

설치류에서 Ginsenoside Rg1의 항스트레스 활성

최중현 · 허을** · 정재훈*[#]

삼육대학교 약학과, *삼육대학교 의명신경과학연구소, **(주)비티진

(Received May 28, 2007; Revised June 19, 2007)

Anti-stress Activities of Ginsenoside Rg1 in Rodents

Jong Hyun Choi, Youl Her** and Jae Hoon Cheong*[#]

Department of Pharmacy, Sahmyook University, Seoul 139-742, Korea

*Uimyung Research Institute for Neuroscience, Sahmyook University, Seoul 139-742, Korea

**BTGIN Co., Joongbu Univ., Chungnam 312-702, Korea

Abstract — Ginsenoside Rg1 (Rg1), the pharmacologically active constituent of ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer), has a variety of biological activities. The present study was undertaken to evaluate a possibility of Rg1 whether it can be used in treatment or prevention of stress disorders. Animals were stressed by immobilization for 2 hours or electroshocks for 20 minutes. The normal group was not exposed to any stress. Rg1 was subcutaneously injected as dosages of 5 and 10 mg/kg and red ginseng (RG) was orally administered 200 mg/kg as the positive control. Animals were given supplements for 5 days without stress, and then were given supplements for 5 days with stress. We recorded stress-related behavioral changes of experimental animals using the Etho-vision system. Weight of adrenal gland and levels of corticosterone in plasma were measured and stress related behaviors (smelling, grooming, face washing, rearing) were observed. Rg1 didn't make significant behavioral changes in total open field and elevated plus maze test. Rg1 did not influence on behavioral changes induced by electroshock stress. Whereas, 10 mg/kg of Rg1 alleviated the increment of the freezing and face washing time and the decrement of the smelling and rearing time induced by restraint stress. The administration of Rg1 10 mg/kg has significantly increased the endurance time on rotating rod and swimming pool tests compared to the control group. These results indicate that Rg1 can alleviate the damage induced by physical stress. This result suggests that Rg1 may be a new candidate for treating stress related disorder.

Keywords □ ginsenoside Rg1, stress, behavior, corticosterone

스트레스에 대한 정의는 학자들마다 약간씩 다르지만, 스트레스는 외부적인 자극에 의해 발생하는 유기체에게 해로운 반응 또는 변화를 뜻하는 것으로서 질병의 90% 이상이 스트레스에 기인한다고 보고된 바 있다.¹⁾ 이러한 보고는 거의 모든 질병이 스트레스와 연관되어 있다는 것을 나타내는 것으로써, 누구나 스트레스가 건강 생활 또는 질병의 유발에 영향을 미치고 있다는 사실을 인정하지만 그 영향 정도 또는 질병 유발과의 직접적인 관련성에 대해서는 논란의 여지가 있다.¹⁻⁵⁾ 특히, 우울증 등과 같은 정신장애, 신경성 위 · 십이지장염 등과 같은 소화기장애, 스트레스성 갑상선기능항진증 등과 같은 내분비장애, 스트레스성

기미나 여드름 등과 같은 피부장애 및 부정맥이나 협심증과 같은 심혈관장애 등의 다양한 질환들이 스트레스로 인해 유발되는 것으로 보고되고 있다.⁶⁻¹¹⁾ 우리 몸은 여러 상해나 자극을 받으면, 항상성을 유지하기 위해 시상하부-뇌하수체-부신 축의 연쇄적 과정을 통하여 자신을 보호하려고 하는 반응을 발현시킨다.⁴⁾ 즉, 스트레스 자극이 대뇌 등의 자극을 통해 시상하부의 부신피질 자극 호르몬 유리인자(CRF)의 생성 · 분비와 교감신경의 흥분을 유도하고, CRF는 뇌하수체 전엽에서 부신피질자극 호르몬(ACTH)의 생성과 분비를 자극하고, ACTH는 부신피질 세포의 분화와 증식 및 corticosterone의 생성 · 분비를 자극한다.¹²⁻¹⁴⁾ 이 과정에서 생성된 corticosterone이나 아드레날린 등의 호르몬들이 혈액 내로 분비되어 맥박과 혈압의 증가, 호흡률의 증가, 근육의 긴장, 뇌 · 심장 · 근육으로 가는 혈류량의 증가, 피부 · 소화기관 · 신장 · 간으로 가는 혈류의 감소, 당 · 지방 · 콜레스테

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-3399-1605 (팩스) 02-3399-1617
(E-mail) cheongjh@syu.ac.kr

를 양의 증가, 혈소판이나 혈액응고인자의 증가 등과 같은 반응들이 나타난다.¹⁵⁾ 이런 일련의 과정에 의한 변화는 스트레스 정도를 나타내는 지표로 활용되고 있다.

스트레스는 어느 한 시기에만 나타나는 것이 아니라 일생동안 겪는 것으로 회피하거나 저항할 수 없기 때문에 이런 스트레스를 완화하고 예방하는 것은 스트레스 관련 질환의 치료에 도움을 줄 뿐만 아니라 국민 보건 향상에도 매우 중요한 일이다. 전통적으로 인삼의 경우 스트레스의 예방과 완화 활성이 있는 것으로 알려지고 있으나 어떤 기준으로 인삼 제품의 항스트레스 효능을 인정할 것인지에 대해서는 논란이 많다. 이에 본 연구팀은 이전 연구를 통해서 스트레스 수준의 평가를 위해 실험동물에서 스트레스를 유발하고 이를 판정할 수 있는 기준들과 방법들을 설정하고 체계화하였다.^{16,17)}

