

한국 전통의약품로부터의 신경정신계 신약개발

민 성 길 · 홍 창 형

연세대학교 의과대학 정신과학교실, 의학행동과학연구소

ABSTRACT

Korean Traditional Medicines as Novel Drugs for Neuropsychiatric Disorders

Sung Kil Min, MD, PhD and Chang Hyung Hong, MD

Department of Psychiatry, Institution of Behavioral Science in Medicine,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

This paper reviews history of new drug development in Korea as well as researchs on development of new psychotherapeutic drug from traditional medicines or natural products in Korea. Korea has a long history of traditional medicine and accumulated knowledge of natural resources. However, only a few new drug have been developed from those natural products. Now many researchers in Korea are devoting themselves to test the possibility of natural products as antipsychotic drugs, antidepressants, anxiolytic drugs and cognitive enhancers. However, only a few graduates from traditional medical schools in Korea are engaging in research on developing new drug from natural products and they are not familiar to research methods of western medicine and pharmacology. For research and development of new drug from natural products or traditional medicines, many researchers should be trained for methodology of basic medicine, pharmacology, pharmacognosy, and oriental pharmacy. Government and pharmaceutical companies need to provide more investment for R & D for new drug from natural products including establishment of data base for component of traditional medicines and natural products, system development integrating information technology, bio-technology and nanotechnology, and international collaboration with advanced countries which have common interest in new drug development from natural products. (Korean J Psychopharmacol 2007;18(1):5-17)

KEY WORDS : Korean traditional medicine · New drug · Neuropsychiatric disorders.

서 론

현재 전세계적으로 많은 신약이 개발되고 있는데 보통 한 개의 신약을 개발하기 위해 평균 10~15년 정도의

접수일자 : 2006년 9월 8일/ 심사완료 : 2006년 11월 29일
교신저자 : 민성길, 120-752 서울 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 정신과학교실, 의학행동과학 연구소
전화 : (02) 2228-1623 · 전송 : (02) 313-0891
E-mail : skmin518@yumc.yonsei.ac.kr

장기간이 소요되고, 개발비용은 보통 2~10억 달러 정도가 소요된다. 또한 수 천 종의 신약 후보물질 중 정작 시판의 단계에 이르는 것은 전체의 0.01~0.1%에 불과하다. 그러나, 신약 개발이 성공할 경우 연간 10~50억 달러의 매출 및 20~50%의 순이익 창출이 가능하기 때문에 신약개발산업은 대표적인 고위험-고수익(high risk-high return) 산업이다.^{1,2)} 세계 의약품 시장은 연평균 8%의 증가 추세를 보이고 있는바, 2001년에는 4,100억 달러를 기록하고 있으며, 향후 2010년까지는 연간 평균

10% 내외의 증가를 보일 것으로 전망되고 있다.³⁾ 그중에서도 신경정신계 약물의 신약개발은 매우 활발한 편이다. 2005년 미국에서 처방된 약물 매출액 중 상위 20위 중 5개가 정신과 약물이고,⁴⁾ 스탠다드 & 푸어스(S & P)가 2005년 연 10억 달러 이상의 매출이 기대되는 신약으로 발표한 10품목 중 5개 품목이 모두 신경정신계에 작용하는 약물⁵⁾이라는 면에서 볼 때 항정신성 신약의 개발은 매우 높은 비중을 차지한다.

신약개발 중에서도 천연물을 이용한 신약개발은 매우 중요한 분야이다. 여기서 천연물(natural product)이란 육상 및 해양에 생존하는 동, 식물 등의 생물과 생물의 세포 또는 조직배양산물 등 생물을 기원으로 하는 산물을 말하며, 천연물신약은 천연물 성분을 이용하여 연구개발한 의약품으로서 조성성분, 효능 등이 새로운 의약품을 말한다.⁶⁾ 특히 일반적으로 신약개발의 실패 요인 중 13~25%가 독성 및 안정성 문제로 개발이 실패한다는 사실을 고려할 때, 초기 연구개발 비용을 감소시킬 수 있는 장점이 있다.⁷⁾ 현재 국내에서도 천연물을 이용한 신약개발이 상당한 수준에 이르고 있다. 우리나라는 오랜 역사와 경험을 축적한 전통의학이 있어 전통의약품을 이용하는 천연물 신약개발은 서양에 비해 상대적으로 우위를 확보하고 있다고 본다. 최근 우리나라에서는 한약재 및 전통의학에서 사용되어온 재료를 이용하여 신경정신질환을 대상으로 항불안효과,⁸⁻¹⁷⁾ 항정신병효과,¹⁸⁻²¹⁾ 항우울효과,^{11,22)} 항치매효과²³⁻²⁸⁾ 등에 대한 신약개발 연구가 활발해지고 있다.

이에 본 논문은, 천연물을 이용한 신약개발에 대한 정신의학자들의 이해를 돕고자, ① 외국 및 국내의 천연물 신약 개발의 역사와 현황, ② 신경정신질환을 대상으로 한 국내 천연물 신약 후보물질의 종류와 그 기전, ③ 그리고 천연물 신약개발을 위한 정부의 지원 현황 등에 대해 고찰해보고자 한다.

천연물 신약 개발의 역사 및 현황

천연물 신약개발은 과거 인류가 경험적으로 사용했던 것로부터 분리하여 개발하게 되므로 화학합성 신약개발에 비해 상대적으로 독성이 적어 신약개발 성공의 가능

성이 높은 것으로 알려져 있다. 1940년대 초까지는 전체 의약품의 90% 이상이 천연물로부터 유래된 물질이었으나, 2차 대전 이후 유기합성에 의한 의약품 개발이 활발해지면서 1940년부터 1985년 사이에 개발된 대부분의 신약은 유기합성물질로 천연물 유래 의약품은 전체의 25%에 불과하였다. 그러나 유전공학기법의 발달 및 동물, 식물, 또는 미생물 등의 천연 생물자원의 탐색과 새로운 성분에 대한 탐색과 효능을 파악하는 분석기법이 발달하면서 1980년대 중반 이후에는 개발된 신약 중 천연물 신약이 전체의 60%를 차지하게 되었다.^{7,29)}

미국의 경우 1958년부터 국립암연구소(NCI : National Cancer Institute)를 주축으로 항암제 개발을 위한 연구개발사업을 시작하여 1,550속, 3,390종의 식물로부터 114,000개의 추출물을 제조하였고 예를 들어 *Cartharantus roseus*로부터 vincristine, vinblastine, leurosine, leurosidine 등 다수의 항암제를 개발하였다.³⁰⁾ 또한 BMS (Bristol-Myers Squibb)사는 주목(朱木, *Taxus brevifolia*)의 껍질로부터 유래한 항암제 탁솔(Taxol, paclitaxel)을 개발하였다.³¹⁾ 1960년대에는 고혈압의 원인에 대해 연구하고 있던 John R Vane 연구팀에 브라질산 독사 *Bothrops jararaca*의 독성분인 teprotide의 bradykinin potentiating factor (BPF)의 역할을 연구하던 Sergio Ferreira가 합류함으로써 angiotensin converting enzyme (ACE) 억제제인 captopril이 개발되었다.³²⁾ 2001년 FDA에서 항치매약으로 승인을 받은 레미닐(성분명 Galantamine)은 1952년 수선화과에 속하는 스노우드롭 (snow drop, *Galanthus woronowi*)으로부터 주요 성분을 추출하여 합성된 제제로, 경도 및 중등도의 알츠하이머병 환자의 치료에 효과가 있는 것으로 보고되고 있다.³³⁾

독일의 경우 일찍부터 천연물 분야에 집중적인 투자와 연구를 시작하여 획기적인 업적을 많이 이룩하였다. Bayer사의 연구원이었던 Felix Hoffman은 1887년 버드나무로부터 유래된 salicin을 화학적으로 가공하여 아세틸살리실릭산(acetylsalicylic acid, ASA)을 합성하였고, 1900년부터 Bayer사는 아스피린을 정제로 판매하기 시작하였다.³⁴⁾ 또한, 엉겅퀴(milk thistle, *Silybum marianum*) 종자로부터 간장질환 치료제인 silymarin을 개발하고, 은행잎에서 biflavonoid 등의 화합물로 표준화시킨

