

비타민 B군이 함유된 홍삼 추출물이 학습 및 기억에 미치는 영향

김학성 · 장춘곤 · 양재원¹ · 김나미¹ · 전병선¹ · 최강주¹ · 김시관¹ · 성연희² · 박우규³ · 오기완

충북대학교 약학대학, ¹한국인삼연초연구원, ²충북대학교 수의과대학, ³한국화학연구소

(1996년 10월 21일 접수)

Effects of Red Ginseng Extract Including Vitamin B Groups on Learning and Memory in Mice

Hack-Seang Kim, Choon-Gon Jang, Jae-Won Yang¹, Na-Mi Kim¹, Byung-Sun Jeon¹, Kang-Ju Choi¹, Si-Kwan Kim¹, Yeon-Hee Seong², Woo-Kyu Park³ and Ki-Wan Oh

College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju 361-763, Korea

¹Korea Ginseng and Tobacco Research Institute, Taejeon 305-345, Korea

²College of Veterinary Medicine, Chungbuk National University, Cheongju 361-763, Korea

³Korea Research Institute of Chemical Technology, Taejeon 305-606, Korea

(Received October 21, 1996)

Abstract : This study was performed to investigate the effect of red ginseng extract including some vitamin B groups as test drug on learning and memory in mice. Single and repeated administrations of the test drug improved the acquisition and the process of consolidation in the tests using step-through and step-down apparatus, indicating this test drug improved learning and memory. However, the test drug did not improve scopolamine-induced amnesia. These results suggest that this test drug may be useful as a nootropic agent.

Key words : Red ginseng, vitamin B groups, learning and memory, scopolamine.

서 론

현대인의 사회적인 환경이 복잡 다변화 되어감에 따라 더 많은 자극에 접하게 되고 많은 자극을 수용하기 위한 신속한 두뇌활동이 요구된다. 또한 청소년기의 수험생들은 장기간의 학습활동으로 두뇌와 심신의 피로를 느끼게 된다. 입시경쟁이 치열해짐에 따라 이들의 피로해진 두뇌를 맑게하여 기억력을 증진시키고 피로회복을 촉진시킬 수 있는 제품의 개발이 요구되고 있다.

인삼의 중추신경계에 대한 작용을 살펴보면 뇌의 노화방지,¹⁾ 뇌혈량 증가 작용을 하는 RNA, 혈청단백질 및 DNA 합성을 촉진한다고 보고하였고²⁾, 이 등³⁾

은 인삼 사포닌 및 oil fraction이 nembotal의 수면효과를 단축한다고 보고하였으며, 홍 등⁴⁾은 mouse와 rat에서 자발운동, 일반 행동분석, 탐색활동에 대한 실험을 하였을때 인삼 사포닌이 중추신경계를 자극한다고 보고하였다. 또한 Petkov⁵⁾는 인삼이 뇌의 활동성을 강화시키고 학습활동 및 기억력을 증진한다고 보고하였다. Takagi 및 Saito 등⁶⁾은 Rg가 중추신경계에 흥분작용이 있고 Y maze test를 하였을때 위치 및 소리의 분별력 증대 등 학습활동 증진작용이 있다고 보고하였다. 또한 비타민 B₁, B₂, B₆, 나이아신 등의 비타민 B군도 뇌신경세포 활성화, 빈혈방지, 신경조직의 매개물 형성 등의 작용이 있으며, DHA, 인지질등이 뇌기능 개선작용이 있는 것으로 알려져 있

다.⁹⁾ 이러한 연구결과를 바탕으로 두뇌활동이 많은 현대인과 장시간 학습활동을 하는 학생들의 두뇌 피로회복과 기억력 증진을 돕기 위하여 비타민 B군이 함유된 홍삼제품의 개발 가능성을 검토하고자 하였다.

본 연구에서는 한국인삼연초연구소에서 개발한 비타민 B군이 함유된 홍삼 추출물(시제품)이 학습 및 기억과 건망증에 미치는 영향을 전임상적으로 검토하였다.

