

# 싸이토카인에 의한 췌장 $\beta$ 세포 독성에 대한 冬蟲夏草 추출물의 보호 효과

송제호 · 박병현<sup>1</sup> · 류도곤<sup>2</sup> · 권강범<sup>2\*</sup>

원광대학교 생활과학대학 뷰티디자인학부 · 생활자원개발연구소, 1: 전북대학교 의학전문대학원 생화학교실 · 의과학연구소,  
2: 원광대학교 한의과대학 한방생리학교실

## Protective Effect of *Cordyceps sinensis* Extract on Cytokine-induced Cytotoxicity of Pancreatic $\beta$ -cells

Je Ho Song, Byung Hyun Park<sup>1</sup>, Do Gon Ryu<sup>2</sup>, Kang Beom Kwon<sup>2\*</sup>*Division of Beauty Design & Institute for Better Living, Wonkwang University,**1: Department of Biochemistry, Medical School and Institute for Medical Sciences, Chonbuk National University,**2: Department of Physiology, College of Oriental Medicine, Wonkwang University*

In the present study, *Cordyceps sinensis* extract (CSE) was evaluated to determine if it could protect pancreatic  $\beta$  cells against cytokine-induced cytotoxicity of RINm5F cells. Treatment of cells with cytokines resulted in a decrease of viability, which was caused by increase of nitric oxide (NO) production. CSE protected cytokine-mediated viability reduction in a concentration-dependent manner. Incubation with CSE also induced a significant suppression of cytokine-induced inducible nitric oxide synthase (iNOS) protein and NO production. The molecular mechanism by which CSE inhibited iNOS protein expression appeared to involve the inhibition of NF- $\kappa$ B activation. The cytokine-stimulated RIN cells showed increases in NF- $\kappa$ B binding activity compared to unstimulated cells. However, pretreatment with CSE inhibited cytokines-induced NF- $\kappa$ B activation in RINm5F cells.

**Key words :** *cordyceps sinensis*, diabetes, cytokine, nitric oxide

### 서 론

冬蟲夏草는 麥角菌科(맥각균과 ; Clavicipitaceae)에 속한 真菌인 冬虫夏草菌의 子座 및 그 寄主인 蝶蝠蛾科(박주나방과 ; Hepialidae)에 속한 昆蟲인 蟲草蝴蝶蛾 등의 幼蟲屍體의 複合體로 补虛損, 益精氣, 滋肺補腎 등의 효능을 가지고 있다<sup>1,2)</sup>.

제1형 당뇨병(Insulin Dependent Diabetes Mellitus, IDDM)은 췌장 islet에서 insulin을 분비하는  $\beta$ 세포의 파괴로 인하여 나타나는 자가면역질환(autoimmune disease)으로<sup>1)</sup> 생성 초기에 췌장 islet 주위로 면역세포들이 침습하여 interleukin(IL)-1 $\beta$ 와 interferon(IFN)- $\gamma$ 와 같은 싸이토카인(cytokine)을 분비하게 된다<sup>3,4)</sup>.

분비된 싸이토카인은 췌장  $\beta$ 세포에 작용하여 iNOS(inducible

nitric oxide synthase)의 발현을 증가시키고 이로 인한 산화질소(nitric oxide, NO) 생성의 증가는 췌장  $\beta$ 세포 파괴의 주 매개체로서 알려져 있다<sup>4,5)</sup>. 최근에 췌장  $\beta$ 세포주인 RINm5F 세포를 이용하여 싸이토카인 독성에 대한 한약재 추출물의 방어효과를 조사한 논문이 많이 보고되었다<sup>6-10)</sup>.

