J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.
26(2), 236~241(1997)

한국식품영양과학회지

식용식물 추출물로부터 콜레스테롤 합성 저해제의 검색 및 분리

박정로† · 박종철* · 최성희**

순천대학교 식품영양학과
*순천대학교 한약자원학과
**미국 일리노이대학교 육학연구실

Screening and Characterization of Anticholesterogenic Substances from Edible Plant Extracts

Jeong-Ro Park†, Jong-Cheol Park* and Seong-Hee Choi**

Dept. of Food and Nutrition, Sunchon National University, Sunchon 540-742, Korea
**Dept. of Oriental Medicine Resources, Sunchon National University, Sunchon 540-742, Korea*
***Meat Science Laboratory, University of Illinois, Urbana, Illinois 61801, USA*

Abstract

Inhibitory effects of several edible plant extracts against 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A(HMG-CoA) reductase, a rate-limiting enzyme in the biosynthesis of cholesterol, were screened. Inhibition rates of 10~15% were observed with hot water extracts of *Allium fistulosum*, *Allium sativum* and *Cucurbita maxima*. Methanol extracts of *Aster scaber*, *Allium sativum*, *Zingiber officinale*, *Oenanthe javanica* and *Angelica keiskei* effectively reduced the enzyme activity with inhibition rates of 29~51%. The methanol extract of *Angelica keiskei* was fractionated sequentially with chloroform, ethyl acetate and n-butanol. Of the fractions ethyl acetate fraction showed the highest inhibition against the enzyme. Luteolin-7-O-β-D-glucoside and hyperoside isolated from the ethyl acetate fraction of *Angelica keiskei* inhibited the enzyme activity by 65.5% and 14.8%, respectively, at the concentration of 30μM.

Key words: cholesterol, HMG-CoA reductase, HMG-CoA reductase inhibitor

서 론

Cholesterol은 4개의 고리로 된 perhydrocyclopentanophenanthrene핵을 포함하여 27개의 탄소를 가진 steroid의 일종으로, 세포막의 구성성분, 호르몬 및 비타민의 전구체 등으로서 생명현상의 유지와 조절에 필수적인 생리물질이다. Cholesterol은 체내에 약 140g이 존재하며 이중 7% 이하가 혈장에 분포되어 있으나(1), 체내 총 cholesterol 중 매우 작은 부분에 속하는 혈장 cholesterol은 심근경색, 뇌혈전 및 동맥경화 등과 같은 순환기계 성인질환의 발생과 밀접하게 관련되어 있다.

혈장 cholesterol(특히 LDL cholesterol) 농도의 증가는 흡연, 당뇨, 고혈압, 비만 등과 함께 동맥경화와 심근경색 발생의 주요 위험인자의 하나로서 혈장 cholesterol의 농도를 정상적인 수준으로 유지하는 것은 매우 중요한 일이다(2,3). 우리나라에서도 최근 식생활의 서구화와 더불어 심근경색, 뇌혈전 및 동맥경화 등과 같은 순환기계 성인질환이 급증하고 있고, 혈장 cholesterol 농도가 200mg/dl 이상으로 식이요법 등 생활 치료 및 약물요법의 치료대상이 우리나라 전체 성인의 30% 정도를 차지하여(4) 정상 수준의 혈장 cholesterol을 유지하기 위한 많은 노력과 연구가 필요하다.

혈장 cholesterol 농도 조절은 cholesterol의 흡수, 생합성, 이화(담즙산의 합성) 및 배설, 조직으로의 분배, 축적 등 복합적 기전들의 상호조화에 의해 이루어진다. Cholesterol의 흡수를 억제하고 이화 및 배설을 촉진시키기 위하여 식이적인 조절로는 각종 식이섬유소 성분의 섭취가 권장되고, cholestyramine, colestipol, gemfibrozil, clofibrate와 같은 약제가 사용되고 있다(5). 그러나 이들 약제들은 cholesterol의 흡수를 억제하고 이의

†To whom all correspondence should be addressed

이화 및 배설을 촉진하는 효과가 있는 반면 cholesterol의 체내 합성을 촉진시키는 보상기전을 활성화시키는 등 혈장 cholesterol 저하효능이 미약하다(6). 그러므로 혈장 cholesterol 농도를 보다 효율적으로 조절하기 위해서는 cholesterol의 흡수를 억제하고 이의 이화 및 배설을 촉진시킴과 동시에 cholesterol의 체내 생합성을 억제시켜주는 것이 필요하다.

