

莪朮의 Sesquiterpene 성분의 약물활성

신 국 현·윤 기 영·조 태 순*
서울대학교 천연물과학연구소·*성균관대학교 약학대학

Pharmacological Activities of Sesquiterpenes from the Rhizomes of *Curcuma zedoaria*

Kuk Hyun Shin, Ki Young Yoon and Tae Soon Cho*

Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul 110-460 and
College of Pharmacy, *Sung Kyun Kwan University, Suwon 440-760, Korea

Abstract—Pharmacological activities of two sesquiterpenes, curzerenone(I) and curcumenol(II) isolated from the rhizomes of *Curcuma zedoaria* being used as an aromatic stomachic in Chinese medicines were evaluated in rats and mice. Curzerenone (I), at 100 mg/kg, p.o. showed a potent protective effect against HCl-ethanol induced gastric lesion in rats, and curcumenol(II), at the same dose level showed a CNS depressant action characterized by a potentiation of hexobarbital(HB)-induced narcosis. Both compounds showed a moderate analgesic action but did not exhibit a hypothermic action even at 200 mg/kg dose level.

Keywords—*Curcuma zedoaria* · sesquiterpenes · curzerenone · curcumenol · gastric lesion · analgesic action · sedative action

莪朮(Zedoariae Rhizome)은 Zingiberaceae에 속하는 다년생 초본으로서 주로 중국, 대만 등 열대성 아시아지역에 분포하며 그 근경을 한방에서 방향성진위, 驅어혈 및 통경제로서 빈번히 처방되는 생약의 하나이다. 莪朮에는 주성분으로서 수십종의 sesquiterpene 성분들이 분리보고되었고¹⁾ 그 성분의 하나인 furanogermenone이 CCl₄로 유발된 간손상에 대한 보호효과가 있음이 보고되었다.²⁾

저자 등은 莪朮의 MeOH ext.가 hexobarbital 수면시간을 연장시키므로³⁾ 진정작용의 가능성을 인지하고 그 활성성분을 추적한 결과 수종의 활성 sesquiterpene 성분을 분리 보고한 바 있다.⁴⁾

본 보고에서는 莪朮의 sesquiterpene 성분의 약효와 그 작용기전을 구명키 위한 시도의 일환으로 본 식물로부터 단리한 curzerenone(I) 및 curcumenol(II)의 약리작용의 일단을 구명할 결

과를 보고한다.

실 험 방 법

기기 및 시약—용점은 Mitamura Ricken(Cat. No. 4204) 용점측정장치를 사용하여 측정하였으며 보정하지 않았다. ¹H-NMR 및 ¹³C-NMR은 Varian FT-80A NMR spectrometer를, EI-MS는 Hewlett Packard 5985 B GC/MS spectrometer를, IR은 Perkin Elmer 283 A IR spectrophotometer를 사용하여 측정하였다.

Hexobarbital은 Wako Co. 제품을 구입하여 sodium염을 합성하여 사용하였으며 기타시약은 약전품 또는 일급시약을 사용하였다.

식물성분의 분리동정—식물재료인 莪朮은 경동시장에서 구입한 것을 분쇄한 후 95% MeOH로 5시간씩 3회 환류추출, 여과하고 MeOH 추

출물을 합하여 감압농축하였다. 농축물을 물로 현탁시킨 다음 ether로 반복추출하여 ether용성 분획을 얻고 이를 silica gel column에 걸어 hexane-ether로 gradient elution을 실시하여 각 subfraction으로부터 compound I 및 II를 순수분리하였다.

이 물질들의 spectral data를 해석하고 문헌과 대조한 결과 compound I 및 II는 각각 curzerenone과 curcumenol임을 확인하였다.^{5,6)}

Compound I(curzerenone): Colorless oil, MS m/z (rel. int.) 230[M⁺](34.1), 215[M⁺-CH₃](13.4), 122[M⁺-C₂H₅O](100), 107[215-C₇H₉O](23.9), 94[122-CO](67.9); IR, ν_{\max} (KBr)cm⁻¹ 3095(=CH₂), 2975, 2930, 2870, 1670, 1675(C=O), 1640(C=C), 1610, 1570(C=C, furan), 1070(C-O-C, furan), 995, 915(-CH=CH₂, monosubstitute), 895(1,1-disubstitute); ¹H-NMR(CDCl₃, 80 MHz) δ : 1.19(3 H, s, 15-CH₃), 1.82(3 H, s, 14-CH₃), 2.16(3 H, s, 13-CH₃), 2.73(1 H, d, $J=17$ Hz, H-9 β), 2.95(1 H, d, $J=17$ Hz, H-9 α), 3.01(1 H, s, H-5), 4.75~4.99(4 H, m, H-2 and H-3), 5.81(1 H, dd, $J=10.5$ Hz and 18 Hz, H-1), 7.09(1 H, br. s., H-12).

