



저작자표시 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.
- 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#) 

2008년 12월
博士學位論文

올레인산의 *Streptococcus*
mutans 및 *S. sobrinus*에 대한
항균 효과

조선대학교 대학원

치의학과

하 우 형

올레인산의 *Streptococcus*
mutans 및 *S. sobrinus*에 대한
항균 효과

Antimicrobial Effect of Oleanolic Acid against
Streptococcus mutans and *S. sobrinus*

2008年 12月 日

조선대학교 대학원

치의학과

하 우 형

올레인산의 *Streptococcus*
mutans 및 *S. sobrinus*에 대한
항균 효과

지도교수 고 영 무

이 논문을 치의학 박사학위 논문으로 제출함.

2008年 12月 日

조선대학교 대학원

치 의 학 과

하 우 형

하우형의 박사학위 논문을 인준함

위원장	부산대학교	교수	김형일	인
위원	전북대학교	교수	배태성	인
위원	조선대학교	교수	김희중	인
위원	조선대학교	교수	최한철	인
위원	조선대학교	교수	고영무	인

2008年 12月 日

조선대학교 대학원

목 차

<i>ABSTRACT</i>	v
제 1 장 서 론	1
제 2 장 연구재료 및 방법	3
2-1. 세균배양	3
2-2. 사람 치은점유모세포 배양	3
2-3. 항균 평가	4
2-4. 세포생존율 평가	4
2-5. 통계학적 분석	5
제 3 장 연구결과	6
3-1. <i>Oleanolic acid</i> 의 <i>S. mutans</i> 및 <i>S. sobrinus</i> 균주 들에 대한 항균효과	6
3-2. <i>Oleanolic acid</i> 의 농도에 따른 사람 치은점유모세포 에 대한 세포생존율평가	9
제 4 장 총괄 및 고안	10
제 5 장 결론	13

참 고 문 헌 14

LIST OF TABLE

Table 1. MBC (ug/ml) values of oleanolic acid against <i>S. mutans</i> and <i>S. sobrinus</i>	8
--	---

LIST OF FIGURES

Fig. 1 Antibacterial effect of oleanolic acid against <i>S. mutans</i> ATCC 25175 ^T	6
Fig. 2 Antibacterial effect of oleanolic acid against <i>S. sobrinus</i> ATCC 33478 ^T	7
Fig. 3 Cytotoxic effect of oleanolic acid on human gingival fibroblast (GF)	9

ABSTRACT

Antimicrobial Effect of Oleanolic Acid against *Streptococcus mutans* and *S. sobrinus*

Woo-Hyung Ha, D.D.S, M.S.D
Director : Prof. Yeong-Mu Ko, Ph.D., DDS
Department of Dental Science
Graduate School of Chosun University

Oleanolic acid (OA) is a natural triterpenoid that exists widely in food and some medicinal herbs. OA provides remarkable protection against acute and chronic liver injury in experimental models and has been used as an oral remedy for human liver disorders. Aim of this study was to evaluate the antibacterial activity, as well as the toxic impact on human gingival fibroblast cells (HGF). Minimum bactericidal concentration (MBC) were determined against *Streptococcus mutans* (ATCC 25175^T) and *S. sobrinus* (ATCC 33478^T), as well as ten strains (*S. mutans* ChDC YM3, YM53, YM71, YM217, YM220, *S. sobrinus* ChDC YS4, YS5, YS6, YS7, YS11) clinical isolates. MBCs were determined by broth microdilution method. OA shows good antibacterial activity against all strains and MBC value is 4 ug/mL. The cytotoxicity of HGF was measured by MTT assay. The results of MTT assay indicate no significant difference in cytotoxicity between control group and experimental groups with the concentrations of 10 ug/mL, 5 ug/mL, and 2.5 ug/mL.

