

Synergistic Effects of Natural Medicinal Plant Extracts on Growth Inhibition of Carcinoma (KB) Cells under Oxidative Stress

Jeong-Hee KIM*, Eun-Mi Ju, Jin-Kyu KIM¹,
Department of Oral Biochemistry, College of Dentistry, Institute of Oral
Biology, College of Dentistry, KyungHee University, Seoul, 130-701, Korea,
¹Korea Atomic Energy Research Institute, Daejeon, 305-353, Korea

산화적 상해로 인한 상피세포암 세포(KB) 억제에 미치는 천연 약용식물 추출물의 상승효과

김정희* · 주은미 · 김진규¹

경희대학교 치과대학 구강생화학교실, 구강생물학연구소, ¹한국원자력연구소

(2000년 3월13일 접수, 2000년 12월6일 채택)

Abstract - Medicinal plants with synergistic effects on growth inhibition of cancer cells under oxidative stress were screened in this study. Methanol extracts from 51 natural medicinal plants, which were reported to have anticancer effect on hepatoma, stomach cancer or colon cancers which are frequently found in Korean, were prepared and screened for their synergistic activity on growth inhibition of cancer cells under chemically-induced oxidative stress by using MTT assay. Twenty seven samples showed synergistic activity on the growth inhibition in various extent under chemically-induced oxidative stress. Among those samples, eleven samples, such as *Melia azedarach*, *Agastache rugosa*, *Catalpa ovata*, *Prunus persica*, *Sinomenium acutum*, *Pulsatilla koreana*, *Oldenlandia diffusa*, *Anthriscus sylvestris*, *Schizandra chinensis*, *Gleditsia sinensis*, *Cridium officinale*, showed decrease in IC₅₀ values more than 50%, other 16 samples showed decrease in IC₅₀ values between 50-25%, compared with the value acquired when medicinal plant sample was used alone. Among those 11 samples, extract of *Catalpa ovata* showed the highest activity. IC₅₀ values were decrease to 61% and 28% when carcinoma cells were treated with *Catalpa ovata* extract in combination of 75 and 100 μ M of hydrogen peroxide, respectively.

Key Words: Natural medicinal plants, carcinoma cell, synergistic effect, cell growth inhibition, oxidative stress.

요약 - 본 연구에서는 천연 약용식물 추출물을 대상으로 하여 산화적 스트레스 하에서 상피세포암 세포 성장억제의 상승효과를 검색하였다. 한국인 호발암인 간암, 위암 및 대장암 등에 효과가 있다고 보고된 총 51 종의 천연 약용식물을 선정하여 매탄올 추출물 시료를 제조하고, 과산화수소수에 의해 유도된 산화적 스트레스 하에서 이 추출물의 암세포성장억제상승효과를 검색하였다. 사용된 51 종의 시료 중 27 시료가 다양한 정도의 활성을 나타내었다. 활성이 나타난 27 시료 중 고련피, 광향, 노나무, 도인, 방기, 백두옹, 백화사설초, 전호, 오미자, 조각자, 천궁의 11 시료에서 산화적 스트레스 부가 시 IC₅₀ 값이 50% 이상 감소되었으며, 다른 16 시료에서 50-25%의 IC₅₀ 값의 감소가 나타났다. 우수한 상승효과를 나타낸 11 시료는 산화적 스트레스에 용량 의존적인 상승효과를 나타내었다. 그 중 가장 우수한 상승효과를 나타낸 시료는 노나무 (*Catalpa ovata*)로서 과산화수소수 75 및 100 μ M을 가하여 산화적 스트레스를 부가하였을 때 각각 61 및 28%의 IC₅₀ 값의 감소를 초래하였다. 그 외 고련피, 광향, 도인, 백두옹, 오미자 등이 우수한 효과를 나타내었다.

중심어: 천연 약용식물, 상피세포암, 상승효과, 산화적 세포손상.

