

桑黃 배양균사체의 활성에 관한 연구(I)

공영윤 · 이관기 · 남상윤* · 홍남두**

(주) 한국신약, 전주대학교 이공대학 미생물학과, 경희대학교 동서의학연구소

Experimental Studies on Activity of the Cultivated Mycelia of *Phellinus linteus*

Young Yun Kong, Kwan Ki Lee, Sang Yun Nam*, Nam Doo Hong**

Han-Kook Sin Yak Co., Ltd. Taejeon 302-243, *Department of Microbiology, College of Science and Engineering, Jeonju University, Jeonju 560-759 and **East-West Medical Research Institute of Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

Abstract—*Phellinus linteus* was examined for its anticancer activity using an animal model. Water extract of *Phellinus linteus* was prepared from artificially cultivated mycelia. Neither toxicity nor abnormal changes of hematological parameters were observed in the rat given orally with high doses of drug extract for 15 days. ICR mice were transplanted with Sarcoma-180 tumor cells intraperitoneally and drug extract was daily given to the mice from 1 day after tumor transplantation for 3 weeks. Administration of drug extract significantly prolonged the survival duration of Sarcoma 180-transplanted mice. For the better understanding of the anticancer activity, we have examined the effect of the drug extract administration on various killer cell functions, such as natural killer(NK) cells, cytotoxic T-lymphocytes (CTL) and macrophages which have been known to be main effector cells in immune responses against tumors. The results from the 4 hr ^{51}Cr -release assay have shown that the drug extract augments mouse NK cell activity but neither CTL nor macrophages. It is possible, then, that the anticancer activity of the *Phellinus linteus* may be associated with augmentation of NK cell function in the cancerated hosts.

Keywords—*Phellinus linteus* · Sarcoma-180 cells · natural killer(NK) cells · cytotoxic T-lymphocytes(CTL) · macrophages · 4 hr ^{51}Cr -release assay

현재 癌의 치료에는 化學療法, 放射線 療法 및 外科적 手術법 등이 있으나 치료의 범위와 정도의 한계 및 副作用의 발현으로 그 사용이 제한적이다. 이런 관점에서 直接的인 細胞毒性을 갖는 기존의 化學療法 治療를 대체하거나 병행하여 宿主의 癌細胞에 대한 免疫 活性을 賦活시킴으로써 人體에 無해하며 보다 效率的으로 치료하려는 시도가 오래전부터 있어왔다. 이미 BCG 등의 細菌製劑¹⁾와 *Saccharomyces cerevisiae*의 細胞壁

多糖인 zymosan²⁻³⁾이 宿主의 免疫能을 자극하여 抗癌性 作用을 나타내는 것으로 알려져 있으며 또한 한방에서 이용되어온 菌類 生藥, 地衣類 生藥 및 각종 植物性 生藥에서 분리한 lipopolysaccharide⁴⁾, proteoglycan 및 hemicellulose⁵⁻⁸⁾가 宿主 媒介性 抗腫瘍作用을 갖는 것으로 보고되어 있다. 최근에는 표고버섯에서 lentinan⁹⁻¹⁰⁾, 구름버섯에서 PSK¹¹⁻¹²⁾와 copolang¹³⁻¹⁴⁾, 흰 비단털 버섯에서 proteoglycan¹⁵⁾ 등이 擔子菌類로부

더 분리한 多糖 또는 蛋白多糖의 항암활성이 밝혀져 抗腫瘍 免疫 療法劑로 이용되거나 개발중이다.

