

IAP-3006원제의 랫드에 대한 아급성경구독성시험

서동석* · 김재영 · 정재황 · 박학수 · 유옥준 · 고상범 · 김정현 · 장동혁 · 서무업 · 조빈행¹ · 성하정

한국화학시험연구원 안전성평가센터, ¹(주)장유산업

요 약 : IAP-3006원제(지베렐린산)의 SD계 랫드에 대한 아급성 경구 독성시험을 위하여 랫드에 1,000, 10,000과 15,000 ppm의 시험물질을 분말사료에 혼입하는 방법으로 주 5일, 90일간 경구 투여하여 그 독성과 안전성을 조사하였다. 전 시험기간 동안 모든 시험군의 동물에서 어떠한 임상 증상과 사망동물은 관찰되지 않았으며, 또한 체중변화, 사료·음수섭취량, 안과학적 검사, 뇨 검사 및 부검소견에서도 유의성 있는 변화는 보이지 않았다. 비록 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사 및 장기중량에서 유의성 있는 변화를 보였으나 모두 정상 범위에서의 변화이고 용량 의존적으로 나타나지 않았으며, 병리학적 소견에 있어서도 대조군과 비교하여 특이하게 다른 병변은 관찰되지 않았다. 이상의 결과로부터 IAP-3006원제는 최고 투여용량인 15,000 ppm에서도 유의할 만한 독성이 유발되지 않았으므로 안전한 것으로 판단되었으며, 무해용량은 15,000 ppm이상으로 추정되었다.(2003년 11월 15일 접수, 2003년 2003년 12월 23일 수리)

Key words : Gibberellic acid, technical of IAP-3006, subchronic toxicity, rats.

서 론

식물호르몬인 지베렐린(Gibberellin; GA)는 곡류의 발아, 신장, 개화 및 과실 등의 생장과 발달의 여러 과정을 조절한다 (Pharis와 King, 1985; Klee와 Estelle, 1991; Okamoto 등, 1996). 1938년 벼의 키다리병의 병원균인 지베렐라 푸지쿠로이(*Gibberella fujikuroi*)의 배양액에서 벼의 모를 웃자라게 하는 물질을 결정체로 분리하여 지베렐린 A라고 명명되었으며, 그것은 뒤에 A₁, A₂, A₃ 및 A₄의 혼합결정이란 것이 밝혀졌다. 또한 독립적으로 분리되어 지베렐린산 및 지베렐린 X라고 명명되었다. 한편, 콩과 붉은 강낭콩 *Phaseolus multiflorus*에서 새로운 지베렐린 A₅, A₈ 및 A₆을 A₁와 함께 분리되었다.

지베렐린 (지베렐린산 칼슘염의 희석액)을 처리하면 거의 모든 고등식물은 키가 현저하게 자란다. 이 작용은 지베렐린산이 가장 강하고, 다음에 A₁, A₄의 순이다. 지베렐린의 작용은 신장촉진작용, 종자발아촉진작용, 개화촉진작용, 착과(着果)의 증가작용과 열매의

생장촉진작용 등이 있다. 또 실제면에서의 이용으로는, 섬유식물의 섬유를 길게 하여 그 생산량을 높이고, 꽃잎에 사용하면 2년초를 1년째에 개화시킬 수 있으며, 채소의 수확시기를 빠르게 하여 그 증수율도모하는데, 특히 셀러드에 있어서 이용가치가 크며, 열매의 증수 (씨없는 포도), 감자의 증수 (감자의 발아촉진과 증수) 등이 있다. 근래에는 벼의 키다리병균 이외에도 많은 식물에 지베렐린이 존재한다는 것이 알려졌으며, 형태는 유리(遊離) 또는 결합형으로 60여 종이 밝혀졌다. 어쨌든, 현재 미국에서 생물학적 농약으로 등록된 지베렐린은 단지 A₃, A₄+A₇ 혼합물, 포타슘 지베렐린뿐 이다 (Denise 등, 1995). 또한 2002년도에 한국에서의 지베렐린의 사용은 지베렐린 도포제, 지베렐린 수용제 및 지베렐린에이포세븐·비에이 약제에 사용되었으며, 국내 총 사용량은 9.71 kg이다.

이에 본 연구에서는 국내에서 합성된 지베렐린산 (IAP-3006 원제)에 대한 독성을 질적·양적으로 평가하기 위하여 Sprague-Dawley(SD) 랫드를 이용한 90일간 아급성 경구 투여 독성시험을 농촌진흥청고시 제 2003-7호(2003. 3. 28.)“농약의 등록시험기준과 방법”에 준하여 실시하였다.

*연락처

재료 및 방법

시험물질

본 시험에 사용된 IAP-3006 원제는 (주)장유산업에서 제조한 분말형태의 제품을 공급받아 랫드의 분말 사료에 혼합하여 투여하였으며, 시험물질은 실온 보관하였다.

