

**N-(2-Ethylhexyl)-8, 9, 10-trinorborn-5-ene-2, 3-dicorhoxymide가 Rat의 Cytochrome P-450 및 생화학적 혈액상에 미치는 독성작용**

홍 사 옥·장 준 식

성균관대학교 약학과

**The Toxicity of N-(2-Ethylhexyl)-8, 9, 10-trinorborn-5-ene-2, 3-dicorhoxymide on Cytochrome P-450 and Biochemical Parameter of Serum in Rats**

**Sa Uk Hong and Chun Sik Chang**

*College of Pharmacy, Sung Gyun Gwan University*

**ABSTRACT**

Biologically, MGK-264 (N-octyl bicycloheptene dicarboximide) acts as a synergists for insecticides mainly pyrethrins and pyrethroids. It's used extensively in combination with pyrethrin and piperonyl butoxide and also with personal insect repellent and cockroach repellents. But the toxic effect of MGK-264 in mamalians was a relatively little known therefore in this studies it was initiated to examine the toxic effect of MGK-264 in rats.

For 5 weeks it administrated daily in each 250 mg and 500 mg of MGK-264 per kg of body weight in rats.

1) The body weight gain and the LYMPH (%) value in blood were observed a slight tendency to reduce in accordance with amount of dose and number treatment time.

2) The content of cytochrome P-450 and activity of NADPH-cytochrome c reductase were decreased in liver and those were observed some tendency in the kidney as liver but not significant.

3) The liver cholinesterase activity in the both 250 mg/kg and 500 mg/kg per kg of

---

이 논문은 성균관대학원 연구보조비에 의해서 이루어졌음.

body weight with treated groups and the liver aniline hydroxylase in 500 mg/kg treated group were gradually decreased from 4 weeks after treated groups.

In consequence it would suggested that the toxic effect of MGK-264 was low but in could offer hazard effect in liver and nervers system of rats if it was administrated move dose of MGK-264 and agumented in number of treated time.

## 서 론

근래에 살충제를 단일성분으로 사용하는 것보다 synergist를 혼합해서 사용하는 방법이 해충에 대한 살충력을 향상시키고 가축 및 인간에 대한 독성을 감소시킨다는 견지에서 많이 연구되고 있다.

현재 사용되고 있는 synergists로서는 Methylene dioxyphenyl(MDP)계 화합물에 속하는 piperonyl butoxide, sulfoxide, seasamin, tropital 등과 N-alkyl compound계, ortho-(2-propynyl)-ether and ester계, 유기인계 및 carbamate계 등 많은 종류가 있다<sup>1)</sup>. 이들 중에서 비교적 많이 사용되어 왔던 화합물은 piperonyl butoxide와 carbar-yl인데 최근에는 MGK-264(N-octyl-bicyclo-heptene-dicarboxymide)가 시판되어 사용량이 점차 증가하고 있다.

MGK-264의 화학식은  $C_{17}H_{25}NO_2$ 이며 화학명은 N-(2-Ethylhexyl)-8', 9', 10'-trino-born-5-ene-2', 3'-dicarboxymide이고 무색 또는 담황색의 투명하고 점성이 있는 액체로서 약간의 냄새가 있다. 물에는 거의 녹지 않으나 석유, benzene, alcohol, ester 및 ketone에 잘 녹으며 halogen 화합물, 탄화수소 등에도 잘 녹는다. b.p.는 약 150°C, 비중은 1.040~1.060(20°C), 굴절율은  $N_D^{25}$  1.4999~1.0030으로 비교적 안정하다<sup>2)</sup>.

급성 경구독성은 rats에서  $LD_{50}$ 이 2,800 mg/kg이며 급성 경피독성은 토끼에서  $LD_{50}$  8.0 ml/kg으로서 독성이 비교적 낮고 또한 5,000 ppm을 사료에 혼합하여 16주간 투여할 때도 별이상이 없다고 한다. 250~1,000 ppm을 사료에 혼합하여 2년간 투여할 때도 별이상이 없었다. 1,000 mg/kg을 대량으로 투여할 시에는 투여기간중 체중감소가 일어나

나 중양 및 질환에는 별이상이 없다는 보고도 있다<sup>3,4)</sup>.

이상과 같이 MGK-264의 독성이 낮기 때문에 살충제의 효력증가와 유독성분의 함량을 감량하는데 synergist로 사용되고 있으며 특히 합성 pyrethrin의 효력 증강제로 많이 사용된다. 또한 MGK-264는 산화효소의 활성을 억제하는 항산화제로서의 작용도 한다<sup>5)</sup>. 그러나 대부분의 synergist가 모든 살충제의 독성을 증가시켜 주는 것은 아니다. 즉 Thionophosphorus insecticide의 활성작용은 그들의 산화에 의해서 독성작용을 나타내는데 synergist에 의하여 P=S 결합이 산화과정중 P=O로의 전환을 억제하여 오히려 독성을 감소시킨다고 한다<sup>6)</sup>. MGK-264의 살충력과 synergist로서의 효력에 관해서는 많은 보고가 있지만 포유동물에 대한 일반 독성학적 조사와 생체 대사효소에 미치는 영향에 관한 보고는 별로 알려진 바가 없다.

따라서 금번 저자 등은 MGK-264를 rat에 경구 투여하여 혈청 생화학적인 변화와 아울러 간 및 신장의 cytochrome P-450과 NADPH-cytochrome c reductase의 활성을 조사하는 한편 신경계에 미치는 영향을 보기 위하여 ATPase 및 cholinesterase activity 등을 조사하여 약간의 지견을 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

## 실험방법

### 1. 실험동물 및 약물투여 방법

체중 200 g 내외의 건강한 웅성 Sprague-Dawley계 rats를 삼육축산에서 분양(경기도 화성군) 받아 1주일간 실험실 환경에 적응시킨 후 1개군에 10마리로 하여 poly carbonate cage 내에서 사육하였다. 사료는 시판배합 고형사료(신촌사료주식

회사)를 급식하였으며 급수는 수도수를 사용하였다. 실험군은 다음과 같이 구분하여 약물을 1일 1회씩 1~5주간 각각 경구투여하였으며 희생전 24시간 물만 공급하고 절식시켰다. 사료의 조성은 조단백질 22.1% 이상, 조지방 3.5% 이상, 조섬유 5.0% 이하, 조회분 8.0% 이하, Ca 0.6% 이상, P 0.4% 이상이었다.

#### ① 대조군

Corn oil를 5.0 ml/kg씩 경구투여하였다.

#### ② 약물투여군

MGK-264를 corn oil에 용해하여 250 mg/kg 및 500 mg/kg을 각각 대조군과 동일한 방법으로 투여하였다.

### 2. 체중, 간장 및 신장의 중량측정

약물투여 전의 체중과 최종약물투여 24시간 후의 체중을 측정하여 약물 투여 전후의 체중증감비율을 산출하였다. 체중을 측정한 rat는 ether로 마취시키고 신속히 복부정중선을 절개하여 복부대동맥에서 채혈하였다. 채혈후 간장 및 신장을 원형을 유지하면서 saline 용액으로 관류하여<sup>6-8)</sup> 혈액을 제거한 후에 적출하고 saline 용액으로 깨끗이 씻어 여지로 수분을 제거한 다음 즉시 칭량하였다.

### 3. 혈액학적 및 혈청생화학적 변화측정

복부대동맥에서 채혈한 혈액의 일부는 coulter counter로 혈액학적 검사를 하였으며 일부는 혈청을 분리하여 blood autoanalyzer를 사용하여 혈청생화학적 검사를 하였다.

### 4. 간장 및 신장 microsome 분획의 분리

적출한 간장 및 신장을 세공하여 Potter Elvehjem homogenizer를 사용하여 0.25 M sucrose 용액으로 homogenize시켰다. 10~20%의 간장 homogenate를 Kamath 등<sup>9)</sup>의 방법을 개량한 Citi 등<sup>7)</sup>의 방법에 따라 원심분리한 다음 그 pellet을 microsome 분획으로 사용하였다.

