

컬러감자외피 추출물의 항염활성

남정환*, 정진철, 권오근, 홍수영, 김수정, 손황배, 이종남, 이경태¹, 박희준²

국립식량과학원 고령지농업연구센터, ¹경희대학교 약학과, ²상지대학교 제약공학과

Anti-inflammatory Activity of Peel Extracts in Color-fleshed Potatoes

Jung-Hwan Nam*, Jin-Cheol Jeong, Oh-Keun Kwon, Su-Young Hong, Su-Jeong Kim,
Hwang-Bae Soh¹, Jong-Nam Lee, Kyung-Tea Lee¹ and Hee-Jhun Park²

Highland Agriculture Research Center, National Institute of Crop Science, RDA, Pyeongchang 232-955, Korea

¹Department of pharmaceutical, Kyung-Hee University, Seoul 130-701, Korea

²Department of Pharmaceutical Engineering, Sang-ji University, Wonju 220-702, Korea

Abstract - Potatoes were first introduced outside the Andes region four centuries ago, and have become an integral part of much of the world's food. Potatoes were first introduced into Europe in the 16th century and Korea in the early 19th century. In the nutritional aspects, potatoes contain abundant vitamins and minerals, as well as an assortment of phytochemicals such as carotenoids and natural phenols. Chlorogenic acid constitutes up to 90% of potato natural phenols. Due to the high content of potato functional compounds, it has known that potatoes are effective in the prevention of various human diseases. Recently, color-fleshed potatoes 'Hongyoung' and 'Jayoung' were developed by RDA, and it has reported that they have high content of anthocyanin. Additionally they show higher radical scavenging activity compared to white or yellow fleshed potatoes. So it will be expected that the consumption of color-fleshed potatoes gradually increase by pre-peeled potatoes and color potato chips. This study was conducted to enhance the peel of color-fleshed potatoes utilization and to determine the biological activity of peel of color-fleshed potatoes extract. The anti-inflammatory effects on ethanol extract and its solvent fraction were also evaluated. The anti-inflammatory activities of CHCl₃ fraction was evaluated for inhibitory activities against lipopolysacchride(LPS) induced nitric oxide(NO) and prostaglandin E₂(PGE₂) production as well as inducible nitric oxide synthase(iNOS) and cyclo oxygenase-2(COX-2) protein expressions in RAW264.7 cell lines. The fraction inhibitory activity for both tests with IC₅₀ values showed in the ranges of 25~50μg/ml. This result revealed that CHCl₃ fraction of Jayoung's peel is expected to be good candidate for development into source of anti-inflammatory agent.

Key words - Anti-inflammatory, Color-fleshed potatoes peel, COX-2, iNOS, NO, PGE₂

서 언

세계 4대 식량작물의 하나인 감자(*Solanum tuberosum* L.)는 탄수화물의 주요 공급원으로서의 역할을 수행해왔다. 생육 기간이 짧고, 단위면적당 생산량이 높으며 환경적응성도 비교적 강하여 세계 130여개 나라에서 재배되고 있다. 벼, 밀, 콩, 옥수수 등과 함께 세계 주요작물로 여겨지고 있다(Park *et al.*, 2009).

영양생리학적 측면에서는 다량의 vitamin, carotenoid와 mineral

이 함유되어 있으며, phenolic compound인 chlorogenic acid가 수피에 90%이상 분포하는 것으로 보고되었다. 의약학적 측면에서도 현대인들의 서구화된 식습관으로 인한 성인병 예방에도 큰 역할을 하고 있다. 예로부터 마령서(馬鈴薯)라 하여 한방의 서인 호남약물지(湖南藥物誌)에서는 중초(中焦)가로막 아래로부터 배꼽 이상의 부위를 조화롭게 해 중기(中氣)를 보하고, 비장과 위장을 튼튼하게 하며 소염작용이 있음을 기록하였다. 차가운 성질을 지니고 있어 열을 내리는데도 요긴하게 사용하였는데 화상을 입었을 때 생감자를 갈아 화상부위에 붙이면 금새 가라앉는 효과를 거둘 수 있었다. 한방 및 구전으로 전래되어온 민간의학적 효과들은 현세에 이르러 다양한 의약화학적 생리활

*교신저자(E-mail) : conplab@korea.kr

성연구를 통하여 입증되고 있다.

