

선물레나물(*Hypericum perforatum* L.)의 활성성분들과 그 생물학적작용특성에 대하여

박성철, 송광명

위대한 령도자 김정일동지께서는 다음과 같이 교시하시였다.

《...새로운 약초자원을 적극 찾아내고 그에 대한 연구사업을 강화하여 효능이 높은 고려약을 많이 만들어내도록 하여야 하겠습니다.》(《김정일전집》 제23권 201페이지)

선물레나물은 물레나물과(Hypericaceae)에 속하는 여러해살이풀이다. 선물레나물은 유럽, 서아시아, 북부아프리카에서 서식하는 누른 꽃이 피는 사철푸른식물로서 북아메리카와 남아메리카에서도 재배되고있으며 최근 우리 나라에서도 재배되고있다. 선물레나물이 여러가지 생리활성물질들을 포함하고있고 다양한 생리작용을 나타내는것으로 하여 현재 세계적으로 림상 및 축산실천에 광범히 리용되고있다.

물레나물속에는 거의 400여개의 종이 알려져있는데 오래전부터 약재로 리용되어온 식물이다. 선물레나물은 유럽의 여러 나라들에서 화상과 피부손상, 신경통치료에 쓰이던 전통약재이다. 최근에 세계적으로 관심이 모아지기 시작하였는데 표준항우울증치료약제로서 인정되고있다.

20년전부터 이 약물의 추출물을 얻기 위한 공업적방법이 확립되었고 주요성분들의 함량을 최대로 높일수 있는 표준방법이 확립되어 추출물의 질을 높이고있다. 표준화된 선물레나물추출물들가운데서 가장 널리 알려진것은 LI160과 ZE117이며 이밖에 많은 추출물들이 공업적방법으로 얻어지고있다. 선물레나물추출물의 화학적 및 약리학적특성들이 밝혀졌지만 아직 그 작용물질들에 대해서는 완전히 해명되지 못하였다.

60% 에타놀이나 혹은 80% 메타놀로 추출한 추출물에는 6가지 형태의 기본성분들이 포함되어있는데 나프토디안트론, 플로로글루시놀, 플라보노이드, 비플라본, 페닐프로판, 프로안토시아니딘이다. 또한 적은 량의 탄닌과 크산톤, 아미노산들이 포함되어있다. 이 모든 화합물들은 건조시킨 선물레나물천연약재에서 주요한 성분들로 된다.

론문에서는 선물레나물추출물에 들어있는 주요활성성분들가운데서 6가지 기본성분들의 구조와 생물학적작용특성에 대하여 논의하였다.

1) 나프토디안트론

이 화합물들(그림 1)은 물레나물속식물들에 들어있는 전형적인 물질로서 빛을 받으면 독성을 나타내는것으로 하여 식물화학자들의 관심을 모았다. 히페리진은 안트라노이드화합물들의 대사과정에 유도되며 아마도 에모딘안트론(I)은 이러한 구조들의 선구체로 보아진다. 2개의 프로토유도체들인 프로토히페리진(II₁)과 가성프로토히페리진(II₂)은 식물에서 동정되었으나 이러한 불안정한 화합물들은 빛의 영향을 받아 안정한 화합물들인 히페리진(III₁)과 가성히페리진(III₂)으로 효과적으로 전환된다.

가성히페리진은 선물레나물속에 들어있는 주요한 나프토디안트론이며 보통 히페리진의 2~4배량으로 들어있다. 그후에 고리가성히페리진(IV)이 가성히페리진의 산화물로 발견되었다.

