

ICR 생쥐에서 엉겅퀴 잎 추출물의 항우울 효과

박형근 · 윤서영 · 최종현 · 고흥숙 · 서연원* · 이용수** · 김건희*** · 정미숙*** · 정재훈#

삼육대학교 의명신경과학연구소, *대원과학대학 메이크업코디과,

덕성여자대학교 약학대학, *덕성여자대학교 식물자원연구소

(Received December 12, 2006; Revised December 18, 2006)

The Antidepressant Effects of *Cirsium japonicum* in ICR Mice

Hyung Keun Park, Seo Young Yoon, Jong Hyun Choi, Hong Sook Ko, Yeon Won Suh*,
Yong Soo Lee**, Gun-Hee Kim***, Mi Sook Chung*** and Jae Hoon Cheong#

Uimyung Research Institute for Neuroscience, Sahmyook University, Seoul 139-742, Korea

*Department of Makeup & Coordination, Daewon Science College, Jecheon-City, Chungbuk 390-702, Korea

College of Pharmacy and *Plant Resources Research Institute, Duksung Women's University, Seoul 132-714, Korea

Abstract — The antidepressant effects of *Cirsium japonicum* compositae was investigated using open field test and forced swimming test. Total extract of *Cirsium japonicum* (CJ) was orally administered at dose of 20, 100, 300, 500 mg/kg body weight. Supplementation of CJ increased dose-dependently movement, rearing frequency and total turn angle in the center area of open field in mice. Treatment of *Cirsium japonicum*'s extract (300 mg/kg, CJ) decreased immobile duration and increased mobile and strong mobile duration significantly, and it is comparable to that of imipramine and fluoxetine. These results indicate that CJ has antidepressant effect. Treatment of CJ did not induced any impairment in motor coordination and myorelaxation. These results indicate that the constituents or its complex of *Cirsium japonicum* could be a candidate of new antidepressant drug.

Keywords □ *Cirsium japonicum*, antidepressants, forced swimming test

엉겅퀴(*Cirsium japonicum* var. *ussuriense*)는 국화과에 속하는 다년생 초본으로 한국에는 13종 6변종 1품종이 산야에 자생하고 있다. 한방에서는 지상부 또는 지하부를 대계라 하여 약용으로 이용해 왔다. 즉 지상부는 개화기에, 뿌리는 가을철에 채취하여 말려서 경혈, 지혈, 소종의 효능으로 토혈, 혈뇨, 대하, 간염, 고혈압 등의 치료에 사용한다.^{1,2)} 엉겅퀴의 잎에는 톱니와 더불어 가시가 있으나, 흔히 봄에 돌아나는 비교적 가시가 연한 어린 잎과 부드러운 줄기는 살짝 데쳐서 나물이나 국으로 이용한다.³⁾ 줄기는 껍질을 벗겨내어 튀김, 무침, 볶음, 데침 등으로 요리하며 특유의 향미가 있고 촉감이 좋아 차로도 사용하는 식물이다.⁴⁾

엉겅퀴 및 마리아 엉겅퀴 등의 엉겅퀴류 식물에는 Flavolignan인 silymarin과 flavonoid인 apigenin, luteolin, myricetin, kaemferol, pectolinarin, 5,7-dihydroxy-6,4'-dimethoxyflavone,

hispidulin-7-neo-hesperidoside 등의 성분이 함유되어 있는 것으로 보고되고 있다.^{2,10)} silymarin은 간장 보호작용과 알코올 유도 지질 산화의 예방 및 알코올성 간경화 등에 대한 보호효과가 있다고 보고 되었고,^{5,9)} apigenin은 암예방 효과 및 신경보호 효과가 있으며,¹¹⁻¹³⁾ pectolinarin, 5,7-dihydroxy-6,4'-dimethoxyflavone은 항암작용이 있다고 보고 되었다.¹⁴⁾ 또한, 엉겅퀴 추출물은 항균,¹⁵⁾ 진통 및 소염,¹⁶⁾ 항암,¹⁷⁾ 지혈,²⁾ 간 보호,¹⁸⁾ 혈당강하¹⁹⁾ 및 기억력 개선 효능²⁰⁾ 등의 생리활성을 가진 것으로 보고 되고 있다. 본 연구실에서는 이전 연구에서 엉겅퀴 추출액이 항 스트레스 효능이 있음을 확인하였고, 이와 연관된 중추신경 효능을 검색하는 중에 있다.

