

암세포에 대한 한국 전통약주의 세포독성 효과

김승진 · 고시환¹ · 이원영¹ · 김계원*

(주)국순당 부설 연구소, ¹연세대학교 의과대학 미생물학교실

Cytotoxic Effects of Korean Rice-wine (*Yakju*) on Cancer Cells

Seung-Jin Kim, Si-Hwan Ko¹, Won-Young Lee¹, and Gye-Won Kim*

Research Laboratories, Kooksoondang Brewery Co., Ltd.

¹Department of Microbiology, School of Medicine, Yonsei University

Cytotoxic effects of Korean rice-wine (*Yakju*) made with different processes and ingredients (Korean rice-wines I, II), red wine, white wine, beer, and Japanese rice-wine (*Sake*) were examined against human cancer lines (DLD-1, HepG2, K562) and mouse cancer lines (EMT6, LLC1). Red wine showed cytotoxic effect on all cancer lines, while Korean rice-wines I, and II showed cytotoxicity on all cancer cells except DLD-1. White wine, beer, and Japanese rice-wine had no or little cytotoxic effect against all cancer cell lines. Concentrate of Korean rice-wine only showed cytotoxic effect against DLD-1. These results suggest Korean rice-wine has strong anti-cancer effects, which are induced by certain rice-wine components.

Key words: cytotoxicity, Korean rice-wine, *yakju*, anti-cancer, alcohol beverage

서 론

최근 주류에 관한 연구 중 일본 청주, 포도주, 맥주 등의 제한된 음용에 의하여 건강 및 질환에 긍정적인 효과가 있는 것으로 다수 보고되고 있다. 알코올 섭취와 사망률과의 상관관계를 U 또는 J형 곡선이라고 표현하고 있는데, 이는 알코올을 전혀 섭취하지 않는 사람의 사망률보다 적정량의 알코올을 섭취하는 사람의 사망률이 낮아지고 과량의 알코올을 섭취하게 되면 사망률이 급격하게 증가하는 것을 의미한다(1). 이러한 알코올 음료의 적정량 섭취는 심장질환 억제, 동맥경화 완화, 고혈압, 골밀도, 당뇨, 암유발 억제 등의 효과가 있는 것으로 보고되고 있으며(1-9), 특히 어떠한 알코올 음료도 적정량을 섭취하였을 경우 동맥질환 및 심장질환의 예방에 큰 도움을 주는 것으로 밝혀졌다(1,2,10). 알코올 음료의 약리효과를 나타내는 성분 중 가장 많이 보고되어진 것이 flavonoid와 polyphenol이다. 특히, 적포도주의 경우 약 200여 종의 생리활성을 갖고 있는 물질이 존재하며, 이들은 원재료인 포도에 존재하거나 발효과정에 생성되는 것으로서 quercetin, catechin 등의 flavonoid계 물질과 nonflavonoid 계열의 resveratrol 등이 항산화활성, 동맥질환 및 심장질환의 예방, 항암활성 등의 약리활성을 나타내는 것으로 알려져 있다(11). 맥주의 경우에는 적포도주보다 함

유한 flavonoid나 polyphenol의 양은 적으나, 맥주의 주원료인 맥아와 발효과정 중에 생성된 많은 단백질과 비타민 B를 함유하고 있다. 특히, 강한 항산화 능력을 갖고 있는 비타민 B가 동맥질환 및 심장질환의 예방에 도움을 주는 것으로 보고되고 있다(2). 청주의 경우에는 함유된 flavonoid나 polyphenol의 양은 적으나 원료의 발효과정에서 생성되는 oligo-peptide가 병원성 미생물의 성장억제와 암세포에 대한 항암효과를 나타내는 것으로 생각되고 있다(12). 따라서 알코올 음료의 약리효과는 알코올 음료의 원료에 포함되어 있거나, 또는 발효과정 중에 생성된 물질의 복합 상승작용에 의해 일어날 수 있을 것으로 발효라는 과정이 매우 중요할 것으로 생각된다.

이러한 관점에서 한국의 전통약주에 대해서도 건강과 관련하여 많은 추측이 있어왔다. 특히 특정한 한약재를 주원료로 하여 발효된 경우에는 여러가지 질병에 효과가 있는 것으로 여겨져 민간요법으로 이용되기도 하였다. 그러나 전통약주의 생리활성에 관한 여러 가지 속설에 대한 과학적인 접근이 미흡한 것이 현실이다. 기존 연구 중 무증자 발효 탁주의 아미노산 함량에 관한 연구(13)와 무증자 발효에 의하여 제조된 시판 약주의 농축물이 마우스 유래 흑색종과 인체 유래 대장암 유래 세포의 성장 및 전이 억제 활성(14)을 갖고 있으며, 최근 본 연구진의 연구결과 위보호 효과를 확인하기도 하였다(미발표 데이터). 또한 시판 전통주 및 민들레, 자색고구마, 두류, 아카시아 꽃, 인삼, 눈꽃동충하초 등을 각각 첨가한 전통주에서 ACE 저해활성, 혈전용해활성, SOD-유사 활성과 전자공여능(항산화 활성) 등에 관한 한정적 연구가 보고되기도 하였다(15-22).

