

## Pharmacological Effect of Decursin, Decursinol Angelate, and Decursinol Derived from *Angelica gigas* Nakai

Jae Seon Kang\*

Department of Pharmacy, Kyungsoong University, Busan 608-736, Korea

Received October 24, 2021 / Revised December 21, 2021 / Accepted December 21, 2021

'Angelica' is one of the most traditionally consumed medicinal herbs around Northeast Asia including Korea for treatments of various diseases or health care purposes like hematopoiesis, blood circulation for women, sedative, analgesic, and a tonic medicine etc. *Angelica gigas* Nakai, a Korean native species of Angelica, is clearly different from the others in containing a high concentration of active ingredients like pyranocoumarines including decursin, decursinol, and decursinol angelate. These compounds have various kinds of positive effects such as anti-tumor activity including the precaution of neutropenia occurred during anticancer drug administration, improvements of metabolic disorders, menstrual irregularity, impairment of renal function, respiration improvement, cognition-enhancement, anti-inflammatory effect, anti-oxidative effect, enhancing fertility and so forth. Thus it implies incredible potentialities in future development for foods and drugs. However, certain purity-related qualities and/or overdose in food products can cause side effects like toxicities; therefore, their safety profiles should also be considered. This review focuses on the positive and negative effects of three pyranocoumarines in *Angelica gigas* Nakai and some possibilities and considerations for future food and drug products development.

**Key words** : *Angelica gigas* Nakai, botanical medicine, decursin, decursinol, decursinol angelate

### 서 론

천연물 의약품이란 자연계에서 얻어지는 식물, 동물, 광물 및 미생물과 이들의 1차 또는 2차 대사산물을 일컫는데 생약 (Crude drug), 생약제제 (Herbal medicine), 식물성 약물 (Botanical drug) 등으로도 불려진다. 천연물 의약품 사용과 연구는 과거부터 꾸준히 진행되어왔지만 특히, 2000년대 들어 연구에 큰 관심이 나타났으며 실제적으로도 국제보건기구 (World Health Organization; WHO)에 따르면 천연물 의약품 시장은 600억 달러 이상의 가치를 가지고 전세계의 인구 중 80%가 health care의 첫 번째 단계로 천연물 의약품을 사용한다고 한다[67].

당귀(當歸)는 산형과(미나리과)에 속하며 뿌리를 주로 사용하여 왔으며 우리나라의 토종 당귀는 참당귀(*Angelica gigas* Nakai)로 한국 당귀로 불리며 다른 나라의 꽃이 흰색인 것과는 다르게 꽃이 붉은 색 계열이며 동양에서는 예로부터 보혈제로 사용되었다. 특히 우리나라에서 한약의 처방 중에 가장 많이 처방되는 것이 당귀이며 대표적인 한약원료로 사용하

였다. 동양의학에 따르면 당귀의 효능을 크게 보혈조경(補血調經), 활혈지통(活血止痛), 윤장(潤腸) 세 가지로 표현하는데 보혈조경이란 부족한 혈액을 보충하고 월경이상을 치료하는 작용이며, 활혈지통이란 혈액을 활성화하여 산소공급이 잘 되도록 하며 통증을 멈추게 하는 작용이고, 윤장이란 장을 윤택하게 하여 정상기능을 유지토록하는 작용이다[67]. 당귀는 고혈압, 빈혈, 어혈에 사용하며 그 밖에도 진정제, 진통제, 강장제로 사용되며 특히 월경조절이나 임신부의 출산 전후에는 자궁을 튼튼하게 해주는 작용을 하여 부인병으로 널리 사용되었다[13, 21, 65].

참당귀는 decursin, decursinol, decursinol angelate, nodakenin, isoimperatonin을 포함한 여러 종류의 pyranocoumarin 성분과 Essential oil, Polyacetylene 등이 포함되어 있으며 주성분은 pyranocoumarin계열의 decursin, decursinol과 decursinol angelate이다[2, 9, 14, 16, 21, 65]. 다양한 질병의 치료나 예방의 목적으로 사용되고 있는 참당귀의 약리 효과는 decursin, decursinol과 decursinol angelate와 관련하여 꾸준히 보고되고 있다.

본 논문에서는 decursin, decursinol과 decursinol angelate에 대한 여러 약리 효과를 항 중앙 효과, 순환계 질환과 관련된 효과, 항 당뇨 효과, 항 염증 효과, 항 산화 효과, 인지 능력 개선 효과, 혈소판 증가효과, 항암제에 의한 호중구 감소증 예방 효과, 임신율 증가효과 등 9가지 범주로 정리하였으며 약리 효과 정리와 함께 독성자료를 정리하고 pyranocoumarin의 특성을 정리하여 decursin류를 이용한 천연물 신약 개발과

#### \*Corresponding author

Tel : +82-51-663-4882, Fax : +82-663-4889

E-mail : [jskang28@hanmail.net](mailto:jskang28@hanmail.net)

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

의 연관성을 설명하고자 한다[65]. 그리고 주성분의 주요 물성에 대하여 설명하고자 한다. 또한, 참당귀 관련 논문이 1968년 SCIE논문이 1편 발표된 이후에 1996년 추가로 1편이 발표되었고 이후 꾸준히 발표가 되었으며 2010년대경부터 연간 10편 이상의 SCIE급 논문이 발표되었고 2017년 이후에는 연간 20편 이상의 논문이 꾸준히 발표되고 있다[16]. 참당귀의 약리효과 연구가 꾸준히 증가함에 비하여 기초적인 물성 연구나 약물동태학적 연구의 정보가 다소 부족하므로 앞으로 주성분에 대한 연구가 계속 진행되어야 함을 인지시키고자 한다.

## 본 론

### 천연물 의약품의 정의와 현황

천연물이란 자연계에서 얻어지는 식물, 동물, 곤충, 광물 및 미생물과 이들의 대사산물을 일컬으며 생명체내에서 만들어지는 모든 물질을 말한다. 천연물 성분을 이용하여 연구 개발한 의약품을 천연물 의약품이라 일컫는다[67]. 중국에서는 전통 중국 의약품(traditional Chinese Medicine, TCM)으로 불려진다. 전반적인 소득 수준의 향상과 사회의 고령화 현상으로 인해 질병에 관한 인식과 치료 방식에 많은 변화가 있었다. 특히 심장 질환, 암, 당뇨, 정신 질환 등 만성 질환이나 난치성 질환의 증가로 인하여 질병의 치료보다는 예방적 개념이 더욱 중요하게 되었다. 이러한 인식의 변화 속에서 예방의 목적으로 천연물 의약품의 역할과 기대가 증대되고 있다[9, 67].

예로부터 생약을 다양한 질병의 치료와 예방에 사용하던 한국, 중국, 일본, 독일을 포함하여 전세계적으로 천연물 의약품 시장은 점차 증가하는 추세이다. 국제보건기구(WHO)에 따르면 천연물 의약품 시장은 600억 달러 이상의 가치를 가지며 전세계 인구 중에서 80%가 1차적인 질병의 치료나 예방의 선택제로 천연물 의약품을 사용한다고 한다.

### 천연물 의약품 연구의 필요성과 방향

전세계적으로 천연물을 이용한 시약의 개발이 꾸준히 시도되고 있으며 신약 연구개발도 꾸준히 증가하고 있고 부작용이 적고 효능이 있는 약물이나 식품을 찾고 있다. 이런 인식의 변화로 천연물 신약산업 고부가가치를 창출할 수 있는 분야로 인식이 변화되었고 천연물을 이용한 식품 보조제의 용도 이외에도 의약품으로의 개발이 시도되었으며 이런 시도로 인하여 이미 시판되고 있는 의약품들도 나타나고 있다. 전통적으로는 아스피린을 들 수 있다. 수양버들의 가치를 이용하여 다려서 먹던 salicylic acid에서 유도체를 만들고 diacetyl salicylic acid 즉 aspirin이 만들어지게 되었다. 일반적으로 많이 사용되고 있는 약품으로는 taxus속 식물인 주목으로부터 개발된 'Taxol' 항암제가 개발되어 사용 중이고 브라질산 뱀독 성분인 teprotide를 기초로 하여 개발된 'Captopril'은 angiotensin converting enzyme (ACE)의 억제제로서 고혈압 치료제로 사용되고 있다[2, 9].

2015년에 중국의 투유유 박사가 천연물 개똥쑥을 이용하여 아르테미시닌(artemisinin)을 개발하여 말라리아 치료제 개발로 노벨 생리 의학상을 수상한 바 있다.

세계적으로 사용되는 천연물 의약품은 물론, 국내에서도 시판되고 있는 천연물 의약품이 있다. Table 1과 같이 애엽(*Artemisia asiatica*)에 함유되어 있는 flavonoid 계열의 eupatilin과 jaceosidin은 항 궤양 효과를 바탕으로 급·만성위염 치료제로 사용되며, 위령선(*Cynanchum atratum*)과 팔투근(*Trichosanthes kirilowi*), 하고초(*Prunella vulgaris*)를 이용하여 개발된 의약품은 상품명 조인스정으로 골관절증, 류마티스성 관절염의 증상 완화로 사용된다[14]. 이외에도 애엽에서 추출된 성분으로 개발된 스틸렌정, 두충, 우슬과 방풍 등으로부터 개발된 신바로캡슐, 아이비잎과 황련으로부터 개발된 시네츄라시럽, 현호색과 견우지로 개발된 모티리톤정, 당귀 등으로부터 제조

Table 1. Names and efficacy of major drugs derived from natural products in Korea

Sources (scientific name)	Product name	Pharmacological effect
Spirea	Aspirin Tablet	Analgesic
<i>Taxus brevifolia</i>	Taxol Injection	Anti-cancer
Mugwort	Eupatilin and jaceosidin	Anti-ulcer
<i>Clematis mandshurica</i> Maximowicz, <i>Trichosanthes kirilowii</i> Maximowicz, <i>Trichosanthes rosthornii</i> Harms, <i>lilacina</i> Nakai	Jions tablet	Osteoarthritis
<i>Artemisia argyi</i> Lev. et Vant	Stilen tablet	Gastritis
<i>Acanthopanax senticosus</i> , <i>Ledebouriella seseloides</i> WOLFF, <i>Eucommia ulmoides</i> Oliver, <i>Cibotium barometz</i> J. Smith	Shinbaro tablet	Osteoarthritis
<i>Coptis chinensis</i> , Ivy leaf	Synatura syrup	Bronchitis
<i>Corydalis turtschaninovii</i> BESS, <i>Pharbitis nil</i> Choisy	Motilitone Tablet	Functional dyspepsia
Pork lung extract.	Utoma topical solution	Atopic dermatitis
<i>Angelica</i> , <i>Chaenomeles sinensis</i> , <i>Ledebouriella seseloides</i> WOLFF, <i>Phlomis umbrosa</i> TURCZ, <i>Acanthopanax</i> , <i>Clematis apiifolia</i> DC, <i>Cinnamomi Cortex</i> , <i>Aconitum pseudo-laeve</i> var. <i>erectum</i> Nakai, <i>Gastrodia elata</i> BLUME, <i>Carthamus tinctorius</i> L	Layla Tablet	Analgesic

된 레일라정, 돼지의 폐로부터 추출된 유토마 외용제 등이 개발되었고 기관지염증 치료제인 시네츄라시럽은 2016년 의약품 처방수에서 1위를 기록한 바 있다. 2016년에 스틸렌의 경우에도 연간 2억건 이상의 처방건수를 기록하였다.