혈액순환 개선제 *Ginkgo biloba* 추출물(EGb761)을 개발하기도 하였다.^{35,36)} 최근 독일 정부는 천연물 성분 물질과 유도체를 수집하여 대단위 생리활성검색을 통하여 신의약품, 신농약 등의 개발을 목적으로 하는 “Natural Product Pool”을 시작하였다.⁷⁾ 신경정신계 약물로 항우울 효과가 있다고 알려진 세인트 존스 풀(St. John’s wort, *Hypericum perforatum*, 성요한초, 고추나물)은 오래전부터 독일에서 사용되어온 약초로 최근 미국에서도 그 사용이 급증하고 있다. 세인트 존스 풀은 약리학적 기전에 대한 연구가 다양하게 진행되어 온 천연물 중의 하나로 hypericin, pseudohypericin, quercetin, isoquercitrin, rutin, amantoflavone, hyperforin과 같은 다양한 화학물질이 포함되어 있고, 사람의 송과선에서 만들어지는 멜라토닌도 함유하고 있다.³⁷⁾ 활성형 물질 중 하나인 hyperforin은 세로토닌의 재흡수를 억제하고, hypericin은 MAO와 세로토닌의 재흡수를 억제하는 작용을 하여 그 작용이 선택적 세로토닌흡수억제제(SSRI : selective serotonin reuptake inhibitor)와 유사한 것으로 알려져 있다.^{39,40)} 그 중에서 어떤 물질이 주된 약효를 나타내는지에 대해 아직까지 밝혀지지 않고 있으나, 아마도 이들 성분들이 주로 adenosine, GABA_A, GABA_B, glutamate 수용체와 높은 친화성을 가지고 있는 것으로 알려져 있다.³⁹⁻⁴¹⁾ 세인트 존스 풀의 임상연구 결과 8개의 무작위 대조군 연구 중 4개의 연구에서 대조군에 비해 우울증 지표를 현저히 호전시킨 것으로 나타났고, 또 다른 4개의 연구에서는 전통적인 항우울제인 삼환계 항우울제와 비교하여 그 효과가 차이가 없음을 보고하였다.⁴²⁾ 그러나 최근 발표된 Hypericum Depression Trial Study에서는 주요 우울증이 있는 환자를 대상으로 8주간 투여한 결과 위약이나 sertraline에 비해 더 나은 결과를 보이지 않아 중등도의 주요 우울증 환자에서는 효과적이지 못한 것으로 나타났다.⁴³⁾

한국을 비롯한 중국과 일본은 동양의학 또는 한방의 약학 분야에서 수 천 년에 걸친 경험과 매우 풍부한 천연약물의 자원을 가지고 있다. 한방의약학의 이론이 서양의약학과 달라 천연약물을 그대로 서양의학에서 사용하기에는 문제가 있으나, 한방치료가 증상에 따른 치료(隨證辨治)이므로 한방의학에서 기술된 신경정신의학적

증상을 치료해왔던 한방약물을 선택하여 신약개발의 후보물질로 탐색할 수 있을 것이다. 더구나 한방의학에서 신경정신계질환의 병리학적 기전에 대한 설명은 인간의 감정 상태를 칠정(七情)으로 구분하여 이해하고 있다는 데 그 기초를 두고 있으며, 이러한 감정에 대한 조절이 원활히 이루어진다면 인간은 건강한 상태를 유지할 수 있다는 이론으로, 약물로부터 정신신경계 질환을 치료하고자 하는 방향으로 전개되고 있어 신경정신계 약물개발에 한방에서 사용된 천연물이 더욱 유리한 입장에 있다고 할 수 있다.

중국의 경우 한방의 종주국으로 상한론, 신농본초경, 본초강목 등 수많은 고전적 문헌과 다양한 민간요법을 보유하고 있으며 상해약물연구소, 북경중약연구소 등의 많은 연구소와 경험이 많은 풍부한 인적자원을 보유하고 있다. 최근 개똥쑥(*Artemisia annua*)으로부터 말라리아 치료제인 artemisinin(Quinine 내성에 유효약물)을 개발하였고, 생약 ‘천충답’으로부터 알츠하이머병 치료 활성물질을, ‘오미자’로부터 schizandrin을, ‘돌나물’로부터 sarmentosin을 분리하여 간장질환 치료제로 개발을 시도하고 있다고 알려져 있다.⁷⁾

일본의 경우 1990년에 의약품산업 진흥기금이 설치되었고, 1991년에는 Human Science 진흥재단이 발족되었으며, 1992년에는 Pharma Dream 계획이 시작되는 등 천연물 분야에 적극적인 연구개발투자가 진행되고 있다. 현재 버섯에서 추출된 레치난은 암 화학요법제 병용약으로 개발되었다. 또한 미생물에서 유래한 혈중 콜레스테롤 저해제 mevastatin(compactin)을 개발한 Sankyo 사는 연간 1000억엔 이상 수출을 하고 있다.⁷⁾

1998년부터 2004년까지 미국, 유럽, 일본에서 발매된 천연물 신약으로 1988년에 Orlistat(Xenical), Cefoselis(Wincel), 1999년에 Dalfopristin/quinupristin(Synercid), Valrubicin(Valstar), Colforsin daropate(Adele), Arteether(Artemitil), 2000년에 Ertapenem(Invanz), 2001년에 Caspofungin(Cancidas), Telithromycin(Ketek), Pimecrolimus(Elidel), 2002년에 Galantamine(Reminyl), Amrubicin hydrochloride(Calsed), Micafungin(Funguard), Biapenem(Omegacin), Nitisinone(Orfadin), 2003년에 Miglustat(Zavesca), Mycophe-

nolate sodium(Myfortic), Rosuvastatin(Crestor), Pitavastatin(Livalo), Daptomycin(Cubicin), 2004년에 Overolimus(Certican)가 있다.⁴⁴⁾

국내 천연물 신약 후보물질의 종류와 그 기원

1. 우리나라 신약 개발의 역사 및 현황

1970년대에 들어서야 비로소 원료의약품 국산화를 이루었으며 1987년 물질특허제도 도입이후부터 본격적으로 신약개발의 역사가 시작되었다. 1980년대에는 제약회사와 대학 그리고 정부가 서로 협력하여 공동으로 연구하는 신약개발협력사업이 진행되기 시작하였고 1992년부터 1997년까지 과학기술부의 G7 프로젝트가 진행되면서 다양한 성과가 나타나기 시작했다. 1999년 7월

에 우리나라 최초의 신약 항암제 선플라가 탄생한 이래 2003년 우리나라 최초로 미국 FDA의 승인을 받은 글로벌 신약 항생제 팩티브를 비롯하여 2005년 연말 개발된 발기부전치료제 자이데나까지 2006년 현재 총 15개의 국산 신약이 개발되었다(표 1).^{7,45)}

현재까지 우리나라에서 개발된 항정신성 신약 후보물질은 모두 5개로, SK 바이오팜에서 개발한 항우울제(YKP-10A2), 항경련제(YKP509), 항정신병제(YKP1358), 항불안제(YKP3089) 등이다. 그 외 과기부·아주대·뉴로테크 등이 공동 지원·개발한 AAD-2004는 알츠하이머병 신약 후보물질로 보건복지부 '대형 국가연구개발 실용화 사업단'을 통해 임상단계 진입이 추진되고 있다(표 2).

2. 천연물 신약개발

우리나라는 1939년 경성제국대학 부속 생약연구소가 설

Table 1. New drug developed in Korea since 1999

Year	Pharmaceutical company	Brand name	Indication	Category
1999	SK Chemical	Sunpla inj.	Gastric cancer	NCE based
1999	CJ	SS cream	Premature ejaculation	-
2001	Cellontech	Chondron	Knee joint	Biotechnology based
2001	Daewoong	Easyef sol.	Diabetic ulcer	Biotechnology based
2001	SK Chemical	Joins	Arthritis	NP
2001	Donghwa	Milican inj.	Liver cancer	NCE based
2001	Joongwe	Q-roxin	Simple urethral infection	NCE based
2002	Dong A	Stillen	Gastritis	NP
2002	LG	Factive	Respiratory infection	NCE based
2003	Guju	Apitoxin inj.	Arthritis	NP
2003	CJ	Pseudovaccine inj	Pseudomonas prevention	Bio technology based
2003	Jonfgundang	Camtobell inj.	Ovarian ca, small cell lung cancer	NCE based
2004	Yuyu	Maxmavil	Osteoporosis	Combination compound
2005	Yuhan	Levanex	Duodenal ulcer	NCE based
2005	Dong A	Zydena	Impotence	NCE based

NCE : New chemical entity, NP : Natural product

Table 2. Candidates for new drug for psychiatric disorders developed in Korea

Year	Category	Name	Development institute
1996*	Antidepressant	YKP10A	SK Bio-Pharmaceutical
1998*	Anticonvulsant	YKP509	SK Bio-Pharmaceutical
2003*	Antipsychotics	YKP1358	SK Bio-Pharmaceutical
2004	Anti-dementia drugs	AAD-2004	Neuro-Tech
2005*	Anxiolytics	YKP3089	SK Bio-Pharmaceutical

* : year of FDA (food and Drug Administration) IND (Investigational New Drug) filing

립되어 해방을 맞이하기까지 한반도 및 중국의 한약자원을 조사했던 적이 있었다. 이후 1970년까지는 신약 후보물질의 가능성을 탐색하는 연구가 개별적으로 이루어졌다.

