

6-OHDA 파괴 후 수종의 향정신약물의 작용에 대한 중추도파민 신경계의 역할*

이순철·유관희¹·남기열²·이미자²·김학성³

충남대학교 약학대학, ¹충남대학교 자연과학대학, ²한국인삼연초연구원, ³충북대학교 약학대학
(1993년 8월 19일 접수)

The Role of Dopaminergic Fibers on the Action of Psychotropic Drugs in 6-OHDA-treated Rats

Soon-Chul Lee, Kwan-Hee You¹, Ki-Yuel Nam², Mi-Ja Lee² and Hack-Seang Kim³

College of Pharmacy, ¹College of Natural Science, Chungnam National University

²Korea Ginseng & Tobacco Research Institute, Taejon, Korea

³College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju, Korea

(Received August 19, 1993)

Abstract□ We have examined the functional role of central dopaminergic processes on the behavioral pharmacological effects induced by psychotropics and red ginseng saponins of normal rats and compared with that of brain damaged rats. Desipramine and clomipramine produced, a significant depression of the locomotor activity in normal rats, but in brain damaged rats, they did not have any effect throughout the experimental period of 4 hours. Total saponin (50~200 mg/kg), PT (25~50 mg/kg), PD (25~50 mg/kg), Rg₁ (12.5~25 mg/kg), Rb₁ (12.5~50 mg/kg) did not change, and high concentrations of PT (100 mg/kg), PD (100 mg/kg) and Rg₁ (50 mg/kg) showed a significant decrease in the locomotor activity of one hour after administration but total saponin (100 mg/kg), PD (25~50 mg/kg), Rg₁ (12.5 mg/kg), Rb₁ (12.5 mg/kg) markedly increased the locomotor activity of four hour after administration in normal rats. On the other hand, total saponin (50 mg/kg), PT (100 mg/kg) and PD (100 mg/kg) produced a prominent stimulation of the locomotor activity in brain damaged rats. These results suggest that the inhibition of the locomotor activity induced by antidepressants was not affected by the sensitivity of cerebral DA system, whereas red ginseng saponin showed antifatigue effect and also the stimulation of the locomotor activity induced by red ginseng saponin was mediated by the inhibition of cerebral DA system. These psychotropic action of red ginseng saponins could be responsible for the beneficial effects on conditions of fatigue and decreased alertness.

Key words□ 6-OHDA, tricyclic antidepressants, red ginseng saponin, dopamine, locomotor activity.

서 론

향정신성 약물의 연용 또는 남용시 정신분열증, 환각작용 등 정신질환을 유발하게 되며 이 질환은

뇌중 도파민 신경계의 활성이상에 기인된 것으로 알려져 있다. 근년 Palkovicts 등^{1,2)}에 의한 microdissection method에 의하여 뇌중 주요 핵의 미세부분에 대한 검토가 가능하게 되어 뇌중 특정핵의 기능 및 특성 등에 관한 연구에 박차를 가하게 되었으며 또한 6-OHDA를 중추에 주입함으로써 중추신경계의 catecholamine-containing fiber에 대한 선택적이고 장기

*본 연구는 한국과학재단연구비(과제번호: 911-0408-081-2)와 한국인삼연초연구원의 지원에 의해 이루어진 것임.

적인 손상이 가능하게 됨으로써 약물학적, 생리학적 또는 행동학적으로 중추 catecholamine계의 기능적 역할을 보다 명확하게 연구할 수 있는 계기가 되었다.³

⁵⁾ Breese 등⁶⁾은 6-OHDA를 중추에 주입하여 monoamine의 함량변화 특히 약물학적 방법에 의한 noradrenaline과 dopamine의 기능을 분리하여 행동학적 연구를 수행한 결과 noradrenaline 신경활성의 변화와 관계없이 dopamine 신경계의 변화에 의해 실험동물의 성장 및 급성 식욕감소, 당섭취량 감소, 자기자극 반응의 감소, 능동적 학습능력의 감소 등이 현저하게 나타남을 보고하였다. 한편, 향우울약(antidepressants) 특히 삼환계향우울약은 monoamine activity를 향상시켜 작용을 나타내며⁷⁾ Murrary 등⁸⁾은 파킨슨 씨질환 환자 중에 우울증으로 고통을 호소하는 환자가 상당수(30~40%) 있음을 보고하고 우울증과 관련해서 중추 dopamine계의 역할에 관한 연구가 필요함을 보고한 바 있다. 동물에서의 우울증 모델을 설정하기는 매우 어려우나 Paul 등^{9,10)}은 뇌내 self-stimulation model, learned helpless model, 특히 olfactory bulbectomy model 등이 매우 유용하다고 보고하고 있으며 이러한 모델들은 motor activity, reward 또는 avoidance training 등의 학습효과를 지표로 하여 일견 중추 catecholamine 신경계의 기능을 검색하는 것과 매우 유사한 것 같다.

인삼은 오래 전부터 인간에게 애용되어 왔으며 신농본초경 및 방약합편에 의하면 장기간 복용하여도 해가 없는 上藥에 속하고 인삼의 주 효능은 주로 특정질병에 치료제로서 보다는 인체의 생리기능을 정상화 하는 補劑로서 설명되고 있다.¹¹⁾ 인삼추출물에 의한 중추흥분효과 또는 중추억제효과는 이미 많이 보고된 바 있고,¹²⁻¹⁴⁾ 이러한 인삼성분에 대한 약리학적 특징은 고령인구의 증가와 함께 대두되는 각종 신경질환에 유용하게 사용될 수 있으리라고 기대된다.¹⁵⁾ 최근 저자들은 인삼조사포닌이 용량(25~100 mg/kg)에 따라 자발운동량에 다른 작용을 나타내며 amphetamine 또는 apomorphine 등의 향정신약물과 달리 고용량(100 mg/kg)에서 상동행동의 수반없이 현저한 자발운동량의 억제를 나타내고 또한 apomorphine과의 상호작용에 있어 antipsychotic 약물이며 dopamine 수용체 차단제인 haloperidol이 apomorphine에 의하여 유발된 자발운동량 및 상동행동을 현저하게 억제하는 것과는 달리 저용량의 인삼조사

