

국내산 포도 및 송이가지를 이용한 *trans*-Resveratrol 고함유 기능성 식품소재 제조공정 및 식품 안전성

안준배
서원대학교 외식산업학과

Manufacturing Process and Food Safety of Functional Food Material Containing High Level of *trans*-Resveratrol with Domestic Grape and Fruit Stem

Jun-Bae Ahn

Department of Food Service Industry, Seowon University

Abstract

Trans-resveratrol, one of the functional components of grape fruit stem, has been known for its many pharmacological effects. In this study, pilot scale (1,000 kg) fermentation of domestic grape and fruit stem was carried out and fermented material containing high levels of *trans*-resveratrol (3.28 mg/L) and polyphenols (3.23 g/L) was obtained. Optimal concentration condition was investigated for development of manufacturing process of functional food and food additive. In case that concentration of the fermented material was carried out under 20 torr vacuum pressure, at 40°C and for 2 hours, the loss of *trans*-resveratrol was minimized and percentage of residual resveratrol was 87.8%. In order to elucidate safety of the concentrated material, oral toxicity (single-dose and two-week repeated, 5,000 mg/kg BW) in rat and genotoxicity (bacterial reverse mutation, micronucleus, chromosome aberration) were tested. The concentrated material showed no toxicity and could be used as functional food and food additive.

Key words: grape fruit stem, *trans*-resveratrol, functional food, toxicity test

서 론

포도의 유익한 성분들 중 *trans*-resveratrol(3,5,4'-trihydroxystilbene)은 UV조사, 금속이온 혹은 *Botrytis cinerea*나 *Plasmopara viticola* 감염에 의한 비생물학적 또는 생물학적 스트레스에 반응하여 여러 종류의 식물에서 생산되는 방어물질이다(Adrian et al., 1996; Jeandet et al., 1991; Langcake & Pryce, 1979; Paul et al., 1998; Sarig et al., 1997). *trans*-Resveratrol은 항산화작용(Lee et al., 2003; Han et al., 1984; Hascalik et al., 2004), 항염증작용(Hur et al., 2001; Leiro et al., 2004; Szewczuk et al., 2004), 암세포 성장억제작용(Carbo et al., 1999; Hurh et al., 1999; Jang et al., 1997; Lontas & Yeger, 2004; Le Corre et al., 2004), 혈소판 응집억제 및 심장질환 예방효과(Pace-Asciak et al., 1995; Pendurthi et al., 1999; Renaud & De

Lorgeril, 1992) 등 다양한 생리활성이 발견되면서 기능성 식품 또는 의약품 소재로 주목 받고 있다.

선행 연구(Ahn, 2006; Ahn, 2007)를 통해 고부가가치 포도 가공품을 개발하기 위하여 국내산 포도 및 *trans*-resveratrol이 다량 함유된 것으로 알려진 송이가지를 활용하여 생리활성 성분인 *trans*-resveratrol이 다량 함유된 적포도주 제조 조건이 확립된 바 있다. 또한, 국내외 적포도주들과 총 폴리페놀 함량, 항산화효과 및 tyrosinase저해효과를 비교 측정하여 기능성을 확인하였고 유통시 생리활성 성분의 안정성을 확인하기 위하여 저장 온도에 따른 *trans*-resveratrol의 함량 변화를 추적함으로써 산업적 유용성을 살펴보았다.

본 연구에서는 선행 연구의 결과에 따라 국내산 포도를 대량배양(1,000 kg)하여 발효물을 얻었고 이를 기능성 식품소재로 활용하기 위하여 생리활성물질인 *trans*-resveratrol의 손실을 최소화 할 수 있는 농축 조건을 확립하였다. 또한, 산업적인 이용 가능성을 확인하기 위하여 경구투여 독성시험, 소화시험, 염색체이상시험, 복구돌연변이시험 등 유전독성시험을 통해 식품소재로서의 안전성을 검증하였다.

