

인삼 사포닌이 흰쥐 측핵과 선조체에서 니코틴에 의한 도파민 유리에 미치는 효과

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 핵의학과¹, 경희대학교 동서의학대학원², 서울대학교 의과대학 핵의학교실³
김상은¹ · 심인섭² · 정준기³ · 이명철³

Effect of Ginseng Saponins on Nicotine-Induced Dopamine Release in the Rat Nucleus Accumbens and Striatum

Sang Eun Kim, M.D., Ph.D.¹, Insop Shim, Ph.D.², June-Key Chung, M.D., Ph.D.³
and Myung Chul Lee, M.D., Ph.D.³

Department of Nuclear Medicine¹, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea; Graduate School of East-West Medical Science², Kyung Hee University, Seoul, Korea; and Department of Nuclear Medicine³, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Purpose and Methods: We investigated the effect of ginseng total saponin (GTS) on nicotine-induced dopamine (DA) release in the striatum and nucleus accumbens of freely moving rats using *in vivo* microdialysis technique. **Results:** Systemic pretreatment with GTS decreased striatal DA release induced by local infusion of nicotine into the striatum. However, GTS had no effect on the resting levels of extracellular DA in the striatum. GTS also blocked nicotine-induced DA release in the nucleus accumbens. **Conclusion:** The results of the present study suggest that GTS acts on the DA terminals to prevent DA release induced by nicotine. This may reflect the blocking effect of GTS on behavioral hyperactivity induced by psychostimulants. (Korean J Nucl Med 2002;36:277-87)

Key Words: Ginseng saponins, Nicotine, Dopamine release, Nucleus accumbens, Striatum

서 론

세계보건기구는 세계적으로 약 10억명 정도가 담배를 피우며 흡연으로 인해 1년에 300만명 이상,

즉, 10초에 1명 꼴로 사망하는 것으로 추정하고 있다. 현재의 흡연 인구의 성장률로 보아 향후 30년 이내에 흡연으로 인한 사망은 한해 천만명을 넘어설 전망이다. 담배 성분 중의 니코틴은 흡연으로 인한 사망의 직접적인 원인 물질은 아니지만 니코틴의 중독성은 흡연으로 인한 손실에 주요한 요인을 제공하고 있다. 1988년 미국 보건성의 보고에서 니코틴이 강력한 중독성 약물로 규정되었으며, 이러한 평가는 니코틴에 의한 신경화학적 변화가 코카인, 암페타민 등 다른 중독성 약물들과 유사함을 제시

Received Sep. 5, 2002; accepted Sep. 17, 2002
Corresponding author: Myung Chul Lee, M.D., Ph.D.,
Department of Nuclear Medicine, Seoul National University
Hospital, 28 Yongon-dong, Chongno-gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: 02-760-3386, Fax: 02-745-7690
E-mail: mclee@plaza.snu.ac.kr

하는 최근의 연구들에 의해 더 강화되고 있다. 흡연자들의 금연 노력에도 불구하고 1년 이내에 80% 이상이 다시 담배를 피우게 되는데 흡연의 높은 재발율은 니코틴의 강력한 중독성 때문이다.

중추신경계의 주요 도파민계인 중뇌변연계(mesolimbic system)와 흑질선조체계(nigrostriatal system)는 코카인, 암페타민, 알코올 등 중독성 약물의 강화효과(reinforcing effect)에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 이러한 중독성 약물들은 도파민계의 주요 표적부위인 측핵(nucleus accumbens)과 선조체(striatum)에서 도파민의 유리를 자극한다.¹⁾ 실험적 증거는 니코틴이 다른 중독성 약물들과 유사한 신경화학적, 기능적 효과를 지니고 있으며 그 중독 효과에 도파민계가 중요한 역할을 한다는 것을 시사한다.²⁾ 니코틴은 측핵^{2,8)}과 선조체^{3,5,8,9)}에서 도파민 유리를 증가시킨다. 니코틴은 도파민 뉴우론의 세포체-수상돌기에 위치하는 니코틴성 아세틸콜린 수용체(nicotinic acetylcholine receptor, nAChR)와 도파민신경말단에 분포하는 시냅스전 nAChR에 작용하여 신경말단에서 도파민 유리를 자극하는 것으로 알려져 있다.^{6,8-11)} 니코틴의 보상효과와 행동 증강 효과는 니코틴에 의한 도파민 유리 증가와 관련되어 있다.^{1,12,13)} 도파민계에 실험적으로 병변을 일으켰을 때 니코틴의 강화효과와 행동효과가 소실된다는 것이 보고된 바 있다.^{13,14)}

인삼(*Panax ginseng* C. A. Meyer)은 세계적으로 널리 이용되고 있는 천연약물 중의 하나이다. 몇몇 연구에서 인삼추출물질 또는 인삼 활성 성분인 사포닌(saponin)이 중추신경 도파민계에 대한 약리학적 효과를 지니고 있음을 보고하였다. 인삼 사포닌은 흰쥐 뇌 시냅소좀(synaptosome)에서 도파민과 노르에피네프린의 섭취를 억제하였다.¹⁵⁾ Oh 등¹⁶⁾은 인삼 총사포닌(ginseng total saponin, GTS)이 메트암페타민에 의한 도파민 고갈을 억제한다고 보고하였다. 또한 Kim 등은 GTS가 메트암페타민,¹⁷⁾ 코카인,¹⁸⁾ 모르핀¹⁹⁾에 의한 도파민 수용체 과민성을 억제한다는 것을 발견하였다. 이와 같은 신경화학적 효과뿐만 아니라 일련의 연구는 인삼추출물질 및 인삼 사포닌이 중독성 약물에 의한 행동 변화를 차단한다는 것을 제시하였다. GTS 또는 인삼 추출물

질은 메트암페타민,^{17,20)} 코카인,¹⁸⁾ 모르핀¹⁹⁾에 의한 행동적 민감화의 발달을 차단하며, GTS는 메트암페타민에 의한 조건장소 선호 학습(conditioned place preference)을 억제한다고 보고된 바 있다.²¹⁾ 그러나 인삼 사포닌의 행동효과를 뒷받침하는 신경화학적 효과에 대해서는 알려져 있지 않다.

