

강제수영실험을 통한 산청목의 항우울효과

진병문¹, 이길현², 현경예^{*}

¹동의대학교 물리학과, ²동의대학교 임상병리학과

Antidepressant Effect of *Acer tegmentosum Maxim* on Forced Swimming Test in the Rat

Byung-Moon Jin¹, Gil-Hyun Lee², Kyung-Yae Hyun^{2*}

¹Depart. of Physics, Dong-eui University

²Depart. of Clinical Laboratory Science, Dong-eui University

요약 은행속에 속하는 산청목은 중국과 한국 북동부지역에 널리 분포하는 자생 식물로 전통적으로 항염증제로 사용되었으며 현재까지 항우울에 대한 효과와 그에 대한 면역변화에 대한 연구는 미흡한 실정이다. 본 연구실에서는 100, 200, 그리고 400 mg/kg 농도의 산청목추출물을 실험쥐에게 경구투여를 실행하였으며 강제수영실험을 통하여 항우울효과를 평가 그리고 혈 중 코티솔, ACTH, 그리고 사이토카인의 농도를 측정하였다. 실험 결과 실험쥐에 경구투여한 산청목 투입량이 증가함에 따라 강제수영실험에서의 행동불능시간이 감소하였으며 수중공포에 의해 분비유도된 사이토카인 농도 또한 감소함을 볼 수 있었다. 특히 코티솔, IL-6 과 IL-1 β 농도가 산청목 투입군에서 유의하게 감소함을 알 수 있었다. 산청목 경구투여군에서의 부동시간의 감소와 전염증성 사이토카인의 저하를 종합하여 볼 때 산청목의 항염증 효능으로 인한 작용에 의하여 강제수영 실험에서 항우울효과가 발현했다고 간주된다.

Abstract *Acer tegmentosum Maxim* (AT) is a species of the maple genus, which is native to North-Eastern China and Korea. Traditionally, AT has been already used for pain relief in Korea. On the other hand, its antidepressant-like activity and related molecular mechanisms is not completely understood. Using the Forced Swimming Test (FST), the effects of a subacute treatment with AT(100, 200, and 400 mg/kg, p.o.) on the immobility and FST-induced changes to the immune parameters, cortisol, ACTH, and cytokine, in rats were investigated. The tendency of immobility showed a dose-dependent decrease in FST. The levels of cortisol, IL-6 and IL-1 β in the peripheral blood were increased significantly after FST exposure. Overall, these results suggest that AT treatment can decrease the immobility time and the release of pro-inflammatory cytokines in the FST, suggesting that the anti-inflammatory effects of AT might be involved in the antidepressant-like effect.

Key Words : *Acer tegmentosum*, ACTH, Cytokine, Cortisol, FST

1. 서론

우울증, 혹은 우울장애는 우울감과 의욕의 저하를 주 요 증상으로 다양한 인지 및 정신 신체적 증상을 일으켜 일상생활에 기능의 저하를 가져오는 질환이며 불행히도 현대사회가 고도화되어감에 따라 현대인의 우울증세는 과도한 스트레스로 인하여 비약적으로 증가하고 있는 추

세이다.

현재 사용되는 항우울제는 세가지 범주로 나눌 수 있으며 삼환계, 모노아민 산화효소 억제제, 그리고 선택적 세로토닌 재흡수 억제제로 구분된다. 주된 약물기전은 신경전달물질(카테콜아민, 세로토닌 등)이 시냅스에 더 오래 남아있게 하여 시냅스 후 세포를 자극하는 원리를

^{*}Corresponding Author : Kyung-Yae Hyun(Dong-eui Univ.)

