

사이토카인 생산에 미치는 생지황메탄올추출물의 효과

채병숙[#] · 신태용

우석대학교 약학대학

(Received March 3, 2006; Revised May 26, 2006)

Effect of Fresh Rehmanniae Radix Methanol Extracts on the Production of Cytokines

Byeong Suk Chae[#] and Tae Yong Shin

College of Pharmacy, Woosuk University, Wanju-Gun, Jeonbuk 565-701, Korea

Abstract — We investigated the effect of fresh Rehmanniae radix methanol extracts (RGMeOH) on the *in vitro* production of cytokines by splenocytes and peritoneal macrophages isolated from C57BL/6 mice. Peritoneal macrophages and splenocytes were incubated with various concentrations of RGMeOH in the presence of 10 µg/ml of lipopolysaccharide (LPS) or 1 µg/ml of concanavalin A (Con A) for cytokine assay. These results showed that RGMeOH remarkably attenuated LPS-increased production of TNF-α but not IL-6 by peritoneal macrophages and enhanced LPS-stimulated production of IL-10 in a dose-dependent manner. RGMeOH significantly augmented the LPS- or Con A-stimulated production of IL-2 and IFN-γ by splenocytes. These findings suggest that RGMeOH may attenuate inflammatory responses through down-regulation of TNF-α and up-regulation of IL-10, and that RGMeOH may up-regulate cell-mediated immune responses through increase in IL-2 and IFN-γ production.

Keywords □ Rehmanniae radix, TNF-α, IL-6, IL-10, IL-2, IFN-γ

지황(*Rehmannia glutinosa* Libosch)은 우리나라, 중국 및 일본 등 각지에서 재배하는 현삼과(Scrophulariaceae)에 속하는 다년초로서 근경을 약용으로 하고 있으며, 조혈작용, 자유평작용 및 소염효과가 있는 보습제로써 전통치료요법에 널리 사용되어왔다. 지황은 혈전용해작용,¹⁾ 세망내피계의 탄소제거능 활성화²⁾ 및 혈당강화작용을 갖는 것으로 알려졌으며,³⁾ 최근 연구에 의하면 지황은 급성 신기능 저하 및 당뇨병성 신장장애에 있어서 저하된 신기능을 개선하였고,^{4,5)} 속지황은 골다공성 골 손실을 억제하였으며,⁶⁾ 지황의 성분인 catalpol은 허혈성 뇌 손상에 대한 보호효과를 지니는 것으로 나타났다.^{7,8)}

항염증효과 및 면역생물학적 효과에 있어서, 지황은 PGE₂ 생산에 관여하는 백혈구의 cyclooxygenase 활성을 억제하였으며,⁹⁾ 생쥐의 신경교세포에 의한 TNF-α 및 IL-1의 분비를 억제하여 뇌기능을 개선하였고,¹⁰⁾ 속지황은 compound 48/80으로 유도한 비만세포의 즉시형 알러지반응을 억제하였으며,¹¹⁾ 또한 암진행

생쥐에서 T 세포의 세포독성이 지황에 의해 증가되는 것으로 관찰되었다.¹²⁾

지황은 생지황, 건지황 및 속지황 등으로 분류되고 있고, 각각 약리적 활성의 차이를 보이고 있으며, 전통치료요법에서도 지황의 종류에 따라 그 임상활용을 달리하여 왔다.^{13,14)} 특히 생지황은 지황 중 약성이 가장 차고 소염작용이 강하며 동통과 종창을 경감시키는 효능이 높은 것으로 알려져 있다.

그러나 염증반응에 있어서 TNF-α, IL-1β 및 IL-6 등과 같은 proinflammatory cytokine의 과생산 또는 TNF-α와 같은 proinflammatory cytokine과 IL-10 및 transforming growth factor-β와 같은 anti-inflammatory cytokine과의 불균형 등은 병태적 염증반응의 활성화와 매우 연관된 것으로 알려져 있지만,¹⁵⁾ 이와 관련된 생지황의 효과에 대해서는 거의 연구된 바가 없다. 또한 IL-2 또는 IFN-γ은 지연형과민반응 및 마이크로파지의 활성화를 증대하며, helper T(Th)1 세포의 분화 및 기능을 강화시키며, 암에 대한 감시기능 및 감염에 대한 저항력을 높이며, 알러지반응을 억제하는 등 세포성 면역반응 증진에 중요한 역할을 하는데,^{16,17)} IL-2 및 IFN-γ 생산능에 미치는 생지황의 영향에 대해 매우 불확실한 상태로 남아있다.

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 063-290-1426 (팩스) 063-290-1567
(E-mail) cbse@woosuk.ac.kr

따라서 본 연구는 항염증효과 및 세포성 면역효과에 있어서 생지황의 효과를 밝히고자 복강 마크로파지 및 비장세포의 cytokine의 *in vitro* 생산에 미치는 생지황메탄올추출물(RGMeOH)의 영향에 대한 실험을 실시하였고 이에 유의성 있는 결과를 얻었기에 이를 보고하는 바이다.