실험동물 및 사육환경

실험에 사용한 랫드는 (주)샘타코 바이오 코리아(경기도 오산시)에서 공급받은 5주령 SD계로 1주일간의 검역 및 순화기간 중 일반증상과 체중증가가 정상적인 건강한 동물만을 골라 사용하였다.

동물사육실 환경은 온도 $23 \pm 2^\circ\text{C}$, 상대습도 $50 \pm 10\%$, 환기횟수 10~12회/hr, 조명시간 12시간(08:00~20:00), 조도 150~300 lux로 조절되었다. 랫드는 polysulfone 케이지 (260 W×420 L×180 H mm, 삼광)에 군당 3마리 또는 4마리씩 수용하였으며, 사료는 실험동물용 사료(퓨리나코리아, 경기도 평택)를 급여하였고, 물은 자외선 살균처리 된 음용수를 자유롭게 급수시켰다.

시험설계

본 시험에서 랫드는 암·수 각 40마리를 군당 10마리씩 배정하여 각각 3개의 약물 투여군과 1개의 대조군으로 설정하였으며, 군간 평균체중이 고르게 분포하도록 군분리 하였다. 시험물질의 주요예상 노출경로가 경구이므로 경구로 선택하여 주 5일 90일간 자유 공급하였다. 투여용량은 15,000 ppm을 고용량으로 설정하였고 10,000 및 1,000 ppm을 각각 중용량과 저용량으로 설정하였다. 시험물질은 사료에 첨가하여 투여 하였고, 대조군은 분말사료만 공급하였다.

검사 항목

일반 검사 : 전 시험기간 동안 매일 오전과 오후에 임상증상, 빈사 및 폐사동물의 유무에 대하여 관찰하였다. 체중은 모든 실험동물에 대하여 시험개시 전일과 시험개시 후에는 매주 1회 측정하였으며, 체중측정과 동일한 시간에 군별로 음수 및 사료 섭취량을 측정하여 군별 평균치를 산출하였다.

안과학적 검사 : 군당 5마리에 대하여 투여개시 전과 투여 종료일에 안과학적 검사를 실시하였다. 검사

는 관찰 10분 전에 산동제를 1~2방울 점안한 후 전안부, 중간투광체 및 안저에 대하여 육안 및 검안경으로 실시하였다.

노 검사 : 모든 실험동물에 대하여 실험종료시에 Multistix10[®] SG (Bayer Corporation, USA)을 사용하여 leukocyte, nitrite, urobilinogen, protein, pH, blood, specific gravity, ketone, bilirubin, glucose를 분석하였다. 노분석장비는 CLINTEK 50 (Bayer Corporation, USA)을 사용하여 검사하였다.

혈액학적 검사 : 모든 실험동물에 대하여 부검일 12시간 이상 절식시킨 후 에테르로 마취하여 복대정맥으로부터 전채혈해서 얻은 혈액 중 약 3 mL의 혈액을 7.5% 0.072 mL의 EDTA가 함유된 BD Vacutainer (BECKTON-DICKSON, UK)에 분주하여 적혈구수 (RBC), 백혈구수 (WBC), 혈색소 (HGB), 헤마토크리트 (HCT), 평균적혈구용적 (MCV), 평균적혈구혈색소량 (MCH), 및 평균적혈구혈색소농도 (MCHC)를 혈구자동측정기 Hemavet 850, USA)로 측정하였다.

혈액생화학적 검사 : 전 채혈한 혈액 중 혈액학적 검사에 사용한 3 mL을 제외한 나머지의 혈액을 실온에 30분 이상 방치하여 응고시킨 다음 3,000 rpm에서 15분간 원심분리해서 얻은 혈청으로부터 알부민 (Albumin, Alb), 총빌리루빈 (Total bilirubin, T-Bili), 알칼라인 포스파타제 (Alkaline phosphatase, ALP), 크레아티닌 (Creatinine, Crea), 아스파테이트 아미노기전이효소 (Aspartate aminotransferase, AST), 알라닌 아미노기전이효소 (Alanine aminotransferase, ALT), 혈액요소질소 (Blood urea nitrogen, BUN), 총콜레스테롤 (Total cholesterol, T-Chol), 트리글리세라이드 (Triglycerides, TG), 혈당 (Glucose, Glu), 칼슘 (Calcium, Ca), A/G ratio (Albumin/Globulin ratio), v-GT (v-Glutamyl transferase)를 자동분석기 (Hitachi, Japan)를 이용하여 측정하였으며, 또한 혈청의 나트륨 (Sodium, Na), 칼륨 (Potassium, K), 염소 (Chloride, Cl)농도를 전해질 분석기 (Chiron 644, USA)를 이용하여 측정하였다.