Tel: +82-10-5767-4458 email: kyhyun@deu.ac.kr

Received September 23, 2014

Revised (1st October 16, 2014, 2nd October 21, 2014)

Accepted November 6, 2014

프린 시냅스의 자극 결핍이 우울증과 관련이 깊을 것이라는 학설에 그 기반을 둔다. 그러나 2000년대 후반에 들어서 이러한 항우울에 대한 효능에 대한 의문이 계속 제기되고 있으며 심지어 기존의 항우울제가 위약처방 및 다른 항정신성 약품처방과 유사한 효능을 보이기도 한다는 연구가 발표되기까지 하였다[1]. 기존 항우울제의 이러한 한계점을 극복하기 위하여 다양한 관점에서 항우울 효과를 확인하는 연구가 실행되고 있으며 이 중 각광받는 병인인 염증반응은 우울증을 비롯한 정신질환들의 병태생리를 설명하는데 있어 면역체계의 교란과 연관하여 중요한 요소로 간주되어지고 있는 중이다[2]. 특히 우울증이 스트레스 염증에 의한 생리적 적응과정(allostasis)의 실패로 증가한 적응부하(allostatic load)로 생리적 적응 실패상태(default model)가 됨에 따라 발생 혹은 지속된다는 가설은 현재의 모노아민(monoamine)이론의 한계점을 보완해 주는 축대 로 수행해 나가고 있다[3].

산청목, 혹은 벌나무(Acer tegmentosum Maxim)은 단풍나무과의 낙엽활엽교목으로 고지대에서 습생하는 식물로 우리나라에서는 전통적으로 산청목 껍질을 약재로 사용해 왔으며 간기능 회복, 지사제, 신경 안정의 효능과 독성이 없어 어떤 체질에도 부작용이 없다고 알려져 있다[4]. 본 연구도 신경 안정효과와 무독성이라는 경험적인 전통지식을 바탕으로 시작하였으며 위 사실을 실험에 의하여 규명하고자 하였다. 과거 몇몇 연구에서 산청목의 항염증 효과, 간기능 보호, 항우울효과에 대한 실험이 행해졌지만[5-7] 산청목의 효능을 HPA axis를 중심으로 호르몬과 사이토카인의 관계를 규명한 연구는 미비한 실정이다.

따라서 본 연구는 짧은 시간 급격한 스트레스를 주는 강제수영실험을 통하여 급격히 allostatic load를 증가시켜 발생하는 생체내의 변화를 분석함으로써 산청목의 항우울효과 및 그에 따른 면역변화를 연구하고자 이 실험을 시행하였다.

2. 실험재료 및 방법

2.1 실험동물과 산청목 추출

2.1.1 실험동물

체중 150-170 g인 4 주령 Dawley 계 암컷 흰쥐(한국 중앙동물, 경기도, 한국)을 구입하였으며 일주일간 사육실 환경에 적응기를 가진 후 실험을 행하였다. 사육실 온

도는 20±2 °C, 습도는 55-60 %를 유지하였고 사육실 내에 환풍기를 통하여 항시 가동시켰다. 낮-밤 주기는 12시간으로 조절하였으며 고형사료와 물을 제한 없이 공급하였다. 연구는 동의대학교 실험동물윤리 규정에 따라 수행하였다.

2.1.2 산청목 추출

산청목 껍질을 부산시 소제 팜텍바이오에서에서 구입하였다. 산청목을 물로 깨끗이 씻은 후 그늘에서 일주일 이상 말려 분쇄기를 이용하여 잘게 파쇄 후 동결건조시켰다. 동결건조된 시료 2 g과 10 mL 70% ethanol을 15 mL tube에 넣어 혼합기에서 18시간 동안 녹인 후 3000 rpm으로 원심분리하여 상층액만 채취하였다. 채취된 상층액을 40 °C에서 증발시킨 후 남은 시료를 농축하고 동결건조시켰다. 본 실험에 사용된 산청목시료는 산청목 원재료에서 10.1%의 수득률로 추출되었다.

2.2 실험의 설계

2.2.1 동물군의 분류

각 실험동물군은 다음과 같이 분류하였다.

그룹 I : 대조군으로 생리식염수만을 경구투여한 대조군 (n=5)

그룹 II : 강제수영실험을 실행하고 생리식염수를 경구투여한 실험군 (n=5)

그룹 III : 강제수영실험을 실행하고 산청목추출물(400 mg/kg) 경구투여한 실험군(n=5)

그룹 IV : 강제수영실험을 실행하고 산청목추출물(200 mg/kg) 경구투여한 실험군(n=5)

그룹 V : 강제수영실험을 실행하고 산청목추출물(100 mg/kg) 경구투여한 실험군(n=5)

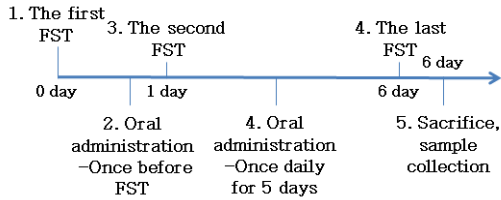
경구투여량은 박[5]의 연구를 참조하였다.

