

더덕 추출물의 경구 투여가 마우스의 사이토카인 생성과 IFN- γ , IL-10 Ratio에 미치는 영향

*류 혜 숙

상지대학교 보건과학대학 식품영양학과

Effect of *Codonopsis lanceolatae* Extracts on Mouse IL-2, IFN- γ , IL-10 Cytokine Production by Peritoneal Macrophage and the Ratio of IFN- γ , IL-10 Cytokine

*Hye-Sook Ryu

Dept. of Food and Nutrition, College of Health Sciences, Sangji University, Wonju 220-702, Korea

Abstract

Codonopsis lanceolatae have been used as one of the traditional remedies as well as food source. We previously reported that *in vitro* supplementation of *Codonopsis lanceolatae* water extracts enhanced the splenocytes proliferation compared to the control group. This study, the combined immunomodulative effect of water extract *Codonopsis lanceolatae* was Seven to eight weeks old mice(balb/c) was fed *ad libitum* on chow diet and water extract of *Codonopsis lanceolatae* was orally administrated every other day for four weeks at two different concentrations(50 and 500 mg/kg B.W.). The production of cytokine(IL-2, IL-10 and IFN- γ), secreted by macrophages stimulated with LPS or not, were detected by ELISA assay using the cytokine kit. The result of *ex vivo* study showed that the IL-2, IL-10 and IFN- γ was detected at 500 mg/kg B.W. supplementation group with LPS stimulation in all cases. Also, ratio of IFN- γ , IL-10 was the range of 3~7 with mitogen stimulation such as Con A and LPS. In conclusion, this study suggests that *Codonopsis lanceolatae* extracts may enhance the immune function by regulating the cytokine(IL-2, IL-10 and IFN- γ) production capacity by activated macrophages in mice.

Key words: IL-2, IL-10, IFN- γ , *Codonopsis lanceolatae*, cytokine.

서 론

더덕(*Codonopsis lanceolatae*)은 도라지과에 속하는 다년생 초본으로서 우리나라에서 오랫동안 식용으로 이용되어 왔으며, 한방에서는 가래를 없애주는 약재로 이용되어 강장, 해열, 거담, 폐결핵 등의 치료 목적으로 사용되어 왔다^{1,2)}.

최근 예방 의학 차원에서 식품을 이용하여 생리조절 작용을 밝히려는 노력이 여러 각도에서 이루어지고 있으며^{3,4)}, 식품의 기능을 단순한 영양소 공급에서 더 나아가 특정 생리기능의 증진 효과로 보는 관점이 증대되고 있다^{5,6)}. 이러한 연구의 일환으로 항체 생성 및 항산화 지표를 중심으로 노화 방

지, 면역 증강 효과를 갖는 각종 생리활성 물질에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다^{7,8)}.

식품의 면역 활성화에 관한 연구로 메밀, 돌미나리 등이 세포 면역 기능을 강화시킨다는 보고가 있다^{9,10)}. 또한, 생강이 첨가된 장을 투여한 쥐에서 종양세포 생성 억제 작용이 우수하게 나타나는 것이 보고되었고¹¹⁾, 생강의 항암 효과 및 생강 추출물 투여에 의한 마우스의 면역세포 활성화 증진 연구도 보고되었다^{12,13)}. 울무의 면역 활성화에 대한 연구로 울무 첨가가 항체 생성을 증진시키는 것으로 나타났고¹⁴⁾, 톳의 면역세포 증진 효과와 항산화효소 활성화 효과에 대한 연구결과가 보고된 바 있다^{15,16)}.