나프토디안트론들은 거의 모든 용매들에서 제한된 용해도를 가지고있다. 히페리진과 가

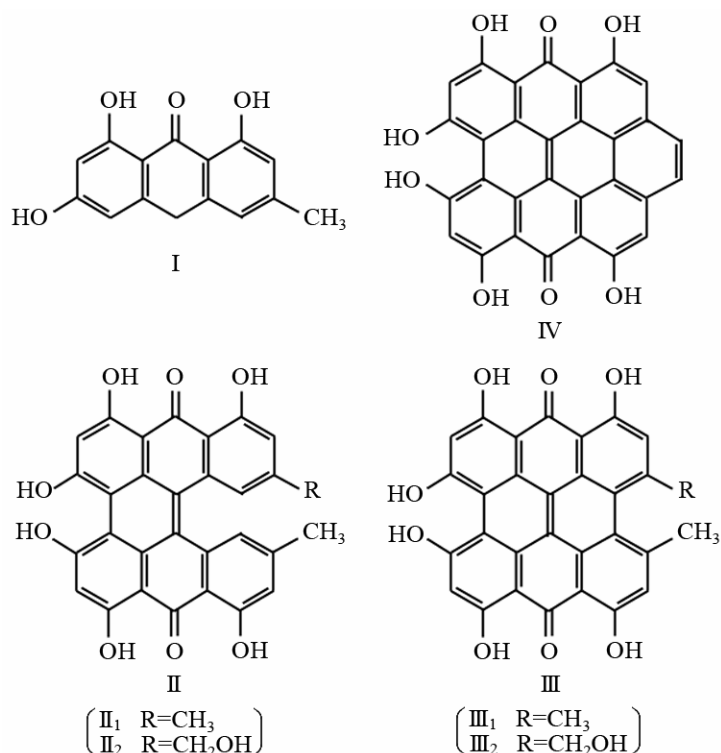


그림 1. 나프토디안트론

I—에모딘안트론, II₁—프로토히페리진, II₂—가성프로토히페리진,
III₁—히페리진, III₂—가성히페리진, IV—고리가성히페리진

성히페리진은 모두 방안온도에서는 물에 용해되지 않지만 높은 온도에서는 용해도가 증가한다. 끓는 물로 추출할 때 천연약재에 들어있는 성분의 절반량만이 추출된다.

약리학적중요성으로부터 히페리진은 선물레나물의 가장 흥미있는 화합물로 되었다. 선물레나물추출물들모두가 모노아민산화효소A의 활성을 억제한다.[4, 6] 그러나 순수한 히페리진을 리용하여서는 적절한 억제효과가 나타나지 않았다. 이로부터 림상적으로 증명된 선물레나물엑스의 항우울효과를 모노아민산화효소의 억제결과라고 설명할수 없었다.[2] 히페리진과 가성히페리진은 단백질키나제C를 억제하며 포유동물의 세포들에 대한 항증식활성을 나타낸다. 이러한 자료들은 히페리진과 가성히페리진의 항레트로바이러스활성이 세포들에 대한 비루스감염때 단백질키나제C에 의하여 일어나는 일부 린산화가 억제된것에 원인이 있다는것을 보여준다.

물레나물추출물들은 합성한 항우울제들의 물림새와 관련된 분석에서 약한 활성만을 나타내는데 결국 이것은 모노아민산화효소와 카테콜아민—O—메틸트랜스페라제 즉 이 효소들에 의하여 세로토닌재흡수가 억제된 결과이다. 비록 물레나물추출물의 약리작용이 매우 잘 알려져있다고 하여도 선물레나물의 항우울작용의 물림새에 대하여서는 아직 모르는것이 남아있다. 히페리진은 선물레나물의 주요한 빛감수성물질이다. 이것은 빛동력암치료에서 빛감작제로서 리용되기도 한다. 가성히페리진은 히페리진과 달리 빛독성을 가지지 않는다. 히페리진의 빛독성효과는 히페리진이 포함되어있는 식물을 과잉섭취한 방목하는 동물에서 볼수 있는데 치사반응이 나타난다. 건강한 자원자들을 대상으로 히페리진의 빛독성을 밝히기 위한 실험도 진행되었다.

2) 플로로글루시놀

플로로글루시놀유도체들이나 나프로디안트론들은 물레나물속의 식물들에 많이 들어있다.[1, 5] 아주 유사한 2개의 화합물들이 선물레나물에서 발견되었는데 플로로글루시놀화합물의 주요물질인 히페르포린(그림 2의 V₁)과 아드히페르포린(그림 2의 V₂)이다. 아드히페르포린은 구조에 H대신에 메틸기를 가지고있다. 2개의 화합물들은 식물의 번식기관들에만 포함되어있는데 꽃에는 적은 양으로, 열매에는 보다 많은 양 들어있다. 두 화합물의 총합량은 꽃에서는 각각 2.0%(V₁), 0.2%(V₂)정도이고 열매에서는 각각 4.4, 1.8%정도였다. 표준적인 조작으로 추출한 추출물에서 히페르포린함량이 40%까지 증가되었다. 히페르포린은 지용성이며 열과 빛에 불안정하다. 카디난형의 세스키테르펜과 히페르포린의 구조를 가지고있는 또 다른 화합물이 선물레나물의 잎에서 0.000 6%의 함량으로 동정되었다. 히드로페록시카디포린이라고 하는 이 화합물(그림 2의 VI)은 분자구조에 히드로페록소기를 가지고있다.