여기서 얻은 pellet을 동량의 0.15 M KCl을 가하여 세척한 후 재현탁시키고 다시 27,000 ×g에서 15

분간 원심분리한 다음 그 pellet을 microsome 분획으로 사용하였다.

#### ① Cytochrome P-450 함량측정

Microsome 분획중의 cytochrome P-450 함량측정은 Omura와 Sato<sup>9)</sup>의 방법을 참조하고 Matsubara 등<sup>10)</sup>의 변법에 준하여 differential spectrophotometry로 450 nm와 500 nm에서 흡광도를 측정하고 그 차이를 molar extinction difference를 104 mM<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>로 하여 cytochrome P-450의 함량을 계산하였다.

#### ② NADPH-cytochrome c reductase 활성측정

Masters 등<sup>11)</sup>의 방법 및 Mazel<sup>12)</sup>의 방법에 준하여 조작한후 reaction rate가 linear하게 되는 3~4분 사이에 550 nm에서 1분간의 흡광도 차를 측정하고 molar extinction difference를 19.1 mM<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>로 하여 NADPH-cytochrome c reductase의 활성을 계산하였다.

#### ③ Microsomal protein 함량측정

Microsome 분획중 단백질 함량은 Lowry 등<sup>13)</sup>의 방법에 준하여 bovin serum albumin을 표준 용액으로 사용하여 정량하였다.

#### ④ Aniline hydroxylase 활성측정

간 microsome 분획중 aniline hydroxylase의 활성측정은 Kato와 Gillette<sup>14)</sup>의 방법에 준하여 조작한 후 640 nm에서 흡광도를 측정하여 산정하였다.<sup>15)</sup>

#### ⑤ 간장 microsome 분획중 과산화지질 측정

Oishi<sup>16)</sup>의 방법에 준하여 조작한 후 표준액으로 1.1.3.3-tetraethoxy-propane 5 n mole을 사용하여 532 nm에서 흡광도를 측정하였다.

### 5. 간장 및 신장의 heavy microsomal membrane 분획의 분리

적출한 간장 및 신장을 잘게 썰어서 homogenizing medium (5 mM EDTA, 0.1% deoxycholic acid, 30 mM Tris-HCl을 함유하는 0.25 M sucrose 용액, pH 7.5)을 가하고 Potter Elvehjem homogenizer를 사용하여 homogenize한 다음 Katz 등<sup>17)</sup>의 방법에 따라 조작하여 얻은 heavy

microsomal membrane fraction에 homogenizing medium을 가하여 사용하였다.

#### ① Total ATPase 활성측정

Microsome 분획내의 ATPase 활성측정은 Boyer와 Reno의 방법<sup>18)</sup>을 수정하여 incubation medium [100 mM NaCl, 20 mM KCl, 10 mM imidazole buffer (pH 7.5), 5 mM MgCl<sub>2</sub>]에 enzyme protein (heavy microsomal membrane suspension) 0.5 ml을 가하고 37°C에서 3분간 preincubation시킨 다음 2 mM ATP-Na<sub>2</sub> 용액을 가하여 총 반응액을 5 ml로 한 다음 정확히 10분간 반응시킨 후 반응결과로서 유리되어 나온 무기인 (Pi)의 함량을 상등액 2 ml을 취하여 Fiske-Subbarow<sup>19)</sup> 방법으로 측정하였다.

#### ② Mg<sup>2+</sup> ATPase 및 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase 활성측정

Mg<sup>2+</sup> ATPase 활성을 측정하기 위한 medium 조성은 total ATPase를 측정하기 위한 medium의 조성고 같으나 20 mM KCl 대신에 1 mM ouabain을 넣어 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase 활성을 저해시킨 후 동일한 방법으로 측정하였다. Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase의 활성은 total ATPase의 활성에서 Mg<sup>2+</sup> ATPase 활성의 차를 구하여 산정하였다.

#### 6. 간장 Glucose-6-phosphatase의 활성측정

적출한 간장을 냉각된 0.1 M pH 6.2 Tris-maleate 완충액으로 세척하여 닦아낸 다음 무게를 칭량하고 homogenizer를 사용하여 냉각된 pH 6.2 Tris-maleate 완충액으로 20% (w/v) 간장 homogenate를 조제한 후 다시 냉각된 pH 6.2 Tris-maleate 완충액으로 단계적으로 희석하여 농도가 20 mg/ml가 되도록 하였다.

Triawger와 Plaa<sup>20)</sup>의 변법에 따라 pH 6.2 Tris-maleate 완충액 0.4 ml와 glucose-6-phosphate 용액 0.5 ml를 시험관에 넣어 metabolic shaking incubator에서 37°C로 가온한 다음 20 mg/ml의 간장의 균일한 현탁액 0.2 ml를 넣어 20분간 반응시켰다.

이 반응을 10% trichloroacetic acid (TCA) 5.0

ml를 넣어 중지시킨 다음 원심분리하고 그 상등액을 2.0 ml 취하여 Fiske-Subbarow<sup>19)</sup> 방법에 따라 무기인산을 측정하였다.

#### 7. 간장 및 혈청 cholinesterase 활성측정

간장 cholinesterase의 활성은 간 1g에 0.036 M phosphate buffer (pH 7.6) 10 ml를 homogenizer에 넣고 저온에서 충분히 마쇄한 후 동일 buffer로 10 mg/ml로 희석한 다음 검체로 사용하였고 혈청은 증류수로 50~100배 희석한 다음 검체로 사용하였다. 이 검체를 Ellman 등<sup>21)</sup>의 방법에 따라 실험하여 410 nm에서 흡광도를 측정하였다.

#### 8. 간장 및 혈청 carboxylesterase 활성측정

간장 carboxylesterase 활성은 간 1g에 0.25 M sucrose 10 ml를 넣어 저온에서 homogenizer한 후 1,500 rpm으로 원심분리하여 침전물을 제거한 후 상등액을 검체로 하였으며, 혈청은 증류수로 50~100배 희석하여 검체로 하였다. 이 검체를 Nachlas 등<sup>22)</sup>의 방법에 따라 조작한 후 실험하였다.

상기의 방법에서 얻은 Ethyl acetate 층을 540 nm에서 흡광도를 측정하였으며 따라  $\beta$ -naphthol을 사용한 표준곡선을 이용하여 검체에서 생성된  $\beta$ -naphthol의 양을 계산하여 활성을 측정하였다.

#### 실험결과 및 고찰

MGK-264는 현재 pyrethroid계 및 carbaryl계 살충제 등과 병용하여 살충효과를 증가시키는 목적으로 많이 사용하고 있는 synergist중의 하나이다<sup>1,22)</sup>. 기존의 synergist로서는 methylenedioxyphenyl (MDP) compound가 주로 많이 사용되어 왔지만 현재에는 이들 화합물들 이외에 N-alkyl compound 구조를 가진 MGK-264 등을 혼합하여 사용하고 있는 추세이다.

이와같은 synergist의 독성은 그 자체로서는 매우 약하며 거의 무독성에 가깝다. MGK-264를 rat에 3대에 걸쳐 사육하면서 최기형성 실험을 할 때 1日

36.4 mg/kg에서는 작용이 나타나지 않았으나 remaining rat에서는 번식실험에서 성장속도에 영향을 미친다고 보고하였다. 그러므로 본 실험에서는 MGK-264가 포유동물의 肝기능과 혈액상에 미치는 영향을 보기 위하여 다음과 같은 실험을 하였다.