Corresponding author: Jun-Bae Ahn, Professor, Department of Food Service Industry, Seowon University, 231 Mochung-dong, Heungduk-gu, Cheongju-shi, Chungbuk 361-742, Republic of Korea
Tel: 82-43-299-8461; Fax:
E-mail: given@seowon.ac.kr

재료 및 방법

실험재료

본 연구에 사용된 포도는 충북 영동에서 생산된 엠비에이(Muscat Bailey A, MBA)를 사용하였다.

trans-Resveratrol 고함유 대량 발효물의 제조

선행연구의 결과(Ahn, 2006)에 따라 1,000 kg 대량 발효물을 얻었다. 엠비에이 포도에 *trans-resveratrol* 및 polyphenol이 다량 함유된 송이가지(fruit stem)를 1%(w/w)되게 첨가한 후 분쇄하여 균질화하고 30°C에서 8일간 발효하여 *trans-resveratrol*이 고농도로 함유된 발효물을 제조하였다. 즉, MBA 포도 알갱이 890 kg과 송이가지 10 kg을 혼합하고 설탕 100 kg을 첨가하여 가당한 후 양조용 효모 200 g을 접종하였다. 30°C에서 8일간 배양 한 후 연속식 원심분리기(Westfalia Separator GmbH, Werner-Habig-Straße, Germany)로 발효액만을 회수하였다.

trans-Resveratrol 추출 및 정량

*trans-Resveratrol*의 추출을 위하여 Kim et al.(1999)의 방법을 변형하여 사용하였다. 포도주 50 mL에 동량의 에테르를 가한 후 3분간 격렬히 교반하고 에테르 층을 회수하였다. 같은 조작을 5회 반복하여 에테르 층을 회수 한 후 진공농축기를 사용하여 40°C에서 에테르를 휘발시켰다. 전 과정은 빛이 차단된 갈색 용기에서 수행되었으며 농축물을 5 mL acetonitrile에 용해 한 후 원심분리하여 상등액을 HPLC(Waters 2695, USA)를 사용하여 *trans-resveratrol* 함량을 정량하였다. 컬럼은 GROM-SIL(250 mm×4 mm, Futecs)이었으며 photodiode array detector(Waters 2996, USA)를 검출에 사용하였다. 용매는 acetonitrile/water를 혼합하여 gradient 조건 하에서 흘러주었다. 유속은 0.3 mL/min으로 하고 20분까지 acetonitrile:water 비율을 3:7, 45분까지 5:5, 55분까지 3:7로 조절하여 분석하였다.

총 폴리페놀 함량 측정

시료 0.5 mL에 증류수 6.5 mL를 첨가하고 Folin-ciocalteu's phenol reagent 0.5 ml를 가하여 3분간 방치하였다. Sodium carbonate 포화 용액 1 mL를 첨가하고 30분간 발색시킨 후 725 nm에서 흡광도를 측정하여 폴리페놀 함량을 정량하였다. 표준물질로는 포도에 많이 함유된 gallic acid를 사용하였다.

발효물의 농축

발효물 중 *trans-resveratrol*의 손실을 최소화하면서 회수 공정이 유리하도록 흐름성이 양호한 농축 조건을 확립하기 위하여 대량발효물 1 L에 대해 rotary evaporator(Tokyo Rikakikai Co. Ltd., Tokyo, Japan)를 사용하여 온도, 감압

조건을 달리하여 시간별로 *trans-resveratrol* 함량변화를 측정하였다. 또한 실험실 규모의 농축 조건 탐색 결과를 바탕으로 시험생산 규모(500 kg/batch) 농축 설비를 사용하여 200 kg의 발효물에 대해 농축 시험을 행하였으며 최적 농축 조건을 검증하였다.

