

Growth Inhibitory Effect of Extracts of Propolis on Epithelial Ovarian Cancer Cells

Yang Ga Ram¹, Yoon Kyung Mi¹, Oh Hyun Ho¹, Kim Min Sung², Hwang Tae Ho³ and An Won Gun^{1,2*}

¹School of Korean Medicine, Pusan National University, Yangsan 626-870, Korea

²Institute of Marine BioTechnology Pusan National University, Busan 609-735, Korea

³Department of Pharmacology, School of Medicine, Pusan National University, Yangsan 626-870, Korea

Received June 9, 2017 / Revised July 19, 2017 / Accepted July 24, 2017

Propolis is a natural product collected from plants by honey bees product used extensively in traditional medicine for its antioxidant, anti-inflammatory, immunomodulatory and anti-cancer effects. Propolis exhibits a broad spectrum of biological activities because it is a complex mixture of natural substances. Ovarian cancer is the second most common newly diagnosed cancer from all cancers among women in Korea and the leading cause of death from gynecological malignancies. While most ovarian cancer patients initially respond to surgical debulking and chemotherapy, patients later succumb to the disease. Thus, there is an urgent need to test novel therapeutic agents to counteract the high mortality rate associated with ovarian cancer. In this study, we investigated the anti-cancer properties and the active mechanism of Australian propolis in human epithelial ovarian cancer A2780 cells. Our data revealed that propolis showed a cytotoxic activity in a dose-dependent manner. Flow cytometric analysis for cell cycle arrest and apoptosis using propidium iodide staining and annexin V-FITC indicated that propolis could induce cycle arrest in the G₀/G₁ phase and apoptosis in a dose-dependent manner on human epithelial ovarian cancer cells. These results suggest that the Australian propolis is potential alternative agent on ovarian cancer prevention and treatment.

Key words : A2780, anti-cancer effects, apoptosis, cell cycle arrest, propolis

서 론

암, 감염병 등 여러 가지 질환의 예방과 치료에 있어서 자연 의학에 대한 근본적인 이해는 매우 중요하다. 천연물은 항암 및 항균활성을 포함하여 생리활성을 가지는 다양한 화학성분을 함유하고 있다[36]. Propolis는 꿀벌들이 나무에서 분비되는 resin을 수집하여 체내에서 대사하여 생성한 물질로서, 플라보노이드(flavones, flavanones, flavonols, dihydroflavonols, chalcones), phenolic acid, esters와 같은 150여 가지 이상의 폴리페놀 화합물을 포함하고 있다[13, 28]. Propolis는 수집원이 되는 지역적 특성에 의해 포함된 화합물이 다르며, 브라질의 red propolis의 경우 새롭게 발견된 3가지를 포함하여 43종의 활성 물질이 분리된 바 있다[1, 4, 15]. Propolis에 포함된 페놀성 화합물은 항산화, 항균, 항암, 면역조절 효과 등 다양한 생리활성을 가지고 있으며[8, 29, 31], 약 20종 이상의 암 세포주를 대상으로 propolis 추출물에 대한 항암 활성이 연구된

바 있으나 난소암 세포주를 대상으로 한 연구는 이루어지지 않았다[5].

난소암은 우리나라의 여성에서 자궁 경부암에 이어 두 번째로 발생빈도가 높으며, 난소암의 90% 이상이 난소표면의 상피 세포에서 발생하는 암으로 부인암 중 가장 높은 치사율을 보인다[30]. 상피성 난소암은 복부 내의 원격 부위로 광범위하게 전이가 일어날 때까지 증상이 없는 경우가 대부분을 차지하기 때문에 75% 이상이 진행된 병기에서 진단이 된다[6, 18, 27]. 난소암의 주된 치료법은 종양 감축술과 더불어 파클리탁셀(paclitaxel), 플래티늄(platinum)의 복합 항암요법을 시행하는 것이다[2, 20]. 최근 수술기법과 항암요법제의 발전으로 초기 반응률은 80-90%로 양호하지만 대부분의 경우 항암제 내성에 의한 재발이 일어나 5년 생존율은 30% 정도로 낮다[16]. 항암제 내성의 정확한 기전은 아직 불분명 하지만 약물 수송체 P-glycoprotein의 과발현, glutathione-S-transferase, protein kinase C, topoisomerase II 등 효소의 활성변화, beta-tubulin isotype의 선택적 발현, apoptosis를 유도하는 bcl-2 신호전달 기전의 변화 등이 핵심 역할을 하는 것으로 알려져 있다[10, 12, 23, 25].

