

땅강아지(*Gryllotalpa orientalis*) 추출물의 항산화 및 항염증 활성

허진철¹ · 이동엽² · 손민식² · 윤치영³ · 황재삼⁴ · 강석우⁴ · 김태호⁵ · 이상한^{1,2*}

¹경북대학교 식품생물산업연구소, ²경북대학교 생명식품공학부/응용생명과학부

³대전대학교 생물학과, ⁴농업과학기술원 농업생물부, ⁵경북대학교 의과대학 의학과

Received February 28, 2008 / Accepted March 19, 2008

Effects of Mole Crickets (*Gryllotalpa orientalis*) Extracts on Anti-oxidant and Anti-inflammatory Activities. Jin-Chul Heo¹, Dong-Yeob Lee², Minsik Son², Chi Young Yun³, Jae-Sam Hwang⁴, Seok-Woo Kang⁴, Tae-Ho Kim⁵ and Sang-Han Lee^{1,2*}. ¹Food and Bio-Industry Research Institute, Kyungpook National University, Daegu 702-701, Korea, ²Department of Life & Food Science, Kyungpook National University, Daegu 702-701, Korea, ³Department of Biology, Daejeon University, Daejeon 300-716, Korea, ⁴National Institute of Agricultural Science & Technology, RDA, Suwon 441-707, Korea, ⁵Department of Medicine, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu 700-721, Korea - Tremendous natural product extracts were used as a herb medicine remedy or therapy for centuries. Because these extracts have various biological activities, we examined the effects of *Gryllotalpa orientalis* extract for anti-oxidant and anti-inflammation activity by 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH), ferric reducing ability of plasma (FRAP), hydroxy radical scavenging and cyclooxygenase-2 promoter assays. *Gryllotalpa orientalis* extracts were prepared from solvents such as distilled water (DW), dimethyl sulfoxide (DMSO), ethanol and methanol. The results showed that *Gryllotalpa orientalis* extracts have potent DPPH (methanol extract), FRAP (DW extract) and hydroxy radical scavenging (DW and methanol extracts) activity than any other extracts used. A significant inhibition of cyclooxygenase-2 (Cox-2) promoter activity was detected in the presence of DMSO extract or ethanol extract. Collectively, the present results suggested that *Gryllotalpa orientalis* extract could be used for anti-oxidant and/or anti-inflammation agent for human or agricultural purposes.

Key words : *Gryllotalpa orientalis*, anti-oxidant, anti-inflammation, cyclooxygenase-2

서 론

전통적으로 동·식물의 추출물은 생약으로 많이 이용되었는데, 주로 각종 질병의 치료 및 예방에 이용되어 졌다[3]. 생약에는 주로 식물의 추출물이 많이 이용되었는데 이는 동물에 비해 식물의 추출물이 비교적 만들기 쉬운데 기인한다고 할 수 있다. 동·식물과 함께 다양하게 효과적으로 이용되어진 것 중의 하나가 곤충류로서 전통적으로 곤충추출물은 각종 질환의 처방에 많이 쓰이고 있다[8].

땅강아지는 전 세계적으로 분포하는 곤충으로서 린네에 의해 서유럽, 북아프리카, 아시아 등지에서 서식하고 있다. 땅강아지류는 현재 *Gryllotalpa vinea*, *Gryllotalpa gryllotalpa* var *cophta* Hann, *Gryllotalpa unispina* Saussure, 및 *Gryllotalpa formosana* Siraki 등 크게 4종이 발견되어지고 있는데[6,21], 예로부터 중국에서는 땅강아지를 갈아서 피부질환, 치통, 부종(edema), 신장결석(kidney stones)에 사용을 하였고, 염증질환 및 종기(abscesses) 등에도 사용한 것으로 알려져 있으며, 독일에서는 2차 대전 중 땅강아지의 분말과 오

일(rape seed oil)을 섞어 상처와 화상의 치료제로 사용하였다는 기록이 있다[6,21]. 한방에서는 땅강아지를 누고(樓姑)라고도 하는데, 여름과 가을 사이에 잡아서 끓는 물에 넣은 후 말린 것을 말한다. 누고는 해독, 소종에 약효가 있어 소변 불통, 방광결석, 수종, 악성화농증에 주로 처방하는 것으로 알려져 있다. 이는 땅강아지가 유리아미노산인 alanine, histidine, arginine, lysine의 함량이 많이 포함되어 있어 수분대사 기능을 도와주는 것에서 기인한 것으로 사료된다. 이외에도 항히스타민 작용이 있는 것으로 알려지고 있다[1].

산화물(-Ox)은 산업의 발달로 인해 날로 증가되는 경향을 보이고 있는데, 특히 최근 급격히 늘어난 황산화물과 질소산화물 등은 호흡기로 들어와 천식을 유발하는 것으로 알려져 있다. 이러한 대기오염으로 인한 산화물은 인체에서 각종 질병을 일으키는데 특히 자가면역반응의 일종인 아토피(atopy), 천식(asthma), 비염(rhinitis) 등의 원인이 되기도 한다. 산화물에 의한 질병은 생물의 체내에서 산화스트레스로 작용을 하게 되는데, 각종 호르몬, 사이토카인 등의 활성을 변화시켜 질병을 유발하며, 또한, 노화에도 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다[2,9,11]. 생체 내에서는 활성산소에 의한 세포와 조직의 손상이 매우 심각하게 작용하는데, 이러한 이유로 세포 내에는 superoxide dismutase (SOD)라는 활성산소를 제거시키는 효소가 존재하면서 체내에 필요 이상의

*Corresponding author

Tel : +82-53-950-7754, Fax : +82-53-950-6772

E-mail : sang@knu.ac.kr

활성산소가 생기면 이를 중화하는 역할을 한다[13]. 그러나 생체 내에서 대사활동이 감소하는 각종 질환이나 노화과정을 거치면서 과잉의 활성산소를 제거하지 못하면 여러 가지 질병에 노출되게 된다[7,16].

