

## 해당화의 과육 및 종자추출물의 대식세포 면역조절작용

강남성, 손은화<sup>1\*</sup>성균관대학교 약학부, <sup>1</sup>강원대학교 생약자원개발학과**Immunomodulatory Effects of Fructus and Semen from  
*Rosa rugosa* on Macrophages**Nam-Sung Kang and Eun-Hwa Sohn<sup>1\*</sup>

College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon Korea

<sup>1</sup>Department of Herbal Medicine Resource, Kangwon National University, Samcheok 245-711, Korea

**Abstract** - *Rosa rugosa* has been used as a folk medicine with various pharmacological properties for a long time in Asia. Recently, it has been reported that the extract of fractions from different parts of *Rosa rugosa* have various pharmacological effects on diverse diseases including diabetes, inflammatory diseases and tumor. We investigated effects of fructus extracts of *Rosa rugosa*(RRF) and semen extracts of this herb(RRS) on macrophage to evaluate the possibilities as a biological response modifier. We showed increased effects on tumoricidal activity, phagocytic activity, TNF- $\alpha$  and NO production in RRF-treated groups without direct tumor cell cytotoxicity. RRS-treated groups increased direct tumor cell cytotoxicity at high dose without tumoricidal activity except increasing of TNF- $\alpha$  release. These results provide further possibilities for the beneficial immunomodulating effects of RRF on immune system with relatively larger safety margin rather than RRS.

**Key words** - *Rosa rugosa*, macrophage, TNF- $\alpha$ , tumoricidal, nitric oxide, phagocytosis

## 서 언

해당화(*Rosa rugosa*)는 장미과에 속하는 넓은 잎의 큰 키나무이다. 우리나라 전국 해안의 모래밭이나 해변에서 자라며 일본 동북아시아에 분포한다. 해당화는 중국, 한국, 일본 등 동양에서 다양한 질환에 대한 민간요법 치료제로 사용되어 왔으며, 해당화의 잎, 꽃, 과실, 지하부 등에서의 화학 성분 연구가 보고되어 있다(Hashidoko, 1996). 해당화의 생리활성 연구로는 항당뇨작용, 만성염증 억제작용, 통증치료효과, 항암효과, 항산화작용 등을 가지고 있다고 알려져 있으며(Jung *et al.*, 2005; Yoshizawa *et al.*, 2000; Ng *et al.*, 2004; Park *et al.*, 2005; Altiner *et al.*, 2008; Kamijo *et al.*, 2008), 일본에서는 꽃의 색소를 천연 착색료로 이용하기도 하고, 우리나라에서는 해당화 지하부를 당뇨병 치료제로 사용하고 있다는 보고가 있다(Cho *et al.*, 2004). 최근에는 해당화의 항알러지 작용

과 항세포사멸 효과가 보고된 바 있다(Jeon *et al.*, 2009). 이러한 보고들을 종합해보면 해당화의 잎, 꽃, 과실, 지하부, 종자부위에서 추출된 분획마다 다른 생리활성 효과를 보이고 있으며, 이는 면역학적 효과에서도 해당화의 분획별로 차이를 나타낼 것으로 예측할 수 있다.

생물학적 반응 조절제(biological response modifier: BRM)는 면역세포와 암세포들의 생물학적 상호작용에 영향을 줄 수 있고, 암의 성장 및 전이에 있어서 중요한 단계를 특이적으로 조절하는 면역세포를 활성화시킬 수 있는 면역조절물질을 말한다(Pinedo *et al.*, 1993). BRM을 이용한 항암요법은 면역반응의 증강 및 억제 유도를 통해 생체의 방어능력을 조절함으로써 암세포를 죽이기 때문에, 암세포 뿐만 아니라 골수세포와 같이 활발한 세포분열을 보이는 정상세포에도 독성을 나타내는 기존의 항암치료법보다 효과적인 예후를 기대할 수 있다. 따라서 생체의 방어기전인 면역작용을 조절할 수 있고 항암요법으로 사용될 수 있는 효과적이고 특이적인 BRM을 개발하기 위해 많은 연

\*교신저자(E-mail) : ehson@kangwon.ac.kr

구들이 진행 중에 있으며, 최근에는 안전성이 보고된 천연물이나 해조류의 BRM 효과에 대한 관심이 높아지고 있다.