현재 세계적으로 재배되고 있는 감자의 괴경색은 백색이나 연황색이 주종을 이루고 있다. 그러나 자연계에는 괴경색상 형성에 관여하는 유전자의 다양성에 의해 적색 및 보라색 등 시아닌계 천연색소를 함유하고 있는 다양한 색상의 컬러감자도 존재한다(Park *et al.*, 2007). 컬러감자에 함유된 카로티노이드, 안토시아닌류의 색소들은 독특한 색상으로 인하여 소비자의 기호도를 증가시켰을 뿐만 아니라 이들 색소가 가진 강력한 항산화 효과가 보고되면서 감자의 소비형태도 변화되는 계기를 마련하였다(Park *et al.*, 2008; Park *et al.*, 2009). 한편 컬러감자의 천연색소인 시아닌 및 카로틴계 화합물의 생리활성효과도 다양한 연구결과로 보고되고 있다. 안토시아닌 화합물에 관련하여 항산화작용, 항고혈압활성(Park *et al.*, 2008; Hwang *et al.*, 2010), 항돌연변이 및 항암 효과(Kang and Jeong, 2008) 등이 대표적인 연구결과이다.

컬러감자 수요증가에 따라 박피감자, 컬러감자칩과 같은 가공식품산업의 발전이 기대된다. 이 경우 가공과정에서 많은 양의 껍질 폐기물로 발생해 이의 활용방안 마련이 필요한 실정이다.

최근 본 연구자들은 컬러감자(Color-fleshed potatoes)의 다양한 생리활성실험결과(Kang and Jeong, 2008; Park *et al.*, 2008)를 조사한 바 육질부분 뿐만 아니라 외피부분에서도 특이적인 생리활성 효과를 확인한 바 있다. 따라서 본 연구에서는 외피의 용매추출물 및 분획물을 대상으로 LPS유도 RAW 264.7 cell에서의 항염증 활성(NO, PGE₂)과 이를 유발하는 염증매개 단백질(iNOS, COX-2)발현 억제효과를 비교·평가코자 하였다.

이를 통해 컬러감자가공과정에서 발생하는 껍질폐기물을 기능성소재로 활용할 수 있다는 가능성을 제시하기 위해 본 연구를 수행하였다.

재료 및 방법

실험 재료

본 실험에서는 컬러감자 홍영과 자영, 그리고 백색감자 수미가 재료로 이용되었다. 이들 재료는 농촌진흥청 국립식량과학원 고�령지농업연구센터에서 감자 표준재배법으로 재배되었다.

시료로 사용된 감자는 육질부에서 외피를 높이10 mm, 두께(깊이)5 mm로 박리하여(Fig. 1)초저온동결건조기(Operon Co., Korea)를 이용 -70°C상에서 48시간 동안 동결건조를 하였다. 건조된 시료는 추출 수율을 높이기 위하여 고성능 분쇄기(Mitsui Co., Tokyo)를 이용 분쇄하였다.

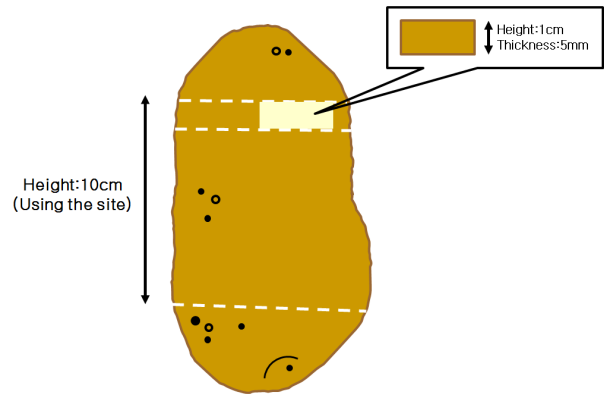


Fig. 1. Peeling site of Color-fleshed potatoes.

