

효모 추출물 SCE 및 그 분획 SCE-40의 항 우울 및 항 불안 효과

Anti-depressant and anti-anxiety effects of *Saccharomyces cerevisiae* extract and its hydrolyzed fraction

정은이** · 정민숙*** · 권영배*** · 최윤석**** · 변광호** · 심인섭*** · 김기원****

Eun-Yee Jung** · Min-Suk Jeong*** · Young-Bae Kwon*** · Yoon-Suk Choi****

Kwang-Ho Pyun** · Insop Shim*** · Ki Won Kim****

가톨릭대학교 의과대학 통합의학교실**

Dept. of Integrative Med., College of Medicine, The Catholic University

전북대학교 의과대학 약리학교실, 전북대학교 의과학연구소***

Dept. of Pharmacology, Institute for Medical Sciences, Medical School, Chonbuk National University

(주)뉴로타이드****

Neurotide Co.

Abstract : Anti-depressant and anti-anxiety effects of *Saccharomyces cerevisiae* extract and its hydrolyzed fraction. The purpose of the present study was to examine the effect of *Saccharomyces cerevisiae* extract (SCE) and its hydrolyzed fraction (SCE-40) on depression and anxiety-related behaviors in mice. Actions of SCE and SCE-40 on serotonin, norepinephrine and GABAergic systems in the rat cerebral cortex membranes were also examined. SCE and SCE-40 significantly reduced the immobility time in the forced swimming and tail suspension test in mice. Duration time of the open arms in the elevated plus maze test was significantly increased in the SCE and SCE-40-treated groups, compared with the saline-treated control group. SCE and its fraction SCE-40 significantly inhibited serotonin and norepinephrine transporter and GABA receptor binding, compared to the saline-treated group. In addition, serotonin and norepinephrine reuptake were significantly suppressed by SCE and SCE-40. These results demonstrate that SCE and SCE-40 produce anti-depressant and anti-anxiety effects through enhancing central serotonin, norepinephrine and GABAergic transmissions. These results suggest that SCE and SCE-40 as functional food might prove to be an effective antidepressant and anti-anxiety agent.

* 본 연구는 (주)뉴로타이드의 연구용역사업으로 지원되었음.

+ 교신저자 : 심인섭(가톨릭대학교 의과학연구소 통합의학교실) · 김기원

E-mail : ishim@catholic.ac.kr

TEL : 02-590-2972

FAX : 02-592-6359

Key words : *Saccharomyces cerevisiae extract* (SCE), anti-depressant, force swimming test, serotonin, norepinephrine, GABA

요약 : 효모 (*Saccharomyces cerevisiae*)는 인체에 무해한 Generally Recognized As Safe(GRAS)급으로 인정되며, 최근 효모 추출물이 정신적 긴장, 과민, 두통 같은 월경 전 증후군을 완화시키는 효과가 있음이 보고되어 있어, 효모추출물(*Saccharomyces cerevisiae extract*: SCE)과 그 분획(SCE-40)이 우울증과 불안증에서도 효과가 있는지 확인하고자 다음 실험을 실시하였다. 행동학적 검정으로 SCE의 항우울 효과를 확인하기 위해 SCE를 0, 1, 10, 100mg/kg의 농도로 웅성 ICR 생쥐에게 2주간 경구투여한 후 강제수영검사(forced swimming test; FST)에서의 부동시간과, 또 다른 항우울 효과 검정 실험인 미현수검사(Tail Suspension Test: TST)에서의 부동시간을 측정하였다. 또한, SCE의 항불안 효과 검정을 위해서 SCE를 0, 1, 10, 100mg/kg의 농도로 웅성 ICR 생쥐에게 1회(1시간 전), 혹은 2주간 경구투여한 후 고위십자미로검사(Elevated-plus-maze test ; EPM)에서의 open arms에 머문 시간을 측정하였다. 시험관내 실험으로는 웅성 백서의 대뇌피질에서의 SCE 및 SCE-40의 serotonin transporter (SERT), norepinephrine transporter(NET), 그리고 GABA의 ligand의 결합 억제능 측정과, serotonin (5-hydroxytryptamine: 5-HT), norepinephrine uptake 측정이 수행되었다. 행동적 실험 결과, FST에서 1회나 2주간 SCE 10mg/kg과 100mg/kg을 투여 받은 생쥐에서 생리 식염수만 투여 받은 생쥐보다 부동시간이 유의하게 감소됨을 보여 SCE에 의해 항우울 효과가 유발됨을 보였고, TST 실험에서도 유사한 결과가 나타났다. 또한, 항불안을 측정하는 EPM 실험에서도 1회나 2주간 SCE10mg/kg과 100mg/kg을 투여 받은 생쥐에서 생리 식염수만 투여 받은 생쥐보다 open arms에서 머무는 시간이 유의하게 증가되어 SCE가 단기 또는 장기간의 항불안에 효과가 있음을 나타냈다. 시험관내 실험 결과에서는, SCE와 SCE-40이 SERT, NET, 그리고 GABA ligand의 결합 억제능이 있음이 확인되었고, SCE와 SCE-40은 serotonin(5-hydroxytryptamine: 5-HT)과, norepinephrine의 uptake를 억제하는 것으로 나타났다. 그러므로 본 연구는 효모 추출물(SCE)과 그 분획(SCE-40)이 행동적, 신경학적으로 항우울, 항불안에 효과가 있음을 확인하였으며, 효모 추출물(SCE)과 그 분획(SCE-40)이 안전한 천연식품으로서 우울증, 불안증 등의 관련 질환의 예방, 치료용 의약품 개발과 기능성 식품에 효과적으로 이용될 수 있음을 시사한다.

