

## 차전초(*Plantago asiatica* L.)의 항톡소포자충증 효과

홍선화<sup>1</sup>, 김옥진<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>원광대학교 동물자원개발연구센터, <sup>2</sup>원광대학교 농학과 대학원

### Anti-Toxoplasmosis Effect of the Herbal Extracts *Plantago asiatica* L.

Sunhwa Hong<sup>1</sup> and Okjin Kim<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Center for Animal Resources Development, Wonkwang University, Iksan 54538, Korea

<sup>2</sup>Department of Agronomy, Wonkwang University, Iksan 54538, Korea

**Abstract** - Toxoplasmosis is an important cause of foodborne, inflammatory illnesses, as well as congenital abnormalities. Currently available therapies are ineffective for persistent chronic disease and congenital toxoplasmosis or have severe side effects which may result in life-threatening complications. There is an urgent need for safe and effective therapies to eliminate or treat this cosmopolitan infectious disease. The aim of this study was to investigate the *in vitro* anti-Toxoplasma activities of *Plantago asiatica* L., one of the herbal extracts, using tachyzoit of *T. gondii* RH strain infected HeLa cells. As the results, the selectivity of *Plantago asiatica* L. extract was 4.5, which was higher than Sulfadiazine selectivity (0.4). Also, we performed the cell proliferation inhibition test and the morphological study to evaluate the anti-*T. gondii* activity of *Plantago asiatica* L. extract with HeLa cells. As the results, the inhibition rate of the *Plantago asiatica* L. extract was high inhibition rate. This indicates that the *Plantago asiatica* L. extract may be used for new anti-*T. gondii* agent.

**Key words** - *Plantago asiatica* L., Herbal, *Toxoplasma gondii*, Toxoplasmosis, Anti-toxoplasma

## 서 언

차전초(*Plantago asiatica* L.)는 차전초과에 속하는 다년생 식물로 한국이나 중국, 일본 등지에 자생하며 오래 전부터 민간요법으로 많이 이용되어 왔다. 차전초(車前草, *Plantago asiatica*)는 질경이과(Plantaginaceae)에 속하는 다년생 초본으로 전세계에 3속 300종이 분포하고 있으며 '생명력이 길기다'하여 질경이라고도 불린다(Yoon and Han, 2014). 전국에 야생하며 일본, 사할린, 중국, 동시베리아, 말레시아 등에 분포하며 풀밭이나 길가 또는 빈터 등에서 흔히 자란다. 줄기는 없고, 잎은 뿌리에서 뭉쳐져 나오며 잎의 모양은 타원 또는 달걀 모양이고 길이가 4~15 cm, 폭이 3~8 cm이며 가장자리에 물결 모양의 톱니가 있다(Yoon and Han, 2014).

한방에서는 잎을 차전(車前), 종자를 차전자(車前子)라는 약재로 쓰고, 차전자는 민간요법에서 이뇨 작용, 지사작용으로 사

용되었다. 예로부터 거담, 항균, 진해 작용 등의 약리작용 때문에 민간요법의 약재로 많이 사용되어 왔으며 호흡중추에 작용해서 기침을 멈추고 기관 내의 점막, 소화액의 분비를 촉진시키고 천식, 위장병, 이뇨, 설사, 심장병 등 다양한 생리활성을 가지고 있음이 알려져 있다(Park *et al.*, 2007).

차전초의 성분으로는 aucubin, disaccharide I-IV, plantagin, plantenolic acid, adenine, choline 등이 보고되고 있으며(Yang *et al.*, 1983), 랫드에서 차전초 추출물 단위와 14일, 90일 반복투여 시험을 한 결과, 일반 독성 및 유전독성에 대한 안정성 효과에 대한 보고된 바가 있다(Chang *et al.*, 1983).

