

마늘 추출물과 비타민 C 혼합물에 의한 암세포증식억제의 상승 효과 - 연구노트 -

손향은 · 이지영* · 김동청** · 황우익†

고려대학교 의과대학 생화학교실

*고려대학교 부설 한국영양문제연구소

**순천제일대학 식생활과

Enhancement of Anticancer Activity by Combination of Garlic (*Allium sativum*) Extract and Vitamin C

Hyang-Eun Sohn, Ji-Young Lee*, Dong-Chung Kim** and Woo-Ik Hwang†

Dept. of Biochemistry, College of Medicine, Korea University, Seoul 136-701, Korea

*Korea Nutrition Research Institute, Korea University, Seoul 136-701, Korea

**Dept. of Food Science, Suncheon First College, Suncheon 540-744, Korea

Abstract

The effect of garlic extract and vitamin C mixture on the various cancer cell lines *in vitro* and *in vivo* have been examined. Proliferation of human colon cancer (HT-29), human rectal cancer (HRT-18) and human hepatoma (HepG2) cells was inhibited by garlic extract and vitamin C, respectively. Based on the cytotoxic activity, mixture of garlic extract and vitamin C was demonstrated to possess a synergistic growth inhibition on HT-29, HRT-18 and HepG2 cancer cells. Mixture of garlic extract and vitamin C significantly arrested G2/M phase cells in the HepG2 cell cycle. Oral administration of mixture of garlic extract and vitamin C to sarcoma-180 tumor-bearing mice prolonged survival time compared to that of control group. These results suggested that addition of vitamin C enhances anticancer activity of garlic extract *in vitro*, and mixture of garlic extract and vitamin C has antitumor effect *in vivo*.

Key words: garlic extract, vitamin C, synergistic anticancer activity

서 론

마늘은 백합과에 속하는 식물로서 한국인이 향신료로 상식하고 있으며 다양한 생리작용이 보고된 바 있다. 마늘 중에는 allicin 성분이 들어있어 포도상 구균, 콜레라균의 증식이 억제되고 그램 음성균의 살균 작용이 있다고 보고되었다(1-3). 또한, 혈당치 감소작용, 고지혈증, 동맥경화증, 고노산혈증 개선 및 혈액응고 억제효과 등 여러 가지 생화학적 대사질환을 개선하는 작용(4-7)을 나타내고 있음이 밝혀졌다. Son과 Hwang(8)은 마늘 중 지용성 성분이 생쥐의 leukemic cell인 L1210, P388 및 인체 암세포인 HRT-18과 HCT-48 등의 증식을 현저히 억제시킴을 보고하였으며 Hwang 등(9,10)은 마늘 성분이 면역성을 증가시키고 항암작용도 나타낸다고 보고한 바 있다. 한편, 비타민 C는 다양한 생리작용이 밝혀졌고(11-13), Cameron 등(14)에 의해 암 환자의 생존기간을 연장시키며, 암세포 증식억제 및 암 유발 방어 등의 작용이 있음이 알려졌다. 특히 Hwang(15)은 인삼에 비타민 C 첨가가 항암성을 현저히 상승시킴을 보고한 바 있다.

이러한 여러 보고들을 참고로 하여, 암세포의 *in vitro* 배

양에서 항암 효과를 나타내는 마늘의 지용성 성분에 비타민 C를 첨가함으로써 상호 보강에 의한 암세포증식억제의 현저한 상승효과를 확인하고 *in vivo*에서의 항암 효과를 관찰함으로써 이로부터 부작용이 적은 항암제 또는 암 예방제 개발의 기초자료를 제공하고자 하였다.

재료 및 방법

재료 및 시약

마늘은 국내산을 경동시장에서 구입하였다. 비타민 C(L-ascorbic acid)는 Merck사(Darmstadt, Germany) 제품을. DMEM(Dulbecco's modified eagle medium), fetal bovine serum, trypsin-EDTA은 모두 GIBCO-BRL사(Grand Island, NY) 제품을 사용하였다. RNase, propidium iodide, penicillin 및 streptomycin은 모두 Sigma사(Irvine, UK) 제품을 사용하였다.