서 론

방사선에 의한 세포 손상의 과정은 방사선이 목표물을 직접 이온화시키는 직접작용과 방사선이 세포내의 원자 또는 분자와의 상호작용을 통해 free radical을 생성하고 생성된 free radical이 목표물을 손상시키는 간접작용으로 나누어진다 (1). 인체가 가장 빈번히 접촉하는 종류의 방사선에 의한 손상은 대부분이 간접작용에 의한 것이다. 세포의 80%가 수분으로 구성되어 있으므로, 세포에 방사선을 조사하였을 때 방사선과 물분자 (H_2O)가 반응하여 이온 라디칼 (H_2O^+)을 생성하고, 생성된 이온 라디칼이 또 다른 물분자와 반응하여 반응성이 높은 hydroxy radical ($OH\cdot$)을 생성하게 된다. Hydroxy radical은 반응성이 아주 높으며, 확산에 의해 주변의 DNA 등의 중요한 거대분자에 산화적 손상을 입혀 DNA strand break를 초래하게 된다 (2). 이러한 DNA 등의 산화적 스트레스에 의한 손상의 결과로 방사선에 노출된 세포는 apoptosis라는 과정을 거쳐 사멸하게 된다 (3). 이러한 방사선의 직접 및 간접적인 세포 손상 및 성장억제 작용을 이용하여 방사선을 암 등 각종 병소의 치료에 이용하고 있으며, 그 사용 빈도는 날로 증가하고 있는 실정이다. 방사선을 이용한 치료 시에 그 효율을 높이기 위해서는 사용하는 방사선량을 증가시켜야 하나, 이러한 경우 주변의 정상세포에 미치는 영향 또한 증가하게 되어 이에 의해 방사선 조사량을 제한 받게 된다. 따라서 방사선량을 증가시키지 않고 암 등의 병소 조직의 방사선에 대한 민감도를 증가시키게 되면 정상세포의 방사선에 의한 장애를 최소화하면서도 치료 효율을 높일 수 있게 된다.

따라서, 전리 및 비전리 방사선에 의하여 민감화되어지는 화합물에 대한 연구는 오래 전부터 관심을 끌어 왔다. 염료와 광선의 광화학적인 반응을 이용하여 미생물 및 암종의 세포에 살상효과를 가져올 수 있다는 것 (4, 5)이 알려진 후 천연물에서 이러한 민감제를 개발하려는 움직임이 활발해졌다. Porphyrin을 함유하는 민감제에 대한 연구 (6-9)와 임상예의 적용 (10-12)이 시도되었다. 지금까지의 적용대상은 두경부암이 주 적용 대상이었으며, 그 외 표재성의 신장상피세포암, 폐암 및 악성피부종양 등에 시도가 되었다 (13-20). 이러한 민감제의 사용은 외과적인 수술법 또는 방사선 치료법에 비하여 민감제가 목적 조직에 선택적으로 흡수되고, 약리활성이 조사된 부위에서만 나타나게 되므로 선택성이 아주 우수한 잇점이 있다. 하

지만 전리방사선의 민감제 개발은 상대적으로 미약하여 현재까지 iododeoxyuridine 및 bromodeoxyuridine 등의 할로겐화된 pyrimidine유도체들이 전리방사선에 대한 세포의 민감화 작용이 있다고 보고되었다 (21-25). 이들 유도체들은 세포분열이 활발한 암 등의 세포의 세포분열 시 DNA에 삽입되어지며, 전리 방사선 조사시에 세포 손상 및 성장억제 효과를 증진시키는 것이 보고되었으나 그 작용 메카니즘은 아직 밝혀져 있지 않은 실정이다.

최근 들어 천연물에서부터 난치성 질환 치료제를 개발하려는 움직임이 활발해 지고 있으며 (26), 민감제 개발 분야에서도 엽록소 및 hypericin 등이 식물에서부터 분리되어 암 등의 병소의 치료에 응용되거나 이를 위한 연구가 진행되고 있다 (27-33). 따라서 본 연구에서는 천연 약용식물에서 방사선 민감제 후보물질을 도출하기 위한 전단계로 산화적 스트레스 하에서의 암세포 성장억제에 대한 천연약용식물의 상승효과를 검색하여 그 결과를 보고하고자 한다.

실험재료 및 방법

약용식물 메탄올 추출물 시료의 제조

본 실험에 사용된 시료는 경동시장에서 구입한 약용식물을 대상으로 하였다. 방사선 방어효과 검색을 위한 시료의 추출은 다음과 같이 하였다. 먼저 구입한 약용식물을 그늘에서 건조하고 작게 분쇄한 후 등근 플라스크에 100g을 넣고 70% methanol로 80℃로 가열하여 환류하면서 3시간 이상 추출하였다. 이를 상온으로 온도를 낮추고 거름종이를 이용하여 추출액을 거르고 남은 시료를 다시 위와 같은 방법으로 1회 반복하여 추출하고 거름액을 합쳐서 감압 농축하였다. 이를 증류수에 녹여 freezing dryer를 이용하여 동결건조하여 분말로 만든 후 이를 dimethyl sulfoxide (Sigma, USA)에 100 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 가 되게 녹여 -70℃에 보관하였고, 이를 사용할 때는 PBS에 여러 가지 농도로 희석하여 사용하였다.