제 1 장 서 론

구강청정제는 현대인의 식생활변화에 의한 구강 및 치아의 손상에 따라 발생하는 충치, 구취, 치주염을 예방하기 위한 목적으로 이용되고 있다. 현재 시중에 유통되고 있는 구강청정제는 항균효능을 갖는 성분인 불화나트륨, 염화벤제토늄, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 중합체, 염화세틸과이리디늄, 사카린나트륨, 안식향산나트륨 등을 이용하여 충치, 치주염 등을 예방 치료한다. 그러나 이러한 성분들은 삼킬 때 구토, 신경쇠약, 혼수상태, 설사 등의 부작용을 나타내며 과량을 삼킬 경우 인체에 치명적인 손상을 야기한다. 그래서 대부분의 국가에서는 7세 이하의 유아는 구강청정제의 사용을 제한하고 있다. 또한, 장기간 사용 시에는 구강에 손상을 준다는 연구들이 발표되고 있다¹⁻⁷⁾. 따라서 최근에는 키토산, 알로에, 녹차 추출물, 솔잎 추출물 등의 천연물을 구강청정제의 조성물로 첨가하는 시도가 이루어지고 있다⁸⁻¹⁰⁾. 그러나 이러한 경우에도 불화나트륨과 같은 화학적 항균제의 문제점이 여전히 존재한다. 이에, 불화나트륨, 염화벤제토늄, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 중합체, 염화세틸과이리디늄, 안식향산나트륨 등의 항균제를 사용하지 않고 독성이 없으며 구강에 자극이 없는 천연물로 동일한 효과를 낼 수 있는 구강청정제의 개발이 필요하다.

Oleanolic acid (3β -3-hydroxyolean-12-en-28-oic acid)는 식용 및 의약품용 허브의 식물에 존재하는 pentacyclic triterpenoid 화합물로 alkycones 또는 free acid 형태로 존재하며 간 보호, 항염증, 항 세균, 항 돌연변이, 항산화 효과 등이 있는 것으로 알려져 있다¹¹⁻¹³⁾. 또한 주로 *Phytolacca americana*, *Syzygium* spp. 및 마늘등에 다량 함유되어 있고, 클로로포름이나 메탄올을 이용하여 추출된다. 약 5만개 이상의 pentacyclic triterpenoid 화합물이 현재 까지 알려져 있으나, 화합물의 활성과 이에 수반하는 항균작용 연구나 화합물구조와 활성과의 상관관계는 아직까지 많이 알려져 있지않다.

본 연구에서는 Oleanolic acid의 치아우식증의 중요한 원인 균종인 *Streptococcus mutans* 및 *S. mutans*에 대한 항균효과를 알아보고, 항균작용을 보이는 oleanolic acid의 농도에서 사람 치은섬유모세포(human gingival fibroblast cells, HGF)에 대한 세포독성을 평가하여 oleanolic acid을 치아우식증 예방에 사용할 수 있는가를 평가하고자 한다.

제 2 장 연구 재료 및 방법

2-1. 세균배양

본 연구에 사용된 *Streptococcus mutans* ATCC 25175^T와 *S. sobrinus* ATCC 33478^T는 America type culture collection (ATCC, University Boulevard, Manassas, VA, USA)에서 구입하여 사용하였다. 또한 한국인에서 분리 배양된 임상분리균주(*S. mutans* ChDC YM3, YM53, YM71, YM217, YM220, *S. sobrinus* ChDC YS4, YS5, YS6, YS7, YS11)들은 조선대학교 치과대학 구강생화학교실에서 분양받아 사용하였다. 이들 세균들은 Todd Hewitt broth (TH broth, Difco, Lab., Detroit, MI, USA)에 접종하고, 37°C CO₂ 세균 배양기에서 24시간 배양하여 다음의 실험에 이용하였다.

2-2. 사람 치은섬유모세포 배양

정상 치은섬유모세포는 문헌¹⁴⁾에 제시된 방법으로 일차배양(primary culture)하여 사용하였다. 사람 치은섬유모세포는 제3대구치를 발치하는 환자의 retromolar pad쪽의 치은 조직으로부터 분리 배양하였다. 환자의 연령은 23세 미만, 전신질환 및 치주질환이 없고, 비흡연자 및 최근 3개월간 항생제 투여를 받지 않은 경우에만 조직을 채취하였다. 사람 치은섬유모세포는 Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM, Gibco BRL, USA)에 10% Fetal Bovine Solution (FBS, Gibco BRL, USA)과 1% Antibiotic-Antimycotic (Gibco BRL, USA)가 혼합된 세포배양액을 이용하여 37°C에서 5% CO₂가 첨가되고, 100% 습도가 유지되는 세포 배양기에서 배양하였다. 배지는 2일에 한 번씩 교체하고 사람 치은섬유모세포가 증식함에 따라 계대 배양하고 5 내지 6세대의 세포를 사용하여 다음 실험에 이용하였다.

