

가열처리, 당의 첨가 및 발효에 의한 한국산 겨우살이의 세포독성변화

박종흠* · 현창기 · 신현길 · 여익현**

한동대학교 생물식품공학부, *한동대학교 기능성 식품 및 안전성 연구소,

** (주)풀무원 기술연구소

Effects of Heat Treatment, Sugar Addition and Fermentation on Cytotoxicity of Korean Mistletoe

Jong-Heum Park*, Chang-Kee Hyun, Heun-Kil Shin and Ick-Hyun Yeo**

School of Bioscience and Food Technology, Handong University,

*Institute of Functional Foods and Safety, Handong University, **R&D Center, Pulmuone Co., Ltd.

Abstracts

As a preliminary study for the development of cancer-preventing functional food using Korean mistletoe, the cytotoxic effects of Korean mistletoe on between non-tumorigenic A31 cell and tumorigenic MSV cell derived from mouse 3T3 fibroblast cell line were investigated. While the raw extract, of which ID_{50} value was 3.94 $\mu\text{g/mL}$, showed strong cytotoxic effect, its heat-treated extract was not cytotoxic up to 30 $\mu\text{g/mL}$. On the other hand, the heat-treated extract with low concentration showed an accelerative effect on the proliferation of non-tumorigenic A31 cell and an inhibitory effect on that of tumorigenic MSV cell. In addition, the influences of the addition of carbohydrates, such as galactose, lactose, glucose, mannose, fructose, sucrose and starch, to mistletoe extract were studied. There were not any significant changes with raw extract plus carbohydrate treatment, but the accelerative and inhibitory effects of heat-treated extract on each A31 and MSV cell were increased further by the treatment with sugars such as lactose, galactose, glucose, fructose. In order to investigate the changes of cytotoxicity of fermented Korean mistletoe according to fermentation periods, the raw and heat-treated extract were inoculated with *Lactobacillus plantarum*. During 1, 3, 5 and 7 fermentation days, the fermented raw mistletoe extract showed gradual accelerative effect on A31 cell proliferation without any changes of cytotoxicity on MSV cell. In case of the fermented heat-treated extract, however, the accelerative effect of heat-treated extract on A31 cell proliferation in early stage was disappeared during the fermentation.

Key words ; Korean mistletoe, cancer-preventing food, non-tumorigenic A31 cell, tumorigenic MSV cell

서 론

겨우살이(Mistletoe)는 참나무, 뽕나무, 소나무, 밤나무, 배나무, 오리나무등 여러나무를 숙주로 하여 생장하는 반기생 식물로서⁽¹⁾ 동양의 한방요법에는 진정(鎮靜), 요통(腰痛), 통경(痛經), 고혈압(高血壓), 소종(消腫), 유산(流産)방지, 치통(齒痛), 자통(刺痛) 등에 사용되어 왔다. 유럽산 겨우살이(*Viscum album* Loranthaceae)의 경우는 고대로부터 고혈압과 암에 대한 민간요법약제로써 사용되어 왔으며⁽²⁾, 1920년대부터 물로 추출하여 멸균여과하거나 유산균을 이용하여 발효시

켜 주사제 형태의 항암제로써 이용하여 왔다⁽³⁾. 이러한 민간요법에서의 활용성은 학문적인 체계를 갖추며 연구되기 시작하여 이제까지 밝혀진 겨우살이에 대한 수많은 연구결과를 살펴보면, NK 세포 및 macrophage의 살상능력 증대^(4,5,6), cytokine 유도 및 면역 증강 효과^(7,8,9) 및 겨우살이가 갖는 직접적인 세포독성 효과와^(10,11,12) 또 그에 관련된 성분들로서 lectins, visco-toxins, polysaccharides들이 확인되었으며, 이들 성분들중에서도 lectin이 가장 강력한 생물학적 활성을 갖는 것으로 보고되고 있다⁽¹³⁾. 그러나 겨우살이에 대한 생물학적 활성과 항암기전에 대한 연구는 주로 유럽산 겨우살이를 중심으로 이루어져 왔고, 한국산 겨우살이에 대해서는 성분상 유럽산과 차이가 있다는 보고가 있었으나⁽¹⁴⁾ 그를 뒷받침하는 연구는 없는 상태

Corresponding author: Heun-Kil Shin, School of Bioscience and Food Technology, Handong University, 3 Namsong-ri, Heunghae-cub, Buk-gu, Pohang, Kyungbuk 791-940, Korea

이다. 한편 국내에서는 최근에 이르러 한국산 겨우살이 추출물에서도 강한 생물학적 활성이 관찰되었다는 연구와 발표시킨 겨우살이의 성분변화에 관한 연구등 수편의 연구결과가 보고⁽¹⁵⁻¹⁸⁾되었다.