본 연구에서는 한국의 전통적인 발효 방법의 하나인 무증자 발효를 통해 한약재와 다른 원료를 첨가하여 제조된 전통약주

*Corresponding author: Gye-Won Kim, Research Laboratories, Kooksoondang Brewery Co., Ltd., Samsung-dong 110-3, Gangnam-gu, Seoul 135-090, Korea
Tel: 82-2-513-8506
Fax: 82-2-402-5210
E-mail: kgw@ksdb.co.kr

와 기존에 항암활성이 보고 되어진 적포도주, 백포도주, 일본 청주, 맥주 등의 알코올 음료가 인체유래 대장암(DLD-1), 간암(HepG2), 백혈암(K562)과 마우스 유래 유방암(EMT6)과 폐암(LLC1) 등에서의 세포독성효과를 비교 확인하고자 하였다.

재료 및 방법

시료

한국 전통약주는 무증자 방법으로 10가지 한약재를 첨가하여 발효한 것(전통약주I, K사 제품)과 다른 첨가물을 첨가하여 발효한 것(전통약주II, K사 제품)의 2종류 시료와, 비교 시료로써 시중에서 판매되고 있는 적포도주와 백포도주(D사 제품), 맥주(H사 제품), 청주(D사 제품)를 사용하였다. 전통약주I에 첨가된 한약재는 인삼, 오미자, 구기자, 구기잎, 건강, 육계, 백하수오, 복령, 감초, 황기 등 10가지이며, 전통약주II에 첨가된 것은 메밀과 상엽이었다. 각각의 시료는 0.1 N NaOH를 이용하여 pH를 7.4로 보정시켜 0.2 µm 필터로 여과한 다음 무균적으로 사용하였다.

세포배양

실험에 사용된 세포는 인체유래 종양 세포인 DLD-1(대장암), HepG2(간암), K562(만성골수성 백혈암)을 사용하였으며, 마우스 유래 종양 세포인 EMT6(유방암), LLC1(폐암)으로 모두 연세대학교 의과대학 미생물학 교실에서 보유 중인 세포를 사용하였다. DLD-1은 RPMI 1640 배지(Gibco BRL, Grand Island, NY, USA)에 10% fetal bovine serum(FBS, Gibco)와 streptomycin(100 µg/mL), penicillin(100 U/mL), sodium bicarbonate(2.0 g/L)를 첨가한 배지에서 배양하였고, K562, EMT6, LLC1은 DMEM 배지(Gibco)에 10% fetal bovine serum(FBS)와 streptomycin(100 µg/mL), penicillin(100 U/mL), sodium bicarbonate(3.7 g/L)를 첨가한 배지에 배양하였으며, HepG2는 MEM 배지에 10% FBS와 streptomycin(100 µg/mL), penicillin(100 U/mL), sodium bicarbonate(2.2 g/L)을 첨가한 배지에서 배양하였다. 모든 세포는 37°C, 5% CO₂ 환경에서 배양하였다.

세포독성(Cytotoxicity) 측정

암세포에 대한 시료의 독성효과는 MTT colorimetric assay 방법(23)으로 실험하였다. 세포를 2×10⁵ cells/mL로 만들어 35 mm dish에서 분주한 시료를 10, 20, 40, 80배 단계적으로 희석하여 세포에 처리하고 37°C, 5% CO₂ incubator에서 24시간 동안 배양 시킨 후, MTT(3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide, Sigma, St. Louis, USA) 용액 1 mg/mL을 각각 첨가하여 MTT가 생존 암세포의 효소작용에 의해 환원되도록 4시간 더 배양하였다. 각각의 실험군은 3개의 dish를 동일 조건으로 하여 실험하였다. 배양 종료 시 원심분리하여 상층액을 제거하고 하층부에 DMSO 100 µL를 첨가해 생성된 formazan 결정을 용해시키고, 100 µL의 isopropanol을 처리하여 반응을 중지시켜 570 nm에서 흡광도를 측정하였다. MTT 측정법으로 측정된 대조군과 실험군의 O.D. 값을 다음과 같이 아래의 계산식에 의해 세포독성을 구하였다.

$$\text{Inhibition ratio}(\%) = \frac{(\text{대조군 O.D.} - \text{실험군 O.D.})}{\text{대조군 O.D.}} \times 100$$

Photomicrography

세포의 형태학적인 변화를 관찰하기 위해 각각의 세포들은 시료 처리 전과 시료 처리 후 24시간 동안 배양하면서 시험군

과 대조군의 세포 모양을 광학현미경(Carl zeiss, Germany)을 이용하여 관찰하였고, 여기에 장착된 카메라를 이용하여 400배율로 사진을 찍어 비교하였다.

