

## 에탄올 급성 투여로 유발된 학습획득 손상에 미치는 수종 뇌기능개선 후보 물질의 작용

이순철<sup>#</sup> · 김은주<sup>1</sup> · 유관희<sup>2</sup> · 강종성 · 문양선

충남대학교 약학대학, <sup>1</sup>한국화학연구소 안정성 센터, <sup>2</sup>충남대학교 자연과학대학  
(1999년 3월 29일 접수)

### Effects of Various Nootropic Candidates on the Impaired Acquisition of Ethanol-treated Rats in Step-through Test

Soon-Chul Lee, Eun-Joo Kim<sup>1</sup>, Kwan-Hee You<sup>2</sup>, Jong-Seong Kang and Yang-Sun Moon

Department of Pharmacy, Chungnam National University,

<sup>1</sup>Korea Research Institute of Chemical Technology,

<sup>2</sup>Department of Biology, Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea

(Received March 29, 1999)

**Abstract :** Effects of single and repeated administration of various nootropic candidates were examined on impaired acquisition by single oral administration of 3 g/kg ethanol (EtOH) in step through test. The inhibitory effect of EtOH on acquisition was significantly reduced by single picrotoxin, but not affected by diazepam, acetyl-L-carnitine and apomorphine. Single or repeated red ginseng total saponin and deprenyl, single piracetam, repeated N-methyl-D-glucamine, but not single or repeated protopanaxadiol, protopanaxatriol and centropheoxine significantly ameliorated the impairment of acquisition by EtOH. On the other hand, the inhibitory effect of repeated red ginseng total saponin but not that of repeated N-methyl-D-Glucamine, was significantly blocked by pretreatment of  $\alpha$ -methyl- $\rho$ -tyrosine, a inhibitor of catecholamine synthesis. Whereas, the inhibitory effect of repeated deprenyl on EtOH amnesia was exaggerated by  $\alpha$ -methyl- $\rho$ -tyrosine. These results suggest that the amelioration processes of drugs on ethanol amnesia involve complex mechanism between the central GABAergic and dopaminergic neuronal activity in memory and learning, although the effects of repeated drugs administration are not yet clear.

**Key words :** Ethanol, red ginseng saponins, nootropics, acquisition, passive avoidance performance.

## 서 론

에탄올은 다양한 연령과 계층에 의해 많이 남용되는 향정신성약물로 주로 중추신경계에 작용하여 감정적, 정신적 장애를 일으키며, 만성알코올남용의 경우 치매, 기억상실, 경련, 환각, 말초신경이상 등의 신경학적 이상을 일으킨다.<sup>1,2)</sup> 알코올의 학습과 기억 저해작용기전은 명확히 알려져 있지는 않으나, 알코올이 학습과 기억에 관련

된 중추 콜린 신경계를 비롯하여 많은 신경계에 영향을 나타내며,<sup>3,4)</sup> 특히 에탄올 남용으로 유발되는 신체적, 정신적 증후는 중추 도파민 신경의 활성 변화에 기인하는 것으로 알려져 있다.<sup>5,6)</sup> 에탄올의 상대적 고용량에 의해 생긴 진정, 수면, 마취 작용은 GABA 효능약에 의해 강화되고 GABA 길항체에 의해 반전되며 에탄올 급성 투여로 뇌 중 GABA 함량은 증가 되는 등 GABA 신경계의 활성을 증가시키는 것으로 알려져 있다.<sup>7-10)</sup>

인삼 성분은 실험동물의 scopolamine amnesia를 억제하며, 뇌의 단백질 합성을 증가시키고 choline uptake 증가를 통해 손상된 기억력을 회복시키는 등 중추에서

<sup>#</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 82-042-821-5926; (팩스) 82-042-823-6566

의 기억과 학습 행동에 영향이 있다는 많은 보고<sup>11-13)</sup>가 있음에도 불구하고 그 기전은 아직 명확히 밝혀져 있지 않다.

Piracetam, N-methyl-D-glucamine, centrophenoxine 을 비롯한 pyritimol, meclofenoxate 등은 중추에 현저한 자극없이 인식작용을 개선하는 화합물로서<sup>14)</sup> 알려져 있으나 piracetam은 electroconvulsive-shock, scopolamine에 의한 기억력손상 차단작용 및 monoamine uptake 차단작용이 있고, centrophenoxine은 선조체와 시상하부에서 MAO 억제가 보고되는 등 그 작용 기전은 일치하지 않는다.<sup>15-16)</sup> (-)-Deprenyl은 임상적으로 사용되는 monoamine oxidase(MAO) B의 선택적 길항제로 도파민신경을 활성화시키고 노화와 관련된 도파민신경계의 쇠퇴 및 학습과 기억의 손상을 막고 수명을 연장시킨다.<sup>17-18)</sup>

따라서 본 실험에서는, 에탄올의 단기투여로 유발된 흰쥐의 학습획득 손상에 대한 홍삼사포닌을 비롯한 뇌 기능 개선 후보 물질의 급성 또는 연속 투여시의 변화를 행동학적으로 비교 검토하였다.

