



랫드에서 계피유래활성물질(CB-PH)의 경구투여에 의한 4주간 반복투여독성 시험

조현무 · 성낙원 · 제정환 · 박기대 · 남기택 · 조완섭 · 한범석 · 양기화 · 김방현 · 이국경¹
김형진² · 권병목² · 박용수³ · 장동덕

국립독성연구원 일반독성부, ¹제주대학교 농업생명과학대학, ²한국생명공학연구원, ³근화제약주식회사

Four Weeks Repeated Toxicity Study of 2-*o*-Benzoylcinnamaldehyde (CB-PH) by Oral Administration in Sprague-Dawley Rats

Hyun-Mu Jo, Nak-Won Seong, Jung Hwan Che, Ki Dae Park, Ki Taek Nam, Wan-Seob Cho,
Beom Seok Han, Ki Hwa Yang, Bang Hyun Kim, Kook Kyung Lee¹, Hyoung-Chin Kim²,
Byoung-Mog Kwon², Yong-Soo Park³ and Dong Deuk Jang

Department of General Toxicology, National Institute of Toxicological Research, Seoul 122-704, Korea

¹College of Agriculture & Life Science, Cheju National University, Cheju 690-756, Korea

²Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology (KRIBB), Daejeon 305-333, Korea

³Kunwha Pharmaceutical Co., Ltd., Kongju 314-820, Korea

Received September 5, 2003; Accepted October 27, 2003

ABSTRACT. Although 'Cinnamon' has been widely used for the food and biopharmacy in the world, it's toxicity was not screened completely. Major component of 'cinnamon' is CB-OH and CB-PH. CB-PH has been reported to have antimutagenic effect. To investigate the toxicity of 2-*o*-Benzoylcinnamaldehyde (CB-PH), repeated dose (4 weeks) oral toxicity test performed in SD rats. Results of repeated dose oral toxicity tests for 4 weeks (CB-PH; 500, 1000, 2000 mg/kg/day) suggested that the CB-PH treated group showed no significant toxicological findings with body weights, organ weights, hematological and histopathological findings. Therefore, these data indicated that the maximum tolerated dose of CB-PH was 2000 mg above/kg/day in the rats.

Keywords: CB-PH, Repeated dose toxicity, Rats.

서 론

계피(Cinnamomum cassia)는 녹나무과로 육계, 옥계 등으로 불리며, 크스노키와 나무의 껍질을 벗겨서 말린 것과 가루 등이 있다. 주산지는 셀론, 인도 등이고 전 세계적으로 애용되고 있으며 항암제 보조제 역할로서는 검증 단계에 있지만, 독특한 방향성 및 유전자 변이 억제활성 등의 생리 활성으로 잘 알려져 있는 생약제로서 파네실렌 효소, 신생혈관생성, 세포 접합활성 및 면역증강 효과가 있다(Kwon 등, 1996). *In vitro* 실험에서는 bovine

liver monoamine oxidase B(Williams 등, 1992), rat liver microsomal monooxygenase(Nagababu 등, 1995), rat intestinal and kidney Na⁺/K⁺ ATPase(Kreydiyyeh 등, 2000) 등 효소의 억제효과가 입증되었다. *In vivo* 활성에서는 결장암 억제 효과가 보이며 항 돌연변이 효과가 있는 것으로 알려지고 있다(Silva와 Shankel, 1986; Rutten와 Gocke, 1988; Mitscher 등, 1992). 그러나 아직까지 작용기전 및 독성에 대한 구체적인 검증이 부족한 실정에서 본 실험에서는 계피유래활성물질인 2-*o*-benzoylcinnamaldehyde(CB-PH)를 SD 랫드에 경구반복투여 하였다. 대조군은 현탁액(tween 80)만을 사용하였으며 체중 및 혈액검사, 소변검사, 부검소견 및 조직병리학 적소견을 관찰하였고 총 4주간의 투여기간 동안 매일 임상증상 관찰을 실시하였으며, 그 결과를 토대로 계피유래

Correspondence to: Dong Deuk Jang, Department of General Toxicology, National Institute of Toxicological Research, 5 Nokbun-dong, Eunpyung-gu, Seoul 122-704, Korea
E-mail: ddjang@kfda.go.kr

활성물질 CB-PH가 독성 영향이 있는지 확인하여 보았다.

