

## 수종생약의 항 세로토닌작용

장국성 · 이소영 · 정성현\*

경희대학교 약학대학

### Antagonistic Activities of Several Medicinal Plants on Serotonin-Mediated Actions

Kook Seong CHANG, So Young LEE and Sung Hyun CHUNG\*

College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

(Received March 3, 1993; accepted March 17, 1993)

**Abstract**—Serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) has been known to have peripheral actions as well as central actions. Recently physiological roles of 5-HT as a central neurotransmitter have been studied in detail and this is a subject of the present study. Plausible central actions mediated by 5-HT receptor seem to be a control of appetite, bring about psychiatric disorders such as anxiety or dementia, and migraine headache. In this study, thirty-five medicinal plants were tested for their antagonistic activities to 5-HT mediated actions. Through the preliminary screening, methanol extracts of three medicinal plants (*Saussureae Radix*, *Sanguisorbae Radix* and *Xanthii Fructus*) were shown to possess relatively specific antagonistic activities to 5-HT mediated ileal contraction over acetylcholine. To further investigate the central antagonistic activities of the selected plant *in vivo*, m-chlorophenylpiperazine (mCPP) which is known to be a 5-HT<sub>1C</sub> receptor agonist was injected to mouse to induce an anxious and/or hypolocomotion states, and also social interaction test, which was based on the method described by File (S.E. File, 1980), was performed to see whether ethylacetate fraction of *Sanguisorbae Radix* methanol extract possessed a specific anxiolytic activity.

**Keywords** □ serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT), anxiety, mCPP, social interaction.

세로토닌(5-hydroxytryptamine, 5-HT)은 우리 신체중 주로 세부위에 분포되어있다. 곧, 성인의 총 5-HT량(10 mg)중 약 90%가 enterochromaffin cell에 존재하며 나머지는 혈소판과 중추신경계에서 발견되고 있다(Essman, 1978). 흥미로운 사실은 LSD(Lysergic acid diethylamide) 및 다른 환각제들이 5-HT와 구조적으로 유사하고 또한 이들이 5-HT에 의한 평활근 수축작용을 억제하는 길항 효과를 나타내고 있다(Gaddum, 1953; Woolley 및 Shaw, 1954). 곧 오래전부터 LSD의 환각작용이 중추신경계의 5-HT와 상관관계가 있으리라는 생각과 함께 5-HT의 뇌내 신경전달물질로서의 역할에 대한 흥미가 일게 되었다. 실제로 뇌내의 5-HT량은 전체의 1-2%만 차지하나 그 생리적인 역할에 대한 중요성은 점차 강조되고 있다(Green 및 Goodwin, 1985). 뇌내의 5-HT신경은 뇌교와 뇌간 윗부분의 중앙부위에 위치한 raphe nuclei복

합체로부터 약 2/3 신경세포는 시상하부, 대뇌피질, 변연계 방향등으로 퍼져있고 나머지는 아래 척수방향으로 투사되어 있다(Dahlstrom 및 Fuxe, 1964). 중추 5-HT 경로와 관련된 생리기능들을 살펴보면 첫째, 환각작용, wet dog shake등과 같은 여러 행동양식에 관여 둘째, 음식물 섭취를 조절하는 역할 셋째, 물핀 등과 같이 통각을 조절하는 역할 넷째, 시상하부에 작용하여 체온을 조절하는 역할 등이 알려지고 있다.

현재 임상에 사용되고 있는 5-HT길항제를 살펴보면 그 종류가 많지도 않고, 또한 한 종류의 수용체에 대하여 선택적인 길항효과를 나타내는 약물은 거의 없는 실정이다. 이에 본 연구에서는 전통약물로부터 선택적인 항세로토닌 작용을 갖는 물질을 찾고자 경희의료원 한방약제과의 처방전을 참고로 신경질환에 사용되는 한약제 중 사용빈도수가 높은 35종을 선별하여 일차적으로 원취적출회장을 이용한 항 세로토닌 활성을 검색하였다. 이중 세로토닌에 선택적인 길항효과를 나타낸 검체에 대해서

\* To whom correspondence should be addressed.

는 세로토닌의 중추작용에 보다 선택적으로 길항하는 분획을 추적하여 활성성분의 분리를 시도하고자 한다.

