

하고초 추출물로부터 분리된 Danshensu의 MK-801으로 유도된 사전자극 억제 손상의 회복에 대한 작용

홍성인¹ · 박세진³ · 류재환^{1,2} · 류종훈^{3,4*}

¹경희의료원 동서협진실, ²경희대학교 동서의학대학원,
³경희대학교 나노의약생명과학과, ⁴경희대학교 약학대학 한약학과

Danshensu Isolated from *Prunella vulgaris* var. *Lilacina* Attenuates MK-801-induced Prepulse Inhibition Deficits in Mice

Sung In Hong¹, Se Jin Park³, Jae Hwan Lew^{1,2}, and Jong Hoon Ryu^{3,4*}

¹Department of East-West Integrated Medicine, Kyung Hee University Medical Center, Seoul 130-702, Korea

²Graduate School of East-West Medical Science, Kyung Hee University, Yongin-si, Gyeonggi-do 446-701, Korea

³Department of Life and Nanopharmaceutical Sciences, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

⁴Department of Oriental Pharmaceutical Science, College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

Abstract – Schizophrenia is a severe psychiatric disorder and characterized by positive symptom (i.e., delusions, hallucinations), negative symptom (i.e., lack of emotion, social withdrawal), and cognitive impairment. Previously, we reported that the ethanolic extract of *Prunella vulgaris* var. *lilacina* attenuated the MK-801-induced schizophrenia-like behaviors such as prepulse inhibition (PPI) deficits and cognitive impairment in mice. The aim of the present study was to investigate whether danshensu isolated from *P. vulgaris* var. *lilacina* attenuates MK-801-induced sensorimotor gating dysfunction (PPI deficits), hyperlocomotion, and memory impairment in mice. Acute administration of danshensu (1, 3, or 10 mg/kg) significantly ameliorated the MK-801-induced PPI deficits in the acoustic startle response test. We also observed that the impaired recognition memory induced by MK-801 was attenuated by danshensu (1 mg/kg) in the novel object recognition test. However, danshensu failed to reverse the MK-801-induced hyperlocomotion in the open-field test. Collectively, the present results indicate danshensu would be an active agent for treating neuropsychiatric disorders such as schizophrenia.

Key words – Danshensu, *Prunella vulgaris* var. *lilacina*, Schizophrenia, Prepulse inhibition

정신분열증(schizophrenia, 조현병)은 자기 자신이나 외부 세계에 대한 부적절한 이해, 사고의 혼란, 현실감이 결여된 행동 장애 등을 특징으로 하는 심각한 정신질환으로서, 전 세계 인구 중 1%에서 발생한다. 양성증상(환각, 망상 등), 음성증상(무욕증, 사회성 결여 등), 인지력 장애, 정서장애 등의 증상이 1개월 이상 동안 대부분의 특정 징후가 지속되거나, 일부 증후가 6개월 이상 지속되는 경우 정신 질환으로 간주한다.¹⁾ 정신분열증의 명확한 병리학적인 원인은 밝혀져 있지 않으나, 정형 항정신병약물(typical antipsychotics)로서 도파민 D2 수용체의 길항제인 chlorpromazine 또는 haloperidol이 임상에서 소개되어 항정신병 효과가 있음이 알

려진 이후, 도파민 가설이 정신분열증에 중요한 역할을 하는 것으로 생각되고 있다.²⁾ 하지만, 이러한 정형 항정신병약물은 정신분열증 환자의 양성증상에만 치료효과가 있고, 더욱이 추체외로 효과(extrapyramidal effect)와 같은 부작용이 있어 임상에서는 많이 사용되고 있는 것은 아니다.³⁾ 반면, 비정형 항정신병약물(atypical antipsychotics)인 clozapine의 발견 이후 D2 수용체 이외에 세로토닌, 노르에피네프린, 히스타민 수용체에 대한 연구가 활발히 이루어지게 되었으며, 이러한 약물은 양성 증상 외에 일부 음성증상에도 개선 효과가 있는 것으로 알려져 있다.⁴⁾ 하지만 비정형 항정신병약물은 비만, 당뇨 등의 대사성 부작용을 가지고 있으며, 이러한 부작용들은 환자의 복약 순응도를 낮추는 결정적 요인이 되고 있다.⁵⁾ 따라서 부작용이 적고, 인지기능 장애와 음성증상 치료하며, 환자의 복약순응도가 개선된 새로운 타

*교신저자(E-mail): jhryu63@khu.ac.kr
(Tel): +82-2-961-9230

깃의 정신분열증 치료제 개발이 요구되고 있는 실정이다.