재료 및 방법

1. 실험동물 및 시료

Mouse(ICR계 웅성)을 구입한 다음 동물실에서 1주일 정도 적응시킨 다음(온도 20~23°C, 습도 50~60%), 체중 20~25 g의 마우스를 본 실험에 사용하였다. 1군에 10~15마리를 사용하였다. 실험에 사용한 시료는 한국인삼연초연구원에서 공급받아 생리식염수에 녹여 사용하였다. 본 시료에는 홍삼 추출물 고형 성분으로 93.98%와 나머지 비타민 B군(비타민 B₁, B₂, B₆, B₁₂ 등으로 6.02% 함유)이 함유되어 있다.

2. 실험장치

(1) Step-through 장치를 이용한 측정법

한쪽은 밝고 다른 한쪽은 어두운 상자(각각 4×13×10 cm)로 되어 있으며 중앙에 직경이 3 cm인 구멍이 있다. 바닥은 7 mm 간격으로 grid가 설치되어 있으며 어두운 상자 안에는 전류가 흐르도록 고안되었다. Training 시행때 마우스를 밝은 상자에 놓으면 마우스는 어두운 곳을 좋아하므로 즉시 어두운 상자로 되돌아 가게 되며 이와 동시에 전기 쇼크(0.4 mA, 2 sec)를 주면 밝은 상자로 되돌아 나오게 된다. 24시간 후에 마우스를 training 시행때와 똑같이 밝은 상자에 놓으면 마우스는 전날의 전기 쇼크를 기억하여 검은 상자속으로 잘 들어가지 않게 된다. 이때 검은 상자에 들어 갈때까지의 체재시간을 측정하여 학습 및 기억의 지표로 삼았다(cut-off time 600초).

(2) Step-down 장치를 이용한 측정법

투명한 사각의 플라스틱 상자(25×25×25 cm)로 바닥에 7.5 mm 간격의 grid가 설치되며 전류가 흐를 수 있도록 고안되어 있다. 바닥의 한쪽 구석에 절연체인 나무로 된 플랫폼(4.5×4.5×3 cm)을 설치한다. Training 시행때 마우스를 이 플랫폼 위에 올려

놓으면 곧 바로 마우스는 grid 바닥으로 내려가게 된다. 이와 동시에 전기 쇼크(0.4 mA, 2 sec)를 주면 다시 올라가게 된다. 24시간 후에 마우스를 다시 이 플랫폼 위에 올려 놓으면 마우스는 전날의 전기쇼크를 기억하여 바닥으로 잘 내려가지 않게 된다. 따라서 이때 바닥으로 내려갈 때까지의 체재시간을 측정하여 기억 및 학습의 지표로 삼았다(cut-off time 300초).

3. 실험방법

(1) 홍삼 시제품이 학습 및 기억효과에 미치는 영향

학습과 기억의 기전에는 기억을 습득하는 과정과 고정과정, 호출과정이 있다. 따라서 약물의 학습 및 기억에 대한 효과를 알아보는 두가지 실험방법으로 실험하였다. 먼저 기억의 습득과정에 미치는 실험법으로는 약물을 투여하고 training(전기쇼크)을 시행하여 24시간 후에 test하여 관찰하는 방법과 기억의 고정 및 호출과정에 미치는 실험법으로는 먼저 training(전기쇼크) 시행을 하고 24시간 후 test하기 전에 약물을 투여하는 두가지 방법으로 측정하였다.

1) 홍삼 시제품이 기억의 습득과정에 미치는 영향

홍삼 시제품이 기억의 습득과정에 미치는 효과를 알아보기 위해 홍삼을 1회 또는 만성투여한 후 마지막 투여 1시간 후에 training을 시행하고 24시간 후에 위의 두가지 방법으로 측정하였다(step-through 장치를 이용한 실험, step-down 장치를 이용한 실험).

