

## Flavonoids 의 약리작용 ( I )

—Flavonoids 구조와 과민반응 억제작용과의 상관성—

김창종 · 정진모

중앙대학교 약학대학

(Received August 27, 1990)

### Pharmacological Activities of Flavonoids (I) —Relationships of Chemical Structure of Flavonoids and their Inhibitory Activity of Hypersensitivities—

Chang Johng, Kim and Jin Mo, Chung

College of Pharmacy Chung-Ang University, Seoul, 156-070, Korea

**Abstract**—The activities of twenty-one flavonoids and their related compounds on the hypersensitivity reaction against various antigens were studied *in vitro* and *in vivo*.

1. Generally flavonoids inhibited significantly the homologous passive cutaneous anaphylaxis (PCA) induced by reaginic antibody as compared as anaphylaxis by compound 48/80-induced mast cell degranulation, and so more strongly active in the IgE-mediated anaphylaxis than non-IgE-mediated anaphylaxis.
2. Flavonoids inhibited remarkably Arth's reaction, hemolysin titer, delayed hypersensitivity, haemagglutinin titer, rosette forming cells and plaque forming cells against sheep red blood cells, and so it exhibited that flavonoids inhibited type 2, 3 and 4 hypersensitivity.
3. Quercetin, kaempferol, hesperetin, disodium cromoglycate, malvin and baicalein were active dose-dependently in the all types of hypersensitivity. Fisetin, daidzein, morin, narigin, flavone, catechin, rutin, hesperidin, neohesperidin, apigenin and chrysin were significantly active in the various types of hypersensitivity, but apigenin, rutin and catechin were less active in the delayed hypersensitivity. Taxifolin was significantly active in PCA and histamine-induced anaphylaxis except other types of hypersensitivity. Rotenone and cyanin also inhibited all types of hypersensitivity, but they are toxic.
4. Based on these results from hypersensitivity, the following flavonoid structure-activity relationships became apparent.
  - 1) Flavonoids with C<sub>2,3</sub> double bond in C-ring were more active than that of C<sub>2,3</sub> saturation.
  - 2) Flavonoids with C<sub>4</sub> ketone group in C-ring were more active than absence of them except catechin and malvin.
  - 3) Flavonoids with benzene ring at positions 2 or 3 in C-ring exhibited same activities.
  - 4) Flavonoids with opening of the C-ring does not abolish their activities.
- 5) The glycosylated flavonoids in position 3 or 7 was less active than their aglycone.
- 6) Flavonoids with the more hydroxy group in A and B-ring were more active.
- 7) Flavonoids with or without C<sub>3</sub>-OH did not change their activities.

**Keywords** □ Flavonoids, hypersensitivities, anti-allergy, passive cutaneous anaphylaxis, mast cell degranulation, histamine-induced anaphylaxis, hemolysin titer, Arthus reaction, plaque forming cell, delayed hypersensitivity, rosette forming cell.

Flavonoids 의 생리활성에 관한 追究는 1936년 Szent-Györgyi<sup>1)</sup>에 의해 hesperidin, rutin, er-

iodictin 등이 모세혈관투과율을 저하시킨다고 보고한 것이 그 橋矢이며 그는 이들에 대해 “vitamin

P"라 號稱하였었다. 그 후 flavonoids의 생리 및 약리활성에 관한 많은 연구가 진행되어 지금까지 알려진 약리작용으로는 抗炎症,<sup>2-9)</sup> 抗 allergy,<sup>10-14)</sup> 抗胃潰瘍,<sup>15)</sup> 肝保護,<sup>16-19)</sup> 抗酸化,<sup>20-24)</sup> 抗菌,<sup>25)</sup> 抗 virus,<sup>26)</sup> 혈전형성억제,<sup>27-29)</sup> 抗癌,<sup>30,31)</sup> 鎮痙作用<sup>32-35)</sup> 등이 있고, 협심증, 고혈압 및 당뇨병성백내장 등의 예방작용<sup>36)</sup>이 있다고 알려져 있다. 이렇게 flavonoids가 광범위한 약리작용을 갖는 것은 flavonoids가 효소, 호르몬, DNA 등의 biological polymer<sup>37-39)</sup>와 반응하거나 중금속<sup>40,41)</sup>과 chelate 形成作用이 강해 전자전달(electron transfer)<sup>42-45)</sup>이나 free radical의 消去作用(scavenger)<sup>46-54)</sup>이 있고 나아가 각종 酵素<sup>55-59)</sup>의 작용을 억제하여 모세혈관투과율을 저하시키기 때문이라고 보고되었다. 특히 Havsteen<sup>60)</sup>은 flavonoids 구조가 補體나 ion 도입항생제(gramicidin, monatin, nonatin 등)와 유사하여 세포막의 다중체(oligopolymer) 중 monomer 사이에 小孔을 형성하므로 ions이 통과할 수 있게 되기 때문이라고 주장하였고, 또 그는 flavonoids가 nucleoside, isoalloxazine, folic acid 등과 구조가 유사하므로 이들과 같은 생리기능<sup>61)</sup>을 갖는 것이라고 주장하고 있다.

Flavonoids는 carrageenin 유발 急性炎症 model에서 항염작용이 있다고 보고되어 있다.<sup>29,62)</sup> 또한 Fewtrell<sup>10)</sup>은 肥滿細胞와 好鹽基球에서의 histamine 유리를 억제하기 때문이라고 보고하였으며, 또 Middleton<sup>11)</sup>은 Ca<sup>2+</sup>-uptake를 억제하여 histamine 유리를 억제하기 때문이라 주장하였다. Landolfi<sup>27)</sup>는 flavonoids가 血小板機能과 arachidonic acid 대사를 조절하기 때문이라고 주장하였고, Nagai와 Osuga 등<sup>63)</sup>은 baicalein이 血小板의 lipoxigenase를 선택적으로 억제한다고 보고하였다. 이와 같이 flavonoids가 肥滿細胞, 血小板 및 好鹽基球에서 histamine 및 여러 가지 염증매개물의 유리를 억제한다는 것은 flavonoids가 그 구조의 특성에 따라 차이가 있기는 하지만 抗炎症效能을 지니고 있다는 것은 분명하다. 한편 過敏反應의 기전을 살펴보면 이 반응은 면역병리기전에 기인하여 염증매개물을 유리하여 염증을 유발하는 것이므로 flavonoids에는 과민반응 억제작용도 있다는 것을 암시해주는 것이다.

한편, flavonoids의 構造相關性에 관한 일련의 연구에서 *Ammi visnaga* 종자로부터 얻은 chromone 구조를 갖는 khellin(dimethoxy methyl furanochrome)의 부작용으로 나타나는 평활근이완작용을 경감시키기 위하여 chromone-2-carboxylic acid 유도체<sup>64)</sup>를 합성하여 항알러지효과가 있음이 확인되었으며, 그 유도체 중 cromoglycate<sup>65-71)</sup>가 肥滿細胞, 好中球, 好鹽基球에서 histamine 유리를 억제하며, passive cutaneous anaphylaxis(PCA)를 억제한다고 보고하였다. Khellin에 대한 化學修飾에서 2-methyl group이 carboxyl기로 치환되면 기관지 이완작용이 약해지지만 chromone-2-carboxylic acid는 그렇치가 않으며, chromone-2-carboxylic acid 두 분자가 5-5, 6-6, 7-7 위 탄소에서 -OCH<sub>2</sub>-CHOHCH<sub>2</sub>O-로 연결<sup>72)</sup>되면 PCA 시험에서 ED<sub>50</sub>치가 1 mg/kg 이하로서 강한 항알러지효능이 있다고 보고하였고, 또 sulfur 또는 nitrogen을 導入한 analogue도 활성이 강하다고 보고되었다. 그밖의 여러 유도체<sup>2,72,73)</sup>에 대한 실험에서 bufrolin, pirolate, xanoxic acid, tixanoxic acid, AH-7725, AH-7079, doxantrazole, AS-344, nivimedone, M & B 22948, W 8011, lodoxamide, proxicromil, SK & F 78i729A, PR-D-92-EA, AH-7079, EPL-55618 등도 항알러지작용<sup>72)</sup>이 있다고 보고되어 있는데, 특히 cromoglycate가 flavone(chromone) 구조인 점에 착안하여 식물에서 항알러지제를 추출하려는 노력이 많았다.

Kim과 Chung<sup>74)</sup>은 去風濕藥인 木防己, 黃連, 黃栢, 五加皮, 甘草, 牛膝, 杜冲 등의 수침엑스가 PCA, histamine-induced anaphylaxis 및 DNCB 피부염을 억제한다고 보고하였고, 敦賀<sup>75)</sup>는 辛夷에서 추출한 d-coclaurine 및 d-reticuline이 항알러지효능이 있음을 보고하였으며, 또 Yamahara 등<sup>76)</sup>은 小青龍湯이 picryl chloride(PC) 유발피부염을 억제한다고 보고하였다. 黃芩성분인 baicalein이 비만세포탈과립을 억제한다고 Sakamoto 등<sup>77)</sup>이 보고하였고, 또 Koda 등<sup>78)</sup>은 卽時型 allergy 억제작용이 있다고 보고하였고, Sankawa 등<sup>79)</sup>은 baicalein을 화학수식한 sodium baicalein-6-phosphate가 PCA를 억제한다고 보고하였다. Yamahara<sup>80)</sup>는 川芎에서 추출한 osthol과 imperatorine이 PCA 및 picryl chloride 유발피부염을

억제한다고 보고하였다. 또 Tasaka 등<sup>81,82)</sup>은 靈芝에서 추출한 oleic acid, Rimando 등<sup>83)</sup>은 *Ehretia microphylla*에서 추출한 rosmarinic acid, astragallic acid, nicotiflorin,  $\alpha$ - 및  $\beta$ -amyrin bauerenol, Ioue 등<sup>84)</sup>은 감초에서 추출한 glycyrrhetic acid가 각각 항알러지작용이 있다고 보고하였다. 한편 Amella 등<sup>85)</sup>은 flavonoids가 분리된 腹腔肥滿細胞에서 histamine 유리를 억제하므로 항알러지작용이 있다고 보고하였고, Middleton 등<sup>86)</sup>은 quercetin, fisetin 및 apigenin이 好鹽基球에서 histamine 유리를 억제한다고 보고하였다. 또 Bennett 등<sup>87)</sup>은 肥滿細胞와 好中球에서 phloretin, taxifolin, flavone 및 quercetin 등이 histamine 유리를 억제한다고 보고하였다. 이상과 같은 항알러지 효능시험은 주로 제 1형과민반응(anaphylactic hypersensitivity)을 model로 하여 *in vitro* 및 *in vivo*에서 실험한 결과이지만, 제 1형과민반응에도 局所型 및 全身型過敏反應(local or systemic anaphylaxis)이 있는데 이상의 연구보고들은 국소형과민반응 model에서만 實施된 內容이어서 蓋然性を一律적으로 附與하기가 힘들다. 왜냐하면 Coombs와 Gell<sup>88)</sup>은 과민반응을 제 1~4형과민반응으로 分類하였으며, 이들 과민반응들은 병리기전이 서로 다르다고 주장하고 있고, 지금까지의 실험보고에 있어서 flavonoids가 위의 제 1~4형과민반응에 미치는 광범한 작용이나 효과에 관하여는 현재까지 연구된 바 없다.

