생각된 protopanaxadiol의 全構造를 밝혔 다.



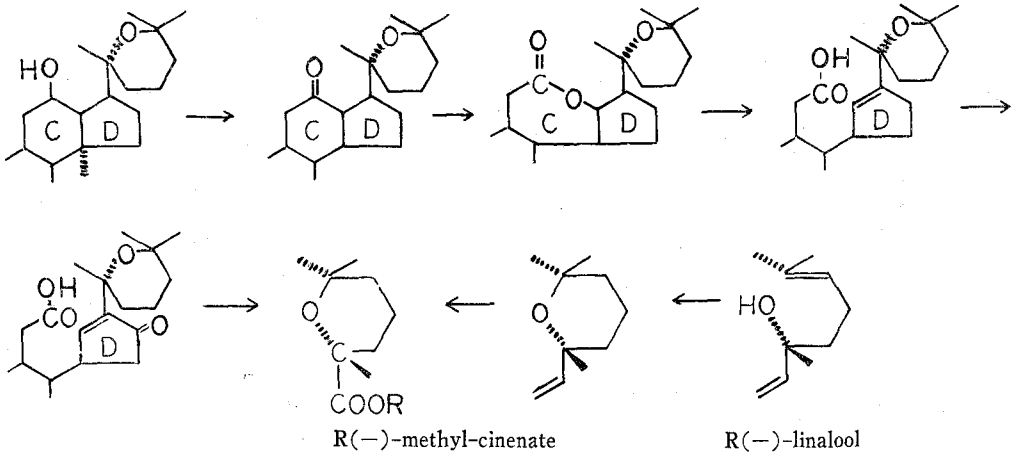
우선, KODAKE의 α -panaxin (SHIBATA의 prosapogenin에 該當)에서 Kodake-chloride를 만들고 脫鹽素하여 만든 protopanaxadiol이 酸處理에 의하여 panaxadiol로 轉換되는 것을 實證하였다.¹³⁾

Panaxadiol과 protopanaxadiol의 C₁₃ 및 C₁₇-configuration에 對하여 처음에는 이들 物質의 12 β -水酸基가 C₂₀-水酸基에 쉽게 水素結合하는 것을 理由로 하여 C₁₃- α -H(C/D-cis), C₁₇- β -H構造를 發表하였으나¹³⁾ 다음 圖示한바와같이 protopanaxadiol에서 3-o-acetyl-dammaranediol-I을 유도 함으로써 C₁₃- β -H(C/D-trans), C₁₇- α -H構造로 訂正¹⁴⁾ 發表하였고, panaxadiol의 C₂₀-configuration에



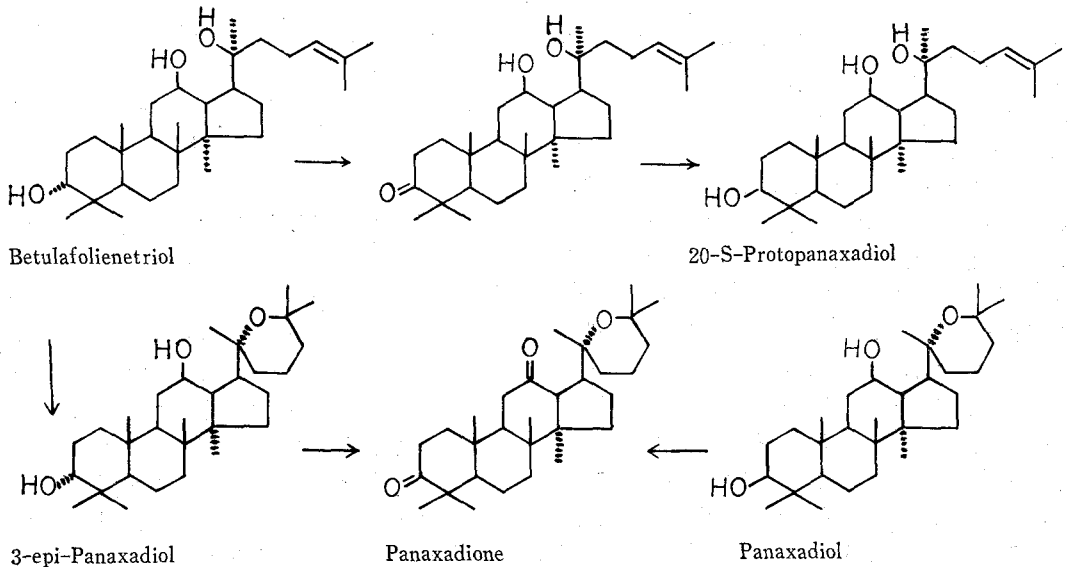
panaxadiol과 絕對構造 既知인 R(-)-linalool에서 各各同一한 R(-)-methyl-cinamate를 誘導함으로써¹⁵⁾ C₂₀-R-configuration을 確定하였다.

그러나 더 나아가서 C₁₂- β -水酸基를 갖는 dammarane



系 triterpene의 C₂₀-水酸基는 酸處理에 의하여 쉽게 epimerization이 일어나는 것을 發見하고¹⁶⁾ 人蔘의 dammarane系 glycoside에서 그 aglycone을 얻는 方法으로서 酸分解를 避하여 periodate-alkali法으로 얻은

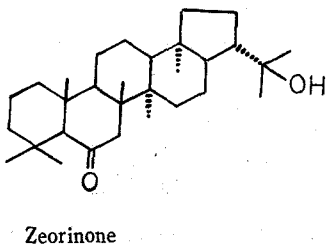
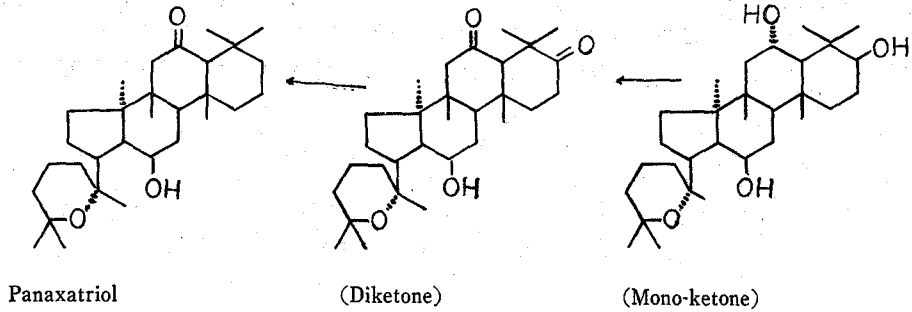
aglycone은 20R型이 아니고 20S型임을 發見하여 人蔘中에 含有된 dammarane glycoside의 genuine aglycone은 protopanaxadiol이 아니고 20-epi-protopanaxadiol인 것으로 訂正¹⁷⁾ 發表함으로써 完結하였다.



著者¹⁸⁾들은 뒤늦게나마 이 문제에着手하여 FISHER¹⁹⁾ 등이 “자작나무”에서分離하여 그全構造를 確定한 바 있는 betulafolienetriol을 出發物로 하여 20-epi-protopanaxadiol 과 3, 12-panaxadione을 合成함으로써 SHIBATA가 最終적으로 確定한 panaxadiol 및 20-epi-protopanaxadiol의 構造가 正當하다는 것을 認定할 수 있었다.

