

식이 폴리페놀 성분 resveratrol과 일반의약품의 복합처리에 의한 간 및 장관계 세포독성 평가

김다람 · 김미리 · 홍정일*
서울여자대학교 자연과학대학 식품과학부

Evaluation of the Cytotoxic Effects of Resveratrol Treatment with Over-the-counter Drugs on the Hepatic and Intestinal Cells

Daram Kim, Mi-Ri Kim, and Jungil Hong*

Division of Food Science, College of Natural Science, Seoul Women's University

Abstract Resveratrol is a natural polyphenolic compound frequently found in grapes. The biological actions of resveratrol have been extensively investigated both *in vitro* and *in vivo*. The interactions of resveratrol with commonly-consumed drugs, however, have rarely been studied. In this study, the cytotoxic properties of resveratrol on the hepatic and intestinal cells in the presence of over-the-counter (OTC) drugs, including acetaminophen (AAP), aspirin (Asp), and ibuprofen (Ibu), were evaluated. The cytotoxic effects of resveratrol on hepatic HepG2 and colonic HCT 116 cells were not markedly changed in the presence of AAP, Asp, or Ibu. Conversely, the cytotoxicity of OTC drugs was not affected by resveratrol either. Concentrations of resveratrol below 10 mM significantly increased HepG2 cell growth after 48 or 72 hr incubation; however, the growth-stimulating effect was not observed in the presence of AAP. When HCT 116 cells were treated with OTC drugs before or after resveratrol, the cytotoxic effects were not significantly altered. The present study provides basic information for the potential health effects of the interactions between resveratrol and commonly-consumed OTC drugs.

Key words: resveratrol, acetaminophen, aspirin, ibuprofen, food-drug interaction, cytotoxicity

서 론

식물이 자외선이나 오존, 해충 등에 의해 스트레스를 받게 될 때 생성하는 resveratrol은 폴리페놀성 물질로서 항암, 항염증, 항 심혈관질환 등의 효과가 있다고 알려져 있다(1). Resveratrol은 포도나 적포도주에 다량 함유되어 있는데, 적포도주를 많이 섭취하는 프랑스인들에게 심혈관계질환 발병률이 상대적으로 낮다는 French paradox와 관련하여 resveratrol의 섭취가 그 요인 중 하나로 생각되고 있다(2). Resveratrol은 cyclooxygenase-2의 transcription을 억제하고 inducible nitric oxide synthase의 활성을 저해하거나(3,4) nuclear factor κ B의 활성을 저해함으로써 항염증에 관여한다고 알려져 있다(5). 한편, resveratrol이 estrogen의 agonist 또는 antagonist로 작용하여 세포증식 및 관련 유전자 발현에 영향을 미친다는 연구도 활발히 진행되고 있다(6,7). 또한 resveratrol은 cyclooxygenase, hydroperoxidase의 활성을 저해하고 prostaglandin의 합성을 억제하는 등의 기작을 통해 암의 개시(initiation), 촉진(promotion) 및 진행(progression)의 각 단계에 관여함으로써 암 예방 효과를 나타낸다고 보고되었다(1,8,9). 최근의 연구 결과에

따르면, resveratrol은 전립선암 세포주의 G1/S기 전환을 막음으로써 세포의 성장을 억제하거나 세포자연사(apoptosis)를 유도하고(10), 유방 내피세포의 증식을 억제한다고도 알려졌다(11). Resveratrol의 세포성장 억제에 미치는 영향에 관하여 상반된 연구결과들이 보고되고 있는데, 상대적으로 고농도에서 세포의 증식억제 및 apoptosis 유도 효과가 있다고 보고된 반면, 저농도에서는 특정 세포에 대한 세포증식 촉진효과를 나타낸다고 밝혀졌다(12).

Paracetamol(acetaminophen, AAP), acetylsalicylic acid(aspirin, Asp), ibuprofen(Ibu)과 같은 해열 및 소염진통제들은 일반의약품으로서 의사의 처방전 없이도 소비자가 손쉽게 구매하여 복용할 수 있다. 이들은 체내에 흡수되어 glucuronidation, sulfation 등의 phase II 대사과정을 통해 독성이 없는 물질로 전환되어 배설되는데, 그 과정에서 glutathion이 소모되거나 phase I 대사효소인 cytochrome P450의 작용에 의해 독성을 가진 중간 생성물이 생성되기도 한다(13-15). 최근 몇 가지 약물들이 같이 섭취된 식품 성분들과의 상호작용으로 인해 대사 및 체내 수준 등의 변화를 야기하는 사례들이 보고되었으며(16-20), 이로인해 과생될 수 있는 부작용 및 유해성 등에 대한 관심이 모아지고 있다. 하지만 AAP, Asp, 및 Ibu와 같은 다소비 일반의약품과 식이 중 광범위하게 함유되어있는 기능성 성분인 폴리페놀성 화합물이 함께 혼용되었을 때의 상호작용에 대한 연구는 아직 미비한 상태이다. 따라서 다양한 생리활성을 가진 식이성분인 resveratrol과 이러한 약물들이 같이 섭취되었을 때 체내에서 흡수, 분배, 생체전환 및 대사, 배설과정 등의 상호작용으로 인한 부작용이나 약효의 증감 또는 resveratrol 활성의 변화 등의 연구는 폴리페놀성 식이성분

*Corresponding author: Jungil Hong, Division of Food Science, Seoul Women's University, Seoul 139-774, Korea
Tel: 82-2-970-5639
Fax: 82-2-970-5977
E-mail: hjil@swu.ac.kr
Received November 19, 2009; revised January 14, 2010;
accepted January 15, 2010

의 생리활성과 관련하여 중요한 분야로서 다루어져야 할 것으로 사료된다. 본 연구에서는 식이 폴리페놀성분 resveratrol과 다소비 일반의약품 AAP, Asp, 및 Ibu를 같이 섭취하였을 때 발생할 수 있는 성분 간 상호작용에 대한 기초연구로서 간세포와 장관계 세포에 대한 독성 및 세포증식 효과의 변화를 조사하였다.