현재 겨우살이가 이용되고 있는 형태는 다양하여서 잎과 줄기를 추출한 액즙을 발효하거나, 알코올 수용액상으로 추출해낸 것이라든지 또는 다른 추출물과의 혼합물 형태도 있다. 항암제로 이용하는 경우만해도 1920년대 이후 겨우살이의 생즙을 물로 추출해내어서 여과멸균하거나 발효시키는 방법으로 주사제를 만들어 사용하는데, 이 주사제는 주로 스위스의 Iscador, 독일의 Helixor 및 Abnorba등 3개 회사에서 시판하고 있고 그 매출액이 연간 1,000억원에 이르고 있다. 이와 함께 겨우살이 이용상품의 보다 큰 시장은 기능성 식품 분야로서 현재 시판중인 마늘 또는 찔레꽃 추출물등과 혼합한 캡슐 또는 차 형태의 건강식품외에도, 지금까지 밝혀진 겨우살이의 항암작용, 면역증강작용 및 혈압강화작용등을 감안할 때 암예방식품, 면역증강식품, 심장혈관계질환의 예방식품등과 같은 기능성 식품으로의 이용가능성은 매우 높다. 따라서 본 연구에서는 아직 연구가 미약한 한국산 겨우살이에 대하여 항암 기능성 소재로의 이용가능성을 검토하고자 생즙 추출물 및 열처리즙을 이용하여 종양성 및 비종양성 세포에 대한 세포독성을 비교하였으며 또한 여러 가지 당을 첨가한 것과 유산균발효에 의한 추출물의 세포독성을 조사하였다

재료 및 방법

겨우살이

강원도 치악산에서 서식하고 있는 참나무를 숙주로 하여 기생하는 겨우살이를 2월중에 채집하여 잎과 줄기부분을 혼합하여 사용하였다. 채집된 겨우살이는 동일부피의 증류수를 첨가하여 Waring blender (Dynamics, U.S.A.)로 균질화한 후 -80°C의 deep freezer (Revco, U.S.A.)에서 실험에 이용하기 전까지 냉동 보관하였다.

사용 세포주와 세포주 배양 및 보존

본 실험에 이용된 세포주는 mouse embryo 기원의 non-tumorigenic normal 3T3 세포 클론 A31 (이하 A31 cell, ATCC CCL No. 163)과 murine sarcoma virus에 의해 형질전환시킨 tumorigenic MSV-tr-Balb 3T3 (이하 MSV cell, ATCC CCL No. 163.2)로 한국 세포주 은행으로부터 분양받아 사용하였다.

세포주의 배양 및 보존을 위해서는 Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM, Sigma, U.S.A.)에 calf serum (Gibco, U.S.A.)을 10%, penicillin G (Sigma, U.S.A.) 100 unit/mL, streptomycin sulfate (Sigma, U.S.A.) 100 µg/mL을 첨가하여 사용하였다.

각각의 세포주들은 직경 10 cm의 둥근 조직배양접시(Falcon, U.S.A.)에서 37°C, 5% CO₂를 유지하는 습윤 배양기(Labline instruments, U.S.A.)로 배양을 실시하였으며, 또 주 2회 정도로 각각의 세포들이 confluent에 이르기 전에 제대를 실시하였다. 각각의 세포는 20계대를 넘기면 폐기하고 새로운 세포로 대체하여 실험을 실시하였다.

세포들의 보존시에는 배양배지에 10%의 DMSO (Fluka, Denmark)를 첨가하고 세포농도가 $1 \times 10^6 \sim 10^7$ cells/ml로 세포동결 vial (Corning, U.S.A.)에 1 mL씩 분주하여 isopropyl alcohol이 들어있는 freezing container (Nalgene, U.S.A.)에 담아 놓아 -80°C의 deep freezer에서 하루동안 예비동결한 후 액체질소 용기에 보관하면서 실험에 이용하였다.

세포독성의 측정

겨우살이 생즙 추출물, 열처리즙, 생즙 발효액 및 열처리즙 발효액등 각종시료의 처리에 대한 각 세포주의 생존율을 측정하기 위하여 Mosmann⁽¹⁹⁾의 방법, 즉 MTT (dimethylthiazol tetrazolium bromide)가 살아 있는 세포의 mitochondria내 succinate dehydrogenase에 의해 불용성 청색의 formazan으로 전환되는데 이를 colorimetric한 방법으로 측정하는 MTT assay를 일부 수정하여 이용하였다. 또한 본 실험에서는 세포의 농도를 A31 세포는 well (100 µL)당 5×10^3 으로, MSV 세포는 3×10^4 의 농도로 결정하여 사용하였다.