Table 1. The yield of peel fractions in Color-fleshed potatoes (Unit: g)

Fractions	Cultivar		
	Hongyoung (HY)	Jayoung (JY)	Superior (SP)
Hexane	1.15	0.94	0.23
Chloroform	0.75	0.58	0.08
Ethylacetate	10.57	4.27	4.38
<i>n</i> -buthanol	2.27	7.84	10.2

추출물 제조 및 용매분획

동결건조후 마쇄된 시료 각 100 g을 에탄올 1 L에 침지하여 상온에서 5시간 동안 환류추출기(TOPS, USA)를 이용하여 추출 후 진공여과된 상층액을 회수하였다. 이 과정을 3회 반복 후 회전식 진공농축기(Tokyo Rikakikai Co., Japan)를 이용 농축하여 컬러감자외피 에탄올추출물(홍영: 14 g, 자영: 9 g, 수미: 6 g)을 확보하였다. 각 감자추출물(홍영: 14.92 g, 자영: 9.18 g, 수미: 6.14 g)을 증류수 0.5 리터에 현탁한 후 Hexane(1 L × 3), chloroform(1 L × 3) ethylacetate(1 L × 3), *n*-buthanol(1 L × 3)로 용출하여 각각의 분획물을 진공농축 후 수득·평량한 결과는 Table 1과 같다.

세포의 배양

RAW 264.7세포를 10% FBS 및 penicillin(100 µg/ml), streptomycin(100 U/ml)이 포함된 Dulbecco's modified Eagle's medium(Gibco, Co., USA) 배지에서 37°C, 5% CO₂조건을 유지하여 배양하였다. RAW 264.7세포에 시료용액의 여러 농도(10, 20, 40 µM)를 1시간 전 처리한 후 LPS를 처리하고 24시간 배양하였다.

MTT assay에 의한 세포독성시험

세포의 독성 정도를 확인하기 위하여 MTT(Sigma Chemical Co., USA)시험법으로 측정하였다. 96 well plate(falcon T.M., USA)에 1×10^5 cells/ml로 세포를 동일하게 분주하여 24시간 배양 후 배지를 제거 하였다. PBS(Bioneer Co., Korea)완충용액으로 세척한 후 각각의 well에 H₂O₂(BBC Biochemical, USA) 100 µl 및 여러 농도의 시료 100 µl를 첨가하여 45분간 배양한 후 상등액을 제거하고 PBS완충용액으로 2번 세척한 후 배지 200µl를 주입하여 다시 24시간 배양하였다. 배양액 속에 5 mg/ml MTT시약 50 µl을 가하여 4시간 배양 후 상등액을 제거하고 DMSO(Sigma Chemical Co., USA) 100 µl를 첨가한 후 540 nm에서 ELISA microplate reader (Bio-Tek Instruments Co., USA)로 흡광도를 측정하여 생존율을 계산하였다.

Nitric oxide(NO)양의 측정

Griess reagent [1% (w/v) sulfanilamide in 5% (v/v) phosphoric acid와 0.1% (w/v) naphthylethylenediamine-HCl]를 이용하여 RAW 264.7 세포로부터 생성된 NO의 양을 세포 배양액 중에 존재하는 NO₂⁻의 형태로써 측정하였다. Griess reagent를 100 µl씩 혼합하여 96 well plate에서 10분 동안 반응시킨 후 540 nm에서 흡광도를 측정하였다.

PGE₂양의 측정

Sample을 처리한 세포 및 대조군의 세포배양액을 취해 assay design kit(Amersham Pharmacia Biotech Co., USA)의 지시에 따라 PGE₂양을 정량하였다.

