

Acanthopanax 추출물이 마우스에서 Collagen Induced Arthritis의 유발에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 소아과학교실 면역질환연구소, 내과학교실*

김동수 · 송창호* · 이수곤*

The Effect of *Acanthopanax koreanum* Extract on the Induction of Collagen Induced Arthritis for DBA/1J Mice

Dong Soo Kim, M.D., Chang Ho Song, M.D.* and Soo Kon Lee, M.D.*

Department of Pediatrics and Internal Medicine*, Yonsei University College of Medicine, Seoul Korea

Purpose : It is well known that the *Acanthopanax koreanum* extract has an anti-inflammatory action without any adverse effects reported. We conducted this study to see whether the *Acanthopanax koreanum* extract has a preventive effect on the development of collagen induced arthritis in DBA/1J mice.

Methods : Three groups of BDA/1J mice were immunized by intradermal injection of 2mg/kg bovine type II collagen with complete Freund's adjuvant. Group I received 20mg/kg of *Acanthopanax koreanum* extract orally twice weekly and group II received 1mg/kg dexamethasone intraperitoneally twice weekly. Group III received no treatment. The prevalence of arthritis were assessed twice weekly. Serum anti-collagen antibody and splenic mononuclear cell stimulation indices(SI) to collagen were measured. Serum tumor necrosis factor- α levels were also measured by ELISA.

Results : Collagen induced arthritis(CIA) started to develop 5 weeks after collagen injections. In *Acanthopanax koreanum* extract treated group, CIA induction seemed to be inhibited as well as in dexamethasone treated group. However, they were not significant statistically. There was a significant increase in the serum levels of anticollagen antibody in the *Acanthopanax koreanum* extract treated group compared with rest of two groups, but no significant differences of splenic mononuclear cell SI among the groups. Serum tumor necrosis factor- α was decreased in the *Acanthopanax koreanum* extract treated group compared to the other two groups.

Conclusion : These findings show that the *Acanthopanax koreanum* extract had no definite preventive effect on the development of CIA. (J Korean Pediatr Soc 1998;41:247-254)

Key Words : Collagen induced arthritis, Tumor necrosis factor- α , *Acanthopanax koreanum* extract

서 론

* 본 연구는 1996년도 보건복지부 보건의료기술연구과제 연구비에 의하여 이루어졌음.

접수 : 1997년 5월 6일, 승인 : 1997년 7월 1일

책임저자 : 김동수 연세대학교 소아과학교실 면역질환연구소

Tel : 02)362-5524 Fax : 02)393-9118

오가피 또는 오갈피라고 불리우는 식물은 오가피과에 속하는 낙엽활엽관목으로서 인삼 및 두릅과 같은 과에 속하고 잎이 인삼과 산삼의 잎과 구분이 잘 되지

양을 정도로 같은 모양이며 우리 나라를 비롯해서 동양에서는 오래전부터 약재로 사용되어 오고 있다. 우리나라에서 자생되고 있는 오가피는 *Acanthopanax koreanum*이라는 학명으로 불리우고 이 *Acanthopanax koreanum*은 다시 그 잎모양이나 가지 등의 모양에 따라 약 10여종으로 분류되고 있다¹⁾.

*Acanthopanax*의 추출물의 성분은 뿌리, 줄기 및 잎에 따라 다른 것으로 알려져 있으며 현재 우리나라에서 사용되고 있는 소위 오가피 추출물은 이들이 혼합되어 있는 것이다. 이러한 오가피 추출물의 효과는 여러 가지가 있지만 그 중에서 소염효과가 탁월하여 류마티스 관절염과 같은 염증성 질환에 사용되어 왔다. 최근들어 김 등²⁻⁴⁾에 의하면 이러한 추출물 중에서 디텔페노이드류가 소염작용을 보이는 가장 중요한 성분이라고 보고하고 있다.

류마티스 관절염은 아직까지도 그 원인이 불분명한 질환으로 우리나라에도 많은 환자들이 고통을 받고 있다⁵⁾. 류마티스 관절염의 치료는 원인이 불분명하기 때문에 특별한 치료는 없고 다양한 항염제제들 소위 nonsteroidal antiinflammatory drugs(NSAIDs)이 사용되고 있으며 일차적으로 이들 NSAID에 반응하지 않은 경우에는 2차적으로 disease modifying antirheumatic drugs(DMARDs)를 사용하고 그외 다양한 실험적인 약물들이 사용되고 있는 실정이다⁶⁾. 이러한 상황은 결국 어느 하나 가장 좋은 치료약물이 없다는 것이다. 이들 약물들은 다양한 부작용을 보이고 있기 때문에 이러한 부작용을 적게하고 항염 작용은 극대화하려는 노력이 계속되고 있는 실정이다.

