J. Fd Hyg. Safety 10(4), 219 - 224(1995)

민간 생약재의 아플라톡신 B_1에 대한 항돌연변이 효과

문숙희* · 박건영† · 정해영** · 양한석**
*부산대학교 식품영양학과, *경남전문대학 식품영양과, **부산대학교 약학과*

Antimutagenic Effects of Traditional Herbal Drugs on the Aflatoxin B_1

Suk-Hee Moon*, Kun-Young Park†, Hae-Young Chung and Han-Suk Young****
Dept. of Food Science and Nutrition, Pusan National University, Pusan 609-735, Korea
**Dept. of Food and Nutrition, Kyungnam Junior College, Pusan 616-701, Korea*
***Dept. of Pharmacy, Pusan National University, Pusan 609-735, Korea*

ABSTRACT—The antimutagenic effects of 46 kinds of medicinal plants that have been used as traditional folk antitumor agents in Korea were studied by using Ames mutagenicity test. Most of the methanolic extracts from the plants which were used in this experiment showed strong antimutagenic activity toward aflatoxin B_1(AFB_1) in *Salmonella typhimurium* TA100 and TA98. However, N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG) induced mutagenicity was not blocked by adding the methanolic extracts of the plants except persimmon leaves (*Diospyros kaki* Thunberg) and *Elaeagnus umbellata*.

Key words □ Antimutagenic effect, Herbal drugs, Aflatoxin B_1

우리나라는 최근 암이 심혈관질환과 함께 사망의 주 원인이 되고 있으며, 산업의 발전과 함께 유전적 요소 및 특히 식이를 포함한 여러 환경적 요소가 원인으로 작용하여 암발생을 증가시키는 것으로 나타나고 있다. 우리나라의 경우 암 중에는 위암이 가장 많은 비율을 보이고 있으며 간암에 이어 폐암이 급증하고 있는데 이는 식이를 비롯한 환경오염에 의한다고 보고있다. 따라서 최근에는 식이를 조절함으로써 암에 걸리지 않도록 하는 일, 암발생을 억제시키는 일, 암의 예방 등에 관심이 높아지고 있다.

한편, 한약재로서 사용되는 생약류로부터도 항돌연변이(항발암)효과가 있는 물질들을 찾으려는 노력이 있었으며 Rhei Rhizoma,[1] *Zingiberis officinale*,[2] *Ranunclus*와 *Anemone* plants, Isodonis Herba,[3] Cinnamomi cortex,[4] Paeoniae, Bupleuri, Hoelen과 Glycyrrhizae radix 등[5]에서 항돌연변이 효과가 있음이 알려져 있고, 최근에는 Ishii 등[6]과 Meng 등[7]도 수백 종의 한약재 엑기스로부터 많은 생약류 등이 항돌연변이 작용이 있다고 보고한 바 있다. 박[8]은 aflatoxin B_1(AFB_1) 및 N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine(MNNG)에 대한 와송의 항돌연변이 작용을 검토한 결과 와송의 주요 성분인 triterpene, sterol 및 flavonoid 등의 복합적인 작용에 의하여 와송이 강한 항돌연변이 효과를 나타낸다고 하였다. 비파잎에는 amygdalin, citric acid, malic acid, oleanolic acid, ursolic acid, tannic acid 그리고 비타민 B_1 등을 주성분으로 함유하고 있으며,[9,10] 진해(鎭咳), 거담(祛痰), 이뇨(利尿), 건위(建胃)작용과 항 influenza virus 작용,[9,11] 항소염 작용 등에 대해 보고된 바 있으며, 또한 우리나라에서 민간요법으로 암의 치료에 사용되어 왔다.[12,13] 박[14]은 비파엽의 성분인 ursolic acid가 고형암 성장저지에 높은 억제 효과를 나타내었으며 수명 연장 효과도 크게 나타났다고 보고한 바 있다. 김[15]은 개오동나무 수피의 항돌연변이 및 항발암작용은 lapachol 및 9-hydroxy-α-lapachone에 기인한다고 보고하였다. 한편, 더위지기의 성분인 6-methyl esculetin의 이담작용,[16] 정유성분의 sarcoma-180 ascites에 대한 항암성 효과[17]와 6-methyl esculetin의 발암물질에 의해 유도된 고형암 억제효과[18] 등이 보고되어 있다.