## 실험방법

### 실험재료 및 실험동물

**실험재료** : 서울 시내 한약 건재상에서 구입한 한약제를 음지에서 잘 말린 후 각각에 대해서 경희대 약학대학의 육창수 교수로부터 동정을 받아 확인된 것들을 본 실험에 사용하였다.

**검액의 제조** : 35종의 한약제 각각에 대하여 200 g씩 취하여 세절한 후 메탄올로 3시간씩 3회 환류추출하고 흡인여과한 여액을 감압농축하여 점조성의 추출물을 얻었다. 또한 지유, 창이자 그리고 당목향의 메탄올 추출물에 대해서는 용매의 극성에 따라 에칠 아세테이트, 부탄올 및 물층으로 각각 분획하였으며, 한편 지유의 경우 다시 1 kg를 취하여 Scheme I에 따라 분획농축한 후 각각의 추출물들은 실험에 따라 필요한대로 회석하여 사용하였다.

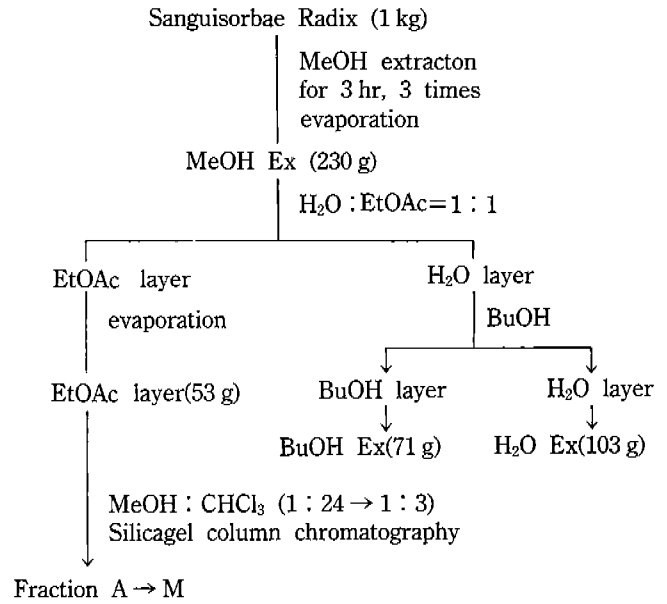
**실험동물** : 실험동물로는 대한동물 S.D.계의 체중 150~200 g의 웅성 흰쥐 및 체중 15~25 g의 ICR계 웅성 생쥐를 사용하였으며, 사료는 삼양유지사료의 고품사료를 구입하여 사용하였고 물은 충분히 공급하면서 2주간 실험실 환경에 순응시킨 후 사용하였다. 실험은 특별히 명시하지 않는 한 24±2°C에서 실시하였다.

### 적출회장 수축반응에 대한 길항작용

Magnus방법에 따라 흰쥐를 하루 절식시킨 후 개복하여 회장관을 적출한 후 절편을 만든 다음 tyroid액 중에서 95% O<sub>2</sub>와 5% CO<sub>2</sub> 혼합 gas를 공급하면서 적출회장관의 운동을 kymograph 매연지상에 묘기시켜 검액의 작용과 acetylcholine (Ach) 및 serotonin (5-HT)의 수축에 대한 검액의 억제작용을 비교관찰하였다. 곧 Ach 및 5-HT (1×10<sup>-7</sup> g/ml) 투여에 의한 흰쥐 적출회장관의 수축작용에 대하여 생약 35종의 메탄올 추출물 투여에 의한 길항효과를 검색하였다.

### m-Chlorophenyl piperazine (mCPP) 유발 hypoactivity에 대한 길항작용

5-HT<sub>1C</sub> 수용체에 선택적인 효능제로 알려진 mCPP가 매개하는 중추작용으로는 불안, 행동둔화, 식욕억제 그리고 기억력 상실 등이 유발되는 것으로 알려져 있다. 생쥐에 mCPP 5 mg/kg투여로 야기된 행동둔화 및 식욕억제 등에 대해 당목향, 지유, 창이자의 메탄올 추출물 용매 분획층의 길항 작용을 살펴보았다. ICR계 생쥐 5마리를 한군으로 하여 cage안에서 자유롭게 사료 및 물을 섭취할 수 있도록하며 12시간은 밝게 12시간은 어둡게 해주면서 조용한 환경을 3일간 유지시켜준 뒤, 실험당일 오전 10시부터 오후 5시까지 밝게 해준 상태에서 실험을 행하였다. 미리 관찰 cage (26×26×26 cm, 플라스틱 제제)를 제작하였으며 관찰 cage내를 걸게 칠하였고 천



**Scheme 1.** Fractionation process of the MeOH extract prepared from *Sanguisorbae Radix*.

정은 그대로 노출시켜 동물의 행동을 관찰하기 용이하게 하였다.