중독성 약물에 의한 행동 증가는 약물에 의한 도파민 유리 증가와 밀접하게 관련되어 있다. 따라서 GTS의 중독성 약물에 의한 행동 증강 억제 효과는 GTS의 도파민성 신경전달 억제 효과와 직접적으로 관련되어 있다는 가설을 세울 수 있다. 인삼 사포닌이 소 부신 크롬친화세포에서 아세틸콜린에 의한 카테콜라민 분비를 감소시킨다는 연구 결과는 이 가설을 뒷받침한다.²²⁾

이 연구에서는 이 가설을 증명하기 위하여 GTS가 니코틴에 의한 도파민 유리에 미치는 효과를 자유롭게 활동하는 흰쥐의 선조체와 측핵에서 체내 미세투석(*in vivo* microdialysis)을 이용하여 평가하였다.

대상 및 방법

1. 약 물

니코틴((-)-nicotine hydrogen tartrate)은 Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, U.S.A.)로부터 구입하였다. GTS는 한국인삼연초연구원(대전)으로부터 제공받았다. GTS는 한국산 홍삼 6년근 시료로부터 Ando 등²³⁾의 방법에 따라 분리되었다. 분쇄된 홍삼 분말을 10배량(w/v)의 에탄올로 3회 추출하여 농축한 후 5배량의 증류수에 녹였다. 같은 양의 에테르로 2회 추출하여 지용성 분획을 제거한 후 다시 같은 양의 수포화 n-부타놀로 4회 추출하였다. 이것을 농축하여 메탄올에 녹인 후 차콜에 흡착시켜 메탄올에 용출되는 분획을 농축하여 GTS를 얻었다. GTS는 4.32%의 수율로 분리되었다. 고 등²⁴⁾의 방법에 따라 GTS의 사포닌 성분별 함량을 고압액상 크로마토그래피(high pressure liquid chromatography, HPLC)를 이용하여 정량하였다. GTS는 9종의 주 사포닌(진세노사이드 Rb₁ 20.14%, Rb₂ 10.19%, Rc 11.34%, Rd 4.63%, Re 12.27%, Rf 3.01%, Rg₁

16.44%, Rg₂ 2.01%, Rg₃ 2.64%)과 기타 미량 사포닌 성분으로 구성되어 있었다. 니코틴은 생리식염수 또는 인공뇌척수액(아래 기술 참조)에, GTS는 생리식염수에 녹여서 사용하였다. 모든 약물은 투여 직전에 녹여서 사용하였다.

2. 실험동물

수컷 Sprague-Dawley 흰쥐(280~320 g, 대한실험동물센터)를 이용하였다. 실험동물은 먹이와 물의 자유스런 접근이 가능하며 낮과 밤의 주기가 12:12 시간으로 통제된 사육실에서 유지되었다.

3. 체내 미세투석실험

1) 약물처리

니코틴에 의한 선조체 도파민 유리의 변화와 그 용량 의존성을 평가하기 위하여 미세투석 프로우브를 통하여 1, 5, 10 mM 니코틴을 선조체에 60분 동안 국소 주입하면서 선조체로부터 투석물을 수집하였다. 또한 니코틴에 의한 축핵 도파민 유리의 변화를 평가하기 위하여 니코틴 3 mg/kg를 복강내주사(i.p.)한 후, 또는 니코틴 3 mg/kg를 30분 간격으로 7회 연속 투여하면서(i.p.) 축핵으로부터 투석물을 수집하였다. GTS가 니코틴에 의한 도파민 유리에 미치는 효과를 평가하기 위하여 GTS 100 mg/kg (i.p.)를 니코틴 투여 60분전에 투여하였다.

2) 시술 및 미세투석

실험동물을 펜토바비탈(50 mg/kg, i.p.)을 이용하여 마취한 후 무균적 방법으로 Paxinos와 Watson²⁵⁾의 아틀라스에 따라 선조체(입체정위 좌표: 브레그마에 대하여 AP 1.0, L 3.2, 경막에 대하여 H 3.0)와 축핵(AP 2.0, L 1.2, H 8.0)에 유도관을 삽입하고 미세나사와 치과용 시멘트를 이용하여 고정하였다. 24시간의 회복기를 거친 후 유도관을 통하여 4 mm 수직형 미세투석 프로우브(CMA-12, Carnegie-Medicin, Stockholm, Sweden)를 삽입하였다. 미세투석 프로우브의 입구는 이중 액체용 회전고리를 거쳐 관류펌프에 장착된 주사기에 연결되어 있으며 이를 통하여 인공뇌척수액(145 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 1.2 mM CaCl₂, 1.0 mM MgCl₂, 2.0 mM

Na₂HPO₄; pH 7.4)을 1.5 μ l/min의 속도로 주입하면서 프로우브 출구와 연결되어 있는 미세분획수집기(Carnegie-Medicin)를 이용하여 20분 간격으로 투석물을 수집하였다.