한편 Ikekawa 등¹⁶⁾은 이와같은 담자균류의 抗腫瘍性 多糖類에 대한 比較研究에서 桑黃(*Phe-llinus linteus* Aoshima)이 가장 강력한 숙주매개성 항종양효과를 갖는 것으로 보고 한 바 있으나, 桑黃은 쑥나무 古木에 寄生하는 버섯으로 桑樹의 감소와 더불어 桑黃 子實體의 채취가 곤란하여 資源性이 없었다. 이에 山名 등¹⁷⁻¹⁸⁾은 桑黃 菌絲體를 人工 培養하는데 성공하여 다량 생산이 가능하게 했고, 그 熱水 抽出物이 Ehrlich 腹水癌에 대해 A계 마우스에서 ILS=29.8%, Swiss계 마우스에서 ILS=39.1%로 人工培養 菌絲 추출물이 天然의 子實體 추출물과 抗癌 活性에 있어 차이가 없음을 확인 한 바 있으나 生化學的 또는 免疫學的 作用 機序에 있어서는 이렇다 할 연구가 아직 없는 실정이다.

著者 등은 본 實驗을 통하여 抗癌劑로서의 이용가능성을 추구하고자 桑黃의 人工 培養 菌絲體의 열수 추출물에 대해 抗癌效能과 作用點을 실험 한 바, 약간의 지견을 얻었기에 보고한다.

實 驗

균사체의 배양과 추출

산명배양법¹⁸⁾에 의해 상항의 자실체를 채취하여 균사체를 한천배지에서 분리 배양했다. 그 균사체를 다음 조성의 고형배지에 접종하고 incubator에서 25°로 3개월간 배양했다. 배지조성은 톱밥 1,000 g, 대두분 250 g, pepton 3.0 g, KNO₃ 5.0 g, CaCO₃ 7.5 g, d.w. 1.8~2.0 l이며 건조시킨 균사괴 100 g을 1,000 ml의 열수로 1시간동안 환류추출하고 추출액을 100° 이하의 저온에서 100 ml까지 감압농축했다. 이 농축액을 동결건조하여 약 11.8 g의 분말을 얻었다.

실험동물 및 사육환경

실험동물로는 중앙동물로부터 분양받은 웅성 ICR계 마우스와 웅성 Sprague-Dawley계 흰쥐를 1주일동안 매일 발육상태, 행동, 외관을 관찰하고 체중을 측정하여, mouse는 체중 25 g 내외, rat는 체중 200±10 g 범위내에 속하는 동물을 선

택하여 10마리를 각각 1군으로 하여 사용했으며, 사료는 삼양유지사료(株)의 고형사료로 사육하였고, 물은 충분히 공급하면서 실험실환경에 적응시킨 후 사용하였다. 실험은 특별히 명시하지 않는 한 온도 24±2° 습도, 55±10%에서 실시하였다.

암세포

복수암 유발에는 ICR계 마우스 복강에 계대이식시킨 Sarcoma-180 암세포를 사용하였다. Natural killer(NK) cell 활성 측정에 사용한 Yac-1 마우스 림프종 및 세포독성 T 세포활성 측정에 사용한 EL4 홍신종 세포주는 시험관내에서 10%의 우태아 혈청(fetal calf serum; FCS), 1% 항생제를 첨가한 RPMI 1740 조직 배양액(완전 배양액)을 사용하여 계대배양하면서 실험에 이용하였다. 대식 세포의 세포독성을 측정하기 위해서는 10% FCS가 첨가된 DMEM 조직배양액을 사용하여 배양시킨 P815마우스 비만세포종 세포주를 이용하였다.

안전성에 관한 실험

1) 시료의 조제 및 투여—인체투여량의 10배량을 최소 투여량으로 하고 이의 3배수씩 각각 30배(167 mg/kg) 및 90배의 3단계로 중등용량군(500 mg/kg) 및 고용량군(1,500 mg/kg)으로 시료를 취하여 증류수에 용해 또는 현탁하여 15일간 일정시간에 웅성 Sprague-Dawley계 흰쥐에 1회 경구투여하였다. 대조로는 생리식염수를 경구투여하였다.

2) 일반적인 관찰—매일 1회이상 동물을 관찰하면서 행동이상, 외표이상 및 중독증상을 관찰하였다.

3) 체중측정—격일로 검액을 투여하기전에 1회 체중을 측정하였다.

