

대봉감의 항산화, 항염증 및 면역증강 효과

이희재¹ · 임소영¹ · 강민경¹ · 박정진¹ · 정현정¹ · 양수진²

¹전남대학교 식품영양과학부 · 생활과학연구소

²서울여자대학교 식품영양학과

Beneficial Effects of Daebong Persimmon against Oxidative Stress, Inflammation, and Immunity *in vivo*

Hee Jae Lee¹, So Young Lim¹, Min-Gyung Kang¹, Jeongjin Park¹,
Hyun-Jung Chung¹, and Soo Jin Yang²

¹Division of Food and Nutrition and Human Ecology Research Institute, Chonnam National University

²Department of Food and Nutrition, Seoul Women's University

ABSTRACT The purpose of this study was to assess the antioxidant, anti-inflammatory, and immuno-enhancing effects of Daebong persimmon (DP) and Bansi (BS) *in vivo*. Two types of astringent persimmons (DP and BS) were used for this experiment. C57BL/6J mice were assigned to the following groups: 1) lean control, 2) high-fat diet control (HF), 3) A region DP (3% wt/wt) with HF diet (A-DP), 4) B region DP with HF diet (B-DP), 5) C region DP with HF diet (C-DP), 6) D region BS with HF diet (D-BS), and 7) E region BS with HF diet (E-BS). All mice were sacrificed after 4 weeks of treatment, after which blood and tissues were collected. Antioxidant enzyme activities, inflammatory markers, and immune factors were evaluated. DP and BS treatments did not alter food intake or body weight, compared with HF. Administration of B-DP increased catalase activities in serum. Hepatic levels of malondialdehyde, a product of lipid peroxidation, were significantly lower in A-DP mice than in the HF group. A-DP had down-regulatory effects against inflammation induced by high-fat diet feeding, as shown by significant reduction of interleukin (IL)-1 β , IL-6, and tumor necrosis factor- α . Additionally, A-DP treatment exerted an immuno-stimulatory effect, as shown by increasing levels of immunoglobulin G. DP treatment improved the level of insulin-like growth factor-1. These results indicate that DP has beneficial health effects on oxidative stress, inflammation, and immunity *in vivo*.

Key words: anti-oxidative effect, anti-inflammatory effect, Daebong persimmon, immuno-enhancing activities

서 론

생활환경과 식생활의 서구화로 인한 고지방 식사의 섭취가 증가함에 따라 비만, 당뇨병, 고혈압, 심·뇌혈관계 질환, 암 등의 발병이 증가하고 있다(1). 이러한 만성 질환들은 지속적인 산화적 스트레스로 인한 만성적 염증과 관련이 깊다(2). 비만, 스트레스, 지방 축적 등에 의해 활성산소의 생성량이 증가하고 이를 제거하는 항산화 시스템의 기능이 약화되면, 즉 항산화 방어 시스템이 활성산소를 효율적으로 처리하지 못하는 불균형 상태가 되면 결과적으로 산화적 스트레스는 증가하게 된다(3). 과도한 산화적 스트레스 상태는 생체막의 지질 산화, 단백질 변성, DNA 손상을 일으켜 세포와 조직의 정상적인 기능을 억제하고, 결국 만성 염증반응과 관련되어 있는 퇴행성 질환, 심·뇌혈관계 질환, 암, 치매 등

을 초래한다(4). 따라서 산화적 스트레스를 감소시키기 위한 항산화 효과가 있는 식품 및 기능성 성분에 대한 관심이 높아지고 있다.

염증반응은 본래 면역반응의 일환으로만 간주되어 왔으나, 최근에는 암, 비만, 당뇨병, 비알코올성 지방간 질환 등 많은 질환의 발병과 진행에 있어 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(5). 염증반응은 세포에서 분비되는 interleukin (IL)-1, IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α)와 같은 사이토카인에 의해 조절되며, 병리적인 상황에서의 전염증성반응(pro-inflammatory response)은 이러한 사이토카인이 과도하게 분비되는 상태로 정의된다(6). 이 같은 과도한 염증반응의 조절은 다양한 염증 관련 질환을 개선하는 데 중요하다고 할 수 있다.

