

식품학적 가공에 의한 생약의 성분 및 활성 변화 (I) - *Aspergillus kawachii* 유래 조효소액 처리에 의한 감초 추출물 중 Liquiritigenin의 함량변화

김상인 · 김지은 · 소재현 · 이인구 · 정신교¹ · 이경복² · 유영춘² · 송경식*
경북대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부, ¹식품공학과, ²건양대학교 의과대학

Changes in Chemical Composition and Biological Activities of Oriental Crude Drugs by Food Processing Techniques (I) - Changes in Liquiritigenin Contents in Licorice Extract Treated by the Crude Enzyme Extract from *Aspergillus kawachii*

Sang-In Kim, Ji-Eun Kim, Jai-Hyun So, In-Koo Rhee, Shin-Kyo Chung¹,
Kyung-Bok Lee², Yung-Choon Yoo², and Kyung-Sik Song*

Division of Applied Biology and Chemistry, and ¹Department of Food Science & Technology, College of
Agriculture and Life Sciences, Kyungpook National University, Deagu 702-701 Korea,
²School of Medicine, Konyang University, Nonsan City, Chungnam 320-711, Korea

Abstract – By treating crude enzyme extract from *Aspergillus kawachii*, the liquiritigenin content in the licorice (*Glycyrrhiza Radix*) was significantly increased. The liquiritigenin content reached its maximum level (45.7 mg/g licorice extract) after 60 min of incubation with the crude enzyme extract at 37°C, while the inactivated crude enzyme treated control contained trace amount (about 0.11 mg/g) of liquiritigenin. The enzyme-treated licorice extract inhibited more than 50% DPPH radical at 100 ppm and this was about two times higher activity compared to the enzyme-untreated control.

Key words – licorice, fermentation, processing, liquiritigenin, antioxidative effect

장미목 콩과에 속하는 감초는 다년생 초본으로 높이 1 m 가량, 뿌리는 1~2 m로서 잎은 기수우상복엽으로 호생하며 4~8쌍의 소엽을 갖고 타원형으로 전연이다. 감초는 감초 (*Glycyrrhiza uralensis* Fischer et De Candolle), 또는 동속 식물(*G. glabra* L. var. *glandulifera* Regel et Herder, *G. glabra* L. 등)의 뿌리와 근경을 그대로, 또는 코르크피를 제거하여 말린 것이다.¹⁾ 감초는 대표적인 한약재로서 예로부터 한방, 또는 민간에서 진해거담제, 교미약, 진통완화제, 해독, 지갈, 진통 등에 사용되는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 최근의 연구에 의하면 감초에는 근육이나 조직의 급격한 긴장에 의하여 생기는 통증을 풀어주는 작용, 체중의 증가, 백혈구의 증가, 이뇨작용, 항염작용 등이 있는 것으로 보고되고 있다.²⁾ 또한 감초의 성분으로서는 glycyrrhizin, glycyrrhetic

acid 등의 terpenoid와³⁾ liquiritin, isoliquiritin, liquiritigenin, liquiritoside, licoricidin^{4,6)} 등의 flavonoid계 화합물이 알려져 있다.

한편 한약은 수치(修治), 또는 포제(炮製)라 하여 반하의 경우와 같이 약물의 독성 및 부작용을 감소시키거나, 결명자, 개자 등과 같이 초(炒)하여 성분의 용출을 쉽게 하여 치료 효과를 증강 시키는 경우, 감초와 같이 밀자(蜜炙)하여 청열해독(淸熱解毒)의 작용으로부터 보중익기(補中益氣)로 약물의 효능을 변환시키기 위한 경우, 건조나 증초(蒸炒)하여 미생물, 곤충 등에 의한 부패와 변질을 방지하여 약효를 장기보존하기 위한 목적, 표제(漂洗), 주제(酒製), 초제(醋製) 등을 통하여 교미(矯味)·교취(矯臭)로 복용을 쉽게 하거나 약물의 순도를 높이는 목적으로 이용되어 왔다.⁷⁾ 그러나 아직까지 천연물화학적 견지에서 수치 후 성분의 변화를 연구하거나, 또는 약리학적 접근에 의한 활성의 변화에 대한 연구는 치자, 건강, 초오, 오수유, 황기, 숙지황, 종대황, 감