Cholesterol은 acetyl-CoA로부터 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A(HMG-CoA), mevalonate, squalene, lanosterol 등의 중간물질을 거쳐 30여단계의 복잡한 과정을 거쳐 합성된다. 성인에 있어 하루 체내에서 생합성 되는 cholesterol량은 체중 kg당 9~11mg 정도로, 식사로 공급되는 양 보다 훨씬 많아 일반적으로 체내 cholesterol은 식사로부터 유래하는 외인성 보다 체내에서 생합성되는 내인성 cholesterol 공급에 의해 좌우된다(7,8). Cholesterol 합성의 복잡한 단계중 연구의 관심이 집중되고 있는 것은 HMG-CoA reductase로 cholesterol 합성계에서 가장 중요한 율속효소(rate-limiting enzyme)이다.

HMG-CoA reductase 저해제는 1973년 일본의 Endo 등(9,10)에 의해 mevastatin(ML-236B)이 *Penicillium citrinum*으로부터 발견된 후 동일물질(compactin)이 Brown 등(11)에 의해 *Penicillium brevicompactum*으로부터 분리되었고, lovastatin(mevinolin, monacolin K)이 *Aspergillus terreus*에서 분리되었다(12,13). 그 후 이들을 모체로 하여 화학적 또는 미생물적 전환을 통하여 simvastatin, pravastatin 등과 같은 유도체들이 개발되어 고지혈증의 임상적 치료에 사용되고 있다(14-18).

그러나 지금까지 체내 cholesterol 합성저해제로 개발된 이들 약물들은 대부분 미생물이나 유기합성에 의한 것으로, 그 효과가 단기적으로는 인정되나 장기적 사용으로 인한 부작용을 확신할 수 없다(19,20). 그러므로 생약이나 식용식물로부터 cholesterol 합성을 저해하는 생리활성물질을 찾아내는 연구가 진행되어, 마늘(21), 인삼(22), 고추(23), 보리(24) 및 그 외 식용 및 약용식물들(25-31)의 혈청 콜레스테롤 저하효과가 보고되어 있으나 저해성분의 추출규명은 극히 미약하여 많은 연구가 요구된다.

본 연구에서는 혈장 cholesterol 강하제를 개발하기 위하여 1차적으로 우리나라에서 양념, 나물 등으로 많이 이용되고 있는 파, 마늘, 양파, 고추 등의 식용식물들을 대상으로 HMG-CoA reductase 저해활성을 탐색하고 *Angelica keiskei*로부터 HMG-CoA reductase 저해활성물질을 분리하여 보고하고자 한다.

재료 및 방법

재료

파(*Allium fistulosum*), 마늘(*Allium sativum*), 양파(*Allium cepa*), 고추(*Capsicum annum*), 생강(*Zingiber officinale*), 당근(*Daucus carotu*), 호박(*Cucurbita maxima*), 양송이(*Agaricus bisporus*), 느타리(*Pleuroxus ostreatus*), 부추(*Allium odorum*), 미나리(*Oenanthe javanica*), 신선초(*Angelica keiskei*), 참취(*Aster scaber*), 토란(*Colocasia*) 줄기 등 실험재료들은 순천 근교 농장 및 시장에서 구입하여 수세, 풍건, 냉동건조 후 분쇄하여 사용하였다.

추출 및 분획

물 추출물은 시료 50g에 증류수 500ml을 가하여 1시간 동안 가열한 다음 원심분리하여 상등액을 원심분리, 감압농축하여 사용하였다. Methanol 추출물은 시료 50g에 methanol 500ml을 가하여 30°C 수욕에서 24시간 3회 추출하여 감압농축하여 사용하였다. 신선초 methanol 추출물은 감압농축 후 chloroform, ethyl acetate, n-butanol 및 물층으로 계통분획하여(Fig. 1) 이중 ethyl acetate 분획을 silica gel column chromatography를 이용하여 hyperoside와 luteolin-7-O-β-D-glucoside를 순수분리하였다(32).