冬蟲夏草에 대한 실증적 보고로 박 등<sup>11)</sup>은 돌연변이 활성에 대한 억제효과를 보고하였으며, 민 등<sup>12)</sup>은 hydrocortisone을 투여한 흰쥐의 산화질소 활성과 testosterone 함량에 미치는 효과를 보고하였으며, 장 등<sup>13)</sup>은 ovalbumin으로 유도된 천식모델에서 염증성 cytokine에 미치는 효과를 보고하였다. 그러나 췌장  $\beta$ 세포에 대한 冬蟲夏草의 효과는 접할 수 없었다.

이에 저자는 冬蟲夏草 추출물의 cytokine 유발 췌장  $\beta$ 세포 독성에 대한 방어효과를 조사하였으며, 그 기전 조사를 위하여 NO 생성과 NF- $\kappa$ B 활성을 관찰하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

\* 교신저자 : 권강범, 전북 익산시 신용동 344-2, 원광대학교 한의과대학

· E-mail : desson@wku.ac.kr, · Tel : 063-850-6917

· 접수 : 2008/07/21 · 수정 : 2008/07/26 · 채택 : 2008/08/04

## 재료 및 방법

### 1. 冬蟲夏草 추출물의 조제

冬蟲夏草 100 g에 3차 중류수 1.0 ℥를 환저류 플라스크에 넣고 냉각기를 부착하여 3시간 동안 전열기로 끓인 후 3,000 rpm에서 20분간 원심분리하고 상청액을 회전 진공 농축기로 감압농축한 후 동결건조기에서 건조하여 28.53 g의 분말 시료를 얻은 후 -70°C에 보관하여 사용하였다.

### 2. 세포배양

RIN, clone 5F (RINm5F) 세포는 NEDH rat islet cell tumor에서 유래한 혀장  $\beta$ -세포계로<sup>14)</sup> American Type Culture Collection (ATCC)에서 구입하여 사용하였다. 세포는 10% fetal bovine serum, 2 mM glutamine, 10,000 units/ml penicillin, 50  $\mu$ g/ml streptomycin, 그리고 2.5  $\mu$ g/ml amphotericin B가 포함된 RPMI 1640 배양액에서 5% CO<sub>2</sub>, 95% O<sub>2</sub>, 37°C가 유지되는 배양기에서 배양하였다.

### 3. 세포생존율 측정 : MTT assay

RINm5F 세포를 96 well 세포배양 용기에  $1 \times 10^4$  cells/ml씩 분주하여 24 시간 세포배양 용기에 부착시키고, 안정화된 RINm5F 세포에 冬蟲夏草 추출물을 48시간 처리하여 0.5 mg/ml MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] 와 1시간 반응시켰다. 생존 세포가 MTT로부터 생성한 보라색 불용성 formazan은 DMSO로 용해하여 570 nm 파장에서 ELISA reader(Molecular Device, E-max, USA)로 흡광도를 측정하였다. 측정한 formazan 생성 정도는 대조군 세포와 비교하여 백분율(%)로 표시하였다.

### 4. 산화질소(nitric oxide, NO) 농도 측정

RINm5F 세포( $3 \times 10^5$  cells/well)에 IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  혹은 冬蟲夏草 추출물을 처리한 후에 Xie 등<sup>14)</sup>의 방법에 준하여 NO 산화물인 nitrite(NO<sub>2</sub>)의 농도를 측정하였다. 요약하면 배지 100  $\mu$ l에 Griess 시약을 동량 섞어 상온에서 10분간 반응시킨 후, E-MAX (Molecular Device, USA)를 이용하여 540 nm에서 흡광도를 측정하였다.