3) 미세투석 샘플 분석

미세투석 샘플의 모노아민과 그 대사물질의 농도를 HPLC-전기화학적 검출기(electrochemical detector) 시스템을 이용하여 분석하였다. 투석물(주사 용량 30 μ l)은 역상 Waters Nova-Pak C-18 컬럼(4 μ m, 150×3.9 mm)을 이용하여 분리하였다. 이동상은 75 mM sodium phosphate, 0.1 mM EDTA, 1.4 mM octan sulfonic acid, 10% acetonitrile로 구성하였으며 phosphoric acid로 pH 3.2가 되도록 조절하였다. HPLC 피크는 고성능 분석소자(ESA model 5014)가 장착된 ESA Coulochem II 5200A 전기화학적 검출기를 이용하여 분석하였으며 전극 전압은 +320 mV로 세팅하였다. 시스템의 유속은 1.0 ml/min이었다.

투석물의 도파민 농도는 실험적 처치 직전에 수집한 마지막 세 샘플의 평균 도파민 농도를 기저값으로 하여 이에 대한 백분율로 나타내었다.

4) 조직학적 확인

실험 종료 후 펜토바비탈로 깊은 마취를 유도한 다음 심장을 통하여 생리식염수와 10% 포르말린 용액으로 실험동물을 관류시킨 후 뇌를 제거하였다. 제거된 뇌는 최소한 2주 동안 10% 포르말린 용액에 저장한 후 미세투석 프로우브가 위치한 부위의 조직을 50 μ m 두께로 잘라내어 헤마톡실린 염색으로 프로우브의 위치를 확인하였다.

4. 통계적 분석

측정값은 평균±표준오차로 나타내었다. 반복측정 이원분산분석(약물×시간)과 Bonferroni 방법을 이용하여 자료의 통계적 유의성을 분석하였다. 통계 분석 소프트웨어 StatView 4.02 (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA, U.S.A.)와 매킨토시 컴퓨터를 이용하였다. 통계적 유의성은 p값 0.05를 기준으로 판정하였다.

결 과

1. 니코틴에 의한 세포외액 도파민 농도의 변화

니코틴에 의한 선조체 도파민 유리의 변화와 그

용량 의존성을 평가하기 위하여 1, 5, 10 mM 니코틴을 선조체에 60분 동안 국소 주입하면서 선조체로부터 투석물을 수집하였다. 니코틴은 선조체 세포외액 도파민 농도를 용량 의존적으로 증가시켰다 (Fig. 1). 도파민 최대 증가는 니코틴 투여 후 20~

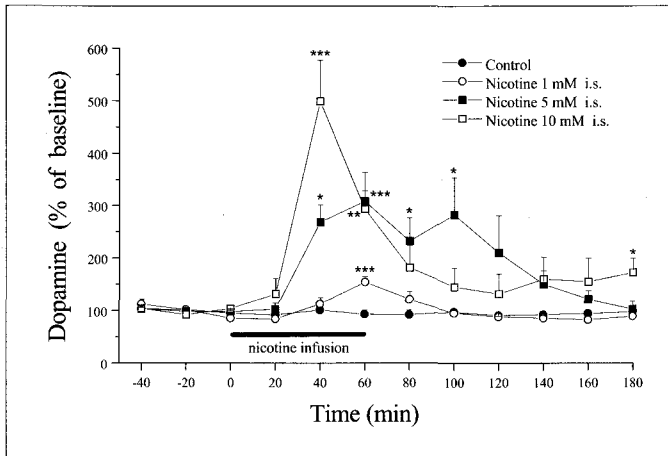


Fig. 1. Effect of nicotine on extracellular dopamine in the striatum. Nicotine (1, 5, and 10 mM) was infused intrastriatally (i.s.) for 60 min beginning at time 0. Results are expressed as a percentage of three baseline samples and are means \pm SEM of 4~6 independent experiments. * p <0.05; ** p <0.005; *** p <0.001.

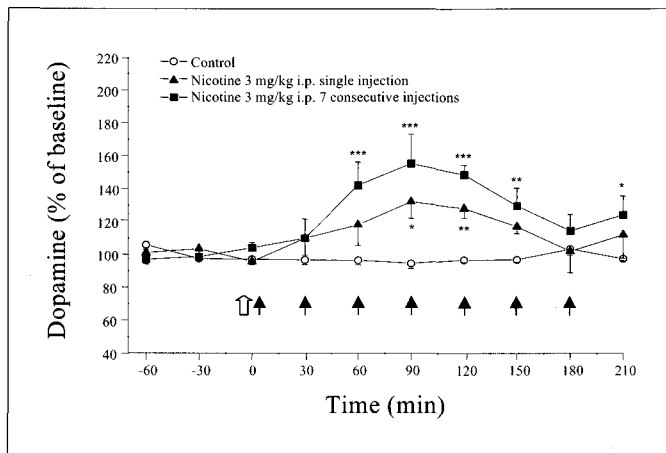


Fig. 2. Effect of nicotine on extracellular dopamine in the nucleus accumbens. Nicotine (3 mg/kg) was injected intraperitoneally at time 0 (open arrow). When 7 consecutive injections of nicotine were applied (3 mg/kg at 30 min intervals), the first dose of nicotine was administered at time 0 (black arrows). Results are expressed as a percentage of three baseline samples and are means \pm SEM of four independent experiments. * p <0.05; ** p <0.01; *** p <0.001.

