

야생 식용식물의 약물대사 활성성분에 관한 연구

최 재 수 · 박 시 향 · 김 일 성

부산수산대학 식품영양학과

Studies on the Active Principles of Wild Vegetables on Biotransformation of Drug

Jae Sue Choi, Si Hyang Park and Il Sung Kim

Department of Nutrition and Food Science, National Fisheries University of Pusan,
Nam-Gu, Pusan 608-737, Korea

Abstract—The effect of wild vegetables such as *Allium tuberosum*, *Allium monanthum*, *Sedum sarmentosum*, *Ixeris dentata* and *Capsella-bursa pastoris* on hexobarbital induced hypnosis was tested in mice. Among them, the methanol extract of *Allium tuberosum* exhibited significant lengthening of the barbiturate hypnosis. When various fractions prepared from the methanol extract of the *Allium tuberosum* were administered, the chloroform, ethylacetate and butanol extracts caused a significant activity. Through systematic fractionation by SiO₂ column monitoring by bioassays, 1, 2, 3, 4-tetrahydro- β -carboline 3-carboxylic acid from the butanol extract was isolated as one of the active principles of this plant.

Keywords—*Allium tuberosum* · *Sedum sarmentosum* · *Capsella-bursa pastoris* · *Allium monanthum* · *Ixeris dentata* · 1, 2, 3, 4-tetrahydro- β -carboline · 3-carboxylic acid · hexobarbital induced hypnosis

포유동물의 체내로 들어오는 외인성 화합물(Xenobiotics)은 비특이적인 효소에 의해 여러가지 변화¹⁾(생체변환, biotransformation)를 받아서 뇨, 담즙, 분(糞), 땀 또는 호흡을 통하여 배설된다는 사실은 잘 알려져 있다. 이러한 외인성 화합물의 생체변환은 주로 간세포에 존재하는 일련의 효소계(약물대사효소계, drug metabolizing enzyme system, mixed function oxidase 또는 monooxygenase)에 의해서 일어나며, 이 효소계는 출생직후 불활성 상태에 있다가 시일이 경과함에 따라 효소활성이 급속하게 정상상태로 도달하게 된다. 이러한 약물대사 효소계의 활성은 여러가지 환경적인 요소 예를들면, 의약품, 살충제, 다환성 탄화수소 및 식품첨가물 등에 의해서 유도되거나 억제된다.²⁾ 또

한 약물대사 효소계의 활성은 천연에 존재하는 화합물들 뿐만 아니라, 영양학적 또는 식이적인 요소들에 의해서도 영향을 받게 되어 다른 약물이나 이물질의 대사를 억제 또는 유도 함으로써 약물의 약효 또는 독성에 지대한 변동을 초래한다.³⁾ 우등은³⁻⁸⁾ 우리나라에서 한방으로 빈번히 처방 투약되고 있는 생약 약 150여종을 선택하여 간의 약물대사효소계에 미치는 효과에 대하여 검색한 바 약 30%에 달하는 생약이 간의 약물대사효소계에 변동을 초래한다는 사실을 확인하였으며 그 유효성분의 구명을 시도하고 있다. 우리가 섭취하는 야생식용식물들 또한 천연물이며 채식을 즐기는 국민의 식생활 습관 때문에 식품으로 차지하는 비중이 크고 그중류 또한 다양하다. 따라서 이들 야생식용식물 중에 약물대

사효소의 활성을 억제 또는 유도하는 성분이 존재한다면 효소계에 변동을 초래 하므로서 약효는 물론 외인성 독성물질의 생체내 대사에도 커다란 영향을 끼칠것이 예상 되므로 이를 조사 구명 하고자 현재 약물대사 효소활성의 억제 또는 유도 효과를 측정하는 약물로서 가장 많이 사용되고 있는 hexobarbital을 대상 의약품으로 하여 씀바귀, 부추, 달래, 돌나물, 냉이의 효과를 검토하고 부추, 돌나물, 냉이에서 약물대사 효소억제 또는 효소유도 물질의 존재를 추정하였으며, 그중 가장 효과가 강한 부추로 부터 활성성분을 조사 구명하였으므로 그 결과를 보고한다.