## 실험재료 및 방법

### 1. 실험재료

홍삼 사포닌류(red ginseng total saponin, protopanaxadiol, protopanaxatriol)는 한국인삼연초 연구원에서 제공받았으며 apomorphine, haloperidol, piracetam, N-methyl-D-glucamine, centrophenoxine,  $\alpha$ -methyl-p-tyrosine 등은 Sigma(St. Louis, MO 63178, USA)에서 (-)-deprenyl HCl과 acetyl-L-carnitine chloride는 RBI(Natick, MA 01760-2447 USA)에서 각각 구입하여 사용하였고 absolute ethanol(Duksan), picrotoxine(Aldrich, St. Louis, MO 63178, USA), diazepam(디아제팜주사액, 대원) 등을 사용하였으며 기타 산, 알칼리 및 유기용매는 국내외의 특급시약을 증류수는 3차 증류수를 사용하였다.

실험동물은 체중 160~200 g의 웅성 Sprague-Dawley 흰쥐를 삼육 실험동물 연구소에서 구입하여 물과 사료를 충분히 공급해주고 온도 ( $22 \pm 1^\circ\text{C}$ ), 습도 ( $55 \pm 3\%$ ) 및 명암(07:00~19:00, light)이 조절되는 동물실에서 사육하여 사용하였고 행동관찰은 PACS-30(Passive/Active avoidance computerized system Columbus Co., Ohio, USA)을 이용하여 관찰하였다.

### 2. 실험방법

#### (1) 약물의 조제 및 투여

에탄올은 3차 증류수로 희석(50% w/v)하여 3 g/kg의 용량으로 1회 경구 투여하였고 대조군은 vehicle로서 생리식염수를 투여하였다. Red ginseng total saponin(RGTS), protopanaxadiol(PD), protopanaxatriol(PT), piracetam(PIR), N-methyl-D-glucamine(GLU), centrophenoxine(CEN), (-)-deprenyl HCl(DEP) 및 acetyl-L-carnitine chloride(CAR)는 증류수에 용해하여 사용하였다. 급성 투여 군은 에탄올 투여 30분전에, 연속투여 군은 7일간 매일 같은 시간대에 1일 1회씩 투여하였으며 마지막 약물투여는 급성 에탄올 투여와 동일하게 에탄올 투여 30분전에 경구로 투여하였다. Picrotoxine(PCT), diazepam(DZP), apomorphine(APO) 및 haloperidol(HPD)은 증류수에 용해하여 에탄올 투여 30분전에 복강 주사하였으며  $\alpha$ -methyl-p-tyrosine( $\alpha$ -MT)는 0.5% CMC 용액에 현탁한 후 에탄올 투여 24시간 전에 복강 내 투여하였다.

#### (2) 수동 회피 실험 Passive Avoidance Performance Test

수동 회피 실험은 Casamenti<sup>9)</sup> 등의 방법을 개량하여 시행하였다. 장치(PACS-30, Columbus Co. Ohio, USA; 54.6 cm  $\times$  33 cm  $\times$  48.3 cm)는 guillotine door가 있는 칸막이에 의해 두 구획으로 나뉘어져 있으며, 두 구획 중 한쪽은 조명되어 밝으며 다른쪽은 차광되어 어둡고 바닥은 순환전류가 흐를 수 있는 grid로 구성되어 있다. 실험은 24시간 간격으로 이틀간 연속적으로 동일시간대에 행하였다. 첫째날(learning trial) 에탄올을 투여 30분 전에 약물 또는 생리식염수를 투여하고 1시간 후 흰쥐를 조명된 밝은 쪽 구획에 넣고 30초의 탐색기간이 지나면 중간에 있는 guillotine door가 자동적으로 열린다. 흰쥐는 어두운 곳을 선호하기 때문에 스스로 쉽게 어두운 쪽 구획으로 들어가는데 흰쥐가 어두운 쪽으로 이동할 때까지의 시간을 computer program (PACS)을 이용하여 자동적으로 측정하였다(learning latency). 이때 guillotine door가 열린 후 120초 이내에 어두운 쪽으로 들어가지 않는 흰쥐는 실험에서 제외시켰다. 일단 흰쥐가 어두운 쪽 구획으로 들어가면 자동적으로 guillotine door가 닫히고 바닥을 통해 흐르는 0.6 mA의 순환전류가 5초 동안 흰쥐를 자극하게 된다(scrambled shock). 둘째날은 전날 120초 이내에 전기자극을 받은 흰쥐를 첫째와 같은 방법으로 조명이 된 밝은 구획에 넣고 300초

