

인동 추출물의 성장호르몬 유발 효과

정대영 · 이호영 · 하혜경 · 정다영 · 강삼식¹ · 김정숙*
한국한의학연구원 한약제제연구부, ¹서울대학교 천연물과학연구소

Induction of Growth Hormone Release by the Extracts of *Lonicera japonica* T_{HUNB.}

Dae Young Jung, Ho Young Lee, Hyekyung Ha, Da Young Jung,
Sam Sik Kang¹, and Chungsook Kim*

Department of Herbal Medicine, Korea Institute of Oriental Medicine, Seoul 135-100, Korea

¹Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul 110-460, Korea

Abstract – *Lonicerae Flos* (LF) has been used as an anticancer, anti-viral, and anti-inflammatory agent in traditional herbal medicine. In this study, induction of rat growth hormone (rGH) by addition of methanol (MeOH) extract of LF or *Lonicerae* (L.) *Folium* or several constituents of L. *Folium* were carried out in the pituitary cell culture system. Induced rGH level by addition of 70% MeOH extract of LF was increased to $732.65 \pm 105.64\%$ of control ($n=18, p<0.01$), however, the other sequential fractions were not significantly different from the control. Ochnaflavone, a constituent of L. *Folium*, induced rGH level in the cell culture to $329.73 \pm 160.00\%$ of control ($n=6, p<0.01$). An i.v. injection of the MeOH extract of LF did not increase plasma rGH level in anesthetized rats. Unfortunately, the MeOH extract of LF induced prolactin and LH release about 7 and 5 fold of the control, respectively ($p<0.05$, each). In conclusions, 70% MeOH extract of LF exerted induction of rGH release in rat pituitary cell culture. Further studies to investigate mechanisms of the induced rGH by LF are in progress.

Key words – *Lonicerae Flos*, *Lonicerae Folium*, rat growth hormone, pituitary cell culture, ochnaflavone

금은화(*Lonicerae Flos*)는 인동과(Caprifoliaceae)에 속하는 다년생 식물인 인동(*Lonicera japonica* T_{HUNB.})의 꽃이며, 줄기와 가지는 인동등(*Lonicerae Folium*)이라 하며 한방에서는 淸熱解毒의 약성으로 항균, 항바이러스, 항내독소, 소염, 해열작용이 있다고 알려져 있다.¹⁾ 주요 성분으로는 chlorogenic acid, isochlorogenic acid가 있으며 그 외에 luteolin, luteolin-7-glycosides, lonicerin과 같은 flavonoid와 saponin 등이 함유되어 있다. 금은화 및 인동등에 관한 연구로는 여러 종류의 성분을 분리하여 항염증 작용^{2,3)} 및 항암작용⁴⁾ 등이 보고된 바 있다.

성장호르몬(GH)은 시상하부에서 분비되는 2가지 peptide, GH-releasing hormone (GHRH)와 GH-release inhibiting hormone (SRIF, somatostatin)에 의해 분비가 조절되며 neurotransmitter나 neuropeptides에 의해서도 분비가 조절되기도 한다.⁵⁾ GH 분비를 증가시킬 수 있는 물질로는 peptide

인 GHRP-6⁶⁾를 비롯하여 nonpeptide인 L-692,429^{7,8)}와 MK-6779 등의 growth hormone secretagogue (GHS) 등이 개발되었다. 강력한 natural GHS로서 ghrelin¹⁰⁾이 분리되어, 그와 관련된 많은 연구들이 진행되고 있으며 최근에 oxindole 유도체가 GHS로서의 효과가 있음이 보고되었다.¹¹⁾ GH는 GH 분비 저하에 따른 성장기의 왜소증, 골다공증, 관절염, 비만 및 심혈관계 질환 등의 치료 및 예방제로서 사용이 가능하다.

자생식물로부터 GH 분비 유발 능력이 있는 약재의 추출물을 GH 또는 GHS 대체물질로 개발하기 위하여 본 연구는 여러 가지 생약재 중에서 인동 및 금은화의 추출물, 분획 및 분리된 주요 성분들의 *in vitro* 및 *in vivo* 실험을 통해 rGH 유발 활성을 측정하였다.