실험 방법

실험동물

생후 6주령 체중 17~21 g의 암컷 C57BL/6 생쥐를 대한실험동물센터에서 분양 받아 온도 23±2°C, 습도 50~60%로 유지되는 항온·항습 사육장에서 시판사료(제일사료 제품: 조단백질 22.5% 이상, 조지방 35.0% 이상, 조섬유 7.5% 이하, 조회분 10.0% 이하, 칼슘 0.7% 이상)로 1주간 급식시켜 적응시킨 후 사용하였다.

생지황메탄올추출물의 조제

생지황(한약유통)를 잘게 썰어서 그 100 g을 100% methanol에 넣고 24시간 충분히 담가 놓은 다음 50°C의 수욕상에서 3시간 환류 냉각 추출하여 여과하였다. 이 여액을 서서히 감압농축동결 건조시켜 생지황메탄올추출물(RGMeOH)을 얻고, 이 추출물을 dimethyl sulfoxide(Sigma Co., Ltd., U.S.A.)에 용해시켜 RPMI 1640 medium(Gibco Lab. Co., Grand Island, N.Y., U.S.A.)를 이용해 각 농도로 희석하여 사용하였다.

비장세포 부유액의 조제

비장을 생쥐로부터 무균적으로 적출하여 RPMI 1640 medium으로 조심스럽게 분쇄한 후 nylon mesh로 여과하여 큰 세포덩어리를 제거하였으며, 4°C 1300 rpm에서 7분간 원심분리하여 상등액을 제거 후 155 mM ammonium chloride, 15 mM sodium bicarbonate 및 1 mM EDTA를 포함하는 lysing buffer(pH 7.3) 용액에 부유시켜 5분간 정치하여 적혈구를 용해시켰다. 이 비장세포 부유액은 RPMI 1640 medium로 4°C에서 3회 원심세척한 후, 비장세포 농도 1×10⁶ cells/ml가 되도록 RPMI 1640 complete medium(10% fetal bovine serum, 10 U/ml of penicillin G 및 10 µg/ml of streptomycin 함유)에 부유시켰다. 또한 매 실험 때마다 비장세포의 생존을 검사를 trypan blue exclusion method로 다음과 같이 실시하였다. 시험관에 0.3 ml의 세포부유액을 넣은 후 0.1 ml의 trypan blue dye용액을 가하여 5분 경과시킨 다음, 백혈구 계산판에서 무색인 생세포와 청색으로 염색된 사세포 수를 측정한 후 그 백분율을 계산하였다.

복강 마크로파지의 분리

멸균한 3%의 thioglycollate 2 ml를 복강에 주사하여 3일 후

마취 하에서 경추탈골시켜 복강에 한냉 phosphate-buffered saline(이하 PBS: Gibco Lab. Co., Grand Island, N.Y., U.S.A., pH 7.4) 10 ml를 주입한 다음 충분히 마사지를 하여 복강세포를 수집하였다. 수집한 복강세포 현탁액을 4°C, 1300 rpm에서 7분간 원심분리하고 RPMI 1640 medium에 2회 세척한 다음 직경 120 mm petri dish에 분주하여 37°C, 5% CO₂ 배양기에서 2시간 배양하였으며, 부착되지 않은 세포를 제거하고 부착한 세포만을 cell scraper로 모아 복강 마크로파지로 분리하였다. 복강 마크로파지는 RPMI 1640 complete medium에 부유시켜 사용하였다.

세포배양에 의한 cytokine의 유도

RPMI 1640 complete medium에 부유시킨 비장세포(1×10⁶ cells/well) 및 복강 마크로파지(1×10⁶ cells/well)를 각각 24 well plate에 분주하고, vehicle 및 RGMeOH의 최종농도가 0.01, 0.10, 및 1.00 mg/ml가 되도록 각각 처리하였다. 복강 마크로파지의 TNF-α, IL-6 및 IL-10의 생산을 유도하기 위하여 최종농도 10 µg/ml인 LPS(*Escherichia coli* Serotype 026: B6, Sigma Co., Ltd., U.S.A.)를 동시처리하고 37°C, 5% CO₂ 배양기에서 6시간 또는 24시간 배양하였고, 비장세포의 IL-2 및 IFN-γ의 생산을 유도하기 위해서는 10 µg/ml인 LPS 또는 1.0 µg/ml인 Con A를 동시처리하고 48시간 배양하였으며 그로부터 얻은 배양액은 cytokine 측정 때까지 -70°C에 보관하였다.

Cytokine의 측정

복강 마크로파지 및 비장세포 배양액 중 cytokine의 농도측정은 cytokine monoclonal antibodies(BD Biosciences Pharmingen, U.S.A.)를 이용하여 ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay) 방법으로 실시되었고, ELISA microplate reader(Molecular Devices Co., Ltd., U.S.A.)를 사용하여 450 nm에서 2배수로 흡광도는 측정되었다. 각 결과는 m²당 picogram 단위에서 정량하였으며 최저농도의 한계는 5 pg/ml 이상으로 하였다.

통계학적 분석

모든 자료는 means±standard error(S.E.)로 나타냈으며, 유의성 검사는 students' *t*-test로 행하였다.

실험결과 및 고찰

RGMeOH의 항염증효과

본 연구에서 생쥐로부터 얻은 복강 마크로파지에 염증반응을 강력히 유도하는 LPS 처리 시 proinflammatory cytokine(TNF-α, IL-6) 및 anti-inflammatory cytokine(IL-10)의 생산에 미치는 RGMeOH의 영향에 대하여 *in vitro*에서 관찰하였다.

