

## 마치현 에틸아세테이트 분획물의 뇌세포 보호효과

임남경 · 정길생\*  
계명대학교 약학대학

### Neuroprotective Effect of Ethyl Acetate Fraction of *Portulaca oleracea* L.

Nam Kyung Im and Gil Saeng Jeong\*

College of Pharmacy, Keimyung University, Dae-gu 704-701, Korea

**Abstract** – *Portulaca oleracea* L. is known to have many biological benefits such as anti-oxidant, anti-inflammatory, anti-allergic and anti-tumor. The objective of this study is to explore the neuroprotective effect of *P. oleracea* L. against glutamate-induced oxidative stress in mouse hippocampal HT22 cells. *P. oleracea* L. 70% ethanol extract and solvent fractions have the potent neuroprotective effects on glutamate-induced neurotoxicity by induced the expression of heme oxygenase (HO)-1 in HT22 cells. Especially, ethyl acetate fraction showed higher protective effect. In HT22 cell, *P. oleracea* L. treatment with ERK inhibitor (PD98059) and c-JUN N-terminal kinase (JNK) inhibitor (SP600125) reduced *P. oleracea* L. ethyl acetate fraction induced HO-1 expression and *P. oleracea* L. ethyl acetate fraction also increased ERK and JNK phosphorylation. Furthermore, we found that treatment of *P. oleracea* L. caused the nuclear accumulation of Nrf2. In conclusion, the ethyl acetate fraction of 70% ethanol extract of *P. oleracea* L. significantly protect glutamate-induced oxidative damage by induction of HO-1 via Nrf2, ERK and JNK pathway in mouse hippocampal HT22. Taken together these finding suggest that *P. oleracea* L. ethyl acetate fraction is good source for taking active compounds and may be a potential therapeutic agent for brain disorder that induced by oxidative stress and neuronal damage.

**Key words** - *Portulaca oleracea* L., Heme oxygenase-1, HT22, Glutamate, Neuroprotective effect

마치현(*Portulaca oleracea* L.)은 쇠비름과에 속하며, 쇠비름의 전초를 약재로 사용한다. 잎의 모양이 말의 앞이를 닮았다고 하여 마치현 이라고 불리우며, 잎은 청색, 줄기는 붉은색, 꽃은 황색, 씨는 흑색이기 때문에 오행초라고도 불리운다.<sup>1,2)</sup> 전국의 산과 들에서 잘 자라며, 30 cm 정도로 자라고, 점액성이 있다. 예로부터 민간에서는 해열, 해독, 지혈효과가 있다고 알려져 왔으며, 습진, 자궁 출혈, 세균성 질환에 사용되어 왔다.<sup>3)</sup> 마치현의 약리효과에 관한 보고는 항산화,<sup>4)</sup> 항염증 효과,<sup>5)</sup> 항암효과,<sup>6)</sup> 혈관손상 억제효과,<sup>7)</sup> 스트레스 억제효과<sup>8)</sup> 등이 있으며, 마치현에서 분리한 주요 성분으로는 akaloid성분인 oleraceins A, B, C, D, E,<sup>9)</sup> flavonoid류의 kaempferol, apigenin, myricetin, quercetin and luteolin,<sup>10)</sup> monoterpene류의 trans-pinocarveol, bornyl acetate, terpinen-4-ol, sesquiterpene의 viridiflorol, ledol<sup>11)</sup> 등이 보고되어 있다.