Western blot 시험

Sample을 처리한 세포 및 대조군을 lysis buffer인 PRO-PREP(Intron Biotechnology Co., Korea)으로 세포를 lysis한 후 원심분리하여 상등액을 취하여 단백질을 추출하였다. 상등액을 Bradford시약을 사용해 단백질을 정량하여 30µg의 단백질을 취했다. 추출된 단백질은 10%의 SDS-polyacrylamide gel에 전기영동시킨 후 PVDF membrane으로 gel의 단백질을 blot시켰다. 5% skim milk로 90분 blocking한 후 1:1000의 비율로 primary antibody를 상온에서 4시간 방치 후 T-TBS로 10분 간격으로 3회 세척하였다. Secondary antibody를 1:2000의 비율로 상온에서 1시간 방치 후 T-TBS로 10분 간격으로 3회 세척한 후 chemiluminescence(Carestream Molecular Imaging Co., USA)로 현상하였다.

통계처리

실험치의 값은 3번의 독립된 실험을 시행하여 mean ± S.D.으로 나타냈으며 분석은 Student's *t*-test로 유의성을 나타내었다. Student's *t*-test란 정규 모집단(normal population)에 대하여, 평균치가 특정의 값 µ0와 같다고 하는 가설 H0를 검정하는 방법이다(표준 편차 δ가 미지일 경우).

결과 및 고찰

RAW 264.7 대식세포에서의 세포독성효과

컬러감자시료들의 항염증 효과를 규명하기에 앞서 RAW 264.7세포에 독성을 통한 염증 매개 물질의 저해효과 가능성을 배제하는, 즉 독성이 없는 최적 용량을 설정하기 위하여 MTT assay를 실시하였다. Table 2에서 볼 수 있듯이 홍영 내심의 chloroform 분획물(≒12.5 µg/ml), 자영 외피의 *n*-butanol 분획물(≒25 µg/ml), 수미 외피의 *n*-butanol 분획물(≒50 µg/ml)로 분획한 시료 순으로 세포독성이 있는 것으로 확인되었다.

Table 2. Cytotoxicity of ethanol extract and various fractions from Color-fleshed potatoes

Sample	IC ₅₀ (µg/ml)		
	Cultivar	Tuber	Peel
Ethanol extract	HY	> 200	> 200
	JY	> 200	> 100
	SP	> 200	> 200
Hexane fraction	HY	≒ 200	> 100
	JY	> 200	> 200
	SP	> 200	> 100
Chloroform fraction	HY	≒ 12.5	≒ 100
	JY	> 200	≒ 100
	SP	≒ 100	≒ 100
Ethylacetate fraction	HY	> 200	> 200
	JY	> 200	> 200
	SP	> 200	> 200
<i>n</i> -butanol fraction	HY	> 200	≒ 100
	JY	> 200	≒ 50
	SP	> 200	≒ 25

*IC₅₀ value represent the mean of three independent experiments and were defined as the drug concentration which resulted in a 50% decrease in cell number as compared with the control cultures in the absence of inhibitor.

RAW 264.7 대식세포에서 Nitric oxide 생성 저해효과

MTT assay 수행결과 세포독성을 나타내지 않는 농도에서 LPS에 의해 활성화된 RAW264. 세포의 배양액 중에 생성된 NO

Table 3. The effects of ethanol extract and various fractions from Color-fleshed potatoes on LPS-induced NO production

Sample	IC ₅₀ (μg/ml)		
	Cultivar	Tuber	Peel
Ethanol extract	HY	> 200	112.48
	JY	177.77	> 100
	SP	> 200	121.54
Hexane fraction	HY	> 200	> 100
	JY	178.25	113.64
	SP	> 200	51.55
Chloroform fraction	HY	> 10	52.96
	JY	141.04	36.15
	SP	> 100	> 100
Ethylacetate fraction	HY	> 200	> 200
	JY	> 200	> 200
	SP	> 200	74.58
Butanol fraction	HY	189.18	63.57
	JY	> 200	23.15
	SP	> 200	> 200

*IC₅₀ value represent the mean of three independent experiments and were defined as the drug concentration which resulted in a 50% decrease in cell number as compared with the control cultures in the absence of inhibitor.