2-3. 항균평가

치아우식증의 원인균인 *S. mutans* 및 *S. sobrinus* 균주들에 대한 항균작용을 액체배지희석법을 이용하여 최소성장억제농도 (Minimum bactericidal concentration, MBC)를 측정하여 분석하였다. TH 액체배지를 이용하여 37°C 세균배양기에서 *S. mutans* 및 *S. sobrinus* 균주들을 24시간 배양한 후, 세균 배양액을 540 nm 파장에 대한 흡광도 (optical density, OD)값이 0.5가 되도록 TH 액체배지로 희석하였다. Oleanolic acid를 DMSO (Dimethyl sulfoxide; sigma, USA)를 1, 2, 4, 8, 10 ug/ml가 되도록 세균 배양액 (200 ul)에 첨가 (세균배양액의 1%가 되도록 첨가)하고, 24 well plate에 200 μ l씩 분주한 후 37°C에서 24시간 동안 배양하였다. 그 후, 그래서 이들 각 반응물을 TH agar plate에 10 μ l씩 접종하고 다시 37°C에서 24시간동안 배양하여 균주의 집락형성 여부를 확인하였다. 이때 99.9%의 세균이 죽은 well의 oleanolic acid 값을 MBC라고 정의하였다. 이때 각각의 실험군 및 대조군은 모두 3회 반복 실험하였다.

2-4. 세포생존율평가

MBC 측정에 사용된 oleanolic acid의 농도 값을 참고하여, 10, 5, 2.5 ug/ml의 oleanolic 농도에서 사람 치은점유모세포에 대한 세포생존율을 MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide, a tetrazole) 분석법을 통하여 측정하였다. 24-well의 세포 배양접시에 분주된 세포에서 배양액을 제거하고 앞에 서술한 3 가지 농도의 oleanolic acid 용액과 DMSO가 1% 함유된 세포배양액 1 ml씩을 각각의 well에 분주하였고, 음성대조군으로 사용할 세포가 배양되는 well엔 세포 배양액만을 1 ml 분주하였다. 이들 세포들은 전술한 세포 배양조건에서 24시간 동안 배양하였다. 그 후 기존의 세

포 배양액을 모두 제거하고, 배지 1 ml당 MTT 용액을 100 μ l을 섞어 각 well의 세포에 500 μ l씩 첨가하여 전술한 세포배양 조건에서 3 시간 동안 세포배양을 하였다. 그 후 반응액을 제거하고, 1 mM HCl에 10% sodium deoxysulfate (SDS, Sigma USA)가 함유된 용해 용액을 300 μ l를 각 well에 첨가하여 형성된 formazan 결정을 용해시키고, 배양접시를 잘 흔든 후 96-well에 200 μ l씩 분주하여 ELISA reader (Multiskan EX, Finland)로 파장 595 nm에서 흡광도를 측정하였다. 이때 실험군 및 대조군은 각각 3 well씩 배당하였고, 이를 독립적으로 3회 반복 시행하였다.

2-5. 통계학적 분석

실험결과는 모든 실험군과 대조군에 대해 평균 \pm 표준편차로 기록하였다. 세포생존율평가는 unpaired t-test를 통해 평가하였다.

제 3 장 연구 결과

3-1. Oleanolic acid의 *S. mutans* 및 *S. sobrinus* 균주들에 대한 항균 효과

본 연구에 사용된 *S. mutans* 표준균주 (ATCC 25175^T) 및 *S. sobrinus* 표준균주 (ATCC 33478^T)에 대한 oleanolic acid의 MBC 값은 각각 8 $\mu\text{g/ml}$ 및 10 $\mu\text{g/ml}$ 였다(Fig. 1 & 2). 한국인에서 분리 동정된 *S. mutans* 및 *S. sobrinus* 10균주에 대한 oleanolic acid의 MBC 값은 4 $\mu\text{g/ml}$ 이었다 (Table 1).

