

상심자의 급성독성에 관한 연구

장보윤¹ · 김선범² · 이미경² · 김성연^{1*}

¹원광대학교 약학대학, ²충북대학교 약학대학

Acute Toxicity Study on the Extract of *Mori Fructus*

Bo Yoon Chang¹, Seon Beom Kim², Mi Kyeong Lee² and Sung Yeon Kim^{1*}

¹Institute of Pharmaceutical Research and Development, College of Pharmacy,
Wonkwang University, Iksan 570-749, Chonbuk, Republic of Korea

²College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju 361-763, Republic of Korea

Abstract – Acute toxicity on the water extract of *Mori Fructus* was examined in male and female mice. The water extract of *Mori Fructus* was orally administered at a dose of 5 mg/kg, 50 mg/kg, 300 mg/kg and 2,000 mg/kg and had been observed for two weeks. No mortality and abnormal clinical signs were shown for the observation period. At the terminal sacrifice, there were no difference in net body weight gain, organ weight and gross pathological findings among the groups treated with different doses of the water extract of *Mori Fructus*. The results suggested that under the condition employed in this study LD₅₀ would be more than 2,000 mg/kg. All the data obtained the experiments lead to the water extract of *Mori Fructus* should have very low acute toxicity.

Key words – Acute toxicity, *Mori Fructus*, mice

상심자(桑子)는 뽕나무과(Moraceae)에 속하는 낙엽 교목인 뽕나무 (*Morus alba*) 및 동족 근연식물(近緣植物)의 과수(果穗)이다. 상심자는 취화과(聚花果)로 작은 유과(瘦果)가 많이 모여 이루어진 긴 원형(圓形)으로 길이 1~2 cm, 지름 0.5~0.8 cm이며 황갈색, 갈홍색 또는 어두운 자색을 띠고 짧은 줄기가 있다. 작은 유과(瘦果)는 난원형(卵圓形)으로 조금 납작한 편이며 길이는 약 2 mm, 너비는 1 mm이고 육질의 화편(花片) 4장이 둘러싸고 있다.

우리나라 전국에 골고루 분포한다. 과실이 성숙하여 홍자색(紅紫色)을 띠 때 채취하여 섌건(曬乾)하거나, 약간 찌서 섌건(曬乾)한다. 상심(桑椹), 상실(桑實), 오심(烏椹), 흑심(黑椹)등의 이명(異名)이 있다. 감(甘), 한(寒)의 성미(性味)로 보혈자음(補血滋陰)하고 제열(除熱)하므로 양혈(涼血)·보혈(補血)·익음(益陰)의 요약(要藥)이다. 소갈(消渴)은 내열(內熱)이나 진액부족(津液不足)으로 인하여 나타나는 증후이므로 생진(生津)시킴으로써 지갈(止渴)하게 하고, 오장(五臟)은 음(陰)에 속하므로 음액(陰液)을 보익(補益)함으로써 오장의 기능을 좋게 하며, 또한 음액이 부족하면 관절에

혈기(血氣)가 통하지 않아서 관절불리(關節不利)가 발생하게 되는데 상심자를 생진(生津)함으로써 관절을 좋게 하는 작용으로 과거부터 사용되어왔다.¹⁾

현재 상심자의 다양한 약리활성 효과가 연구되고 있으며,^{2,7)} 특히 색소성분인 anthocyanin은 노화억제, 당뇨병성 망막장애의 치료, 시력 개선 효과, 콜레스테롤 억제 효과, 항산화 및 항염증 효능 등 다양한 효과를 갖고 있음이 보고되고 있다. 또한 최근 연구를 통해 상심자가 다양한 감염질환 및 암 등에 대항할 수 있는 선천성면역 증강작용이 있음이 알려졌다.⁸⁾

전통적 사용뿐만 아니라 많은 과학적 보고에 기초하여, 상심자를 건강기능성식품의 소재 및 천연물신약 개발관련 연구가 진행되고 있으나, 상대적으로 이에 대한 안전성평가 자료는 극히 미흡하다. 따라서 본 연구는 상심자에 대한 안전성평가의 일환으로 상심자 물추출물의 단회투여에 의해 발생할 수 있는 급성 독성을 평가하였다.

