

# 아위느타리 신품종 GW10-45 클로로포름 추출물의 항염증 효과

최형욱<sup>1</sup> · 김은주<sup>1</sup> · 김근기<sup>2</sup> · 신평균<sup>3,\*</sup> · 김군도<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>부경대학교 미생물학과

<sup>2</sup>부산대학교 생명환경화학학과

<sup>3</sup>농촌진흥청 국립원예특작과학원 인삼특작부 버섯과

## Anti-inflammatory properties of chloroform extracts from GW10-45, a new cultivar derived from *Pleurotus ferulae*, in RAW264.7 murine macrophages.

Hyung-Wook Choi<sup>1</sup>, Eun-Joo Kim<sup>1</sup>, Keun-Ki Kim<sup>2</sup>, Pyung-Gyun Shin<sup>3,\*</sup>, and Gun-Do Kim<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Microbiology, Pukyong National University, Busan 48513, Republic of Korea

<sup>2</sup>Department of Life Science and Environmental Biochemistry, Pusan National University, Miryang 50463, Republic of Korea

<sup>3</sup>Mushroom Research Division, National Institute of Horticulture & Herbal Science, Rural Development Administration, Eumsung 27709, Republic of Korea

**ABSTRACT:** Chronic inflammation, which results from continuous exposure to antigens, is one of major reasons for tissue damage and diseases such as rheumatoid arthritis and type 2 diabetes. In this study, we investigated the anti-inflammatory effects of extracts (hexane, CHCl<sub>3</sub>, MeOH, MeOH/H<sub>2</sub>O, and H<sub>2</sub>O) from GW10-45, which is our new cultivar of an edible mushroom *Pleurotus ferulae* (ASI 2803 and ASI 2778), in RAW264.7 murine macrophages. None of the extracts showed cytotoxicity in RAW264.7 cells and the hexane, CHCl<sub>3</sub> and H<sub>2</sub>O extracts reduced nitric oxide (NO) production, an important inflammatory marker, in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated RAW264.7 cells. Particularly, the extract (CG45) inhibited NO production more than the other extracts did. To elucidate the effects of CG45 on molecular targets involved in pro-inflammatory responses, we performed western blot analysis. Expression of inducible nitric oxide (iNOS) significantly decreased in LPS and CG45 co-incubated cells compared to that in LPS only-treated cells. Additionally, another protein that plays a critical role in inflammation, was down-regulated in cells treated with both LPS and CG45. In the nuclear factor (NF)- $\kappa$ B pathway, phosphorylation of I $\kappa$ B $\alpha$  decreased in RAW264.7 cells treated with both LPS and CG45. Furthermore, CG45 inhibited the phosphorylation of NF- $\kappa$ B in LPS-stimulated RAW264.7 cells. Conclusively, CG45 could suppress pro-inflammatory responses in LPS-stimulated RAW264.7 cells by down-regulating not only the phosphorylation of NF- $\kappa$ B and I $\kappa$ B $\alpha$  but also the expression of iNOS and COX-2 without any cytotoxicity.

J. Mushrooms 2016 December, 14(4):220-224  
<http://dx.doi.org/10.14480/JM.2016.14.4.220>  
 Print ISSN 1738-0294, Online ISSN 2288-8853  
 © The Korean Society of Mushroom Science

\*Corresponding author

E-mail : pgshin@korea.kr

E-mail : gundokim@pknu.ac.kr

Tel : +82-43-871-5706, Fax : +82-43-871-5702

Tel : +82-51-629-5618, Fax : +82-51-629-5619

Received November 19, 2016

Revised November 28, 2016

Accepted December 21, 2016

**KEYWORDS:** GW10-45, *Pleurotus ferulae*, inflammation

## 서론

염증은 숙주가 상처나 미생물과 같은 외부의 항원에 대해 항하기 위한 면역 반응의 일종으로, 항원의 제거, 상처의 치유, 그리고 조직의 회복까지 포함하는 일련의 과정을 말한다(Dilshara *et al*, 2014). 일반적인 경우의 염증은 숙주가 자신을 보호하는 매우 중요한 반응이지만, 지속적인 항원에 대한 노출이나 유전적 결함에 의해 염증반응이 지속적이고 과도하게 일어날 경우, 만성적인 염증으로 진행된다(Jeong *et al*, 2014; Schuliga, 2015). 이러한 만성적