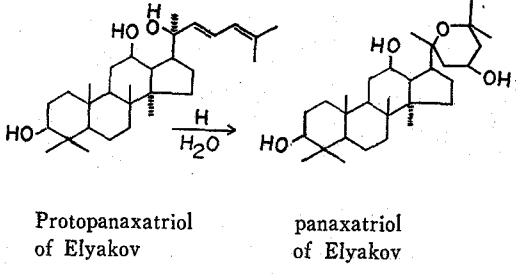
Genuine aglycone의 構造가 確定되기까지 SHIBATA

는 여러 차례 自己의 前報를 訂正 發表하였고 20R-form인 Protopanaxadiol을 一時 genuine aglycone으로 誤認하였던 點으로 眞正한 genuine aglycone에 對해서는 오히려 20-epi-protopanaxadiol이라는 非天然이라는 뜻을 가진 名稱을 갖게 되었다. 그러나 20-epi-protopanaxadiol이라는 名稱을 使用하면 混亂을 일으킬 염려도 있음으로 20-S-protopanaxadiol이라 부르는 것이 無難할 것으로 생각된다.



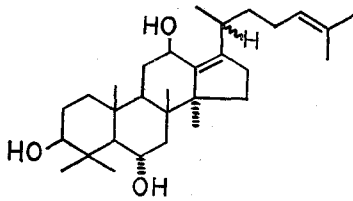
人蔘의 saponin 加水分解產物로서 얻을 수 있는 또 하나의 dammarane系 aglycone인 panaxatriol은 panaxadiol에 비해 1個의 水酸基를 더 많이 가지고 있는데 이 第三의 水酸基의 位置에 對하여 SHIBATA와 ELYAKOV는 各各 다른 構造를 報告하여 第 XI回 太平洋 科學會議 때는 크게 論難이 되었다. 卽 SHIBATA²⁰⁾는 panaxatriol에서 誘導한 mono-ketone體의 NMR 및 ORD所見 및 Wolf-Kishner reduction에 對한 抵抗性 등의 性質이 zeorinone의 性質과 對比될 수 있는 點에 依하여 C₆-α-OH로서 確定을 한 反面에 ELYAKOV²¹⁾는 protopanaxatriol의 構造로서 protopanaxadiol에 比하여 側鎖部分에 共軛 不飽和 結合을 가진 構造를 提案하였고 이 物質의 Glycoside를 酸 分解하는 동안에 側鎖部分의 閉環과 同時에 不飽和 結合에 水和가 일어나서 panaxatriol中에 있는 第3의 水酸基가 생기는데 그 位置는 C₂₃이라 하였다. 卽刻 SHIBATA group의 反論이 提起되었는데²²⁾ ELYAKOV²³⁾는 panaxadiol과 panaxatriol의 mass에서 같이 側鎖部分에서 生成된 m/e 127이 base peak로 나타

는 것을 관찰하여 ELYAKOV는 自己가 提案한 C₂₃-OH說을 取消하고 SHIBATA가 主張하는 C₆-OH說에 同意하였다.



그후 ELYAKOV²⁴⁾는 다시 Protopanaxatriol이 acid catalyzed epimerization을 일으키는 현상에 着目하여 genuine aglycone인 protopanaxatriol의 構造로서 [VI]과 같은 構造를 提案하였다. 그러나 亦是 SHIBATA 등에 依하여 C₂₀位에 水酸基가 없는 [VI]과 같은 構造式일 경우에 그 NMR에서 C₂₀-CH₃의 methyl signal은 doublet가 예상되는데도 不拘하고 實際로는 singlet로 나온다는 事實이 指摘되어 ELYAKOV는 또 SHIBATA의 構

조에 同意하였다.²⁵⁾ ELYAKOV의 論文에서 錯誤를 일으킬 수 있었던 根本적인 原因은 첫째 panaxoside A가 不純하여 conjugated double bond로 因한 UV吸收가 觀測되었고, 不正確한 acetyl-value測定 및 元素分析值의 소홀한 取扱에서 然由되었는 것으로 解析되어 크게 警覺心을 일으킨다. 著者들도 panax saponin A를 精製하는 과정에서 不純한 panax saponin A 標品 (TLC: single spot)에서 典型的인 homo-annular conjugated double bond에 該當되는 UV吸收 (λ_{max} :253,267, 및 283m μ)가 觀察되었는에 結晶으로 分離된 다음에는 이 吸收가 消失된 經驗²⁶⁾을 갖고 있다.



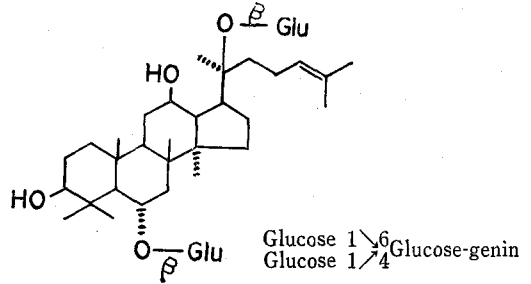
Protopanaxatriol [VI] of Elyakov

이로써 aglycone에 對한 構造化學은 一段落되고 다시 이들의 경쟁은 glycoside水準의 化學에서 再開되었다.

같은 時期에 WAGNER²⁷⁾와 LIN²⁸⁾이 各各 報告한 바 있는 panaxol과 ginsenin²⁸⁾은 panaxadiol과 同一物인 것으로 밝혀졌다. SHIBATA,는 人蔘 中の glycoside fraction을 二次元 展開에 依하여 各各 그 R_f의 小大順으로 ginsenoside R_x(x=0 a, b₁, b₂, c, d, e, f, g₁,g₂,g₃h₁,h₂)¹³⁾ 등으로 命名하고 우선 그 중 ginsenoside Rg₁을 結晶으로 分離하여 그 化學構造를 밝혀 6,20-o- β -di-glucopyranosyl-20 S-protopanaxatriol 이라 報告하였는에²²⁾

ELYAKOV,²⁹⁾는 同一 物質을 分離하여 panaxoside A라 命名하고 그 構造로서 分枝된 tri-saccharide unit를 가진 protopanaxatriol-triglucoside라 報告한 바 있는데 이는 SHIBATA의 構造와 너무나 거리가 멀다.

SHIBATA는 그의 論文을 通하여 panaxoside A의 構造를 強力히 反迫하고 있는데 最近의 私信에 依하면 亦是 ELYAKOV는 Shibata의 主張에 承服하였다고 한다. Glycoside의 構造決定에서 主로 使用되는 方法은 Hakomori-procedure³⁰⁾에 依하여 permethylation을 하고 이를 加水分解 또는 methanolysis하여 얻어지는 methyl-sugar를 GLC로 分析하여 糖鎖의 構造를 決定하고 methyl化 aglycone을 酸化하여 얻어지는 ketone體에 對한 ketone基 位置를 調査하면 glycoside의 構造가 決定될 수 있다.



Ginsenoside Rg₁.

Panaxoside A

SHIBATA³¹⁾는 이 方法에 依하여 人蔘에 含有된 dammarane glycoside의 大部分에 對한 構造를 決定하였고 그 結果를 要約하면 Table-I과 같다.

著者들은 이들과는 別途로 人蔘의 extract가 血清蛋白의 熱變性を 抑制하는 活性에 注目하여 그 有效成分의

Table I. Configurations of dammarane triterpene glycosides of *Panax ginseng*.

