

홍고추가루 수용성 추출물의 항염증 효과

권혁세¹ · 신현경¹ · 권상오² · 여경목² · 김상무² · 김복남³ · 김진경^{1*}

¹한림대학교 식의약품의 효능평가 및 기능성 소재개발센터

²(주)에스엔디

³한림성심대학 관광외식조리과

Antiinflammatory Effect of Aqueous Extract from Red Pepper on Lipopolysaccharide Induced Inflammatory Responses in Murine Macrophages

Hyuck-Se Kwon¹, Hyun-Kyung Shin¹, Sang-O Kwon², Kyung-Mok Yeo²,
Sang-Moo Kim², Bok Nam Kim³, and Jin-Kyung Kim^{1*}

¹Center for Efficacy Assessment and Development of Functional Foods and Drugs,
Hallym University, Gangwon 200-702, Korea

²S&D Co., Ltd, Gangwon 200-161, Korea

³Dept. of Tourism and Food Service Cuisine, Hallym College, Gangwon 200-711, Korea

Abstract

Inflammation is a pivotal component of a variety of diseases, such as atherosclerosis and tumour progression. Various naturally occurring phytochemicals exhibit antiinflammatory activity and are considered to be potential drug candidates against inflammation-related pathological processes. Red pepper is the most consumed species in Korea. However, the antiinflammatory effects of red pepper have not been characterized. Thus, the present study was designed to evaluate the effects of the aqueous extract from red pepper (RPAE) on lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory responses in murine macrophages. RPAE demonstrated strong antiinflammatory activity through its ability to reduce nitric oxide and prostaglandin E₂ production in the LPS-stimulated mouse macrophage cell, RAW264.7. It also inhibited the production of interleukin-6 (IL-6) on the LPS-stimulated RAW264.7 cells. Further study indicated that LPS-stimulated induction of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 was significantly inhibited by RPAE exposure (1,000 mg/mL) in RAW264.7 cells. Collectively, these data suggest that the use of RPAE may be a useful therapeutic approach to various inflammatory diseases.

Key words: red pepper, inflammation, nitric oxide, prostaglandin E₂, interleukin-6

서 론

고추(*Capsicum annuum* L.)는 가지과(Solanaceae)에 속하는 다년생 초본식물로, 한국인의 식생활에서 필수적인 향신료로 중요한 위치를 차지하고 있다. 고추에는 다량의 vitamin C와 E를 함유하고 있어 vitamin의 주요 공급원이 될 수 있을 뿐만 아니라(1,2), provitamin A와 carotenoid로 기인한 항산화작용은 익히 알려져 왔다(3,4). 고추의 매운맛을 내는 주요성분인 capsaicin의 항비만 효과는 다양한 연구를 통해 밝혀져 왔으며(5), 전통적으로 류마티스 관절염, 편두통, 대상포진, 비염 등의 신경성 장애 치료나 근육통의 완화제로 사용되고 있다(6-8). 또한 선행된 연구결과에 의하면, capsaicin은 간압, 위압, 골수압 등의 압세포의 증식을 억제하고, 압세포의 세포사멸을 유도하여 강력한 항암작용을 보이는 것으로 나타났다(9-13). 최근 고추 및 고추의 주요 생리

활성 성분의 생리학적 기능이 밝혀지고 있으나, 염증에 대한 고추 및 고추의 생리활성성분의 효과에 대한 연구는 매우 미비한 실정이다.

염증은 외부로부터의 자극에 대한 생체조직의 방어 반응의 하나로, 조직 변질, 순환장애와 조직 증식의 세 가지를 병발하는 복잡한 병변이다(14). 염증반응은 선천성 면역반응의 일부로 병원체에 특이적으로 존재하는 세포 표면의 패턴을 인식함으로써 시작된다. 대식세포(macrophage)는 그런 특이적으로 존재하는 세포 표면을 가진 세포를 비자기(non-self)로 인식하고 병원체 표면에 부착한다(14). 염증의 발생 원인으로는 다양한 생화학적 현상이 관여하고 있으나, 특히 일산화질소(nitric oxide, NO)를 생성하는 효소인 일산화질소 생성효소(NO synthase, NOS)와 다양한 프로스타글란딘(prostaglandins, PGs)의 생합성을 매개하는 효소인 cyclooxygenase(COX)가 염증반응을 조절하는 중요한 매개

*Corresponding author. E-mail: kimjin@hallym.ac.kr
Phone: 82-33-248-3106, Fax: 82-33-248-3103

체로 알려져 있다(15-18). 이와 같이 NO 및 PGs가 염증반응과 밀접하게 관련되어 있어, 이들의 생성과 생성에 관여하는 효소의 발현을 조절할 수 있는 물질이 염증질환의 예방 및 치료제로서 주목을 받고 있다. 특히 식품으로부터 분리·정제된 물질은 비교적 독성이 적어 의약품에 비해 장기간 섭취하여도 안전하다는 점 때문에 각종 염증성 질환의 치료제 및 치료보조제로 각광을 받고 있다.

