

패독산류의 구강편평세포암종 및 악성중피종에 대한 항암 활성

오하나¹ · 김현정¹ · 채정일² · 심정현^{1*} · 윤구^{1*}

¹목포대학교 약학대학 천연약물연구소, ²전북대학교 치의학대학원 치과약리학교실(BK21 플러스사업단)

Anticancer Effect of Paedoksans for Oral Squamous Cell Carcinoma and Malignant Pleural Mesothelioma

Ha-Na Oh¹, Hyun-Jung Kim¹, Jung-Il Chae², Jung-Hyun Shim^{1*} and Goo Yoon^{1*}

¹College of Pharmacy and Natural Medicine Research Institute, Mokpo National University, Jeonnam 585-54, Korea

²Department of Dental Pharmacology, School of Dentistry and Institute of Oral Bioscience, BK21 Plus, Chonbuk National University, Jeonju 651-756, Republic of Korea

Abstract – In order to search for anticancer agent as therapy of oral squamous cell carcinoma (OSCC) and malignant pleural mesothelioma (MPM) from Korean traditional prescriptions, we selected 58 traditional prescriptions based on a review of the Korean traditional medicine books. Among the selected traditional prescriptions, only water extracts of paedoksan (敗毒散) showed relatively good cytotoxicity at the concentration of 50 µg/ml. Additionally, we evaluated cytotoxicity for various paedoksans and each herbal ingredient in paedoksans. The root of *Anthriscus sylvestris* exhibited more cytotoxic effect than any other ingredients in paedoksans. Bioactivity-guided fractionation of the MC layer of *Anthriscus sylvestris* led to the isolation of deoxypodophyllotoxin (DPT). DPT exhibited dose-dependently significant cytotoxicity against OSCC and MPM cell with nM range. Therefore, DPT from *A. sylvestris* might be a potential candidate as an effective anticancer therapeutic agent for OSCC and MPM.

Keywords – Oral squamous cell carcinoma (OSCC), Malignant pleural mesothelioma (MPM), Paedoksan, *Anthriscus sylvestris*, Deoxypodophyllotoxin

입안의 혀, 밑바닥, 볼 점막, 잇몸, 입천장, 입술, 위아래 턱뼈 등에 발생하는 구강암의 한 종류인 편평 상피세포암종(oral squamous epidermal carcinoma)이 87%로 구강암 중 가장 흔하고 그 밖에 침샘에서 발생하는 선양낭성암(adenoid cystic carcinoma), 점액표피양암(mucoepidermoid carcinoma), 선암(adenocarcinoma) 등이 있다.¹⁾ 구강상피세포암종의 치료방법으로는 수술요법 이외에 방사선요법과 5-fluorouracil, cisplatin 등의 항암제를 병행하여 치료하고 있으나 소화기계 합병증, 면역력 저하, 골수기능저하등과 같은 심각한 부작용이 나타나고 있다.

악성중피종(malignant pleural mesothelioma)은 주로 늑막, 복막, 심막의 표면세포에서 발생하며, 여성보다는 남성에서 주로 발생하고 나이에 따라 위험도가 증가하는 질병으로 평균 생존율이 9-17개월로 매우 치료하기 어려운 질환이다.²⁾ 악성중피종을 치료하기 위해 수술, 방사선 치료 및 화학요

법 등을 시행하고 있지만 단일 치료에는 효과적이지 않고, 복합적인 치료나 다발성 면역요법, 보조적인 병행화학요법으로 치료해야 더 좋은 예후를 볼 수 있다.³⁾ 구강암 및 악성중피종에서 수술요법으로 인한 기능적, 심리적 장애로 인한 부작용으로 최근 들어 치료 약물을 찾는 노력이 전 세계적으로 활발하게 이루어지고 있는 가운데 천연물로부터 새로운 구강암 및 악성중피종 항암 물질의 탐색 및 활용을 위한 연구개발 노력이 급격히 증대되고 있다.^{4,6)}

