

홍삼과 발효홍삼이 MPTP에 의해 유도된 생쥐의 신경독성에 미치는 영향

유현숙¹ · 나삼식² · 정명수*^{1,2}

원광대학교 한의학전문대학원 제3의학과¹ · 원광대학교 한의과대학 예방의학교실²

The Effects of Red Ginseng and Fermented Red Ginseng on Neurotoxicity in Mice Induced by MPTP

Hyunsook Yoo¹, Samsik Na², Myongsoo Chong^{1,2}

¹Dept. of Third Medicine, Professional Graduate School of Korean Medicine, Wonkwang University

²Dept. of Preventive Medicine, College of Korean Medicine, Wonkwang University

ABSTRACTS

This research observed the interrelations between the active components found specifically in red ginseng and fermented red ginseng from among the variety of ginseng variations and the protective effect and anti-oxidant effect exercised on brain cells in the animal model for MPTP-induced neurotoxic Parkinson's Disease and obtained the following conclusions.

The results above comprehensively demonstrated that the fermented red ginseng extract exercised greater protective effects against oxidant brain damage by MPTP when compared to the group administered with the red ginseng extract. This was induced an increase in TH protein expression, and further raised the efficiency of the anti-oxidant enzyme defensive system against neurotoxicity, thereby restraining the lipid peroxidation caused by the active oxygen generated during the course of MPTP metabolism and enhancing the body's defensive capacities in response to tissue damage, thereby demonstrating a protective effect against MPTP induced neurotoxicity.

Key words : Red Ginseng, Fermented Red Ginseng, Neurotoxicity, MPTP

I. 서 론

1) 교신저자 : 정명수
Address : 전북 익산시 익산대로 460 원광대학교 한
의과대학 예방의학교실
Telephone : 063-850-6912
E-mail : neurokid@wku.ac.kr

인삼(Panax ginseng C. A. Meyer)은 두릅
나무과에 속한 다년생 초본인 인삼(Panax
ginseng C. A. Meyer)의 뿌리로, 1-3) 동양에서
가장 오래된 본초학서적인 신농본초경에 최

초로 기록되어 있으며, 효능은 “味甘微苦微溫, 主補五臟, 安精神, 安魂魄, 止驚悸, 除邪氣, 明目, 開心, 益智, 久服輕身, 延年”이라고 되어있다.1-3)

홍삼은 인삼을 증숙하는 과정에서 생겨나는 화학적으로 변화된 생리 활성 물질들에 의해 인삼과 차별화된 효과를 보여주며, 또한 홍삼은 장내 미생물의 생물학적 전환에 의해 변화되어 생체 내 약리 활성을 보이는데 이는 개인의 장내 미생물의 분포 차이에 의해 약리작용의 차이를 보일 수 있다.4) 이 같은 차이를 극복하기 위해 인위적으로 장내 미생물에 의해 사전 발효시킨 발효홍삼은 홍삼과 다른 성분량의 차이를 보임으로써 독특한 약리 작용을 보인다고 알려져 있다.4)

2009년 통계청 자료에 따르면, 우리나라 인구 10명 중 1명은 65세 이상이 노인인구라고 한다. 노인인구의 급증과 함께 퇴행성 뇌질환 환자의 증가로 이에 대한 치료와 예방에 관심이 집중되고 있다.6)

퇴행성 뇌질환은 신경세포에 퇴행성 변화가 나타나면서 운동장애, 기억장애 등 여러 가지 증상을 유발하는 질병으로 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측색 경화증 등이 있다.7-8)

파킨슨병은 아직 궁극적인 발병 원인이 밝혀지지 않은 신경퇴행성 질환으로 뇌의 흑색 치밀부에 멜라닌 색소를 함유하고 있는 도파민 신경의 변성에 의한 도파민 부족과 선소체의 도파민 결핍으로 인해 진전, 운동완서, 근육경직, 비정상적인 자세, 운동 불능 등의 증상을 나타내는 대표적인 퇴행성 뇌질환이다.7-8)

최근에는 임상적으로 한약재와 유효성분들을 이용한 파킨슨병의 예방 및 치료에 대한 연구들이 다양하게 이루어지고 있지만 9-12) 발효홍삼에 대한 보고는 항염증 작용 및 항 알러지효과에 대한 보고,4) 간질환 개선 효과에 대한 보고5)등 아직은 미약한 실

정이며, 특히 신경독성에 대한 연구는 아직 이루어지지 않고 있는 미비한 상태이다.

따라서 본 연구자는 신경독성물질인 MPTP 에 의해 파킨슨병을 유발시킨 생쥐 실험을 통해 사포닌의 생체 이용률을 극대화한 발효홍삼이 신경독성에 미치는 경감 효과와, 뇌보호제 개발가능성 및 신경독성 관련 질환의 예방 가능성을 검증하기 위해 실시하였으며 유의적인 결과를 얻었기에 보고하고자 한다,

II. 재료 및 방법

1. 재 료

1) 실험재료

본 실험에 사용된 홍삼 및 발효홍삼은 엔헬시바이오(Gunsan, Korea)에서 2010년 6월 10일 구입하여 사용하였다.

홍삼추출물(RG)의 제조는 홍삼 원물을 70%의 주정(발효주정, 대한주정판매주식회사)을 사용하여 8시간 동안 2회, 50% 주정에서 1회, 정제수를 12시간 동안 2회 추출하였다. 주정으로 추출된 시료는 농축(60~64 cm/Hg, 65brix)하여 주정을 회수하고 5배의 정제수로 희석하였다. 원심분리(Continuous centrifuge, Kansai, Japan)를 이용하여 여과하고 60°C 이하에서 진공감압농축(60~64 cm/Hg, 67brix)하여 홍삼농축액을 획득하였다. 발효홍삼(FRG) 시료는 얻어진 홍삼농축액에 6배의 정제수를 가하고 95°C에서 2시간 동안 살균·냉각시킨 후 유산균 배양액을 1/20 수준으로 첨가하고 37°C를 유지하면서 7일 동안 발효를 수행하였다. 첨가된 유산균배양액은 발효기(KF-500, 한국발효기, 대한민국)를 이용하여 발효배지(멸균정제수 95%와 홍삼농축액 5%)에 1×10⁸CFU/g까지 배양된 유산균 *Lactobacillus casei*(Shirota, Yakult, Japan), *Bifidobacterium longum*(BB536,

Morinaga Milk Industry Co., Ltd. Japan)을 1×10⁸CFU/g까지 배양된 액을 1% 수준으로 접종하고 37℃에서 7일간 배양하여 유산균 수가 1×10⁶ CFU/g 이상이 되도록 배양한 액을 사용하였다.

2) 실험동물 및 처치

실험동물은 Shizuoka 실험동물센터 (Shizuoka, Japan)에서 분양 받은 4 주령의 C57BL6계 수컷 생쥐로서 실온이 20±2℃, 습도가 50±5%, 12시간 명암주기의 사육실에서 상품화된 생쥐용 사료와 물을 자유롭게 먹게 하였으며, 이와 같은 조건에서 1주일간 적응시킨 후 체중이 25~30g의 생쥐만을 선별하고 실험동물로 수컷 생쥐 10마리를 5개 군으로 분류하였다.(Table.1) 생쥐의 관리, 사용 및 취급은 미국 NIH기준과 대한의학회 제정 동물실험지침(2000년)에 준하여 시행하였다.

홍삼과 발효홍삼의 신경독성 경감에 미치는 효과를 비교 연구하기 위하여 Table 1과 같이 대조군, MPTP 단독투여군, 홍삼 50 mg/kg 및 MPTP 병용 투여군, 발효홍삼 50 mg/kg 및 MPTP 병용 투여군, 발효홍삼 100 mg/kg

및 MPTP 병용 투여군으로 하여 총 5 개군으로 분류하였다. MPTP는 10 mg/kg의 농도로 6일(1회/1일) 동안 복강 투여하였다. 홍삼 추출의 투여용량은 예비실험결과 투여 50 mg/kg에서 MPTP 독성완화 효과가 있는 것으로 판단되어 용량을 50 mg/kg으로 설정하였으며, 추출물은 10일(1회/1일) 동안 경구 투여하였다. 홍삼/발효홍삼과 MPTP 병용 투여군에서 홍삼과 발효홍삼은 매일 50 또는 100 mg/kg/0.1 mL 씩 경구 투여한 후에 MPTP성분으로 6일 동안 급성 독성을 유도하기 위해 연속적으로 복강 주사하였으며, 시료의 총 투여기간은 10일이었다. 실험동물은 홍삼 및 발효홍삼과 MPTP를 마지막으로 병용 투여하고 24시간 절식시킨 다음, 이산화탄소로 마취하여 뇌를 적출하였다.