60분에 보였으며, 이후 40~100분에 걸쳐 기저값 수준으로 돌아왔다. 1, 5, 10 mM 니코틴에 의한 선조체 세포외액 도파민 농도의 최대증가는 각각 기저값의 $154.0 \pm 10.8\%$, $308.1 \pm 55.7\%$, $499.9 \pm 77.9\%$ 이었다. 약물처치의 효과는 통계적으로 유의하였으며 ($F_{3,15}=9.2$, $p<0.001$), 1, 5, 10 mM 니코틴 투여 후 최대 도파민 농도는 모두 대조군에 비하여 증가하였다(각각 $F_{9,7}=6.9$, $p<0.001$; $F_{9,7}=15.2$, $p<0.001$; $F_{9,7}=27.7$, $p<0.0005$).

또한 니코틴에 의한 측핵 도파민 유리의 변화를 평가하기 위하여 니코틴 3 mg/kg (i.p.)를 단일 투여한 후, 또는 니코틴 3 mg/kg를 30분 간격으로 7회 연속 투여하면서(i.p.) 측핵으로부터 투석물을 수집하였다. 니코틴 단일 투여 및 연속 투여에 의해 측핵 세포외액 도파민 농도가 증가하였다(각각 최대 증가=기저값의 $122.9 \pm 4.2\%$, $F_{7,17}=9.2$, $p<0.01$; 최대 증가= $155.1 \pm 18.0\%$, $F_{7,17}=34.3$, $p<0.0005$)(Fig. 2). 도파민 최대 증가는 니코틴 투여 후 60~90분에 보였

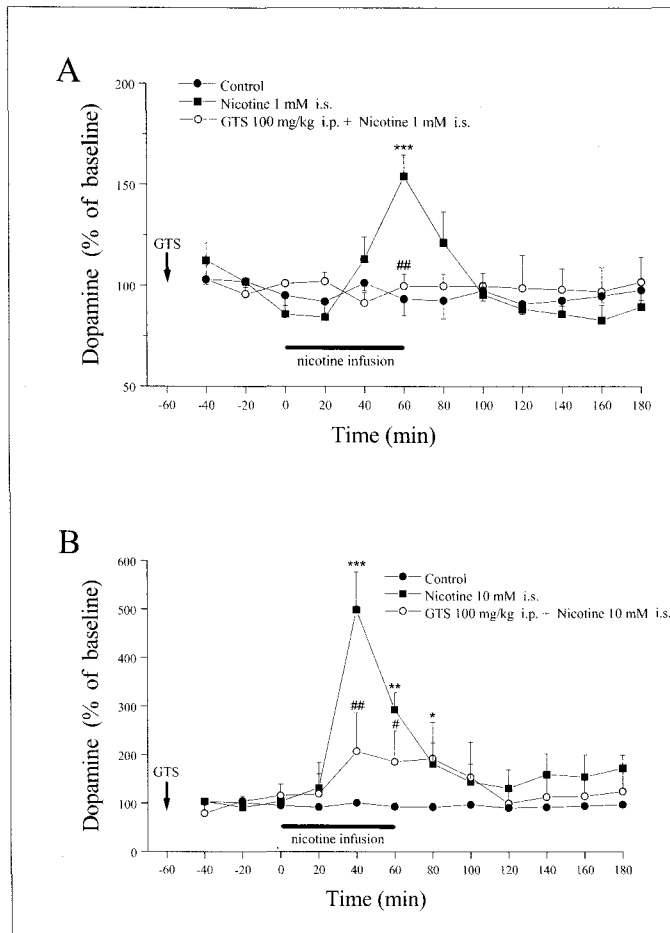


Fig. 3. Effect of GTS on nicotine-induced changes in extracellular dopamine in the striatum. Nicotine (1 mM (A) and 10 mM (B)) was infused intrastrially (i.s.) for 60 min beginning at time 0. GTS (100 mg/kg) was administered intraperitoneally 60 min before nicotine infusion. Results are expressed as a percentage of three baseline samples and are means \pm SEM of 4~6 independent experiments. * $p<0.05$, ** $p<0.005$, *** $p<0.001$ versus control; # $p<0.05$, ## $p<0.005$ versus nicotine alone.

으며, 이후 90분에 걸쳐 기저값 수준으로 돌아왔다.

2. GTS가 니코틴에 의한 세포외액 도파민 농도의 변화에 미치는 효과

GTS가 니코틴에 의한 선조체 도파민 유리에 미치는 효과를 평가하기 위하여 GTS 100 mg/kg (i.p.)를 니코틴 선조체 국소 주입 60분전에 투여하였다. GTS는 니코틴에 의한 선조체 세포외액 도파민 농도의 증가를 억제하였다. GTS는 1, 5, 10 mM 니코틴 선조체 국소 주입 후의 최대 선조체 세포외액 도파민 농도를 각각 35.3% ($F_{9,4}=16.7, p<0.005$), 36.6% ($F_{9,4}=15.4, p<0.005$), 58.5% ($F_{9,4}=16.6, p<0.005$) 감소시켰다(Fig. 3, 4). 그러나 GTS는 안정상태의 선조체 세포외액 도파민 농도에 영향을 미치지 않았다($F_{1,6}=1.8, p=n.s.$)(Fig. 5).

GTS (100 mg/kg, i.p.)를 니코틴 연속 투여(3 mg/kg 30분 간격 7회 i.p.) 60분 전에 투여하였을 때 니코틴 연속 투여에 의한 측핵 세포외액 도파민 농도의 증가가 완전히 차단되었다($F_{7,17}=25.5, p<0.0005$)(Fig. 6).