Microsomal HMG-CoA reductase

HMG-CoA reductase(EC 1.1.1.34) 효소원으로는 흰쥐의 간 microsome을 사용하였다. 간세포의 HMG-CoA reductase 활성을 최대화하기 위해 Sprague-Dawley male rat을 5% cholestyramine이 함유된 AIN-76 사료로 5

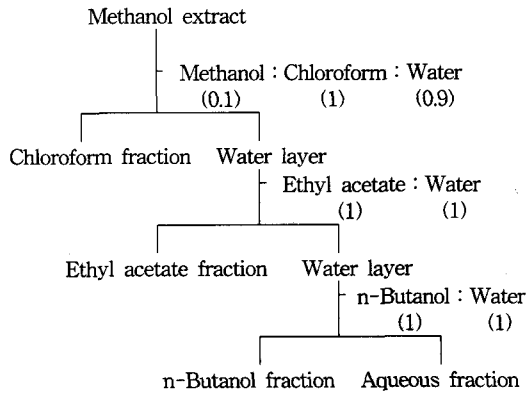

Fig. 1. Flow chart for sequential fractionation of methanol extract.

일 사육한 후 자정 무렵에 간을 채취하여 buffer A(0.1M sucrose, 0.05M KCl, 0.04M potassium phosphate, 0.03M potassium EDTA, pH 7.2)에 4°C에서 Potter-Elvehjem glass homogenizer에 teflon pestle을 이용하여 균질화시켰다(33). 균질액은 15,000×g에서 10분간 원심분리하여 세포막 및 mitochondria를 제거한 후 상등액을 100,000×g에서 60분간 초원심분리하여 microsome을 분리하였다. 분리된 microsome은 buffer A에 동일조건으로 원심분리하여 세척한 후 buffer B(10mM dithiothreitol 이 함유된 buffer A)에 용해시켜 -40°C에 보관하며 사용하였다.

HMG-CoA reductase 분석

Microsomal HMG-CoA reductase 활성은 Hulcher와 Oleson(34) 방법으로 측정하였다. 반응은 test sample, HMG-CoA(150nmoles), NADPH(2μmoles) 및 20μl microsome(0.2μmoles dithiothreitol 함유)을 0.8ml의 0.1M triethanolamine-0.02M EDTA buffer(pH 7.4)에 첨가하여 최종 1.0ml가 되도록 하였다. Test sample은 dimethyl sulfoxide(DMSO)에 용해시켜 반응액에 첨가하였으며 control에도 동일용량의 용매(DMSO)를 첨가하였다. Microsome은 사용 직전 37°C에서 20분간 preincubation하여 사용하였으며, HMG-CoA를 가하여 반응을 개시하였다. 37°C에서 20분간 반응시킨 후 20μl의 10mM sodium arsenite용액을 첨가하고, 1분 후 3% sodium tungstate를 함유한 0.1ml의 2M citrate buffer를 첨가하여 반응을 정지시켰다. 원심분리로 단백질을 침전시킨 후 상등액 1.0ml에 0.2ml의 Tris buffer(pH 10.6)와 0.1ml의 0.2M Tris buffer(pH 8.0)를 가하여 pH를 8.0으로 조정한 후 50μl의 0.4M sodium arsenite를 첨가하여 dithiol-arsenite complex를 생성시켰다. 반응액 1.0ml에 20μl의 3mM DTNB, 0.1M triethanolamine, 0.2M EDTA, pH 7.4를 넣어 412nm에서 4분간 흡광도를 측정하여 absorbance/time curve를 그려 직선부분을 연장한 절편값(A)을 구한 다음 아래식에 의하여 CoA-SH 생성량을 계산하였다.

$$\text{nmols/min} = \frac{\text{A(reaction)} - \text{A(control)}}{0.136 \times \text{time}} \times 1.43$$

여기에서 1.43은 분석 과정중의 희석배수이며, 0.136은 monothiol(CoA-SH)-arsenite complex 생성물의 extinction coefficient이다. Control은 반응액중에 NADPH가 빠진 것이며, 저해율은 시료를 넣지 않은 대조구의 효소활성에 대한 저해 정도를 백분율로 환산하였다.