의 양을 Griess reagent를 사용하여 측정하였다.

Table 3과 Fig. 2에서 볼 수 있듯이 자영 외피의chloroform 분획물과 *n*-butanol 분획물을 각36.15 μg/ml와 23.15 μg/ml로 처리했을때 NO생성을 농도의존적으로 현저하게 저해하는 것을 확인하였다.

RAW 264.7 대식세포에서 PGE₂ 생성 저해효과

Nitric oxide screening실험에서 NO 생성 저해 효과가 뛰어난 자영 외피 chloroform분획물과 *n*-Butanol 분획물을 이용하여 PGE₂생성 저해 효과를 측정하였다. LPS에 의해 유의성 있게 증가한 PGE₂ 생성이 농도 의존적으로 감소하는 것을 확인하였다(Fig. 3). 두 추출물 중 자영 외피 chloroform 분획물이 세포 독성이 없는 최고 농도인 100 μg/ml의 농도에서 LPS에 의해 유도된 PGE₂를 76.68%만큼 저해 효과를 보여, 세포 독성이 없는 최고 농도인 50 μg/ml에서 51.43%를 저해한 자영외피 *n*-butanol 분획물보다 저해효과가 유의성 있게 높은 것으로 확인하였다.

iNOS 및 COX-2 단백질 발현 저해효과

자영 외피 Chloroform 분획물의 NO와 PGE₂의 생성 억제 효과가 iNOS와 COX-2와 같은 염증 발현단백질과 관련성이 있는가를 확인하기 위해 Western blot실험을 실시하였다. 염증 매개 인자인 LPS에 의해 뚜렷하게 유도된 iNOS와 COX-2단백질은 발현량이 50 μg/ml를 처리하였을 때 유의성 있게 저해하는 것을 확인 할 수 있었고, 특이적으로 iNOS는 25 μg/ml를 처리하였을 때부터 유의성 있는 저해효과를 보였다(Fig. 4).

Macrophage cell 즉 대식세포는 NO, PG, leukotriene 및

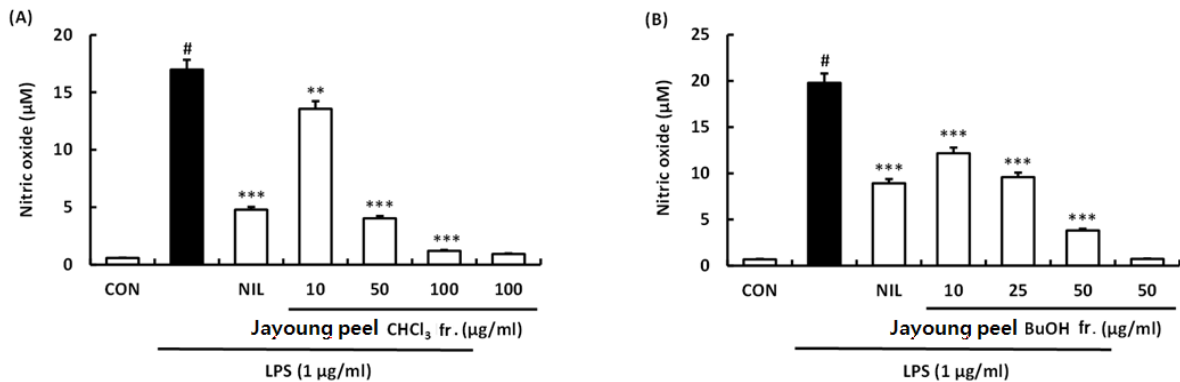


Fig. 2. The effects of CHCl₃(A) and BuOH(B) fractions from Jayoung’s peel on LPS-induced NO production in RAW264.7 macrophages. The experiment was repeated three times and similar results were obtained. The values are the mean ± S.D. of three independent experiments. **p < 0.01 ***p < 0.001 vs. the LPS-treated group; the significances of the difference between the treated group were evaluated using the Student’s *t*-test.