고 찰

이 연구는 GTS가 시냅스전 도파민 신경말단에 작용하여 니코틴에 의한 도파민 유리를 차단함을 나타낸다. 이는 이전의 연구에서 발견한 GTS의 행동효과 - 메트암페타민,¹⁷⁾ 코카인,¹⁸⁾ 모르핀¹⁹⁾에 의한 행동적 민감화의 발달 차단, 메트암페타민에 의한 조건장소선회습억제²¹⁾ -를 설명할 수 있는 신경화학적 근거를 제시한다. 또한 이 연구의 결과는 GTS 또는 그 구성성분을 니코틴의 강화효과와 반복적 니코틴 투여에 의한 행동적 민감화를 차단하는 약물로서 이용할 수 있는지를 모색하게 하는 이론적 배경을 제공하고 있다.

체내 미세투석실험을 통하여 니코틴 전신 투여가 중뇌변연계,²⁻⁶⁾ 후질선조체계,^{3,5,9)} 중뇌피질계^{9,26)}에서 도파민 유리를 증가시킨다는 것이 잘 알려져 있다. 그러나 이를 매개하는 nAChR의 위치에 대해서는 논란이 있다. Nisell 등²⁷⁾은 nAChR 길항물질 mecamylamine을 중뇌변연계의 복측피개부위(ventral tegmental area)에 국소 투여하였을 때 니코틴 피하주사에 의한 도파민 유리 증가가 차단되었으나 측핵에 투여하였을 때에는 도파민 유리 억제가 일어

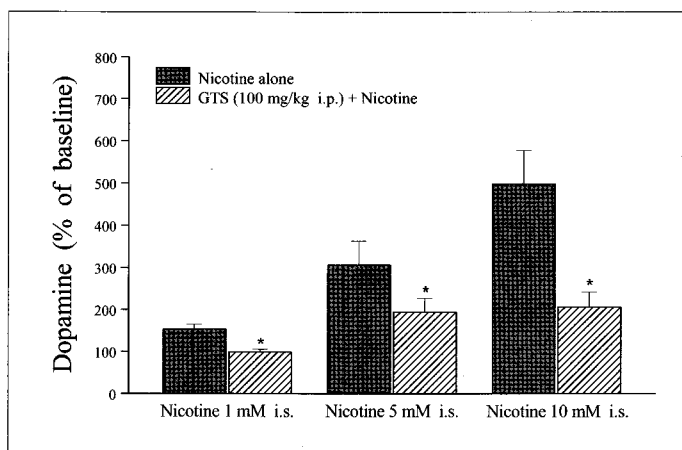


Fig. 4. Effect of GTS (100 mg/kg i.p.) on the maximal levels of extracellular dopamine induced by intrastriatal (i.s.) infusion of nicotine (1, 5, and 10 mM). GTS was administered 60 min before nicotine infusion. Results are expressed as a percentage of three baseline samples and are means \pm SEM of 4~6 independent experiments. * $p<0.005$ versus nicotine alone.

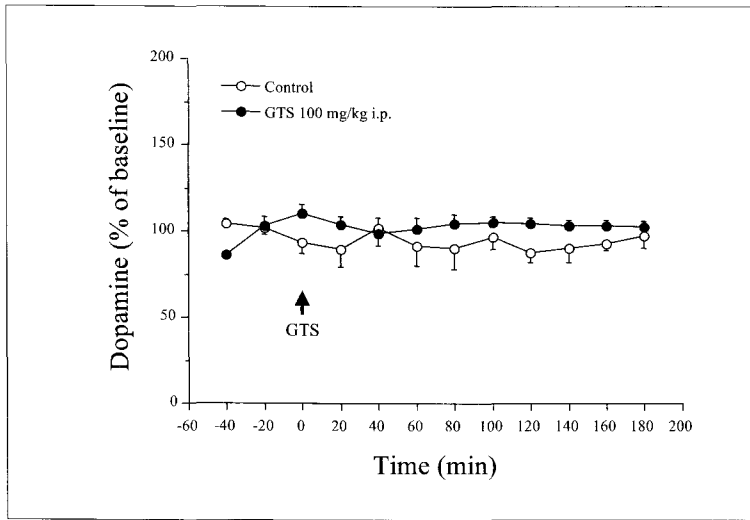


Fig. 5. Effect of GTS on the resting levels of extracellular dopamine in the striatum. GTS (100 mg/kg) was administered intraperitoneally at time 0. There was no significant difference in the resting levels of extracellular dopamine between control and GTS-treated animals. A similar result was obtained after a dose of 400 mg/kg GTS. Results are expressed as a percentage of three baseline samples and are means \pm SEM of four independent experiments.

