

향나무 추출물의 Galectin-3 저해에 의한 암 전이 억제 효과

이 경 호 · *이 기 형*

종근당, *공주대학교 산업과학대학

Anti-Metastatic Activity of *Juniperus chinensis* Extract by Galectin-3 Inhibition

Keyong Ho Lee and *Ki-Hyeong Rhee*

Chong Kun Dang Research Institute, CKD Pharmaceuticals Inc., Yongin 446-916, Korea

*College of Industrial Sciences, Kongju National University, Yesan 340-702, Korea

Abstract

The purpose of this study was to examine the anti-metastatic effect of *Juniperus chinensis* extract by inhibition of galectin-3 expression. For this study, we carried out the experiment of galectin-3 expression assay and *in vivo* metastasis mouse model bearing colon 26-M3.1 lung carcinoma, and also MMP-1, MMP-2 and MMP-9 inhibitory assays relating metastasis mechanism. *J. chinensis* extract significantly showed the inhibitory effect of basal expression and MNNG-induced expression of galectin-3 in colon 26-M3.1 lung carcinoma at the all tested doses (5, 50 and 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$). In case of the inhibition of MMP-1, MMP-2 and MMP-9, the weak activity was showed at the doses of 50 and 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and was not detected at the dose of 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$. However, *J. chinensis* extract significantly showed the anti-metastatic activity on mouse mode bearing colon 26-M3.1 lung carcinoma. Therefore, this study strongly suggests that *J. chinensis* is a potent inhibitor of galectin-3 expression, and holds great promise for use in inhibiting metastasis induced by elevated expression of galectin-3.

Key words: *Juniperus chinensis*, galectin-3, MMPs

서 론

Galectin은 일반적으로 베타갈락토오스에 결합성을 갖는 티올 요구성 렉틴이다(Gabius 1997). 다양한 척추 조직으로부터 분리된 β -갈락토사이드-결합단백질의 아미노산 서열의 상동성을 비교함으로써 정의되었으며, β -갈락토사이드-결합 렉틴이며, 해면동물로부터 선충, 사람 등 포유류의 동물 조직에서 조직 특이적 발현 단백질로 발견되고 있다(Hughes 1999). 현재까지 galectin은 9종류가 밝혀져 있으며, 분자량의 범위는 약 14~36 kDa로 모노머 또는 다이머 형태로 존재한다. Galectin은 동물의 세포외기질(ECM; extracellular matrix) 중 암의 전이와 밀접한 관계를 가지는 라미닌(laminin)에 대해 높은 친화력을 가지고 있어서(Woo 등 1990; Woo 등 1991), 세포의 성장, 분화, 배발생(embryogenesis), 세포-

세포 및 세포-기질 상호작용, 종양 세포의 전이에 관여하는 것으로 알려져 있다. 또한 세포와 세포 또는 세포와 기질 사이의 결합에도 중요한 역할을 하고 있을 뿐 아니라, 세포의 소멸(apoptosis)에도 관여한다고 알려져 있다(Plizák 등 2001; Yang 등 1996).

최근 연구에 의하면, breast carcinoma, chordoma, thyroid carcinoma 및 기타 고형암에서 galectin-3의 수준이 상승되어 있어, 이는 치료 및 진단의 marker로 사용이 가능한 것으로 보고되어 있다(Coli 등 2002; Juliao 등 2002; Song 등 2002). Galectin-3은 많은 종류의 암세포 형성 및 전이와 관련하여 그 자체의 단백질 발현 및 mRNA 수준에 아주 밀접한 관련을 가지고 있는 것으로도 이미 널리 알려져 있다(Honjo 등 2000; Nakamura 등 1999; Plizák 등 2001). 따라서 galectin-3 발현의 억제는 암세포의 침윤(invasiveness) 및 전이(metastasis)을 억

* Corresponding author: Ki-Hyeong Rhee, College of Industrial Sciences, Kongju National University, Yesan 340-702, Korea. Tel: +82-41-330-1626, Fax: +82-41-330-1629, E-mail: howard@kongju.ac.kr