전통의학에서 사용하는 용어 중 암과 유사한 용어를 옹저(癰疽)로 보고, 옹저(癰疽)에 사용된 58종의 처방을⁷⁾ 대상으로 두가지 암종에 대한 세포독성 실험 결과, 유일하게 패독산(敗毒散)이 효능을 보였다. 패독산은 상한으로 열이 나고 두통이나 목이 뻣뻣하고 몸과 사지가 아픈 것과 상풍으로 기침을 하고 코가 막히고 음성이 변한 것을 치료하는 처방으로 강황, 독활, 시호, 전호, 지각, 길경, 천궁, 적복령, 감초, 박하, 생강으로 구성된 처방이다. 일반적으로 패독산에 인삼을 가하면 인삼패독산, 인삼패독산에 대황, 창출을 더하

*교신저자(E-mail): gyoon@mokpo.ac.kr, sl004jh@mokpo.ac.kr
(Tel): +82-61-450-2682, +82-61-450-2684

면 가미패독산, 인삼패독산에 형개, 방풍을 더하면 형방패독산, 형방패독산에 연교, 금은화를 더하면 연교패독산이라 하여 다양한 처방으로 활용되어진다.⁸⁾ 본 연구에서는 패독산류가 구강편평세포암종 및 악성중피종에 미치는 영향과 처방을 구성하고 있는 생약 및 그 주요성분의 항암 억제 효능에 대한 연구를 보고 하고자 한다.

재료 및 방법

생약 및 생약 시료의 조제 - 패독산을 구성하는 한약재는 전남생약조합에서 구입하여 사용하였으며 각종 패독산과 패독산을 구성하는 각 약재는 초음파 추출기를 이용하여 메탄올추출물을 준비하여 검체로 사용하였다. 전호(*Anthriscus sylvestris*)의 뿌리는 구입 후 연구자들이 정확히 감정한 후 실험에 사용하였으며 표본은 목포대학교 약학대학에 보관 중이다.

전호로부터 deoxypodophyllotoxin 분리 - 전호(3 Kg)을 MeOH로 초음파추출기로 2회 반복 추출하여, 추출액을 모아 감압하에서 MeOH을 증발 농축하였다. 감압 농축한 MeOH 추출액을 증류수에 현탁시키고, *n*-hexane, MC, EtOAc를 차례로 가하여 용매분획을 통하여 4개의 분획물을 얻었다. 얻어진 MC분획을 silica gel column chromatography를 이용하여 *n*-hexane : EtOAc의 gradient로 용출시켜 6개의 fraction으로 나누었다. 이 중 fr. 3를 MeOH로 재결정하여 deoxypodophyllotoxin (2.5 g)을 얻었다.

Deoxypodophyllotoxin - ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.56 (1H, s, H-2), 6.40 (1H, s, H-5), 6.27 (2H, s, H-2', 6'), 5.95 (1H, d, *J*=1.2 Hz, -OCH₂O-), 5.93 (2H, d, *J*=1.2 Hz, -OCH₂O-), 4.61 (1H, d, *J*=2.4 Hz, H-7), 4.46 (1H, dd, *J*=8.8, 6.0 Hz, H-9a), 3.92 (1H, m, H-9b), 3.81 (3H, s, 4'-OMe), 3.76 (6H, s, 3'-OMe, 5'-OMe), 3.08 (1H, m, H-7b), 2.76 (1H, m, H-7a), 2.75 (2H, m, H-8, 8'); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.9 (C-9'), 151.4 (C-3', 5'), 145.9 (C-3), 145.6 (C-4), 135.8 (C-4'), 135.4 (C-1'), 129.5 (C-6), 127.4 (C-1), 109.2 (C-5), 107.4 (C-2), 107.1 (C-2', 6'), 100.1 (-OCH₂O-), 70.9 (C-9), 59.5 (4'-OMe), 55.0 (3'-OMe, 5'-OMe), 46.1 (C-8'), 42.6 (C-7'), 31.8 (C-7), 31.6 (C-8).

