

식용 식물자원으로부터 활성물질의 탐색-XXIV. - 식용 식물 추출물의 항암 활성 -

곽호영 · 권병목¹ · 송명종 · 이진희² · 양혜정 · 김대근³ · 안은미⁴ · 백남인*
경희대학교 생명공학원 및 식물대사연구센터, ¹한국생명공학연구원, ²서울의약연구소,
³우석대학교 약학대학, ⁴대구한의대학교 한방식품약리학과

Development of Biologically Active Compounds from Edible Plant Sources-XXIV. - Anti-cancer Activity of Alcohol Extracts from Edible Plants -

Ho-Young Kwak, Byoung-Mog Kwon¹, Myoung-Chong Song, Jin-Hee Lee²,
Hye-Joung Yang, Dae-Keun Kim³, Eun-Mi Ahn⁴ and Nam-In Baek*

Graduate School of Biotechnology & Plant Metabolism Research Center, Kyung Hee University, Suwon 446-701, Korea

¹Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology, Daejeon 305-333, Korea

²Seoul Pharma Laboratories, Seoul 153-775, Korea

³Department of Pharmacy, Woosuk University, Jeonju 565-701, Korea

⁴Department of Oriental Medicine Biofood Science, Daegu Hanny University, Gyeongsan 712-715, Korea

Abstract – The screening of anti-cancer activity for the MeOH extracts of 163 natural sources, which were registered as edible plants by Korea Food & Drug Administration, exhibited 9 extracts to have significant inhibitory effects on farnesyl-protein transferase (FPTase) and phosphatase of regenerating liver-3 (PRL-3). In order to confirm the inhibitory activity of these active extracts, the activity assay was repeated for some fractions obtained from the active extracts using Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC). Some fractions of *Carya illinoensis*, *Chlorella vulgaris*, *Panicum miliaceum*, *Perilla frutescens*, *Rosmarinus officinalis* showed over 50% inhibitory activity on FPTase as well as those of *Capsella bursa-pastoris*, *C. illinoensis*, *C. vulgaris*, *Coix lacrymajobi*, *Myristica fragrans*, *P. miliaceum*, *R. officinalis* did over 50% inhibitory activity on PRL-3.

Key words – edible plant, anti-cancer, FPTase, STAT3, PRL-3

현대의학은 계속 발달하고 있지만 암은 여전히 치료하기 힘든 질병 중의 하나로 인식되고 있다. 한국에서는 암이 전체 사망률의 가장 주요한 원인 중의 하나로 지적되고 있고, 치료방법이 분명치 않아 현재에도 인류의 건강을 위협하는 질병으로 남아 있다. 암의 원인으로는 흡연, 식이, 대기오염, 자외선이나 방사선, 바이러스 등의 환경적 요인이 80~90%를 차지하며 그밖에 유전과 성별에 의한 것이 차지하고 있다.¹⁾ 환경적 요인 중에는 식이가 30~60%로 가장 큰 비중을 차지하며,²⁾ 이런 식이 성분 중에는 암을 발생시키는 발암물질도 존재하지만 암의 발생을 억제하거나 지연시키는 성분들도 포함되어 있다.³⁾ 현재 암치료에 사용되고 있는 방

법으로는 화학요법, 방사선요법, 외과적 수술 등을 들 수 있다. 이러한 치료 방법은 한계가 있으며 부작용으로 인해 많은 문제점을 가지고 있어서 최근 부작용이 적은 화학적 암 예방제 (cancer chemopreventive agent)에 대한 연구가 진행되고 있다. 화학적 암 예방제는 천연화합물이나 합성화합물을 이용하여 암을 조절, 예방 및 치료하는 의미를 가진다.⁴⁾ 그러나 합성화합물이 천연화합물보다 문제점이 많은 것으로 나타났고 식품과 천연물 중에 암의 발생을 억제하거나 지연시키는 성분들이 다수 포함되어 있는 것으로 알려짐에 따라 현재는 전 세계적으로 천연물을 이용한 암 예방 연구가 많이 행해지고 있고⁵⁾ 보다 효과적인 항암물질을 찾고자 하는 연구의 필요성이 대두되고 있다.

인체의 암은 다양한 발암유전자의 발현에 의해서 발병하

*교신저자 (E-mail): nibaek@khu.ac.kr
(FAX): 031-201-2157

는 질환이다. 그 중에서도 *ras* 발암유전자는 인체 암의 30-50%에서 발견 되고 있다.⁶⁾ 세포내에서 *ras*는 세포 증식, 분화 등과 같은 다양한 기능을 수행하는데, 이 *ras* 유전자에 의해서 발현되는 *ras* 단백질은 원형질막에 결합하여야 하므로 이를 막으면 그 활성을 조절할 수 있다.⁷⁾ 이 과정에 관여하는 효소가 farnesyl-protein transferase (FPTase)이고 이의 활성을 조절하는 물질을 천연자원으로부터 탐색하고자 하였다.

Signal transducer and activator of transcription (STAT)는 세포질 내에 존재하며, 비활성형으로 있다가 여러 가지 cytokine이나 호르몬의 자극에 의해 인산화를 통해 활성화되고, 이합체 (dimer)를 형성한 후 핵 내로 이동하여 유전자의 전사를 조절하는 단백질군이다. Cytokine에 의해 유발되는 다양한 생물학적 반응에서 STAT의 중요성과 필요성이 밝혀졌으며, STAT은 다양한 종류의 유전자 발현을 조절함으로써 결국에는 세포의 분화, 생존, 증식, 사멸 등을 유발한다.⁸⁾ 현재까지 사람에서 총 7가지의 STAT 유전자가 발견되었으며, 이 중 STAT3의 유전자는 11번 염색체에 존재한다.⁹⁾ 최근 보고에 의하면, 비정상적인 STAT3의 활성이 여러 암세포조직에서 보고되고 있고,¹⁰⁾ 이의 활성을 조절하는 물질의 개발은 새로운 항암제 개발에 유용하게 활용될 수 있다.