제할 수 있다(Bresalier 등 1998; Honjo 등 2001; Yoshii 등 2001). 이외에 암세포의 침윤과 원발 병소 부위로부터 전이하는데 있어서 중요한 역할을 하는 효소들 중에서 MMP-2와 MMP-9가 기저막의 분해에 핵심적인 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Azzam 등 1993; Tester 등 2000). 따라서 MMP-2와 MMP-9의 억제 역시, 암세포의 침윤을 매개하는 세포외기질의 파괴를 막기 위해 필수적이라고 할 수 있다. 최근 연구에 의하면 여러 종류의 암 진행 단계에서 MMP-1이 과발현되어 있으며, 특히 유방암, 간암, 대장암 및 위암 등에서 전이에 주요한 역할을 하며(Kim 등 2010), MMP-1의 과발현의 상위 단계의 관련 단백질로는 galectin-3인 것으로 보고되었다(Kim 등 2011). 즉, galectin-3의 발현은 암세포 표면의 PAR-1 (protease activated receptor-1)과 MMP-1이 발현되어 암세포의 침윤 및 전이에 관여하는 것으로는 것으로 나타나, MMP-1의 과발현과 galectin-3이 암세포의 침윤 및 전이에 주요한 역할을 하는 것으로 보고되었다. 따라서 galectin-3의 저해는 암 전이에 유효할 것으로 판단되며, 최근 천연물 성분으로 galectin-3을 저해하는 성분으로는 epigallocatechin gallate, citrus pectin 유도체 및 curcumin이 보고되었다(Dumić 등 2002; O'Brien & Kay 2011).

향나무(*Juniperus chinensis*)는 측백나무과(Cupressaceae)에 속하는 상록수로서 20 m 정도까지 자라며, 한국, 일본 및 중국 등의 아시아 지역에 분포되어 있고, 중국에서는 잎을 이용하여 풍한, 감기 및 류마티스 관절염의 관절통, 담마진 등에 사용되고 있다(Bae 2000). 국내에서는 향나무의 심재를 고혈압, 골관, 심복통에 사용되어 왔다(Yook 1981). 최근에 알려진 향나무의 생리활성효과로는 항산화, 항암 및 항비만 효과가 알려져 있다(Bae 등 2005; Kim 등 2008; Lim 등 2002). 이러한 생리활성을 나타내는 성분으로는 cedrol, quercetin, isoquercetin, naringenin, taxifolin, aromadendrin, deoxypodophyllotoxin, catechin, epicatechin, myricitrin 및 hinokiflavone 등이 알려져 있다. 성분별 주요 활성으로 cedrol은 진정작용(Kagawa 등 2003), 항암(Ali 등 1996; Jin 등 2012; Loizzo 등 2008) 및 항균(Manter 등 2007) 활성을 가지고 있으며, deoxypodophyllotoxin은 전이 및 혈관형성에 관련되는 matrix metalloproteinases(MMP-9와 MMP-2)에 대한 저해 활성을 갖는 것으로 알려져 있다(Suh 등 2009). 그 밖의 quercetin, isoquercetin, naringenin, taxifolin, aromadendrin, catechin, epicatechin, myricitrin 및 hinokiflavone 등의 성분들은 항산화 활성을 갖는 것으로 보고되어 있다(Moon 등 2000; Lim 등 2002; Bae 등 2005; Woo 등 2005).

본 연구에서는 galectin-3의 저해제 탐색을 위하여 향나무 추출물에 대한 galectin-3 저해효과를 측정하였고, 이 galectin-3 저해에 의한 전이억제효과를 측정하였다.

재료 및 방법

1. 향나무 추출물 조제

향나무는 2010년도에 전남생약농업협동조합(화순, 전남)에서 향나무 잎과 줄기를 구입하였다. 잎과 줄기 10 kg을 세절하여 정제수로 세척 후 30 l의 ethanol(99%)을 가하여 70°C의 온도에서 환류조건하에서 12시간 추출을 3회 반복하여 추출 및 감압농축(R-205, Buchi, Switzerland)한 후, 동결건조(ALPHA 1-2, Christ, Germany)하여 향나무의 추출물(수득량, 590 g)을 수득하였다. 이 추출물은 4°C에 보관하였으며, 사용시 DMSO에 녹여 시료로 사용하였다.