우울증은 슬픔과 무기력감 등의 주관적 정서와 함께 신체기능 및 인지기능 이상을 동반하는 심각한 정신장애이다. 우울증의 가장 핵심적인 증상은 보상적인 자극에 대한 흥미와 즐거움의 상실이다. 그밖에 우울증은 식욕 감퇴와 체중감소, 불면증, 활동력 저하, 주의 집중 장애 등의 증상을 포함한다. 우울증은 신경증적 우울증과 정신병적 우울증으로 나눌 수 있다. 신경증적 우울증

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로

(전화) 02-3399-1605 (팩스) 02-3399-1617

(E-mail) cheongh@syu.ac.kr

은 반응성 우울증이라고도 하며 외부의 정신사회적 스트레스에 의해 발병하는 것으로 사회적 기능장애가 적으며, 정신병적인 우울증은 망상, 환각, 혼돈 등의 증세를 보이며 현실감의 상실 및 정신기능 장애가 수반되는 것으로 설명되고 있다.^{21,22)}

우울증에 대한 약물요법으로 주로 모노아민의 재섭취를 억제하는 삼환계 항우울제(TCA), 모노아민의 분해를 억제하는 모노아민 산화효소 억제제(MOAI) 및 세로토닌 재섭취 억제제(SSRI) 등이 주로 사용되고 있다. 하지만 TCA는 간질역치를 낮추기 때문에 간질 경향을 가진 환자들에게 성욕의 상실과 발기, 사정, 오르가즘 기능부전이 수반될 수 있고, 항콜린성 부작용으로 소변이 잘 안 나오거나 변비, 구건 등의 부작용이 야기되는 것으로 보고되고 있고, 또한, MAOI 사용 시도 흔히 기립성 저혈압 증상과 심박급속증, 발한 그리고 진전과 같은 교감신경계 효과를 일으키며, 오심, 불면 그리고 성기능부전도 보고되고 있다. SSRI의 경우, TCA나 MOAI보다 부작용이 적지만 여전히 위장관계 부작용과 중추신경 흥분 및 성기능장애 등과 같은 부작용이 나타나고 가격 또한 비싸다는 문제가 있다. 이로 인해 현재 사용되고 있는 항우울제의 문제점들을 해결할 수 있는 우울증 치료 약물의 개발이 요구되고 있으며, 이에 부응하여 부작용이 적은 한약재 또는 생약성분을 활용한 약물 요법이 기대되고 있다.^{22,23)}

따라서 본 연구에서는 한약재 과학화 사업의 일환으로 우리나라의 산야에 자생하며 예부터 식용으로 사용되어온 영경귀의 중추신경계에 대한 약리활성을 항우울 효과를 중심으로 하여 open field test, rota-rod test, horizontal wire test, forced swimming test를 통해 확인해 보았다.

실험 방법

실험재료

영경귀 추출물의 제조를 위해 영경귀는 2004년 7월 강원도 대관령에서 수집한 것을 사용하였다. 잘 건조된 전초를 믹서기로 갈아 0.5 g을 취해 80% aqueous methanol(Fronine Pty Ltd.) 50 ml로 30분 동안 추출하였다. 추출 혼합액을 깔때기에 여과지(Whatmann No. 114, 12.5 cm)를 깔아 여과하여 얻은 액을 동결 건조한 후 효능실험에 사용하였다. Imipramine과 fluoxetine은 Sigma사(St Louis, MO, 미국)에서 구입해서 사용하였고, 그 밖의 시약들도 특급제품을 사용하였다.

실험동물

실험동물은 4주령 웅성 ICR 생쥐를 한림 실험동물 주식회사(화성, 한국)에서 구입하여 사용하였다. 1주일간의 안정화 기간과 실험 기간 중 실험동물 환경은 항온($22 \pm 3^\circ\text{C}$), 항습($55 \pm 5\%$), 적절한 조명(200~300 LUX) 및 40 dB 이하의 소음 상태를 유지하였고 하루 12시간 단위로 명암 주기가 조절되었으며, 사육기간 동안 음

식과 물은 자유롭게 먹을 수 있도록 하였으나 실험 전 14시간 동안은 사료를 공급하지 않았다. 실험 당일에는 영경귀 추출액과 투여 약물을 복강 내 주사하고 30분 후에 각 실험을 시행하였다.

Open field test

실험동물의 일반운동 활성을 측정하기 위해 비디오 모니터-컴퓨터 시스템으로 체계화된 EthoVision system(Noldus IT b.v., Netherlands)을 활용하였다. 시험 박스($42 \times 42 \times 42$ cm) 중앙에 생쥐를 놓고 10분간 움직이는 거리와 움직이는 시간, rearing frequency, turn angle degree를 측정하였으며, 가로, 세로 15 cm의 중앙에서의 일반운동 활성도 측정하였다. 이 실험을 통해 얻은 결과는 정신 운동 기능의 항진과 저하, 진정, 흥분, 불안, 우울, 회피 정도의 자료로 활용하였다.^{24,25)}

Forced swimming test(강제수영 실험)