2.2.2 실험 일정

2014년 5월 1일부터 5월 8일까지 다음 일정으로 실험을 진행하였다[Fig. 1].

일주일간 사육실 환경 적응기를 가진 후 첫 번 강제수영실험(FST) 을 15 분 간 진행하였다. 24 시간 후 두 번째 FST 실험을 5분 간 진행하였으며 실험군은 실험 30 분 전에 산청목 추출물을 정해진 용량에 따라 투입하였다. 5 일 동안 하루에 한번 산청목을 경구투입하였으며 마지막 FST 실험을 5분 간 실행한 후 바로 동물을 희생

시켰다.



[Fig. 1] Timelines for FST and testing for rats. Oral administration had been continued in aged 5 weeks rats once daily for 5 days. Abbreviation: FST, Forced swimming test

2.3 동물의 희생과 검체수집

2.3.1 동물의 희생

희생 전날 사료로 제거하여 금식시켰으며 물은 충분히 공급하였다. 마지막 FST 실험이 끝난 후 곧바로 에테르로 마취 후 복대정맥에서 6 cc 이상 혈액을 채취하였다.

2.3.2 검체의 수집

복대정맥에서 수집한 혈액을 1 cc, 5 cc 용량을 각각 EDTA tube, SST tube에 저장하였다. EDTA tube의 혈액 검체는 1 시간 내에 분석하였으며 SST tube 혈액 검체는 3000 rpm, 15분 원심분리 후 혈청을 E-tube로 옮겨 담은 후 -70 °C에 보관하여 분석하였다.

2.4 분석항목 및 분석방법

2.4.1 강제수영시험(Forced swimming test, FST)[6]

절망행동검사라고도 하는 FST는 항우울효과를 확인하는 흰쥐의 수면공포를 이용한 전형적인 실험으로 알려져 있으며 본 실험은 먼저 본 실험 전날 밤이 닿지 않는 원통수조에 쥐를 빠뜨린 다음 15분간 머물게 한다. 초기 수분간은 적극적인 탈출의지를 보이거나 곧 부동자세로 움직이지 않는다. 24시간 후 5분간 다시 FST를 시행하며 이때 부동시간을 비디오로 촬영하여 측정한다.

2.4.2 혈액학적 분석

EDTA-tube에 채취한 전혈은 LC-600 (HORIBA, Japan)을 사용하여 적혈구 및 백혈구 분포를 측정하였다.

2.4.3 간기능표지자와 염증표지자 분석

산청목추출물의 간독성을 확인하기 위하여 혈장 내의 aspartate aminotransferase (AST), alanine

aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP)를 Cobas 6000 analyzer series (Roche diagnostics, Switzerland) 장비를 이용하여 ECLIA (Chemiluminescence immunoassy) 원리로 측정하였다. 염증표지자인 고민감도 C-반응단백은 HITA CHI7600-210 (Hitachi, Japan) 장비를 이용하여 Chemiluminescence immunoassy (ECLIA) 원리로 측정하였다.

2.4.4 사이토카인 및 호르몬 분석

IL-6, TNF- α , IL-1 β 는 ELISA kit (R&D systems, America)를 사용하여 측정하였다. 혈중 코티솔(cortisol)와 부신 피질 자극 호르몬(Adreno-corticotropic Hormone, ACTH)농도와는 Beck-man Coulter AU5800 Chemistry system(Bechman Coulter, America) 장비를 사용하여 ECLIA 원리로 측정하였다.