주제어 : 효모 추출물(*Saccharomyces cerevisiae extract*), 항우울, 제수영검사, 세로토닌, 노에피네프린, GABA

1. 서론

우울증은 주요 정신 착란의 하나로 전 인구의 10%가 고통을 받고 있으며, 최근 유병률이 증가되고 있다 [4]. 감정이 가라앉고 흥미나 기쁨이 줄어드는 증상을 나타내는 우울증은 환자들에게 일의 능률이나 논리적 의사 소통능력을 감소시키고, 심한 경우 자살을 유발할 수 있으며, 재발율이 높은 정신질환이다[12]. 우울증의 원인에는 여러 가지가 있을 수 있으나, 생물학적인 원인으로 신경과 신경을 연결해 주는 신경 전달물질, 그 중에서도 세로토닌(serotonin)과 노르

에피네프린(norepinephrine)의 기능저하가 연관이 있다. 따라서, 우울증을 치료하기 위해서는 이러한 신경전달물질을 정상화 시키는 약물을 투여하는데, 현재 임상에서 사용되는 주요 항우울 약물로는 삼환계 항우울제 (TCAs), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRIs), 모노아민 산화 효소 저해제(MAOIs) 그리고 비정형 항우울제 (Atypicals)가 있다. 선택적 세로토닌 재흡수 억제제는 우울증 치료에 있어서 우선적으로 선택되는 약물로 알려져 있으나[17], 노인들에게 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(예, Fluoxetine; 프로작)를 복용케 했을 때, 졸도나 기립성 저혈압이 유발될

수 있음이 보고되어 있다[5]. 아민성 신경 전달 물질 (serotonin, norepinephrine, dopamine)이 신경 말단으로 전달되는 것을 막는 삼환계 항우울제나 모노아민 산화 효소 억제제는 노르아드레날린성 또는 세로토닌성 활성을 강화시키며, 콜린성, 히스타민성, 알파-1-아드레날린성 등의 수용체 부위를 저해하는 이 약물들은 수많은 다른 약물들과 반응하여 여러 가지 부작용을 유발할 수 있다[23]. 또한, 불안증은 감정, 사고, 행동, 생리적 활성의 혼란을 야기하며[27], 뇌에서 비정상적인 세로토닌이나 도파민 신경 전달과 연관된 것으로 알려져 있다[21]. 벤조디아제핀계 약물은 불안증이나 우울증의 다양한 상황에 가장 흔히 처방되는 합성 화학 약물이다[15]. 벤조디아제핀계 약물을 장기간 복용하면 인지 기능의 저하[24]와 신체적 의존과 내성[1]을 야기한다.

한편, 효모(*Saccharomyces cerevisiae*)는 인체에 무해한 GRAS급으로 인정되며, 양질의 단백질, 미네랄, 비타민 B군 등이 다량 함유되어 있어 주류나 제빵 산업용 외에도 여러 유용 물질인 단백질, 핵산, 효소, 지질, 비타민, 미네랄 등의 원료로 사용되어 왔으며, 효모의 자가소화 효소와 기타 단백질 분해 효소로 가수분해 되어 생산되는 효모 추출물은 미생물 발효 배지, 조미료, 건강식품 등의 공급원으로 사용되어 왔다. 최근 효모 추출물이 정신적 긴장, 과민, 두통 같은 월경 전 증후군을 완화시키는 효과를 가짐이 보고되어 있다[8, 29]. 따라서 본 연구는 우울증과 불안증 치료제의 부작용을 극복할 수 있는 대안적 치료제의 개발을 위한, 효모 추출물과 그 분획의 항우울 또는 항불안 효과를 확인하고자 하였다.

2. 재료 및 방법

2.1 동물

웅성 ICR 생쥐(30~35g)는 각 행동학적 실험별로 10마리씩 사용하였고, 웅성 백서(Sprague-Dawley rat, 280~350g)는 각 시험관내 실험에 3마리씩 사용하였

다. 모든 동물들은 표준 실험실 상황(22±2℃)에 유지시켰으며, 12시간씩 밝음과 어둠을 순환시켰다. 사료와 물은 자유롭게 제공되었다.