● 1회투여 효과

홍삼 시제품을 1회 복강내로 투여한 후 1시간에 training을 시행하고 24시간 후에 측정하였다.

● 반복투여 효과

홍삼 시제품을 1일 1회 7일 동안 복강내로 투여한 뒤 1시간에 training을 시행하고 24시간 후에 측정하였다.

2) 홍삼 시제품이 기억의 고정 및 호출과정에 미치는 영향

홍삼 시제품이 기억의 고정 및 호출과정에 미치는 효과를 알아보기 위해 training을 시행하고 24시간 후에 test하기 1시간 전에 홍삼 시제품을 복강내로 투여한 뒤 앞에서 설명한 두 가지 방법으로 측정하였다(step-through 장치를 이용한 실험, step-down 장치를 이용한 실험).

(2) 홍삼 시제품이 Scoploamine으로 유도된 건망

증에 미치는 효과

1) 1회투여 효과

마우스에 scopolamine 0.1 mg/kg을 training 시행 30분 전에 복강내 투여하면 건망증(amnesia)을 일으킨다. 따라서 이 건망모델을 이용하여 홍삼이 기억력에 미치는 효과를 측정하였다. 홍삼 시제품을 scopolamine 투여 30분 전에 각 용량별로 복강내 투여하고 training을 시행하여 24시간 후에 앞에서 설명한 두 가지 방법으로 scopolamine에 의한 건망증에 미치는 홍삼 시제품의 효과를 검토하였다(step-through 장치를 이용한 실험, step-down 장치를 이용한 실험).

2) 반복투여 효과

홍삼 시제품을 1일 1회 7일 동안 각 용량별로 투여한 뒤 scopolamine 0.1 mg/kg을 training 시행 30분 전에 투여하여 24시간 후에 앞에서 설명한 두가지 방법으로 건망증(amnesia)에 미치는 효과를 검토하였다(step-through 장치를 이용한 실험, step-down 장치를 이용한 실험).

4. 통계처리

실험결과는 median과 interquartile range로 나타내고 Mann-Whitney U-test로 검정하였다.

결 과

1. 홍삼 시제품이 학습 및 기억효과에 미치는 영향

(1) 홍삼 시제품이 기억의 습득과정에 미치는 효과(1회 투여 효과)

1) Step-through task를 이용한 실험

홍삼 시제품을 마우스에 100, 200 및 400 mg/kg을 복강내로 투여하고 1시간후에 0.4 mA의 전기 쇼크를 주고 24시간 후에 마우스의 체재시간을 측정할 결과 200 mg/kg 투여군에서 기억력을 증진시켰다(Fig. 1).

2) Step-down task를 이용한 실험

홍삼 시제품을 마우스에 100, 200 및 400 mg/kg을 복강내로 투여하고 1시간 후에 0.4 mA의 전기 쇼크를 주고 24시간 후에 마우스의 체재시간을 측정할 결과 대조군에 비하여 별다른 효과가 없었다(Fig. 2).

(2) 홍삼 시제품이 기억의 호출과정에 미치는 효과

1) Step-through task를 이용한 실험

먼저 마우스에 0.4 mA의 전기쇼크를 주고 24시간 후에 홍삼 시제품을 50 mg/kg부터 400 mg/kg까지

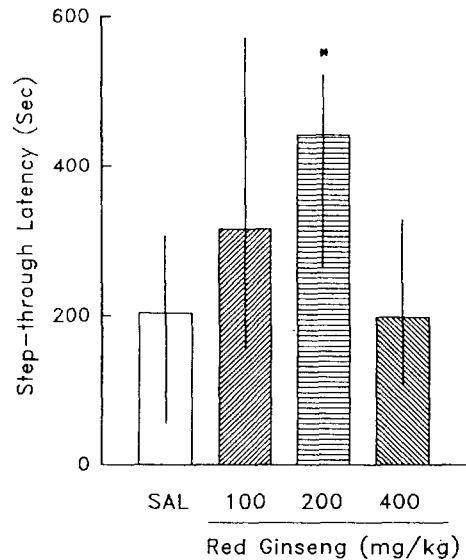


Fig. 1. Effect of red ginseng on memory acquisition in the step-through task. * $p < 0.02$ vs. SAL.

