임실지역 젖소 초유로부터 분리한 TGF- β 함유 유청 단백질의 면역활성

양희선 · 오현희 · 최희영 · 박종혁 · 김경희 · 오전희 · 정후길*

(재)임실치즈과학연구소

Immunological Activity of Bovine Colostral Whey Protein Containing TGF- β from Imsil Province

Hee Sun Yang, Hyun Hee Oh, Hee Young Choi, Jong Hyuk Park,
Kyoung Hee Kim, Jeon Hui Oh, and Hoo Kil Jung*

Imsil Research Institute of Cheese Science, Imsil 566-881, Korea

Abstract

This experiment was carried out in order to separate bovine colostral whey protein from Imsil province and to test the effect of immunological activity on RAW 264.7 cells. The colostral whey protein contained TGF- β 7, 475 pg/g in total. We first tested the effect of the colostral whey protein on the proliferation of RAW 264.7 cells and it demonstrated cytotoxicity at concentrations greater than 20 mg/mL. Therefore, the immunological activities of colostral whey protein were investigated in maximum concentration of 10 mg/mL on LPS-induced RAW 264.7 cells. Results indicated that colostral whey protein inhibited the LPS-induced nitric oxide (NO) production in a dose-dependent manner. The colostral whey protein also suppressed the productions of proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6) in a dose-dependent manner. In addition to the immunological activity, colostral whey protein led to the expression of heme oxygenase-1 (HO-1) in RAW 264.7 cells. In conclusion, colostral whey protein containing TGF- β inhibited the production of NO, TNF- α , IL-1 β , and IL-6 via expression of HO-1.

Key words: colostrum, transforming growth factor- β , immunological activity

서 론

초유는 분만 후 72시간 동안에 분비되는 것으로 필수 영양분이 풍부할 뿐 아니라 많은 성장인자를 함유하고 있으며, 특히 면역과 성장 및 상처 치유인자와 항균인자 등 생체방어 기능에 중요한 역할을 하는 생리활성인자를 다량 함유하고 있다(Ahn and Park, 2010; Uruakpa *et al.*, 2002). 또한 갓 태어난 송아지에게 영양소를 공급하는 풍부한 에너지원이며 병원성 미생물에 대한 방어, 미성숙한 장관의 발달, 각종 장기와 조직의 성장, 그리고 면역체계의 발달 등에 관여하는 면역조절인자, 항균인자, 성장호르몬, 성장인자, 세포분열 활성인자 등을 다량 함유하고 있다(Simmen *et al.*, 1990; Sugisawa *et al.*, 2001).

초유 내에 존재하는 면역학적 및 생리활성 특성을 지니

는 물질과 인자들은 주로 초유 유청에 함유되어 있다. 대표적인 생리활성 성분으로는 immunoglobulin 가운데 IgG, cytokine으로는 tumor necrosis factor, interleukin-1, -2, -6 등이 있으며 transforming growth factor(TGF), insulin-like growth factor(IGF-I,II), epidermal growth factor(EGF), platelet-derived growth factor(PDGF) 등이 보고되어 있다(Elfstrand *et al.*, 2002; Kang, 2007; Rodriguez *et al.*, 2008).

특히, transforming growth factor- β (TGF- β)는 세포의 성장, 분화 및 조직 복구 등의 기능을 하는 구조적으로 관련된 다양한 기능을 하는 cytokine 중의 하나이다. 중요한 면역억제 작용으로는 T cell, B cell, NK cell, 그리고 대식세포의 성장을 억제한다(Koo *et al.*, 1991; Su *et al.*, 1991; Teinturier-Cousin *et al.*, 2009). 또한 만성염증 작용을 억제하며 특히 자가면역질환의 염증반응을 선택적으로 억제하는 기능이 알려져 있다(Liblau *et al.*, 1995).

