

흰쥐에서 땃두릅 에탄올 추출물의 14일 반복경구투여에 의한 독성시험

권혁세 · 김대환 · 신현경 · 유창연¹ · 김명조¹ · 임정대² · 박재균³ · 김진경*

한림대학교 식의약품의 효능평가 및 기능성소재 개발센터, ¹강원대학교 농업생명과학대학 식물자원응용학과, ²강원대학교 생약자원개발학과, ³(주)영동기능식품

Fourteen-day Repeated-dose Oral Toxicity Study of the Ethanol Extracts Isolated from *Oplopanax elatus* in Sprague-Dawley Rat

Hyuck-Se Kwon, Dae-Hwan Kim, Hyun-Kyung Shin, Chang Yeon Yu¹, Myong Jo Kim¹,
Jung Dae Lim², Jae Kun Park³, and Jin-Kyung Kim*

Center for Efficacy Assessment and Development of Functional Foods and Drugs, Hallym University

¹College of Agriculture and Life Science, Kangwon National University

²Department of Pharmacognosy Material Development, Kangwon National University

³Young Dong Functional Food Co., Ltd.

Abstract *Oplopanax elatus* (*O. elatus*) is a tall deciduous shrub that has traditionally been used for treating a variety of ailments such as diabetes, coughing, rheumatism, gastro-intestinal disorders, and wounds. In order to examine the safety of the ethanol extracts of *O. elatus*, we performed a 14-day repeated-dose toxicity study with Sprague-Dawley rats. The rats were treated with daily doses of the *O. elatus* ethanol extracts by gavage at 0, 500, 1000, and 2000 mg/kg/day for 14 consecutive days. We recorded clinical signs of toxicity, body weight, hematology, organ weights, gross and histological changes in target organs, and clinical chemistry analysis data for all rats. There were no significant changes in body and organ weights during the experimental period. The hematological analysis and clinical blood chemistry data revealed no toxic effects from the *O. elatus* ethanol extracts. Pathologically, neither gross abnormalities nor histopathological changes were observed between the control and treated rats of both sexes. Collectively, these data suggest that the ethanol extracts of *O. elatus* have a high margin of safety.

Key words: *Oplopanax elatus*, 14-day repeated-dose oral toxicity, SD rat

서 론

땃두릅나무는 낙엽 관목으로 길이가 1m 정도의 식물로서, 미국 및 캐나다에서 자생하는 *Oplopanax horridus*, 일본에서 주로 자생하는 *O. japonicus*와, 한국, 중국 및 러시아 지역에서 자생하는 *O. elatus*로 크게 3종으로 나뉜다. 우리나라 한방에서는 주로 해열, 기침, 염증의 치료 및 완화제로 사용되어 왔으며, 인삼의 생리활성 작용과 유사하다고 전해져 왔다(1). 북미지역에서 자생하는 *O. horridus*는 devil's club라는 별칭으로 불리고 있으며, devil's club 껍질의 메탄올 추출물이 항세균, 항곰팡이 및 항바이러스 활성을 나타내는 것으로 보고되어져 있다(2-5). 또한, Joseph 등의 연구에 의해 devil's club 뿌리의 에탄올 추출물이 탁월한 항산화능을 보이며, 유방암세포주 및 림프암세포주 등의 암세포의 증식을 억제하는 것으로 밝혀졌다(6). 땃두릅나무 추출물의 성분

중 하나인 nerolidol의 섭취는 azoxymethane에 의해 유도되는 대장암의 형성을 억제한다고 보고되었다(7). 이처럼 땃두릅나무의 생리활성성분에 관한 연구는 *O. horridus*에 국한되어 있어, 국내에서 자생하는 *O. elatus*에 대한 생리활성에 관한 연구는 전무한 상태이다. *O. elatus*의 성분에 관한 연구로는 줄기에 syringin, daucosterol, β -sitosterol, L-rhamnose가 함유되어 있고(8), 잎에는 cirensenosides O와 cirensenosides P가 함유되어 있는 것으로 알려져 있으나(9), 이들 성분의 생리활성에 대한 연구도 매우 미비한 상태이다.

최근 식물에 함유된 생리활성 성분에 대한 연구가 활발해 지면서, 이들 생리활성 성분을 함유한 신소재 식물들을 건강기능식품이나 의약품의 원료로 사용하려는 시도가 활발하게 이루어지고 있다. 생리활성 물질에 관한 연구는 유용자원의 탐색과 유효성분의 분리 및 동정 그리고 안전성 규명에 초점이 모아지고 있다. 생리활성 성분을 함유한 신소재 식물의 탐색이라는 관점에서 생리활성성분 및 효능에 관한 연구가 미비한 *O. elatus*는 매우 매력적인 소재이다. 따라서 본 연구는 땃두릅나무 추출물의 안전성 평가의 일환으로 반복 투여시 나타날 수 있는 독성의 질적, 양적인 평가를 위해 Sprague-Dawley계열 흰쥐를 이용하여 14일 반복 독성시험을 “의약품 등의 독성시험기준(식품의약품안전청고시 제 1999-61호)”에 준하여 수행하였다.