본 연구에서는 마우스의 대식세포주인 RAW264.7 세포를 이용한 *in vitro* 실험 계에서 홍고추가루의 수용성 추출물(aqueous extract from red pepper, RPAE)이 염증반응의 매개물질들의 생성억제에 관여하는지를 검토함으로써, 고추의 수용성추출물의 항염증효과를 평가하고자 수행되었다.

재료 및 방법

시약

Lipopolysaccharide(LPS)는 Sigma-Aldrich사(St. Louis, MO, USA)에서 구입을 하였다. Dulbecco's Modified Eagle's Medium(DMEM), Fetal Bovine Serum(FBS), Penicillin 및 Streptomycin은 Hyclone사(Logan, UT, USA)에서 구입하였다. CellTiter 96 Aqueous One Solution과 Griess reagent system은 Promega사(Madison, WI, USA)에서 구입하였고, PGE₂ enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) kit는 R&D사(Minneapolis, MI, USA)에서 구입하였다. Tumor necrosis factor- α (TNF- α)와 Interleukin-6(IL-6) ELISA kit는 eBioscience사(San Diego, CA, USA)에서 구입하여 사용하였다. Inducible NOS(iNOS)와 COX-2 항체는 Cell signaling사(Danvers, MA, USA)에서, β -actin 항체는 Sigma사로부터 구입하였다.

실험재료 및 시료의 제조

강원도 영월농협에서 구입한 홍고추가루에 10배량(w/v)의 정제수를 가하여 121°C, 2시간 동안 정치, 가압하여 홍고추가루의 수용성 추출물을 얻었다(36 L, 5 Brix). 추출한 홍고추가루의 수용성 성분을 Whatman No.2 Filter paper를 이용하여 여과한 후 3배 감압 농축하였다(12 L, 15 Brix). 농축물에 95% 에탄올을 첨가하여 최종농도 70%로 조정하여 교반하고 12시간 정치 후, 침전물과 상등액을 분리하였다. 상등액을 제거한 침전물에 2배량(w/v)의 정제수를 가하여 용해시킨 후, 감압농축 하여 에탄올을 제거하여 동결건조하였다(Fig. 1).

세포 배양 및 세포증식 측정

마우스의 대식세포주인 RAW264.7 세포는 한국세포주은행에서 분양 받아 사용하였다. 세포 배양액은 DMEM 배양액에 10% FBS와 100 Unit/mL streptomycin과 100 μ g/mL penicillin을 첨가한 배양액을 사용하였다. 세포는 5%의 CO₂와 37°C 조건하에서 배양하였다. 세포 배양을 위한 모든 처

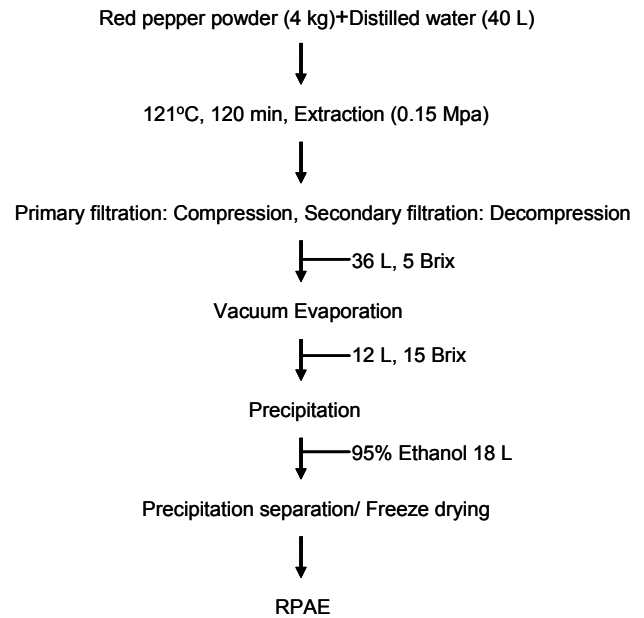


Fig. 1. Procedure for extraction of aqueous extract from red pepper (RPAE).

