

조건적 불사화 흰쥐 뇌 모세혈관 내피세포주에서 Taurine 수송 특성

강영숙* · 이나영
숙명여자대학교 약학대학

Characterization of Taurine Transport in Conditionally Immortalized Rat Brain Capillary Endothelial Cell Lines

Young-Sook KANG* and Na-Young LEE

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea

(Received May 15, 2002 ; accepted June 22, 2002)

Abstract – Taurine has a neuroprotective action from oxidative stress in neural cell. In the present study, we studied taurine transport under basal and stressed conditions in conditionally immortalized rat brain capillary endothelial cell line (TR-BBB13) *in vitro*. The uptake of [³H]taurine in the TR-BBB13 was increased by time-dependently and dependent on both Na⁺ and Cl⁻. Furthermore, β-alanine strongly inhibited the uptake of [³H]taurine in the TR-BBB13. To study the effects of oxidative stress on taurine transport, we used diethyl maleate (DEM) and lipopolysaccharide (LPS). Diethyl maleate (DEM, 300 μM) significantly reduced uptake of [³H]taurine by time-dependently until 8 hr exposure in TR-BBB13. But, the [³H]taurine uptake was not changed by lipopolysaccharide (LPS, 10 ng/ml) in TR-BBB13.

Key words □ taurine uptake, oxidative stress, conditionally immortalized rat brain capillary endothelial cell line

Taurine (2-aminoethane sulfonic acid)은 황 함유 아미노산 중 하나로서 여러 조직에 분포하여 여러 많은 생리학적 기능을 수행하고 있는데(Huxtable, 1992), 특히 중추신경계(central nervous system, CNS)에 풍부하게 존재하여 삼투압을 조절하고 신경조절물질(neuromodulator)과 신경전달물질(neurotransmitter)의 역할을 수행한다(Huxtable, 1992; Wade 등, 1988; Huxtable, 1989; Pasantes-Morales 등, 1997). 또한 taurine은 glutamate와 같은 흥분성 아미노산(excitatory amino acids)에 의해서 유도되는 흥분성 독성(excitotoxicity)으로부터 뇌신경세포를 보호하는 작용을 갖고 있다(French 등, 1986; Trenkner, 1990). 허혈증(ischemia)과 저산소증(hypoxia)에 의해서 유발되는 뇌신경세포 손상에도 taurine이 보호작용을 나타낸다고 알려져 있는데, four-vessel occlusion으로 허혈을 일으켰을 때 taurine이 세포 손상을 억제한다는 보고가 있다(Schurr 등, 1987; Matsumoto 등, 1991). 최근에는 taurine이 cerebellar granule 세포에서 free radical에 의한 세포손상을 보호한다는 보고가 있다(Boldyrev 등, 1999). 이미 혈액-뇌 관문(blood-brain barrier, BBB)에서의 taurine의 수송 특성에 대해서는 단층 모세혈관 내피

세포 배양계(primary cultured brain capillary endothelial cell lines, BCECs)를 이용한 실험계에서 혈액-뇌 관문에 존재하는 Na⁺, Cl⁻ 의존성인 taurine 수송체(taurine transporter, TAUT)를 통해 뇌로 수송되어 진다는 것이 알려져 있다(Tamai 등, 1995). 최근에 transgenic rat harboring temperature-sensitive simian virus 40 (ts SV40) large antigen gene (Tg rat)에서 기원하여 조건적 불사화 세포주(conditionally immortalized cell lines)를 새롭게 수립하였다(Takahashi 등, 1999). 이러한 불사화 세포주는 BCEC 실험계에 비해 동물의 희생을 감소시키고 수립하기 쉬우며 다른 여러 세포주와 co-culture가 가능한 장점을 지니고 있다(Terasaki 등, 2001).