사회가 노령화 되어감에 따라 노인성 질환인 치매의 발병

율이 증가하고 있으며, 치매는 사회적인 문제로 대두되고 있다.<sup>12)</sup> 치매 중에서도 알츠하이머성 치매는 가장 흔한 질환 중의 하나이며, 알츠하이머는 뇌세포의 통선에 필요한 시스템 2종에 문제가 발생하여 일어나는데, 하나는 뇌신경 전달물질인 아세틸콜린의 감소이며, 하나는 또 다른 신경전달 물질인 글루타메이트가 과다 활성화되어 신경세포의 손상과 사멸이 진행되는 것이다.<sup>13,14)</sup>

글루타메이트가 과도하게 많으면 뇌의 신경은 과도하게 자극되어 뇌신경은 손상되고, 사멸을 일으킨다. 본 실험에 사용한 HT22세포는 glutamate 수용체가 존재하지 않기 때문에 산화적 스트레스를 유도하는데 유용한 세포이며, 산화적 스트레스로부터 뇌 세포 보호 물질을 찾는 데 많이 이용되고 있다.<sup>15)</sup> Heme oxygenase (HO)는 세포의 보호에서 중요한 역할을 하며, HO 유도체 중 하나인 HO-1은 세포 손상과 사멸의 억제, 항염증 및 항산화 작용을 하는 것으로 알려져 있다. 최근에는 HO-1과 그 부산물의 작용으로 뇌세포 보호를 비롯한 다양한 생리활성을 가진다는 연구 보고가 있으며, 특히 HO-1은 뇌세포 보호활성의 marker protein으로 많이 활용하고 있다.<sup>16,17)</sup> 본 연구에서는 마치현 에탄올 추출

\*교신저자(E-mail): gsjeong@kmu.ac.kr  
(Tel): +82-53-580-6649

물과 그 분획물이 Heme oxygenase-1 발현을 통한 뇌세포 보호 기전을 탐색하였다.

## 재료 및 방법

**실험 재료** - 본 실험에 사용된 마치현(*Portulaca oleracea* L.)은 2013년 3월 대구광역시 약령 시장에서 건조된 것을 구입하여 사용하였으며, 형태학적 평가를 통하여 동정하였고 표본(KMP2013-03)을 제작하여 계명대학교 약학대학 생약학연구실에 보관하였다.

**시약 및 기기** - 시료 추출 및 분획에 사용된 용매인 ethanol, *n*-hexane, dichloromethane, ethyl acetate 그리고 *n*-butanol은 특급시약을 사용하였다. 세포배양에 사용된 Dulbecco's Modified Eagle Medium(DMEM) 배지와 trypsin-ethylenediaminetetraacetic acid(EDTA), fetal bovine serum(FBS)은 Gibco Laboratories사에서 구입하였으며, L-glutamate, Trolox와 3'-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT)는 Sigma사에서 구입하였다. 96 well tissue culture plates와 기타 tissue culture dishes는 Nunc사 제품을 이용하였다. 흡광도는 BioRad사의 Microplate Reader를 이용하여 측정하였다.

**추출 및 분획** - 건조된 상태의 마치현 1 kg을 10배(W/V)의 70% 에탄올을 넣어 3회 추출, 여과하고 rotary vacuum evaporator로 농축한 후 동결건조하여 사용하였다. 에탄올 추출물로 120.7 g을 얻었으며, 이를 증류수로 현탁시킨 후 *n*-hexane, CHCl<sub>3</sub>, EtOAc, *n*-BuOH로 순차적으로 3회 반복 추출하여 계통적 분획을 하였으며, 각 분획들을 감압 농축하여 용매를 휘발 시킨 뒤 *n*-hexane (4.76 g), CHCl<sub>3</sub> (2.96 g), EtOAc (2 g), *n*-BuOH (12.38 g)분획과 남은 H<sub>2</sub>O 분획층 (67.82 g)을 얻었다. 각 시료들은 -80°C에서 보관하며 사용하였다.

**세포배양** - 마우스 해마유래의 HT22 세포주는 목인희 교수(서울대학교)로부터 분양받아 사용하였다. D-MEM 배지에 10% FBS와 1% antibiotics를 첨가하여 37°C의 5% CO<sub>2</sub> incubator에서 1-2일 마다 계대배양하면서 실험에 사용하였다.