* Corresponding author: Hye-Sook Ryu, Dept. of Food and Nutrition, Sangji University, Wonju 220-702, Korea.
Tel: +82-33-738-7641, E-mail: rhs7420@hanmail.net

더덕의 생리활성에 대한 연구로 증성지질과 콜레스테롤 축적을 억제하여 혈청지질을 감소시키는 것으로 보고되었으며¹⁷⁾, 항산화^{18,19)}, 항바이러스²⁰⁾, 항알러지 효과²¹⁾ 등이 알려져 있다. 이러한 효과는 더덕에 함유된 iridoid glycoside, 리그난, isofraxidin 등에 의한 것으로 밝혀지고 있다²²⁾. 더덕의 면역 관련 연구로는 더덕 열수 추출물 1~25 $\mu\text{g/ml}$ 첨가시 림프질 세포 증식 효과가 있었다는 보고가 있으며, 더덕과 인삼 혼합 추출물이 흉선과 비장세포 증식을 촉진한 것으로 보고되었다²³⁾.

이러한 연구결과와 선행 연구²⁴⁾에서 더덕 물 추출물이 마우스의 비장세포 증진과 사이토카인 IL-1 β , IL-6, TNF- α 의 생성을 촉진시켜 면역 기능을 증진시킬 수 있음을 규명한 결과를 바탕으로, 본 연구에서는 *ex vivo* 실험을 통해 더덕의 면역 활성 효과를 살펴보고자 4주간 경구 투여함으로써 더덕이 마우스 생체 내에서 면역능에 미치는 영향을 관찰하였다. 그 지표로 사이토카인(IL-2, IL-10, IFN- γ) 생성량의 변화와 IL-10, IFN- γ 의 ratio를 관찰하여 더덕 물 추출물이 마우스의 면역능에 미치는 영향을 연구하였다.

재료 및 방법

1. 시료 추출 및 실험동물

동결 건조된 더덕 시료를 증류수 또는 에탄올로 환류 냉각시키면서 80 $^{\circ}\text{C}$ 수욕상에서 3시간씩 3회 반복 추출한 후 감압 농축하여 더덕 물 추출물을 얻어 경구 투여 시료로 사용하였다. 본 연구에 사용된 동물은 7~8주령된 암컷 Balb/c mouse를 (주)대한실험동물센터로부터 분양받아 고형 사료와 물을 자유로이 공급하면서 7~8일 정도 실험 동물실에서 적응시킨 후 체중이 15 g 내외인 마우스를 실험에 사용하였다. 실험 동물실 온도는 22 \pm 2 $^{\circ}\text{C}$, 습도는 40~60%로 유지하였고, 명암 주기(light and dark cycle)는 12시간 단위로 조절하였다. *ex vivo* 실험에서 더덕 물 추출물 투여는 추출물을 멸균 증류수로 용해시킨 후 적정 농도로 희석하여 사용하였다. 마우스를 임의 배치법에 의해 대조군과 투여군으로 나누었으며, 실험군마다 4마리씩 사용하였다. 대조군에는 생리 식염수를, 투여군에는 검액을 각각 50 mg/kg B.W./day와 500 mg/kg B.W./day씩 4주간 격일로 경구 투여하였다(Fig. 1).

2. 시약 및 배지

본 연구에 사용된 배지는 RPMI medium 1640의 GIBCO BRL(Grand Island, NY, USA) 제품을 사용하였고, fetal bovine serum(FBS), lipopolysaccharide(LPS), concanavalin A(ConA), thioglycollate, sodium bicarbonate, ammonium chloride, TRIZMA[®] base, TRIZMA[®] hydrochloride, trypan blue solution(0.4%), DMSO