부검, 장기중량 및 병리조직학적 검사 : 시험기간 중 폐사한 동물, 빈사동물 및 시험종료시의 모든 생존동물에 대하여 에테르로 마취시켜 방혈 치사한 다

음 부검하여 육안검사를 실시하였다. 또한 전립선, 고환(좌, 우), 자궁, 난소(좌, 우), 흉선, 뇌, 심장, 폐장, 간장, 비장, 신장(좌, 우), 부신(좌, 우), 갑상선 및 악하선을 적출하여 중량을 측정하였고, 그 외에 위, 장관, 대퇴골 및 안구 등을 적출한 후 적출한 모든 장기를 10% 중성포르말린용액에 고정시켰다. 10일 이상 충분히 고정시킨 다음 모든 장기조직은 파라핀 포매기로 포매하여 마이크로톰으로 3~5 μm 두께의 조직 절편을 만들어 Hematoxylin & Eosin 염색 (H&E stain)을 하여 광학현미경으로 병리조직학적 관찰을 하였다.

통계학적 분석

본 시험에서 얻은 체중, 음수 및 사료섭취량, 혈액학적 및 혈청생화학적 검사, 장기중량의 자료에 대한 통계학적 분석은 computer program인 SPSS 10.1를 이용하여 등분산 검정 후 one-way ANOVA에서 유의차가 인정되는 F값이 관찰될 경우 유의수준 $P < 0.05$ 및 $P < 0.01$ 에서 Dunnett's-test를 이용하여 대조군과 각 용량군 사이의 유의성 검정을 실시하였으며, 병리조직학적 병변의 발생빈도는 χ^2 (chi-square)검정을 실시하였다.

결과 및 고찰

IAP-3006원제의 SD계 랫드에 대한 아급성 경구 독성시험으로 1,000 ppm, 10,000 ppm, 15,000 ppm수준으로 랫드의 분말사료에 시험물질을 첨가 하는 방법으로 주 5일, 90일간경구투여를 실시하여 그 독성과 안전성을 조사하였다.

전 시험기간 중 모든 투여군과 대조군에서 어떠한

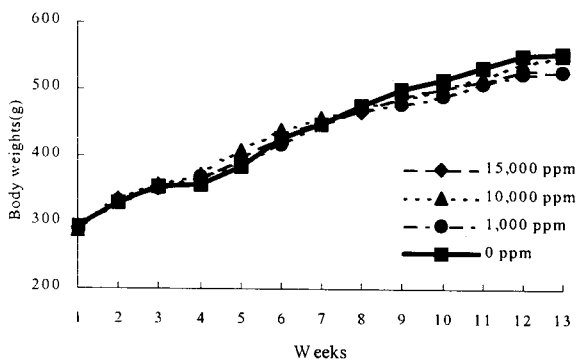


Fig. 1. Body weight changes of male rats administered orally with technical of IAP-3006 for 90 days.

이상증상이나 빈사 및 폐사동물은 관찰되지 않았으며, 체중 (그림 1, 2) 및 음수·사료섭취량(그림 3, 4)에서도 암·수 모든 시험군 사이에 유의성있는 차이는 관찰되지 않았다.

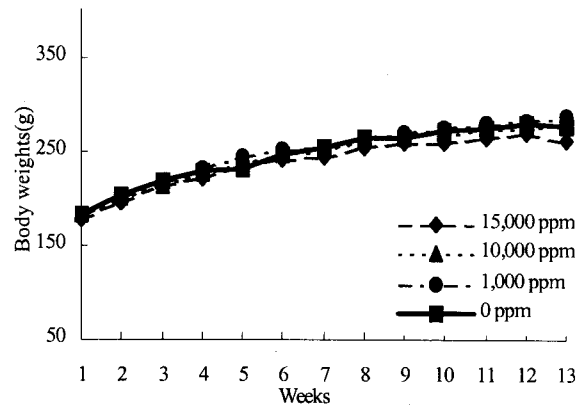


Fig. 2. Body weight changes of female rats administered orally with technical of IAP-3006 for 90 days.

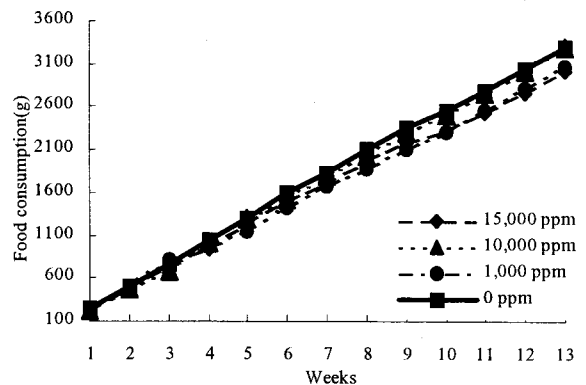


Fig. 3. The cumulative food consumption of male rats administered orally with technical of IAP-3006 for 90 days.

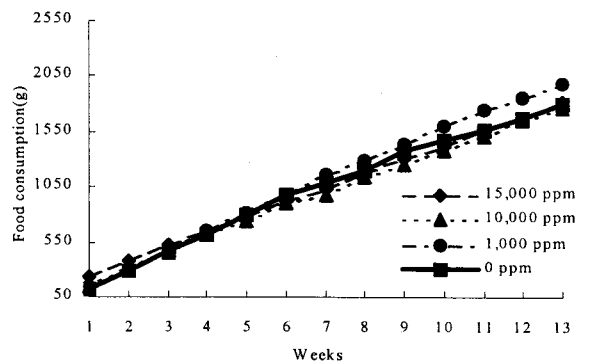


Fig. 4. The cumulative food consumption of female rats administered orally with technical of IAP-3006 for 90 days.