**글루타메이트 유도 뇌세포 보호효과 측정** - glutamate로 유도한 뇌세포 독성에 대한 보호 효과는 정등의 방법<sup>18)</sup>에 따라 실시하였다. HT22세포를 96 well microplate에 2×10<sup>5</sup> cells/well이 되게 분주한 후, 37°C의 5% CO<sub>2</sub> incubator에서 24시간 배양한 다음, 5 mM의 글루타메이트와 각 추출물과 분획물(50, 100, 200 µg/ml)을 농도별로 처리하였다. 시료 처리 12시간 후 세포 생존률을 MTT 방법으로 측정하였으며, Trolox 50 µM을 양성대조군으로 하여 비교하였다. 모든 실험은 대조군에 대한 세포 보호효율을 mean±S.D.로 표시하였으며, 각각 3회 반복 실험치를 이용하여 계산하였다.

**Western Blot Analysis** - HT22세포를 60 mm dish에

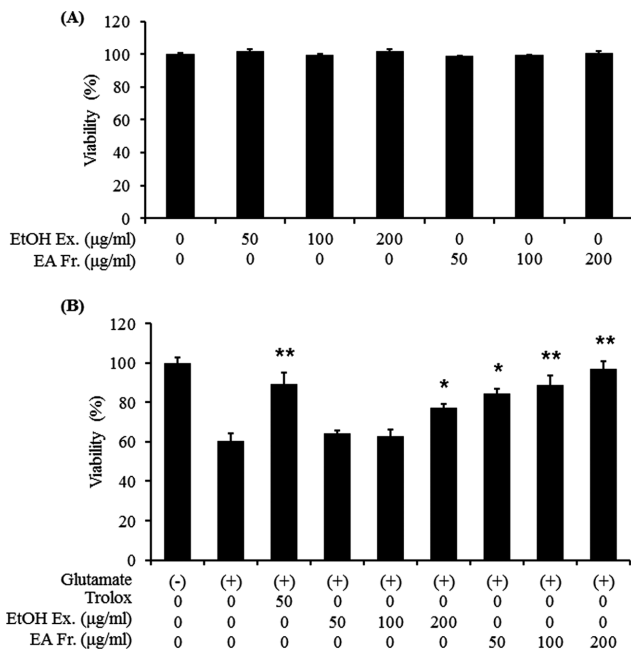
seeding 3×10<sup>5</sup> cells/well이 되도록 배양한 후 시료를 다양한 농도별 시간별로 처리한 후 배양하였다. RIPA buffer를 첨가하여 세포를 용해시키고 원심분리하여 얻은 단백질은 Bradford assay로 정량하여 10% SDS-PAGE를 이용하여 전기 영동한 후 PVDF membrane에 옮긴 다음 5% skim milk로 1시간 blocking한 후 1차 항체(HO-1)를 1:1000으로 희석하여 넣고 4시간 이상 반응한 다음, 다시 2차 항체를 반응시키고, ECL 용액을 1:1로 잘 섞어서 membrane 위에 가하여 발광시키고 LAS4000을 이용하여 확인하였다.

**핵과 세포질 분획** - HT22 세포에 protease inhibitor cocktail I과 1 mM phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF)를 첨가한 PER-mammalian protein extraction buffer를 첨가하여 균질화하고 4°C에서 15,000×g로 원심분리 하였다. 10분간 원심분리 후 상등액을 세포질 분획으로 사용하기 위하여 -80°C에서 저장하였다. 나머지 침전물은 PBS로 세척한 후 RIPA buffer[150 mM NaCl, 1% NP-40, 0.5% sodium deoxycholate, 0.1% SDS, 50 mM Tris-HCl (pH 7.4), 50 mM glycerophosphate, 20 mM NaF, 20 mM ethylene glycol tetraacetic acid (EGTA), 1 mM dithiothreitol (DTT), 1 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, protease inhibitors]를 첨가하고 4°C에서 15분간 혼합한 후 4°C, 16,000×g에서 15분간 원심분리 하였다.

