

蒲公英에 의한 뇌 소교세포에서 산화질소 (NO)의 생성

원광대학교 한의과대학 한의학과*

임미양 · 문석재*

ABSTRACT

Nitric Oxide Production in Brain Microglial Cells by Taraxacum officinale

Im Mi-yang. Moon Seok-jae*.

* : Dept. of Internal Medicine, College of Oriental
Medicine, Wonkwang University

Nitric oxide (NO) is now recognized as a mediator of several biological and immunological functions, but unlike classical neurotransmitters, NO simply diffuse of the postsynaptic cells and around affecting cells. Taraxacum officinale (Compositae) has been used for maintenance of vitality, and they still occupy an important place in the traditional Korean medicine. We have examined that the effect of Taraxacum officinale water extract on NO synthesis in microglial cells of murine's brain, using the Griess

접수일 : 1999. 5. 26

심사일 : 1999. 7. 15

method. And this study was evident that *Taraxacum officinale* did not induce NO production without recombinant interferon gamma (rIFN- γ), whereas *Taraxacum officinale* (10-1000 g/ml) with rIFN- γ effectively produced NO in microglial cells of brain. As result, NO production in microglial cells increased most significantly in dose of 100 g/ml of the *Taraxacum officinale* and the production of NO was dependent on the dose of *Taraxacum officinale*. NG-monomethyl-L-arginine, competitive inhibitor of NO synthase, reduced the NO production by *Taraxacum officinale* stimulation with rIFN- γ in microglial cells of murine. The effect of *Taraxacum officinale* was mainly dependent on *Taraxacum officinale*-induced tumor necrosis factor- secretion. Conclusively, this study suggested that *Taraxacum officinale* stimulate NO production at microglial cells in brain, which may be an important factor for mediating immune and neuroendocrinologic regulation in nervous system.

 Key Words : *Taraxacum officinale*, Nitric oxide (NO), Microglial cells.

I. 緒論

蒲公英은 국화과 Compositae에 속한 多年生草 本人 민들레 및 동속 근연식물의 帶根全草이다^{1,2)}. 원식물은 蒲公英 *Taraxacum mongolicum* Ha - nd.-Mazz.로 異名으로는 蒲公英, 僕公英, 婆婆丁, 黃花地丁, 蒲公英, 狗乳草 등이 있고³⁾ 처방에서는 蒲公英, 公英, 黃花地丁으로 불린다⁴⁾.

우리나라의 경우 전국 각지 인가 근처나 전원에 자생하는데 性味는 苦, 甘, 寒, 無毒하고, 肝, 胃 二經에 작용한다^{1,2,4)}. 全草에는 taraxasterol, choline, inuline 및 pectin 등이 들어있으며³⁾, 清熱解毒, 消癰散結, 利濕通淋 등의 효능이 있어 급성 유선염, 임파절염, 癰癤, 疔毒瘡腫, 급성 결막염, 감기 발열, 급성 편도선염, 급성 기관지염, 위

염, 간염, 담낭염, 요로감염, 유방암, 위암, 간암 등을 치료한다^{1,2,3,4)}.

또한 蒲公英을 이용한 實驗的 研究로는 김⁵⁾의 “蒲公英 分割의 肝癌細胞에 대한 抗癌活性和 抗癌劑와의 併用投與效果”, 박⁶⁾의 “蒲公英 전탕액을 이용한 카드뮴 독성 解毒 효과 연구”, 김⁷⁾의 “蒲公英 水抽出物이 鎮痛·抗炎作用에 미치는 影響” 등이 있다.

Nitric oxide(산화질소, NO)는 NO synthase(NOS)의 활성화에 의해 L-arginine으로 부터 합성되어 포유동물의 여러기관에서 다양한 생물학적 기능을 수행하고 있는데 이는 NOS의 합성경로, cofactor 및 Ca²⁺-calmidulin 의존성에 따라 2가지 아형, 즉 constitutive NOS(cNOS)와 inducible NOS(iNOS)로 구분하며 세포활성물질 등의 자극으로 인해 활성화된 세포에서 생성되어 종양세포의 성장을 억제하는 抗癌 效果를 비롯하여 신경화학 물질을 전달하는 기능에 이르기까지

생체의 생리적 기능을 조절하는 분자이다^{8,9,10,11}).

