

구름버섯 균사체 배양 추출물의 복합내성 세균에 대한 항균활성 및 활성물질의 정제

이정선 · 김택¹ · 이윤희 · 김성민 · 김현걸 · 김우중 · 오덕철¹ · 박용일*

가톨릭대학교 생명공학과 & 생물소재공학연구센터, ¹제주대학교 생명과학과

Antimicrobial Activity of the *Coriolus versicolor* Liquid Culture Extracts Against Antibiotic Resistant Bacteria and Purification of Active Substance

Jung Sun Lee, Taeg Kim¹, Yoon Hi Lee, Cheng Min Jin, Hyun Guell Kim,
Woo Jung Kim, Duek Chul Oh¹ and Yong Il Park*

Department of Biotechnology & The Biomaterials Engineering Center,
Catholic University of Korea, Bucheon, Gyeonggi-do 420-743, Korea

¹Department of Life Science, College of Natural Science, Cheju National University, Jeju 690-756, Korea

(Received September 28, 2006)

ABSTRACT: The liquid culture extract of *Coriolus versicolor* was prepared by directly boiling the whole culture broth 7 days after incubation in 12% citrus extract medium. After removal of mycelial debris through filtration, this extract was further extracted with equal volume of ethyl acetate (1 : 1, v/v). The ethyl acetate extracts showed significant antibacterial activities against *Staphylococcus aureus* CCARM3230 and *Pseudomonas aeruginosa* CCARM2171, which are resistant to several antibiotics. The most active fraction was eluted from a silica gel column with a mixture of dichloromethane and methanol (9 : 1, v/v) and the purity of this active substance was confirmed by HPLC analysis. The results suggest that the purified active substance could be a good source for the development of a new antimicrobial agent, especially for the treatment of antibiotic resistant bacteria.

KEYWORDS: Antibacterial activity, Antibiotic resistant bacteria, *Coriolus versicolor*, Ethylacetate extract

1930년대 페니실린이 발견되어 여러 세균, 특히 당시 가장 문제가 되었던 병원균인 포도상구균(*Staphylococcus aureus*)에 높은 항균력을 보여 세균감염 치료에 지대한 역할을 했으나, 항생제 내성으로 인해 다양한 메카니즘의 항생제가 필요하게 되었다. 메티실린이 도입되면서 포도상구균 감염증의 치료에 크게 기여해 왔으나, 1961년 영국에서 메티실린 내성 포도상구균(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)이 처음 보고되었고, 1970년대 호주에서 MRSA에 의한 집단발생이 보고된 이후 전 세계적으로 계속 발생하고 있다(Lockley *et al.*, 1982; Crowford, 1995). 그람양성 구균인 *Staphylococcus aureus*는 수술부위의 감염, 폐렴 등 병원 내 감염을 일으키는 균으로 알려져 있으며, 장염을 일으키고 다발성 장 궤양과 천공을 초래하며, 피부연조직 감염증, 골관절염, 폐렴, 균혈증 등 중증 감염증을 일으키는 병원체이다(Francis, 1995; Han *et al.*, 1999). 그람음성 간균인 *Pseudomonas aeruginosa*는 눈 조직의 염증을 일으키는 가장 일반적인 병원균으로 피부, 뼈, 눈, 귀, 요도관, 심장 등의 질병의 원

인이며, 특히 면역력이 약화되어 있는 환자에게 치명적이다(Kielhofner *et al.*, 1992). 특히, MRSA는 methicillin 뿐만 아니라 cephalosporin, ampicillin, kanamycin, oxacillin 등 다양한 항생제에 내성을 나타내고, *Pseudomonas aeruginosa* 등 많은 병원균도 여러 항생제에 복합적인 항생제 내성을 보이는 것으로 보고되고 있어 이들에 감염되면 질병유발율과 사망률이 높은 편이며(Cohen *et al.*, 1991; Troillet *et al.*, 1997), 우리나라에서도 1980년대부터 여러 병원에서 MRSA 발생이 보고되고 왔고, 최근에는 여러 항생제에 내성을 보이는 균주들의 출현빈도가 증가하고 있어, 이들 다제 내성 균들을 제어할 새로운 항생제의 개발이 시급한 사회적 관심사로 대두되고 있는 실정이다. 내성균 출현 문제와 함께 위장 장애, 피부 발진, 독성 등 기존 항생제의 부작용 또한 심각한 문제가 되고 있어, 기존 항생물질과 같은 효과를 가지며 인체에 대해 무해한 항균물질을 버섯으로부터 개발하기 위한 연구가 활발히 진행되고 있다.

