

## 사람 말초혈액 단핵세포에서 흰털오가피 열매 추출물에 의한 Th1/Th2 Cytokine 분비조절

유수연 · 노빛나 · 박원봉<sup>#</sup>

서울여자대학교 자연과학대학

(Received October 24, 2007; Revised January 2, 2008)

### Modulation of Th1/Th2 Cytokine Secretion in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells by Water Extract of *Acanthopanax divaricatus* var. *albeofructus* Fruits

Suyun Lyu, Binna Noh and Won Bong Park<sup>#</sup>

College of Natural Sciences, Seoul Women's University, Seoul 139-774, Korea

**Abstract** — Water extracts of *Acanthopanax divaricatus* var. *albeofructus* (ADA) fruits were used to treat hPBMC to determine the mechanisms for the immunomodulatory effects. The secretion level of various cytokines including Th-1 type (IL-2, L-12, IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$ ) and Th-2 type (IL-6, IL-8 and IL-10) were measured using ELISA. A significant increase of Th-1 type cytokine secretion was observed in the presence of extract while Th-2 cytokine, IL-6 was suppressed. Our results suggest that ADA fruit extract may influence the anticancer immune responses towards a predominance of Th-1 cytokines in the immune system.

**Keywords** □ acanthopanax, fruits, immunomodulatory, cytokine, Th-1/Th-2, ELISA

인삼과 같은 과(오가피, Araliaceae)에 속해있는 오가피는 잎사귀의 모양이 인삼과 매우 흡사할 뿐 아니라 효능 면에서도 인삼 못지않기 때문에 나무인삼, 또는 나무산삼이라고 부르기도 한다.<sup>1)</sup> 천식 관절염 등의 만성질환에 민간적으로 사용되어 온 오가피는 소염효과가 탁월하며, 항산화, 콜레스테롤 저하, 면역 증진, 항균 등의 효과가 보고된 바 있다.<sup>2-4)</sup> 오가피는 우리나라 전역과 중국 동북부 지방, 러시아의 시베리아, 일본의 북해도 등에 분포하며, 국내에는 참오가피, 지리오가피, 섬오가피, 흰털오가피, 가시오가피 등 10여종이 자생 또는 재배되고 있다.

흰털오가피(*A. divaricatus* var. *albeofructus*)는 현재 국내에서 가장 많이 재배/유통되고 있는데 주로 줄기나 뿌리부위를 중심으로 이용되고 있다.<sup>5-7)</sup> 오가피 열매에 대한 연구로는 가시오가피(*Acanthopanax senticosus* Maxim) 열매의 에탄올 추출물 및 분획물의 항돌연변이원성 및 항암활성에 대한 보고<sup>8)</sup>가 있으며,

가시오가피 열매는 뿌리나 줄기의 유효성분인 eleutheroside E 와 B, chiisanoside 등을 함유하고 있는 것으로 알려져 있다.<sup>9-11)</sup>

암의 면역학적 치료는 인체 내의 면역 세포들이 암세포 표면에 발현되는 정상 세포와 다른 구조를 인식함으로써 항암 면역 반응을 일으킨다는 데 기초를 두고 있다. 여러 가지 중요한 면역 반응들을 조절하는 생리활성 glycoprotein인 cytokine은 암의 면역학적 치료에 상당한 효과가 있는 것으로 알려져 있다.<sup>12)</sup> Cytokine은 여러 가지 면역세포들에 의하여 만들어지며, 여러 가지 면역세포의 활성화(activation), 성장(growth), 분화(differentiation) 등에 영향을 미칠 수 있다.<sup>13)</sup>

면역세포인 T-세포는 크게 CD8, cytotoxic T(Tc)-세포와 CD4 helper T(Th)-세포로 구분된다.<sup>11,12)</sup> 항암 면역반응은 주로 Tc 세포가 암세포상의 MHC class I 항원과 결합된 종양 항원을 인식함으로써 이루어지며 이러한 Tc 세포의 완전한 활성화를 위해 Th 세포로부터 생성된 cytokine(interleukin-2)의 도움이 필요하다. Th-세포는 다시 분비되는 cytokine에 의해 Th-1 type(IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  등)과 Th-2 type(IL-4, IL-6, IL-8, TGF- $\beta$  등)으로 나누어진다.<sup>14)</sup> Th-1/Th-2 세포는 공통의 naive T 세포

<sup>#</sup>본 논문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 02-970-5655 (팩스) 02-975-3159  
(E-mail) wbpark@swu.ac.kr

로부터 분화하며, naive T 세포가 항원자극 후에 IL-4 존재 하에서 분화하면 Th-2 세포로, IL-12 존재 하에서 항원자극을 받으면 Th-1 세포로 분화한다.

