

Benzo(a)pyrene의 免疫毒性에 미치는 人蔘의 影響

安榮根 · 金周永 · 辛河慶 · 丁鍾甲
圓光大學校 藥學大學

The Effect of Ginseng on the Immunotoxicity of Benzo(a)pyrene

Young Keun Ahn, Joo Young Kim, Ha Goung Shin and Jong Gab Chung
College of Pharmacy, Won Kwang University

ABSTRACT

The immunopotentiating effect of ethanol extract, butanol fraction and petroleum ether extract of *Panax ginseng* on the immunotoxicity of benzo(a)pyrene were investigated in mice.

A single administration of benzo(a)pyrene induced an apparent but relatively transient reduction in HY titer, Arthus reaction, delayed type hypersensitivity, rosette forming cell and natural killer cell activity.

Ethanol extract very significantly restored HY titer, Arthus reaction, RFC and natural killer cell activity. Butanol fraction have no effect. But petroleum ether extract very significantly restored humoral and cellular immune response and especially natural killer cell activity.

緒 論

環境汚染物質의 하나인 benzo(a)pyrene은 polycyclic hydrocarbon (PAH)에 속하는 물질로 담배연기, 화산재, 디젤엔진 등에서 발생하며, 반복된 暴露에 의하여 hypoplastic anemia, bronchial adenomas, lung cancer 등을 유발시킨다. benzo(a)pyrene의 發癌機轉은 benzo(a)pyrene이 mixed function oxidase system에 의하여 7,8-epoxide를 형성하고, epoxide hydrase의 작용을 받아 7,8-dihydrodiol을 형성한 후 mixed function oxidase system에 의하여 突然變異原性이 강하고 불안정한 物質인 7,8-diol-9,10-epoxide로 대사되어 이것이 標的細胞의 genome에 작용함으로써 본

래의 遺傳的 특징이 修飾되어 生體內의 여러 인자들의 영향하에서 分裂增殖이 이루어진다고 알려져 있다.^{1~5)}

腫瘍細胞의 發生 및 增殖에 있어서 宿主의 免疫能과는 밀접한 相關性을 갖는다고 하였으며,^{6~9)} 특히 benzo(a)pyrene과 같은 PAH 系統 物質이 抗體合成能, 組織移植片拒否, 細胞毒性 T淋巴球의 活性등과 같은 免疫反應을 抑制하므로써, 그 發癌能이 촉진된다고 하였다.^{10~12)}

한편 黃等¹³⁾은 人蔘의 脂溶性成分이 生體內 및 試管內에서 3種의 癌細胞(Leukemic cell L5178Y, Hella cell, Sarcoma 180 cell)成長에 대하여 선택적으로 작용하고, 癌組織을 파괴한다고 하였다. 尹等¹⁴⁾은 紅蔘粉末을 장기간 경구투여하여 數種 化學

的 發癌物質에 의한 mouse 및 rats의 腫瘍 發生率의 저하와 腫瘍增殖 抑制效果를 病理組織學的 검사를 통하여 밝혔으며, 張等¹⁵⁾은 頸部癌 患者의 방사선조사에 의하여 損傷된 骨髓의 회복효과를 보고하였다.

著者등은 人蔘의 癌細胞增殖 抑制效果, 腫瘍發生 抑制效果 및 방사선 照射에 대한 骨髓 회복 효과 등은 人蔘成分의 免疫抑制의 賦活 또는 免疫 增強作用에 기인하는 것으로 思料되어 benzo(a)pyrene에 의하여 야기된 免疫低下에 대한 人蔘의 效果를 究明하고자 人蔘의 ethanol 추출물, butanol 分割物과 石油 ether 추출물을 投與한 後 體液性 및 細胞性免疫反應, natural killer 細胞의 活性 등을 檢査, 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

實驗材料 및 方法

1. 實驗動物

경남축산(경기도 화성군)에서 購入한 생후 7~8週, 體重 17~19 g의 雄性 ICR mouse 8~10 마리를 1群으로 하여 모두 10群으로 하였다.

