

Single Dose Oral Toxicity Test of Water Extract of Corni Fructus in ICR Mice

Hyun Hwang-Bo^{1,2}, Da Hye Kwon^{1,2}, Min Young Kim^{1,2}, Seon Yeong Ji^{1,2}, Eun Ok Choi^{1,2}, Sung Ok Kim³, Ji-Suk Jeong⁴, Su Hyun Hong^{1,2}, Sung Hyun Choi⁵, Cheol Park⁶ and Yung Hyun Choi^{1,2*}

¹Anti-Aging Research Center, Dong-eui University, Busan 47340, Korea

²Department of Biochemistry, Dong-eui University College of Korean Medicine, Busan 47227, Korea

³Department of Food Science and Biotechnology, College of Engineering, Kyungpook University, Busan 48434, Korea

⁴Gurye-gun Agricultural Center and Gurye Wildflower Institute, Gurye-gun 57660, Korea

⁵Department of System Management, Korea Lift College, Geochang 50141, Korea

⁶Department of Molecular Biology, College of Natural Sciences and Human Ecology, Dong-eui University, Busan 47340, Korea

Received July 11, 2018 / Revised July 18, 2018 / Accepted January 7, 2019

Herbal medicines are widely used as therapeutic products in many countries. Corni fructus (CF), the dried ripe sarcocarp of *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc (Cornaceae), has been used for thousands of years in traditional medicine and has been reported to be effective for the prevention and treatment of various diseases, such as kidney diseases and diabetes. Recent research on CF has documented a wide spectrum of therapeutic properties, which include anti-inflammatory, ant-oxidative, immunomodulatory, and anti-cancer effects. However, there is no information on its safety. Therefore, in this study, the toxicity of water extract of CF to ICR mice was investigated. The mice received a single dose of water extract of CF (1,000, 2,000, and 5,000 mg/kg of body weight) via the oral route. Mortality, clinical signs, body weight changes, gross findings, and weights of the principal organs after 14 d were then assessed. The results revealed no adverse effects of CF as determined by clinical signs, body weights, or organ weights and no gross pathological findings in any of the treatment groups. These results suggest that the 50% lethal dose and approximated lethal dose of CF extract is over 5,000 mg/kg. The findings provide scientific evidence for the safety of CFs.

Key words : Corni Fructus, ICR mice, single dose oral toxicity, safety

서론

삶의 질 향상과 의료기술의 발전으로 인하여 현대 사회가 고령화로 접어들면서 암, 심장질환, 당뇨, 관절염 등과 같은 만성 또는 난치성 질병이 증가하고 있다[9, 20, 21]. 현대 의료기술의 발달에도 불구하고 이들 질병의 치료가 어려우며, 이미 개발되어 있는 약물요법들은 다양한 부작용을 유발하는 것으로 알려져 있다[4, 15]. 최근 식품산업에서도 다양한 질병에 대한 예방과 개선을 위하여 식물 유래의 약용 천연물(phytochemicals)에 대한 신약 또는 기능성 식품 연구 개발이 크게 증가하고 있다[7, 11, 22]. 그러나 생약을 원료로 하는 기능성 식품과 천연물 의약품 등의 오·남용으로 인한 독성 및 부작용 문제가 증가하는 추세이며, 뿐만 아니라 잘못 전달된 생약 및 천연물에 대한 지식으로 부작용 등 피해 사례도 증가하고 있

다[6, 24]. 따라서 천연물 유래 식품원료인 생약에 대한 과학적 검증을 실시하고 이를 통하여 안전성과 유효성의 확보에 대한 연구가 필수적이다.

