

먹이 박탈당한 쥐에서 인삼투여에 의한 수면-각성의 변화

이 영 호

충북대학교 의과대학 교수
한국 수면 연구회 회장

일찍부터 수면생리와 수면장애는 신경정신의학 분야의 정신병리 부분에서 관심의 대상이 되었다. 비교적 최근에 와서 수면박탈에서 오는 정신장애나 정신증상의 악화, 그리고 amphetamine(히로뽕)에 의한 정신병증상 중에서 수면장애가 큰 비중을 차지하고 있으며, immune system과 수면과의 관계도 연구자들의 관심을 끄는 부분이다. Sleep substances 중 관심을 끄는 물질은 Delta-Sleep-Inducing-Peptide, muramyl-peptide, prostaglandin-D₂, uridine(SPS-A) 및 oxidized-gluthathions(SPS-B) 등인데 그 중 uridine과 oxidized glutathione은 동경의과치과대학 수면연구실에서 identified되었다(Fig. 1).

*Panax ginseng*은 잘 알려진대로 인간의 전반적인 건강개선에 뚜렷한 효과를 보이는 약초이다. 인삼뿌리에는 G. saponins, G. oil, phytosterol, carbohydrates and sugars, organic acid, nitrogenous substances, amino acids and peptides, vitamins and minerals, and enzymes 등 생리적으로 중요한 성분을 갖고 있다.

동물 실험에서 인삼추출물은 1) 혈압을 낮추고 2) conditioned avoidance response와 음향식별을 억제시키고 3) 위궤양의 억제효과가 있으며 4) sexual behavior를 촉진 5) serum내 필수지방산과 아미노산을 증가시킴이 알려져있다.

인삼의 건강개선 효과를 전제해 놓고, 적어도 어느 일부가 정상 수면-각성을 유지하는데 관여할 것이라는 가능성을 찾아보기 위해 성숙한 숫놈쥐에게 인삼추출물을 투여하여 이들의 EEG 검사를 통하여 인삼의 수면조정효과를 찾아보았다.

실험동물의 사전준비로 Sprague-Dawley계 쥐를 온도 25±1°C, 습도 60±6%, 공기조절된 환경에서 자유로이 먹이를 취할 수 있는 조건에서 낮 12시간과

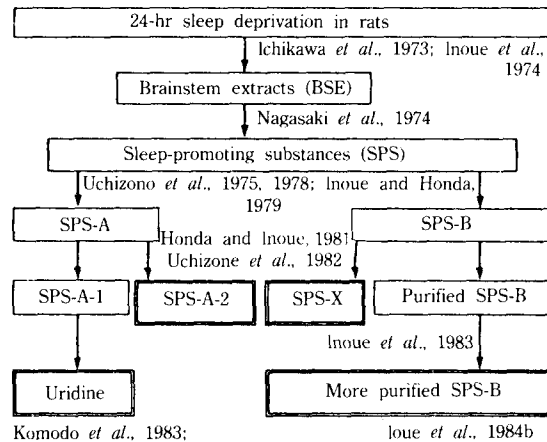


Fig. 1. Steps of purification and isolation of SPS (from ref. 8)

밤 12시간의 상태를 만들어준다(08 : 00-20 : 00).

임신했던 암쥐를 분만전 17-20일부터 2군으로 분리시켜 대조군 후보는 tap water를, 실험군 후보에게는 인삼용액(0.5 mg/1 ml)을 투여하였고, 인삼용액으로는 한국인삼공사에서 제조된 홍삼엑기스를 이용하였다.

출생후 21째 젖을 떼고 새끼숫놈만 가려 4-5마리씩 한 cage에 넣어 2군으로 나누어 tap water와 인삼용액을 투여하였다.

출생 60-70일, 체중 300-400g짜리를 선택하여 sod. penobarbitol 복강 마취(50 mg/kg IP) 후 stereotoxic apparatus로 시술하여 EEG를 위한 3 cortical electrodes과 EMG를 위한 3 nuchal electrodes부착하였다. 모든 electrodes는 dental acrylic resin으로 두개골에 완전히 고정시켰다. 준비된 쥐는 계속적인 monitoring EEG와 EMG가 장치된 cage에 놓고 electrodes는 slip ring(Airflyte Electronics Co. CAY-675)에