재료 및 방법

실험동물 및 사육 환경 – 본 실험에서는 오리엔트(주)로부터 입수한 6주령의 암수 ICR 마우스를 사용하였다. 1주

*교신저자(E-mail): sungykim@wonkwang.ac.kr
(Tel): +82-63-850-6806

체중의 변화 - 자웅성의 마우스 모두에서 전 시험기간을 통하여 체중 증가가 관찰되었다(Fig. 1). 상심자 물 추출물 시료투여 군은 대조군과 비교하여 유의적인 체중의 변화는 없었다.

해부병리소견 - 시험 종료 후 모든 투여군을 부검하여 장기에 대한 육안적 병변을 관찰한 결과 간, 비장, 생식기, 폐, 심장, 신장 등 관찰된 모든 장기에서 상심자 표준화 시료에 의하여 발생되었다고 인정되는 병리 소견은 발견되지 않았

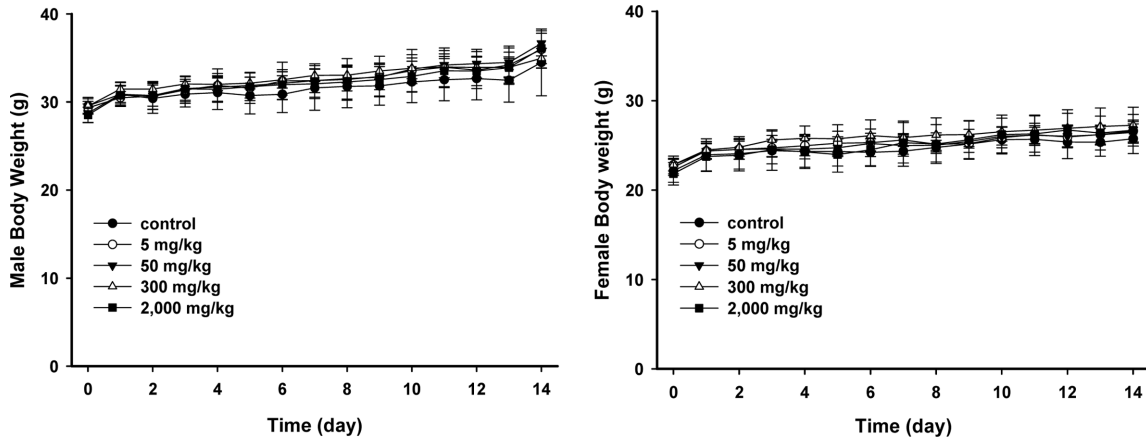


Fig. 1. Effect of the water extract of *Mori Fructus* on body weight change in male and female mice. Values are presented as mean \pm standard deviation (SD).

Table II. Absolute organ weights of male mice orally treated with the water extract of *Mori Fructus*

Parameters	/Sex /Dose (mg/kg)	Male				
		0	5	50	300	2000
Liver (g)		1.911 \pm 0.437	2.288 \pm 0.253	2.094 \pm 0.216	2.079 \pm 0.098	2.077 \pm 0.162
Spleen (g)		0.100 \pm 0.038	0.153 \pm 0.102	0.121 \pm 0.029	0.111 \pm 0.014	0.115 \pm 0.020
Heart (g)		0.150 \pm 0.013	0.163 \pm 0.012	0.169 \pm 0.017	0.156 \pm 0.018	0.146 \pm 0.014
Lungs (g)		0.200 \pm 0.009	0.227 \pm 0.040	0.219 \pm 0.015	0.224 \pm 0.021	0.212 \pm 0.024
Brain (g)		0.475 \pm 0.021	0.456 \pm 0.009	0.454 \pm 0.018	0.472 \pm 0.031	0.471 \pm 0.017
Testis (g)	Right	0.123 \pm 0.014	0.122 \pm 0.017	0.123 \pm 0.013	0.123 \pm 0.020	0.128 \pm 0.034
	Left	0.140 \pm 0.044	0.118 \pm 0.013	0.112 \pm 0.010	0.118 \pm 0.017	0.113 \pm 0.011
Kidney (g)	Right	0.235 \pm 0.017	0.251 \pm 0.035	0.254 \pm 0.023	0.251 \pm 0.027	0.252 \pm 0.038
	Left	0.231 \pm 0.020	0.243 \pm 0.021	0.235 \pm 0.008	0.237 \pm 0.020	0.244 \pm 0.048

Values are presented as mean \pm standard deviation (SD).