하고초(夏枯草)는 꿀풀과(Labiatae)에 속하는 꿀풀(*Prunella vulgaris* var. *lilacina* Nakai)의 화수를 약용부위로 하며, 동북아시아, 유럽, 북아메리카 지방에 자생한다. 기존 성분연구에 따르면 하고초 에탄올 추출물에는 대표적으로 triterpenic acids (oleanolic acid, ursolic acid), flavonoids 및 phenolic compounds (caffeic acid, *p*-hydroxycinnamic acid, danshensu, rosmarinic acid) 등이 함유되어 있다고 알려져 있다.⁶⁾ 본 연구진의 선행 연구 결과에 따르면, 하고초 70% 에탄올 추출물은 다양한 신경약리학적 효능이 있으며 특히 인지능과 관련하여 많은 연구가 이루어졌다. 즉, 하고초 에탄올 추출물은 알츠하이머 병의 대표적인 동물모델인 스코폴라민으로 유도한 기억력 감퇴 동물모델에서 우수한 인지 및 집중력 개선작용을 가지고 있음을 확인하였다.⁷⁾ 또한 하고초 에탄올 추출물은 NMDA수용체 길항제인 dizocilpine (MK-801)으로 유도된 정신분열증 동물모델에서 사전자극 억제(prepulse inhibition)의 결손과 집중력 장애 등의 증상을 개선하는 것을 확인하였다.⁸⁾ 이러한 결과를 바탕으로 본 연구자들은 하고초의 에탄올 추출물 중 어떠한 성분이 MK-801으로 유도한 정신분열증 동물모델에서 유의미한 항정신병 작용을 갖는지 알아보고자 정신분열증 동물 모델을 이용하여 다양한 성분을 1차 스크리닝한 결과, 하고초의 에탄올 추출물 중 danshensu가 유의미한 효과가 있는 것을 확인하고 본 연구를 진행하였다.

본 연구에서는 danshensu의 항정신병 효과를 MK-801을 이용하여 제작한 정신분열증 동물모델을 이용하여 확인하고자 하였다. 정신분열증 동물모델의 대표적인 표현형인 사전자극억제의 결손, 과잉행동, 인지능 저하를 danshensu가 유의적으로 개선할 수 있는지를 소리놀람반응 시험(acoustic startle response test), 열린공간 시험(open-field test), 사물인지 시험(novel object recognition test), 수동회피 시험(passive avoidance test) 등을 통해서 확인하였다.

재료 및 방법

실험동물 - 수컷의 ICR 마우스(5주령)를 주식회사 오리엔트(경기도 성남시)에서 공급받아 사용하였다. 실험동물은 경희대학교 약학대학 동물실에서 7일간 적응시켰으며 적응기간 동안 동물실의 온도는 $23\pm 2^{\circ}\text{C}$, 습도 $60\pm 10\%$ 내외, 조명은 12시간 주기로(07:30-19:30) 일정하게 유지 하였다. 실험동물은 적응기간 동안 사료와 물을 제한 없이 공급 받았다.

시료의 준비 - 본 실험에 사용한 danshensu는 하고초 에탄올 추출물로부터 분리하여 사용하였다(Fig. 1). 하고초는 서울소재 약재 공급자(이노한방, 서울)에게 구입하여 사용하였으며, 경희대학교 약학대학 한약학과 명예교수인 육창수 교수의 감수를 받아 실험을 진행하였다(KHUOPS-08-33).

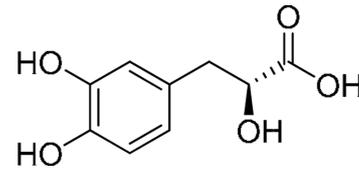


Fig. 1. The structure of danshensu

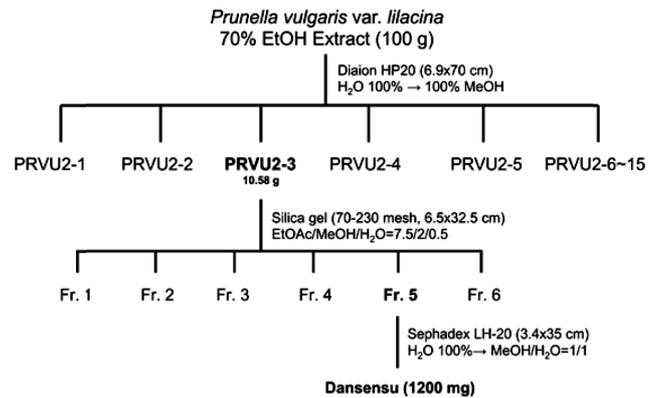


Fig. 2. The isolation scheme for danshensu from the 70% ethanolic extract of *Prunella vulgaris* var. *lilacina*

하고초의 화수(1 kg)를 분쇄한 후, 70% 에탄올을 하고초 무게의 10배 부피만큼 가한 후, 60°C 물중탕으로 추출하였다(수득률: 10%). 추출액을 감압여과 뒤 감압농축, 동결건조한 뒤 얻은 갈색 분말을 분리에 이용하였다. 하고초 70% 에탄올 추출물을 Diaion HP20(6.9×70 cm) column을 이용하여 15개의 분획으로 나누었다(PRUVU2-1~15, Fig. 2). 각 분획을 TLC를 이용하여 표준품과 비교한 뒤, 그 중 PRVU2-3을 silica gel(70-230 mesh, 6.5×32.5 cm)을 이용하여 6개의 분획으로 나누었다(Fr. 1~6). 그 중 Fr. 5로부터 danshensu(순도: 95% 이상)를 분리하여 본 실험에 이용하였다.