세포 독성 검색 - HN22세포는 단국대학교(천안, 대한민국)에서 제공받았으며, H28세포는 American Tissue Culture Collection(ATCC; Manassas, VA, USA)에서 구입하였다. Dulbecco's modified Eagle's medium(DMEM), RPMI-1640, fetal bovin serum(FBS), penicillin and streptomycin(P/S), trypsin, phosphate buffered saline(PBS)는 Thermo Scientific (Logan, UT, USA)에서 구입하였다. 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium(MTS)는 Promega Corporation(Madison, WI,

USA)에서 얻었다. 세포성장 억제효과를 관찰하기 위하여, CellTiter 96[®] AQueous One Solution Cell Proliferation Assay kit(Promega, Madison, WI, USA)를 사용하여 제조사의 매뉴얼에 따라 측정되었다. HN22(2×10³ cells/well), H28 (1.5×10³ cells/well) 세포를 96-well plate에서 24시간 동안 배양하였다. 24시간 후, 시료를 농도별로 처리하여 24시간 및 48시간 동안 반응시켰다. MTS용액을 각 well 당 30 μl씩 넣고 37°C에서 2시간 동안 반응하였다. 흡광도[optical density (O.D.)]는 Enspire Multimode Plate reader(Perkin-Elmer, Akron, OH, USA)를 이용하여 490 nm에서 측정하였다.

통계처리 - 실험의 측정 결과는 mean±SD로 나타내었으며, SigmaPlot(Systat Software Inc., San Jose, CA, USA)을 통해 Student *t*-test를 실시하여 각 실험군 사이의 통계학적 유의성을 결정하였다. *p*<0.005인 경우 통계적으로 유의성이 있는 것으로 평가하였다.

결과 및 고찰

이전 연구에서 활용한 용지에 사용되는 58종의 처방 물 추출물로⁷⁾ 구강편평세포암종(HN22세포) 및 악성중피종(H28 세포)에 대한 세포독성을 측정한 결과, 두가지 암종에 대해 유일하게 패독산의 항암 효능이 확인되었다. 따라서 다양한 패독산류 중 일반적으로 많이 쓰인다고 알려진 패독산, 인삼패독산, 가미패독산, 형방패독산, 연교패독산의 물추출물과 메탄올추출물의 구강편평세포암종 및 악성중피종에 대한 세포독성을 측정하여 항암효능이 우수한 처방을 선정하고자 하였다(Table I). 결과는 특별히 우수한 하나의 처방은 없었고 대체적으로 비슷한 경향의 독성을 보였으며 일반적으로 메탄올추출물이 효과가 좋았다(Fig. 1). 이는 이들 처방을 구성하는 공통된 생약 중 주요 효능을 보이는 생약이 있으리라 사료되어 5가지 패독산을 구성하는 구성 생약의 메탄올추출물에 대하여 항암 활성을 측정하였다(Fig. 2). 예 측한 대로 구강편평세포암종 및 악성중피종 세포에서 두드러지게 효능을 보이는 생약은 구성 생약 중 공통으로 들어가 있는 전호가 유일하였다. 기존의 보고에 의하면 강황에서 분리한 oxypeucedanin,⁹⁾ 길경의 platycodin D,¹⁰⁾ 시호의 saikosaponin d,¹¹⁾ 전호의 deoxypodophyllotoxin,¹²⁾ 천궁의 faltarindiol,¹³⁾ 독활의 7,8a-divinyl-2,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,9a-decahydro-1H-fluorene-2,4a,4b,9a-tetraol, 3-propyl-2-vinyl-1,2,3,3a,3b,6,7,7a,8,8a-decahydrocyclopenta[a]indene-3,3a,7a,8a-tetraol,^{14,15)} 인삼의 panaxydol,¹⁶⁾ 감초의 licochalcones,¹⁷⁾ 복령의 pachymic acid,¹⁸⁾ 금은화의 luteolin,¹⁹⁾ 대황의 deoxyrhapontigenin,²⁰⁾ 창출의 atractylenolide I, II, III²¹⁾ 등에서 항암 활성이 보고되어 하나 이상의 생약에서 항암 활성을 기대하였으나 본 실험에서는 전호만이 유의성 있는 결과를 보여주었다.