*교신저자(E-mail) : kssong@knu.ac.kr
(FAX) : 053-956-5715

초 등 극히 일부가 이루어져 있을 뿐이며,⁸⁻¹⁶⁾ 수치방법 또한 고전 한방서에 기초한 것들이 대부분이다. 덧붙여, 식품의 가공방법 중 하나인 가열처리, 가압처리(extrusion), 식품미생물을 이용한 발효처리 등과 같은 현대적 개념의 가공방법을 한약재에 응용하여 약효를 증강시키거나, 유용한 성분의 함량을 증가시키고자 하는 노력은 인삼 등 극히 일부에서만 찾아볼 수 있다. 이러한 배경에 따라 저자 등은 전통적인 한방의 수치개념과 식품화학적 가공법을 빈용 전통약물에 응용하여 생리활성물질의 함량을 높이거나 새로운 활성을 도출하고자 하였으며, 이러한 연구의 일환으로 감초의 추출물에 대하여 가열처리, extruder 처리, 식품미생물 유래의 조효소액을 처리한 후 변화되는 성분 및 처리 전후의 항혈전, 세포독성, 면역증강, 항혈전, 항고혈압, 항산화, 항치매 등에 대한 기초적 활성을 비교·검토한 결과 효소처리에 의하여 항산화 활성 및 liquiritigenin의 함량증가를 목격하였으므로 보고하고자 한다.

재료 및 방법

재료 및 시약 - 실험에 사용된 감초는 중국산으로 대구 소재의 한약재상에서 구입하여 사용하였다. ¹H- 및 ¹³C-NMR은 Bruker Avance Digital 400 Spectrometer(Karlsruhe, Germany)로 400과 100 MHz에서 각각 측정하였다. Chemical shift는 TMS를 표준물질로 하여 δ(ppm)로 나타내었다. HPLC는 Jasco 사의 PU2080 pump, AS2055 autosampler와 MD2010의 PDA로 구성하였다. TLC는 precoated silica gel plate(Kieselgel 60F₂₅₄, Merck, NJ, USA)을 이용하였으며, silica gel column chromatography는 Kieselgel 60(Art. 7734, 70-230 mesh, Merck, NJ, USA)을 사용하였다.

조효소액의 조제 및 처리 - 밀기울 10 g과 1% glucose 용액 10 ml를 반죽하여 100 ml 삼각플라스크에 담아 121°C에서 15분간 고압증자한 후 된장으로부터 분리된 균주(*Aspergillus kawachii*)를 접종하여 30°C에서 5일간 배양하였다. 그 후 100 mM sodium phosphate buffer(pH 7.0) 30 ml를 넣고 4°C에서 5시간 방치한 다음 거즈로 걸러 12,000 rpm에서 15분간 원심분리한 상등액을 조효소액으로 사용하였다.¹⁷⁾ 세절한 감초 1 Kg을 100°C에서 증류수로 환류추출한 다음 여과하고, 여액을 동결건조하였다. 동결건조물 200 g을 *Aspergillus kawachii*로부터 얻은 조효소액(단백질로서 26 g, β-glucosidase 활성으로서 약 26,000 U, 1 U는 상기 조건에서 분당 1 μmol의 *o*-nitrophenyl-β-D-glucopyranoside를 가수분해하는 효소의 양)으로 처리하고 이를 37°C에서 12시간 정치하였다. 대조군으로서는 조효소액을 처리하지 않은 감초추출물 및 100°C에서 30분간 가열처리를 하여 불활성화시킨 효소를 처리한 감초추출물의 두 종류를 사용하였다.