본 연구에서 사용된 RGMeOH의 여러 농도에서 MTT assay로 BALB/c 생쥐로부터 얻은 비장세포중식물을 측정된 결과, 대조군에 비하여 RGMeOH 0.01, 0.10 및 1.00 mg/ml 농도에서 각각 112.06%, 110.78% 및 127.77%로 나타났으며 따라서 세포독성은 관찰되지 않았다.

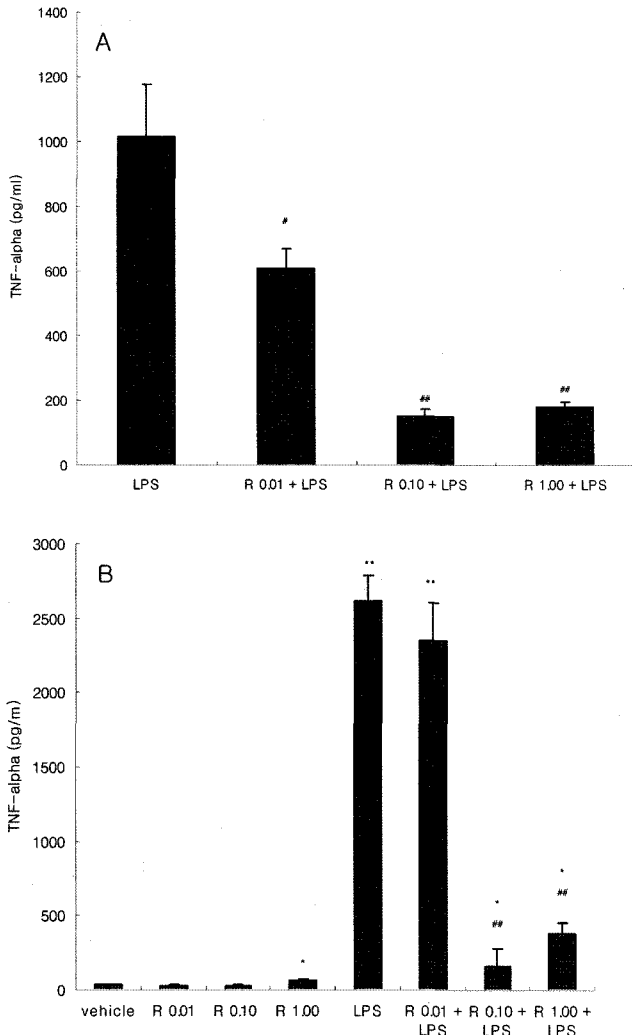


Fig. 1 – Effect of RGMeOH on the LPS-induced production of TNF- α by macrophages. RGMeOH : fresh *Rehmannia glutinosa* Libosch methanol extracts. Each R0.01, R0.10 and R1.00 means 0.01, 0.10 and 1.00 mg/ml of RGMeOH concentration, respectively. Peritoneal exudates macrophages from C57BL/6 mice were harvested by peritoneal lavage with ice-cold sterile physiological saline 3 days after *i.p.* injection of mice with 3 ml of sterile 3% thioglycollate broth. Macrophages (1.0×10^6 cells/well) were incubated in the presence or absence of various RGMeOH concentration with or without 10 μ g/ml of LPS treatment for 6 h (Fig. 1A) or 24 h (Fig. 1B). Cytokine levels were measured using ELISA method. Each value represents the mean \pm S.E. * ($p < 0.05$) and ** ($p < 0.01$): Significantly different from the value in each vehicle-treated group. # ($p < 0.05$) and ## ($p < 0.01$): Significantly different from the value in each LPS-treated group.

RGMeOH가 LPS에 의해 유도된 TNF- α 생산에 대해 억제효과를 갖는지를 알아보기 위하여 복강 마크로파지에 LPS 존재하에서 RGMeOH를 여러 농도로 동시처리하여 6시간 또는 24시간 동안 배양한 후 배양액의 TNF- α 농도를 측정하였다. 그 결과, TNF- α 생산은 LPS 단독처리 후 6시간에 강력히 유도되었으나, LPS와 함께 RGMeOH를 0.10 또는 1.00 mg/ml 농도로 동시 처리함으로써 각각 85.4% 또는 82.2%까지 현저하게 억제됨을 보여주었다(Fig. 1A). 마찬가지로, 24시간 동안 배양 시, TNF- α 생산은 LPS에 의해 현저히 유도되었으나 LPS에 의해 유도된 TNF- α 의 생산은 RGMeOH 0.10 및 1.00 mg/ml 농도에서 각각 93.8% 및 85.4%까지 현저히 억제되었다(Fig. 1B). TNF- α 은 세균감염에 따른 염증반응에 있어서 다른 염증성 사이토카인에 비하여 중추적 역할을 하는 proinflammatory cytokine으로써 LPS에 의해 강력히 유도된다. 또한 LPS로 유도되는 TNF- α 생산을 억제 또는 중화함으로써 염증반응 활성의 저해에 따른 생명 보호효과를 지니는 것으로 잘 알려져 있다.¹⁵⁾ 따라서 RGMeOH는 LPS에 의한 마크로파지의 TNF- α 의 생산을 강력히 억제시킴으로써 염증반응의 활성저해에 따른 항염증효과를 지닐 것으로 사료된다.