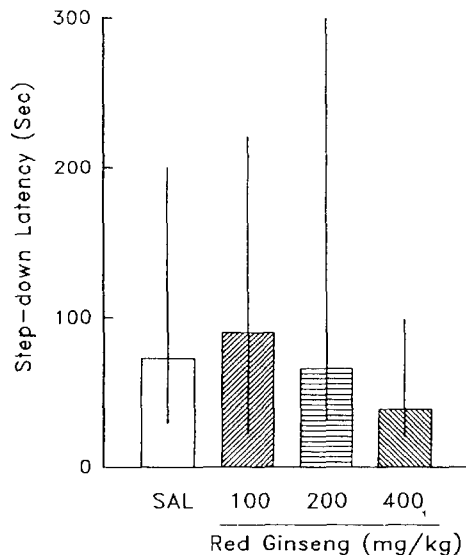


Fig. 2. Effect of red ginseng on memory acquisition in the step-down task.

마우스의 복강내로 투여하고 1시간 후에 마우스의 체재시간을 측정할 결과 100 mg/kg 투여군에서부터 400 mg/kg까지 용량 의존적으로 기억력을 증진시켰다(Fig. 3).

2) Step-down task를 이용한 실험

먼저 마우스에 0.4 mA의 전기쇼크를 주고 24시간

후에 홍삼 시제품을 100 mg/kg부터 400 mg/kg까지 마우스의 복강내로 투여하고 1시간 후에 마우스의 체 재시간을 측정된 결과 200과 400 mg/kg 투여군에서 기억력을 증진시켰다(Fig. 4).

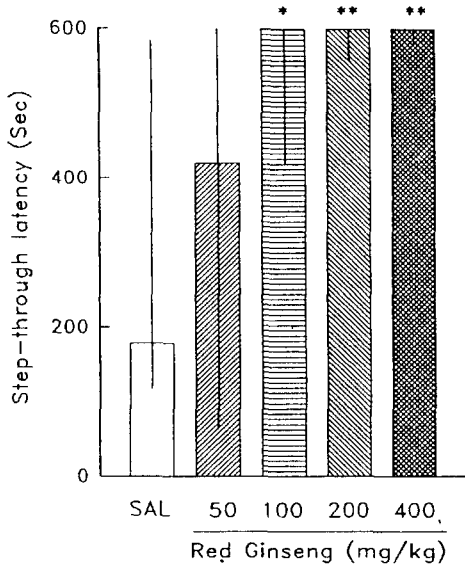


Fig. 3. Effect of red ginseng on memory retrieval in the step-through task. *p<0.05, **p<0.02 Vs SAL.

(3) 홍삼 시제품이 기억의 습득과정에 미치는 효과(반복투여 효과)

1) Step-through task 를 이용한 실험

홍삼 시제품 12.5, 25 및 50 mg/kg을 각 용량별로

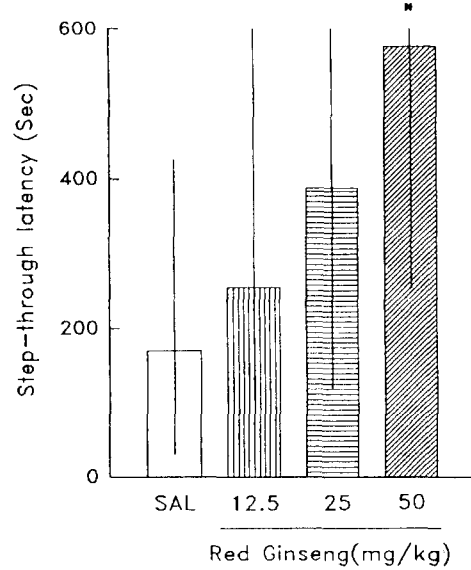


Fig. 5A Effect of chronic administration of red ginseng on learning and memory in the step-through task (low dose). *p<0.02 Vs SAL.