세포배양

본 연구에 사용한 세포주는 KB (Human oral epidermoid carcinoma)으로 배양배지로는 MEM (GIBCO, BRL, USA)에 5% FBS (Biowhittaker, USA), streptomycin/penicillin (GIBCO, BRL, USA)과 2 mM L-glutamine을 넣고 37℃에서 5% $CO_2/95\%$ air의 조건하에서 배양하였다. 배양하는 동안 배양액은 이틀에 한번씩 갈아주었고, 세포가

배양 접시에 가득 차기 전에 깨대하여 주었다.

산화적 세포상해에 대한 상승효과 측정

세포 독성 측정 실험은 MTT 분석법을 이용하였다. 각 세포주를 96 well plate에 심은 후 하룻밤 동안 배양하고 시료를 가한 후 48시간 동안 배양하였을 때 얻어지는 흡광도가 약 0.7-0.9 정도 되는 적정 세포 수를 결정하였다. 적정 수의 세포를 96 well plate에 심은 후 overnight 배양하고 시료를 가하여 48시간 동안 배양하였다. 민감효과를 검색하기 위한 방법으로는 천연약용식물 추출물 시료를 넣고 1시간이 경과한 다음 H_2O_2 를 75 또는 100 μM 로 첨가하였고 48시간 후 상기와 같이 세포생존을 측정하였다. MTT (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyl tetrazolium bromide, Sigma, USA)는 PBS에 5 mg/ml로 녹여 0.2 μm filter로 거른 뒤 $-20^\circ C$ 에 분주하여 보관하였고 필요시 녹여 사용하였다. MTT를 10 μl 가하고 4시간 동안 배양 후 각 well의 배양액을 제거하고 형성된 formazan 염을 0.04 N HCl이 함유된 isopropanol 100 μl 를 넣고 가볍게 진탕하여 완전히 용해시킨 후, ELISA reader (Bio-rad, USA)로 570 nm의 파장 (reference: 655 nm)에서 흡광도를 측정하였다.

결과분석

결과의 분석은 다음과 같이 하였다. 먼저 시료를 처리하지 않은 대조군의 흡광도를 세포의 100% 성장된 상대적 세포수로 하였다. 세포배양 배지에 여러 농도의 메탄올 추출물시료 또는 추출물 시료와 과산화수소수를 병용하여 가한 후 48시간 배양 후 성장된 세포의 수를 흡광도로 측정하였다. 이때 얻어지는 흡광도를 구하여 시료 처리시의 상대적 성장 세포수를 대조군의 성장 세포수에 대한 백분율로 구하고 시료의 농도와 성장 세포수와의 관계를 그래프로 작성하여 50% 세포 성장억제를 나타내는 시료의 농도 (IC_{50})를 얻었다.

결 과

한국인에 빈발하는 간암, 위암 및 대장암 등에서 항암 활성이 있다고 보고된 천연 약용 식물 중 총 51종의 약용식물을 선정하여 메탄올 추출물을 제조하였다. 본 연구에 사용된 천연 약용식물은 Table 1에 나타나 있으며, 연구에 사용된 세포주는 방사선 치료가 널리 행하여지며, 민감제 연구 및 임상적용의 주 대상이 되어지는 두경부암에서 유래된 상피세포암 세포주인 KB 세포를 사용하였

