

홍삼 조사포닌 성분의 중추작용

이순철 · 이수정 · 정경수 · 유관희¹ · 김학성²

충남대학교 약학대학, ¹충남대학교 자연과학대학, ²충북대학교 약학대학
(1995년 3월 16일 접수)

The Central Effects of Red Ginseng Total Saponin Component

Soon-Chul Lee, Soo-Jung Lee, Kyeong-Soo Chung,
Kwan-Hee You¹ and Hack-Seang Kim²

College of Pharmacy, ¹College of Natural Science, Chungnam National University, Taejeon, Korea
²College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju, Korea

(Received March 16, 1995)

Abstract—The present study was undertaken to elucidate the characteristics of red ginseng total saponin in behavioral changes on ambulation, forced swim test and convulsion in mice. The ambulation and the duration of immobility on forced swim test were not affected by red ginseng total saponin. On the other hand, the duration of immobility induced by DMI, PGL but not CIP was significantly decreased, and the onset of convulsion induced by pentylenetetrazole was significantly shortened by preadministration of red ginseng total saponin. These results suggest that red ginseng total saponin component may play an important role in modulating synergism with drugs acting on depression and convulsion, and that the characteristics of synergetic effect induced by red ginseng total saponin potentiate the central norepinephrine neuron activity.

Key words—red ginseng total saponin component, convulsion, antidepressants, ambulation, forced swim test.

서 론

인삼성분 중 사포닌 성분의 중추작용은 행동학적 연구에서 투여 용량에 따라 자발운동을 억제 또는 증가시키며^{1,2)} 후구적출 랫트의 정동 행동을 현저히 억제하고³⁾ apomorphine에 의해 유도된 자발운동을 증가시킨다.⁴⁾ 신경화학적 연구에서도 인삼 조사포닌 성분은 선조체 및 전 피질의 monoamine 신경활성에 영향을 미치며,⁵⁾ 신경독성물질인 6-OHDA를 사용하여 중추도파민 신경을 선택적으로 손상시킨 랫트에서 현저한 자발운동의 증가를 나타내는 등⁶⁾ 중추 monoamine 신경활성과 관련이 있음을 보고하는 논문은 이 연구의 일부는 1993년도 교육부 학술연구조성비 지원에 의해 연구되었음.

매우 많다.

우울증은 행동, 식욕, 수면, 체중, 원기 등 신체적, 정신적 쇠약을 일으키고, 심한 우울증은 심지어는 자살에 이르게 되는 정서질환이다. 항우울약 특히 삼환계 항우울약은 뇌 중 특징 monoamine 신경 활성을 변화시켜 작용을 나타내는 것으로 잘 알려져 있으나⁷⁾ 중추도파민 신경을 선택적으로 손상시킨 랫트에서 현저한 자발운동의 증가를 나타내는 인삼 조사포닌 성분과는 달리 항우울약물인 desipramine 및 clomipramine은 거의 영향을 미치는 등⁸⁾ 중추도파민신경활성에 대한 감수성이 적로 다름을 나타내고 있음에도 불구하고 Murray 등은 파킨슨씨질환 환자중에 우울증의 발현이 현저함을 보고하고 있어 인삼 조사포닌 성분과 항우울약물의 중추 신경활성에

미치는 영향, 특히 monoamine 신경활성에 미치는 약물의 작용을 비교 검토할 필요성이 있을 것으로 생각되나 이에 관한 연구는 거의 없는 실정이다.

동물에서 항 우울약물의 작용을 검색하기 위한 우울증 모델을 설정하기는 매우 어려우나 Paul¹⁰⁾ 및 Jesberger 등¹⁰⁾은 인간의 우울증과 연계된 다양한 동물 모델을 제시하고 있으며 Porsalt^{11,12)} 등은 항우울약물의 행동학적 검색방법으로 절망 모델(behavioral despair model)의 유용성을 검토하고 Nomura 등¹³⁾ 및 Hawkins 등¹⁴⁾은 이 모델이 항우울작용이 있는 약물의 검색에 매우 효과적임을 보고하였다.

한편, 경련발작의 병태생리학적 원인은 정확하게 알려져 있지 않으나 일반적으로 뇌중 억제적으로 작용하는 GABA 신경 기능이 지나치게 위축되어 발현된다는 것과,^{15,16)} 뇌중 monoamine 신경활성이 지나치게 흥분되어 나타난다는 두 가지 학설이 제시되고 있다.^{16, 18)}

따라서, 본 연구는 중추 monoamine 신경활성과 관계가 깊은 자발운동, 강제수영실험 및 pentylenetetrazole로 유발된 경련 등에 관하여 홍삼 조사포닌 성분의 중추작용에 대하여 검토하였다.

