

마우스의 공간인지능에 대한 홍삼의 효과

진승하 · 남기열 · 강윤희 · 경중수

한국인삼연초연구원

(1996년 3월 22일 접수)

Effects of Red Ginseng on Spatial Memory of Mice in Morris Water Maze

Sung-Ha Jin, Ki-Yeul Nam, Yun-Hee Kang and Jong-Su Kyung

Korea Ginseng and Tobacco Research Institute, Taejon 305-345, Korea

(Received March 22, 1996)

Abstract : This study was designed to examine the effects of red ginseng total saponin and extract on spatial working memory in mice using Morris water maze. Two kinds of red ginseng saponin (No. 1 and No. 2) and three kinds of red ginseng extract (No. 1, No. 2 and No. 3) to have different PD/PT ratio (No. 1=1.24, No. 2=1.47 No. 3=2.41) were prepared by mixing the different parts of red ginseng in different ratio. In acute administration of total saponin No. 1 or No. 2, escape time to reach to a hidden platform in a fixed location for training trials was significantly decreased as compared with control group and swimming time in the quadrant that had contained the platform was also significantly increased as compared with control group. In acute treatment of extract No. 1 or No. 2, swimming time in the platformless quadrant was increased dose dependently as compared with control group, especially at dose of 200 mg/kg,bw swimming time was significantly increased. Oral treatment of extract No. 1 (100 mg/kg, bw) for 7 days produced an increase of swimming time in the platformless quadrant but a decrease of swimming time in No. 3-treated group (100 mg/kg, bw). These results show that red ginseng may improve spatial discrimination learning and spatial working memory of mice.

Key words : Korean red ginseng, Morris water maze, spatial working memory, mouse

서 론

인삼은 정신증상 이상으로 나타나는 질환과 노화에 의한 뇌기능의 저하에 따른 장애에 임상적으로 사용되어 왔으며 이러한 한방의 처방예를 통한 인삼의 효능은 오랜 기간을 통해 입증되어 왔다. 그러나 현재 임상적으로 적용할 수 있는 과학적인 입증자료는 매우 제한되어 있다. 중추신경계에 대한 인삼의 작용은 학자에 따라 의견이 일치되고 있지 않으나 중추신경계에 대해 비특이적으로 완만한 흥분작용이 있다는 공통된 의견을 보이고 있다. Diol계와 triol계 사포닌

은 중추신경계에서 서로 상반되는 작용을 나타내며¹⁾ triol계 사포닌은 정상동물에서 자발운동량을 감소시키고²⁾ 인삼 추출물은 노령 흰쥐의 자발운동량을 증가시키지만 젊은 흰쥐의 자발운동량은 억제시키고³⁾ 있음이 보고되었다. 인삼 사포닌은 일산화탄소,⁴⁾ 에탄올,⁵⁾ scopolamine,⁶⁾ cycloheximide,⁶⁾ anisodine,⁷⁾ cyproheptadine⁸⁾과 pentylenetetrazole⁹⁾ 등과 같은 가스나 약물에 의해 유도된 기억손상 동물과 전기적으로⁵⁾ 기억손상을 유도시킨 실험동물의 학습 및 기억능을 개선시키고 있음이 보고되었다. 또한 사포닌은 기억손상 동물에 nootropic 약물과 복합처리시 기억

손상에 대한 약물의 개선 효과를 증대시키고 노화와 관련된 기억력 감퇴와 인지능력 및 항상성 유지능력 저하에 대한 억제효과가 있음이^{10,11)} 제시되었다. 특히 anisodine으로 유도한 기억손상 동물의 기억 유지 및 획득에 대한 진세노사이드 Rg₁과 Rb₁의 개선효과는 시냅스후 신경에서의 chemical change와 관련이 있으며 진세노사이드가 muscarinic 수용체의 up-regulation을 유도한다고⁷⁾ 하였다. 그리고 진세노사이드 Rb₁과 Rg₁은 실험동물의 장기기억(long term memory)을 증진시키는 효과가 있음이⁹⁾ 보고되었다. 홍삼의 triol계 사포닌은 정상동물에서 기억을 증진시키는 효과가 있으며¹²⁾ 기억이 약화된 동물뿐만 아니라 정상적인 기억작용을 보이는 동물에서도 공간인지를 향상시킨다는 결과¹³⁾가 보고되어 있다. Benishin¹⁴⁾은 진세노사이드 Rb₁을 투여한 흰쥐의 대뇌 피질과 해마에서 choline uptake site수가 증가되었음을 관찰하고 Rb₁을 nootropic agent로 분류할 수 있음을 제안하였다. Abe 등¹⁵⁾은 흰쥐 뇌의 치상회(dentate gyrus)에서 진세노사이드 Rb₁은 long-term potentiation(LTP) 유도를 억제시키며 말로닐 진세노사이드 Rb₁은 LTP 생성을 촉진시키고 있음을 보고 이들 진세노사이드가 중추신경계에서 activity-dependent synaptic plasticity에 대한 상반된 작용이 있음을 보고하였다. 진세노사이드는 소뇌에서 분리 배양한 신경세포에서 신경전달물질인 글루타민산의 분비를 증가시키고 세포내의 칼슘 농도를 증가시키고 있음을 관찰하고 진세노사이드가 글루타민산 신경계에 대한 homeostatic 효과를 나타낸다고 보고하였다.¹⁶⁾

노화의 진행에 따른 퇴행성 질환이나 알츠하이머 병, 파킨슨씨 병 등과 같은 질환에서 크게 문제시되고 있는 중추신경계의 정신활동중의 하나인 기억(memory)의 중요 요소로는 학습(learning 또는 acquisition), 유지(retention 또는 maintenance)와 재생(retrieval)을 들 수 있다. 그리고 이러한 요인들의 복합적인 작용이 기억으로 총칭되며 단계적인 작용으로 동물의 기억이 형성되고 중국에 가서는 망각(forgetting)으로 이어진다. 이처럼 단계적으로 일어나는 기억은 기억이 손상된 환자가 획득할 수 있는 정보와 획득할 수 없는 정보에 따라 skill, priming 또는 conditioning 등과 같은 procedural memory 그리고 working memory와 reference memory로 구분

되는 declarative memory로 분류되고 있다.¹⁷⁾ 실험동물의 학습 및 기억능을 평가하기 위하여 많이 사용되는 행동학적 실험방법으로는 수동회피반응, 능동회피반응, 모리스 수미로 시험과 방사미로 시험 등이 있으며 그 가운데 방사미로 시험방법은 동물의 후각에 의한 실험적인 오류가 생길 수 있는 단점이 있다. 기억의 기전으로는 노화에 따른 기억능의 감퇴를 설명하는데 이용되고 있는 cholinergic hypothesis¹⁸⁾와 해마 등에서 글루타민산 수용체의 활성화에 의해 유도되는 LTP를 다루고 있는 synaptic model¹⁹⁾ 등이 대두되고 있으나 각각에 대한 문제점 또한 제기되고 있는 실정으로 정확한 기억의 기전은 아직까지 제시되고 있지 못하고 있다.

