

한방 소갈약 추출물의 혼합물에 의한 항돌연변이 효과

박건영 · 정근옥 · 이경태* · 최종원** · 정현주*** · 박희준****#

부산대학교 식품영양학과, 경희대학교 약학대학*, 경성대학교 약학대학**, 상지대학교 응용식물과학부***

(Received July 9, 2002; Revised August 26, 2002)

Antimutagenic Effect of the Extract Complex of Korean Anti-thirst Herb Medicines

Kun-Young Park, Geun-Ok Jung Kyung-Tae Lee*, Jongwon Choi**, Hyun-Ju Jung*** and Hee-Juhn Park****#

Department of Food & Nutrition, Pusan National University, Pusan, 609-735, Korea

*College of Pharmacy, Kyung-Hee University, Seoul 130-701, Korea

**College of Pharmacy, Kyungsung University, Pusan, 608-736, Korea

***Division of Applied Plant Sciences, Sangji University, Wonju, 220-702, Korea

Abstract — The three crude drugs of the *Kalopanax pictus* (Araliaceae) roots (K), *Pueraria thunbergiana* (Leguminosae) flowers (P), and the *Rhus verniciflua* (Anacardiaceae) heartwood(R) used for anti-thirst drugs in Oriental herb medicine were extracted with MeOH, respectively, and the successive fractionation of the extract gave EtOAc extract. Certain amount ratios of the three extracts were also prepared to compare the antimutagenicity in Ames test. In N-methyl-N-(nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG; 0.4 (g/plate)-induced test, the activities of complex mixture were observed between the highest antimutagenic activity of K extract and the lowest P extract. In aflatoxin (AFB₁)-induced test, the EtOAc complex (K : P : R=1 : 1 : 3) labeled E-113 decreased the revertants of *Salmonella typhimurium* TA100 by 95%, which activity were highest among other extracts or complexes mixture used. Fractionation of organic solvent mostly increased the antimutagenicity. These trends were also observed in the antimutagenicity test of the mixture of each active component of kalopanaxsaponin A, tectorigenin and sulfuretin. These results supported that many kinds of anti-thirst herb medicine in the prescription could effectively prevent cancer disease.

Keywords □ anti-thirst, antimutagenicity, extract mixture, *Kalopanax pictus*, *Pueraria thunbergiana*, *Rhus verniciflua*

전송의약의 발전과정 중에서 소갈의 효과를 갖는 약물이 많이 기록되어 있다. 오늘날 이러한 효과를 갖는 약물들은 당뇨병에서의 갈증 등과 관계된 병리적으로 자각되는 증세를 완화하는 것으로 이해된다. 그러나, 그 이상의 추측은 불가능한 것이 한약에 관한 기록이 가지는 한계이기도 하다. 소갈약으로 기록된 것 중에는 갈근, 황기, 오미자, 감초, 백삼, 사삼, 길경 등 많으며 이들은 주로 강장, 진정효과를 갖는다. 이들이 주로 한방에서 실증보다 허증에 사용되고 있다.

저자들은 이러한 소갈약 중에서 해동피(음나무의 수피; the stem bark of *Kalopanax pictus*, Araliaceae),¹⁾ 갈화(쑥의 꽃; the flower of *Pueraria thunbergiana*, Leguminosae),²⁾ 율나무 목부

(the heartwood of *Rhus verniciflua*; Anacardiaceae)³⁾에 대한 항돌연변이 효과를 지속적으로 진행한 바 있었는데 추출물이 분리한 물질보다 우수하거나 동등한 항돌연변이 효과를 갖는 것이 관찰되었다. 이러한 추출물 중의 여러 화합물의 혼합된 효과가 다른 검색계에서보다 항돌연변이 실험에서 긍정적인 결과가 많이 얻어졌다. 이러한 성분들은 Table I에 나타내었다.¹⁻³⁾ 또한, 보다 확실한 복합효과의 관찰을 위하여 세 생약들의 각각 주요 유효물질인 kalopanaxsaponin A, tectorigenin, sulfuretin을 선정하여 이들의 복합효과를 설명하고자 하였다.