### 5. Western blotting

RINm5F 세포( $3 \times 10^6$  cells/well)에 IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  혹은 冬蟲夏草 추출물을 처리한 후에 포집된 세포는 세포파쇄용액과 4°C에서 30분 반응시킨 후, 30  $\mu$ g의 단백질을 두 배의 sample buffer(5 mM EDTA, 4% sodium dodesyl sulfate (SDS), 20% glycerol, 200 mM Tris, pH 6.8, 0.06% bromophenol blue)와 혼합 후, 10 0°C에서 3분 가열하여 단백질 변성을 유도하고 10% gel에서 sodium dodesyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE)를 시행하였다. 전기영동을 마친 gel의 단백질은 semi-dry electrotransfer system(0.8 mA/cm<sup>2</sup>)을 이용하여 nitrocellulose membrane으로 이동시킨 다음, 5% skim milk와 상

온에서 1시간 반응시켜 비특이적인 항체반응을 억제시켰다. 일차 항체(primary antibody)는 TBS-T에 1:1,000으로 희석하여 nitrocellulose membrane과 상온에서 24시간 반응시키고 TBS-T로 10분 3번 세척한 후, 이차항체(secondary antibody)인 horseradish peroxidase-conjugated IgG를 반응시켰다. 발현된 단백질양은 Chemi-doc image 분석기(Bio-Rad, UK)를 이용하여 확인하였다.

### 6. NF-κB의 활성측정 (Electrophoretic mobility shift assay: EMSA)

전사인자 활성을 측정하기 위해 먼저 冬蟲夏草 추출물 또는 싸이토카인이 처리된 RINm5F 세포에서 핵 추출물은 Jeong 등의 방법<sup>15)</sup>으로 모았다. 세포는 저 삼투압 용해용액(0.2 mM PMSF, 10  $\mu$ g/ml aprotinin, 20  $\mu$ M pepstatin A, 0.1 mM antipapain)으로 10분 얼음에서 팽창시켜 최종적으로 Nonidet P-40을 0.1%되게 처리한 후 2,500 rpm에서 원심분리 하여 핵단백질만을 모았다. NF-κB의 활성측정은 NF-κB의 consensus binding site을 가진 oligonucleotide probe(5'-CCG GCC GGT TAA CAG AGG GGG CTT TCC GAG-3')를 10 mM Tis-HCL 용액(pH 8.0, 50 mM NaCl, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT 함유)에 희석한 후 85°C에서 5 분 annealing 한 후 100 ng을 Rediprime kit(Amersham, England)를 이용하여 <sup>32</sup>P를 부착시켰다. 방사선 동위원소가 부착된 probe는 5-10  $\mu$ g의 핵단백질과 실온에서 30분 반응시킨 후 냉온실에서 4% polyacrylamide gel에 전기영동 하였다. 이 gel은 견조 후 Ras-3000 Image Analyzer (Fuji Film, Japan)을 이용하여 NF-κB 활성을 측정하였다.

### 7. 단백질 정량

단백질 정량은 bovine serum albumin을 기준치로 이용한 Bradford의 방법<sup>16)</sup>에 의거하여 정량하였다.

### 8. 통계 처리

실험 결과는 mean±S.E.M으로 표시하였으며 유의성의 검정은 One-Way Anova test (Microcal Origin; version6.0; Microsoft; USA)에 의하였으며 p<0.05인 것만 유의한 것으로 하였다.

## 결 과

### 1. 冬蟲夏草 추출물의 싸이토카인에 의한 세포생존율 감소에 대한 방어효과

RINm5F 세포에 싸이토카인인 IL-1 $\beta$ 와 IFN- $\gamma$ 를 병합하여 48시간 동안 처리한 전 3시간 동안 0.5, 1.0 mg/ml 冬蟲夏草 추출물을 처리한 후 MTT assay를 이용하여 세포생존율을 측정하였다.

그 결과 5.0 ng/ml IL-1 $\beta$ 와 100 U/ml을 처리한 군에서는 세포생존율이 대조군(100%)에 비하여 52.36%로 감소하였으나 0.5 mg/ml, 1.0 mg/ml의 冬蟲夏草 추출물을 전처리한 군의 세포생존율은 각각 61.23%, 76.39%로 나타나 싸이토카인을 처리한 군에 하여 유의한 방어효과를 나타냈다(Fig. 1). 본 실험에 사용한 冬蟲

夏草 추출물을 단독으로 처리한 군의 세포생존율은 대조군에 비하여 유의한 변화를 나타내지 않아 세포 독성은 없었다(Fig. 1).