인삼의 한방적 효능을 근거로 지금까지 추진된 중추신경계에 대한 인삼의 효능 연구결과를 기초로 하여 보다 발전적인 접근방법을 통한 인삼의 뇌기능 증진 효과를 구명할 필요가 있다. 따라서 우리는 홍삼의 부위별(동체, 지근, 미삼)로 원료를 배합하여 diol(PD)계와 triol(PT)계 사포닌의 비율(PD/PT ratio)이 각기 다른 총조사포닌과 엑기스를 사용하여 기억의 일종인 공간인지에 미치는 홍삼의 효과를 구명하기 위해서 방사미로 시험의 단점으로 지적되고 있는 후각에 대한 영향이 배제된 모리스 수미로 시험을 수행하여 실험동물의 공간인지에 대한 홍삼 총조사포닌 및 엑기스의 효과를 조사하였다.

재료 및 방법

1. 실험재료

(1) 홍삼시료

실험에 사용된 홍삼시료는 한국인삼연초연구원의 증평시험장에서 재배한 6년근 수삼으로 제조한 홍삼을 사용하여 부위별로 적정 혼합하여 엑기스와 총조사포닌을 분리하였다. 홍삼을 부위별로 혼합하여 제조된 엑기스와 총조사포닌의 diol계와 triol계 사포닌의 비율이 1.24, 1.47, 2.41임을 확인하고 각각을 No. 1, No. 2 그리고 No. 3으로 표기하였으며 각 시료의 홍삼 부위별 배합은 동체 100%, 동체와 세미를 각각 50% 그리고 세미를 100% 사용하였다.

(2) 실험동물

본 실험에 사용된 실험동물은 한국인삼연초연구원 사육실에서 번식, 사육한 웅성 ICR계 생쥐로 몸무게

가 25~30 g인 것을 선별하여 사용하였다. 실험동물은 표준 사육 케이지 하나에 5마리씩 넣어 물과 고형 사료(삼양사료)를 충분히 섭취할 수 있도록 하였으며 실험기간 이외에는 온도 $20 \pm 2^\circ\text{C}$, 습도 $50 \pm 10\%$ 인 환경조건하에서 사육하였다.

(3) 시료처리

홍삼 총조사포닌은 생리식염수에 녹여 시험시작 30분전에 복강으로 투여하고 엑기스는 증류수에 녹인 후 실험개시 30분전에 경구로 투여하였다. 모든 시료는 실험동물 몸무게 10 g당 0.1 ml을 시험기간동안 투여하였다.

2. 실험방법

Morris²⁰⁾와 Grant 등²¹⁾의 방법을 다소 변형하여 사용하였다. 동서남북을 표시하여 방위에 일치되게 위치시킨 직경이 60 cm인 원통형 수조에 수심이 30 cm되도록 물(수온 $18 \pm 1^\circ\text{C}$)을 채우고 남서방향 중앙에 투명하고 직경이 6 cm인 원형 platform을 수면아래 0.5~1 cm되게 설치한 후 수면에서 platform이 보이지 않도록 하기 위해서 유유 500 ml를 넣어 고르게 섞었다. 시험 1일째에는 모든 실험동물을 platform이 없는 수조에서 60초동안 자유롭게 수영을 시킴으로써 수조에 대한 적응을 시키고, 2~4일째까지는 4방향(동, 서, 남, 북)에서 실험동물을 수면위에 놓고 실험동물이 platform으로 수영하여 도달하는 시간(escape time)을 측정하였으며 제한시간은 2분으로 고정하여 1일 2회, 그리고 매회마다 동서남북의 4방향에서 10분 간격으로 4번씩 실시하였다. 이 기간동안의 수미로시험에서 platform의 위치는 항상 남서방향 중앙에 고정시켜 실험을 진행하였으며 제한시간 2분을 초과한 실험동물은 인위적으로 platform 위에 실험동물을 5초동안 올려놓고 platform을 인지시킨 다음 수미로에서 제거하였다. 마지막 5일째에는 실험동물의 working memory를 측정하기 위하여 platform을 제거한 수조에서 platform이 위치한 지역에서의 실험동물의 수영시간을 측정하는 probe trial 시험을 실시하였으며 동물의 수영시간은 1분으로 고정하였다. 실험이 진행되는 동안 수미로에서 나온 실험동물은 물기를 제거한 후 사육 케이지에 옮겨 놓았으며 모든 실험군은 군당 5마리의 실험동물을 사용하였다.

3. 데이터 처리

얻어진 모든 실험 자료는 SPSS/PC+를 이용하여

Mann-Whitney U-test로 분석하여 0.05 수준에서 유의성을 검정하였다.

