

팔선초 물 추출물의 면역자극 및 항종양 활성

윤택준¹ · 이창권¹ · 박태규^{1,2} · 이광호^{1,2*}

¹건국대학교 바이오식약 연구센터, ²건국대학교 의료생명대학 생명공학전공

Immunostimulant and Anti-Tumor Activity of Crude Extracts of *Galium aparine* L.

Taek Joon Yoon¹, Chang Kwon Lee¹, Tae kyu Park^{1,2}, and Kwang Ho Lee^{1,2*}

¹Bio-Food and Drug Research Center, Konkuk University, Chungju 380-701, Korea

²Department of Biotechnology, College of Biomedical and Health Science, Konkuk University, Chungju 380-701, Korea

Abstract – We here demonstrate the evidence of increased anti-tumor and immunostimulating activities of crude extracts (GAL) from *Galium aparine* L. In experimental lung metastasis of colon26-M3.1 carcinoma or B16-BL6 melanoma cells, prophylactically intravenous (i.v.) administration of GAL significantly inhibited lung metastasis in a dose-dependant manner. In an *in vitro* cytotoxicity analysis, GAL at the concentration up to 500 µg/ml did not affect the growth of B16-BL6 melanoma cells. In contrast, GAL showed the enhancement of splenocyte proliferating activity in a dose-dependent manner. Peritoneal macrophages stimulated with GAL produced various cytokines such as IL-1β, TNF-α, IFN-γ and IL-12. These data suggest that GAL has an antitumor activity to inhibit tumor metastasis, and its antitumor effects is associated with activation of non-specific immune related cells.

Key words – *Galium aparine* L, metastasis, macrophage, cytokines

악성종양 즉, 암의 발병과 그에 의한 희생은 현재 인류가 극복해야 할 가장 중요한 질병의 하나로 인식되고 있다. 암의 극복을 위하여 전통적으로 수술요법 (surgery), 방사선요법 (radiation therapy), 약물요법 (chemotherapy), 면역요법 (immunotherapy) 및 이들을 혼합하여 치료하는 병용요법 (combination therapy)를 이용하고 있으나, 현재까지 1차암으로부터 전이력을 획득하여 원격전이를 일으킨 악성 종양 세포에 대하여 완벽한 치료효과를 가지는 방법은 개발되지 않고 있다. 암의 치료를 위하여 우리나라를 비롯하여 세계 각국의 여러 나라에서는 식물로부터 암세포를 직접 살해하는 화학요법제재로서의 항암제를 개발하려는 노력을 진행 중이며, 그 결과 현재 몇몇 항암제가 식물로부터 분리되어 임상에서 암 치료에 사용하고 있다. 특히 주목나무(*Taxus brevifolia*)로부터 분리한 Taxol¹⁾은 식물 유래의 대표적인 항암제이며, 그 외에도 미나리아재비목(Mayapple; *Podophyllum peltatum*)에서 분리한 etoposide²⁾ 등의 항암제가 임상에서 사용하고 있다. 또한, 최근엔 느릅나무(*Ulmus davidiana*)의

근피로부터 분리한 mansonone E 등 여러 물질의 항암 후보물질의 탐색에 대한 연구가 지속되고 있다.³⁾ 한편, 식물 유래의 물질로부터 생체의 면역계를 자극함으로써 암에 대한 저항성을 높이려는 노력도 동시에 진행되고 있다. 겨우살이(mistletoe; *Viscum album coloratum*)⁴⁻⁵⁾는 가장 대표적인 면역증강제로서 이미 유럽에서는 Helixor, Isocador 및 Abnoba 등의 이름으로 임상에 적용하고 있으며, 가시오가피(*Acanthopanax senticosus*) 추출물 및 그의 단백질 다당체 역시 강한 면역자극활성을 유도함으로써 동물실험에서 유의한 항암활성이 인정되었다.⁶⁾ 특히 우리나라는 전통적으로 한방에서 여러 식물을 이용한 약제를 사용하여온 경험이 있기에, 이러한 후보 약재를 현대 과학에 접목하여 결과를 유도한다면 이는 이후 임상에 적용할 수 있는 약제로 가능성이 클 것으로 생각한다. 따라서 본 연구는 우리나라 전통의 학 혹은 민간에서 항암활성이 있다고 알려진 팔선초 추출물의 면역자극 효과 및 항암활성을 조사하였다.