다. 천연 약용식물 추출물시료의 상피세포암 세포에 대한 세포 성장억제 효과를 검색한 결과는 Table 1과 같다. 천연 약용식물 추출물시료는 상피세포암 세포에 대해 다양한 정도의 세포독성을 나타내었다. 천연약용식물 시료 중 21 시료는 그 정도에는 차이가 있으나 세포 성장억제를 나타내었으며, 그 중 소복 등의 5 시료는 20 $\mu g/ml$ 이하의 IC_{50} 값을 나타내었다. 나머지 30시료는 IC_{50} 값이 200 $\mu g/ml$ 이상으로 세포 성장억제효과가 없거나 미약하다고 판정되었다. 본 연구에서는 세포에 산화적 스트레스를 가하여 세포 상해 또는 세포성장억제효과를 나타내는 방사선 치료 시의 민감제로 적용 가능한 후보물질의 도출을 위한 1차 검색으로, 방사선에 의한 산화적 스트레스 세포상해 및 성장억제의 주원인이 되는 hydroxy radical ($OH\cdot$)을 생성하는 과산화수소수 (34)를 이용하여 세포에 산화적 스트레스를 부가하였다. 먼저 사용된상피세포암 세포주 (KB)에 과산화수소수를 처리하였을 경우의 세포생존율을 측정하여 Fig. 1과 같은 결과를 얻었다. 과산화수소수 75 μM 및 100 μM 처리 시에는 과산화수소수를 처리하지 않은 대조군에 비하여 각각 $83.5 \pm 3.9\%$ 및 $76.1 \pm 5.8\%$ 생존율을 나타내었다. 천연 약용식물 시료를 활성산소종인 과산화수소수를 이용한 산화적 스트레스 하에서 처리하였을 때, 상피세포암 세포의 산화적 스트레스에 의한 세포 독성 또는 암세포 성장억제효과가 증가하는지의 여부를 검색하기 위하여 과산화수소수와 천연 약용식물 추출물 시료를 병용 처리하여 암세포 성장억제효과의 증가여부를 관찰하였다 (Table 2). 상피세포암 세포에 천연약용식물 시료를 가하고 1 시간 배양 후 과산화수소수를 100 μM 되게 가하여 48 시간 동안 배양한 후의 세포성장억제효과를 관찰하였다. 산화적 스트레스와 천연 약용식물 추출물 시료를 병용하였을 경우의 IC_{50} 값과 천연 약용식물 추출물 시료만을 가한 후 IC_{50} 값을 비교하여 그 감소가 50% 이상일 경우에는 ++로 50-25% 사이일 경우에는 +로 나타내었으며, 25% 이하일 경우에는 효과가 없다고 판정하여 -로 나타내었다. 검색 대상 51종 중 IC_{50} 값의 감소가 50% 이상인 시료는 고련피 (*Melia azedarach*), 괄향 (*Agastache rugosa*), 노나무 (*Catalpa ovata*), 도인 (*Prunus persica*), 방기 (*Sinomenium acutum*), 백두옹 (*Pulsatilla koreana*), 백화사설초 (*Oldenlandia diffusa*), 전호 (*Anthriscus sylvestris*), 오미자 (*Schizandra chinensis*), 조각자 (*Gleditsia sinensis*), 천궁 (*Cnidium officinale*)의 11 시료였

Table 1. Growth inhibition of carcinoma (KB) cells by natural medicinal plant extracts.