천연물을 이용하여 신약이나 식품의 개발은 합성 의약품보다 부작용이 적어서 개발 과정을 쉽게 생각하는 인식이 있는데 천연물 의약품 또한 의약품 개발과정에서 효능뿐만 아니라 안전성에 대한 연구를 병행해야 하며 또한 효능이 있는 물질의 정확한 구조나 기본적인 약리연구가 선행되어야 하며 현대 과학적인 기술을 활용한 정확한 메커니즘과 투여용량결정, 인체내 pharmacokinetics에 대한 연구도 병행되어야 한다. 국내에서도 전통의약품이나 천연물 유래의 물질을 이용하여 세계적인 신약을 개발하기 위해서는 유효약리성분의 구조분석부터 독성연구 약리연구 제제연구 등 다양한 근거가 마련되어야 하며 특히 대량생산기술을 개발해야만 진정한 신약이 탄생될 것이다.

**Decursin, decursinol 그리고 decursinol angelate의 기원**

1966년 바다나물(*Angelica decursiva*)의 뿌리에서 처음 분리해 낸 coumarin 유도체를 decursin이라 명명하였고 decursinol angelate는 decursin의 구조 이성질체이다. Decursin과 decursinol angelate는 참당귀 외에도 기름나물(*Peucedanum terebinthaceum*)의 과실에서도 분리된 바 있다. 참당귀에 가장 많이 함유된 쿠마린 성분은 decursin이며, 그 다음이 decursinol angelate이다. Decursinol은 모핵이지만 앞의 두 성분보다 소량 함유되어 있다. 이 세가지 성분은 함유량으로 보면 건조 뿌리의 약 10%를 함유하고 있으며 각각 50~54.5 : 40~42 : 0.1~0.3의 비율로 함유되어 있다. 참당귀는 꽃이 피면 뿌리가 없어지기 때문에 다년생의 뿌리를 사용할 수는 없다[28].

**Decursin, decursinol 그리고 decursinol angelate의 구조 및 물리적 특성**

Decursin, decursinol과 decursinol angelate는 pyranocoumarin 구조를 기본으로 한 유도체이며 공통된 구조는 decursinol이다. Decursin은 decursinol의 OH기에 senecioylic acid가 결합치환되어 있는 구조의 물질이고, decursinol angelate는 decursinol의 OH기에 angeloylic acid가 결합치환되어 있는 구조이다. Decursin과 decursinol angelate의 분자식은 C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>, 분자량은 328.36 g/mol로서 동일하며 구조 이성질체이다(Fig. 1) [63].

주성분인 decursin과 decursinol angelate는 에탄올에는 씩 잘 녹아 에탄올 1 ml 당 약 4 g 정도로 녹고 물에서는 거의 녹지 않는다.

다른 성분인 decursinol은 에탄올에는 3.33% 정도로 녹고 뜨거운 물에 대한 용해도는 0.01% 정도이다. Decursinol의 물

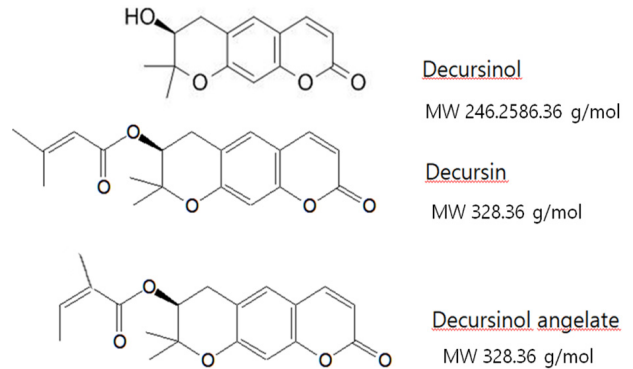


Fig. 1. Structure of decursinol, decursin, and decursinol angelate.

성은 decursin과 decursinol angelate와는 다르다. 그리고 주성분 3가지는 실온에서는 안정하며 고온에서도 상당한 안정성이 있다.

**Decursin과 decursinol angelate의 독성**

천연물을 이용하여 의약품을 개발할 때는 약효에만 중점을 두는 경우가 있지만 천연물 의약품도 약효 증명과 함께 독성 검사도 중요한 항목이다. 특히 기본적인 유전독성 실험은 꼭 수행되어야 할 것이다. 합성 의약품들보다 비교적 안전하다고 생각되는 천연물 의약품들의 이상반응이나 유전독성 그리고 부작용도 적지 않기 때문이다. 천연물 의약품은 수개에서 수십개의 성분을 함유하고 있고 또한 다른 식품성분이나 약품성분과의 상호작용이 있으며 간효소에 대한 영향으로 심각한 이상반응이나 부작용이 발생할 수도 있다. 여러 약리 작용의 성분을 이용하기 때문에 다른 의약품과의 상호작용과 관련된 이상반응이 많겠지만, 약물 상호작용에 의한 독성뿐만 아니라 성분의 기본적인 독성 검사를 실시해야 한다. 유전독성, 급성독성, 아급성독성, 만성 독성 검사는 물론이고 생식독성, 최기성이나 발암 작용 가능성에 대한 연구도 수반되어야 한다. 참당귀는 오랜 시간 여러 질병에 사용되어 왔지만 참당귀의 주성분이 decursin이라 규명된 후 물질 자체의 약리 효과에 대한 연구는 20년 안팎으로 어느정도 수행이 이루어졌으며, 독성에 대한 연구도 복귀돌연변이와 염색체 이상반응에 대한 독성 연구와 단회 투여 독성실험인 급성독성 실험과 30일동안 반복 투여한 아급성 독성 연구보고가 되어 있다. 그러나 아직 장기간의 시간에 걸친 만성독성에 대한 연구와 생식발생 독성 시험 등 기본적인 독성 연구가 추가로 수반되어야 한다[63].

또한 decursin과 decursinol angelate가 훌륭한 작용을 가지는 것에 비하여 정제가 되지 않을 경우에 불순물에 의하여 혈압을 상승시키는 부작용이 나타난다. 따라서 순도를 높여 사용하는 것이 반드시 필요하다[38, 39].

유전 독성 결과를 자세히 살펴보면 다음과 같다. 가장 많이 이용되는 실험법인 복귀돌연변이 실험인 Ames test를 통하여 돌연변이 가능성 여부를 실험하였다. Point mutation의 결과

를 위하여 *Salmonella typhimurium* TA102, TA1535를 이용하였으며 frame Shift Mutation 실험을 위해 TA1537을 이용하여 실험한 결과 돌연변이에 의해서 생성되는 revertant colony의 수가 증가하지 않음을 보였다. 또한 대사 후의 유전독성 실험을 보기 위하여 간 효소를 함유한 S9를 첨가하지 아니한 그룹과 첨가하여 추가로 실험한 결과에서도 revertant colony의 수가 증가하지 않았다. 독성에 관한 시험에서 기본적으로 수행되어야 할 것이 염색체이상반응 시험이다. Decursin과 decursinol angelate의 염색체이상반응 시험을 하기 위해 chinese hamster lung fibroblast cell line (CHL)에서 염색체 변이를 측정하였다. 대사 활성이 있는 양성 대조군인 benzo(a)pyrene (20 µg/ml)과 대사 활성이 없는 양성 대조군인 mitomycin C (0.1 µg/ml)의 염색체 변이는 각각 77±2.45%과 55±2.31% 정도가 일어난 것에 비해 decursin과 decursinol angelate의 염색체 변이는 증가하지 않았다. 실험 결과에 따라 decursin과 decursinol angelate의 유전자돌연변이 유발 가능성은 복귀돌연변이 실험에서 1.25, 12.5, 125, 1250 µg/plate의 농도에서는 보이지 않았으며 3.28, 13.12, 52.46, 209.84 µg/mL의 농도 범위에서 CHL에서의 염색체 변이, 즉 발암 가능성은 발견되지 않았다. 이 실험은 *in vitro*에서 진행되었기에 앞으로 *in vivo*에서의 유전 독성뿐만 아니라 발암 독성이나 생식 독성의 실험이 진행되어야 할 것으로 보인다[38].

아급성 독성 시험은 보통 예정 투여용량의 2배와 20배에서 실시를 한다. 아급성 독성 시험은 암수 각각의 Rat에게 경구로 2와 20 mg/kg의 decursin과 decursinol angelate를 매일 1회씩 30일간 경구투여하여 독성을 관찰하였고 몸무게의 변화는 암수 모두에서 대조군과 차이가 없었고 대조군에 비교하여 사료의 섭취량도 차이를 보이지 않았다. 또한 시험종료 후에 장기의 무게를 측정하였는데 암수 모두에서 대조군에 비교하여 백분율로 계산된 장기 무게에 대한 심장, 간, 이자, 위, 폐, 좌우 신장, 좌우 부신, 전립선(웅성), 난소(자성)에서 차이는 없었다. 혈액의 생화학적 분석에서는 AST (aspartate aminotransferase), ALT (alanine aminotransferase)의 수치에 변화가 없었으며 지질분석에서는 T-CHO (total cholesterol)과 HDL (High density lipoprotein)도 대조군과 비교하여 차이가 없었다. 대조군과 비교하여 암수 모두에서 creatinine의 수치도 정상이었다. 또한, 혈액화학치 지표인 백혈구(white blood cell; WBC), 적혈구(red blood cell; RBC), 헤모글로빈(hemoglobin; HGB), hematocrit (HCT), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), 혈소판(platelet; PLT), neutrophils, lymphocytes, monocytes, eosinophils 수치에 암수 모두에서 변화가 보이지 않았다. 결과적으로 Decursin과 Decursinol angelate는 간독성과 신독성은 보이지 않으며 여러 혈액화학치의 변화가 없는 것으로 보아 혈액독성이 없었다. 하지만, 다른 혈액화학치 지표와는 달리 수놈의 2

mg/kg 투여군에서 중성지방(triglyceride; TG) 수치의 변화가 관찰되었고 암놈의 경우에는 20 mg/kg에서만 이 현상이 관찰되었는데 이 현상은 decursin과 decursinol angelate가 체내에서 decursinol로 변화하여 glycerophosphate처럼 작용해서 나타난 결과일 뿐 독성으로 인한 혈액화학치 지표의 변화라 볼 수 없다. 급성독성실험은 보통 아급성독성시험의 투여용량보다 보통 최소 10배 또는 100배 이상을 투여한다. 급성독성 시험을 위하여 Rat에게 경구로 100배 용량인 200과 1,000배 용량인 2,000 mg/kg의 decursin과 decursinol angelate를 투여한 후 2주 후의 Rat의 일반적인 행동이나 생리학적인 활성, 독성의 징후를 살펴보고 몸무게도 시작, 중간, 종료 시점에서 3회 측정하여 보았다. 2,000 mg/kg 농도의 경구투여로는 rat에게서 대조군과의 비교에서 몸무게의 변화는 없었고 육안으로 관찰시에 특별한 행동변화나 외양의 변화는 없었으며 특별한 독성을 관찰할 수 없었다. 이러한 실험 결과를 통해 반수치사량(mean value of lethal dose; LD50)의 값이 2,000 mg/kg 이상일 것이라 예상된다[37, 39].

