

마늘 - 죽염 제제가 위장 장애 유발 흰쥐의 항산화 효소활성에 미치는 영향

허 근 · 김영희*# · 김대경

영남대학교 약학대학 약리학연구실, *(주)인산가 부설 인산 생명 과학 연구소

(Received January 19 2001; Revised March 5, 2001)

Protective Effect of an Aged Garlic-bamboo Salt Mixture on the Rat with the Alcohol-salicylate Induced Gastropathy

Keun Huh, Young-Hee Kim* and Da-Qing Jin

College of Pharmacy, Yeungnam University, Kyungsan, 712-749

*Insan Institute of Biotechnology, Insanga Inc. Seoul 110-300

Abstract — Garlic has been known to be effective against the gastrointestinal diseases which can be induced by production of oxygen-derived free radical. It has been shown that bamboo salt is effective on the treatment and prevention of various gastrointestinal disorders. Bamboo salt is a processed salt invented by a Korean, Il-Hoon Kim. It has been reported that garlic and bamboo-salt are useful to the treatment of gastric disorders in Korea. To clarify the protective mechanism of the garlic-bamboo salt mixture, the gastropathy was induced in rats with alcohol-salicylate and the activities of the free radical scavenging enzymes were examined. In this study, we found that the garlic-bamboo salt mixture reduced the severity of hemorrhagic lesion in gastric mucosa in the rats. In addition, the activities of superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), glutathione reductase (GR) were significantly increased and the total content of GSH was recovered. From these results, we concluded that the protective effect of the garlic-bamboo salt mixture on gastropathy in rats is its ability to recover the level of GSH and to increase the activities of the free radical scavenging enzymes (SOD, GPx, GR).

Keywords □ Aged garlic-bamboo salt, alcohol-salicylate, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, glutathione reductase, glutathione

위점막 및 위점막의 미세혈관 손상 등의 결과로 오는 위염과 같은 각종 위장 장애^{1,2)}에서 장기간 산화성 스트레스에 노출되면 각종 질소균과 반응성산소(reactive oxygen species : ROS)에 의해서 DNA가 손상을 입고 이것이 적절히 제어되지 못하고 증가하여 종종 장애 상태가 지속될 경우 중요한 위암요인을 제공하게 된다³⁻⁵⁾고 하며, 이때 항산화능을 가진 물질이나 라디칼 포집능을 가진 효소를 활성화시키면 산화적 손상으로 인한 위장질환 등을 방지할

수 있다⁶⁻⁹⁾고 한다.

일반적으로 oxygen free radical은 세포내 미토콘드리아의 호흡연쇄계,^{10,11)} 마이크로솜의 약물대사 효소계^{12,13)} 및 Xanthineoxidase에 의해 생성^{14,15)}되어 생체내 친핵성 물질을 공격함으로써 동맥경화증,¹⁷⁾ 당뇨병,^{18,19)} 암²⁰⁾과 염증^{16,20,21)}을 일으키게 되며 스트레스나 NSAID, Helicobacter pylori에 의한 위점막 상해요인의 하나로서도 free radical의 관여가 생각되고 있다.^{3,22)}

마늘은 공기 중에서 효소에 의해 생리 활성 물질인 알리신으로 변화하는 알리인 등 각종 유황 화합물을 함유하고 있으며, 이들 성분이 활성산소종에 대항하거

본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-736-3171 (팩스) 02-732-3919

나 항산화 작용을 갖는 여러 효소의 효능을 증가^{23,24)} 시킴으로써 위장 질환시 생성되는 활성산소의 생성을 막아주고²⁶⁻²⁸⁾ 과혈당,^{29,30)} HIV감염세포,³¹⁾ 동맥경화,³²⁾ 암,³³⁻³⁷⁾ 염증질환,³⁸⁾ 지질과산화 등을 개선하는 작용을 나타낸다³⁹⁻⁴²⁾고 알려져 있다.

마늘의 함유량 성분 중 산화성 스트레스를 유발하는 free radical에 대해 scavenging activity를 갖는 성분으로서 Diallylsulfide(DAS), Dipropylsulfide(DPS), Diallyldisulfide(DADS), S-allylcysteine(SAC) 등이 규명^{43,44)}되었으며, 그 중에서도 불포화 sulfur allyl compound가 포화된 sulfur propyl compound보다 활성이 크다⁴⁵⁾고 알려져 있으나 마늘의 항산화 작용은 어느 특정한 성분에 의한 것이 아니라 함유량 성분(organic sulfur compounds; OSCs)들의 여러 단계 물질들이 관여해서 나타내는 작용으로 보고⁴⁶⁾되었다.

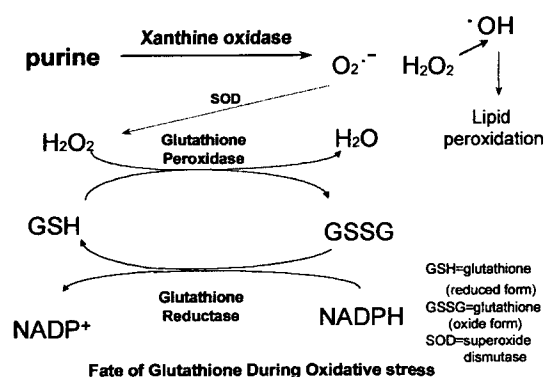
또한 죽염은 한국 전래 민간약의 일종으로 대나무에 천일염을 넣고 한두번 구워서 소화불량, 복통, 치통에 사용해 오던 것으로 약소금 혹은 대소금이라 불리던 구운소금이나, 김⁴⁷⁾은 죽염제조법을 개선 확립함으로써 제독, 법제된 가공염을 제조하였다. 죽염의 조성은 천일염과 비슷하나 금속원소 중 K, Ca, Fe, Zn, Mn의 함량이 높아져 있고, 중금속 원소는 검출되지 않으며 pH는 10.0 부근으로서 알칼리성을 띠고 있는 물질이다.

민간에서는 위염, 위산과다, 위궤양, 위암 치료에 마늘과 함께 사용하며, 구내염, 치통, 설암, 구강암 등 구강질환 치료에도 쓰이며 축농증, 중이염, 초기염증성 안과질환, 알러지 질환치료에도 사용하고 있다.⁷⁵⁾

그러나 양 등은 죽염에 관한 약리작용 평가에서 동물 모델을 사용한 기초 실험시 항암, 항고혈압, 항 당뇨 효과를 나타내지 않았다고 보고⁵⁰⁾하였으며 김 등도 죽염의 항 궤양효과를 기대하기 어렵다고 보고⁵¹⁾ 하였다.

죽염은 활발한 상품화가 이루어질 만큼 구강질환 예방과 치료작용은 인정을 받고 있으며, 손 등은 치은염, 치아우식증 예방에 죽염이 효과를 나타낸다고 보고⁵³⁻⁵⁷⁾했다. 또 죽염은 위장관 계통에도 효과가 있다는 임상적 보고가 있었으며, 그 기전은 위염유발 동물의 위조직내에 PGE₂ 생산억제를 개선하고 MDA, TXB₂생산증가를 저지하며 SOD, GSH 등 free radical scavenging enzyme량의 감소를 회복시켜 염증질환 상태를 개선한다고 보고^{58,59)}되었다.