보고된 문헌에 의하면³⁾ 실제로 분리한 물질 중에는 dose-dependent한 효과를 나타내는 것이 있는가 하면 어떤 경우에는 dose-independent한 경우도 나타났는데 후자의 경우가 antioxidant로서의 기능과 고농도에서 prooxidant로서의 기능을 나타내는 것으로 추정된다.⁴⁾ 돌연변이는 외인성 및 내인성 친전자물질의 DNA에 대한 친화성으로 일어나며 이러한 지속적인 유

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 033-730-0564 (팩스) 033-730-0564
(E-mail) hjpark@mail.sangji.ac.kr

Table I – Constituents distributed in the EtOAc extract of the roots of *K. pictus*, the flowers of *P. thunbergiana*, and the heartwood of *R. verniciflua*

Crude drug	Constituents
<i>K. pictus</i>	Kalopanaxsaponin A, kalopanaxsaponin I, sapindoside C, syringin, coniferylaldehyde 4-O-glucoside, liriodndrin
<i>P. thunbergiana</i>	Tectorigenin, glycitein, tectoridin, glycitin
<i>R. verniciflua</i>	Garbanzol, sulfuretin, fisetin, fustin, mollisacasin

발효 발암의 주된 이유로 믿어진다.

신약은 분리된 성분으로서 신약의 개발가능성을 갖지 않는 한 추출물 단위에서의 이용성이 불가피한 것이 현실이며, 본 연구자들은 한방 소갈약 추출물이 아주 우수한 항돌연변이를 나타내는 천연물임을 알게 되어 이들의 추출물 뿐 아니라 인위적인 복합물에 대한 검색을 수행하고 소갈약들의 복합에 의한 효과와 분획에 의한 효과를 비교 검토하였다.

실험방법

스물재료

쑤나무는 강원도 원주군 일대에 자생하는 것을 말리고 껍질을 벗기고 난 목부(the heartwood of *Rhus verniciflua*; Anacardiaceae)를 세절하여 사용하였다. 해동피(the stem bark of *Kalopanax pictus*, Araliaceae)와 갈화(the flower of *Pueraria thunbergiana*, Leguminosae)는 시판하는 것을 감정한 후 그대로 사용하였다(구입처: 강원도 원주시 천일약업사).

시약

Aflatoxin B₁(AFB₁), N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG), dimethyl-sulfoxide, glucosie 6-phospahte, NADPH는 Sigma사 제품을 구입하여 사용하였다. 나머지 시약은 1급 시약을 사용하였다.

추출

상기 3종의 생약(각 1 kg)을 충분한 양의 메탄올로 5시간씩 3회 온침하고 이를 여과하여 진공 농축기에서 농축하였고 이를 계속하여 냉동건조기로 건조하여 분말상의 추출물을 각각 얻었다(해동피: 160 g; 갈화: 178 g; 쑤나무 목부 191 g). 이의 일부(각 100 g)를 각각 물 500 ml에 현탁시키고 클로로포름 500 ml로 분배추출하였고 남은 수층을 에틸아세테이트로 분배추출하여 이를 증압하에서 농축하였고 계속하여 동결건조하여 분말상의 에틸아세테이트 추출물을 각각 얻었다.

시료의 조제

해동피, 갈화, 쑤나무 목부의 메탄올 추출물을 500 mg씩 각각

따로 용기에 담고 이들을 순서대로 KM, PM, RM로 명명하였다. 에틸아세테이트 추출물에 대하여도 이들을 500 mg씩 각각 따로 용기에 담고 KE, PE, RE로 라벨하였으며 이하에 이 용어를 사용한다. 메탄올 추출물 K, P, R을 3:1:1, 1:3:1, 1:1:3의 중량비율로 제조한 다음 500 mg씩 따로 용기에 담았으며 이들을 각각 M-311, M-131, M-113로 명명하였다. 에틸아세테이트 추출물에 대하여도 E-311, E-131, E-113의 시료를 동일하게 제조하여 500 mg씩 각각 따로 용기에 담았다(예를들면 M-311이라고 하면 해동피, 갈화, 쑤나무 목부의 메탄올 추출물이 3:1:1의 중량비율로 된 혼합물임을 의미한다.) 이들 시료를 DMSO로 희석하여 실험에 사용하였다.