재료 및 방법

1. 실험재료

실험동물은 대한실험동물센터에서 구입한 웅성 ICR 마우스(체중 22~30 g)를 사용하였다. 실험기간 중 먹이와 물은 충분히 공급되었고, 온도($24 \pm 1^\circ\text{C}$), 습도($55 \pm 1\%$), 조명(12시간 명암주기) 등이 일정하게 조절되는 동물실에서 사육되었다. 실험물질로는 홍삼 조사포닌(TS 한국인삼연구소로부터 분양받았음), 항우울약물로서 desmethylimipramine(DMI, Sigma), chlorimipramine(CIP, Sigma), pargyline(PGL, Sigma)과 항경련약물인 pentylenetetrazole(PTZ, Sigma)은 2차 증류수에 용해하여 사용하였다.

2. 실험방법

자발운동 실험 : Hall의 open-field법을 응용하여 수행하였다.

강제수영실험 : 도망갈 수 없는 좁은 용기 안에서 강제로 수영을 하도록 고안된 Porsalt 등¹¹⁾의 실험방법을 이용하였다.

실험동물은 실험 30분 전에 실험실로 옮겨와 환경에 적응을 시킨 후 사용하였다. 강제수영실험(forced swim test)은 투명한 항온조 안에 측정용기(안지름 10 cm, 높이 16 cm) 2개를 나란히 놓고 물을 8 cm까지 채우고 물의 온도를 25°C 로 일정하게 유지하면서 실험을 행하였다. 개체 차를 줄이기 위해 본 실험의 하루 전날 15분간 강제수영을 미리 실시하여 부동자세 개시시간(immobility onset)이 1~6분 사이인 mouse만을 택하여 본 실험에 사용하였다(conditioning swim test, pretest). 부동자세(immobility)란 매우 특징적인 자세로 외견상 쉽게 감별된다. 즉 실험동물을 물로 채워진 측정용기에 넣으면 처음 수분간은 물 밖으로 나가려고 격렬하게 몸을 움직이거나 수평으로 수면을 헤엄쳐다니다가 곧 아무런 움직임이 없이 수면에 수직자세로 떠 있거나 물위로 머리를 내밀기 위한 최소한의 동작, 또는 앞발만을 가끔 조금씩 움직이는 특이한 행동을 취하게 되는 데 이런 자세를 부동자세라 하였다. 본 실험(forced swim test)은 대조군과 약물투여군을 각각 2개의 측정기에 동시에 넣어 6분간 실험을 하였고 실험이 끝난 후에는 마우스를 꺼내어 물기를 완전히 말려주었다. 각 약물군 마다 8~16마리를 사용하였으며 약물중 홍삼 조사포닌 성분(TS)은 측정 30분전에 경구투여($0.1 \text{ ml}/10 \text{ g}$) 하였고, 항우울약물인 DMI, CIP, PGL은 측정 1시간 전에 복강주사($0.1 \text{ ml}/10 \text{ g}$) 하였다. 홍삼 조사포닌 성분과 병용투여할 경우에는 TS를 경구투여하고 30분 후에 DMI를 복강주사 하였다. 대조군은 약물대신 용매만을 경구투여 하였다.

항경련실험 : Pentylenetetrazole($85 \text{ mg}/\text{kg}$)을 마우스에 복강주사 후 약 30분간에 걸쳐 발현되는 경련의 양상을 관찰하였다. 간대성경련(clonic convulsion)이 최초로 일어나는 시간을 경련의 개시시간으로 하고 계속하여 나타나는 경련의 횟수, 경련상태, 지속시간을 관찰하였다.

홍삼 조사포닌 성분의 경련에 미치는 작용은 PTZ투여 30분 전에 홍삼 조사포닌 성분을 경구투여한 후 유발되는 경련상태를 관찰하였다.

3. 통계처리

자발운동실험, 강제수영실험 및 항경련실험 결과는 Mann-Whitney U-Test¹⁹⁾를 이용하여 분석하였다.