저자들은 이러한 *Acanthopanax* 추출물이 과연 류마티스 관절염 치료제로 사용될 수 있는지의 가능성을 조사하기 위하여 먼저 류마티스 관절염의 대표적인 동물모델인 DBA/1J 마우스를 이용한 collagen induced arthritis(CIA)를 유발하면서, *Acanthopanax* 추출물을 투여할 때 CIA의 유발 방지효과가 있는지를 연구하였다.

대상 및 방법

1. 실험동물

DBA/1J mouse는 5주령의 암컷을 일본 Charles Liver에서 수입하여 2주간 본교 실험동물사육실에서 적응하도록 한 후 7주령(20-25g)부터 실험에 사용하였

다.

2. CIA의 유발

기존의 방법에 따라^{7, 8)} 분리정량된 bovine type II collagen(Sigma, St. Louis, MO, USA)을 0.01N 아세트산에 녹여 2mg/ml의 농도가 되도록 한 후 4℃에서 18시간 정도 저어준 다음 동량의 complet Freund's adjuvant(Sigma, St. Louis, MO, USA)를 섞어 emulsion으로 만들었다. 이를 100 μ l씩 마우스 꼬리의 기시부근에 피내주사하였고 처음 주사한지 3주후 동일한 방법으로 추가접종하였다.

3. 실험군

실험동물은 3개군으로 나누었고 각군은 7마리이었다. 1군은 collagen을 접종하여 관절염을 유발시키면서 *Acanthopanax* 추출물을 경구로 1주에 2회(20mg/kg)투여하였고, 2군은 collagen을 투여하면서 동시에 dexamethasone(1mg/kg)을 복강내로 주 2회 투여하였으며, 제 3군은 collagen을 투여하여 관절염을 유발시키면서 아무런 처치를 하지 않았다.

4. 관절염 발생률 평가

주 2회 육안으로 발의 발적과 부종 및 기형의 발생 유무를 관찰하여 각 시기별 관절염 발생률을 조사하였다.

5. 면역반응 평가

1) 항 collagen 항체

실험 전, 1주, 5주, 8주, 10주째에 심장 천자로 혈액을 채취하여 혈청을 분리하였다. 측정 시까지 검체는 영하 70℃에서 보관하였으며 실험 직전에 해동하여 항 collagen 항체를 ELISA 방법으로 측정하였다. 실험 방법을 간단하게 요약하면, 96 well polystyrene microplate(Nunc, Denmark)의 각 well에 0.1M PBS에 녹인 bovine type II collagen(10 μ g/ml)을 가하여 4℃에서 16시간 동안 방치한 후 PBS-0.05% Tween 20으로 well을 4회 세척하였다. 비특이적 결합의 방지를 위해 각 well에 PBS-0.5% ovalbumine을 가하여 실온에서 1시간 동안 반응시킨 후 다시 PBS-0.05% Tween 20으로 4회 세척하였다. 마우스의 혈청은 1:100으로 희석하여 각 well에 넣고 실온에서 1시간 동안 반응시킨 후 PBS-0.05%

Tween 20으로 4회 세척하였다. 그 후 각 well에 peroxidase-conjugated anti-mouse IgG 를 넣어 2 시간 동안 반응시킨 후 5-aminosalicylic acid 를 넣은 후 450nm에서 흡광도를 측정하였다. 각 검체의 항 collagen 항체치 측정은 2차례 시행하여 평균값을 얻었다.