결과 및 고찰

1. 공간인지능에 미치는 홍삼 총조사포닌 및 엑기스의 급성투여 효과

대조군과 총조사포닌 No. 1을 처리한 시험군은 계속적인 획득과정을 통하여 수미로에 있는 목표지점인 platform을 찾아가는 수영시간이 점차적으로 감소되고 있으며 총조사포닌을 투여한 시험군 모두는 대조군에 비해 platform을 찾아가는 시간이 단축되는 경향을 보였다(Fig. 1A). 특히 총조사포닌 100 mg/kg,bw를 처리한 시험군은 3회와 6회째의 획득과정에서 대조군에 비해 유의한 목표지점까지의 도달수영시간 즉 escape time의 단축효과가 관찰되었다(Fig. 1A). 수미로의 platform을 제거한 working memory 측정시험에서 총조사포닌 No. 1 처리군은 용량의존적으로 훈련과정에서 획득한 platform이 위치한 지역에서의 수영시간이 유의하게 증가되었다(Fig. 1B). 총조사포닌 No. 2를 시험한 결과 모든 군에서 획득과정을 통한 목표지점까지의 수영시간이 비슷하게 단축되었으나 50 mg/kg,bw 투여군에서는 5회째의 획득과정에서 대조군에 비해 escape time이 유의하게 단축되었다(Fig. 2A). 수조에서 platform을 제거한 probe trial 시험에서 총조사포닌 No. 2(50 mg/kg,bw) 투여군은 platform이 위치한 지역에서의 수영시간이 증가되는 경향을 보였으나 100 mg/kg,bw 투여군에서는 대조군과 비슷한 경향을 나타내었다(Fig. 2B). 위에서 시험된 총조사포닌에 대한 수미로 시험결과에서 모든 실험동물은 계속적으로 훈련을 반복하면 기억의 획득, 유지 및 재생이 향상됨을 알 수 있으며 계속되는 획득과정에서 모든 총조사포닌 No. 1 투여군의 escape time이 대조군에 비해 단축된 사실은 총조사포닌 No. 1이 실험동물의 기억획득능과 기억유지능을 향상시킨다는 사실을 시사한다. 총조사포닌 No. 1의 probe trial 시험결과로부터 No. 1은 농도의존적으로 실험동물의 공간인지능을 향상시키고 있음을 의미한다.

홍삼 엑기스 No. 1의 경우 계속되는 획득과정에서 수미로의 platform으로 가는 escape time이 단축되는 경향을 보였으며 특히 50 mg/kg,bw 투여군의 획

특시행 3회와 5회째 시행에서의 escape time이 대조군에 비해 유의성있게 단축되었다(Fig. 3A). Platform을 제거한 probe trial 시험에서는 platform이 위치한 지역에서의 유영시간이 농도의존적으로 증가되었으며 200 mg/kg,bw 투여 용량에서는 유의하게

증가된 유영시간을 보였다(Fig. 3B). 엑기스 No. 2의 획득과정에서 나타난 목표지점까지의 도달 수영시간은 반복된 획득과정에서 대조군과 비슷한 경향을 보였으나 200 mg/kg,bw 투여군의 6회째 획득시행에서 수영시간이 대조군에 비해 유의하게 단축되었다

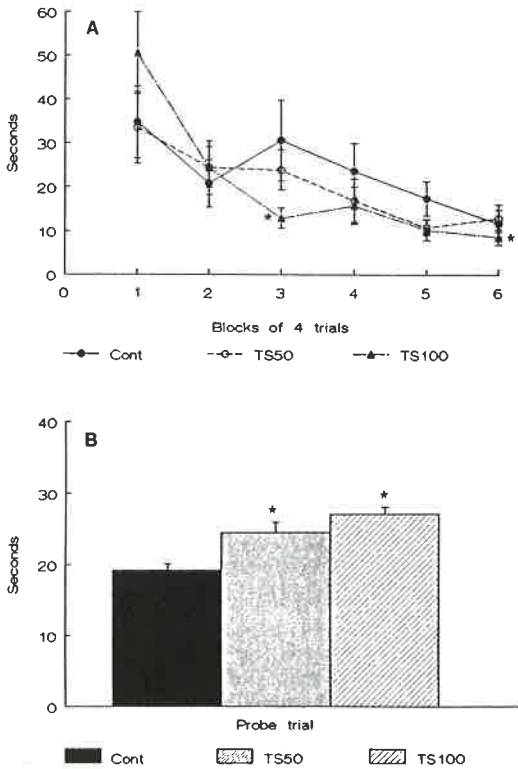


Fig. 1. Effect of red ginseng total saponin No. 1 on spatial memory. (A) Escape latency to a hidden platform in a fixed location. Mice were given 8 trials a day in blocks of 4 trials on 3 consecutive days. The swimming time required for the mouse to escape was recorded on each trial. Ginseng saponin (TS; 50, 100 mg/kg,bw) was treated intraperitoneally 30 min before the training test. Represented in this figure are the mean time to swim to the platform. (B) Probe trial test. After 3 days of training, the platform was removed and the mice were allowed to swim for 60 sec. Ginseng saponin (TS; 50, 100 mg/kg,bw) was treated intraperitoneally 30 min before the test. Represented in this figure are the mean swimming time in the quadrant that had contained the platform. * $p < 0.05$ versus control group (Mann-Whitney U-test). Cont: Control, TS: Total saponin.

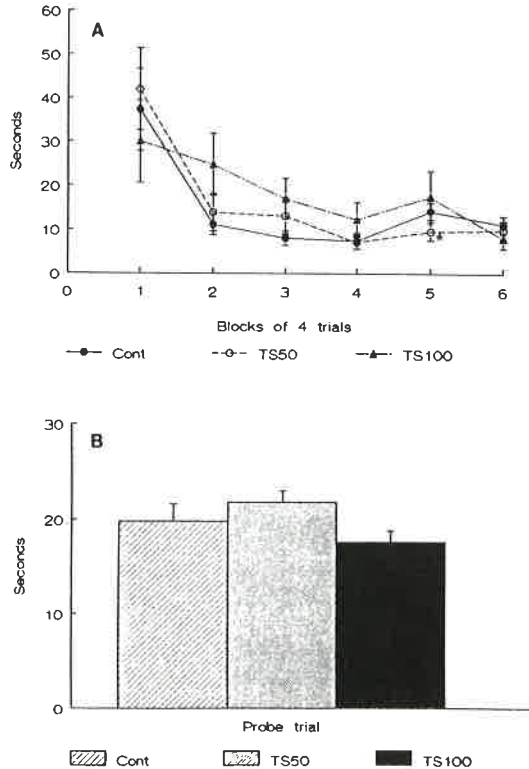


Fig. 2. Effect of red ginseng total saponin No. 2 on spatial memory. (A) Escape latency to a hidden platform in a fixed location. Mice were given 8 trials a day in blocks of 4 trials on 3 consecutive days. The swimming time required for the mouse to escape was recorded on each trial. Ginseng saponin (TS; 50, 100 mg/kg,bw) was treated intraperitoneally 30 min before the training test. Represented in this figure are the mean time to swim to the platform. (B) Probe trial test. After 3 days of training, the platform was removed and the mice were allowed to swim for 60 sec. Ginseng saponin (TS; 50, 100 mg/kg,bw) was treated intraperitoneally 30 min before the test. Represented in this figure are the mean swimming time in the quadrant that had contained the platform. * $p < 0.05$ versus control group (Mann-Whitney U-test). Cont: Control, TS: Total saponin.