마늘의 유효성분 추출

마늘의 껍질을 벗기고 잘게 부순 후 동결건조기에서 건조

†Corresponding author. E-mail: jyilee@kucn.korea.ac.kr
Phone: 82-2-920-6409, Fax 82-2-923-0480

하고 갈아서 분말을 만들었다. 그리고, 이 마늘 분말을 삼각 플라스크에 넣고 석유에테르를 용매로 사용하여 항온진탕기 (1분당 60 스트로크)에서 흔들면서 실온에서 24시간 추출하였다. 추출액 중 용매는 감압 증류시켜 제거하고 남은 마늘 추출물은 건조 중량을 측정 한 뒤 소량의 무수 에탄올에 녹여 멸균된 millipore filter membrane(Millipore Corp., GS, 0.22 um)으로 제균하고, 실험시에는 필요한 농도로 배양액에 희석하여 사용하였다.

암세포의 선정 및 배양

본 실험에 사용한 암세포는 인체 간암 세포인 HepG2, 직장암 세포인 HRT-18, 결장암 세포인 HT-29 및 육종암 세포의 일종인 sarcoma-180으로 고려대 의대 생화학교실에서 *in vitro* 및 *in vivo*로 배양해 오던 것을 사용하였다. HT-29, HRT-18 및 HepG2는 10% fetal bovine serum, 100 units/mL penicillin, 10 µg/mL streptomycin이 함유된 DMEM 배지가 들어있는 T-75 플라스크에 이식한 후 5% 이산화탄소가 유지되는 37°C 항온기에서 단일막으로 배양하면서 암세포가 5×10⁴ cells/mL 정도로 증식되면 phosphate buffered saline(PBS)으로 세척하고 0.05% trypsin-EDTA로 분리시켜 계대배양하였다. Sarcoma-180 세포는 열혈마다 ICR mice의 복강에 주사하여 유지하였다

마늘, 비타민 C 및 그 혼합물이 암세포증식에 미치는 영향

암세포의 배가시간(doubling time) 측정은 Hwang 등(15)의 방법에 따랐다. 각 암세포를 배양하면서 일정 시간별로 각 세포수를 세포수측정기(ZBI, Coulter electronics Ltd., UK)로 측정하여 증가되는 세포수를 세미로그로 도시하고, 암세포의 증식곡선으로부터 세포수가 2배로 증식하는 데 소요되는 시간, 즉 배가시간을 산출하였다.

마늘, 비타민 C 및 마늘과 비타민 C 혼합성분의 암세포증식 억제 측정은 Chung 등(16)의 방법에 따라 수행하였다. HepG2, HRT-18 및 HT-29 암세포를 24시간 배양한 후, 배지를 시료가 농도별로 함유된 배지와 함유되지 않은 대조군으로 교체하였다. 그리고 72시간 배양하면서 24시간마다 증식된 세포수를 세포수측정기에서 측정한 후 대조군의 세포수를 기준으로 다음 식에 의하여 각 성분의 첨가 배양군의 세포증식율 및 사멸율을 산출하였다. 증식율은 대조군과 비교하여 시료 첨가 실험군의 세포증식 억제 정도를 나타내고, 사멸율은 출발시 세포수에 비해 감소된 세포수의 비율로써 (-)값으로 나타나며 이는 세포가 사멸한 정도를 나타낸다. 시료 첨가 실험군의 배양시간에 따른 세포수가 출발세포수보다 늘어나면 증식율로 나타내었고, 사멸되어 출발세포수보다 줄어들면 사멸율로 나타내었다.