면역반응에서 macrophage(대식세포)는 체내의 모든 조직에 분포하면서 1차적으로 bacteria, virus 등의 감염성 병원체뿐만 아니라 노화된 정상세포와 암세포 등에 대해 phagocytosis(탐식작용)를 일으켜 제거하는 인체 방어능력을 가지며, 항원제시작용 및 여러 가지 cytokine과 생리활성물질을 분비하여 면역반응을 극대화 시키는 중요 매개체 역할을 나타낸다. 또한, 활성화된 대식세포는 직접적으로 암세포를 죽일 수 있는 항암작용을 가질 수 있다(Adams *et al.*, 1984; Nathan, 1987). 활성화된 macrophage에서 분비하는 IL-1, hydrogen peroxide, nitric oxide(NO), TNF- $\alpha$  등이 암세포에 대한 독성을 나타내는 대표적 물질들로 알려져 있다(Hibbs *et al.*, 1988; Thomas *et al.*, 1984). 이와 같이 면역계에서 다양하고 중요한 역할을 하는 macrophage의 활성화 연구를 통하여 BRM으로 활용할 수 있는 천연물을 발견하고 및 개발하는 노력은 면역조절작용을 통한 효과적인 암치료 및 다양한 면역질환의 치료 및 예방요법으로 이어질 수 있다(Shen *et al.*, 2008; Jofre-Monseny *et al.*, 2007).

이에 본 연구에서는 해당화의 과육(fruit of *Rosa rugosa*: RRF)과 종자(seed of *Rosa rugosa*: RRS) 추출물을 이용하여 비특이적 면역반응에서 중요한 역할을 하는 macrophage의 활성능을 macrophage 활성화에 의한 항암작용, 암세포 독성에 영향을 미치는 TNF- $\alpha$ 와 NO의 분비 조절능 및 phagocytosis 조절능을 측정함으로써 RRF와 RRS의 면역조절효과를 비교 분석하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 해당화 과육추출물 시료(RRF)와 해당화 종자추출물 시료(RRS)의 제조

해당화(*Rosa rugosa*)의 열매는 2007년 강원도 삼척시 맹방에서 재배되고 있는 것으로부터 외관상 동일한 크기, 모양과 색깔을 지닌 것을 선별하여 채취하여 사용하였으며 열매를 씨와 과육을 완전히 분리하고 냉동보관 후(-20°C) 동결건조(PVTF 200K:Ilshin Lab Co, Korea) 하여 시료로 사용하였다. 각 시료의 추출물 제조는 식품산업에서 사용되어지는 주정(대한 주정판매 주식회사)을 증류수로 희석(알콜도수 50°)시켜 건중 당 100 배로 가하여 6시간 동

안 추출하고 여과(와트만 No. 42)하였으며, 잔류물을 동일한 방법으로 2회 반복하여 추출하였다. 추출된 용액을 모두 합하여 40°C 감압농축장치에서 완전히 건조하여 해당화 과육추출물시료(RRF)와 해당화 종자추출물시료(RRS)를 제조 하였다.

### 세포주

Raw264.7(murine macrophage cells), B16(murine melanoma) 세포는 American Type Culture Collection(ATCC, Manassas, VA)에서 구입하여, 10% FBS, 2% penicillin-streptomycin (10,000 U pen/ml, 10,000  $\mu$ g strep/ml)을 첨가한 RPMI 1640(GIBCO BRL, Grand Island, NY) 성장배지에 부착 배양하였으며 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 조건을 유지하였다. 사용된 시약들은 특별한 언급이 없으면 모두 Sigma사 (St Louis, MO)에서 구입하였다.

### Tumor cell cytotoxicity

B16 암세포를 96 well plate에 1×10<sup>5</sup>/well이 되도록 분주하고 RRS와 RRF를 농도별로 처리하고 20시간 배양한 후 MTT assay를 이용하여 암세포 독성을 측정하였다.