포닌(50 mg/kg)은 apomorphine에 의한 자발운동량을 현저하게 증가시키며 상동행동도 증가시키는 경향이 있음을 보고한 바 있다.¹⁶⁾ 또한 중추 monoamine 신경계에 대한 인삼조사포닌의 작용은 선조체의 5-HIAA 농도를 증가시키고 전피질의 5-HT 및 5-HIAA 농도를 감소시키며 apomorphine과 병용투여시 전뇌의 DA 및 5-HT 농도를 증가시킴을 보고한 바 있다.¹⁷⁾ 이런 결과로 미루어 인삼조사포닌은 수용체에 직접 작용하기 보다는 다른 기전에 의해 중추 monoamine 신경활성에 관여하는 것으로 생각된다.

이상과 같이 인삼성분(특히 사포닌성분)에 관한 약리작용은 시료의 성분 및 농도에 따라 일치되지 않거나 심지어는 완전히 상반된 결과를 초래한 경우가 보고되고 있으므로 인삼성분에 관한 중추효과를 연구할 경우 적절한 실험환경의 설정이 필요하고 특히 정상동물에서 보다는 적절한 동물모델을 이용함이 보다 효율적일 것으로 사료된다.

따라서 본 연구는 수용체에 직접 작용하지 않고 monoamine uptake에 작용하여 뇌중 monoaminergic 신경계에 간접적으로 영향을 미치는 수종의 향정신약물과 홍삼사포닌의 기능을 검토하고자 수행하였으며 특히 정상동물을 사용하는 대신 뇌내 6-OHDA를 전처리하여 뇌중 catecholamine 기능을 저하시킨 실험동물을 사용하여 행동학적 및 신경화학적으로 그 영향을 명확히 하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 실험재료

실험동물로는 체중 180~250 g의 웅성 Sprague-Dawley rat를 사용하였으며 24±1°C의 통풍장치가 되어 있는 동물실에서 사육하였다. 먹이와 물은 충분히 주었으며 12시간을 주기로 명암을 주었다(07:00~19:00). 사용약물로는 dopamine(DA, Sigma), noradrenaline(NA, Sigma), DOPAC(Sigma), 5-hydroxyindole acetic acid(5-HIAA, Sigma), 5-hydroxytryptamine(5-HT, Sigma), isoproterenol(Sigma), desipramine(Sigma), clomipramine(Sigma), methanol, HClO₄, disodium phosphate dibasic, citric acid, Na₂EDTA, SOS 및 5 종류의 홍삼사포닌(홍삼의 총사포닌, panaxatriol, panaxadiol, Rg₁, Rb₁; 한국인삼연초연구원)을 사용하였다. 기타 산, 알칼리 및 유기용매

류는 국내외의 특급시약을 사용하였으며 HPLC 분석에 사용되는 methanol과 증류수는 HPLC용을 사용하였다.

2. 실험방법

6-OHDA 투여에 의한 뇌중 catecholamine 신경계의 손상: 랫트를 ether 마취 후 후두에서 목부위에 걸쳐 털을 깨끗이 제거하고 hamilton syringe를 이용하여 용량의존적으로 뇌중에 직접 6-hydroxydopamine(6-OHDA)을 주입함으로써 chemical lesion에 의한 중추신경계의 CA-containing fiber에 대한 선택적인 lesion을 행한다. 랫트는 6-OHDA lesion에 의하여 극심한 식욕 상실을 유발하므로 세심한 보살핌이 필요하였다. 수술 후 3일째 및 7일째에 open-field test를 수행하여 6-OHDA에 의한 운동실조 반응을 검토한 후 행동학적, 약물학적 및 신경화학적 실험을 수행하였다.

일반행동 및 탐색작용에 관한 실험: 정상동물과 뇌손상 동물의 일반행동의 변화는 Hali의 open-field 장치를 사용하여 관찰하였고 실험방법은 전보¹⁶⁾와 동일하게 행하였다.

뇌중 monoamine의 정량분석: 6-OHDA 처치 후 뇌중 신경활성 변화를 검토하기 위하여 대조군 및 뇌손상 동물의 선조체에 대한 monoamine 및 대사산물의 분석을 행하였다. 선조체의 monoamine 함량은 전보¹⁷⁾와 같이 electrochemical detector를 이용하여 HPLC(high performance liquid chromatography)로 Kilts 등의 방법¹⁸⁾에 의하여 분석하였다. 이동상(mobile phase; MP)의 조성은 0.05 M-disodium phosphate dibasic 12H₂O, 0.03 M-citric acid H₂O, 0.1 mM-Na₂EDTA 2H₂O와 2 mM-SOS를 2차 증류수에 녹인 후 99%-methanol 150 ml를 가하고 2차 증류수를 더 넣어 최종 1 L로 하였다. 그런 후에 pH meter를 이용해 pH 3.4로 맞추어 5분간 sonication하고 0.2 μm Nylon 66 membrane filter로 여과한 후 다시 5분간 sonication하고 12시간 이상 방치하여 사용하였다. Monoamine의 조제는 표준시약으로 dopamine(DA), noradrenaline(NA), DOPAC, 5-hydroxyindole acetic acid(5-HIAA), 5-hydroxy tryptamine(5-HT)을 사용하였으며 internal standard(IS)로서 isoproterenol(ISP)을 사용하였다. Stock solution은 Donzanti 등의 방법¹⁹⁾에 의해 0.1 N-HClO₄에 녹여 농도 1 μg/μ²로 만

들었으며 60일 이내에 사용하였고, working solution은 stock solution을 0.1 N-HClO₄로 희석하여 1 μg/μ²로 만들었고 매일 새로 만들어 썼다.