Proinflammatory cytokine을 생산하는 Th-1 세포는 세포매개성 면역반응(cell-mediated immune response)을 촉진한다.<sup>15)</sup> IL-2는 CD4 T 세포에 의해 생산되는 T 세포 성장인자로서, NK 세포 및 B-세포의 성장을 촉진하며, Th-2에서 Th-1으로 면역체계를 유도하고 NK 세포를 활성화하여 종양의 전이를 억제시킨다. 또한 활성화된 대식세포나 수지상(dendritic)세포에 의하여 생산되는 IL-12는 NK 세포를 활성화하며, T 세포나 NK 세포에 의하여 INF- $\gamma$ 를 생성하게 하는 강력한 유도체이다. INF- $\gamma$ 는 대식세포를 활성화하며, IL-12의 양을 증가시키고, Th-1 type 반응을 촉진한다. 또한 INF- $\gamma$ 는 B 세포에 작용하여 IgG급의 항체 생산을 촉진하며, cytotoxic T 세포의 생산을 도와준다.<sup>15)</sup> IL-12는 INF- $\gamma$ 가 생성하는 Th-1 세포의 분화를 증가시켜 특이성 면역의 개발을 촉진한다. 따라서 IL-12 및 INF- $\gamma$ 는 virus 등 세포 내 감염과 종양세포에 대한 숙주의 방어에 중요한 영향을 미친다.

TNF- $\alpha$ 는 대식세포에 작용하여 염증반응을 촉진하고, T 세포와 B 세포의 활성화에 co-stimulator로 작용하며, 종양세포에 작용하여 세포자살(apoptosis)을 유도하기도 한다.<sup>16)</sup>

Th-2 세포는 anti-inflammatory cytokine인 Th-2 type cytokine (IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 등)을 분비하여 T 세포의 활성을 억제하면서 Th-1 type cytokine의 생산을 억제시킨다.<sup>16,17)</sup> 또한 B 세포에 의한 체액성 면역반응(humoral immune response)을 도와주며, IgE 생산을 촉진하고 호산구를 활성화한다.<sup>15,16)</sup> IL-4 및 IL-6는 B 세포의 성장을 촉진하며, IL-8은 염증반응에서 2차 매개단백질(secondary mediator)로 작용하여 염증세포들을 활성화하고, 그들을 염증부위로 유인하는 화학유인인자(chemokines)의 작용을 한다. 또한 Th-2 세포는 다른 cytokine의 생산을 억제하는 역할을 하는 IL-10의 분비를 통해 면역반응의 강도를 조절한다. 따라서 Th-1 세포의 활성화 및 Th-2 세포의 억제는 항암면역 기능에 중요한 영향을 미칠 수 있다.<sup>17)</sup>

오가피의 면역조절에 관련된 연구로는 가시오가피의 당단백 분획의 NK 세포 및 대식세포 활성화에 의한 항암 및 암전이 억제 효과에 관한 보고가 있다.<sup>2,19)</sup> 또한 오가피의 성분인 acanthoic acid의 IL-1 및 TNF- $\alpha$  분비에 미치는 영향이 보고된 바 있다.<sup>20,21)</sup> 그러나 국내산 흰털오가피 열매추출물의 항암관련 cytokine의 조절에 관한 구체적인 연구보고는 거의 이루어지지 않고 있다. 본 연구에서는 국내산 흰털오가피 열매 추출물을 처리한 사람 말초혈액 단핵세포(human peripheral blood mononuclear cells, hPBMC)에서 분비되는 Th-1 및 Th-2 type cytokine을 ELISA에 의하여 측정하여 흰털오가피의 암 예방 및 치료 목적의 응용 가능성을 확인하고자 하였다.

## 실험 방법

### 실험재료 및 시료

충남 천안시 소재 (주)수신오가피에서 재배한 흰털오가피 (*Acanthopanax divaricatus* var. *albeofructus*, ADA) 열매를 선별, 세척 후 50~60°C에서 열풍으로 건조하였다. 건조된 열매를 증류수와 함께 고압추출기에 넣고 95~125°C의 온도로 18시간 동안 가열하여 추출하고 거름종이로 여과한 후 spray dryer로 농축하여 얻은 열수추출물 분말을 시료로 사용하였다. 오가피 분말을 멸균증류수에 용해시킨 용액을 pore size가 다른 멸균된 membrane filter에 의해 순차적으로 여과하여(0.8, 0.45, 0.2  $\mu$ m) 사용하였다. 본 연구에서 사용된 열수추출물 분말은 고압에서 장시간 가열한 상태이므로 lectin 등 mitogen의 오염은 없을 것으로 사료된다.