Table III. Absolute organ weights of female mice orally treated with the water extract of *Mori Fructus*

Parameters	/Sex /Dose (mg/kg)	Female				
		0	5	50	300	2000
Liver (g)		1.363 \pm 0.126	1.395 \pm 0.075	1.343 \pm 0.056	1.383 \pm 0.217	1.368 \pm 0.189
Spleen (g)		0.103 \pm 0.014	0.101 \pm 0.008	0.090 \pm 0.012	0.109 \pm 0.027	0.098 \pm 0.008
Heart (g)		0.116 \pm 0.019	0.119 \pm 0.012	0.123 \pm 0.010	0.124 \pm 0.010	0.129 \pm 0.011
Lungs (g)		0.174 \pm 0.008	0.179 \pm 0.012	0.176 \pm 0.009	0.177 \pm 0.017	0.179 \pm 0.015
Brain (g)		0.426 \pm 0.037	0.434 \pm 0.023	0.451 \pm 0.010	0.440 \pm 0.031	0.448 \pm 0.023
Ovaries (g)	Right	0.010 \pm 0.006	0.012 \pm 0.003	0.028 \pm 0.035	0.011 \pm 0.001	0.008 \pm 0.005
	Left	0.011 \pm 0.002	0.016 \pm 0.004	0.013 \pm 0.003	0.010 \pm 0.004	0.014 \pm 0.003
Kidney (g)	Right	0.153 \pm 0.018	0.151 \pm 0.015	0.161 \pm 0.012	0.164 \pm 0.021	0.173 \pm 0.013
	Left	0.148 \pm 0.012	0.149 \pm 0.016	0.156 \pm 0.013	0.151 \pm 0.016	0.162 \pm 0.013

Values are presented as mean \pm standard deviation (SD).

다. 절대적 장기의 무게(Table II, III) 및 상대적 장기의 무게 또한 유의적인 변화는 없었다(data not shown).

고 찰

평균 수명의 증가와 함께 심혈관질환, 대사질환, 신경계 질환, 암 등과 같은 만성 질환의 발생이 건강을 위협하는 중요한 질환으로 부각되고 있다. 만성질환의 치료를 위해 다양한 화학요법이 시도되고 있으나 약물을 통한 치료는 약물상호작용 등을 통하여 부작용을 발생시킬 수 있다. 최근에는 건강기능식품을 통해 만성질환의 발생을 예방 또는 치료하기 위한 노력이 시도되고 있으며 건강기능식품은 환자의 거부감과 부작용이 적은 장점이 있다.

그러나 천연물을 원료로 사용한 의약품이나 기능성식품은 많은 경우 그 안전성이나 효력이 엄격하게 관리되지 않는 경우가 빈번하며, 천연물을 이용한 치료제 개발 시 천연물로부터 약효를 갖는 단일성분을 분리하는 과정에서 소요되는 시간이 길며, 수득률이 낮고 천연물이 가지는 잠재적 독성들의 요인들로 실제 천연물 유래의 치료제의 개발은 쉽지 않은 어려움이 있다.

상심자의 경우 지금까지 뽕나무 육종 목표가 누에사육을 위한 양질다수 위주의 뽕잎 생산이 주를 이루어왔다. 형태학적 특징¹¹⁻¹³⁾을 중심으로 물리적생리적 연구가 일부 이루어져 왔고, 최근 상심자의 과실로서의 이용성에 대한 가능성이 제시됨에 따라 일본에서는 260계통에 대한 결실 상심자의 특성을 조사하여 식용 상심자용 뽕나무 유망계통을 선별하여 품종을 등록하였으며, 중국에서도 과실용 뽕품종으로서 ‘紅果號’를 육성하여 보고하는 등 생식 및 기능성 식품의 원료를 생산하기 위한 연구들이 수행되고 있다.¹⁴⁾