결과 및 고찰

물 추출물의 HMG-CoA reductase 저해활성

HMG-CoA reductase 저해제를 탐색하기 위해 우선 1차적으로 우리나라에서 양념 및 나물류로서 많이 이용되는 식용식물들을 몇가지 선정하여 이들 물 추출물의 HMG-CoA reductase 저해활성을 측정한 결과(Table 1) 파, 마늘, 호박에서 10~14%의 저해활성이 관찰되었다. 그외 부추, 생강 등도 약간의 저해활성을 보였다.

한편 토란 줄기와 느타리의 물 추출물은 저해활성이

Table 1. Inhibition of HMG-CoA reductase activity by water extract of edible plants[1)]

	Specific activity[2)]	Relative activity	Inhibition rate(%)
Control	2.86	100	
Allium fistulosum	2.45	85.7	14.3
Allium sativum	2.47	86.3	13.7
Capsicum annum	2.82	98.7	1.3
Zingiber officinale	2.76	96.7	3.3
Daucus carotu	2.79	97.6	2.4
Cucurbita maxima	2.56	89.6	10.4
Pleuroxus ostreatus	3.11	108.9	−8.9
Allium odorum	2.69	94.3	5.7
Oenanthe javanica	2.59	99.8	0.2
Angelica keiskei	2.59	99.8	0.2
Aster scaber	2.60	99.9	0.1
Colocasia	3.00	115.3	−15.3

[1)]The reaction mixture consisted of 0.1M triethanolamine, 0.02M EDTA, pH 7.4, 0.15mM HMG-CoA, 2mM NADPH, 0.2mM dithiothreitol, microsome and 1.0mg of water extract of each plants in a total volume of 1ml. Values are means of duplicate assays

[2)]Unit: nmoles of CoA produced/min/mg protein

음의 값을 보여 이들은 오히려 HMG-CoA reductase를 활성화시키는 것으로 생각된다.

Methanol 추출물의 HMG-CoA reductase 저해활성

식용식물 methanol 추출물의 경우(Table 2) 참취, 마늘, 생강, 미나리, 신선초 등에서 저해율 51~29%의 강한 저해활성이 관찰되었고, 그외 느타리, 호박, 양송이, 고추, 토란줄기, 부추, 당근 등에서도 저해율 12~3%의 약한 저해활성이 나타났다. 그러나 양파의 methanol 추출물은 -8%의 저해활성을 보여 오히려 HMG-CoA reductase를 활성화시키는 결과를 보였다.

*Angelica keiskei*의 HMG-CoA reductase 저해활성

미나리과에 속하는 다년생 초본으로 명일엽, 선삼초, 신립초 등으로도 불리는 신선초(*Angelica keiskei* Koidz)는 예로부터 고혈압, 동맥경화 등의 성인병에 민간약으로 사용되어 왔으며 근래에는 녹즙이나 분말의 형태로서 건강식품으로 많이 사용되고 있다(35). 신선초 분말이 rat에서 혈청 cholesterol을 낮춘다는 실험결과(36)와 신선초의 methanol 추출물이 HMG-CoA reductase 활성을 저해하는 본 실험의 결과에 의해 신선초 methanol 추출물을 chloroform, ethyl acetate, n-butanol, 물층 등 4분획으로 나누어 각 분획별로 HMG-CoA reductase 저해활성을 측정하였다(Table 3). 측정결과 ethyl acetate 분획에서 가장 높은 저해활성이 관찰되었고 n-butanol, chloroform, 물층에서도 비교적 높은 저해활성이 보였다.

Methanol 추출물 분획 중 HMG-CoA reductase 저해활성이 가장 높게 나타난 ethyl acetate 분획을 silica gel column chromatography를 이용하여 hyperoside와 luteolin-7-O-β-D-glucoside를 순수 분리하여(32) HMG-CoA reductase 저해활성을 측정한 결과(Table 4) luteolin-7-O-glucoside는 30μM 농도에서 65.5%의 저

Table 2. Inhibition of HMG-CoA reductase activity by methanol extract of edible plants[1)]

