

## 장내 세균에 의한 폰시린의 대사

윤황금 · 현성혜 · 김동현<sup>#</sup> · 김남재\* · 홍남두\*

경희대학교 약학대학, \*경희대학교 동서의학연구소

(Received May 4, 1993)

## Metabolism of Poncirin by Intestinal Bacteria

W.-G. Youn, S.-H. Hyun, D.-H. Kim<sup>#</sup>, N.-J. Kim\* and N.-D. Hong\*

College of Pharmacy and \*East-West Medical Research Institute,  
Kyunghee University, Seoul 130-701 Korea

**Abstract**—Poncirin which is one of the flavanone rhamnoglucosides showed anti-inflammatory activity as the major component of fruit of *Poncirus trifoliata*. Poncirin did not show antiinflammatory effect when it was intraperitoneally administered, but it was very effective when orally administered. Poncirin was not metabolized by blood and liver enzymes but by intestinal bacteria of human and rats. Among the human intestinal bacteria, *Streptococcus* Y-25 converted poncirin to ponciretin through the poncirenin and *Staphylococcus* Y-88 converted to ponciretin directly.

**Keywords** □ *Poncirus trifoliata*, Poncirin, Intestinal bacteria, Antiinflammation.

경구투여되는 의약품은 소화관으로 들어가면 필연적으로 장내 상주하는 세균총과 접하게 된다. 또한 의약품의 성분은 간장 등에서 대사된 후 담낭을 통해서 담즙과 함께 다시 소장으로 분비되는 것들도 장내 세균총과 만나게 되는데 이 성분들은 장내 세균의 동화 및 이화작용의 대상이 되어 여러가지 생 전환반응을 받아 많은 종류의 대사체가 생성된다. 이러한 장내 세균에 의한 대사는 원화합물의 독성을 상실시키기도 하고 무독성 화합물을 독성물로 전환시키기도 하며 의약품의 약효를 증가시키는 경우도 있다.<sup>1,2)</sup>

그러나, 장내 세균총을 구성하고 있는 장내 세균들이 거의 모두 혐기성 세균이기 때문에 분리, 배양이 어려워 감초의 주성분인 glycyrrhizin,<sup>3)</sup> 대황과 센나 잎의 주성분인 sennoside,<sup>4)</sup> 시호의 주성분인 saikosaponin,<sup>5)</sup> 작약의 paeoniflorin,<sup>6)</sup> 치자의 geniposide<sup>7)</sup> 등의 장내 세균에 의한 대사체와 원인균주 등이 분리되어 보고되었을 정도다. 이러한 천연성분 중에서도

flavonoids는 채소류, 과일 및 생약 등에 다량 함유되어 있으며 관심의 대상이 되어왔다. Booth 등<sup>8)</sup>은 rutin과 quercetin을 토끼에 경구투여한 후 뇨를 수집, 분석한결과 phenolic acid류인 3,4-dihydroxy phenylacetic acid(DHPAA), 3-methoxy-4-hydroxyphenylacetic acid(homovanillic acid), m-hydroxyphenylacetic acid(mHPAA) 등이 생성되어 뇨중으로 배설되었음을 밝혔으며 이 대사체의 생성은 flavonids의 heterocyclic ring인 C-ring의 개열에 의한 것이라고 제안하였다. 또한 hesperidin 및 그 유사화합물을 흰쥐와 사람에게 경구투여한 결과 3-carbon side chain을 가진 phenolic acid로서 m-hydroxyphenyl propionic acid(mHPPA)가 뇨중에 배설되었으며 사람의 경우에는 특히 하게 3-hydroxy-4-methoxyphenyl hydracrylic acid가 배설됨을 밝혔다.<sup>9)</sup> Naringin을 흰쥐에 경구투여 했을 때에도 mHPPA가 주 대사체로 뇨중에서 검색되었다.<sup>10)</sup>

그 후 이러한 flavonoid 화합물의 대사에 장내 세균이 관여하고 있다는 것이 1964년부터 밝혀지기 시작했고, 이들은 flavonid 화합물을 항생제와 함께 경

<sup>#</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

구투어 했을 경우에 C-ring의 개열로 생성되는 대사체들이 감소했음을 보고 했다.<sup>11,12)</sup> Das와 Griffiths & Smith 등은 flavonoid 화합물을 *in vitro*에서 장내 세균과 함께 혐기적으로 배양시켰을 때 *in vitro*에서 생성된 C-ring-fission products와 동일한 대사체가 생성되었음을 보고하였다.<sup>12,13)</sup> 이와같이 장내 세균이 flavonoid 화합물의 대사에 관여한다는 사실은 Griffiths가 무균회취에 flavonoids를 경구투어 했을 때 노증에서 phenolic acid계 대사체가 발견되지 않고 원 화합물이 분중으로 배설됨을 확인함으로써 확증되었다.<sup>14)</sup>