일반적으로 한국전통의학에서 효과가 있다고 널리 알려진 한약재에 대한 정보를 모아 약물의 근원과 물리화학적 성질을 파악하는 생약학적 연구(pharmacognostical study)와 약물을 생체에 투여했을 때 그 약물로 인하여 일어나는 생체현상의 변동을 연구하고 나아가 질병의 진단, 치료 및 예방을 위한 합리적 약물 응용을 목적으로 하는 다양한 약리학적 연구(pharmacological study)를 통해 천연물 신약 후보물질이 결정되게 된다.

식품의약품안전청은 2000년에 ‘천연물신약 연구개발 촉진법’을 제정·시행함으로써 천연물 신약개발에 대한 중요성 제고와 업계의 연구개발 투자에 대한 토대를 마련하였다.⁴⁶⁾ 2006년 현재 국내 제약사가 시판중인 천연물 신약은 모두 5개(스티렌, 조인스정, 아피톡신, SS크림, 편자

환)이고, 전임상단계 및 임상단계에서 개발중인 약물은 모두 8개(아스망정, SCD-DKY, SCD-UKG, AG1211001, SBP365, JeES-9501, 기타 2종)이다.⁴⁷⁾ 국내에서 시판중이거나 임상실험 중인 천연물 신약을 표 3에 제시하였다.^{47,48)} 현재 우리나라에서는 뇌염, 관상동맥질환, 혈액순환, 위궤양, 빈혈, 암, 폐혈증, 천식 등을 치료하기 위해 오래전부터 사용되어온 한국전통의학을 응용한 천연물(큰까치수염, 측백엽(側栢葉), 은행잎, 애엽, 녹용, 달팽이, 부자(附子), 목련) 추출물 등이 현재 다양하게 천연물신약 후보물질로 개발 중에 있다(표 4).⁴⁸⁾

천연물 신경정신계 신약개발 후보물질

1. 한방의약품에 대한 신경정신약리학적 연구

한국전통의학에서 사용되는 다양한 약물의 효능 중 안신(安神)은 진정수면작용, 익지(益智)는 기억력 증가효과,

Table 3. New drug from natural product in development or on sale in Korea

Year	Brand name	Lead compound (Korean)	Pharmaceutical company	Disease area
2002	Stillen	Leaf of mugwort (애엽), Artemisia asiatica (약쑥)	Dong A	Gastritis
2001	Joins	Clematidis radix (위령선), Trichosanthes kirilowii Max (팔루근), Prunella vulgaris (하고초)	SK Chemical	Arthritis
1999	Apitoxin inj	Bee venom (봉독)	Guju	Arthritis
1999	SS Cream	Ginseng (인삼), Angelicae gigas (당귀), Cistanche deserticola (육종용), etc.	Taepyongyang/CJ	Premature ejaculation
1999	Yuhan	Angelicae gigas (당귀), Goljeopsan	Yuhan	Fracture
1992	Ginexine	Lingustieum chuangxiang (천궁), etc. Ginko extract (은행잎)	SK Chemical	Blood circulation
1983	Pyunjahwan	Moschus moschiferus (사향), Bezoar (우황), etc.	Gwang dong	Hepatitis
P3 stage	Asmang	Magnolia extract	Hankook sinyak	Asthma
P2 stage	SCD-DKY (동용강당령)	Cordyceps militaris (동충하초), Ephedra sinica Stapf (마황), Astragalus membranaceus Bunge (황기), etc.	Samchundang	Diabetes
P2 stage	SCD-UKG (울간강갑셀)	Curcuma longa Linne (강황), Polygonum cuspidatum siebold et Zucarinii (호장근), Sophora subprostrata Chun et T. Chen (산두근), etc.	Samchundang	Liver disease
P2 stage	AG1211001	-	Anguk	Asthma
P1 stage	SBP365	Pulsatilla koreane Nakai (백두옹), Ginseng (인삼), etc.	SBP	Cancer
P1 stage	JES-9501	Evodia rutaecarpa (오수유) extract	Jeil	Dementia
Pre stage	-	Derivative from green tea (녹차추출물)	Sam A	Antiplatelet

Table 4. Candidates for new drug from natural product for general medical diseases in Korea

Year	Lead compound (Korean)	Pharmaceutical company	Disease area
1990	Extract from <i>lysimachia clethroides</i> duby (큰까치수염)		Japanese B encephalitis
1991	Pinosolide from <i>biota orientalis</i> endlicher (흑백엽)		PAF (Platelet activating factor) for coronary heart disease and pain of rheumatic arthritis
1998	Substance from deer antler (녹용)	Ulsan Univ. and Ewha Univ.	Anemia
1998	<i>Scutellaria baicalensis</i> (황금), <i>Coptis chinensis</i> (황련), <i>Corydalis turtschaninovii</i> besser (현호색)	Yonsei Univ. and Hanwha Pharm. Co	Inhibition of sterol 14-reductase
1999	Snail (달팽이)	MHW for New Drug Development	Anti-cancer substance
2001	Derivative from <i>aconitum carmichaeli</i> debeaux (부자)	SNU Institute for Natural Products and Jongkundang Pharm. Co.	Septicemia
2003	Extract from <i>magnolia</i> (목련, NDC-052)	Hankook Sinyak Pharm. Co	Asthma

보(補)는 항스트레스 작용과 연관된 것으로 임상에서 인식되어 왔다. 그 외에도 일반적으로 한방에서는 신경정신계 질환에 대한 치료약물에 대해 청심(淸心), 온담(溫膽), 양혈(養血), 정심(定心), 정지(定志), 보신(補身), 익기(益氣), 해울(解鬱), 청신(淸神) 등과 같은 명칭이 붙는다.⁴⁹⁾

일반적으로 신경정신계질환을 대상으로 처방되는 상용 처방은 다른 질병의 경우에서와 같이 주역할 또는 보조 역할을 하는 수개 내지 십 수개의 약물로 구성되는데, 약 100개 이상의 처방이 알려져 있다. 대표적으로 신경정신계 약물은 안신(安神)약물이라는 약물군으로 분류하는데, 안신약물에 속하는 약물들은 각각 약물들 고유의 특성이 있기는 하지만 공통적으로 신경 안정의 효능을 갖는다고 알려져 있다.⁵⁰⁾ 예로부터 정신질환의 치료에 사용되었던 한약재 및 천연약물은 *Acorus graminens*(창포), *Anemarrhena asphodeloides*(지모), *Angelica acutiloba*(일당귀), *Atractylodes koreana*(용원삼주), *Bupleurum chinense*(시호), *Chrysanthemum indicum*(감국), *Cimicifugae davurica*(승마), *Citrus aurantium*(지각), *Citrus unshiu*(귤피), *Cnidium officinale*(천궁), *Coptidis japonica*(일황련), *Gardenia jasminoides*(치자나무), *Ginseng radix*(인삼), *Glycyrrhizae uralensis*(감초)로 알려져 있다.¹⁸⁾

그리고 신경보호(neuroprotection) 효과가 있다고 알려져 뇌졸중(stroke)에 사용되었던 한약재 및 천연약물은 *Acanthopanax senticosus*(가시오가피), *Aconitum*

Carmichaeli(부자), *Angelicae gigas/A. sinensis*(당귀), *Camelia sinensis*(녹차), *Carthamus tinctorius*(홍화), *Coptis japonica*(황련), *Dioscorea batatas D. japonica*(산삼), *Gardenia jasminoides*(치자), *Gastrodia elata*(천마), *Ligusticum chuanxiong*(천궁), *Magnolia officinale*(후박), *Panax ginseng: ginsenosides*(인삼), *Paeonia suffruticosa/P. lactiflora*(백작약), *Pueraria thunbergiana/P. lobata*(갈근), *Rheum palmatum*(대황), *Rhynchophylline: Schizandra chinensis*(오미자), *Salvia miltiorrhiza*(단삼), *Scutellaria baicalensis*(황금), *Uncaria rhynchophylla*(조구등) 등이 있다.⁵¹⁾

