

당귀의 방사선 방호에 의한 생체면역 증진 효과

김경윤 · 정현우¹ · 김계엽^{2*}

전남대병원 재활의학과, 1: 동신대학교 한의학과, 2: 동신대학교 물리치료학과

Immunostimulating Effects of *Angelica Gigas* by Radio-Protective

Kyung Yoon Kim, Hyun Woo Jeong¹, Gye Yeop Kim^{2*}

Department of Physical Therapy, Hanlyo University, 1: Department of Pathology, college of Oriental Medicine, Dongshin University, 2: Department of Physical Therapy, Dongshin University

The purpose of this study was to investigate the effects of *Angelica gigas* on jejunal survival, endogenous spleen colony formation and jejunal crypt cells of mice irradiated with Gamma-ray irradiation. The subject of this study includes 42 mice which were divided into each 7 groups. *Angelica gigas* experiment groups were *Angelica gigas* + Gamma-ray(10Gy), *Angelica gigas* + Gamma-ray(3Gy), *Angelica gigas* + Gamma-ray(1Gy), Gamma-ray control (10Gy), Gamma-ray control(3Gy), Gamma-ray control(1Gy), Normal groups. In the present study to evaluate the effect of *Angelica gigas* on jejunal crypt survival, endogenous spleen colony formation, and apoptosis in jejunal crypt cells of mice Gamma-ray with each dose of Gamma-ray irradiation. The results of this study were as follows: In low-dose(1Gy) Gamma-ray radiation were treatment of *Angelica gigas* showed significantly increased($p<0.05$) on the cell death apoptosis in crypt, intestine crypts survival of intestine after gamma-ray irradiation. High-dose(10Gy) Gamma-ray, treatment of *Angelica gigas* showed significantly increased($p<0.05$) on the leukocyte. The above results suggest that *Angelica gigas* were immunostimulating effectively reduced Gamma-ray irradiation.

Key words : *Angelica gigas*, Gamma-ray, Immunostimulating effect

서론

최근 들어 방사선과 방사선 동위원소가 가지고 있는 물리학적 및 생물학적인 많은 장점들로 인해 의학·생물학 그리고 각종 산업체 등에서 방사선의 이용이 더욱 증가 추세에 있다. 그러나 방사선의 많은 장점에도 불구하고, 체내 방사선 피폭의 각종 심각한 장애를 유발하기 때문에, 다양한 방법들을 이용하여 체내 방사선 피폭에 대한 방사선 방호효과에 관한 연구가 시도 되었다. 지금까지 알려진 방사선 노출 정도에 따른 선량별 장애는 중추신경 장애(100~300Gy), 위장관 장애(10~30Gy), 골수장애(4~8Gy) 및 저선량 장애(1~2Gy)등이 있으며¹⁾, 생물체에 조사되면 조직이나 기관이 위축되어 세포가 죽게 되거나 세포내의 표적 분자인 DNA의 구성 성분에 손상을 주게 되므로 유전적 장애등을 초래하게 된다^{2,3)}.

특히 골수 및 말초혈액 성분이 방사선에 가장 민감하게 반응

하며^{4,5)}, 미분화 세포, 유약한 세포, 증식이 왕성하거나 대사 작용이 활발한 세포일수록 방사선에 민감하게 반응을 보인다⁶⁾. 의학이나 관련 분야에 따라 각종 약품들이 개발되어 치료에 응용되고 있으나, 아직도 다수의 질병치료에 한계가 있으며 약물의 지속적인 사용에 따른 부작용도 문제시 되고 있다. 이러한 문제를 해결할 수 있는 대안으로 국내에서 자생하며, 오래전부터 한의학에서 사용되어 왔던 전통의 한약자원을 활용하여 생체 내 독성이 적으면서 치료효과가 입증된 천연 방사선 방호제의 연구가 되어지고 있는데, 그 중 당귀(*Angelica gigas*)는 미나리과(*Umbelliferae*)에 속하는 다년생 초목으로 국내에서는 전남, 경남·북, 강원, 경기 등에 분포하고 있다⁷⁾.