현재 국내산 초유의 현황과 이용에 관한 연구 등의 보고가 있으나 초유에 관한 연구는 여전히 미흡한 상황이다(Choi *et al.*, 2009; Kim *et al.*, 2005; Park *et al.*, 2003;

*Corresponding author: Hoo Kil Jung, Imsil Research Institute of Cheese Science, Imsil 566-881, Korea. Tel: 82-63-644-2170, Fax: 82-63-644-2186, E-mail: junghookil@yahoo.co.kr

Yang and Lee, 2006). 또한 국내에 유통되는 초유관련 건강보조식품 형태의 제품들은 국내에서 생산되는 초유를 이용한 것은 거의 없으며 수입된 초유분말을 이용한 제품들이 유통되고 있다. 또한 다른 지역과 마찬가지로 임실 지역에서 생산되는 초유도 일부만이 송아지에 급여되고 대부분이 그 기능적 우수성과 충분한 이용가치에도 불구하고 모두 폐기되고 있는 실정이다.

따라서 초유의 면역활성 기능성을 규명하여 임실 지역 농가에서 생산되는 잉여 초유를 산업적으로 적절하게 이용하는 방안을 모색하고 농가의 소득증대에 기여하기 위한 기초자료를 마련하고자 본 연구를 수행하였다.

재료 및 방법

시료 및 시약

본 실험에는 임실 지역 낙농가에서 사육중인 분만 젖소의 초유를 수집하여 실험에 사용하였다. 초유는 최대 72 시간 이내에 분비된 것을 소분하여 냉동고에 보관 후 필요 시마다 해동하여 분석에 이용하였다. 초유 내 TGF- β 의 정량 및 heme oxygenase-1의 발현(EIAab, China), 염증성 사이토카인 IL-1 β , IL-6 및 TNF- α 발현(R&D System, USA)은 ELISA kit를 각각 구입하여 정량에 사용하였다. 세포배양에 사용된 RPMI 1640, FBS와 PrestoBlue™ cell viability reagent는 Gibco(USA), Griss reagent system은 Promega(USA), lipopolysaccharide를 비롯한 기타 분석 시약은 Sigma(USA)에서 구입하여 사용하였다.

세포 배양

RAW 264.7 세포는 한국세포주은행에서 분양받아 형태를 관찰하며 10회 이하로 계대배양한 세포를 실험에 사용하였다. RAW 264.7 세포는 10% FBS(Gibco, USA)가 첨가된 RPMI 1640 배지(Gibco, USA)를 사용하여 37°C, 5%의 CO₂ incubator에서 2-3일마다 계대배양하며 실험에 사용하였다.

초유의 유청 단백질 분리

초유를 4°C에서 15,000 g로 60분 동안 초고속 원심분리기(Beckman, USA)를 이용하여 지방층을 제거한 탈지유를 pH 2가 될 때까지 2.5 N HCl을 첨가하여 실온에서 60분 동안 방치하여 활성화시켰다. 활성화된 탈지유를 4°C에서 30,000 g로 90분 동안 초고속 원심분리하여 유청 단백질을 분리하였다. 분리한 유청 단백질의 pH를 3 N NaOH로 중화시킨 후 4°C에서 15,000 g로 60분 동안 초고속 원심분리하여 침전물을 제거하고 동결건조를 위해 -70°C 초저온 냉동고에서 overnight하였다. 동결된 초유는 동결건조하여 분쇄한 후 분말상태로 밀폐 포장하여 냉장(4°C) 보관하며 필요 시 덜어 실험에 사용하였다.

TGF- β 정량

초유 유청 단백질 내의 TGF- β 1과 TGF- β 2는 ELISA kit(EIAab, China)를 이용하여 측정하였다. TGF- β 1의 농도는 2,500 pg/mL, TGF- β 2의 농도는 1,000 pg/mL까지 2배씩 희석하여 얻은 표준곡선과 비교하여 계산하였다.

세포 증식능 측정

초유 유청 단백질이 RAW 264.7 세포 성장에 미치는 영향을 판정하기 위해 RAW 264.7 세포를 96 well plate에 4×10^5 cells/well의 수로 계대배양하고 24시간 안정화시켰다. 초유 유청 단백질을 0-40 mg/mL의 농도로 희석하여 24시간 반응 후 PrestoBlue™ 시약(Gibco, USA)을 각각 10 μ L씩 첨가하였다. 반응 20분 후 ELISA reader(DYNEX, USA)로 570 nm(reference 600 nm)에서 흡광도를 측정하였으며 RAW 264.7 세포의 증식 정도는 대조군의 흡광도에 대한 백분율로 나타냈다.