본 연구는 인체 상피성 난소암 세포주인 A2780 세포를 대상으로 세포증식 억제 효과, 세포주기 억제 및 apoptosis의 유도를 분석하여 propolis에 의한 암세포 증식 저해 효과를 확인하여, 난소암의 예방, 재발 억제 및 항암화학요법 치료의 보조제

*Corresponding author

Tel : +82-51-510-8455, Fax : +82-51-510-8420

E-mail : wgan@pusan.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

로서 근거를 제시하고자 수행하였다.

재료 및 방법

시료 준비

본 실험에 사용한 propolis는 mothernest (Seven Hills, NSW, Australia)에서 구입하였으며, 400 mg/ml 동결건조 추출물을 시료로 사용하였다.

세포 배양

본 연구에 사용한 난소암세포(A2780 cells)는 American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA, USA)에서 분양 받았으며, 10%(v/v) fetal bovine serum (FBS; Gibco, Grand Island, NY, USA)와 1% antibiotic-antimycotic (Gibco)가 포함된 RPMI (Gibco) 배지에서 37°C, 5% CO₂ 조건으로 배양하였다. 배양된 세포는 2일 간격으로 Dulbecco's phosphate-buffered saline (DPBS; Gibco)로 2회 세척한 후 0.25% trypsin-EDTA (Gibco)로 부착된 세포를 분리시켜 100 mm culture dish (SPL, Seoul, Korea)에 8×10⁵ cells/well의 밀도로 계대배양 하였다.

Cell viability 측정

Propolis의 A2780 세포의 성장억제 효과를 확인하기 위해 A2780 세포를 3×10³ cells/well의 밀도로 96 well plate에 넣고 12시간 배양한 후, propolis를 25, 100, 150, 200 ug/ml의 농도로 처리하였다. 24시간 후 Cell Counting Kit-8 (CCK-8; Dojindo, Kishu, Japan) 용액을 10 ul 첨가하여 2시간 동안 반응시켜 microplate reader (Bio-Rad, CA, USA)를 이용하여 470nm에서 흡광도를 측정하였다. Cell viability는 대조군의 흡광도 값과 비교하여 아래 공식을 사용하여 계산하였다.

$$\text{Cell viability (\%)} = \frac{\text{흡광도}_{\text{처리군}} \times 100}{\text{흡광도}_{\text{대조군}}}$$

세포주기 분석

Propolis 처리에 의한 A2780의 세포주기에 미치는 영향을 확인하기 위하여 Muse™ cell kit를 사용하였으며, 실험은 Milipore에서 제시한 방법에 따라 수행하였다. 각 세포는 6 well plate에 2×10⁵ cell로 분주하여 propolis를 0, 50, 100, 150, 200 ug/ml의 농도로 24시간 처리 후 회수하였다. 회수한 세포를 DPBS로 세척한 후 70% ethanol 용액으로 -20°C에서 12시간 고정된 다음 DPBS로 3회 세척하였다. 농도별로 회수한 각 세포에 Muse™ cell cycle reagent를 1:1로 분주 후 상온에서 30분간 반응시키고 Muse™ cell analyzer (Millipore, CA, USA)를 이용하여 측정하였다.