버섯의 항균성(Vogel *et al.*, 1974), 항암효과(Ikekawa *et al.*, 1969) 및 효소(Eun *et al.*, 1989; Impoolsup *et al.*, 1982) 등에 대한 연구가 활발해지면서 버섯 유래 생리활

*Corresponding author <E-mail: yongil382@catholic.ac.kr>

성물질에 대한 관심도가 높아지고 있다. 버섯의 항균활성 물질에 관한 연구로는 Kavanagh *et al.*(1949)이 낙엽버섯의 일종인 *Marasmius conigenum*으로부터 그람양성균에 대해 강한 항균활성을 보이는 marasmic acid A, B, C를 분리한 이래 현재까지 약 100여종 이상의 항생물질이 보고 되었으며, Scorodinin(Anke *et al.*, 1980)과 *Aleurodiscus roseus*의 Marasin(Cambie *et al.*, 1963)이 각각 방선균, 세균, 곰팡이 및 효모에 대하여 광범위한 활성을 가지는 것으로 보고되어 있다. 뽕나무버섯(*Armillaria mellea*)으로부터 melleolide(Midland *et al.*, 1982), 흰구멍버섯(*Poria medullaepanis*)으로부터 pereniporins A, B(Kida *et al.*, 1986), 송곳니구름버섯(*Coriolus consors*)과 구름버섯(*Coriolus versicolor*)에서 coriolin(Kupka *et al.*, 1979), 번데기동충하초(*Cordyceps militaris*)에서 cordycepin(Iinuma *et al.*, 1983), 노루궁뎅이버섯(*Hericium erinaceus*)에서 chlorinated orcinol 유도체(Okamoto *et al.*, 1993), 표고버섯(*Lentinus edodes*)추출물의 항균활성(Kim *et al.*, 2003) 등이 보고된 바 있다. 저자 등(Park *et al.*, 2004)은 감귤 추출물 회석액에서 배양한 구름버섯[*Coriolus versicolor* (Fr.) Quel.]의 균사체 배양액의 ethyl acetate 추출물이 상 황버섯[*Phellinus linteus*(Berk. & M.A. Curtis)]과 노루궁뎅이버섯[*Hericium erinaceum*(Bull. ex Fr.) Pers.] 균사체 배양추출물 보다 ampicillin과 kanamycin 내성균인 *E. coli* CARM1381과 *Staphylococcus aureus* CCARM3230에 대해 항균활성이 높은 것을 확인하여 보고한 바 있다. 본 연구에서는 감귤 추출물 회석액에서 배양한 상기 구름버섯 균사체 배양액의 ethyl acetate 추출물이 복합 항생제 내성균주인 *Pseudomonas aeruginosa* CCARM2171에도 현저한 항균활성이 있음을 확인하고, 활성물질을 정제하였다.

재료 및 방법

시험 균주

시험균주는 kanamycin과 ampicillin에 내성을 갖는 *Staphylococcus aureus* CCARM3230과 cefotaxime, gentamycin, norfloxacin, piperacillin 등에 내성을 갖는 *Pseudomonas aeruginosa* CCARM2171 균주를 항생제 내성균주은행(서울여자대학교)에서 분양받아 사용하였다. 구름버섯 균사체는 한국균주은행(균주번호: KCTC 6365)으로부터 분양받아 실험에 사용하였다.

구름버섯 균사체 배양 및 배양 추출물 조제

구름버섯 균사체 배양은 Lee *et al.*(2003)의 방법에 따라, 평판배지의 구름버섯 균사체를 액체배지(glucose 6 g, maltose 1.8 g, malt extract 6 g, yeast extract 1.2 g, 증류수 1 l, pH 6.0)에 접종하고 25°C에서 4일간 진탕배양한 종균을 호모게나이저로 균질화하여 7-l 발효기(한일과학)

