

가시오갈피 추출물의 항돌연변이 효과

박정섭 · 오찬호 · 고하영¹ · 최동성

우석대학교 생명공학부, ¹우석대학교 식품영양 식품공학부

Antimutagenic Effect of Extract of *Eleutherococcus senticosus* Maxim.

Jeong-Seob Park, Chan-Ho Oh, Ha-Young Koh¹ and Dong-Seong Choi*

Division of Bioscience and Biotechnology, Woosuk University

¹Division of Food Science and Nutrition, Woosuk University

Antimutagenic effect of *Eleutherococcus senticosus* Maxim. on the mutagenicity induced by 2-AF and Trp-P-1 was studied using the Ames test with *Salmonella typhimurium* TA98 and TA100. In *S. typhimurium* TA98, the methanol extract (500 µg/plate) of root, stem, and leaf of *E. senticosus* showed inhibitory effects of 72.8, 70.0, and 78.7% on the mutagenicity induced by 2-AF, and 69.2, 64.9, and 59.4% by Trp-P-1, respectively, whereas none was observed in *S. typhimurium* TA100. These results suggest that the methanol extract of *E. senticosus* inhibits a frame shift mutation. And then the methanol extract further fractionated by chloroform, butanol, and water. The chloroform fractions of root, stem, and leaf showed strong antimutagenic effects induced by 2-AF and Trp-P-1 in *S. typhimurium* TA98, whereas none was observed in the butanol and aqueous fractions. The chloroform fractions of root, stem, and leaf showed antimutagenic effects of 13~92% in a dose-dependent manner.

Key words: *Eleutherococcus senticosus*, antimutagenicity, frame shift mutation, indirect mutagen

서 론

Siberia ginseng이라 불리우는 가시오갈피(*Eleutherococcus senticosus* Maxim.)는 한반도, 시베리아 및 중국의 고지대에 자생하는 두릅나무과에 속하는 다년생 낙엽 관목으로서 높이는 4~5 m이고 줄기에 아래로 향한 가시가 많으며, 그의 근피 또는 수피는 동의보감을 비롯한 한약집성방, 신농본초경 등의 고전 한의서에 약리효능이 탁월한 것으로 기재된 생약 제의 하나이다. 가시오갈피는 1969년 Brekhmann에 의해 분리된 eleutheroside 류가 adaptogen으로서의 효능, 즉 외부의 스트레스에 대한 생체의 적응력 및 피로회복에 탁월한 활성이 있는 것으로 보고된⁽¹⁾ 이래 인삼과 함께 국내외적으로 귀중한 연구 대상이 되어 왔다. 가시오갈피의 근피나 수피의 추출물은 강장제로서 기관지 친식 치료, 체력 증진, 근골격증진, 항암, 항노화, 항피로, 항스트레스, 면역증진, CNS 활성, 항우울증 등의 약리 효능^(2,3) 및 항고지혈증⁽⁴⁾, 항바이러스⁽⁵⁾, 항알러지⁽⁶⁾ 효과 등이 있다. 이러한 효과는 주로 lignan 과 iridoid glycoside 류에 기인하는 것으로 알려져 있으며^(3,7),

isofraxidin⁽⁸⁾에 이담작용이 있음이 보고되어 있다. 현재 가시오갈피는 우리나라에서 식품 원료로 고시되어 있으며, 최근 다양한 종류의 건강보조식품에 응용되고 있다.