실험 방법

실험재료의 추출, 분획 및 유효성분의 분리

부추(*Allium tuberosum*), 씀바귀(*Ixeris dentata*), 돌나물(*Sedum sarmentosum*), 냉이(*Capsella-bursa pastoris*) 및 달래(*Allium monathum*)는 부산시 부전시장에서 구입하여 음건후 세절하고 95% methanol(MeOH)로 가열 추출한 후 추출액을 감압 농축하였다. 이와같이 얻은 methanol 추출물을 Fig. 1과 같이 hexane, chloroform, ethylacetate, n-butanol, water 등으로 분획하여 각 분획물을 얻고 각 분획물들이 약물대사 효소에 미치는 작용의 강도를 hexoba-

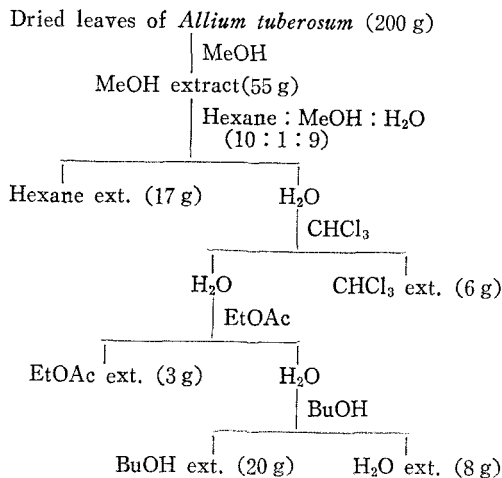


Fig. 1. Extraction and fractionation of *Allium tuberosum*

rbital 수면시간을 지표로 측정비교한 후 활성이 뚜렷한 분획으로 부터 유효성분을 추적할 목적으로 silica gel column chromatography를 행하고 다시 여러개의 subfraction으로 나눈 후 각 subfraction에 대하여 활성을 비교 하면서 활성물질을 순수 분리하여 순수한 물질은 이화학적인 성질을 검토하면서 UV, MS, NMR, IR spectrum 등의 해석에 의하여 그 화학구조를 밝혔다.

동물실험

체중 18~22 g의 dd계 음성 mouse를 실험동물로 하고 23±1°의 실온하에서 실험 하였다. 실험중 모든 동물군에 고형사료 및 물을 공급 하였다. 각 시료의 건조 추출물을 0.5% CMC에 현탁액으로 하여 mouse의 복강내에 투여 하였다. Hexobarbital은 상법에 의하여 Na염으로 하고 0.9% NaCl에 용해시켜 역시 복강내 투여 하였다. 약물대사효소활성의 측정은 이미 확립되어 있는 hexobarbital 수면시간 측정법에 의하여 효소억제 및 유도효과를 검토하였다.³⁾ 즉, 효소억제 효과의 검토는 시료를 mouse에 주사후 30분만에 hexobarbital sodium 50 mg/kg 씩을 주사하고 정향반사가 소실 되었다가 회복되는 시간을 수면시간으로 하여 수면연장여부를 검토하였으며 효소유도효과는 시료를 mouse에 3일간 연속 투여하고 최종 시료투여 48시간 만에 hexobarbital sodium 100 mg/kg 씩을 투여하여 수면단축 여부를 검토 하였다. 또한, hexobarbital은 간에서 대사되지만 뇌에 작용하여 중추신경억제 효과도 아울러 가지고 있으므로 시료에 의한 수면연장이 반드시 간의 효소억제에 의해 일어난 것이라고 단정할 수 없으므로 이를 확인하기 위하여 strychnine 사망율의 증가 여부를 아울러 검토 하였다. 즉, 시료를 mouse에 투여하고 30분만에 strychnine nitrate 1.20 mg/kg 씩을 복강내 투여한 다음 30분간에 사망하는 동물수를 측정하여 대조군의 동물수와 비교 하였다.

실험결과 및 고찰

식용식물 추출물의 수면 시간에 미치는 효과 각종식용식물의 95% MeOH 추출물 500 mg/kg 씩을 mouse의 복강내에 투여하고 30분후 hexob-

barital을 투여한 후의 수면시간을 검토한 결과 쓸바귀, 달래, 냉이 등에서는 유의성 있는 차를 인정할 수 없었으나, 부추에서는 136.6%, 들나물 투여군에서는 90.1%의 수면연장효과를 관찰하였다(Table I 참조). 또한 單一回 투여시 strychnine 사망율도 증가 시켰으므로 수면연장 효과가 효소억제에 기인함을 뒷받침 해주고 있다. 각 시료(95% MeOH 추출물) 500 mg/kg 을 1일 1회 3일간 연속 투여하고 48시간후에 hexobarbital 수면시간을 검토한 결과 Table II에 표시한 바와 같이 부추 500 mg/kg 투여군에서 16.8%의 수면억제 효과를 관찰할 수 있었으나 유의성은 없었다. 반면 냉이의 투여군에서는 오히려 41.9%의 수면연장효과를 나타내었다.

