



Original Article / 원저

## 蜈蚣 추출물의 태아 기형 및 모체 독성 마우스 시험

이정민<sup>1#</sup>, 송준호<sup>2#</sup>, 이승인<sup>3</sup>, 기현준<sup>1</sup>, 신인식<sup>1</sup>, 김성호<sup>1</sup>, 문창종<sup>1</sup>, 김종선<sup>1\*</sup>, 이지혜<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>전남대학교 수의과대학, <sup>2</sup>충북대학교 자연과학대학 생물학과,  
<sup>3</sup>동신대학교 한의과대학, <sup>4</sup>세명대학교 한의과대학

## Embryotoxic and Teratogenic Effects of Scolopendra Water Extract in Mice

Jeongmin Lee<sup>1#</sup>, Jun-Ho Song<sup>2#</sup>, Soong-In Lee<sup>3</sup>, Hyun Jun Ki<sup>1</sup>, In Sik Shin<sup>1</sup>, Sung-Ho Kim<sup>1</sup>,  
Changjong Moon<sup>1</sup>, Joong-Sun Kim<sup>1\*</sup>, Ji Hye Lee<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>College of Veterinary Medicine and BK21 Plus Project Team, Chonnam  
National University

<sup>2</sup>Department of Biology, Chungbuk National University

<sup>3</sup>College of Oriental Medicine, Dong-Shin University

<sup>4</sup>College of Oriental Medicine, Semuyng University

### ABSTRACT

**Objective** : Scolopendra, a dried body of *Scolopendra subspinipes mutilans*, is one of Korean medicine. Several reports revealed that Scolopendra has therapeutic effects for arthritis, neuroinflammatory diseases and neuropathic pain. However, the fetal adaptive response or teratogenicity associated with administration of Scolopendra is unclear. Therefore, this study aimed to investigate the fetal toxicity effects that were induced following oral administration of Scolopendra water extract (SWE) in pregnant mice.

**Methods** : The pregnant mice were administrated SWE at dosed of 0, 100, 500 and 1000 mg/kg/day during gestation day 0-18. The mortality, body weight and clinical signs of pregnant mice were observed throughout experimental period. Also, the mortality and malformations in foetus were examined.

**Results** : No meaningful changes were observed in the mortality and clinical signs of pregnant mice between the normal control group and SWE administrated groups. Additionally, there are no significant changes in fetal mortalities, and malformations by SWE administration.

© 2023 The Korean Medicine Society For The Herbal Formula Study

This paper is available at <http://www.formulastudy.com> which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**conclusion** : These results suggest that oral exposure to SWE during pregnancy at oral dosages up to 1000 mg/kg/day did not induce teratogenic toxicity in regard to fetal mortality and morphology.

**Key words** : Scolopendra, Embryotoxicity, Teratogenic effect, pregnancy mice.

## I. 서론

왕지네(*Scolopendra subspinipes mutilans* Linné Koc, 1878)는 왕지네과(Scolopendridae)의 절지동물로 한국, 일본, 중국 등지에 분포하고 있는 생물자원이다<sup>1,2)</sup>. 한의학에서는 왕지네를 오공(蜈蚣)이라고 부르며 한약재로서 사용하고 있다. 『東醫寶鑑』湯液篇에 오공은 溫瘧, 心腹結聚, 癥瘕, 蛇毒, 惡血을 다스린다고 기록되어 있는데, 이 기록을 통하여 오공을 예로부터 질병의 치료에 활용해왔음을 알 수 있다<sup>3)</sup>.

蜈蚣은 辛溫한 性味를 가지고 있으며, 息風止癩의 효능으로 中風, 破傷風, 小兒驚風, 風濕頑痺 등을 치료한다. 또한 解毒散結, 通絡止痛의 효능이 있어 偏正頭痛, 瘡瘍, 癰癤, 毒蛇咬傷의 증상에도 활용되는 약재이다(Fig 1.)<sup>4)</sup>.