Decursin과 decursinol angelate (D/DA)의 약물동력학은 경구와 정맥으로 각각 투여 후 수컷 SD rat에서 조사되었고, D/DA와 대사산물은 체외에서 검체로부터 LC/MS를 이용하여 분석하였다. 정맥이나 경구투여된 D/DA는 decursinol로 대사되었으며 1차 동력학에 따라 감소하였고 반감기는 2 mg/kg으로 투여했을 경우에 각각 56.67, 58.01, and 57.22시간으로 상당히 길었다. 200 mg/rat 경구투여시에 각각의  $t_{max}$ 는 1, 1.3, 1시간이었으며,  $C_{max}$ 는 1,278, 592, 186 µg/ml이었다. 경구투여 후에 대장은 잔류하는 주요부위였다. 실험실에서 간 마이크로솜 효소를 이용한 대사 연구에서도 주요 대사물질은 decursinol이었고, 동물에서 D/DA가 담즙산으로 배설되는 것을 담관 삽입술로 관찰하였다. 이는 D/DA가 장담관 순환을 한다는 것을 의미한다. 경구 투여 40분 후의 주요 분포분위는 소장, 위, 간, 고환, 이자, 신장, 십이지장이었고 소장에서 가장 많이 검출이 되었고 다음으로 위, 간, 고환, 이자, 신장, 십이지장 순서였다. 이는 긴 반감기와 더불어 각각의 장기에 잘 분포하는 것으로 보아 위장관 질환, 간 질환, 고환에서의 역할, 이자 및 신장에서의 약물로서의 주요 역할을 수행할 수 있음을 유추할 수 있다[37].

#### 약리 효과와 질병과의 연관성

Decursin과 decursinol angelate의 약리 효과는 크게 항 종양 효과, 순환계 질환 개선 효과, 항 당뇨 효과, 항 염증 효과, 항 산화 효과, 인지 능력 개선 효과, 혈소판 증가 효과, 임신율 증가효과, 항암제에 의한 호중구 감소증 방어효과, 항 헬리코박터 효과 등으로 나눌 수 있다. Decursin과 decursinol angelate는 서로 구조 이성질체이지만 약리 효과 측면에서는 약간의 차이가 나타난다. 앞으로 설명될 decursin과 decursinol angelate의 약리 효과를 Table 2에 나타내었다.

Table 2. Main pharmacological effects of decursin, decursinol, and decursinol angelate

No	Chemicals	Pharmacological effects	References
1	Decursin, Decursinol Decursinol angelate	Anti-tumor effect	3, 4, 6, 12, 29, 33, 35, 48, 50, 58, 60, 65, 72
2	Decursin, Decursinol angelate, Decursinol	Improvement of circulatory system diseases	11, 23, 25, 35, 36, 37, 53, 56, 59, 65,68
3	Decursin, Decursinol angelate	Anti-diabetic effect	18, 20, 22, 27, 36, 44, 55, 57, 65, 66, 71
4	Decursin, Decursinol angelate	anti-inflammatory effect	5, 17, 42, 46, 50, 51, 52, 64, 65
5	Decursin, Decursinol angelate	Anti-oxidative effect	47, 62, 65
6	Decursin, Decursinol angelate	Cognitive improvement effect	8, 10, 31, 32, 44, 54, 61, 65, 70, 73
7	Decursinol	Anti-thrombocytopenic effect	24
8	Decursin, Decursinol angelate	Effect of increasing pregnancy rate	40, 41
9	Decursin	Protective effect of neutropenia by anticancer drugs	17, 19, 26, 27

**항 종양 효과**

종양은 단순종양, 양성종양과 악성종양으로 나뉠 수 있다. 단순종양은 세포의 덩어리가 모여 있는 형태, 성장하여 뭉쳐진 형태를 말한다. 양성종양은 덩어리가 계속 성장하는 성질을 가지고 있다. 그리고 양성종양이 주위를 퍼져나가고 다른 장기나 조직을 침범하게되는 경우를 악성종양이라고 한다. 흔히 악성종양을 암이라 하는데 암은 우리나라에서 사망원인의 1위이며 우리나라뿐만 아니라 세계적으로 사망률이 높은 질환이다. 암에 대한 연구와 항암제의 연구는 계속되고 있지만 암은 아직 정복되지 않은 인류가 해결해야 할 숙제로 남아 있다. 최근에 맞춤식 치료제나 면역치료제를 비롯한 진보된 치료제가 나와서 치료효율을 획기적으로 높이고 있다. 그러나 암치료와 관련하여 일상 생활에서 섭취하는 식품을 항암제나 항암보조제로 이용하기 위한 연구는 계속되고 있다. 이미 우리나라에서는 한방 생약제가 암환자에게 처방되고 있으며 연구도 계속 진행되고 있다. 참당귀의 주성분인 decursin은 항종양 작용으로 1,990년대에 처음 약리 효과가 보고되었다[3]. 1995년 항 종양 효과의 발견으로 2,000년대 decursin에 대한 항암 효과의 연구가 활발히 진행되었다. Decursin의 종양 효과의 기전으로는 좀 특이한 양상을 보였다. Decursin 자체는 PKC Activator이지만 오히려 항암효과를 보인다. 기존의 PKC activator로 발암물질인 phorbol ester를 decursin과 함께 투여한 실험에서 phorbol ester의 작용을 억제하는 기능을 보여 다른 특징을 보이고 있으며, 특히 PKC β2를 발현하다가 시간이 지남에 따라 오히려 발현을 억제하는 down regulation 기능을 수행하는 것으로 밝혀졌다. 특히 decursin은 PKC Down regulation, 종양 세포의 Apoptosis, G1 arrest와 백혈암 세포에서의 translocation에 의한 유전자의 정상화 효과가 있다[33]. PKC는 생체내에서 적절한 수준으로 유지되면서 정상 세포와 종양세포를 포함한 다양한 세포의 증식과 분화에 중요한 인자로서 작용을 수행하지만 과도 발현이 되면 종양이 발생하

게 되는데, 이를 억제하면 종양 세포의 증식과 분화에 영향을 주어 항암효과를 가질 수 있다. PKC activator인 phorbol 12, 13-dibutyrate (PDBu)는 발암촉진물질이며 decursin은 PKC activator인 phorbol 12,13-dibutyrate (PDBu)에 대한 길항작용으로 종양 억제능을 가지는 PKC activator이지만 down regulator로서 역할을 수행한다[33]. 즉 PKC을 활성화 작용을 하지만 시간이 경과하면 오히려 활성화 작용이 줄어들고 결과적으로 활성을 낮추는 역할을 수행한다. PDBu는 종양을 발생 시키며 Megakaryocytic cell의 분화를 억제하여 결국 혈소판 생성을 억제하여 면역 결핍이 유발된다[33]. PKC activator는 granulocyte/macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)와 interleukin-6 (IL-6)를 분비시켜 종양을 유발한다. 하지만 decursin은 PDBu와 같은 binding site에 경쟁적으로 결합하여 PDBu의 길항 효과가 있다. PDBu에 의하여 과도하게 생성된 cytokine을 decursin의 처리에 의하여 줄어든다 오히려 정상화하는 결과를 보였다. Decursin 역시 종양 유발인자인 PDBu와는 반대로 PKC α와 β II isozyme을 빠르게 down-regulation을 시키고 PKC α와 β II isozyme을 핵막으로 전이시킨다. 즉, decursin의 항종양 효과의 중요 기전은 PKC activator이지만 down regulation의 작용과 함께 발암 물질의 길항제로서의 역할이다[33]. 24-96시간 동안 decursin (25-100 uM/L) 처리가 인간 전립선 암종 DU145, PC-3 및 LNCaP 세포에서 성장을 강력하게 억제하고 사멸을 유도하였고 또한, decursinol이 decursin에 비해 훨씬 낮은 효과를 갖는 것으로 관찰되어 가능한 구조-활성 관계를 살펴볼 필요성이 있다. Decursin에 의한 성장 억제는 DU145 및 LNCaP 세포에서 강력한 G(1) 정지(p<0.001)와 연관되었으며, PC-3 세포에서는 G(1), S 및 G(2)-M 정지는 용량 및 치료 시간에 따라 다르게 나타난다[72]. Decursin은 인체유방암 세포인 MCF-7의 성장을 농도 의존적으로 억제하며 Half maximal inhibitory concentration

(IC50)은 20.45  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이다. Decursin을 처리한 암세포의 경우는 염색질 응축(chromatin condensation)에 의한 apoptotic body가 생기므로 decursin은 세포자멸을 유도함으로써 MCF-7 세포의 증식을 억제한다[58, 60, 65].

진핵세포에서 세포의 성장과 조절에는 cyclin-dependent kinase (CDK), cyclin-dependent kinase inhibitor (CDKI), cyclin이 중요하게 관여되며 암세포의 치료에 중요한 목표이다. 또한 CDK, cyclin, CDKI는 암세포의 성장 조절에 매우 중요한 인자이다[12]. Decursin은 CDK를 감소시키며, CDK의 감소와 더불어 CDKI의 증가는 세포 주기의 G1-S transition을 억제하는데 decursin은 전립선 암세포의 세포주기를 억제하여 세포의 성장 억제를 유도하고 약하지만 G1 주기에 대하여 억제효과를 보이며 더욱이 전립선 내피 세포인 PWR-1E에는 독성을 일으키지 않는다[72].

*Helicobacter pylori* (HP)는 독성물질 기포를 만들거나 urease를 이용하여 암모니아를 생성하기 때문에 위염을 발생시키며 만성적으로 HP에 의한 위염을 앓게 되면 위궤양이나 위암을 일으킬 위험이 있다[4]. Decursin과 decursinol angelate 모두 HP에 대한 MIC는 6~20  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이다[6]. 현재 *Helicobacter pylori*에 의한 위염 환자에게 투여 가능한 치료제들은 항생제, bismuth subsalicylate, proton pump 억제제, H2-blocker들이지만 이와 같은 치료제들은 장기간의 치료를 요하며 부작용도 종종 발생한다[35]. HP urease를 억제시키는 기존의 약물과는 다른 기전으로 HP의 성장을 억제시키는 참당귀의 추출물인 decursin과 decursinol angelate는 위염 증상을 호전시킬 수 있다[29].