통계처리

모든 실험결과와 통계처리는 GraphPad Prism 소프트웨어(버전 3.0)을 이용하여 세포독성에 관한 평균값과 표준편차로 나타내었다.

결과 및 고찰

한국 전통약주와 시판되고 있는 여러 알코올 음료에 함유되어 있는 성분들의 암세포주에 대한 세포독성을 측정하기 위하여, 각 종류의 술을 인체 유래 세포주 DLD-1, HepG2, K562와 마우스 유래 세포주 EMT6, LLC1에 10-80배의 희석배수로 첨가하고 암세포의 살해능을 MTT방법으로 비교하였다. 세포독성은 비특이적 방어기전으로서 암세포에 직접적으로 손상을 줄 뿐만 아니라 동물 생체내 림프구나 대식세포와 같이 표적세포에 대하여 세포독성효과를 나타내는 작동세포를 자극함으로써 그 세포독성효과를 향진시킨다는 보고가 있다(24).

인체유래 세포주에 대한 세포독성 효과

인체 대장암 유래 종양세포인 DLD-1에 대한 실험결과는 Fig. 1과 같다. 적포도주의 경우 10배 희석배수에서 67.25%, 20배 희석배수에서 72.51%의 세포독성을 나타내는 것으로 보아, 기존에 보고 되어진 것처럼 적포도주는 강한 세포독성을 나타내고 있는 것을 알 수 있다. 그에 비해 전통약주I의 경우 10배 희석배수에서 24.15%, 20배 희석배수에서 21.47%로 적포도주에 비해 3배정도 낮은 세포독성을 보였으며, 일본청주의 경우에는 10배에서는 전통약주I과 유사한 세포독성을 보이지만, 희석배수가 증가할수록 감소되는 경향을 보였다. 백포도주 역시 약 20%정도의 세포독성을 10배 희석배수에서 보였지만 그 효과가 희석배수가 증가할수록 감소하는 것을 확인하였다. 맥주나 전통약주II의 경우에는 그 효과가 10%미만으로 세포독성 효과가 미미하였다. 적포도주의 이와 같은 세포독성은 resveratrol과 같은 polyphenol에 의한 영향에 의한 것으로 보고되고 있다(25,26). 또한, 결과로 제시하지 않았지만 일본청주와 전통약주I을 10배 감압 농축하여 DLD-1에 처리하였을 경우 전통약주I에서는 Red wine 10배 희석배수와 유사한 세포독성을 갖고 있었으며, 일본청주의 경우에는 효과가 없는 것을 확인하였다. 이

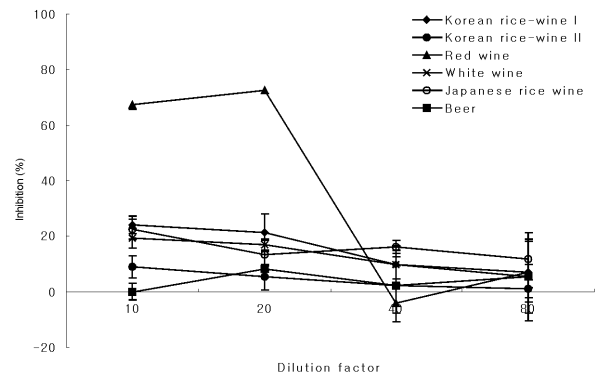


Fig. 1. Inhibitory effects of each alcohol beverage on the viability of DLD-1 human colon cancer cells in MTT assay.

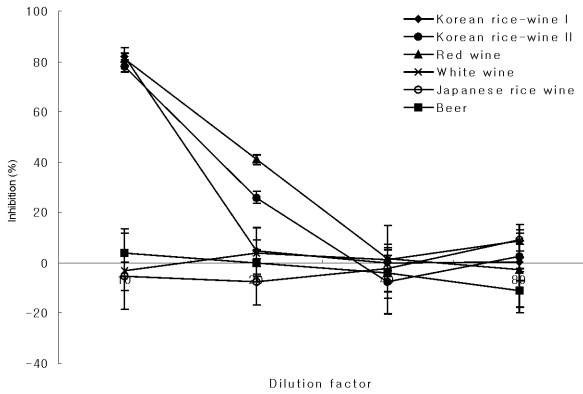


Fig. 2. Inhibitory effects of each alcohol beverage on the viability of HepG2 human hepatocellular carcinoma cells in MTT assay.

