

다시마 (*Laminaria japonicus*) Alginate의 가열가수분해에 따른 물리·화학적 및 생물학적 특성에 관한 연구

3. 랫드의 Cholesterol, Glucose 및 카드뮴 (Cd) 체외 배출효과

김육용 · 이근우** · 김건배 · 조영제*

주식회사 MSC 연구소, *부경대학교 식품공학과, **군산대학교 식품공학과

Studies on Physicochemical and Biological Properties of Depolymerized Alginate from Sea Tangle, *Laminaria japonicus* by Heating Hydrolysis

3. Excretion Effects of Cholesterol, Glucose and Cadmium (Cd) in Rats

Yuck-Yong KIM, Keun-Woo LEE**, Geon-Bae KIM** and Young-Je CHO*

Research Laboratory, MSC Co. Ltd., Yangsan 626-840, Korea

*Faculty of Science and Biotechnology, Food Science and Technology Major, Pukyong National Univ., Pusan 608-737, Korea

**Department of Food Science and Technology, Kunsan 573-360, Korea

To extend utilization of alginate from the sea tangle, *Laminaria japonicus*, depolymerized alginates (HAG-10, average molecular weight 10,000; HAG-50, average molecular weight 50,000; HAG-100, average molecular weight 100,000) were obtained by hydrolysis of alginate by heating at 121°C. The effects of each depolymerized alginate on excretion of cholesterol, glucose and cadmium in rats were investigated. The total excretion rate (%) of cholesterol and cadmium was the highest in rats administered with HAG-50. The rate was 45.81% and 59.02% with HAG-50. It was high in the order of 45.78% and 56.05% in HAG-100, 41.28% and 55.96% in alginate, and 32.11% and 44.92% in HAG-10, respectively. In the case of HAG-50, it significantly ($p<0.01$) prevented the serum glucose level of rats from rising within 30 min and 60 min after glucose loading or administration among all the samples, but it had no particular effects on the serum insulin level. In conclusion, it was suggested that HAG-50, in which the alginate had a decreased molecular weight, while still retaining its desirable functions as a dietary fiber, was effective in excretion of harmful substances, such as cadmium and cholesterol, and in lowering glucose activities in serum of rats.

Key words: Heating hydrolysis, Depolymerized alginate, Excretion rate, Cholesterol, Glucose, Cadmium

서 론

알긴산의 혈중 cholesterol 저하작용에 관하여는 많은 보고들이 있으며, White leghorn (Fahrenbach *et al.*, 1996) 및 랫드 (Tsuji *et al.*, 1968)에 알긴산을 섭취시켰을 때, 혈청과 간장의 cholesterol이 저하되었으며, Tsuji *et al.*, (1968, 1975)은 수용성의 고분자 알긴산에서 그 효과가 상승된다고 하였다. 가수분해시킨 저분자 알긴산도 cholesterol 흡수 억제효과가 있으며 (Watanabe *et al.*, 1992), Suzuki *et al.* (1993)은 알긴산이 MM-block의 조성과 M/G 비율이 높을 수록 cholesterol 함량이 저하되고, 혈청 지방산의 조성을 변화시켜 지질대사를 개선하는데 효과가 있다고 하였다.

일반적으로, 식이섬유에 의한 cholesterol의 저하 기구는 식이섬유가 장내용물의 점성을 증가시켜 지질흡수를 저해하고 (Yamaguchi *et al.*, 1995) 소장에서의 담즙산의 재흡수를 방해하여 분변으로 steroid 배설을 촉진하며 (Gallaher and Schneeman, 1986), 대장에서 식이섬유의 발효대사 산물인 단쇄지방산이 cholesterol의 합성을 저해하기 때문이라 하였다 (Venter *et al.*, 1990).

또한, 알긴산은 혈중 glucose 함량을 저하시키는데 (Hajime *et al.*, 1994), 그 기구는 알긴산이 젤을 형성하면서 포도당의 확산을 방지하여 장관에서의 흡수를 억제하고 소화관의 호르몬분비를 변화시켜 소화효소의 활성이 저하되며 (Schwartz and Levine,

1980), 소화관 통과시간을 단축하여 흡수를 방해하기 때문이라고 알려져 있다 (Cummings *et al.*, 1979). 그리고, 알긴산의 유해물질의 체외배출작용 (Haug and Smidsrød, 1962; Harrison *et al.*, 1966)은 알긴산의 carboxyl기가 금속이온과 반응하여 결합하기 때문이며, 이는 M/G 비율이 낮을 수록 금속이온 결합능이 증가하므로써 체외배출이 촉진된다고 하였다 (Haug and Smidsrød, 1962).

