

Candidiosis 치료제 개발을 위한 약용 및 야생 식물의 항진균 활성의 검색

손호용* · 금은주 · 권윤숙 · 권기석¹ · 진익렬² · 권하영 · 권정숙 · 손건호

안동대학교 식품영양학과
¹안동대학교 생명자원과학부
²경북대학교 미생물학과

Screening of anti-candidiosis agent from medicinal and wild plants

Ho-Yong Sohn*, Eun-Joo Kum, Yun-Suk Kwon, Gi-Seok Kwon¹, Ingyol Jin²,
Ha-Young Kwon, Chong-Suk Kwon and Kun Ho Son

Department of Food and Nutrition, Andong National University, Andong 760-749, Korea
¹The School of Bioresource Sciences, Andong National University, Andong 760-749, Korea
²Department of Microbiology, School of Life Science & Biotechnology,
Kyungpook National University, Taegu 702-701, Korea.

Abstract

Candida albicans is one of the most common etiological agents in fungi-associated skin infections. There is an increase of candidiosis especially in the patient of acquired or induced immunodeficiency syndromes or in the event of long-term antibiotics and immuno-suppressor or cytotoxic therapies. To screen out reliable and effective anti-candidiosis agent, in this study, we have evaluated antifungal activity of 298 plant extracts against *C. albicans*. Based on the results of disc-paper method and determination of minimal inhibitory concentration, fifteen extracts were finally selected as possible sources of anti-candidiosis agent. Especially, six different plant extracts, such as *Rubus parvifolius*, *Euphorbia pekinensis*, *Coptis chinensis*, *Eugenia aromaticum*, *Paeonia lactiflora var. hortensis* and *Paeonia suffruticosa* showed strong antifungal activity against *C. albicans*, not to *S. cerevisiae*. These results suggested that medicinal and wild plants could be the potential source of antifungal agent.

Key words – Antifungal activity, *Candida albicans*, Candidiosis, Medicinal and wild plants.

서 론

인체에 발생하는 진균 감염증은 비교적 단순한 피부질환인 무좀, 백선, 완선과 같은 표재성 진균증에서부터, 심부조직에 진균이 침범하여 병변을 일으키는 심재성 진균

감염증으로 대별되며 발병부위 및 발병정도가 매우 다양하다. 이중 생명에 위협을 줄 수도 있는 기회성 및 전신 진균 감염증은, 항암제의 장기간 사용, 장기 및 골수 이식에 따른 면역억제제의 사용, HIV 감염에 의한 면역결핍 환자의 증가, 인구의 고령화 등에 의한 체내 면역체계의 저하로 인해 점차 증가추세에 있는 실정이다[6,7,13]. 진균 감염증 중에서 가장 일반적인 것은 *Candida albicans* 감염에 의한 칸디다증(Candidiosis)으로, 방사선 치료를 받는 환자들

*To whom all correspondence should be addressed
Tel : +82-54-820-5491, Fax : +82-054-823-1625
E-mail : hysohn@andong.ac.kr

이나 임신 당뇨 환자, 화상 환자 그리고 신체 면역기능이 상대적으로 약한 소아의 피부, 구강, 인두부 등 다양한 부위에 매우 높은 빈도로 발견되며, 실제 신생아의 경우 피부 곰팡이증의 50% 이상이 칸디다증으로 알려져 있다[3,6,7,13]. 현재까지 개발되어 사용되고 있는 진균 감염증 치료제로는 polyene계 항생제(amphotericin B, nystatin, natamycin), azole계 항생제(fluconazole, ketoconazole, itraconazole), lipopeptides 화합물(ciclofungin), chitin synthase 저해제(polyoxine, nikomycin), 핵산 analogue (5-fluorocytosine) 등 다양한 종류가 보고 되어 있다[6,11]. 그러나 진균 감염증 치료제는 인간세포와 세포 생리화학적 특성이 매우 유사한 진핵세포를 대상으로 하기 때문에, 항세균제와는 달리 높은 선택독성을 나타내기 어려워 심각한 세포독성을 나타내며, 화합물 자체의 안전성과 간장, 신장 등에 치명적인 장애를 유발하는 등 많은 부작용으로 인해 사용상의 제약이 있다[7-9,11,13]. 또한, 현재 사용되고 있는 화학 요법제들은 내성균주의 빈번한 출현과 불규칙한 흡수 등 약물 동태학적 특성에서도 여러 취약점을 나타내어 이를 보완할 수 있는 새로운 항진균 치료제의 개발이 절실한 상태이다 [3,6,7-9,11,13]. 따라서 새로운 항진균 활성물질의 검색 및 합성이 꾸준히 지속되어 왔으며[1,12], 최근에는 이미 안정성이 확보된 천연물로부터 기존의 항진균 치료제를 대체 또는 보완할 수 있는 유효성분의 검색, 분리, 정제에 국내외적으로 많은 연구가 집중되고 있다[4,5,8-11,14,15]. 본 연구팀은 신규의 항진균제 탐색 및 활성물질의 분리, 정제, 나아가 분자레벨에서의 작용기전을 이해하여 국소 및 전신 감염증의 실제적 적용을 목표로 연구를 시작하였으며, 1) 식용 또는 약용식물의 활성물질로 안전성이 확보되어 있으며, 부작용이 없어 사용상의 제약이 없을 것, 2) 기존의 항균제와 유사한, 또는 우수한 항진균 활성을 가질 것, 3) 다양한 환자들에게 사용할 수 있는 넓은 활성범위를 가질 것, 4) 체액 및 조직에 쉽게 침투 이행될 수 있는 구조적 특성을 가질 것, 5) 신속한 대량 생산 체계 확립이 용이할 것 등을 신규 항진균 치료제가 갖추어야 할 조건으로 고려하였다.

본 연구에서는, 298 종의 약용 및 야생 식물의 다양한 부위로부터 조제된 384 종의 추출물을 대상으로 *Candida albicans*와 *Saccharomyces cerevisiae*를 이용하여 항진균 활성을 평가하였으며, 최종적으로 명석딸기, 정향, 천황련, 작

약, 모란 및 대극 추출물에서 강력한 항칸디다 활성을 확인하였다. 이러한 결과는 안전성이 확보된 천연물로부터 새로운 진균감염증 치료제 개발이 가능함을 제시하고 있다.