군당 5마리에 대하여 투여개시 전과 투여종료일에 안과학적 검사를 실시한 결과 어떠한 이상 소견도 관찰되지 않았다.

모든 동물에 대하여 시험 종료시에 뇨 검사를 실시한 결과 투여군과 대조군 사이에 유의성있는 변화는

관찰되지 않았다 (표 1).

90일간 투여한 후 부검시 채혈하여 실시한 혈액학적 검사에서 수컷의 중간 용량군과 암컷의 고용량군의 WBC치 ($p < 0.01$)에서만 대조군에 비해 감소하였다. (표 2). 이는 용량의존성이 없는 산발적인 변화이고,

Table 1. Urinalysis of rats administered orally with technical of IAP-3006 for 90 days

Items	\ Sex \ Dose(ppm)	Male				Female			
		0	1,000	10,000	15,000	0	1,000	10,000	15,000
Leukocytes (leuko. ^a / μ L)	Neg.	0 ^b	0	5	0	4	4	7	3
	Trace	5	5	5	6	6	6	2	5
	+	5	5	0	4	0	0	1	2
Nitrite	Neg.	10	10	10	10	10	10	10	10
	Pos.	0	0	0	0	0	0	0	0
Urobilinogen (mL/dL)	0.1	1	5	1	1	8	6	3	9
	0.2	9	5	9	9	2	4	7	1
Protein (mL/dL)	Neg.	0	0	0	1	0	2	3	0
	Trace	6	0	0	1	0	0	0	0
	+	2	1	2	5	7	5	2	4
	++	2	9	7	3	3	3	5	6
	+++	0	0	1	0	0	0	0	0
pH	6.0	2	0	1	1	0	0	0	1
	6.5	2	1	2	2	1	1	0	0
	7.0	2	4	3	4	3	1	1	0
	7.5	2	2	2	4	0	1	2	2
	8.0	2	3	1	4	2	3	2	4
	8.5	0	0	1	0	4	4	5	2
Blood (Ery. ^c / μ L)	Neg.	5	9	8	9	10	10	8	10
	N-Trace	1	0	0	0	0	0	0	0
	H-Trace	2	1	2	1	0	0	0	0
	+	1	0	0	0	0	0	0	0
	++	1	0	0	0	0	0	0	0
	+++	0	0	0	0	0	0	2	0
Specific gravity	1.010	0	0	0	0	0	0	1	0
	1.015	0	0	0	0	1	0	2	0
	1.020	2	2	0	0	3	6	4	4
	1.025	4	1	3	0	2	2	2	3
	1.030	4	7	7	10	4	2	1	3
Ketone (mL/dL)	Neg.	2	0	1	2	3	10	5	1
	Trace	4	0	8	8	7	0	5	9
	+	4	10	1	0	0	0	0	0
Bilirubin (mL/dL)	Neg.	9	5	2	6	0	0	3	0
	+	1	5	8	4	8	6	4	1
	++	0	0	0	0	2	4	3	9
Glucose (mL/dL)	Neg.	10	10	10	10	10	10	10	10

^aleukocytes, ^bNumber of animal, ^cerythrocytes

Table 2. Hematological analysis of rats administered orally with technical of IAP-3006 for 90 days

Items	Sex Dose(ppm)	Male				Female			
		0	1,000	10,000	15,000	0	1,000	10,000	15,000
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)		5.00	5.83	6.93**	6.42	4.90	5.16	4.43	3.80**
		± 0.92	± 1.16	± 1.61	± 2.34	± 0.86	± 1.29	± 1.20	± 0.41
Neutrophils (%)		37.11	35.10	32.28	34.03	31.35	30.87	32.08	27.79
		± 7.28	± 8.59	± 4.52	± 8.92	± 5.15	± 7.08	± 5.30	± 6.09
Lymphocytes (%)		56.68	56.40	59.55	59.36	60.95	61.63	61.38	64.79
		± 8.31	± 8.43	± 5.05	± 8.54	± 5.72	± 7.22	± 5.63	± 5.75
Monocytes (%)		6.47	7.54	7.17	5.91	7.22	6.66	5.99	6.56
		± 1.72	± 1.73	± 1.88	± 1.89	± 1.25	± 1.08	± 0.91	± 0.83
Eosinophils (%)		0.44	0.39	0.43	0.65	0.41	0.55	0.49	0.46
		± 0.51	± 0.33	± 0.26	± 0.61	± 0.79	± 0.89	± 0.51	± 0.26
Basophils (%)		0.08	0.03	0.04	0.06	0.21	0.29	0.06	0.12
		± 0.13	± 0.03	± 0.05	± 0.07	± 0.46	± 0.54	± 0.07	± 0.14
RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$)		8.40	8.50	8.57	8.75	7.88	7.49	7.57	8.07
		± 0.45	± 0.67	± 0.42	± 0.45	± 0.65	± 0.66	± 0.53	± 0.51
Hgb (g/dL)		15.03	15.27	15.08	15.12	15.08	14.90	14.60	15.08
		± 0.67	± 0.90	± 0.53	± 1.36	± 0.71	± 0.45	± 0.86	± 0.85
Hct (%)		40.31	39.47	39.86	40.87	42.12	39.31	39.39	42.20
		± 2.76	± 3.16	± 1.50	± 2.44	± 3.85	± 4.12	± 2.87	± 3.09
MCV (fl)		47.81	45.62	46.52	46.54	53.43	52.69	51.93	52.40
		± 1.93	± 2.29	± 1.71	± 1.87	± 1.62	± 1.56	± 1.15	± 1.45
MCH (pg)		17.86	17.97	17.53	17.29	19.20	19.97	19.33	18.76
		± 0.93	± 0.69	± 1.08	± 1.30	± 1.08	± 1.58	± 1.42	± 1.59
MCHC (g/dL)		37.39	39.00	37.78	36.95	35.97	37.93	37.14	36.04
		± 2.35	± 1.81	± 1.18	± 1.59	± 2.38	± 3.52	± 2.36	± 3.04