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

염증은 조직에 치명적일 뿐만 아니라 류마티스 관절염, 치매, 암, 2형 당뇨 등의 질병을 일으키는 주요한 원인으로 생각된다(Libby, 2007; Kundu and Surh, 2008). 만성적 염증 반응에서 대식세포가 가장 많은 부분을 차지하고 있으며, lipopolysaccharide (LPS)와 같은 항원에 의해 세포 내부로 신호를 전달하고 염증 반응을 일으키게 된다(Liu and Yang, 2013; Decano *et al*, 2016; Guha and Mackman, 2001a). LPS가 대식세포의 receptor에 결합하면 일반적으로 NF-κB pathway에 의해 염증성 사이토카인 및 inducible nitric oxide synthase (iNOS)와 cyclooxygenase-2 (COX-2)와 같은 염증성 단백질의 발현이 증가하게 되고 이러한 염증성 인자들은 다른 면역세포들을 자극하고 모음으로써 염증 반응이 진행된다(Park *et al*, 2013; Li and Verma, 2002).

이러한 과도한 염증 반응을 억제하는 추출물 및 물질을 찾기 위해 많은 연구들이 진행 중이며, 그 중 버섯을 이용한 약재들을 찾는 연구 또한 활발하게 진행되고 있다(Patel *et al*, 2012). 그 중 아위느타리버섯 (*Pleurotus ferulae*)은 큰느타리 버섯의 변종 혹은 느타리버섯속의 독립된 종으로 생각되며, 현재 식용으로 이용될 뿐만 아니라 혈당 강하 및 항암 등의 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다(Choi *et al*, 2004; Hu *et al*, 2009). 그러나 *P. ferulae*의 항염활성에 대한 체계적인 연구는 진행되지 않은 상황이다. GW10-45는 두 가지의 아위느타리버섯 균주 (ASI 2803, ASI 2778)을 di-mono로 교배하여 선별한 새로운 균주로 균주의 생리활성에 관한 연구는 현재까지 진행되지 않았다(Shin *et al*, 2015).

본 연구에서는 아위느타리버섯의 신규주인 GW10-45의 클로로포름 추출물 (chloroform extract of GW10-45; 이하 CG45)의 항염 활성을 마우스 RAW264.7 대식세포를 이용하여 확인하였고, LPS 자극에 의해 활성화되는 세포 내 단백질들에 CG45가 어떤 영향을 미치는지를 확인하였다.

## 재료 및 방법

### 교잡 육종 및 버섯의 추출물 분리

실험에 사용한 아위느타리버섯 GW10-45는 ASI 2803 자실체에서 분리한 이핵균사와 아위느타리버섯 균주 ASI 2778의 자실체에서 분리한 일핵균사를 di-mono 교배한 것으로 농업진흥청 국립원예특작과학원 인삼특작부 버섯과로부터 제공받았다.

아위느타리버섯 교잡종 GW10-45를 동결 건조한 후, 분쇄기 (Hanil, Seoul, Korea)로 분쇄하고 냉장 저장하면서 실험에 이용하였다. 분말로부터 추출물을 얻기 위하여 hexane 및 chloroform (CHCl<sub>3</sub>), methanol (MeOH), H<sub>2</sub>O를 차례로 이용한 순차적 용매추출법으로 분말의 중량 기준 10배량의 용매를 넣고 100 ~ 250 rpm으로 3시간, 3회

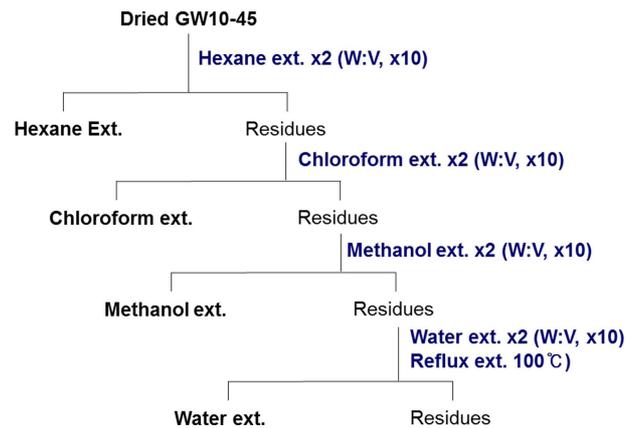


Fig. 1. Schematic procedure of preparing extracts from GW10-45.