실험 방법

실험재료 및 시료의 조제

경북 안동지역 한약방에서 구입한 100 여종의 시료와, 경북 안동, 의성 봉화지역 및 강원도 일대에서 1996년 3월에서 2000년 6월 사이에 수집한 200 여종의 약용 및 야생식물을 대한식물도감에서 검증[10]하여 그늘에서 일주일간 건조 후 잘게 썰어 추출에 사용하였다. 먼저 298 종의 식물 건조 재료 약 100 g을 메탄올로 추출한 후, 감압농축하여 메탄올 추출물을 제조하였으며, 특히 동의보감, 본초강목 등의 각종 약초사전에 개재된 항균작용의 문헌적 검토에 따라, 강한 항균작용을 나타낼 것으로 예상되는 대황, 명석딸기, 방기, 작약, 정영영경귀, 정향, 지모, 호장근 추출물은 핵센, 클로로포름, 에틸 아세테이트, 부탄올, 물의 순서로 분획, 조제하였다. 각각의 유기용매 분획 추출물은 사용 전까지 저온 밀봉하여 보관하였으며, 10 mg/ml의 농도로 DMSO (dimethylsulfoximide)에 녹인 후 항진균 활성 측정 에 사용하였다. 사용한 재료, 추출 부위 및 추출 용매는 Table 1에 나타내었다.

사용균주, 배지 및 항진균 화합물

항진균 활성 측정을 위한 균주로는 기관지 진균 감염증으로부터 분리된 *C. albicans* KCTC 1940을 사용하였으며, 대조균으로는 발효산업에서 사용하는 *S. cerevisiae* IFO 0233를 사용하였다. 균주는 Potato Dextrose Agar (Difco.Co)를 사용하여 4주마다 계대하였으며, 종균주의 배양은 Sabouraud Dextrose Broth를 사용하였다. 시료의 활성을 평가하기 위한 대조 항진균제로는 amphotericin B, miconazole, 5-fluorocytosine을 Sigma Co. (St. Louis, MO)로부터 구입하여 사용하였다. 이들 항진균제들은 1 mg/ml 농도로 DMSO에 녹인 후 희석하여 사용하였다. 광범위 항세균제인 ampicillin은 Sigma Co. (St. Louis, MO)로부터 구입하여 사용하였다.

균액의 조제 및 항진균 활성 시험

항진균 활성은 Sabouraud Dextrose Agar 배지에서

Table 1. Evaluation of antifungal activity of 384 plant extracts against *C. albicans* based on disc-paper method.

Korean name	Family	Scientific name	Part	Activity
다래	Actinidiaceae	<i>Actinidia arguta</i>	herb	-
			whole	-
취다래	Actinidiaceae	<i>Actinidia kolomikta</i>	whole	-
택사	Alismataceae	<i>Alisma canaliculatum</i>	whole	-
쇠무릎	Amaranthaceae	<i>Achyranthes japonica</i>	aerial	-
선모	Amarylidaceae	<i>Curculigo orchiioides</i> GAERTN	whole	-
붉나무	Anacardiaceae	<i>Rhus chinensis</i>	herb	-
마삭줄	Apocynaceae	<i>Trachelospermum asiaticum</i> <i>var. intermedium</i>	whole	-
			herb	-
창포	Araceae	<i>Acorus calamus var. angustatus</i>	herb	-
천남성	Araceae	<i>Arisaema amurense var. serratum</i>	fructus	-
			whole	-
지리산오갈피	Araliaceae	<i>Acanthopanax chiicanensis</i>	whole	-
진오가피	Araliaceae	<i>Acanthopanax koreanum</i> NAKAI	whole	-
오갈피	Araliaceae	<i>Acanthopanax seoulense</i>	fructus	-
			herb	-
독활	Araliaceae	<i>Aralia continentalis</i>	fructus	-
			herb	-
			seed	++
			whole	-
읍나무	Araliaceae	<i>Kalopanax pictus</i>	whole	-
삼칠근	Araliaceae	<i>Panax notoginseng</i>	whole	-
빈랑자	Arecaecae	<i>Areca catechu</i>	whole	-
대복피	Arecaecae	<i>Areca catechu</i> L.	whole	-
혈갈	Arecaecae	<i>Daemonorops draco</i> BL.	whole	-
마두령	Aristolochiaceae	<i>Aristolochia debilis</i> Sieb. et Zucc.	whole	-
목통	Aristolochiaceae	<i>Aristolochia manshuriensis</i>	whole	-
박주가리	Asclepiadaceae	<i>Metaplexis japonica</i>	aerial	-
개고사리	Aspidiaceae	<i>Athyrium niponicum</i>	whole	-
삼지구엽초	Berberidaceae	<i>Epimedium koreanum</i>	aerial	-
음양곽	Berberidaceae	<i>Epimedium koreanum</i>	whole	-
능소화	Bignoniaceae	<i>Campsis grandiflora</i>	herb	-
컴프리	Boraginaceae	<i>Symphytum officinale</i>	radix	-
			whole	-
모시대	Campanulaceae	<i>Adenophora remotiflora</i>	whole	-
잔대	Campanulaceae	<i>Adenophora triphylla var. japonica</i>	radix	-
사삼	Campanulaceae	<i>Adenophora triphylla var. japonica</i>	whole	-
더덕	Campanulaceae	<i>Codonopsis lanceolata</i>	whole	-
만삼	Campanulaceae	<i>Codonopsis pilosula</i>	aerial	-
길경	Campanulaceae	<i>Platycodon grandiflorum</i>	whole	-