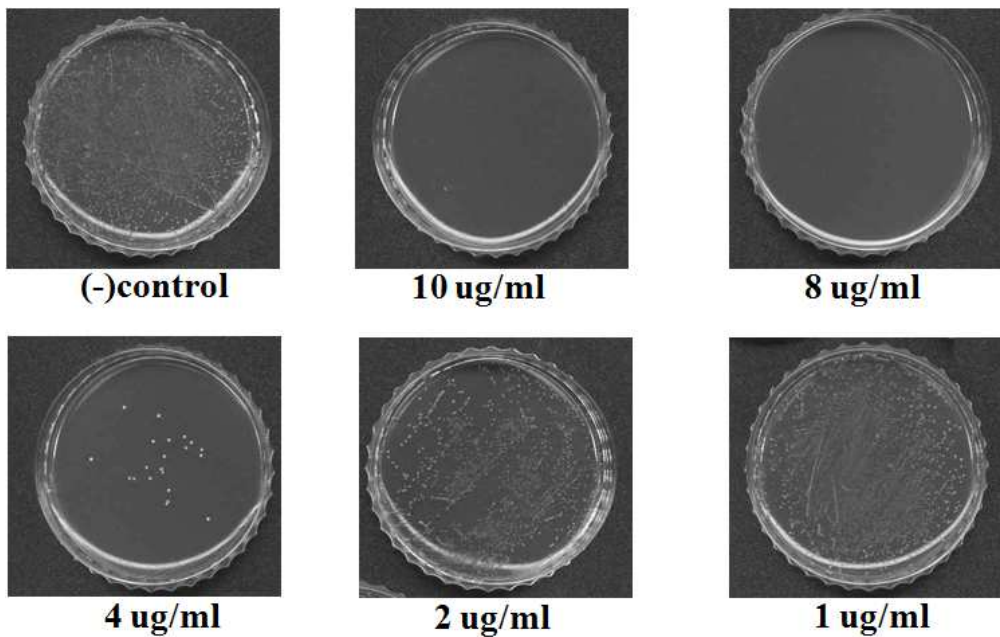


Fig. 1. Antibacterial effect of oleanolic acid against *S. mutans* ATCC 25175^T.

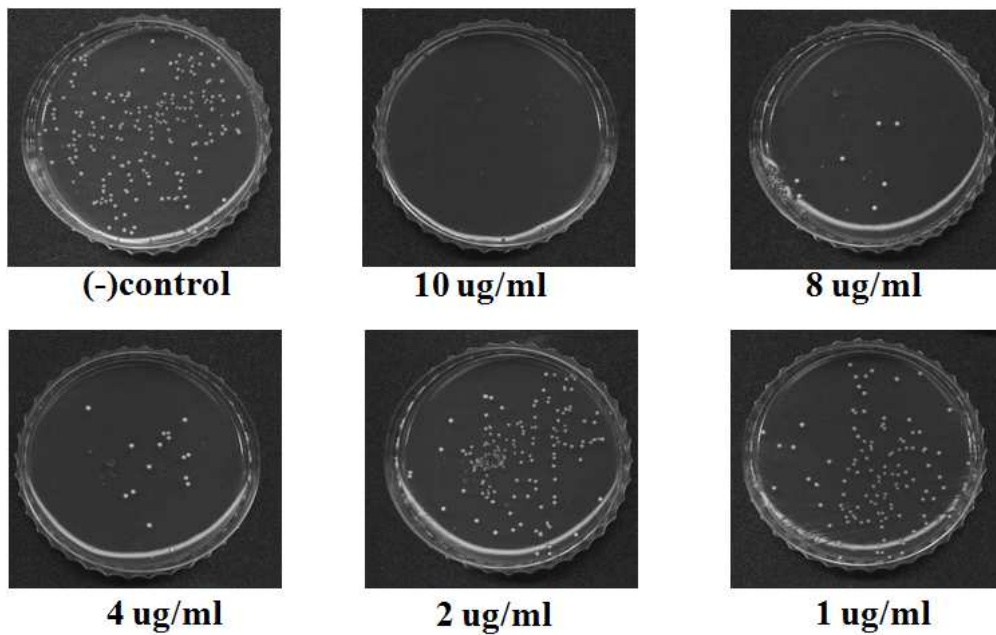


Fig. 2. Antibacterial effect of oleanolic acid against *S. sobrinus* ATCC 33478^T.

Table 1. MBC (ug/ml) values of oleanolic acid against *S. mutans* and *S. sobrinus*

Strains	MBC (ug/ml)
<i>Streptococcus mutans</i> ATCC 25175 ^T	8
<i>S. mutans</i> ChDC YM3	4
<i>S. mutans</i> ChDC YM53	4
<i>S. mutans</i> ChDC YM71	4
<i>S. mutans</i> ChDC YM217	4
<i>S. mutans</i> ChDC YM220	4
<i>Streptococcus sobrinus</i> ATCC 33478 ^T	10
<i>S. sobrinus</i> ChDC YS4	4
<i>S. sobrinus</i> ChDC YS5	4
<i>S. sobrinus</i> ChDC YS6	4
<i>S. sobrinus</i> ChDC YS7	4
<i>S. sobrinus</i> ChDC YS11	4