NO 생성량 측정

초유 유청 단백질이 RAW 264.7 세포에서 LPS(Sigma, USA)자극을 통해 생성되는 NO를 억제할 수 있는지 확인하기 위해 RAW 264.7 세포를 96 well plate에 4×10^5 cells/well의 수로 계대배양하고 24시간 안정화시켰다. 세포독성 실험을 통해 독성을 보이지 않는 초유 유청 단백질의 농도인 0-10 mg/mL의 농도로 희석하여 처리하고 2시간 후 1 μ g/mL의 농도로 LPS를 처리하여 24시간 더 반응시킨 다음 배양액 100 μ L와 동량의 Griess reagent(Promega, USA)를 첨가하여 20분 후 ELISA reader(DYNEX, USA)로 530 nm에서 흡광도를 측정하였다. Nitrite의 농도는 sodium nitrite를 이용하여 64 μ M까지 2배씩 희석하여 얻은 표준곡선과 비교하여 계산하였다.

염증성 사이토카인 생성량 측정

초유 유청 단백질이 RAW 264.7 세포에서 LPS(Sigma, USA)자극을 통해 생성되는 염증성 사이토카인(IL-1 β , IL-6 및 TNF- α)의 생성을 억제할 수 있는지 확인하기 위해 RAW 264.7 세포를 96 well plate에 4×10^5 cells/well의 수로 계대배양하고 24시간 안정화시켰다. 초유 유청 단백질을 0-10 mg/mL의 농도로 희석하여 처리하고 2시간 후 1 μ g/mL의 농도로 LPS를 처리하여 24시간 더 반응시킨 다음 ELISA kit(R&D System, USA)를 이용하여 염증성 사이토카인의 발현량을 측정하였다. IL-1 β 의 농도는 400 pg/mL, IL-6의 농도는 250 pg/mL, 그리고 TNF- α 의 농도는 700 pg/mL까지 2배씩 희석하여 얻은 표준곡선과 비교하여 계산하였다.

Heme oxygenase-1 발현

RAW 264.7 세포 내 초유 유청 단백질에 의한 heme

oxygenase-1의 발현 여부를 확인하기 위해 RAW 264.7 세포를 96 well plate에 4×10^5 cells/well의 수로 계대배양하고 24시간 안정화시켰다. 초유 유청 단백질을 0-10 mg/mL의 농도로 희석하여 18시간 반응 후 ELISA kit(EIAab, China)를 이용하여 heme oxygenase-1의 발현량을 측정하였다. 또한 LPS(Sigma, USA) 자극에 대한 heme oxygenase-1의 발현 정도를 비교하기 위해 초유 유청 단백질을 농도별로 처리하고 2시간 후 1 μ g/mL의 농도로 LPS를 처리하여 18시간 더 반응시켰다. LPS 자극에 대한 heme oxygenase-1의 발현량은 ELISA kit(EIAab, China)를 이용하여 측정하였다. Heme oxygenase-1의 농도는 5 ng/mL까지 2배씩 희석하여 얻은 표준곡선과 비교하여 계산하였다.

결과 및 고찰

초유 유청 단백질에 함유된 TGF- β 정량

초유 유청 단백질 내의 TGF- β 1과 TGF- β 2를 정량한 결과는 Table 1과 같다. 초유 유청 단백질 1g당 TGF- β 1은 875 pg, TGF- β 2는 6,600 pg이었으며 실험에 사용한 초유 유청 단백질 내 총 TGF- β 의 양은 7,475 pg이었다. 본 실험의 결과로 소의 초유 유청 단백질 내 TGF- β 2가 TGF- β 1보다 다량 존재하는 것을 알 수 있었다. 이는 소의 초유인 경우 TGF- β 2가 TGF- β 1보다 다량 존재하고 사람의 초유에는 TGF- β 1이 더 많다는 Jeon 등(2001)의 보고와 일치한다. 또한 Jeon 등(2001)에 따르면 TGF- β 1의 경우 분만 첫날 최고 121.6 ng/mL, TGF- β 2는 최고 574 μ g/mL 정도의 높은 농도로 검출되었으며, 시간이 지날수록 TGF- β 의 함량이 급격히 감소한다고 보고하였다. Nam 등(2002)의 결과에서도 TGF- β 1의 함량이 분만 첫날 아침에 150 ng/mL이었으나 시간 경과에 따라서 그 양이 급격히 감소한다고 하였다. 이들의 결과와 비교하였을 때 본 실험에 사용한 초유 유청 단백질 내 TGF- β 의 양은 전반적으로 적은 양이었지만, 지역적·개체적 차이를 고려하고 분만 첫날뿐만 아니라 72시간 이내의 초유를 모두 사용한 점을 감안해야 할 것으로 보여진다.