본 실험에서는 민간에서 암치료에 사용되는 수십종의 민간 생약재들의 항돌연변이 효과를 Ames test를 이용하여 살펴보았다. 특히 이 실험에서는 간접발암원인 아플라톡신 B_1과 직접발암원인 MNNG에서 이들의 활성을 비교 검토해 보았다.

* To whom correspondence should be addressed.

재료 및 방법

시료

민간에서 암치료에 쓰이는 여러가지 약재중 본 실험에 사용한 것은 단삼, 와송, 갈대, 벽오동, 느릅나무, 대계(엉겅퀴), 보리수, 비파엽, 모과, 다시마, 고들빼기, 개오동, 회나무, 쇠뜨기, 대황, 삼능, 백굴채, 삼백초, 등나무혹, 토천궁, 빈랑자, 부평초, 감수, 어성초, 지황잎, 감나무잎, 덩굴차, 갈화, 인진호, 피나무, 세신, 지치, 죽사, 도인, 봉출, 백계자, 천남성, 쌍백피, 고삼, 시라자, 천문동, 두릅나무, 대극, 패랭이꽃, 회화고초, 홍화, 나복자, 좌원, 일엽초 등으로 이들 약재는 부산시 좌천동 화신약국에서 구입하였다.

돌연변이 유발물질/발암물질

Aflatoxin B_1(AFB_1)과 N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG)는 각각 미국의 Sigma 회사와 Aldrich 회사에서 구입하여 spectrophotometric dimethylsulfoxide(DMSO) 및 멸균 증류수에 녹여 실험에 사용하였다.

시료조제

민간 생약재를 건조, 분쇄하고 시료 중량의 20배의 메탄올로 3시간씩 3회 교반 추출하여 얻은 메탄올 추출물을 회전식 진공농축기(Büchi 011 & 461, Switzerland)를 이용하여 농축한 후 DMSO에 2.5%~5%(1.25 mg~2.5 mg/plate)로 녹여 실험에 사용하였다.[19]

항돌연변이 실험

실험은 Ames test를 이용하였는데 시험균주는 *Salmonella typhimurium* TA100(base-pair substitutions 검색) 그리고 TA98(frameshift mutagen 검색)로 histidine 요구성 변이주이며, 미국의 California 대학의 B.N. Ames 박사로 부터 제공 받았다. 실험전에 균들은 정기적으로 histidine requirement, deep rough character, UV sensitivity 및 R factor 존재 등의 geno-types를 확인한 후 시험균주로 사용하였다.

Mutagenicity test를 위한 S9 mixture, 배지, 필요한 시약의 조제는 Maron과 Ames[20]의 방법에 따라 행하였으며 박 등[21]의 방법에 따라 항돌연변이 실험을 행하였다. 즉, 각 cap tube를 ice bath에 보관하면서 S9 mix 0.5 ml(또는 인산완충액 0.5 ml), 하룻밤 배양된 균주($1\sim2\times10^9$ cells/ml) 0.1 ml, mutagen 50 μl와 생약시료용액 50 μl씩을 시험관에 첨가한 후 가볍게 vortex하고 37℃에서 20분간 예비 배양하였다. 45℃에 보관중이던 top agar 2 ml씩을 위의 각 시험관에 붓고 3초간 vortex한 후 minimal glucose agar plate에 도말한 다음 37℃에서 48시간 배양하고 revertant 숫자를 계수하였다.

결과 및 고찰

민간 및 한방에서 암치료에 사용되는 46여종의 생약재에 대한 돌연변이 억제효과는 돌연변이원의 종류에 따라 크게 차이가 있었으며 사용한 균주 (*Salmonella typhimurium* TA100 또는 TA98)에 따라서도 다소의 차이를 관찰할 수 있었다. Table 1은 TA100 균주에서 민간 생약재들로 부터 메탄올 추출물의 aflatoxin B_1(AFB_1)에 대한 돌연변이 저해효과를 살펴본 것이다. 사용된 민간 항암약재 대부분이 AFB_1의 돌연변이성을 크게 억제하였으며, 특히 효과가 컸던 것으로는 와송, 벽오동, 느릅나무, 엉겅퀴, 보리수, 비파엽, 고들빼기, 개오동, 대황, 백굴채, 등나무혹, 토천궁, 빈랑자, 감수, 어성초, 지황잎, 덩굴차, 갈화, 감나무잎, 인진호, 죽사, 도인, 봉출, 쌍백피, 고삼, 시라자, 두릅나무, 대극, 회화고초 및 일엽초 등이었다.