암의 무서움은 그 전이성 (metastasis)에 있으며, 암으로 인한 사망의 대부분은 암전이로 설명된다. 현재 임상적으로 입증된 보편적 암 치료 방법이 외과 수술이지만, 원발암 (primary cancer)이 제거되더라도 다른 조직으로 전이된 암세포에 의해 환자의 치료가 어렵게 된다. 최근에 phosphatase of regenerating liver-3 (PRL-3)라는 탈인산화 효소가 놀라울 정도로 일관되게 모든 전이세포에서 과다 발현되어 관찰되었고, PRL-3의 발현 정도는 암의 진행에 따라 증가하는데, 정상적 대장 상피세포에서는 그 발현이 나타나지 않지만, 비전이성 초기종양에서는 중간 정도 발현되며, 전이상태의 세포에서는 과발현되고 있다.¹¹⁾ 그러므로 이 효소의 활성을 저해하는 물질의 개발은 암전이억제제 개발의 중요한 전기를 마련해 줄 것이다. 이와 관련되어 최근 FPTase 활성으로 유방암에 대한 연구가 이루어지고 있으며,¹²⁾ STAT 활성으로 종양형성에 관한 연구,¹³⁾ PRL-3 활성으로 위암 및 위암에 대한 치료제에 대한 연구¹⁴⁾가 많이 이루어지고 있다.

따라서 본 실험에서는 오랜 동안 인간의 건강을 유지하거나 식품으로 섭취해 온 안전성이 확인된 식물, 즉 식품의약품안전청에서 식품원료로 인정한 163종의 식물 추출물에 대하여 암과 관련된 효소, 즉 FPTase, STAT3, PRL-3의 억제활성을 탐색하였다. 이를 바탕으로 새로운 항암물질 연구의 기초자료를 확보하고 천연 항암제로서의 가능성을 검토하고자 하였다.

재료 및 방법

실험재료 - 본 실험에 사용된 시료는 식품의약품안전청

에서 허가된 식품원료 163종을 수원에 위치한 농수산물 시장 및 대형 마켓 등에서 2005년 1월에 구입하여 사용하였다. 우석대학교 약학대학 생약학실의 김대근 교수가 동정하였으며, 표본시료 (KHU0501001-KHU0501163)는 경희대학교 생명공학원 천연물화학실험실에 보관되어 있다.

시약 및 실험기기 - FPTase 억제활성 실험은 Pharmacia Biotech (UK)사의 Q-sepharose와 Amersham (UK)사의 Farnesyl transferase [³H] SPA enzyme assay kit를 사용하였고, STAT3 억제활성 실험은 Wallac (USA)사의 luminometer를 사용하였다. PRL-3 억제활성 실험은 Clontech (Japan)사의 human brain Quick-Clone cDNA를 사용하였고, 시료의 추출과 분획에 사용한 유기 용매는 대정화학주식회사에서 생산한 1급 시약을 사용하였다.

활성 측정용 시료 제조 - 구입한 163종 식물에 대하여 곡류, 견과류, 종자 등 건조된 시료 (50 g)는 미세하게 분쇄한 후, 80% MeOH 수용액 (0.5 L×2)을 이용하여 실온에서 24시간 추출하였고, 과실이나 잎, 줄기, 뿌리 등 덜 건조된 시료 (500 g)는 세절한 후, 100% MeOH 수용액 (1 L×2)을 이용하여 실온에서 24시간 추출하여 여과, 농축한 후 측정용 시료로 사용하였다. 1차 활성 측정 후 유의한 활성이 있는 것으로 확인된 9종의 추출물에 대하여 활성을 확인하기 위해 각 추출물로부터 중저압시료분획기(BioMechatronic Co., Ltd., SP system; column, Biotage Co., 250×4.6 mm flash cartridge column)를 이용하여 3~7종의 소분획을 조제하여 2차 측정용 시료로 사용하였다. 각 추출물 200 mg씩을 취하여 적절한 비율의 MeOH 과 CHCl₃ 혼합용매를 사용하여 400 µl에 녹인 후, 칼럼에 주입하였다. 용출용매는 *n*-hexane-EtOAc (1:1, 20 mL), CHCl₃ (20 mL), CHCl₃-MeOH (10:1, 3:1, 각 20 mL) 및 MeOH (20 mL)를 사용하였으며, 5 mL 씩 분취하였다. 각 분취액을 TLC로 확인한 후, 유사한 것끼리 모아 농축하였다.

발암유전자 FPTase 억제 활성 검색¹⁵⁾ - FPTase 활성 검사는 [³H]-scintillation proximity assay (SPA) 방법을 이용하여 실시하였다. FPTase 활성은 Biotin-KKKSKTKCVIM (FPTase의 기질로서 Ki-Ras C-terminal sequence)에 [³H] farnesyl pyrophosphate로부터 [³H] farnesyl group의 전이를 측정하여 결정 하였다. 반응용액(최종 부피: 100 µl)은 50 mM HEPES, pH 7.5, 30 mM MgCl₂, 20 mM KCl, 5 mM DTT, 0.01% triton X-100, 150~250 mM [³H] farnesyl pyrophosphate (60 µM, 1 Ci/µl), 5 µg의 부분 정제된 FPTase, 10~200 nM Biotin-KKKSKTKCVIM을 포함하고 있으며, 시료는 DMSO(vehicle)에 녹여 첨가하였다. 60분 동안 37°C에서 반응시킨 후, 150 µl의 STOP/bead 시약을 첨가하여 반응을 정지시켰다. 시료를 잘 섞은 후 실온에서 30분 동안 방치한 후, 1450 Microbeta Counter (Wallac, USA)를 이용하여, Biotin-KKKSKTKCVIM에 transfer된 [³H]

farnesyl의 양을 측정함으로써 FPTase 활성을 측정하였다. 효소 억제활성은 vehicle만 넣은 시료에서의 효소 활성도에 대한 퍼센트(%)로 나타내었다.