비종양성 A31과 종양성 MSV 세포의 겨우살이 생즙 및 열처리즙에 의한 세포독성 비교

비종양성 A31 세포와 종양성 MSV 세포에서의 겨우살이 생즙과 열처리즙의 세포독성 비교를 위해 10 mM의 PBS(phosphate buffered saline, without Mg²⁺ and Ca²⁺)로 일정농도로 희석된 시료액을 24시간 배양된 세포배양액(100 µL)에 10 µL씩 첨가한 후, 48시간을 배양하고 MTT법으로 세포독성 효과를 조사하였다. 대조구로는 PBS만으로 세포를 처리하였고 생존율 측정은 대조구로 실험구를 나눈 값을 백분율로 하여 나타내었으며, 각 시료에 대한 ID₅₀ 값을 이를 근거로 하여 산출해 내었다. 겨우살이 생즙 및 열처리즙의 각 종시료를 세포배양액에 처리한 농도는 시료중의 당백

질 농도를 기준으로 하였다. 이는 겨우살이의 세포독성이 렉틴 단백질에 의해 주로 나타나는 것으로 알려져 있으며, 렉틴 단백질의 농도와 생즙 및 열처리즙 시료의 농도는 직접적으로 비례하는데 근거하였다. 단백질 농도는 BCA방법²⁰⁾에 의하여 측정하였다.

겨우살이의 발효

발효에 따른 겨우살이액이 A31 세포와 MSV 세포의 세포독성에 미치는 영향을 조사하기 위하여 겨우살이 생즙과 열처리즙의 발효를 다음의 아래에서와 같이 실시하였다. -80°C에서 냉동보관된 50% 겨우살이 균질화액을 4°C에서 하룻밤 방치한 후에 그 2배 부피의 증류수를 가한 후에 Waring blender에서 최대속도로 1분씩 3차례 걸쳐 다시 균질화시키고 5N NaOH 용액으로 pH 7.4로 보정한 후, 3 분획으로 나누어 한 분획은 원심분리기(Beckman, U.S.A.)에서 12,000 rpm, 30분간 원심분리를 실시하고 상층액을 1회용 멸균 filter (0.45 μ m, Corning, U.S.A.)로 여과한 후 이를 겨우살이 생즙으로 사용하였으며, 이를 100°C에서 30분간 중탕가열처리하여 열처리즙으로 사용하였다. 그리고 다른 한 분획은 2% glucose를 첨가한 후에, 한국미생물 보존협회(KCCM)로부터 분양받은 *Lactobacillus plantarum* KCCM 11322를 겨우살이 균질화액 mL당 10^7 ~ 10^8 세포의 농도로 접종을 실시하고 발효 1일, 3일, 5일 그리고 7일째에 일정액을 취하여 실험 전까지 -80°C에 보관하였다. 실험시에는 4°C 냉장고에서 해동시킨 시료를 eppendorf용 원심분리기(Hettich, Germany)에서 10분간 원심분리하고, 그 상층액을 5N NaOH 용액으로 pH 7~8로 보정을 실시한 후에 멸균 filter로 여과한 것을 겨우살이 생즙발효액으로 사용하였다. 마지막 한 분획은 100°C에서 30분간 가열처리를 실시한 후에, 다시 5N NaOH 용액으로 pH 7.4로 조정하고 생즙발효액에서와 마찬가지로의 순서로 발효를 실시하였다. 이것을 열처리즙 발효액으로 사용하였다.

결과 및 고찰

비종양성 A31과 종양성 MSV 세포의 겨우살이 생즙 및 열처리즙에 의한 세포독성 비교

비종양성 A31 세포와 종양성 MSV 세포에 대하여 한국산 겨우살이 생즙 및 열처리즙의 세포독성을 조사하였다. 겨우살이 생즙의 두 세포주에 대한 ID_{50} 값은 5 μ g/mL이하로서, 타 논문에 보고된 유럽산 겨우살이¹⁴⁾와 비교시 훨씬 높은 세포독성을 보였지만, 열