면역은 병원체와 같은 외부 물질에 대한 저항반응으로 특별한 물질의 존재를 인식하고 그것을 제거하여 신체의 항상성을 유지시키는 것이다. 세포 매개성 면역는 T-림프구(T-lymphocytes)나 NK 세포(natural killer cell)가 인터페론(interferon), IL, TNF- α 등을 분비하여 이물질을

Received 5 December 2014; Accepted 23 December 2014

Corresponding author: Soo Jin Yang, Department of Food and Nutrition, Seoul Women's University, Seoul 139-774, Korea
E-mail: sjyang89@swu.ac.kr, Phone: +82-2-970-5643

제거하는 것이고, 체액성 면역은 B 세포에 의해 생성되는 항체가 항원과 결합하여 이물질을 제거하는 것으로 두 가지 면역기전의 상호작용을 통해 면역 시스템이 유지된다. 면역 반응에서 중요한 역할을 하는 면역글로불린(immunoglobulin, Ig) 항체 중 특히 IgG는 체액성 면역에서 세균에 대항하는 역할을 한다. 최근의 연구는 성장 호르몬과 insulin-like growth factor(IGF)-1이 면역글로불린 생성 수준에 영향을 미친다고 보고하였다(7). 질병의 발생 및 감염은 주로 면역 기능이 저하된 상태에서 발생하기 때문에 건강 유지를 위해 면역증진은 중요하다.

감(*Diospyros kaki* L.)은 한국, 일본, 중국 등에서 주로 재배되는 과실로(8) 크게 단감과 짧은 감으로 나눌 수 있고 짧은 감의 대표적인 품종으로는 대봉감과 반시가 있다(9). 감의 과실 내에는 페놀성 화합물인 gallic acid, catechin, epicatechin, epigallocatechin, catechingallate, epicatechin gallate 및 epigallocatechin gallate 등이 함유되어 노화방지, 심혈관 질환 예방 및 항암 효과 등이 있는 것으로 알려져 있다(10). 특히 짧은 감은 diospyrin과 같은 수용성 탄닌 성분을 함유하고 있어 감의 짧은맛을 내고 체내에서 혈관을 튼튼하게 하며 고혈압, 심장병 등의 성인병에 탁월한 효과가 있는 것으로 알려져 있다(11).

감의 기능성에 관한 연구로는 감에서 다양한 폴리페놀을 추출하여 인간 림프구성 백혈병 세포에 처리하였을 때 감 추출물, epigallocatechin, catechingallate 등이 백혈병 세포의 성장을 저해하는 효과(12)와 대봉감을 부위별로 나누어 메탄올로 추출하여 인간 대장암 유래 세포주에 처리하였을 때 대봉감 씨와 꼭지의 항산화 활성과 항암 활성이 보고된 바 있다(13). 콜레스테롤을 섭취한 rat에게 4주간 식이의 7%를 건조 감으로 제공 시, 혈중 총 콜레스테롤과 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도가 건조 감이 포함된 식이를 섭취한 군에서는 유의적으로 증가하지 않았다는 연구 결과도 있다(14). 그러나 짧은 감의 대표 품종인 대봉감과 반시의 항산화, 항염증 및 면역증강 효과를 비교한 연구는 거의 이루어져 있지 않다.

따라서 본 연구에서는 대표적인 짧은 감 품종인 대봉감과 반시의 항산화, 항염증 및 면역증강 효과를 탐색, 비교하고자 하였다.

재료 및 방법

실험재료

실험에 사용된 감 시료는 A, B, C 지역에서 재배된 대봉감을 구입하였고 D, E 지역에서는 반시를 구입하여 실험에 사용하였다. 감 시료는 깨끗이 세척한 뒤 식용 가능한 과육과 과피를 제외한 감꼭지, 감잎, 감씨, 감 중심의 흰색 심지를 모두 제거하였다. 대봉감 및 반시의 과육과 과피는 동결 건조시킨 후(Industrial Vacuum Freeze Dryer, SFDTS 10K, Samwon Freezing Engineering Co., Busan, Korea)

분말화하였다. 분말화한 시료는 실험에 사용할 때까지 -20°C 냉동고에 저장 보관하였다.

실험동물 및 실험설계

항산화, 항염증 및 면역증강 효과 확인을 위한 실험설계는 다음과 같다. 6주령의 C57BL/6J 수컷 쥐에게 분말 형태의 표준식이(D12450B, Research Diets, New Brunswick, NJ, USA)를 1주 동안 제공하여 실험환경에 적응시켰다. 실험식은 동결 건조된 감 분말(3% wt/wt)을 열량 대비 45% 고지방 분말식이(D12451, Research Diets)에 혼합하여 4주 동안 공급하였다(Table 1). 실험동물은 각 군당 10마리로 총 7개 군으로 나누어 진행하였다. 표준食이를 제공하는 대조군(control, CON), 고지방食이를 제공하는 고지방식이 대조군(high-fat diet control, HF), 각 3%의 A, B, C 지역 대봉감 및 D, E 지역 반시 분말과 고지방食이를 혼합한 A대봉감군(A-DP), B대봉감군(B-DP), C대봉감군(C-DP), D반시군(D-BS), E반시군(E-BS)으로 나누었다. 실험동물 사육조건은 온도와 습도를 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$, $55\pm 5\%$ 로 조절하였으며, 명암주기는 12시간 간격으로 설정하였다. 물과 식이는 자유롭게 섭취하도록 하였다. 본 논문에서의 동물실험은 전남대학교 동물실험윤리위원회의 승인을 받고 그 규정에 따라 실행하였다.