실험전일 부터 16시간 절식시킨 생쥐를 관찰 cage로 옮긴 뒤, 검체 생약 메탄올 추출물의 용매분획층 400 mg/kg를 각각 경구투여한 후 20분뒤에 mCPP 5 mg/kg를 복강내 투여하였으며, mCPP 투여 20분후 부터 20분간 관찰 cage에서 cage-crossing, rearing, feeding bouts 등의 움직임을 대조군과 비교 관찰하였다. 이때 대조약 물로는 세로토닌 수용체 길항약인 cyproheptadine HCl 3 mg/kg를 복강내 투여하여 비교 관찰하였다.

### 5-HT 유발 hypothermia 및 diarrhea반응에 대한 길항 작용

ICR계 생쥐를 실험전 15시간 동안 절식시킨 뒤, 실험개시 2시간전에 직장체온을 측정하여 직장온도가 일정한 생쥐(36.5~37.5°C) 한군을 5마리로 하여 실험기간 중 절식 및 절수하였다. 지유, 창이자 및 당목향 메탄올 추출물의 용매분획층 각 400 mg/kg용량으로 생쥐에 경구투여한뒤 위의 실험을 하면서 동시에 5-HT 유발 diarrhea반응도 관찰하였다. 곧 세로토닌을 실험동물에 복강투여하면 설사가 유발되는데 이는 말초신경자극에 의한 장관운동의 항진에 기인하는 것으로 알려져 있다. 본 실험에서는 5-HT 투여로 야기되는 설사에 대해 지유, 창이자, 당목향 메탄올 추출물의 용매분획층의 억제활성을 검색하였다. 즉 각 검체 400 mg/kg를 경구투여 한 후 30분후에 5-HT 5 mg/kg를 복강투여하고 15분뒤에 diarrhea score를 4단계로 분류(0: 정상, 1: 변의 형태가 손상될 정도, 2: 약간의 설사, 3: 설사)하여 평가하였으며 대조약물로는 위와 마찬가지로 cyproheptadine을 사용

하였다.

#### 지유 에칠아세테이트 분획층의 항불안 활성 검색 실험

ICR계 생쥐(25~30 g)가 cage에서 자유로이 사료 및 물을 섭취할 수 있게 하며 12시간을 주기로 어두움과 밝음을 일정하게 유지시킨 실험실 환경하에서 1주간 사육시킨 뒤 실온이 유지되는 실험실에서 오전 10시와 오후 3시 사이에 실험하였고 실험에 필요한 한쌍의 생쥐는 분리된 cage에서 사육된 것을 사용하였다. 관찰 cage(45×45×27 cm)를 제작하였으며 천정을 노출시켜 동물의 행동을 관찰하기 용이하게 하였다.

본 실험은 File의 방법을 참고로 실시하였다(File, 1980). 곧 high light unfamiliar condition과 low light unfamiliar condition 두 가지 조건하에서 시험하였는데 이때 low light unfamiliar condition이란 관찰 cage내를 검게 칠하고 될 수 있는 한 주위조명을 차단시킨 조건으로 분리된 cage에서 선택된 2마리의 생쥐는 이 관찰 cage에 대해 익숙하게 되어있지 않은 것이라야 한다. high light unfamiliar condition은 실험하는 주위조건을 보다 공포를 느끼게끔 하기 위해 관찰 cage(45×45×27 cm)내를 하얗게 칠했으며 마주보는 양벽위에 강렬한 조명을 설치해서 비추게 하였다. 이 경우도 마찬가지로 한쌍의 각 생쥐는 이러한 상황에 노출되지 않은 것이라야 한다.

공포감을 통한 불안을 유발시키기 위한 조건으로 high light unfamiliar condition을 실험을 통해 선택했고 이 조건하에서 anxiety 관련약물과 지유 메탄올 추출물의 에칠아세테이트 분획층에 대한 실험을 하였다. 분리된 cage에서 선택된 한쌍을 실험시작하기 1시간전에 cage에 홀로 두다가 시험 45분전에 Diazepam(1 mg/kg, ip), Ondansetron(10 µg/kg, ip), 지유 메탄올 추출물의 에칠아세테이트 분획층(40 mg/kg/day)를 7일간 연속으로 복강내 투여한 후 8일째되는 날 300 mg/kg를 경구투여 혹은 지유 메탄올 추출물의 에칠아세테이트 분획층(500 mg/kg)을 1회 경구투여하고 45분 후에 한쌍을 1군으로 하여 총 8군에 대하여 한쌍의 생쥐를 반대편 구석에 각각 둔후 10분간 contact, sniffing, crawling, tumbling, boxing, grooming에 따르는 social interaction 소요시간과 횟수를 측정하였다.