초유 유청 단백질에 의한 RAW 264.7 세포 증식능 측정

RAW 264.7 세포에 초유 유청 단백질을 첨가했을 때 RAW 264.7 세포의 증식 정도를 알아본 결과는 Fig. 1과 같다. 초유 유청 단백질을 0-40 mg/mL의 농도로 희석하여 RAW 264.7 세포에 24시간 동안 반응시킨 결과, 10 mg/

Fig. 1. Cell viability of RAW 264.7 cells depending upon the various concentrations of bovine colostrum whey protein. Data shown are the means $\pm$ SD. * p <0.05, **0.01 versus a media alone treated group.

mL의 농도까지는 초유 유청 단백질 내 TGF- β 및 IGF 등 다양한 성장인자를 포함하는(Pakkanen and Aalto, 1997; Playford *et al.*, 1999) 시료의 특성 상 10% 내로 성장을 유도하였으며 20 mg/mL 이상의 농도에서는 성장을 억제하였다. 특히, 40 mg/mL의 농도에서 49% 이상의 성장 억제효과를 보였다. 또한 형태학적 관찰에서도 초유 유청 단백질 10 mg/mL 농도까지는 RAW 264.7 세포의 형태가 변하지 않은 반면, 20 mg/mL의 농도 이상에서는 세포의 형태가 변하고 성장이 둔화된 것을 확인할 수 있었다(Fig. 2). 따라서 RAW 264.7 세포에 대한 초유 유청 단백질의 면역관련 실험에 사용할 농도는 독성을 보이지 않는 안전한 농도인 최대 10 mg/mL까지 실험을 수행하기로 결정하였다.

초유 유청 단백질에 의한 NO 생성량 측정

초유 유청 단백질이 NO 생성에 미치는 영향을 조사하기 위하여 RAW 264.7 세포에 초유 유청 단백질을 0-10 mg/mL의 농도로 처리하여 2시간 미리 반응시킨 후 LPS

Fig. 2. Morphological changes of RAW 264.7 cells after treatment with the bovine colostrum whey protein. RAW 264.7 cells morphology was visualized by light microscopy. Magnification, $\times 100$. (A), None; (B), 1.25 mg/mL; (C), 2.5 mg/mL; (D), 5 mg/mL; (E), 10 mg/mL; (F), 20 mg/mL.

Table 1. Detection of TGF- β retained in bovine colostrum whey protein by ELISA analysis

Samples	Contents (pg/g)		
	TGF- β ₁	TGF- β ₂	Total
Colostrum whey protein	875 $\pm$ 88	6,600 $\pm$ 282	7,475 $\pm$ 601

Fig. 3. Effect of the bovine colostrum whey protein on LPS-induced nitric oxide production in RAW 264.7 cells. RAW 264.7 cells were treated with various concentrations of the bovine colostrum whey protein for 2 h prior to the addition of LPS (1 μ g/mL), and the cells were further incubated for 24 h. Data shown are the mean $\pm$ SD. * p <0.05, ** p <0.01 versus a LPS alone treated group.