안전성 시험

본 연구의 결과물은 식품위생법 및 관련법령에 가식부위로 등재되어 있지 않은 포도 송이가지(fruit stem)를 포함하고 있으므로 기능성 식품소재로 활용하기 위해서는 안전성 시험을 거쳐야 한다. 이를 위하여 GLP 인증기관인 (주)바이오톡스텍(오창, 충북)을 통하여 경구독성시험과 소핵시험, 염색체이상 시험, 복귀돌연변이시험 등 유전독성시험을 시행하였다.

단회 경구투여독성시험은 랫트에 경구투여시 나타나는 독성을 평가하고 개략의 치사량을 구하기 위한 것으로 농축물을 0, 5000 mg/10 mL/kg BW 용량으로 암수 각각 5 마리씩 단회 경구투여하였고 투여 후 14일 동안의 일반 증상, 체중 변화 및 부검시 육안적 소견을 관찰하였다. 2주 반복 경구투여독성시험을 하기 위하여 6주령 SD 암수 랫드에 0(대조군), 500, 2000 및 5000 mg/kg BW의 용량으로 2주간 경구 반복 투여하였다. 일반 증상 관찰, 체중 및 사료섭취량 측정, 혈액 및 혈액 생화학적 검사, 부검시 장기 중량 측정, 장기의 육안적 검사 및 조직병리학적 검사를 수행하였다. 복귀돌연변이시험에 의한 유전독성은 히스티딘 요구성 *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 균주 및 트립토판 요구성 *Escherichia coli* WP2uvrA(pKM101) 균주를 이용하여 비대사활성화 및 대사활성화 모두에 대해 검증하였다. 마우스 골수세포에 대한 소핵유발성 유무를 평가하기 위하여 8주령의 수컷 마우스를 각 군당 5마리씩 사용하였고, 시험물질군은 경구투여독성시험 결과에 따라서 5000 mg/kg BW를 최고용량으로 하고 공비를 2로 하여 2500, 1250 mg/kg BW의 3단계 용량으로, 음성대조군에는 주사용수를 10 mL/kg을 1회 경구투여하였다. 양성대조군에는 mitomycin C를 2 mg/kg 용량으로 1회 복강투여하였다. 골수세포는 음성대조물질, 시험물질 및 양성대조물질을 최종 투여한 후 24시간 후에 도살하여 대퇴골로부터 채취 도말하여 소핵 유발여부를 검경하였다. 농축물의 염색체이상 유발성 여부를 검색하기 위하여 Chinese Hamster Lung(CHL/IU) 배양세포를 이용한 염색체이상시험을 실시하였다. 용량설정을 위한 세포증식억제시험의 결과 세포독성이 나타나지 않았기 때문에 5000 mg/mL의 최고용량으로 단시간처리법 및 연속처리법으로 염색체이상시험을 행하였다.

결과 및 고찰

trans-Resveratrol 고함유 대량 발효물의 제조

1,000 kg 규모의 대량 발효물을 2회 제조하였으며 수율

은 평균 61%이었고 *trans*-resveratrol 및 polyphenol 함량은 각각 3.28 mg/L, 3.23 g/L이었다(Table 1).

농축 조건 확립

대량 발효물 1 L에 대해 rotary evaporator를 사용하여

Table 1. Pilot scale fermentation of domestic grape and fruit stem

Raw material (kg)	Fermented material (kg)	Yield (%)	Resveratrol (mg/L)	Total polyphenol (g/L)
1,000	610	61	3.28	3.23

Table 2. Effects of vacuum pressure and temperature on resveratrol content during concentration process of the fermented material

