

IL-5에 의한 호산구 활성화 및 생존에 미치는 Sophoricoside의 억제능

충북대학교 의과대학 의학연구소 내과학교실¹, 약학대학 약학과², 충남대학교 약학대학 약학과³,
영남대학교 약학대학 약학과⁴, 한국과학기술원 독성연구실⁵
원희철¹ · 김영수² · 정상현³ · 이성호⁴ · 류재천⁵ · 김미경¹

Antagonism of Sophoricoside from *Sophorica japonica* on IL-5

Yuan Xi Zhe¹, Youngsoo Kim², Sang-Hun Jung³, Seung-Ho Lee⁴, Jae-Chun Ryu⁵, and
Mi-Kyeong Kim¹

*Department of internal medicine, College of medicine, Medical Research Institute¹, College of
Pharmacy², Chungbuk National University, Cheongjoo, College of Pharmacy ChungNam National
University³, Daejeon, College of Pharmacy Yeungnam University⁴, Daegoo, Toxicology laboratory
Korean Institute of Science and Technology⁵, Seoul, Korea*

Background : Allergic disease is an inflammatory disease, whose main inflammatory cells are eosinophils, mast cells, and T lymphocytes. From that point, new therapeutic targets on allergic inflammation focusing on them are under investigation.

We extracted four isoflavonoids from *Sophorica japonica* such as sophi, orobol, genistin, and genistein which has been known as PTK antagonist. We documented those three iso-flavonoids except genistein had an anti-inflammatory effect as potent as dexamethasone on carageen-induced ear model. Also they had antagonism on the Y-16 cell line, whose growth is dependent on IL-5.

Objectives : From above results, in this experiment, we tried to find antagonistic effects of those compounds on IL-5 using the inhibition of eosinophil activation and survival in vitro and possibility of anti-allergic medicine.

Methods : LTC₄ by RIA and ECP for degranulation by UniCAPTM, which had been used previously were activation markers.

Results : Among those compounds, sophi was the most potent antagonist on IL-5 induced LTC₄ release, degranulation, and survival. Orobol and genistin also had antagonism on them, but genistein, an antagonist of PTK didn't show any antagonistic effects.

Conclusion : From these results, we concluded those three iso-flavonoids were IL-5 antagonist, and the mechanism of it might not be through PTK signaling. (**J Asthma Allergy Clin Immunol 23: 459-66, 2003**)

Key word : Sophoricoside, IL-5, eosinophil, antagonist

본 연구는 보건복지부 천연물신약연구개발사업 HMP 00-CD-02-002에 의해 지원되었음.

통신저자 : 충북의대 내과 김미경

충북 청주시 흥덕구 개신동 산 62 (☎ 361-711)

e-mail : mkkim@med.chungbuk.ac.kr

접수 : 2003년 2월 6일, 통과 : 2003년 4월 21일

서 론

경한 알레르기 질환이라도 표적 장기에는 호산구의 침윤과 더불어 염증반응이 일어나는 것으로 보아 알레르기 질환은 주로 호산구에 의한 지속적인 염증으로 초래되는 과민성 질환이다.¹⁾ 알레르기 질환의 치료로 다양한 약제들을 포함한 여러 가지 치료법이 시행되고 있지만 관해를 이루는 경우가 드물 뿐 아니라, 중증 환자가 늘고 있다. 그러므로 최근 알레르기 질환의 보다 근본적인 치료를 위해 알레르기 염증반응을 소실시키고자 여러 연구가 진행 중이다. 알레르기 질환에 관여하는 세포인 T 림프구, 비만세포, 그리고 호산구 등도 이러한 치료의 새로운 표적이 되고 있다. 호산구로부터 유리된 세포독성단백은 상피세포를 박탈시켜 과민성을 유발시키거나 악화시키기 때문에, 호산구의 활성화를 억제하거나 혹은 자사를 유도하여 알레르기 질환을 근본적으로 치료하고자 여러 연구가 진행되고 있다.²⁾

