

정신건강 개선을 위한 생약 자원의 활용

이 승 헌
제주대학교 교수

현대 생활의 소모적이고 바쁜 일상, 비만 유병률의 증가, 스트레스 등으로 인하여 정신질환으로 진단 및 치료받는 환자의 숫자는 최근 수년간 급격히 증가하였으며, 향후에도 지속적으로 증가할 것으로 예상된다.

우울증은 정서, 인지, 자율신경계 및 내분비 기능의 장애를 동반하는 심각한 질환이다. 최근 보고에 따르면 이러한 우울증의 발병과 치료에 해마에서의 neurogenesis가 매우 중요한 역할을 한다고 알려져 있다. 본 연구에서는 CB1 antagonist인 rimonabant와 利氣藥 (이기약)인 해백 (薤白, *Allium macrostemon*)의 물추추출 (AM-W)의 생쥐에서의 우울증 관련 행동에 대한 효과를 forced swimming test 또는 tail suspension test를 이용하여 확인하였고, 그 행동의 변화와 neurogenesis 간의 상관관계를 분석하였다. Forced swimming test를 실시한 결과, rimonabant의 단회 투여 (10 mg/kg, p.o)에 의해서 양성대조군으로 사용한 imipramine (15 mg/kg, i.p.) 수준만큼 유의성 있는 부동시간 (immobility duration)의 감소가 관찰되었다. 그러나 rimonabant를 14일 동안 연속적으로 투여하였을 때 대조군과 비교하여 유의성 있는 부동시간의 감소는 관찰되지 않았다. Rimonabant의 항우울 활성이 연속 투여에 의해 소실되는 원인을 규명하기 위하여 5-bromo-2-deoxyuridine (BrdU) 및 doublecortin (DCX) immunohistochemistry assay를 실

시하였다. 그 결과, 14일 동안의 rimonabant 투여에 의해서 해마의 치이랑에서의 BrdU포함 세포수는 변화가 없었다. 그러나, 흥미롭게도, 14일 투여 후 rimonabant 1 및 10 mg/kg/day의 용량에서 치이랑에서의 DCX-양성 세포수가 유의성 있게 감소하였다. 이를 통해서 rimonabant가 치이랑에서의 neurogenesis를 억제하는 것을 확인하였고, rimonabant의 항우울 활성의 소실이 감소된 neurogenesis에 관련되어 있을 것이라 사료된다.

또한 AM-W의 항우울 활성을 측정된 결과, forced swimming test 및 tail suspension test에서 AM-W (200 mg/kg, p.o.)의 단회 투여에 의해 유의성 있는 부동시간의 감소가 관찰되었다. 또한 AM-W를 14일 간 투여 후 forced swimming test를 실시하여, AM-W (100 or 200 mg/kg, p.o.)의 투여가 용량 의존적으로 부동시간을 감소시킴을 확인하였다. AM-W의 항우울 활성의 기전을 확인하기 위하여 BrdU 및 DCX immunohistochemistry assay, BrdU/NeuN multi-labeling을 이용하여 해마에서의 neurogenesis를 확인하였다. AM-W의 14일 투여에 의해 해마의 치이랑에서의 BrdU포함 세포수 및 DCX-양성 세포수가 모두 대조군과 비교하여 유의성 있게 증가하였고, BrdU/NeuN multi-labeling 시험하여 BrdU와 NeuN이 공존하는 세포의 비율 또한 유의성 있게 증가하였다. 뿐만 아니라 immunohistochemistry and western blot analysis를

통해서 해마에서 neurogenesis 및 항우울 활성화와 관련되어있는 brain-derived neurotrophic factor (BDNF)의 분비가 AM-W에 의해 증가됨이 관찰되었다. 이 결과로 AM-W의 항우울 효과는 BDNF의 분비 또는 neurogenesis와 관련되어 나타난다는 사실을 알 수 있다. 따라서 AM-W는 우울증에 대한 치료제로 개발될 수 있을 것이다. 본 연구를 통하여, 해마에서의 neurogenesis의 변화가 우울증 양태 혹은 우울증 치료와 밀접한 관련이 있고, 치료의 목표로 연구 가능성이 대하여 시사하는 바가 크다고 사료된다.

이 연구의 목적은 mice를 이용하여 elevated plus-maze (EPM) 시험을 통해 quercetin의 잠재적인 항불안 작용을 확인하고자 함이다. Quercetin은 녹차나 양파 등 다양한 식품에 다량으로 함유되어 있는 플라보노이드이다. Quercetin을 행동시험을 측정하기 1시간 전에 ICR mice에 경구투여하였다. 대조군은 동일한 양의 10% Tween80 수용액을 투여하였고 양성대조군으로 buspirone 2 mg/kg을 투여하였다. Elevated plus-maze test에서 quercetin을 단회 투여한

결과 5 mg/kg 용량에서 open arm에 머문 시간 및 진입한 횟수의 백분율이 control group과 비교하여 통계적으로 유의성 있게 증가하였다($p < 0.05$). 또한 Hole-board test에서도 quercetin을 단회 투여한 결과 5 mg/kg 용량에서 head-dip 횟수가 control group과 비교하여 통계적으로 유의성 있게 증가하였다($p < 0.05$). 뿐만 아니라 quercetin과 5-HT_{1A} 및 GABA_A의 antagonist, GABA_A- ρ 의 agonist를 각각 병용투여 후 elevated plus-maze를 실험을 하여 신경계와의 관계를 확인한 결과 quercetin의 항불안 활성이 GABA_A- ρ 의 agonist인 trans-4-aminocrotonic acid의 병용 투여에 의해 차단되었음을 확인 할 수 있었다. 게다가 open field test 또는 horizontal wire test를 통하여 locomotor activity 및 근육이완이나 진정 등의 부작용이 관찰되지 않았다. 결론적으로, 본 연구의 결과에서 quercetin이 elevated plus-maze와 hole-board test에서 우수한 항불안 작용을 가지며, 이는 GABA 신경계와 관련이 있음을 시사하고 있다.