

표준화된 인삼추출물 G115의 중추도파민신경계에 대한 행동약리학적 연구(I)

김용호 · 김선장 · 김학성* · 이순철
충남대학교 약학대학, *충북대학교 약학대학
(1992년 4월 17일 접수)

Behaviorpharmacological Studies of Standardized Ginseng Extract G115 on the Central Dopaminergic Activity(I)

Young-Ho Kim, Sun-Jang Kim, Hack-Seang Kim* and Soon-Chul Lee

Department of Pharmacy, Chungnam National University, Taejeon, Korea

**Department of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheong-ju, Korea*

(Received April 17, 1992)

Abstract □ Central dopaminergic activity of standardized ginseng extract G115 was investigated in comparison with those induced by haloperidol in rats. The effects of G115 on the locomotor activity and stereotyped behavior induced by apomorphine, which interacts directly with dopamine receptor were observed. Apomorphine(2 mg/kg) significantly decreased locomotor activity, whereas it showed a markedly increased incidence of stereotyped behavior. Standardized ginseng extract G115(100 mg/kg) and haloperidol(1 mg/kg) showed a significant decrease in locomotor activity but not induced stereotyped behavior. Locomotor activity induced by apomorphine was markedly decreased by haloperidol(1 mg/kg), but that was significantly increased by standardized ginseng extract G115(50 mg/kg). Stereotyped behavior induced by apomorphine was completely suppressed by haloperidol(1 mg/kg), but was not changed by standardized ginseng extract G115. These results suggest that standardized ginseng extract G115 plays an important role in central dopaminergic activity, and haloperidol and standardized ginseng extract G115 seem to have a different action in behavior.

Keywords □ Standardized ginseng extract G115, apomorphine, stereotyped behavior, locomotor activity, haloperidol

서 론

Apomorphine은 뇌중 dopamine 수용체에 직접 작용하는 약물로서 dopamine의 합성과 전환(turnover)에 관여하며¹⁾ 소량 투여시에는 자발 운동량(locomotor activity)과 비지속적인 sniffing, grooming, head move, 안검 수하증(ptosis)과 같은 정상적인 활동이 증가하고 대량 투여시에는 제한된 실험 공간에서 gnawing, licking, biting 등의 특유한 stereotyped behavior를 유발한다.²⁾ Bianchi 등³⁾은 apomorphine에

의해 목적없는 끈임없는 행동인 stereotyped behavior가 사람의 정신 질환과 비슷하므로 항정신성의 약품(psychotropic drug)의 약효평가에 이용될 수 있음을 보고한 바 있다. 이러한 apomorphine성 stereotyped behavior은 정신이완약물(neuleptic drugs)중 haloperidol, chlorpromazine같은 major tranquilizer이며 강력한 dopamine 수용체 차단제에 의하여 억제되는 것으로 알려졌다.^{4,5)}

한편 인삼성분에 대한 약리학적 검토가 다각적으로 다양하게 이루어지고 있음에도 불구하고 중추작용,

향정신작용에 관한 보고는 매우 미흡한 실정이며 행동을 지표로한 연구 결과에 의하면 대체로 소량 투여시에는 흥분 효과가 관찰되고 대량 투여시에는 억제 방향으로 진행되는 것으로 알려져 있으나,⁶⁾ 오진섭 등⁷⁾은 인삼 saponin은 소량에서 흰쥐의 자발 운동량을 증가시키고 대량에서는 활동성의 감소를 보인다고 보고했으며 Saito 등⁸⁾은 인삼의 protopanaxatriol계 성분은 중추 흥분작용이 있고 protopanaxadiol계 성분은 중추 억제 작용이 있는 것으로 보고하고 있어 인삼성분의 중추효과는 연구자에 의해 서로 다른 결과를 나타낸다. 그 이유는 우선 사용된 인삼성분이 서로 다르고, 중추효과를 측정하는 방법이 실험자에 따라 다른 것에 기인된 것으로 사료된다.