검체의 분리: 랫트의 귀 뒷부분을 단두한 후 뇌 전체를 적출하여 0°C 이하의 차가운 용액에 담겨 혈액을 제거한 후 꺼내어 얼음상에서 brain block을 이용하고 뇌 지도(brain map)에 의거하여 1 mm 두께의 횡단절편에서 striatum을 얻었으며 microbalance를 이용하여 각각의 무게를 측정하고 dry ice상에서 순간적으로 freezing시켜서 분석 전까지 -70°C의 deep freezer에서 보관하였다.

표준용액 및 검체의 조제방법: 표준용액 및 검체의 조제방법은 전보¹⁷⁾와 동일하게 시행하였다. Striatum tissue 분석용 혼합용액은 NA, DOPAC, DA, 5-HIAA 및 5-HT의 1 ng/μ² working solution을 각각 1 ml씩 취한 후 여기에 0.1 N-HClO₄를 가해 최종 10 ml로 하였다(0.1 ng/μ²). 이동상(MP)을 7개의 1.7 ml effendorf tube에 각각 필요량 만큼 넣고 다음에 IS를 35 μ²씩 각각의 tube에 일정하게 넣은 후 혼합용액을 필요량 만큼 넣어 전체량을 400 μ²로 하여 7농도의 표준용액을 만들었다. Striatum sample의 준비는 조직이 담긴 1.7 ml effendorf tube에 이동상(MP) 365 μ²와 표준용액과 동일한 농도의 1 ng/μ² ISP 35 μ²를 넣어 전체량을 400 μ²로 한 후 ultrasonic homogenizer로 2~3초간 sonication시킨 후 4°C에서 15,000 g로 10분간 원심분리하였다. 그런 후 micropipet을 사용해 상징액 200 μ²만을 취한 후 effendorf tube로 옮겨 HPLC system에 10 μ²를 직접 주입하였다.

3. 통계처리

행동실험성적은 Mann-whitney U-test²⁰⁾을 적용하였으며 뇌중 amine의 정량분석 실험성적은 student t-test²⁰⁾를 적용하여 유의성을 검토하였다.

결과 및 고찰

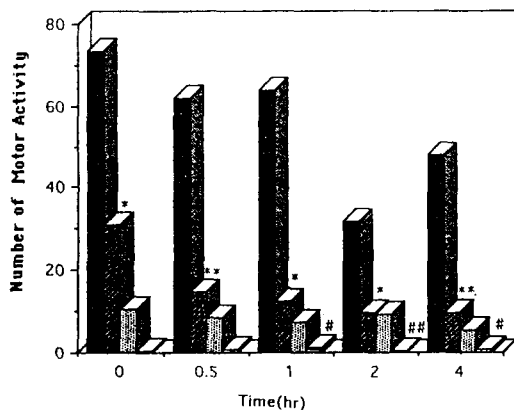
1. 뇌중 amine 함량에 미치는 6-OHDA 손상의 영향

6-OHDA를 투여하고 1주일이 경과된 후 뇌중 선조체의 amine 함량의 변화를 측정하여 대조군(sham lesion: 0.1% ascorbic acid 투여군) 및 6-OHDA 투여군의 NA, DA, 5-HT, DOPAC 및 5-HIAA의 함량 변화를 Table 1에 나타내었다.

Table 1. Effects of 6-OHDA on NA, DA, 5-HT and its metabolite in the striatum of the rats

6-OHDA ($\mu\text{g}/4 \mu\text{l}$)	n	Concentrations (ng/mg wet tissue)				
		NA	DA	DOPAC	5-HT	5-HIAA
Sham	5	0.27 ± 0.05	9.02 ± 0.89	1.17 ± 0.10	0.35 ± 0.11	0.43 ± 0.08
100	6	0.22 ± 0.05	5.88 ± 0.56	0.76 ± 0.07	0.31 ± 0.06	0.39 ± 0.02
200	7	0.18 ± 0.03	$3.54 \pm 0.92^{**}$	$0.53 \pm 0.10^{**}$	0.46 ± 0.08	0.52 ± 0.07
300	4	$0.18 \pm 0.05^*$	$2.59 \pm 0.82^{**}$	$0.45 \pm 0.07^{**}$	0.32 ± 0.02	0.43 ± 0.04

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ compared with that of sham, all values represent mean \pm S.E., n=animal per group.
NA: noradrenaline, DA: dopamine, 5-HIAA: 5-hydroxy indole acetic acid, 5-HT: 5-hydroxy tryptamine.

**Fig. 1.** Effects of 6-OHDA on locomotor activity and rearing.

Rats received $200 \mu\text{g}/4 \mu\text{l}$ 6-OHDA intracranially were individually placed in open field apparatus postoperative 7 days. The locomotor activity and rearing of the rats were measured 0, 0.5, 1, 2 and 4 hours during 3 minutes.

- sham-rats locomotor activity
- 6-OHDA rats locomotor activity
- ▨ sham-rats rearing
- ▤ 6-OHDA rats rearing

* $p < 0.002$ compared with locomotor activity of sham rats.

** $p < 0.001$ compared with locomotor activity of sham rats.

* $p < 0.005$ compared with rearing of sham rats.

** $p < 0.001$ compared with rearing of sham rats.

6-OHDA $100 \mu\text{g}/4 \mu\text{l}$ 투여군은 monoamine 및 대사산물의 현저한 변화를 나타내지 않았다. $200 \mu\text{g}/4 \mu\text{l}$ 투여군은 DA($p < 0.01$) 및 DOPAC($p < 0.01$) 함량은 유의성 있게 억제하였으나 NA 및 serotonin 활성화에는 영향을 미치지 않았다. $300 \mu\text{g}/4 \mu\text{l}$ 투여군은 NA($p < 0.05$), DA(< 0.01) 및 DOPAC($p < 0.01$) 함량을 유의성 있게 억제하였으나 serotonin 활성화에는 영향을 미치지

않았다. 본 실험의 결과는 6-OHDA $200 \mu\text{g}/4 \mu\text{l}$ 투여 랫트에서 중추 catecholamine 함량 감소와 더불어 극심한 식욕 및 물 섭취량이 감소되며 noradrenaline 보다 dopamine이 중요하게 관여하고 있다는 보고⁶⁾와 매우 유사한 결과를 나타내고 있다.