재료 및 방법

시험물질

본 시험에 사용한 계피유래활성물질 CB-PH(2'-*o*-Benzoylcinnamaldehyde)는 한국생명공학연구원(KRIBB)에서 2-Hydroxycinnamaldehyde로부터 합성한 것을 받아서 사용하였고 현탁액으로는 Sigma로부터 구입한 Tween80 (polyoxyethylenesorbitan)을 사용하였다.

실험동물 및 사육환경

평균 체중이 200~250 g되는 특정 병원체 부재 4 주령의 수컷 50마리와 암컷 50마리(총 100마리)의 SD랫드를 국립독성연구원 실험동물자원실로부터 분양 받아 청정동물실에서 검역과정을 거친 후 암수 각 48마리를 반복투여 독성시험에 사용하였다. 사육실내의 온도와 상대습도는 각각 $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, $50\% \pm 20\%$ 이고 공기의 배기는 시간당 14~18회가 이루어지고 사육실내의 취기는 20 ppm 이하이며, 소음은 60 phone 이하로 유지되었다. 조명은 12/12시간 간격으로 점등/소등하였고 150~300 lux를 유지하였다. 사료는 랫드용 고품사료(바이오피아)를, 물은 멸균된 상수도수를 자유롭게 섭취시켰다. 사육실내로의 물건 반입은 멸균기 또는 UV챔버, 약육조를 통하고 시험물질의 오염가능성에 따라 안면보호 및 무진복을 착용하였다.

실험방법

군분리 및 투여용량의 설정

투여개시 4일 전에 모든 시험계의 체중을 측정하여 건강에 이상을 보이는 시험계를 배제시켰다. 시험군 배정에 필요한 전체동물을 사육상자 당 3마리씩 배정한 후 모든 사육상자를 컴퓨터를 이용하여 무작위로 각 시험군에 편성시켰고 모든 시험계는 꼬리 표지를 이용한 일련번호로 식별한 사육상자 당 3 마리씩 사육하였다. 단회투여독성시험에서 2 g/kg까지 폐사개체가 관찰되지 않았으며, 체중의 변화도 관찰되지 않았다. 따라서, 투여농도는 반복투여독성시험의 최대 한계량인 2 g/kg을 고용량군으로 하고 공비 1/2로 중간용량군과 저용량군을 선정하였다. 시험물질은 Tween 80에 현탁하여 gavage로 주 7회 각 농도별로 투여하였다. 대조군의 경우는 Tween 80만을 투여군과 같은 조건으로 투여하였다. 시험군의 투여농도와 동물 수는 Table 1과 같다.

Table 1. Animal numbers and treatment concentration

Treatment group	Treatment (mg/kg bw/day)	No. of rats	
		Male	Female
1. Vehicle control	0	12	12
2. CB-PH (low)	500	12	12
3. CB-PH (moderate)	1000	12	12
4. CB-PH (high)	2000	12	12

임상증상 및 사망률 관찰

모든 시험동물에 대한 임상 증상 및 사망률 관찰은 투여당일부터 28일간 1일 1회 씩 4주간 관찰하였다.

체중 및 사료소모량 측정

시험에 사용된 모든 실험 동물에 대하여 시험물질 투여당일부터 매주 1회씩 측정하였다. 모든 사육상자 마다 1일간 소모되는 사료량을 매주 1회 공급량 및 잔량을 측정하여 개체당 1일 평균사료섭취량(g/rat/day)을 산출하였다.

노검사

투여 첫째주와 마지막 넷째주 총 2회에 걸쳐 24시간 동안의 뇨를 채취하였다. 노검사는 N-multisix(Ames)를 이용하여 pH, protein, glucose, ketone body, urobilinogen, bilirubin, nitrite, leukocyte, 비중, 그리고 잠혈(occult blood)치를 검사하였다.

부검

시험종료 전에 동물들을 하루 약 24시간 동안 절식시킨 후 체중을 측정한 다음 CO₂로 마취하였으며 혈액검사는 복대동맥으로부터 혈액을 채취하여 실시하였다. 외관 및 내부장기 이상 유무를 육안 적으로 상세히 관찰하였으며 전 실험동물에 대하여 각 장기의 중량을 측정하였다.

병리조직학적 검사

간장, 심장, 비장, 부신, 고환, 뇌, 난소, 폐장, 신장, 갑상선, 흉선 등을 10% 중성 완충 포르말린에 고정시킨 후 파라핀 포매하여 5 μm 절편을 만들어 hematoxylin & eosin 염색을 하여 관찰하였다.