를 이용하여 4 l의 회석(12%) 감귤농축액에 접종량이 10%(v/v)되게 접종하여 통기량 1 VVM으로 25°C에서 7일간 배양하였다. 배양완료 후 발효조의 온도를 90~95°C로 조정하여 3시간 동안 열처리하여 추출한 다음 여과지(Whatman No.2)로 여과하여 그 여액에 ethyl acetate(EA)를 동량으로 첨가하여 실온에서 1시간 동안 강하게 교반하여 추출하였으며, 2회 반복 추출하였다. 얻어진 EA 추출물을 회전감압농축기(Eyela, Japan)로 농축한 후 동결건조 하여 보관하면서 실험에 사용하였다. 실험에 사용한 감귤 농축액은 제주도 남제주군 한남리 소재 제주도 지방개발공사에서 생산하여 시판 중인 제주 감귤 농축액(62 brix)를 구입하여 살균 증류수로 12% 되게 희석하여 4°C에 보관하면서 실험에 사용하였다. 희석 감귤 농축액의 pH는 3.7이었다.

항균활성 측정

항균력 시험은 Difco사의 Mueller Hinton(Detroit Michigan, USA) 평판배지에 시험균액을 직접 도말하고, 디스크 확산법(disc plate method)으로 측정하였다(Piddock, 1990). 각 시험 균주는 LB 액체배지에 접종하여 37°C에서 24시간 전배양한 후 멸균된 MH agar 평판에 각 시험균액(660 nm에서 흡광도가 0.5인 균 농도) 0.1 ml를 도말한 후, 종이 디스크(8 mm)당 EA 추출물이 12.5 mg 되게 처리하여 시험균을 도말한 평판위에 올려놓고 37°C에서 24시간 배양하여 종이 디스크 주위에 생긴 저해환의 크기를 비교하여 항균활성을 측정하였다. 추출물 시료는 10% dimethylsulfoxide(DMSO)에 녹여 디스크에 가하고 음압에서 건조시켜 용매를 제거한 디스크들을 사용하였다. 시험 균주의 항생제 내성 표현형 변화 여부 확인 및 대조구로 ampicillin과 kanamycin을 각각 디스크 당 12.5 µg이 되게 처리하였다.

항균물질의 분리 및 정제

항균활성 물질을 정제하기 위해, dichloromethane(DCM)에 녹인 EA 추출물을 Merck Silica Gel 60(particle size: 0.063~0.2 mm)이 충전된 유리컬럼(2.5×15 cm)에 올리고, 컬럼의 두 배 부피의 DCM, DCM:MeOH(9:1, 8:2, 6:4, 1:9, v/v)로 순차적으로 용출한 다음 MeOH(100%), EA(100%)로 용출하였다. 얻어진 각 분획물을 회전감압농축기로 농축하고 동결건조 한 후, 동량의 건조 분획물을 10% DMSO에 각각 녹여 *S. aureus* CARM3230 균주에 대해 디스크 당 10 mg되게 처리하여 디스크 확산법으로 항균활성을 비교하였다.

HPLC 분석

항균활성이 있는 각 분획물을 HPLC로 분석하여 분획별 활성물질을 확인하여 정제 여부를 확인하였다. 각 활성 분획물을 메탄올에 녹이고 0.45 µm 주사기 여과기로

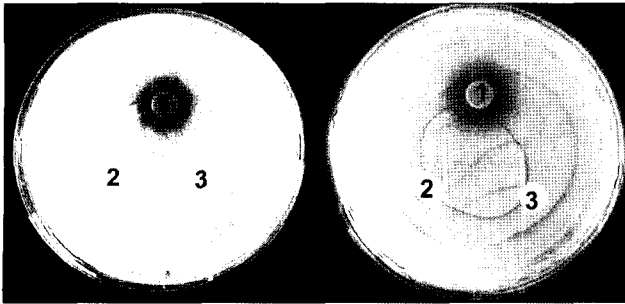


Fig. 1. Antibacterial activities of the ethyl acetate extract of the mycelial liquid cultures of *Coriolus versicolor* grown in 12% citrus extract against Korean isolates of antibiotic resistant bacterial strains. Test strains: (A) *P. aeruginosa* CCARM2171; (B) *S. aureus* CCARM3230. Numbers: 1, ethyl acetate extract of *Coriolus versicolor* (12.5 mg/disc); 2, ampicillin (12.5 ug/disc); 3, kanamycin (12.5 ug/disc). Antibacterial activity against *S. aureus* CCARM3230 (B) was reported before (Park *et al.*, 2004) and used here for comparison.