### Macrophage-mediated tumoricidal activity

Raw264.7 세포를 96-well plate에 1×10<sup>5</sup>/well이 되도록 분주하고 effector cell로 사용하였다. Raw264.7 cells에 RRS와 RRF를 농도별로 20시간 전처리하고 target cell과 함께 20시간 더 배양하였다. Target cell로는 B16 세포를 이용하였으며 effector cell과 target cell의 비율을 10:1로 하여 MTT assay를 실시하였다. Macrophage의 활성화에 의해 매개되는 암세포 독성능은 아래의 식을 이용하여 계산하였다.

$$\text{Tumoricidal activity (\%)} = 100 - \left\{ \frac{\text{O.D. (Effector cells+Tumor cells)} - \text{O.D. (Effector cells)}}{\text{O.D. (Tumor cells)}} \right\} \times 100$$

### Macrophage nitric oxide production

Macrophage의 활성화 정도를 측정하기 위하여 Raw264.7 세포가 RRF 및 RRS 자극에 의해 분비하는 nitric oxide(NO)의 생성량을 측정하였다. Raw264.7 세포를 96-well plate에 1×10<sup>5</sup>/well이 되도록 분주하고 RRS와 RRF를 농

도별로 20시간 처리하였다. 새 배양액으로 바꾸어 20시간 더 배양한 후, 상층액 100  $\mu$ l만을 취하여 새 plate에 옮긴 후 100  $\mu$ l Griess reagent를 넣고 10분간 실온에서 방치하였다. 540 nm에서 흡광도를 측정하고 sodium nitrite의 표준 검량선으로 부터 Raw264.7 세포가 분비하는 NO량을 측정하였다.

### Macrophage TNF- $\alpha$ production

RRF와 RRS를 농도별로 처리하고 20시간 배양한 Raw264.7 세포의 상층액을 모아서 TNF- $\alpha$  ELISA system (Amersham Life Science, England)을 이용하여 TNF- $\alpha$ 의 분비량을 측정하였다. TNF- $\alpha$  측정방법은 TNF- $\alpha$ 에 대한 항체가 코팅된 microtitre plate에 biotinylated antibody 50  $\mu$ l를 넣은 다음 세포배양 상층액을 50  $\mu$ l 넣은 후 실온에서 2시간 방치한 다음 세척하였다. 이어 streptavidine-HRP 용액 100  $\mu$ l를 넣고 실온에서 30분간 방치한 다음 TMB substrate 용액 100  $\mu$ l를 추가하여 반응시킨 후 반응정지 용액을 넣고 450 nm에서 흡광도를 측정하고 표준곡선을 작성하여 TNF- $\alpha$  농도를 산출하였으며, 세 번 반복실험을 실시하였다.

### Macrophage phagocytosis

Macrophage phagocytosis 능력은 zymosan particle 도입 방법과 NBT(nitro blue tetrazolium chloride) reduction 방법을 이용하여 측정하였다. Raw264.7 세포를 96-well plate에  $1 \times 10^5$ /well이 되도록 하여 부착시켰다. RRS와 RRF를 농도별로 처리하고 세척한 후, 탄소원인  $5 \times 10^5$  particle/ml zymosan과 0.6 mg/ $\mu$ l NBT시약을 첨가하여 zymosan과 함께 NBT 시약이 uptake 하도록 하였다. NBT 환원 물질인 청보라색 불용성 formazan의 생성량을 540 nm에서 측정함으로써 phagocytosis 능력을 측정하였다.

## 결과 및 고찰

### 암세포 독성능에 직접적으로 미치는 영향

RRF와 RRS가 B16 암세포에 직접 세포독성을 나타내는 지 알아보기 위하여 RRS와 RRF를 암세포를 함께 배양한 후 암세포 독성능을 측정하였다. 실험결과 Fig. 1에 나타낸 바와 같이 RRF 처리군에서는 암세포에 독성을 보이지 않았으나, RRS 처리군에서는 500, 1000, 2000  $\mu$ g/ml 고농