전호(前胡)는 전국의 산지 숲 가장자리에서 자라며, 일본,

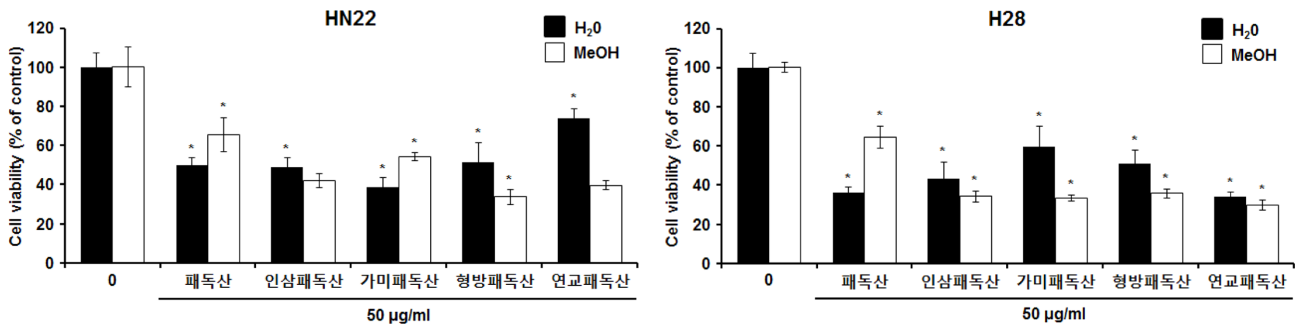


Fig. 1. Effect of water extract and methanol extract of paedoksans on cell growth of oral squamous cell carcinoma (OSCC) and malignant pleural mesothelioma (MPM) cells. Cell viability of HN22 and H28 exposed to water extract and methanol extract of paedoksans (50 µg/ml) for 48 h. Cell viability was determined by MTS assay. The graph was representative of three independent experiments and the bar is the means±SD. **p*<0.005 compared to untreated group.

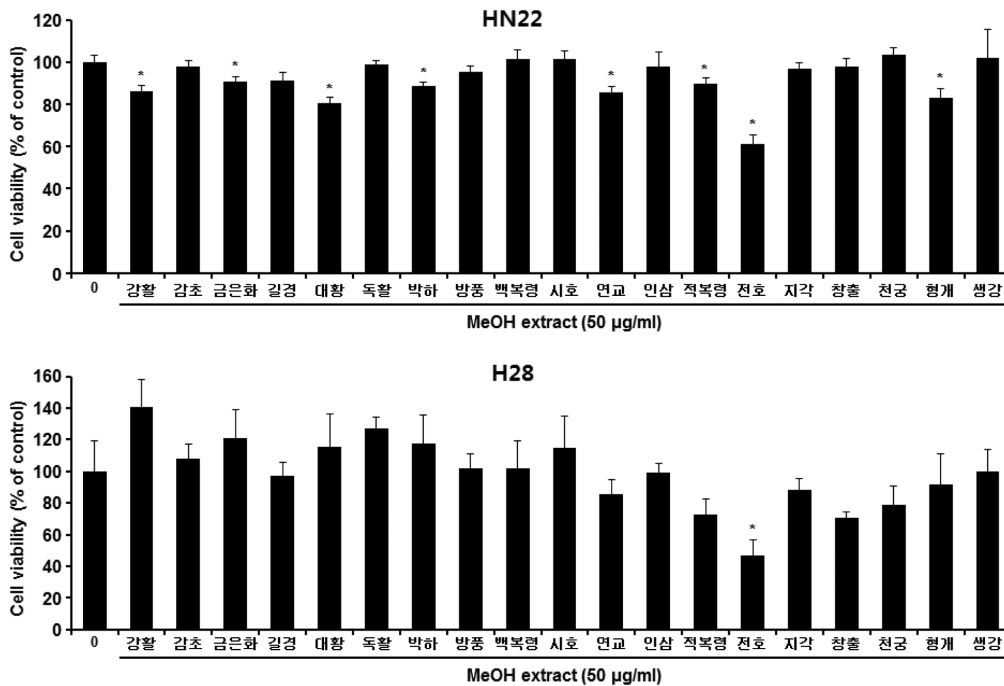


Fig. 2. Effect of methanol extract of ingredients of paedoksans on cell growth of OSCC and MPM cells. Cell viability of HN22 and H28 exposed to methanol extract of ingredients of paedoksans (50 µg/ml) for 48 h. Cell viability was determined by MTS assay. The graph was representative of three independent experiments and the bar is the means±SD. **p*<0.005 compared to untreated group.