안신 약물군에 속하는 약물 등에 대한 신경 약리학적 연구가 드물게 보고되고 있는데, 산조인(*Zizyphus jujuba* Mill.)과 함환화(*Albizia julibrissin* Durazz.)는 pentobarbital 수면 연장 작용과 진정작용,^{11,52)} 조구등(*Uncaria sinensis* Havil.)은 진정효과⁵³⁾ 및 항불안작용,⁵⁴⁾ 천마(*Gastrodia elata* Blume)는 기억력 개선 작용⁵⁵⁾ 및 항불안작용,⁵⁶⁾ 원지(*Polygala tenuifolia* Willdenow)는 항정신병 효과가 있다고 보고되었다.²⁰⁾

정신장애에 대한 상용처방으로서 몇 가지 예를 들면 다음과 같다. 귀비탕(歸脾湯)은 당귀, 황기, 인삼, 원지, 산조인 등 10개의 한약재로 구성되어 있으며 수면 및 불안의 진정작용 뿐 아니라 만성 경증 스트레스 모델에 대해 자당 섭취량을 증가시키고, 학습능력을 회복시키며, 십자형 미로에서 오반응의 빈도를 감소시키는 등 항우울작용 및 학습능력 회복의 작용이 있는 것으로 보고되

었다.^{57,58)} 보혈안신탕(補血安神湯)은 근래의 경험방으로 혈허(血虛)에 효과가 있다고 알려진 사물탕을 보완하여 만들어진 처방으로 항스트레스, 항우울효과가 보고되었다.⁵⁹⁾ 사물안신탕(四物安神湯)은 동의보감에 기재되어 있는 처방으로 사물탕을 중심으로 당귀, 백작약, 생지황, 숙지황, 맥문동, 산조인, 인삼, 백출 등의 한약재로 구성되어 있으며 항스트레스효과가 보고되었다.^{60,61)} 온담탕(溫膽湯)은 반하, 진피, 백복령, 지실, 죽여, 감초 등의 한약재로 구성되어 있으며 진정 및 항스트레스 효과가 있다고 보고되었다.⁶²⁻⁶⁴⁾ 황련해독탕은 쥐에서 진정작용이 있는 것으로 보고되었으며,⁶⁵⁾ 보양환오탕은 쥐에서 학습과 기억 감퇴에 영향을 주는 것으로 보고되었다.⁶⁶⁾ 우황청심원은 오래전부터 현재까지 수 백년 동안 사용되어 왔으며 1107년 태평혜민화제국방에 최초로 수재되었던 처방으로 중추신경계 진정 및 항스트레스 작용이 보고되었다.⁶⁷⁾

이상의 안신약물들은 신경보호작용이 있을 것으로 추정되며 임상적으로 소위 중풍(stroke), 두통, 경련, 진전, 현훈 등 신경계 증상에 주로 사용되어 왔다.⁵¹⁾ 안신약물들의 신경보호효과는 익지(益知, enhancing memory), 안신(安神, tranquilizing), 진통(鎮痛, analgesic), 해열(解熱, anti-pyretic), 항피로(抗疲勞, anti-fatigue) 효과 등으로 설명한다. 그밖에 항산화효과, 뇌혈류량의 증가, glutamate에 의해 유도된 뇌세포손상 방지, 항염증, 면역조절 효과 등에 대해 연구가 되고 있지만 아직까지 한방에서 사용하는 천연물들이 어떠한 작용기전을 가지고 임상적 반응을 나타내는지는 여전히 불명확한 상태이다.⁵¹⁾

보약약 소위 보약은 중추신경계의 흥분과 억제를 조절하는데 특히 인삼, 두충, 녹용, 자오가(刺五加) 등은 중추신경계에 대하여 양방향으로 작용한다. 자오가는 고용량에서 생쥐 자발활동을 억제하고 picrotoxin 경련에 길항한다. 음양곽(淫羊藿) flavonoid는 caffeine에 의한 경련을 억제하고 barbiturates 수면을 연장시킨다. 많은 보약들이 학습기억능력을 높이는 작용이 있다고 알려져 있는데 이는 보약의 신경계 흥분작용, 뇌의 미세순환 개선, 뇌혈류량 증가 등과 관련된 것으로 보이며, 또 뇌내 단백질 합성증가, 대뇌 발육촉진 등의 작용도 학습능력을 높이는데 기여한다고 보고되고 있다.⁴⁹⁾

보약의 대표적인 인삼은 중추신경계의 흥분과 억제 작용을 모두 가지고 있는데 저용량에서는 흥분시키는 효과를 고용량에서는 억제시키는 효과를 나타내어 중추신경의 과도한 쇠약상태와 과도한 긴장상태를 회복시키는 것으로 보고되었다.⁶⁸⁾ 다른 한편 인삼의 흥분 및 억제작용은 용량보다는 끓이는 시간에 따라 다르다는 보고도 있으며 인삼의 성분 중 Ginsenoside Rb류는 중추신경에 대한 억제작용이 있고, Rg류는 흥분작용이 있으며 고용량에서 경미한 억제작용을 나타낸다고 알려져 있다.⁶⁹⁾

이하 항정신병효과가 보고된 천연물, 항우울효과가 보고된 천연물, 항불안효과가 보고된 천연물, 인지기능개선효과가 보고된 천연물 등의 분류는 저자의 편의에 따라 나눈 것으로 실제로 한가지 천연물이 여러 가지 다른 기능을 나타내기 때문에 분류가 명확치 않은 경우도 있다.

2. 항정신병효과가 보고된 천연물

울란자핀, 클로자핀, 리스페리돈과 같은 비전형적 항정신병약물은 중추신경계내에서 다양한 신경수용체와의 상호관계를 통해 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다. 그 중에서도 도파민과 세로토닌 수용체는 이들 새로운 약물의 비전형적 특성을 가지게 하는데 중요하다고 보고되고 있다.⁷⁰⁻⁷²⁾ 한국전통의학에서 오랫동안 사용되어왔던 한약재 또한 중추신경계내에서 다양한 부위에서 활성을 나타내는 것으로 알려져 있다.

오래전부터 원지(遠志, *Polygala tenuifolia*)는 신경안정 및 항정신병 효과를 가진 천연약물로 사용되어왔다.¹⁹⁾ 원지의 뿌리에는 polygalitol, tenuigenin, polygalasaponin, xanthone derivatives가 포함되어 있다. 이 중 polygalasaponin은 cAMP의 활성을 의미있게 억제하는 것으로 알려져 있다.⁷³⁾ Chung 등^{19,20)}은 원지가 *in vitro*, *in vivo* 실험을 통해 D₂ 수용체와 5-HT₂ 수용체를 모두 억제하는 효과가 있는 등 항정신병약물의 가능성이 있다고 보고하고 있다.

창포(菖蒲, *Acorus gramineus*)는 전통적으로 정신적으로 예민해져있거나 흥분되어 있을 때 전통의학에서 사용되어왔던 약재로 창포의 추출물은 선조체 D₁, D₂ 수용체와 cortical GABA_A 수용체와 높은 친화성을 가질 뿐 아니라,⁷⁴⁾ NMDA 수용체의 억제를 통해 쥐의 피질

에 있는 신경세포가 과흥분성 세포사멸을 하는 것을 억제하는 것으로 보고되었다.²¹⁾

그러나 이들 정신분열병에 사용되는 한약재로 엄격한 임상연구를 한 예는 매우 드물다. 무작위대조시험을 비교한 6개의 연구에 의하면 정신병적 증상이 있을 때 한약재 단독으로는 효과가 없지만 항정신병 약물과 함께 복용하였을 경우 정신상태, 일반적인 기능, 부작용의 감소의 측면에서 장점이 있을 가능성을 보고하였다.⁷⁵⁾

3. 항우울효과가 보고된 천연물

나포마(羅布麻, *Apocynum venetum*)는 처음에는 고혈압치료제로 한방에서 사용된 약재로 노르에피네프린과 도파민의 신경전달과 관련이 있는 것으로 보고되었는데,⁷⁶⁾ 흰쥐를 강제로 수영시키게 한 후 항부동 효과로 평가하는 우울증 동물모델에서 imipramine과 동등한 효과를 나타내어 항우울제로서의 개발가능성이 시사되었다.⁷⁷⁾