2.4 자료분석 및 통계처리

모든 자료는 평균 \pm 표준편차로 표시하였고, 실험군과 대조군 사이의 관계는 One way-ANOVA를 사용하여 유의성을 증명하였다. 사용한 통계프로그램은 SPSS (version 18.0) 이며 $p \leq 0.05$ 일 때 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다

3. 결과

3.1 혈액학적 변수의 분석 결과

[Table 1] Hematological markers of study population

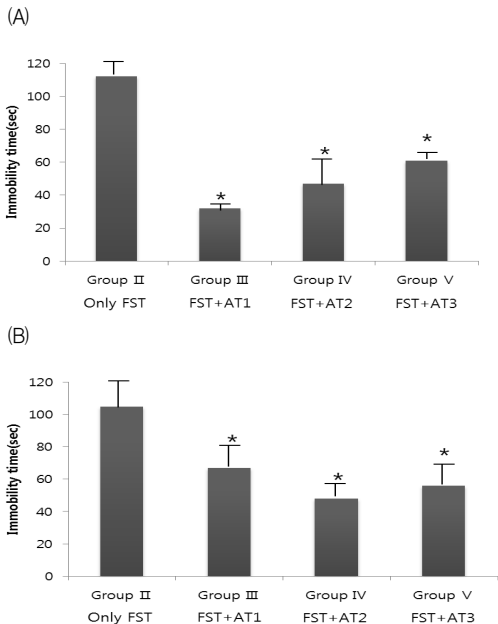
Variable ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Group				
	I	II	III	IV	V
Erythrocyte ($\times 10^4 /\text{mm}^3$)	541.3 \pm 18.1	551.7 \pm 23.6	593.1 \pm 19.4	584.3 \pm 22.6	583.6 \pm 22.7
Lymphocyte	37.5 \pm 4.6	41.3 \pm 5.1	39.6 \pm 5.9	36.7 \pm 6.1	40.1 \pm 4.8
Neutrophil	12.0 \pm 3.5	15.3 \pm 5.6	12.9 \pm 3.1	13.4 \pm 6.1	13.5 \pm 4.9
Monocyte	3.9 \pm 0.2	4.1 \pm 1.0	3.9 \pm 0.4	4.0 \pm 0.7	3.8 \pm 0.8
Eosinophil	1.6 \pm 0.1	1.8 \pm 0.5	2.1 \pm 0.4	1.9 \pm 0.2	1.9 \pm 0.4
Basophil	2.4 \pm 0.3	2.7 \pm 0.4	2.9 \pm 0.3	2.7 \pm 0.5	2.7 \pm 0.4

Data art expressed \pm SD. Abbreviation: FST, Forced swimming test; AT 1, oral admission of Acer tegme-ntosum 400 mg/kg(rat weight); AT 2,oral admission of Acer tegmentosum 200 mg/kg(rat weight); AT 3, oral admission of Acertegmentosum 100 mg/kg

혈액학적 검사 결과 모든 쥐동물군은 혈액 상 특별한 변화가 없었으며 모두 정상범위 내의 분포를 보였다. 산청목을 투입하지 않는 Group II가 투입한 군에 비하여 전반적으로 백혈구의 절대치가 높은 경향을 보였으나 유의한 차이는 없었다($p>0.05$).

3.2 강제수영시험.(FST)의 분석 결과

대조군의 부동시간은 100초 이상으로 모든 실험군은 대조군에 비하여 유의한 감소($p<0.05$)가 있었으며 특히 두 번째 FST와 동물회생직전의 부동시간의 결과는 대조군은 각각 112±5.9 초, 105±8.6 초로 비슷하였으나 고농도(400 mg/kg) 산청목 경구 투입군은 각각 32±1.9 초, 67±7.0 초로 큰 차이를 보였다[Fig. 2].



[Fig. 2] Effect of AT in forced swimming test for rats (A) The second FST, (B) The last FST FST-immobility time of Group II was significantly higher than those of Group. *, $p<0.01$ (compared with Group II)

3.3 간기능표지자와 염증표지자 분석 결과

간기능표지자(ALT, AST, ALP)는 대조군과 유의한 차이가 없었다($p>0.05$). 고감도 C단백질의 농도는 또한 실험군들과 유의한 차이가 발생하지 않았다($p>0.05$).