팔선초(*Galium aparine* L. or *Galium spurium* L.)는 꼭두서니과 솔나무속에 속하며 저양양(猪殃殃), 혈견구(血見愁)라고도 하는 이름을 가지고 있고 한방에서는 주로 전초를 사용하며 우리나라 및 중국의 전역에서 성장하는 1년생 초

*교신저자(E-mail) : kwangho@kku.ac.kr
(FAX) : 043-851-5235

본이다. 전초는 길이가 약 20~40 cm이고, 가는 가지 털이 있으며, 잎사귀는 6~8개가 동일한 분기에 있고, 잎의 끝은 뾰족한 형태를 가지고 있다. 잎의 길이는 2~4 cm, 넓이는 2~6 cm이며, 한방에서 팔선초는 가을에 채취하여 햇볕이나 통풍이 잘되는 음지에서 건조하여 약재로 사용하고 있으며, 주로 quercetin-galactoside 등의 flavonoid 배당체, asperuloside, tannin 등이 함유된 것으로 알려져 있다. 중국의 진남 본초에서는 팔선초를 다리거나 생즙을 내어 淸濕熱(청습열), 散瘀血(산어혈), 消腫(소종)의 효능이 있어 淋濁(임탁), 尿血(요혈), 타박상, 腸癰(장옹), 癰腫(옹종), 중이염을 치료하는 약재로 사용한 것으로 전하고 있다. 또한 한방에서 팔선초 추출물을 물에 달여 투여한 결과 유선암, 식도암, 악하선암, 자궁경부암에 대하여 치료효과가 있다고 알려져 있으나, 현재까지 공식적으로 보고된 생리활성은 거의 없는 것으로 보였다.

이에 본 연구는 팔선초 추출물 및 그로부터 분리한 조단백 다당류 추출물의 면역자극 활성화에 의한 항종양 활성을 확인하였다.

재료 및 방법

팔선초 추출물 조제 - 본 실험에서 사용한 팔선초(*Galium spurium* L.; GAL)는 국내산으로 약초연구가인 서윤석님으로부터 제공받아 사용하였다. 건조된 팔선초를 세절하고 증류수를 혼합하여 믹서에서 분쇄 후, 중량의 10배가 되는 증류수를 넣고 4°C에서 12시간 교반하였으며, 원심분리(1800 × g/30 min)를 통하여 상등액을 얻은 후, 0.22 μm의 pore size를 가지는 필터를 통과 후, 동결건조하여 조 추출물을 얻었다(GAL, 수율; 10.4%).

실험동물 - 생후 6-8주령의 자성 Balb/c 또는 C57BL/6을 (주)중앙실험동물에서 분양 받아 건국대학교 바이오식약의 연구센터 실험동물장에서 사육하였다. 마우스는 사육조에 5-10마리씩 넣어 정수 된 물과 실험 동물용 펠렛사료(삼양사료주식회사)를 자유 공급하였고, 스트레스를 받지 않도록 주의하여 사육하였다.

시약 및 세포배양 - 종양세포의 배양을 위한 RPMI-1640과 Eagle's minimal essential medium (EMEM) 배지, fetal bovine serum (FBS), vitamin solution, non-essential amino acid, L-glutamic acid, thioglycollate 등은 Gibco사에서 구입하였다. 종양세포주인 colon26-M3.1 carcinoma와 016-BL6 melanoma 배양은 7.5% FBS, vitamin solution, sodium pyruvate, non-essential amino acid, L-glutamine이 함유된 EMEM 배지를, lymphocytes의 배양은 7.5% FBS가 함유된 RPMI-1640 배지를 각각 이용하였으며 5% CO₂, 95% 습도 및 37°C의 배양기에서 배양하였다.