반복 진탕 추출하였다. 추출액은 filter paper로 여과한 다음, 진공회전농축기 (EYELA, Tokyo, Japan)로 농축하고 각 추출용매로 용해 시켜 추출물을 얻었다. MeOH추출물은 농축 후 MeOH 용해물과 MeOH에 불용성인 성분은 H<sub>2</sub>O로 녹여 MeOH/H<sub>2</sub>O 용해물로 구분하여 실험에 이용하였다(Fig. 1).

### 세포배양

쥐의 대식세포인 RAW264.7 세포주는 ATCC (American Tissue Culture Collection, Manassas, VA, USA)에서 구매하였고, DMEM 배지에 10% FBS와 1% penicillin (100 U/ml)/streptomycin (100 µg/ml)을 첨가하여 세포배양에 사용하였다. 세포는 37°C에서 습한 조건으로 CO<sub>2</sub> (5%) incubator에서 배양되었다.

### 세포독성 평가

각 추출물의 세포에 대한 독성을 확인하기 위해, 96-well plate에 RAW264.7 세포주를 1 × 10<sup>6</sup> cells/well만큼 분주한 후 24시간 배양하였다. 이후 용매별 버섯 추출물을 100 µg/ml 농도로 24시간 동안 처리하였다. 배양 완료 후 새로운 배지로 교체하고 EZ-cytox Cell viability assay solution WST-1 시약 (Daeil Lab Service, Gyeonggi, Korea)을 처리하여 추가적으로 3시간 더 배양한 다음, microplate reader를 이용하여 460 nm에서 흡광도를 측정하였다.

### 산화질소(NO) 생성능 측정

RAW264.7 세포종의 산화질소 생성을 측정하기 위해, 세포를 24-well plate에 5 × 10<sup>4</sup> cells/well씩 분주하고 24시간 배양한 후, 각 추출물(100 µg/ml)을 2시간 전처리하였다. 이후 1 µg/ml 농도의 LPS (lipopolysaccharides from *Escherichia coli* O111:B4)를 24시간 동안 함께 처리하여 세포를 자극하였다. 배양이 끝난 후, 산화질소(NO)의 측정을 위해 상등액을 100 µl씩 96-well plate로 옮겨 동일

량의 Griess (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) 시약과 10분간 상온에서 암반응 시키고 microplate reader를 이용하여 460 nm에서 흡광도를 측정하였다.

**Western blot 분석**

Western blot을 시행하기 위하여 RAW264.7 세포를 CG45 (100 µg/ml)로 2시간 동안 전처리하고 24시간 동안 LPS(1 µg/ml)로 자극시킨 후, 세포를 수집하였다. 수집된 세포를 cell lysis buffer (Intron biotechnology, Gyeonggi, Korea)로 용해하고 원심분리를 통해 상등액을 취하였다. 이후 단백질을 12% SDS-PAGE를 이용하여 전기영동하고, nitrocellulose membrane으로 electro-transfer 하였다. 단백질이 결합된 membrane을 5% skim milk로 blocking 한 다음 PBST (135 µM NaCl, 2.7 mM KCl, 4.3 mM NaPO<sub>4</sub>, 1.4 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0.5% Tween-20) buffer로 세척 후 anti-iNOS, -COX2, -p-NF-κB (ser536), -NF-κB, -p-IκBa (ser32), -GAPDH rabbit antibody (Cell Signaling Technology, Denver, MA, USA)를 반응시켰다. 그리고 PBST로 세척하고 HRP-conjugated anti-rabbit antibody를 반응시켰다. 이후 ECL detection system (Pierce, Rockford, IL, USA)를 이용하여 항원-항체 반응 밴드를 가시화하였다.

**결과 및 고찰**

**세포독성**

각 추출물의 RAW264.7 세포주에 대한 독성을 확인하기 위해 WST-1 시약을 이용해 세포의 생존률을 측정하였다. 세포에 각 추출물(100 µg/ml)을 처리하고 24시간 동안 배양한 결과, 대조군과 비교하였을 때 클로로포름, 메탄올, 메탄올/물 추출물에서는 세포 생존률의 변화가 없었다. 헥산추출물의 경우, 생존률이 유의적으로 조금 증가하였다. 그리고 물 추출물의 경우, 세포 생존률이 유의적으로 감소하였지만, 90% 이상의 생존률을 보이므로 독성을 나타내지 않았다(Fig. 2). 이를 통해 모든 추출물이 RAW264.7 세포주에 대해 세포독성을 가지지 않음을 확인하였다.