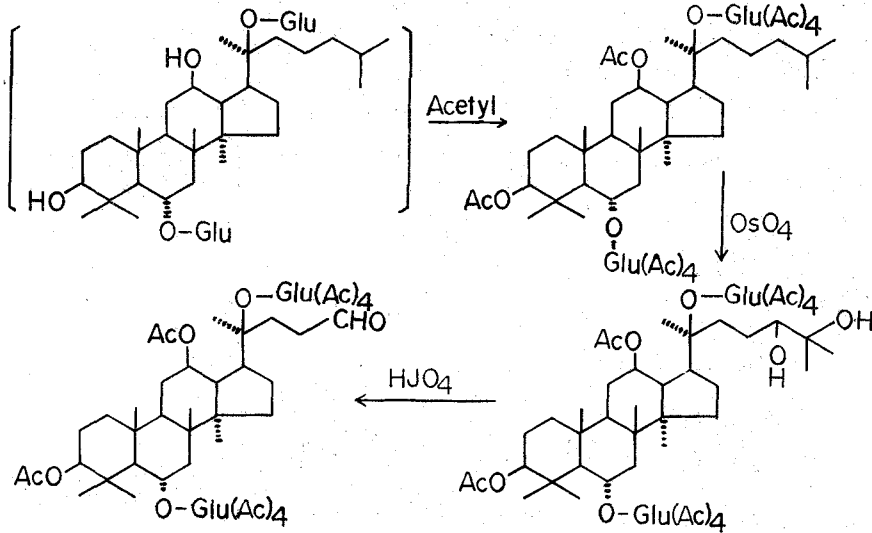
Ginsenoside R _x	Aglycone	C ₃ -Sugars	C ₆ -Sugars	C ₂₀ -Sugars
Ro	Oleanolic acid	β -Glucose-1 \rightarrow 2-Glucose	※ Glu.- β	
Rb ₁	Protopanaxadiol	"		Glu- β -1 \rightarrow 3-Glu- β -
Rb ₂	"	"		Ara ₅ - β -1 \rightarrow 6-Glu- β -
Rc	"	"		Ara _x -1 \rightarrow 6-Glu- β -
Rd	"	"		Glu- β -
Re	Protopanaxatriol		Rham- β -1,2-Glu- β	Glu- β -
Rf	"		Glu- β -1 \rightarrow 2-Glu- β	
Rg ₁	"		Glu- β	Glu- β -
Rg ₂	"		Rham- β -1 \rightarrow 2-Glu- β -	

※는 C₂₈의 carboxyl基에 결합

分離를 試圖하였고 單離된 結晶性 物質은 dammarane 系의 saponin인 것으로 밝혀져 잠정적으로 panax saponin A, C 등으로 命名하고 各各 그 部分構造⁸²⁾를 밝히기에 이르렀던 바 panax saponin A는 protopanaxatriol-diglucoside로서 1個의 glucose殘基는 C₍₂₀₎位 水酸基에 結合되어 있으나 다른 1個의 glucose殘基의 結合位置에 對해서는 未解決의 狀態였던바 SHIBATA와

sample交換을 통하여 panax saponin A는 ginsenoside Rg₁과 同一物임이 밝혀졌다. panax saponin C도 ginsenoside Re와 同一物임이 밝혀졌는데 현재 panax saponin C의 構造와 ginsenoside Re의 構造에 對한 意見은 被此間에 多少 差가 있어서^{81,83)} 現在 精密하게 檢討를 하고 있다.

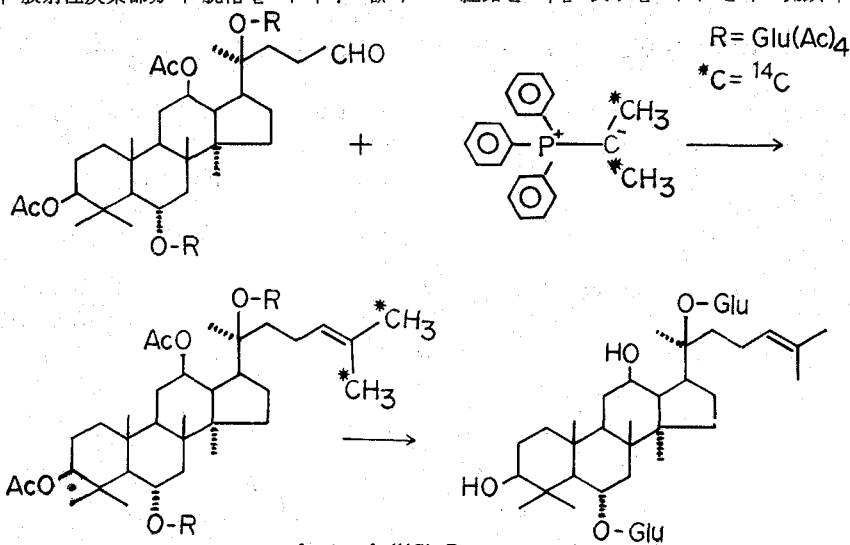
著者들中의 禹⁸⁴⁾는 또 이들 glycoside類의 生體內代



Preparation of Panax saponin-trisnoraldehyde

謝를 研究할 目的으로 panax saponin A (ginsenoside Rg₁)의 terminal iso-propylidene基 部分에 C¹⁴를 導入하는 有機合成法을 만들었는데 이는 生體內에서 그 代謝分解에 依하여 放射性炭素部分이 脫落될 우려가 없지

않지만 이 成分의 生體內 代謝를 追蹟하는데 있어서 追蹟子로서의 有用性은 갖고 있는것이며 이와 같은 研究는 著者들이 처음으로 試圖한 것이며 C¹⁴를 導入하는 經路는 다음 表示된 바와 같이 側鎖의 一部分을 OsO₄



Synthesis of (¹⁴C) Panax saponin

및 HIO₄ oxidation에 의하여 切斷하는 反應과 C¹⁴-carrier molecule을 Wittig反應에 의하여 連結하는 部分으로 되어 있다.

其 外에 著者들은 dammarane aglycone들을 preparative-TLC에 의하여 定量的으로 分離한 다음 Vanillin-H₂SO₄法으로 發色하여 540m μ 의 吸光度에 의하여 dammarane glycoside의 含量을 特異하게 分析할 수 있는 方法을 樹立하였고³⁶⁾ 人蔘製品の 品質管理를 dammarane glycoside의 含量 分析을 通하여 行할 수 있게 하였다.

Dammarane Glycoside의 構造와 몇가지 問題點

Table-I에 表示된 것은 SHIBATA의 groupe가 研究한 바 있는 人蔘中の dammarane系 triterpene glycoside類의 化學構造에 對한 것이다. 아직 밝혀지지 않고 남아 있다고 볼 수 있는 것은 ginsenoside Ra, Rh₁ 및 Rh₂이며 이들 成分은 比較的 微量成分이다. 現在까지 밝혀진 構造를 通하여 볼 때 다음과 같은 점을 지적할 수 있다.

1) Ginsenoside Ro는 竹節人蔘에서 먼저 分離된바 있는 Chikusetsusaponin V³⁶⁾와 同一物로서 oleanolic acid를 含有하는 glycoside이며 人蔘에 特異한 成分은 아니다.