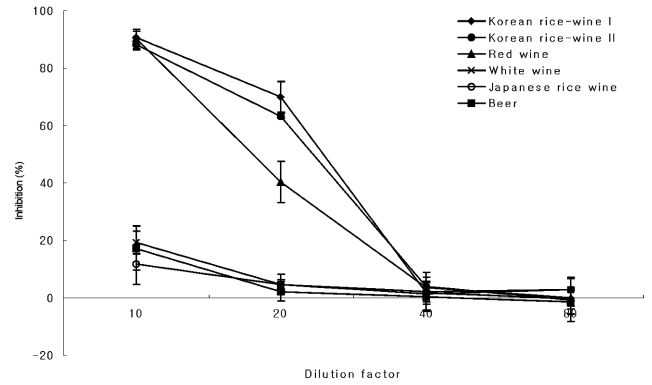


Fig. 4. Inhibitory effects of each alcohol beverage on the viability of EMT6 mouse breast cancer cells in MTT assay.

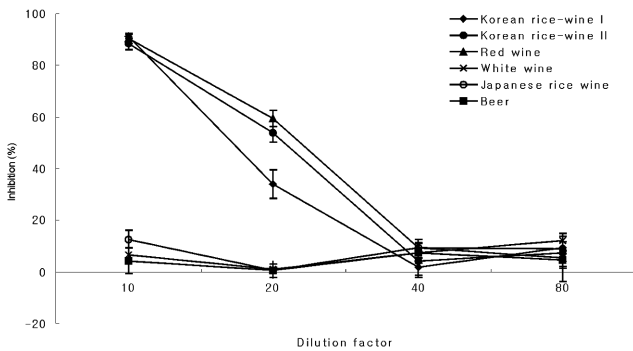


Fig. 3. Inhibitory effects of each alcohol beverage on the viability of K562 human leukemia cells in MTT assay.

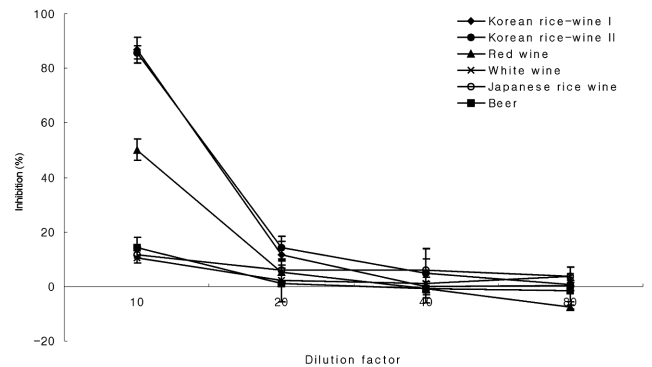


Fig. 5. Inhibitory effects of each alcohol beverage on the viability of LLC1 mouse lung cancer cells in MTT assay.

는 세포독성의 효과를 나타내는 미지의 성분이 전통약주I에 미량 존재한다는 것을 나타낸다.

간암세포주인 HepG2의 경우 적포도주, 전통약주I, II에서 세포독성을 나타내는 것을 확인할 수 있었다(Fig. 2). 10배 희석배수에서는 적포도주, 전통약주I, II가 유사한 세포독성을 보였지만, 20배 희석배수에서는 적포도주가 40.98%의 세포독성을 보여 전통약주I, II보다 세포독성이 큰 것을 알 수 있으며, 전통약주I의 경우 20배 희석배수에서 효과가 거의 없는 것을 확인 하였다. 그러나 청주나 맥주, 백포도주에서는 세포독성의 효과가 10% 미만으로 거의 효과가 없는 것을 확인하였다.

백혈암 유래 K562에 대한 실험결과는 Fig. 3과 같다. 위의 실험 결과와 유사하게 적포도주, 전통약주I, II의 10배 희석배수에서 세포독성이 적포도주 90.48%, 전통약주I 91.26%, 전통약주II 88.61%로 매우 강한 세포독성을 나타내는 것을 확인하였다. 하지만 20배 희석배수에서는 적포도주가 59.46%, 전통약주I 34.01%, 전통약주II 54.06%의 세포독성을 보여 적포도주와 전통약주II가 유사한 세포독성을 보이고, 전통약주I이 다른 두 시료보다 약한 세포독성을 나타내는 것을 알 수 있다. K562에서도 역시 청주, 맥주 및 백포도주에서 10% 내외의 미약한 세포독성만이 확인되었다.