3-2. *Oleanolic acid*의 농도에 따른 사람 치은섬유모세포에 대한 세포생존율평가

*Oleanolic acid*의 사람 치은섬유모세포에 대한 세포생존율을 MTT 분석법으로 평가한 결과, 10 $\mu\text{g/ml}$, 5 $\mu\text{g/ml}$, 2.5 $\mu\text{g/ml}$ 의 *oleanic acid*에 대한 사람 치주섬유모세포에 대한 세포 생존율은 순수한 세포 배양 용액만을 이용한 대조군에 비해 각각 95.7%, 103.8%, 104.2%였다 (Fig. 3). 본 연구에서 사용된 *oleanolic acid*의 모든 농도에서 사람 치은섬유모세포의 형태는 순수한 세포 배양 용액만을 사용한 대조군과 거의 동일한 모양 및 세포 밀도를 보였다

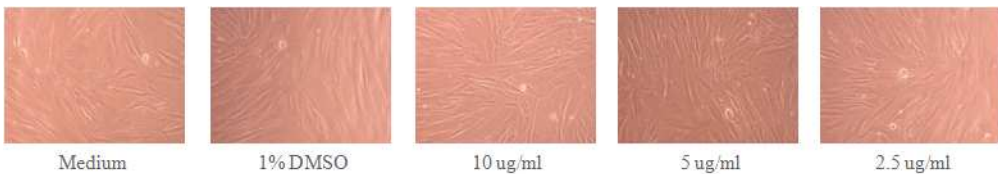
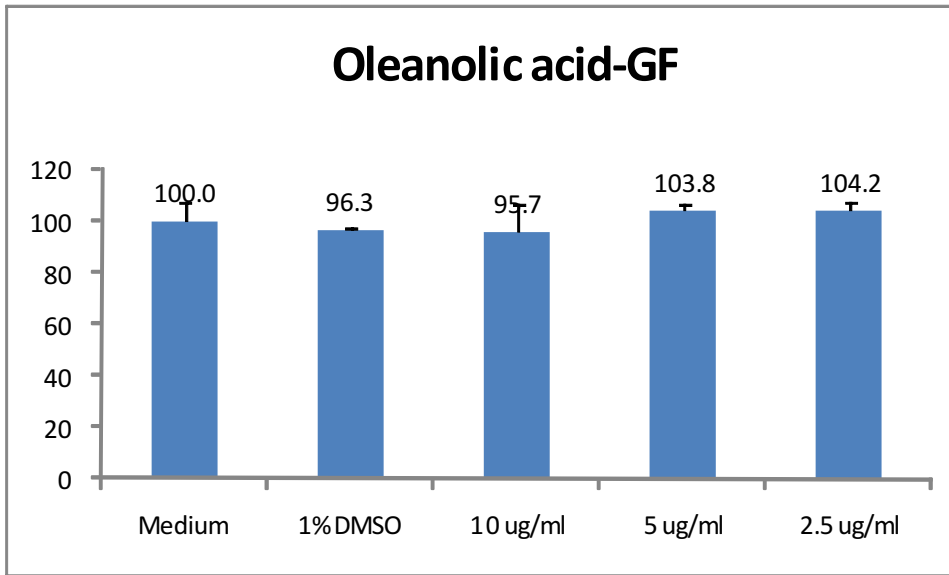


Fig. 3. Cytotoxic effect of *oleanolic acid* on human gingival fibroblast (GF). Statistically significant from control group ($P < 0.05$).