시험물질 및 약물투여 - 본 실험에 사용한 MK-801과 clozapine은 Sigma Aldrich사(St. Louis, MO, USA.)의 제품을 구입하여 사용하였다. 나머지 기타 시약은 시중에서 구입할 수 있는 최상급을 사용하였다. 시험물질인 danshensu는 행동실험 실시 1시간 전 생리식염수 용액에 녹여 경구투여 하였다. 정신분열증 동물 모델을 제작하기 위하여 MK-801을 행동실험 실시 1시간 전 생리식염수 용액에 녹여 복강투여 하였다. 양성 대조군으로 비정형 항정신병 약물인 clozapine을 1% DMSO 의 생리식염수 용액에 약간의 HCl을 이용하여 녹여서 행동실험 실시 30분전에 복강투여 하였다.

소리놀람반응 시험(Acoustic Startle Response Test) - 정신분열증 동물 모델에서 MK-801과 같은 NMDA수용체 길항제를 투여하면 사전자극 억제(prepulse inhibition, PPI)가 이루어지지 않는다는 사실이 알려져 있다.⁹⁾ 이러한 사실을 바탕으로 놀람 상자(startle box)에서 실험동물에게 강력한

소리로 자극을 준 뒤, 그 반응을 측정하여 시험약물이 정신분열 동물 모델에게 효과가 있는지 판단하게 된다. 놀람 상자는 쥐를 가볍게 구금할 수 있는 상자, 5~130 dB까지의 소리 자극을 일정하게 낼 수 있는 시스템, 동물의 움직임을 측정할 수 있는 장비, 측정된 자극을 디지털화시킬 수 있는 프로그램, 소리를 제공할 수 있는 소스와 스피커로 구성되어 있다. 각 검사를 위해 쥐를 구금 상자에서 5분간 적응시키고, 이 때 백색 잡음(70 dB)을 배경에 넣어주었다. 동물이 자극에 과도하게 반응할 수 있으므로, 수회의 120 dB의 소리를 40 ms 동안 자극을 주어 동물을 적응시켰다. 실험동물이 소리 자극에 대한 반응 정도를 측정하기 위하여 각각 80, 90, 100, 110 또는 120 dB의 소리 자극을 주어 각 자극에 대한 동물의 반응을 측정하였다. 그 후 3가지의 상황, 즉, 120 dB의 소리만 나오는 상황(SS), 자극이 없는 상황, 사전 자극 후 100 ms 후 120 dB가 나오는 상황(PP; prepulse)을 임의적으로 주어 각 반응을 측정하였다. 각각의 자극에 대한 동물의 놀람 반응을 측정 후, 120 dB만 자극된 상황과, 사전 자극 후 120 dB가 자극된 상황간의 반응 비율을 측정하여 사전자극 억제 정도를 계산하였으며, 계산식은 다음과 같다: % 사전자극 억제(PPI)=(SS - PP)/SS×100.

열린공간 시험(Open-field Test) - 실험동물의 일반운동 활성을 평가하기 위하여 열린공간 시험을 실시하였다. 실험동물을 open field box(40×40×30 cm의 아크릴 박스) 중앙에 놓고 30분간 EthoVision system(Noldus, The Netherlands)을 활용하여 설정시간 동안의 이동거리 등을 측정하였다.

사물인지 시험(Novel Object Recognition Test) - 사물인지 시험은 40×40×30 cm의 open field box 안에서 실시하였다. 실험동물을 box에 적응시키기 위하여 2일 동안 실험동물을 box에서 10분간 자유로이 머물게 하였다. 실험 실시 3일째 되는 날, box에 동일한 물체 두 개를 벽으로부터 5 cm 씩 떨어진 곳에 위치해 놓고, 약물 처치 후 쥐를 box 중앙에 놓고 5분간 물체에 대해 탐색을 시켰다. 탐색 24시간 후 box 안의 물체 중 한 개를 새로운 물체로 바꾼 뒤, 다시 box 중앙에 실험동물을 놓고 5분간 각 물체에 대하여 탐색하게 하였다. 5분 동안 쥐가 기존에 있던 물체(familiar object)와 새로운 물체(novel object)에 대해서 접촉, 냄새 맡기, 핥기 등의 탐색 행동을 보이는 시간을 측정 후, 각 물체에 대한 탐색 시간의 비율(% of exploration time) 과 전체 탐색 시간을 계산하였다. 새로운 물체에 대한 탐색 시간 비율이 높을수록 학습 및 기억 능력이 좋음을 나타낸다.