전기 충격, 추위, 더위와 같은 스트레스 환경 속에서의 인삼의 항스트레스 효과가 다양한 연구들을 통해 밝혀지고 있다.¹⁸⁻²⁰⁾ 인삼(*Panax ginseng* C.A. Meyer)은 오가피과(Araliaceae)에 속하는 다년생초로서 그 안에 함유되어있는 수종의 ginsenoside들이 약리학적으로 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 현재까지 30여종의 ginsenoside들이 확인되었고, aglycone에 따라 20(S)-protopanaxdiol(Rg1, Rb2, Rc 그리고 Rd)과 20(S)-protopanaxtriol(Re, Rf, Rg1 그리고 Rg2)로 구분한다(Fig. 1).²¹⁾ 이 중 ginsenoside Rg1(Rg1)은 흥분독성과 산화성 자극으로 야기된 손상에 대해 척수 뉴런을 보호하고, rotenone에 의해 야기된 세포자멸사로부터 흑질의 뉴런을 보호할 뿐 아니라, glutamate로부터 도파민성 세포를 보호하는 등의 신경보호 효과를 가지고 있는 것으로 보고되고 있고,²²⁻²⁴⁾ 과중성 칸디다증에 대한 저항력을 증강시키고, 스코폴라민에 의한 기억력 저하를 감소시키고, 면역을 제어하는 효과를 갖는 것으로 여겨지고 있다.²⁵⁻²⁸⁾ 이에 본 연구팀은 ginsenoside들 중 신경계에 대한 효능과 면역기능에 효능이 있는 것으로 알려진 Rg1을 우선적으로 선택하여 이전 연구를 통하여 확립한 스트레스 유도과 스트레스 평가 방법을 활용하여 Rg1의 스트레스 관련 생리활성을 홍삼추출물(경구투여, 200 mg/kg)의 효능과 비교 검색하였다.

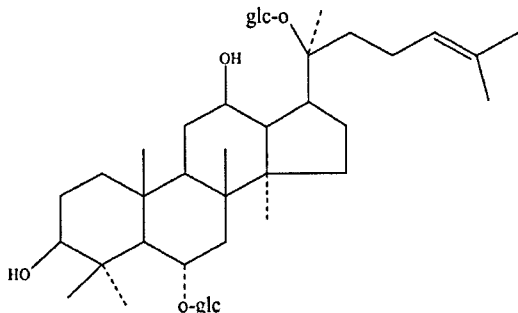


Fig. 1 - Structure of Rg1.

실험 방법

실험동물 및 물질 투여

성숙한 웅성 Sprague Dawley 흰쥐(SD Rat-12주령)와 웅성 ICR 생쥐(25±5 g)를 한림실험동물주식회사(화성, 한국)에서 구입하여 1주일간 안정화시킨 후에 시험 목적에 맞게 분류하여 스트레스가 없는 사육조건 즉, 항온(22±3°C), 항습(55±5%), 조명(200~300 LUX 12시간/1일), 소음(40 dB 이하), 적절한 식이와 음수 조건 및 기타 스트레스 자극이 없는 환경에서 사육한 후 또는 사육하면서 연구를 진행하였다. 일반 운동 활성, 육체적 스트레스 저항력을 살펴보기 위하여 생쥐를 사용하였고, Elevated plus-maze 시험, 스트레스 관련 특이적인 행동 활성, 부신의 무게 및 혈중 코르티코스테론 함량 측정에 흰쥐를 사용하였다. 사육기간 동안 음식과 물은 자유롭게 먹을 수 있도록 하였으나 스트레스 유도 또는 반응 검색 동안은 물과 사료를 주지 않았다. 동물들은 어떤 스트레스에도 노출시키지 않고 약물도 투여하지 않은 정상군, 생리식염수를 경구투여하고 스트레스에 노출시킨 음성대조군, 홍삼 200 mg/kg을 경구투여하고 스트레스에 노출시킨 양성대조군 및 Rg1 5 mg/kg 또는 10 mg/kg 피하 내 투여하고 스트레스에 노출시킨 Rg1 처치군으로 구분하였고, 동물들에게 홍삼과 Rg1을 5일간 전처치한 후, 5일간 경구 투여 및 피하 내 투여와 함께 스트레스를 부과한 후 스트레스 정도를 검색하였다. 약물의 전 처치는 오전 10시에서 12시 사이에 실시하였고, 스트레스 부과와 반응 검색은 오전 10시에서 오후 3시 사이에 실시하였다.

Rg1은 주식회사 비티진(충남 금산군)에서 공급받아 사용하였다. 양성대조군에 투여된 홍삼농축액은 시중에서 판매되는 정관장 홍삼정(한국인삼공사)을 사용하였다. 기타 실험에 필요되는 시약은 국내에서 구입 가능한 일급 또는 특급시약을 사용하였다.

스트레스 유도

흰쥐 및 생쥐의 경우 스트레스를 받는 5일 동안, 오전 9시부터 오후 2시 사이에 약물을 경구 및 피하 내 투여 한 후 스트레스에 노출시켰다. 흰쥐 및 생쥐를 환기가 잘 되는 원추형의 플라스틱 튜브(흰쥐-직경 6.2 cm, 길이 16.5 cm, 생쥐-직경 3 cm, 길이 7 cm)에 매일 2시간간 구속시키거나 1mA 강도, 20초 간격으로 1초간씩 20분간 전기 충격을 가함으로 스트레스를 부과하였다.^{16,17)} 스트레스를 부과하는 동안에는 어떠한 음식과 물도 허용하지 않았다.

일반 운동 활성 측정

최종 스트레스를 부과한 후 동물의 행동변화는 비디오 모니터-컴퓨터 시스템으로 체계화된 Ethovision 시스템(Noldus IT b.v., Netherlands)²⁹⁾을 사용하여 검색되었다. 일반운동 활성은 검정

상자(47×47×42 cm) 내에서 20분간 총 이동거리와 운동 시간을 기준으로 측정하였다.

Elevated plus-maze 시험

Elevated plus-maze 상자와 장치는 2개의 열린 길(넓이 30×6 cm)과 2개의 닫힌 길(20 cm의 벽으로 각각 둘러싸여 있음, 10~20 LUX 밝기)이 직각으로 교차되고 중심에서 네 방향의 길로 뻗어 나가도록 구성되어 있다. 전체 기구는 바닥에서 50 cm 높이에 설치되었다. 동물에게 최종 스트레스를 부과하고 10분 후에 동물을 중심 정사각형 공간에 두고, 10분 동안 자유롭게 움직이도록 놓아 둔 후 열린 공간과 닫힌 공간에 동물이 머무는 시간을 측정하였다.²⁹⁾

스트레스 관련 특이적인 행동 활성 측정

마지막 스트레스를 부과한 후, 각각의 투명플라스틱 관찰 상자(40×20×18 cm, 모서리는 직각, 높이 30 cm)에서 동물들의 특이적인 스트레스 관련 운동활성을 측정하였다. 즉, smelling(쿵쿵거림), burrowing(앞발로 굴을 파는 행동), freezing(호흡의 움직임이 없는 상태), face washing(앞발로 두부의 전면을 만지는 행동), grooming(입으로 몸 단장을 하는 행동) 및 rearing(앞발과 고개를 드는 행동)시간을 5분 동안 측정하였다.