여과한 후, Luna 5 μ l silica column(250 \times 4.6 mm, Phenomenex, USA)이 장착된 HPLC(P680 HPLC system, Dionex CO, USA)를 이용하여 10 μ l를 주입하여 1.0 ml/min 속도로 acetonitrile/methanol(6 : 4, v/v) 용매로 20분간 isocratic mode로 용출하면서, ELSD(Evaporative Light Scattering Detector, Alltech, USA) 검출기로 튜브온도가 90 $^{\circ}$ C, 기체흐름 속도가 2 l/min 조건에서 분석하였다.

결과 및 고찰

복합 항생제 내성 균주에 대한 항균활성

감귤추출물을 배지로 하여 구름버섯 균사체를 배양한 후 배양액(whole broth)으로부터 얻어진 ethyl acetate 추출물의 복합 항생제 내성 균주(multidrug resistant bacteria)에 대한 항균활성을 디스크 확산법으로 검토하였다. Fig. 1과 Table 1에 나타난 바와 같이, 항균실험의 대조군으로서 기존 항생제인 ampicillin과 kanamycin(12.5 ug/disc)에 대해 항생제 내성 균주인 *Staphylococcus aureus* CARM3230와 *Pseudomonas aeruginosa* CCARM217 모두 생육저해를 받지 않은 반면, 추출물을 디스크 당 12.5 mg으로 처리하

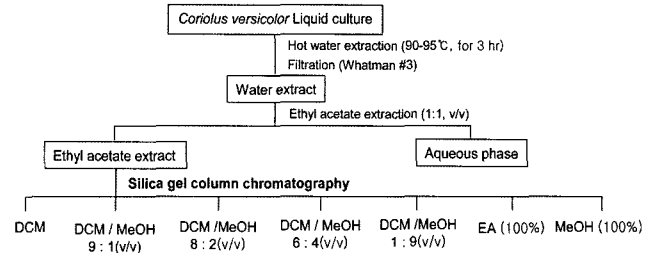


Fig. 2. Procedure for extraction and purification of antibiotic substance from the *Coriolus versicolor* mycelial liquid cultures grown in 12% citrus extract. Symbols: DCM, dichloromethane; MeOH, methanol; EA, ethyl acetate.

였을 때, *Pseudomonas aeruginosa* CCARM2171는 평균 12 mm(Fig. 1A)의 생육저해를 보였으며, *Staphylococcus asures* CCARM3230에 대해서는 17 mm의 증식 저해를 보여(Fig. 1B), 구름버섯 균사체 배양액의 ethyl acetate 추출물이 시험 균주 모두에서 현저한 항균활성을 보였다. 이러한 결과는 표고버섯 자실체의 물 및 에탄올 추출물의 일반 병원성 세균인 *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Salmonella typhimurium*에 대한 항균활성(추출물 43.1 mg/disc)결과에 비해 높은 항균 활성이 있는 것으로 나타났다(Kupka *et al.*, 1979). 그러나, 이 등(2005)이 보고한 감초의 CHCl₃과 hexane 추출물 2 mg/disc이 methicillin 내성균인 MRSA(*Staphylococcus asures*) 균주에 13~16 mm의 생육저해를 나타낸 결과보다는 약간 낮은 활성을 보였으며, (Park *et al.*, 2001)이 보고한 복분자 추출물(10 mg/disc)이 16.6 mm의 생육저해를 나타낸 결과와 오배자 (Choi, 2003) 및 소목유래(Lee, 2003)의 추출물에 대한 항균활성의 효과와는 유사한 경향을 보였다.

항균물질의 분리 및 정제

감귤 추출물에서 배양한 구름버섯 균사체 배양액으로부터 항생제 내성균에 대한 항균활성물질의 분리 및 정제 과정을 Fig. 2에 나타냈다. 균사체 배양액의 열수 추출물에 동일 부피의 ethyl acetate로 처리하여 얻어진 추출물을 Silica Gel 60 column chromatography로 분획하고 각 분획물에 대해 디스크 확산법(10 mg/disc)으로 *S. aureus* CARM3230 균주에 대한 항균활성을 측정 한 결과, DCM

Table 1. Antibacterial activities of the ethyl acetate extract of *Coriolus versicolor* liquid cultures grown in 12% citrus extract against antibiotic resistant bacterial strains

Strains	Inhibition zone (mm) ¹⁾		
	EA extract of <i>Coriolus versicolor</i>	Ampicillin	Kanamycin
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CCARM2171	12 ± 0.16	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i> CCARM3230	17 ± 0.12	0	0

¹⁾Cells were grown on MH plates for 24 h at 37 $^{\circ}$ C after the ethyl acetate extract of *Coriolus versicolor* liquid cultures was absorbed into paper disc (12.5 mg/8 mm disc) and then the diameter (mm) of the growth inhibition zone was measured. Kanamycin and ampicillin (12.5 μ g/disc) were used as references.