2. Galectin-3 저해

Galectin-3 저해활성평가는 Dumić 등(2002)의 방법을 이용하였다. 시료 처리 24시간 전에 colon 26-M3.1 lung carcinoma를 tissue culture dishes(60×15 mm)에 접종하여 배양하였고, 양성대조 저해제인 MNNG(N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine) 5 μ M과 향나무 추출물을 5, 50 및 500 μ g/ml 각각 처리하여 24시간 동안 노출시켰다. 24시간 노출 후 세포를 수집하여 lysis(1% Triton X-100 in 5 mM Tris/HCl, pH=8.0, 15 mM NaCl, 2% Na-azide, 2 mM phenylmethylsulfonyl fluoride) 시켰다. SDS-PAGE(12% polyacrylamide gel) 전개 후, western-blot을 실시하여 galectin-3의 저해 정도를 측정하였다. Galectin-3 검출을 위하여 anti-galectin-3 antibody(culture supernatant from hybridoma M3/38)는 3% BSA 함유된 TBS buffer에 1:50로 희석하여 사용하였고, alkaline phosphatase-labeled secondary antibody로는 TBS buffer에 1:2,000으로 희석한 goat anti-rat IgG을 이용하였다. 단백질의 확인 용액은 0.02 g/l 5-bromo-4-chloro-3-indolyl phosphate 및 0.04 g/l nitro-blue tetrazolium이 함유된 0.05 M Tris/HCl(pH=9.5)으로 하였다. 단백질의 양은 UMAX Astra 610P Scanner(optical resolution, 300×300 dpi)로 측정하였다.

3. MMP-1, -2 및 -9 효소활성

MMPs 효소 활성 측정은 MMP-1, -2 및 -9 assay kit(BIOMOL, PA, USA)의 방법에 따라서 측정하였다. 즉, 68 μ l의 반응 buffer와 시료 2 μ l가 담겨 있는 well에 20 μ l의 MMPs를 첨가하여 37°C에서 60분간 반응하였다. 반응 후, thiopeptolide 기질 20 μ l를 첨가하여 37°C에서 60분간 반응한 후, 405 nm (Microplate reader 3550, Bio-Rad, CA, USA)에서 측정하였다. 양성대조약물로는 N-isobutyl-N-(4-methoxyphenylsulfonyl)glycyl hydroxamic acid(NNGH)를 사용하였고, 농도는 1.3 μ M으로 하였다.

4. 암 전이 억제 측정

암 전이 억제효과는 colon 26-M3.1 lung carcinoma를 이용한 BALB/c 마우스 종양 전이 모델을 이용하였다(Sung 등 2006). 즉, 시료 투여 24시간 전에 colon 26-M3.1 lung carcinoma 세포 (1×10^5 cell/mouse)를 정맥주사하였고, 향나무 추출물을 1, 10 및 100 mg/kg을 경구로 2일 간격으로 1회씩 총 3회 투여하였다. 양성대조군으로 광범위한 MMP 저해제인 NNGH 2 mg/kg, 음성대조군으로 MMP-2 stimulator인 relaxin 1 mg/kg을 복강으로 2일 간격으로 1회씩 총 3회 투여하였다. 또한 향나무 추출물이 MMP 저해 기전과 관계를 평가하기 위하여 relaxin과 NNGH의 병용투여 및 relaxin과 향나무 추출물을 병용투여하였다. 평가는 시료투여 14일 후에 마우스의 폐를 적출하여 Bouin's 용액에 고정하여 전이된 암세포 집락수를 측정하여 시료 투여하지 않은 대조군과 비교하여 암 전이 억제효과를 측정하였다.

5. 통계 분석

실험 결과의 통계분석은 SPSS 프로그램(version 20.0.0)을 이용하여 평균 및 표준편차를 구하였다. 그룹 간의 유의적인 통계치를 분석하기 위하여 $p < 0.05$ 의 유의수준으로 일원분산 분석(one-way ANOVA)을 실시한 후, Duncan의 다중범위 검정법(Duncan's multiple range test)을 이용하여 사후검증을 하였다.