DPPH에 의한 항산화 활성측정 - DPPH(1,1-diphenyl-2-

picrylhydrazyl) radical 소거활성은 Blois¹⁸⁾의 방법에 준하여 행하였다. 즉, 25 및 100 ppm 농도의 시료를 포함하는 200 μl의 에탄올 용액에 4 × 10⁻⁴ M DPPH 용액 800 μl를 가하여 10초간 혼합한 후 10분간 방치하고 525 nm에서 흡광도를 측정한다. 다음 소거활성 = {1 - (S/C)} × 100의 계산식에 의하여 소거활성을 나타내었다. 여기서 C는 시료를 포함하지 않는 200 μl의 에탄올 용액의 흡광도치이며, S는 시료를 가하였을 때 흡광도치이다. 결과치는 2반복 실험 후 평균치로 나타내었으며 이 때 양성대조군으로서는 BHA(butylated hydroxyanisole)를 사용하였다.

Liquiritigenin의 정량 - 본 실험에서 얻은 liquiritigenin (HPLC/PDA 상 순도 99% 이상)을 표준물질로 하여 HPLC에서의 peak area와 농도간의 상관관계를 이용하여 검량선 [y(peak area) = 58513.6 + 4362285.7 × x(concentration in μg), r² = 0.9980]을 작성하였으며 미지농도의 peak area를 상관관계식에 대입하여 liquiritigenin 함량을 정량하였다. 조효소액 처리 후 생성되는 liquiritigenin의 정량을 위해서 감초의 에탄올 추출물 10 mg을 10 ml의 증류수에 분산시킨 다음 100 μl의 조효소액(단백질로서 130 μg)을 처리하여 상기와 같은 방법으로 반응시킨 후 반응액을 건조하고 다시 10 ml의 에탄올에 분산시킨 다음, 4.5 μm membrane filter로 여과 후 이 중 10 μl를 HPLC로 분석하였다. 이 때 사용된 HPLC 조건은 1% acetic acid가 함유된 MeOH를 5%에서 100%가 되도록 60분간 농도구배를 주어 분석하였으며, 유속은 0.8 ml/min, 사용된 column은 ZORBAX Eclipse XDB-C18(4.6 × 150 mm, 5 mm, Agilent, USA)이었다. 검출은 UV 280 nm를 이용하였다.

Table I. ¹H-, ¹³C-NMR data of compound 1

Position	¹ H	¹³ C
2	5.34 (1 H, dd, J=2.9, 13.0 Hz)	81.0
3a	2.85 (1 H, dd, J=13.0, 16.9 Hz)	44.9
3b	2.66 (1 H, dd, J=2.9, 16.9 Hz)	
4		193.6
5	7.71 (1 H, d, J=8.7 Hz)	129.9
6	6.84 (1 H, dd, J=2.3, 8.7 Hz)	111.7
7		166.7
8	6.34 (1 H, d, J=2.3 Hz)	103.8
9		165.5
10		114.9
1'		131.3
2',6'	7.30 (2 H, d, J=8.6 Hz)	129.0
3',5'	6.81 (2 H, d, J=8.6 Hz)	116.3
4		158.9

¹H and ¹³C-NMR were measured in methanol-d₄ at 400 and 100 MHz, respectively.

조효소액 처리 시간에 따른 liquiritigenin 함량의 변화는 상기의 방법에 준하여 배양, 전처리 및 분석하였으며, 반응 개시 후 60분까지는 10분 단위로, 이후는 2시간 및 4시간 처리 후의 반응액을 분석하였으며, 결과치는 2반복 후 평균 치로 나타내었다.