4) 혈액검사—15일간 연속투여한 다음날 무마 취하에서 rat 심장으로부터 heparin 처리 주사기로 채혈후 백혈구수(WBC), 적혈구수(RBC), hematocrit치(Ht), 혈색소량(hemoglobin)을 측정하였다.

i) 백혈구수 측정 : 혈액을 WBC pipet으로 0.5 눈금까지 정확하게 취하고, Turk's WBC 희석액(glacial acetic acid 3 ml, 1v/v% aqueous gentian violet 1 ml, 증류수 100 ml)으로 20배 정

확히 회석하여 counting chamber에 채우고 microscopy에 의하여 WBC를 측정하였다.

ii) 적혈구수 측정 : 혈액을 RBC pipet으로 0.5 눈금까지 정확히 취하고, 0.85% 식염수의 RBC 회석액으로 200배 정확히 회석하여 counting chamber에 채우고 microscopy로 RBC를 계산하였다.

iii) Hematocrit치 측정 : Hematocrit용 capillary tube에 혈액을 약 2/3 정도 취하여 crito seal로서 한쪽 끝을 봉한후, hematocrit용 centrifuge에 장치하고 13,000 rpm에서 5분간 원심분리한 후, micro hematocrit tube reader를 이용하여 hematocrit치를 측정하였다.

iv) Hemoglobin정량 : Cyanomethemoglobin법에 따라 행하였다. 시험관에 Drabkin's액[NaHCO₃ 1 g, KCN 0.05 g, K₃Fe(CN)₆ 0.2 g, distilled water 100 ml]을 5 ml 취하고 micropipet으로 혈액 0.02 ml를 정확히 첨가한후 방치하여 540 nm에서 흡광도를 측정한 다음 cyanomethemoglobin 표준액에 의하여 미리 작성한 검량선을 이용하여 hemoglobin의 농도를 구하였다.

5) 혈액 생화학적 검사 : 최종 관찰 후 심장채혈하여 혈액을 분리하고 혈청에서 간기능 대사와 관련된 total cholesterol, GPT, GOT, ALP, phospholipid, triacylglycerol 등의 혈액 생화학적 검사를 Automatic Biochemistry Analyzer(ABO-TT)를 사용하여 실시하였다.

암이식 마우스의 생존기간 관찰

Sarcoma-180 암세포를 인산염 완충액(phosphate-buffer saline; PBS), pH 7.4에 5×10⁶cells/ml의 농도로 복제시킨후 마우스 복강에 0.2 ml (1×10⁶cells)씩 이식시켜 복수염을 유발시켰다. 이식 1일 후부터 시료(10 mg/kg, 30 mg/kg)를 3주간 투여하면서 복수염이 유발된 mouse의 생존을 매일 조사했다. 대조군은 동량의 생리 식염수를 투여했다. 총 35일간 관찰하되 35일째까지 생존한 마우스의 생존기간은 모두 35일로 간주했다.

자연 살해 세포(NK cells)의 활성 측정

마우스 비장세포를 무균 조건에서 통상적인 방법¹⁹⁾으로 준비하여 Hank's액(Hank's balanced salt solution; HBSS)으로 2회 세척한 후 10%

FCS가 첨가된 RPMI 1640 완전 배양액에 1~2×10⁶ cells/ml의 농도로 부유시켰다.

세포독성은 4시간 chromium 유리법(4hr ⁵¹Cr-release assay)²⁰⁻²³⁾을 이용하여 측정하였다. 즉, 0.5 ml(3×10⁶)의 Yac-1 표적세포 부유액에 100 μl의 Na₂⁵¹CrO₄를 가하여 90분간 37° 배양기내에 두어 표지시킨 다음 RPMI 1640 배양액으로 4회 원심 세척하였다.

표지된 표적세포를 96 well microplate의 각 well에 5,000개씩(10 μl/w) 가하고 비장세포 부유액을 200 l씩 가한 후 그 plate 37° 배양기내에 두었다. 4시간 후 각 well로부터 배양 상층액 100 μl씩을 취하여 방사능을 측정하였다. % 세포독성은 아래 식에 의하여 구하였다.