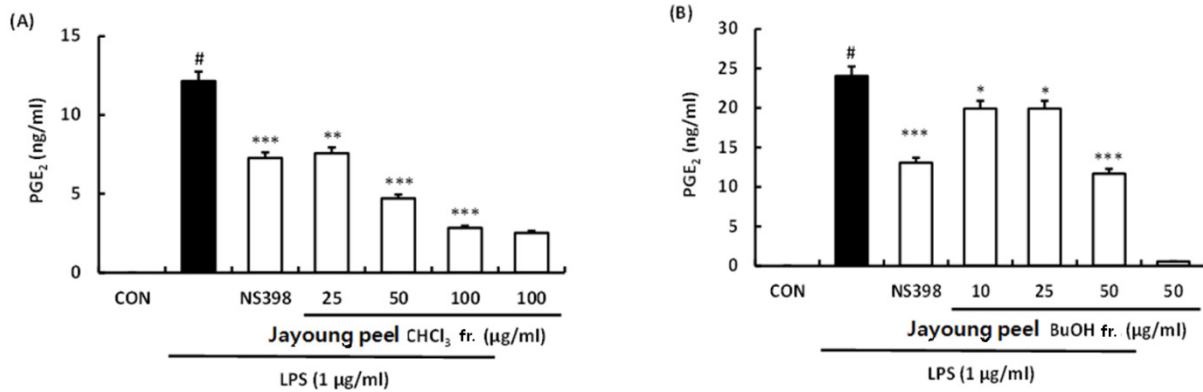


Fig. 3. The effects of CHCl₃(A) and BuOH(B) fractions from Jayoung's peel on LPS-induced PGE₂ production in RAW 264.7 macrophages. The experiment was repeated three times and similar results were obtained. The values are the mean ± S.D. of three independent experiments. #p < 0.05, **p < 0.01 ***p < 0.001 vs. the LPS-treated group; the significances of the difference between the treated group were evaluated using the Student's *t*-test.

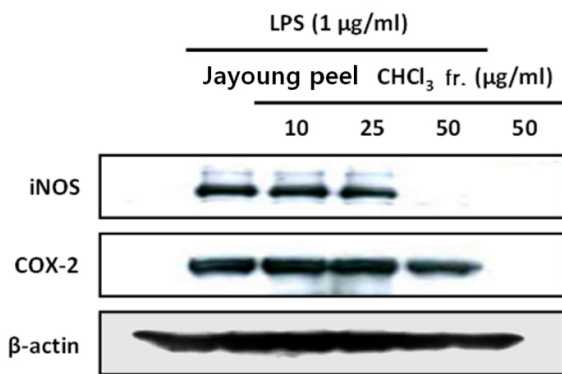


Fig. 4. The effects of CHCl₃(A) fraction from Jayoung's peel on LPS-induced iNOS and COX-2 protein expressions in RAW264.7 macrophages. The experiment was repeated three times and similar results were obtained. The values are the mean ± S.D. of three independent experiments. #p < 0.05, **p < 0.01 ***p < 0.001 vs. the LPS-treated group; the significances of the difference between the treated group were evaluated using the Student's *t*-test.

pro-inflammatory cytokine들의 2차 매개물을 생산하고 분비한다. 이런 물질들은 선천성 및 후천성 면역을 조절하는데 있어서 중요한 역할(Ioncheva *et al.*, 2004; Yun *et al.*, 2010)을 한다. 그러나 이런 물질들이 과잉 생산되었을 때에는 세균성패혈증, 류마티스성 관절염, 만성 염증, 자가면역질환 등을 유발하기도(Nava and Moncada, 1992; Hilliquin *et al.*, 1997) 한다.