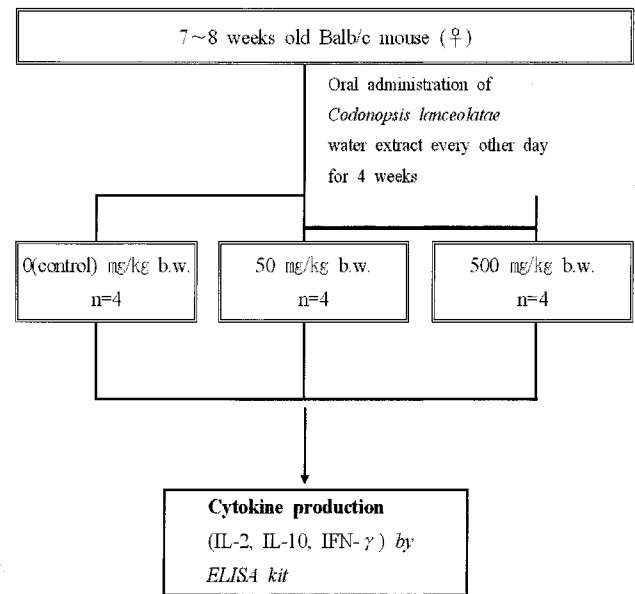


Fig. 1. Study design of *ex vivo* experiment.

(dimethyl sulfide), 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide(MTT) 등의 시약은 Sigma Chemical Co.(St. Louis, MO, USA) 제품을 사용하였다.

3. 사이토카인(IL-2, IL-10, IFN- γ) 분비능 측정

더덕 물 추출물을 경구 투여한 마우스의 복강 내 대식세포를 추출하여 배양시킨 다음 배양 상층액으로부터 분비되는 사이토카인(IL-2, IL-10, IFN- γ) 분비량을 각각 측정하였다. 비부착성 세포를 제거하고 부착성 세포만을 얻은 후, 10%-FBS RPMI 1640 900 μl 와 대식세포를 활성화시키는 mitogen인 LPS와 배지를 100 μl 가한 후 37 $^{\circ}\text{C}$, 5% CO₂ incubator에서 48시간 배양하였다. 배양한 plate를 세척용 완충용액으로 3회 세척한 후 aspiration을 하였다. 각 well에 biotin conjugate를 100 μl 가하고 실온(20~25 $^{\circ}\text{C}$)에서 1시간 배양한 후 세척용 완충용액으로 3회 세척한 후 aspiration을 하였다. 각 well에 100 μl streptavidin-HRP를 가한 후 실온에서 30분간 배양 후 세척용 완충용액으로 3회 세척한 후 aspiration을 하고 chromogen 100 μl 씩을 가하여 실온에서 30분간 배양한 후 stop solution 100 μl 씩을 가해 반응을 정지시켰다. 반응 정지 30분 이내에 ELISA reader로 450 nm에서 흡광도로 IL-2, IL-10, IFN- γ 의 양을 ELISA 사이토카인 kit(Biosource International, INC, NY, USA)를 이용하여 측정하였다.

4. 통계분석

모든 실험결과와 자료는 SAS(Statistic Analysis System) 통계 프로그램을 이용하여 평균 및 표준편차를 구하였다. 각 군

간의 평균치의 차이는 분산분석(Analysis of Variance, ANOVA) 및 Duncan's multiple range test를 사용하여 $\alpha=0.05$ 수준에서 유의성을 검정하였다.

결과 및 고찰

1. IL-2 생성량

Interleukin(IL-2)는 Interferon- γ (IFN- γ), Tumor necrosis factor- α (TNF- α) 등과 함께 Help T-1 cell(Th₁)에서 전구염증성(proinflammatory) 사이토카인으로 분류되어 식품의 면역작용 지표로 알려져 있으며²⁵⁾, IL-2 생성량은 Table 1에 나타내었다. LPS로 처리하지 않은 경우 500 mg/kg B.W. 농도에서 29.41±7.91 pg/ml로 유의적으로 높은 생성량을 나타내었다. LPS 첨가시에도 50 mg/kg B.W.의 농도에서는 변화를 보이지 않았으며, 500 mg/kg B.W. 농도군에서 61.61±16.72 pg/ml로 대조군(45.78±15.59)에 비해 유의적으로 높은 IL-2 생성량을 보였다. 이러한 결과는 더덕 추출물의 500 mg/kg B.W.의 농도에서 면역 증진 효과가 있을 가능성을 보여준다. 더덕의 물 추출물 첨가가 IL-2 및 IL-4와 같은 사이토카인의 분비를 촉진함으로써 macrophage의 탐식작용을 증강시켰다고 보고한 연구결과에 의하면 더덕 물 분획을 투여한 군에서(128.0±2.3%) 대조군에 비해 thymocyte의 proliferation이 유의적으로 증가하였다²⁶⁾.

