

## 고려인삼의 중추신경계에 대한 효과

박 찬 응

서울대학교 명예교수

### 서 론

담배인삼공사와 인삼협동조합중앙회의 연구비 지원으로 우리나라에서 이루어진 중추신경계에 대한 인삼의 효과에 관한 연구는 모르핀의 진통작용에 대한 고려인삼의 효과 및 통증 유발물질에 의한 통증에 대한 고려인삼의 효과 등 통증기전에 관한 연구, 모르핀, 니코틴 및 에탄올의 독성에 미치는 고려인삼의 영향, 물리적 및 화학적 손상에 의한 학습능력 감퇴에 대한 고려인삼의 효과, 간질기전에 대한 고려인삼의 효과 등 고려인삼의 중추신경계에 대한 효과가 다양하게 연구되었다.

### 학습과 기억기전에 미치는 고려인삼의 효과

전<sup>1)</sup>은 “entorhinal cortex 파괴로 나타나는 해마의 신경 재구성능과 조건회피반응의 변동에 미치는 인삼성분의 효과”에 관한 연구에서 한국인삼(saponin과 alkaloid 추출물들)의 학습과 기억 증강작용을 경련성전기충격 모델과 scopolamine 모델에서 확인 검색하고 entorhinal cortex(EC)를 파괴하여 나타나는 해마의 신경세포 손상 정도와 acetylcholine성신경계 반응(가소성)을 평가하여 인삼의 항치매성효용성을 개발하는 기초를 확립할 목적으로 피동성 조건회피반응(PAR)의 학습과 재현에 대한 경련성전기충격(ECS)과 scopolamine(1.5 mg/kg)의 저해작용에 미치는 인삼 조saponin과 조alkaloid 분획의 효과를 aminoguanidine의 효과와 비교 검토하였고 좌측의 entorhinal cortex를 파괴하고 7일 후에 나타나는 해마 신경세포의 파괴와 충격에서 해마로 유입되는 acetylcholine성 신경의 가소성반응을 조직화학적염색방법으로 평가하였다.

그 결과 PAR 학습/유지에 대한 ECS와 scopolamine의 저해효과가 백삼의 조alkaloid 추출물의 전처치 및 후처치로 유의하게 억제되었다. 조saponin의 전처치 또는 후처치로 PAR에 대한 ECS의 저해효과는 억제되었으나 scopolamine에 의

한 저해효과는 조saponin 전처치로 영향받지 않았고 후처치로만 다소 억제되었다. 한편 ECS나 scopolamine에 의한 PAR 저해효과는 aminoguanidine 전처치로 억제되었으나 후처치에는 영향받지 않았다.

그리고 인삼 조alkaloid와 aminoguanidine 투여군에서는 entorhinal cortex 파괴로 나타나는 해마 CA1, dentate gyrus 및 CA3영역 신경세포의 염색질 분해를 억제하며 신경세포수의 감소도 다소 억제하였으나 조saponin을 처치한 경우는 CA1영역에서만 신경세포가 감소하였다. 한편 EC 파괴에 의한 해마의 조직화학적 acetylcholinesterase 반응도의 감소도 인삼 조alkaloid, 조saponin 및 aminoguanidine 처치로 유의하게 억제되었다. 인삼분획의 이같은 작용은 aminoguanidine보다 우세하였다.

EC에서 해마로 유입되는 주된 흥분성신경은 glutamate성이며 이상의 결과는 해마에서 glutamate성신경들이 acetylcholine성신경연접의 연접전부에 작용하여 콜린성신경전도에 촉진적으로 작용하며 이같은 작용에 대하여 인삼 조saponin, 조alkaloid 및 aminoguanidine이 상승적 영향을 미칠 것임을 시사하는 것으로 한국인삼의 항치매효과와 해마의 신경손상에 대한 방어효과의 일단을 제시함으로써 향후 뇌손상, 퇴행성 뇌병변 및 기타 치매 등에 대한 인삼의 예방적/치료적 제재 개발의 가능성을 시사하였다.

이<sup>2)</sup>는 “에탄올 투여로 유발된 학습능력 저하와 뇌중 FOS protein 발현에 대한 홍삼 사포닌성분의 작용”에 관한 연구에서 알코올 단기투여로 유발된 흰쥐의 기억획득 손상에 대한 홍삼의 학습능력 개선효과의 유용성을 검토하고 아울러 유사한 작용이 보고된 다른 약물들과의 행동학적 특성을 비교 검토하였다. 그리고 에탄올 급성투여 흰쥐 뇌 조직의 c-Fos 단백질 발현에 대한 홍삼의 영향을 관찰하였다.

홍삼 조추출물의 급성투여는 현저한 단기 기억 회복효과를 나타내었으며 1주일간의 반복투여로 그 효과는 현저하게 증가하였다. 그러나 panaxadiol과 panaxatriol의 급성 및 반복투여는 유의한 행동학적 효과를 나타내지 않았다.

뇌기능 개선약물중에서 piracetam 급성투여군과 N-methyl-D-glutamine 반복투여군에서는 유의한 개선효과를 나타내었

#본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 02-740-8282; (팩스) 02-745-7996  
(E-mail) cwpark@hotmail.com

으나 centrophenoxine은 급성 및 반복투여군 모두에서 개선 효과를 관찰할 수 없었다. 단아민산화효소 억제제인 deprenyl은 급성 및 반복투여군 모두에서 현저한 개선효과를 나타내었다.

한편 홍삼 조사포닌 반복투여로 개선되었던 기억획득효과는  $\alpha$ -methyl-p-tyrosine 전처치에 의해 소실되었으나 p-chlorophenylalanin에 의해서는 영향받지 않았다. N-methyl-D-glutamine 반복투여에 의한 개선효과는  $\alpha$ -methyl-p-tyrosine 및 p-chlorophenylalanine에 의해 영향받지 않았다.

에탄올 투여로 전두피질에서 c-Fos 단백질의 발현이 현저하게 억제되었으며 홍삼 조사포닌, N-methyl-D-glutamine 및 deprenyl 전처치에 의해 회복되었다. 후결절(olfactory tubercle)에서의 발현 억제는 홍삼 조사포닌과 deprenyl 전처치에 의해 회복되었다.

