# 진세노사이드가 신경 퇴행성 뇌질환에 가지는 약리 효과에 대한 연구 동향

카이스트 생명과학과 오정표 석박통합과정 카이스트 생명과학과 한준호 석박통합과정 카이스트 생명과학과 한진희 교수

## 1. 개요

노화 (Senescence), 알츠하이머 (Alzheimer's disease) 등의 원인으로 나타나는 치매는 신경 퇴행성 뇌질환의 일종이다. 치매 환자의 수는 2017년 기준 국내 70만 명, 전 세계적으로는 4400만 명으로 집계되어 현대 사회의 주요 질환 중 하나로 분류될 만큼 중요한 사회적 문제로 고려되고 있다. 치매의 여러 증상 중 가장 중요한 것은 기억력 감퇴 및 인지 기능 저하이다. 현재까지 FDA에 승인된 치매 치료제는 총 5종이 있는데, 이들은 주로 중추신경계에서 신경전달물질의 대사를 조절하는데 커니즘으로 기능을 하며 이에 따라 구토, 두통, 정신착란 등의 부작용을 초래한다. 또한, 이 치료제들은 치매의 직접적인 원인을 치료하는 것이 아니라 일시적으로 인지 기능을 회복시키는 기능만을수행한다. 이에 따라, 많은 연구팀에서는 직접적으로 치매의 진행을 막거나 늦출 수 있는 합성 의약품을 개발 중에 있다. 그러나 화학적으로 합성된 물질의 경우, 인체 내에서의 예측하지 못한 화학반응에 의하여 부작용을 일으킬 수 있어 정밀한 임상적 검증을 필요로 한다. 따라서 근본적으로 치

매의 진행을 막을 수 있으며 상대적으로 부작용이 적은 천연 치매 치료 의약 물질 발굴의 필요성이 대두되고 있다.

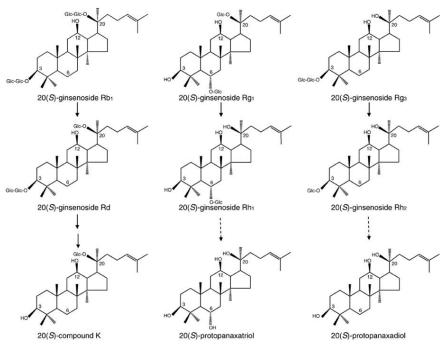


그림 1 진세노사이드의 종류

진세노사이드는 인삼 내 함유량에 따라 메이저/마이너 진세노사이드로 나뉜다. 함유량이 95% 이상인 Rb1,Rd,Rg1 등이 메이저 진세노사이드로 분류되며 실제 인삼에서는 마이너 진세노사이드로부터 메이너 진세노사이드로 생합성 되어 저장된다.

인삼(ginseng)은 동양권 국가에서 수천 년 전부터 민간 의약으로 사용되어 오고 있다. 인삼의 의학적 사용은 기원전 33년의 고대 중국 문헌 기록에서도 언급이 되어있으며, 한국에서 자라는 Panax ginseng, 중국에서 자라는 Panax notoginseng, 미국 대륙에서 발견되는 Panx quinquefolium 등의다양한 인삼 종이 존재하고 있다. 인삼이 가진 여러 의학적 효능 가운데, 학습 효과와 기억력 향상에 가지고 있는 효능이 주목되었으며 최근에는 여러 실험적, 임상적 시도를 통하여 인삼이 가지는기억력 향상 효과에 대한 연구가 진행되어 오고 있다. 앞선 연구를 통하여 기억력 향상 효과에 기여하는 인삼 주 성분으로 진세노사이드(ginsenoside)라는 화합물이 연구의 주 대상으로 주목받았다. 진세노사이드는 인삼의 주요 약리효과를 나타내는 Dammarane-type Triterpene Saponins의 특징을가지는 천연화합물로 180종 이상의 진세노사이드가 알려져 있다 (그림 1). 진세노사이드는 인삼에함유되어 있는 양에 따라 메이저, 마이너 진세노사이드로 나뉘는데, 이 중 메이저 진세노사이드에

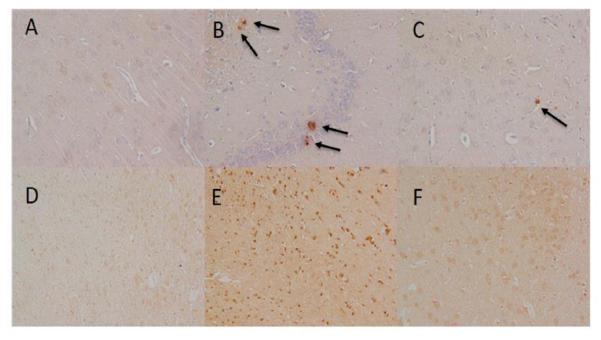
해당되는 Rg1, Rb1 등의 진세노사이드는 기억력 향상의 효과가 있음이 실험적으로 입증되었다 (Mook-Jung et al. 2001).