재료 및 방법

실험재료 및 세포주

Resveratrol과 일반의약품 성분 Asp, Ibu는 Sigma-Aldrich chemical Co.(St Louis, MO, USA)에서 구입하였고, AAP는 Fluka chemical Co.(Buchs, Switzerland)에서 구입하였다. 실험에 사용된 resveratrol 및 약물류는 각각 100 mM 또는 1 M의 농도로 dimethyl sulfoxide(DMSO)에 녹여 aliquot으로 제조한 후, -80°C 에 저장하여 사용하였다. 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide(MTT)는 Amresco Inc.(Solon, OH, USA)에서 구입하여 사용하였고, 그 외에 사용된 모든 시약은 Sigma-Aldrich chemical Co.에서 구입하였다. 인간 대장암세포주 HCT 116, 간암 세포주 HepG2 및 rat 장관 정상세포주 IEC-6는 American Type Culture Collection(Manassas, VA, USA)로 부터 분양 받았다. 세포 배양에 사용된 배지 및 fetal bovine serum(FBS)은 각각 Hyclone (Logan, UT, USA)과 Sigma-Aldrich로부터 구입하였다. 장관계 세포들은 10% FBS와 100 unit/mL penicillin, 0.1 mg/mL streptomycin이 포함된 DMEM 배지에서 배양하였고, HepG2 세포는 10% FBS, penicillin, streptomycin이 포함된 MEM 배지에 추가로 1% non-essential amino acid를 첨가하여 배양하였다. 모든 세포주는 약 80% confluency에 도달하였을 때 계대하였고, 습도 95%, 37°C , 5% CO_2 조건의 배양기에서 배양하였다.

세포처리 및 독성평가

상기 조건에서 배양된 세포를 trypsin-EDTA로 처리하여 단일 세포 현탁액으로 만든 후, 96 well plate에 well당 약 10^4 세포씩 분주하여 37°C , 5% CO_2 조건의 배양기에서 배양하였다. 약 24시간 후 세포의 confluency가 80% 정도에 도달하였을 때, resveratrol과 일반의약품 성분 AAP, Asp 또는 Ibu를 serum free 배지에 처리 농도로 희석하여 well당 200 μL 씩 세포에 단독 또는 복합처리하였다. 처리순서에 따른 독성변화 평가를 위하여, 일반의약품 성분 또는 resveratrol을 먼저 단독처리하고 24시간 후 resveratrol 또는 일반의약품 성분이 포함된 배지로 각각 교체하여 36시간 더 배양하였다. 이들에 대한 세포독성은 MTT assay를 통하여 측정하였다. MTT 시약은 phosphate buffered saline에 5 mg/mL의 농도로 녹여 0.2 μm filter로 제공한 후, 4°C 에 보관하여 사용하였다. Resveratrol 및 일반의약품 성분을 일정 시간 처리 후, 기존배양액은 제거하고 MTT의 최종 농도가 0.5 mg/mL이 되도록 serum free 배지에 희석하여 각 well당 100 μL 씩 첨가하였다. 이를 37°C 에서 1-2시간 반응시킨 후, 생성된 보라색 MTT formazan을 DMSO로 용해하여 microplate reader(Triad LT, Dynex Technologies Inc, Chantilly, VA, USA)로 550 nm에서 흡광도를 측정하였다.

결과 분석 및 통계처리

모든 실험결과는 평균 \pm 표준편차로 나타내었고, 각 실험군별 유의차 분석은 Student's *t*-test 또는 One-way ANOVA와 Tukey's HSD test를 실시하여 99%의 유의수준에서 검정하였다. IC_{50} 값은 각 약물 및 resveratrol의 단독 또는 복합처리에 따른 농도별 세포사멸 결과로부터 직선부위에 대한 선형회귀식을 구하고 50%

사멸을 유도하는 농도를 계산하였다.