산수유나무(*Cornus officinalis* Sieb. et Zucc.)는 층층나무과(Cornaceae)에 속한 낙엽활목이며 지리적으로 중국에 분포하며 우리나라에는 중국으로부터 도입되어 식재하고 있는 것으로 알려졌으나 최근 학자들의 조사에 따르면 우리나라에서 자생지가 발견되어 국내 자생종임이 밝혀졌다[10]. 생약으로서 산수유는 산수유나무의 열매(Corni Fructus)를 말하며 그 맛은 시고 성질은 약간 따뜻하며 예로부터 간경(肝經), 신경(腎經)에 도움을 줄 뿐만 아니라 이뇨작용, 혈압강화작용, 단백질의 소화를 돕는 작용, 항암작용, 항균작용 등의 약효가 있다고 알려져 있다[17]. 산수유의 주요 생리활성 성분으로는 ursolic acid, tartaric acid, malic acid, gallic acid와 morroniside, loganin, sweroside 및 methylmorroniside의 glucoside 등이 알려져 있다[27]. 산수유 추출물 또는 구성성분들은 항당뇨 효과[3, 25], 항히스타민 효과[12], 부종억제효과[5], 납에 의한 조직손상 억제[26], 정자 운동성 증가 효과[8], 항균 효과[19], 티로시나제 저해작용[1] 및 항산화 효과[18] 등을 가지고 있는 것으로 보고되고 있다. 이와 같이 산수유는 다양하고 우수한 생리 및 약리 활성을 가지고 있기 때문에 의약품이나 기능성

*Corresponding author

Tel : +82-51-850-7413, Fax : +82-51-853-4036

E-mail : choiyh@deu.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

식품 개발로서의 이용가치가 점차 증가하고 있으나 산수유 추출물에 대한 안전성과 독성 평가에 관한 자료는 여전히 미흡한 실정이다.

본 연구에서는 산수유에 대한 안전성을 평가하기 위하여 단회 경구 투여에 따른 독성시험을 ICR 마우스를 대상으로 실시하기 위하여 임상증상 및 사망률, 체중변화, 장기 중량 변화 및 부검소견, 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사에 대한 영향을 평가하였다.

재료 및 방법

실험동물

본 실험에서는 (주)샘타코 BIOKOREA (오산, 한국)로부터 구입한 5주령의 ICR 마우스를 동의대학교 한의과대학 동물사육 시설에서 1주일 간 순화 적응시킨 후 그 기간 중 일반증상을 관찰하고 이상이 없는 동물만을 선택하여 체중범위에 따른 무작위법에 의하여 군 분리를 실시한 후, 본 실험에 사용하였다. 실험기간 중 사육실 환경조건은 실내온도 23±3℃, 상대습도는 50±10%, 명암 주기(light : dark cycle)는 12시간 주기로 조절하였고 조도 150~300 Lux로 설정된 사육 환경 조건을 유지하였으며, polycarbonate cage에 사육 상자 당 5마리 이하로 수용하였다. 사료는 실험동물용 고형사료(주)샘타코 BIOKOREA)를 자유롭게 먹도록 하였으며, 물은 프리필터한 상수도수를 자유롭게 섭취시켰다. 동물실험은 동의대학교 동물실험 윤리 위원회의 사전 심의를 받아 동물실험윤리위원회의 규정에 따라 수행하였다(승인번호: R2017-004).

시료준비

본 연구에 사용된 산수유는 전라남도 구례지역에서 수확된 것으로서 구례산수유영농조합법인으로부터 공급 받았다. 산수유 추출물은 산수유를 추출용 팩에 담아 8배수의 증류수를 가하여 2시간 동안 가열하였다. 추출물은 감압농축(N-21NS, Eyela, Tokyo Rikakikai, Japan) 후 동결 건조(FDU-2100, Eyela, Tokyo, Japan)하여 분말 형태로 -20℃에서 저장하면서 세포 및 동물실험에 사용하였다.