본 연구에서는 이러한 조건적 불사화 흰쥐 뇌 모세혈관 세포주(conditionally immortalized rat brain capillary endothelial cell lines)를 사용하여 taurine의 수송 특성과 기전을 *in vitro* taurine uptake법을 사용하여 밝히고자 하였다. 또한 BBB 세포에서 산화적 스트레스에 의한 뇌신경세포 손상 상태에서의 taurine의 수송에 관한 보고가 없으므로 본 세포주에서 산화적 스트레스에 의한 taurine 수송의 변화를 역시 *in vitro* taurine uptake법을 사용하여 알아보고자 하였다. 본 실험에서는 산화적 스트레스를 상태를 유발하기 위하여 세포내 reduced glu-

*To whom correspondence should be addressed.

tathione (GSH)를 고갈시키는 물질인 diethyl maleate (DEM)와 endotoxin의 하나인 lipopolysaccharide (LPS)를 처리하였다.

실험방법

시약 및 기기

[2-³H(N)]-Taurine ([³H]taurine, 30.3 Ci/mmol)과 [carboxyl-¹⁴C]inulin ([¹⁴C]inulin, 1.92 mCi/g)은 NEN Life Science에서 구입하였다. Lipopolysaccharide (LPS)는 List Biological Laboratories, Inc (Campbell, CA, U.S.A.)에서 구입하였고 diethyl maleate (DEM), β-alanine, taurine은 Wako Pure Chemical (Osaka, Japan)에서 구입하여 사용하였다. 기타 모든 시약은 일급 이상의 제품을 구입하여 사용하였다.

세포 배양

TR-BBB13 세포주는 temperature-sensitive SV40 large T-antigen gene을 harboring한 transgenic rat에서 이미 보고된 논문의 방법으로 수립하였다(Kikuchi 등, 2000). 본 연구에는 이 세포주를 사용하였다. TR-BBB13 세포는 33°C, 95% O₂, 5% CO₂ 조건에서 20 mM NaHCO₃, 2 mM L-glutamine, 15 ng/ml endothelial cell growth factor, 100 U/ml benzyl penicillin, 100 mg/ml streptomycin sulfate, 10% fetal bovine serum을 포함하는 Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM)에서 배양시켰다(Kikuchi 등, 2000).

TR-BBB13 세포주에서 [³H]taurine uptake 실험

24-well plate (Becton Dickinson, Bedford, MA, U.S.A.)에 TR-BBB13 세포를 1.0×10⁵ cells/well의 밀도로 깔아서 33°C에서 48시간 배양하였다. [³H]Taurine의 uptake를 구하는 실험방법은 이미 보고된 논문을 참고하였다(Kikuchi 등, 2000). 먼저 TR-BBB13 세포를 37°C에서 ECF buffer (122 mM NaCl, 25 mM NaHCO₃, 10 mM D-glucose, 3 mM KCl, 1.4 mM CaCl₂, 1.2 mM MgSO₄, 0.4 mM K₂HPO₄ and 10 mM HEPES, pH 7.4)로 3번 세척하였다. Uptake 실험은 37°C에서 1 μCi [³H]taurine과 0.2 μCi [¹⁴C]inulin이 포함된 ECF buffer 200 μl를 적용하여 반응을 시작하였다. 각각 1분, 5분, 10분, 30분간 반응시킨 후 적용했던 용액을 제거하고 4°C의 isotope-free ECF buffer 1 ml을 적용하여 반응을 중단시켰다. 세포들을 1 N-NaOH 750 μl로 녹이고 50 μl를 DC protein assay kit (Bio-Rad, Hercules, CA, U.S.A.)를 사용하여 protein량을 정량하였다. 남은 용액 500 μl를

scintillation cocktail (Hionic-fluor, Packard, Meriden, CT, U.S.A.) 5 ml과 잘 혼합하여 방사활성을 측정하였다.

TR-BBB13 세포주에서 이온과 아미노산이 [³H]taurine uptake에 미치는 영향

Sodium 이온(Na⁺)과 chloride 이온(Cl⁻)이 [³H]taurine uptake에 미치는 영향을 알아보기 위해서 Na⁺ free buffer와 Cl⁻ free buffer를 가지고 TR-BBB13 세포주에서 [³H] taurine uptake 실험을 실시하였다. Na⁺ free buffer는 ECF buffer에 존재하는 Na⁺을 같은 몰농도의 choline으로 치환하여 만들었고, Cl⁻ free buffer는 ECF buffer에 존재하는 Cl⁻을 같은 몰농도의 gluconate로 치환하여 만들었다. Uptake 실험은 37°C에서 1 μCi [³H]taurine과 0.2 μCi [¹⁴C]inulin이 포함된 Na⁺ free buffer와 Cl⁻ free buffer를 각각 200 μl 적용하여 5분간 반응시키고 위와 같은 방법으로 단백질의 양과 방사활성을 측정하였다.