죽염의 물리 화학적 특성을 천일염과 비교한 연구에



Scheme 1 - Free radical scavenging enzymes during oxidative stress.

서 죽염은 해리도, 전기전도도, 자기화율이 천일염에 비해 낮고, 이온결합 격자크기도 순수 NaCl의 1/6~1/10로 작으며, 준 안정상태의 에너지를 갖고 있다고 보고⁵⁹⁾되었다.

마늘 속의 함유량 성분이 free radical scavenging 능을 통한 항산화작용과 죽염의 소화기계 염증개선 작용을 가지고 있는 것으로 알려졌다⁶⁰⁾므로 마늘과 죽염을 2:1로 혼합한 제제를 구입하고, 알콜과 NSAID로 위염을 유발한 동물 모델을 만든 후 이 실험동물에 대해 마늘-죽염제제의 위염에 대한 free radical scavenging 기구와 관련된 효소의 활성에 미치는 효과를 측정하였으며, 두 물질의 혼합제제가 나타내는 치료, 예방, 방어기전을 밝히고자 하였다.

실험재료 및 방법

시약 및 기기

Bovine serum albumin(BSA), NADPH(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate), GSH (reduced & oxydized form of glutathione), TBA (thiobarbituric acid sodium salt), SDS(sodium dodecyl sulfate), Sodium salicylate, TCA(trichloro acetic acid), EDTA, DTNB(5,5'-dithiobis 2-nitro benzoic acid), Sulfo salicylic acid, GR(glutathione reductase), Triethanol amine, Tris-buffer, H₂O₂, Cytochrome C, KH₂PO₄, K₂HPO₄, 2-Vinyl pyridine, Absolute ethanol 등은 Sigma사로부터 구입했으며 Aged garlic-bamboo salt mixture(2:1)는 (주)인산가 제품을 구입해서 사용하였다. 이 제품은 쪽이 자갈한 발마늘을 겉껍질 및

속껍질을 제거하고 수세한 후 180°C에서 40분간 은은히 구워 75~85°C에서 10시간 건조시킨 후 200메쉬 체로 걸러 분말로 한 마늘가루 2분량에 죽염제조법⁴⁷⁾에 따라 제조한 9회 죽염 1분량을 결합제 등 일체 부형제를 사용하지 아니하고 강타, 성형한 정제이다.

실험에 사용한 기기로는 UV spectrophotometer (SHIMAZU UV-120), Refrigerated centrifuge(Hanil supra 22K), Ultracentrifuge(Hitachi70P-72)등을 사용하였다.

위장 장애 동물 모델처치 및 위장 손상 정도 측정

실험동물 - 실험동물은 오전 7시에 점등되며 오후 7시에 소등되는 실내온도 20±2°C 및 적정 습도를 유지하는 조건에서 사육한 외관상 건강한 체중 250 g 내외의 웅성 흰쥐를 사용하였다. 공시험군(control), 위장장애군(gastropathy), 치료군(treatment 1)의 Exp. A 또는 공시험군(control), 위장장애군(gastropathy), 방어군(treatment 2), 예방군(treatment 3)의 Exp. B로 나누고 매 group당 6마리의 동물을 사육하였으며 12일에 걸쳐 실험하였다.

동물 모델의 제작 - Exp. A의 위장장애군은 ethyl alcohol 4 ml/kg과 sodium salicylate 200 mg/kg을 매일 동일한 시간에 1일 1회 7일간 강제 경구 투여하여 위장장애를 유발한 후 5일간 saline을 동일조건으로 공급하며 자연치유로 인한 실험오차를 배제하였다. Treatment 1은 위와 동일한 방법으로 alc-salicylate 7 일간의 투여로 위장장애를 유발한 후 5일 간 마늘-죽염 혼합제제의 수성 현탁액을 용시 혼화, 제조하여 200 mg/kg되게 1일 1회 강제 경구투여 하였으며, 공시험군은 12일간 saline만을 투여하였다.

Exp. B에 속한 위장장애군은 먼저 saline을 5일간 지속 투여 후 alc-salicylate 로 위장장애 유발을 위한 처치를 7일간 지속하였고 방어군(Treatment 2)은 saline을 5일 투여 후 위장장애 처치 7일과 동시에 마늘-죽염을 병용 투여하였으며, 예방군(Treatment 3)은 먼저 5일간 마늘-죽염을 투여한 후 7일간 위장장애 유발 과정을 시행하였다. Exp. B의 공시험군은 saline만을 12일간 투여하였다.

위장 손상 정도의 측정 - 실험동물을 단두도살하고 정중선을 따라 개복한 후 대만부를 따라 절개하여 냉 생리식염수에 세척하였으며 위장 손상은 수종, 발적, 혈흔, 미란, 부종등 손상 부위의 크기를 확대경을

사용하여 측정하고 길이를 잴 후 면적으로 환산, 비교 산출 하였다.

효소원의 제조

실험동물을 마취 개복한 후 위를 적출, 절개하여 내용물을 제거하고 냉 생리 식염수로 세척, 여지로 압박, 이물질을 제거한 후 냉소의 빙판 위에서 가위로 세절하고 조직 1 g당 4배량의 0.1M KP buffer(potassium phosphate buffer pH 7.4)를 가하여 냉 상태에서 glass teflon homogenizer로 마쇄하였다. 이 마쇄 균질액을 600×g에서 10분간 원심분리하여 핵 및 미마쇄 부분을 제거한 다음 10,000×g에서 20분간 원심분리하여 mitochondrial fraction을 얻고 SOD 활성 측정시료로 하였으며 이것을 15,000×g에서 1시간 동안 초원심 분리하여 상정액을 얻은 후 GPx, GR 활성 측정원 으로 사용하였다. 상기의 모든 조작은 0~4°C에서 실시하였다.

효소활성의 측정

Superoxide dismutase(SOD)의 활성측정 - Superoxide dismutase 활성측정은 Martin의 방법⁶¹⁾에 준하여 실시하였다.

효소원 제조 방법에 따라 분리된 cytosolic fraction 에 EtOH-CHCl₃(5:3) 혼액 0.4배 량을 가하여 잘 혼합한 다음 10,000×g에서 20분간 원심분리하여 상정액을 얻고 이것을 superoxide dismutase 활성측정 효소원으로 사용하였다. 반응액은 50 mM K.P. buffer (pH 7.5, EDTA 0.1 mM 함유) 일정량에 5 mM hematoxylin 효소액의 용량을 달리하여 첨가하고 최종 반응액이 3.0 ml가 되게 하였다. 이 반응액을 25°C에서 5 분간 반응시킨 다음 550 nm에서 흡광도의 변화를 측정하여 효소활성을 산정하였다.

효소활성의 unit는 효소를 넣지 않고 반응시킨 5 mM hematoxylin액의 흡광도 증가를 50% 억제하는 단백질의 양으로 산정하였다.