최근 전세계적으로 지속가능성이 대두되면서 거미, 지네 등의 절지동물이 포함된 산업곤충이 식의약 산업의 새로운 원료로서 주목을 받고 있다. 이와 같은 흐름에 따라 오공의 약리적 효능에 대한 연구가 다수 이루어지고 있다. 오공 추출물의 신경변성 질환에 대한 효능<sup>5)</sup>이 발표되었으며, 신경성 통증 및 염증에 대한 효능

<sup>6)</sup>도 보고되었다. 또한 오공 물 추출물을 활용한 향간질 효과 연구도 발표된 바 있다<sup>7)</sup>.

오공의 약리학적 가치에 주목하고, 산업분야에서도 오공을 활용하기 위한 연구개발이 이루어지고 있다. 그 대표적인 예시 중 하나가 왕지네에서 유래한 ‘Scolopendrasin I’ 성분을 활용한 화장품 개발이다. ‘Scolopendrasin I’은 항균효능을 가진 펩타이드로, 효능을 기반으로 현재 아토피 피부염 환자를 위한 화장품으로 개발되어 있다<sup>8)</sup>.

한약재로서의 지속적인 사용을 도모하고 산업적 소재로서의 오공의 가치를 제고하기 위해서는 약리학적 연구 뿐 아니라 안전성에 대한 다양한 연구가 함께 이루어져야 한다. 하지만 아직까지 임신 중 오공 물 추출물의 노출에 따른 안전성에 대한 연구는 미비한 상황이다.

따라서 본 연구는 오공의 물 추출물이 모체 및 태아에게 미치는 영향을 알아보고자 실시되었다. 오공 물 추출물을 임신한 마우스에 18일 동안 반복적으로 경구 투여한 실험모델에서, 모체와 태아의 안전성 및 독성 유무를 확인하고자 한다.

#These authors contributed equally to this study.

\*Corresponding author: Ji Hye Lee, College of Oriental Medicine, Semuyng University, 65 Semyeong-ro, Jechon-si, Chungcheongbuk-do, 27136, Republic of Korea.

Tel : +82-43-649-1697, E-mail : leejh@semyung.ac.kr

\*Corresponding author: Joong-Sun Kim, College of Veterinary Medicine and BK21 Plus Project Team, Chonnam National University, 77 Yongbong-ro, Buk-gu, Gwangju, 61186, Republic of Korea.

Tel : +82-62-530-2815, E-mail : centraline@jnu.ac.kr

•Received : February 2, 2023 / Revised : February 9, 2023 / Accepted : February 14, 2023



Fig. 1. Main target, efficacy, and prescription in Traditional Korean Medicine correlation network of Scolopendra using Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System (OASIS)<sup>9)</sup>

## II. 재료 및 방법

### 1. 추출물 제조

본 연구에서 사용된 건조한 오공 전형 시료(제조번호 HDSP160629)는 한동제약(Seoul, Korea)에서 구매하여 실험에 사용하였다. 해당 시료는 관능 및 유전자 감정을 통해 기원종 감별을 완료 후 약재 표본으로 제작하여 한국한의약연구원 한약자원연구센터 한약표준자원은행에 보관하였다(약재 자원번호: 2-18-0113). 추출은 증류수 15L에 오공 750g을 3시간 동안 100±2°C에서 환류 추출하였으며(추출물 자원번호: 3-18-0042), 얻어진 추출물을 여과한 후 감압농축기를 사용하여 농축한 후 동결건조하여 얻어진 시료(155.01g)를 실험에 사용하였다 (수득률 20.67%, w/w).