Table 1. Continued

Korean name	Family	Scientific name	Part	Activity
도라지	Campanulaceae	<i>Platycodon grandiflorum</i>	whole	-
인동	Caprifoliaceae	<i>Lonicera japonica</i>	fructus	-
패랭이꽃	Caryophyllaceae	<i>Dianthus sinensis</i>	whole	-
구맥	Caryophyllaceae	<i>Dianthus superbus</i> L.	whole	-
술파랭이꽃	Caryophyllaceae	<i>Dianthus superbus</i> var. <i>longicalycinus</i> (MAX.)WILLAMS	aerial	-
동자꽃	Caryophyllaceae	<i>Lychnis cognata</i>	whole	-
왕불유행	Caryophyllaceae	<i>Vaccaria segetalis</i> (Neck.) Garcke	whole	-
땀싸리	Chenopodiaceae	<i>Kochia scoparia</i> SCHRAD.	whole	-
홀아비꽃대	Chloranthaceae	<i>Chloranthus japonicus</i>	aerial	-
			whole	++
닭의장풀	Commelinaceae	<i>Commelina communis</i>	flower	-
			herb	-
톱풀	Compositae	<i>Achillea sibirica</i>	whole	-
단풍취	Compositae	<i>Ainsliaea acerifolia</i>	whole	-
우영	Compositae	<i>Arctium lappa</i>	aerial	-
전충	Compositae	<i>Artemisia argyi</i> Levl. Et Vant.	whole	-
사철쭉	Compositae	<i>Artemisia capillaris</i>	whole	-
인진	Compositae	<i>Artemisia capillaris</i> THUNB.	herb	-
			whole	-
더위지기	Compositae	<i>Artemisia iwayomogi</i>	aerial	-
맑은대쭉	Compositae	<i>Artemisia keiskeana</i>	whole	-
참쭉	Compositae	<i>Artemisia lavandulaefolia</i>	aerial	-
까실쭉부쟁이	Compositae	<i>Aster ageratoides</i>	whole	++
갯쭉부쟁이	Compositae	<i>Aster hispidus</i>	whole	-
별개미취	Compositae	<i>Aster koraiensis</i>	whole	-
참취	Compositae	<i>Aster scaber</i>	whole	-
개미취	Compositae	<i>Aster tataricus</i>	whole	-
백출	Compositae	<i>Atractylodes japonica</i>	whole	-
산국	Compositae	<i>Chrysanthemum boreale</i>	whole	-
제충국	Compositae	<i>Chrysanthemum cinerariaefolium</i>	whole	-
감국	Compositae	<i>Chrysanthemum indicum</i>	aerial	-
구절초	Compositae	<i>Chrysanthemum zawadskii</i> var. <i>latilobum</i>	whole	-
치커리	Compositae	<i>Cichorium intybus</i>	whole	-
영경귀	Compositae	<i>Cirsium japonicum</i> var. <i>ussuriense</i>	whole	-
고려영경귀	Compositae	<i>Cirsium setidens</i>	whole	-
개망초	Compositae	<i>Erigeron annuus</i>	whole	-
금불초	Compositae	<i>Inula britannica</i> var. <i>chinensis</i>	aerial	-
선복화	Compositae	<i>Inula britannica</i> var. <i>chinensis</i>	whole	-
목향	Compositae	<i>Inula helenium</i>	whole	-
씀바귀	Compositae	<i>Ixeris dentata</i>	whole	-
산씀바귀	Compositae	<i>Lactuca raddeana</i>	whole	-
곰취	Compositae	<i>Ligularia fischeri</i>	herb	-
			whole	-
머위	Compositae	<i>Petasites japonicus</i>	whole	-

Table 1. Continued

Korean name	Family	Scientific name	Part	Activity
야콘	Compositae	<i>Polymnia sonchifolia</i>	herb	-
누로	Compositae	<i>Rhaponticum uniflorum</i>	whole	-
분취	Compositae	<i>Saussurea seoulensis</i>	whole	-
산비장이	Compositae	<i>Serratula coronata</i> var. <i>Insularis</i>	whole	-
미역취	Compositae	<i>Solidago virga-aurea</i> var. <i>Astiatica</i>	whole	-
우산나물	Compositae	<i>Syneilesis palmata</i>	aerial whole	- -
수리취	Compositae	<i>Synurus deltoides</i>	whole	-
포공영	Compositae	<i>Taraxacum platycarpum</i>	aerial	-
도꼬마리	Compositae	<i>Xanthium strumarium</i>	whole	-
가는기린초	Crassulaceae	<i>Sedum aizoon</i>	whole	-
기린초	Crassulaceae	<i>Sedum kamtschaticum</i>	aerial whole	- -
돌나물	Crassulaceae	<i>Sedum sarmentosum</i>	whole	-
와송	Crassulaceae	<i>Sedum sarmentosum</i> Bge.	whole	-
큰꿩의비름	Crassulaceae	<i>Sedum spectabile</i>	whole	-
능쟁이냉이	Cruciferae	<i>Cardamine komarovi</i>	whole	-
미나리냉이	Cruciferae	<i>Cardamine leucantha</i>	whole	-
내복자	Cruciferae	<i>Raphanus sativus</i>	whole	-
백개자	Cruciferae	<i>Sinapis alba</i> L.	whole	-
돌의	Cucurbitaceae	<i>Gynostemma pentaphyllum</i>	herb	-
천화분	Cucurbitaceae	<i>Trichosanthes kirilowii</i>	whole	-
측백	Cupressaceae	<i>Thuja orientalis</i>	stem	-
향부자	Cyperaceae	<i>Cyperus rotundus</i>	seed whole	- -
마	Dioscoreaceae	<i>Dioscorea batatas</i>	herb whole	- -
부채마	Dioscoreaceae	<i>Dioscorea nipponica</i>	aerial	-
비해	Dioscoreaceae	<i>Dioscorea tokoro</i>	whole	-
천속단	Dipsacaceae	<i>Dipsacus asper</i> WALL.	whole	-
목적	Equisetaceae	<i>Equisetum hyemale</i>	whole	-
진달래	Ericaceae	<i>Rhododendron mucronulatum</i>	whole	-
대극	Euphorbiaceae	<i>Euphorbia pekinensis</i>	herb stem	+++ -
현호색	Fumariaceae	<i>Corydalis turtschaninovii</i>	whole	-
취손이풀	Geraniaceae	<i>Geranium sibiricum</i>	aerial whole	- -
은행	Ginkgoaceae	<i>Ginkgo biloba</i>	whole	-
울무	Gramineae	<i>Coix lachrymajobi</i> var. <i>mayuen</i>	aerial	-
쇠양	Gramineae	<i>Cynomorium songaricum</i> RUPR.	whole	-
백모근	Gramineae	<i>Imperata cylindrica</i> var. <i>koenigii</i>	whole	-
죽엽	Gramineae	<i>Phyllostachys nigra</i> (LODD.)MUNRO var. <i>henonis</i> (BEAN)STAPF	whole	-
고추나물	Hypericaceae	<i>Hypericum erectum</i>	whole	-
범부채	Iridaceae	<i>Belamcanda chinensis</i>	fructus	-
노랑붓꽃	Iridaceae	<i>Iris koreana</i>	whole	-
붓꽃	Iridaceae	<i>Iris nertschinskia</i>	whole	-
타래붓꽃	Iridaceae	<i>Iris pallasii</i> var. <i>chinensis</i>	herb	-