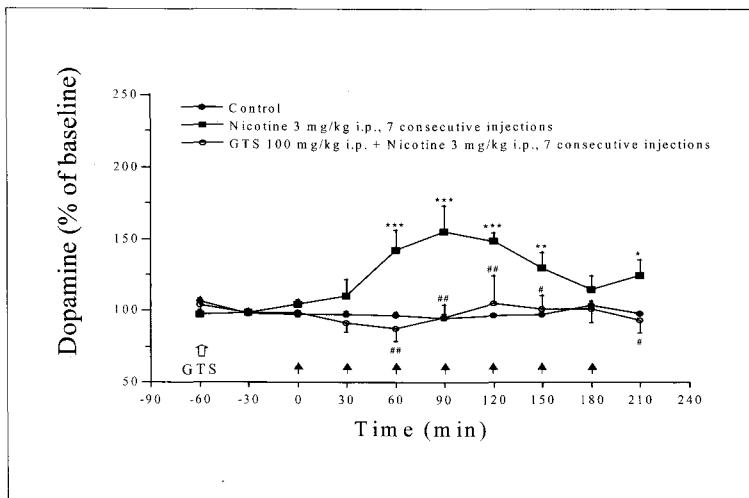


Fig. 6. Effect of GTS on nicotine-induced changes in extracellular dopamine in the nucleus accumbens. Animals received 7 consecutive intraperitoneal injections of nicotine (3 mg/kg) at 30 min intervals, and the first dose of nicotine was administered at time 0 (black arrows). GTS (100 mg/kg) was administered intraperitoneally 60 min before the first dose of nicotine. Results are expressed as a percentage of three baseline samples and are means \pm SEM of four independent experiments. * p <0.05, ** p <0.01, *** p <0.001 versus control; # p <0.05, ## p <0.0005 versus nicotine alone.

나지 않는 것을 발견하였다. 이 결과는 니코틴이 도파민 뉴우론의 세포체-수상돌기에 위치하는 nAChR에 작용하여 도파민 유리를 자극함을 시사한다. 그러나 시냅소좀과 조직 절편을 이용한 체외 연구들은 도파민신경말단에 분포하는 시냅소전 nAChR에 의해 도파민 유리가 조절된다는 증거를 제시하고 있으며²⁸⁻³⁴⁾ 최근에는 신경전달물질 유리의 시냅소전 조절이 nAChR의 주요 기능 중의 하나라고 주장되고 있다.³⁵⁾ 실제로 이 연구와 이전의 연구들에서⁸⁻¹¹⁾ 미세투석 프로브를 통하여 니코틴을 도파민 말단부위에 직접 국소 주입하였을 때 세포외액 도파민 농도가 증가하는 것을 발견하였다. 더욱이 Nisell 등²⁷⁾은 중뇌변연계의 말단부위에 니코틴 국소 투여 후 복측피개부위 국소 투여에 의한 것과 견줄 만한 정도의 도파민 유리를 발견하였다. 또한 이 연구의 예비연구에서 니코틴 전신 투여는 도파민을 반체 방사성추적자 [³H]WIN 35,428의 체내결합에 영향을 미치지 않았으며(자료 제시하지 않음), 1 mM 니코틴 선조체 국소 주입에 의한 선조체 세포외액 도파민의 증가는 mecamlamine (3 mg/kg s.c.)에 의해 완전히 차단되었다(자료 제시하지 않음). 이 결과들은 니코틴이 도파민신경말단에 분포하는 시냅소전 nAChR에 작용하여 도파민 유리를 자극함을 시사하는 기존의 연구 결과를 뒷받침한다.

GTS의 니코틴에 의한 도파민 유리 억제 기전으로 도파민신경말단 또는 도파민 뉴우론의 세포체-수상돌기에 분포하는 nAChR, 또는 수용체 작동성 이온 채널에 대한 GTS의 길항작용을 우선 생각할 수 있다. Tachikawa 등²²⁾은 인삼 사포닌이 소 부신 크롬친화세포에서 아세틸콜린에 의한 Na⁺ 유입 및 카테콜라민 분비를 감소시키지만 전압의존성 Ca⁺⁺ 채널을 활성화시키는³⁶⁾ 고농도 K⁺이나 전압의존성 Na⁺ 채널 활성화물질에 의한 카테콜라민 분비에는 효과가 없음을 발견하였다. 이러한 사실은 GTS가 nAChR를 차단하거나 또는 수용체 작동성 양이온 채널(전압의존성 Ca⁺⁺ 또는 Na⁺ 채널이 아닌)에 작용하여 도파민 유리를 억제할 가능성을 시사한다.

한편 GTS의 도파민 유리 억제가 선조체 중간뉴우론(interneuron)이나 선조체-흑질 피이드백 고리에 의해 매개될 가능성이 있다. GABA성 뉴우론이 선

조체에 풍부하게 존재한다는 것은 잘 알려진 사실이며, 이들 중 일부는 중간뉴우론이며 일부는 흑질이나 담창구(globus pallidus)로 투사한다. 선조체에서 도파민 세포의 축삭은 GABA성 뉴우론과 연결되어 있다.³⁷⁾ 실제로 GABA 수용체 작용물질과 길항물질을 선조체에 국소 투여하였을 때 선조체에서 세포외액 도파민 농도가 각각 감소, 증가하였다고 보고된 바 있다.³⁸⁾ GTS와 특정 진세노사이드들이 GABA 수용체 리간드 결합에 영향을 미친다고 보고되었으며,³⁹⁾ 특히 Tsang 등¹⁵⁾은 인삼 사포닌이 흰쥐 뇌 시냅소좀에서 GABA의 섭취를 억제하는 것을 발견하였다. 이러한 사실들은 이 가설을 뒷받침한다.

