

치매 예방 및 치료소재의 개발 동향

하태열 · 안지윤

식품기능연구본부

의료기술 및 생활수준의 향상과 함께 우리나라의 평균수명은 꾸준히 늘어 2026년에는 65세 이상 인구가 전체의 20% 넘을 것으로 예상되고 있다. 이러한 노인인구의 증가와 더불어 노인성 치매는 오늘날의 고령화 사회에서 높은 발병율(65세 이상 인구의 10%, 75세 이상 인구의 25%, 85세 이상 인구의 50%에서 발생)을 보이고 있어 심각한 사회문제의 하나로 대두되고 있다. 또한 우리나라 치매노인의 증상은 가벼운 경우가 59.2%, 중등정도 27.2%, 아주 심한 경우가 13.6%이며 이중 치료를 통해 완치되는 경우는 겨우 14%에 불과하며 85% 이상이 치료불가능으로 보고되고 있다. 이와 같이 노인성 치매는 일단 발병하면 완전 치료가 거의 불가능할 뿐만 아니라 심하면 한가정의 파탄을 초래하기도 할만큼 치매간호에 소요되는 정신적, 육체적, 경제적 고통은 막대하다.

따라서 의·약학계에서도 치매치료제에 대하여 다각도로 연구하고 있으나 지금까지 개발된 화학적 합성 의약품은 그 효능여부와 부작용 등의 논란이 크게 대두되고 있으며 또한 치매는 어떠한 질병보다 예방의 중요성이 인식되고 있는 만큼 이러한 부작용을 최소화 할 수 있는 예방 또는 개선차원의 식품소재개발이 중요하다고 하겠으며 이에 대한 연구자의 관심이 집중되고 있다. 본고에서는 현재 치매예방 및 치료제의 개발현황과 연구동향을 소개하고자 한다.

I. 치매란

치매란 가벼운 기억력장애로부터 전반적인 인지기능의 저하, 정서장애, 성격장애 및 행동장애를 일으키어 직업, 사회생활 및 대인관계에서 정상적인 일상생활을 할수 없는 질병을 말한다. 치매의 원인으로서는 Alzheimer병, 혈관성 치매, 파킨슨병, 갑상선저하증, 감염, 비타민결핍, 뇌종양 뇌손상 등 다양하지만 노인성 치매는 주로 알츠하이머병, 뇌혈관성 치매, 파킨슨병에 의한 것으로 알려져 있다.

1. 알츠하이머병(Alzheimer's disease: AD)

알츠하이머병(Alzheimer's disease: AD)는 전체 치매의 50% 정도를 차지하며 여성이 남성보다

2-3배 정도가 더 많이 발병하는 것으로 알려져 있고 서서히 뇌병변이 일어나는 퇴행성 뇌질환의 하나이다. 즉, AD의 특징은 대뇌의 위축과 노인반(senile plaque) 그리고 신경원섬유의 변화라는 병변으로 나타나는데 병리조직학적 소견은 extracellular senile plaques와 intracellular neurofibrillary tangles, 특정 신경부위 손상, synaptic degeneration이다.

Senile plaque의 주요 구성성분은 precursor protein으로부터 유도된 β -amyloid로 fibrillar 및 β -sheet 구조로 aggregate되는 경향이 있다. 이러한 AD는 많은 원인가설들이 거론되고 있으며 그 중 유력한 가설로서 β -amyloid protein의 축적을 들 수 있는데, AD 초기의 neuritic, neuronal degeneration에 있어서 β -amyloid는 apoptosis path-

way를 활성화시켜 신경퇴행을 유도한다. 즉, β -amyloid 는 membrane blebbing 및 DNA 손상 에 의한 cell shrinkage, nuclear apoptotic bodies 생산, DNA ladder 등 apoptosis의 전형적인 모습을 나타낸다. 또한 과인산화된 tau protein의 침착에 의한 neurodegeneration을 들 수 있고 이외에도 free radical 등 산화적 스트레스에 의한 신경세포의 지속적인 파괴, presenilin, apolipoprotein E, inflammatory 등에 의한 AD의 유발이 보고되는 한편, neurotrophic factor의 부족, 항산화 비타민 부족, 혈중 콜레스테롤, estrogen 등 많은 원인들이 거론되고 있다.