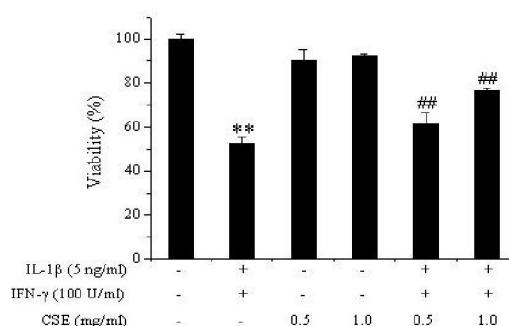


Fig. 1. Protective effects of *Cordyceps sinensis* extract (CSE) on cytokine-induced decrease of viability in RINm5F cells. Cells ( $1 \times 10^4$ ) were pretreated with various concentrations of CSE for 3 h, and then treated with IL-1 $\beta$  and IFN- $\gamma$  for 48 h. Its viability was determined by MTT as described in Materials and Methods. Each value is the mean  $\pm$  S.E.M. of three independent experiments. \*\*P<0.01 vs control, ##P<0.01 vs cytokine-treated group.

## 2. 冬蟲夏草 추출물의 산화질소 합성 및 iNOS 발현에 대한 효과

RINm5F 세포에 싸이토카인인 IL-1 $\beta$ 와 IFN- $\gamma$ 를 병합하여 24시간 동안 처리한 전 3시간 동안 0.5, 1.0 mg/ml 농도의 冬蟲夏草 추출물을 처리한 후 NO와 NO<sub>2</sub>를 생성시키는 유전자로 알려진 iNOS의 단백질 발현양을 조사하였다. 그 결과 싸이토카인을 처리한 군의 NO와 iNOS 단백질 양은 대조군에 비하여 유의하게 증가하였으나 冬蟲夏草 추출물을 전처리한 군은 싸이토카인에 의한 NO 합성과 iNOS 단백질 발현(Fig. 2)의 증가가 유의하게 억제되었다.

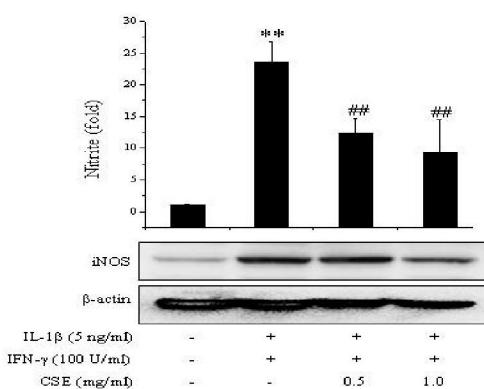


Fig. 2. Effects of *Cordyceps sinensis* extract (CSE) on cytokine-induced increase of NO production and iNOS protein expression in RINm5F cells. Cells were pretreated with various concentrations of CSE for 3 h, and then treated with IL-1 $\beta$  and IFN- $\gamma$  for 24 h. NO production in medium and iNOS protein expressions were determined by Griess Reagent assay and Western blotting, respectively, described in Materials and Methods.

## 3. 冬蟲夏草 추출물의 NF-κB 활성에 대한 효과

RINm5F 세포에 싸이토카인인 IL-1 $\beta$ 와 IFN- $\gamma$ 를 병합하여 1시간 동안 처리한 전 3시간 동안 冬蟲夏草 추출물을 처리한 후 NF-κB와 이에 상응하는 κB oligomer와의 결합 정도를 조사하였다.

그 결과 싸이토카인을 처리한 군은 NF-κB 활성도가 증가하였으나 冬蟲夏草 추출물을 전처리한 군은 싸이토카인에 의한 NF-κB의 활성도의 증가를 유의하게 억제하였다(Fig. 3).