전사인자 STAT3 억제 활성 검색⁸⁾ - STAT3의 저해제 탐색은 Dual-luciferase assay 법을 이용하여 luciferase 활성을 측정함으로써 수행하였다. 이 탐색법은 promoter 부위에 STAT3의 결합에 의하여 firefly luciferase의 발현이 촉진되는 plasmid (pSTAT3-TA-Luc)와, STAT3의 결합과 무관하게 renilla luciferase를 발현시키는 plasmid (pRL-TK)를 세포로 co-transfection시키는 방법으로 확보하였다. 이들 receptor gene을 transfection시키고 24시간 경과 후 활성을 측정하고자 하는 화합물을 처리하고, 그로부터 다시 24시간 경과 후 세포를 lysis시킨 후 luciferase 활성을 측정함으로써 화합물들에 의하여 유발되는 STAT3와 DNA간의 상호작용 저해 여부를 평가하였다. 세포 내에서 발현된 각각의 firefly luciferase와 renilla luciferase 활성은 beetle luciferin과 coelenterazine을 순차적으로 첨가한 후 560 nm에서의 luminolence를 측정함으로써 얻었다. 측정된 firefly luciferase의 활성은 STAT3와 DNA의 결합 활성을 의미하며, renilla luciferase의 활성은 처리군마다 firefly luciferase의 활성 값을 보정하기 위하여 사용되었다.

암전이 관련 효소 PRL-3 억제 활성 검색¹¹⁾ - PRL-3의 활성 검색은 6,8-difluoro-4-methylumbelliferyl phosphate (DiFMUP)를 이용하여 수행하였다. 얼음 위에 놓여있는 96 well plate의 각 well에 substrate (DiFMUP) 5 μ M을 포함한 buffer (20 mM Tris-HCl, pH 8.0, 0.01% Triton X-100, 10 mM DTT) 180 μ l을 넣어 주었다. 얼음물 속에 보관된 활성 측정용 화합물 10 μ l씩을 각 well에 넣고 잘 섞어준 다음, 5 μ M PRL-3 단백질 용액을 10 μ l 넣어 전체 양을 200 μ l로 만들었다. 이 혼합물을 상온에서 5분 동안 반응시킨 후, 20 μ M sodium orthovanadate를 첨가하여 반응을 종결하였다. PRL-3의 활성은 fluorimeter를 사용하여 excitation/emission 355 \pm 38 nm/460 \pm 25 nm 파장에서 흡광도를 측정하여, 활성 억제제 대신에 DMSO를 넣은 비교시료에 대한 퍼센트로 확인하였다.

결과 및 고찰

식품의약품안전청에서 식품원료로 인정된 163종 식물을 MeOH 또는 80% MeOH로 추출하여 알코올 추출물을 조제하였다. 각 시료의 추출물을 50 μ g/ml로 처리하여 발암관련 유전자 중의 하나인 FPTase, 암 전사 인자 중의 하나인 STAT3 및 암전이 관련 효소 중의 하나인 PRL-3에 대한 억제활성을 검색하였다.

발암관련 유전자 FPTase에 대하여 억제활성을 50% 이상 보인 시료는 13종으로, 피칸 (*Carya illinoensis*), 계지

(*Cinnamomum cassia*), 계피 (*Cinnamomum cassia*), 정향 (*Eugenia caryophyllata*), 호두 (*Juglans regia*), 망고 (*Mangifera indica*), 달맞이꽃 (*Oenothera erythrosepala*), 차조기 (*Perilla frutescens*), 소립 (*Pinus densiflora*), 상수리 (*Quercus acutissima*), 장미꽃 (*Rosa banksiae*), 로즈마리 (*Rosmarinus officinalis*), 복분자 (*Rubus coreanus*)였으며, 그 중 75% 이상 보인 시료는 4종으로 피칸 (*C. illinoensis*), 계지 (*C. cassia*), 계피 (*C. cassia*), 호두 (*J. regia*)였다. 암전사인자인 STAT3 억제활성을 보이는 천연소재 추출물의 경우는 현재까지 보고된 예가 극히 드물다. 이번 실험에서 STAT3에 대하여 10% 이상 억제활성을 보인 시료는 4종으로 목이버섯 (*Auricularia auricula-judae*), 감 (*Diospyros Kaki*), 육두구 (*Myristica fragrans*), 강낭콩 (*Phaseolus vulgaris*)이었으며, 50% 이상 억제활성을 보인 시료는 1종으로 육두구 (*M. fragrans*)였는데 이것은 75.6%의 억제활성을 보였다. 한편 암전이 관련 효소 PRL-3에 대하여 억제활성을 50% 이상 보인 시료는 24종으로 녹차 (*Camellia sinensis*), 냉이 (*Capsella bursa-pastoris*), 피칸 (*C. illinoensis*), 클로렐라 (*Chlorella vulgaris*), 울무 (*Coix lacrymajobi*), 목화씨 (*Gossypium indicum*), 해바라기 (*Helianthus annuus*), 호두 (*J. regia*), 육두구 (*M. fragrans*), 달맞이꽃 (*O. erythrosepala*), 올리브 (*Olea europaea*), 흑향미 (*Oryza sativa*), 기장 (*Panicum miliaceum*), 차조기 (*P. frutescens*), 소립 (*P. densiflora*), 석류 (*Punica granatum*), 도토리 (*Quercus acutissima*), 상수리 (*Q. acutissima*), 로즈마리 (*R. officinalis*), 복분자 (*R. coreanus*), 검은깨 (*Sesamum indicum*), 조 (*Setaria italica*), 갈파래 (*Ulva lactuca*), 찰옥수수 (*Zea mays*)였으며, 75% 이상 보인 시료는 2종으로 울무 (*C. lacrymajobi*), 기장 (*P. miliaceum*)이었다 (Table I).