알레르기 반응 중 유리되는 IL-3, IL-5, 그리고 GM-CSF 등은 호산구를 생성, 활성화시키고 자사를 억제하므로 이들의 길항제나 항체를 이용하여 알레르기 염증반응을 억제하려는 시도가 이루어지고 있다. 이들 중 IL-5는 IL-3나 GM-CSF와는 달리 줄기세포에서 호산구로 분화되는 최종 단계에 관여하는 유일한 사이토카인이므로 호산구 사이토카인이라 명명되기도 한다.³⁾ 이외에도 세 가지 사이토카인 중 호산구에 대한 활성능이나 생존능이 가장 강하다. IL-5 항체를 이용한 동물실험 결과 표적 장기로의 호산구 침윤의 억제와 더불어 기관지과민성을 소실시킨 것으로 보고되고 있으나,⁴⁻⁶⁾ 인체에서는 그 결과가 만족스럽지 못하다.⁷⁾ 특히 이런 항체의 경우 이중의 단백질이므로 이에 대한 면역반응도 문제가 되므로 항체가 아닌 새로운 억제제의 개발이 시도되고 있다.

최근 저자들은 체외실험을 통해 우리나라에서 자생하는 회화나무(*Sophorica japonica*)에

서 추출한 isoflavonoid인 sophoricoside가 스테로이드와 동등한 항 염증작용이 있음을 규명하였다.⁸⁾ 또한 IL-5 의존성 Y-16 세포주의 성장을 억제하였으므로 IL-5 억제능이 있을 것으로 추정되는데,⁹⁾ IL-5와 β subunit이 동일하여¹⁰⁾ 호산구를 활성화시키는 IL-3도 억제하였다.¹¹⁾ 그러므로 본 연구에서는 알레르기 천식 환자에서 순수 분리한 호산구를 이용한 체외실험을 통해 이 물질이 IL-5에 대한 억제능이 있는지를 검색하여 sophoricoside의 항알레르기 제제로서의 가능성을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

충북대학교 병원 알레르기 내과를 방문한 천식 환자들을 대상으로 하였다. 천식의 진단은 특징적인 임상증상을 나타낸 환자들 중, 폐기능 검사에서 기관지이완제에 대해 가역성을 보였거나, 메타콜린 기관지유발검사를 시행하여 양성 반응을 보인 경우, 혹은 원인 알레르겐을 이용한 항원기관지유발검사를 시행하여 양성인 경우로 하였다. 이들 중 문진, 진찰 및 대변검사 등을 통해 호산구과다증을 유발할 수 있는 다른 질환으로 진단된 환자들과 말초혈액 호산구 수를 감소시키는 스테로이드제제를 사용하였던 환자를 제외한 총 10명을 대상으로 하였다.¹¹⁾

2. 방법

1) 말초혈액으로부터의 호산구 분리

기존에 저자가 사용하던 CD16 항체를 이용한 negative immunoselection법으로 분리하였다.¹¹⁾ 약술하면 헤파린 처리하여 환자의 전주와 정맥에서 40-60ml을 채혈하여 PIPES 완충액과 1:1.5로 희석한 다음 1.092 Percoll에 부유시켜 원심분리한 후 혈소판, 림프구, 단핵구 등을 제거하고 PIPES 완충액으로 세척하였다. 이 후 10배 PIPES용액을 이용하여 적혈구를 용혈시킨 후 남은 세포 pellet에 CD16

항체가 결합된 immunobead(Miltenyl Biotec, Ger)를 넣어 4℃에서 45분간 결합시키고 VarioMAC(Miltenyl Biotec, Ger)을 이용하여 호중구를 제거하였다. 호산구의 순수 분리도는 98% 이상이였다.