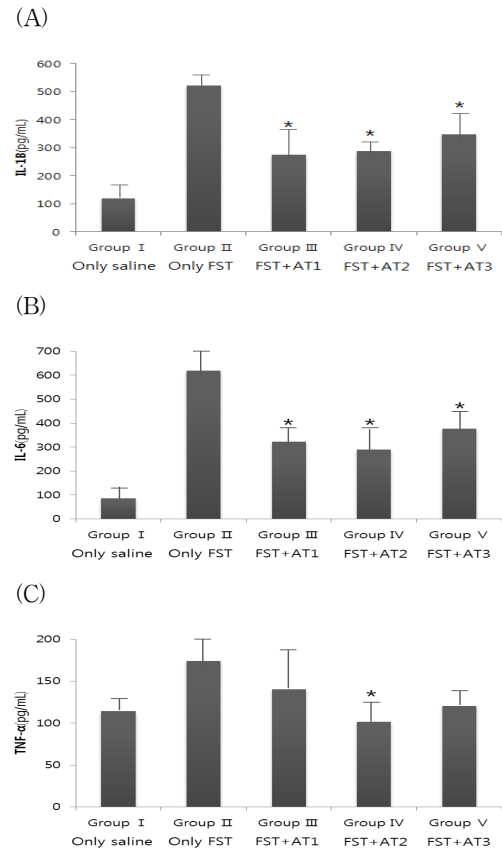
[Table 2] Evaluation of hepatic damage and CRP level

Variable	Group				
	I	II	III	IV	V
ALP (IU/L)	197.5 ±4.6	179.5±7.6	186.0 ±3.6	191.5 ±4.1	184.2 ±5.6
ALT (IU/L)	41.2 ±2.6	38.3 ±1.9	40.8 ±3.8	44.1 ±5.1	38.7 ±1.6
AST (IU/L)	81.6 ±10.5	77.4 ±8.6	88.1 ±7.5	89.1 ±6.9	90.1 ±5.8
hS-CRP (ng/mL)	10.5 ±0.4	11.4 ±1.9	12.5 ±1.6	10.8 ±2.4	11.5 ±1.4

Data art expressed ± SD. There were no significant differences in AST, ALT, ALP, and hS-CRP levels among five groups. ($p<0.05$). Referenceragne(IU/L) ALP: 133.0-219.0 IU/L, ALT 23.0-52.0 U/L, AST 45.7-80.8 U/L

Abbreviation: AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein

3.4 사이토카인 분석 결과



[Figure 3] Cytokines concentrations of five groups. (A) IL-1β (B) IL-6 (C) TNF-α, IL-1β and IL-6 of group II was higher than the other groups($p<0.05$). On the other hand, there were sole significant differences in TNF-α levels between Group II and Group IV ($p<0.05$).

IL-1 β 의 경우 group I (118.1 \pm 31.2)로 가장 낮았으며 group II(521.8 \pm 12.5)로 가장 높았다. 실험군(group III, IV, V:275.2 \pm 58.1, 288.5 \pm 14.3, 346.9 \pm 63.1) 과 vehicle(group II)사이의 격차가 상당하였으며 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p<0.05$).

IL-6의 경우 역시 IL-1 β 와 같은 경향을 보였으며 이때 group I, II, III, IV, V 값은 각각 85.6 \pm 21.8, 619.2 \pm 67.9, 321.8 \pm 39.8, 288.1 \pm 69.2, 376.8 \pm 42.5으로 group II와 다른 group간에 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p<0.05$).

TNF- α 의 경우는 group II의 결과(174.8 \pm 23.5)가 가장 높다는 사실은 유사하였으나 group IV(101.9 \pm 34.8)와는 유의한 차이($p<0.05$)가 있었으나 다른 군과는 차이가 없었다($p>0.05$).

3.5 호르몬 분석 결과

[Table 3] Evaluation of cortisol and ACTH level

Variable	Group				
	I	II	III	IV	V
Cortisol (ng/mL)	77.5 \pm 10.4	379.5 \pm 24.3	*286.0 \pm 13.0	*141.5 \pm 22.4	*184.2 \pm 19.9
ACTH (pg/mL)	48.5 \pm 7.1	51.5 \pm 6.0	30.8 \pm 7.8	34.1 \pm 5.1	28.7 \pm 11.6

Data are expressed \pm SD. Cortisol level of Group II were significantly higher than those of Group III, IV and V. *, $p<0.05$ compared with Group II). Abbreviation: ACTH, adreno corticotrophic hormone.

코르티솔(cortisol) group II가 가장 높은 농도였으며 피질자극호르몬(adreno corticotrophic hormone, ACTH)의 결과 역시 group II가 가장 높은 농도를 보였다.