도망갈 수 없는 좁은 용기 안에서 강제로 수영을 하도록 고안된 Porsalt 등의 실험방법을 이용하였다.²⁶⁾ 투명한 항온조(안지름 15 cm, 높이 20 cm) 안에 물을 10 cm까지 채우고, 물의 온도는 25°C 로 일정하게 유지하였다. 개체 차이를 줄이기 위해 본 실험 하루 전날 5분간 강제수영을 미리 실시하였으며 24시간 후에 동일한 환경에서 6분간 실험을 진행하고, 2분이 경과한 후부터 immobile duration, mobile duration, strong mobile duration을 측정하였다.^{26,27)}

Rota-rod test

직경 3.5 cm, 36 rpm 속도의 회전판(UGO BASILE, Italy)에서 떨어질 때까지 견디는 시간과 20분 동안 떨어지는 횟수를 측정하였다. 이 실험을 통해 동물의 운동 협응 능력과 균형감각, 근이완 작용을 평가하였다.^{28,29)}

Horizontal wire test

50 cm 높이의 쇠줄에 생쥐가 매달리게 한 후에 떨어질 때까지 견디는 시간과 10분 동안 떨어지는 횟수를 측정하였다. 이 실험 결과도 균형 및 운동 유지능력과 근이완 작용의 자료로 활용하였다.^{28,29)}

Statistical analysis

Open field test, rota-rod test, horizontal wire test, 강제수영 실험 결과는 one-way ANOVA, Newman-Keul's test로 유의성을 검정하여 $p < 0.05$ 인 경우에 유의성이 있다고 판단하였다.

결과 및 고찰

일반 운동활성을 측정할 결과 대조군은 10분간의 실험기간 중

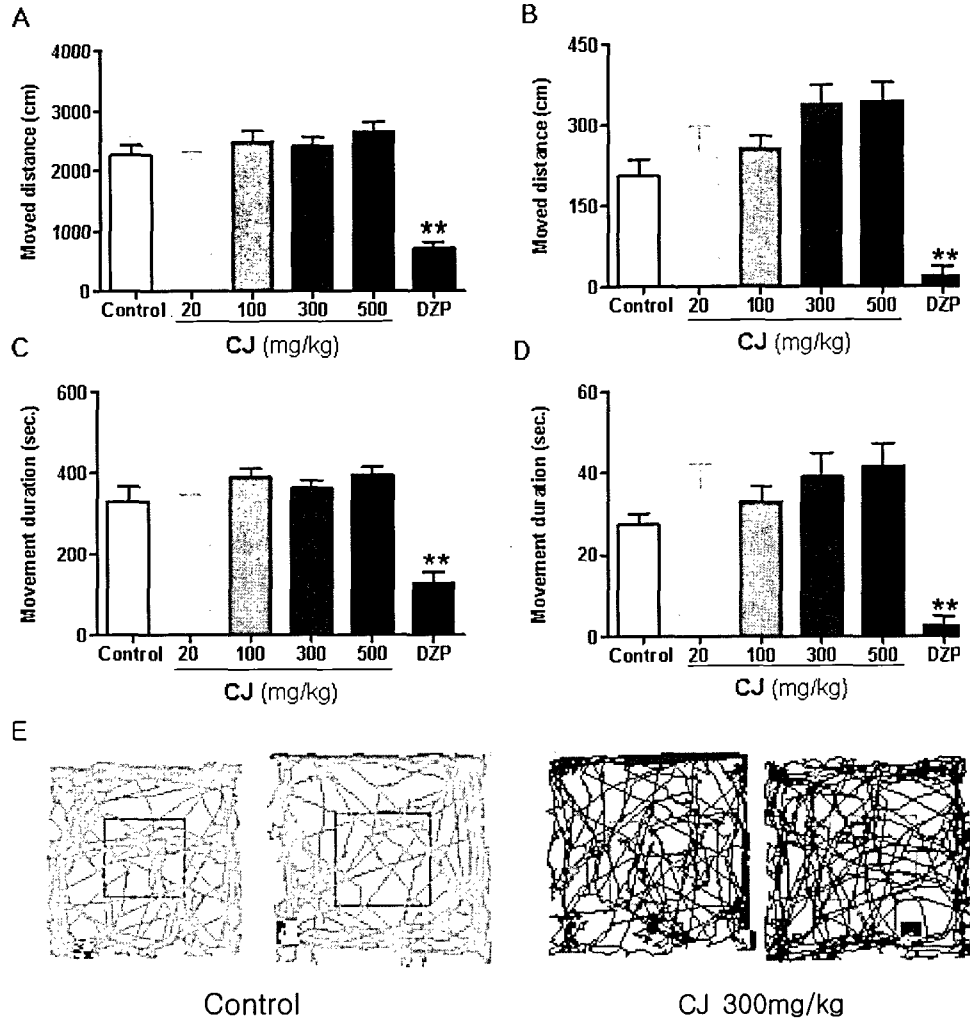


Fig. 1 – Effects of *Cirsium japonicum* var. *ussuriense* on locomotor activity in mice (n=8~10). A; Moved distance in total area (42*41 cm). B; Moved distance in center area. C; Movement duration in total area. D; Movement duration in center area. E; Moved trace of mice in monitoring box. DZP: diazepam 5 mg/kg. Each bar represents the mean±S.E.M. of movement time or moved distance for 10 minutes (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ versus vehicle control group).