위에서 유의한 활성이 있는 것으로 확인된 추출물 중 활성보고가 미비한 9종의 추출물에 대하여 활성을 확인하기 위하여 각 추출물로부터 소분획을 조제하여 다시 활성을 측정하였다. 각 추출물로부터 중저압시료분획기를 이용하여 3~7종의 소분획을 조제하였고, 각 소분획에 대하여 FPTase와 PRL-3에 대한 억제활성을 재측정 하였다.

재측정 결과 FPTase에 대하여 억제활성이 50% 이상인 시료는 피칸 (*C. illinoensis*)의 1, 2, 3번 분획, 클로렐라 (*C. vulgaris*)의 4번 분획, 기장 (*P. miliaceum*)의 2번 분획, 차조기 (*P. frutescens*)의 4번 분획, 로즈마리 (*R. officinalis*)의 2번 분획이었다. 또한 PRL-3 억제활성 50% 이상인 시료는 냉이 (*C. bursa-pastoris*)의 3번 분획, 피칸 (*C. illinoensis*)의 1, 3번 분획, 클로렐라 (*C. vulgaris*)의 3번 분획, 울무 (*C. lacrymajobi*)의 3번 분획, 육두구 (*M. fragrans*)의 2, 3번 분획, 기장 (*P. miliaceum*)의 1, 2, 3번 분획, 로즈마리 (*R. officinalis*)의 2, 3번 분획이었다 (Table II).

이 결과를 종합해볼 때, FPTase와 PRL-3모두에 대하여

Table I. Inhibitory activity (%) of methanol extracts from edible plants on FPTase, STAT3 and PRL-3.

Scientific name	Korean name	Plant Part	FPTase (50 ug/ml)	STAT3 (50 ug/ml)	PRL-3 (50 ug/ml)
<i>Acanthopanax sessiliflorus</i>	Ogapi (오가피)	roots	11.6	-156.2	41.3
<i>Acanthopanax sessiliflorus</i>	Ogapi (오가피)	stems	19.6	-88.3	47.2
<i>Actinidia arguta</i>	Darae (다래)	fruits	-11.5	-26.0	-2.5
<i>Adenophora triphylla</i>	Jandae (잔대)	roots	24.1	-78.8	17.0
<i>Agaricus bisporus</i>	Yangsongibeoseot (양송이버섯)	fruit body	29.3	-2.8	14.2
<i>Allium cepa</i>	Yangpa (양파)	roots	25.0	3.0	18.9
<i>Allium chinense</i>	Lakgyo (락교)	fruits	1.3	-68.6	18.5
<i>Allium fistulosum</i>	Pa (파)	stems	21.6	-33.6	17.4
<i>Allium sativum</i>	Maneul (마늘)	fruits	10.8	-23.6	8.4
<i>Allium schoenoprasum</i>	Golpa (골파)	stems	-8.4	-18.6	30.9
<i>Ananas comosus</i>	Pineapple (파인애플)	fruits	14.4	-35.6	12.3
<i>Angelica gigas</i>	Danggwi (당귀)	roots	-21.1	-48.6	<-200
<i>Angelica gigas</i>	Danggwi (당귀)	leaves	-40.3	-21.7	-105.6
<i>Angelica keiskei</i>	Sinseoncho (신선초)	leaves	10.4	-55.9	-61.1
<i>Apium graveolens</i>	Celery (셀러리)	leaves	-18.6	-28.7	-2.0
<i>Arachis hypogaea</i>	Tang-kong (땅콩)	fruits	-19.6	-61.0	10.3
<i>Aralia elata</i>	Dureup (두릅)	stems	-24.2	-64.8	1.9
<i>Artemisia princeps</i>	Ssug (쑥)	leaves	33.3	-73.5	<-200
<i>Asparagus officinalis</i>	Asparagus (아스파라거스)	stems	7.5	-30.6	8.6
<i>Aster scaber</i>	Chwi (취)	leaves	20.3	-38.1	18.1
<i>Auricularia auricula-judae</i>	Mogibeoseot (목이버섯)	fruit body	-38.1	20.4	20.7
<i>Brassica campestris</i>	Yuchaessi (유채씨)	seeds	26.8	-41.3	38.7
<i>Brassica juncea</i>	Gat (갯)	leaves	-7.4	-12.3	14.6
<i>Brassica juncea</i>	Gyeoja (겨자)	leaves	24.9	-33.0	7.3
<i>Brassica oleracea</i>	Kale (케일)	leaves	13.3	-22.7	49.1
<i>Brassica oleracea</i>	Yangbaechu (양배추)	leaves	30.7	-50.9	19.4
<i>Brassica rapa</i>	Sunmu (순무)	roots	-28.1	-17.4	15.8
<i>Brassica rapa</i>	Baechu (배추)	leaves	12.0	-29.9	4.5
<i>Camellia sinensis</i>	Nokcha (녹차)	leaves	20.8	-37.4	55.6
<i>Capsella bursa-pastoris</i>	Nangi (냉이)	whole	-2.1	-18.5	54.1
<i>Capsicum annuum</i>	Gochu (고추)	fruits	-18.6	-22.4	15.1
<i>Capsicum annuum</i>	Paprica (파프리카)	fruits	12.5	-1.3	-85.9
<i>Capsicum annuum</i>	Pimang (피망)	fruits	14.8	-40.9	16.3
<i>Capsosiphon fulvescens</i>	Maesaengi (매생이)	leaves	-22.6	-61.8	20.0
<i>Carica papaya</i>	Papaya (파파야)	fruits	11.5	-21.4	23.1
<i>Carthamus tinctorius</i>	Honghwassi (홍화씨)	seeds	-8.2	-120.6	20.7
<i>Carya illinoensis</i>	Pecan (피칸)	fruits	81.3	-69.3	64.8
<i>Cassia obtusifolia</i>	Gyeolmyeongja (결명자)	fruits	5.3	-91.5	-61.8
<i>Castanea crenata</i>	Bam (밤)	fruits	4.0	-38.0	26.6
<i>Chaenomeles sinensis</i>	Mogwa (목화)	fruits	-1.3	-97.0	10.2
<i>Chlorella vulgaris</i>	Chlorella (클로렐라)	whole	11.5	-27.7	72.9
<i>Cichorium endivia</i>	Endive (엔디브)	leaves	18.9	-21.4	17.3