2) Ginsenoside Rb₁, Rb₂, Rc, 및 Rd는 20S-protopanaxadiol을 그 aglycone으로서 含有하고 있고, ginsenoside Re, Rf, Rg₁, Rg₂는 20S-protopanaxatriol을 그 aglycone으로 含有하고 있는데 우연히도 20S-protopanaxadiol을 含有하는 glycoside는 後者에 比하여 그 Rf가 작게 되어 있어서 column chromatography를 하면 쉽게 두 계열의 glycoside가 群分割이 되게 되어 있다. 이 사실은 여러 研究室에서 重大하게 活用되고 있는데 이 方法으로 protopanaxadiol系 glycoside分割과 protopanaxatriol系 glycoside分割으로 나누어진 檢體들은 化學構造와 生物活性과의 關係를 論하는 研究目的의 檢體로 흔히 活用되고 있는 實情이다. 그러나 著者로서 注意를 喚起시키고 싶은 點은 이 方法으로 分割한 無晶型 檢體中에는 dammarane系 glycoside群 以外的 成分 例컨대 β -sitosterol-glycoside 또는 oleanolic acid-glycoside 등이 混入되어 있어서 眞正하게 dammarane系 triterpene glycoside들의 構造-活性 相關성이 檢討된 것은 아니라는 점을 強調하고 싶다. 例컨대 難波³⁷⁾ 등은 이 方法으로 人蔘中の dammarane系 triterpene glycoside들을 分割하여 protopanaxatriol系 glycoside分割과 protopanaxadiol系 glycoside分割의 溶血作用을 檢討한 바 있는데 그

들은 protopanaxadiol系 glycoside들은 溶血抑制活性을 가졌고 또 protopanaxatriol系 glycoside들은 強力한 溶血作用을 나타내는 것으로 報告한 바 있다.

그러나 著者 등이 結晶으로 分離한 panax saponin A는 protopanaxatriol系 glycoside이면서도 전혀 溶血作用이 없는 것으로 보아서 難波 등이 일은 protopanaxatriol系 glycoside分割 中에는 다른 系列의 溶血性 glycoside가 混入되어 있는 것이 아닌가 하는 의심을 갖게 한다.

3) protopanaxadiol系 glycoside와 protopanaxatriol系 glycoside들은 相互 間에 aglycone-level에서 構造 類似體이고 또 protopanaxadiol系에 속하는 ginsenoside Rb₁, Rb₂, Rc, 및 Rd는 相互 間에 glycoside水準의 構造 類似體라 생각할 수 있다. protopanaxatriol系에 속하는 Re, Rf, Rg₁, 및 Rg₂도 相互 間에 glycoside level의 構造 類似體이다. 따라서 이들 glycoside들의 生物活性은 藥理學의 水準 또는 生化學의 水準에서 상호간에 相似하거나 또는 相互 拮抗하리라는 것을 예측할 수 있다. 生物活性에 對하여 이들 glycoside들의 構造 類似體의 性格의 發顯은 aglycone水準에서 이리날 것인지 또는 glycoside水準에서 이리날 것인지는 이 앞으로 밝혀져야 될 重大한 問題點인 것으로 생각된다.

4) protopanaxadiol과 protopanaxatriol의 C₂₀水酸基에 有機化學的 方法으로 어떤 置換基를 도입하는 것은 가장 立體障害가 적다고 볼 수 있는 소위 methylation이나 acetylation 같은 것도 成功된 例가 없는데 人蔘에서 分離된 각종 dammarane系 glycoside들은 그 C₂₀水酸基에 大部分의 경우에 glycoside結合이 되어 있다. 反面에 이들 aglycone의 C₁₂水酸基에는 有機化學的으로 어떤 置換基를 導入하는 것은 매우 용이한데 人蔘에서 分離된 어떤 glycoside도 C₁₂水酸基에 glycoside結合이 되어 있는 例는 찾아볼 수 없다. 이는 植物 體內에서의 生合成과 試驗管 內에서의 有機合成에 있어서 그 能力의 差가 반영된 좋은 例라 볼 수 있겠다. 한편 C₂₀位 水酸基의 光學構造에 對하여 綜合 考察하면 매우 흥미 있다. 즉 人蔘中の genuine aglycone의 C₂₀位 光學構造는 모두 20S型인데 이 構造는 大端히 不安定하여 흔적량의 酸에 依해서 epimerization이 이리나서 즉시 20R型과 平衡混合物이 되고 平衡點에서는 20S型보다 20R型이 大端히 우세하다.¹⁷⁾ 그런데 人蔘中の dammarane glycoside의 大部分은 더 不安定한 20S型 構造를 取하고 있고 이 20S水酸基에 立體障害를 크게 逆行하여 糖을 結合시킴으로써 20S構造를 安定化시킨 것과 같은 點은 (Table I) 單純한 우연으로 처리하는 것 보다는 植物 生理學上的 어떤 要求에 依하여 마련된 특수한 生合成

경로의 탓으로 생각하고 싶다.

化學構造와 生理活性과의 관계

人蔘 및 그 dammarane glycoside成分이 나타내는 生物活性은 adaptogen活性³⁾, 抗炎症作用^{11,32)} 中樞神經系에 對한 作用³⁸⁾, 抗疲勞作用³⁸⁾, 造精促進作用³⁹⁾, 抗糖尿作用⁴⁰⁾, 蛋白質 및 核酸 生合成 促進效果^{41),42)}, 抗貧血效果⁴³⁻⁴⁶⁾^{44),45),46)}, 抗癌效果^{47,48)}, 等 헤아릴 수 없을 만큼 많은 報告가 있으나 著者들이 行한 일을 中心으로 이와 關連된 다른 研究陣의 研究成果들을 著者들 나름대로 느끼고 있는 化學構造와의 關係를 論하고저

한다.

著者들은 血清 albumine의 熱變性抑制活性을 指標로 하여 anti-inflammatory activity를 갖는 有效成分의 精製를 試圖하였고 그 結果 panax saponin A라 命名한 有效成分을 結晶으로 單離한 바 있다.⁸²⁾ 이 成分의 anti-inflammatory activity를 carrageenin edema 法으로 評價한 結果 表에 나타난 바와 같이 一般의인 anti-inflammatory agent와는 달리 遲効性이고 또 다른 實驗에서는 비록 그 作用이 強하지는 아니하지만 持續性³²⁾도 認定할 수 있었다.

Table II. Time interval effect of PS-A on edema suppression.

Group No.	Doses mg/kg	Time a) Interval min.	Animals Weight(gm.)	Edema at the time after carrageenin administration					
				1	2	3	4	5(hrs.)	
Control	CMC solution.		133	e	2.58	4.67	6.15	5.33	5.15
			s.e.±12	r	—	—	—	—	—
				S.E.	0.555	1.03	0.600	0.795	0.633
I	100	0	137	e	1.7	5.1	5.43	4.45	4.0
			s.e.±8.8	r	34.3	—	11	16.5	22.5
				S.E.	0.26	1.09	1.17	1.05	0.9
II	100	60	124	e	2.11	3.47	4.23	4.45	4.28
			s.e.±10.8	r	18.1	25.7	31.3	16.5	16.8
				S.E.	0.83	0.545	0.90	1.06	0.835
III	100	120	129	e	1.45	3.35	3.05	3.95	3.67
			s.e.±10.2	r	43.7	28.3	50.5*	26.0	28.7
				S.E.	0.51	0.76	0.76	0.92	0.575
IV	100	240	136	e	2.41	3.50	3.43	2.66	3.93
			s.e.±9.85	r	6.6	25.1	44.5*	50.1*	23.7
				S.E.	0.64	0.286	0.71	0.59	0.62
V	200	30	127	e	1.37	2.55	2.58	3.23	2.53
			s.e.±8.75	r	47.0	45.3	58.0*	39.5*	50.7*
				S.E.	0.328	0.59	0.525	0.38	0.515

Abbreviation: CMC; carboxymethyl cellulose, e; Edema volume×10, r; Percent of edema reduction, S.E.;

Standard error of edema volume, s.e.; Standard error of body weight of animals.