동안 흰쥐의 행동 관찰을 시행하였다(testing trial). 첫날의 전기자극을 기억하는 흰쥐는 300초 동안 조명이 된 밝은 쪽에 머물게 되고 자극을 기억 못하는 흰쥐는 어두운 쪽 구획으로 이동하게되는데 이동할 때까지의 시간은 자동적으로 기록된다(testing latency). 따라서 밝은쪽 구획에 머무는 시간이 길수록 또는 어두운 쪽 구획으로 이동하지 않을수록 수동 회피 실험에서 학습획득 작용이 좋음을 나타낸다.

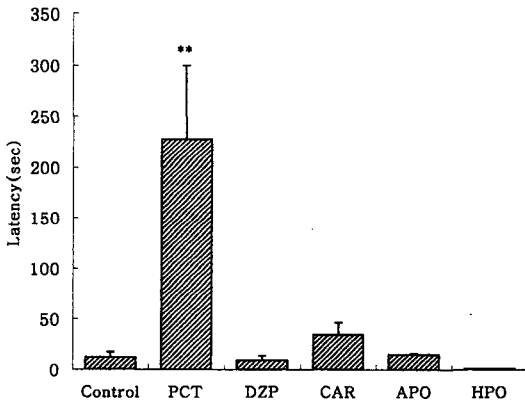
**3. 통계 처리**

모든 실험 값은 평균±표준오차(mean S.E.M.)로 표시하였으며 수동회피 실험에 대한 유의성 검정은 Student's t-test를 적용하였다.

**실험결과**

**1. 에탄올 투여 흰쥐의 학습획득 손상에 미치는 급성 picrotoxin(PIC), diazepam(DZP), acetyl-L-carnitine (CAR), apomorphine(APO) 및 haloperidol(HPD) 투여 효과**

수동회피 실험에서 EtOH 3 g/kg 급성 투여 흰쥐(24 ± 7.9 sec)는 대조군과 비교하여 유의성 있는 학습결손



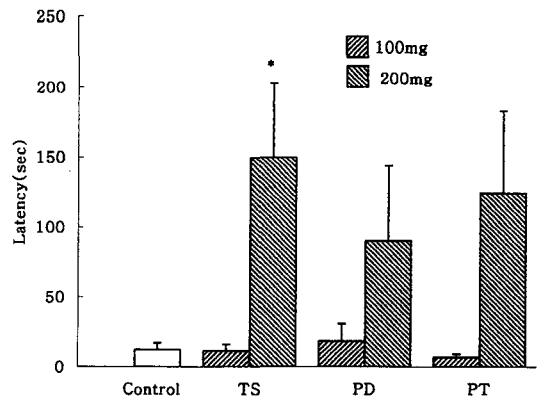
**Fig. 1.** Effects of acute picrotoxin (PCT), diazepam (DZP), acetyl-L-carnitine (CAR), apomorphine (APO) and haloperidol (HPD) on impaired acquisition of ethanol-treated rats in passive avoidance performance. PCT (1.25 mg/kg, i.p.), DZP (0.1 mg/kg, i.p.), CAR (200 mg/kg, i.p.), APO (0.5 mg/kg, i.p.) and HPD (0.1mg/kg, i.p.) were given 30 min before ethanol injection in individual animal groups. Latency indicates the time rats entered into the dark compartment. Values represent the mean S.E.M. of three to six rats. \*\* p<0.01 when compared with control.

작용을 나타내었다.<sup>20)</sup> GABA신경 활성화 길항제인 PIC 급성투여는(227.97±72.03 sec) 에탄올 투여 흰쥐의 학습손상 작용을 유의성 있게 억제하였으며 GABA신경 활성화 효능제인 DZP(9±4.9 sec), acetylcholine 수용체 효능약인 CAR(34.35±12.27 sec) 및 dopamine 수용체 효능제인 apomorphine(15.07±0.0 sec)은 에탄올의 학습손상에 거의 영향을 미치지 않았으며(Fig. 1) 특히 apomorphine의 경우 learning trial이 30%정도밖에 수행되지 않았다. 한편 haloperidol 투여군의 경우 learning 및 testing trial이 전혀 수행되지 않았다.