결과 및 고찰

약물에 의한 resveratrol의 세포독성 변화

약물 및 resveratrol에 의한 세포독성은 장관계 HCT 116 세포와 간 HepG2 세포에 대하여 단독 또는 복합처리 후 생존세포에 의한 MTT 환원능을 비교하여 평가하였다. 장관계와 간 조직은 식이성분 및 약물이 혈류를 통해 체내 각 조직으로 분배되기 전, 직접적으로 접촉하거나 일차적인 관문이 되는 부위로서 고농도

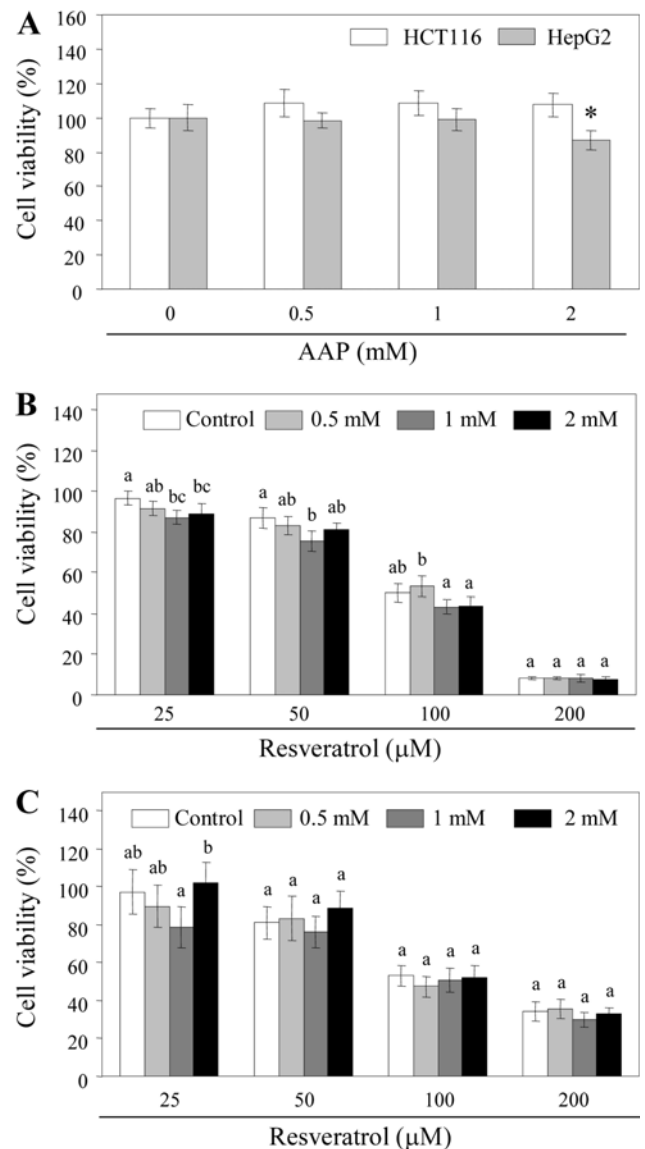


Fig. 1. Effects of resveratrol on viabilities of HCT 116 and HepG2 cells in the presence of AAP. (A) Cytotoxic effects of AAP on HCT 116 or HepG2 cells. (B and C) Effects of resveratrol on viabilities of HCT 116 (B) or HepG2 (C) cells in the presence of AAP. Cells were treated with different concentrations of resveratrol in the absence or presence of 0.5, 1, or 2 mM of AAP. After 24 hr incubation, viable cells were analyzed using MTT assay. Each value represents the mean \pm SD (n=8). *Significantly different from control according to Student's *t*-test (*, $p < 0.01$) (A). Different letters indicate a significant difference ($p < 0.01$) based on one-way ANOVA and the Tukey's HSD test (B and C).

Table 1. Changes in IC₅₀ values (μM) of resveratrol by AAP or Asp for inhibiting viability of HCT 116 and HepG2 cells

Drugs	IC ₅₀ of resveratrol (μM)	
	HCT 116	HepG2
Control	113.79±6.14 ¹⁾	135.71±9.29
AAP	0.5 mM	113.56±4.38
	1 mM	102.55±2.85 ²⁾
	2 mM	105.43±4.58*
Asp	0.5 mM	115.35±10.05
	1 mM	123.08±5.82
	2 mM	119.80±5.66

¹⁾Each value represents the mean±SD (n=8).

²⁾*Significantly different from control according to Student's *t*-test (*, *p*<0.01)

의 섭취성분에 노출될 수 있으며, 함께 섭취한 물질들의 화학적, 생물학적 상호작용이 빈번히 발생할 수 있다. 각 세포에 AAP를 2 mM까지 처리하여 24시간 후 세포독성을 평가한 결과 HCT 116 세포에서는 2 mM 농도까지 세포독성이 나타나지 않았으나, HepG2 세포는 2 mM 처리 시 약 13% 정도 사멸하였다(Fig. 1A). 한편, resveratrol을 200 μM까지 HCT 116 및 HepG2 세포에 24시간 처리하였을 때, 농도 의존적인 세포독성을 보였으며 각각 113.8 및 135.7 μM의 IC₅₀ 값을 나타내었다(Fig. 1A and B, Table 1).

