大韓本草學會誌 제30권 제2호(2015년 3월)
Kor. J. Herbology 2015 ; 30(2) : 43-48

ISSN 1229-1765(Print), ISSN 2288-7199(Online)
http://dx.doi.org/10.6116/kjh.2015.30.2.43.

茯神의 인지기능 향상 및 해마 신경세포분화 촉진에 대한 효능 연구

최진규[1#], 심여문[1], 김원남[2], 김선여[3], 오명숙[1*]

1 : 경희대학교 일반대학원 나노의약생명과학과, 2 : 예일대학교 의과대학 내분비내과, 3 : 가천대학교 약학대학 약학과

Effect of Hoelen Cum Radix on learning and memory enhancement via stimulation of neuronal differentiation in the hippocampus of the mouse brain

Jin Gyu Choi[1#], Yeomoon Sim[1], Wonnam Kim[2], Sun Yeou Kim[3], Myung Sook Oh[1*]

1 : Department of Life and Nanopharmaceutical Science, Graduate School, Kyung Hee University
2 : Department of Internal Medicine, Section of Endocrinology, Yale School of Medicine
3 : College of Pharmacy, Gachon University

ABSTRACT

Objectives : The aim of this study was to investigate the memory enhancing properties of extract of Hoelen Cum Radix (HCR) and its possible mechanism in mice of normal condition.

Methods : We evaluated the effects of HCR on cognitive function and memory enhancement in normal mice. Male ICR mice were orally administrated with HCR 100 mg/kg for 7 days and equal volume of saline was administrated to the control group in the same condition. We conducted two behavioral tests which measure the spatial working memory (Y-maze test) and cognitive fear memory (passive avoidance test). We also investigated whether HCR affects the hippocampal neurogenesis in the brain. To assess the effects of HCR on neural progenitor cell differentiation and neurite outgrowth in the early stage of hippocampal neurogenesis, we performed doublecortin (DCX), a direct neurogenesis marker, immunohistochemical analysis in the dentate gyrus (DG) of the mouse hippocampus.

Results : HCR significantly enhanced memory and cognitive function as determined by the Y-maze test ($p<0.05$) and passive avoidance test ($p<0.001$). Moreover, HCR increased DCX positive cells ($p<0.01$) and neurite length ($p<0.01$) compared to the control group. These results indicated that HCR stimulates differentiation of neural progenitor cells and promotes neurite outgrowth in hippocampal DG of the mice.

Conclusion : We concluded that HCR shows memory enhancing effects through the stimulation of hippocampal neurogenesis as a consequence of accelerated neuronal differentiation and neurite outgrowth in the DG of the hippocampus after HCR treatment.

Key words : Hoelen Cum Radix, memory and cognitive function, neuronal differentiation, neurite outgrowth

서 론

인지기능과 기억력은 학습량이 많은 청소년에서부터 노인에 이르기까지 중요한 관심 대상이 되고 있다. 기억력의 저하는 일상생활에서의 불편함을 동반할 뿐만 아니라 치매와 같은 퇴행성 뇌질환으로 발전하는 경우에는 일상생활 자체가 어려워질 수 있기 때문에 이에 대한 연구의 중요성은 날로 증대되고 있다[1)]. 인지기능 및 기억력의 저하는 치매의 대표적인 전조 증상으로 치매로 진행되는 비율이 정상 대조군이 매년 1-2%의 비율인데 비해, 인지기능 저하형 경도인지장애의 경우 매년 10-15% 정도로 급증하게 된다[2)]. 치매는 기억력과 감각, 공간 및 지각 능력의 감퇴를 동반하는 퇴행성 뇌질환으

*Corresponding author : Myung Sook Oh. Department of Life and Nanopharmaceutical Science, Graduate School, Kyung Hee University
· Tel : +82-2-961-9436 · E-mail : msohok@khu.ac.kr
#First author : Jin Gyu Choi. Department of Life and Nanopharmaceutical Science, Graduate School, Kyung Hee University
· Tel : +82-2-961-2252 · E-mail : choijg2002@khu.ac.kr
· Received : 3 March 2015 · Revised : 12 March 2015 · Accepted : 16 March 2015

로서 알츠하이머성 치매(Alzheimer's disease)가 60% 이상을 차지하며[3], 콜린성 가설(cholinergic hypothesis)에 기초한 donepezil, rivastigmine, galantamine 등의 아세틸콜린 분해 효소 억제제가 주요 치료제로 사용되고 있다[4,5]. 하지만 아세틸콜린 분해 효소 억제제는 치료 효과가 증상의 일시적인 개선 수준이고 모든 환자에게 적용하지 못하기 때문에, 효과적인 인지기능 개선제의 개발은 경도인지장애 또는 치매 환자의 치료 뿐만 아니라 정상인의 기억력 증진 및 치매 예방 측면에서도 그 의미가 크다.