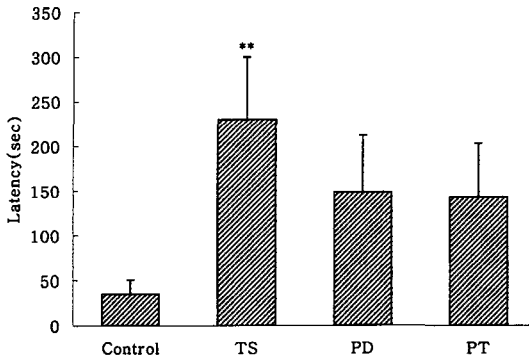
**2. 에탄올 투여 흰쥐의 학습획득 손상에 미치는 급성 홍삼 사포닌 효과**

Red ginseng total saponin(RGTS) 100 mg/kg(11±4.8 sec) 투여 군은 거의 영향을 나타내지 않았으나, 200 mg/kg(150±53.0 sec) 투여 군은 에탄올 투여 군의 학습손상 작용을 유의성 있게 억제하였다. Protopanaxadiol(PD) 100 mg/kg (18±12.5 sec), PD 200 mg/kg(56±38.4 sec) 투여군 및 protopanaxatriol(PT) 100 mg/kg (6.8±4.8 sec), PT 200 mg/kg(125±58.2 sec) 투여군은 대조군과 비교시 에탄올 투여 흰쥐의 학습결손 작용에 유의성 있는 변화를 나타내지 않았다(Fig. 2).

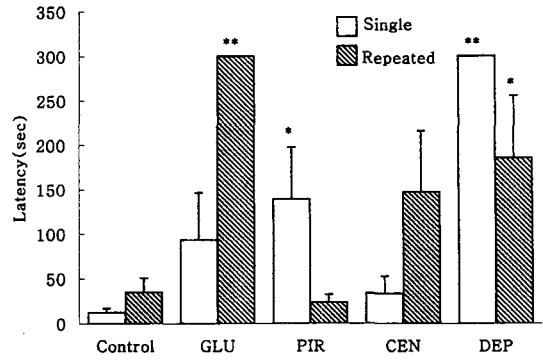
**3. 에탄올 투여 흰쥐의 학습획득 손상에 손상에 미치는 연속 홍삼 사포닌 투여 효과**



**Fig. 2.** Effects of single red ginseng saponins administration on impaired acquisition ethanol-treated rats in passive avoidance performance. Red ginseng total saponin (RGTS; 100, 200 mg/kg, p.o.), protopanaxadiol (PD; 100, 200 mg/kg, p.o.), and protopanaxatriol (PT; 100, 200 mg/kg, p.o.) were given 30 min before ethanol injection in individual animal groups. Latency indicates the time rats entered into the dark compartment. Values represent the mean S.E.M. of three to nine rats. \* p<0.05 when compared with control.



**Fig. 3.** Effects of repeated red ginseng saponins administration on impaired acquisition in ethanol-treated rats in passive avoidance performance. Rats were administered red ginseng total saponin (RGTS; 100, 200 mg/kg, p.o.), protopanaxadiol (PD; 100, 200 mg/kg, p.o.) and protopanaxatriol (PT; 100, 200 mg/kg, p.o.) for seven consecutive days and ethanol was injected 30 min after last treatment of drugs in individual animal groups. The control animals were given only normal saline without drug for seven consecutive days. Latency indicates the time rats entered into the dark compartment. Values represent the mean S.E.M. of three to nine rats. \*\*  $p < 0.01$  when compared with control.

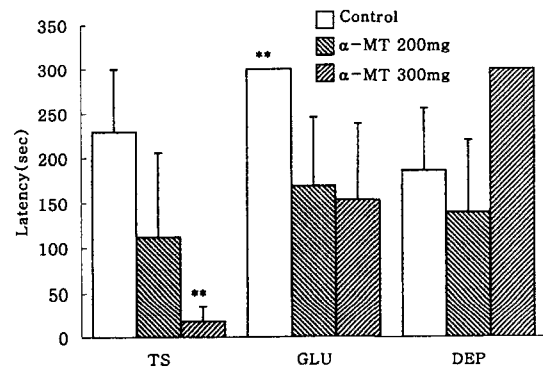


**Fig. 4.** Effects of single and repeated N-methyl-D-glucamine (GLU), piracetam (PIR), centrophenoxine (CEN) and (-)-deprenyl (DEP) administration on impaired acquisition in ethanol-treated rats in passive avoidance performance. Rats were administered GLU (500 mg/kg, p.o.), PIR (500 mg/kg, p.o.), CEN (500 mg/kg, p.o.) and DEP (25 mg/kg, p.o.) for one day or seven consecutive days and ethanol was injected 30 min after last treatment of drugs in individual animal groups. The control animals were given only normal saline without drug for one day or seven consecutive days. Latency indicates the time rats entered into the dark compartment. Values represent the mean S.E.M. of three to six rats. \*\*  $p < 0.01$  when compared with control.