### Human PBMC 분리 및 배양

실험목적에 충분히 고지해준 건강한 20대 제공자들에게서 채취한 혈액을 RPMI 1640과 1:1로 희석한 후, Histopaque 1077 (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, U.S.A.) 위에 띄워 450 $\times$ g로 20분간 원심분리 하였다. 사람 말초혈액 단핵세포(human peripheral blood mononuclear cells, PBMC)가 있는 buffy layer 만을 모은 후, RPMI 1640으로 세척 후, lysis buffer를 5분 간 처리해, 여분의 적혈구를 제거하였다. 세척 후, 세포만을 모아 세포 수를 세어, 5% heat inactivated FBS(GibcoBRL, Grand Island, USA), 100 U/ml penicillin, 100 mg/ml streptomycin, 2 mM L-glutamine을 넣은 RPMI 1640(GibcoBRL, Grand Island, USA)으로 배양하였다.

### MTT assay

시료에 대한 hPBMC 세포의 생존정도는 세포에 ADA 열매 추출물을 농도별로 처리 후, MTT(3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide, 5 mg/ml) assay에 의하여 측정하여 확인하였다. 즉, 96-well plate에 세포를 1 $\times$ 10<sup>5</sup> cells/well 씩 접종하고 ADA 열매 추출물을 200  $\mu$ l/well씩 가한 후 48시간 배양하였다. 이 후, MTT 용액 50  $\mu$ l(5 mg/ml)씩 첨가하고 4시간 후 원심분리하여 상등액을 제거하고 DMSO 100  $\mu$ l씩 첨가 후 595 nm에서 ELISA(enzyme-linked immunosorbant assay) reader(Molecular Devices Co. Sunnyvale CA, U.S.A.)로 흡광도를 측정하였다.

### Cytokine 농도변화 측정(ELISA)

96 well plate에 purified anti-human cytokines(IL-2, IL-12, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-4, IL-6, IL-8 and IL-10) monoclonal antibody (eBiosciences, San Diego, CA, USA)를 2  $\mu$ g/ml로 binding

buffer(0.1 M sodium phosphate buffer, pH 9.0)에 희석해서 50  $\mu$ l/well로 넣은 후, 4°C에서 하룻밤 방치하였다. PBS/Tween으로 세척 후, blocking buffer(1% BSA/PBS)를 200  $\mu$ l/well로 가한 후, 37°C에서 2시간 동안 방치하였다. 세척 후, standard cytokine과 hPBMC에 ADA 열매추출물을 처리하여 수거한 soup을 100  $\mu$ l씩 넣고, 4°C에서 하룻밤 방치하였다. PBS/Tween으로 세척 후, biotinylated anti-cytokine detection antibody를 blocking buffer/Tween에 희석하여 100  $\mu$ l/well로 처리 후 37°C에서 1시간 동안 방치하였다. 다시 PBS/Tween으로 세척 후, 1/1000로 희석한 streptavidin-HRP을 100  $\mu$ g/well로 blocking buffer/Tween에 희석하여 넣고 1시간 방치 후, 세척하였다. TMB(Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, U.S.A.) solution을 100  $\mu$ g/well로 넣고 15분 후, stop reagent로 1 M HCl을 50  $\mu$ l/well로 넣어, 450 nm에서 ELISA reader(Molecular Devices Co. Sunnyvale CA, U.S.A.)로 흡광도를 측정하였다. 양성대조군으로 ConA(Concanavalin A, Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, U.S.A.)를 사용하였으며, ConA titration curve를 측정해 최적 농도인 500 ng/ml을 산출하여 모든 실험에 이용하였다.

**통계처리**

모든 실험결과는 평균±표준오차로 나타내었으며 자료분석은 ANOVA test를 이용하여 유의성을 검정하였다.

**실험결과 및 고찰**

**ADA 열매 추출물의 hPBMC에 대한 세포독성**

ADA 열매 추출물의 hPBMC에 대한 세포독성을 확인하기 위해 10배수로 희석한 ADA 열매 추출물을 hPBMC에 처리한 후, 48시간 동안 배양 후, MTT assay에 의해 세포의 생존정도를 확인하였다. 그 결과, 10<sup>-6</sup> g/ml의 농도에서 93±0.3%의 생존율을 보였으며, 10<sup>-9</sup> g/ml의 농도에서는 99.8±1.7%의 생존율을 보였다. 따라서 본 실험에서는 세포의 생존에 거의 영향을 미치지 않는 10<sup>-9</sup> g/ml 농도 이하의 추출물을 hPBMC에 처리 후 cytokine 분비변화를 측정하였다.