**산화질소(NO) 억제 효과**

산화질소(Nitric Oxide; NO)는 염증반응의 산물로서 면역체계에서 항균 또는 항암, 혈관확장 등의 기능을 가진다(Paradise *et al*, 2010). 그러나 과도한 염증반응에서 이러한 산화질소가 급격히 생산되면 세포 혹은 조직에 손상이 가거나 DNA의 돌연변이가 유도될 수 있다. 때문에 산화질소는 염증 반응을 확인하는데 있어서 가장 기본적이고 중요한 생물학적 바이오마커로 이용된다(Zhang *et al*, 2015).

각 추출물이 RAW264.7 세포주에서 산화질소의 생성에 미치는 영향을 확인하기 위하여 추출물(100 µg/ml)을 처

리한 후 2시간 배양하고 LPS를 이용해 24시간 세포를 자극하였다. 그 결과, Fig. 3과 같이 LPS만 처리한 군에서는 산화질소가 비처리군과 비교하여 급격히 증가하는 것을 확인하였다. 이에 비해, LPS와 헥산, 클로로포름, 물 추출물이 각각 같이 처리된 군에서는 LPS 처리군과 비교하여 산화질소의 생성량이 감소함을 보였으며, 특히, 클로로포름 추출물(CG45)에서 가장 높은 억제효과를 확인할 수 있었다. 이 실험을 통하여 GW10-45의 여러 추출물 중 클로로포름 추출물이 RAW264.7 세포주에서 산화질소의 생성을 가장 효율적으로 억제할 수 있다는 것을 확인하였다.

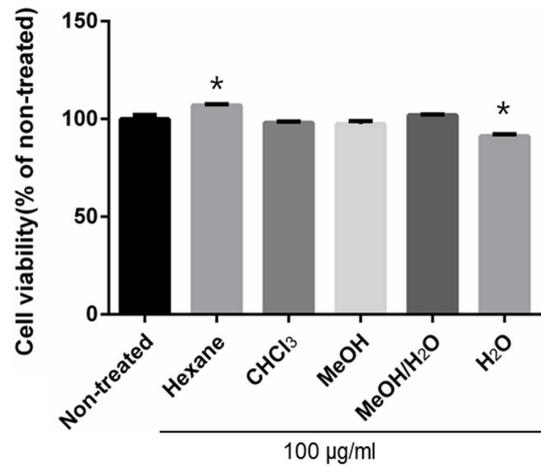


Fig. 2. The effects of GW10-45 extracts on cell viability in RAW264.7 cells. Cells were treated with 100 µg/ml of each extract (hexane, CHCl<sub>3</sub>, MeOH, MeOH/H<sub>2</sub>O, and H<sub>2</sub>O). The data in the graph is mean ± SD (n=3, \*p < 0.01 vs. non-treated group).

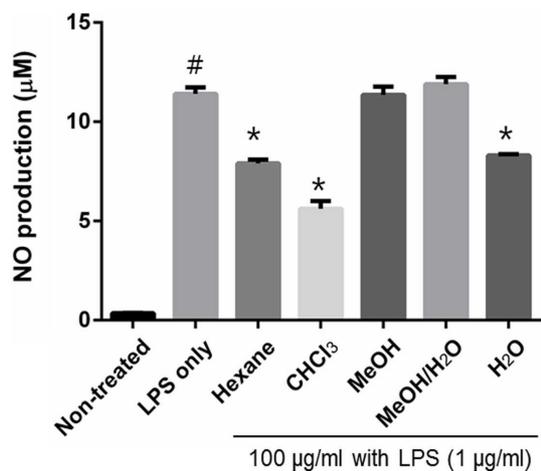


Fig. 3. Effect of GW10-45 extracts on NO production in LPS-stimulated RAW264.7 cells. Cells were pre-treated with each extracts for 2 h and then activated by LPS for 24 h. NO production was measured by using Griess reagent in culture supernatant. Values in the graph indicated mean ± SD (n=3, #p < 0.01, vs. non-treated group and \*p < 0.01, vs. LPS only-treated group).