따라서, 본 연구에서는 alginate의 기능적 특성을 개선하여 이용성을 확대할 목적으로 가열에 의한, 저분자 alginate가 랫드의 cholesterol, glucose 및 카드뮴의 체외배출 효과에 미치는 영향을 검토하였다.

실험 재료 및 방법

1. 실험 재료

실험에 사용한 원료, 다시마 alginate 및 저분자 alginate (HAG-10, HAG-50, HAG-100)는 전보 (Kim and Cho, 2000)와 같이 제조하여 사용하였다.

2. 실험 방법

1) 실험동물, 사육조건, 실험군의 구성 및 식이조성

본 실험에 사용한 실험동물은 평균체중 145 ± 5 g의 Sprague-Dawley계 랫으로 한국화학연구소 안전성연구센터 실험동물육종실로 부터 5~6주령의 웅성(♂) 150마리를 입수한 후, 1주일간 고형사료(삼양사료, 강원도 원주시 소재)로 적응순화 및 검역후 일반증상 및 체중감소가 없는 건강한 개체만 골라 실험에 사용하였다. 본 실험은 온도 $23 \pm 2^\circ\text{C}$, 상대습도 $50 \pm 5\%$, 환기회수는 10~12회/hr, 명암 cycle은 12시간 (7:00시 점등; 19:00시 소등, 형광등 조명), 조도는 150~300 Lux 및 음수는 상수도 자유선크워 설정된 충북대학교 수의과대학 실험동물사육실에서 실시하였으며, 실험군의 구성은 무작위로 7마리씩 3~4마리씩 사육상자 (polycarbonate, 220 W×320 L×170 Hmm, 명진기계)에 넣어 식별가능라벨을 부착후 사육하였다. 각군의 실험중 식이는 corn starch 33.0%, sucrose 32.8%, casein 20.0%, corn oil 8.0%, AIN-76 mineral mixture 3.0%, AIN-76 vitamin mixture 1.0%, tyrosin 1.0%, tryptophan 1.0% 및 choline bitartrate 0.2%로 구성하였으며, 실험식 이중 AIN-76 mineral mixture와 AIN-76 vitamin mixture는 ICN 제 (U.S.A.)를 사용하였으며, 전 사육기간동안 실험식이와 음수는 자유선크워 하였다.

2) Cholesterol 투여방법 및 체외배출률

랫드 100 g 체중당 0.1 mg cholesterol이 투여되도록 cholesterol을 녹인 isopropanol 1 mL와 증류수 1 mL, HAG-10, HAG-50, HAG-100 및 alginate 100 mg을 각각 증류수 1 mL에 녹여서 sonde로 강제 경구투여하였다.

투여후 5일동안 매일 분변 및 뇨를 수집하고 총분변 및 뇨량을 측정하였다. 분변 및 뇨중으로 배출된 cholesterol 함량은 다음과 같이 분석하였다. 분변과 뇨를 5.0 g을 취하여 95% 에탄올 25 mL를 가하여 30분간 교반추출하고 이 추출액 1 mL를 취하여 total cholesterol 측정용 kit (Sigma Chemical Co., U.S.A.)으로 함량을 측정하였으며, 체외배출률은 cholesterol 투여량에 대한 분변 및 뇨로 배출된 cholesterol량의 백분율로 나타내었다.

3) Glucose 투여방법 및 혈중 glucose와 insulin의 농도

랫드 100 g 체중당 250 mg glucose가 투여되도록 glucose를 녹인 증류수 1 mL와 증류수 1 mL, HAG-10, HAG-50, HAG-100 및 alginate 25 mg을 각각 증류수 1 mL에 녹여서 sonde로 강제 경구투여하였다. 투여후 90분 동안 10분 간격으로 에테르마취하에 심장채혈법으로 랫드의 혈액을 채취하여 약 1시간 냉수증에 방치한 후 3,000 rpm에서 15분간 원심분리하고 혈청분리관으로 혈청만을 채취하여 분석시료로 사용하였다. 혈청중의 glucose 함량은 측정용 kit (Sigma Chemical Co., U.S.A.)을 이용한 효소법으로 측정하였고 insulin 함량은 측정용 kit (Medicine and Biology Laboratories, Japan)을 이용하였다.

4) 카드뮴의 투여방법 및 체외배출률

랫드 100 g 체중당 0.1 mg 카드뮴이 투여되도록 CdCl₂의 카드뮴용액 1 mL와 증류수 1 mL, HAG-10, HAG-50, HAG-100 및 alginate 100 mg을 각각 증류수 1 mL에 녹여서 sonde로 강제 경구투여하였다.