육체적 스트레스 저항력 시험

생쥐에게 시험물질을 5일 동안 경구 투여한 후 6~8°C의 냉욕 풀에서 지칠 때까지의 수영시간을 측정하였고, 평형줄(직경 4 mm, 길이 150 cm, 높이 80 cm)에서 떨어질 때까지 머무는 시간을 측정하였으며, 생쥐가 직경 3.5 cm, 60 rpm 속도의 회전판 (UGO BASILE, Italy)에서 떨어질 때까지 견디는 시간을 측정하였다.

부신의 무게 및 혈중 corticosterone 함량 측정

최종 스트레스를 부과하고 30분 후에 심장에서 직접 혈액을 채취하고, 부신을 적출하여 무게를 측정하였다. 혈액 중 corticosterone 함량은 SI-2 3004 column과 UV-Visible detector를 사용하여 HPLC(Shiseido, Tokyo, Japan)로 240 nm에서의 흡광도로 측정하였다.³⁰⁾ Dexamethasone(Sigma, St. Louis, MO, U.S.A.)을 내부 표준물질로 사용하였고, 에세토니트릴 : 메탄올 : 0.1% 황산용액(32 : 4 : 64)을 이동상으로 사용하였다.

통계처리

실험결과는 평균값±S.E.M.으로 나타냈고, ANOVA와 Newman-keuls test(post-hoc test)를 사용하여 유의성을 검정하였다. P값이 0.05 미만인 것은 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

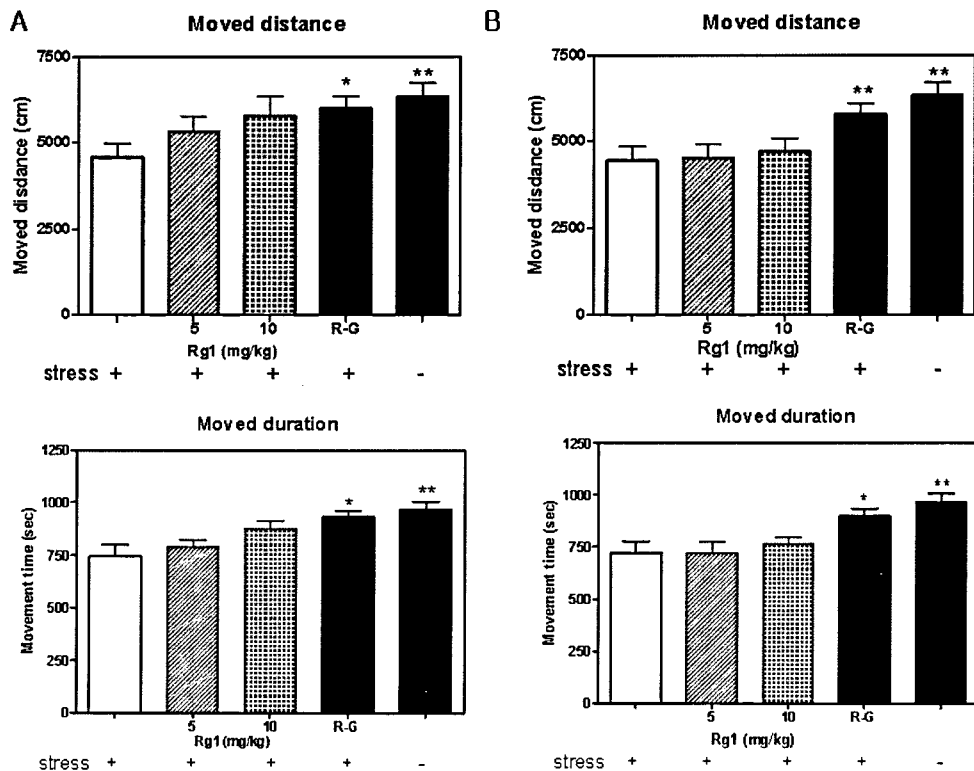


Fig. 2 – Effects of Rg1 on locomotor activity in mice (n=9~10). Each bar represents the mean±SEM of total movement duration and moved distance for 20 minutes after loading stress. A; restraint stress, B; electroshock stress. The normal group were not exposed to any stress and the control group were exposed to stress. The others were supplemented RG 200 mg/kg, Rg1 5 mg/kg or 10 mg/kg and exposed to stress (**p*<0.05, ***p*<0.01 versus control group). RG; Red Ginseng 200 mg/kg.

결과 및 고찰

일반 운동 활성

Locomotor 시험은 진정, 불안, 우울 등의 정신 약리활성을 검색할 수 있는 시험으로서 근이완 진정작용이 있는 약물의 경우 일반운동 활성이 저하되고, 스트레스를 부과한 경우에도 심리적 위축에 의해 rearing이 감소하고, 배변의 수가 증가하는 등 전체적인 일반 운동 활성이 감소한다.^{31,32)} 본 연구에서도 Fig. 2에서 보는 바와 같이 구속 스트레스나 전기충격스트레스를 부과했을 때 일반 운동의 활성이 정상군에 비하여 유의성 있게 저하되는 것을 관찰할 수 있었다. 스트레스에 의한 총 이동거리와 이동시간의 감소는 홍삼 추출액을 투여함으로써 스트레스가 부과되지 않은 실험군과 유사하게 회복됨을 볼 수 있다. 구속 스트레스, 전기충격스트레스에 노출되었을 경우 동물들의 평균 이동거리는 4550 ± 415.1 , 4439 ± 396.9 , 이동시간은 743.8 ± 52.74 , 721.6 ± 54.61 였고, 홍삼 투여군의 이동거리는 5995 ± 346.9 , 5773 ± 329.0 , 이동시간은 930.7 ± 31.15 , 897.4 ± 36.21 였다. Rg1을 투여한 경우 전기충격스트레스에 대해서는 영향을 주지 않았지만, 구속 스트레스를 받은 생쥐의 경우 Rg1을 투여하였을 때 총 이동거리와 총 이동시간에서 용량 의존적으로 증가하는 경향이 있는 것으로 나타났다(Fig. 2A).