소교세포는 뇌에 존재하는 대식세포 계열의 세포로서 세포 활성물질이나 화학물질 등에 의해 활성화되며^{12,13} 활성화된 소교세포로부터 생성된 NO는 숙주에 대한 방어작용과 뇌에서의 면역반응을 조절하는것으로 알려져 있다^{14,15}).

본 연구에서는 신경조직에 대한 蒲公英의 작용을 관찰하기 위해 생쥐 뇌의 소교세포에 蒲公英을 작용시켜 NO의 생성 및 그 기작을 밝히고자 하였다.

II. 材料 및 方法

1. 재료

본 연구에 사용된 생쥐용 재조합 인터페론 감마(rIFN- γ ; 1×10^5 U/ml)와 종양괴사인자 알파 (rTNF- α ; 1×10^5 U/ml)는 Genzyme (München, Germany), Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM), Hank's balanced salt solution(HBSS)은 Life Technologies, fetal bovine serum(FBS)은 Gibco BRL, NG-monomethyl-L-arginine(NGMMA)은 C-albiochem(Sandieg, CA) 제품을 각각 구입하여 사용하였다. 蒲公英은 원광대학교 한의과대학에서 구입하여 증류수와 함께 5시간동안 약탕기에서 끓인 다음 여과하고 동결건조하여 4°C에 보관하였다.

2. 실험동물

소교세포 배양을 위한 실험동물로 C57BL/6 N(B6)계의 임신 6-8주령 생쥐를 대한실험동물센터로부터 구입하여 출산시킨 후 2-5일이 경과한 새끼 생쥐를 이용하였다.

3. 뇌의 소교세포 배양

생쥐 뇌의 소교세포 1차배양은 Fontana 등¹⁶

의 방법으로 배양하였다. 생후 2-5일째 되는 새끼 생쥐를 경부 과열시켜 도살한 후 뇌를 적출하여 피펫으로 교반하여 잘게 분리하였다. 분리된 세포들은 20% FBS를 함유한 DMEM 배양액에서 부유시킨 후 직경 100 mm 페트리 접시에 분주하여 5% CO₂, 37°C 보육기에서 14일동안 배양하였다. 배양 5일째, 10일째에 각각 새 배양액을 교체하였고 배양 14일째에서 페트리 배양접시 바닥에 부착하여 배양된 단층 소교세포를 0.25% trypsin-0.05% EDTA로 처리하여 분리시킨 후 수집하여 4 well 조직배양판에 옮겼다. 세포의 수는 1 well당 5×10^5 이 되도록 분주하였고 다시 5% CO₂, 37°C 배양기내에서 24시간 배양한 후 새 배양액으로 교체하고 배양판에 부착된 배양세포를 실험에 사용하였다.

4. 蒲公英의 처리

4 well 배양판에 소교세포 배양액에 rIFN- γ (5U/ml), 蒲公英 수침액을 첨가하여 다시 48시간 계속 배양하였다. 蒲公英을 첨가하는 경우 소교세포는 rIFN- γ 를 6시간동안 전처리시키고 蒲公英을 소교세포 배양액에 첨가시켰으며 蒲公英의 농도는 1-1000 μ g/ml 로 실험하였다. NO의 생성을 억제하는 경로를 관찰하기 위해 NGMMA를 첨가하는 경우에도 배양세포에 rIFN- γ 와 NGMMA를 6시간동안 전 처리하였으며 이때 NGMMA를 각각 여러 농도로 전 처리한후 蒲公英을 같은 방법으로 첨가하였다.

5. NO 발생량 측정 (NO₂⁻ 생성의 측정)

생쥐 뇌의 소교세포에서 생성된 NO의 양은 48시간 배양 후 배양액에 축적된 NO의 산화물, NO₂⁻ (nitrite)농도를 Griess 반응으로 정량하였다(17). 정량방법은 100 μ l의 배양액과 동량의 Griess reagent(0.1% naphthyl-ethylene diaminedihydrochloride)와 1% sulfanilamide(5% concentrated phosphoric acid에 녹인것)를 섞어

실온에서 10분간 반응시킨 후 ELISA reader (BioTek instruments Co.)를 이용하여 540 nm 에서 흡광도를 측정하였다. nitrite의 농도는 sodium nitrite를 표준물질로 사용하여 측정된 흡광도의 값을 비교하여 계산하였다.