또한 胸腺 摘出에는 생후 4週의 S.D. rat를 사용하였다.

2. Benzo(a)pyrene의 調製 및 投與

Benzo(a)pyrene(Sigma Chemical Co.)을 olive oil에 용해하여 50 mg/kg을 實驗開始日에 1回 腹腔內 注射하였다.

3. 人蔘成分의 抽出 및 投與

錦山產 4年根 人蔘을 細末로 한 다음, 70% ethanol 抽出物을 얻고, Namba¹⁶⁾의 方法에 의하여 butanol 分割物을 얻었으며, 人蔘 細末을 soxhlet 장치를 이용하여 석유 ether로 15時間 抽出하였다. ether 抽出物은 N₂ gas 하에서 증발농축한 後 N₂ gas를 충전하여 4°C의 냉장고에 保管 使用하였다. ethanol 抽出物 및 butanol 分割은 PBS에 溶解 各 各 100 mg/kg 및 50 mg/kg을, ether 抽出物은 少量의 무수 alcohol에 용해후 PBS에 용해 5 mg/kg

을 1日 1回 各 1週 및 2週間 mouse에 腹腔內 注射 하였다.

4. 抗原 및 感作

緬羊의 頸靜脈에서 채혈한 2週 이내의 緬羊赤血球(S-RBC)를 PBS로 세척 浮游하여 1×10⁷ S-RBC를 mouse의 尾靜脈 注射 感作하였으며, 4日 後에 S-RBC 浮游液 0.05 ml(1×10⁸ S-RBC/mouse)를 左側後肢足蹠 皮內 注射하여 야기시켰다.

5. 足蹠腫脹反應 測定

Arthus 및 遲延型 過敏反應(Delayed type hypersensitivity)은 Yoshi kai等¹⁷⁾ 및 河等¹⁸⁾의 方法에 따라 惹起 注射 3時間 後에 Arthus 反應을, 24 時間 後에 DTH 反應을 Sugimoto 등¹⁹⁾의 판독기준에 따라 測定하였다.

6. 赤血球 凝集素 및 溶血素價 測定

各 mouse로 부터 얻은 非動化血清을 河 등^{20,21)}의 方法에 따라 microtitration tray를 利用 실시하였다.

7. 脾臟細胞 浮游液의 調劑

各 mouse로 부터 無菌的으로 얻은 脾臟을 압착 分碎한 後 nylon mesh로 여과 세척하여 필요한 농도로 RPMI 1640(Gibco Lab. Co.)에 재차 부유하였으며, 사용시 trypan blue dye exclusion 方法으로 生存率을 檢査하였다.

8. 脾臟細胞의 E-rosette 形成能 檢査

Bach 등²²⁾의 方法에 따라 脾臟細胞 부유액 0.25 ml(5×10⁶ cell)와 S-RBC 부유액 0.25 ml(5×10⁷ S-RBC)를 混合 200×g로 10分 원심 分離한 다음 4°C에서 2시간 방치후 脾臟細胞에 S-RBC가 3개 이상 부착한 細胞를 RFC로 判定하였다.

9. Natural Killer (N.K) 細胞의 活性 檢査

Grimm 등²³⁾이 開發한 single cytotoxicity assay 法을 다소 수정한 宋¹²⁾의 方法에 따라 各 mouse

로 부터 얻은 脾臟細胞 浮游液 $0.5\text{ ml}(2 \times 10^7\text{ cell}/\text{ml})$ 와 S.D. rat의 胸腺을 적출하여 얻은 標的細胞 $0.5\text{ ml}(2 \times 10^7\text{ cell}/\text{ml})$ 를 $250 \times \text{g}$ 에서 5分間 원심 분리하여 그 上清液을 제거한 후 그 殘渣를 再浮游시켜 그 一滴을 초자판에 塗末하여 作動細胞와 標的細胞의 給合(conjugate)百分率을 구하였으며, 그 上登液 $0.1\text{ ml}(2 \times 10^6\text{ cell})$ 을 미리 45°C 로 가온한 0.5% agarose 액 0.7 ml 에 混合하여 分注 응고시킨 다음 RPMI 1640 2 ml 를 넣어 37°C 에서 3시간 방치하였다. 그 후 여기에 0.1% trypan blue 액을 가하여 실온에서 5분간 放置한 다음 RPMI 1640으로 잔여 trypan blue 액을 除去하고 0.2% formalin 함유 生理 食鹽水로 細胞를 固定, dye exclusion이 되지 않은 標的 細胞를 현미경으로 檢鏡하였다.