시료 수집

실험동물은 졸레틸(Zoletil, 10 mg/kg)과 럼퐁(Rompun, 5 mg/kg)을 2:1 비율로 혼합하여 생리식염수(phosphate buffered saline)에 1/10로 희석시킨 마취제 0.2 mL를 복강내 주사하여 마취하였다. 마취 후 흉곽 절개하여 심장에서 혈액을 채취하였다. 혈액 및 조직을 즉시 적출하여 생리식염수로 세척하였으며, 조직 표면의 수분을 제거한 후 무게를 측정하였다. 혈액은 2시간 동안 방치한 후 $2,500\times g$, 4°C 에서 20분간 원심 분리하여 혈청을 분리하였다. 혈청과 조직은 분석하기 전까지 -80°C 냉동고에서 보관하였다.

Table 1. Composition of experimental diets (g/kg diet)

Ingredients	Control diet	High-fat diet
Casein, 30 mesh	200	200
L-Cystine	3	3
Corn starch	315	72.8
Maltodextrin 10	35	100
Sucrose	350	172.8
Cellulose, BW200	50	50
Soybean oil	25	25
Lard	20	177.5
Mineral mix S10026	10	10
Dicalcium phosphate	13	13
Calcium carbonate	5.5	5.5
Potassium citrate	16.5	16.5
Vitamin mix V10001	10	10
Choline bitartrate	2	2

항산화 효소 활성 및 지질과산화물 측정

항산화 효소인 카탈레이즈(catalase)는 상업용 분석 키트 (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA)를 이용하여 분석하였다. 측정된 카탈레이즈 1 unit은 25°C에서 1분당 1 nmole의 포름알데히드를 형성하는 효소의 양으로 정의하였다. 간 조직의 지질과산화물 수준은 thiobarbituric acid (TBA)와 반응하는 malondialdehyde(MDA)의 농도를 측정하여 확인하였다. 간 조직의 10배에 해당하는 생리식염수를 더한 후 균질화하여 실험에 사용하였다. 간 균질액 0.1 mL에 15% trichloroacetic acid, 0.4% TBA를 함유한 thio-barbituric acid reactive substances 용액 0.5 mL, 증류수 0.15 mL를 혼합한 후, heating block을 이용하여 95°C에서 30분간 반응시켰다. 2,000×g에서 10분간 원심 분리하고 상층액을 취하여 490 nm에서 흡광도를 측정하였다. 표준시약으로 1,1,3,3-tetraethoxypropane을 사용하였고, 간 조직의 지질과산화물 함량은 nmol MDA/mg protein으로 나타났다. 시료의 단백질 함량은 Bradford 방법을 이용하였으며, 표준물질로는 bovine serum albumin을 사용하였다.

항염증 효과 측정

IL-1 beta, IL-6 및 TNF-alpha는 효소면역분석법 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA; R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)을 이용하여 측정하였다. 미리 희석한 혈청을 항체가 코팅된 96 well plate에 넣어 주고 상온에서 2시간 동안 방치하였다. 이후 시료를 넣었던 well을 washing buffer를 이용하여 5번 세척하고 물기를 제거하였다. 물기가 완전히 제거된 well에 conjugate 용액을 넣고 2시간 동안 상온에서 반응시킨 후 5회 세척을 반복하였다. 기질 용액을 넣고 빛을 피해 다시 30분간 반응시킨

후 반응을 멈추기 위해서 stop solution을 첨가하였다. 흡광도를 측정하기 위하여 분광광도계(iMark™ Microplate reader, Bio-Rad, Hercules, CA, USA)를 이용하여 595 nm에서 흡광도를 측정하였다.

면역증강 효과 측정

면역증강 효과를 측정하기 위해 IgG와 IGF-I 을 상업용 ELISA 분석 키트(R&D Systems)를 이용하여 측정하였다.