증식율(%) =

$$\frac{\text{실험군의 배양시간별 증식세포수} - \text{출발시 세포수}}{\text{대조군의 배양시간별 증식세포수} - \text{출발시 세포수}} \times 100$$

사멸율(%) =

$$\frac{\text{실험군의 배양시간별 증식세포수} - \text{출발시 세포수}}{\text{출발시 세포수}} \times 100$$

마늘과 비타민 C의 혼합물이 세포주기에 미치는 영향

마늘과 비타민 C의 혼합물이 120 µg/mL(마늘성분 20 µg +비타민 C 100 µg) 첨가된 배양액에서 72시간 배양한 HepG2 암세포에 트립신을 처리하여 수집한 후 세포주기를 분석하였다. 세포 현탁액 200 µL(2.5×10⁶ cells/mL)에 1.8 mL 트립신 용액을 넣고 실온에서 10분간 방치한 후 RNase와 trypsin inhibitor가 포함된 용액을 0.1 mg/mL로 첨가하여 다시 10분간 상온에서 반응시켰다. 그리고 propidium iodide 염색용액을 50 µg/mL로 처리하여 암실에서 10분간 반응시키고 세포주기분석기(Becton Dickinson, NJ)로 세포당 DNA 함량을 585 nm에서 형광을 측정하여 세포주기 각 단계의 분포를 분석하였다.

동물실험

실험동물은 체중 25 g 내외의 ICR mouse 20마리를 대상으로 sarcoma-180을 마리당 1.6×10⁶ cells를 복강내 주사한 후 대조군 및 마늘추출물과 비타민 C의 혼합물 투여군으로 나누고 각각 10마리씩 배정하였다. 그리고, sarcoma-180을 주사한 다음 날부터 마늘성분과 비타민 C 혼합물 투여군은 10일간 하루에 한 번 7 mg(마늘성분 1.5 mg +비타민 C 5.5 mg)을 Zonde needle로 식도를 통해 경구 투여하였고, 생리식염수를 투여한 대조군과 더불어 실험동물의 생존기간을 관찰하여, 생존기간 연장율을 계산하였다

생존기간 연장율(%) =

$$\frac{\text{실험군의 평균 수명} - \text{대조군의 평균 수명}}{\text{대조군의 평균 수명}} \times 100$$

결과 및 고찰

암세포증식에 미치는 영향

HepG2, HT-29 및 HRT-18의 배가시간은 각각 40, 22 및 22시간이었다. 각 암세포의 배가시간이 Morita 등(17)의 보고와 일치하여 정상적으로 증식되고 있음을 알 수 있다.

인체 간암 세포인 HepG2 세포증식에 미치는 영향은 Fig. 1에 나타내었다. HepG2에 마늘성분과 비타민 C를 단독으로 처리하였을 경우와 마늘과 비타민 C의 혼합 투여시를 비교해 보면, 마늘성분 30 µg/mL을 단독으로 첨가한 군은 72시간 배양 후에 증식이 86.9% 억제되었고, 비타민 C를 단독으로 200 µg/mL 첨가 배양한 군은 증식이 93.1% 억제되었다. 즉, 각각의 성분을 단독으로 첨가한 군은 HepG2의 세포증식을 억제하기는 하지만 사멸시키는 효과는 나타나지 않았다. 그러나, 이보다 비타민 C의 첨가량을 25% 줄여 마늘과 비타민 C의 혼합성분을 180 µg/mL(마늘성분 30 µg +비타민 C 150

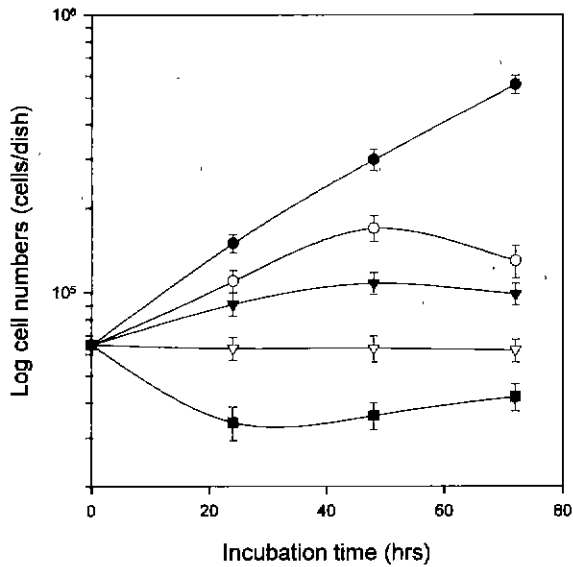


Fig. 1. Growth curves of HepG2 cells in the culture medium containing garlic extract and/or vitamin C.