* Edema suppression is highly significant statistically. (P<0.01)

a) The length of time intervals between the medication of PS-A and carrageenin edema induction.

人蔘의 anti-inflammatory activity에 對해서는 著者들만이⁸²⁾ 主張하고 있는 것이 아니라 Петков⁴⁹⁾도 主張하고 있는데 그들은 eosinophile count, ascorbic acid content, urinary corticoid 排泄量 및 副腎皮質의 增殖等에 對한 parameter를 人蔘 投與群과 control群을 比較하고 또 이들을 다시 正常 環境 下와 heat stress下에서 比較함으로써 人蔘은 副腎皮質의 efficiency를 增大시켜 anti-inflammatory activity를 나타낸다고 하였다.

비록 그 有效成分을 分離하지는 않고 있지만 著者들이 主張하고 있는 遲効性 및 持續性 있는 anti-inflammatory activity를 間接적으로 뒷받침하는 것으로 생각되어 注目하고 있다. 著者들은 다시 panax saponin A가 나타내는 anti-inflammatory activity의 遲効性 및 持續性에 관심을 갖고 이는 이 成分이 直接 inflammation機構에 關여하지 않고 生體의 生化學的 狀態를 변화시켜 얻어지는 波及效果에 依하여 遲効性 또는 持續性 있는 anti-

inflammatory activity가 일어날 것이라 豫測하고 生體의 生化學的 狀態 變化와 直結될 수 있는 蛋白質 生合成系에 對한 影響을 조사하였다.⁴²⁾ 그 結果 表에 나타난바와 같이 panax saponin A를 1~2mg 投與한 mouse

에서 C¹⁴-leucine의 incorporation을 현저하게 增大시켰고 이 効果는 graph에 나타난바와 같은 經時的인 data가 얻어졌고 anti-inflammatory activity에 對한 經時的인 data³²⁾에서 볼 수 있었던 것처럼 遲効性 및 지속성이

Table III. Effect of Panax-Saponin A on the incorporation of ¹⁴C-leucine into liver and serum protein

Exp. No.	Materials	Dose (mg)	No. of mouse	Radio-activity (cpm/mg protein)	
				Serum (%)	Liver (%)
1	Control (saline)	—	3	642(100)	—
	PSA (triol)	1	3	828(129)	—
	Prostisol (diol)	1	3	942(147)	—
2	Control	—	3	629(100)	581(100)
	PSA	1	3	1313(208)	924(159)
	PSA	2	3	1515(241)	1043(179)
3	Control(saline)	—	3	1058(100)	830(100)
	PSA	1	3	1317(124)	1028(124)
4	Control(saline)	—	3	—	529(100)
	PSA	2	3	—	702(133)

Medication: Intraperitoneal inj.

C¹⁴-leucine: 1μ ci/mouse (wt.: ca. 20 gm) 2hrs. before decapitation.

Saponins: 0.5—1.0% saline sol. 6 hrs before decapitation.

Three mouse livers were pooled for each experimental or control group.

있는 경향을 볼 수 있다. 이와같은 사실은 人蔘成分(panax saponin)의 抗炎症效果가 直接的인 作用이 아니고 蛋白質生合成系에 對한 促進效果를 經由한 間接的인 波及效果임을 뜻하고 있다. 人蔘成分의 蛋白質生合成 促進效果에 對해서는 OURA가 더 먼저 指摘하고 있는데 그들은 人蔘의 强壯效果는 核酸 및 蛋白質生合成系에 對한 促進效果를 通해서 發生될 수 있을 것이라는 假定 밑에서 Rat의 肝에서 H³-orotic acid를 incorporation 하는 能力을 人蔘成分이 促進하는 것을 確認하고^{51,51)} 나아가서 C¹⁴-leucine의 incorporation도 促進함을 確認하여^{52,53)} 그 有効成分의 分離에 着手하여 比較的 比活性이 큰 分劃을 얻어 protein synthesis stimulating factor로서 alcohol性 成分이라는 뜻에서 prostisol이라 命名하였다.⁵³⁾ Prostisol은 그 후의 연구에 의하여 dammarane系 glycoside의 混合物로서 이를 加水分解하면 panaxadiol, panaxatriol 및 oleanolic acid가 分離되는데 panaxadiol이 主成分이라 한다.⁴¹⁾ Prostisol의 蛋白質生合成 促進效果는 肝에서 DNA-dependent RNA

polymerase의 活性을 增加시키⁵²⁾는 所謂 transcriptional level의 作用인 것으로 밝혀지고 있는데 이는 이 polymerase의 量的 增加인지 또는 DNA와 polymerase의 結合性的 增加인가에 對해서는 分明히 밝혀지 못하고 있다.⁵²⁾ OURA의 研究에서 注目할 點은 1)肝에서 DNA合成에 對한 促進效果는 나타나지 않는다는 點⁵¹⁾과, 2) 肝 slice에 直接 prostisol을 添加한 것은 아무런 作用이 나타나지 않는다는 點⁴¹⁾과, 3) 이 成分에 依한 血清蛋白質의 合成 促進效果는 血清蛋白質 各分劃 全般에 걸쳐서 均一하게 나타나고 있다⁵³⁾는 事實과, 4) 血清蛋白質의 生合成促進效果에 對한 經時的인 data에서 그 最大活性은 prostisol 投與後 8~12시간⁵³⁾ 後에 나타난다는 事實을 들 수 있다.

OURA는 主로 protopanaxadiol系 saponin의 生理活性을 研究하고 있고 著者들은 主로 protopanaxatriol系 saponin의 生理活性을 研究하고 있으므로 이 두 研究陣의 研究는 相補的이라 할 수 있다. 따라서 이들 두 研究陣의 data를 比較하여 보면 大端히 興味있는 問題點이 論議될 수

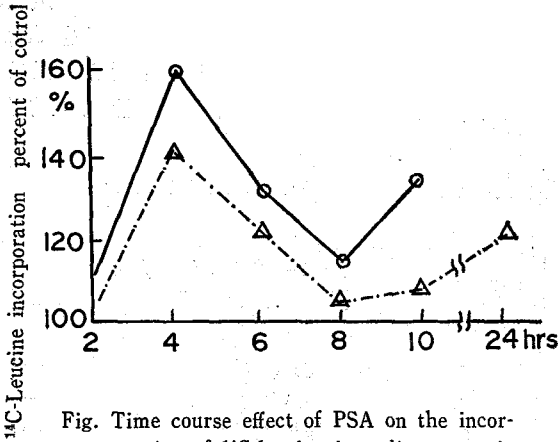


Fig. Time course effect of PSA on the incorporation of ¹⁴C-leucine into liver protein.

PSA (1 or 2mg/mouse) was administered intraperitoneally to mice at each designated time prior to killing and ¹⁴C-leucine (1 μ Ci/mouse) was injected intraperitoneally 2 hrs prior to killing the animals by decapitation. The specific radioactivity (cpm/mg protein) of liver protein was assayed as described in methods. The control value was 529 cpm/mg protein. Three mouse livers were pooled for each experimental or control group.

—○— : 2mg, —△— : 1mg.