따라서 본 연구는 dopamine 수용체에 흥분적, 억제적으로 작용하는 apomorphine과 haloperidol에 의하여 유발된 자발 운동량의 변화와 stereotyped behavior를 중심으로 이에 대한 standardized ginseng extract G115 효과를 행동학적으로 관찰하여 중추 도파민신경계에 대한 인삼사포닌 성분의 작용을 검토하고자 수행하였다.

재료 및 방법

1. 실험 재료

사용한 약물은 haloperidol(세레네이즈 주사액, 한국셀주식회사), apomorphine HCl(Sigma), standardized ginseng extract G115(G115, 규격화된 표준 인삼 추출물)이다.

실험 동물로는 체중 180~260g의 Male Sprague-Dawley rat를 사용하였으며 24±1℃의 통풍 장치가 되어 있는 동물실에서 사육하였다. 먹이와 물은 충분히 주었으며 cage당 5마리를 사육하였고 12시간을 주기로 명암을 주었다(08:00~20:00).

2. 실험 방법

일반 행동 측정 실험: 일반 행동의 변화는 open-field 장치를 사용하여 관찰하였고 매우 조용한 상태를 유지시켜 주었다. 약물을 투여하기 전에 rat를 open-field내에 넣고 3분간의 행동을 관찰 기록하고 약물 투여 후 0.5, 1, 2, 4시간에서 각각 3분간 행동을 관찰 기록하였다. 관찰 항목으로는 자발운동량(locomotor activity: rat가 밑면의 구획을 가로 지른 횟수)을 중심으로 rearing(rat가 앞다리를 들고 뒷다리로서

있는 자세), grooming(발로 얼굴을 닦거나 혀로 몸을 핥는 행위), circling(몸통의 한 부분을 축으로 180° 회전하는 행위), defecation(배변행위), urination(배뇨 행위) 등을 동시에 측정하였다. 사용 약물중 haloperidol과 G115는 0.9% 생리식염수로 희석하여 사용하였고 apomorphine은 0.1% citric acid에 녹여 사용하였다.

Apomorphine과 haloperidol 또는 G115의 병용효과를 검토할 경우에는 apomorphine 투여 30분전에 투여하였다.

투여방법은 모두 복강 투여하였으며 약물을 1회 투여한 rat는 1주일 이내에 다시 투여하지 않았으며 마리당 총 투여 횟수가 2회를 초과하지 않았다.

Stereotyped behavior의 측정: Open-field 장치내에서 실험했으며 행동 관찰시간은 약물투여 후 15분부터 1시간까지 15분간격으로 매 3분간씩 관찰했으며 관찰 항목은 sniffing(냄새맡는 듯한 행위), licking(혀로 벽이나 바닥을 핥는 행위), gnawing 및 biting(벽이나 바닥을 갉거나 물어 뜯는 행위)을 관찰 기록하였다. Stereotyped behavior는 동일동작을 5초 이상 지속했을 때를 1회로 하였으며 10초를 경계로 하여 그 이상 지속하였을 때에는 1회씩 추가하는 방법으로 산출하였다.

결과 및 고찰

1. 일반 행동 측정 실험

일반행동 측정 결과 자발운동량 이외의 rearing, circling, defecation, urination 등은 대조군과 비교시 현저한 변화가 없었다. Table 1은 자발 운동량에 대한 apomorphine, haloperidol, standardized ginseng extract G115(G115)의 작용을 나타낸 것이다.

본 실험결과 apomorphine 0.01, 0.05 mg/kg군은 대조군에 비하여 30분, 1시간에는 거의 변화가 없었으나 2시간 이후부터 억제작용을 나타내었다. Apomorphine 1 mg/kg 투여군에서는 1시간, 2시간에서 2 mg/kg 투여군은 30분 이후 4시간까지 유의성있게 자발운동량을 저하시켰다.