이상의 결과는 홍삼 조사포닌의 에탄올 투여에 의한 흰쥐의 기억손상에 대한 효과는 다른 지능개선효과 약물들과 유사하였으나 작용기전과 작용부위는 서로 상이할 것임을 시사하는 것이다.

박<sup>3)</sup>은 “Morris water maze 습득에 대한 인삼성분의 효과 연구”에서 인삼의 학습 및 기억에 대한 영향을 관찰하였다. 신경세포의 기능유지에 필요한 신경전달물질 및 그 조절인자 중 에스트로겐은 생식기능에 영향을 미치는 것 외에 학습 및 기억과 관련된 기능에도 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 인삼 사포닌은 스테로이드 구조를 기본 골격으로 하는 에스트로겐과 유사한 화학구조를 가지고 있다. 본 연구에서는 공간 기억력의 측정에 여러 장점을 가지고 있으면서 학습과 기억의 동물 모델로 잘 알려진 방법인 morris water maze를 이용하여 에스트로겐의 효과를 확인하고 인삼이 학습과 기억에서 에스트로겐과 같은 효과를 나타낼 수 있는지를 확인하였다. 난소를 제거한 쥐에 sesami oil에 녹인 17 $\beta$ -estradiol (100~250 ug/ml) 그리고 panaxadiol(PD)과 panaxatriol(PT) 17~100 ug/ml capsule을 피하에 implant 했다. 난소를 제거한 쥐에서는 학습 및 기억능력이 현저하게 저하하였고 난소 제거 동물에 에스트로겐을 투여하면 학습과 기억능력이 정상 수준으로 회복하였다. 또 난소를 제거한 쥐에 인삼성분인 PD, PT를 투입하고 학습과 기억에 대한 에스트로겐의 효과와 비교 한 결과 에스트로겐 투여군과 유사하게 학습과 기억능력이 향상되었다. 그러나 정상 동물에서 PD와 PT 자체는 학습능력에 영향을 미치지 않았다.

이상의 결과에서 에스트로겐이 학습과 기억에 영향을 미친다는 것을 확인할 수 있었고 인삼 사포닌(PD와 PT)은 난소 제거 동물의 학습과 기억에 대해 에스트로겐 대체효과가 있음을 보여주었다.

이같은 결과는 인삼이 에스트로겐 장기 결핍으로 나타나는

것으로 추측되는 Alzheimer's disease나 기타 기억력 감퇴를 수반하는 여러 퇴행성 중추신경계 질환의 치료제로의 응용 가능성을 시사하는 기초정보를 제공한 것이다.

신<sup>4)</sup>은 “스트레스에 의한 흰쥐 해마조직내 신경세포의 생성에 미치는 고려홍삼 성분의 효능 연구”에서 홍삼의 항스트레스 효과 그리고 학습과 기억 증진작용의 작용기전을 알아보기 위하여 흰쥐에 홍삼 성분인 ginseng total saponin(GTS, 50 mg/kg, 1일 1회씩 10일간 복강내 투여)의 반복투여가 해마조직내 신경세포의 생성(neurogenesis)과 BDNF mRNA의 변동에 미치는 효과 그리고 서로 다른 종류의 스트레스를 반복적으로 10일간 가한 실험군(chronic immobilization stress과 chronic unpredictable stress)에서 해마조직내 신경세포의 생성과 BDNF mRNA의 변동에 미치는 ginseng total saponin(GTS, 50 mg/kg)의 효과를 관찰하였다.

반복적으로 GTS 투여시 해마조직내 subgranular zone (SGZ)에서 신경세포의 생성이 대조군에 비하여 유의하게 증가되었다. 반복적 스트레스(chronic immobilization stress과 chronic unpredictable stress)를 가한 실험군의 SGZ내 신경세포의 생성은 스트레스를 가하지 않은 vehicle 투여군에 비하여 큰 변동이 없었으나 GTS 전처치 후 chronic unpredictable stress를 가한 경우 vehicle 투여군에 비하여 유의하게 신경세포의 생성이 증가되었다. 반복적으로 GTS 투여시 해마조직내 CA3 부위에서 BDNF mRNA의 증가를 유발하였고 특히 chronic unpredictable stress에 의한 BDNF mRNA의 감소를 차단하였다.

이상의 결과에서 홍삼성분인 ginseng total saponin 반복투여에 의한 해마조직 SGZ내 신경세포의 생성 증가는 홍삼의 기억증진효과 특히 해마의존성 학습이나 기억의 증진과 관련이 있으리라 추정되는 것이다. 또한 반복적인 GTS 처치에 의하여 해마조직내 CA3 부위에서의 BDNF mRNA의 발현이 증가되고 반복적 스트레스에 의한 CA3부위에서의 BDNF mRNA의 감소가 차단되는 것은 GTS 전처치에 의한 CA3 부위의 BDNF mRNA의 발현증가가 스트레스에 의한 apical dendrite atrophy를 억제할 수 있을 것임을 시사한다는 점에서 그 임상적 의의가 있으리라 생각된다.

최<sup>5)</sup>는 “중 노년의 홍삼 복용이 심폐능력과 인지능력에 미치는 영향”에 관한 연구에서 홍삼의 장기 복용이 중년층 및 노년층의 심폐기능과 인지능력에 미치는 영향을 알아보기 위해 홍삼을 12주간 복용한 중년 및 노년에서 step test, 손가락 반응시간, 손가락 탭핑, 시각-손 협응능력 검사. 숫자 외우기, 토막짜기, 바퀴쓰기, 일련번호 추적하기를 측정하여 심폐능력과 인지능력에 미치는 영향을 평가하였다.

55세 이상의 지원자 64명을 65~74세와 55~64세의 두개 집단으로 크게 나누고 이들 두 개 집단은 다시 각 4개 집단으로

로 나누어 1. 신체활동 프로그램에 참여하며 홍삼을 복용한 집단, 2. 신체활동 프로그램에만 참여하고 홍삼을 복용하지 않은 집단, 3. 신체활동 프로그램에는 참여하지 않고 홍삼만 복용한 집단, 4. 신체활동 프로그램에도 참여하지 않고 홍삼도 복용하지 않은 집단으로 하였다. 신체활동 프로그램은 1 주일에 3회 실시하였고 홍삼은 매일 8.1 g을 12주간 투여하고 처치 전후의 심폐기능 및 인지능력을 측정하여 비교 분석하였다.