Results are mean \pm S.D.(n=10). Significant differences as compared with control : *p < 0.05 or **p < 0.01. WBC, white blood cell; RBC, red blood cell; HGB, hemoglobin; HCT, hematocrit; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration.

모두 정상 범위 내에서의 변동 (Earl 등, 1973; Wolford 등, 1986)이므로 대조군과 생물학적으로는 큰 차이가 없는 것으로 여겨졌다.

랫드의 혈액생화학적 검사에서 수컷의 경우 고용량군의 ALP치 ($p < 0.01$)와 cholesterol치 ($p < 0.01$)에서 대조군에 비해 증가를 보였고, chlorine치 ($p < 0.01$)에는 모든 투여군에서 대조군에 비해 감소를 보였다. 암컷의 경우에는 고용량군의 BUN 치 ($p < 0.05$)과 calcium치 ($p < 0.01$)에서 대조군에 비해 감소를 보였고, 중용량군에서는 BUN치 ($p < 0.01$), triglyceride치 ($p < 0.01$), glucose치 ($p < 0.05$) 및 calcium치 ($p < 0.01$)에서 대조군에 비하여 감소를 보였다. 또한 저용량군의 경우에는 total-protein치 ($p < 0.05$), BUN치 ($p < 0.01$), triglyceride치 ($p < 0.01$) 및 calcium치 ($p < 0.05$)에서 대조군에 비해 감소를 보였다 (표 3).

하지만 대부분 정상범위 내의 변화이며 (Earl 등, 1973; Wolford 등, 1986), 용량 의존성과 암수의 상관성이 관찰되지 않아 시험물질의 투여에 의한 것은 아닌 것으로 판단된다.

시험종료 후 부검하여 모든 생존동물의 장기를 육안 검사한 결과 모든 시험군에서 시험물질 투여에 기인한 이상 소견은 관찰되지 않았다.

부검시 적출한 랫드의 내부장기의 중량을 측정된 결과, 수컷의 경우 절대 장기 중량에 있어서 저용량군의 뇌 ($p < 0.05$)에서 대조군에 비하여 증가하였고, 상대 장기중량에 있어서는 고용량군의 간장 ($p < 0.05$)에서 대조군에 비해 증가 하였다.

암컷의 경우에는 절대 장기중량과 상대 장기중량에서 대조군에 비해 유의성있는 중량변화는 관찰되지 않았다 (표 4, 5).

Table 3. Serum biochemical analysis of rats administered orally with technical of IAP-3006 for 90 days