2.2 SCE 및 그 분획 SCE-40의 제조

효모(*Saccharomyces cerevisiae* IFO 2346)는 2% glucose, 0.6%(NH₄)₂SO₄, 0.1% MgSO₄·7H₂O, 0.2% KH₂PO₄, 0.03% K₂HPO₄, 0.1%NaCl을 함유한 용액에서 배양하였고, 이것을 3,000×g에서 원심 분리하여 균체를 회수하였다. 회수한 균체에 50배의 인산 완충액(pH7.0)과 0.5% 0.5% 단백질 분해 효소(파파인)를 가한 후 30℃에서 6시간 동안 가수분해를 실시하였다. 단백질 분해 효소를 불활성화하기 위해 100℃ 수욕에서 10분간 방치 후, 8,000×g에서 원심 분리하였다. 이 상층액을 3,000×g에서 원심분리에 의해 분자량 10,000Dt 미만과 10,000Dt 이상으로 나누어 건조시키고, 분자량 10,000Dt 미만을 SCE(*Saccharomyces cerevisiae* extract ; 효모 추출물)로, 10,000Dt 이상을 SCE-40이라 명명하였다. SCE와 SCE-40은 사용하기 직전에 멸균 식염수(0.9% NaCl 용액)에 녹여 10ml/kg의 양으로 mg/kg의 복용량을 경구로 투여하였다.

2.3 행동학적 실험

2.3.1 강제수영검사(Forced swimming test: FST)

생쥐는 실온의 물(깊이 12cm)이 채워진 수직의 투명한 실린더(직경 10cm, 높이 25cm)에 6분간 두었다. 생쥐가 수영을 멈추었을 때나 물에서 움직임 없이 떠있지만 할 때를 부동 상태로 판단하였다. 수영 검사의 6분 검사 중 마지막 4분 동안의 부동 시간을 측정하였다.

2.3.2 미현수검사(Tail suspension test: TST)

생쥐를 바닥으로부터 50cm의 높이에 꼬리를 고정하여 매달아 두고, 6분 검사 중 마지막 4분 동안의 총 부동시간을 기록하였다.

2.3.3 고위십자미로검사(Elevated plus-maze test: EPM)

장치는 바닥으로부터 50cm의 높이에 2개의 열린 arms(30×5×15cm)과 교차되어 있는 2개의 닫힌 arms(30×5×15cm)으로 구성되어 있고, 중앙에 5×5cm의 면적에 의해 연결되어 있다. 실험 시작 시, 생쥐를 maze의 중앙에 놓고 비디오 측정 장치(SMART, Panlab, Spain)를 사용하여 열린 arms에 머문 시간을 총 6분 검사 중 마지막 5분 동안 측정하였다.

2.4 시험관내 실험

2.4.1 효모 가수 분해물 SCE 및 SCE-40의

serotonin transporter (SERT), norepinephrine transporter(NET), GABA 에 대한 친화력 검증

시료준비

백서의 대뇌 피질을 분리하여 10배 용량의 냉각된 완충액(50mM Tris, 120mM NaCl, 5mM KCl, pH7.4)에 넣고 Brinkmann polytron 분쇄기를 이용하여 분쇄, 균질화한 후 4℃, 48,000×g에서 10분간 원심 분리하였다. 침전물에 다시 10배 용량의 동일 완충액을 가하여 동일한 조건에서 원심 분리를 반복하였다. 이 과정을 3회 반복하였다.

SCE 및 SCE-40의 SERT 에 대한 결합력 측정

SCE 및 SCE-40은 50μl, 완충액 100μl, 세포막 표본 250μl(100μg protein/tube)을 넣고 25℃에서 10분간 전 배양 후 1nM [³H]paroxetine 100μl 넣어 총용량 0.5ml으로 25℃에서 1시간 동안 배양하였다. 총 결합량을 측정하는 시험관과 비특이적 결합량을 측정하는 시험관에는 SCE 및 SCE-40 대신 각각 완충액과 10μM paroxetine을 투여하였다. 배양이 끝나면, cell harvester를 사용하여, 0.05% polyethyleneimine에 미리 담귀 둔 GF/C 여과지(Whatman, England)를 통하여 급속 여과시켜 반응을 종료시켰다. 여과지는 다시 4ml의 차가운 완충액으로 3회 더 수세한 다음 liquid scintillation vial에 옮겨 담았다. 여과지가

들어 있는 vial은 0.5ml 에틸 알콜에 적신 후 2ml의 counting cocktail을 가하였다. 여과지에 남아 있는 방사능은 liquid scintillation counter(Packard, Tr-3500)로 측정하였다. 단백질 정량은 Lowry 등[16]의 방법으로 하였다.

효모 가수분해물 SCE 및 SCE-40의 NET에 대한 결합력 측정 실험 방법은 [³H]paroxetine의 경우와 유사하나 0.7nM [³H]nisoxetine을 사용하고 비특이적 결합에는 10μM desipramine을 사용하였다. SCE 및 SCE-40, 완충액, 세포막 표본을 넣고 4℃에서 20분간 전 배양 후 0.7nM [³H]nisoxetine을 넣고 4℃에서 3시간 동안 배양하였다. 총 용량은 250μl로 하였다.