III. 結果

생쥐 뇌의 소교세포 배양액에 rIFN- γ 와 蒲公英 수침액을 첨가하여 48시간 동안 계속 배양한 후 Griess 방법을 이용하여 세포 배양액내에서 방출되는 nitrite의 양을 측정하여 NO 생성량의 지표로 간주하였다. 단독 소교세포 배양액에서 NO의 측정치는 5 μ M이하 이었고 rIFN- γ 를 첨가한 경우 13 \pm 4 μ M의 NO가 생성되었다. 소교세포 배양액에 蒲公英만 첨가한 경우에 NO의 측정치는 5 μ M이하로 나타난 반면 rIFN- γ 와 蒲公英을 함께 첨가하였을 때 NO의 생성량이 현저히 증가한 것을 관찰하였다(Table I).

Table I—NO production by Taraxacum officinale in microglial cells

Treatment	rIFN- γ	NO ₂ ⁻ production (μ M)
None (Saline)	-	<5
	+	13 \pm 4
Taraxacum officinale	-	<5
	+	52 \pm 7*

Microglial cells (5 \times 10⁵ cells/well) were cultured with either in medium alone or in medium containing rIFN- γ (5 U/ml). These cells were then treated with Taraxacum officinale (100 μ g/ml), and cultured for 48 hr and NO release was measured by the method of Griess (nitrite). Values are means \pm SD of three independent experiments. *P < 0.01; Significantly different from the control group.

또한 rIFN- γ 를 첨가하여 초회 항원자극을 시킨 소교세포에서는 蒲公英 농도에 따라 의존적 효과를 나타내어 NO 생성량은 100 μ g/ml의 용량에서 가장 많이 증가하였으며 1 μ g/ml이하의 농도에서는 NO 생성의 양이 증가하지 않았고 1,000 μ g/ml의 용량에서는 100 IU/ml에 비해 약간 적은 양의 NO 측정치를 나타냈다(Fig. 1). 그리고 蒲公英을 첨가하는 경우 소교세포 배양액에서 rIFN- γ 의 전처리 기간은 6시간이 가장 적절하였다.

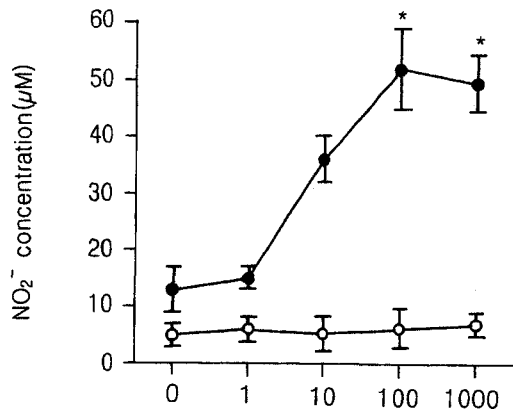


Fig. 1. Effect of Taraxacum officinale on NO production in rIFN- γ -treated microglial cells. Microglial cells (5 \times 10⁵ cells/well) were cultured with either in medium alone or in medium containing rIFN- γ (5 U/ml). The cells were then stimulated with various concentrations of Taraxacum officinale and cultured for 48 hr. NO release was measured by the method of Griess (nitrite). ● : rIFN- γ plus Taraxacum officinale, ○ : rIFN- γ alone. NO₂⁻ concentration released into the medium is presented as the mean \pm SD of six independent experiments. *P < 0.01; Significantly different from the control group.

소교세포에서 蒲公英에 의한 NO의 생성이 L-arginine 의존적 경로와 관계가 있는지 여부를 관찰하기 위해 NGMMA를 전처리한 경우 NO의 생성량은 농도에 따라 의존적으로 감소하였다(Fig. 2).