Glutathione peroxidase(GPx)의 활성측정 - Glutathione peroxidase의 활성측정은 Paglia 등의 방법⁶³⁾에 준하여 일정량의 0.1 M Tris-HCl buffer(pH 7.2)용액에 기질인 H₂O₂, 1 mM GSH, 0.2 mM NADPH 및 효소원을 첨가하여 25°C, 5분간 반응시키는 동안에 생성되는 산화형 Glutathione(GSSG)를 환원시키는데 소비된 NADPH의 함량을 340 nm에서 측정하여 그 활성

을 산정하였다. 효소의 활성은 1분당 1mg의 단백질이 산화시킨 NADPH의 양을 nmole로 나타내었다.

Glutathione reductase(GR)의 활성 측정 - Glutathione reductase의 활성측정은 Meiz와 Langdon의 방법⁶⁴⁾에 준하여 27 mM EDTA-Na와 16.3 mM GSSG이 함유된 0.1M Tris HCl buffer(pH 8.0)용액 일정량에 6 mM NADPH를 기질로 하여 효소액을 가한 후 25°C에서 5분간 반응시키는 동안에 GSH를 생성시키는데 소비된 NADPH의 함량을 340 nm에서 측정하여 그 활성을 산정 하였다. 효소의 활성은 1분당 1mg의 단백질이 산화시킨 NADPH의 양을 nmole로 나타내었다.

Glutathione의 함량측정 - 위장조직 중 Glutathione (GSH)의 함량측정은 Griffith의 방법⁶⁵⁾에 준하여 조직 마쇄액 일정량에 4% Sulfosalicylic acid를 가하여 제단백한 후 얻은 상정액 일정량에 5,5'-dithiobis 2-nitrobenzoic acid, 3 mM NADPH, 50 units glutathione reductase를 함유한 0.1 mM sodium phosphate buffer (pH7.5) 일정량을 넣고 반응시켜 생성된 p-nitrothiophenol의 흡광도를 파장 412 nm에서 측정하여 농도를 산정하였다. GSH함량은 조직 1g당 함유되어 있는 GSH의 양을 μ mole로 나타내었다.

Protein의 정량

단백질의 정량은 Lowry등의 방법⁶⁶⁾에 준하여 bovine serum albumin을 표준품으로 하여 행하였다. 실험결과의 유의성 검증은 student's t-test를 이용하여 상호 비교하였다.

실험결과

마늘-죽염이 위장장애 유발쥐의 위장 손상도에 미치는 영향

마늘-죽염 혼합제제의 수성 현탁액을 alcohol-salicylate로 7일간 위장장애를 유발한 동물 모델에게 5~7일간 투여하였다. 위 손상 후 마늘-죽염 혼합제제를 투여하여 마늘-죽염 혼합제제의 위장장애의 치료에 미치는 영향을 관찰한 Exp. A의 Treatment 1(Fig. 1)과 마늘-죽염 투여와 위장장애 유발처치를 동시에 실시하여 마늘-죽염제제의 위 손상 방어효과에 미치는 영향을 관찰한 Exp. B의 Treatment 2 및 마늘-죽염 투여후 위장장애 유발 처치를 실시하여 마늘-죽염 제

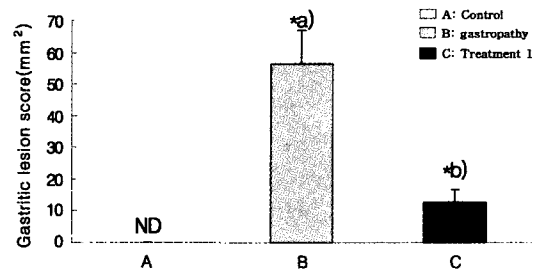


Fig. 1 - Therapeutic effect an aged garlic-bamboo salt mixture on the gastric lesion in the rat with the alcohol-salicylate induced gastropathy. Values are mean $\pm$ S.E for 6 animals. *a) Significantly different from control ($p < 0.005$) *b) Significantly different from gastropathy ($p < 0.005$)

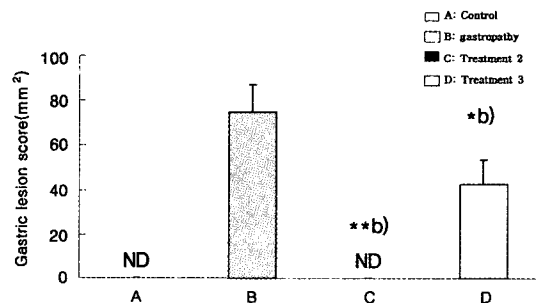


Fig. 2 - Protective and preventive effects of an aged garlic-bamboo salt mixture on the gastric lesion in the rat with the alcohol-salicylate induced gastropathy. Values are mean $\pm$ S.E for 6 animals. **b) Significantly different from gastropathy ($p < 0.001$) *b) Significantly different from gastropathy ($p < 0.005$)

제의 위 손상 예방효과에 미치는 영향을 관찰한 Exp. B의 Treatment 3(Fig. 2)은 모두 위장장애 유발군에 비해 수중, 미란, 발적, 혈흔, 혈관팽대, 궤양 등의 손상이 감소하는 것을 관찰할 수 있었다.

마늘-죽염의 위장 장애에 대한 치료효과를 나타내는 Fig. 1에서 치료군인 C는 위장장애를 유발한 위 손상군인 B에 비해 현저히 위 손상 면적이 적고 맑은 분홍색이며 위내막이 비교적 건강한 모양을 하고 있었으며 출혈흔적도 적은데 비해 위 손상군은 상위면에 수종이 발생하고 창백한 자주 빛을 띤 데다 위벽이 얇고 위축되어 있거나 혹은 크게 부풀어 있었다. 마늘-죽염의 위장장애에 대한 방어효과와 예방효과를 나타내는 Fig. 2에서는 위손상군인 B에 비해 방어효과를 나타내는 C 및 예방효과를 나타내는 D는 B에 비해 유의성 있는 위 손상 감소 효과를 나타내었다.

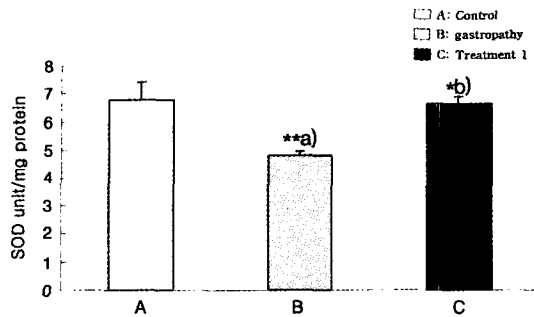


Fig. 3 – Therapeutic effect of an aged garlic-bamboo salt mixture on the superoxide dismutase activity in the rat with the alcohol-salicylate induced gastropathy. Values are mean $\pm$ S.E for 6 animals. **a) Significantly different from control ($p < 0.001$) *b) Significantly different from gastrophathy ($p < 0.005$)