Ames test

Salmonella typhimurium LT-2의 histidine 영양요구성인 *S. typhimurium* TA 100을 미국 California university(Berkeley 분교)의 Ames 박사로부터 제공받아 실험에 사용하였다. 그리고, 실험 전에 정기적으로 histidine 요구성, *rfa*, *uvr*-B 돌연변이와 R-factor에 대한 유전형질을 확인하였다. S9 fraction과 S9 mixture는 Maron과 Ames⁵⁾의 방법에 따라 제조하여 AFB₁의 돌연변이 유발실험을 위해 사용하였다. 돌연변이 유발실험은 preincubation test를 사용하였다. 즉, 0.5 ml의 S9 mixture{N-methyl-N-(nitro-N-nitrosoguanidine(MNNG)의 경우는 phosphate buffer 0.5 ml}, 하룻밤 배양된 균주(1.2×10⁹ cells/ml) 0.1 ml와 돌연변이 유발물질 {aflatoxin B₁(AFB₁)과 MNNG}과 희석된 시료 0.1 ml를 멸균한 cap tube에 첨가하고 가볍게 vortex하였다. 그리고, 37°C에서 30분간 예비 배양한 후 45°C의 top agar 2 ml씩을 각 tube에 붓고 3초간 vortex하였다. 그 후 minimal glucose agar plate에 도말하고 37°C에서 48시간 배양한 후 revertant 수를 계산하였다. Plate는 Triplicate로 하였으며 실험 성적은 평균±표준편차로 나타내었다. 또한, 통계처리는 Duncan's multiple range test로 수행하였다.

실험결과

이미 우리들의 연구에 의해서 해동피, 갈화 및 쑤나무 목부의 추출물 및 분리한 물질에 대하여 항돌연변이 효과가 보고되었으나¹⁻³⁾ 이중 생약간 인위적 복합물에 대한 효과를 알기 위하여 Ames test에 의해서 항돌연변이 효과를 측정하였다. 직접적인 돌연변이원인 N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine(MNNG)을 돌연변이원으로 사용하였을 때 메탄올 추출물 1.0 mg/plate의 용량에서는 KM이 모든 단일 생약 추출물과 복합물보다 우수한 항돌연변이 효과를 나타내었으나(70%의 저해율) 활성의 차이는 크지 않았다(Fig. 1). 또한, 메탄올 추출물의 모든 복합물들은 가장 낮은 효과(54%)를 보인 PM(0.25 mg/plate)보다 모두 약간 나은

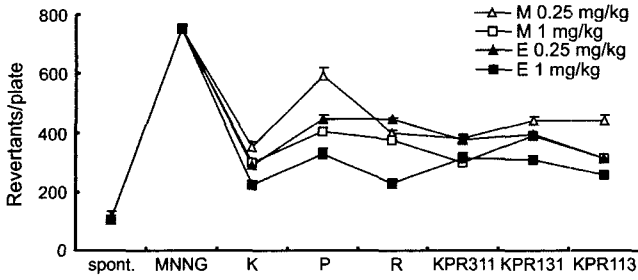


Fig. 1 – Effects of MeOH and EtOAc extracts from *K. pictus*, *P. thunbergiana* and *R. verniciflua* on the mutagenicity induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG; 0.4 µg/plate) in *Salmonella typhimurium* TA100. Abbreviations: K (*K. pictus*), P (*P. thunbergiana*), R. (*Rhus verniciflua*); KPR311 represents the ratio (3:1:1, w/w) of the 3 plant extracts; M (MeOH extract), E (EtOAc extract). Data are shown as mean ± S.D. based on three experiments.