투여후 5일동안 매일 분변 및 뇨를 수집하여 총분변 및 뇨량을 측정하고 카드뮴을 분석하였다. 뇨중의 카드뮴함량은 0.5% La₂O₃

로 회석한 후 그대로 ICP (Model IRIS, Thermo Jarrell Ash, U.S.A.)로 분석하였고, 분변내의 카드뮴함량은 분변을 전기로에서 회화시킨 후 질산을 가하여 2시간 정도 다시 회화시켜 완전히 분해한 후 6N HCl 용액 15 mL에 녹인 뒤 0.5% La₂O₃ 용액으로 적정하게 회석하여 ICP로 측정하였다. 체외배출률은 총카드뮴 투여량에 대한 분변 및 뇨로 배출된 카드뮴량의 백분율로 나타내었다.

5) 통계처리

분석결과는 SAS (Statistical Analysis System) 통계 패키지로 처리하여 평균±표준편차로 나타내었으며, 각 기간별 유의성검증은 Student t-test로 하였다.

결과 및 고찰

1. Cholesterol 체외배출 효과

랫드에 있어서 강제 경구투여한 cholesterol의 체외 배출률에 미치는 HAG-10, HAG-50, HAG-100 및 alginate의 영향을 검토한 결과를 Fig. 1에 나타내었다. HAG-10에서 총배출률은 32.11%로 cholesterol의 체외배출 효과는 확인할 수 없었고, HAG-50과 HAG-100의 총배출률은 각각 45.81%과 45.78%로 현저한 효과를 나타내었으며, alginate의 총배출률은 41.70%로 HAG-50과 HAG-100보다 다소 낮았다. 즉, HAG-50과 HAG-100에서 특이적으로 체외배출 효과가 현저히 높았고, alginate는 HAG-50과 HAG-100보다 오히려 낮았으며 HAG-10은 거의 효과를 나타내지 않았다.

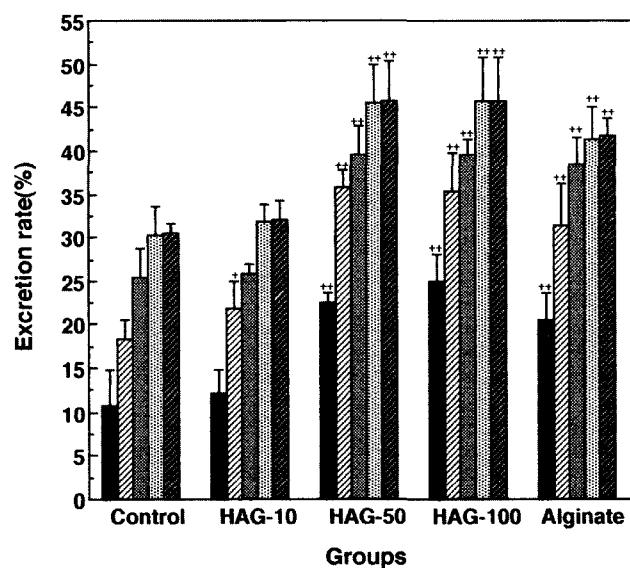


Fig. 1. Effects of HAG-10, HAG-50, HAG-100 and glagine on cholesterol excretion rate in feces of rats.

All data were calculated by Mean ± S.D. for 7 individuals.

+, ++: Significantly different in student t-test from the control (+p<0.05, ++p<0.01).

■ 0~24 hrs ▨ 0~48 hrs
▨ 0~72 hrs ■ 0~96 hrs

본 실험의 HAG-50과 HAG-100에서 cholesterol의 체외배출 효과가 현저히 높았는데, 이것은 알간산의 혈중 cholesterol 저하작용에 관한 연구 결과들 (Fahrenbach *et al.*, 1966; Nishide *et al.*, 1988; Watanabe *et al.*, 1992; Suzuki *et al.*, 1993)과 유사한 경향을 나타내었으며, Fahrenbach *et al.* (1966)이 white leghorn에, Tsuji *et al.* (1968)이 랫드에 알간산을 섭취시켰을 때, 혈청중의 cholesterol 함량이 저하하였다는 보고와 일치하였다. 또한, HAG-50과 HAG-100이 alginate보다 M/G 비율이 높고 cholesterol의 체외 배출률도 높았는데, 이는 Suzuki *et al.* (1993)이 알간산을 랫드에 섭취시켰을 때, MM-block의 조성과 M/G 비율이 높을 수록 cholesterol의 저하가 촉진되고 혈청 지방산의 조성을 변화시켜 지질 대사를 개선하는데 현저한 효과를 나타내었다는 보고와 일치하였다. 일반적으로, 식이섬유를 섭취하면 소장 goblet cell에서 점액성 물질인 mucin을 분비하며 (Fernandez *et al.*, 1990), mucin은 영양소의 흡수속도를 제한하는 확산방지 물질로써 cholesterol과 같