2. IFN- γ 분비량

IFN- γ 분비량은 Table 2에 나타내었다. LPS로 처리하지 않은 경우 500 mg/kg B.W. 농도에서 205.41±9.02로 대조군(31.02±

Table 1. IL-2 production by activated peritoneal macrophages of mice orally administered with water extracts of *Codonopsis lanceolatae* for 4 weeks

Conc. (mg/kg B.W.)	IL-2 production(pg/ml)	
	without LPS	with LPS
0	14.15±9.03 ^{1)2)3)b}	45.78±15.59 ^b
50	15.04±1.98 ^b	46.09±14.68 ^b
500	29.41±7.91 ^a	61.61±16.72 ^a

¹⁾ Macrophage were incubated with or without(control) *Codonopsis lanceolatae* water extracts for 48h,

²⁾ The data present the mean values±S.D. n=4 The different letters(a, b, c) within every mitogen groups are significantly different from each other at $\alpha=0.05$ as determined by Duncan's multiple range test(a>b>c),

³⁾ The cytokine concentrations were determined by triplicates cultured supernatant cells and values are mean±S.D.

Table 2. IFN- γ production by activated peritoneal macrophages of mice orally administered with water extracts of *Codonopsis lanceolatae* for 4 weeks

Conc. (mg/kg B.W.)	IFN- γ production(pg/ml)	
	Without LPS	With LPS
0	31.01±12.82 ^{1)2)3)b}	189.43±81.48 ^c
50	76.31± 6.75 ^b	390.64± 6.85 ^b
500	205.41± 9.02 ^a	803.41±35.32 ^a

¹⁾ Macrophage were incubated with or without(control) *Codonopsis lanceolatae* water extracts for 48 h,

²⁾ The data present the mean values±S.D. n=4 The different letters(a, b, c) within every mitogen groups are significantly different from each other at $\alpha=0.05$ as determined by Duncan's multiple range test(a>b>c),

³⁾ The cytokine concentrations were determined by triplicates cultured supernatant cells and values are mean±S.D.

12.82)보다 유의적으로 높은 생성을 보였고, LPS 처리에 의한 경우 50 mg/kg B.W.에서 390.64±6.85, 500 mg/kg B.W.에서 803.41±35.32로 대조군보다 높은 분비능을 보였으며, 특히 500 mg/kg B.W.의 경우는 유의적으로 높은 생성능을 보였다. 이는 더덕 추출물 투여가 외부의 항원 자극시 면역 반응을 촉진시킬 가능성을 보여주는 결과이다. IFN- γ 는 Th1에서 생성되는 전구 염증성(proinflammatory) 사이토카인으로²⁷⁾ 항염증성(antiinflammatory) 사이토카인인 IL-10의 생성을 억제하는 사이토카인으로 알려져 있다²⁸⁾. 암환자를 대상으로 한 연구에서는 IFN- γ 의 분비량이 건강한 대조군(16±10, 2,550±950)에 비해 낮게(8±8, 1,450±1,010) 나타났으며, 이들의 비율 또한 대조적인 차이를 보이고 있다. 이는 암환자의 경우 초기 감염반응에서 전구 염증성 사이토카인이 면역작용을 잘 수행하지 못하였기 때문인 것으로 보고되고 있다²⁹⁾.