#### 실험결과

첫째, Table I에서 보듯이 당목향(Saussureae Radix), 지유(Sanguisorbae Radix), 창이자(Xanthii Fructus) 등 3종의 생약 메탄올 추출물은 Ach보다는 5-HT에 선택적인 길항 효과가 있음을 나타내고 있다. 계속하여 이 3종 생약을 에칠아세테이트, 부탄올, 물 등으로 용매분획하여 흰쥐의 적출회장에 대한 작용을 검색한 결과, 3종 모두 에칠아세테이트 분획층이 Ach에 대한 길항효과보다 5-HT에 대해서 보다 선택적인 길항효과를 나타내었다(Table II).

**Table I.** Inhibitory effects of thirty five crude drugs on contracting response of the isolated rat ileum

Sample (10 <sup>-3</sup> g/ml)	Inhibition(%)	
	Ach	5-HT
Acanthopancis Cortex	100	78
Acori graminei Rhizoma	100	88
Albiziae Cortex	8	12
Amomi Cadarmomi Fructus	91	84
Amomi Semen	94	90
Arisaematis Tuber	100	66
Astragali Radix	100	34
Atractylodis Rhizoma alba	60	48
Aurantii nobilis Pericarpium	100	100
Bambusae Caulis taeniam	23	9
Carthami Flos	100	57
Cimicifugae Rhizoma	11	9
Cyperi Rhizoma	100	100
Dioscoreae Rhizoma	100	0
Euryales Semen	13	5
Forsythiae Fructus	91	39
Ginseng Radix	100	72
Glycyrrhizae Radix	48	31
Longanae Arillus	100	0
Lonicerae Radix	100	57
Lycium Fructus	32	5
Mori Ramulus	18	0
Nelumbo Seed	15	10
Nepetae Spica	100	100
Pinelliae Tuber	89	8
Polygalae Radix	65	0
Polygonati Rhizoma	100	15
Sanguisorbae Radix	58	100
Saussureae Radix	66	100
Schizandrae Fructus	100	83
Scrophulariae Radix	94	95
Siegesbeckiae Herba	100	98
Torilidis Fructus	88	77
Xanthii Fructus	22	74
Zingiberiae Rhizoma	100	84

Ach : Acetylcholine, 10<sup>-7</sup> g/ml

5-HT : Serotonin, 10<sup>-7</sup> g/ml

둘째, mCPP유발 hypoactivity에 대한 길항효과의 결과는 다음과 같다. Cage crossing에 있어 정상군은 41±4.2회의 운동량을 보인 반면 mCPP 투여 대조군은 5±2.1회로 현저한 행동둔화 현상을 나타내었으며 당목향, 지유 및 창이자 메탄올 추출물의 각 에칠아세테이트 분획층 400 mg/kg 투여군은 18±3.2, 19±2.9 및 15±2.3회로서 대조군에 비해 유의한 행동둔화 억제에 대한 길항효과를 보였고, 기타 다른 검액투여군에 있어서도 행동둔화 억제 길항효과를 보였으나 유의성은 없었다.

rearing에 있어서도 정상군의 38±4.3회에 비해 mCPP 5 mg/kg 투여 대조군은 7±2.3회로 운동기능 억제작용을 보였으며, 이들 검액 투여군(에칠아세테이트층)은 p<0.01

**Table II.** Inhibitory effects of each subfraction of three crude drugs on contracting response of the isolated rat ileum

Sample (10 <sup>-3</sup> g/ml)	% Inhibition	
	Ach	5-HT
Saussureae Radix		
EtOAc fr.	39	93
H <sub>2</sub> O fr.	55	84
BuOH fr.	67	87
Sanguisorbae Radix		
EtOAc fr.	33	81
H <sub>2</sub> O fr.	57	83
BuOH fr.	68	98
Xanthii Fructus		
EtOAc fr.	27	67
H <sub>2</sub> O fr.	52	65
BuOH fr.	55	73

Ach : 10<sup>-7</sup> g/ml5-HT : 10<sup>-7</sup> g/ml

및 p<0.05의 유의한 rearing 운동기능 억제작용의 길항효과를 나타내었다. 기타 다른 검액투여군에 있어서도 rearing 운동기능 억제작용에 대해 길항효과를 보였으나 위와 마찬가지로 유의성은 없었다.

한편, feeding bouts에 있어 mCPP 투여군은 2.2±0.3 회로 정상군에 비해 음식섭취 횟수가 현저하게 감소되었으며 당목향, 지유 및 창이자 메탄올 추출물의 에칠아세테이트 분획층 400 mg/kg 투여군에 있어서 각각 p<0.01 및 p<0.05의 유의한 음식섭취 횟수 증가효과를 나타내었다.