Elevated plus-maze 시험

Elevated plus-maze 시험은 약물의 스트레스에 의해 불안해진 동물들이 어두운 환경을 선호하는 행동 특성을 활용하여 항스트레스 효능을 측정하기 위한 도구로서, 쥐가 스트레스에 노출되면 열린 공간보다 닫힌 공간에 머무르는 시간이 많아지고 열린 공간에 들어가는데 걸리는 시간이 증가하나 열린 공간에 들어가는 횟수는 감소한다.^{31,32)} 본 연구에서도 Fig. 3에서 보는 바와 같이 스트레스를 받지 않은 정상동물이 닫힌 공간에 머무르는 시간이 312.3 ± 47.82 였던 것이 구속 스트레스를 부과하면 439.0 ± 28.50 로 유의성 있게 증가하였고 이를 백분위로 변환했을 경우는 각각 $62.33 \pm 9.39\%$, $79.67 \pm 4.93\%$ 이었다. 한편, 전기충격스트레스에 노출된 경우 정상군, 스트레스군은 314.5 ± 40.24 , 442.3 ± 30.49 이고 백분위로 환산하면 $60.11 \pm 7.51\%$, $79.89 \pm 5.16\%$ 이었다. 홍삼의 투여는 스트레스가 부과되지 않은 실험군과 비슷한 수준으로 회복되는 것을 볼 수 있었다. 구속 스트레스에 노출시킨 후 Rg1 5 mg/kg, 10 mg/kg을 투여한 경우 닫힌 공간에 머무르는 시간이 $73.67 \pm 4.63\%$, $69.33 \pm 6.29\%$ 로 홍삼 투여군 $64.44 \pm 6.63\%$ 만큼 유의성 있는 효과는 없었지만 투여용량이 증가함에 따라 증가하는 경향이 있었다. 일반적으로 EPM은 불안 정도를 측정하는 도구로도 활용되며 본 연구자들의 예비 실험에서 Rg1자체의 1, 5 및 10 mg/kg의 용량에서는 항불안(EPM test)

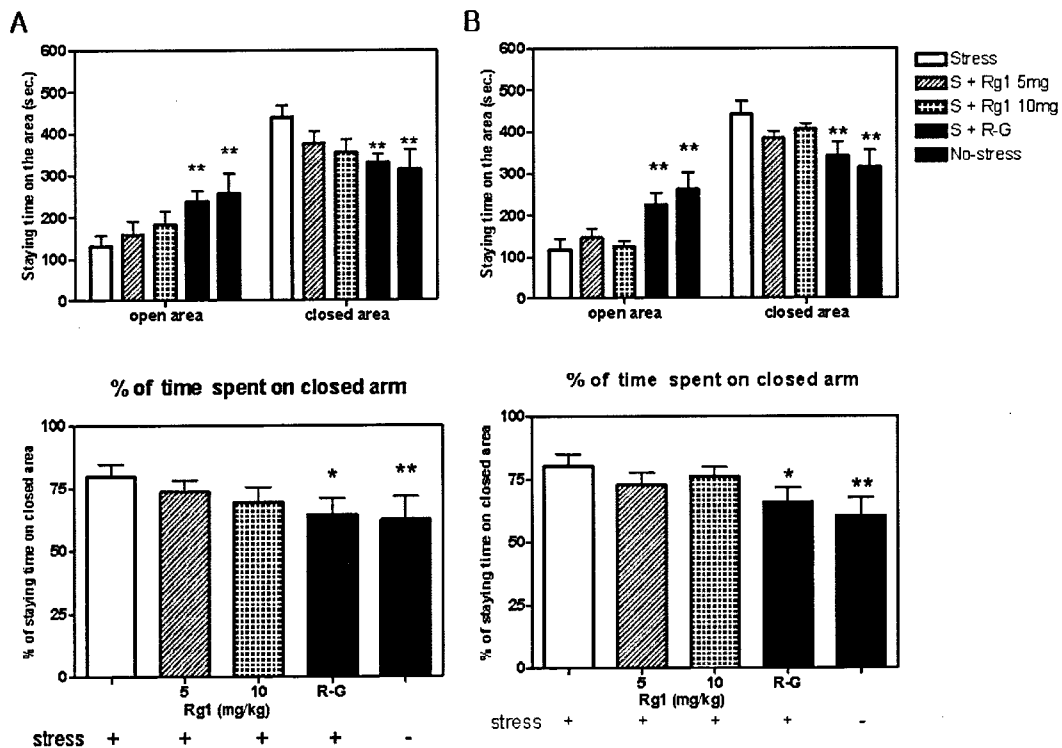


Fig. 3 - Effects of Rg1 on activity on elevated plus maze in mice (n=8~10). Each bar represents the mean \pm S.E.M of the spent time and its percentages in closed or open arms after loading stress. A; restraint stress, B; electroshock stress (* p <0.05, ** p <0.01 versus control group). RG; Red Ginseng 200 mg/kg.

효능이 없었으며, 다른 연구자들에 의하면 ginsenoside 성분 중 Rb1이 항불안 효과를 나타내는 것으로 보고되었다.³³⁾ 하지만 Rg1의 경우 5, 10 mg/kg에서 항불안 효과가 없었으나, 50 mg/kg에서는 효과가 있는 것으로 나타났다.³⁴⁾ 본 연구에서는 스트레스를 가하였을 때 이로 인해 유도되는 불안을 어느 정도 감소시킬 수 있는가에 초점을 맞추어 실험을 진행하였고, 그 결과 홍삼추출물은 EPM에서 구속, 전기 충격 스트레스에 효과가 있으나 Rg1의 투여는 유의성 있는 효과가 없었다.

스트레스 관련 특이적인 행동 활성

흰쥐들이 스트레스를 받으면 face washing, freezing, burrowing 과 grooming 행동이 증가하는 반면 호기심과 관련된 행동인 smelling, rearing은 감소한다.³⁵⁾ 흰쥐들의 스트레스 관련 특이 행동 활성을 관찰한 결과(Fig. 4, 5) 타 연구자들의 결과와 유사하게 스트레스에 노출되었을 때 특이행동이 유의성 있게 증가하거나 감소하였고, 홍삼추출물을 투여하면 구속 스트레스에 의한 freezing, face washing 및 smelling의 행동 변화가 유의성 있게 회복되었으며 전기충격 스트레스에 의한 freezing의 증가가 감소되었다. 구속 스트레스에 노출되었을 때 freezing의 경우 Rg1 10 mg/kg에서 53.89±20.26으로 스트레스군 108.4±26.48에 비해 유의성 있게 감소하였고 smelling의 경우는 Rg1 5 mg/kg,

10 mg/kg를 투여하였을 때 75.80±14.24, 84.90±13.14로 스트레스군 36.50±12.24에 비해 유의성 있게 증가하였다. 특히, Rg1 10 mg/kg의 경우 홍삼 투여군 84.70±48.63과 유사한 결과가 나타났다.