처음 *in vivo*에서 decursin과 decursinol angelate의 항암효과를 실험한 것은 2003년도이다. Decursin과 decursinol angelate의 항암 효과를 측정하기 위해 sarcoma-180에 의해 복강에 종양이 유도된 mouse에서 양성 대조군은 항암제인 5-fluorouracil을 투여하여 mouse의 수명과 종양의 크기를 알아보았다. 생존 시간의 경우 Sarcoma-180 처리된 대조군은 평균 22.4일이며 decursin 34.2일과 decursinol angelate는 39.6일로 양성 대조군의 55.2일 보다는 적지만 생존 시간이 늘어나서 수명 연장효과를 보였다. 또한, 종양의 크기는 대조군에 비하여 decursin은 40.6%, decursinol angelate는 45.6%로 감소하였다. Decursin과 decursinol angelate의 효과가 차이가 나는 것은 decursinol angelate의 angeloylic acid기와 decursin의 seneciolylic acid 때문인데 두 잔기의 차이로 인하여 흡수율의 차이, 생체내 반감기의 차이, 세포독성의 차이 등으로 decursinol angelate가 더 효과가 높다[48].

이와는 별개로 decursin은 항암제에 의한 독성 경감효과를 나타내어 cisplatin에 의한 신장독성 경감효과를 보이며, 또한 항암제에 의한 골수 독성에 의한 항암제 독성경감효과를 보인다[34, 50].

### 순환계 질환 개선 효과

참당귀는 대표적인 보혈제로 순환계 질환 개선에 대한 약리 효과가 있다. decursin과 decursinol angelate 성분이 혈액순환을 개선함은 물론이고 고혈당에 의하여 발병하는 합병증과 관련한 약리 효과가 있다.

참당귀는 보혈조경(補血調經), 활혈지통(活血止痛)의 효능이 있어 빈혈이나 어혈 및 혈액 순환 개선에 사용되는 중요 생약이다[59, 65].

혈소판은 혈액응고와 인체 방어기전에 중요한 인자이며, 혈액과 혈류의 항상성을 유지시키는 중요한 인자이며, 고혈압이나 동맥경화와 같은 순환계 질환이 발병하였을 때 혈전 생성에 중요한 역할을 한다[11, 53, 65].

혈전의 생성은 협심증이나 심근경색을 일으킬 수 있기 때문에 혈소판이나 응고 작용을 조절하는 것은 순환계 질환에 큰 치료 효과가 있다[65, 68]. Decursin과 decursinol angelate 모두 rat의 혈장에서 arachidonic acid나 thromboxane mimetic인 U46619의 혈소판 응집효과를 acetyl salicylic acid보다 2배에서 4배 정도 더 높게 저해한다[65, 68].

또한, decursinol을 유효성분으로 포함하는 혈소판 감소증 예방 또는 치료용 조성물에 관한 특허가 등록이 되었는데, decursinol의 생체이용률 증가를 위해 가용화시킨 decursinol을 쥐에 투여한 결과, 쥐의 혈액 내 혈소판 및 림프구 수가 증가한다는 것을 확인함으로써, 가용화된 decursinol을 이용하여 혈소판 감소증 또는 림프구 감소증을 예방 또는 치료할 수 있는 의약품의 개발도 기대된다[23].

또한, decursin과 decursinol angelate의 mouse 복막 macrophage에서 acyl-CoA: cholesterol acyltransferase (ACAT)활성에 대한 half maximal inhibitory concentration (IC50)은 각각 43, 22  $\mu\text{M}$ 로서 ACAT의 활성 억제에 의해 cholesteryl ester (CE)의 합성은 감소한다. CE의 합성 억제에 대한 IC50은 9.7과 10.1  $\mu\text{M}$ 로서 CE가 감소함으로써 lipid droplet의 축적이 억제된다[56]. Lysosome에서는 cholesterol의 헤리나 endoplasmic reticulum (ER)에서 cholesterol의 ester화를 방해하여 CE의 합성을 억제한다. Decursin과 decursinol angelate에 비하여 decursinol의 효과가 미미한 것은 물질적 성질에 의한 것으로 보인다. Decursinol은 물 대한 용해도가 상대적으로 높고 생체 내로의 흡수율이 낮다. 경구투여로 본 흡수율은 decursin 72%, decursinol angelate가 60%이며, decursinol은 23%로 낮다. 또한 생체내에서의 반감기도 decursinol은 decursin과 decursinol angelate보다 짧다[37, 65].

혈액순환의 개선 효과는 동맥경화증에 큰 효과가 있다. 동맥경화증은 low density lipoprotein (LDL)의 흡수가 증가하여 혈관벽 안쪽에 CE와 TG의 형태로 cholesterol과 지방산이 축적되면 서 시작되기 때문이다[35]. Decursin과 decursinol angelate는 CE의 합성을 저해하기 때문에 lipid droplet의 축적이 억제되어 동맥경화증 예방이나 치료에 효과가 있다. 고

혈당은 중성지방으로 전환되는 특성이 있으므로 지방에 대한 감소효과를 관찰하게 되었다. 그리고 decursin과 decursinol angelate는 에탄올에 썬 잘 녹기 때문에 추출에 대한 것은 에탄올을 이용하고 물과 온도를 이용하여 정제하였다[35].

지질에 대한 개선 효과에 대한 decursin 및 decursinol angelate의 연구결과를 발표한바 있으며, 추출정제법에 대한 연구도 수행된 바 있다[25]. 따라서 참당귀추출물의 중성지방 감소 효과를 유산균과 함께 병용투여하여 관찰하고자 하였으며 지질대사 억제와 혈중지질 감소효과 및 더불어 병용요법에 의한 상승효과를 효과를 규명하였다[36].

### 고혈당 합병증 관련 효과

대한민국 전체 인구의 약 10%인 500만 여명이 앓고 있는 당뇨병은 합병증까지 포함하여 사망 원인 대표적 질환이다. 그러나 당뇨병에 대한 관심이 부족하여 500만 여명의 환자들 중에서 정상적인 치료는 10% 미만인 실정이다. 당뇨병을 앓고 있는 환자들은 고혈당 증세로 인하여 합병증이 빈발하는데 대표적으로 당뇨병성 고혈압, 당뇨병 망막손상, 신장 손상, 신경 손상, 면역결핍을 앓으며 그 외에도 혈관 평활근의 과도 증식과 혈관내피세포의 혈관내 증식으로 전체적인 혈관의 손상으로 인하여 손발이 썩어 들어가는 버거씨병 등 여러 합병증을 앓게 된다[44]. 참당귀 추출물의 효능으로는 고혈당 감소효과로, 그 작용기전이 AMPK activator의 작용과 glucose transporter 2, 4의 activation의 결과를 나타냈다[57]. 당뇨병에서는 보조인자로 NADPH의 도움을 받아 aldose reductase가 당으로부터 과도한 sorbitol을 생성하면 안구혈관 손상, 시신경 손상 등 조직 손상을 발생시켜 합병증을 유발하고, 망막 손상, 신장 손상, 신경 손상 합병증이 가장 흔한 질환이다. Decursin과 decursinol angelate는 소의 망막세포의 aldose reductase 억제 활성으로 sorbitol의 축적을 막아 당뇨병으로 인한 합병증 발병을 예방할 수 있다[18, 55, 65]. 고혈당 상태에서는 점성이 높아지고 혈류흐름에 장애가 생기고 혈압이 상승하며 혈관이 압력을 받아 혈관벽의 투과성이 증가하여 혈관이 손상된다. 당뇨병과 관련하여 고혈당 상태가 계속 유지되면 신장 혈관벽의 투과성이 증가하여 각종 생체내 중요물질의 소실과 함께 체내 알부민이 뇨로 배설되는 현상이 시작되면서 신장 손상이 진행된다. VEGF (Vascular endothelial growth factor)는 혈관 생성에 중요 인자로서 과발현이 되면서 혈관이 과하게 생성되고 그로 인해 혈관벽이 엉성해지면서 혈관벽을 통한 물질의 투과가 시작된다. Decursin과 decursinol angelate는 VEGF에 의해 유도되는 이상 혈관 생성을 억제시킨다. 두 물질은 VEGF의 tyrosine kinase receptor인 VEGFR-2 (vascular endothelial growth factor receptor)의 인산화를 막아 VEGF의 활성을 막으며, VEGF에 의해 진행되는 신호를 막는다. 이러한 기전을 통하여 결과적으로 혈관의 투과를 저해하여 고혈당 상태에서 진행되는 여러 합병증을 막을 수 있다[22, 65, 66].

특히, 당뇨에 의한 혈관 평활근의 과도증식은 모든 당뇨합병증의 주요원인이 될 것이며, 혈관평활근의 정상화는 당뇨에 의한 혈관 이상 증식과 혈류를 막는데 아주 중요한 요소가 될 것이다[27]. 앞선, sorbitol에 의한 망막 손상을 aldose reductase의 억제 효과에 의해 저해할 수 있으며 신장 합병증에도 효과가 입증되었다. Mouse에 alloxan을 투여하여 고혈당 상태를 유발하면 신장기능의 이상으로 신장기능의 지표물질인 blood urea nitrogen (BUN), MDA (malone dialdehyde), 소변의 비중 수치가 증가하게 되는데 이는 신장기능의 이상을 의미하는데, alloxan과 decursin을 함께 경구 투여하면 지표성분의 임상 수치가 정상으로 돌아온다[36]. 참당귀를 당뇨병에 사용했다는 전통문헌은 없지만, 여러 실험을 통한 결과상 decursin과 decursinol angelate는 혈당 수치를 정상으로 낮춰주는 효과는 낮지만 간접적인 당뇨병의 치료 효과가 있으며, 당뇨병으로 유발되는 당뇨합병증에는 유효한 효과가 높다. 당뇨병으로 인해 유래되는 신장 합병증에 유효한 효과를 이용한 신장 합병증 치료제로의 가능성에 대한 특허는 이미 출원되어 있는 상태이다[20].

현재 혈당 수치를 조절하는 당뇨병의 직접적인 치료제나 예방하는 약품은 많지만 고혈압이나, 신장 질환, 말초 혈관장애, 황반변증 등의 합병증의 치료나 예방을 목적으로 하는 약품은 거의 없는 것이 실정이다. 천연물의약품으로 decursin과 decursinol angelate는 당뇨 합병증의 치료제나 예방 약품으로의 가능성이 기대된다[71].

### 항염증 효과

염증반응은 발열, 통증, 부종, 발적을 특징으로 하며 상처, 감염, 자극에 의하여 일어나는 신체의 손상에 대한 복합적인 선천성 면역반응이며, 특히 대식세포는 체내 모든 조직에 분포하는 면역세포로서 LPS와 같은 염증유발물질에 의해 자극을 받은 세포는 NO, prostaglandin E2 (PGE2), pro-inflammatory cytokine 등과 같은 염증매개 물질을 생산하여 염증에 대한 생체 방어 역할을 한다[64]. NO는 L-arginine을 기질로 하여 nitric oxide synthase (NOSs)에 의해 생성되는 물질로 세포 내 신경전달물질 운반, 항상성 유지 및 항암작용 등의 다양한 역할을 하지만 과량으로 생성된 NO는 산화적 스트레스를 증가시키며 세포의 파괴, 부종 등의 염증반응을 촉진시키고 다른 염증매개물질과 결합하여 염증성 질환을 심화시키는 작용을 한다[46].

염증으로 분류되는 질병은 건초열, 치주염, 동맥경화증, 류마티스 관절염을 포함하여 광범위하다. Macrophage는 염증반응에서 중요 병인 중 하나로서 동맥경화증에서 macrophage는 세포간질의 분화 효소의 생산, cytokine과 chemokine의 생성, 세포의 부착, NO, cyclooxygenase-2에 의한 염증반응에 중요한 역할을 한다[51, 65].