Medicinal plant	Family name	Part used	IC ₅₀ (μg/ml)
<i>Caesalpinia sappan</i> (소목)	Leguminosae	Lignum	15.0
<i>Curcuma aromatica</i> (울금)	Zingiberaceae	Tuber	15.6
<i>Pulsatilla koreana</i> (백두옹)	Ranunculaceae	Radix	17.2
<i>Bupleurum falcatum</i> (시호)	Umbelliferae	Herba	18.8
<i>Acanthopanax sessiliflorus</i> (오가피)	Araliaceae	Cortex	18.8
<i>Melia azedarach</i> (고련피)	Leguminosae	Cortex	28.1
<i>Anthriscus sylvestris</i> (전호)	Umbelliferae	Radix	37.3
<i>Inula helenium</i> (목향)	Compositae	Radix	46.9
<i>Sinoarundinaria reticulata</i> (죽여)	Bambusaceae	Herba	53.1
<i>Oldenlandia diffusa</i> (백화사설초)	Rubiaceae	Herba	56.3
<i>Areca catechu</i> (빈랑자)	Palmae	Semen	57.8
<i>Taxus caepitosa</i> (주목)	Taxaceae	Herba	67.2
<i>Prunella vulgaris</i> (하교초)	Labiatae	Herba	68.8
<i>Psoralea corylifolia</i> (파고지)	Leguminosae	Semen	75.0
<i>Orostachys japonicus</i> (외송)	Crassulaceae	Herba	75.1
<i>Agrimonia pilosa</i> (선학초)	Rasaceae	Herba	75.3
<i>Corydalis ternata</i> (현호색)	Papaveraceae	Tuber	81.3
<i>Polygonum cuspidatum</i> (호장근)	Polygonaceae	Herba	82.8
<i>Angelica gigas</i> (당귀)	Umbelliferae	Radix	101.0
<i>Broussonetia kazinoki</i> (닥나무)	Moraceae	Cortex	104.7
<i>Schizandra chinensis</i> (오미자)	Magnoliaceae	Fructus	191.8
<i>Saururus chinensis</i> (삼백초)	Saururaceae	Herba	>200
<i>Prunus persica</i> (도인)	Rosaceae	Semen	>200
<i>Albizia julibrissin</i> (합환피)	Leguminosae	Cortex	>200
<i>Catalpa ovata</i> (노나무)	Rignoniaceae	Cortex	>200
<i>Houttuynia cordata</i> (이성초)	Saururaceae	Herba	>200
<i>Scutellaria baicalensis</i> (황금)	Labiatae	Radix	>200
<i>Rehmannia glutinosa</i> (숙지황)	Scrophulariaceae	Radix	>200
<i>Agastache rugosa</i> (곽향)	Labiatae	Herba	>200
<i>Gleditsia sinensis</i> (조각자)	Leguminosae	Spina	>200
<i>Polia rubra</i> (적복령)	Polyporacea	Tuber	>200
<i>Platycodon grandiflorum</i> (길경)	Campanulaceae	Radix	>200
<i>Citrus trifoliata</i> (지각)	Rutaceae	Fructus	>200
<i>Paeonia suffruticosa</i> (목단피)	Ranunculaceae	Cortex	>200
<i>Coix lachryma-jobi</i> (외이인)	Graminae	Semen	>200
<i>Forsythia viridissima</i> (연교)	Oleaceae	Fructus	>200
<i>Dictamnus albus</i> (백선피)	Rutaceae	Cortex	>200
<i>Sinomenium acutum</i> (방기)	Menispermaceae	Radix	>200
<i>Cnidium officinale</i> (천궁)	Umbelliferae	Radix	>200
<i>Cinnamomum cassia</i> (계피)	Lauraceae	Cortex	>200
<i>Erythrina variegata</i> (염나무)	Leguminosae	Cortex	>200
<i>Chelidonium majus</i> (백골채)	Papaveraceae	Herba	>200
<i>Dendrobium monil</i> (석곡)	Orchidaceae	Herba	>200
<i>Carthamus tinctorius</i> (홍화)	Compositae	Flos	>200
<i>Schizonepeta tenuifolia</i> (헝개)	Labiatae	Herba	>200
<i>Dioscorea batatas</i> (산약)	Dioscoreaceae	Herba	>200
<i>Lithospermum erythrorhizon</i> (자초)	Boraginaceae	Herba	>200
<i>Achyranthes japonica</i> (우슬)	Amaranthaceae	Radix	>200
<i>Eucommia ulmoides</i> (두충)	Eucommiaceae	Cortex	>200
<i>Arisaema amurense</i> (천남성)	Araceae	Tuber	>200
<i>Foeniculum vulgare</i> (소회향)	Umbelliferae	Fructus	>200

IC₅₀: concentration of 50% cell growth inhibition.

으며, 50-25% 사이인 경우는 길경 등의 16 시료였다. 나머지 26 시료는 25% 이하의 감소효과가 나타났다. 암세포 성장억제 상승효과가 우수하다고 판정된 11 시료에 대하여서는 산화적 스트레스의 증가, 즉 과산화수소수의 농도 증가에 따른 IC₅₀ 값의 감소를 검색하여 IC₅₀ 값 및 상대적인 IC₅₀ 값을 백분율로써 Table 3에 나타내었다. 11 시료 대부분이 과산화수소수 농도 의존적인 IC₅₀ 값의 감소를 나타내었다. 도인과 조각자의 경우에는 100 μM의 과산화수소수의 처리시에만 유의성 있는 암세포 성장억제 상승효과를 나타내었다. 과산화수소수와 병용 처리 시 IC₅₀ 값의 감소율이 가장 높은 시료는 노나무(*Catalpa ovata*)로 과산화수소수 75 및 100 μM 병용처리 시 천연 약용식물 단독처리 시에 비해 IC₅₀ 값이 각각 61 및 28%으로 감소되었다. 그 외 고련피(*Melia azedarach*), 괄향(*Agastache rugosa*), 도인(*Prunus persica*), 백두옹(*Pulsatilla koreana*), 오미자(*Schizandra chinensis*) 등이 우수한 효과를 나타내었다.