있다. 첫째로 panaxadiol系 saponin과 panaxatriol系 saponin의 작용은 中樞神經系에 對한 鎮靜 또는 흥분작용을 비롯하여 각종 藥理學的 parameter에 對하여 그 構造類似體의 性格이 반영되어 相反되는 效果가 報告되고 있는데 反하여 OURA의 prostisol(panaxadiol系 saponin의 混合物)과 著者들의 panax saponin A들은 panaxatriol系 saponin인데 이는 다같이 蛋白質 生合成系를 促進하고 있음으로 前例에 依한 豫測과는 다른 結果이다. 이는 大端히 興味있는 問題點으로서 panaxadiol系 saponin과 panaxatriol系 saponin이 混合되어 있는 人蔘 또는 그 抽出物을 服用하는 경우 이들 두 系列의 glycoside에 相反되게 分擔된 藥리활성들은 相殺되어 없어지는 反面에 蛋白質生合成系에 미치는 促進效果만큼은 相殺되지 않고 相加的으로 作用될 것이 豫측되어 人蔘을 服用하는 者에게는 바로 이 蛋白質生合成 促進效果를 通하여 波及되는 여러가지 效果들이 得을 주고 있는 것으로 생각할 수 있다. 이와같은 見解에 對하여는 著者 中의 韓³¹⁾이 이미 披瀝한 바 있다. 또 하나의 論議點은 蛋白合成 促進效果에 對한 經時的 data에 있다. Panaxatriol-diglycoside인 panax saponin A에 對한 著者의 實驗에서는 投與 後 4時間만에 最大活性이 나타나고 있는데⁴²⁾ pana-

xadiol系 glycoside(ginsenoside Rb, Rc)인 prostisol에 對한 OURA의 data에서는 이 成分 投與 後 8~12時間에 最大活性을 나타내고 있다. 이와같이 經時的인 data가 서로 一致하지 않는 것은 生物 實驗에서 의례히 일어날 수 있는 普遍的인 것으로 取扱하지 않고 檢體의 內容과 관련된 것이라고 한다면 우선 panax saponin A는 그 分子量이 800이고 prostisol은 그 分子量이 1140 程度의 物質들이 混合되어 있는 것으로서 panax saponin A가 prostisol에 比하여 그 分子量이 작다는 事實이 그 作用 發顯時間이 좀 더 빠르다는 事實과 一致되어 어찌면 이들 成分이 receptor에 到達되는 時間과 관련된 結果라고 生覺될 수도 있다. 그렇게 되면 dammarane系 glycoside에 對한 receptor는 細胞膜보다는 좀 더 内部에 있는 sub-cellular organelle에 存在한다고 생각할 수 있다. 作用發顯 時間과 分子量과의 關係를 連關시키는 또 하나의 傍證으로서 著者들이 分離한 panax saponin C는 panaxatriol triglycoside로서 panax saponin A보다는 分子量이 더 큰데 亦是 그 anti-inflammatory activity의 作用發顯이 約 2時間 늦게 나타났었다³²⁾ OURA는 prostisol이 DNA-dependent RNA polymerase活性을 促進하는 機構로서 이 enzyme의 量的인 增加에 依한 機構와 細胞膜에서 3', 5', -cyclic AMP의 releasing을 促進하여 catabolite gene repression의 解除 即 DNA에 對한 enzyme의 binding efficiency 增加에 依한 活性化機構 中 어떤 것인지를 分明히 하지를 못하고 오히려 後者에 依한 mechanism이 더 有力할 것 같은 인상을 表示하였을 뿐만 아니라³²⁾ 最近 KUMAGI에게 傳聞한 바에 依하면 人蔘의 prostisol은 cyclic-AMP의 releasing을 促進한다는 學會報告가 있었다고 하며 結局 人蔘의 dammarane glycoside들이 나타내는 作用은 hormone-like 한 것으로 理解하려고 하는 것이 一般的인 傾向인 것으로 알고 있다. 甚至於 어떤 사람은 좀더 飛躍하여 dammarane aglycone과 steroid의 母核 構造가 部分的으로 類似하다는 點과 人蔘이 民間에서 強精劑로서도 使用된다는 點 등을 考慮하여 dammarane glycoside가 人體 內에서 steroid hormone으로 轉換되리라는 것을 期待하는 사람도 있으나 人蔘에 對한 民間 經驗에서 連用으로 因한 feminism, virilism, 또는 adreno-genital syndrome을 경험한 例를 보지 못하고 있으니 좀 더 깊이 생각해 볼 問題인 것으로 안다. YAMAMOTO 등은 人蔘이 赤血球數 및 白血球數를 增大시키고⁴³⁾ 또 mouse의 發情 및 辜丸重量의 增加作用이 있다는 既往文獻을 參酌하여 骨髓 및 辜丸의 物質代謝에 미치는 prostisol의 影響을 調查하고 있는데⁴⁴⁾

⁵⁴⁾ 매우 흥미있는 문제점이提示되고 있다. 그 결과를 요약하면 다음과 같다.

Prostisol은 細胞分裂이 活潑한 骨髓 및 辜丸과 같은 組織에서는 正常肝에 對한 OURA의 實驗 結果와는 달리 DNA의 合成을 현저히 촉진하고 그의 細胞 分裂의 準備段階로서 必要한 脂質合成 및 蛋白質合成도 현저히 促進된다고 한다. 뿐만 아니라 이 效果는 prostisol을 쥐에게 經口投與한 *in vivo* 實驗群에서나 또는 骨髓 切片에 prostisol을 直接 添加하는 *in vitro* 實驗群에서나 다 같은 結果를 나타내고 그 經時的 data에서는 이 物質 投與 後 3~6時間이면 最大活性이 나타남으로 적어도 骨髓에 對하여는 速効性임을 強調하고 있고 또 이 物質의 作用은 赤血球 生成 調節 因子인 erythropoietin에 對한 作用이 아닐 可能性을 示唆하고 있다. 著者が 注目하는 點은 이미 指摘한 바와 같이 肝에 對해서는 dammarane glycoside들이 *in vivo* 實驗에서는 蛋白合成을 促進하고 *in vitro* 添加한 實驗에서는 不活性이며 또 한 遲効性이던 것이 骨髓에서는 速効性이고 또 *in vitro* 實驗에서도 活性이라는 點이다. 어찌면 dammarane glycoside의 生理活性에는 骨髓의 關與가 必須的인지도 모른다.

한편 YAMAMOTO 등은^{44,54)} 癌組織이 無制限하게 細胞分裂을 하고 있다는 特性은 骨髓나 辜丸組織이 活潑하게 細胞分裂을 繼續하고 있다는 特性과 相通된다는 點에서 腹水 肝癌을 移植한 Rat의 肝癌細胞의 核酸 및 蛋白質 合成能에 對한 prostisol의 影響을 調査한 結果 促進作用을 認定할 수 없다고 報告하여 注目된다.⁵⁴⁾ 그들은 그 原因으로서 癌細胞의 自立性으로 因하여 外部 添加物의 影響을 받지 않는 것이라고 推定하고 있다. 이들의 成果에 基礎를 두고 ARICHI⁴⁶⁾는 各種 貧血症 患者에 對하여 prostisol의 效果를 臨床試驗 하었는데 그 結果는 再生不良性 貧血에는 無効이고 鐵劑 投與로 改善되지 않는⁵⁵⁾ 惡性貧血患者들 중에서 特히 rheumatism性, 老人性 및 結核性 貧血에 特히 有效하다는 成績을 얻고 있어서 注目된다. 또 ISHIGAMI 등은 이 物質이 男性不妊患者의 精虫 數를 增加시킨다고 報告하여⁵⁶⁾ 注目받은바 있었고 또 MURATA⁴⁷⁾ 등은 癌患者에게 prostisol을 臨床試驗하여 70%의 患者에 對하여 多小의 制癌效果를 보이고 있다고 하였는데 그 原因으로서의 癌患者의 host-resistance를 높이는 것으로 結論짓고 있다. 以上 論及된 바와 같이 prostisol은 비록 protopanaxadiol系 glycoside를 主成分으로한 混合物임에도 不拘하고 그 生理活性에 關한 研究는 molecular biochemistry의 水準에서 臨床試驗에 이르기까지

廣範圍하게 進行되고 있고 YAMAMOTO 등은 TANAKA로부터 prostisol을 構成하는 dammarane glycoside成分인 ginsenoside Rb₁, Rb₂, Rc, Re, Rg₁을 分讓받아 骨髓細胞의 DNA, RNA, protein, lipid合成에 對한 促進效果와 glycoside의 構造와의 關係를 調査하고 있다.^{44,54)} 그 結果 panaxadiol系와 panaxatriol系 glycoside는 다 같이 促進作用이 있고 glycoside의 糖鎖構造部分의 差는 이 促進效果를 多少 修飾하는 것 같다고 論하고 있다.