시험자료의 통계학적 처리

체중, 사료 섭취량, 장기무게 등의 검사결과는 one-way analysis of variance test(ANOVA)검정 및 student's t-test를 사용하였다.

Table 2. Body weight changes of male and female rats orally treated with CB-PH for 4 weeks

Sex	CB-PH (mg/kg)	No. of animal	Week(s)				
			0	1	2	3	4
Male	0	12	83.4±4.3 ^{a)}	136.5±6.5	198.6±10.2	221.7±11.8	286.5±12.7
	500	12	83.0±3.4	131.6±15.0	194.8±13.1	226.9±19.5	286.4±20.1
	1000	12	83.8±5.1	135.1±11.1	196.8±16.1	233.5±15.9	290.7±19.3
	2000	12	83.5±3.2	138.4±4.9	191.6±8.7	217.7±25.0	280.1±25.4
Female	0	12	77.1±8.9	122.2±9.9	162.8±8.9	185.3±9.5	212.5±10.8
	500	12	77.2±7.5	115.3±9.3	154.4±17.3	177.1±24.7	209.2±19.2
	1000	12	77.6±7.0	123.3±10.2	165.2±11.2	184.6±13.3	212.5±13.4
	2000	12	78.3±7.9	120.4±9.8	156.1±15.8	184.3±18.6	208.8±23.5

^{a)}Values are presented as mean±S.D.

결 과

일반증상관찰

4주간의 시험기간 동안 대조군을 포함한 모든 처치군 암수에서 별다른 특이한 임상증상이 관찰되지 않았으며 실험도중에 폐사한 개체도 없었다.

체중변화

시험물질의 4주 반복경구투여에 따른 암수간의 체중변

화를 관찰한 결과 각각 2주차에서 수컷은 대조군, 암컷은 저농도군에 체중감소가 유의성이 보였으나 일관성 있는 경향을 나타내지 않아 독성학적으로 큰 의미가 없는 것으로 판단 되었다(Table 2, Figs. 1, 2).

사료섭취량 측정

시험물질의 4주 반복 경구투여에 따른 암수간의 사료소모량의 변화를 관찰한 결과 시험개시 둘째 주에 수컷 2000 mg 투여군과 암컷 500 mg에서 유의성있는 사료소

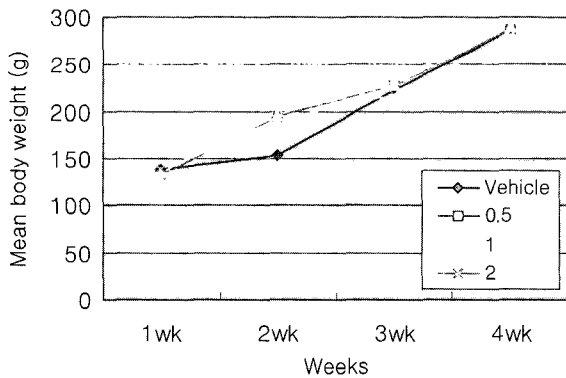


Fig. 1. Body weight changes of male rats orally treated with CB-PH for 4 weeks.

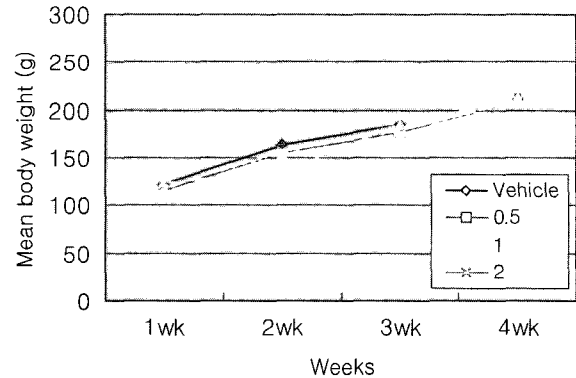


Fig. 2. Body weight changes of female rats orally treated with CB-PH for 4 weeks.