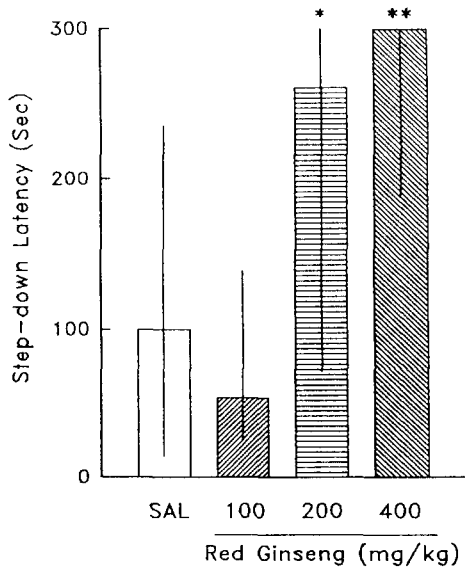


Fig. 4. Effect of red ginseng on memory retrieval in the step-down task. *p<0.05, **p<0.02 Vs SAL.

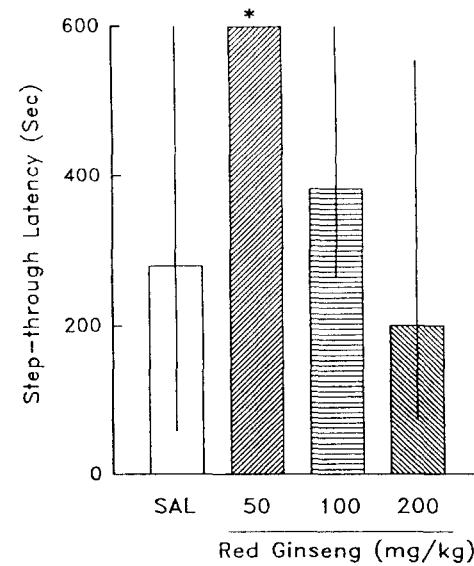


Fig. 5B Effect of chronic administration of red ginseng on learning and memory in the step-through task (high dose). *p<0.02 Vs SAL.

1일 1회 7일간 투여하고 최종 투여 1시간 후에 0.4 mA의 전기쇼크를 주고 24시간 후에 마우스의 체재 시간을 측정 한 결과 50 mg/kg 투여군에서 유의성 있는 기억력 증진효과가 있었다(Fig. 5-A, B).

2) Step-down task 를 이용한 실험

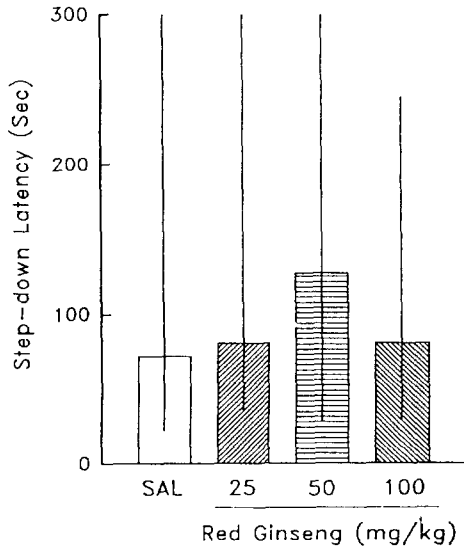


Fig. 6. Effect of chronic administration of red ginseng on learning and memory in the step-down task.