세포내 감염되는 포자원충에는 콕시디움(coccidium), 톡소포자충(toxoplasma) 및 말라리아 원충(plasmodium)이 있으며, 이들 원충에 의한 질환 중 톡소포자충(*Toxoplasma gondii*)은 사람을 비롯한 각종 포유동물 및 조류 등에 널리 감염되어 있는 대표적인 인수공통 기생충의 하나이다(Blader and Koshy, 2014; Hoffman *et al.*, 2000). 이중 톡소포자충은 전 세계적으로 분포하는 인체 및 동물의 톡소포자충 감염증(Toxoplasmosis)의 원인 원충이다(Tenter *et al.*, 2000). 톡소포자충의 수평전이는

\*교신저자: kimoj@wku.ac.kr

Tel. +82-63-850-6668

환경으로부터 감염된 접합자(oocysts)를 섭취하거나 다른 동물들의 내장이나 고기에 포함되어 있는 조직포낭(bradyzoite)이나 영양형(tachyzoite)을 섭취하는 세가지 생활주기를 포함한다(Montoya and Liesenfeld, 2004; Torrey and Yolken, 2013). 톡소포자충은 가축 및 야생동물 조직에 감염될 수 있어 날고기 또는 조리가 덜된 육류를 먹었을 경우 감염되며, 임산부가 감염되었을 경우 태반 감염에 의한 신생아의 기형 또는 유산이 일어날 수 있다(Petersen, 2007; Torrey and Yolken, 2013). 미국에서 최근 급성 톡소포자충이 인간에게서 일어나는 것은 환경으로부터 오염된 접합자(oocyst)와 관련이 있지만 한국에서의 발병은 조리하지 않은 돼지고기를 먹는 것과 관련이 있다(Choi *et al.*, 1997; Tenter *et al.*, 2000; Torrey and Yolken, 2013).

이러한 임상적인 중요성이 있음에도 지금까지 항톡소포자충증 용도로 사용되는 약물인 sulphonamide 또는 pyrimethamine 등은 수년간 지속적으로 투여함으로써 내성은 계속 증가하고 있고, 감염형 원충(bradyzoite) 단계의 톡소포자충에 대한 효과도 별로 없다(Abdin, 2003; Choi *et al.*, 2008; Torrey and Yolken, 2013). 임상에서 주로 이용되는 톡소포자충의 치료법은 정상 숙주에서 중추신경계, 심장, 간에 퍼져 있을 때 pyrimethamine과 sulphonamide를 사용하며, 선천적 톡소포자충일 경우 pyrimethamine과 sulphonamide, 안구 톡소포자충일 경우 pyrimethamine과 sulphonamide 및 스테로이드, 후천적 면역결핍증과 장기이식, 급성질환일 경우 pyrimethamine과 sulphonamide를 사용하고 있다(Abdin, 2003; Choi *et al.*, 2008; Lee *et al.*, 2004). 그러나 톡소포자충의 주요 치료제인 pyrimethamine과 sulphonamide는 자주 부작용이 보고되고 있는 실정이다(Abdin, 2003; Torrey and Yolken, 2013). 이러한 이유로 톡소포자충에 대한 새로운 치료제의 개발 필요성이 대두되고 있으며, 합성 화학약물들에 비교하여 부작용이 적고 안전성이 높은 천연물들을 원료로 한 톡소포자충의 치료가 모색되고 있다(Abu, 2005; Choi *et al.*, 2008; Torrey and Yolken, 2013).

차전초는 현대 한방에서도 꾸준히 이용되고 오래 전부터 민간요법 등으로 이용이 되어 안전성이 확인되어 있음에도 아직 기능성에 대한 연구는 많이 미흡한 실정이다. 또한 임상적으로 감염시 치명적인 뇌염이나 유산을 일으키는 병원체인 톡소포자충의 치료제로 주로 사용되고 있는 설파디아진은 부작용과 약물 내성에 의한 치료 실패 사례들이 자주 보고되어 있다(Djurković-Djaković *et al.*, 2002; Ferreira *et al.*, 2006). 본 연구에서는 약용 작물로서 보존 활용가치가 높을 것으로 예상되는 차전초

추출물을 이용하여 톡소포자충 원충에 대한 항원충 효과를 알아보고자 한다.

## 재료 및 방법

### 차전초 에탄올 추출물의 제조

본 실험에 사용한 차전초(*Plantago asiatica* L.)는 2012년 9월 경북 영천에서 채집된 차전초 뿌리를 전북 익산 대한한약국에서 구입하여 사용하였다. 차전초를 잘게 세절하여, 건조된 차전초 100 g에 50% 에탄올 수용액 600 ml 가하여 80°C에서 3시간 동안 가열 환류추출하고 거름종이를 이용하여 3번 거른 후 여과한 후, 회전감압농축기(N-1000, EYELA, Tokyo, Japan)로 감압농축 하여 15.55 g을 수득하였다. 추출물은 실험 직전까지 4°C에 보관하여 사용하였다.