3) 시약 및 기기

실험에	사용한	시약은
MPTP(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine),	reduced glutathion(GSH),	sodium azide,
glutathione reductase,	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate(NADPH),	oxidized
glutathione	(GSSG),	

Table 1. Classification of experimental groups

Group	Treatment group		
	Red Ginseng ^a (mg/kg/day)	Fermented Red Ginseng ^a (mg/kg/day)	MPTP ^b (mg/kg)
None ^c	-	-	-
MPTP	-	-	10
RG50 + MPTP	50	-	10
FRG50 + MPTP	-	50	10
FRG100 +MPTP	-	100	10

a : C57BL6 mice were administered orally with red ginseng extract(RG) and fermented red ginseng(FRG) for 10 days, and MPTP(10 mg/kg, *i.p*) were injected into the mice for 6 days from the beginning 2 hr before ginseng extract treatment.

b : MPTP(1-methyl 4-phenyl 1,2,3,6-tetrahydropyridine) were intraperitoneally (*ip*) administered before saline and/or ginseng extract were orally administered for 10 days.

c : Saline(0.1 mL) were orally administered for 10 days.

ethylenediaminetetraacetic acid(EDTA), xanthine monosodium salt, xanthine oxidase, cytochrome-C 등은 Sigma (Sigma-Aldrich, Saint Louis, MO, USA)사의 제품을 사용하고, 그 외의 일반 시약들은 시판 1급 이상을 사용하였다.

실험기기로는 원심분리기(Beckman, J2-2401PC, Johannesburg, Republic of South Africa), 마쇄기(Wheaton, NC, USA), 분광광도계(Shimadzu UV-2401PC, Tokyo, Japan), 초저온 냉동기(Ilsinbiobase DF9007, Yangju, Korea), 증류수 제조기(Millipore Milli-Q, Billerica, MA, USA), 제빙기(Brema HB802, Villa Cortese, Italy), 초음파 마쇄기(BRANSON 3210, Danbury, Connecticut, USA) 및 향온수조(Eyela, SB-9, Tokyo, Japan), 고성능 액체크로마토그래피(Shimadzu 20A, Tokyo, Japan) 등을 사용하였다.

2. 방법

1) Monoamine oxidase-B 활성화도 측정

100 mM sodium phosphate buffer(pH 7.4) 및 30 mM sodium azide와 기질로 10 mM benzylamine을 혼합하여 37°C에서 30분간 반응시킨 후 1.8 mM 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid)와 5 unit peroxidase가 포함된 0.75 M hydrochloric acid를 첨가하여 반응을 종결시킨 다음 414 nm에서 흡광도를 측정하였다.

2) Glutathione peroxidase 활성화도 측정

1 mM EDTA를 함유한 0.1 M 인산완충액(pH 7.0) 500 µL에 100 µL의 측정 시료, 0.24 unit의 glutathione reductase 100 µL, 10 mM GSH 100 µL를 넣고 전체 반응액에서 농도

가 1 mM이 되도록 NaN₃을 첨가하여 37°C에서 10분간 반응시킨 다음 파장 340 nm에서 3분 동안 NADPH의 농도 변화를 측정하였다. 전체 반응은 위 반응액에 1.5 mM H₂O₂ 용액 100 µL를 가한 후 위와 같은 조건에서 5분간 흡광도 감소를 측정하였다. 비효소적 반응은 위와 동일한 조건으로 측정 시료 대신에 인산 완충액을 넣고 흡광도 변화를 측정하였으며, 다음과 같은 식에 의해 효소 활성도를 구하였다. 단위는 분당 산화된 NADPH µmole을 효소 활성으로 하였다.

$$A=0.868 ([NADPH] / [GSH]_0) \times (V_i / V_s)$$

여기서 A; 효소 활성도, [NADPH]; NADPH 농도변화, [GSH]₀; GSH의 최초농도, t; 반응 시간, V_i; 반응액의 용량 V_s; 효소액의 용량이다.

3) Glutathione reductase 활성화도 측정

EDTA-potassium phosphate(2 mM/0.2 M) 완충용액(pH 7.0) 0.5 mL, NADPH 0.05 mL, 20 mM 산화형 glutathione 0.05 mL, 3차 증류수 0.4 mL를 1 mL cuvette에 넣은 후 30°C에서 cytosol 시료를 첨가하여 반응을 시작시켜 340 nm에서 NADPH의 흡광도가 감소되는 속도를 측정하였다. Glutathione reductase의 활성도는 단백질 mg 당 1분 동안 산화되는 NADPH의 nmol 수로 표시하였다.

4) Dopamine과 그 대사체 함량 측정

신경 독성물질인 MPTP는 특징적으로 dopamine 함량 감소가 초래되므로 dopamine 생성 신경세포인 흑질과 선조체에서 dopamine 함량을 측정하였다. 생쥐로부터 적출한 선조체 및 흑질은 0.1 mM EDTA가 포함된 0.1 M perchloric acid를 균질화(W/V, 1:20)한 다음 원심분리(12,000 rpm×15 min)하

였다. 그 상등액을 취하여 mobile phase로 희석한 다음, HPLC를 이용하여 분석하였다. Mobile phase에서는 0.1 M acetic acid-citric acid (pH 3.5) 83%, MeOH 17%, 0.1 mM EDTA 및 0.5 mM sodium octane sulfonic acid가 함유되어 있었다. Mobile phase는 0.2 µM membrane filter로 여과하여 사용하였으며, 분석 칼럼은 Symmetry C18(4.6 mm id×150 mm Waters, Milford, Massachusetts, USA)를 사용하였으며, 유속은 0.5 mL /min으로 분석하였다.

5) Hydrogen peroxide 함량 측정

100 µM xylenol orange, 250 µM ammonium ferrous sulfate, 100 mM sorbitol, 25 mM H₂SO₄가 되도록 각각을 합한 용액을 FOX I 시약으로 조제하고, 시료 50 µL에 FOX I 시약 950 µL를 혼합한 후, 실온에서 최소 30분 이상 방치한 다음, 원심 분리하여 응결된 물질을 제거하고, 560 nm에서 분광광도계로 측정하였으며, 과산화수소를 표준시약으로 하였다.

6) Malondialdehyde 함량 측정

뇌조직액의 10% 균질액 0.2 mL와 0.2 N HCl 0.1 mL를 혼합하여 60°C에서 80분간 가열하여 시료를 가수분해시킨 다음, 가수분해한 시료에 0.4 mM 1-methyl-2-phenylindole 0.65 mL와 37 % HCl 0.15 mL 를 넣어 혼합시키고 45 °C에서 40분 동안 반응시킨 다음 원심분리(9000×g, 10분)하여 얻은 상등액의 흡광도를 586 nm에서 측정하였다. 표준 검량선을 얻기 위하여 1,1,3,3-tetramethoxypropane를 표준품으로 사용하였다.

7) 단백질 정량

95% 에탄올 용액 50 mL에 Coomassie

Brilliant Blue G-250 100 mg을 녹이고 85% 인산 100 mL와 물을 첨가하여 최종 부피가 1000 mL가 되도록 한 용액 5 mL을 뇌조직 시료 1 mL에 가하고 15분간 방치한 다음, 595 nm에서 흡광도를 측정하여 정량하였다. 표준 검량선을 얻기 위하여 알부민을 표준품으로 사용하였다.

8) Tyrosine hydroxylase에 대한 면역 조직 화학 염색

본 시험은 수컷 C57BL/6N마우스에서 MPTP를 이용하여 파킨슨 질환을 유도하고, 시험물질인 홍삼 및 발효홍삼의 신경독성 보호효과를 평가하기 위하여 실시하였다. 발효홍삼(FRG) 및 홍삼(RG)을 50mg/kg(FRG), 100mg/kg(FRG, RG)의 용량으로, 군당 3마리에 10일간 투여하였으며, 시험 5일부터 10일까지 MPTP를 피하로 투여하였다. 시험기간 중 사망률, 임상증상, 체중 변화를 관찰하고, 투여 종료 후 장기적출 및 면역학적 평가를 실시하였다.