결과 및 고찰

1. Galectin-3 저해 효과

세포 수준에서 향나무 에탄올 추출물의 galectin-3 저해효과를 western-blot으로 단백질의 발현 정도를 확인하였다. Galectin-3의 발현을 up-regulation시킬 수 있는 양성대조물질로는 alkylatin agent인 MNNG $5 \mu\text{M}$ 을 이용하였다. Fig. 1에서 보는 바와 같이 MNNG에 노출된 colon 26-M3.1 lung carcinoma는 노출 24시간 후에 강하게 galectin-3가 약 2배 정도 높게 발현이 되는 것을 확인하였다. 향나무 에탄올 추출물의 처리군은 농도 의존적으로 galectin-3의 발현량이 감소함을 볼 수 있었으며, 배지만 처리된 대조군 세포의 galectin-3 단백질 발현량을 감소시켰다. 즉, 대조군 세포 대비 향나무 추출물 $5 \mu\text{g/ml}$ 처리군은 western-blot 상에 나타난 발현 정도의 상대면적(relative area)비가 0.9이었으며, 향나무 추출물 $50 \mu\text{g/ml}$ 와 $500 \mu\text{g/ml}$ 처리군에서는 각각 0.6 및 0.5의 상대 면적비(relative area)를 나타내어 농도 의존적으로 향나무 추출물 처리에 의한 galectin-3 억제 효과가 나타났다. 한편, 향나무 추출물 처리와 함께 MNNG를 동시에 처리한 군에서는 대조군 세포 대비 galectin-3 단백질 발현량이 높게 나타났으나, 향나무 추출물에 의한 억제 효과가 농도 의존적으로 관찰되었다. 본 실험결과, 향나무

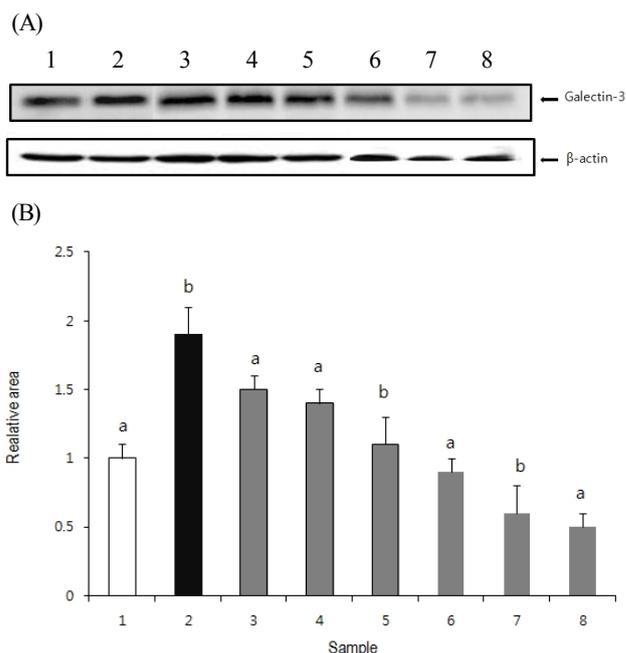


Fig. 1. Inhibitory activity of galectin-3 by *Juniperus chinensis* extract using colon 26-M3.1 lung carcinoma cells. Lane 1; Control, 2; MNNG ($5 \mu\text{M}$), 3; MNNG ($5 \mu\text{M}$)+*Juniperus chinensis* extract $5 \mu\text{g/ml}$, 4; MNNG ($5 \mu\text{M}$)+*Juniperus chinensis* extract $50 \mu\text{g/ml}$, 5; MNNG ($5 \mu\text{M}$)+*Juniperus chinensis* extract $500 \mu\text{g/ml}$, 6; *Juniperus chinensis* extract $5 \mu\text{g/ml}$, 7; *Juniperus chinensis* extract $50 \mu\text{g/ml}$, 8; *Juniperus chinensis* extract $500 \mu\text{g/ml}$. (A) Western-blot analysis of galectin-3, (B) Densitometric analysis of the amount of galectin-3. Values with different letters above each bar are significantly different ($p < 0.05$) among different treatments.