Matrix metalloproteinases (MMPs)는 matrix metallopep-



tidase로도 불리며 matrixins으로도 부러진다. 칼슘의존성의 아연 함유 endopeptidases로서 조직의 생성이나 성장중의 단백질뿐만 아니라 세포 외 간질 단백질의 분화에 관여하는 염증반응의 중요 효소이다. 이 효소는 모든 종류의 세포의 기질 단백질을 분해할 수 있지만 다수의 생리활성 분자를 조절할 수도 있다. 세포 표면 수용체의 절단, 세포자멸사 리간드 (FAS 리간드와 같은)의 방출 및 사이토카인 비활성화에 관여하는 것으로 알려져 있다. MMP는 또한 세포 증식, 이동(부착/분산), 분화, 혈관신생, 세포자멸사 및 숙주 방어와 같은 세포 행동에서 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. 염증이 인한 질병을 포함하여 다양한 병원성 질병상태에서 조직의 분화에 관여한다[5, 65].

Decursin으로 항염증효과를 보이는데, MMP-9의 발현뿐만 아니라, monocyte chemoattractant protein (MCP)-1, interleukin (IL)-8, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ 의 발현도 억제작용이 있다. 또한, 중추신경시스템에 내재하고 있는 macrophage 형태인 microglia의 활성을 억제하는데 inducible nitric oxide synthase (iNOS)의 유도를 약하게 하여 NO의 생성을 억제한다[17, 42, 65].

MMP-9과 cytokine유전자의 발현은 nuclear factor (NF)- $\kappa$ B의 활성과 핵으로의 이동을 필요로 한다. Decursin은 NF- $\kappa$ B의 활성을 억제시키는 체내 물질인 I $\kappa$ B의 분해를 증가시키고, NF- $\kappa$ B의 분화 억제와 핵으로의 이동을 억제시켜 염증 반응을 억제시킨다[50]. 염증반응은 다양한 질환들과 연관이 있는 생체 반응으로서 decursin의 항염증반응은 아토피 질환이나 기관지염, 관절염에 사용 가능성이 있다. 앞서 decursin의 nuclear factor(NF)- $\kappa$ B의 활성 억제작용은 류마티스 관절염에 효과가 있으며 decursin의 대사 물질인 decursinol을 이용하여 관절염 치료제로 개발하는 연구도 수행되었다[52, 65].

### 항산화 작용

체내 여러 조직에 영향을 끼치는 활성 산소를 제거하는 항산화 작용에 대한 관심이 높아지고 있다. 항산화 효과라 하면 활성 산소에 의해 조직이나 장기가 손상되는 것을 보호하는 것으로서 흔히 간을 보호하거나 superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidase (GSH-px)와 같은 항산화 효소를 증가시키는 것이다[47, 65].

활성 산소는 lipid peroxidation을 유도하여 결국에는 간 손상을 일으키고 여러 장기에 만성적인 질병을 유발시킨다[62, 65]. 체내 산화 스트레스가 증가하면 간의 AST (sGOT)와 ALT (sGPT)가 증가하게 된다. 현재 간 보호제로 시판되고 있는 영경귀(silybum marianum)의 플라보노이드인 silymarin성분이 sGOT와 sGPT에 대해 각각 18.85와 52.72%의 억제효과가 있는데 decursin은 14.38 & 41.71%을 억제하며 decursinol angelate는 14.9 & 43.52%의 억제효과가 나타나며 상대적으로 silymarin 성분보다는 미미하지만 SOD, catalase, GSH-px와 같은

항산화 효소도 증가한다. 결론적으로 decursin과 decursinol angelate는 항산화 효소를 증가시킬뿐 아니라 sGOT, sGPT와 같은 serum transaminase의 억제효과도 있는 것으로 보아 간 보호효과도 예측할 수 있다[65].

### 인지 개선 증진 효과

전세계적으로 노인의 인구가 급증함에 따라 alzheimer's disease (AD), 파킨슨과 같은 퇴행성 뇌신경계 질환의 발병률이 증가하고 있다. AD의 발병 원인에 관한 다양한 설이 발표되고 있다. 대표적으로 뇌에서 choline의 기능 부족을 원인으로 꼽고 있다[10, 65]. AD 환자들은 기억과 그 외에 다른 지적 능력을 유지하는 중요한 신경 세포들이 많이 사라지면서 건망증으로 시작하여 언어 구사력, 이해력, 공간 지각력과 판단력 장애 등의 증상이 나타나게된다[10, 44]. 중추 choline의 기능 증가를 위한 임상적인 전략은 acetylcholinesterase (AChE)를 저해함으로써 acetylcholine (ACh)의 대사를 막는 것이다. 참당귀에서 분리한 decursin은 AChE를 저해하여 ACh의 활성을 증가시켜 전체적인 인지 개선 증진 효과가 있다. Decursin의 AChE에 대한 IC50은  $3.9 \times 10^{-4}$ M이며 decursinol의 IC50은  $2.8 \times 10^{-5}$ M로서 decursin은 decursinol 보다는 약하나 AChE의 억제효과가 있다[32, 65].

AChE의 활성 억제에 의한 구조 활성 관계의 연구에 의하면 decursin과 decursinol의 pyrone 구조가 AChE의 활성 억제 효과에서 중요한 역할을 한다. 앞서 *in vitro* 실험을 통해 AChE 활성 억제 효과에 대한 연구 이후에 ACh 길항제인 scopolamine에 의하여 건망증이 유도된 mouse를 이용한 *in vivo* 실험을 하였고 양성 대조군은 AChE inhibitor로서 AD의 치료제로 사용하고 있는 velnacrine을 사용하여 decursin의 효과를 비교 측정하였다. *In vitro*에서는 AChE에 대한 억제효과가 decursin보다 decursinol이 더 강하였지만 직접 mouse에서 실험을 진행시켜 본 결과 전체 뇌의 기억 및 학습력과 연관이 깊은 해마 부분에서 특히 decursin의 효과가 decursinol보다 더 뛰어났다[31, 65]. 이러한 참당귀 추출물의 효능을 통하여 노인들 치매 예방을 목적으로 사용한다는 특허도 출원되어 있는 상태이다[65]. 또다른 중요한 연구중에서 혈액중의 혈소판이 치매의 원인이라는 연구결과들이 속속 발표되고 있다. 혈소판의 세포막에서 APP (amyloid precursor protein)가 A $\beta$ 42와 A $\beta$ 40의 원천이라는 연구결과이다. 이는 매우 중요한 결과이며 이를 통하여 향후 혈소판의 역할에 대한 심도 있는 연구가 필요하다[8, 54].

A $\beta$ 42와 A $\beta$ 40이 치매 발생에 중요한 역할을 나타낸다는 많은 논문들이 발표되었다. A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ratio가 치매 진단의 주요 Biomarker가 될 수 있다는 주장과 치매의 진행과 관련성이 낮다는 주장이 공존한다[61]. Curcumin의 투여에 의하여 A $\beta$ 42가 대식세포에 의하여 탐식될 수 있다는 발표되었는데 Decursin류도 인지 개선작용과 뇌내의 세포에서 Nrf를 높이



는 것으로 보아 A $\beta$ 42의 탐식작용을 높이는 것으로 생각되며 이에 대한 추가 연구가 필요하다고 생각된다[73]. 또한 Aspirin-decurtinol 합성물질이 10 mg/kg, 20 mg/kg으로 투여된 동물실험에서 허혈성 Stroke에서 신경보호가 있다고 발표되었다[70].

### 혈소판 증가효과

혈소판은 거핵세포(megakaryocyte)에서 생성되는데 3가지 경로로 생성된다고 알려져 있다. 거핵세포에서 세포질이 충분히 커지면 다음 단계로는 세포질은 더 이상 커지지 않고 핵만이 분열을 한다. 핵이 2N에서 4N, 8N, 16N, 32N까지 증가를 한다. 때로는 64N까지도 증가한다고 한다. 8N 이후에 혈소판을 만들게 되는데 첫번째 경로는 Budding에 의하여 혈소판을 만드는 것이고 두번째는 세포내에 혈소판을 만들어서 한꺼번에 세포외로 나오는 경로이며, 세번째는 proplatelet의 형태로 세포막이 길어져 수개의 가지가 나오고 그 가지의 끝이 떨어져서 혈소판이 된다. 이렇게 생성된 혈소판은 면역반응, 혈액 응고와 염증 반응에 관여하는 거핵세포의 단편으로 포유동물 혈액에 존재하는 무핵 세포이다. 혈소판은 혈전(blood clot) 형성과 지혈을 매개하고 결합 조직의 회복 및 재생에 중요한 역할을 하며, 상처 치유를 촉진하는 성장인자들을 방출한다. 이러한 혈소판은 골수의 만능 줄기세포로부터 유래되며 혈소판생성촉진인자(thrombopoietin)와 같은 체액 인자는 거핵세포 발달에 영향을 미친다. 정상적인 혈액 내에는 혈액 1  $\mu$ l당 150,000~400,000개의 혈소판이 존재하며, 이보다 혈소판 수치가 감소한 경우를 혈소판 감소증(thrombocytopenia)이라 한다. 혈소판 감소증은 혈액의 응고와 지혈을 담당하는 혈소판의 수가 감소하는 현상으로, 혈소판 수치가 150,000/ $\mu$ l 이하로 정의된다.

일반적으로 경도의 혈소판 감소증이 있는 경우에는 특별한 증상이 생기지 않는다. 그러나 혈소판 감소가 심해질수록 출혈 경향이 증가하여 양치시 잇몸 출혈이 발생하거나 피부에 멍이 잘 들 수 있다. 혈소판 수가 20,000/ $\mu$ l 이하로 감소하면 외상이 없이도 주요 장기에 출혈이 발생할 수 있기 때문에 안정 및 치료가 필요하다. 혈소판 수치 감소의 주된 기전은 혈소판의 생산 감소와 파괴 증가이다. 생산 감소의 전형적인 예는 재생불량빈혈, 골수형성이상증후군, 항암제에 의한 혈소판 감소증 등과 같은 골수부전 질환이며, 파괴 증가는 파종혈관내응고(disseminated intravascular coagulation, DIC)와 혈전성 미세혈관병증과 같은 상황에서 보인다. 이외에도 혈소판 격리(sequestration)와 혈액 희석이 혈소판 수치 감소의 기전이 될 수 있다. 혈소판 격리는 문맥 고혈압에 의한 울혈성 비장증대에서 혈소판이 말초혈액에서 비장으로 재배치되는 것이 특징이다. 혈액 희석은 대량출혈로 인한 콜로이드, 크리스탈로이드, 혈소판이 적은 혈액제제를 투여 받은 경우이다. 혈소판 감소증은 원인 질환이나 감소증의 정도에 따라 치료 방법

이 달라진다. 감염이나 약물에 의한 혈소판 감소증의 경우에는 감염 치료 및 복용중인 약물의 복용을 중단한 뒤 호전될 수 있다. 그러나 면역계 이상으로 나타나는 혈소판 감소증의 경우에는 스테로이드 등의 면역억제제를 우선적으로 사용하며, 면역억제제의 효과가 좋지 않을 경우에는 면역글로불린 같은 약제를 사용하거나 수술적 방법으로 비장절제술을 고려해 볼 수 있다. 급성백혈병이나 재생불량성빈혈 등 골수의 질병에 의한 경우에는 원인 질환에 맞는 항암제 치료나 면역억제 치료가 필요하며, 경우에 따라 완치를 위해 조혈모세포 이식(골수 이식)이 필요할 수도 있다. 혈소판 감소증과 관련하여 현재 많은 환자에 대해 유일하게 승인된 치료 방식은 혈소판 수혈이나 골수이식이다. 그러나 반복적인 혈소판 수혈은 동종항체의 발달로 치료 효과를 잃어버릴 수 있으며, 수혈의 경우에는 감염, 과민증 및 용혈 반응과 같은 부작용이 나타날 수 있다. 또한 사람의 혈소판은 체온인 37°C 이하 실온에서 보관되어야 하고 생존기간이 10일 정도라서 수혈에는 한계가 존재한다.