Vacuum pressure (Torr)	Temperature (°C)	Time (hr)	Concentration ratio ¹⁾	Resveratrol (mg/L)	Yield (%) ²⁾	
20	40	0.00	1.00	3.28	100	
		0.50	1.48	4.70	96.8	
		1.00	2.09	6.33	92.5	
		1.50	5.95	17.4	89.9	
		2.00	21.70	62.5	87.8	
	50	0.00	1.00	3.28	100	
		0.50	1.16	3.46	90.9	
		1.00	4.72	11.8	76.5	
		1.50	26.3	50.3	58.3	
		0.00	1.00	3.82	100	
	60	0.50	1.96	4.64	72.2	
		1.00	12.5	20.4	49.9	
		40	0.00	1.00	3.28	100
			0.50	1.20	4.01	102
			1.00	1.58	4.98	96.1
1.50	2.05		6.11	90.8		
2.00	3.16		8.78	84.7		
50	50	0.00	1.00	3.28	100	
		0.50	1.27	3.58	86.0	
		1.00	1.76	4.65	82.1	
		1.50	3.03	7.19	80.5	
		2.00	6.80	10.7	71.6	
	60	0.00	1.00	3.28	100	
		0.50	1.56	3.70	72.3	
		1.00	2.79	4.42	48.3	
		1.50	11.5	13.4	35.5	
		2.00	27.0	20.5	23.1	
	80	40	0.00	1.00	3.28	100
			0.50	1.09	3.58	100
			1.00	1.18	3.61	93.3
			1.50	1.40	4.01	87.3
			2.00	1.88	5.02	81.1
50		0.00	1.00	3.28	100	
		0.50	1.16	3.38	88.9	
		1.00	1.28	3.45	82.1	
		1.50	1.76	4.42	76.5	
		2.00	2.70	5.56	62.8	
60		0.00	1.00	3.28	100	
		0.50	1.35	3.53	79.8	
		1.00	1.65	3.43	63.3	
		1.50	2.62	4.76	55.4	
		2.00	6.33	8.70	41.9	

1) Concentration ratio : Amount of initial sample = 1,000 g / Amount of concentrate (g)

2) Yield (%) : {Resveratrol (mg/L) / (Initial resveratrol = 3.28 mg/L × Concentration ratio)} × 100

온도, 감압 조건을 달리하여 *trans*-resveratrol 함량의 변화를 추적하면서 최적 농축 조건을 확립하였다. 감압조건을 달리하여 온도별, 시간별로 *trans*-resveratrol 함량변화, 수율 및 농축비(농축 전 원료량에 대한 농축 후 원료량의 비)를

측정한 결과는 Table 2, Fig. 1, 2, 3과 같았다. 감압을 높게 걸었을 경우가 농축 속도가 빨랐고 *trans*-resveratrol의 손실이 적었다. 또한, *trans*-resveratrol의 손실 여부는 감압보다는 온도에 매우 민감한 특성을 보였는데 40°C 이상에

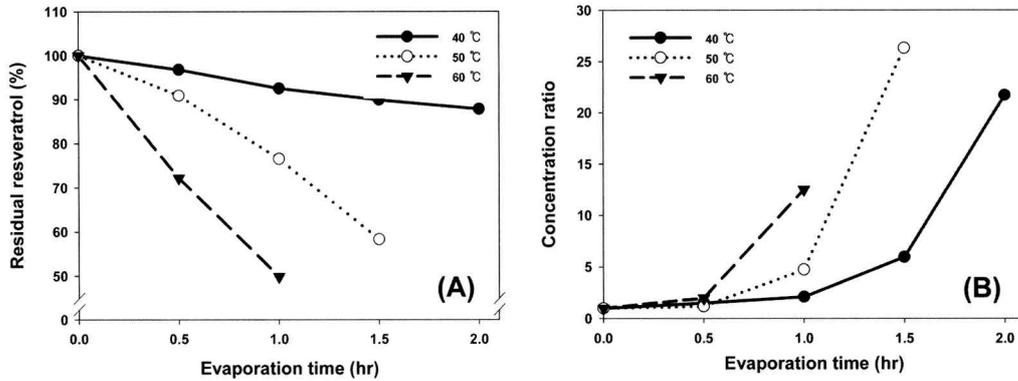


Fig. 1. Changes of *trans*-resveratrol (A) and concentration ratio (B) of the fermented material during evaporation under 20 torr vacuum pressure at various temperatures.