또한 대조약물 cyproheptadine 3 mg/kg 투여군은 cage crossing, feeding bouts 및 rearing 등에 대해 p<0.01 및 p<0.01의 유의성 있는 운동기능 항진 및 식욕증진 작용을 나타내었다.

따라서 mCPP 5 mg/kg 투여로 유발된 행동둔화 및 식욕억제 등 hypoactivity에 대해 당목향, 지유 및 창이자 메탄올 추출물의 용매분획층(특히 에칠아세테이트 분획층)은 mCPP로 유발된 hypoactivity에 길항효과를 나타내는 것으로 사료된다(Table III).

세제, 5-HT유발 hypothermia 및 diarrhea반응에 대한 길항작용의 결과는 다음과 같다. 생쥐에 5-HT 5 mg/kg를 복강내 투여하면 직장체온이 2.3~2.9°C 가량 강하하는데 이는 시상하부의 열손실중추 부위를 자극하여 피부 혈관 확장, 땀 분비와 같은 열을 내리게 하는 반응이 나타나 체온이 떨어지게 되는 것으로 알려져 있다.

5-HT 5 mg/kg 투여로 생쥐의 직장체온은 34.7±0.3°C로 떨어졌으며, 지유 메탄올 추출물의 에칠아세테이트 용매분획층 및 물, 부탄올 용매분획층 400 mg/kg 투여에 의해 투여 15분 후에 36.5±0.2 및 35.8±0.3, 35.6±0.2°C로 각각 측정되었으며, 대조군에 비해 p<0.01 및 p<0.05의 통계적으로 유의한 체온강하 억제효과를 나타내

**Table III.** Effects of each subfraction of three crude drugs on the hypoactivity induced by mCPP (5 mg/kg, i.p.)

Sample	Dose (mg/kg)	Frequencies/20 min		
		Cage crossing	Rearing	Feeding bouts
Normal	-	41±4.2	38±4.3	11.1±2.3
Control(mCPP)	5	5±2.1	7±2.3	2.2±0.3
Saussureae Radix				
EtOAc fr.	400	18±3.2	19±2.1**	7.8±1.3**
H <sub>2</sub> O fr.	400	16±4.2	16±3.1	4.4±2.1
BuOH fr.	400	12±3.1	16±2.2	3.3±2.4
Sanguisorbae Radix				
EtOAc fr.	400	19±2.9*	18±3.1*	7.8±1.3**
H <sub>2</sub> O fr.	400	11±2.5	14±2.5	5.1±2.1
BuOH fr.	400	12±4.3	15±2.8	5.6±1.5
Xanthii Fructus				
EtOAc fr.	400	15±2.3*	16±2.7*	6.1±1.7*
H <sub>2</sub> O fr.	400	11±3.8	12±2.1	4.2±1.5
BuOH fr.	400	15±4.4	16±3.2	4.3±1.1
Cyproheptadine	3	38±4.5***	27±3.8**	17±2.6***

Each value represents the mean±S.E. of 5 mice. Activity on placement in an observation cage for 20 min was scored after mCPP injection. \*significance compared with control data. (\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001)

었다. 당목향 및 창이자 메탄올 추출물의 각 용매분획층 투여군도 투여 15분 후에 체온강하 억제효과를 나타내었으나 유의성은 인정되지 않았다.

한편 대조약물 cyproheptadine HCl 3 mg/kg 투여군은 투여 15분 후에 p<0.05의 유의성있는 체온강하 억제효과를 나타내었다. 따라서 5-HT 5 mg/kg투여로 시상하부 자극에 의해 야기되는 체온강하 작용에 대해 3종의 생약 메탄올 추출물의 에칠아세테이트 용매분획층들 중 지유의 에칠아세테이트 분획층은 가장 강한 체온강하 억제효과가 인정되는데 이는 5-HT 길항약인 cyproheptadine보다 강한 체온강하 억제작용을 나타낸 것으로 이들중 지유 에칠아세테이트 분획층은 특히 중추에 대한 선택적인 작용을 갖는 것으로 사료되어진다(Fig. 1).

