

고려홍삼의 염산 날부핀 중독 개선효과

장소용, 김동현, 오 세관*

이화여자대학교 의과대학 뇌신경과학교실

몰핀 및 염산 날부핀등의 마약성 진통제는 말기 암환자등 만성 통증환자의 동통완화를 위해서 필수적인 물질이나 중추신경계 및 호흡기계에 다양한 독성, 특히 반복사용으로 내성이 형성되어 용량을 증가시켜야 하며, 환각 망상 등의 부작용이 발생하며 신체적 의존성을 형성하므로 투약을 중단하면 여러 가지 금단현상을 일으킨다. 최근에는 몰핀보다 염산 날부핀이 많이 남용되고 있어 심지어는 농촌지역에 까지 파급되어 날로 사회적인 문제가 되고 있는 실정이다. 중독자의 치료적인 측면에서 볼 때 금단현상을 확실하게 억제를 해 주는 치료제가 응용될 경우에 이어서 심리적인 치료를 병행하여 확실한 치료효과를 볼 수 있으나 아직도 약물자체에 중독성이 없으며 치료효과를 나타내는 약물은 없는 실정이다. 진통성 마약의 중독 증상 유발은 체내에서 여러 작용이 복합적으로 어우러져 치료제 개발이 용이하지 않을 것이다. 약물중독시 간에서 glutathione의 양이 감소되어 약물대사체가 중독증상을 유발한다는 보고가 있는데 인삼의 여러작용중 간장해독작용이 있음이 알려져 왔다. 또한 뇌에서는 NMDA 수용체와 nitric oxide synthase에도 영향을 주어 약물 중독증상을 유발한다는 보고가 있다. 또한 마약성 진통제 중독시 cAMP의 양이 변화하여 핵내에서 유전자발현에 중요한 역할을 하는 pCREB의 생성에 변화를 주어 여러 유전자발현에 영향을 주어 약물 중독증상 발현, 세포독성 방지 등을 나타낸다는 보고가 있다. 따라서 본 연구에서는 인삼의 염산 날부핀 중독작용 해독을 이러한 약물작용의 영향하에 있는 효소계, 수용체등의 변화를 중심으로 행동학적, 생화학적, 분자생물학적으로 규명하여 보다 진일보한 인삼의 마약해독작용을 규명하여 부작용이 아주 적은 마약해독제개발의 기반을 구축하는데 역점을 두려하였다.

본 연구는 홍삼 사포닌 (ginseng total saponin)이 마약의 일종인 염산 날부핀의 진통내성 및 의존성 형성억제에 미치는 영향에 대한 연구를 하였다. 염산 날부핀은 1일 10mg/kg을 복강내 투여한 결과 진통내성을 형성하였고 금단현상을 유발하였다. 이러한 중독증상은 홍삼 사포닌을 100mg/kg 염산 날부핀 처치 30분 전에 전처치 한 결과 유의적으로 억제됨을 알았다. 또한 몰핀의 중독시 간장에서

glutathione의 양이 감소하여 해독을 저해하여 중독을 악화한다고 알려져 염산 날부핀을 rat에 10mg/kg 6일간 처치하고 간장의 glutathione의 양을 분석한 결과 유의한 변화가 없음을 알았다. 약물남용시 변화하는 세포신호전달계 변화를 분석한 결과 nNOS와 NR1은 GTS에 의해서 그리 큰 변화를 받지 못했으나 pCREB은 선조체에서 날부핀에 의해 유의적으로 증가하였으나 홍삼 사포닌에 의해 감소함을 알았다. 이러한 결과는 홍삼사포닌을 염산 날부핀 중독 해독제로 개발할 수 있음을 시사해 주었다.

홍삼의 효과를 마약중독 개선제로 개발하기 위해 홍삼분말을 경구적으로 투여한 뒤 염산 날부핀의 중독이 완화되는지 규명하기 위해 C57BL/6 마우스에 염산 날부핀을 10mg/kg 하루 2회씩 투여하고 약효군에는 홍삼 분말을 500mg/kg을 경구로 염산 날부핀 투여 30분전에 하루1회씩 6일간 투여하고 날록손을 5mg/kg으로 처치하고 의존성 형성 마커인 jumping을 30분간 측정하고 홍삼은 염산 날부핀에 의한 의존성을 현저하게 억제하였다. 또한 홍삼분말을 마우스에 6일간 경구투여한 후 대뇌피질 및 간장에서의 유전자 변화를 microarray를 이용하여 분석한 결과 여러 효소의 활성형인 인산화를 증가시켜주는 방향으로 (즉 phosphatase 억제 및 kinase 증가) 유전자를 조절해 줌을 알 수 있었다. 또한 염산 날부핀의 내성에 관계하는 kappa-opioid의 발현도 홍삼 처치로 증가됨을 알 수 있었다. 이러한 결과는 홍삼 분말을 경구로 투여할 때 염산 날부핀의 중독이 개선됨을 알 수 있었고 이러한 홍삼분말의 작용은 뇌 및 간장에서 분자생물학적으로 유전자의 발현을 조절을 통해서 이루어 질 수 있음을 시사하였고 홍삼의 임상적응용 기반을 구축하는 결과를 보여주었다.

오 세관: 서울 양천구 목동 이화여대 의대 뇌신경과학교실
Tel: 02-2650-5749 Fax: 02-2653-8891
skoh@ewha.ac.kr

발표방법: 구두발표

본 과제는 한국인삼공사에서 지원한 연구비와 시료에 의거 수행하였음.