2. 자발운동량 및 탐색작용에 미치는 약물의 작용

실험 결과는 제시하지 않았으나 신경화학적 실험과 동일하게 6-OHDA를 투여하고 1주일 경과 후 행동 실험을 수행하면 $100 \mu\text{g}/4 \mu\text{l}$ 투여군에서는 대조군과 비교시 현저한 자발운동량의 변화를 나타내지 않았으나 $200 \mu\text{g}/4 \mu\text{l}$ 투여군은 약 64%($U=0$, $p < 0.001$), $300 \mu\text{g}/4 \mu\text{l}$ 투여군은 80~90%($U=0$, $p < 0.001$)의 현저한 자발운동량의 감소를 나타내었다. 또한 6-OHDA를 투여하면 식욕 감소로 초기에는 체중이 현저하게 감소하였는데 이러한 증상은 투여된 6-OHDA의 투여용량에 비례하며 $100 \mu\text{g}/4 \mu\text{l}$ 투여군에서는 6-OHDA 투여로 인하여 동물이 죽는 예가 없었으나 $200 \mu\text{g}/4 \mu\text{l}$ 투여군(20%) 특히 $300 \mu\text{g}/4 \mu\text{l}$ 투여군(50~60%)에서는 많은 동물이 죽었기 때문에 본 실험에서는 행동의 변화도 현저하며 생존율도 양호한 $200 \mu\text{g}/4 \mu\text{l}$ 을 실험용량으로 사용하여 뇌손상을 유발시킨 후 행동 실험을 행하였다.

Fig. 1은 6-OHDA $200 \mu\text{g}/4 \mu\text{l}$ 처리 후 자발운동량 및 탐색작용의 변화를 나타낸 것이다.

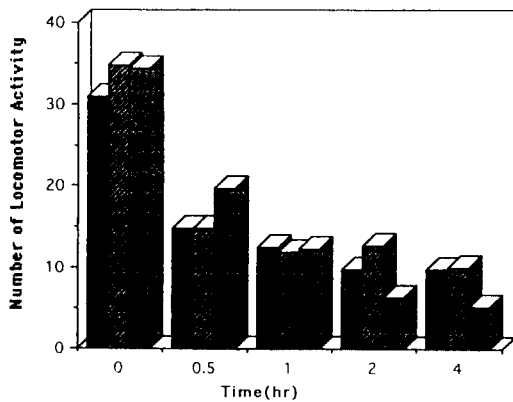
자발운동량에 미치는 antidepressants의 영향: 정상동물에서 noradrenaline uptake 차단제인 desipramine(DMI) 10 mg/kg 투여군은 대조군과 비교시 약물투여 후 1시간($U=9$, $p < 0.02$)째의 측정에서 유의성 있는 자발운동량의 억제를 나타내었으며 serotonin uptake 차단제인 clomipramine(CIP) 10 mg/kg 투여군은 약물투여 후 30분($U=10.5$, $p < 0.05$), 1시간($U=11$, $p < 0.05$)째의 측정에서 유의성 있는 자발운동량의

Table 2. Effects of desipramine and clomipramine on locomotor activity in intact rats

Drugs (mg/kg)	n	Time after drug administration (hrs)				
		0	0.5	1	2	4
Control	7	78.3± 5.1	57.6± 5.8	53.1± 5.8	32.1± 3.8	17.1± 7.8
DMI (10)	8	73.9± 3.4	46.8± 10.5	34.6± 5.5**	27.0± 5.6	24.4± 3.5
CIP (10)	8	74.3± 4.9	45.3± 5.8	36.5± 5.1*	41.4± 6.1	27.5± 4.7

Each drug was injected i.p. and the locomotor activity was measured 0, 0.1, 1, 2 and 4 hours after drug administration.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.02$ compared with that of control, all values represent mean± S.E., n=numbers per group, DMI: desipramine, CIP: clomipramine.

**Fig. 2.** Effect of DMI or CIP on locomotor activity in 6-OHDA rats.

Rats received DMI (10 mg/kg) or CIP (10 mg/kg) were measured locomotor activity during 3 minutes and on day 7 after 6-OHDA 200 μ g/4 μ l lesioning. The locomotor activity of the rats was measured 0, 0.5, 1, 2 and 4 hours after drug administration.

- 6-OHDA 200 μ g/4 μ l (i.c)
- 6-OHDA 200 μ g/4 μ l (i.c.)+ desipramine 10 mg/kg (i.p)
- ▨ 6-OHDA 200 μ g/4 μ l (i.c.)+ clomipramine 10 mg/kg (i.p)

감소를 나타내었다(Table 2). 그러나 6-OHDA 손상 랫트에서 DMI(10 mg/kg) 또는 CIP(10 mg/kg) 투여군은 측정기간 중 자발운동량에 거의 영향을 미치지 않았다(Fig. 2). 항우울약(antidepressants)은 monoamine activity를 향상시켜 작용을 나타내며⁷⁾ 파킨슨씨 질환 환자 중에 우울증으로 고통을 호소하는 환자가 상당수(30~40%) 있으며 우울증과 관련하여 중추 dopamine계의 역할에 관한 연구의 필요성을 보고⁸⁾하고 있다. 동물에서의 우울증 모델을 설정하기는 매우

어려우나 많은 연구자들에 의하여 뇌내 self-stimulation model 및 learned helpless model⁹⁾ 특히 olfactory bulbectomy model¹⁰⁾이 매우 유용하다고 보고하고 있으며 이러한 모델들은 motor activity, reward 또는 avoidance training 등의 학습효과를 지표로 하여 일견 중추 catecholamine 신경계의 기능을 검색하는 것과 매우 유사한 것 같다. 따라서 중추 catecholamine 신경계의 활성 특히 dopamine 활성변화에 따른 행동학적 검토를 대표적 삼환계 항우울제이며 monoamine의 재도입억제제인 desipramine과 clomipramine의 약리효과와 행동학적으로 비교하여 수행하게 되었다. 위의 결과를 미루어 볼때 삼환계 항우울약인 DMI 또는 CIP의 자발 운동활성에 미치는 중추작용은 도파민 신경계의 기능변화와 큰 관련이 있는 것 같지는 않다.