Table I. Continued

<i>Cichorium intybus</i>	Chicory (치커리)	leaves	19.6	-15.6	4.7
<i>Cinnamomum cassia</i>	Gyeji (계지)	branch	81.4	-47.5	34.4
<i>Cinnamomum cassia</i>	Gyepi (계피)	barks	93.3	-68.1	32.1
<i>Citrullus vulgaris</i>	Subak (수박)	flesh	2.3	-52.1	9.3
<i>Citrullus vulgaris</i>	Subak (수박)	skin of fruits	1.3	-57.6	12.8
<i>Citrullus vulgaris</i>	Subak (수박)	seeds	-10.1	-25.7	2.1
<i>Citrus limon</i>	Lemon (레몬)	fruits	-15.3	-16.9	-12.4
<i>Citrus paradisi</i>	Jamong (자몽)	fruits	1.5	-22.3	-5.5
<i>Citrus sinensis</i>	Orange (오렌지)	fruits	20.5	-19.3	9.4
<i>Citrus unshiu</i>	Milgam (밀감)	fruits	-24.9	-11.4	5.9
<i>Coix lacrymajobi</i>	Yulmu (율무)	fruits	20.2	-30.2	77.4
<i>Colocasia antiquorum</i>	Toran (토란)	fruits	13.1	8.1	10.0
<i>Commiphora molmol</i>	Molyak (몰약)	barks	18.1	-48.7	-7.5
<i>Coriolus versicolor</i>	Gureumbeoseot (구름버섯)	fruit body	-2.5	-94.2	-30.9
<i>Corylus heterophylla</i>	Gaeam (개암)	fruits	-28.0	-2.2	40.8
<i>Cucumis melo</i>	Chamoe (참외)	fruits	9.9	-6.3	20.9
<i>Cucumis melo</i>	Melon (메론)	fruits	4.9	-31.3	2.0
<i>Cucumis sativus</i>	Oi (오이)	fruits	36.4	-31.9	21.3
<i>Cucurbita moschata</i>	Hobak (호박)	fruits	-8.6	-35.2	47.4
<i>Daucus carota</i>	Danggeun (당근)	fruits	-21.2	-51.6	3.7
<i>Dioscorea batatas</i>	Ma (마)	roots	-3.4	-23.0	14.4
<i>Diospyros Kaki</i>	Gam (감)	fruits	5.5	14.1	14.8
<i>Durio zibethinus</i>	Durian (두리안)	fruits	-8.6	-27.8	10.2
<i>Elletaria cardamomum</i>	Sodugu (소두구)	fruits	13.0	<-200	-23.2
<i>Eucommia ulmoides</i>	Duchung (두충)	roots	9.0	-49.2	2.7
<i>Eugenica caryophyllata</i>	Jeonghyang (정향)	cloves	69.9	-23.1	-32.8
<i>Euphoria longana</i>	Yongan (용안)	fruits	22.1	-40.1	17.2
<i>Ficus carica</i>	Muhwagwa (목화씨)	leaves	-37.4	-69.6	7.7
<i>Flammulina velutipes</i>	Paengibeoseot (팽이버섯)	fruit body	16.6	-34.6	16.1
<i>Foeniculum vulgare</i>	Hoehyang (회향)	fruits	0.1	-76.1	17.8
<i>Fortunella mararita</i>	Geumgyul (금귤)	fruits	19.5	-25.9	15.6
<i>Fragaria ananassa</i>	Ttalgı (딸기)	fruits	-13.2	7.6	10.3
<i>Ganoderma lucidum</i>	Yeongjibeoseot (영지버섯)	fruit body	28.3	-50.3	10.3
<i>Garcinia mangostana</i>	Mangosteen (망고스틴)	fruits	28.9	-77.2	15.0
<i>Ginkgo biloba</i>	Eunhaeng (은행)	fruits	15.2	-55.4	22.9
<i>Glycine max</i>	Baektae (백태)	fruits	-31.8	-26.2	11.4
<i>Glycine max</i>	Daedu (대두)	fruits	-7.9	-23.1	-6.2
<i>Glycine max</i>	Geomjeongkong (검은콩)	fruits	2.3	-30.6	17.5
<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	Gamcho (감초)	roots	8.6	-45.3	-3.5
<i>Gossypium indicum</i>	Mokhwassi (목화씨)	seeds	8.0	-32.0	71.5
<i>Helianthus annuus</i>	Haebargi (해바라기)	seeds	14.6	-54.6	56.3
<i>Hizikia fusiforme</i>	Tot (뚝)	leaves	11.6	-31.4	36.0
<i>Hordeum vulgare</i>	Bori (보리)	fruits	6.5	-54.5	32.9
<i>Ilex paraguayensis</i>	Mate (마테)	leaves	37.5	-57.8	29.9