2) 비장 단핵세포 자극 지수

세포 면역 반응의 평가를 위해 비장 단핵세포의 collagen 항원에 대한 자극 지수를 측정하였다. 방법을 요약하면, 실험 10주제 동물을 희생한 후 비장을 무균적으로 적출하여 주변의 조직을 제거한 후 PBS 로 수 차례 세척하였다. 비장 조직을 잘게 잘라 Hank's balanced salt solution(HBSS, containing 10nM HEPES, pH 7.4)에 넣어 세포를 부드럽게 분리시킨 후 무균 거즈에 걸러 응괴를 제거하였다. 걸러진 세포 부유액은 원심분리하여 상층액을 제거한 후 0.015M Tris/0.14M NH₄Cl(pH 7.4)으로 처리하여 적혈구를 제거하였고 다시 HBSS로 3회 세척하였다. 처리된 세포는 RPMI 1640-10% fetal calf serum media 에 부유시켜 2×10⁶cell/ml 농도로 만든 후 멸균된 well plate 에 각 well 당 100 μl씩 넣었다. 각 well에 collagen 용액(25 μg/ml) 100 μl를 넣은 후 5% CO₂ 배양기에서 37℃를 유지하며 96시간 동안 배양하였다. 배양 종료 4시간 전에 0.5 μCi (³H)-thymidine를 가한후 cell harvester를 사용하여 glass fiber filter 위에 harvest 하였다. 배양 후 베타측정기로 세포내에 결합된(³H)-thymidine을 측정하여 자극 지수(stimulation index, SI)를 다음과 같이 계산하였다.

$$SI = \frac{\text{mean CPM of } (^3\text{H}) \text{ TdR in collagen stimulated culture}}{\text{mean CPM of } (^3\text{H}) \text{ TdR in unstimulated culture}}$$

3) 혈청 TNF-α의 측정

실험 전, 1주, 5주, 8주, 10주제에 심장 천자로 혈액을 채취하여 혈청을 분리하였다. 측정 시까지 검체는 영하 70℃에서 보관하였으며 실험 직전에 해동하여 혈청 TNF-α를 Genzyme사(Cambridge, MA, USA)의 mouse TNF-α ELISA kit로 manufacturer manual의 방법에 따라 측정하였다. 실험 방법을 간단하게 요약하면, mouse TNF-α 항체가 도포

된 96 well polystyrene microplate의 각 well에 표준농도의 mouse TNF-α를 넣고 동시에 마우스 혈청을 넣었다. 이 plate를 2시간 동안 실온에 방치한 후 PBS-0.05% Tween 20으로 well을 4회 세척하였다. 여기에 다시 HRP-conjugated anti mouse TNF-α를 가하여 실온에서 1시간 동안 반응시킨 후 다시 PBS-0.05% Tween 20으로 4회 세척하였다. 여기에 다시 substrate chromogen solution을 넣고 실온에서 10분간 반응시킨 후 1M H₂SO₄를 넣어 반응을 중지시킨 후 450nm 에서 흡광도를 측정하였다. 여기서 얻은 흡광도를 가지고 TNF-α표준 농도 곡선에 대입하여 혈청내의 TNF-α 농도를 측정하였다.

6. 통계

시기에 따른 각 군의 관절염 발생률은 Fisher's exact test 검정법으로 사용하였다. 항 collagen 항체 및 비장 단핵세포의 자극 지수, 그리고 혈중 tumor necrosis factor-α는 chi square test 검정법으로 비교 분석하였다. 모든 통계적 검정에서 유의기준은 P 값이 0.05 이하일 때로 하였다.

결 과

1. 관절염유발

관절염의 발생은 모든 실험동물군에서 항원접종후 5주에서부터 발견되기 시작하였다. Fig. 1은 관절염이 심하게 와 있는 것을 보여주고 있다.

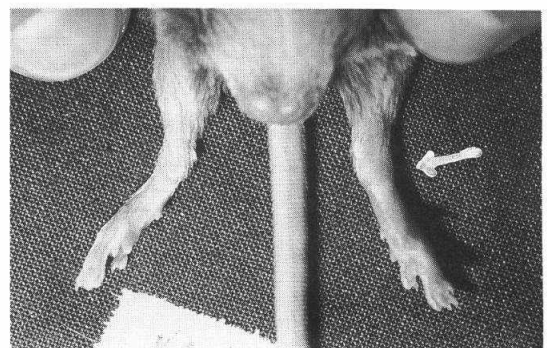


Fig. 1. Development of collagen induced arthritis in a DBA/1J mouse which shows a deformed joint in the left knee(arrow).