Apoptosis 분석

A2780 세포에 propolis를 처리 하였을 때 apoptosis의 유발

을 정량적으로 분석하기 위하여 annexin V-FITC와 PI로 염색한 후 Muse™ cell analyzer (Millipore, CA, USA)를 이용하여 측정하였다. A2780 세포에 propolis를 0, 50, 100, 150, 200 ug/ml의 농도로 24시간 처리하였다. 세포를 DPBS로 3회 세척 후 trypsin-EDTA를 이용하여 세포를 모은 다음, 1×10⁶ cells/ml의 농도로 부유시켰다. 100 ul의 부유시킨 세포를 E-tube에 옮긴 후 Muse annexin V and dead cell Reagent (Millipore)를 100 ul 첨가하여 20분 동안 암실에서 반응하였다. 이후 Muse™ cell analyzer를 이용하여 viable, early apoptotic, late apoptotic 및 necrotic 세포의 비율을 측정 및 분석하였다.

통계 분석

모든 실험결과에 대한 분석은 통계 프로그램인 SPSS 23 (SPSS, IL, USA)의 Student's t-test로 검정하였으며, p<0.05인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있다고 판정하였다. 실험결과는 mean±S.D. 또는 빈도(%)로 나타내었다.

결과 및 고찰

Propolis에 의한 암세포주의 증식 저해 활성

Propolis의 암세포주의 증식에 대한 성장억제활성을 확인하기 위하여, 난소암 세포주인 A2780 세포를 대상으로 세포 성장을 측정하였다. Propolis를 50, 100, 150, 200 ug/ml의 농도로 24시간 처리하였을 때, control 그룹보다 propolis의 농도가 증가함에 따라 각각 79.89±4.82%, 61.27±2.29%, 46.38±2.97%, 37.16±1.69%, 28.37±0.59%로 농도 의존적으로 세포의 증식이 억제되는 유의적인 차이를 보였다. 이상의 결과는 murine colon 26-L5, murine B16-BL6 melanoma 및 human HT-1080 fibrosarcoma cell lines에 대한 네덜란드산

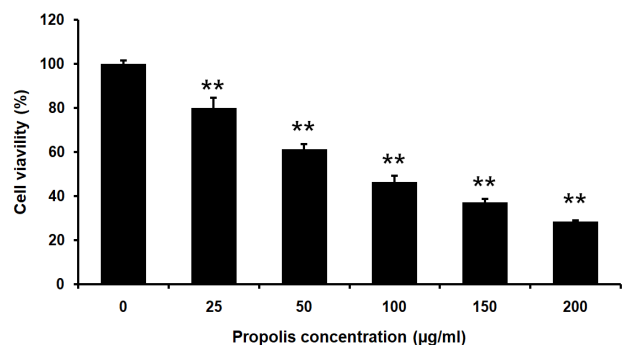


Fig. 1. The effect of propolis extract on cell viability in A2780 human epithelial ovarian cancer cells. A2780 cells were treated with propolis as indicated dose (µg/ml) at 37°C. After 24 hr, cell viability was measured by Cell Counting Kit-8 assay. Results are expressed as percentage of control. Data are expressed as mean ± S.D. of three independent experiments. **p<0.01 compared with the control.

propolis의 methanol 추출물의 세포 증식 억제 효과와, human hormone-sensitive LNCap prostate cancer cell line에 대한 브라질산 green propolis와 tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)의 병합 요법을 통한 apoptosis 유도 효과가 본 연구결과와 유사하게 나타났다[22, 33]. 이러한 결과를 통하여 상피성 난소암 세포에서 propolis가 농도 의존적으로 세포의 증식을 억제할 수 있음을 확인하였다.

Propolis에 의한 A2780 세포의 세포주기 변화

Propolis 처리에 의한 세포 증식 억제 효과가 세포주기에 미치는 영향을 확인하기 위해, propolis를 농도별로 24시간 처리 후 propidium iodide으로 염색하여 flow cytometry를 이용한 세포주기 분석을 하였다. 그 결과 150 ug/ml 과 200 ug/ml 실험군에서 각각 66.83±1.58%, 79.93±0.46%로 농도 의존적으로 G0/G1기의 세포군집이 증가하는 유의적인 차이를 보였다. 세포주기는 인산화 효소인 CDK와 cyclin의 활성화에 의해 조절되는데 cyclin E와 CDK2에 의해 G1기에서 S기로의 진행이 조절된다[19]. 암세포에서 Cdk 억제에 의한 Cdk cyclin 제어를 초과하는 G1 cyclins의 발현증가는 급격한 세포