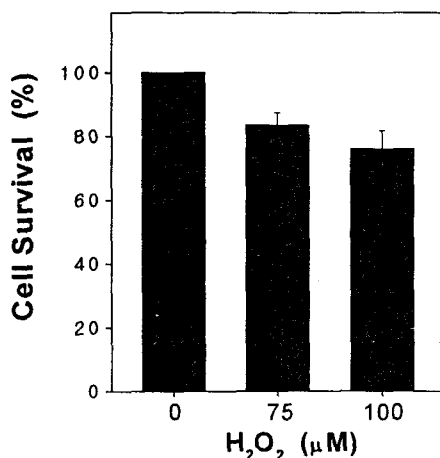


Fig. 1. Relative cell survival of carcinoma cells (KB) after hydrogen peroxide (H₂O₂) treatment. Carcinoma cells were treated with 0, 75 or 100 μM of H₂O₂ and relative cell survival was measured after 48 hr incubation with H₂O₂.

Table 2. Synergistic effects of natural medicinal plant extracts on growth inhibition of cancer cells under oxidative stress.

Medicinal plant	Synergistic effect	Medicinal plant	Synergistic effect	Medicinal plant	Synergistic effect
계 피	-	산 약	-	자 초	-
고 련 피	++	삼 백 초	+	적 복 령	-
괄 향	++	석 곡	-	전 호	++
길 경	+	선 학 초	-	조 각 자	++
노 나 무	++	소 목	-	주 목	-
닥 나 무	+	소 회 향	-	죽 여	-
당 귀	+	숙 지 황	-	지 각	+
도 인	++	시 호	-	천 궁	++
두 충	-	어 성 초	+	천 남 성	-
목 단 피	-	엄 나 무	+	파 고 지	+
목 향	+	연 교	+	하 고 초	+
방 기	++	오 가 피	+	합 환 피	+
백 굴 채	+	오 미 자	++	현 호 색	-
백 두 옹	++	와 송	+	형 개	-
백 선 피	-	우 슬	-	호 장 근	-
백화사설초	++	울 금	-	홍 화	-
빈 랑 자	+	의 이 인	-	황 금	-

IC₅₀: concentration of 50% cell growth inhibition.

Table 3. Changes in IC50 values of natural medicinal plant extracts when combined with chemically induced-oxidative stress.

Medicinal plant	IC ₅₀ (μg/ml)			
	H ₂ O ₂ 0 μM	H ₂ O ₂ 75 μM (%)*		H ₂ O ₂ 100 μM (%)*
고련피	28.1	15.6	(56)	9.4 (33)
곽향	232.0	178.1	(77)	82.0 (35)
노나무	209.4	128.1	(61)	59.4 (28)
도인	201.6	184.4	(91)	59.4 (29)
방기	390.6	292.2	(75)	162.5 (42)
백두옹	17.2	10.9	(63)	6.3 (37)
백화사설초	56.3	50.0	(89)	28.1 (50)
오미자	191.8	90.8	(47)	69.1 (36)
전호	37.3	31.5	(84)	15.6 (42)
조각자	243.2	241.0	(99)	122.6 (50)
천궁	390.6	221.9	(57)	190.6 (49)

* Relative survival cell number % of the value obtained when cells were treated with medicinal plant extract alone. Each experiment was performed at least 3 times and the values were within $\pm 5\%$.

결론

본 연구에서는 전통적으로 사용되어 오는 약용 식물 중에서 간암, 위암, 대장암 등의 한국인에 호발하는 고형암에서 효과가 있다고 보고된 약용식물 약 50종을 선정하여 방사선 민감제 개발을 위한 후보물질을 도출하고자 이들의 추출물에서 활성산소종에 의한 산화적 세포손상 조건 하에서 암세포생장억제의 상승효과를 검색하였다. 총 51종의 시료 중에서 27 시료에서 연구에 사용된 상피세포암 세포에 대하여 다양한 정도의 생장억제 상승효과를 나타내었다.

산화적 스트레스를 부가하였을 경우 암세포 생장억제 상승효과를 나타낸 27종의 시료 중 고련피, 곽향, 노나무, 도인, 방기, 백두옹, 백화사설초, 전호, 오미자, 조각자, 천궁의 11종의 시료가 50% 이상의 IC₅₀ 값의 감소를 보였으며 다른 16종의 시료는 50-25%의 IC₅₀ 값의 감소를 보였다. 암세포 생장억제 상승효과가 우수한 11종의 시료는 산화적 스트레스의 양, 즉 병용된 과산화수소수의 용량 의존적인 IC₅₀ 값의 감소 경향을 보였다. 그 중 산화적 스트레스 하에서 암세포 생장억제의 상승효과가 가장 우수하다고 판정되는 시료는 노나무 (*Catalpa ovata*) 였다.