1. LD<sub>50</sub>의 측정

MGK-264를 rat에 경구투여하고 Behrens-Kärber법에 의하여 구한 LD<sub>50</sub>치는 3,280 mg/kg 이었다. MGK-264의 LD<sub>50</sub>치는 rat에서 2,800~3,640 mg/kg이라고 보고되어 있으며<sup>2,3,4)</sup> mice에서는 1,500 mg/kg이고 rabbit의 경피독성에서는 5% 현탁액상태로 작용시킬 때 LD<sub>50</sub>치가 470 g/kg 이하이며豚에는 사료에 300 mg/kg을 혼합하여 투여할 때 아무런 독성작용이 나타나지 않았다고 한다<sup>4)</sup>.

2. 체중, 간장 및 신장의 중량변화

① 체중변화

MGK-264 투여할 때 체중변화는 Table 1에서 보는 바와 같다. 대조군에서는 1주에 6.3%, 2주에

11.5%, 5주에는 25.6%의 체중증가율을 나타냈으나 MGK-264 저용량(250 mg/kg) 투여군 및 고용량(500 mg/kg) 투여군에서 1주후 각각 -1.2%, -1.4%로 대조군에 비해 체중이 감소하는 경향을 나타냈으며 3주 이후에는 대조군과 거의 유사한 경향을 나타내었다. MGK-264를 200 mg/kg 투여에 의해서는 별변화가 없으나 1,000 mg/kg을 투여할 때 체중감소가 일어난다고 보고하였다<sup>4)</sup>.

1주에서 5주간의 체중 증가에 따른 평균사료 섭취량은 Table 2에서 보는 바와 같이 대조군과 유사하였으며 고용량의 투여군에서만 약간의 감소를 나타냈다.

② 간장 및 신장의 중량변화

간장 및 신장의 중량변화는 Table 3에서 보는 바와 같다. MGK-264 저용량 및 고용량 투여에서 대조군에 비하여 유의한 차이는 나타나지 않았다. 다만 간장에서 약물의 투여횟수가 증가할수록 체중에 대한 간장의 증가율이 점차 증가하는 경향을 보였다. 그러므로 본 실험에서는 이와같은 투여량에서는 장기의 중량변화에 영향을 미치지 않는 것으로 사료된다.

Table 1. Effect of MGK-264 on Body Weight Gain in Rat.

Group	Weeks	Initial b.w	Final b.w	Gained (%)
Control	1	200.2±5.23	213.7±3.26	6.3
	2	205.8±9.85	232.5±4.92	11.5
	3	204.2±5.21	247.3±4.60	16.8
	4	205.4±4.31	268.5±7.25	23.4
	5	208.4±7.21	280.4±5.21	25.6
MGK-264 (250 mg/kg)	1	221.5±6.47	210.0±4.26	-1.2
	2	215.4±5.72	229.6±7.49	6.2
	3	205.6±7.51	241.9±7.34	15.0
	4	210.4±3.29	259.4±9.26	18.9
	5	206.8±4.92	274.5±4.76	24.7
MGK-264 (500 mg/kg)	1	212.6±3.24	209.6±3.72	-1.4
	2	209.4±5.72	220.5±5.44	5.0
	3	210.5±5.69	243.6±7.87	13.6
	4	212.7±6.24	260.5±8.21	18.3
	5	205.4±3.69	272.9±7.75	24.7

Each value is mean±S.E. of 8~10 rats.

**Table 2. Effect of MGK-264 on Liver and Kidney Weight per Body Weight Ratio (%) in Rats.**

Groups	Weeks	Liver W.	Liver W./b.w	Kidney W.	Kidney W./b.w
Control	1	6.72±0.22	3.16±0.09	1.72±0.07	0.78±0.05
	2	7.25±0.31	3.12±0.05	1.79±0.09	0.77±0.03
	3	7.85±0.28	3.17±0.08	1.85±0.04	0.76±0.06
	4	8.43±0.32	3.14±0.06	2.09±0.05	0.77±0.05
	5	8.91±0.19	3.16±0.05	2.14±0.05	0.76±0.03
MGK-264 (250 mg/kg)	1	6.86±0.43	3.27±0.07	1.70±0.07	0.80±0.04
	2	7.45±0.29	3.24±0.09	1.78±0.06	0.78±0.05
	3	8.14±0.47	3.26±0.05	1.91±0.05	0.79±0.06
	4	8.92±0.53	3.44±0.06	1.96±0.06	0.79±0.04
	5	9.49±0.27	3.46±0.05	2.10±0.05	0.76±0.07
MGK-264 (500 mg/kg)	1	6.89±0.72	3.29±0.06	1.67±0.07	0.79±0.04
	2	7.41±0.65	3.35±0.05	1.72±0.04	0.78±0.06
	3	8.09±0.43	3.32±0.03	1.88±0.06	0.77±0.05
	4	9.01±0.76	3.46±0.04	2.02±0.05	0.78±0.04
	5	9.46±0.43	3.46±0.07	2.05±0.07	0.78±0.07

Each value is the mean±S.E. of 8~10 rats.

W; weight, b.w; Body weight

**Table 3. Effect of MGK-264 Average Feed Efficacy in Rats.**

Groups	Weeks	Total intake (g)	Net gain (g)	Efficacy (%)
Control	1	815	102	13.2
	2	1927	240	11.1
	3	3114	389	11.1
	4	4326	541	11.7
	5	5672	709	10.2
MGK-264 (250 mg/kg)	1	825	92	—
	2	1976	220	6.5
	3	3057	340	10.7
	4	4159	520	9.4
	5	5420	677	10.0
MGK-264 (500 mg/kg)	1	800	89	—
	2	1930	215	5.2
	3	2800	311	10.6
	4	4215	529	9.1
	5	5349	668	10.1

Efficacy; 사료섭취량(g)/체중의 증가(g)×100

### 3. 혈액상 및 혈청생화학적 변화

#### ① 혈액상의 변화

MGK-264를 투여할 때 혈액상의 변화는 Table 4에서 보는 바와 같다. RBC의 양이 대조군에서 보다 약간 감소하였으나 유의성은 없었으며 그밖의 WBC, Hgb, Hct 등 기타의 항목에서도 대조군과 유사한 결과를 나타내었다. 다만 고용량의 투여군에서 LYMPH(%)치가 대조군에서 보다 약간 감소하였으나 모두 정상적인 범위에 속하였다.

#### ② 혈청생화학적 변화

MGK-264를 투여할 때 혈청의 생화학적 변화는 Table 5에서 보는 바와 같이 대체로 대조군과는 별로 차이를 나타내지 않았으나 고용량 투여군에서는 protein 함량이 증가하였으며 cholesterol치도 대조군보다 약간 증가하였다. Aspartate aminotransferase(이하 AST)의 활성 및 Alanineaminotransferase(이하 ALT)의 활성변화는 대조군에 비해 약간 증가하는 경향을 나타내었다.

Dikshith 등<sup>23)</sup>은 독성의 초기단계에서 병리적인 조족손상이 일어나기 이전에 막 투과성의 변화가 생

길 경우 AST의 활성변화없이 ALT의 활성이 증가된다고 보고하였는데 본 실험서에도 어느 정도 이와 같은 경향을 나타냈으며 기타의 항목에서는 MGK-264 투여에 따른 혈청생화학적인 소견에서 대조군과의 유의한 차이는 나타나지 않았다.

**4. 간장 및 신장 microsomal 분획중의 cytochrome P-450 함량과 NADPH-Cytochrome c reductase 활성변화**

간장 및 신장 microsomal 분획중의 cytochrome P-450 함량과 NADPH-cytochrome c reductase 활성의 변화는 Table 6에서 보는 바와 같다.

간 microsomal 분획중의 cytochrome P-450 함

량변화는 MGK-264 고용량 및 저용량 투여군에서 모두 감소하였으며 특히 고용량의 투여군에서는 투여횟수가 증가함에 따라 매우 유의성있게 감소하였다. 간 microsomal 분획중의 NADPH-cytochrome c reductase 활성은 cytochrome P-450 함량과 유사한 경향을 보여주고 있으며 4주이후 투여군에서는 매우 유의하게 감소하였다.