복신(茯神)은 소나무 뿌리에 기생하는 복령(*Poria cocos* Wolf; 茯苓)의 균핵으로 특히 松根을 싸고 있는 부위를 지칭한다. Polysaccharide로서 β-1,3-glucan의 pachyman이 주성분으로 함유되어 있으며, triterpene carboxylic acid로서 pachymic acid, polyporenic acid, tumulosic acid, eburicoic acid, pinicolic acid 등이 함유되어 있다[6,7]. 본초학적으로 茯神은 心·脾經에 작용하여 寧心安神·利水의 효능으로 開心益智하여 精神을 養하는데 응용하였으며 茯苓이 주로 利水滲濕, 健脾 목적에 치중하여 사용되는 반면, 心·脾虛로 인한 不安健忘, 動悸, 不眠驚癎을 치료하는 목적으로는 주로 茯神이 사용되었다[8]. 이러한 본초학적 관점에서의 효능 분류에 근거한 茯苓과 茯神의 효능적 차이에 대하여 茯苓 투여군과 비교 시, 茯神 투여군의 보다 우수한 수면 유도 및 항경련 효능이 보고된 바 있다[9].

茯苓 및 茯神의 약리 효능에 대한 연구는 세뇨관 재흡수 억제에 의한 부종 개선 효능[10], 뇨단백 배설 억제 효능[11], 복령피(茯苓皮) 분획물의 이뇨 촉진 효능[12], 당뇨 동물모델에서의 혈당 저하 효능[13], 고지방식이에 의한 혈중 지방분포 개선 효능[14] 등 茯苓의 利水滲濕, 健脾 효능에 관한 연구는 많으나, 茯神의 寧心安神 효능과 관련된 기억 및 인지기능 저하에 대한 예방 또는 치료 효능 연구는 scopolamine 유도 기억력 손상 보호 효능에 관한 연구15)를 제외하고는 주로 茯神 함유 처방에 관한 것이 많았다. 대표적으로 茯神이 주요 구성 약재 중 하나인 聰明湯의 치매, 健忘症에 대한 인지기능 개선 효능[16], 항알츠하이머 효능[17,18], 아밀로이드베타 세포 독성 보호 효능[19], 허혈성 뇌손상모델에서의 인지 장애 개선 효능[20,21] 등이 보고된 바 있으며 그 밖에 安神靑腦湯[22], 補益淸腦湯[23], 益氣安神湯[24] 등의 항알츠하이머 효능 또는 인지 기능 개선 효능이 보고되었다.

한의학적 관점에서 健忘은 記銘減退나 記憶減退를 말하고, 喜忘 또는 善忘이라고 표현되어 있다[25]. 이는 현대의학에서 말하는 기억 및 인지기능 장애에 해당된다고 할 수 있다. 健忘의 辨證分型은 心脾兩虛型, 心虛型, 腎虛型, 心腎不交型, 痰迷心竅型, 蓄血型, 七情所傷型으로 분류할 수 있다[26]. 따라서 心·脾經에 작용하여 寧心安神시키는 茯神의 치료 가능성을 가늠할 수 있으며 실제 茯神이 scopolamine으로 유도된 기억력 손상을 보호함이 밝혀진 바 있다[15].

본 연구에서는, 한의학적 이론과 기존 연구결과를 바탕으로 茯神이 병태 모델이 아닌 정상 동물 모델에서 기억 및 인지기능 강화 효능이 있음을 확인하고 그 기전을 연구하고자 하였다. 따라서, 茯神 추출물을 이용하여 마우스 모델에서 행동실험, 면역조직화학과 조직분석을 통하여 다음과 같은 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 약재

본 실험에서 사용한 茯神(Hoelen Cum Radix; HCR)은 정도약업사(Seoul, Korea)에서 구입하였다. 茯神은 잡질을 제거한 후 3 배의 증류수를 가하여 2 시간 동안 초음파 추출하였고 이를 3 회 반복하여 합하였다. 감압여과 후, 여과액을 −60℃ 이하에서 얼려 동결건조(FDU-550R; Eyela Co, Japan)하여 분말화하였다. 동결건조 후의 수율(yield, %)은 2.43%였으며, 분말은 −20℃에 보관 후 매 실험 시 용매에 녹여 사용하였다.