Table 1. Continued

Korean name	Family	Scientific name	Part	Activity
배초향	Labiatae	<i>Agastache rugosa</i>	aerial	-
조개나물	Labiatae	<i>Ajuga multiflora</i>	whole	-
꽃향유	Labiatae	<i>Elsholtzia splendens</i>	whole	-
광대수염	Labiatae	<i>Lamium album var. Barbatum</i>	whole	-
익모초	Labiatae	<i>Leonurus sibiricus</i>	aerial	-
			whole	-
쉽싸리	Labiatae	<i>Lycopus ramosissimus var. Japonicus</i>	whole	-
박하	Labiatae	<i>Mentha arvensis var. piperascens</i>	whole	-
개박하	Labiatae	<i>Nepeta cataria</i>	aerial	+++
속단	Labiatae	<i>Phlomis umbrosa</i>	whole	-
토속단	Labiatae	<i>Phlomis umbrosa</i>	whole	-
꿀풀	Labiatae	<i>Prunella vulgaris var. Lilacina</i>	whole	-
단삼	Labiatae	<i>Salvia miltiorrhiza</i>	whole	-
황금	Labiatae	<i>Scutellaria baicalensis</i>	aerial	-
			whole	-
으름	Lardizabalaceae	<i>Akebia quinata</i>	herb	-
육계	Lauraceae	<i>Cinnamomum loureirii NEES</i>	whole	-
생강나무	Lauraceae	<i>Lindera obtusiloba</i>	whole	-
오약	Lauraceae	<i>Lindera strychnifolia</i>	whole	-
합환피	Leguminosae	<i>Albizzia julibrissin</i>	whole	-
황기	Leguminosae	<i>Astragalus membranaceus</i>	whole	-
작두콩	Leguminosae	<i>Canavalia gladiata</i>	aerial	-
			fructus	-
			shell	-
			whole	-
골담초	Leguminosae	<i>Caragana sinica</i>	whole	-
석결명	Leguminosae	<i>Cassia occidentalis</i>	whole	-
긴강남콩차	Leguminosae	<i>Cassia tora</i>	seed	-
결명자	Leguminosae	<i>Cassia tora</i>	whole	-
조협	Leguminosae	<i>Gleditsia japonica iq. var. koraiensis (Nakai) Nakai</i>	whole	-
조각자	Leguminosae	<i>Gleditsia sinensis LAM.</i>	whole	-
유럽감초	Leguminosae	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	seed	-
			whole	-
감초	Leguminosae	<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	whole	-
별노랑이	Leguminosae	<i>Lotus corniculatus var. japonicus</i>	whole	-
각갈근	Leguminosae	<i>Pueraria thunbergiana</i>	whole	-
고삼	Leguminosae	<i>Sophora flavescens</i>	whole	-
산두근	Leguminosae	<i>Sophora subprostrata</i>	whole	-
부평초	Lemnaceae	<i>Spirodela polyrhiza</i>	whole	-
마늘	Liliaceae	<i>Allii sativi bulbus</i>	whole	-
두메부추	Liliaceae	<i>Allium senescens</i>	aerial	-
산부추	Liliaceae	<i>Allium thunbergii</i>	whole	+++
부추	Liliaceae	<i>Allium tuberosum</i>	whole	-
산마늘	Liliaceae	<i>Allium victorialis var. platyphyllum</i>	radix	-
노회	Liliaceae	<i>Aloe vera L.</i>	whole	-

Table 1. Continued

Korean name	Family	Scientific name	Part	Activity
천문동	Liliaceae	<i>Asparagus cochinchinensis</i>	whole	-
은방울꽃	Liliaceae	<i>Convallaria keiskei</i>	rhizoma whole	- -
운판나물	Liliaceae	<i>Disporum sessile</i>	whole	-
애기나리	Liliaceae	<i>Disporum smilacinum</i>	whole	-
큰애기나리	Liliaceae	<i>Disporum viridescens</i>	whole	-
원추리	Liliaceae	<i>Hemerocallis fulva</i>	rhizoma whole	- -
왕원추리	Liliaceae	<i>Hemerocallis fulva var. kwanso</i>	whole	-
골잎원추리	Liliaceae	<i>Hemerocallis lilioasphodelus</i>	rhizoma whole	- -
산옥잠화	Liliaceae	<i>Hosta lancifolia</i>	herb whole	+ ++
비비추	Liliaceae	<i>Hosta longipes</i>	whole	+++
중나리	Liliaceae	<i>Lilium leichtlinii var. tigrinum</i>	whole	-
참나리	Liliaceae	<i>Lilium tigrinum</i>	whole	-
하늘말나리	Liliaceae	<i>Lilium tsingtauense</i>	whole	-
맥문동	Liliaceae	<i>Liriope platyphylla</i>	fructus herb whole	- - -
삿갓나물	Liliaceae	<i>Paris verticillata</i>	whole	-
황정	Liliaceae	<i>Polygonatum odoratum var. pluriflorum</i>	radix whole	- -
충충등굴레	Liliaceae	<i>Polygonatum stenophyllum</i>	radix	-
만년청	Liliaceae	<i>Rohdea japonica</i>	herb	-
무릇	Liliaceae	<i>Scilla scilloides</i>	aerial seed	- -
풀숨대	Liliaceae	<i>Smilacina japonica</i>	whole	-
토복령	Liliaceae	<i>Smilax china</i>	whole	-
밀나물	Liliaceae	<i>Smilax riparia var. Ussuriensis</i>	whole	-
여로	Liliaceae	<i>Veratrum maackii var. Japonicum</i>	whole	-
상기생	Loranthaceae	<i>Loranthus parasiticus (L.) Merr.</i>	whole	-
겨우살이	Loranthaceae	<i>Viscum album var. Coloratum</i>	whole	-
부처꽃	Lythraceae	<i>Lythrum anceps</i>	whole	-
신이화	Magloliaceae	<i>Magnolia liliflora</i>	whole	-
후박	Magnoliaceae	<i>Magnolia officinalis Rehd. et Wils.</i>	whole	-
오미자	Magnoliaceae	<i>Schizandra chinensis(TURCZ.) BAILL</i>	herb whole	- -
정공피	Malaceae	<i>Sorbus amurensis</i>	whole	-
접시꽃	Malvaceae	<i>Althaea rosea</i>	whole	-
목화	Malvaceae	<i>Gossypium herbceum</i>	herb	-