## 결과 및 고찰

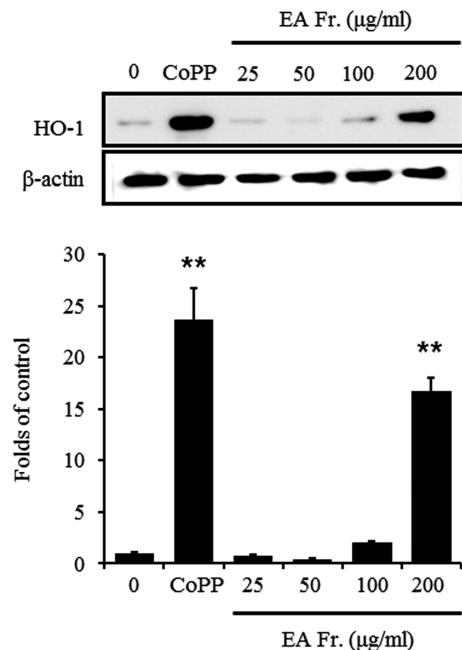
본 연구에서는 글루타메이트를 고농도로 처리하여 생쥐 해마 유래 HT22 세포의 산화적 손상을 유도하였으며, 마치현 70% 에탄올 추출물과 분획물의 뇌세포손상 억제효과와 그 기전을 연구하였다. 마치현 70% 에탄올 추출물과 분획물을 HT22세포에 0~200 µg/ml의 농도로 처리하여 세포 독성을 측정한 결과, 세포 독성을 일으키지 않았다. 따라서, 독성이 나타나지 않은 농도로 다음의 실험을 진행하였다 (Fig. 1A). 세포를 배양한 후 5 mM의 글루타메이트를 12시간 처리하였을 때 글루타메이트 비 처리군에 비해 세포 생존률이 60%이하로 감소하여 세포 손상을 유도하였으며, 이에 마치현 추출물과 분획물을 농도별로 처리한 결과 각 층에서 세포 보호 활성을 나타내었으며, 그 중 Ethyl acetate 층이 다른 분획층에 비해 우수한 보호 활성을 나타내었다 (Fig. 1B).

또한, 뇌세포의 보호기전에서 중요한 역할을 하는 단백질인 heme oxygenase (HO)-1는 HT22세포에 ethyl acetate 분획물을 12시간 처리한 후 western blot을 통하여 단백질 발현정도를 확인하였다. 그 결과, ethyl acetate 분획물을 처리하였을 때 농도 의존적으로 HO-1 발현이 증가하였다(Fig. 2). HO-1 발현 정도의 비교는 HO-1 유도 약물로 알려진 cobalt protoporphyrin (CoPP) 20 µM을 사용하였다. 이와 같은 결과를 바탕으로 HO-1 발현을 증가시킨 마치현 ethyl

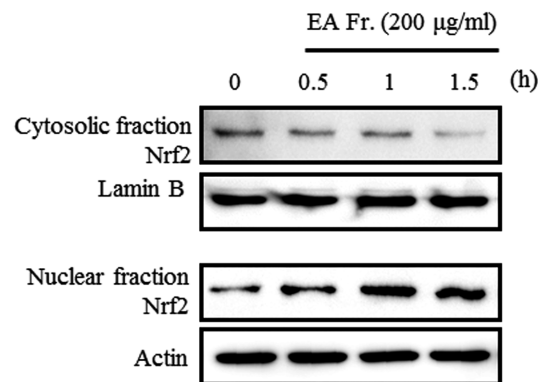


**Fig. 1.** Effects of *P. oleracea* L. 70% ethanol extracts and its fractions on glutamate-induced oxidative neurotoxicity. (A) Cells were treated with samples and then incubated for 12 h. Cell viability was measured by MTT assay. (B) After incubated 12 h with the treatment of glutamate (5 mM). Each bar represents the mean±S.D. of three independent experiments, \**P* < 0.05, \*\**P* < 0.01 compared with glutamate (5 mM). Trolox (50 µM) was used as the positive control.