중년층에서는 홍삼을 복용하고 신체활동 프로그램을 실시한 집단에서 정보처리속도를 나타내는 손가락 단순반응시간과 복잡한 손가락 선택반응시간에 있어 효과가 있었다. 그리고 시각적 환경에 대한 정보처리능력과 공간적 탐색능력에서 효과를 나타내었다. 그러나 홍삼 복용이 중년층의 심폐기능이나 기타 인지능력 과업에는 영향을 미치지 않았다.

한편 노년층에서는 모든 집단에서 심폐기능과 인지능력에 있어 차이를 나타내지 않았다.

이상의 결과는 홍삼의 장기복용이 중년층의 인지능력 향상에 도움이 될 것임을 시사하는 것이다.

### 진통기전에 대한 고려인삼의 영향

김<sup>6)</sup>은 “생쥐 뇌에서 opioid 수용체결합에 대한 인삼의 효과”에 관한 연구에서 morphine의 내성과 opioid 수용체결합에 대한 인삼의 효과를 규명하기 위하여 생쥐 뇌의 선조체와 피질에서 P2 분획을 추출하고  $\mu$ ,  $\delta$  및  $\kappa$ 수용체에 대한 특이적효능제인 [<sup>3</sup>H]DAGO, [<sup>3</sup>H]DPDPE 및 [<sup>3</sup>H]DPN을 이용한 결합반응에 있어서의 인삼의 효과를 분석하였다.

인삼(total ginseng saponin; TGS) 25, 50, 100 또는 150 mg/kg을 3주간 복강내로 투여한 생쥐 뇌의 선조체에서는 [<sup>3</sup>H]DAGO의 결합이 약간 증가하였으나 피질에서는 감소하였다. [<sup>3</sup>H]DPDPE의 결합은 선조체에서 다소 증가하였고 피질에서는 다소 감소하였다. [<sup>3</sup>H]DPN의 결합은 선조체와 피질에서 모두 증가하였다. Morphine에 의한 [<sup>3</sup>H]DAGO 결합의 증가는 선조체와 피질 모두에서 TGS에 의해 억제되었다. [<sup>3</sup>H]DPDPE 결합은 피질에서 억제되었으나 [<sup>3</sup>H]DPN 결합은 영향받지 않았다.

이상의 결과에서 opioid 수용체 특이적효능제의 결합에 대해 TGS가 일관성있는 영향을 관찰할 수는 없었으나  $\mu$ 와  $\delta$  수용체 결합에 대한 TGS의 억제효과는 morphine내성 발현에 관계될 것으로 생각되는 것이다.

서<sup>7)</sup>는 “ $\beta$ -Endorphin과 morphine에 의한 진통작용 그리고 척수에서의 peripheral inflammation에 의한 prodynorphin과 proenkephalin 유전자 발현에 대한 홍삼의 영향”에 관한 연구에서 opioid에 의해 특이적으로 활성화되는 동통억제계에 대

한 홍삼의 효과를 알아보려고 하였다.

Morphine,  $\beta$ -endorphin, DPDPE, U50 그리고 488H를 뇌실내로 투여하면 강력한 진통작용을 나타낸다. 이들 opioid의 진통작용은 홍삼(ginseng total saponin; GTS)을 척수로 투여했을 때 유의하게 억제되었다. GTS를 뇌실내로 투여하면 뇌실내로 투여한 U50과 488H의 진통효과는 억제되었으나 뇌실내로 투여한 morphine,  $\beta$ -endorphin 그리고 DPDPE에 의한 진통효과에는 영향을 미치지 않았다.

이같은 결과는 GTS가 척수 수준에서는 morphine( $\mu$ -system),  $\beta$ -endorphin( $\epsilon$ -system), DPDPE( $\delta$ -system), U50 및 488H( $\kappa$ -system)와 연계되어 길항작용을 나타내는 것을 의미하며 척수 상부에서는  $\kappa$ -system와 연계되어 U50, 488H의 진통효과를 길항하나  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ -system에는 연계되지 않음을 시사하는 것이다.

한편 배양한 신경교세포에 norepinephrine 또는 dexamethasone을 처치하면 proenkephalin mRNA양이 증가한다. 그러나 GTS는 proenkephalin mRNA양에 영향을 미치지 않았고 norepinephrine 또는 dexamethasone에 의한 proenkephalin mRNA양의 증가도 GTS 전처치에 의해 영향받지 않았다. 또 GTS는 prodynorphin mRNA양에도 영향을 미치지 않았다.

이같은 결과는 GTS가 proenkephalin 또는 prodynorphin의 유전자 발현에 직접적인 영향이 없음을 의미하는 것이다.

이어서 서<sup>8)</sup>는 “뇌실내로 투여된 opioid들에 의한 진통작용에 대한 Rb<sub>1</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rc, Rd 그리고 Rg<sub>1</sub>의 영향”에 관한 연구에서 opioid의 진통효과에 관여하는 내재성하행성 동통억제계에 대한 홍삼 성분의 효과를 알아보기 위하여 Rb<sub>1</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rc, Rd 및 Rg<sub>1</sub>을 척수강내로 투여하고 뇌실내로 투여한 여러 가지 opioid들에 의한 진통효과에 미치는 영향을 검색하였다.

척수로 투여한 각 홍삼 성분들 자체는 진통효과를 나타내지 않았다. 그리고 Re를 척수강내로 투여했을 때 morphine,  $\beta$ -endorphin, DPDPE, U50, 488H 뇌실내 투여에 의한 진통효과에 영향을 미치지 않았다. Rd를 척수강내로 투여하면 뇌실내로 투여한 morphine, DPDPE, U50, 488H에 의한 진통효과가 감소하였으나  $\beta$ -endorphin에 의한 진통효과에는 영향을 미치지 않았다. Rg<sub>1</sub>을 척수강내로 투여하면 뇌실내로 투여한 morphine, DPDPE에 의한 진통효과가 감소하였으나  $\beta$ -endorphin, U50, 488H에 의한 진통효과에는 영향을 미치지 않았다. Rb<sub>1</sub>은 morphine, DPDPE 및  $\beta$ -endorphin에 의한 진통효과에는 영향을 미치지 않고 U50과 488H에 의한 진통효과만 선택적으로 감소시켰다. Rb<sub>2</sub>는 morphine, U50 및 488H에 의한 진통효과를 억제하였으나  $\beta$ -endorphin과 DPDPE에 의한 진통효과에는 영향을 미치지 않았다. 그리고

Rc는 morphine,  $\beta$ -endorphin, U50 및 488H에 의한 진통 효과는 억제하였으나 DPDPE의 효과에는 영향을 미치지 않았다. 이같은 결과는 각각의 홍삼 성분들은 서로 다른 opioid 수용체를 통하여 opioid효능제들의 진통효과를 차단할 것임을 시사하는 것이다.