리 및 시료의 제조는 무균 테이블에서 시행하였고, 시험에 사용된 모든 시험 기구는 고압 멸균기를 이용, 멸균 하에서 사용하였다.

세포증식 능력을 측정하기 위해 RAW264.7 세포를 96 well plate에 well 당 1×10^4 세포가 되도록 분주한 후 12시간 배양하였다. 세포배양액을 이용하여 RPAE를 0, 10, 100, 500 그리고 1,000 μ g/mL 농도로 작성하여, 세포에 처리하여 24시간 배양한 후, CellTiter 96 Aqueous One solution assay를 이용하여 세포증식에 미치는 RPAE 효과를 측정하였다.

NO와 PGE₂ 측정

RAW264.7 세포를 48 well plate에 5×10^4 cells/well이 되도록 분주한 후 12시간 배양하였다. RPAE 10, 100, 500, 1,000 μ g/mL과 LPS 1 μ g/mL의 농도로 동시 처리 또는 LPS를 단독 처리하여 18시간 배양한 후, 세포 배양액을 얻어 배양액 중에 함유된 NO의 양을 Griess Reagent System을 이용하여 측정하였고, PGE₂는 PGE₂ ELISA kit을 사용하여 측정하였다.

사이토카인 측정

RAW264.7 세포를 48 well plate에 5×10^4 cells/well이 되도록 분주한 후 12시간 배양하였다. RPAE 10, 100, 500, 1,000 μ g/mL과 LPS 1 μ g/mL의 농도로 동시 처리 또는 LPS를 단독 처리하여 24시간 배양한 후 세포 배양액을 얻은 다음 배양액에 함유된 사이토카인을 ELISA kit을 이용하여 측정하였다.

Western blot assay

iNOS와 COX-2의 발현 양을 측정하기 위해서 RAW

264.7 세포를 100 mm 배양접시에 1×10^6 세포가 되도록 분주한 후 12시간 배양하였다. RPAE 10, 100, 500, 1,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 와 LPS(1 $\mu\text{g}/\text{mL}$)를 동시처리 혹은 단독 처리하여 18시간 배양한 후 phosphate buffer saline(PBS)으로 2회 세척하고, Pro-prep protein extraction solution(iNtRon, USA)을 이용하여 세포 내 단백질을 얻었다. BCA assay reagent (Pierce, USA)로 단백질의 농도를 측정 후, 동량의(40 μg) 단백질을 8%(iNOS)와 10%(COX-2) SDS-PAGE gel에서 전기영동 후, nitrocellulose membrane으로 옮겼다. 항체의 비 특이적 결합을 억제시키기 위해 membrane을 5% 탈지분유 액이 포함된 TBST(50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 150 mM NaCl, 0.1% Tween-20)로 1시간 실온에서 배양하였다. 그 후, iNOS와 COX-2의 항체를 이용하여 4°C에서 밤새 반응시켰다. iNOS와 COX-2 발현 양은 horseradish peroxidase (HRP)가 붙어있는 secondary antibodies로 실온에서 2시간 반응 후 chemiluminescence reagents(Amersham Biosciences, Piscataway, NJ, USA)를 이용하여 확인하였다.

자료의 통계처리

자료의 통계처리는 GraphPad Prism 4.0(GraphPad software, San Diego, CA, USA)프로그램을 이용하였다. 시험물질 투여군과 대조군의 차이를 비교하기 위하여 One-way analysis variance(ANOVA)를 이용하였다. $p < 0.05$ 이상일 때만 통계적 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결과 및 고찰