혈소판생성촉진인자(thrombopoietin)는 거핵세포로부터 혈소판 생성을 촉진시키는 역할을 하는데, 재조합 혈소판생성촉진인자는 항체 생성을 유도하고 내인성 혈소판생성촉진인자와의 교차반응을 나타내어 이차 혈소판 감소증 및 출혈을 야기하여 사용이 중단되었다. 사이토카인(cytokine)인 인터루킨(interleukin)과 GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)은 동물에서 거핵세포들의 생성에 관여하는 것으로 알려져 있고, 임상 연구에서 혈소판 신생 활성이 있음을 확인하였다. 그러나 이들 각각이 심각한 독성과 같은 부작용이 있는 것으로 나타나 혈소판 감소증 치료에 있어 제한적이다. 따라서, 혈소판 감소증 예방 또는 치료 효과가 우수한 약물의 개발이 시급한 실정이다.

데커시놀을 1%로 제조한 가용화 용액을 SD Rat에 3주간 투여하였을 경우에 혈소판이 증가하는 결과를 보였으며 더불어 림프구 수치도 증가하는 것을 알 수 있다[24].

### 임신율 증가 효과

환경호르몬에 의한 정자수 감소된 임신율 감소에 대한 방어 및 회복효과로 특허와 논문이 발표되었다. 이는 인구 감소방어에 중요한 역할을 할 수 있을 것이다. 설치류의 2세대 연구에서 비스페놀 에이(BPA) 독성에 대한 decursin (D)과 decursinol angelate (DA)의 효과를 확인하는 것이었다. 다 자란 쥐들은 다음과 같이 나뉘었다.

(1) 대조, (2) BPA, (3) BPA+D/DA의 세 가지 그룹으로 구분한다. F0 부모의 D 및 DA 치료는 BPA 그룹과 비교할 때 말단체중과 상대적인 성인 장기 체중(고환, 신장, 비장 및 간)을 증가시켰다. 대조군 정자 수와 비교할 때, 정자 수치의 유의한 감소는 BPA+D/DA (7.69%)와 BPA (64.70%,  $p < 0.01$ ) 그룹에서 발견되었다. BPA (50mg/kg/일) 그룹의 F1 세대에서는 자

손을 얻지 못하였으나, BPA+D/DA 그룹의 D/DA 추가는 F1 세대에서의 임신 지수(98.87%)와 출산율을 유의하게 회복시켰다. 1세대 연구와 비교할 때, 2세대 연구에서 대조군(75.02%)과 BPA+D/DA군(78.11%) 사이의 불임성 지수에서 유의미한 차이는 발견되지 않았다. D/DA 그룹의 수유 중 생존율은 대조군과 비슷하였다. 이러한 데이터는 2세대에 걸쳐 투여된 D/DA(50 mg/kg/일)가 생식 또는 발달 매개변수에 상당한 양의 변화를 일으킨다는 것을 나타낸다[40, 41].

### 호중구 감소증 방어효과

Decursin을 투여하여 cisplatin에 대한 신장독성 경감효과가 있는 것이 연구되었고 추가로 항암제나 Benzene과의 병용 투여에 의한 골수독성 경감효과 및 백혈구 증가 효과(백혈구의 약 80%는 호중구)를 알 수 있었다[27].

벤젠(benzene)은 경구 투여하였으며 투여는 200 mg/kg을 매일 1회씩 2주간 투여하였다. 벤젠은 투여 시에 동량의 콘오일(corn oil)로 균일하게 섞어 사용하였다. 참당귀 추출물(decursin, decursinol angelate로서 72%)은 10 mg/kg 용량으로 벤젠과 섞어서 1일, 1회로 2주간 투여하였다. 대조군(control group)은 벤젠을 경구 투여 후 자연식이를 한 그룹이며, 양성대조군은 벤젠 200 mg/kg을 매일 2주간 경구 투여한 그룹이고, 경구 투여 실험군은 참당귀 추출물 현탁액을 10 mg/kg 용량으로 벤젠(200 mg/kg)과 동시에 2주간 경구 투여한 그룹이다. 대조군(3,660 cells/ul)은 정상군(6,460 cells/ul)에 비해 약 56%의 감소가 있었고, 실험군(4,610 cells/ul)은 정상군에 비하여 71% 수준으로 회복하였고 대조군에 비하여 26% 증가한 결과를 보여주었다[26].

천연물은 매우 다양한 유용한 화학 성분과 생물학적 특성을 가지고 있기 때문에 약의 발견을 위한 귀중한 원천이다. 확립된 천연물의 잠재적 치료적 특성에 대한 신속한 재평가는 방법론의 최근 개발과 자동화된 고처리량 선별 시스템의 정확성의 개선을 통해 가능해졌다. 본 연구에서는 HeLa 세포를 사용하여 항암감염제를 가진 화합물을 검출하기 위해 천연물 라이브러리를 선별하였다. 선별된 420개의 식물 추출물 중에서, *Angelica gigas* Nakai (AGN)의 추출물은 HeLa 세포의 세포 생존 가능성을 줄이는데 가장 효과적이었다. 포스파티딜세린의 노출, 카스파아제-7 및 PARP의 절단 등과 같은 세포자멸의 마커는 참당귀추출물을 처리하여 증가하였다. 참당귀추출물의 치료는 펼쳐지는 단백질 반응 유전자인 ATF4와 CHOP뿐만 아니라 PKR의 발현을 증가시켰다. 또한, 독소루비신과 AGN 추출물의 동시처리는 헬라 세포에서 독소루비신 유도 세포자멸을 현저하게 증가시켰다. 항암감염을 가진 것으로 알려진 decursin과 decursinol angelate는 참당귀추출물의 주요 성분이었다. 참당귀 추출물이 doxorubicin 민감성을 증가시킨다는 것을 암시한다[19]. 또한 자외선에 의한 피부세포의 손상에 대한 방어작용에 대한 연구도 수행하였다[17]. 이처럼 한국

의 자생식물인 참당귀의 추출 정제물은 환경위해에 대한 인체의 기능회복과 독성경감에 대단히 중요한 역할을 담당한다.

## 결론

전통적으로 사용하여왔던 천연물들은 여러 가지 장점을 가지고 있다, 사람에게나 동물에 이미 사용하여 왔던 것들이 많아 심각한 부작용을 유발하지는 않는다. 그러나 과학의 발달로 이미 사용하여 왔던 물질이라도 독성을 유발할 수 있다는 연구가 속속 발표되고 있다.

표준화를 하여 제품을 만들고 대량생산을 할 수 있는 기술 개발과 정제하여 부작용을 줄여서 적절한 투여용량을 결정한다면 그 가치는 높을 것이며 식품과 의약품 뿐만 아니라, 나아가 신약후보로서도 훌륭한 자원이 될 것이다. 합성이나 반합성 의약품에 비하여 천연물 의약품은 건강 보조제나 기능성 식품의 소재로 많이 사용되어 왔는데 천연소재가 약효가 있는 물질의 안전성, 안정성, 투여용량결정, 대량생산 기술개발 및 약리 기전이 명확하게 규명된다면 건강 식품이나 건강기능성 식품으로 그치는 것이 아니라 신약으로의 개발이 기대된다.

한국의 토종 당귀인 참당귀는 전통적으로 보약으로 이용되었고 한약의 처방전에서 가장 많이 이용되는 약초이다. 참당귀의 주성분인 decursin, decursinol과 decursinol angelate에 대한 연구가 최근에 꾸준히 증가하고 있으며 새로운 약리 효과가 규명에 대한 관심이 급증하고 있는 추세이다. 본문에서 살펴본 것과 같이 참당귀의 약효와 관련하여 decursin, decursinol과 decursinol angelate의 규명된 약리 효과는 항종양 효과, 순환계질환 개선효과, 항염증 효과. 인지기능개선 효과, 혈소판증가 효과, 임신율증가 효과, 항암제에 의한 호중구감소증 예방효과 그리고 항헬리코박터파일로리 작용 등이다. 또한 아직 규명되지 못한 새로운 작용들이 있을 것이며 참당귀에는 decursin, decursinol과 decursinol angelate 이외에도 nodakenin, isoimperatonin, umbelliferone, peucedanone 등이 포함되어 있는데 원래 coumarin 성분들은 강력한 xanthine oxidase 억제 효과가 있으며 통풍치료제로서의 작용도 예상된다[7]. 통풍 치료제로 가장 많이 사용되고 있는 allopurinol은 피부 발진, 위장 장애, 골수 억제, 가려움증과 같은 부작용이 많기 때문에 새로운 통풍 치료제의 개발이 필요한 시점에서 decursin류는 새로운 대안이 될 수 있다[26, 70].

Decursin, decursinol, decursinol angelate의 연구된 결과들도 점점 많아지고 있고. 당뇨병과 관련하여 신장합병증에 대한 특허 출원, 치매 치료제로의 특허 출원, 관절염에 관한 특허 출원 등이 있다는 것은 이미 여러 사람들의 관심을 받고 있는 물질이며 여러 방면의 약물로 개발이 추진되고 있다는 것이다. Decursin은 여러 항 종양 효과와 더불어 항암제의 독성감감제로 개발도 가능하며, aldose reductase억제 효과와 신장 보호 효과를 이용한 당뇨병 신장합병증의 치료제, coumar-

in성분의 신경 독성 보호 작용과 decursin 자체의 인지 개선 효과를 이용한 치료치료나 인지개선제로의 개발도 가능하다 [30]. 또한 정자수 증가와 임신율 향상에 대한 연구결과를 이용한 인구감소에 대한 대처방안으로도 개발가능하다[41].

혈소판이 치매의 새로운 원인으로 지목되어 연구중이며 베타아밀로이드42의 제거능력 규명, 혈소판 유래의 베타아밀로이드42의 생성억제 등을 체계적으로 연구하여 치매치료제를 개발할 수 있는 계기가 되면 좋을 것이다.

위에서 살펴본 것과 같이 참당귀 유래의 decursin류는 다양한 약리 특성을 가지고 있으며 물성도 우수하여 의약품으로의 개발이 체계적으로 이루어진다면 좋은 소재가 될 수 있을 것이다.