위장장애 유발 쥐에서 Superoxide dismutase 활성에 미치는 영향

Superoxide dismutase(SOD)는 체내의 대표적인 scavenging enzyme으로서 superoxide anion을 hydrogen peroxide($\cdot O_2^- \rightarrow H_2O_2$)로 환원시키는 작용을 가지고 있다. Exp. A의 경우 위장장애 유발군인 B에서는 4.829 unit/mg protein으로 정상대조군 A의 6.797에 비해 71.05%의 활성 감소를 나타내었으나 마늘-죽염으로 치료시 6.813을 나타내어 정상으로 회복 되었으며(Fig. 3) 위장장애 유발과 동시에 마늘-죽염을 투여한 Treatment 2에서의 SOD 회복 효과는 정상군인 A값이 7.307 인데 비해 C의 6.907 unit/mg protein과 같이

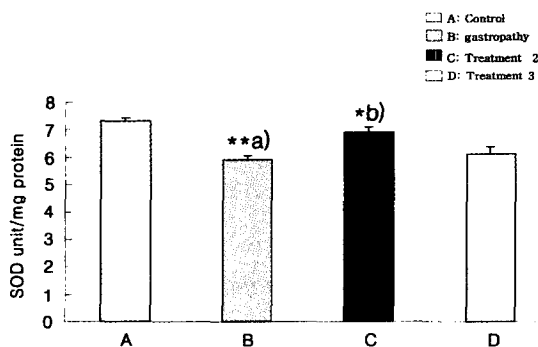


Fig. 4 – Protective and preventive effects of an aged garlic-bamboo salt mixture on the superoxide dismutase activity in the rat with the alcohol-salicylate induce gastropathy. Values are mean $\pm$ S.E for 6 animals. **a) Significantly different from control ($p < 0.001$), *b) Significantly different from gastrophathy ($p < 0.005$)

94.52%로 유의성 있게 회복되었다(Fig. 4). 위장장애 유발 전 마늘-죽염을 미리 투여한 Treatment 3군에서는 유의성이 나타나지 않았다. 이 결과로 미루어 볼 때 위장장애 유발동물에 대한 마늘-죽염의 치료 및 방어효과는 항산화효소인 SOD 활성을 회복시킴으로써 위 손상으로 감소된 위장점막의 방어기능을 회복시켜 위장장애를 치료하는 효과를 나타냄을 확인할 수 있었다.

위장장애 모델에서 Glutathione 함량에 미치는 영향

Glutathione(GSH)은 체내에 존재하는 대표적인 해독 물질로서 GSH를 매개로 하는 항산화 효소들에 의해 독성물질을 제거하는 방어기구에 참여하고 있다. Alc-salicylate로 위장장애를 유발한 동물모델에서 위장장애를 유발한 후 마늘-죽염을 투여하여 치료 효과를 측정한 Treatment 1의 경우 위장장애군에서 4.225 μ moles/g tissue로 낮아진 GSH 함량이 C에서 5.200로 나타나 유의성있게 회복되었다(Fig. 5).

한편, 위장장애 유발과 동시에 마늘-죽염을 투여한 Treatment 2군의 GSH함량은 4.139 μ moles/g tissue에서 4.912 μ moles/g tissue로 현저하게 회복되었고, 위장장애 유발 전 마늘-죽염을 미리 처리한 후 위장장애를 유발한 Treatment 3군은 위장장애군에서 낮아진 GSH 함량을 유의성있게 높이지는 못하였다(Fig. 6). 따라서 마늘-죽염 투여로 위장장애 상태를 치료 시키거나 방어할 수 있는 것으로 확인된 반면 마늘-죽염을 미리 처리한 후 위장장애를 유발시켰을 때는 GSH 함량이 만족할 만큼 호전되기 어려운 것으로 나타났다.

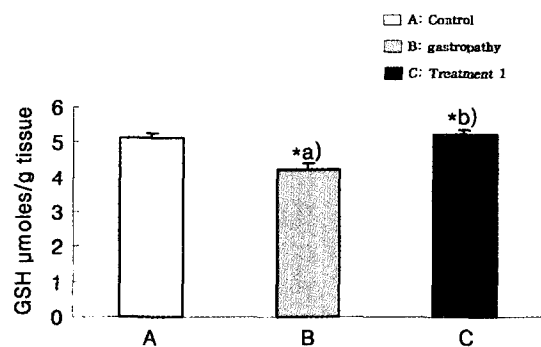


Fig. 5 – Therapeutic effect of an aged garlic-bamboo salt mixture on the glutathione content in the rat with the alcohol-salicylate induced gastropathy. Values are mean $\pm$ S.E for 6 animals. *a) Significantly different from control ($p < 0.005$), *b) Significantly different from gastrophathy ($p < 0.005$)

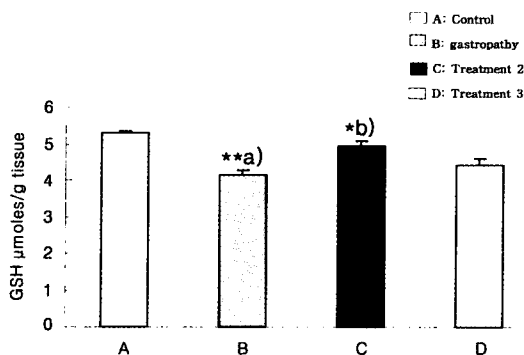


Fig. 6 – Protective and preventive effects of an aged garlic-bamboo salt mixture on the glutathione content in the rat with the alcohol-salicylate induced gastropathy. Values are mean $\pm$ S.E for 6 animals. **a) Significantly different from control ($p < 0.001$), *b) Significantly different from gastropathy ($p < 0.005$)

위장세포는 신생 속도가 빠르고 GSH는 미리 생산된 후 오래 저장되었다가 사용되는 것이 아니라는 점을 말해주는 실험 결과라 하겠다.

위장장애 모델에서 glutathione peroxidase의 활성에 미치는 영향

Glutathione peroxidase(GPx)는 생체내에서 과산화수소와 과산화지질을 분해하는 효소로 GSH 의존성 free radical scavenging enzyme의 한종류이다. Exp. A의 정상대조군에 비해 alc-salicylate로 위장장애를 유발한 동물 모델에서는 GPx의 활성이 낮아져 있고 마늘-죽염으로 5일간 치료한 Treatment 1군에서는 높아져 있으나 유의성을 볼 수 없었다(Fig. 7). 한편 Exp.