Table 3. Food consumption change of male and female rats orally treated with CB-PH for 4 weeks

Sex	CB-PH (mg/kg)	Week(s)			
		1	2	3	4
Male	0	20.97±1.15 ^{a)}	24.47±2.27	24.67±3.05	25.22±0.79
	500	20.82±0.17	24.10±1.00	23.00±0.82	23.32±3.40
	1000	20.97±1.37	24.97±1.94	22.82±2.11	23.62±2.08
	2000	20.12±2.37	19.65±7.30*	24.15±2.43	23.70±1.47
Female	0	16.67±1.64	20.42±0.91	15.05±0.23	16.20±3.04
	500	15.55±1.62	*15.62±3.06*	15.37±1.08	16.70±1.71
	1000	18.07±1.11	17.35±1.13	17.15±1.66	16.97±1.35
	2000	16.47±2.40	17.25±3.01	16.62±1.30	15.20±4.51

^{a)}Values are presented as mean±S.D.

*Significantly different between vehicle and treatment groups ($p<0.05$).

Table 5. Hematological analysis of male and female rats orally treated with CB-PH for 4 weeks

Parameters	Sex		Male				Female			
	Dose (mg/kg)		0	500	1000	2000	0	500	1000	2000
WBC ($\times 10^9/\mu\text{l}$)		9.26 $\pm 2.68^{\text{a}}$	7.84 ± 2.36	7.56 ± 1.93	8.73 ± 2.69	6.91 ± 1.60	6.51 ± 2.44	6.13 ± 2.34	6.15 ± 1.13	
RBC ($\times 10^6/\mu\text{l}$)		7.64 ± 0.44	7.95 ± 0.35	7.72 ± 0.25	7.93 ± 0.56	7.91 ± 0.42	7.79 ± 0.30	7.99 ± 0.27	7.83 ± 0.42	
HGB (g/dl)		13.50 ± 0.44	13.60 ± 0.54	13.23 ± 0.50	13.36 ± 1.11	13.95 ± 0.97	13.65 ± 0.73	13.58 ± 0.75	13.48 ± 1.16	
HCT (%)		46.85 ± 3.23	47.82 ± 2.99	47.05 ± 1.95	47.02 ± 4.22	45.34 ± 2.48	44.57 ± 1.92	45.74 ± 1.30	45.00 ± 2.49	
MCV (fL)		61.30 ± 2.49	60.15 ± 1.93	60.96 ± 1.83	59.27 ± 1.97	57.31 ± 1.55	57.20 ± 1.29	57.25 ± 0.93	57.43 ± 1.09	
MCH (pg)		17.75 ± 0.72	17.13 $\pm 0.48^*$	17.13 $\pm 0.42^*$	16.85 $\pm 0.50^*$	17.61 ± 0.81	17.51 ± 1.00	17.04 ± 0.90	17.20 ± 0.96	
MCHC (g/dl)		28.97 ± 1.72	28.53 ± 1.32	28.13 ± 0.89	28.49 ± 1.52	30.78 ± 1.71	30.61 ± 1.46	29.75 ± 1.59	29.95 ± 1.91	
PLT ($\times 10^3/\mu\text{l}$)		850.83 ± 179.08	865.67 ± 92.52	862.00 ± 79.44	913.55 ± 260.79	747.27 ± 275.94	842.60 ± 169.55	757.36 ± 225.23	799.30 ± 289.19	
NEUT (%)		13.54 ± 17.27	10.99 ± 4.25	9.89 ± 3.30	9.23 ± 1.58	8.10 ± 5.07	8.73 ± 3.29	6.64 ± 2.32	7.29 ± 3.07	
LYMP (%)		69.76 ± 22.35	74.45 ± 5.38	74.57 ± 6.55	75.04 ± 2.44	73.34 ± 17.50	76.04 ± 3.57	78.59 ± 5.13	78.60 ± 7.12	
MONO (%)		10.44 ± 7.79	8.11 ± 1.32	8.08 ± 2.43	8.64 ± 1.79	11.59 ± 10.47	7.95 ± 2.06	7.66 ± 2.16	7.01 ± 2.04	
EOS (%)		0.50 ± 0.27	0.39 ± 0.24	0.63 ± 0.99	0.35 ± 0.16	0.53 ± 0.32	0.68 ± 0.39	0.84 ± 1.18	1.05 ± 2.05	
BASO (%)		0.21 ± 0.12	0.18 ± 0.08	0.15 ± 0.07	0.22 ± 0.11	0.22 ± 0.20	0.15 ± 0.07	0.13 ± 0.08	0.26 ± 0.41	
LUC (%)		6.80 ± 2.48	5.87 ± 1.6	6.68 ± 1.93	6.53 ± 1.36	6.26 ± 2.10	6.47 ± 1.31	6.15 ± 1.57	5.80 ± 2.31	

^aValues are presented as mean \pm S.D.