추출, 분리 - 배양액처리에 의하여 감초수추출물 중 함량이 증가된 화합물을 분리하기 위하여 전술한 바대로 200 g의 감초 동결건조물에 조효소액을 처리하고 반응시킨 다음 여기에 약 500 ml의 에탄올을 가하여 에탄올 가용성분과 불용성분으로 나누고, 이들 중 에탄올 가용성 성분만을 감압 농축하여 추출물 15 g을 얻었다. 이를 다시 300 ml의 증류수에 분산시킨 다음 동량의 CH₂Cl₂으로 3회 분배 추출하고 CH₂Cl₂에 가용성인 부분을 Na₂SO₄ 무수물로 건조한 후 여과하고 농축하여 200 mg을 얻었다. 이 CH₂Cl₂ 가용성분획에 대하여 silica gel column chromatography(1.5×30 cm, CH₂Cl₂-MeOH=100:1 → 1:1)를 실시하여 총 Fr. 1~7의 일곱 개 분획을 얻었으며 Fr. 7을 CH₂Cl₂와 MeOH의 혼합

용매에서 재결정화 하여 compound 1 71.2 mg을 얻었다.

결과 및 고찰

효소처리에 의한 추출물의 HPLC pattern 변화 - 감초 에탄올 추출물에 미생물 조효소액을 처리 후 대조군과 HPLC pattern을 비교하였다. 이때 미생물 효소액을 처리하지 않았거나, 가열 불활성화된 미생물 효소액을 처리한 대조군의 경우 거의 보이지 않았던 peak(*t_R*, 29.3 min)가 매우 증가하는 것을 알 수 있었다(Fig. 1). 한편, 수추출물에 대하여 동일한 처리를 한 경우에도 같은 peak의 증가를 목격할 수 있었다(data 미제시).

효소처리에 의해 증가된 화합물의 동정 - 감초 수추출물에 미생물유래 조효소액을 처리하여 함량이 증가된 compound 1의 ¹H-NMR 분석 결과, δ 2.85과 2.66간의 geminal coupling (*J*=16.9 Hz) 및 δ 5.34와의 vicinal coupling(*J*=13.0 및 2.9 Hz)으로부터 -CH₂-CH-X의 connectivity를 확인할 수 있