세포증식에 미치는 영향

대식세포는 생체 내 모든 조직에 골고루 분포되어 있으며 선천성면역을 담당하는 면역세포이다. 대식세포는 병원체 등으로 인한 염증반응 시에 NO와 같은 활성산소종 및 IL-6과 같은 염증성 사이토카인을 생산하여 감염초기에 생체 방어에 중요한 역할을 하는 세포로 알려져 있다(16-20). 본 연구에서는 홍고추가루의 수용성 추출물이 항염증 활성을 갖는지를 검토하기 위해 마우스의 대식세포주인 RAW264.7 세포를 선택하여 *in vitro* 실험을 진행하였다. 먼저 RPAE가 RAW264.7 세포증식에 미치는 영향을 관찰하였다. RPAE의 처리에 의한 RAW264.7 세포의 증식에 미치는 영향을 관찰하기 위해, RPAE를 0, 10, 100, 500, 1,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 농도로 처리하여 24시간 배양 후, RAW264.7 세포의 증식을 측정하였다. 그 결과 본 실험에 사용한 어떤 농도에서도 RPAE의 세포독성을 관찰할 수 없었다. 특히 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상의 농도에서는 RPAE를 처리하지 않은 군과 비교해 볼 때, RAW264.7 세포의 증식을 유도하는 것을 관찰하였다(100 $\mu\text{g}/\text{mL}$: $p < 0.05$; 500, 1,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$: $p < 0.001$, Fig. 2). 따라서 이하의 실험에서는 0~1,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 농도의 RPAE를 사용하여 실험을 진행하였다.

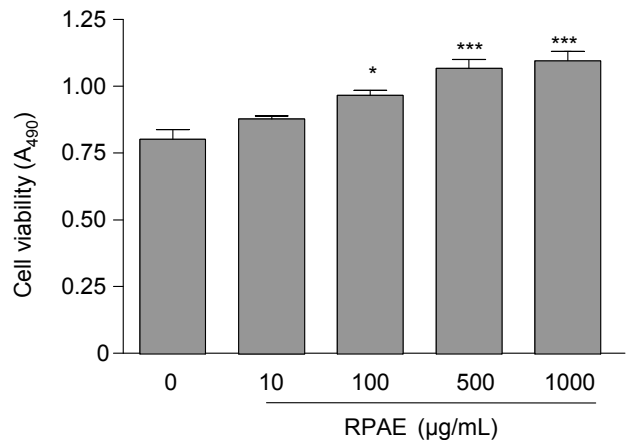


Fig. 2. Cytotoxicity of the acqueous extract from red pepper (RPAE) against RAW264.7 cells. Cells were treated with 0~1,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ of RPAE for 24 hr. Cell viability was determined using the CellTiter 96 AQueous One Solution Assay. The results are expressed as mean \pm SEM from four independent experiments. Statistical significance is based on the difference when compared with 0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$).

NO와 PGE₂ 생성에 미치는 영향

그람음성세균(gram negative bacteria)의 내독소(endotoxin)로 알려진 LPS를 대식세포에 처리하게 되면 NO, PGs, 염증성 사이토카인과 같은 다양한 물질들이 생성되어 염증반응을 조절하는 다양한 병리학적 반응이 유도된다(17). 따라서 본 연구에서는 *in vitro* 실험 계에서 대식세포의 염증반응을 유도하기 위해 LPS(1 $\mu\text{g}/\text{mL}$)를 RAW264.7 세포에 첨가하여 이하의 실험을 진행하였다. 먼저 RPAE의 항염증 작용을 검토하고자, RAW264.7 세포에 염증반응을 유도하는 LPS와 함께 다양한 농도의 RPAE를 동시에 처리한 후, RPAE 첨가에 의한 NO와 PGE₂의 생성억제효과를 관찰하였다. Fig. 3A에 나타난 것처럼, RAW264.7 세포에 LPS를 처리하여 증가된 NO의 생성은 500, 1,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 RPAE를 첨가함으로써 LPS 단독처리 군에 비해 유의적으로 감소하였다($p < 0.001$).

다음으로, 염증반응의 또 다른 체내 매개물질 중 하나인 PGE₂ 생성에 대한 RPAE의 효과를 측정하였다. Arachidonic acid로부터 COX-2에 의해 생성이 유도되어 염증반응을 조절하는 것으로 알려진 PGE₂의 경우, LPS 단독처리 군과 비교하여 1,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 RPAE 처리에 의해 유의적으로 감소하였다($p < 0.05$, Fig. 3B). 이와 같은 결과는 염증반응 시 RPAE(1,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$)의 처리가 주요 염증성 매개물질인 NO 및 PGE₂의 생성을 억제함으로써 항염증 활성을 나타냄을 시사하고 있다.

iNOS 및 COX-2 단백질 발현에 미치는 영향

염증반응 매개물질인 NO와 PGE₂는 각각 iNOS와 COX라는 효소에 의해 생합성 된다. NOS는 iNOS, neuronal NOS, 그리고 endothelial NOS(eNOS)의 3종류가 존재한다. 이중 iNOS는 염증반응을 조절하는데 중요한 역할을 담당하고 있