성장을 유도하여 종양형성을 유발하는데, G1 세포 주기의 증가는 종양세포의 성장을 억제하고 apoptosis를 유도하는 것으로 알려져 있다[14, 35]. Propolis에 의한 세포 주기 억제 효과는 인체 결장암 세포인 HT-29와 간암 세포주인 HepG2에서 나타나는 세포 증식 억제가 세포주기 중 G1 phase에서 S phase로 진행을 지체시킴에 의한다고 보고된 바 있다[21, 32]. 이러한 선행연구와 비교해 보았을 때 propolis에 의해 G1 cell cycle arrest가 유도되는 것으로 판단된다.

Propolis가 A2780 세포의 apoptosis에 미치는 영향

Propolis에 의한 상피성 난소암 세포 증식억제 효과가 apoptosis에 의해 유도되는 것인지를 확인하기 위해, Annexin V-propidium iodide 염색을 이용하여 apoptosis가 일어난 세포 비율을 측정하였다. 분석결과, 150 ug/ml의 농도까지 early apoptosis가 농도 의존적으로 유도되다가 200 ug/ml 농도에서 early apoptosis와 late apoptosis 세포 비율이 각각 35.49±2.67%, 27.83±1.61%로 급격하게 증가하는 유의적인 차이를 보여주었다. 난소암 세포의 이러한 결과는 G0/G1 세포 주기 억제가 intrinsic apoptosis pathway를 활성화하여 apoptosis를 유도된다는 보고와 일치하며, propolis가 세포주기를 억제하

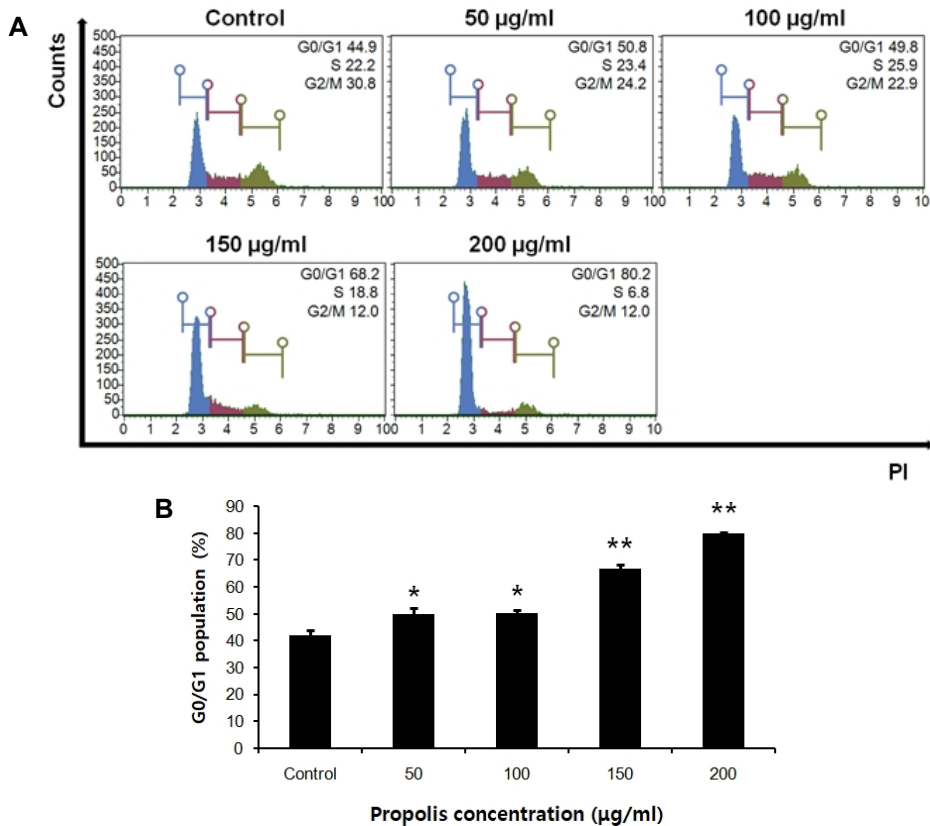


Fig. 2. Induction of G0/G1 stage accumulation in propolis-treated A2780. Cells were treated with propolis (50, 100, 150 and 200 µg/ml) for 24 hr, stained with propidium iodide and analyzed by flow cytometry. (A) DNA-fluorescence histogram represented cell stage distribution. (B) The bar graph quantifies the percentage of G0/G1 stage cell population. Data are expressed as mean ± S.D. of three independent experiments. **p*<0.5 and ***p*<0.01 compared with the control.