(Fig. 4A). 또한 엑기스 No. 2의 probe trial 시험에서는 No. 1의 경우와 같이 농도의존적으로 유영시간이 증가되었으며 200 mg/kg,bw 투여 용량에서는 유의하게 증가된 유영시간을 보였다(Fig. 4B). 엑기스 No. 3의 모든 투여군의 획득시험에서는 2회째의 수영시간이 대조군에 비해 유의하게 증가되었으나 마

지막 획득시험인 6회째에는 대조군과의 차이를 보이지 않았다(Fig. 5A). Probe trial 시험에서는 100 mg/kg,bw 투여 용량에서 획득시험시 platform이 위치한 지역에서의 유영시간이 증가되는 경향을 보였으나 200 mg/kg,bw 투여 용량에서는 대조군과 비슷한 유영시간을 나타냈다(Fig. 5B). 이러한 결과는 엑

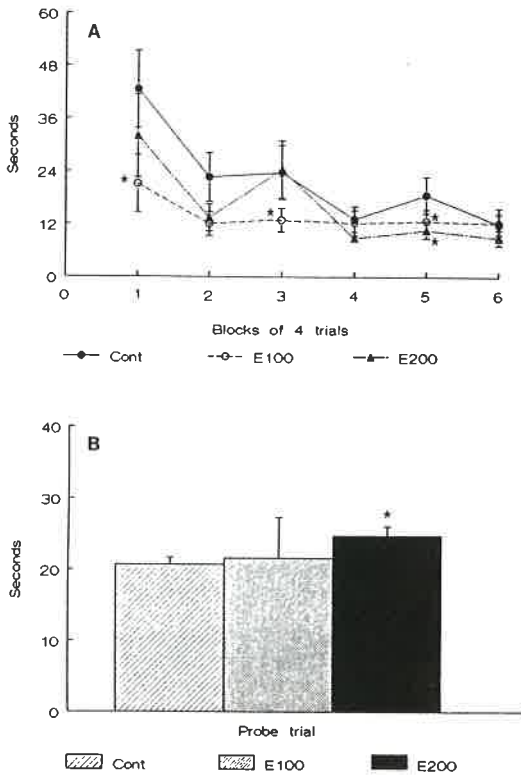


Fig. 3. Effect of red ginseng extract No. 1 on spatial memory. (A) Escape latency to a hidden platform in a fixed location. Mice were given 8 trials a day in blocks of 4 trials on 3 consecutive days. The swimming time required for the mouse to escape was recorded on each trial. Ginseng extract (E; 100, 200 mg/kg,bw) was treated orally 30 min before the training test. Represented in this figure are the mean time to swim to the platform. (B) Probe trial test. After 3 days of training, the platform was removed and the mice were allowed to swim for 60 sec. Ginseng extract (E; 100, 200 mg/kg,bw) was treated orally 30 min before the test. Represented in this figure are the mean swimming time in the quadrant that had contained the platform. * $p < 0.05$ versus control group (Mann-Whitney U-test). Cont: Control, E: Extract.

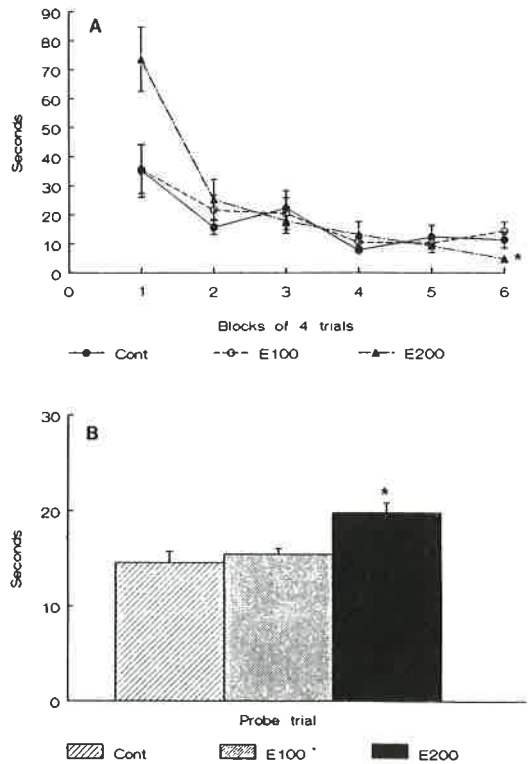


Fig. 4. Effect of red ginseng extract No. 2 on spatial memory. (A) Escape latency to a hidden platform in a fixed location. Mice were given 8 trials a day in blocks of 4 trials on 3 consecutive days. The swimming time required for the mouse to escape was recorded on each trial. Ginseng extract (E; 100, 200 mg/kg,bw) was treated orally 30 min before the training test. Represented in this figure are the mean time to swim to the platform. (B) Probe trial test. After 3 days of training, the platform was removed and the mice were allowed to swim for 60 sec. Ginseng extract (E; 100, 200 mg/kg,bw) was treated orally 30 min before the test. Represented in this figure are the mean swimming time in the quadrant that had contained the platform. * $p < 0.05$ versus control group (Mann-Whitney U-test). Cont: Control, E: Extract.

기스 No. 1과 No. 2는 용량의존적으로 목표지점의 공간을 인지하는 능력을 향상시키고 있음을 의미하며 이 과정에서 엑기스 No. 1이 No. 2에 비해 기억의 획득과 유지를 향상시키는 효과가 우수함을 시사한다.