약 320초 동안만 움직이면서 약 2.2m를 움직인 반면 양성대조군인 diazepam(DZP) 처치군은 약 120초 동안 약 8m만을 움직였다, 즉, 대조군에 비해 움직이는 거리와 시간이 현저하게 감소하였다. 반면, 영경귀 추출물을 투여한 경우, 100 mg/kg 투여군 약 400초-25 m, 380 mg/kg 투여군 약 400초-24 m, 500 mg/kg 투여군 약 350초-26 m 이동함으로써 움직이는 거리와 시간이 대조군에 비해 용량 의존적으로 증가하는 경향을 보였다(Fig. 1A, 1C). Rearing 횟수와 총 이동각(turn angle degree)도 대조군에 비해 영경귀 추출물 투여군에서 증가하는 경향을 보였으며(Fig. 2A, 2C), 특히 중심부에서의 일반운동 활성은 영경귀 추출액 20~300 mg/kg 투여군에서 용량 의존적으로 증가하였지만 500 mg/kg 투여군에서는 300 mg/kg 투여군의 수준을 유지하였다(Fig. 1과 2B, 2D). 특히, 영경귀 추출물 300 mg/kg 투여군의 경우 대조군에 비해 중앙에서 이동거리는 약 1.8배, 이동시간은

약 1.7배, rearing 횟수는 약 1.3배, 총이동각은 2.2배나 되는 것으로 나타났다. Open field 시험은 진정, 흥분, 불안, 우울, 정신분열 등의 정신약리활성의 경향과 방향성을 검색할 수 있는 시험으로서 우울증 정도에 따라 전체적 활동성이 변할 수 있다. 특히, 우울 정도가 심해질수록 rearing 빈도와 중앙 영역에서의 활동성이 감소한다.^{30,31} 영경귀 추출물의 투여, 특히, 300 mg/kg 투여 시 대조군에 비해 중앙영역에서 활동성과 rearing 빈도가 증가하였다. 이는 영경귀 추출물이 우울증상 개선 효능 가능성을 시사하는 것이다. 이 결과를 바탕으로 또 다른 방법을 통하여 영경귀추출물의 항우울 효능을 검색하였다.

항우울효과 검증을 위해 여러 동물 모델들이 이용되고 있다. 학습된 무기력에서와 같이 통제 불가능한 쇼크를 가하는 동물모델(학습된 무기력감 모형), 꼬리를 물거나 가까스로 숨을 쉴 수 있는 깊이의 물 속에 넣어 움직임을 제한하는 등 물리적 스트레