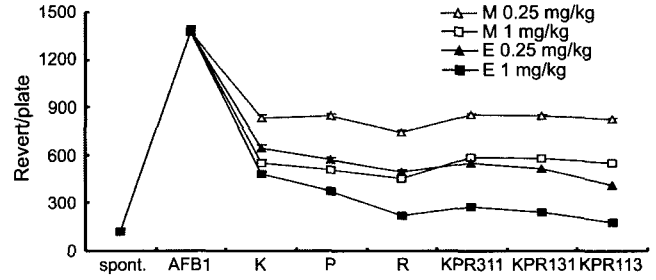


Fig. 2 – Effects of MeOH and EtOAc extracts from *K. pictus*, *P. thunbergiana* and *R. verniciflua* on the mutagenicity induced by aflatoxin B1 (AFB1, 1.0 g/plate) in *Salmonella typhimurium* TA100. Abbreviations: K (*K. pictus*), P (*P. thunbergiana*), R. (*Rhus verniciflua*); KPR311 represents the ratio (3:1:1, w/w) of the 3 plant extracts; M (MeOH extract), E (EtOAc extract). Data are shown as mean ± S.D. based on three experiments.

효과를 나타내었다. 이로서 메탄올 추출물은 혼합물의 경우에 가장 강한 효과를 나타내는 단일 생약의 추출물보다는 항돌연변이 효과가 약하게 나타나지만, 가장 약한 효과를 나타내는 단일 추출물의 약효보다는 다소 강한 약효를 나타내는 사실(57-70%)로 보아 소각약의 복합투여에 의한 약효의 결정적인 변화가 없음을 보여주고 있다. 이상은 모두 용량의존적 활성을 나타내었으며 복합물로서도 결정적인 효과의 감소나 상승을 관찰할 수가 없었다.

그리고, 에틸아세테이트 추출물에 있어서는 전반적으로 메탄올 추출물보다 효과가 우수하게 관찰된 사실로 미루어 분획에 의해 항돌연변이 물질이 주로 에틸아세테이트 분획으로 분포된 사실을 알 수가 있었다. 여기에서도 모두 용량의존적 항돌연변이 활성이 나타났다. 1.0 mg/plate 처리군에서 MNNG로 유발한 항

돌연변이 활성은 KE가 82%로서 가장 우수하였으며 PE가 66%로서 가장 낮은 효과를 나타내었다. 한편, 복합물들(E-311, E-131, E-113)은 모두 이 범주에서 효과가 나타나며 결정적인 효과의 상승이나 감소는 관찰할 수가 없었다.

Fig. 2는 간접적인 돌연변이원인 AFB₁으로 유발한 항돌연변이 효과를 나타낸 그림이다. AFB₁은 간의 microsomal cytochrome P450에 의해 활성화 되는 과정에 의해서 발생된 친전자체에 의해 주로 돌연변이 유발에 관여하는 것으로 알려져 있다.⁴⁾ 여기에서는 RM이 가장 우수한 효과를 나타내어 MNNG에 의해 유발된 항돌연변이의 결과와는 대조적이다. 메탄올 추출물의 혼합물들의 효과는 서로 유사하였으며 이들은 모두 단일 추출물(KM, PM, RM)보다 효과가 약간 낮게 관찰되었다. 이러한 결과는 유

Table II – Effects of mixtures of antimutagenic compounds on the mutagenicity induced by aflatoxin B₁ (0.5 µg/plate) in *Salmonella typhimurium* TA100