2) IL-5에 의한 호산구 활성화

2% 알부민으로 전처치한 24 well plate (Gibco, USA), 각 well에 1ml 당 1×10^6 개의 호산구를 함유한 10% FCS-MEM buffer 1ml 씩을 넣고, 여기에 hIL-5(Endogen, USA) 0.1, 1, 그리고 10ng/ml씩을 넣은 후 37℃ 배양기(5% CO₂)에서 1시간 동안 배양시켰다. 원심분리하여 상층액은 -70℃에 보관하였다가 RIA Kit를 이용하여 Leukotriene C₄(Cayman, USA)를 측정하였고, UniCAP™(Pharmacia-Upjohn, Sweden)으로 ECP를 측정 비교 분석하였다.

3) IL-5에 의한 호산구 생존

호산구의 생존률은 두 가지 방법으로 측정하였다. 세포막의 phosphatidylserine과 결합하여 세포 자사를 조기에 검색할 수 있는 Annexin-V로 면역 형광 염색한 후 유세포 분석하였으며, 세포포절편을 만들어 광학현미경으로 세포질내의 공포, 핵의 응축, 세포의 축소 등의

형태 변화를 검색하였다(Fig. 1). IL-5의 농도는 1ng/ml로 하였다. 검사는 자극 후 1, 3, 5, 7,일까지 시행하였다.

4) Sophoricoside가 IL-5에 의한 호산구 활성화 및 생존에 미치는 영향

회화나무(*Sophorica japonica*)에서 추출한 4가지 isoflavonoid인 sophi, orobol, genistin과 tyrosine kinase 억제제인 genistein을 3, 10, 30uM까지 각각 IL-5와 함께 배양하여 억제능을 측정하였다. 자사에 미치는 영향은 4가지 물질을 30uM로 검색하였으며, 이들 중 가장 강력한 억제능을 나타낸 sophi만 용량에 따른 억제능을 검사하였다. 자사에 의한 호산구의 형태 변화는 공포 형성, 세포의 크기 변화, 그리고 핵의 응축 등을 기준으로 호산구 100개를 계측 후 합산하여 비교 분석하였으며, IL-5 존재 하의 생존을 기준으로 억제 정도를 백분율로 나타낸 % 억제능을 산출하여 비교 분석하였다.

5. 통계 처리

Anova를 이용하여 $p < 0.05$ 를 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 호산구 활성화에 미치는 억제능

1) LTC₄ 유리에 미치는 억제능

IL-5(0.1, 1, 10ng/ml) 자극에 의해 호산구(10^6 개)로부터 생성 유리된 LTC₄는 0.35 ± 0.12 , 0.67 ± 0.14 , 1.39 ± 0.21 ng으로 완충액의 0.13 ± 0.09 ng에 비해 0.1ng/ml부터 유의하게 상승하여 호산구를 활성화시키는 것을 알 수 있었다.

IL-5 0.1ng/ml로 자극한 호산구에 sophi, orobol, genistin, genistein(3, 10, 30uM)을 첨가한 경우 유리된 LTC₄(0.35 ± 0.12 ng/ml)는 sophi의 경우 0.21 ± 0.13 , $0.17 \pm$

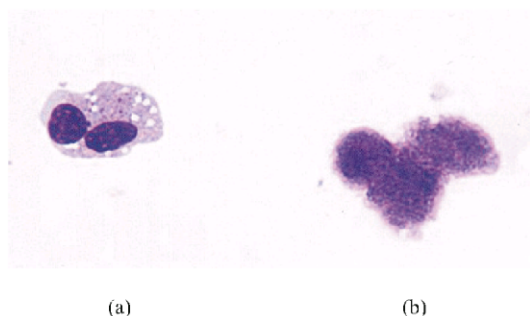


Fig. 1. Light microscopic findings of apoptotic eosinophil (a): initial stage of apoptotic eosinophil showing vacuolization, condensation of chromatin, shrinking of cell size, (b): terminal stage of apoptosis showing nucleololaxis