따라서 저자는 이런 점에 착안하여 flavonoids 화학구조와 제 1~4형과민반응과의 構造活性相關性を 규명하고자 flavonoids 및 그의 관련 화합물 21종을 화학구조(Table I)에 따라 分類하고 이에 속하는 flavonoids를 각각 선택하여 제 1~4형과민반응에 미치는 영향에 관하여 실험하였다. 과민반응 model로 제 1형과민반응은 PCA,<sup>89)</sup> 肥滿細胞脫顆粒<sup>90)</sup> 및 histamine-induced anaphylaxis<sup>91)</sup>에 미치는 영향을 측정하였고, 제 2형과민반응은 緬羊赤血球溶血素價(hemolysin titer),<sup>92)</sup> 제 3형과민반응은 Arthus 反應,<sup>93)</sup> 용혈반형성세포수<sup>94)</sup> 및 면양적혈구 응집소가(hemagglutination titer),<sup>95)</sup> 제 4형과민반응은 지연형과민반응<sup>96)</sup>과 rosette 형성세포수<sup>97)</sup>를 측정할 결과 일반적으로 flavonoids는 제 1, 2, 3 및 4형과민반응을 억제한다는 實驗的 結果를 얻었고,

또 flavonoids 구조와의 상관성을 규명하였기에 이에 보고한다.

## 실험방법

**재료**—Flavonoids 및 그의 관련 화합물 21종은 Table I에서와 같이 Sigma Chemical Co.(미국), Carl Roth(서독), Fisons Plc pharmaceutical division(영국), Wako Pure Chemical Co.(일본), Aldrich Chemical Co. Inc.(미국), Tokyo Kasei Inc. Co. 등에서 구입하여 메탄올에서 재결정하여 사용하였다. Flavonoids는 각각 5% arabia gum에 현탁시켜 실험동물에 경구투여하였다.

**실험동물**—일정한 조건하에서 14일간 사육하여 外見上 건강한 체중  $120 \pm 20$ g의 Sprague-Dowley系 rat(수컷)와  $20 \pm 2$ g의 ICR系 mouse(수컷)를 사용하였다.

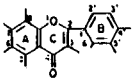
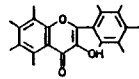
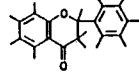
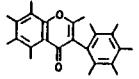
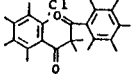
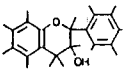
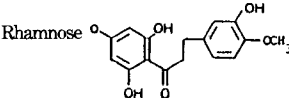
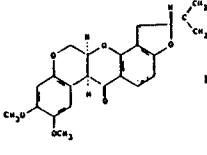
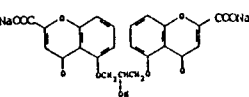
### 실험방법

#### 1) 第 1型過敏反應 model에서의 實驗

**抗血清의 製造**—Rat에 2% egg albumin 生理食鹽液 0.5 ml/kg을 근육주사하고 동시에 백일해백신(*Bordetella pertussis*,  $2 \times 10^{10}$ /ml) 1 ml를 복강주사하고 난 제 14일 후에 心臟穿刺하여 채혈하고 냉동원심분리(3,500 rpm)하여 혈청을 분리해서 肥滿細胞를 감각할 수 있는 항혈청 즉, mast cell sensitizing antibody(MCSAb)<sup>89)</sup>를 얻어  $-20^{\circ}\text{C}$ 에 보관하고 力價를 측정하여 사용하였다.

**Passive cutaneous anaphylaxis(PCA)**—Rat 6마리를 1군으로 하여 背部를 면도하고 正中線에서 약 1.5 cm 떨어진 4부위의 피부 중 2부위에 각각 위에서 얻은 항혈청 0.1 ml를 피하주사(24 guage)하고 난 48시간 후에 각 flavonoid 50 및 100 mg/kg을 경구투여하였으며, flavonoids 투여 45분 후에 1% egg albumin 및 0.25% Evan's blue 인산완충 생리식염등장용액(pH 7.2) 0.3 ml/100g을 꼬리정맥주사한 다음 30분 후에 急死시켜 항혈청주사부위의 피하내면에 漏出된 色素部位의 직경을 측정하여 면적을 계산하였다.<sup>89)</sup> 한편, 피부 2부위에는 항혈청 대신 0.01% compound 48/80 생리식염액 0.1 ml를 피하주사하고 위와 동일한 방법으로 실험하여 피하내면에 漏出된 色素部位의 직경을 측정하여 면적을 계산하였다.

**Table I**—Nomenclature and source of the flavonoids and related compounds studied.

										
		Flavone	Flavonol	Flavanone	Isoflavone	Anthocyanidin	Catechin			
Flavonoids		Substituents <sup>1)</sup>								Source
		3	5	6	7	2'	3'	4'	5'	
Flavones	Flavone	H	H	H	H	H	H	H	H	Sigma Co.
	Chrysin	H	OH	H	OH	H	H	H	H	Sigma Co.
	Baicalein	H	OH	OH	OH	H	H	H	H	Carl Roth
	Apigenin	H	OH	H	OH	H	H	OH	H	Aldrich Chemical Co., Inc.
Flavonols	Fisetin	OH	H	H	OH	H	OH	OH	H	Sigma Co.
	Kaempferol	OH	OH	H	OH	H	H	OH	H	Sigma Co.
	Morin	OH	OH	H	OH	OH	H	OH	H	Wako Pure Chemical Co.
	Myricetin	OH	OH	H	OH	H	OH	OH	OH	Sigma Co.
	Taxifolin	OH	OH	H	OH	H	OH	OH	H	Sigma Co.
	Quercetin	OH	OH	H	OH	H	OH	OH	H	Sigma Co.
	Rutin	O Rutinose	OH	H	OH	H	OH	OH	H	Tokyo Kasei Inc Co.
Flavanones	Hesperetin	H	OH	H	OH	H	OH	OMe	H	Sigma Co.
	Naringin	H	OH	H	O Rhamnose	H	H	OH	H	Sigma Co.
	Hesperitin	H	OH	H	O Rhamnose	H	H	OH	OMe	Sigma Co.
Isoflavones	Daidzein	H	H	H	OH	H	H	OH	H	Carl Roth
Anthocyanins	Cyanin	O Glucose	O Glucose	H	OH	H	OH	OH	H	Sigma Co.
	Malvin	O Glucose	O Glucose	H	OH	H	OCH <sub>2</sub>	OH	OCH <sub>2</sub>	Sigma Co.
Chalcones	Nehesperidin								Sigma Co.	
Chromano chromanones	Rotenone								Aldrich Chemical Co., Inc.	
	Disodium cromoglycate								Fisons plc pharmaceutical division	

1) These substituents are for the position of the above structural formulars.

**肥満細胞脱顆粒率測定—PCA 誘發** 실험동물의 피하결합조직에서 Goose 法<sup>90)</sup>에 따라 비만세포의 탈과립율을 측정하였다. 피하결합조직 20~35mg을 절취하여 slide galss 위에 도말하고 Brigg's 法<sup>98)</sup>으로 염색하였다. 즉 methanol에서 5분간 고정하고 0.1% o-toluidine blue 수용액에 2분간 염색한 후 검경하여 파괴된 비만세포수를 측정하였다(Fig. 1).<sup>90)</sup>

**Histamine-induced anaphylaxis(HIA)—** Mouse 6마리를 1군으로 하여 백일해백신 0.15m/를 정맥주사한 다음 4일 후에 각 flavonoid 50 및 100 mg/kg을 경구투여하고 30분 후에 histamine 용액(histamine base로서 1mg)을 복강주사한 후 48시간내에 사망하는 동물수를 측정하였다.<sup>91)</sup>

**2) 第2型過敏反應 model에서의 實驗**

**綿羊赤血球溶血素價測定—** Mouse 6마리를 1군으로

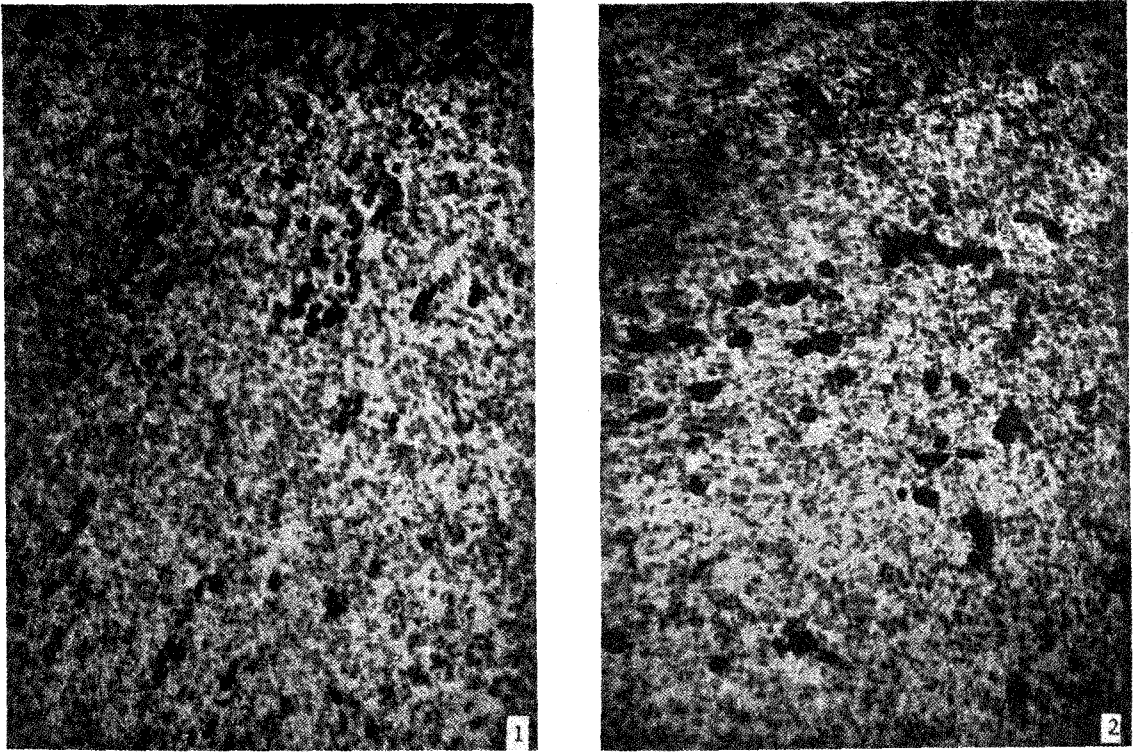


Fig. 1—Mast cell degranulation in the subcutaneous connective tissue from the skin of a rat given mast cell-sensitizing antibody (MCSAb).

- 1) Not challenged with MCSAb.
- 2) Challenged with MCSAb 48 hrs. later.