### 2. 실험동물

10-12주령의 교미경험이 없는 암컷과 수컷 ICR 마우스 20마리를 두얼바이오테크 (Seocho-gu, Seoul, Korea)

에서 구입하고, 1주일동안의 순화 과정을 거친 후 사용하였다. 사육 환경은 온도 23±3°C, 습도 50±10%, 환기 횟수 10-20회/h, 조도 150~300 Lux을 유지하였으며, 12시간 간격으로 명암 주기를 조절하였다. 모든 동물은 고품사료 (Nestle Purina Pet Care Company; Bundang-gu, Seongnam, Korea)와 물을 자유 섭취 시켜 사육하였고 모든 사육기자재는 멸균하여 사용하였다. 모든 실험은 미국국립보건원 (National Institutes of Health)의 규정에 따라 수행하였고, 국제동물복지법에 근거한 세명대학교 동물실험윤리위원회의 승인(Approval number: smecae 22-09-01)을 받아 실험을 진행하였다.

### 3. 실험군 분리 및 투여량

순화된 실험동물을 정상군(n=5)과 오공 물추출물 투여군(100, 500, 1000 mg/kg/day, n=5)으로 나누어 실험을 진행하였다. 암컷과 수컷을 하루 동안 합사시켜 다음날 아침 암컷의 질전을 확인하여 임신이 확인된 모

체를 임신 0일로 평가하였다. 임신한 마우스는 임신 0일부터 오공 물 추출물을 투여하기 시작하였으며 마우

스 체중에 따라 산출된 투여량을 1회/1일 총 18일 동안 경구투여하여 반복 독성 시험을 실시하였다(Fig 2.).

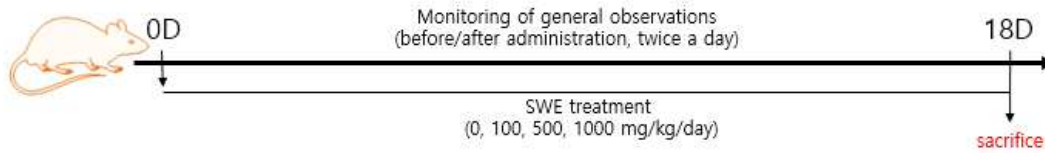


Fig. 2. Experimental protocol for Scolopendra water extract (SWE) administration in pregnant mice.

#### 4. 태아 사망 관찰

임신 18일 차에 임신한 모체 마우스를 희생시키고 자궁을 절개하여 태아의 성비 및 태아흡수, 배아사망, 태아사망을 포함한 착상수를 관찰하였다. 태아흡수는 착상의 실패로 태반이 완전히 형성되지 않았으나 착상부위에 선명한 mass가 관찰되는 상황으로, 배아의 흔적 없이 태반만이 존재하는 경우를 말한다. 배아사망은 부분적으로 배아가 태반에 부착된 상태이며, 태아사망은 사망한 태아가 온전한 형태로 관찰되는 경우를 말한다. 착상 전 소실의 경우는 자궁벽에서 명확하게 구별이 어려우므로 본 연구에서는 확인하지 않았다. 또한, 태아의 성비 역시 본 연구에서는 확인하지 않았다.

#### 5. 태아의 외표기형 관찰

임신 18일 차에 임신한 모체 마우스를 희생시키고 생존 태아를 자궁으로부터 적출하여 외부에서 관찰할 수 있는 기형의 유무를 확인하였다. 태아의 무게를 각각 측정 한 뒤 한 모체에서 나오는 태아의 평균 체중을 산출하였다. 산출된 평균 체중이 정상대조군의 평균 체중보다, 정상대조군 평균 체중의 SD값의 두 배 이상으로 적은 경우를 성장지연으로 평가하였다. vernier callipers를 사용하여 체장(body length), 두부길이(head length), 두부너비(head width)를 측정하였다. 체장은 주둥이의 끝에서부터 꼬리의 시작부분까지를 측정하였다. 두부길

이는 주둥이의 끝에서부터 두개골의 끝부분까지의 길이를 측정하였으며, 양쪽 귀 사이의 거리를 측정하여 두부너비로 평가하였다. 또한 dissection microscope를 이용하여 모든 태아의 외부기형을 평가하였다.