1 μ g/mL의 농도로 24시간 더 자극하여 농도에 따른 NO 생성량을 측정된 결과는 Fig. 3와 같다. LPS를 단독 투여한 대조군에서는 NO의 생성이 $28.61 \pm 0.49 \mu\text{M}$ 이었으나, 초유 유청 단백질을 1.25, 2.5, 5 및 10 mg/mL의 농도로 처리하였을 때는 각각 $23.51 \pm 1.32 \mu\text{M}$, $13.76 \pm 0.61 \mu\text{M}$, $11.34 \pm 0.53 \mu\text{M}$, $3.56 \pm 1.72 \mu\text{M}$ 로 측정되어 초유 유청 단백질이 농도 의존적으로 NO의 생성을 억제하는 것을 확인하였다. 이는 초유 유청에 포함된 다양한 면역활성 물질들에 의한 효과로 보여진다. 특히, Matsuno 등(2001)과 Mitani 등(2005)의 연구에서 유청 단백질의 주요 성분인 TGF- β 가 RAW 264.7 세포에서 LPS 자극에 의한 NO의 생성을 억제한다고 보고하였다. 이는 상기 연구 결과와 유사하게 LPS 자극으로부터 NO의 생성을 억제하는 것으로 TGF- β 등의 면역 성분이 포함된 초유 유청 단백질이 외부 자극에 대한 산화 스트레스로부터 세포를 보호할 수 있음을 알 수 있는 결과라고 할 수 있다.

초유 유청 단백질에 의한 염증성 사이토카인 생성량 측정

RAW 264.7 세포에서 LPS 자극에 의하여 염증성 사이토카인(TNF- α , IL-1 β , IL-6)이 생성되는 과정에서 초유 유청 단백질의 효과를 ELISA법으로 확인한 결과는 Fig. 4와 같다. RAW 264.7 세포에 초유 유청 단백질을 0-10 mg/mL의 농도로 처리하여 2시간 미리 반응시킨 후, LPS를 1 μ g/mL의 농도로 24시간 더 자극하여 농도에 따른 염증성 사이토카인의 생성량을 측정하였다. LPS를 첨가한 RAW 264.7 세포에서 TNF- α , IL-1 β 및 IL-6의 농도가 모두 증가하였으나 초유 유청 단백질을 첨가한 경우에는 염증성 사이토카인의 생성이 농도 의존적으로 감소하는 경향을 보였다. 특히, 5 mg/mL의 농도 이상에서 LPS만을 첨가한 대조군과 비교하여 염증성 사이토카인의 유의적인 감소를

Fig. 4. Effects of the bovine colostrum whey protein on LPS-induced production of pro-inflammatory cytokines in the RAW 264.7 cells by ELISA analysis, (A), TNF- α ; (B), IL-1 β ; (C), IL-6. RAW 264.7 cells were treated with various concentrations of the bovine colostrum whey protein for 2 h prior to the addition of LPS (1 μ g/mL), and the cells were further incubated for 24 h. Data shown are the mean $\pm$ SD. * p <0.05, ** p <0.01 versus a LPS alone treated group.

보였다. 초유 유청 단백질 5 mg/mL을 처리했을 때 TNF- α 는 39.7%, IL-1 β 는 43.7%, 그리고 IL-6는 22.1%의 감소를 보였다. 이는 초유 유청 단백질이 LPS로 활성화된 RAW 264.7 세포에서 염증성 사이토카인의 생성을 감소시켜 세포를 보호한다는 것을 알 수 있는 결과라고 하겠다. An 등(2009)의 보고에서 초유가 HT-29 세포에서 IL-8과 ICAM-1의 생성을 억제하였으며, Kwon 등(2010)의 보고에서도 초유가 동물모델에서 TNF- α , IL-1 β 및 IL-6의 생성을 억제한다고 보고하였다. 그러나 염증성 사이토카인의 억제

Fig. 5. Effect of the bovine colostrum whey protein on expression of heme oxygenase-1 in the RAW 264.7 cells by ELISA analysis. (A) RAW 264.7 cells were treated with various concentrations of the bovine colostrum whey protein for 18 h. Data shown are the mean $\pm$ SD. * p <0.05, ** p <0.01 versus a media alone treated group. (B) RAW 264.7 cells were treated with various concentrations of the bovine colostrum whey protein for 2 h prior to the addition of LPS (1 μ g/mL), and the cells were further incubated for 18 h. Data shown are the mean $\pm$ SD. * p <0.05, ** p <0.01 versus a LPS alone treated group.

에 관한 초유 유청 단백질의 보다 정확한 결과를 얻기 위해서는 RNA 및 단백질 수준에서의 검증이 필요할 것으로 사료된다.