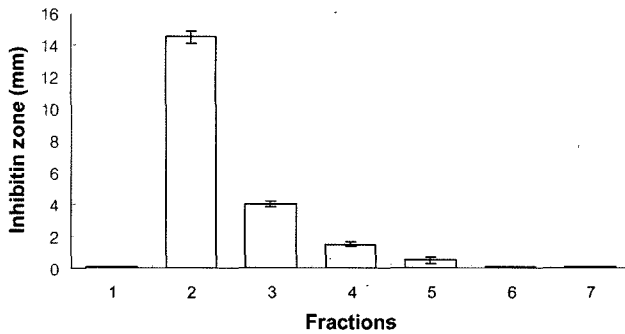


Fig. 3. Antibacterial activities of each fraction eluted from the silica gel column. The ethyl acetate extracts of the *Coriolus versicolor* mycelial liquid cultures grown in 12% citrus extract were dissolved in dichloromethane, applied to Silica Gel 60 column, and eluted with mixtures of solvents: 1, dichloromethane (DCM); 2, DCM/methanol (MeOH) (9 : 1, v/v); 3, DCM/MeOH (8 : 2, v/v); 4, DCM/MeOH (6 : 4, v/v); 5, DCM/MeOH (1 : 9, v/v); 6, MeOH (100%); 7, ethyl acetate (100%). The antibacterial activity of each fraction was determined by measuring the inhibition zones created on the growth of *S. aureus* CCARM3230.

분획물과 MeOH 분획물, EA 분획물에서는 항균활성이 보이지 않았으나, DCM : MeOH(9 : 1, v/v)의 용매조건으로 용출한 분획물의 항균활성이 14.5 mm로 다른 분획물과 비교했을 때 가장 높았다(Fig. 3). DCM : MeOH(8 : 2, v/v)의 용매로 용출된 분획물의 항균 효과는 4 mm로 약했으며, 6 : 4(v/v)인 경우는 1.5 mm로 미약하였고, 1 : 9 (v/v)의 용매 분획물에는 항균활성이 없었다.

항균활성이 가장 높은 DCM : MeOH(9 : 1, v/v) 분획물의 정제도를 알아보기 위해 HPLC 시스템으로 분석한 결과, 조정제물인 EA 추출물에서는 retention time이 각각 3.879(peak a), 4.267분(peak b)에서 두 개의 주요 피크가 검출되었다(Fig. 4A). 그러나, EA 추출물을 silica gel chromatography로 분획하고 각 분획물 중 항균활성이 가장 높았던 DCM : MeOH(9 : 1, v/v) 분획물에서는 retention time이 3.703분에서 단일 피크로 검출되었다(Fig. 4B). 결과적으로 두 개의 주요 물질 중 항균활성 물질이 3.703분에서 단일 피크로 검출되는 (a) 피크의 물질이며, 이 활성 물질이 높은 순도로 정제되었음을 보였다(Fig. 4B).

S. aureus CCARM3230은 ampicillin, kanamycin, oxacillin, methicillin에, *P. aeruginosa* CCARM2171은 ampicillin, kanamycin, cefotaxime, gentamycin, norfloxacin, piperacillin 등의 항생제에 대해 복합적인 내성을 보이는 복합 내성 균주들로서, 본 추출물이 이들 다제내성 균주들에 대해 현저한 항균 활성을 보인 것은 새로운 항균물질로서의 가능성을 보여주는 것으로 사료되었다. 특히, 그람음성 균인 *P. aeruginosa* CCARM2171과 그람양성균인 *S. aureus* CCARM3230 균주 모두에서 현저한 항균활성을 나타낸 것은 본 추출물의 활성물질이 광범위 항균 스펙트

