

蒼朮 Alkaloid 가 Schedule Controlled Behavior 에 미치는 影響*

서울대학교 醫科大學 藥理學敎室

洪 思 岳 · 文 東 淵

—Abstract—

The Effect of Atractylis Alkaloid on Schedule-Controlled Behavior

Sa Ack Hong, M.D., Ph.D. and Dong Yeon Moon, M.D.

Department of Pharmacology, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

The effect on schedule controlled behavior and toxicity of Atractylis alkaloid was investigated in the pigeons which were trained on a multiple fixed-ratio fixed-interval schedule of food presentation.

Atractylis alkaloid decreased the rate of responding during both the fixed-interval and fixed ratio component of the schedule at 10 mg/kg. Further depression occurred at 30 mg/kg. This "flat dose-response curve for depression of conditioned behavior was typical of tranquilizers.

Conclusively it was suspected that Atractylis alkaloid had major tranquilizing activity.

緒 論

蒼朮은 菊科에 屬하는 *atractylis ovata thumb.*¹⁾의 根莖을 乾燥한 生藥(松田,²⁾ 杉原³⁾)으로 芳香性健胃劑, 發汗劑, 止瀉劑, 利尿劑, 血壓降下劑 및 鎮靜劑로 使用되어 왔다.

1892年 長井⁴⁾가 처음으로 蒼朮의 成分研究를 試圖하여 蒼朮에서 5~7%의 結晶性 物質을 얻고 이를 *atractylen* 이라 命名한 이래 堀⁵⁾는 蒼朮에서 揮發性油인 *sesquiterpene alcohol*을 分離하여 *atractylol* 이라 命名하였으며 高木⁶⁾ 및 Gadamer⁷⁾는 이 *atractylol*의 組成이 $C_{15}H_{24}O$ 임을 究明하였다.

그 後 高木⁸⁾等은 蒼朮이 1.5%의 精油를 含有하고 있음을 밝히고 이 精油中에서 結晶性 物質을 얻어 *atractylon* ($C_{14}H_{18}O$)이라 命名하였고 許, 洪⁹⁾은 蒼朮의 揮發性脂肪酸에서 *Iso-valeric acid*를 分離 確認하였다.

한편 金¹⁰⁾은 이러한 蒼朮 揮發性 油의 藥理作用을 檢討하여 金線蛙의 中樞神經에 對해 少量으로는 鎮靜作用을, 大量으로는 麻痺作用을 招來함을 報告하였고 李¹¹⁾는 蒼朮精油의 血壓下降作用과 *serotonin* 遊離作用에 關하여 *reserpine*의 作用과 比較觀察한 바 있다.

著者等은 蒼朮의 鎮靜作用을 가진 物質의 本態가 精油中에 含有되어 있는 精油成分 以外의 物質로 推測하

여 蒼朮에 微量 含有되어 있는 分子量 321, 融點 $198^{\circ}C$ 의 鹽基性 物質을 抽出하고 이 蒼朮 alkaloid 가 비둘기의 schedule-controlled behavior 에 미치는 作用을 檢討하여 蒼朮 alkaloid 의 tranquilizing effect 에 對해 實驗한 바 있어 여기에 그 成績을 報告하는 바이다.

實驗材料 및 實驗方法

1. 實驗材料

蒼朮 90 kg 當 alkaloidal fraction 1 gm 을 얻어 實驗에 供給하였으며 이 alkaloidal fraction 1 gm 中에서 18 mg 의 結晶을 얻었다. 이 結晶은 黃色 針狀結晶으로 融點 $198^{\circ}C$, 分子量 321, Mayer 및 Dragendorff 反應 陽性인 indol 化合物로 推測되는 物質로 그 構造式을 계속 推定 中에 있다.

2. 實驗動物

500~700 gm 의 Carneaux 種의 白 비둘기를 原來體重의 80%가 되도록 飢餓으로 飼育하여 實驗期間中에는 이 무게를 계속 維持시켰다.