본 연구는 국내 곤충자원의 활용이라는 측면에서 예로부터 다양한 질환에 치료제로 사용되어진 땅강아지에 대한 생물활성을 확인하기 위하여, 항산화 및 항염증과 관련된 효과를 DPPH, FRAP, hydroxy radical, cyclooxygenase-2 promoter assay를 통하여 알아 보았다.

재료 및 방법

본 실험에 사용된 재료인 땅강아지는 2005년 9월경 무주군 설천면에서 채집하였다. 채집된 개체 중 1개체는 건조시켜 본 연구실에서 확인용으로 stock하고 있다. 채집된 시료는 실험직전까지 -20°C에서 보관을 하였으며, 50 ml tube에 각 1 g을 보존하였다. 추출용매로 DW, DMSO, 에탄올, 메탄올을 사용하였다. 추출 용매의 양은 0.5 g/ml의 비율로 추출하였으며, 용매에 따라 추출 조건을 달리하여, DW의 경우는 60°C에서 24시간 동안의 열수 추출 과정을 거쳤으며, DMSO, 에탄올, 메탄올의 경우에는 24시간 동안 실온에서 혼탕과정을 거쳐 추출하였다(Fig. 1). 실험에 사용된 시약으로는 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH, Sigma, St. Louis, MO, USA), ferric tripyridyl triazine (Fe(III)-TPTZ, Sigma, St. Louis, MO, USA) 등이 사용되었다. 또한 흡광도의 측정에는 multi-label counter인 VICTOR 3 (Wallac, Turku, Finland)를 사용하였다.

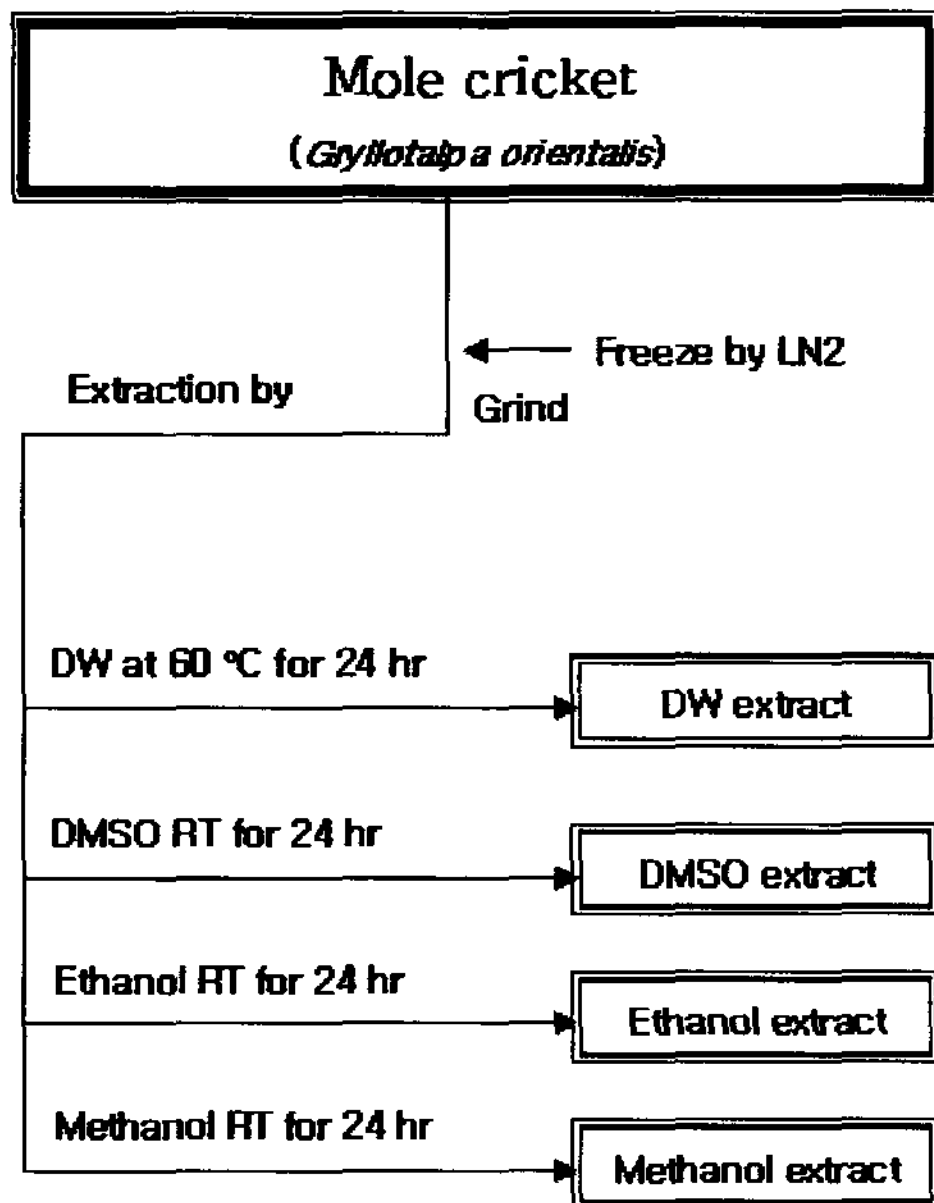


Fig. 1. Extraction scheme for mole crickets (*Gryllotalpa orientalis*) using different solvents.