Haloperidol 0.3, 0.5, 1 mg/kg 투여군은 자발 운동량을 현저히 억제시켰으며 특히 1 mg/kg 투여군의 경우엔 움직임이 거의 없었다. G115의 경우 25 mg/kg, 50 mg/kg 투여군은 자발운동량에 거의 영향을 미치지

Table 1. Effects of apomorphine, haloperidol, standardized ginseng extract G115 on locomotor activity during 3 minutes

Drugs (mg/kg)	n	pre	Time of after drug administration (hrs)			
			0.5	1	2	4
Control	20	62.67 ± 4.64	48.67 ± 3.4	50.67 ± 3.42	52.33 ± 8.73	56.08 ± 4.32
A(0.01)	4	56.75 ± 3.07	35.00 ± 3.3	46.75 ± 4.3	20.50 ± 3.0*	21.75 ± 2.31*
A(0.03)	4	60.25 ± 4.21	38.50 ± 4.3	29.25 ± 2.93	23.75 ± 4.10*	18.25 ± 3.24*
A(1)	9	64.33 ± 5.25	35.83 ± 4.99	39.78 ± 6.57	41.44 ± 9.57	25.22 ± 6.67*
A(2)	10	65.30 ± 1.51	18.50 ± 2.28**	8.20 ± 1.00**	12.50 ± 2.35**	13.40 ± 3.44**
H(0.3)	7	70.14 ± 4.63	9.86 ± 2.94**	1.43 ± 0.75**	2.00 ± 0.79**	0.0 ± 0.0**
H(0.5)	8	69.13 ± 7.22	11.25 ± 4.09**	1.00 ± 0.76**	0.25 ± 0.25**	0.0 ± 0.0**
H(1)	7	69.86 ± 5.62	3.00 ± 1.16**	0.0 ± 0.0**	0.43 ± 0.43**	0.0 ± 0.0**
G(25)	6	63.33 ± 2.89	62.00 ± 3.20	50.67 ± 5.17	58.83 ± 2.69	59.83 ± 1.40
G(50)	8	83.88 ± 6.86	72.63 ± 6.29	76.75 ± 5.91	70.13 ± 4.50	62.50 ± 5.52
G(100)	8	68.88 ± 4.47	20.00 ± 4.93**	13.75 ± 3.79**	11.88 ± 3.43**	17.50 ± 5.70**

*=p<0.01, **=p<0.001, Compared with control using Mann-whitney U-test, Results are given as the mean ± S.E. M., n=animals per group A: Apomorphine, H: Haloperidol, G: Standardized ginseng extract G115.

Table 2. Effects of haloperidol, standardized ginseng extract G115 on locomotor activity induced by apomorphine

Drugs (mg/kg)	n	pre	Time of after drug administration (hrs)			
			0.5	1	2	4
A(2)	10	63.30 ± 1.51	18.50 ± 2.28	8.20 ± 1.0	12.50 ± 2.35	13.40 ± 3.44
H(0.5)+A(2)	7	63.86 ± 1.48	3.43 ± 1.31**	2.86 ± 0.96**	2.00 ± 0.53**	0.86 ± 0.37**
H(1)+A(2)	7	64.29 ± 1.69	3.30 ± 0.76**	0.43 ± 0.19**	0.14 ± 0.13	0.14 ± 0.13**
G(50)+A(2)	8	73.63 ± 3.27	38.63 ± 7.80**	34.5 ± 10.72**	34.63 ± 5.56**	37.63 ± 3.86**
G(100)+A(2)	8	71.25 ± 5.19	28.13 ± 4.96	10.0 ± 2.56	18.75 ± 4.32	18.88 ± 3.12

*=p<0.01, **=p<0.001, Compared with apomorphine using Mann-whitney U-test, Results are given as the mean ± S.E.M., n=number of animals per group A: Apomorphine, H: Haloperidol, G: Standardized ginseng extract G115.

못하였으며 100 mg/kg 투여군은 투여 후 30분부터 4시간까지 유의성 있는 자발운동량의 감소를 나타내었다.

Table 2는 apomorphine(2 mg/kg)의 자발운동량에 대한 haloperidol, G115의 작용을 나타낸 것이다. Apomorphine 0.01, 0.03 mg/kg의 경우엔 자발운동량의 감소가 2시간 이후부터 나타났고 0.5, 1 mg/kg의 경우에는 sniffing, licking 등의 stereotyped behavior가 간헐적으로 출현하였으나 2 mg/kg에서는 gnawing 및 biting의 stereotyped behavior가 현저하게 나타났기 때문에 병용 투여 실험은 2 mg/kg만으로 실험하였다.