당귀는 간장을 보호하고 glycogen의 감소 방지 등에 현저한 효과와 적혈구, 백혈구 및 혈소판계 세포 모두에 조혈촉진효과를 보여 골수에서 비교적 미분화된 조혈모세포에 대해 증식 및 분화촉진 작용을 나타내는 것으로 알려져 있다⁸⁾. 최근까지 당귀에 대한 국내·외 연구는 면역 능력에 관한 연구⁹⁾ 항산화능력¹⁰⁾, 항돌연변이성¹¹⁾ 및 항암성¹²⁾에 관한 연구 등이 이루어져왔으나, 방사선 방호효과에 대한 당귀효능 연구는 아직 미흡한 실정이다.

* 교신저자 : 김계엽, 전남 나주시 대호동 252, 동신대학교 한의과대학

· E-mail : kykim@dsu.ac.kr · Tel : 061-330-3398

· 접수 : 2005/07/29 · 수정 : 2005/08/01 · 채택 : 2005/10/01

본 연구에서는 *Angelica gigas* 투여가 마우스의 생체면역 증진에 미치는 효과를 알아보기 위하여 방사선 조사 5일 전 당귀를 투여하고 저선량(1Gy), 중선량(3Gy), 고선량(10Gy)의 방사선을 조사한 후 방사선에 대한 효과 확인의 대표적 실험방법으로 알려진 소장 절편을 이용한 apoptosis1) 측정, 내재성 비장 집락세포 검사 그리고 장관음과 세포 생존률 등을 관찰하여 지금까지 거의 보고 되지 않은 당귀의 방사선 방호 효과를 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 실험동물

실험동물은 10주령의 *Balb/c mice*(Dammul science, Korea) 60마리를 사용하였으며, 1주일간의 실험환경 적응기를 거친 후 실험에 사용하였다. 실험실은 12시간 주기로 명암을 주었고, 실내 온도는 $23 \pm 1^\circ\text{C}$ 를 유지하였으며, 습도 $55 \pm 5\%$ 를 일정하게 유지하였다.

2. 당귀 추출액 제조 및 투여

건조된 당귀 뿌리 약 100g을 세절하여 10배량의 증류수를 첨가하여 가열 후 2시간 동안 열탕 추출하여, 현탁액 200g을 10분간 원심 분리하였다. 상층액을 여과하여 감압 농축 후 동결 건조하여 25g을 추출하였다. 동결건조와 추출물을 실험 사용 전까지 -70°C 로 냉동 보관하였다. 투여 방법은 방사선 조사 전 5일부터 12시간 간격으로, 방사선 조사 후는 부검시까지 구강 내에 50mg/kg을 경구 투여 하였다.

3. 방사선 조사

마우스에 대한 방사선 조사는 실험용 방사선 조사기(Nordion international, Gamma-cell elan 3000, Canada)를 사용하였다. 60Co선(선량율: 10Gy/min)을 저선량 조사 실험(1Gy)에는 6초간, 중선량 조사 실험(3Gy)에는 그리고 고선량 조사 실험(10Gy)를 60초간 각각 1회씩 전신조사 하였다.

4. 체중 및 주요장기 무게 측정

실험 후 경추 탈골법을 시행하여 희생시켜 전자저울(Dragon 204/2, Mettler Toledo groups, China)을 사용하여 체중 및 주요장기무게를 측정 하였다.

5. 혈액 검사

마우스를 희생한 후 즉시 심장에서 채혈하여, 자동혈구분석기(Hemavet, CDC Technologies Inc., USA)를 사용하여 백혈구, 적혈구 및 혈소판의 세포수를 각각 측정하였다.

6. 소장세포의 Apoptosis 측정

저선량(1Gy)에 대한 방사선 방어효과 측정을 위한 실험 모델로 적용하였다. 실험군은 정상대조군, 방사선 조사대조군(1Gy), 당귀 투여 및 방사선 조사군(1Gy)으로 나누었으며, 각 군당 6마리를 할당하였다(Table 2). 방사선 조사 후 12시간에 각 실험

군 마우스를 희생시켜 근위 소장부위를 채취하고 Carnoy's solution에 고정하였다. 각 마우스당 10개의 소장 절편을 제작하여, 파라핀에 포매 한 후 DNA fragments 측정을 위한 *in situ* apoptosis detection kit(Apop S7000, USA)를 사용하여 *in situ* DNA end-labelling(ISEL)을 실시하였다.