투여 용량 설정 및 투여 방법

군 분리는 모든 동물에 대하여 순화 적응 종료일에 실시하

였고, 선발한 ICR 마우스 20마리를 각군 평균체중이 균등하도록 5마리씩 무작위로 분리하였다. 식품의약품안전청의 비임상시험관리기준(식약청고시 제2014-67)에 따르면 강제경구 투여 시 기술적으로 투여하는 용량은 1,000~2,000 mg/kg, 미국 환경보호청(US environmental protection agency, US EPA)은 무해 물질 분류 기준으로 5,000 mg/kg을 기준으로 설정하였기 때문에 최고용량을 5,000 mg/kg으로 설정하였다. 5,000 mg/kg을 최고용량으로 설정하고, 중용량 2,000 mg/kg과 저용량 1,000 mg/kg으로 투여량을 설정하였으며, 대조군을 포함하여 4개의 군으로 실험을 진행하였다. 실험물질의 임상적용 예정 경로가 경구이므로 경구 투여법을 사용하였으며, 개체별 투여 액량은 10 ml/kg을 기준으로 하여 투여 당일 절식 후 체중을 기준으로 산출하였다. 경구 투여용 금속제 sonde를 이용하여 위 내로 강제 경구 투여를 시행하였으며, 대조군에는 투여군과 동일한 액량의 생리식염수를 투여하였다(Table 1).

일반증상 관찰 및 체중측정

시료를 투여한 당일에는 투여 후 6시간까지 매 시간, 투여 후 1일부터 14일까지는 1일 1회 이상씩 피부, 털, 눈, 점막 등의 일반 상태의 변화, 중독 증상의 발현, 사망 동물의 유무 및 투여 후 나타날 가능성이 있는 증상에 대하여 관찰 및 기록하였으며, 체중은 모든 동물에 대하여 투여 직전과 투여 후 1일부터 14일까지 2일 간격으로 측정하였다.

부검

투여 14일 후 모든 실험동물은 12시간 절식시키고, ether를 이용하여 마취 하에 부검을 실시하고, 혈액을 채취하였다. 혈액 채취 및 방혈 후 주요 장기인 폐, 흉선, 심장, 신장, 비장 및 간을 적출하고, 육안적 병변을 관찰하고 장기의 무게를 측정하였다.

혈액학적 검사

혈액학적 검사는 전혈을 이용하여 백혈구(white blood cell, WBC), 적혈구(red blood cell, RBC), hemoglobin (HGB), hematocrit (HCT), 혈구 hemoglobin 부피(mean corpuscular volume, MCV), 혈구 hemoglobin 농도(mean corpuscular hemoglobin, MCH), 혈구 hemoglobin 평균 농도(mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC), 혈소판 농도(platelet,

Table 1. Experimental design used in this study

Group	Animal number	No. of animal	Gender	Volume (ml/kg)	Dose (mg/kg/day)
Control	1-5	5	Male	10	0
CF1	6-10	5	Male	10	1000
CF2	11-15	5	Male	10	2000
CF3	16-20	5	Male	10	5000

Control; Negative control group, CF1; CF 1,000 mg/kg (day) medication group, CF2; CF 2,000 mg/kg (day) medication group, CF3; CF 5,000 mg/kg (day) medication group.

PLT) 등을 혈구분석기(Coulter Counter, Coulter Co., Miami, FL, USA)를 이용하여 측정하였다

혈액 생화학적 검사

혈액 생화학적 검사는 채혈된 혈액을 30분 이상 방치하여 응고시킨 다음 3,000 rpm, 10분간 원심분리하여 얻은 혈청을 이용하여, aspartate aminotransferase (AST; glutamic oxaloacetic transaminase, GOT), alanine aminotransferase (ALT; glutamic pyruvic transaminase, GPT), 혈액 요소 질소(blood urea nitrogen, BUN), creatinine (CREA), lactate dehydrogenase (LDH) 등을 측정하기 위하여 자동혈액생화학분석기 (Prestige 24i, Tokyo Boeki Medical System Ltd., Tokyo, Japan)를 사용하였다.

통계처리

모든 실험 결과는 SPSS ver. 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 통계 프로그램을 이용하여 평균(mean) ± 표준편차(SD)로 나타냈다. 각 실험군의 분석 항목별 통계의 유의성 검증은 분산분석(Analysis of Variance, ANOVA)을 한 후, Student t-test와 Duncan's multiple range test를 이용하여 p<0.05 수준에서 검증하였다.