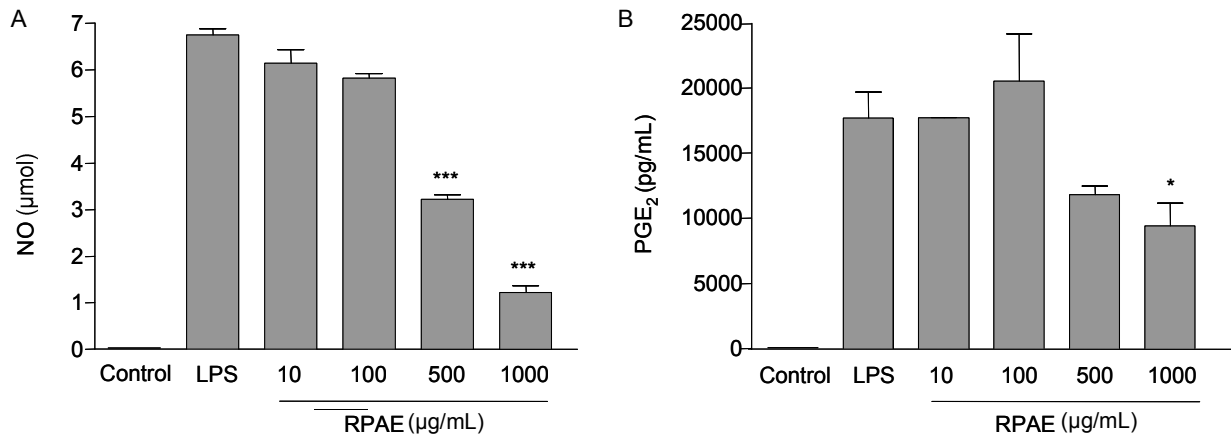


Fig. 3. Inhibition of lipopolysaccharide (LPS)-induced nitrite (NO) (A) and prostaglandin (PG) E₂ (B) production in RAW264.7 cells by the aqueous extract from red pepper (RPAE). Cells treated with 10, 100, 500 or 1,000 µg/mL of RPAE in the presence of 1 µg/mL LPS or with LPS alone for 18 hr. The results are expressed as mean±SEM from four independent experiments. The concentrations of nitrite and PGE₂ were measured as described in Materials and Methods. Statistical significance is based on the difference when compared with LPS-stimulated cells (*p<0.05, ***p<0.001).

으며, iNOS에 의해 증가된 NO는 패혈성 쇼크(septic shock), 조직 손상, 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis) 등과 같은 질병을 유발하는 원인물질의 하나이다. PG는 다양한 세포로부터 COX에 의해 생성된다. COX는 두 종류가 존재한다. COX-1은 생체 내의 대부분의 조직에 존재하며, PG 생성에 관여한다. 반면, COX-2는 growth factors, mitogens, 사이토카인 등과 같은 요인에 의해 발현이 증가되어 다량의 PG를 생성함으로써 염증관련 질병을 유발하는 것으로 밝혀져 있다.

위에서 관찰된 RPAE의 NO와 PGE₂의 생성억제 효과가 이들 생성하는 iNOS와 COX-2의 단백질 발현억제에 기인하는가의 여부를 이들 단백질에 대한 western blot 방법으로 조사하였다. RAW264.7 세포에 LPS(1 µg/mL) 단독처리 또는 LPS와 RPAE를 동시에 처리한 후, iNOS와 COX-2 단백질의 발현에 미치는 RPAE의 영향을 관찰한 결과, RAW264.7 세포에 LPS를 처리함으로써 iNOS와 COX-2 단백질의 발현이 급격히 증가되었다. 그러나 RPAE를 처리함으로써 iNOS 단백질 발현을 농도 의존적으로 감소시킴을 관찰하였다(Fig. 4A). COX-2 단백질 발현 양의 변화를 관찰한

결과, RPAE 첨가가 LPS 처리에 의해 유도된 COX-2 단백질 발현을 1,000 µg/mL의 농도에서 저하시키는 것을 관찰하였다(Fig. 4B). 이상의 결과들을 종합하여 보면, 염증반응 시 RPAE의 처리가 iNOS와 COX-2 단백질 발현 양을 감소시켜 NO 및 PGE₂ 생성을 억제함으로써 항염증 효과를 나타냄을 시사하고 있다.