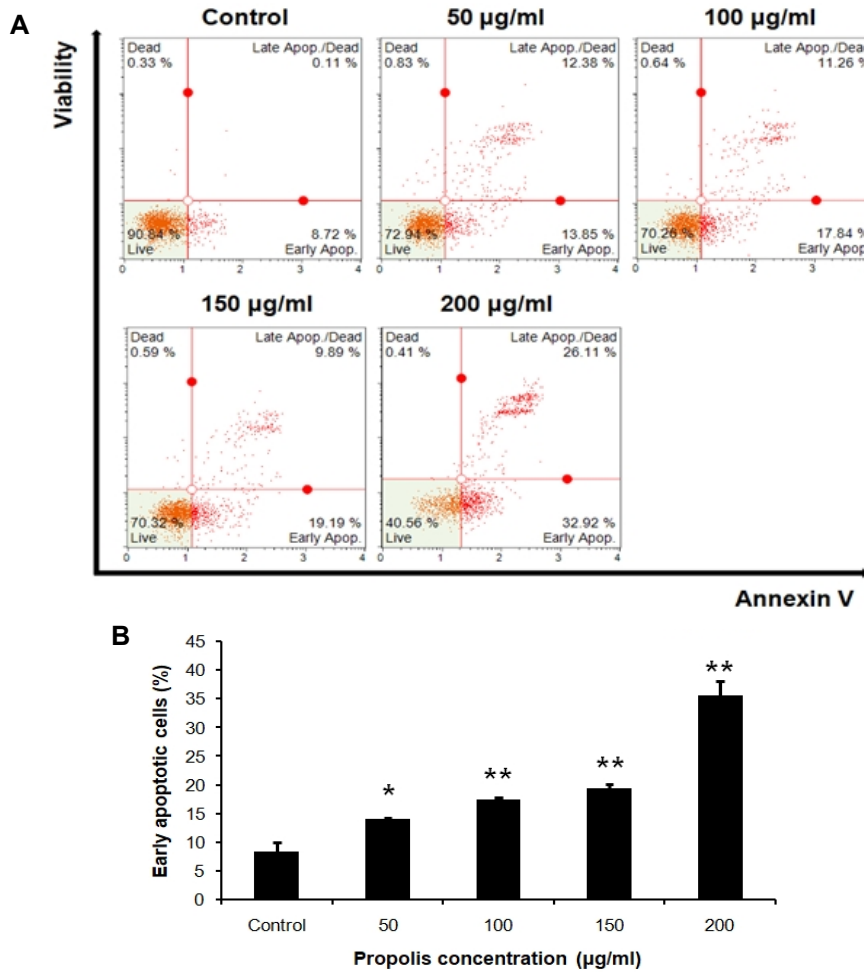


Fig. 3. Cell Analyzer analysis of apoptosis in propolis-treated A2780. Cells were treated with propolis (50, 100, 150 and 200 µg/ml) for 24 hr, stained with Annexin V & Dead Cell Reagent and analyzed by Muse™ Cell Analyzer. (A) Dot plots represented four independent sections (Dead: dead cells, Late Apop./Dead: late apoptotic/dead cells, Live: live cells, Early Apop: early apoptotic cells). The X axis shows the intensity of Annexin V fluorescence and the Y axis shows propidium iodide. (B) The bar graph quantifies the percentage of Early Apop. section. Data are expressed as mean ± S.D. of three independent experiments. * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ compared with the control.

