

## 수종 생약추출물의 muscarinic( $M_1$ type) acetylcholine 수용체( $mAChR-M_1$ )에 대한 친화력 검색

김영섭 · 김정섭 · 김성기 · 허정희 · 이병의 · 유시용\*

한국화학연구원 화학물질연구부

### Binding affinity of some herbal extracts on the muscarinic acetylcholine receptor subtype 1 ( $mAChR-M_1$ )

Young Sup Kim, Jeoung Seob Kim, Seong-Kie Kim, Junghee Heor,  
Byung Eui Lee and Shi Yong Ryu\*

Bio-Organic Science Division, Korea Research Institute of Chemical Technology, Taejon 305-343, Korea

**Abstract** – The water extracts of 82 Korean medicinal herbs were examined for the binding affinity on the recombinant human muscarinic acetylcholine receptor subtype 1 ( $mAChR-M_1$ ) produced from the CHO (Chinese Hamster Ovary) cell line. Of those tested, the extracts of *Coptidis Rhizoma*, *Phellodendri Cortex*, *Hedyotis Herba* and of *Terminariae Fructus* were found to exhibit a significant competition with [ $^3H$ ] N-methyl-scopolamine for the specific binding to  $mAChR-M_1$  in a dose dependent manner, respectively.

**Key words** – acetylcholine, muscarinic, receptor,  $mAChR-M_1$ , binding affinity, medicinal herb, *Coptidis Rhizoma*.

흔히 Alzheimer's Disease(AD)로 일컬어지고 있는 노인성치매(senile dementia)는 심한 뇌위축과 뇌세포의 손상으로 말미암아 기억력 및 각종 인지능이 감퇴되고 추상적인 사고판단능력이 현격하게 감소되어 궁극적으로는 심각한 성격장애, 불면, 망상, 행동장애 등의 증상을 나타내게 되는 대표적인 퇴행성 만성 뇌질환이다. 또, 치매를 비롯한 퇴행성 뇌질환은 각종 질병으로 인한 인간의 사망을 분포 순위에서 관상동맥질환, 악성종양에 이어 3위의 순서를 차지하고 있으며 현재 전 세계적으로 2,500만명 정도의 인구가 노인성치매에 시달리고 있다. 실제로 치매의 발병 빈도수는 환자의 나이에 비례하여 급격히 증가하여 65세 이상의 노년층의 경우에는 전체인구의 6-8%, 85세 이상에서는 30%에 이르는 높은 발병율을 보이고 있어 그 치료법 및 예방법의 개발이 절실한 실정이다.

한편, 현대의학의 눈부신 발전에도 불구하고 노인성치매는 아직껏 정확한 질병의 원인이 규명되지 못하고 있음에 따라 근본적인 원인치료 없이 단지 대증요법에 의한 일시적인 증상치료만이 부분적으로 시술되어지고 있는 실정이다. 반면 그간 많은 약물들이 개발되어 치매 치료제로서의 활용가능성이 연구 검토되어져 왔으나 아직까지 뚜렷한 효과가 입증된 약물은 거의 전무한 실정이다. 다만 이 질환으로 유발된 인지기능장애가 주로 대뇌 기저부의 acetylcholine성 신경세포의 손상에 기인된다는 연구기설에 따라 여러 가지 기전을 갖는 acetylcholine성 약물(무스카린수용체 효능제, acetylcholinesterase 저해제 등)들이 개발되었고 일부에서는 다소 간의 효과가 입증된 바 있다<sup>1,2)</sup>. 즉, 이들 약제들은 일차적인 중추 muscarinic acetylcholine 수용체의 손상에 따라 중추신경전달계 전반에 걸친 광범위한 기능저하가 야기되고 이러한 중추신경계의 손상은 곧 치매의 발병 및 진행으로 이어진다는