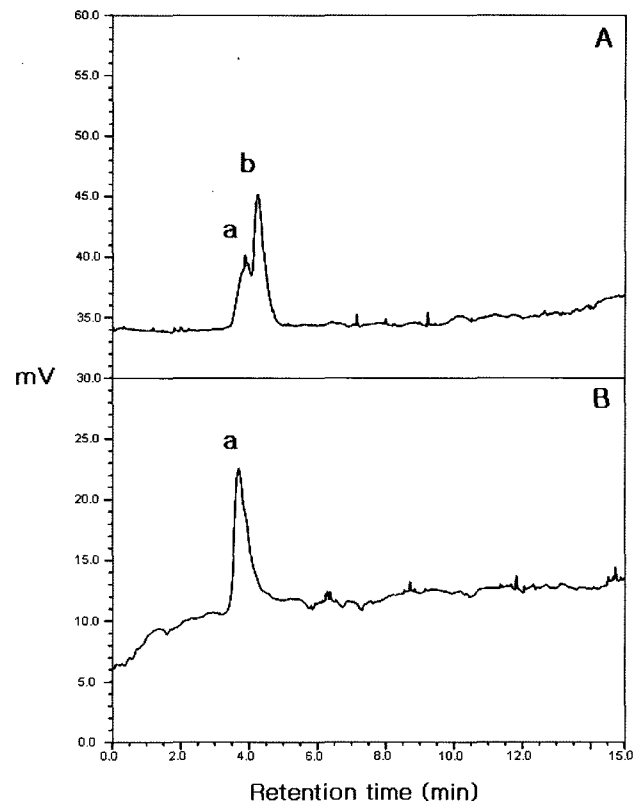


Fig. 4. HPLC analysis of the most active fraction from the Silica Gel 60 column for evaluating the degree of purification.

럼을 갖는 신규의 항생물질로 개발될 수 있는 가능성을 보였다. 이러한 결과는, 특히, 항생물질의 남용으로 인해 기존 항생물질에 대해 내성 및 다제내성 균의 출현빈도가 외국에 비해 월등히 높은 우리나라의 현실에서 매우 의미 있는 연구결과라 사료된다.

저자 등(Park *et al.*, 2004)은 감귤 추출물 회석액에서 배양한 구름버섯[*Coriolus versicolor*(Fr.) Quel.]의 균사체 배양액의 ethyl acetate 추출물이 상항버섯[*Phellinus linteus* (Berk. & M.A. Curtis)]과 노루궁뎅이버섯[*Hericium erinaceum*(Bull. ex Fr.) Pers.] 균사체 배양추출물 보다 ampicillin과 kanamycin 내성균인 *E. coli* CARM1381과 *Staphylococcus aureus* CCARM3230에 대해 항균활성이 높고, 일반 가축질병 세균인 *E. coli* K88, K99, 987P 균주와 *Salmonella typhimurium* 14058 균주에 대해서도 상대적으로 항균활성이 높은 결과를 확인하여 보고한 바 있다. 이러한 결과들을 근거로, 본 연구에서는 감귤 추출물 회석액에서 배양한 구름버섯 균사체 배양액으로부터 항생제 내성균인 *Pseudomonas aeruginosa* CCARM2171 균주에 대한 항균활성을 새로이 밝히고, 물질의 구조, 작용특성 규명, 신규성 확인 등을 위해 항균물질을 정제하였다.