결 과

임상증상 및 사망률

ICR 마우스를 대상으로 본 실험에서 사용한 시험물질인 CF를 투여 후 14일간 임상 증상과 사망개체 수를 관찰하였다. 그 결과, CF를 1,000, 2,000 및 5,000 mg/kg의 농도로 단회 경구 투여한 실험군과 멸균수를 단회 경구 투여한 대조군에서

모두 투여에 의한 특이할 만한 임상 증상은 관찰되지 않았으며, 사망개체 수도 관찰되지 않았다(data not shown). 따라서 본 실험결과 CF에 의한 독성학적 영향을 받지 않는 최소 치사량(minimal lethal dose)은 5,000 mg/kg을 상회하는 것으로 나타났으며, LD50 또한 5,000 mg/kg 이상으로 추정된다.

체중 변화

CF를 1,000, 2,000 및 5,000 mg/kg의 용량으로 단회 경구 투여한 실험군과 멸균수를 단회 경구 투여한 대조군의 체중 변화를 관찰하였다(Table 2). 관찰 기간 동안 CF 투여군과 대조군의 체중은 시간이 지남에 따라 증가되었으며, 투여 전과 후 모두 각 군 사이의 체중변화에 있어서 유의적인 차이는 나타나지 않았다.

장기 중량 변화 및 부검소견

CF를 투여한 실험군과 멸균수를 투여한 대조군을 대상으로 14 일간의 관찰 기간 종료 후 모든 실험동물을 부검하여 내부 장기의 중량 변화 및 육안적 소견을 관찰하였다(Table 3, Table 4). 대조군에 비해 1,000, 2,000 및 5,000 mg/kg 용량의 CF 투여군에서 유의적인 장기 중량 변화는 나타나지 않았으며 부검결과는 모든 실험 동물에서 본 시험물질 투여에 의한 것으로 사료되는 의미 있는 육안 병변은 나타나지 않았다.

혈액학적 검사

1,000, 2,000 및 5,000 mg/kg 용량의 CF를 단회 경구 투여한 실험군과 멸균수를 단회 경구 투여한 대조군의 혈액학적 검사에 대한 백혈구수(WBC), 적혈구수(RBC), 혈색소량(HGB), 헤마토크리트치(HCT), MCV, 평균혈색소농도(MCH), 평균 혈구 내 혈색소 농도(MCHC) 및 혈소판 수(PLT) 수치를 측정한다

Table 2. Body weights change of ICR mice orally treated with CF for 16 days

Group	No. of animals	Body weights (g)								
		0 day	2 day*	4 day	6 day	8 day	10 day	12 day	14 day	16 day
Control	5	28.7±1.5	29.4±1.5	30.2±1.5	31.8±1.2	32.3±1.4	32.2±1.5	32.2±2.0	32.9±1.9	33.9±2.1
CF1	5	28.7±1.4	29.5±1.3	30.4±1.2	31.5±1.3	31.9±1.2	32.3±1.6	33.4±1.9	34.1±1.7	34.7±1.9
CF2	5	28.5±1.5	30.2±1.0	31.9±0.6	32.6±1.2	32.2±0.8	31.9±0.9	32.5±1.2	33.9±2.2	35.1±2.0
CF3	5	28.4±1.5	29.5±1.3	30.6±1.2	31.67±1.0	31.7±1.0	31.5±1.1	32.2±1.0	32.6±1.5	34.5±1.3

*; Day of treatment after CF.

Table 3. Organ weights of ICR mice orally treated with CF

Group	No. of animals	Organ weights (g)					
		Thymus	Lung	Heart	Spleen	Liver	Kidney
Control	5	0.06±0.01	0.20±0.01	0.15±0.02	0.10±0.01	1.29±0.08	0.49±0.07
CF1	5	0.07±0.00	0.21±0.04	0.15±0.01	0.10±0.01	1.30±0.08	0.50±0.07
CF2	5	0.05±0.01	0.20±0.02	0.14±0.02	0.10±0.02	1.34±0.01	0.52±0.08
CF3	5	0.06±0.02	0.20±0.02	0.15±0.01	0.10±0.03	1.33±0.15	0.50±0.05

The data are presented as mean ± SD.