뇌 전체를 적출하여 4% paraformaldehyde 용액으로 2-3일간 고정한 후 30% sucrose 용액으로 옮겨 4°C에서 가라앉을 때 까지 보관하였다. 고정이 완료된 뇌조직은 OCT compound를 이용하여 -70°C에서 얼려 형태를 잡은 후 cryostat cryocut microtome(LEICA CM. 3050S, Wetzlar, Germany)을 이용하여 SNpc(substantia nigra pars compacta; 흑색치밀부분 신경세포)와 striatum 부위의 위아래 축(rostral-caudal extent)을 중심으로 30 µm두께로 coronal section 하였다. 절편을 만들어 Tyrosine hydroxylase staining 하였다. SNpc 부위에서 TH에 염색된 도파민 신경세포의 수 측정은 형광현미경으로 검정하여 측정하였다.

9) 통계처리

모든 실험결과에 대한 통계처리는 SPSS

를 이용하여 각 실험군별로 평균차이가 있는가를 검증하기 위하여 분산분석(ANOVA 검증)을 수행하였으며, 실험군간의 유의성은 Duncan's test를 이용하여 유의수준 0.05로 상호 유의성을 검정하였다.

Ⅲ. 연구결과

1. Superoxide dismutase(SOD) 활성도 변화

MPTP 신경독성에 대한 홍삼 및 발효홍삼의 보호효과를 연구하기 위해 각각의 홍삼 및 발효홍삼을 전처리 후 MPTP 신경독성을 유도하고 각 뇌조직의 SOD 효소 활성도를 측정된 결과는 Fig. 1과 같다

Fig. 1에서 보는 바와 같이 전뇌의 경우 SOD 효소활성도는 홍삼 및 발효홍삼 투여군이 MPTP 처리군에 비해서 유의성있게 증가하였다. 또한 홍삼 및 발효홍삼 투여군간의 상호 유의성을 검정한 결과 발효홍삼 투여군 모두에서 홍삼 투여군에 비해 유의성있게 증가함을 보였다.

대뇌의 경우에는 홍삼 및 발효홍삼 투여군 모두 MPTP 처리군에 비해 유의성있게 증가하였으며, 홍삼 및 발효홍삼 투여군간의 상호 유의성을 검정한 결과 발효홍삼 투여군 모두에서 홍삼 투여군에 비해 유의성있게 증가함을 보였다.

흑색질의 경우 발효홍삼 투여군이 MPTP 처리군에 비해서 유의성있게 증가함을 보였다. 또한 홍삼 및 발효홍삼 투여군간의 상호 유의성을 검정한 결과 발효홍삼 투여군에서 모두 홍삼투여군에 비해 활성이 유의성있게 증가함을 보였다.

이는 홍삼 성분이 SOD의 합성을 유도 및 촉진시킨 결과라고 생각되며, 특히 발효홍삼 투여군에서 유의성있게 증가된 결과를 보이는 것은 홍삼의 배당체 사포닌보다 발효홍

삼의 사포닌 대사물의 체내흡수율이 빠르기 때문에 약리 효능이 좋다는 선행 연구결과와 일치됨을 보여준다고 사료된다.

2. Glutathione peroxidase(GPx) 활성도 변화

MPTP 신경독성에 대한 홍삼 및 발효홍삼의 보호효과를 연구하기 위해 각 추출물을 전 처리한 다음 MPTP 신경독성을 유도한 후 글루타치온 산화효소(GPx) 활성을 조사한 결과 Fig. 2와 같다.

조직별 투여군의 상호 유의성을 비교하여 보면 전뇌, 대뇌, 흑색질에서 대조군에 비하여 모든 실험군에서 유의성 있게 감소함을 보였다. MPTP 투여군을 대조군으로 하여 홍삼 및 발효홍삼 투여군의 유의성 검정한 결과 모든 투여군에서는 유의성 있게 증가함을 보였다. 또한 홍삼 및 발효홍삼 투여군간의 상호유의성을 검정한 결과 발효홍삼 투여군 모두에서 홍삼 투여군에 비해 활성이 유의성 있게 증가함을 보였다.

3. Glutathione reductase(GR) 활성도 변화

MPTP 신경독성에 대한 홍삼 및 발효홍삼의 보호효과를 연구하기 위해 각 추출물을 전 처리한 다음 MPTP 신경독성을 유도한 후 글루타치온 환원효소(GR) 활성을 조사한 결과 Fig. 3와 같다.

투여군별 상호 유의성을 비교하여 보면 전뇌, 대뇌, 흑색질 모두에서 MPTP 투여군은 대조군에 비하여 유의성 있게 감소함을 보였고, 흑색질에서 홍삼투여군이 유의성 있게 감소함을 보였다. MPTP 투여군을 대조군으로하여 홍삼 및 발효홍삼 투여군의 유의성 검정한 결과 모든 투여군에서는 유의성 있게 증가함을 보였다. 또한 홍삼 및

발효홍삼 투여군간의 상호유의성을 검정한 결과 발효홍삼 투여군 모두에서 홍삼투여군에 비해 활성이 유의성 있게 증가함을 보였다.

4. Dopamine(DA) 과 그 대사체 함량 변화

MPTP 신경독성에 대한 홍삼 및 발효홍삼의 보호효과를 연구하기 위해 각각의 홍삼 및 발효홍삼을 전처리한 다음 MPTP 신경독성을 유도한 후 도파민 함량을 측정된 결과 Fig. 4와 같다.

도파민과 도파민의 대사체인 DOPAC, HVA의 함량 변화는 모든 실험군은 대조군 대비 유의성은 없었다.

5. Hydrogen peroxide 함량 변화

유해물질인 과산화수소의 함량 변화를 조사한 결과 Fig. 5와 같다.

실험군별 상호 유의성을 비교하여 보면 전뇌, 대뇌, 흑색질에서 MPTP 투여군은 대조군에 비하여 유의성 있게 증가함을 보였으나, 발효홍삼 투여군에서는 유의성 있게 감소함을 보였다. MPTP 투여군을 대조군으로 하여 홍삼 및 발효홍삼 투여군의 유의성 검정을 한 결과 모든 투여군에서 유의성 있게 감소함을 보였다. 또한 홍삼 및 발효홍삼 투여군간의 상호유의성을 검정한 결과 발효홍삼 투여군에서 모두 홍삼투여군에 비해 함량이 유의성 있게 감소함을 보였다.

6. Malondialdehyde(MDA) 함량 변화

지질 과산화물을 측정된 결과 Fig. 6와 같다.

전뇌의 경우 대조군에 비해 MPTP 투여군에서는 유의성 있게 MDA 함량이 증가하였으며, MPTP 투여군을 대조군으로 하여 홍삼 및 발효홍삼 투여군의 상호유의성 검정 결과 모든 투여군에서 유의성 있게 감소하였다. 또한 홍삼과 발효홍삼 투여군 간의 상호 유의성을 비교한 결과 FRG100+MPTP 투여군에서만 홍삼 투여군에 비해 유의성 있게 감소하는 경향을 보였다.

또한 대뇌의 경우 대조군에 비해 MPTP 투여군에서는 유의성 있게 MDA 함량이 증가하였으며, MPTP 투여군 대조군으로 하여 홍삼 및 발효홍삼 투여군의 상호유의성을 검정한 결과 모든 투여군에서 유의성 있게 감소하였다. 한편 대뇌에서는 홍삼과 발효홍삼 투여군간의 상호 유의성은 없지만 발효홍삼 투여군에서 홍삼 투여군에 비해 다소 감소하는 경향을 보였다.

흑색질의 경우 MPTP 투여군에서는 대조군에 비해 유의성 있게 MDA 함량이 증가하였으며 홍삼 투여군에서는 흑색질에서 유의성 있게 MDA 함량이 증가하였다. MPTP 투여군을 대조군으로 하여 홍삼 및 발효홍삼 투여군의 상호 유의성을 검정한 결과 모든 투여군에서 유의성 있게 MDA 함량이 감소하였으며 홍삼 및 발효홍삼 투여군의 상호 유의성을 검정한 결과 전뇌에서는 FRG100+MPTP 투여군에서, 흑색질에서는 모든 발효홍삼 투여군에서 유의성 있게 MDA 함량이 감소하였다. 특히 용량의존성 관계를 조사하기 위해서 발효홍삼의 투여량을 2배 증가시킨 FRG100+MPTP 투여군은 모든 군에 비하여 유의성 있게 감소함을 보였으며, 같은 발효홍삼 추출물 투여군간 비교해 볼 때도 용량 의존성에 의하여 지질과산화물의 함량이 감소하는 결과를 보였다.