### 톡소포자충의 유지

본 실험에 사용된 톡소포자충(RH strain of *Toxoplasma gondii*, ATCC, No. 50174)의 영양형(tachyzoite)의 배양은 Song *et al.* (2004)의 방법에 따라서 ICR mouse 수컷 마우스(female mouse)의 복강내 배양 방법을 실시하였다.  $5 \times 10^5$ 개의 톡소포자충의 영양형을 8주령 ICR mouse 수컷 마우스 복강에 주입한 뒤, 4일 후 마우스를 경추탈골 하였다. 그리고 DPBS media (GIBCO, Lot No. 1664542, USA) 5 ml을 복강에 주입하고 1분 동안 가볍게 마사지 해주었다. 다시 복수액을 5 ml짜리 주사기로 톡소포자충의 영양형을 뽑아내어 실험 직전까지 4°C에 보관하여 사용하였다.

### 톡소포자충 선택성(selectivity) 측정

HeLa 세포(한국세포주은행, 1002)는 96 well에  $9 \times 10^3$ /ml 되게 접종하고 10% FBS가 함유된 DMEM 배지를 사용하여 37°C의 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 배양하였다. 6시간 후, 2%의 FBS가 함유된 배지로 교환 및 톡소포자충 영양형을 HeLa 세포주의 5배 되게 처리하였다. 그 후 24시간 동안 배양한 뒤, 배지를 교환함과 동시에 천연물을 농도별로 처리하였다. 이때 대조군으로서 설파디아진(Sulfadiazine sodium salt, SIGMA, S6387, Germany)을 사용하였다. 24시간 뒤 세포증식분석으로 EZ-Cytox Kit (Daeil Lab. Co., Korea)를 실시하고, 30분 후, 흡광광도계로 450 nm에서 흡광도(absorbance)를 측정하여, 톡소포자충의 증식을 억제하는 유효농도 EC<sub>50</sub> (50% 세포증식억제농도)를 산출하였고, 항톡소포자충증 효과에 대한 약효판정은 Park *et al.*

(2003)의 방법에 따라서 선택성(selectivity)을 구하여 보다 높은 선택성을 가진 물질이 항톡소포자충증 효과가 있는 것으로 판정하였다. 선택성을 구하는 식은 다음과 같았다.

$$\text{선택성(selectivity)} = \text{HeLa 세포에 대한 각 시료의 EC}_{50}\text{값} / \text{T. gondii에 대한 각 시료의 EC}_{50}\text{값}$$

### 톡소포자충 감염 세포의 생존 억제능 측정

HeLa 세포(한국세포주은행, 1002)는 96 well 에  $9 \times 10^3$ /ml 되게 접종하고 10% FBS가 함유된 DMEM 배지를 96 well 에 HeLa 세포를  $4 \times 10^4$  cell/well 농도로 접종하고, 24시간 후 각각의 well 에  $4 \times 10^5$  cell/well의 비율로 톡소포자충을 감염시켰다.

24시간 후, 어떤 처리도 하지 않은 well을 대조군으로 설정하고 나머지 well에는 각각 차전초 추출물을 4, 20, 100, 200, 500  $\mu\text{g/ml}$ 의 농도로 처리하였다. 24시간 후, 세포증식분석으로 EZ-Cytox Kit (Daeil Lab.Co., Korea)를 실시하고, 15분 후, 흡광도계로 450 nm에서 흡광도(absorbance)를 측정하여 세포의 증식률(proliferation rate: PR)은 다음과 같은 공식을 이용하여 구하였다.

$$\text{증식률(proliferation rate: PR)} = [\text{실험군의 흡광도} / \text{대조군의 흡광도}] \times 100(\%)$$