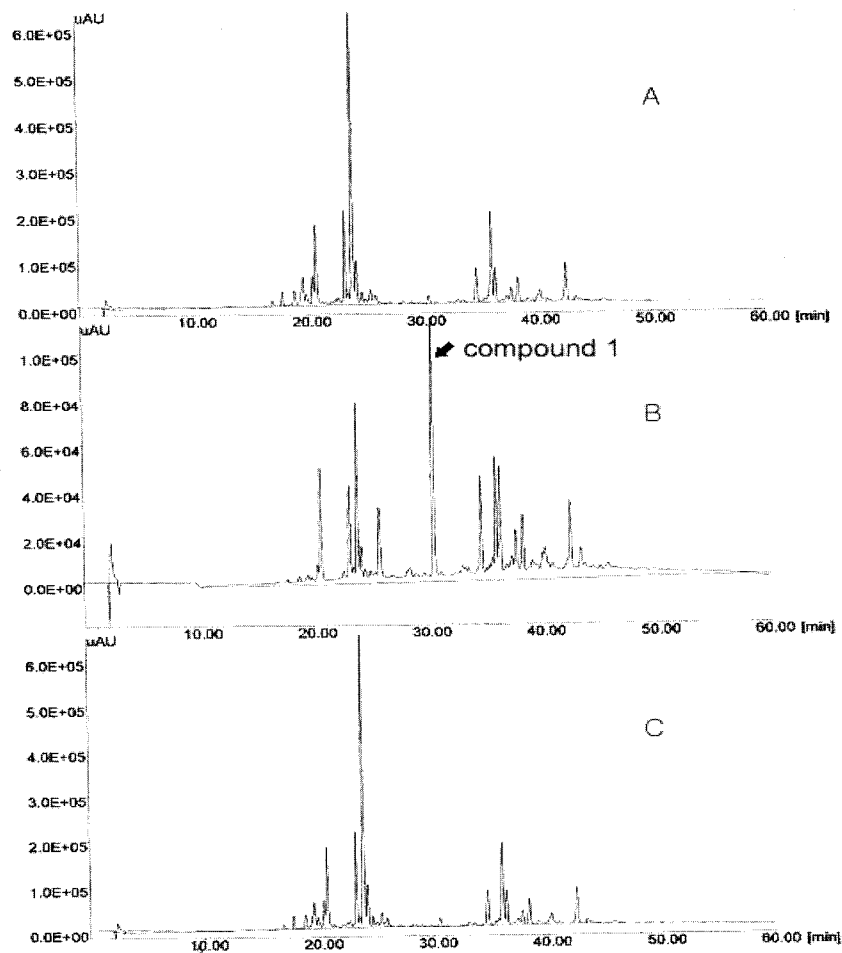


Fig. 1. HPLC profile of licorice ethanol extract after treatment with crude enzyme from *Aspergillus kawachii*. A; ethanol extract, B; ethanol extract + crude enzyme from *A. kawachii*, C; ethanol extracts + inactivated crude enzyme from *A. kawachii*.

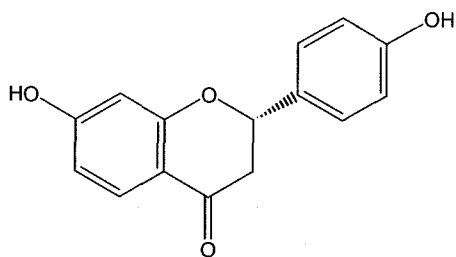


Fig. 2. Chemical structure of liquiritigenin.

었으며, aromatic region에서 δ 6.81과 7.30의 signal(각각 2 H, $J=8.6$ Hz)로부터 1,4-disubstituted benzene ring의 골격을 예상할 수 있었다. 또한 δ 6.84(dd, $J=2.3$ 및 8.7 Hz)와 7.71(d, $J=8.7$ Hz) 및 6.34(d, $J=2.3$ Hz) 간의 coupling pattern으로부터 1,3,4-trisubstituted benzene 구조를 가지고 있음을 확인하였다. $^{13}\text{C-NMR}$ 에서는 총 15개의 carbon signal이 관측되었으며 δ 193.6에서 carbonyl carbon이, δ 158.9, 165.5 및 166.7에서 3개의 oxygenated aromatic carbon이, δ 103~131에서 9개의 aromatic carbon과 δ 81.0 및 44.9에서 sp^3 carbon으로 추정되는 signal이 각각 검출되었다. 이상의 NMR 분석결과로부터 compound 1은 dihydroflavone의 구조를 갖는 liquiritigenin으로 예상되었으며, 기 보고된 문헌치¹⁹⁾와 분석결과를 비교한 결과 정확히 일치하였으므로 이 화합물을 liquiritigenin으로 동정하였다.

Liquiritigenin 함량 증가를 위한 최적 전처리 조건 - 본 실험에 사용한 *A. kawachii*는 주로 β -glucosidase를 생산하는 것으로 알려져 있다.¹⁷⁾ 이 효소의 최적온도는 37°C로 알려져 있으므로 반응온도는 37°C로 고정하고 반응 시간에 따른 liquiritigenin의 함량의 변화를 관찰하였다. 그 결과 반응 개시 후 60분 후에 최대 함량에 도달하였고, 이후 liquiritigenin의 함량증가는 더 이상 관찰되지 않아 liquiritigenin의 함량 증가를 위한 최적 효소액 처리 시간은 약 1시간이 가장 적당할 것으로 판단되었으며(Fig. 3), 이러한 조건에서 미생물 조효소액을 처리 시 감초 추출물 중 liquiritigenin의 함량은 감초 에탄올 추출물 g 당 45.7 mg에 달하는 것으로 분석되었다.