實驗 結果

1. 脾臟의 重量에 미치는 영향

비장의 체중에 대한 百分率은 Table 1과 같이

benzo(a)pyrene 1週投與群에서는 $0.83 \pm 0.06\%$ 로서 正常對照群에 비해 감소하였으며 2週投與群에서는 $0.91 \pm 0.08\%$ 로서 正常對照群에 비하여 약간 증가하였다. 人蔘 ethanol extract, butanol extract, 석유 ether extract의 投與에 의하여는 增加하는 경향을 보였다. 特히 2週投與群 중에서는 ethanol extract에서 $1.14 \pm 0.05\%$ 로 有意性있게 증가하였다.

2. 赤血球凝集素價 및 溶血素價에 미치는 影響

赤血球의 凝集 및 溶血反應은 感作原에 대한 특이 抗體와의 직접 또는 간접적인 반응으로 抗原-抗體反應을 定量적으로 判定할 수 있는데 遲延型過敏反應 측정직후 mouse의 頸動脈을 절단 採血한 非動化血清의 赤血球 凝集素價 및 溶血素價는 Table 2와 같다.

凝集素價는 benzo(a)pyrene에 의하여 1週는

Table 1. Effects of Ginseng Extracts on Spleen Weight and Percentage of Spleen Weight Per Body Weight in Benzo(a)pyrene - immunosuppressed Mice

Group	Dose	Spleen weight (mg)		Spleen wt./Body wt.	
		1 week	2 weeks	1 week	2 weeks
Normal		0.185 ± 0.009	0.194 ± 0.017	0.86 ± 0.04	0.80 ± 0.05
Benzo(a) pyrene (BAP)	50 mg/kg	0.163 ± 0.015	0.191 ± 0.011	0.83 ± 0.06	0.91 ± 0.08
BAP + Ethanol Ext.	100 mg/kg/day	0.163 ± 0.013	$0.230 \pm 0.013^*$	0.83 ± 0.06	$1.14 \pm 0.05^*$
BAP + Butanol Frt.	50 mg/kg/day	0.174 ± 0.019	0.194 ± 0.011	0.77 ± 0.05	0.87 ± 0.05
BAP + Pet. ether Ext.	5 mg/kg/day	0.186 ± 0.018	0.184 ± 0.014	0.94 ± 0.08	1.02 ± 0.05

Each value is the mean \pm s. e. of 8 - 9 mice

Significant difference from the Benzo(a)pyrene treated group (*, $P < 0.05$, and ** $P < 0.01$)

Table 2. Effects of Ginseng Extracts on Antibody Productin in Benzo(a)pyrene-immunosuppressed Mice

Group	HA titer (\log_2)		Hy titer (\log_2)	
	1 week	2 weeks	1 week	2 weeks
Normal	3.6 ± 0.5	3.0 ± 0.3	4.0 ± 0.5	3.9 ± 0.4
Benzo(a)pyrene (BAP)	1.5 ± 0.2	1.5 ± 0.2	3.0 ± 0.5	3.0 ± 0.1
BAP + Ethanol Ext.	$4.5 \pm 0.5^{**}$	2.3 ± 0.3	$4.6 \pm 0.6^{**}$	3.0 ± 0.2
BAP + Butanol Frt.	$4.5 \pm 0.2^{**}$	2.3 ± 0.3	3.5 ± 0.2	2.6 ± 0.2
BAP + Pet. ether Ext.	$4.5 \pm 0.5^{**}$	$3.1 \pm 0.3^{**}$	$4.0 \pm 0.8^*$	$3.4 \pm 0.2^*$

Mice were challenged with 10^8 SRBC 4 days after sensitization.