2. 혈관성 치매(Vascular dementia: VD)

혈관성 치매는 뇌혈관질환에 의한 뇌졸중이 반복되어 일어남으로써 뇌의 여러 부위에 뇌경색이 생겨 인지 기능의 장애를 초래하는 경우로 노인에서 나타나는 치매 중 두 번째로 흔한 질환이다. 고혈압, 고지혈증, 당뇨, 심장질환, 흡연 등은 뇌혈관에 혈전증이나 색전증을 일으켜 뇌경색이 되기 쉽기 때문에 혈관성 치매의 위험요인으로 거론되고 있다. 임상적으로는 알츠하이머병과는 달리 갑자기 발병하고 치매가 나타나기 전에 한 번 이상 뇌졸중을 경험하고 있으며 갑자기 악화된 후 일정 기간 안정세를 보이다가 또다시 갑자기 악화되는 계단식의 경과를 보이며 두통이나 어지러움 기타 국소적인 신경과적 증상을 보이는 것이 특징적이다. 혈관성 치매의 진단에는 임상증상과 더불어 화상진단을 병행 고려한 새로운 진단법이 이용되고 있는데, 이 방법으로 대뇌기저핵의 소경색이나 Binswanger형의 대뇌백질의 병변의 관찰이 가능하다. 이 혈관성 치매는 어디까지나 뇌경색 또는 다른 혈관성 장애에 의한 폭넓은 뇌장애 결과 생기는 2차적인 지적 기능의 장애이다.

3. 파킨슨 병(Parkinson's disease)

파킨슨 병은 뇌 깊숙이 위치한 흑색질(substantia nigra)이라는 부위의 신경세포가 줄어드는 중추신경

계 질환이다. 흑색질에 있는 신경 세포들은 dopamine을 생산하는데 이 dopamin이 정상 수준보다 80% 이상 줄어들면 진전(수전증), 서동증, 강직, 균형 장애 등의 이상 운동 증상이 나타나게 된다. 파킨슨 병은 만성퇴행성 질환으로 진행 속도에는 개인차가 크고 질병의 원인, 진단법이 현재까지 불분명하고 완치시키는 치료법도 없으나 AD와 함께 계속적인 연구가 진행되고 있다.

II. 치매 예방, 개선 및 치료제의 개발 현황

치매의 예방, 개선 및 치료제는 이러한 다양한 원인으로부터 접근하고 있으며 우선 알츠하이머병 치료의 접근 방법으로서 다음과 같이 시도되고 있다.

1. 뇌속 acetylcholine 함량 증가

AD 환자에 있어서 가장 두드러진 현상은 cortex와 hippocampus의 후시냅스 콜린성 신경계 손실을 들 수 있고 이는 인지기능 손상의 주된 원인으로 알려져 있다. 또한 AD 환자의 뇌에서는 acetylcholine 합성에 관여하는 acetylcholine transferase 활성이 감소하고 전뇌 기저부분의 콜린성 세포체 소실이 나타나며, 또한 콜린성 신경계의 손상과 치매의 정도는 높은 상관관계를 나타내는 것으로 알려져 있다. 따라서 AD환자의 인지기능 회복을 위한 치료제의 개발은 콜린성 신경전달을 증가시키는데 주력을 기울여 왔으며 이중 지적기능과 관련설이 인정되고 있는 뇌속 acetylcholine 함량을 증가시키는 방법이 다양하게 시도되어 왔다. 즉, acetylcholine 전구체인 lecithin, phosphatidyl serine등을 경구투여하여 뇌속 acetylcholine 함량을 높이려는 시도가 있었으나 명확한 효과가 인정되지 않았다.