acetate 분획물이 Nrf2 단백질을 핵내 이동에 미치는 영향을 확인해보기 위해 HT22 세포에 200 µg/ml 농도로 시간별로 처리하고 단백질 발현 정도를 확인해 본 결과, 0.5, 1, 1.5 시간이 증가함에 따라 세포질의 Nrf2 발현이 감소하는 것과는 대조적으로 핵내의 발현은 증가하였다(Fig. 3). 이는 마치 현 ethyl acetate 분획물이 Nrf2의 핵내 이동을 촉진시킬 수 있는 결과이다. Nrf2의 핵내 이동은 HO-1 발현에 관여하는 경로중 중요한 인자로 알려져있으며, 단백질 유전자에 존재하는 ARE에 결합하여 외부 침입인, 산화적 스트레스 방어기전의 주요한 역할을 담당한다.<sup>19,20</sup> MAPKs family의 세가지 signal은 세포가 외부로부터 자극을 받았을 때, 세포내에 자극을 전달하는 역할을 한다.<sup>21-24</sup> 마치 현 ethyl acetate 분획물이 HO-1 발현에 MAPK가 미치는 영향을 알아보기 위해 먼저 마치 현 ethyl acetate 분획물을 200 µg/ml 을 시간별(15, 30, 45, 60분)로 처리하고 단백질 발현을 확인하였다. 그 결과, 시간이 경과함에 따라 ERK와 JNK 인산화 증가하는 것으로 확인되었으며(Fig. 4B), 다른 단백질에는 크게 영향을 미치지 않았다(Fig. 4A, 4C). 마치 현 ethyl acetate 분획물의 HO-1 발현 증가가 이들 두 단백질의 인산화를 통하여 일어나는 것인지 확인하기 위하여, 분획물을 처리한 다음 ERK,<sup>25</sup> JNK,<sup>26</sup> p38의 inhibitor를<sup>27</sup> 처리하

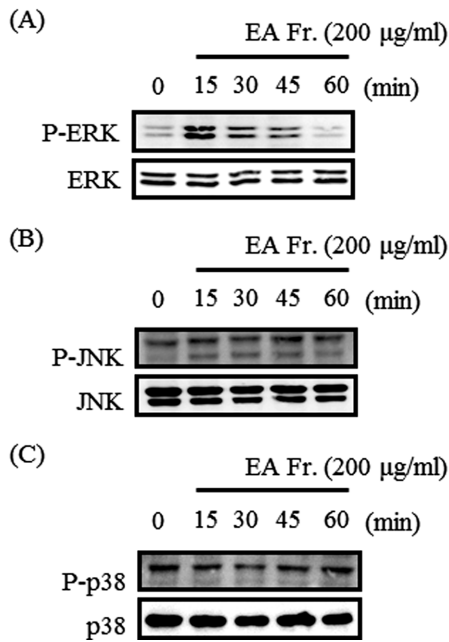


**Fig. 2.** Effects of *P. oleracea* L. ethyl acetate fraction on HO-1 expression in HT22 cells. Cells were treated with samples and then incubated for 12 h with *P. oleracea* L. Expression of HO-1 was determined by western blot analysis, and representative blots of three independent experiments are shown. \**P* < 0.05, \*\**P* < 0.01 compared with control. CoPP (20 µM) was used as the positive control.



**Fig. 3.** Effects of *P. oleracea* L. ethyl acetate fraction on Nrf2 nuclear translocation in HT22 cells. Cells were treated with 200 µg/ml of *P. oleracea* L. ethyl acetate fraction for 0.5, 1, and 1.5 h. Nrf2 protein was detected by western blot analysis, and representative blots of three independent experiments are shown.