저자 등은 운지버섯(구름버섯) 균사체 배양액의 다양한 생리활성을 탐색하던 중 운지버섯을 일반 액체배지에 배

양했을 경우 보다 감귤 농축액 회석액을 배지로 하여 배양하였을 때 그 열탕 추출물이 항산화 활성과 폐암 등 암 세포에 대한 항암활성이 현저히 증가함을 발견하여 보고한 바 있다(Lee *et al.*, 2003). 물론 균사체를 접종하지 않은 감귤 농축액 회석액 만을 대조구로 하였을 경우도 일반 배지에서 배양하였을 경우와 유사하게 이러한 활성이 없거나 매우 미약했다. 이러한 사실은, 균생육에 있어서 주변환경, 즉, 영양성분 등 배양조건의 변화에 따라 그 생육 및 대사산물의 생성 정도 및 종류가 달라진다는 것이 균류 및 세균류에서 일반적으로 알려진 바와 같이, 본 실험에서도 일반 배지성분(Lee *et al.*, 2003)이 아닌 감귤 추출물을 배양배지로 함으로서, 운지버섯 균사체의 대사 변환에 의해 본 항균활성 물질 생성이 증가하거나 새롭게 생성된 것으로 사료된다. 감귤 추출물은 일반배지의 조성과는 달리 pH가 3.7의 산성이고, 각종 유기산 및 기타 영양분을 다량 함유하고 있다. 실제로 본 논문에는 나타나지 않았으나, 대조구인 감귤 추출액만을 처리한 경우나, 일반배지에 배양한 배양액 추출물을 처리한 경우, 본 실험에 사용된 포도상 구균에 대한 항균활성이 매우 미미하거나 없었지만, 균사체를 감귤 추출물에서 배양한 경우 그 항균활성이 현저하게 나타난 것이다. 현재, 저자의 연구실에서는 정제된 항균물질의 구조분석, 보다 광범위한 내성균에 대한 항균스펙트럼 규명 및 MIC(최저 생육저해 농도) 결정 등에 대한 연구가 진행 중이다.

적 요

구름버섯 균사체를 12% 감귤 추출액에서 7일간 배양한 배양액을 열탕 추출한 후 균사체 잔사를 여과하여 제거하고, 동량의 ethyl acetate(1:1, v/v)로 재차 추출하였다. EA 추출물은 복합내성을 갖는 MRSA 균주인 *S. aureus* CCARM3230와 *P. aeruginosa* CCARM2171에 대해 현저한 생육저지 활성을 확인하였다. 본 추출물을 silica gel chromatography로 분획하였을 때 dichloromethane: methanol(9:1, v/v)의 용매조건으로 용출한 분획물의 항균활성이 가장 높았으며, 활성물질이 높은 순도의 단일 물질로 정제되었음을 HPLC 분석으로 확인하였다. 다제 내성 균주들에 대해 현저한 항균 활성을 보이고, 특히, 그람음성균인 *P. aeruginosa* CCARM2171과 그람양성균인 *S. aureus* CCARM3230 균주 모두에서 현저한 항균활성을 나타낸 것은 본 추출물의 활성물질이 광범위 항균 스펙트럼을 갖는 신규의 항생물질로 개발될 수 있는 가능성을 보여주는 것으로 사료되었다.