On day 5, the HA and Hy titer were assayed.

Each value is the mean \pm s.e. (\log_2) of 8 - 9 mice.

Significant difference from the Benzo(a)pyrene treated group (*, $P < 0.05$ and ** , $P < 0.01$)

1.5±0.2으로 현저하게 감소하였으나 人蔘 ethanol extract, butanol extract, 석유 ether extract의 영향은 1週에 비하여 오히려 감소하였다.

溶血素價는 1, 2週 모두 benzo(a)pyrene에 의하여 감소하였으나 석유 ether extract에 의하여 有意性 있게 증가하였다.

3. Arthus 反應에 미치는 影響

Arthus 반응은 免疫複合體에 의해서 유리된 화학성인자에 의한 多核白血球의 침윤 및 組織障碍를 수반하는 抗體媒介性過敏反應으로 本實驗에서는 Table 3에서 보는 바와 같이 benzo(a)pyrene의 投與에 의하여 1週에서는 12.45±1.36로 正常對照群의 16.44±0.55에 비하여 현저하게 減少하였으나 人蔘의 석유 ether 엑기스에 의하여 18.98±1.27로 有意하게 增加하였으며, 2週후는 正常對照에 비하여 benzo(a)pyrene 投與群에서 현저하게 減少하였으나 人蔘 ethanol extract, butanol extract, 석유 ether extract 投與에 의하여 有意性있게 增加하였으며 특히 석유 ether 엑기스에서 현저한 증가가 있었다.

4. 遲延型 過敏反應에 미치는 影響

Delayed type hypersensitivity (DTH)는 感作 T-cell에 의한 lymphokines 등의 遊離에 기인하는

細胞媒介型 過敏反應으로 本실험에서는 Table 3에서 보는 바와 같이 1, 2週 모두에서 benzo(a)pyrene의 投與에 의하여 8.69±0.39, 11.03±0.89로 正常對照群에 비하여 DTH 反應이 抑制되었으며 人蔘 ethanol extract, butanol extract, 석유 ether extract의 投與에 의하여 약간의 增加를 보였고 특히 1週群에 있어서 butanol 分割物 및 석유 ether 엑기스에 의하여 각각 10.98±0.57, 11.00±1.01로 有意性 있게 증가하였다. 그러나 2週群에서는 뚜렷한 影響을 볼 수 없었다.

5. Rosette 形成細胞에 미치는 影響

E-rosette는 T-cell과 S-RBC가 結合하는 현상으로 T-cell 뿐만 아니라 大食細胞가 rosette를 형성하는 것으로 알려져 있으며 本실험에서는 Table 4에서 보는 바와 같이 benzo(a)pyrene에 의하여 9.14±0.39, 11.43±0.93으로 正常對照群의 19.69±1.02, 19.21±0.82에 비하여 현저하게 감소하였으나 人蔘의 ethanol 엑기스 및 석유 ether 엑기스의 投與에 의하여 增加하였으며 특히 ethanol 엑기스에서 매우 有意性있게 增加하였다.

6. Natural Killer (NK) 細胞의 活性에 미치는 影響

NK 細胞는 腫瘍細胞, 組織移植片 virus 感染細

Table 3. Effects of Ginseng Extracts on Arthus and DTH Reaction Benzo(a)pyrene-immunosuppressed Mice

Group	Arthus		DTH	
	1 week	2 weeks	1 week	2 weeks
Normal	16.44 ± 0.55	16.63 ± 0.79	11.23 ± 0.90	12.78 ± 0.86
BAP	12.45 ± 1.36	11.84 ± 0.31	8.69 ± 0.39	11.03 ± 0.89
BAP + Ethanol Ext.	12.65 ± 0.85	14.65 ± 0.90**	9.99 ± 1.14	8.68 ± 0.71
BAP + Butanol Ext.	11.77 ± 0.92	15.53 ± 0.62**	10.98 ± 0.57**	9.51 ± 1.56
BAP + Pet. ether Ext.	18.98 ± 1.27*	18.20 ± 0.69**	11.00 ± 1.01*	12.56 ± 1.04

Foot pad swelling was measured after the intradermal challenge of 10⁸ SRBC.

$$FPSI = \frac{\text{Thickness of foot pad (means, after challenge - before challenge)}}{\text{Thickness of foot pad before challenge}} \times 100$$

At 4 hour FPSI was the Arthus reaction and 24 hours FPSI was DTH.