\*교신저자 : Fax : 042-860-7160

가설에 의거하여 연구개발된 산물들이다.<sup>1-3)</sup> 한편, acetylcholine 수용체(AChR)는 효능약에 대한 감수성에 따라 크게 muscarin성 수용체(mAChR)와 nicotinic 수용체(nAChR)로 대별되고 있으며 이 중 muscarin 수용체(mAChR)는 주로 중추기관에 광범위하게 존재할 뿐만 아니라(mAChR-M<sub>1</sub>), 심장근, 평활근 등 말초 주요기관에도 널리 분포되어 있고(mAChR-M<sub>2</sub>), 길항약(pirenzepine)에 대한 친화력 여부에 따라 M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub> 등 5종 이상의 subtype이 발견되어져 있다. 이 중 주로 중추에 가장 많이 분포되어 있는 M<sub>1</sub> subtype(mAChR-M<sub>1</sub>)이 치매 등 각종 뇌신경질환의 발병과 가장 관련성이 있다고 알려져 있는 관계로 M<sub>1</sub> subtype(mAChR-M<sub>1</sub>)은 오늘날 치매치료제 개발을 위한 새로운 약물작용점으로 전세계적으로 널리 각광받고 있는 실정이다.<sup>1,4)</sup> 지금까지 이와 같이 노인성치매로 야기된 muscarin성 acetylcholine 수용체(M<sub>1</sub> subtype, mAChR-M<sub>1</sub>)의 기능저하를 향진시켜 줄 수 있는 효과적인 muscarin 효능약(mAChR-M<sub>1</sub> agonist)이 치매의 치료 혹은 병의 진행을 지연시켜줄 수 있으리라는 연구 가설 하에 arecholine, oxotremoline 등 여러 가지 muscarin 효능약이 개발되었으며,<sup>4,6)</sup> 현재 개발중인 대표적인 muscarin 효능약(mAChR-M<sub>1</sub> agonist)으로는 mirameline, sabcomeline, xanomeline 등이 있는데, 그 효과에 대한 기대가 매우 크다.<sup>7,8)</sup> 또, 최근에는 acetylcholinesterase 저해제로 개발된 donepezil 등의 약제들이 수용체에 대한 특이성이 높고 반감기가 길다는 연구가 발표되어 전세계적으로 차세대 치매치료제로 널리 각광받고 있다.<sup>9)</sup>

이러한 연구 배경 하에 본 연구자들은 보다 우수한 muscarin성 acetylcholine 효능약(mAChR-M<sub>1</sub> agonist)을 천연자원 중에서 탐색하여 보고자 우선 다양한 생약의 추출물들을 대상 시료로 하여 이들 시료가 CHO(Chinese Hamster Ovary) 세포에서 발현된 인간 재조합 무스카린성 acetylcholine 수용체(rh mAChR-M<sub>1</sub>)에 대한 리간드(<sup>3</sup>H]-N-methyl-scopolamine)의 결합을 저해하는 효과를 지표로 하여 muscarin성 acetylcholine 수용체 M<sub>1</sub> subtype(mAChR-M<sub>1</sub>)에 대한 친화력을 검색하여 보았다.<sup>4)</sup>

## 재료 및 방법

**생약의 추출 및 시료조제** - 실험에 사용된 생약시료들은 경동시장에서 구입하여 전문가의 정확한 감정

을 거친후 실험에 사용하였으며 voucher specimen은 한국화학연구원에 보관되어 있다.

건조된 생약시료 100 g을 증류수 1 L에 넣고 3시간 동안 환류추출하고 마포를 사용하여 열시 여과하였다. 여액은 rotary evaporator에서 적당량(100 ml)으로 농축 후 즉시 동결건조하였다.

**시약 및 기기** - Liquid scintillation counter로는 MicroBeta 1450 Plus(Wallac, Finland)를 사용하였으며 Inotech harvester(96-well) 및 shaking incubator(Rosi 1000, Thermolyne)를 사용하였다.

수용체 친화력시험에 사용된 ligand 시약 [<sup>3</sup>H] N-methyl-scopolamine은 NEN, NET-636, atropine sulfate(RBI, A-105)를 사용하였으며 대조시약으로 4-DAMP methiodide(4-diphenylacetoxy-N-methylpiperidine methiodide)는 RBI사 제품을 사용하였다. 수용체는 CHO(Chinese Hamster Ovary) 세포에서 발현된 인간 재조합 무스카린성 acetylcholine 수용체(mAChR-M<sub>1</sub>, BSR-MM1H)를 BSR사로부터 구입하여 냉동 보관한 뒤 용시 단백질 함량 130 µg/ml로 희석하여 사용하였다.

