

## 방사선조사 동물모델 이용 면역기능개선 생약복합물 혜모힘(HemoHIM) 개발



조 성 기

한국원자력연구소 정읍 방사선연구원  
방사선이용연구부 방사선생명공학연구팀장

### 1. 서론

방사선 및 방사성동위원소를 이용한 질병의 진단 및 치료의 빈도가 증가하고 있고, 또 한 산업적으로도 방사선의 이용이 확대되고 있다. 이에 따라 방사선 치료의 부작용 또는 방사선 노출에 의한 생체손상의 예방 및 경감을 위한 방호제의 개발이 중요한 문제로 대두되고 있다. 방사선 방호제에 대한 연구는 1949년 Patt 등의 연구 아래 주로 thiol(-SH) 기를 갖고 있는 합성물질들(WR-2721 등)의 방어효과가 연구되었으며[1], 그 후 면역조혈계 방어를 위한 IL-1와 같은 면역제제[2], G-CSF 등의 조혈인자[3] 및 glucan 등 면역증진제[4]에 대한 연구가 수행되었다. 이러한 물질들은 유효용량에서 수반되는 강한 독성 또는 미미한 생체효과에도 불구하고 암

의 방사선치료 분야 등에 적용을 목적으로 연구되고 있다[5].

한편, 최근 국내외적으로 건강한 삶에 대한 욕구가 크게 증대되고 있는 반면, 불균형적인 식사, 스트레스, 환경오염으로 인해 각종 만성질병 발생이 크게 증가하고 있는 실정이다. 이에 따라 건강을 증진시킴과 동시에 각종 질병 발생의 위험을 줄일 수 있는 생체조절물질에 대한 수요가 크게 늘어나고 있다. 특히 면역기능의 조절 및 활성화와 항산화 효과는 질병의 예방 또는 개선에 직간접적으로 작용하는 것으로 알려짐에 따라 질병 예방을 위한 생체조절물질의 개발이 주목받고 있다.

방사선에 의한 생체손상은 대부분 생체 내 물분자의 이온화로 생성된 라디칼, 특히 수산화 라디칼(·OH)에 의한 세포분자의 산화적 손상이 그 원인으로 알려져 있으며[6], 그

결과로 방사선에 민감한 면역기능과 조혈기능이 급격히 저하되는 것으로 알려지고 있다 [7]. 따라서 방사선 방호제는 산화적 손상과 면역조혈기능의 저하를 경감시킬 수 있는 효과가 필수적으로 요구되며, 또한 면역기능개선과 항산화를 위한 기능성 물질로서 그 활용성이 기대된다.

본 연구에서는 이러한 방사선 방호효과와 면역기능 및 항산화 효과의 연관성에 착안하여, 다양한 생리활성물질을 포함하면서도 합성물질에 비해 그 독성이 훨씬 적은 천연물로부터 방사선방호 물질을 개발하고 이를 면역기능개선 및 항산화 효과를 위한 기능성 물질로서 활용하기 위한 연구를 수행하였다. 이를 위하여 방사선에 의한 생체손상, 특히 면역조혈계와 위장관 등의 재생조직의 손상을 평가할 수 있는 다양한 방사선조사 생체모델을 이용하여 방사선방호의 다양한 요건을 동시에 충족시키는 새로운 생약복합물 헤모힘(HemoHIM)을 개발하고, 면역기능개선 효과에 대한 동물 및 임상시험을 수행하여 기능성 물질로 실용화하기 위한 연구를 수행하였다.