TA98 균주에서 민간 생약재들로부터 메탄올 추출물의 AFB_1에 대한 돌연변이 저해 효과를 살펴본 결과도 TA100 균주에서와 비슷한 효과가 관찰되었다(Table 2). 여기에서는 TA100에서의 효과와 비교해보기위해 4가지의 생약재를 선택하여 낮은 농도(2.5%)에서의 효과도 비교해보았다. 낮은 농도에서는 다소 효과가 감소되었지만 와송, 비파엽, 감나무잎은 5.0%에서 TA98에서도 큰항돌연변이 활성이 있는 것으로 확인되었다.

한편, Table 3은 TA100 균주에서 직접돌연변이 원인 MNNG에 대한 민간 생약재들로부터의 메탄올 추출물의 항돌연변이 효과를 살펴본 것으로 N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG)에 대한 항돌연변이 효과는 거의 없었으며, 50% 이상의 항돌연변이 효과가 있었던 것은 감나무잎과 보리수였다.

AFB_1은 *in vitro* 돌연변이 실험에서 뿐만 아니라 동물실험에서도 강력한 발암원으로 특히 간암발생 원인물질로 검정되었으며, 아플라톡신 화합물 중에서도 돌연변이 유발성이 가장 강력한 것으로 알려져 있다.[22] AFB_1의 경우 간접돌연변이원으로 간내의 microsomal fraction의 mixed function oxidase에 의해 AFB_1-2,3-epoxide가 될 때 활성화되어 최종 돌연변이원으로 작용하여 DNA 또는 RNA에 결합한다고 알려져 있다.[22] 민간 항암약재들의 항돌연변이성이 MNNG와 같은 직접돌연변이원에 대한 효과는 거의 없었으나 AFB_1과 같은 간접돌연변이원에 대한 항돌연변이 효과는 매우 컸으므로 이들 민간 생약재들의 항돌연변이 효과는 간의 microsomal enzyme의 활성화에 관여하여 간접돌연변이원

Table 1. Effects of methanolic extracts* from various traditional medicinal plant samples on the inhibition of aflatoxin B_1(AFB_1, 1 μg/plate) mutagenicity in *Salmonella typhimurium* TA100.

Scientific name (시료명)	Revertants/plate	Inhibition rate(%)
Orostachys japonicus (와송)	167 ± 5[1]	97
Phragmites communis (갈대)	1080 ± 4[1]	48
Salvia miltiorrhiza (단삼)	1717 ±200[1]	14
Eriobotrya japonica (비파엽)	176 ± 11[2]	96
Ulmus coreana (느릅나무)	176 ± 21[2]	96
Firmiana platanifolia (벽오동)	238 ± 13[2]	92
Elaeagnus umbellata (보리수)	301 ± 11[2]	88
Cirsium maackii (대계)	314 ± 3[2]	87
Ixeris sonchifolia (고들빼기)	498 ± 1[3]	74
Laminaria saccharina (다시마)	593 ± 42[3]	67
Cydonia sinensis (모과)	1086 ± 26[3]	32
Angelica polymorpha (토천궁)	175 ± 12[4]	108
Rheum coreanum (대황)	175 ± 54[4]	108
Areca catechu (빈랑자)	181 ± 64[4]	108
Pueraria thunbergiana (갈화)	185 ± 23[4]	107
Rehmannia glutinosa (지황잎)	270 ± 36[4]	97
Diospyros kaki (감나무잎)	285 ± 10[4]	95
Wistaria floribunda (등나무혹)	307 ± 25[4]	92
Euphorbia kansui (감수)	364 ± 44[4]	85
Gynostemma pentaphyllum (덩굴차)	377 ± 42[4]	84
Chelidonium majus var. asiaticum (백굴채)	387 ± 21[4]	82
Houttuynia cordata (어성초)	390 ± 71[4]	82
Lemna polyrhiza (부평초)	434 ± 26[4]	77
Saururus loureiri (삼백초)	565 ± 46[4]	61
Catalpa ovata (개오동)	390 ± 10[5]	80
Eguisetum arvense (쇠뜨기)	465 ± 50[5]	74
Euonymus sachalinensis (회나무)	602 ± 23[5]	62
Artemisia capillaris (인진호)	318 ± 23[6]	83
Tilia amurensis var. barbigera (피나무)	609 ± 24[6]	53
Asarum sieboldii (세신)	645 ± 67[6]	68
Lithospermum erythrorhizon (지치)	1137 ± 63[6]	-
Lepisorus thunbergianus (일엽초)	112 ± 18[7]	92
Prunella vulgaris (하고초)	145 ± 35[7]	83
Carthamus tinctorius (홍화)	253 ± 58[7]	55
Raphanus sativa var. hortensis (나복자)	285 ± 78[7]	46
Dianthus chinensis (패랭이꽃)	349 ± 52[7]	30
Aralia elata var. elata (두릅나무)	101 ± 9[8]	101
Sophora flavescens (고삼)	113 ± 6[8]	100
Morus alba (상백피)	137 ± 14[8]	98
Euphorbia pekinensis (대극)	162 ± 38[8]	95
Prunus persica (도인)	172 ± 15[8]	95
Anethum graveolens (시라자)	195 ± 15[8]	92
Curcuma zedoaria (봉출)	204 ± 15[8]	91
Brassica juncea (백개자)	581 ± 46[8]	55
Asparagus cochinchinensis (천문동)	868 ± 33[8]	26
Arisaema amurense var. serratum (천남성)	1151 ±139[8]	-