재료 및 방법

실험재료 및 제조

인동(표본번호 KIOM-01-110)은 2001년 8월에 식품의약품

*교신저자(E-mail) : cskim@kiom.re.kr
(FAX) : 02-3442-0220

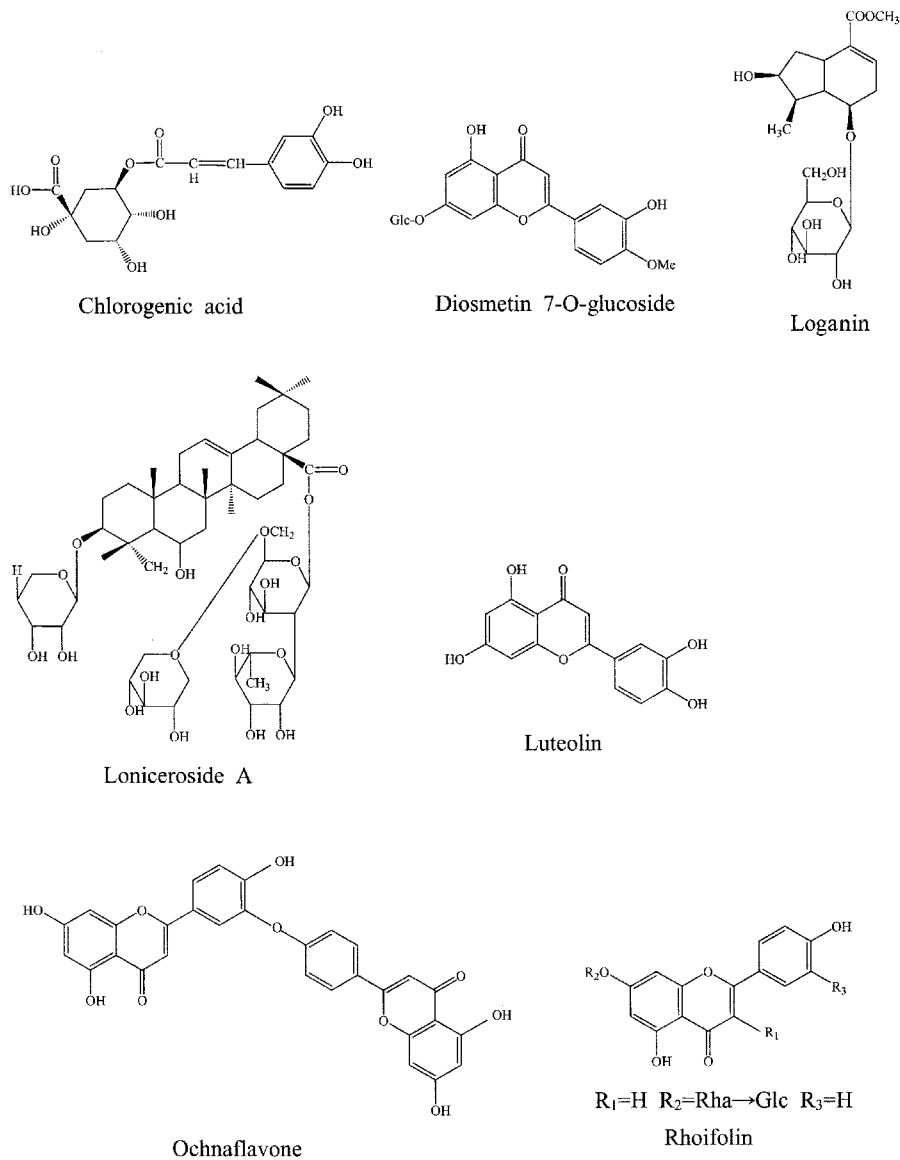


Fig. 1. Structures of chlorogenic acid, luteolin, loganin, rhoifolin, diosmetin 7-O-glucoside, ochnaflavone, and loniceroside A.

안전청 옥천 약용식물 재배시험장(충북 옥천)에서 채집하여 경희대 약학대학의 이재현교수의 감정을 거쳐 사용하였다. 금은화(표본번호 KIOM-01-026)는 한국생약협회(서울, 한국)에서 구입하여 동일인의 감정을 거쳐서 사용하였고 표본은 한국한의학회 연구원에 보관 중이다. 각 시료는 세절한 후 70% 메탄올에 3회 침지 시킨 후 70% 메탄올 추출액을 얻었다. 메탄올 추출액을 감압농축한 후 증류수에 현탁시키고 *n*-hexane, ethyl acetate (EA), *n*-BuOH의 순서로 추출하여 계통 분획들을 얻었다. 본 연구에 사용된 금은화와 인동에 함유된 주요 성분들은 Fig. 1에 나타난 바와 같이 chlorogenic acid, luteolin, loganin, rhoifolin, diosmetin 7-O-glucoside, ochnaflavone, loniceroside A 중에서 대표적인 성분인

chlorogenic acid와 luteolin은 Sigma Chem. Co. (St. Louis, U.S.A.)에서 구입하였고, loganin, rhoifolin,¹²⁾ diosmetin 7-O-glucoside,¹³⁾ ochnaflavone,¹²⁾ loniceroside A¹⁴⁾는 다음과 같은 방법으로 분리하여 사용하였다.