	Specific activity[2)]	Relative activity	Inhibition rate(%)
Control	2.88	100	
Allium fistulosum	2.88	100.1	-0.1
Allium sativum	1.55	53.8	46.2
Capsicum annum	2.58	89.7	10.3
Zingiber officinale	1.97	68.5	31.5
Allium cepa	3.11	107.9	-7.9
Daucus carotu	2.79	96.7	3.3
Cucurbita maxima	2.52	87.5	12.5
Agaricus bisporus	2.57	89.0	11.0
Pleuroxus ostreatus	2.48	86.0	14.0
Allium odorum	2.72	94.4	5.6
Oenanthe javanica	2.03	70.6	29.4
Angelica keiskei	2.04	70.9	29.1
Aster scaber	1.13	48.9	51.1
Colocasia	2.60	90.3	9.7

[1)]The reaction mixture consisted of 0.1M triethanolamine, 0.02M EDTA, pH 7.4, 0.15mM HMG-CoA, 2mM NADPH, 0.2mM dithiothreitol, microsome and 1.0mg of methanol extract of each plant in a total volume of 1ml. Values are means of duplicate assays
[2)]Unit: nmoles of CoA produced/min/mg protein

Table 3. Effects of sequential subfractions of methanol extract of *Angelica keiskei* on HMG-CoA reductase activity[1)]

	Specific activity[2)]	Relative activity	Inhibition rate(%)
Control	2.16	100	
Chloroform	1.67	77.5	22.5
Ethyl acetate	1.29	59.6	41.4
Butanol	1.51	69.8	30.2
Aqueous	1.70	78.7	21.3

[1)]The reaction mixture consisted of 0.1M triethanolamine, 0.02M EDTA, pH 7.4, 0.15mM HMG-CoA, 2mM NADPH, 0.2mM dithiothreitol, microsome and 1.0mg of test fraction in a total volume of 1ml. Values are means of duplicate assays
[2)]Unit: nmoles of CoA produced/min/mg protein

Table 4. Effects of hyperoside and luteolin-7-O-glucoside from *Angelica keiskei* on HMG-CoA reductase activity[1)]

	Specific activity[2)]	Relative activity	Inhibition rate(%)
Control	1.94	100	
Hyperoside	1.65	85.2	14.8
Luteolin-7-O-glucoside	0.67	34.5	65.5

[1)]The reaction mixture consisted of 0.1M triethanolamine, 0.02M EDTA, pH 7.4, 0.15mM HMG-CoA, 2mM NADPH, 0.2mM dithiothreitol, microsome and 0.03mM of test substance in a total volume of 1ml. Values are means of duplicate assays
[2)]Unit: nmoles of CoA produced/min/mg protein

해활성을 보인 반면 hyperoside는 30μM 농도에서 14.8%의 비교적 약한 저해활성을 나타내었다. Luteolin-7-O-β-D-glucoside가 HMG-CoA reductase를 저해한다는 본 *in vitro* 실험결과는 신선초의 luteolin-7-O-β-D-glucoside가 고지혈증 rat에서 혈청 cholesterol을 낮춘다는 전보(32)의 *in vivo* 실험결과로 미루어 보아 *in vivo*에서도 유사한 효과를 가져오리라 생각된다. 그러나 luteolin-7-O-β-D-glucoside의 *in vitro*에서의 HMG-CoA reductase 저해효과가 *in vivo*에서도 그대로 작용될지에 대해서는 더욱 연구가 요구된다. 본 실험에서 사용한 비교적 저렴한 colorimetric HMG-CoA reductase 분석 방법은 *in vivo* test에 적용시에는 sensitivity에 한계가 있으므로 보다 민감한 방사선동위원소법 등을 사용하여 다각도로 연구가 필요하다.

요 약

일부 식용식물 추출물의 HMG-CoA reductase 저해활성을 탐색한 결과 파, 마늘, 호박의 물 추출물에서 10~14%의 저해활성이 관찰되었고 그외 부추, 생강 등의 물 추출물도 약간의 저해활성을 보였다. Methanol 추출물의 경우는 참취, 마늘, 생강, 미나리, 신선초 등에서 51~29%의 강한 저해활성이 관찰되었고, 그 외 느타리, 호박, 양송이, 고추, 토란줄기, 부추, 당근 등에서도 12~3%의 저해활성이 나타났다. 저해활성이 비교적 높은 신선초의 methanol 추출물을 극성의 차이에 따라 chloroform, ethyl acetate, n-butanol, 물층의 순서로 분획하여 각 분획별로 HMG-CoA reductase 저해활성을 측정한 결과 ethyl acetate 분획에서 가장 높은 저해활성이 관찰되었으며 n-butanol, chloroform, 물층에서도 비교적 높은 저해 활성이 보였다. 신선초의 methanol 추출물 분획 중 HMG-CoA reductase 저해활성이 가장 높게 나타난 ethyl acetate 분획을 silica gel column chromatography를 이용하여 hyperoside와 luteolin 7-O-β-D-glucoside를 순수 분리하여 HMG- CoA reductase 저해활성을 측정한 결과 luteolin-7-O- glucoside는 30μM 농도에서 65.5%의 강한 저해활성을 보였고 hyperoside는 14.8%의 비교적 약한 저해활성을 나타내었다.