0.09, 0.12 ± 0.09 ng/ml로 10uM에서부터 나타나기 시작하였다(Fig. 2, $p < 0.05$). Orobol의 경우는 각각 0.37 ± 0.15 , 0.24 ± 0.12 , 0.21 ± 0.1 ng/ml이었고, genistin의 경우는 0.39 ± 0.11 , 0.23 ± 0.14 , 0.2 ± 0.08 ng/ml로, 이들은 30uM에서부터 억제능이 나타났다(Fig. 2, $p < 0.05$). 그러나 genistein의 경우는 30uM까지 억제능을 나타내지 않았다. IL-5 1ng/ml로 활성화된 호산구로부터 유리되는 LTC₄의 유리능(0.67 ± 0.14 ng/ml)에 미치는 억제능은 sophi의 경우 0.57 ± 0.21 , 0.36 ± 0.13 , 0.21 ± 0.09 ng/ml로 10uM에서부터 나타나기 시작하여 농도가 증가함에 따라 억제능도 증가하였다(Fig. 2, $p < 0.05$) Orobol의 경우는 0.67 ± 0.19 , 0.48 ± 0.12 , 0.31 ± 0.14 ng/ml로 30uM에서부터 억제능이 나타났다(Fig. 2, $p < 0.05$). Genistin의 경우도 0.68 ± 0.24 , 0.45 ± 0.19 , 0.31 ± 0.12 ng/ml로 30uM에서부터 나타났다(Fig. 2, $p < 0.05$). 그러나 Genistein은 억제능이 없었다. IL-5 10ng/ml(1.39 ± 0.21 ng/ml)에 대

한 억제능은, sophi의 경우 0.99 ± 0.21 , 0.66 ± 0.13 , 0.34 ± 0.09 ng/ml로 3uM에서부터 나타나기 시작하여 농도가 증가함에 따라 억제능도 증가하였다(Fig. 2, $p < 0.05$). Orobol의 경우는 1.1 ± 0.19 , 0.88 ± 0.12 , 0.64 ± 0.14 ng/ml로 10uM에서부터 억제능이 나타났다(Fig. 2, $p < 0.05$). Genistin의 경우도 1.12 ± 0.24 , 0.8 ± 0.19 , 0.61 ± 0.12 ng/ml로 10uM에서부터 나타났다(Fig. 2, $p < 0.05$). Sophi는 3uM부터 억제능을 나타내어 10uM부터 억제능을 나타낸 orobol이나 genistin보다 강했다.

2) 탈과립에 미치는 억제능

탈과립은 ECP를 측정하였다. IL-5(0.1 ng/ml)로 자극하였을 때 ECP 농도가 2135 ± 121 ug/L인데 반해, sophi를 첨가한 경우 농도별(3, 10, 30uM) ECP 농도는 1507 ± 211 , 1146 ± 201 , 876 ± 198 ug/L로 10uM에서부터 나타났다(Fig. 3, $p < 0.05$). Orobol의 경우는 각각 2001 ± 219 , 1678 ± 245 , $1395 \pm$