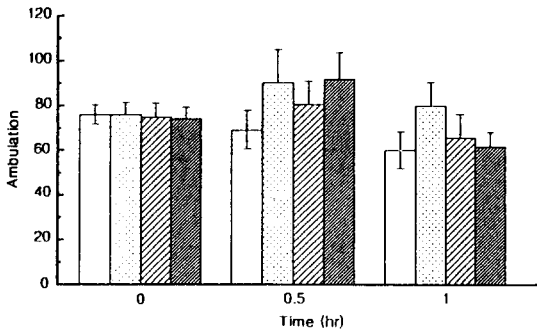


Fig. 1. The effect of ginseng total saponin (TS) on ambulation in mice. TS (50, 100, 200 mg/kg) or saline were administered by p.o. Ambulation was monitored for 2 min at 0, 0.5, 1 hour following administration. All values represented the mean \pm S.E.

□ Saline, ▨ TS 50, ▩ TS 100, ▪ TS 200.

결과 및 고찰

1. 자발운동량에 미치는 홍삼 조사포닌 성분의 효과

홍삼 조사포닌 성분(50~20 mg/kg) 투여 전 및 투여 30분, 1시간 후에 측정된 자발운동량은 대조군과 거의 차이가 없었다(Fig. 1).

2. 강제수영에 미치는 홍삼 조사포닌 성분의 효과

마우스를 물속에 처음 넣으면 머리를 쳐들고 사지를 힘차게 움직이며 밖으로 나오려는 동작을 취하거나 수면에 수평으로 떠서 수영을 하며 다니다가, 2~3분쯤 후 수면에 수직으로 떠서 머리를 수면위로 잘 유지하지도 못하고 사지도 거의 움직이지 못하는 부동자세 상태가 되었다.

홍삼 조사포닌 성분(50, 100 mg/kg) 투여군은 대조군과 비교시 부동자세 지속시간에 유의성 있는 변화를 보이지 못했다. 그러나 중추 norepinephrine reuptake inhibitor인 DMI(25 mg/kg, $p < 0.05$) 투여군 및 monoamine oxidase inhibitor인 PGL(75 mg/kg, $p < 0.05$) 투여군은 대조군과 비교시 부동자세 지속시간을 유의성 있게 단축시켰다(Fig. 2). 홍삼 조사포닌 성분의 투여량은 자발운동량 즉 motor activity에 거의 영향을 미치지 않는 용량이며 PGL은 monoamine oxidase inhibitor 중 비교적 motor activity의 변화와 부작용이 적은 약물로 선택하였다.

한편 Fig. 3에 나타난 것처럼 TS(50 mg/kg)를 항우울제인 DMI(25 mg/kg) 또는 PGL(75 mg/kg)과 병용

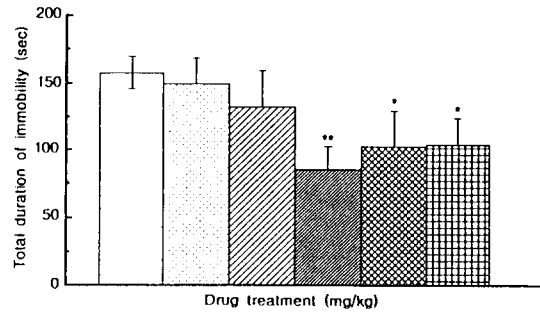


Fig. 2. Effects of ginseng total saponin (TS) and antidepressants on the duration of immobility in forced swim test in mice. TS (50, 100 mg/kg) or saline were administered at 0.5 hr before testing by p.o. and DMI 25 mg/kg, CIP 25 mg/kg, PGL 75 mg/kg were administered at 1 hr before testing by i.p. All values represented the mean \pm S.E.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.02$ compared with that of saline group (Mann-Whitney U-Test).

□ Saline, ▨ TS 50, ▩ TS 100, ▪ DMI 25, ▫ CIP 25, ▬ PGL 75.

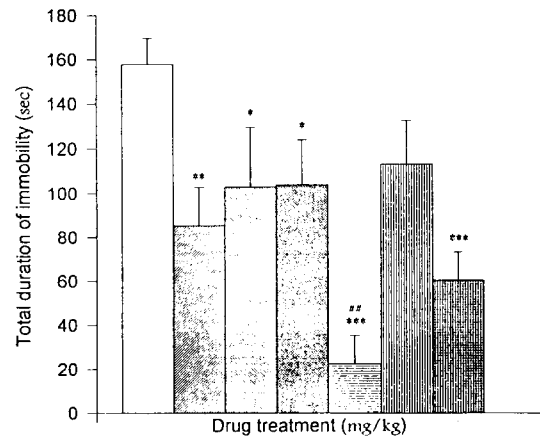


Fig. 3. Effects of ginseng total saponin (TS) on the duration of immobility of antidepressant in forced swim test. Antidepressants were injected 30 min after administration of TS and the duration of immobility was measured for 5 min at 1 hr drug administration. All values represented the mean \pm S.E.