% cytotoxicity

$$= \frac{\text{cpm of test} - \text{cpm of SR}}{\text{cpm of MR} - \text{cpm of SR}} \times 100$$

자연 유리양(spontaneous release; SR)과 총 유리양(maximal release; MR)은 비장세포 부유액 대신 각각 동량의 완전 배양액과 1% Triton X-100을 가하여 구하였다.

세포독성 T 세포 활성 측정

마우스에 시료를 21일간 투여하면서 투여 종료 10일 전에 ICR 마우스에 5×10⁶개의 EL-4세포를 주입하여 면역시켰다. 시료 투여 종료 후 마우스의 비장 세포를 취하여 전술한 4시간 51-chromium 유리법으로 세포독성을 측정하되 면역시킨 EL-4세포주를 표적세포로 사용하였다.

대식세포의 세포독성 측정

3주간 시료를 마우스 복강에 10%의 proteose peptone액 1.5 ml씩을 주입하여 복강 대식세포를 자극하였다. 3일 후 5 ml씩의 PBS를 복강내에 주입한 다음 PBS와 함께 복강내의 대식세포를 수거하였다. 세포를 2회 원심세척하여 5 ml의 완전 배양액에 부유시킨 후 직경 60 mm의 플라스틱 배양접시에 옮겨 37° 배양기내에 두었다. 1시간 후 비부착성 세포를 제거하고 rubber policeman을 사용하여 부착성세포만을 취하였다. 이들 세포를 완전 배양액에 1~2×10⁶ cells/ml 농도로 부유시켜 상기와 같은 방법으로 P815 표적세포에 대한 세포독성을 측정하였다.

實驗結果

안전성에 미치는 효과

1) 일반증상 및 사망률

저용량군, 중등용량군 및 고용량군에서 시험 기간중 사망 또는 특이한 중독증상을 보인 예는 없었다.

2) 체중변동

Figure 1. 에서 보는 바와 같이 2주간 평균 70 g 내외의 체중증가를 보였으나 대조군과 투여군이 비슷한 체중증가현상을 보였다.

3) 혈액검사

RBC는 $3.44 \sim 4.03 \times 10^9/\text{ml}$ 의 정상치내에 전체가 균등한 수치를 보였으며, hemoglobin 및 hematocrit치도 정상의 범위내였다. WBC는 대조군에 비해 증가하는 경향을 보였으나 통계학적인 유의성은 없었다.

4) 혈액 생화학적 검사

Table II. 에서와 같이 total cholesterol 및 alkaline phosphatase치에 있어서 고용량에서 약간의 감소를 보였으나 GPT, GOT, triacylgly-

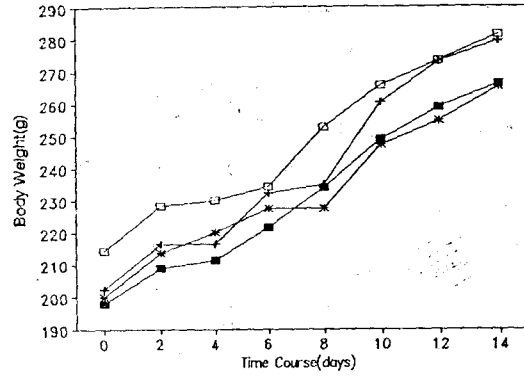


Fig. 1. Effect of *Phellinus linteus* on body weights in rats.

Control, ■ ; A 167mg/kg, ● ;
B 500mg/kg, * ; C 1,500mg/kg, □.

cerol, phospholipid에 대해서도 대조군과 유의한 차이는 없었다.