Data were presented as means \pm SD (n=3). ●-●, control group without the addition of garlic extract or vitamin C. ○-○, treated group with 30 μ g/mL of garlic extract ▼-▼, treated group with 200 μ g/mL of vitamin C ▽-▽, treated group with mixture of 20 μ g/mL of garlic extract and 100 μ g/mL of vitamin C ■-■, treated group with mixture of 30 μ g/mL of garlic extract and 150 μ g/mL of vitamin C

μ g) 첨가하여 배양한 실험군은 세포가 전혀 증식되지 않았음은 물론이고 오히려 출발시 세포수의 35.4%가 사멸되는 현상을 보였다. 또한, 마늘성분의 첨가량은 33.3%, 비타민 C의 첨가량은 반으로 대폭 줄여 마늘과 비타민 C의 혼합성분을 120 μ g/mL(마늘성분 20 μ g+비타민 C 100 μ g) 첨가하여 배양한 실험군도 출발시 세포수의 4.6%가 사멸되는 현상을 보였다. 이와 같은 결과는 마늘성분 및 비타민 C를 단독으로 첨가할 때보다 두 성분을 병용하여 투여시 상대적으로 적은 양으로도 인체 간암 세포의 증식억제 및 사멸 효과가 현저히 상승됨을 보여준 것이라 하겠다.

인체 직장암 세포인 HT-29 세포증식에 미치는 영향은 Fig 2에 나타내었다. HT-29는 HepG2에 비해 비타민 C에 대한 민감도가 낮은 것으로 나타나 HT-29의 증식을 효과적으로 억제시키기 위해서 HepG2에 비해 비타민 C의 첨가량을 6배 늘려주었다. HT-29에 마늘성분과 비타민 C를 단독으로 처리하였을 경우와 마늘과 비타민 C의 혼합 투여시를 비교해 보면, 마늘성분 30 μ g/mL을 단독으로 첨가한 군은 72시간 배양 후에 증식이 80.2% 억제되었고, 비타민 C를 단독으로 1200 μ g/mL 첨가하여 배양한 군은 증식이 98.9% 억제되었다. 즉, 각각을 단독으로 첨가한 군은 HT-29의 세포증식을 억제하기는 하지만 사멸시키는 효과는 전혀 보이지 않았다. 그러나, 비타민 C의 첨가량을 25% 줄여 마늘과 비타민 C의 혼합성분 930 μ g/mL(마늘성분 30 μ g+비타민 C 900 μ g)을 첨가 배양한 실험군은 세포가 전혀 증식되지 않았음은 물론이고 오히려 출발시 세포수의 43.3%가 사멸되는 현상을 보

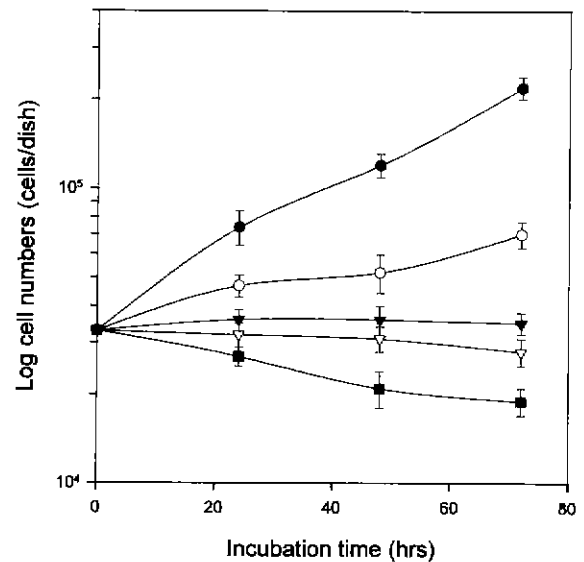


Fig. 2. Growth curves of HT-29 cells in the culture medium containing garlic extract and/or vitamin C.