**ADA 열매 추출물의 Th-1 cytokine(IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ )의 분비에 미치는 영향**

최근, 가시오가피(*Acanthopanax senticosus*) 줄기추출물이 NK-세포 및 대식세포를 활성화시키며, IL-1, IL-12, IFN- $\gamma$ 의 분비를 촉진시킨다고 보고된 바 있다.<sup>19)</sup> 본 연구에서는 ADA 열매추출물의 세포매개성 면역과 관련된 cytokine의 생산에 미치는 영향을 알아보기 위하여 pro-inflammatory cytokine인 Th-1 type cytokine<sup>17)</sup>의 농도를 측정하였다. 혈액에서 분리한 hPBMC에 ADA 열매 추출물을 농도별로 처리하여 48시간 동안 배양한 후

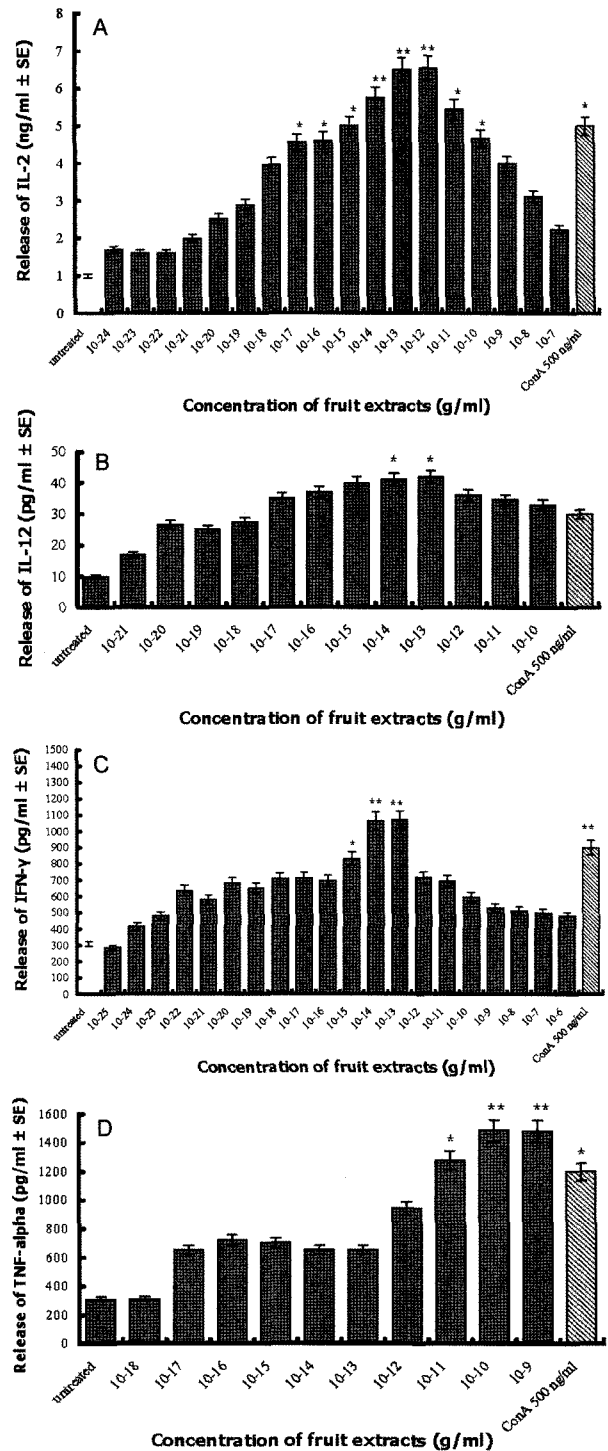


Fig. 1 – Effect of ADA fruit extract on Th-1 cytokine secretion in hPBMC. Human PBMC in RPMI 1640 (5%) was treated with the indicated concentrations of ADA fruit extract. After 48 hr of incubation at 37°C, released cytokines; IL-2 (A), IL-12 (B), IFN- $\gamma$  (C) and TNF- $\alpha$  (D), were measured in the cell-free supernatants by ELISA. A one-way ANOVA was used for multiple comparisons (MINITAB, release 14.1, Minitab Inc.). Probability values (P-value) of <0.001, <0.01 or <0.05 were considered significant with 99.9%, 99% or 95% of confidence, respectively.

분비된 IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ 의 양을 ELISA에 의하여 측정하였다.

그 결과, 열매추출물의 처리 농도에 따른 IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ 의 분비형태가 모두 bell-shape style의 peak 형태를 나타냈으며,  $10^{-14}$  g/ml의 전후에서 최대의 분비를 나타냈다(Fig. 1A, B, C). 즉, 측정농도의 중간범위에서 cytokine의 분비가 최대를 보이다가 이보다 더 높은 농도 또는 낮은 농도의 추출물을 처리한 경우에는 cytokine의 분비가 점차 감소하는 것을 알 수 있었다.