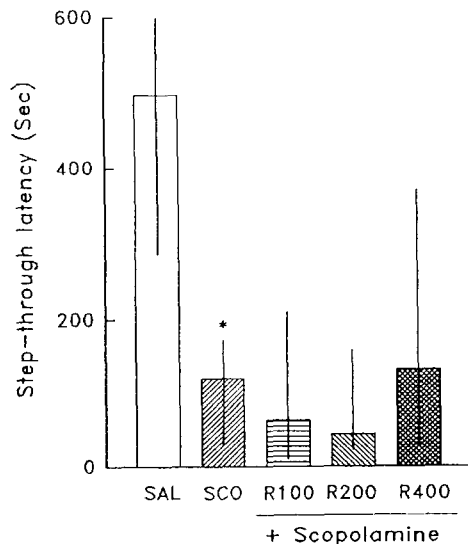


Fig. 7. Effect of red ginseng on scopolamine-induced amnesia in the step-through task. * $p < 0.002$ Vs SAL.

홍삼 시제품 100 mg/kg 및 200 mg/kg을 각 용량 별로 1일 1회 7일간 투여하고 최종 투여 1시간 후에 0.4 mA의 전기쇼크를 주고 24시간 후에 마우스의 체재 시간을 측정 한 결과 대조군과 비교하여 별다른 효과가 없었다(Fig. 6).

2. 홍삼 시제품이 Scopolamine으로 유도된 건망증에 미치는 효과

(1) 1회 투여 효과

1) Step-through task를 이용한 실험

홍삼 시제품 100 mg/kg, 200 mg/kg 및 400 mg/kg을 scopolamine HBr(0.5 mg/kg, i.p.) 투여 1시간 전에 마우스의 복강내로 전처치하고 scopolamine 투여 30분 후에 0.4 mA의 전기쇼크를 주고 24시간 후에 마우스의 체재 시간을 측정 한 결과 홍삼 시제품은 scopolamine으로 유도된 건망증을 억제하지 못하였다(Fig. 7).

2) Step-down task 를 이용한 실험

위의 실험방법과 동일하게 처리한 후 step-down 장치로 측정 한 결과 홍삼 시제품은 scopolamine으로 유도된 건망증을 억제하지 못하였다(Fig. 8).

(2) 반복투여 효과

1) Step-through task 를 이용한 실험

홍삼 시제품 100, 200 및 400 mg/kg을 1일 1회

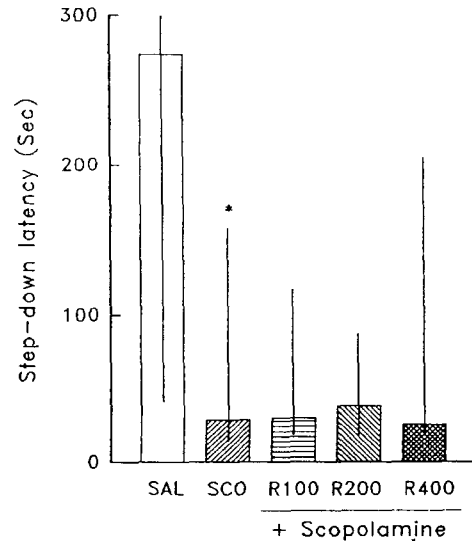


Fig. 8. Effect of red ginseng on scopolamine-induced amnesia in the step-down task. * $p < 0.002$ Vs SAL.

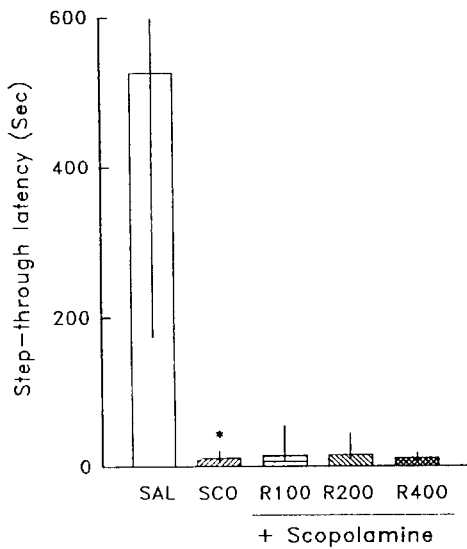


Fig. 9. Effect of chronic administration of red ginseng on scopolamine-induced amnesia in the step-through task. *p < 0.002 Vs SAL.