수동회피 시험(Passive Avoidance Task) - 수동회피 시험 장치는 밝은 쪽(200 Lux) 또는 어두운 쪽 두 개의 방(20×20×20 cm)으로 구성되어 있으며, 각 방은 길로틴문(guillotin door)으로 나뉘어 있다. 실험동물을 조명을 비추는 밝은 쪽 방에 놓고 10초간 탐색시킨 후 길로틴문을 열어 어두운 방으로 들어갈 수 있게 하였다. 이때 길로틴문이 열린 후 60초

이내에 어두운 방으로 들어가지 않는 실험동물은 실험에서 제외시켰다. 길로틴문이 열린 후 실험동물이 어두운 방으로 들어갈 때까지의 시간을 측정하였으며, 이를 acquisition trial이라고 정의하였다. 실험동물이 어두운 쪽으로 들어가면 길로틴문이 닫히고 0.5 mA의 전기 자극을 3초 동안 grid 바닥을 통해 흐르게 하였으며 마우스가 이를 기억하도록 하였다. 장기기억에 미치는 danshensu의 효과를 확인하고자 acquisition trial이 끝난 지 24시간 후에 retention trial을 실시하였다. 실험동물을 재차 밝은 쪽 방에 넣은 뒤, 실험동물의 발이 어두운 방으로 모두 들어가는데 걸리는 시간(latency time; 머무름 시간)을 300초까지 측정하였으며, 이러한 머무름 시간이 길수록 수동회피의 학습과 기억이 좋음을 나타낸다.

통계처리 - 실험값은 mean ± S.E.M.으로 표기하였으며, 구간 비교는 one way analysis of variance(ANOVA)를 이용하였고, 유의성이 있는 경우 Student-Newman-Keuls test를 이용하여 재검정하였다. 유의성 정도는 $P < 0.05$ 수준에서 판단하였다.

결과 및 고찰

신경약리학적으로 정신분열증 동물 모델을 제작하기 위하여 cocaine 또는 methamphetamine과 같은 도파민 신경계 흥분제, MK-801 또는 phencyclidine 등과 같은 NMDA 수용체 길항제를 사용하는 것으로 알려져 있다.¹⁰⁾ 본 연구에서는 양성증상과 함께 음성증상, 인지장애를 모두 유도할 수 있는 MK-801을 이용하여 연구를 진행하였다. 우선 본 연구진은 정신분열증 동물 모델을 제작하기 위하여 실험동물에게 다양한 농도의 MK-801을 투여한 후 행동실험을 진행한 결과, 0.2 mg/kg의 농도에서 가장 유의적인 차이가 나타나는 것을 확인하고 상기 농도로 실험을 진행하였다.¹¹⁾

MK-801로 유도한 소리 자극에 의한 놀람반응 증가와 사전자극 억제 결손에 대한 Danshensu의 효과 - 소리놀람반응 시험에서 danshensu의 효과를 시험한 결과, MK-801로 인해 유도된 놀람반응의 증가 현상은 danshensu나 양성대조군인 clozapine에 의하여 개선되지 않았다(Fig. 3A). 소리 자극으로 인한 놀람반응의 증가 현상은 주로 외상후스트레스장애(post-traumatic stress disorder) 환자에게서 나타나는 것으로 알려져 있고, 동물모델에서는 특이적으로 NMDA 수용체 길항제를 투여시 증가하는 것으로 알려져 있으나, 그 원인에 대해서는 뚜렷이 밝혀진 바는 없다.¹²⁾ 본 연구에서 danshensu나 clozapine에 의하여 소리 자극 놀람반응이 감소하지 않은 것은 위 두 약물이 MK-801의 작용을 직접적으로 방해하지 않았기 때문이라고 사료된다. 또한 그것은 danshensu나 clozapine이 NMDA 수용체에 직접 작용하지 않는 것으로 해석할 수 있다. 양성대조군인 clozapine은 도

파민 D2 수용체의 길항적 역할과 함께 세로토닌, 노르에피네프린, 히스타민 수용체에 동시에 작용하는 것으로 알려져 있다.¹³⁾

한편, MK-801로 인해 유도된 사전자극억제(PPI) 현상의 결손은 danshensu(1, 3, 10 mg/kg) 및 clozapine에 의하여 유의적으로 개선되는 것을 확인하였다(Fig. 3B, $P < 0.05$). 사전자극억제 현상은 사람이나 동물에게서 모두 나타나는 현상이므로 감각운동 연합에 대한 신경생리학적, 행동학적 측정 방법이다. 이러한 현상은 자폐증, 주의력결핍과잉행동장애 등과 같은 다양한 정신질환 환자에게서도 결손된다고 알려져 있지만, 특히 정신분열증 분야에서 많은 연구가 이루어졌다.^{14,15)} 흥미로운 사실은 정신분열증 환자에게 정형 또는

비정형 항정신병 약물을 처치시 이러한 사전자극억제 현상의 결손이 회복되는 점이다.¹⁶⁾ 이러한 점을 바탕으로 한 사전자극억제 현상은 정신분열증의 원인 규명이나 새로운 항정신병 약물 개발 등 다양하게 이용되고 있다. 본 연구결과에 따르면 danshensu는 투여한 모든 농도에서 양성대조군인 clozapine과 유사한 정도의 사전자극 억제 현상의 결손을 억제하는 것을 확인하였다. 이러한 점은 danshensu가 우수한 항정신병 약물이 될 가능성이 있다는 것을 의미한다.