실험에 사용된 미생물은 된장으로부터 분리한 122종의 미생물로부터 선발하였으며 조효소액의 주 활성은 도¹⁷⁾의 보고에 의하면 β -glucosidase로 예상된다. 이와 같은 사실과 t_R 25.9 분의 peak가 효소처리에 의하여 처리 전에 비하여 현저히 줄어든 점을 고려해 볼 때(Fig. 1), liquiritin과 같은 liquiritigenin의 배당체들이 효소액 중의 가수분해 효소에 의하여 분해되어 aglycone 함량이 증가한 것으로 예상되어진다.

조효소액 처리에 의한 항산화 활성 변화 - 조효소액 처리에 의하여 변화되는 항산화 활성을 DPPH법에 의하여 측정된 결과 Fig. 4에 나타낸 바와 같이 처리 전, 또는 불활성화 효소를 처리하였을 경우에 비하여 약 2배 정도의 항산

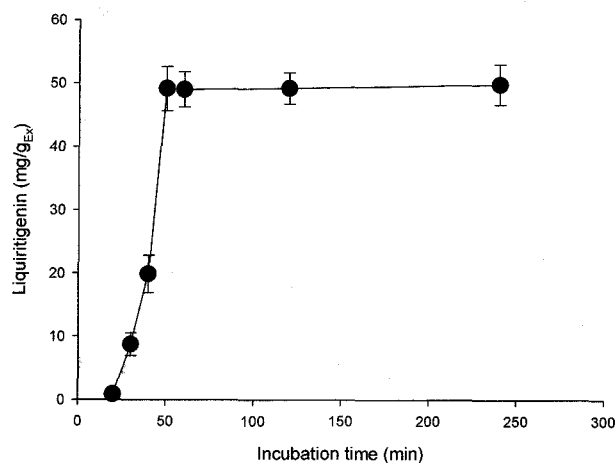


Fig. 3. Time course liquiritigenin contents in licorice after treatment of crude enzyme. Each data point is the mean value of duplicated experiments.

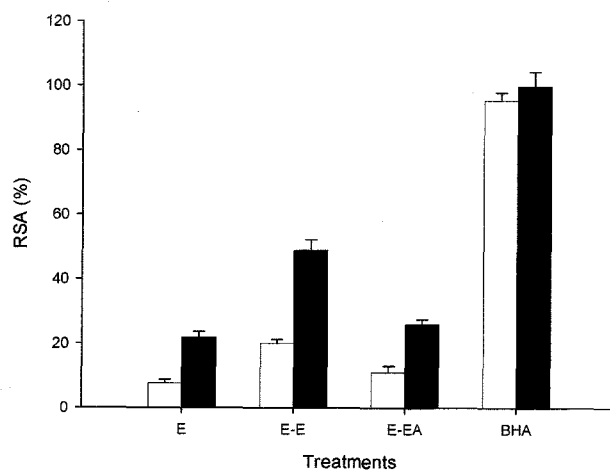


Fig. 4. Changes in DPPH radical scavenging activity of licorice after treatment of crude enzyme.

E; ethanol extract, E-E; ethanol extract + crude enzyme extract, E-EA; ethanol extract + inactivated crude enzyme extract. BHA; butylated hydroxyanisol, used as a positive control. □; 25 ppm, ■; 100 ppm. RSA; % of radical scavenging activity over ethanol treated control. DPPH; 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl.

화 효과가 증가된 것을 관측할 수 있었다. Liquiritigenin은 항산화 작용을 갖는 것으로 보고되어 있으며,²⁰⁾ 효소를 처리한 감초 추출물 중의 항산화 작용이 증가한 것은 아마도 liquiritigenin의 함량이 증가한 때문인 것으로 추정할 수 있었다.