합환피(合歡皮, *Albizia julibrissin*)는 자귀나무 껍질로 예로부터 불안과 우울 등에 효과가 있는 것으로 알려져 왔으며, 합환피의 진정효과¹¹⁾와 항불안작용,¹⁰⁾ 5-HT_{1A} 수용체와의 관련성을 밝혀 작용기전을 파악하려는 시도가 있었다.²²⁾

4. 항불안효과가 보고된 천연물

후박나무(厚朴, *Magnolia officinalis*)의 줄기 껍질로부터 추출된 honokiol과 magnolol은 GABA_A 수용체와 GABA_C 수용체와 높은 친화성을 가지고 있어 central GABAergic 계통을 통해 항불안작용을 나타낼 것으로 보고되었다.⁷⁸⁻⁸⁰⁾

철목(鐵木, *Cassia siamea*)으로부터 추출된 barakol을 처리하면 선조체(striatum)에서 도파민의 분비가 억제되고, 이러한 억제작용은 D₂ 수용체 길항제(antagonist) eticlopride에 의해 다시 억제되는 모습을 보여 barakol의 항불안작용은 D₂ 수용체의 길항작용과 관련이 있을 것으로 보고되었다.⁸¹⁻⁸³⁾

예로부터 불안과 불면에 주로 사용되었던 대추씨 또는 산조인(*Ziziphus jujube*)의 주요구성 성분 중 하나인 jujuboside A는 calmodulin과 sodium 채널을 억제함으로써 해마의 glutamatergic 신경전달을 억제하는 것으로 보고되었다.^{84,85)}

천마(天麻, *Gastrodia elata*)는 팽나무버섯균(*Armillaria mellea*)에 공생하는 다년생 난과 식물로서 5-HT_{1A} 수용체 및 GABA_A 수용체에 작용함으로써 항불안효과를 나타낼 가능성이 있음이 보고되었다.^{8,9,15)}

합환피(合歡皮, *Albizia julibrissin*)도 항우울효과뿐 아니라 항불안효과도 가지는 것으로 보고되었다.^{11,22)}

육계(肉桂, *Cinnamomum cassia*)는 5-HT_{1A} 및 GABA_A 수용체와 작용함으로써 항불안효과를 나타낼 가능성이 있음이 보고되었으며,^{12,16)} 육계의 구성물질인 phenylpropanoid계열 화합물 중 cinnamic acid 유도체인 *p*-coumaric acid, caffeic acid, ferulic acid의 항불안효과가 보고되기도 하였다.¹³⁾

황금(黃芩, *Scutellaria baiclenis*)은 순형과(Labiatae)에 속하는 다년생 초본인 황금의 뿌리를 건조한 것으로 최근 쥐실험에서 운동 활성화 및 근육이완이나 진정 등의 부작용 없이 항불안효과를 나타냄이 보고되기도 하였다.¹⁴⁾

원지(遠志, *Polygala tenuifolia*)는 동물실험을 통해 Serotonergic 신경 계통을 통해 항불안효과를 나타낼 가능성이 있음이 보고되었다.¹⁷⁾

5. 인지기능개선효과가 보고된 천연물

현재까지 국내에서 기억증진제로서의 천연물 신약을 개발되지 않았지만 기억증진효과가 있는 천연물을 이용한 건강보조식품은 몇 가지가 개발되어 시판되고 있다. 한림대학교 의과대학 천연의약연구소(Institute of Natural Medicine)와 주식회사 사이제닉(Scigenic)은 당귀추출물인 ferulic acid를 주성분으로 한 제품(싸이젠 INM176)을 개발하여 시판하고 있으며, 현재 신약으로 등록되기 위해 8개 대학병원에서 제 3 상 임상시험이 진행 중에 있다.

당귀(當歸, *Angelical sinensis*)는 오래전부터 배양된 신경세포의 세포사멸과 시냅스 막의 산화적 손상을 보호하는 강력한 항산화효과가 있는 것으로 알려져 왔다.^{86,87)} 국내 연구진에 의하여 쥐에 뇌속에 아밀로이드 Aβ₁₋₄₂를 투여하여 수행능력을 손상시킨 후 당귀에서 추출된 ferulic acid를 4주 동안 투여한 쥐는 생리식염수를 투여한 쥐보다 Y-미로, 수증미로 검사에서 유의하게 수행능력이 향상되었음이 보고되어 당귀가 기억력 증진 효

과가 있을 가능성을 시사하였다.²³⁾

경희대학교 한의대 한방신약개발팀 연구진을 중심으로 세워진 주식회사 뉴메드는 과학기술부 21세기 프론티어 연구개발사업, 자생식물이용기술 개발사업의 지원을 받아 인삼농축액, 가시오가피, 지황, 황금, 오미자, 복령, 꿀 등이 원재료인 건강보조식품인 뇌보(腦保) 153을 개발하여 시판하고 있다.

서울대학교 의과대학 약리학 연구팀과 주식회사 제일약품은 오수유(吳茱萸, *Evodia rutaecarpa*) 추출물인 DHEA (dehydroevodiamine)를 주성분으로 한 제품(JES9501)을 개발하여 현재 신약 등록을 위한 임상시험연구가 진행 중에 있다. DHEA는 용량의존적이면서 비경쟁적인 방식으로 기존 항치매제인 tacrine보다 강력한 acetylcholinesterase 억제 효과를 가지는 것으로 보고되었다.²⁴⁾ 또한 DHEA는 쥐의 해마부위에서 muscarinic 수용체와 NMDA 수용체 모두의 활성화에 의존하여 시냅스 전달의 장기 지속성 촉진을 유도할 수 있는 것으로 보고되었으며,²⁵⁾ 선택적으로 뇌혈류량을 증가시키고 전기자극과 뇌동맥경화 유발된 해마의 신경세포 손상을 예방하는 것으로 보고되기도 하였다.⁸⁸⁾ 또한 DHEA는 인지장애가 있는 쥐에서 기억력 등 학습장애와 신경세포 손상을 예방하는 것으로 보고되기도 하였다.²⁶⁾

서울대학교 약학대학 생약학 연구팀과 주식회사 엘컴사이언스(Elcomscience)는 당귀(*Angelica gigas*), 오미자(*Schizandra chinensis*), 삼백초(*Saururus chinensis*)에서 각각 약효 성분을 추출하여 만든 천연 복합물질(ESP-102)을 개발하였다. Scopolamine으로 기억장애를 유도한 쥐에게 ESP-102를 투여하였을 때 수동적 회피와 Morris 수중 미로수행검사에서 인지기능 향상 효과가 나타났으며, ESP-102를 전처치할 경우 쥐의 신경세포에서 아밀로이드 베타펩티드(A β ₂₅₋₃₅)와 glutamate에 의한 신경독성을 보호하는 효과가 있음이 보고되었다.²⁷⁾

부경대 생화학 연구팀과 미국 텍사스 의대 연구팀은 갈대뿌리 추출물(p-coumaric acid)과 인삼의 노화 억제 성분(maltol)의 에스테르화반응을 통해 MPC(maltol p-coumarate)라는 합성물을 개발하였는데 maltol과 p-coumarate는 강력한 자유기 청소 활성작용을 가지는

것으로 보고되었다.²⁸⁾

아주대 의대 연구팀과 주식회사 뉴로테크(NeuroTech)는 2003년부터 2005년까지 과학기술부 ‘뇌연구 프론티어 사업’을 통해 뇌질환 치매치료 후보물질 AAD-2004를 개발하였는데, 현재 보건복지부는 AAD-2004를 알츠하이머 뇌질환 치료제로 개발하고자 전 임상시험 및 인체에 대한 1단계 임상시험 수행을 위해 2006년부터 2009년까지 200억의 연구개발비를 투자할 예정이다.