로 하여 먼저  $10^6$  sheep red blood cell (S-RBC)를 꼬리정맥에 주사하여 감작시킨 후 4일째에 다시  $10^8$  S-RBC를 後肢足蹠皮下에 주사하여 재감작시키고 24시간 후에 대퇴동맥을 절단하여 hematocrit 측정용 모세관에 채혈하여 응고시킨 후 원심분리 (12,000 rpm)하여 혈청을 분리하고  $56^\circ\text{C}$ 에서 30분간 가열하여 非動化시킨 후  $4^\circ\text{C}$ 에 보존하고 12시간 내에 溶血素價를 측정하였다. Microtitration tray를 사용하여 각 실험동물로부터 분리한 각각의 非動化 혈청  $0.025\text{ ml}$ 를 Hank's balanced salt solution (HBSS)으로 2배 系列稀釋하고 여기에 HBSS에 부유시킨  $0.5\%$  S-RBC  $0.025\text{ ml}$ 를 잘 혼합하여 각 well에 넣고 20배 희석한 guinea pig 補體  $0.025\text{ ml}$ 를 가한 다음  $37^\circ\text{C}$ 에서 1시간 방치하여 용혈 상태를 관찰하고 이를  $4^\circ\text{C}$ 에서 하룻밤 방치하여 최종판독하였다. 이 때 완전 용혈을 일으키는 혈청의 최고희석배수(x)를 판정하고  $\log_2 x$ 로 그 혈청의

용혈소가를 나타냈다.<sup>92)</sup> 각 flavonoid는  $10^6$  S-RBC를 꼬리 정맥주사한 날로부터 1회 50 및 100 mg/kg을 매일 1회씩 4일간 경구투여하였다.

### 3) 第3型過敏反應 model에서의 實驗

**Arthus 反應**—제 2형과민반응의 면양적혈구용혈소가 측정방법과 동일하게 S-RBC로 mouse를 감작시킨 다음  $10^8$  S-RBC로 재감작시킨 후 4시간째에 engineer's micrometer를 사용하여 足蹠의 두께를 측정하여 부종률을 산출하였다.<sup>93)</sup> 각각의 flavonoid는 2형과민반응의 투여방법과 동일하게 투여하였다.

**溶血斑形成細胞數測定**—제 2형과민반응의 면양적혈구용혈소가 측정방법과 동일하게 S-RBC로 感作 및 재감작시킨 mouse에서 채혈한 후 급사시켜 개복하여 무균적으로 비장을 적출하여  $4^\circ\text{C}$  HBSS에 넣고 nylon 체 (100 mesh)에서 유리봉으로 압착하여 여과하고 여기에  $4^\circ\text{C}$  HBSS를 넣고  $4^\circ\text{C}$ 에서 3회

반복하여 원심분리(800×G)하여 세척한 후 일정한 농도가 되도록 4°C HBSS로 재부유시켜 비장세포 부유액을 조제하였다. 이 부유액을 사용직전에 tryphan blue exclusion test로 비장세포 생존율을 검사하여 일정한 농도로 조절하여 사용하였다.

Jerne法<sup>94)</sup>을 개량하여 다음과 같이 용혈반형성세포수를 측정하였다. 즉 25% S-RBC( $2 \times 10^9$  ml) 50  $\mu$ l와 HBSS로 10배 희석한 guinea pig 補體를 1:2 비율로 시험관에서 혼합하고 ice bath에서 30분간 배양 후 이 배양액 10  $\mu$ l를 U-plate에 취하고 여기에 비장세포부유액(10<sup>7</sup>/ml) 30  $\mu$ l를 넣어 혼합하고 즉시 slide glass 2장을 양면 tape으로 합하여 특수제조한 microchamber(높이 0.2mm, 10×10mm)에 넣고 wax로 밀봉하여 37°C에서 30분간 배양한 후 현미경으로 용혈반을 산정하였다.<sup>94)</sup>

**緬羊赤血球凝集素價測定**—적혈구용혈소기에서와 동일한 방법으로 처리하여 얻은 각각의 非動化血清 0.025 ml를 microtitration tray를 사용하여 HBSS로 2배 系列稀釋하고 각 well마다 4°C HBSS에 부유시킨 0.5% S-RBC 0.025 ml를 넣어 잘 혼합하고 37°C에서 18시간 방치한 다음 응집을 일으킨 혈청의 최고희석도(x)를 측정하고 log<sub>2</sub>x로 그 혈청의 적혈구응집소기를 나타내었다.<sup>95)</sup>

#### 4) 第4型過敏反應 model에서의 實驗

**遲延型過敏反應**—제 2형과민반응의 면양적혈구용혈소가 측정방법과 동일하게 S-RBC로 mouse를 감작시킨 다음 10<sup>8</sup> S-RBC로 재감작시켜 24시간 후에 engineer's micrometer를 사용하여 足蹠의 두께를 측정하여 부종률을 산출하였다.<sup>96)</sup>

**Rosette 形成細胞數測定**—제 3형과민반응의 용혈반형성세포수 측정방법과 동일하게 제조한 비장세포 부유액 0.2 ml( $5 \times 10^6$  cell)와 S-RBC 부유액 0.25 ml( $5 \times 10^7$  S-RBC)를 혼합하고 12분간 원심분리(200×G)한 다음 4°C에서 2시간 방치한 후 조심스럽게 흔들어 재부유시킨 다음 이 액 1방울을 혈구계산판에 적하하여 현미경에서 비장세포 1개에 S-RBC 3개 이상이 부착한 비장세포를 rosette형성세포로 판정하였으며 다음 계산식에 따라 rosette형성세포수를 측정하였다.<sup>97)</sup>

Rosetting forming cells(%)

$$= \frac{\text{No. of rosette forming cell}}{\text{Total cell counted} \times \text{Viability}} \times 100$$

#### 5) 통계처리

본 실험에서 얻은 data는 Student t-test로 통계처리하여 유의성을 검토하였다.

### 결 과

#### 1. 第1型過敏反應抑制用

Passive cutaneous anaphylaxis(PCA) 및 肥滿細胞脫顆粒-PAC를 일으킨 rat 피부의 腫潤이 대조군에서는 514.5mm<sup>2</sup>이었으나 kaempferol, myricetin, guercetin, hesperetin, baicalein, morin, daidzein 및 taxifofin 50 및 100 mg/kg 투여군에서 각각 158.9 및 145.8, 163.8 및 139.2, 183.3 및 153.1, 196.6 및 178.5, 225.5 및 142.6, 226.0 및 184.2, 246.2 및 205.3, 254.3 및 188.3 mm<sup>2</sup>로서 대조군에 비하여 유의성있게 용량의존적으로 억제되었으며, 또 naringin 및 malvin 50 및 100 mg/kg 투여군에서도 각각 239.6 및 225.6, 240.4 및 233.5 mm<sup>2</sup>였으며, neohesperidin 50 및 100 mg/kg 투여군에서도 각각 245.1 및 191.6 mm<sup>2</sup>, disodium cromoglycate 50 및 100 mg/kg 투여군에서 각각 275.2 및 183.1 mm<sup>2</sup>으로서 유의성있게 용량의존적으로 억제되었다. 그러나 catechin 50 및 100 mg/kg 투여군에서 각각 246.3 및 268.6 mm<sup>2</sup>, hesperidin 50 및 100 mg/kg 투여군에서 각각 223.5 및 225.9 mm<sup>2</sup>, rotenone 50 및 100 mg/kg 투여군에서 각각 249.5 및 255.5 mm<sup>2</sup>으로서 대조군에 비해 유의성있게 억제되었으나 용량의존성은 없었다. 또 cyanin 및 rutin 50 mg/kg 투여군에서 각각 176.6 및 268.7 mm<sup>2</sup>이었고, fisetin 50 mg/kg 투여군에서 283.4 mm<sup>2</sup>이었으며, chrysin 및 apigenin 100 mg/kg 투여군에서 각각 262.8 및 265.8 mm<sup>2</sup>으로서 대조군에 비하여 각각 유의성있게 억제되었다(Table II).

한편, PCA를 일으킨 rat 피부의 結合組織에서 肥滿細胞脫顆粒率이 대조군에서는 63.4%였으나 kaempferol, myricetin, guercetin, taxifofin, morin, hesperetin, baicalein 및 daidzein 50 및 100 mg/kg 투여군에서 각각 33.5 및 32.0, 35.8 및 33.0, 36.9 및 33.3, 37.8 및 37.4, 39.4 및 32.5, 39.5 및 37.0, 40.5 및 38.7, 42.5 및 38.7%로써 유의성있게 용량의존적으로 억제되었으며, 또 malvin 50 및

**Table II**—Effect of flavonoids on the passive cutaneous anaphylaxis and mast cell degranulation.

Drugs	Dose (mg/kg)	No. of animal	Wheal size (mm <sup>2</sup> ) <sup>2)</sup>		Mast cell degranulation (%) <sup>3)</sup>	
			Antibody	Compd 48/80	Antibody	Compd 48/80
Control	—	6	514.5±35.4	336.8±13.6	63.4±7.1	86.5±2.5
Flavone	50	6	447.6±53.2	285.9±21.6	51.8±6.7	72.3±3.0
	100	6	455.9±75.3	262.9±18.4	60.5±4.0	69.2±1.0
Chrysin	50	6	442.3±63.2	276.6±15.7	51.3±1.1	70.2±8.5
	100	6	262.8±31.3*	240.4±19.6*	39.2±5.2**	64.1±9.4
Baicalein	50	6	225.4±19.3*	243.2±15.3	40.5±4.2*	65.7±3.5
	100	6	142.6±15.6**	216.7±14.7*	38.7±3.9**	57.2±2.8*
Apigenin	50	6	365.3±42.5	278.5±8.7	52.5±8.3	71.2±3.2
	100	6	265.8±25.3*	263.0±10.5	39.5±4.7**	69.3±1.5
Fisetin	50	6	283.4±17.3*	260.5±14.2	40.0±3.4*	68.9±10.5
	100	6	392.3±31.5	308.6±21.3	52.7±1.2	76.2±6.5
Kaempferol	50	6	158.9±10.7**	228.9±48.5*	33.5±6.1**	59.9±6.9*
	100	6	145.8±5.9**	218.7±19.7*	32.0±2.5**	58.1±8.0
Morin	50	6	226.0±16.3*	248.7±21.3	39.4±1.6**	67.2±6.4
	100	6	184.2±6.6**	208.6±25.2*	32.5±2.3**	55.1±7.5*
Myricetin	50	6	163.8±5.3**	205.3±33.2*	35.8±6.0**	54.7±4.2*
	100	6	139.2±8.5**	230.7±37.6*	33.0±4.0**	60.9±5.2*
Taxifolin	50	6	254.3±19.6*	322.7±19.7	37.8±2.8**	78.2±7.1
	100	6	188.3±14.3**	277.5±21.3*	37.4±2.4**	59.6±10.2*
Quercetin	50	6	183.3±17.8**	226.7±15.3*	36.9±2.3**	50.2±5.4*
	100	6	153.1±30.2**	211.5±15.9*	33.3±3.9**	55.3±6.2*
Rutin	50	6	268.7±10.7*	229.6±45.3*	36.0±8.6**	60.4±2.9*
	100	6	388.1±13.2	254.3±31.5	45.2±5.6	67.8±12.5
Hesperetin	50	6	196.6±15.4**	238.5±3.7*	39.5±2.0**	63.5±8.0
	100	6	178.5±8.9**	212.4±5.1*	37.0±3.1**	55.8±5.2*
Naringin	50	6	239.6±31.4*	246.6±5.2	45.0±6.1	62.1±7.1
	100	6	225.6±19.6**	224.9±1.2*	36.6±7.0**	59.0±5.3*
Hesperidin	50	6	223.5±15.3**	232.7±10.4*	38.7±7.0**	61.5±6.9*
	100	6	225.9±24.2**	258.5±3.7	39.8±6.0**	68.0±0.5
Daidzein	50	6	246.7±11.5*	243.2±15.6	42.5±3.5*	65.7±7.6
	100	6	205.3±10.3*	215.3±11.5*	38.7±3.8**	56.9±5.3*
Cyanin	50	6	176.6±15.4**	228.5±10.7*	38.5±5.0**	59.9±2.5*
	100	6	389.8±33.2	332.7±20.3	45.2±3.3	78.2±2.0
Malvin	50	6	240.4±19.6*	229.6±38.2*	36.8±4.4**	60.4±4.1*
	100	6	233.5±20.5*	227.3±27.3*	35.5±5.9**	59.6±9.3*
Catechin	50	6	246.3±30.5*	247.3±13.2	41.5±8.0*	66.4±7.5
	100	6	268.6±29.7*	260.4±31.4	43.2±3.0*	68.9±4.9
Neohesperidin	50	6	245.1±29.6*	259.7±16.4	45.4±4.8	68.3±5.7
	100	6	191.6±10.3**	213.5±17.7*	37.7±1.7**	56.2±4.4*
Rotenone	50	6	249.5±15.3*	228.6±9.8*	43.0±4.0*	59.9±2.5*
	100	6	255.5±21.5*	276.6±12.6	46.0±5.3	70.2±6.4
Disodium chromoglycate	50	6	175.2±43.2*	276.6±10.3	45.2±3.0	70.2±4.0
	100	6	183.1±35.7**	262.7±15.7	43.7±2.0*	69.2±4.0
Chlorpheniramine malate	1	6	144.5±10.3**	160.6±11.2**	56.3±2.4	65.3±3.8
Prednisolone acetate	10	6	256.7±11.2*	287.5±17.2	40.6±3.1*	73.4±5.1
	20	6	187.5±13.2**	227.5±13.2*	39.6±3.7**	59.6±3.9*