3. IL-10 생성량

IL-10은 Help T-2 cell(Th₂) 세포에서 생산된 사이토카인으로 Th1(IL-1 β , IL-6, TNF- α)의 사이토카인 생산을 억제적으로 조절하여 여러 가지 염증성 사이토카인 생성의 균형을 조절하는 것으로 알려져 있다. 또한, TNF- α , IL-6, IFN- γ 와 같은 전구 염증성(pro-inflammatory) 사이토카인들이 과량 분비되어 IL-10과 같은 항염증성(anti-inflammatory) 사이토카인들과 균형을 잘 이루지 못하게 되면 숙주의 생존력에 크게 영향을 미친다는 보고가 있다³⁰⁾. IL-10 생성량의 결과는 Table 3과 같이 LPS로 처리하지 않은 경우 50 mg/kg B.W. 농도에서 489.04±14.09 pg/ml로 대조군보다 높은 생성량을 보였고, 500 mg/kg B.W. 농도의 경우 1,155.66±6.94로 유의적으로

Table 3. IL-10 production by activated peritoneal macrophages of mice orally administered with water extracts of *Codonopsis lanceolatae* for 4 weeks

Conc. (mg/kg B.W.)	IL-10 production(pg/mL)	
	Without LPS	With LPS
0	157.84± 7.04 ^{1)2)3)c}	414.34± 7.05 ^c
50	489.04±14.09 ^a	486.16± 7.51 ^a
500	1,155.66± 6.94 ^a	1,157.48±52.08 ^a

¹⁾ Macrophage were incubated with or without(control) *Codonopsis lanceolatae* water extracts for 48 h,

²⁾ The data present the mean values±S.D. n=4 The different letters(a, b, c) within every mitogen groups are significantly different from each other at $\alpha=0.05$ as determined by Duncan's multiple range test(a>b>c),

³⁾ The cytokine concentrations were determined by triplicates cultured supernatant cells and values are mean±S.D.

높은 생성량을 나타내었다. LPS 첨가시에도 500 mg/kg B.W. 농도군에서 1,157.48±52.08 pg/mL로 대조군에 비해 유의적으로 높은 IL-10 생성량을 보였다. 이와 같이 IL-10 사이토카인 결과에서는 다른 전구 염증성 사이토카인의 결과와는 대조적으로 미토젠을 첨가하지 않은 경우에도 비교적 높은 분비능을 보여, 이는 더덕 투여가 항염증성 사이토카인으로 하여금 항상성을 유지하게 하는 기능을 하는 것으로 사료된다. 이러한 연구 결과는 항원을 자극하였을 때 IL-2, IL-6, IFN- γ 등이 많이 생성되어 면역반응이 증가되지만, 이때 IL-10의 생성이 함께 증가하면서 과잉된 면역반응을 조절할 수 있는 것으로 생각된다. 따라서 IL-10의 결과를 통해 더덕이 외부로부터 항원 자극시 전구염증성 사이토카인과 항염증 사이토카인간의 균형을 조절하여 면역능을 발휘하는 것으로 사료된다.

4. IFN- γ 분비량과 IL-10 분비량의 비율

IFN- γ 분비량과 IL-10 분비량의 관계는 Fig. 2에 나타난 것처럼 IFN- γ 의 경우 LPS를 처리하지 않은 경우 큰 변화를 보이지 않았으나, LPS 첨가시에는 높은 상승률을 보였고, 반면 IL-10은 LPS를 처리 전, 후 간에 큰 변화를 보이지 않고 항상성을 갖는 경향을 보여주어 이를 통해 사이토카인 간의 균형을 조절하고 있음을 시사하고 있다. 이와 같이 두 사이토카인의 분비량 비교에서 LPS 첨가시 정확한 수치로 얼마만큼의 ratio 값을 유지해야 한다는 연구는 이루어지지 않았지만, range 3~7 수준으로 아주 낮거나 높지 않은 값을 유지하고 있다는 데서 이들 사이토카인이 적절한 균형을 이루고 있다고 사료된다. 이와 관련된 연구에 따르면 RA 환자군에서