Flavonoid의 C-ring fission에 대해서는 Cheng 등과 Kirshnamurthy 등이 소의 반추위로부터 분리한 *Butyrivibrio spp.* 균주가 rutin과 quercitrin의 C-ring을 개열시킴을 밝혔고,<sup>15,16)</sup> Winter 등이 사람의 장내 세균총으로부터 flavonoid의 C-ring fission을 일으키는 *Clostridium spp.* 균주들을 분리하여 *in vitro*에서 이 균주들에 의해 rutin이 3,4-dihydroxyphenylacetic acid(DHPAA)로, kaempferol이 4-hydroxyphenylacetic acid(HPAA)로, naringin이 phenylacetic acid(PAA)로 대사됨을 확인하였다.<sup>17)</sup>

천연의 많은 flavonoid 화합물은 glucose, galactose, rhamnose 등을 가지고 있는 glycoside 형태로 존재하고 있으며 이러한 배당체 형태로는 위나 소장에서의 체내로 흡수되지 못하고 대부분이 장내 세균의 가수분해를 받아 비당체로 된다.

Flavonoid 배당체의 비당체로의 가수분해에 대해서는 Plouvier가 rutin을 rhamnodiastase로 가수분해하여 quercetin과 rutinose를 생성함을 보고한 바 있으며,<sup>18)</sup> Simpson 등과 Hay 등은 토양균인 *Aspergillus flavus*가 rutin을 quercetin과 rutinose로 가수분해하는 glycosidase를 생성하는 것을 밝혔으며,<sup>19,20)</sup> MacDonald 등은 사람의 장내 세균총으로부터  $\beta$ -glucosidase 활성을 가진 *Bacteroides fragilis*를 분리하였다.<sup>21)</sup> 1987년, Bokkenheuser 등은 장내 세균인 *Bacteroides spp.*으로부터  $\beta$ -glucosidase,  $\beta$ -galactosidase,  $\alpha$ -rhamnosidase 활성을 가진 균주들을 분리하여 rutin 및 robinin이 가수분해되는 것을 밝혔다.<sup>22)</sup>

저자 등은 rutin 및 hesperidin과 같은 rhamnoglucoside 중의 하나인 poncirin(5,7-dihydroxy-4'-methoxy flavanone-7-rhamnoglucoside)을 *Ponciri fruc-*

*tus*(枳實)로부터 분리하여 항염증 활성을 검색한 바 유의적인 항염증 효과가 있음을 보고한 바 있다.<sup>23)</sup> Poncirin은 C-7에  $\beta$ -glucose 결합과  $\alpha$ -rhamnose 결합을 가진 화합물로서 naringin 및 neohesperidin과 구조가 매우 유사하다. Poncirin의 가수분해에 대해서는 Kamiya 등이 *Aspergillus niger*로부터 분리한 naringinase( $\beta$ -glucosidase와  $\alpha$ -rhamnosidase의 혼합물)로부터  $\alpha$ -rhamnosidase를 분리하여 Poncirin, hesperidin, neohesperidin, rutin 등에 작용시켜서 rhamnoglucoside 중 rhamnose만이 가수분해된 것을 확인하여 보고한 바 있다.<sup>24)</sup>

이에 저자 등은 항염증 작용을 갖는 poncirin의 생체내에서의 대사 중 특히 장내 세균에 의한 대사 과정 및 그 대사체에 대해서 검토하였다.

## 실험방법

### 실험재료, 시약 및 기기

Poncirin은 전보에서 분리한 것을 사용하였고<sup>23)</sup> 균주 배양은 General Anaerobic Media(GAM, 日本製藥)를 이용하였으며, Ultrasonicator(Heat system, Inc., U.S.A.), Centrifuge(Hanil, Korea)를 사용하였고 박층크로마토그래피는 precoated TLC plate kieselgel 60F<sub>254</sub>(Merk Art. 5714)를, preparative TLC는 TLC plate 60F<sub>254</sub>(Merck Art. 13895)를 사용했다.

실험동물은 중앙동물의 SD계 웅성 흰쥐와 ICR계 웅성 생쥐로서 체중 200 g 내외 및 20 g 내외의 것을 사용하였다.