그밖에 중국산 이끼(*Huperzia serrata*)에서 추출된 Huperzine A는 cholinesterase 억제제의 역할을 하여 동물모델에서 기억력 개선에 도움이 될 뿐 아니라 뇌허혈 동물모델에서도 신경보호효과가 있는 것으로 보고되었다.^{89,90)} 인삼(人蔘), 황기(黃耆), 하수오(何首烏), 구기자(枸杞子), 보골지(補骨脂) 등은 생쥐의 scopolamine 기억장애에 대하여 개선작용이 있으며 인삼은 뇌기능을 향상시켜 노년의 대뇌 기능개선, 사유력 체고, 기억력 증대 등에 이용되는데 이 작용기전은 콜린성 신경계의 개선과 관련이 있다고 알려져 있고, 사물탕(四物湯), 귀비탕(歸脾湯), 녹용(鹿茸), 우귀환(右歸丸) 등은 생쥐의 학습기억능력을 높인다고 알려져 있다.⁴⁹⁾

천연물 신약개발을 위한 정부의 지원 현황

1. 전반적 신약개발 지원

그러나 국내 최대 제약기업인 동아제약의 매출액(4.7억불)은 세계적 기업 화이자(461억불)의 약 1% 수준(2004년 기준)에 불과하는 등 신약개발에 있어 세계적인 다국적 제약기업과 경쟁하기에는 제약회사 차원의 연구, 개발 투자 규모는 매우 취약한 상태이다. 따라서 정부는 10대 차세대 성장동력 중 하나로 신약 및 바이오산업의 육성을 선정하는 등 정부차원의 신약개발 지원 정책을 활발히 진행 중에 있다. 즉, 2015년까지 세계 7위의 의약품 강국을 실현하겠다는 비전을 가지고, 국무총리 소속하 의료산업선진화위원회에서 의료산업 발전에 대한 로드맵을 만들어 세계 제약시장에서 우리나라가 차지하는 비중을 현 1%에서 3% 이상으로 끌어올리겠다는 목표를 세우고 있다. 또한, 2006년 2월에 열린 제 13 회 과학기술관계장관회의에서 글로벌 신약개발 성공모델을

한국 전통의약품로부터의 신경정신계 신약개발

조기창출하기 위하여 범부처 신약개발 R & D 추진전략을 제시하기도 하였다.

2. 천연물 신약개발 지원

천연물 신약개발 부분에서는 2000년 1월에 천연물신약 연구개발 촉진법이 제정된 이후에 많은 연구가 진행되고 있다. 특허청 자료에 의하면 1999년에는 천연물 의약품 관련 특허출원건수가 197건에 불과하였는데, 지난 2003년에는 모두 516건으로 2배 이상 증가하였다.

특히, 2006년 4월에는 보건복지부 장관이 위원장이고 7개 관계부처 차관 및 천연물분야 민간전문가가 위원으로 구성된 <천연물신약 연구개발 정책 심의위원회>에서 제 2 차 천연물신약 연구개발 촉진계획을 발표하여 많은 기대를 불러왔다. 계획안에 따르면 2010년까지 천연물신약을 6개 이상 개발하여 세계 7대 천연물 신약 강국으로 도약하는 것을 목표로 삼고 있다.⁹¹⁾

이러한 계획에 따라 보건복지부는 천연물연구개발을 위한 통합지원 기능을 강화하는 등 5년간 250억원의 연구비를 실용화 연구에 지원하고, 교육인적자원부는 대학, 연구소 등을 통해 4년간 65억을 지원하고, 과학기술부는 2000년부터 2009년까지 총 10년간 추진되는 21세기 프론티어사업(자생식물이용기술개발사업단)에 총 1,175억원을 지원하고, 농림부는 농림기술개발사업을 통한 천연물신약연구개발의 기반 조성 및 천연물 신약, 신소재 연구개발에 5년간 168억원을 지원하고, 해양수산부는 2004년부터 2013년간 마린바이오 연구사업을 통해 해양미생물 등을 이용한 인체의 대사성 질환, 면역퇴행성 질환, 감염성 질환 치료제 개발에 943억을 지원하고, 식품의약품안전청은 천연물신약의 제조공정 표준화, 기기 분석방법의 개발 등 천연물신약의 품질 및 약효분석을 지원하기 위해 5년간 25억원을 지원하기로 하였다. 보건복지부는 제 2 차 천연물신약 연구개발 촉진계획을 실천하는 과정에서 정부부처와 민간 산·학·연 기관과의 협력관계를 통해 향후 5년간 1,677억원의 연구자금을 투자할 계획이 있다.^{91,92)} 이러한 계획을 통해 정부는 정책적으로 향후 부처간 역할분담을 조정하고, 신약개발을 위한 연구개발체계를 단순화하며, 산학연을 연계시키고, 국가정책차원의 신약개발 전략수립을 위한 위원회를 구

성하고, 하부구조를 확충하는 등 신약개발을 촉진하는 시스템을 구축하도록 노력할 예정이다.

요 약

외국 및 국내의 천연물 신약 개발의 역사와 현황과 그리고 신경정신질환을 대상으로 한 국내 천연물 신약 개발 현황에 대해 조사 기술하였다. 현재 우리나라는 오랜 전통의학의 역사와 풍부한 천연물 자원을 가지고 있으나 개발된 천연물신약은 많지 않은 편이다. 국내에서는 최근 한약재 및 전통의학에서 사용되어온 재료 또는 기타 천연물을 이용하여 신경정신질환을 대상으로 한 항불안, 항정신병, 항우울, 항치매 약효의 가능성을 연구 중에 있다. 그러나 한국전통 의학을 연구하는 한의대에서 많은 인재를 배출하고 있지만 연구분야에 종사하는 경우가 드물 뿐 아니라 서양의학적 내지 약리학적 연구 방법에도 익숙치 않은 형편이다. 앞으로 한국전통의학에 기반을 둔 천연물 신약개발을 위해서는 서양의학, 약리학, 생약학 및 한약학 등에 익숙한 기초의약학 연구자들이 많이 배출되어야 할 것이다. 특히, 정부와 제약회사는 연구개발에 많은 투자를 해야 하며, 천연물과 한약재의 특성에 대한 데이터베이스 구축뿐 아니라 정보기술(information technology), 생명공학기술(bio-technology), 나노기술(nanotechnology)을 통합할 수 있는 시스템구축과, 한국 전통의약물을 이용한 천연물 신약개발에 관심이 있는 선진국과 국제적 협력 교류에도 많은 관심을 가져야 할 것이다.

중심 단어 : 한국전통의약품 · 신약개발 · 신경정신계 장애.

■ 감사문

본 원고의 고찰에 도움을 주신 경희대학교 약학대학 한약학과 류중훈 교수님께 감사드립니다.

참고문헌

- 1) DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. *The price of innovation: new estimates of drug development costs.* *J Health Econ* 2003;22:151-185.
- 2) DiMasi JA, Bryant NR, Lasagna L. *New drug development in the United States from 1963 to 1990.* *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50:471-486.