實驗事전에 모든 비둘기를 訓練하여 투명한 response key 를 쪼아 食物을 얻을 수 있도록 conditioning 을 시켰다.

3. 實驗器具

Skinner box¹²⁾(Fig. 1)를 使用하여 상자 内部의 false wall 에 20 cm 직경의 투명한 key 를 裝置하고 15 gm 의 힘이면 이 key 를 움직일 수 있게 하였다. 이 key 에는

* 本 論本要旨은 1968年 11月 2日 大韓藥理學會 第20次 學術大會에서 發表하였음.

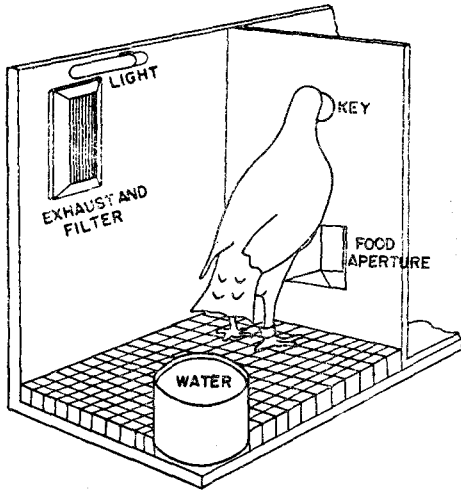


Fig. 1. Experimental chamber.

빨강, 주황, 파랑燈을 비칠 수 있게하고 이 key 밑에는 長方形의 구멍을 만들어 비둘기가 key 를 쪼면 3秒間 穀物에 接觸할 수 있게 하였다. 상자 内部는 25 watt 의 電球로 照明을 하고 항상 White noise 의 狀態下에서 實驗을 하였다.

4. 實驗過程

(i) 毒性實驗

비둘기에 1, 10, 30, 100 및 200 mg/kg 의 alkaloid 를 投與하여 觀察하였다.

(ii) Conditioned Behavior

multiple fixed-ratio fixed-interval schedule¹²⁾에 依해 本 實驗을 施行하였다. 即 key light 가 파랑이던 비둘기가 30번 key 를 pecking 했을 때 3秒間 食物에 接觸할 수 있게 하고 (FR 30), key light 가 빨강이던 5分後의 첫 response 에 依해 3秒間 穀物에 接觸할 수 있게 하였다(FI 5). key 색갈은 곡물을 提供한 然後에 交遞를 하였다. 빨강불이 켜지고 5분이 지난 다음의 40秒間에도 비둘기가 아무런 反應을 보이지 않으면 schedule 을 FR 30 component 로 變換시켜 實驗을 계속하였다. 비둘기가 파랑불이 켜진 後 40秒 以內에 30번의 pecking 을 하지 않으면 schedule 을 FI component 로 變換시켜 實驗을 進行했다. Key light 가 주황이면 15分 後의 첫 response 에 依해 3秒間 곡물을 提供하고(FI 15), 이 비둘기가 15분이 지나 40秒 以內에 反應을 나타내지 않으면 schedule 을 FR 30 component 로 變換시켰다.

한번의 實驗期間은 90分으로 하고 첫번째의 schedule component 로 끝맺게 하였다.

蒼朮 alkaloid 및 control solution 은 實驗 30分 前에 kg 당 1 cc 의 volume 으로 비둘기의 breast muscle 에 注射하였다.

實驗成績은 12번의 實驗으로 control data 를 얻었고 3번의 實驗의 평균으로 各 dosage 의 實驗結果를 얻었다.

實驗 成績

(i) 毒性實驗

alkaloid 의 投與量이 100 mg/kg 以下일 때에는 뚜렷한 症狀이 觀察되지 않았다. 100 mg/kg 의 投與時 輕微한 食物拒否 現象이 있었다. 200 mg/kg 의 投與로 vomiting 이 있었으나 그 以外의 症狀은 觀察할 수 없었다.