1) Drugs were administered 48 h after the challenge injection of mast cell sensitizing antibody (MCSAb) or compound 48/80.

2) Wheal size was calculated with the diameter of bluing area.

3) Disrupted mast cells were counted microscopically with o-toluidine blue staining.

Each value represents the mean±S.E. Significantly different from control (\*: p<0.05, \*\*: p<0.01)

100 mg/kg 투여군에서 각각 36.8 및 35.5%로서 유의성있게 용량의존적으로 억제되었으며, 또 hesperidin 및 neohesperidin 50 및 100 mg/kg 투여군에서도 각각 38.7 및 39.8, 41.5 및 43.2%로서 대조군에 비해 유의성있게 억제되었으나 용량의존성은 없었다. 또 rutin과 cyanin 50 mg/kg 투여군에서 각각 36.0 및 38.5%, fisetin 50 mg/kg 투여군에서 40.0%, rotenone 50 mg/kg 투여군에서 43.0%, naringin 100 mg/kg 투여군에서 36.6%, neohesperidin 100 mg/kg 투여군에서 37.7%, chrysin 및 apigenin 100 mg/kg 투여군에서 각각 39.2 및 39.5%, disodium cromoglycate 100 mg/kg 투여군에 43.7%로서 대조군에 비하여 유의성있게 억제되었다(Table II).

한편, non-IgE-mediated anaphylaxis를 유발하는 compound 48/80을 피하주사한 mouse에서 膨潤形成과 肥滿細胞脫顆粒率을 보면 kaempferol 및 malvin 50 및 100 mg 투여군에서 膨潤形成과 肥滿細胞脫顆粒이 유의성있게 용량의존적으로 억제되었고, 또 kaempferol 및 malvin 50 및 100 mg/kg 투여군에서 膨潤形成과 肥滿細胞脫顆粒이 유의성있게 용량의존적으로 억제되었고, 또 quercetin 및 hesperetin과 naringin 50 및 100 mg/kg 투여군에서도 각각 유의성있게 억제되었다. 또한 cyanin, rutin 및 rotenone 50 mg/kg 투여군과 morin, daidzein, baicalein 및 taxifolin, neohesperidin 100 mg/kg 투여군에서도 각각 유의성있게 억제되었다. 그러나 이들 flavonoids의 PCA 억제작용은 IgE 중계형과민반응 억제작용보다 유의성이 적은 것으로 보아 flavonoids는 IgE 중계형과민반응에 더 강력하게 작용하는 것으로 보인다(Table II).

**Histamine-induced anaphylaxis(HIA)-第1型過敏反應의 全身過敏反應 model인 HIA 시험에서 대조군에서는 44.5%가 사망하고 55.5%만 생존하였지만 baicalein, malvin 및 disodium cromoglycate 100 mg/kg 투여군에서 각각 100% 생존하였고, 또 fisetin, kaempferol, taxifolin 및 daidzein 50 및 100 mg/kg 투여군과 flavone 50 mg/kg 투여군, myricetin, catechin 및 rutin 100 mg/kg 투여군에서 각각 83.3% 생존하였고, guercetin, morin 및 hesperetin 50 및 100 mg/kg 투**

여군과 myricetin, rutin, naringin, hesperidin, cyanin, malvin 및 neohesperidin 50 mg/kg 투여군과 chrycin 및 apigenin 100 mg/kg 투여군에서 각각 66.7%가 생존하여 대조군보다 HIA가 억제되었다(Table III).

## 2. 第2型過敏反應 抑制作用

第2型過敏反應(細胞毒性型, cytotoxic type)은 항원에 대한 항체가 생성되어 B-림파구에 부착되므로 補體系를 활성화시켜 세포를 용해하는 과민반응이므로 溶血素價(HY titer, hemolysin titer) 측정이 이 약물의 평가에 있어서의 model이 된다. S-RBC로 감작된 mouse 혈청의 溶血素價가 disodium cromoglycate 50 및 100 mg/kg 투여군에서 각각 3.00 및 2.33, morin, baicalein 및 guercetin 50 및 100 mg/kg 투여군에서 각각 3.25 및 2.75, 3.42 및 2.94, 3.67 및 2.00로써 대조군의 5.33에 비하여 유의성있게 용량의존적으로 억제되었으며, naringin 및 rutin 50 mg/kg 투여군에서 용혈소가 각각 2.40 및 3.60, chrycin, apigenin 및 myricetin 50 mg/kg 투여군에서 각각 3.40, 3.80 및 4.00, catechin 50 mg/kg 투여군에서 3.60, rotenone 50 mg/kg 투여군에서 4.01로서 대조군에 비하여 유의성있게 억제되었다. 또 neohesperidin 100 mg/kg 투여군에서 3.50, kaempferol, hesperetin, daidzein 및 flavone 100 mg/kg 투여군에서 각각 3.80, 3.95, 3.96 및 3.96, hesperidin 및 malvin 100 mg/kg 투여군에서 각각 3.80 및 4.00으로서 대조군에 비하여 유의성있게 억제되었다(Table IV).

## 3. 第3型過敏反應 抑制作用

第3型過敏反應(免疫複合體仲介型, immune complex-mediated type)은 Arthus reaction이 model로서 이용되는데 S-RBC로 감작시킨 mouse에서 足蹠浮腫이 일어났으나 flavonoids 투여군에서 유의성있게 억제되었다(Table V). 특히 malvin 50 및 100 mg/kg 투여군에서 足蹠浮腫이 각각 17.1 및 12.9%, hesperetin, baicalein 및 daidzein 50 및 100 mg/kg 투여군에서 각각 17.4 및 17.0, 20.5 및 18.7, 20.4 및 19.2%, naringin 50 및 100 mg/kg 투여군에서 각각 17.7 및 17.3%, neohesperidin 50 및 100 mg/kg 투여군에서 각각 20.3 및 17.3%, disodium cromoglycate 50 및



**Table III**—Effect of flavonoids on the histamine-induced anaphylaxis.<sup>1)</sup>

Drugs	Dose (mg/kg)	No. of animal	Survival rate (%) <sup>2)</sup>
Control	—	9	55.5
Flavone	50	6	83.3
	100	6	33.3
Chrysin	50	6	33.3
	100	6	66.7
Baicalein	50	6	83.3
	100	6	100.0
Apigenin	50	6	16.6
	100	6	66.7
Fisetin	50	6	83.3
	100	6	83.3
Kaempferol	50	6	83.3
	100	6	83.3
Morin	50	6	66.7
	100	6	66.7
Myricetin	50	6	66.7
	100	6	83.3
Taxifolin	50	6	83.3
	100	6	83.3
Quercetin	50	6	66.6
	100	6	66.7
Rutin	50	6	66.7
	100	6	83.3
Hesperetin	50	6	66.7
	100	6	66.7
Naringin	50	6	66.7
	100	6	50.0
Hesperidin	50	6	66.7
	100	6	50.0
Daidzein	50	6	83.3
	100	6	83.3
Cyanin	50	6	66.7
	100	6	—
Malvin	50	6	66.7
	100	6	100.0
Catechin	50	6	50.0
	100	6	83.3
Neohesperidin	50	6	66.7
	100	6	50.0
Rotenone	50	6	50.0
	100	6	33.3
Disodium cromoglycate	50	6	83.3
	100	6	100.0
Prednisolone acetate	10	6	66.7
	20	6	83.3

1) Histamine (1 mg) was intraperitoneally injected 4 days after i.v. injection of *B. pertussis* vaccine ( $2 \times 10^{10}/\text{ml}$ ) 0.15 ml and 30 minutes after oral administration of the drugs.

2) The survival rate was counted for 2 days after the intraperitoneal injection of histamine.

**Table IV**—Effect of flavonoids on the hemolysin titer in mice with delayed hypersensitivity induced by S-RBC.

Drugs <sup>1)</sup>	Dose (mg/kg)	No. of animal	HY titer <sup>2)</sup>
Control	—	8	5.33 ± 0.33
Flavone	50	5	4.75 ± 0.95
	100	5	3.96 ± 0.75*
Chrysin	50	5	3.40 ± 0.75*
	100	6	4.25 ± 0.48
Baicalein	50	6	3.42 ± 0.58*
	100	5	2.94 ± 0.47*
Apigenin	50	5	3.80 ± 0.49*
	100	5	4.60 ± 0.51
Fisetin	50	5	2.60 ± 0.51**
	100	5	2.75 ± 0.63**
Kaempferol	50	5	4.80 ± 0.49
	100	6	3.80 ± 0.58*
Morin	50	5	3.25 ± 0.63*
	100	5	2.75 ± 0.63*
Myricetin	50	5	4.00 ± 0.41*
	100	5	4.60 ± 0.60
Taxifolin	50	5	5.20 ± 0.37
	100	5	4.60 ± 0.51
Quercetin	50	5	3.67 ± 0.67*
	100	5	2.00 ± 0.40**
Rutin	50	5	3.60 ± 0.51*
	100	5	4.75 ± 0.25
Hesperetin	50	6	4.20 ± 0.80
	100	6	3.95 ± 0.48*
Naringin	50	6	2.40 ± 0.24**
	100	6	4.20 ± 0.73
Hesperidin	50	6	6.50 ± 0.96
	100	6	3.80 ± 0.37*
Daidzein	50	5	4.54 ± 0.72
	100	5	3.96 ± 0.63*
Cyanin	50	5	4.33 ± 0.88
	100	5	—
Malvin	50	5	4.87 ± 0.48
	100	5	4.00 ± 0.48*
Catechin	50	6	3.60 ± 0.75*
	100	6	6.00 ± 0.58
Nohesperidin	50	6	4.60 ± 0.24
	100	6	3.50 ± 0.29*
Rotenone	50	5	4.01 ± 0.30*
	100	5	4.75 ± 0.25
Disodium cromoglycate	50	5	3.00 ± 0.00*
	100	5	2.33 ± 0.67**
Prednisolone acetate	10	5	4.60 ± 0.40
	20	5	3.00 ± 0.45*

1) Drugs were orally administrated for 4 days from day 1 to 4.