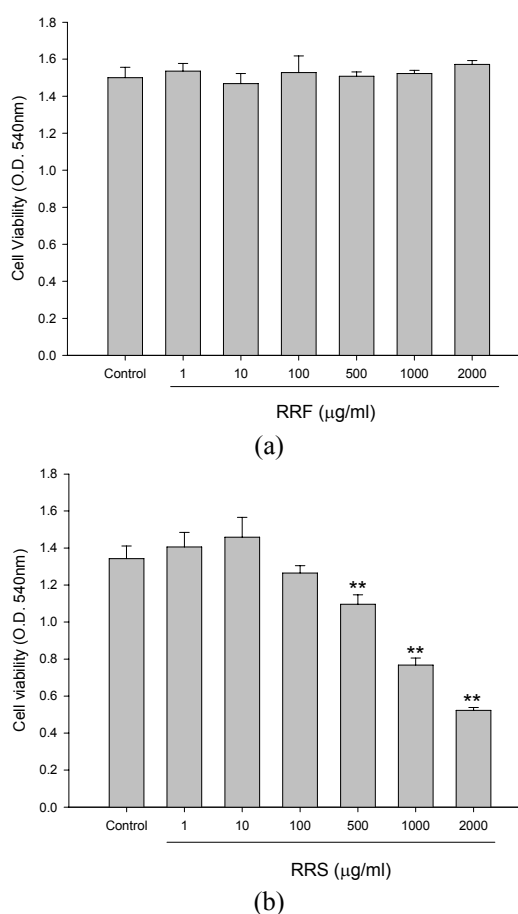
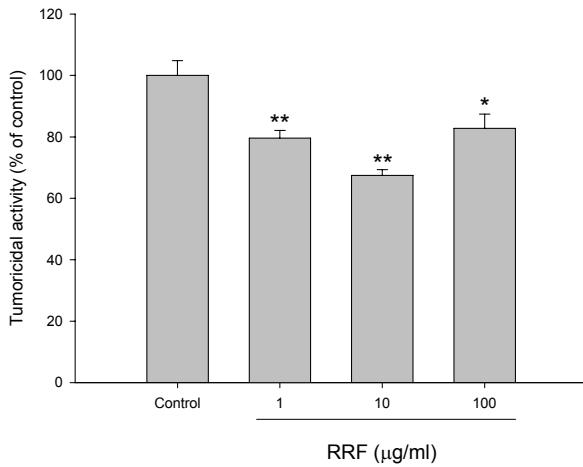


Fig. 1. (a) The effect of RRF on B16 tumor cell cytotoxicity. (b) The effect of RRS on B16 tumor cell cytotoxicity. B16 cells were treated with RRF and RRS respectively for 20 hrs. The cytotoxicity of RRF and RRS was assessed by MTT assay. Cell density was measured at 540 nm. The results are mean  $\pm$  S.E. of quintuplicates from a representative experiment (\*\* $p < 0.01$ ; significantly different from the control).

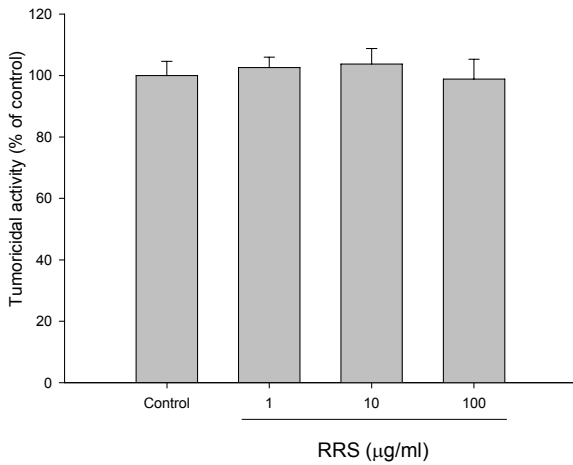
도에서 세포독성을 나타내었다. 이는 해당화 동일 농도에서의 과육추출물 부위인 RRF가 종자추출물인 RRS보다 암세포 독성에는 효과가 적지만, 인체에 적용시는 정상세포에 대해 더 안전할 수 있다는 것을 의미하기도 한다.