초유 유청 단백질에 의한 heme oxygenase-1 발현

초유 유청 단백질이 RAW 264.7 세포에서 heme oxygenase-1의 발현에 관여하는지 확인하기 위해 초유 유청 단백질을 농도별(0-10 mg/mL)로 처리하여 heme oxygenase-1의 발현 여부를 ELISA법으로 측정된 결과는 Fig. 5와 같다. 초유 유청 단백질을 첨가하고 18시간 후 heme oxygenase-1의 농도는 시료를 첨가하지 않은 대조군(0.25 ng/mL)에 비해 농도 의존적으로 발현이 증가하였다. 특히, 5 mg/mL의 농도에서 0.8 ng/mL, 10 mg/mL의 농도에서 1.1 ng/mL로 발현량이 증가되어 대조군과 비교하여 3-4배 이상의 발현 증가를 보였다. 또한, LPS 처리에 따른 변화를 확인하기 위해 초유 유청 단백질을 처리하고 2시간 후 LPS(1 μ g/mL)를 처리하여 heme oxygenase-1의 발현 정도를 비교하였다. 그 결과, LPS에 의한 자극으로 활성화된 RAW

Fig. 6. Model for the anti-inflammatory action of the bovine colostrum whey protein through heme oxygenase-1 expression in RAW 264.7 cells.

264.7 세포에서 초유 유청 단백질을 단독으로 투여했을 때 보다 heme oxygenase-1의 발현이 증가되는 것을 확인할 수 있었다. LPS 단독 투여 시 0.47 ng/mL에 비해 LPS와 초유 유청 단백질 10 mg/mL을 함께 처리하였을 때 2.4 ng/mL로 발현량이 증가하였다. 염증성 사이토카인의 결과와 마찬가지로 보다 정확한 결과를 위해서는 RNA 및 단백질 수준에서의 검증이 필요할 것으로 사료된다. 이상의 결과들로 미루어보아 LPS로 자극된 RAW 264.7 세포에서 초유 유청 단백질은 10 mg/mL 이하의 농도에서 농도 의존적으로 heme oxygenase-1의 발현을 유도하였으며, NF- κ B에 의해 조절되는 NO 및 염증성 사이토카인 TNF- α , IL-1 β 및 IL-6의 생성(Jeong *et al.*, 2008; Jin *et al.*, 2010; Srisook *et al.*, 2011)을 억제하는 것으로 판단되었다(Fig. 6).

요 약

분만 후 3일 이내에 분비되는 임실 지역의 젖소 초유에서 유청 단백질을 효율적으로 분리하고 RAW 264.7 세포의 증식 및 면역활성에 미치는 영향을 조사하였다. 실험에 사용한 초유의 유청 단백질 g당 TGF- β 1은 875 pg/mL, TGF- β 2는 6,600 pg/mL이었으며 실험에 사용한 초유 유청 단백질 내 총 TGF- β 의 양은 7,475 pg/mL이었다. RAW 264.7 세포에 대한 초유 유청 단백질 첨가에 따른 세포증식 정도를 알아본 결과 10 mg/mL의 농도까지는 세포성장을 유도하였으나 20 mg/mL 이상의 농도에서는 세포성장을 억제하였다. 이에 RAW 264.7 세포에서의 초유 유청 단백질의 면역관련 실험에 사용할 농도는 최대 10 mg/mL까지로 결정하였다. RAW 264.7 세포에 초유 유청 단백질(0-10 mg/mL)과 LPS(1 μ g/mL)를 차례로 반응시키고 NO 생성량을 측정된 결과 초유 유청 단백질이 농도 의존적으로 NO의 생성을 억제하였다. 또한 LPS 자극에 의한 염증