암 발생의 80%는 환경요인에 의해 발생하며, 식품의 섭취 패턴과 흡연이 발생 원인의 대부분을 차지한다. 식품에 함유되어 있는 극소수의 돌연변이원과 환경에 오염되어 있는 발암원은 암을 일으키는 주요 원인이며, 암 발생 개시단계의 돌연변이는 발암과 83% 이상의 높은 상관성을 나타내므로 돌연변이원은 발암원으로서 인식되어지고 있다.⁽⁹⁾ Kada 등⁽¹⁰⁾과 송 등^(11,12)은 이러한 돌연변이원의 활성을 억제하거나 경감시키는 항돌연변이 물질이 식품을 비롯한 각종 천연물 중에 존재하는 것을 Ames test 및 SOS chromotest에 의해 발견하였다. 항돌연변이원은 질병은 물론 유전독성물질에 의해 유도되는 돌연변이를 차단하여 암의 예방에 기여하므로 매우 중요하다.⁽¹³⁾ 한편 가시오갈피에 다양한 약리효과가 있다는 사실이 밝혀져 있음에도 불구하고 그의 항돌연변이 효과를 세균시험계에서 연구한 보문은 전무한 실정이다. 다만 ethylmethane sulfonate로 돌연변이를 일으킨 양파와 보리에 낮은 농도의 가시오갈피 추출물을 처리했을 때 염색체 변이의 빈도를 감소시켰다고 하는 Strel'chuk⁽¹⁴⁾의 연구, 가시오갈피 뿌리세포의 칼루스 배양물의 추출물을 nitrosomethyl urea 와 cyclophosphamide로 각각 돌연변이를 일으킨 Chinese hamster cell에 첨가했을 때 sister-chromatid exchange가 억제되었다는 Salikhova 등⁽¹⁵⁾의 연구 및 mitomycin C를 처리한 Chi-

*Corresponding author : Dong-Seong Choi, Division of Bioscience and Biotechnology, Woosuk University, Samrye, Jeonbuk 565-701, Korea

Tel: 82-63-290-1430

Fax: 82-63-290-1429

E-mail: dschoi@woosuk.ac.kr

Table 1. Genetic characteristics of *Salmonella typhimurium* TA98 and TA100 used in Ames test

Test strains	Histidine mutation	LPS ¹⁾	Repair ²⁾	R-factor ³⁾	Mutation characteristics
TA98	hisC3052	rfa	ΔuvrB	+R	frame shift
TA100	hisG46	rfa	ΔuvrB	+R	base substitution

¹⁾The rfa mutation (deep rough character) causes partial loss of the lipopolysaccharide (LPS) barrier that coats the surface of the bacteria.

²⁾The deletion (Δ) through character uvrB includes the nitrate reductase (chl) and biotin (bio) gene.

³⁾R-factor plasmid, pKM101, contains the ampicillin resistance factor.

nese hamster cell에 첨가했을 때 염색체 이상을 감소시켰다는 Umnova 등⁽¹⁶⁾의 연구 만이 있을 뿐이다. 이에 저자들은 국내산 가시오갈피의 생리적 기능을 탐색하기 위하여 불고기 중의 대표적 헤테로사이클릭 아민류의 하나인 Trp-P-1과 2-AF를 간접 돌연변이원으로 사용하여 가시오갈피의 항돌연변이 활성을 세균시험계의 하나인 Ames test로 검토하였다.

재료 및 방법

재료 및 시약

가시오갈피는 전라북도 장수에서 재배된 것을 장수가시오갈피 영농조합으로부터 분양 받아 사용하였다. 2-Aminofluorene(2-AF), 3-amino-1,4-dimethyl-5H-pyrido[4,3-b]indole(Trp-P-1), NADP(β -nicotinamide adenine dinucleotide phosphate), D-glucose 6-phosphate, β -naphthoflavone, phenobarbital, dimethyl sulfoxide(DMSO)은 Sigma(USA)사 제품을, 기타 시약은 1급 이상의 제품을 사용하였다. 실험용 래트(male, Sprague Dawley)는 대한실험동물(대전)로부터 구입하여 사용하였다.

시료의 추출 및 분획

가시오갈피의 뿌리, 줄기, 잎 중 뿌리와 줄기는 종류수로 2~3차례 수세한 다음 음건하였고, 잘게 세절하였다. 이를 시료를 일정량 취하여 삼각플라스크에 넣고 10배량의 80% 메탄올을 첨가하여 40°C에서 10시간씩 3회 진탕 추출한 다음 No. 2 여과지로 여과하였다. 여과액을 4°C에서 12시간 냉각한 다음 여과하고, 그의 여과액을 감압 농축하여 추출용매를 제거한 후 동결건조 하였다. 각각의 부위에서 얻어진 80% 메탄올 추출물을 용매의 극성에 따라 클로로포름, n-부탄올 및 물 층으로 순차적으로 분획하고, 감압 농축한 다음 동결건조 하였다. 이 추출물들을 DMSO에 녹여 실험에 사용하였다.