Data were presented as means \pm SD (n=3) ●-●, control group without the addition of garlic extract or vitamin C. ○-○, treated group with 30 μ g/mL of garlic extract. ▼-▼, treated group with 1200 μ g/mL of vitamin C ▽-▽, treated group with mixture of 20 μ g/mL of garlic extract and 600 μ g/mL of vitamin C. ■-■, treated group with mixture of 30 μ g/mL of garlic extract and 900 μ g/mL of vitamin C.

였다. 또한, 마늘성분의 첨가량은 33.3%, 비타민 C의 첨가량은 50% 대폭 줄여 마늘과 비타민 C의 혼합성분 620 μ g/mL(마늘성분 20 μ g+비타민 C 600 μ g)을 첨가 배양한 실험군도 역시 증식이 전혀 되지 않았음은 물론 오히려 출발시 세포수의 15.2%가 사멸되는 현상을 보였다. 이와 같은 결과는 HepG2에서와 마찬가지로 마늘성분 및 비타민 C를 단독으로 첨가할 때보다 두 성분의 병용 투여시 인체 직장암 세포의 증식 억제 및 사멸시키는 효과가 현저히 상승됨을 보여준 것이라 하겠다.

인체 직장암 세포인 HRT-18 세포증식에 미치는 영향은 Fig. 3에 나타내었다. HRT-18은 HT-29보다 비타민 C에 대한 민감도가 더 낮은 것으로 나타났고, 반대로 HepG2 및 HT-29보다 마늘성분에는 더 민감한 것으로 나타났다. HRT-18에 마늘성분 30 μ g/mL을 단독으로 첨가한 군은 72시간 배양 후에 출발시 세포수의 46.4%가 사멸되어 마늘성분에 대한 높은 민감도를 보였다. 비타민 C를 단독으로 1200 μ g/mL 첨가하여 배양한 군은 72시간에 증식이 72.7% 억제되었다. 즉, 마늘성분 첨가군은 HRT-18에 대해 증식억제 및 사멸효과를 보였고, 비타민 C의 단독 첨가군은 HRT-18의 세포증식을 다소 억제하기는 하지만 사멸시키는 효과는 전혀 보이지 않았다. 그러나, 비타민 C의 첨가량을 25% 줄여 마늘과 비타민 C의 혼합성분 930 μ g/mL(마늘성분 30 μ g+비타민 C 900 μ g)을 첨가 배양한 실험군은 출발시 세포수의 55.4%가 사멸되는 현상을 보여 마늘성분의 단독 첨가시보다 암세포의 사멸효과가 증가함을 보여주었다. 또한, 마늘성분의 첨가량은

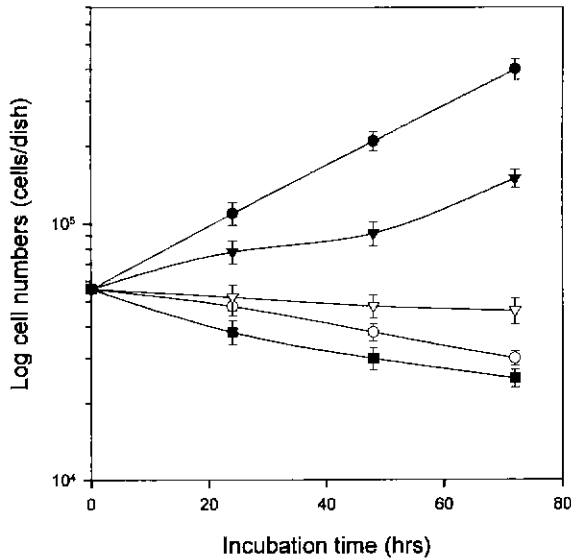


Fig. 3. Growth curves of HRT-18 cells in the culture medium containing garlic extract and/or vitamin C.

Data were presented as means±SD (n=3). ●-●, control group without the addition of garlic extract or vitamin C. ○-○, treated group with 30 µg/mL of garlic extract. ▽-▽, treated group with 1200 µg/mL of vitamin C. ▽-▽, treated group with mixture of 20 µg/mL of garlic extract and 600 µg/mL of vitamin C. ■-■, treated group with mixture of 30 µg/mL of garlic extract and 900 µg/mL of vitamin C.