- 3) IMS Health World Report:2005.
- 4) America's Top-Selling Prescription Drugs - a Who's Who of Blockbusters. <http://www.yourlawyer.com/articles/read/11442>
- 5) S&P's Top 10 Drugs to Watch in 2005. http://www.businessweek.com/investor/content/feb2005/pi20050223_9794.htm
- 6) 황성연. 천연물 신약 · 건강기능식품 및 한방 화장품의 국내 동향. 보건벤처 최신동향 및 이슈리포트. 한국보건산업진흥원 2006;1:22-28.
- 7) 양현옥 · 김영식 · 권병복 · 김남득 · 우은란. 국내외 천연물 의약품 연구개발 동향-미국, 중국, 한국, 유럽- 보건산업 기술동향 2005;겨울호:17-31.
- 8) Jung JW, Yoon BH, Oh HR, Ahn JH, Kim SY, Park SY, et al. Anxiolytic-like effects of *Gastrodia elata* and its phenolic constituents in mice. *Biol Pharm Bull* 2006;29:261-265.
- 9) Ha JH, Shin SM, Lee SK, Kim JS, Shin US, Huh K, et al. In vitro effects of hydroxybenzaldehydes from *Gastrodia elata* and their analogues on GABAergic neurotransmission, and a structure-activity correlation. *Planta Med* 2001;67:877-880.
- 10) Kim WK, Jung JW, Ahn NY, Oh HR, Lee BK, Oh JK, et al. Anxiolytic-like effects of extracts from *Albizia julibrissin* bark in the elevated plus-maze in rats. *Life Sci* 2004;75:2787-2795.
- 11) Kang TH, Jeong SJ, Kim NY, Higuchi R, Kim YC. Sedative activity of two flavonol glycosides isolated from the flowers of *Albizia julibrissin* Durazz. *J Ethnopharmacol* 2000;71:321-323.
- 12) Choi J, Lee KT, Ka H, Jung WT, Jung HJ, Park HJ. Constituents of the essential oil of the *Cinnamomum cassia* stem bark and the biological properties. *Arch Pharm Res* 2001;24:418-423.
- 13) Yoon BH, Choi JW, Hung JW, Shin JS, Hyeon SY, Cheong JH, et al. Anxiolytic-like effects of phenylpropanoids using the elevated plus-maze in mice. *J Pharm Soc Korea* 2005;49:1-6.
- 14) Jung JW, Ahn NY, Park SH, Oh JK, Oh HR, Lee BK, et al. The anxiolytic-like effects of *Scutellaria baicalensis* using elevated plus-maze in rats. *Kor J Pharmacogn* 2004;35:22-27.
- 15) Ha JH, Lee DW, Eo KY, Ha JS, Kim HJ, Yong CS, et al. Modulation of ligand binding to the GABA-benzodiazepine Receptor complex by *Gastrodia elata* Blume. *J Applied Pharmacol* 1997;5:325-330.
- 16) Yu H, Cho J, Yoo J, Lee K, You I, Kim S, et al. The anxiolytic-like effects of *Cinnamomum cassia* related with 5-HT_{1A} and GABA_A receptor in the elevated plus maze. *Proceedings of the Convention of the Pharmaceutical Society of Korea*:2005. p.180.
- 17) Jung JW, Yoon BH, Kim SY, Cheong JH, Ryu JH. Anxiolytic-like effects of *Polygala tenuifolia* Willdenow using the elevated plus maze and hole-board apparatus in mice. *J applied Pharmacol* 2005;13:84-89.
- 18) Chung IW, Kim YS, Ahn JS, Lee HS, Chen G, Manji HK, et al. Pharmacologic profile of natural products used to treat psychotic illnesses. *Psychopharmacol Bull* 1995;31:139-145.
- 19) Chung IW, Kim SR, Kim EG. Dopamine-2 and serotonin-2 receptor bindings in antipsychotic medicines from natural products. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1992;31:856-867.
- 20) Chung IW, Moore NA, Oh WK, O'Neill MF, Ahn JS, Park JB, et al. Behavioural pharmacology of polygalasaponins indicates potential antipsychotic efficacy. *Pharmacol Biochem Behav* 2002;71:191-195.
- 21) Cho J, Kong JY, Jeong DY, Lee KD, Lee DU, Kang BS. NMDA receptor-mediated neuroprotection by essential oils from the rhizomes of *Acorus gramineus*. *Life Sci* 2001;68:1567-1573.
- 22) Jung JW, Cho JH, Ahn NY, Oh HR, Kim SY, Jang CG, et al. Effect of chronic *Albizia julibrissin* treatment on 5-hydroxytryptamine 1_A receptors in rat brain. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2005;81:205-210.
- 23) Yan JJ, Cho JY, Kim HS, Kim KL, Jung JS, Huh SO, et al. Protection against beta-amyloid peptide toxicity in vivo with long-term administration of ferulic acid. *Br J Pharmacol* 2001;133:89-96.
- 24) Park CH, Kim SH, Choi W, Lee YJ, Kim JS, Kang SS, et al. Novel anticholinesterase and anti-amnesic activities of dehydroevodiamine, a constituent of *Evodia rutaecarpa*. *Planta Med* 1996;62:405-409.
- 25) Park EJ, Suh YH, Kim JY, Choi S, Lee CJ. Long-lasting facilitation by dehydroevodiamine. HCl of synaptic responses evoked in the CA₁ region of rat hippocampal slices. *Neuro-report* 2003;14:399-403.
- 26) Park CH, Lee YJ, Lee SH, Choi SH, Kim HS, Jeong SJ, et al. Dehydroevodiamine HCl prevents impairment of learning and memory and neuronal loss in rat models of cognitive disturbance. *J Neurochem* 2000;74:244-253.
- 27) Kang SY, Lee KY, Koo KA, Yoon JS, Lim SW, Kim YC, et al. ESP-102, a standardized combined extract of *Angelica gigas*, *Saururus chinensis* and *Schizandra chinensis*, significantly improved scopolamine-induced memory impairment in mice. *Life Sci* 2005;76:1691-1705.
- 28) Kang KS, Kim HY, Pyo JS, Yokozawa T. Increase in the free radical scavenging activity of ginseng by heat-processing. *Biol Pharm Bull* 2006;29:750-754.
- 29) Cragg GM, Newman DJ, Snader KM. Natural products in drug discovery and development. *J Nat Prod* 1997;60:52-60.
- 30) Noble RL. The discovery of the vinca alkaloids—chemotherapeutic agents against cancer. *Biochem Cell Biol* 1990;68:1344-1351.
- 31) Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc* 1971;93:2325-2327.
- 32) Smith CG, Vane JR. The discovery of captopril. *FASEB J* 2003;17:788-789.
- 33) Lilienfeld S. Galantamine—a novel cholinergic drug with a unique dual mode of action for the treatment of patients with Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev* 2002;8:159-176.
- 34) Mahdi JG, Mahdi AJ, Mahdi AJ, Bowen ID. The historical analysis of aspirin discovery, its relation to the willow tree and antiproliferative and anticancer potential. *Cell Prolif* 2006;39:147-155.
- 35) Dhiman RK, Chawla YK. Herbal medicines for liver diseases. *Dis Dig Sci* 2005;50:1807-1812.
- 36) Chin YW, Balunas MJ, Chai HB, Kinghorn AD. Drug discovery from natural sources. *AAPS J* 2006;8:E239-253.
- 37) Butterweck V. Mechanism of action of St John's wort in depression: what is known? *CNS Drugs* 2003;17:539-562.
- 38) Nahrstedt A, Butterweck V. Biologically active and other chemical constituents of the herb of *Hypericum perforatum* L. *Pharmacopsychiatr* 1997;30 Suppl 2:129-134.
- 39) Muller WE, Rolli M, Schafer C, Hafner U. Effects of hypericum extract (LI 160) in biochemical models of antidepressant activity. *Pharmacopsychiatr* 1997;30 Suppl 2:102-107.
- 40) Simbrey K, Winterhoff H, Butterweck V. Extracts of St. John's wort and various constituents affect beta-adrenergic binding in rat frontal cortex. *Life Sci* 2004;74:1027-1038.
- 41) Butterweck V, Wall A, Lieflander-Wulf U, Winterhoff H, Nahrstedt A. Effects of the total extract and fractions of *Hypericum perforatum* in animal assays for antidepressant activity. *Pharmacopsychiatr* 1997;30 Suppl 2:117-124.
- 42) Kim HL, Streltzer J, Goebert D. St. John's wort for depression: a meta-analysis of well-defined clinical trials. *J Nerv Ment Dis* 1999;187:532-538.
- 43) Hypericum Depression Trial Study Group. Effect of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in major depressive disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1807-1814.
- 44) Butler MS. Natural products to drugs: natural product derived compounds in clinical trials. *Nat Prod Rep* 2005;22:162-195.