### 톡소포자충 감염 헬라 세포의 형태학적 변화

차전초 추출물이 톡소포자충에 감염된 HeLa 세포에 형태학적으로 어떤 효과가 있는지 관찰해 보기 위해, 톡소포자충에 감염된 HeLa 세포에 차전초 추출물을 처리하고 광학 현미경으로 관찰하였다. 96 well 에 HeLa 세포를  $4 \times 10^4$  cell/well 농도로 접종하고, 24시간 후 각각의 well에  $4 \times 10^5$  cell/well의 비율로 톡소포자충을 감염시켰다. 24시간 후, 어떤 처리도 하지 않은 well을 대조군으로 설정하고 나머지 well에는 각각 차전초 추출물을 4, 20, 100, 200, 500  $\mu\text{g/ml}$ 의 농도로 처리하였다. 24시간 후,

Nikon Eclipse E200 (Nikon, Japan) 현미경과 image analyzer (Focus Technology, Germany)를 이용하여 세포의 형태학적 변화를 관찰하였다.

## 결과 및 고찰

### 톡소포자충 선택성(selectivity) 측정 결과

HeLa 세포에서 수행된 톡소포자충 감염과 차전초 추출물의 항톡소포자충증 효과에 대한 판정은 Park *et al.* (2003)의 방법에 따라서 EZ-Cytox Kit (Daeil Lab.Co., Korea)를 이용하여 세포증식분석을 실시하여 선택성을 산출하여 수행되었다.

HeLa 세포에 차전초 에탄올 추출물과 설파디아진을 농도별로 처리했을 때 세포와 톡소포자충에서의  $\text{EC}_{50}$  값을 산출하였다. 차전초 에탄올 추출물을 처리하였을 때 HeLa 세포에서의  $\text{EC}_{50}$  값은 4023.8  $\mu\text{g/ml}$ , 톡소포자충에서의  $\text{EC}_{50}$  값은 898.7  $\mu\text{g/ml}$ 로 선택성은 4.5이었다. 설파디아진 처리시 HeLa 세포에서의  $\text{EC}_{50}$  값은 636.3  $\mu\text{g/ml}$ , 톡소포자충에서의  $\text{EC}_{50}$  값은 1553.1  $\mu\text{g/ml}$ 로 선택성은 0.4을 나타내었다(Table 1). 이러한 결과로부터 차전초 에탄올 추출물은 톡소포자충에 감염된 HeLa 세포에서 항톡소포자충증 약물인 설파디아진 보다 11.25배 높은 선택성을 보여 톡소포자충의 증식을 효과적으로 억제하는 효과가 있다는 결론을 도출할 수 있었다.

차전초의 HeLa 세포에서의  $\text{EC}_{50}$  값은 4023.8  $\mu\text{g/ml}$ 로 설파디아진에 비교하여 많은 양이 적용되었으나 Park *et al.* (2003)의 연구와 Choi *et al.* (2008) 연구에서 또한 천연물의 경우에 합성 약물에 비교하여 많은 양이 적용되었다.

선택성(selectivity)은 신약 개발을 위한 항암물 스크리닝에 사용하는 지표의 하나이다. 이 수치가 높으면 높을수록 의약품으로서 인체에 대한 효능과 안전성이 높아지는 것을 의미한다 (Kim *et al.*, 2008). 이러한 결과로부터 차전초 에탄올 추출물은 톡소포자충의 치료제로서 효능과 안전성이 우수한 것을 알 수 있었다.

Table 1. *In vitro* anti-Toxoplasma gondii selectivity of Plantago asiatica L. extract

Treatment	Hela cell $\text{EC}_{50}^z$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	<i>T. gondii</i> $\text{EC}_{50}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	Selectivity <sup>y</sup>
Sulfadiazine	636.3	1553.1	0.4
<i>Plantago asiatica</i> L.	4023.8	898.7	4.5

<sup>z</sup> $\text{EC}_{50}$ : Median effective concentration.

<sup>y</sup>Ratio of the  $\text{EC}_{50}$  value for HeLa cells to the  $\text{EC}_{50}$  value for *T. gondii* strain.

### 톡소포자충 감염 세포의 생존 억제능 측정

톡소포자충에 감염된 HeLa 세포에 차전초 에탄올 추출물을 농도별로 처리하여 배양한 후의 세포 생존도를 측정한 결과는 Fig. 1과 같다. 톡소포자충에 감염된 HeLa 세포에 차전초 에탄올 추출물을 0, 4, 20, 100, 200, 500  $\mu\text{g/ml}$ 의 농도로 처리하고 24시간 동안 배양한 결과, 톡소포자충 감염 세포는 용량과 시간에 의존적으로 현저하게 감소하였다(Fig. 1).