## 2. 생약재의 새로운 조합 도출을 통한 방사선 방호 생약복합물 개발

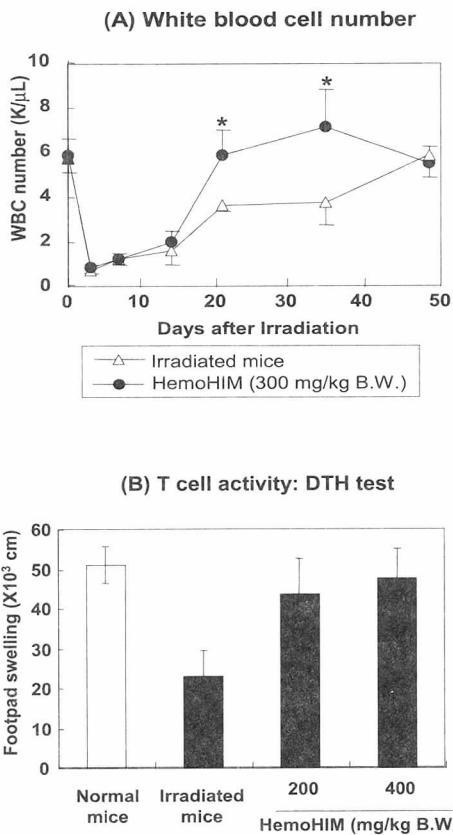
방사선 생체손상의 방어 및 회복을 위해서는 일차적으로 조직의 방어뿐만 아니라 이차적으로 재생조직 특히 면역조혈계의 회복 촉진이 필수적임을 고려하여, 방사선 조사 동물모델에서 재생조직 방어, 조혈계 방어, 면역조혈계 회복 증진 효과를 동시에 나타내는 새로운 생약 조합을 도출함으로써 방사선 방

호를 위한 생약복합물을 개발하였다.

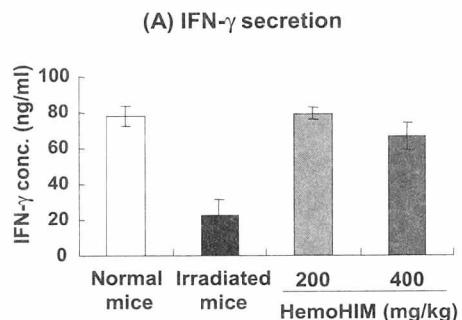
방사선에 대한 방어효과가 보고된 기존의 한방제제 사물탕, 사군자탕 등 6가지 보기·보혈 처방제에 대하여 면역세포 활성화 효과를 검색한 결과 모두 높은 효과를 나타내지 않았다. 따라서, 처방제의 구성 생약 각각의 효과검증 결과를 바탕으로 재생조직 방어, 조혈계 방어, 면역조혈계 회복 증진 효과를 동시에 높게 나타내는 새로운 생약조합을 도출하였다. 즉, 당귀, 천궁, 백작약을 동일 무게 비율로 혼합하여 열수 추출한 것을 새로운 생약복합물 HIM-I으로 개발하였다[8]. 생약복합물 HIM-I은 면역세포 활성화에서는 상기한 한약처방제보다 월등하게 높은 효과를 보였으며, 조혈계 촉진효과도 높은 것으로 나타났으며 각 구성 생약재보다 더 높은 효과를 나타내어 복합을 통한 상승효과를 관찰하였다. 또한, 재생조직 및 면역조혈계의 방어 측면에서도 사물탕 및 보중익기탕과 같은 높은 효과를 보였다. 한편, 항산화 효과도 비교적 높게 나타나는 것으로 보아 이 항산화 작용이 방사선 손상에 대한 방어효과의 작용기전 중의 하나로 생각되었다. 이상의 결과로부터 생약복합물 HIM-I은 재생조직 방어, 조혈계 방어, 면역조혈계 회복 증진 효과를 동시에 나타냄으로써 방사선으로부터 생체를 방호하고 회복시키는데 뛰어난 효과를 나타내는 것을 확인하였다.

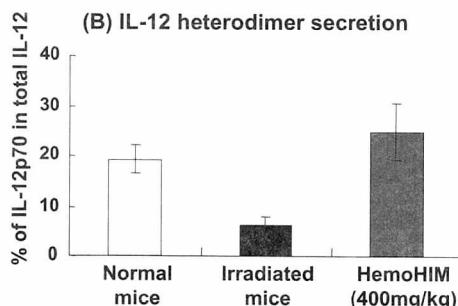
더 나아가 면역조혈기능이 방사선 방호 뿐 아니라 다양한 생체질환의 예방에 있어 중추적인 역할을 한다는 관점에서, 생약복합물 HIM-I의 면역조혈기능 증진효과를 향상시킨 생약복합물 헤모힘(HemoHIM)을 개발하였다.