김익은 “고려홍삼이 말초신경 장애성 통증에 미치는 효과와 그 기전에 관한 연구”에서 말초신경 장애성 통증에 미치는 홍삼 saponin, protopanaxadiol(PD) 및 protopanaxatriol(PT)의 효과와 그 기전을 추구하기 위하여 Bennett & Xie의 방법에 따라 좌골신경을 국소적으로 손상시키고 통증유발의 원인을 자발통증, 기계적 통증, acetone자극통증, 화학적 통증, 그리고 냉각통증으로 구분하여 통증의 지표가 되는 발의 회피반응 시간(초)과 그 반응율(%)을 측정하였다.

좌골신경 손상 7일에 손상에 대한 각 자극의 효과는 현저했고, 홍삼 saponin과 PT는 손상에 대한 억제효과가 있었으나 유의한 차이는 없었고 PD는 그 효과가 없거나 그 반대효과를 나타내었다. PT는 신경손상 후 자발통과 기계자극은 PT 100 mg/kg 1회에서, acetone, 화학 및 냉각자극들은 PT 100 mg/kg, 3회 투여시 억제효과가 가장 현저했고, 그 효과는 지속적이었다. Morphine(5 mg/kg)은 냉각자극의 경우만 그 PT의 효과를 유의하게 억제했다. MK-801(1.6 mg/kg)은 화학 및 냉각자극시 PT의 효과를 현저히 촉진하였고 HA-996(0.1 mM)는 화학자극시 그 효과가 유의하게 억제된 반면에 AP5(10 mM)는 MK-801과 HA-996과는 달리 PT에 의한 효과가 없거나 억제되었다. Apomorphine(4 mg/kg)은 기계 및 화학자극에서 PT효과를 촉진하였고 5-HT(60 mg/kg)도 PT에 대한 각 자극의 효과를 유의하게 촉진하였다. TEA(10 mM)는 PT에 대한 각 자극의 효과를 억제하였고 Colchicine(5 mM)도 PT에 대한 각 자극의 효과를 억제하였다.

이상의 결과는 홍삼 saponin과 PT는 신경손상에서 유발되는 통증의 억제효과가 매우 유의함을 시사하고 있다. 그리고 PT에 의한 억제효과는 MK-801, apomorphine 및 5-HT에 의해 유의하게 촉진되어 PT의 작용기전이 단순하지 않음을 것으로 사료된다.

나<sup>10)</sup>는 “캡사이신, 물질 p 및 흥분성 아미노산 투여에 의하여 유도되는 통증을 억제하는 홍삼 사포닌에 관한 연구”에서 홍삼에서 분리된 사포닌(ginsenosides)이 척수 수준에서 내인성 통증유발물질로 알려진 물질 p(substance p)와 흥분성 아미노산에 의하여 유도되는 통각반응(nociceptive responses) 및 신경원성 통증(neurogenic pain)을 유발시키는 캡사이신(capsaicin)에 의하여 유도되는 통증을 억제하는 가를 연구하여 홍삼 사포닌의 우수성을 탐색하려 하였다. 물질 p와 NMDA에 의하여 유도되는 통각반응은 홍삼사포닌 농도 의존적으로 억제되었다. 그러나, 홍삼 사포닌은 glutamate나

kainate로 유도되는 통각반응에는 영향을 없었다. 홍삼 사포닌을 복강내, 척수강내 및 뇌실내 전처치할 경우 캡사이신에 의하여 유도되는 통증이 투여농도의존적으로 억제되었다. 그러나 홍삼 사포닌을 피하로 전처치할 경우 캡사이신에 의하여 유도되는 통증은 억제되지 않았다.

이러한 연구 결과는 홍삼 사포닌은 선택적 항통증 효능이 있으며, 주로 척수나(spinal) 척수상위(supraspinal) 수준에서 그 작용을 발휘하는 것으로 생각되는 것으로 홍삼 사포닌을 진통제로 활용할 수 있을 가능성을 제시하였다.

### 에탄올, 몰핀, 니코틴 또는 6-OHDA 독성에 대한 고려인삼의 영향

이<sup>11)</sup>와 그 동료들은 “인삼 사포닌분획이 에탄올을 투여한 쥐의 뇌에서 분리한 신경세포와 아교세포의 aldehyde dehydrogenase활성에 미치는 영향”에 관한 연구에서 에탄올 투여시 신경세포와 아교세포에 대한 인삼 사포닌의 보호효과를 조사하기 위하여 뇌조직에서 신경세포와 아교세포를 분리한 후 aldehyde dehydrogenase(ALDH)활성 변화가 아교세포에서도 일어나는지를 확인하고 그 변화의 양상이 신경세포와 어떤 차이가 있는지를 비교 검토하였다. 일차적으로 신경세포와 별아교세포가 주로 분포하는 대뇌피질(회백질)과 신경세포는 존재하지 않고 주로 신경섬유와 아교세포들로 구성된 백질에서의 ALDH 활성을 조사하였다. 정상군에서는 ALDH의 활성이 회백질보다 백질에서 높게 나타났다. 그러나 방향족 aldehyde인 indole-3-acetaldehyde와 DOPAL에 대한 활성은 두 부위 사이에 차이를 나타내지 않았다. 에탄올을 투여한 군에서는 모든 기질에 대한 ALDH 활성이 대조군보다 크게 저하되었으나 에탄올과 함께 인삼 saponin을 투여하였을 경우 회백질보다는 백질에서 유의한 활성의 회복을 나타내었다. 이는 인삼 saponin이 신경세포보다는 아교세포에 더 큰 영향을 미칠 것임을 시사하는 것이다.