Table 1. Continued

Korean name	Family	Scientific name	Part	Activity
닥풀	Malvaceae	<i>Hibiscus manihot</i>	aerial bud fructus herb whole	- - - - -
부용	Malvaceae	<i>Hibiscus mutabilis</i>	whole	-
동규자	Malvaceae	<i>Malva verticillata</i>	whole	-
참죽나물	Meliaceae	<i>Cedrela sinensis</i>	herb	-
고련피	Meliaceae	<i>Melia azedarach L.</i>	whole	-
새모래덩굴	Menispermaceae	<i>Menispermum dauricum</i>	aerial	-
닥나무줄기	Moraceae	<i>Broussonetia kazinoki</i>	whole	-
저실자	Moraceae	<i>Broussonetia papyrifera(LINNE)VENT</i>	whole	-
상지	Moraceae	<i>Morus</i>	whole	-
상백피	Moraceae	<i>Morus alba LINNE</i>	whole	-
산뽕나무	Moraceae	<i>Morus bombycis</i>	herb	-
개나리	Oleaceae	<i>Forsythia koreana</i>	whole	-
진피	Oleaceae	<i>Fraxinus rhynchophylla HANCE</i>	whole	-
영춘화	Oleaceae	<i>Jasminum nudiflorum</i>	aerial	-
여정자	Oleaceae	<i>Ligustrum lucidum AIT.</i> <i>Ligustrum japonicum THUNB.</i>	whole	-
달맞이꽃	Onagraceae	<i>Oenothera odorata</i>	whole	+++
석곡	Orchidaceae	<i>Dendrobium moniliforme</i>	whole	-
천마	Orchidaceae	<i>Gastrodia elata</i>	whole	-
오리나무	Orobanchaceae	<i>Boschniakia rossica</i>	whole	-
더부살이	Osmundaceae	<i>Osmunda japonica</i>	aerial	-
고비	Osmundaceae	<i>Osmunda japonica</i>	aerial	-
애기똥풀	Papaveraceae	<i>Chelidonium majus var. asiaticum</i>	whole	-
죽자초	Papaveraceae	<i>Macleaya cordata</i>	whole	-
미국자리공	Phytolaccaceae	<i>Phytolacca americana</i>	aerial	-
질경이	Plantaginaceae	<i>Plantago asiatica</i>	aerial seed whole	- - -
영신초	Polygalaceae	<i>Polygala japonica Houtt</i>	whole	-
원지	Polygalaceae	<i>Polygala tenuifolia</i>	whole	-
약메밀	Polygonaceae	<i>Fagopyrum esculentum</i>	aerial	-
금선초	Polygonaceae	<i>Persicaria filiforme</i>	aerial	-
하수오	Polygonaceae	<i>Pleuropterus multiflorus</i>	herb	-
적하수오	Polygonaceae	<i>Pleuropterus multiflorus</i>	whole	-
소리쟁이	Polygonaceae	<i>Rumex crispus</i>	whole	-
영지	Polyporaceae	<i>Ganoderma lucidum</i>	whole	-
백복령	Polyporaceae	<i>Poria cocos</i>	whole	-
까치수염	Primulaceae	<i>Lysimachia barystachys</i>	aerial	-
큰까치수염	Primulaceae	<i>Lysimachia clethroides</i>	whole	-
좁쌀풀	Primulaceae	<i>Lysimachia vulgaris var. davurica</i>	whole	-
고사리	Pteridaceae	<i>Pteridium aquilinum var. latiusculum</i>	whole	-
부자	Ranunculaceae	<i>Aconitum carmichaeli Debx</i>	whole	-

Table 1. Continued

Korean name	Family	Scientific name	Part	Activity
메발톱꽃	Ranunculaceae	<i>Aquilegia buergeriana</i> for. <i>pallidiflora</i>	whole	-
조희풀	Ranunculaceae	<i>Clematis heracleifolia</i>	whole	-
할미밀망	Ranunculaceae	<i>Clematis trichotoma</i>	whole	-
천황련	Ranunculaceae	<i>Coptis chinensis</i>	whole	+++
모란	Ranunculaceae	<i>Paeonia suffruticosa</i>	flower	-
			whole	+++
할미꽃	Ranunculaceae	<i>Pulsatilla koreana</i>	whole	-
뽕대추	Rhamnaceae	<i>Zizyphus jujuba</i>	fructus	-
비과	Rosaceae	<i>Eriobotrya japonica</i>	herb	-
짚신나물	Rosaceae	<i>Agrimonia pilosa</i>	whole	-
눈개승마	Rosaceae	<i>Aruncus dioicus</i> var. <i>kamtschaticus</i>	whole	-
산사	Rosaceae	<i>Crataegus pinnatifida</i>	whole	-
뱀딸기	Rosaceae	<i>Duchesnea chrysantha</i>	aerial	-
뱀무	Rosaceae	<i>Geum japonicum</i>	aerial	-
숨양지꽃	Rosaceae	<i>Potentilla discolor</i>	whole	-
매엽	Rosaceae	<i>Prunus mume</i>	whole	-
오매	Rosaceae	<i>Prunus mume</i> SIEB. et ZUCC.	whole	-
복분자	Rosaceae	<i>Rubus coreanus</i>	whole	-
산딸기	Rosaceae	<i>Rubus crataegifolius</i>	whole	-
오이풀	Rosaceae	<i>Sanguisorba officinalis</i>	seed	-
솔나물	Rubiaceae	<i>Galium verum</i> var. <i>Asiaticum</i>	whole	-
파극	Rubiaceae	<i>Morinda officinalis</i>	whole	-
조구등	Rubiaceae	<i>Uncaria rhynchophylla</i> (MIQ.)JACKS.	whole	-
청피	Rutaceae	<i>Citrus reticulata</i> Blanco	whole	-
백선	Rutaceae	<i>Dictamnus dasycarpus</i>	whole	-
오수유	Rutaceae	<i>Evodia officinalis</i>	whole	-
운향	Rutaceae	<i>Ruat chalepensis</i> Linn.	aerial	-
산초	Rutaceae	<i>Zanthoxylum schinifolium</i>	herb	-
			whole	-
버드나무	Salicaceae	<i>Salix koreensis</i>	whole	-
갯버들	Salicaceae	<i>Virgularia gustaviana</i>	whole	-
용안육	Sapindaceae	<i>Euphoria longan</i> (LOUR.) STEUD.	whole	-
어성초	Saururus	<i>Houttuynia cordata</i>	whole	-
삼백초	Saururus	<i>Saururus chinensis</i>	whole	-
고광나무	Saxifragaceae	<i>Philadelphus schrenckii</i>	whole	-
마주송이풀	Scrophulariaceae	<i>Pedicularis resupinata</i> var. <i>oppositifolia</i>	whole	-
호황련	Scrophulariaceae	<i>Picrorrhiza kurroa</i> Benth	whole	-
지황	Scrophulariaceae	<i>Rehmannia glutinosa</i>	herb	-
			whole	-
원삼	Scrophulariaceae	<i>Scrophularia buergeriana</i>	whole	-
꼬리풀	Scrophulariaceae	<i>Veronica linariaefolia</i>	whole	-
산꼬리풀	Scrophulariaceae	<i>Veronica rotunda</i> var. <i>subintegra</i>	whole	-
권백	Selaginaceae	<i>Selaginella tamariscina</i>	whole	-
소백피	Simaroubaceae	<i>Ailanthus altissima</i>	whole	-