### 대식세포의 활성화에 의해 매개되는 암세포 독성능에 미치는 영향

RRF와 RRS가 macrophage를 활성화시켜 항암 효과를 나타내는 지 알아보기 위하여 RRS와 RRF를 전처리한 macrophage와 암세포를 함께 배양한 후 macrophage 암세포 독성능을 측정하였다. 실험결과 RRF 처리군에서는



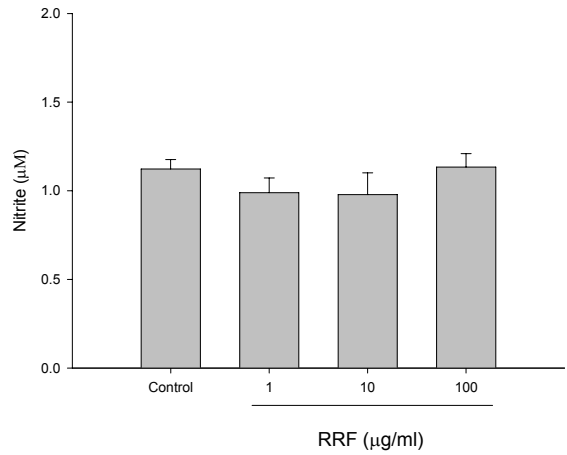
(a)



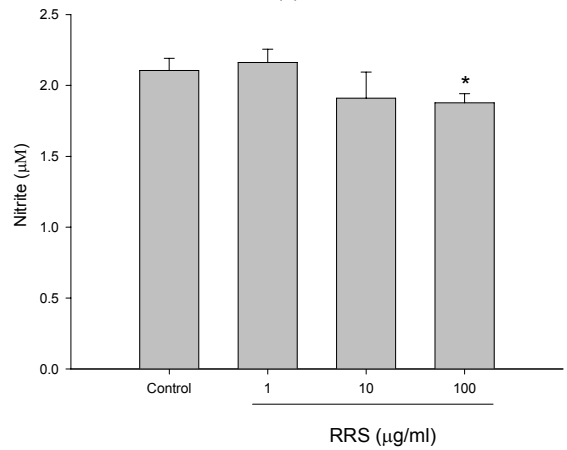
(b)

Fig. 2. (a) The effect of RRF on macrophage-mediated tumoricidal activity. (b) The effect of RRS on macrophage-mediated tumoricidal activity. Raw264.7 cells were pretreated with various doses of RRF and RRS respectively and co-cultured with target cells for 20 hrs. The macrophage-mediated tumoricidal activity of RRF and RRS was assessed by MTT assay. Cell density was measured at 540 nm. The results are mean  $\pm$  S.E. of quintuplicates from a representative experiment(\* $p$ <0.05, \*\* $p$ <0.01; significantly different from the control).

농도별로 유의성 있는 항암효과를 볼 수 있었으나, RRS 처리군에서는 변화가 없었다(Fig. 2). 이러한 결과는 RRF가 직접적인 암세포 독성능은 없으나 macrophage를 활성화하여 암세포를 죽일 수 있는 물질을 분비함으로써 항암효과를 나타낸다는 것을 의미하며, 이는 해당화의 RRF 부위가 정상세포에 안전하면서도 효과적인 BRM으로 사용할 수 있을 가능성을 제시하기도 한다.



(a)



(b)

Fig. 3. (a) The effect of RRF on the production of NO by Raw264.7 cells. (b) The effect of RRS on the production of NO by Raw264.7 cells. Raw264.7 cells were treated with various doses of RRF and RRS respectively for 20 hrs. The 20 hrs-conditioned media were collected for NO<sub>2</sub><sup>-</sup> assay. The results are mean  $\pm$  S.E. of quintuplicates from a representative experiment(\* $p$ <0.05; significantly different from the control).

### NO 분비량에 미치는 영향

RRF와 RRS가 macrophage의 항암 효과에 관련한 활성화 기전을 좀 더 자세히 규명하기 위하여, macrophage가 분비하는 암세포 독성물질로 알려진 NO를 측정하였다. 그 결과 RRF 처리군에서는 NO 분비량에 변화가 없었으며, RRS 처리군에서는 NO 분비량이 100 µg/ml에서 오히려 감소하였다(Fig. 3). 이와 같은 결과는 RRF에서 나타난 macrophage의 항암 효과가 NO의 분비량 증가에 의한 효과가 아니며 다른 활성 물질에 의한 것으로 해석된다.