신경세포분획의 ALDH 활성은 방향족 기질인 indole-3-acetaldehyde에 대한 활성이 propionaldehyde에 대한 활성보다 높았다. 에탄올을 투여한 경우 indole-3-acetaldehyde에 대한 ALDH 활성이 propionaldehyde에 대한 것보다 크게 억제되었다. 에탄올과 함께 인삼 saponin을 투여한 군에서는 indole-3-acetaldehyde에 대한 ALDH의 활성은 에탄올 투여군과 차이를 보이지 않은 반면 propionaldehyde에 대한 ALDH 활성은 유의한 회복을 보였다. 한편 별아교세포분획의 ALDH 활성은 신경세포분획과 달라 기질 indole-3-acetaldehyde와 propionaldehyde 사이의 뚜렷한 차이를 보이지 않았다. 그리고 에탄올 투여군에서 propionaldehyde에 대한 활성이 정상 대조군과 차이를 보이지 않았다. 그러나 인

삼 saponin 투여군에서는 에탄올 투여군보다 높은 활성을 보였다.

이같은 결과는 인삼 saponin이 아교세포 적어도 별아교세포에서의 aldehyde 산화를 촉진함으로써 생화학적 장벽의 역할을 수행할 것임을 시사하는 것이다. 이상의 결과로 미루어 인삼 saponin은 신경조직에서 ALDH 활성을 촉진시킴으로써 aldehyde에 의한 대사장애로부터 뇌를 보호하는 효과를 나타낼 것으로 생각되며 이같은 효과는 특이적이거나보다 신경세포 및 아교세포에 대한 비특이적인 작용이라고 생각되는 것이다.

김<sup>12)</sup>은 “모르핀 남용에 따른 면역계질환 치료제로서 인삼의 생리활성 성분 및 작용기전의 규명”에 관한 연구에서 모르핀 남용으로 인한 면역기능 저하에 미치는 인삼의 효과를 살펴보고 그 작용기전을 밝히고자 하였다.

모르핀(20 mg/kg 피하주사)을 투여한 마우스의 몸무게 증가율과 흉선 및 비장의 무게는 유의하게 감소하였다. 인삼총 사포닌(GTS)을 동시에 투여한 마우스에서는 부분적으로 회복되었다. 특히 비장의 무게는 현저하게 회복되었다. 모르핀 투여는 혈중 corticosterone 함량을 현저하게 증가시켰는데 이것도 GTS 투여로 완벽하게 정상 수준으로 회복되었다. 한편 모르핀 투여는 흉선세포의 apoptosis를 증가시켰는데 GTS 투여로 DNA fragmentation이 거의 정상으로 회복되었다. 또한 모르핀 투여에 의한 FACS analysis로 관찰된 흉선세포의 apoptotic cell death의 증가도 GTS에 의해 차단되었다.

GTS는 corticosterone의 glucocorticoid 수용체결합을 차단하지 않았다. 한편 인삼은  $\delta$ -opioid 수용체와 G 단백질의 상호작용에는 영향을 미치지 않았으며  $\mu$ -opioid 수용체에 대한 영향은 일정치 않았다. 그리고 그 활성성분은 ginsenoside Rg<sub>1</sub>일 것이라고 제시하였다.

이상의 결과는 인삼 사포닌이 모르핀의 면역억제작용에 대해 길항효과가 있는 것으로 생각되는 것이며 그 작용기전은 인삼 사포닌의 스테로이드 유리억제, apoptosis의 억제 그리고 thymocytolysis의 억제에 의한 것임을 시사하는 것이다.

김<sup>13)</sup>은 “Morphine으로 유도된 행동과다 및 장소선호 과제 수행에 미치는 ginsenoside Rb<sub>1</sub>과 Rg<sub>1</sub>의 효과”에 관한 연구에서 morphine이 일으키는 여러 가지 정신 자극효과와 만성 투여에 의한 의존성 형성에 대한 ginsenoside Rb<sub>1</sub>과 Rg<sub>1</sub>의 영향을 검토함으로써 인삼의 morphine 중독 치료제 또는 예방제로서의 응용 가능성을 알아보고자 하였다.

Rb<sub>1</sub>과 Rg<sub>1</sub>은 마우스의 자발운동량에 영향을 미치지 않았으나 morphine으로 유도된 행동과다는 ginsenoside Rb<sub>1</sub>과 Rg<sub>1</sub>에 의해 억제되었다.

Morphine 반복투여군에서 apomorphine으로 유도된 행동

과다는 Rb<sub>1</sub>에 의해 억제되지 않았다. 그러나 Rg<sub>1</sub> 처치군에서는 억제되었다.

Rb<sub>1</sub>과 Rg<sub>1</sub> 자체는 장소선호효과에 영향을 미치지 않았다. 또 Rb<sub>1</sub>은 morphine으로 유도된 장소선호효과를 억제하지 않았다. 그러나 Rg<sub>1</sub>은 morphine에 의한 장소선호효과를 억제하였다.

한편 Rb<sub>1</sub>과 Rg<sub>1</sub>은 climbing behavior를 보이지 않았다. 그리고 Rb<sub>1</sub>과 Rg<sub>1</sub>은 apomorphine으로 유도된 climbing behavior를 억제하지 않았다.

이상의 결과는 ginsenoside Rb<sub>1</sub>과 Rg<sub>1</sub>이 dopamine 수용체의 접합전부에서 catecholamine의 활성에 영향을 미칠 것임을 시사하는 것이고 Rg<sub>1</sub>이 morphine에 의한 부작용의 치료와 예방에 유용할 것임을 시사하는 것이다.