우리 나라의 전통 의학에 따라 천연물에 대한 연구의 역사가 굉장히 오래되었음에 불구하고 의약품화한 단일물질은 드물다. 그 이유는 천연물 물질의 안전성과 효능, 표준화에 관한 과학적 결과가 국제수준에 도달하지 못하기 때문이다. 전세계적인 천연물 신약을 개발하기 위해서는 기초 자원 확보와 기초 연구가 이루어져야 할 것이며 이를 위한 정부의 체계적이고 지속적인 지원과 천연물 물질의 제품화에 이르기까지의 관리 제도가 구축되어야 할 것이다.

## 감사의 글

이 논문은 2021학년도 경성대학교 학술연구비지원에 의하여 연구되었음

## The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

## References

- Ahn, M. J., Lee, M. K., Kim, Y. C. and Sung, S. H. 2008. The simultaneous determination of coumarins in *Angelica gigas* root by high performance liquid chromatography diode array detector coupled with electroionization/mass spectrophotometry. *J. Pharm. Biomed.* **46**, 258-266.
- Adams, J. D., Flora, K. P., Goldspiel, B. R., Wilson, J. W., Arbuck, S. G. and Finley, R. 1993. Taxol: a history of pharmaceutical development and current pharmaceutical concerns. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* **15**, 141-147.
- Ahn, K. S., Sim, W. S. and Kim, I. H. 1995. Decursin: A cytotoxic agent and protein kinase C activator from the root of *Angelica gigas*. *Planta Med.* **62**, 7-9.
- Bae, E. A., Han, M. J., Kim, N. J. and Kim, D. H. 1998. Anti-*Helicobacter pylori* activity of herbal medicines. *Biol. Pharm. Bull.* **21**, 990-992.
- Chakraborti, S., Mandal, M., Das, S., Mandal, A. and Chakraborti, T. 2003. Regulation of matrix metalloproteinases: an overview. *Mol. Cell. Biochem.* **253**, 269-285.
- Chang, S. N., Khan, I., Kim, C. G., Park, S. M., Choi, D. K., Lee, H. J., Hwang, B. S., Kang, S. C. and Park, J. G. 2021. Decursinol angelate arrest melanoma cell proliferation by initiating cell death and tumor shrinkage via induction of apoptosis. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 4096-4115.
- Chang, W. S. and Chiang, H. C. 1995. Structure-activity relationship of coumarins in xanthine oxidase inhibition. *Anticancer Res.* **15**, 1969-1973.
- Humpel, C. 2017. Platelets: their potential contribution to the generation of beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease. *Curr. Neurovasc. Res.* **14**, 290-298.
- Cushman, D. W. and Ondetti, M. A. 1991. History of design of captopril and related inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Hypertension* **17**, 589-592.
- Davies, P. and Maloney, A. J. 1976. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* **308**, 1403.
- Fritsma, G., Engelmann, G. and Yousuf, M. 1981. A review of platelet function and testing. *Am. J. Med. Technol.* **47**, 723-727.
- Grana, X. and Reddy, E. P. 1995. Cell cycle control in mammalian cells: role of cyclins, cyclin dependent kinase (CDKs), growth suppressor genes and cyclin-dependent kinase inhibitors (CKIs). *Oncogene* **11**, 211-219.
- Herbal Medicine School Revision Committee. 2006. Herbal Pharmacy 5th Edition, *Dongmyeongsa*, Seoul.
- <http://www.druginfo.co.kr>.
- <http://www.chemicalregister.com/Decursin/Suppliers/pid46920.htm>.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=ANGELICA%20GIGAS&filter>
- Hwang, B. M., Noh, E. M., Kim, J. S., Kim, J. M., Hwang, J. K., Kim, H. K., Kang, J. S., Kim, D. S., Chae, H. J., You, Y. O., Kwon, K. B. and Lee, Y. R. 2013. Decursin inhibits UVB-induced MMP expression in human dermal fibroblasts via regulation of nuclear factor- $\kappa$ B. *Int. J. Mol. Med.* **31**, 477-483.
- Jedziniak, J. A. and Kinoshita, J. H. 1971. Activators and inhibitors of lens aldose reductase. *Invest. Ophthalmol.* **10**, 357-366.
- Jeon, Y. J., Shin, J. I., Lee, S., Lee, Y. G., Kim, J. B., Kwon, H. C., Kim, S. H., Kim, I. K., Lee, K. H. and Han, Y. S. 2018. *Angelica gigas* Nakai has synergetic effects on doxorubicin-induced apoptosis. *Biomed. Res. Int.* Article ID 6716547. 11 pages.
- Jeong, S. Y., Kim, I. H., Ahn, K. S. and Kim, S. K. 1999. Pharmaceutical composition containing decursin. PCT/KR 1999/00632.
- Dschang, J., Jung, D. J., Porzel, A. and Huneck, S. 1991. Gigasol and other coumarins from *Angelica gigas*. *Phytochemistry* **30**, 710-712.
- Jung, M. H., Lee, S. H., Ahn, E. M. and Lee, Y. M. 2009. Decursin and decursinol angelate inhibit VEGF-induced angiogenesis via suppression of the VEGFR-2-signaling pathway. *Carcinogenesis* **30**, 655-661.

23. Kang, J. S., Choung, C. K., Chang, N. Y., Lee, J. Y., Pyo, J. S., Kim, C. M., Kim, H. S., Kim, H. H., Kwon, C. N. and Kim, S. H. 2020. Composition comprising compound K and decursinol for extending life span and stimulating differentiation of cells. Korea patent 10-2018-0120909.
24. Kang, J. S., Chung, Y. S., Lee, J. Y., Kim, H. S., Kang, H. A. and Choi, M. S. 2018. Composition for preventing or treating of thrombocytopenia or lymphopenia comprising decursinol. Korea Patent 10-2009-0020875.
25. Kang, J. S., Hwang, S. W., Lee, J. Y., Kim, K. M., Hong, Y. G., Choi, K. J. and Lee, S. K. 2010. The extracts of *Angelica gigas* Nakai and *Angelica gigas* Jiri that have decursin and decursinol angelate as active ingredients that affect the improvement of lipid metabolism and the extracting method thereof. Korea patent 2010-10-0995891.
26. Kang, J. S., Ji, Y. H., Ok, S., Pyo, J. S., Hwang, S. W., Samila, S. A., Kim, B. S., Kim, D. H. and Lee, S. H. 2016. Pharmaceutical composition for treating leukopenia decrease caused by administering anticancer agent. Korea Patent 10-2016-0111354.
27. Kang, J. S., Kim, H. H., Pyo, J. S., Lee, S. J., Hwang, Y. J., Kim, H. S. and Choi, J. G. 2021. Composition for preventing or treating of disease caused by hyper-proliferation of vascular smooth muscle cell comprising decursinol as active ingredient. 2021. Korea Patent 10-2021-0004607.
28. Kang, J. S., Lee, J. Y., Park, Y. J., Park, J. Y., Kim, K. M., Park, M. H., Kim, I. H., Hong, Y. G., Jung, M. S., Chung, W. S. and Ok, S. 2007. The composition for anti-gout including the extract of *Angelica gigas* Nakai that has effects of xanthine oxidase inhibition and COX-2 inhibition, Korea patent 10-2010-0073818.
29. Kang, J. S., Seo, J. L., Lee, J. H. and Kim, I. H. 2019. Making Method of Oral Administration Composition for Increasing Sexual Potency. Korea patent 10-2019-0069663.
30. Kang, S. Y. and Kim, Y. C. 2007. Neuroprotective coumarins from the root of *Angelica gigas*: structure-activity relationships. *Arch. Pharm. Res.* **30**, 1368-1373.
31. Kang, S. Y., Lee, K. Y., Park, M. J., Kim, Y. C., Markelonis, G. J., Oh, T. H. and Kim, Y. C. 2003. Decursin from *Angelica gigas* mitigates amnesia induced by scopolamine in mice. *Neurobiol. Learn. Mem.* **79**, 11-18.
32. Kang, S. Y., Lee, K. Y., Sung, S. H., Park, M. J. and Kim, Y. C. 2001. Coumarins isolated from *Angelica gigas* inhibit acetylcholinesterase: Structure-activity relationships. *J. Nat. Prod.* **64**, 683-685.
33. Kim, H. H., Ahn, K. S., Han, H. G., Choung, S. Y., Choi, S. Y. and Kim, I. H. 2005. Decursin and PDBu: two PKC activators distinctively acting in the megakaryocytic differentiation of K562 human erythroleukemia cells. *Leuk. Res.* **29**, 1407-1413.
34. Kim, J. H., Jeong, S. J., Kwon, H. Y., Park, S. Y., Lee, H. J., Lee, H. J., Lieske, J. C. and Kim, S. H. 2010. Decursin prevents cisplatin-induced apoptosis via the enhancement of antioxidant enzymes in human renal epithelial cells. *Biol. Pharm. Bull.* **33**, 1279-1284.
35. Kim, K. M., Jeong, J. Y., Hwang, S. W., Kim, M. J. and Kang, J. S. 2009. Isolation and purification of decursin and decursinol angelate in *Angelica gigas* Nakai. *J. Kor. Soc. Food Sci. Nutr.* **38**, 653-656.
36. Kim, K. M., Kim, B. S. and Kang, J. S. 2018. The preventive effect of *Bacillus polyfermenticus* KJS-2 and *Angelica gigas* Nakai extract on triton WR-1339-induced hyperlipidemia. *J. life Sci.* **28**, 726-732.
37. Kim, K. M., Kim, M. J. and Kang, J. S. 2009. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of decursin and decursinol angelate. *J. Microbiol. Biotechnol.* **19**, 1569-1572.
38. Kim, K. M., Kim, T. H., Park, Y. J., Kim, I. H. and Kang, J. S. 2009. Evaluation of the genotoxicity of decursin and decursinol angelate produced by *Angelica gigas* Nakai. *Mol. Cell. Toxicol.* **5**, 83-87.
39. Kim, K. M., Lee, J. Y., Hong, Y. G. and Kang, J. S. 2009. Oral acute and subacute toxicity studies of decursin and decursinol angelate of *Angelica gigas* Nakai. *Mol. Cell. Toxicol.* **5**, 153-159.
40. Kim, K. M., Ok, S., Go, Y. S. and Kang, J. S. 2015. Recovery from the two-generation reproductive toxicity in sprague-dawley rats by treatment with decursin and decursinol angelate. *J. Life Sci.* **25**, 765-772.
41. Kim, K. M., Seo, J. L. and Kang, J. S. 2014. Decursin and decursinol angelate affect spermatogenesis in the adult rat at oral administration. *Mol. Cell. Toxicol.* **10**, 83-89.
42. Kim, J. H., Jeong, J. H., Jeon, S. T., Kim, H., Ock, J. Y., Suk, K. H., Kim, S. I., Song, K. S. and Lee, W. H. 2006. Decursin inhibits induction of inflammatory mediators by blocking nuclear factor- $\kappa$ B activation in macrophages. *Mol. Pharmacol.* **69**, 1783-1790.
43. Kim, K. M., Jeong, J. Y., Hwang, S. W., Kim, M. J. and Kang, J. S. 2009. Isolation and purification of decursin and decursinol angelate in *Angelica gigas* Nakai. *J. Kor. Soc. Food Sci. Nutr.* **38**, 653-656.
44. Kim, S. M., Yoon, S. H., Jeong, D. K., Han, J. H., Yu, W. Y., Lee, C. J., Kim, H. Y., Kang, S. J., Kim, D. S. and Kim, E. J. 1993. A clinical study on the microvascular complication of diabetes mellitus. *J. Kor. Diabetes Assoc.* **17**, 293-300.
45. Lee, K. Y., Sung, S. H., Kim, S. H., Jang, Y. P., Oh, T. H. and Kim, Y. C. 2009. Cognitive-enhancing activity of loganin isolated from *Cornus officinalis* in scopolamine-induced amnesic mice. *Arch. Pharm. Res.* **32**, 677-683.
46. Lee, S. H., Suh, S. J., Lee, K. H., Yang, J. B., Choi, S. U. and Park, S. S. 2013. Anti-inflammatory effect of peel extracts from citrus fruits. *J. Fd Hyg. Safety* **28**, 342-348.
47. Lee, S., Lee, Y. S., Jung, S. H., Shin, K. H. and Kim, B. K. 2003. Antioxidant activities of decursinol angelate and decursin from *Angelica gigas* roots. *Nat. Prod. Sci.* **9**, 170-173.
48. Lee, S., Lee, Y. S., Jung, S. H., Shin, K. H., Kim, B. K. and Kang, S. S. 2003. Anti-tumor activities of decursinol angelate and decursin from *Angelica gigas*. *Arch. Pharm. Res.* **26**, 727-730.
49. Lee, Y. Y., Lee, S., Jin, J. L. and Yun-Choi, H. S. 2003. Platelet anti-aggregatory effects of coumarins from the roots of *Angelica genuflexa* and *A. gigas*. *Arch. Pharm. Res.* **26**, 723-726.
50. Li, C., Li, J., Fan, J., Meng, L. and Cao, L. 2017. Decursin