Danshensu의 MK-801로 유도한 과잉행동(Hyperactivity)에 대한 효과 - MK-801(0.2 mg/kg)을 실험동물에게 투여시 대조군과 비교하여 열린공간에서의 이동거리가 유의적으로 증가하는 것을 확인하였다(Fig. 4, $P < 0.05$). 또한, MK-801으로 인한 이동거리의 증가가 danshensu 투여(1, 3, 10 mg/kg)로 감소하지 않았다(Fig. 4). 유전적 또는 신경약리학적 방법으로 제작한 정신분열증 동물모델에서 과잉행동은 정신분열증 환자의 양성증상을 대변한다고 알려져 있으며, 항

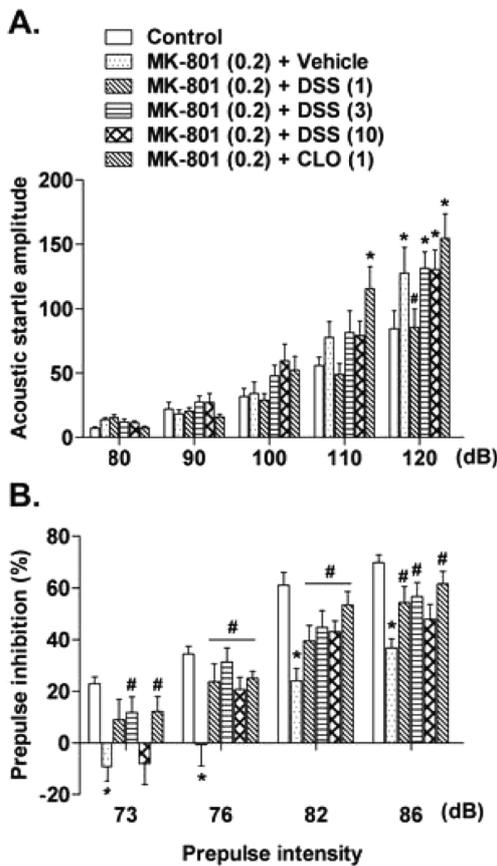


Fig. 3. The effects of danshensu (DSS) on the acoustic startle amplitude (A) and prepulse inhibition (B) of the acoustic startle response task in the MK-801-treated mice. At 60 min before the acoustic startle response task, danshensu (1, 3, or 10 mg/kg, p.o.) or the same volume of vehicle (0.9% saline solution) was administered to mice. The sensorimotor gating deficit was induced by administering MK-801 (0.2 mg/kg, i.p.) 30 min before the acoustic startle response task. The data represent the means \pm S.E.M (n = 9-10 per group) (* $P < 0.05$, versus the vehicle-treated controls; # $P < 0.05$, versus the MK-801-treated group). The number in parenthesis means the dose (mg/kg) of danshensu, clozapine or MK-801. CLO, clozapine.

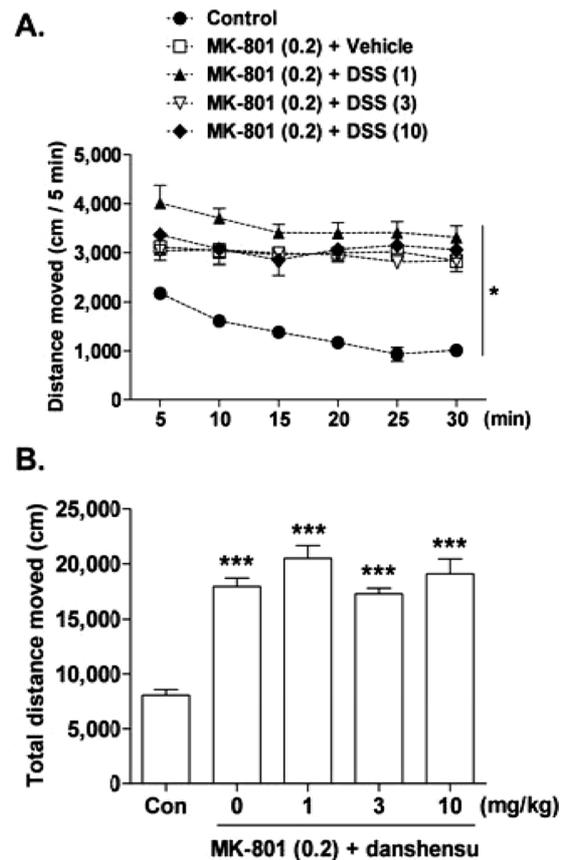


Fig. 4. The effects of danshensu (DSS) on the MK-801-induced hyperlocomotion in the open field test in mice. Distance traveled with 5 min interval (A) and total distance traveled (B) were presented. The data represent the means \pm S.E.M (n = 9-10 per group) (* $P < 0.05$; *** $P < 0.001$, versus the vehicle-treated controls). The number in parenthesis means the dose (mg/kg) of danshensu or MK-801.