2) Mice were sensitized with i.v. injection of  $10^6$  S-RBC and challenged with s.b. injection of  $10^8$  SRBC on Day 4.

Each value represents the means ± S.E. Significantly different from control (\*;  $p < 0.05$  and \*\*;  $p < 0.01$ ).

Table V—Effect of flavonoids on the S-RBC-induced Arthus reaction.

Drugs <sup>1)</sup>	Dose (mg/kg)	No. of animal	Arthus reaction <sup>2)</sup>	PFC <sup>3)</sup> ( $\times 10^3/10^6$ spleen cells)	HA titer <sup>2)</sup>
Control	—	6	26.5 $\pm$ 1.6	2.90 $\pm$ 0.14	6.60 $\pm$ 0.40
Flavone	50	5	23.6 $\pm$ 3.0	1.19 $\pm$ 0.10**	5.75 $\pm$ 0.95
	100	5	18.7 $\pm$ 5.7*	0.95 $\pm$ 0.08**	2.50 $\pm$ 0.50**
Chrysin	50	6	20.5 $\pm$ 0.6*	2.31 $\pm$ 0.10	5.67 $\pm$ 0.67
	100	6	22.5 $\pm$ 1.1	1.75 $\pm$ 0.85*	4.37 $\pm$ 0.49*
Baicalein	50	5	20.5 $\pm$ 1.3*	2.10 $\pm$ 0.12	4.71 $\pm$ 0.31
	100	5	18.7 $\pm$ 1.4*	1.74 $\pm$ 0.13*	4.03 $\pm$ 0.33*
Apigenin	50	5	24.1 $\pm$ 0.5	1.37 $\pm$ 0.14**	3.00 $\pm$ 0.58**
	100	5	22.7 $\pm$ 1.9	2.39 $\pm$ 0.07	5.50 $\pm$ 0.29
Fisetin	50	5	21.8 $\pm$ 2.7	2.67 $\pm$ 0.36	3.25 $\pm$ 0.25*
	100	5	20.1 $\pm$ 2.5*	1.30 $\pm$ 0.67**	3.50 $\pm$ 0.29*
Kaempferol	50	5	25.1 $\pm$ 1.1	2.00 $\pm$ 0.23	3.50 $\pm$ 0.29*
	100	5	20.3 $\pm$ 1.1*	1.73 $\pm$ 0.21*	4.25 $\pm$ 0.48*
Morin	50	5	27.5 $\pm$ 1.1	1.30 $\pm$ 0.27**	3.67 $\pm$ 0.33*
	100	5	20.4 $\pm$ 0.5*	2.74 $\pm$ 0.18	2.67 $\pm$ 0.67**
Myricetin	50	5	20.9 $\pm$ 2.6*	2.85 $\pm$ 0.14	3.50 $\pm$ 0.65*
	100	5	21.1 $\pm$ 3.3	1.75 $\pm$ 0.15*	2.25 $\pm$ 0.75
Taxifolin	50	5	22.0 $\pm$ 3.5	2.24 $\pm$ 0.37	4.75 $\pm$ 0.25
	100	5	22.0 $\pm$ 1.4	1.92 $\pm$ 0.18	4.45 $\pm$ 0.75
Quercetin	50	5	13.5 $\pm$ 3.0**	1.64 $\pm$ 0.42*	5.50 $\pm$ 0.5
	100	5	22.2 $\pm$ 1.0	1.23 $\pm$ 0.12**	2.00 $\pm$ 0.5**
Rutin	50	5	13.1 $\pm$ 1.7**	1.75 $\pm$ 0.35*	4.33 $\pm$ 0.33*
	100	5	16.5 $\pm$ 0.8*	1.64 $\pm$ 0.13*	4.00 $\pm$ 0.51*
Hesperetin	50	6	17.4 $\pm$ 2.9*	0.69 $\pm$ 0.18**	4.20 $\pm$ 0.16*
	100	6	17.0 $\pm$ 0.8*	1.90 $\pm$ 0.17	4.50 $\pm$ 0.65
Naringin	50	6	17.7 $\pm$ 1.6*	1.85 $\pm$ 0.24	6.50 $\pm$ 0.29
	100	6	17.3 $\pm$ 0.9*	1.74 $\pm$ 0.34*	2.80 $\pm$ 1.2**
Hesperidin	50	6	18.6 $\pm$ 2.4*	2.31 $\pm$ 0.27	4.40 $\pm$ 1.21
	100	6	21.0 $\pm$ 1.4	1.30 $\pm$ 0.70**	3.50 $\pm$ 0.65*
Daidzein	50	5	20.4 $\pm$ 1.3*	1.93 $\pm$ 0.18	4.43 $\pm$ 0.63
	100	5	19.2 $\pm$ 0.8*	1.73 $\pm$ 0.11*	3.98 $\pm$ 0.71*
Cyanin	50	5	21.1 $\pm$ 0.4	2.67 $\pm$ 0.20	5.00 $\pm$ 0.71
	100	5	—	—	—
Malvin	50	5	17.1 $\pm$ 1.6*	1.45 $\pm$ 0.05*	5.00 $\pm$ 0.81
	100	5	12.9 $\pm$ 2.3**	1.67 $\pm$ 0.11*	4.25 $\pm$ 0.25*
Catechin	50	6	26.7 $\pm$ 2.0	1.27 $\pm$ 0.29**	5.80 $\pm$ 0.37
	100	6	17.1 $\pm$ 3.3*	1.51 $\pm$ 0.30*	5.67 $\pm$ 0.67
Neohesperidin	50	6	20.3 $\pm$ 1.7*	1.54 $\pm$ 0.20*	5.25 $\pm$ 0.48
	100	6	17.3 $\pm$ 1.6*	1.75 $\pm$ 0.30*	5.75 $\pm$ 0.48
Rotenone	50	5	15.9 $\pm$ 1.7**	1.82 $\pm$ 0.06	4.30 $\pm$ 0.30*
	100	5	17.3 $\pm$ 0.2*	1.03 $\pm$ 0.04**	4.80 $\pm$ 0.25
Disodium cromoglycate	50	5	20.5 $\pm$ 1.3*	2.05 $\pm$ 0.14	4.00 $\pm$ 0.32*
	100	5	19.7 $\pm$ 1.3*	1.51 $\pm$ 0.67*	2.67 $\pm$ 0.33**
Prednisolone acetate	10	5	23.9 $\pm$ 0.7	1.50 $\pm$ 0.14*	3.20 $\pm$ 0.49*
	20	5	20.5 $\pm$ 3.9*	1.51 $\pm$ 0.67*	3.20 $\pm$ 0.20*

1), 2) All abbreviations are same as Table IV.

3) Rosette forming cells were determined by Nakashima method.<sup>97)</sup>

Each value represents the mean $\pm$ S.E.

Significantly different from control (\*;  $p < 0.05$  and \*\*;  $p < 0.01$ ).

100 mg/kg 투여군에서 각각 20.5 및 19.7%로서 대조군의 26.5%에 비하여 유의성있게 용량의존적으로 억제되었다. 또 rutin 50 및 100 mg/kg 투여군에서 13.1 및 16.5%, rotenone 50 및 100 mg/kg 투여군에서 각각 15.9 및 17.3%로서 대조군에 비해 유의성있게 억제되었으나 용량의존성은 없었다. 한편, quercetin, chrysin 및 myricetin 50 mg/kg 투여군에서 각각 13.5, 20.5 및 20.9%, hesperidin 50 mg/kg 투여군에서 18.6%로서 대조군에 비하여 유의성있게 억제되었으며, catechin 100 mg/kg 투여군에서 17.1%, flavone, fisetin, kaempferol 및 morin 100 mg/kg 투여군에서 각각 18.7, 20.1, 20.3 및 20.4%로서 대조군에 비하여 유의성있게 억제되었다.

한편 Arthus 반응을 일으킨 mouse에서 體液性 免疫을 평가하는 溶血斑形成細胞數(PFC)와 赤血球凝集素價(HA titer)를 측정한 결과 일반적으로 flavonoids 투여군에서 유의성있게 억제되었다(Table V). 특히 溶血斑形成細胞數를 측정한 결과 flavone 및 quercetin 50 및 100 mg 투여군에서 각각 1.19 및 0.95, 1.64 및 1.23, rutin 50 및 100 mg/kg 투여군에서 1.75 및  $1.64 \times 10^3$  cells/ $10^6$  spleen cells로서 대조군의  $2.90 \times 10^3$  cells/ $10^6$  spleen cells보다 유의성있게 용량의존적으로 억제되었으며, catechin 50 및 100 mg/kg 투여군에서 각각 1.27 및 1.51, malvin 50 및 100 mg/kg 투여군에서 각각 1.45 및 1.67, neohesperidin 50 및 100 mg/kg 투여군에서 1.54 및  $1.75 \times 10^3$  cells/ $10^6$  spleen cells로써 대조군에 비하여 유의성있게 억제되었으나 용량의존성은 없었다. 또 hesperetin, morin 및 apigenin 50 mg/kg 투여군에서 각각 0.69, 1.30 및  $1.37 \times 10^3$  cells/ $10^6$  spleen cells 이었고, rotenone 및 disodium cromoglycate 100 mg/kg 투여군에서 각각 1.03 및 1.51, hesperidin 및 naringin 100 mg/kg 투여군에서 각각 1.30 및 1.74, fisetin, daizein, kaempferol, baicalein, myricetin 및 chrysin 100 mg/kg 투여군에서 각각 1.30, 1.73, 1.73, 1.74, 1.75 및  $1.75 \times 10^3$  cells/ $10^6$  spleen cells로서 대조군에 비하여 유의성있게 억제되었다.

한편 赤血球凝集素價를 측정한 결과 morin 50 및 100 mg/kg 투여군에서 각각 3.60 및 2.67, disodium cromoglycate 50 및 100 mg/kg 투여군

에서 각각 4.00 및 2.67, rutin 50 및 100 mg/kg 투여군에서 각각 4.33 및 4.00 으로서 대조군의 6.60에 비하여 유의성있게 용량의존적으로 억제되었다. 그러나 fisetin 및 kaempferol 50 및 100 mg/kg 투여군에서도 각각 3.25 및 3.50, 3.50 및 4.25로서 대조군에 비하여 유의성있게 억제되었으나 용량의존성은 없었다. 또 apigenin, myricetin 및 hesperetin 50 mg/kg 투여군에서 각각 3.00, 3.50 및 4.20, rotenone 50 mg/kg 투여군에서  $4.30 \times 10^3$  cells/ $10^6$  spleen cells 이었고, quercetin, flavone, daidzein, baicalein 및 chrysin 100 mg/kg 투여군에서 각각 2.00, 2.50, 3.98, 4.03 및 4.37, naringin 및 hesperidin 100 mg/kg 투여군에서 각각 2.80 및 3.50, malvin 100 mg/kg 투여군에서 4.25로서 대조군에 비하여 유의성있게 억제되었다.