Fig. 5를 보면 흰쥐에게 구속 스트레스를 가했을 경우 Rg1 10 mg/kg에서 rearing은 38.60±5.48로 스트레스군 19.10±6.89에 비해 증가하고, face washing은 25.70±11.65로 스트레스 54.20±14.09에 비해 유의성 있게 감소되었다. 전체적으로 Rg1 10 mg/kg는 구속 스트레스에서 홍삼에 미치지 못하지만 유의성 있는 스트레스 완화 효과가 있었고 전기충격 스트레스에 대해서는 효과가 없었다.

부신의 무게 및 혈중 코르티코스테론 함량

스트레스를 받으면 시상하부-뇌하수체-부신 축의 연쇄적 과정이 발생하는데 스트레스는 시상하부와 뇌하수체를 자극해서 부신피질자극호르몬을 분비하여 부신의 기능을 향상시킨다. 즉, 부신은 비대해지고, 부신피질호르몬의 생성과 분비가 증가한다.^{4,15)} 이러한 변화를 토대로 본 연구에서는 시상하부-뇌하수체-부신 축에 대한 작용의 신뢰할 만한 지표인 혈중 corticosterone의 함량을 측정하였다. 그림 6에서 보는 바와 같이 구속 스트레스와 전기충격 스트레스에 노출되면 corticosterone 함량(구속-corticosterone

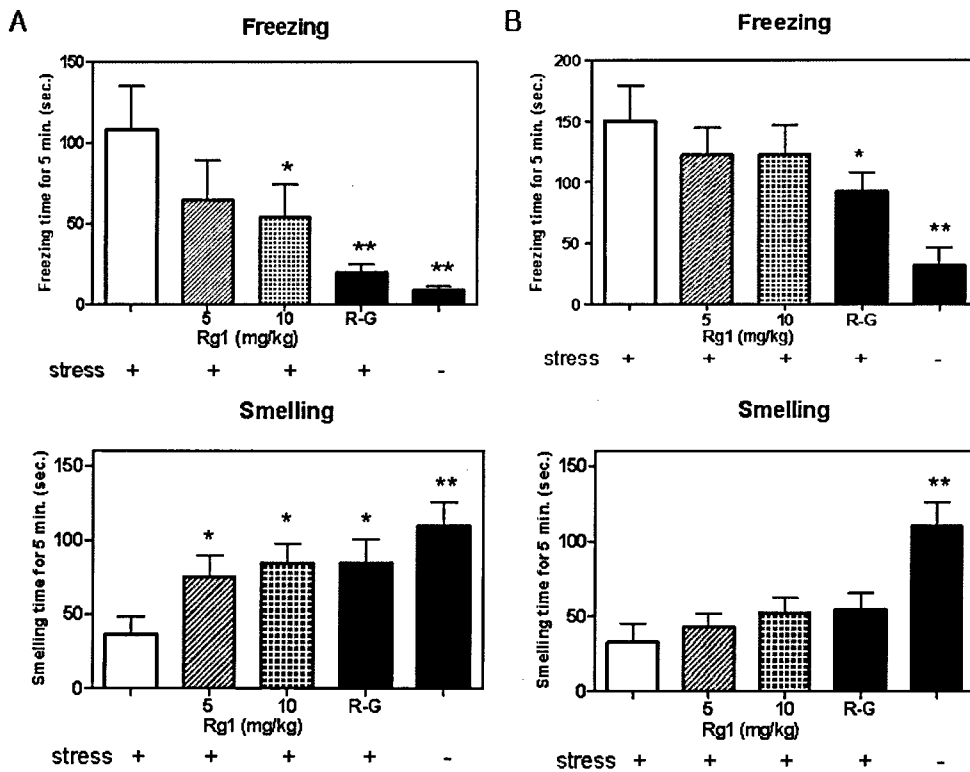


Fig. 4 - Effects of Rg1 on stress related activity in rats (n=10). Each bar represents mean±SEM of total activity times for 5 minutes after loading stress. A; restraint stress, B; electroshock stress (*p<0.05, **p<0.01 versus control group). RG; Red Ginseng 200 mg/kg.

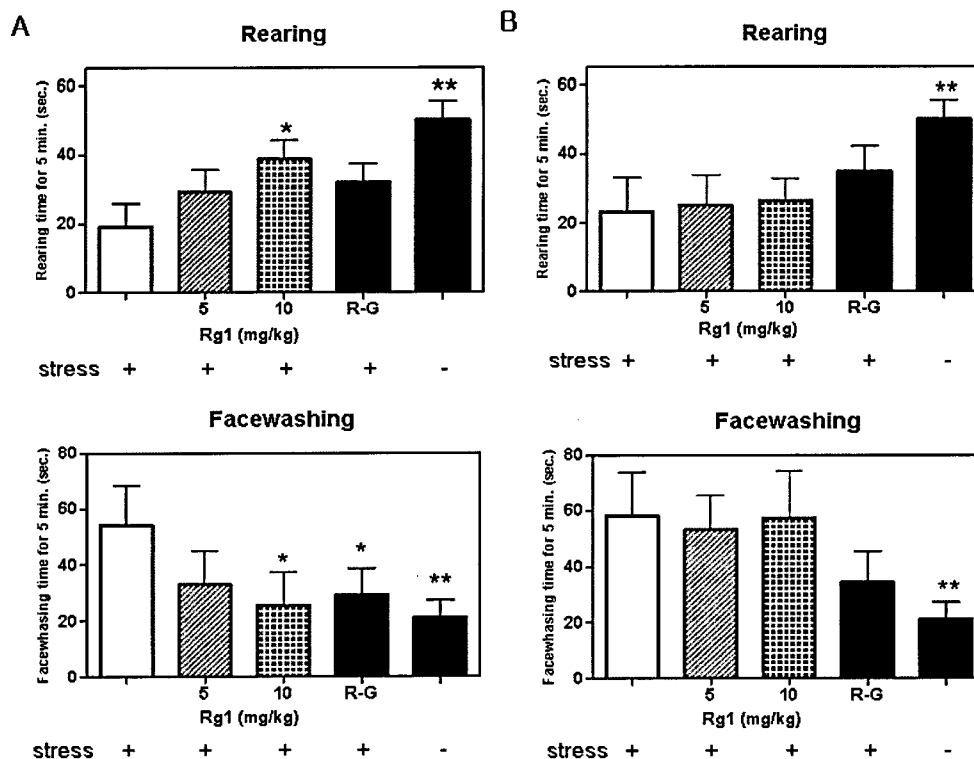


Fig. 5 – Effects of Rg1 on stress related activity in rats (n=10). Each bar represents mean±SEM of total activity times for 5 minutes after loading stress. A; restraint stress, B; electroshock stress (* p <0.05, ** p <0.01 versus control group). RG; Red Ginseng 200 mg/kg.