2) 시약

Paraformaldehyde(PFA), 3,3-diaminobenzidine(DAB), phosphate buffered saline(PBS), sucrose, Triton X-100, bovine serum albumin(BSA) 등은 Sigma-Aldrich(St. Louis, USA)에서 구입하였다. Biotinylated horse anti-goat antibody, avidin-biotin complex(ABC) standard kit 등은 Vector(Burlingame, USA)에서 구입하였고, goat polyclonal anti-doublecortin(DCX) primary antibody는 Santa Cruz Biotechnology(Santa Cruz, CA, USA)에서 구입하였다. 실험에 사용된 모든 시약은 분석용 등급 이상으로 사용하였다.

2. 방법

1) 사육과 투여

실험동물은 ICR mice 수컷(6 주령) 20 마리를 대한바이오(DBL, Gyeonggi, Korea)로부터 구입하여 각 군당 10마리씩 나누어 실험에 사용하였다. 동물은 한 케이지 당 10 마리씩 수용하여 사육하였으며, 사육환경은 온도 21~25℃, 습도 50~60%가 되도록 유지하였고, 12 시간 명암주기(07:00 점등, 19:00 소등)로 조절되는 환경에서 사육하였다. 실험기간 동안 사료는 실험동물용 고형사료를 공급하였고, 음수는 증류수를 사용하여 자유롭게 섭취할 수 있도록 하였다. 1 주일 적응시킨 후, 제1군(대조군)은 생리식염수를 쥐 체중 kg당 5 ml로 7 일간 1 일 1 회 경구투여 하였고, 제2군(HCR 100 mg/kg 투여군)은 생리식염수에 용해시킨 HCR을 100 mg/kg으로 7 일간 1 일 1 회 경구투여 하였다. 수동 회피 행동 실험 완료 후, 각 군의 쥐를 tribromoethanol과 tertiary amyl alcohol 혼합 마취액(2.5%, 10 ml/kg, *i.p.*)으로 마취하여 0.05 M PBS 용액으로 심장관류 하였다. 관류를 한 쥐의 뇌를 적출하여 4% PFA에 하루 보관하여 고정시킨 후, 동결시 생기는 조직의 손상을 막기 위해 4℃의 30% sucrose에 하루 동안 두어, 뇌 조직을 cryostat(CM3000; Leica, Wetzlar, Germany)로 30 μm 동결박편 후, 4℃ storing solution에 보관하였다. 동물실험에 관련된 모든 과정은 실험동물보호법(NIH Publication No. 83-23, revised 1985)과 경희대학교 동물 사용 및 관리 가이드라인 원칙에 준하여 수행하였다.

2) Y-maze test

6 일째 경구투여 1 시간 후, HCR의 공간 인지기능 향상

효능을 평가하기 위하여 Y-maze test를 수행하였다. 길이 20 cm, 넓이 5 cm, 높이 10 cm의 Y자 모양의 사방이 막힌 미로에서 세 개의 길을 각각 A, B, C로 정한 후 가운데에 쥐를 넣고 2 분 동안 미로 속 환경에 적응시키고, 8 분 동안 관찰하여 꼬리까지 완전히 들어간 총 출입 횟수(total number of arm entries)를 기록하였다. 세 개의 다른 가지에 차례로 들어간 경우 변경 횟수 1 회로 계산하였고, 연속으로 들어가지 않으면 변경 횟수로 계산하지 않았다. 변경 횟수(alternation number)는 3 가지 모두에 차례로 들어가는 것으로 정의되며, 공간 인지기능 평가를 위한 계산은 다음의 수식을 이용하여 계산하였다.

자발적 변경 행동률(spontaneous alternation, %)
=(총 변경 횟수 / 총 출입 횟수-2) x 100

3) Passive avoidance test

마지막 경구투여 1 시간 후, HCR의 학습 및 기억력 향상 효능을 평가하기 위하여 이틀간 passive avoidance test를 실시하였다. 밝은 방과 어두운 방으로 나누어지고 바닥에는 전기 충격을 줄 수 있는 수동회피상자를 사용하였다. 칸막이로 나누어진 구획의 한 쪽에 50 W 정도의 조명을 켜고 쥐를 넣어주면 주변을 살피다가 10 초 후 칸막이 문을 열면 어두운 구획으로 들어가게 되는데, 쥐가 어두운 구획으로 들어가는 즉시 칸막이 문을 닫고 0.1 mA/10 g의 전류를 바닥의 stainless grid를 통해 3 초 동안 흐르게 하여 전기 충격을 주었다(acquisition trial). 전기충격 24 시간 후에 쥐를 밝은 방에 다시 놓았을 때, 밝은 방에서 체류하는 시간(latency time)을 측정하였다(retention trial).