Haloperidol 0.5 mg/kg 투여시 apomorphine의 자발 운동량이 유의성있게 4시간까지 현저히 억제되었

으며 1 mg/kg 투여군은 극심한 억제를 나타내 거의 움직임이 없었다.

G115 50 mg/kg투여군은 apomorphine의 자발 운동량을 유의성있게 4시간까지 증가시켰으며 G115 100 mg/kg의 병용투여군은 현저한 자발운동량의 변화를 나타내지 않았다.

2. Stereotyped behavior의 측정실험

Fig. 1은 apomorphine 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg의 투여군의 stereotyped behavior의 발현을 나타낸 것이다.

Apomorphine 0.5 mg/kg군에서는 30분에서만, 1 mg/kg의 투여시에는 15분부터 45분까지 비지속적인 sniffing만이 나타났으나 2 mg/kg의 투여시에는 지속적인 sniffing, licking, gnawing이 15분부터 현저하게

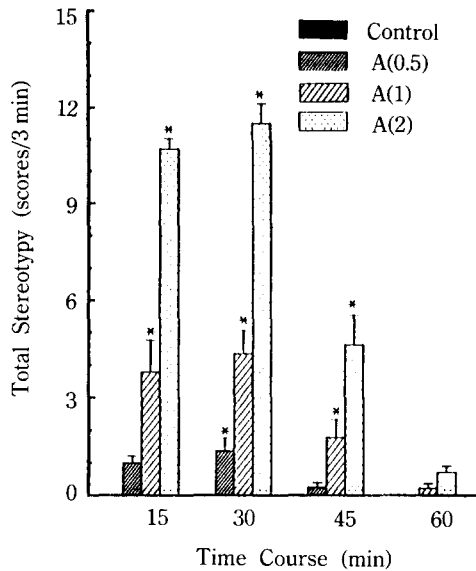


Fig. 1. Total stereotyped behavior induced by apomorphine.
 * = p < 0.001, Compared with control using Mann-whitney U-test, A: Apomorphine

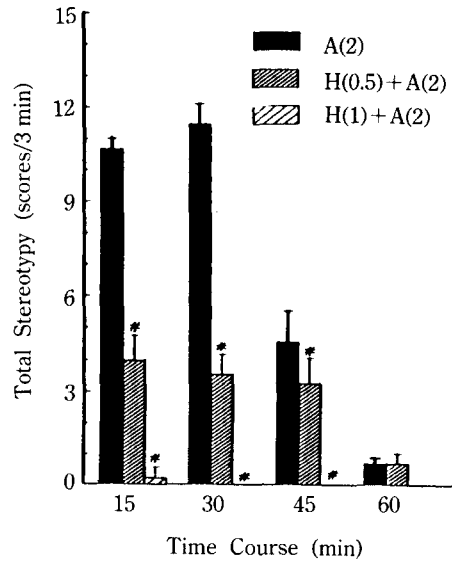


Fig. 2. Effects of haloperidol on stereotyped behavior induced by apomorphine.
 # = p < 0.001, Compared with apomorphine using Mann-Whitney U-test, A: Apomorphine, H: Haloperidol

발현되어 45분까지 지속되었고 60분에서는 거의 나타나지 않았다.

Fig. 2는 apomorphine성 stereotyped behavior에 대한 haloperidol의 작용을 나타낸 것이다.

Apomorphine성 stereotyped behavior은 haloperidol 1 mg/kg에 의해 15분과 30분에서 60% 이상 억제되었으며 1 mg/kg 투여에서는 15분에서 90% 이상 억제되었고 30분과 45분에서는 완전한 억제를 나타내었다.

Fig. 3은 apomorphine성 stereotyped behavior에 대한 G115 50 mg/kg, 100 mg/kg의 영향을 나타낸 것이다.

G115 50 mg/kg, 100 mg/kg투여군 모두 15분부터 60분까지 약간 억제시키는듯 하나 유의성은 없었다.