### Poncirin과 그 비당체의 항염증 활성비교

Carrageenin으로 유발시킨 흰쥐의 족부종에 대한 효과를 高木의 방법<sup>25)</sup>에 의해 실시하였다. Poncirin을 산 가수분해하여 얻은 비당체와 poncirin을 경구 및 복강으로 투여하여 투여경로의 차이에 따른 약효 발현을 검토하였다.

### Poncirin의 대사

**혈액에 의한 Poncirin의 대사**—정상 흰쥐를 ether로 마취시킨 후 심장으로부터 heparin 처리하여 약 5 ml의 혈액을 채취하여 약 4,000 rpm에서 30분간 원심분리하였다. 상등액 1 ml와 poncirin 2mg/ml 용액 1 ml을 혼합하여 37°C에서 반응시키면서 경시적으로 반응액의 일부를 분취하여 EtOAc로 추출하였다.

EtOAc분획을 TLC를 행하여 poncirin의 대사체를 검토했었다.

**간장에 의한 Poncirin의 대사**—정상 흰쥐와 간을 적출하여 microsomal fraction 과 cytosolic fraction을 분획하여 조효소액으로 사용하였다. 조효소액 0.5 ml 과 poncirin 2mg/ml을 혼합하여 37°C 에서 24시간 반응시킨 후 EtOAc로 추출하여 TLC를 행하여 poncirin의 대사체를 확인하였다.

**장내 세균총에 의한 Poncirin의 대사**—건강한 사람 (20대 남자) 및 흰쥐의 분을 채취하여 즉시 10배의 GAM broth에 현탁하고 현탁액 0.5 ml에 poncirin 2 mg/ml 용액 0.5 ml을 가한 후 37°C 에서 배양시켰다. 24시간 배양 후 EtOAc로 추출하여 TLC를 행했다.

**Poncirin을 대사시키는 장내 세균의 분리**—앞에서 조제한 사람의 장내 세균총 현탁액을 GAM broth로 10배수로 희석하여 10<sup>4</sup>, 10<sup>5</sup>, 10<sup>6</sup>배 희석액을 각각 GAM agar 평판배지에 도말하여 steel wool 법에 따라 혐기적으로 배양시켰다. 48시간 배양 후 각 평판배지로부터 30여종의 colony를 골라 5 ml GAM broth에 이식하여 24시간 배양하여 poncirin 대사능을 검색하였다. 균 배양액을 3,000 rpm에서 20분간 원심분리하여 얻은 균체를 증류수 2 ml을 가하여 1분씩 2회 초음파 처리한 후 1 ml을 취하여 poncirin 2mg/ml 용액 1 ml과 혼합하여 37°C 에서 배양하였다. 24시간 배양 후 EtOAc로 추출하여 TLC를 행하였다.

**장내 세균(Y-25와 Y-88)에 의한 poncirin의 대사체의 분리**—poncirin 대사능을 가진것으로 검색된 Y-25 및 Y-88 균주를 GAM broth 100 ml에 배양한 후 원심분리하여 얻은 균체를 현탁하여 초음파 처리하고 여기에 poncirin 2mg/ml 100 ml을 가하여 37°C 에서 진탕하면서 배양하였다. 경시적으로 반응액의 일부를

취하여 EtOAc로 추출한 후 TLC를 행하였다. 72시간 후에 잔여 반응액 전부를 EtOAc로 3회 추출하여 EtOAc 분획을 합하여 감압농축한 후 Preparative TLC를 행하여 대사체를 분리하였다.

**균주의 동정**—Bergey's manual에 따라 동정하였다.<sup>26)</sup>

## 결 과

**Poncirin과 그 비당체의 항염증 활성**—Carrageenin으로 유발시킨 흰쥐의 족부종에 대하여 경구투여시의 효과를 Table I에 나타냈다. 경구투여시 농도의존적으로 부종억제 효과가 있었으며 300 mg/kg 투여군에서 유의적인 부종억제 효과를 나타냈고 비당체 투여군도 부종증가가 억제됨을 알 수 있었다. 그러나 복강으로 투여한 실험에서는 poncirin을 100 mg/kg 투여시 대조군과 유사한 부종증가율을 보였고 비당체를 poncirin과 같은 당량인 48.2 mg/kg을 투여한 군에서는 검액투여 후 30분과 1시간 30분 후에 부종증가가 유의적으로 억제되었다(Table II).