이전에 발표된 연구 결과에서 다양한 용매로 추출한 아위버섯 추출물의 NO 생성 억제 효과를 확인하였을 때, 위의 결과와 유사하게 클로로포름 추출물이 RAW264.7 세포주에서 NO 생성을 가장 효과적으로 억제하였다(Kim and Kim, 2015). 이를 통해 염증에 효과가 있는 물질이 CG45에 많이 포함되어 있을 것이라고 생각되며 이후의 실험은 억제효과가 뛰어난 CG45만을 이용하여 진행하였다.

**iNOS 및 COX-2 발현에 미치는 영향**

iNOS (inducible nitric oxide synthase)는 염증반응에 있어 주요한 요소인 산화질소를 합성하는 효소로서 arginine으로부터 산화질소를 생성하는 역할을 한다. 그리고 COX-2 (cyclooxygenase-2)의 경우, 염증성 사이토카인의 일종인 PGE<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>)를 생성하는 기능을 가진다(Guha and Mackman, 2001b; Dilshara *et al*, 2014). 이 두 단백질 모두 외부로부터 LPS와 같은 염증성 자극이 들어왔을 때, 세포 내 발현량이 증가하며, NF-κB의 인산화에 의해 그 발현이 조절되는 것으로 알려져 있다(Ivashkiv, 2011).

세포에 CG45 (100 µg/ml)를 처리한 후 LPS로 자극시켜 iNOS와 COX-2의 발현량을 Western blot을 통해 비교한 결과 Fig. 4(A)와 같이 iNOS와 COX-2 두 단백질 모두 LPS만 처리한 세포에서는 급격하게 발현량이 증가하는 것으로 나타났고, CG45와 LPS를 모두 처리한 군에서는 iNOS와 COX-2의 세포 내 발현이 급격히 감소하는 것을 확인하였다. 이러한 결과를 통해, CG45가 LPS로 유도된 RAW264.7 세포주에서 염증성 단백질인 iNOS와 COX-2의 발현을 억제하는 효과가 있다는 것을 알 수 있었다.

**NF-κB 및 IκBα 인산화 억제 확인**

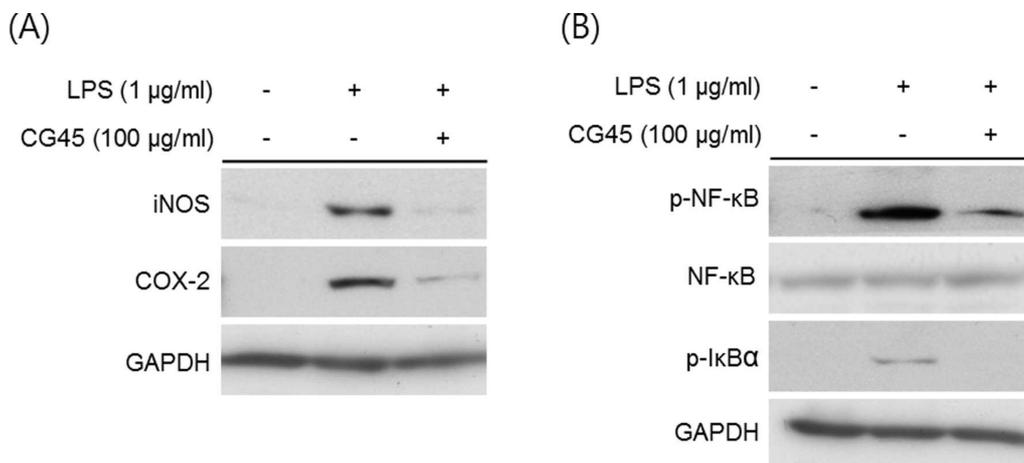
NF-κB (nuclear factor-κB)는 염증 반응에 있어서 주요한 전사인자로 염증성 단백질들과 염증성 사이토카인 등의 전사를 활성화하는 기능을 한다 (Ha *et al*, 2007). 세포 외부에서 LPS와 같은 자극이 주어지면 세포 내로 신호가 전달되어 NF-κB의 억제 단백질인 IκB (inhibitor of NF-κB)α의 인산화가 일어나고 인산화된 IκBα는 분해되어 NF-κB의 인산화가 일어난다. 이후 인산화된 NF-κB는 핵 내로 이동하여 iNOS와 COX-2 같은 NF-κB에 관련된 gene들의 전사를 진행하게 된다(Kim *et al*, 2011; Li and Verma, 2002; Schuliga, 2015; Barnes and Karin, 1997).