Synergist로서 많이 사용하여 왔던 piperonyl butoxide 화합물은 microsomal NADPH<sub>2</sub> system의 inhibitor로서 작용한다고 하며 rat에서 benzo(α)pyrene의 hydroxylation을 감소시키나 발암성에는 변화를 주지 않는다고 보고된 바 있다<sup>24)</sup>. Piperonyl butoxide를 포함하여 methylene

**Table 4. Effect of MGK-264 on Blood Parameters in Rats.**

Groups	Weeks	WBC (10 <sup>3</sup> )	RBC (10 <sup>6</sup> )	Hgb (g/dL)	Hct (%)	MCV (μm <sup>3</sup> )	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	RDW (%)	PLT (10 <sup>3</sup> )	MPV (μm <sup>3</sup> )	LYMPH (%)
Control	1	11.8±1.23	7.3±0.09	14.4±1.23	41.6±2.71	56.9±1.17	19.6±1.14	34.5±3.11	15.8±0.91	798±23.4	7.9±0.23	81.6±5.43
	2	11.5±0.97	7.4±0.04	14.4±1.09	42.0±3.04	56.9±2.92	19.5±0.98	34.3±2.01	16.1±0.87	801±37.2	7.7±0.41	81.1±7.21
	3	11.7±0.85	7.6±0.05	14.9±1.31	43.5±2.09	56.8±3.45	19.4±1.36	34.2±2.43	16.2±1.01	771±19.6	7.5±0.09	82.5±6.66
	4	11.6±0.12	7.5±0.12	15.0±0.99	42.8±4.01	57.9±4.15	19.7±1.92	35.1±1.11	15.7±1.31	725±30.4	7.8±0.27	84.3±5.72
	5	11.9±0.43	8.0±0.93	14.9±1.71	43.7±3.72	57.4±2.63	18.9±1.93	34.3±3.54	15.1±1.04	755±28.5	7.7±0.14	85.4±6.06
MGK-264 (250 mg/kg)	1	12.1±1.36	7.6±0.04	13.2±1.72	42.8±4.05	58.4±2.76	19.5±2.01	30.2±4.01	16.9±0.92	774±30.5	7.5±0.26	86.1±3.25
	2	12.6±1.25	7.4±0.05	13.9±2.01	43.5±3.64	60.5±3.19	20.7±1.64	31.4±2.72	15.4±0.81	726±25.6	7.6±0.31	84.2±4.25
	3	12.0±0.95	7.5±0.38	13.7±1.43	46.0±2.65	60.4±4.05	19.8±2.09	33.9±3.04	16.1±0.96	759±30.6	7.8±0.43	83.9±3.27
	4	11.7±1.21	7.4±0.04	14.0±1.96	45.4±3.26	62.4±4.17	20.1±2.32	30.2±2.65	17.1±0.43	781±17.1	7.9±0.91	84.1±4.92
	5	11.4±1.43	7.3±0.09	14.6±2.43	49.1±2.96	61.5±3.34	18.1±2.72	29.6±2.15	16.5±0.96	801±27.7	8.0±0.54	83.6±5.22
MGK-264 (500 mg/kg)	1	12.0±1.26	7.8±0.05	14.1±2.12	43.7±4.06	59.8±3.64	19.2±1.43	32.2±2.15	16.4±0.98	796±29.6	7.4±0.92	85.4±4.72
	2	11.9±0.92	7.6±0.24	14.5±2.09	42.5±3.69	60.0±2.92	18.6±1.96	33.4±3.09	17.1±1.01	800±40.2	7.6±0.43	83.2±2.95
	3	11.4±0.82	7.4±0.32	15.1±1.63	43.6±2.95	62.4±3.75	19.2±2.05	35.4±2.14	17.5±0.43	797±24.5	7.7±1.05	81.4±3.76
	4	11.7±0.95	7.6±0.43	14.9±1.72	45.5±3.69	60.9±4.02	18.7±3.41	32.1±1.96	18.4±0.97	804±23.6	7.8±1.14	80.5±2.69
	5	11.2±1.25	7.5±0.29	15.7±2.65	47.2±2.96	63.7±2.69	18.4±2.74	34.9±2.15	18.0±3.01	810±30.1	7.9±0.98	81.5±3.48

Each value is the mean±S.E. of 8~10 rats.

Table 5. Effect of MGK-264 on Biochemical Parameters in Serum of Rats.

Groups	Weeks	AST (U/L)	ALT (U/L)	LDH (U/L)	ALP (U/L)	Glucose (mg/dL)	TG (mg/dL)	Cholest. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Protein (g/dL) total	albumin
Control	1	115.7± 4.75	47.0± 3.21	569.5± 29.65	192.5± 17.63	95.0± 8.39	56.6± 4.75	56.8± 6.24	16.2± 1.05	6.9± 0.15	2.8± 0.09
	2	113.9± 5.41	47.9± 2.98	577.4± 31.43	195.7± 19.32	96.4± 7.51	58.7± 5.21	59.4± 5.78	17.3± 1.27	6.7± 0.17	2.9± 0.14
	3	118.4± 4.05	49.5± 3.43	570.7± 24.51	186.4± 17.49	98.2± 8.47	57.5± 3.72	57.6± 4.96	17.1± 1.09	6.5± 0.21	2.8± 0.12
	4	117.3± 7.21	49.2± 4.01	572.4± 31.54	190.2± 16.72	97.6± 7.05	57.4± 6.05	57.2± 3.47	17.9± 1.65	6.8± 0.14	2.9± 0.14
	5	119.6± 5.44	49.7± 7.21	581.4± 29.72	192.5± 15.44	98.4± 8.76	59.2± 4.73	59.4± 6.05	17.6± 0.98	6.9± 0.15	2.9± 0.09
MGK-264 (250 mg/kg)	1	119.5± 3.49	45.9± 3.95	590.6± 29.82	184.5± 13.63	98.5± 6.94	59.4± 3.25	59.4± 8.42	17.4± 0.95	7.2± 0.14	2.9± 0.02
	2	120.4± 7.25	47.2± 2.64	572.6± 30.94	189.9± 20.41	96.4± 8.43	62.7± 2.14	60.1± 9.24	17.9± 1.04	7.3± 0.15	3.0± 0.11
	3	123.6± 4.09	48.1± 3.26	584.5± 27.63	199.6± 31.43	90.6± 8.22	60.4± 3.43	58.4± 3.09	18.1± 2.09	7.0± 0.17	2.9± 0.08
	4	123.5± 4.21	47.9± 3.92	562.4± 37.25	180.7± 21.09	95.2± 9.62	57.6± 4.09	62.7± 4.75	18.4± 1.43	7.2± 0.12	3.1± 0.09
	5	126.9± 5.43	50.6± 4.09	605.2± 34.45	201.4± 19.64	94.5± 8.78	54.4± 3.24	65.4± 3.49	19.0± 3.15	7.5± 0.09	3.0± 0.12
MGK-264 (500 mg/kg)	1	118.7± 9.85	43.4± 3.25	572.4± 30.43	180.6± 12.44	94.9± 8.72	54.7± 2.75	59.9± 3.24	18.1± 0.77	7.4± 0.19	3.2± 0.14
	2	117.5± 4.65	45.9± 4.01	593.6± 27.65	187.5± 19.62	98.6± 4.09	57.3± 3.49	61.2± 4.17	19.6± 1.24	7.5± 0.12	3.1± 0.13
	3	124.9± 6.69	47.6± 3.24	581.5± 29.45	195.4± 17.65	84.6± 4.72	51.3± 4.11	63.4± 3.46	19.5± 0.98	7.4± 0.24	3.4± 0.09
	4	125.6± 9.84	49.2± 4.25	547.6± 31.22	190.9± 11.04	90.4± 3.42	58.3± 4.07	60.4± 2.19	18.9± 0.27	7.6± 0.12	3.3± 0.20
	5	126.1± 6.09	48.1± 3.45	601.2± 29.45	180.7± 15.43	92.4± 8.45	53.6± 3.72	66.8± 5.01	19.5± 0.85	7.5± 0.47	3.2± 0.12