4. 고찰

육안적인 관찰로 쉽고 정확하게 항우울효과를 판명할 수 있는 강제수영실험은 항우울제의 기본적인 스크리닝 실험이며 앞서 언급했듯이 수면에서 움직임이 없는 부동 자세를 측정하는 실험으로 탈출한 통로가 없는 장소의 물에 빠진 흰쥐가 수초 후에 수면공포에 빠진다는 자연 본능을 이용한 실험이다. 수면공포에 빠진 동물의 상태는 흡사 급격한 스트레스에 의하여 우울증에 빠진 환자의 상태가 거의 유사하며 수면시간이 길어질수록 심각한 우울증상에 유지되는 경로 간주한다. 본 실험에서는 산

청목투입군에서 현저한 부동시간의 단축이 관찰되었으며 이는 산청목추출물의 항우울효과를 의심할 수 있는 단초가 된다[Fig. 2]. 서론에서도 언급했듯이 스트레스에 의해서 호발된 과부하는 생리적응실패상태를 유발하는데 이때 가장 주가 되는 기관들은 신경내분비계인 시상하부-뇌하수체-부신축(HPA axis: Hypo-thalamic-Pituitary-Adrenal Axis)이며 HPA axis는 스트레스에 대한 반응, 면역계의 조절, 에너지의 저장 및 소모, 감정과 관련된 신체의 다양한 활동을 지원하는 것으로 알려져 있다[8]. 급격한 혹은 지속적인 스트레스에 의한 HPA 축의 비정상적인 과다발현은 우울증의 직접적인 원인이라고 알려져 있으며 개인의 편차는 존재하겠지만 우울증이 심할 경우 낮은 에너지 수준과 즐거움을 느낄 수 없는 증상은 우울증세가 HPA axis 활성화로 인한 호르몬 대사 이상과 직접적인 관련이 있는 증거가 된다[9].

본 연구는 산청목의 HPA axis의 allostasis 유지에 도움을 줄 것이라는 가설 하에 HPA axis에 영향을 줄 수 있는 외부적인 요인으로 존재하는 염증이나 감염을 확인하기 위하여 간기능검사와 hS-CRP를 검사하였으며 대조군과 실험군 사이에 유의한 차이가 없었다[table 2]. 호르몬의 분석결과 산청목을 투입하지 않은 실험군의 당질 코르티코이드의 한 종류인 코티솔(cortisol) 농도가 산청목을 투입하지 않은 다른 군에 비하여 현저하게 증가한 사실을 알 수 있으며 특히 중등도 농도의 group III에서 가장 낮은 농도의 코티솔 농도가 나타남 또한 알 수 있었다[Table 3]. 본래 단기적인 코티솔의 증가는 면역계가 감염이나 상처에 반응하기 쉽게 하기 위하여 백혈구계 세포의 유주와 활성을 돕는 경로 알려져 있으며 부신피질을 자극하는 부신피질자극호르몬(ACTH)의 생성을 억제하는 음의 피드백 역할을 수행함에 따라 적절한 allostasis를 유지하는데 건인차 역할을 하지만 최근 밝혀진 연구에 의하면 장기간의 스트레스, 혹은 염증반응에 의한 지속적인 비정상적인 활성화상태 유지는 allostasis를 무너뜨려 우울증과 같은 연속적인 비정상적 활성화상태를 계속 유지하는 것으로 알려져 있다[2,3,8,10] 본 연구에서의 호르몬 결과를 보면 산청목 투입 실험군의 코티솔 농도 저하 뿐만 아니라 급격히 증가된 코티솔로 인하여 낮아져야 하는 ACTH농도가 높아진 group II의 결과와는 다르게 산청목 투입군은 적절한 양상으로 ACTH 농도가 유지되고 있음을 알 수 있다[Table 3]. 산청목은 과다 분비되는 코티솔의 농도를 저하시키는 역할 뿐만 아니라

HPA axis 피드백의 유지에도 도움을 주는 긍정적 효과를 가졌다고 예상된다.