DPPH radical 소거활성

DPPH radical 소거 활성능 측정은 이전에 보고된 방법을 변형하여 실험에 사용하였다. 각 추출물의 시료를 10 µl와 0.2 mM DPPH를 190 µl를 첨가하여 실온에서 30분간 반응한 다음 517 nm에서 흡광도를 측정하였다. DPPH radical 소거활성 비율(% inhibition)은 다음과 같이 계산을 하였다[15].

$$\text{Radical inhibition (\%)} = \frac{Ab: control - Ab: sample}{Ab: control} \times 100$$

Ab: control (무처리군), Ab: sample (처리군)

Ab; absorbance at 517 nm

FRAP 활성 측정

실험을 위한 반응액으로는 acetate buffer (pH 3.6, 300 mM):10 mM의 2,4,6-tripyridyl-s-triazine (TPTZ):20 mM의 FeCl₃·6H₂O를 10:1:1의 비율로 섞어 실험 직전에 만들어 사용을 하였다. 반응액(190 µl)과 추출물(10 µl)을 혼합한 후 150초 간격으로 약 30분간 590 nm에서 흡광도를 측정하였다. 환원력은 FRAP value (Fe₂SO₄ conc.)에 대한 활성정도를 15분 후의 값을 기준으로 구했으며, 이후 시간에 따른 상대비교를 하였다[15].

Hydroxy radical scavenging assay

Hydroxyl radical 소거 활성은 2-deoxyribose 산화 방법을 이용하였다. Fe^{II}와 H₂O₂가 반응하는 Fenton 반응에 의해 생성되어진 hydroxyl radical이 2-deoxyribose를 산화시켜 malondialdehyde (MDA)로 분해시키며 이 MDA를 530 nm에서 측정한다. FeSO₄·7H₂O (50 mM, 10 µl), EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid, 50 mM, 10 µl), 2-deoxyribose (50 mM, 20 µl), 땅강아지 추출물 (10 µl)를 넣은 다음 phosphate buffer (pH 7.4, 100 mM, 120 µl)와 H₂O₂ (50 mM, 20 µl)를 넣은 후 37°C에서 1시간 동안 반응을 하였다. Trichloroacetic acid (TCA, 2.8%, 100 µl)와 2-thiobarbituric acid (TBA, 2%, 100 µl)를 반응물에 첨가하였다. 밀봉 후 dry oven을 이용하여 85°C에서 20분간 반응시킨 다음 얼음을 이용하여 냉각 후 spectrophotometer (Perkin Elmer, Turku)를 이용하여 530 nm에서 흡광도를 측정하였다. Hydroxy radical 소거 활성(%)은 아래의 식으로부터 계산하였다[15].

$$\text{Hydroxy radical scavenging activity (\%)} = \frac{Ab: control - Ab: sample}{Ab: control} \times 100$$

Ab: control (무처리군), Ab: sample (처리군)

Ab; absorbance at 530 nm

Cox-2 promoter luciferase assay

Promoter assay는 단백질의 발현이라는 초기 단계의 gene을 이용하여 gene의 발현 패턴을 알아보는 실험이다.

Human genomic DNA에서 cyclooxygenase-2 (Cox-2) 유전자의 promoter 부분(-1432~+52)을 pcDNA3.1 (Invitrogen) vector에 cloning 하였다. Luciferase 활성 유전자를 Cox-2 promoter gene의 뒷부분에 다시 cloning 한 후 U18 glioma cell line에 lipofectamine을 이용하여 24 시간 동안 transfection한 후 G418을 이용하여 selection 과정을 거쳤다. 확립된 Cox-2 promoter/luciferase 발현 세포주에 activator인 PMA (100 ng/ml)를 처리하여 Cox-2 promoter의 활성을 높임과 동시에 추출물을 10 µl/ml의 농도로 처리 하였다. 활성 측정 시스템은 Promega의 luciferase 측정 kit을 사용 하였으며, VICTOR 3 (Perkin Elmer, Turku)를 이용하여 활성을 확인하였다[18].

통계 분석

각 결과의 분석은 Student's t-tests로 비교하였다.

결과 및 고찰

곤충은 지구상에서 가장 많은 종과 수를 유지하고 있는 생물로서, 이의 다양성을 이용하여 고효율 효소, 생체활성물질, 바이오소재, 및 신소재의 개발에 많은 노력과 투자를 하고 있다. 본 연구는 자생하고 있는 곤충의 추출물을 이용한 항산화 생물소재 개발의 일환으로서 약 200 여종의 곤충을 채집하고 이의 4가지 용매 추출물에서 항산화활성의 프로파일들을 검토하였다. 항산화 실험은 방법과 실험의 종류가 매우 다양하며, 빠른 시간에 할 수 있어서 예비 스크리닝에 가장 많이 쓰이는 방법 중의 하나로 알려져 있다[20]. 본 실험에서는 최초 스크리닝에는 200 여종의 곤충을 다양한 추출 용매를 이용하여 추출한 다음, DPPH 및 FRAP assay, hydroxy radical scavenging assay를 통하여 항산화 효과를 비교하고자 하였다. DPPH는 매우 안정한 free radical로서 517 nm에서 특징적인 광흡수를 나타내는 보라색 화합물이다. DPPH가 가진 radical은 알코올 등의 유기용매에서 매우 안정하며 항산화 기작 중 proton-radical scavenger에 의하여 탈색되기 때문에 항산화 활성을 육안으로 쉽게 관찰할 수 있을 뿐 아니라 광흡수가 되는 비율을 이용하여 항산화제의 활성을 나타낼 수 있다. 실험결과 대조군으로 사용된 BHT는 약 90% 내외의 활성을 나타내었으며, 땅강아지 추출물의 경우 4종의 추출용매에서 약 40% 내외의 DPPH 활성을 나타내었고, 추출 용매별로는 에탄올, DW, DMSO, 메탄올의 순서로 활성이 높게 나왔다(Fig. 2).