본 연구는 컬러감자(Color-fleshed potatoes)외피의 다양한 추출·분획물을 이용하여 LPS유도를 통한 대식세포주인 RAW 264.7 macrophage를 이용한 염증 모델을 사용하여 항염증 효

과를 구명하고자 하였다. 컬러감자에서 추출·분획한 총 30개의 농축물을 MTT assay를 실시하여 세포독성을 IC₅₀으로 나타내고 독성이 없는 유효농도 범위를 설정하여 각각의 추출물의 유효농도 범위내에서 저, 중, 고 상태로 3가지 농도를 설정하였다. Endotoxin인 lipopolysaccharide(LPS)를 처리하여 염증지표인 Nitric oxide (NO)의 생성을 유도하고 각 추출·분획물을 처리하여 NO생성 저해효과를 확인함으로써 가장 효과가 좋은 분획물인 자영 외피의chloroform분획물과 *n*-butanol 분획물을 선택하였다. 상기의 두 분획물을 이용하여 Prostaglandin E₂ (PGE₂) 생성 저해효과를 확인하였다. NO와 PGE₂의 생성 저해효과를 비교하여 자영외피 chloroform분획물을 선택하여 이후 실험을 진행하였다. NO와 PGE₂의 생성 저해에 직접적으로 관여하는 i-NOS와 COX-2 효소의 단백질 발현 양상을 Western blot을 통해 확인한 결과 자영 외피 chloroform 분획물이 iNOS와 COX-2의 단백질 발현을 저해하는 것으로 나타났다. 이와 같은 결과로 미루어 보아 감자의 자영외피 chloroform 분획물은 iNOS 및COX-2 발현 억제를 통해 NO 및 PGE₂의 생성을 저해함으로써 유의성 있는 항염증 효과를 보이는 것으로 확인할 수 있다. 이러한 COX-2, iNOS들의 발현에는 nuclear factor kappa B(NF-κB)가 promoter부위에 결합하여 조절인자로 작용한다고 보고되었다.

본 연구진은 앞으로 염증매개 물질의 발현을 조절하는 전사인자인 NF-κB및 cAMP response element (CRE), SRE (serum response element), activator protein-1(A P-1), mitogen-activated protein kinase (MAPK) 등(Feldman *et al.*, 1996; Karin and Ben-Neriah, 2000)의 다양한 전사 조절인자들의 신

호전달 양상을 연구를 함으로써 컬러감자의 추출·분획물이 어떠한 경로를 통해 항염증 효과를 보이는지 그 기전을 밝히고 추후의 *in vivo* 실험을 바탕으로 향후 염증성질환의 예방을 위한 건강기능성식품의 개발가능성을 제시하고자 한다.

적 요

본 연구센터에서는 백색과 황색의 기존 품종의 감자보다 anthocyanin 함량이 높고 생리활성이 우수한 것으로 확인된 신 품종인 컬러감자 ‘홍영’과 ‘자영’을 개발하였으며, 차후 컬러감자를 산업화 용도로 가공 시 전량 폐기되는 외피의 활용도를 높이기 위하여 다음과 같은 생리활성 연구를 실시하였다. 컬러감자외피의 추출물과 분획물을 이용하여 항염증 효과를 검토한 결과, 대식세포인 RAW264,7 cell에서 염증매개물질인 lipopolysaccharide(LPS)로 염증을 유발시켜 nitric oxide(NO), prostaglandin E₂(PGE₂) inducible nitric oxide synthase(iNOS), 그리고 cyclooxygenase-2(COX-2)같은 염증유발인자들의 억제효과를 확인하였다. 자색감자인 자영외피 Chloroform분획물의 염증유발인자 억제 시 IC₅₀ value를 측정하여 25~50 µg/ml의 농도에서 유의성 있는 항염증 효과를 보였다. Nitric oxide 생성을 농도 의존적으로 현저하게 저해하는 농도는 36.15 µg/ml이며, 세포독성이 없는 최고 농도인 100 µg/ml의 농도에서 LPS에 의해 유도된 PGE₂를 76.68%만큼 유의성 있는 저해 효과를 보였다. 그리고 iNOS와 COX-2단백질을 유의성 있게 저해하는 농도는 50 µg/ml 처리였으며, 특이적으로 iNOS는 25 µg/ml을 처리하였을 때부터 유의성 있는 저해효과를 보였다. 따라서 본 연구 결과는 자영외피의 chloroform 분획물이 유의성 있는 항염증 효과를 나타내며, 이러한 효능은 예방의학적 기능을 충분히 가지고 있기에 염증성질환의 예방을 위한 건강기능성식품의 개발가능성을 제시할 수 있을 것으로 사료된다.