*Corresponding author: Jin-Kyung Kim, Center for Efficacy Assessment and Development of Functional Foods and Drugs, Hallym University, Chuncheon, Gangwon-do 200-702, Korea
Tel: 82-33-248-3106
Fax: 82-33-248-3103
E-mail: kimjin@hallym.ac.kr
Received May 14, 2007; accepted August 21, 2007

재료 및 방법

실험재료 및 시료의 제조

본 실험에 사용한 멧두릅나무(*O. elatus*)는 경기도 가평군 화악산 일대에서 2004년 4월 초에 채취하여 사용하였다. 채취한 멧두릅나무의 줄기를 음지에서 7일간 건조한 후, 분쇄하여 5배 부피의 50% ethanol(주정)을 가하여 추출한 후 여과지에 여과하였다. 1차 추출된 시료에 상기와 같은 방법으로 3회 반복추출한 후 총 추출 여과액을 rotary evaporator(Eyela, Tokyo, Japan)를 이용하여 46°C 이하의 중탕에서 감압 농축하고 동결 건조하여 실험에 사용하였다.

실험동물 및 사육환경

시험동물은 6주령의 특정병원체 부재(specific pathogen free)의 Sprague-Dawley계열 흰쥐를 (주)코아텍(Pyeongtaek, Korea)으로부터 구입하였다. 흰쥐는 단회 및 반복투여독성시험 등의 안전성 시험에 널리 사용되고 있어 비교할 많은 시험 기초 자료가 축적되어 있어 선택하였다. 1주일간의 검역 및 순화과정을 거친 뒤 체중감소가 없는 건강한 동물을 선별하여 시험에 사용하였다. 실험동물은 온도 20.9-22.6°C 상대습도 39.5-66.7%, 환기회수 및 방식 10-15회/시간, 전배기방식, 조명시간 12시간(08:00-20:00) 및 조도 150-300 Lux로 설정된 사육환경에서 폴리카보네이트 사육상자(278 × 420 × 200 mm, (주)쓰리사인, Keumsan, Korea)에 2-3마리씩 수용하였다. 폴라스인터내셔널(서울시, 압사동)부터 구입한 실험동물용 멸균 고형사료(Harlan, Madison, WI, USA)를 자유로 섭취시켰고, 필터와 유수 살균기를 이용하여 여과·살균된 정제수를 자유급식 시켰다.

투여용량 및 시험군

시험물질이 식용으로 사용됨으로 저독성이라 판단되어 식품의약품안전청 의약품의 독성시험기준에 의거 시험물질의 독성이 극히 약하여 중독량을 구하기 어려운 경우 기술적으로 투여할 수 있는 한계량(1,000-2,000 mg/kg)에 따라 2,000 mg/kg/day을 최고 용량으로 설정하였고, 이 용량을 기준으로 일정 공비 2를 적용하여 1,000 mg/kg/day, 500 mg/kg/day의 중간 용량군과 저 용량군을 설정하였다. 시험물질은 phosphate-buffered saline(PBS)에 용해하여 경구투여용 존데를 사용하여 매일 1회, 14일간 경구 투여하였다. 대조군은 시험물질을 용해할 때에 사용한 PBS를 투여하였다. 시험동물은 각 군에 암·수 각 5마리 이상을 사용하여, 대조군 12마리, 저 용량군 14마리, 중간 용량군 11마리, 고 용량군 13마리를 사용하였다.

일반증상 및 폐사의 관찰

투여 당일은 투여 후 1시간부터 6시간 쯤까지 관찰하였고, 투여 다음날부터 14일 까지는 매일 1회 모든 동물에 대해 일정한 시간에 일반 증상 및 중독 증상, 사망의 유무를 전 실험 기간 동안 관찰하였으며, 이상증상 및 정도를 개별적으로 기록하였다.

체중변화

시험 기간 중 모든 동물의 체중은 투여개시 전에 실시하였으며, 투여 후 14일까지의 체중을 매일 측정하였다.

혈액학적 검사

부검당일에 안와 채혈을 통해 EDTA-2K가 코팅된 튜브(Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA)에 혈액을 채취한 후 자동혈구계측장치(HEMA VET 950, Drew Scientific Inc., Portsmouth, RI,

USA)를 이용하여 white blood cell(WBC), red blood cell(RBC), hemoglobin(Hb), hematocrit(HCT), mean corpuscular volume(MCV), mean corpuscular hemoglobin(MCH), mean corpuscular hemoglobin concentration(MCHC), red blood cell distribution width(RDW), platelet(PLT), mean plasma volume(MPV)를 측정하였다.

혈액 및 뇨의 생화학적 검사

부검 당일 채취된 혈액에서 분리한 혈청을 혈액생화학 분석기기(KoneLab 20, Thermo Fisher Scientific, Waltham, Finland)를 이용하여 albumin(ALB), alkaline phosphatase (ALP), urea(BUN), bilirubin direct(D-BIL), creatinine(CREA), glucose(GLU), glutamate oxaloacetate transaminase(GOT), glutamate pyruvate transaminase (GPT), bilirubin total(T-BIL), triglyceride(TG), total protein(TP)를 측정하였다. 대사케이지를 이용하여 부검 24 시간 전 부터 채취한 뇨에서 ALP, BUN, D-BIL, T-BIL을 측정하였다.