FRAP활성은 화합물의 환원력(ferric reducing ability)을 측정하는 것으로 ferric tripyridyltriazine (Fe^{III}-TPTZ)가 환원제(antioxidant)에 의해서 파란색의 ferrous tripyridyltriazine (Fe^{II}-TPTZ)로 될 때 흡광도를 측정하여 환원력을 알아보는 것으로 본 실험에서 땅강아지 추출물의 활성을 15분의 경과

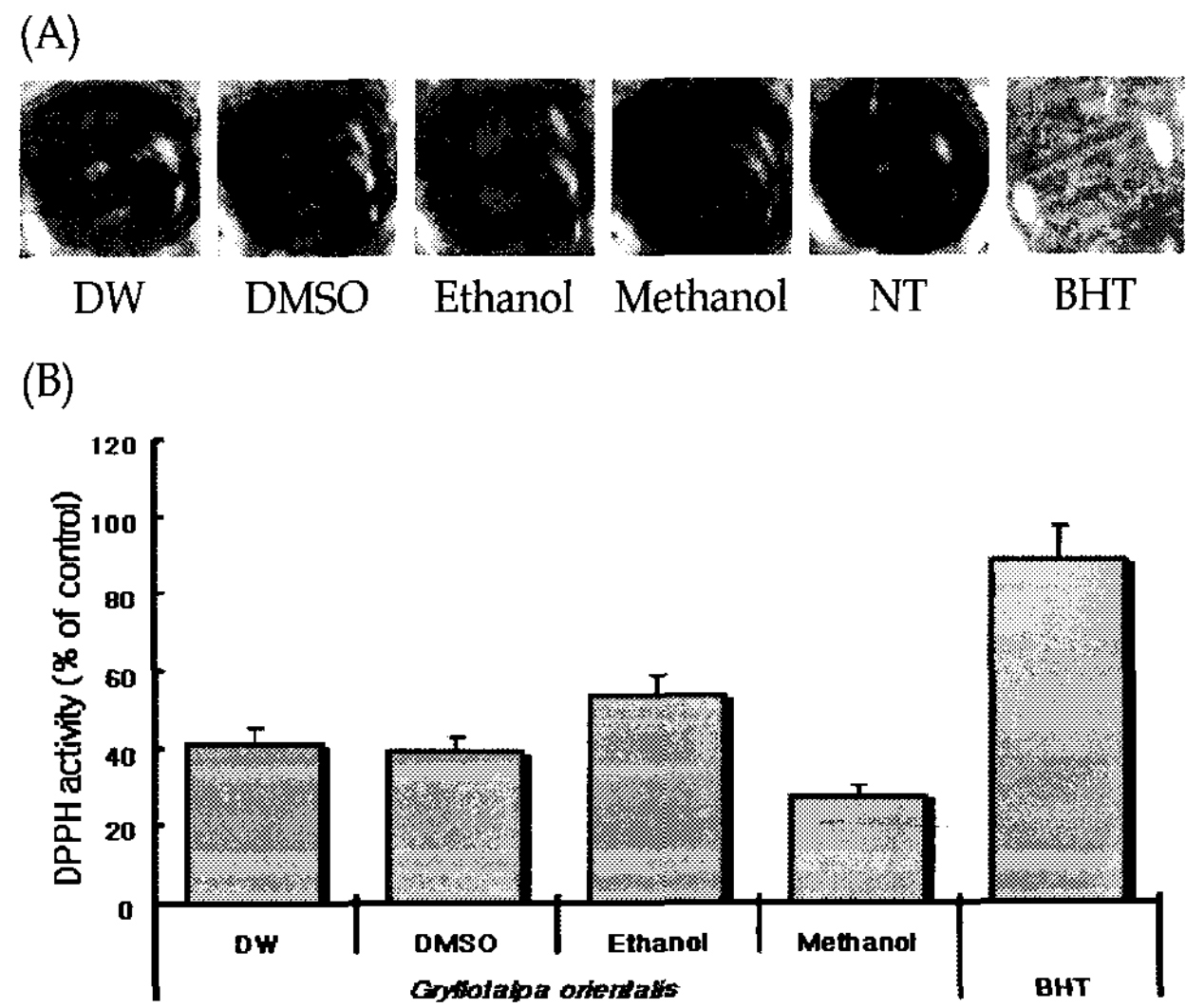


Fig. 2. Antioxidant activity of *Gryllotalpa orientalis* extracts measured by FRAP assay. The reaction was performed for 30 min after treatment of extract (NT: Not tested, BHT: Butylated hydroxy toluene). (A) The diagram of DPPH activity (B). Data are denoted as means (±SD) of triplicate determinations.