7. Tyrosine hydroxylase 단백질 발현 슬라이드 분석

뇌 조직 검경 결과, G1(normal control)에 서는 뇌 흑질의 tyrosine hydroxylase 양성 반응이 잘 관찰되었으나, G2 (Salline+ MPTP 투여군), SNPC부위에서 TH-IR neuron이 G1 보다 현저히 감소함을 보였다. G3 (RG 100 mg/kg+ MPTP),SNPC 및 G4 (FRG 50 mg/kg+ MPTP),SNPC, G5 (FRG 100 mg/kg+ MPTP). SNPC부위에서는 TH-IR neuron의 감소가 G2에 비해 개선됨이 잘 관찰되었다.

Tyrosin hydroxylase를 이용한 면역학적 평가에서 MPTP 및 부형제투여군 (G2)에 비하여 발효홍삼 및 홍삼 투여군인 G3 (RG100 mg/kg+ MPTP), G4 (FRG 50mg/kg+ MPTP), G5 (FRG 100mg/kg+ MPTP)에서 양성반응이 잘 관찰되었으며, G4와 G5를 비교하였을 때, 농도에 따른 차이는 감지되지 않았다(Fig. 7).

IV. 고 찰

퇴행성 뇌질환은 신경세포에 퇴행성 변화가 나타나면서 운동장애, 기억장애 등 여러 가지 증상을 유발하는 질병으로 알츠하이머 병, 파킨슨병, 근위축성 측색 경화증 등이 있으며, 주로 산화적 손상에 의한 세포 내 자유기의 생성과 이를 조절하는 항산화 방어기전과의 불균형이 초래됨으로써 신경세포 사멸이 유도되어 나타나게 된다.13-15)

현재까지 알려진 파킨슨병의 원인으로는 산화적 스트레스, β -amyloid와 같은 단백질의 비정상적인 응집으로 도파민 신경의 손상에 의한 것으로 보고되고 있으며, 환경적 요인과 유전적인 요인 모두 병의 진전에 관여하는 것으로 알려져 있다.9) 파킨슨병은 환경적 요인과의 관련이 있는 것으로 알려져 있는데 환경적 요인 중 제초제의 합성과정 중에 중간대사체로 많이 이용되고 있는 MPTP는 신경독성물질로 사람이나 동물에서 선택적으로 흑질부의 도파민성 경로에 병변을 일으킴으로써 비가역적인 파킨슨병

유사증상을 일으키므로 파킨슨병에 대한 동물실험 연구에 주로 이용되고 있다.16) 즉, MPTP는 주로 아교세포와 세로토닌성 세포에서 monoamine oxidase에 의해 활성대사물질인 1-methyl-4-phenyl-pyridinium(MPP+)으로 전환되고, MPP+는 신경세포 안으로 들어가 mitochondria의 전자이동 사슬의 복합체 I (complex I)의 활성을 억제함으로써 ATP 생성억제, 사립체 막전위의 붕괴를 유발하며 활성산소의 생성을 증가 시킨다.14)

또한 MPTP는 지용성으로 혈뇌장벽(blood brain barrier; BBB)을 쉽게 통과하면서 monoamine oxidase B에 의해 MPP+로 산화되고 catecholamine 재흡수에 의해 특이적으로 정상세포를 포함한 도파민성 신경세포를 선택적으로 손상 시킨다.17) 도파민의 합성은 주로 중뇌에서 일어나며 도파민 신경을 포함한 모든 catecholamine 합성의 첫 단계이자 율속단계 효소(rate limiting step enzyme)인 tyrosine hydroxylase(TH; tyrosine 3-monoxygenase) 유전자 발현에 의한 tyrosine 수산화이며, 그 산물인 L-Dopamine은 다시 aromatic amino acid decarboxylase에 의해 도파민으로 전환되어 norepinephrine과 epinephrine 등의 합성에 전구물질로 작용하게 된다.18) 따라서 Tyrosine hydroxylase의 유전자 발현과 단백질의 활성 조절이 파킨슨병의 병태생리에 있어 매우 중요하게 작용한다고 볼 수 있다.

또한 파킨슨병의 병인과 진행에 있어 산화적 스트레스의 역할은 흑색질에서 glutathione농도의 감소, 지질과산화 생성물의 증가, 활성산소 생성의 증가, 철 이온 농도의 증가 등으로 설명되고 있다. 호기성 생물에 있어서 산소의 대부분은 포도당과 지방산 같은 물질들이 호기성 산화를 하면서 많은 에너지를 생산하는데 이용되지만, 그 중 약 1~2%는 univalent reduction으로 superoxide radical($O_2^{\cdot -}$)hydrogen peroxide (H_2O_2), hydroxyl radical($\cdot OH$)등 반응성이

매우 큰 활성산소종(18-20)으로 전환되거나, 지방산과 반응하는 alcoxy radical(RO·), peroxy radical(ROO·) 등과 같은 반응성이 강한 유리기들을 생성하게 된다.21) 유리기들은 세포 구성성분인 지질, 단백질, 당 및 DNA 등에 대하여 비선택적, 비가역적인 파괴 작용을 함으로써 염증을 유발하는 여러 질환, 암, 당뇨병, 노화, 심장질환, 허혈, 동맥경화증 유발 및 방사선 조사에 의한 질환과 불포화지방산과 반응하여 일련의 연쇄반응으로 지질과산화물을 초래하는 등 각종 질병 및 독성에 관여하는 것으로 보고되고 있다.22-26) 생체에는 이와 같은 유리기들의 유해한 작용에 대하여 효율적으로 조절할 수 있는 방어체계를 갖추고 있는데, 그 방어기전은 생체 내에 항산화 활성 물질이 존재함으로써 유리기들의 생성을 억제하거나 생성된 유리기들을 제거하는 것으로 밝혀져 있다.27) 활성산소종을 효과적으로 제거하는 항산화 효소로는 SOD, CAT, GPX등이 존재하는데 이들은 대사과정 중 생성되는 활성산소를 효과적으로 소거한다.28) 또한 항산화물질로 알려져 있는 GSH도 유리기 소거제로서 세포막을 구성하는 불포화 지질의 과산화를 방어하는 항산화 기구를 갖고 있다.29) 현재까지 파킨슨병의 치료방법은 도파민 전구물질인 L-DOPA를 투여함으로써 없어진 도파민을 보충하는 방법이 사용되고 있지만, 많은 임상연구결과에서 지속적인 L-DOPA의 사용이 이상운동증, 정신적 부작용 등 심각한 부작용을 초래하는 것으로 알려지고 있다. 따라서 최근에는 임상적으로 경험이 풍부한 한약처방에 초점을 두고 한약재와 유효성분들을 이용한 파킨슨병의 예방 및 치료에 대한 연구들이 다양하게 이루어지고 있다.9-12)

인삼(*Panax ginseng* C. A. Meyer)은 두릅나무과에 속한 다년생 초본인 인삼(*Panax ginseng* C. A. Meyer)의 뿌리로, 1-3 신농본초경에 최초로 기록되어 있으며, 인삼의 성분

으로는 인삼사포닌인 ginsenoside가 주성분으로 중추신경의 흥분과 억제 조절기능과 기억력에 영향을 미쳐 학습능력을 높여주며 腦內물질의 영향을 주어 단백질의 합성·RNA와 DNA의 합성을 촉진하고 또한 생체면역을 증가시켜 주며, 항산화 작용 및 항산화 활성 관련 유효성분에 대한 연구가 활발히 보고되고 있다.3)

홍삼은 6년 근 수삼의 側根을 제거하고 23시간동안 쪄서 건조시킨 것으로 홍종색의 반투명하거나 토황색의 불투명한 각질이 있다.3) 수삼을 쪄는 과정에서 새로운 ginsenoside가 생성되어 다양한 약리 작용을 나타내며30-32) 이러한 증숙과정을 통해 수삼의 성분은 화학적 변화를 겪게 되고 그 결과 홍삼은 수삼에 없는 2-methyl-3,3-hydro-xyprone(Maltol)이 생성된다. 또한 수삼의 유기산을 촉매로 홍삼의 생리활성물질이 생성되어 그 약리 효능이 강화된다고 한다.33)

발효홍삼은 이러한 홍삼을 95℃에서 2시간 동안 2회 멸균시킨 다음 37℃까지 자연 냉각시킨 후, 사포닌 전환 활성능이 우수한 유산균 배양액인 *Lactobacillus casei* 2%를 접종시켜 7일 동안 발효시킨 것이다.