Dammarane Aglycone의 組成

지금까지 論述한 바와 같이 著者들은 panax saponin A의 anti-inflammatory activity (anti-rheumatic)가 基礎가 되어 蛋白質 合成 促進效果를 實證하기에 이르렀고 OURA H. 등은 逆으로 prostisol의 核酸 및 蛋白質 合成 促進效果가 基礎가 되어 rheumatism性 貧血에 對한 治療效果, 造精機能 增強效果를 臨床적으로 實證하는 등 그 研究成果는 눈부신 바 있으며 著者들이 研究하고 있는 檢體는 panaxatriol系인 反面에 OURA, 등의 prostisol은 panaxadiol系 glycoside의 混合物이어서 두 研究陣의 研究成果는 相補의 性格을 가지고 있다. 이 두 研究陣의 成果를 通하여 알 수 있는 點은 人蔘 中の panaxadiol系 glycoside와 panaxatriol系 glycoside들이 적어도 核酸 및 蛋白質 合成系에 미치는 效果와 같은 汎細胞의 效果에 있어서는 그들의 構造類似體의 性格이 相似한 作用으로 나타나고 있는 反面에 中樞神經系에 對한 作用과 같은 臟器特異의 이라고 볼 수 있는 效果에 있어서는 이들 構造類似體의 性格이 相互 拮抗하는 方向으로 나타나고 있다. 지금까지 人蔘에 對하여 報告된 많은 生理作用 또는 藥理작용들이 根本적으로는 核酸 및 蛋白質 合成系에 對한 促進效果를 通하여 發揮될 수 있는 可能性에 著者들은 特히 깊은 關心을 갖는 바이며 그런 意味에서 볼 때 中樞神經系에 對한 作用 등 各種 臟器特異의 效果는 오히려 어떤 意味에서 藥물의 副作用으로 處理될 수 있는 性格이라고 생각할 때 人蔘 中に 含有된 dammarane glycoside中的 panaxadiol과 panaxatriol의 含有比는 重要한 問題點으로 登場된다.¹⁾ 그런 意味에서 著者들은 人蔘의 藥用부위별로 含有된 dammarane aglycone의 組成을 著者들이 樹立한³⁵⁾ 分析法으로 分析하였으며 그 結果는 다음과 같다. 即 主根部에서는 panaxadiol/panaxatriol比가 거의 1.0에 가까운데 尾蔘部에서는 그 比가 1.50에 가까워진다.

地上部에 對해서는 이表에 表示하지 아니하였지만

Table IV. The amount of 80% alcohol extract and the sapogenin contents as function of panax saponins in Korean ginseng.

Ginseng: Part for use and ages	Amount of 80% alcohol extract (%)	Sapogenin content ^a found (%)		Glycoside content ^b (%)			Ratios	
		P.T.	P.D.	P.P.T.-diglu- coside.	P.P.D.- diglu- coside.	Total	Total glycoside /Amount of extract	P.D./P.T.
Main Root:								
6-years	12.71	0.130	0.124	0.803	0.734	1.537	0.121	0.955
4-years	15.74	0.155	0.155	0.942	0.921	1.863	0.118	1.012
Side Root:								
6-years	26.0	0.380	0.556	2.341	3.30	5.641	0.217	1.465
4-years	26.02	0.316	0.474	1.947	2.82	4.767	0.183	1.500

a: Sapogenin contents in table do not denote the actual sapogenin contents of Korean ginseng, since the degradation of sapogenins during acid hydrolysis of glycosides was not considered in the calculation of the sapogenin contents.

b: Glycoside content in table was calculated from the sapogenin content (found) by following equation.

$$\text{Glycoside content} = \frac{\text{Sapogenin content} \times 100}{\text{Recovery of aglycones}} \times \frac{\text{M.W. of P.P.T.- or P.P.T.-diglycoside}}{\text{M.W. of P.T. or P.D.}}$$

Abbreviations; P.T.; Panaxatriol (M.W. 476), P.D.; Panaxadiol (M.W. 460), P.P.T.-diglycoside; Protopanaxatriol diglycoside (M.W. 800) P.P.D.-diglycoside; Protopanaxadiol diglycoside (M.W. 784)

Table V. The ratio of panaxadiol and panaxatriol contents of the dammarane glycosides of various ginseng species.

Samples	Panaxadiol*	Panaxatriol*	Ratio(panaxadiol/ panaxatriol)
Korean ginseng	0.65%	0.77%	0.844
Japanese ginseng	0.179	0.35	0.511
Chikusetsu ginseng	0.739	0.313	2.36
American ginseng	0.896	1.254	0.714
Canadian ginseng	0.896	0.739	1.212

The aglycone contents were assayed by the combination of preparative thin layer chromatographic process and vanillin-H₂SO₄ color reaction. Calibration of the technique was checked by standard solution of authentic panaxadiol and panaxatriol samples.

panaxatriol含量이 大端히 많은 것으로 測定되었다. 事實上 藥用으로 쓰고 있는 것은 主根部이며 尾蔘이나 地上部에도 dammarane glycoside들이 多量 含有되어 있으나 이들을 藥用으로 쓰지 않고 있다. 이것이 이들 aglycone組成의 比率 差로 因한 것이라는 具體的인 證據를 樹立한 바는 없지만 著者들의 눈에는 以上 論及된 바와 같이 aglycone組成이 重大한 問題點으로 登場되고 있으며 이런 意味에서 다시 各國에서 産出되는 人蔘 또는 人蔘類緣 生藥 中에 含有된 dammarane glycoside의 aglycone組成을 測定한 結果⁵⁷⁾는 다음과 같다. 即 그 aglycone組成에 있어서 韓國人蔘과 同質視될 수 있는 外國人蔘은 없었으며 이는 現在 醫藥品에 對

한 評價基準이 그 効力の potency를 爲主하여 評價하던 思潮에서 最近에는 effectiveness/toxicity의 比率 即 ED₅₀/TD₅₀比가 問題되는 思潮로 바뀌어지고 나아가서는 呑呑듯이 連用을 하거나 또는 用量 超過를 하여도 中毒이나 또는 習慣性 等の 副作用의 우려가 없는 即 正常生理에는 影響을 주지 않고 非正常生理만을 矯正하여주는 藥物을 갈망하는 思潮로 바뀌어지고 있는 오늘날의 藥物觀의 立場에서 볼 때 人蔘 特別히 韓國人蔘을 靈藥視하는 根據가 아닌가 생각한다.