정신병 약물 처치시 감소하는 것으로 알려져 있다.¹⁷⁾ 또한, 도파민 수용체의 과도한 흥분상태가 이러한 과잉행동과 관련이 있다고 알려져 있어 정형 항정신병 약물이 비정형 약물에 비하여 강한 과잉행동에 대한 억제효과를 나타낸다.¹⁸⁾ 따라서, danshensu가 과잉행동을 억제하지 못하는 현상은 danshensu의 작용이 도파민 신경계 외에 다른 신경계를 통한다는 간접적인 증거라고 사료된다.

MK-801으로 유도한 기억력 손상 모델에서 danshensu의 효과 - 정신분열증 환자에게서 나타나는 기억력 손상을 대변하기 위하여 장기 기억, 집중력 및 공간 기억을 평가할 수 있는 대표적인 실험방법인 사물인지 시험(Fig. 5)과 수동회피 시험(Fig. 6)을 실시하였다. 사물인지 시험 결과에 따르면 MK-801(0.2 mg/kg)을 실험동물에게 투여 시 test trial에서 새로운 물체에 대한 탐색시간이 대조군과 비교하여 유의적으로 감소되어 있는 것을 확인할 수 있는데(Fig. 5A, $P < 0.05$), 이러한 결과는 MK-801에 의하여 실험동물의 사물인지능력이 감소되어 있는 것을 의미한다. 이러한 사물인지

능력 손상을 danshensu의 투여로 인하여 개선되는지 확인해 본 결과, 비록 농도 의존적이지는 않지만 1 mg/kg의 농도에서 유의적으로 새로운 물체에 대한 탐색시간이 증가되어 있는 것을 확인하였다. 또한 이 때 두 물체에 대한 총 탐색시간의 차이가 없는 것으로 볼 때(Fig. 5B), 이러한 결과는 실험동물의 탐색능 또는 운동성의 차이 때문에 기인한 것은 아니라고 판단된다.

장기 및 공간 기억력을 측정할 수 있는 시험인 수동회피 시험을 실시한 결과, acquisition trial에서 실험동물이 어두운 방까지 가는 걸린 시간(latency time)이 대조군과 비교하여 MK-801을 투여한 군이 유의적으로 증가되어 있는 것을 확인하였다(Fig. 6A, $P < 0.05$). 이러한 결과는 MK-801 투여에 의하여 운동성이 증가되는 행동과 관련이 있다고 사료된다. 또한 24시간 후의 retention trial 결과, 대조군과 비교하여 MK-801을 투여한 그룹에서 latency time이 유의적으로 감소한 것을 확인하였고(Fig. 6B, $P < 0.05$), 이는 공간 및 장기 기억력이 MK-801 투여에 의해서 손상되어 있는 것을 의미한다. 한편, danshensu를 MK-801과 병용투여 시, 이러한 MK-801의 acquisition trial에서의 과행동 및 retention

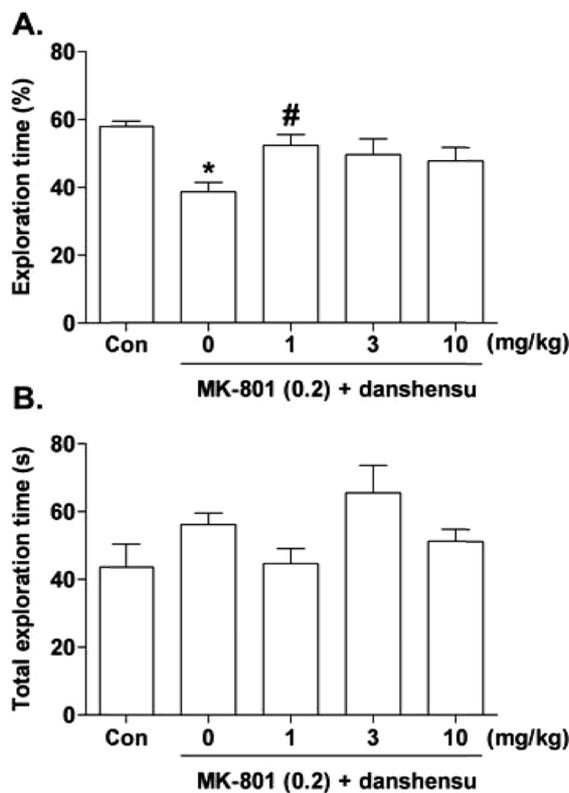


Fig. 5. The effects of danshensu on the MK-801-induced object recognition impairment in the novel object recognition test in mice. The percentage of exploration time spent on the novel objects (A) and the total exploration time (B) are presented. The data represent the means \pm S.E.M ($n = 9-10$ per group) ($*P < 0.05$, versus the vehicle-treated controls; $#P < 0.05$, versus the MK-801-treated group). The number in parenthesis means the dose (mg/kg) of MK-801. Con, control.