이러한 약용식물의 추출물이 *in vitro*에서 활성산소종에 의한 산화적 세포손상 조건 하에서 암세포 생장억제의 상승효과를 나타내었으므로 전리방사선에 의한 산화적 세포상해에 대한 민감효과

검색 및 *in vivo*에서의 실험을 통하여 민감효과를 확인할 필요가 있다고 사료된다. 또한 본 결과에서 산화적 세포상해 조건 하에서 암세포 생장억제의 우수한 상승효과가 나타난 시료에 대해서는 향후 활성을 나타내는 분획의 확인 및 활성 물질의 단일 순수화합물로 분리, 및 그 물질의 산화적 세포상해 조건하에서의 암세포 생장억제의 상승효과와 작용기전을 규명하는 연구가 계속되어야 할 것이다.

감사의 말씀

본 연구는 과학기술부의 원자력 연구 개발사업의 지원으로 수행되었기에 이에 감사드립니다. 주은미는 두뇌한국21 사업의 graduate fellow이므로 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. E.J. Hall, "Molecular biology in radiation therapy: the potential impact of recombinant technology on clinical practice." *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 30, 1019-1028 (1994).
2. J.F. Ward, "DNA damage as the cause of ionizing radiation-induced gene activation." *Radiat. Res.*, 138, S85-S88 (1994).
3. C.B. Thompson, "Apoptosis in the pathogenesis

- and treatment of disease." *Science*, 267, 1456-1462 (1995).
4. O. Raab, "Über die wirkung fluoreszierender stoffen auf infusoria." *Z. Biol.*, 39, 524-526 (1900).
 5. H. von Tappeiner, and A. Jesionex, "Therapeutische versuche mit fluoreszierende stoffen." *Munch. Med. Wochenscr.*, 47, 2042-2051 (1903).
 6. F. Betz-Meyer, "Untersuchungen uber die biologische wirkung des hematoporphyrins und andere derivate des bluts und gallenfarbstoffs." *Arch. Dtsch. Klin Med.*, 112, 476-503 (1913).
 7. W. Hausman, "Die sensibilisierende wirkung des hematoporphyrins." *Biochem. Z.*, 30, 276-283 (1955).
 8. S. Schwartz, K. Absolon, and H. Vermund, "Some relationships of porphyrins, x-ray and tumors." *Univ. Minnesota Med. Bull.*, 7, 7-13 (1955).
 9. R. Lipson, E. Aldes, and A. Olsen, "The use of a derivative of hematoporphyrin in tumor detection." *J. Natl. Cancer Inst.*, 1, 1-11 (1961).
 10. T.J. Dougherty, "Activated dyes as antitumour agents." *J. Natl. Cancer Inst.*, 52, 1333 (1974).
 11. T.J. Dougherty, G.B. Grindley, and R. Fiel, "Photoradiation therapy. Cure of animal tumors with hematoporphyrin and light." *J. Natl. Cancer Inst.*, 55, 115 (1975).
 12. T.J. Dougherty, J.E. Kaufman, and A. Goldfarb, "Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumours." *Cancer Res.*, 38, 2628 (1978).
 13. M.V. Quinten, J.C. Dan, D.N. Richard, B.P. Marcos, H.C. Kuo, E.S. Mario, and E.S. Romaine, "KTP laser and neutral red phototherapy of human squamous cell carcinoma." *Laryngoscope*, 107, 316-320 (1997).
 14. C. Michael, O.D. Mary, M. Lara, J. Feng, and L. Bradley, "Sensitivity of 9L gliosarcomas to photodynamic therapy." *Radiat. Res.*, 146, 461-465 (1996).
 15. S.H. John, B.K. Stephen, S.S. Stanley, N. Yuichi, M.S. Koo, and H.K. Andrew, "Selective tumor kill of cerebral glioma by photodynamic therapy using a boronated porphyrin photosensitizer." *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 92, 12126-12130 (1995).
 16. M.A. D'hallewin, L. Baert, J.P.A. Marijnissen, and W.M. Star, "Whole bladder wall photodynamic therapy with in situ light dosimetry for carcinoma in situ of the bladder." *J. Urol.*, 148, 1152-1155 (1992).
 17. A.M. Cliff, I.A.Z. Syed, C.S. Robert, S. Sebouh, W.S. David, L.O. Nancy, and M. Hasan, "Photodynamic therapy of human squamous cell carcinoma in vitro and in xenografts in nude mice." *Laryngoscope*, 103, 967-975 (1993).
 18. P.J. Muller, and B.C. Wilson, "Photodynamic therapy of malignant brain tumours." *Can. J. Neurol. Sci.*, 17, 193-198 (1990).
 19. S. Imamura, Y. Kusunoki, N. Takifuji, S. Kudo, K. Matsui, N. Masuda, M. Takada, S. Negoro, S. Ryu, and M. Fukuoka, "Photodynamic therapy and/or external beam radiation therapy for roentgenologically occult lung cancer." *Cancer*, 73, 1608-1614 (1994).
 20. J.L. Gluckman, and L.G. Portugal, "Photodynamic therapy for cutaneous malignancies of the head and neck." *Otolaryngol. Clin. North Am.*, 26, 311-318 (1993).
 21. B. Djordjevic, and W. Szybalski, "Genetics of human cell lines: III. Incorporation of 5-bromo and 5-iododeoxyuridine into the deoxyribonucleic acid of human cells and its effect on radiation sensitivity." *J. Exp. Med.*, 112, 509 (1960).
 22. R.L. Erickson, and W. Szybalski, "Molecular radiobiology of human cell lines: V. Comparative radiosensitizing properties of 5-halodeoxycytidines and 5-halodeoxyuridines." *Radiat. Res.*, 20, 253 (1963).
 23. H.S. Kaplan, K.C. Smith, and P.A. Tomlin, "Effect of halogenated pyrimidines on radiosensitivity of E.coli." *Radiat. Res.*, 16, 98 (1962).
 24. T. Kinsella, and E. Glatstein, "Clinical experience with intravenous radiosensitizers in unresectable sarcomas." *Cancer*, 59, 908 (1987).
 25. W. Szybalski, "X-ray sensitization by halopyrimidines." *Cancer Chemother. Rep.*, 58, 539 (1974).
 26. J.M. Pezzuto, "Plant-derived anticancer agents", *Biochem. Pharmacol.* 53, 121-133 (1997).
 27. R. Ebermann, G. Alth, M. Kreitner, and A. Kubin, "Natural products derived from as potential drugs for the photodynamic destruction of tumor cells." *J. Photochem. Photobiol. B*, 36, 95-97 (1996).
 28. A.L. Vandenberg, J.F. Cuveele, P. Proot,