2. 공간인지능에 미치는 홍삼 엑기스의 아급성투여 효과

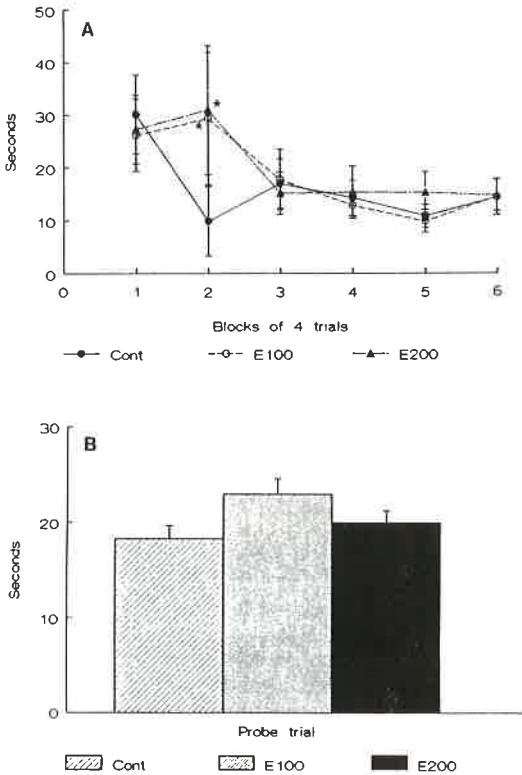


Fig. 5. Effect of red ginseng extract No. 3 on spatial memory. (A) Escape latency to a hidden platform in a fixed location. Mice were given 8 trials a day in blocks of 4 trials on 3 consecutive days. The swimming time required for the mouse to escape was recorded on each trial. Ginseng extract (E; 100, 200 mg/kg,bw) was treated orally 30 min before the training test. Represented in this figure are the mean time to swim to the platform. (B) Probe trial test. After 3 days of training, the platform was removed and the mice were allowed to swim for 60 sec. Ginseng extract (E; 100, 200 mg/kg,bw) was treated orally 30 min before the test. Represented in this figure are the mean swimming time in the quadrant that had contained the platform. * $p < 0.05$ versus control group (Mann-Whitney U-test). Cont: Control, E: Extract.

홍삼 엑기스를 100과 200 mg/kg,bw의 농도로 마우스에 7일간 하루에 한번 경구로 각각 투여하고 모리스 수미로 시험을 실시하였으며 매일 2회씩 실시한 3일간의 획득시험 기간중에는 첫 번째 시험 시작전 30분에 투여하였다. 홍삼 엑기스 No. 1을 시험한 결

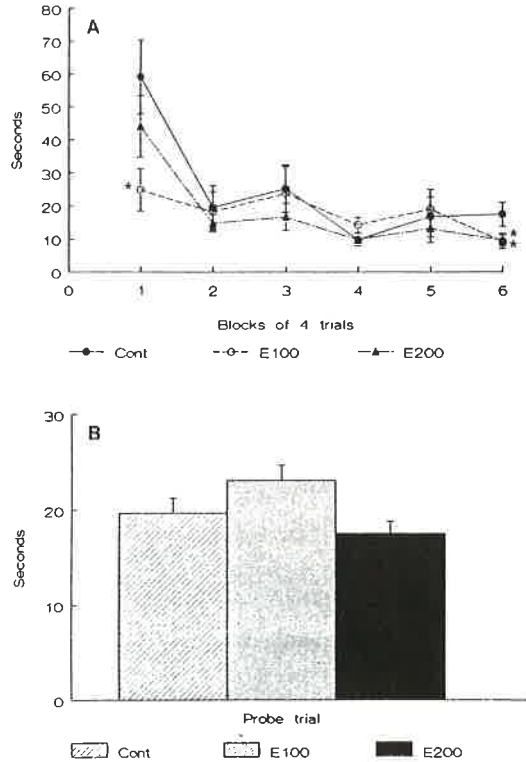


Fig. 6. Subchronic effect of red ginseng extract No. 1 on spatial memory. (A) Escape latency to a hidden platform in a fixed location. Mice were given 8 trials a day in blocks of 4 trials on 3 consecutive days. The swimming time required for the mouse to escape was recorded on each trial. Ginseng extract (E; 100, 200 mg/kg,bw) was treated orally for 7 days and 30 min before the training test during the test period. Represented in this figure are the mean time to swim to the platform. (B) Probe trial test. After 3 days of training, the platform was removed and the mice were allowed to swim for 60 sec. Ginseng extract (E; 100, 200 mg/kg,bw) was treated orally 30 min before the test. Represented in this figure are the mean swimming time in the quadrant that had contained the platform. * $p < 0.05$ versus control group (Mann-Whitney U-test). Cont: Control, E: Extract.

과 대조군을 포함한 모든 군에서 획득시행의 횟수에 비례하여 실험동물의 기억이 호전되었으며 기억의 향상정도도 모든 군에서 비슷하게 향상되는 것으로 나타났으나 획득시행 6회째에서 엑기스 No. 1(100, 200 mg/kg,bw)을 투여한 군에서 수미로의 plat-

form으로 가는 실험동물의 수영시간이 대조군에 비해 유의하게 단축되었다(Fig. 6A). 실험동물의 공간 인지능을 평가하기 위한 probe trial 시험에서 엑기스 No. 1 100 mg/kg,bw를 투여한 시험군은 platform이 위치한 지역에서의 유영시간이 대조군에 비해 증가된 경향을 보였으나 200 mg/kg,bw 투여군에서는 대