Resveratrol(0-200 μM)과 AAP(0-2 mM)를 복합처리하여 HCT 116 세포에 대한 독성을 평가하였을 때, 25와 50 μM resveratrol 단독 처리구에 비하여 1 또는 2 mM AAP를 복합처리시 세포 생존율이 10% 이내로 약간 감소하는 경향을 나타내었고, 200 μM resveratrol 처리구에서는 AAP와의 복합처리에 의한 독성변화는 나타나지 않았다(Fig. 1B). Resveratrol의 HCT 116세포에 대한 IC₅₀ 값은 1 또는 2 mM의 AAP와 복합처리 시 유의적으로 감소하여, 약 10% 정도 독성이 증가하는 것으로 나타났다(Table 1). 한편, HepG2 세포에 resveratrol과 AAP를 복합처리하였을 때는 처리농도에 관계없이 resveratrol 단독처리 시와 비교하여 유의적인 독성의 차이가 나타나지 않았다(Fig. 1C). HepG2 세포에서 AAP와 같이 복합처리하였을 때 resveratrol의 IC₅₀ 값은 resveratrol 단독으로 처리하였을 때보다 약간 감소하였지만 유의적인 차이를 보이지 않았다(Table 1). AAP는 특히 간에서 에탄올 등과 같이 섭취하였을 경우 Phase I 대사과정 중 특히 cytochrome P450 2E1에 의한 독성대사 산물이 발생하며 급성 간독성 등을 유발한다고 알려져 있다(21-24). 본 실험결과에서는 resveratrol과 AAP의 복합처리에 의해 간 세포독성은 증가하지 않았으나 장관계 세포 독성은 약간 증가하는 것으로 나타났다.

HCT 116 및 HepG2 세포에 Asp를 단독으로 4 mM까지 농도 별로 24시간 처리한 결과, 각 세포주에 대하여 1 mM 농도까지는 세포독성을 나타내지 않았으나 2 mM 이상에서 유의적으로 세포활성을 감소시켰고 HCT 116 세포가 HepG2 세포보다 Asp에 대해서 민감한 것으로 나타났다(Fig. 2A). HCT 116 세포에 resveratrol과 Asp를 복합처리하였을 때, resveratrol 50 μM 이하의 농도에서 오히려 약물과의 독성이 상쇄되는 결과를 보였으며, 특히 25 μM의 resveratrol은 Asp에 의해 발현되는 독성을 완화시키는 결과를 나타내었다. 이러한 결과는 HCT 116 세포에 resveratrol과 Asp의 복합투여 시 IC₅₀ 값이 점진적으로 증가하는 경향에서도 유사하게 나타났다(Table 1). 한편 HepG2 간세포에서는 복합투여에 의한 독성감소 현상이 나타나지 않았으며 100 μM의 resveratrol과

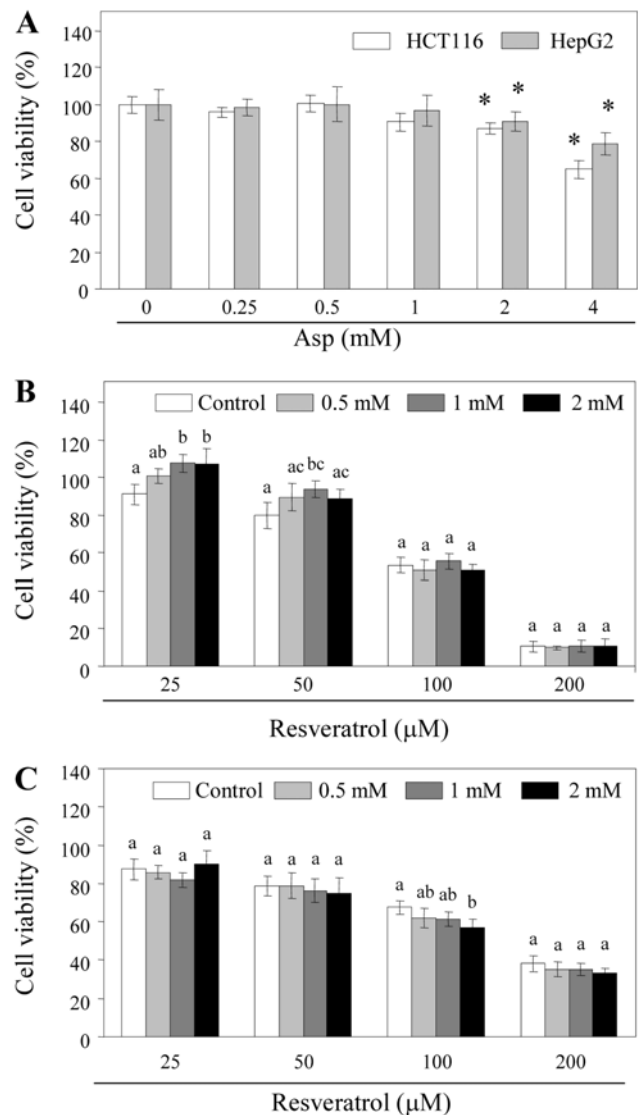


Fig. 2. Effects of resveratrol on viabilities of HCT 116 and HepG2 cells in the presence of Asp. (A) Cytotoxic effects of Asp on HCT 116 or HepG2 cells. (B and C) Effects of resveratrol on viabilities of HCT 116 (B) or HepG2 (C) cells in the presence of Asp. Cells were treated with different concentrations of resveratrol in the absence or presence of 0.5, 1, or 2 mM of Asp. After 24 hr incubation, viable cells were analyzed using MTT assay. Each bar represents the mean±SD (n=8). *Significantly different from control according to Student's *t*-test (*, *p*<0.01). Different letters indicate a significant difference (*p*<0.01) based on one-way ANOVA and the Tukey's HSD test (B and C).

복합투여한 Asp은 독성이 약간 증가되는 결과를 얻었다(Fig. 2C). 이상의 결과에서 세포별 또는 투여약물 및 농도에 따른 세포독성에 약간의 차이는 있으나, 대체적으로 AAP 또는 Asp 등의 약물과 resveratrol을 복합투여하였을 때 세포독성은 크게 변화하지 않는 것으로 나타났다.