Compound II(Curcumenol): Colorless needles, mp 122~124°C, EI-MS, m/z (rel. int.) 234[M⁺](65), 189(95), 173(32), 165(39.5), 147(71.5), 133(74.1), 121(38.5), 105(100); IR, ν_{\max} (KBr)cm⁻¹ 3400(OH), 1650, 805(trisubstituted double bond); ¹H-NMR(CDCl₃, 80 MHz) δ : 1.01(3 H, d, $J=5.0$ Hz, 14-CH₃), 1.58(3 H, s, 12-CH₃ or 13-CH₃) 1.65(3 H, d, $J=1.4$ Hz, 15-CH₃), 1.86(3 H, s, 12-CH₃ or 13-CH₃), 5.75(1 H, q, $J=1.4$ Hz, H-9); ¹³C-NMR(CDCl₃) δ : 12.0(14-C), 19.0(12-C), 21.1(13-C), 22.5(15-C), 27.8(2-C), 31.4(3-C), 37.4(6-C), 40.5(4-C), 51.5(1-C), 85.9(5-C), 101.7(8-C), 122.3(7-C), 126.0(9-C), 137.5(10-C), 139.4(11-C).

실험동물—실험동물은 체중 180~200 g의 Sprague Dawley계 웅성 rat와 체중 20~25 g의 dd계 웅성 albino mice를 2주 이상 사육하여 적

응시킨 후 사용하였고 고형사료(삼양) 및 물을 충분히 공급하였다. 시료는 0.5% CMC에 현탁시켜서 투여하였다.

동물 실험

Hexobarbital 수면시간의 측정—시료의 진정 작용을 HB-수면시간을 지표로 측정하였다. Mouse에 시료를 경구투여하고 30분 후에 HB-Na 75 mg/kg씩 복강내 주사하여 정향방사가 소실되었다가 회복되는 시간을 측정하여 수면시간으로 하였다. 대조약물로서 chlorpromazine·HCl을 사용하였다.

초산에 의한 writhing syndrome의 측정—Whittle의 방법⁷⁾에 준하여 mouse에 시료를 피하주사하고 30분 후에 0.7% 초산-생리식염액 0.1 ml/10 g씩을 복강내에 주사한 다음 10분후부터 10분간 writhing syndrome의 발생 회수를 측정하였다. 대조약물로서 aminopyrine을 사용하였다.

HCl-ethanol 유발 위손상의 측정—Mizui 등의 방법⁸⁾에 준하여 실시하였다. Rat를 절식시키고 24시간 후에 시료를 경구투여 하고 60% ethanol-150 mM HCl 용액 1.5 ml를 경구투여한 다음 1시간 후에 동물을 희생시켜서 위를 적출하여 유문을 결찰하고 위내에 2% formalin 용액 10 ml를 가한 다음 formalin액에 고정하여 대만부를 절개하여 발생된 손상의 길이를 측정하여 그 총과를 손상지수로 하였다

실 험 결 과

진정 및 진통작용

Hexobarbital 수면시간 증강효과를 지표로 莪 薹에서 단리한 sesquiterpene들의 진정작용, 검색을 실시한 결과를 Table I에 표시하였다.

Curcumenol(II)은 마우스에 25~100 mg/kg 범위로 경구투여시 용량반응적으로 hexobarbital 수면시간을 연장시켰으며 100 mg/kg 투여시 는 대조군에 비하여 약 200%의 수면증가를 나타내어 진정작용을 인정할 수 있었다. 반면 curzerenone(I)은 100 mg/kg 투여시에도 유의 성있는 수면시간 증가를 나타내지 않았다. 이때 대조약물인 chlorpromazine은 5 mg/kg 투여로

Table I. Effects of the constituents of Zedoariae Rhizome on hexobarbital-induced sleeping time in mice

Group	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Sleeping Time (min)	% of Control
Control	—	6	31.7±5.3 ^{a)}	—
Chlorpromazine	5	6	142.9±10.8**	450.8
Curzerenone (I)	25	6	29.4±2.9	92.7
	50	6	25.7±6.2	81.1
	100	6	42.8±27.6	135.0
Curcumenol (II)	25	6	47.7±21.9	150.5
	50	6	93.7±6.4**	295.0
	100	6	96.7±15.7*	305.0

Mice were treated with test compounds 30 min before injection of hexobarbital-Na (75 mg/kg i.p.).

a) : Mean±S.E.