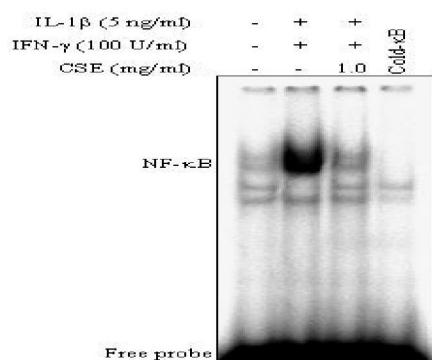


Fig. 3. Effects of *Cordyceps sinensis* extract (CSE) on cytokine-induced NF-κB activation in RINm5F cells. Cells were pretreated with various concentrations of CSE for 3 h, and then treated with IL-1 $\beta$  and IFN- $\gamma$  for 60 min. NF-κB activities expressions were determined by EMSA as described in Materials and Methods.

## 고찰 및 결론

본 연구에서 冬蟲夏草 추출물은 체장 β세포주인 RINm5F 세포에서 싸이토카인에 의한 세포 생존율의 감소를 유의하게 방어하였다. 싸이토카인은 염증(inflammation)의 주요한 매개체로서 체장 β세포를 파괴시키는 주요한 원인으로 알려져 있다<sup>4,7)</sup>. 체장 islet 주위에 침습된 면역세포들에 의하여 생성된 싸이토카인은 iNOS의 발현을 증가시키고 이로 인한 NO 생성의 증가는 체장 β세포를 파괴하는 주 매개체로서 알려져 있어<sup>4,7)</sup> 싸이토카인에 의한 NO의 생성을 억제하여 체장 β세포의 파괴를 방어하는 약제의 개발이 제 1형 당뇨병 치료제 개발의 한 방법으로 이용되고 있다.

최근 연구에 의하면 RINm5F 세포 또는 사람의 체장 islets에서 IL-1 $\beta$  단독으로 또는 IFN- $\gamma$ 와 병용 처리시 iNOS mRNA, iNOS protein, NO의 형성을 증가시켜 독성을 나타낸다고 보고되었다<sup>17,19)</sup>. 최근 한약재 물 추출물이 싸이토카인에 의한 RINm5F 세포 독성을 방어한다고 보고하였다<sup>8-10)</sup>. 또한 퀸 등<sup>20)</sup>은 NO의 공여자인 SNAP에 의한 RINm5F 세포의 괴사와 고사를 황련 추출물이 방어한다고 보고하였다.

본 연구에서 冬蟲夏草 추출물은 RINm5F 세포에서 싸이토카인에 의한 NO의 생성을 억제하였으며 冬蟲夏草 추출물의 NO 생성 억제효과는 iNOS의 단백질의 억제를 통하여 이를 짐을 확인하였다(Fig. 2). 이러한 결과는 冬蟲夏草 추출물의 싸이토카인에 의한 체장 β세포 독성에 대한 방어 효과는 NO 생성을 억제를 통하여 이루어진다는 것을 시사한다.

체장 β세포 또는 체장 islets에서 세포증식, 세포고사, 세포분열 등을 조절하는 다양한 유전자의 발현에 중요한 역할을 하는 전사인자 중의 하나가 NF-κB이다. NF-κB는 불활성화 상태에서 IκB와 같이 복합체를 이루어 적절한 신호가 전달되면 IκB가 인산화 되며 분해되고 NF-κB는 핵내로 이동하여 활성화되는 것으로