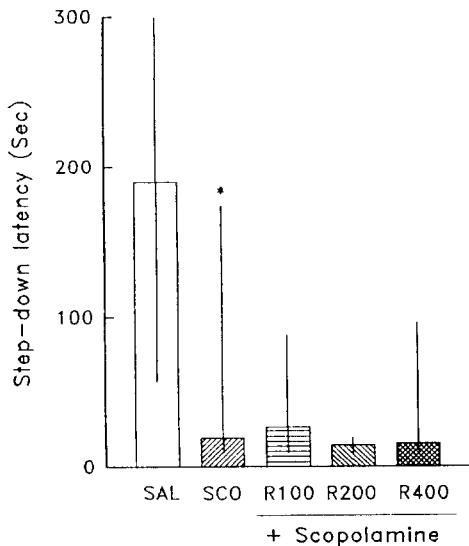


Fig. 10. Effect of chronic administration of red ginseng on scopolamine-induced amnesia in the step-down task. *p < 0.002 Vs SAL.

7일간 마우스의 복강내로 투여하고 최종일 투여 1시간후 scopolamine HBr(0.1 mg/kg, i.p.)을 투여하고 30분 후에 0.4 mA의 전기쇼크를 주고 24시간 후에 마우스의 제제시간을 측정된 결과 홍삼제품은 scopolamine으로 유도된 건망증을 억제하지 못하였다

(Fig. 9).

2) Step-down task를 이용한 실험

위의 실험과 동일하게 처리한 후 step-down 장치로 측정된 결과 홍삼제품은 scopolamine으로 유도된 건망증을 억제하지 못하였다(Fig. 10).

고찰

학습 및 기억 능력 개선의 측정은 실험동물을 이용한 여러 가지 행동관찰 방법이 이용되고 있다. 이와 같은 연구에 대한 동물실험 모델로는 step-down 및 step-through 실험에 의한 수동회피 반응을 가장 많이 이용하고 있다. 홍삼 시제품은 step-through task에서 기억의 습득과정과 호출과정을 모두 향상시킴으로써 기억 및 학습효과를 증진시켰으며 step-down task에서는 기억의 호출과정을 향상시킴으로써 기억 및 학습효과를 증진시켰다. 뿐만 아니라 홍삼 시제품을 반복투여하면 step-through task에서는 1회투여 때보다 저용량에서 학습 및 기억효과를 증진시켰으며 step-down task에서는 유효한 효과를 나타내지 않았다. 그러나 홍삼 시제품은 1회 및 반복투여 모두에서 scopolamine으로 유도된 건망증을 억제하지 못하였다. 이와 같은 효과는 홍삼 시제품을 장기 투여하면 뇌신경을 활성화시켜 학습능력, 기억력, 운동량, 소리 분별 능력을 증가 또는 감소시키는 양면성을 가지고 있다고 보고한 것으로 보아 인삼이 중추의 여러 신경계에 직,간접으로 영향을 주고 있음을 알 수 있다.^{4,5,6,10)}

Petkov¹¹⁾는 인삼 추출물의 학습 및 기억에 관한 동물실험에서 인삼 추출물은 습득과정과 기억보존을 증진시키고 신경생화학적 실험에서 인삼 추출물은 랫드의 brain stem에서 norepinephrine과 dopamine 함량을 증가시켰다고 보고하였다. 따라서 이와같은 결과는 인삼이 뇌의 biogenic monoamines이 관련되리라고 추측하였다. 한편 박 등은 공간 인지능력에 미치는 효과를 조사하는 실험에서 홍삼의 투여가 기억이 약화된 쥐에서 뿐만아니라, 정상 기억을 유지하는 쥐에서 기억능력을 향상시켰다고 보고하였다.¹²⁾ 그외 많은 연구에서 인삼은 학습 및 기억을 증진시키는 효과가 있음이 발표되었다.^{12,13)}