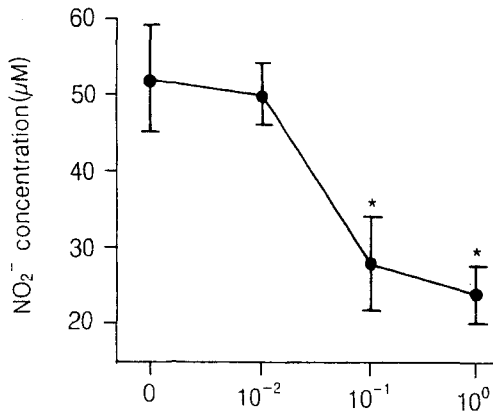


Fig. 2. Effect of NGMMA on NO synthesis induced by rIFN- γ plus *Taraxacum officinale*. Microglial cells (5×10^5 cells/well) were cultured with rIFN- γ (5 U/ml) plus *Taraxacum officinale* (100 μ g/ml) for 6 hr. Then, these cells were incubated with different concentrations of NGMMA for 42 hr. NO release was measured by the method of Griess (nitrite). NO₂⁻ concentration released into the medium is presented as the mean \pm SD of three independent experiments. *P < 0.01; Significantly different from the control group.

蒲公英에 의한 NO 생성 기작을 이해하기 위하여 rIFN- γ 와 蒲公英을 처리한 생쥐 복강대식세포에서 TNF- α 분비량을 분석하였다. 생쥐 복강대식세포에 배지단독, IFN- γ 단독 혹은 蒲公英 단독만을 처리하고 24시간 후에 분석했을 때 TNF- α 의 양은 매우 소량이었다. 그러나 IFN- γ 와 蒲公英을 동시에 처리하고 배양했을 때 상승적으로 TNF- α 가 분비되었다 (Table II).

Table II—Synergistic cooperation between rIFN- γ and *Taraxacum officinale* to induce TNF- α secretion in mouse peritoneal macrophages

Treatment	TNF- α secretion (ng/ml)
None (Saline)	0.013 \pm 0.001
rIFN- γ	0.025 \pm 0.004
<i>Taraxacum officinale</i>	0.011 \pm 0.001
rIFN- γ + <i>Taraxacum officinale</i>	0.933 \pm 0.106*

Microglial cells (5×10^5 cells/well) were cultured with either in medium alone or in medium containing rIFN- γ (5 U/ml). These cells were then treated with *Taraxacum officinale* (100 μ g/ml), and cultured for 24 hr. TNF- α released into the medium is presented as the mean \pm SD of three independent experiments. *P < 0.01; Significantly different from the control group.

蒲公英에 의해 유도되는 신호전달과정에 protein kinase C (PKC)가 관여하는가를 분석하기 위하여 PKC 억제제인 staurosporin (STS)을 IFN- γ 와 함께 처리하였다. STS는 蒲公英으로 유도되는 TNF- α 의 분비를 현저히 억제하였다 (Table III).

Table III—Effect of STS on TNF- α secretion

Treatment	STS	TNF- α secretion (ng/ml)
rIFN- γ + <i>Taraxacum officinale</i>	-	0.933 \pm 0.106
"	+ (20 nM)	0.657 \pm 0.093*
"	+ (200 nM)	0.652 \pm 0.087*

Microglial cells (5×10^5 cells/well) were cultured with either in medium alone or in medium containing rIFN- γ (5 U/ml) in the absence (-) or presence (+) of STS. These cells were then treated with *Taraxacum officinale* (100 μ g/ml), and cultured for 24 hr. TNF- α released into the medium is presented as the mean \pm SD of three independent experiments. *P < 0.01; Significantly different from the control group.

마지막으로 蒲公英으로 유도되는 NO 발생이 蒲公英에 의한 TNF- α 분비 의존적인가를 확인하였다. Fig. 3에 나타난 것 처럼 蒲公英으로 유도되는 NO 발생은 항 TNF- α 중화항체에 의해 현저하게 억제되었다.