** $p < 0.02$, *** $p < 0.002$ compared with that of saline group. # $p < 0.02$ compared with that of DMI 25 mg/kg group (Mann-Whitney U-Test).

□ Saline, ▪ DMI 25, ▫ CIP 25, ▬ PGL 75, ▨ TS 50+DMI 25, ▩ TS 50+CIP 25, ▪ TS 50+PGL 75.

Table 1. The effect of ginseng total saponin on clonic seizure induced by pentylenetetrazole (85 mg/kg) in mice.

(mg/kg)	No. of mice	Onset (sec) Mean± S.E.	Incidence of death
PTZ 85	11	75.00± 8.35	3/11
PTZ 85+TS 50	8	72.38± 8.04	5/8
TS 100	8	29.50± 23.48*	7/8
TS 200	8	133.50± 43.03	4/8

Pentylenetetrazole was injected by i.p. 30 min after administration of TS by p.o.

* $p < 0.05$ compared with that of PTZ 85 mg/kg group (Mann-Whitney U-Test).

투여한 경우 대조군(saline 투여군, 각각 $p < 0.002$) 및 단독투여군($p < 0.02$, $p < 0.002$ 각각)과 비교해 현저한 지속시간의 단축을 보였다. 그러나 CIP와의 병용투여군은 유의성을 나타내지 않았다. 이 결과는 홍삼 조사포닌 성분이 중추 catecholamine의 활성을 증가시키며⁶⁾ 뇌간 serotonin 활성을 억제한다는 보고^{6, 20)}와 그 맥을 같이하는 것으로 생각된다. 따라서 홍삼 조사포닌 성분은 항우울약물 중 serotonin계 항우울약물보다 norepinephrine계 항우울약물과 협동적 상호작용을 하는 것으로 생각된다.

3. Pentylenetetrazole 경련에 미치는 홍삼 조사포닌 성분의 효과

PTZ를 복강주사한 후 수십초가 지나면 산발적인 국소성 발작(fit)과 진율(tremor)이 나타나고 점차 그 강도와 횟수가 빈번해 지다가 1분 10초를 전후하여 전신간대성 경련이 나타나 약 8~9초간 지속한다. 그후 또 fit와 tremor를 보이다가 2차 전신간대성 경련이(88.9%) 5~6초간 지속된다.

뒤이어 3차 경련은 66.7%의 동물에서 13분경 발현되어 1~2초간 지속되었으며 치사율은 27.3%로 낮은 편이었다. 홍삼 조사포닌 성분(50~200 mg/kg) 투여군은 전혀 경련 발작은 없었다. 그러나 Table 1에 나타낸 것처럼 홍삼 조사포닌 성분을 전투여하면 용량에 비례하지는 않으나 pentylenetetrazole의 경련 작용을 현저하게 강화시켰다. 즉 TS 50 mg/kg 전 투여군의 경련유발의 개시시간은 72.38초로 대조군(PTZ 85 mg/kg 투여군 : 75.00초)과 거의 유사했으나 치사율이 62.5%(5/8)로 대조군에 비해 매우 높았으며, 100 mg/kg 전 투여군은 대조군에 비해 경련유발 개

시시간이 유의성 있게 빨라졌고($p < 0.05$) 치사율이 87.5%(7/8)로 대부분이 실험 중 사망하였다.

200 mg/kg 전 투여군은 대조군에 비해 경련유발 개시시간은 오히려 늦어졌으나 치사율은 여전히 높았다.

위 실험결과는 홍삼 조사포닌 성분이 단독으로 자발운동량, 강제수영실험 및 경련실험 등에서 유의성 있는 작용을 나타내지 않으나 중추 monoamine 특히 norepinephrine 신경활성에 작용하는 항우울약물과 현저한 협력적 상호작용을 나타내는 강제수영실험 결과와 아울러 생각할 때 홍삼 조사포닌 성분은 중추 norepinephrine신경을 간접적으로 활성화시키는 것 같다. Chepurnov 등²¹⁾은 홍삼 사포닌의 점막 반복투여에 의해 50 mg/kg pentylenetetrazole에 의한 경련을 억제한다고 보고하고 있으나 본 실험에 사용된 용량은 85 mg/kg으로 실험동물에서 안정된 경련을 유발시키나 사망율은 낮은 용량이며 병용투여된 홍삼 조사포닌 성분은 1회만 경구로 투여되었으므로 동일하게 비교할 수는 없다. 다만 항우울약물의 작용이 2주 이상의 연속투여에 의해서 그 효과를 나타내는 점과 중추 dopamine 신경활성에 작용하는 항우울약물과의 작용 등에 관하여 뇌중 작용점을 중심으로 계속 연구를 수행할 예정이다.