Park *et al.* (2003)의 연구와 Choi *et al.* (2008) 연구에서 또한 천연물이 적용된 세포의 생존도에는 유의한 감소가 없었으나 톡소포자충에 감염된 세포수를 유의하게 감소시키는 것을 확인할 수 있었다. 이러한 결과로부터 차전초 에탄올 추출물이 용량 의존적으로 톡소포자충의 증식을 억제할 수 있는 것으로 판단되었다.

### 톡소포자충 감염 헬라 세포의 형태학적 변화

톡소포자충에 감염된 세포에 차전초 에탄올 추출물을 농도별로 처리하여 배양한 후의 세포 형태학적 변화 관찰 결과는 Fig. 2와 같았다. 차전초 추출물이 세포의 형태학적 변화에도 효과가 있는지 관찰하기 위해 톡소포자충에 감염된 HeLa 세포에 차전초 추출물을 농도별로 처리하여 배양한 뒤, 광학 현미경을 이용하여 관찰하였다. 각 실험군들은 차전초 추출물 처리 농도에 따라서 A (0  $\mu\text{g/ml}$ ), B (4  $\mu\text{g/ml}$ ), C (20  $\mu\text{g/ml}$ ), D (100  $\mu\text{g/ml}$ ), E (20  $\mu\text{g/ml}$ ), F (500  $\mu\text{g/ml}$ )의 6개 군으로 분류하였다. 관찰 결과, 톡소포자충에 감염된 세포는 정상 세포모양에 비해 일정하지 않고 불규칙해 형태학적 변화가 생긴 것을 관찰할 수 있었다. 차전초 에탄올 추출물을 적용한 실험군인 A군에서 F군으로 갈수록, 즉 차전초 추출물의 처리 농도가 높아질 수록 톡소포자

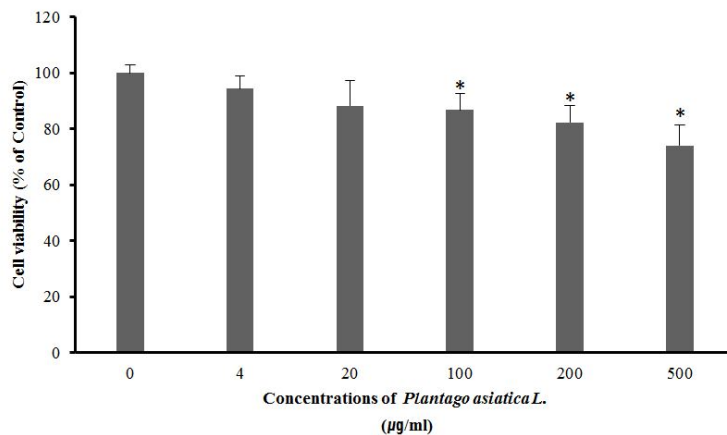


Fig. 1. *In vitro* proliferation inhibition test of *toxoplasma gondii*-infected HeLa cells treated with *Plantago asiatica* L. extracts.