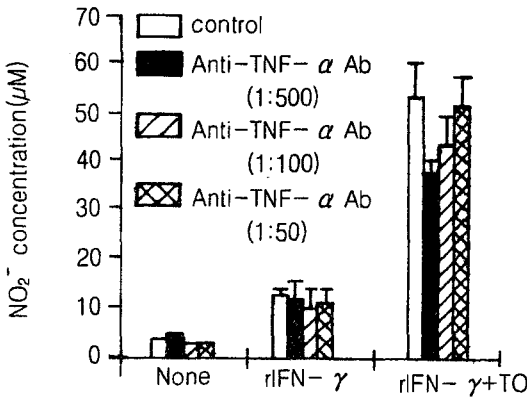


Fig. 3. Effect of anti-TNF- α neutralizing antibody on rIFN- γ or rIFN- γ plus *Taraxacum officinale*-induced NO synthesis in mouse microglial cells. TG-elicited microglial cells (5×10^5 cells/well) were stimulated with rIFN- γ (5 U/ml) or rIFN- γ plus *Taraxacum officinale* (100 μ g/ml), the cells were then treated with anti-TNF- α polyclonal antibody (dilution, 1:500, 1:100, 1:50). After 48 hr of culture, NO release was measured by the Griess method (nitrite). NO (nitrite) released into the medium is presented as the mean \pm SD of three independent experiments each run in duplicate. TO: *Taraxacum officinale*. *P < 0.01; Significantly different from the control group.

VI. 考 察

蒲公英은 明代 蘭茂의 『滇南本草』¹⁸⁾에서 紫花地丁과 黄花地丁으로 구분하여 사용하기 이전에는 董菜科(제비꽃과:violaceae)에 속한 多年生草本인 제비꽃과 混用되어 왔다. 이는 민들레와 제비꽃의 異名으로 모두 地丁으로 收載되었기 때문이며 현재 蒲公英으로 명명되어진 것은 宋代 『證類本草』¹⁹⁾에 蒲公英으로 기록된 것이 文獻의 嚆矢이다.

同屬 近緣植物로는 쫄민들레 *T. hallaisanensis* NAKAI, 산민들레 *T. ohwianum* KITAM, 흰민들레 *T. coreanum* NAKAI, 서양민들레 *T.*

officinale WEBER, 큰민들레 *T. formosanum* KITAMURA 등이 있다. 그 分布는 우리나라 全域에 野生하며, 이외에도 中國, 日本, 濠洲等地에도 널리 分布하고²⁰⁾, 이 중에서 쫄민들레(일명 한라 민들레)와 큰민들레는 제주도에서 많이 分布되어 있다^{21,22)}. 또한 어린 잎은 나물로 使用하기도 하며 서양민들레는 유럽에서 잎을 샐러드로 使用하고 뉴질랜드에서는 뿌리를 커피대용으로 使用하기도 하는데²²⁾ 맛은 담백하고 다소 쓰다²⁰⁾.

主要成分은 taraxasterol C₃₀H₅₀O, taraxerol C₃₀H₅₀O, taraxacin C₄₀H₄₀O₅, 코피산, 이노시톨, 아스파라긴, 사포닌, 苦味質, 樹脂, 이노린, 코린, 페크틴, 비타민 B₂ 및 flavoxanthin 등을 含有한다²³⁾.

解熱, 消炎, 利尿, 健胃, 催乳하는 效能이 있고 감기발열, 인후염, 기관지염, 림프선염, 늑막염, 안질, 유선염, 간염, 담낭염, 소화불량, 만성 위염과 위궤양, 산후에 젖을 먹이지 않아 유즙이 축적되어 생긴 부스럼, 급성 결막염, 소변불리, 변비, 疔瘡, 소아 열결 변비, 갑상선 수술후 안구돌출 加重症 등을 치료한다^{24,24)}. 蒲公英은 열을 내리고 解毒하는 전통적인 藥物이다. 최근의 연구 결과 蒲公英은 훌륭한 抗感染 作用이 있다는 것이 증명되었다. 지금은 주사제, 정제, 糖漿 등 여러 가지 제형이 있으며 임상 각과의 여러 가지 감염성 염증에 널리 응용되고³⁾ 미국 민간에서는 膏와 丸劑로 만들어 이용하는데 각종 암종의 치료에 널리 쓰인다²⁵⁾.