*Significantly different between vehicle and treatment groups ($p < 0.05$).

모양의 감소가 관찰되었는데 그 이후로는 전군에 유의성 있는 소견이 발견되지 않았다(Table 3).

노검사

노분석 결과 특별한 이상증상은 관찰되지 않았다(Table 4).

혈액분석

혈액분석에서 MCH의 수치가 숫컷 500, 1000, 2000 mg 투여군에서 유의성있게 감소하였다(Table 5).

병리조직학적 소견 결과

숫컷 간장에서 국소적 염증반응이 1000 mg/kg과 2000 mg/kg에서 각각 3수 발견되었다. 부신에서는 angiectasis를 대조군에서 3수 관찰되었고, 림프절은 대조군에서 plamacytosis 3수, 장간막림프절 500 mg/kg, 1000 mg/kg에서 sinus histiocytosis가 각각 3수씩 관찰되었다. 암컷 간장에서는 국소적 염증반응이 대조군에서 5수, 500,

1000, 2000 mg/kg/day 에서 각각 4, 2, 3수가 관찰되었고, 신장에서 angiectasis가 대조군에서 4수, 투여군 500, 1000 mg/kg에서는 각 2수씩 관찰되었으며, 대장에서 lymphoid tissue의 hyperplasia가 대조군에서 3수 관찰되었다. 그 외에 여러 조직학적 소견이 있었으나 군간의 유의성이 관찰되지 않아 투여로 인한 영향으로 생각되지 않는다(Tables 6, 7).

고찰 및 결론

계피는 세계적으로 애용되고 있는 식품임과 동시에 그 방향 및 유전자 변이 억제활성등의 생리활성으로 잘 알려져 있는 생약제이다(Kwon 등, 1996). 계피추출액으로부터 분리한 주된 물질은 CB-OH와 CB-PH로서 CB-PH는 CB-OH와는 달리 2'-hydroxycinnamaldehyde로부터 합성한 물질이다. 작용기전은 파넬실렌전달 효소활성 억제, 신생혈관생성 억제, 세포접합활성 억제, 면역증강 효과 등으로 알려져 있다. 또한 *In vivo* 실험에서 결장암 세포주

Table 6. Histopathological findings in male rats

	Control	500 mg/kg	1000 mg/kg	2000 mg/kg
Liver				
Focal inflammation	-	2 (16.7) ^a	3 (25)	3 (25)
Focal glycogen deposition	-	-	-	1 (8.3)
Kidney				
Inflammation of renal pelvis	1 (8.3)	-	-	-
Angiectasis	-	-	2 (16.7)	-
Mineralization	-	-	1 (8.3)	-
Adrenal gland, Medulla				
Angiectasis	3 (25)	1 (8.3)	-	-
Spleen				
Plasmacytosis	1 (8.3)	-	-	-
Extramedullary hematopoiesis	-	-	1 (8.3)	1 (8.3)
Congestion	-	-	-	1 (8.3)
Small intestine				
Hyperplasia, lymphoid tissue	1 (8.3)	-	-	1 (8.3)
Large intestine				
Hyperplasia, lymphoid tissue	-	1 (8.3)	2 (16.7)	1 (8.3)
Cerebrum				
Gliosis	-	-	-	1 (8.3)
Urinary bladder				
Proteinaceous plugs	-	1 (8.3)	-	-
Focal inflammation	-	-	1 (8.3)	-
Lung				
Interstitial pneumonia	1 (8.3)	1 (8.3)	-	2 (16.7)
Type II cell hyperplasia	-	-	-	1 (8.3)
Heart				
Inflammation	-	1 (8.3)	-	-
Lymph node, cervical				
Plasmacytosis	1 (8.3)	3 (25)	-	-
Paracortical lymphoid hyperplasia	-	-	1 (8.3)	-
Lymph node, mesenteric				
Dilatation of sinus	1 (8.3)	-	-	-
Paracortical lymphoid hyperplasia	1 (8.3)	-	-	-
Sinus histiocytosis	-	3 (25)	3 (25)	1 (8.3)

^aParentheses represent for percentage value of histopathological findings.