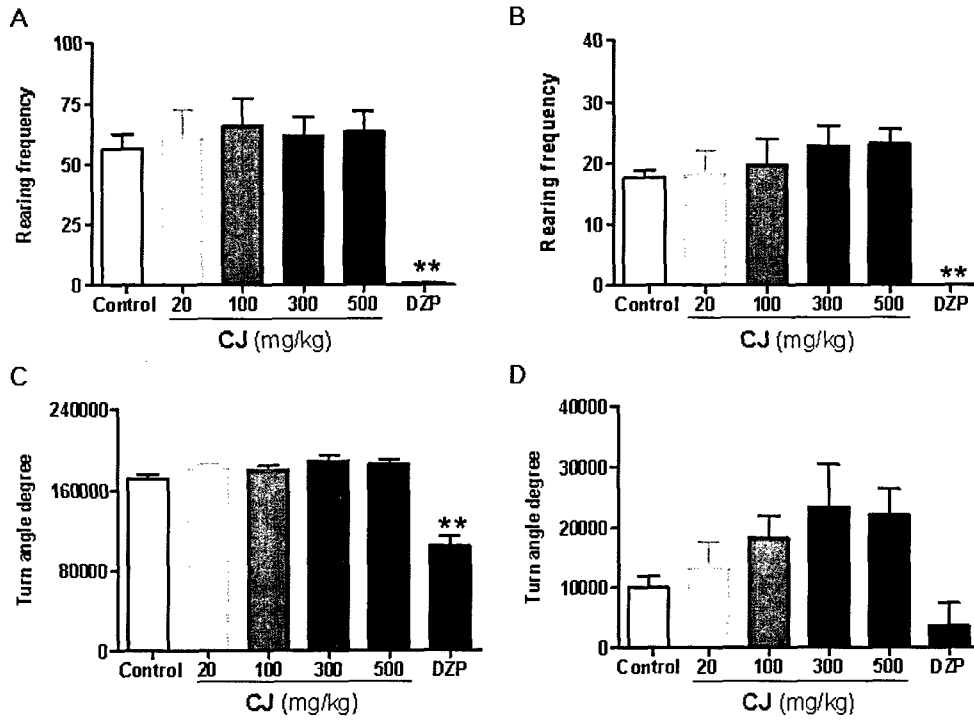


Fig. 2 – Effects of *Cirsium japonicum* var. *ussuriense* on rearing and turn angle in mice (n=8~10). A; Rearing frequency in total area, B; Rearing frequency in center area. C; Turn angle degree in total area. D; Turn angle degree in center area. DZP: diazepam 5 mg/kg. Each bar represents the mean±S.E.M. of the rearing frequency or total turn angle degree for 10 minutes (*p < 0.05, **p < 0.01 versus vehicle control group).

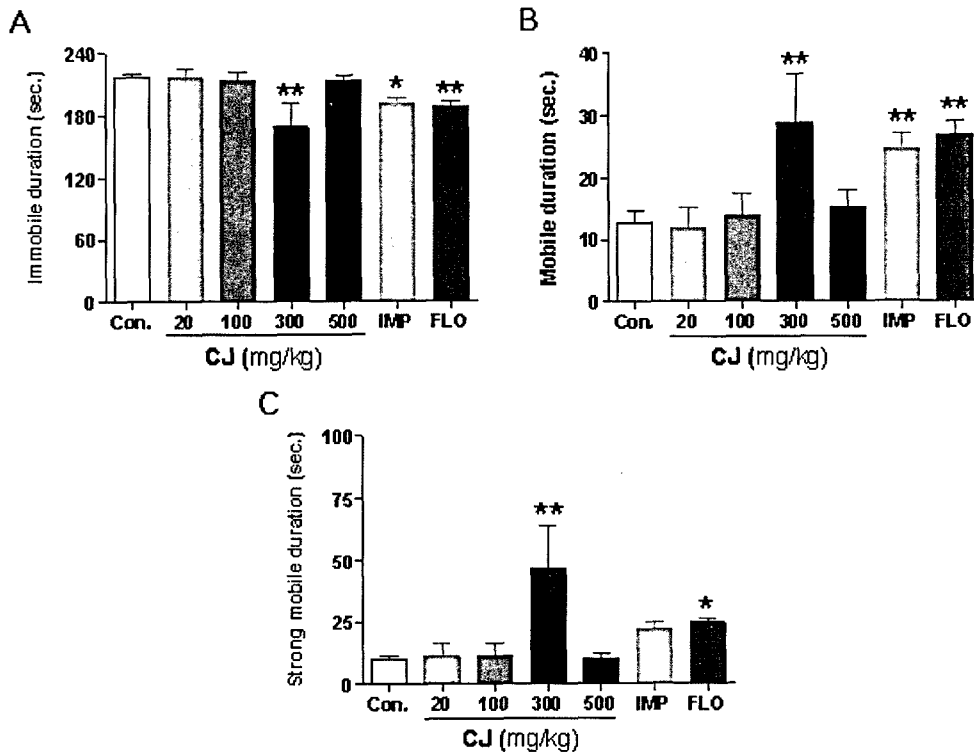


Fig. 3 – The effect of *Cirsium japonicum* var. *ussuriense* on forced swimming test in mice (n=8~10). A; Immobile duration. B; Mobile duration. C; Strong mobile duration. Each bar represents the mean±S.E.M. of the immobile or mobile or strong mobile duration for 20 minutes (*p < 0.05, **p < 0.01 versus vehicle control group).

스를 가하는 동물 모델(행동적 실망감 모델-강제수영검사), 어린 영장류를 격리성장 시키거나 성인기에 사회적으로 고립하여 생활하게 하는 격리스트레스를 이용한 동물모델(격리모형) 등이 이용되고 있다.^{30,31)} 이러한 동물 모델 중에 가장 편리하고 신뢰성이 있는 것으로 알려진 강제수영검사법이 Porsolt에 의해 개발되어 가장 널리 사용되고 있다.^{23,26)} 이 모델은 물이 채워진 좁은 실린더 안에 동물을 빠뜨렸을 때 처음에는 동물이 탈출하려는 행동을 보이다가 이내 움직임을 멈추는 부동성(immobility)을 보이며, 24시간 후 재검사를 해보면 (즉 다시 실린더의 물에 빠뜨리면) 전날에 비해 더 많은 부동성을 보인다는 사실에 기초하며 이러한 부동성의 증가와 활동성의 감소가 우울증 유발의 지표가 되는 것이다.^{23,26,27)} 강제수영 검사에서 영경귀 추출물 300 mg/kg 투여군이 대조군에 비해 immobile duration이 약 20% 감소하였고, mobile duration은 약 2.2배 strong mobile duration은 약 4.5배 증가하였다. 영경귀 추출물은 특별히, 300 mg/kg 용량에서 유의성있는 항우울효과를 나타내었으며, 이러한 효과는 삼한계

항우울약인 imipramine과 SSRI인 fluoxetine의 효과에 상응하였다(Fig. 3).