Table 4. Observed necropsy finding of ICR mice orally treated with CF

Group	Organs-Findings					
	Thymus	Lung	Heart	Spleen	Liver	Kidney
Control	0/5*	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
CF1	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
CF2	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
CF3	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5

*; Values are expressed as No. abnormal animal/No. total animal.

결과는 Table 5에 나타내었다. 혈액학적 검사를 실시한 결과, 대조 군과 비교해서 실험군에서 통계학적 유의성이 관찰되지 않았다.

혈액생화학적 검사

본 실험에서 사용한 시험물질인 CF를 단회 경구 투여한 실험군과 멸균수를 단회 경구 투여한 대조군을 대상으로 자동혈액생화학 분석기를 이용하여 혈액생화학적 변화를 확인한 결과는 Table 6에 나타낸 바와 같이 ALT, AST, BUN, creatinine 및 LDH 수치에서 대조군과 투여군 간에 유의적인 차이는 없었다.

고 찰

한약재는 다양한 질병의 치료에 오랫동안 임상적으로 사용되어 그 효능이 입증되어, 천연물 의약품의 원료에서부터 건강기능성 식품 등의 재료로 일반인들의 민간요법에 이르기까지 다양하게 사용되고 있다[2, 27]. 그러나 천연물 유래 식품원료로서의 한약재는 오랜 기간 사용되어 왔기에 안전할 것이라는 인식 때문에 한약재의 안전성 확보에 대한 객관적인 증거

가 부족하여 부작용과 오남용으로 인한 문제 또한 증가하고 있는 추세이다[15, 22]. 따라서 한약재에 대한 과학적 검증을 실시하고 이를 통하여 한약재의 유효성을 바탕으로 한 독성연구는 한약재의 안전성 확보와 한약재를 이용한 식의약품 소재 개발에 필수 조건이 되고 있다. 본 연구에서는 ICR 마우스를 이용하여 단회 경구 투여에 의한 독성을 실험적으로 평가하여 CF의 안전성에 대한 과학적 근거를 확보하기 위해, 식품의약품안전처 고시 제2015-82호 “의약품등의 독성시험기준”[13]을 준용하여 실시하였다. 시험물질을 시험동물에 단회 투여하였을 때 단기간 내에 나타나는 독성을 질적·양적으로 검사하는 시험으로 그 결과에는 개략의 치사량, 일반증상의 매일 관찰기록, 시험기간 중 3회 이상의 체중 측정기록, 관찰기간 종료 후 육안적 해부소견과 육안적 이상소견이 관찰된 장기·조직에 대하여 필요 시 병리조직학적 검사가 포함되어야 한다. 본 연구에서는 단회 투여 독성시험이 기본 사항 이외에 추가적으로 혈액학적검사 및 혈액생화학적 검사를 통하여 산수유의 안전성에 대한 기초자료를 제공하고자 하였다. 단회 경구 투여에 의한 독성을 조사하기 위하여 ICR 마우스에 최고용량은 5,000 mg/kg으로 설정하고 그 아래로 2개의 용량 군(1,000 및 2,000 mg/kg)을 추가였으며, 대조 군은 멸균수를 투여한 다음 14일간 관찰하였다.