IL-6은 LPS에 의해 TNF- α 의 과생산과 함께 현저하게 증가되는 proinflammatory cytokine으로써, 간에서의 acute phase response를 현저히 유도하며, T 세포의 Th1로의 분화를 억제하고 Th2 세포로의 분화를 촉진하는 작용을 한다.^{18,19)} 본 실험에서 RGMeOH가 LPS에 의해 강력히 유도된 복강 마크로파지에

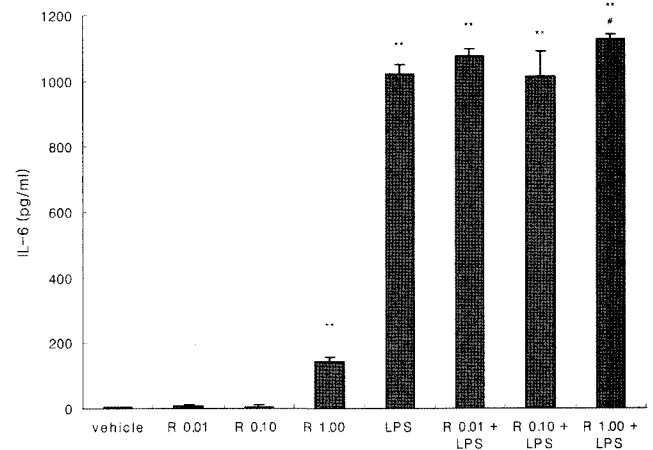


Fig. 2 – Effect of RGMeOH on the LPS-induced production of IL-6 by macrophages. Macrophages (1.0×10^6 cells/well) were incubated in the presence or absence of various RGMeOH concentration with or without 10 μ g/ml of LPS treatment for 24 h. Other legends and methods are the same as in Fig. 1. Each value represents the mean \pm S.E. ** ($p < 0.01$): Significantly different from the value in each vehicle-treated group. # ($p < 0.05$): Significantly different from the value in each LPS-treated group.

의한 IL-6 생산을 억제하는지 알아보기 위하여 복강 마크로파지를 LPS로 자극하고 동시에 RGMeOH를 농도별로 처리하여 24 시간 동안 배양한 후 ELISA에 의해 IL-6 농도를 측정하였다. 그 결과, LPS에 의해 현저히 증가된 IL-6 생산은 RGMeOH 0.01 및 0.10 mg/ml 농도에 의해 변화가 거의 없었으나 고농도인 RGMeOH 1.00 mg/ml에서 10.6%까지 유의성 있게 증가되었다 (Fig. 2). LPS는 toll like receptor 4를 증재로 NF-κB를 활성화시켜 염증반응에 관여하는 TNF-α 및 IL-6 생산을 증가시킨다.²⁰⁾ 따라서 RGMeOH가 LPS에 의해 유도된 NF-κB 활성화를 억제시켜 LPS에 의해 파생된 TNF-α는 물론 IL-6도 억제할 것으로 예상하였으나, 본 실험에서 RGMeOH가 LPS에 의해 증가된 TNF-α 생산을 억제시켰는데 IL-6 생산에는 영향을 주지 않았다. 그러므로 RGMeOH가 LPS에 의한 IL-6 및 TNF-α 발현 중 TNF-α 생산과 관련된 신호전달경로에만 관여하여 IL-6 생산에 변화 없이 TNF-α 생산을 억제할 가능성이 지니지만 이에 대한 기전이 불확실하다.²⁰⁾ 따라서 이와 관련된 신호전달체계의 대한 정확한 기전 규명을 위해 많은 연구가 요구된다. 또한 고용량의 RGMeOH는 LPS에 의해 유도된 IL-6 생산을 더욱 증가시켜 염증반응 물론 Th1 세포에서 Th2 세포로의 반응을 촉진시킬 것으로 사료된다.

IL-10은 Th2, 단핵구 및 마크로파지에서 생산하는 항염증성 사이토카인으로써 마크로파지 활성을 저해하고 염증성 사이토카인인 TNF-α 및 IL-1β의 생산을 억제하는 작용을 갖는다.^{21,22)} 본 실험에서 RGMeOH가 LPS에 의해 유도된 복강 마크로파지에

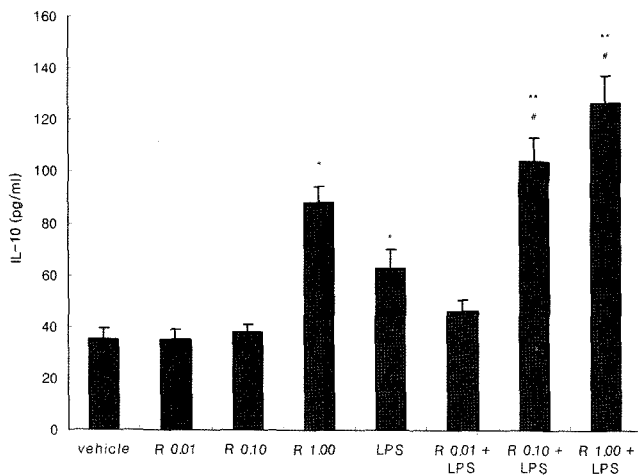


Fig. 3 - Effect of RGMeOH on the LPS-induced production of IL-10 by macrophages. Macrophages (1.0×10^6 cells/well) were incubated in the presence or absence of various RGMeOH concentration with or without $10 \mu\text{g/ml}$ of LPS treatment for 24h. Other legends and methods are the same as in Fig. 1. Each value represents the mean \pm S.E. * ($p < 0.05$) and ** ($p < 0.01$): Significantly different from the value in each vehicle-treated group. # ($p < 0.05$): Significantly different from the value in each LPS-treated group.