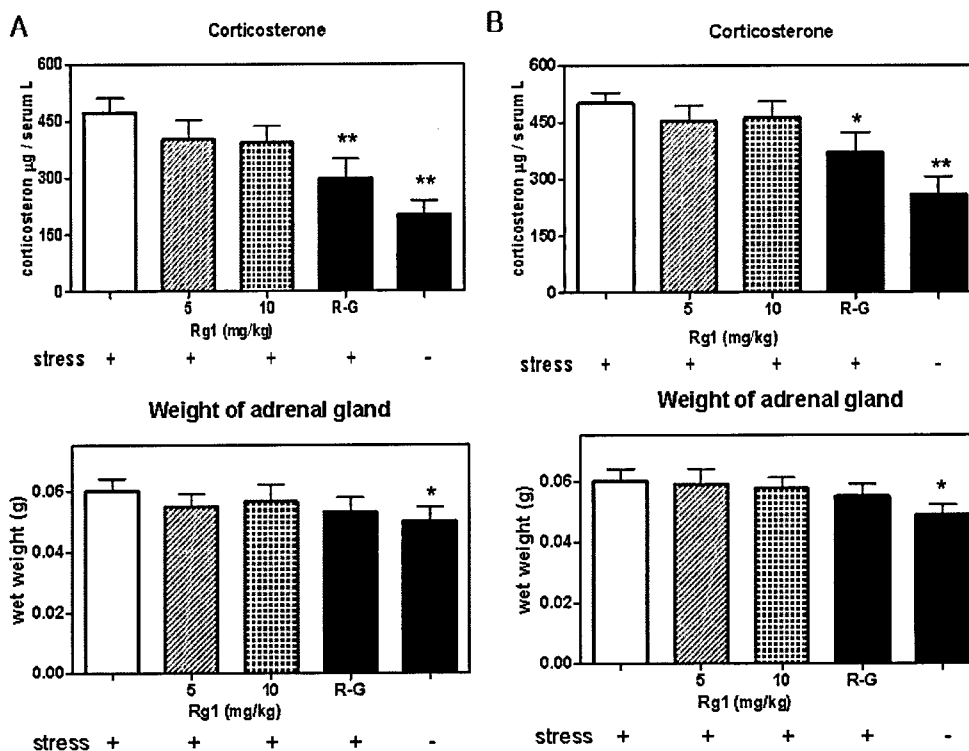


Fig. 6 – Effects of Rg1 on blood level of corticosterone and wet weight of adrenal gland in rats (n=10). Each bar represents mean±SEM of wet weight of adrenal glands and blood corticosterone level after loading stress. A; restraint stress, B; electroshock stress (* p <0.05, ** p <0.01 versus control group). RG; Red Ginseng 200 mg/kg.

수치로, 전기충격-corticosterone 수치로)이 472.3±39.07, 500.9±27.29로 증가하나 홍삼 투여군은 흰쥐의 corticosterone 함량을 각각 297.7±51.61, 369.1±54.34로 유의성 있게 감소시켰다. Rg1 투여군의 경우 corticosterone의 함량과 부신의 무게는 감소하는 경향을 나타내었다.

한편, 인삼의 사포닌과 Rc는 구속 스트레스에 의해 증가된 혈중 corticosterone의 증가를 막아줌으로서 항스트레스 효과가 있는 것으로 확인되었고 이는 Rc는 뇌에서 NO 생성을 유도함으로써 스트레스에 의해 야기된 시상하부-뇌하수체-부신 축의 연쇄 과정을 방해한다고 보고된 바 있다.^{13,38)} Rg1은 인삼의 corticosterone 감소효능에 크게 기여하지 않는 것으로 사료된다.

육체적 스트레스 저항력

생쥐에게 시험물질을 5일 동안 경구 투여한 후 수영시간, 평형줄 및 회전판에서 건디는 시간을 통하여 육체적 스트레스에 건디는 효과를 확인하였다. Fig. 7에서 보는 것 같이 대조군에 비해 홍삼 투여군은 각각 1339±126.3, 690.3±153.2, 1503±270.9로 유의성 있게 증가하였고, Rg1 5 mg/kg, 10 mg/kg 투여군 역시 수영 지속 시간(1189±144.3, 1239±143.3)과 회전판에서 건디는 시간(1203±266.4, 1236±237.6)이 증가하였다. 반면, 평형줄에서는 유의성 있는 차이를 나타내지 않았다. Rg1은 홍삼의

육체적 스트레스에 대한 저항력 향진 효능을 주도하는 성분으로 여겨진다.

결 론

본 연구에서 홍삼이 육체적스트레스, 구속스트레스 및 전기충격스트레스를 완화하는 효과가 있다는 결과는 다른 연구결과들과도 일치한다.^{13,18-20,36,37)} 본 연구를 통해서 인삼의 Rg1이 육체적 스트레스에 대해서는 홍삼추출액과 유사한 정도의 저항효능이 있음을 확인하였다. 또한, Rg1은 전기충격 스트레스를 완화하는 효능은 없었지만 구속 스트레스에 대해서는 부분적으로 완화 효과가 있는 것으로 나타났다. 이 결과는 Rg1이 절망, 자포자기나, 우울 등을 유도하는 특성이 있는 구속 스트레스와 관련된 정신질환에 효과적일 수 있으나 고통, 두려움이나 공포감을 유도하는 특성이 있는 전기충격 스트레스와 관련된 정신질환에 대해서는 효과가 없음을 시사한다.^{32,35)} 인삼의 항스트레스 효과에 여러 ginsenoside들이 기여하지만 Rg1도 육체적 스트레스와 구속스트레스의 해소에 기여하며, 이러한 Rg1의 항스트레스에 대한 기전을 파악한다면 우울증과 같은 정신질환의 예방과 치료에 활용할 수 있는 길을 찾을 수 있을 것으로 사료된다.