여 apoptosis를 유발하는 것으로 사료된다[26]. 세포 죽음은 apoptosis와 necrosis로 나누어지며, 그중 apoptosis는 세포 내부의 신호에 따른 여러 단백질 활성화의 조절과 세포 생존 유전자의 발현을 통하여 유발되는 programmed cell death로 알려져 있다[9]. 방사선, 열충격, 독소, 세포의 손상이나 스트레스로 apoptosis 반응이 나타나며, 이러한 이상은 다양한 질병을 초래하는데 특히 암과 관련되어 있다 [11, 24]. Apoptosis와 연관된 유전자는 Bcl-2 family 중 apoptosis 억제유전자인 Bcl-2와 이를 유도하는 유전자인 Bax가 존재하며 길항적으로 조절된다[8, 34]. 또한 apoptosis를 유도하는 경로에서 활성화되는 protease 중, caspase가 세포 사멸기전에 의해 활성화되는 가장 중요한 인자로 알려져 있으며, 이 효소의 활성을 통하여 apoptosis 유도가 보고되었다[3]. 본 연구의 결과는 유방암 세포주 MCF-7과 MDA-MB-231에

대한 Chinese propolis 에탄올 추출물의 세포 주기 억제와 intrinsic apoptosis 유발 효과와 유사한 결과를 나타내며, 교모 세포종 SF-295에 대한 Brazilian propolis의 항암 활성과도 일치한다[17]. 이와 같은 사실은 수집원이 되는 지역적 특성과 관계없이 propolis가 다양한 세포주에서 apoptosis를 유발하여 항암활성을 나타내는 것으로 판단된다. 따라서 본 연구에서는 Australian propolis가 상피성 난소암 세포주인 A2780 세포에서 apoptosis를 유도하는 과정을 확인하였으며 새로운 천연물 유래 항암활성 후보물질을 연구하는 데 있어 의미가 있는 자료로 사용될 수 있을 것이다. 앞으로 이러한 연구결과를 실질적인 화학 항암요법 보조제로 적용하기 위해서는 Australian propolis의 정확한 성분분석 및 동물모델에서 항암 활성 확인 등 확실한 증거를 제시해야 할 것으로 사료된다.

감사의 글

이 논문은 부산대학교 기본연구지원사업(2년)에 의해 지원되었음.