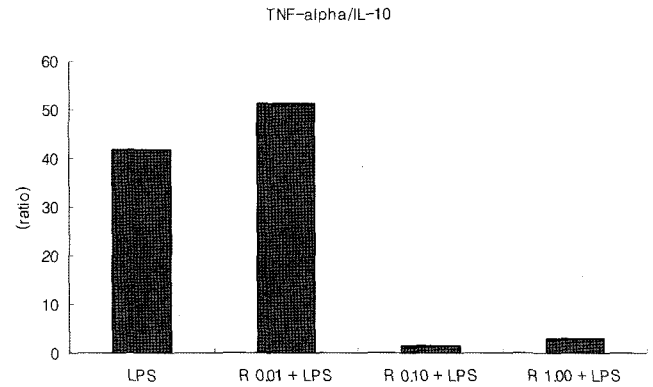


Fig. 4 - Effect of RGMeOH on the macrophage TNF-α/IL-10. Macrophages (1.0×10^6 cells/well) were incubated in the presence or absence of various RGMeOH concentration with or without $10 \mu\text{g/ml}$ of LPS treatment for 24 h. TNF-α/IL-10 was obtained from each mean of TNF-α or IL-10. Other legends and methods are the same as in Fig. 1. Each value represents the mean \pm S.E.

의한 IL-10 생산을 촉진하는지 알아보기 위하여 LPS의 자극과 함께 RGMeOH를 농도별로 처리하여 24시간 동안 배양한 후 ELISA에 의해 IL-10 농도를 측정하였다. 그 결과, RGMeOH는 LPS에 의해 유도된 마크로파지의 IL-10 생산을 0.10 및 1.00 mg/ml 농도에서 각각 66.4% 및 103.2%까지 농도의존적으로 유의성 있게 증가시켰다 (Fig. 3).

염증성 사이토카인과 항염증성 사이토카인의 비율(TNF-α/IL-10)의 불균형은 염증반응의 정도를 보여주는데,²³⁾ LPS는 *in vivo* 및 *in vitro*에서 TNF-α 및 IL-10의 생산은 물론 TNF-α/IL-10를 증가시키는 것으로 잘 알려져 있다.¹⁵⁾ 본 실험 Fig. 4에서 보여준 바에 의하면 마크로파지의 TNF-α/IL-10의 비율이 LPS 단독처리 시 41.87인데 비해 LPS와 RGMeOH 동시처리에 의해 RGMeOH 0.10 및 1.00 mg/ml 농도에서 각각 1.55 및 3.02로 현저하게 감소된 수치를 나타냈다. 따라서 RGMeOH가 LPS에 의한 TNF-α의 생산을 억제하고 IL-10의 생산을 증가시켜 마크로파지의 활성을 억제하고 TNF-α/IL-10 비율을 현저히 감소시킴으로써 항염증효과를 지닐 것으로 사료된다.

T 림파구의 림포카인 생산에 있어서 RGMeOH의 효과

본 연구는 세포성 면역반응에 있어서 중요한 역할을 하는 Th1 세포의 면역능에 미치는 RGMeOH의 효과를 평가하기 위하여 RGMeOH의 여러 농도에서의 비장세포의 림포카인 IL-2 및 IFN-γ의 생산능을 측정하였다. 생쥐로부터 비장세포를 취하여 RGMeOH를 각 농도 별로 처리 한 후 LPS나 Con A로 자극하고 48시간 배양한 다음 IL-2 및 IFN-γ 농도를 측정하였다. 그 실험결과, LPS 처리에 의해 현저하게 저하된 비장세포의 IL-2 생산은 RGMeOH에 의해 농도의존적으로 정상수준까지 유의성 있게 회복되었다 (Fig. 5A). 또한 Con A에 의해 유도된 비장세포의