Resveratrol에 의한 약물의 세포독성 변화

선행실험에서 나타난 약물과 resveratrol의 복합투여시 독성이 일부 상쇄되는 결과에 따라, 저농도의 resveratrol은 약물에 의해 발현되는 독성을 완화시킬 수 있으리라는 가능성을 바탕으로 다

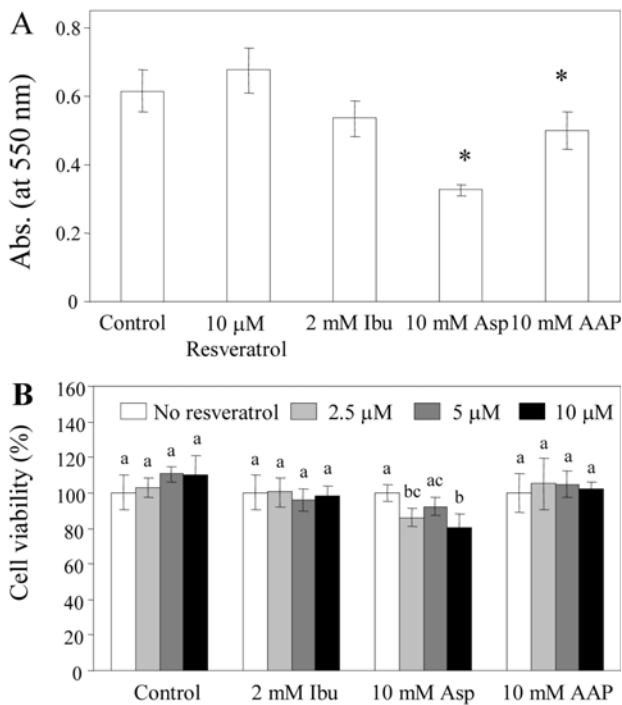


Fig. 3. Changes in cytotoxic effects of the OTC drugs on HepG2 cells by resveratrol. HepG2 cells were treated with each OTC drug or resveratrol alone (A) or together (B) for 24 hr. Each bar represents the mean±SD (n=8). *Significantly different from control according to Student's *t*-test (*, *p*<0.01) (A). Different letters indicate a significant difference (*p*<0.01) based on one-way ANOVA and the Tukey's HSD test (B).

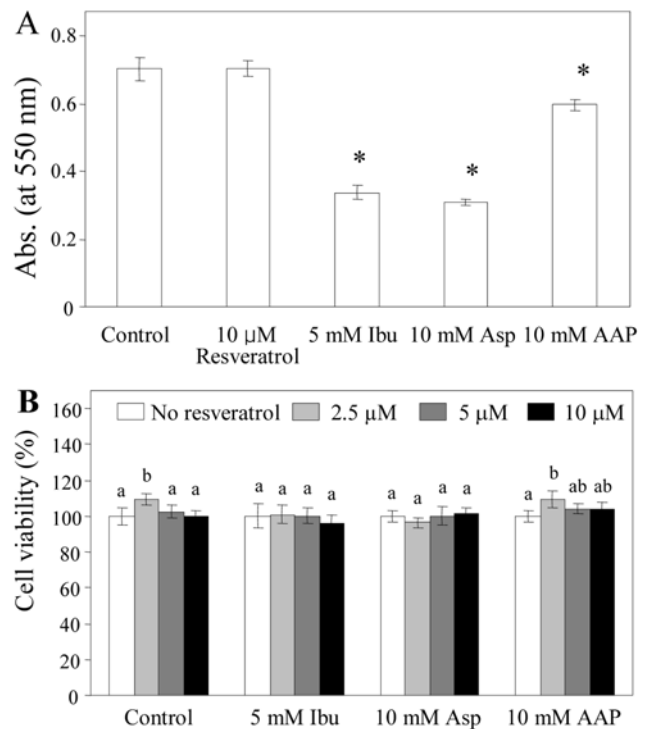


Fig. 4. Changes in cytotoxic effects of the OTC drugs on IEC-6 cells by resveratrol. IEC-6 cells were treated with each OTC drug or resveratrol alone (A) or together (B) for 24 hr. Each bar represents the mean±SD (n=8). *Significantly different from control according to Student's *t*-test (*, *p*<0.01) (A). Different letters indicate a significant difference (*p*<0.01) based on one-way ANOVA and the Tukey's HSD test (B).

음 실험을 진행하였다. HepG2 세포에 대해 resveratrol은 10 µM 이하에서 세포독성을 나타내지 않았으며, Ibu, Asp 및 AAP를 각각 2, 10과 10 mM을 24시간 처리하였을 때 각각 87, 53 및 81%의 세포생존율을 나타내었다(Fig. 3A). 세포독성을 나타내는 농도의 약물과 10 µM 이하 resveratrol을 HepG2 세포에 처리하였을 때, Ibu와 AAP에 의한 독성에는 변화가 없었으나 Asp에 의한 독성은 약간 증가하였다(Fig. 3B).