#### 6. 태아의 장기기형 및 골격기형 관찰

내부 장기 기형을 관찰하기 위하여 Wilson's cross section technique를 이용하였다. 태아의 내장을 제거하고 골격기형을 관찰하기 위해 Alzarlan red-s 와 alcian blue 염색하여 25% 글리세린용액에 침적시키고 입체현미경하에서 두개골, 흉골, 늑골, 척추, 미추 중수골, 중족골 그리고 지골의 기형 유무를 관찰하였다<sup>10)</sup>.

### Ⅲ. 결과

#### 1. 모체 사망여부 및 일반증상 관찰

오공 물 추출물을 18일 동안 0, 100, 500, 1000 mg/kg/day로 각각 반복 투여하고 모체의 사망여부 및 일반증상을 관찰하였다. 관찰 결과, 투여기간 동안 모든 처리군에서 사망개체 및 일반증상의 이상은 발생하지 않았다(Table. 1). 또한 투여 시작일로부터 종료 시점까지 모든 개체에서 유의미한 체중감소 역시 관찰되지 않았다.

Table 1. Mortality in Pregnant Mice

	SWE (mg/kg per day)			
	Control	SWE100	SWE500	SWE1000
Mortality of Pregnant mice	*1)0/5	0/5	0/5	0/5

\*1) Number of dead pregnant mice/total pregnant mice

2. 태아 사망률 관찰

임신 18일 차에 임신한 모체 마우스를 희생시키고 태아의 사망률을 관찰하였다 (Table. 2). 먼저 착상수를 비교한 결과, 모든 시험군에서 착상수의 유의한 차이는

관찰되지 않았다. 또한 태아흡수, 배아사망, 태아사망을 포함한 태아의 사망 여부에 있어서 SWE 투여군과 각 시험군 간에서 통계학적으로 유의성 있는 차이는 인정되지 않았다(Table. 2).

Table 2. Mortality in Fetuses

	SWE (mg/kg per day)			
	Control	SWE 100	SWE 500	SWE 1000
Mortality of fetus	*1)7/63	11/65	8/71	5/57
Early death	1	4	1	1
Late death	1	0	1	0
Resorption	5	7	6	4

\*1) Number of dead fetus/totalfetus

3. 태아 외표기형 관찰

생존 태아를 자궁으로부터 적출하여 외부에서 관찰할 수 있는 기형의 유무를 확인한 결과, 외표기형을 가진 태아는 발견되지 않았다. 태아의 체중을 측정한 결과, SWE 100mg/kg 그룹의 태아가 다른 그룹의 태아에 비

해 적은 체중으로 측정되었으나 통계적 유의성은 나타나지 않았다. 체장의 경우 SWE 1000mg/kg 그룹에서 가장 길게 측정되었으나, 이 역시 통계적으로 유의성은 없었다. 두부의 길이와 너비의 경우 큰 차이점이 발견되지 않았다(Table 3).