Significantly different from control: *p<0.01, **p<0.001

Table II. Effects of the constituents of Zedoariae Rhizome on HCl-ethanol induced gastric lesion in rats

Group	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Total length of lesion (mm)
Control	—	6	44.7±15.7 ^{a)}
Curzerenone(I)	100	6	3.7±1.4*
Curcumenol(II)	50	6	45.2±13.7
	100	6	42.2±8.8

Gastric lesion was induced in rats fasted for 24 hr by oral administration of 1.5 ml of 60% ethanol in 150 mM HCl.

Rats were treated with test compounds 1 hr before HCl-ethanol treatment and 1 hr later, the animals were killed and the stomach was excised.

a) : Mean±S.E.

Significantly different from control: *p<0.05

Table III. Effects of the constituents of Zedoariae Rhizome on acetic acid induced writhing in mice

Group	Dose (mg/kg, s.c.)	No. of animals	No. of writhing syndrome	Inhibition (%)
Control	—	6	29.5±4.8 ^{a)}	—
Aminopyrine	200	6	1.3±2.8**	95.6
Curzerenone (I)	50	6	18.8±9.9	36.3
	100	6	11.7±5.8*	60.3
Curcumenol (II)	50	6	16.8±5.9	43.1
	100	6	10.6±7.0*	64.1

Mice were treated with test compounds 30 min before injection of 0.7% acetic acid (0.1 ml/10 g, i.p.).

The writhing syndrome was counted for 10 min from 10 min after injection of 0.7% acetic acid.

a) : Mean±S.E.

Significantly different from control: *p<0.05, **p<0.001

현저한 수면증가 효과를 나타내었다.

한편 2종의 sesquiterpene 성분들을 피하주사 시 초산에 의한 writhing syndrome에 미치는 효과를 측정 한 결과 Table II에 표시한바와 같이 100 mg/kg 투여량에서 두 성분 모두 통계적으로 유의성있는, 약 60% 내외의 writhing syndrome 억제효과를 나타내었다.

HCl-ethanol 위손상에 대한 작용

Sesquiterpene 성분들을 rat에 경구투여시 HCl-ethanol로 유발되는 위손상에 대한 방어효과를 측정 한 결과를 Table III에 표시하였다. 대조군의 위손상도는 44.7 mm인데 반하여 curzerenone (I) 100 mg/kg 경구투여로 3.7 mm로 감소되어 무려 91.7%의 억제율을 나타내어 강력한 위손상 억제 효과를 인정할 수 있었다. 반면 curcumenol

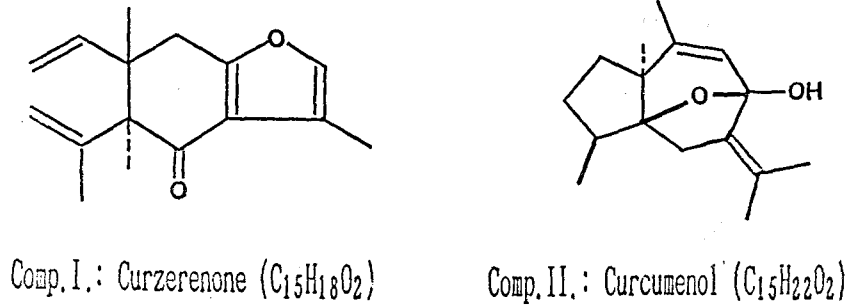


Fig. 1. Structures of sesquiterpenes

(II)은 100 mg/kg에서도 전혀 위손상 억제효과를 발현하지 않았다.

정상체온에 미치는 효과

Sesquiterpene들의 정상체온 하강작용 유무를 측정 한 결과를 Fig. 1에 표시하였다. 2종의 sesquiterpene들은 각각 200 mg/kg의 고용량에서도 시료투여후 5시간까지도 대조군에 비하여 유의성있는 체온하강을 보이지 않았다. 반면 대조약물인 chlorpromazine은 10 mg/kg 투여로 현저한 체온하강작용을 투여 후 1시간부터 5시간까지 지속적으로 나타내었다.