이상의 독성평가는 간암, 대장암 세포를 대상으로 이루어진 바, 정상세포로서 immortalized된 rat 장관계 IEC-6 세포에 대하여 약물에 의한 독성발현 및 resveratrol과의 복합처리에 의한 독성변화를 조사하였다. 각 약물의 단독처리시 HepG2 세포에서와 유사한 독성을 나타내었고, Asp 또는 AAP를 10 mM 농도로 처리하였을 때 세포생존율은 각각 44와 85%였다(Fig. 4A). Resveratrol 단독처리의 경우 2.5 µM의 농도에서 IEC-6 세포에 대한 약간의 성장 촉진효과가 나타났다(Fig. 4B). 한편, 약물과 10 µM 이하 농도 resveratrol을 복합처리하였을 때 Ibu와 Asp의 독성에는 변화가 없었으며, AAP의 경우 2.5 µM resveratrol과 함께 투여 시 일부 독성감소가 관찰되었다(Fig. 4B). 이는 저농도 resveratrol의 IEC-6 세포에 대한 세포증식 효과가 AAP와의 복합투여 시에도 영향을 미쳤기 때문으로 사료된다.

처리시간 연장 및 처리순서 변화에 의한 세포독성 평가

본 실험에 사용된 약물들은 감기, 발열, 통증 등에 일반적으로 처방되어 흔히 2-3일 이상의 복용기간을 갖게 된다. 따라서 처리 시간 연장 시 나타날 수 있는 독성변화에 대하여 resveratrol과 AAP를 HepG2 세포에 48, 72시간 동안 단독 또는 복합처리하여

평가하였다. HepG2 세포에 resveratrol을 48시간 단독처리하였을 때 2.5-10 µM 농도범위에서 약 15% 정도 HepG2 세포증식이 촉진되었다(Fig. 5A). 한편 resveratrol을 72시간 처리하였을 때에도, HepG2 세포 성장이 유의적으로 증가하였으며 1.25-10 µM 범위에서 세포성장이 15-45%까지 촉진되었다(Fig. 5A). 그러나 AAP와의 복합처리 시 HepG2 세포에 대한 resveratrol의 세포성장 촉진효과는 나타나지 않았으며, resveratrol에 의한 AAP의 독성변화 또한 관찰되지 않았다(Fig. 5A and B). Resveratrol은 estrogen 물질들과 구조상 유사하고 estrogenic한 성질을 가지고 있어 저농도에서 세포성장을 촉진한다고 보고되었는데(7), 본 결과에서 나타난 저농도에서 장시간 처리시의 세포성장 촉진효과는 resveratrol의 이러한 성질에 기인한 것으로 보인다. 흥미롭게도 AAP와의 복합처리 시 resveratrol에 의한 세포증식 촉진효과는 소멸되었으며 이에 대한 기작연구는 향후 계속적으로 이루어져야 할 것으로 사료된다.

약물들과 식이 중 폴리페놀성 물질들이 함께 섭취되어 동시적인 접촉에 의한 상호작용도 발생할 수 있지만, 식이성분 섭취 후에 따른 약물복용도 빈번하게 일어날 수 있다. 따라서 약물 처리 후 resveratrol에 대한 반응 및 resveratrol 처리 후 약물에 대한 반응을 장관계 HCT 116 세포에 대하여 순서를 달리하여 처리한 후 세포독성 변화를 조사하였다. Resveratrol(10 or 20 µM)을 24시간 선처리한 후, vehicle(DMSO 0.1%), AAP(4 mM), Asp(4 mM), 또는 Ibu(2 mM)로 교체하고 각각 36시간 더 처리하여 세포사멸 정도를 측정하였을 때, 10 또는 20 µM resveratrol의 단독 처리에 의해서는 각각 7, 18% 정도의 세포사멸이 일어났으며 단

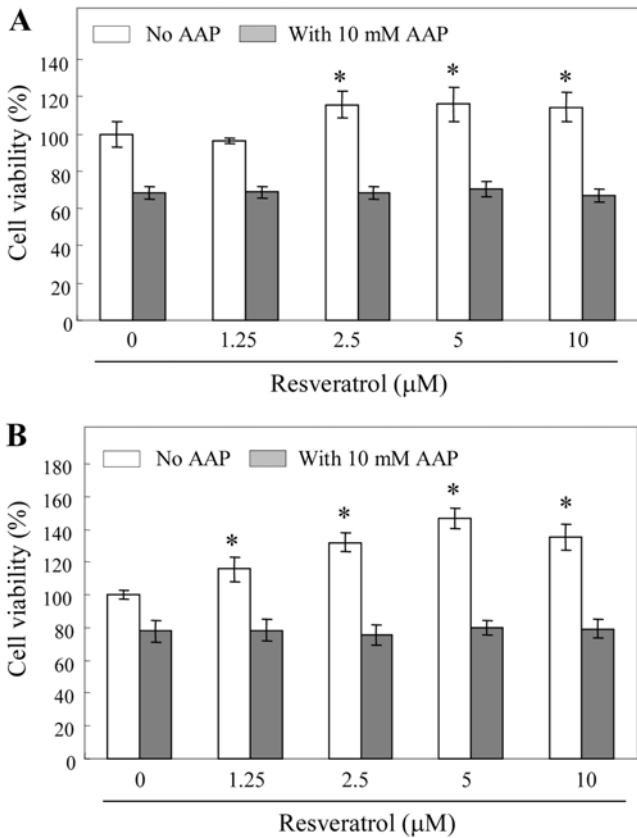


Fig. 5. Effects of long-term treatment of resveratrol on HepG2 cell growth and its modulation by AAP. HepG2 cells were treated with different concentrations of resveratrol (0-10 μM) in the absence or presence of 10 mM AAP for 48 hr (A) or 72 hr (B). Each bar represents the mean±SD (n=6-8). *Significantly different from its corresponding control according to Student's *t*-test (*, *p*<0.01).