文 獻

1) HAN, B.H.: Korean J. Pharmacog., 3, 151 (1972).

- 2) BREKHMEN, I.I.: ZHEN-SHEN (Panax ginseng), Medigiz, Leningtaol, 1957(日本語 번역판. 深澤元文譯, 蛋白質, 酵素, 核酸, Vol. 12 (1), 32 1967에서 인용)
- 3) BREKHMEN, I. I., DARDYMOV I. I.: *Ann Review Pharmacol*, 9, 419 (1969)
- 4) GARRIQUES, S.: *Ann. Chem. Pharm.*, 90, 231 (1854) (朝比奈泰彦, 日藥誌, 292, 549 (1906))
- 5) SHIBATA, S., ANDO T., and TANAKA O.: *Chem. Pharm. Bull.*, 14, 1157 (1966)
- 6) DAVYDOW: *Pharm. Zeitschr. Russland*, 29, 97 (1889). (小所: 日化 51, 357 (1930))
- 7) 藤谷功: 京都醫誌, 2, 43 (1905)(日化 51, 357 (1930))
- 8) 朝比奈, 田口: 日藥誌, 292, 549 (1906)
- 9) 近藤, 田口: 日藥誌, 401, 779 (1915)
- 10) 小所: 日化, 51, 357 (1930)
- 11) PETKOV, W.: *Arzneim. Forsch.* 9, 305 (1959) *Ibid.*, 11, 288 418 (1961)
- 12) SHIBATA, S., FUJITA M., ITOKAWA, H., TANAKA O., and Ishii T.: *Chem. Pharm. Bull.*, 11, 759 (1963)
- 13) SHIBATA, S., TANAKA, O., SADO M., and TSUSSHIMA S.: *Chem. Pharm. Bull.*, 14, 595 (1966); 12, 795 (1963)
- 14) TANAKA, O., NAGAI, M., and SHIBATA, S.: *Tetrahedron Let.*, 33, 2291 (1964) *Chem. Pharm. Bull.*, 14, 1150 (1966)
- 15) NAGAI, M., TANAKA, O. and SHIBATA, S.: *Tetrahedron Let.*, 40, 4797 (1966) *Chem. Pharm. Bull.* 19, (1971)
- 16) TANAKA, O., NAGAI M., OHSAWA T., TANAKA, N., and SHIBATA, S.: *Tetrahedron Let.* 5, 391 (1967) 40, 2435 (1968) *Chem. Pharm. Bull.*, 20, 1204 (1972)
- 17) NAGAI, M., ANDO T., TANAKA O. and SHIBATA S.: *Tetrahedron Let.*, 37, 3577 (1967)
- 18) HAN B. H., CHI, H. J. and, HAH Y. N.: *Korean J. Pharmacog.*, 4, 167 (1973)
- 19) FISHER, F.G., SEILER, N.: *Liebigs Ann. Chem.*, 644, 146 (1961)
- 20) SHIBATA, S., ANAKA, O., SOMA K., IIDA, Y., ANDO T., and NAKAMURA H.: *Tetrahedron Let.*, 3, 207 (1965)
- 21) ELYAKOV, G. B., STRIGINA, L. I. UVAROVA, N. I., et al.: *Tetra hedron Let.*, 48, 354 (1964)
- 22) NAGAI, Y., TANAKA O. and SHIBATA S.: *Tetrahedron*, 27, 881 (1971)
- 23) ELYAKOV, G.B., DAISENKO, A.K., KIKIN, Yu. N.: *Tetrahedron Let.*, 141 (1966)
- 24) ELYAKOV, G.B., STRIGINA L.I., et. al.: *Tetracharon*, 24, 5483 (1968)
- 25) 第XI回 太平洋科學會議 第3部門 Symposium No. 講演 東京 (1966)
- 26) HAN, B. H.: Unpublished data.
- 27) Th. WAGNER-Jaaregg.: *Pharm. Acta Hely.* 38, 125 (1963)
- 28) Yau-Tang LIN.: *J. Chem. Soc.* (Ser. II), 8, 109 (1961)
- 29) ELYAKOV, G. B., STRIGINA L., et. al.: *Chemical abs.*, 63, 16444 (1965)
- 30) HAKOMORI, S.: *J. Biochem. (Tokyo)*, 55, 205 (1964),
- 31) 眞田 一, 近藤紀子, 庄司順三, 田中治, 柴田承二: 第92回 日本藥學會發表, 大阪 (1972)
- 32) HAN, B. H., HAN Y. N.: *J. Pharm. Soc. Korea*, 16, 129 (1972)
- 33) HAN, B. H., HAN, Y. N.: *Korean J. Pharmacog.*, 3, 211 (1972)
- 34) WOO, L. K., *J. Pharm. Soc. Korea*, 17 1 (1973).
- 35) WOO, L. K., HAN, B.H., BAIK, D. W. and PARK, D. S.: *J. Pharm. Soc. Korea*, 17, 129 (1973)
- 36) KONDO, N., SHOJI J.: 日藥誌, 88, 325 (1968)
- 37) NAMBA, T., YOSHISAKI, M. et al: *Chem. Pharm. Bull.* 21, 4591 (1973)
- 38) 高木: 第XII回 太平洋科學會議 第8 Symp. No 11. (1966)
高木, 齊藤, 各畑: 第92回 日本藥學會年合(1972).
- 39) 石神: 代謝, 10, 128 (1973)
- 40) 金夏植: 朝鮮醫誌, 22, 221 (1932)
- 41) 大浦, 日合: 代謝, 10, 102 (1973)
- 42) HAN, B. H., KIM, C. H. and, Han Y.N.: *Korean Biochem. J.*, 6, 63 (1973)
- 43) 松原德行: *Keizo J. Med.*, 1, 247 (1930); 2, 3 (1931); *Ibid.*, 3, 1 (1932)
- 44) 山本昌弘, 武内望, 熊谷郎, 第6回 和漢藥 Symposium 記錄
- 45) 吳鎮燮, 李文鎬, 姜洙祥, 李珉載, 서울의대잡지, 3 (2), 45-8 (1962)
- 46) 有地 滋, 代謝, 10, 134 (1973)

- 47) 村田 勇, 廣野禎介, 代謝 **10**, 139 (1963)
- 48) WOO, L. K. NAKAMURA Y., DONATI L., *Arch. Ital. Pathol. Clin. Tumor.*, **8**, 53 (1965)
- 49) Petkov, W., STANVA D. Proc. 2nd. Intern. Pharmacol. Meet., 39-45 Prague, p. 20 August 1963
- 50) OURA, H., HIRAI S., NAKASHIMA S., and TSUKADA K., *Chem. Pharm. Bull.* **19**, 453 (1971)
- 51) OURA, H., HIRAI S., and SENO H. *Chem. Pharm. Bull.* **19**, 1958 (1971)
- 52) HIRAI S., OURA H., TSUKADA K., and HIRAI, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **19**, 1656 (1971)
- 53) OURA, H., NAKASHIMA S., TSUKADA K., and OHTA Y. *Chem. pharm. Bull.* **20**, 980 (1972).
- 54) YAMAMOTO, M. 代謝. **10**, 119 (1973).
- 55) Personal communication from KUMAGAI A.
- 56) ISHIGAMI, J. 代謝, **10**, 128 (1973).
- 57) WOO, L. K., HAN B. H., RHA W. R. and PARK, D.S., *Korean J. Pharmacog.* **4**, 181 (1973)