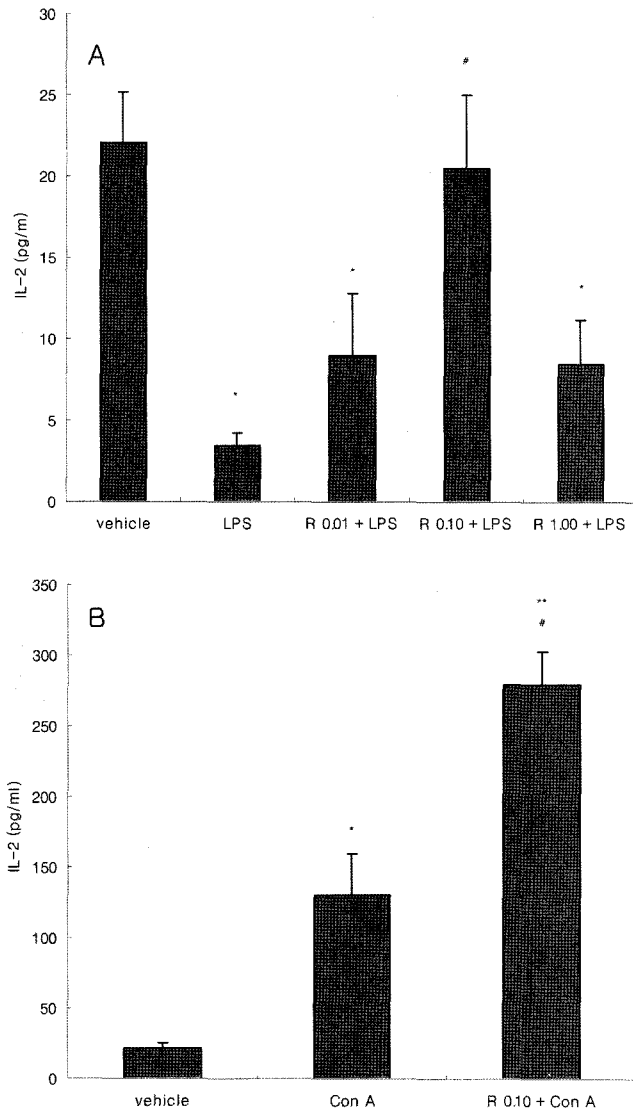


Fig. 5 – Effect of RGMeOH on the production of IL-2 by splenocytes. Splenocytes (1.0×10^6 cells/well) from C57BL/6 mice were incubated in the presence or absence of various RGMeOH concentration with or without $10 \mu\text{g/ml}$ of LPS (Fig. 5A) or $1 \mu\text{g/ml}$ of Con A treatment (Fig. 5B) for 48 h. Other legends and methods are the same as in Fig. 1. Each value represents the mean \pm S.E. * ($p < 0.05$) and ** ($p < 0.01$): Significantly different from the value in each vehicle-treated group. # ($p < 0.05$): Significantly different from the value in each LPS- or Con A-treated group.

IL-2 생산은 RGMeOH 0.10 mg/ml 농도에서 2배 이상으로 현저히 증가되었다(Fig. 5B). IL-2는 Th1 세포의 성장 및 분화에 있어서 중요한 역할을 한다.¹⁶⁾ 따라서 RGMeOH는 비장세포의 IL-2의 생산을 촉진하여 Th1 세포의 증식, 분화 및 기능의 활성화를 유도하여 세포성 면역능을 증진시킬 것으로 사료된다.

또한 IFN- γ 는 IL-2와 마찬가지로 Th1 세포에서 생산되는 사이토카인으로써 마크로파지의 활성을 강력히 유도하고 natural

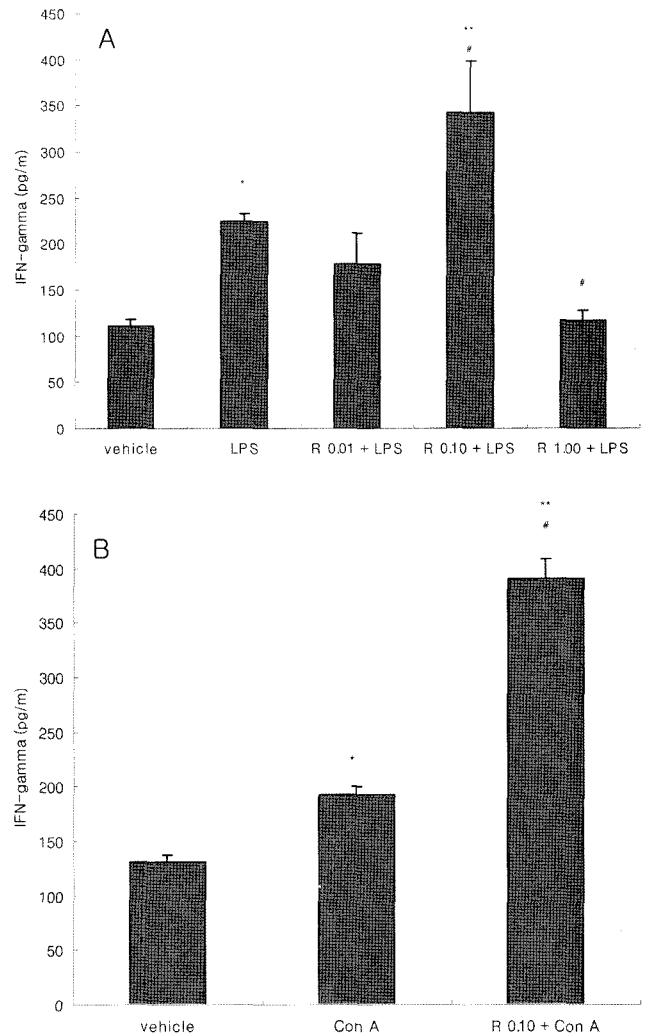


Fig. 6 – Effect of RGMeOH on the production of IFN- γ by splenocytes. Splenocytes (1.0×10^6 cells/well) from C57BL/6 mice were incubated in the presence or absence of various RGMeOH concentration with or without $10 \mu\text{g/ml}$ of LPS (Fig. 6A) or $1 \mu\text{g/ml}$ of Con A treatment (Fig. 6B) for 48 h. Other legends and methods are the same as in Fig. 1. Each value represents the mean \pm S.E. * ($p < 0.05$) and ** ($p < 0.01$): Significantly different from the value in each vehicle-treated group. # ($p < 0.05$): Significantly different from the each value in LPS- or Con A-treated group.