**Poncirin의 뇨중 배설형태**—Poncirin을 흰쥐에 경구 및 복강투여한 후 20여시간 동안 뇨를 받아서 TLC로 분석한 결과 투여 3시간 후에 복강투여군에서는 대부분이 poncirin과 Rf값이 같은 반점이 관찰되었고 비당체와 같은 위치에서는 약간의 반점이 관찰되었다. 이것에 반하여 경구투여시에는 poncirin과 유사한 물질은 관찰되지 않았고 비당체유사물질만이 나타났다(Fig. 1). 20시간 후의 뇨에서는 경구투여군의 경우 다량의 비당체유사물질만이 관찰되었으나 복강내 투여군에서는 대조군과 유사했다.

**Poncirin의 혈액 및 간 효소에 의한 대사**—Fig. 2에 나타낸 바와 같이 poncirin은 혈중효소에 의해 전혀

**Table I**—Anti-inflammatory effect of poncirin on the carrageenin-induced edema of the rat hindpaw

Groups	Dose (mg/kg, p.o)	No. of animals	Paw swelling percent after injection of sample (%)				
			1	2	3	4	5(hr)
Control		5	41.7±3.2	51.3±4.6	57.1±4.6	59.0±4.6	57.7±5.2 <sup>a)</sup>
Poncirin	100	5	35.1±2.2	44.5±2.6	57.2±3.9	57.1±3.5	58.3±3.6
Poncirin	300	5	34.9±3.8	38.4±3.5	42.3±3.0*	46.4±2.9*	47.0±3.3
HC	100	5	32.3±2.7	33.5±3.2*	34.7±2.5**	36.1±2.2**	35.2±3.1**

Abbrev.: HC; hydrocortisone.

a); mean±standare error.

\*, statistically significant value compared with the control group. (\*;p<0.05, \*\*; p<0.01).

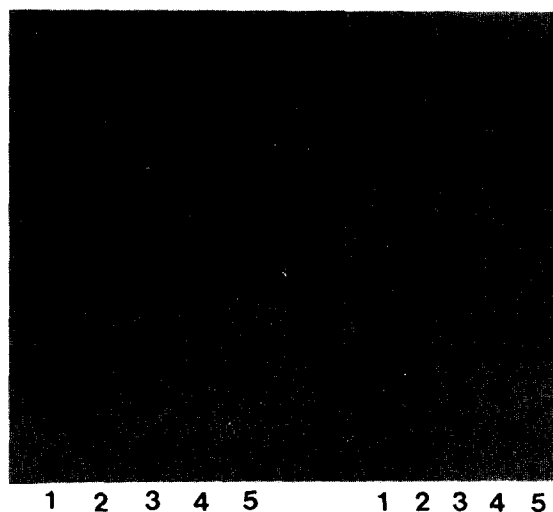
**Table II**—Anti-inflammatory effects of poncirin and its aglycone on the carrageenin-induced edema of the rat hindpaw

Groups	Dose (mg/kg, i.p)	No. of animals	Paw swelling percent after injection of sample (%)				
			0.5	1.5	2.5	3.5	4.5(hr)
Control		6	78.1±3.4	118.8±1.9	122.5±3.9	132.3±4.6	146.9±5.5 <sup>a</sup>
Poncirin	100	6	74.1±5.0	105.6±5.2	123.1±5.5	132.5±4.4	151.6±6.1
Aglycone of poncirin	48.2	6	69.0±5.3*	91.7±7.0**	117.6±8.0	123.8±9.9	140.8±8.1
HC	100	6	56.9±4.3***	75.2±3.8***	90.1±5.0***	90.5±4.4***	108.0±3.7***

Abbrev.: HC; hydrocortisone which was administered per oral.

a); mean± standard error.

\*; statistically significant value compared with the control group. (\*; p<0.05, \*\*; p<0.001).

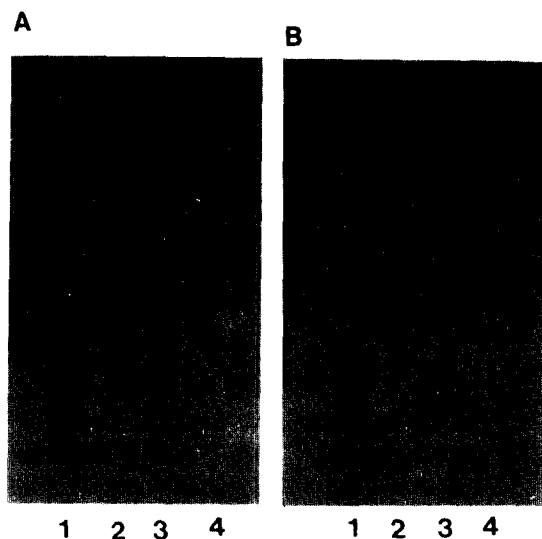


**Fig. 1**—The TLC chromatogram of metabolites of poncirin excreted in urine of rats at 3h (A) and 20h (B) after administration of poncirin.