動物實驗에 의해 사람의 癌細胞에 대해 분명한 억제작용이 증명되었으며 그 水煎出液은 황색포도구균, 병원성피부진균에도 꽤 강한 억제작용을 보인다²³⁾. 蒲公英은 동물의 몸에서 담을 돕는 작용을 하며 임상에서 만성 담낭경련 및 결석증에 대하여 효과가 있다는 보고도 있다. 이는 본식물에 대량의 칼륨이 함유된 원인이라고 인정된다. 소량 투여할 경우에 적절한 개구리 심장에 대하여 흥분 작용을 일으키고 대량 투여하면 억제 작용을 일으킨다. 뿌리와 全草는 苦味健胃劑나 가벼운 泄瀉에

유효하고 잎의 浸劑는 內服했을 때 蛇咬傷을 치료할 수 있으며, 婦人의 乳汁分泌 促進에도 유효하다고 하였다^{2,3,4)}.

臨床에서의 應用은 아직 試用단계이나, 湖北省 등의 關連의료기관에서, 폐암, 위암 식도암, 유선암, 림프선암 등의 치료에 써서 일정한 治療效果를 거두고 있다. 즉 患者의 症狀를 寬解하여 食慾을 개선하며 體重을 증가시킨다. 그러나 더 많은 경우, 他藥劑와 配合하여 쓰게 된다²³⁾. 그외 만성 과립세포성 백혈병, 치은암, 자궁경부암의 장 전이에 시험적으로 處方하여 쓴다²⁵⁾.

약 10년 전에만 하더라도 NO는 단지 자동차나 콩코드의 매연에서 방출되는 물질로서 산성비를 초래하거나 오존층을 붕괴시키는 독성이 매우 강한 가스성 물질로만 여겼었다. 그러나 현재는 많은 생물학자들에 의해 NO는 생명체에 유익한 영향을 주는 물질로 새롭게 인식되고 있다. NO는 혈관계에서는 혈관이완과 혈류를 조절하는 신호전달자(signalling molecule)로서 작용하며, 면역계에서는면역 방어 분자(immune defence molecule)로서 인식되고 있다²⁶⁾. 또한 1988년에는 뇌조직에서 NO-like 인자가 동정되었으며, NO는 새로운 신경전달물질로서 이 분야에서 급속한 연구가 진행되고 있다^{27,28)}. 인체에 NO가 적용된 예는 1867년 glyceryl trinitrate가 angina에 있어서 효과적으로 사용되었지만 그 당시에는 작용기전을 이해할 수 없었다. 현재는 NO에 의한 혈관벽의 확장에 의해 내부에서 생성되는 NO를 이러한 약물이 대신할 수 있는 것으로 생각되어지고 있다²⁹⁾. 뿐만 아니라 NO gas의 흡입으로 호흡기 질환과 관련된 고혈압을 치료하는 등 선진국에서는 이미 NO를 이용한 임상적 응용측면을 고려하고 있는 실정이다^{26,29)}.

NO가 면역계의 중요한 방어분자임이 밝혀지면서 면역조절 분야에서는 유도성 iNOS의 발현기전과 그 조절기전에 관하여 많은 연구자들이 관심을 갖게 되었다. 특히 T세포에서 분비되는 세포활성물질인 인터페론-감마(interferon-gamma)와 L

PS에 의한 막을 통한 신호전달기전에 관한 연구는 생체에서 T세포와 탐식세포간의 상호작용을 이해하는 데 관건이 되는 연구일 뿐 아니라 탐식세포간의 상호작용을 이해하는데 중요한 자료가 되기 때문에 이 분야의 연구가 활발히 진행되고 있다^{30,31,32)}. 예를 들면 뇌의 소교세포는 단핵탐식세포계에 속하는 세포로서 대식세포가 갖는 특성을 소유하고 있기 때문에 외상이나 감염성 질환 등에 의하여 활성화될 수 있으며 이때 생성된 NO는 주위의 신경세포의 수축을 변성시킬 수 있는 것으로 보고되어지고 있다^{33,34)}.

본 研究에서 저자들은 생쥐 뇌의 소교세포에서 蒲公英에 의한 NO 생성의 유도 능력을 확인하였다. 특히 蒲公英은 rIFN- γ 에 의해 자극된 소교세포를 자극하여 다량의 NO를 생성하였다. 이와 같은 현상은 Yoon 등³⁵⁾과 Jun 등³⁶⁾이 주장한 바와 같이 蒲公英이 뇌 소교세포에서 NO 생성을 유도하는데 있어서 LPS와 phorbol-12-myristate-13-acetate처럼 제 2 signal로 작용하고 있는 것을 시사하고 있다. cAMP(cyclic adeno-monophosphate)와 cGMP(cyclic guanyl-monophosphate)의 증가와 rIFN- γ 의 자극으로 소교세포에서 NO 생성을 유도할 때 제 2 signal로 protein kinase C(PKC)경로가 매우 중요한 역할을 하는 것³⁵⁾으로 알려져 있기 때문에 이에 대한 지속적인 연구가 필요하다.