(ii) Conditioned Behavior

multiple FRFI schedule 에 依하던 反應은 特征적인 pattern 을 나타내게 되는데 FR component 의 경우 反應數는 처음부터 높게 나타나서 일정하게 유지되는 것을 볼 수 있고 FI component 의 경우 최초에는 미약한 反應을 나타내다가 점점 pecking rate 가 增加하여 食物이 나오기 직전에 反應數가 最高潮에 이르는 것을 볼 수 있었다.

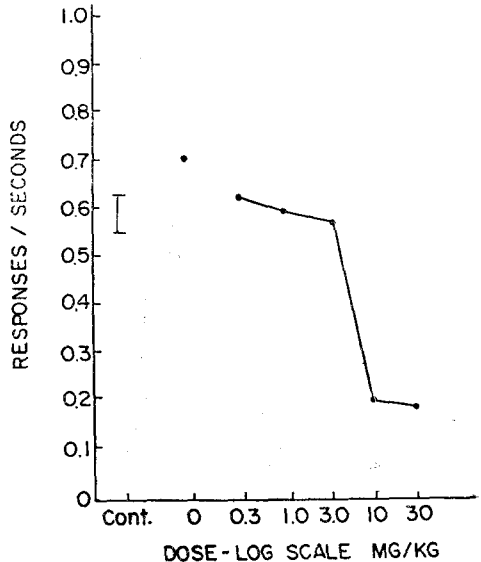


Fig. 2. Effects of atractylis alkaloid on the rate of responding during the FI component of the multiple FRFI schedule.

multiple FR 30 FI 15 에 있어서의 FI 15 component 는 multiple FR 30 FI 5 schedule 에 있어서의 FI 5 component 와 그 反應性的 差이를 觀察할 수 없었다.

Fig 2, 3 의 dose-response curve 에서 보여주는 바와 같이 FI component 의 경우 對照群의 0.59 response/sec 에 比해 蒼朮 alkaloid 投與群은 10 mg/kg 以上의 dose 에 서 反應數의 顯著한 減少를 招來하여 10 mg/kg 의 投與時 0.22 response/sec, 30 mg/kg 의 投與時 0.20 response/

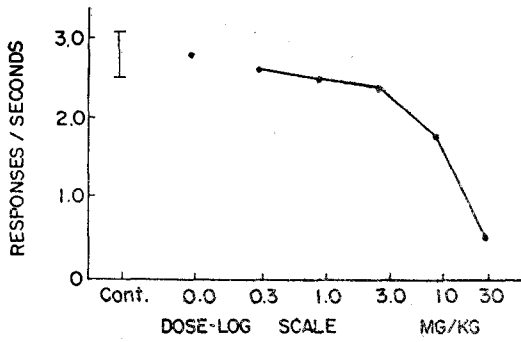


Fig. 3. Effects of Atractylis alkaloid on the rate of responding during the FR component of the multiple FRFI schedule.

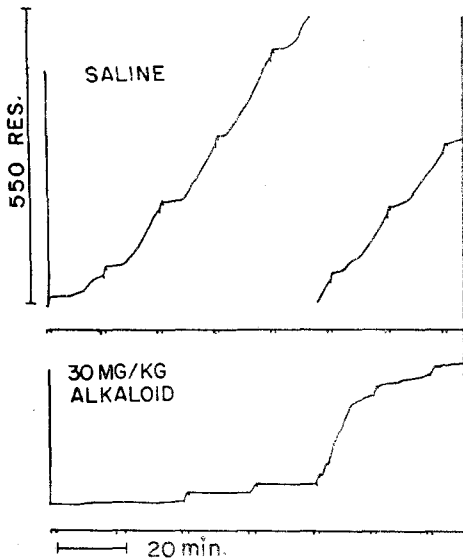


Fig. 4. Representative cumulative records of performances under the multiple FR 30 FI 15 schedule (bird 267) after saline and Atractylis alkaloid injection.

sec의 實驗値를 나타내어 反應의 계속적인 抑制 傾向을 보였다.