33.3%, 비타민 C의 첨가량은 50% 줄인 마늘과 비타민 C의 혼합성분 620 µg/mL(20 µg+600 µg)을 첨가 배양한 실험군도 역시 출발시 세포수의 17.8%가 사멸되는 현상을 보였다. 마늘성분만을 20 µg/mL을 단독으로 첨가한 군의 경우 72시간 배양 후에 사멸현상은 전혀 보이지 않고 81.4%의 증식억제만 보이는 것과 비교하여 보면, 마늘성분에 비타민 C의 병용첨가에 의해 HRT-18의 증식억제 및 사멸효과가 현저히 상승되었음을 알 수 있다. 이와 같은 결과는 HepG2 및 HT-29에서와 마찬가지로 마늘성분 및 비타민 C를 단독으로 첨가할 때보다 병용 투여시 인체 직장암 세포의 증식을 억제시키는 효과가 현저히 상승됨을 보여준 것이라 하겠다.

이상의 결과에서 마늘추출물과 비타민 C가 *in vitro*에서 사람의 간암세포(HepG2), 결장암세포(HT-29) 및 직장암세포(HRT-18)의 증식을 효과적으로 억제 및 사멸시키는 효과가 있음을 확인하였다. 또한, HepG2, HT-29 및 HRT-18 등의 암세포에 마늘 또는 비타민 C를 단독으로 첨가하는 것보다 두 성분을 혼합하여 첨가하는 것이 암세포 증식억제 및 사멸효과가 상승됨을 보여주었고, 이는 성질이 다른 두 물질을 병용하여 사용함으로써 각각 성분의 소량 투여로도 항암작용의 상승효과를 가질 수 있음을 보여주었다. 이와 같은 사실은 Prasad 등(18)의 neuroblastoma cell에 대해 비타민 C와 5-fluorouracil, bleomycin sulfate, sodium butyrate 등을 첨가시 비타민 C의 세포증식 억제효과를 증진시켰다는 보고와 Josephy 등(19)의 mouse neuroblastoma cell에 대해 비타민 C와 misonidasol을 병용첨가시 세포증식 억제효과가

증진되었다는 보고와도 일치되는 현상이라 하겠다. 또한, Hwang 등(15)도 인삼 추출물에 비타민 C의 첨가가 사람 암세포의 증식을 효과적으로 억제한다고 보고한 바 있다. 앞으로 세포증식 억제의 작용기전에 대한 생화학적 분자수준의 연구는 더 추구하고야 할 과제라 하겠다

세포주기에 미치는 영향

인체 간암 세포인 HepG2를 마늘과 비타민 C가 1:5로 혼합된 혼합물이 120 µg/mL(마늘성분 20 µg+비타민 C 100 µg) 첨가된 배양액에서 72시간 배양시 세포주기의 변화를 Table 1에 나타내었다. 즉, G1 단계 세포는 대조군 58.0%에서 마늘과 비타민 C 혼합물(1:5)을 첨가 배양시 58.4%로 변화가 거의 없었으나, S 단계 세포는 대조군 37.3%에서 25.9%로 현저히 감소하였다. 또한, G2/M 단계의 세포는 47%에서 15.7%로 현저히 증가하였다 세포주기에 있어서 G1 단계는 휴지기이고, S 단계는 DNA 복제가 일어나는 시기이다. G2 단계는 한 세포가 두 개의 세포로 분열하는데 필요한 인자들이 만들어지는 시기이고, M 단계는 세포질이 분열이 일어나면서 세포막이 생겨 한 세포가 두 개의 세포로 나누어지는 시기를 말한다. 따라서 마늘과 비타민 C 혼합물에 의한 HepG2의 증식억제 효과는 세포주기의 진행 중 DNA 합성단계인 S 단계 세포비의 감소와 G2/M 단계 세포비의 증가(G2 arrest)에 의한 것으로 여겨진다.