Each value is the mean ± s.e of 8 - 9 mice.

Significant difference from the Benzo(a)pyrene treated group (*, P < 0.05)

Table 4. Effects of Ginseng Extracts on E. Rosette and NK Cell Activities of Spleen Cells in Benzo(a)pyrene-immunosuppressed Mice

Group	RFC (%) ^a		NK activity ^b	
	1 week	2 weeks	1 week	2 weeks
Normal	19.67 ± 1.02	19.21 ± 0.82	23.14 ± 0.67	21.97 ± 1.77
BAP	9.14 ± 0.39	11.43 ± 0.98	13.45 ± 0.19	18.57 ± 1.29
BAP + Ethanol Ext.	15.02 ± 0.69**	14.30 ± 0.87*	19.72 ± 0.62**	18.10 ± 1.28
BAP + Butanol Ext.	8.59 ± 0.35	11.96 ± 1.08	13.13 ± 0.95	17.59 ± 1.25
BAP + Pet. ether Ext.	12.57 ± 1.55*	13.02 ± 0.87	25.78 ± 0.22**	22.96 ± 1.41*

Mice were challenged with 10^3 SRBC 4 days after sensitization. On day 5, RFC and NK cell activity were assayed.

$$a : \% \text{ RFC} = \frac{\text{No. of rosette forming cells}}{\text{Total cell counted} \times \text{Viability}} \times 100$$

$$b : \% \text{ NK activities} = \frac{(\% \text{ Conjugated cells}) \times (\% \text{ maximal lysed conjugated targets})}{100}$$

Each value is the mean \pm s.e of 8 - 9 mice.

Significant difference from the Benzo(s)pyrene treated group (*, $P < 0.05$ and **, $P < 0.01$)

胞 등의 破壞등과 같은 生體防禦의 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며 本실험에서는 Table 4에서 보는 바와 같이 benzo(a)pyrene에 의하여 13.45 ± 0.19 , 18.57 ± 1.29 로 正常對照群의 23.14 ± 0.67 , 21.97 ± 1.77 에 比하여 현저하게 減少하였으나 시간의 경과에 따라서 회복되는 경향이 있었으며 人蔘 ethanol extract, butanol extract, 석유 ether extract에 의하여 有意한 活性的 增加를 나타냈으며, 특히 석유 ether 엑기스에서는 25.78 ± 0.22 및 22.96 ± 1.41 로 有意性있는 증가를 보였다.

考 察

Benzo(a)pyrene은 發癌性物質로 腫瘍細胞의 發生 및 增殖에 있어서 宿主 本來의 遺傳的 특징을 변화시켜 抗體合成能 組織移植片拒否 그리고 syngenic tumor에 대한 細胞毒性 T淋巴球의 活性등과 같은 免疫反應을 억제하므로써 發癌能이 促進된다.^{10~12)}

尹¹⁴⁾ 등은 人蔘의 長期間 投與로 發癌物質에 의한 腫瘍發生率의 저하와 腫瘍增殖의 억제효과가 있다고 하였으며 張¹⁵⁾도 放射線治療의 副作用을 人蔘에 의하여 감소시킬 수 있다고 하였다.

人蔘은 그 抽出條件에 따라서 성분계의 차이가 있

으며 人蔘 ethanol extract에는 탄수화물, saponin, amino acid 등이 함유되며 人蔘 butanol extract은 saponin이 主成分이다. 人蔘 석유 ether extract는 脂肪酸, sterol panacene, polyacetylene系 化合物 등을 함유하고 있다^{24,25)}. 그와 같은 抽出용매에 따라 成分系의 차이는 그의 약리작용 및 면역작용, 항암작용에도 상당한 차이가 있을 것으로 생각된다. 本 실험에서 benzo(a)pyrene은 비장의 重量, 赤血球凝集素價, Arthus 反應, rosette 形成 細胞數 및 natural killer 세포의 활성 등을 감소시키며 benzo(a)pyrene이 체액성 및 세포성 면역을 억제한다.