했을 때 FRAP value를 구하여 확인한 결과 에탄올, DW, DMSO, 메탄올의 순으로 활성이 나타났다. 시간에 따른 FRAP의 활성은 시간이 지남에 따라 활성이 점진적으로 증가하는 것을 알 수가 있었다. 시간에 따른 활성의 증가의 폭은 에탄올 추출물에서 높게 나타났는데 약 8분 이전에는 DW의 활성이 높게 나타났다. 이후 에탄올의 활성이 더 높게 나타나는 것을 알 수가 있었다(Fig. 3). 땅강아지의 antioxidant protein (ATX1)와 antioxidant enzyme peroxiredoxin (Prx)의 발현 패턴을 과산화수소를 처리하여 확인해 본 결과, 과산화수소 처리 후 시간에 따라 증가하는 현상을 보여주었는데 이는 산화스트레스에 대한 반응으로 나타나는 것으로 보고된 바 있다[5,6]. 곤충 추출물 여러 종을 조사해 본 바에 의하면, 땅강아지 추출물의 활성은 뽕나무하늘소(*Apriona germari*)와 함께 Hela cell (Human epithelial carcinoma cell line)의 증식을 빠르게 증가시켜 주는 것으로 나타났다[8]. 이외에도 신혈관 형성을 증가시키며, keratinocyte의 wound healing을 증가시켜주는 효과가 있는 것으로 나타났다[21]. 본 실험에서는 항산화와 관련하여 positive control로 이용되는 butylated hydroxy toluene (BHT; 5 mM)를 이용한 비교 실험을 하였는데, BHT의 경우 DPPH 활성실험에서는 큰 효과를 나타내었지만 FRAP 활성실험에서는 낮은 활성을 보이는 것으로 보아 실험 원리에 따른 차이로 사료된다. 다만 산화제의 종류 및 작용 기작이 여러 경로를 경유하게 됨으로 본 실험에서 나타났듯이 화합물 수준에서의 실험은 어느 정도 한계를 가지는 것으로 보여 진다. 땅강아지 추출물의 hydroxy radical scavenging activity 정도를 알아본 결과 DW

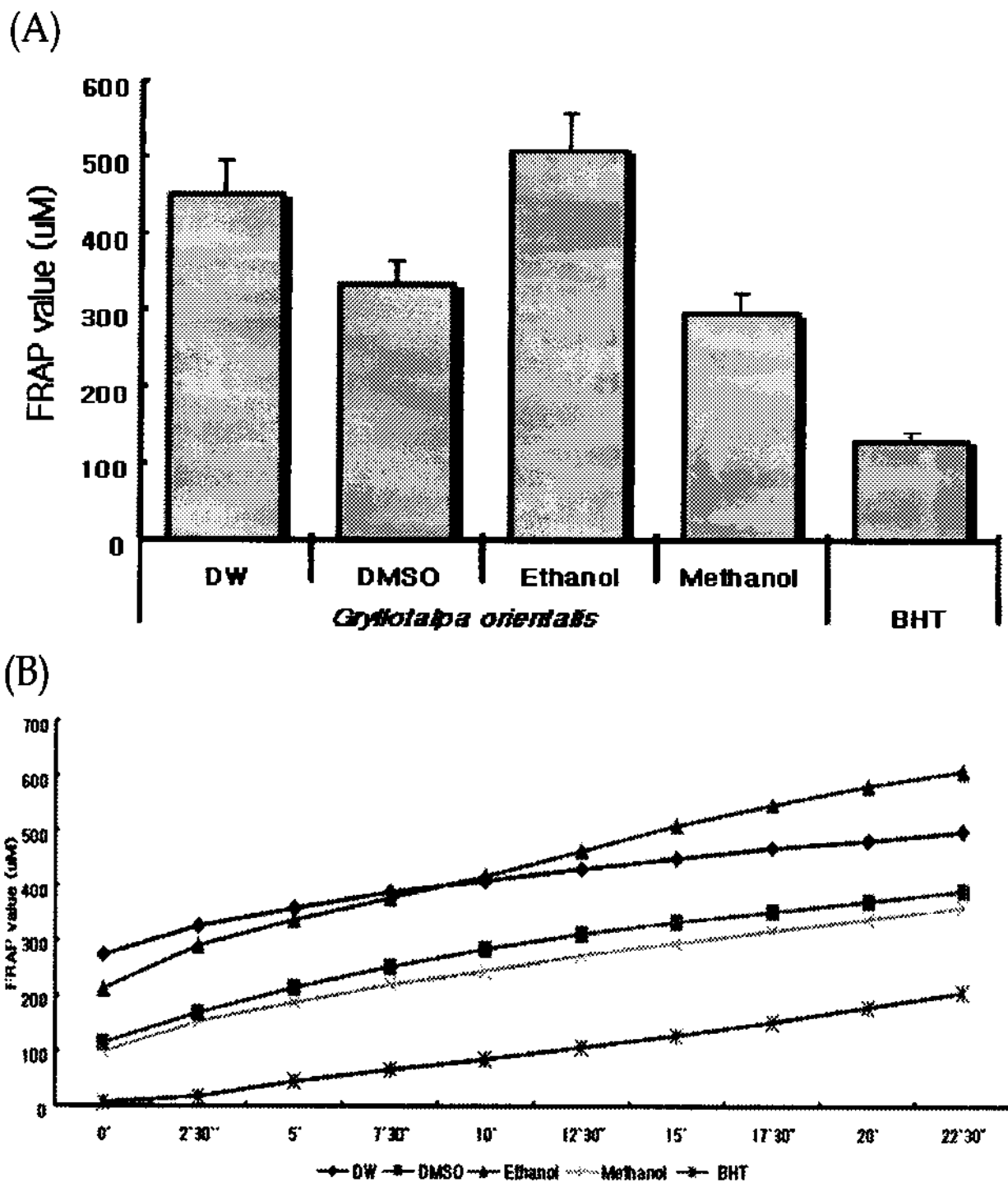


Fig. 3. Antioxidant activity of *Gryllotalpa orientalis* extracts measured by FRAP assay. The reaction for measuring FRAP value was performed for 15 min after treatment of extract (A) The diagram of FRAP activity was increased in a time-dependent manner (B) Data are denoted as means (\pm SD) of triplicate determinations.