- 45) 한병현 · 최진섭 · 황혜진 · 황귀서 · 윤유조 · 권미숙. 천연물 신약 품질평가 가이드라인 제정 연구 보고서. 한국보건산업진흥원;2002. 정책;2002-77.
- 46) 제2차('06-'10년) <천연물신약 연구개발 촉진계획> 발표. 만성 · 난치성질환에 세계적 수준의 천연물신약 개발 목표. 보건복지부 보도자료.
- 47) 배진우. 국내 제약 산업의 전망 및 신약 개발 현황. 공업화학 전망 2005;8:12-17.
- 48) 황성연. 천연물신약 개발 동향. 2006 보건벤처 이슈 세미나 및 기업투자설명회 자료집. 한국보건산업진흥원;2006. p.3-12.
- 49) 황의완 · 이종섭. 한방신경정신의학. 대한한방신경정신과학회 편. 과주. 집문당;2005.
- 50) 자생식물이용기술개발사업 보고서. 신경안정 효과를 갖는 식품의약품의 개발. 과학기술부. M103KD010028-03K0401-02800
- 51) Kim HC. Neuroprotective herbs for stroke therapy in traditional eastern medicine. *Neurol Res* 2005;27:287-301.
- 52) Wu SX, Zhang JX, Xu T, Li LF, Zhao SY, Lan MY. Effects of seeds, leaves and fruits of *Ziziphus spinosa* and *jujuboside A* on central nervous system function. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 1993;18:685-704.
- 53) Qin CL, Liu JY, Cheng ZM, Jiao Y. Experimental studies on *Uncaria sinensis* (Oliv.) Havil and *Achyranthes bidentata* Blume and their compacity. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 1994;19:371-384.
- 54) Jung JW, Ahn NY, Oh HR, Lee BK, Lee KJ, Kim SY, et al. Anxiolytic effects of the aqueous extract of *Uncaria rhynchophylla*. *J Ethnopharmacol* 2006;108:193-197.
- 55) Wu CR, Hsieh MT, Huang SC, Peng WH, Chang YS, Chen CF. Effects of *Gastrodia elata* and its active constituents on scopolamine-induced amnesia in rats. *Planta Med* 1996;62:317-321.
- 56) Jung JW, Yoon BH, Oh HR, Ahn JH, Kim SY, Park SY, et al. Anxiolytic-like effects of *Gastrodia elata* and its phenolic constituents in mice. *Biol Pharm Bull* 2006;29:261-265.
- 57) 이정아. chronic mild stress로 유발된 우울증 모델 흰쥐에 대한 귀비탕의 실험적 연구. 경희대학교 대학원;2001.
- 58) 이동진 · 이봉교. 귀비탕가속지황이 생쥐의 수면시간진정 및 진통작용에 미치는 영향. 동서의학 1987;12:5-16.
- 59) 이동진 · 김지현 · 황의완. 보혈안신탕, 가미보혈안신탕의 항스트레스 효과에 관한 실험적 연구. 동의신경정신과학회지 1993;4:77-98.
- 60) Kwon BH, Lee SR. Effect of *Samulanshintang* on rats stressed by immobilization. *J Oriental Neuropsychiatr* 1994;5:81-91.
- 61) 황의완. 사물안신탕의 효능에 관한 실험적 연구. 경희대 논문집 1984;7:211-223.
- 62) Kim JH, Lee SR. The effect of anticonvulsion, antipyretic, analgesic, sedative and GABAergic system on mice by *Chong-simOndamTang*. *J Oriental Neuropsychiatr* 1997;8:95-109.
- 63) Jung IC, Lee SR. The antioxidant effects of *Ondamtang* on the brain tissue of mouse. *J Oriental Neuropsychiatr* 1997;8:51-62.
- 64) Jo JY, Whang WW. The effect of *Guibiondamtang* on immune response and in concentration of catecholamine in immobilization stressed rates. *J Oriental Neuropsychiatr* 1995;6:1-17.
- 65) Hong ND, Kim JD, Gye HK, Kim NJ. Studies on the efficacy of combined preparations of crude drugs effect of "Whangryonhaedok - Tang" on the central nervous system. *Kor J Pharmacog* 1982;13:20-25.
- 66) Moon SS, Lee SR. Effects of *KakamBoyanghwanohTang* (KBT) on inhibition of impairment of learning and memory, and acetylcholinesterase in amnesia mice. *J Oriental Neuropsychiatr* 2000;11:19-36.
- 67) Kim YK, Lee SM, Cho TS, Lee EB, Cho SI, Shin DH, et al. Pharmacological actions of new *woohwangchungsimwon* liquid on cerebral ischemia and central nervous system. *J Applied Pharmacol* 1997;5:402-411.
- 68) 민성길. 인삼이 경련억가에 미치는 영향에 관한 실험적 연구. 연세의대논문집 1975;8:93-110.
- 69) Kim DH, Jung JS, Suh HW, Hur SO, Min SK, Son BK, et al. Inhibition of stress-induced plasma corticosterone levels by ginsenosides in mice: involvement of nitric oxide. *Neuroreport* 1998;9:2261-2264.
- 70) Meltzer HY. Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacol* 1989;99:S18-27.
- 71) Meltzer HY. The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. *Schizophr Bull* 1991;17:263-287.
- 72) Tran PV, Bymaster FP, Tye NC, Herrera JM, Breier A, Tollefson GD. *Olanzapine* (Zyprexa): a novel antipsychotic Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Healthcare;2000.
- 73) Nikaïdo T, Ohmoto T, Saitoh H, Sankawa U, Sakuma S, Shoji J. Inhibitors of cyclic adenosine monophosphate phosphodiesterase in *Polygala tenuifolia*. *Chem Pharm Bull* 1982;30:2020-2024.
- 74) Liao JF, Huang SY, Jan YM, Yu LL, Chen CF. Central inhibitory effects of water extract of *Acori graminei rhizoma* in mice. *J Ethnopharmacol* 1998;61:185-193.
- 75) Rathbone J, Zhang L, Zhang M, Xia J, Liu X, Yang Y. Chinese herbal medicine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD003444.
- 76) Butterweck V, Simbrey K, Seo S, Sasaki T, Nishibe S. Long-term effects of an *Apocynum venetum* extract on brain monoamine levels and beta-AR density in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2003;75:557-564.
- 77) Butterweck V, Nishibe S, Sasaki T, Uchida M. Antidepressant effects of *apocynum venetum* leaves in a forced swimming test. *Biol Pharm Bull* 2001;24:848-851.
- 78) Ai J, Wang X, Nielsen M. Honokiol and magnolol selectively interact with GABAA receptor subtypes in vitro. *Pharmacology* 2001;63:34-41.
- 79) Irie T, Miyamoto E, Kitagawa K, Maruyama Y, Inoue K, Inagaki C. An anxiolytic agent, dihydrohonokiol-B, inhibits ammonia-induced increases in the intracellular Cl⁻ of cultured rat hippocampal neurons via GABA (c) receptors. *Neurosci Lett* 2001;312:121-123.
- 80) Kuribara H, Kishi E, Hattori N, Okada M, Maruyama Y. The anxiolytic effect of two oriental herbal drugs in Japan attributed to honokiol from magnolia bark. *J Pharm Pharmacol* 2000;52:1425-1429.
- 81) Thongsaard W, Deachapunya C, Pongsakorn S, Boyd EA, Bennett GW, Marsden CA. Barakol: a potential anxiolytic extracted from *Cassia siamea*. *Pharmacol Biochem Behav* 1996;53:753-758.
- 82) Thongsaard W, Pongsakorn S, Sudsuang R, Bennett GW, Kendall DA, Marsden CA. Barakol, a natural anxiolytic, inhibits striatal dopamine release but off uptake in vitro. *Eur J Pharmacol* 1997;319:157-164.
- 83) Fiorino DF, Treit D, Menard J, Lerner L, Phillips AG. Is barakol anxiolytic? *Behav Pharmacol* 1998;9:375-378.
- 84) Shou C, Feng Z, Wang J, Zheng X. The inhibitory effects of *jujuboside A* on rat hippocampus in vivo and in vitro. *Planta Med* 2002;68:799-803.
- 85) Zhang M, Ning G, Shou C, Lu Y, Hong D, Zheng X. Inhibitory effect of *jujuboside A* on glutamate-mediated excitatory signal pathway in hippocampus. *Planta Med* 2003;69:692-695.
- 86) Kanski J, Aksenova M, Stoyanova A, Butterfield DA. Ferulic acid antioxidant protection against hydroxyl and peroxy radical oxidation in synaptosomal and neuronal cell culture systems in vitro: structure-activity studies. *J Nutr Biochem* 2002;13:273-281.
- 87) Zhang Z, Wei T, Hou J, Li G, Yu S, Xin W. Iron-induced oxidative damage and apoptosis in cerebellar granule cells: attenuation by tetramethylpyrazine and ferulic acid. *Eur J Pharmacol* 2003;467:41-47.
- 88) Haji A, Momose Y, Takeda R, Nakanishi S, Horiuchi T, Arisawa

- M. Increased feline cerebral blood flow induced by dehydroevodiamine hydrochloride from *Evodia rutaecarpa*. *J Nat Prod* 1994;57:387-389.
- 89) Wang ZF, Tang LL, Yan H, Wang YJ, Tang XC. Effects of huperzine A on memory deficits and neurotrophic factors production after transient cerebral ischemia and reperfusion in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2006;83:603-611.
- 90) Wang R, Yan H, Tang XC. Progress in studies of huperzine A, a natural cholinesterase inhibitor from Chinese herbal medicine. *Acta Pharmacol Sin* 2006;27:1-26.
- 91) 이기우. 효율적 신약개발을 위한 국회의 지원방향. 효율적 신약개발 및 지원정책 심포지움 자료집;2006.
- 92) 보건복지부. 제 2 차 <천연물신약 연구개발 촉진계획> 발표 보도자료.