한편 설사반응에 대한 길항작용을 살펴보면, 대조군의 diarrhea score 2.4±0.52로 설사에 가까운 설사지수로 측정되었으며, 당목향 메탄올 추출물의 용매분획층 400 mg/kg 투여군 모두가 대조군에 비해 p<0.05 및 p<0.01의 통계적으로 유의한 설사 억제효과를 나타내었다. 창이자 메탄올 추출물의 용매분획층 투여군도 5-HT 유도 설사에 대해 억제효과를 나타냈으나 유의한 효과는 인정되지 않는다. 한편 지유 메탄올 추출물의 용매분획층은 5-HT 유발 설사 반응에 대해 부탄올 및 물분획층 400 mg/kg 투여로 대조군에 비해 p<0.05의 유의한 설사 억제효과를 나타낸 반면, 에칠아세테이트 분획층은 설사 억제효과는 있었지만 유의성은 없었다. 대조약물로 5-HT 길항약인 cyproheptadine HCl 3 mg/kg 투여군은 0.7±

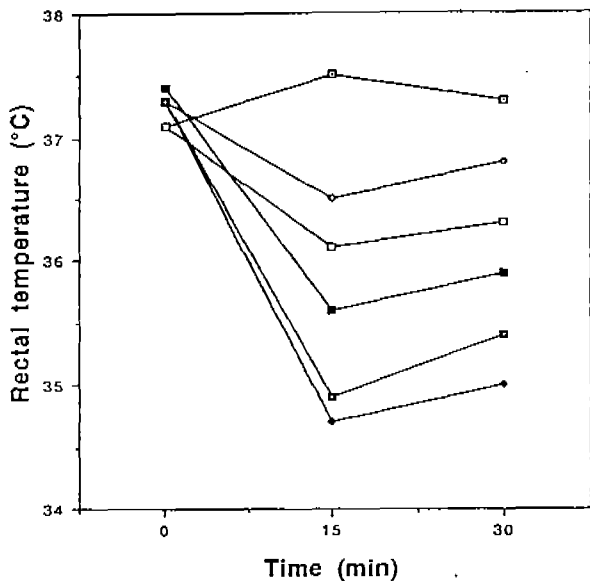


Fig 1. Antagonistic effect of ethylacetate fractions of three selected crude drugs on hypothermia induced by 5-HT injection. —□— Normal, —◇— Sanguisorbae Radix, —◆— Control, —■— Xanthii Fructus, —○— Saussureae Radix, —□— Cyproheptadine.

Table IV. Effects of each subfraction of three crude drugs on the diarrhea induced by 5-HT(5 mg/kg, i.p.)

Sample	Dose (mg/kg, p.o.)	Diarrhea index	Inhibition (%)
Control	—	2.4 ± 0.52	—
Saussureae Radix			
EtOAc fr.	400	0.9 ± 0.31*	62.5
H <sub>2</sub> O fr.	400	0.3 ± 0.27**	87.5
BuOH fr.	400	0.4 ± 0.24*	83.3
Sanguisorbae Radix			
EtOAc fr.	400	1.0 ± 0.28	58.3
H <sub>2</sub> O fr.	400	0.7 ± 0.21*	70.8
BuOH fr.	400	0.6 ± 0.29*	75.0
Xanthii Fructus			
EtOAc fr.	400	2.0 ± 0.43	16.7
H <sub>2</sub> O fr.	400	1.2 ± 0.42	50.0
BuOH fr.	400	1.4 ± 0.39	41.7
Cyproheptadine	3	0.7 ± 0.33*	70.8

Each value represents the mean ± S.E of 5 mice. 5-HT(5 mg/kg) was injected intraperitoneally 15 min after oral administration of test sample, Diarrhea was measured at 15 min after injection of 5-HT. Diarrhea index No.: 0: normal, 1: slight deformed, 2: little diarrhea, 3: diarrhea.

\*Significance compared with control data(\*p<0.05 and \*\*p<0.01).

0.33의 설사지수로 유의한 설사억제효과를 나타내었다 (Table IV).

네째, 지유 에칠아세테이트 분획층의 항불안활성 검색 실험의 결과는 다음과 같다. Fig. 2에서 보듯이, social in-

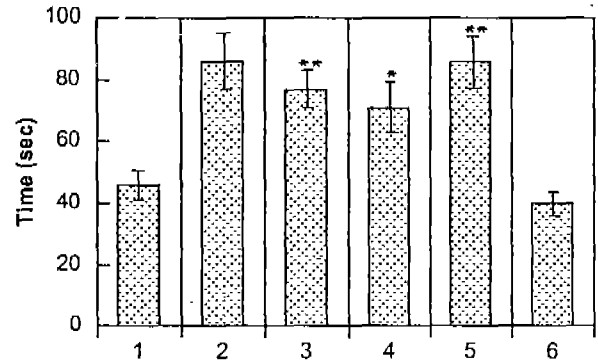


Fig 2. The effect of Sanguisorbae Radix on social interaction in mice under high light unfamiliar condition. 1. Pair of mice were tested under high light unfamiliar condition 2. Pair of mice were tested under low light unfamiliar condition 3. Pair of mice were treated intraperitoneally with diazepam(1 mg/kg) 4. Pair of mice were treated intraperitoneally with ondansetron(10 µg/kg) 5. Pair of mice were treated intraperitoneally with Sanguisorbae Radix 40 mg/kg/day for 7 days. On the 8th day, mice were treated orally with 300 mg/kg of the same sample 6. Pair of mice were treated orally with Sanguisorbae Radix(500 mg/kg) \*p<0.05 and \*\*p<0.01.