만주, 중국, 시베리아, 동유럽에 분포하는 다년생 초본으로서 생약으로는 *Anthriscus sylvestris* (L.) Hoffm.(미나리과, Umbelliferae)의 뿌리를 사용 한다. 지금까지 보고된 전호의 성분으로는 deoxypodophyllotoxin, podophyllotoxin, angeloyl podophyllotoxin, morelensin, yatein, 7-hydroxyyatein, anhydropodorhizol, arctigenin, burshehemin 등을 비롯한 lignan 계열의 물질, praeuptorins A, B, C, E, acetylangeloylkhellactone, acetyltigloylkhellactone, decursin, nodakenin 등의 coumarin 계열 물질 등이 있다. 전호는 거담, 해열 작용이 있으며, praeuptorin C와 E는 관상동맥을 이완하는 작용이 있으며,

deoxypodophyllotoxin, faltarindiol, angeloyl podophyllotoxin, morelensin, burshehemin에는 암세포주에 대한 세포독성 등의 다양한 생리활성이 보고되어 있다.²²⁾

두 암종에 대한 전호의 효능이 높게 나오는 결과는 기존의 연구결과와 부합하는 것으로써^{23,24)} 이에 성분 연구를 진행하였다. 전호의 MeOH 추출물을 용매 분획하여 효능을 검증한 결과 MC층의 효능이 가장 좋았다(Fig. 3). 헥산층이나 에칠 아세테이트층도 효과가 있었으나 TLC와 HPLC 분석 결과, 소량의 다양한 성분이 분포되어 있어 비교적 적은 성분을 다량으로 함유하고 있는 MC층을 대상으로 silica gel column

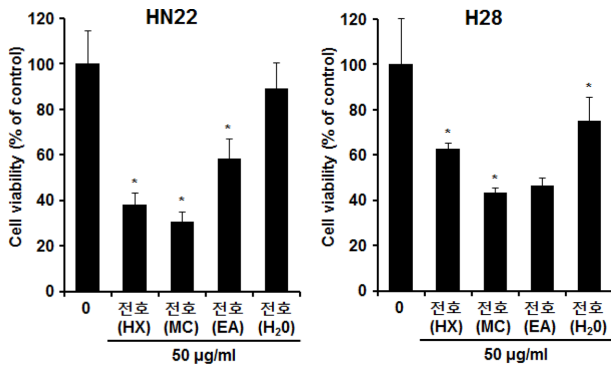
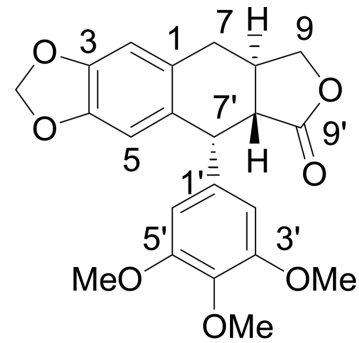


Fig. 3. Effect of solvent fractions of the root of *Anthriscus sylvestris* on cell growth of OSCC and MPM cells. Cell viability of HN22 and H28 exposed to solvent fractions of the root of *Anthriscus sylvestris* (50 µg/ml) for 48 h. Cell viability was determined by MTS assay. The graph was representative of three independent experiments and the bar is the means±SD. **p*<0.005 compared to untreated group.

chromatography를 통해 소분획으로 분리한 후 소분획을 MeOH로 재결정하여 deoxypodophyllotoxin을 얻었다(Fig. 4). 현재까지 구강편평세포암종 및 악성중피종에서의 정확한 분자기전은 연구 중에 있으나 알려진 deoxypodophyllotoxin 효능으로 전립선암, 자궁경부암, 림프종에 대한 항암 활성 및 항알레르기 효과가 있다.²⁵⁻²⁸⁾ 분리한 deoxypodophyllotoxin의 구강편평세포암종 및 악성중피종에 대한 항암활성을 측



Deoxypodophyllotoxin

Fig. 4. Chemical structure of deoxypodophyllotoxin.