알려졌는데<sup>21,22)</sup> NF-κB의 조절을 받는 유전자 중의 하나가 iNOS이다. 이 외에 퀘장 β세포의 파괴와 관련되고 NF-κB에 의해 조절되는 유전자는 cyclooxygenase-2, Fas 등이 있다<sup>17,23)</sup>. 冬蟲夏草 추출물이 싸이토카인에 의한 iNOS의 발현을 억제하는 기전에 NF-κB의 관련성 여부를 조사하고자 Enzyme Mobility Shift Assay(EMSA)을 이용하여 핵내로 이동한 NF-κB의 양을 측정하였다. 싸이토카인은 RINm5F 세포에 NF-κB 활성도를 증가시켜 전실험자들의 보고와 일치하였다<sup>8-10)</sup>(Fig. 3, lane 2). 그러나 冬蟲夏草 추출물을 처리한 군은 싸이토카인에 의한 NF-κB의 활성도를 감소시켰다(Fig. 3). 최근에 우리 연구진이 보고한 논문<sup>8-10)</sup>에 의하면 한약재 추출물의 퀘장 β세포 파괴의 억제 효과는 NF-κB의 활성을 유도하는 IκBa의 분해 억제에 기인한 것으로 나타나 본 연구에서 밝힌 冬蟲夏草 추출물의 싸이토카인에 의한 NO 생성의 억제 효과 또한 IκBa 분해 억제에 기인한 것으로 생각된다.

종합하면 冬蟲夏草 추출물이 싸이토카인에 의한 퀘장 β세포의 독성을 방어하였으며, 그 방어 기전에 싸이토카인에 의한 NF-κB 활성증가의 억제, iNOS 발현의 억제, NO 생성의 억제가 관여하였다. 최근 사회, 문화, 경제가 발달함에 따라 내분비 대사성 질환이 지속적으로 증가하는 추세이며 특히 당뇨병에 의한 사망률은 계속해서 증가하고 있는 현실을 감안할 때 본 연구는 우리 연구진이 보고한 한약재 추출물의 항당뇨 효과<sup>8-10)</sup>와 더불어 冬蟲夏草 추출물도 항당뇨 예방제 또는 치료제로 개발할 수 있는 가능성을 확인한 것으로 생각된다.

### 감사의 글

이 논문은 2008년 교육과학기술부로부터 지원받아 수행된 연구임"(지역거점연구단육성사업/헬스케어기술개발사업단).