5) 장기중량 및 해부소견

Table III에서 보는 바와 같이 장기 중량의 유의한 변화는 없었으며, 또한 이들 장기의 육안으로 관찰할 수 있는 특이 소견도 발견할 수 없

Table I. Effect of sample on the hematological values in rats

Group	Dose (mg/kg, p.o.)	RBC (10^9 cells/ml)	WBC (10^6 cells/ml)	Hb (g/dl)	Ht (%)
Control	—	$3.44 \pm 0.24^*$	9.75 ± 1.26	13.33 ± 0.62	37.6 ± 0.85
A	167	3.76 ± 0.45	13.59 ± 1.37	13.33 ± 1.05	38.3 ± 0.52
B	500	3.67 ± 0.47	14.16 ± 1.59	13.81 ± 0.57	38.8 ± 0.91
C	1,500	4.03 ± 0.32	14.37 ± 1.06	13.81 ± 0.43	36.8 ± 1.34

* Mean \pm standard error.

Each value was obtained from 5 rats after the oral administration for 15 days.

Table II. Effect of sample on blood analyses in rats

	Control	A	B	C
t-Cholesterol(mg/kg)	77.0 ± 7.27	78.1 ± 7.47	80.1 ± 7.99	62.6 ± 7.59
ALP(IU/L)	78.1 ± 15.17	87.7 ± 12.90	91.8 ± 15.96	68.6 ± 6.50
GOT	46.2 ± 0.62	44.8 ± 0.90	46.1 ± 0.78	44.1 ± 0.37
GPT	17.3 ± 0.53	15.4 ± 0.95	16.3 ± 0.48	15.0 ± 0.28
Triglyceride(mg/dl)	138.8 ± 6.00	114.7 ± 5.62	132.4 ± 7.75	121.6 ± 9.47
Phospholipid	184.4 ± 15.63	159.4 ± 7.65	185.2 ± 20.03	171.1 ± 13.59

* : Mean \pm S.E. Each value was obtained from 5 rats after the oral administration for 15 days.

Table III. Effect of sample on final weights of organs in rats

	Control	A	B	C
Liver	12.3±0.48	12.6±0.62	12.9±0.34	13.7±0.53
Kidney	2.4±0.13	2.4±0.13	2.5±0.24	2.6±0.13
Spleen	1.2±0.09	1.1±0.06	1.2±0.12	1.3±0.06

* : Mean±standard error. Each value was obtained from 5 rats after the oral administration for 15 days.

었다.

암이식 마우스의 생존 기간에 미치는 영향

Sarcoma-180 암세포를 이식하여 복수암을 유발시킨 후 검액을 투여하면서 측정된 마우스의 생존기간은 Table IV와 같다. 10 mg/kg(p<0.01), 30 mg/kg (p<0.05)의 검액 투여군의 생존기간은 각각 평균 24.7일, 24.8일로서 대조군(평균 19.1일)보다 통계학적으로 유의하게 연장되었다.

NK세포 활성에 미치는 영향

검액을 투여하고 Sarcoma-180 암세포를 이식한 후 마우스 비장세포의 NK세포 활성을 측정하여 대조군과 비교하였다. 대조군의 평균치는 정상군(normal)의 평균치 보다 다소 높았으나 유의한 차이는 없었다. 검액 30 mg/kg 투여군의 NK세포 활성은 E/T ratio 40 : 1에서 대조군 보다 유의하게 (p<0.01) 증가되었으며, E/T ratio, 80 : 1에서나 검액 10 mg/kg 투여시에도 control 군 보다 높은 NK활성치를 보였으나 통계학적으로

Table IV. Survival of tumor-transplanted mice* treated with sample

Groups	Dose (mg/kg)	No. of mice	Mean survival time (days)	ILS (%)
Control	—	10	19.1±0.81 ^{a)}	—
Sample	10	10	24.7±1.48**	39.2
	30	10	24.8±2.34***	39.4

* One million Sarcoma-180 cells were transplanted intraperitoneally and from the next day sample was administered orally for 3 weeks. Survival was checked daily for 35 days.

a) Mean±S.E.