부추 분획물의 수면연장효과

이상의 실험 결과를 토대로 하여 가장 활성이 강한 부추로 부터 활성물질을 분리할 목적으로 Fig. 1에서 얻은 각 분획물의 수면시간에 미치는 효과를 검토한 결과 Table III에 표시한 바와같이 CHCl₃, 및 BuOH 가용성 획분 250 mg/kg 투여군에서 126.6% 및 119.2%의 수면연장효과를 나타내었다. EtOAc 가용성 획분에서는 이보다 낮은 투여 용량에서 현저한 효과를 나타내었다. 즉 부추의 MeOH 엑기스의 현저한 수면연장 효과를 나타내는 성분은 여러가지 분획에 가용성 성분으로서 한가지 성분이라기 보다는 여러가지 성분이 서로 복합적으로 작용을 하고 있는 것을 알 수있다. 부추의 CHCl₃, EtOAc 및 BuOH fraction에서 수면연장효과가 나타 났으므로 활성성분을 추적하기 위하여 가장 양이 많은 Bu

Table I. Effect of wild vegetables on hexobarbital induced sleeping time in mice

Treatment ^{a)}	Dose (mg/kg)	No. of mice	Sleeping time ^{b)} (min.)	% of control	Strychnine mortality (No. died/No. used)
Control	0.5% CMC	7	19.96±1.34	100	2/10
<i>Ixeris dentata</i>	500	6	19.83±2.37	99.4	
<i>Allium tuberosum</i>	500	6	47.23±6.62***	236.6	4/10
<i>Sedum sarmentosum</i>	500	6	38.10±6.79**	190.1	8/10
<i>Allium monanthum</i>	500	6	30.03±5.26	150.5	
<i>Capsella-bursa pastoria</i>	500	6	29.60±6.38	148.3	

a) A single treatment 30 min before injection of hexobarbital-Na (50 mg/kg)

b) Sleeping times were expressed as mean ±S.E.

Significantly different from the control: **p<0.01, ***p<0.001

Table II. Effect of repeated administration of wild vegetables on hexobarbital induced sleeping time in mice

Treatment ^{a)}	Dose (mg/kg)	No. of mice	Sleeping time ^{b)} (min)	% of control
Control	0.5% CMC	9	71.26±7.74	100.0
<i>Allium monanthum</i>	500	5	72.14±4.87	101.2
<i>Ixeris dentata</i>	500	6	68.92±6.20	96.7
<i>Sedum sarmentosum</i>	500	7	73.18±3.24	102.7
<i>Allium tuberosum</i>	500	6	59.29±6.95	83.2
<i>Capsella-bursa pastoria</i>	500	6	101.14±9.40*	141.9

a) Mice were injected intraperitoneally daily for 3 days with test compounds.

On the 5th day, the duration of hexobarbital hypnosis was measured after the intraperitoneal injection of 100 mg/kg of sodium hexobarbital.

b) Sleeping times were expressed as mean ±S. E.

Significantly different from the control: p<0.05

OH fraction을 silica gel (Merck, Art 7734) column chromatography에 걸어(용매; EtOAc : MeOH : H₂O=600 : 80 : 50→600 : 110 : 50→600 : 140 : 50) subfraction 1→16을 얻었다. 각 subfraction에 대해서 hexobarbital 수면시간을 지표로 검토한 결과 subfraction 1, 4, 6, 12 및 14 등에서 수면연장효과를 관찰하였다(Table IV).