제 4 장 총괄 및 고안

본 연구의 결과 oleanolic acid은 치아우식증의 주요한 원인 균종인 *S. mutans* 및 *S. sobrinus* 표준균주들 및 임상분류 균주들에 대하여 4-10 ug/ml의 농도에서 항균작용을 갖는 것을 알 수 있었다. 최근 Fontanay 등¹⁵⁾은 병원성 기회감염의 주요한 원인균들인 *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginos* 등의 참고균주 및 항생제 내성을 보이는 임상균주들을 대상으로 oleanic acid에 대한 항균평가를 실시하였다. 그들의 연구 결과 oleanolic acid는 그람 음성 세균인 *E. coli*와 *P. aeruginosa* 균주들에는 항균 효과가 없었고, 그람 양성 세균인 *S. aureus*와 *E. faecalis* 참고균주들에서는 각각 8 μ g/ml와 4 μ g/ml의 농도에서 MIC 값을 보였다. 하지만 메티실린에 대한 항생제 내성을 갖는 *S. aureus*(methicillin-resistance *Staphylococcus aureus*, MRSA) 균주와 반코마이신에 대한 항생제 내성 (vancomycin-resistance)을 갖는 *E. faecalis* 균주에 대해서는 항균 효과가 없었다. 하지만 Horiuchi 등의 연구 결과에 의하면 8 μ g/ml의 oleanolic acid 농도에서 반코마이신에 내성을 갖는 *E. faecalis* 균주에 대한 항균 작용을 갖는 것으로 보고되었다¹⁶⁾. 이러한 두 연구결과의 차이를 현재로서는 알 수가 없기 때문에 앞으로 oleanolic acid의 세균에 대한 항균기전 연구되어야 할 것이다. 현재까지 oleanolic acid가 어떤 기전으로 항균작용을 갖는 것인지 밝혀져 있지 않지만, 그람 양성 세균에 대해서만 항균작용이 있는 것으로 봐서 세균의 세포벽 성분인 펩티도글리칸(peptidoglycan)의 합성을 차단하는 기전을 갖는 것으로 생각된다. 치아우식증의 주요한 원인균종인 *S. mutans* 및 *S. sobrinus*뿐만 아니라 전신질환과 연관된 구강정상세균 중 폐렴 및 세균성 심내막염 등의 원인균종들인 mitis 그룹의 연쇄상구균들도 그람 양성세균들이기 때문에 oleanolic acid를 구강양치용액 및 치약 등의 구강위생용품에 첨가하여 사용할 경우 치아우식증 뿐만 아니라 여러 전신질환

환의 예방에도 효과가 있을 것으로 생각된다.

치아우식증의 주요한 원인균인 *S. mutans* 및 *S. sobrinus*에 항균효과를 보이는 oleanolic acid의 농도(10 $\mu\text{g/ml}$)에서는 사람 치은점유모세포에 대한 세포독성이 없었다. Fontanay 등¹⁵⁾의 oleanolic acid의 사람 각화세포(HaCaT) 및 사람 폐 배아 섬유모세포 (MRC-5)들에 세포 생존율 실험 결과에 의하면, 52.4 mg/L ($\mu\text{g/ml}$)와 25.2 mg/L ($\mu\text{g/ml}$) 농도의 oleanolic acid를 24시간 동안 HaCaT 세포와 MRC-5 세포 각각에 처리할 경우 50%의 생존율 (the half maximum inhibitory concentration, IC₅₀)을 보였다. 이는 조직의 기원에 따른 세포들 간의 oleanolic acid에 대한 생존율 차이가 존재함이 있음을 시사해주는 결과이다. 본 연구에서는 최대 10 $\mu\text{g/ml}$ (mg/L)의 농도만을 이용하여 사람 치은점유모세포에 대한 생존율 실험을 실시하였기 때문에 다음 연구에서는 이보다 더 높은 농도에서의 세포 생존율 실험도 필요하리라 생각된다.

구강 내에는 약 500여 종의 세균이 서식하고 있고, 구강 내 발생하는 대표적인 질병들인 치아우식증, 치주질환, 치수 및 치근단 질환 및 구강 악골에 발생하는 골수염 등의 원인도 대부분 구강 내 존재하는 정상 세균총의 세균에 의한 기회감염의 결과로 알려져 있다¹⁷⁾. 이러한 구강 질환의 치료를 위해 항생제를 사용하기도 하지만, 항생제 투여에 의해 구강 내 세균들의 특정 항생제에 대한 내성획득 등의 문제 때문에 한계가 있다. 또한, *S. mutans* 및 *S. sobrinus*가 주요한 원인균종이며, 치면세균막내 연쇄상구균들의 당질 대사에 의해 발생하는 젖산 등의 산성 대사산물에 의해 치아의 법랑질 및 상아질이 탈회되어 발생하는 치아우식증을 항생제로 치료할 수 없는 특성을 갖는다. 그러므로, 많은 연구자들은 오랫동안 음식으로 사용되고 있거나, 인체에 부작용이 없는 것으로 알려진 천연물 중에서 항균작용을 보이는 물질을 추출하여 치아우식증을 비롯한 세균성 질환의 예방 및 치료에 응용하려는 연구를 진행하였다¹⁸⁻²³⁾. 본 연구에서 사용된 oleanolic acid의 경우도 여러 가지 식물성 음식과 의약품 허브와 식물에 존재하는 것으로 알려져 있다. 그러므로 앞으로 oleanolic acid를 어떤 식물에서 추출할 것일지를 정하고, 경제적으로 추출

할 수 있는 방법을 찾고, 여러 감염성 질환의 주요한 원인균종들에 대한 항균 효과를 검증하는 연구를 진행할 필요가 있다고 생각된다.