한편, acetylcholine의 분해를 감소시킴으로서 콜린성 신경전달계를 증강시키는 것으로 알려져 있는 acetylcholinesterase inhibitor는 녹내장의 치료제로서 19세기 중반에 서부 아프리카 식물인 Phy-

sostigma venenosum에서 분리된 physostigmine 이 최초로 2차 세계대전 직전에 독성이 강한 유기인 제의 발견으로 살충제나 신경가스로서 사용되었다. 후에, scopolamine에 의한 인지능 손상 완화 및 AD 환자에 투여시 증상 개선의 효과가 나타나 acetylcholinesterase inhibitor가 AD에 효과적인 것으

로 인정받게 되었다. 그후 1993년 tacrine이 AD 치료제로서 최초로 승인된 이래, 특이성과 내성이 개선된 donepezil이 1996년 승인받았으며, 그 후 rivastigmine, metrifonate 등도 개발되었고 또한 다른 질병 치료제로 오래 사용되어 오다가, 최근 AD의 치료제로서의 가능성이 제시된 metrifonate

Table1. Characteristics of Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease

Parameters	Tacrine	Donepezil	Physostigmine	Rivastigmine	Metrifonate	Galantamine
Chemical class	aminoacridine	piperidine	carbamate	carbamate	organophosphate	tertiary alkaloid
Mechanism	reversible	reversible	slow-reversible	slow-reversible	irreversible	reversible
Specificity	AChE = BChE	brain AChE ≥ BChE	AChE ≥ BChE	brain AChE	BChE > AChE	RBC AChE: 10× > brain AChE 50× > BChE
IC ₅₀ forAChE (mol/L)	1.0×10 ^{-7a}	2-8×10 ^{-9b}	3.6×10 ^{-8a}	3×10 ^{-6a}	1×10 ⁻²	3.5×10 ^{-6c}
Plasma t _{1/2}	1.5-6 h	50-70 h	15-30 min 4-6 h (CR)	1-1.5 h	2 h	α = 6 min β = 4.5 h
Bioavailability	variable (~17%)	100%	variable (~1-2%)	low	rapidly converted to dichlorvos	100%
AChE recovery (t _{1/2})	6 h	NA	60 min	6 h	26 d	NA
Therapeutic dose range(mg/d)	160 > 120 > 80 > placebo	10 > 5 > placebo	18-30 > placebo	6-12 > 3 > placebo	2mg/kg/wk or 0.65mg/kg/d > placebo daily or weekly	45 = 30 > 20 > placebo
Dosing	qid	daily	tid	bid		bid/tid
Time to reach effective dose	12-18 wk	0-6 wk	4 wk	4-12 wk	no titration needed	1-2 wk
Adverse events	elevated liver enzyme; GI	GI; weakness; headache; dizziness	vomiting; other GI	GI; headache; dizziness	diarrhea; other GI; leg cramps; rhinitis; weakness	GI; agitation; insomnia
Stage of development	approved 1993	approved 1996	deemed unapprovable	NDA submitted	NDA submitted	Phase III clinical trials

와 galantamine 등도 이에 속한다. 그 중에서 최근에는 미국 존슨앤드존슨사의 레미닐(galantamin)과 일본 에자이사의 aricept (donepezil)는 acetylcholine esterase inhibitor이지만 AD뿐만 아니라 VD에도 상당히 효과적인 것으로 보고되고 있다. 대표적 acetylcholinesterase inhibitor의 특징을 보면 Table 1과 같다.

이외에도 뇌조직중의 acetylcholine 함량을 증가시키기 위한 방법으로 acetylcholine receptor 증강물질, acetylcholine 합성효소인 acetylcholine transferase 활성증가 물질들이 개발 보고되고 있으나 그 효과는 아직 확실하게 인정되고 있지 않다.