즉, HIM-I의 면역조혈기능 유효성분 분획을 얻어 HIM-I에 다시 첨가하여 유효성분 비율을 증가시킨 HemoHIM을 개발하였다 [9]. 이 생약복합물 HemoHIM의 재생조직 및 면역계 방호와 회복촉진 효과를 HIM-I과 함께 비교 검증한 결과, HemoHIM과 HIM-I는 시험관내 시험에서 방사선에 의한 DNA 손상 억제와 수산화 라디칼 소거 등 산화적 손상 억제 효과에 있어 비슷한 활성을 나타낸 반면, 면역세포 활성화와 골수세포 성장촉진 실험에서는 HemoHIM이 HIM-I에 비하여 높은 활성을 보였다. 마찬가지로 방사선 조사 생쥐를 이용한 시험에서도 HemoHIM은 HIM-I와 비슷한 정도의 소장움 생존율 증가 효과를 보여 재생조직에 대한 산화적 손상 억제 효과는 비슷하였으나, 내재성 비장 조혈 세포집락 형성시험에서는 HemoHIM이 높은 효과를 나타내어 면역조혈세포 방호 및 회복 촉진효과에서는 HemoHIM이 더 뛰어났다. 그 외에도 HemoHIM은 방사선 조사 동물모델에서 저하된 면역세포수와 그 활성을 회복시켜주며 <그림 1>, 감소된 면역조절인자(cytokine)의 분비량을 정상수준으로 회복시켰으며 <그림 2>, 불균형화된 면역반응(Th1/Th2 반응)을 정상화시키는데 큰 효과를 나타내었다. 이러한 연구결과는 새로운 생약재 조합의 도출을 통해 개발된 생약복합물 HemoHIM이 방사선에 의한 재생조직 및 면역조혈계의 산화적 손상에 대한 방호뿐 아니라 그 회복에 있어서도 뛰어난 효과가 있음을 입증하였다.



<그림 1> 방사선조사 생쥐에서 HemoHIM 섭취에 의한 백혈구수 및 면역기능 회복 효과





〈그림 2〉 방사선조사 생쥐에서 HemoHIM 섭취에 의한 면역조절인자(cytokine) 분비능 회복 효과

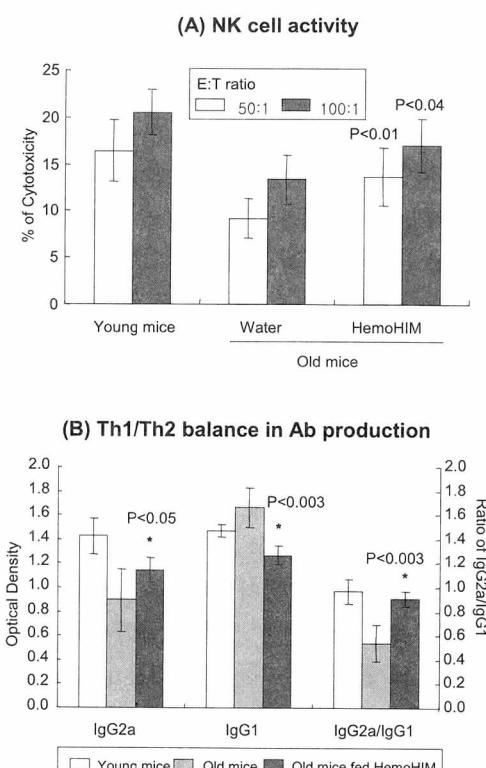
### 3. 생약복합물(HemoHIM)의 면역기능 개선 생체 효용성 평가

방사선에 의한 면역조혈계 및 재생조직 손상에 대한 방호효과가 뛰어난 것으로 나타난 생약복합물 HemoHIM을 그 시장성과 활용성이 큰 면역기능개선 물질로서 실용화하고자 면역기능개선 효과에 대한 동물 및 임상효능 평가연구를 수행하였다. 2004년부터 시행중인 “건강기능식품에관한법률”과 그 시행규칙에서는 새로운 건강기능식품을 인허가 받기 위해서는 준건강 동물모델 및 인체시험을 통한 과학적인 기능성 검증결과를 요구하고 있다. 이에 따라 생쥐를 이용한 3가지의 면역조혈기능 저하 동물모델에서 그 효능을 평가하고, 면역조혈기능 저하 준건강인과 방사선 및 항암제 치료 암환자에서 면역조혈기능 개선 임상효능을 검증하였다.