여 HO-1 발현 정도를 확인한 결과, p38의 억제제인 SB203580를 함께 처리했을 시에는 HO-1의 발현과 세포보호 효과에 큰 영향을 미치지 못했지만, ERK의 억제제인 PD98059와 JNK의 억제제인 SP600125 처리했을 시에는 HO-1의 발현이 줄어들고 세포 보호 효과 또한 감소하는 것을 확인하였



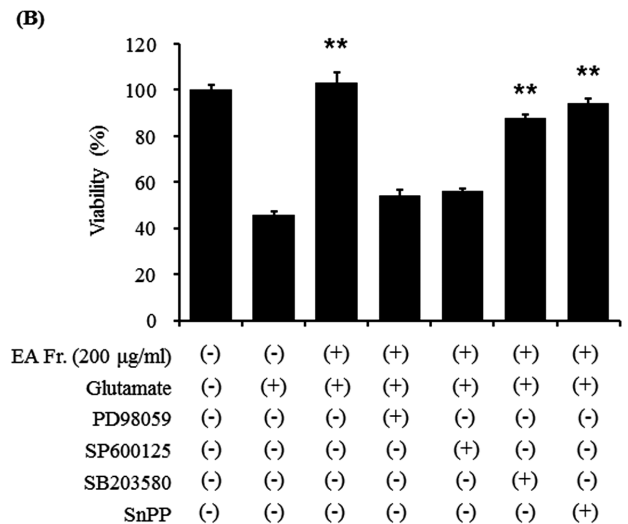
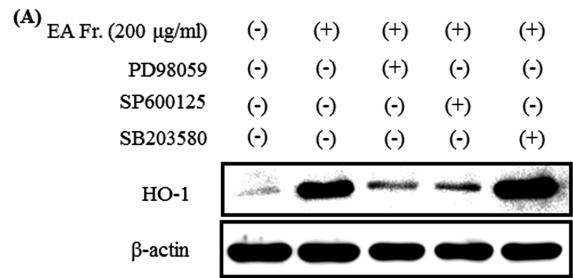
**Fig. 4.** Effects of *P. oleracea* L. ethyl acetate fraction-induced MAPK activation on HO-1 expression and glutamate-induced neurotoxicity in HT22 cells. (A) Cells were treated with 200 µg/ml of *P. oleracea* L. ethyl acetate fraction for the indicated times. Cell extracts were analyzed by western blot with specific antibodies for phosphorylated ERK1/2 (P-ERK)(A), phosphorylated JNK (P-JNK)(B), or phosphorylated p38 (P-p38)(C). Membranes were stripped and re-probed for total form of each MAPK antibody as a control, and the representative blots of three independent experiments are shown.

다. 또한 HO-1 inhibitor로 알려진 SnPP와 마치현 ethyl acetate 분획물을 함께 처리하였을 때 HO-1이 발현되는 것을 확인되었다(Fig. 5).

따라서 본 연구를 통하여 마치현 ethyl acetate 분획물은 생쥐유래 해마 세포 HT22에서 글루타메이트로 유도한 세포손상 억제에 강력한 효과를 나타내었으며, HO-1 단백질 발현을 크게 증가 시켰다. 이는 MAPKs중 ERK, JNK pathway 인산화와 Nrf2 단백질의 핵내 전사 유도를 통하여 세포 보호 효과 및 HO-1 단백질 발현을 증가시킨다는 사실을 확인하였다. 추후 마치현 ethyl acetate 분획물의 추가적인 뇌세포 보호기전 연구와 활성 물질 분리, 구조 및 동물 실험에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

**결 론**

본 연구는 마치현 추출물의 뇌세포 보호 효과와 그 메커니즘에 관하여 연구하였으며, 그 결과 에틸아세테이트 분획층에서 글루타메이트로 유도한 HT22세포의 독성에 대하여 우수한 보호 효과를 나타내었다. 이와 같은 효과는 마치현



**Fig. 5.** Effects of *P. oleracea* L. ethyl acetate fraction-induced ERK and JNK pathway activation on HO-1 expression and glutamate-induced neurotoxicity. Cells were incubated with 200 µg/ml of *P. oleracea* L. ethyl acetate fraction for 12 h in the presence or absence of PD98059 (40 µM), SB203580 (20 µM) and SP600125 (25 µM), SnPP (50 µM). Western blotting was then performed with HO-1 antibody. Each bar represents the mean±S.D. of three experiments. \**P*<0.05, \*\**P*<0.01 compared with glutamate (5 mM).