조직학적 검사

조직학적 검사를 위하여 채취한 모든 장기를 4% 파라포름알데하이드 용액에 고정시킨 후, 일반적인 조직처리과정을 거쳐 파라핀포매 하였다. 포매된 각 조직은 마이크로톰(Lecia RM2255, Lecia, Wetzlar, Germany)으로 7µm 박절한 후 hematoxylin & eosin 염색을 실시하여 광학현미경(Axio-imager M1, Carlzeiss, Niedersachsen, Göttingen, Germany)으로 관찰 하였다.

부검소견의 관찰

투여 후 7일간의 투여 및 관찰기간이 종료된 후에 모든 실험동물을 Ketamin(유한케타민 50주사, 유한양행, Seoul, Korea)으로 근육마취 시킨 후 육안으로 각종장기의 소견을 관찰 하였다.

통계처리

자료에 대한 통계분석은 GraphPad Prism 4.0(GraphPad software, San Diego, CA, USA)프로그램을 이용하였다. 시험물질 투여군과 대조군의 차이를 비교하기 위하여 one-way analysis variance(ANOVA)를 이용하였다. $p < 0.05$ 이상일 때만 통계적 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결과 및 고찰

사망률 및 임상증상

시험 전 기간 동안 대조군을 포함하여 암·수 모든 투여군에서 사망동물은 관찰되지 않았다. 임상증상을 관찰한 결과, 대조군 및 저(500 mg/kg), 중(1,000 mg/kg), 고(2,000 mg/kg) 농도 투여군에서 추출물의 투여에 기인한 이상증상은 관찰되지 않았다. 즉, 경구 독성투여 한계용량인 2,000 mg/kg(10)에서도 본 시험물질에 의한 독성이 관찰되지 않았음을 의미하여, 흰쥐에서 본 시험물질의 최소치사량(minimal lethal dose)은 암·수 모두 2,000 mg/kg 이상을 훨씬 상회한다고 사료된다.

체중변화

시험 전 기간 중 암·수 모든 군에서 정상적인 체중증가가 관찰되었고, 암·수 대조군 및 시험 물질 투여 군중 수컷의 500 mg/kg 투여 군에서 7일째 체중이 감소되었지만, 11일째부터 정상 체중으로 회복하는 것으로 보아 시험 물질 투여에 기인한 독성은 아니라고 판단하였다(Fig. 1). 이러한 결과로 볼 때, 시험물질 투여가 체중변화에 미치는 영향은 없는 것으로 사료된다.

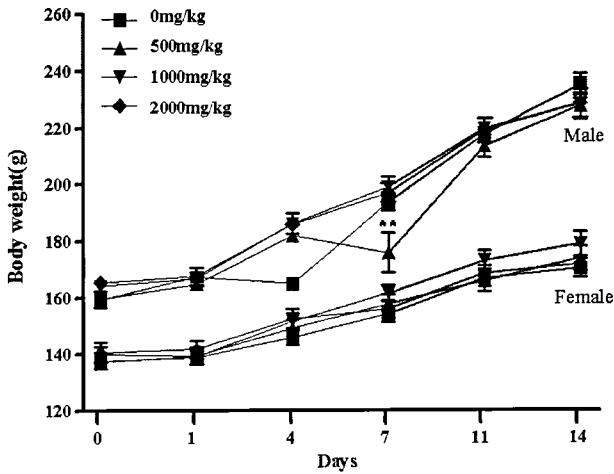


Fig. 1. Body weight changes in rats administered orally with the ethanol extracts of *Oplopanax elatus* for 14 days. Data are mean \pm SEM. **Significantly different from 0 mg/kg group.

장기무게와 부검결과

시험물질을 14일간 연속 투여 후 부검 결과 투여군의 모든 개체의 장기에서 유의성있는 변화나 시험물질 투여로 인한 용량의 존적인 특이할만한 부검소견은 관찰되지 않았다. 장기 무게의 경우 암·수 대조군 및 시험물질 투여군에서 비장(spleen), 신장(kidney), 뇌(brain), 심장(heart), 폐(lung), 고환(testis), 자궁(ovary)에서(Table 1, 2) 유의적인 무게 증가나 감소가 나타나지 않았다. 간장(liver)에서 유의적 감소가 암컷(500 mg/kg: $p < 0.01$, 1,000 mg/kg: $p < 0.001$, 2,000 mg/kg: $p < 0.001$)과 수컷(1,000 mg/kg: $p < 0.001$)에서 각각 나타났으나, 정상 장기 무게의 범위에서 변화로 시험물질에 의한 변화는 아니라고 판단된다.