2. 관절염 발생률

관절염의 발생은 실제적으로 모든 군에서 발견되었다. 아무런 처치없이 collagen만 투여한 군에서는 접종 후 5주에서부터 관절염이 발생되기 시작하였으며 이 관절염 발생은 이후 계속해서 증가하여 접종 7주 후에 최고에 달했으며 8주 이후에는 감소하였다. Dexamethasone을 투여한 군에서는 아무런 처치를 하지 않은 군처럼 접종 5주 후에 관절염이 발생하기 시작하여 계속 증가하였고 접종 7주후에 최고에 달한 후 감소하였다. 그러나 *Acanthopanax*를 투여한 군에서는 접종 후 7주경에 나타나기 시작하였으나 관절염의 발생율은 더 이상 증가하지 않다가 접종 10주 후에는 다시 감소하였다. 이 결과에 의하면 *Acanthopanax*를 투여한 군에서는 다른 두 군에 비하여 현저하게 관절염의 유발을 억제하는 것처럼 보였으나 통계학적인 차이는 없었다($P=0.06$)(Fig. 2).

3. 항 collagen 항체

항 collagen 항체의 생성은 접종 1주 후부터 항체의 생성을 볼 수 있었으며 10주에 걸쳐서 계속하여 증가하는 양상을 보였다. 접종 1주 후에는 세군의 항체가가 별로 차이가 없었으나 시간이 경과함에 따라 다른 두군에 비하여 *Acanthopanax*를 투여한 군에서 항 collagen 항체가가 높은 것을 관찰할 수 있었다($P<0.05$). 그러나 시간이 지나도 dexamethasone을

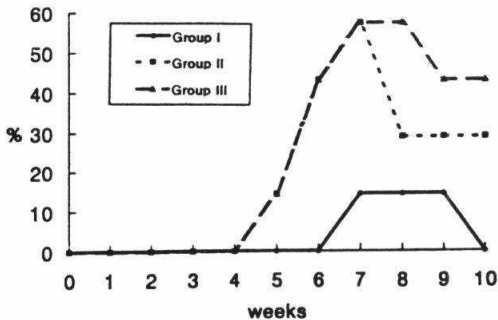


Fig. 2. Time course of the CIA induction rate on DBA/1J mice. Seven-week-old DBA/1J mice were immunized with bovine type II collagen emulsified with CFA at the base of the tail. CIA was induced 1 week after the second immunization(Group I : *Acanthopanax* treated, Group II : Dexamethasone treated, Group III : no treatment).

투여한 군과 대조군은 별다른 항체의 차이를 발견할 수 없었다. 또한 전반적으로 세군에서 항콜라겐 항체는 현저하게 높지는 않은 것으로 나타났다(Fig. 3).

4. 비장 단핵세포 자극지수

비장 단핵세포의 collagen 항원에 대한 자극지수는 대조군이 2.1, *Acanthopanax* 투여군이 1.9, dexamethasone 투여군이 2.0으로 각군 사이의 차이를 보이지 않았다(Fig. 4).

5. 혈청 TNF- α 치의 변화

혈청 TNF- α 치는 접종 1주 후부터 증가하는 하여 접종 5주후에 가장 높은 것으로 나타났고 그 이후는 더 증가하지 않는 양상을 보였다. *Acanthopanax*를 투여한 군에서는 혈청 TNF- α 가 다른 두 군에 비교할 때 약 10pg/ml정도로 의미있게 낮은 것을 관찰할 수 있었다($P<0.05$)(Fig. 5).

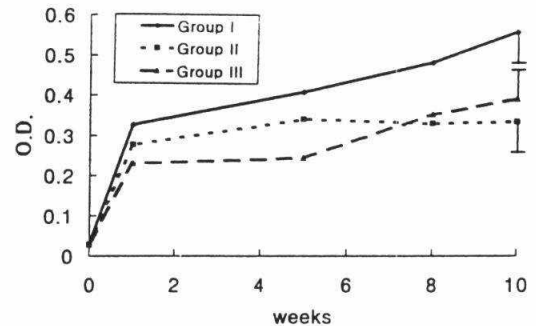


Fig. 3. Time course of O.D. of anti-collagen antibody in each groups(*: $P<0.05$, Group I : *Acanthopanax* treated, Group II : Dexamethasone treated, Group III : no treatment).