이에 대한 人蔘의 ethanol 엑기스의 작용은 脾臟의 重量, 赤血球凝集素價 및 rosette 形成 細胞數와 natural killer 細胞의 活性을 증가시키며 免疫復活作用이 있었다. mouse에서 rosette 形成細胞는 T-cell 뿐만 아니라 소수의 大食細胞가 관여하는 反應으로 ethanol 엑기스에 의하여 effector T-cell의 기능이 回復되었을 可能性과 淋巴球膜의 作用이 強化된 것이라 思料된다. NK 세포는 發癌性物質, X線照射 등에 의하여 그 活性이 억제되는 腫瘍免疫에 관여하는 세포로 ethanol 엑기스가 NK 細胞의 活性을 직접 증가시킨 것이라 思料된다. 人蔘 butanol extract는 saponin fraction으로 人蔘 saponin에 의한 면역반응의 修飾은 많은 異論이 있으나 本實驗에

서 HA titer, Arthus 反應 및 DTH를 賦活시켰다. 이러한 作用은 人蔘 saponin이 adaptogen으로 작용하여 외부의 자극에 대한 抵抗性を 증가시키며 正常化 作用에 기인한 것으로 사료된다.²⁶⁾

人蔘의 석유 ether 엑기스와 이에 의한 抗癌作用에 대하여는 많은 報告가 있으나¹³⁻¹⁶⁾ 그 기전에 대하여는 아직 알려져 있지 않다. 본 실험에서 benzo(a)pyrene에 의하여 低下된 免疫機能, 특히 細胞性 및 NK 細胞 活性의 強化 등으로 미루어 석유 ether 엑기스에 의한 免疫強化作用이 抗癌作用에 중요한 役割을 하는 것으로 思料된다. 특히 석유 ether 엑기스에 의한 면역반응이 正常群에 比하여 相當히 증가하였고 ethanol 및 butanol 分劃物은 低下된 免疫反應에 대한 賦活作用이 있었다.

結 論

1. Benzo(a)pyrene의 單獨投與에 의하여 比較的一過性이긴 하지만 HA titer, Arthus 反應, delayed type hypersensitivity, RFC 및 NK 細胞 活性이 명확히 감소하였다.

2. 人蔘 ethanol 엑기스는 HA titer, Arthus 反應 및 RFC, NK 細胞의 活性을 현저하게 증가시켰다.

3. 人蔘 butanol 分劃物은 HA titer, Arthus 反應 및 DTH만을 증가시켰다.

4. 人蔘 석유 ether 엑기스는 HA titer, Hy titer, Arthus 反應, DTH 및 RFC, NK 細胞 活性을 현저하게 증가시켰다.