한편, liquiritigenin은 항산화 활성 이외에도 항치매,^{21,22)} 항균,²³⁾ 항혈관신생,²⁴⁾ 항피부암,²⁵⁾ 카드뮴 유발독성제거²⁶⁾ 등의 활성을 가진 유용한 화합물임을 고려해 볼 때 본 가공법은 liquiritigenin이 증강된 고기능의 건강기능성 식품 조성물 및 치료와 예방을 위한 약학적 조성물, 기능성 향장품 조성물의 제조에 이용될 수 있을 것으로 기대된다. 아울러

본보에서 확인된 바와 같이 간단한 식품학적 가공방법을 한 약재에 응용한다면, 국내에서 재배, 수입, 유통되는 생약을 한방 처방에 이용되는 용도 외에 새로운 기능성을 갖는 건강 기능성 식품, 또는 천연물 의약품 등의 원료로 사용할 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

감초의 에탄올 추출물에 대하여 식품의 발효에 이용되는 미생물유래의 조효소액을 처리한 결과 처리 전에는 거의 검출되지 않았던 liquiritigenin의 함량이 처리 후 감초 에탄올 추출물 g 당 약 45.7 mg으로 증가하였다. 조효소액 처리 시간으로서는 감초추출물-효소액의 비율이 10:1(w/w, 건조중량:총단백질)이며 37°C에서 배양하였을 경우 60분 정도가 가장 적합한 것으로 판단되었다. 이러한 처리에 의하여 DPPH 라디칼 소거활성은 처리 전에 비하여 약 2배정도 증가하였다. 항산화 이외에 항치매, 항균 등 많은 활성을 가지고 있는 것으로 보고된 liquiritigenin의 함량을 증가시킴으로써 감초를 한방의 처방 중 사용되는 생약용도 이외에 고기능성 기능성 식품, 향장품 등의 원료로 이용할 수 있을 것으로 기대된다.

사 사

본 연구는 2003년-2004년도 과학재단 전통기술첨단화연구실 사업의 지원에 의해 수행되었기에 이에 감사를 드립니다.

인용문헌

1. 약품식물학회(1982) 약품식물학각론, 204-205, 한국학술교재사, 서울.
2. Hatano, T., Aga Y., Shintani, Y., Ito, H., Okuda, T., and Yoshida, T. (2000) Minor flavonoids from licorice. *Phytochemistry* **55**: 959-963.
3. Lauren, D. R., Jensen, Dwayne, J., Douglas, J. A., and Follett, J. M. (2001) Efficient method for determining the glycyrrhizin content of fresh and dried roots, and root extracts, of *Glycyrrhiza* species. *Phytochem. Anal.* **12**: 332-335.
4. Hatano, T., Kagawa, H., Yasuhara, T., and Okuda, T. (1988) Two new flavonoids and other constituents in licorice root: their relative astringency and radical scavenging effects. *Chem. Pharm. Bull.* **36**: 2090-2097.
5. Paris, R. A. and Guillot, M. (1955) Liquiritoside, flavonoside of the root of *Glycyrrhiza glabra*. *Annales Pharmaceutiques Francaises* **13**: 592-595.
6. Kiuchi, F., Chen, X., and Tsuda, Y. (1990) Four new phenolic constituents from licorice (root of *Glycyrrhiza* sp.). *Heterocycles* **31**: 629-636.