7. 내재성 비장집락 검사

중선량(3Gy)에 대한 방사선 방어효과 측정을 위한 실험 모델로 적용하였다. 실험군은 정상대조군, 방사선 조사대조군(3Gy), 당귀 투여 및 방사선 조사군(3Gy)으로 나누었으며, 각 군당 6마리를 할당하였다(Table 3). 방사선 조사 후 2일째 마우스를 희생시켜 체중과 비장, 간장의 무게를 측정하고, 내재성 비장 집락세포 검사는 비장을 채취하여 Bouin's solution에 넣어 24시간 고정된 후, 표면에 형성된 조혈집락을 실제 현미경으로 관찰하여, 시각적으로 측정 가능한 colony의 수를 계수하였다.

8. 소장음와 생존률

고선량(10Gy)에 대한 방사선 방호 효과 관찰을 위한 실험 모델로 적용하였다. 각 실험군은 정상대조군, 방사선 조사대조군(10Gy), 당귀 투여 및 방사선 조사군(10Gy)으로 나누었으며, 각 군당 6마리를 할당하였다. 방사선 조사 후 4일째 마우스를 희생시켜 근위 소장 부위를 채취하고 각 마우스 당 10개의 소장 절편을 제작하여 10% 포르말린에 고정 후, 파라핀에 포매하고, 절편을 제작하여 hematoxylin-eosin 염색을 실시하였으며, 소장음와(crypt)의 수를 광학현미경을 이용하여 측정하였다.

9. 통계처리

본 연구의 통계학적 분석은 SPSS version 10.0 통계 프로그램을 사용하여 분석하였다. 분석 항목 중 체중 및 주요장기무게, apoptosis 측정, 소장음와 생존률의 변화 분석, 혈액학적 분석결과는 일원배치분산분석(one-way ANOVA)을 실시하였고, 사후검사는 Duncan test, 내재성 비장 집락세포 검사는 독립표본 t-검정(Independent t-test)을 실시하였다. p-value는 0.05 이하를 유의수준으로 하였다.

결 과

1. 체중 및 주요장기 무게

체중에서는 정상대조군에 비해 모든 군이 증가하였으나 유의성은 관찰되지 않았다. 또한 비장과 간의 무게 또한 정상 대조군에 비해 모든 군에서 증가함을 관찰할 수 있었으나 역시 통계학적 유의성은 없었다(Table 1).

2. 소장세포의 Apoptosis 측정

정상 대조군에 비해 방사선 대조군(1Gy)군에서 apoptosis가 높게 관찰 됨을 확인하였다. 특히 당귀 투여와 방사선(1Gy) 조사를 함께 한 군이 방사선 대조군(1Gy)과 정상 대조군에 비해 유의한 차이를 보였다(Table 2)

Table 1. The effect of *Angelica gigas* on body weight and organ weight in mice following Gamma-ray irradiation

Groups	Body weight(g)	Organ weight(g) of body weight	
		Spleen weight	Liver weight
Normal control	25.5±8.6	5.7±0.6	66.8±0.3
<i>Angelica gigas</i> + Gamma-ray(10Gy)	32.9±5.9	6.5±0.8	75.9±0.1
<i>Angelica gigas</i> + Gamma-ray(3Gy)	32.3±5.2	6.2±0.5	77.9±0.4
<i>Angelica gigas</i> + Gamma-ray(1Gy)	30.5±7.4	6.4±0.9	72.5±0.8
Gamma-ray control(10Gy)	29.3±9.7	6.3±0.8	70.9±0.7
Gamma-ray control(3Gy)	28.2±9.2	6.0±0.1	70.2±0.6
Gamma-ray control(1Gy)	27.8±6.8	6.0±0.3	69.4±0.8

values are mean ± S.D.