혈액학적 분석결과

부검 후 혈구 측정기를 이용하여 혈액을 분석한 결과 모든 실험군에서 대부분의 수치는 정상치를 나타내었다(Table 3, 4). 유의적으로 증가한 수컷의 MCV(2,000 mg/kg: $p < 0.01$)와 PLT(1,000 mg/kg: $p < 0.01$)는 정상 범위 내에서의 증가로써, 땀두릅나무 추출물의 독성에 의한 것은 아니라고 사료된다. 암컷의 경우

Table 1. Absolute organ weight in SD rats administrated orally with the ethanol extracts of *Oplopanax elatus* for 14 days

Sex	Organs	Lungs	Liver	Kidney-R	Kidney-L	Heart	Testis	Spleen	Brain
	Dose (mg/kg)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)
Male	0 (n = 6)	1.43 \pm 0.16	10.60 \pm 0.35	0.90 \pm 0.03	0.94 \pm 0.03	0.84 \pm 0.03	2.95 \pm 0.05	0.70 \pm 0.05	1.67 \pm 0.03
	500 (n = 7)	1.27 \pm 0.04	10.59 \pm 0.36	0.92 \pm 0.03	0.95 \pm 0.03	0.84 \pm 0.02	3.02 \pm 0.06	0.70 \pm 0.03	1.75 \pm 0.02
	1,000 (n = 6)	1.31 \pm 0.03	9.22 \pm 0.14***	0.95 \pm 0.01	0.95 \pm 0.01	0.83 \pm 0.02	2.99 \pm 0.06	0.63 \pm 0.02	1.70 \pm 0.02
	2,000 (n = 7)	1.32 \pm 0.06	10.49 \pm 0.64	0.86 \pm 0.02	0.89 \pm 0.03	0.84 \pm 0.02	3.11 \pm 0.08	0.61 \pm 0.02	1.69 \pm 0.02
Female	0 (n = 6)	1.04 \pm 0.05	7.63 \pm 0.19	0.69 \pm 0.03	0.70 \pm 0.04	0.69 \pm 0.02	0.45 \pm 0.05	0.57 \pm 0.01	1.60 \pm 0.01
	500 (n = 7)	1.07 \pm 0.02	8.05 \pm 0.28**	0.74 \pm 0.04	0.75 \pm 0.04	0.71 \pm 0.02	0.46 \pm 0.06	0.56 \pm 0.03	1.60 \pm 0.05
	1,000 (n = 5)	1.46 \pm 0.18	8.59 \pm 0.29***	0.79 \pm 0.02	0.76 \pm 0.02	0.73 \pm 0.04	0.39 \pm 0.05	0.59 \pm 0.04	1.67 \pm 0.01
	2,000 (n = 6)	1.11 \pm 0.05	9.03 \pm 0.07***	0.75 \pm 0.01	0.78 \pm 0.01	0.74 \pm 0.02	0.40 \pm 0.04	0.56 \pm 0.03	1.61 \pm 0.02

Values are expressed as mean \pm SEM.

*Significantly difference from 0 mg/kg group (**, $p < 0.01$, ***, $p < 0.001$).

Table 2. Relative organ weight (g/100 g body weight) in SD rats administrated orally with the ethanol extracts of *Oplopanax elatus* for 14 days

Sex	Organs	Lungs	Liver	Kidney-R	Kidney-L	Heart	Testis	Spleen	Brain
	Dose (mg/kg)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)
Male	0 (n = 6)	0.61 \pm 0.06	4.49 \pm 0.08	0.38 \pm 0.01	0.39 \pm 0.01	0.36 \pm 0.00	1.27 \pm 0.01	0.29 \pm 0.02	0.71 \pm 0.01
	500 (n = 7)	0.56 \pm 0.01	4.64 \pm 0.11	0.40 \pm 0.01	0.42 \pm 0.01	0.36 \pm 0.00	1.32 \pm 0.03	0.31 \pm 0.01	0.77 \pm 0.02
	1,000 (n = 6)	0.57 \pm 0.01	4.03 \pm 0.05***	0.41 \pm 0.00	0.41 \pm 0.01	0.36 \pm 0.01	1.31 \pm 0.02	0.28 \pm 0.01	0.74 \pm 0.01
	2,000 (n = 7)	0.57 \pm 0.02	4.56 \pm 0.19	0.37 \pm 0.00	0.39 \pm 0.01	0.37 \pm 0.01	1.36 \pm 0.05	0.27 \pm 0.01	0.74 \pm 0.02
Female	0 (n = 6)	0.61 \pm 0.02	4.48 \pm 0.05	0.41 \pm 0.01	0.41 \pm 0.02	0.40 \pm 0.01	0.26 \pm 0.03	0.33 \pm 0.01	0.94 \pm 0.02
	500 (n = 7)	0.62 \pm 0.01	4.63 \pm 0.08	0.42 \pm 0.02	0.43 \pm 0.01	0.40 \pm 0.01	0.26 \pm 0.04	0.32 \pm 0.02	0.92 \pm 0.02
	1,000 (n = 5)	0.82 \pm 0.11**	4.80 \pm 0.07***	0.44 \pm 0.01	0.43 \pm 0.01	0.40 \pm 0.02	0.22 \pm 0.03	0.33 \pm 0.02	0.93 \pm 0.02
	2,000 (n = 6)	0.64 \pm 0.03	5.26 \pm 0.09***	0.43 \pm 0.01	0.45 \pm 0.01	0.43 \pm 0.01	0.23 \pm 0.03	0.33 \pm 0.02	0.94 \pm 0.02

Values are expressed as mean \pm SEM.