Sample	Revertants/plate		
	0.25 mg/plate	0.5 mg/plate	1.0 mg/plate
Spontaneous	89 ± 4 ¹⁾	89 ± 4	89 ± 4
AFB ₁ (control)	760 ± 41 ^a	760 ± 41 ^a	760 ± 41 ^a
AFB ₁ + KTS111 ²⁾	480 ± 16 ^c (42)	258 ± 9 ^{c,d} (75)	176 ± 11 ^d (87)
+ KTS311	478 ± 20 ^c (42)	282 ± 10 ^c (63)	145 ± 4 ^e (92)
+ KTS131	506 ± 7 ^c (38)	278 ± 10 ^{c,d} (72)	189 ± 10 ^d (85)
+ KTS113	307 ± 11 ^d (68)	238 ± 18 ^d (78)	125 ± 5 ^{e,f} (95)
+ kalopanaxsaponin A.(K)	748 ± 32 ^{a,b} (2)	739 ± 12 ^a (3)	711 ± 13 ^b (7)
+ Tectorigenin (T)	717 ± 9 ^b (6)	529 ± 33 ^b (34)	238 ± 8 ^c (78)
+ Sulfuretin (S)	252 ± 9 ^e (76)	237 ± 7 ^d (78)	112 ± 6 ^f (97)
Mean of K, T and S (mass) ³⁾	572 ± 17 (28)	502 ± 17 (38)	354 ± 9 (61)
Mean of K, T and S (mol) ⁴⁾	509 ± 13 (37)	317 ± 18 (49)	258 ± 7 (75)

¹⁾Values represent mean ± S.D. based on three experiments.

²⁾KTS111 represents the mixture (K-T-S=1:1:1, w/w/w)

³⁾Mean of inhibition rate (%) was calculated by taking the mean of the inhibition rates of K, T and S

⁴⁾Mean of inhibition rate (%) is the mean of which molar concentration is regarded.; The values in parentheses are percent inhibition.

^{a-f)}Means with the different letters on the same column are significantly different at the 0.05 level of significance as determined by Duncan's multiple range test.

효능·획 이외에 함유된 성분이 효과를 저해한 결과로 보인다.

반면에 메탄올 추출물을 용매분획한 후 이들을 혼합한 경우에는 E-113이 AFB₁으로 유발한 실험에서 가장 우수한 효과(95%)를 나타내었다. 에틸아세테이트 추출물 중에는 RE가 가장 우수하였고(92%) KE가 가장 낮게 관찰(71%)되었다. 복합물의 효과에서 RE가 많이 배합된 E-113이 가장 효과가 우수하였으며 KE가 많이 배합된 E-311이 가장 효과가 약하였다. 그러나, E-311도 KE보다는 강한 효과를 나타내었다. AFB₁으로 유발된 돌연변이에서도 모두 용량의존적 효과를 나타내었다.

이상의 실험결과를 전반적으로 살펴보면 0.25 mg/plate의 처리군과 1.00 mg/plate의 처리군에서 모두 상기의 결과에 대한 고찰이 동일하게 적용되었다.

각 식물재료에서 가장 유효하게 나타난 항돌연변이 활성 화합물의 효과와 그것들의 혼합비에 따른 효과를 Table II와 III에 각각 나타내었다. Table II에서 AFB₁으로 유발한 돌연변이를 저해하는 효과에서는 그 활성의 크기가 sulfuretin > tectorigenin > kalopanaxsaponin A로 각각 나타났다. 이들의 질량비율에 의하여 계산된 혼합물의 활성 평균치와 또 몰비율에 의해 계산된 활성 평균치를 각각 나타내었다. 이 경우에 몰비율의 계산은 kalopanaxsaponin A(K)-Tectorigenin(T)-sulfuretin(S)=13.32 μmol:30.50 μmol:37.00 μmol로 하였는데 이는 K-T-S= 10 mg : 10 mg : 10 mg의 비율과 같다. KTS111은 계산된 평균치의 효과보다도 더 큰 활성을 나타내었다. 다른 세 혼합물 처리군도 이들 평균치보다 더 큰 활성을 나타내었다. 또 가장 큰 효과를 나타내는 sulfuretin의 비율이 가장 높은 혼합물인 KTS113의 활성이 가장 크게 나타났다.

Table III은 MNNG로 유발한 돌연변이를 저해하는 효과를 나타낸 것이다. 여기서 계산된 평균치와 KTS111의 활성 크기에서 통계적인 유의성이 없으므로 각각 상각적으로 효과가 관찰되며 서로 효과를 상승시킨다든가 또는 감소시킨다든가 하는 결과는 나타나지 않았다. 여기서도 KTS131의 활성이 다른 혼합물 효과보다 큰 것으로 보아 가장 효과가 큰 tectorigenin의 활성의 크기에 의존함이 잘 나타나고 있다.