건조된 인동 지상부 2.4 kg을 뜨거운 메탄올로 6시간씩 3회 추출하여 573 g의 추출물을 얻었으며 추출물로부터 *n*-hexane, CHCl₃, EA, BuOH 용매로 계통분획을 실시하여 *n*-hexane (22 g), CHCl₃ (2.5 g), EA (8 g), BuOH (20 g) 추출물을 수획하였다. EA 추출물에 대해서 silica gel 컬럼 크로마토그래피(CHCl₃:MeOH, gradient)를 실시한 후 Sephadex LH-20을 사용하여 ochnaflavone을 분리하였으며 수획율은 0.009% 이었다.¹²⁾ 불포화 EA로 용출하여 diosmetin 7-O-

glucoside를 분리하였으며 수획율은 0.05%이었다.¹³⁾ BuOH 분획으로부터 silica gel 컬럼 크로마토그래피(CHCl₃:MeOH:H₂O=13:7:2, lower layer)를 실시하여 rhoifolin을 얻었으며 수획율은 0.06%이었다.¹²⁾ 같은 방법으로 인동 지상부 20 kg의 메탄올 추출물 4.78 kg을 계통분획하여 용해된 BuOH 분획을 1차 silica gel 컬럼 크로마토그래피(CHCl₃:MeOH:H₂O=8:2:0.5, lower layer and then 52:28:8, lower layer)와 2차 silica gel 컬럼 크로마토그래피(EA saturated with H₂O-MeOH 0~7%, gradient)를 실시하여 loniceroid A를 분리하였으며 수획율은 0.015%이었다.¹⁴⁾ 이러한 약재 추출물, 분획 및 성분들은 0.1% DMSO (Sigma Chem. Co., St. Louis, U.S.A.)에 용해시켜 *in vivo* 및 *in vitro* GH 유발 실험에 사용하였다.

뇌하수체 세포배양 및 GH 유발 실험

3~4 주령의 SD 흰쥐(대한바이오링크, 충북 음성, 대한민국)을 1주일 동안의 순화과정을 거친 후 단두하여 뇌하수체를 분리한 후, Kim 등¹⁵⁾ 및 Carlsson 등¹⁶⁾의 방법에 따라 4°C의 HBSS (pH 7.4; Sigma Chem. Co., St. Louis, U.S.A.)로 세척하였다. 세척된 뇌하수체에 0.2% hyaluronidase type III (Gibco BRL, N.Y., U.S.A.)와 0.2% collagenase type IV (Sigma, Chem. Co., St. Louis, U.S.A.)를 가하여 세포로 분리시켰다. 분리된 세포를 2.5% FBS와 10% horse serum이 첨가된 DMEM (이상 Gibco BRL, N.Y., U.S.A.)을 가하여 37°C의 5% CO₂ 배양기에서 3~4일간 배양하였다. 배양된 세포를 수집하여 4°C의 HBSS로 세척하고 7.5×10⁴ cells/ml로 세포 수를 조절한 후 0~1000 nM 농도범위의 rat GHRH (rGHRH: Bachem, Budendorf, Switzerland)를 배양된 세포에 가한 후 분비된 rat GH (rGH)의 농도를 측정하여 표준 검량선을 작성하였다.¹⁵⁾ 위의 배양된 세포에 각각의 시료를 일정한 농도로 첨가하여 다시 배양하고 원심분리한 후 상등액을 취하여 -20°C에 보관하였다. 실험에 사용된 시료의 농도는 각각 건조 약재 중량 1 mg에 해당하는 양을 분획들은 20 mg/ml의 농도를 사용하였으며 단일 성분들은 각각 10 µg/ml 농도를 7.5×10⁴ cells/ml의 세포액에 첨가하였다.¹⁵⁾

In vivo 실험

250~300 g의 SD 흰쥐(대한바이오링크, 충북 음성, 대한민국)에 50 mg/kg의 펜토바비탈(한림제약(주), 대한민국)을 복강 주사하여 마취시킨 후, 경정맥에 rGHRH를 10 µg/kg, 메탄올 추출물을 건조약재 1 mg/kg 또는 2 mg/kg 농도로 투여한 후 꼬리 정맥으로부터 10분 간격으로 0.5 ml의 혈액을 채취하여 원심 분리하여 혈장을 취한 후 -20°C에 보관하였

다. 모든 투여 약물은 생리식염수로 제조하였으며 대조군은 같은 용량의 생리식염수를 경정맥에 투여하였다.