2. 항산화제(Antioxidant)

Neuron은 glutathion 함량이 낮고, 세포막에 불포화 지방산 비율이 높으며, 뇌의 대사과정에 산소가 필수적인 이유 등으로 free radicals 에 의하여 특히 손상 받기 쉬운 것으로 알려져 있다. AD와 같은 만성신경퇴행성질환에서는 높은 산화적 스트레스에 있는 것으로 보고되고 있는데, 예를 들면, 뇌 중 Fe, Al, Hg 등과 같은 metals 함량이 높아 free radical이 생성되기 쉽고, 과산화 지질, 지질과산화 산물의 증가, 에너지 대사의 감소, cytochrome C oxidase의 감소, DNA 손상, 단백질의 산화 등이 뚜렷한 것으로 보고되고 있다. 또한 AD환자의 뇌 속에 축적되는 amyloid protein은 free radicals를 생성하며, apolipoprotein E는 free radicals에 의하여 공격받기 쉽고 특히 apolipoprotein E의 과산화물은 AD와 관련이 있다고 보고되고 있다. 뿐만 아니라 cell culture를 이용한 *in vitro* 실험에서도 free radical은 신경세포 손상 또는 신경세포사의 주요 원인중의 하나라는 연구결과들이 축적되고 있다. 이러한 견지에서 AD의 치료 및 개선에 대한 여러 free radical scavengers 및 항산화제의 가능성에 대한 연구가 이루어지고 있으며 AD의 예방 또는 개선에 권장되고 있는 항산화제는 다음과 같다.

- 항산화 비타민: 비타민 E와 비타민 C 등 항산화 비타민의 섭취가 노인성 인지기능 장애에 대한 개선효과에 관한 직접적인 연구결과는 거의 없으나 많은 역학조사 결과 노인성 기억장애, 행동장애에 있어 이러한 비타민의 긍정적 효과를 보고하고 있다. 특히 비타민 E는 β -amyloid protein에 의해 생성되는 free radical을 파괴하여 AD의 진전을 둔화시킨다고 알려져 있으며 임상시험 결과 인지기능의 개선효과는 인정되지 않았지만 치매증상의 진전, 악화를 예방하는데 효과적인 것으로 나타났다. 인지기능의 손상과 낮은 비타민 C 섭취량과의 연관성이 보고되고 있으며 과일, 채소는 뇌졸중이나 혈관성 치매에 대한 보호 효과가 보고되고 있어 치매예방을 위하여 이러한 항산화 비타민의 섭취가 권장되고 있다. 이외에도 folic acid, vitamin B₁₂ 등도 신경 및 정신적 장애, 치매 등과 연관성이 있는 것으로 보고되고 있다.
- Selegiline: monoamine oxidase B inhibitor로서 levodopa 치료시 병행하여 사용되며, 뇌의 monoamine oxidase B의 활성을 억제하여 자연적으로 생성되거나 levodopa 투여로 인하여 생성되는 dopamine의 분해를 예방하는 작용이 있는 것으로 보고되고 있다. 아직 임상적으로 인지기능 개선능 효과가 증명되지 못했다. 또한 desferrioxamine은 iron-chelating agent로서 AD환자에게 2년 이상 투여한 결과 AD의 임상적 개선효과가 있었으며 이는 AD 병인의 하나인 iron-dependent lipid peroxidation을 저해하는 것으로 추정하고 있다.
- Flavonoids: 과일과 야채, olive oil, tea, 적포도주 등에 다량 존재하는 flavonoids는 강한 항산화력과 free radical scavenging activity가 있는 것으로 알려져 있으며 AD의 개선 가능성에 대한 연구결과들이 보고되고 있다. 예를 들면, 일부 flavonoids는 neuronal cell에 있어서 glutamate 유래의 산화적 스트레스에 대한 강

한 보호효과를 나타내며 이러한 효과를 나타내는 flavonoids의 구조적 특징은 C3위치에 hydroxyl groups, unsaturated C ring, hydrophobicity가 요구된다고 보고하고 있다. 또한 curry의 curcumin은 강한 free radical scavenging activity와 지질과산화 억제능 등으로 뇌 조직을 보호한다는 점과, 이를 주로 섭취하는 인도인이 미국인에 비하여 AD 발생율이 약 4배 정도 낮다는 점에서 AD의 개선 또는 치료제로서의 가능성이 제시되고 있다.