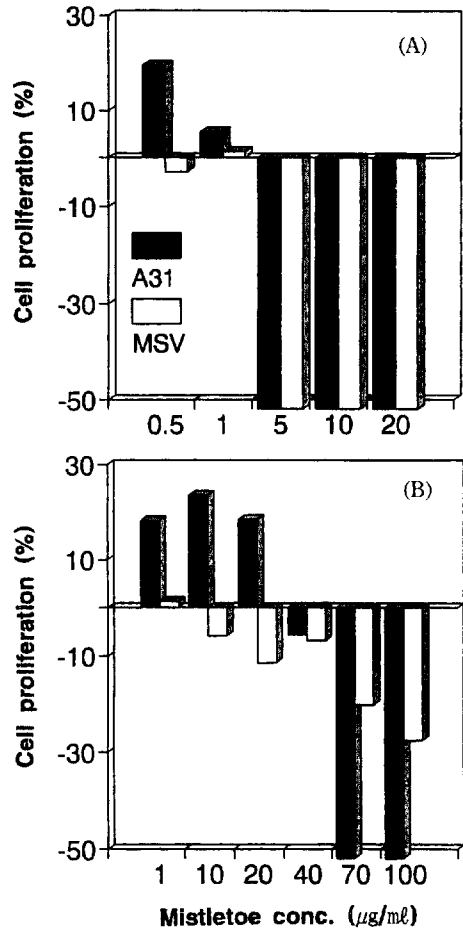


Fig. 1. Effects of raw mistletoe extract (A) and heat-treated mistletoe extract (B) on the growth of non-tumorigenic A31 and tumorigenic MSV cell.

처리즙의 경우에는 독성이 크게 낮아져 30 μ g/mL까지도 세포독성이 없었다(Fig. 1). 또한 열처리즙을 10~20 μ g/mL의 비교적 낮은 농도로 처리할 경우에는 종양성 MSV 세포에는 독성을 보이면서 비종양성 A31 cell의 증식이 오히려 촉진되는 현상이 나타났다.

생즙을 열처리하여 얻은 열처리즙의 이와 같은 세포독성 변화는 한국산 겨우살이내에 viscotoxin과 특히 많이 함유되어 있는 것으로 알려진 알칼로이드 성분에 의한 것으로 추정된다. 생즙 추출물의 강한 세포독성은 겨우살이내의 렉틴성분이 나타내는 것이지만 이를 열처리함으로써 렉틴이 불활성화되고 나면 상대적으로 열에 안정한 viscotoxin과 알칼로이드의 세포독성이 주로 나타나게 될 것으로 사료되기 때문이다.

열처리즙의 이와같은 종양세포에의 독성과 함께 비종양성 세포의 증식을 촉진하는 효과는 기능성 식품

에의 응용에 여러 가지 측면에서 유리함을 알 수 있다. 우선 종양성 세포에 대한 선택적인 항암작용이 1~30 µg/mL이라는 비교적 넓은 범위에서 나타나고 있다는 점과 또한 이러한 효과가 겨우살이 추출물을 열처리할 때 얻어진다는 것은 음료등 각종 기능성 식품의 제조공정상 저장성을 높이기 위하여 열처리 공정이 필요하다는 점을 감안할 때 더욱 바람직한 것이라 할 수 있는 것이다.

당의 첨가가 세포독성에 미치는 영향

비종양성 A31세포와 종양성 MSV 세포에 미치는 galactose, lactose, glucose, fructose, mannose, sucrose 그리고 starch 등과 같은 탄수화물의 영향을 실험하였다.

각각의 모든 당류가 세포배양액에 첨가되어 1 mM, 10 mM, 50 mM 그리고 100 mM의 농도가 될 수 있도록, 일정 농도(1 µg/mL)의 겨우살이 생즙이 세포배양액에 존재하도록 같이 혼합하여 첨가한 결과, 대조구보다 MSV세포의 생육억제 또는 A31세포의 증식촉진

효과는 없었다. 그러나 열처리증과 당류를 혼합처리한 경우에는 sucrose와 starch를 제외하고는 4가지 당류, 즉 galactose, lactose, glucose, fructose 모두 1 mM에서 100 mM까지 처리하였을 때, 비종양성 A31 세포의 증식과 종양성 MSV 세포의 상대적인 증식 억제를 촉진시키는 것으로 알수 있었다(Fig. 2). 당류들이 효과를 나타내는 농도는 lactose는 1~50 mM, galactose는 1~10 mM, fructose는 10~50 mM 정도로서 각각 작용하는 농도의 범위가 달랐다. 이와같이 열처리증과 당류를 함께 첨가하였을때 앞서 설명한 열처리증만 처리할 때 나타나는 종양성 세포에의 독성 증가와 비종양성 세포의 증식촉진 효과가 더욱 증폭되어 나타나는 것은 실험적인 근거는 제시할 수 없으나 아마도 당류와 알칼로이드의 상호작용(당류의 환원력)에 의해 알칼로이드의 효과가 더욱 상승되어지는 것으로 보여진다. 여러 가지 당류가 이와같이 상승효과를 나타내는 것 또한 기능성 식품의 제조공정을 고려할 때 각종당류가 감미료로 사용됨과 동시에 항암효과의 상