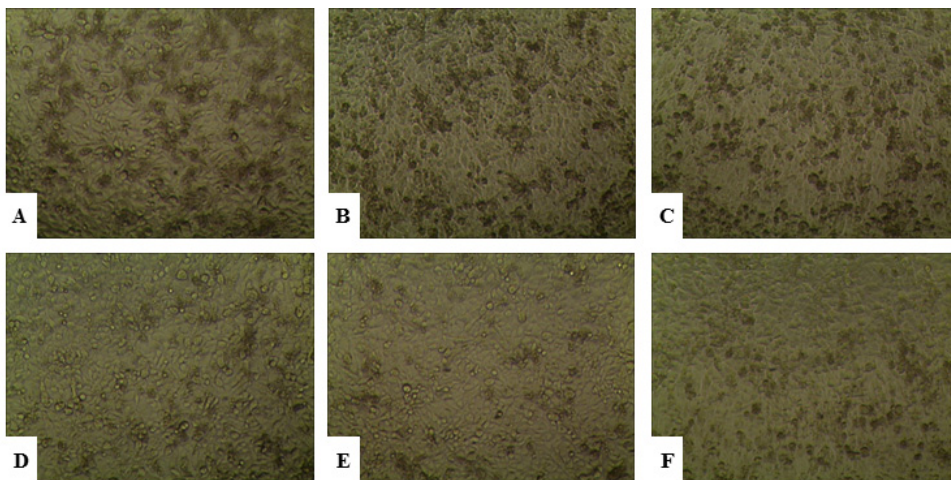


Fig. 2. Morphological changes of *Toxoplasma gondii*-infected HeLa cells treated with *Plantago asiatica* L. extracts A: 0  $\mu\text{g/ml}$ , B: 4  $\mu\text{g/ml}$ , C: 20  $\mu\text{g/ml}$ , D: 100  $\mu\text{g/ml}$ , E: 20  $\mu\text{g/ml}$ , F: 500  $\mu\text{g/ml}$ .

충에 감염된 세포의 형태 변화가 관찰되지 않았으며, 감염 세포 수가 감소하는 것을 확인할 수 있었다(Fig. 2). Lee *et al.* (2013)의 연구 결과에 의하면 독소포자충에 감염된 세포는 형태학적 이상 현상을 관찰할 수 있는데, 본 연구 결과에서 독소포자충에 감염된 세포에서 세포의 종창과 비정형적인 모양을 관찰할 수 있었다(Fig. 2). 반면에 차전초 추출물을 적용한 세포들에서는 독소포자충에 감염된 세포들에서 관찰되는 비정형적인 모습이 억제된 것을 확인할 수 있었다. 이러한 결과를 통하여 차전초 추출물이 독소포자충 감염된 세포에서의 증식을 억제하고 결과적으로 세포의 손상을 경감시킬 수 있는 것으로 판단되었다.

이러한 결과로, 차전초는 향후 독소포자충 치료에 사용되는 합성 화합물 약제를 대체할 수 있는 정도의 효과와 높은 안전성을 가진 천연물 추출물로 개발될 수 있을 것으로 판단되었다.

### 적 요

임상적으로 감염 시 치명적인 뇌염이나 유산을 일으키는 병원체인 독소포자충의 치료제로 주로 사용되고 있는 설파디아진이 사용되고 있으나, 이들 약물들은 부작용과 약물 내성에 의한 치료 실패 사례들이 자주 보고되고 있다. 이러한 이유로 독소포자충에 대한 새로운 치료제의 개발 필요성이 대두되고 있으며, 합성 화학약물들에 비교하여 부작용이 적고 안전성이 높은 천연물들을 원료로 한 독소포자충의 치료가 모색되고 있다. 본 연구는 약용 작물로서 보존 활용가치가 높을 것으로 예상되는 차전초 에탄올 추출물을 이용하여 독소포자충 대한 항원충 효과를 알아보고자 수행 있다. 본 연구 결과, 차전초 에탄올 추출물은 독소포자충의 치료제로 임상에서 실제 독소포자충의 치료로 사용되고 있는 설파디아진의 선택성 0.4 보다 차전초 에탄올 추출물의 선택성이 4.5으로 매우 높은 것을 알 수 있다. 본 차전초 에탄올 추출물이 용량 의존적으로 독소포자충에 감염된 HeLa 세포수를 감소시키는 것을 확인하였다. 독소포자충에 감염된 세포에 차전초 에탄올 추출물을 농도별로 처리하여 감염 세포들의 형태학적 변화를 관찰한 결과, 차전초 에탄올 추출물의 적용 농도가 높아질수록 독소포자충 감염에 의한 세포의 형태적 변화를 감소시키는 것을 알 수 있다. 이러한 결과로부터 차전초는 정상 세포에 독성이 적고 독소포자충의 억제 능력이 우수하여 항독소포자충 선택성이 높은 소재임을 알 수 있었다. 향후 차전초 추출물 소재는 현재 독소포자충 치료에 사용되는 합성 약제의 부작용이 문제를 해결하고 효능과 안전성이 높은 천연물 소재로 개발될 수 있을 것으로 판단되었다.

### 사 사

이 논문은 2015년 원광대학교 교비 연구비 지원을 받아 수행된 연구임.

### References

Abdin, M.Z., M. Israr, R.U. Rehman and S.K. Jain. 2003. Artemisinin, a novel antimalarial drug: biochemical and molecular approaches for enhanced production. *Plasta. Med.* 69:289-299.