본 연구의 결과에 의하면 단회 경구 투여 독성시험에서 시험 기간을 통하여 사망한 동물은 없었으며, 일반증상에 대한 이상소견은 관찰되지 않았다. CF와 관련되어 대조군과 실험군의 체중과 혼신, 폐, 심장, 비장, 간, 신장의 중량에 대한 변화는 유의적이지 않았다. 추가적으로 WBC, RBC, Hemoglobin, HCT, MCV, MCH, MCHC와 PLT의 혈액학적 및 ALT, AST, BUN, creatinine과 LDH의 혈액생화학적 검사결과에서도 시험 물질에 의한 유의적 차이는 나타나지 않았다. 미국 Environmental Protection Agency의 Health Effects Test Guide-

Table 5. Levels of hematological analysis in ICR mice orally treated with CF

Group	No. of animals	WBC (10 ² /μl)	RBC (10 ⁶ /μl)	Hemoglobin (g/dL)	HCT (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	PLT (10 ² /μl)
Control	5	2.99±0.47	9.31±0.89	15.83±0.47	61.88±2.02	66.75±3.96	17.10±1.13	25.58±0.13	1358.50±133.64
CF1	5	2.63±0.23	9.35±1.19	15.70±0.92	58.20±6.91	62.30±1.66	16.87±1.19	27.10±1.70	1332.50±170.41
CF2	5	2.80±0.47	9.40±0.84	15.95±0.42	59.88±3.98	63.83±2.96	17.00±1.04	26.65±1.08	1393.50±84.15
CF3	5	3.01±0.93	9.1±1.08	15.58±0.75	58.93±4.59	64.23±2.62	17.00±1.17	26.50±0.96	1351.67±94.48

The data are presented as mean ± SD.

Table 6. Levels of serum biochemistry analysis in ICR mice orally treated with CF

Group	No. of animals	ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	LDH (U/L)
Control	5	27.8±1.9	124.5±4.5	23.0±0.9	0.24±0.01	900.0±219.0
CF1	5	28.3±3.1	121.5±2.9	22.4±2.5	0.28±0.04	914.3±104.3
CF2	5	31.5±0.7	123.5±3.5	20.5±1.8	0.29±0.03	836.5±105.4
CF3	5	28.0±4.6	124.3±8.4	22.5±0.9	0.27±0.04	892.5±108.2

The data are presented as mean ± SD.

lines OPPTS 870.1000에 따르면 일반적으로 반수 치사 농도 (LD50)가 5,000~15,000 mg/kg인 물질을 무독성 물질로, 500~5,000 mg/kg을 비교적 저독성(Class III) 물질로 규정하고 있다. 이상의 결과를 종합해보면, 본 실험의 결과에서 CF는 경구 투여 시 급성독성을 나타내지 않았고, 개략적 치사량(ALD)은 최고용량 5,000 mg/kg 이상으로 사료된다. 본 연구의 결과는 CF의 안전성에 대한 기초적인 자료를 제시하는 것으로 판단되며, 의약품이나 기능성 식품으로서의 개발 가능성을 확인하였다.

감사의 글

본 연구는 농림축산식품부의 식품기능성평가지원사업(한국식품연구원/G0090200-09) 및 한국연구재단(2018R1A2B2005705)의 지원을 받아 수행되었음.