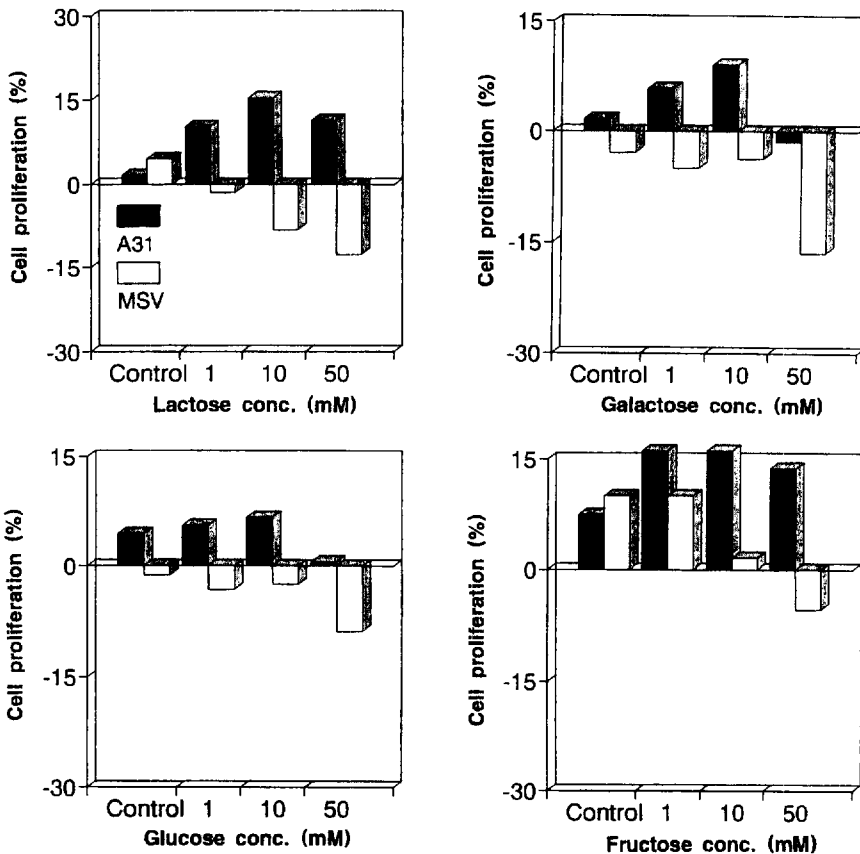


Fig. 2. Effects of the addition of sugars such as lactose, galactose, glucose and fructose with heat-treated mistletoe extract on the growth of A31 and MSV cell.

승작용도 나타낼 수 있기 때문에 유리한 측면이라 할 수 있다.

겨우살이 발효액이 세포독성에 미치는 영향

겨우살이 생즙과 열처리즙을 각각 *Lactobacillus plantarum*으로 발효시켜 얻은 발효액에 대하여 비종양성 A31과 종양성 MSV 세포의 세포독성을 조사하였다. 생즙발효구의 경우 발효일수가 1, 3, 5, 7일로 계속됨에 따라서 Table 1에서 보는 것처럼 비종양성 A31의 세포의 ID₅₀ 값은 발효 1일째가 7.89 µg/mL, 3일

째 4.48 µg/mL, 그리고 5일째 9.56 µg/mL, 7일째 7.04 µg/mL로, 그리고 종양성 MSV 세포도 8.52 µg/mL, 7.18 µg/mL, 8.90 µg/mL, 8.81 µg/mL로 발효일수에 따른 세포독성의 변화는 없었으나, 저농도에서의 세포증식 촉진은 시간이 지남에 따라서 종양성 MSV 세포에 대해서는 큰 변화를 주지 않았지만 비종양성 세포에서는 점차 증식시키는 효과가 증대됨을 발견하였다(Fig. 3). 한편 열처리즙 발효액에서는 발효초기에 열처리즙 고유의 A31 세포증식 효과가 나타났으나 발효가 진행됨에 따라서 그 효과가 점차 둔화되는 경향을 보여주

Table 1. Changes of ID₅₀ values between non-tumorigenic A31 and tumorigenic MSV cells by the treatment of fermented Korean mistletoe extracts (unit : µg/mL)