감사의 글

이 논문은 1995년도 한국학술진흥재단의 공모과제 연구비에 의하여 연구되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

1. Sodhi, H. S., Kudchodkar, B. J. and Mason, D. T. : Clinical methods in study of cholesterol metabolism. S. Karger, New York, p.1(1979)
2. Carlson, L. A., Böttiger, L. E. and Åhfeldt, P. -E. : Risk factors for myocardial infraction in the Stockholm prospective study. *Acta Med. Scand.*, **206**, 351(1979)
3. Lipid Research Clinics Program : The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. 1. Reduction in the incidence of coronary heart disease. *JAMA*, **251**, 351(1988)
4. 조선일보, 1996년 3월 28일
5. Stein, E. A. : Drug and alternative therapies for hyperlipidemia. *Atherosclerosis*, **108**, S105(1994)
6. Endo, A. : The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J. Lipid Res.*, **33**, 1569(1992)
7. Turley, S. D. and Dietschy, J. M. : Cholesterol metabolism and excretion. In "*The liver : biology and pathobiology*" Arias, I., Popper, H. and Shafritz, D. A.(eds.), Raven Press, New York, p.467(1982)
8. Beil, V., Grundy, S. M., Crouse, J. R. and Zech, L. : Triglyceride and cholesterol metabolism in primary hypertriglyceridemia. *Arteriosclerosis*, **2**, 44(1982)
9. Endo, A., Kuroda, M. and Tsujita, Y. : ML-236A, ML-236B and ML-236C, new inhibitors of cholesterogenesis produced by *Penicillium citrinum*. *J. Antibiot.(Japan)*, **29**, 1346(1976)
10. Endo, A., Kuroda, M. and Tanzawa, K. : Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B, fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity. *FEBS Lett.*, **72**, 323(1976)
11. Brown, A. G., Smale, T. C., King, T. J., Hasenkamp, R. and Thompson, R. H. : Crystal and molecular structure of compactin, a new antifungal metabolite from *Penicillium brevicompactum*. *J. Chem. Soc. Perkin*, **1**, 1165(1976)