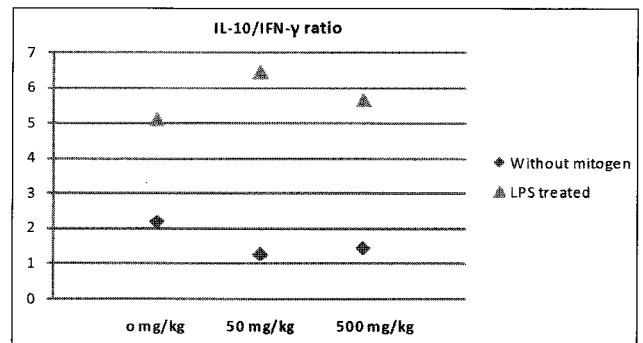


Fig. 2. Ratio of IL-10 and IFN- γ production by activated peritoneal macrophage of mice orally administered with water extracts of *Codonopsis lanceolatae* with or without mitogen treatment for 4 weeks.

IL-10과 IFN- γ 의 비율이 건강한 사람(range 2.9~9.5)에서 유의적으로 낮게(range 0.4~1.9) 나타났다. IL-10은 help T 세포 중 Th2 세포 및 단핵구 등에서 생산되어 Th1에서 생성되는 IFN- γ 의 생산을 억제적으로 조절하며 여러 가지 염증성 사이토카인의 생성을 저해하여 면역 조절작용에 관여하는 것으로 알려져 있다³¹⁾. 특히 help T cell type 1(Th1)인 IFN- γ 와 Th2 사이토카인인 IL-10간의 균형이 세포 매개 반응의 정도를 결정한다는 보고가 있다³²⁾. 또한, Th1과 Th2 세포가 Th1 면역반응과 Th2 면역반응을 교차 조절(cross regulation)하여 두 사이토카인 간의 ratio가 유지되어 면역반응을 조절한다고 알려졌다³³⁾. 사이토카인은 면역조절 작용에서 항원 자극시 전구염증성 사이토카인과 항염증 사이토카인간의 균형이 중요하며³²⁾, 따라서 더덕 추출물 투여가 이들 사이토카인들의 균형을 조절하여 면역능을 발휘할 가능성이 있는 것으로 사료된다.

요약 및 결론

식품으로부터 면역 증진능을 갖는 소재 발굴 연구의 일환으로서 더덕의 면역 증강 효과를 검색하고자 하였다. 선행 연구의 더덕의 시험관 내 실험으로 비장세포 증식능과 사이토카인 생성능을 검색한 결과를 바탕으로 생체 외(ex vivo)를 통해 더덕 물 추출물의 면역작용을 사이토카인(IL-2, IL-10과 IFN- γ)의 분비량을 통해 알아보았다.

더덕 물 추출물을 4주간 격일로 체중 kg당 50 mg과 500 mg의 두 농도로 각각 마우스에 경구 투여한 후 활성 복각 대식세포에서 분비하는 사이토카인 IL-2, IL-10과 IFN- γ 의 분비능을 측정하였다. IL-2의 경우 미토젠을 처리한 군과 처리하지 않은 군 모두 500 mg/kg 농도에서 유의적으로 높은 수준을 나타내었다. IL-10, IFN- γ 의 경우도 500 mg/kg 농도에서 유

의적으로 높은 수준의 생성능을 보여 주었다. 또한, 이 두 사이토카인간의 비율이 일정한 범위 내에 있어, 이는 더덕 물 추출물 투여가 IL-10과 IFN- γ 의 분비능을 급격하게 변화시키기보다 서로 일정한 수준으로 균형을 이룰 수 있도록 조절하는 작용이 있음을 시사하고 있다. 이상의 결과를 종합해 볼 때 더덕 추출물 경구 투여 후 인체에서도 더덕의 섭취를 통하여 면역세포 분비량을 유도, 조절함으로써 체내 면역기능을 증강시킬 수 있는 가능성이 있을 것으로 사료되며, 지속적으로 이를 규명하기 위한 임상연구가 필요하다고 생각된다.