은 물질의 흡수를 방해하기 때문에 체외 배출률이 증가한다는 보고 (Ikegami *et al.*, 1990)와 같이, 본 실험의 HAG-50과 HAG-100에서 cholesterol 체외 배출률이 높은 것은 소장용모종의 goblet cell에서 mucin의 분비가 촉진되었기 때문으로 사료된다.

2. 혈청중의 glucose와 insulin 함량에 미치는 효과

강제 경구투여한 glucose가 랫드의 혈청중의 glucose와 insulin 농도 변화에 미치는 HAG-10, HAG-50, HAG-100 및 alginate의 영향을 Fig. 2, 3, 4 및 5에 나타내었다. 혈청중의 glucose 함량은 HAG-50에서 투여후 혈당치의 최고값이 $130.87 \pm 6.73 \text{ mg/dl}$ 로 가장 낮았고 이후에도 계속적으로 현저한 혈당저하 효과를 나타내었으며, HAG-10과 alginate는 그 억제효과를 조금 보였으나 HAG-10은 거의 효과가 없었다. 혈청중의 insulin의 함량도 HAG-50에서 투여 10분후에 $58.92 \pm 5.28 \text{ IU/ml}$ 로 증가한 후 계속 저하하였으며, HAG-10과 alginate는 거의 유사하게 투여초기에

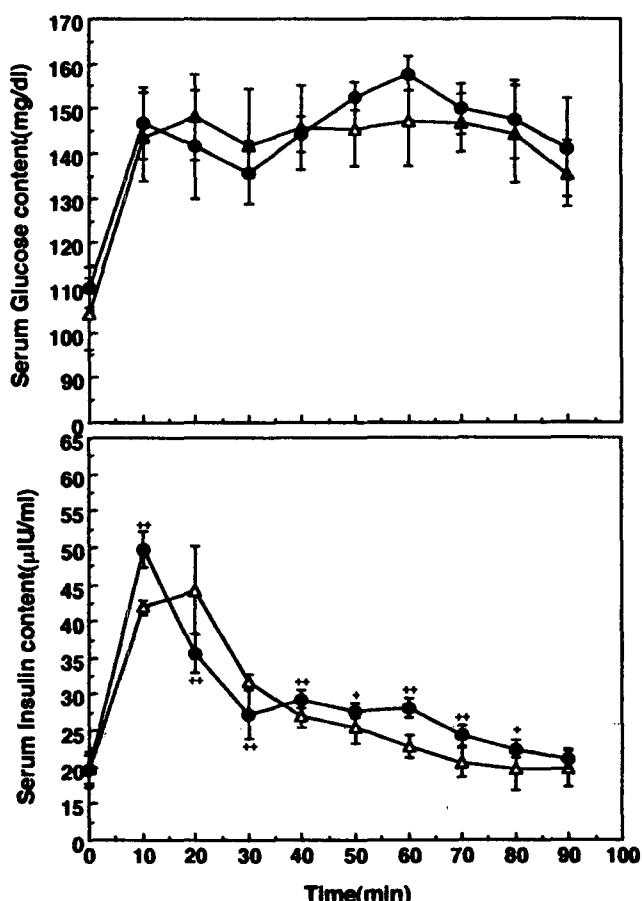


Fig. 2. Changes of serum glucose and insulin content in rats by feeding HAG-10.

All data were calculated by Mean \pm S.D. for 7 individuals.

+, ++: Significantly different in student *t*-test from the control ($+p < 0.05$, $++p < 0.01$).