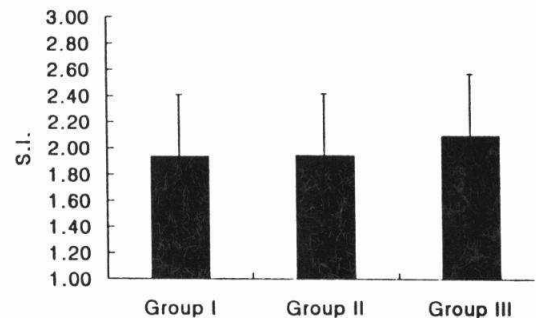


Fig. 4. Stimulation index(S.I.) of splenic mononuclear cells in each groups(Group I : *Acanthopanax* treated, Group II : Dexamethasone treated, Group III : no treatment).

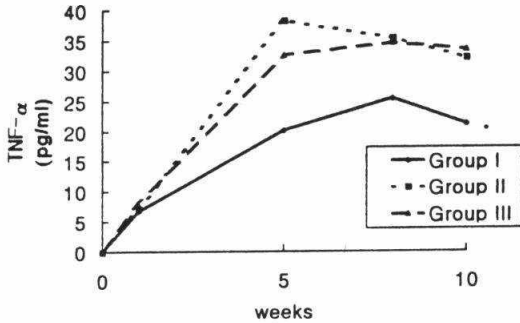


Fig. 5. Time course of serum TNF- α levels in each groups. (Group I: *Acanthopanax* treated, Group II: Dexamethasone treated, Group III: no treatment).

고 찰

우리 나라에서 자라는 오가피를 이용하여 추출한 *Acanthopanax* 추출물은 용부별로 성분이 다른 것으로 보고되어 있다. 잎성분에는 아칸토파낙소사이드류로 사포닌배당체에 속하고, 아칸토파낙소사이드 A, B, C, D, 지이오가피배당체류(지이사노이드), 프라보노이드류 등이 함유되어 있고, 수피성분에는 디텔페노이드류, 리그난 화합물(지링긴, 코니페린, 에로이테로사이드 E), 시나픽알데하이드배당체, 아칸토파낙소사이드 B, 페놀계배당체류 디텔페노계화합물 등이 함유되어 있으며, 근피성분에는 세사민, 사비닝, 아칸토파낙소사이드 B, D, 지링긴, 아리엔진, 코니페린, 활카리놀, 디텔페노이드류, 황성당류 등이 함유되어 있는 것으로 알려져 있다⁹⁾.

이러한 오가피 추출물이 오래전부터 류마티스 관절염과같은 질환의 치료에 사용되어 온 것은 *Acanthopanax* 추출물에 소염작용을 가지고 있는 성분이 함유되어 있을 것이라고 추측되어 왔다. 실제로 이의 보고에 의하면 *Acanthopanax*의 추출물은 항부종작용, 모세혈관 투과성 억제작용, 백혈구 유주 억제작용 등이 있음을 보고하면서 이러한 작용기전은 prostaglandin E2, leukotriene B4, C4, D4, 및 E4의 생성을 억제하기 때문이라고 하였다¹⁰⁾. 말하자면 이 물질은 염증작용에 주된 물질의 생성을 억제하여 특징적인 소염작용을 나타낸다고 하였다. 결국 이 물질은 lipoxygenase와 cyclooxygenase를 억제하는 작용이 있을 것으로 추정되고 있다.

앞서 기술한 것처럼 오가피는 수많은 물질을 함유

하고 있어서 실제적으로 어떠한 물질이 소염작용을 갖는지를 알기란 어렵다. 그러나 최근들어서 김 등^{3,4)}의 보고에 의하면 디텔페노이드가 가장 강력한 소염작용이 있음을 보고하였고 소염작용은 아스피린의 5배에 달하고 장점은 아스피린이나 다른 NSAID와 달리 위장장애나 다른 독성이 거의 없다고 하였다. 이러한 부분에 관하여는 더 많은 연구가 진행되어야할 부분으로 남아 있지만 이번 연구에서 *Acanthopanax*를 투여한 군에서 관절염의 발생이 다른 군에 비하여 훨씬 낮은 것처럼 보이는 것은 이 물질이 생체내에서 소염작용을 보일 수 있다는 가능성을 알 수 있었다.