4) 면역조직화학과 분석

고정한 뇌 조직의 해마 부분을 골라 PBS로 3 회 세척한 후 내인성 peroxidase를 제거하기 위하여 과산화수소로 처리하여, 1 차 항체 goat anti-DCX(1:500 dilution)을 하룻밤 반응시켰다. 2 차 항체 biotinylated anti-goat(1:200 dilution)을 90 분간 반응시키고, ABC 반응(1:100 dilution)을 1 시간 동안 거쳐 DAB를 이용하여 3 분간 발색시켰다. 각 과정 사이에 PBS로 3 회 세척을 행하였다. 염색반응을 완료시킨 후 gelatin coated slide에 마운팅 후 70-100% 에탄올과 xylene의 탈수 과정을 거치고 cover slide로 조직을 덮어 보관하였다. 염색을 시행한 뇌 조직은 optical light microscope(Olympus Microscope System BX51; Olympus, Tokyo, Japan)를 사용하여 HCR의 해마 치아이랑(dentate gyrus; DG)세포의 증식 및 분화(neuronal differentiation)와 신경돌기 성장(neurite outgrowth)에 대한 영향을 관찰하였다. DCX 양성 세포를 200 배율에서 세어서 대조군에 대한 백분율로 나타내었다.

3. 통계처리

모든 측정값은 mean ± SEM으로 표시하였다. 본 연구의 통계처리는 Graphpad Prism 5.0(San Diego, CA) 프로그램을 사용하였으며, 통계적 유의성은 Student's *t*-test를 실시한 후 Mann-whitney test로 각 시료의 평균 차이에 대한 사후 검정을 유의수준 5%에서 실시하였다.

결 과

1. HCR의 공간 인지기능 향상 효능

HCR의 공간 인지기능 향상 효능을 알아보기 위하여 Y-maze test를 이용한 행동실험을 실시하였다. Y-maze test 결과 HCR 100 mg/kg 투여군은 67.10 ± 2.23%의 spontaneuos alternation을 나타내어 59.71 ± 3.54%의 spontaneuos alternation을 기록한 대조군 대비 통계적으로 유의한 공간 인지기능 향상 효능을 확인하였다. 반면 total number of arm entries에서는 군 간의 차이가 거의 없는 것으로 나타나 spontaneous alternation이 실험동물의 활동성 변화에 의해 나타난 것이 아님을 알 수 있었다(Fig 1).

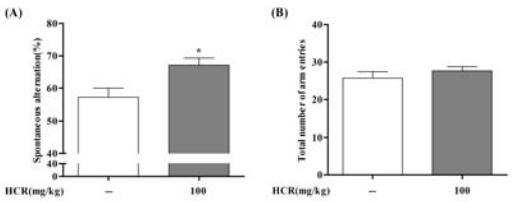

Fig. 1. Effect of HCR on spatial memory function using the Y-maze test. Mice were treated with HCR 100 mg/kg for 7 days. Y-maze test was conducted on the sixth day after oral administration. (A): spontaneous alternation(%), (B): total number of arm entries. Values are expressed as the mean ± SEM. $^{*}p < 0.05$ compared with the control group.

2. HCR의 학습 및 기억력 향상 효능

HCR의 학습 및 기억력 향상 효능을 알아보기 위하여 passive avoidance test를 이용한 행동실험을 실시하였다. Passive avoidance test 결과 retention trial에서 HCR 100 mg/kg 투여군은 225.59 ± 29.76초의 latency time을 나타내어 101.08 ± 5.88초의 latency time을 기록한 대조군 대비 통계적으로 유의한 학습 및 기억력 향상 효능을 확인하였다. 반면 acquisition trial에서의 latency time은 군 간의 차이가 거의 없는 것으로 나타나 실험동물의 개체 차이를 최소화한 상태에서 실험이 진행되었음을 알 수 있었다(Fig 2).

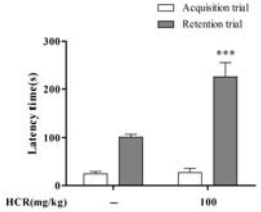

Fig. 2. Effect of HCR on learning and memory enhancement using the passive avoidance test. Mice were treated with HCR 100 mg/kg for 7 days. Passive avoidance test was conducted on the last day after oral administration for 2 days. Bars indicate the latency time to enter the dark compartment during the acquisition trial(white) and 24 h later during the retention trial(grey). Values are expressed as the mean ± SEM. $^{***}p < 0.001$ compared with the control group.