현재 allostasis의 중재자임과 동시에 우울증상에서의 염증반응의 표지자로 간주되는 케모카인(chemokine)이 우울증상의 주 위험인자로 각광받고 있는 생체표지자(biomarker)이지만[10,11] 직접적인 케모카인의 측정에는 어려움이 있으므로 조직과 혈액구에서 케모카인을 활성화하는 전염증성 사이토카인(proinflammatory cytokines)인 IL-1 β , IL-6, TNF- α 을 측정하여 급격한 스트레스에 의한 염증발현가능성을 평가하였다 [12][Fig.3].Catabolin이라 불리는 IL-1 β 은 활성화된 대식세포에서 생성되며 caspase-1의 의하여 활성화된다고 알려진 중요한 염증반응의 매개단백질이며 COX-2와 연관되어 중추신경계의 통증효과와도 관련이 있는 사이토카인이다[13]. 그리고 대표적인 전염증성 사이토카인 IL-6의 증가는 중추에 다수 존재하는 brainderived neurotrophic factor(BDNF) 활성 저하를 유발하여 뉴론(neuron)의 접촉활성저해(altered connectivity)을 일으켜 결국 우울증상을 일으킨다고 알려져 있으며[12,14] 마찬가지로 대표적인 전염증성 사이토카인인 TNF- α 증가는 활성화된 HPA-axis에 의한 부신피질자극호르몬 분비촉진 호르몬(corticotropin releasing hormone, CRH)의 증가에 영향을 받는다고 알려져 있다 [15,16]. 본 연구에서의 각 사이토카인의 결과를 살펴보면(Fig. 3) IL-1 β 와 IL-6는 산청목투입군(group III, IV, V)과 비투입군(group II)간에 현저하게 큰 차이($p < 0.05$)가 발생하였으며 TNF- α 는 비투입군(group II)과 비하여 group IV (200 mg/kg)에서만 유의한 차이가 발생하였다. 이 결과는 산청목 경구투여가 급격한 우울증상 발생에 관련된 사이토카인의 농도를 저해하는 효과가 있다고 의심할 수 있는 증거가 되며 Fig. 2, 3에서 확인할 수 있는 group II (산청목비투여군)의 상대적으로 높은 결과와 산청목의 효능이 group IV(200 mg/kg)에서 가장 잘 발현된 사실이 동일한 경향을 보이는 것을 고려하면 산청목의 항우울효과는 사이토카인의 농도저하와 밀접한 관계가 있다고 예상할 수 있다. 특이할 점은 단회 경구투여에서는 농도의 존적 양상을 보였다면 중단기 경구투여인 Fig. 2의 B에서 고농도(400 mg/kg)의 산청목 경구투여보다 저농도의 투여가 더 효과적이었다는 실험결과가 도출되었으며 이는 전 연구[5]와는 사뭇 다른 양상이다. 그리고 본래 우울증세와 관련된 전염증성사이토카인이 증가하면

HPA-axis에서 코티솔이 과다 생성되고 과다생성된 코티솔은 사이토카인에 대한 음의 피드백 역할을 수행한다 [17,18]. 그런데 본 실험에서 산청목투입 실험군의 사이토카인과 코티솔 함량이 둘 다 줄어드는 결과를 보인 것을 고려하여 볼 때 산청목추출물이 스트레스성 염증에 대한 저항력을 높여 HPA-axis의 항상성유지에 도움을 주었다고 생각하는 바이다.

References

- [1] Erick H. Turner, M.D., Annette M. Matthews et al., "Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy", *The new England journal of medicine*, 358: 252-60, pp252-260, 2008
DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMsa065779>
- [2] Steven Moylana, Michael Berka, b, Olivia M. Dean et al. "Oxidative & nitrosative stress in depression: Why so much stress?", *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Volume 45, Pages 46 - 62, September 2014,
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.05.007>
- [3] Borsook D, Maleki N, Becerra L, McEwen B. "Understanding migraine through the lens of maladaptive stress responses: a model disease of allostatic load". *Neuron*, 73:219-234.2012
- [4] D.G. Ahn. *an illustrated guide to Korean's, medical herbs*, pp.523, Gyouhaksa Publisher, 2003.
- [5] Park, Jae-Beom, "Investigation of the Anti-depressant Effects of Acer tegmentosum, Unpublished doctoral dissertation", *Graduate School of Gachon University*, 2012
- [6] Yoonhee Seol, 2, Davaa Bazarsadl et al., "Effect of Acer tegmentosum Maxim. Extracts on Acute Hepatitis and Fatty Liver in Rats", *Journal of Biomedical Research*, 13(2): pp.165-170, 2012
- [7] Yu T, Lee J, Lee YG et al. "In vitro and in vivo anti-inflammatory effects of ethanol extract from Acer tegmentosum", *J Ethnopharmacol.* Mar 2;128(1):pp. 139-47, 2010
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2009.12.042>
- [8] Filip Van Den Eede, Greta Moorkens. "Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function in Chronic Fatigue Syndrome". *Neuropsychobiology* 55:pp.112 - 120. 2007
DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000104468>
- [9] Thomas G. Guilliams, Lena Edwards. "Chronic Stress and the HPA Axis: Clinical Assessment and Therapeutic Considerations." *Point Institute of Nutraceutical*