	Cell type	Fermentation periods			
		1st day	3th day	5th day	7th day
Fermented raw mistletoe extract	A31	7.89	4.48	9.56	7.04
	MSV	8.52	7.18	8.90	8.81
Fermented heat-treated mistletoe extract	A31	40.03	40.93	31.4	24.94
	MSV	64.34	73.37	56.81	46.21

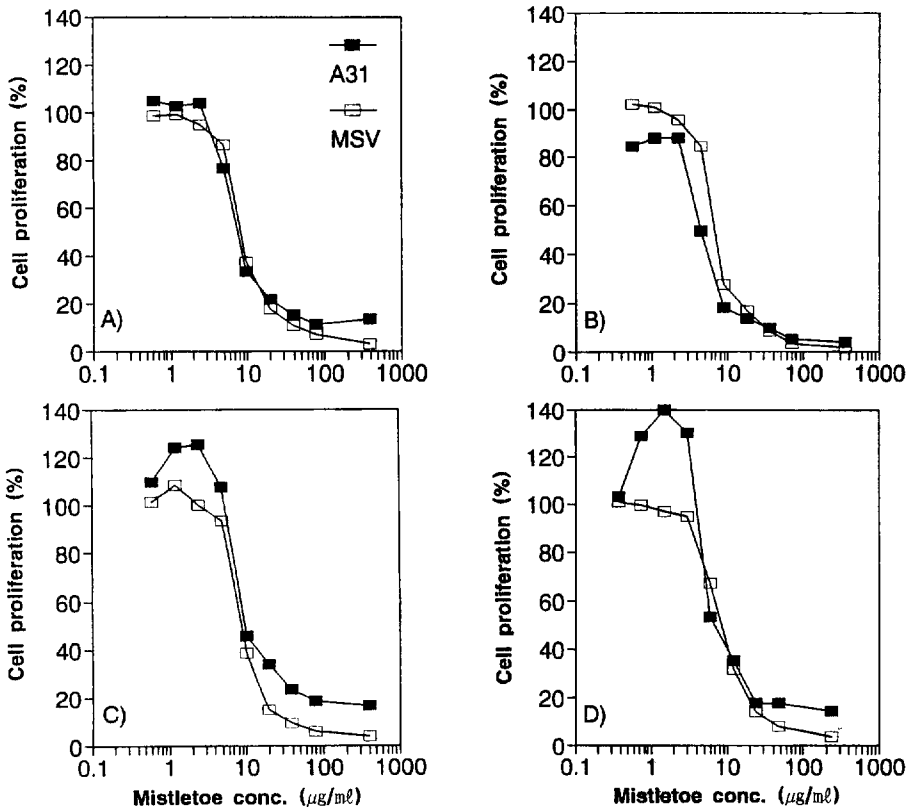


Fig. 3. Effects of fermented raw mistletoe extract on the growth of A31 and MSV cell. A) 1 day fermentation, B) 3 days fermentation, C) 5 days fermentation, D) 7 days fermentation.