—△— Control
—●— HAG-10

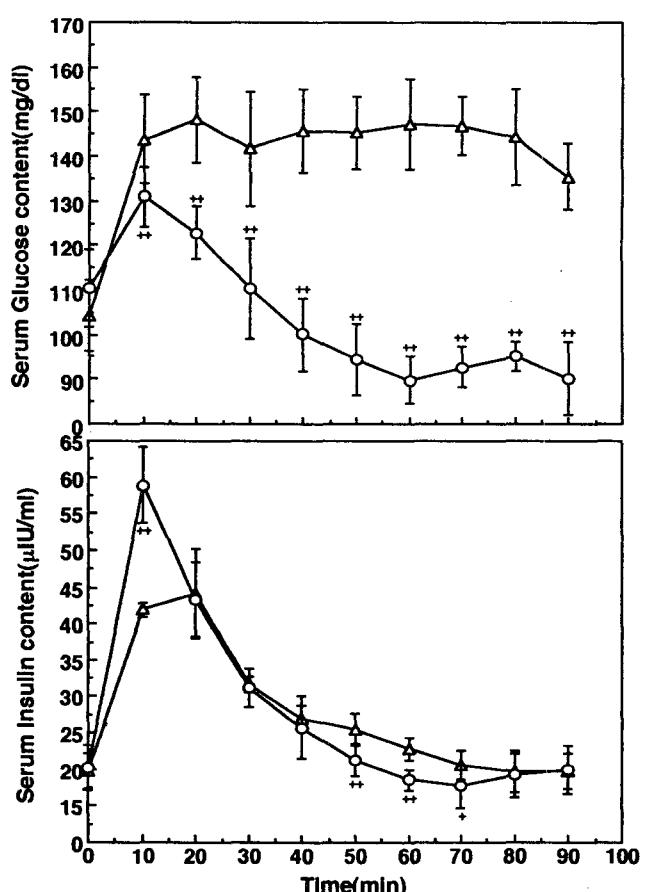


Fig. 3. Changes of serum glucose and insulin content in rats by feeding HAG-50.

All data were calculated by Mean \pm S.D. for 7 individuals.

+, ++: Significantly different in student *t*-test from the control ($+p < 0.05$, $++p < 0.01$).

—△— Control
—○— HAG-50

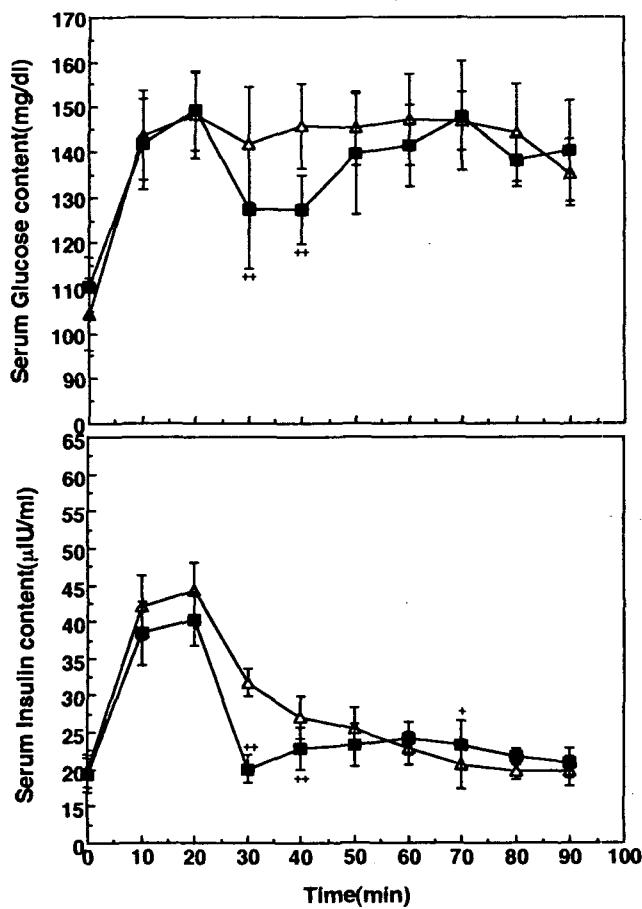


Fig. 4. Changes of serum glucose and insulin content in rats by feeding HAG-100.

All data were calculated by Mean \pm S.D. for 7 individuals.

+, ++: Significantly different in student *t*-test from the control (+ $p<0.05$, ++ $p<0.01$).

—△— Control
—■— HAG-100

그 함량이 조금 상승하였지만 큰 변화는 보이지 않았고 HAG-100과 거의 변화가 없었다.

일반적으로, 식이섬유는 당질을 위나 소장으로의 이동 속도를 지연시키며, 소화관흡수를 저해하여 혈당의 상승을 억제하고 혈중의 insulin의 상승도 억제한다고 보고 (McNeil, 1984)하였으며, 본 실험의 HAG-50이 HAG-100과 alginate보다 혈당상승 억제효과가 높았는데, 이는 모든 식이섬유가 혈당상승을 억제하는 것이 아니라 식이섬유의 형태 및 투여기간의 차이에 따라서 혈당상승 억제작용이 달라지며, 식이섬유가 물에 용해될 때, 점성이 중요한 저해원인이 되고 점성이 높을 수록 그 저해효과는 커진다는 보고들 (Jenkins *et al.*, 1978; Schwartz and Levine, 1980)과 같이, HAG-50이 HAG-100 및 alginate보다 유리된 carboxyl기가 많아져서 glucose와 결합능이 높아졌기 때문으로 사료된다.