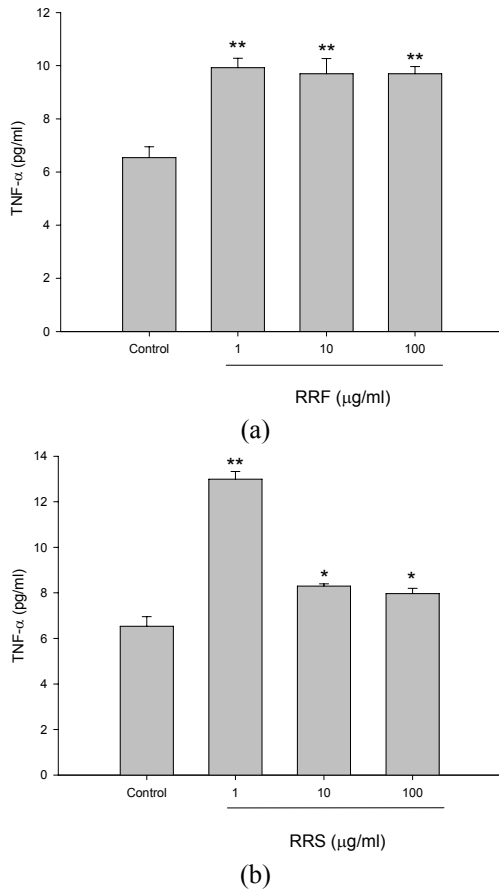


Fig. 4. (a) The effect of RRF on the production of TNF-α by Raw264.7 cells. (b) The effect of RRS on the production of TNF-α by Raw264.7 cells. Raw264.7 cells were treated with various doses of RRF and RRS respectively for 20 hrs. The 20 hrs-conditioned media were collected for TNF-α ELISA assay. The results are mean ± S.E. of quintuplicates from a representative experiment(\*p<0.05, \*\*p<0.01; significantly different from the control).

### TNF-α 분비량에 미치는 영향

TNF-α는 주로 LPS에 의해 자극된 macrophage가 분비하는 cytokine으로 알려져 있으며 항암작용 및 염증반응에 매우 중요한 역할을 나타낸다(Strieter *et al.*, 1993). RRF와 RRS가 macrophage를 활성화하여 TNF-α를 분비하게 하는지 알아보기 위하여 RRF와 RRS를 처리한 macrophage의 상층액으로부터 TNF-α 분비량을 측정해 보았다. 실험결과 RRF는 1~100 μg/ml에서 RRS는 1μg/ml에서 가장 유의성이 높게 모든 농도에서 macrophage의 TNF-α 생성량을 증가시켰다(Fig. 4). 이와 같이 RRF와 RRS에서 모두 macrophage의 TNF-α 분비량을 증가시켰

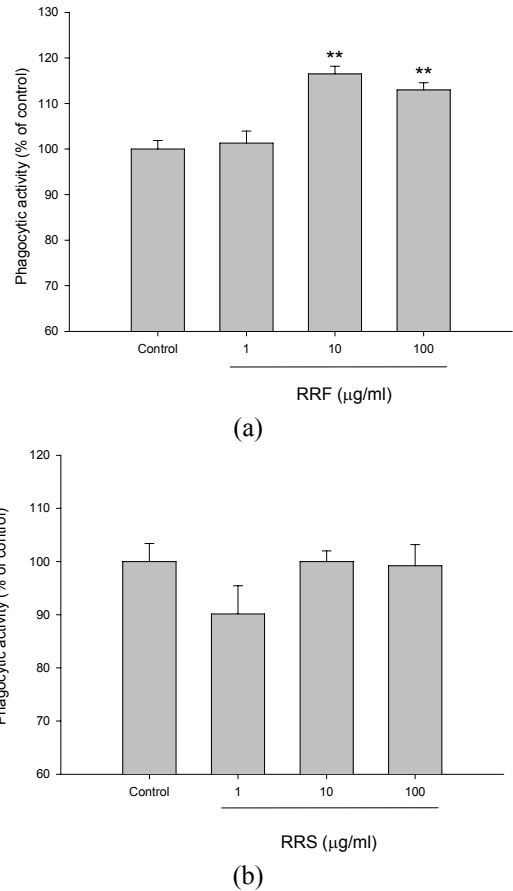


Fig. 5. (a) The effect of RRF on the phagocytosis of Raw264.7 cells. (b) The effect of RRS on the phagocytosis of Raw264.7 cells. Raw264.7 cells were treated with RRF and RRS respectively for 20 hrs. Raw264.7 cells were then incubated with  $5 \times 10^5$  particles of zymosan and 600 μg/ml of NBT. Phagocytosis was measured at OD 540 nm. The results are mean ± S.E. of quintuplicates from a representative experiment(\*\*p<0.01; significantly different from the control).