정한 결과, nM 수준에서 농도 의존적으로 매우 우수한 억제 효능 결과를 얻었다(Fig. 5). 이를 바탕으로 향후 deoxypodophyllotoxin의 구강편평세포암종 및 악성중피종에 대한 구조-활성 상관관계, 구조최적화 및 분자기전 연구를 진행하고자 한다.

패독산으로부터 단계별로 접근하여 최종적으로 deoxypodophyllotoxin을 확인하여 항암제로서의 가능성을 확인한 본 연구를 통하여 향후 다양한 한약처방 분석을 통해 한약 처방 자체의 효능 뿐 만 아니라 다양한 용매의 추출물을 이용하여 한약처방의 약효를 분석하여 약효를 발현하는 주 생약을 찾고, 나아가 주요 효능 물질을 찾아가는 연구를 진행할 수 있으리라 사료된다.

Table I. The Prescriptions of Paedoksans

Herb	Scientific Name	산지	패독산	인삼패독산	가미패독산	형방패독산	연교패독산
감초	<i>Glycyrrhiza inflata</i>	중국	4 g	4 g	4 g	4 g	4 g
강활	<i>Ostericum koreanum</i>	한국	4 g	4 g	4 g	4 g	4 g
길경	<i>Platycodon grandiflorum</i>	한국	4 g	4 g	4 g	4 g	4 g
독활	<i>Aralia continentalis</i>	한국	4 g	4 g	4 g	4 g	4 g
시호	<i>Bupleurum falcatum</i>	한국	4 g	4 g	4 g	4 g	4 g
적복령	<i>Poria cocos</i>	중국	4 g	4 g	4 g	4 g	4 g
전호	<i>Anthriscus sylvestris</i>	한국	4 g	4 g	4 g	4 g	4 g
지각	<i>Citrus aurantium</i>	중국	4 g	4 g	4 g	4 g	4 g
천궁	<i>Cnidium officinale</i>	한국	4 g	4 g	4 g	4 g	4 g
인삼	<i>Panax ginseng</i>	한국		4 g	4 g	4 g	4 g
형계	<i>Schizonepeta tenuifolia</i>	한국				4 g	4 g
방풍	<i>Ledebouriella seseloides</i>	한국				4 g	4 g
금은화	<i>Lonicera japonica</i>	중국					4 g
연교	<i>Forsythia viridissima</i>	중국					4 g
대황	<i>Rheum undulatum</i>	중국			4 g		
창출	<i>Atractylodes lancea</i>	중국			4 g		
박하	<i>Mentha arvensis</i>	한국	1.5 g	1.5 g	1.5 g	1.5 g	1.5 g
생강	<i>Zingiber officinale</i>	한국	1.5 g	1.5 g	1.5 g	1.5 g	1.5 g