요 약

홍삼 조사포닌 성분의 중추작용의 특성을 연구하고자 monoamine 신경활성과 관련된 자발운동, 강제수영 및 pentylenetetrazole 경련 등의 행동을 지표로 실험을 행하였다. 홍삼 조사포닌 성분 단독투여는 자발운동량 및 강제수영의 부동자세 지속시간에 별다른 영향을 미치지 않았다. 그러나 홍삼 조사포닌 성분을 항우울약물인 DMI, CIP 및 PGL과 병용투여시 DMI 및 PGL에 의한 부동자세 지속시간을 현저하게 단축시켰으나 CIP 투여군에는 영향을 미치지 않았다. 한편, 홍삼 조사포닌 성분의 전투여에 의해 pentylenetetrazole에 의한 경련발현 개시시간이 현저히 단축되었으며 치사율은 증가하였다.

이런 결과를 고려할 때 홍삼 조사포닌 성분은 항우울약물 및 경련약물과 협동적으로 작용하고 특히 뇌중 norepinephrine 신경활성을 강화시키는 것으로 사료된다.

인 용 문 헌

1. 오진섭, 홍사악, 박찬웅, 노기석 : 서울의대 잡지 **14**, 31 (1973).
2. Satio, H., Tsnchiya, S., Naka, S. and Takaki, K. : *Jap. J. Pharmacol.*, **27**, 509 (1977).
3. 이순철 : 충남대 약학논문집 **6**, 33 (1990).
4. 김용호, 김선장, 김학성, 이순철 : *Kor. J. Ginseng Sci.*, **16**, 18 (1992).
5. 이순철, 유관희, 김용호 : *Kor. J. Ginseng Sci.*, **16**, 183 (1992).
6. 이순철, 유관희, 남기열, 이미자, 김학성 : *Kor. J. Ginseng Sci.*, **17**, 187 (1993).
7. Enna, S. J., Malick, J. B. and Richelson, E. : *Anti-depressants : Neurochemical and Clinical Perspective*, Raven Press, New York (1981).
8. Murray, B. S., Isabella, J. H., Jorge, L. J. and Thomas, W. V. : *American J. Psychiatry*, **6**, 405 (1989).
9. Paul, W. : *Psychopharmacol.*, **83**, 1 (1984).
10. Jesberger, J. A. and Richardson, J. S. : *Biol. Psychiatry* **20**, 764 (1985).
11. Porsalt, R. D., Bertin, A. and Jalfre, M. : *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **229**, 327 (1977).
12. Porsalt, R. D., Lepichon, M. and Jalfre, M. : *Nature* **266**, 730 (1977).
13. Nomura, S., Shimizu, J., Kinjo, M., Kametani, H. and Nakazawa, T. : *Eur. J. Pharmacol.*, **83**, 171 (1982).
14. Hawkins, J., Hicks, R. A., Phillips, N. and Moore, J. D. : *Nature* **274**, 512 (1978).
15. Purpura, D. P., Penry, J. K., Tower, D., Woodbury, D. M. and Water, R. : *Symposium, Experimental Models of Epilepsy; A Manual for the Laboratory Worker*, Raven Press, New York (1972).
16. Delgada-Escueta, A. V., Ward, A. A. Jr., Woodbury, D. M. and Porter, R. J. : *Symposium, Basic Mechanisms of the Epilepsies, Adv. Neurol.*, **44**, 1 (1986a).
17. Corcoran, M. E., Fibiger, H. C., McGeer, E. G. and Wada, J. A. : *J. Pharm. Pharmacol.*, **25**, 497 (1973).
18. McIntyre, D. C. and Racine, R. J. : *Prog. Neurobiol.*, **27**, 1 (1986).
19. Tallarida, R. J. and Murry, R. B. : *Manual of Pharmacologic Calculations with Computer Programs 2nd eds.* Springer-Verlag, p.145 (1987).
20. Petkov, V. : *Arzne im forsch. Drug Res.*, **28**, 388 (1978).
21. Chepurnov, S. A., Chepurnova, N. E., Jin Kyu Park, Burinova, E. V., Lubinov, I. I., Kananova, N. P. and Ki Yeul Nam : *Kor. J. Ginseng Sci.*, **18**, 165 (1994).