Items	\ Sex \ Dose(ppm)	Male				Female			
		0	1,000	10,000	15,000	0	1,000	10,000	15,000
T-Protein (g/dL)		8.49 ±1.44	8.32 ±1.30	8.96 ±1.30	8.74 ±0.84	10.38 ±1.03	9.58 ±0.63	9.56 ±1.00	10.18 ±0.72
Albumin (g/dL)		3.66 ±0.62	3.50 ±0.58	3.90 ±0.60	3.77 ±0.37	4.69 ±0.62	4.30 ±0.32	4.33 ±0.53	4.55 ±0.31
T-Bilirubin (mg/dL)		0.33 ±0.13	0.52 ±0.26	0.30 ±0.07	0.36 ±0.17	1.31 ±0.70	0.46* ±0.26	0.78 ±0.44	1.93 ±1.08
ALP (U/L)		400.80 ±92.52	470.40 ±124.60	558.10** ±121.53	416.60 ±114.67	438.50 ±88.34	470.60 ±117.00	379.30 ±69.56	464.90 ±149.35
Creatinine (mg/dL)		0.84 ±0.14	0.80 ±0.11	0.89 ±0.11	0.89 ±0.09	1.31 ±0.70	0.46 ±0.26	0.78 ±0.44	1.93 ±1.08
AST (U/L)		147.20 ±48.36	152.20 ±50.10	138.20 ±33.82	151.70 ±29.35	167.40 ±51.89	149.50 ±30.70	169.60 ±47.66	171.40 ±35.15
ALT (U/L)		76.60 ±26.45	85.40 ±40.63	72.10 ±15.04	80.90 ±17.92	91.00 ±31.42	87.20 ±37.93	91.70 ±46.30	83.20 ±29.45
BUN (mg/dL)		27.70 ±3.81	30.26 ±4.74	28.14 ±4.41	28.02 ±3.54	40.25 ±3.68	29.06** ±4.18	30.99** ±3.67	34.54* ±6.15
Cholesterol (mg/dL)		91.90 ±23.06	122.30 ±29.22	136.50** ±25.98	103.30 ±19.13	151.00 ±30.35	156.60 ±32.30	147.00 ±19.31	141.60 ±26.73
TG (mg/dL)		143.20 ±63.49	154.20 ±44.78	136.80 ±39.45	122.90 ±58.95	237.00 ±102.90	88.80** ±37.61	124.50** ±49.40	199.10 ±69.69
Glucose (mg/dL)		303.00 ±55.49	231.20 ±38.88	281.00 ±67.70	314.00 ±40.07	240.70 ±23.99	227.30 ±27.48	213.30* ±30.83	226.00 ±45.93
Calcium (mg/dL)		15.11 ±2.60	14.73 ±2.25	15.45 ±1.84	14.89 ±1.37	17.11 ±1.14	15.87* ±0.88	15.55** ±1.19	15.63** ±0.80
A/G ratio		0.77 ±0.05	0.72 ±0.08	0.78 ±0.06	0.77 ±0.05	0.82 ±0.06	0.81 ±0.03	0.82 ±0.06	0.82 ±0.08

Results are mean±S.D.(n=10). Significant differences as compared with control : *p < 0.05 or **p < 0.01. ALP; Alkaline phosphatase, ALT; Alanine aminotransferase, AST; Aspartate aminotransferase, BUN; Urea nitrogen in blood, TG; Triglyceride, A/G Ratio ; Albumin/(Globulin: T-Protein-Albumin), γ -GT; γ -glutamyltransferase, LDH; Lactate Dehydrogenase.

이는 모두 수컷에서만 나타났고, 뇌는 저용량군에서 간장은 고용량군에서만 나타나 용량의존성 및 암·수 상관성이 인정되지 않아 시험물질 투여로 인한 현상으로는 여겨지지 않는다.

병리조직학적 검사에 있어서는 모든 시험군에서 사후 변화로서 간장의 glycogen의 침착으로 granularity의 증가와 신장의 사구체 보우만 낭에서 호산성의 cellular debris가 부착하고 tuft는 위축되어 있었으며, tubule의 상피세포는 핵농축상을 보이며 세포질에서 염색상을 소실한 부분이 관찰되었다.

또한 간장의 산발적 호재성 괴사소와 신장의 간질성 신염, 신우의 이행 상피의 dysplasia가 관찰되었으

나, 이는 대조군을 포함한 모든 시험군에서 관찰되었고 대조군과 특이하게 다른 병변이 관찰되지 않았다.

이상의 결과로부터 IAP-3006원제는 1,000, 10,000 및 15,000 ppm수준으로 랫드의 분말사료에 혼입하여 90일간 자유 공급시 수컷의 경우 54.78, 573.61 및 801.95 mg/kg/day를 섭취하였고 암컷의 경우는 61.31, 555.03 및 826.83 mg/kg/day를 섭취하였으며 유의할 만한 독성이 유발되지 않았으므로 안전한 제제로 인정되며, 무작용량은 최고 투여용량인 15,000 ppm에서 독성이 유발되지 않아 15,000 ppm이상으로 판단된다.

Table 4. Organ weights of male rats administered orally with technical of IAP-3006 for 90 days