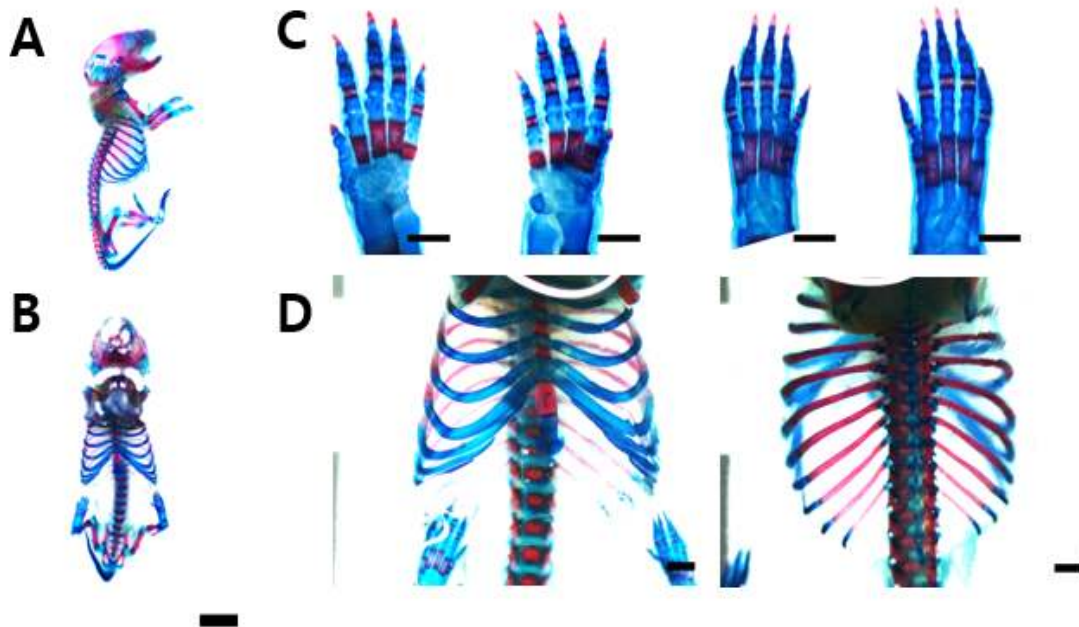
Table 3. Outside Deformity in Fetuses

	SWE (mg/kg per day)			
	Control	SWE100	SWE500	SWE1000
Body weight	1.62±0.17	1.43±0.13	1.51±0.11	1.65±0.18
Placental weight	0.13±0.02	0.13±0.02	0.11±0.02	0.14±0.04
Body length	22.47±1.48	23.72±2.31	22.56±0.17	24.6±1.16
Head length	11.2±0.41	11.75±0.36	10.88±0.2	11.8±0.49
Head width	7.14±0.34	7.57±0.2	6.92±0.08	7.54±0.32

4. 태아의 장기기형 및 골격기형 관찰

태아골격의 기형과 변이 및 골화지연을 관찰한 결과, 골격기형을 가진 태아는 관찰되지 않았으며, 내부 장기

역시 군간의 유의미한 차이는 없음을 확인하였다(Figure 3).



**Fig. 3.** Fetal skeletal formations in pregnant mice that received 1000 mg/kg/day *Scolopendra* water extract (SWE). There was no significant difference in the fetal skeletal structure between control and treatment mice. (A, B) Fetal skeleton stained with Alizarin red S-Alcian blue staining in the experimental group that was orally administered 1000 mg/kg/day SWE. (C) The forelimb skeleton reveals complete ossification. (D) The vertebral column and sternum show complete ossification in all vertebrae and ribs.

#### IV. 고찰

오공(蜈蚣)은 왕지네과에 속하는 지네의 몸체로, 天龍, 百脚 등의 이명을 가지고 있는 동물성 한약재 중 하나이다<sup>4)</sup>. 오공은 『神農本草經』<sup>11)</sup>에 “蜈蚣味辛溫, 主鬼注蟲毒, 敢諸蛇蟲魚毒, 殺鬼物老精溫瘧, 去三蟲.” 이라고 최초로 기록되어 있으며, 『本草綱目』<sup>12)</sup>에는 小兒驚癇風搐, 臍風口噤, 丹毒禿瘡, 癩癧, 便毒痔漏, 蛇痕蛇癩蛇傷 등을 다스리는 한약재로 그 내용이 수록되어 있다. 최근에는 약침 제형으로 만들어져 통풍<sup>13)</sup>, 슬와부 통증<sup>14)</sup>, 건관절의 통증<sup>15)</sup> 등 통증성 질환을 치료하는데 사용되는 한약재 중 하나이다.

절지동물을 포함한 산업곤충이 미래의 식품 및 의약품 원료로 떠오르면서, 이와 관련된 다양한 연구들이 이루어지고 있다. 이와 같은 흐름에 따라 오공 역시 새로운 소재로서 주목을 받고 있다. 곤충 유래 한약재를 활용한 피부질한 개선 소재와 관련된 특히 동향을 분석한 결과 가장 다빈도로 활용된 소재가 오공으로 분석된

연구 결과를 통해서 이와 같은 관심을 살펴볼 수 있다<sup>16)</sup>.