Fig. 1A는 hPBMC에 ADA 열매추출물을 처리한 후 IL-2의 분비변화를 측정한 결과이다. 매우 낮은 농도( $10^{-24}$  g/ml)의 추출물을 처리한 경우에도 IL-2의 분비가 증가하였으며,  $10^{-13}$  g/ml 및  $10^{-12}$  g/ml의 추출물을 처리한 경우에는 IL-2의 분비가 최대(6.5배)로 증가하였다. 또한 매우 넓은 범위의 농도( $10^{-24}$ ~ $10^{-7}$  g/ml)의 열매추출물이 IL-2의 분비를 증가시키는 것을 알 수 있었다(Fig. 1A).

또한, IL-12의 분비도 측정농도의 범위( $10^{-18}$ ~ $10^{-10}$  g/ml)에서 전반적으로 증가하는 것을 알 수 있었으며,  $10^{-13}$  g/ml의 농도의 추출물을 처리한 경우, 최대(1.5배)로 증가하였다(Fig. 1B). 또한 hPBMC에 ADA 추출물을 처리한 후 IFN- $\gamma$ 의 분비여부를 측정한 결과, 측정농도의 범위( $10^{-24}$ ~ $10^{-6}$  g/ml)에서 IFN- $\gamma$ 의 분비가 전반적으로 증가하였으며,  $10^{-14}$  g/ml 농도의 추출물을 처리한 경우, 최대(3.4배)로 증가하였다(Fig. 1C). 특히 IL-2 및 IL-12의 분비를 크게 증가시키는 추출물 농도인  $10^{-14}$  g/ml에서 IFN- $\gamma$ 의 분비도 크게 증가하는 것을 알 수 있었다. 이와 같은 결과는 IL-2는 NK 세포의 성장을 촉진시키며, IL-12는 T 세포나 NK 세포에 의하여 INF- $\gamma$ 를 생성하게 하는 강력한 유도체이며, INF- $\gamma$ 는 대식세포를 활성화하여 IL-12의 양을 증가시키는 사실<sup>15)</sup>을 뒷받침하고 있다.

hPBMC에 ADA 열매 추출물을 처리 후, TNF- $\alpha$ 의 분비를 측정된 결과, IL-2, IL-12 및 IFN- $\gamma$ 의 경우와 다르게 농도 의존적으로 증가하는 것을 알 수 있었으며,  $10^{-9}$  g/ml 농도의 추출물을 처리한 경우, TNF- $\alpha$ 의 분비가 4.8배 정도로 크게 증가하는 것을 알 수 있었다(Fig. 1D). 대조군(RPMI 1640+5% FCS)은 Th-1 cytokine 분비에 영향을 주지 않는 것으로 나타났다.

#### ADA 열매 추출물의 Th-2 cytokine(IL-6, IL-10)의 분비에 미치는 영향

ADA 열매 추출물에 의한 Th-1 type cytokine의 분비와 Th-2 type cytokine의 분비와의 관련성을 알아보기 위하여 hPBMC에 추출물을 농도별로 처리하여 48시간 동안 배양한 후 분비된 type 2 cytokine(IL-6, IL-8, IL-10)의 양을 ELISA에 의하여 측정하였다.

그 결과, 매우 넓은 범위의 측정농도( $10^{-23}$ ~ $10^{-8}$  g/ml)에서 IL-6의 분비가 감소하였으며, ( $10^{-18}$ ~ $10^{-11}$  g/ml)의 추출물을 처리한 경우 IL-6의 분비가 크게 감소하는 것으로 나타났다(Fig. 2A). 특