진세노사이드와 치매 모델 동물을 이용한 연구에서 진세노사이드가 치매 모델 실험동물에서 보이는 인지 기능 저하를 회복시키는 기능을 할 수 있다는 것이 보고되었다. 또한, 많은 연구팀에서 여러 종류의 진세노사이드가 아밀로이드 플라크 감소, BACE1 (아밀로이드 플라크를 생성하는 효소)의 감소 등의 기능을 통해 치매 진행을 막을 수 있다는 생리학적인 근거를 제시하고 있다. 따라서 본 보고서에서는 여러 신경 퇴행성 질환 모델에서 나타나는 진세노사이드의 치료 효과에 대한 실험적 결과들을 중심으로 진세노사이드의 약리 효과 규명에 대한 연구 동향에 대해 고찰해 보고자 한다.

## 2. 진세노사이드가 치매 모델에서 보이는 생리학적 효과

진세노사이드가 치매 치료에 보이는 효과를 연구하기 위하여 최근의 연구에서는 치매 환자에서 나타나는 생리학적 현상을 모방할 수 있는 여러 치매 모델 시스템 (세포주 또는 실험동물)을 활용하였다. 이러한 모델 시스템들은 대부분 아밀로이드(Amyloid) 단백질의 플라크 형성을 유도하고 있는데, 아밀로이드 플라크 형성은 대부분의 치매 환자들의 뇌 조직에서 발견되며 신경 세포의 손상을 일으켜 치매의 주요 증상들을 일으키는 주원인으로 지목되고 있다.

최근 한 연구팀에서는 진세노사이드 복합물이 아밀로이드 플라크와 tau 단백질의 인산화를 감소시킴을 보였다. 해당 연구팀에서는 쥐에 AICl<sub>3</sub>와 D-galactose를 주입하여 알츠하이머 모델을 생산하였다. 그 이후, 진세노사이드 복합물을 주입한 뒤, 아밀로이드 플라크 및 tau 단백질의 인산화를 관찰하였다. 그 결과, 진세노사이드 복합물을 주입한 그룹에서 대조군에 비하여 아밀로이드 플라크와 tau 단백질 인산화가 감소함을 확인하였다 (그림 2, Y. Zhang et al. 2012). 또한, 같은 연구에서 알츠하이머 모델 동물에서 변화한 신경전달물질의 양이 진세노사이드에 의해 야생형 동물의 수준으로 돌아오는 것을 확인하였다.



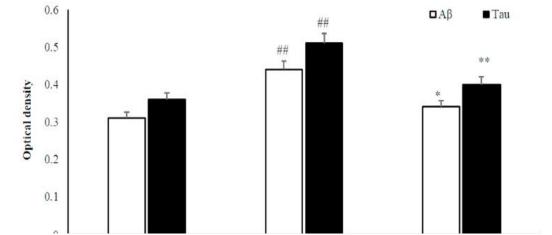


그림 2 진세노사이드에 의한 아밀로이드 플라크, tau 단백질 인산화의 감소 (Y. Zhang et al. 2012)

세포주를 사용한 다른 연구팀에서는 진세노사이드 Rg3에 의한 Neprilysin (NEP) 단백질의 증가를 확인하였다 (Yang et al. 2009). NEP는 아밀로이드 플라크의 분해를 촉진하는 효소로, 해당 연구팀에서는 아밀로이드 전구체 단백질이 과발현된 SK-N-SH 세포에 진세노사이드 Rg3를 처리하였을 때, NEP 단백질이 증가하는 것을 관찰하였다. 이 결과는 진세노사이드가 아밀로이드 플라크 분해 효소의 증가를 유도하여 아밀로이드 플라크를 제거할 가능성이 있음을 시사하고 있다.