3. 항염증제 (Anti-inflammatory drug)

분자생물학적, 생화학적, 역학적 및 행동학적 연구 결과 뇌의 염증이 AD를 비롯한 치매에 있어서 중요한 병인으로 밝혀졌다. 특히 뇌의 microglia cell은 뇌조직의 염증성 반응에 있어서 중추적인 역할을 담당한다. TNF- α 는 microglia cell에서 분비되는 대표적인 cytokine으로서 여러 중추신경계 질환의 임상 및 병리상태에 중요한 작용을 하는 것으로 보고되고 있으며 특히 cytokines는 인지기능에 있어서 주된 역할을 하는 NO, glutamate 및 acetylcholine에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 이와 같이 염증매개물질에 의한 신경전달계의 변화, 뇌신경 독성, 인지기능 저하가 AD의 중요한 병인중의 하나라는 점에서 AD치료에 있어서 항염증제의 효과가 제시되고 있다. 예를 들면 항염증 스테로이드제를 3년정도 복용한 류마티스환자가 일반인에 비하여 AD 발병율이 낮았고, 매일 non-steroidal anti-inflammatory drugs(NSAIDs)를 12개월 복용한 치매환자는 비복용자에 비하여 기억력을 비롯한 인지기능이 향상되었으며, 강력한 항염증제인 indomethacin을 6개월간 복용한 AD환자는 placebo군에 비하여 인지기능이 다소 향상되었다는 보고들이 있어 AD 개선 또는 치료의 가능성이 제시되고 있지만 아직 명확하지 않은 상태이며 더 많은 연구가 요구되고 있다.

4. Cholesterol-lowering effect

HMG-CoA reductase inhibitor로서 체내 콜레스테롤을 저하시키는 약물로 알려져 있는 statin계 (mevastatin, lovastatin 등)도 AD 예방효과가 크다는 연구결과가 보고되고 있어 그 가능성이 제시되고 있다. 즉, 여러 임상 및 역학적 연구 결과, 혈중 고 콜레스테롤 노인의 경우, AD가 발생할 확률이 높으며 *in vitro* 실험에서도, 세포내 콜레스테롤치가 A β 의 생성 및 APP 분해를 조절하는 것이 증명되었고, *in vivo*의 경우도, 콜레스테롤치와 A β 와의 상관성이 증명되었다. 최근의 retrospective 임상 연구결과, 콜레스테롤 저하제를 복용한 사람들에게서 AD 발병율이 매우 유의적으로 감소했다고 보고되어 있다. 60세 이상 노인 6만여명의 자료조사결과 lovastatin이나 pravastatin과 같은 콜레스테롤 강하제들이 노인들의 AD 질환 위험율을 감소시키는 것으로 보고되어 있다.

Ⅲ. 한약재로부터 치매 예방, 개선 및 치료소재의 개발 동향

최근에는 한약재로부터의 치매예방 및 치료 소재 개발에 관심이 집중되고 있고 다양한 한약재에서 그 가능성들이 보고되고 있으며 연구의 접근 방법으로는 앞서서도 언급한 바와 같이 acetylcholine esterase inhibitor, β -amyloid의 뇌 축적저해, 뇌혈류 개선, 산화적 스트레스 억제효과, estrogenic effect 등의 다양한 측면에서 연구들이 이루어지고 있다. 현재 한약재별 치매예방관련 연구동향을 보면 은행, Huperzine A와 같이 이미 상품화되어 판매되고 있는 소재도 있고 연구개발 중에 있는 소재도 있으며 자세한 사항은 다음과 같다.