1, poncirin standard. 2, p. o. administration. 3, i. p. administration. 4, control of urine. 5, aglycone of poncirin.

대사되지 않았으며 간의 세포질분획의 효소에 의해서도 같은 결과를 나타냈다. 간의 마이크로솜분획의 효소에 의해서는 미량의 대사체가 생성되었으나 대부분의 poncirin은 대사되지 않았다.

**장내 세균총에 의한 poncirin의 대사**—사람의 장내 세균총과 poncirin을 반응시킨 결과를 Fig. 3에 나타내었다. 24시간 반응 후에 poncirin의 대부분이 비당체로 가수분해되었음을 poncirin 및 비당체 표준과



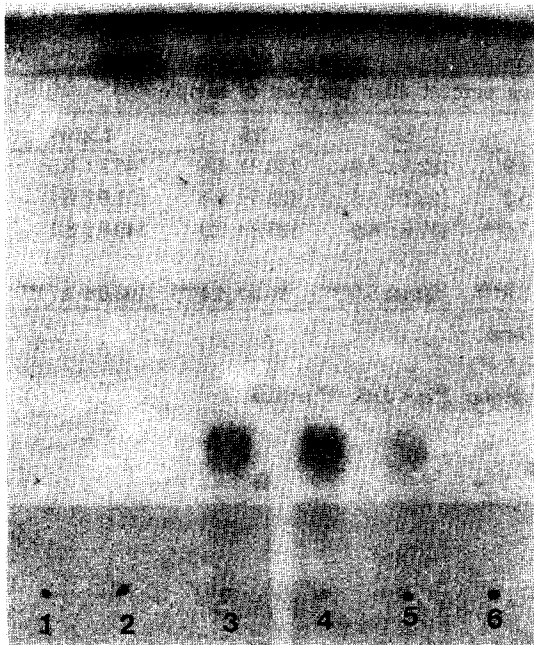
**Fig. 2**—The TLC chromatogram of metabolites of poncirin by liver and blood enzymes.

The microsomal (A) and blood (B) fractions of rat liver were incubated for 24hr with poncirin. The reaction mixtures were extracted with EtOAc and the EtOAc fractions were applied to silica gel TLC plates, which was developed with  $\text{CHCl}_3$ -MeOH- $\text{H}_2\text{O}$  (80 : 20 : 1) and visualized with heating for 10 min after spraying 10% sulfuric acid-MeOH sol'n.

1, poncirin. 2, control of microsomal (A) or blood (B) fraction. 3, reaction mixture. 4, poncirin's aglycone.

비교하여 확인하였다.

**Poncirin 대사능을 가진 장내 세균의 분리**—장내

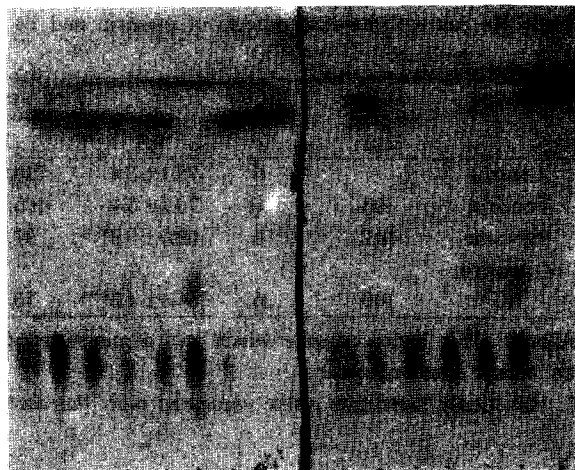


**Fig. 3**—The TLC chromatogram of the metabolites of poncirin by the faeces of human and rats. Adsorbant; Kieselgel 60F<sub>254</sub> (Merk Art. 5714). Developing solvent; CHCl<sub>3</sub>-MeOH-H<sub>2</sub>O (60 : 40 : 1). Visualization: heating for 10 min after spraying 10% sulfuric acid-MeOH solution. 1, control of human faeces. 2, aglycone of poncirin. 3, reaction mixture containing human faeces and poncirin. 4, reaction mixture containing rat faeces and poncirin. 5, control of rat faeces.