또한 unlabelled taurine과 β-alanine이 [³H]taurine 수송에 미치는 영향을 조사하기 위하여 50 mM unlabelled taurine과 100 μM β-alanine이 포함되도록 조제한 ECF buffer에서 5분간 [³H]taurine uptake 실험을 위와 같은 방법으로 실시하였다.

TR-BBB13 세포주에서 산화적 스트레스 유발 물질이 [³H]taurine uptake에 미치는 영향

[³H]Taurine 수송에 대한 immunostimulant인 LPS와 화학적 산화제인 DEM의 영향을 알아보기 위해 TR-BBB13 세포주에서 uptake 실험을 실시하였다. 10 ng/ml의 LPS와 300 μM DEM이 포함되도록 조제한 각각의 ECF buffer에 1 μCi [³H]taurine과 0.2 μCi [¹⁴C]inulin을 적용하여 5분간 반응시키고 위와 같은 방법으로 정량하였다.

또한 DEM 처리 시간에 따른 [³H]taurine uptake의 변화를 알아보기 위하여 37°C에서 TR-BBB13 세포를 300 μM DEM을 포함하는 ECF buffer에 각각 4시간, 8시간, 12시간, 24시간 동안 노출시킨 후 1 μCi [³H]taurine과 0.2 μCi [¹⁴C]inulin을 5분간 적용하여 반응시키고 단백질의 양과 방사활성을 위와 같은 방법으로 측정하였다.

데이터 분석

모든 데이터는 각 실험 횟수에 대한 평균과 표준오차 (mean±S.E.M)로 표시하였다. 두 그룹간 유의성은 student's t-test로 계산하고 p<0.05인것을 통계적으로 유의하다고 간주하였다.

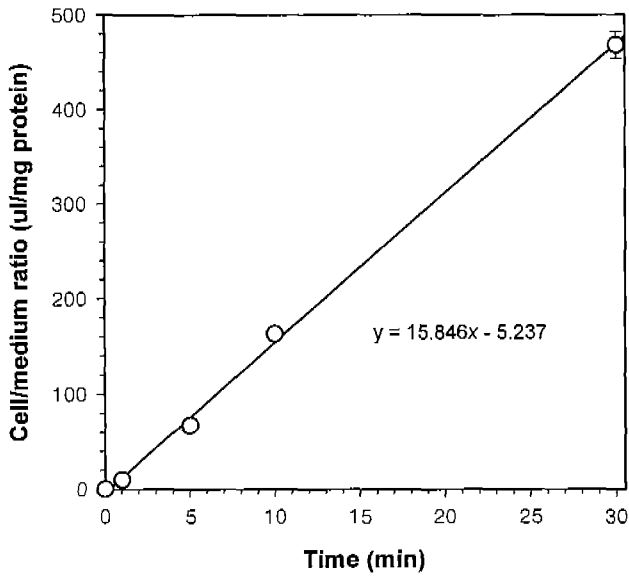


Fig 1. Time-course of $[^3\text{H}]$ taurine uptake by TR-BBB13. Each point represents the mean \pm S.E.M. (n=3)