에틸아세테이트 분획물이 HT22 세포에서 ERK, JNK 인산화와 Nrf2의 핵 내 전사를 유도하고, 뇌세포 보호효과는 이와 같은 기전을 통하여, HO-1 단백질 발현조절에 의한 것으로 생각된다.

**사 사**

이 연구는 계명대학교 신약개발 연구소 약학대학 특성화 연구기금(2012)으로 이루어졌음.

**인용문헌**

1. 김형찬 (2013) 알면 약초, 모르면 잡초, 이팝코리아, 서울.
2. 한국 약용식물학 연구회 (2001) 종합약용식물학, 219, 학창사, 서울.

3. Chen, J., Shi, Y. P. and Liu, J. P. (2003) Determination of noradrenaline and dopamine herbal extracts from *Portulaca oleracea* L. by high-performance lipid chromatography. *Journal of Chromatography A*. **1**: 127-132.
4. Boga, M., Hacibekiroglu, I. and Kolak, U. (2011) Antioxidant and anticholinesterase activities of eleven edible plants. *Pharm. Biol.* **49**: 2900-2955.
5. Lee, A. S., Lee, Y. J., Lee, S. M., Yoon, J. J., Kim, J. S., Kang, D. G. and Lee, H. S. (2012) An aqueous extract of *Portulaca oleracea* ameliorates diabetic nephropathy through suppression of renal fibrosis and inflammation in diabetic db/db mice. *Am. J. Chin. Med.* **40**: 495-510.
6. Zhao, R., Gao, X., Cai, Y., Shao, X., Jia, G., Huang, Y., Qin, X., Wang, J. and Zheng, X. (2013) Antitumor activity of *Portulaca oleracea* L. polysaccharides against cervical carcinoma in vitro and in vivo. *Carbohydr. Polym.* **96**: 376-383.
7. Lee, A. S., Kim, J. S., Lee, Y. J., Kang, D. G. and Lee, H. S. (2012) Anti-TNF-alpha Activity of *Portulaca oleracea* in Vascular Endothelial Cells. *Int. J. Mol. Sci.* **13**: 5628-5644.
8. Chen, B., Zhou, H., Zhao, W., Zhou, W., Yuan, Q. and Yang, G. (2012) Effects of aqueous extract of *Portulaca oleracea* L. on oxidative stress and liver, spleen leptin, PARalpha and FAS mRNA expression in high-fat diet induced mice. *Mol. Biol. Rep.* **39**: 7981-7988.
9. Xiang, L., Xing, D., Wang, W., Wang, R., Ding, Y. and Du, L. (2005) Alkaloids from *Portulaca oleracea* L. *Phytochemistry* **66**: 2595-2601.
10. Xu, X., Yu, L. and Chen, G. (2006) Determination of flavonoids in *Portulaca oleracea* L. by capillary electrophoresis with electrochemical detection. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **41**: 493-499.
11. Elkhayat, E. S., Ibrahim, S. R. and Aziz, M. A. (2008) Portulene, a new diterpene from *Portulaca oleracea* L. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **10**: 1039-1043.
12. Brookmeyer, R., Gray, S. and Kawas, C. (1998) Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am. J. Public Health* **88**: 1337-1342.
13. Hardy, J. and Allsop, D. (1991) Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol. Sci.* **12**: 383-388.
14. Tiraboschi, P., Hansen, L. A., Thal, L. J. and Corey-Bloom, J. (2004) The importance of neuritic plaques and tangles to the development and evolution of AD. *Neurology* **62**: 1984-1989.
15. Rossler, O. G., Bauer, I., Chung, H. Y. and Thiel, G. (2004) Glutamate-induced cell death of immortalized murine hippocampal neurons: neuroprotective activity of heme oxygenase-1, heat shock protein 70, and sodium selenite. *Neurosci. Lett.* **362**: 253-257.
16. Jeong, G. S., Li, B., Lee, D. S., Choi, H. G. and Kim, Y. C. (2010) Neuroprotective effects of the extract of *Zingiberis Rhizoma*. *Kor. J. Pharmacogn.* **41**: 190-195.