상심자의 생리활성기능에 대한 연구는 항당뇨 효능,¹⁵⁾ 뽕나무 오디 품종 중 항염증제로의 이용 가능성이 높은 품종의 선별¹⁶⁾ 및 오디 품종 간 안토시아닌 색소의 쥐척출 대동맥의 수축·이완작용 규명¹⁷⁾ 등이 보고되었으며, C3G (cyanidin-3-glucoside),^{18,19)} rutin,²⁰⁾ 지방산,²¹⁾ 아미노산,²²⁾ 유리당²³⁾ 등 상심자에 함유된 생리활성물질의 품종별 함량과 고함유 품종 등에 대한 결과 발표가 되어있다. 상심자 색소인 anthocyanin는 노화억제, 당뇨병성 망막장애의 치료, 시력 개선 효과, 콜레스테롤 억제 효과, 항산화 및 항염증 효능 등 다양한 생리활성을 갖는 것으로 보고되고 있다.²⁻⁷⁾

다양한 생리활성에 대한 많은 연구에도 불구하고, 기능성 식품의 원료 및 신약으로서 이루어져야하는 체계적인 안전성의 평가는 실시되지 않고 있다. 본 연구에는 여러 약리학적 효과를 나타내는 상심자 물추출물의 단회경구투여에 의한 급성독성을 식품의약품안전청의 독성시험기준 및 국제경제협력기구의 급성독성시험 가이드라인(OECD test guideline 420)에 근거하여 수행하였다. 시험물질을 단회 경구투여하

고 14일간 사망률, 일반증상, 체중변화, 부검소견 및 장기무게를 관찰하였다. 투여된 최고용량인 2,000 mg/kg에서 사망하는 개체가 관찰되지 않았으며, 상심자의 반수치사량(mean lethal dosage, LD50)은 암수 모두에서 2,000 mg/kg을 상회하는 것으로 확인되었다. OECD test guideline 420은 2,000 mg/kg에서 사망개체가 없는 경우 무독성으로 간주하므로, 상심자의 안전성을 확인할 수 있었다. 사용한 어떠한 용량에서도 관찰된 모든 지표에서 상심자의 투여에 의한 독성은 유발되지 않았다. 따라서 다양한 약리학적 효능을 나타내는 상심자 물추출물은 체내에서 안전한 것으로 사료된다.

사 사

이 논문은 2011년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단-공공복지안전사업의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. 2011-0020970).

인용문헌

1. 서부일, 최호영 (2004) 임상한방본초학, 896-897, 도서출판 영림사, 서울.
2. Jin, Y. S., Kim, M. K., Heo, S. I., Han, W. and Wang, M. H. (2007) Identification and properties of 2,5-dihydroxy-4,3'-di(beta-D-glucopyranosyloxy)-transstilbene from *Morus bombycis* Koidzumi roots. *Phytother. Res.* **21**: 605-608.
3. Bae, S. H. and Suh, S. J. (2007) Antioxidant activities of five different mulberry cultivars in Korea. *Food Sci. and Tech.* **40**: 955-962.
4. Kim, S. Y., Park, K. J. and Lee, W. C. (1998) Anti-inflammatory and antioxidative effects of *Morus* spp. fructus extract. *Korean J. Med. Corp. Sci.* **6**: 204-209.
5. Kimura, T., Nakagawa, K., Kubota, H., Kojima, Y., Goto, Y., Yamagishi, K., Oita, S., Oikawa S. and Miyazawa, T. (2007) Food-grade mulberry powder enriched with 1-deoxynojirimycin suppresses the elevation of post prandial blood glucose in humans. *J. Agric. Food Chem.* **55**: 5869-5874.
6. Park, M. Y., Lee, K. S. and Sung, M. K. (2005) Effects of dietary mulberry, Korean red ginseng, and banaba on glucose homeostasis in relation to PPAR-alpha, PPAR-gamma, and LPL mRNA expressions. *Life Sci.* **77**: 3344-3354.
7. Kim, H. B., Kim, S. Y., Ryu, K. S., Lee, W. C. and Moon, J. Y. (2001) Effect of methanol extracts from mulberry fructus on the lipid metabolism and liver function in cholesterol-induced hyperlipidemia rats. *Korean J. Seri. Sci.* **42**: 104-108.
8. Yang, X. Y., Park, G. S., Lee, M. H., Chang, I. A., Kim, Y. C., Kim, S. Y., Lee, J. Y., Yun, Y. G. and Park, H. (2009) Toll-like receptor 4-mediated immunoregulation by the aqueous extract of *Mori Fructus*. *Phytother. Res.* **23**: 1713-1720.
9. 식품의약품안전청 (1999) 의약품등의 독성시험기준, 식품의약품안전청고시 1999-61호, 서울.