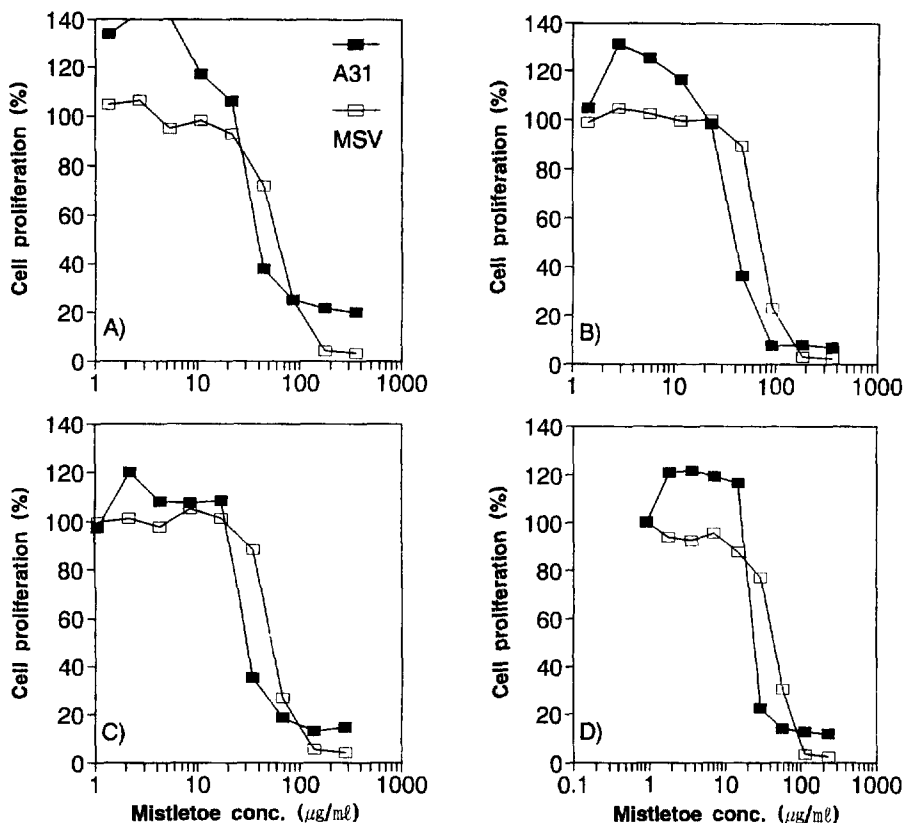


Fig. 4. Effects of heat-treated extract on the growth of A31 and MSV cell. A) 1 day fermentation, B) 3 days fermentation, C) 5 days fermentation, D) 7 days fermentation.

었다(Fig. 4). 또한 열처리즙 발효액에 의한 ID₅₀ 값은 발효가 진행될수록 비종양성 A31 세포에서 40.03 µg/mL에서 24.94 µg/mL로 그리고 종양성 MSV 세포에서는 64.34 µg/mL에서 46.21 µg/mL로 점차 강화되는 현상을 보였다(Table 1). 이것은 아마도 가열에 의하여 변성침전된 렉틴성분이 발효에 의해 일부 단편적 수용성 펩타이드로 분해되어 나오면서 세포독성 활성이 재생되는 것이 아닌가 추정된다. 박 등⁽¹⁶⁾에 의한 연구에서도 한국산 겨우살이를 *L. plantarum*에 의해 발효시켰을 때 렉틴 성분이 상당히 감소함과 동시에 렉틴 활성을 갖는 저분자량의 단백질 성분이 새롭게 생성되는 현상이 보고된 바 있다. 또한 겨우살이 생즙의 경우에는 ID₅₀ 값이 발효기간에 따라서 변하지 않는 것으로 보아(7일간의 발효시 pH는 3.2정도까지 떨어짐.) 세포독성을 나타내는 렉틴 성분이 단편성 펩타이드로 분해되더라도 그 독성 자체는 제거되지 않으며 산성의 조건하에서도 매우 안정한 것으로 판단되었다.

요 약

한국산 겨우살이를 이용한 암예방 기능성 식품의 개발을 위한 기초연구로써, 한국산 겨우살이가 Balb 3T3 cell line.으로부터 얻어진 비종양성 A31 세포와 종양성 MSV 세포에 미치는 세포독성 효과를 조사하였다. 겨우살이 생즙은 ID₅₀ 치가 3.94 µg/mL로 강한 세포독성을 나타낸 반면, 열처리즙은 30 µg/mL까지 세포독성을 나타내지 않았다. 한편, 낮은 농도의 열처리즙은 비종양성 A31 세포의 증식을 촉진시키면서 종양성 MSV 세포의 증식을 억제시키는 효과를 나타내었다. 또한 galactose, lactose, glucose, mannose, fructose, sucrose 및 starch 등과 같은 탄수화물이 겨우살이의 세포독성에 미치는 영향을 조사한 결과, 생즙과 탄수화물의 처리는 큰 변화를 주지 못하였으나, 열처리즙과 lactose, galactose, glucose 및 fructose 등과 같은 당을 함께 처리하였을 때 A31 세포의 증식촉진, MSV 세포의 증식억제효과는 더욱 증가됨을 알 수 있었다. 이러

한 결과에서 알 수 있듯이, 한국산 겨우살이가 당의 첨가나 첨가없이 가열처리공정에 의해서 암예방 기능성 식품의 재료로써 이용될 수 있음을 암시해준다. 그리고 발효에 의한 한국산 겨우살이의 세포독성 변화를 조사하기 위하여, 겨우살이 생즙과 열처리즙을 각각 *Lactobacillus plantarum*을 접종하여 발효시켰다. 생즙발효가 1, 3, 5, 7일간 진행되는 동안 종양성 MSV 세포의 세포독성에는 변화가 없었으나 비종양성 A31 세포에서는 점차적인 증식촉진효과를 나타내었다. 그러나 열처리즙 발효의 경우에는 발효초기에 열처리즙 고유의 A31 세포 증식촉진효과가 발효가 진행됨에 따라 그 효과가 점차 감소됨을 나타내었다.