killer cell의 활성을 증가시켜 암의 감시 및 감염에 대한 세포성 면역효과를 증진시키며, Th2 세포의 증식을 억제하여 IL-4의 생산을 저해함으로써 알레르기에 대한 보호효과를 갖는다.¹⁵⁾ 본 실험에서 LPS 또는 Con A로 자극한 비장세포의 IFN- γ 생산은 RGMeOH 0.10 mg/ml의 농도에서 유의성 있게 증가되었다(Fig. 6A 및 6B). 따라서 RGMeOH는 LPS 또는 Con A에 의한 비장세포의 IFN- γ 생산을 촉진시킴으로써 Th1 세포의 기능을 활성화시켜 세포성 면역을 증진시킬 것으로 사료된다.

그러나 RGMeOH 1.00 mg/ml의 고농도에서 LPS 자극으로 저

하된 비장세포의 IL-2 생산이 유의성 있게 회복되지 못하였고, LPS로 인한 비장세포의 IFN- γ 생산은 오히려 유의성 있게 감소됨을 보여주었다. 이는 IL-10이 Th1 세포의 기능을 억제하고 IL-2 및 IFN- γ 발현을 저해하며,²⁴⁾ IL-6은 Th1 분화를 억제하고 IFN- γ 생산을 저해한다는 연구결과²⁵⁾에 따라, RGMeOH 1.00 mg/ml 고농도에서 관찰된 LPS 자극에 따른 IL-6 및 IL-10의 현저한 생산증가로 인해 Th1 세포의 분화 및 기능을 떨어뜨려 비장세포의 IL-2 및 IFN- γ 의 생산이 감소된 것으로 사료된다.

결 론

본 연구에서는 복강 마크로파지의 염증성 사이토카인 생산 및 비장세포의 IL-2 및 IFN- γ 의 생산에 미치는 RGMeOH의 영향을 관찰하였다.

그 실험결과에 의하면 LPS로 자극된 복강 마크로파지에서 RGMeOH는 0.10 및 1.00 mg/ml 농도에서 TNF- α 생산을 강력하게 억제하였고, IL-10 생산을 농도의존적으로 현저히 증가시켰으며, 그에 따른 TNF- α /IL-10 비율은 현저히 감소됨을 보여주었다. 그러나 RGMeOH는 IL-6 생산을 억제하지 못하였고, 1.00 mg/ml의 고농도에서 오히려 IL-6 생산을 증가시켰다.

비장세포에서 RGMeOH는 0.10 mg/ml 농도에서 LPS나 Con A에 의한 IL-2 및 IFN- γ 생산을 촉진하였으나, 1.00 mg/ml의 고농도에서는 오히려 LPS에 의한 IL-2 및 IFN- γ 생산을 억제하였다.

따라서 RGMeOH는 TNF- α 의 생산을 억제하고 IL-10 생산을 증가시켜 소염효과를 지닐 것으로 사료되며, IL-2 및 IFN- γ 의 생산을 촉진하여 세포성 면역반응을 증진시킬 것으로 기대되지만 고용량에서는 염증반응 항진 및 세포성 면역능 저하를 유도할 것으로 사료된다.

감사의 말씀

이 논문은 2006년 정부(교육인적자원부)의 재원으로 한국학술진흥재단의 지원을 받아 수행된 연구임(전북대학교 헬스케어기술개발사업단).

문 헌

- 1) Kubo, M., Asano, T., Shiimoto, H. and Matsuda, H. : Studies on rehmanniae radix. I. Effect of 50% ethanolic extract from steamed and dried rehmanniae radix on hemorheology in arthritic and thrombotic rats. *Biol. Pharm. Bull.* **17**(9), 1282 (1994).
- 2) Tomoda, M., Miyamoto, H., Shimizu, N., Gonda, R. and Ohara, N. : Two acidic polysaccharides having reticuloendothelial system-potentiating activity from the raw root of *Rehmannia*