Kelly 등⁹⁾을 위시하여 많은 연구자들은^{10,11)} apomorphine은 소량에서 presynaptic dopamine receptor를 흥분시켜 자발운동량의 감소를 나타내며 대량인 경우 postsynaptic dopamine receptor에 작용하여 hyperactivity 또는 강한 stereotypy를 발현함을 보고하고 있다. 본 실험에서 사용한 0.01 및 0.03 mg/kg의 apomorphine 투여군에서 비교적 늦은 2시간째의 측정

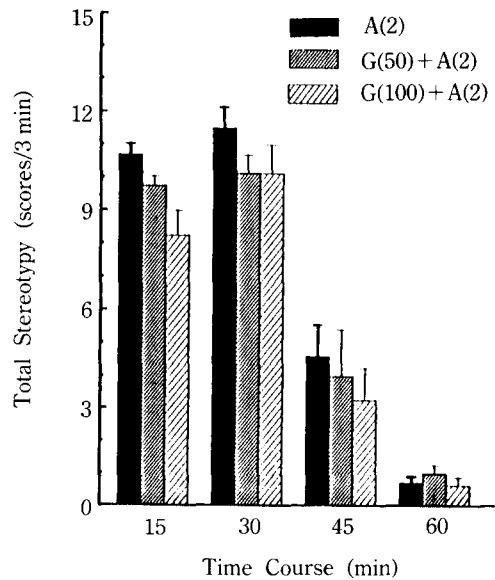


Fig. 3. Effects of standardized ginseng extract G115 on stereotyped behavior induced by apomorphine.
 Compared with apomorphine using Mann-Whitney U-test, A: Apomorphine, G: Standardized ginseng extract G115

에서 자발운동량의 감소가 관찰되었으나 stereotyped behavior은 전혀 나타나지 않았다. 그러나 1, 2 mg/kg의 apomorphine 투여군에서는 자발운동량의 현저한 감소와 동시에 강한 stereotyped behavior가 발현되었다. 이것은 postsynaptic dopamin receptor의 흥분작용에 기인된 것으로 생각된다.

한편 Ljungberg 등¹²⁾은 apomorphine에 의하여 유발되는 stereotyped behavior가 cage의 바닥에 구멍(hole)이 없으면 gnawing은 일어나지 않고 이것을 대신해 licking이 증가한다고 보고하였으나 본 실험 결과 1, 2 또는 5, 10 mg/kg(그림에는 제시하지 않음)을 사용한 실험에서 Ljungberg의 보고와는 달리 open-field상에서도 극심한 gnawing이 나타났다.

정신병 치료제로 사용되는 haloperidol은 butyrophenone계의 neuroleptic 약물로서 Kenneth 등¹³⁾은 고농도의 apomorphine에 의하여 postsynaptic receptor의 작용에 의한 stereotyped behavior는 강력하게 억제하나 presynaptic receptor를 경유한 행동은 거의 억제하지 않는다고 보고한 바 있다. 본 실험에 사용된 0.3, 0.5 및 1 mg/kg의 haloperidol은 용량 의존적으로 apomorphine 2 mg/kg 투여에 의한 행동을 억제하였으며 특히 1 mg/kg 투여군은 90% 이상의 거의 완전한 억제를 나타내었다. 또한 Bianchi 등³⁾은 haloperidol이 뇌중 선조체에서 apomorphine의 작용을 억제하여 stereotyped behavior를 차단한다고 하였다.

한편 standardized ginseng extract G115는 25, 50, 75 mg/kg(표에 제시하지 않았음) 투여군에서 대조군과 비교시 현저한 자발운동량의 변화를 나타내지 않았으나 apomorphine에 의하여 억제된 자발운동이 50 mg/kg 투여에 의하여 유의성 있게 증가되었다. 따라서 인삼추출물의 소량흥분작용이 apomorphine의 중추도파민 신경계에 대한 작용과 관계가 있을 것으로 사료되며 앞으로 신경화학적 검토 등을 계속할 예정이다.