Abu, El-Ezz N.M. 2005. Effect of *Nigella sativa* and *Allium cepa* oils on *Trichinella spiralis* in experimentally infected rats. *J. Egypt Soc. Parasitol.* 35:511-523.

Blader, I.J. and A.A. Koshy. 2014. *Toxoplasma gondii* development of its replicative niche: in its host cell and beyond. *Eukaryot. Cell* 13:965-976.

Chang, I.M., Ryu, J.C., Park, Y.C., Yun, H.S., Yang, K.H. 1983. Protective activities of aucubin against CCl4-induced liver damage in mice. *Drug Chem. Toxicol.* 6(5):443-53.

Choi, K.M., Gang J. and Yun J. 2008. Anti-*Toxoplasma gondii* RH strain activity of herbal extracts used in traditional medicine *Int. J. Antimicrob. Agents* 32:360-362.

Choi, W.Y., H.W. Nam, N.H. Kwak, W. Huh, Y.R. Kim, M.W. Kang, S.Y. Cho and J.P. Dubey. 1997. Foodborne outbreaks of human toxoplasmosis. *J. Infect. Dis.* 175:1280-1282.

Djurković-Djaković, O., V. Milenkovic, A. Nikolic, B. Bobić and J. Grujić. 2002. Efficacy of atovaquone combined with clindamycin against murine infection with a cystogenic (Me49) strain of *Toxoplasma gondii*. *J. Antimicrob. Chemother.* 50:981-987.

Ferreira, R., A.B. Oliveira, M.F. Ribeiro, W.L. Tafuri and R.W. Vitor. 2006. *Toxoplasma gondii*: *In vitro* and *in vivo* activities of the hydroxynaphthoquinone 2-hydroxy-3-(1'-propen-3-phenyl)-1, 4-naphthoquinone alone or combined with sulphadiazine. *Exp. Parasitol.* 113:125-129.

Hong, S.H., H.A. Lee, Y.S. Lee, D.W. Kim, J.H. Jeong, T.W. Kim and O.J. Kim. 2014. Anti-toxoplasmosis effect of the halophyte *Suaeda maritime*. *Korean J. Plant Res.* 27(5): 415-420.

Hoffman, S.L., G.M. Subramanian, F.H. Collins and C. Venter. 2000. Plasmodium, human and anopheles genomics and malaria. *Nature* 415:702-709.

Lee, Y.J., H.O. Song, Y.H. Lee, J.S. Ryu and M.H. Ahn. 2013.

- Proliferation of *Toxoplasma gondii* suppresses host cell autophagy. Korean J. Parasitol. 51:279-287.
- Park, B.G., H.S. Lee, S.H. Jung, Y.C. Gu, C.E. Hong, S.J. Lee and G.W. Lee. 2007. Single & 14-day repeated oral toxicity study and genotoxicological safety estimate of plantamajoside isolated from *Plantago asiatica*. Toxicology and Public Health 23(1):79-86.
- Petersen, E. 2007. Toxoplasmosis. Semin. Fetal Neonatal Med. 12:214-223.
- Song, H.O., M.H. Ahn, J.S. Ryu, D.Y. Min, K.H. Joo and Y.H. Lee. 2004. Influence of calcium ion on host cell invasion and intracellular replication by *Toxoplasma gondii*. Korean J. Parasitol. 42:185-193.
- Tenter, A.M., A.R. Heckeroth and L.M. Weis. 2000. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. Int. J. Parasitol. 30:1217-1258.
- Torrey, E.F. and R.H. Yolken. 2013. Toxoplasma oocysts as a public health problem. Trends Parasitol. 29:380-384.
- Yang, K.H., T.J. Kwon, S.Y. Choo, H.S. Yun and I.M. Chang. 1983. Protective effect of *Aucuba japonica* against CC14-induced liver damage in rats. Drug. Chem. Toxicol. 6(5):429-41.
- Yoon, M.Y. and Y.S. Han. 2014. Effect of anti-oxidant activity and the skin whitening action on *Plantago asiatica* L. root extract. Korean Society for Biotechnology and Bioengineering Journal 29(3):199-204.

(Received 12 August 2015 ; Revised 31 October 2015 ; Accepted 16 November 2015)