또한 학습 및 기억은 두뇌 신경세포의 신경전달물질들의 시냅스들에서 기능적 또는 형태학적 변화를

일으킨 결과로 이러한 변화는 학습 및 훈련에 의한 외부 자극의 영향으로 일어난다. 그 구체적인 메커니즘은 잘 알려지지 않았으나 콜린성 신경계가 일부 관여하는 것으로 알려져 있다. 본실험에서 마우스에 scopolamine 0.1 mg/kg을 training 시행 30분 전에 투여하면 건망증(amnesia)을 일으킨 다음 이 건망모델을 이용하여 홍삼이 기억력에 미치는 효과를 측정 한 결과 홍삼 시제품은 scopolamine으로 유도된 건망증을 억제하지 못하였다. 반복투여로도 홍삼 시제품은 건망증(amnesia)을 억제하지 못하였다.

이상의 결과로 보아 홍삼 시제품은 건망증을 개선하는 작용은 없으나 학습 및 기억력에 유효성이 있는 것으로 사료되며 이는 nootropic agent로써 활용 가능성을 시사하고 있다.

요 약

홍삼 시제품은 step-through task에서 기억의 습득 과정과 호출과정을 모두 향상시킴으로써 학습 및 기억효과를 증진시켰으며, step-down task에서는 기억의 호출과정을 향상시킴으로써 학습 및 기억효과를 증진시켰다. 또한 홍삼 시제품을 만성투여하면 step-through task에서 저용량에서 학습 및 기억효과를 증진시켰으며 step-down task에서는 유효한 효과를 나타내지 않았다. 그러나 홍삼 시제품은 급성 및 만성 투여 모두에서 scopolamine으로 유도된 건망증을 억제하지 못했다.

감사의 말씀

본 연구는 1993년도 한국인삼연구초연구원 지원에 의해 연구되었으며 이에 감사드립니다.

인 용 문 헌

1. Park, C. W., Kim, J. K., Lee, J. S. and Chung, M. H. : *The Seoul J. Med.*, **25**(1), 45 (1984).
2. Petkov, V. W. : *Arzheim-Forsch (Drug Res.)*, **9**, 305 (1959).
3. Lee, S. P., Honda, K., Rhee, Y. H. and Inoue, S. : *Neurosci. Lett.*, **111**, 217 (1990).
4. Hong, S. A., Park, C. W., Kim, J. H. and Chang, Y. K. : *Proc. 1st. Int. Ginseng Symp.* p. 33 (1974).
5. Petkov, V. W. : *Arzheim-Forsch (Drug Res.)*, **28**, 388 (1978).
6. Saito, H., Tsuchiya, M., Naka, S. and Takagi, K. : *Jpn J. Pharmacol.*, **27**, 509 (1977).
7. Saito, H., Tsuchiya, S., Naka, S. and Takagi, K. : *Jpn. J. Pharmacol.*, **29**, 319 (1977).
8. Takagi, K., Saito, H. and Nabata, H. : *Jpn. J. Pharmacol.*, **22**, 245 (1972).
9. Friedrich, W. : *Vitamins*, Walter de Gruyter, Berlin, p. 341 (1988).
10. Oh, J. S., Park, C. W. and Moon, D. Y. : *Kor. J. Pharmacol.*, **5**, 23 (1969).
11. Petkov, V. D., Mosharrof, A. N., Petkov, V. V. and Kehayov, R. : *Acta Physiol. Pharmacol.*, **16**(2), 28 (1990).
12. Petkov, V. D. and Mosharrof, A. N. : *Amer. J. Pub. House*, **127** (1989).
13. Jaenicke, B., Kim, E. J., Ahn, J. W. and Lee, H. S. : *Arch. Pharm. Res.*, **14**(1), 24 (1991).