**수용체 친화력시험** - 미리 -70°C에 냉동 보관된 수용체 세포 분획을 250 µl 당 10 ml의 phosphate buffered saline(PBS), pH 7.4로 현탁시켜 단백질 함량을 130 µg/ml 농도로 조정하였다. Assay buffer로는 phosphate buffered saline(PBS), pH 7.4를 사용하였다. 반응액의 최종 부피는 0.25 ml로 하였으며 50 µl의 hot-ligand 0.5 nM [<sup>3</sup>H] N-methyl-scopolamine(24,605 DPM)와 10 µl의 시험약물이 포함되게 하였다. 또, nonspecific binding을 보정하기 위하여 5 µM의 atropine sulfate 50 µl를 첨가하였다. 반응의 시작은 100 µl의 receptor suspension을 첨가한 후 25°C에서 60 분간 shaking incubator에서 반응시켰다. 1시간 동안의 incubation 후 0.5 ml의 차가운 50 mM Tris-HCl in 0.9% saline(pH 7.4)을 가하여 반응을 종료시키고 즉시 Wallac glass fiber filtermat GF/C(Wallac, P.O. Box 10, FIN-20101 Tutku, Finland)를 이용한 Inotech cell harvester system으로 여과하고 차가운 완충액으로 수차 세척하였다. filtermat를 microwave oven에서 말린 후 radioactivity를 liquid scintillation counter로 측정하여 수용체에 대한 ligand의 결합율을 산출하였다. 각 생약시료는 소량의 dimethylsulfoxide(DMSO)에 녹인 후 buffer로 희석하였으며 반응액 중의 DMSO 농도가 0.1% 미만인 되도록 하였고 모든

**Table 1.** Binding affinity of some herbal extracts on the muscarinic acetylcholine receptor subtype 1 (mAChR-M<sub>1</sub>)

Species	Concentration (mg/ml)	Inhibition (%)
Saussurea Radix (목향)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	0.0
Hedyotis Herba (백화사설초)	0.005	0.0
	0.05	18.3
	0.5	32.8
Saururus chinensis Herba (삼백초)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	56.8
Dioscorea glabra (황약자)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	24.2
Glycyrrhizae Radix (감초)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	7.8
Astragali Radix (황기)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	0.0
Angelicae koreanae Radix (강활)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	17.2
Armeniaca Semen (행인)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	14.3
Houttuynia cordata (어성초)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	51.2
Acanthopanax Cortex (오가피)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	46.8
Aurantii nobilis Pericarpium (진피)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	22.5
Phellinus linteus (상황자칠채)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	79.3
Hoelen (복령)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	0.0
Saururus chinensis Rhizoma (삼백초근)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	41.5

**Table 1.** Continued

Species	Concentration (mg/ml)	Inhibition (%)
Araliae cordatae Radix (독활)	0.005	0.0
	0.05	6.2
	0.5	12.9
Zedoariae Rhizoma (봉출)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	0.0
Cinnamomi Ramulus (계지)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	47.2
Visci Ramulus (곡기생)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	50.6
Amomi Fructus (공사인)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	31.0
Artemisiae capillaris Herba (인진)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	53.2
Prunellae Spica (하고초)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	26.2
Epimedii Herba (음양곽)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	56.0
Coicis Semen (의이인)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	10.6
Polyporus (저령)	0.005	0.0
	0.05	7.4
	0.5	62.8
Sophorae Radix (고삼)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	12.5
Xanthii Fructus (창이자)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	19.4
Angelicae gigantis Radix (당귀)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	35.6
Sophorae subprostratae Radix (산두근)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	13.0
Smilacis Rhizoma (토복령)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	0.0

Table 1. Continued

Species	Concentration (mg/ml)	Inhibition (%)
Lonicerae Flos (금은화)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	13.6
Scutellaria barbata (반지련)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	55.7
Pinelliae Tuber (반하)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	2.0
Akebiae Caulis (목통)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	10.6
Cassiae Semen (결명자)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	9.0
Dioscoreae Rhizoma (산약)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	4.3
Hoveniae Semen cum Fructus (지구자)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	3.1
Taraxaci Herba (포공영)	0.005	0.3
	0.05	0.0
	0.5	42.4
Coptidis Rhizoma (황련)	0.005	41.0
	0.05	92.9
	0.5	100.8
Polygonati Rhizoma (황정)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	0.0
Cordyceps sinensis (동충하초)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	0.0
Carthami Semen (홍화자)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	8.0
Polygalae Radix (원지)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	7.2
Ledebouriellae Radix (방풍)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	28.3
Atractylodis Rhizoma alba (백출)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	6.1