종양전이 모델 - 시료의 항종양 효과는 colon26 및 B16

melanoma로부터 얻은 고전이성 세포주인 colon26-M3.1 carcinoma 및 B16-BL6 melanoma를 이용하는 실험동물 종양전이 모델을 이용하였다.⁶⁾ 실험 동물로 각각 Balb/c 및 C57BL/6 마우스를 사용하였으며, 종양의 접종은 colon26-M3.1 carcinoma 세포주의 경우 마우스당 2.7 × 10⁴을 B16-BL6 melanoma의 경우 4 × 10⁴을 정맥주사(i.v.) 하였다. 종양 접종 14일 후에 마우스를 희생시키고 종양의 표적기관인 폐를 적출하여 Bouin's 용액에서 전이된 종양을 고정시킨 후, 종양의 군집 수를 측정하였다. 한편, 시료에 의한 항종양 전이 효과는 종양만 접종한 대조군과 비교함으로써 조사하였고, GAL은 종양접종 2일 전에 1회 정맥주사 하였고, 군당 각각 5마리의 마우스를 이용하였다.

GAL의 종양 세포주에 대한 세포독성 조사 - 종양세포주인 colon26-M3.1 lung carcinoma는 1 × 10⁴/100 μl의 밀도로 96-well plate의 각 well에 plating 하였고 여러 농도로 조정된 GAL을 100 μl씩 첨가하고 2일간 배양하였다. 각 물질의 세포독성 효과는 MTT assay법⁷⁾으로 조사하였다.

GAL의 비장세포 증식효과 - 6-8주령의 Balb/c 마우스에서 평균적으로 비장세포 (splenocyte)를 회수하여 2.5 × 10⁶/ml의 농도로 조정 후 96-well plate의 각 well에 100 μl씩 plating하였다. 그 후 여러 농도로 조정된 GAL을 동량 첨가하고 3일간 배양함으로써 정상세포에 미치는 GAL의 활성을 조사하였다. 양성 대조군으로 T 및 B세포에 대한 mitogen인 concanavallin-A (Con-A) 및 Lipopolysaccharide (LPS)를 최종농도가 각각 5 및 10 μg/ml이 되도록 처리하였으며, GAL에 의한 비장세포의 증식활성은 MTT assay⁷⁾법으로 수행하였다.

Macrophage로부터 cytokine의 유도분비 조사 - Balb/c 마우스에 1% thioglycollate를 1 ml 복강주사하고 4일 후에 경추탈골법으로 마우스를 희생시킨 후, 복강에 RPMI-1640 배지 10 ml을 주입하여 복강 내 세포(peritoneal exudative cells; PEC)를 수집하였다. 수확한 PEC을 24 well culture plate에 1.5 × 10⁶/ml의 농도로 조정하여 분주 하였다. 2시간 동안 배양하여 macrophage를 plate에 부착 후, 배양액으로 세척하여 부착되지 않은 세포를 제거하였다. 그 후 적정농도로 조정된 GAL을 첨가하고 24시간 동안 배양하였다. 배양완료 후, macrophage의 배양 상등액을 회수하였고 배양 상등액에 유도 분비된 TNF-α, IL-1, IL-12등의 cytokine 측정은 각 cytokine에 대한 ELISA kit (Pharmingen, USA)을 구입하여 조사하였다.

통계처리 - 대조군에 대한 실험군 간의 통계적 유의성은 Student's two-tailed t-test로 분석하였다.