1. 은행

은행잎 추출물은 AD의 진전을 늦추는데 효과가 있는 것으로 알려져 있고, 주로 AD와 같은 노인성

뇌신경 질환이나 기억력 개선용 dietary supplement로서 소비되고 있으며 세계에서 소비되고 있는 단일 식물성 약품으로는 가장 큰 시장을 확보하고 있다. 이 추출물은 인지기능 개선 효과에 대한 동물 및 인체 실험이 가장 많이 시도된 물질 중 하나로써 효과적인 free radical scavenging activity와 강력한 지질 과산화 억제 효과를 나타낸다. 보고된 EGb 761의 효능으로는 ROS level 감소, 뇌혈류 증가, 막 유동성 조절, muscarinic cholinergic system과의 상호작용, PAF antagonism을 통한 혈소판 응집 및 호중구의 탈과립화 억제효과, dopaminergic system 보호효과, monoamine oxidase activity를 억제하며 많은 연구결과에서 인지기능 개선 효과가 보고되어 있다.

2. Huperzine A

Huperzine A는 중국 약초인 *Hyperzia serrata* (thund) Trev에서 분리된 새로운 Lycopodium alkaloid로서 가역적이고 선택적 acetylcholinesterase inhibitor로 작용하며, 흰쥐 대뇌 피질의 NMDA 수용체를 억제하며, 여러 동물 모델과 AD 환자에서 인지기능 개선 효과가 증명되었다. *In vitro*에서도 β -amyloid protein에 의한 PC12의 세포독성을 억제하며 rat 대뇌피질 세포의 A β 25-35에 의한 신경세포의 apoptosis를 억제하는 효과를 보이며 rat의 대뇌 뇌실에 β -amyloid (1-40) 주입 후 huperzine A를 12일간 복강내 투여 시, 대뇌 피질의 choline acetyltransferase activity 감소 억제 및 신경손상을 억제하였다. 또한, anti-apoptotic Bcl-2의 down-regulation 및 pro-apoptotic Bax와 P53의 up-regulation을 억제함으로써 apoptosis가 감소되었다고 보고하고 있다. 또한 Huperzine A는 다른 AChE inhibitor와 비교해서, 활성이 높으며, AChE 억제 작용시간이 길고, 부작용이 적고, tacrine과 같은 간독성도 없으며 AD 환자를 대상으로 한 임상실험 결과에서도 심각한 부작용 없이 기억력 상실을 개선하는 것으로 보고 되어 있다.

3. 당귀

손 등의 연구결과에 의하면 뇌실내 β -amyloid 1-42를 투여한 치매유발모델에서 당귀가 passive avoidance test에서 escape latency를 유의하게 증가시켰고 dose-response를 나타내었으며 투여기간이 길수록 높은 효과를 나타내었다. 또한 신경세포의 손상억제능, 산화적 스트레스억제활성도 높게 나타났으며 용매분획물중에서는 부탄올 층이 가장 높은 활성을 나타내었다고 보고하였고 유효획분을 분리, 동정하였으며 현재는 이를 주성분으로 하여 제품화되어 있다.

4. 인삼

인삼은 기억, 행동습득에 도움을 주는 것으로 여러 동물실험을 통해 밝혀졌다. 이러한 신경 기능 향상의 작용기전으로는 콜린성 및 세로토닌성 신경전달계와의 상호작용에 의한 것으로 추정되고 있다. 즉, 인삼 투여 시 hippocampus와 같은 콜린성 신경계를 조절하는 전기자극에 대한 행동 paradigm 개선효과, 기억 형성에 중요한 choline acetyltransferase와 같은 콜린성 및 세로토닌성 신경계 증강 효과가 있는 것으로 보고되고 있다.

5. 오수유

오수유는 *in vitro*에서 acetylcholinesterase를 강하게 억제하고 scopolamin 유도 건망증을 완화시키는 것으로 보고 되었다. 순차적 분획 결과, 유효성분은 dehydroevodiamine hydrochloride (DHED)로 밝혀졌고 이 DHED는 농도 의존적으로 acetylcholinesterase activity를 억제하며 scopolamin 유도 건망증 모델쥐에서 passive avoidance test 결과 기억력 상실이 유의적으로 개선되는 것이 확인되었다. 이러한 효과는 tacrine보다 더 높은 것으로 나타났으며 이러한 효과는 acetylcholinesterase 억제 및 뇌혈류 증가 등의 복합적 요인에 의한 것으로 추정되고 AD를 포함한 여러 신경 질환의 치료제

로서의 가능성을 제시하고 있으나 향후 계속적인 연구가 필요하다.