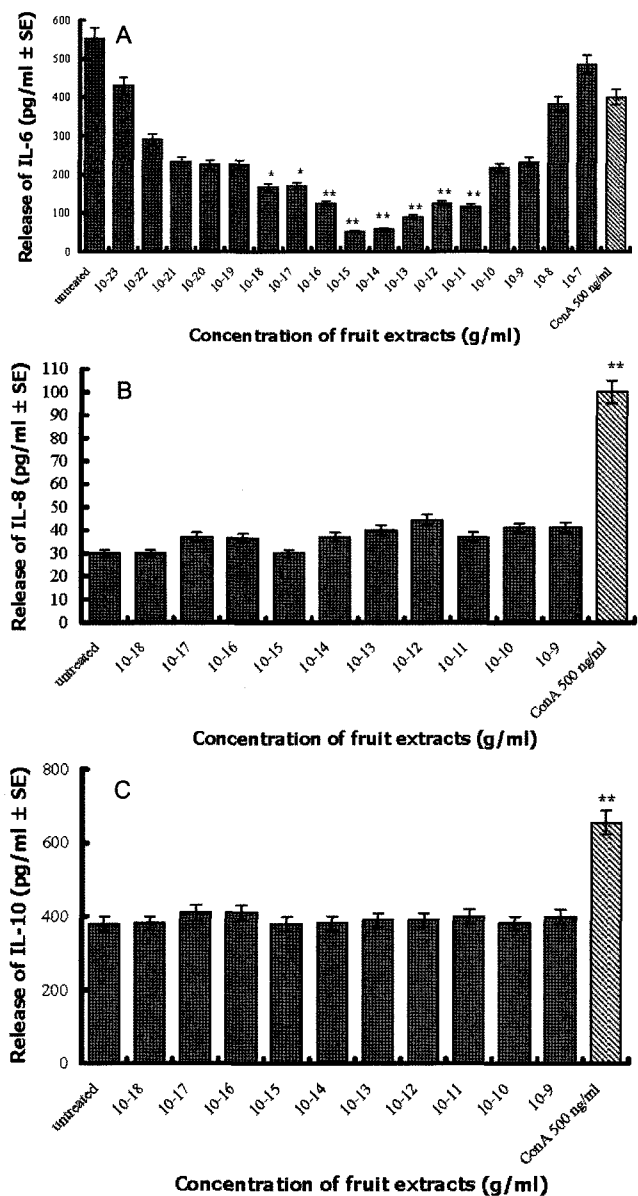


Fig. 2 – Effect of ADA fruit extract on Th-2 cytokine secretion in hPBMC. Human PBMC in RPMI 1640 (5%) was treated with the indicated concentrations of ADA fruit extract. After 48 hr of incubation at 37°C, released cytokines; IL-6 (A), IL-8 (B) and IL-10 (C), were measured in the cell-free supernatants by ELISA. A one-way ANOVA was used for multiple comparisons (MINITAB, release 14.1, Minitab Inc.). Probability values (P-value) of <0.001, <0.01 or <0.05 were considered significant with 99.9%, 99% or 95% of confidence, respectively.

히 Th-1 cytokine(IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ )의 분비를 크게 증가시키는 추출물 농도인  $10^{-14}$  g/ml에서도 IL-6의 분비를 크게 감소시키는 것을 알 수 있었다. 한편, IL-8 및 IL-10의 분비는 측정농도( $10^{-18}$ ~ $10^{-9}$  g/ml) 범위에서 약간 증가하거나 변화가 없는 것으로 나타났다(Fig. 2B, 2C). 대조군(RPMI 1640+5% FCS)은

**Table 1** – Determination of ADA fruit extract cytotoxicity against hPBMC<sup>1</sup> using MTT assay<sup>2</sup>

Conc. (g/ml)	0	10 <sup>-9</sup>	10 <sup>-8</sup>	10 <sup>-7</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-4</sup>
Viability	100	99.8±1.7	97.6±1.1	96.9±2.4	93.0±0.3	88.7±1.0	72.3±1.4

<sup>1</sup>Cells were added in 96-well flat-bottomed tissue culture plates in the absence or presence of ADA fruit extract at various concentrations for 48 hours at 37°C in a humidified, 5% CO<sub>2</sub> atmosphere.

<sup>2</sup>The production of formazan was determined by measuring the absorbance of the compound at 450 nm with a spectrophotometric 96-well plate reader was used for comparisons.

Th-1 cytokine 분비에 영향을 주지 않는 것으로 나타났다.

Th-2 cytokine(IL-4, IL-6, IL-10)은 anti-inflammatory cytokine 이며, 체액성 면역반응(humoral immunity)을 촉진한다.<sup>21)</sup> Th-2 세포는 Th-2 type(IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 등) cytokine을 분비하여 T-세포의 활성을 억제하면서 Th-1 type cytokine의 생산을 억제시킨다. 따라서 Th-2 type cytokine의 감소는 항암면역기능의 활성화에 중요한 영향을 미칠 수 있다.<sup>22)</sup> 본 연구에서 ADA 열매 추출물에 의한 Th-1 type cytokine 분비증가는 IL-6의 분비억제와 관련이 있을 것으로 추측된다.

### 결론

만성질환에 민간적으로 사용되어 온 오가피는 소염, 면역활성 등의 효과가 있는 것으로 알려져 있다.<sup>2-4)</sup> 최근, 가시오가피 (*Acanthopanax senticosus*) 줄기추출물이 NK-세포 및 대식세포를 활성화시키며, IL-1, IL-12, IFN- $\gamma$ 의 분비를 촉진시킨다고 보고된 바 있다.<sup>19)</sup> 오가피 열매에 대한 연구로는 가시오가피 열매 추출물의 항돌연변이원성 및 항암활성에 관한 보고<sup>8)</sup>가 있다. 그러나 현재 국내에서 가장 많이 재배/유통되고 있는 흰털오가피 열매에 대한 체계적인 면역학적 연구는 드문 편이다.