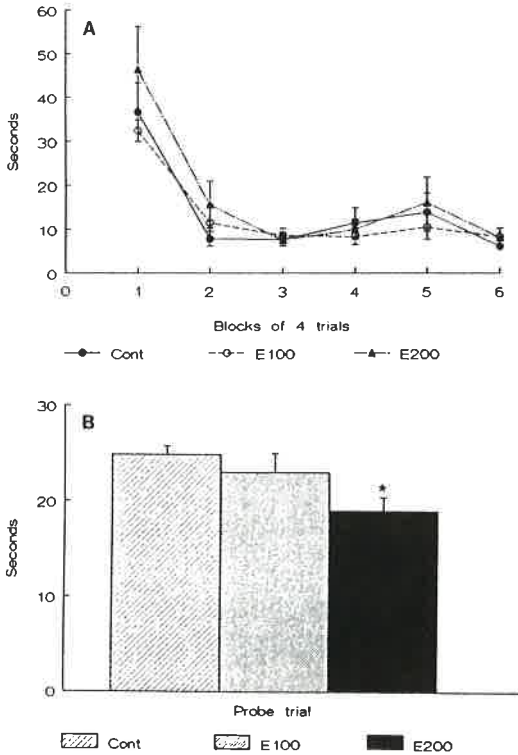


Fig. 7. Subchronic effect of red ginseng extract No. 2 on spatial memory. (A) Escape latency to a hidden platform in a fixed location. Mice were given 8 trials a day in blocks of 4 trials on 3 consecutive days. The swimming time required for the mouse to escape was recorded on each trial. Ginseng extract (E; 100, 200 mg/kg,bw) was treated orally for 7 days and 30 min before the training test during the test period. Represented in this figure are the mean time to swim to the platform. (B) Probe trial test. After 3 days of training, the platform was removed and the mice were allowed to swim for 60 sec. Ginseng extract (E; 100, 200 mg/kg,bw) was treated orally 30 min before the test. Represented in this figure are the mean swimming time in the quadrant that had contained the platform. * $p < 0.05$ versus control group (Mann-Whitney U-test). Cont: Control, E: Extract.

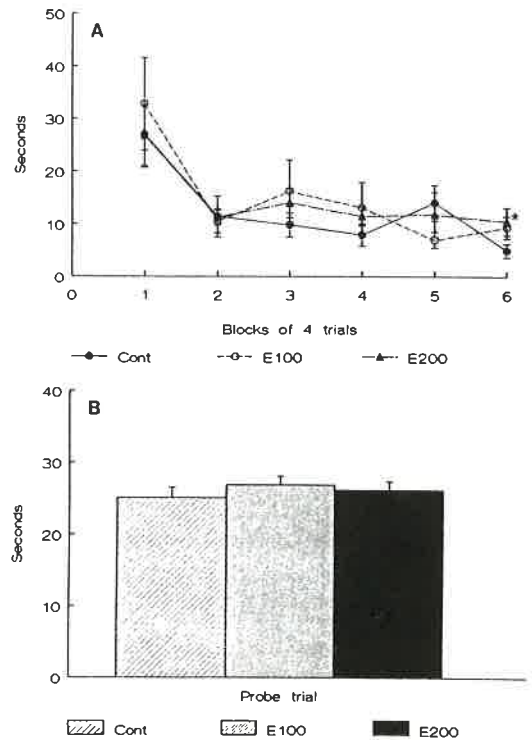


Fig. 8. Subchronic effect of red ginseng extract No. 3 on spatial memory. (A) Escape latency to a hidden platform in a fixed location. Mice were given 8 trials a day in blocks of 4 trials on 3 consecutive days. The swimming time required for the mouse to escape was recorded on each trial. Ginseng extract (E; 100, 200 mg/kg,bw) was treated orally for 7 days and 30 min before the training test during the test period. Represented in this figure are the mean time to swim to the platform. (B) Probe trial test. After 3 days of training, the platform was removed and the mice were allowed to swim for 60 sec. Ginseng extract (E; 100, 200 mg/kg,bw) was treated orally 30 min before the test. Represented in this figure are the mean swimming time in the quadrant that had contained the platform. * $p < 0.05$ versus control group (Mann-Whitney U-test). Cont: Control, E: Extract.

조군과의 차이를 보이지 않았다(Fig. 6B). 홍삼 엑기스 No. 2의 경우에서도 수미로에서의 escape time이 계속되는 획득시행으로 단축되는 경향을 보였으나 시험군과 대조군의 수영시간의 차이가 보여지지 않았다(Fig. 7A). Platform을 제거한 probe trial 시험에서 엑기스 No. 2 투여군은 platform이 존재한 지역에서의 유영시간이 농도의존적으로 감소되었으며 200 mg/kg, bw 투여군의 유영시간이 대조군에 비해 유의하게 감소되었다(Fig. 7B). 엑기스 No. 3를 처리한 시험군은 획득시험 과정에서 대조군에 비해 다소 증가된 escape time을 보이고 있으며 200 mg/kg, bw을 투여한 시험군은 획득시험 6회째에서 대조군에 비해 수영시간이 유의하게 증가되었다(Fig. 8A). Platform이 존재한 지역에서의 유영시간을 측정하는 probe trial 시험에서 엑기스 No. 3을 투여한 시험군은 처리된 모든 농도에서 대조군과 비슷한 유영시간을 보였다(Fig. 8B). 엑기스 No. 1과 No. 2를 처리한 모든 시험군이 획득시행 과정에서 수미로의 platform으로 피하는 escape time의 경향이 비슷하게 나타난 결과는 엑기스 투여가 실험동물의 기억 획득과정에 영향을 미치지 않고 있음을 의미하며 엑기스 No. 1을 투여한 시험군의 escape time이 6회째에 대조군에 비해 유의하게 단축되었다는 사실은 엑기스 No. 1이 반복되는 훈련에 의한 기억의 획득과 유지과정에 관여할 수 있다는 것을 시사한다. 그리고 엑기스 No. 3를 투여한 시험군이 획득시행과정에서 미약한 수영활동을 나타냄으로써 대조군에 비해 수미로의 platform으로 가는 수영시간이 증가되는 경향을 보였는데 이는 실험동물에 대한 엑기스 No. 3의 진정작용에 의한 것으로 사료된다. 이러한 미약한 수영활동은 엑기스 No. 2에 대한 probe trial 시험에서도 보여지고 있는데 이 시험에서 나타난 엑기스 투여군의 유영시간이 농도의존적으로 감소된 것도 엑기스 투여에 의한 진정작용에 기인한 것으로 사료된다. 또한 기억에 미치는 홍삼 엑기스의 효과는 홍삼 총조사포닌을 사용한 시험에서 나타난 동체위주의 원료를 사용한 즉 홍삼동체의 상대적 배합비율이 높은 총조사포닌에서 우수한 효과를 보인 사실과 일치하고 있다. 이와 같은 사실은 실험동물의 기억의 획득, 유지 및 재생과정에서 홍삼 동체위주의 원료를 사용한 엑기스가 홍삼동체의 상대적 배합비율이 낮은 엑기스에 비해 우수한 기억 증진효과를 나타낸다는 사실을 의

미한다.