Each value is the mean±S.E. of 8~10 rats.

dioxyphenyl(MDP) 화합물은 cytochrome P-450 과 직접 또는 적어도 어느 부위와 결합하여 heme group의 구조를 변화시킴으로써 mixed-function oxidation 기능을 감소시킨다고 보고되어 있으며<sup>25~28)</sup>, Casida<sup>24)</sup>, Essac<sup>29)</sup>, Wilkinson 등<sup>30)</sup>은 MDP 화합물이 살충제 대신 MFO-system의 기질로서 제공되어서 함께 사용한 살충제의 분해를 저해한다고 보고하였다. 또한 MDP 화합물이 다른 화합물의 synergist로서 작용할 때는 MFO-system을 억제하여 함께 사용한 농약의 대사를 저해하여 분해를 억제함으로써 효력을 증가시키는 것으로 보고되어 있다. 이와같은 synergist의 양은 해충을 박멸하는데 필요한 살충제의 양을 최소화하는데 매우 중요하다.

Hansch<sup>31)</sup>와 Hennessy<sup>32)</sup> 및 Wilkinson 등<sup>33)</sup>은 MDP가 MFO-system의 기질로서 제공되는 것이 아니라 MDP-moiety의 methylene group으로 부터 hydride ion이나 hydrogen radical이 MFO-system의 어느 부위에 작용하여 살충제의 산화분해를 저해함으로써 synergist로서의 작용을 나타낸다고 하였다.

본 실험에서도 N-alkyl compounds인 MGK-264가 MDP-compounds와 같은 작용을 함으로써 cytochrome P-450 활성을 억제하여 혼합사용한 살충제의 산화분해를 억제하는 synergist로서의 작용을 하는 것이라 생각된다.

신장 microsome 분획중의 cytochrome P-450



**Table 6. Effect of MGK-264 on Hepatic & Renal Microsomal Cytochrome P-450 Contents, NADPH-cytochrome C Reductase Activity in Rats.**

Groups	Weeks	Liver		Kidney	
		P-450	Cyto. c red	P-450	Cyto c red
Control	1	0.749±0.03	118.1±9.54	0.352±0.02	10.96±0.67
	2	0.743±0.07	120.9±8.92	0.359±0.03	10.52±0.54
	3	0.759±0.04	120.6±9.25	0.362±0.05	9.98±0.43
	4	0.779±0.05	121.4±8.67	0.349±0.10	9.96±0.42
	5	0.771±0.06	116.9±7.44	0.342±0.04	10.05±0.24
MGK-264 (250 mg/kg)	1	0.714±0.04	110.6±9.69	0.365±0.04	10.45±0.57
	2	0.706±0.09	107.5±9.95	0.369±0.08	10.26±0.49
	3	0.695±0.03	104.2±7.43	0.354±0.05	10.38±0.52
	4	0.692±0.04	90.2±8.43	0.337±0.06	9.59±0.24
	5	0.684±0.15	89.6±9.41	0.339±0.05	9.36±0.39
MGK-264 (500 mg/kg)	1	0.698±0.06	110.9±9.26	0.362±0.02	10.24±0.70
	2	0.692±0.05	104.6±9.46	0.370±0.03	10.27±0.69
	3	0.643±0.08	100.2±9.62	0.359±0.05	10.12±0.72
	4	0.640±0.03*	91.4±8.45*	0.340±0.07	9.43±0.95
	5	0.632±0.02*	87.6±9.64*	0.332±0.04	9.05±0.41

Each value is the mean±S.E. of 8~10 rats.

Significant difference between control & treated group (\*; p<0.05).

Unit: cytochrome P-450 (n mole/mg protein).

NADPH-cytochrome c reductase (Cyt. c red) (n mole cyt. c. reduced/min/mg protein).

함량은 간에서와는 달리 1주 및 2주 투여군에서는 대조군에 비하여 약간 증가하는 경향을 나타내고 있으나 투여횟수가 증가할수록 3주 이후에는 오히려 약간씩 감소하였다.

NADPH-cytochrome c reductase의 활성도 cytochrome P-450 함량변화와 유사한 경향을 나타내고 있다. 이것은 MGK-264가 초기 간에서 대사된 대사산물이 신장의 약물대사효소를 약하게 유도하지만 투여횟수가 증가할수록 간에서 미대사상태로 신장에 도달하여 간에서와 같이 신장의 약물대사효소를 약하게 억제하는 것이 아닌가 사료된다.

**5. 간장 및 신장 microsome 분획중의 protein 함량변화**

간장 및 신장 microsome 분획중의 protein 함량의 변화는 Table 7에서 보는 바와 같이 간에서는 대조군에 비해 투여횟수가 증가함에 따라 감소하였으

며 5주투여에 의해서는 유의하게 감소하였다. 신장 microsome 분획중의 protein 함량은 모든 투여군에서 대조군과 유사한 경향을 나타내었다.

Microsomal protein 함량의 변화는 약물대사효소의 활성변화와 상관성이 있다는 사실은 이미 알려져 있다. 본 실험에서도 microsomal protein 함량의 감소는 cytochrome P-450 함량의 감소와 관계가 있는 것으로 사료된다.

**6. 간장 microsome 분획중의 과산화지질의 변화**

간장 microsome 분획중의 과산화지질 변화는 Table 8에서 보는 바와 같이 모든 투여군에서 대체로 대조군과 유사한 경향을 나타내었다. MGK-264는 체내대사과정에서 free radical이 생성되지 않거나 또는 용이하게 불활성화되어 인지질 등의 불포화지방산이 과산화지질로 변화하는데 영향을 미치지 않는 것으로 사료된다.

**Table 7. Effect of MGK-264 on Hepatic and Renal Microsomal Protein Concentration (mg/g wet weight) in Rats.**

Group	Period	Liver	VP (%) <sup>a</sup>	Kidney	VP (%) <sup>a</sup>
Control	1	23.23±0.97	—	18.41±0.51	—
	2	23.59±0.91	—	18.97±0.71	—
	3	24.95±0.43	—	18.21±0.48	—
	4	24.56±0.93	—	19.00±0.56	—
	5	24.80±0.72	—	18.98±0.24	—
MGK-264 (250 mg/kg)	1	22.95±1.05	- 1.21	18.21±0.75	-1.08
	2	22.71±1.07	- 3.73	18.91±0.68	-0.32
	3	21.69±0.96	-13.06	17.88±0.49	-1.81
	4	20.42±1.72	-16.85	17.99±0.68	-5.32
	5	20.17±1.43*	-18.67	17.40±0.54	-8.32
MGK-264 (500 mg/kg)	1	20.94±1.43	- 9.89	18.42±0.43	0.05
	2	20.44±1.72	-13.35	18.75±0.96	-1.16
	3	20.59±1.93	-17.47	18.62±0.96	2.25
	4	19.92±1.79*	-18.89	17.96±0.72	-5.47
	5	19.51±1.43*	-21.64	17.29±0.91	-8.90

Each value the mean±S.E. of 8~10 rats.

Significant difference between control & treated groups (\*; P<0.05).

a; variation percent.

**Table 8. Effect of MGK-264 on Hepatic Microsomal TBA-value in Rats.**

Groups	Weeks	TBA-value	VP (%) <sup>a</sup>
Control	1	1.762±0.014	—
	2	1.743±0.029	—
	3	1.747±0.084	—
	4	1.754±0.096	—
	5	1.752±0.087	—
MGK-264 (250 mg/kg)	1	1.834±0.126	4.09
	2	1.892±0.145	8.55
	3	1.996±0.129	14.25
	4	1.999±0.163	13.96
	5	2.043±0.243	16.61
MGK-264 (500 mg/kg)	1	1.894±0.136	7.49
	2	1.899±0.243	8.95
	3	1.994±0.159	14.14
	4	2.094±0.245	19.38
	5	2.162±0.143	23.40

Each value is the mean±S.E. of 8~10 rats.