균주

Salmonella typhimurium TA98과 TA100은 한국생명공학연구원 유전자은행으로부터 분양 받아 각각의 유전형질을 확인한 후 사용하였으며, 균주의 유전적 특징은 Table 1과 같다.

S9 분획 조제

S9 분획의 조제는 Ong 등의 방법⁽¹⁷⁾에 따라서 조제하였으며, 실험용 동물로는 200±10 g의 7주령 된 래트(male, Sprague Dawley)를, 유도물질로는 phenobarbital과 β -naphthoflavone을 사용하였다. 조제된 S9 분획은 Nunc tube에 1 mL씩 분주하여 -70°C에 보관하면서 사용하였다. S9 mix는 Ames 등의 방법⁽¹⁸⁾에 따라 조제하였다.

균생육 억제효과 실험

멸균 시험관에 0.5% S9 mix 0.5 μL, 각 농도별 시료 50 μL, 변이원 50 μL[2-AF(1.0 μg), Trp-P-1(0.6 μg)], Oxoid nutrient broth No. 2(25 g/L)에서 하룻밤 배양한 균 배양액 (1~2×10⁹/mL) 100 μL를 혼합하여 37°C에서 210 rpm으로 20분간 진탕 배양하였다. 이 배양액을 1/15 M phosphate buffer (pH 7.0)로 희석하여 5×10³ CFU/mL의 농도로 맞춘 다음, 이 균 희석액 100 μL에 top agar[agar 6 g, NaCl 5 g per liter(45°C)] 2 mL를 첨가하여 혼합하고 VBNM[agar 15 g, 종류수 920 mL, 50×VB salt 20 mL, 40% glucose 10 mL, Oxoid nutrient broth No. 2(25 g/L) 50 mL] 평판배지 상에 도포하여 37°C에서 12시간 배양하였다. 이를 계수하여 가시오갈피 추출액을 첨가하지 않은 대조구와 비교, 균 생육 억제유무를 판정하였다.

변이원성 및 항돌연변이원성 실험

변이원성 및 항돌연변이원성 실험은 Ames test를 개량한 preincubation 방법⁽¹⁸⁾으로 실시하였다. 미리 멸균시킨 시험관에 각 농도의 변이원 50 μL, 0.5% S9 mix 0.5 mL, 각 농도의 가시오갈피 추출물 50 μL, Oxoid nutrient broth No. 2에 하룻밤 배양시킨 균 배양액(1~2×10⁹ CFU/mL, OD 0.4) 100 μL를 혼합하고, 37°C에서 210 rpm으로 20분간 진탕 배양하였다. 배양액에 미리 준비해 둔 0.5 mM histidine과 biotin을 함유한 top agar 2 mL를 혼합한 후 minimal glucose agar plate[agar 15 g, 멸균수 930 mL, 50×VB salt 20 mL, 40% glucose 50 mL] 상에 도포, 평판 고화시킨 다음, 37°C에서 48시간 배양하여 발생한 복귀 돌연변이주(his⁺ revertant colony)의 수를 계수하여 변이원성 및 항돌연변이원성을 판정하였다. 항돌연변이 효과(억제율)는 [M-S_i/(M-So)×100]으로 계산하였고, 돌연변이원 만을 첨가하였을 때 복귀 돌연변이주의 수를 M, 자연 복귀 돌연변이주의 수를 So, 돌연변이원과 시료를 첨가했을 때의 복귀 돌연변이주의 수를 S_i으로 나타내었다. 각각의 실험은 2반복 2 plate씩 실시하였다.

결과 및 고찰

균 생육에 대한 가시오갈피 추출액의 한계농도

항돌연변이의 활성을 시험법, 변이원, 균 농도 및 균의 종류에 따라 경향이 다르게 나타날 수 있음은 물론 활성의 유무까지도 다르게 나타날 수 있으며, 특히 시료의 항균력에 의한 균수의 감소나 세포분열 속도의 감소로 인하여 위양성의 결과^(19,20)를 나타낼 수도 있다. 가시오갈피 추출물은 바이러스⁽⁵⁾ 및 여러 미생물에 생육저해를 나타내는 것으로 알려져 있으므로 가시오갈피 추출물에 의한 시험 균주의 생육저