Table 1. Continued

Korean name	Family	Scientific name	Part	Activity
구기자	Solanaceae	<i>Lycium chinense</i>	aerial fructus herb whole	- - - -
파리	Solanaceae	<i>Physalis alkekengi var. francheti</i>	herb whole	- -
까마중	Solanaceae	<i>Solanum nigrum</i>	fructus herb whole	- +++ -
털피나무	Tiliaceae	<i>Tilia rufa</i>	whole	-
느릅나무	Ulmaceae	<i>Ulmus davidiana var. japonica</i>	whole	-
구릿대	Umbelliferae	<i>Angelica dahurica</i>	whole	-
바디나물	Umbelliferae	<i>Angelica decursiva</i>	whole	-
일당귀	Umbelliferae	<i>Angelica japonica</i>	aerial	-
궁궁이	Umbelliferae	<i>Angelica polymorpha</i>	whole	-
고본	Umbelliferae	<i>Angelica tenuissima</i>	whole	-
개시호	Umbelliferae	<i>Bupleurum longeradiatum</i>	whole	-
일천궁	Umbelliferae	<i>Cnidium officinale</i>	aerial whole	- -
소회향	Umbelliferae	<i>Foeniculum vulgare</i>	aerial whole	- -
식방풍	Umbelliferae	<i>Ledebouriella seseloides</i>	whole	-
당귀	Umbelliferae	<i>Ligusticum acutilobum</i>	fructus herb whole	- - -
강활	Umbelliferae	<i>Ostericum koreanum</i>	whole	-
갯기름나물	Umbelliferae	<i>Peucedanum japonicum</i>	herb	-
참나물	Umbelliferae	<i>Pimpinella brachycarpa</i>	aerial whole	- -
가는참나물	Umbelliferae	<i>Pimpinella koreana</i>	whole	-
사상자	Umbelliferae	<i>Torilis japonica</i>	whole	-
마타리	Valerianaceae	<i>Patrinia scabiosaefolia</i>	whole	-
뚝갈	Valerianaceae	<i>Patrinia villosa</i>	whole	-
취오줌풀	Valerianaceae	<i>Valeriana fauriei</i>	whole	-
만형자	Verbenaceae	<i>Vitex rotundifolia</i>	whole	-
줄방제비꽃	Violaceae	<i>Viola acuminata</i>	whole	-
태백제비꽃	Violaceae	<i>Viola albida</i>	whole	-
금강제비꽃	Violaceae	<i>Viola diamantica</i>	whole	-
잔털제비꽃	Violaceae	<i>Viola keiskei</i>	whole	-
제비꽃	Violaceae	<i>Viola mandshurica</i>	aerial whole	- -
콩제비꽃	Violaceae	<i>Viola verecunda</i>	whole	-
왕머루	Vitaceae	<i>Vitis amurensis</i>	whole	-
머루	Vitaceae	<i>Vitis coignetiae</i>	herb	-
익지인	Zingiberaceae	<i>Alpinia oxyphylla</i> MIQ.	whole	-
초과	Zingiberaceae	<i>Amomum tsao-ko</i> CREVOST	whole	-
공사인	Zingiberaceae	<i>Amomum villosum</i>	whole	-
강황	Zingiberaceae	<i>Curcuma aromatica</i>	whole	-
양하	Zingiberaceae	<i>Zingiber mioga</i>	whole	-

Table 1. Continued

Korean name	Family	Scientific name	Part	Activity
대황	Polygonaceae	<i>Rheum undalatum</i>	whole	-
대황(B)			whole	+++
명석팔기	Rosaceae	<i>Rubus parvifolius</i>	whole	-
명석팔기(EA)			whole	+++
명석팔기(H)			whole	-
방기	Menispermaceae	<i>Sinomenium acutum</i>	whole	-
방기(B)			whole	-
방기(EA)			whole	++
작약	Ranunculaceae	<i>Paeonia lactiflora var. hortensis</i>	whole	-
작약(B)			whole	+++
정영영경귀	Compositae	<i>Cirsium chanroenicum</i>	whole	-
정영영경귀(EA)			whole	++
정영영경귀(H)			whole	-
정영영경(W)			whole	-
정영영경귀(B)	Myrtaceae	<i>Eugenia aromaticum</i>	whole	-
정향			whole	+++
정향(B)			whole	+++
정향(EA)			whole	+++
정향(H)			whole	+++
정향(W)	whole	++		
지모	Liliaceae	<i>Anemarrhena asphodeloides Bunge</i>	whole	-
지모(B)			whole	++
지모(EA)			whole	-
호장근	Polygonaceae	<i>Reynoutria elliptica</i>	whole	++
호장근			herb	-
호장근			radix	-
호장근(B)			whole	++
호장근(EA)			whole	+++
호장근(W)			whole	-

Antifungal activities against *C. albicans* were measured by disc-paper method (see Materials and methods) and the activities were expressed as -, +, ++, and +++. The experiments were triplicated at least.