세균총으로부터 분리한 균주들과 poncirin을 반응시킨 결과를 Fig. 4에 나타내었다. 100여종의 균주 중에서 7개 균주가 poncirin 및 그 배당체와 Rf치가 다른 새로운 대사체를 생성한 것을 TLC상에서 확인하였고 그 중에서 대사능이 우수한 균주를 Y-25균주라 명하였다.

**균주의 동정**—Y-25균주와 Y-88균주의 일반적인 특징을 조사한 결과 Table III과 같았다. Y-25균주는 gram 양성이며 catalase를 생성하지 않는 *Streptococcus sp.*였으며, Y-88균주는 gram 양성이며 catalase를 생성하는 *Staphylococcus sp.*였다.

**Y-25 및 Y-88 균주에 의한 poncirin의 대사 및 대사체의 분리**—Poncirin에 Y-25 및 Y-88 균주를 작용시켜 경시적으로 대사체 생성을 관찰한 바 Y-25균



**Fig. 4**—The TLC chromatogram of the metabolite of poncirin by Human Intestinal Bacteria.

The cell-free preparations of human intestinal bacterial bacteria which were isolated from human faeces according to the “steel wool method” were incubated for 24hr with poncirin.

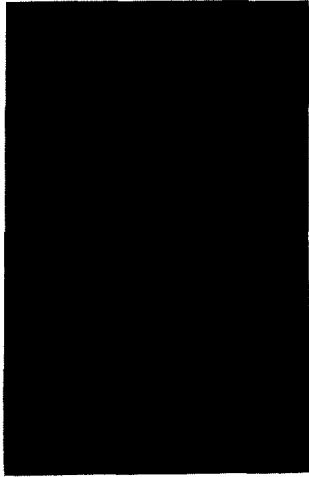
Then the mixtures were extracted with EtOAc. EtOAc fractions were applied to silica gel plate, which was developed with CHCl<sub>3</sub>-MeOH-H<sub>2</sub>O (80 : 20 : 1) and visualized with heating for 10 min after spraying 10% sulfuric acid-MeOH sol'n.

1, poncirin. 2~15, EtOAc fractions from reaction mixtures of human intestinal bacteria and poncirin. 16, aglycone of poncirin.

**Table III**—Characterization of isolated intestinal bacteria, Y-25 and Y-88

Properties	Y-25	Y-88
Shape	coccus	coccus
Gram	+	+
MR test	+	-
VP test	+	-
Indole production	-	+
H <sub>2</sub> S production	-	-
Catalase	-	+
Simmon's test	-	-
Gas production	-	+

주는 약 24시간 반응 후에 1차 대사체 a가 발견되었으며 그 후부터 비당체와 같은 Rf치를 가진 2차 대사체 b가 생성되었다. Preparative TLC를 행하여



**Fig. 5**—The TLC chromatogram of the metabolite of poncirin by Y-25, isolated from human intestinal bacteria. The cell-free preparation of Y-25 bacterium was incubated for 72hr with poncirin. The reaction mixture was extracted with EtOAc and applied to the preparative TLC plate (Kieselgel 60F<sub>254</sub>, Merk art. 13895). Isolated metabolites was applied to TLC plate again, which was developed with CHCl<sub>3</sub>-MeOH-H<sub>2</sub>O (70 : 30 : 1). P, poncirin std. PA, poncirin's aglycone std. 1 & 2, isolated metabolites(a and b).

분리한 두가지 대사체를 poncirin 및 그 비당체 표준품과 비교한 TLC chromatogram을 Fig. 5에 나타내었다. poncirin 표준품의 R<sub>f</sub>치는 0.42, 비당체 표준품은 0.92인데 비하여 대사체 a의 R<sub>f</sub>치는 0.60이었고 대사체 b는 0.92로 비당체와 같았다. 대사체 b는 GC-MS 분석에 의해 poncirin의 비당체와 동일한 MS spectrum을 보였고 분자량도 같게 나타나 poncirin의 비당체와 같은 물질임을 확인하였다. 대사체 a는 Mg-HCl 반응과 Molish 반응에 양성을 나타내 당이 결합된 flavonoid 화합물임을 알 수 있었다.

그러나, Y-88 균주는 Y-25 균주의 중간대사체 a를 경유하지 않고 poncirin을 직접 대사체 b로 전환시켰다.