3. HCR이 신경 세포의 생성 및 분화에 미치는 영향

HCR이 학습 및 기억 기능을 담당하는 뇌의 해마 치아이랑 신경 세포의 생성 및 분화에 미치는 영향을 알아보기 위하여 DCX 면역염색의 양성 세포 수를 분석하여 대조군 대비 백분율(%)로 환산하였다. HCR 100 mg/kg 투여군은 DCX 양성 세포 수를 대조군(100.00 ± 4.81%) 대비 134.23 ± 7.18%까지 증가시키는 것을 확인하였다. 또한 HCR 100 mg/kg 투여군은 DCX 양성 세포의 신경돌기 길이를 대조군(100.00 ± 2.90%) 대비 128.98 ± 4.13%까지 증가시키는 것을 확인하였다. 따라서, HCR 투여에 의해 해마 치아이랑 부위의 신경세포의 생성 및 분화가 촉진되고, 신경돌기의 성장을 유도하였음을 알 수 있었다(Fig. 3).

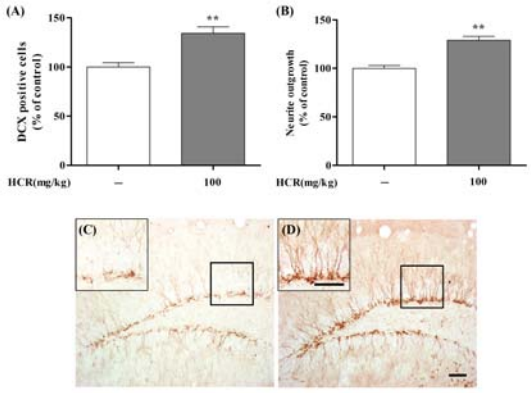

Fig. 3. Effects of HCR on the arrangement of newly generated cells and neurite outgrowth in the DG of the hippocampus. Immature neurons were determined using DCX-immunohistochemistry. The DCX-imuunoreactive cells were quantified by counting the number of DCX-positive cells(A) and by measuring the neurite outgrowth(B) in the DG. Representative photomicrographs are shown for the DG of each group (C, D). (C)Control group; (D)100 mg/kg/day HCR-treated group. Scale bar = 50 μm. Values are expressed as the mean ± SEM. $^{**}p < 0.01$ compared with the control group.

고 찰

본 연구에서는 茯神의 정상 동물 모델에서의 기억 및 인지기능 강화 효과와 이의 기전으로 해마 신경 세포의 생성 및 분화 촉진 효과를 알아보고자 하였다.

기억 및 인지기능 장애는 치매 환자에게서 가장 빈번하게 일어나는 증상으로 치매 환자의 일상생활에 큰 장애를 초래하며 환자의 삶의 질은 물론 병증 개선의 중요한 요소임을 감안하여 먼저, 한의학적 관점에서 기억 및 인지기능 장애와 관련된 健忘의 치료법을 살펴보았다.

健忘은 갑자기 어떤 일을 잊어버리고 心力을 다하여 생각하여도 생각이 나지 않으며, 일을 함에 있어 有始無終하고 言談에 있어 首尾를 알지 못하는 등, 記憶力低下를 主症으로 하는 病症이다[26]. 健忘은 心, 脾, 腎의 精氣의 消耗로 인하여 心腎이 交流하지 못하고 腦의 空虛를 초래하여 精神作用이 약화되어 발생되는 것으로, 주로 心, 脾, 腎 三臟과 關聯이 있다[26]. 〈嚴氏濟生方〉에는 '무릇 健忘은 常常 喜忘하는 것이다. 脾는 意와 思를 주관한다. 思慮過度하면 意舍가 不淸하므로 神宮이 不職하여 健忘한다.'라고 하였고, 〈醫門寶鑑〉에는 '健忘은 모두 思慮로 心脾를 損傷하여 神血을 耗損하고 不守하여 일어난다. 停飮으로 氣鬱하면 盛痰하는 것은 心脾의 氣가 不舒한 所致이다.'라고 하였다[25]. 즉, 脾는 後天의 根本이 되고 生氣化血의 根源이 되기 때문에 脾가 虛하게 되면 生化가 부족하게 되어 心神失養에 의한 驚悸不眠의 健忘을 야기하게 된다[8].