Unit; nM/min/mg protein.

a; variation percent.

#### 7. 간장 microsome 분획중의 aniline Hydroxylase 활성변화

간장 microsome 분획중의 aniline Hydroxylase 활성변화는 Table 9에서 보는 바와 같다. MGK-264 저용량 및 고용량 투여군에서 모두 대조군보다 약간씩 감소하였으며 특히 고용량으로 5주간 투여한 군에서는 매우 유의성 있게 감소하였다. aniline hydroxylase의 활성변화는 대체로 microsomal protein 함량 및 간 cytochrome P-450 함량변화와 대체로 유사한 경향을 나타내고 있다.

Riviere 등<sup>34)</sup>은 Japanese 메추리에서 cypermethrin를 투여할 때 간 microsomal aniline Hydroxylase가 감소한다고 보고하였으며 Tang 등<sup>35)</sup>은 rat에서 fenvalerate를 투여할 때 microsomal 분획중의 aniline hydroxylase 활성증가를 관찰하였다. 이러한 microsome 효소의 활성증가는 효소분자의 구조변경 또는 효소 단백질 활성증가에 기인하는 것이라고 보고하였다.

**Table 9. Effect of MGK-264 on Hepatic Microsomal Aniline Hydroxylase Activity in Rats.**

Groups	Weeks	AH	VP (%) <sup>a</sup>
Control	1	8.234±0.13	—
	2	8.328±0.25	—
	3	8.405±0.27	—
	4	8.409±0.31	—
	5	8.431±0.22	—
MGK-264 (250 mg/kg)	1	8.024±0.26	- 2.55
	2	7.928±0.31	- 4.80
	3	7.901±0.30	- 5.99
	4	7.643±0.35	- 9.11
	5	7.625±0.12	- 9.56
MGK-264 (500 mg/kg)	1	8.009±0.43	- 2.73
	2	7.625±0.24	- 8.44
	3	7.604±0.32	- 9.53
	4	7.543±0.60	-10.29
	5	7.409±0.23	-12.12

Each value is the mean±S.E. of 8~10 rats.  
Unit; P-aminophenol formed nM/mg protein/20 mins.  
a; variation percent.

**8. 간장 및 신장 microsomal membrane fraction 중의 ATPase 활성 변화**

간장 및 신장 microsomal membrane fraction

중의 Total-ATPase, Mg<sup>2+</sup> ATPase, Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase 활성변화는 Table 10에서 보는 바와 같다.

간장 microsomal membrane fraction 중의 ATPase 활성변화는 저용량에서는 대조군과 별변화가 없었으나 고용량으로 4주 이상 투여한 군에서는 약간 감소하는 경향을 나타내었다. 신장 microsomal membrane fraction 중의 ATPase 활성변화도 대체로 간장의 ATPase 활성변화와 유사하며 저용량 및 고용량 투여군에서 모두 대조군과 유사하였다.

세포막은 독성물질에 의해 노출되는 가장 첫번째 부분이며 독성물질이 막의 단백질이나 지질성분과 반응하여 수송기능과 cellular integrity에 영향을 준다. 제초제, 중금속, mycotoxins, biotoxins 등 및 신경전달물질과 같은 것은 membrane의 파괴를 일으키는 원인이 되며 여러가지 약리 및 독성작용을 일으킨다.

Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase, Ca<sup>2+</sup> ATPase와 mitochondrial ATPase는 대부분의 생체막에 있어서 중요한 성분이며 이러한 효소계의 안정성은 다양한 생리 및 생화학적 기능 유지에 필수적 요건이 된다. 간장

**Table 10. Effect of MGK-264 on Hepatic and Renal Microsomal Membrane ATPase Activity in Rats.**

Control	1	35.34±1.33	25.09±0.78	10.25±0.34	63.77±4.09	42.26±4.49	21.03±2.62
	2	35.52±0.77	24.15±0.68	11.37±0.29	62.76±6.43	42.35±0.97	20.96±1.69
	3	34.95±1.04	23.72±0.73	11.23±0.72	64.92±5.26	40.95±3.96	19.44±2.54
	4	34.23±1.12	22.45±0.92	11.78±0.96	63.91±3.25	41.36±5.01	21.03±2.26
	5	35.12±1.39	23.55±1.04	11.57±1.09	64.21±4.09	42.05±4.01	22.28±3.06
MGK-264 (250 mg/kg)	1	32.67±2.79	20.43±3.24	12.49±3.15	62.14±4.76	43.26±3.92	19.77±2.43
	2	31.72±3.69	20.01±3.27	11.69±3.01	62.76±6.43	44.35±2.54	19.39±2.91
	3	29.43±2.19	19.21±3.43	10.72±2.76	60.43±4.01	41.00±3.43	19.04±2.05
	4	30.15±3.72	19.95±1.27	10.12±4.21	60.49±3.72	41.25±2.92	19.21±3.41
	5	29.49±0.96	16.50±0.96	19.35±2.27	59.75±5.73	41.09±3.49	18.49±4.92
MGK-264 (500 mg/kg)	1	29.72±1.62	19.66±1.75	10.14±1.43	63.39±6.91	43.59±4.92	19.54±2.15
	2	29.83±2.95	19.54±3.22	10.32±1.92	60.43±7.21	42.72±3.69	18.91±4.36
	3	28.62±2.01	19.27±1.99	9.96±3.44	60.09±6.42	40.07±2.67	18.91±4.25
	4	28.88±2.76	18.72±3.63	10.01±2.16	59.64±4.36	40.11±4.15	18.33±3.39
	5	26.43±3.62	18.64±2.69	9.26±2.72	59.11±3.22	39.55±5.72	18.99±3.92

Each value is the mean±S.E. of 8~10 rats.  
Unit; μM Pi/mg protein/hr

ATPase의 저해는 간세포의 비정상적인 퇴행성 변화를 일으켜 대사, 해독 및 담즙분비에 영향을 주어 유리지방산과 암모니아가 증가되고 이 암모니아가 뇌  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPase를 변화시킨다<sup>36)</sup>. 신장 ATPase의 저해는 뇨세관수송에 결함을 주어 이뇨 및 나트륨뇨 배설항진이 일어난다고 한다<sup>37)</sup>. 또한 심장  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPase 저해는 Calcium transient에 간접적으로 영향을 주어 이온과다 및 심장독성을 일으킨다고 알려져 있다<sup>38)</sup>.  $\text{Mg}^{2+}$ -ATPase 활성 및  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPase 활성 변화도 Total ATPase 활성 변화와 유사하였다. 그러므로 MGK-264의 이와 같은 투여량에서는 microsomal membrane에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다.

#### 9. 간장 glucose-6-phosphatase 활성변화

간장 homogenate 중의 glucose-6-phosphatase 활성변화는 Table 11에서 보는 바와 같이 1주 투여군에서는 대조군에 비해 별영향을 나타내지 않았으

Table 11. Effect of MGK-264 on Hepatic Glucose-6-phosphatase Activity in Rats.

Groups	Weeks	G-6-Pase	VP (%) <sup>a</sup>
Control	1	66.45±7.21	—
	2	67.43±6.25	—
	3	68.73±4.26	—
	4	67.92±3.69	—
	5	68.09±5.24	—
MGK-264 (250 mg/kg)	1	65.52±4.93	- 1.40
	2	63.15±3.27	- 6.34
	3	60.09±3.96	-12.57
	4	60.22±6.75	-11.09
	5	58.09±3.69	-14.69
MGK-264 (500 mg/kg)	1	64.72±3.69	- 2.60
	2	63.05±4.76	- 6.51
	3	60.43±6.72	-12.07
	4	57.72±4.32	-15.01
	5	56.35±6.92*	-17.23

Each value is the mean±S.E. of 8~10 rats.  
Significant difference between & treated groups  
(\*; P<0.05).