#### 가. 면역기능저하 동물모델에서 면역기능개선 효능 검증

동물모델로서는 면역억제제(cyclophos-

phamide), 노령, 스트레스 호르몬(dexamethasone) 투여 등의 요인에 의해 면역기능이 저하된 생쥐 모델을 이용하여 생약복합물 HemoHIM의 효능을 평가하였다. 그 결과, 모든 면역기능 저하 동물모델에서 생약복합물 HemoHIM은 면역세포 수와 활성을 개선시키는 효과가 있었으며, 특히 정상에 비해 불균형화된 Th1/Th2 면역반응을 정상화시키는 효과가 뛰어난 것으로 나타났다(그림 3). 한편, 생쥐를 이용한 장기간(6개월간 권장량의 5~10배 용량) 섭취 독성시험에서도 안전함이 확인되었다. 또한 잔류 독성물질



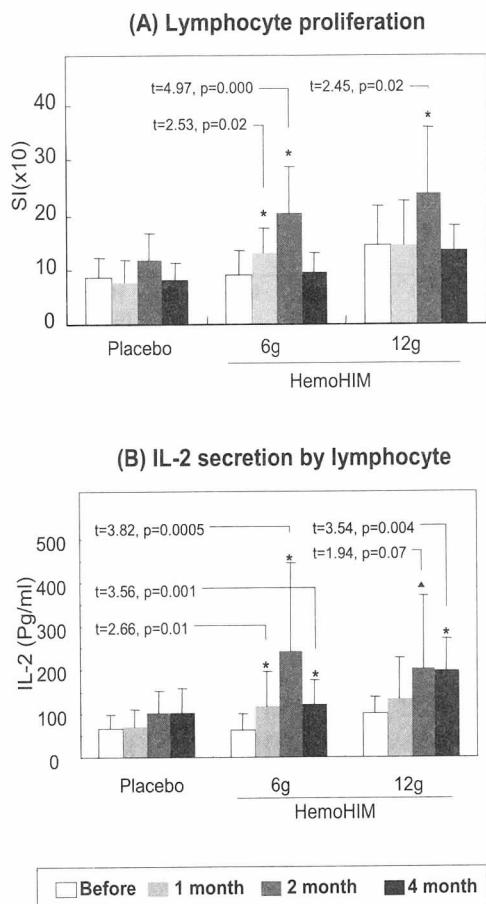
〈그림 3〉 노령 생쥐에서 HemoHIM 섭취에 의한 면역기능 개선 효과

(농약 또는 중금속) 검사(미국 FDA)에서도 독성물질이 검출되지 않아 그 안전성이 검증되었다.

이러한 동물시험 결과를 바탕으로 생약복합물 HemoHIM을 건강기능식품이나 암치료보조제로서 실용화하는데 필수적인 임상연구를 수행하였다. 임상연구는 생약복합물 HemoHIM을 건강기능식품 또는 암치료보조제로서 활용 가능성이 있는 두 대상자 그룹, 즉 면역기능이 저하된 준건강인과 방사선이나 항암제 치료를 받는 암환자에 대하여 독립적으로 수행하였다.

#### 나. 면역조혈기능 저하 준건강인에서 면역기능개선 임상효능 검증

생약복합물 HemoHIM의 면역조혈기능 저하 준건강인에 대한 인체시험은 백혈구수 5000개/ $\mu$ l 이하인 자원자를 모집하여 HemoHIM을 4개월간 섭취시키면서 면역세포수와 그 활성 등을 지표로 면역기능 개선 효과를 평가하였다. 최종 38명의 자원자에 대한 시험결과를 분석할 결과, HemoHIM을 매일 6g 또는 12g 섭취하였을 때 백혈구와 림프구 수의 증가 경향이 관찰되었다. 또한 자연살해세포(NK 세포)의 활성이 증가하였으며, 면역조절물질인 cytokine 분비능도 HemoHIM 섭취군에서 증가하는 것을 관찰하였다(그림 4). 한편, 혈청생화학수치 검사 결과와 임상증상 문진을 통해 HemoHIM의 부작용은 관찰되지 않아 인체에서 안전함이 확인되었다. 따라서 HemoHIM이 노약자의 면역기능 개선에 효과가 있는 것으로 임상적으로 확인되었다.



〈그림 4〉 면역조혈기능 저하 준건강인에서 HemoHIM 섭취에 의한 면역 기능 개선 효과

#### 다. 방사선 및 항암제 치료 암환자의 면역조혈장해 경감 임상 효능 검증

다음으로 HemoHIM의 암치료환자에서의 면역조혈기능 저하 경감 임상시험에서는 유방암과 자궁경부암을 진단받은 암환자를 대상으로 방사선 및 항암제를 이용한 암치료와 병행하여 HemoHIM을 복용하였을 때 백혈구수를 지표로 조혈기능 개선효과를 살펴보았다. 백혈구 수는 HemoHIM 복용군과 비