홍삼사포닌 성분인 RGTS 200 mg/kg, PD 200 mg/kg 및 PT 200 mg/kg을 1일 1회씩 7회 연속 투여 시 RGTS( $229 \pm 70.1$  sec)투여 군은 에탄올 투여 흰쥐의 학습결손을 유의성 있게 억제하였으며 그 효과는 급성 투여( $150 \pm 53.0$  sec)시의 효과보다 현저하게 증강되어 나타났다. 한편 연속 PD( $148 \pm 63.9$  sec) 및 PT( $143 \pm 60.2$  sec) 투여군은 급성 투여군과 비교시 억제작용의 증가를 나타내었으나 대조군과 비교시 현저한 변화를 나타내지 않았다(Fig. 3).

**4. 에탄올 투여 흰쥐의 학습획득 손상에 미치는 급성 및 연속 piracetam(PIR), N-methyl-D-glucamine (GLU) 및 centrophenoxine (CEN)의 투여 효과**

급성 PIR, GLU 및 CEN을 투여 결과 PIR 500 mg/kg( $139 \pm 58.1$  sec) 투여군은 에탄올 투여 흰쥐의 학습결손 작용이 유의성 있게 억제되었으나 GLU 500 mg/kg( $93 \pm 53.3$  sec) 및 CEN 500 mg/kg( $33 \pm 19.0$  sec) 투여군은 현저한 영향을 나타내지 않았다(Fig. 4). 한편, 연속 PIR 투여 군( $24 \pm 8.6$  sec)의 학습획득에 미치는 작용은 대조군과 비교시 오히려 급성 투여시보다 감소되었다. 연속 GLU 투여시( $>300 \pm 0$  sec) 급성 투여시와 달리 에탄올의 학습획득 손상 작용을 유의성 있게 억제



**Fig. 5.** Effects of pretreatment of  $\alpha$ -methyl-p-tyrosine ( $\alpha$ -MT) on the inhibitory effects of ethanol amnesia by repeated red ginseng total saponin (RGTS), N-methyl-D-glucamine (GLU) and (-)-deprenyl (DEP) administration in passive avoidance performance. Rats were administered RGTS (200 mg/kg, p.o.), GLU (500 mg/kg, p.o.) and DEP (25 mg/kg, p.o.) for seven consecutive days and ethanol was injected 30 min following last treatment of drugs in individual animal groups.  $\alpha$ -MT (200, 300 mg/kg, i.p.) was injected 24 hrs before ethanol treatment. The control animals were given normal saline instead treatment of  $\alpha$ -MT before ethanol treatment. Values represent the mean S.E.M. of three to eleven rats. \*\*  $p < 0.01$  when compared with control.

하였으나 연속 CEN 투여한 경우( $147 \pm 68.4$  sec) 1회 투여시보다 현저한 작용을 나타내었으나 유의성은 없었다(Fig. 4).

#### 5. 에탄올 투여 흰쥐의 학습획득 손상에 미치는 급성 및 연속 (-)-deprenyl (DEP)의 투여 효과

MAOB의 선택적 길항제인 DEP를 25 mg/kg 급성 투여시(> $300 \pm 0$  sec) 에탄올에 의한 학습결손을 유의성 있게 억제 하였으며 연속 투여시 급성 투여시와 유사한 에탄올 투여 흰쥐의 학습획득 손상 작용을 유의성 있게 억제하였다(Fig. 5).

#### 6. 에탄올 투여 흰쥐의 학습획득 손상에 대한 연속 RGTS 및 GLU 작용에 미치는 $\alpha$ -methyl-p-tyrosine ( $\alpha$ -MT) 전 투여의 영향

연속 TS, GLU 및 DEP 투여시  $\alpha$ -MT 200 또는 300 mg/kg을 에탄올 투여 24시간 전에 투여하여 그효과를 검토하였다.

연속 TS( $229 \pm 70.7$  sec) 투여로 유발된 에탄올 학습획득 손상 억제 작용은  $\alpha$ -MT 200 mg/kg( $112 \pm 94.1$  sec)과 300 mg/kg( $17.74 \pm 0.7$  sec) 전 투여에 의해 용량의존적으로 유의 성 있게 차단되었으나 연속 GLU ( $300 \pm 0$  sec) 반복투여에 작용은  $\alpha$ -MT 200( $169 \pm 76.7$  sec) 및 300 mg/kg( $153 \pm 84.8$  sec) 투여로 유의성 있는 차단 작용을 나타내지 않았다. 반면 연속 DEP 투여시  $\alpha$ -MT 200 mg/kg( $139.47 \pm 80.35$  sec)의 투여군에서는 현저한 차단을 나타내었으나 300 mg/kg( $300.00 \pm 0.00$  sec)을 투여군은 에탄올에 의한 학습획득 손상 작용이 오히려 증가되었다.