추출물은 암세포에서 발현이 높게 되어 있는 galectin-3의 저해를 하는 것이 세포 수준에서 확인되었으며, 또한 발암을 유발하는 MNNG와 같은 물질에 의한 galectin-3의 과발현(over expression)을 억제하는 것으로 확인이 되었다.

2. MMP-1, -2 및 -9 효소 활성 저해 효과

향나무 에탄올 추출물의 MMP 효소에 대한 직접적인 억제 효과를 측정하였다. MMP 효소들 중에서 암 전이와 가장 관련이 많은 효소로 MMP-1, MMP-2 및 MMP-9에 대하여 직접적인 저해 효과를 측정된 결과(Table 1), MMP-1에 대한 저해 활성은 처리 농도 $5 \mu\text{g/ml}$, $50 \mu\text{g/ml}$ 및 $500 \mu\text{g/ml}$ 에서 각각 0%, 12% 및 30%의 저해효과를 나타내었다. MMP-2에 대해서는 동일 처리 농도에서 각각 0%, 28% 및 46%의 저해효과를 나타내었고, MMP-9에 서는 동일 처리 농도에서 각각 0%, 24% 및 39%의 저해효과를 나타내었다. 3 종류의 MMP 효소에 대한 IC_{50} 값은 모두 $500 \mu\text{g/ml}$ 이상인 것으로 사료되었다.

Table 1. Inhibitory rate (%) of MMP-1, MMP-2 and MMP-9 by *Juniperus chinensis* extract

MMPs	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)			IC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)
	5	50	500	
MMP-1	0	12	30	> 500
MMP-2	0	28	46	> 500
MMP-9	0	24	39	> 500

Inhibitory rates of NNGH (1.3 μM) as positive control inhibitor were 81% in MMP-1, 90% in MMP-2 and 87% in MMP-9, respectively. Results expressed are means of quadruplicate samples.

3. 암 전이 억제 측정

향나무 에탄올 추출물의 galectin-3 및 MMPs에 대한 *in vitro* 억제 효과에 의한 암 전이 억제효과를 측정하기 위하여 colon 26-M3.1 lung carcinoma을 이용한 *in vivo* mouse 모델에서 폐로의 암 전이 억제효과를 측정하였다. 향나무 추출물의 암 전이 억제 측정을 위한 농도는 정맥주사로 독성을 나타내지 않은 농도의 1/5로 하였다(Data not shown). 암 전이 억제효과를 위한 향나무 추출물의 투여는 경구로 하였으며, 농도는 1 mg/kg, 10 mg/kg 및 100 mg/kg으로 하였다. 향나무 추출물의 경구 투여 결과, 대조군의 폐로 전이된 암세포의 집락은 57±5개이었으나, 향나무 추출물 1 mg/kg, 10 mg/kg 및 100 mg/kg 투여군은 각각 42±3, 27±5 및 18±4개의 집락을 형성하여 농도 의존적으로 암세포의 폐로의 전이가 억제되었다. 향나무 추출물 1 mg/kg, 10 mg/kg 및 100 mg/kg 투여에 따른 암 전이 억제율은 각각 36%, 52% 및 68%로 나타났다. 양성대조군인 MMPs 저해제인 NNGH 2 mg/kg 투여군은 억제율 61%, 음성대조군인 relaxin 1 mg/kg 투여군은 억제율 -20%를 나타내었다. 향나무 추출물이 MMP 저해와 상관없이 galectin-3 저해에 의한 효과인지를 간접적으로 증명하기 위하여 relaxin 1 mg/kg과 향나무 추출물 10 mg/kg을 병용투여한 결과, 49%의 저해율을 나타내어 향나무 추출물 10 mg/kg을 단독투여(저해율 52%) 시와 유사한 활성을 나타내었다. 한편, NNGH 2 mg/kg과 relaxin 1 mg/kg의 병용투여군에서는 12%의 저해율을 나타내어 relaxin 단독투여군(저해율 61%)보다 낮은 저해율을 나타내었다. 이는 NNGH의 MMPs 저해효과가 relaxin의 MMP-2 활성화에 방해 받은 것으로 사료되었다. 그러나 향나무 추출물은 relaxin의 MMP-2 활성화에 관계없이 암 전이 억제효과를 나타낸 것으로 보아 galectin-3의 저해로 암 전이 억제효과가 나타난 것으로 사료되었다. 본 연구의 결과, 향나무 에탄올 추출물은 MNNG에 의해서 상승된 galectin-3의 발현을 저해하였다. MNNG 5 μM 과 향나무 추출물 5 $\mu\text{g/ml}$, 50 $\mu\text{g/ml}$ 및 500 $\mu\text{g/ml}$ 를 함께 처리한 군에서의 각각 1.5, 1.4 및 1.1의 상대 면적비를 나타내어, 향나무 추출물 처리 농도에 따라서 농도 의존