Table 1. Continued

Species	Concentration (mg/ml)	Inhibition (%)
Bupleuri Radix (시호)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	30.4
Eucommiae Cortex (두충)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	7.4
Lycii Radicis Cortex (지골피)	0.005	2.8
	0.05	0.0
	0.5	0.0
Ponciri Fructus (지실)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	0.0
Chrysanthemi Flos (감국)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	0.0
Rhei Rhizoma (대황)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	0.0
Paeoniae Radix (작약)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	0.0
Gastrodiae Rhizoma (천마)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	0.0
Moutan Cortex Radicis (복단)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	0.0
Carthami Flos (홍화)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	0.0
Phellinus pini	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	69.6
Cnidii Rhizoma (천궁)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	69.6
Salviae Radix (단삼)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	0.0
Scutellariae Radix (황금)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	0.0
Paeoniae Radix rubra (적작약)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	15.2

Table 1. Continued

Species	Concentration (mg/ml)	Inhibition (%)
Uncariae Ramulus et Uncus (조구등)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	4.2
Ephedrae Herba (마황)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	9.6
Acori graminei Rhizoma (석창포)	0.005	0.0
	0.05	1.6
	0.5	0.2
Alismatis Rhizoma (택사)	0.005	0.0
	0.05	3.8
	0.5	21.6
Angelicae tenuissimae Radix (고본)	0.005	0.0
	0.05	5.9
	0.5	0.0
Nepetae Spica (헝개)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	14.7
Zingiberis Rhizoma (건강)	0.005	0.8
	0.05	0.0
	0.5	0.0
Rehmanniae Radix Preparata (숙지황)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	0.0
Menthae Herba (박하)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	27.5
Phellodendri Cortex (황백)	0.005	0.0
	0.05	13.0
	0.5	90.9
Cervi Parvum Cornu (녹각)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	0.0
Aconiti Tuber (부자)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	0.0
Persicae Semen (도인)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	0.0
Dianthi Herba (구맥)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	0.0

Table 1. Continued

Species	Concentration (mg/ml)	Inhibition (%)
Myrrha (몰약)	0.005	4.2
	0.05	0.0
	0.5	0.0
Cimicifugae Rhizoma (승마)	0.005	25.9
	0.05	0.0
	0.5	18.2
Galli Stomachichum Corium (계내금)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	0.0
Curcumae longae Rhizoma (강황)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	0.0
Agastachis Herba (곽향)	0.005	0.0
	0.05	0.4
	0.5	18.5
Hoveniae Semen cum Fructus (지구자)	0.005	0.0
	0.05	0.0
	0.5	5.9
Farfae Flos (관동화)	0.005	0.0
	0.05	0.7
	0.5	32.2
Terminariae Fructus (가자)	0.005	0.0
	0.05	34.5
	0.5	66.2

시료는 duplicate로 측정하여 평균값을 산출하였다. 표준대조약물로는 4-DAMP methiodide을 사용하였으며 4-DAMP methiodide는 수용체에 대한 ligand의 결합을 0.024  $\mu$ M 농도에서 50% 저해하는 것으로 관찰되었다.

## 결과 및 고찰

복향(Saussurea Radix) 등 82종 생약의 열수추출물을 시료로 하여 이들 시료들이 무스카린성 acetylcholine 수용체(mAChR-M<sub>1</sub>)와 리간드(<sup>3</sup>H) N-methyl-scopolamine)와의 결합을 저해하는 효과를 지표로 하여 muscarin성 acetylcholine 수용체 M<sub>1</sub> subtype (mAChR-M<sub>1</sub>)에 대한 친화력을 검색하여 보았다. 즉, 각각 5  $\mu$ g/ml, 50  $\mu$ g/ml 및 500  $\mu$ g/ml의 농도로 희석

한 생약시료들의 수용체에 대한 친화력을 test한 결과 황련(*Coptidis Rhizoma*), 황백(*Phellodendri Cortex*), 백화사설초(*Hedyotis Herba*), 가자(*Terminariae Fructus*) 등 3종의 생약제를 제외한 대부분의 생약시료들은 50 µg/ml 이하의 농도에서는 muscarin 수용체(mAChR-M<sub>1</sub>)와 리간드와의 결합에 별다른 영향력을 미치지 못하는 것으로 나타났다(mAChR-M<sub>1</sub>와 리간드의 결합저지율이 10% 미만). 결과적으로 실험에 사용된 대부분의 생약 추출물들은 50 µg/ml 이하의 농도에서는 muscarin 수용체(mAChR-M<sub>1</sub>)와의 친화력이 미미한 것으로 사료된다(Table 1).