〈方藥合編〉에서는 '茯神補心善鎭驚 恍惚健忘怒恚情'이라고 하여, 茯神의 健忘의 治法을 언급하고 있다[27]. 茯神은 心·脾經에 작용하고 寧心安神·健脾의 효능으로 開心益智하여 精神을 養하는데 응용하여, 心·脾虛로 인한 不安健忘, 動悸, 不眠驚癎을 치료하는 목적으로 사용되었다[8]. 또한 〈嚴氏濟生方〉에는 '理心脾하여 神意를 淸寧하게 하면 思를 得할 것이다.'라고 하였고, 〈醫門寶鑑〉에는 '養心血하고 理脾氣, 寧神化痰한다.'라고 하였다[22]. 意는 人體 精神活動 중의 하나로 思惟 活動의 표현형식이니 脾의 生理機能에 의해 表出되는 精神活動이다[25]. 意는 事物과 現狀에 대한 記憶, 意思를 포함하는 의미이고, 脾는 意를 간직하므로 脾가 事物에 대한 記憶作用에 영향을 미침을 말한다[25]. 茯神의 安神作用은 그 機轉이 健脾에 있어 健忘을 치료할 수 있는 것이다[8].

健忘에 대한 茯神의 한의학적 효능은 scopolamine 유도 기억력 감퇴 개선 효능 연구에서 입증되었으나[15], 健忘 모델이 아닌 정상 모델에서의 茯神의 기억 및 인지기능 강화 효능에 대한 실험 연구는 아직 보고된 바가 없다. 또한 본 연구의 선행 연구로서, *in vitro*에서 茯神의 신경성장인자(nerve growth factor) 생성 촉진 효능을 확인한 바 있다. 따라서, 본 연구에서는 *in vitro* 선행 연구 결과를 바탕으로 HCR의 정상 동물 모델에서의 기억 및 인지기능에 미치는 영향을 살펴보았다. 먼저, HCR의 기억 및 인지기능 강화 효능을 평가하기 위해 Y-maze test와 passive avoidance test를 실시하였다. Y-maze test는 단기간에 형성되는 순간적인 공간 인지기능을 측정하는 행동실험으로 알려져 있으며[29], passive avoidance test는 공포 자극에 대한 학습 능력 및 기억력을 측정하는 행동실험으로 알려져 있다[30]. HCR 100 mg/kg 투여군에서 대조군 대비 spontaneous alternation(Y-maze test) 및 latency time(passive avoidance test)의 유의적인 증가를 확인함으로서 정상 쥐에서의 기억 및 인지기능 강화 효능을 확인할 수 있었다.

뇌에서 학습 및 기억과 관련된 전반적인 기능을 주관하는 해마에서는 새로운 정보의 습득과 인지, 기억 형성 과정에서 생물학적 변화가 일어나며[31], 이 중 정상 생리 상태에서도 진행되는 뇌의 신경재생(neurogenesis)에 관하여 많은 연구가 진행되고 있다[32,33]. 뇌의 신경재생은 뇌실 영역(subventricular zone)과 과립하 구역(subgranular zone)에서 일어나며[34], subgranular zone에 해당하는 해마의 DG에서의 neural progenitor cell 생성 및 분화 촉진은 기억 및 인지기능 강화와 밀접한 관련이 있다고 알려져 있다[35,36]. DCX는 새로운 neural progenitor cell의 생성 및 분화 뿐만 아니라 신경돌기의 성장을 확인할 수 있는 direct neurogenesis marker이므로[37,38], DG에서의 DCX 양성 세포 수 및 신경돌기 길이 측정을 통해 HCR의 neurogenesis 촉진에 의한 기억 및 인지기능 향상 효능의 기전을 규명하고자 하였다. 해마의 DG

부위의 DCX 면역조직염색결과, HCR 100 mg/kg 투여군의 DCX 양성 세포 수 및 신경돌기의 길이가 대조군 대비 통계적으로 유의하게 증가하는 것을 확인하였다. 이를 통해 HCR이 해마의 neural progenitor cell의 생성 및 분화를 촉진하여 학습에 의한 인지기능 및 기억력 강화 효능이 있음을 확인할 수 있었다.

이상으로 본 실험을 통해 茯神의 정상 동물 모델에서의 기억 및 인지기능 강화 효능을 행동실험을 통해 확인하였고, 이는 hippocampal neurogenesis 촉진을 통한 neural progenitor cell의 생성 및 분화와 신경돌기 성장 유도 작용에 의한 것임을 확인하였다. 본 연구 결과들을 통해서 茯神의 정상 동물모델에서의 기억 및 인지기능 강화 효능을 과학적으로 규명하였음을 밝히는 바이다.

결 론

본 연구에서는 茯神 추출물(HCR)의 기억 및 인지기능 강화 효능 연구를 수행하였고 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. HCR 투여는 정상 동물 모델에서 학습 및 기억력, 인지기능 강화 효능을 나타내었다.