- reduces reactive oxygen species and inhibits cisplatin-induced apoptosis in rat renal tubular epithelial cells. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology* **33**, 1328-1334.
51. Libby, P., Ridker, P. M. and Maseri, A. 2002. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* **105**, 1135-1143.
  52. Lim, V., Schneider, E., Wu, H. and Pang, I. 2018. Cataract preventive role of isolated phytoconstituents: Findings from a decade of research. *Nutrients* **10**, 1580-1619.
  53. Jeffers, M. G. 2007. Composition and methods for the treatment of joint pain using *Angelica gigas* Nakai extract and powder as combined with glucosamine sulfate, or chondroitin sulfate and HCl, of MSM, of aspirin, or celestin, and as combinations thereof in powder, pill, capsule, spray, liquid, and gelcap form. U. S Patent Application No. 2007/0264370 A1.
  54. Middleton, E. A., Weyrich, A. S. and Zimmerman, G. A. 2016. Platelets in pulmonary immune responses and inflammatory lung diseases. *Physiol. Rev.* **96**, 1211-1259.
  55. Mikhail, Y., Inyushin, P. S., Legier, R., Yuriy, K. and Lilia, K. 2017. A $\beta$  peptide originated from platelets promises new strategy in anti-alzheimer's drug development. *Bio Med Research International*, Article ID 3948360, 1-10.
  56. Moon, C. K., Lee, S. C., Yun, Y. P., Ha, B. J. and Yook, C. S. 1988. Effect of some coumarin derivatives on the bovine lens aldose reductase activity. *Arch. Pharm. Res.* **11**, 308-311.
  57. Ohshiro, T., Namatame, I., Lee, E. W., Kawagishi, H. and Tomoda, H. 2006. Molecular target of decursins in the inhibition of lipid droplet accumulation in macrophages. *Biol. Pharm. Bull.* **29**, 981-984.
  58. Ok, S., Lee, J. H., Kim, I. H. and Kang, J. S. 2011. Glucose transporters and AMP-activated protein kinase modulation effects of decursin and decursinol angelate on diabetic rats. *YakHak Hoeji* **55**, 301-308.
  59. Park, K. W., Choi, S. R., Yang, H. S., Cho, H. W., Kang, K. S. and Seo, K. I. 2007. Anti-proliferation effects of decursin from *Angelica gigas* Nakai in the MCF-7 cells treated with environmental hormones. *J. Kor. Soc. Food Sci. Nutr.* **36**, 825-831.
  60. Park, K. W., Choi, S. R., Hong, H. R., Kim, J. Y., Shon, M. Y. and Seo, K. I. 2007. Biological activities of methanol extract of *Angelica gigas* Nakai. *Kor. J. Food Preserv.* **14**, 655-661.
  61. Park, K. W., Choi, S. R., Shon, M. Y., Jeong, I. Y., Kang, K. S., Lee, S. T., Shim, K. H. and Seo, K. I. 2007. Cytotoxic effects of decursin from *Angelica gigas* Nakai in human cancer cells. *J. Kor. Soc. Food Sci. Nutr.* **36**, 1385-1390.
  62. Qiu, T., Liu, Q., Chen, Y. X., Zhao, Y. F. and Li, Y. M. 2015. A $\beta$ 42 and A $\beta$ 40: similarities and differences. *J. Pept. Sci.* **21**, 522-529.
  63. Recknagel, R. O., Glende, E. A. Jr., Dolak, J. A. and Waller, R. L. 1989. Mechanisms of carbon tetrachloride toxicity. *Pharmac. Ther.* **43**, 139-154.
  64. Regulations on product approval, notification, and examination of drugs. Ministry of Food and Drug Safety Notice. No. 2017-71, (20147).
  65. Ryu, J. H., Ahn, H., Kim, J. Y. and Kim, Y. K. 2003. Inhibitory activity of plant extracts on nitric oxide synthesis in LPS-activated macrophages. *Phytother. Res.* **17**, 485-489.
  66. Son, C. Y., Baek, I. H., Song, G. Y., Kang, J. S. and Kwon, K. I. 2009. Pharmacological effect of decursin and decursinol angelate from *Angelica gigas* Nakai. *Yakhuak Hoeji* **53**, 303-313.
  67. Son, S. H., Kim, M. J., Chung, W. Y., Son, J. A., Kim, Y. S., Kim, Y. C., Kang, S. S., Lee, S. K. and Park, K. K. 2009. Decursin and decursinol inhibit VEGF-induced angiogenesis by blocking the activation of extracellular signal-regulated kinase and c-Jun N terminal kinase. *Cancer Lett.* **280**, 86-92.
  68. Sung, S. H. and Park, J. H. 2007. Current status and prospects of natural medicinal products. (14-23). Health Venture Latest and Issue report 14
  69. Tepe, D., Ip, R. J. and Ip, J. H. 2000. The use of antiplatelet agents in cardiac disease. *Manag. Care Interface* **13**, 76-78.
  70. Vazquez-Mellado, J., Morales, E. M., Pacheco-Tena, C. and Vargas, R. B. 2001. Relation between adverse events associated with allopurinol and renal function in patients with gout. *Ann. Rheum. Dis.* **60**, 981-983.
  71. Yan, B. C., Park, J. H., Shin, B. N., Ahn, J. H., Kim, I. H., Lee, J. C., Yoo, K. Y., Hwang, I. K., Choi, J. H., Park, J. H., Lee, Y. L., Suh, H. W., Jun, J. G., Kwon, Y. G., Kim, Y. M., Kwon, S. H., Song, H., Kim, J. S., Hyun, B. H., Kim, C. K., Cho, J. C., Lee, C. H. and Won, M. H. 2013. Neuroprotective effect of a new synthetic aspirin-decursinol adduct in experimental animal models of ischemic stroke. *PLoS One* **8**, e74886. 1-12.
  72. Yang, Y., Yang, K., Li, Y., Li, X., Sun, Q., Meng, H., Zeng, Y., Hu, Y. and Zhang, Y. 2013. Decursin inhibited proliferation and angiogenesis of endothelial cells to suppress diabetic retinopathy via VEGFR2. *Mol. Cell. Endocrinol.* **378**, 46-52.
  73. Yim, D. S., Singh, R. P., Agarwal, C., Lee, S. K., Chi, H. J. and Agarwal, R. 2005. A novel anticancer agent, decursin, induces G1 arrest and apoptosis in human prostate carcinoma cells. *Cancer Res.* **65**, 1035-1044.
  74. Zhang, L., Fiala, M., Cashman, J., Sayre, J., Espinosa, A., Mahanian, M., Zaghi, J., Badmaev, V., Graves, M. C., Bernard, G. and Rosenthal, M. 2006. Curcuminoids enhance amyloid- $\beta$  uptake by macrophages of Alzheimer's disease patients. *J. Alzheimers Dis.* **10**, 1-7.

## 초록 : 참당귀(*Angelica gigas* Nakai) 유래 decursin, decursinol 그리고 decursinol angelate의 약리 효과

강재선\*

(경성대학교 약학대학)

당귀는 한국을 비롯한 동북아 지역에서 다양한 질병을 치료하는 데 전통적으로 가장 많이 사용되는 한약재 중 하나인데 주로 조혈, 혈행 개선 기능을 바탕으로 한 여성 건강관리 외에도 진정, 진통 그리고 강장 효과를 목적으로 사용되어왔다. 특히, 다른 국가에서 재배 생산되는 당귀에서는 decursin, decursinol 그리고 decursinol angelate와 같은 피라노쿠마린 계열의 유효 성분의 함유량이 적지만, 우리나라에서 자생하는 식물로서 참당귀(*Angelica gigas* Nakai)는 함유량이 많아 약효 등에서 차별성을 가지고 있다. 지난 20여년간 decursin, decursinol 그리고 decursinol angelate의 약리학적 효과에 대한 연구를 통해 항암제투여 부작용으로서의 호중구감소증 예방을 포함하는 항종양 효과를 비롯하여 고지질혈증, 당뇨, 생리 불순, 신장기능 장애 등에 대한 대사 순환계 개선, 천식 등에 대한 호흡기계 개선, 인지 개선, 항염증 작용, 항산화 작용, 적혈구 및 혈소판 등 혈구세포의 수준 증가, 임신율 개선 효과 등을 가지고 있음을 확인하였으며 이들에 대한 다양한 식의약품 개발 가능성을 주시할 필요가 있을 것으로 사료된다. 하지만, 일정 수준 정제되지 않았거나 섭취 용량에 제한이 없는 식품류의 개발에 대해서는 이들 성분의 과용으로 일어날 수 있는 부작용과 같은 안전성 프로파일에 대한 부분도 반드시 고려되어야 할 것이다. 이 글에서는 참당귀에 함유된 피라노쿠마린계 물질의 약리학적 효과와 함께 잠재적인 독성 등과 같은 특성을 요약하여 앞으로의 천연물 기반 제품의 개발 방향과의 연관성을 설명하고자 한다. 이를 통해 참당귀 등의 소재를 이용한 건강기능성 식품이나 식물성 신약 등의 개발에 기여할 수 있기를 기대한다.