References

- An, Y. A., Hwang, J. Y., Lee, J. S. and Kim, Y. C. 2015. *Cornus officinalis* methanol extract upregulates melanogenesis in melan-a cells. *Toxicol. Res.* **31**, 165-172.
- Chan, G. K., Wu, R., Chen, V. P., Zhu, K. Y. and Du, Y. 2018. Quality control on herbal medicine and its application. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **2018**, 3294398.
- Chen, Y., Wu, Y., Gan, X., Liu, K., Lv, X., Shen, H., Dai, G. and Xu, H. 2016. Iridoid glycoside from *Cornus officinalis* ameliorated diabetes mellitus-induced testicular damage in male rats: Involvement of suppression of the AGEs/RAGE/p38 MAPK signaling pathway. *J. Ethnopharmacol.* **194**, 850-860.
- Coates, A., Abraham, S., Kaye, S. B., Sowerbutts, T., Frewin, C., Fox, R. M. and Tattersall, M. H. 1983. On the receiving end-patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* **19**, 203-208.
- Park, C. H., Noh, J. S., Kim, J. H., Tanaka, T., Zhao, Q., Matsumoto, K., Shibahara, N. and Yokozawa, T. 2011. Evaluation of morroniside, iridoid glycoside from *Corni Fructus*, on diabetes-induced alterations such as oxidative stress, inflammation, and apoptosis in the liver of type 2 diabetic db/db mice. *Biol. Pharm. Bull.* **34**, 1559-1565.
- Food and Drug Safety. 2000. Research for establishing rational management system of functional foods.
- Jang, I., Yang, C., Lee, S. and Han, C. 2007. A review of herbal medicinal products associated with toxic events in Korea. *J. Kor. Oriental Med.* **28**, 1-10.
- Jeng, H., Wu, C. M., Su, S. and Chang, W. C. 1997. A substance isolated from *Cornus officinalis* enhances the motility of human sperm. *Am. J. Chin. Med.* **25**, 301-306.
- Kennedy, B. K., Berger, S. L., Brunet, A., Campisi, J., Cuervo, A. M., Epel, E. S., Franceschi, C., Lithgow, G. J., Morimoto, R. I., Pessin, J. E., Rando, T. A., Richardson, A., Schadt, E. E., Wyss-Coray, T. and Sierra, F. 2014. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell* **159**, 709-713.
- Kim, H. and Song, M. 2011. Analysis and recordings of orally transmitted knowledge about medicinal plants in the southern mountainous region of Korea. *J. Ethnopharmacol.* **134**, 676-696.
- Kim, H. U., Ryu, J. Y., Lee, J. O. and Lee, S. Y. 2015. A systems approach to traditional oriental medicine. *Nat. Biotechnol.* **33**, 264.
- Kim, S., Kim, B. and Lee, Y. 2012. Effects of *Corni fructus* on ovalbumin-induced airway inflammation and airway hyper-responsiveness in a mouse model of allergic asthma. *J. inflamm (Lond).* **9**, 9.
- Korea Food & Drug Administration. 2015. Toxicity test standards for medicines. Korea Food and Drug Administration Notice (2015-82).
- Korea Health Industry Development Institute. 2006. The tendency of research and development of internal and external natural source remedies. *The second: Plan for Promotion of Natural Medicine Research & Development.* 1-20.
- Kwon, C., Lee, B., Suh, H., Chung, S. and Kim, J. W. 2018. Efficacy and safety of auricular acupuncture for cognitive impairment and dementia: A systematic review. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* **2018**, 3426078.
- Lee, S. J., Kim, E. H. and Lee, H. G. 2008. Development of rice wines using *Cornus officinalis* and *Sutellaria baicalensis* by antioxidant activity tests. *Kor. J. Food Sci. Technol.* **40**, 21-30.
- Lee, S., Kim, S. Y., Han, S., Kim, H., Ham, S. and Kang, I. 2006. *Corni fructus* scavenges hydroxy radicals and decreases oxidative stress in endothelial cells. *J. Med. Food* **9**, 594-598.
- Mau, J., Chen, C. and Hsieh, P. 2001. Antimicrobial effect of extracts from Chinese chive, cinnamon, and corni fructus. *J. Agr. Food Chem.* **49**, 183-188.
- McGeer, P. L. and Mcgeer, E. G. 2004. Inflammation and the degenerative diseases of aging. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1035**, 104-116.
- Miller, G. E., Chen, E. and Parker, K. J. 2011. Psychological stress in childhood and susceptibility to the chronic diseases of aging: Moving toward a model of behavioral and biological mechanisms. *Psychol. Bull.* **137**, 959.
- Misra, R. 1998. Modern drug development from traditional medicinal plants using radioligand receptor-binding assays. *Med. Res. Rev.* **18**, 383-402.
- Molkara, T., Akhlaghi, F., Ramezani, M. A., Salari, R., Vakili, V., Kamalinejad, M., Bordbar, M. R. F., Ghorbani, A. and Motavasselian, M. 2018. Effects of a food product (based on *Daucus carota*) and education based on traditional Persian medicine on female sexual dysfunction: a randomized clinical trial. *Electron. Physician* **10**, 6577-6587.
- Newman, D. J., Cragg, G. M. and Snader, K. M. 2000. The influence of natural products upon drug discovery. *Nat. Prod. Rep.* **17**, 215-234.
- Park, C. H., Xu, F. H., Roh, S., Song, Y. O., Uebaba, K., Noh, J. S. and Yokozawa, T. 2015. Astaxanthin and Corni Fructus protect against diabetes-induced oxidative stress, inflamma-