와 메탄올 추출물에서 다소 높은 활성이 나타났다(Fig. 4). 항산화 실험에서 용매에 따른 추출물의 항산화 활성이 매우 다양하게 나타나는 것을 알 수 있는데, 이는 추출 용매의 화학적 특성과 관련이 있는 것으로 PI (polarity index) 값에 따른 차이로 사료 된다. 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)은 세포의 대사에 매우 유해한 물질이나, 세포내 신호 전달 및 조절 과정 중에 많은 부분을 담당하는 것으로 알려져 있다. 과산화수소는 활성산소종의 일종으로 세포 내에서 다양한 생리학적·조절(pathophysiological conditions) 부분을 담당하고 있는데, 염증 반응(inflammation), nitric oxide

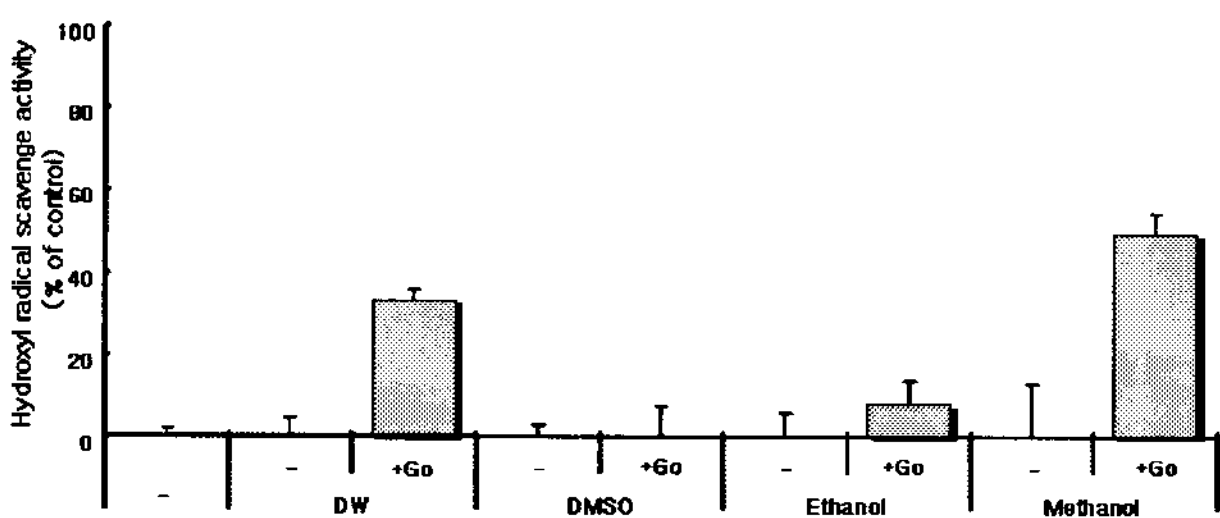


Fig. 4. Hydroxy radical scavenging activity of *Gryllotalpa orientalis* extracts (Go). Data are denoted as means (\pm SD) of triplicate determinations.

(NO) 합성 등이 대표적이다[12]. 산화물에 의한 영향으로 최근 천식과 관련된 보고가 많은데, 산화물의 경우 주로 호흡기를 통하여 체내로 들어오게 된다. 이 경우 산화제의 농도가 높아지면 면역관련 세포인 Th1, Th2 세포의 비율에 차이가 생겨 천식으로 발전 할 수 있다고 추정된다. 뿐만 아니라 체내에서 정상수준을 벗어난 산화물은 각종 호르몬, 사이토카인 등에 영향을 주어 여러 종류의 질병을 일으키는 것으로 알려져 있다[4,17]. 산화물의 억제제로는 체내에 superoxide dismutase라는 물질이 있는데 체내 신진대사의 능력에 따라 그 활성이 좌우된다. SOD는 산화제를 과산화수소로 변환시키고 최종적으로 무해한 형태의 H₂O 등의 물질로 만든다. 최근 이러한 작용을 외부에서 보충해주는 형태의 항산화제에 대한 개발이 많이 진행 중에 있는데, 이러한 연장선에서 곤충자원은 천연물로서 오랫동안 이용되어져 오면서 이용방법, 부작용 등 많은 검증과정을 거쳤다고 볼 수 있다.

Oilive oil의 구성 물질인 tyrosol과 β -sitosterol을 이용한 항산화관련 실험 중 RAW 264.7 세포주에서 tyrosol과 β -sitosterol을 처리하면 inducible nitric oxide synthase (iNOS)와 Cox-2의 단백질 발현이 감소하는 것으로 알려져 있다. Cox-2의 활성은 ROS에 의해 증가하는 것으로 보고되어 지고 있는데, 항산화제는 ROS의 활성을 감소시켜 Cox-2의 활성을 감소시키는 것으로 알려져 있다[19]. 천연항산화제인 resveratrol은 ROS를 감소시킴으로서 Cox-2의 활성을 저해하는 것으로 알려져 있다[10]. 본 실험에서는 Cox-2의 활성을 알아보고자 Cox-2 promoter sequence 부분을 이용하여 luciferase 활성 실험을 수행 하였다. 땅강아지 물 추출물의 경우 Cox-2의 활성이 2.9배 정도 증가하는 것으로 나타났는데, 이는 추출물 자체에 Cox-2의 활성을 높이는 물질이 포함되어 있는 것으로 사료 되는데 이에 대한 연구는 추후 계속 진행 되어야 한다고 본다. 반면에 DMSO 추출물에서는 약 70% 정도 활성이 감소하는 것으로 나타났으며, 에탄올 추출물에서의 Cox-2의 활성은 약 40% 정도 억제 하는 것으로 나타났다. 추출 용매에 따라 다른 활성을 보여 주었는데 이는 용매의 특성에 따른 경과로 보여 진다(Fig. 5). Cox-2는 염증