를 nude mice에 이식하여 암세포 성장이 억제되는 효과를 확인하였다. 그러나 아직 항암제 및 그 보조제로서 충분한 연구가 이루어지지 않고 있어 적용단계에 있는 것으로 생각되며 항암제로서의 개발 가능성은 상당히 높은 것으로 보인다. 또한 식용자원이므로 기존의 다른 세포독성 약제와 더불어 복합적인 약제 개발 가능성도 크다고 볼 수 있다. 따라서 본 실험에서는 항암제로서의 계피유래 활성물질을 개발하기 위한 선행 연구로서 독성 평가실험을 수행하였고 투여 전·후의 임상관찰 및 부검, 혈액, 조직학적 관찰 등을 통하여 평가하고자 하였다. 실험동물 SD계 랫드를 이용한 4주간의 반복투여 경구 독성시험 결과로 육안성, 부검소견 등에서는 유의성이 없었고 체중에서 일부 유의점이 발견되었으나 일관성 있는 경향을 나타내지 않아 독성학적으로 큰 의미는 없는 것으로 판단된다. 본 시험 조건에서 CB-PH에 현탁액을 투여한 대조군과 비교해 보았을 때 특이 소견은 발견

되지 않았다. 혈액검사에서는 MCH에서 유의성이 발견되었지만 각 투여농도를 대조군과 비교해 보았을 때 범위가 0.5를 넘지 않았고 저농도와 고농도에서는 증가하나 중간농도에서 감소하는 것으로 보아 농도의존적인 결과가 관찰되지 않았다. 병리조직학적 관찰에서는 간장 및 신장에서 이상이 관찰되었으나 군간의 유의성이 없었고 투여군과 대조군에 동시에 관찰되어서 투여물질의 독성이라고 보여지지 않는다. 고농도 군에서는 일부 설사와 구토증세가 임상 관찰 중에 발견되었는데 시간이 지남에 따라 그 증상이 관찰되지 않았고, 병리조직학적 검사결과 일부장기에서도 간헐적인 소견이 발견되었으나 이는 실험물질에 따른 영향이라고 판단하기는 어려우므로 좀 더 장기적인 실험이 필요하다고 사료된다. 따라서 본 실험의 조건에서 CB-PH에 의한 주목할만한 독성은 관찰되지 않음에 따라 최대내성용량은 2 g/kg/b.w 이상인 것으로 판단된다.

Table 7. Histopathological findings in female rats

	Control	500 mg/kg	1000 mg/kg	2000 mg/kg
Liver				
Focal inflammation	5 (41.7) ^a	4 (33.3)	2 (16.7)	3 (25)
Focal fatty change	-	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)
Kidney				
Inflammation	-	-	2 (16.7)	2 (16.7)
Angiectasis	4 (33.3)	2 (16.7)	2 (16.7)	1 (8.3)
Necrosis	-	-	-	1 (8.3)
Focal inflammation	1 (8.3)	-	-	-
Adrenal gland, Cortex				
Angiectasis	-	-	2 (16.7)	-
Adrenal gland, Medulla				
Angiectasis	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (16.7)	-
Large intestine				
Hyperplasia of lymphoid tissue	3 (25)	1 (8.3)	1 (8.3)	3 (25)
Cerebrum				
Focal mineralization	-	1 (8.3)	-	-
Ovary				
Cyst	1 (8.3)	-	-	-
Vacuolization	1 (8.3)	1 (8.3)	-	-
Haderian gland				
Focal inflammation	-	-	-	1 (8.3)
Bone marrow				
Cyst	-	1 (8.3)	-	-
Fatty marrow	-	-	-	2 (16.7)
Parathyroid gland				
Fibrosis	1 (8.3)	-	-	-
Lung				
Local inflammation	2 (16.7)	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)
Type II cell hyperplasia	-	1 (8.3)	-	-
Lymph node, cervical				
Plasmacytosis	1 (8.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (16.7)
Paracortical lymphoid hyperplasia	1 (8.3)	1 (8.3)	-	-
Lymphoid follicular hyperplasia	-	1 (8.3)	-	-
Lymph node, mesenteric				
Sinus histiocytosis	1 (8.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (16.7)
Stomach, glandular				
Mineralization	-	1 (8.3)	-	-
Uterus				
Dilatation	1 (8.3)	1 (8.3)	-	1 (8.3)

^aParentheses represent for percentage value of histopathological findings.

감사의 글

"본 연구는 보건복지부 보건의로기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(과제 고유번호 01-PJ2-PG4-J201PT01-0008)".