영경귀 추출물 투여군은 rota-rod test에서 운동 활성의 감소 경향을 나타내었으나 유의성 있는 변화를 보이지 않았고 양성대조군인 diazepam만이 운동 능력을 유의성 있게 감소시키는 효과를 나타냈다(Fig. 4, 5). Horizontal wire test에서는 diazepam이 강력한 운동 활성 저하를 유도한 반면 영경귀 추출물은 영향을 주지 않았다(Fig. 5). 이는 영경귀 추출물은 근 이완작용이나 균형 유지에는 유의성있는 영향을 주지 않았다. 이는 영경귀 추출물을 사용하더라도 우울증치료제 사용 중에 나타나는 진정과 근 이완작용에 의한 정상생활의 불편과 같은 부작용을 유발할 위험성이 매우 낮음을 예표한다.^{21,30)}

우울증은 최소한 2주 이상 우울하고 흥미나 즐거움이 없는 기분이 지속되는 상태로서 일생을 통하여 우울증에 걸릴 확률은 여성의 경우 4명당 1명, 남성의 경우 10명당 1명으로 매우 높다. 특히 핵가족화, 개인주의, 업무 중심주의의 현대 사회에서 복잡

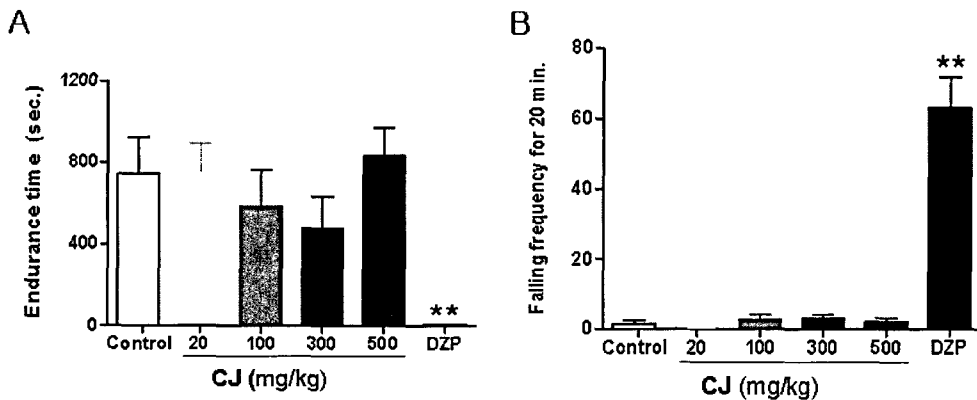


Fig. 4 - Effects of *Cirsium japonicum* var. *ussuriense* on activity on the rotarod in mice (n=8~10). A; Endurance times. B; Falling frequency. DZP: diazepam 5mg/kg. Each bar represents the mean±S.E.M. of the endurance times or falling frequency for 20 minutes (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ versus vehicle control group).

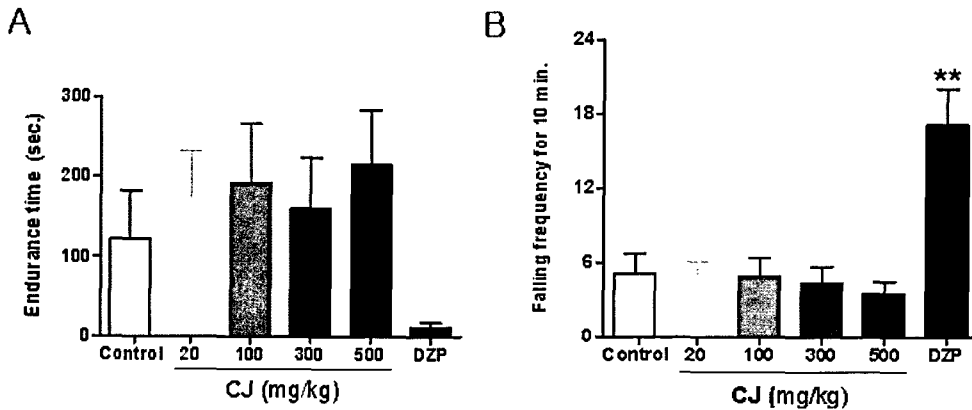


Fig. 5 - Effects of *Cirsium japonicum* var. *ussuriense* on activity on the wire in mice (n=8~10). A; Endurance times. B; Falling frequency. DZP: diazepam 5mg/kg. Each bar represents the mean±S.E.M. of the endurance times or falling frequency for 10 minutes (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ versus vehicle control group).