*Significantly difference from 0 mg/kg group (**, $p < 0.01$, ***, $p < 0.001$).

Table 3. Hematological values in SD rats orally administered with the ethanol extracts of *Oplopanax elatus* for 14 days

Sex	Dose (mg/kg)	RBC (M/ μ L)	Hb (μ g/dL)	HCT (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	RDW (%)	PLT (k/ μ L)	MPV (fL)
Male	0 (n = 6)	6.03 \pm 0.21	13.38 \pm 0.52	38.21 \pm 1.35	63.31 \pm 0.60	22.16 \pm 0.22	33.31 \pm 1.85	14.10 \pm 0.12	408.83 \pm 123.06	6.97 \pm 0.56
	500 (n = 7)	5.92 \pm 0.14	13.05 \pm 0.33	37.07 \pm 1.00	62.57 \pm 0.49	22.05 \pm 0.17	35.24 \pm 0.28	15.04 \pm 0.24	681.14 \pm 88.69	5.80 \pm 0.22
	1,000 (n = 6)	6.33 \pm 0.12	13.71 \pm 0.18	39.21 \pm 0.84	61.88 \pm 0.43	21.68 \pm 0.34	35.01 \pm 0.53	15.16 \pm 0.19	771.16 \pm 16.92**	5.80 \pm 0.13
	2,000 (n = 7)	6.09 \pm 0.35	12.77 \pm 0.84	36.50 \pm 1.93	60.00 \pm 0.62**	20.90 \pm 0.30	34.82 \pm 0.58	15.74 \pm 0.22	613.00 \pm 109.39	5.82 \pm 0.46
Female	0 (n = 6)	6.50 \pm 0.13	14.46 \pm 0.31	41.01 \pm 1.01	63.10 \pm 0.66	22.28 \pm 0.40	40.30 \pm 4.81	13.18 \pm 0.14	608.83 \pm 147.81	6.73 \pm 0.71
	500 (n = 7)	6.49 \pm 0.10	14.14 \pm 0.25	40.40 \pm 0.69	62.15 \pm 0.59	21.72 \pm 0.18	34.95 \pm 0.29**	13.38 \pm 0.17	722.00 \pm 65.22	5.77 \pm 0.12
	1,000 (n = 5)	6.29 \pm 0.17	13.46 \pm 0.34	38.68 \pm 0.95	61.44 \pm 0.71	21.38 \pm 0.44	34.80 \pm 0.46**	13.46 \pm 0.19	784.60 \pm 57.15	5.28 \pm 0.14
	2,000 (n = 6)	6.44 \pm 0.22	13.03 \pm 0.52	39.25 \pm 1.59	60.88 \pm 0.58	20.23 \pm 0.16	33.20 \pm 0.15***	15.03 \pm 0.24	618.66 \pm 81.52	5.46 \pm 0.36

Values are expressed as mean \pm SEM.

*Significantly difference from 0 mg/kg group (**; $p < 0.01$ ***; $p < 0.001$).

Table 4. Change of white blood cell number in SD rats orally administered with the ethanol extracts of *Oplopanax elatus* for 14 days

Sex	Dose (mg/kg)	WBC (k/ μ L)	NE (k/ μ L)	LY (k/ μ L)	MO (k/ μ L)	EO (k/ μ L)	BA (k/ μ L)
Male	0 (n = 6)	6.23 \pm 0.40	1.57 \pm 0.31	5.49 \pm 0.46	0.22 \pm 0.02	0.03 \pm 0.02	0.01 \pm 0.01
	500 (n = 7)	6.73 \pm 0.66	1.29 \pm 0.15	3.80 \pm 0.36	0.17 \pm 0.02	0.01 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
	1,000 (n = 6)	5.93 \pm 0.35	0.93 \pm 0.27	2.89 \pm 0.42	0.13 \pm 0.01	0.01 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
	2,000 (n = 7)	5.33 \pm 1.59	2.12 \pm 0.52	5.64 \pm 1.52	0.37 \pm 0.14	0.13 \pm 0.07	0.06 \pm 0.04
Female	0 (n = 6)	7.33 \pm 0.76	1.43 \pm 0.14	4.45 \pm 0.39	0.27 \pm 0.03	0.04 \pm 0.01	0.02 \pm 0.01
	500 (n = 7)	5.28 \pm 0.51	2.40 \pm 0.41	3.95 \pm 0.38	0.30 \pm 0.03	0.01 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
	1,000 (n = 5)	3.97 \pm 0.62**	1.49 \pm 0.19	4.11 \pm 0.39	0.24 \pm 0.03	0.04 \pm 0.02	0.03 \pm 0.01
	2,000 (n = 6)	8.35 \pm 2.21	1.70 \pm 0.63	3.40 \pm 0.90	0.15 \pm 0.03	0.04 \pm 0.03	0.02 \pm 0.01

Values are expressed as mean \pm SEM.

*Significantly difference from 0 mg/kg group (**; $p < 0.01$).