한약재의 산업적 활용가치를 제고하기 위해서는 생리활성에 대한 연구 뿐 아니라 안전성에 대한 확인이 필수적이다. 따라서 본 연구는 한약재로 사용되고 있는 오공의 독성자료 기반을 구축하고자 실시되었다. 임신 기간동안 오공 물 추출물을 농도별로 반복적으로 투여하고 임신 중 노출이 모체 및 태아에 미치는 영향을 평가하였다. 투여 종료 시점까지 모체에게서 나타나는 일반증상의 이상 및 체중 변화를 측정하였으며, 부검을 통해 착상수의 변화, 태아의 사망 및 기형 여부에 대해 분석을 실시하였다.

임신 0일차부터 18일 동안 각 시험군별로 오공 물 추출물을 100, 500, 1000 mg/kg의 농도로 경구투여하였다. 오공 물 추출물의 최대 투여 농도 1000 mg/kg은 임신한 마우스에 물질을 노출시키고 태아의 형성에 미치는 영향을 살펴본 이전의 유사한 연구들<sup>17, 18)</sup>을 바탕으로 설정되었다.

투여 시작일부터 실험 종료시점까지 모체의 사망 여



부 및 일반증상을 관찰하였다. 실험 결과, 정상대조군 및 모든 투여군에서 모체의 사망은 발생하지 않았으며 일반증상의 이상여부 역시 관찰되지 않았다.

임신 중 물질의 노출이 동물에게 독성으로 작용하는 경우 모체의 체중 변화가 나타나게 된다<sup>20)</sup>. 실험 기간 중 모체의 체중을 측정된 결과, 모든 동물의 체중이 투여일이 경과함에 따라 정상적으로 증가하였고, 오공 물 추출물 투여에 의한 특별한 체중 변화는 나타나지 않았다.

임신 모체에 독성이 있는 경우에는 태아의 사망률 증가를 비롯하여 태아의 재흡수, 태아 기형 등이 발생하게 된다<sup>19)</sup>. 따라서 오공 물 추출물의 경구 투여가 태아에게 미치는 영향을 알아보기 위하여, 임신 18일차에 부검을 통해 모체의 자궁과 태아의 상태를 관찰하였다. 정상대조군과 투여군의 착상된 태아의 수를 비교하였을 때 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다. 또한, 태아의 사망률 역시 모든 그룹이 유의한 차이를 보이지 않았다. 이와 같은 결과를 통해 오공 물 추출물은 태아의 개체 및 이상증상 발생률에 영향을 미치지 않음을 확인하였다.

다음으로 태아의 기형 발생 여부를 측정하였다. 먼저 태아 외부에서의 관찰을 통해 외표 기형 여부를 살펴보았다. 태아의 무게, 체장, 두개골의 길이와 너비를 측정된 결과 모든 그룹간에서 통계적으로 유의미한 차이는 나타나지 않았다. 태아의 골격기형과 장기기형을 측정된 실험에서도 역시 정상대조군과 모든 오공 투여군에서 통계적인 차이를 관찰할 수 없었다.

오공 물 추출물을 임신한 마우스에 18일동안 반복 경구 투여한 결과, 본 실험 조건 하에서 1000 mg/kg/day의 용량까지는 모체 및 태아에게 뚜렷한 독성 영향을 미치지 않는 것을 확인하였다. 본 연구 결과는 오공의 안전성에 대한 기초자료로서 활용될 수 있을 것으로 기대된다. 하지만 본 연구는 임신 18일차에서만 태아의 골격과 장기 기형 여부를 확인한 것으로, 배아의 성숙 시기별 기형 발생 여부에 대한 추가 검토가 필요하다. 또한 투여 경로에 따른 연구가 추가적으로 이루어진다면 오공의 안전성에 대한 보다 면밀한 분석이 가능할 것으로 사료 된다.

### 감사의 글

본 연구는 2022학년도 세명대학교 교내학술연구비 지원에 의해 수행되었으며, 이에 감사드립니다. 또한 본

연구 수행에 필요한 연구시료를 제공해주신 한국한의학 연구원 한약자원연구센터 한약표준자원은행 관계자에게 감사드립니다.