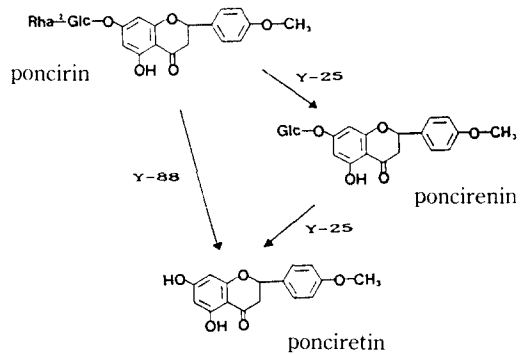
**고 찰**

Flavanone계의 rhamnoglucoside이며 naringin 및 neohesperidin과 유사한 구조를 가진 poncirin은 경

구투여시 유의한 항염증작용이 있었다. 그러나 poncirin을 복강내로 투여하였을 때는 항염증 효과를 나타내지 못한 반면에 poncirin을 가수분해한 비당체를 복강내 투여했을 경우에는 항염증 효과를 나타냄을 본 실험을 통해서 알 수 있었다. Poncirin은 혈액 중의 효소에 의해 대사되지 않았으며 간 microsomal enzymes에 의해서는 대부분이 대사되지 않았으므로 poncirin이 비당체 및 기타 대사체로 전환되는 것은 혈액 및 간 효소 이외의 대사를 받을 것으로 생각되었다.

이미 flavonoid(glycoside)류의 생체내 대사에는 장내 세균총이 관여하며 glycoside의 가수분해와 나아가서는 C-ring fission에 의한 대사체들이 생성되는 것이 밝혀진 것에<sup>1)</sup> 비추어 볼때 poncirin도 장내 세균에 의해 대사를 받을 것으로 생각되어 사람의 장내 세균총을 작용시킨 바 poncirin의 비당체가 생성되었고 장내세균총으로부터 분리한 *Streptococcus* Y-25 균주는 poncirin을 그 비당체로 전환시켰으며 monoglycoside로 생각되는 중간체를 경유하여 poncirin의 α-rhamnose 결합과 β-glucose 결합을 차례로 가수분해하는 것에 반하여 *Staphylococcus* Y-88 균주는 poncirin를 직접 비당체로 전환시키는 것으로 사료된다(Scheme D).

아직까지는 poncirin의 비당체가 항염증작용의 활성분체라고 확신할 수는 없지만 적어도 항염증작용을 발휘하기 위해서는 poncirin 배당체로의 전환은 필요하다고 사료된다. 아울러 이 반응은 Y-25 또는 Y-88 균주와 같은 장내 미생물에 의하여 대사되어지고 있다고 생각된다.



**Scheme 1**—Hypothetic pathway of metabolism of poncirin by Y-25 and Y-88.

## 결 론

1. poncirin은 경구투여시에는 항염증 효과가 우수하였으나 복강내 투여시에는 효과가 낮았다.
2. Poncirin을 경구투여시에는 poncirin 자체로는 배설되지 않고 비당체 유사체로 배설되나 복강내투여시에는 대부분이 poncirin으로 배설되었다.
3. Poncirin은 혈액 및 간장효소에 의해서는 거의 대사되지 않았다.
4. Poncirin은 장내 미생물에 의해 비당체로 전환되었으며 장내 세균인 *Staphylococcus* Y-88 균주에 의해서는 직접 비당체로 전환되나 *Streptococcus* Y-25 균주에 의해서는 monoglycoside로 생각되는 중간대사체를 경유하여 비당체로 대사되었다.