- tion, and advanced glycation end product in livers of streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Med. Food* **18**, 337-344.
25. Peng, Q., Wei, Z. and Lau, B. H. 1998. *Fructus corni* attenuates oxidative stress in macrophages and endothelial cells. *Am. J. Chin. Med.* **26**, 291-300.
26. Tao, J., Zhao, M., Joang, S., Pu, X. and Wei, X. 2018. Comparative metabolism of two major compounds in *Fructus Corni* extracts by gut microflora from normal and chronic nephropathy rats *in vitro* by UPLC-Q-TOF/MS. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* **1073**, 170-176.
27. Tokuyasu, N., Shomori, K., Amano, K., Honjo, S., Sakamoto, T., Watanabe, J., Amisaki, M., Morimoto, M., Uchinaka, E., Yagyū, T., Saito, H., Ito, H. and Fujiwara, Y. 2018. Indirubin, a constituent of the Chinese herbal medicine *Qing-Dai*, attenuates dextran sulfate sodium-induced murine colitis. *Yonago Acta. Med.* **61**, 128-136.

초록 : ICR 마우스를 이용한 산수유 건피 추출물의 단회 경구투여 독성시험

황보현^{1,2} · 권다혜^{1,2} · 김민영^{1,2} · 지선영^{1,2} · 최은옥^{1,2} · 김성옥³ · 정지숙⁴ · 홍수현^{1,2} · 최성현⁵ · 박철⁶ · 최영현^{1,2*}

(¹동의대학교 항노화연구소, ²동의대학교 한의과대학 생화학교실, ³경성대학교 공과대학 식품응용공학부, ⁴구례야생화연구소, ⁵한국승강기대학교 승강기시스템관리과, ⁶동의대학교 자연과학대학 분자생물학과)

산수유(*Corni Fructus*)는 한국을 포함한 아시아 지역에서 오랫동안 전통 의약제로 광범위하게 사용되어 왔다. 최근 연구에 따르면 산수유는 항염증, 항산화, 면역기능 조절 및 항암활성 등과 같은 많은 효능을 가지는 것으로 알려져 있다. 그러나 산수유에 대한 독성 및 안전성에 대해서는 거의 알려져 있지 않은 실정이다. 따라서 본 연구에서는 산수유 열수 추출물(CF)을 대상으로 안전성을 확인하기 위하여 단회 경구 투여에 따른 독성 시험을 실시하였다. 이를 위하여 ICR 마우스를 대상으로 1,000, 2,000 및 5,000 mg/kg의 CF를 경구 투여하였으며, 투여 후 14일 동안의 치사율, 체중 변화, 임상증상, 음수율 및 사료섭취량과 함께 부검 소견, 장기무게 변화, 혈액학 및 혈액생화학적 검사를 실시하였다. 실험 결과에 의하면 CF 투여에 따른 치사율, 임상증상, 체중 및 부검 소견 상의 유의적인 변화는 관찰되지 않았다. 또한 CF 투여에 따른 각 장기의 무게, 혈액학적 및 혈청학적 임상 화학적 지표에도 유의적인 변화는 관찰할 수 없었다. 따라서 CF 단회 경구 투여에 따른 치사량이 5,000 mg/kg 이상일 것으로 추정되어 ICR 마우스에 대하여 급성 독성이 없는 비교적 안전한 물질이라는 것을 알 수 있었으며, 향후 천연 식의 약 소재로서의 효능 규명을 통한 활용이 기대된다.