마우스 유래 종양 세포주에 대한 세포독성 효과

마우스 유래 유방암 세포주인 EMT6에 대한 세포독성효과는 Fig. 4에 나타난 바와 같이 인체 유래 세포주에서와 동일하게 적포도주, 전통약주I, II에서만 강한 세포독성이 나타나는 것을 확인할 수 있었다. 10배 희석배수에서는 적포도주 90.19%, 전

통약주I 90.54%, 전통약주II 88.61%의 세포독성을 보여 유사한 효과를 확인할 수 있었다. 하지만 20배 희석배수에서는 전통약주I 70.15%, 전통약주II 63.24%, 적포도주 40.42%로 전통약주I의 세포독성이 가장 강한 것을 알 수 있었다. 백포도주, 일본청주, 맥주의 경우 희석배수 10배에서 각각 19.42%, 11.70%, 17.30%의 세포독성을 보여 유방암 세포주에서 미약하지만 세포독성을 갖고 있는 것을 확인할 수 있었다. 하지만 20배 이후의 희석배수에서는 그 효과가 거의 없었다.

폐암 세포주인 LLC1에 대한 MTT assay에 의한 세포독성 실험결과는 Fig. 5에 나타내었다. MTT assay 측정 결과는 앞의 결과와 마찬가지로 10배 희석된 전통약주I, II에서만 세포독성이 강하게 나타났으며, 특히하게도 20배의 희석배수에서는 모든 시료에서 세포독성이 10% 내외로 밖에는 나타나지 않았다. 10배 희석 배수에서도 전통약주I과 전통약주II는 86.77%와 85.83%의 매우 강한 세포독성을 보였지만 적포도주의 경우에는 50.13%로 중간정도의 세포독성을 나타내었다. 계속되는 실험결과와 마찬가지로 청주나 맥주에서는 세포독성이 10% 내외로 낮게 관찰되었다.

암세포의 현미경 관찰

인체유래 대장암 세포주 DLD-1과 간암 세포주 HepG2의 세포 변화를 살펴보기 위하여 현미경 관찰을 실시하였다(Fig. 6 및 7). 각 10배 희석배수로 희석된 알코올 음료를 처리한 후 24시간 뒤에 나타난 결과를 살펴보면 DLD-1의 경우 적포도주에서만 세포독성이 관찰되었고, HepG2의 경우에는 전통약주I, II, 적포도주에서만 세포독성이 관찰되었다. 이러한 결과는 MTT

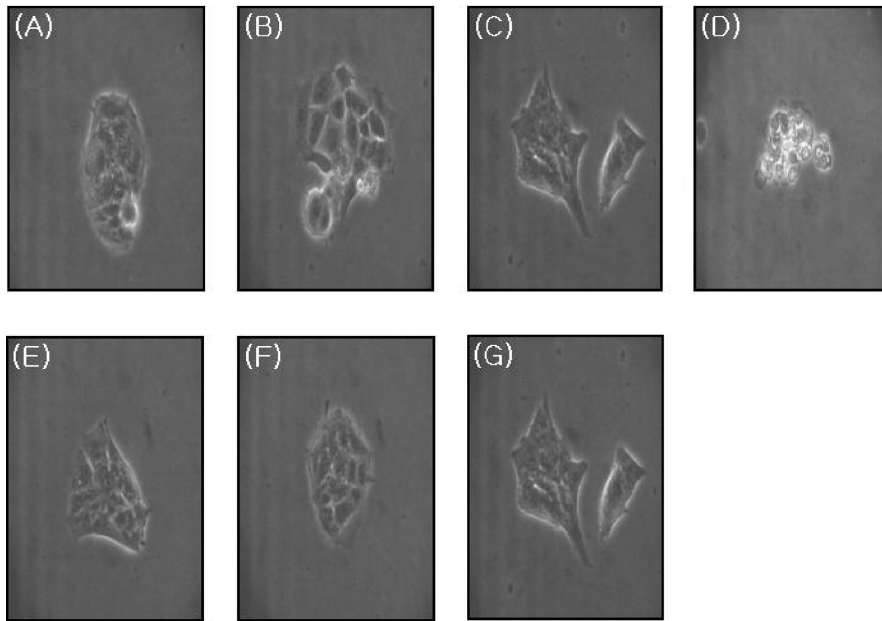


Fig. 6. Photomicrograph of DLD-1 cell treated which 24 hr cytotoxicity of addition with different alcohol beverages.
 A: Control, B: Korean rice-wine I, C: Korean rice-wine II, D: Red wine, E: White wine, F: Japanese rice-wine, and G: Beer.