References

- Alencar, S. M., Oldoni, T. L., Castro, M. L., Cabral, I. S., Costa-Neto, C. M., Cury, J. A., Rosalen, P. L. and Ikegaki, M. 2007. Chemical composition and biological activity of a new type of Brazilian propolis: red propolis. *J. Ethnoph.* **113**, 278-283.
- Aletti, G. D., Gallenberg, M. M., Cliby, W. A., Jatoi, A. and Hartmann, L. C. 2007. Current management strategies for ovarian cancer. *Mayo Clin. Proc.* **82**, 751-770.
- Ashkenazi, A. 2008. Targeting the extrinsic apoptosis pathway in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* **19**, 325-331.
- Awale, S., Li, F., Onozuka, H., Esumi, H., Tezuka, Y. and Kadota, S. 2008. Constituents of Brazilian red propolis and their preferential cytotoxic activity against human pancreatic PANC-1 cancer cell line in nutrient-deprived condition. *Bioorg. Med. Chem.* **16**, 181-189.
- Banskota, A. H., Tezuka, Y. and Kadota, S. 2001. Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phytother. Res.* **15**, 561-571.
- Bast, R. C. 2003. Status of tumor markers in ovarian cancer screening. *J. Clin. Oncol.* **21**, 200-205.
- Chen, L., Willis, S. N., Wei, A., Smith, B. J., Fletcher, J. I., Hinds, M. G., Colman, P. M., Day, C. L., Adams, J. M. and Huang, D. C. 2005. Differential targeting of prosurvival Bcl-2 proteins by their BH3-only ligands allows complementary apoptotic function. *Mol. Cell.* **17**, 393-403.
- Choi, Y. M., Noh, D. O., Cho, S. Y., Suh, H. J., Kim, K. M. and Kim, J. M. 2006. Antioxidant and antimicrobial activities of propolis from several regions of Korea. *LWT-Food Sci. Technol.* **39**, 756-761.
- Clarke, P. G. and Clarke, S. 1995. Historic apoptosis. *Nature* **16**, 230.
- Ferlini, C., Raspaglio, G., Mozzetti, S., Distefano, M., Filippetti, F., Martinelli, E., Ferrandina, G., Gallo, D., Ranelletti, F. O. and Scambia, G. 2003. Bcl-2 down-regulation is a novel mechanism of paclitaxel resistance. *Mol. Pharmacol.* **64**, 51-58.
- Fulda, S., Gorman, A. M., Hori, O. and Samali, A. 2010. Cellular stress responses: cell survival and cell death. *Int. J. Cell Biol.* **2010**, 214074.
- Gottesman, M. M. 2002. Mechanisms of cancer drug resistance. *Annu. Rev. Med.* **53**, 615-627.
- Greenaway, W., May, J., Scaysbrook, T. and Whatley, F. R. 1991. Identification by gas chromatography-mass spectrometry of 150 compounds in propolis. *Z. Naturforsch. C* **46**, 111-121.
- Hunter, T. and Pines, J. 1994. Cyclins and cancer II: cyclin D and CDK inhibitors come of age. *Cell* **79**, 573-582.
- Jasprica, I., Bojic, M., Mornar, A., Besic, E., Bucan, K. and Medic-Saric, M. 2007. Evaluation of antioxidative activity of croatian propolis samples using DPPH· and ABTS·+ stable free radical assays. *Molecules* **12**, 1006-1021.
- Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Hao, Y., Xu, J., Murray, T. and Thun, M. J. 2008. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J. Clin.* **58**, 71-96.
- Jung, B. I., Kim, M. S., Kim, H. A., Kim, D., Yang, J., Her, S. and Song, Y. S. 2010. Caffeic acid phenethyl ester, a component of beehive propolis, is a novel selective estrogen receptor modulator. *Phytother. Res.* **24**, 295-300.
- Kalil, N. G. and McGuire, W. P. 2002. Chemotherapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* **16**, 553-571.
- Vermeulen, K., Van Bockstaele, D. R. and Berneman, Z. N. 2004. The cell cycle: A review of regulation, deregulation and therapeutic targets in cancer. *Cell Prolif.* **36**, 131-149.
- Kim, A., Ueda, Y., Naka, T. and Enomoto, T. 2012. Therapeutic strategies in epithelial ovarian cancer. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **31**, 14.
- Lee, H. S., Lee, J. Y., Kim, D. C., In, M. J. and Hwang, W. I. 2000. The inhibitory effects of propolis on *in vitro* proliferation of human cancer cell lines. *Kor. J. Nutr.* **33**, 80-85.
- Li, F., Awale, S., Tezuka, Y. and Kadota, S. 2010. Cytotoxicity of constituents from Mexican propolis against a panel of six different cancer cell lines. *Nat. Prod. Commun.* **5**, 1601-1606.
- Liu, Z., Zhu, G., Getzenberg, R. H. and Veltri, R. W. 2015. The upregulation of PI3K/Akt and MAP kinase pathways is associated with resistance of microtubule targeting drugs in prostate cancer. *J. Cell Biochem.* **116**, 1341-1349.
- Meher, P. K. and Mishra, K. P. 2017. Radiation oxidative stress in cancer induction and prevention. *J. Radiat. Cancer Res.* **8**, 44-52.
- Mozzetti, S., Ferlini, C., Concolino, P., Filippetti, F., Raspaglio, G., Prislei, S., Gallo, D., Martinelli, E., Ranelletti, F. O., Ferrandina, G. and Scambia, G. 2005. Class III β -tubulin overexpression is a prominent mechanism of paclitaxel resistance in ovarian cancer patients. *Clin. Cancer Res.* **11**, 298-305.
- Pichichero, E., Cicconi, R., Mattel, M., Muzi, M. G. and Canini, A. 2010. Acacia honey and chrysin reduce proliferation of melanoma cells through alterations in cell cycle progression. *Int. J. Oncol.* **37**, 973-981.
- Piver, M. S. 2005. 16,090: the 2004 estimated US mortality from ovarian cancer. *Gyneco. Oncol.* **97**, 301-302.
- Sabatier, S., Amiot, M. J., Tacchini, M. and Aubert, S. 1992. Identification of flavonoids in sunflower honey. *J. Food Sci.* **57**, 773-774.
- Sawicka, D., Car, H., Borawska, M. H. and Nikliński, J. 2012. The anticancer activity of propolis. *Folia Histochem. Cytobiol.* **50**, 25-37.
- Seidman, J. D., Cho, K. R., Ronnett, B. M. and Kurman, R. J. 2011. Surface epithelial tumors of the ovary. In Blaustein's pathology of the female genital tract, pp. 679-784, 6th ed., Springer US.
- Sforzin, J. M. 2007. Propolis and the immune system: a review. *J. Ethnopharmacol.* **113**, 1-14.