100 mg/kg 투여군에서는 현저한 자발운동량의 억제를 나타내었으나 apomorphine과 같이 stereotyped behavior를 동반하지 않을 뿐 아니라 haloperidol과 같이 apomorphine에 의한 stereotyped behavior도 억제하지 않는 것으로 보아 postsynaptic dopamine receptor에 직접 작용하는 것 같지는 않다. Costall¹⁴⁾ 및 Creese 등¹⁵⁾은 중추도파민 신경계에 관하여 기능적으로 nigrostriatal system은 stereotypy에 관여하며

mesolimbic dopamine system은 locomotion과 밀접한 관계가 있음을 보고하였다. 이런 관점에서 생각하면 standardized ginseng extract G115의 작용은 nigrostriatal dopamine system보다는 mesolimbic dopamine system에 의한 것으로 사료되나 추후 신경화학적 연구의 입증이 뒷받침되어야 가능할 것이다.

요 약

직접 도파민 수용체에 작용하는 apomorphine의 자발운동량과 stereotyped behavior를 측정하고 이에 대한 standardized ginseng extract(G115)의 영향을 haloperidol과 행동학적으로 비교 검토하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

(1) Apomorphine 1 mg/kg과 2 mg/kg은 자발운동량을 현저히 감소시키고 동시에 stereotyped behavior의 높은 발현률을 나타내었다.

(2) Haloperidol 0.3, 0.5 및 1 mg/kg 투여로 rat의 자발운동량이 용량 의존적으로 유의성 있게 감소되었다.

(3) Standardized ginseng extract 25과 50 mg/kg은 자발운동에 영향을 미치지 못했다. 100 mg/kg의 투여로 rat의 자발운동량이 유의성 있게 감소되었으나 stereotyped behavior의 발현은 없었다.

(4) Apomorphine(2 mg/kg)의 자발 운동량은 haloperidol 0.5 및 1 mg/kg 투여에 의해 유의성 있게 억제되었으나 standardized ginseng extract 50 mg/kg 투여에 의해 유의성 있게 증가되었다. 그러나 100 mg/kg은 영향을 미치지 못하였다.

(5) Apomorphine성 stereotyped behavior에 대해서 haloperidol 1 mg/kg은 완전히 억제했으며 standardized ginseng extract 50 mg/kg과 100 mg/kg은 영향을 미치지 못하였다.

이상의 결과로부터 표준인삼추출액 G115는 중추도파민 신경계와 밀접한 관계가 있으나 haloperidol과는 작용 패턴이 현저하게 다른 것으로 사료되며 용량에 따른 작용의 상위성에 관하여 연구가 좀더 진행되어야 할 것 같다.

인용문헌

1. Ernst, A.M.: *Psychopharmacologia*, **10**, 316 (1967).

2. Di Chiara, G. and Gessa, G.L.: *Adv. Pharmacol. Chemother.*, **15**, 87 (1978).
3. Bianchi, G., Landi, M. and Garattini, S.: *Eur. J. Pharmacol.*, **131**, 229 (1986).
4. Polgar, K., Mate, I., Till, M. and Szekely, J.I.: *Neuropharmacology*, **26**(9), 1309 (1987).
5. Robertson, A. and Macdonald, C.: *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **24**, 1639 (1985).
6. 박찬웅: 생화학뉴스, **4**(1), 477 (1984).
7. 오진섭, 홍사악, 박찬웅, 노기석: 서울의대 잡지, **14**, 31 (1973).
8. Saito, H., Tsuchiya, S., Naka, S. and Takaki, K.: *JPN J. Pharmacol.*, **27**, 509 (1977).
9. Kelly, P.H., Seviour, P.W. and Iversen, S.D.: *Brain Res.*, **94**, 507 (1975).
10. Strombom, U.: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharm.*, **292**, 167 (1976).
11. Di Chiara, D., Porceddu, M.L., Vargiu, L., Argiolas, A. and Gessa, G.L.: *Nature*, **264**, 564 (1976).
12. Ljungberg, T. and Ungerstedt, U.: *Eur. J. Pharmacol.*, **46**, 41 (1977).
13. Kenneth, S., Haim, K., Bracha, S. and Davis, K.L.: *Eur. J. Pharma.*, **79**, 217 (1982).
14. Costal, B. and Naylor, R.J.: *Eur. J. Pharmacol.*, **24**, 8 (1973).
15. Creese, I. and Iversen, S.D.: *Brain Research*, **83**, 419 (1975).