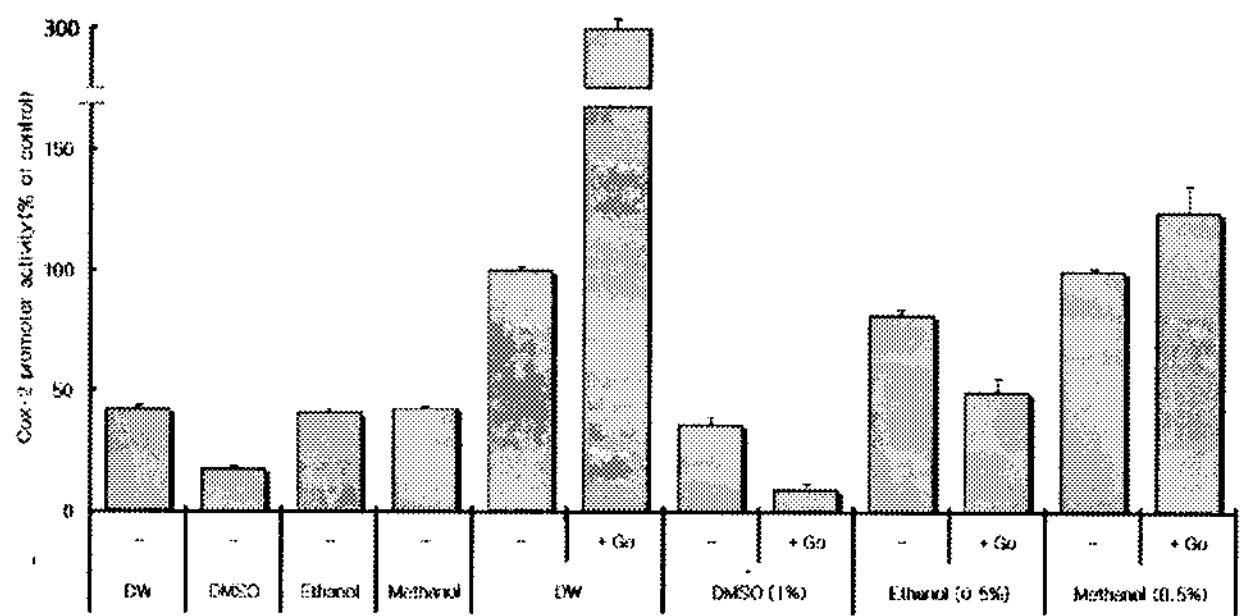


Fig. 5. Inhibitory effect of various extracts of *Gryllotalpa orientalis* (Go) on Cox-2 promoter activity. Data are denoted as means (\pm SD) of triplicate determinations.

반응 이외에도 Alzheimer's disease (AD)와 관련이 있다는 보고가 있는데, 항염증 약물은 AD의 진행을 억제한다는 연구결과가 보고되고 있다[14].

산화제는 세포내에서 신호전달, 면역작용에의 관련 등 많은 부분을 담당하고 있다. 하지만 많은 경우 산화스트레스를 유발하여 각종 질병을 유도하는 것이 주지의 사실로서 이를 억제하기 위한 다양한 방법들이 보고되고 있다. 노화 과정을 거치면서 산화스트레스를 제거해 주는 능력이 현저히 떨어지는 경향을 보이게 되는데 이를 대처하는 방법으로 항산화제를 섭취하는 방법이 있고, 이에 대한 개발 및 산업화한 시장이 성장하고 있다. 항산화제의 공급원으로는 식품에서부터 합성 화합물까지 많은 종류가 개발되어지고 있다. 개발 과정에서 효능과 안전성 부분에서 많은 노력이 필요한데, 특히 안전성 부분에 많은 시간이 필요한 것이 사실이다. 최근에는 이러한 문제를 피하고자 이전부터 많이 이용되어진 식품, 한약재 등에서 유효한 물질을 연구하는 경향이 두드러지고 있다. 본 연구에 사용된 땅강아지 또한 국내는 물론 중국, 유럽 등에서 예로부터 약제로 많이 이용되어져 왔으며, 이에 대한 효능 또한 피부질환에서부터 염증질환까지 다양한 용도로 사용되어져 왔다. 본 연구결과 땅강아지 추출물의 항산화 활성 또한 약재로서 그 기능을 가지리라 사료된다.

요 약

동·식물의 추출물은 예로부터 생약으로 많이 이용이 되었는데, 이는 추출물 내에 다양한 생리 활성 물질 및 화합물을 포함 하고 있기 때문이다. 본 연구는 한방에서 누고(樓姑)라고 알려진 땅강아지 추출물에 대한 항산화 활성을 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH)와 ferric reducing ability of plasma (FRAP)활성 실험을 통하여 알아보았다. 땅강아지는 DW, DMSO, 에탄올, 메탄올에 추출하였다. 실험 결과 땅강아지 추출물의 항산화활성은 DPPH radical 소거 활성의 경우 에탄올 추출물에서 가장 높은 활성을 나타냈다. FRAP 활성의 경우 DW 추출물에서 가장 높게 나타났으며, 시간에 따른 활성의 증가는 에탄올 추출물에서 가장 높게 나타났다. Cyclooxygenase-2 promoter의 활성 저해는 DMSO와 에탄올 추출물에서 저해활성이 상대적으로 높은 것으로 미루어 보아서 이들 추출물간의 특성을 잘 응용할 경우 항산화 및 항염증에 좋은 생물학적 재료가 될 것으로 판단된다.