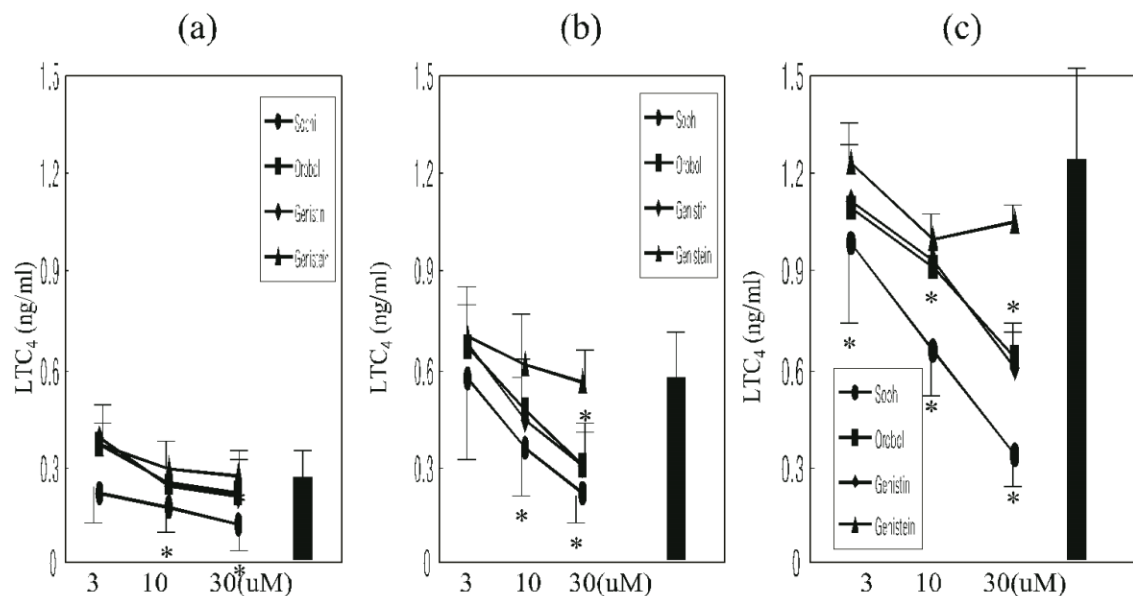


Fig. 2. Inhibition of sophoricosides on IL-5-induced LTC₄ release from eosinophils(10^6) Concentration of IL-5 is different in each diagram, which of a, b, c, is 0.1, 1, 10ng/ml respectively. Each bar in it represents LTC₄ release by IL-5. * $p < 0.05$

144ug/L로 10uM에서부터 억제능을 나타내었다(Fig. 3, $p<0.05$). Genistin도 2027±234, 1706±167, 1581±212ug/L로 30uM에서부터 억제능을 나타내었다(Fig. 3, $p<0.05$). IL-5(1ng/ml)에 의해 유리된 ECP는 5397±304ug/L이었으며 sophoricoside의 억제능은, sophi의 경우 농도별로 각각 4002±314, 2610±281, 1211±189로 10uM에서부터 나타내었다(Fig. 3, $p<0.05$). Orobol의 경우는 각각 5019±629, 4001±375, 2968±334g/L로 30uM에서부터 억제능을 나타내었고, (Fig. 3, $p<0.05$), genistin도 5202±334, 4459±217, 3031±214ug/L로 10uM에서부터 억제능이 나타났었다(Fig. 3, $p<0.05$). IL-5(10ng/ml)에 의해 유리된 ECP는 9289±604ug/L이었으며, sophi의 경우 농도별로 각각 6402±514, 3461±381, 2411±199ug/ml로 3uM에서부터 나타내었다(Fig. 3, $p<0.05$). Orobol의 경우는 각각 8019±729, 7001±475,

5968±334g/L로 10uM에서부터 억제능을 나타내었고(Fig. 3, $p<0.05$), genistin도 8202±534, 6459±716, 5031±214ug/L로 10uM에서부터 억제능이 나타났었다. 탈과립에 대한 억제능도 LTC₄와 유사하였다. Genistein은 억제능을 나타내지 않았다.

2. 호산구 생존에 미치는 억제능

Annexin-V 염색 결과 IL-5로 처리하지 않은 호산구는 1일 후 98%가 자사되었으며, 형태학적으로도 1일 후부터 세포질의 공포, 핵의 농축 및 세포 축소 등이 관찰되었고, 3일 후에는 모든 세포가 축소되었다. IL-5로 처리한 결과 시간 경과에 따라 유세포 분석 결과 1, 3, 5일 후에 각각 53±8.9, 78±10.2 100±9.1%로 5일이 지나 전 세포가 자사되어 IL-5가 호산구 자사를 억제하는 것을 알 수 있었다.