Abbreviations; B, butanol extract; EA, ethylacetate extract; H, hexane extract; W, water extract; -, no activity; +, minor activity less than 5 mm of clear zone; ++, strong activity with 5~10 mm of clear zone; +++, very strong activity with > 10 mm of clear zone. Korean name

disc-paper (지름 6 mm, Whatman No. 2)를 이용한 생육 저지환의 유무 판정 및 Sabouraud Dextrose Broth에서의 MIC (minimal inhibition concentration) 측정에 의해 판정하였다. 먼저 생육저지환의 유무 판정 경우에는, *C. albicans*의 single colony를 Sabouraud Dextrose Broth에 접종하여 28°C에서 24시간 배양한 후, 각 균주를 Sabouraud Dextrose Agar 배지에 $1 \sim 2 \times 10^8$ CFU/ml 되도록 도말하고, 200 µg의 시료를 함유한 멸균 disc-paper를 올려 28°C에서 48시간 배

양하였다. 항진균 활성은 생육저지환이 5mm 이하인 경우 “+”로, 5~10mm의 경우 “++”로, 10mm 이상인 경우 “+++”로 나타내었으며, 항균 활성이 인정되지 않는 경우에는 “-”로 나타내었다. MIC의 측정은 microbroth dilution법[6,7]에 준해 실시하였다. 즉, 일정농도의 시료 희석액 0.3 ml를 종균(1×10^5 CFU/ml)이 포함된 2.7ml의 Sabouraud Dextrose Broth와 혼합하여 시료의 최종농도가 0, 3.125, 6.25, 12.5, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg/ml가 되도록 조정한다.

후, 28℃에서 24시간 배양한 후, 육안상 균 생육이 없는 시료의 최저농도를 MIC로 결정하였다. 활성대조군으로 사용된 amphotericin B 및 miconazole의 경우에는 최종농도가 0, 1.25, 2.5, 5.0, 10.0 µg/ml가 되도록 첨가한 후 동일한 방법으로 MIC를 측정하였으며, 5-fluorocytosine의 경우에는 최종농도가 0, 3.0, 6.0, 12.5, 25.0, 50.0 µg/ml가 되도록 첨가하였다. 모든 실험은 3회 이상 반복하여 확인하였다.

결과 및 고찰

약용 및 야생식물 추출액의 항진균 활성 평가

조제된 384 종의 추출물을 DMSO에 녹인 후, 200 µg/disc의 농도로 첨가하여 disc-paper법에 의한 생육저지환의 생성유무로 추출물의 항진균 활성을 1차 평가하였다. DMSO만을 첨가한 경우(용매 대조군) 생육저지환은 확인되지 않았다. 먼저 메탄올 추출물의 경우 독활(중자), 홀아비꽃대(전초), 까실쑥부쟁이(전초), 대극(잎), 개박하(지상부), 산부추(전초), 산육잠화(전초), 비비추(전초), 달맞이꽃(전초), 천황련(전초), 모란(전초), 까마중(잎), 호장근(전초) 등 13종의 추출물에서 *C. albicans*에 대해 생육저지환이 5 mm 이상의 강한 활성을 확인하였다. 한편 전통의약서의 항균활성에 따른 문헌적 고찰로 선정된 대황, 멧석딸기, 방기, 작약, 정영영경귀, 정향, 지모, 호장근을 핵센, 에틸아세테이트, 부탄올, 물 등의 다양한 용매로 추출한 경우, 대황, 작약, 지모에서는 부탄올 추출물에서, 멧석딸기, 방기, 정영영경귀에서는 에틸아세테이트 추출물에서 강한 활성을 확인하였다. 반면 정향에서는 추출용매와 무관하게 강한 활성을 나타내어, 매우 다양한 항진균 물질이 존재함을 알 수 있었다(이상 12종 추출물). 호장근 역시 메탄올, 에틸아세테이트, 부탄올 추출물에서 고른 활성을 나타내어 우수한 항진균제로 사용 가능함을 확인하였다(Table 1). 이는 두릅나무과, 홀아비꽃대과, 국화과, 대극과, 꿀풀과, 백합과, 바늘꽃과, 미나리아재비과, 가지과, 마디풀과, 장미과, 방기과, 도금양과 등 13과에 다양하게 분포되어 있었으며, 독활, 홀아비꽃대, 대극, 모란, 대극, 까마중 등에서 보는바와 같이 동일 식물의 메탄올 추출물인 경우라도 추출부위에 따라 활성에 큰 차이를 나타내었으며, 반면 대황, 멧석딸기, 방기, 작약, 정영영경귀, 지모 등에서도 같이 동일 식물에서도 추출용매에 따라 활성의 차이를 나타내었다. 이러

Table 2. Minimal inhibitory concentration of selected fifteen plant extracts and medical compounds against *C. albicans* and *S. cerevisiae*.

compounds/extracts (extraction solvent)	MIC (µg/ml)	
	<i>C. albicans</i> KCTC 1940	<i>S. cerevisiae</i> IFO 0233
amphotericin B	1.25	1.25
miconazole	1.25	1.25
5-fluorocytosine	> 50	6.0
ampicillin	-	-
멧석딸기(EA)	50	> 175
정향(B)	50	> 175
정향(EA)	75	> 175
정향(H)	50	50
호장근(EA)	75	> 175
천황련(M)	50	12.5
작약(B)	50	> 175
대황(B)	175	> 175
까마중잎(M)	150	100
비비추(M)	> 175	100
모란(M)	50	50
달맞이꽃(M)	> 175	> 175
산부추(M)	> 175	50
대극잎(M)	50	175
개박하(M)	> 175	> 175

MIC was determined by microbroth dilution method and the results were expressed as the mean value from triplicated experiments. Abbreviations; M, methanol extract; H, hexane extract; EA, ethylacetate extract; B, butanol extract.

한 결과는 활성물질의 생성시기 및 생성조직의 다양성, 활성물질의 화학적 다양성에 기인하는 것으로 추측되며, 천연물로부터 항진균 활성 등 생리활성물질의 검색시에 고려되어야 할 사항으로 판단된다. 또한 이러한 결과는, 천연물로부터 새로운 항진균제를 개발하고자 할 때, 사용 시료를 다양한 용매로 분획 추출하여 생물학적 활성을 검색할 필요가 있음을 보여주고 있으나, 현실적으로는 어려움이 있으므로 식물 자원의 추출액 은행의 활용과 더불어, 새로운 고효율 스크리닝 시스템의 개발이 필요하다고 판단된다.