12. Endo, A. : Monakcolin K, a new hypocholesterolemic agent that specifically inhibits 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. *J. Antibiot.(Japan)*, **33**, 334(1979)
13. Alberts, A. W., Chen, J., Curon, G., Hunt, V., Huff, J., Hoffman, C., Rothrock, J., Lopez, M., Joshau, H., Harris, E., Patchett, A., Monaghan, R., Currie, S., Stapley, E., Albers-Schonberg, G., Hensens, O., Hirshfield, J., Hoogsteen, K., Liesch, J. and Springer, J. : Mevinolin : a highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and cholesterol-lowering agent. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **77**, 3957 (1980)
14. Hoffman, W. F., Alberts, A. W., Anderson, P. S., Chen, J. S., Smith, R. L. and Willard, A. K. : 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. 4. Side chain ester derivatives of mevinolin. *J. Med. Chem.*, **29**, 849(1986)
15. Pietro, D. A. and Mantell, G. : Simvastatin : a new HMG CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc. Drug Rev.*, **8**, 220(1990)
16. Todd, P. A. and Goa, K. L. : Simvastatin-a review of its pharmacological properties and therapeutic potential in hypercholesterolemia. *Drugs*, **40**, 583(1990)
17. Tsujita, Y., Kuroda, M., Shimada, Y., Tanzawa, K., Arai, M., Kaneko, I., Tanaka, M., Masuda, H., Tarumi, C., Watanabe, Y. and Fujii, S. : CS-514, a competitive inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase : tissue-selective inhibition of sterol synthesis and hypolipidemic effect on various animal species. *Biochim. Biophys. Acta*, **877**, 50(1986)
18. Feussner, G. : HMG CoA reductase inhibitors. *Current Opinion Lipidol.*, **5**, 59(1994)
19. Hattersley, J. G. : Lowering cholesterol with lovastatin : the wrong approach. *J. Orthomolecul. Med.*, **9**, 54 (1994)
20. Masters, B. A., Palmoski, M. J., Flint, O. P., Gregg, R. E., Wang-Iverson, D. and Durham, S. K. : *In vitro* myotoxicity of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, pravastatin, lovastatin, and simvastatin, using neonatal rat skeletal myocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **131**, 163(1995)
21. Qureshi, A. A., Abuirmeileh, N., Din, Z. Z., Elson, C. and Burger, W. C. : Inhibition of cholesterol and fatty acid biosynthesis in liver enzymes and chicken hepatocytes by polar fractions of garlic. *Lipids*, **18**, 343(1983)
22. Qureshi, A. A., Burger, W. C., Peterson, D. M. and Elson, C. : Supression of cholesterogenesis by plant constituents. *Lipids*, **20**, 817(1985)
23. Negulesco, J. A., Noel, S. A., Newman, H. A. I., Nabar, E. C., Bhat, H. B. and Witiak, D. T. : Effects of pure capsaicinoids(capsaicin and dihydrocapsaicin) on plasma lipid and lipoprotein concentrations of turkey poults. *Atherosclerosis*, **64**, 85(1987)
24. Qureshi, A. A., Burger, W. C., Peterson, D. M. and Elson, C. : The structure of an inhibitor of cholesterol biosynthesis isolated from barley. *J. Biol. Chem.*, **261**, 10544(1986)
25. Lee, Y. S., Kim, J. D., Lee, Y. H., Rhee, H. I. and Choi, Y. S. : Influence of extract of *Rosa rugosa* roots on lipid levels in serum and liver of rats. *Life Sci.*, **49**, 947(1991)
26. 이윤형, 신용목, 이재은, 최용순, 이상영 : 식물추출물로부터 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase의 활성저해제 탐색. 한국생물공학회지, **6**, 55(1991)
27. 김종대, 윤태헌, 최면, 임경자, 주진순, 이상영 : 솔잎 첨가식이가 흰쥐의 혈청 지방질대사에 미치는 영향. 한국노화학회지, **1**, 47(1991)
28. Choi, J. S., Yokozawa, T. and Oura, H. : Antihyperlipidemic effect of flavonoids from *Prunus davidiana*. *J. Natural products*, **54**, 218(1991)
29. 조영숙, 박정로, 박석규, 전순실, 정승용, 하봉석 : 갓의 급이가 흰쥐의 cholesterol 대사에 미치는 영향. 한국영양학회지, **26**, 13(1993)
30. 최용순, 서정호, 김천호, 김영미, 함승시, 이상영 : 흰쥐에 있어서의 메밀채소의 투여가 지질대사에 미치는 효과. 한국영양식량학회지, **23**, 212(1994)
31. 이윤형, 최용순, 이상영 : 닭에서 *Pinus strobus* 잎추출물의 혈청콜레스테롤저하 효과. 한국영양식량학회지, **25**, 188(1996)
32. 박종철, 조영숙, 박석규, 박정로, 전순실, 옥광대, 최종원 : *Angelica keiskei*의 고지혈증 개선효과 및 2종의 플라본 7-O-배당체의 분리. 생약학회지, **26**, 337(1995)
33. Edwards, P. A., Lemongello, D. and Fogelman, A. M. : Improved methods for the solubilization and assay of hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. *J. Lipid Res.*, **20**, 40(1979)
34. Hulcher, F. H. and Oleson, W. H. : Simplified spectrophotometric assay for microsomal HMG-CoA reductase by measurement of coenzyme A. *J. Lipid Res.*, **14**, 625(1973)
35. 임웅규, 김규열, 유증자 : 신선초. 광일문화사, 서울, p.13 (1991)
36. 박정로, 박석규, 조영숙, 전순실, 최성희, 박종철 : *Angelica keiskei*가 흰쥐의 지질대사에 미치는 영향. 한국식품영양과학회지, **26**, 308(1997)

(1996년 12월 14일 접수)