탐색작용에 미치는 약물의 영향: 정상동물에서 DMI(10 mg/kg) 또는 CIP(10 mg/kg) 투여군은 약물 투여 후 30분부터 4시간까지의 측정에서 대조군과 비교시 탐색작용의 현저한 변화를 보이지 않았으며(Fig. 3A), 6-OHDA로 손상시킨 동물에서는 현저한 탐색작용의 억제를 나타내었으나 측정기간 중 대조군과 비교시 현저한 변화를 나타내지 않았다(Fig. 3B).

자발운동량에 미치는 흥삼사포닌의 영향: 정상동물에서 흥삼사포닌 100 mg/kg 투여군은 약물투여 후 2시간($U=7$, $p < 0.02$) 및 4시간째($U=5$, $p < 0.05$)의 측정에서 현저한 자발운동량의 증가를 나타내었으나 50 또는 200 mg/kg 투여군은 거의 영향을 미치지 않았다. Panaxatriol(PT) 25 또는 50 mg/kg 투여군은 전 측정기간 중 유의성 있는 변화를 나타내지 않았으며 100 mg/kg 투여군은 1시간째의 측정에서 현저한 자발운동량의 감소($U=9$, $p < 0.05$)를 나타내었다. Pa-

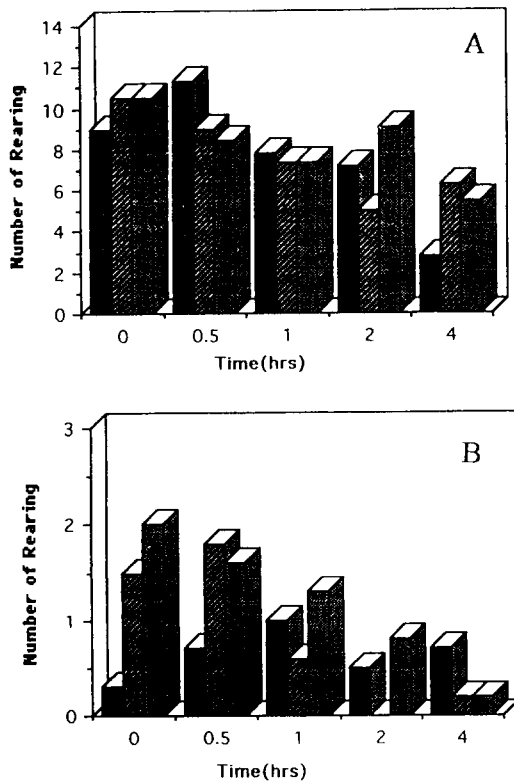


Fig. 3. Effects of DMI or CIP on rearing.

A. Intact rats

Rats received DMI (10 mg/kg i.p) or CIP (10 mg/kg i.p) were measured rearing during 3 minutes. The rearing of the rats was measured 0, 0.5, 1, 2 and 4 hours after drug administration.

- control (0.9% saline i.p.)
- desipramine 10 mg/kg (i.p.)
- clomipramine 10 mg/kg (i.p.)

B. 6-OHDA rats

Rats received DMI (10 mg/kg p.o.) were measured rearing during 3 minutes on day 7 after 6-OHDA 200 µg/4 µl lesioning. The rearing of the rats was measured 0, 0.5, 1, 2 and 4 hours after drug administration.

- 6-OHDA 200 µg/4 µl (i.c.)
- 6-OHDA 200 µg/4 µl (i.c.)+desipramine 10 mg/kg (i.p.)
- 6-OHDA 200 µg/4 µl (i.c.)+clomipramine 10 mg/kg (i.p.)

panaxadiol (PD) 25 및 50 mg/kg 투여군은 약물투여 후 4시간째의 측정에서만 유의성 있는 자발운동량의 증가(각각 $U=7$, $p<0.05$)를 나타내었으며, 100 mg/kg 투여군은 약물투여 후 1시간째의 측정에서 현저한

자발운동량의 감소($U=9.5$, $p<0.02$)를 나타내었다. Rb_1 12.5 mg/kg 투여군은 약물투여 후 4시간째의 측정에서 현저한 자발운동량의 증가를 나타내었으며($p<0.05$), 25 및 50 mg/kg 투여군은 전 측정기간 중 거의 변화를 나타내지 않았다. Rg_1 12.5 mg/kg 투여군은 약물투여 후 2시간($U=5$, $p<0.05$) 및 4시간($U=4.5$, $p<0.05$)째의 측정에서 현저한 자발운동량의 증가를 나타내었으며, 50 mg/kg 투여군은 약물투여 후 1시간째의 측정에서 현저한 자발운동량의 감소($U=7.5$, $p<0.02$)를 나타내었다(Table 3). 한편 6-OHDA로 손상시킨 랫트에 홍삼조사포닌을 투여하고 일정시간 간격으로 자발운동량을 반복측정시 50 mg/kg은 약물투여 후 1시간($U=4$, $p<0.05$) 및 2시간($U=2$, $p<0.02$)째의 측정에서 현저한 자발운동량의 증가를 나타내었으나 100 또는 200 mg/kg 투여군은 대조군과 비교시 유의성 있는 자발운동량의 변화를 나타내지 않았다. PT 100 mg/kg은 약물투여 후 30분($U=2$, $p<0.02$), 1시간, 2시간 및 4시간째의 측정에서 현저한 자발운동량의 증가를 나타내었으며 PD 100 mg/kg 투여군은 2시간($U=4$, $p<0.05$)에서 대조군과 비교시 현저한 자발운동량의 증가를 나타내었다(Fig. 4). 위의 결과로 알 수 있는 것처럼 정상동물에서 홍삼사포닌의 약리효과는 조사포닌(50~200 mg/kg) 투여군과 Rb_1 (12.5~50 mg/kg) 투여군에서는 유의성 있는 작용이 없으나, PT, PD 및 Rg_1 투여군에서는 다량(100 mg/kg)에서 억제작용을 나타내었다. 따라서 인삼사포닌이 고용량에서 중추억제 효과를 나타낸다는 다른 연구자의 견해¹²⁾와 일치되며 일정시간 간격으로 연속측정시 나타나는 피로감에 대한 반응 즉 항피로작용은 용량에 따라 정도는 다르나 Katu 등²¹⁾이 보고한 바와 같이 정상동물 실험에서는 인삼의 조사포닌, panaxadiol, Rg_1 및 Rb_1 투여군에서 현저하게 발현됨을 알 수 있으나 panaxatriol에서는 항피로작용이 관찰되지 않았다. 한편 6-OHDA 처리군에서는 정상동물과는 달리 소량의 조사포닌(50 mg/kg)과 panaxatriol 투여군에서 약물투여 후 1시간째의 측정에서 현저한 흥분효과를 나타내고 있으나 반복투여시 대조군과 비교하여 현저한 피로억제 효과는 볼 수 없었다. 전보¹⁶⁾에서 저자들은 동일용량의 조사포닌이 apomorphine에 의한 상동행동을 증가시키려는 경향이 있음을 보고한 바 있는데 이러한 사실을 아울러 생각할 때 홍삼사포닌 성분은 용량에 따라 서로 다른 작용을 나