염증성 사이토카인 분비에 미치는 영향

IL-6 및 TNF-α로 대표되는 염증성 사이토카인은 염증반응을 매개하는 물질로 특히 초기 염증반응에 깊이 관여하고 있는 것으로 알려져 있다(14). RPAE가 염증반응 시 대식세포가 분비하는 염증성 사이토카인의 생성에 미치는 영향을 관찰하기 위해, RAW264.7 세포에 LPS(1 µg/mL) 단독처리 혹은 LPS와 RPAE를 각 농도로 24시간 처리 후, 배지로 분비된 IL-6과 TNF-α의 농도를 ELISA방법으로 측정하였다. IL-6의 경우 1,000 µg/mL의 농도 RPAE 처리에 의해 그 생성의 유의적인 감소를 나타냈다(p<0.05, Fig. 5A). 그러나 Fig. 5B에 나타낸 것과 같이 LPS 단독처리 군에 비하여 RPAE 처리에 의한 TNF-α 분비억제는 관찰되지 않았다.

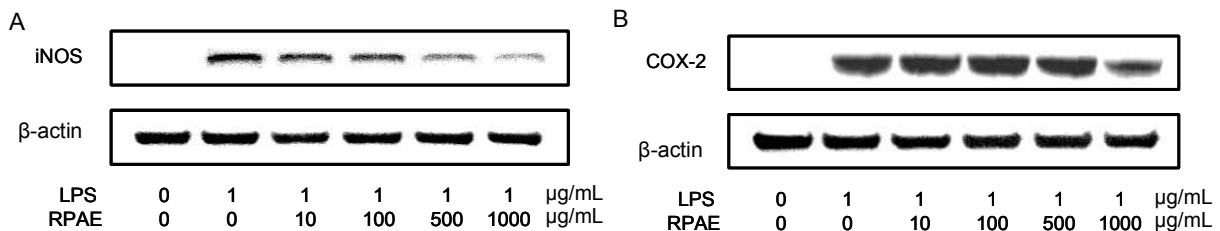


Fig. 4. Suppressive expression of inducible NOS (iNOS) (A) and cyclooxygenase 2 (COX-2) (B) in RAW264.7 cells by the aqueous extract from red pepper (RPAE). Cells treated with 10, 100, 500 or 1,000 µg/mL of RPAE in the presence of 1 µg/mL LPS or with LPS alone for 18 hr. The 40 µg of protein obtained from each cell lysates was resolved on 8% and 10% SDS-PAGE for iNOS and COX-2, respectively. Western blot analysis was performed as described in Materials and Methods.

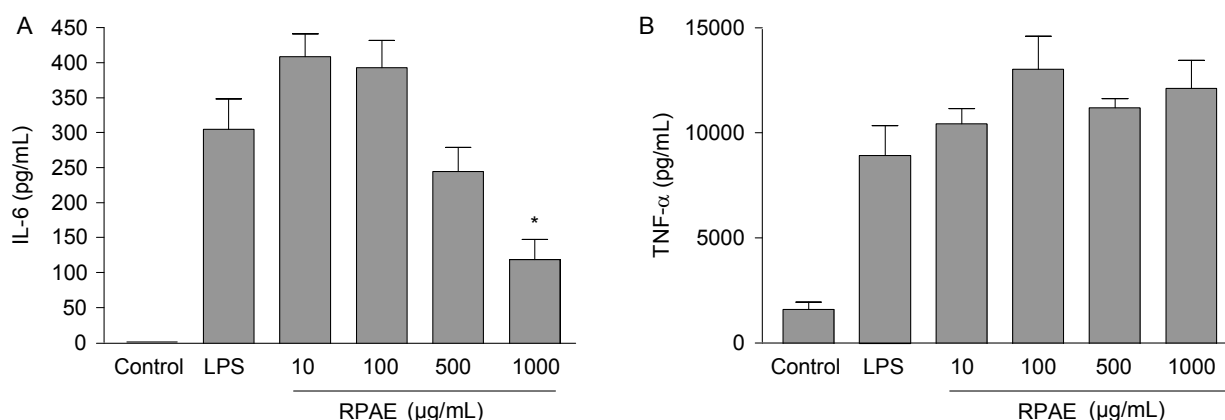


Fig. 5. Suppression of lipopolysaccharide (LPS)-induced interleukin-6 (IL-6) (A) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) (B) production in RAW264.7 cells by the aqueous extract from red pepper (RPAE). Cells treated with 10, 100, 500 or 1,000 $\mu\text{g/mL}$ of RPAE in the presence of 1 $\mu\text{g/mL}$ LPS or with LPS alone for 24 hr. The results are expressed as mean \pm SEM from four independent experiments. Statistical significance is based on the difference when compared with LPS-stimulated cells (* $p < 0.05$).