이상의 결과에 의하면, 치아우식증의 원인균종에 대한 항균작용을 갖는 oleanolic acid의 농도에서는 사람 치은섬유모세에 대한 세포독성은 보이지 않기 때문에 치아우식증 예방을 위한 구강양치용액 개발에 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

5 장 결 론

구강청결제 및 치약의 첨가제로서 oleanolic acid를 사용가능성을 검토하기 위하여 치아아우식증 원인균종인 *S. mutans*와 *S. sobrinus*에 대한 항균실험 및 치은섬유모세포에 대한 세포생존율을 평가하여, 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. *S. mutans* 및 *S. sobrinus* 균주에 대한, oleanolic acid의 MBC 값은 4 μg /ml이었다 .
2. Oleanolic acid의 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 농도에 대한 사람 치은섬유모세포에 대한 세포 생존율은 순수한 세포 배양 용액만을 이용한 대조군에 비해 각각 95.7%, 103.8%, 104.2%이었다.
3. 본 연구에서 사용된 oleanolic acid의 모든 농도에서 사람 치은섬유모세포의 형태는 순수한 세포 배양 용액만을 사용한 대조군과 거의 동일한 세포 형상 및 세포 밀도를 보였다.

이상의 결과에 의하면, 치아우식증의 원인균종에 대한 항균작용을 갖는 oleanolic acid의 농도에서는 사람 치은섬유모세포에 대한 세포독성은 보이지 않기 때문에 치아우식증 예방을 위한 구강세정제 개발에 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- [1] Hull PS. Chemical inhibition of plaque. *J Clin Periodontol* 1980; 7:431 - 442.
- [2] Mackie I, Blinkhorn A. Oral Health. Centre for pharmacology, postgraduate education; 1995. 33 - 66.
- [3] Pretty IA, Edgar WM, Higham SM. The erosive potential of commercially available mouthrinses on enamel as measured by quantitative light-induced fluorescence (QLF). *J Dent* 2003; 31(5):313 - 319.
- [4] Pontefract H, Hughes J, Kemp K, Yates R, Newcombe RG, Addy M. The erosive effects of some mouth rinses on enamel. A study in situ. *J Clin Periodontol* 2001; 28(4): 319 - 24.
- [5] Addy M, Loyn T, Adams D. Dentine hypersensitivity-effects of some proprietary mouthwash on the dentine smear layer: a SEM study. *J Dent* 1991; 19(3):148 - 52.
- [6] Weiner R, Millstein P, Hoang E, Marshall D. The effect of alcoholic and non-alcoholic mouthwashes on heat-treated composite resin. *Oper Dent* 1997;22(6):249 - 53.
- [7] Asmussen E. Softening of BISGMA-based polymers by ethanol and by organic acids of plaque. *Scand J Dent Res* 1984; 92(3):257 - 261.
- [8] Kahkonen, M. P., Hopia, A. I., Vuorela, H. J., Rauha, J., Pihlaja, K., Kujala, T. S., & Heinonen, M. Antioxidant activity of plant extracts containing phenolic compounds. *J Agri Food Chem* 1999; 47:3954 - 3962.
- [9] Kim, D. O., Chun, O. K. Y., Kim, Y. J., Moon, H. Y., & Lee, C. Y.

- Quantification of polyphenolics and their antioxidant capacity in fresh plums. *J Agri Food Chem* 2003; 51, 6509 - 6515.
- [10] Kubo, I., Muroi, H., & Himejima, M. Antimicrobial activity of green tea flavor components and their combination effects. *J Agri Food Chem* 1992; 40, 245 - 248.
- [11] Nishino H, Nishino A, Takayasu J, Hasegawa T, Iwashima A, Hirabayashi K, et al. Inhibition of the tumor-promoting action of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate by some oleanane-type triterpenoid compounds. *Cancer Res* 1988; 48, 5210 - 5215.
- [12] Liu J. Pharmacology of oleanolic acid and ursolic acid. *J Ethnopharmacol* 1995; 49, 57 - 68.
- [13] Sato H, Genet C, Strehle A, Thomas C, Lobstein A, Wagner A, et al. Anti-hyperglycemic activity of a TGR5 agonist isolated from *Olea europaea*. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 362, 793 - 798.
- [14] Park JC, Kim YB, Kim HJ, Jang HS, Kim HS, Kim BO, Han KY. Isolation and characterization of cultured human periodontal ligament fibroblast-specific cDNAs. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001; 282, 1145-1153.
- [15] Fontanay S, Grare M, Mayer J, Finance C, Duval RE. Ursolic, oleanolic and betulonic acids: Antibacterial spectra and selectivity indexes. *J. Ethnopharmacol*. 2008; 120, 272-276.
- [16] Horiuchi K, Shiota S, Hatano T, Yoshida T, Kuroda T, Tsuchiya T. Antimicrobial activity of oleanolic acid from *Salvia officinalis* and related compounds on vancomycin-resistant enterococci (VRE). *Biol Pharm Bull*. 2007; 30(6), 1147-1149.
- [17] Paster BJ, Boches SK, Galvin JL, Ericson RE, Lau CN, Levanos VA, Sahasrabudhe A, Dewhirst FE. Bacterial diversity in human