암세포 접종동물의 수명에 미치는 영향

마늘과 비타민 C의 혼합성분의 경구 투여가 sarcoma-180 암세포 접종동물의 수명에 미치는 영향을 관찰한 결과는 Table 2에 나타내었다. 대조군은 sarcoma-180 세포만 주사하였고, 실험군은 sarcoma-180 주사 후 다음 날부터 10일간 마늘과 비타민 C의 혼합성분을 경구적으로 투여하여 생존기간을 관찰한 결과, 대조군의 평균 수명은 17.3±0.82일이었고, 마늘과 비타민 C의 혼합성분 투여군의 평균 수명은 20.1±0.71일로 수명이 16.2% 유의하게 연장되었다 이상의 결과는 마늘과 비타민 C의 혼합성분의 경구 투여로 암세포 접종

Table 1. Effect of the mixture of garlic extract and vitamin C on the cell cycle distribution of HepG2 cells

Cell line	Mixture (µg/mL)	Cell cycle distribution (%)		
		G1	S	G2/M
HepG2	0	58.0	37.3	4.7
	120	58.4	25.9	15.7

Table 2. Effect of the mixture of garlic extract and vitamin C on life-span of tumor-bearing ICR mice inoculated with sarcoma-180 cells

Group	Survival time ¹⁾ (day)	Prolongation ratio (%)
Control	17.3±0.82	0
Treatment (7 mg/mouse)	20.1±0.71 ¹⁾	16.2

¹⁾All values are expressed as means±standard error.

*Significantly different from the control at p<0.05

동물의 수명이 연장되는 효과를 보여주었다. 따라서 마늘과 비타민 C의 투여는 *in vitro*뿐만 아니라 *in vivo*에서도 항암 효과를 가짐을 알 수 있었다. 복강내 주사가 아닌 경구 투여에서 항암 효과가 나타나는 것으로 보아 마늘과 비타민 C의 혼합물의 식이를 통한 암의 예방에 적용 가능성을 제시해주었다.

이상의 결과를 종합하여 보면, 마늘과 비타민 C의 혼합물이 마늘성분 및 비타민 C의 단독 투여시보다 항암 활성의 현저한 상승효과를 보여 HepG2, HT-29 및 HRT-18 등의 암세포의 증식을 효과적으로 억제 및 사멸시킴을 알 수 있었고, 그 기전은 세포주기의 진행 등 G2/M 단계의 진행을 억제 시킴으로써 세포증식이 억제됨을 보여주었다. 또한, *in vivo* 실험에서 암세포를 접종한 동물의 수명을 연장시키는 효과가 있음을 관찰하였다. 따라서 이러한 결과들은 마늘성분과 비타민 C의 혼합물을 효과적인 항암제 개발에 유용한 기초 자료로 제공될 수 있을 것이다.

요 약

HepG2, HT-29 및 HRT-18 암세포는 정도의 차이는 있으나 마늘성분과 비타민 C에 의해서 세포증식이 억제 또는 사멸되는 현상을 나타내었다. HepG2, HT-29 및 HRT-18에서 모두 마늘성분 및 비타민 C를 단독으로 첨가할 때보다 혼합물의 투여시에 세포 증식억제 및 사멸 효과가 현저히 상승됨을 보여주었다. HepG2의 세포주기 분석 결과, 마늘과 비타민 C의 혼합물의 첨가 배양시 G2/M 단계 세포가 증가되고 S 단계 세포가 감소되는 것으로 나타나, 세포주기의 진행이 G2/M 단계에서 지체됨으로써 암세포 증식억제 효과를 보이는 것으로 여겨진다. Sarcoma-180 점종 동물에 마늘과 비타민 C의 혼합물의 경구 투여시 암을 가진 동물의 수명이 연장되는 효과를 나타내었다 따라서 마늘과 비타민 C의 병용 투여는 *in vitro*에서 항암 작용의 상승효과를 보일 뿐만 아니라 *in vivo*에서도 항암 효과를 가짐을 알 수 있었다.