참고문헌

Imai, T., Yasuhara, K. and Tamura, T. (2002): Inhibitory effects of cinnamaldehyde on 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung carcinogenesis in rasH2 mice, *Cancer Lett.*, **175**, 9-16.

Jeong, H.W., Kim, M.R., Son, K.H. and Han, M.Y. (2000):

Cinnamaldehydes inhibit cyclin dependent Kinase 4/ cyclin D1, *Bioorganic & Medicinal Chem. Letters.*, **10**, 1819-1822.

Jeong, H.W., Han, D.C., Son, K.H. and Han, M.Y. (2003): Antitumor effect of the cinnamaldehyde derivative CB403 through the arrest of cell cycle progression in the G₂M Phase, *Biochemical Pharm.*, **65**, 1343-1350.

Kwon, B.M., Lee, S.H., Cho, Y.K., Bok, S.H., So, S.H., Youn, M.R. and Chang, S.I. (1997): Synthesis and biological activity of cinnamaldehydes as angiogenesis inhibitors, *Bioorg Med. Chem. Lett.*, **7**, 2473-2476.

Kwon, B.M., Cho, Y.K., Lee, S.H. and Nam, J.Y. (1996): 2-Hydroxycinnamaldehyde from stem bark of cinnamomum cassia, *Planta Med.*, **62**, 184-185.

Koh, W.S., Yoon, S.Y., Kwon, B.M., Jeong, T.C., Nam, K.S. and Han, M.Y. (1998): Cinnamaldehyde inhibits lympho-

- cyte proliferation modulates T-cell, differentiation, *Int. J. Immunopharm.*, **20**, 643-660.
- Kreydiyyeh, S.I., Usta, J. and Copti, R. (2000): Effect of cinnamon, clove and some of their constituents on the Na⁺-K⁺-ATPase activity and alanine absorption in the rat jejunum, *Food & Chem. Tox.*, **38**, 755-762.
- Lee, S.H., Kang, H.M., Song, H.C., Lee, H. and Lee, U.C. (2000): Sesquiterpene lactones, inhibitors of farnesyl protein transferase, isolated from the flower of artemisia sylvatica, *Tetrahedron*, **56**, 4711-4715.
- Lee, H.S. (2002): Inhibitory activity of cinnamomum cassia bark-derived component against rat lens aldose reductase, *J. Pharmaceut. Sci.*, **3**, 226-230.
- Mendel, F., Nobuyuki, K. and Lesile, A. (2000): Cinnamaldehyde content in foods determined by gas chromatography-mass spectrometry, *J. Agric. Food & Chem.*, **48**, 5702-5709.
- Nagababu, E., Sesikeran, B. and Lakshmaiah, N. (1995): The protective effects of eugenol on carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in rats, *Free. Radic. Res.*, **23**, 617-627.
- Mitscher, L.A., Telikepalli, H., Wang, P.B., Kuo, S., Shankel, D.M. and Stewart, G. (1992): Antimutagenicity of secondary metabolites from higher plants, *Mutat. Res.*, **267**, 229-241.
- Park, J.Y., Kwon, B.M., Chung, S.K., Kim, J.H. and Joo, C.K. (2001): Inhibitory effect of 2'-o-benzoylcinnamaldehyde on vascular endothelial cell proliferation and migration, *Ophthalmic Res.*, **33**, 111-116.
- Rutten, B. and Gocke, E. (1998): The 'antimutagenic' effect of cinnamaldehyde is due to a transient growth inhibition, *Mutat. Res.*, **201**, 97-105.
- Stammati, A., Bonsi, P., Zucco, F. and Moezelaar, R. (1999): Toxicity of selected plant volatiles in microbial and mammalian short-term assays, *Food & Chem. Tox.*, **37**, 813-823.
- Silva, H.V. and Shankel, D.M. (1987): Effects of the antimutagen cinnamaldehyde on reversion survival of selected salmonella tester strains, *Mutat. Res.*, **187**, 11-19.
- Usta, J., Kreydiyyeh, S. and Bajakian, K. (2002): In vitro effect of eugenol and cinnamaldehyde on membrane potential and respiratory chain complexes in isolated rat liver mitochondria, *Food & Chemical Tox.*, **40**, 935-940.
- Williams, C.H., Lawson, J. and Backwell, F.R. (1992): Inhibition and inactivation of monoamine oxidase by 3-amino-1-phenylprop-1-enes, *Biochim. Biophys. Acta.*, **1119**, 111-117.