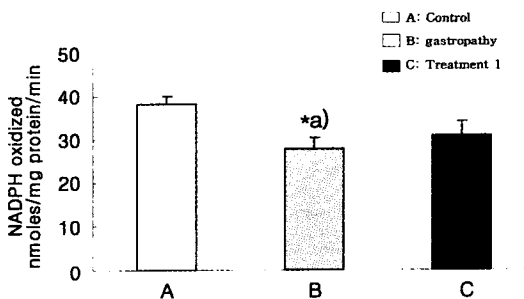


Fig. 7 – Therapeutic effect of an aged garlic-bamboo salt mixture on the glutathione peroxidase activity in the rat with the alcohol-salicylate induced gastropathy. Values are mean $\pm$ S.E for 6 animals. *a) Significantly different from control ($p < 0.005$)

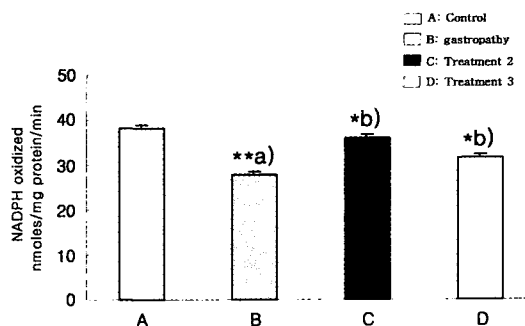


Fig. 8 – Protective and preventive effects of an aged garlic-bamboo salt mixture on the glutathione peroxidase activity in the rat with the alcohol-salicylate induce gastropathy. Values are mean $\pm$ S.E for 6 animals. **a) Significantly different from control ($p < 0.001$), *b) Significantly different from gastropathy ($p < 0.005$)

B의 정상 대조군이 37.967 n moles/mg protein/min 인데 비해 위장장애군은 27.685 n moles/mg protein/min로 낮아져 있으며, 위장장애 유발과 동시에 마늘-죽염을 투여하여 방어 효과를 실험한 Treatment 2군의 C 및 마늘-죽염을 미리 투여한 후 위장장애를 유발하여 예방효과를 특정한 Treatment 3의 D에서는 각각 35.807 n moles/mg protein/min와 31.361 n moles/mg protein/min로 78.99%, 35.75% 회복되어 위장장애 발생에 대항하는 방어효과를 유의성있게 나타내었다(Fig. 8).

위장장애 모델에서 glutathione reductase의 활성에 미치는 영향

Glutathione reductase(GR)는 산화형 glutathione (GSSG)을 환원형 glutathione(GSH)로 전환 시키는데 관여하는 효소로서 독성물질을 제거하는 GSH의 생성을 촉진한다.

위장장애를 유발한 후 마늘-죽염을 투여한 Treatment 1군과 위장장애 유발과 동시에 마늘-죽염을 투여한 Treatment 2군은 위장장애 유발로 인하여 낮아진 GR의 활성을 현저하게 회복시키는 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 9, 10). 즉, Fig. 9의 정상군인 A가 48.891 μ moles/mg protein/min 이었으나 위장장애군인 B가 34.630 μ moles/mg protein/min로, 또 Fig. 10의 정상군인 A가 47.511 μ moles/mg protein/min 였으나 위장 장애군인 B가 30.697 μ moles/mg protein/min로 낮아져 있는데 비해 마늘-죽염을 투여하여 치료한

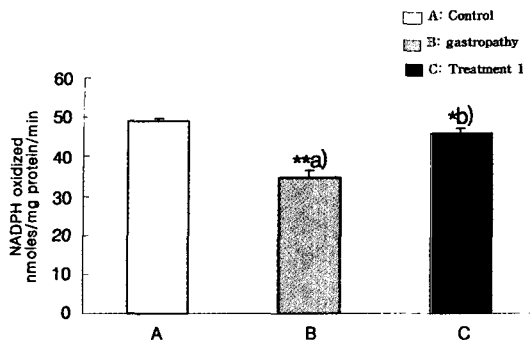


Fig. 9 – Therapeutic effect of an aged garlic-bamboo salt mixture on the glutathione reductase activity in the rat with the alcohol-salicylate induced gastrophathy. Values are mean $\pm$ S.E for 6 animals. **a) Significantly different from control ($p < 0.001$), *b) Significantly different from gastrophathy ($p < 0.005$)

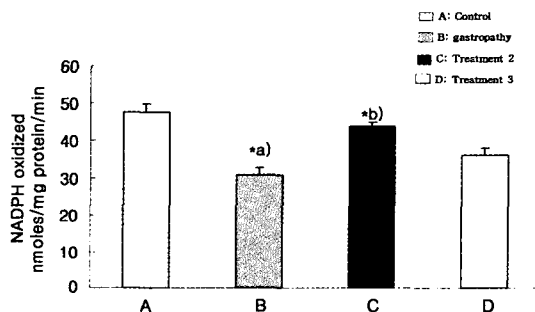


Fig. 10 – Protective and preventive effects of an aged garlic-bamboo salt mixture on the glutathione reductase activity in the rat with the alcohol-salicylate induced gastrophathy. Values are mean $\pm$ S.E for 6 animals. *a) Significantly different from control ($p < 0.005$), *b) Significantly different from gastrophathy ($p < 0.005$)

Treatment 1은 45.676 $\mu\text{moles/mg protein/min}$ 로 93.32%, 마늘-죽염 동시투여로 위장장애 방어효과를 본 Treatment 2인 C값은 43.647 $\mu\text{moles/mg protein/min}$ 로 91.87%로 각각 증가하였다. 이 실험 성적은 생체 방어기구 회복에 다각적으로 관여하는 GR 활성이 마늘-죽염의 투여로 효과적으로 증진됨을 보여주었다. 한편, 위장장애 유발 전 미리 마늘-죽염을 투여한 Treatment 3 군에서는 활성 값에 유의성이 없었다.

고 찰

소화기계 질환은 대부분의 국민이 경험을 갖고 있을

정도로 가장 광범위하고 대중적인 질병에 속한다. 위장장애에서 치료에 쓰이는 약물들은 전문의의 처방에 따른 약물 외에도 약사나 환자 및 주변 사람들의 권유나 판단에 의해 약물을 구입, 복용하는 경우가 많아서 치료제로 적용되는 약물의 수효는 상당히 많을 것으로 생각된다. 현재까지 위산과다 위염, 소화성궤양 치료제로 쓰이는 약물은 제산제, 위점막 피복제, 항콜린제, H_2 -차단제, H^+ -pump억제제와 *H. pylori*에 대항하는 항균, 항생제 등이 사용되고 있으나 부작용과 잦은 재발 현상 등으로 임상요구를 만족시키지는 못하고 있는 실정⁶⁷⁻⁷⁰⁾이며 더구나 잦은 재발은 위암의 발병에 중요한 원인을 제공하기도 한다. 제산제의 사용은 위내의 적정산도 유지와 조절의 실패로 gastrin을 역으로 분비시키기도 하며, 철분의 흡수를 방해하고 변비를 유발하기도하며, 신장질환 환자에게는 약물배설의 어려움을 더욱 가중시킨다. 항 콜린제, H_2 -차단제도 일정 수준의 혈중농도 유지의 어려움 때문에 재발이 잦아 좋은 대책이 못되며 식사와 간식등 음식물 섭취 상태에 따라 매번 변하는 위내 환경 및 수면중의 위내 조건을 적절하게 조절 해야하는 어려움 등이 따른다. 또 H^+ -pump억제제는 장기간 사용시 오히려 약물자체의 발암성을 우려하여야 하며 *H. pylori* 살멸 또한 항생제나 항균제로 완전박멸치 못할 뿐만 아니라 설사, 균교대증 등 장기치료 시에 어려움이 있으며 *H. pylori*는 점액층과 상피세포간 접합부에 정착해 있기 때문에 활성산소 생산세포인 식세포가 위점막 고유판에 중무장 한 채로 수십 년간 머무르는 상황이 발생하며 잠복한 이들 나선균의 재출현을 완벽하게 제어하지 못하는 등 문제점을 안고 있다.⁷¹⁻⁷⁴⁾