Table 3. Effects of red ginseng sponins on locomotor activity in intact rats

Drugs (mg/kg)	n	Time after drug administration (hrs)				
		0	0.5	1	2	4
Control	7	78.3±5.1	57.6±5.8	53.1±5.8	32.1±3.8	17.1±7.8
TS(50)	9	74.0±3.5	58.0±7.3	47 ±7.3	35 ±5.7	14.2±4.5
TS(100)	10	76.1±3.6	74.2±6.7	60.2±7.9	56.4±7.2**	42.5±9.7*
TS(200)	8	74.8±5.0	56.6±7.1	40.4±7.3	28.3±6.3	12.1±2.8
PT(25)	5	71.8±1.9	71 ±4.5	45.8±3.0	23.8±4.5	22.4±4.6
PT(50)	9	65.3±3.2	54 ±7.9	38.8±7.2	19.9±4.5	14.7±4.4
PT(100)	7	74.3±2.2	62.4±7.8	32.6±8.0*	33.0±5.9	28 ±7.4
PD(25)	6	72.8±5.1	63.7±4.9	58.5±4.3	31.2±4.3	34.7±4.9*
PD(50)	8	72.5±4.2	70.8±5.6	56.1±6.4	39 ±5.6	33.1±6.7*
PD(100)	8	73.3±2.4	57.1±5.3	36.5±3.5*	40.1±5.1	23 ±6.8
Rg ₁ (12.5)	9	72.3±4.0	61.5±5.4	51.8±7.6	49 ±6.3*	43.3±6.9*
Rg ₁ (25)	6	71.5±4.8	65 ±5.3	55.3±5.3	35.8±7.7	24.3±3.7
Rg ₁ (50)	8	78 ±5.2	64 ±9.0	31.9±7.6*	19.8±7.9	23.1±6.5
Rb ₁ (12.5)	9	73.3±4.4	61.5±6.2	50.3±6.2	35.5±6.3	40.3±6.8*
Rb ₁ (25)	8	75.9±5.2	68.3±8.2	47.6±8.4	43.9±6.0	23.8±6.8
Rb(50)	8	72.8±3.4	58.9±3.3	52.5±3.7	41.6±4.5	26.1±4.4

Each drug was injected p.o. and the locomotor activity was measured 0, 0.5, 1, 2 and 4 hours after drug administration.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.02$, compared with that of control, all values represent mean±S.E., n=animals per group, TS: red ginseng total saponin, PT: panaxatriol, PD: panaxadiol.

타내며 특히 소량의 홍삼조사포닌 및 panaxatriol의 흥분작용에 대하여 중추도파민 신경계는 억제적으로 작용하는 것 같다.

중추도파민 신경계에 대한 인삼성분의 흥분효과는 Petkov²²⁾가 뇌내 monoamine의 함량을 측정하여 뇌간 dopamine과 noradrenaline의 함량이 증가됨을 보고 하고 있으며 전 등²³⁾도 후구적출 랫트에서 감소된 뇌중도파민 함량이 인삼사포닌 투여로 역전됨을 보고한 바 있다.

탐색작용(rearing)에 미치는 홍삼사포닌의 영향 : 정상동물에서 홍삼조사포닌 100 mg/kg 투여군은 약물투여 후 30분에서는 현저한 rearing의 감소($U=9$, $p < 0.05$)를 나타내었으나, 50 또는 200 mg/kg 투여군은 유의성 있는 rearing의 변화를 나타내지 않았으며 panaxatriol(25~100 mg/kg) 및 Rb₁(12.5~50 mg/kg) 투여군은 25 mg/kg 투여군에서만 약물투여 후 4시간째의 측정에서 유의성 있는 증가($U=6$, $p < 0.05$)를 나타내었고, Rg₁(12.5~50 mg/kg) 12.5 mg/kg 투여군은 약물투여 후 1시간째의 측정에서 현저한 rearing의 증가($U=9$, $p < 0.05$)를 나타내었다(Fig. 5A).

한편 뇌손상동물(6-OHDA rats) 실험에서 홍삼조사포닌(50~200 mg/kg) 50 mg/kg 투여군($U=2.5$, $p <$

0.02) 및 PT(25~100 mg/kg) 100 mg/kg 투여군($U=5.5$, $p < 0.05$)은 약물투여 후 30분째의 측정에서 유의성 있는 rearing의 증가를 나타내었으나 PD(25~100 mg/kg) 투여군은 현저한 전 측정시간 중 rearing의 변화를 나타내지 않았다(Fig. 5B).