- B.E. Himpens, W.J. Merlevede, and P.A. de Witte, "Differential cytotoxic effects induced after photosensitization by hypericin." *J. Photochem. Photobiol. B*, 38, 136-142 (1997).
29. M. Weller, M. Trepel, C. Grimmel, M. Schabet, D. Bremen, S. Krajewski, and J.C. Reed, "Hypericin-induced apoptosis of human malignant glioma cells is light-dependent, independent of bcl-2 expression, and does not require wild-type p53." *Neurol. Res.*, 19, 459-470 (1997).
30. C. Hadjur, M.J. Richard, M.O. Parat, P. Jardon, and A. Favier, "Photodynamic effects of hypericin on lipid peroxidation and antioxidant status in melanoma cells." *Photochem. Photobiol.*, 64, 375-381 (1996).
31. H. Koren, G.M. Schenk, R.H. Jindra, G. Alth, R. Ebermann, A. Kubin, G. Koderhold, and M. Kreitner, "Hypericin in phototherapy." *J. Photochem. Photobiol. B*, 36, 113-119 (1996).
32. A. Kubin, G. Alth, R. Jindra, G. Jessner, and R. Ebermann, "Wavelength- dependent photoresponse of biological and aqueous model systems using the photodynamic plant pigment hypericin." *J. Photochem. Photobiol. B*, 36, 103-108 (1996)
33. M. Patrice, M. Jean-claude, S. Rene, D.S. Charles, R.P. Michele, C.S. Corinne, C.F. Matthew, L.G. Joanna, and J.D. Chapman, "Tolyporphin: A natural product from cyanobacteria with potent photosensitizing activity against tumor cells in vitro and in vivo." *Cancer Res.*, 58, 3571-3578 (1998).
34. R.J.B. King, "Chemical and radiation carcinogenesis", in *Cancer Biology*, 81-103 (1996).