Table 2. Mutagenic test of methanol extract of *Eleutherococcus senticosus* using *Salmonella typhimurium* TA98 and TA100

Extracts (dose: 500 µg/plate)	His ⁺ revertants/plate ¹⁾	
	TA98	TA100
Root	24 (± 3)	147 (± 8)
Stem	25 (± 5)	178 (± 12)
Leaf	25 (± 4)	156 (± 9)
Control (DMSO) ²⁾	24 (± 6)	146 (± 11)

¹⁾Values are means \pm standard deviation(n=4, 2 plates \times 2 times).²⁾Negative control: 50 µL/plate.

해 유·무를 알아보기 위하여 변이원인 2-AF와 Trp-P-1을 각각 첨가한 상태에서 가시오갈피 추출물을 농도별로 첨가하여 *S. typhimurium* TA98, TA100의 생장에 미치는 영향을 검토하였다. 그 결과 생육억제를 나타내지 않은 최대 농도는 80% 메탄을 추출물에서 500 µg/plate 이었고, 메탄을 추출물의 용매 분획물 중 클로로포름 층과 부탄을 층은 400 µg/plate, 물 층은 500 µg/plate 이상의 농도에서 생육억제를 나타내기 시작하였으며, 부위 별로 약간의 차이가 있었다(data not shown).

가시오갈피의 돌연변이원성

가시오갈피 뿌리, 줄기, 잎의 80% 메탄을 추출물이 돌연변이 유발에 미치는 영향을 검토하기 위하여 생육억제를 나타내지 않는 최대 농도인 500 µg/plate에서 Ames test를 실시하였다(Table 2). *S. typhimurium* TA98과 TA100에 있어서 가시오갈피의 메탄을 추출물을 첨가했을 때의 콜로니 수는 DMSO 만을 첨가한 대조구와 거의 비슷하게 나타났다. 이와 같은 결과로부터 메탄을 추출물 자체에는 돌연변이원성이 없는 것으로 판단되었다.

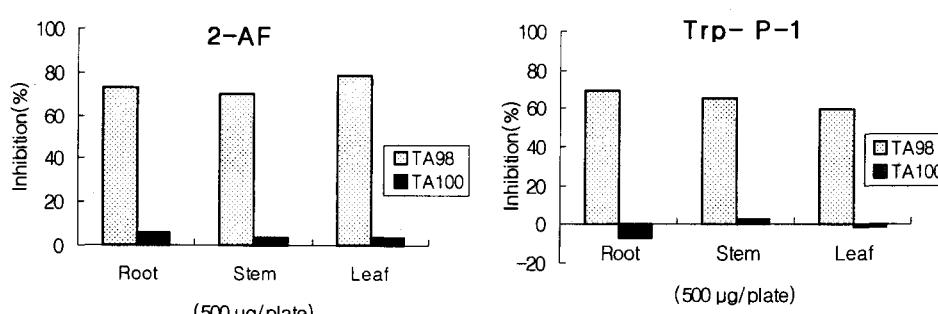
메탄을 추출물의 항돌연변이원성

가시오갈피 뿌리, 줄기, 잎의 80% 메탄을 추출물을 생육억제 및 돌연변이원성을 나타내지 않는 농도인 500 µg/plate를 첨가하여 돌연변이 유발 억제효과를 조사하였고, 간접 돌연변이원으로서는 2-AF와 Trp-P-1을 사용하였다. 그 결과는 Fig. 1과 같다. 2-AF로 돌연변이를 유발하였을 경우 틀변경