감사의 글

본 연구는 2008년도 상지대학교 교내연구비에 의해 수행된 것이며 이에 감사드립니다.

참고문헌

- Hong, WS, Lee, JS, Ko, SY and Choi, YS. A study on the perception of *Codonopsis lanceolata* dishes and the development of *Codonopsis lanceolata* dishes. *Kor. J. Food Cookery Sci.* 22:181-192. 2006
- Lim, SD, Seong, KS, Kim, KS and Han, DU. Effect of fermented milk containing herb extract from *Acnthopanax lanceolata* on the immune status of mouse. *Kor. J. Food Sci. Ani. Resour.* 27:95-101. 2007
- Yee, ST and Chang, SH. The effect of Korean mistletoe extract M11C on IL-1 β release and expression from macrophages. *Immune. Network.* 2:170-178. 2001
- Kim, HP, Son, KH and Kang, SS. Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms. *J. Pharmacological Sci.* 96:229-245. 2004
- Arai, S. Studies on function foods in Japan-state of Art. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 60:9-15. 1996
- Kang, DH, Lee, SK and Kyng, HR. Separation of phospholipids from soybean by NP-HPLC with ELSD. *Kor. J. Chem Eng.* 19:818-820. 2002
- Park, JS and Chyun, JH. Effects of low fat diet and saturated fat supplementation on the immune status of BALB/c mouse. *Kor. J. Nutr.* 26:578-585. 1993
- Pyo, MY and Su, MH. Effects of *Phellinus linteus* extracts on the humoral immune response in normal and cyclophosphamide-treated mice. *J. Applied Phamcology.* 9:194-200. 2001
- Wagner, H. Search for plant derived natural products with immunostimulatory activity. *Pure & Appl. Chem.* 66. 7. 1271. 1990
- Kim, GH, Sunwoo, YK. Effects of small water dropwort extract on cellular immune response of mice. *J. Bacteriolo. Virol.* 28:419-430. 1993
- Park, HA. Enhancing effect of *Ixeris sonchifolia* Hance, *Oenanthe javanica*, and *Fagopyrum eschuentum* Moench on mouse immune cell activation. MS. Thesis. Sookmyung Women's Uni., 2003
- Park, KY and Rhee, SH. The antitumor effect in Sarcoma-180 tumor cell of mice administered with Japanese apricot, garlic ginger Doenjang. *J. Kor. Soc. Food Sci. Nutr.* 21:599-606. 2005
- Ryu, HS and Kim, HS. Enhancing effects of ginger(*Zingiber officinale* Roscoe) extracts on mouse spleen and macrophage cells activation. *Kor. J. Nutr.* 37:780-785. 2004
- Ryu, HS, Kim, Jin and Kim, HS. Enhancing effect of *Sorghum bicolor* L. Moench(Sorghum, su-su) extracts on mouse spleen and macrophage cell activation. *Kor. J. Food & Nutr.* 19: 176-182. 2006
- Yun, HJ. Effect of *Hizikia fusiforme* water extracts on mouse immune cell activation. Master's thesis. Sookmyung Women's Uni., 2003
- Ko, MS, Shin, KM and Lee, MY. Effects of *Hizikia fusiforme* ethanol extract on antioxidative enzymes in ethanol induced hepatotoxicity of rat liver. *J. Kor. Soc. Food Sci. Nutr.* 31:87-91. 2002
- Han, EG, Sung, IS, Moon, HG and Cho, SY. Effect of *Codonopsis lanceolata* water extract on the level of lipid in rats fed diet. *J. Kor. Soc. Food Sci. Nutr.* 27:940-944. 1998
- Maeng, YS and Park, HK. Antioxidant activity of ethanol extracts from Dodok. *Kor. J. Food Sci. Technol.* 23:311-316. 1991
- Han, EG and Cho, SY. Effects of *Codonopsis lanceolata* water extract on the activities of antioxidative enzymes in carbon tetrachloride treated rats. *J. Kor. Soc. Food Sci. Nutr.* 26:1181-1186. 1997
- Glatthaar-Saalumiller, B, Sacher, F and Esperester, A. Anti-viral activiral activity of an extract drived from roots of *Eleutherococcus senticosus*. *Antivir. Res.* 50:223-228. 2001
- Yoo, BH, Lee, SW, Shin, KS, Choi, WH, Hwang, SH, Seo, SH, Kim, SH and Park, WM. Effect of hot water extract from *Acanthopanax senticosus* on systemic anaphylaxis. *Kor. J. Food Sci. Technol.* 34:518-523. 2002