Residual resveratrol (%) : $\{\text{Resveratrol (mg/L)} / (\text{Initial resveratrol} = 3.28 \text{ mg/L} \times \text{Concentration ratio})\} \times 100$
 Concentration ratio : Amount of initial sample = 1,000 g / Amount of concentrate (g)

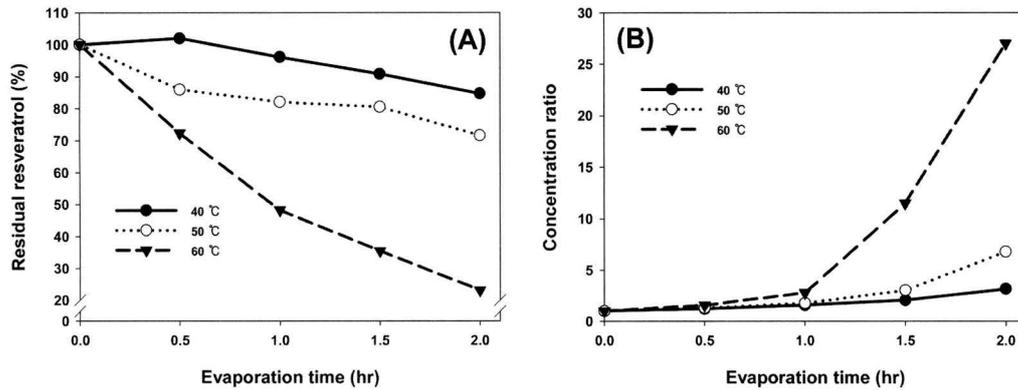


Fig. 2. Changes of *trans*-resveratrol (A) and concentration ratio (B) of the fermented material during evaporation under 50 torr vacuum pressure at various temperatures.

The definition of residual resveratrol (%) and concentration ratio were the same as description in Fig. 1.

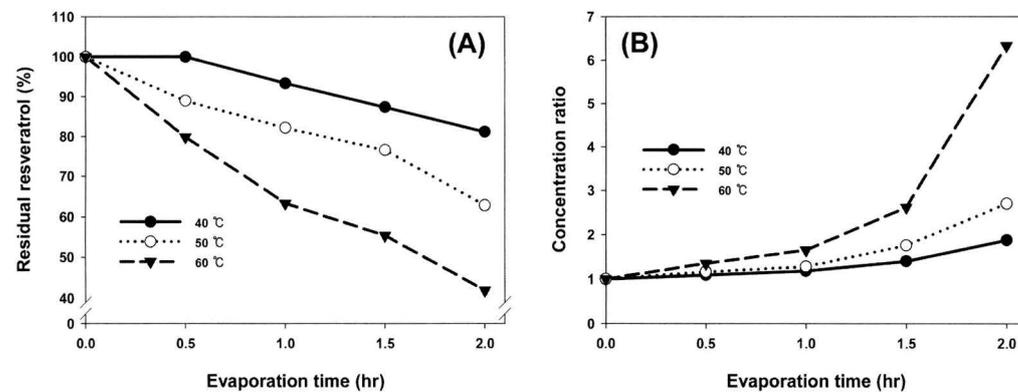


Fig. 3. Changes of *trans*-resveratrol (A) and concentration ratio (B) of the fermented material during evaporation under 80 torr vacuum pressure at various temperatures.

The definition of residual resveratrol (%) and concentration ratio were the same as description in Fig. 1.

Table 3. Pilot scale concentration of the fermented material

Initial fermented material (kg)	200
Initial temperature (°C)	9.6 ± 0.8
Elevation time to 40°C (min)	29.3 ± 2.95
Evaporation time (hr)	1.5
Concentrate (kg)	9.68 ± 0.42
Concentration ratio	20.7 ± 0.87
Residual resveratrol (%)	74.3 ± 2.58
Final resveratrol content (mg/L)	50.3 ± 3.60
Final polyphenol content (g/L)	49.7 ± 4.28