17. Choi, H. G., Lee, D. S., Li, B., Jun, K. Y., Jeong, G. S. and Kim, Y. C. (2011) Neuroprotective effect of the water-insoluble fraction of root barks of *Dictamnus dasycarpus* 70% ethanol extract on glutamate-induced oxidative damage in mouse hippocampal HT22 cells. *Kor. J. Pharmacogn.* **42**: 175-181.
18. Jeong, G. S., Li, B., Lee, D. S., Byun, E., Kang, D. K., Lee, H. S. and Kim, Y. C. (2007) Cytoprotective constituents of *Alipinia katsumadai* seeds against glutamate-induced oxidative injury in HT22 cells. *Nat. Prod. Sci.* **13**: 268-272.
19. Balogun, E., Hoque, M., Gong, P., Killeen, E., Green, C. J., Foresti, R., Alam, J. and Motterlini, R. (2003) Curcumin activates the heme oxygenase-1 gene via regulation of Nrf2 and the antioxidant-responsive element. *Biochem. J.* **371**: 887-895.
20. Itoh, K., Chiba, T., Takahashi, S., Ishii, T., Igarashi, K., Katoh, Y., Oyake, T., Hayashi, N., Satoh, K., Hatayama, I., Yamamoto, M. and Nabeshima, Y. (1997) An Nrf2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase II detoxifying enzyme genes through antioxidant response elements. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **236**: 313-322.
21. Choi, B. H., Hur, E. M., Lee, J. H., Jun, D. J. and Kim, K. T. (2005) Protein kinase C delta-mediated proteasomal degradation of MAP kinase phosphatase-1 contributes to glutamate induced neuronal cell death. *J. Cell Sci.* **119**: 1329-1340.
22. Oh, H. L., Seok, J. Y., Kwon, C. H., Kang, S. K. and Kim, Y. K. (2006) Role of MAPK in ceramide-induced cell death in primary cultured astrocytes from mouse embryonic brain. *Neurotoxicology* **27**: 31-38.
23. Elbirt, K. K., Whitmarsh, A. J., Davis, R. J. and Bonkovsky, H. L. (1998) Mechanism of sodium arsenite-mediated induction of heme oxygenase-1 in hepatoma cells. Role of mitogen-activated protein kinases. *J. Biol. Chem.* **273**: 8922-8931.
24. Kietzmann, T., Samoylenko, A. and Immenschuh, S. (2003) Transcriptional regulation of heme oxygenase-1 gene expression by MAP kinases of the JNK and p38 pathways in primary cultures of rat hepatocytes. *J. Biol. Chem.* **278**: 17927-17936.
25. Choi, J. H., Choi, A. Y., Yoon, H., Choe, W., Yoon, K. S., Ha, J., Yeo, E. J. and Kang, I. (2010) Baicalein protects HT22 murine hippocampal neuronal cells against endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis through inhibition of reactive oxygen species production and CHOP induction. *Exp. Mol. Med.* **42**: 811-822.
26. Wang, X., Wu, H., Lakdawala, V. S., Hu, F., Hanson, N. D. and Miller, A. H. (2005) Inhibition of Jun N-terminal kinase (JNK) enhances glucocorticoid receptor-mediated function in mouse hippocampal HT22 cells. *Neuropsychopharmacology* **30**: 242-249.
27. Ku, B. M., Lee, Y. K., Jeong, J. Y., Mun, J., Han, J. Y., Roh, G. S., Kim, H. J., Cho, G. J., Choi, W. S., Yi, G. S. and Kang, S. S. (2007) Ethanol-induced oxidative stress is mediated by p38 MAPK pathway in mouse hippocampal cells. *Neurosci. Lett.* **419**: 64-67.

(2013. 10. 1 접수; 2013. 11. 16 심사; 2013. 12. 17 게재확정)