그러나 이번 연구에 의하면 *Acanthopanax* 추출물을 투여한 군에서는 의미있게 다른 군에 비하여 collagen induced arthritis의 유도가 억제되는 것과 같은 양상을 보였지만 통계적인 유의한 차이는 발견할 수 없었다. 이러한 이유는 이번 연구에서는 대상군의 수가 적었기 때문으로 생각되며 좀 더 많은 대상을 통하여 연구가 되어져야 할 것으로 여겨진다. 특히 CIA의 유발억제 보다는 CIA의 발현 이후 *Acanthopanax* 추출물을 투여함으로써 관절염이 소실되는 정도나 양상등을 관찰하는 것이 임상적으로 이 약제의 효과를 추정하는데 도움이 되기 때문에 이부분에 대하여 계속적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

이번 연구에서 이 물질이 마우스에서 CIA의 유발을 억제하는 것처럼 보이는 양상을 보였지만 통계학적인 차이가 없기 때문에 더 많은 실험군이 필요한 것은 사실이지만 흥미있는 사실은 *Acanthopanax*를 투여한 군에서 혈청내 항 collagen 항체값이 다른 군에 비하여 증가해 있다는 사실은 체액성면역계를 활성화시킨 것으로 생각할 수 있다. 물론 전체적으로 항체값이 높지 않은 것은 아마도 항원으로 사용된 collagen이라는 물질이 종특이 항원이라기 보다는 각 종간에 공통적인 항원이기 때문으로 생각된다.

CIA에서 T 세포의 중요성에 대해서는 이미 잘 알려져 있다^{11,12)}. 세포성면역에 대한 *Acanthopanax*의 영향을 관찰하기 위하여 비장세포의 자극지수를 관찰한 결과 각 군간에 특별한 차이를 보이지 않은 것으로 보아 세포성면역에 미치는 효과는 거의 없는 것으로 생각되었다. 그러나 실제적으로 항원특이 T세포를 가지고 실험하는 것이 더 정확한 방법이므로 이 결과만 가지고는 *Acanthopanax*가 세포성면역에 미치는 효과를 언급한다는 것은 무리가 있을 것으로 생각된다.

근자에 들어서 류마티스 관절염의 병인론 중에서 세포성 면역이 중요하다고 알려져 있다. 실제적으로 류마티스 관절염 환자의 조직에 림프구가 현저하게 침윤되어있음을 보고하고 많은 보고들이 T세포의 중요성을 보고하고 있다^{13, 14}. T세포는 현재 helper 세포(CD4+, Th)와 suppressor T세포(CD8+)로 구별하고 있고 Th세포는 다시 cytokine의 분비 양상에 따라서 Th1과 Th2세포로 나누고 있다¹⁵. Th1은 interleukin-2와 interferon- γ 를 주로 분비하고 Th2는 interleukin-4, 5, 10을 분비하며, 또 Th1에서 분비된 interferon- γ 는 Th2의 활성화를 억제하고 반대로 Th2에서 분비된 interleukin-10은 Th1의 활성화를 억제하여 서로 길항작용을 하는 것으로 알려져 있다. Th1이 활성화되는 것은 interleukin-2에 의하여 T세포가 활성화 되고 또 interferon- γ 는 단핵구나 거식세포를 활성화하여 세포성 면역 반응이 주로 활성화되는 방향으로 움직이도록하고, Th2가 활성화되면 분비된 interleukin-4, 5, 10은 B세포를 활성화하여 체액성면역계의 활성화를 초래하는 것으로 알려져 있다. 특히 Th1의 활성화는 자가면역성질환과 관계가 있는 것으로 알려져 있으며 Th2의 활성화는 Th1의 활성화를 억제하여 자가면역성질환을 호전시키는 것으로 알려져 있다.

본 연구에서 *Acanthopanax*추출물을 투여한 군에서 항 collagen항체가 다른 군에 비하여 증가되어 있다는 사실은 아마도, 이 물질은 Th2세포를 활성화하여 체액성면역계를 활성화했기 때문으로 생각되며, 활성화된 Th2는 Th1의 활성화를 억제하여 자가면역성질환인 CIA의 발현을 억제할 수 있는 가능성을 보여준 것이라고 생각된다.

류마티스 관절염은 염증성질환으로 관절 내에 염증성 cytokine, 예를 들면 interleukin-1, tumor necrosis factor- α , interleukin-6와 같은 cytokine이 증가한다는 것은 이미 잘 알려져 있다¹⁶⁻¹⁸. 이들은 활막섬유모세포와 연골세포에서 collagenase 및 중성 protease를 생산케하며, 생산된 이들 효소들은 collagen과 proteoglycan을 파괴하여 관절연골을 파괴시키는 작용을 하는 것으로 알려져 있다.