뇌하수체 호르몬들의 정량

뇌하수체 세포 배양액에 함유된 rGH의 농도와 혈장 rGH 농도의 정량은 radioimmuno assay Kit (RIA kit, Amersham Pharmacia Biotech, UK)를 사용하였다. Standard GH의 농도는 0.16~10.0 ng/ml까지 사용하였으며 일정한 양의 [¹²⁵I]-labelled GH와 농도 구배에 따른 standard GH 사이에 anti-GH antibody에 대한 경쟁적인 반응에 의해서 각기 차별화된 GH-antibody complex를 얻었다. 이에 second antibody를 가하여 immuno-complex를 침전시킨 후 반응하지 않은 항체를 제거한 후 남아있는 방사선의 양을 γ -counter (Wallac, Turku, Finland)로 측정하였다.¹⁶⁾ 배지 및 혈장 rGH 농도는 성장 호르몬 표준품을 이용하여 작성한 검량선을 이용하여 계산하였다. 또한 뇌하수체 세포 배양액에 생약 추출물을 첨가하여 유발된 유즙분비 호르몬(prolactin; PRL), 황체형성 호르몬(lutenizing hormone; LH), 난포자극 호르몬(follicle stimulating hormone; FSH) 및 갑상선자극 호르몬(thyroid stimulating hormone; TSH)의 농도를 위에 기술한 바와 동일한 RIA법에 의하여 각각 측정하였다.¹⁷⁻²⁰⁾ 각각의 표준 검량선의 측정농도는 rPRL과 rLH는 0.8~50 ng/ml, rFSH는 1.6~100 ng/ml, rTSH는 1~64 ng/ml 범위에서 측정하였다.

통계적인 분석법

각 시료의 결과는 mean±SEM으로 나타내었고, ANOVA 또는 bonferroni multiple comparisons에 의해 $p < 0.05$ 이한 것을 통계적인 의미가 있다고 정의하였다.

결 과

뇌하수체에서 분비된 rGH의 정량

분리된 뇌하수체 세포에 여러 농도의 rGHRH를 가하여 일정 시간 배양한 후 분비된 rGH의 농도를 측정한 결과, 첨가된 rGHRH 농도에 의존적으로 rGH가 분비되었다.¹⁵⁾ 대조군의 rGH 농도는 8.02±0.91 ng/ml이었고, rGHRH 300 nM을 가했을 때는 대조군의 1.46배였으며, 500 및 1,000 nM로 처리하였을 때는 대조군의 약 2.73배 및 7.13배의 유발 효과를 나타내었다. 첨가된 rGHRH에 의해 분비된 rGH 농도에 대한 표준선은 $Y=0.66X+31.05$ ($n=11$, $r^2=0.94$, $p<0.01$)이었다.

일정 기간 배양된 뇌하수체 세포에 금은화 및 인동의 메탄올 추출물 또는 금은화의 여러 가지 계통 분획을 첨가한

Table I. rGH concentrations (% of control) released by addition of various extracts of *Lonicerae Flos* or *Lonicerae Folium* in pituitary cell culture

	Extracts (concentration)	rGH (% of control)
L. Folium	100% MeOH (1 mg of herb/ml)	158.20±26.84 (n=3)
	70% MeOH (1 mg of herb/ml)	291.33±10.39 (n=3)
L. Flos	100% MeOH (1 mg of herb/ml)	227.60±6.33 (n=3)
	70% MeOH (1 mg of herb/ml)	732.65±105.64** (n=18)
	<i>n</i> -Hex Fraction (20 µg/ml)	97.10±16.95 (n=6)
	EA Fraction (20 µg/ml)	100.09±22.54 (n=6)
	<i>n</i> -BuOH Fraction (20 µg/ml)	96.94±17.59 (n=6)
	H ₂ O Fraction (20 µg/ml)	90.15±1.60 (n=3)

Each data represents mean ± SEM.
 **Indicates $p < 0.01$ compared to the control.

후 유발된 rGH를 측정 한 결과, 금은화의 70% 메탄올 추출물은 대조군의 약 7.3배의 유발 효과를 나타내었으며, 100% 메탄올 추출물은 대조군의 약 2.3배를 나타내었다. 인동의 70% 및 100% 메탄올 추출물은 각각 2.9배 및 1.6 배의 유발 효과를 나타내었고 금은화의 70% 메탄올 추출물의 계통 분획들은 대조군과 유의성 있는 차이가 없었다 (Table I).

금은화 및 인동에 함유된 여러 가지 성분들 중에서 loganin (Log), rhoifolin (Rho), diosmetin 7-*O*-glucoside (Dio), ochnaflavone (Och), loniceraside A (Lon), chlorogenic acid (Chl), luteolin (Lut)을 가한 후 유발된 rGH를 측정 한 결과, Och는 대조군에 비해 약 3.3배의 rGH 유발 효과를 나타내었으며 Chl은 대조군의 1.38배의 rGH를 유발하는 효과를 나타내었다(Fig. 2).