모리스 수미로 시험은 이 실험의 가장 큰 장점이기도 한 실험동물의 후각, 청각 그리고 시각에 의존하지 않고 고정된 장소에 위치한 목표물을 빠르게 인지할 수 있는 공간인지를 확인하기 위하여 고안된 실험방법으로 획득시험과 재생시험의 2단계로 구성되어 있으며 platform의 위치변경이나 고정, 배열에 따라 변형시켜 이용할 수 있는 실험방법이다.²⁰⁾ 그리고 이 방법의 획득시험에서는 경험의 반복에 의해 platform의 위치를 습득하여 기억하는 실험동물의 reference memory에 대한 결과를 얻을 수 있으며 platform을 제거한 probe trial에서는 실험동물의 인지된 공간개념에 관한 기억인 working memory를 파악할 수 있는 장점이 있다. 재생시험인 probe trial 시험은 미로의 물밑에 숨겨진 platform으로 빨리 피하기 위해 행동에 기여하는 다른 행동변화와 학습을 구분하기 위한 목적이 내포되어 있다.²¹⁾

이상의 결과로 홍삼 동체의 배합비율이 상대적으로 높은 사포닌 및 엑기스가 실험동물의 공간인지를 향상시키는 효과가 우수함을 시사한다. 또한 이러한 효과를 보이는 홍삼 시료는 diol계보다는 triol계 사포닌이 많이 함유되어 있음을 제시된 PD/PT 비율로 알 수 있다. 앞서 보고된 이들 시료에 대한 수동회피반응 결과에서도 동체의 배합비율이 높은 시료에서 전기자극에 대한 회피반응이 향상된 경향을 보이고 있으며 콜린효능성 신경계의 receptor blocker인 scopolamine으로 유도시킨 기억손상 유도 동물에서도 기억개선을 상승시키는 효과가 나타났으며 또한 triol계 사포닌은 T형 수미로에서 학습 및 기억을 개선시키는 효과¹²⁾와 방사미로 시험에서 기억이 부진한 실험동물과 정상적인 기억작용을 보이는 동물의 공간인지를 증진시킨다¹³⁾는 결과에 비추어 보면 공간인지를 향상시키는 홍삼 사포닌 및 엑기스의 작용은 triol계 사포닌에 의해 일어날 수 있다는 가능성을 내포하고 있다. 모리스 수미로 시험에서 매일 실시하는 연속적인 획득시험에서 첫번째와 두번째 시행해서 얻은 수미로의 platform으로 가는 수영시간을 비교하면 두번째의 수영시간이 첫번째의 수영시간에 비해 단축되었으며 획득시험 마지막 날인 3일째에 대부분의 실험동물은 수미로의 물밑에 위치한 platform을 찾아가는데 소요되는 escape time이 10초 전후를 나타내었다. 이러한 사실은 하루에 실시하는 몇

번의 훈련을 통해 실험동물이 수미로상의 platform 위치를 인지하고 있으며 반복되는 연속적인 훈련으로 공간에 존재하는 사물의 위치를 확실하게 기억하고 있다는 것을 시사한다.

홍삼 추출물 200 mg/kg,bw의 농도로 급성투여한 No. 1은 실험동물의 공간인지능을 향상시키고(Fig. 3) 있으나 아급성투여시에는 공간인지능을 획득하는 능력은 상승시키는데 반해 재생시키는 능력을 감소시키는 결과를 보이고 있다(Fig. 6). 기보고한 자료를 통해 저자들은 이 추출물의 농도에서 자발운동량이 감소되는 진정작용이 나타난다고 하였는데²⁴⁾ 수미로 시험에서 나타난 결과는 급성투여의 경우 진정작용으로 인한 실험동물의 수영활동이 계속되는 실험에서 나타나지 않았으나 아급성투여의 경우에는 실험이 진행되면서 다소 활동이 둔한 실험동물이 관찰되기도 하였다. 그러므로 급성투여시 나타나는 자발운동량의 감소는 수미로 시험에 미치는 영향이 배제될 수 있는 약한 진정작용이라고 사료된다. 홍삼 추출물 No. 2와 No. 3의 경우에는 No. 1에 비해 실험 기간동안 수영활동이 미약한 경우가 자주 관찰되었다. 특히 No. 3 투여군에서는 실험군의 반정도가 수미로상에서 정지된 상태로 떠 있는 경우가 관찰되기도 하였다. 이러한 관찰 결과는 홍삼 추출물의 진정작용은 PD/PT 비율이 높을수록 강하게 나타남을 시사해준다.

진세노사이드 Rb₁의 투여에 의해 실험동물의 기억 중추인 대뇌피질과 해마에서 choline uptake site의 수가 증가되었으며¹⁴⁾ 흰쥐 뇌의 치상회에서 진세노사이드 Rb₁은 LTP 유도를 억제시키고 말로닐진세노사이드 Rb₁은 LTP 생성을 촉진시킨다.¹⁵⁾ 진세노사이드는 소뇌의 배양 신경세포에서 흥분성 신경전달물질이며 해마의 LTP 생성에 관여하는 글루타민산 분비와 세포내 칼슘 농도를 증가시킨다.¹⁶⁾ 대뇌피질²²⁾이나 해마²³⁾의 손상은 수미로 상에서 숨겨진 platform을 찾아가는 동물의 공간인지능에 많은 영향을 준다는 보고가 있는데 이는 대뇌피질과 해마가 동물의 공간인지와 관련된 중요 중추임을 암시하는 것이다. 이와 같은 사실로부터 모리스 수미로 시험에서 나타난 홍삼 사포닌과 추출물의 공간인지능 상승효과는 대뇌피질과 해마에 대한 직접 또는 간접적인 홍삼의 작용 가능성과 함께 아세틸콜린 신경계와 글루타민산 신

경계를 경유하는 신경회로망에 대한 작용 가능성을 시사해준다. 본 실험에 사용한 홍삼 사포닌과 추출물 중에는 사포닌 이외에도 다른 성분이 혼합되어 있으므로 비사포닌 성분의 효과를 완전히 배제할 수는 없다. 그러므로 홍삼의 부위별 사포닌 함유 조성(PD/PT 비율)이 상이한 점을 고려하여 급후 순수한 진세노사이드 각각에 대한 검토가 수행되어야 할 것이다.