인용문헌

Park, Y.E., J.H. Cho, H.M. Cho, J.Y. Yi, H.W. Seo and M.G. Choung. 2009a. A new potato cultivar ‘Jayoung’, with high concentrations of anthocyanins. *Kor. J. Breed. Sci.* 41:51-55 (in Korean).

Park, Y.E., J.H. Cho, H.M. Cho, J.Y. Yi, H.W. Seo and M.G. Choung. 2009b. A new potato cultivar ‘Hongyoung’, with red skin and flesh color, and high concentrations of anthocyanins. *Kor. J. Breed. Sci.* 41:502-506 (in Korean).

Park, Y.E., H.M. Cho, H.J. Lee, Y.S. Hwang, S.S.N. Choi, S.J. Lee, E.S. Park, J.D. Lim and M.G. Choung. 2007. Antioxidant and inhibition on angiotensin converting enzyme activity of colored potato extracts. *Kor. J. Crop Sci.* 52:447-452 (in Korean).

Park, Y.E., J.C. Jeong, H.M. Cho, Y.S. Hwang, H.J. Lee, S.S.N. Choi, S.J. Lee, E.S. Park, E.A. Ko, N.S. Kim, J.D. Lim and M.G. Choung. 2008. Antimutagenic effect and cytotoxicity to human cancer cell lines of colored potato extracts. *Kor. J. Crop Sci.* 53:75-84 (in Korean).

Kang, S.C and M.G. Choung. 2008. Comparative study on biological activities of colored potatoes, Hongyoung and Jayoung cultivar. *Kor. J. Crop Sci.* 53:233-238 (in Korean).

Hwang, I.G., H.Y. Kim, S.L. Shin, C.H. Lee, J.S. Lee, K.I. Jang and H.S. Jeong. 2010. Biological activities of *Coreopsis tinctoria* Nutt. Flower extracts. *Kor. J. Hort. Sci.* 28:857-863 (in Korean).

Yun, C.H., J.S. Shin, H.J. Park, J.H. Park and K.T. Lee. 2010. Inhibition of LPS-induced iNOS, COX-2 expression and cytokines production by fupenjjic acid in macrophage Cells. *Kor. J. Pharmacogn.* 41:14-20 (in Korean).

Iontcheva, I., S. Amar, K.H. Zawawi, A. Kantarci and T.E. Van Dyke. 2004. Role for moesin in lipopolysaccharide stimulated signal transduction. *Infect Immun.* 72:2312-2320.

Hilliquin, P., D. Borderie, A. Hervann, C.J. Menkes and O.G. Ekindjian. 1997. Nitric oxide as S-nitrosoproteins in *Rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum.* 40:1512-1517.

Nava, E., R.M. Palmer and S. Moncada. 1992. The role of metric oxide in endotoxic shock: effects of NG-monomethyl-L-arginine. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 12:132-134.

Feldmann, M., F.M. Brennan and R.N. Maini. 1996. Role of cytokines in *Rheumatoid arthritis*. *Annu. Rev. Immunol.* 14:397-440.

Karin, M and Y. Ben-Neriah. 2000. Phosphorylation meets ubiquitination: The control of NF- κ B activity. *Annu. Rev. Immunol.* 18:621-663.

(Received 27 February 2013 ; Revised 3 July 2013 ; Accepted 5 July 2013)