이러한 NF-κB와 IκBα의 인산화를 확인하기 위해 RAW264.7 세포에 CG45 (100 µg/ml)를 처리하고 LPS로 24시간 자극시킨 후 이들 단백질들의 발현에 대한 Western blot을 시행하였다. 그 결과 Fig. 4(B)와 같이, IκBα의 인산화가 LPS만 처리 시 증가하였고, CG45와 같이 배양하였을 때 감소함을 확인하였다. 또한, NF-κB의 경우도 LPS만을 처리한 세포에서는 그 인산화가 증가하였지만 CG45를 함께 처리한 경우에는 인산화가 급격히 감소함을 확인하였다.

위의 결과들을 통하여 CG45가 RAW264.7 세포에서 염증의 주요한 전사인자인 NF-κB의 신호전달을 억제함으로써 염증성 단백질의 발현과 산화질소의 생성을 억제하여 염증을 완화하는 효과를 가진다는 것을 알 수 있었다.

**적 요**

만성적 염증 반응은 지속적인 항원에 대한 노출에 의해 발생할 수 있으며 관절염이나 2형 당뇨병과 같은 여러 염증



**Fig. 4.** The effects of CG45 on the expression of inflammation related proteins in LPS-stimulated RAW264.7 cells. Cells were treated by CG45 (100 µg/ml) for 2 h, and then activated by LPS (1 µg/ml) for 24h. (A) The expression of iNOS and COX-2 was investigated in whole cell lysates. (B) The phosphorylation of NF-κB and IκBα and expression of NF-κB was also evaluated in cell whole lysate. GAPDH was used as a loading control.

성 질환의 가장 큰 발병 원인이 된다. 본 연구에서는 아위느타리 버섯 (*Pleurotus ferulae*)의 새로운 육종 균주인 GW10-45의 추출물(핵산, 클로로포름, 메탄올, 메탄올/물, 물)이 가지는 RAW264.7 대식세포에 대한 항염증 활성을 연구하였다. 먼저, 각각의 추출물은 RAW264.7 세포주에 대하여 세포독성을 가지지 않았으며, 핵산 및 클로로포름, 물 추출물이 산화질소의 생성을 억제하였다. 그 중, 클로로포름 추출물(CG45)을 처리한 실험군에서 가장 높은 산화질소 생성 억제효과가 나타남을 확인하였다. 또한 주요한 염증성 인자들의 단백질 발현 및 인산화에 미치는 영향을 확인하기 위하여 Western blot 분석을 시행하였다. 그 결과, LPS로 유도된 염증 모델에 CG45를 처리하였을 때 iNOS 및 COX-2 단백질의 발현이 급격히 감소함을 확인하였다. 또한 NF- $\kappa$ B 신호전달에서 NF- $\kappa$ B와 이의 억제 단백질인 I $\kappa$ B $\alpha$ 의 인산화가 LPS만을 처리한 군과 비교하여 CG45를 함께 처리한 실험군에서 크게 감소함을 확인하였다. 실험을 통하여 아위느타리 버섯의 새로운 육종 균주 GW10-45의 추출물 CG45는 NF- $\kappa$ B 신호전달 과정에서 인산화 정도를 억제함으로써 iNOS 및 COX-2 단백질의 발현을 억제하여 LPS로 유도된 RAW264.7 세포주의 염증 모델에서 그 염증 반응을 억제할 수 있다는 것을 확인하였다.

## 감사의 말씀

본 연구는 다부처(농림축산식품부·해양수산부·농촌진흥청·산림청) Golden Seed 프로젝트 사업 (원예종자사업단, 과제번호: 213003-04-4-CGI00)에 의해 이루어진 일부 연구결과입니다.