Table 2. Anti-metastatic activity of *Juniperus chinensis* extract using colon 26-M3.1 lung carcinoma

Treatment	Concentration (mg/kg)	No. of lung metastasis	% inhibition
Tumor control		57±5 ^a	
NNGH	2	22±4 ^b	61
<i>J. chinensis</i> extract	1	42±3 ^b	36
	10	27±5 ^a	52
	100	18±4 ^b	68
Relaxin	1	68±6 ^a	-20
Relaxin+NNGH	1+2	50±4 ^b	12
Relaxin+ <i>J. chinensis</i> extract	1+10	29±7 ^a	49

Values with different letters above each data are significantly different ($p < 0.05$) among different treatments.

적으로 galectin-3 억제 효과가 나타났다. 또한 이미 기본적으로 galectin-3가 발현되어 있는 colon 26-M3.1 lung carcinoma에서 향나무 추출물 단독 처리의 경우, 처리농도 5 $\mu\text{g/ml}$, 50 $\mu\text{g/ml}$ 및 500 $\mu\text{g/ml}$ 각각에서 0.9, 0.6 및 0.5의 상대 면적비를 나타내어, 향나무 에탄올 추출물에 직접적으로 galectin-3을 저해하는 성분이 들어 있는 것으로 판단되었다. 본 실험을 통하여 향나무 에탄올 추출물의 새로운 기능으로 galectin-3의 저해 효과가 나타났으나, 일반적인 암 전이 관련된 MMP-2 및 MMP-9의 저해 효과에 관해서 특이적인 저해 효과가 나타나지 않았다. 또한 MMP-1에 대해서도 직접적인 효과 역시 나타나지 않았으나, colon 26-M3.1 lung carcinoma을 이용한 *in vivo* mouse 모델에서는 암 전이 억제를 나타내었다. 따라서 본 실험에서는 직접적으로 galectin-3에 의한 MMP-1의 저해 효과를 측정하지 않았으나, Kim 등(2011)의 연구에 근거하면 galectin-3의 저해에 의하여 MMP-1의 발현이 억제되어 암세포의 전이가 억제된 것으로 볼 수 있으나, 추가적인 연구가 필요하다고 판단된다.

요 약

향나무 에탄올 추출물에 대한 암 전이 억제 효과를 측정하기 위하여 세포 수준에서 암 전이에 밀접히 관련되어 있는 galectin-3에 대한 억제 효과를 colon 26-M3.1 lung carcinoma에서 측정하였다. 향나무 추출물 5 $\mu\text{g/ml}$, 50 $\mu\text{g/ml}$ 및 500 $\mu\text{g/ml}$ 처리 시, 농도 의존적으로 galectin-3에 대한 저해 효과를 나타내었다. 한편, 암 전이 관련 있는 또 다른 단백질로 MMP 효소에 대한 직접적인 억제효과를 측정한 결과, 향나무 추출물 5 $\mu\text{g/ml}$, 50 $\mu\text{g/ml}$ 및 500 $\mu\text{g/ml}$ 처리 시 직접적으로 MMP-1, MMP-2 및 MMP-9 효소에 대해서 농도 의존적인 저해 효과는

나타났으나, 강한 활성으로 평가되지는 못하였다. Colon 26-M3.1 lung carcinoma을 이용한 *in vivo* mouse 모델에서 향나무 추출은 농도 의존적으로 전이 억제 효과를 나타내었고, MMP-2 활성화 물질인 relaxin과 병용투여 시, relaxin의 기능에 영향을 받지 않는 것으로 나타났다. 따라서 *in vivo* mouse 모델에서 나타난 암 전이 억제 효과는 galectin-3 저해로 인한 효과로 사료된다.