면역반응이 어떠한 방향으로 유도되느냐 하는 것은 Th-세포가 어떤 종류의 cytokine을 생산하느냐에 달려있으며, Th-1 세포의 활성화 및 Th-2 세포의 억제는 항암면역 기능에 매우 중요한 영향을 미칠 수 있다.<sup>15,16)</sup> 따라서 중앙면역 반응에서는, Th-0 상태에서 Th-1 type으로 유도되도록 하는 것이 매우 중요하다.<sup>11-14)</sup>

본 연구에서는 ADA 열매 추출물을 처리한 사람 말초혈액 단핵세포에서 분비되는 Th-1 및 Th-2 type cytokine을 측정하여 ADA의 암 예방 및 치료효과에 미치는 영향을 확인하였다.

그 결과, 열매추출물의 처리 농도에 따른 IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ 의 분비형태가 모두 bell-shape style의 peak 형태를 나타냈으며, 적절히 낮은 상태의 최적(optimum) 농도가 존재하는 것을 알 수 있었다. 암, 면역조절기능이 있는 겨우살이 lectin을 PBMC에 처리한 경우에도 고농도(세포독성효과가 없는 범위)의 lectin을 처리했을 때보다 저농도의 lectin을 처리한 경우에 cytokine의 분비가 더 우수한 것으로 보고된 바 있다.<sup>22)</sup>

또한, 넓은 범위의 농도의 열매 추출물이 Th-1 type cytokine을 증가시키는 것을 알 수 있었다. 즉 매우 넓은 범위의 농도(10<sup>-24</sup>~

10<sup>-7</sup> g/ml)의 열매추출물이 IL-2의 분비를 증가시켰으며, IL-2의 분비가 최대 6.5배까지 증가하였다. 또한, IL-12 및 IFN- $\gamma$ 의 분비도 측정농도의 범위에서 전반적으로 증가하였으며, 특히 IL-2 및 IL-12의 분비를 크게 증가시키는 추출물 농도인 10<sup>-14</sup> g/ml에서 IFN- $\gamma$ 의 분비도 크게 증가하는 것을 알 수 있었다. 또한 TNF- $\alpha$ 는 IL-2, IL-12 및 IFN- $\gamma$ 의 경우와 다르게 농도 의존적으로 분비가 증가하였으며, 추출물 처리에 의하여 최대 4.8배 증가하였다.

또한 오가피 열매 추출물에 의하여 분비된 Th-2 cytokine의 양을 측정한 결과, 매우 넓은 범위의 측정농도(10<sup>-23</sup>~10<sup>-8</sup> g/ml)에서 IL-6의 분비가 현저하게 감소하였으며, 특히 Th-1 cytokine (IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ )의 분비를 크게 증가시키는 농도인 10<sup>-14</sup> g/ml에서 IL-6의 분비를 크게 감소시키는 것을 알 수 있었다. 그러나 IL-8 및 IL-10의 분비는 측정농도(10<sup>-18</sup>~10<sup>-9</sup> g/ml) 범위에서 약간 증가하거나 변화가 없었다.

본 연구 결과에서 흰털 오가피 열매 추출물은 proinflammatory cytokine인 Th-1 type cytokine의 분비를 증가시켜 세포매개성 면역반응을 촉진시키며, anti-inflammatory cytokine인 Th-2 cytokine의 분비를 억제시켜 체액성 면역반응을 억제시켜 virus 등 세포 내 감염과 종양세포에 대한 숙주의 방어에 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다.

### 감사의 말씀

이 논문은 2007년도 서울여자대학교 교내학술특별연구비 지원에 의하여 수행되었으며, 이에 감사를 드립니다.

### 문헌

- 1) Yook, C. S. : Medicinal herbs of *Acanthopanax* in Asia. Kyeongwon Media, Seoul, p. 15 (2001).
- 2) Yoon, T. J., Yoo, Y. C., Lee, S. W., Shin, K. S., Choi, W. H., Hwang, S. H., Ha, E. S., Jo, S. K., Kim, S. H. and Park, W. M. : Anti-metastatic activity of *Acanthopanax senticosus* extract and its possible immunological mechanism of action. *J. of Ethnopharmacol.* **93**, 247 (2004).
- 3) Bae, E. A., Yook, C. S., Oh, O. J., Nohara, T. and Kim, D. H. : 2001. Metabolism of chiisanoside from *Acanthopanax divaricatus* var. *albeofructus* by human intestinal bacteria and