1차 선별된 25 종의 추출물(메탄올 추출물 13종 및 기타 용매 추출물 12종)중 생육저지환의 크기가 10 mm 이상으로 활성이 상대적으로 강한 15종의 추출물에 대한 활성비교를 위해 *C. albicans*와 *S. cerevisiae*를 이용한 MIC를 측정

한 결과는 Table 2에 나타내었다. 대조군으로 사용된 amphotericin B와 miconazole의 경우 *C. albicans*와 *S. cerevisiae* 모두 1.25 µg/ml의 MIC를 나타내어 강력한 항진균 활성을 나타내었다. 그러나 5-fluorocytosine의 경우 *C. albicans*에서 50 µg/ml 이상의 MIC, *S. cerevisiae*는 6 µg/ml의 MIC를 나타내었다. 이는 *S. cerevisiae* ATCC 7754를 이용한 기존의 보고[8,9]와 유사하나, 5-fluorocytosine의 경우에는 2배 이상의 증가된 MIC를 가짐을 알 수 있었다. 15종 추출물의 MIC를 측정된 결과, 명석딸기, 정향, 호장근, 천황련, 작약, 모란, 대극잎 추출물에서 50~75 µg/ml의 농도로 *C. albicans*의 생육을 완전히 저해하였다 (Table 2). 특히, 명석딸기(에틸아세테이트 추출물), 정향(부탄올 추출물), 호장근(에틸아세테이트 추출물), 작약(부탄올 추출물), 대극잎(메탄올 추출물)의 경우에는 *S. cerevisiae*에는 거의 활성을 나타내지 않으면서 (MIC ≥ 175 µg/ml), *C. albicans*에 높은 선택독성을 나타내므로 실제적 이용 가능성이 높은 것으로 사료되며, 이들 추출물이 정제되지 않은 조추출물이라는 점을 감안할 때, 분리 정제된 활성물질의 경우에는 더욱 낮은 농도에서 강력한 활성을 나타내리라 예상된다. 현재 천황련, 모란, 대극잎 추출물로부터 활성물질의 분리, 동정이 진행 중에 있으며, 앞으로 정제물질을 이용한 작용기전에 대한 연구와 실제적 이용을 위한 추출물 및 정제시료의 세포독성 측정 등 약리학적 추가 연구가 필요하다.

요 약

안전성이 확보된 식용, 또는 약용식물로부터 항캔디다 활성이 우수한 항진균 후보물질을 개발하기 위해, 298 종의 천연물로부터 추출부위 및 추출 용매를 달리하여 384 종의 추출물을 제조하였다. 제조된 추출물의 항캔디다 활성을 disc-paper를 이용한 생육 저지환의 유무 및 크기 판정과 microbroth dilution법을 이용하여 *C. albicans* KCTC 1940과 *S. cerevisiae* IFO 0233를 대상으로 평가하였다. 그 결과 20종 식물로부터 조제된 25종의 추출물이 우수한 항캔디다 활성을 나타냄을 확인하였고, 그 중에서도 명석딸기, 정향, 천황련, 작약, 모란, 대극잎 추출물은 강력한 항캔디다 활성(MIC = 50 µg/ml)을 보였다. 특히, 명석딸기(에틸아세테이트 추출물), 정향(부탄올 추출물), 호장근(에틸아세테이트 추출물), 작약(부탄올 추출물), 대극잎(메탄올

추출물)의 경우에는 *C. albicans*에 높은 선택독성을 나타내어, 안정성이 확보된 식물 추출물로부터 새로운 진균 감염증 치료제 개발이 가능함을 제시하였다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(01-PJ2-PG6-01-NA01-0002).

참 고 문 헌

1. Bang, K. H., G.-H. Jo and Y. H. Rhee. 2001. Antifungal activities of trans-cinnamaldehyde derivatives. *Yakhak Hoeji* **45**, 431-436.
2. Clark, A. M., F. S. El-Feraly and W. Li. 1981. Antimicrobial activity of phenolic constituents of *Magnolia grandiflora*. *J. Pharm. Sci.* **70**, 951-952.
3. Ellabib, M. S., Z. Khalifa and K. Kavanagh. 2002. Dermatophytes and other fungi associated with skin mycoses in Tripoli, Libya. *Mycoses* **45**, 101-104.
4. Hayes, A. J. and B. Markovic. 2002. Toxicity of Australian essential oil *Backhousia citriodora* (Lemon myrtle). Part 1. Antimicrobial activity and in vitro cytotoxicity. *Food Chem Toxicol.* **40**, 535-543.
5. Huang, R. H., Y. Xiang, X. Z. Liu, Y. Zhang, Z. Hu and D. C. Wang. 2002. Two novel antifungal peptides distinct with a five-disulfide motif from the bark of *Eucommia ulmoides* Oliv. *FEBS Lett.* **521**, 87-90.
6. Kim, Y. S., W. J. Kim, B. T. Kim, N. K. Park and C. S. Pak. 1999. Synthesis of 1,3-Dioxolan-2-ylidin derivatives and their antifungal activities. *Yakhak Hoeji* **43**, 566-571.
7. Kim, S. U., J. Y. Nam, B. M. Kwon, K. H. Son and S. H. Bok. 1995. Screening of antifungal compounds from microorganism with preferential activity against the mycelial phase of *Candida albicans*. *Kor. J. Appl. Microbiol. Biotechnol.* **23**, 170-177.
8. Lee, S. H. and C. J. Kim. 1999. Selective combination effect of anethole to the antifungal activities of miconazole and amphotericin B. *Yakhak Hoeji* **43**, 228-232.
9. Lee, S. H., J. R. Lee and C. J. Kim. 1999. Synergistic effect of polygodial with imidazole drugs on the antifungal activity. *Yakhak Hoeji* **43**, 221-227.

10. Lee T. B. 1993. Illustrated flora of Korea, Hwang Moon Sa, Seoul.
11. Min, B. S., K. H. Bang, J. S. Lee and K. H. Bae. 1996. Screening of antifungal activities from natural products against *Candida albicans* and *Penicillium avellaneum*. *Yakhak Hoeji* **40**, 582-590.
12. Obi, K., J.-I. Uda, K. Iwase, O. Sugimoto, H. Ebisu and A. Matsuda 2000. Novel nikkomycin analogues: inhibitors of the fungal cell wall biosynthesis enzyme chitin synthase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **10**, 1451-1454.
13. Park, Y. M., H. J. Kim, D. H. Kim, I. K. Lee, D. H. Kim and C. K. Ryu. 1996. The evaluation of in vivo antifungal activity of 6-[(N-4-fluorophenyl)amino]-7-chloro-5,8-quinolinedione. *Yakhak Hoeji* **40**, 90-94.
14. Rabanal, R. M., A. Arias, B. Prado, M. Hernandez-Perez and C. C. Sanchez-Mateo. 2002. Antimicrobial studies on three species of *Hypericum* from canary islands. *J. Ethnopharmacol.* **81**, 287-292.
15. Wang, H. X. and T. B. Ng. 2001. Purification of allivin, a novel antifungal protein from bulbs of the round-cloved garlic. *Life Sci.* **70**, 357-365.

(Received May 30, 2003; Accepted September 22, 2003)