효모 가수분해물 SCE 및 SCE-40의 GABA 결합실험

실험 방법은 [³H]paroxetine의 경우와 유사하나 15nM [³H]GABA를 사용하고 비특이적 결합에는 1mM GABA를 사용하였다. SCE 및 SCE-40, 완충액, 세포막 표본을 넣고 37℃에서 10분간 전 배양 후 15nM [³H]GABA를 넣고 37℃에서 30분 동안 배양하였다. 총 용량은 500μl로 하였다.

2.4.2 Serotonin(5-hydroxytryptamine: 5-HT), norepinephrine uptake 검증

시료준비

응성 백서를 단두하여 대뇌피질을 분리하여 10배 용량의 냉각된 완충액(50mM Tris, 120mM NaCl, 5mM KCl, pH7.4)에 넣고, Teflon glass 분쇄기로 분쇄하여 4℃, 1,000×g에서 10분간 원심 분리하였다. 상층액은 따로 모아두고, 침전물에 다시 10배의 동일 완충액을 넣어 동일 조건에서 원심 분리하였다. 침전물은 버리고 두 번의 원심 분리에서 얻은 상층액을 모아 4℃, 20,000×g에서 20분간 원심 분리하였다. 상층액은 버리고 synaptosome 층을 아래층의 미토콘드리아 층으로부터 200μl의 uptake 완충액(127mM NaCl, 5mM KCl, 1.3mM NaH₂PO₄, 1.2mM MgSO₄, 2.5mM CaCl₂, 15mM HEPES acid, 10 mM glucose, pH7.4)

을 이용해 수차례 가볍게 흔들어서 분리하였다. Synaptosome의 단백질 농도는 2mg protein/ml로 하였다.

Serotonin uptake 검정

SCE 및 SCE-40은 50µl, 완충액 250µl, synaptosome 표본 100µl(0.2mg protein)를 넣고 37°C에서 10분간 전 배양 후 15nM [³H]5-HT 100µl 넣고 37°C에서 5분 동안 배양하였다. 비특이적 반응 시험관에는 10µM fluoxetine을 사용하였다. 이 실험에서 [³H]5-HT이 도파민 말단과 노르에피네프린 말단으로 uptake 되는 것을 막기 위해 1µM nomifensine, 0.1µM nisoxetine을 첨가하였다. uptake 배양은 각 시험관에 2ml의 차가운 완충액을 가하여 종료시켰으며, cell harvester를 사용하여, 0.1% polyethyleneimine에 미리 담궈둔 GF/C 여과지(Whatman, England)를 통하여 급속 여과시켰다. 여과지는 다시 2ml의 차가운 완충액으로 3회 더 수세한 다음 scintillation vial에 옮겨 담고 측정하였다.

Norepinephrine uptake 검정

[³H]5-HT의 경우와 유사하나 1nM [³H]NE를 사용하고 비특이적 반응에는 10µM desipramine을 사용하였다. Synaptosome은 3.5mg protein/ml로 하였다.

2.5 분석

결과는 one-way ANOVA를 이용하여 분석하였고, Newman-Keuls Multiple Comparison Test를 post-hoc test로 이용하였다.

3. 실험 결과

3.1 효모 추출물 SCE의 행동학적 효과

3.1.1 SCE의 항우울 효과 검정

SCE의 장기 항우울 효과를 검정하기 위하여 생리식염수에 녹인 SCE를 0, 1, 10, 100mg/kg의 농도로 2주

동안 경구로 투여하고 FST를 실시한 결과, SCE 10mg/kg과 100mg/kg을 투여 받은 생쥐에서 생리 식염수만 투여받은 대조군(0mg/kg)과 비교하여 부동 시간이 유의하게 감소되었다(Fig. 1).

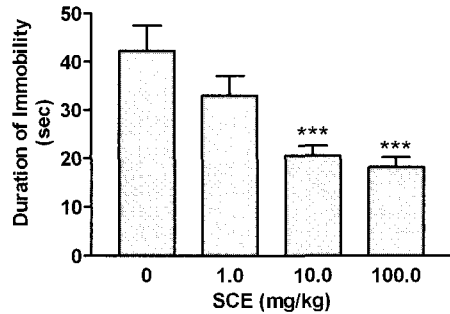


Figure 1. Effects of SCE given orally for 2 weeks on duration of immobility of mice in the forced swimming test. Mice were administered orally with SCE for 2 weeks. Data were expressed as mean±SEM. ***: P<0.001

또한, 항우울 효과를 검정하는 또 하나의 행동학적 실험방법인 미현수검사(TST)를 SCE 농도 0, 1, 10, 100mg/kg로 2주 동안 경구로 투여하고 실시한 결과, SCE 100mg/kg을 투여 받은 생쥐에서 생리 식염수만 투여한 대조군(0mg/kg)과 비교하여 부동 시간이 유의하게 감소되었다(Fig. 2).