- its relation to some biological activities. *Biol. Pharm. Bull.* **24**, 582 (2001).
- 4) Lyu, S. Y., Kim, J. Y., Noh, B. N. and Park, W. B. : Antioxidative activity of water extract of different parts of *Acanthopanax divaricatus* var. *albeofructus*. *Yakhak Hoeji* **50**, 191 (2006).
  - 5) Kim, J. Y. and Yang, K. S. : Antioxidative activities of triterpenoids and lignans from *Acanthopanax divaricatus* var. *albeofructus*. *Yakhak Hoeji* **48**, 236 (2004).
  - 6) Kim, J. Y. and Yang, K. S. : Screening of antioxidant activity of *Acanthopanax* species *in vitro*. *Yakhak Hoeji* **47**, 361 (2003).
  - 7) Zu, S. M. and Yang, K. S. : Anti-lipid peroxidation activity of *Acanthopanax* var. *albeofructus*. *Yakhak Hoeji* **48**, 99 (2004).
  - 8) Jun, Y. Y., Cui, C. B., Lee, H. J., Moon, S. Y., Lee, D. S. and Ham, S. S. : Antimutagenic and cytotoxicity effects of extracts of *Eleutherococcus senticosus* Maxim fruits. *Kor. J. Food Preserv.* **10**, 394 (2003).
  - 9) Ishikura, N. : Anthocyanin of *Acanthopanax divaricatus*. *Phytochemistry* **14**, 1439 (1975).
  - 10) Lee, S. H., Kim, B. K., Cho, S. H. and Shin, K. H. : Phytochemical constituents from the fruits *Acanthopanax sessiliflorus*. *Arch. Pharm. Res.* **25**, 280 (2002).
  - 11) Shin, C. L. : Study on chemical constituents in *Acanthopanax senticosus* Harms. *Chin. Pharm. Bull.* **16**, 53 (1981).
  - 12) Beutler, B., Biron, C., Carroll, M., Cyster, J., Gerard, C., Gordon, S., Lanier, L., Lehrer, R., McGhee, J., Medzhitov, R., Springer, T. and Yokoyama, W. : Innate immunity. In: Janeway Jr., C. A., Travers, P., Walport, M. and Shlomchik, M. J. (eds.), *Immunobiology*, 6th ed. Garland Science Publishing, New York, NY, p. 76 (2005).
  - 13) Oppenheim, J. J. : Cytokines: past, present and future. *Int. J. Hematol.* **74**, 3 (2001).
  - 14) Lucey, D. R., Clerici, M. and Shearer, G. M. : Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infectious, neoplastic, and inflammatory diseases. *Clin. Microbiol. Rev.* **9**, 532 (1996).
  - 15) Mossman, T. R. and Sad, S. : The expanding universe of T-cell subset: Th1, Th2 and more. *Immunology Today* **17**, 138 (1996).
  - 16) Trinchieri, G. : Interleukin-12: a cytokine produced by antigen-presenting cells with immunoregulatory functions in the generation of T-helper cell type 1 and cytokine lymphocytes. *Blood* **84**, 4008 (1995).
  - 17) Nishimura, T., Nakui, M., Sato, M., Iwakabe, K., Kitamura, H., Sekimoto, M., Ohta, A., Koda, T. and Nishimura, S. : The critical role of Th1-dominant immunity in tumor immunology. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **46**, S52 (2000).
  - 18) Mackay, I. R. and Rosen, F. S. : Tolerance and autoimmunity. *N. Engl. J. Med.* **344**, 655 (2001).
  - 19) Ha, E. S., Hwang, S. H., Shin, K. S., Yu, K. W., Lee, K. H., Choi, J. S., Park, W. M. and Yoon, T. J. : Anti-metastatic activity of glycoprotein fractionated from *Acanthopanax senticosus*, involvement of NK-cell and macrophage activation. *Arch. Pharm. Res.* **27**, 217 (2004).
  - 20) Kang, H. S., Kim, Y. H., Lee, C. S., Lee, J. J., Choi, I. and Pyun, K. H. : Suppression of interleukin-1 and tumor necrosis factor- $\alpha$  production by acanthoic acid, (-)-pimara-9(11),15-dien-19-oic acid and its antifibrotic effects *in vivo*. *Cellular Immunol.* **170**, 212 (1996).
  - 21) Kang, H. S., Song, H. K., Lee, J. J., Pyun, K. H. and Choi, I. : Effects of acanthoic acid on TNF- $\alpha$  gene expression and haptoglobin synthesis. *Mediators Inflamm.* **7**, 257 (1998).
  - 22) Lyu, S. Y. and Park, W. B. : Effects of Korean mistletoe lectin (*Viscum album coloratum*) on proliferation and cytokine expression in human peripheral blood mononuclear cells and T-lymphocytes. *Arch. Pharm. Res.* **30**, 1252 (2007).