參 考 文 獻

1. L. M. Shabad, Y.L. Cohan, A.P. Ilnitsky, A.Y. Khesina, N.P. Shcherbak, and G.A. Smirov (1971), The carcinogenic hydrocarbon benzo(a) pyrene in the soil; *J. Natl. Cancer Inst.* **47**, 1179.
2. S. Limbosch (1983), Benzo(a)pyrene and aldrin-metabolizing activities in cultured human and rat hepatoma cell lines; *J. Natl. Cancer Inst.* **71**, 281.
3. V. J. Feron (1972), Respiratory tract tumors in hamster after intratracheal instillations of benzo(a)pyrene alone and with furfural; *Cancer Res.* **32**, 28.
4. M.L. Kripke, and T. Borsos (1974), Brief communication: Accelerated development of benzo(a)-pyrene-induced skin tumors in mice treated with pyran copolymer; *J. Natl. Cancer Inst.* **53**, 1409.
5. J. Baron, J.A. Redick, and F.T. Guengerich (1981), An immunohistochemical study on the localization and distribution of phenobarbital and 3-methylcholanthrene-inducible cytochrome-P 450 within the livers of untreated rats; *J. Biol. Chem.* **256**, 5931.
6. J.Y. Djeu, K.Y. Hwang, and R.B. Herberman (1980), Augmentation of mouse natural killer activity and induction of interferon by tumor cells in vivo; *J. Exp. Med.* **151**, 781.
7. N.I. Kerkvliet, L. B. Steppan, and J.A. Schmitz (1982), Immunotoxicity of pentachlorophenol (pcp): Increased susceptibility to tumor growth in adult mice fed technical PCP-contaminated diets; *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **62**, 55.
8. E. Gorelik, and R.B. Herberman (1981), Inhibition of the activity of mouse killer cells by urethan; *J. Natl. Cancer Inst.* **66**, 543.
9. P.S. Hochman, G. Cudkowicz, and J. Dausset (1978), Decline of natural killer cell activity in sublethally irradiated mice; *J. Natl. Cancer Inst.* **61**, 265.
10. G.A. Boorman, and L.D. Lauer (1982), Procedures available to examine the immunotoxicity of chemicals and drugs. *Pharmacol. Rev.* **34**, 137.
11. I. Davidsohn, K. Stern, and L. Sabet (1956), Immune response in mice and rats exposed to carcinogens. *Proc. Am. Ass. Cancer Res.* **2**, 102.
12. H.J. Song, S.H. Kim, and J.M. Kim (1986), Immunobiological studies on mice treated with chemical carcinogen, 3-methylcholanthrene. *Korean J. Vet. Res.* **26**, 109.
13. W.I. Hwang, and S.K. Oh (1984), A study on the anticancer activities of lipid soluble ginseng extract and ginseng saponin derivatives against some cancer cells; *Korean J. Ginseng Sci.* **8**, 153.

14. T.K. Yun, Y.S. Yun, and I.W. Han (1980), An experimental study on tumor inhibitory effect of red ginseng in mice and rats exposed to various chemical carcinogens; *Proc. of 3rd Intl. ginseng Sympo.* pp.87-113, Korea.
15. Y.S. Chang, and C.I. Park (1980), The effect of panax ginseng on the post operative radiation complication in cervical cancer patients; *Seoul J. Med.* **21**, 187.
16. T. Namba, M. Yoshizaki, T. Tominari, and J. Hase (1974), Hemolytic and its protective activity of ginseng saponin; *Planta Medica*, **25**, 28.
17. Y. Yoshikai, S. Miake, T. Matsumoto, K. Nomoto, and K. Takeya (1979), Effect of stimulation and blockade of mononuclear phagocyte system on the delayed foot pad reaction to SRBC in mice: *Immunol.* **38**, 577.
18. T.A. Ha, and H.K. Rhee (1981), Effect of inosiplex on cellular and humoral immune response: *J. Kor. Soc. Micr.* **16**, 57.
19. Sugimoto, Kojima, K. Yagimura and Kashira (1975). Cell mediated and humoral immunity in mice: *J. Med. Sci. Biol.* **28**, 23.
20. T.Y. Ha, K.K. Kim and Y.K. Rhee (1981), Modulation of immune response by cimetidin: *J. Kor. Soc. Micr.* **16**, 49.
21. T.Y. Ha, and K.K. Kim (1979). Effect of cyclophosphamide administration after stimulation with PHA on immune response in mice: *J. Kor. Soc. Micr.* **14**, 71.
22. E. Grimm and B. Bonavida (1979), Mechanism of cell mediated cytotoxicity at the single cell level: *J. Immuno.* **123**, 2861.
23. K.J. Kim and H.S. Kim (1983), Effect of Panax ginseng on the side effects of anticancer agent: *Chung Nam Uidae Chapchi* **9**, 157.
24. 荻原辛夫(1983), 漢方方劑の科學的 解析(1): 漢方醫學. 7, 6.1~6.
25. J.F. Bach and M. Darden (1972), Antigen recognition by T-lymphocytes; *Cell Immuno.* **3**, 1.
26. K.H. Shin (1979), Korean ginseng as adaptogen: *Kor. J. Ginseng Soc.* **3**, 1.