Table I. Continued

<i>Ixeris dentata</i>	Sseumbagui (썸바귀)	roots	25.4	-20.9	16.3
<i>Jasminum grandiflorum</i>	Jasmine (자스민)	leaves	21.3	-66.3	40.4
<i>Juglans regia</i>	Hodu (호두)	fruits	85.9	-84.7	52.8
<i>Lactuca sativa</i>	Sangchu (상추)	leaves	-34.3	-24.8	5.6
<i>Lactuca sativa</i>	Yangsangchi (양상치)	leaves	24.0	-14.7	11.4
<i>Laminaria japonica</i>	Dasima (다시마)	leaves	-21.2	-23.0	21.4
<i>Laurus nobilis</i>	Wolgyesu (월계수)	leaves	39.3	-102.8	22.6
<i>Lenttinula edodes</i>	Pyogobeoseot (표고버섯)	fruit body	20.2	-30.7	16.6
<i>Ligularia fischeri</i>	Gomchwi (곰취)	leaves	-9.7	-38.7	39.1
<i>Lycium chinense</i>	Gugija (구기자)	fruits	-41.4	-27.5	-13.0
<i>Macadamia ternifolia</i>	Macadamia's nut (마카데미아)	fruits	-32.9	-16.6	2.0
<i>Malva verticillata</i>	Auk (아욱)	leaves	2.4	-57.7	14.5
<i>Mangifera indica</i>	Mango (망고)	fruits	64.3	-44.6	14.4
<i>Mentha arvensis</i>	Bakha (박하)	leaves	-2.6	-67.6	29.9
<i>Momordicae grosvenori</i>	Nahangwa (나한과)	fruits	-12.8	-9.0	-16.7
<i>Morus alba</i>	Odi (오디)	fruits	3.3	-38.5	16.0
<i>Musa paradisiaca</i>	Banana (바나나)	fruits	-26.1	-75.3	8.8
<i>Myristica fragrans</i>	Yukdugu (육두구)	fruits	19.5	75.6	65.4
<i>Nelumbo nucifera</i>	Yeongeun (연근)	roots	47.8	-34.9	14.6
<i>Nephelium lappaceum</i>	Rambutan (람부탄)	fruits	17.0	-24.6	-95.6
<i>Oenothera erythrosepala</i>	Dalmajikkot (달맞이꽃)	seeds	59.3	<-200	65.1
<i>Olea europaea</i>	Olive (올리브)	leaves	5.1	-70.5	62.4
<i>Oryza sativa</i>	Heukhyangmi (흑향미)	fruits	-8.4	-103.4	61.5
<i>Oryza sativa</i>	Hyunmi (현미)	fruits	23.2	-22.9	38.6
<i>Oryza sativa</i>	Ssal (쌀)	fruits	-10.2	-14.1	41.3
<i>Panicum miliaceum</i>	Gijang (기장)	fruits	-23.0	-59.0	81.4
<i>Perilla frutescens</i>	Chajogi (차조기)	leaves	69.6	-124.0	52.2
<i>Persea americana</i>	Avocado (아보카도)	fruits	36.7	<-200	22.8
<i>Petroselinum crispum</i>	Parsley (파슬리)	leaves	12.3	-17.6	26.3
<i>Phaseolus angularis</i>	Pat (팥)	fruits	30.4	6.1	42.6
<i>Phaseolus radiatus</i>	Nokdu (녹두)	fruits	-20.6	-34.6	12.8
<i>Phaseolus vulgaris</i>	Gangnangkong (강낭콩)	fruits	-3.3	13.0	10.1
<i>Pinus densiflora</i>	Solip (소립)	leaves	62.5	-152.7	50.2
<i>Pinus koraiensis</i>	Jat (잣)	fruits	-5.9	-7.3	49.5
<i>Piper nigrum</i>	Huchu (후추)	fruits	7.2	-54.2	-113.5
<i>Pistachia vera</i>	Pistachio (피스타치오)	fruits	14.0	-35.7	48.8
<i>Pisum sativum</i>	Wandu (완두)	fruits	5.0	-44.6	25.2
<i>Plantago asiatica</i>	Jilgyeongi (질경이)	leaves	26.8	-61.0	22.5
<i>Platycodon grandiflorum</i>	Doraji (도라지)	roots	-20.7	-29.0	9.7
<i>Pleurotus ostreatus</i>	Neutaribeoseot (느타리버섯)	fruit body	-4.0	-11.6	6.2
<i>Polygonatum odoratum</i>	Dunggeulrae (둥글레)	leaves	-16.0	-25.6	-3.8
<i>Poncirus trifoliata</i>	Taengja (탱자)	fruits	2.2	-72.8	-146.4
<i>Porphyra tenera</i>	Gim (김)	leaves	-7.3	-62.0	33.8
<i>Prunus amygdalus</i>	Almond (아몬드)	fruits	1.8	-22.9	38.3

Table I. Continued

<i>Prunus armeniaca</i>	Salgu (살구)	fruits	-9.9	-72.8	13.1
<i>Prunus Avium</i>	Cherry (체리)	fruits	22.9	-15	21.6
<i>Prunus mume</i>	Maesil (매실)	fruits	6.5	-82.1	15.7
<i>Prunus salicina</i>	Jadu (자두)	fruits	31.2	-62.8	7.1
<i>Pteridium aquilinum</i>	Gosari (고사리)	leaves	1.4	-59.0	20.7
<i>Pueraria lobata</i>	Chilk (쑥)	roots	14.4	-18.3	<-200
<i>Punica granatum</i>	Seokryu (석류)	fruits	29.9	-26.0	53.1
<i>Quercus acutissima</i>	Dotori (도토리)	fruits	49.4	-25.9	55.3
<i>Quercus acutissima</i>	Sangsuri (상수리)	barks	53.6	-185.5	71.1
<i>Rosa banksiae</i>	Jangmikkot (장미꽃)	leaves	53.5	-24.2	31.4
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Rosmary (로즈마리)	leaves	55.7	-34.5	56.4
<i>Rubus coreanus</i>	Bokbunja (복분자)	fruits	57.7	<-200	54.5
<i>Schisandra chinensis</i>	Omija (오미자)	fruits	11.2	-22.8	29.3
<i>Secale cereale</i>	Homil (호밀)	fruits	14.0	-142.6	20.9
<i>Sesamum indicum</i>	Chamkkae (참깨)	fruits	19.6	-8.0	43.5
<i>Sesamum indicum</i>	Geomeunkkae (검은깨)	fruits	9.8	-17.0	60.4
<i>Setaria italica</i>	Jo (조)	fruits	18.4	3.0	60.1
<i>Solanum melongena</i>	Gaji (가지)	fruits	-10.9	4.4	13.1
<i>Sorghum bicolor</i>	Susu (수수)	stems	-12.8	-56.7	38.1
<i>Spinacia oleracea</i>	Sigeumchi (시금치)	leaves	-3.5	-47.1	9.5
<i>Tricholoma matsutake</i>	Songibeoseot (송이버섯)	fruit body	3.6	-168.1	10.0
<i>Triticum aestivum</i>	Mil (밀)	fruits	-49.3	-71.3	42.8
<i>Ulva lactuca</i>	Galparae (갈파래)	leaves	33.6	-90.7	61.4
<i>Umbilicaria esculenta</i>	Seokibeoseot (석이버섯)	fruit body	-9.7	-3.9	25.2
<i>Undaria pinnatifida</i>	Miyeok (미역)	leaves	-18.5	-56.8	9.6
<i>Vigna sinensis</i>	Dongbu (동부)	fruits	-25.3	-21.1	12.4
<i>Vitis vinifera</i>	Podo (포도)	fruits	33.4	-14.9	21.0
<i>Wasabia japonica</i>	Gochunaengi (고추냉이)	leaves	-13.2	-27.1	16.3
<i>Zanthoxylum schinifolium</i>	Sancho (산초)	fruits	8.1	-121.9	20.7
<i>Zea mays</i>	Chal Oksusu (찰옥수수)	fruits	28.1	-13.4	60.6
<i>Zea mays</i>	Mae Oksusu (매옥수수)	fruits	17.2	-36.5	26.6
<i>Zingiber officinale Roscoe</i>	Saenggang (생강)	roots	27.3	-48.0	15.8
<i>Zizyphus jujuba</i>	Daechu (대추)	fruits	-7.1	-12.3	13.0