참고문헌

- Ali AM, Mackeen MM, Intan-Safinar I, Hamid M, Lajis NH, el-Sharkawy SH, Murakoshi M. 1996. Antitumour-promoting and antitumour activities of the crude extract from the leaves of *Juniperus chinensis*. *J Ethnopharmacol* 53:165-169
- Azzam HS, Arand G, Lippman ME, Thompson EW. 1993. Association of MMP-2 activation potential with metastatic progression in human breast cancer cell lines independent of MMP-2 production. *J Natl Cancer Inst* 85:1758-1764
- Bae KH. 2000. Medicinal Plants of Korea, Kyohaksa, Seoul. pp. 39
- Bae YS, Si CL, Kim JK, Darchesy JJ. 2005. Extractive of Juniper needle. *J Kor For En* 24:24-30
- Bresalier RS, Mazurek N, Sternberg LR, Byrd JC, Yunker CK, Nangia-Makker P, Raz A. 1998. Metastasis of human colon cancer is altered by modifying expression of the beta-galactoside-binding protein galectin 3. *Gastroenterology* 115:287-296
- Coli A, Bigotti G, Zucchetti F, Negro F, Massi G. 2002. Galectin-3, a marker of well-differentiated thyroid carcinoma, is expressed in thyroid nodules with cytological atypia. *Histopathology* 40:80-87
- Dumić J, Dabelić S, Flöel M. 2002. Curcumin: A potent inhibitor of galectin-3 expression. *Food Technol Biotechnol* 40:281-287
- Gabius HJ. 1997. Animal lectins. *Eur J Biochem* 243:543-576
- Honjo Y, Inohara H, Akahani S, Yoshii T, Takenaka Y, Yoshida J, Hattori K, Tomiyama Y, Raz A, Kubo T. 2000. Expression of cytoplasmic galectin-3 as a prognostic marker in tongue carcinoma. *Clin Cancer Res* 6:4635-4640
- Honjo Y, Nangia-Makker P, Inohara H, Raz A. 2001. Down-regulation of galectin-3 suppresses tumorigenicity of human breast carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 7:661-668
- Hughes RC. 1999. Secretion of the galectin family of mammalian carbohydrate-binding proteins. *Biochim Biophys Acta* 1473:172-185
- Jin MH, Park SG, Hwang YL, Lee MH, Jeong NJ, Roh SS, Lee Y, Kim CD, Lee JH. 2012. Cedrol enhances extracellular matrix production in dermal fibroblasts in a MAPK-dependent manner. *Ann Dermatol* 24:16-21
- Juliao SF, Rand N, Schwartz HS. 2002. Galectin-3: A biologic marker and diagnostic aid for chordoma. *Clin Orthop Relat Res* 397:70-75
- Kagawa D, Jokura H, Ochiai R, Tokimitsu I, Tsubone H. 2003. The sedative effects and mechanism of action of cedrol inhalation with behavioral pharmacological evaluation. *Planta Med* 69:637-641
- Kim SJ, Jung JY, Kim HW, Park T. 2008. Anti-obesity effects of *Juniperus chinensis* extract are associated with increased AMP-activated protein kinase expression and phosphorylation in the visceral adipose tissue of rats. *Biol Pharm Bull* 31:1415-1421
- Kim SJ, Shin JY, Lee KD, Bae YK, Choi IJ, Park SH, Chun KH. 2011. Galectin-3 facilitates cell motility in gastric cancer by up-regulating protease-activated receptor-1 (PAR-1) and matrix metalloproteinase-1 (MMP-1). *PLoS One* 6:e25103
- Kim YW, Ko YT, Kim NK, Chung HC, Min BS, Lee KY, Park JP, Kim H. 2010. A comparative study of protein expression in primary colorectal cancer and synchronous hepatic metastases: The significance of matrix metalloproteinase-1 expression as a predictor of liver metastasis. *Scand J Gastroenterol* 45:217-225
- Lim JP, Song YC, Kim JW, Ku CH, Eun JS, Leem KH, Kim DK. 2002. Free radical scavengers from the heartwood of *Juniperus chinensis*. *Arch Pharm Res* 25:449-452
- Loizzo MR, Tundis R, Menichini F, Saab AM, Statti GA, Menichini F. 2008. Antiproliferative effects of essential oils and their major constituents in human renal adenocarcinoma and amelanotic melanoma cells. *Cell Prolif* 41:1002-1012
- Manter DK, Kelsey RG, Karchesy JJ. 2007. Antimicrobial activity of extractable conifer heartwood compounds toward *Phytophthora ramorum*. *J Chem Ecol* 33:2133-2147
- Moon SH, Park KY. 2000. Antioxidative effect of persimmon leaves. *Korean J Food & Nutr* 13:53-58
- Nakamura M, Inufusa H, Adachi T, Aga M, Kurimoto M, Nakatani Y, Wakano T, Nakajima A, Hida JI, Miyake M, Shindo K, Yasutomi M. 1999. Involvement of galectin-3 expression in colorectal cancer progression and metastasis. *Int J Oncol* 15:143-148
- O'Brien S, Kay NE. 2011. Maintenance therapy for B-chronic lymphocytic leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol* 9:22-31