Table 5. Blood chemistry values in SD rats orally administered with the ethanol extracts of *Oplopanax elatus* for 14 days

Sex	Dose (mg/kg)	ALB (μ g/dL)	ALP (U/L)	BUN (mg/dL)	CREA (U/L)	D-BIL (mg/dL)	GLU (mg/dL)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	T-BIL (mg/dL)	TP (μ g/dL)
Male	0 (n = 6)	2.98 \pm 0.04	806.93 \pm 26.44	13.35 \pm 0.13	0.25 \pm 0.00	0.14 \pm 0.08	241.13 \pm 10.66	105.60 \pm 9.93	65.36 \pm 3.74	0.14 \pm 0.01	5.35 \pm 0.24
	500 (n = 7)	3.03 \pm 0.04	742.16 \pm 52.89	13.60 \pm 0.48	0.24 \pm 0.01	0.12 \pm 0.01	223.92 \pm 12.88	85.29 \pm 6.17	59.09 \pm 3.56	0.11 \pm 0.00	5.47 \pm 0.09
	1,000 (n = 6)	3.02 \pm 0.08	642.18 \pm 45.06***	14.11 \pm 1.01	0.26 \pm 0.00	0.15 \pm 0.02	220.35 \pm 12.90	92.52 \pm 3.15	56.50 \pm 2.41	0.16 \pm 0.02	5.68 \pm 0.13
	2,000 (n = 7)	3.09 \pm 0.04	658.32 \pm 52.04***	15.07 \pm 0.71	0.43 \pm 0.07	0.20 \pm 0.03	206.49 \pm 10.58	105.46 \pm 5.53	64.81 \pm 2.99	0.22 \pm 0.03	5.84 \pm 0.11
Female	0 (n = 6)	3.15 \pm 0.04	587.50 \pm 27.19	12.90 \pm 0.46	0.50 \pm 0.01	0.09 \pm 0.01	238.66 \pm 8.47	78.54 \pm 9.37	49.13 \pm 3.03	0.10 \pm 0.00	5.78 \pm 0.09
	500 (n = 7)	3.18 \pm 0.04	550.48 \pm 34.00	14.54 \pm 1.35	0.56 \pm 0.01	0.11 \pm 0.01	215.09 \pm 10.40	81.49 \pm 6.11	43.11 \pm 1.56	0.10 \pm 0.01	5.77 \pm 0.12
	1,000 (n = 5)	3.21 \pm 0.07	460.27 \pm 27.91***	12.76 \pm 0.59	0.52 \pm 0.01	0.08 \pm 0.01	229.92 \pm 19.40	73.00 \pm 5.24	45.07 \pm 4.67	0.10 \pm 0.01	5.84 \pm 0.14
	2,000 (n = 6)	3.13 \pm 0.04	473.82 \pm 31.05***	16.25 \pm 1.04	0.60 \pm 0.01	0.08 \pm 0.00	230.71 \pm 17.46	91.95 \pm 4.42	57.32 \pm 6.36	0.08 \pm 0.00	5.40 \pm 0.28

Values are expressed as mean \pm SEM

*Significantly difference from 0 mg/kg group (**; $p < 0.001$).

WBC(1,000 mg/kg: $p < 0.01$)와 MCHC(500 mg/kg: $p < 0.01$, 1,000 mg/kg: $p < 0.01$, 2,000 mg/kg: $p < 0.001$)에서 유의적인 감소가 나타났지만, 역시 정상 범위 내에 속하여(11), 땃두릅나무 추출물의 독성에 의한 것으로 판단하기는 어려운 것으로 사료된다.

혈액 생화학적 분석결과

부검 후 채취한 혈청의 분석 결과 모든 실험군에서 각각의 수치를 비교했을 때, 모든 항목이 정상수치를 나타내었고(Table 5), 수컷의 ALP(1,000 mg/kg: $p < 0.001$, 2,000 mg/kg: $p < 0.001$)와 암컷 ALP(1,000 mg/kg: $p < 0.001$, 2,000 mg/kg: $p < 0.001$) 수치가 유의적인 변화를 보였으나, 정상 범위 내에서의 변화로 시험 물질 투여에 의한 독성은 아니라고 판단된다(11).

뇨의 생화학적 분석 결과

24시간 뇨를 채취하여 분석한 결과 암·수 대조군 및 시험 물질 투여군에서 모든 항목이 정상 수치를 나타내었고(Table 6), 암컷의 BUN(1,000 mg/kg: $p < 0.01$, 2,000 mg/kg: $p < 0.01$)와 GLU(500 mg/kg: $p < 0.001$, 2,000 mg/kg: $p < 0.001$)에서 유의적인 변화를 보였으나, 각각의 수치 모두 정상 범위에 속하며 독성에 의한 것은 아니라고 판단된다.