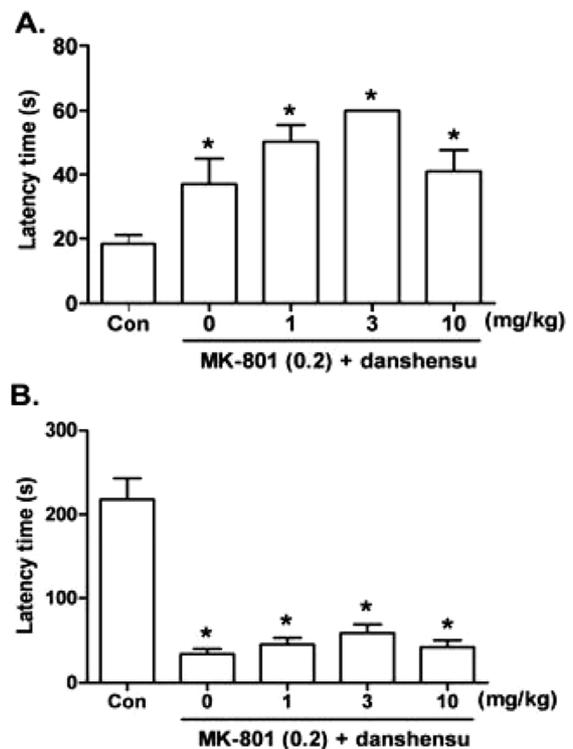


Fig. 6. The effect of danshensu on the MK-801-induced cognitive impairments in the passive avoidance task in mice. The results from the acquisition trial (A) and retention trial (B) were presented. The data represent the means \pm S.E.M ($n = 9-10$ per group) ($*P < 0.05$, versus the vehicle-treated controls). The number in parenthesis means the dose (mg/kg) of MK-801. Con, control.

trial에서의 기억력 손상을 억제하지 못하는 것을 확인하였다. 위 두 가지의 기억력 시험결과를 바탕으로 종합하면 danshensu의 투여는 MK-801로 인한 기억력 손상에 부분적으로 효과가 있는 것으로 판단된다.

본 연구진은 다양한 행동학적 및 신경약리학적 실험방법을 통해서 danshensu가 가지는 항정신병 작용에 대하여 평가하였다. 종합하면 danshensu는 NMDA수용체 길항제인 MK-801의 투여로 인해 유도된 사전자극 억제(PPI)의 결손을 개선하였고, 인지능력 손상도 부분적으로 개선하였다. 하지만, 실험동물의 과잉행동에는 danshensu의 투여가 아무런 효과를 나타내지 않았다. 이러한 점들은 danshensu가 부분적으로 정신분열증 치료에 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다. 한편, danshensu는 비교적 극성이 높은 물질이지만, 뇌-혈액 장벽(blood-brain barrier)을 투과함에 있어서 P-glycoprotein를 통하여 이루어지는 것으로 알려져 있다.^{19,20} 또한 뇌 내에서의 작용은 비교적 알려져 있지 않지만, danshensu가 가지고 있는 우수한 항산화 작용으로 말미암아 뇌세포 손상 억제 및 항치매 작용이 있을 것으로 기대되고 있다.²¹ 이와 같이 기존 연구 및 본 연구결과를 종합해 볼 때 danshensu 또는 이를 함유하고 있는 하고초는 매우 유익한 정신신경계 약물로서 개발 가치가 있다고 판단된다. 아울러 하고초 추출물에서 관찰되는 수동회피시험에서의 NMDA 수용체 차단으로 나타나는 기억력 손상에 대한 회복 작용을 danshensu가 나타내지 못했다는 것은 danshensu 이외에 다른 성분이 하고초의 정신신경계 효능을 나타낼 것으로 판단되며, 향후 이 분야에 대한 연구가 지속되어야 할 것으로 사료된다.

사 사

이 논문은 2012년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(NRF-2012R1A2A2A02012332). 본 연구에 도움을 준 경희대학교 약학대학 장대식 교수에게 감사 드립니다.