GTS는 이 연구에서 밝혀진 것과 같이 니코틴에 의한 도파민 유리를 억제할 뿐만 아니라, 앞서 기술한 바와 같이 이전의 연구에서 메트암페타민, 코카인, 모르핀에 의한 행동 변화를 차단하였다. 또한 이 연구의 예비연구에서 GTS는 코카인에 의한 선조체 도파민 증가를 억제하였다(자료 제시하지 않음). 따라서 GTS는 특정 약물의 특이적 도파민 유리 기전 또는 시냅소 도파민 증가 기전에 관여하기보다는 여러 가지 정신흥분제가 도파민 유리 또는 시냅소 도파민 농도를 증가시키는 마지막 공통경로 또는 도파민성 신경전달의 음성 피이드백 고리에 작용할 가능성을 배제할 수 없다. 이와 같은 관점에서 위에 기술한 선조체 중간뉴우론/선조체-흑질 피이드백 가설은 GTS의 작용기전 중의 하나로서 관심을 가져야 할 것이라고 생각한다.

GTS의 니코틴에 의한 도파민 유리 억제 효과는 이 약물 또는 그 구성성분이 니코틴 중독의 치료약물로 이용될 수 있음을 시사한다. 특히 GTS는 흰쥐 선조체에서 안정상태의 세포외액 도파민 농도에 영향을 미치지 않았는데 이는 치료약물로서 고무적인 특성 중의 하나라고 생각한다. 그러나 이 연구에서 이용한 GTS는 9종의 주 사포닌(진세노사이드 Rb₁, Rb₂, Rc, Rd, Re, Rf, Rg₁, Rg₂, Rg₃)과 기타 미량 사포닌 성분으로 구성되어 있었다. 따라서 GTS의 신경약리학적 작용과 직접적으로 관련이 있는 진세노사이드(들)의 규명을 위한 각각의 진세노사이드에 대한 개별적인 검토가 진행되어야 한다.

결 론

이 연구는 GTS가 시냅스전 도파민 신경말단에 작용하여 니코틴에 의한 도파민 유리를 차단함을 나타낸다. 이는 GTS의 행동효과를 설명할 수 있는 신경화학적 근거를 제시한다. 또한 GTS 또는 그 구성성분을 니코틴 중독의 치료약물로 이용할 수 있는지를 모색하게 하는 이론적 배경을 제공하고 있다.

참 고 문 헌

- 1) Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:5274-8.
- 2) Pontieri FE, Francesco E, Tanda G, Francesco O, Di Chiara G. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature* 1996;382:255-7
- 3) Imperato A, Mulas A, Di Chiara G. Nicotine preferentially stimulates dopamine release in the limbic system of freely moving rats. *Eur J Pharmacol* 1986;132: 337-8.
- 4) Damsma G, Day J, Fibiger HC. Lack of tolerance to nicotine-induced dopamine release in the nucleus accumbens. *Eur J Pharmacol* 1989;168:363-8.
- 5) Benwell MEM, Balfour DJK. Comparison of the effects of constant nicotine infusion on nucleus accumbens and striatal dopamine responses to acute nicotine. In Clarke PBS, Quik M, Thurau K, Adlkofer F (Eds) *The Effects of Nicotine on Biological Systems II*. Birkhauser Verlag, Basel, 1994: p.66.
- 6) Nisell M, Nomikos GG, Svensson TH. Infusion of nicotine in the ventral tegmental area or the nucleus accumbens of the rat differentially affects accumbal dopamine release. *Pharmacol Toxicol* 1994;75:348-52.
- 7) Mirza NR, Pei Q, Stolerman IP, Zetterstrom TS. The nicotinic receptor agonists (-)-nicotine and isoarecolone differ in their effects on dopamine release in the nucleus accumbens. *Eur J Pharmacol* 1996;295:207-10.
- 8) Marshall DL, Redfern PH, Wonnacott S. Presynaptic nicotine modulation of dopamine release in the three ascending pathway studied by *in vivo* microdialysis: comparison of naive and chronic nicotine-treated rats. *J Neurochem* 1997;68:1511-9.
- 9) Toth E, Sershen H, Hashim A, Vizi ES, Lajtha A. Effect of nicotine on extracellular levels of neurotransmitters assessed by microdialysis in various brain regions: role of glutamic acid. *Neurochem Res* 1992;17:265-71.
- 10) Mifsud JC, Hernandez L, Hoebel BG. Nicotine infused into the nucleus accumbens increases synaptic dopamine as measured by *in vivo* microdialysis. *Brain Res* 1989;478:365-7.
- 11) Nakamura S, Goshima Y, Yue JL, Miyamae T, Misu Y. Transmitter-like 3,4-dihydroxyphenylalanine is tonically released by nicotine in striata of conscious rats. *Eur J Pharmacol* 1992;222: 75-80.
- 12) Benwell MEM, Balfour DJK. The effects of acute and repeated nicotine treatment on nucleus accumbens dopamine and locomotor activity. *Br J Pharmacol* 1992;105:849-56.
- 13) Corrigan WA, Franklin KB, Coen KM, Clarke PB. The mesolimbic dopamine system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. *Psychopharmacology* 1992;107:285-9.
- 14) Clarke PB, Fu DS, Jakubovic A, Fibiger HC. Evidence that mesolimbic dopaminergic activation underlies the locomotor stimulant action of nicotine in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 246:701-8.
- 15) Tsang D, Yeung HW, Tso WW, Peck H.