### 참고문헌

- 辛民教. 원색 임상본초학. 영림사, p 270, 1986.
- 錢伯文. 抗癌中藥的臨床效果. 上海翻譯出版公司, pp 106-107, 1987.
- Foulis, A.K., Liddle, C.N., Farquharson, M.A., Richmond, J.A., Weir, R.S. The histopathology of the pancreas in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a 25-year review of deaths in patients under 20 years of age in the United Kingdom. *Diabetologia* 29: 267-274, 1986.
- Eizirik, D.L., Flodstrom, M., Karlsen, A.E., Welsh, N. The harmony of the spheres: inducible nitric oxide synthase and related genes in pancreatic β cells. *Diabetologia* 39: 875-890, 1996.
- Mandrup-Poulsen, T. The role of interleukin-1β in the pathogenesis of IDDM. *Diabetologia* 39: 1005-1029, 1996.
- Southern, C., Schulster, D., Green, I.C. Inhibition of insulin secretion by interleukin-1β and tumour necrosis factor-α via an L-arginine-dependent nitric oxide generating mechanism. *FEBS Letters* 276: 42-44, 1990.
- Eizirik, D.L., Sandler, S., Welsh, N., Cetkovic-Cvrlje, M., Nieman, A., Geller, D.A., Pipeleers, D.G., Bendtzen, K., Hellerstrom, C. Cytokines suppress human islet function irrespective of their effects on nitric oxide generation. *Journal of Clinical Investigation* 93: 1968-1974, 1994.
- Kwon, K.B., Kim, J.H., Lee, Y.R., Lee, H.Y., Jeong, Y.J., Rho, H.W., Ryu, D.G., Park, J.W., Park, B.H. Amomum xanthoides extract prevents cytokine-induced cell death of RINm5F cells through the inhibition of nitric oxide formation. *Life Sci* 73: 181-191, 2003.
- Kim, E.K., Kwon, K.B., Han, M.J., Song, M.Y., Lee, J.H., Lv, N., Ka, S.O., Yeom, S.R., Kwon, Y.D., Ryu, D.G., Kim, K.S., Park, J.W., Park, R., Park, B.H. Coptidis rhizoma extract protects against cytokine-induced death of pancreatic β-cells through suppression of NF-κB activation. *Experimental and Molecular Medicine*, 39(2):149-159, 2007.
- Kim, E.K., Kwon, K.B., Han, M.J., Song, M.Y., Lee, J.H., Lv, N., Choi, K.B., Ryu, D.G., Kim, K.S., Park, J.W., Park, B.H. Inhibitory effect of Artemisia capillaris extract on cytokine-induced nitric oxide formation and cytotoxicity of RINm5F cells. *International Journal of Molecular Medicine*, 19: 535-540, 2007.
- 박성호, 서운교, 정지천. 冬蟲夏草의 抗突然變異 活性에 관한 研究. *대한한방내과학회지* 21(2):309-318, 2000.
- 민건우, 박종혁, 윤철호, 정지천, 신의섭, 한영환. 冬蟲夏草가 Hydrocortisone을 투여한 흰쥐의 Nitric Oxide Synthase 활성 및 Testosterone 함량에 미치는 영향. *대한한방내과학회지* 21(3):389-398, 2000.
- 정희선, 이종록, 김상찬. 冬蟲夏草추출물이 Ovalbumin으로 유도된喘息의 Cytokine에 미치는 영향. *동의생리병리학회지* 20(4):973-979, 2006.
- Xie, Q.W., Cho, H.J., Calaycay, J., Mumford, R.A., Swiderek, K.M., Lee, T.D., Ding, A., Troso, T., Nathan, C. Cloning and characterization of inducible nitric oxide synthase from mouse macrophages. *Science* 256: 225-228, 1992.
- Jeong, J.Y., Jue, D.M. Chloroquine inhibits processing of tumor necrosis factor in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Journal of Immunology* 158: 4901-4907, 1997.
- Bradford, M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analysis Biochemistry* 72: 248-254, 1976.
- Cetkovic-Cvrlje, M., Eizirik, D.L. TNF-α and IFN-γ potentiate the deleterious effects of IL-1β on mouse pancreatic islets mainly via generation of nitric oxide. *Cytokine* 6: 399-406, 1994.
- Heitmeier, M.R., Scarim, A.L., Corbett, J.A. Interferon-γ

- increases the sensitivity of islets of Langerhans for inducible nitric-oxide synthase expression induced by interleukin 1. *Journal of Biological Chemistry* 272: 13697-13704, 1997.
19. Lortz, S., Tiedge, M., Nachtwey, T., Karlsen, A.E., Nerup, J., Lenzen, S. Protection of insulin-producing RINm5F cells against cytokine-mediated toxicity through overexpression of antioxidant enzymes. *Diabetes* 49: 1123-1130, 2000.
20. Kwon, K.B., Kim, E.K., Lim, J.G., Shin, B.C., Han, S.C., Song, B.K., Kim, K.S., Seo, E.A., Ryu, D.G. Protective effect of Coptidis Rhizoma on S-nitroso-N-acetylpenicillamine (SNAP)-induced apoptosis and necrosis in pancreatic RINm5F cells. *Life Sciences* 76: 917-929, 2005.
21. Baeuerle, P.A., Henkel, T. Function and activation of NF-κB in the immune system. *Annual Review of Immunology* 12: 141-179, 1994.
22. Baldwin, A.S. Jr. The NF-κB and IκB proteins: new discoveries and insights. *Annual Review of Immunology* 14: 649-683, 1996.
23. Sorli, C.H., Zhang, H.J., Armstrong, M.B., Rajotte, R.V., Maclouf, J., Robertson, R.P. Basal expression of cyclooxygenase-2 and nuclear factor-interleukin 6 are dominant and coordinately regulated by interleukin 1 in the pancreatic islet. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 1788-1793, 1998.