독으로 4 mM의 AAP와 Asp를 처리할 경우 약 8% 이내의 세포 활성 감소가 나타났다. Ibu, 2 mM의 단독처리시에는 현저히 HCT 116 세포활성이 감소하였으며 50% 이상의 세포가 사멸하였다. 각 약물에 앞서 resveratrol을 선처리한 세포주와 약물 단독처리군을 비교하였을 때, 시간차를 둔 복합처리에 의한 세포독성의 현저한 증가나 감소는 나타나지 않았다(Fig. 6A).

한편 AAP, Asp, Ibu를 각각 50과 100 μM 농도로 24시간 선처리한 후, 이어서 40 μM resveratrol로 교체하여 36시간 더 처리한 결과, 저농도로 선처리한 약물 성분들에 의한 세포독성 발현 및 증식효과는 나타나지 않은 것으로 보이며, resveratrol 처리에 의한 20% 정도의 세포독성 효과가 공통적으로 나타났다(Fig. 6B). 결과적으로 식이 중에 보편적으로 함유되어 있는 resveratrol과 다 소비 일반의약품 AAP, Asp 및 Ibu를 여러 조합에 의해 간과 장관계 세포에 처리하였을 때 두드러진 독성의 발현이나 감소는 나타나지 않았다. 이상의 결과는 식이 폴리페놀 성분과 빈번히 복용되는 일반의약품 성분이 함께 섭취되었을 때 발생할 수 있는 상호작용 등에 대한 기초 자료를 제공할 수 있을 것으로 보이며, 세포독성 뿐만 아니라 흡수 및 대사 등에 관련된 상호작용의 연구가 지속적으로 진행되어야 할 것으로 사료된다.

요 약

본 연구에서는 널리 섭취되는 식이 폴리페놀 화합물인 resveratrol

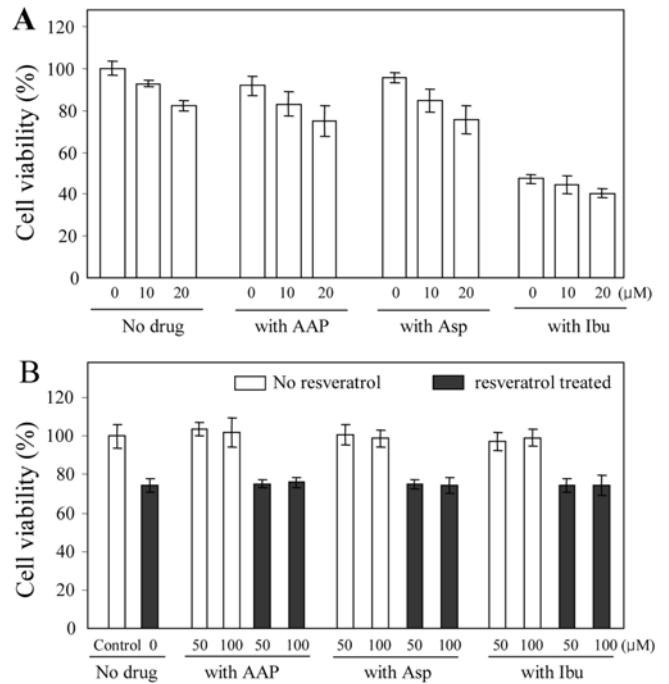


Fig. 6. Evaluation of cytotoxicity of resveratrol and/or the OTC drugs by different sequence of treatment. HCT 116 cells were incubated with resveratrol (0, 10, or 20 mM) for 24 hr, the medium was then replaced by one containing vehicle, 4, 4, or 2 mM of AAP, Asp, or Ibu, respectively, and incubated further for 36 hr (A). The cells were first treated with each drug (0, 50, or 100 μM) for 24 hr, and the treatment was replaced by one with or without 40 mM resveratrol for further 36 hr (B). Each value represents the mean±SD (n=8).

과 일반의약품 성분 AAP, Asp 및 Ibu와의 혼용 시 일어날 수 있는 상호작용에 의한 세포독성 변화를 조사하였다. Resveratrol은 장관계 HCT 116 세포와 간 HepG2 세포에 농도의존적인 세포활성 감소를 초래하였고 각각 113.8 및 135.7 μM의 IC₅₀ 수치를 보였다. 농도별 resveratrol과 AAP, Asp 또는 Ibu를 각 세포에 24시간 복합투여하였을 때 일부 유의적인 resveratrol 독성의 감소나 증가가 나타났지만 전체적으로 10% 이내의 미미한 변화를 보였다. AAP, Asp 및 Ibu의 고농도 처리시 발생하는 세포독성에 대한 resveratrol의 효과를 HepG2 세포와 IEC-6 정상장관계 세포에서 비교하였을 때 현저한 약물 독성의 변화 또한 관찰되지 않았다. HepG2 세포에 저농도의 resveratrol을 48, 72시간 처리하였을 때 유의적인 세포독성 촉진효과가 나타났으나, AAP와 복합투여시 그 효과는 소멸되었다. 한편 일반의약품 성분과 resveratrol을 각각 순서를 달리하여 전후로 세포에 처리하였을 때에도 현저한 독성의 변화는 나타나지 않았다. Resveratrol과 빈번히 복용되는 일반의약품 AAP, Asp, Ibu를 여러 조합에 의해 복합처리하여 세포독성을 평가한 결과, 이들의 상호작용에 의한 두드러진 독성발현 및 활성변화는 발견되지 않았다.