결과 및 고찰

팔선초의 항 암전이 작용 - 팔선초 추출물의 선천적 면

Table I. Inhibitory effect of GAL on experimental tumor metastasis model produced by colon26-M3.1 carcinoma or B16-BL6 melanoma cells

Treatment		Number of tumors	Inhibition (%)	Range
Samples	GAL ($\mu\text{g}/\text{head}$)			
B16-BL6 melanoma cells				
Untreated	PBS	121 \pm 10	-	100-145
GAL	500	5 \pm 3	95.9*	1-9
	50	6 \pm 4	95.0*	1-11
	5	46 \pm 11	62.0*	26-60
	0.5	119 \pm 20	-	95-156
Colon26-M3.1 carcinoma cells				
Untreated	PBS	156 \pm 18	-	133-175
GAL	500	5 \pm 5	96.8*	1-12
	50	8 \pm 7	94.9*	2-19
	5	53 \pm 10	66.0*	27-65
	0.5	157 \pm 22	-	135-185

Five C57BL/6 or BALB/c mice per group were inoculated i.v. with B16-BL6 melanoma or colon26-M3.1 carcinoma cells. All mice were administered i.v. with indicated doses of GAL 2 day before tumor inoculation and killed 14 days after tumor inoculation for evaluation. * P <0.01, compared with the untreated group by Student's two-tailed t -test.

역(innate immunity) 증진활성을 조사하기 위하여 B16-BL6 melanoma 및 colon26-M3.1 carcinoma를 이용한 동물실험 모델에서 종양전이에 미치는 활성을 측정하였다(Table I). 종양접종 2일전에 5, 50 및 500 μg 의 GAL를 각각 1회 정맥 투여한 결과, 두가지 세포주에 대하여 50 μg 의 투여는 90% 이상의 높은 종양전이 억제효과를 보였으며 5 μg 의 투여군에서도 60% 이상의 높은 억제활성을 보였으며 0.5 μg 의 투여군은 통계적인 대조군과 비교하여 유의성이 없었다. 따라서 마우스를 이용한 실험전이 모델에서 5 μg 이상의 GAL 투여는 유의한 항종양 활성이 있는 결과를 보였고, 최대 활성을 나타내는 농도는 500-50 μg 사이인 결과를 보였다. 또한, 실험에 적용한 모든 농도에서 외형상 어떠한 부작용도 관찰되지 않았다. MDP와 같은 합성 면역증강제,⁸⁾ cytokines⁹⁾ 및 인삼,¹⁰⁾ 겨우살이^{4,5)} 등의 식물추출물 혹은 그 활성물질과 같은 생체조절물질(Biological response modifier; BRM)은 종양의 증식 혹은 전이를 억제하기 위한 주요한 도구로 많이 사용하여 왔다. 실질적으로 이러한 BRM들은 외래물질에 대한 숙주의 방어력을 증진시킴으로서 종양에 대한 면역요법 제제로 이용하고 있다.⁸⁻¹⁰⁾ 즉, 마우스를 이용한 종양의 실험전이 모델에서 식물추출물을 포함하는 BRM에 의한 종양의 억제결과는 주로 macrophage 혹은 NK세포 등 비특이적 면역작용세포의 활성화에 기인되는 효과임은 잘 보고되어 있다.¹¹⁻¹³⁾ Table 1의 결과에서 GAL의 예방적 암전이 억제활성이 500 및 50 μg 의 혈관투여에 의하여 95% 이상의 높은 전이억제 효과를 보인 결과는 매우 우수한 결과로 사료된다.