2. HCR은 해마 부위의 신경 세포의 생성과 분화를 촉진하고, 신경돌기의 성장을 유도하는 효능을 나타내었다.

茯神은 기억 및 인지기능 강화 효능으로 인해 알츠하이머병 또는 치매의 주요 증상 중 하나인 기억 및 인지기능 감퇴를 개선할 수 있으며, 이러한 효능은 해마 부위의 new born cell 생성과 neuronal differentiation 촉진 및 neurite outgrowth 유도에 의한 것임을 확인하였다. 이상의 결과는 茯神의 정상인의 기억력 증진 소재로서의 가능성을 과학적으로 규명한 점에서 시사하는 바가 크다.

감사의 글

본 연구는 미래창조과학부 및 한국연구재단의 (재)유전자동의보감사업단(NRF-2012M3A9C4048795) 연구비 지원에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다.

References

1. Hwang RI, Lim JY, Lee YW. A Comparison of the Factors Influencing the Life Satisfaction of the Elderly According to their Cognitive Impairment Level. J Korean Acad Nurs. 2009 ; 39(5) : 622-31.
2. Yanhong O, Chandra M, Venkatesh D. Mild cognitive impairment in adult: a neuropsychological review. Ann Indian Acad Neurol. 2013 ; 16(3) : 310-8.
3. Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, Scherr PA, Cook NR, Chown MJ, Hebert LE, Hennekens CH, Taylor JO. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. Higher than previously reported. JAMA. 1989 ; 262(18) : 2551-6.
4. Nordberg A. Mechanisms behind the neuroprotective actions of cholinesterase inhibitors in Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2006 ; 20(2) : 12-8.
5. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer' s disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006 ; 25(1) : CD005593.
6. Korean medicinal botany research society. Medicinal botany. 2th rev. ed. Seoul : Hakchangsa. 2003 : 129.
7. Pharmacology of Oriental Herbs textbook compilation committee. Pharmacology of Oriental Herbs. 8th rev. ed. Seoul : Shinilbooks. 2010 : 657-9.
8. Seo BI, Kwon DY, Choi HY, Lee JH, Oh MS, Bu YM. Medicinal Herbology. 8th rev. ed. Seoul : YounglimSa. 2012 : 409-11.
9. You Q, Wang P. Study on Sedative-Hypnotic Effect of Poria Cocos and Fushen Water Decoction. J Hubei University of Chinese Medicine. 2013 ; 15(2) : 15-7.
10. Lee DI, Ko ST, Moon YH. Diuretic action of Hoelen in the dog. J Pharm Soc Kor. 1974 ; 18(1) : 39-48.
11. Hattori T, Hayashi K, Nagao T, Furuta K, Ito M, Suzuki Y. Studies on antinephritic effects of plant components (3): Effect of pachyman, a main component of Poria cocos Wolf on original type anti-GBM nephritis in rats and its mechanisms. Jpn J Pharmacol. 1992 ; 59(1) : 89-96.
12. Feng YL, Lei P, Tian T, Yin L, Chen DQ, Chen H, Mei Q, Zhao YY, Lin RC. Diuretic activity of some fractions of the epidermis of Poria cocos. J Ethnopharmacol. 2013 ; 150(3) : 1114-8.
13. Li TH, Hou CC, Chang CL, Yang WC. Anti-Hyperglycemic Properties of Crude Extract and Triterpenes from Poria cocos. Evid Based Complement Alternat Med. 2011 ; 14(1) : 101-8.
14. Yun HJ, Cha HM, Kim SW, Shin WC, Kim HG, Choe SY. Effects of the Extract of Hoelen on Serum Lipid Profiles in Mice. J Korean Soc Food Sci Nutr. 2006 ; 35(8) : 1005-9.
15. Jegal KH, Park SJ, Kim CY, Lee C, Park JH, Jang JH. Effect of *Poria Cocos* on the scopolamine-induced memory impairment and its underlying molecular mechanism. Kor J Ori Med Physiol Pathol. 2010 ; 24(2) : 228-35.
16. Oh YJ and Kim BK. A study of ChongMyungTang(CMT) and HyangbujaChongMyungTang(HCMT) on Dementia - Extract & Nano Powder Drug types. J Oriental Neuropsychiatry. 2006 ; 17(1) : 79-105.