따라서 저자는 홍삼 및 발효홍삼의 항산화 작용에 의한 MPTP 유도 파킨슨병 동물 모델 신경독성 경감 효과를 검토하기 위하여 생쥐의 뇌에 산화적 손상을 유발시킬 목적으로 MPTP를 사용하였고, 각 추출물의 보호효과에 대하여 실험하였다. 각 추출물을 10일간 경구 투여한 다음 MPTP를 생쥐에 복강투여(10 mg/kg, fo 6day)하여 산화적 손상을 유발시킨 후 하루 동안 절식 시키고 뇌 조직을 채취하여 균질액으로 만든 다음 원심 분리하여 항산화 효소 활성, 지질 과산화물의 함량, 과산화수소의 함량 등을 중심으로 실험하였다.

이와 같은 실험 결과에서 SOD 활성을 비교해보면 MPTP 투여군은 대조군에 비해 활

성도가 유의성 있게 감소한 반면 홍삼 투여군은 MPTP 투여군에 비해 모두 유의성 있게 증가하였다. 특히 발효홍삼을 투여한 군은 대조군과 MPTP 투여군 모두에 비해 유의성 있게 증가함을 보였다. 이러한 결과는 장내에서 사포닌 대사성분을 함유하고 있는 발효홍삼의 소화흡수가 증가되었기 때문인 것으로 생각된다.

이는 SOD 활성을 증진시킬 수 있는 능력이 홍삼의 진세노사이드 성분보다 다양한 종류의 진세노사이드가 서로 조화를 나타내는 diol계 사포닌에서 월등히 높게 나타내었다는 보고(34), paraquat를 투여한 생쥐 간에서 홍삼이 항산화 효소의 활성도에 미치는 영향을 조사한 결과 paraquat를 단독 투여한 군에 비해 SOD는 홍삼 투여군에서 유의성 있게 증가하였다는 보고(35) 등과 비슷한 결과이다.

활성산소가 SOD에 의해서 과산화수소로 전환되는데 과산화수소는 radical이 아니면서 독성이 있는 물질이다. 과산화수소의 함량을 측정된 결과에서 MPTP 투여군은 대조군에 비해 유의성 있게 증가함을 보였고, 각 추출물 투여군은 MPTP 투여군에 비해 유의성 있게 감소함을 보였다.

이러한 결과는 SOD 항산화 효소가 superoxide radical을 제거하는 과정에서 생성되는 과산화수소가 다시 CAT 등의 항산화 효소 및 GSH를 기질로 사용하는 GPX에 의해서 물과 산소로 전환됨으로서 대사과정에서 발생된 과산화수소를 제거한다는 보고(36)와 유사한 결과이다.

지질 과산화 반응은 항산화 효소(SOD, GPX, GST)의 활성 및 항산화 물질인 GSH 등과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 이들의 활성 및 함량이 적어지면 상대적으로 지질 과산화 반응이 많아지고 이로 인하여 간 질환, 암, 동맥경화 등의 여러 가지 질병이 초래되어 결국 노화와 유전적 장애의 원인이 된다. 이러한 MDA의 함량 변화를 조사

한 결과 MPTP 투여군은 SOD 등의 항산화 효소 활성이 감소됨으로 인해서 MDA 함량이 대조군에 비해 유의성 있게 증가함을 보였다. 그리고 각 홍삼 및 발효홍삼 투여군은 항산화 효소의 활성이 높은 것과 관련하여 MPTP 투여군에 비해 유의성 있게 감소함을 보였다.

이상의 결과를 통하여 발효홍삼은 MPTP 유도 파킨슨병 동물모델에 의한 산화적 뇌 손상에 대해 생쥐의 뇌에서 항산화 효소의 합성 증가를 유도하거나 항산화 효소의 활성을 촉매 하여 생체 내에서 생성되는 활성 산소를 효율적으로 소거하는 소거제로서의 기능을 갖고 있을 뿐 아니라, 지질 과산화 작용을 효과적으로 억제한 것으로 보아 비효소적 항산화 작용을 나타내는 GSH나 알부민과 같은 내인성 항산화 물질의 합성 능력을 강화하는 작용을 하고 있는 것으로 생각된다. 또한 발효홍삼에 있는 ginsenoside의 복합적 작용에 의하여 홍삼 투여군에 비해 유의성이 있는 것으로 생각된다.

이상의 결과를 종합하여 볼 때 MPTP에 의해 유도된 생쥐의 신경독성에 대한 홍삼 및 발효홍삼의 경감효과가 우수하였으며 특히 발효홍삼이 홍삼에 비해 우수한 결과가 관찰되었기에 보고하고자 한다.

V. 결 론

본 연구는 홍삼 및 발효홍삼의 활성성분이 MPTP 유도 신경독성 파킨슨병 동물모델에서 뇌 신경세포의 보호효과 및 항산화 작용과의 상호 관련성을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 항산화 효소인 SOD의 활성도는 MPTP 투여군에 비해 전뇌 대뇌에서는 홍삼 및 발효홍삼 투여군의 활성도가 유의성 있게 증가 하였으며, 흑색질에서는 발효홍삼 투여군의 활성도가 유의성 있게 증가 하였다. 특히

발효홍삼 투여군에서 홍삼 투여군에 비해 유의성 있게 증가함을 보였다.

2. GPx, GR의 활성도는 MPTP 투여군에 비해 전뇌, 대뇌, 흑색질 모두에서 홍삼 및 발효홍삼 투여군의 활성도가 증가하였으며, 특히 발효홍삼 투여군에서 홍삼 투여군에 비해 유의성 있게 증가함을 보였다.

3. 각 뇌조직의 도파민 및 그 대사체 함량을 측정된 결과 대조군의 함량이 매우 높은 편이며, DOPAC/DA 결과 실험군중에서 홍삼 투여군이 가장 높은 함량을 보였으며 MPTP 투여군에서는 가장 낮은 함량을 보였다. MPTP 투여군 대비 홍삼 및 발효홍삼 투여군에서 유의성은 없었다.

또한 HVA/DA 결과 실험군중에서 MPTP 투여군이 높은 함량을 보이고 . 홍삼 및 발효홍삼 투여군에서는 낮은 함량을 보였으나, MPTP 투여군 대비 홍삼 및 발효홍삼 투여군에서 유의성은 없었다.

4. 과산화 수소의 함량을 조사한 결과 MPTP 투여군에 비해 전뇌, 대뇌, 흑색질 모두에서 홍삼 및 발효홍삼 투여군이 유의성 있게 감소함을 보였으며, 특히 발효홍삼 투여군이 홍삼 투여군에 비해 유의성 있게 감소함을 보였다.

5. MDA의 함량을 조사한 결과 MPTP 투여군에 비해 전뇌, 대뇌, 흑색질 모두에서 홍삼 및 발효홍삼 투여군이 유의성 있게 함량 감소를 보였으며, 특히 발효홍삼 투여군이 전뇌 및 흑색질에서 홍삼 투여군에 비해 유의성 있게 감소함을 보였다.

6. Tyrosine hydroxylase 면역조직화학 염색법으로 뇌 조직의 흑색질을 관찰한 결과 홍삼과 발효홍삼 투여군에서 MPTP 투여군에 비해 TH 단백질 발현이 잘 나타내고 있

었다.

이상의 결과를 종합하여 볼 때 발효홍삼은 MPTP의 산화적 뇌 손상에 대해 전반적으로 홍삼 투여군보다 더 나은 보호효과를 나타냈으며, 이는 사포닌의 체내흡수율이 증가된 사포닌 대사물이 함유된 발효홍삼 성분이 MAO-B의 inhibitor 작용, TH 단백질 발현 증가 유도 및 뇌 신경독성에 대한 항산화 효소 방어 체계의 효율성을 더욱 증가시킨 것으로 해석 할 수 있다.