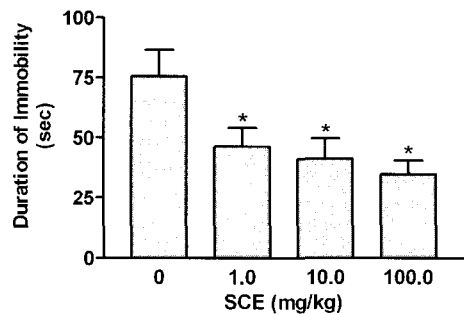


Figure 2. Effects of SCE given orally for 2 weeks on duration of immobility in tail suspension test in mice. Data were expressed as mean±SEM. *: P<0.05

3.1.2 SCE의 항불안 효과 검증

SCE의 1회 투여에 의한 항불안 효과를 검증하기 위하여 SCE 농도 0, 1, 10, 100mg/kg을 실험 1시간 전에 투여하고 EPM을 실시한 결과, 100mg/kg의 SCE를 투여받은 생쥐에서 생리 식염수만 투여받은 대조군과 비교하여 개방구역에 머무는 시간이 유의하게 증가되었다(Fig. 3).

또한, SCE의 장기 항불안 효과를 검증하기 위하여 SCE의 농도 0, 1, 10, 100mg/kg을 2주 동안 투여하고 EPM을 실시한 결과, 100mg/kg의 SCE를 투여 받은 생쥐에서 생리 식염수만 투여 받은 대조군과 비교하여

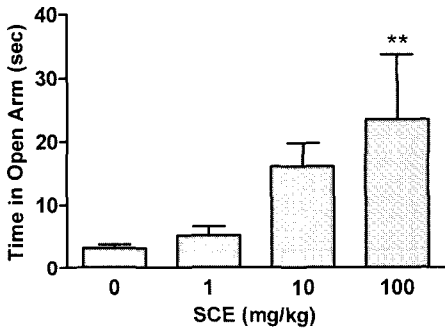


Figure 3. Acute effects of SCE on time spent in the open arms by mice in the elevated plus-maze test. Mice were administered orally with SCE 1hr before test. Data were expressed as mean \pm SEM. **: P<0.01

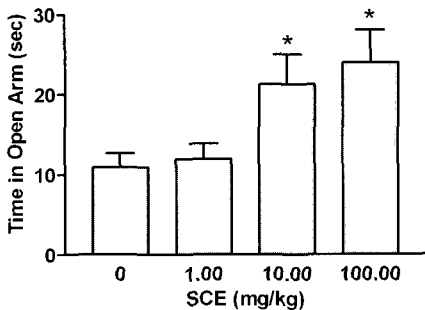


Figure 4. Effects of SCE on time spent in the open arms by mice in the elevated plus-maze test. Mice were administered orally with SCE for 2 weeks. Data were expressed as mean \pm SEM. *: P<0.05

여 개방구역에 머무는 시간이 유의하게 증가되었다 (Fig. 4).

3.2 효모 추출물 SCE 및 SCE-40의 시험관내 실험

3.2.1 SCE 및 SCE-40의 SERT와 NET에 대한 결합력 측정

행동학적 검사에서 나타난 SCE의 항우울과 항불안 효과의 기전을 파악하고자 SCE 및 SCE-40의 SERT와 NET에 대한 결합력을 측정하였다. SCE 및 그 분획 SCE-40(1mg/ml)은 백서 대뇌 피질 세포막표본에서 [³H]paroxetine과 [³H]nisoxetine의 결합을 각각 약 25%, 약 50% 억제하였다.

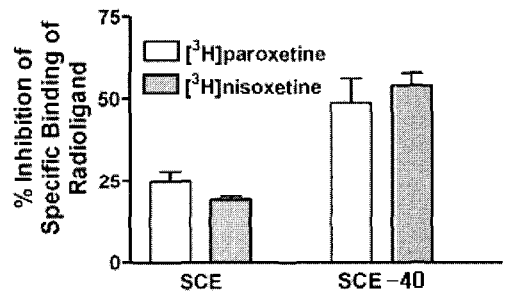


Figure 5. Effects of SCE and its fractions SCE-40 on the specific binding of [³H]paroxetine and [³H]nisoxetine in the rat cerebral cortex membranes. Data were expressed as mean \pm SEM.

3.2.2 효모 추출물 SCE 및 SCE-40의 GABA 수용체에 대한 결합력 측정

SCE 및 그 분획 SCE-40의 항불안 효과의 기전을 파악하기 위하여 백서 대뇌 피질 세포막표본에서 [³H]GABA의 결합에 대한 SCE와 그 분획 SCE-40의 결합력을 측정하였다. SCE와 SCE-40은 공히 [³H]GABA의 결합을 현저히 억제하였고, 효력의 차이는 없었다 (Fig. 6).

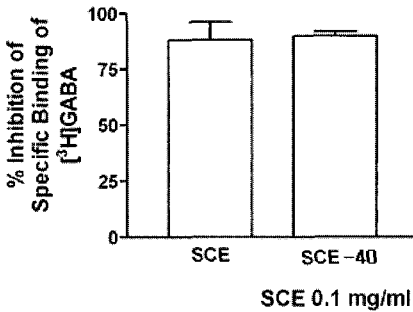


Figure 6. Effects of SCE and its fractions SCE-40 on the specific binding of [3H]GABA in the rat cerebral cortex membranes. Data were expressed as mean±SEM.