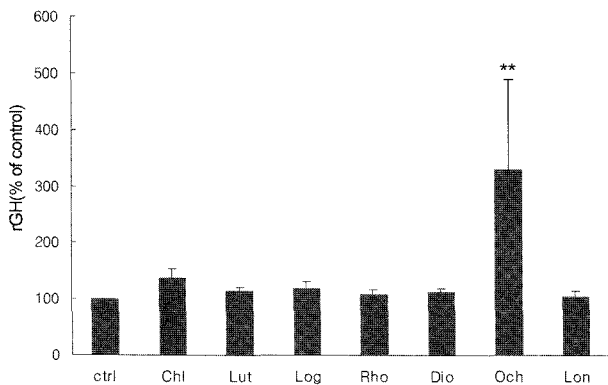


Fig. 2. rGH concentrations as % of control released by addition of various components of *Lonicera japonica* T_{HUNB}. In pituitary cell culture (10 µg/ml). rGH concentrations of the control is 8.02±0.91 ng/ml. Each point represents mean ± SEM (n=6). **Indicates $p < 0.01$ compared to the control (ctrl). They are Log, loganin; Rho, rhoifolin; Dio, diosmetin 7-*O*-glucoside; Och, ochnaflavone; Lon, loniceraside; Chl, Chlorogenic acid; Lut, Luteolin.

금은화 투여에 의한 rGH 유발 효과 (in vivo)

rGHRH를 투여한 후 시간에 따른 혈장 rGH의 변화는 Fig. 3에 나타난 바와 같고, T_{max}는 투여 후 10분에 124.64±10.05 ng/ml로 나타났다. 마취된 SD 흰쥐에 건조 약재 1 mg/kg 또는 2 mg/kg에 해당되는 메탄올 추출물을 정맥에 투여하고 꼬리 정맥으로부터 일정 시간 간격으로 혈액을 채취하여 혈중 rGH를 측정 한 결과 대조군에 비해 rGH의 농도 변화는 없었으며 rGHRH 투여와는 다르게 T_{max}는 투여 후 90분에 나타났으나 통계적인 유의성은 없었으며, 투여농도에 따른 차이도 나타나지 않았다(Fig. 3).

배양 뇌하수체 세포에서 분비된 기타 호르몬들의 변화

표준 rPRL을 사용하여 Y는 (Bound/zero Bound)%이고 X는 rPRL농도일 때 rPRL의 표준 검량선은 $Y = -21.29\ln(X) + 43.78$ ($R^2=0.98$)이었다. rLH의 표준 검량선은 $Y = -24.00\ln(X) + 42.69$ ($R^2=0.98$)이었고, rFSH의 표준 검량선은 $Y = -24.26\ln(X) + 68.96$ ($R^2=0.99$)이었으며, rTSH의 표준 검량선은 $Y = -23.17\ln(X) + 50.85$ ($R^2=0.98$)이었다.

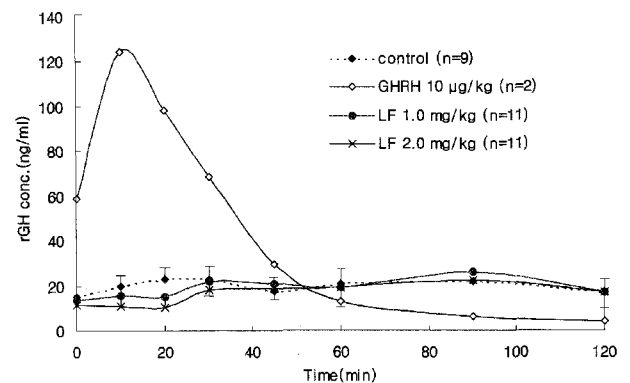


Fig. 3. Time course of rat plasma rGH levels induced by an i.v. administration of methanol extract of *Lonicerae Flos*. Each point indicates mean ± SEM.

Table II. Various hormonal levels induced by methanol extract of *Lonicerae Flos* in pituitary cell culture

Hormones	PRL	LH	FSH	TSH
Concentration of control (ng/ml, n=3)	0.85±0.01	0.99±0.04	4.76±0.28	1.24±0.03
Concentration (% of control, n=3)	743.68±20.79**	524.49±60.59*	89.13±7.05	161.03±0.25

The assays are based on the competition between unlabelled PRL (LH or FSH or TSH) and a fixed quantity of [¹²⁵I]-labelled PRL (LH or FSH or TSH) for a limited number of binding sites on a specific antibody. With fixed amounts of antibody and radioactive ligand, the amount of radioactive ligand bound by the antibody will be inversely proportional to the concentration of added non-radioactive ligand. Each data indicates mean ± SEM (n=3).

* and ** indicates $p < 0.05$ and $p < 0.01$ compared to the control, respectively.

일정 기간 배양된 뇌하수체 세포에 함유된 대조군의 rPRL, rLH, rFSH 및 rTSH 농도를 표준 검량선에 의해 측정된 결과는 Table II에 나타난 바와 같다. 금은화의 70% 메탄올 추출물을 가한 후 분비된 rPRL, rLH, rFSH 및 rTSH의 양을 표준 검량선에 의해 측정된 결과, rPRL의 경우 대조군의 약 7.4배로 높은 유발효과를 나타내었으나($p < 0.01$), rLH는 대조군의 5.2배($p < 0.01$), rFSH는 대조군의 0.89배 및 rTSH는 대조군의 1.6배의 유발효과로 대조군과 통계적인 유의성을 나타내지 않았다(Table II).