이러한 관점에서 발효홍삼은 뇌 보호제로써 파킨슨병과 같은 신경독성 관련 질환의 예방에 매우 효과적인 보조 수단으로 응용할 수 있을 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

1. 신민교 : 精華 臨床本草, 圖書出版 永林社, 서울, 2010; 182-184
2. 淸· 孫星衍 撰 : 神農本草經, 文明學社, 臺北, 1985; 12
3. 《中華本草》編纂委 : 中華本草, 上海人民出版社, 上海, 1999; 5: 805-823, 7: 169-185, 9: 243-245
4. 현미선, 허정무, 신용서, 송봉준, 문연자, 우원홍: RAW 264.7 세포에서 LPS에 의해 유도된 염증에 대한 백삼, 홍삼, 발효홍삼의 항염 효과에 대한 비교 연구. J of Appl Biol Chem, 2009; 52(1): 21-27
5. 박진철, 차재형, 이치형, 도은수, 강인호, 조영수 : 홍국발효홍삼의 이화학적 특성 및 생리활성. 생명과학회지 2009; 19(11) : 1553-1561
6. 통계청: 청년,고령층 부가조사 결과, 2009; July
7. Pappolla MA, Omar RA, Kim KS, Robakis NK : Immunohistochemical evidence of oxidative stress in Alzheimer disease. Am J Pathol 1992; 140: 621-628

8. Smith PF : Inflammation in Parkinson's disease : An update. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2008; 9(5): 478-484
9. Wan R, Tang XC : Neuroprotective effects of huperzine A, a natural cholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Neurosignals* 2005; 14: 71-82
10. Liu HQ, Zhang WY, Luo XT, Ye Y, Zhu XZ : Paeoniflorin attenuates neuroinflammation and dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson's disease by activation of adenosine A1 receptor. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 148: 314-325
11. Chaudhary G, Sharma U, Jagannathan NR, Gupta YK : Evaluation of Withania somnifera in a middle cerebral artery occlusion model of stroke in rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2003; 30: 399-404
12. Yoon Y, Kim KS, Hong SG, Kang BJ, Lee MY, Cho DW : Protective effects of *Orotachys japonicus* in GT1-1 mouse hypothalamic neuronal cell line. *J. Ethnopharmacol.*, 2000; 69: 73-78
13. Sendtner M, Thoenen H : Neurodegenerative disease. Oxidative stress and motoneuron disease. *Curr. Biol.*, 1994; 4: 1036-1039
14. Jenner P, Olanow C : Understanding cell death in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, 1998; 3: S72-S84
15. Schapira AH : Progress in neuroprotection in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.*, 2008; 15: 5-13
16. Mandel S, Grunblatt E, Riederer R, Gerlach M, Levites Y, Youdim MB : Neuroprotective strategies in Parkinson's disease an update on progress. *CNS Drugs*, 2003; 17(10): 729-762
17. Jossan G, Sakurai E, Oreland L : MPTP toxicity in relation to age, dopamine uptake and MAO-B activity in two rodent species. *Pharmacol. Toxicol.*, 1989; 64: 314-318
18. Hoigne J, Bader H : Ozonation of water : role of hydroxyl radicals as oxidising intermediates. *Science.*, 1975; 190: 782
19. Riesz P, Berdahl D, Christman CL : Free radical generation by ultrasound in aqueous and nonaqueous solution. *Environ. Health Perspect.*, 1985; 64: 233
20. Pathak MA, Joshi PC : Production of active oxygen species($^{1}O_2$ and O_2^-) by psoralens and ultraviolet radiation. *Biochim. Biophys. Acta.* 1984; 789: 115
21. Misra H, Fridovich I : The Generation of superoxide radical during the autoxidation of hemoglobin. *J. Biol. Chem.*, 1972; 247: 6960
22. Von Sonntag : Radiation chemistry of aqueous. Some reaction of inorganic and carbon-centred radical. In "The Chemical Basis of Radiation Biology" Taylor and Francis.(eds.), London. 1987; 31: 321
23. Harber F, Weiss J : The catalytic decomposition of hydrogen peroxide by iron salt. *Proc. R. Soc. London.* 1934; 147: 332
24. Fridovich I : Biological effects of the superoxide radical. *Arch Biochem. Biophys.*, 1986; 247: 1
25. Halliwell B, Gutteridge JMC : Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem. J.*, 1984; 219: 1
26. Burton GW, Ingold KU : Mechanisms of antioxidant action : Preventive and chainbreaking antioxidants. In "CRC handbook of Free Radicals and Antioxidants in Biomedicine" Miquel, J., Quintanilha, A.T. and Weber, H.(eds.), CRC Press, Florida, 1989; 29(1): 297

27. Fridovich I : Superoxide dismutases. In : Method of Enzymatic Analysis. H.U. Bergmyer, ed. Academic Verlag. Berlin., 1986; 58: 61-97

28. Adames JD, Lauterburg BH, Mitchell JR : Plasma glutathione and glutathione disulfide in the rat : regulation and response to oxidative stress. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1983; 227: 749

29. Chung NJ, Kwak HS : The effect of ginseng saponin fraction on antioxidant activity of α -tocopherol. Korean J. Ginseng Sci., 1988; 1: 128

30. Yun TK, Yun YS, Han IW : Anticarcinogenic effect of long-term oral administration of red ginseng on newborn mice exposed to various chemical carcinogens. Cancer Detect. Prev 1983; 6(6): 515

31. 김기환, 정인성 : 홍삼다당체의 항암면역증강작용 연구. Korean J. Ginseng Sci. 1997; 21(2): 78

32. 김천석, 장갑문 : Vacuum Impulse System을 이용한 홍삼의 추출방법. J. Ginseng Res. 1999; 23(2): 88

33. Ku SK, Choi HY : Antioxidant activity and quality characteristics of red ginseng sweet jelly(Yanggaeng). Korean J. Food Cookery Sci., 2009; 25: 219-226

34. Hassan HM : Exacerbation of superoxide radical formation by paraquat. In "Method in Enzymology Packer, L.(eds.), Academic press, Inc., New York, 1984; 105: 523

35. 이화재, 김동윤, 장재철 : Paraquat 투여 생쥐 간에서 홍삼 추출물이 항산화 효소 활성과 지질과산화에 미치는 항산화 효과. Korean J. Ginseng. 1999; 23(3): 182-189

36. 성금수, 전철, 권용훈, 김정현, 장재철 : 홍삼 추출물 투여가 생쥐 간에서 항산화

효소 활성과 지질과산화에 미치는 영향. Korean J. Ginseng. 2000; 24(1): 6-29

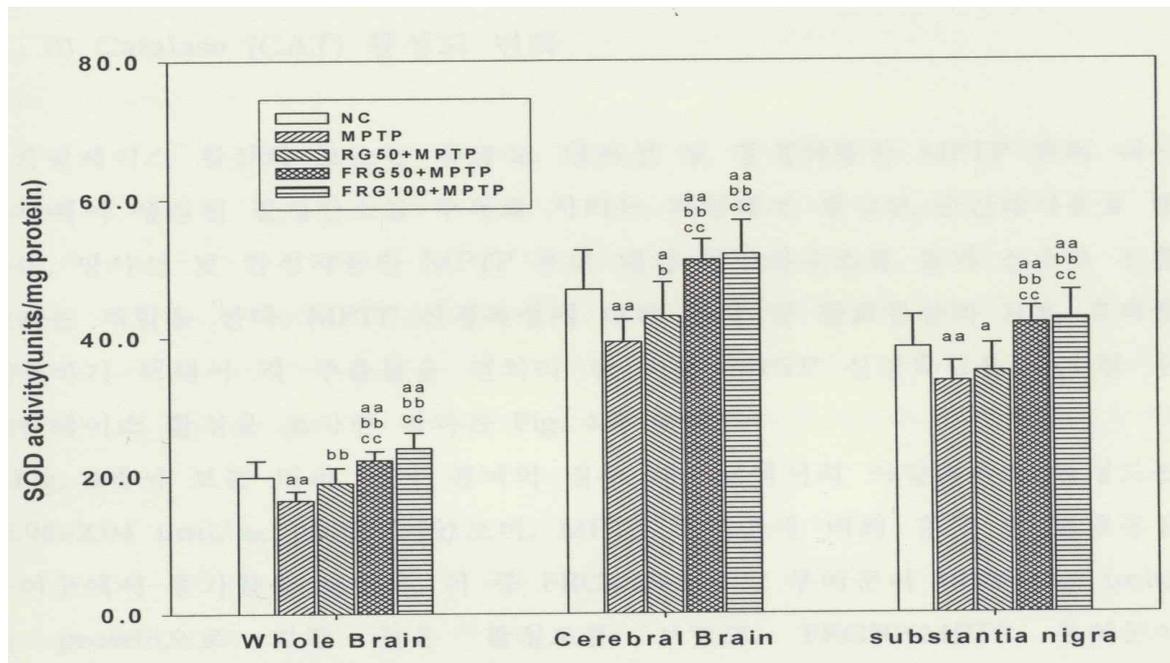


Fig. 1. Effect of red ginseng and fermented red ginseng extract treatment on superoxide dismutase activity in the whole brain, cerebral cortex, and substantia nigra of MPTP-induced oxidative stress mice.