오<sup>14)</sup>는 “Nicotine의 정신-행동독성에 미치는 인삼 사포닌의 효과”에 관한 연구에서 nicotine의 유해작용으로 나타나는 자발운동 증강작용 및 정신적 의존성 형성 기전을 규명하고 유해작용에 대한 해독작용을 모색하기 위하여 nicotine에 의한 자발운동 증강작용, 반복투여에 의한 역내성 형성과 장소선호효과 그리고 dopamine 수용체 초과민성 형성을 측정하고 이들에 대한 인삼 사포닌의 효과를 비교 검토하였다. Nicotine(0.05 mg/kg 피하주사)은 마우스의 자발운동을 촉진한다. 이같은 작용은 인삼 사포닌(50, 100, 200 mg/kg) 용량 의존적으로 억제효과를 나타내었다. Nicotine(0.05 mg/kg)을 1일 2회 5일 동안 반복 투여하면 역내성이 형성되었으며 이같은 역내성은 인삼 사포닌이 용량 의존적으로 유의하게 억제하였다. Nicotine(0.8 mg/kg)을 8일간 투여하면 현저한 장소선호효과를 나타낸다. 이같은 nicotine 반복투여에 의한 장소선호효과는 인삼 사포닌(100 mg/kg)에 의해 억제되었다. 한편 nicotine(0.05 mg/kg)을 1일 2회 5일간 반복투여하면 dopamine 수용체 초과민성이 형성됨을 apomorphine 투여로 확인할 수 있었다. 이같은 dopamine 수용체 초과민성은 인삼 사포닌 전처치로 억제되었다.

이상의 결과는 인삼이 morphine, amphetamine, cocaine 및 nicotine에 의한 역내성 및 정신적 의존성에 대해 억제효과가 있을 것임을 시사하는 것이다. 또 그 기전은 dopamine 수용체의 초과민성이 관계할 것임을 시사하는 것이다.

서<sup>15)</sup>는 “홍삼이 니코틴 중독에 의한 신경화학적 변화에 미치는 영향”에 관한 연구에서 니코틴 반복투여에 의해 유발되는 것으로 알려진 immediate early gene의 발현을 비롯하여 proenkephlin 유전자 및 tyrosine hydroxylase(TH) 유전자 발현에 미치는 홍삼의 효과를 평가하기 위하여 니코틴 투여 후에 나타나는 중뇌변연계에서 dopamine 신경계의 생화학적 변화를 알아보았다. 니코틴을 한번 투여하였을 때 축색영역(nucleus accumbens area; NA)으로 유리된 dopamine이 약

간 증가하였으며 니코틴을 반복투여하였을 때 계속적으로 유리량이 증가하였다. GTS를 전처치한 경우 이같은 dopamine 유리의 증가는 억제되었다. 니코틴은 복측피개야(VTA)에서 TH mRNA 양에 영향을 미치지 않았으며 NA에서는 TH mRNA가 검출되지 않았다. 니코틴은 c-fos와 c-jun mRNA를 약간 증가시켰다. GTS를 전처치하였을 경우 니코틴에 의한 c-fos와 c-jun mRNA의 증가는 증강되었다. 면역조직화학적 방법으로 측핵 중심부에서 니코틴에 의해 c-Fos와 c-Jun 단백질 발현이 증가됨을 관찰하였다. 니코틴이나 GTS 각각은 NA와 VTA에서 proenkephalin mRNA 양에 영향을 미치지 않았다. 그러나 니코틴과 GTS를 함께 처리하였을 경우 NA에서는 proenkephalin mRNA가 증가하였다.

이상의 결과는 니코틴에 의한 NA로의 dopamine유리를 억제하는 GTS의 효과는 접합전 신경말단에 위치하는 opioid 수용체에 의해 증대될 것임을 시사하는 것이다.

김<sup>16)</sup>은 “홍삼 사포닌이 니코틴에 의한 행동변화와 중추신경계 도파민 유리에 미치는 영향”에 관한 연구에서 니코틴에 의한 뇌세포외액 도파민 유리와 행동변화에 대한 홍삼 사포닌(ginseng total saponin; GTS)의 효과를 규명하고자 하였다. 니코틴(1, 5, 10 mM)을 흰쥐 선조체에 국소 주입하였을 때 선조체의 세포외액 도파민 농도가 니코틴 농도의존적으로 증가하였다. 니코틴 1 mM에 의한 도파민 농도 증가는 GTS (100 mg/kg i.p.)에 의해 완전히 차단되었다. 또 GTS(100 mg/kg i.p.)는 니코틴 5 및 10 mM에 의한 도파민 농도 증가를 각각 70.1%, 58.5% 감소시켰다. 니코틴에 의한 도파민 농도 증가의 GTS에 의한 억제는 GTS 농도의존적이었다. 니코틴(3 mg/kg i.p.)을 일회 또는 7회 반복투여하였을 때 측핵의 세포외액 도파민 농도가 증가하였다. GTS(100 mg/kg)는 니코틴에 의한 도파민 농도 증가를 완전히 차단하였다. 니코틴(10 mM)을 선조체에 국소주입하면 흰쥐의 보행성 활동량이 증가한다. GTS(400 mg/kg)는 니코틴에 의한 활동량 증가를 58.5% 감소시켰다.

고농도 칼륨용액(100 mM)을 선조체에 국소주입하면 세포외액 도파민 농도가 증가한다. GTS(400 mg/kg)는 고농도 칼륨이온에 의한 도파민 농도 증가에 영향을 미치지 않았다. GTS 50~200 mg/kg는 [<sup>3</sup>H]raclopride의 마우스 선조체 결합을 11~15% 억제하였다. GTS 용량이 증가하면(400 또는 800 mg/kg) 그 억제정도도 증가하였다(54.9, 52.9%). 이같은 GTS의 효과는 선조체의 도파민 D<sub>2</sub> 수용체 밀도가 높은 부위에서 가장 현저하였다.

이상의 결과는 GTS가 시냅스전 도파민 신경말단에 작용하여 니코틴에 의한 도파민 유리를 차단하고 고농도의 GTS는 시냅스후 도파민 D<sub>2</sub> 수용체에도 결합한다고 생각되는 것이다. 또 GTS가 니코틴에 의한 활동량을 억제하는 효과는

GTS의 니코틴에 의한 도파민 유리 억제효과와 직접적으로 관련됨을 시사하는 것이다.

이<sup>17)</sup>는 “파킨슨씨질환 모델 동물의 행동학적, 신경화학적 특성에 미치는 인삼성분의 작용”에 관한 연구에서 신경독성 물질인 6-OHDA를 랫트의 striatum에 일측성으로 주입한 후 나타나는 행동학적 및 뇌중 모노아민의 변화의 특성을 관찰하고 약물학적 방법을 이용하여 그 기전을 추론하였다. 6-OHDA이 중추 모노아민 신경계에 미치는 독성효과는 용량 의존적으로 랫트의 행동에 영향을 나타내어 자발운동을 현저하게 억제하였으며 Apomorphine(Apo) 투여에 의해 특징적인 contralateral circling behavior(CB)가 발현되었으며 특히 6-OHDA 24 ug/2 ul 투여군에서는 손상 2주 후부터 발현율이 상승되어 실험기간 중 변함없이 지속되었다.