문 헌

1. Cavallito, C.J., Bailey, J.H. and Buck, J.S. Antibacterial principle of *Allium sativum*. III. Its precursor and essential oil of garlic. *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 1032-1035 (1976)
2. Yamata, Y. and Azuma, K. : Evaluation of the *in vitro* antifungal activity of allicin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **11**, 743-749 (1977)
3. Cavallito, C.J. and Bailey, J.H. : Allicin, the antibacterial principle of *Allium sativum*. isolation, physical properties and antibacterial action. *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 1950-1951 (1975)
4. Jain, R.C. and Vyas, C.R. : Garlic in alloxan-induced diabetic rabbits. *Am. J. Clin. Nutr.*, **28**, 6865-6874 (1975)
5. Sharma, K.K., Sharma, A.L., Dwivedi, K.K. and Sharma, P.K. : Effect of raw and boiled garlic on blood cholesterol in butter lipaemia. *Indian J. Nutr. Diet.*, **13**, 7-9 (1976)
6. Bordia, A., Joshi, H.K., Sanadhya, S.H. and Bhu, N. : Effect of essential oil of garlic on serum fibrinolytic activity in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*, **28**, 155-157 (1977)
7. Krichevsky, D. : Effect of garlic oil on experimental atherosclerosis in rabbits. *Artery*, **1**, 319-322 (1975)
8. Son, H.S. and Hwang, W.I. : A study on the cytotoxic activity of garlic (*Allium sativum*) extract against cancer cells. *Kor. J. Nutr.*, **23**, 135-147 (1990)
9. Hwang, W.I. : A study on the anticancer activity of garlic extracts. *Kor. Biochem. J.*, **13**, 191-202 (1980)
10. Hwang, W.I., Lee, S.D., Son, H.S., Baik, N.G. and Ji, R.H. : Effect of fresh garlic extract on the tumor cell growth and immunopotentiating activity. *J. Kor. Soc. Food Nutr.*, **19**, 494-508 (1990)
11. Dykes, M.H.M. and Meier, P. : Ascorbic acid and the common cold. Evaluation of its efficacy and toxicity. *J. Am. Med. Assn.*, **231**, 1073-1079 (1975)
12. Hodges, R.E., Hood, J., Canham, J.E., Sauberlich, H.E. and Baker, E.M. : Clinical manifestations of ascorbic acid deficiency in man. *Am. J. Clin. Nutr.*, **24**, 432-443 (1971)
13. Kritchevsky, D. : Letter: Vitamin C and cholesterol catabolism. *Nutr. Rev.*, **32**, 96-98 (1974)
14. Cameron, E., Pauling, L. and Leibovitz, B. : Ascorbic acid and cancer: a Review. *Cancer Res.*, **39**, 663-681 (1979)
15. Hwang, W.I., Son, H.S., Ji, R.H. and Baik, N.G. : Effects of *Panax ginseng* and sodium ascorbate (vitamin C) treatment on cancer cell growth I. Synergism of combined *Panax ginseng* and vitamin C action *in vitro*. *Kor. J. Ginseng Sci.*, **13**, 242-247 (1989)
16. Chung, H.R., Lee, J.Y., Kim, D.C. and Hwang, W.I. : Synergistic effect of *Panax ginseng* and *Cinnamomum Blume* mixture on the inhibition of cancer cell growth *in vitro*. *J. Ginseng Res.*, **23**, 99-104 (1999)
17. Morita, A., Tsao, D. and Kim, Y.S. : Effect of sodium butyrate on alkaline phosphatase in HRT-18, a human rectal cancer cell line. *Cancer Res.*, **42**, 4540-4545 (1982)
18. Prasad, K.N., Sinha, P.K., Ramanujam, M. and Sakamoto, A. : Sodium ascorbate potentiates the growth inhibitory effect of certain agents on neuroblastoma cells in culture. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **76**, 829-832 (1979)
19. Josephy, P.D., Palčić, B. and Skarsgard, L.D. : Ascorbate-enhanced cytotoxicity of misomdazole. *Nature*, **271**, 370-372 (1978)

(2000년 12월 4일 접수)