[1]120±3; 1976±7, [2]147±17; 1625[1]±160, [3]119±9; 1550±126, [4]244±28; 1057±64, [5]148±11; 1356±1, [6]161±1; 1106±47, [7]80±4; 462±61, [8]116±10; 1138±62, the first values are spontaneous revertants/plate and the seconds are revertants/plate from the control of AFB_1, respectively.

*The concentration of methanolic extract of various samples added to the system was 5.0%.

Table 2. Effects of methanolic extract from some selected medicinal plant samples on the inhibition of aflatoxin B_1(AFB_1 1 μg/plate) mutagenicity in *Salmonella typhimurium* TA98.

Treatment	Revertants/plate	Inhibition rate(%)
Aflatoxin B_1(AFB_1)	1731 ± 71	
Spontaneous	28 ± 3	
AFB_1+*Orostachys japonicus* (와송)		
2.5%	308 ± 37	84
5.0%	98 ± 12	96
AFB_1+*Phragmites communis* (갈대)		
2.5%	1646 ± 67	5
5.0%	1053 ±205	40
AFB_1+*Eriobotrya japonca* (비파엽)		
2.5%	258 ± 74	86
5.0%	98 ± 14	96
AFB_1+*Diospyros kaki* (감나무잎)		
2.5%	505 ± 37	72
5.0%	130 ± 25	94

이 최종돌연변이 물질로의 전환을 억제할 것으로 생각된다. 그러나 이렇게 만들어진 epoxide가 DNA와 adduct를 형성하는 것도 차단할 가능성도 배제할 수 없다. 따라서 이러한 연구 결과는 민간에서 전해오는 항암물질이 과학적인 실험방법으로도 확인된 것이며, 이에 대한 특히 항돌연변이 기작에 대한 자세한 연구가 더욱 요구된다 하겠다.

와송은 민간요법으로 암치료에 많이 이용되고 있으며[23] 최근의 연구결과에 의하면 와송의 성분중 sterol, astragalin 및 kaempferol-3-rhamnosyl-7-glucoside가 AFB_1과 MNNG의 돌연변이성을 저해한다고 보고되어 있다.[8] 비파엽은 우리나라 및 일본에서 민간요법으로 암의 치료에 사용되어 왔으며,[12,13] 박[14]에 의하면 비파엽의 에틸아세테이트 획분으로부터 분리한 ursolic acid는 농도에 비례해서 강한 항돌연변이 효과가 있다고 하였으며 비파엽의 메탄올 추출물과 ursolic acid의 경우 sarcoma-180 종양세포를 이식한 쥐에서 항암효과가 확인되었다. 개오동, 인진호의 경우 헥산, 클로로포름 및 에틸아세테이트 획분에서 AFB_1에 대해 강한 항돌연변이 활성을 나타내었다. 개오동나무 수피의 헥산 획분으로부터 분리된 1,4-naphthoquinone인 lapachol, 9-hydroxy-α-

Table 3. Effects of methanolic extracts* from various traditional medicinal plant samples on the inhibition of N-methyl-N′-nitro-N-nitrosoguanidine(MNNG, 0.5 μg/plate) mutagenicity in *Salmonella typhimurium* TA100.