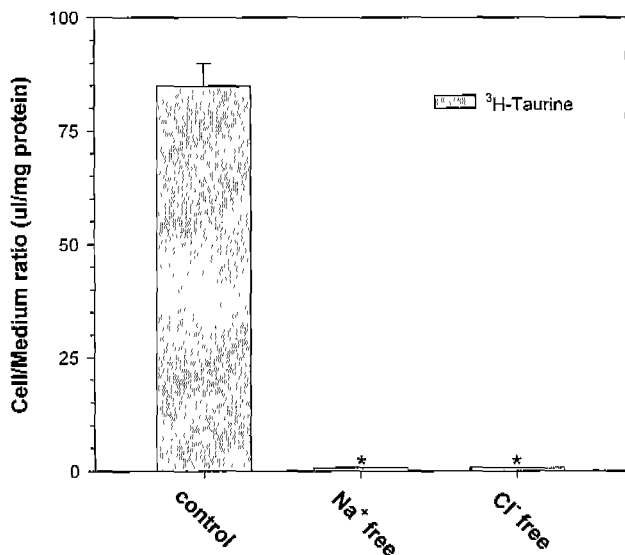


Fig 2. The effects of Na^+ - free and Cl^- - free conditions on the uptake of $[^3\text{H}]$ taurine by TR-BBB13. $[^3\text{H}]$ Taurine uptake was performed at 5 min. Na^+ - free or Cl^- - free conditions were prepared by replacement of equimolar choline or gluconate. Each point represents the mean \pm S.E.M.(n=3). $P < 0.05$ significantly different from respective control.

실험결과

In vivo 상태에 근접한 혈액-뇌 관문(BBB)에서 taurine 수송 특성과 특히 세포적 손상에 따른 taurine의 수송 변화를 밝히기 위해서 본 연구에서는 TR-BBB13 세포주를 사용하여 *in vitro*에서 $[^3\text{H}]$ taurine uptake 실험을

Table I. Effects of different condition on $[^3\text{H}]$ taurine uptake by TR-BBB13

Condition	Cell/Medium ratio ($\mu\text{l}/\text{mg}$ protein)
control	82.1 ± 1.8
+ taurine (50 mM)	8.60 ± 0.42
+ β -alanine (100 μM)	6.47 ± 0.35
+ DEM (300 μM)	10.6 ± 0.6
+ LPS (10 ng/ml)	81.3 ± 4.8

$[^3\text{H}]$ Taurine uptake was performed at 5 min. Each value represents the mean \pm S.E.M. (n=3). $P < 0.05$ significantly different from respective control.

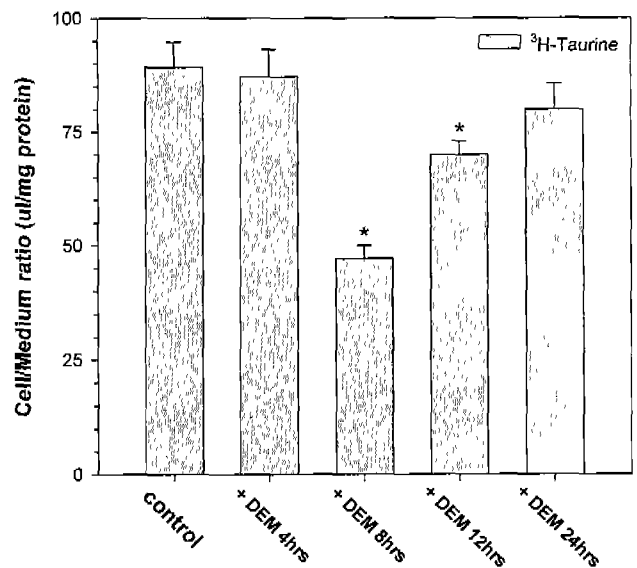


Fig 3. Time-dependence of diethyl maleate (DEM) treatment on $[^3\text{H}]$ taurine uptake by TR-BBB13. DEM concentration was 300 μM . $[^3\text{H}]$ Taurine uptake was performed at 5 min. Each point represents the mean \pm S.E.M. (n=3). $P < 0.05$ significantly different from respective control.

실시하였다. 먼저 TR-BBB13 세포주에서 반응 시간에 따른 $[^3\text{H}]$ taurine uptake의 변화를 알아보기 위한 실험을 실시한 결과, $[^3\text{H}]$ taurine uptake는 시간에 따라 직선적으로 증가한다는 것을 알 수 있었다(Fig. 1). TR-BBB13 세포주에서 Na^+ free buffer와 Cl^- free buffer를 사용하였을 때 $[^3\text{H}]$ taurine uptake는 ECF buffer를 사용하였을 때보다 두 buffer에서 모두 약 99%이상 감소한 결과를 나타내었다(Fig. 2). 또한 50 mM taurine 또는 100 μM β -alanine을 처리하였을 때 5분간의 $[^3\text{H}]$ taurine uptake는 control과 비교하였을 때 90%이상 감소하는 것을 알 수 있었다(Table 1).