활성성분 A의 구조와 수면연장효과

Subfraction 4로 부터 subfraction 1~6사이에 공통인 화합물A를 순수 분리 하였다. 각종 이 화학적인 성질 및 기기측정의 해석에 의하여 이

미 저자등에 의하여 분리한 1, 2, 3, 4-tetrahydro-β-carboline 3-carboxylic acid인 β-carboline계 alkaloid로 동정할 수 있었다.⁹⁾ 또한 hexane fraction에서 palmitic acid, β-sitosterol, EtOAc fraction에서 ferulic acid 그리고 subfraction 12 서 아미노산 혼합물(threonine : glycine valine : leucine : isoleucine : tyrosine : arginine=2 : 25 : 25 : 20 : 20 : 2 : 2)을 분리 하였으며 이들 화합물들은 직접 표준품과의 비교에 의하여 확인하였다. 화합물A와 이들 화합물들의 수면연장효과는 Table V에 나타내었다. β-sitosterol,

Table III. Effect of various fractions from *Allium tuberosum* on hexobarbital induced sleeping time in mice

Treatments ^{a)}	Dose (mg/kg)	No. of mice	Sleeping time ^{b)} (min)	% of control
Control	0.5% CMC	6	15.64±0.49	100
MeOH fr.	500	6	46.07±1.74***	294.6
Hexane fr.	250	6	21.66±3.18	130.5
CHCl ₃ fr.	250	6	35.44±1.85**	226.6
EtOAc fr.	125	6	109.95±7.16***	677.4
	50	6	26.43±3.42**	169.0
BuOH fr.	250	6	34.28±1.68**	219.2
H ₂ O fr.	250	6	21.49±1.14*	137.4

a) A single treatment 30 min before injection of hexobarbital-Na (50 mg/kg, i.p.)

b) Sleeping times were expressed as mean ± S. E.

Significantly different from the control: *p<0.1, **p<0.01, ***p<0.001

Table IV. Effect of column chromatographic subfractions from n-BuOH extract of *Allium tuberosum* on hexobarbital induced sleeping time in mice

Treatments ^{a)}	Dose (mg/kg)	No. of mice	Sleeping time ^{b)} (min)	% of control
Control	0.5% CMC	7	27.41±1.44	100
Subfr. 1	50	8	44.66±3.42***	162.9
Subfr. 4	50	7	49.37±3.38***	165.5
Subfr. 6	50	8	34.38±1.75**	125.4
Subfr. 8	50	8	33.13±2.65	120.9
Subfr. 10	50	8	34.78±4.48	126.9
Subfr. 12	50	7	39.20±1.93***	143.0
Subfr. 14	100	8	39.72±2.28***	144.9
Subfr. 16	100	7	32.20±2.05	117.5

a) A single treatment 30 min before injection of hexobarbital-Na (50 mg/kg, i.p.)

b) Sleeping times were expressed as mean ± S. E.

Significantly different from the control: **p<0.01, ***p<0.001

palmitic acid, ferulic acid 및 아미노산 혼합물의 경우 어느것도 효과가 없었으며 화합물 A의 경우만이 73.7%로서 유의성 있게 수면연장효과를 가져왔다. 따라서 이 물질이 부추의 hexobarbital 수면연장효과를 가져오는 활성물질의 하나로서 사료된다. 이 물질은 strychnine nitrate 사망율의 증가를 가져오지 않았으므로 직접적으로 중추신경에 작용해서 수면연장효과를 나타내는 것으로 생각할 수 있으며 유사 화합물인 tetrahydronorharman (tryptoline)이 직접 중추신경에 작용해서 수면연장효과를 나타낸다고 한 Rommelspacher, H등¹⁰⁾의 연구와 잘 일치한다. 가장 활성이 강한 EtOAc fraction에는 많은 양의 flavonoid (quercetin glycoside)의 존재를 인지할 수 있었으며 BuOH fraction의 subfraction 12~14에 나타난 활성성분에서도 많은양의 아미노산과 더불어 flavonoid glycoside의 존재를 확인할 수 있었다. 실제로 flavonoid 화합물들이 hexobarbital에 의한 수면연장효과를 지니고 있어서 이들 두 분획에 대한 효과는 아마도 여러 종류의 flavonoid들에 의한 것으로 여겨지며^{11~13)} 현재 이들 활성성분의 구조를 결정중이다. 이상과 같은 실험결과로 우리가 섭취하는 야생식용

식물들중에 다른 약물이거나 이물질의 대사를 억제 또는 유도함으로써 약물의 약효 또는 독성에 변동을 가져온다는 사실을 입증 하였으며, 부추와 돌나물의 경우 약물대사효소 억제효과를 지닌 성분이 존재하고 있으며 활성성분의 구명과 상세한 메카니즘의 연구가 계속되어야 할 것이다.