항정신약물 중 많은 약물들은 자발운동량의 변화와 탐색작용의 변화가 같은 방향으로 나타나고 있으나 caffeine 등의 약물류는 자발운동량 보다 탐색작용의 변화가 훨씬 강하게 나타나는 경향이 있다. 두 행동양식의 기능상의 상위성에 대한 정확한 연구는 많이 보고된 바 없으나 최근 기억력에 관한 연구²⁴⁾에서 어떤 일을 수행하는데 소요되는 시간 등을 탐색작용을 지표로 하여 행하는 경우도 있다. 본 실험에 사용된 항우울제나 홍삼사포닌 등은 전형적인 항정신약물류에서 볼 수 있는 바와 같이 자발운동량에 동반되어 탐색작용의 변화가 나타난 것을 알 수 있다.

자발운동량 및 탐색작용 등 일반행동에 관한 본 실험결과는 항정신약물류 중 삼환계 항우울제의 행동약리학적 변화는 중추 catecholamine 특히 도파민 신경활성의 변화와 밀접한 관계를 나타내지 않고 있음을 시사하고 있으며 홍삼사포닌 성분은 용량에 따라 약리활성이 크게 다르며 홍삼사포닌 성분 중 적어도

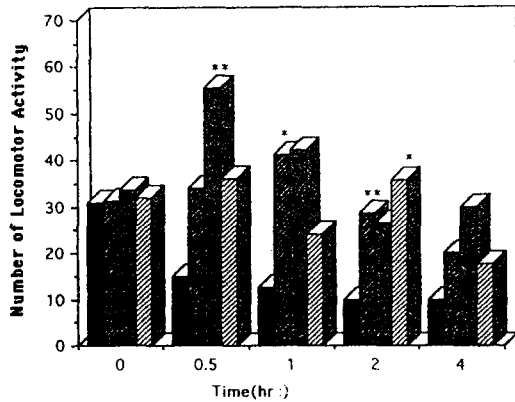


Fig. 4. Effects of red ginseng saponins on locomotor activity in 6-OHDA rats.

Rats received total saponin (50 mg/kg), PT (100 mg/kg) and PD (100 mg/kg) were measured locomotor activity during 3 minutes on day 7 after 6-OHDA 200 µg/4 µl lesioning.

- 6-OHDA 200 µg/4 µl (i.c.)
- ▨ 6-OHDA 200 µg/4 µl (i.c.)+total saponin 50 mg/kg (p.o.)
- 6-OHDA 200 µg/4 µl (i.c.)+panaxatriol (PT) 100 mg/kg (p.o.)
- ▤ 6-OHDA 200 µg/4 µl (i.c.)+panaxadiol (PD) 100 mg/kg (p.o.)

*p<0.05 compared with that of 6-OHDA rats.
**p<0.02 compared with that of 6-OHDA rats.

조사포닌, panaxatriol 등은 중추도파민활성의 감수성 변화와 긴밀한 관계에 있음을 암시하고 있으며 피로 회복제 또는 뇌기능 개선제로서 응용이 가능할 것임을 시사하고 있으나 추후 현재 임상에서 사용되고 있는 약물과의 비교 검토가 필요하다 하겠다.

요 약

향정신약물과 홍삼사포닌의 작용에 대한 중추도파민 신경계의 기능적 역할을 검토하기 위하여 정상동물과 뇌손상동물의 행동약리학적 효과를 검토하였다. 향정신약물로는 monoamine 재도입에 작용하는 약물인 desipramine 및 clomipramine 등의 항우울제를 사용하였고 홍삼사포닌으로는 조사포닌, panaxatriol (PT), panaxadiol(PD), Rg₁ 및 Rb₁의 5종을 사용하여 약물투여 직전과 투여 후 0.5, 1, 2 그리고 4시간째에 자발운동, 탐색작용 등의 일반행동의 변화를 대조군과 비교하였다. 뇌손상은 6-OHDA를 뇌중추입하여 cate-

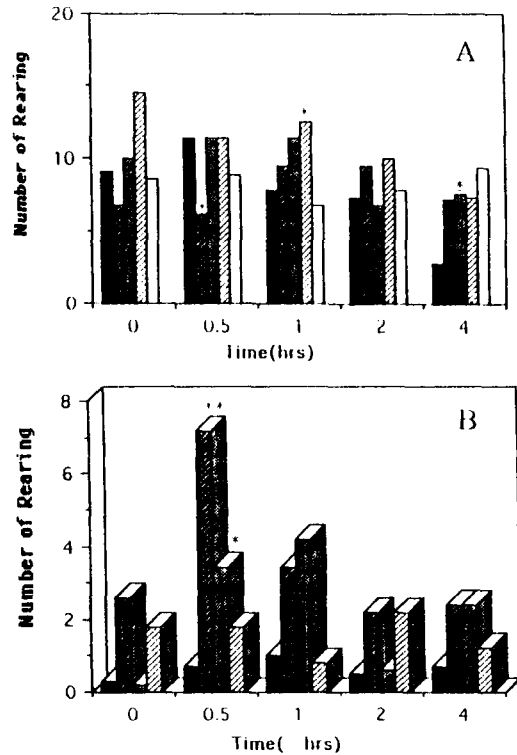


Fig. 5. Effects of red ginseng saponins on rearing.

A. Intact rats

Rats received total saponin (100 mg/kg), PD (25 mg/kg), Rb₁ (12.5 mg/kg) and Rg₁ (12.5 mg/kg) were measured rearing during 3 minutes. The rearing of the rats was measured 0, 0.5, 1, 2 and 4 hours after drug administration.

- control (0.9% saline p.o.)
- ▨ total saponin 100 mg/kg (p.o.)
- Rg₁ 12.5 mg/kg (p.o.)
- ▤ panaxadiol (PD) 25 mg/kg (p.o.)
- ▥ Rb₁ 12.5 mg/kg (p.o.)