한편, 민의약 혹은 대체 의학으로도 불리는 분야에서는 소화기계 질환치료제로 고미 건위약, 방향성 건위제, 계내금, 익모초, 무화과, 매실, 반하, 석수어염반환, 구운발마늘과 죽염 혼합사용 등이 권장되고 있으며 구운발마늘-죽염 혼합요법은 임상적으로 상당한 효과를 나타내고 있어서 이 식품 의학의 효능을 규명하고자 alc-NSAID(salicylate)를 사용, 위장장애 동물모델을 만들고 free radical scavenging enzyme을 중심으로 활성변화를 관찰한 결과, 마늘-죽염이 위장 손상을 방지하고, 대표적인 free radical scavenging enzyme인 SOD의 활성을 높이며, 해독 작용을 나타내는 생체의 방어기전인 GSH의 함량을 높이는 것은 물론 GSH 의존성 항산화 효소들인 GPx, GR의 활성을

유의성있게 회복시킴으로써 위점막의 방어기전에 기여하는 것으로 나타났다. Free radical은 인체내에서 일상적으로 만들어지며 대부분 질병상태에서 free radical 생성속도가 증가된다. Free radical에 의한 조직손상 기작은 상당히 밝혀져 있어서 항산화제의 치료목적 사용에 대한 논리적 근거를 제공하고 있다. SOD, GR, GPx, GSH 등 인체내에 존재하는 항산화제는 그 level을 높여줌으로써 조직을 보호하고 조직손상을 최소화하기 위해 치료목적으로 이용할 수 있을 것이다. 최소한 항산화제 영양물질은 인체의 free radical 포집에 매우 중요하며 마늘과 죽염을 어떤 비율의 혼합제제로 함이 가장 적절한지, 어느 정도량의 섭취가 타당한지는 아직 확인할 수 없다. 시판되는 구운마늘가루: 죽염 혼합비 2:1인 제제가 반응되고 있으나 다양한 용량과 혼합비를 섭취시켜보아 손상에서의 회복 정도를 측정하는 실험이 향후 있어야 하리라 본다. 또, free radical 제거능을 가지고 있다고 알려진 rebamipide와 같은 항궤양 치료용 약제와의 역가 동시비교는 xanthine dehydrogenase의 xanthine oxidase로의 형전환 억제능력이나 aldehyde oxidase 활성억제에 기인한 과산화지질의 감소 정도 등을 상호 비교할 필요가 있다고 보이며, 부작용의 동시비교도 필요한 일이라 사료된다.

또, 마늘-죽염의 위장장애에 대한 효과는 방어효과와 치료효과를 나타내며 위장 질환의 발병자체를 억제하는 효과가 더욱 큰 것으로 나타났다. 위점막의 빠른 세포신생과 짧은 점막세포의 수명을 감안하면 위장 점막의 방어기전이 손상되기 전에 마늘-죽염이 공급되어 방어기전의 유지를 가능케 하는 것이 좋은 대응법이라 사료된다. 죽염은 수용액의 pH가 10부근으로 알칼리성이며 생체에 유용한 금속원소를 골고루 적정비율로 가지고 있어 각종 보조효소의 활성화가 예상된다는 점. 마늘자체가 살균작용을 나타낸다는 점. 마늘-죽염이 모두 독성이나 부작용이 거의 없다는 점⁷⁵⁾을 감안하면 새로운 제제로서의 개발가능성이 높은 것으로 사료된다.

문 헌

1) Iwata, F., Joh, T., Yokoyama, Y. and Itoh, M. : Role of endogenous nitric oxide in ischaemia-reperfusion injury of rat gastric mucosa. *J. Gastroenterol. Hepatol.*

13(10), 997 (1998).
 2) Kim, H. and Kim, K. H. : Role of nitric oxide in oxidative damage in isolated rabbit gastric cells exposed to hypoxia-reoxygenation. *Dig. Dis. Sci.* 43(5), 1042 (1998).
 3) Pignatellin, B., Bancel, B., Esteve, J., Malvaveille, C., Calmels, S., Correa, P., Patricot, L. M., Laval, M., Lyandrat, N. and Ohshima, H. : Inducible nitric oxide synthase, anti-oxidant enzymes and Helicobacter pylori infection in gastritis and gastric precancerous lesions in humans. *Eur. J. Cancer Prev.* 7(6), 439 (1998).
 4) Lee, K. H. : The role of inflammation in the pathogenesis of gastric cancer. *Aliment Pharmacol. ther.* 13 suppl 1, 13 (1999).
 5) Hocker, M., Rosenberg, I., Xavier, R. and Henihan, R. T., Wiedenmann, B., Rosewicz, S., Podolsky, D. K. and Wang, T. C. : Oxidative stress activates the human histidine decarboxylase promoter in AGS gastric cancer cells. *J. Biol. Chem.* 273(36), 23046 (1998).
 6) Lapenna, D., Giois, S., Ciofani, G., Festi, D. and Cuccurullo, F. : Antioxidant properties of Omeprazol. *FEBS Lett.* 382(1-2), 189 (1996).
 7) Wetscher, G. J., Hinder, R. A., Bagchi, D., Hinder, P. R., Bagchi, M., Perdakis, G. and Mc Ginn, T. : Reflux esophagitis in humans is mediated by oxygen derived free radicals. *Am. J. Surg.* 170(6), 522 (1995).
 8) Correa, P. : The role of antioxidants in gastric carcinogenesis. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 35(1-2), 59 (1995).
 9) Bagchi, D., Carryl, O. R., Tran, M. X., Krohn, R. L., Bagchi, D. J., Garg, A., Bagchi, M., Mitra, S. and Stohs, S. J. : Stress, diet and alcohol-induced oxidative gastrointestinal mucosal injury in rats and protection by bismuth subsalicylate. *J. Appl. Toxicol.* 181, 39 (1998).
 10) Boveris, A., Chance, B. : The mitochondrial generation of hydrogen peroxide. General properties and effect of hyperbaric oxygen. *Biochem. J.* 134, 707 (1973).
 11) Nohl, H., Jordan, W. : The metabolic fate of mitochondrial hydrogen peroxide. *Eur. J. Biochem.* 111, 203 (1980).
 12) Freema, B., Crapo, J. D. : Biology of disease. Free radicals and tissue injury. *Lab. Invest.* 47, 412 (1982).