Table 2. The effect of *Angelica gigas* on incidence of cell death apoptosis in crypt of intestine after Gamma-ray irradiation

Groups	Apoptosis cells per crypt	
	Base	Total
Normal control(n-6)	0.052±0.073	0.079±0.032
Gamma-ray control(1Gy;n-6)	3.002±0.086*	3.637±0.036*
<i>Angelica gigas</i> + Gamma-ray(1Gy;n-6)	1.349±0.067**	2.327±0.075**

values are mean ± S.D. *p < 0.05 as compared with the Normal control, **p < 0.05 as compared with the *Angelica gigas* + Gamma-ray(1Gy) group.

3. 내재성 비장 집락세포 검사

중선량 방사선(3Gy) 조사 후 당귀 투여가 내재성 비장 집락 세포에 미치는 효과를 알아보기 위하여 방사선 대조군(3Gy)군과 당귀 투여와 방사선 (3Gy) 조사를 함께 한 군의 집락세포수를 비교한 결과는 Table 3와 같다. 방사선 대조군(3Gy)군은 집락세포 수가 5.628 ± 1.067개였고, 당귀 투여와 방사선(3Gy) 조사를 함께 한 군의 집락 세포 수는 3.489 ± 0.987개였으나 통계적 유의한 차이는 없었다.

Table 3. The effect of *Angelica gigas* on endogenous colonies spleen Gamma-ray irradiation mice

Groups	Number of colony
Gamma-ray control(3Gy;n-6)	5.628±1.067
<i>Angelica gigas</i> + Gamma-ray(3Gy;n-6)	3.489±0.987

values are mean ± S.D.

4. 소장음의 생존률 측정

고선량 방사선 조사 후 당귀 투여의 생체면역 증진 효과를 알아보기 위하여 내재성 비장집락세포 검사를 당귀 투여와 방사선(10Gy) 조사를 함께 한 군과 방사선 대조군(10Gy), 정상 대조군에서 검사한 결과는 Fig. 1에 나타난 것과 같다. 당귀 투여와 방사선(10Gy) 조사를 함께 한 군의 Crypts per circumference가 89.28 ± 5.66으로 방사선 대조군(10Gy)군 58.49 ± 3.82, 정상 대조군 147.34 ± 7.89군에 비해 유의한 차이를 보였다(p < 0.05).

5. 혈액학적 분석

저·고선량 조사 후 당귀 투여의 생체면역 증진 효과를 알아보기 위하여, erythrocyte, hemoglobin, hematocrit, thrombocyte, leukocyte, neutrophil, lymphocyte, monocyte의 변화를 알아본 결과는 Table 4와 같다. 정상대조군과 당귀 투여와 고선량(10Gy) 조사를 함께 한 군, 당귀 투여와 중선량(3Gy)

조사를 함께 한 군, 당귀 투여와 저선량(1Gy) 조사를 함께 한 군, 고선량(10Gy) 대조군, 중선량(3Gy) 대조군, 저선량(1Gy) 대조군의 erythrocyte, hemoglobin, hematocrit, thrombocyte, neutrophil, monocyte는 유의한 차이가 없었으나(p>0.05), leukocyte에서는 당귀 투여와 고선량(10Gy) 조사를 함께 한 군, 당귀 투여와 저선량(3Gy) 조사를 함께 한 군, 고선량 대조군 (10Gy)군, 저선량 대조군(1Gy)군이 정상대조군과 유의한 차이를 보였고(p<0.05), lymphocyte에서는 당귀 투여와 고선량(10Gy) 조사를 함께 한 군, 저선량 대조군(1Gy)군이 정상 대조군과 유의한 차이를 보였다(p<0.05).