으나, RRF에서만 macrophage에 의한 항암효과를 나타낸 결과는 TNF-α 단독만이 항암효과를 나타낼 수 없는 것으로 보이며, 항암효과를 나타내고 있는 RRF는 IL-1, hydrogen peroxide, IL-6 등과 같이 macrophage의 항암효과에 synergic effect를 나타낼 수 있는 다른 cytokine 이나 생리활성물질을 분비하는 것으로 예측된다.

### Phagocytic activity

Phagocytosis는 macrophage가 외부 물질을 제거하기 위해 가장 먼저 일어나는 면역반응이다(Adams *et al.*, 1984). 외부자극에 의하여 활성화되면 macrophage는 phagocytosis

능력이 증가되어 외부물질을 제거하게 된다. RRF와 RRS로 인한 macrophage의 phagocytosis 능력 변화를 측정하기 위하여 RRF와 RRS를 처리한 macrophage에 탄소원 zymosan을 가하여 탐식 작용을 일으키게 하였다. 그 결과 RRF는 macrophage의 phagocytosis 능력을 10, 100  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 에서 증가시켰으나 RRS는 효과가 없었다(Fig. 5). Macrophage의 활성화에 의하여 항암효과와 phagocytosis 능력이 항상 함께 나타나는 것은 아니지만(Adams *et al.*, 1984; Nathan, 1987), RRF는 RRS에서 나타나지 않은 macrophage의 항암 효과와 phagocytosis 능력을 모두 증가시켰다. 이러한 효과는 앞서 언급한 바와 같이 RRF와 RRS의 자극에 의해 활성화된 macrophage는 다른 cytokine 및 생리활성물질을 분비하게 되며, 결과적으로 다른 면역조절효과를 나타내는 것으로 보여진다.

## 적 요

현재 임상적으로 적용되고 있는 항암요법들은 많은 부작용을 가지고 있으며, 부작용에 의하여 또다른 질환을 야기하는 것이 항암치료에서 문제점으로 지적되고 있다. 따라서 부작용을 줄이고 항암요법을 유지시키는 방법으로, 인체 안전하다고 보고된 천연물을 이용하여 면역력을 증가시킴으로써 인체내 항암 효과를 나타내게 하는 BRM들을 개발하는 연구가 큰 의미를 지닌다. 이에 본 연구에서는 민간요법으로 이미 사용되고 있는 해당화의 macrophage의 활성화에 대한 BRM 효과를 확인하였으며, 특히 과육(RRF)과 종자(RRS)의 부위별 추출물도 그 효과를 비교 분석하였다. RRF는 암세포 자체에 대한 세포독성은 나타내지 않았으나, macrophage의 활성화에 의한 항암 효과를 나타내었다. 이러한 항암 효과는 macrophage의 활성화에 의한 증가되는 NO 및 TNF- $\alpha$ 와 같은 암세포 독성물질에 의한 효과를 기대할 수 있으나, RRF 처리에 의하여 활성화된 macrophage는 NO 분비에 효과를 나타내지 않았다. RRF의 처리는 TNF- $\alpha$  분비를 증가시켰으나, macrophage의 활성화에 의해 암세포 독성을 나타내지 않았던 RRS에서도 TNF- $\alpha$  분비가 증가한 것으로 보아 TNF- $\alpha$  분비만으로는 macrophage의 항암효과에 직접적인 영향을 나타내지는 않는 것으로 보인다. 본 연구 결과들은 종합해 볼 때, RRF는 RRS와는 달리 macrophage를 활성화하여 항암효과를 나타내었으며, phagocytosis 능력도 증가시켰다. RRF는

TNF- $\alpha$  등의 분비조절과 같이 RRS와는 다르게 macrophage를 활성화시키는 것으로 보이며, 임상적으로 적용시 RRF가 RRS보다 세포독성 측면에서도 안전하고, macrophage의 활성화 효과 측면에서도 유의성이 높을 것으로 평가 된다.