Fig. 1-A의 결과에 제시한 바와 같이 종양세포에 대한 세

포독성 효과를 조사한 결과, 실험에 적용한 최고농도인 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 까지의 농도에서 종양세포에 직접적인 독성을 나타내지 않는 결과를 보임으로서 GAL은 종양세포를 직접 살해하는 독성효과는 매우 낮은 결과를 보였으며 결국 Table 1에 제시한 in vivo에서 GAL의 투여에 의한 항종양 활성은 GAL의 암세포에 대한 직접독성에 기인되는 활성은 아님이 증명되었다. 한편, GAL은 in vitro에서 비장세포를 직접 자극하여 증식활성을 높이는 mitogenic effect가 있음을 확인하였고, 그 활성은 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 최고를 보였다(Fig. 1-B). 이 결과는 GAL이 직접 성숙된 면역세포를 직접 증식시키는 mitogenic effect가 있음을 보여주었다.¹⁴⁾ 따라서 GAL의 투여는 외부로부터 항원에 노출 시 항원에 대한 면역반응을 유도하는 작동세포의 수를 증가시킴으로 항원에 대하여 효과적인 방어효과를 유도할 수 있을 것으로 사료되었다.¹⁴⁾

팔선초의 대식세포 활성화유도 작용 - 혈관을 통하여 전이되는 암은 숙주로부터 암의 제거에 작용하는 NK-cell, monocytes 및 lymphocytes 등과 접촉하게 된다.¹⁵⁾ GAL의 항종양 활성이 예방적인 면에서 비교적 높은 활성을 유도한 것(Table I)은 접종된 암세포가 목표기관(target organ)인 폐에 정착(adhesion)하여 증식되기 전에 이미 활성화된 종양관련 작동세포가 혈관으로 접종된 암세포와의 접촉이 유도됨으로서 일어나는 현상으로 사료되었다. 이러한 비특이적 혹은 특이적 면역세포의 증식 및 작동세포로서의 활성은 주로 자신들이 생산하는 cytokine들에 의하여 조절되고 있다.

활성화된 macrophage는 여러가지 cytokines을 유도하고 이들은 면역조절능력을 가진다는 것은 잘 알려져 있다.¹¹⁻¹³⁾ 또한 macrophage는 특정 자극을 받으면 종양세포에 대한

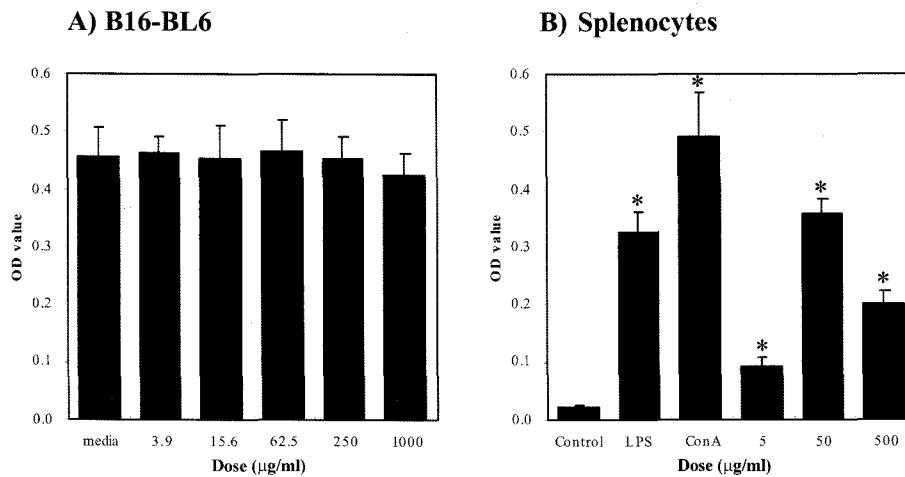


Fig. 1. Proliferative effect of GAL on B16-BL6 melanoma cells or normal splenocytes in *in vitro*. B16-BL6 cells (A) and The splenocytes (B) were co-incubated with the indicated doses of crude extracts from GAL for 72 or 48 h, respectively. The proliferation of these cells was measured by a MTT-based colorimetric assay. * $P < 0.01$, compared with the untreated group by Student's two-tailed *t*-test.