subgingival plaque. *J Bacteriol.* 2001 Jun;183(12):3770-3783.

- [18] 권영선, 고영무, 김병옥, 수종의 치주질환 원인균에 대한 oleanolic acid의 항균효과. *대한치과기재학회지.* 2006; 33, 395-405.
- [19] Kahkonen, M. P., Hopia, A. I., Vuorela, H. J., Rauha, J., Pihlaja, K., Kujala, T. S., & Heinonen, M. Antioxidant activity of plant extracts containing phenolic compounds. *J Agri Food Chem* 1999; 47; 3954 - 3962.
- [20] Kim, D. O., Chun, O. K. Y., Kim, Y. J., Moon, H. Y., & Lee, C. Y. Quantification of polyphenolics and their antioxidant capacity in fresh plums. *J Agri Food Chem* 2003; 51, 6509 - 6515.
- [21] Kubo, I., Muroi, H., & Himejima, M. Antimicrobial activity of green tea flavor components and their combination effects. *J Agri Food Chem* 1992; 40, 245 - 248.
- [22] Kwon, Y. S., Kim, S. S., Sohn, S. J., Kong, P. J., Cheong, I. Y., Kim, C.M., & Chun, W. Modulation of suppressive activity of lipopolysaccharide-induced nitric oxide production by glycosidation of flavonoids. *Archives of Pharma. Res.* 2004; 27(7), 751 - 756.
- [23] Salomão, K., Dantas, A.P., Borba, C.M., Campos, L.C., Machado, D.G., Aquino Neto, F.R., de Castro, S.L., Chemical composition and microbicidal activity of extracts from Brazilian and Bulgarian propolis. *Lett Applied Microbiol* 2004; 38, 87 - 92.

저작물 이용 허락서

학 과	치의공	학 번	20077442	과 정	박사
성 명	한글: 하 우 형 한문 : 河 宇 炯 영문 : Ha Woo-Hyung				
주 소	충북 청주시 상당구 금천동 285번지 드림메디컬 201호 웰치과의원				
연락처	011-9114-0987	E-MAIL	denthwh@naver.com		
논문제목	한글: 올레인산의 <i>Streptococcus mutans</i> 및 <i>S. sobrinus</i> 에 대한 항균효과				
	영어: Antimicrobial Effect of Oleanolic Acid against <i>Streptococcus mutans</i> and <i>S. sobrinus</i>				

본인이 저작한 위의 저작물에 대하여 다음과 같은 조건아래 조선대학교가 저작물을 이용할 수 있도록 허락하고 동의합니다.

- 다 음 -

1. 저작물의 DB구축 및 인터넷을 포함한 정보통신망에의 공개를 위한 저작물의 복제,
기억장치에의 저장, 전송 등을 허락함
2. 위의 목적을 위하여 필요한 범위 내에서의 편집·형식상의 변경을 허락함.
다만, 저작물의 내용변경은 금지함.
3. 배포·전송된 저작물의 영리적 목적을 위한 복제, 저장, 전송 등은 금지함.
4. 저작물에 대한 이용기간은 5년으로 하고, 기간종료 3개월 이내에 별도의 의사 표시가
없을 경우에는 저작물의 이용기간을 계속 연장함.
5. 해당 저작물의 저작권을 타인에게 양도하거나 또는 출판을 허락을 하였을
경우에는
1개월 이내에 대학에 이를 통보함.
6. 조선대학교는 저작물의 이용허락 이후 해당 저작물로 인하여 발생하는 타인에
의한
권리 침해에 대하여 일체의 법적 책임을 지지 않음
7. 소속대학의 협정기관에 저작물의 제공 및 인터넷 등 정보통신망을 이용한
저작물의
전송·출력을 허락함.

동의여부 : 동의(0) 반대()

2008 년 12 월 일

저작자: 하 우 형 (서명 또는 인)

조선대학교 총장 귀하