서 농축하였을 경우 *tran-resveratrol*이 급격히 소실됨을 알 수 있었다. 본 발효물은 농축비가 약 26에 이르면 거의 모든 수분이 증발하여 더 이상 농축이 불가능하였다. 농축은 가능한 짧은 시간에 유효성분의 손실을 최소화하면서 회수 공정이 유리하도록 흐름성이 비교적 양호한 유체의 물성을 유지하는 한 최대로 수행하는 것이 산업화시 유리하다. 본 실험의 결과로 보아 40°C, 20 torr 감압하에서 2시간 농축하였을 경우 잔존 *tran-resveratrol* 수율이 87.8%로 높았으며 농축비는 21.7로써 최대 농축 한계에 근접하였고 유체의 흐름성이 유지되어 적합한 농축 조건임을 알 수 있었다.

소규모 실험을 통해 확립된 농축 조건을 바탕으로 시험 생산 규모 농축설비(500 kg/batch)를 사용하여 발효물 200 kg에 대해 20 torr 감압, 40°C에서 2시간 농축하였고 4회 반복 실험하였다. 20 Torr 감압, 40°C에서 농축 시험을 수행한 결과는 Table 3과 같았다. 농축 온도인 40°C까지 승온하는데 평균 29.3분이 소요되었으며 이를 1.5시간 농축하였을 경우 농축비는 20.7이었다. 유효성분인 *tran-resveratrol*의 잔존율은 74.3%로써 rotary evaporator를 사용하여 소량 농축 시험하였을 경우 87.8%(Fig. 1)에 비해 감소하였음을 알 수 있었는데 이는 rotary evaporator의 경우 농축 수기의 재질이 유리이지만 시험생산 규모 농축설비의 경우 금속성분인 스테인레스로 되어 있어 *tran-resveratrol*의 파괴를 촉진시켰기 때문으로 판단된다.

안전성 시험

농축물이 산업적으로 활용되기 위해서는 식품소재로서의 안전성이 검증되어야 한다. 이를 위해 단회 경구투여독성 시험, 2주 반복 경구투여독성 시험, 유전독성 시험(소핵 시험, 염색체 이상 시험, 복귀돌연변이 시험)을 행하였다.

단회 경구투여독성 시험 결과 암수 대조군과 시험물질투여군에서 투여에 의한 사망례, 일반 증상 및 체중 변화는 관찰되지 않았다. 또한 부검 결과 특기할만한 이상 소견은 관찰되지 않아 농축물에 대한 독성은 인정되지 않았고 개략의 치사량은 암수 5000 mg/kg BW 이상으로 판단되었다.

2주 반복 경구투여독성 시험 결과 관찰기간동안 농축물의 투여에 기인한 사망례는 관찰되지 않았으며 체중 변화, 사

료 섭취량, 혈액학적 및 혈액 생화학적 검사, 장기 중량 측정 결과 유의성 있는 변화는 관찰되지 않았다. 육안적 부검 및 조직병리학적 검사 결과, 대조군과 비교시 시험물질투여군에서 시험물질에 의한 영향은 관찰되지 않았다. 따라서 농축물에 대한 2주 반복 경구투여독성 시험 결과 독성은 없는 것으로 인정되었다.

복귀돌연변이 시험은 비대사활성화 및 대사활성화인 각각의 경우에 대해 검토하였는데 모든 시험군주에서 농축물에 의한 복귀변이 콜로니수는 대사활성제의 적용유무에 관계없이 용량의존적으로 증가되지 않았으며, 음성대조군과 비교하여 2배 이상의 증가를 보이지 않았다. 또한 군주의 생육저해 및 시험물질의 석출은 대사활성제 적용유무에 관계없이 모든 시험군주에서 관찰되지 않았다. 즉, 농축물에 의한 복귀돌연변이 유발성은 없는 것으로 판정되었다.