감사의 글

이 논문은 2008년도 과학기술부의 재원으로 한국과학재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. R01-2008-000-12210-0).

문 헌

1. Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, Fong HH, Farnsworth NR, Kinghorn AD, Mehta RG, Moon RC, Pezzuto JM. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 275: 218-220 (1997)
2. Kopp P. Resveratrol, a phytoestrogen found in red wine. A possible explanation for the conundrum of the 'French paradox?'. *Eur. J. Endocrinol.* 138: 619-620 (1998)
3. Subbaramaiah K, Chung WJ, Michaluart P, Telang N, Tanabe T, Inoue H, Jang M, Pezzuto JM, Dannenberg AJ. Resveratrol inhibits cyclooxygenase-2 transcription and activity in phorbol ester-treated human mammary epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 273: 21875-21882 (1998)
4. Chun YJ, Kim MY, Guengerich FP. Resveratrol is a selective human cytochrome P450 1A1 inhibitor. *Biochem. Biophys. Res. Co.* 262: 20-24 (1999)
5. Holmes-McNary M, Baldwin AS. Chemopreventive properties of transresveratrol are associated with inhibition of activation of the I B kinase. *Cancer Res.* 60: 3477-3483 (2000)
6. Bhat-Krishna PL, Pezzuto JM. Resveratrol exhibits cytostatic and antiestrogenic properties with human endometrial adenocarcinoma (Ishikawa) cells. *Cancer Res.* 61: 6137-6144 (2001)
7. Gehm BD, Mcandrews JM, Chien P, Jamesonon JL. Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 14138-14143 (1997)
8. Moreno J. Resveratrol modulates arachidonic acid release prostaglandin synthesis, and 3T6 fibroblast growth. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 294: 333-338 (2000)
9. Casper RF, Quesne M, Rogers IM, Shirota T, Jolivel A, Milgrom E, Savouret JF. Resveratrol has antagonistic activity on the aryl hydrocarbon receptor: implications for prevention of dioxin toxicity. *Mol. Pharmacol.* 56: 784-790 (1999)
10. Hsieh Tch, Wu JM. Differential effects on growth, cell cycle arrest, and induction of apoptosis by resveratrol in human prostate cancer cell lines. *Exp. Cell Res.* 249: 109-115 (1999)
11. Mgbonyevi OP, Russo J, Russo LH. Antiproliferative effect of synthetic resveratrol on human breast epithelial cells. *Int. J. Oncol.* 12: 865-869 (1988)
12. SzendeB, Tyihák E, Király-Véghely Z. Dose-dependent effect of resveratrol on proliferation and apoptosis in endothelial and tumor cell cultures. *Exp. Mol. Med.* 32: 88-92 (2000)
13. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Davis DC, Gillette JR, Brodie BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. I. Role of drug metabolism. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 187: 185-194 (1973)
14. Jollow DJ, Mitchell JR, Potter WZ, Davis DC, Gillette JR, Brodie BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. II. Role of covalant binding *in vivo*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 187: 195-202 (1973)
15. Ratliff TL. Aspirin, Ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: A critical review of non-selective COX-2 blockade (Review). *J. Urology* 174: 787-788 (2005)
16. Bailey DG, Arnold JMO, Bend JR, Tran LT, Spence JD. Grapefruit juice-felodipine interaction: Reproducibility and characterization with the extended release drug formulation. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 40: 135-140 (1995)
17. Bailey DG, Spence JD, Munoz C, Arnold JMO. Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine. *Lancet* 337: 268-269 (1991)
18. Bailey DG, Spence JD, Edgar B, Bayliff CD, Arnold JMO. Ethanol enhances the hemodynamic effects of felodipine. *Clin. Invest. Med.* 12: 357-362 (1989)
19. Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, David Spence J. Grapefruit juice-drug interactions. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 46: 101-110 (1998)
20. Dahan A, Altman H. Food-drug interaction: grapefruit juice augments drug bioavailability-mechanism, extent and relevance. *Eur. J. Clin. Nutr.* 58: 1-9 (2004)
21. Teschke R, Stutz G, Strohmeyer G. Increased paracetamol-induced hepatotoxicity after chronic alcohol consumption. *Biochem. Biophys. Res. Co.* 91: 368-374 (1979)
22. Sato C, Matsuda Y, Lieber CS. Increased hepatotoxicity of acetaminophen after chronic ethanol consumption in the rat. *Gastroenterology* 80: 140-148 (1981)
23. Whitcomb DC, Block GD. Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. *J. Am. Med. Assoc.* 272: 1845-1850 (1994)
24. Sinclair J, Jeffery E, Wrighton S, Kostrubsky V, Szakacs J, Wood S, Sinclair P. Alcohol-mediated increases in acetaminophen hepatotoxicity: Role of CYP2E and CYP3A. *Biochem. Pharmacol.* 55: 1557-1565 (1998)