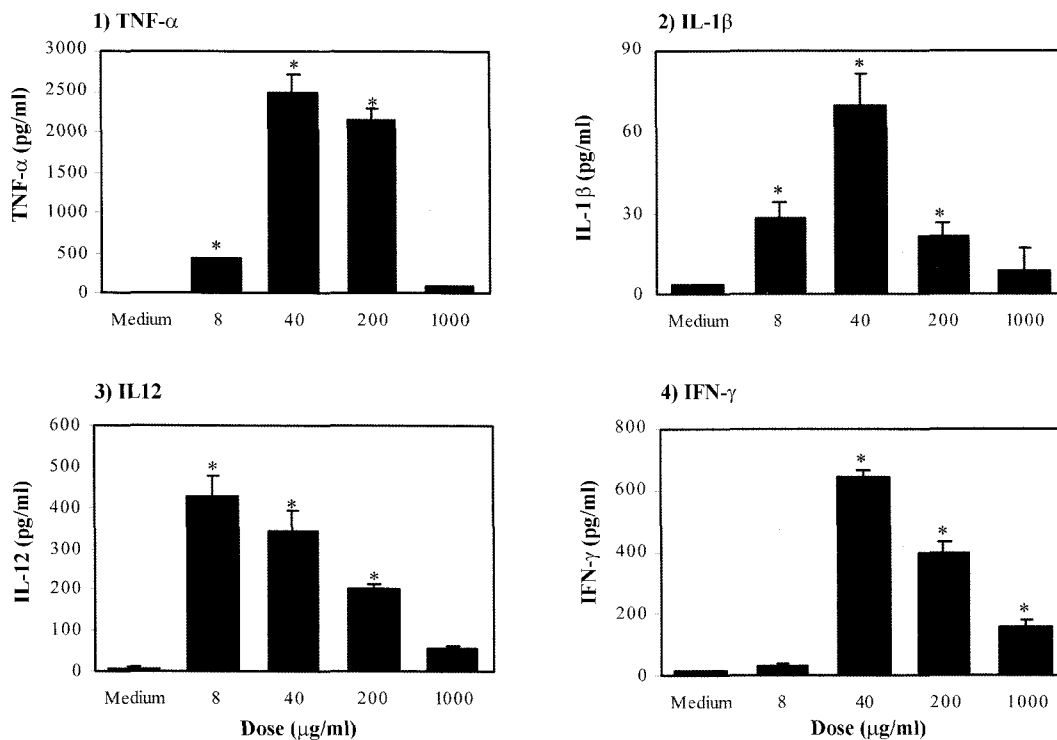


Fig. 2. Production of cytokines from peritoneal macrophages stimulated by crude extracts from GAL. Peritoneal macrophages were treated with the indicated doses of GAL in 24-well plate for 24 hr. The level of each cytokine in the supernatants of the cultures was determined by ELISA kits. * $P < 0.01$, compared with the untreated group by Student's two-tailed *t*-test.

작동세포(killer)로의 기능을 획득한다고 보고되고 있다.¹⁶⁾ 따라서 GAL의 면역자극 효과를 macrophage로부터 cytokines의 유도능으로 조사하였다(Fig. 2). Macrophage를 GAL로 직접자극 후, 배양 상등액에 생산된 cytokine의 유도능을 조사한 결과, GAL은 macrophage로부터 TNF-α, IL-1β, IFN-

γ 및 IL-12의 모든 cytokines을 농도 의존적으로 생산함으로써 면역반응의 개시단계인 대식세포와 같은 선천적 면역계(innate immune system)를 직접 활성화시키는 능력이 있음을 확인하였다.^{17,18)} Macrophage로부터 생산되는 염증성 cytokine인 TNF-α 및 IL-1β는 T 세포를 활성화 시키는 주요한 기