Organs	\ Sex \ Time \ Dose(ppm)	Male							
		Absolute organ weights(g)				Relative organ weights(%)			
		0	1,000	10,000	15,000	0	1,000	10,000	15,000
Liver		15.27 ±2.38	15.49 ±2.38	15.40 ±1.74	16.84 ±1.79	2.764 ±0.425	2.929 ±0.352	2.797 ±0.254	3.198 [†] ±0.201
Spleen		0.82 ±0.09	0.81 ±0.07	0.85 ±0.13	0.88 ±0.14	0.150 ±0.021	0.154 ±0.011	0.153 ±0.018	0.168 ±0.019
Lung		1.90 ±0.20	1.88 ±0.26	1.79 ±0.23	1.91 ±0.21	0.345 ±0.039	0.356 ±0.047	0.326 ±0.039	0.366 ±0.056
Heart		1.40 ±0.11	1.37 ±0.10	1.36 ±0.15	1.42 ±0.13	0.254 ±0.018	0.260 ±0.021	0.246 ±0.021	0.271 ±0.025
Brain		2.14 ±0.10	2.25* ±0.10	2.13 ±0.20	2.10 ±0.25	0.390 ±0.051	0.427 ±0.023	0.388 ±0.041	0.340 ±0.046
Thymus		0.51 ±0.10	0.51 ±0.15	0.50 ±0.11	0.51 ±0.10	0.091 ±0.013	0.096 ±0.029	0.091 ±0.021	0.098 ±0.018
Kidney-L		1.55 ±0.16	1.53 ±0.13	1.45 ±0.13	1.44 ±0.10	0.282 ±0.029	0.291 ±0.021	0.263 ±0.020	0.275 ±0.018
Kidney-R		1.53 ±0.16	1.55 ±0.13	1.46 ±0.14	1.50 ±0.09	0.277 ±0.024	0.293 ±0.024	0.265 ±0.016	0.286 ±0.019
Adrenal gland-L		0.03 ±0.02	0.03 ±0.01	0.03 ±0.01	0.45 ±0.01	0.006 ±0.001	0.006 ±0.001	0.006 ±0.001	0.007 ±0.002
Adrenal gland-R		0.04 ±0.01	0.03 ±0.01	0.03 ±0.01	0.04 ±0.01	0.006 ±0.001	0.006 ±0.001	0.006 ±0.001	0.007 ±0.001
Pituitary gland		0.01 ±0.01	0.01 ±0.00	0.02 ±0.04	0.01 ±0.01	0.002 ±0.001	0.002 ±0.001	0.004 ±0.006	0.002 ±0.001
Thyroid gland-L		0.02 ±0.01	0.02 ±0.02	0.01 ±0.00	0.02 ±0.01	0.003 ±0.001	0.004 ±0.005	0.002 ±0.001	0.003 ±0.001
Thyroid gland-R		0.01 ±0.01	0.02 ±0.02	0.012 ±0.01	0.01 ±0.00	0.003 ±0.001	0.004 ±0.005	0.003 ±0.002	0.003 ±0.001
Testis-L		1.87 ±0.09	1.79 ±0.12	1.91 ±0.16	1.86 ±0.16	0.341 ±0.034	0.339 ±0.022	0.348 ±0.022	0.356 ±0.044
Testis-R		1.87 ±0.10	1.78 ±0.11	1.81 ±0.38	1.84 ±0.10	0.339 ±0.032	0.339 ±0.022	0.331 ±0.069	0.352 ±0.032
Prostate gland		0.80 ±0.28	0.80 ±0.19	0.67 ±0.23	0.78 ±0.39	0.144 ±0.045	0.154 ±0.041	0.123 ±0.044	0.135 ±0.082

Results are mean±S.D.(n=10).

Significant differences as compared with control : *p < 0.05 or **p < 0.01.

인용문헌

Auletta, C. (1990) A subchronic (3 Month) oral toxicity study in the rat with gibberellic Acid (GA3) via dietary admixture: Lab Project Number: 89-3472. Unpublished study prepared by Bio/dynamics Inc. p.591.

Greenway D., L. C. Hartman, P. Hutton and R. King

(1995) Reregistration Eligibility Decision(RED): Gibberellic Acid: LIST D: CASE 4110. United States Environmental Protection Agency. pp.1~13.

Earl F. L., B. E. Melveger and R. L. Wilson (1973) The hemogram and bone marrow profile of normal neonate and weanling dogs. Lab. Anim. Sci. 23: 690~695.

Klee, H., and M. Estelle (1991) Molecular genetic

Table 5. Organ weights of female rats administered orally with technical of IAP-3006 for 90 days