변이주인 *S. typhimurium* TA98에서는 뿌리, 줄기, 잎 부위 별로 각각 72.8, 70.0, 78.7%의 억제효과를, 염기쌍 치환 변이주인 *S. typhimurium* TA100에 대해서는 각각 6.0, 3.9, 3.3%의 억제효과를 나타내었다. Trp-P-1으로 돌연변이를 유발하였을 경우 *S. typhimurium* TA98에 대해서는 뿌리, 줄기, 잎 부위 별로 각각 69.2, 64.9, 59.4%의 억제효과를 나타내었고, *S. typhimurium* TA100에 대해서는 부위별로 각각 -7.1, 2.4, -1.6%로 억제효과가 거의 없었다. 2-AF는 S9 mix에 함유되어 있는 cytochrome P450(CYP)에 의해 N-hydroxy-2-aminofluorene으로 전환되어지며, 이 대사물질은 DNA와 공유결합하여 *S. typhimurium* TA98에서 검출할 수 있는 틀변경 돌연변이를 일으킨다.⁽²¹⁾ 또한 불고기 종의 대표적 헤테로사이클릭 아민인 Trp-P-1은 CYP 1A에 의해 활성화되고, 활성화된 Trp-P-1은 DNA와 공유결합하여 돌연변이를 일으키며⁽²²⁾ *S. typhimurium* TA98과 TA100에서 측정할 수 있는 틀변경 돌연변이와 염기쌍 치환 돌연변이를 일으키는 것으로 알려져 있다. 틀변경 돌연변이주인 *S. typhimurium* TA98에서만 강한 돌연변이 유발 억제효과를 나타낸 결과는 가시오갈피 메탄을 추출물이 염기쌍 치환 돌연변이보다는 틀변경 돌연변이에 대해 강한 억제효과를 갖는다는 것을 시사하고 있다.

메탄을 추출 용매 분획물의 항돌연변이원성

돌연변이 유발 억제효과를 나타낸 가시오갈피 뿌리, 줄기, 잎의 메탄을 추출물을 순차적으로 용매 분획하여 클로로포름, 부탄을, 물 층으로 분획하였다. 클로로포름 층과 부탄을 층은 300 µg/plate, 물 층은 400 µg/plate 농도에서 *S. typhimurium* TA 98에 대해 돌연변이 유발억제 효과를 검색하였으며, 그 결과는 Fig. 2와 같다. 2-AF를 돌연변이원으로 사용했을 경우 뿌리, 줄기, 잎의 클로로포름 층은 각각 93.6, 76.2, 68.4%, 부탄을 층은 각각 3.5, -5.9, -12.9%, 물 층은 각각 17.4, -7.2, 21.8%의 돌연변이 억제효과를 나타내었다. 또한 돌연변이원을 Trp-P-1로 처리했을 경우 클로로포름 층은 각각 87.7, 72.5, 68.8%, 부탄을 층은 각각 21.5%, 21.9%, -1.7%, 물 층은 각각 29.1, -27.1, 27.7%의 돌연변이 억제효과를 나타내었다. 이러한 결과로부터 항돌연변이 효과를 나타내는 유효 성분의 대부분은 클로로포름 층에 용해되어 있음이 시사되었다.

**Fig. 1. Antimutagenic effects of methanol extract of *Eleutherococcus senticosus* on the mutagenicity of 2-AF and Trp-P-1 with S9 mix in *S. typhimurium* TA98 and TA100.**

1.0 µg and 3.0 µg of 2-AF were added in TA98 and TA100, respectively. 0.8 µg and 20 µg of Trp-P-1 were added in TA98 and TA100, respectively.

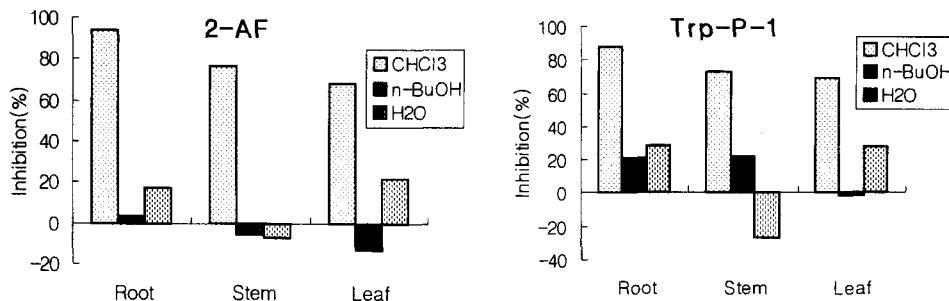


Fig. 2. Antimutagenic effects of solvent fractions of *Eleutherococcus senticosus* methanol extract on the mutagenicity of 2-AF and Trp-P-1 with S9 mix in *S. typhimurium* TA98.