Sophoricoside(30uM)가 미친 억제능은 sophi의 경우 Annexin-V 양성률이 시간에 따라 87.1±11.2, 99±3.4%로 3일이 지나 전 세

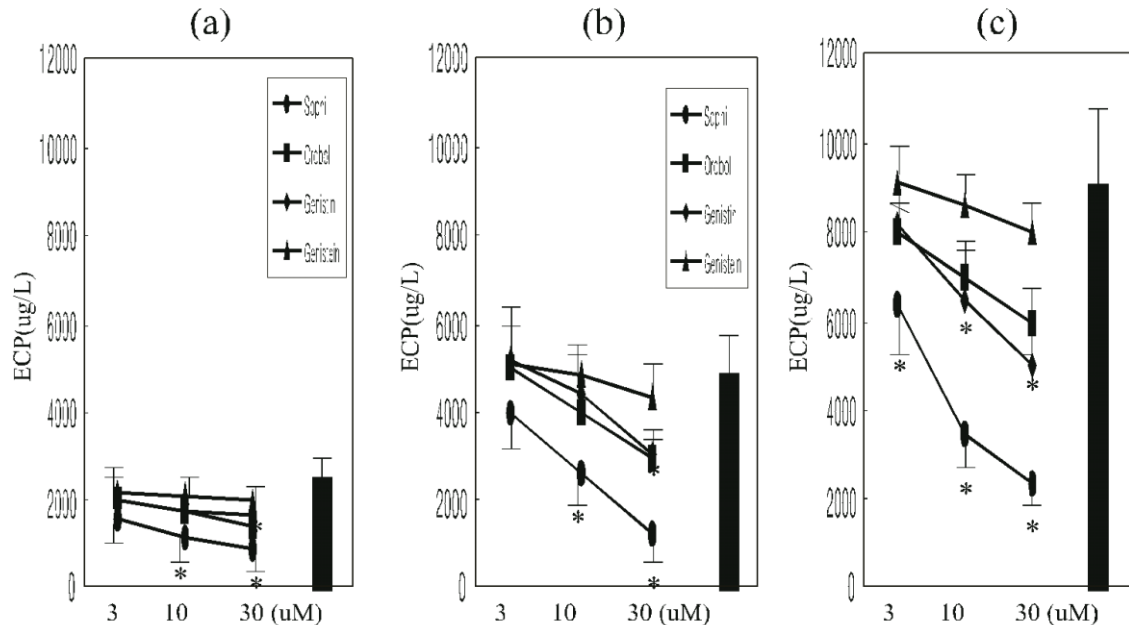


Fig. 3. Inhibition of sophoricosides on IL-5-induced ECP release from eosinophils(10^6) Concentration of IL-5 is different in each diagram, which of a, b, c, is 0.1, 1, 10ng/ml respectively. Each bar in it represents ECP release by IL-5.

포의 자사가 유도되었으며(Fig. 4, $p<0.05$), 형태적 변화도 1일 지나면서 핵의 응축과 세포가 축소되었고, 3일째는 거의 모든 세포 크기가 축소되었으며, orobol의 시간 경과에 따른 Annexin-V 양성률은 71.7 ± 7.9 , 93.4 ± 9.1 로 3일째 거의 자가가 진행되었고, genistin의 경우도 3일째 $95\pm6.7\%$ 의 자사가 진행되었다. Sophi의 농도에 따른 억제능은 10uM의 경우 Annexin-V 양성률이 57.1 ± 8.2 , $90\pm3.4\%$, 3uM의 경우 50.1 ± 11.4 , $90\pm5.9\%$ 로 농도별 차이가 없었으며, 3일이 지나 90% 이상의 세포가 사멸되었다.

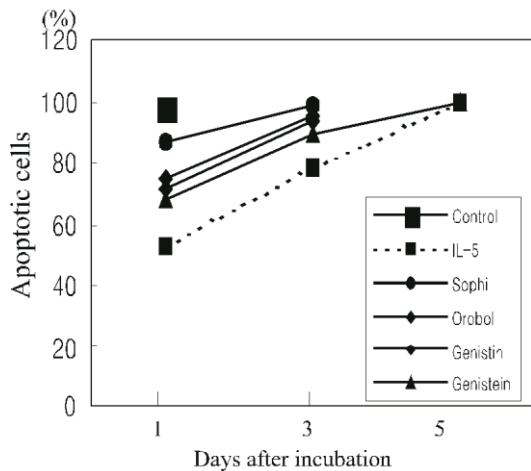


Fig. 4. Inhibition of sophoricosides(30U μ m) on IL-5-induced eosinophil survival Concentration of IL-5 is 1ng/ml