- 13) Trush, A. M., Mimnaugh, E. G., Gram T. E. : Activation of pharmacologic agents to radical intermediates: Implications for the role of free radicals in drug action and toxicity. *Biochem. Pharmacol.* **31**, 3335 (1982).
- 14) Messey, V., Strickland, S., Mayhew, S. G., Howell, L. G., Howell, L. G. and Engel, P. C. : The production of superoxide anion radicals in the reaction of reduced flavins and flavoproteins with molecular oxygen. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **36**, 891 (1969).
- 15) Battelli, M. G., Lorenzoni, E. and Stripe, F. : Milk xanthine oxidase type D (dehydrogenase) and type O (oxidase): Purification, interconversion and some properties. *Biochim. J.* **131**, 191 (1973).
- 16) Granger, D. N., Parks, D. A. : Role of oxygen radicals in the pathogenesis of intestinal ischemia. *The Physiologist* **26**, 159 (1983).
- 17) Steinberg, D., Parthasarthy, S., Carew, T. E., Khoo, J. C., Witztum J. L. : Beyond cholesterol modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *New Eng J. Med.* **320**, 915 (1989).
- 18) Sato, Y., Hotta, N., Sakamodo, N., Masuoka, S., Ohishi, N. and Yaki, K. : Lipid peroxide level in plasma of diabetic patients. *Biochem. Med.* **21**, 104 (1979).
- 19) Wolf, S. P. and Dean, R. T. : Glucosa autoxidation and protein modification: The potential role of "auto-oxidative glycosylation" in diabetes. *Biochem. J.* **245**, 243 (1987).
- 20) Pryor, W. A. : Free radical in biology in "Involvement of radical reactions in aging and carcinogenesis in medical chemistry" 331 Elsevier, Amsterdam (1977).
- 21) Guyam, P. M., Uden, S. and Braganza, J. M. : Heightened free radical activity in pancreatitis. *Free Rad. Biol. Med.* **8**, 347 (1990).
- 22) Suzuki, H., Mori, M., Seto, K., Kai, A., Kawakuchi, C., Suzuki, M., Suematzu, M., Yoneda, T., Miura, S. and Ishii, H. : Helicobacter pylori- associated gastric pro-and antioxidant formation in Mongolian gerbils. *Free. Radic. Biol. Med.* **26**(5), 679 (1999).
- 23) Munday, R., Munday, C. M. : Low dose of diallyldisulfide, a compound derived from garlic, increase tissue active reductase and glutathione transferase in the gastrointestinal tract of the rat. *Natr, Cancer* **34**(1), 42 (1999).
- 24) Guyonnet, D., Siess, M. H., Le Bon, A. M., Suschetet M. : Modulation of phase II enzymes by organosulfur compounds from allium vegetable. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **154**(1), 50 (1999).
- 25) Ravinkov, A., Miron, T., Konstantionvski, L., Xilchek, M., Mirelman, D. and Weiner, L. : The mode of action of allicin: Trapping of radicals and interaction with thiol containing proteins. *Biochem. Biophys. Acta.* **1379**(2), 233 (1998).
- 26) Imai, J., Ide, N., Nagal, S., Moriguchi, T., Matsuura, H. and Itakura, Y. : Antioxidant and radical scavenging effects of aged garlic ext. and its constituents. *Planta Med.* **60**(5), 417 (1994).
- 27) Helen, A., Rajasree, C. R., Krishnakumar, K., Augusti, K. T., Vauayammal, P. L. : Antioxidant role of oils isolated garlic (*Allium sativum* Linn) and onion (*Allium cepa* Linn) on nicotine-induced lipid peroxidation. *Vet. Hum. Toxicol.* **41**(5), 316 (1999).
- 28) Ide, N. and Lau, B. H. : Aged garlic extract attenuates intracellular oxidative stress. *Phytomedicine* **6**(2), 125 (1999).
- 29) Sbeela, C. G. and Augusti, K. T. : Antidiabetic effects of s-allyl cysteine sulfoxide isolated from garlic *Allium sativum* Linn. *Indian J. Exp. Biol.* **31**(6), 523 (1992).
- 30) Sbeela, C. G., Kumud, K. and Augusti, K. T. : Anti-diabetic effects of anion and garlic sulfoxide amino acids in rats. *Planta Med.* **61**(4), 356 (1995).
- 31) Shoji, S., Furuishi, K., Yanase, R., Miyazaka, T. and Kino, M. : Allyl compounds selectively killed human immunodeficiency virus(Type-1)-infected cell. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **194**(2), 610 (1993).
- 32) Yamasaki, T. and Lau, B. H. : Garlic compounds protect vascular endothelial cells from oxidant injury. *Nippon Yakurigaku Zasshi* **110**, suppl 1, 138 (1997).
- 33) Sundaram, S. G. and Milner, J. A. : Diallylsulfide inhibits the proliferation of human tumor cells in culture. *Biochim. Biophys. Acta.* **1315**(1), 15 (1996).
- 34) Srivastava, S. K., Hu, X., Xia, H., Zaren, H. A., Chatterjee, M. L., Agarwal, R. and Singh, S. V. : Mechanism of differential efficacy of garlic organo sulfides in preventing benzo(a)pyrene-induced cancer in mice. *Cancer Lett.* **118**(1), 61 (1997).
- 35) Nagabhushan, M., Line, D., Polverini, P. J. and Solt, D. B. : Anticarcinogenic action of diallyl sulfide in