#### 4. 第4型過敏反應 抑制作用

지연형과민반응에 의한 足蹠浮腫이 flavonoids 투여군에서 유의성있게 억제되었다(Table VI), 즉 quercetin 50 및 100 mg/kg 투여군에서 각각 9.9 및 8.3%로서 대조군의 19.4%에 비하여 유의성있게 용량의존적으로 억제되었다. 또 myricetin, morin, daidzein, kaempferol, fisetin 50 및 100 mg/kg 투여군에서 각각 11.1 및 8.8, 12.9 및 10.3, 13.4 및 12.3, 14.2 및 13.7, 14.3 및 14.1%, naringin 50 및 100 mg/kg 투여군에서 각각 13.2 및 11.5%, malvin 50 및 100 mg/kg 투여군에서 14.9 및 14.0%로서 대조군에 비해 유의성있게 용량의존적으로 억제되었다. 또한 flavone 50 mg/kg 과 baicalein 100 mg/kg 투여군에서 浮腫率이 각각 10.2 및 14.2%, neohesperidin 100 mg/kg 투여군에서 足蹠浮腫率이 14.4%, 配糖體인 hesperidin 100 mg/kg 투여군에서 浮腫率이 14.6%로서 대조군에 비하여 유의성있게 억제되었다. 또한 hesperetin 및 rotenone 50 및 100 mg/kg 투여군에서도 유의성있게 억제되었으나 용량의존성은 없었다.

한편 cyanin 과 rotenone 50 mg/kg 을 1주일 이상 투여하면 각각 약 20%의 사망률을 보이고, 100 mg/kg 투여군에서는 각각 거의 사망하였다.

#### 고 찰

Cooms 와 Gell<sup>(8)</sup>은 과민반응을 병리기전에 따라

**Table VI**—Effect of flavonoids on the S-RBC-induced delayed hypersensitivity.

Drugs <sup>1)</sup>	Dose (mg/kg)	No. of animal	Delayed hypersensitivity <sup>2)</sup>	RFC <sup>3)</sup> (%)
Control	—	8	19.4±0.7	22.6±0.4
Flavone	50	5	10.2±3.1*	14.5±1.1*
	100	5	15.1±1.8	17.3±0.6
Chrysin	50	6	20.2±1.6	19.0±1.6
	100	6	16.6±1.7	17.8±0.8
Baicalein	50	5	17.3±1.2	18.4±0.9
	100	5	14.2±1.1*	16.2±0.5*
Apigenin	50	5	21.6±0.5	21.0±0.2
	100	5	18.3±1.3	18.2±0.8
Fisetin	50	5	14.3±2.6*	16.4±1.2*
	100	5	14.1±3.6*	16.0±0.9*
Kaempferol	50	5	14.2±0.6*	16.2±0.8*
	100	5	13.7±3.5*	15.9±1.0*
Morin	50	5	12.9±1.1*	15.4±0.9*
	100	5	10.3±0.9*	14.5±0.6*
Myricetin	50	5	11.1±1.8*	15.0±1.3*
	100	5	8.8±0.9**	13.5±0.9**
Taxifolin	50	5	19.2±1.2	18.8±1.8
	100	5	18.5±3.2	18.6±1.1
Quercetin	50	5	9.9±0.4**	13.8±0.7**
	100	5	8.3±2.8**	13.0±1.5**
Rutin	50	5	17.5±1.7	18.9±1.3
	100	5	20.6±1.7	19.1±0.8
Hesperetin	50	6	14.1±2.7*	16.2±1.1*
	100	6	14.6±1.1*	16.5±0.7*
Naringin	50	6	13.2±1.4*	15.6±0.4*
	100	6	11.5±1.8*	15.0±0.2*
Hesperidin	50	6	15.2±0.4	17.4±0.8
	100	6	14.6±2.1*	16.4±0.8*
Daidzein	50	5	13.4±2.3*	15.9±1.1*
	100	5	12.3±1.4*	15.6±0.8*
Cyanin	50	5	18.1±2.3	18.1±1.5
	100	5	—	—
Malvin	50	5	14.9±4.2*	16.4±2.0*
	100	5	14.0±3.8*	16.1±0.3*
Catechin	50	6	23.3±1.0	20.9±0.6
	100	6	23.4±4.6	20.0±0.1
Neohesperidin	50	6	16.5±1.2	17.9±1.9
	100	6	14.4±1.4*	16.2±0.6*
Rotenone	50	5	8.2±0.5**	13.1±1.0**
	100	5	10.1±1.1*	14.3±1.8*
Disodium cromoglycate	50	5	14.8±0.4*	16.9±0.4
	100	5	14.3±3.2*	16.5±0.5*
Prednisolone acetate	10	5	11.4±0.5*	15.0±0.7*
	20	5	14.9±1.3*	16.7±0.5*

1), 2) All abbreviations are same as Table IV.

3) Rosette forming cells were determined by Nakashima method.<sup>97)</sup>

Each value represents the mean±S.E.

Significantly different from control (\*;  $p < 0.05$  and \*\*;  $p < 0.01$ ).

제 1, 2, 3, 4 형으로 분류하였던 바 flavonoids가 이들 과민반응의 동물 model에 미치는 영향을 실험한 결과 flavonoids는 일반적으로 과민반응을 억제하였으며 구조와 효능과의 상관성을 보면 다음과 같다.

1. 제 1형 과민 반응 (anaphylactic hypersensitivity)은 IgE에 감각된 肥滿細胞, 好中球 및 血小板 등에서 염증매개물 (histamine, serotonin, SRS-A 등)<sup>99)</sup>이 방출되므로 국소 또는 전신에 과민 반응을 유발하는데 flavonoids 50 및 100 mg/kg을 경구투여로 실험한 결과 非配糖體인 kaempferol이 가장 강한 억제작용이 있었고, 또 非配糖體인 myricetin, quercetin, hesperetin, baicalein, morin, taxifolin, daidzein 등과 配糖體인 naringin, neohesperidin 등이 유의성있게 제 1형과민반응 억제효과가 나타났다. 또한 flavonoid 관련 화합물인 malvin 및 catechin도 유의성있게 제 1형과민반응 억제효과가 있었다. 그러나 disodium cromoglycate가 유의성있게 제 1형과민반응 억제효과가 있었으나 다른 flavonoids보다 효능이 떨어졌다. 이러한 결과는 Buckle 등<sup>69)</sup>은 disodium cromoglycate 정맥주사로 PCA 억제작용이 있다고 보고하였고, Goose 등<sup>90)</sup>은 肥滿細胞脫顆粒 (mast cell degranulation) 시험, Landolfi 등,<sup>27)</sup> Kuriki 등,<sup>73)</sup> Middleton 등<sup>11)</sup> 및 Bennett 등<sup>87)</sup> 분리된 肥滿細胞에서 유리되는 histamine 양을 측정하여 증명하였지만 본 실험에서 disodium cromoglycate를 경구투여하므로써 다른 flavonoids보다 효능이 떨어진 것은 소화관에서 흡수<sup>28,30)</sup>가 만족스럽지 않기 때문에 항상 경구투여하지 않는 것이 상례이며 여기서 효과의 저하를 나타내주는 것은 이 약물의 흡수가 불량하기 때문이라고 사료된다. 또한 본 PCA model에서 항히스타민제인 chlorpheniramine maleate 투여군에서 팽윤형성이 억제되나 肥滿細胞脫顆粒이 억제되지 않는 것으로 보아 PCA가 염증매개물로서 histamine 유리에 의한 것이라는 것을 알 수 있는데 이는 Kuriki<sup>73)</sup>의 주장과 같았다. 이와 같이 flavonoids는 비만세포가 관여하는 제 1형과민반응을 억제하는 자세한 機轉에 관하여 더 진전된 연구가 되어야 하겠지만 disodium cromoglycate와 prednisolone acetate가 PCA와 肥滿細胞脫顆粒, histamine-induced ana-

phylaxis를 유의성있게 억제하는 것으로 보아 Cox 등의<sup>65)</sup> 주장과 같이 肥滿細胞에의  $Ca^{2+}$  유입을 차단하게 되면 肥滿細胞脫顆粒이 억제되고 histamine 방출이 억제됨으로서 제1형과민반응이 억제됨과 동시에 細胞膜이 안정화되어 면역을 억제시키기 때문이라 사료된다.

2. 제2형과민반응은 抗原에 대한 抗體(IgE, IgM)가 형성되어 표적세포표면의 抗原에 결합되어 표적세포가 탐식되거나, 活性化補體  $C_{3,9}$  분획이나 抗體依存性細胞毒性 때문에 세포용해가 일어나는 과민반응이다. 또 제3형과민반응은 抗原抗體가 補體를 활성화하여 好中球를 유인하여 lysosomal enzyme과 다른 독성분자를 방출하여 일어나는 과민반응이다. 따라서 제2 및 3형과민반응은 병리기전에 있어서는 B-淋巴球가 관여하는 과민반응으로서 S-RBC 감작에 의한 溶血素價(hemolysin titer, HY titer) 측정이나 Arthus 반응이 그 model인데 flavonoids 투여군에서 유의성있게 억제되었다. 특히 제2형과민반응에서는 quercetin이 가장 강력한 억제작용이 있었고, disodium cromoglycate, baicalein, fisetin, morin, naringin, catechin, rutin, apigenin, neohesperidin, kaempferol, hesperidin, flavone, chrysin, myricetin, hesperetin, rotenone, malvin 및 daidzein이 유의성있는 억제작용이 있었으며, 제3형과민반응에서는 malvin이 가장 강력한 억제작용이 있었고, hesperetin, naringin, neohesperidin, daidzein, disodium cromoglycate, baicalein, rutin, rotenone, flavone, chrysin, fisetin, kaempferol, quercetin, morin, myricetin, hesperidin 및 catechin이 유의성있는 억제작용이 있었다.

3. Flavonoids의 과민반응 억제작용과 flavonoids 구조와의 상관관계를 보면 다음과 같았다.

1) C-ring의 2, 3위 탄소에 이중결합을 갖는 quercetin이 환원된 taxifolin보다 억제효능이 증가된 것으로 보아 2, 3위 탄소의 이중결합의 존재가 과민반응 억제효능을 나타내는데 중요한 역할을 하였는데, 이러한 결과는 Landolfi,<sup>27)</sup> Middleton<sup>11)</sup> 및 Varma<sup>44)</sup>의 주장과 일치하였다.

2) r-Pyrone의 ketone기가 환원되면 과민반응 억제효능이 감소되었는데 이와 같은 結果는 Varma<sup>44)</sup>의 주장과 일치하였으나 catechin과

malvin은 예외였다.