감사의 글

본 연구는 농촌진흥청 바이오그린21사업(과제번호: 200503 01-034-474-116)의 지원에 의해 이루어진 것입니다.

References

- Ahn, M. Y., K. S. Ryu, Y. W. Lee and Y. S. Kim. 2000. Cytotoxicity and L-amino acid oxidase activity of crude insect drugs. *Arch. Pharm. Res.* **23**, 477-481.
- Ajaikumar, K. B., M. Asheef, B. H. Babu and J. Padikkala. 2005. The inhibition of gastric mucosal injury by *Punicagranatum* L. (pomegranate) methanolic extract. *J. Ethnopharmacol.* **96**, 171-176.
- Freire, S. M., L. M. Torres, C. Souccar and A. J. Lapa. 1996. Sympathomimetic effects of *Scoparia dulcis* L. and catecholamines isolated from plant extracts. *J. Pharm. Pharmacol.* **48**, 624-628.
- Juan, J. 2003. Moreno effect of olive oil minor components on oxidative stress and arachidonic acid mobilization and metabolism by macrophages raw 264.7. *Free Radical Biol. Med.* **35**, 1073-1081.
- Kim, I., K. S. Lee, J. S. Hwang, M. Y. Ahn, J. Li, H. D. Sohn and B. R. Jin. 2005. Molecular cloning and characterization of a peroxiredoxin gene from the mole cricket, *Gryllotalpa orientalis*. *Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol.* **140**, 579-587.
- Kim, I., K. S. Lee, J. S. Hwang, M. Y. Ahn, E. Y. Yun, J. H. Li, H. D. Sohn and B. R. Jin. 2006. Molecular cloning and characterization of ATX1 cDNA from the mole cricket, *Gryllotalpa orientalis*. *Arch. Insect Biochem. Physiol.* **61**, 231-238.
- Ling, W. H, L. L. Wang and J. Ma. 2002. Supplementation of the black rice outer layer fraction to rabbits decreases atherosclerotic plaque formation and increases antioxidant status. *J. Nutr.* **132**, 20-26.
- Ma, Y., X. Wang, Y. Zhao, T. Kawabata and S. Okada. 1997. Inhibitory effects of Chinese ant extract (CAE) on nephrotoxicity induced by ferric-nitritotriacetate (Fe-NTA) in Wistar rats. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* **96**, 169-178.
- MacNee, W. 2001. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur. J. Pharmacol.* **429**, 195-207.
- Martínez, J. and J. J. Moreno. 2000. Effect of resveratrol, a natural polyphenolic compound, on reactive oxygen species and prostaglandin production. *Biochem. Pharmacol.* **59**, 865 - 870.
- Matsuyama, T., D. Ihaku, T. Tanimukai, O. Uyama and O. Kitada. 1993. Superoxide dismutase suppressed asthmatic response with inhibition of manganese superoxide induction in rat lung. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* **31**, 139-145.
- Murr, C., K. Schroecksnadel, C. Winkler, M. Ledochowski and D. Fuchs. 2005. Antioxidants may increase the probability of developing allergic diseases and asthma. *Med. Hypotheses.* **64**, 973-977.
- Nadeem, A., S. K. Chhabra, A. Masood and H. G. Raj. 2003. Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* **111**, 72-78.
- Nagano, S., X. Huang, R. D. Moir, S. M. Payton, R. E.

- Tanzi and A. I. Bush. 2004. Peroxidase activity of cyclooxygenase-2 (COX-2) cross-links-Amyloid (A) and generates A-COX-2 hetero-oligomers that are increased in Alzheimer's disease. *J. Biol. Chem.* **279**, 14673-14678.
15. Park, J. Y., J. C. Heo, S. M. An, E. K. Yun, S. M. Han, J. S. Hwang, S. W. Kang, C. H. Yun and S. H. Lee. 2005. High throughput-compatible screening of anti-oxidative substance by insect extract library. *Kor. J. Food Preserv.* **12**, 482-488.
16. Scandalios, J. G. 2005. Oxidative stress: molecular perception and transduction of signals triggering antioxidant gene defenses. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **38**, 995-1014.
17. Sheu, S. Y., Y. H. Tsuang, F. L. Hsu, F. J. Lu and H. C. Chiang. 1997. Effects of nitric oxide and superoxide on relaxation in human artery and vein. *Atherosclerosis* **133**, 77-86.
18. Smith, L. H., M. S. Petrie, J. D. Morrow, J. A. Oates and D. E. Vaughan. 2005. The sterol response element binding protein regulates cyclooxygenase-2 gene expression in endothelial cells. *J. Lipid Res.* **46**, 862-871.
19. Thengchaisri, N. and L. Kuo. 2003. Hydrogen peroxide induces endothelium-dependent and -independent coronary arteriolar dilation: role of cyclooxygenase and potassium channels. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **285**, 2255-2263.
20. Xu, J. Z., S. Y. Yeung, Q. Chang, Y. Huang and Z. Y. Chen. 2004. Comparison of antioxidant activity and bioavailability of tea epicatechins with their epimers. *Br. J. Nutr.* **91**, 873-881.
21. Zimmer, M. M., J. Frank, J. H. Barker and H. Becker. 2006. Effect of extracts from the Chinese and European mole cricket on wound epithelialization and neovascularization: *in vivo* studies in the hairless mouse ear wound model. *Wound Repair Regen.* **14**, 142-151.