** Significantly different from the control group (p<0.01).

*** Significantly different from the control group (p<0.05).

Table V. NK cell activity* of tumor-transplanted mice treated with sample

Groups	Dose (mg/kg)	% Cytotoxicity at E/T ratio	
		80 : 1	40 : 1
Normal	—	2.3±4.45	1.7±1.53
Control	—	3.8±2.71	2.8±1.46
Sample	10	6.3±3.42	2.4±2.49
	30	6.3±4.03	5.2±2.27**

* NK cell activities were determined at day 8 of tumor transplantation in a 4hr ⁵¹Cr-release assay.

** Significantly different from the control(p<0.01).

Table VI. Cytotoxic T cell activity* of mice treated with sample

Groups	Dose (mg/kg)	% Cytotoxicity at E/T ratio	
		80 : 1	40 : 2
Control	—	28.0±11.91	15.7± 9.54
Sample	10	26.3± 3.75	11.6± 5.28
	30	25.5±11.17	12.6±10.92

* Cytotoxic T cell activities in ICR mice were determined at day 10 of immunization with EL-4 cells in a 4hr ⁵¹Cr-release assay.

로 유의한 차이는 없었다(Table V).

CTL(Cytotoxic T-lymphocyte) 활성에 미치는 영향

검액을 투여한 후 EL-4 세포로 면역시킨 마우스의 CTL 활성을 측정하여 대조군과 비교하였다. 검액 투여군의 CTL 활성은 대조군과 차이가 없었으며 오히려 다소 저하되는 결과를 보였다.

대식세포의 세포독성에 미치는 영향

검액을 투여한 군의 대식세포 세포독성과 대조군의 그것을 비교한 결과 서로 유의한 차이가 없었다.

Table VII. Macrophage-mediated cytotoxicity* of mice treated with sample

Groups	Dose (mg/kg)	% Cytotoxicity at E/T ratio	
		80 : 1	40 : 1
Control	—	2.7±2.73	2.6±2.54
Sample	10	1.0±1.64	2.5±1.47
	30	3.4±3.28	2.8±3.26

* Peritoneal macrophages were elicited 3 days before harvest with 10% proteose peptone and adherent macrophages were assayed for their cytotoxicities against P815 cells in a 4hr ⁵¹Cr-release assay.

考察 및 結論

상황을 인공배양한 균사체에 대하여 실험동물에서의 독성과 항암효과 및 종양면역 기전을 검토하였다.

배양 균사체의 독성은 검액을 투여 가능한 최대용량(1,500 mg/kg)으로 경구투여하면서 체중 및 LD₅₀을 관찰한 바, 전 실험기간 동안 사망한 예는 관찰되지 않았으며 체중도 대조군과 유사한 pattern으로 증가하였다. 또 이 생존한 rat를 심장채혈하여 혈액학적 parameters를 측정할 때 백혈구수에서 약간의 증가와 total cholesterol치에서 미소한 증가만을 보였을뿐 통계학적으로 유의성은 없었으며 적혈구수, hct치, Hb치 및 GPT, GOT, TG, PL 등은 정상범위내에서 유지되었다. 따라서 상황의 배양 균사체 추출물의 LD₅₀은 1,500 mg/kg 이상으로서 안전성이 인정된다.

한편, 山名 등은 Swiss계 마우스에서 상황의 배양 균사체 추출물이 대조군에 비해 39.1%의 연명율을 보여 항암효과를 나타낸다고 보고한 바 있는데, 본 실험에서도 ICR계 마우스에서 30 mg/kg검액 투여군이 생리식염수 투여 대조군에 비해 39.4%의 연명율을 보여 본 연구의 시료로 사용한 배양 균사체의 항암 활성을 인정할 수 있었다.