반면, 500 µg/ml 측정농도에서는 삼백초(*Saururus chinensis Herba*), 어성초(*Houttuynia cordata*), 오가피(*Acanthopanax Cortex*), 계지(*Cinnamomi Ramulus*), 상항버섯(*Phellinus linteus*), 꼭기생(*Visci Ramulus*), 인진(*Artemisiae capillaris Herba*), 음양곽(*Epimedii Herba*), 저령(*Polyporus*), 반지련(*Scutellaria barbata*), 포공영(*Taraxaci Herba*) 등의 생약추출물이 mAChR-M<sub>1</sub>와 리간드의 결합을 40% 이상 저지하고 있어 어느 정도 수용체(mAChR-M<sub>1</sub>)와의 친화력을 보여주고 있음을 알 수 있었으며 현재 이들 생약제를 대상으로 하여 mAChR-M<sub>1</sub>와 리간드의 결합을 저지하는 활성성분들을 활성유도분획법(activity-guided fractionation)에 따라 추적 연구 중이다.

한편, 본 실험 결과 수용체(mAChR-M<sub>1</sub>)에 대하여 강력한 친화력을 보여준 생약제 황련(*Coptidis Rhizoma*) 및 황백(*Phellodendri Cortex*)에 대하여서는 별도로 활성유도분획법에 따라 그 활성성분을 추적 단리하여 본 결과(unpublished results) 이들 약제에 다량으로 함유된 alkaloid 성분 중의 하나인 berberine이 mAChR-M<sub>1</sub>와 리간드의 결합을 1.0 µM의 농도에서 50% 저지하는 것으로 나타나 이 성분이 수용체(mAChR-M<sub>1</sub>)에 대하여 강력한 친화력을 나타내고 있음을 알 수 있었다.

아울러 기발표된 각종 문헌을 조사 분석검토하여 본 결과 berberine 및 관련 protoberberine 계 화합물(palmatine, coptisine 등)들이 수용체(mAChR-M<sub>1</sub>)에 대하여 유의성있는 친화력을 나타내었으며,<sup>10)</sup> 별도로 시행한 여러 가지 약리학적 연구결과 이들 alkaloid들이 각종 cholinergic receptor에 대하여 효능약으로 작용하고 있음을 파악할 수 있었다.<sup>11)</sup>

또 한편, berberine 및 관련 protoberberine 화합물들이 과연 경구투여나 복강주사에 의한 약물투여 방

식으로 치매 및 퇴행성 뇌질환에서 중요한 약물작용점으로 간주하고 있는 대뇌중추의 cholinergic receptor에 직접적으로 영향을 미칠 수 있는지는 현재까지의 연구 결과 미지수이거나 다소 부정적이지만 이들 성분들을 다량 함유하고 있는 황련(*Coptidis Rhizoma*) 및 황백(*Phellodendri Cortex*) 등의 약제가 과거로부터 치매등 각종 퇴행성질환의 치료목적으로 단독 혹은 복합제의 형태로 많이 사용되어왔으며, 수동 회피실험(passive avoidance performance) 등 현대과학적인 방법에 의하여 이들 생약제<sup>12)</sup> 및 이들 생약제에 함유된 berberine 등 protoberberine계 alkaloid의 치매 치료제로서의 효능<sup>13)</sup>이 점차 입증되고 있는 실정이다.

이와 같은 연구결과를 종합하여 볼 때 무스카린성 acetylcholine 수용체(mAChR-M<sub>1</sub>)와 리간드(<sup>3</sup>H N-methyl-scopolamine)와의 결합을 저해하는 효과를 지표로 하여 muscarin성 acetylcholine 수용체 M<sub>1</sub> subtype(mAChR-M<sub>1</sub>)에 대한 친화력을 검색하는 연구는 향후 치매치료제의 연구개발 과정에 있어 유용하게 활용할 수 있는 중요한 tool이 될 수 있으리라 사료되며, 특히 이 방법에 준한 생약자원의 약효검색작업은 차후 보다 많은 자원을 대상으로 하여 계속적으로 수행할 필요가 있다고 사료된다.