- glutinosa. *Biol. Pharm. Bull.* **17**(11), 1456 (1994).
- 3) Kiho, T., Watanabe, T., Nagai, K. and Ukai, S. : Hypoglycemic activity of polysaccharide fraction from rhizome of *Rehmannia glutinosa* Libosch. f. *hueichingensis* Hsiao and the effect on carbohydrate metabolism in normal mouse liver. *Yakugaku Zasshi.* **112**(6), 393 (1992).
- 4) Kang, D. G., Sohn, E. J., Moon, M. K., Lee, Y. M. and Lee, H. S. : *Rehmannia glutinosa* ameliorates renal function in the ischemia/reperfusion-induced acute renal failure rats. *Biological & Pharmaceutical Bulletin.* **28**(9), 1662 (2005).
- 5) Yokozawa, T., Kim, H. Y. and Yamabe, N. : Amelioration of diabetic nephropathy by dried *Rehmanniae Radix* (Di Huang) extract. *Am. J. Chin. Med.* **32**(6), 829 (2004).
- 6) Oh, K. O., Kim, S. W., Kim, J. Y., Ko, S. Y., Kim, H. M., Baek, J. H., Ryoo, H. M. and Kim, J. K. : Effect of *Rehmannia glutinosa* Libosch extracts on bone metabolism. *Clin. Chim. Acta.* **334**(1-2), 185 (2003).
- 7) Li, D. Q., Li, Y., Liu, Y., Bao, Y. M., Hu, B. and An, L. J. : Catalpol prevents the loss of CA1 hippocampal neurons and reduces working errors in gerbils after ischemia-reperfusion injury. *Toxicol.* **46**(8), 845 (2005).
- 8) Li, D. Q., Bao, Y. M., Zhao, J. J., Liu, C. P., Liu, Y. and An, L. J. : Neuroprotective properties of catalpol in transient global cerebral ischemia in gerbils: dose-response, therapeutic time-window and long-term efficacy. *Brain Res.* **1029**(2), 179 (2004).
- 9) Prieto, J. M., Recio, M. C., Giner, R. M., Manez, S., Giner-Larza, E. M. and Rios, J. L. : Influence of traditional Chinese anti-inflammatory medicinal plants on leukocyte and platelet functions. *J. Pharm. Pharmacol.* **55**(9), 1275 (2003).
- 10) Kim, H. M., An, C. S., Jung, K. Y., Choo, Y. K., Park, J. K. and Nam, S. Y. : *Rehmannia glutinosa* inhibits tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 secretion from mouse astrocytes. *Pharmacol. Res.* **40**(2), 171 (1999).
- 11) Kim, H. M., Lee, E. H., Lee, S. J., Shin, T. Y., Kim, Y. J. and Kim, J. B. : Effect of *Rehmannia glutinosa* on immediate type allergic reaction. *Int. J. Immunopharmacol.* **20**, 231 (1998).
- 12) Chen, L. Z., Feng, X. W. and Zhou, J. H. : Effects of *Rehmannia glutinosa* polysaccharide b on T-lymphocytes in mice bearing sarcoma 180. *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* **16**(4), 337 (1995).
- 13) Kubo, M., Asano, T., Matsuda, H., Yutani, S. and Honda, S. : Studies on *Rehmanniae radix*. III. The relation between changes of constituents and improvable effects on hemorheology with the processing of roots of *Rehmannia glutinosa*. *Yakugaku Zasshi.* **116**(2), 158 (1996).
- 14) Lee, H. S., Kim, S. T. and Cho, D. K. : Effects of *rehmanniae radix* water extract on renal function and renin secretion rate in unanesthetized rabbits. *Am. J. Chin. Med.* **21**(2), 179 (1993).
- 15) Munoz, C., Carlet, J., Fitting, C., Misset, B., Bleriot, J. P. and

- Cavaillon, J. M. : Dysregulation of in vitro cytokine production by monocytes during sepsis. *J. Clin. Investig.* **88**, 1747 (1991).
- 16) Abbas, A. K., Murphy, K. M. and Sher, A. : Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* **383**, 787 (1997).
- 17) Andersson, J., Nagy, S., Bjork, L., Abrams, J., Holm, S. and Andersson, U. : Bacterial toxin-induced cytokine production studied at the single cell level. *Immunol. Rev.* **127**, 69 (1992).
- 18) van Snick, J. : Interleukin-6: an overview. *Annu. Rev. Immunol.* **8**, 253 (1990).
- 19) Chai, Z., Gatti, S., Toniatti, C., Poli, V. and Bartfai, T. : Interleukin(IL)-6 gene expression in the central nervous system is necessary for fever response to lipopolysaccharide or IL-1 β : a study on IL-6-deficient mice. *J. Exp. Med.* **183**, 311 (1996).
- 20) Andreakos, E., Sacre, S. M. , Smith, C., Lundberg, A., Kiriakidis, S., Stonehouse, T., Monaco, C., Feldmann, M. and Foxwell, B. M. : Distinct pathways of LPS-induced NF-kappa B activation and cytokine production in human myeloid and nonmyeloid cells defined by selective utilization of MyD88 and Mal/TIRAP. *Blood.* **103**(6), 2229 (2004).
- 21) Fiorentino, D. F., Zlotnik, A., Mosmann, T. R., Howard, M. and O'Garra, A. : IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J. Immunol.* **147**(11), 3815 (1991).
- 22) Bogdan, C., Vodovotz, Y. and Nathan, C. : Macrophage deactivation by interleukin 10. *J. Exp. Med.* **174**, 1549 (1991).
- 23) Volk, H. D., Reinke, P. and Docke, W. D. : Balance between pro- and anti-inflammatory mediators Immunological monitoring of the inflammatory process: which variables? When to assess? *Eur. J. Surg.* **584**, 70 (1999).
- 24) Fiorentino, D. F., Bond, M. W. and Mosmann, T. R. : Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J. Exp. Med.* **170**(6), 2081 (1989).
- 25) Diehl, S., Anguita, J., Hoffmeyer, A., Zapton, T., Ihle, J. N., Fikrig, E. and Rincon, M. : Inhibition of Th1 differentiation by IL-6 is mediated by SOCS1. *Immunity.* **13**(6), 805 (2000).