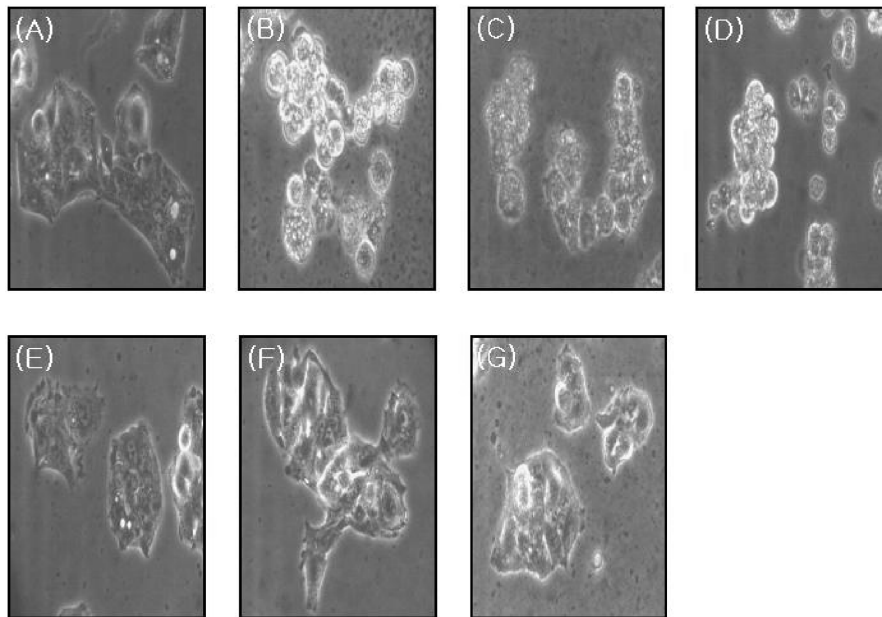


Fig. 7. Photomicrograph of HepG2 cell treated which 24 hr cytotoxicity of addition with different alcohol beverages.
 A: Control, B: Korean rice-wine I, C: Korean rice-wine II, D: Red wine, E: White wine, F: Japanese rice-wine, and G: Beer.

시약을 이용한 세포독성 실험과 같은 결과임을 확인할 수 있었다. 데이터로 보여주지 않았지만 모든 암세포에 대하여 동일한 실험을 수행하였으며, 모두 MTT assay결과와 동일한 것을 확인할 수 있었다.

본 연구를 수행하는 과정에서 데이터를 보이지 않았지만 각 주류가 갖고 있는 낮은 pH에 의한 세포독성 효과와 포함되어 있는 당, 알코올 등에 의한 세포독성 여부를 판정하였다. pH의 경우에는 모든 주류에서 pH 2-3의 낮은 pH를 가지고 있었지만, 시료를 모두 pH 7.4로 보정하여도 세포독성의 효과에는 차이가 없었으며, 함유된 알코올에 의한 세포독성 효과가 없음을 확인하였다. 또한 인체 유래 대장암 세포주 DLD-1에 대한 청

주 및 전통약주I의 농축액 실험시, 주류에 포함된 당과 동일한 농도의 당을 이용한 세포독성 실험 역시 어떠한 세포독성을 관찰할 수 없었다. 기존 보고를 통하여 한국 전통약주 성분이 체내에서 암세포의 성장을 억제하는 반면에 실제 세포독성은 알려져 있는 다른 여러 항암물질들에 비해 상당히 낮은 것으로 보고되었다(14). 또한 일본 청주에 관련된 연구에 의하면 암세포에 따라 64배 이상의 희석배수에서 세포독성을 보였다는 보고가 있다(12). 그러나 정 등의 연구를 통하여 일본 청주가 희석배수가 1-8배 미만에서만 효과가 있었다고 보고되었다. 또한 한국 전통약주가 일상적인 음용 범위 내에서 세포에 대한 직접적인 독성이 미약하였으나, 낮은 희석배수에서도 대상 세포

들의 형태 변화를 유도하는 것으로 보고하였지만, 본 실험의 결과를 보면 한국전통약주I, II는 세포독성의 효과가 잘 알려져 있는 적포도주와 거의 유사한 세포독성을 나타내었으며, 세포의 형태변화를 유도하지 않았다. 또한, 기존 보고에서 세포독성이 알려진 청주, 맥주, 백포도주의 경우에는 세포독성 효과가 미약한 것을 확인하였다.