## 결 론

목향 등 82종 생약의 열수추출물을 대상시료로 하여 CHO(Chinese Hamster Ovary) 세포에서 발현된 무스카린성 acetylcholine 수용체(mAChR-M<sub>1</sub>)와 리간드(<sup>3</sup>H N-methyl-scopolamine)와의 결합을 저해하는 효과를 지표로 하여 muscarin성 acetylcholine 수용체 M<sub>1</sub> subtype(mAChR-M<sub>1</sub>)에 대한 친화력을 검색한 결과 황련(*Coptidis Rhizoma*), 황백(*Phellodendri Cortex*), 백화사설초(*Hedyotis Herba*), 가자(*Terminariae Fructus*) 등 3종의 생약제가 50 µg/ml 농도에서 수용체에 대한 ligand의 결합을 50% 이상 저해하였으며, 삼백초(*Saururus chinensis Herba*), 어성초(*Houttuynia cordata*), 오가피(*Acanthopanax Cortex*), 계지(*Cinnamomi Ramulus*), 상항버섯(*Phellinus linteus*), 꼭기생(*Visci Ramulus*), 인진(*Artemisiae capillaris Herba*), 음양곽(*Epimedii Herba*), 저령(*Polyporus*), 반지련(*Scutellaria barbata*), 포공영(*Taraxaci Herba*) 등의 생약추출물이 500 µg/ml 농도에서 50% 이상의 수용

체 ligand 결합저해 효과를 나타내었다.

## 사 사

본 연구는 21세기 프론티어연구개발사업인 자생식물이용기술개발사업단의 연구비 지원(PF002103-03)에 의해 수행되었습니다.

## 인용문헌

- Schroder, H., Giacobini, E., Struble, R. G., Luiten, P. G., Zilles, K., Strosberg, A. D. (1991) Muscarinic cholinergic neurons in the frontal cortex in Alzheimer's disease. *Brain Res Bull.* **27**(5): 631-636.
- Polinsky, R. J. (1998) Clinical pharmacology of rivastigmine: a new generation acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Clin. Ther.* **20**(4): 634-647.
- Levey, A. I. (1996) Muscarinic acetylcholine receptor expression in memory circuits: implications for treatment of Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **93**(24): 13541-13546.
- Messer, W. S., Jr., Rajeswaran, W. G., Cao, Y., Zhang, H. J., El-Assadi, A. A., Dockery, C., Liske, J., O'Brien, J., Williams, F. E., Huang, X. P., Wroblewski, M. E., Nagy, P. I., Peseckis, S. M. (2000) Design and development of selective muscarinic agonists for the treatment of Alzheimer's disease: characterization of tetrahydropyrimidine derivatives and development of new approaches for improved affinity and selectivity for M1 receptors. *Pharm. Acta Helv.* **74**(2): 135-140.
- Doody, R. S. (1999) Clinical profile of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Gerontology* **45** Suppl. 1:23-32.
- Asthana, S., Greig, N. H., Holloway, H. W., Raffaele, K. C., Berardi, A., Schapiro, M. B., Rapoport, S. I., Soncrant, T. T. (1996) Clinical pharmacokinetics of arecoline in subjects with Alzheimer's disease. *Clin. Pharmacol. Ther.* **60**(3): 276-282.
- Harries, M. H., Samson, N. A., Cilia, J., Hunter, A. J. (1998) The profile of sabcomeline (SB-202026), a functionally selective M1 receptor partial agonist, in the marmoset. *Br. J. Pharmacol.* **124**(2): 409-415.
- on, H. E., Rasmussen, K., Bymaster, F. P., Hart, J. C., Peters, S. C., Swedberg, M. D., Jeppesen, L., Sheardown, M. J., Sauerberg, P., Fink-Jensen, A. (2000) Xanomeline, an M(1)/M(4) preferring muscarinic cholinergic receptor agonist, produces antipsychotic-like activity in rats and mice. *Schizophr. Res.* **42**(3): 249-259.
- Kosasa, T., Kuriya, Y., Yamanishi, Y. (1999) Effect of donepezil hydrochloride (E2020) on extracellular acetylcholine concentration in the cerebral cortex of rats. *Jpn. J. Pharmacol.* **81**(2): 216-22.
- Schmeller, T., Latz-Bruning, B., Mink, M. (1997) Biochemical activities of berberine, palmatine and sanguinarine mediating chemical defence against microorganisms and herbivores. *Phytochemistry* **44**: 257-266.
- Wang, W., Chen, K., Guan, Y. (1999) Effect of berberine hydrochloride on muscarinic receptors. *Acta Pharmaceutica Sinica* **34**: 260-263.
- Hsieh, M. T., Peng, W. H., Wu, C. R., Wang, W. H. (2000) The ameliorating effect of the cognitive-enhancing Chinese herbs on scopolamine-induced amnesia in rats. *Phytother. res.* **14**: 375-377.
- Peng, W. H., Hsieh, M. T., Wu, C. R. (1997) Effect of long term administration of berberine on scopolamine-induced Amnesia in rats. *Jpn. J. Pharmacol.* **74**: 261-266.

(2001년 7월 30일 접수)