고 찰

생약은 그 유효성분이 개발되어 신의약물로서 사용되고 있는 것을 제외하면 추출물 수준에서 사용되거나 시판된다. 한 종 생약의 추출물 중에도 유효물질과 유효하지 않은 물질 등 다양하게 함유되어 이들이 각기 어떻게 작용하는가에 대한 연구는 극히 미진하여 그 정보를 잘 알 수가 없는 상태이다. 심지어 한방에서는 처방약의 형태로서 다양한 한약을 복합적으로 사용하고 있다. 당뇨병과 암은 병리적 진행과정에서 전혀 다른 질환이지만 궁극적으로 노화에 작용하고 있다는 사실이 소갈약의 유전독성에 관한 저해효과를 가지리라는 추론과 그 실험적 증명은 소갈약의 개발 필요성을 제고시킬 것이다.

현 연구의 결과 인위적으로 소갈약을 혼합하더라도 효과가 최소효과를 갖는 단일 약재 추출물보다 감소되어지지 않는다는 것이 확인되었다. 단일 약재의 사용도 권장되어지지만 소갈약 복합물의 사용도 돌연변이 저해효과를 위하여 권장되어질 수 있다고 추측된다. MNNG의 돌연변이 유발작용은 직접적인 친전자물질 소기작용을 나타내는 물질에서 저해되고 AFB₁의 그 유발작용은

Table III – Effects of mixtures of antimutagenic compounds on the mutagenicity induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG; 0.4 μg/plate) in *Salmonella typhimurium* TA100

Sample	Revertants/plate		
	0.25 mg/plate	0.5 mg/plate	1.0 mg/plate
Spontaneous	127 ± 11 ¹⁾	127 ± 11	127 ± 11
MNNG (control)	928 ± 35 ^a	928 ± 35 ^a	928 ± 35 ^a
MNNG+ KTS111 ²⁾	478 ± 13 ^d (56)	379 ± 17 ^d (69)	334 ± 22 ^d (74)
+ KTS311	732 ± 23 ^c (24)	689 ± 21 ^c (30)	611 ± 25 ^c (40)
+ KTS131	380 ± 17 ^f (68)	315 ± 18 ^e (77)	213 ± 11 ^f (89)
+ KTS113	439 ± 14 ^e (61)	398 ± 15 ^d (66)	312 ± 16 ^d (77)
+ kalopanaxsaponin A.(K)	832 ± 27 ^b (12)	798 ± 21 ^b (16)	756 ± 19 ^b (21)
+ Tectorigenin (T)	275 ± 17 ^g (82)	249 ± 23 ^f (85)	198 ± 15 ^f (91)
+ Sulfuretin (S)	358 ± 14 ^f (71)	312 ± 11 ^e (77)	254 ± 19 ^e (84)
Mean of K, T and S (mass) ³⁾	488 ± 58 (55)	453 ± 18 (59)	403 ± 18 (65)
Mean of K, T and S (mol) ⁴⁾	405 ± 17 (64)	378 ± 17 (70)	316 ± 17 (76)

¹⁾ Values represent mean ± S.D. based on three experiments.

²⁾ KTS111 represents the mixture (K-T-S=1:1:1, w/w/w)

³⁾ Mean of inhibition rate (%) was calculated by taking the mean of the inhibition rates of K, T and S

⁴⁾ Mean of inhibition rate (%) is the mean of which molar concentration is regarded.; The values in parentheses are percent inhibition.

^{a-f)} Means with the different letters on the same column are significantly different at the 0.05 level of significance as determined by Duncan's multiple range test.

cytochrome P450을 저해하는 약물 중에서 보통 나타난다.^{6,7)} 우리들의 항돌연변이에 관한 오랜 경험에 따르면 MNNG의 돌연변이성을 저해하는 천연물질은 주로 폐놀성 물질 중에서 우위적으로 관찰되었으며 AFB₁의 돌연변이성을 저해하는 물질은 폐놀성 물질 뿐 아니라 테르페노이드 등 다양한 그룹의 천연물질에서 나타나는 것이 대체적인 실험적 견해이다.