teraction 소요시간과 횟수가 low light unfamiliar condition에 비해서 high light unfamiliar condition하에서 보다 현저히 감소하는 것으로 보아 high light unfamiliar condition에서 anxiety가 유발되어 실험동물간의 social interaction이 감소된 것이라 판단되어 이 조건하에서 대조약물들의 항불안작용과 지유의 항불안작용을 비교 검색하였다.

말초신경뿐만아니라 중추신경에서 불안증세와도 관련이 있다고 최근 알려진 5-HT<sub>3</sub> 수용체 길항제인 GR38032F (Jones 등, 1988) 10 µg/kg와 benzodiazepine계 신경안정제인 Diazepam 1 mg/kg를 대조약물로 복강내 투여하고 또한 high light unfamiliar condition으로 야기된 불안에 대한 지유 메탄올 추출물의 에칠아세테이트 분획층의 작용을 비교검색하였다. high light unfamiliar condition에서 대조군은 46.0 ± 5.5 sec의 social interaction 소요시간을 보인 반면 지유 메탄올 추출물의 에칠아세테이트 분획층 40 mg/kg을 7일간 연속 복강내 투여한 후 8일째되는 날 300 mg/kg을 경구투여한 군은 low light unfamiliar condition에서 보인 social interaction과 유사한 85.6 ± 7.9 정도로 현저한 증가 현상을 나타내어 불안 억제작용이 탁월한 것으로 사료되며, 한편 같은 검체를 500 mg/kg 경구로 단일용량 투여시 대조군인 high light unfamiliar condition와 비교했을때 별다른 차이가 없는 것으로 보아서 지유 에칠아세테이트 분획층의 항불안 효과는 단일용량 투여보다는 반복투여로 보다 현저함을 보이고 있다.

## 고 찰

1988년 Brewerton 등은 항우울약인 trazodon의 주 대사물인 m-chlorophenylpiperazine (mCPP)이 5-HT 수용체중 특히 1c형에 선택적인 효능약임을 밝혀내고, mCPP를 사람에게 투여하였을 때 편두통과 유사한 두통을 야기한다는 사실을 보고하였다. 5-HT<sub>1C</sub> 수용체는 뇌에 널리 분포하며 특히 뇌척수액을 생산하는 chorooid plexus에 다량 존재한다. 최근들어 5-HT<sub>1C</sub> 수용체가 중추신경에서 매개하는 여러 생리 현상들이 알려지고 있고 따라서 여러 중추신경질환에 이 수용체가 관련되어 있을 가능성이 보고되면서(kernett 및 Curzon, 1988), 이 수용체에 선택적인 길항제의 개발은 중추신경계 약물로의 개발 가능성을 제시하고 있다. 예로써 mCPP를 실험동물에 투여하면 음식물 섭취이상(hypophagia)을 일으킨다(Samanin 등, 1979). 본 실험에서 대조약물로 사용했던 cyproheptadine은 비 선택적인 5-HT길항제로 실제로 어린이에 있어서 식욕증진 목적으로 사용되기도 하나 그 작용이 선택적이지 못하여 사용에 어려움이 있다. 선택적인 5-HT<sub>1C</sub> 길항제는 신경성 식욕부전(anorexia nervosa)치료제로 사용이 가능할 것이다. 또한 5-HT<sub>1C</sub> 수용체는 공포, 불안증세, 강박관념등의 정신질환에 관여되는 것으로 알려지고 있다(Charney 등, 1987; Zohar 및 Insel, 1987). cyproheptadine이나 methysergide 등은 실제로 실험동물에서 항불안효과를 보여주고 있는데(Chopin 및 Briley, 1987), 이들 역시 한 수용체에 선택적이지 못하여 다른 원치않는 작용들 때문에 보다 선택적인 약물의 개발이 기대되고 있다.

체내에서 세로토닌은 그 작용이 광범위하여 각각의 생리작용을 선택적으로 차단 혹은 활성화시킨다는 것이 쉽지 않으리라는 생각하에 세로토닌을 연구하는 많은 연구자들 사이에 아직 논란이 많은듯 하다. 하지만 차츰 부위별로 특정한 5-HT 아형 수용체가 밝혀지고 각각의 수용체에 보다 선택적인 길항제 혹은 효능제가 개발이 되면서 5-HT system에 거는 기대는 그 어느때 보다는 크다고 하겠다.