약리학적인견지에서 볼 때 히페르포린은 선물레나물속에 존재하는 매우 흥미있는 화합물로 되었는데 그 이유는 히페르포린의 약리학적인활성에 대하여 매우 적게 알려져있었기때문이다.

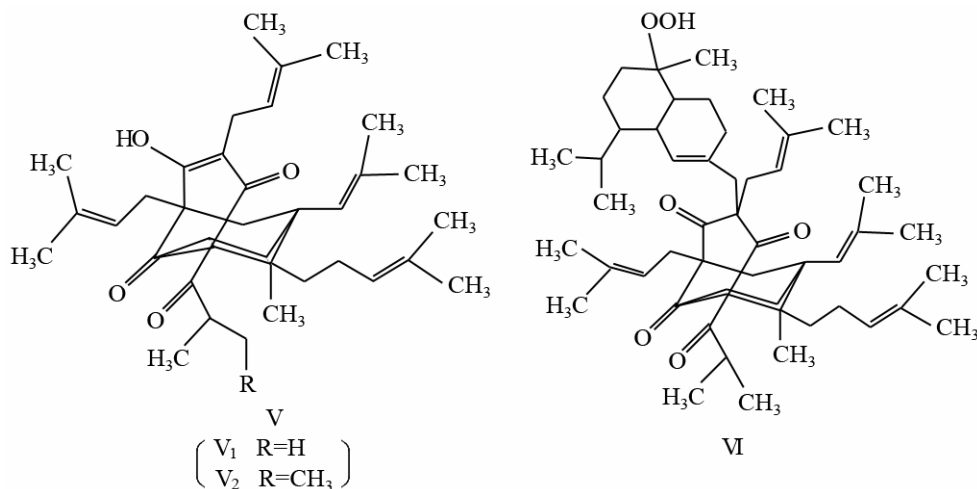


그림 2. 플로로글루시놀

V₁-히페르포린, V₂-아드히페르포린, VI-히드로페록시카디포린

히페르포린 그자체는 시험관내실험에서 여러 신경전달계통을 억제하거나 조절하는 작용을 하였다. 즉 그것은 세로토닌과 도파민, 노르아드레날린, γ -아미노버터산의 흡수를 억제하는 물질이라는것이 밝혀졌다. 히페르포린의 새로운 작용물질새가 완전히 해명됨으로써 히페르포린은 항우울특성을 가지고있는 새로운 화합물종의 첫 물질로서 매우 흥미를 끌고있다. 히페르포린이 여러 신경이온통로들을 조절하는 조절제라는것이 밝혀졌으며 각이한 신경전달물질에 의하여 나타나는 활성근의 수축을 억제한다. 치료약으로서의 선물레나물 추출물과 히페르포린나트륨염의 효과가 라떼와 마우스회피응답실험에서 모두 증명되었다. 라떼에 대한 조건적인 회피응답실험에서 히페르포린(1.25mg/(kg·d))이나 추출물(50mg/(kg·d))을 매일 경구투여하면 2일부터 7일까지 배우기능력이 뚜렷하게 개선되었다. 더우기 7일동안 약물을 주입하면서 준 훈련에 대한 응답기억이 그후에 그 어떤 약물의 주입이나 훈련이 없이 9일이 지날 때까지도 남아있었다. 각이한 용량으로 진행한 실험은 약물에 의하여 나타나는 이 배우기촉진효과나 기억강화효과가 우울증에 대한 행동실험에 리

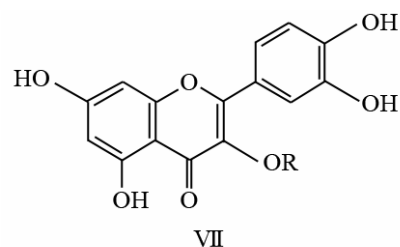
용된 효과적인 용량보다 낮다는것을 보여주고있다. 이것은 선물레나물추출물이 기억강화 특성을 가지고있는 항우울제의 새로운 형태로 될수 있으며 히페르포린이 그러한 효과를 나타낸다는것을 보여주고있다. 순수한 히페르포린은 항우울약보다는 보다 효과적인 항치매 증약이라고 볼수 있다.