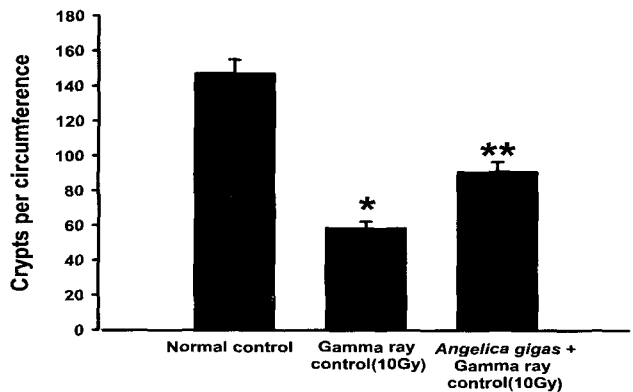


Fig. 1. The effect of *Angelica gigas* on intestine crypts survival in Gamma-ray irradiation mice. (*p < 0.05 as compared with the Normal control, **p < 0.05 as compared with the Gamma-ray(10Gy) group).

Table 4. Hematological values in each group

Groups	Test							
	erythrocyte	hemoglobin	hematocrit	thrombocyte	leukocyte	neutrophil	lymphocyte	monocyte
	M/ μ l	g/dl	%	k/ μ l	k/ μ l	k/ μ l	k/ μ l	k/ μ l
Normal control	8.69 ±0.49	14.03 ±1.23	54.52 ±4.06	846 ±46	5.49 ±2.09	0.62 ±0.12	3.56 ±1.32	0.35 ±0.18
<i>Angelica gigas</i> + Gamma-ray(10Gy)	9.65 ±0.86	13.34 ±1.02	52.23 ±2.96	879 ±56	3.18 ±1.34	0.34 ±0.11	2.01 ±0.32	0.25 ±0.05
<i>Angelica gigas</i> + Gamma-ray(3Gy)	8.32 ±0.24	13.35 ±1.98	52.98 ±2.02	865 ±82	4.20 ±3.93	0.42 ±0.09	3.76 ±1.67	0.25 ±0.09
<i>Angelica gigas</i> + Gamma-ray(1Gy)	9.45 ±0.35	12.67 ±1.63	54.35 ±3.86	872 ±83	5.98 ±2.06	0.39 ±0.46	2.46 ±1.42	0.47 ±0.26
Gamma-ray control(10Gy)	8.57 ±0.52	13.39 ±1.46	54.38 ±2.92	794 ±64	3.08 ±3.07*	0.45 ±0.53	2.02 ±0.87*	0.33 ±0.08
Gamma-ray control(3Gy)	8.57 ±0.24	13.97 ±1.58	54.85 ±4.02	796 ±30	4.98 ±4.49	0.48 ±0.56	3.06 ±2.45	0.34 ±0.18
Gamma-ray control(1Gy)	9.89 ±0.36	13.54 ±1.35	54.83 ±4.84	866 ±96	5.45 ±3.03	0.52 ±0.46	2.76 ±1.49	0.36 ±0.08

values are mean ± S.D. *p < 0.05 as compared with Normal control.

고찰

당귀는 전통적인 생약으로 최근들어 과학적으로 성분 및 효능이 밝혀지고 있으며, 당귀에 관한 면역학적 연구는 당귀가 거식세포와 단핵세포의 활성화를 촉진시키고, 세포성 및 체액성 면역증강효과를 보고하였다^{9,13}.

Ohno 등¹⁴은 당귀 중의 AR - Arabinogalactan가 항보체작용을 한다고 보고하였고, Kumazawa 등¹⁵은 당귀 중의 AIP(Angelica immunostimulating polysaccharide)가 항체작용을

촉진시킨다고 하였다. 방사선에 가장 민감한 인체의 세포는 림프구, 미성숙 조혈세포 및 소장 상피세포 등으로 알려져 있다¹⁶⁾. 임상적인 경험에 의하면 성인 조혈세포는 3~4Gy 정도의 방사선량에서 50% 치사량(LD₅₀)이 형성 된다¹⁷⁾. 림프구는 0.05Gy 미만의 매우 낮은 방사선량에서는 오히려 증식반응을 보이지만¹⁸⁾, 그 이상의 조사량에서는 림프구의 면역기능이 저하 된다고 알려져 있다^{19,20)}.