Research volume 9, No.2. 2010

- [10] Ewa Oglodek et al., "The role of the neuroendocrine and immune system in the pathogenesis of depression", *Pharmacological Reports* 66:, pp 776-781, 2014
- [11] Soili M. Lehto et al, "Serum chemokine levels in major depressive disorder", *Psychoneuroendocrinology* Volume 35, Issue 2: pp, 226 - 232, 2010
- [12] Bob P1, Raboch J, Maes M et al., "Depression, traumatic stress and interleukin-6." *J Affect Disord* Jan:120(1-3):pp.231-4. 2010
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2009.03.017>
- [13] Sharma RP, Tun N, Grayson DR. "Depolarization induces downregulation of DNMT1 and DNMT3a in primary cortical cultures." *Epigenetics* 3 (2): pp74 - 80. 2008
DOI: <http://dx.doi.org/10.4161/epi.3.2.6103>
- [14] Euphrosyni Koutsouraki, Eleni Hatzifilipou, et al, Increase in Interleukin-6 Levels Is Related to Depressive Phenomena in the Acute (Relapsing) Phase of Multiple Sclerosis, *Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*: pp23:442 - 448, 2011
- [15] Mark Berthold-Losleben, Hubertus Himmerich. "The TNF- α System: Functional Aspects in Depression, Narcolepsy and Psychopharmacology", *Curr Neuropsychol*. 6(3): pp193 - 202. 2008
DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/157015908785777238>
- [16] Wang W1, Ji P, Dow KE. "Corticotropin-releasing hormone induces proliferation and TNF- α release in cultured rat microglia via MAP kinase signalling pathways." *J Neurochem*. Jan:84(1):pp189-95. 2003
- [17] Sabine R. Kunz-Ebrecht, a Vidy Mohamed-Ali, Pamela J. Feldman et al., "Cortisol responses to mild psychological stress are inversely associated with proinflammatory cytokines", *Brain, Behavior, and Immunity* 17 pp 373 - 383, 2003
- [18] Petrovsky N, McNair P, Harrison LC. "Diurnal rhythms of pro-inflammatory cytokines: regulation by plasma cortisol and therapeutic implications". *Cytokine*. Apr:10(4):pp307-12. 1998

진 병 문(Byung-Moon Jin)

[정회원]



- 1991년 8월 : 부산대학교 물리학과 박사 (응집물리학)
- 1992년 9월 ~ 1995년 8월 : 미국 펜실바니아 주립대학. Research Associate
- 1997년 9월 ~ 현재 : 동의대학교 물리학과 교수

<관심분야>

Bio-physics, Nuclear Physics, Laser-Physics

이 길 현(Gil-Hyun Lee)

[준회원]



- 2014년 2월 : 부산가톨릭대학교 보건과학대학원 임상병리학과 (임상병리학 석사)
- 2014년 3월 ~ 현재 : 동의대학교 보건과학대학원 임상병리학 박사과정

<관심분야>

혈액생리학

현 경 예(Kyung-Yae Hyun)

[정회원]



- 2006년 8월 : 부산가톨릭대학교 보건과학대학원 임상병리학과 (임상병리학 석사)
- 2011년 2월 : 인제대학교 식의과학원 임상병리학과 (임상병리학 박사)
- 2010년 3월 ~ 현재 : 동의대학교 임상병리학과 조교수

<관심분야>

혈액생리학