6. 참취

참취의 quinic acid계 물질은 PC12에 있어 β -amyloid protein에 의한 세포독성을 유의하게 감소시켰으며 그 중 (-)4,5-dicaffeoyl quinic acid의 세포 보호 효과가 뛰어났다. 또한, PC12 처리시 neurite outgrowth를 유도하였으며, 새로운 quinic acid인 (-)3,5-dicaffeoylmuco-quinic acid가 다른 화합물보다 효과적이었다. NGF와 달리, quinic acid의 제거는 cell viability의 유의적 감소를 유도하지 않았으며, 이러한 결과로 AD 치료제로서의 사용의 가능성을 제시할 수 있다.

7. 천마

천마에서 유래되어 진정작용이 있는 것으로 알려진 vanillyl alcohol과 gastrodin이 glutamate 유도 신경세포사를 억제하는 것이 알려졌다. 또한 천마의 ether fraction은 GABA 감소와 glutamate 증가를 억제하여 항경련작용 또한 증명되었다. 여러 용매 추출물의 검토 결과 천마의 ethyl ether 분획의 항산화 효과가 가장 뛰어난 것으로 증명되었고, β -amyloid에 의한 세포 독성 보호 효과는 ethyl ether, chloroform, butanol 분획이 각각, 92, 44, 39%로 나타났다. 이상의 결과로, 천마의 ethyl ether 분획이 β -amyloid에 의한 세포 독성을 억제하는데 가장 효과적인 것으로 나타났다.

8. 천궁

Tetramethylpyrazine(TMP)는 천궁의 주요성분으로 kainate 유도 rat hippocampus의 세포독성에 보호효과가 있다고 알려졌다. 즉, 7일된 rat의 hippocampus에서 분리한 primary neuron을 이용한 실험에서 TMP는 kainate로 유도된 세포독성을 농도의존적으로 유의성 있게 억제하였다.

9. 기타

이외에도 단삼, 조구등, 황금 등은 rat 4-vessel occlusion model을 이용한 전뇌 허혈모델에서 뇌 세포 보호효과를 나타낸다는 결과와 microglial cell의 TNF α 및 nitric oxide 생성억제 등이 보고되고 있고, cell line을 이용한 실험에서도 *in vitro* ischemia 모델에서 신경세포 보호효과가 보고되어 있다. 또한 일부에서는 한약 복합처방제(성뇌단등)에 대한 치매 예방 가능성도 보고되어 있다.

또한 본 연구팀에서도 한약제로부터 치매예방 식품소재의 개발을 목적으로 검색대상 한약재를 물 또는 에탄올로 추출하여 acetylcholin esterase 저해 활성, neuronal cell에 있어서 L-glutamate 및 β -amyloid protein 유래 세포독성 보호능, 알츠하이머 원인 유전자 주입세포의 apoptosis 억제활성 및 Kynurenate test를 이용한 인지기능 개선능 등을 평가한 결과 당귀 등을 포함한 수종의 한약재에서 높은 활성을 나타내었다. 현재 이들 약제로부터 약품이 아닌 식품소재로서의 개발을 진행 중에 있다.