Organs	\ Sex \ Time \ Dose(ppm)	Female							
		Absolute organ weights(g)				Relative organ weights(%)			
		0	1,000	10,000	15,000	0	1,000	10,000	15,000
Liver		8.84 ±0.69	8.82 ±0.87	9.22 ±1.34	8.48 ±0.69	3.177 ±0.162	3.078 ±0.185	3.284 ±0.365	3.238 ±0.209
Spleen		0.68 ±0.07	0.56 ±0.09	0.60 ±0.07	0.52 ±0.03	0.192 ±0.016	0.194 ±0.026	0.213 ±0.025	0.198 ±0.025
Lung		1.38 ±0.21	1.33 ±0.14	1.36 ±0.19	1.33 ±0.14	0.493 ±0.060	0.465 ±0.043	0.486 ±0.063	0.507 ±0.054
Heart		0.83 ±0.04	0.85 ±0.07	0.86 ±0.09	0.91 ±0.11	0.300 ±0.023	0.298 ±0.026	0.307 ±0.025	0.349** ±0.034
Brain		1.97 ±0.19	2.04 ±0.09	2.08 ±0.08	1.85 ±0.22	0.711 ±0.088	0.714 ±0.056	0.744 ±0.037	0.711 ±0.124
Thymus		0.41 ±0.09	0.44 ±0.09	0.43 ±0.07	0.37 ±0.07	0.146 ±0.024	0.152 ±0.025	0.153 ±0.028	0.143 ±0.034
Kidney-L		0.83 ±0.08	0.82 ±0.08	0.92 ±0.23	0.84 ±0.21	0.297 ±0.031	0.287 ±0.016	0.325 ±0.065	0.322 ±0.082
Kidney-R		0.87 ±0.09	0.86 ±0.09	0.96 ±0.20	0.78 ±0.14	0.312 ±0.033	0.301 ±0.022	0.339 ±0.052	0.300 ±0.064
Adrenal gland-L		0.03 ±0.01	0.03 ±0.01	0.04 ±0.01	0.04 ±0.01	0.012 ±0.002	0.009 ±0.004	0.014 ±0.003	0.015 ±0.004
Adrenal gland-R		0.03 ±0.01	0.03 ±0.01	0.04 ±0.01	0.04 ±0.01	0.011 ±0.004	0.010 ±0.004	0.014 ±0.005	0.014 ±0.006
Pituitary gland		0.01 ±0.01	0.01 ±0.01	0.01 ±0.01	0.011 ±0.01	0.004 ±0.003	0.005 ±0.002	0.005 ±0.003	0.004 ±0.002
Thyroid gland-L		0.01 ±0.01	0.011 ±0.01	0.02 ±0.01	0.01 ±0.01	0.005 ±0.004	0.004 ±0.002	0.005 ±0.004	0.004 ±0.002
Thyroid gland-R		0.01 ±0.01	0.03 ±0.04	0.02 ±0.01	0.01 ±0.01	0.004 ±0.002	0.010 ±0.016	0.006 ±0.005	0.005 ±0.002
Ovary-L		0.06 ±0.01	0.06 ±0.02	0.13 ±0.17	0.07 ±0.02	0.020 ±0.004	0.022 ±0.005	0.043 ±0.054	0.028 ±0.007
Ovary-R		0.06 ±0.01	0.07 ±0.01	0.14 ±0.18	0.07 ±0.01	0.021 ±0.004	0.024 ±0.004	0.047 ±0.057	0.025 ±0.004
Uterus		0.63 ±0.17	0.62 ±0.20	0.76 ±0.29	0.62 ±0.18	0.225 ±0.048	0.215 ±0.064	0.269 ±0.091	0.243 ±0.088

Results are mean±S.D.(n=10).

Significant differences as compared with control : $p < 0.05$ or $**p < 0.01$.

- approaches to plant hormone biology. *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* 42:529~551.
- MacKenzie, K. (1990) 13-Week dietary toxicity study with gibberellins A4 A7 in rats: Lab Project Number: HLA 6161/114. Unpublished study prepared by Hazleton Laboratories America, Inc. p.457.
- Okamuro, J. K., D. Boer, C. Lotys-Prass, W. Szwto and K. D. Jofuku (1996) Flowers into shoots: Photo and hormonal control of meristem identity switch in *Arabidopsis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93:13831~13836.
- Pharis, R. P., and R.W. King (1985) Gibberellins and reproductive development in seed plant. *Annu. Rev. Plant Physiol.* 36:517~568.
- Wolford S. T., R. A. Schroer, F. X. Gohs, P. P. Gallo, M, Brodeck, H. B. Falk and R. Ruhren (1986):

Reference range data base for serum chemistry and hematology values in laboratory animals. *J. Toxicol. Environm. Health.* 18:161-168.

농촌진흥청 (2003) 농약의 등록시험 기준과 방법. 농촌진흥청고시 제 2003-7호, 농촌진흥청

Subchronic oral toxicity study of Technical of IAP-3006 in Rats

Dong-Seok Seo*, Jae-Young Kim, Jae-Hwang Jeong, Hak-Soo Bark Wook-Joon Yu, Sang-Beom Go, Jeong-Heon Kim, Dong-Hyoun Jang, Mu-Yeb Seo, Bin-Haing Cho¹ and Ha-Jung Sung(Safety Assessment Center, Korea Testing and Research Institute for Chemical, 7-6, Gomak-Ri, Wolgot-Myeon, Gimpo-Si, Kyonggi-Do, Korea, and ¹Jang Yu Industry, Ltd. 548-5, Yeocheon-Ri, Ochang-Myeon, Cheongwon-Kun, Chungbuk, Korea)

Abstract : To investigate the toxicological effects of technical of IAP-3006, we performed subchronic oral toxicity study in Sprague-Dawley (SD) rats. In the subchronic dietary study, rats of both sexes were fed diets containing technical of IAP-3006 at concentrations of 0, 1000, 10,000, or 15,000 ppm for 90 days. No clinical signs and mortality were observed in animals treated with technical of IAP-3006 throughout the experimental period. There were also no significant changes in body weights, feed consumption, and any gross or histopathological lesions. Although there were statistically significant differences between the control and treated groups in some relative and absolute organ weights, and hematological and biochemical analyses, the data were in biologically normal ranges and did not show a dose-dependent manner. From these results, it is suggested that subchronic oral toxicity NOEL of technical of IAP-3006 in rats may be over 15,000 ppm.

*Corresponding author (Fax : +82-31-999-3001, E-mail : seo020@kotric.or.kr)