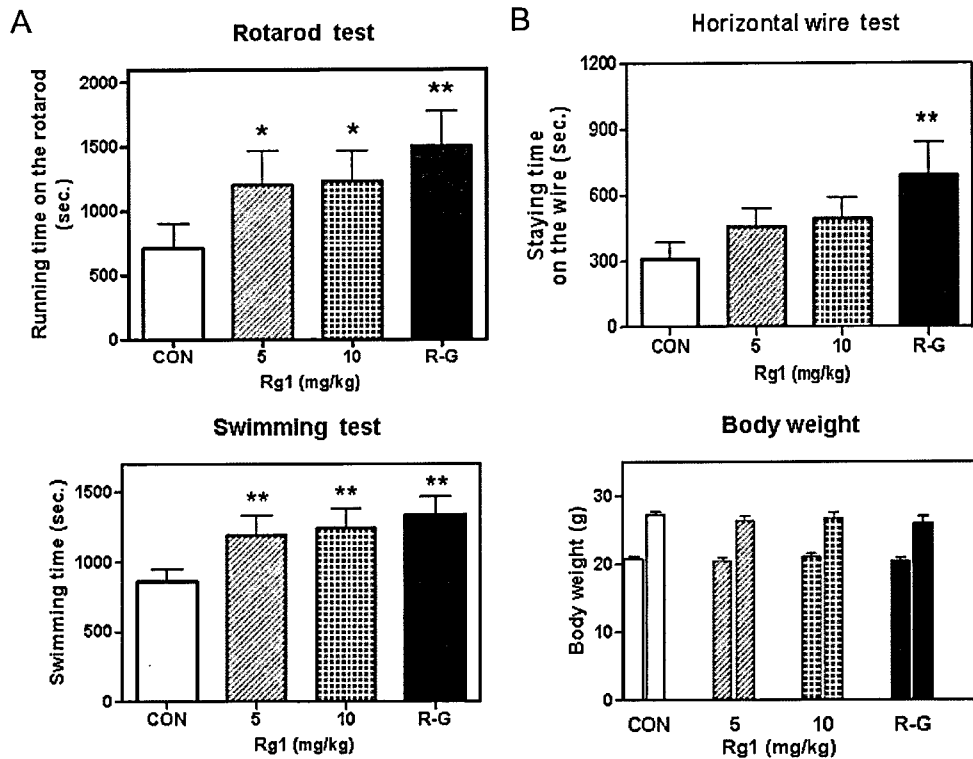


Fig. 7 - Effects of Rg1 on physical stress related activity in mice (n=10). Each bar represents mean±SEM of endurance time. The control group were orally administered saline 0.05 ml/20 mg body weight. The others were supplemented RG 200 mg/kg, Rg1 5 mg/kg or 10 mg/kg (*p<0.05, **p<0.01 versus control group). RG; Red Ginseng 200 mg/kg.

감사의 말씀

본 연구는 보건장학회의 지원으로 수행되었음.

참고문헌

- 1) Selye, H. : History of the stress concept. In: Handbook of Stress. Goldberg, L., Brenitz, S. (eds). The Free Press, New York, NY, USA, pp. 7 (1993).
- 2) Dimsdale, J. E., Keefe, H. J. and Stein, M. B. : Stress and psychiatry. Vol. 2, In : Comprehensive textbook of psychiatry. Sadock, B. J., Sadock, V. A. (eds.). Philadelphia, PA, USA, pp. 1835 (2000).
- 3) Koh, K. B. and Lee, B. K. : Reduced lymphocyte proliferation and interleukin-2 production in anxiety disorders. *Psychosomatic Med.* **60**, 479 (1998).
- 4) Chrousos, G. P. and Gold, P. W. : The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* **267**, 1244 (1992).
- 5) Hurst, M. W., Jenkins, C. D. and Rose, R. M. : The relation of psychological stress to onset of medical illness. *Ann. Rev. Med.* **27**, 301 (1976).
- 6) Roy, M. P., Kirschbaum, C. and Steptoe, A. : Psychological, cardiovascular, and metabolic correlates of individual differences in cortisol stress recovery in young men. *Psychoneuroendocrinol.* **26**, 375-391 (2001).
- 7) Yadin, E. and Thomas, E. : Stimulation of the lateral septum attenuates immobilization-induced stress ulcers. *Physiol. Behav.* **59**, 883-886 (1996).
- 8) Purett, S. B. : Quantitative aspects of stress-induced immunomodulation. *Int. Immuno. Pharmacol.* **1**, 507 (2001).
- 9) Fitzpatrick, F., Christeff, N., Durant, S., Dardenne, M., Nunez, E. A. and Homo-Delarche, F. : Glucocorticoids in the nonobese diabetic (NOD) mouse: basal serum levels, effect of endocrine manipulation and immobilization stress. *Life Sci.* **50**, 1063-1069 (1992).
- 10) Dobson, H. and Smith, R. F. : What is stress, and how does it affect reproduction? *Anim. Reprod. Sci.* **60**, 743 (2000).
- 11) Gareri, P., Falconi, U., Fazio, P. and De Sarro, G. : Conventional and new antidepressant drugs in the elderly. *Prog. Neurobiol.* **61**, 353 (2000).
- 12) Armario, A., Restrepo, C., Castellanos, J. M. and Balasch, J. : Dissociation between adrenocorticotropin and corticosterone responses to restraint after previous chronic exposure to stress. *Life Sci.* **36**, 2085-92 (1985).
- 13) Kim, D. H., Moon, Y. S., Jung, J. S., Min, S. K., Son, B. K., Suh, H. W. and Song, D. K. : Effects of ginseng saponin administered intraperitoneally on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in mice. *Neurosci. Lett.* **343**, 62 (2003).
- 14) Djordjevic, J., Cvjic, G. and Davidovic, V. : Different activation of ACTH and corticosterone release in response to various stressors in rats. *Physiol. Res.* **52**, 67 (2002).
- 15) Munck, A., Guyre, P. M. and Holbrook, N. J. : Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr. Rev.* **5**, 25 (1984).
- 16) Kim, M. K., Yu, G. Y., Tan-Lee, B. S., Oh, H. J., Dong, K. W., Jeong, S. H., Han, S. W. and Cheong, J. H. : Anti-stress effect of *Pyroligneous liquid* in SD rats and ICR mice. *J. Appl. Pharmacol.* **11**, 249 (2003).
- 17) Tan-Lee, B. S., Yu, G. Y., Kim, K., Han, H., Han, J., Lee, G. S., Kim, E. S., Lee, C. J., Ryu, J. H. and Cheong, J. H. : Anti-stress effect of artichoke juice in SD rats and ICR mice. *Food Sci. Biotech.* **13**, 302 (2004).
- 18) Takahashi, M., Tokuyama, S. and Kaneto, H. : Anti-stress effect of ginseng on the inhibition of the development of morphine tolerance in stressed mice. *Jpn. J. Pharmacol.* **59**, 399 (1992).
- 19) Cheng, X. J., Liu, Y. L., Deng, Y. S., Lin, G. F. and Luo, X. T. : Effects of ginseng root saponins on central transmitters and plasma corticosterone in cold stress mice and rats. *Acta Pharmacologica Sinica.* **8**, 486 (1987).
- 20) Cheng, X. J., Liu, Y. L., Lin, G. F. and Luo, X. T. : Effects of ginseng root saponins on central transmitters and plasma corticosterone in warm-stress rats. *Acta Pharmacologica Sinica.* **7**, 6 (1986).
- 21) Liu, C. X. and Xiao, R. C. : Recent advances on ginseng research on China. *J. Ethnopharmacol.* **36**, 27 (1992).
- 22) Leung, K. W., Yung, K. K., Mak, N. K., Chan, Y. S., Fan, T. P. and Wong, R. N. : Neuroprotective effects of ginsenoside-Rg1 in primary nigral neurons against rotenone toxicity. *Neuropharmacology* **52**, 827 (2007).
- 23) Chen, X. C., Zhu, Y. G., Zhu, L. A., Huang, C., Chen, Y., Chen, L. M., Fang, F., Zhou, Y. C. and Zhao, C. H. : Ginsenoside Rg1 attenuates dopamine-induced apoptosis in PC12 cells by suppressing oxidative stress. *Eur. J. Pharmacol.* **473**, 1 (2003).
- 24) Radad, K., Gille, G., Moldzio, R., Saito, H. and Rausch, W. D. : Ginsenosides Rb1 and Rg1 effects on mesencephalic dopaminergic cells stressed with glutamate. *Brain Res.* **1021**, 41 (2004).
- 25) Liao, B., Newmark, H. and Zhou, R. : Neuroprotective effects of ginseng total saponin and ginsenosides Rb1 and Rg1 on spinal cord neurons *in vitro*. *Exp. Neurol.* **173**, 224 (2002).
- 26) Lee, J. H. and Han, Y. : Ginsenoside Rg1 helps mice resist to disseminated candidiasis by Th1 type differentiation of CD4+ T cell. *Int. Immunopharmacol.* **6**, 1424 (2006).
- 27) Yamaguchi, Y., Haruta, K. and Kobayashi, H. : Effects of ginsenosides on impaired performance induced in the rat by