최근에 새로운 종양치료약물로서의 히페르포린의 특성에 대한 연구가 매우 광범하게 진행[6, 7]되고있다.

3) 플라보노이드

아글리콘으로서 쿠에르세틴(VII₁)을 가지고있는 이 화합물(그림 3)은 선물레나물에 있는 생물학적으로 주요한 활성화합물의 하나이다. 그 성분함량은 2~4%정도로서 쿠에르시트린(VII₄)과 이소쿠에르시트린(VII₅)에 의하여 유도되는 선물레나물의 배당체들가운데서 히페로시드(히페린, VII₂)와 루틴(VII₃)이 일반적으로 우세를 차지한다.

플라보놀배당체들은 진경활성을 가지고있다. 구체적으로 그것들은 모노아민산화효소A와 카테콜아민-O-메틸전환효소를 억제하지만 식물체속에 존재하는 플라보노이드의 함량이 매우 낮기때문에 천연물레나물약제에 의한 치료효과가 잘 나타나지 않는다. 일부 플라보노이드들은 벤조디아제핀(정신안정약)접수체와 결합하는데 연구자들은 물레나물속의 플라보노이드들이 여러 경로로 작용할것이라고 보고있다. 식물에 배당체로서 존재하는 플라보놀은 발효과정에 없어질수 있는데 물레나물속에 있는 플라보놀은 바로 쿠에르세틴이다. 쿠에르세틴이 발암성물질이라고 제기되었지만 이 결과는 많은 용량의 플라보노이드를 적용한 실험에 기초한것이다. 최근에 진행된 연구에서 쿠에르세틴과 그 유도체들을 리용하는것은 어느 정도 위험하다는것이 제기되었으나 반면에 많은 연구자들이 쿠에르세틴은 항암약물로 될수 있다[3]는데 대하여 지적하였다.



VII₁ R=H, VII₂ R=β-D-갈락토실,
VII₃ R=β-루티노실,
VII₄ R=α-L-람노실,
VII₅ R=β-D-글루코실

그림 3. 플라보노이드

VII₁-쿠에르세틴, VII₂-히페로시드
(히페린), VII₃-루틴, VII₄-쿠에르
시트린, VII₅-이소쿠에르시트린

4) 비플라본

비플라본들(그림 4)은 일부 남새에 드물게 들어있는 이량체플라본종이다. 여기에는 2개의 화합물이 있는데 3,8'-비아피게닌(VIII)과 아멘토플라본(IX)이며 선물레나물에 각각 0.1~0.5, 0.01~0.05%로 들어있다.

선물레나물속에 들어있는 비플라본들의 치료효과에 대하여서는 딱히 언급된 자료가 없다. 그렇지만 최근에 아멘토플라본이 시험관내 실험에서 뇌수의 벤조디아제핀접수체와 결합한다는것이 밝혀졌으나 이 화합물은 혈뇌장벽을 통과하지 못한다. 아멘토플라본을 포함하여 특정한 비플라보노이드들이 포스포리파제A2활성을 억제한다는데 대하여서는 이미 제기되었다. 또한 아멘토플라본이 기름산산화효소의 작용이 없이도 모르모트의 표피에 있는 시클로옥시게나제를 억제한다는데 대해서도 밝혀졌다. 아멘토플라본이 항염증활성과 아픔뎀기활성을 가지고있다는것도 밝혀졌다. 아멘토플라본을 복강에 주입하면 파두유에 의하여 생겼던 마우스귀부종이 나왔는데 이로부터 아멘토플라본이 효과적인 항염증활성을 나타낸다는것이 증명되었다. 또한 카라게난유도성부종라떼모형에서 아멘토플라본의 항염증활성을 프레드니솔론 및 인도메타진과 비교하였는데 아멘토플라본은 라떼에서 아췌반트에

의하여 나타나는 관절염 즉 만성적인 염증에 대해서는 뚜렷한 억제효과를 나타내지 못하였다. 반면에 아멘토플라본은 인도메타진의 활성에 비해볼 때 초산을 리용한 통각실험에서 보다 효과적인 무통각활성을 가지고있었다. 이 모든 결과들은 아멘토플라본이 포스포리파제A2와 시클로옥시게나제에 대한 억제활성을 가지고있는 새로운 형태의 소염약제로 될수 있다는것을 보여주고있다.