성 사이토카인(TNF- α , IL-1 β , IL-6)이 생성되는 과정에서 초유 유청 단백질의 효과를 확인하였다. 그 결과, LPS를 단독으로 첨가했을 때 TNF- α , IL-1 β , IL-6의 농도가 모두 증가하였으나 초유 유청 단백질을 첨가한 경우에는 염증성 사이토카인의 생성이 농도 의존적으로 감소하는 경향을 보였다. 초유 유청 단백질에 의해 NO를 비롯한 염증성 사이토카인의 생성이 억제되는 것이 heme oxygenase-1의 발현과 관련하는지 알아보하고자 초유 유청 단백질을 농도별(0-10 mg/mL)로 처리하여 heme oxygenase-1의 발현 여부를 측정한 결과 대조군과 비교하여 3-4배 이상의 발현 증가를 보였다. 이상의 결과들로 미루어보아 LPS로 자극된 RAW 264.7 세포에서 TGF- β 등을 함유한 초유 유청 단백질은 10 mg/mL 이하의 농도에서 농도 의존적으로 heme oxygenase-1의 발현을 유도하여 염증성 사이토카인인 TNF- α , IL-1 β , IL-6 및 NO의 생성을 억제하는 것으로 판단되었다.

감사의 글

본 연구는 2011년 지역 농식품 선도클러스터 육성사업 과제의 지원에 의하여 이루어진 것이며 연구비 지원에 감사 드립니다.

참고문헌

- Ahn, J. H. and Park J. K. (2010) Effect of supplementation of fermented colostrum on growth and occurrence of diarrhea in holstein calves. *J. Ani. Sci. Technol.* **52**, 281-286.
- An, M. J., Cheon, J. H., Kim, S. W., Park, J. J., Moon, C. M., Han, S. Y., Kim, E. S., Kim, T. I., and Kim, W. M. (2009) Bovine colostrums inhibits nuclear factor κ B-mediated proinflammatory cytokine expression in intestinal epithelial cells. *Nutr. Res.* **29**, 275-280.
- Choi, H. S., Jung, K. H., Lee, S. C., Yim, S. V., Chung, J. H., Kim, Y. W., Jeon, W. K., Hong H. P., Ko, Y. G., Kim, C. H., Jang, K. H., and Kang, S. A. (2009) Bovine colostrum prevents bacterial translocation in an intestinal ischemia/reperfusion-injured rat model. *J. Med. Food.* **12**, 37-46.
- Elfstrand, L., Lindmak-Mnsson, H., Paulsson, M., Nyberg, L., and kesson, B. (2002) Immunoglobulins, growth factors and growth hormone in bovine colostrums and the effects of processing. *Int. Dairy J.* **12**, 879-887.
- Jeon, S. K. (2001) Characterization of TGF- β present in human and bovine colostrum. M.D. Thesis, Kangwon Univ., Chuncheon, Korea.
- Jeong, I. Y., Jin, C. H., Pack, Y. D., Lee, H. J., Choi, D. S., Byun, M. W., and Kim, Y. J. (2008) Anti-inflammatory activity of an ethanol extract of *Caesalpinia sappan* L. in LPS-induced RAW 264.7 cells. *J. Food Sci. Nutr.* **13**, 253-258.
- Jin, M., Suh, S. J., Yang, J. H., Lu, Y., Kim, S. J., Kwon, S., Jo, T. H., Kim, J. W., Park, Y. I., Ahn, G. W., Lee, C. K., Kim, C. H., Son, J. K., Son, K. H., and Chang, H. W. (2010) Anti-inflammatory activity of bark of *Dioscorea batatas* DECNE through the inhibition of iNOS and COX-2 expressions in RAW 264.7 cells via NF- κ B and ERK1/2 inactivation. *Food Chem. Toxicol.* **48**, 3073-3079.
- Kang, S. H. (2007) Milk-derived growth factors as nutraceuticals. *Korean J. Dairy Sci. Technol.* **25**, 27-31.
- Kim, J. W., Jeon, W. K., and Kim, E. J. (2005) Combined effects of bovine colostrum and glutamine in diclofenac-induced bacterial translocation in rat. *Clin. Nutr.* **24**, 785-793.
- Koo, G. C., Manyak, C. L., Dasch, J., Ellingsworth, L., and Shultz, L. D. (1991) Suppressive effects of monocytic cells and transforming growth factor-beta on natural killer cell differentiation in autoimmune viable motheaten mutant mice. *J. Immunol.* **147**, 1197-1200.
- Kwon, O. H., Lee, J. S., Choi, H. S., Hong, H. P., Jang, K. H., Park, J. H., Kang, S. A., and Ko, Y. G. (2010) Antioxidant and anticytokine effects of abovine colostrum in intestinal ischemia/reperfusion injured rat motel. *Food Sci. Biotechnol.* **19**, 1295-1301.
- Liblau, R. S., Singer, S. M., and McDevitt, H. O. (1995) Th1 and Th2 cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune disease. *Immunol. Today* **16**, 34-38.
- Matsuno, R., Aramaki, Y., and Tsuchiya, S. (2001) Involvement of TGF- β in inhibitory effects of negatively charged liposomes on nitric oxide production by macrophages stimulated with LPS. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **281**, 614-620.
- Mitani, T., Terashima, M., Yoshimura, H., Nariai, Y., and Tanigawa, Y. (2005) TGF- β 1 enhances degradation of IFN- γ -induced iNOS protein via proteasomes in RAW 264.7 cells. *Nitric Oxide* **13**, 78-87.
- Nam, M. S., Bae, H. C., Kim, P. H., Kim, W. S., and Goh, J. S. (2002) Purification of TGF- β 1 from bovine colostrums. *Korean J. Food Sci. Ani. Resour.* **22**, 343-347.
- Pakkanen, R. and Aalto, J. (1997) Growth factors and antimicrobial factors of bovine colostrums. *Int. Dairy J.* **5**, 285-297.
- Park, J. D., Son, D. H., Jeong, K. S. (2003) Stability of immunoglobulin G(IgG) by heat treatment. *Korean J. Food Preserv.* **10**, 236-240.
- Playford, R. J., Floyd, D. N., MacDonald, C. E., Calnan, D. P., Adenekan, R. O., Johnson, W., Goodlad, R. A., and Marchbank, T. (1999) Bovine colostrums is health food supplement which prevents NSAID induced gut damage. *Gut* **44**, 653-658.
- Rodriguez, C., Castro, N., Capote, J., Morales-de-laNuez, A., Moreno-Indias, I., Sanchez-Macias, D., and Arguello, A. (2008) Effect of colostrum immunoglobulin concentration on immunity in Majorera goat kids. *J. Dairy Sci.* **92**, 1696-1701.
- Simmen, F. A., Cera, K. R., and Maha, D. C. (1990) Stimulation by colostrums or mature milk of gastrointestinal tissue development in newborn pigs. *J. Ani. Sci.* **68**, 3596-3603.
- Srisook, K., Palachot, M., Mongkol, N., Srisook, E., and Sarapusit, S. (2011) Anti-inflammatory effect of ethyl ace-