□, NC(Normal control): saline(0.1 ml) was orally administered for 10 day. ▨, MPTP: Mouse was administered orally with saline for 10 days, and MPTP(10 mg/kg, i.p) was injected subcutaneously into the mice for 6 days form beginning 2 hr before saline treatment. ▩, RG50+MPTP : Mouse was administered orally with red ginseng extract(50 mg/kg) for 10 days, and MPTP(10 mg/kg, i.p) was injected subcutaneously into the mice for 6 days form beginning 2 hr before red ginseng extract treatment. ▪, FRG50+MPTP : Mouse was administered orally with fermented red ginseng extract(50 mg/kg) for 10 days, and MPTP(10 mg/kg, i.p) was injected subcutaneously into the mice for 6 days form beginning 2 hr before fermented red ginseng extract treatment. ▤, FRG100+MPTP : Mouse was administered orally with fermented red ginseng extract(100 mg/kg) for 10 days, and MPTP(10 mg/kg, i.p) was injected subcutaneously into the mice for 6 days form beginning 2 hr before fermented red ginseng extract treatment. The values represent mean±S.D.

a:p<0.05 and aa:p<0.01 : Significantly different from NC group.

b:p<0.05 and bb:p<0.01 : Significantly different from MPTP group.

cc:p<0.01 : Significantly different from red ginseng extract group.

Fig. 2. Effect of red ginseng and fermented red ginseng extract treatment on glutathione peroxidase activity in the whole brain, cerebral cortex, substantia nigra of MPTP-induced oxidative stress mice.

aa:p<0.01 : Significantly different from NC group.

bb:p<0.01 : Significantly different from MPTP group.

cc:p<0.01 : Significantly different from red ginseng extract group.

Fig. 5. Effect of red ginseng and fermented red ginseng extract treatment on glutathione reductase activity in the whole brain, cerebral cortex, substantia nigra of MPTP-induced oxidative stress mice.

aa:p<0.01 : Significantly different from NC group.

bb:p<0.01 : Significantly different from MPTP group.

cc:p<0.01 : Significantly different from red ginseng extract group.

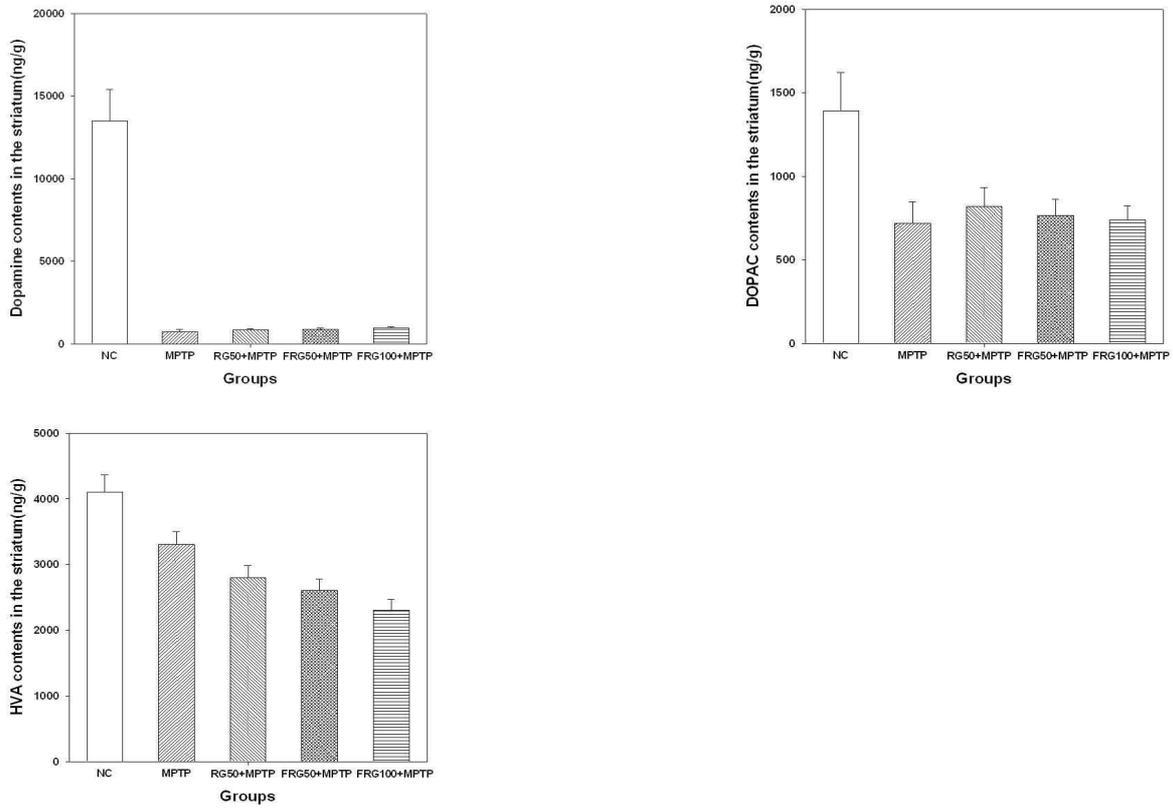


Fig. 6. Effect of red ginseng and fermented red ginseng extract treatment on dopamine and its metabolite content in the whole brain, cerebral cortex, substantia nigra of MPTP-induced oxidative stress mice.

aa:p<0.01 : Significantly different from NC group.

bb:p<0.01 : Significantly different from MPTP group.

c:p<0.05: Significantly different from red ginseng extract group.

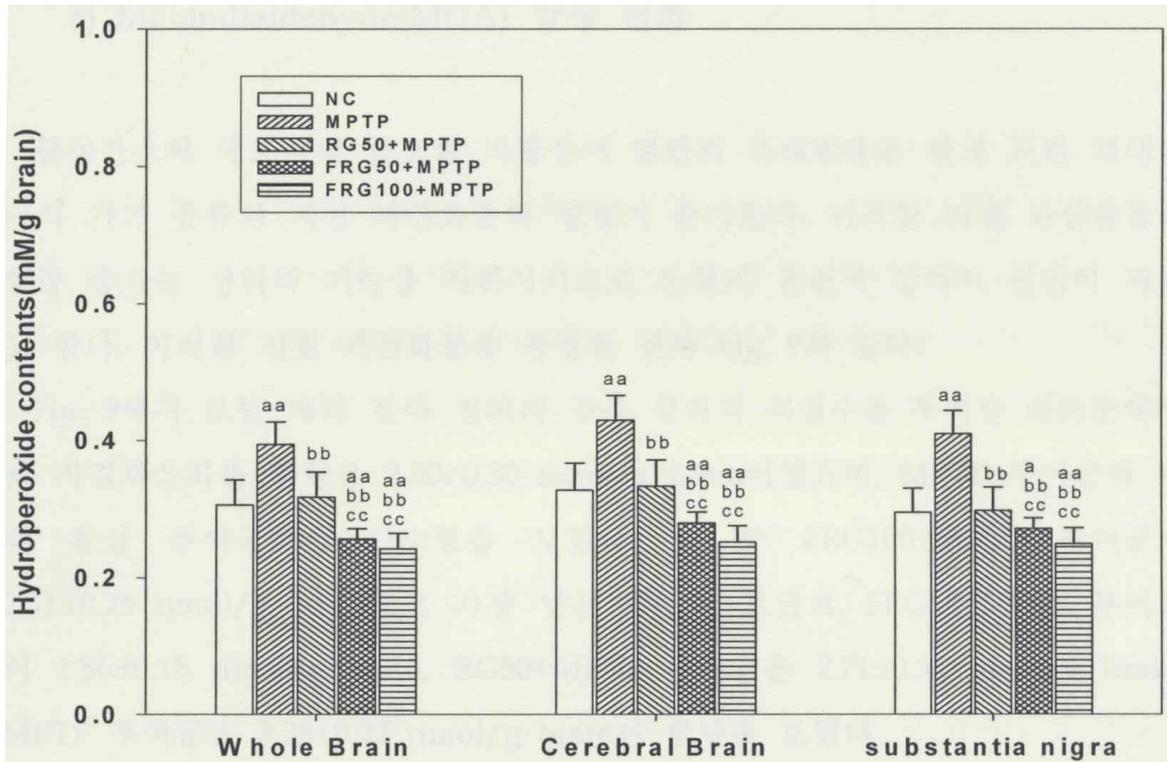


Fig. 5. Effect of red ginseng and fermented red ginseng extract treatment on hydroperoxide content in the whole brain, cerebral cortex, substantia nigra of MPTP-induced oxidative stress mice.

a:p<0.05 and aa:p<0.01 : Significantly different from NC group.

bb:p<0.01 : Significantly different from MPTP group.

cc:p<0.01 : Significantly different from red ginseng extract group.