〈표 1〉 방사선 및 항암제치료 유방암 환자에서 HemoHIM 섭취에 의한 백혈구 감소증 경감 효과

	Control				HemoHIM			
	No.	leukocyte ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )			No.	leukocyte ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )		
		Mean $\pm$ SD	Range	<3.0 (%)		Mean $\pm$ SD	Range	<3.0 (%)
Before treatment	127	5.93 $\pm$ 1.46	2.92–9.70	0.8	47	5.72 $\pm$ 1.63	2.39–9.52	2.1
After treatment								
1 week	135	5.23 $\pm$ 1.68	1.88–10.70	6.7	47	5.28 $\pm$ 1.64	2.23–8.83	4.3
2 weeks	126	4.87 $\pm$ 1.74	1.00–9.76	10.3	47	4.85 $\pm$ 1.41	2.01–8.70	6.4
3 weeks	126	4.57 $\pm$ 1.55	0.90–9.33	15.9	47	4.71 $\pm$ 1.26	1.95–7.71	8.5
4 weeks	129	4.63 $\pm$ 1.63	0.39–9.55	17.1	47	4.44 $\pm$ 1.02	3.02–7.75	–
5 weeks	126	4.29 $\pm$ 1.46	0.35–9.34	22.2	43	4.52 $\pm$ 1.12	1.65–8.04	4.7
6 weeks	121	4.04 $\pm$ 1.37	0.06–8.43	24	38	4.25 $\pm$ 1.19	2.44–8.19	5.3
7 weeks	114	4.13 $\pm$ 1.49	1.22–10.50	21.1	35	4.08 $\pm$ 0.90	1.95–6.35	8.6
8 weeks	109	4.03 $\pm$ 1.41	0.60–7.80	27.5	29	4.09 $\pm$ 0.74	2.40–5.66	6.9
9 weeks	99	3.89 $\pm$ 1.44	0.40–8.16	23.2	19	3.99 $\pm$ 1.09	2.35–7.08	10.5
10 weeks	81	3.99 $\pm$ 1.28	0.53–7.66	22.2	12	4.39 $\pm$ 0.40	3.49–4.95	–
11 weeks	71	3.99 $\pm$ 1.13	0.40–6.50	21.1	7	4.66 $\pm$ 0.42	4.06–5.21	–
12 weeks	63	3.69 $\pm$ 0.88	0.67–5.82	19	6	4.30 $\pm$ 0.18	4.11–4.59	–

복용군 모두 암치료 기간 경과에 따라 감소하였으나, HemoHIM 복용군에서는 비복용군 보다 백혈구수치가 덜 감소하는 경향을 보였다. 이때, 백혈구 수의 range에 있어서 복용군의 하한 값이 비복용군 보다 현저하게 높게 나타났다. 특히 백혈구 수가 심각하게 감소되는(3000개/ $\mu\text{l}$  이하) 환자의 수가 현저하게 줄었다(표 1). 이러한 결과로부터 암환자의 방사선 또는 항암제 치료시 HemoHIM 복용은 심각한 백혈구 감소증을 경감시키는 효과가 있는 것으로 평가되었다.(표 1 참조)

이러한 동물시험과 임상시험을 통하여 생약복합물 HemoHIM은 노약자의 면역기능을 개선시키는 것으로 확인되었으며, 또한 방사선이나 항암제에 의한 면역조절기능 저하를 경감시키는 효과를 나타내어 면역기능

개선을 위한 건강기능식품 또는 암치료보조제로서의 활용가능성을 확인할 수 있었다.

#### 4. 결론

생약복합물 헤모him(HemoHIM)은 상기한 동물 및 임상시험 결과를 바탕으로 2006년 8월 식품의약 품안전청으로부터 면역기능개선 건강기능식품 원료로 인정받았으며, 현재 제품의 기준규격에 대한 심의를 진행중으로서 2007년 초에는 본격적으로 상용화될 전망이다(그림 5). 그리고 국내뿐 아니라 미국과 유럽 4개국에 대한 특허를 취득함으로써 국외 시장 개척을 위한 교두보를 확보하였다. 특히 헤모him(HemoHIM)을 생산 판매하는 기업인 (주)선바이오텍은 한국원자력연구소가 정부 출연 연구기관으로는 최초로 기술

출자 방식을 통해 설립한 산·연 합작 벤처기업으로, 과학기술부로부터 연구소기업 1호로 지정받았고, 연구개발팀의 직접 지원하에 혜모힘(HemoHIM)의 건강기능식품 원료 인증을 획득함으로써 연구개발 기술 실용화의 새로운 모델을 제시한 것으로 평가받고 있다.