장기 조직검사

암·수 대조군 및 시험 물질 투여군 장기무게(Table 1, 2) 및 혈액 생화학 검사에서 간 및 신장 관련지표가 유의적인 변화를 보임으로(Table 5), 부검 후 채취된 간장(liver), 신장(kidney)을

Table 6. Urinalysis in SD rats administrated orally with the ethanol extracts of *Oplopanax elatus* for 14 days

Sex	Dose (mg/kg)	BUN (mg/dL)	GLU (mg/dL)	T-BIL (μ g/dL)	TP (mg/dL)
Male	0 (n=6)	102.97 \pm 8.56	11.48 \pm 6.77	0.36 \pm 0.02	0.19 \pm 0.01
	500 (n=7)	85.29 \pm 19.28	5.92 \pm 2.66	0.60 \pm 0.01	0.30 \pm 0.11
	1,000 (n=6)	117.72 \pm 24.70	7.33 \pm 3.29	0.56 \pm 0.13	0.16 \pm 0.09
	2,000 (n=7)	95.77 \pm 1.06	16.99 \pm 2.59	0.96 \pm 0.03	0.36 \pm 0.00
Female	0 (n=6)	163.47 \pm 6.11	0.37 \pm 0.16	0.13 \pm 0.02	0.04 \pm 0.00
	500 (n=7)	118.83 \pm 6.01	3.44 \pm 1.23***	0.35 \pm 0.00	0.14 \pm 0.02
	1,000 (n=5)	71.64 \pm 1.58**	0.63 \pm 0.00	0.69 \pm 0.02	0.25 \pm 0.04
	2,000 (n=6)	79.61 \pm 11.05***	2.68 \pm 2.90***	0.94 \pm 0.46	0.18 \pm 0.07

Values are expressed as mean \pm SEM.

*Significantly difference from 0 mg/kg group (**; $p < 0.01$, ***; $p < 0.001$).

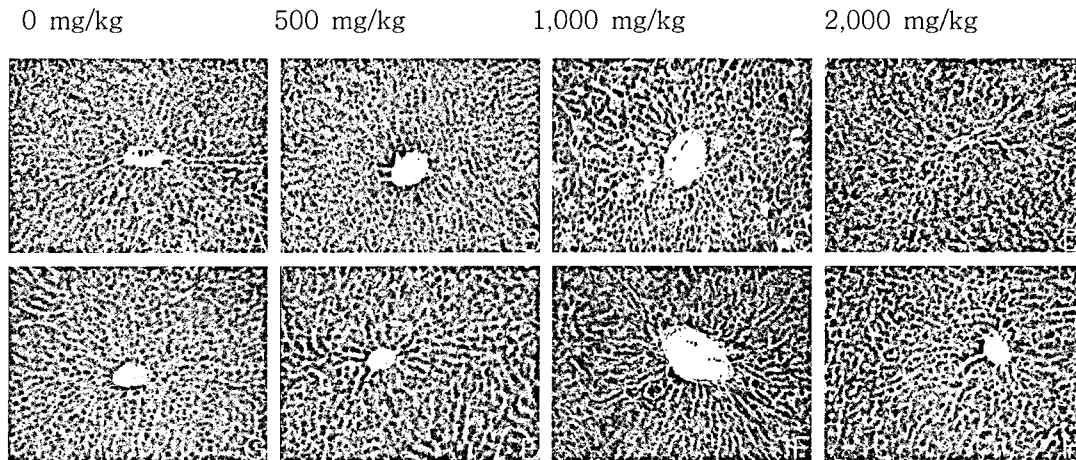


Fig. 2. Histological examination of liver in male (A, B, C, D) and female (E, F, G, H) SD rats administrated orally with the ethanol extracts of *Oplopanax elatus* for 14 days. Hematoxylin and eosin stain. Original magnification $\times 20$.

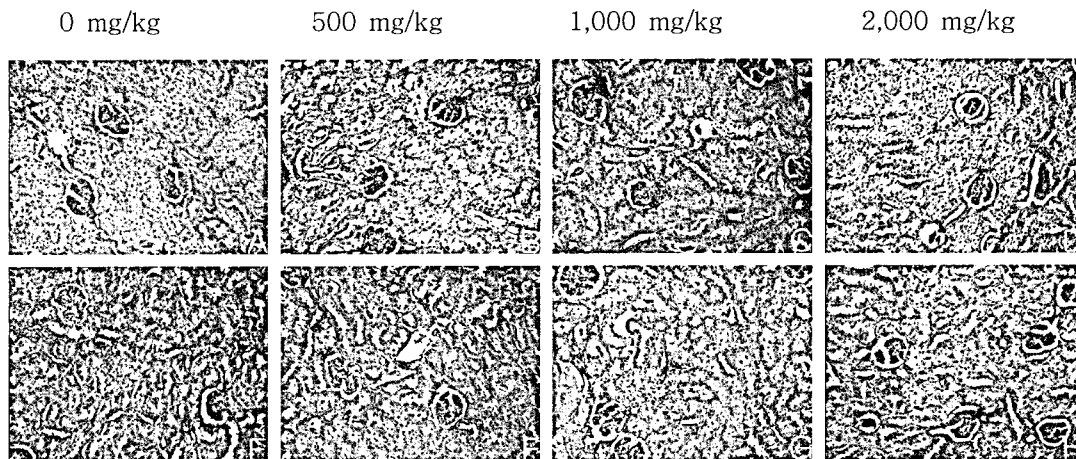


Fig. 3. Histological examination of kidney in male (A, B, C, D) and female (E, F, G, H) SD rats administrated orally with the ethanol extracts of *Oplopanax elatus* for 14 days. Hematoxylin and eosin stain. Original magnification $\times 20$.

hematoxylin과 eosin으로 염색 하여 조직학적인 관찰을 수행하였다. 그 결과, 암·수 대조군 및 시험물질 투여군 모두에서 조직학적인 이상은 관찰 되지 않았다(Fig. 2, 3).