현재 종양에 관한 면역기전에 관여하는 항암성 작동세포로는 세포성 면역에 관련된 감작된 T-림파구 즉, 세포독성 T-림파구²⁴⁻²⁶⁾와 비특이적 면역능에 관련된 자연 살해 세포(Natural

killer cell; NK cell)²⁷⁻²⁸⁾ 및 대식세포²⁹⁻³⁰⁾ 등이 보고되어져 있다. NK세포는 악성 종양세포나 virus-infected cells에 대한 세포독성을 나타내는 일군의 림파구(large granular lymphocytes; LGL)³¹⁻³²⁾로서 표면 면역 글로블린이나 전형적인 T-세포 항원도 갖고 있지 않아 null 세포³³⁻³⁴⁾로 분류되고 있다. 또한 비부착성으로 세포독성 mechanism에 있어서 사전 감작이 필요하지 않으며 항체 비의존성으로 nonspecific host defense에 참여한다고 보고되어 있다. NK세포의 생체내 작용은 NK세포의 활성화도와 종양 발생율간에 유의한 상관관계가 있다고 보고³⁵⁻³⁶⁾와 종양을 유발시킨 동물에 NK세포에 대한 항체를 투여하면 생체내에서의 종양세포의 생존이 연장된다는 사실³⁷⁻³⁸⁾로 입증되고 있다. 세포독성 T-림파구(cytotoxic T-lymphocyte)의 종양면역에 대해서는 Yron 등²⁵⁾이 감작된 T-림파구가 암세포 표면항원을 인식하여 특이적으로 종양면역에 관계한다고 보고한 바 있으며 Eberlein 등²⁶⁾ thymus가 제거된 숙주의 종양이 감작된 T-cell의 정맥주사에 의해 완전한 퇴보를 보임으로써 CTL-mediated host defense를 확인한 바 있고, Walker 등³⁰⁾에 의해 대식세포의 암세포에 대한 세포독성도 알려져 있다.

본 실험을 통하여 상황의 균사체가 NK세포의 활성을 증가시키는 점에서 NK세포의 활성증강이 상황의 항암작용에 기여하는 요인중의 하나일 것으로 생각되어진다. 그러나 상황의 항암활성 성분이 NK세포 활성을 증강시키는 mechanism에 대해서는 실험하지 못하였다. Timonein 등³⁹⁻⁴⁰⁾은 interferon의 NK-세포 활성 증강기작에 대해서 결합가능한 LGL로의 전환(converting some nonbinding LGL to target-binding LGL), 결합된 LGL의 활성화(activating nonlytic binding LGL), 표적세포 파괴능의 가속화(increasing the rate of lysis of lytically active binding NK cells), 표적세포에 대한 재결합능의 촉진(facilitating recycling of NK cells by eliminating refractoriness to rebinding by LGL)의 mechanism으로 작용한다고 보고한 바 있다. 상황도 interferon의 경우와 유사하게 작용할 것으로 추측되나 본실험으로서 항암활성 증진기작까지는 밝힐 수 없었다.

이상의 결과를 종합하여 볼 때 상황의 배양군 사체 추출물은 정상동물에서 독성이 극히 미약하다고 사료되며, 비장에서의 NK 활성은 증진시키나 세포독성 T-림파구와 복강의 대식세포 활성화에는 영향을 미치지 않는 것으로 미루어 보아 상황은 NK 세포기능에 작용하여 숙주의 비특이적 면역능을 증강시킴으로써 항암활성을 발휘한다고 생각된다.

(1991년 12월 3일 접수 : 12월 15일 수리)