- hamster buccal pouch and forestomach. *Cancer Lett.* **66**(3), 207 (1992).
- 36) Hux, Benson P. J., Srivastava, S. K., Mack, L. M., Xia, H., Gupta, V., Zaren, H. A., Singh, S. V. : Glutathione S-transferase of female A/J mouse liver and forestomach and their differential induction by anticarcinogenic organosulfides from garlic. *Arch. Biochem. Biophys.* **336**(3), 199 (1996).
 - 37) Sundaram, S. G. and Milner, J. A. : Diallyl disulfide induces apoptosis of human colon tumor cells. *Carcinogenesis* **17**(4), 669 (1996).
 - 38) Geng, Z., Rong, Y., Lau, B. H. : S-allyl cysteine inhibits activation of nuclear factor kappa B in human T cells. *Free Radic. Biol. Med.* **23**(2), 345 (1997).
 - 39) Sheen, L. Y., Sheu, S. F., Tsai, S. J., Meng, R. H. and Lii, C. K. : Effect of garlic active principle, diallyl disulfide on cell viability, lipid peroxidation, glutathione concentration and its related enzyme activities in primary rat hepatocytes. *Am. J. Chim. Med.* **27**(1), 95 (1999).
 - 40) Augusti, K. T. and Sheela, C. G. : Antiperoxide effect of S-allyl cysteine sulfoxide, and insulin secretagogue in diabetic rats. *Experientia* **52**(2), 115 (1996).
 - 41) Yamasaki, T. and Lau, B. H. : Garlic compounds protect vascular endothelial cells from oxidant injury. *Nippon Yakurigaku Zasshi* **110 suppl 1**, 138 (1997).
 - 42) Munday, J. S., James, K. A., Fray, L. M., Kirkwood, S. W., Thompson, K. G. : Daily supplementation with aged garlic extract, but not raw garlic protects low density lipoprotein against *in vitro* oxidation. *Atherosclerosis* **143**(2), 399 (1999).
 - 43) Rietz, B., Belagyi, J., Torok, B. and Jacob, R. : The radical scavenging ability of garlic examined in various models. *Boll. Chim. Farm.* **132**(2), 69 (1995).
 - 44) Haber, D., Siess, M. H., Canivenc, Lavier, M. C., Le Bon, A. M. and Suschetet, M. : Differential effects of dietary diallyl sulfide and diallyl disulfide on rat intestinal hepatic drug-metabolizing enzymes. *J. Toxicol. Environ. Health* **44**(2), 423 (1995).
 - 45) Sparmins, V. L., Barany, G. and Wattenberg, L. W. : Effects of organo sulfur compounds from garlic and onions on benzo [α] pyrene-induced neoplasia and glutathione-S-transferase(GST) activity in the mouse. *Carcinogenesis* **9**(1), 131 (1988).
 - 46) Fenelli, S. L., Castro, G. D., Toranzo, E. G. and Castro, J. A. : Mechanisms of the preventive properties of some garlic compounds in the carbon tetrachloride-promoted oxidative stress. Diallyl sulfide: Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol. **110**(2), 163 (1998).
 - 47) 김일훈 : 신약, 인산동천, 한국, p. 282 (1986).
 - 48) 김일훈 : 신약본초, 전, 인산동천, 한국, p. 779 (1992).
 - 49) 김일훈 : 신약본초, 후, 인산동천, 한국, p. 337 (1998).
 - 50) 양지선, 김옥희, 정수영, 유태무, 노용남, 이숙영, 정면우, 양미령, 최현진, 류항목 : 죽염의 약리작용 평가. *응용약물학회지* **7**, 178 (1999).
 - 51) 김승희, 강석연, 정기경, 김태규, 한형미, 류항목, 문에리 : 죽염의 특성분석과 항위궤양효과 *J. Fd. Hyg.* **13**(3), 252 (1998).
 - 52) 손우성, 유윤정, 김종렬 : 죽염과 식염의 구강내 세균증식 억제효과에 관한 비교연구, 대한 구강 보건 학회지 **15**(2), 255 (1991).
 - 53) 박경일, 최유진 : 수중환약제 및 죽염 함유 치약이 치태 및 치은염에 미치는 영향에 관한 임상적 연구. 대한 구강 보건 학회지 **18**(1), 390 (1994).
 - 54) 마득상, 진보형, 박덕영, 김종배, 백대일, 문혁수 : Monofluorophosphate와 죽염과 alantoin chlorohydroxy aluminum 및 dl- α -tocopheral acetate를 배합한 특수 세치제의 치아우식 예방효과와 치은염 치료효과에 관한 실용실험적 연구, 대한 구강 보건 학회지 **18**(2), 554 (1994).
 - 55) 강명신, 김형규, 권호근, 김종렬 : 죽염과 염화 세틸 피리디늄배합 양치액의 치은염 억제에 미치는 영향에 관한 임상실험 연구. 대한 구강 보건 학회지 **19**(2), 219 (1995).
 - 56) 김종배, 백대일, 문혁수, 진보형, 박덕영 : Cetylpyridinium chloride 및 죽염배합 양치용액의 구강다형 연쇄상 구균수 및 치면세균막 형성에 미치는 영향에 관한 실용 실험적 연구. 대한 구강 보건 학회지 **17**(1), 176 (1993).
 - 57) Wang Qi, Li Xiu Min, Gao Qin Ying, Wei Ya Jun, Luo Bin, Xu Wen Feng, Luo Shang Wu, Chen He Liang: Clinical and basic experimental studies on Korean Insan Bamboo salt. 廣濟院, 한국, p. 5 (1993).
 - 58) Wang Qi, Li Xiu Min, Gao Qin Ying, Wei Ya Jun, Luo Bin, Xu Wen Feng, Luo Shang Wu, Chen He Liang: Clinical and Basic Experimental studies on treating patients with gastric diseases with Korean Insan Bamboo salt (JukYom). 廣濟院, 한국, p. 29 (1993).
 - 59) 金明寬 : 韓國(山竹鹽)의物理化學特性研究報告論文集(3). 廣濟院, 한국 (1996).

- 60) Stttirpe, F. and Della, C. E. : The regulation of rat liver xanthine oxidase: Conversion in vitro of the enzyme activity from dehydrogenase (type D) to oxidase (type O). *J. Biol. Chem.* **244** 3855 (1969).
- 61) Martin J. P., Dailey, M. and Sugarman, E. : Negative and positive assays of superoxide dismutase based on hematoxylin autooxidation. *Arch. Biochem. Biophys.* **255**, 1344 (1987).
- 62) Paglia, E. D. and Valentine W. N. : Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocytes glutathione peroxidase. *J. Lab. Clin. Med.* **70**, 158 (1967).
- 63) Meiz, C. E. and Langdon, R. G. : Hepatic glutathione reductase: Purification and general kinetic properties, *J. Biol. Chem.* **237**, 1589 (1962).
- 64) Griffith, O. W. : Determination of glutathione and glutathione disulfide using glutathione reductase and 2-vinylpyridine. *Anal. Biochem.* **106**, 207 (1980).
- 65) Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Rarr, A. L. and Randall, R. J. : Protein measurement with folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* **193**, 265 (1951).
- 66) Piper, D. W. and Heap, T. R. : Medical management of peptic ulcers with reference to antiulcer agents in other gastrointestinal disease. *Drugs*, **3**, 366 (1972).
- 67) Somtag, S., Graham, D. Y., Belsito, A. and Weiss, J. : Cimetidine, cigarette smoking and recurrence of duodenal ulcer. *N. Eng. J. Med.* **311**, 689 (1984).
- 68) Hentschel, E. : Effect of ranitidine and amoxacillin plus metronidazole of the eradication of *Hi. pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. *N. Eng. J. Med.* **328**, 308 (1993).
- 69) Thomxon, A. B. IR. and Mayai, S. : Medical management of uncomplicated peptic ulcer disease. *Bochus Gastroenterology*, Berk J. E., EB Sanders Co., USA, p. 1116 (1985).
- 70) 김경환, 이우주의 약리학 강의. 의학문화사, 한국, p. 728 (1997).
- 71) 이광호 : *Helicobacter pylori* 감염의 세균학적 특성. 경상대학교 의과대학 *Helicobacter pylori* 연구센터 논문집 21 (2000).
- 72) 이정진, 한복기, 노재열, 이광호, 윤희상, 정말남, 정명희: *H. pylori*에 의한 호중구 및 위점막 세포로부터 유도되는 LTB4의 생성에 미치는 Rebamipide의 영향. 경상대학교 의과대학 *Helicobacter pylori* 연구센터 논문집. 40 (2000).
- 73) 경상대학교 의과대학 *Helicobacter pylori* 연구센터: *Helicobacter pylori* 감염증, Communicable disease monthly report 8(2), (1997).
- 74) 이광호 : *Helicobacter pylori*에 의한 위암 원인론, 대한 미생물 학회, 제 65차 춘계학술대회 특강III (1990).
- 75) Beverly A. Teicher : Final report for JUKYOM; TOXICOLOGY AND ANTI-TUMOR ACTIVITY. Cancer pharmacology, Dana-Farbar Cancer Institute, Harvard Medical School, U.S.A. (1995).