FR component의 경우에도 對群照의 2.80 response/sec에 비해 蒼朮 alkaloid 投與群은 10mg/kg 以上の dose에서 反應數의 減少를 나타내어 10 mg/kg에서 1.65 response/sec, 30 mg/kg에서 0.06 response/sec로 10 mg/kg 以上の 投與時 反應의 抑制가 招來되었으며 投與量의 增加時 反應의 抑制程度도 增加되었음을 觀察할 수 있었다.

Fig 4, 5는 各個의 비둘기에 對한 response pattern을 보여 주는 것으로 비둘기 # 267의 경우 alkaloid 投與時 FR component인 high rate behavior보다 FI component인 low rate behavior가 먼저 抑制받는 것을 볼

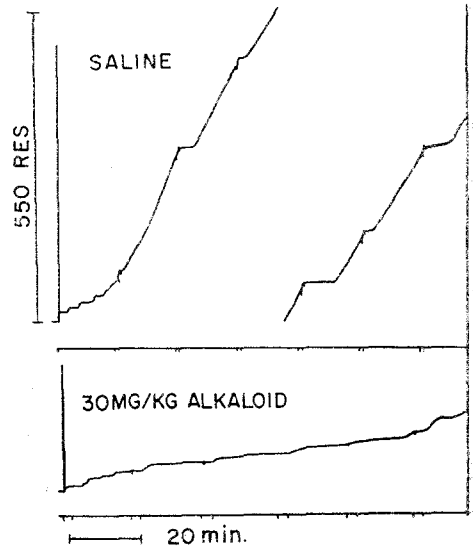


Fig. 5. Representative cumulative records of performances under the multiple FR 30 FI 15 schedule (bird 5535) after saline and Atractylis alkaloid injection.

수 있으나 비둘기 # 5535의 경우에는 high rate behavior가 먼저 抑制됨을 볼 수가 있었다.

考 察

蒼朮의 鎮靜乃至 中樞神經 麻痺作用에 關해서는 일적부터 여러 學者들에 의해 研究發表가 되어 왔었다.

金¹⁰⁾은 蒼朮이 金線蛙의 中樞神經에 對하여 鎮靜乃至 麻痺作用을 招來함을 觀察 報告한 바 있고 李¹¹⁾는 蒼朮精油가 家兔 腦內 5HT 遊離를 增加시키며 이러한 傾向이 reserpine 投與時와 類似함을 報告하였다.

實驗成績에서도 指摘한 바와 같이 蒼朮 alkaloid는 비둘기의 conditioned behavior를 抑制하여 FI component 및 FR component의 response rate를 顯著히 減少시켰으며 이러한 結果는 蒼朮 alkaloid의 tranquilizing action의 可能性을 示唆하고 있다.

即 Larry Stein^{13,14,15)}은 self stimulation technique을 適用한 實驗에서 phenothiazine derivatives, butyrophenone compounds 및 reserpine과 같은 major tranquilizer가 operant behavior를 選擇의으로 抑制함을 觀察하고 이러한 現象은 이들 藥物이 hypothalamic reward system에서 mediator로 作用하는 catecholamine을 遮斷함으로서 招來되는 現象으로 看做하고 있고 Mc Millan¹⁶⁾은 Dewhurst¹⁷⁾의 classification에서 electrocortical sleep 및 decreased cheeping behavior를 惹起하는 sympat-

homimetic group인 phenylephrine의 conditioned behavior 를 抑制한다고 報告하였으며 한편 Waller¹⁸⁾ 등은 barbiturates 와 같은 minor tranquilizer 가 high rate behavior 의 pecking response 를 增加시킨다고 報告하였다.