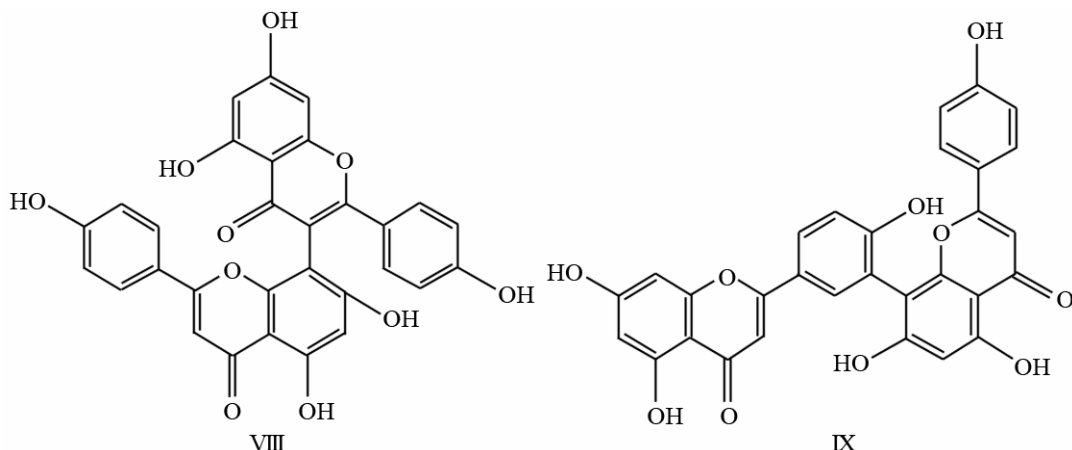


그림 4. 비플라본
VIII—3,8'-비아피게닌, IX—아멘토플라본

5) 페닐프로판

이 화합물들은 *p*-쿠마르산과 카페인산과 같은 히드로옥시계피산들의 에스테르로서 일부 식물들에 존재하는 주요화합물이다. 이 화합물들중 일부가 정유속에 들어있으며 국부마취활성을 가진다. 선물레나물추출물에는 클로로젠산(X, 그림 5)이 들어있으나 그 농도는 1%이하이며 아직 그것의 약리학적효과에 대해서는 밝혀진것이 없다. 매우 적은 량의 카페인산이 여러가지 폴리페놀화합물들과 마찬가지로 선물레나물에서 발견되었다.

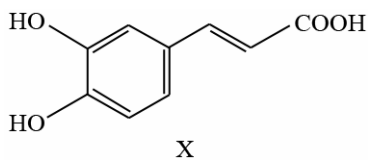


그림 5. 클로로젠산

6) 프로안토시아니딘

이 화합물들은 선물레나물에 탄닌의 형태로 존재하는데 천연추출물에 6.2~12.1%정도 들어있다. 이것들이 붉은색의 시아니딘으로 전환됨으로 하여 측정되는 이 화합물들은 함량이 보통 2~4% 정도 되는데 꽃피는 초시기에 그 농도가 가장 높아진다. 2량체프로시아니딘B₂(XI, 그림 6)은 3량체, 4량체프로시아니딘과 함께 약재에서 분리된다.

2량체프로시아니딘B₂는 모노아민옥시게나제A의 활성을 억제한다고는 하나 약물속에 들어있는 농도가 너무 낮아서 항우울활성에는 영향을 줄수가 없다고 본다. 프로안토시아니딘들은 항산화효과, 항비루스효과, 항세균효과, 리노효과 등 기타 다른 많은 생물학적효과들을 나타내지만 항우울효과를 나타낸다는데 대하여서는 언급된것이 없다.