Unit; nM Pi/min/mg protein.  
a; variation percent.

나 2주 이후부터는 점차 감소하는 경향을 나타내었다. Feuer 등<sup>39)</sup>은 10종의 간독성물질을 rat에 투여하였을 때 모두 glucose-6-phosphatase 활성이 저해된다고 보고하였다. Gice 등<sup>40)</sup>은 glucose-6-phosphatase 활성변화가 초기 간손상의 지표로 이용되며 조직학적으로 검출되는 장기손상에 앞서서 일어난다고 보고하였다. 洪 등<sup>41)</sup>은 cypermethrin 10 mg/kg과 piperonyl butoxide 100 mg/kg을 2주간 혼합투여한 실험에서 역시 이 효소의 활성감소를 보고하였다. 본 실험에서도 MGK-264 투여에 의하여 어느정도 간에 대한 독성을 일으키는 것으로 사료된다.

#### 10. 간장 및 serum cholinesterase 활성변화

간장 및 serum 중의 cholinesterase 활성변화는 Table 12에서 보는 바와 같다.

간장 homogenate 중의 cholinesterase 활성변화는 MGK-264 저용량 투여군에서는 약하게 감소하였으나 고용량 투여군에서는 4주 이후부터 유의하게 감소를 나타내었다. 비록 MGK-264가 포유동물에 대한 독성이 매우 약하다고는 알려져 있지만 장시간 노출되었을 때에는 cholinesterase의 활성을 억제하는 것으로 사료된다. 그러므로 본 실험에서 보는 바와 같이 MGK-264가 유기인계 살충제 및 carbamate계 살충제 등과 같이 cholinesterase 활성을 억제하여 신경계의 장애를 일으키는 것으로 사료된다.

Serum중의 cholinesterase 활성변화는 간장 cholinesterase 활성변화와 유사한 경향을 보여 주었으며 대체로 그 감소율이 간장에서의 감소율보다 더 컸다.

#### 11. 간장 및 Serum carboxylesterase 활성변화

간장 및 Serum 중의 carboxylesterase 활성변화는 Table 13에서 보는 바와 같다. 간장중의 carboxylesterase 활성변화는 MGK-264 투여할 때 약간 감소하는 경향이 있었으나 유의성은 없었다. 본 실험에서 MGK-264가 MFO-system을 억제하는 synergist로 사용되고 있으며 또한 esterase

**Table 12. Effect of MGK-264 on Hepatic and Serum Cholinesterase Activity in Rats.**

Groups	Weeks	Liver	VP (%) <sup>a</sup>	Serum	VP (%) <sup>a</sup>
Control	1	3.715±0.12	—	2.557±0.15	—
	2	3.824±0.11	—	2.654±0.13	—
	3	3.896±0.21	—	2.629±0.08	—
	4	3.774±0.19	—	2.574±0.17	—
	5	3.752±0.26	—	2.528±0.11	—
MGK-264	1	3.559±0.15	- 4.21	2.426±0.12	- 5.10
	2	3.572±0.14	- 6.58	2.473±0.10	- 6.81
	3	3.495±0.14	-10.29	2.396±0.14	- 8.82
	4	3.442±0.16	- 8.79	2.304±0.09	- 9.70
	5	3.426±0.23	- 8.68	2.306±0.09	- 8.78
MGK-264 (500 mg/kg)	1	3.436±0.17	- 7.51	2.427±0.14	- 5.08
	1	3.427±0.12	-10.38	2.409±0.12	- 9.23
	3	3.473±0.11	-10.85	2.376±0.13	- 9.62
	4	3.314±0.12	-12.18	2.300±0.13	-10.64
	5	3.229±0.18	-13.93	2.243±0.16	-11.27

Each value is the mean±S.E. of 8~10 rats.

Unit; liver  $\mu\text{M}/\text{min}/\text{g}$  (wet wt.), Serum;  $\mu\text{m}/\text{min}/\text{ml}$   
a; variation percent.

**Table 13. Effect of MGK-264 on Hepatic and Serum Carboxylesterase Activity in Rats.**

Groups	Weeks	Liver	VP (%) <sup>a</sup>	Serum	VP (%) <sup>a</sup>
Control	1	9.69±1.35	—	74.98±5.43	—
	2	9.64±1.09	—	72.43±6.95	—
	3	9.62±0.95	—	72.92±4.76	—
	4	9.70±1.72	—	73.21±7.92	—
	5	9.54±1.95	—	74.85±5.72	—
MGK-264 (250 mg/kg)	1	9.68±1.62	-0.10	74.46±6.22	-0.69
	2	9.63±1.73	-0.10	74.01±7.31	2.18
	3	9.60±1.04	-0.21	74.27±4.32	1.86
	4	9.56±1.17	-1.44	73.29±5.01	0.11
	5	9.51±1.54	-0.31	70.36±6.78	-5.99
MGK-264 (500 mg/kg)	1	9.66±1.12	-0.31	74.19±7.21	1.05
	2	9.64±1.09	-0.00	74.11±8.04	2.32
	3	9.52±1.72	-1.04	73.29±5.21	0.51
	4	9.48±1.91	-2.27	72.76±6.43	-0.61
	5	9.39±0.75	-1.57	70.66±5.72	-5.60

Each value is the mean±S.E. of 8~10 rats.

Unit; Liver  $\mu\text{M } \beta\text{-naphthol}/\text{g}$  (wet wt.)/hr

Serum  $\mu\text{M } \beta\text{-naphthol}/\text{ml}/\text{hr}$

a; variation percent.

활성을 억제하는 경향도 있는 것이 아닌가 사료된다.

Serum 중의 carboxylesterase 활성변화도 간장에서의 변화와 동일하였다. MGK-264의 대사과정과 carboxylesterase에 대한 관계는 아직 발표된 바는 없으며, 한편 Malathion 등이 carboxylesterase에 의해서 가수분해되며 공존하고 있는 기타 유기인제에서는 carboxylesterase을 억제하여 malathion의 독성이 강하여진다고 한다<sup>42)</sup>.

## 결 론

주로 pyrethroid계 살충제의 synergist로 사용되고 있는 MGK-264(N-octylbicycloheptene dicarboximide)를 고용량(500 mg/kg) 및 저용량(250 mg/kg)의 2군으로 분리하여 5주동안 1일 1회씩 rat에 경구투여하면서 혈액상 및 간, 신장의 cytochrome P-450의 함량과 NADPH-cytochrome c reductase의 활성 변화를 측정하는 동시에 carboxylesterase, cholinesterase, ATPase, glucose-6-phosphatase 활성과 protein 함량 및 과산화지질의 변화를 조사하였다.

1. MGK-264 고용량 투여군에서 체중감소 및 LYMPH(%)치가 감소하는 경향을 보였다.

2. 간에서는 microsomal cytochrome P-450의 함량과 NADPH-cytochrome c reductase 활성치가 투여용량 및 투여일수에 따라서 감소하였으며 신장에서는 4주 투여부터 감소하는 경향을 보였다.

3. MGK-264 저용량 및 고용량 투여군에서 혈청 및 간의 cholinesterase는 4주부터, anilin hydroxylase는 고용량 투여군에서 감소하였으며 기타 조사항목은 대체로 대조군과 유사하였다.

이상의 결과로 보아 MGK-264는 포유동물에 대해서도 장기간 고용량을 투여할 때는 간 및 신경계에 대하여 경미한 독성을 미치는 것으로 사료된다.