고 찰

회화나무 열매는 종래 기침, 거담, 진해제로 쓰였던 한약재로 본 연구에서는 이 열매에서 추출한 isoflavonoid인 4종의 sophoricoside 중 tyrosine kinase 억제제인 genistein을 제외한 나머지 sophi, orobol, genistin 등이 IL-5에 의한 호산구 활성화를 억제하였을 뿐 아니라 생존을 억제시켜 자사를 촉진시키는 결과를 도출하여, 이들의 IL-5 억제능을 규명하였다. 이는 강 등의⁹⁾ Y-16 세포주를 이용한 실험 결과와도 일치한다.

IL-5가 호산구의 생성에서부터 생존, 활성화, 이동 등 모든 과정에 관여하며, 호산구가 알레르기 염증반응의 주세포이므로, IL-5 단클론항체를 포함한 IL-5 억제제들이 알레르기 질환 치료에 시도되고 있다. 천식 동물을 이용한 실험 결과 IL-5 단클론항체가 말초혈액과 표적 장기로의 호산구 유입을 억제하며 동시에 기도 과민성을 억제하는 것으로 보고되었으나,⁶⁾ 천식 환자에게 투여한 결과는 기관지 과민성을 소실시키지 못했는데,⁷⁾ 이는 호산구가 기관지와 민성을 발생시키는 유일한 세포가 아니며, 호산구의 활성화가 IL-5에 의해서만 이루어지는 것이 아니기 때문일 것으로 생각된다. 그러나 sophoricoside는 본 연구자들의 연구 결과들을 종합해보면 스테로이드와 동등한 항염증 작용과 호산구 활성화에 관여하는 사이토카인인 IL-5를 비롯한 IL-3¹¹⁾와 GM-CSF를 모두 억제할 뿐 아니라,¹²⁾ leukotriene C4에 의한 기관지 수축을 억제하였다(not published). 또한 IL-3와 GM-CSF 억제 작용을 통해 비만세포의 활성화도 억제하였으므로(not published) 조기 반응도 억제할 수 있을 것으로 사려된다. 그러므로 IL-5 단클론항체보다는 항 알레르기 작용이 우수하므로, 향후 항 알레르기 약제로서 개발 가능성이 있을 것으로 사려된다.

본 연구 결과 활성화에 대한 억제능은 sophi가 가장 강했고 10uM에서부터 시작되었으나, IL-5를 10ng/ml로 자극한 경우는 0.1이나 1 ng/ml로 자극한 경우보다 더 낮은 농도인 3 uM에서부터 억제능이 나타났다. 이는 orobol이나 genistin도 마찬가지로 IL-5의 농도가 높은 경우 낮은 경우보다 세 종류의 sophoricoside 모두 더 강한 억제능을 나타내었다.

그러나 자사에 미치는 영향은 sophoricoside 농도별 차이가 없었는데 이는 관찰 방법과 시간 때문인 것으로 사려된다. 자사의 관찰은 Annexin-V를 이용한 면역형광 염색과 형태적 관찰을 하였는데, Annexin-V는 phosphati-

dylserin과 결합하는데, phosphatidylserin은 정상 세포에서는 세포막의 안쪽 소엽(inner leaflet)에 존재하지만, 자사가 진행되면 초기에 세포막 바깥으로 나오게 되어 세포막의 인지질 균형을 깬다.¹³⁾ 그러므로 자사를 초기에 진단하는데 유용하다. 본 실험에서는 Annexin을 사용하여 자사의 초기 과정을 관찰하였을 뿐 아니라, 자사를 관찰한 시간이 익일부터 이틀 간격으로 하여 sophoricoside가 자사에 미치는 영향을 상세히 관찰하지 못하여, 농도변화에 따른 정확한 결과를 유추하지는 못했다.