인용문헌

- van Os, J. and Kapur, S. (2009) Schizophrenia. *Lancet* **374**: 635-645.
- Miyamoto, S., Miyake, N., Jarskog, L. F., Fleischhacker, W. W. and Lieberman, J. A. (2012) Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Mol. Psychiatry* **17**: 1206-1227.
- Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Swartz, M. S., Rosenheck, R. A., Perkins, D. O., Keefe, R. S., Davis, S. M., Davis, C. E., Lebowitz, B. D., Severe, J. and Hsiao, J. K. (2005) Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N. Engl. J. Med.* **353**: 1209-1223.
- Tuunainen, A., Wahlbeck, K. and Gilbody, S. (2002) Newer atypical antipsychotic medication in comparison to clozapine: a systematic review of randomized trials. *Schizophr. Res.* **56**: 1-10.
- Chakos, M., Lieberman, J., Hoffman, E., Bradford, D. and Sheitman, B. (2001) Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am. J. Psychiatry* **158**: 518-526.
- Lee, I. K., Kim do, H., Lee, S. Y., Kim, K. R., Choi, S. U., Hong, J. K., Lee, J. H., Park, Y. H. and Lee, K. R. (2008) Triterpenoic acids of *Prunella vulgaris* var. *lilacina* and their cytotoxic activities in vitro. *Arch. Pharm. Res.* **31**: 1578-1583.
- Park, S. J., Kim, D. H., Lee, I. K., Jung, W. Y., Park, D. H., Kim, J. M., Lee, K. R., Lee, K. T., Shin, C. Y., Cheong, J. H., Ko, K. H. and Ryu, J. H. (2010) The ameliorating effect of the extract of the flower of *Prunella vulgaris* var. *lilacina* on drug-induced memory impairments in mice. *Food. Chem. Toxicol.* **48**: 1671-1676.
- Park, S. J., Jeon, S. J., Dela Pena, I. C., Lee, H. E., Kim, D. H., Kim, J. M., Lee, Y. W., Jung, J. M., Shin, B. Y., Lee, S., Cheong, J. H., Shin, C. Y., Jang, D. S. and Ryu, J. H. (2013) *Prunella vulgaris* attenuates prepulse inhibition deficit and attention disruption induced by MK-801 in Mice. *Phytother. Res.* doi: 10.1002/ptr.4929
- Geyer, M. A., Krebs-Thomson, K., Braff, D. L. and Swerdlow, N. R. (2001) Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology (Berl)* **156**: 117-154.
- Young, J. W., Powell, S. B. and Geyer, M. A. (2012) Mouse pharmacological models of cognitive disruption relevant to schizophrenia. *Neuropharmacology* **62**: 1381-1390.
- Oh, H. K., Park, S. J., Bae, S. G., Kim, M. J., Jang, J. H., Ahn, Y. J., Woo, H., Kwon, G. and Ryu, J. H. (2013) Kami-ondamtang, a traditional herbal prescription, attenuates the prepulse inhibition deficits and cognitive impairments induced by MK-801 in mice. *J. Ethnopharmacol.* **146**: 600-607.
- Adamec, R., Fougere, D. and Risbrough, V. (2010) CRF receptor blockade prevents initiation and consolidation of stress effects on affect in the predator stress model of PTSD. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **13**: 747-757.
- Miyamoto, S., Duncan, G. E., Marx, C. E. and Lieberman, J. A. (2005) Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol. Psychiatry* **10**: 79-104.
- Braff, D. L., Geyer, M. A. and Swerdlow, N. R. (2001) Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berl)* **156**: 234-258.

15. Perry, W., Minassian, A., Lopez, B., Maron, L. and Lincoln, A. (2007) Sensorimotor gating deficits in adults with autism. *Biol. Psychiatry* **61**: 482-486.
16. Powell, S. B., Zhou, X. and Geyer, M. A. (2009) Prepulse inhibition and genetic mouse models of schizophrenia. *Behav. Brain Res.* **204**: 282-294.
17. Porsolt, R. D., Moser, P. C. and Castagne, V. (2010) Behavioral indices in antipsychotic drug discovery. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **333**: 632-638.
18. Castagne, V., Moser, P. C. and Porsolt, R. D. (2009) Pre-clinical behavioral models for predicting antipsychotic activity. *Adv. Pharmacol.* **57**: 381-418.
19. Yu, P. F., Wang, W. Y., Eerdun, G., Wang, T., Zhang, L. M., Li, C. and Fu, F. H. (2011) The role of P-glycoprotein in transport of danshensu across the blood-brain barrier. *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.* **2011**: 713523.
20. Zhang, Y. J., Wu, L., Zhang, Q. L., Li, J., Yin, F. X. and Yuan, Y. (2011) Pharmacokinetics of phenolic compounds of Danshen extract in rat blood and brain by microdialysis sampling. *J. Ethnopharmacol.* **136**: 129-136.
21. Zhou, Y., Li, W., Xu, L. and Chen, L. (2011) In *Salvia miltiorrhiza*, phenolic acids possess protective properties against amyloid β -induced cytotoxicity, and tanshinones act as acetylcholinesterase inhibitors. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **31**: 443-452.

(2013. 4. 25 접수; 2013. 5. 22 심사; 2013. 5. 29 게재확정)