7. 서울대학교 천연물과학연구소 문헌정보학연구실 편(2003) *동양의약과학대전*, vol. 1: 686, 학술편수관, 서울.
8. 김형환, 이현경, 강순아, 안덕균, 박성규(2004) 주침 수치 방법에 따른 종대황이 백서의 홍부대동맥 혈관이완에 미치는 영향. *대한본초학회지(본초분과학회지)* **19**: 103-110.
9. 신용욱, 김동현, 김남재(2003) 한약의 수치에 관한 연구(제 7보)-치자의 수치에 의한 성분변화 및 생리활성. *생약학회지* **34**: 45-54.
10. 김호경, 김영아, 황성원, 고병섭(2002) 수치에 따른 건강 증의 6-Gingerol 함량 분석. *생약학회지*, **33**: 291-295.
11. 김호경, 이혜원, 전원경(2002) 초오의 수치방법에 따른 알칼로이드 함량. *생약학회지* **33**: 296-300.
12. 김진숙, 김현정, 마진열, 김종문(2002) 한약재 수치에 관한 연구(2) - 오수유, 황기의 수치전, 후 지표물질의 함량분석. *생약학회지* **33**: 305-307.
13. 김진숙, 김현정, 고진희(2002) 한약재 수치에 관한 연구(3) - 후박의 수치전, 후 Magnolol의 함량분석 및 시험관 내에서 최종당화산물 생성억제 효능. *생약학회지* **33**: 308-311.
14. 황석연, 황방연, 최우희, 정한진, 허재두, 이경순, 노재섭(2001) 수치에 따른 숙지황 증의 5-hydroxymethyl-2-furaldehyde 함량분석. *생약학회지* **32**: 116-120.
15. 김남재, 홍남두(1996) 한약수치에 관한 연구(제5보) - 수치에 의한 감초의 성분변화 및 생리활성. *생약학회지* **27**: 196-206.
16. 김남재, 진영호, 홍남두(1995) 한약수치에 관한 연구(4) - 수치에 의한 감초중 Glycyrrhizin 의 물리화학적 변화. *생약학회지* **26**: 31-38.
17. 도혜정(2003) 발효식품으로부터 분리된 *Aspergillus usamii* D5가 생산하는 β -glucosidase의 정제 및 특성. 경북대학교 석사학위논문.
18. Blois, M. S. (1985) Antioxidant determination by the use of a stable free radical. *Nature* **181**: 1199-1201.
19. 이주상, 김정아, 조세훈, 손애량, 장태수, 소명숙, 정시련, 이승호(2003) 감초의 tyrosinase 활성 억제 성분. *생약학회지* **34**: 33-39.
20. Zou, K., Zhao, Y., Fu, N., Qiao, L., and Zhang, R. (1996) Antioxidant constituents from *Glycyrrhiza inflata* Bat. root. *J. Chinese Pharm. Sci.* **5**: 182-185.
21. Pan, X., Kong, L. D., Zhang, Y., Cheng, C. H. K., and Tan, R. X. (2000) *In vitro* inhibition of rat monoamine oxidase by liquiritigenin and isoliquiritigenin isolated from *Sinofranche-tia chinensis*. *Acta Pharmacologica Sinica* **21**: 949-953.
22. Hatano, T., Fukuda, T., Liu, Y., Noro, T., and Okuda, T. (1991) Phenolic constituents of licorice. IV. Correlation of phenolic constituents and licorice specimens from various sources, and inhibitory effects of licorice extracts on xanthine oxidase and monoamine oxidase. *Yakugaku Zasshi* **111**: 311-321.
23. Hwang, J. O., Ahn, D. K., Woo, E. R., Kim, H. J., Seo, S. H., and Park, H. (1998) Studies on the antibacterial constituents of Baenongtang. *Natural Product Sciences* **4**: 130-135.

24. Kobayashi, S., Miyamoto, T., Kimura, I., and Kimura, M. (1995) Inhibitory effect of isoliquiritin, a compound in licorice root, on angiogenesis *in vivo* and tube formation *in vitro*. *Biol. Pharm. Bull.* **18**: 1382-1386.
25. Konoshima, T., Takasaki, M., Kozuka, M., Inada, A., Nakanishi, T., Tokuda, H., and Matsumoto, T. (1989) Studies on inhibitors of skin tumor promotion (V). Inhibitory effects of flavonoids of Epstein-Barr virus activation. II. *Shoyakugaku Zasshi* **43**: 135-41.
26. Kim, S. C., Byun, S. H., Yang, C. H., Kim, C. Y., Kim, J. W., and Kim, S. G. (2004) Cytoprotective effects of Glycyrrhizae radix extract and its active component liquiritigenin against cadmium-induced toxicity (effects on bad translocation and cytochrome c-mediated PARP cleavage). *Toxicology* **197**: 239-251.

(2004년 10월 4일 접수)