Sophoricoside의 작용기전은 본 연구 결과로 유추하건데, PTK 억제제인 genistein¹⁴⁾이 IL-5에 의한 활성화뿐 아니라 생존도 억제하지 않은 것으로 보아 PTK 신호전달과정이 관여하는 것은 아닌 것으로 사려된다. IL-3, IL-5와 GM-CSF 등은 그 기능이 유사한데, 특히 호산구에 대해서는 IL-5가 분화의 마지막 단계에 작용하는 것을 제외하고는 거의 동일한데, 이는 이들이 공유하고 있는 β 수용체 때문인 것으로 알려져 있다.¹⁰⁾ Sophoricoside가 이 세 가지 사이토카인을 다 억제하므로 β 수용체 길항제일 가능성도 고려해 볼 수 있을 것 같다. 그러나 sophi는 leukotriene C₄ 작용도 억제하는데 이는 β 수용체 길항제로는 설명할 수 없으므로 sophoricoside의 작용 기전은 향후 연구 규명되어야 할 것이다.

결 론

새로운 iso-flavonoid제제인 sophi, orobol, 그리고 genistin이 IL-5에 의한 호산구 활성화 및 생존에 미치는 억제능을 연구한 결과 새로운 세 종류의 iso-flavonoid가 IL-5 억제제임을 알 수 있었으며, 이는 이들의 항 알레르기 약제로서의 가능성이 있음을 시사한다.

참 고 문 헌

1) Gleich GJ. The eosinophil and asthma, Current

understanding 1990;85:422-35

- 2) Walsh GM. Eosinophil apoptosis: mechanism and clinical relevance in asthmatic and allergic inflammation. Br J Hematol 2000;111:61-7
- 3) Takatsu K. Interleukin 5 Current Opin Immunol 1992;4:299-306
- 4) Danzig M, Cuss F. Inhibition of interleukin-5 with a monoclonal antibody attenuates allergic inflammation. Allergy 1997;52:787-94
- 5) Mauser PJ, Pitman AM, Fernandez X, Foran SK, Adams GK 3rd, Kreutner W et al. Effects of an antibody to interleukin-5 in a monkey model of asthma. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:467-72
- 6) Van Oosterhout AJM, Ladeius ARC, Savelkoul HFJ, Van Ark I, Delsman KC, Nijkamp FP. Effect of anti-IL-5 and IL-5 on airway hyper-reactivity and eosinophils in guinea pigs. Am Rev Respir Dis 1993;147:548-52
- 7) Leckie MJ, Ten Brinke A, Lordan J, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ et al. Effect of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyperresponsiveness, and the asthmatic late response. Lancet 2000;356:1244-48
- 8) Min BK, Oh SR, Lee HK, Takatsu K, Chang IM, Min KR et al. Sophoricoside analogs as the IL-5 inhibitors from *Sophora japonica*. Planta Med 1999;65:408-12
- 9) 강보성, 항천식 proinflammatory cytokine에 대한 억제효과. 충북대학교 석사학위 논문, 1999
- 10) Bagley CJ, Woodcock JM, Stomski FC, Lopez AF. The structural and functional basis of cytokine receptor activation : lessons from the common beta subunit of the granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, interleukin-3 (IL-3), and IL-5 receptors. Blood 1997;89:1471-82
- 11) 김미경, 김영수. 새로운 flavonoid 제제가 IL-3에 의한 호산구 활성화에 미치는 길항능. 천식 및 알레르기. 2000;20:725-30
- 12) 이정아, 김미경, 김영수. 회화나무 추출액인 Fla-

- vonoid가 GM-CSF에 의한 호산구 활성화에 미치는 억제능. 대한내과학회지 1999;59(suppl):179
- 13) Fadok VA, Voelker DR, Campbell PA, Cohen JJ, Bratton DL, Henson PM. Exposure of phosphatidyl-serine on the surface of apoptotic lymphocyte triggers specific recognition and removal by macrophages. J Immunol. 1992;2207:2216-24
- 14) Akiyama T, Ishida J, Nakagawa S, Ogawara H, Watanabe S, Itoh N et al. Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases. J Biol Chem 1987;262:5592-601