진세노사이드 투여가 인지 기능과 연관되어 있는 생리학적 지표에도 영향을 준다는 보고가 있다. 한 연구팀에서는 치매 모델 동물에서 감소되어 있는 pCREB, BDNF 등의 단백질 발현이 진세노사이 드 투여를 통해 회복될 수 있음을 보이고 있다 (Y. Q. Shi et al. 2010). pCREB과 BDNF는 기억의 형 성 과정에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 단백질로, 많은 알츠하이머 모델 동물에서 두 단백질의 발현 수준이 감소하는 것으로 알려져 있다. 해당 연구에서는 SAMP8 모델 마우스에 진세노사이드 Rg1을 3개월 간 투여한 결과, 해당 동물의 해마 조직에서 pCREB, BDNF 발현이 야생형 마우스의 수준으로 회복됨을 보였다 (그림 3).

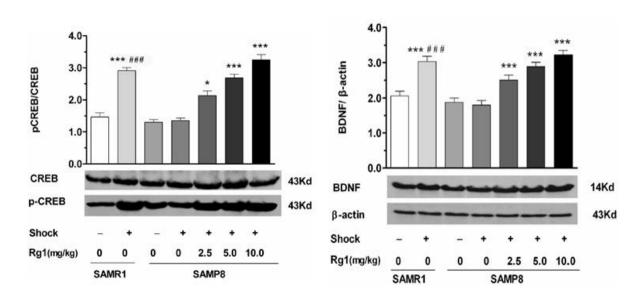


그림 3 치매 모델 동물에서 진세노사이드 Rg1에 의한 pCREB, BDNF 발현 증가

## 3. 진세노사이드가 치매 모델에서 보이는 인지 기능 회복 효과

인지 기능의 감퇴는 치매 환자에서 나타나는 가장 대표적인 증상이다. 여러 연구들에서는 다양한 행동 실험 방법을 활용하여 진세노사이드가 갖는 인지 기능 회복 효과에 대해 보고하고 있다. 가장 널리 알려진 행동 실험 중, 모리스 수중 미로 (Morris Water Maze, MWM) 실험이 있다. MWM은 수조의 주변 표식 위치에 기반을 두어 물속에 숨겨진 플랫폼을 찾아가는 행동 실험으로 모델 동물의 공간 기억을 테스트한다. 치매 모델 동물의 경우, 공간 기억 능력이 감소하여 플랫폼을 찾아가는 속도가 느려진다. 치매 모델 동물에 진세노사이드를 투여한 경우, 야생형 동물과 같이 플랫폼의 위치를 학습하여 빠르게 찾아간다 (그림 4-좌). 이를 통해 진세노사이드에 의해서 감퇴한 공간 기억 능력이 회복됨을 확인할 수 있다.

MWM 외에도 대표적으로 활용되는 행동 실험으로는 공간 공포 기억 실험이 있다. 이 실험에서 실험동물은 특정 공간에서 고통스러운 전기 쇼크를 맞고, 이후에 같은 공간에 다시 노출되었을 때는 공포 반응인 freezing을 보이게 된다. 치매 모델 동물에서는 freezing 하는 시간이 감소하는 것을

통해 공간 공포 기억이 손상된 것을 알 수 있다. 해당 치매 동물에 진세노사이드를 투여한 결과, freezing이 회복되는 것을 통해서 진세노사이드에 의한 공간 공포 기억의 회복을 확인할 수 있다 (그림 4-우). 이외에도 Y-미로 실험, Inhibitory Avoidance 행동 실험 등에서 진세노사이드에 의한 인지 기능 회복 효과가 보고되고 있다.

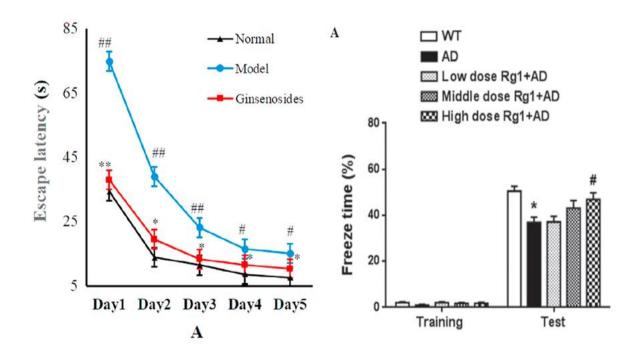


그림 4 치매 모델 동물에서 진세노사이드 투여에 의해 회복되는 (좌) 공간 기억, (우) 공 간 공포 기억 (Y. Zhang et al. 2016, Li et al. 2016)