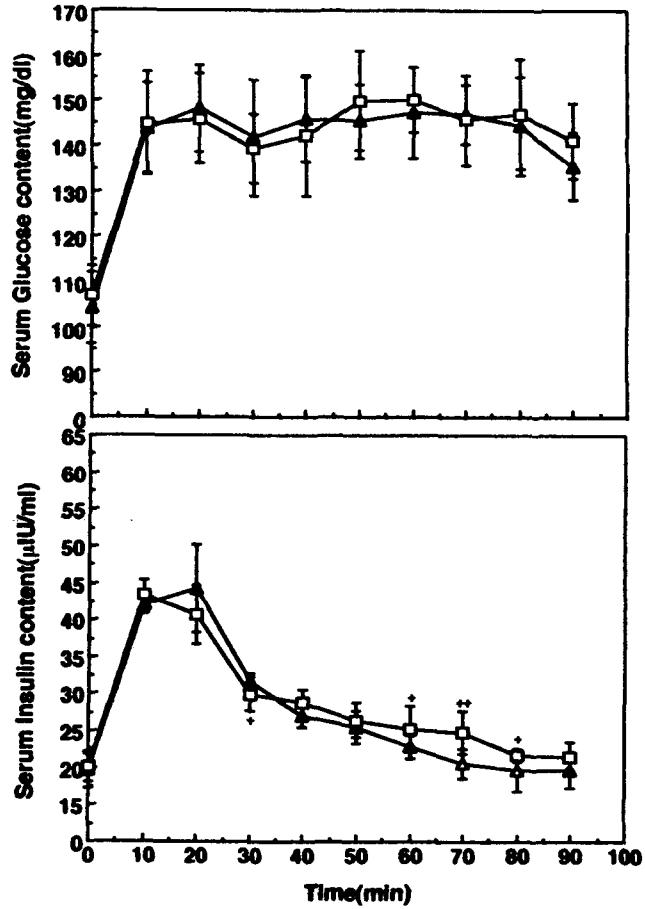


Fig. 5. Changes of serum glucose and insulin content in rats by feeding alginate.

All data were calculated by Mean \pm S.D. for 7 individuals.

+, ++: Significantly different in student *t*-test from the control (+ $p<0.05$, ++ $p<0.01$).

—△— Control
—□— Alginate

3. 카드뮴 체외배출 효과

랫드에 있어서 카드뮴의 체외배출률에 미치는 HAG-10, HAG-50, HAG-100 및 alginate의 영향을 Fig. 6에 나타내었다. HAG-10은 분변으로 $34.16 \pm 2.26\%$, 뇨로 $10.76 \pm 2.16\%$ 배출되어 총배출률은 44.92% 이었다. HAG-50은 분변 및 뇨로 각각 $45.12 \pm 4.10\%$ 와 $13.90 \pm 2.82\%$ 배출되어 총 59.02% 로 현저히 증가하였으며, HAG-100도 HAG-50과 유사하게 총배출률은 56.03% 이었다. Alginate는 분변과 뇨로 각각 $42.18 \pm 4.87\%$ 와 $13.78 \pm 1.25\%$ 로 배출되어 총배출률은 55.96% 였으며 HAG-50보다 다소 낮은 배출률을 보였다.

이상과 같이, 카드뮴의 체외배출률은 HAG-50에서 59.02% 로 가장 높았고, 다음으로 HAG-100이 56.03% , alginate가 55.96% 및 HAG-10이 44.92% 로 HAG-10에서 가장 낮았다. 이러한 결과는