고 찰

GH는 분비촉진인자(positive regulator)인 GHRH와 분비억제인자(negative regulator)인 somatostatin에 의해 조절되며 노화가 진행됨에 따라 GHRH에 대한 GH 반응이 감소되어 GH 분비가 점차적으로 감소한다. GH 분비는 거의 모든 종(species)에서 간헐적으로 분비되며 이러한 분비 형태를 조절하는데 GHRH의 중요성이 동물 실험을 통해서 밝혀졌다.^{21,22} Ghrelin을 포함한 growth hormone secretagogue (GHS)의 수용체를 클로닝 한 후,²³ 이러한 수용체가 다른 조직에서도 발견된다는 사실이 밝혀졌다.²⁴ 따라서 본 연구는 생약재들을 대상으로 GHRH를 활성화시킬 수 있는 약재를 검색하였고 또한 약재에 함유된 여러 가지 성분들이 GHRH 및 GH 분비에 미치는 영향을 측정하였다.

금은화의 경우에 rGH 분비 효과는 *in vitro* 실험에서 대조군의 약 7.3배의 분비촉진효과를 나타낸 반면 *in vivo* 실험에서는 금은화 추출물 투여군은 혈중 rGH 농도를 증가시키지 않았다(Fig. 3). 또한 금은화의 계통 분획들은 금은화의 메탄올 추출물보다 유발된 rGH 농도가 낮았다(Table I). 금은화에 함유된 주요 성분인 chlorogenic acid 및 luteolin도 rGH 유발효과가 대조군에 비해 차이가 없었다. 인동의 계통 분획 중 BuOH 분획에서 분리된 loganin, rhoifolin, loniceroid A도 rGH 유발 효과가 대조군에 비해 통계적인 유의성이 없었으나 EA 분획에서 분리된 ochonflavone은 대조군에 비해 3.3배의 rGH 유발 효과가 있었다(Fig. 2)

($p < 0.01$). 인동 및 금은화의 70% 메탄올 추출물의 rGH 유발 효과가 100% 메탄올 추출물의 유발 효과보다 우수하였고 금은화의 70% 메탄올 추출물의 rGH 유발 효과가 인동 및 금은화의 계통 분획이나 어느 함유 성분들보다도 우수하였다. 그러나 이러한 *in vitro*에서의 금은화의 rGH 유발 효과와는 달리 *in vivo*에서는 대조군과의 유의성 있는 차이는 나타나지 않았다. 따라서 금은화 추출물에 의한 rGH 유발 효과는 시상하부에서 분비되는 rGHRH가 뇌하수체의 rGHRH 수용체와 결합하여 rGH를 분비하는데 작용하기 보다는 뇌하수체의 rGHS 수용체에 작용물질 (agonist)로 활용되거나,¹² rGH 수용체에 직접 결합하여 rGH의 분비를 촉진하였을 가능성이 크다고 사료된다. 또한 *in vitro*에서의 GH 분비 효과는 뇌하수체 세포의 세포막에 작용하여 세포 내에 이미 형성되어 있는 GH를 분비시키는 기전의 가능성도 배제할 수 없다.²⁵ 또한 앞의 두 가지 작용기전의 가능성이 클 때, 금은화 추출물은 *in vitro*에서 GH를 분비하였으나 *in vivo*에서는 GH 분비를 나타내지 않았으므로 활성이 있는 물질이 blood brain barrier를 통과하지 못했을 가능성도 배제할 수 없다.

금은화 추출물은 rGH 유발과 동시에 대조군에 비해 약 7 배 이상의 rPRL 유발 효과를 나타냈고 이는 GH 분비세포(somatotrope)의 전구세포(presomatotrope)에서 대부분 유래된 PRL 분비세포(lactotrope)의 분화를 촉진시켜 PRL 분비에 영향을 준 것으로 보인다. PRL의 과잉분비는 남녀 모두의 성기능을 억제시키는 것으로 알려졌다. 또한 PRL과 GH의 아미노산 서열은 16% 정도의 상동성이 있으며²⁶ PRL과 GH는 표적 내분비선이 존재하지 않는다. 이 호르몬들의 분비 조절은 조절기구가 존재하는 long feedback이 아닌 GHRH와 동일한 분비촉진인자 또는 somatostatin과 같은 분비억제인자에 의한 short loop feedback 기전에 의해 조절된다.²⁷ 이러한 작용 기전을 종합해 볼 때 PRL 분비는 금은화 추출물의 GH 분비에만 나타나는 특이적인 현상이라고 사료되지 않는다. 또한 금은화 추출물은 LH 분비도 대조군의 약 5배 증가시켰으나 대개의 경우에 LH와 FSH의 분비 촉진은 동시에 발생하는데 비해 금은화 추출물의 LH 분비

촉진은 상대적으로 크지 않고 FSH와 TSH의 유발 효과도 대조군과 유의성이 없으므로 추후에 금은화 추출물의 rGH 분비 유발 기전에 대한 규명이 필요하다고 사료된다.