#### 4. 고찰

진세노사이드는 치매의 주원인인 아밀로이드 단백질 플라크의 형성을 억제하고 이에 따른 신경 세포 손상을 막으며 기억 형성에 관여하는 세포 내 분자들을 활성화하여 치매 치료 약물로 활용될 수 있는 잠재력을 가지고 있다. 또한, 다른 신경 퇴행성 질환 중 하나인 파킨슨씨병 (Parkinson's disease) 모델 시스템에서도 진세노사이드의 투여가 도파민 신경세포의 사멸을 막음으로써 도파민 부족에 의한 파킨슨씨병에 치료 효과를 보일 수 있다는 연구 결과도 보고되고 있다 (Xu et al. 2009, Chen et al. 2005). 현대 사회에서 치매는 다양한 발병 원인 및 치료 약물의 부재 등으로 인하여 효과적인 치료에 난항을 겪고 있다. 치매를 포함한 여러 신경 퇴행성 질환에서 갖는 진세노사이드의 약리 효과에 관한 연구 결과들은 진세노사이드를 이용한 치매 치료에 큰 도움이 될 것으로 기대되고

있다. 하지만, 앞선 동물 실험 결과들은 주로 소화기관을 통한 체내 전달 율이 낮은 메이저 진세노사이드(Rg1, Rb1)를 사용하였다. 이에 따라 메이저 진세노사이드의 경우, 복강 내 또는 정맥 주사를 활용하여 약물을 전달하여 실험이 진행되었고, 이러한 약물 전달 방법은 향후 치매 환자들에게 효과적으로 약물을 공급하기에 큰 불편함을 야기할 수 있다. 메이저 진세노사이드의 대사로 생성된 마이너 진세노사이드(F1, Rh1 등)의 경우 상대적으로 소화기관을 통한 체내 전달 율이 높아 직접 섭취가가 하는한 천연 의약품이나 건강 보조 기능 식품을 개발하기에 용이한 장점을 가지고 있다. 따라서 앞으로는 마이너 진세노사이드를 활용하여 특정 in vivo 치매 모델 동물에 구강 경로로 전달하였을 때,행동학적 수준의 인지 기능 개선 및 생리학적 지표를 검증하고 이를 통하여 치매 환자에서 인지 기능을 향상 시킬 수 있는 단일 마이너 진세노사이드 기반 천연 의약품 개발은 매우 중요한 의미를 가진다.

#### 참고문헌

- 1. Yong CHENG, Li-hong SHEN, Jun-tian ZHANG. Anti-amnestic and anti-aging effects of ginsenoside Rg1 and Rb1 and its mechanism of action. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2005, 2:143-149
- 2. X. Zhang, J. Wang, Y. Xing, L. Gong, H. Li, Z. Wu, Y. Li, J. Wang, Y. Wang, L. Dong and S. Li. Effects of Ginsenoside Rg1 or 17β-Estradiol on a Cognitively Impaired, Ovariectomized Rat Model *Journal of Alzheimer's Disease Neuroscience*. 2012, 220:191-00
- 3. Yan-Qing Shi, Tian-Wen Huang, Li-Min Chen, Xiao-Dong Pan, Jing Zhang,
  Yuan-Gui Zhu and Xiao-Chun Chen. Ginsenoside Rg1 Attenuates Amyloid-β Content, Regulates
  PKA/CREB Activity, and Improves Cognitive Performance in SAMP8 Mice. *Journal of Alzheimer' Disease*. 2010, 19:977-89
- 4. Tianwen Huang, Fang Fang, Limin Chen, Yuangui Zhu, Jing Zhang, Xiaochun Chen, and Shirley Shidu Yan. Ginsenoside Rg1 Attenuates Oligomeric Aβ1-42-Induced Mitochondrial Dysfunction.

  Curr Alzheimer Res. 2012 3: 388-95.
- 5. Li-min Chen, Zhi-ying Lin, Yuan-gui Zhu, Nan Lin, Jing Zhang, Xiao-dong Pan, Xiao-chun Chen. Ginsenoside Rg1 attenuates β-amyloid generation via suppressing PPARγ-regulated

BACE1 activity in N2a-APP695 cells. European Journal of Pharmacology 2012 675:15-21

- 6. Yue-Hua Wang and Guan-Hua Du. Ginsenoside Rg1 inhibits b-secretase activity in vitro and protects against Ab-induced cytotoxicity in PC12 cells. *Journal of Asian Natural Products*\*\*Research 2009 11:604-612
- 7. Wei Li, Yanqi Chu, Lan Zhang, Linlin Yin, Lin Li. Ginsenoside Rg1 prevents SK-N-SH neuroblastoma cell apoptosis induced by supernatant from A1-0-stimulated THP-1 monocytes.