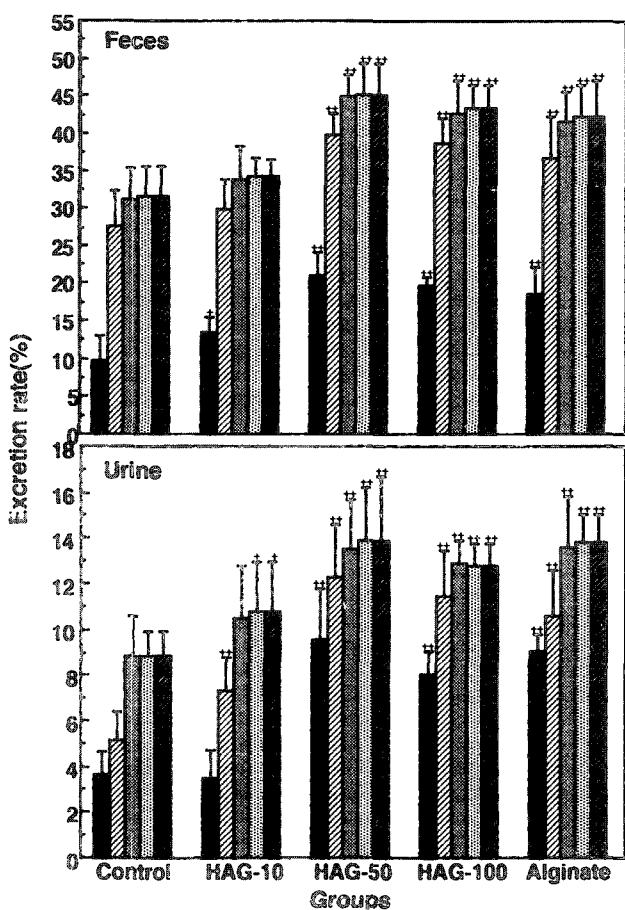


Fig. 6. Effects of HAG-10, HAG-50, HAG-100 and alginate on cadmium excretion rate in feces and urine of rats. All data were calculated by Mean \pm S.D. for 7 individuals.

+, ++: Significantly different in student t-test from the control (+p<0.05, ++p<0.01).

■ 0~24 hrs ■ 0~96 hrs
■ 0~48 hrs ■ 0~120 hrs
■ 0~72 hrs

Harrison *et al.* (1966)이 랫드에 방사성의 칼슘과 strontium을 투여후 alginate를 섭취시켰을 때, 분변중으로의 배설이 촉진된다고 밝혔으며, 이는 M/G 비율이 낮을 수록 금속이온 결합능이 증가하여 체외배설률이 증가한다는 보고들 (Haug and Smidsrød, 1962; Humphreys and Triffitt, 1968; Takahashi and Tsuji, 1981)과 일치하였다. 또한, Strontium의 흡수저해는 M/G 비율이 낮은 alginate oligomer에서 현저한 효과를 나타내었으며 (Humphreys and Triffitt, 1968), Takahashi and Tsuji (1981)은 알긴산과 cadmium 결합능을 측정하였을 때, M/G 비율이 낮을 수록 결합능이 커진다는 보고들은 본 실험의 결과를 보충해 주고 있다.

요 약

Alginate의 기능적 특성을 개선하여 이용성을 확대할 목적으로

가열에 의한 저분자화를 시도하였으며, 저분자 alginate가 랫드의 cholesterol, glucose 및 카드뮴의 체외배출효과에 미치는 영향을 검토하였다.

랫드에 있어서 HAG-10, HAG-50, HAG-100 및 alginate의 cholesterol의 체외배출 효과는 HAG-50과 HAG-100에서 높았고, 다음으로 alginate였으며 HAG-10은 거의 효과를 나타내지 않았다. 혈청중 glucose 함량은 HAG-50에서 그 농도가 가장 낮았고 이후에도 계속적으로 혈당의 농도가 저하하였으며, 혈청중의 insulin의 함량도 HAG-50에서 초기에 증가한 후에 계속 저하하였다. 카드뮴의 체외배출 효과는 HAG-50에서 가장 높았고, 다음으로 HAG-100과 alginate 및 HAG-10의 순으로 HAG-10에서는 거의 효과가 없었다.

이상의 결과로 부터, HAG-50은 랫드에 있어서 cholesterol과 카드뮴의 체외배출을 촉진하였으며, 혈중 glucose 농도를 저하시키는데 뚜렷한 효과를 나타내었다.