결 론

흰쥐 뇌하수체 세포로부터 금은화의 MeOH 추출물 및 인동의 성분들의 성장호르몬 유발 효과 검색을 수행하였다. 금은화의 MeOH 추출물은 대조군에 비해 약 7배 이상의 rGH 분비 효과를 나타내었으며, 계통분획의 추출물들은 대조군에 비해 유의성 있는 차이를 나타내지 않았고, 인동에 함유된 성분들 중에서 ochnaflavone은 대조군의 약 3배 이상의 rGH 유발 효과를 나타내었다. 금은화 추출물을 i.v.로 1회 투여한 후 일정한 시간간격으로 측정된 혈장 rGH의 농도는 대조군에 비해 차이가 없었다. 또한 rGH 이외의 뇌하수체 호르몬 중에서 금은화의 MeOH 추출물에 의해 분비된 rPRL과 rLH의 농도는 대조군의 각각 7배, 5배 정도 증가되었다.

사 사

본 연구는 과학기술부의 21세기 프론티어사업 “자생식물 이용 기술 개발 사업”의 연구비(#PF002201-01)로 수행되었으므로, 이에 감사를 드립니다.

인용문헌

- Lee, Y. S. (2002) The Korean Herbal Pharmacopoeia, 304. Korea Food and Drug Administration, Seoul.
- Lee, S. J., Shin, E. J., Son, K. H., Chang, H. W., Kang, S. S., and Kim, H. P. (1995) Anti-inflammatory activity of the major constituents of *Lonicera japonica*. *Arch. Pharma. Res.* **18**(2): 133-135.
- Lee, J. H., Ko, W. S., Kim, Y. H., Kang, H. S., Kim, H. D., and Choi, B. T. (2001) Anti-inflammatory effect of the aqueous extract from *Lonicera japonica* flower is related to inhibition of NF- κ B activation through reducing I- κ B α degradation in rat liver. *Int. J. Mol. Med.* **7**(1): 79-83.
- Han, D. S., Baek, K. H., Kim, Y. O., Choi, K. W., Kwag, J. S., and Baek, S. H. (1998) Development of Anticancer Agents from Korean Medicinal Plants. Part 6. Cytotoxic Activity of the Ethyl Acetate Soluble Fraction of *Lonicerae flos* against Human Oral Epitheloid Carcinoma Cells. *Kor. J. Pharmacogn.* **29**(1): 22-27.
- Argente, J., Pozo, J., and Chowen, J. A. (1996) The growth hormone axis: control and effects. *Horm. Res.* **45** (Suppl 1): 9-11.
- Bowers, C. Y., Momany, F., Reynolds, G. A., Chang, D., Hong, A., and Chang, K. (1980) Structure activity relationships of a synthetic pentapeptide that specifically releases growth hormone *in vitro*. *Endocrinology* **106**(3): 663-667.
- Gertz, B. J., Barret, J. S., Eisenhandler, R., Krupa, D. A., Wittreich, J. M., Seibold, J. R., and Schneider, S. H. (1993) GH response in man to L-692,429, a novel nonpeptide mimic of GHRP-6. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **77**(5): 1393-1397.
- Gertz, B. J., Sciberras, D. G., Yogendran, L., Christie, K., Bador, K., Krupa, D., Wittreich, J. M., and James I. (1994) L-692,429, a nonpeptide growth hormone (GH) secretagogue, reverses glucocorticoid suppression of GH secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **79**(3): 745-749.
- Patchett, A. A., Nargund, R. P., Tata, J. R., Chen, M.-H., Barakat, K. J., Johnston, D. B. R., Cheng, K., Chan, W. W.-S., Butler, B., Hickey, G., Jacks, T., Schleim, K., Pong, S.-S., Chung, L.-Y. P., Chen, H. Y., Frazier, E., Leung, K. H., Chiu, S.-H. L., and Smith, R. G. (1995) Design and biological activities of L-163,191 (MK-0677) : A potent and orally active growth hormone secretagogue. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **92**: 7001-7005.
- Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., and Kangawa, K. (1999) Ghrelin is a growth hormone releasing acylated peptide from stomach. *Nature* **402**(6762): 656-660.
- Nagamine, J., Nagata, R., Seki, H., Nomura-Akimaru, N., Ueki, Y., Kumagai, K., Taiji, M., and Noguchi, H. (2001) Pharmacological profile of a new orally active growth hormone secretagogue, SM-130686. *J. Endocrinol.* **171**(3): 481-489.
- Son, K. H., Park, J. O., Chung, K. C., Chang, H. W., Kim, H. P., Kim, J. S., and Kang, S. S. (1992) Flavonoids from the aerial parts of *Lonocera japonica*. *Arch. Pharm. Res.* **15**(4): 365-370.
- Son, K. H., Kim, J. S., Kang, S. S., Kim H. P., and Chang, H. W. (1994) Isolation of flavonoids from *Lonicera japonica*. *Kor. J. Pharmacogn.* **25**(1): 24-27.
- Son, K. H., Jung, K. Y., Chang, H. W., Kim, H. P., and Kang, S. S. (1994) Triterpenoid saponines from the aerial parts of *Lonicera japonica*. *Phytochemistry* **35**(4): 1005-1008.
- Kim, C., Ha, H., Kim, J. S., Kim, Y. T., Kwon, S. C., and Park, S. W. (2003) Induction of growth hormone by the roots of *Astragalus membranaceus* in pituitary cell culture. *Arch. Pharm. Res.* **26**(1): 34-39.
- Carlsson, L. M., Clark, R. G., and Robinson, I. C. (1990) Sex difference in growth hormone feedback in the rat. *J. Endocrinol.* **126**(1): 27-35.
- Stirling, R. G. and Shin, S. H. (1990) A high concentration of dopamine preferentially permitted release of newly synthesized prolactin. *Mol. Cell Endocrinol.* **70**(1): 65-72.
- Taya, K. and Sasamoto, S. (1990) Involvement of the adrenal gland in the suckling-induced decrease in LH and FSH