1.0 µg of 2-AF or 0.8 µg of Trp-P-1 was added. And sample concentrations of CHCl₃, n-butanol and H₂O fraction added to the plates were 300 µg, 300 µg and 400 µg, respectively.

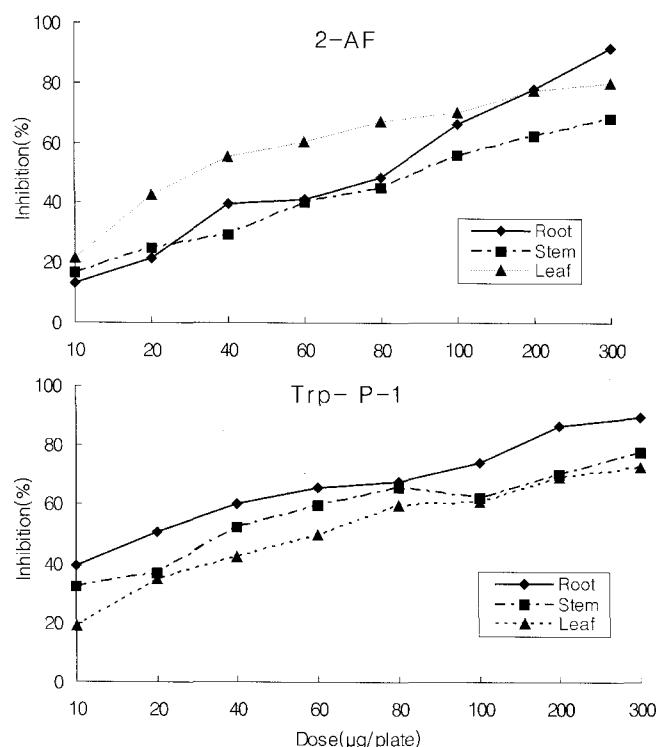


Fig. 3. Dose-dependently antimutagenic effect of CHCl₃ fraction of *Eleutherococcus senticosus* methanol extract on the mutagenicity of 2-AF and Trp-P-1 with S9 mix in *S. typhimurium* TA98.

1.0 µg of 2-AF or 0.8 µg of Trp-P-1 was added to the plate.

클로로포름 총의 농도별 항돌연변이 효과

항돌연변이 효과를 나타낸 클로로포름 총을 10~300 µg/plate의 농도로 첨가하여 *S. typhimurium* TA98에 대해 농도의 증가에 따른 돌연변이 억제효과를 검토하였다(Fig. 3). 2-AF를 돌연변이원으로 사용했을 때 뿌리, 줄기, 잎의 억제효과는 최저농도인 10 µg에서 13.3, 16.7, 21.4%, 최고 농도인 300 µg에서 91.9, 68.2, 79.8%의 돌연변이 억제율을 나타내었으며, 용량 의존적으로 돌연변이를 억제하였다. 또한 돌연변이원으로 Trp-P-1을 사용했을 때도 10 µg 농도에서 39.1, 32.4, 19.1%, 300 µg 농도에서 89.7, 77.5, 72.8%의 억제율을 나타내었으며 용량 의존적으로 돌연변이를 억제하였다.

지금까지 세균시험계를 사용하여 가시오갈피의 항돌연변이 효과를 연구한 보문은 전무한 실정이며, Ames test를 사용한 저자들의 연구에 의해 처음으로 가시오갈피의 뿌리, 줄기, 잎 등에는 돌연변이 억제효과를 강하게 나타내는 항돌연변이 물질이 함유되어 있음이 발견되었다. 그 동안 가시오갈피의 항돌연변이 효과에 대한 연구로는 양파와 보리의 염색체 변이의 빈도를 감소시켰다는 Strel'chuk⁽¹⁴⁾의 보고와 Chinese hamster cell의 염색체 이상을 감소시켰다는 Salikhova 등⁽¹⁵⁾과 Umnova 등⁽¹⁶⁾의 보고만이 있었을 뿐이었다. 한편 Hacker 등⁽²³⁾은 항대사물질인 cytarabine 또는 N-6-(delta 2-isopentenyl)-adenosine과 가시오갈피 뿌리의 물 추출물을 L1210 쥐 백혈병세포에 병용 투여하면 증식억제 효과가 상승함을 발견하고, 가시오갈피는 암세포 증식억제를 위해 사용되는 항대사물질의 사용량을 경감시키는 데에 기여할 수 있다고 주장하였다. Nishibe 등⁽²⁴⁾은 가시오갈피의 수액로부터 chlorogenic acid, isofraxidin, syringin 등 10여종의 폐놀 화합물을 분리하였고 이들 물질이 래트의 수영 스트레스에 효과가 있음을 증명한 바 있으며, Deyama 등⁽³⁾은 가시오갈피 수액과 잎의 다양한 생리활성 효과는 주로 lignan과 iridoid glycoside 류에 기인한다고 주장하였다. 이에 저자들은 가시오갈피에 존재하는 어떠한 성분이 돌연변이 억제효과가 있는지를 구명하기 위해서 가시오갈피 뿌리의 클로로포름 분획물로부터 항돌연변이 성분을 분리, 정제, 동정하고 그의 항돌연변이 기구를 해석하는 연구를 진행하고 있는 중이다.