## References

- Dilshara MG, Lee KT, Kim HJ, Lee HJ, Choi YH, Lee CM, Kim LK, Kim GY. 2014. Anti-inflammatory mechanism of alpha-viniferin regulates lipopolysaccharide-induced release of proinflammatory mediators in BV2 microglial cells. *Cell Immunol.* 290:21-29.
- Jeong DH, Kim KB, Kim MJ, Kang BK, Ahn DH. 2014. Anti-inflammatory activity of methanol extract and n-hexane fraction mojabanchromanol b from *Myagropsis myagroides*. *Life Sci.* 114:12-19.
- Schuliga M. 2015. NF-kappaB signaling in chronic inflammatory airway disease. *Biomolecules.* 5:1266-1283.
- Libby P. 2007. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev.* 65:S140-S146.
- Kundu JK, Surh YJ. 2008. Inflammation: gearing the journey to cancer. *Mutat Res.* 659:15-30.
- Liu G, Yang H. 2013. Modulation of macrophage activation and programming in immunity. *J Cell Physiol.* 228:502-512.
- Decano JL, Mattson PCAikawa M. 2016. Macrophages in Vascular Inflammation: Origins and Functions. *Curr Atheroscler Rep.* 18:1-7.
- Guha M, Mackman N. 2001a. LPS induction of gene expression in human monocytes. *Cell Signal.* 13:85-94.
- Park HH, Kim MJ, Li Y, Park YN, Lee J, Lee YJ, Kim SG, Park HJ, Son JK, Chang HW, Lee E. 2013. Britanin suppresses LPS-induced nitric oxide, PGE2 and cytokine production via NF-kappaB and MAPK inactivation in RAW 264.7 cells. *Int Immunopharmacol.* 15:296-302.
- Li Q, Verma IM. 2002. NF-kappaB regulation in the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2:725-734.
- Patel Y, Naraian R, Singh V. 2012. Medicinal properties of *Pleurotus* species (Oyster mushroom): A review. *World J Fungal Plant Biol.* 3:1-12.
- Choi D, Cha W, Kang S, Lee B. 2004. Effect of *Pleurotus ferulae* extracts on viability of human lung cancer and cervical cancer cell lines. *Biotechnol Bioprocess Engineering.* 9:356-361.
- Hu S, Lien J, Hsieh S, Wang J, Chang S. 2009. Antioxidant and antigenotoxicity activities of extracts from liquid submerged culture of culinary-medicinal ferula oyster mushroom, *Pleurotus eryngii* (DC.) Quél. var. *ferulae* (Lanzi) Sacc. (Agaricomycetidae). *Inter J Med Mushrooms.* 11:395-408.
- Paradise WA, Vesper BJ, Goel A, Waltonen JD, Altman KW, Haines GK, Radosevich JA. 2010. Nitric oxide: perspectives and emerging studies of a well known cytotoxin. *Int J Mol Sci.* 11:2715-2745.
- Zhang D, Zhang H, Lao YZ, Wu R, Xu JW, Murad F, Bian K, Xu HX. 2015. Anti-inflammatory effect of 1, 3, 5, 7-tetrahydroxy-8-isoprenylxanthone isolated from twigs of *Garcinia esculenta* on stimulated macrophage. *Mediators Inflamm.* 2015:350564. doi: 10.1155/2015/350564.
- Kim EJ, Kim JH. 2015. Fibrinolytic, thrombin inhibitory, anti-oxidative and anti-inflammatory activities of *Pleurotus ferulae*. *J Mushrooms.* 13:30-36.
- Guha M, Mackman N. 2001b. LPS induction of gene expression in human monocytes. *Cell Signal.* 13:85-94.
- Ivashkiv LB. 2011. Inflammatory signaling in macrophages: transitions from acute to tolerant and alternative activation states. *Eur J Immunol.* 41:2477-2481.
- Ha U, Lim JH, Jono H, Koga T, Srivastava A, Malley R, Pages G, Pouyssegur J, Li JD. 2007. A novel role for IkappaB kinase (IKK) alpha and IKKbeta in ERK-dependent up-regulation of MUC5AC mucin transcription by *Streptococcus pneumoniae*. *J Immunol.* 178:1736-1747.
- Kim SJ, Um JY, Lee JY. 2011. Anti-inflammatory activity of hyperoside through the suppression of nuclear factor-kappaB activation in mouse peritoneal macrophages. *Am J Chin Med.* 39:171-181.
- Barnes PJ, Karin M. 1997. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med.* 336:1066-1071.
- Shin PG, Yoo YB, Kong WS, Oh YL, Noh HJ. 2015. New varieties of *Pleurotus ferulae*. Patent No. 10-2015-0089732.