또한 collagen induced arthritis의 경우에도 류마티스관절염에서처럼 다양한 면역담당세포가 활성화 되어 있는 점으로 미루어보아 cytokine은 effector molecules로서 병리기전을 유발시키고 진행에 관여하

는 중요한 인자임을 알 수 있다. 특히 CIA의 초기 및 진행단계에 있어서 염증성 cytokine인 interleukin-1이나 tumor necrosis factor- α 및 interleukin-6가 중요한 역할을 함이 이미 잘 알려져 있다¹⁹⁻²⁴. 국소 관절에서 cytokine의 생성이 증가된다고 하더라도 말초혈액중에서 반드시 cytokine 농도가 증가되는 것은 아니다. 그러나 혈중에 증가된 염증성 cytokine은 염증부위의 염증정도를 어느정도 반영할 것으로 생각되어 저자들은 본 연구에서 마우스의 혈중내 염증성 cytokine의 변화를 조사해 보기로 하였다. 염증성 cytokine은 여러 가지가 있지만 특히 근자에 들어서 류마티스 관절염의 병인론에 있어서 주목을 받고 있는 tumor necrosis factor- α 를 측정해 보기로 하였다. 그림 5에서 관찰되는 것과 마찬가지로 *Acanthopanax* 추출물을 투여한 군에서는 다른 두 군에비하여 혈중 tumor necrosis factor- α 치가 낮은 양상을 보여주었다. 이것은 결국 *Acanthopanax* 추출물이 염증반응을 억제하였기 때문에 이러한 결과가 나온 것으로 생각된다. 그러나 앞으로 항염증성 cytokine인 interleukin-10^{25, 26}과 같은 물질이 역으로 증가했는지 등에 관하여 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 *Acanthopanax* 추출물은 DBA/1J 마우스에서 collagen induced arthritis의 유발을 억제하는 작용은 확실하지 않으며 더 많은 대상을 통하여 연구되어야할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 류마티스관절염은 치료는 다양한 약제가 개발되어 있으며 비스테로이드항염증제제가 주종의 치료제로 사용되고 있다. 최근들어 여러 가지 약제들이 개발되고 있는 실정에 있으나 특히 소아 영역에서는 치료제로 사용하는데 있어서 여러 가지 한계가 있고 또한 약물의 부작용도 문제가 되고 있다. 여러 연구에 의하면 오가피 추출물은 항염작용이 있으면서 약물의 부작용이 거의 없는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 동물모델에서 collagen induced arthritis(CIA)를 유발하는데 오가피 추출물이 예방효과를 가지는지를 알아보기 위하여 본 연구를 시도하였다.

방법 : 동물은 DBA/1J 마우스를 사용하여 bovine type II collagen 2mg/kg을 complete Freund's adjuvant와 함께 피내로 주사하여 CIA를 유

발하였다. 마우스는 3군으로 나누어 1군은 오가피 추출물을 투여한 군, 2군은 dexamethasone을 투여한 군, 3군은 아무 처치도하지 않은 군으로 나누었다. 관절염의 빈도는 1주에 두번씩 조사하였다. 각군의 혈청 항 collagen항체와 tumor necrosis factor치는 ELISA 방법을 이용하여 조사하였고 마우스를 희생시킨 후 비장세포를 얻어 collagen에 대한 자극지수를 측정하였다.

결 과 : CIA는 collagen 주사후 5주경에서부터 발생하기 시작하였다. 오가피를 투여한 군과 dexamethasone을 투여한 군에서 관절염의 발생은 억제되는 것처럼 보였으나 통계적인 의미는 없었다. 오가피를 투여한 군에서는 collagen에 대한 항체가 다른 군들에 비교하여 의미있게 증가되어 있었으나 비장세포의 자극지수는 다른 군에 비해 차이가 없었다. 아울러 오가피를 투여한 군에서 혈청 tumor necrosis factor 치는 다른 군에 비하여 감소되어 있었다.

결 론 : 이와같은 결과는 오가피 추출물이 마우스 모델에서 CIA의 발생을 억제하는 효과가 없는 것으로 생각되었다.