이상의 研究報告들로 미루어 보아 low rate behavior 및 high rate behavior 의 實驗에서 “flat” dose-response curve 를 招來한 蒼朮 alkaloid 는 minor tranquilizer 와 는 상이한 major tranquilizer 의 一種일 것으로 思料되었다.

結 論

蒼朮에서 分子量 321, 融點 198°C 의 黃色 針狀 alkaloid 結晶을 얻어 비둘기에 對한 毒性 및 schedule-controlled behavior 에 미치는 影響을 觀察하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 蒼朮 alkaloid 는 100 mg/kg 以下の 投與量으로 비둘기에 對하여 何等의 中毒症狀을 招來하지 않았다.
2. 蒼朮 alkaloid 는 10 mg/kg 以上の 投與量으로 비둘기의 high rate behavior 및 low rate behavior 를 抑制하여 蒼朮 alkaloid 는 一種의 tranquilizer 로 思料되었다.

(欄筆함에 있어 시종 지도하여 주신 Dept. of Pharmacology Downstate Medical Center State University of New York 의 D.E. Mc Millan 先生님과 여러가지로 協助하여 주신 李光秀教授님께 감사를 드립니다.)

參 考 文 獻

- 1) 鄭台鉉 : 韓國植物圖鑑 下卷 676, 1956.
- 2) 松田 : 植物學雜誌, 第 296 號, 1911.
- 3) 杉原 : 鮮滿之醫界 第 72 號, 1927.
- 4) 長井 : 藥學雜誌, 第 128 號, 1892.
- 5) 堀 : 金尙泰 : 白朮及蒼朮揮發油의 藥學的作用ニ就テ. 朝鮮醫學會誌, 第 83 號, 1, 1927 에서 引用.
- 6) 高木 : 藥學雜誌, 第 473 號, 1921.
- 7) Gadamer: Arch. Pharm., 241, 22, 1903.
- 8) 高木誠司, 本郷銀作 : 藥學雜誌, 44, 539, 1001, 1924.
- 9) 許鈞, 洪思岳 : 蒼朮의 成分研究. 藥學會誌, 2, 8, 1953.
- 10) 金尙泰 : 白朮及蒼朮揮發油의 藥學的作用ニ就テ. 朝鮮醫學會誌, 第 83 號, 1, 1927.
- 11) 李恒振 : 蒼朮精油의 Serotonin 遊離에 미치는 影響에 關한 研究. 서울의대잡지, 4, 29, 1963.
- 12) Ferster, C.B. and Skinner, B.F.: Schedules of Reinforcement, Appleton Century-Crofts, New York, 1957.
- 13) Larry Stein: Psychopharmacological Aspects of Mental Depression., Presented at the McGill University Research Conference on the Depressive Group of Illnesses, Montreal, Feb. 6, 1965.
- 14) Larry Stein: Amphetamine and Neural Reward Mechanisms., Ciba Foundation Symposium Jointly with the Co-ordinating Committee for Symposia on Drug Action on Animal Behavior and Drug Action., pp. 91, 1964.
- 15) Larry Stein: Effects and Interactions of Imipramine, Chlorpromazine, Reserpine and Amphetamine on Self-stimulation., Recent Advances in Biological Psychiatry. 4, 288, 1962.
- 16) D.E. McMillan: The Effects of Sympathomimetic Amines on Schedule-Controlled Behavior in the Pigeon. J. Pharmacol. Exp. Therp., 160, 315, 1968.
- 17) Dewhurst, W. G. and Marley, E.: Action of Sympathomimetic and Allied Amines on the Central Nervous System of the Chicken. Brit. J. Pharmacol. Chemotherp. 25, 705, 1965.
- 18) Waller, M.B. and Morse, W.H.: Effects of Pentobarbital on Fixed-ratio Reinforcement. J. Exp. Anal. Behav. 6, 125, 1963.