- tate extract from *Cissus quadrangularis* Linn may be involved with induction of heme oxygenase-1 and suppression of NF- κ B activation. *J. Ethnopharm.* **133**, 1008-1014.
22. Su, H. C., Leite-Morris, K. A., Braun, L., and Biron, C. A. (1991) A role for transforming growth factor- β 1 in regulating natural killer cells and T lymphocytes proliferative responses during acute infection with lymphocytic choriomeningitis virus. *J. Immunol.* **147**, 2712-2727.
23. Sugisawa, H., Itou, T., and Sakai, T. (2001) Promoting effect of colostrums on the phagocytic activity of bovine polymorphonuclear leukocytes *in vitro*. *Biol. Neonate* **79**, 140-144.
24. Teinturier-Cousin, C., Lefranc-Millot, C., Froidevaux, G., Slomianny, M., Guillochon, D., and Vetcigne, D. (2009) Preparation from bovine colostrum of a fraction rich in latent transforming growth factor- β 2 and cleared of most allergenic proteins by one-step Cibacron Blue chromatography. *Int. Dairy J.* **19**, 286-294.
25. Uruakpa, F. O., Ismond, M. A. H., and Akoboundu, E. N. T. (2002) Colostrum and its benefits: a review. *Nutr. Res.* **22**, 755-767.
26. Yang, H. J., and Lee, S. W. (2006) Antimicrobial activities of lactoferrin and its hydrolysate obtained the colostrums of hanwoo and Holstein cattle. *J. Anim. Sci. Technol.* **48**, 595-602.

(Received 2012.1.19/Revised 2012.4.24/Accepted 2012.5.23)