감사의 글

본 연구는 가톨릭대학교 2005년도 교비연구비 지원에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 김용두, 김경재, 조덕봉. 2003. 표고버섯(*Lentinus edodes*)추출물의 항균활성. 한국식품저장유통학회지 **10**: 89-93.
- 박주용, 김택, 임동중, 이항범, 주이석, 박용일. 2004. 가축질병 세균 및 항생제 내성 세균에 대한 버섯 균사체 배양 추출물의 항균활성. 한국균학회지 **32**: 145-147.
- 이성규. 2003. 가축질병 균주에 대한 소목의 항균활성. 한국미생물생명공학회지 **31**: 242-249.
- 이세진, 문성훈, 김택, 김진용, 서정식, 김대선, 김율리아, 김영준, 박용일. 2003. 감귤 농축액에서 배양한 운지버섯 배양추출물의 항산화 및 항암활성. 한국미생물생명공학회지 **31**:
- 이지원, 지영주, 유미희, 임효권, 황보미향, 이인선. 2005. 감초 추출물이 항생제 내성균주의 항균활성에 미치는 영향. 한국식품과학회지 **37**: 456-464.
- 은재순, 양재현, 조덕이, 이태규, 박인화. 1989. 한국산 고등균류에 관한 연구(제 2보). 양송이 중의 단백질분해효소 활성. 약제학회지 **19**: 9-14.
- 최일. 2003. 가축질병 균주에 대한 오배자 추출물의 항균활성. 한국식품영양과학회지 **32**: 1214-1220.
- Anke, T., Kupka, J., Schramm, G. and Steglich, W. 1980. Antibiotics from Basidiomycetes X. Scorodonin, a new antibacterial and antifungal metabolites from *Marasmius scorodonius* (Fr.). *J. Antibiotics* **33**: 463-467.
- Cambie, R. C., Hirschberg, A., Jones, E. R. J. and Lowe, G. 1963. Chemistry of the Higher Fungi Part 14. Polyacetylenic metabolites from *Aleurodiscus roseus*. *J. Chem. Soc.* 4120-4130.
- Cohen, S. H., Morita, M. M. and Bradford, M. 1991. A seven-year experience with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am. J. Med.* **91**: 233-237.
- Crowford, J. J. 1995. New light on the transmissibility of viral hepatitis in dental practice and its control. *JADA* **91**: 829-835.
- Francis, A. W. 1995. *Staphylococcus aureus* (including toxic shock syndrome). *Mandell Douglas and Bennetts Principles and Infections Disease*. **4**: 1754-1755.
- Han, S. J., Jung, P. M., Kim, H. G., Hwang, E. H. and Seong, I. W. 1999. Multiple intestinal ulcerations and perforations secondary to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* enteritis in infants. *J. Pediatr. Surg.* **34**: 381-386.
- Iinuma, H., Nakamura, H. H., Naganawa, H., Masuda, T., Takano, S., Takeuchi, T., Umezawa, H., Iitaka, Y. and Obayashi, A. 1983. Basidalin, a new antibiotic from Basidiomycetes. *J. Antibiotics* **36**: 448-450.
- Ikekawa, T., Uehara, N., Maeda, Y., Nakamishi, M. and Fukouka, F. 1969. Antitumor activity of aqueous extracts of some edible mushroom. *Cancer Res.* **29**: 734-738.
- Impoolsup, A., Bhumirallana, A. and Flegel, T. 1982. Isolation of alkaline and neutral proteases from *Aspergillus flavus* var *columnaris*, a soysauce koji mold. *Appl. Environ. Microbiol.* **42**: 619-625.
- Kavanagh, F., Ilverey, A. and Robbins, W. J. 1949. Antibiotic substances from Basidiomycetes IV. *Marasmius conigenus*. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **35**: 343-351.
- Kida, T., Shibai, H. and Seto, H. 1986. Structure of new antibiotics, pereniporins A and B from a Basidiomycete. *J. Antibiotics* **39**: 613-615.
- Kielhofner, N., Atmar, R. L., Hanmill, R. J. and Musher, D. M. 1992. Life threatening *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin. Infect. Dis.* **14**: 403-411.
- Kupka, J., Anke, T., Oberwinkler, F., Schramm, G. and Steglich, W.

- W. 1979. Antibiotics from Basidiomycetes VII Crinipellin, a new antibiotic from the basidiomycetes fungus *Crinipellis stipitata* (Fr.). *Pat. J. Antibiotics*. **32**: 130-135.
- Lockley, R. M., Cohen, M. L., Quinn, T. C., Tompkins, L. S., Coyle, M. B., Kirigara, J. M. and Counts, G. W. 1982. Multiple antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus*: Introduction Transmission and evolution of nosocomial infection. *Ann. Intern. Med.* **97**: 317-324.
- Midland, S. L., Izac, R. R., Wing, R. M., Zaki, A. I., Munnecke, D. E. and Sims, J. J. 1982. Melleolide, a new antibiotic from *Armillaria mella*. *Tetrahedron Lett.* **23**: 2515-2518.
- Okamoto, K. A., Shimada, R., Shirai, H., Sakamoto, S., Yoshida, F., Olima, Y., Ishiguro, T., Sakai and Kawagishi, H. 1993. Antimicrobial chlorinated orcinol derivatives from mycelia of *Hericium erinaceum*. *Phytochem.* **34**: 1445-1446.
- Park, C. G., Bang, K. H., Lee, S. E., Cha, M. S., Seong, J. S., Park, S. U. and Seong, N. S. 2001. Antimicrobial effect of various medicinal herb on *Staphylococcus aureus*. *Kor. J. Medicinal Crop. Sci.* **9**: 251-258.
- Piddock, L. J. 1990. Techniques used for the determination of antimicrobial resistance and sensitivity in bacteria. *J. Appl. Bacteriol.* **68**: 307-318.
- Troillet, N., Samore, M. H. and Carmeli, Y. 1997. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and antibiotic susceptibility patterns. *Clin. Infect. Dis.* **25**: 1094-1098.
- Vogel, F. S., McGarry, S. J., Kemyer, L. A. K. and Graham, D. G. 1974. Bacteriological properties of a class of quinoid compound related to sporulation in the mushroom. *Agaricus bisporum*. *Am. J. Pathol.* **76**: 165-174.