- Plzák J, Smetana K Jr, Hrdlicková E, Kodet R, Holíková Z, Liu FT, Dvoránková B, Kaltner H, Betka J, Gabius HJ. 2001. Expression of galectin-3-reactive ligands in squamous cancer and normal epithelial cells as a marker of differentiation. *Int J Oncol* 19:59-64
- Song YK, Billiar TR, Lee YJ. 2002. Role of galectin-3 in breast cancer metastasis: involvement of nitric oxide. *Am J Pathol* 160:1069-1075
- Suh SJ, Kim JR, Jin UH, Choi HS, Chang YC, Lee YC, Kim SH, Lee IS, Moon TC, Chang HW, Kim CH. 2009. Deoxydopodophyllotoxin, flavolignan, from *Anthriscus sylvestris* Hoffm inhibits migration and MMP-9 via MAPK pathways in TNF-alpha-induced HASMC. *Vascul Pharmacol* 51:13-20
- Sung JY, Yoon TJ, Yu KW, Lee KH, Lee H. 2006. Enhancement of immunological activities in mice by oral administration of pectic polysaccharides from *Eleutherococcus senticosus*. *Food Sci Biotechnol* 15:117-121
- Tester AM, Ruangpanit N, Anderson RL, Thompson EW. 2000. MMP-9 secretion and MMP-2 activation distinguish invasive and metastatic sublines of a mouse mammary carcinoma system showing epithelial-mesenchymal transition traits. *Clin Exp Metastasis* 18:553-560
- Woo HJ, Lotz MM, Jung JU, Mercurio AM. 1991. Carbohydrate-binding protein 35 (Mac-2), a laminin-binding lectin, forms functional dimers using cysteine. *J Biol Chem* 266:18419-18422
- Woo HJ, Shaw LM, Messier JM, Mercurio AM. 1990. The major non-integrin laminin binding protein of macrophage is identical to carbohydrate-binding protein 35 (Mac-2). *J Biol Chem* 265:7079-7099
- Woo JY, Paek NS, Kim YM. 2005. Studies on antioxidative effect and lactic acid bacteria growth of persimmon leaf extracts. *Korean J Food & Nutr* 18:28-38
- Yang RY, Hsu DK, Liu FT. 1996. Expression of galectin-3 modulates T-cell growth and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:6737-6742
- Yook CS. 1981. Medical Plants of Korea. Jinmyeong, Seoul. pp. 17
- Yoshii T, Inohara H, Takenaka Y, Honjo Y, Akahani S, Nomura T, Raz A, Kubo T. 2001. Galectin-3 maintains the transformed phenotype of thyroid papillary carcinoma cells. *Int J Oncol* 18:787-792

접 수 : 2012년 8월 22일
 최종수정 : 2012년 10월 5일
 채 택 : 2012년 10월 5일