## 문 헌

- 1) Drasar, B. S. and Hill, M. J. Human intestinal flora 54-171 (1974) Academic Press (New York).
- 2) KIM, Dong-Hyun and SHIM, Sang-bum: Human intestinal flora related to metabolism of drugs. *Bull K. H. Pharma. Sci.* **19**, 145 (1990).
- 3) Hattori, M., Yamagishi, T., Sakamoto, K., Konishi, K. and Kobashi, K.: Metabolism of Glycyrrhizin by Human Intestinal Flora. *Planta Medica* **48**, 38-42 (1983).
- 4) Hattori, M., Kim, G., Motoike, S., Kobashi, K. and Namba, T.: Metabolism of sennosides by intestinal flora. *Chem. Pharm. Bull.* **30**, 1338 (1982).
- 5) Shimizu, K., Amagaya, S. and Ogihara, Y.: Structural transformation of saikosaponins by gastric juice and intestinal flora. *J. Pharmac. Dyn.* **8**, 718 (1985).
- 6) Kim, D. H., Shim, S. D., Kang, H. J.: 제 38회 대한 약학회 학술대회
- 7) Booth, A. N., Murray, C. W., Jones, F. T. and DeEds, F.: The metabolic fate of rutin and quercetin in animal body. *J. Biol. Chem.* **223**, 251 (1956).
- 8) Booth, A. N., Jones, F. T. and DeEds, F.: Metabolic fate of hesperidine, eriodictyol, homoeriodictyol and diosmin. *J. Biol. Chem.* **230**, 661 (1958).
- 9) Griffiths, L. A.: Studies on metabolism of flavonoids. *Boichem. J.* **92**, 173 (1964).
- 10) Nakagawa, Y., Shetlar, M. R. and Wender, S. H.: Urinary products from quercetin in neomycin-treated rats. *Biochim. Biophys. Acta*, **97**, 233 (1965).
- 11) Das, N. P. and Friffith, L. A.: Studies on Flavonoid Metabolism-Metabolism of (+)-catechin in the guinea pig. *Biochem. J.* **110**, 449 (1968).
- 12) Griffith, L. A. and Smith, G. E.: Metabolism of Apigenin and Related Compounds in the Rat. Metabolite formation *in vivo* and by the intestinal microflora *in vitro*. *Biochem. J.* **128**, 901 (1972).
- 13) Griffith, L. A. and Smith, G. E.: Metabolism of Myricetin and Related Compound in the rat. Metabolite formation *in vivo* and by the intestinal microflora *in vitro*. *Biochem. J.* **130**, 141 (1972).
- 14) Griffith, L. A. and Barrow, A.: Metabolism of compounds in Germ-Free Rats. *Biochem. J.* **130**, 1161 (1972).
- 15) Gheng, K. J., Krishnamurty, H. G., Jones, G. A. and Simpon, F. J.: Identification of products produced by the anaerobic degradation of narigin by *Butyrivibrio* sp. C<sub>3</sub>: *Can. J. Microbiol.* **17**, 129 (1971).
- 16) Krishnamurty, H. G., Cheng, K. J., Jones, G. A., Simpson, F. J. and Watkin, J. E.: Identification of products produced by the anaerobic degradation of rutin and related flavonoids by *Butyrivibrio* sp. C<sub>3</sub>: *Can. J. Microbiol.* **16**, 759 (1970).
- 17) Winter, J., Moore, L. H., Dowell, V. R. and Bokkenheuser, V. D.: C-ring Cleavage of Flavonoids by Human Intestinal Bacteria: *Appl. Environ. Microbiol.* **55**, 1203 (1989).
- 18) Victor Plouvier: The presence of arutinoside in the flower of certain magnolia: *Compt. Rend.* **216**, 459 (1943). [*C. A.*, **38**, 40102]
- 19) Simpson, F. J., Talbot, G. and Westlake, D. W. S.: Production of carbon monoxide in the enzymic degradation of rutin. *Biochem. Biophys. Res. Commun* **2**, 15 (1960).
- 20) Hay, G. W., Westlake, D. W. S. and Simposn, F. J.: Degradation of rutin by *Aspergillus flavus* and characterization of rutinose. *Can. J. Microbiol.* **7**, 921 (1961).
- 21) MacDonald, I. A., Mader, J. A. and Bussard, R. G.: The role of rutin and quercitrin in stimulation flavonal glycosidase activity by cultured cell-free microbial preparations of human feces and saliva.

- Mutat. Res.* **122**, 95 (1983).
- 22) Bokkenheuser, V. D., Shackleton, H. L. and Winter, J.: Hydrolysis of dietary flavonoid glycosides by strains of intestinal *Bacteroides* from humans. *Biochem. J.* **248**, 953 (1987).
- 23) Youn, W.-G., Kim, D.-H., Kim, N.-J. and Hong, N.-D.: Studies on pharmacological actions of fruit of *Poncirus trifoliata*. *Yakhakhoeji* **36**, 548. (1992).
- 24) Kamiya, S., Esaki, S. and Hama, M.: Glycosides and Oligosaccharides in the L-Rhamnose Series. Part I. Enzymatic partial Hydrolysis of Flavonoid-glycosides. *Agr. Biol. Chem.* **31**, 133 (1967).
- 25) Tagaki, K. and Kozawa, H.: Experiment of Pharmacology, 95 (1970) Nansando (Tokyo).
- 26) Kreig, N. R. and Holt, J. G.: Bergey's manual of Systematic Bacteriology, Williams and Wilkins, 1032 (1984~1989).