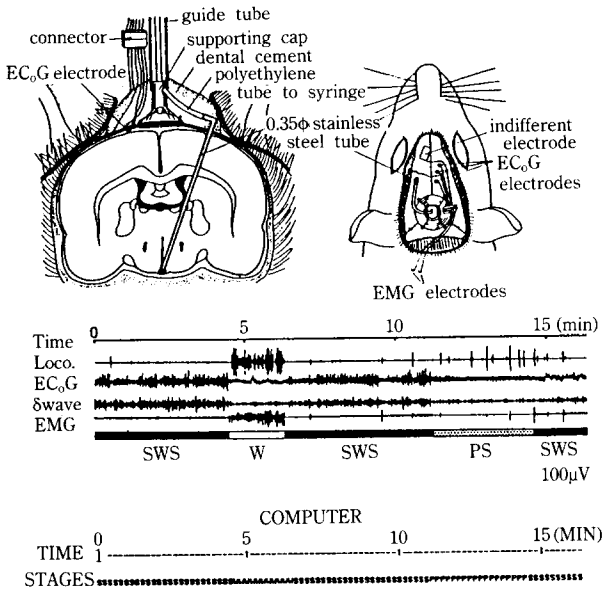


Fig. 2. Top: typical polysomnographic record with visually scored episode (s) of wakefulness (W), slowwave sleep (SWS), and paradoxical sleep (PS). Bottom: computer-stored record corresponding with the above. SWS and PS are expressed by S and P, respectively. (After Honda, K. and Inoue, S., *Rep. Inst. Med. Dent. Eng.*, 15, 115 1981. With permission.)

연결되어 다시 polygraph(Nihon-Kohden EEG-4317)에 유도시켰다(Fig. 2, Fig. 3).

전극부착시술 후 회복기산 1주일 후 수면-각성행동의 circadian rhythm을 확인한 후 8대조군과 10일험군으로 잡아 light period가 시작되는 시점에서 4일간 recording 시행하였다. 첫날 24시간 Baseline recording을 얻은 후 48시간 먹이를 박탈하고 4일째 먹이를 준다. 물론 이 기간동안 tap water와 인삼용액은 계속 주었다. 인삼용액은 인삼추출물 15 mg을 31 ml에 녹여서 1일 용량으로 했는데 이는 young adult rat의 1일 음료수량이 31 ml이기 때문이다(15 mg daily=38 daily in human 60-80 kg B.W) 4일간 polygraphic recordings을 했고 0.5 mm paper speed/1 s이었다.

실험동물의 수면-각성 상태는 large scale digitizer에 의해 육안적으로 3형의 waves로 분류된다(Fig. 2).

SWS : high-amplitude and low-frequency EEG,

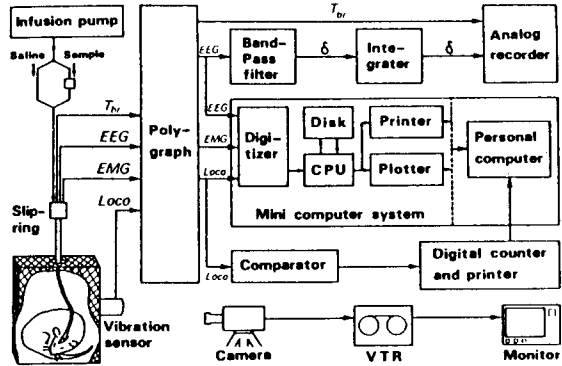


Fig. 3. Total sleep assay system of the long-term i.c.v. infusion technique. (From Inoué, S., Honda, K., and Komoda, Y., in *Sleep: Neurotransmitters and Neuromodulators*, Wauquier, A., et. al., Eds., Raven Press, New York, 1985, 305. With permission.)

and low amplitude EMG.

PS : low-amplitude and high-frequency EEG, and no trace of EMG except for occasional muscle twittings, also succeeding to SWS.

W : low-amplitude and high-frequency EEG, and high-amplitude EMG

여기서 얻어진 data가 computer system 처리되며 1-4일까지의 재료가 양 군 및 같은 상호간의 차이로 t-test, 통계분석된다.

결과는 Fig. 4, 5에서 보는 바와 같이 대조군과 실험군 사이의 SWS. W이 Baseline과의 양적 차이는 없다. 실험 2일째 먹이박탈은 2군에서 같이 낮과 밤의 SWS 상승과 W저하가 보인다. 그러나 대조군의 먹이박탈 2일째 값은 첫날의 Baseline value와 비교하여 의미있는 변화가 있다(낮 밤의 W · SWS량 $p < 0.001$) 변화의 크기는 인삼투여군이 대조군에 비해 훨씬 작다.