6-OHDA 중추 모노아민 신경계에 미치는 독성효과는 용량 의존적으로 랫트의 모노아민 함량에 영향을 나타내어 ipsilateral striatum내의 dopamine(DA) 및 active metabolites, DOPAC, HVA 함량을 현저하게 억제하였으며 실험기간 중 변함없이 지속되었다. 6-OHDA로 처리된 7주령 male 랫트는 Apo에 의한 CB가 35주령 랫트에 비해 유의성 있게 증가하였고 ipsilateral striatum의 DA 함량이 6-OHDA에 의해 90% 이상 감소하였으며 대사체인 DOPAC과 HVA의 함량도 유의성 있게 감소하여 6-OHDA에 의한 DA 함량 감소와 대사율의 증가는 랫트의 주령과 관계가 있음을 확인하였다. 6-OHDA로 처리 후 ipsilateral striatum의 DA함량이 현저히 감소했음에도 불구하고 Apo 투여후 contralateral CB가 높게 발현되는 현상은 6-OHDA에 의해 ipsilateral DA 수용체 supersensitivity에 의한 것 같다. 선택적인 D1 DA 수용체 효능제인 SKF82526(40, 100 mg/kg) 단독투여는 6-OHDA 손상 랫트에서 CB를 유도하지 못하였으나 D2 효능제인 lisuride는 용량의존적으로 CB를 발현하였으며 두 약물의 병용투여는 lisuride 단독투여와 유사한 결과를 나타내었다. 따라서 striatum내 DA 수용체의 Apo에 대한 supersensitivity 발현은 D2 수용체가 우선적이며 D1 수용체의 coactivation이 요구되는 것으로 생각된다. L-DOPA 투여는 6-OHDA 손상 랫트에서 용량의존적으로 CB를 증가시켰으며 Apo와 병용투여시 CB 발현에 상승작용을 나타내었다. 6-OHDA손상 랫트에서 Apo 투여시 용량의존적으로 발현된 CB는 D1 수용체 길항제인 SCH-23390 투여에 의해 53%이상 억제하여 CB발현에 D1수용체가 관여함을 확인하였으며 typical neuroleptic이며 선택적인 D2 길항제인 haloperidol 및 atypical neuroleptic인 thioridazine은 Apo에 의한 CB를 유의성있게 억제하였으나 홍삼 조추출물은 억제경향을 나타내었으나 유의성은 없었다.

이상의 결과에서 일측성 선조체 손상 랫트로 DA 작용약물

을 평가할 수 있는 모델로 제시하였으나 홍삼 조추출물은 유의한 효과가 없을 것임을 시사하였다.

### 간질발작 기전에 대한 고려인삼의 영향

이<sup>18)</sup>는 “뇌절편에서 유도된 간질에 대한 ginsenosides의 영향”에 관한 연구에서 간질발작에 대한 인삼의 효과를 규명하기 위하여 흰쥐 대뇌절편(시상)의 간질발작모델, GABA 유도성 전류 및 glutamate 유도성 전류에 미치는 ginsenosides의 영향을 관찰하였다. 흰쥐 시상-피질 절편의 인공뇌수액에서 마구네슘의 제거로 유도된 간질발작모델의 GTC(전신성 긴장성 간대성)형 반응은  $Rb_1$ 과  $Rg_1$  처리로 억제되었고  $Rg_1$ 의 억제농도는 임상적으로 이용하고 있는 diazepam의 농도와 유사하였다. GTC형 반응이 유도된 간질발작모델에 bicuculline을 처리하면 GTC형 반응이 GT(전신성 긴장형)형으로 변환된다. 이같은 GT형 반응에 대하여는 인삼 성분의 억제효과가 나타나지 않았다. 해마의 Schaeffer경로 자극으로 유도된 CA1에서의 흥분성 후시냅스전위는 인삼 성분의 처리로 억제되었다. GABA<sub>A</sub>수용체의 길항제인 bicuculline의 처리로도 전기적 반응이 감소하였다. 그러나 인삼 성분은 단일 세포에서의 whole-cell patch clamp로 기록한 GABA성 전류 또는 glutamate성 전류에 대하여 영향을 미치지 않았다. 이상의 결과는 ginsenoside가 경련발작 특히 GTC형 반응에 선택적으로 작용할 것임을 보여주는 것이며 분명한 결론을 내리기에는 극히 초보적인 결과이나 ginsenoside는 억제성 신경전달의 증가에 의한 것이 아니고 흥분성 신경전달의 억제에 기인할 것임을 시사하는 것이다.

최<sup>19)</sup>는 “고려인삼이 중추신경계 GABA Shunt 조절효소들에 미치는 생화학적 연구”에서 고려인삼이 GABA shunt에서 GABA 농도를 증가시켜 간질발작 억제효능이 있는지를 검증하기 위해 GABA shunt에 관여하는 효소들을 정제하고 그들의 활성에 대한 인삼의 영향을 측정하였다. GABA Shunt에 관여하는 효소로서 Glutamate decarboxylase(GAD)는 소 또는 돼지 뇌조직으로부터 정제하였으며 정제된 효소는 63 Kd를 가진 monomeric 단백질을 SDS-PAGE에 의하여 확인할 수 있었다. GABA transaminase(GABA-T), Succinic semialdehyde dehydrogenase(SSDH) 및 succinic semialdehyde reductase(SSR)는 소의 뇌조직으로부터 순수 분리 정제하였다. SSDH는 SDS-PAGE에 의하여 분자량이 57 Kd인 tetrameric protein임을 확인하였다. 인삼의 total saponin, Rc, 및  $Rb_2$  분획은  $10^{-2}\%$  부터  $10^{-5}$  까지의 농도에서 GAD의 효소활성을 증가시켰으며 특히  $10^{-2}\%$ 의 Rc fraction에 의한 활성도 증가가 가장 높았다. 각각의 사포닌 fraction에 의한 활성도 증가가 가장 높았다. 각각의 사포닌 fraction은 GABA-T, SSDH 및 SSR에 대한 효소활성도에 영향을