- Ginseng saponins: Influence on neurotransmitter in rat brain synaptosomes. *Planta Med* 1985; 3:221-4.
- 16) Oh KW, Kim HS, Wagner GC. Ginseng total saponin inhibits the dopaminergic depletions induced by methamphetamine. *Planta Med* 1997; 63:80-1.
 - 17) Kim HS, Kang JG, Rheu HM, Cho DH, Oh KW. Blockade by ginseng total saponin of the development of methamphetamine reverse tolerance and dopamine receptor supersensitivity in mice. *Planta Med* 1995;61:22-5.
 - 18) Kim HS, Kang JG, Seong YH, Nam KY, Oh KW. Blockade by ginseng total saponin of the development of cocaine induced reverse tolerance and dopamine receptor supersensitivity in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1995;50: 23-7.
 - 19) Kim HS, Kang JG, Oh KW. Inhibition by ginseng total saponin of the development of morphine reverse tolerance and dopamine receptor supersensitivity in mice. *Gen Pharmacol* 1995;26:1071-6.
 - 20) Tokuyama S, Oh KW, Kim HS, Takahashi M, Kaneto H. Blockade by ginseng extract of the development of reverse tolerance to the ambulation-accelerating effect of methamphetamine in mice. *Jpn J Pharmacol* 1992;59:423-5.
 - 21) Kim HS, Jang CG, Park WK, Oh KW, Rheu HM, Cho DH, Oh S. Blockade by ginseng total saponin of methamphetamine-induced hyperactivity and conditioned place preference in mice. *Gen Pharmacol* 1996;27:199-204.
 - 22) Tachikawa E, Kudo K, Kashimoto T, Takahashi E. Ginseng saponins reduce acetylcholine-evoked Na^+ influx and catecholamine secretion in bovine adrenal chromaffin cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;273:629-36.
 - 23) Ando T, Tanaka O, Shibata S. Chemical studies on the saponins and sapogenins of ginseng and related crude drugs. *Syoyakugaku Zasshi* 1971; 25:28-32.
 - 24) 고성룡, 김석창, 최강주. 홍삼의 알콜 농도별 추출 엑스의 수율과 사포닌 함량. *생약학회지* 1992;23:24-8.
 - 25) Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 2nd ed. Academic Press, New York, 1986.
 - 26) Nisell M, Nomikos GG, Hertel P, Svensson TH. Acute nicotine administration differentially affects mesolimbic and mesocortical dopamine activity. In Clarke PBS, Quik M, Thurau K, Adlkofer F (Eds) *The Effects of Nicotine on Biological Systems II*. Birkhauser Verlag, Basel, 1994: p.74.
 - 27) Nisell M, Nomikos GG, Svensson TH. Systemic nicotine-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens is regulated by nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *Synapse* 1994;16:36-44.
 - 28) Giorguieff-Chesselet MF, Kemel ML, Wandscheer D, Glowinski J. Regulation of dopamine release by presynaptic nicotinic receptors in rat striatal slices: effect of nicotine in a low concentration. *Life Sci* 1979;25:1257-62.
 - 29) Rapier C, Lunt GG, Wonnacott S. Stereoselective nicotine-induced release of dopamine from striatal synaptosomes: concentration dependence and repetitive stimulation. *J Neurochem* 1988; 50:1123-30.
 - 30) Grady S, Marks MJ, Wonnacott S, Collins AC. Characterization of nicotinic receptor-mediated [^3H]dopamine release from synaptosomes prepared from mouse striatum. *J Neurochem* 1992;59: 848-56.
 - 31) El-Bizri H, Clarke PB. Blockade of nicotinic receptor-mediated release of dopamine from striatal synaptosomes by chlorisondamine and other nicotinic antagonists administered in vitro. *Br J Pharmacol* 1994;111:406-13.

- 32) Whiteaker P, Garcha HS, Wonnacott S, Stoler-
man IP. Locomotor activation and dopamine
release produced by nicotine and isoarecolone in
rats. *Br J Pharmacol* 1995;116:2097-105.
- 33) Sacaan AI, Dunlop JL, Lloyd GK. Pharmacologi-
cal characterization of neuronal acetylcholine
gated ion channel receptor-mediated hippocampal
norepinephrine and striatal dopamine release
from rat brain slices. *J Pharmacol Exp Ther*
1995;274:224-30.
- 34) Sacaan AI, Menzaghi F, Dunlop JL, Correa LD,
Whelan KT, Lloyd GK. Epibatidine: a nicotinic
acetylcholine receptor agonist releases monoami-
nergic neurotransmitters: in vitro and in vivo
evidence in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;
276:509-15.
- 35) McGehee DS, Heath MJ, Gelber S, Devay P,
Role LW. Nicotine enhancement of fast excita-
tory synaptic transmission in CNS by presy-
naptic receptors. *Science* 1995;269:1692-6.
- 36) Ishikawa K, Kano T. Influences of extracellular
calcium and potassium concentrations on adrena-
line release and membrane potential in the
perfused adrenal medulla of the rat. *Jpn J
Physiol* 1978;28:275-89.
- 37) Mugnaini E, Oertel WH. An atlas of the
distribution of GABAergic neurons and terminals
in the rat CNS as revealed by GAD immuno-
histochemistry. In Björklund A, Hökfelt T (Eds)
Handbook of Chemical Neuroanatomy, Vol. 4,
GABA and Neuropeptides in the CNS, Part I.
Elsevier, Amsterdam, 1985: pp.436-608.
- 38) Smolders I, De Klippel N, Sarre S, Ebinger G,
Michotte Y. Tonic GABA-ergic modulation of
striatal dopamine release studied by in vivo
microdialysis in the freely moving rat. *Eur J
Pharmacol* 1995;284:83-91.
- 39) Kimura T, Saunders PA, Kim HS, Rhee HM,
Oh KW, Ho IK. Interactions of ginsenosides
with ligand-bindings of GABA_A and GABA_B
receptors. *Gen Pharmacol* 1994;25:193-9.
-