3) C-ring의 2 또는 3위 탄소에 benzene ring이 결합된 flavonol류(baicalein, apigenin, chrysin)와 isoflavone류(daidzein)의 과민반응 억제효능이 거의 같았으므로 2 또는 3위의 결합 phenol radical에 의한 구조-효능상관성에는 큰 차이가 없는 것으로 사료된다.

4) C-ring이 開裂된 neohesperidin은 開裂되지 않은 flavanone(hesperidin)과 유사한 과민반응 억제효능을 나타낸 것으로 보아 C-ring이 開裂되어도 제1형과민반응 억제효능에는 거의 영향을 미치지 않았는데 이는 Middleton<sup>11)</sup> 및 Varma<sup>44)</sup>의 주장과 일치하였다.

5) C-ring의 3위 탄소에 -OH기가 존재하지 않는 flavone류(chrysin, apigenin)가 flavonol류(fisetin, kaempferol, quercetin)와 비슷한 억제효능을 나타내는 것으로 보아 3위 탄소의 -OH기가 억제효능을 갖는데 필수적이라 할 수는 없다.

6) C-ring의 3위 탄소의 -OH기에 당이 결합된 配糖體(rutin)는 이의 非配糖體(quercetin)에 비해 과민반응 억제효능이 감소된 것으로 보아 配糖體보다 非配糖體가 억제효능이 컸는데 이는 Landolfi,<sup>27)</sup> Middleton<sup>11)</sup> 및 Varma<sup>44)</sup>의 주장과 일치하였다.

7) B-ring의 -OH기의 수가 1개인 kaempferol보다 2개인 quercetin과 morin이 과민반응 억제효능이 강하였다.

8) B-ring의 -OH기가 ortho 위치에 존재한 quercetin과 meta 위치에 존재한 morin이 거의 유사한 과민반응 억제효능을 나타냈다.

9) A-ring의 7위탄소의 -OH기에 당이 결합된 配糖體인 hesperidin이 그의 非配糖體인 hesperetin에 비해 과민반응 억제효능이 저하되었는데, 이는 Varma<sup>44)</sup>의 주장과 일치하였다.

10) Flavonol류 중 -OH기 수가 4개인 fisetin과 kaempferol보다 5 또는 6개인 quercetin, morin 및 myricetin이 과민반응 억제효능이 강하였으므로 -OH기 수가 많으면 많을수록 억제효능이 강하였다.

11) Chromanochromanone류(rotenone, disodium cromoglycate)도 과민반응을 억제하였다.

이와 같이 flavonoids가 병리기전에 B-cell이 관

여하는 제 2 및 3형과민반응과 T-cell 이 관여하는 제 4형과민반응을 억제하는 기전에 관하여 앞으로 더 연구되어야 할 것이다. 그러나 Hume 등<sup>102)</sup>은 flavonoids 가 림프구와 섬유芽細胞에서 hexose 이동을 억제한다고 보고하였고, 또 Salter 등<sup>103)</sup>과 Graziani 등<sup>104)</sup>은 flavonoids 가 각각 섬유芽細胞와 Ehrlich 腹水癌細胞에서 thymidine, uridine 및 leucine 의 incorporation 을 억제한다고 보고하였으며, 또 Schwartz 등<sup>105)</sup>은 flavonoids 가 Ehrlich 腹水癌細胞와 mitogen-stimulated lymphocyte, 혼합백혈구의 배양에서 DNA 합성을 억제하며, 또 cytotoxic T-lymphocyte (CTTL) 의 증식을 억제하여 killer (effector) cell 기능이 저하된다고 보고하였으며, Kim 및 Cho<sup>107)</sup> 연구에서 flavonoids 가 섬유芽細胞增殖抑制作用과 bacterial  $\alpha$ -amylase, oxazolone 및 dinitrofluorobenzene 에 대한 體液性 및 細胞性免疫抑制作用이<sup>107)</sup> 있음을 확인한 바 있다. 따라서 flavonoids 가 제 2, 3 및 4형과민반응을 억제하는 기전은 B- 및 T-림프구의 증식과 기능을 동시에 억제하기 때문이라 사료된다. 또 Ushizima 등<sup>40)</sup>과 Thompson 등<sup>41)</sup>이 flavonoids 가 금속과 chelation 을 형성한다고 하였고, Kishore<sup>108)</sup>는  $Cu^{2+}$ 가 결핍되면 免疫이 억제된다고 보고하므로서 flavonoids 투여로  $Cu^{2+}$ 와 flavonoids 가 chelation 되므로써  $Cu^{2+}$  결핍증을 일으켜 免疫이 저하되는 병리기전도 관여하리라 생각된다.

## 결 론

$\gamma$ -Pyrone 구조를 갖는 flavonoids 와 그의 관련 화합물 21종의 경구투여 (50 및 100 mg/kg)가 rat 나 mouse 에서 제 1~4 형과민반응 model 에 미치는 영향에 대하여 실험한 결과 다음과 같은 과민반응 억제효능이 있었다.

Flavonoids 는 일반적으로 compound 48/80 에 의한 膨潤形成과 肥滿細胞脫顆粒보다는 백일해백신과 egg albumin 에 의한 IgE 증계형과민반응 (PCA, histamine-induced anaphylaxis)을 더 유의성있게 억제하였다. 또 B-림프구依存性過敏反應 model 인 S-RBC 에 의한 溶血素價상승, Arthus

反應, 溶血斑形成細胞數 및 凝集素價의 상승을 유의성있게 억제하였다. 또 T-림프구依存性過敏反應 model 인 S-RBC 에 의한 遲延型過敏反應 및 rosette 形成細胞數 증가를 유의성있게 억제하므로서 flavonoids 는 제 1, 2, 3 및 4 형과민반응을 유의성있게 억제한다는 結果를 얻었다. 특히 quercetin 이 제 2, 3 및 4 형과민반응을 가장 강하게 억제하였고, kaempferol 이 제 1형과민반응을 가장 강하게 억제하였다. 또 hesperetin, disodium cromoglycate, malvin 및 daidzein, morin, naringin, rotenone, flavone, catechin, rutin, hesperidin, neohesperidin, apigenin 및 chrysin 도 과민반응을 유의성있게 억제하였다. 그러나 chrysin, rutin 및 catechin 은 4형과민반응에서는 유의성있는 효능을 갖지 않았다. 또한 taxifolin 과 cyanin 은 1형과민반응은 유의성있게 억제하였지만 2~4 형과민반응 억제효능은 미약하였다. 그러나 flavone 은 그 반대로 2~4 형과민반응은 유의성있게 억제하였으나 1형과민반응 억제효능은 미약하였다.

한편, flavonoids 구조와 과민반응 억제효능과의 상관성을 보면 다음과 같았다.

1.  $C_{2-3}$  이중결합이 과민반응 억제효능을 갖는데 중요한 역할을 하였다.

2.  $C_4$ 의 ketone 가 상실되면 일반적으로 과민반응 억제효능이 감소되지만 catechin 과 malvin 은 예외였다.

3. Flavonoids 구조에 있어서 C-ring 에 benzene ring 이 결합할 때 그 결합위치가  $C_2$ 이던  $C_3$ 이던간에 그 과민반응 억제효능의 차이는 인정되지 않았다.

4. Flavonoids 의 C-ring 이 開裂되어도 과민반응 억제효과에는 영향을 끼치지 않았다.

5. A-ring 의 3 또는 7위치의 -OH 기에 당이 결합된 配糖體는 그의 非配糖體보다 과민반응 억제효능이 감소하였다.

6. Chromanochromanones 도 과민반응 억제효능이 있었다.

7. A- 및 B-ring 의 -OH 기 수가 증가함에 따라 과민반응 억제효능이 증가되었다.

8.  $C_3$ 의 -OH 기 존재유무에 관계없이 유사한 과민반응 억제효능을 가졌다.

## 분 현

- 1) Szent-Györgyi A. and Rusznyak St.: *Nature*, **138**, 27 (1936).
- 2) Gupta, M.B., Bhallar, T.N., Gupta, G.P., Mitra C.R. and Bhargava, K.P.: *Japan. J. Pharmacol.*, **21**, 377 (1971).
- 3) Lietti, A., Cristoni, A. and Picci, M.: *Arzneim-Forsch. (Drug Res.)*, **26**, 829 (1976).
- 4) Hikino, H., Taguchi, T., Fujimura, H. and Hiramatsu, Y.: *Planta Medica*, **31**, 216 (1977).
- 5) Blazsó, G. and Gábor, M.: *Acta. Physiol. Acad. Sci. Hung.*, **56**, 235 (1980).
- 6) Agarwal, O.P.: *Agents Actions*, **12**, 298 (1982).
- 7) Vilalr, A., Gasco, M.A. and Alcaraz, M.J.: *J. Pharm. Pharmacol.*, **36**, 820 (1984).
- 8) Fourie, T.G. and Snyckers, F.O.: *J. Nat. Prod.*, **47**, 1057 (1984).
- 9) Parmar, N.S. and Ghosch, M.N.: *Bull JIPMER(India)*, **1**, 6 (1976).
- 10) Fewtrell, C.M.S. and Comperts, B.D.: *Nature*, **265**, 635 (1977).
- 11) Middleton, E. Jr.: *The flavonoids, Trends. Pharmacol. Sci.*, **5**, 335 (1984).
- 12) Busse, W.W., Kopp, D.E. and Middleton, E. Jr.: *J. Allergy Clin. Immunol.*, **73**, 801 (1984).
- 13) O'Donnel, M. and Welton, A.F.: *Agents Actions*, **14**, 43 (1984).
- 14) Kuroyanagi, T. and Sato, M.: *Allergy*, **15**, 67 (1966).
- 15) Sasazima, M., Saziki, R., Nakane, R., Saotome, K., Kyogoku, K. and Tanaka, I.: *Foliopharmac. Jap.*, **74**, 897 (1978).
- 16) Eichler, O. and Hahn, M.: *Arch. Exper. Path. Pharmacol.*, **206**, 674 (1949).
- 17) Westphal, K.: *Gallenwegfunktionen and Callenleiden*, 326, Springer-Verlag, Berlin (1931).
- 18) Hahn, G., Lehmann, H.D., et al.: *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*, **18**, 698 (1968).
- 19) Volgel, G.: *ibid.*, **18**, 1063 (1968).
- 20) Pratt, D.E.: *J. Food Sci.*, **30**, 737 (1965).
- 21) Mutuura, T., Matsushima, H. and Nakashima, R.: *Tetrahedron*, **26**, 435 (1970).
- 22) Letan, A.: *J. Food Sci.*, **31**, 518 (1966).
- 23) Takahama, U.: *Phytochemistry*, **24**, 1443 (1985).
- 24) Younes, M. and Siegers, C.P.: *Planta Medica*, **43**, 240 (1981).
- 25) Baird, I.M., Hughes, R.E., Wilson, H.K., Davies, J.E.W. and Howard, A.N.: *Am. J. Clin. Nutr.*, **32**, 1686 (1979).
- 26) Middleton, E. Jr. and Drzewiecki, G.: *Biochem. Pharmacol.*, **31**, 1449 (1982).
- 27) Landolfi, R., Mower, R.L. and Steiner, M.: *ibid.*, **33**, 1525 (1984).
- 28) Vane, J.R.: *Nature New Biol.*, **231**, 232 (1971).
- 29) Beretz, A. and Cazenave, J.P.: *Plant flavonoids in Biology and Medicine II*, 187, Alan R. Liss, Inc (1988).
- 30) Nishino, H., Iwashima, A., Fujiki, H. and Suginuma, T.: *Jpn. J. Cancer Res.*, **75**, 113 (1984).
- 31) Horiuchi, T., Fujiki, H., Hakii H. and Suginuma, M.: *ibid.*, **77**, 526 (1986).
- 32) Chakravarthy, B.K., Rao, V.Y., Gambhir, S.S. and Gode, K.D.: *Planta Medica*, **43**, 64 (1981).
- 33) Cazzulani, P., Panzarasa, R., Luca, C., Oliva, D. and Graziani, G.: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **268**, 305 (1984).
- 34) Furchgott, R.F.: *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **24**, 175 (1984).
- 35) Puglisi, L., Salvador, S., Gabrielli, G. and Pasargiklian, R.: *Pharmacol. Res. Comm.*, **20**, 573 (1988).
- 36) Takahama, U.: *Flavonoids*, **33**(16), 2994 (1988).
- 37) Chizin, N.S., Onica, D., Maier, O. and Mikaescu, S.: *Revue roum. Biochim.*, **18**, 191 (1981).
- 38) Dick W.E., Jr.: *J. Agric. Fd. Chem.*, **29**, 305 (1981).
- 39) Hasato, T., Naganowo, H., Kumagai, M., Aoyagi, T. and Umegawa, H.: *J. Antibiot.*, **32**, 217 (1979).
- 40) Ushizima, M., Iio, M., Fujito, M., Matsuura, M. and Miyutake, S.: *J. Agric. Chem. Soc. Japan*, **54**, 4951 (1976).
- 41) Thompson, M., Williams, C.R. and Elliot, G.E.P.: *Analytica, Chim. Acta*, **85**, 375 (1976).
- 42) Mukohato, H., Nakabayaski, S. and Higashida, M.: *FEBS Lett.*, **85**, 215 (1978).
- 43) Heyman, S. and Kinoshito, J.H.: *J. Biol. Chem.*, **240**, 877 (1976).
- 44) Varma, S.D.: *Prog. Chim. Biol. Res.*, **213**, 343 (1986).
- 45) Hers, H.G.: *Biochim. Biophys. Acta.*, **37**, 120 (1960).
- 46) Takahama, U.: *Plant Cell Physiol.*, **25**, 1181 (1984).
- 47) Sorata, H., Takahama, U. and Kimura, M.:

- Biochim. Biophys. Acta*, **79**, 313 (1984).
- 48) Takahama, U.: *Plant Physiol.*, **74**, 852 (1984).
- 49) Pratt, D.E. and Watts, B.M.: *J. Food Sci.*, **29**, 27 (1964).
- 50) Takahama, U.: *Photochem. Photobiol.*, **38**, 363 (1983).
- 51) Takahama, U.: *Plant Cell Physiol.*, **25**, 1181 (1984).
- 52) Barz, W., Köster, J., Weltring, K.M. and Strack, D.: *Ann. Proc. Phytochem. Soc. Eur.*, **25**, 307 (1985).
- 53) Noro, T., Oda, Y., Miyase, T., Ueno, A. and Fukushima, S.: *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 3984 (1983).
- 54) Han, D.R.: Proc. of the 5th International Ginseng Symposium, 139, Seoul (1988).
- 55) Cantley, L.C., Jr. and Hammes, G.G.: *Biochemistry*, **15**, 1 (1976).
- 56) Lee, J.P., Matteliano, M.T. and Middleton, E. Jr.: *Life Sci.*, **31**, 2765 (1982).
- 57) Beretz, A., Francoise, B.S., Stierle, A., Corre, G., Anton, R. and Cazenave, J.P.: *Biochemical Pharmacology*, **35**, 257 (1986).
- 58) Beretz, A., Anton, R. and Cazenave, J.P.: Plant Flavonoids in Biology and Medicine, 281, Alan R. Liss, Inc. (1986).
- 59) Yamamoto, S., Yoshimoto, T., Furukawa, M., Horie, T., et al.: *J. Allergy Clin. Immunol.*, **74**, 349 (1984).
- 60) Havsteen, B.: *Z. Lebensmittelunters, U-Forsch.*, **170**, 36 (1980).
- 61) Havsteen, B.: *Biochem. Pharmacol.*, **32**, 1141 (1983).
- 62) Gábor, M. and Blazsó, G.: Flavonoids and Bioflavonoids, 381 (1977).
- 63) Nagai, H., Osuga, K. and Koda, A.: *Japan. J. Pharmacol.*, **25**, 763 (1975).
- 64) Cairns, H., Fitzmaurice, C., Hunter, D., Johnson, P.B., King, J., Lee, T.B., Lord, G.H., Minshull, R. and Cox, S.G.: *J. Med. Chem.*, **15**, 583 (1972).
- 66) Cox, J.S.G., Beach, J.E., Blair, A.M.J.N., Clarke, A.J., King, J., Lee, T.B., Loveday, D.E.E., Moss, G.F., Orr, T.S.C., Ritchie, J.T. and Sheard, P.: *Advances in Drug Res.*, **5**, 115 (1970).
- 66) Dixon, M., Jackson, D.M. and Richards, I.M.: *J. Pharmacol.*, **70**, 11 (1980).
- 67) Chiavarrelli, M., Moncada, S. and Mullane, K.: *ibid.*, **74**, 252 (1981).
- 68) Theoharides, T.C., Sieghart, W., Greengard, P. and Douglas, W.W.: *Science*, **207**, 80 (1980).
- 69) Buckle, D.R., Morgan, N.J., Ross, J.W., Smith, H. and Spicer, B.A.: *J. Med. Chem.*, **16**, 1334 (1973).
- 70) Altouyan, R.E.C. and Howell, J.B.L.: *Lancet*, **2**, 539 (1967).
- 71) Reynolds, J.E.F.: Martindale te Extra Pharmacopoeia, 29th, ed., 1419, Pharmaceutical Press (1989).
- 72) Dale M.M. and Forman, J.C.: Textbook of immunopharmacology, **265**, Blackwell Sci. Public. London (1984).
- 73) Kurikie, H., Saijo, T., Maki, Y. and Kanno, M.: *Japan. J. Pharmacol.*, **29**, 385 (1979).
- 74) Kim, C.J. and Chung, Z.M.: *Chung Ang. J. Pharmacol. Sci.*, **1**, 118 (1987).
- 75) 郭賀朋子, 海老塚豊, 野口博司, 秦堯滔, 三川潮; 日本生薬學會 發表要旨, **1B**, 10 (1984).
- 76) Yamahara, J., Yamada, T., Kimura, H., Sawada, T. and Fujimura, H.: *J. Pharm. Dyn.*, **5**, 921 (1982).
- 77) Sakamoto, M., Kakuta, S. and Hatai, B.: *Proc. Symp. WAKAN YAKU*, **16**, 65 (1983).
- 78) Koda, A., Nagai, H. and Wada, H.: *Folia Pharmacol. Japan*, **66**, 194 and 237 (1970).
- 79) Sankawa, U. and Chun, Y.T.: Advances in chinese medical reserch, **171**, Wold Scientific Publ. Co., Singapore (1985).
- 80) Yamahara, J., Kozuka, M., Sawada, T., Fujimura, H., Nakano, K., Tomimatsu, T. and Nohara, T.: *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 1676 (1985).
- 81) Tasaka, K., Akagi, M., Miyoshi, K., Mio, M. and Makino, T.: *Agents Actions*, **23**, 153 (1988).
- 82) Tasaki, K., Mio, M., Izushi, K., Akagi, M. and Makino, T.: *ibid.*, **23**, 157 (1988).
- 83) Rimando, A.M., Inoshiri, S., Otsuka, H., Kohda, H., Yamasaki, K., Padolina, W.G., Torres, k., Quintana, G. and Cantoria, M.C.: *Shoyakugaku Zasshi*, **41**, 242 (1987).
- 84) Ioue, H., Mori, T., Shibata, S. and Saito, H.: *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 3888 (1987).
- 85) Amellal, M., Bronner, C., Briancon, F., Haag, M., Anto, R. and Landry, Y.: *Planta Medica*, **51**, 16 (1985).
- 86) Middleton, E. and Drzewiecki, G.: *Biochim. Pharmacol.*, **33**(21), 3333 (1984).
- 87) Bennet, J.P., Gomperts, B.D. and Wollenweber, E.: *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*, **31**(1), 433 (1981).



- 88) Coombs, R.R.A., Gell, P.G.H. and Lachman, P.J.: Clinical aspects of immunology, 3rd ed., Blackwell (1975).
- 89) Mota, I.: *Immunology*, **7**, 681 (1964).
- 90) Goose, J. and Blair, A.M.J.N.: *ibid.*, **16**, 749 (1969).
- 91) Matsumura, Y., Tan, E.M. and Vaughan, J.H.: *J. Allergy Clin. Immunol.*, **58**, 387 (1976).
- 92) Ha, T.Y. and Kim, K.K.: *J. Kor. Soc. Microbiol.*, **16**, 57 (1981).
- 93) Ahn, Y.K., et al.: *J. Pharmaceut. Sco.*, **29**, 2 (1985).
- 94) Jerne, N.K. and Nordin, A.A.: *Science*, **140**, 405 (1963).
- 95) Ha, T.Y. and Rhee, H.K.: *J. Kor. Soc., Microbiol.*, **16**, 57 (1981).
- 96) Alfred, T. and Patrucco, A.: *J. Allergy*, **42**, 140 (1968).
- 97) Nakashima, S., Sakai, Y., Umeda Y. and Takatsu, K.: *Microbiol. Immunol.*, **23**, 105 (1979).
- 98) Briggs, N.T.: *J. Infect. Dis.*, **113**, 22 (1963).
- 99) Sarafin, W.E. and Austen, K.F.: *N. Engl. J. Med.*, **317**, 30 (1978).
- 100) Nabholz, M., Young, H., Meo, T., et al.: *Immunogenetics*, **1**, 457 (1975).
- 101) Mannik, M.: *J. Rheumatol.*, **13** (suppl. 14), 35 (1987).
- 102) Hume, D.A., Weldemann, M.J. and Ferber, E.: *J. Natl. Cancer Inst.*, **62**, 1243 (1979).
- 103) Salter, D.W., Custead, J.S. and Cook, J.S.: *J. Membr. Biol.*, **40**, 67 (1978).
- 104) Graziani, Y. and Chayoth, R.: *Biochem. Pharmacol.*, **28**, 397 (1979).
- 105) Schwartz, A., Sutton, S.L. and Middleton, E. Jr.: *Immunopharmacology*, **4**, 125 (1982).
- 106) Kim, C.J. Cho, S.G., Zu, Z.H. and Su, S.K.: *in press* (1990).
- 107) Cho, S.G. and Kim, C.J.: *in press* (1990).
- 108) Kishore, V., Latman, N., Roberts, D.W., Barnett, J.B. and Sorenson, J.R.J.: *Agents Actions*, **14**, 274 (1985).