최근 생리활성 물질로서의 고추 및 고추로부터 유래한 특정성분에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 일례로 고추의 주요 생리활성 성분으로 알려진 capsaicin은 다양한 *in vitro* 및 *in vivo* 연구를 통해 항비만, 항암, 항염증의 효능을 갖는 것으로 밝혀졌다(4-13). 특히, capsaicin을 LPS와 함께 RAW264.7 세포에 처리하게 되면 염증반응의 주요 신호전달체계인 nuclear factor- κB 의 활성을 저해하여, NO, PGE₂ 및 TNF- α 의 생성을 억제함으로써 항염증 작용을 발휘함이 밝혀졌다(21,22). 그러나 capsaicin은 물에 녹지 않고 알코올, 에테르, 클로포름, 벤젠 등의 유기용매에서 용해됨으로 본 연구에 사용된 RPAE의 항염증 작용이 capsaicin에 기인한다고 볼 수 없다. 최근 고추의 수용성 추출물이 강력한 항산화 작용을 통해 뇌세포를 보호한다는 연구결과가 발표되었기는 하나(23), 고추의 수용성 성분이 갖는 생리활성에 대한 연구는 매우 미비한 실정이라 할 수 있다. 이러한 가운데 본 연구는 고추의 수용성 추출물인 RPAE(1,000 $\mu\text{g/mL}$)가 염증반응을 매개하는 다양한 인자(NO, PGE₂, IL-6)의 생성을 억제하여 항염증 활성을 나타냄으로써 고추의 수용성 성분이 다양한 염증질환을 예방하기 위한 기능성식품 소재로서 가능성을 보여주는 연구라 할 수 있다.

요 약

본 연구의 목적은 향신료로서 한국인의 식생활에 중요한 위치를 차지하고 있는 홍고추가루 수용성 추출물의 항염증 활성을 검토해보고자 수행되었다. 그 결과 홍고추가루의 수용성 추출물은 LPS 처리에 의한 NO 및 PGE₂의 생성을 현저히 억제시키는 것을 관찰할 수 있었으며, NO의 생합성효소인 iNOS 단백질의 발현 또한 억제시킴을 확인할 수 있었다. 홍고추가루의 수용성 추출물은 염증성 사이토카인인 IL-6의 생성억제 효과도 탁월하였다. 이러한 연구결과로 볼 때 고추의 수용성 추출물이 대식세포에 의해 생성되는 염증반

응의 매개물질인 NO, PGE₂, IL-6의 생성을 억제함으로써 염증반응을 완화시켜 주는 것으로 판단된다. 차후 항염증 활성을 갖는 홍고추가루의 수용성 추출물의 성분을 동정하는 연구가 필요할 것으로 사료되며, 고추가 식품유래의 항염증 활성을 갖는 제품 개발에 있어 유용한 식품자원 원료로 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

감사의 글

본 논문은 지식경제부 지역혁신센터사업(한림대 식의약품의 효능평가 및 기능성 소재개발 센터)의 지원에 의해 얻은 결과이므로 이에 감사드립니다.

문 헌

1. Daood HG, Vinkler M, Markus F, Hebshi EA, Biacs PA. 1996. Antioxidant vitamin content of spice red pepper (paprika) as affected by technological and varietal factors. *Food Chem* 55: 365-372.
2. Krinsky NI. 1994. The biological properties of carotenoids. *Pure Appl Chem* 66: 1003-1010.
3. Krinsky NI. 2001. Carotenoids as antioxidants. *Nutrition* 17: 815-817.
4. Mattedi CM, McCarthy G, Lombardi A, Pignone A, Partsch G. 1995. Neurogenic influences in arthritis: potential modification by capsaicin. *J Rheumatol* 22: 1447-1449.
5. Diepvens K, Westerterp KR, Westerterp-Plantenga MS. 2007. Obesity and thermogenesis related to the consumption of caffeine, ephedrine, capsaicin, and green tea. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292: R77-85.
6. Sicuteri F, Fusco BM, Marabini S, Campagnolo V, Maggi CA, Geppetti P, Fanciullacci M. 1989. Beneficial effect of capsaicin application to the nasal mucosa in cluster headache. *Clin J Pain* 5: 49-53.
7. Watson CP, Evans RJ, Watt VR. 1988. Post-herpetic neuralgia and topical capsaicin. *Pain* 33: 333-340.
8. Kang SN, Chung SW, Kim TS. 2001. Capsaicin potentiates 1,25-dihydroxyvitamin D₃- and ATRA-induced differ-