결 론

부추, 쏘바귀, 달래, 돌나물, 냉이의 hexobarbital 수면시간에 미치는 효과를 생쥐로서 측정 하였으며 그 중 부추와 돌나물의 methanol가용성 획분이 수면연장효과를 나타내었다. 부추의 methanol 액기스로 부터 분획한 여러가지 분획물을 투여 하였을 때 chloroform, ethylacetate, butanol 가용성 분획물이 활성을 나타 내었으며 butanol 분획을 silica gel column chromatography 하여 얻은 여러가지 subfraction을 동물실험을 병행해서 수면 연장효과를 나타내는 활성성분의 하나로서 사려되는 1, 2, 3, 4-tetrahydro- β -carboline 3-carboxylic acid를 단리하고 그 구조를 이화학적으로 구명 하였다. 이 성분은 약

Table V. Effect of isolated compounds from *Allium tuberosum* on hexobarbital induced sleeping time in mice

Treatment ^{a)}	Dose (mg/kg)	No. of mice	Sleeping time ^{b)} (min)	% of control
Control	0.5% CMC	6	22.29±2.41	100
β -sitosterol	50	7	23.85±1.31	107.8
	100	7	26.97±1.78	121.4
Compound A	30	5	38.72±5.22**	173.7
Ferulic acid	30	7	24.27±2.70	108.9
	60	7	23.09±0.90	103.6
Palmitic acid	30	6	20.75±0.72	93.1
	60	6	25.81±2.54	115.8
Amino acid mixture ^{c)}	50	5	27.35±4.51	122.7
	100	6	22.81±2.53	102.3

a) A single treatment 30 min before injection of hexobarbital-Na (50 mg/kg, i.p.)

b) Sleeping times were expressed as mean \pm S. E.

Significantly different from the control value: **p<0.01

c) It was identified as mixtures of threonine, glycine, valine, leucine, isoleucine, tyrosine and arginine by automatic amino acid analyzer.

물대사효소의 활성을 억제하는 물질로 주목된다.

감사의 말씀—본연구는 한국과학재단의 연구비 지원으로 이루어 졌으며 이에 감사드립니다.

〈1989년 5월 26일접수 : 6월 11일 수리〉

문 헌

1. Gram, T.E. and Gillette, J.R.: Biotransformation of drugs (Bacq, E.M. ed.) *Fundamentals of Biochemical Pharmacology*, Pergamon Press, Ltd., New York, pp.571-609 (1971).
2. Conney, A.H.: *Pharmacol. Rev.* **19**, 317(1967).
3. Woo, W.S., Shin, K.H., Kim, I.C. and Lee, C.K.: *Arch. Pharm. Res.* **1**, 13 (1978) and references cited therein.
4. Woo, W.S. and Shin, K.H.: *Arch. Pharm. Res.* **2**, 61 (1979).
5. Woo, W.S. Shin, K.H. and Ryu, K.S.: *Arch. Pharm. Res.* **3**, 79 (1980).
6. Hwang, E.H., Shin, K.H. and Woo, W.S.: *Ann. Rep. Natur. Prod. Res. Inst.* **20**, 4 (1981).
7. Han, Y.B., Shin, K.H. and Woo, W.S.: *Arch. Pharm. Res.* **7**, 127 (1984).
8. Shin, K.H., Kim, O.N. and Woo, W.S.: *Arch. Pharm. Res.* **11**, 240 (1988) and references cited therein.
9. Choi, J.S., Kim, J.Y., Woo, W.S. and Young, H.S.: *Arch. Pharm. Res.* **11**, 270 (1988).
10. Rommelspacher, H., Kauffmann, H., Cohnitz, C.H. and Coper, H.: *Naunyn-Schmieddeberg's Arch. Pharmacol.* **298**, 83 (1977).
11. Shin, K.H., Woo, W.S. and Lee, C.K.: *Kor. J. Pharmacog.* **12**, 203 (1981).
12. Wattenberg, L.W., Page, M.A. and Leong, J.L.: *Cancer Res.* **28**, 934 (1968).
13. Iwu, M.M., Obidoa, O. and Anazodo, M.: *Pharmacological Research Communications* **18**, 81 (1986).