실험 3일째 대조군은 첫날과 비교해서 낮 W($p < 0.01$) 상승, 밤 W($p < 0.001$) 저하, 밤 SWS($p < 0.001$) 상승, 낮 PS($p < 0.01$) 저하하였다. 실험 3일째 인삼군에서는 낮 SWS($p < 0.05$)과 낮 W($p < 0.001$)에 큰 변화가 있다. 양군사이에 밤 W와 SWS양의 차이는 의미가 있다. 실험 4일째 먹이를 다시 주었을 때 대조군은 취식행위에 의한 W가 낮 동안에 크게 상승되었다. 반면 인삼군에서는 episodic wakefulness를

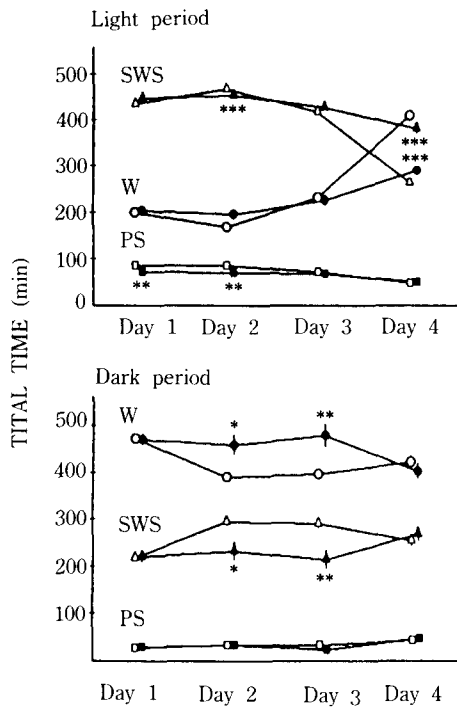


Fig. 4. Changes in the diurnal (top) and nocturnal (bottom) amount of wakefulness (W), slow wave sleep (SWS) and paradoxical sleep (PS) before (day 1), during (days 2-3) and after (day 4) food deprivation. S.E.M. is shown by vertical lines, otherwise it is too short to indicate. Statistical difference between the control rats (open, $n=8$) and the ginseng-treated rats (filled, $n=10$): * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$ (Student's t -test)

보였다. 대조군에서는 rebound W가 뚜렷하지만 인삼군에서는 미약하다. 이와같이 양군의 모든 parameters는 Baseline value와 비교하여 뚜렷한 차이를 보였다.

단식 동안에는 세포수준에서 내인성기반에서의 기 능이 수면-각성 상태의 조절을 담당하고 있는 것으로 생각된다. 인삼추출물이 실제로 먹이박탈에 의한 수면-각성의 혼란을 예방하는 것은 인삼의 어떤 성분이 수면-각성 기반의 기능을 촉진하거나, 기능의 무효성

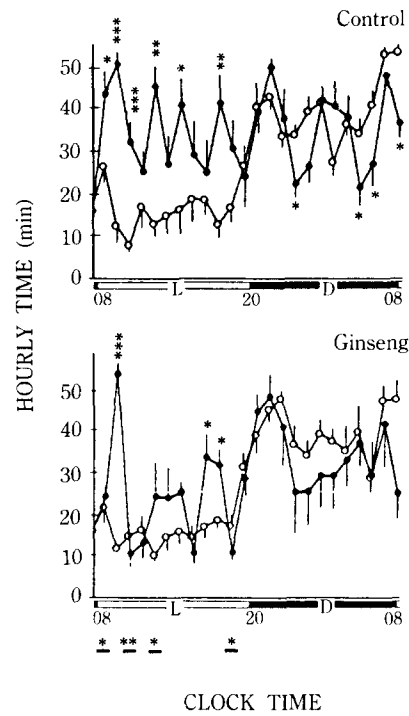


Fig. 5. Time course changes in the hourly amount of wakefulness before (day 1, open) and after (day 4, filled) food deprivation in the control rats ($n=8$) and the ginseng-treated rats ($n=10$). Vertical lines indicate S.E.M. Statistical difference between days 1 and 4 in the same group is shown inside the graphs, and that between the two groups on day 4 is indicated below. * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$ (Student's t -test)

을 억제하는 것으로 간주할 수 있다.

결국 인삼투여군에서는 먹이 반환 후 즉시 안정된 수면-각성 행동을 유도하는 것으로 추정된다.

요약하면, 48시간 먹이 박탈을 당한 male rats는 W와 SWS양에서 뚜렷한 변동이 있었다. 반면에 인삼투여를 받은 경우 그러한 뚜렷한 변화가 심하지 않았다. 인삼은 수면-각성 장애시에 안정적 효과를 나타낸다고 보아진다.