또한 본 연구에서는 뇌 소교세포에서의 蒲公英에 의한 정확한 NO 생성 기작을 규명하지 못하였다. 따라서 蒲公英에 의한 뇌 소교세포의 활성화 기작, signal 전달 경로에 관한 연구가 앞으로 수행되어야 할 과제이다. 그러나 NO는 포유동물의 여러 조직에서 혈관 이완작용, 세포 성장, 면역 방어, 신경전달 등 다양한 생리 기능을 조절하는 분자이기 때문에 본 연구에서 최초로 구명된 蒲公英이 뇌 소교세포에서 NO생성을 유도한다는 사실은 매우 중요하며, 뇌 소교세포에서 생성된 NO는 신경 전달 물질로 작용하여 뇌 신경에서 면역 반응 뇌중추에서의 신경 내분비 조절에 직접적으로

관여할 것으로 추정된다.

V. 結 論

생쥐 뇌의 소교세포에서 蒲公英에 의한 NO의 생성 유도능력을 실험하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 생쥐 뇌의 소교세포는 rIFN- γ 및 蒲公英 자체만을 단독으로 처리하여 배양하였을 때 NO 생성을 유도하지 못하는 반면에 rIFN- γ 와 蒲公英을 함께 처리하여 배양한 경우 NO의 생성이 현저하게 증가하였다.

2. 생쥐 뇌의 소교세포를 rIFN- γ 로 6시간 동안 전 처리한 후 蒲公英을 첨가한 경우 100 μ g/ml의 농도에서 NO의 생성량이 가장 많았다.

3. rIFN- γ 와 蒲公英으로 처리한 생쥐 뇌의 소교세포에서 NO synthase의 경쟁적 저해제인 NGMMA 를 첨가한 후 NO 생성량은 NGMMA의 농도 의존적으로 감소하였다.

이상의 결과에서 생쥐 뇌의 소교세포에서 rIFN- γ 와 蒲公英에 의해 유도되어 생성된 NO는 신경 전달 물질로서 중추신경계를 구성하는 신경의 기능을 활성화시키는데 직접적으로 관여하여 뇌의 내분비기능 및 면역 반응을 활성화할 것으로 사료된다.

參 考 文 獻

1. 辛民教 : 臨床本草, 서울: 永林社, 1997 ; 445~446.
2. 江蘇新醫學院 : 中藥大辭典, 上海: 上海科學技術出版社, 1978 ; 2459~2462.
3. 김창민, 신민교, 안덕균, 이경순 : 중약대사전, 서울: 도서출판 정담, 1998 ; 5867~5870.
4. 劉春安, 彭明 : 抗癌中草藥大辭典, 湖北省: 湖北

- 科學技術出版社, 1994 ; 1066, 1068, 1070.
5. 김동희 : 蒲公英分劃의 肝癌 細胞에 대한 抗癌活性和 抗癌劑와의 併用投與效果, 대전대학교 대학원, 한의학석사 학위논문, 1995.
6. 박재수 : 蒲公英전탕액을 이용한 카드뮴 독성解毒 효과 연구, 원광대학교 대학원, 한의학석사 학위논문, 1997.
7. 김석근 : 蒲公英 水抽出物이 鎮痛·抗癌作用에 미치는 影響, 원광대학교 대학원, 한의학석사 학위논문, 1991.
8. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide as a signal in blood vessels. Trends Biochem. Sci. 1992 ; 17 : 399.
9. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine: a pathway for the regulation of cell function and communication. Biochem. Pharmacol. 1989 ; 38 : 1709.
10. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. Pharmacol Rev 1991 ; 43 : 109.
11. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. FASEB J 1992; 6: 3051.
12. Hickey WF, Kimura H. Perivascular microglial cells of the CNS are born marrow-derived and present antigen in vivo. Science 1988 ; 239 : 290.
13. Perry VH, Gordon S. Macrophages and microglia in the nervous system. Trends Neurosci 1988 ; 11 : 273.
14. Fontana A, Frei K, Bodmer S, et al. Immune-mediated encephalitis: on the role of antigen-presenting cells in brain tissue. Immunol Rev 1987 ; 100 : 185.
15. Giulian D. Ameboid microglia as effectors of inflammation in the central nervous