32. Song, Y. H., Huh, H. Y., Kim, C. S. and Kim, K. J. 1997. Effects of propolis and caffeic acid phenethyl ester on tumorigenesis, pulmonary metastases, and activities of splenocytes and macrophages in mice. *Kor. J. Immunol.* **19**, 617-628.
33. Szliszka, E., Czuba, Z. P., Bronikowska, J., Mertas, A., Paradysz, A. and Krol, W. 2011. Ethanolic extract of propolis augments TRAIL-induced apoptotic death in prostate cancer cells. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **2011**, 535172.
34. Willis, S. N., Fletcher, J. I., Kaufmann, T., van Delft, M. F., Chen, L., Czabotar, P. E., Ierino, H., Lee, E. F., Fairlie, W. D., Bouillet, P., Strasser, A., Kluck, R. M., Adams, J. M. and Strasser, A. 2007. Apoptosis initiated when BH3 ligands engage multiple Bcl-2 homologs, not Bax or Bak. *Science* **315**, 856-859.
35. Zhuang, Y. and Miskimins, W. 2008. Cell cycle arrest in Metformin treated breast cancer cells involves activation of AMPK, downregulation of cyclin D1, and requires p27 Kip1 or p21 Cip1. *J. Mol. Signal.* **3**, 18.
36. Zhang, L., An, R., Wang, J., Sun, N., Zhang, S., Hu, J. and Kuai, J. 2005. Exploring novel bioactive compounds from marine microbes. *Curr. Opin. Microbiol.* **8**, 276-281.

초록 : 상피성 난소암 세포에서 프로폴리스 추출물의 세포 증식 저해 효과

양가람¹ · 윤경미¹ · 오현호¹ · 김민성² · 황태호³ · 안원근^{1,2*}

(¹부산대학교 한의학전문대학원, ²부산대학교 해양생물기술연구소, ³부산대학교 의학전문대학원 약리학교실)

Propolis는 꿀벌들이 나무로부터 수집한 천연물로서 항산화, 항염증, 항암 효과를 가지고 있어 전통의학에서 사용되고 있으며, 이러한 생리활성은 여러 가지 유용성분들이 혼합된 것과 관련이 있다. 난소암은 우리나라 여성에서 두 번째로 발병률이 높은 암이다. 대부분의 난소암 환자들은 초기에 수술적 기법과 항암요법에 우수하게 반응하지만, 항암제 내성에 의한 재발이 발생하게 되면 항암요법에 의한 반응률이 매우 저조하여 높은 사망률을 보인다. 따라서, 난소암의 높은 치사율을 극복하기 위한 새로운 치료제 및 항암보조제의 개발이 필요하다. 본 연구에서는 인체 상피성 난소암 세포주인 A2780를 이용하여 Austalian propolis의 항암 효과와 활성기전을 조사하였다. Propolis 추출물은 농도 의존적으로 난소암 세포의 증식을 억제했으며, Flow cytometric 분석을 통해 G0/G1기에서 세포 주기 억제와 apoptosis 유도 효과를 확인하였다. 이러한 결과는 Austalian propolis의 인간 난소암에 대한 예방과 치료를 위한 보조제로서의 가능성을 제시한다.