참 고 문 헌

- 1) 육창수 : 한국목초학. 서울 : 계축문화사, 1981:261.
- 2) Kim YH, Kim HS, Lee SW, Uramoto M, Lee JJ. Kaurane derivatives from *Acanthopanax koreanum*. *Phytochemistry* 1995;39:449-51.
- 3) Kim YH, Hyun SH, Kim HS, Lee SW, Kim DH, Lee JJ. Microbial transformation of bioactive diterpenoids from *Acanthopanax koreanum* by *Fusarium oxysporum*. *J Microbiol Biotechnol* 1992;2:92-7.
- 4) Kim YH, Ryu JH, Chung BS. Diterpene glycoside from *Acanthopanax koreanum*. *Korean J Pharmacol* 1990;21:49-51.
- 5) 김동집, 박동준. 류마치스관절염의 병인. *대한류마치스학회지* 1994;1:1-12.
- 6) ACR AD HOC Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:713-22.
- 7) Durie FH, Fava RA, Noelle RJ. Short analytical review, collagen induced arthritis as a model of rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;73:11-8.
- 8) Wooley PH. Collagen induced arthritis. In : Sabato G, editor. *Methods in Enzymology*. Vol 162. London : Academic Press, 1988:361-73.

- 9) Yun KJ. Studies on the chemical components and anticancer effect in the fruits and leaves of korean *acanthopanax* species[dissertation]. 서울(한국) : 경희대학교, 1994.
- 10) Lee YS. Pharmacological studies of (-)-Pimara-9(11), 15-diene-19-oic acid isolated from *acanthopanax koreanum*[dissertation]. 서울(한국) : 서울대학교, 1989.
- 11) Feterman GM, Spencer C, Sperling AI, Bluestone JA. Role of T cells in murine collagen-induced arthritis. *J Immunol* 1993;151:6546-58.
- 12) Tada Y, Ho A, Koh D, Mak TW. Collagen-induced arthritis in CD4- or CD8-deficient mice; CD8+ T cells play a role in initiation and regulate recovery phase of collagen-induced arthritis. *J Immunol* 1996;156:4520-6.
- 13) Lasky HP, Bauer K, Pope RM. Increased helper inducer and decreased suppressor inducer phenotypes in the rheumatoid joint. *Arthritis Rheum* 1988;31:52-9.
- 14) Lipsky PE. Immunopathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992;19 Suppl 32:92-4.
- 15) Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996;383:787-93.
- 16) Arend WP, Dayer JM. Cytokines and cytokine inhibitors or antagonists in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:305-15.
- 17) Jacob CO. Tumor necrosis factor α in autoimmunity : pretty girl or old witch? *Immunol Today* 1992;13:122-5.
- 18) Le J, Vilcek J. Biology of disease : Interleukin 6 : multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response. *Lab Invest* 1989;61:588-602.
- 19) Cooper WO, Fava RA, Gates CA, Cremer MA, Townes AS. Acceleration of collagen induced arthritis by intra-articular injection of tumor necrosis factor or transforming growth factor-beta. *Clin Exp Immunol* 1992;89:244-50.
- 20) Takai Y, Seki N, Senoh H, Yokota T, Lee F, Hamaoka T, et al. Enhanced production of interleukin-6 in mice with type II collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 1989;32:594-600.
- 21) Williams RO, Feldmann M, Maini RN. Antitumor necrosis factor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:9784-8.
- 22) Keffer J, Probert L, Cazlaris H, Georgopoulous S, Kaslaris E, Kioussis D, et al. Transgenic mice expressing human tumor necrosis factor : A predictive genetic model of arthritis. *EMBO J* 1991;

- 10:4025-31.
- 23) Marcelletti JF, Ohara J, Katz DH: Collaegn-induced arthritis in mice. Relationship of collagen-specific and total IgE synthesis to disease. *J Immunol* 1991;147:4185-91.
- 24) Park SK, Lee JY, Chung IY, Choe YK, Choe IS, Kim HJ. Immunologic studies on the collagen-induced arthritis for DBA/1jCrj Mice. *Korean J Immunol* 1996;18:437-45.
- 25) Kasama T, Strieter RM, Lukacs NW, Lincoln PM, Burdick MD, Kunkel SL. Interleukin-10 expression and chemokine regulation during the evolution of murine type II collagen-induced arthritis. *J Clin Invest* 1995;95:2868-76.
- 26) Cush JJ, Splawski JB, Thomas R, McFarlin JE, Schulze-Koops H, Davis LS, et al. Elevated interleukin-10 levels in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:96-104.
-