3.2.3 SCE 및 SCE-40의 serotonin (5-hydroxytryptamine: 5-HT)과 norepinephrine(NE)의 uptake에 대한 효과 검증

본 연구에서 SCE와 그 분획인 SCE-40이 SERT와 NET에 친화력을 갖는 것으로 나타났기에, 백서 대뇌 피질 synaptosome 표본에서 SERT를 통해 uptake되는 5-HT와 NET를 통해 uptake되는 NE의 uptake에 대한 SCE와 그 분획 SCE-40의 효과를 검증하였으며, 그 결과는 결합력 측정 결과와 일치함을 나타내었고, SCE와 그 분획 SCE-40은 세로토닌 재흡수 억제 효과(SSRI: Serotonin Reuptake Inhibitor) 및 노르에피네프린 재흡수 억제 효과(NRI: Norepinephrine Reuptake Inhibitor)가 있음을 나타낸다(Fig. 7).

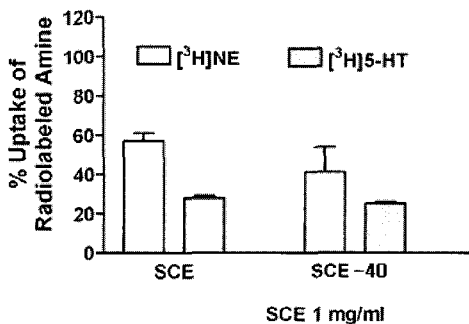


Figure 7. Effects of SCE and its fractions SCE-40 on synaptosomal uptake of [3H]NE, [3H]5-HT in rat cerebral cortex synaptosomal membranes. Data were expressed as mean±SEM.

4. 결론

효모(Saccharomyces cerevisiae)는 인체에 무해한 GRAS급으로 인정되고 최근 효모 추출물이 정신적 긴장, 과민, 두통 같은 월경 전 증후군을 완화시키는 효과를 가짐이 보고되어 있다[8, 29]. 본 연구는 효모 추출물 (SCE)과 그 분획(SCE-40)의 항우울 또는 항불안 효과를 확인하고자 행동적 신경학적 실험을 수행하였다.

먼저, 행동학적 실험으로 우울을 평가하기 위해 우울증 스트레스 모델로 자주 이용되는 강제수영검사 (Forced-Swimming Test: FST)를 수행하였다. 강제수영검사에서는 생쥐가 수영을 멈추었을 때나 물에서 움직임 없이 떠 있기만 할 때의 부동시간을 측정하는데 이것이 우울의 지표가 된다[26]. 2주간 10mg/kg과 100mg/kg의 SCE를 투여 받은 생쥐에서 생리식염수만을 투여 받은 대조군(0mg/kg)에 비해 부동시간이 감소되어 항우울 효과가 유발됨을 보였다. 행동학적 실험에서 항우울 효과를 검증하는 또 하나의 실험방법인 미현수검사(Tail Suspension Test: TST)는 FST와 마찬가지로 부동시간을 측정하는데, 꼬리가 묶인 생쥐가 의욕 없이 움직이지 않는 시간을 측정한다. FST 행동실험과 유사하게 2주의 100mg/kg의 SCE를 투여 받은 생쥐에서 대조군에 비교하여 정지시간 감소되어 SCE의 장기적 항우울 효과가 재검정 되었다. 또한, 불안을 조절하는 약물의 효과 검증에 사용되는 방법인 고위십자미로검사(elevated-plus maze test: EPM)로[27], SCE의 항불안 효과를 측정된 결과, 1회의 100mg/kg의 SCE를 투여 받은 생쥐에서 open arms에서의 머문 시간이 증가함을 보여 항불안에서의 단기 효과도 확인하였으며, 2주간 10mg/kg과 100mg/kg의 SCE를 투여 받은 생쥐에서 open arms에서 머문 시간이 대조군에 비하여 유의하게 증가되어 SCE의 장기 항불안 효과를 확인하였다.

SCE 투여에 의한 행동학적인 실험결과 단기적, 장기적으로 항우울, 항불안 효과가 나타남을 확인하였고, 이에 따른 신경학적 기전을 파악하고자 실험관내

실험을 실시하였다. 세로토닌 (5-HT)과 노르에피네프린(NE)은 우울증의 병인학에 중요한 역할을 하는 것으로 인식되어 있다[25]. 세로토닌 수송체 SERT와 노르에피네프린 수송체 NET는 우울증이나 불안증 같은 많은 정신적 질환과 관련되어있고[9, 18], 세로토닌 수송체의 변화는 불안, 우울, 자폐증에 관련되어 있으며[6, 15, 22], fluoxetine 이나 paroxetine 같은 약물들은 세로토닌 수송체를 선택적으로 차단하여 항우울 효능을 나타낸다[2].

또한, 삼환계 항우울제는(예, desipramine)는 선택적 NE reuptake 저해제로서[13] NET의 결합을 억제한다. 이에, SCE와 그 분획물 SCE-40의 세로토닌 수송체(SERT)와 노르에피네프린 수송체(NET)에 대한 결합력을 측정하기 위해 양성 백서의 대뇌 피질을 분리하여 SCE(1mg/ml)와 시냅스 전 세로토닌 수송체/재흡수 부위에 결합하여 serotonin의 흡수를 억제하는 약물인 [³H]paroxetine의 결합 실험과 노르에피네프린 수송체 억제제 [³H]nisoxetine의 결합 실험을 실시하였다.