통계처리

본 연구에 사용된 모든 통계분석은 SPSS 20.0(SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 모든 실험 결과는 평균±표준오차(mean±SEM)로 제시하였다. 대조군과 실험군 간의 평균 차이는 One-way ANOVA 분석 후 Turkey 사후검정을 통해 분석하였으며, 통계적인 유의성 검정은 유의수준 0.05를 기준으로 하였다.

결과 및 고찰

식이섭취량 및 체중

5개 지역의 대봉감 및 반시의 섭취가 식이섭취량과 체중에 미친 영향은 Table 2와 같다. 4주간의 감 시료의 섭취는 대조군과 비교 시 식이섭취량에 유의적인 영향을 주지 않았다. 또한 4주간의 대봉감 및 반시의 공급은 대조군과 비교했을 때 체중에 유의적인 영향을 주지 않았다.

항산화 효과

4주간의 대봉감 및 반시의 섭취가 항산화 효소 활성 및 지질과산화물에 미친 영향은 Fig. 1과 같다. 3개 지역의 대

Table 2. The effect of Daebong persimmon (DP) and Bansi (BS) on body weight (BW) and food intake (FI)

	CON	HF	A-DP	B-DP	C-DP	D-BS	E-BS
BW (g)	28.6±0.6	29.1±0.8	30.1±0.5	30.6±0.7	29.0±0.7	29.8±0.7	30.3±0.5
FI (g/d)	2.7±0.2	2.4±0.1	2.6±0.1	2.6±0.2	2.6±0.2	2.7±0.1	2.7±0.1

Data are expressed as mean±SEM (n=10 per group). CON, control; HF, high-fat diet control.

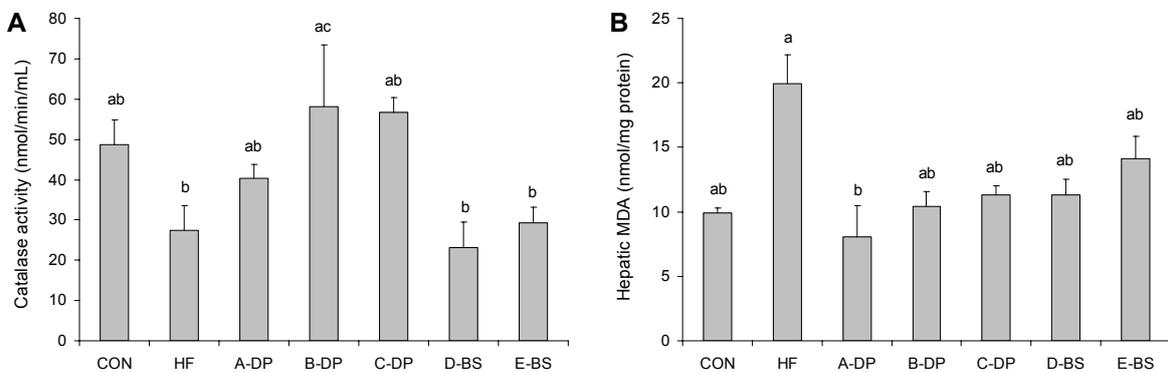


Fig. 1. The effect of Daebong persimmon (DP) and Bansi (BS) on serum catalase activity and the hepatic levels of malondialdehyde (MDA). Data are expressed as mean±SEM (n=10 per group). Different letters within a variable are significantly different at P<0.05. CON, control; HF, high-fat diet control.

봉감 섭취는 고지방 식이대조군과 비교하여 혈중 카탈레이즈 활성 수준을 증가시키는 경향을 보여주었으며, B지역의 대봉감을 섭취한 군의 경우 유의적으로 카탈레이즈 활성 수준이 증가하였다. 간 조직의 지질과산화물인 말론디알데하이드 수준은 고지방 식이대조군 대비 A지역 대봉감을 섭취한 군에서 유의적으로 감소하였다. 말론디알데하이드는 산화적 스트레스에 의해 세포막에 지질이 분해될 때 생성되는 산물 중 하나이고 산화 손상의 지표물질이다. 고지방식이 섭취가 간의 지질과산화물 수준을 증가시킨다는 결과는 꾸준히 보고되었으며, 간에서의 지질과산화물 증가는 지방간 (hepatic steatosis) 등으로 이어질 수 있으므로 각별한 주의가 필요하다(3). 4주간의 대봉감과 반시의 섭취는 지질과산화물의 수준을 고지방 식이군과 대비하여 대조군과 유사한 수준으로 감소시켰다. 특히 A지역의 대봉감 섭취는 지질과산화물의 수준을 유의적으로 감소시켰으며, 이러한 효과는 대봉감이 함유하고 있는 폴리페놀 성분들이 지질과산화물을 생성하는 과산화수소의 생성을 억제한 것으로 사료된다(15). 본 연구진의 분석 결과 A지역 대봉감 시료의 베타카로틴과 총 페놀화합물 함량이 다른 지역 시료에 비해 유의적으로 높은 것으로 분석되어 이들 성분이 대봉감의 항산화 효과에 기여했을 것으로 보인다.