현재까지 발견된 방사선 조사에 대한 생체면역 증진제는 화학적 혹은 생물학적 약물로 구분되는데²¹⁾, 화학적 약물은 대개 thiol 복합물로서 이는 방사선 조사로 인해 발생하는 세포에 심각한 손상을 야기하는 유리기(free radicals)를 제거하여 세포를 보호하는 작용이 있다²²⁾. 생물학적 약물은 bacillus calmette-guerin, glucan 등의 미생물의 화합물 및 cytokine 같은 면역 조절(immunomodulatory) 혹은 염증성(inflammatory) 물질 등이 있어 조절 및 면역기능을 향상시키는 것으로 알려져 있다²¹⁾. 이들 중의 몇몇 약물은 임상실험 단계에 있지만, 여러 가지 부작용들에 의해 많은 약물들은 활용이 제한되고 있다. 그래서 최근에는 많은 연구가 독성이 낮은 새로운 약물을 발견하거나 몇 가지 약물을 저농도로 복합 사용하여 부작용을 경감시키려는 노력에 집중되고 있다^{23,24)}.

방사선 조사 후 당귀를 투여한 마우스의 체중과 비장과 간의 중량을 측정된 결과 체중에서 정상대조군에 비하여 당귀와 방사선(1Gy)을 함께 투여한 군, 당귀 투여와 방사선(3Gy) 조사를 함께 한 군에서 유의한 차이를 보였으며, 비장과 간의 중량에서도 당귀 투여와 방사선(1Gy) 조사를 함께 한 군에서 매우 유의한 차이를 보였다. 장관음과 조직에서 세포사 발생률을 측정된 결과, 당귀 투여와 방사선(1Gy) 조사를 함께 한 군이 방사선 대조군(1Gy)군과 정상 대조군에 비해 유의한 차이를 보였다. apoptosis에 의한 세포사는 DNA 손상에 의한 급성효과의 결과로 인식되고 있으며, 소장의 육세포는 성숙개체에서 가장 빠르게 증식하는 세포로서 각 육은 250개의 세포로 구성되며 이중 약 150개가 세포증식주기에 포함되어 있다²⁵⁾.

중선량 방사선(3Gy) 조사 후 내재성 비장 집락세포수를 비교한 결과 방사선 대조군(3Gy)군은 집락세포수가 5.628 ± 1.067 개였고, 당귀 투여와 방사선(3Gy) 조사를 함께 한 군의 비장집락 세포 수는 3.489 ± 0.987 개로 이러한 결과는 선행 연구에서 김성호 등²⁶⁾이 당귀, 천궁, 백작약, 숙지황을 복합처방한 사물탕을 복강으로 투여한 마우스의 생체면역 증진효과를 증명한 결과와 일치하였으나 통계적 유의성은 없었다.

고선량 방사선 조사 후 내재성 비장세포에서는 당귀 투여와 방사선(10Gy) 조사를 함께 한 군의 Crypts per circumference가 89.28 ± 5.66 으로 방사선 대조군(10Gy) 58.49 ± 3.82 , 정상 대조군 147.34 ± 7.89 에 비해 유의한 차이를 보였다. 이러한 결과는 김성호 등²⁷⁾의 연구결과와 일치 하였다. 저·고선량 방사선 조사 후 erythrocyte, hemoglobin, hematocrit, thrombocyte, leukocyte, neutrophil, lymphocyte, monocyte의 변화를 알아본 결과, leukocyte에서 당귀 투여와 방사선(10Gy) 조사를 함께 한 군, 당귀 투여와 방사선(2Gy) 조사를 함께 한 군, 방사선 대조군(10Gy), 방사선 대조군(1Gy)이 정상대조군과 유의한 차이를 보였고,

lymphocyte에서는 당귀 투여와 방사선(10Gy) 조사를 함께 한 군, 방사선 대조군(1Gy)이 정상대조군과 유의한 차이를 보였다. 이러한 결과는 Lichtman 등²⁸⁾이 방사선으로 조혈조직이 손상되면, 골수와 면역 기능이 저하되어 백혈구 감소, 출혈, 빈혈과 감염이 증가하게 된다는 연구와 Grande 등²⁸⁾이 방사선피폭 후에 성숙한 마우스의 대퇴골과 비장의 CFU-S(spleen colony forming unit) 및 CFU-GM(colony forming unit for granulocyte/macrophage)를 조사한 결과 조혈기원세포들(hematopoietic progenitor cells)의 지속적인 감소와 그에 따른 부작용으로 생체면역기능 저하가 유발되었다는 보고와 동일하다.