마우스 골수세포에 대한 소핵유발성 유무를 평가한 결과 시험물질군 모두에서 다염성적혈구(Polychromatic erythrocyte, PCE) 중 소핵다염성적혈구(Micronucleated polychromatic erythrocyte, MNPCE)의 출현율은 음성대조군 과 비교시 유의성 있는 차이는 관찰되지 않았으며, 시험물질군 모두에서 총 적혈구 중 다염성적혈구의 비율도 음성대조군과 비교하여 유의성 있는 차이는 관찰되지 않아 농축물은 마우스 골수세포의 소핵유발에 영향을 주지 않는 것으로 판단되었다.

농축물의 염색체 이상 유발성 여부를 검사한 결과 구조 이상 및 수적 이상을 가진 세포의 출현은 관찰되지 않았으며 농축물은 염색체 이상을 유발하지 않는 것으로 판단되었다.

상기의 결과로부터 식품관련법령에 식품의 원료 또는 부원료로 규정되지 않은 포도 송이가지를 활용한 본 연구의 결과물은 5,000 mg/kg BW의 고용량을 경구투여하였을 경우에도 단회투여 및 2주 반복투여독성, 유전독성이 없는 것으로 판명되어 식품의 원료 또는 첨가물로 적합함을 알 수 있었다.

요 약

포도 송이가지에 많이 함유된 *trans-resveratrol*은 항산화 효과, 항염증 효과 및 혈소판 응집억제 등 다양한 생리활성으로 주목 받고 있다. 선행 연구를 통해 국내에서 생산되는 포도와 송이가지를 이용하여 *trans-resveratrol*이 다량 함유된 발효물의 생산 조건을 확립 한 바 있다. 본 연구에서는 국내산 포도와 송이가지를 1,000 kg의 시험생산 규모로 대량 배양하여 최대 *trans-resveratrol* 및 polyphenol 함량이 각각 3.28 mg/L, 3.23 g/L인 발효물을 얻었고 기능성 식품소재로서 산업적 활용성을 높이기 위하여 생리활성물질인 *trans-resveratrol*의 손실을 최소화 할 수 있는 농축 조건을 확립하였다. 농축 공정은 20 torr 감압하에서 40°C로 2시간 농축하였을 경우 잔존 resveratrol 수율이 87.8%로 높았다.

본 연구의 결과물은 현행 식품관련법상 식품의 원료 또는 부원료로 규정되어 있지 않은 포도 송이가지를 원료로 제조하였으므로 산업화를 위해서는 안전성 검증이 이루어져야 한다. 5,000 mg/kg BW의 고용량 경구투여독성시험, 소핵시험, 염색체이상시험, 복구돌연변이시험 등 유전독성시험을 통해 본 연구의 결과물은 독성이 없는 것으로 판명되어 기능성 식품소재 또는 첨가물로 활용 될 수 있음을 알 수 있었다.