산화적 스트레스를 유발하는 물질을 처리하였을 때 BBB에서 taurine의 수송 변화를 알아보기 위하여 TR-BBB13 세포주에 300 μM DEM 또는 10 ng/ml LPS를 처리하고 5분간의 $[^3\text{H}]$ taurine uptake를 조사하였다.

300 μ M DEM을 처리하였을 때 [3 H]taurine uptake는 control에 비해 약 87%가 감소하였다. 그러나 10 ng/ml LPS를 처리하였을 때에는 [3 H]taurine uptake가 control과 비교하였을 때 유의적인 변화를 나타내지 못했다(Table 1).

또한, DEM이 [3 H]taurine uptake에 미치는 영향을 알아보기 위하여 300 μ M DEM을 시간을 달리하여 전처리하고 5분간의 [3 H]taurine uptake를 조사하였다. DEM을 8시간동안 전처리하였을 때 [3 H]taurine uptake가 control과 비교하여 가장 많이 감소되었고, 8시간 이후에는 시간에 따라 증가하여서 24시간 전처리 하였을 때에는 control과 유사한 값을 나타내었다(Fig. 3).

고 찰

본 연구는 조건적 불사화 흰쥐 brain capillary endothelial cell line (BCEC)인 TR-BBB13 세포주에서 taurine의 수송 특성과 산화적 스트레스에 대한 taurine 수송 변화를 알아보기 위해서 수행하였다. TR-BBB13 세포주는 33°C에서 잘 자라고 수렴하기 쉬운 뿐 아니라 다른 여러 세포 타입과 co-culture가 가능하여 기존의 primary culture에 비해 *in vivo*에 가까운 실험계를 만들 수 있다(Tarasaki 등, 2001). 실제로 TR-BBB 세포주와 조건적 불사화 흰쥐 astrocyte 세포주(TR-AST)를 co-culture하였을 때 TR-BBB 세포주 단독에서 보다 GLUT-1의 mRNA가 10배정도 많이 유도되어지고 γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP), alkaline phosphatase (ALP)와 같은 효소 활성이 5-10배 증가하여 *in vivo*에 가까운 활성을 나타낸다는 보고가 있다(Kikuchi 등, 2000). TR-BBB 세포주에는 세포간 접합에 관여하는 단백질인 occludin, claudine-5, junctional adhesion molecule (JAM) 등의 mRNA 발현이 증명되어있다(Hosoya 등, 2000). 또한 primary culture에 비해서 동물의 회생을 줄일 수 있어 훨씬 효율적인 *in vitro* 모델이라고 할 수 있다. 현재까지 이러한 조건적 불사화 흰쥐 BCEC에서 glucose transporter (GLUT) (Hosoya 등, 2000), GABA transporter (GAT2/BGT1) (Takahashi 등, 2001), monocarboxylate transporter (MCT1)(Mosoya 등, 2001) 등의 존재가 확인되었다. BBB에 존재하는 taurine transporter (TAUT)는 Na^+ , Cl^- 의존적이며 β -아미노산에 의해서 taurine의 수송이 저해되는 특징이 있다(Tanai 등, 1995). 본 실험 결과 조건적 불사화 흰쥐 BCEC의 하나인 TR-BBB13 세포주에서 [3 H]taurine uptake가 Na^+ , Cl^- 의존적이며 unlabelled taurine과 β -alanine에 의해서 저해되는 것을 알 수 있었고(Fig. 2, Table 1), 이것은 TAUT의 수송 특성을 반영하는 결과로서 조건적 불사화 흰쥐 BCEC에