본 생약복합물 혜모힘(HemoHIM)의 연구 사례는 방사선조사 생체모델을 이용한 방사선방호용 생약복합물을 개발하고 이를 일반인들의 건강증진을 위한 제품으로 적극 실용화함으로써 방사선용합기술 연구개발과 실용화를 위한 좋은 모델로서 제시될 수 있을 것으로 생각된다. 특히 본 연구개발 과정에서 확인할 수 있듯이 방사선조사 생체모델은

면역기능 저하, 재생조직 손상, 노화 등 다양한 생체퇴행성 변화의 좋은 생체모델로서 활용될 것으로 기대되며 생약복합물 등 천연 생체조절물질 개발에 적극적으로 활용될 것으로 기대된다. KRIA



〈그림 5〉 생약복합물 혜모힘 (HemoHIM) 시제품

### 참 고 문 헌

- Washburn LC, Carlton JE, Hayes RL. 1974. Distribution of WR-2721 in normal and malignant tissue of mice and rats bearing solid tumors: dependence on tumor type, drug dose and species. Radiat Res 59: 483-575.
- Neta R, Douches S, Oppenheim JJ. 1986. Interleukin 1 is a radioprotector. J Immunol 136: 2483-2485.
- MacVittie TJ, Monroy RL, Patchen ML, Souza LM. 1990. Therapeutic use of recombinant human G-CSF(rhG-CSF) in a canine model of sublethal and lethal whole body irra. Int J Radiat Biol 57: 723-736.
- Patchen ML, Macvittie TJ. 1983. Dose-dependent re of murine pluripotent stem cells and myeloid and erythroid progenitor cells following administration of the immunomodulating agent glucan. Immunopharmacology 5: 303-313.
- Potten CS. 1995. Interleukin-11 protects the cogenic stem cell in murine small-intestinal crypts from impairment of their reproductive capacity by radiation. Int J Cancer 62: 356-361.
- Halliwell B, Gutteridge JM. 1999. Free Radicals in Biology and Medicine. 3rd ed. Oxford University Press, New York. p 604-607.
- Hall EJ. 1988. Radiobiology for the Radiologist. 3rd ed. J.B. Lippincott Company, Philadelphia. p 365-376.
- 박혜란, 김성호, 이성태, 변명우, 조성기. 2005. 면역조혈계 및 재생조직의 방사선 손상에 대한 생약복합물 (HIM-I)의 방호 효과. J Korean Soc Food Sci Nutr 34(5): 605-612
- 조성기, 박혜란, 정우희, 오현, 김성호, 이성태. 2005. 방사선에 대한 생약복합조성물 (HemoHIM)의 재생조직 및 면역계 방호·회복촉진 효과. J Korean Soc Food Sci Nutr 34(6): 805-813

# *Development of A New Herbal Composition HemoHIM as An Immune-Improving Agent Using Irradiated Animal Models*

*Radiation Biotechnology Research Team  
Advanced Radiation Technology Institute, KAERI  
Sung-Kee Jo*

A new herbal composition, HemoHIM, was developed using irradiated animal models and was successfully applied as an immune-improving agent. In a view that the protection and recovery of immune, hematopoietic and self-renewal tissues are essential for radioprotective agents, HemoHIM was developed based on a novel combination of three edible herbs (Angelica Radix, Cnidii Rhizoma, Paeonia Radix) that meet all those requirements. HemoHIM significantly protected the immune and hematopoietic system and enhanced their recovery in  $\gamma$ -irradiated mice. For the application of HemoHIM as a health functional food and a supplementary agent for the cancer patients, the efficacy of HemoHIM to improve the immune functions was further evaluated in immune-depressed animals and humans. Animal studies demonstrated that HemoHIM significantly improved the immune functions in cyclophosphamide-treated mice, aged mice, and dexamethasone-treated mice. In human studies, HemoHIM enhanced the immune activity and cytokine secretion in sub-healthy volunteers, and alleviated the severe leukocyte depression in cancer patients during radiation and chemotherapy. Based on these results, HemoHIM was approved by Korea FDA as a material of health functional food for immune function improvement and will be commercially available soon. This case of HemoHIM research and development suggested that irradiated animals can be good models for biological degenerations such as immune depression, self-renewal tissue damage, and aging for the development of biological modulators.