일반적으로 적포도주의 항산화 효과의 경우 적포도주에 대량으로 함유되어 있는 polyphenol(1.8 g/L)에 의한 것으로 보고되고 있다(11). 자체측정 결과 전통약주I의 경우 약 30-40 mg/L, 전통약주II의 경우 약 100-120 mg/L로 적포도주에 비해 적은 양의 polyphenol을 함유하고 있고, 전통약주보다 많은 양의 polyphenol을 함유하고 있는 백포도주(200-300 mg/L)가 전혀 세포독성을 나타내지 못하는 것으로 확인되었기 때문에, 전통약주의 항산화 세포독성의 경우 함유된 polyphenol의 효과보다는 전통약주I과 II에 함유된 여러가지 성분과 발효과정에서 생성되는 각 시료에 공통적으로 함유된 성분이 항산화 효과를 유도해 낸 것으로 사료된다.

이러한 전통약주가 갖는 약리적인 효과를 분명하게 입증하기 위해서는 보다 체계적이고 광범위한 실험을 통한 구체적인 자료를 필요로 한다. 계속되는 연구를 통해 우선 한국 전통약주의 성분들을 분석하여 앞서 언급한 효과들에 효과가 있는 성분을 분석하여야 할 것이다. 동시에 세포독성이 어떠한 작용기전에 의해 일어나고 있는지에 관한 연구도 필요하다. 본 연구는 기존에 암세포에 대한 세포독성이 보고되었던 알코올 음료와 전통약주에 대한 세포독성을 비교, 검증함으로써 전통약주가 암세포에 대한 긍정적인 효과를 갖고 있다는 중요한 근거를 제공하고 있다.

요 약

한국 전통약주와 기존에 암세포주에 대한 세포독성이 보고되어 있는 알코올 음료에 대한 항산화 세포독성을 비교하기 위하여 무증자 발효 방법으로 발효시키면서 한약재를 첨가한 전통약주I과 뽕잎, 메밀 등을 첨가한 전통약주II, 비교 시료로 적포도주, 백포도주, 맥주, 일본 청주 등에 대하여 연구하였다. 각 시료에 대하여 10-80배까지 단계적으로 희석하여 DLD-1, HepG2, K562, EMT6, LLC1에 처리하였을 때, 인체유래 대장암 세포주인 DLD-1의 경우 적포도주에서만 강한 세포독성이 확인되었는데, 전통약주의 경우 그 농축액에서 DLD-1에 대하여 적포도주와 유사한 세포독성을 확인할 수 있었다. 나머지 4종의 암세포주에서는 10-20배 희석배수에서 적포도주, 전통약주I, 전통약주II가 세포독성을 보였으나, 각 암세포주의 종류에 따라서 세포독성은 약간씩 차이를 보였다. HepG2, K562, EMT6의 경우 10배 희석배수에서 모두 비슷한 세포독성을 보인 반면에 마우스 유래 폐암세포주인 LLC1의 경우에는 전통약주I과 전통약주II의 세포독성이 적포도주보다 우수한 것을 확인하였다. 본 연구의 결과에 의하면 이러한 항암효과는 전통약주에 존재하는 미지의 약리성분이 작용하는 것으로 판단되었다.