이상의 결과로 보아 당귀 투여는 생체 면역계에 대해 장관음과 세포에서 apoptosis에 의한 세포사를 감소시키고 내재성 비장집락 세포 증가에 다소의 효과를 나타냈으며, 고선량에서도 소장음와의 생존률을 증가시켜 방사선 조사에 대한 유의성 있는 생체면역 증진 효과를 나타내어 당귀 투여가 방사선 조사에 의해 면역이 억압된 생체에서 면역 증진 효과가 있음을 확인 하였다.

결 론

본 연구는 저선량 방사선 조사에 따른 당귀가 생체면역 증진에 어떠한 효과가 있는지 알아보고자 마우스 60마리를 각각 6마리로 나누어 저선량(1Gy), 중선량(3Gy), 고선량(10Gy)의 방사선 조사에 따른 소장음와의 생존률, 조혈세포의 생존률, apoptosis 유발 등을 관찰하였다. 장관상피세포내 apoptosis 측정결과 저선량 방사선 조사에 대한 생체면역 증진 효과를 보였으며, 장관상피세포의 음과 생존률을 검사한 결과 고선량 방사선에 조사 대한 생체면역 증진 효과를 보였다. 그러나 비장의 내재성 비장집락세포 분석결과 중선량 방사선에 조사 대한 생체면역 증진 효과는 유의성이 없었다.

이상의 결과로 보아 당귀 추출물 투여는 저선량과 고선량 방사선 조사에 의한 면역이 억압된 생체에서 조절작용 및 생체면역 증진에 효과적인 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 산업자원부 지정 동신대학교 산업융가속기이용생물연구센터의 지원에 의한 것 입니다.

참고문헌

- Hall, E.J. Radiobiology for the radiologist. 4th ed. J. B. Lippincott Company, 1994.
- Isohii, K., Misonoh, K. Induction of radio-adaptive response by low-dose X-irradiation on chromosome aberrations in human embryonic fibroblast. Physical chem Phys & Med NMR 28:83-103, 1996.
- Salomaa, S., Holmberg K., Lindholm C., Mustonen R.,