IV. 참고문헌

1. Krall WJ, Sramek JJ, Cutler NR: Cholinesterase inhibitors: A therapeutic strategy for Alzheimer Disease. *Ann Pharmacother*, 441-450 (1993)
2. Kanpp MJ, Knopman DS, Solomon PR, Pendlebury WW, Davis CS, Gracon SI.: A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. *JAMA*, 271, 985-9 (1994)
3. Cummings JL, Cyrus PA, Bieber F, Mas J, Orazem J, Gulanski B.: Metrifonate treatment of the cognitive deficits of Alzheimer's disease. *Neurology* 50, 1241-21 (1998)

4. Johansson M, Hellstrom-Lindahl E, Nordberg A.: Steady-state pharmacokinetics of tacrine in long-term treatment of Alzheimer patients. *Dementia*, 7, 111-7 (1996)
5. Thamsen T, Kaden B, Fischer JP, Biickel U, Barz H, Gusztony G et al.: Inhibition of acetylcholinesterase activity in human brain tissue and erythrocytes by galanthamine, physostigmine and tacrine. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.*, 29, 487-92 (1991)
6. Mihara M, Ohnishi A, Tomono Y, Hasegawa J, Shimamura Y, Yamasaki K, et al.: Pharmacokinetics of E2020, a new compound for Alzheimer's disease, in healthy male volunteers. *Int J Clin Pharm Ther Toxicol*, 31, 223-9 (1993)
7. Sharpless NS, Thal LJ.: Plasma physostigmine concentrations after oral administration. *Lancet*, 1, 1397-8 (1985)
8. Stern Y, Sano M, Mayeux R.: Effect of oral physostigmine in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1987, 220, 306-10.
9. Harvey AL.: The pharmacology of galanthamine and its analogs. *Pharmacol Ther*, 68, 113-28 (1995)
10. Mihailova D, Yamboliev I, Zhivkova Z, Tencheva J, Jovovich V.: Pharmacokinetics of galanthamine hydrobromide after single subcutaneous and oral dosage in humans. *Pharmacol*, 39, 50-8 (1989)
11. Brailowsky, S.; Montiel, T.: Motor function in young and aged hemiplegic rats: effects of a Ginkgo biloba extract. *Neurobiol. Aging*, 18, 219-227 (1997)
12. Winter, E.: Effects of an extract of Ginkgo biloba on learning and memory on mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 38, 109-114 (1991)
13. Krieglstein, J., Beck, T., Seibert, A.: Influence of an extract of Ginkgo biloba in cerebral blood flow and metabolism. *Life Sci.*, 39, 2327-2334 (1986)
14. Wang, R., Zhang, H.Y, Tang, X.C.: Huperzine A attenuates cognitive dysfunction and neuronal degeneration caused by β -amyloid protein-(1-40) in rat. *European Journal of Pharmacology*, 421, 149-156 (2001)
15. Ishige, K., Schubert, D., Sagara, Y.: Flavonoids protect neuronal cells from oxidative stress by three distinct mechanisms. *Free Radical Biology & Medicine*, 30(4), 433-446 (2001)
16. Pitchumoni, S.S., Doraiswamy, P.M.: Current status of antioxidant therapy for Alzheimer's Disease. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 46, 1566-1572 (1998)
17. Cao, G., Sofic, E., Prior, R. L.: Antioxidant capacity of tea and common vegetables. *J. Agric. Food Chem.*, 44, 3426-3431
18. Moriguchi, T, Saito, H, Nishiyama, N. : Anti-ageing effect of aged garlic extract in the inbred brain atrophy mouse model. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 24, 235-242 (1997)
19. Moriguchi, T, Takashina, K, Chu, P. J, Saito, H, Nishiyama, N.: Prolongation of life span and improved learning in the senescence accelerated mouse produced by aged garlic extract. *Biol. Pharm. Bull.*, 17, 1589-1594 (1994)
20. Stanimirovic, D., Satoh, K.: Inflamma-

- tory mediators of cerebral endothelium: a role in ischemic brain inflammation. *Brain Pathol.*, 10, 113-126 (2000)
21. Goodwin, J. S., Goodwin, J.M., Garry, P. J.: Association between nutritional status and cognitive functioning in a healthy elderly population. *JAMA*, 249, 2917-2921 (1983)
22. Diamond, B. J., Shiflett, S. C., Feiwel, N., Matheis, R. J., Noskin, O., Richards, J. A., Schoenberger, N. E. :Ginkgo biloba extract: mechanism and clinical indications. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 81, 668- 678 (2000)
-
-
-