- secretion and the concomitant increase in prolactin secretion in the rat. *J. Endocrinol.* **125**(2): 279-285.
19. Bartlett, J. M., Weinbauer, G. F., and Nieschlag, E. (1989) Differential effects of FSH and testosterone on the maintenance of spermatogenesis in the adult hypophysectomized rat. *J. Endocrinol.* **121**(1): 49-58.
 20. Donda, A., Reymond, F., Rey, F., and Lemarchand-Beraud, T. (1990) Sex steroids modulate the pituitary parameters involved in the regulation of TSH secretion in the rat. *Acta Endocrinol (Copenh).* **122**(5): 577-584.
 21. Plotsky, P. M. and Vale, W. (1985) Patterns of growth hormone-releasing factor and somatostatin secretion into the hypophysial-portal circulation of rat. *Science* **230**: 461-463.
 22. Wehrenberg, W. B., Brazeau, P., Luben, R., Bohlen, P., and Guillemin, R. (1982) Inhibition of the pulsatile secretion of growth hormone by monoclonal antibodies to the hypothalamic growth hormone releasing factor (GRF). *Endocrinology* **111**(6): 2147-2148.
 23. Howard, A. D., Feighner, S. D., Cully, D. F., Arena, J. P., Liberator, P. A., Rosenblum, C. I., Hamelin, M., Hreniuk, D. L., Palyha, O. C., Anderson, J., Paress, P. S., Diaz, C., Chou, M., Liu, K. K., McKee, K. K., Pong, S. S., Chaung, L.Y., Elbrecht, A., Dashkevich, M., Heavens, R., Rigby, M., Sirinathsinghji, D. J., Dean, D. C., Melillo, D. G., Patchett, A. A., Nargund, R., Griffin, P. R., DeMartino, J. A., Gupta, S. K., Schaeffer, J. M., Smith, R. G., and Van der Ploeg, L. H. (1996) A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* **273**: 974-977.
 24. Guan, X. M., Yu, H., Palyha, O. C., McKee, K. K., Feighner, S. D., Sirinathsinghji, D. J., Smith, R. G., Van der Ploeg, L. H., and Howard, A. D. (1997) Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. *Brain Res. Mol. Brain Res.* **48**: 23-29.
 25. Schaeffer, H. J. and Sirotkin, A. V. (1995) The release of insulin-like growth factor-I by luteinized human granulosa cells *in vitro*: regulation by growth hormone, oxytocin, steroids and cAMP-dependent intracellular mechanisms. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* **103**(6): 361-366.
 26. Greenspan, F. S. and Gardner, D. G. (2001) *Basic & Clinical Endocrinology*, 6th Edition, 114. McGraw-Hill Co. Whitby, ON, Canada.
 27. Robbins, R. J., Leidy, J. W. Jr., and Landon, R. M. (1985) The effects of growth hormone, prolactin, corticotropin, and thyrotropin on the production and secretion of somatostatin by hypothalamic cells *in vitro*. *Endocrinology* **117**(2): 538-543.

(2003년 5월 9일 접수)