Scientific name (시료명)	Revertants/plate	Inhibition rate(%)
Diospyros kaki (감나무잎)	171 ± 16[1]	77
Elaeagnus umbellata (보리수)	273 ± 6[1]	82
Eriobotrya japonica (비파)	294 ± 20[1]	36
Phragmites communis (갈대)	397 ± 29[1]	2
Salvia miltiorrhiza (단삼)	447 ± 4[1]	–
Orostachys japonicus (와송)	469 ± 76[1]	–
Lemna polyrhiza (부평초)	306 ± 33[2]	34
Rheum coreanum (대황)	329 ± 9[2]	26
Chelidonium majus var. asiaticum (백굴채)	370 ± 2[2]	10
Rehmannia glutinosa (지황잎)	421 ± 25[2]	–
Gynostemma pentaphyllum (덩굴차)	425 ± 5[2]	–
Euphorbia kansui (감수)	459 ± 23[2]	–
Sophora flavescens (고삼)	496 ± 8[2]	–
Areca catechu (빈랑자)	496 ± 72[2]	–
Curcuma zedoaria (봉출)	503 ± 2[2]	–
Pueraria thunbergiana (갈화)	558 ± 32[2]	–
Prunus persica (도인)	577 ± 3[2]	–
Aralia elata var. elata (두릅나무)	652 ± 44[2]	–
Houttuynia cordata (어성초)	662 ± 8[2]	–
Euphorbia pekinensis (대극)	784 ± 37[2]	–
Morus alba (상백피)	854 ± 76[2]	–

Table 3. (continued)

Scientific name (시료명)	Revertants/plate	Inhibition rate(%)
Angelica polymorpha (토천궁)	209 ± 3[3]	44
Ulmus coreana (누릅나무)	230 ± 5[3]	31
Anethum graveolens (시라자)	248 ± 7[3]	20
Lepisorus thunbergianus (일엽초)	286 ± 18[3]	-
Asarum sieboldii (세신)	290 ± 45[3]	-
Dianthus chinensis (패랭이꽃)	297 ± 43[3]	-
Raphanus sativa var. hortensis (나복자)	300 ± 31[3]	-
Prunella vulgaris (하고초)	351 ± 17[3]	-
Cydonia sinensis (모과)	367 ± 11[3]	-
Lithospermum erythrorhizon (지치)	371 ± 20[3]	-
Rehmannia glutinosa (지황잎)	389 ± 2[3]	-
Carthamus tinctorius (홍화)	448 ± 1[3]	-
Euphorbia kansui (감수)	576 ± 3[3]	-

[1]102±13; 403±8, [2]130±32; 398±23, [3]120±10; 280±3, the first values are spontaneous revertants/plate and the seconds are revertants/plate from the control of MNNG, respectively.

*The concentration of methanolic extract of various samples added to the system was 5.0%.

lapachone 및 9-methoxy-α-lapachone은 Ames 실험계에서 각각 91% 및 82%의 현저한 항돌연변이 효과가 보고되었으며,[15] 인진호의 항돌연변이 활성은 인진호의 클로로포름 획분에서 분리한 scopoletin의 항산화 작용에 기인할 것으로 추정된 바 있다.[24]

감사의 말씀

이 연구는 한국과학재단 연구비지원(과제번호 90-0500-03)에 의한 연구결과의 일부임.

국문요약

민간에서 암치료에 효력이 있다고 알려진 40여종의 생약재에 대해 Ames 실험계를 이용하여 항돌연변이 효과를 검토하였다. 실험에 사용된 46종의 민간 생약재들의 메탄올 추출물 대부분이 *Salmonella typhimurium* TA 100균주에서 aflatoxin B_1(AFB$_1$)의 돌연변이성을 크게 억제 하였으며, 이들중 와송, 벽오동, 느릅나무, 엉겅퀴, 보리수, 비파엽, 고들빼기, 개오동, 대황, 백굴채, 등나무혹, 토천잎, 빈랑자, 감수, 어성초, 지황잎, 덩굴차, 갈화, 감나무잎, 인진호, 죽사, 도인, 봉출, 쌍백피, 고삼, 시라자, 두릅나무, 대극, 회화고초, 일엽초는 그 효과가 컸었다. 그리고 TA98 시험균주에서도 4가지 선택한 생약재 추출물은 TA100에서와 비슷한 효과의 항돌연변이 활성이 관찰되었다. 직접돌연변이인 N-methyl-N′-nitro-N-nitrosoguanidine(MNNG)에 대한 민간 항암약재들의 항돌연변이 효과는 거의 없었으며, 50% 이상의 항돌연변이 효과를 나타낸 것은 감나무잎과 보리수였다.