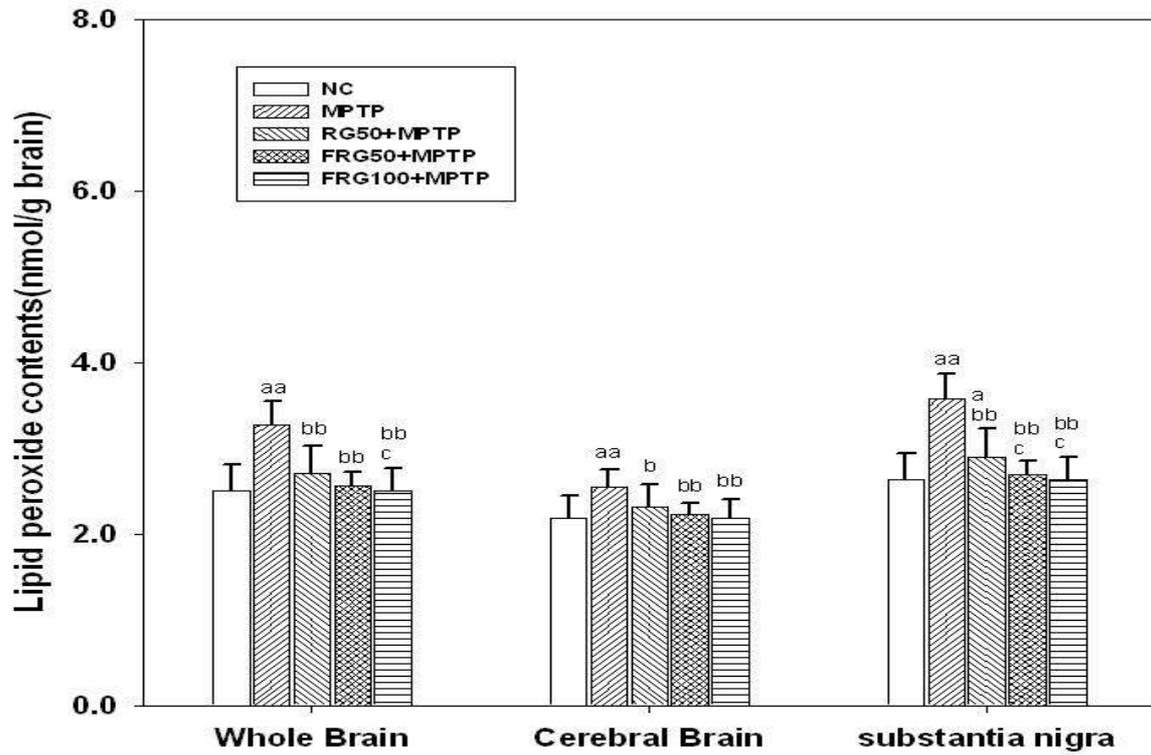


Fig. 6. Effect of red ginseng and fermented red ginseng extract treatment on MDA contents in the whole brain, cerebral cortex, substantia nigra of MPTP-induced oxidative stress mice.

a:p<0.05 and aa:p<0.01 : Significantly different from NC group.

b:p<0.05 and bb:p<0.01 : Significantly different from MPTP group.

c:p<0.05 : Significantly different from red ginseng extract group.

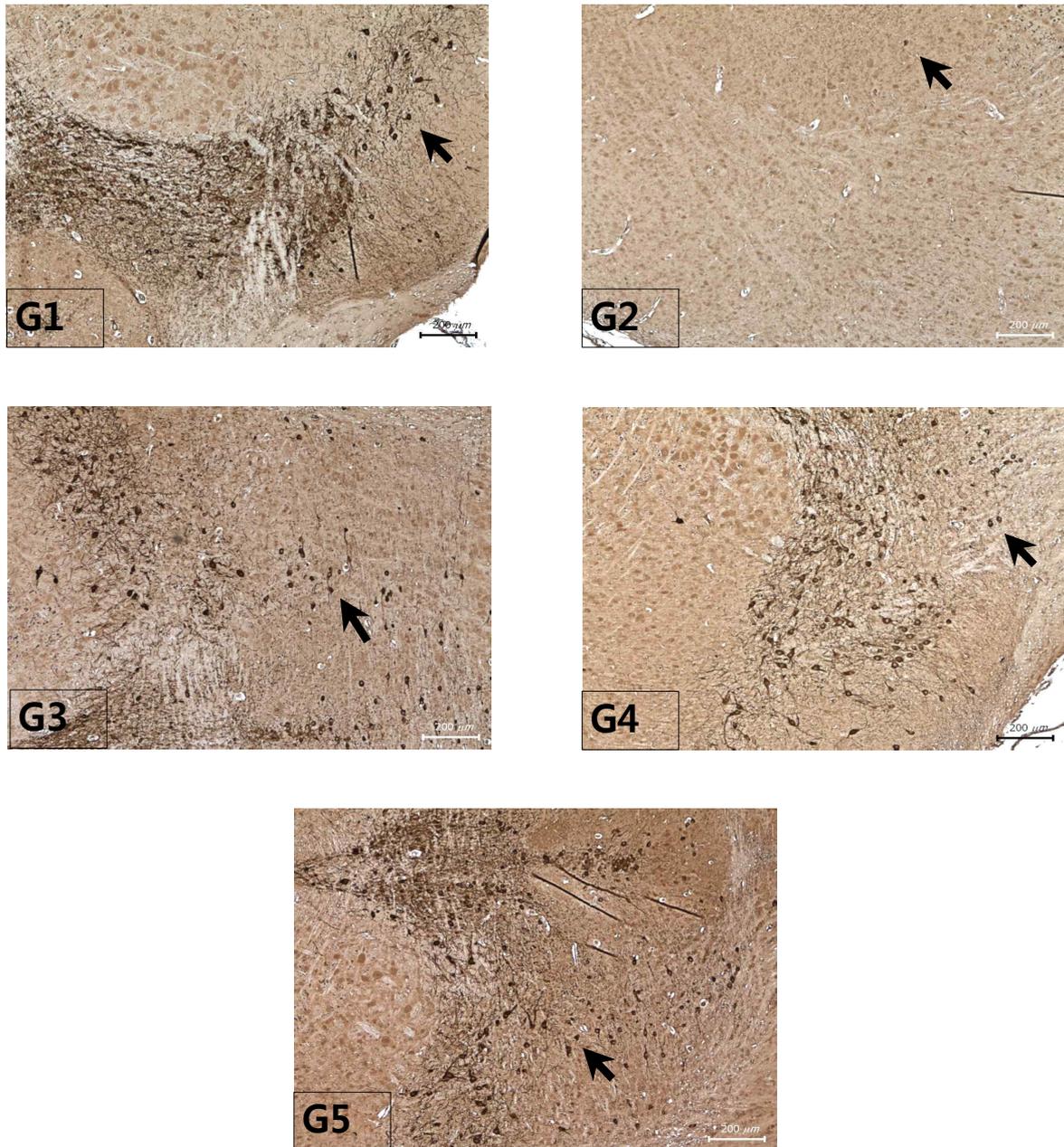


Fig. 9. Immunohistochemistry of TH-immunoresponsive (TH-IR) neurons in the substantia nigra of MPTP-treated mice.