감사의 글

본 연구는 (주) 풀무원의 연구비 지원으로 이루어진 결과이며 이에 깊이 감사드립니다.

문헌

1. Becker, H.: Botany of european mistletoe (*Viscum album* L.). *Oncology*, **43**(suppl.1), 2 (1986)
2. Franz, H.: Mistletoe lectins and their A and B chains. *Oncology*, **43** (suppl. 1), 23 (1986)
3. Gayon, G.R., Jung, M.L. Baudino, S., Salle, G. and Beck, J.P.: Effect of mistletoe (*Viscum album* L.) extracts on cultured tumor cells. *Experientia*, **42**, 594 (1986)
4. Hajto, T., Lanzrein, C.: Natural killer and antibody-dependent cell mediated cytotoxicity activities and large granular lymphocyte frequencies in *Viscum album* treated breast cancer patients. *Oncology*, **43**, 93 (1986)
5. Klett, C.Y. and Anderer, F.A.: Activation of natural killer cell cytotoxicity of human blood monocytes by a low molecular component from *Viscum album* extract. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.*, **39** (II), 1580 (1989)
6. Timoshenko, A.V. and Gabius, H.J.: Efficient induction of superoxide release from human neutrophils by the galactoside-specific lectin from *Viscum album*. *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, **374**, 237 (1993)
7. Hajto, T., Hostanska, K., Frei, K., Rordorf C. and Gabius, H.J.: Increased secretion of tumor necrosis factor α , interleukin 1, and interleukin 6 by human mononuclear cells exposed to β -galactoside-specific lectin from clinically applied mistletoe extract. *Cancer Res.*, **50**, 3322 (1990)
8. Bloksma, N., Dijk, H.V., Korst., P. and Willers, J.M.: Cellular and Humoral adjuvant activity of a mistletoe extract. *Immunobiol.*, **156**, 309 (1979)
9. Schultze, J.L., Stettin, A., Berg, P.A.: Demonstration of specifically sensitized lymphocytes in patients treated with an aqueous mistletoe extract (*Viscum album* L.). *Klin Wochenschr.*, **69**, 397 (1991)
10. Hulsen, H. and Mechelke, F.: The influence of a mistletoe preparation on suspension cell cultures of human leukemia and human myeloma cells. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.*, **32** (II, 9), 1126 (1982)
11. Gayon, G.R., Jung, M.L., Scala, D.D. and Beck, J.P.: Comparison of the effects of fermented and unfermented mistletoe preparations on cultured tumor cells. *Oncology*, **43** (suppl. 1), 35 (1986)
12. Walzel, H., Jonas, L., Rosin, T. and Brock, J.: Relationship between internalization kinetics and cytotoxicity of mistletoe lectin I to L1210 leukaemia cells. *Folia Biologia (Praha)*, **36**, 181 (1990)
13. Bocci, V.: Mistletoe (*Viscum album*) lectins as cytokine inducers and immunoadjuvant in tumor therapy. A review. *J. Biol. Regul. Homeost. Agent*, **7**(1), 1 (1993)
14. Khwaja, T.A., Varven, J.C., Pentecost, S. and Pande, H.: Isolation of biological active alkaloids from Korean mistletoe *Viscum album, coloratum*. *Experientia*, **36**, 599 (1980)
15. 박진수 : 한국산 겨우살이(*Viscum album* C.) 추출물이 동물체 내에서의 암세포 증식에 미치는 영향. 건국대학교 석사학위논문, (1994)
16. 박원봉, 김희숙 : 유산균발효에 의한 겨우살이 중의 렉틴성분의 변화; 분리 및 정제. *한국약학회지*, **38**(6), 687 (1994)
17. 윤택준, 유영춘, 홍은경, 조영호, 이석원, Azuma, L., 유보림, 김종배: Macrophage의 IL-1 및 TNF- α 의 분비유도에 있어서 한국산 겨우살이 추출물이 미치는 영향. *한국생약학회지*, **25**, 132 (1994)
18. 박원봉, 김희숙, 나혜복, 함승시 : 유산균발효에 의한 겨우살이중의 렉틴성분의 변화; pH, 온도의 영향, 당 특이성, 림프구 자극분열효과. *한국약학회지*, **39**, 24 (1995)
19. Mosmann, T.: Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods*, **65**, 55 (1983)
20. Smith, P.K., Krohn, R.I., Hermanson, G.T., Mallia, A.K., Gartner, F.H., Provenzano, M.D., Fujimoto, E.K., Goeke, N.M., Olson, B.J., Klenk, D.C.: *Anal. Biochem.*, **150**, 76 (1986)

(1996년 12월 19일 접수)