참고문헌

1. Kushi, A., Koiwai, A., Yoshida, D. and Goto, F.: Effect of emodin on the mutagenicity of 3-amino-1-methyl-5H-pyrido [4,3-b] ubdike. *Agric. Biol. Chem.*, **44**, 2513 (1986).
2. Nakamura, H. and Yamamoto, T.: Mutagen and antimutagen in ginger, *Zingiber officinale. Mutat. Res.*, **103**, 119 (1982).
3. Kakinuma, K., Okada, Y., Ikegawa, N., Kada, T. and Nomoto, M.: Antimutagenic diterpenoids from a crude drug *Isodonis* herba(Enmei-So). *Agric. Biol. Chem.*, **48**, 1647 (1984).
4. Kakinuma, K., Koike, J., Kotani, K., Ikegawa, N., Kada,

T. and Nomoto, M.: Cinnamaldehyde: Identification of an antimutagen from a crude drug, *Cinnamomi cortex*. *Agric. Biol. Chem.*, **48**, 1905 (1984).
5. Sakai, Y., Nagase, H., Ose, Y., Sato, T., Yamada, A., Hibi, M. and Yamada, F.: Antimutagenicity of extracts from crude drugs in Chinese medicines. *Mutat. Res.*, **174**, 1 (1986).
6. Ishii, R., Yoshikawa, K., Mihakata, H., Komura, H. and Kada, T.: Specificities of bio-antimutagens in plant kingdom. *Agric. Biol. Chem.*, **48**, 2587 (1984).
7. Meng, Z.M., Sakai, Y., Ose, Y., Sato, T., Nagase, H., Kito, H., Sato, M., Mizuno, M., Ono, K. and Nakane, H.: Antimutagenic activity by the medicinal plants in traditional Chinese medicines. *Shoyakaku Zasshi*, **44**, 225 (1990).
8. 박희준: 와송의 화학성분 및 항돌연변이 활성에 관한 연구. 부산대학교 박사학위논문 (1991).
9. 難波恒雄: 原色和漢藥圖鑑. 保育社, pp. 81 (1984).
10. 陸昌洙, 金成萬, 鄭明淑, 金定禾, 金成培, 鄭津年: 漢藥의 藥物成分, 臨床應用. 癸丑文化社, pp. 558(1982).
11. 中藥大辭典 第4券, 小學館, 上海科學技術出版社. pp. 2288 (1985).
12. 曺圭亨: 妙藥奇方. 汎眞文化社, pp. 346 (1977).
13. 李壎: 民間療法. 自由時代社, pp. 136 (1988).
14. 박수완: 비파엽의 Triterpenoid 성분과 약리작용에 관한 연구. 경성대학교 석사학위논문 (1991).
15. 김민선: 개오동나무 수피의 화학성분 및 생리활성에 관한 연구. 부산대학교 석사학위논문 (1992).
16. 韓德龍: 韓國菌陣蒿成分과 그 誘導體에 關한 生物化學的 硏究 II. 藥學會紙, **10**, 25 (1966).
17. 金一赫: Artemisia屬 精油成分의 抗癌作用에 關한 硏究 (I). 中央大學校 論文集, **12**, 459 (1967).
18. Wattenberg, L.W., Lam, L.T. and Fladmoe, A.V.: Inhibition of chemical carcinogen induced neoplasia by coumarins and α-angelicalactone. *Cancer Res.*, **37**, 1051 (1979).
19. Kada, T.: Recent research on environment mutagens. *Nippon Nogeikagaku Kaishi*, **55**, 597 (1981).
20. Maron, D.M. and Ames, B.N.: Revised methods for the *Salmonella* mutagenicity test. *Mutat. Res.*, **113**, 173 (1983).
21. 박건영, 이경임, 이숙희: 녹황색채소류의 돌연변이유발 억제 및 AZ-521 위암세포의 성장저해 효과. 한국영양식량학회지, **21**, 149(1992).
22. Hsieh, D.D.H., Wong, J.J.Z.A., Michas, C. and Ruebner, B.H.: *In Origins of human cancer*, (Haiatt, H.H., Watson, J.D. and Winsten, J.A. eds.), Cold Spring Harbor Laboratory, Book B, pp. 697 (1979).
23. 배성식: 한방과 건강. pp. 1, 26 (1990).
24. 배재민: 한국인진호의 화학성분 및 항돌연변이 활성에 관한 연구. 부산대학교 석사학위논문 (1992).