서 TAUT의 존재를 간접적으로 반영하는 결과이며, TR-BBB13 세포주에서 TAUT의 발현을 증명한 실험결과를 두고중에 있다. 한편, 산화적 스트레스에 의한 taurine uptake의 변화를 보여주는 여러 논문들의 보고가 있는데, human oral carcinoma로부터 수렴한 KB31 세포주와 colon carcinoma로부터 수렴한 LoVo 세포주에 H_2O_2 (1 mM)를 처리하였을 때 taurine uptake는 control에 비해 감소하는 결과를 나타내었다(Wersinger 등, 2001). 또한 Murine macrophage에서 lipopolysaccharide (LPS, 1 μ g/ml)를 처리하였을 때 역시 taurine uptake가 감소된다는 보고가 있다(Romio 등, 2001). 그리고 Caco-2 세포에서도 LPS (1 μ g/ml)에 의해서 taurine uptake가 15.7% 감소한다고 보고되어 있다(O'Flaherty 등, 1997). 그러나 이와 반대로 흰쥐 astrocyte 세포주에서는 LPS (10 ng/ml)를 48시간 처리하였을 때 taurine uptake가 유의적으로 증가하는 것을 보여주었다(Chang, 2001). 그렇지만 본 실험에서 조건적 불사화 흰쥐 BCEC인 TR-BBB13 세포주에서는 LPS (10 ng/ml)에 의해서 taurine uptake가 약간 감소했을 뿐 유의적인 결과를 나타내지 않았다(Table 1). 그러므로 여러 논문의 결과와 본 실험 결과를 통해서 세포주의 특성과 처리한 LPS의 농도에 따라서 LPS에 의한 taurine uptake는 변화되고 있다는 것을 알 수 있다.

본 실험에서 TR-BBB13 세포주에 [3 H]taurine과 diethyl maleate (DEM, 300 μ M)를 동시에 넣고 5분간 uptake 실험을 실시하였을 때 [3 H]taurine uptake가 유의적으로 감소하였고(Table 1), TR-BBB13 세포에 DEM (300 μ M)을 8시간 전처리하고 5분간 uptake 실험을 실시하였을 때에도 역시 [3 H]taurine uptake가 유의적으로 감소함을 알 수 있었다(Fig. 3). 그리고 두 조건에서 DEM이 taurine의 uptake에 미치는 영향에 차이를 나타내고 있는데, 세포에 DEM을 전처리 한 경우에 있어서는 장시간 반응 시키는 동안 세포의 손상에 대한 보상작용 또는 대사작용 등의 차에 의해 감소효과에 차이를 나타낸다고 생각된다. 이를 반영하는 다른 보고가 있는데 산화적 스트레스 등에 의한 세포 손상 상태에서는 세포막에서의 능동적 수송(active transport)에 필요한 산화적 대사과정(oxidative metabolism)을 교란시켜 *in vitro*에서 taurine uptake가 감소한다고 보고하고 있다(Saransaari 등, 2000). 특히 본 실험 결과 TR-BBB13 세포에 DEM (300 μ M)을 8시간 전처리 하였을 때 [3 H]taurine uptake가 가장 많이 감소하고 8시간 이후 증가하여 24시간 전처리 하였을 때에는 [3 H]taurine uptake가 control과 유사한 것을 알 수 있었다(Fig. 3). 이러한 결과는 H_2O_2 에 의해서 유발된 산화적 스트레스에 의해서 superoxide dismutase (SOD)의 활성이 변화하는 모습과 유사한 양상을 보이고

있는데(김안근 등, 2001), 항산화효소 활성의 변화가 산화적 스트레스에 의한 taurine uptake 변화에 영향을 미칠 수 있을 가능성도 생각되어 진다.

결론적으로 조건적 불사화 rat brain capillary endothelial cell line인 TR-BBB13 세포주에서 taurine uptake는 시간 의존적으로 증가하고 Na⁺, Cl⁻ 의존적이며 unlabelled taurine과 β-alanine에 의해서 저해되며 DEM에 의해서 유발된 산화적 스트레스에 의해서 감소되었다.

감사의 말씀

본 연구는 숙명여자대학교 2001학년도 교내 연구비 지원에 의해 수행되었으며 이 연구가 수행되도록 도와준 T. Terasaki 박사에게 감사드립니다.