Table II. Inhibitory activity (%) of subfractions prepared from methanol extracts of edible plants on FPTase and PRL-3.

Scientific name	Korean name	Plant Part	Subfraction No.	FPTase (50 ug/ml)	PRL-3 (50 ug/ml)
<i>Capsella bursa-pastoris</i>	Nangi (냉이)	whole	1	18.80	-9.77
			2	13.31	44.10
			3	24.60	56.56
<i>Carya illinoensis</i>	Pecan (피칸)	fruits	1	89.77	63.48
			2	89.47	43.31
			3	85.22	75.21

Table II. Continued

<i>Chlorella vulgaris</i>	Chlorella (클로렐라)	whole	1	24.42	-0.88
			2	30.11	26.73
			3	27.73	75.93
			4	53.50	44.75
<i>Coix lacrymajobi</i>	Yulmu (율무)	fruits	1	15.28	3.15
			2	11.67	44.44
			3	33.99	75.93
<i>Gossypium indicum</i>	Mokhwassi (목화씨)	seeds	1	41.84	25.01
			2	32.73	27.15
			3	15.14	38.42
<i>Myristica fragrans</i>	Yukdugu (육두구)	fruits	1	29.36	7.15
			2	13.45	73.19
			3	24.82	59.27
			4	24.17	-20.91
			5	30.31	<-200
			6	18.63	<-200
			7	10.86	-66.16
<i>Panicum miliaceum</i>	Gijang (기장)	fruits	1	34.78	57.21
			2	66.94	71.68
			3	44.62	79.70
<i>Perilla frutescens</i>	Chajogi (차조기)	leaves	1	31.89	-7.22
			2	46.19	-28.79
			3	40.57	19.69
			4	62.57	35.06
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Rosemary (로즈마리)	leaves	1	24.40	5.87
			2	56.60	56.46
			3	44.52	54.56
			4	46.60	-12.61

50% 이상 억제활성을 보인 식물은 4종으로 피칸 (*C. illinoensis*), 클로렐라 (*C. vulgaris*), 기장 (*P. miliaceum*), 로즈마리 (*R. officinalis*)였다.

피칸(*C. illinoensis*)은 영양소를 많이 함유하고 있다고 알려져 있지만 생리활성에 관한 연구결과는 보고된 바가 거의 없다.

클로렐라 (*C. vulgaris*)는 담수 식물이자 미세 녹조류로서 현재 사료첨가제, 양어사료, 식품첨가물, 화장품 원료, 유산균 발효촉진제 등으로 널리 사용되며 영양학적 우수성이 확인되었고,¹⁶⁾ 이 외에도 알려진 효능으로는 동맥경화 및 간장 장애의 억제,¹⁷⁾ 항암 활성,¹⁸⁾ 면역기능 강화¹⁹⁾ 등이 있다.

기장 (*P. miliaceum*)의 분말과 메탄올 추출물을 생쥐에 먹었을 때 간의 중성지방이 감소하는 효과와 glucose-6-phosphatase의 활성을 저해하는 효과가 보고되어 있다.²⁰⁾

로즈마리 (*R. officinalis*)는 예로부터 향수, 약으로 사용되어 왔으며 역한 냄새를 제거하는 소취제의 역할, 상큼한 향

을 내는 방향제 역할, 살균작용과 항균작용 및 항산화 기능 등이 있어 식품의 보존성을 높이는 것으로 알려져 있다.²¹⁾

따라서 본 연구의 결과는 앞으로 우수한 항암활성을 보이는 새로운 선도화합물의 발굴을 위한 기초자료로 활용될 수 있을 뿐만 아니라 암과 관련된 여러 질병들의 치료를 위한 천연 항암제의 개발에 이용될 수 있을 것으로 사료된다.

결 론

식품의약품안전청에 식품으로 등록된 식물 중에서 163종을 MeOH로 추출하였다. 얻어진 추출물을 이용하여 암발생과 관련한 효소에 대한 억제활성을 측정하였다. 9종의 추출물에서 farnesyl-protein transferase (FPTase)와 phosphatase of regenerating liver-3 (PRL-3)에 대하여 유의성 있는 억제활성이 확인되었다. 이 추출물을 증저압시료분획기를 이용하여 각각 3~7종의 소분획을 조제하였고, 각 소분획에 대

하여 다시FPTase 억제활성과 PRL-3 억제활성을 측정하였다. 그 결과 피칸 (*C. illinoensis*), 클로렐라 (*C. vulgaris*), 기장 (*P. miliaceum*), 차조기 (*P. frutescens*), 로즈마리 (*R. officinalis*)의 일부 분획에서 FPTase 억제활성이 50% 이상 나타났으며, 냉이 (*C. bursa-pastoris*), 피칸 (*C. illinoensis*), 클로렐라 (*C. vulgaris*), 울무 (*C. lacrymajobi*), 육두구 (*M. fragrans*), 기장 (*P. miliaceum*), 로즈마리 (*R. officinalis*)의 일부 분획에서 PRL-3 억제활성이 50% 이상 나타났다.