요약

가시오갈피 뿌리, 줄기, 잎의 80% 메탄올로 추출물과 용매 분획물들의 항돌연변이 효과를 조사하기 위하여 2-AF와 Trp-P-1을 사용하여 Ames test로 검토하였다. 가시오갈피 메탄올 추출물의 돌연변이원성은 없었으며, 틀변경 변이주인 *S. typhimurium* TA98에서는 500 µg/plate 농도에서 모두 60% 이상의 돌연변이 억제효과를 나타내었고, *S. typhimurium* TA100에서는 억제효과를 거의 나타내지 않았다. 이 결과로부터 가시오갈피 메탄올 추출물이 틀변경 돌연변이에 대해 강한 억제효과를 갖는다는 것이 시사되었다. 메탄올 추출물의 분획물 중 클로로포름 총이 강한 항돌연변이원 효과를 나타내었고, 부탄올과 물 총에서는 억제효과가 거의 없었다. 뿌리, 줄

기, 일의 클로로포름 층은 *S. typhimurium* TA98에서 2-AF를 돌연변이원으로 사용했을 경우 300 µg/plate 농도에서 각각 93.6, 76.2, 68.48%의 억제효과를 나타내었고, Trp-P-1을 돌연변이원으로 사용했을 경우 각각 87.7, 72.5, 68.8%의 억제효과를 나타내었으며, 모두 용량 의존적으로 항돌연변이 효과를 나타내었다.

감사의 글

본 연구는 우석대학교 교내학술연구비 지원으로 수행되었으며, 지원에 감사드립니다.