- entiation of human promyelocytic leukemia HL-60 cells. *Eur J Pharmacol* 420: 83-90.
9. Zhang J, Nagasaki M, Tanaka Y, Morikawa S. 2003. Capsaicin inhibits growth of adult T-cell leukemia cells. *Leuk Res* 27: 275-283.
 10. Palevitch D, Craker LE. 1995. Nutritional and medicinal importance of red pepper (*Capsicum* spp.). *J Herbs Spices Med Plants* 3: 55-83.
 11. Ito K, Nakazato T, Yamato K, Miyakawa Y, Yamada T, Hozumi N, Segawa K, Ikeda Y, Kizaki M. 2004. Induction of apoptosis in leukemic cells by homovanillic acid derivative, capsaicin, through oxidative stress: Implication of phosphorylation of p53 at ser-15 residue by reactive oxygen species. *Cancer Res* 64: 1071-1078.
 12. Kim JD, Kim JM, Pyo JO, Kim SY, Kim BS, Yu R, Han IS. 1997. Capsaicin can alter the expression of tumor forming-related gene which might be followed by induction of apoptosis of a Korean stomach cancer cell line, SNU-1. *Cancer Lett* 120: 235-241.
 13. Mori A, Lehmann S, O'Kelly J, Kumagai T, Desmond JC, Pervan M, McBride WH, Kizaki M, Koeffler HP. 2006. Capsaicin, a component of red peppers, inhibits the growth of androgen-independent, p53 mutant prostate cancer cells. *Cancer Res* 66: 3222-3229.
 14. Tizard IR. 1986. *Immunology: an introduction inflammation*. 2nd ed. Saunders College Publishing, New York, NY, USA. p 423-441.
 15. Lawrence T, Wiilloughby DA, Gilroy DW. 2002. Anti-inflammatory lipid mediators and insights into the resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol* 2: 787-795.
 16. Higuchi M, Hisgahi N, Taki H, Osawa T. 1990. Cytolytic mechanisms of activated macrophages. Tumor necrosis factor and L-arginine-dependent mechanisms act synergistically as the major cytolytic mechanisms of activated macrophages. *J Immunol* 144: 1425-1431.
 17. Laflamme N, Rivest S. 2001. Toll-like receptor 4: The missing link of the cerebral innate immune response triggered by circulating gram-negative bacterial cell wall components. *FASEB J* 15: 155-163.
 18. Willeaume V, Krays V, Mijatovic T, Huez G. 1996. Tumor necrosis factor- α production induced by viruses and by lipopolysaccharide in macrophages: similarities and differences. *J Inflamm* 46: 1-12.
 19. Iontcheva I, Amar S, Zawawi KH, Kantarci A, Van Dyke TE. 2004. Role for moesin in lipopolysaccharide-stimulated signal transduction. *Infect Immun* 72: 2312-2320.
 20. Baud V, Karin M. 2001. Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives. *Trend Cell Biol* 11: 372-377.
 21. Park JY, Kawada T, Han IS, Kim BS, Goto T, Takahashi N, Fushiki T, Kurata T, Yu R. 2004. Capsaicin inhibits the production of tumor necrosis factor alpha by LPS-stimulated murine macrophages, RAW 264.7: a PPARgamma ligand-like action as a novel mechanism. *FEBS Lett* 572: 266-270.
 22. Kim CS, Kawada T, Kim BS, Han IS, Choe SY, Kurata T, Yu R. 2003. Capsaicin exhibits anti-inflammatory property by inhibiting I κ B- α degradation in LPS-stimulated peritoneal macrophages. *Cell Signal* 15: 299-306.
 23. Oboh G, Rocha JB. 2008. Hot pepper (*Capsicum* spp.) protects brain from sodium nitroprusside- and quinolinic acid-induced oxidative stress in vitro. *J Med Food* 11: 349-355.

(2009년 7월 2일 접수; 2009년 9월 4일 채택)