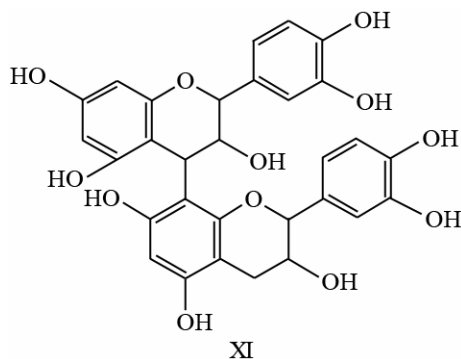


그림 6. 2량체프로시아니딘B₂

7) 기타 다른 화학성분들

기타 다른 성분들로서 크산톤이 있는데 이것은 여러종의 물레나물속식물들의 거의 모든 부분에 존재한다. 선물레나물에는 1,3,6,7-테트라히드로크산톤(그림 7의 XII)과 키엘코린(그림 7의 XIII)이 약 0.001%의 농도로 들어있다. 선물레나물의 잎구조를 보면 정유를 포함하고있는 투명한 분비선들과 저장부분들이 있는데 선물레나물마른질량의 0.1~0.25% 정도의 양을 증류하여야 이러한 정유를 얻을수 있다. 정유에는 α -피넨, 리모넨, 미르센과 함께 보다 많은 양의 탄화수소들과 알콜들이 들어있다. 29개의 각이한 화합물들이 이 정유 속에 들어있는데 2-메틸옥탄(16.4%)과 α -피넨(10.6%)이 주요한 성분으로 된다.

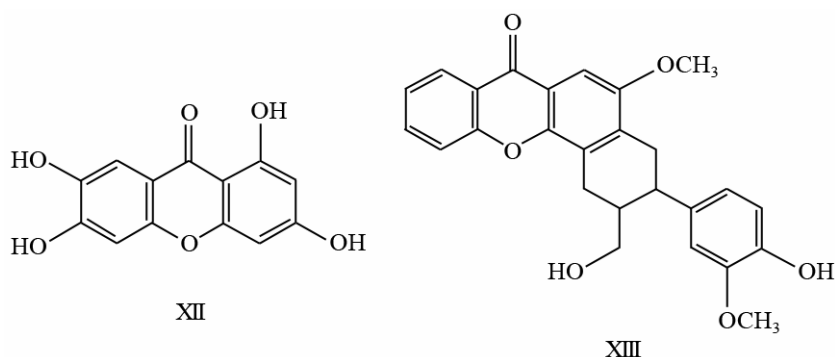


그림 7. 기타 화학성분들

XII-1,3,6,7-테트라히드로크산톤, XIII-키엘코린

맺는 말

널리 알려진 식물의 하나인 선물레나물은 오래전부터 약용식물로 리용하여왔는데 천연물질들을 많이 포함하고있는것으로 하여 주목할만 한 생물학적활성을 가진다.

림상적으로 확증된 항우울효과에 참가하는 이 식물의 화합물들은 아직까지 명백하게 알려지지 않았지만 현재는 비질소화합물인 히페르포린이 항우울활성의 주요한 인자로 인정되고있다.

참고 문헌

- [1] C. M. Yow et al.; Photochem. Photobiol., **88**, 626, 2015.
- [2] J. R. Borchardt et al.; J. Med. Plants Res., **2**, 98, 2008.
- [3] P. Avato et al.; Phytother. Res., **18**, 230, 2014.
- [4] B. Isacchi et al.; J. Pharm. Biomed. Anal., **45**, 756, 2007.
- [5] A. H. Schmidt; J. Chromatogr., A **987**, 181, 2003.
- [6] P. Maisenbacher et al.; Planta Med., **58**, 351, 1992.
- [7] L. Verotta et al.; J. Nat. Prod., **63**, 412, 2000.

주체109(2020)년 10월 5일 원고접수

On the Active Components and Biological Action Characteristics of *Hypericum perforatum* L.

Pak Song Chol, Song Kwang Myong

St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.) has been used as a medical herb for over 2000 years. Over the past two decades, its application as a standardized plant extract for treating depression has undergone rigorous scientific investigation, and its effectiveness has been shown in studies comparing it with other commonly used antidepressants and placebos. Safety and tolerability studies have revealed that *Hypericum* preparations have better safety and tolerability profiles than synthetic products.

The mechanism of the antidepressant action of *Hypericum* extract is not fully known. The view of the chemical composition, pharmaceutical and toxicological properties of biologically active substances of *Hypericum perforatum* is the main purpose of this paper.

Keywords: *Hypericum perforatum*, antidepressant, pharmacology, toxicology