17. Ha SY, Jung IH, Lee SR. The Effects of ChongMyungTang(CMT) and SanSaChongMyungTang(SCMT) on the Alzheimer's Disease Model. J Orient Neuropsychiatry. 2006 ; 17(1) : 59-78.
18. Park JU, Jung IH, Lee SR. The Effects of ChongMyungTang(CMT) and ChongMyungTang added Hibiscus syriacus(MCMT) Extract on the Alzheimer's Disease Model Induced by CT-105 and βA. J Orient Neuropsychiatry. 2006 ; 17(1) : 37-57.
19. Gug YJ, Choi H, Kim TH, Kang HW, Lyu YS. Chongmyung-tang Inhibits the Cytotoxicity of Beta-amyloid in Neuro 2A Neuroblastoma Cells. Korean J Orient Physiol Pathol. 2004 ; 18(5) : 1418-25.
20. Kim KY, Kim HW, Lee SY, Cha DY, Lee SJ, Kim GY, Kim HJ, Jeong HW. Neuroprotective Effects of Gagam-ChongMeong-Tang on Cognitive Function after Ischemic Brain Injury in Rats. Korean J Oriental Physiology & Pathology. 2008 ; 22(3) : 556-61.
21. An KY, Lee SK, Lee SH, Lee JW, Shin JB, Song BK, Lee EJ. Neuroprotective Effect of Gagamchongmyung-tang on the Deficits of Learning and Memory by MCAO in the Rat. J Korean Oriental Med. 2007 ; 28(2) : 1-12.
22. Lee SR, Kim BK. Effects of Ansinchengnoy-tang on the Biochemical Changes and Memory of the Alzheimer's Disease Model. Korean J Orient Med Physiol Pathol. 2001 ; 15(5) : 708-22.
23. Koh TJ, Lee SR. Effects of Boyikcheungnoy-tang (BYCNT) on inhibition of impairment of learning and memory, and acetylcholinesterase in amnesia mice. J Orient Neuropsychiatry. 2001 ; 12(1) : 151-67.
24. Hwang YK, Lee SY, Yoon HD, Shin OC, Park CG, Park CS. Effect of the neuroprotection and anti-Alzheimer's disease in CT99-induced Neuro 2A cells by Ikgiansintang water extract. The Korean J Orient Med Prescription. 2005 ; 13(1) : 103-21.
25. Yu GR, Chang GT, Kim JH. A literature study of Jianwang(健忘) : Forgetfulness(Amnesia). J Pediatr Korean Med. 1999 ; 13(1) : 1-16.
26. Choi YJ, Seong GG, Mun BS. A bibliographic study on the types of differential diagnosis of amnesia. J Korean Med. 1996 ; 17(1) : 374-406.
27. Hwang DY. Bangyakhappyeon. Seoul : YounglimSa. 2002 : 533.
28. Professors of Korean Medicinal Physiology. Physiology of Eastern Medicine. Seoul : Jipmoondang. 2008 : 253.
29. Sarter M, Bodewitz G, Stephens DN. Attenuation of scopolamine induced impairment of spontaneous alteration behaviour by antagonist but not inverse agonist and agonist beta-carbolines. Psychopharmacology (Berl). 1988 ; 94(4) : 491-5.
30. Elrod K, Buccafusco JJ. An evaluation of the mechanism of scopolamine-induced impairment in two passive avoidance protocols. Pharmacol Biochem Behav. 1988 ; 29(1) : 15-21.
31. Izquierdo I, Medina JH, Izquierdo LA, Barros DM, De Souza MM, Mello e Souza T. Short-and long-term memory are differentially regulated by monoaminergic systems in the rat brain. Neurobiol Learn Mem. 1998 ; 69(3) : 219-24.
32. Deng W, Aimone JB, Gage FH. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory?. Nat Rev Neurosci. 2010 ; 11(5) : 339-50.
33. Kitamura T, Inokuchi K. Role of adult neurogenesis in hippocampal-cortical memory consolidation. Mol Brain. 2014 ; 7 : 13.
34. Ming GL, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. Annu Rev Neurosci. 2005 ; 28 : 223-50.
35. Nilsson M, Perfilieva E, Johansson U, Orwar O, Eriksson PS. Enriched environment increases neurogenesis in the adult rat dentate gyrus and improves spatial memory. J Neurobiol. 1999 ; 39(4) : 569-78.
36. Van Praag H, Schinder AF, Christie BR, Toni N, Palmer TD, Gage FH. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. Nature. 2002 ; 415(6875) : 1030-4.
37. Rao MS, Shetty AK. Efficacy of doublecortin as amarker to analyse the absolute number and dendritic growth of newly generated neurons in the adult dentate gyrus. Eur J Neurosci. 2004 ; 19(2) : 234-6.
38. Couillard-Despres S, Winner B, Schaubeck S, Aigner R, Vroemen M, Weidner N, Bogdahn U, Winkler J, Kuhn HG, Aigner L. Doublecortin expression levels in adult brain reflect neurogenesis. Eur J Neurosci. 2005 ; 21(1) : 1-14.