## 고 찰

Glutamate의 subtype인 NMDA receptor의 활성이 LTP의 형성과 유지에 중요하게 작용하는데 에탄올의 급성 투여가 직접적으로 NMDA receptor를 억제하여 LTP를 감소시키는 것으로 밝혀져 있다.<sup>21)</sup> 에탄올은 뇌 전체에 걸쳐 GABAA receptor의 기능과 발현을 조절하며 알콜에 의한 LTP의 감소가 GABAA 길항체에 의해서 역전되는 등, 에탄올이 GABA receptor를 통하여 LTP를 억제한다는 보고가 있다.<sup>22)</sup> 본 실험의 결과 에탄올 급성 투여로 발현된 학습획득손상은 GABA신경 활성 길항제인 picrotoxin(PCT) 전투여에 의해 현저하게 억제되었다. 결과를 제시하지는 않았지만 흰쥐의 자발운동량은 PCT 1.25~5 mg/kg 투여 시 현저한 변화를

나타내지 않았으며 본 수동회피실험에서 사용된 용량은 일반행동에 현저한 변화를 유발하지 않는 저농도인 PCT 1.25 mg/kg으로 학습획득작용에 선택적으로 작용함을 알 수 있다. DZP는 GABA 신경효능제로 신경안정제로 이용되고 있는 약물로 일반적으로 흰쥐에서 5~10 mg/kg 정도 사용되며 이 농도에서 일반행동 억제, 근육이완 작용 등을 현저하게 발현한다. 본 실험에서는 자발운동에 현저한 영향을 미치지 않는 DZP 용량(0.1~0.5 mg/kg)을 사용하였다. 본 실험의 결과 0.1 mg/kg의 DZP 투여군은 에탄올 투여에 의해 발현된 학습획득 손상에 영향을 미치지 못했다. 따라서 DZP는 에탄올의 학습획득 손상에 대한 작용은 보다 고농도에서 즉 비 선택적으로 작용하는 범위에서 작용할 것으로 생각된다. 한편, 에탄올은 다른 항정신성 약물과는 달리 중추 신경계 내의 독자적인 수용체 시스템이 알려져 있지 않고 알코올의 학습과 기억에 관련된 작용에는 중추 콜린 신경계를 비롯하여 많은 신경계에 영향을 나타내는 것으로 보고되어 있으나<sup>3,4)</sup> acetylcholine 수용체 효능약물인 acetyl-L-carnitine을 200 mg/kg을 투여한 본 실험에서는 현저한 작용을 나타내지 않았으며 도파민 수용체에 직접 작용하는 약물인 apomorphine과 haloperidol은 본실험의 수행자체를 현저히 억제하였다. 따라서 에탄올 급성 투여로 유발된 학습획득 손상 작용은 1차적으로 중추 GABA신경의 활성증가에 의한 것으로 생각되며 이미 보고<sup>23)</sup>된바와 같이 학습에 있어서 도파민의 기능적 역할이 개시 반응의 억제와 운동 결손에 의존됨을 시사하고 있다. 본 실험의 결과 인삼사포닌 성분중에서 RGTS 200 mg/kg 1회 투여시 수동회피 실험에서 에탄올에 의한 기억력손상을 회복시켰으며 7회 반복하여 투여시에 기억력 회복효과가 증가하였다. 또한 기억에 미치는 RGTS의 작용은  $\alpha$ -MT 전투여로 현저하게 차단되는 결과를 나타내었다. 따라서 에탄올 투여 흰쥐의 단기기억에 미치는 RGTS의 작용은 간접적인 도파민 신경의 활성 증가와 밀접한 관계가 있음을 나타내고 있다. 본 실험에서 사용된 홍삼사포닌 성분인 RGTS, PD, PT는 이<sup>24)</sup> 등의 보고에서 자발운동량에 영향을 미치지 않는 100 또는 200 mg/kg 농도로 투여하였다. 따라서 본 실험에서 나타난 RGTS의 작용은 Saito<sup>25)</sup> 등의 보고에서 처럼 중추 도파민신경의 활성 증가와 밀접한 관계가 있음을 나타내고 있으나 에탄올이 중추 모노아민 신경계에서 도파민의 합성, 유리, 대사에 영향을 나타내며,<sup>5)</sup> 특히 에탄올 남용으로 유발되