항염증 효과

5개 지역 대봉감과 반시의 섭취에 의한 항염증 효과는 Fig. 2와 같다. 4주간의 A지역 대봉감 섭취는 염증인자인 IL-1 beta의 수준을 고지방식이군 대비 유의적으로 감소시

켰다. IL-1은 세포에서 분비되는 사이토카인 중 하나로 활성화된 백혈구에서 생산된다. IL-1은 염증반응에서 중요한 매개자 역할을 하고 다양한 세포 활성화에도 관여한다(16). 따라서 본 실험 결과에서 IL-1 beta의 수준이 A지역의 대봉감을 섭취한 군에서 가장 낮게 측정되어, A지역 대봉감이 효과적으로 염증반응을 감소시킬 수 있었다. 또 다른 대표적인 염증인자인 IL-6의 수준은 고지방식이 대조군과 비교하여 A지역, B지역 대봉감을 섭취한 그룹에서 유의적으로 감소하였다. IL-6는 체액성 면역과 세포성 면역에 관련되어 신체방어와 조직손상에 영향을 주는 것으로 알려져 있으며, IL-1은 종양괴사인자(TNF-alpha)와 함께 염증반응의 중요한 매개체로 작용한다. IL-6이 과도하게 증가하게 되면 염증반응의 증가로 인한 전염증상태가 될 수 있다(17). TNF-alpha 수준은 A지역과 B지역의 대봉감을 섭취한 군에서 고지방식이 대조군 대비 유의적으로 감소되었다. 감소수준은 A지역 대봉감군에서 가장 크게 나타났다. 이를 통해 타 지역 대봉감 및 반시와 비교하여 A지역 대봉감군의 강력한 항염증 효과를 확인할 수 있었다. TNF-alpha는 면역반응의 초기에 분비되는 전염증성 사이토카인으로 염증의 활성화, 호중구 활성화, 세포괴사 등에 관여하여 장기 부전을 유발하는 것으로 알려져 있으며, 인체에서 높은 수준의 TNF-alpha는 천식이나 류마티스성 관절염 등과 같은 질환의 염증반응 조절에 관여한다(18). 감은 당류와 비타민 C, 탄닌과 갈슘, 갈륨, 마그네슘 등이 풍부하고 다양한 페놀성 화합물을 함유하고 있어 이들 성분이 암 등 각종 질병의 개선에 효능이 있는 것으로 알려져 있다(19). 폴리페놀은 면역조절