참고문헌

- Huxtable R. J. (1992) Physiological actions of taurine. *Physiol. Rev.*, **72**, 101-163.
- Wade JV, Olson JP, Samson FE, Nelson SR and Pazdemik TL. (1988) A possible role for taurine in osmoregulation within the brain. *J. Neurochem.*, **51**, 740-745.
- Huxtable R. J. (1989) Taurine in the central nervous system and the mammalian actions of taurine. *Prog. Neurobiol.*, **32**, 477-533.
- Pasantes-Morales H, and Schousboe A. (1997) Role of taurine in osmoregulation in brain cell: mechanisms and functional implications. *Amino Acids.*, **12**, 281-292.
- French E. D., Vezzani A., Whetsell W. O. Jr. and Schwarcz R. (1986) Antiexcitotoxic actions of taurine in the rat hippocampus studied *in vivo* and *in vitro*. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **203**, 349-362.
- Trenkner E. (1990) The role of taurine and glutamate during early postnatal cerebellar development of normal and weaver mutant mice. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **268**, 239-244.
- Schurr A. and Rigor B. M. (1987) The mechanism of neuronal resistance and adaptation to hypoxia. *FEBS Lett.*, **224**, 1-8.
- Matsumoto K., Ueda S., Hashimoto T. and Kuriyama K. (1991) Ischemic neuronal injury in the rat hippocampus following transient forebrain ischemia: evaluation using *in vivo* microdialysis. *Brain Res.*, **543**, 236-242.
- Boldyrev A. A., Johnson P., Wei Y., Tan Y. and Carpenter D. O. (1999) Carnosine and taurine protect rat cerebellar granular cells from free radical damage. *Neurosci Lett.*, **263**, 169-172.
- Tamai I., Senmaru M., Terasaki T. and Tsuji A. (1995) Na⁺- and Cl⁻-dependent transport of taurine at the blood-brain barrier. *Biochem. Pharmacol.*, **50**, 1783-1793.
- Takahashi R., Hirabayashi M., Yanai N., Obinata M and Ueda M. (1999) Establishment of SV40-tsA58 transgenic rats as a source of conditionally immortalized cell lines. *Exp. Anim.*, **48**, 255-261.
- Kikuchi Y., Iizasa H., Tetsuka K., Asashima T., Hattori K., Hosoya K., Terasaki T. and Nakashima E. (2000) *in vitro* blood-brain barrier model: co-culture system of conditionally immortalized rat cell lines, TR-BBB, TR-AST and TR-PCT. *Millennial World Congress of Pharmaceutical Sciences.* 43-
- Hosoya K. I., Takashima T., Tetsuka K., Nagura T., Ohtsuki S., Takanaga H., Ueda M., Yanai N., Obinata M. and Terasaki T. (2000) mRNA expression and transport characterization of conditionally immortalized rat brain capillary endothelial cell lines; a new *in vitro* BBB model for drug targeting. *J. Drug. Target.*, **8**, 357-370.
- Terasaki T. and Hosoya K. I. (2001) Conditionally immortalized cell lines as a new *in vitro* model for the study of barrier functions. *Biol Pharm Bull.*, **24**, 111-118.
- Takanaga H., Ohtsuki S., Hosoya K. I. and Terasaki T. (2001) GAT2/BGT-1 as a system responsible for the transport of gamma-aminobutyric acid at the mouse blood-brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab.*, **21**, 1232-1239.
- Hosoya K., Kondo, T., Tomi M., Takanaga H., Ohtsuki S. and Terasaki T. (2001) MCT1-mediated transport of L-lactic acid at the inner blood-retinal barrier: a possible route for delivery of monocarboxylic acid drugs to the retina. *Pharm Res.*, **18**, 1669-1676.
- Wersinger C, Lelong-Rebel IH and Rebel G. (2001) Sensitivity of taurine uptake to oxygen-derived reactive substances in MDR and non-MDR cells. *Amino Acids*, **21**, 91-117.
- Romio L., Zegarra-Moran, Varesio L. and Galietta L. J. V. (2001) Regulation of taurine transport in murine macrophages. *Amino Acids*, **21**, 151-160.
- O'Flaherty L., Stapleton P. P., Redmond H. P. and Bouchier-Hayes D. (1997) Dexamethasone and lipopolysaccharide regulation of taurine transport in Caco-2 cells. *J. Surg Res.*, **69**, 331-336.
- Chang R. C., Stadlin A. and Tsang D. (2001) Effects of tumor necrosis factor alpha on taurine uptake in cultured rat astrocytes. *Neurochem. Int.*, **38**, 249-254.
- Saransaari P. and Oja S. S. (2000) Taurine and neural cell damage. *Amino Acids.*, **19**, 509-526.
- 김안근, 김지현. (2001) 산화적 스트레스 및 항산화제가 항산화효소 활성에 미치는 영향. *응용약물학회지*, **9**, 249-257.