참고문헌

- Adrian M, Jeandet P, Bessis R, Joubert JM. 1996. Induction of phytoalexin(resveratrol) synthesis in grapevine leaves treated with aluminum chloride(AlCl₃). J. Agric. Food Chem. 44: 1979-1981
- Ahn JB. 2006. Development of red wine containing high level of *trans*-resveratrol with domestic grape. Food Engineering Progress 10: 226-232
- Ahn JB. 2007. Properties of functionalities and storage of red wine containing high level of *trans*-resveratrol. Food Engineering Progress 11: 203-207
- Carbo N, Costelli P, Baccino FM, Lopez-Soriano FJ. 1999. Resveratrol, a natural product present in wine, decreases tumor growth in a rat tumor model. Biochem. Biophys. Res. Commun. 254: 739-743
- Han YN, Ryu SY, Han BH. 1984. Antioxidant activity of resveratrol closely correlates with its monoamine oxidase A inhibitory activity. Arch. Pharm. Res. 32: 801-804
- Hascalik S, Celik O, Turkoz Y, Hascalik M, Cigremis Y, Mizrak B, Yologlu S. 2004. Resveratrol, a red wine constituent polyphenol, protects from ischemia-reperfusion damage of the ovaries. Cynecol. Obstet. Invest. 57: 218-223
- Hur SK, Kim SS, Heo YH, Ahn SM, Lee BG, Lee SK. 2001. Effects of the grapevine shoot extract on free radical scavenging activity and inhibition of pro-inflammatory mediator production in RAW264.7 macrophages. J. Applied Pharmacology 9: 188-193
- Hurh YJ, Kim JH, Seo HJ, Kong G, Surh YJ. 1999. Anticarcinogenic activity of resveratrol, a major natioxidant present in red wine : Induction of apoptosis in human cancer cells. Environ. Mut. Carc. 19: 56-62
- Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CWW, Fong HHS, Farnsworth NR, Kinghorn AD, Mehta RG, Moon RC, Pezzuto JM. 1997. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived form grapes. Science 275: 218-220
- Jeandet P, Bessis R, Gautheron B. 1991. The production of resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbene) by grape berries in different developmental stages. Am. J. Enol. Vitic. 42: 41-46
- Kim KS, Ghim SY, Seu YB, Song BH. 1999. High level of *trans*-resveratrol, a natural anti-cancer agent, found in Korean Noul red wine. J. Microbiol. Biotechnol. 9: 691-693
- Langcake P, Pryce RJ. 1979. The production of resveratrol by *Vitis vinifera* and other memebers of the vitaceae as a response to infection or injury. Physiological Plant Pathology 9: 77-86
- Le Corre L, Fustier P, Chalabi N, Bignon YJ, Bernard-Gallon D. 2004. Effects of resveratrol on the expression of a panel of genes interacting with the BRCA1 oncosuppressor in human breast cell line. Clin. Chim. Acta 344: 115-121
- Lee JC, Lee SM, Kim JH, Ahn SM, Lee BG, Chang IS. 2003. Protective effect of resveratrol on the oxidative stress-induced inhibition of gap junctional intercellular communication in HaCaT keratinocytes. J. Applied Pharmacology 11: 224-231
- Leiro J, Alvarez E, Arranz JA, Laguna R, Uriarte E, Orallo F. 2004. Effects of *cis*-resveratrol on inflammatory murine macrophages. J. Leukocyte Biology 75: 1156-1165
- Liontas A, Yeager H. 2004. Curcumin and resveratrol induce apoptosis and nuclear translocation and activation of p53 in human neuroblastoma. Anticancer Res. 24: 987-998
- Pace-Asciak CR, Hahn S, Diamandis EP, Soleas G, Goldberg DM. 1995. The red wine phenolics *trans*-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis implications for protection against coronary heart disease. Clin. Chim. Acta 235: 207-219
- Paul B, Chereyathmanjiyil A, Masih I, Chapuis L, Benoit A. 1998. Biological control of *Botrytis cinerea* causing grey mold disease of grapevine and elicitation of stilbene phytoalexin(resveratrol) by a soil bacterium. FEMS Microbiology Letters 165: 65-70
- Pendurthi UR, Williams JT, Rao LVM. 1999. Resveratrol, a polyphenolic compound found in wine, inhibits tissue factor expression in vascular cells: A possible mechanism for the cardiovascular benefits associated with moderate consumption of wine. Arteriscler. Thromb. Vasc. Biol. 19: 419-426
- Renaud S, De Lorgeril M. 1992. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. Lancet. 339: 1523-1526
- Sarig P, Zutkhi Y, Monjauze A, Lisker N, Ben-Arie R. 1997. Phytoalexin elicitation in grape berries and their susceptibility to *Rhizopus stolonifer*. Physiological and Molecular Plant Pathology 50: 337-347
- Szewczuk LM, Forti L, Stivala LA, Penning TM. 2004. Resveratrol is a peroxidase-mediated inactivator of COX-1 but not COX-2. J. Biol. Chem. 279: 22729-22737

(접수 2008년 6월 11일, 수정 2008년 7월 25일, 채택 2008년 8월 7일)