요 약

홍삼 부위별 원료배합에 의해 제조된 홍삼 총조사포닌과 엑기스를 투여한 마우스의 공간인지능에 미치는 영향을 Morris water maze를 이용하여 조사한 연구결과를 요약하면 다음과 같다.

1. 공간인지능에 미치는 홍삼 총조사포닌 및 엑기스의 급성투여 효과

① 총조사포닌 No. 1에서는 용량의존적으로 훈련 과정에서 획득한 platform이 위치한 지역에서의 유영시간이 유의하게 증가되었으며 총조사포닌 No. 2(50 mg/kg,bw)의 경우는 그 지역에서의 유영시간이 증가되는 경향을 나타내었다. 이로써 총조사포닌 No. 1은 platform이 위치한 지역을 기억하는 공간인지능을 개선시키는 효과가 있음이 관찰되었다.

② 엑기스 No. 1과 No. 2는 용량의존적으로 목표지점의 공간을 인지하는 능력이 대조군에 비해 증가되었으며 특히 각각의 200 mg/kg,bw 투여 용량에서는 유의한 공간인지능력이 향상되었다.

2. 공간인지능에 미치는 홍삼 엑기스의 아급성투여 효과

엑기스 No. 1의 100 mg/kg,bw에서 platform 지역에서의 대조군 대비 평균적 유영시간이 증가되는 경향을 보였으나 No. 3 투여군은 대조군 대비 뚜렷한 변화가 없었으며 특히 엑기스 No. 2 200 mg/kg,bw 투여군의 경우에는 대조군에 비해 오히려 platform 지역에서의 유영시간이 단축되는 경향을 보였다.

이상의 결과로 홍삼동체의 상대적 배합비율이 높은 총조사포닌과 엑기스가 미삼비율이 높은 시료보다, 기억유지 및 공간인지 기억력의 상승효과가 우수하였다. 이와 같은 사실로부터 홍삼 총조사포닌과 엑기스는 동물의 학습 및 기억활동에 관여하는 대뇌피

질과 해마의 아세틸콜린 신경계 또는 글루타민산 신경계에 대한 직간접적인 작용 가능성을 시사해준다.

감사의 말씀

본 연구를 위해서 홍삼 성분시료를 제공하여 주신 한국인삼연초연구원 품질검증실의 최강주 박사님께 깊은 감사를 드립니다.

인 용 문 헌

- Itoh, T., Zang, Y. F., Murai, S. and Saito, H. : *Planta Med.* **55**, 429 (1989).
- 이순철, 유관희, 남기열, 이미자 : *고려인삼학회지* **17**, 187 (1993).
- Watanabe, H., Ohta, H., Imamura, L. and Asakura, W. : *Jpn. J. Pharmacol.* **55**, 51 (1991).
- 윤혜정, 신정희, 최현진, 윤재순 : *약학회지* **36**, 56 (1992).
- Saito, H., Nishiyama, N., Iwai, A., Kawajiri, S., Himi, T., Sakai, T. and Fukunaka, C. : *Proceedings of the 5th International Ginseng Symposium*, Seoul, Korea, p. 92 (1988).
- Ma, T. C., Yu, Q. H. and Chen, M. H. : *Acta Pharmacol. Sinica* **12**, 403 (1991).
- Zhang, J. T., Qu, Z. W., Liu, Y. and Deng, H. L. : *Chin. Med. J.* **103**, 932 (1990).
- Ma, T. C. and Yu, Q. H. : *Drug Res.* **43**, 1049 (1993).
- Chepurinov, S. A., Chepurnova, N. E., Park, J. K., Buzinova, E. V., Lubimov, I. I., Kabanova, N. P. and Nam, K. Y. : *Kor. J. Ginseng Sci.* **18**, 165 (1994).
- Petkov, V. D., Konstantinova, E., Petkov, V. V., Lazarova, M. and Petkova, B. : *Acta Physiol. Pharmacol. Bulg.* **17**, 17 (1991).
- Petkov, V., Kehayov, R., Belcheva, S., Konstantinova, E., Petkov, V. V., Getova, D. and Markovska, V. : *Planta Med.* **59**, 106 (1993).
- 진승하, 남기열, 현학철, 경중수, 박진규 : *고려인삼학회지* **18**, 39 (1994).
- 박진규, 남기열, 현학철, 진승하, Chepurinov, S. A., Chepurnova, N. E. : *고려인삼학회지* **18**, 32 (1994).
- Benishin, C. G. : *Neurochem. J.* **21**, 1 (1992).
- Abe, K, Cho, S. I., Kitagawa, I., Nishiyama, N. and Saito, H. : *Brain Res.* **649**, 7 (1994).
- Oh, S., Kim, H. S. and Seong, Y. H. : *Arch. Pharm. Res.* **18**, 295 (1995).
- Squire, L. R. : *Science* **232**, 1612 (1986).
- Bartus, R. T., Dean, R. L., Beer, B. and Lippa, A. S. : *Science* **217**, 408 (1982).
- Bliss, T. V. P. and Collingridge, G. L. : *Science* **361**, 31 (1993).
- Morris, R. : *J. Neurosci. Meth.* **11**, 47 (1984).
- Grant, S. G. N., O'Dell, T. J., Karl, K. A., Stein, P. L., Soriano, P. and Kandel, E. R. : *Science* **258**, 1903 (1992).
- Kolb, B., Sutherland, R. J. and Whishaw, I. Q. : *Behav. Neurosci.* **97**, 13 (1983).
- Morris, R. G. M., Hagan, J. J. and Rawlins, J. N. P. : *J. Exp. Psychol.* **38B**, 365 (1986).
- 진승하, 경중수, 김석창, 남기열 : *고려인삼학회지* **20**, 7 (1996).