## REFERENCES

- Casida, J.E.; Mixed-function Oxidase involvement in the biochemistry of insecticide synergist. *J. Agric. Food Chem.*, **18**(5), 753-772 (1970)
- TC 555, A DVNU, IUTJ, EIT 4 and 2
- Agriculture Canada; Guide to the chemicals used in crop protection. Publication, 1093 (1983)
- Mclaughlin Gormley King (MGK. Co.)
- El-Guindy, M.A., El-Refai, A.A. and El-Sattar, M.M.; The effect of synergised insecticides on the bollworm *heliiothis armigera* (Hbn). *International Pest. Control.*, **3/4**, (1980)
- Carlson, G.P. and Schoenig, G.P.; Introduction of liver microsomal NADPH-cytochrome c reductase and cytochrome P-450 by some new synthetic pyrethroids. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **52**, 507-512 (1980)
- Cinti, D.L., Moldeus, P. and Schenkman, J.B.; Kinetic parameters of drug metabolizing enzymes in  $Ca^{2+}$ -sedimented microsomes from rat liver. *Biochem. Pharmacol.*, **21**, 3249-3256 (1972)
- Omura, T. and Sato, R.; The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. *J. Biol. Chem.*, **239**, 2370-2378 (1964)
- Kamath, S.A., Kummerow, F.A. and Narayan, K.A.; A simple procedure for the isolation of rat liver microsomes. *FEBS Letters*, **17**, 90-92 (1971)
- Matsubura, T., Koike, M., Touchi, A., Tochino, Y. and Sugeno, K.; Quantitative determination of cytochrome P-450 in rat liver homogenate. *Analytical Biochemistry*, **75**, 596-603 (1976)
- Masters, B.S.S., Willism, Jr. C.H. and Kamin, H.; The preparation and properties of microsomal TPNH-cytochrome c reductase from pig liver. In *enzymology* (edited by Estabrook, R.W. and Pullman, M.E.). Academic Pres. New York., **10**, 565-573 (1967)
- Mazel, P.; Comparison of microsome from control and phenobarbital treated rats as to NADPH-cytochrome c reductase activity. In

1. Casida, J.E.; Mixed-function Oxidase involve-

- fundamentals of Drug Metabolism and Drug Disposition (edited by La Du, E.N., Mandel, H. G. and Way, E.L.), 575-577 (1972)
13. Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L. and Randall, R.J.; Protein measurement with the folin phenol reagent, *J. Biol. Chem.*, **193**, 265-275 (1971)
  14. Kato, R. and Gillette, J.R.; Sex differences in the effects of abnormal physiological states on the metabolism of drugs by rat liver microsomes. *J. Pharmac. Exp. Ther.*, **150**(2), 285-291 (1965)
  15. Imai, Y., Ito, A. and Sato, R.; Evidence for biochemically different types of vesicles in the hepatic microsomal fraction. *J. Biochem.*, **60**, 417-428 (1966)
  16. 大石誠子; 過酸化脂質 測定法 最新醫學, **33**, 660 (1966)
  17. Katz, A.I. and Epstein, F.H.; The role of Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-activated ATP<sub>ase</sub> in the reabsorption of sodium by the kidney. *J. Clin. Invest.*, **46**, 1999-2011 (1967)
  18. Boyer, J.L. and Reno, D.; Properties of (Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>)-activated ATP<sub>ase</sub> in rat liver plasma membrane enriched with bile canaliculi. *Biochem. Biophys. Acta.*, **401**, 59-72 (1975)
  19. Fiske, C.H. and Subbarow, Y.; The colorimetric determination of phosphorus. *J. Biol. Chem.*, **66**, 375-400 (1925)
  20. Traiger, G.J. and Plaa, G.L.; Differences in the potentiation of carbon tetrachloride in rats by ethanol and isopropanol pretreatment. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **20**, 105-112 (1971)
  21. Ellman, G.L., Courtney, K.D., Ander, Jr. V. and Featherstone, R.M.; A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem. Pharmacol.*, **7**, 88-95 (1961)
  22. Hondson, E. and Casida, J.E.; Metabolism of N : N-dialkyl carbamates and related compounds by rat liver. *Biochem. Pharmacol.*, **8**, 179-191 (1961)
  23. Dikshith, T.S.S., Datta, K.K., Raizada, R.B. and Kushwah, H.S.; Effects of paraquat dichloride in male rabbits. *Indian Journal of Experimental Biology*, **17**, 926-928 (1979)
  24. Casida, J.E., Engel, J.L., E.G., Kamienski, F.X. and Kuwatsuka, S.; *Science*, **153**, 1130 (1966)
  25. Yun-Pei Sun, and Johnson, E.R.; *J. Agric. Food Chem.*, **8**, 261 (1960)
  26. Fukuto, T.R., Metcalf, R.L. Winton, M.Y. and Robert, P.A.; *J. Econ. Entomol.*, **55**, 341 (1962)
  27. Lichtenstein, F.P., Schulz, K.R. and Cowley, G. T.; *J. Econ. Entomol.*, **56**, 485 (1963)
  28. Brooks, G.T. and Harrison, A.; *Biochem. Pharmacol.*, **13**, 827 (1964)
  29. Esaac, E.G. and Casida, J.E.; Metabolism in relation to mode of methylenedioxyphenyl synergists, in houseflies. *J. Agric. Food Chem.*, **17**, 539-550
  30. Wilkinson, C.A. and Hicks, L.J.; Microsomal metabolism of the 1,3-benzodioxole ring and its possible significance in synergistic action. *J. Agr. Food Chem.*, **17**, 829-836 (1969)
  31. Hansch, C.; The use of homolytic, steric, and Hydrophobic constants in a structure-activity. Study of 1,3-benzodioxole synergists. *J. Med. Chem.*, **11**, 920-924
  32. Hennessy, D.J.; Hydride-transferring ability of methylenedioxybenzenes as a basis of synergistic activity. *J. Agr. Food. Chem.*, **13**, 218-220 (1965)
  33. Wilkinson, C.F.; Insecticide synergists and their mode of action. *Proc. Int. Congr. Pestic. Chem.*, 2nd, **2**, 117-159 (1971)
  34. Riviere, J.L., Bach, J. and Grolleau, G.; Effect of pyrethroid insecticides and N-(3,5-dichlorophenyl) dicarboximide fungicides on microsomal drug metabolizing enzymes in the Japanese Quail (*Coturnix*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **31**, 479-485 (1983)

35. Tang, C.Y., Wu, H.Q. and Liu, Y.G.; Effects of fenvalerate on enzymes of rat liver cell membranes and microsomes. *Journal of Tongji Medical University*, **6**, 15-20 (1986)
36. Wouters, W. and J. Van den Bercken; Review. Action of pyrethroids. *Gen. Pharmac.*, **9**, 387-389 (1978)
37. Casida, J.E., Gammon, D.W., Glickman, A.H. and Lawrence, L.J.; Mechanisms of selective action of pyrethroid insecticides. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **23**, 413-438 (1983)
38. Brody, T.M. and Akera, T.; Relations among  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATP<sub>ase</sub> activity, sodium pump activity, transmembrane sodium movement, and contractility. *Fed. Proc.*, **36**, 2219-2224 (1977)
39. Feuer, G., Golberg, L. and Le Pelley, J.R.; Liver response tests, I. Exploratory studies on glucose-6-phosphatase and other liver enzymes. *Fd. Cosmet. Toxicol.*, **3**, 235-249 (1965)
40. Grice, H.C.; The changing rôle of pathology on modern safety evaluation. *CRC Crit. Rev. Toxicol.*, **1**, 119-152 (1972)
41. 洪思漢, 鄭奎赫; Cypermethrin과 piperonyl butoxide가 rats의 毒性반응에 미치는 영향, *大韓藥學會誌*, **34**, 69-79 (1990)
42. Steven, D. Cohen and Marion, E.; Cholinesterase and carboxylesterase inhibition by diclorvos and interactions with malation and triorthotolyl phosphate. *Toxicology and applied Pharmacol.*, **37**, 39-48 (1976)