문 헌

1. Brekhmann, I.I. and Dardymov, I.D. New substances of plant origin which increase nonspecific resistance. *Ann. Rev. Pharmacol.* 9: 419-430 (1969)
2. Kao, K.B. Chinese Ciwujia Studies. Heilongjiang Institute of Traditional Chinese Medicine, Harbin, China (1981)
3. Deyama, T., Nishibe, S. and Nakazawa, Y. Constituents and pharmacological effects of *Eucommia* and *Siberian ginseng*. *Acta Pharmacol. Sin.* 22: 1057-1570 (2001)
4. Szolomicki, S., Samochowiec, L., Wojcicki, J. and Drozdzik, M. The influence of active components of *Eleutherococcus senticosus* on cellular defence and physical fitness in man. *Phytotherapy Res.* 14: 30-35 (2000)
5. Glatthaar-Saalmuller, B., Sacher, F. and Esperester, A. Antiviral activity of an extract derived from roots of *Eleutherococcus senticosus*. *Antiviral Res.* 50: 223-228 (2001)
6. Yoon, B.T., Lee, S.W., Shin, K.S., Choi, W.H., Hwang, S.H., Seo, S.H., Kim, S.H. and Park, W.M. Effect of hot water extract from *Acanthopanax senticosus* on systemic anaphylaxis. *Korean J. Food Sci. Technol.* 34: 518-523 (2002)
7. Hirata, F., Fugita, K., Ishikura, Y., Hosoda, K. and Ishikawa, H. Hypcholesterolemic effect of sesame lignan in humans. *Atherosclerosis* 122: 135-136 (1996)
8. Danielak, R., Popowska, E. and Borkowski, B. The preparation of vegetable products containing isofraxidin, silibin, and Glaucium alkaloids and evaluation of their choloretic action. *Polish J. Pharmacol. Pharma.* 25: 271-283 (1973)
9. Mohn, G.R. Bacterial systems for carcinogenicity testing. *Mutation Res.* 87: 191-210 (1981)
10. Kada, T., Morita, K. and Inoue, T. Anti-mutagenic action of vegetable factors on the mutagenic principle of tryptophan pyrolysat. *Mutation Res.* 53: 351-353 (1978)
11. Song, G.S., Ahn, B.Y., Maeng, I.K., Kwon, Y.J., Han, S.B. and Choi, D.S. Antimutagenicity screening of water extracts from chinese herbs with SOS Chromtest with several direct mutagens. *Food Sci. Biotechnol.* 6: 214-218 (1997)
12. Song, G.S., Ahn, B.Y., Lee, G.S., Maeng, I.K. and Choi, D.S. Effect of hot water extracts from medicinal plants on the mutagenicity of indirect mutagens. *Korean J. Food Sci. Technol.* 29: 1288-1294 (1997)
13. Kuroda, Y. and Inoue, T. Antimutagensis by factors affecting DNA repair in bacteria. *Mutation Res.* 202: 387-391 (1988)
14. Strel'chuk, S.I. Antimutagenic effect of *Eleutherococcus* extracts on plants treated with ethylmethanesulfonate. *Citol. Genet.* 21: 136-139 (1987)
15. Salikhova, R.A., Umnova, N.V., Fomina, M.M. and Poroshenko, G.G. An antimutagenicity study of bioginseng. *Izvestia Akademii Nauk. Seriiia Biologicheskaiia* 1: 48-55 (1994)
16. Umnova, N.V., Michurina, T.L., Smirnova, N.I., Aleksandrova, I.V., Poroshenko, G.G. Study of antimutagenic properties of bio-ginseng in mammalian cells *in vitro* and *in vivo*. *Bulleten Eksperimental Noi Biologii i Meditsiny* 111: 507-509 (1991)
17. Ong, T.M., Mukhtar, M., Wolf, C.R. and Zeiger, E. Differential effects of cytochrome P450-inducers on promutagen activation capabilities and enzymatic activities of S-9 from rat liver. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 4: 55-60 (1980)
18. Ames, B.N. and Maron, D.M. Revised methods for the *S. typhimurium* mutagenicity test. *Mutat. Res.* 113: 173-215 (1983)
19. Bagg, A., Kenyon, C.J. and Walker, C. Inducibility of gene product required for UV and chemical mutagenesis in *Escherichia coli*. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 78: 5749-5753 (1981)
20. Ahn, B.Y., Kim, D.G. and Choi, D.S. Antimutagenic effect of Tansen (*Salvia miltiorrhiza* Bung). *Korean J. Microbiol. Biotechnol.* 27: 197-202 (1999)
21. Grimmer, H.R., Parbhoo, V. and McGrath, R.M. Antimutagenicity of polyphenol-rich fractions from *Sorghum bicolor* grain. *J. Sci. Food Agric.* 59: 251-256 (1992)
22. Hashimoto, Y., Shudo, K. and Okamoto, T. Activation of a mutagen, 3-amino-1,4-dimethyl-5H-pyrido[4,3-b]indole. Identification of amino-1,4-dimethyl-5H-pyrido[4,3-b]indole and its reaction with DNA. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 96: 355-362 (1980)
23. Hacker, B. and Medon, P.J. Cytotoxic effects of *Eleutherococcus senticosus* aqueous extracts in combination with N-6-(delta-2-isopentenyl)-adenosine and 1-beta-D-arabinofuranosyl cytosine against L1210 leukemia cells. *J. Pharm. Sci.* 73: 270-272 (1984)
24. Nishibe, S., Kinoshita, H., Takeda, H. and Okano, G. Phenolic compounds from stem bark of *Acanthopanax senticosus* and their pharmacological effect in chronic swimming stressed rats. *Chem. Pharm. Bull.* 38: 1763-1765 (1990)

(2002년 9월 13일 접수; 2002년 12월 11일 채택)