이와 같이 돌연변이의 유발물질의 작용양식이 다르고 특성의 생약이 특정그룹의 돌연변이 유발물질에 대하여만 우위적인 효과를 보인다고 하면 생약의 복합물은 양자에 균등히 효과를 나타낼 수 있으리라 생각되었다.

또한 분획의 기법이 돌연변이 저해물질의 개발에서 아주 좋은 방안이 될 수 있을 것으로 간주되었다. 그러므로, 생약을 분획화하면 항돌연변이제의 개발의 가능성이 훨씬 증가될 수 있을 것으로 추론된다. Table I에서 나타낸 바와 같이 대부분의 유효물질은 홍미롭게도 에틸아세테이트 분획에서 나타났다. 이 사실은 생약의 극성이 너무 작아지면 세포에 손상을 끼칠 수 있음은 세포독성을 나타내는 cinnamaldehyde,⁸⁾ costunolide,⁹⁾ allicin¹⁰⁾ 등이 친전자성이 강한 물질이라는 보고에서 알 수 있으며 이러한 유형의 물질은 대체로 소갈약에 유효물질로 작용하지 않는 것도 특징이라 할 수 있다. 한방의 소갈약을 그대로 사용하더라도 우수한 효과를 나타낼 수 있지만 용매분획하게 되면 더욱 나은 효과를 얻을 수 있을 것으로 기대된다.

또, AFB₁으로 유발한 Ames test에서 M-113은 복합의 효과가 현저하지 않지만 E-113은 복합의 효과가 현저하였다. E-113은 다양한 항돌연변이 물질을 함유하고 있을 것이지만 이 중 최고 효과를 나타내는 성분인 sulfuretin 1 mg/plate의 97% 저해효과와 비슷하다. 우리는 이미 개별 생약의 유효성분에 대한 연구결과를 보고한 바 있으며 해동피에서 kalopanaxsaponin A¹⁾가, 갈화에서 tectorigenin²⁾이, 울나무 목부에서 sulfuretin³⁾이 각각 주된 유효물질이라고 하였으며 또한 분획의 강한 효과도 이미 확인하였다(데이터 미제시).

AFB₁으로 유발한 항돌연변이 작용은 hepatic microsomal enzyme system의 활성화와 관련이 있으므로 E-113은 우수한 항돌연변이제로서 계속적인 연구가 기대되었다. 앞으로의 소갈약의 항돌연변이제 개발에 대한 연구에 있어서도 그 유효성분은 그 생약을 이해하기 위한 하나의 방법이 될 수 있으나 항돌연변이제는 그 추출물 또는 그 분획물에서 유효히 얻어질 수 있을 것으로 제시되었다.

AFB₁은 간에서 P450 효소계에 의해서 활성화되며 이는 에폭시화하여 친전자성이 강한 중간체 화합물로 대사된다. 또한 P450 효소계가 활성화하면 superoxide anion radical을 다량 생성하고¹¹⁾ 여기에 따른 free radical을 만들어 내기 때문에 비단 AFB₁ 대사체 뿐 아니라 이들 free radical도 돌연변이를 유발하여 발암으로 유도할 수가 있다. 이러한 AFB₁의 돌연변이의 경우에는 혼

합물의 효과가 명백히 단일물질 효과의 평균치보다도 강한 효과를 나타낸다는 사실은 생약의 사용에 관한 매우 시사적인 결과이다. 다시 말하면 이들 활성화와 관련하여서는 생약 중의 여러 종류의 항돌연변이 활성화물질의 존재는 강한 항돌연변이 활성을 갖는 효과와 유사하게 관찰된다고 할 수 있다. 생약은 이와 같이 유전독성과 관련하여 매우 중요한 의미를 가지며 또한 한방 소갈약의 전통적인 병용처방은 큰 의미를 가진다고 보여진다.