요 약

본 연구는 시험물질 국내산 땃두릅나무 추출물의 반복 경구투

여에 의한 독성을 질적·양적으로 평가하기 위하여 식품의약품 전청의 의약품 등의 독성시험기준에 따라 Sprague-Dawley 계열의 암·수 흰쥐에 시험 물질을 0, 500, 1,000 및 2,000 mg/kg의 용량으로 14일간 반복경구 투여한 후 사망률, 일반증상, 체중변화, 혈액 및 혈액생화학적 변화, 부검소견, 조직학적인 변화를 관찰하였다.

시험기간 중 암·수 모든 군에서 시험물질 투여에 기인한 일

문 헌

반적인 증상변화는 관찰되지 않았고, 시험물질의 반복 투여로 인한 사망례 역시 관찰되지 않았다. 시험 물질의 투여에 기인한 유의적인 체중감소 또한 나타나지 않았으며, 상기 이외의 육안적인 부검소견에서도 시험물질 투여에 기인한 어떠한 이상소견도 발견되지 않았다. 혈액학적 분석 결과 일부 시험물질 투여군에서 WBC, MCHC, PLT의 수치가 유의적인 변화를 보였으나, 정상범위 내에서의 변화로 시험물질에 의한 독성이라고 판단하기는 어렵다. 혈청중의 ALP 및 뇨의 BUN의 유의적인 감소가 시험물질 투여군에서 관찰되었으나 정상 생리 범위 내에서의 변화로 시험물질에 의한 독성이라 판단 하기는 어렵다. 간장과 신장의 조직학적인 관찰에서 시험물질 투여에 의한 변화는 관찰되지 않았다.

본 시험결과는 흰쥐에서 땃두릅나무 에탄올추출물의 14일 반복경구 투여는 2,000 mg/kg 이하의 용량에서 어떠한 독성영향도 유발하지 않았으며, 본 시험 조건하에서 최소치사량은 2,000 mg/kg 이상이라는 것으로 나타났다. 따라서 본 시험을 통하여 땃두릅나무 추출물은 투여가능 최대 용량에서도 독성이 없는 안전한 천연물이라는 것을 확인하였고, 의약품이나 기능성식품으로서의 개발 가능성을 확인하였다.

감사의 글

본 논문은 산업자원부와 한국산업기술재단에서 시행한 2004년 지역혁신인력양성사업의 연구비(과제번호: TG-033)와 2007년도 산업자원부 지역혁신센터사업(한림대 식의약품의 효능평가 및 기능성소재개발센터)의 지원에 의해 얻은 결과이므로 이에 감사드립니다.

1. Fu LK. China plant red data book. Vol. 1, pp. 741-789. In: Rare and Endangered Plant. Fu LK (ed). Science Press, Beijing, China (1992)
2. McCutcheon AR, Ellis SM, Hancock RE, Towers GH. Antibiotic screening of medicinal plants of the British Columbian native people. J. Ethnopharmacol. 37: 213-223 (1992)
3. McCutcheon AR, Ellis SM, Hancock RE, Towers GH. Antifungal screening of medicinal plants of the British Columbian native people. J. Ethnopharmacol. 44: 157-169 (1994)
4. McCutcheon AR, Ellis SM, Hancock RE, Towers GH. Antiviral screening of medicinal plants of the British Columbian native people. J. Ethnopharmacol. 49: 101-110 (1995)
5. Kobaisy M, Abramowski Z, Lerner L, Saxena G, Hancock RE, Towers GH, Doxsee D, Stokes RW. Antimycobacterial polyynes of Devil's Club (*Oplopanax horridus*), a North American native medicinal plant. J. Nat. Prod. 60: 1210-1213 (1997)
6. Joseph T, Susan C, Stefanie C, Edwin C, David H. *In vitro* anti-proliferative and antioxidant studies on Devil's Club *Oplopanax horridus*. J. Ethnopharmacol. 108: 228-235 (2006)
7. Wattenberg TL, Koop DR. Inhibition of azoxymethane neoplasia of the bowel by 3-hydroxy-3,7,11-trimethyl-1,6,10-dodecatriene (nerolidol). Carcinogenesis 12: 155-152 (1991)
8. Zhang HG, Wu GX, Zhang YM. Chemical constituents from stems of *Oplopanax elatus* Nakai. Chinese Pharm. J. 18: 104-105 (1993)
9. Liu J. Chemical constituents of the root of *Oplopanax elatus* Nakai. Chinese Pharm. J. 17: 546-547 (1992)
10. Yamanaka S, Hashimoto M, Tobe M, Kobayashi K, Sekizaka J, Nishimura M. A simple method for screening assessment of acute toxicity of chemicals. Arch. Toxicol. 64: 262-298 (1990)
11. Wolford ST, Schroer RA, Gohs FX, Gallo PP, Brodec M, Falk HB, Ruhren FR. Reference range data base for serum chemistry and hematology values in laboratory animals. J. Toxicol. Env. Health 18: 161-188 (1986)