- Tekkel M., Veidebaum T., Lambert B. Chromosomal instability in vivo radiation exposed subjects. *Int J Radio Biol* 74(6):771-179, 1998.
4. Hall, E.J. *Radiobiology for the Radiologist* 2nd Ed. Harper and Row Publishers, Hagers town pp 205-215, 1978.
 5. Kalina, I., Nemethova, G. Variability of the adaptive response to low dose radiation in peripheral blood lymphocytes of twins and unrelated donors. *Folia Biol (Praha)* 43(2):91-95, 1997.
 6. Bergonie, J., Tribondeau, L. Interpretation of some results from radiotherapy and attempt to determine a rational treatment technique. *Yale J Biol Med* 76(4):181-182, 2003.
 7. 나승욱. 본초학, 영림사, pp 578-579, 1988.
 8. 문은이, 박승용, 박은규 등. *Angelica gigas* 추출물이 면역계에 미치는 영향(II), *대한면역학회지* 13(1):71-77, 1991.
 9. Han, S.B., Kim, Y.H., Lee, C.W., Park, S.M., Lee, H.Y., Ahn, K.S., Kim, I.H., Kim, H.M. Characteristic immunostimulation by angelan isolated from *Angelica gigas* Nakai. *Immunopharmacology* 40(1):39-48, 1998.
 10. Wu, H., Kong, L., Wu, M., Xi, P. Effects of different processed products of radix *Angelica sinensis* on clearing out oxygen free radicals and anti-lipid peroxidation. *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih* 21(10):599-601, 1996.
 11. Salikhova, R.A., Poroshenko, G.G. Antimutagenic properties of *Angelica archangelica* L., *Vestn Ross Akad Med Nauk* 1:58-61, 1995.
 12. Okuyama, T., Takata, M., Takayasu, J., Hasegawa, T., Tokuda, H., Nishino, A., Nishino, H., Iwashima, A. Antitumor-promotion by principles obtained from *Angelica keiskei*. *Planta Medicine* 57(3):242-246.
 13. Neta, R., Perlstein, R., Vogel, S., Whitnall, M., Abrams, J. The contribution of IL 6 to the in vivo radioprotection and endocrine response to IL 1 and TNF. *Cytokine* 3(5):519, 1991.
 14. Ohno, N., Matsumoto, S., Suzuki, I., Miyazaki, T., Kumazawa, Y., Otsuka, Y., Yadomae, T. Biochemical and physicochemical characterization of a mitogen obtained from an oriental crude drug, Tohki (*Angelica actiloba* Kitagawa). *J Pharmacobiodyn* 6(12):903-912, 1983.
 15. Kumazawa Y, Nakatsuru Y, Fujisawa H, Nishimura C, Mizunoe K, Otsuka Y, Nomoto K. Lymphocyte activation by a polysaccharide fraction separated from hot water extracts of *Angelica acutiloba* Kitagawa. *J Pharmacobiodyn*, 8(6):417-424, 1985.
 16. Han, S. B., Kim, Y. H., Lee, C. W., Park, S.M., Lee, H.Y., Ahn, K.S., Kim, I.H., Kim, H.M. Characteristic immunostimulation by angelan isolated from *Angelica gigas*. *Immunopharmacology* 40:39-48, 1998.
 17. Tannock, I., Hill, R.P. *The basic science of oncology*(3eds). McGraw-Hill Professional pp 259-301, 1998.
 18. Makinodan, T., James, S.J. T cell potentiation by low dose ionizing radiation: possible mechanism. *Health Physics* 59, pp 29-34, 1990.
 19. Yarilin, A.A. Action of ionizing radiation on lymphocyter (inhibition and activation effects). *Immunology* 5:5-11, 1988.
 20. 윤택구. 방사선에 의한 인체장애연구, 한국에너지연구소, 대전, 1988.
 21. Sredni, B., Albeck, M., Kazimirsky, G., Shalit, F. The immunomodulator AS101 administered orally as a chemoprotective and radioprotective agent. *International J fimmunopharmacol* 4:4, 613-619, 1992.
 22. Neta, R. Role of cytokines in radioprotection. *Pharmacol Ther* 39, 261-216, 1988.
 23. Liebmann, J., DeLuca, A.M., Epstein, A., Steinberg, S.M., Morstyn, G., Mitchell, J.B. Protection from lethal irradiation by the combination of stem cell factor and tempol. *Radiat Res* 137:400-404, 1994.
 24. Mohla, S., Humphries, M.J., White, S.L., Matsumoto, K., Newton, S.A. Sampson, C.C., Bowen, D., Olden, K. Swainsonine ; a new antineoplastic immunomodulator. *Natl Med Assoc* 81:1049-1056, 1989.
 25. 김성호, 안미라, 나승렬 등. 방사선 조사 마우스에서 소장염 세포 apoptosis 발생에 미치는 생약의 효과, *방사선방어학회지* 26(1):27-33, 2001.
 26. 김성호, 오현, 이송은, 양정아, 정용운. 방사선조사 마우스에서 소장염세포 및 조혈세포 생존에 미치는 사물탕 및 사군자탕의 영향, *한국식품과학회지* 30(4):888-894, 1998.
 27. Lichtman, M. The ultrastructure of the hemopoietic environment of the bone marrow, A review *Exp. Hematology* 9:391-410, 1981.
 28. Grande, T.S, Gaitan, C, Tejero et al. Residual hemopoietic damage in adult and 8 day old mice exposed to 7Gy of X-ray. *Inter J Radiat Biol* 63(1):59-67, 1993.