효모 추출물 SCE 및 그 분획물 SCE-40이 [³H]paroxetine과 [³H]nisoxetine 의 결합을 25%, 50% 억제하는 것으로 나타났고, 이 각각의 수용체와 결합하는 약물의 결합을 억제하는 효과는 세로토닌 (5-HT)과 노르에피네프린 (NE)의 reuptake를 억제하는 효과를 가짐을 추측할 수 있다. 이에 백서 대뇌피질 synaptosome 표본에서 효모 추출물 SCE 및 그 분획물 SCE-40이 실제 SERT를 통해 uptake되는 Serotonin (5-hydroxytryptamine: 5-HT)과 NET를 통해 uptake되는 norepinephrine (NE)의 재흡수를 억제하는지 알아보기 위해 [³H]5-HT와 [³H]NE uptake 실험을 실시한 결과 SCE 및 그 분획물 SCE-40이 [³H]5-HT와 [³H]NE uptake를 현저히 억제하는 것으로 나타나, 세로토닌(serotonin) 및 노르에피네프린(norepinephrine)의 재흡수(reuptake) 억제능을 가짐을 확인하였다. 기존의 항우울 효과를 가지는 약물의 기전과 일치하는 이 효과는 효모 추출물 SCE 및 그 분획물 SCE-40이 항우울효과를 가짐을 확인하는 결과라 할 수 있다.

일반적으로 항불안제는 세로토닌성, 도파민성, GABA 신경전달계에 작용하는 것으로 알려져 있는데 [7, 10] 현재 임상에서 사용되는 항불안제는 주로 benzodiazepine계 약물로 억제성 신경전달물질인 GABA의 작용을 강화하는 효능을 갖고 있다[3]. GABAA 수용체는 불안증에 중요한 역할을 하며[19, 28, 20], GABA 효현제는 항우울제로서 작용한다[14]. 이에, GABA 수용체에 대한 SCE 및 그 분획물 SCE-40의 친화력 검증에서 백서 대뇌피질 synaptosome 표본에서는 GABA 수용체 결합의 억제 효과는 시냅스의 GABA 상승을 의미하며, 현재 임상에서 쓰이는 항불안제인 benzodiazepine계 약물과 같은 효과를 나타내었다. 따라서, SCE 및 그 분획물 SCE-40이 항불안효과를 가진다 할 수 있다.

따라서, 본 연구에서는 효모 추출물은 기존의 항우울, 항불안 약물들이 가진 부작용을 극복할 수 있는 천연식품으로, 관련된 질환의 예방, 치료용 의약품 개발과, 기능성 식품에 효과적으로 이용될 수 있음을 시사한다.

참고문헌

- [1] Ashton, H. (1984). Benzodiazepine withdrawal: an unfinished story. *British medical journal (Clinical research ed.)*, 288(6424), 1135-40.
- [2] Barker, E. L., Kimmel, H. L., Blakely, R. D. (1994). Chimeric human and rat serotonin transporters reveal domains involved in recognition of transporter ligands. *Molecular pharmacology*, 46(5), 799-807.
- [3] Biggio, G., Concas, A., Corda, M.G., Giorgi O, Sanna, E., Serra, M. (1990). GABAergic and dopaminergic transmission in the rat cerebral cortex: effect of stress, anxiolytic and anxiogenic drugs. *Pharmacology & therapeutics*, 48(2), 121-42.
- [4] Bland, R. C. (1997). Epidemiology of affective disorders: a review. *Canadian journal of psychiatry*, 42(4), 367-77.