는 신체적, 정신적 증후는 중추 도파민 신경의 활성 변화에 기인하는 것으로 알려져 있으므로 RGTS의 작용 기전 및 PD, PT와의 차이점 등은 더 연구를 진행해야 할 것으로 생각된다. PIR은 급성 투여시에는 에탄올 투여 흰쥐의 학습획득손상을 현저하게 억제하였으나 반복 투여시 지속되지 않고 소실되었고 GLU은 급성 투여는 현저한 영향을 나타내지 않았으나 7일간 연속 투여시 유의성 있는 억제 작용을 나타내었다. PIR은 Bhattacharya<sup>15)</sup> 등이 기억력 고정에 효과가 있는 것으로 밝혀진 500 mg/kg을 투여하였으며 GLU와 CEN도 동일한 농도를 투여하였다. 또한 GLU의 단기기억에 대한 효과는  $\alpha$ -MT투여에 의해서 유의성은 없으나 부분적으로 차단되었다. 따라서 GLU의 에탄올에 대한 기억력손상의 억제작용에는 적어도 부분적으로 도파민 신경의 활성증가에 기인됨을 알 수 있다. MAOB(monoamine oxidase B)를 선택적으로 길항하여 뇌중 도파민 신경계의 활성을 증가시켜 인지 및 기억능력에 영향을 미치는 것으로 알려진 (-)-deprenyl(DEP)의 급성 및 연속 투여시 에탄올의 학습획득 손상작용이 현저하게 억제되었다. DEP은 nigrostriatal dopamine 신경을 활성화시키고 노화와 관련된 이 신경계의 쇠퇴를 막고 수명을 연장시킨다는 보고가 있으며,<sup>18)</sup> DEP의 농도는 Amenta<sup>17)</sup> 등의 보고를 참조하여 자발운동량을 현저하게 변화시키지 않는 농도인 25 mg/kg을 투여하였다. 기억은 지속시간에 따라 단기기억(short-term memory, working memory)과 장기기억(long-term memory)으로 분류된다. 단기기억은 그대로 소멸될 수도 있고 장기기억으로 고정될 수도 있는데 기억의 고정에는 집중력, 동기, 신경전달물질, 호르몬 등이 관련된 것으로 보고되고 있다.<sup>26)</sup> 단기기억의 형성에는 도파민이 가장 중요한 신경전달물질로 여겨지며, 단기기억의 형성은 주로 frontal cortex에서 일어난다. 원숭이를 대상으로 한 인식능력을 요구하는 실험과정시 frontal cortex의 도파민 신경의 축색돌기가 증가하고 도파민 자체의 분비가 증가하였다.<sup>27)</sup> 또한 dopamine D<sub>1</sub> receptor 길항제를 frontal cortex에 투여하면 단기 기억실험에서 수행결손을 나타냈으며 과도한 dopamine D<sub>1</sub> receptor의 흥분은 오히려 단기기억을 억제한다는 등 dopamine D<sub>1</sub> receptor의 적당한 흥분이 단기기억에 중요한 역할을 하는 것으로 보고되어 있다.<sup>28)</sup> 본 실험의 결과 DEP의 연속투여에 의한 에탄올 학습획득 손상 억제 작용은 200 mg/kg  $\alpha$ -MT 전투여에 의해서 현저하게 차단되었으나 300 mg/kg의  $\alpha$ -MT 전

투여에 의해서 DEP 투여군의 억제작용은 차단되지 않고 오히려 증강되었다. 이러한 결과는 다량의  $\alpha$ -MT 전투여에 의해서 도파민 수용체의 반응성이 변형되어 초과민성을 나타내고 여기에 DEP의 도파민신경의 활성 증가 작용이 중복되어 과도한 흥분으로 오히려 에탄올의 작용을 더욱 차단하는 것으로 사료되며 추후 특정 뇌 부위의 수용체 활성 변화를 검토하여 확인해야 할 것으로 생각된다.

## 요 약

에탄올 단기 투여로 유발되는 기억획득의 손상에 대한 홍삼 조 사포닌 성분을 비롯한 수종의 뇌기능개선 후보약물의 급성 및 연속 투여 작용을 검토하였다. 에탄올 급성 투여로 유발된 학습획득 손상 흰쥐에 GABA 신경억제 성 약물인 picrotoxin 급성 투여시 에탄올 투여 흰쥐의 학습획득 손상 작용은 유의성 있는 개선효과를 나타내었으나 diazepam, acetyl-L-carnitine 및 apomorphine 투여 군은 현저한 영향을 미치지 않았다. 급성 홍삼 total saponin 투여군은 에탄올 투여 흰쥐의 학습획득 손상을 유의성 있게 억제하였으며 7일간의 연속 투여에 의해 그 효과가 현저하게 증가하였다. 급성 및 연속 deprenyl 투여군은 모두 유의성 있는 억제 작용을 나타내었으나 protopanaxatriol, protopanaxadiol 및 centrophenoxine 투여 군은 모두 현저한 억제작용을 나타내지 않았다. 급성 piracetam 투여 및 연속 N-methyl-D-glucamine 투여 군은 유의성 있는 억제효과를 나타내었다. 한편, 에탄올 투여 흰쥐의 학습획득 손상에 대한 홍삼 total saponin 연속 투여효과는  $\alpha$ -methyl-p-tyrosine 전 처치에 의해 유의성 있게 차단되었으나 N-methyl-D-glucamine 연속투여에 의한 억제효과는 부분적으로 차단되었으며, 연속 deprenyl의 효과는 용량에 따라 차단 또는 증강되는 등 전혀 다른 효과를 나타내었다.