참 고 문 헌

- Cummings, J.H., D.A.T. Southgate, W.J. Branch, H.S. Wiggins, H. Houston, D.J.A. Jenkins, T. Jevraj and M.J. Hill. 1979. The digestion of pectin in the human gut and its effect on calcium absorption and large bowel function. Br. J. Nutr., 41, 477~485.
- Fahrenbach, M.J., B.A. Riccardi and W.C. Grant. 1966. Hypocholesterolemic activity of mucilaginous polysaccharides in white leghorn cockerels. Pro. Soc. Exp. Biol. Med., 123, 321~326.
- Fernandez, M.L., A. Trejo and D.J. Namara. 1990. Pectin isolated from prickly pear (*Opuntia* sp.) modifies LDL metabolism in cholesterol-fed guinea pigs. J. Nutr., 120, 1283.
- Gallaher, D. and B.O. Schneeman. 1986. Intestinal interaction of bile acids, phospholipids, dietary fiber and cholestyramine. Am. J. Physiol., 250, 420.
- Hajime, O., S. Yasushi, Y. Kanko, U. Isamu and K. Koichi. 1994. Possible antitumor promoting properties of marine algae and *In vivo* activity of Wakame seaweed extract. Biosci. Biotech. Biochem., 56, 994.
- Harrison, G.E., E.R. Humphreys, A. Sutton and H. Shepherd. 1966. Strontium uptake in rats on alginate-supplemented diet. Science, 152, 655~656.
- Haug, A. and O. Smidsrød. 1962. Determination of intrinsic viscosity of alginate. Acta Chem. Scand., 16(7), 1569~1578.
- Humphreys, E.R. and J.T. Triffitt. 1968. Absorption by the rat of alginate labelled with carbon-14. Nature, 219(14), 1172~1173.
- Ikegami, S., F. Tsuchihashi, H. Harada, N. Tsuchihashi, E. Nishide and S. Innami. 1990. Effect of viscous indigestible polysaccharide on pancreatic-biliary secretion and digestive organs in rats. J. Nutr., 120, 353~360.
- Jenkins, D.J.A., T.M.S. Wolever, A.R. Leeds, M.A. Gassull, P. Haisman, J. Dilawari, D.V. Goff, G.L. Metz and K.G.M.M. Alberti. 1978. Dietary fiber, fiber analogues and glucose tolerance; importance of viscosity. Br. Med. J., 1, 1392.
- Kim, Y.Y. and Y.J. Cho. 2000. Studies on physicochemical and biological properties of depolymerized alginate from sea tangle, *Laminaria japonicus* by heating hydrolysis. 1. Changes in viscosity, average molecular weight and chemical structure of

- depolymerized alginate. J. Korean Fish. Soc., in press.
- McNeil, N.I. 1984. The contribution of the large intestine to energy supplies in man. Am. J. Clin. Nutr., 39, 388.
- Nishide, E., Y. Kinoshita, H. Anzai and N. Uchida. 1988. Distribution of hot-water extractable material, water-soluble alginate and alkali-soluble alginate in different parts of *Undaria pinnatifida*. Nippon Suisan Gakkaishi, 54(9), 1619~1622.
- Schwartz, S.E. and G.D. Levine. 1980. Effect of dietary fiber on intestinal glucose absorption and glucose tolerance in rats. Gastroenterology, 79, 833.
- Suzuki, T., K. Nakai, Y. Yoshie, T. Shirai and T. Hirano. 1993. Seasonal variation in the dietary fiber content and molecular weight of soluble dietary fiber in brown alga, *Hijiki*. Nippon Suisan Gakkaishi, 59(9), 1633.
- Takahashi, Y. and K. Tsuji. 1981. Studies on the binding properties of alginic acid to heavy metals. I. Metal ratio in alginate formed by precipitation and dialysis method. Eisei Kagaku, 27 (1), 30~37.
- Tsuji, K., S. Oshima, E. Matsuzaki, A. Nakamura, S. Innami and T. Tezuka. 1968. Effect of polysaccharides on cholesterol metabolism (Part 1). Studies on konnyaku powder, sodium alginate and pectin. Jap. J. Nutr., 26(3), 113~122.
- Tsuji, E., K. Tsuji and S. Suzuki. 1975. Effect of polysaccharides on cholesterol metabolism (Part 6). Effects of various polysaccharides on serum and liver cholesterol levels in cholesterol-fed rats. Jap. J. Nutr., 33(6), 273~281.
- Venter, C.S., H.H. Vorster and D.G. Van Der Nest. 1990. Comparison between physiological effects of konjac-glucomannan and propionate in baboons fed "western" diets. J. Nutr., 120, 1046.
- Watanabe, K., K. Iwata, Y. Tandai, M. Nishizawa, T. Yamagishi and I. Yoshizawa. 1992. Effects of soluble alginates on the excretion of cholesterol, Trp-p-1 and aflatoxin B₁ in rats. Jpn. J. Toxicol. Environ. Health, 38(3), 258~262.
- Yamaguchi, F., S. Uchida, S. Watabe, H. Kojima, N. Shimizu and C. Hatanaka. 1995. Relationship between molecular weights of pectin and hypocholesterolemic effects in rats. Biosci. Biotech. Biochem., 59(11), 2130~2131.

2000년 6월 7일 접수

2000년 9월 5일 수리