10. Organization for economic cooperation and development (OECD) (2001) OECD guideline for the testing of chemicals revised draft guideline 420.
 11. Kim, H. R., Kwon, Y. H., Kim, H. B. and Ahn, H. B. (2006) Characteristics of mulberry fruit and wine with varieties. *J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem.* **49**: 209-214.
 12. Park, K. J. and Lee, Y. K. (1997) Fertility and mulberry fructus characteristics of three Korean indigenous mulberry species. *Korean J. Seric. Sci.* **39**: 106-113.
 13. Lee, H. W., Shin, D. H. and Lee, W. C. (1998) Morphological and chemical characteristics of mulberry(*Morus*) fructus with varieties. *Korean J. Seric. Sci.* **40**: 1-7.
 14. Kim, H. B., Kim, A. J. and Kim, S. Y. (2003) The analysis of functional materials in mulberry fructus and food product development trends. *Food Science and Industry* **36**: 43-49.
 15. Konno, K., Ono, H., Nakamura, M., Tateishi, K., Hirayama, C., Tamura, Y., Hattori, M., Koyama, A. and Kohno, K. (2006) Mulberry latex rich in antidiabetic sugar-mimic alkaloids forces dieting on caterpillars. *roc. Natl. Acad. Sci.* **103**: 1337-1341.
 16. Chung, K. O., Kim, B. Y., Lee, M. H., Kim, Y. R., Chung, H. Y., Park, J. H. and Moon, J. O. (2003) In-vitro and in-vivo anti-inflammatory effect of oxyresveratrol from *Morus alba* L.. *J Pharm. Pharmacol.* **55**: 1695-1700.
 17. Zou, T. B., Wang, M., Gan, R. Y. and Ling, W. H. (2011) Optimization of ultrasound-assisted extraction of anthocyanins from mulberry, using response surface methodology. *Int. J. Mol. Sci.* **12**: 3006-3017.
 18. Chen, P. N., Chu, S. C., Chiou, H. L., Kuo, W. H., Chiang, C. L. and Hsieh, Y. S. (2006) Mulberry anthocyanins, cyanidin 3-rutinoside and cyanidin 3-glucoside, exhibited an inhibitory effect on the migration and invasion of a human lung cancer cell line. *Cancer Lett.* **235**: 248-259.
 19. Kim, H. B. and Kim, S. L.. (2003) Identification of C3G(cyanidin-3- glucoside) from mulberry fructus and quantification with defferent varieties. *Korean J. seric. Sci.* **45**: 90-95.
 20. Abd-El-Mawla, A. M., Mohamed, K. M. and Mostafa, A. M. (2011) Induction of biologically active flavonoids in cell cultures of *Morus nigra* and testing their hypoglycemic efficacy. *Sci. Pharm.* **79**: 951-961.
 21. Kobayashi, Y., Miyazawa, M., Kamei, A., Abe, K. and Kojima, T. (2010) Ameliorative effects of mulberry (*Morus alba* L.) leaves on hyperlipidemia in rats fed a high-fat diet: induction of fatty acid oxidation, inhibition of lipogenesis, and suppression of oxidative stress. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **74**: 2385-2395.
 22. Kim, H. B., Kim, S. L. and Kang, S. W. (2004) Varietal analysis and quantification of amino acid in mulberry fructus. *Korean J. Seric. Sci.* **46**: 47-53.
 23. Imran, M., Khan, H., Shah, M., Khan, R. and Khan, F. (2011) Chemical composition and antioxidant activity of certain *Morus* species. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* **11**: 973-980.
- (2012. 2. 17 접수; 2012. 4. 18 심사; 2012. 5. 2 게재확정)