이러한 결과는 에탄올 급성 투여 흰쥐의 학습획득 손상은 picrotoxin, 홍삼 조사포닌, N-methyl-D-glucamine 및 deprenyl의 급성 또는 연속 투여가 효과적이며 홍삼 조 사포닌과 N-methyl-D-glucamine 및 deprenyl의 연속 투여 효과는 뇌중 도파민 신경활성에 미치는 영향이 상위함을 나타내고 있다. 따라서 에탄올 급성 투여 흰쥐의 학습획득 손상은 일차적으로 뇌중 GABA 신경활성의 억제에 기인하며 이차적으로 도파민신경활성

과의 균형의 중요성을 시사하고 있다.

### 감사의 말씀

이 연구는 보건복지부에서 수행한 1998년도 보건의료 기술개발 사업 연구지원과 1998년도 한국담배인삼공사의 출연 연구비에 의하여 수행되었으며 이에 심심한 감사를 드립니다.

### 인 용 문 헌

1. Samson, H. H. and Harris, R. A. : *TiPS.*, **13**, 206 (1992).
2. Holden, C. : *Science*, **235**, 1132 (1987).
3. Zhang, Y., Shoyama, Y., Saito, H. and Abe, K. : *Bio. Pharm. Bull.*, **17**, 217 (1994).
4. Holloway, F. A. : *Psychopharmacol.* **78**, 71 (1982).
5. Shen, R. U. and Chiodo, L. A. : *Brain Res.*, **622**, 289 (1993).
6. Cook, L. and Kelleher, R. T. : *Rev. Pharmacol.*, **3**, 205 (1963).
7. Ticku, M. C. : *Neuropharmacol.*, **22**, 1459 (1983).
8. Frye, G. and Breese, G. R. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **223**, 710 (1982).
9. Martz, A., Deitrich, R. A. and Horris, R. A. : *Eur. J. Pharmacol.*, **89**, 53 (1983).
10. Liljequist, S. and Engel, J. : *Psychopharmacol.*, **78**, 71 (1982).
11. Benishin, C. G. : *Neurochem. Int.*, **21**, 1 (1992).
12. Zhang, J. T., Qu, Z. W., Liu, Y. and Deng, H. L. : *Chin. Med. J.* **103**, 932 (1990).
13. Ma, T. C. and Q. H. : *Arzneimittelforschung*, **43**, 1049 (1993).
14. Yamamoto, T., Ohno, M., Kitajima, I. and Ueki, S. : Basic, clinical, and therapeutic aspects of Alzheimer's and Parkinson's disease, Plenum Press, New York, p. 439 (1990).
15. Bhattacharya, S. K., Upadhyay, S. N., Jaiswal, A. K. and Sen, A. P. : *Indian J. Exp. Biol.*, **31**, 898 (1993).
16. Masotto, C., Apud, J. A. and Racagni, G. : *Pharmacol. Res. Commun.*, **17**, 749 (1985).
17. Amentia, F., Bongrani, S., Cadel, S., Ferrante, F., Valsecci B. and Zeng Y. C. : *Mech. Ageing Dev.*, **75**, 157 (1994).
18. Knoll, J. : *J. Am. Geriatr Soc.*, **40**, 839 (1992).
19. Casamenti, F., Scali, C., Vannucchi, M. G., Bartolini, L. and Pepeu, G. : *J. Neurosci.*, **56**, 465 (1993).
20. Lee, S. C. You, K. H. and Kim, E. B. : *J. Pharm. Sci.*, **11**, 1 (1995).
21. Joanna P. : *Frontiers in Bioscience* **2**, 309 (1997).
22. Chalton M. E. : *J. Neurochem*, **68**, 121 (1997).
23. Lee, C. H., Lee, S. J., Chung, K. S. You, K. H. and Kim, H. S. : *J. Ginseng Sci.*, **19**, 22-26 (1995).
24. Itoh, T., Zang, Y.F., Murai, S. and Saito, A. : *Planta. Med.*, **55**, 429 (1989).
25. Carison, N. R. : *Physiology of behavior*(3rd.), Allyn and Bacon Inc., Boston, p. 54 (1987).
26. Cai, J. X. and Amsten, A. F. T. : *J. Pharmacol. & Exp. therapeutics*, **283**, 25 (1997).
27. Justin, Z., Jane, R. T., Rex, G. M. and Amy, F. T. A. : *J. Neurosci.*, **17**, 8528 (1997).
28. Delacour, J., Echavarria, M. J., Senault, B. and Houcine, O. : *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **91**, 875 (1977).