직접적으로 P450의 활성화와 관련없이 DNA와 결합하여 돌연변이를 유발시키는 MNNG의 돌연변이 유발능의 저해효과에 관한 실험결과는 AFB₁의 경우 보다 그 해석이 훨씬 간결하였다. 다시 말하면 각 활성화의 평균치 정도의 활성을 나타낸다는 것이다. 이것은 각 항돌연변이 활성화물질이 혼합하면 서로 활성을 감소시키지 않으며 또한 증가시키지도 않으며 평균적인 활성을 나타내고 있음을 잘 알 수가 있다.

이러한 사실로 미루어 한방 소갈약의 전통적인 생약 및 그 처방에 의한 복합물은 돌연변이와 같은 유전독성에 매우 적합한 것임을 잘 알 수가 있다. 한약의 복합처방 뿐 아니라 이러한 생약의 채집, 수취 및 한약 다리기 등을 고찰하면 유전독성에 관한 여러가지의 처리에 관한 전통적 과정을 이행하고 있음을 잘 알 수가 있는 바 이에 대한 깊은 연구가 필요하다고 생각된다.

감사의 말씀

본 연구는 한국과학재단 목적기초연구(과제번호: 2000-2-20900-012-3)의 지원으로 수행되었음.

문 헌

- 1) Lee, K. T., Sohn, I. C., Park, H. J., Kim, D. W., Jung, G. O. and Park, K. Y. : Essential Moiety for Antimutagenic and Cytotoxic Activity of Hederagenin Monodesmosides Isolated from the Stem Bark of *Kalopanax pictus*, *Planta Med.*, **66**, 329 (2000).
- 2) Park, K. Y., Jung, G. O., Choi, J. W., Lee, K. T. and Park, H. J. : Potent Antimutagenic and Their Anti-Lipid Peroxidative Effect of Kaikasaponin III and Tectorigenin from the Flower of *Pueraria thunbergiana*, *Arch. Pharm. Res.*, **25**(3), 320 (2002).
- 3) Park, H. J., Kwon, S. H., Kim, G. T., Lee, K. T., Jung, G. O. and Choi, J. W. : The pharmaceutical society of Korea, Anticarcinogenic effect of the heartwood of *Rhus verniciflua* and its active principles, *The Spring Convention of the Pharmaceutical Society of Korea*, 188 (2000).
- 4) Johnson, M. K., Loo, G. Effects of epigallocatechin gallate and quercetin on oxidative damage to cellular DNA. *Mutation Research* **459**, 211-218 (2000).
- 5) Maron, D. M. and Ames, B. N. : Revised methods for the *Salmonella* mutagenicity test. *Mutation Res.*, **113**, 173 (1983).

- 6) Abe, H., Sakaguchi, M., Yamada, M., Arichi and Odashima, S. : Pharmacological actions saikosaponins isolated from *Bupleurum julcatum*. *Planta Med.*, **40**, 377 (1980).
- 7) Jeong, H. G. and Park, H. Y. : The prevention of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice α -hederin: inhibition of cytochrome P450 2E1 expression. *Bochem. Mol. In.*, **45**, 163 (1998).
- 8) Choi, J. W., Lee, K. T., Ka, H. Jung, W. T., Jung, H. J. and Park, H. J. : Constituents of the Essential Oil of the *Cinnamomum cassia* Stem Bark and Biological Properties, *Arch. Pharm. Res.*, **24**(5), 418 (2001).
- 9) Park, H. J., Kwon, S. H., Han, N. H., Choi, J. W., Miyamoto, K. I., Lee, S. H. and Lee, K. T.: Apoptosis-Inducing Costunolide and a Novel Monoterpene from the Stem Bark of *Magnolia sieboldii*, *Arch. Pharm. Res.*, **24**(4), 342 (2001).
- 10) Lee, K. T., Choi, J. H., Kim, D. H., Son, K. H., Kim, W. B., Kwon, S. H. and Park, H. J. : Constituents and the Antitumor Principle of *Allium victorialis* var. *platyphyllum*, *Arch. Pharm. Res.*, **24**(1), 44 (2001).
- 11) Beedam, C. : The role of non-P450 enzymes in drug oxidation, *Pharmaceutical Sciences*, **19**(6), 255 (1997).