B. 6-OHDA rats

Rats received total saponin (50 mg/kg), PT (100 mg/kg) and PD (100 mg/kg) were measured rearing during 3 minutes on day 7 after 6-OHDA 200 µg/4 µl lesioning. The rearing of the rats was measured 0, 0.5, 1, 2 and 4 hours after drug administration.

- 6-OHDA 200 µg/4 µl (i.c.)
- ▨ 6-OHDA 200 µg/4 µl (i.c.)+total saponin 50 mg/kg (p.o.)
- ▤ 6-OHDA 200 µg/4 µl (i.c.)+panaxadiol (PD) 100 mg/kg (p.o.)
- ▥ 6-OHDA 200 µg/4 µl (i.c.)+panaxadiol (PD) 100 mg/kg (p.o.)

*p<0.05 compared with that of 6-OHDA rats.
**p<0.02 compared with that of 6-OHDA rats.

cholamine 신경계를 화학적으로 파괴하였다.

Desipramine 및 clomipramine(10 mg/kg)은 정상 동물의 자발운동량을 약물투여 1시간 후 현저히 억제하였으나 뇌손상동물에서는 대조군과 비교시 전 실험기간을 통하여 현저한 변화를 나타내지 않았다. 한편, 정상동물에서 홍삼 조사포닌(50~200 mg/kg), PT(25~50 mg/kg), PD(25~50 mg/kg), Rg₁(12.5~25 mg/kg), Rb₁(12.5~50 mg/kg)은 약물투여 1시간 후 현저한 자발운동량의 변화를 나타내지 않았으나, PT(100 mg/kg), PD(100 mg/kg) 그리고 Rg₁(50 mg/kg)은 유의성 있는 감소를 나타내었으며 조사포닌(100 mg/kg), PD(25~50 mg/kg), Rg₁(12.5 mg/kg), Rb₁(12.5 mg/kg)은 4시간째의 측정에서 대조군과 비교시 자발운동량의 감소를 현저히 억제하였다. 뇌손상동물에서 조사포닌(50 mg/kg), PT(100 mg/kg) 및 PD(100 mg/kg)는 현저한 자발운동량의 증가를 나타내었다.

이상의 결과를 볼때 desipramine 및 clomipramine 등의 항정신성 약물의 중추작용은 행동상으로는 홍삼사포닌의 작용과 유사한 것 같으나 약물학적 검토를 수행한 결과 홍삼사포닌과 달리 항피로 작용이 발현되지 않았으며 중추도파민 신경계의 감수성과 밀접한 관련이 없는 것 같다. 홍삼사포닌은 대량에서 억제작용을 나타내며 홍삼사포닌의 중추홍분작용은 도파민신경계에 의하여 억제되어 있는 것으로 사료된다.

인 용 문 헌

- Palkovits, M. : *Microdissection of Individual Brain Nuclei and Areas. Neuromethod, I. : General Neurochemical Techniques*, p.221, Human Press, Clifton, N.J. (1985).
- Palkovits, M. and Brownstein, M. : *Maps and Guide to Microdissection of the Brain*, Elsevier, N.J., p. 202 (1988).
- Breese, G.R. and Cooper, B.R. : *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **1**, 319 (1973).
- Ungerstedt, U. : *Acta Physiol. Scand.*, **367**, 69 (1971).
- Uretsky, N.J. and Iversen, L.T. : *J. Neurochem.*, **17**, 269 (1970).
- Breese, G.R., Mueller, R.A., Hollister, A. and Mailman, R.B. : *Fed. Proceed.*, **37**, 2429 (1978).
- Enna, S.J., Malick, J.B. and Richelson, E.(eds.), *Antidepressants : Neurochemical and Clinical Perspectives*, Raven Press, New York (1981).
- Murray, B.S., Isabella, J.H., Jorge, L.J. and Thomas, W.U. : *American J. Psychiatry*, **6** (1989).
- Paul, W. : *Psychopharmacol.*, **83**, 1 (1984).
- Cairneross, K.D. and King, M.G. : *Proc. Aust. Physiol. Pharmacol. Soc.*, **2**, 25 (1971).
- 高麗人蔘의 효킴め : 한국인삼연초연구원, p.140, 대성인쇄공사, 서울 (1985).
- 오진섭, 홍사약, 박찬웅, 노기석 : *서울의대잡지*, **14**, 31 (1973).
- Saito, H., Tsuchiya, S., Naka, S. and Takaki, K. : *Japan J. Pharmacol.*, **27**, 509 (1977).
- Takaki, K., Saito, H. and Nabata, H. : *J. Pharmacol.*, **22**, 245 (1972).
- Watanabe, H., Ohta, H., Imamura, L., Asakura, W., Matoba, Y. and Matsumoto, K. : *Japan J. Pharmacol.*, **55**, 51 (1991).
- 김용호, 김선장, 김학성, 이순철 : *Korean J. Ginseng Sci.*, **16**, 18 (1992).
- 이순철, 유관희, 김용호 : *Korean J. Ginseng Sci.*, **16**, 183 (1992).
- Kilts, C.D., Breese, G.R. and Mailman, R.B. : *J. Chromatog.*, **225**, 347 (1981).
- Donzanti, B.A. and Yamamoto, B.K. : *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **30**, 795 (1988).
- Tallarida, R.J. and Murray, R.B. : *Manual of Pharmacologic Calculations with Computer Programs*, p.297, 2nd, Springer-Verlag, N.Y. (1981).
- Kaku, T., Miyata, T., Uruno, T., Sato, I. and Kinoshita, A. : *Arzneim-Forsch (Drug Res.)*, **25**, 4 (1975).
- Petkov, V. : *Drug Res.*, **5**, 387 (1978).
- 전승호, 김선장, 배기환, 이순철 : *약학회지* **36**, 427 (1992).
- Schultz, W., Studer, A., Romo, R., Sundstrom, E., Jonsson, G. and Scarnati, E. : *J. Neurophysiol.*, **61**, 651 (1989).