하고 스트레스 높은 오늘날의 사회 환경은 우울증의 주요 원인이 되고 있다. 본 연구에서 사용한 imipramine은 보편적으로 사용되는 삼환계 항우울제이고 fluoxetine은 선택적인 세로토닌 재흡수 차단제로서 삼환계 항우울제의 부작용을 보완한 약제이다. 본 실험에서 엉겅퀴 추출액 300 mg/kg을 투여했을 때 기존의 항우울제에 상응하는 효과가 나타났다. 특별히, 엉겅퀴 추출물 300 mg/kg을 투여했을 때 immobile duration은 유의성 있게 감소하였으며, 반면에 mobile duration과 strong mobile duration은 유의성 있게 증가함으로써 항우울 작용이 있음을 확인할 수 있었다. 엉겅퀴 추출물은 일반운동 활성도 증가시키는 경향을 보였다. 실제로 우울증의 증상에는 식욕 감퇴, 피로감, 수면장애, 불안, 정신 운동의 지연 또는 초조 등과 함께 활동성이 저하된다고 알려져 있는데,^{21,22} 엉겅퀴 추출물은 우울증으로 인한 활동성 저하도 회복시킬 수 있을 것으로 기대된다.

결 론

본 연구 결과는 엉겅퀴 추출물이 항우울제 또는 보조요법제로의 개발 가능성이 있음을 시사하며, 앞으로 엉겅퀴 추출물의 항우울 효과가 어떠한 성분 또는 어떤 성분들의 조합에 의한 것인지와 그 항우울 기전에 대한 깊이 있는 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

감사의 말씀

본 연구는 농림기술개발 연구비(204024-03-2-CG000) 및 2005년 정부(교육인적자원부)의 재원으로 한국학술진흥재단의 지원을 받아 수행된 연구임(KRF-2005-005-J13002).

참고문헌

- 1) Lee, S. J. : Korean Folk Medicine. *Seoul National University Press. Seoul.* p. 145-146 (1966).
- 2) Ishida, H., Umino, T., Tsuji, K. and Kosuge, T. : Studies on antihemorrhagic substance in Herbs classified as hemostatics in Chinese medicine. VII. On the antihemorrhagic principle in *Cirsium japonicum* DC. *Chem. Pharm. Bull.* **35**, 861 (1987).
- 3) 최영전 : 산나물의 재배와 이용법. 오성출판사, p. 337 (1987).
- 4) 윤병국, 장준근, 전길진 : 산야초 여행. 석오출판사, p. 32 (1988).
- 5) Wallace, S. N., Carrier, D. J. and Clausen, E. C. : Batch solvent extraction of flavanolignans from milk thistle (*Silybum marianum* L. Gaertner). *Phytochem. Anal.* **16**, 7 (2005).
- 6) Saller, R., Meier, R. and Brignoli, R. : The use of silymarin in the treatment of liver diseases. *Drugs* **61**, 2035 (2001).
- 7) Mourelle, M., Murrel, P., Favari, L. and Franco, T. : Prevention of CCl₄ induced cirrhosis by silymarin. *Fund. Clin. Pharmacol.* **3**, 183 (1989).
- 8) Ingelman-sundberg, M., Johansson, I., Penttil, K., Glaumann, H. and Lindros, K. O. : Centrilobular expression of ethanol-inducible cytochrome P450 (IIE1) in rat liver. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **157**, 55 (1988).
- 9) Ferenci, P., Dragosics, B., Dittrich, H., Frand, H., Benda, L., Lochs, H., Meryn, S., Base, W. and Schneider, B. : Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J. Hepatol.* **9**, 105 (1989).
- 10) Yim, S. H., Kim, H. J. and Lee, I. S. : A polyacetylene and flavonoids from *Cirsium rhinoceros*. *Arch. Pharm. Res.* **26**, 128 (2003).
- 11) Nazaruk, J. and Gudej, J. : Flavonoid compounds from the flowers of *Cirsium rivulare* (jacq.) All. *Acta. Pol. Pharm.* **60**, 87 (2003).
- 12) Fang, J., Xia, C., Cao, Z., Zheng, J. Z., Reed, E. and Jiang, B. H. : Apigenin inhibits VEGF and HIF-1 expression via PI3K/AKT/p70S6K1 and HDM2/p53 pathways. *FASEB J.* **19**, 3423 (2005).
- 13) Losi, G., Puia, G., Garzon, G., de Vuono, M. C. and Baraldi, M. : Apigenin modulates GABAergic and glutamatergic transmission in cultured cortical neurons. *Eur. J. Pharmacol.* **502**, 41 (2004).
- 14) Liu, S., Luo, X., Li, D., Zhang, J., Qiu, D., Liu, W., She, L. and Yang, Z. : Tumor inhibition and improved immunity in mice treated with flavone from *Cirsium japonicum* DC. *Int. Immunopharmacol.* **6**, 1387 (2006).
- 15) Loizzo, M. R., Statti, G. A., Tundis, R., Conforti, F., Ando, S. and Menichini, F. : Antimicrobial activity and cytotoxicity of *Cirsium tenoreanum*. *Fitoterapia* **75**, 577 (2004).
- 16) Martinex-Vazquez, M., Ramirez Apan, T. O., Lastra, A. L. and Bye, R. : A comparative study of the analgesic and anti-inflammatory activities of pectolanarin isolated from *Cirsium subcoriaceum* and linarin isolated from *Buddleia cordata*. *Plata. Med.* **64**, 134 (1998).
- 17) Lee, W. B., Kwon, H. C., Cho, O. R., Lee, K. C., Choi, S. U., Baek, N. I. and Lee, K. R. : Phytochemical constituents of *Cirsium setidens* Nakai and their cytotoxicity against human cancer cell lines. *Arch. Pharm. Res.* **25**, 628 (2002).
- 18) Park, J. C., Hur, J. M., Park, J. G., Kim, S. C., Park, J. R., Choi, S. H. and Choi, J. W. : Effects of methanol extract of *Cirsium japonicum* var. *ussuriense* and its principle, hispidulin-7-O-neohesperidoside on hepatic alcohol-metabolizing enzymes and lipid peroxidation in ethanol-treated rats. *Phytother. Res.* **18**, 19 (2004).
- 19) Perez Gutierrez, R. M., Ramirez, E. and Vargas, R. : Effect of *Cirsium pascuarensense* on blood glucose levels of normoglycaemic and alloxan-diabetic mice. *Phytother. Res.* **15**, 552