문 헌

- de Lorimier AA. Alcohol, wine, and health. *Am. J. Surg.* 180: 357-361 (2000)
- Denke MA. Nutritional and health benefits of beer. *Am. J. Med. Sci.* 320: 320-326 (2000)
- Miyagi Y, Miwa K, Inoue H. Inhibition of human low-density lipoprotein oxidation by flavonoids in red wine and grape juice. *Am. J. Cardiol.* 80: 1627-1631 (1997)
- Pace Asicak CR, Hahn S, Diamandis EP, Soleas G, Goldberg DM. The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis: Implications for protection against coronary heart disease. *Clin. Chim. Acta.* 235: 207-219 (1995)
- Hayek T, Fuhrman B, Vaya J, Rosenblat M, Belinky P, Coleman R, Elis A, Aviram M. Reduced progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice following consumption of red wine, or its polyphenols quercetin or catechin is associated with reduced susceptibility of LDL to oxidation and aggregation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 17: 2744-2752 (1997)
- Clifford AJ, Ebeler S, Ebeler JD, Bills ND, Hinrichs SH, Teissedre PL, Waterhouse AL. Delayed tumor onset in transgenic mice fed an amino acid-based diet supplemented with fed an amino acid-based diet supplemented with red wine solids. *Am. J. Clin. Nutr.* 64: 748-756 (1996)
- Stoewsand GS, Anderson J, Munson L. Inhibition by wine of tumorigenesis induced by ethyl carbamate (urethane) in mice. *Food Chem. Toxicol.* 29: 291-295 (1991)
- Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. Wine as a biological fluid: history, production, and role in disease prevention. *J. Clin. Lab. Anal.* 11: 287-313 (1997)
- Arimoto-Kobayashi S, Sugiyama C, Harada N, Takeuchi M, Takemura M, Hayatsu H. Inhibitory effects of beer and other alcoholic beverages on mutagenesis and DNA adduct formation induced by several carcinogens. *J. Agric. Food Chem.* 47: 221-230 (1999)
- Curtis ER. Balancing the risks and benefits of moderate drinking. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 975: 1-6 (2002)
- German JB, Walzem RL. The health benefits of wine. *Ann. Rev. Nutr.* 20: 561-593 (2000)
- Takizawa Y, Itou R, Yoshida Y, Kudou K. Effect of *Sake* extracts on the growth of bacteria and human cell lines. *Yuhobika* 58: 437-440 (1994)
- Shon SK, Rho YH, Kim HJ, Bae SM. Takju brewing of uncooked rice starch using *Rhizopus* koji. *Korean J. Appl. Microbiol. Biotech.* 18: 506-510 (1990)
- Chung KS, Oh WT, Nam SM, Son BS, Park YS. Effect of Korean rice-wine (*Yakju*) on *in vitro* and *in vivo* progression of B16BL6 mouse melanoma and HRT18 human colon adenocarcinoma cells. *Korean J. Food Sci. Technol.* 30: 1470-1475 (1998)
- Han KH, Lee JC, Lee GS, Kim JH, Lee JS. Manufacture and physiological functionality of Korean traditional liquor by using purple-fleshed sweet potato. *Korean J. Food Sci. Technol.* 34: 673-677 (2002)
- Kim JH, Lee DH, Choi SY, Lee JS. Characterization of physiological functionalities in Korean traditional liquors. *Korean J. Food Sci. Technol.* 34: 118-122 (2002)
- Kim JH, Jeong SC, Kim NM, Lee JS. Effect of Indian millet koji and legumes on the quality and angiotensin I-converting enzyme inhibitory activity of Korean traditional rice wine. *Korean J. Food Sci. Technol.* 35: 733-737 (2003)
- Kim JH, Lee JH, Kim HJ, Choi SY, Lee JS. Effect of barley koji and legumes on the quality and fibrinolytic activity of Korean traditional rice wine. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* 32: 1066-1070 (2003)
- Seo SB, Kim JH, Kim NM, Choi SY, Lee JS. Effect of *Acacia* (*Robinia pseudo-acacia*) flower on the physiological functionality of Korean traditional rice wine. *Korean J. Microbiol. Biotechnol.* 30: 410-414 (2002)
- Kim HJ, Lee JC, Lee GS, Jeon BS, Kim NM, Lee JS. Manufacture and physiological functionalities of traditional ginseng liquor. *J. Ginseng Res.* 26: 74-78 (2002)
- Kim JH, Lee SH, Kim NM, Choi SY, Yoo JY, Lee JS. Manufacture and physiological functionality of Korean traditional liquor by using *Dandelion* (*Taraxacum platycarpum*). *Korean J. Appl. Microbiol. Biotechnol.* 28: 367-371 (2000)
- Lee DH, Kim JH, Kim NM, Pack JS, Lee JS. Manufacture and physiological functionality of Korean traditional liquors by using *Paeilomyces japonica*. *Korean J. Mycol.* 30: 142-146 (2002)

23. Carmichael J, DeGraff WG, Gazdar AF, Minna JD, Mitchell JB. Evaluation of a tetrazolium-based semiautomated colorimetric assay: assessment of radiosensitivity. *Cancer Res.* 47: 943-946 (1987)
24. Fischer SM, Leyton J, Lee ML, Locniskar M, Belury MA, Maldve RE, Slaga TJ, Bechtel DH. Differential effects of dietary linoleic acid on mouse skin-tumor promotion and mammary carcinogenesis. *Cancer Res. (Suppl).* 52: 2049s-2056s (1992)
25. Fremont L. Biological effects of resveratrol. *Life Sci.* 66: 663-673 (2000)
26. Kuo PL, Chiang LC, Lin CC. Resveratrol-induced apoptosis is mediated by p53-dependent pathway in Hep G2 cells. *Life Sci.* 72: 23-34 (2002)

(2004년 9월 8일 접수; 2004년 10월 20일 채택)