- [5] Cherin, P., Colvez, A., Deville de Periere G., Sereni, D. (1997). Risk of syncope in the elderly and consumption of drugs: a case-control study. *Journal of clinical epidemiology*, 50(3), 313-20.
- [6] Cook, E. H. Jr., Courchesne, R., Lord, C., Cox, N. J., Yan, S., Lincoln, A., Haas, R., Courchesne, E., Leventhal, B. L. (1997). Evidence of linkage between the serotonin transporter and autistic disorder. *Molecular psychiatry*, 2(3), 247-50.
- [7] Eison, A.S., Temple, D.L., Jr. (1986). Buspirone: review of its pharmacology and current perspectives on its mechanism of action. *The American journal of Chinese medicine*, 31, 80(3B), 1-9.
- [8] Facchinetti, F., Nappi, RE., Sances, M.G., Neri, I., Grandinetti, G., Genazzani, A. (1997) Effects of a yeast-based dietary supplementation on premenstrual syndrome. A double-blind placebo-controlled study. *Gynecologic and obstetric investigation* 43(2), 120-4.
- [9] Frazer, A., Gerhardt, G. A., Daws, L. C. (1999). New views of biogenic amine transporter function: implications for neuropsychopharmacology. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 2(4), 305-320.
- [10] Gobaille, S., Schleef, C., Hechler, V., Viry, S., Aunis, D., Maitre, M. (2002). Gamma-hydroxybutyrate increases tryptophan availability and potentiates serotonin turnover in rat brain. *Life Science*, 22, 70(18), 2101-12.
- [11] Johnson, J., Weissman, M. M., Klerman, G.L. (1992). Service utilization and social morbidity associated with depressive symptoms in the community. *the Journal of the American Medical Association*, 267(11), 1478-83.
- [12] Kientsch, U., Burgi, S., Ruedeberg, C., Probst, S., Honegger, U. E. (2001). St. John's wort extract Ze 117 (*Hypericum perforatum*) inhibits norepinephrine and serotonin uptake into rat brain slices and reduces 3-adrenoceptor numbers on cultured rat brain cells. *Pharmacopsychiatry*, 34(Suppl 1), S56-60.
- [13] Lesch, K.P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B.D., Petri, S., Benjamin, J., Muller, C. R., Hamer, D. H., Murphy, D. L. (1996). Association of Anxiety-Related Traits with a Polymorphism in the Serotonin Transporter Gene Regulatory Region. *Science*, 29, 274(5292), 1527-1531.
- [14] Lloyd, K.G., Perrault, G., Zivkovic, B. (1985). Implications of GABAergic synapses in neuropsychiatry. *Journal de pharmacologie*, 16(Suppl) 2, 5-27.
- [15] Longo, L. P., Johnson, B., (2000). Addiction: Part I. Benzodiazepines--side effects, abuse risk and alternatives. *American family physician*, 61(7), 2121-8.
- [16] Lowry, O., Rosebrough, N., Farr, L., Randall, R. J. (1951). Protein measurement with Folin reagent. *The Journal of biological chemistry*, 193(1), 265-275.
- [17] Masand, P.S., Gupta, S. (1999). Selective serotonin-reuptake inhibitors: an update. *Harvard review of psychiatry*, 7(2), 69-84.
- [18] Masson, J., Sagne, C., Hamon, M., E.I., Mestikawy, S. (1999). Neurotransmitter transporters in the central nervous system. *Pharmacological reviews*, 51(3), 439-64.
- [19] Martijena, I.D., Rodriguez, Manzanares, P.A., Lacerra, C., Molina, V.A. (2002). Gabaergic modulation of the stress response in frontal cortex and amygdala. *Synapse*, 45(2), 86-94.
- [20] McCool, B.A., Frye, G.D., Pulido, M.D., Botting, S.K. (2003). Effects of chronic ethanol consumption on rat GABA(A) and strychnine-sensitive glycine receptors expressed by lateral/basolateral amygdala neurons. *Brain Research*, 14, 963(1-2), 165-77.
- [21] Nakamura, K., Kurasawa, M. (2001). Anxiolytic

- effects of aniracetam in three different mouse models of anxiety and the underlying mechanism. *European journal of pharmacology*, 420(1), 33-43.
- [22] Ogilvie, A. D., Battersby, S., Bubb, V. J., Fink, G., Harmar, A. J., Goodwin, G. M., Smith, C. A. (1996). Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. *Lancet*, 347(9003), 731-3.
- [23] Pacher, P., Kohegyi, E., Kecskemeti, V., Furst, S. (2001). Current trends in the development of new antidepressants. *Current medicinal chemistry*, 8(2), 89-100.
- [24] Rickels, K., Case, W. G., Downing, R. W., Winokur, A. (1983). Long-term diazepam therapy and clinical outcome. *The Journal of the American Medical Association*, 250(6), 767-71.
- [25] Risch, S. C., Nemeroff, C. B. (1992). Neurochemical alterations of serotonergic neuronal systems in depression. *The Journal of clinical psychiatry*, 53(Suppl), 3-7.
- [26] Rodrigues, A. L., da Silva, G. L., Mateussi, A. S., Fernandes, E. S., Miguel, O. G., Yunes, R. A., Calixto, J. B., Santos, A. R. (2002). Involvement of monoaminergic system in the antidepressant-like effect of the hydroalcoholic extract of *Siphocampylus verticillatus*. *Life sciences*, 70(12), 347-58.
- [27] Sonavane, G. S., Sarveiya, V. P., Kasture, V. S., Kasture, S. B. (2002). Anxiogenic activity of *Myristica fragrans* seeds. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 71 (1-2), 239-44.
- [28] Yilmazer-Hanke, D.M., Roskoden, T., Zilles, K., Schwegler, H. (2003). Anxiety-related behavior and densities of glutamate, GABAA, acetylcholine and serotonin receptors in the amygdala of seven inbred mouse strains. *Behavior Brain Research*, 145(1-2), 145-59.
- [29] Yu, K.W., Oh, S.H., Choi, Y.S., Hwang, W.J., Kim, J.M., Suh, H.J. (2001). The reduction effects of yeast hydrolysate SCP-20 on premenstrual syndrome. *Kor J Life Sci*, 30, 1000-1003.

원고접수 : 07/04/17

수정접수 : 07/06/10

게재확정 : 07/06/11