- (2001).
- 20) Yamazaki, M., Hirakura, K., Miyaichi, Y., Imakura, K., Kita, M., Chiba, K. and Mohri, T. : Effect of polyacetylenes on the neurite outgrowth of neuronal culture cells and scopolamine-induced memory impairment in mice. *Biol. Pharm. Bull.* **24**, 1434 (2001).
- 21) Meyer, J. S. and Quenzer, L. F. : *Psychopharmacology*, Sinauer associates, Inc., MA, USA p. 409-438 (2005).
- 22) 한국약학대학 협의회 약물학 분과회 저 : 약물학, 신일상사, p. 212-227 (2005).
- 23) Shin, H., Kweon, Y. and Park, S. : Antidepressant effect of Sayuksan and its influence on monoamines of depression model rats. *Kor. J. Herbology* **19**, 71 (2004).
- 24) Kim, M. K., Yu, G. Y., Tan-Lee, B. S., Oh, H. J., Dong, K. W., Jeong, S. H., Han, S. W. and Cheong, J. H. : Anti-stress effect of Pyroligneous liquid in SD rats and ICR mice. *J. Appl. Pharmacol.* **11**, 249 (2003).
- 25) Noldus, L. P. J. J., Spink, A. J. and Tegelenbosch, A. J. : EthoVision: A versatile video tracking system for automation of behavioral experiments. *Psychonomic Society* **33**, 398 (2001).
- 26) Porsolt, R. D., Bertin, A. and Jalfre, M. : Behavioral despair in mice : a primary screening test for antidepressants. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **299**, 327 (1977).
- 27) Barauna, S. C., Kaster, M. P., Heckert, B. T., do Nascimento, K. S., Rossi, F. M., Teixeira, E. H., Cavada, B. S., Rodrigues, A. L. and Leal, R. B. : Antidepressant-like effect of lectin from *Canavalia brasiliensis* (ConBr) administered centrally in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **85**, 160 (2006).
- 28) Lee, G. S., Choi, J. Y., Ko, H. S., Tan-Lee, B. S., Yu, G. Y., Park, H. G. Kim, M. K., Ryu, J. H., Jung, I. K. and Cheong, J. H. : Stress-reducing effects of brown rice koji. *Food Sci. Biotech.* **15**, 63 (2006).
- 29) Farkas, S., Berzsenyi, P., Krpti, E., Kocsis, P. and Tarnawa, I. : Simple pharmacological test battery to assess efficacy and side effect profile of centrally acting muscle relaxant drugs. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* **52**, 264 (2005).
- 30) Fox, G. B., Curzon, P. and Decker, M. W. : *The behavioral assessment of sensorimotor processes in the mouse: Acoustic startle, Locomotor activity, RotaRod, and Beam.* In *Methods of behavior analysis in neuroscience* ed. by Buccafusco, J. J., CRC press LLC, Florida USA p. 27-50 (2001).
- 31) Cryan, J. F., Markou, A. and Lucki, I. : Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends Pharmacol. Sci.* **23**, 238 (2002).