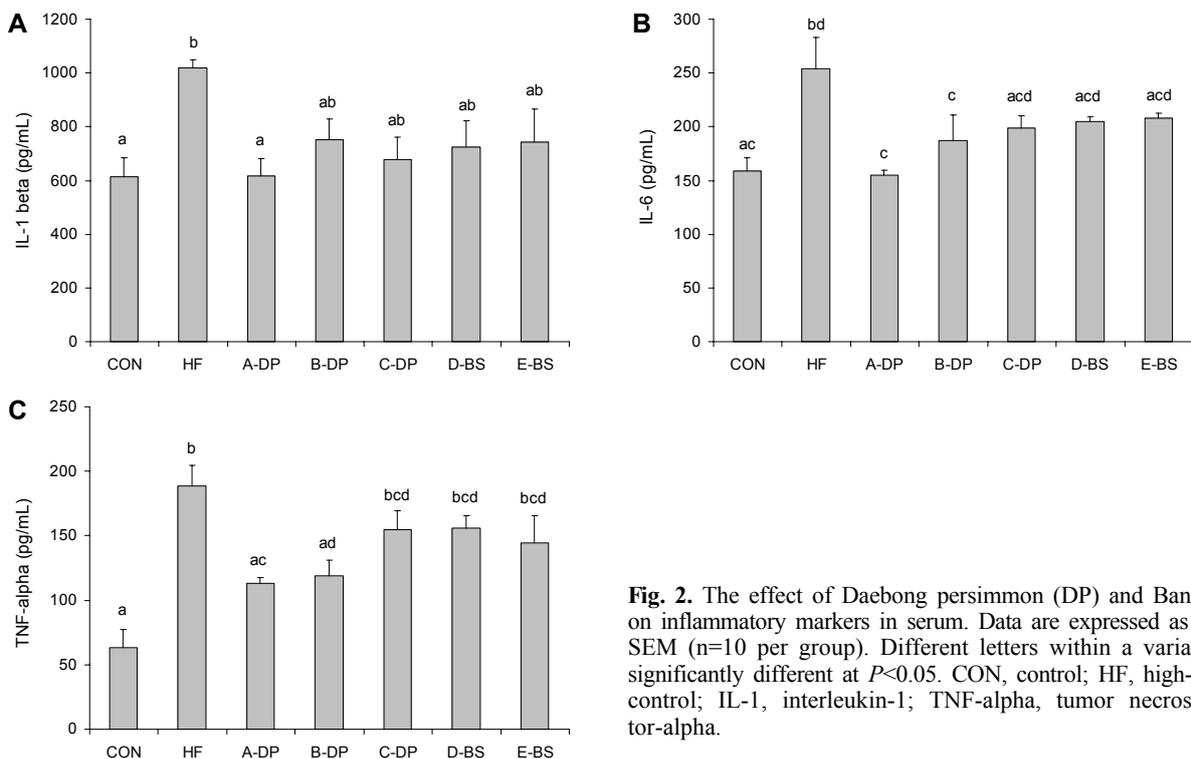


Fig. 2. The effect of Daebong persimmon (DP) and Banshi (BS) on inflammatory markers in serum. Data are expressed as mean±SEM (n=10 per group). Different letters within a variable are significantly different at $P<0.05$. CON, control; HF, high-fat diet control; IL-1, interleukin-1; TNF-alpha, tumor necrosis factor-alpha.

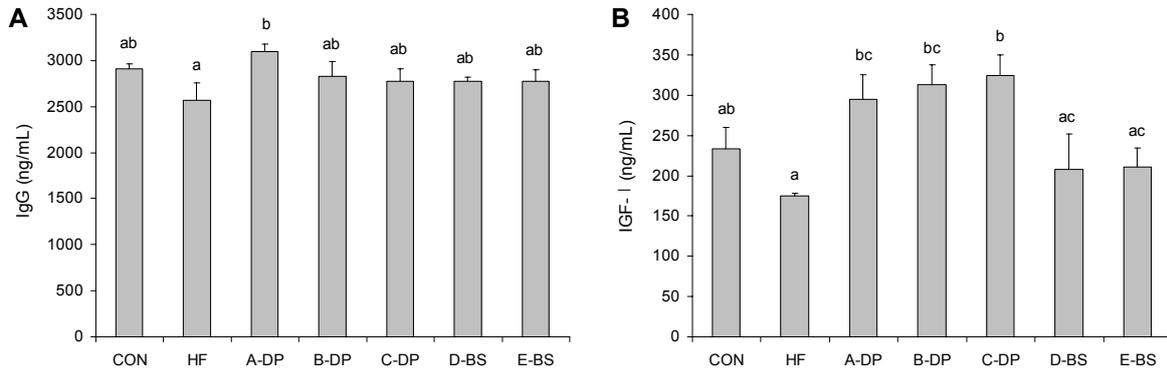


Fig. 3. The effect of Daebong persimmon (DB) and Bansi (BS) on immune factors in serum. Data are expressed as mean±SEM (n=10 per group). Different letters within a variable are significantly different at $P<0.05$. CON, control; HF, high-fat diet control; IGF, insulin-like growth factor; IgG, immunoglobulin G.

과 항염증반응과도 관련되어 있으며, 따라서 감에 들어있는 페놀성 화합물에 의해서 항염증 효과가 나타난 것으로 보인다(20). 본 연구진에 의한 분석 결과 A지역 대봉감 시료가 타 지역 시료에 비해 총 페놀화합물 함량이 높고 항산화 활성이 높은 것으로 분석되어, 이들 성분과 활성이 A지역 대봉감 시료의 항염증 효과에 기여한 것으로 판단된다.