- scopolamine in a radial-arm maze. *Psychoneuroendocrinology* **20**, 645 (1995).
- 28) Kenarova, B., Neychev, H., Hadjiivanova, C. and Petkov, V. D. : Immunomodulating activity of ginsenoside Rg1 from *Panax ginseng*. *Jpn. J. Pharmacol.* **54**, 447 (1990).
- 29) Noldus, L. P. J. J., Spink, A. J. and Tegelenbosch, A. J. : Ethovision : A versatile video tracking system for automation of behavioral experiments. *Psychonomic Soc.* **33**, 398 (2001).
- 30) Harikai, N., Tomogane, K., Miyamoto, M., Shimada, K., Onodera, S. and Tashiro, S. : Dynamic responses to acute Heat stress between 34 C and 38.5 C, and characteristics of heat stress response in mice. *Biol. Pharm. Bull.* **26**, 701 (2003).
- 31) Pal, R., Gulati, K., Chakraborti, A., Banerjee, B. and Ray, A. : Role of free radicals in stress-induced neurobehavioural changes in rats. *Indian J. Exp. Biol.* **44**, 816 (2006).
- 32) Palermo-Neto, J., de Oliveira Massoco, C. and Robespierre de Souza, W. : Effects of physical and psychological stressors on behavior, macrophage activity, and Ehrlich tumor growth. *Brain Behav. Immun.* **17**, 43 (2003).
- 33) Carr M. N., Bekku, N. and Yoshimura, H. : Identification of anxiolytic ingredients in ginseng root using the elevated plus-maze test in mice. *Eur. J. Pharmacol.* **531**, 160 (2006).
- 34) Cha, H. Y., Park, J. H., Hong, J. T., Yoo, H. S., Song, S., Hwang, B. Y., Eun, J. S. and Oh, K. W. : Anxiolytic-like effects of ginsenosides on the elevated plus-maze model in mice. *Biol. Pharm. Bull.* **28**, 1621 (2005).
- 35) Hashiguchi, H., Ye, S. H., Morris, M. and Alexander, N. : Single and repeated environmental stress: effect on plasma oxytocin, corticosterone, catecholamines, and behavior. *Physiol. Behav.* **61**, 731 (1997).
- 36) Kim, D. H., Jung, J. S., Suh, H. W., Huh, S. O., Min, S. K., Son, B. K., Park, J. H., Kim, N. D., Kim, Y. H. and Song, D. K. : Inhibition of stress-induced plasma corticosterone levels by ginsenosides in mice: involvement of nitric oxide. *Neuroreport.* **9**, 2261 (1998).
- 37) Yuan, W. X., Wu, X. J., Yang, F. X., Shang, X. H. and Zhang, L. L. : Effects of Ginseng root saponins on brain monoamines and serum corticosterone in heat-stressed mice. *Zhongguo Yao Li Hsueh Pao.* **10**, 492 (1989).
- 38) Kim, D. H., Jung, J. S., Moon, Y. S., Sung, J. H., Suh, H. W., Kim, Y. H. and Song, D. K. : Inhibition of intracerebroventricular injection stress-induced plasma corticosterone levels by intracerebroventricularly administered compound K, a Ginseng saponin metabolite, in mice. *Biol. Pharm. Bull.* **26**, 1035 (2003).