- system. *J Neurosci Res* 1987 ; 18: 155.
16. Fontana A, Kristensen F, Dubs R, et al. Production of prostaglandin E and an interleukin-1 like factor by cultured astrocytes and C-6 glioma cells. *J Immunol* 1982 ; 129 : 2413.
 17. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, et al. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] nitrate in biological fluids. *Anal Biochem* 1982 ; 126 : 131.
 18. 蘭茂：滇南本草(第3卷)，雲南省：雲南人民出版社，1978；209-211.
 19. 唐愼微：經史證類備急本草，서울：崇文社，1976；323.
 20. 金赫：藥品植物學各論，서울：學窓社，1988；437.
 21. 朴萬奎：韓國雙子葉植物誌(本草篇)，서울：正音社，1974；522-523.
 22. 李昌福：大韓植物圖鑑，서울：鄉文社，1980；783-784.
 23. 洪性範：臨床抗癌中草藥，서울：成輔社，1990；165,166.
 24. 金在佶：原色天然藥物大事典(七)，서울：南山堂，1992；77.
 25. 常敏毅：抗癌本草，湖南省：湖南科學技術出版社，1987；301-302.
 26. Synder S. H., and D. S. Bredt : Biological roles of nitric oxide. *Scientific American Review* 1992 ; 28-35.
 27. Simmons M. L., S. Murphy : Induction of nitric oxide synthase in glial cells. *J. Neurochem.* 1992 ; 59 : 897-905.
 28. Chao C. C., S. Hu, T. W. Molitor, E. G. Shasken, and P.K. Peterson : Activated microglia mediate neuronal cell injury via a nitric oxide mechanism. *J. Immunol.* 1992 ; 149 : 2736-2741.
 29. Flitney F. W., I. L. Megson, L. M. Thomson, G. D. Kennovin, and A. R. Butler : Vasodilator response of rat isolated tail artery enhanced by oxygen-dependent, photochemical release of nitric oxide from iron-sulphur-nitrosyls. *Br. J. Pharmacol.* 1996 ; 117 : 1549-1557.
 30. Manthey C. L., P. Y. Perera, C. A. Salkoski, and S. N. Volgel : Taxol provides a second signal for murine macrophage tumoricidal activity. *J. Immunol.* 1994 ; 152 : 825-831.
 31. Gebicke-Haerter P. J., J. Bauer, A. Schobert, H. Northoff : Lipopolysaccharide-free conditions in primary astrocyte cultures allow growth and isolation of microglial cells. *J. Neurosci.* 1989 ; 9 : 183-194.
 32. Notony A : Immune reactions elicited or modulated by endotoxin. In eddotoxin research series, Vol.1. Cellular and molecular aspects of endotoxin reactions. Nowtony A., J.J. Spizer, and E. J. Ziegler, editors Excerpta Medica, Inc., Belle Mead, NJ. 1989 ; 329-338.
 33. Lin K. T., J. Y. Xue, F. F. Sun, and P. Y-K Wong : Reactive oxygen species participate induced apoptosis in HL-60 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997 ; 230 : 115-119.
 34. Radi R., J. S. Beckman, K. M. Bush, and B. A. Freeman : Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxydation : The cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *Arch. Biochem. biophys.* 1991 ; 227 : 32-36.
 35. Yoon HJ, Jun CD., Kim HM, et al. Phorbol ester synergistically increases interferon- γ -induced nitric oxide synt-

hesis in murine microglial cells. Neuroimmunomodulation 1994 ; 8 : 377.

36. Jun CD, Choi BM, Kim HM. et al. Involvement of protein kinase C during taxol-induced activation of murine peritoneal macrophages. J Immunol 1995 ; 154 : 6541.