文 獻

1. Mokyr, M.B.: *Cellular Immunol.* 15, 269 (1975).
2. Bradner, W.T., Clark, D.A. and Stock, C.C.: *Cancer Research* 18, 347 (1958).
3. *Ibid.*, 19, 673 (1959).
4. Mizuno, D., Yoshioka, O., Acamatu' M. and Kataoka, T.: *Can. Res.* 28, 1531 (1968).
5. Nakahara, W., Fukuoka, F., Nakahara, W.: *GANN* 55, 283 (1964).
6. Tanaka, T.: *GANN* 56, 529 (1965).
7. Oka, S., Okamura, N., Kato, S., Sato, K., Tamari, K., Matsuda, K. and Shida, M.: *GANN* 59, 35 (1968).
8. Tanaka, T.: *GANN* 58, 451 (1967).
9. Chihara, G., Hamura, J., Maeda, Y.Y., Arai, Y. and Fukuoka, F.: *Can. Res.* 30, 2776 (1970).
10. Maeda, Y.Y. and Chihara, G.: *Nature* 229, 634 (1971).
11. Dennert, G. and Turker, D.: *J.N. Can. Ins.* 51 (5), 1727 (1973).
12. Tsukagoshi, S. and Ohashi, F.: *GANN* 65, 557 (1974).
13. 조성기, 김성호, 윤택구: *J.K. Can. Assoc.* 19 (1), 28 (1987).
14. 문창규, 이수환, 목명수, 김내옥: *약학회지* 31 (2), 126 (1987).
15. 김지현, 김하원, 김정우, 최응철, 김병각: *J.K. Can. Res. Assoc.* 17(2), 205 (1985).
16. 塚越茂: *癌과 化學療法* 1(2), 251 (1974).
17. 山名征三: 제44회 일본 암학회.
18. 山名征三: *진단과 치료*, 25(11), 2239 (1988).
19. Gillis, S., Smith, K.A. and Watson, J.: *J. Immun.* 124, 1954 (1950).
20. Kissling, R., Klein, E. and Wigzell, H.: *Eur. J. Immun.* 5, 112 (1975).
21. Jondal, M. and Pross, H.: *Int. J. Cancer* 15, 596 (1975).
22. Burton, R.C., Thomson, J. and Warner, N.L.: *J. Immun. Method* 8, 133, 1975.
23. 하운문, 김광혁, 전무형, 우종설, 임수덕: *대한의학협회지* 24, 503 (1981).
24. Gillis, S., Baker, P.E., Ruscetti, E.W. and Smith, K.A.: *J. Exp. Med.* 148, 1093 (1978).
25. Yron, J., Wood, J.A. Spiess, P.J. and Rosenberg, S.A.: *J. Immun.* 125, 238 (1980).
26. Ebrlein, T.J., Rosenstein, M. and Rosenberg, S.A.: *J. Exp. Med.* 156, 365 (1982).
27. Rosenberg, E.B., Herberman, R.B., Levine, P.H., Halterman, R.H., McCoy, J.L., and Wunderlich, J.R.: *Int. J. Cancer* 8, 648 (1972).
28. Herberman, R.B., Nunn, M.E., Lavrin, D.H. and Asofsky, R.: *J. Natl. Can. Inst.* 51, 1509 (1973).
29. Kovitangs, T., Rice, G., Thong, K.L. and Dosseter, J.B.: *Cell. Immun.* 18, 167 (1975).
30. Walker, W.S. and Demus, A.: *J. Immun.* 114, 765 (1975).
31. Timonen, T., Ortalto, J.R. and Herberman, R.B.: *J. Exp. Med.* 153, 569 (1981).
32. Timonen, T., Sakselar, E., Ranki, A. and Hayry, P.: *Cell. Immun.* 48, 133 (1979).
33. Herberman, R.B. and Holden, H.T.: *Advance in Can. Res.* Vol. 27, Academic Press, N.Y., p. 305, (1978).
34. Herberman, R.B., Djiu, J.Y., Kay, H.D., Ortalto, J.R., Riccardi, C., Bonnard, G.D., Holden, H.T., Fagnani, R., Santoni, A. and Puccetti, P.: *Immun. Rev.* 44, 43 (1979).
35. Hanna, N.: *Int. J. Cancer* 26, 675 (1980).
36. Karre, K., Klein, G.O., Kissling, R., Klein, G. and Roder, J.C.: *Nature* 284, 624 (1980).
37. Talmadge, J.E., Meyer, K.M., Pieur, D.J. and Starkey, J.R.: *Nature* 284, 622 (1980).
38. Ballozzari, T., Reynolds, C.W. and Herberman, R.B.: *J. Immun.* 131, 1024 (1983).
39. Targan, S. and Dorey, F.: *J. Immun.* 124, 2157 (1980).
40. Timonen, T., Ortalto, J.R. and Herberman, R. B.: *J. Immun.* 128, 2514 (1982).