면역강화 효과

5개 지역의 대봉감 및 반시의 섭취가 면역관련인자에 미치는 영향은 Fig. 3과 같다. 4주간의 A지역 대봉감 섭취는 IgG의 수준을 고지방식이 대비 유의적으로 증가시켰다. 면역체계는 노화 또는 운동, 흡연, 음주와 같은 생활습관, 스트레스, 영양상태 등에 따라 변화하며, 면역기능에 영향을 주는 식이요인으로는 총에너지 섭취량, 단백질, 무기질과 비타민 섭취상태 등이 있다(21-25). 면역글로불린은 면역의 중심 역할을 하는 베타세포와 형질세포에서 생성되는 단백질이며, 항체 기능을 가지고 있는 면역인자이다. 특히 IgG는 외부에서 체내로 침입하는 바이러스나 균 등을 통한 감염에 대한 방어에 관여한다. A지역 대봉감을 4주간 섭취한 군에서 유일하게 IgG의 유의적인 증가가 나타났으며, 이를 통해 A지역 대봉감의 우수한 면역증강 효과를 확인할 수 있었다. 과다한 지방섭취는 면역능력의 저하를 초래한다(26). 면역능과 밀접한 관련이 있는 영양소인 아연, 철분, 베타카로틴이 풍부하게 함유된 대봉감의 섭취는 IgG 수준을 높여, 4주간의 고지방식으로 저하된 면역능력을 향상시킨 것으로 보인다. 4주간의 A, B, C 지역 대봉감의 섭취는 IGF-1의 수준을 고지방식이 대조군에 대비하여 유의적으로 증가시켰다. IGF-1은 인슐린과 유사한 구조를 가졌으며, 세포의 분화와 증식에 관여하는 내분비 조절자로 태아와 소아성장에 필수적이다(27). 이러한 기능 이외에도 IGF-1은 면역과 염증을 조절하는 중요한 역할을 하는데, 하나의 예로 면역기능을 담당하는 T-림프구, B-림프구, NK 세포 등이 IGF-1의 수준에 민감하게 반응한다(28-30). 대봉감의 섭취는 면역체계에서 중요한 역할을 담당하는 IGF-1의 수준을 고지방식

이를 섭취한 군에 비해 유의적으로 높여 면역체계를 강화하는 효과를 보였다.

요 약

본 연구는 대표적인 뚝은 감 품종인 대봉감과 반시의 항산화, 항염증 및 면역증강 효과를 탐색, 비교하였다. 쥐 모델을 대상으로 4주간 대봉감과 반시의 섭취는 식이섭취량과 체중 변화에 영향을 미치지 않았다. B지역의 대봉감 섭취는 고지방식이 대조군 대비 유의적으로 카탈레이즈 활성 수준을 증가시켰으며, 간 조직의 지질과산화물인 말론디알데하이드 수준은 고지방식이 대조군 대비 A지역 대봉감을 섭취한 군에서 유의적으로 감소하였다. 또한 A지역 대봉감의 섭취는 염증인자인 IL-1 beta의 수준을 고지방식이군 대비 유의적으로 감소시켰다. 또 다른 대표적인 염증인자인 IL-6는 고지방식이 대조군과 비교하여 A지역과 B지역의 대봉감을 섭취한 군에서 유의적으로 감소시켰다. TNF-alpha 수준은 A지역의 대봉감을 섭취한 군에서 고지방식이대조군 대비 유의적으로 감소되었다. A지역 대봉감 섭취는 IgG의 수준을 고지방식이 대조군 대비 유의적으로 증가시켰다. IGF-1의 수준은 고지방식이 대조군과 비교하여 A, B, C 지역 대봉감 섭취군에서 증가하였다. 이상의 결과로부터 대봉감의 섭취는 우수한 항염증 효과와 면역증강 효과가 있을 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 영암대봉감향토사업클러스터사업단의 지원으로 수행된 연구 결과로 이에 감사드립니다.

REFERENCES

1. Lee HK. 1996. Korean disease pattern and nutrition. *Korean J Nutr* 29: 381-383.
2. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. 2010.

- Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radicals Biol Med* 49: 1603-1616.
3. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. 2004. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 114: 1752-1761.
 4. Halliwell B. 1996. Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr* 16: 33-50.
 5. Hotamisligil GS. 2006. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 444: 860-867.
 6. Lin WW, Karin M. 2007. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J Clin Invest* 117: 1175-1183.
 7. Kimata H, Fujimoto M. 1994. Growth hormone and insulin-like growth factor I induce immunoglobulin (Ig)E and IgG4 production by human B cells. *J Exp Med* 180: 727-732.
 8. Matsuo T, Ito S, Ben-Arie R. 1991. A model experiment for elucidating the mechanism of astringency removal in persimmon fruit using respiration inhibitors. *J Japan Soc Hort Sci* 60: 437-442.
 9. Hong JS, Chae KY. 2005. Physicochemical characteristics and antioxidant activity of astringent persimmon concentrate by boiling. *Korean J Food Cookery Sci* 21: 709-716.
 10. Kim Y, Lee S, Kim M, Kim G, Chung HS, Park HJ, Kim MO, Kwon JH. 2009. Physicochemical and organoleptic qualities of sliced-dried persimmons as affected by drying methods. *Korean J Food Sci Technol* 41: 64-68.
 11. Haslam E. 1979. Vegetable tannins. In *Biochemistry of Plant Phenolics*. Swain T, Harbone JB, Van Sumere CF, eds. Springer, New York, NY, USA. p 475-523.
 12. Achiwa Y, Hibasmi H, Katsuzaki H, Iami K, Komiya T. 1997. Inhibitory effects of persimmon (*Diospyros kaki*) extract and related polyphenol compounds on growth by human lymphoid leukemia cells. *Biosci Biotechnol Biochem* 61: 1099-1101.
 13. Jo YH, Park JW, Lee JM, Ahn GH, Park HR, Lee SC. 2010. Antioxidant and anticancer activities of methanol extracts prepared from different parts Jangseong daebong persimmon (*Diospyros kaki* cv. Hachiya). *J Korean Soc Food Sci Nutr* 39: 500-505.
 14. Gorinstein S, Kulasek GW, Bartnikowska E, Leontowicz M, Zemser M, Morwicz M, Trakhtenberg S. 2000. The effects of diets, supplemented with either whole persimmon or phenol-free persimmon, on rat fed cholesterol. *Food Chem* 70: 303-308.
 15. Alvarez-Suarez JM, Dekanski D, Ristić S, Radonjić NV, Petronijević ND, Giampieri F, Astolfi P, González-Paramás AM, Santos-Buelga C, Tulipani S, Quiles JL, Mezzetti B, Battino M. 2011. Strawberry polyphenols attenuate ethanol-induced gastric lesions in rats by activation of antioxidant enzymes and attenuation of MDA increase. *PLoS One* 6: e25878.
 16. Gabay C, Lamacchia C, Palmer G. 2010. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat Rev Rheumatol* 6: 232-241.
 17. Scheller J, Garbers C, Rose-John S. 2014. Interleukin-6: from basic biology to selective blockade of pro-inflammatory activities. *Semin Immunol* 26: 2-12.
 18. Vilcek J, Lee TH. 1991. Tumor necrosis factor. New insights into the molecular mechanisms of its multiple actions. *J Biol Chem* 266: 7313-7316.
 19. Naczki M, Shahidi F. 2004. Extraction and analysis of phenolics in food. *J Chromatogr A* 1054: 95-111.
 20. Gonzalez-Gallego J, Garcia-Mediavilla MV, Sanchez-Campos S, Tunon MJ. 2010. Fruit polyphenols, immunity and inflammation. *Br J Nutr* 104: S15-S27.
 21. Bogden JD, Oleske JM, Munves EM, Lavenhar MA, Bruening KS, Kemp FW, Holding KJ, Denny TN, Louria DB. 1987. Zinc and immunocompetence in the elderly: baseline data on zinc nutrition and immunity in unsupplemented subjects. *Am J Clin Nutr* 46: 101-109.
 22. Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA, Cleland LG, James MJ. 1996. The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr* 63: 116-122.
 23. Chandra RK. 1992. Effect of vitamin and trace-element supplementation on immune responses and infection in elderly subjects. *Lancet* 340: 1124-1127.
 24. Daly JM, Reynolds J, Sigal RK, Shou J, Liberman MD. 1990. Effect of dietary protein and amino acids on immune function. *Crit Care Med* 18: S86-S93.
 25. Peretz A, Neve J, Desmedt J, Duchateau J, Dramaix M, Famaey JP. 1991. Lymphocyte response is enhanced by supplementation of elderly subjects with selenium-enriched yeast. *Am J Clin Nutr* 53: 1323-1328.
 26. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI. 2011. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature* 474: 327-336.
 27. Guevara-Aguirre J. 1996. Insulin-like growth factor I – an important intrauterine growth factor. *N Engl J Med* 335: 1389-1391.
 28. Badolato R, Bond HM, Valerio G, Petrella A, Morrone G, Waters MJ, Venuta S, Tenore A. 1994. Differential expression of surface membrane growth hormone receptor on human peripheral blood lymphocytes detected by dual fluorescence flow cytometry. *J Clin Endocrinol Metab* 79: 984-990.
 29. Heemskerk VH, Daemen MA, Buurman WA. 1999. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and growth hormone (GH) in immunity and inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev* 10: 5-14.
 30. Stuart CA, Meehan RT, Neale LS, Cintron NM, Furlanetto RW. 1991. Insulin-like growth factor- I binds selectively to human peripheral blood monocytes and B-lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 72: 1117-1122.