## 인용문헌

- Adams, D.O. and T.A. Hamilton. 1984. The cell biology of macrophage activation. *Annu. Rev. Immunol.* 2:283-318.
- Altiner, D. H. Kiliçgün. 2008. The antioxidant effect of *Rosa rugosa*. *Drug Metabol Drug Interact.* 23(3-4):323-327.
- Cho, E.J., Yokozawa, T., Kim, H.Y., Shibahara, N. and Park, J.C. 2004. *Rosa rugosa* attenuates diabetic oxidative stress in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Am. J. Chin. Med.* 32(4):487-496.
- Hashidoko, Y. 1996. The phytochemistry of *Rosa rugosa*, *Phytochemistry* 43(3):535-549.
- Hibbs, J.B., Taintor, R.R., Vavrin, I. and Rachlin, E.M. 1998. Nitric oxide: A cytotoxic activated macrophage effector molecule. *Biochem. Biophys. Res. commun.* 157:87-92.
- Jeon, J.H., Kwon, S.C., Park, D., Shin, S., Jeong, J.H., Park, S.Y., Hwang, S.Y., Kim, Y.B. and Joo, S.S. 2009. Anti-allergic effects of white rose petal extract and anti-atopic properties of its hexane fraction. *Arch. Pharm. Res.* 32(6):823-830.
- Jofre-Monseny, L., de Pascual-Teresa, S., Plonka, E., Huebbe, P., Boesch-Saadatmandi, C., Minihane, A.M. and Rimbach, G. 2007. Differential effects of apolipoprotein E3 and E4 on markers of oxidative status in macrophages. *Br. J. Nutr.* 97(5):864-871.
- Jung, H.J., Nam, J., Choi, K.T. and Park, H.J. 2005. 19 $\alpha$ -hydroxyursane-type triterpenoids: Antiinociceptive anti-inflammatory principles of the roots of *Rosa rugosa*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 28:101-104.
- Kamijo, M., Kanazawa, T., Funaki, M., Nishizawa, M. and Yamagishi, T. 2008. Effects of *Rosa rugosa* petal on intestinal bacteria. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 72:773-777.
- Nathan, C.F. 1987. Secretory products of macrophages. *J. Clin. Invest.* 79(2):319-326.
- Ng, T.B., He, J.S., Niu, S.M., Zhao, L., Pi, Z.F., Shao, W. and Liu, F. 2004. A gallic acid derivative and polysaccharides with antioxidative activity from rose(*Rosa rugosa*) flowers, *The Journal of Pharmacy and Pharmacology* 56:537-545.

- Park D, Jeon, J.H., Kwon, S.C., Shin, S., Jang, J.Y., Jeong, H.S., Lee, do I., Kim, Y.B. and Joo, S.S. 2009. Antioxidative activities of white rose flower extract and pharmaceutical advantages of its hexane fraction via free radical scavenging effects. *Biochem Cell Biol.* 87(6):943-52.
- Park, J.C., Kim, S.C., Choi, M.R., Song, S.H., Yoo, E.J., Kim, S.H., Miyashiro, H. and Hattori, M. 2005. Anti-HIV protease activity from rosa family plant extracts and rosamultin from *Rosa rugosa*. *Journal of Medicinal Food* 8:107-109.
- Pinedo, H.M., and Longo, D.L. 1993. Cancer chemotherapy and biological response modifiers Annual 10. 434.
- Shen, B., Hagiwara, M. Yao, Y.Y., Chao, L. and Chao, J. 2008. Salutary effect of kallistatin in saltinduced renal injury, inflammation, and fibrosis via antioxidative stress. *Hypertension.* 51(5):1358-65.
- Strieter, R., Kunkel, S. and Bone, R. 1993. Role of Tumor Necrosis Factor-Alpha in Disease States and Inflammation. *Critical Care Medicine.* 21:S447-S463.
- Thomas, P.M. and Edginton, S. 1984. Human monocyte-mediated tumor cytotoxicity. *J. Immunol.* 132:1980-1986.
- Yoshizawa, Y., Kawaii, S., Urashima, M., Fukase, T., Sato, T., Tanaka, R., Murofushi, N. and Nishimura H. 2000. Antiproliferative effects of small fruit juices on several cancer cell lines. *Anticancer Res.* 20(6B):4285-4289.

(접수일 2010.2.22; 수락일 2010.7.28)