Table V에서는 각 검체의 세로토닌에 대한 중추/말초 길항효과의 비를 나타낸 것으로 지유 에칠아세테이트 분획층은 cyproheptadine을 포함하여 다른 검체에 비해 중추에 대한 월등한 선택적 길항 활성을 보이고 있다. 또한 social interaction test를 이용한 항불안 효과 검색 실험에서도, 지유 에칠아세테이트 분획층을 일주간 계속 투여한후 한쌍의 생쥐가 interaction하는 시간을 측정된 경우가 diazepam 보다는 오히려 좋은 항불안 효과를 나타내었다(Fig. 2).

앞으로 보다 사람의 불안증세와 병태생리학적으로 유사한 anxiety model을 더 발굴 혹은 개발하여 지유 에칠아세테이트 분획층으로부터 항불안 성분을 추적

**Table V.** Blocking activities to central (hypothermia and diarrhea respectively) and peripheral serotonin-mediated actions of each subfraction of three crude drugs

Sample	% Inhibition		
	Hypothermia	Diarrhea	Central/Peripheral
Saussureae Radix			
EtOAc fr.	7.1	62.5	0.11
H <sub>2</sub> O fr.	21.4	87.5	0.24
BuOH fr.	14.3	83.3	0.17
Sanguisorbae Radix			
EtOAc fr.	64.3	22.3	2.88
H <sub>2</sub> O fr.	39.3	70.8	0.56
BuOH fr.	32.1	75.0	0.43
Xanthii Fructus			
EtOAc fr.	32.1	16.7	1.92
H <sub>2</sub> O fr.	28.6	50.0	0.57
BuOH fr.	25.0	41.7	0.60
Cyproheptadine	50.0	70.8	0.71

5-HT was injected 15 min after oral administration of test sample. Body temperature and diarrhea were measured at 15 min after injection of 5-HT.

하여 기존의 anxiolytic agent보다 부작용이 적고 효과가 큰 치료제를 개발하는데 기초가 되는 선도물질(lead compound)를 발견하고자 한다.

## 감사의 말씀

본 연구는 서울 대학교 신의약품 개발 연구 센터의 지원에 의해 일부 충당되었으므로 지원기관에 감사드립니다.

## 참고문헌

- Chopin, P. and Briley, M. (1987). *Preclinical Strategies in Psychopharmacology* Abst. 5p.
- Charney, D.S., Woods, S.W., Goodman, W.K. and Heninger, G.R. (1987). Serotonin function in anxiety and Effects of serotonin agonist mCPP in panic disorder patients and health subjects. *Psychopharmacology*, **92**, 14-24.
- Dahlstron, A. and Fuxe, K. (1964). Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. *Acta. Physiol. Scand.* **62**, suppl 232, 1-55.
- Essman, W.B. (ed.)(1978). *Serotonin in Health and Disease, Vol. 1. Availability, Localization and Disposition*. Spectrum Publication, Inc., New York.
- File, S.E. (1980). The use of social interaction as a method for detecting anxiolytic activity of chlordiazepoxide-like drugs. *J. Neurosci. Methods*, **2**, 219-238.
- Gaddum, J.H. (1953). Antagonism between LSD and 5-hydroxytryptamine. *J. Physiol. (Lond)*, **121**, 15.
- Green, A.R. and Goodwin, G.M. (1985). A behavioral and biochemical study in mice and rats of putative agonist and antagonist for 5-HT<sub>1</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptors. *Br. J. Pharmacol.*

- 84, 743-53.
- Jones, B.J., Costall, B., Domeney, A.M., Kelly, M.E., Naylor, R.J., Oakley, N.R. and Tyers, M.B. (1988). The potential anxiolytic activity of GR 38032 F, a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist. *Br. J. Pharmacol.* **93**, 985-993.
- Kennett, G.A. and Curzon, G. (1988). Evidence that mCPP may have behavior effects mediated by central 5-HT<sub>1C</sub> receptors. *Br. J. Pharmacol.* **94**, 137-147.
- Samanin, R., Mennin, T., Ferraris, A., Bendotti, C., Borsini, F. and Garattini, S. (1979). m-chlorophenylpiperazine: a central serotonin agonist causing powerful anorexia in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **308**, 159-163.
- Wooley, D.W. and Shaw, E. (1954). A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. *Science.* **119**, 587-588.
- Zohar, J. and Insel, T.R. (1987). Obsessive-compulsive disorders: psychobiological approaches to diagnosis, treatment and pathophysiology. *Biol. Psychiatry.* **22**, 667-687.