  \*\*Brain Research Bulletin 2012 88:501-506\*\*
- 8. Chun Shi, Dong-dan Zheng, Li Fang, Fengming Wu, Wing Hang Kwong, Jie Xu. Ginsenoside Rg1 promotes nonamyloidgenic cleavage of APP via estrogen receptor signaling to MAPK/ERK and PI3K/Akt. *Biochimica et Biophysica Acta* 2012 1820:453-460
- 9. Qian Liu, Jun-Ping Kou Bo-Yang Yu, Ginsenoside Rg1 protects against hydrogen peroxide-induced cell death in PC12 cells via inhibiting NF-kB activation. *Neurochemistry International* 2011 58:119-25
- 10. Fang Fang, Xiaochun Chen, Tianwen Huang, Lih-Fen Lue, John S. Luddy, Shirley ShiDu Yan.
  Multi-faced neuroprotective effects of Ginsenoside Rg1 in an Alzheimer mouse model
  Biochimica et Biophysica Acta 2012 1822:286-292
- 11. Ling Li, Juanfang Liu, Xiaodong Yan, Kefeng Qin, Ming Shi, Tian Lin, Yi Zhu, Tao Kang, Gang Zhao. Protective effects of ginsenoside Rd against okadaic acid-induced neurotoxicity in vivo and in vitro. *Journal of Ethnopharmacology* 2011 138:135-141
- 12. Na Li, Bin Liu, Dean E. Dluzen, Yi Jin. Protective effects of ginsenoside Rg2 against glutamate-induced neurotoxicity in PC12 cells. *Journal of Ethnopharmacology* 2007 111:458-463 13. Xiaxie, Hai-Taowang, Chun-Lili, Xu-Hong Gao, Jin-Landing, Hai-Huazhao and Yong-Lilu. Ginsenoside Rb1 protects PC12 cells against β-amyloid-induced cell injury. *Molecular Medicine REPORTS* 2010, 3:635-639
- 14. Lingling Yang, Jianrong Hao, Jing Zhang, Wenjun Xia, Xifeng Dong, Xiaoyan Hu, Feng Kong and Xing Cui. Ginsenoside Rg3 promotes beta-amyloid peptide degradation by enhancing gene expression of neprilysin. *JPP* 2009, 61: 375-80

- 15. Li Xu, Wen-Fang Chen and Man-Sau Wong. Ginsenoside Rg1 protects dopaminergic neurons in a rat model of Parkinson' disease through the IGF-I receptor signalling pathway. *British Journal of Pharmacology* 2009, 158:738-748
- 16. Xiao-chun CHEN, Yi-can ZHOU, Ying CHEN, Yuan-gui ZHU, Fang FANG, Li-min CHEN.

  Ginsenoside Rg1 reduces MPTP-induced substantia nigra neuron loss by suppressing oxidative stress. *Acta Pharmacologicia Sininca* 2005 1:56-62
- 17. Inhee Mook-Jung, Hyun-Seok Hong, Jung Hyun Boo, Kang Hee Lee, Sung Hwan Yun, Mi Young Cheong, Insoo Joo, Kyoon Huh, and Min whan Jung. Ginsenoside Rb1 and Rg1 Improve Spatial Learning and Increase Hippocampal Synaptophysin Level in Mice. *Journal of Neuroscience Research*, 2001, 63:509–515
- 18. Shergill, Amandeep. Ginseng and Memory. Nutrition Bytes, 1998. 4:7
- 19. Fengling Li, Xiqing Wu, Jing Li, Qingliang Niu. Ginsenoside Rg1 ameliorates hippocampal long-term potentiation and memory in an Alzheimer's disease model. *Molecular Medicine Reports*. 2016, 13:4904-4910
- 20. Yan Zhang, Zifeng Pi, Fengrui song, Zhiqiang Liu. Ginsenosides attenuate D-galactose- and AlCl3-induced spatial memory impairment by restoring the dysfunction of the neurotransmtter systems in the rat model of Alzheimer's disease. *Journal of Ethnopharmacology*. 2016, 194:188-195
- 21. Juanfang Liu, Xiaodong Yan, Ling Li, Yuan Li, Linfu Zhou, Xiaohui Zhang, Xinghua Hu, Gang Zhao. Ginsenoside Rd improves learning and memory ability in APP transgenic mice. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2015, 57:522–528
- 22. Qing Fanx Xu, Xiao Ling Fang, Dao Feng Chen. Pharmacokinetics and bioabailability of ginsenoside Rb1 and Rg1 from *Panaxnotoginseng* in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 2003, 84:187-192