### References

1. Chang T. The classification of Korean centipedes (class Chilopoda). MD dissertation, Kangreung University, Kangreung, Korea. 1996.
2. Kim I-W, Lee JH, Kwon Y-N, Kim S-H, Yun E-Y, Nam S-H, et al. Inhibitory effect of melanin synthesis using organic solvent extracts from *Scolopendra subspinipes mutilans*. Journal of Sericultural and Entomological Science. 2014; 52(1):1-5.
3. Heo J. Donguibogam. 1613. Seoul:Donguibogam publishing Bupin Publishers Co. 2005: 1913.
4. Textbook Compilation Committee of National University of Korean Medicine. Herbology. Seoul: Yeonglimsa. 2018:547-8.
5. Lee Y-K, Lim S-C, Jung T-Y, Han S-W, Seo J-C. A case of radial nerve palsy treated with additional scolopendrae corpus herbal-acupuncture. Journal of Pharmacopuncture. 2005;8(2):91-5.
6. Hwang L, Ko I-G, Jin J-J, Kim S-H, Kim C-J, Jeon JW, et al. *Scolopendra subspinipes mutilans* extract suppresses inflammatory and neuropathic pain in vitro and in vivo. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2018:2018.
7. Seo Y-S, Ang MJ, Moon BC, Kim HS, Choi G, Lim H-S, et al. Protective Effects of *Scolopendra* Water Extract on Trimethyltin-Induced Hippocampal Neurodegeneration and Seizures in Mice. Brain sciences. 2019;9(12):369.
8. Lee JH, Kim I-W, Kim M, Yun E-Y, Nam S-H, Ahn M-Y, et al. Scolopendrasin I: a novel antimicrobial peptide isolated from the centipede *Scolopendra subspinipes mutilans*. International Journal of Industrial Entomology. 2015;31(1):14-9.
9. K-herb network in oriental medicine advanced searching integrated system (OASIS). Available from : URL : <https://oasis.kiom.re.kr/kmedi/main.jsp>.

10. Lee HJ, Kim JS, Song MS, Seo HS, Moon C, Kim JC, et al. Lack of adaptive response of gamma radiation for protection against neutron-induced teratogenesis. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*. 2008;83(5):502-6.
11. Ma JX. *Shin-nong-bon-cho-kyung*. Beijing: Renminweishengchubanshe. 1995:449
12. Li S. *Bon cho gang mock*. 1596. Yeoil Publishing Co. 2005 : p. 321-7.
13. Kim S-W, Lim S-C, Jung T-Y, Seo J-C, Han S-W. Three cases of gout treated with *Scolopendrae corpus* herbal-acupuncture. *Korean Journal of Acupunct*. 2004;21(4):117-23.
14. Chio S, Bae J, Kim Y. Two case of patient with the pain of popliteal part treated by *Scolopendrid* pharmacopuncture. *J Pharmacopunct*. 2007;10(1):163-8.
15. Kim D-H, Kim H-W, Lee G-H, Lee G-M. Effect of scolopendrid pharmacopuncture therapy on frozen shoulder patients. *Journal of Acupuncture Research*. 2009;26(1):1-14.
16. Lee JH, Moon BC, Nam HH, Kim JS. Analysis of trends in patents on insect-derived medicinal materials for skin diseases. *The Korea Journal of Herbology*. 2020;35(2):39-46.
17. Kim J, Yun HJ, Lee JY, Kim MH. Prenatal stress induces skeletal malformations in mouse embryos. 2015.
18. Lee J, Jeong JS, Kim SY, Park MK, Choi S-D, Kim UJ, et al. Titanium dioxide nanoparticles oral exposure to pregnant rats and its distribution. *Particle and fibre toxicology*. 2019;16:1-12.
19. Etemad L, Mohammad A, Mohammadpour AH, Mashhadi NV, Moallem SA. Teratogenic effects of pregabalin in mice. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2013;16(10):1065.