사 사

본 연구는 농촌진흥청 바이오그린21사업의 지원과 한국 과학재단 우수연구센터사업(경희대 식물대사연구센터) 연구비로 수행되었으며 이에 감사 드립니다.

인용문헌

- Folkman, J. (2002) Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol.* **29**: 15-18.
- Doll, R. and Peto, R. (1981) The causes of cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **66**: 1191-1308.
- Wakabayashi, K., Nagao, M., Esumi, H. and Sugimura, T. (1992) Food-derived mutagens and carcinogens. *Cancer Res.* **52**: 2092-2098.
- Kelloff, G. J., Boone, C. W. and Crowell, J. A. (1994) Chemopreventive drug development: perspectives and progress. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **3**: 85-88.
- Clifford, C. and Kramer, B. (1993) Diet as risk and therapy for cancer. *Med. Clin. North Am.* **77**: 725-744.
- Bos, J. L. (1989) *Ras* oncogenes in human cancer. *Cancer Res.* **49**: 4682-4689.
- Feramisco, J. R., Gross, M., Kamata, T., Rosenberg, M. and Sweet, R. W. (1984) Microinjection of the oncogene form of the human *H-ras* (T-24) protein results in rapid proliferation of quiescent cells. *Cell* **38**: 109-117.
- Kim, H., Suh, J. M., Hwang, E. S., Kim, D. W., Chung, H. K., Song, J. H., Hwang, J. H., Park, K. C., Ro, H. K., Jo, E. K., Chang, J. S., Lee, T. H., Lee, M. S., Kohn, L. D. and Shong, M. (2003) Thyrotropin-mediated repression of class II trans-activator expression in thyroid cells: involvement of STAT3 and suppressor of cytokine signaling. *J. Immunol.* **171**: 616-627.
- Kisseleva, T., Bhattacharya, S., Braunstein, J. and Schindler, C. W. (2002) Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges. *Gene* **285**: 1-24.
- Kortylewski, M., Kujawski, M. and Wang, T. (2005) Inhibiting STAT3 signaling in the hematopoietic system elicits multicomponent antitumor immunity. *Nat. Med.* **11**: 1314-1321.
- Polato, F., Codegoni, A., Fruscio, R., Perego, P., Mangioni, C., Saha, S., Bardelli, A. and Broggin, M. (2005) PRL-3 phosphatase is implicated in ovarian cancer growth. *Clin. Cancer Res.* **11**: 6835-6839.
- Wesierska-Gadek, J., Maurer, M. and Schmid, G. (2007) Inhibition of farnesyl protein transferase sensitizes human MCF-7 breast cancer cells to roscovitine-mediated cell cycle arrest. *J. Cell. Biochem.* **102**: 736-747.
- Germain, D. and Frank, D. (2007) Targeting the cytoplasmic and nuclear functions of signal transducers and activators of transcription 3 for cancer therapy. *Clin. Cancer Res.* **13**: 5665-5669.
- Li, Z., Zhan, W., Wang, Z., Zhu, B., He, Y., Peng, J., Cai, S. and Ma, J. (2006) Inhibition of PRL-3 gene expression in gastric cancer cell line SGC7901 via microRNA suppressed reduces peritoneal metastasis. *Biochem. Bioph. Res. Co.* **348**: 229-237.
- Oh, H. M., Kwon, B.-M., Baek, N.-I., Kim, S.-H., Lee, J. H., Eun, J. S., Yang, J. H. and Kim, D. K. (2006) Inhibitory activity of 6-O-angeloylprenolin from *Centipeda minima* on farnesyl protein transferase. *Arch. Pharm. Res.* **29**: 64-66.
- Kim, S. S., Park, M. K., Oh, N. S., Kim, D. C., Han, M. S. and In, M. J. (2003) Studies of quality characteristics and shelf-life of chlorella soybean (Tofu). *Kor. J. Soc. Agric. Chem. Biotechnol.* **46**: 12-15.
- Singh, A., Singh, S. P. and Bamezai, R. (1998) Perinatal influence of *Chlorella vulgaris* (E-25) on hepatic drug metabolizing enzymes and lipid peroxidation. *Anticancer Res.* **18**: 1509-1514.
- Morimoto, T., Nagatsu, A., Murkami, N., Sakakibara, J., Tokuda, H., Nishino, H. and Iwashima, A. (1995) Anti-tumor-promoting glyceroglycolipids from the green alga, *Chlorella vulgaris*. *Phytochemistry* **40**: 1433-1437.
- Hasegawa, T., Ito, K., Kumamoto, S., Ando, Y., Yamada, A., Nomoto, K. and Yasunobu, Y. (1999) Oral administration of a hot water extracts of *Chlorella vulgaris* reduces IgE production against milk casein in mice. *Int. J. Immunopharmacol.* **21**: 311-323.
- Chung, S., Cho, S., Lee, H., Kim, G. and Ha, T. (1998) Effect of millet powder and methanol extract on lipid synthesis-related enzymes or glucose-6-phosphatase activity in rats. P-2 Poster session in Annual meeting, *J. Kor. Soc. Food Sci. Nutr.*
- Ibanez, E., Cifuentes, A., Crego, A. L., Senorans, F. J., Cavero, S. and Reglero, G. (2000) Combined use of supercritical fluid extraction, micellar electrokinetic chromatography, and reverse phase high performance liquid chromatography for the analysis of antioxidants from rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.). *J. Agric. Food Chem.* **48**: 4060-4065.

(2007년 9월 21일 접수)