미치지 않았다. 인삼 total saponin을 3 mg을 10 일간 투여하였을 때 뇌조직 GAD의 specific activity는 대조군에 비해 약 15 배 증가하였으며 6 mg을 투여하였을 때는 2 배의 증가를 나타내었다. 인삼 total saponin 투여시 뇌조직 GABA-T의 효소 활성도는 GAD에 반하여 거의 변화를 보이지 않았다. 그 밖에 SSR과 SSDH의 경우에도 효소 활성도 변화를 거의 관찰할 수 없었다. 이상의 결과는 고려인삼이 GABA 농도의 극심한 감소로 인하여 야기되는 간질(epilepsy), 발작(seizure) 또는 경련(convulsant) 등에 있어서 GABA 농도를 높여 줌으로써 항경련제로서의 치료효과의 가능성을 시사한 결과이다.

성<sup>20)</sup>은 “배양 rat 소뇌신경세포의 glutamatergic transmission에 대한 ginsenoside의 영향”에 관한 연구에서 ginseng saponin분획으로 부터 단리정제된 ginsengsides를 이용하여 배양된 소뇌 신경세포에서의 glutamate transmission에 대한 효과를 검토하였다. Ginsengsides( $Rb_1$ , Rc 및  $Rg_1$ )은 배양 세포외액중의 glutamate농도를 현저히 증가시켰으며, 특히 Rc는 약 13배가량 증가시켰다. Ginsengsides(0.5 mg/ml)를 처리하고 1시간 배양 후 측정된 결과 LDH 유리에는 전혀 영향을 미치지 않는 것으로 보아 위와 같은 ginsengsides의 효과는 saponin효과에 유래하는 것은 아니다. 또 다른 종류의 amino acid의 유리량도 변화가 없었다. 각 ginsenosides를 단독처리하면 glutamate의 유리를 촉진하면서도 NMDA에 의하여 증가되는 glutamate의 유리는 억제하였다. 반면에  $Rb_1$ , Rc,  $Rg_1$ 이 NMDA에 의한 glutamate유리작용을 억제하고, Rc도 단독처리하였을 때 비하여 NMDA와 함께 처리하였을 때 glutamate의 유리량이 현저히 감소하였다. 한편 Rc에 의하여  $[Ca^{++}]_i$ 은 증가되었다.

이상의 결과는 인삼이 그 자체로는 glutamate의 유리를 촉진하나 병적 상황에서는 glutamate의 유리를 억제하여 생체 항상성 유지효과가 있을 것임을 시사하는 것이다.

### 인용문헌

1. 전보권 : Entorhinal Cortex과괴로 나타나는 해마의 신경 재구성능과 조건 회피반응의 변동에 미치는 인삼의 효과. 한국담배인삼공사 출연연구 (1994).
2. 이순철 : 에탄올 투여로 유발된 학습능력 저하와 뇌중 FOS-protein발현에 대한 홍삼사포닌 성분의 작용. 한국담배인삼공사 출연연구 (1998).
3. Jung, J. W., Rhim, H. W., Bae, E. H., Lee, B. H. and Park, C.-W. : *J. Ginseng Res.* **24**, 8 (2000).
4. 신경호 : 스트레스에 의한 흰쥐 해마조각내 신경세포의 생성에 미치는 고려홍삼성분의 효능연구. 한국담배인삼공사 출연연구 (1999).

5. 최종환 : 중·노년의 홍삼복용이 심폐능력과 인지능력에 미치는 영향. 한국 담배인삼공사 출연연구 (1997).
6. Kim, S.-K., Lee, S.-R. and Park, C.-G. : *J. Ginseng Sci.* **19**, 219 (1995).
7. Suh, H.-W., Song, D.-K., Huh, S.-O. and Kim, Y. H. : *J. Ginseng Sci.* **21**, 109 (1997).
8. Suh, H. W., Song, D. K., Huh, S. O. and Kim, Y. H. : *Neuropeptides* **33**, 101 (1999).
9. 홍기완, 김광진 : *충남의대잡지* **25**, 339 (1998).
10. 나승열 : 캡사이신, 물질P 및 흥분성 아미노산 투여에 의하여 유도되는 통증을 억제하는 홍삼 사포닌에 관한 연구. 인산협동조합중앙회출연 연구 (1998).
11. 이영돈, 황우섭, 서해영 : *Korean J. Ginseng Sci.* **21**, 53 (1997).
12. 김경만 : 모르핀 남용에 따른 면역계 질환 치료제로서 인삼의 생리활성성분 및 작용기전의 규명. 한국담배인삼공사 출연연구 (1997).
13. Kim, H. S., Hong, Y. T. and Jang, C. G. : *J. Pharm. Pharmacol.* **50**, 555 (1998).
14. 오기완 : Nicotine의 정신-행동독성에 미치는 인삼 사포닌의 효과. 한국담배인삼공사 출연연구 (1996).
15. Shim, I.-S., Won, J.-S., Lee, J.-K., Song, D.-K. Kim, S.-E., Huh, S.-O., Kim, Y.-H. and Suh, H.-W. : *General Pharmacology* in press.
16. 김상은 : 홍삼 사포닌이 니코틴에 의한 행동변화와 중추신경계 도파민 유리에 미치는 약리학적 효과. 한국담배인삼공사 출연연구 (1998).
17. 이순철, 문민선, 이수정, 유민, 윤철호, 유관희 : *Korean J. Ginseng Sci.* **21**, 61 (1997).
18. 이창중 : 뇌절편에서 유도된 간질에 대한 Ginsenosides의 작용. 한국담배인삼공사 출연연구 (1997).
19. Choi, S. Y., Bahn, J. H., Jeon, S. G., Chung, Y. M., Hong, J. W., Ahn, J.-Y., Hwang Lee, E., Cho, S.-W., Park, J. and Baek, N.-I. : *J. Biochem. Mol. Biology* **31**, 233 (1998).
20. Oh, S., Kim, H. S. and Seong, Y. H. : *Arch. Pharm. Res.* **18**, 295 (1995).