구로 알려져 있다.¹⁸⁾ 특히, multi-functional cytokine으로 알려진 IL-12는 동물실험에서 강한 항암활성을 유도하는 등 종양면역의 유도에서 가장 직접적인 역할을 하는 것으로 보고되고 있다.¹⁹⁾ 이러한 염증성 cytokine은 종양에 살해효과를 가지는 macrophage 혹은 NK 세포의 분화에 직접적으로 작용하는 것으로 보고되고 있다.¹⁹⁻²¹⁾ 또한, IL-12는 면역 반응의 초기단계에서 생산되는 cytokine으로서 IFN- γ 의 생산에 직접 관여하며, 따라서 세포독성 T 세포(cytotoxic T lymphocyte; CTL)을 유도하는 세포성 면역의 매개자로서의 역할 뿐 아니라 암세포의 존재 시 암세포에 작용하는 NK-cell의 활성화에 직접 항암활성의 유도에서 가장 중요한 cytokine의 하나로 인정되고 있다.¹³⁾ 따라서 GAL의 macrophage로부터 cytokine inducer로의 작용은 GAL의 항암 활성을 설명하는 주요한 기구로 사료되었다.^{13,17-19)}

본 연구결과로부터 팔선초 추출물의 투여는 실험동물에서 전이암에 대하여 강력한 항암 활성을 유도한다는 것을 통하여 입증하였고, 그 작용기전으로 macrophage의 활성화에 기인됨을 처음으로 조사하였으나, 앞으로 항종양 활성을 가지는 세포활성물질의 탐색 및 면역세포의 활성화 및 작동 기구에 대한 연구가 더 자세하게 필요하다고 생각한다.

결 론

팔선초 추출물의 면역자극효과 및 항종양 효과를 실험동물을 이용하여 조사하였다. Colon26-M3.1 carcinoma 혹은 B16-BL6 melanoma 세포주를 이용하는 실험동물 전이모델에서 500-50 μ g의 팔선초 추출물 투여는 두 종양에 의한 암의 전이를 대조군에 비하여 약 95% 이상 유의하게 억제하였다. 팔선초 추출물은 *in vitro*에서 B16-BL6 melanoma 세포주에 대하여 500 μ g/ml의 농도까지 유의한 암세포주의 증식 억제능이 없는 결과를 보였으나, 정상비장세포의 대하여 증식활성을 나타내었다. 마우스 복강으로부터 얻은 macrophage를 팔선초 추출물과 동시배양은 IL-1 β , TNF- α , IFN- γ and IL-12 등의 cytokine을 생산함으로써 팔선초 추출물은 macrophage를 활성화시키는 작용이 있음을 확인하였다. 따라서 팔선초 추출물의 항종양 활성은 선천적 면역자극계의 자극활성에 기인되는 효과로 사료되었다.

사 사

본 연구의 재료물질인 국내산 팔선초를 제공해주신 서윤석님께 깊은 감사를 드립니다.

인용문헌

1. 김태희(1990) 주목류의 생물활성 연구. 생약학회지 21:

- 142-147.
2. Canel, C., Moraes, R. M., Dayan, F. E. and Ferreira, D. (2000) Podophyllotoxin. *Phytochemistry*. **54**: 115-1201.
 3. 이경호, 조좌형, 윤원호(2004) 느릅나무 근피로부터 분리한 mansonone E의 항암효과. 생약학회지 **35**: 199-202.
 4. 윤택준, 유영춘, 홍은경, 조영호, 이석원, Azuma, I., 유보림, 김종배(1994) 마우스 macrophage의 IL-1 및 TNF- α 의 분비유도에 있어서 한국산 겨우살이 추출물이 미치는 영향. 생약학회지 **25**: 132-139.
 5. 황석연, 양은경, 여정훈, 진지영, 김현성, 박원봉, 서정진(2003) Lectin으로 강화한 한국산 겨우살이 추출물의 *in vitro* 및 *in vivo*에서의 피부암에 대한 항암효과. 생약학회지 **34**: 218-222.
 6. Ha, E. S., Hwang, S. H., Shin, K. S., Yu, K. W., Lee, K. H., Choi, J. S., Park, W. M. and Yoon, T. J. (2004) Anti-metastatic activity of glycoprotein fractionated from *Acanthopanax senticosus*, involvement of NK-cell and macrophage activation. *Arch Pharm Res*. **27**: 217-224.
 7. Gerlier, D. and Thomasset, N. (1986) Use of MTT colorimetric assay to measure cell activation. *J. Immunol. Meth*. **94**: 57-63.
 8. Azuma, I. and Seya, T. (2001) Development of immunoadjuvants for immunotherapy of cancer. *Int. Immunopharmacol*. **1**: 1249-1259.
 9. Kudo, C., Saito, M. and Yoshida, T. (1995) Curative treatments of murine colon26 solid tumors by immunotherapy with G-CSF and OK-432. *Immunopharm*. **29**: 235-243.
 10. Shin, J. Y., Song, J. Y., Yun, Y. S., Yang, H. O., Rhee, D. K. and Phy, S. (2002) Immunostimulating effects of acidic polysaccharides extract of *Panax ginseng* on macrophage function. *Immunopharmacol. Immunotoxicol*. **24**: 469-482.
 11. Saiki, I., Saito, S., Fujita, C., Ishida, H., Iida, J., Murata, J., Hasegawa, A. and Azuma, I. (1988) Induction of tumoricidal macrophages and production of cytokines by synthetic muramyl dipeptide analogues. *Vaccine* **6**: 238-844.
 12. Watanabe, R., Yoo, Y. C., Hata, K., Mitobe, M., Koike, Y., Nishizawa, M., Garcia, D. M., Nobuchi, Y., Imagawa, H., Yamada, H. and Azuma, I. (1999) Inhibitory effect of trehalose dimycolate (TDM) and its stereoisometric derivatives, trehalose dicorynomycolates (TDCMs), with low toxicity on lung metastasis of tumour cells in mice. *Vaccine* **17**: 1484-1492.
 13. Schnurr, M., Scholz, C., Rothenfusser, S., Galambos, P., Dauer, M., Robe, J., Endres, S. and Eigler, A. (2002) Apoptotic pancreatic tumor cells are superior to cell lysates in promoting cross-priming of cytotoxic T cells and activate NK and gammadelta T cells. *Cancer Res*. **62**: 2347-2352.
 14. Shimizu, Y., Inoue, E. and Ito, C. (2004) Effect of the water-soluble and non-dialyzable fraction isolated from *Senso* (Chan Su) on lymphocyte proliferation and natural killer activity in C3H mice. *Biol Pharm Bull*. **27**: 256-260.

15. Fidler, I. J. (1985) Macrophage and metastasis-a biological approach to cancer therapy: presidential address. *Cancer Res.* **45**: 4714-4726
16. Wynn, T. A., Freund, Y. R. and Paulnock, D. M. (1992) TNF- α differentially regulates Ia antigen expression and macrophage tumoricidal activity in two murine macrophage cell lines. *Cell Immunol.* **140**: 184-196
17. Choi, C. Y., Kim, J. Y., Kim, Y. S., Chung, Y. C., Hahm, K. S. and Jeong, H. G. (2001) Augmentation of macrophage functions by an aqueous extract isolated from *Platycodon grandiflorum*. *Cancer Lett.* **166**: 17-25
18. Korf, J., Stoltz, A., Verschoor, J., De Baetselier, P. and Grooten, J. (2005) The Mycobacterium tuberculosis cell wall component mycolic acid elicits pathogen-associated host innate immune responses. *Eur. J. Immunol.* **35**: 890-900
19. Saiki, I., Saito, S., Fujita, C., Ishida, H., Iida, J., Murata, J., Hasegawa, A. and Azuma, I. (1988) Induction of tumoricidal macrophages and production of cytokines by synthetic muramyl dipeptide analogues. *Vaccine* **6**: 238-244.

(2005년 11월 27일 접수)