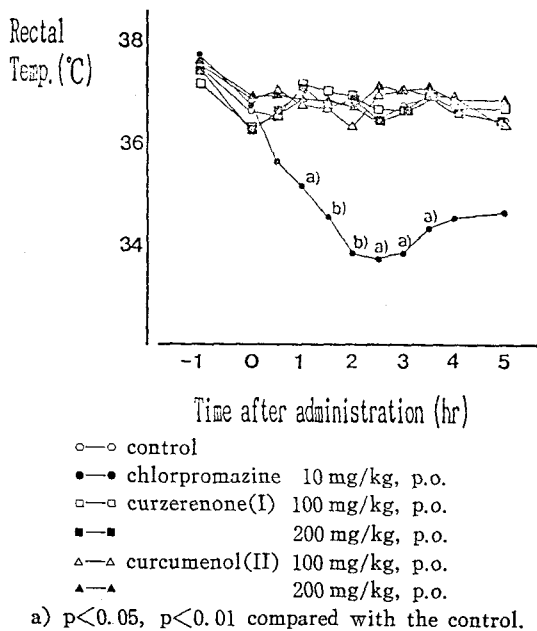


Fig. 2. Effects of the constituents of Zedoariae Rhizome on rectal temperature in mice

고찰 및 결론

菝葜의 sesquiterpene 성분의 일종이며 그 구조의 기본골격이 상이한 curzerenone(I) (furanogermacrane계)⁵⁾과 curcumenol(II) (guaiane계 keto alcohol)⁶⁾에 대한 약물활성을 수종의 약리작용을 지표로 검토한 본 실험 결과에 의하면 두 물질 모두에서 완전한 진통작용을 인정할 수 있었으나 정상체온 하강작용이 없는 것으로 보아 체온조절 증추에 대한 부작용은 없는 것으로 사료된다. Curcumenol(II)은 증추신경 억제효과가 인정된 반면 curzerenone(I)은 강력한 위손상 억제효과를 발휘하여 두 물질의 약물활성 기전에 차이가 있을 것으로 추정된다. HB-Na 수면시간의 증가 만으로 증추신경 억제효과를 단정 지을수는 없으며 간의 약물대사효소계의 억제에 기인할 가능성도 배제할 수 없다. 菝葜은 한방에서 이미 방향성 건위제 또는 소열진통제로서 처방 투여되고 있음에 비추어 curzerenone(I)이나 curcumenol(II)을 포함한 다양한 구조의 sesquiterpene 성분들의 작용이 복합되어 이러한 약물활성을 나타내는 것으로 추정된다. 간이나 위장관 질환에 쓰이는 Indonesia산 *Curcuma*속 식물의 일종인 *Curcuma xanthorrhiza*의 MeOH ext.가 mouse에 투여시 stress ulcer의 억제, pentobarbital 수면시간 증강 및 초산 writhing syndrome 등의 억제효과를 나타낸다는 Yamazaki 등의 보고⁹⁾에 비추어 같은 속 식물인 菝葜성분들이 본 연구에서 나타낸 약물활성들과 매우 부합되며 curzerenone(I)의 함량이 비교적 높은

것(약 0.3%)¹⁾으로 미루어 莪朮의 항피양 및 진통작용의 주성분으로 인정되며 하나의 lead compound로서 활용될 수 있을 것으로 사료된다. 앞으로 여러 가지 다른 항피양 및 진통작용 실험모델을 이용한 이 물질들에 대한 작용기전의 구체적인 검토가 수행되어야 할 것이다.

〈1994년 6월 16일 접수 : 6월 30일 수리〉

참 고 문 헌

1. Shibuya, H., Yashihara, M., Kitano, E., Nagasawa, M. and Kitagawa, I.: *Yakugaku Zasshi* 106, 212 (1986) and references cited therein.
2. Shibuya, H., Yamamoto, Y., Miura, I. and Kitagawa, I.: *Heterocycles* 17, 215 (1982).
3. Woo, W.S., Shin, K.H., Kim, I.C. and Lee, C.K.: *Arch. Pharm. Res.* 1, 111 (1978).
4. Shin, K.H., Kim, O.N. and Woo, W.S.: *Arch. Pharm. Res.* 12, 196 (1989).
5. Hikino, H., Agatsuma, K. and Takemoto, T.: *Tetrahedron Lett.* 2850 (1968).
6. Hikino, H., Sakurai, Y., Numabe, S. and Takemoto, T.: *Chem. Pharm. Bull.* 16, 39 (1968).
7. Whittle, B.A.: *Brit. J. Pharmacol.* 22, 246 (1964).
8. Mizui, T. and Doteuchi, M.: *Jap. J. Pharmacol.* 33, 939 (1983).
9. Yamazaki, M., Maebayashi, Y., Iwase, N. and Kaneko, T.: *Chem. Pharm. Bull.* 36, 2070 (1988).