22. Hirata, F, Fugita, K, Ishikura, Y, Hosodo, K and Ishikawa, H. Hypocholesterolemic effect of sesame ligan in humans. *Atherosclerosis*. 122:135-136. 1996
23. Lee, JH. Immunostimulative effect of hot-water extracts from *Codonopsis lanceolata* on lymphocyte and clonal macrophage. *Kor. J. Food Sci. Technol.* 34:732-736. 2002
24. Ryu, HS. Effects of *Codonopsis lanceolatae* extracts on mouse immune cell activation. *Kor. J. Food Nutr.* 21:263-268. 2008
25. Brubdaker, JO, Thompson, CM, Morrison, LA, Knipe, DM, Siber, Giber GR and Finberg, RW. Th-associated immune responses to beta-galactosidase expressed by replication-defective herpes simplex virus. *J. Immunol.* 157:1598-1604. 1996
26. Suh, JS and Eun, JS. Isolation of active components on immunocytes from *codonopsis lanceolatae*. *Kor. J. Community Nutr.* 31:1076-1081. 1998
27. Sypek, JP, Chung, CL, Mayer, SH, Subramanyam, JM, Goldman, SJ, Sieburth, DS, Wolf, SF and Schaub, RG. Ression of cutaneous leishmaniasis: interleukin 12 initates a protective T helper type 1 immune response. *J. Exp. Med.* 263:235-237. 1994
28. Pisa, P, Halapi E, Pisa EK, Gerdin, E, Hising, C and Buchi, A. Selective expression of interleukin 10, interferon gamma and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in ovarian cancer biopsies. *Proc. Nua.l Acad. Sci.* 89:7708-7712. 1992
29. Suh, JS. Effect of *Codonopsis lanceolata* radix water extract on immunocytes. *Kor. J. Food Nutr.* 9:379-384. 1996
30. Clerici, M, Ferrario, E, Trabattoni, D, Viviani, S, Bonfganti, V and Vanzon, DJ. Multiple defects of T helper cell function in newly diagnosed patients with Hodgkin's disease. *Eur. J. Cancer.* 30A:1464-1470. 1994
31. Schotte, H, Schluter, B, Willeke, P, Mickholz, E, Schora, A, Domschke, W and Gaubitz, M. Long-term treatment with etanercept significantly reduces the number of proinflammatory cytokine secreting peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 4:112-118. 2004
32. Jeon, DS, Yum, SM, Park, SS, Lee, HJ, Kim, YS, Lee, MK and Park, SK. The significance of IL-10, IL-12, IFN- γ and ADA in tuberculous pleural. *Tuberculosis and Respiratory Diseases.* 45:126-131. 1998
33. Shawn, Babiuk, Danuta, M, Skowronski, Gaston, DS, Kent H, Robert, C, Brunham, Lorne and Babiuk. Aggregate content influences the Th1/Th2 immune response to influenza vaccine : Evidence from a mouse model. *J. Medical Virology.* 72:138-142. 2004

(2009년 2월 5일 접수; 2009년 2월 20일 채택)