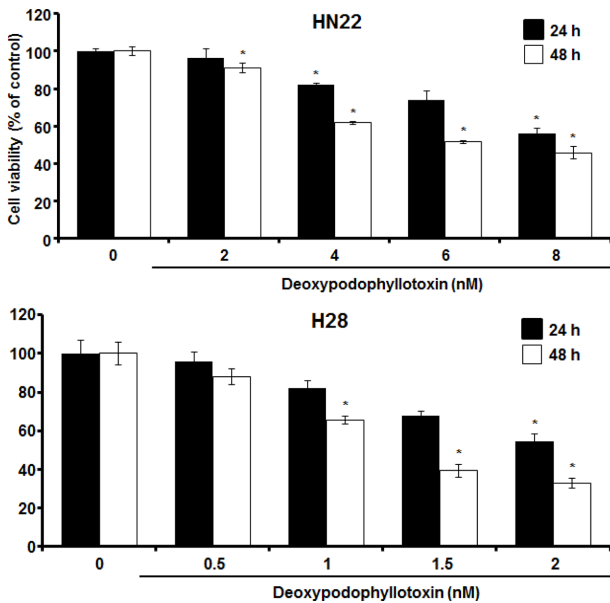


Fig. 5. Effects of deoxypodophyllotoxin on OSCC and MPM cells viability. Cell viability of HN22 and H28 cells treated with deoxypodophyllotoxin (HN22; 2, 4, 6 and 8 nM, H28; 0.5, 1, 1.5 and 2 nM) for 48 h, which was measured using MTS assay kits.

결론

구강편평세포암종 및 악성중피종에 유효한 전통처방을 찾던 중 폐독산의 효능이 좋아 다양한 폐독산류의 활성을 검색하여 MeOH 추출물의 효능이 좋음을 확인하였고 폐독산류의 각각의 생약을 구강편평세포암종 및 악성중피종 억제 효능을 검색하여 전호가 주 생약임을 확인하였다. 가장 효능이 좋은 전호의 MC층을 silica gel column chromatography 및 재결정을 통하여 deoxypodophyllotoxin을 분리, 정제하여 구강편평세포암종 및 악성중피종 항암 활성을 측정한 결과 우수한 효능을 보였다. 향후 다양한 구조-활성 상관관계, 구조 최적화 및 분자기전 연구 등을 진행하고자 한다.

사사

본 연구는 농촌진흥청 연구사업(세부과제명: 젓소의 면역 반응 이용 강건성 개체 평가 기술 개발, 세부과제번호: PJ01270404)에 의해 이루어진 것임.

인용문헌

- Chae, J. I. and Shim, J. H. (2012) Apoptotic effect of mithramycin A via regulation of specificity protein 1 expression in oral squamous cancer cells. *Cancer Prev. Res.* **17**: 212-217.
- Tsao, A. S., Wistuba, I., Roth, J. A. and Kindler, H. L. (2009)

- Malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol.* **27**: 2081-2090.
- Boutin, C., Schlessler, M., Frenay, C. and Astoul, P. (1998) Malignant pleural mesothelioma. *Eur. Respir. J.* **12**: 972-981.
- Tomek, S., Emri, S., Krejcy, K. and Manegold, C. (2003) Chemotherapy for malignant pleural mesothelioma: past results and recent developments. *Br. J. Cancer* **88**: 167-174.
- Kim, K. H., Yoon, G., Cho, J. J., Cho, J. H., Cho, Y. S., Chae, J. I. and Shim, J. H. (2015) Licochalcone A induces apoptosis in malignant pleural mesothelioma through downregulation of Sp1 and subsequent activation of mitochondria-related apoptotic pathway. *Int. J. Oncol.* **46**: 1385-1392.
- Lee, Y. H., Kim, Y. G. and Kim, J. H. (2000) Studies on anti-oral cancer activities of medicinal plant extracts. *J. Korean Assoc. Oral and Maxillofac. Surg.* **26**: 53-58.
- Lee, W., Kim, H. J., Moon, H. S., Kim, S. N. and Yoon, G. (2013) Screening of Korean traditional prescriptions with inhibitory activity against protein tyrosine phosphatase 1B and analysis of Jalgamhwangsinbu-tang (芍甘黃辛附湯) prescription. *Kor. J. Pharmacogn.* **44**: 176-181.
- Im, G. Y., Hwang, Y. H., Lee, J. H., Oh, Y. C., Cho, W. K. and Ma, J. Y. (2011) Acute toxicity study on Insampaedok-san and fermented Insampaedok-san. *Kor. J. Oriental Preventive Medical Society* **15**: 141-152.
- Kang, T. J., Lee, S. Y., Singh R. P., Agarwak R. and Yim, D. S. (2009) Anti-tumor activity of oxypeucedanin from *Ostericum koreanum* against human prostate carcinoma DU145 cells. *Acta Oncologica* **48**: 895-900.
- Li, W., Tian, Y. H., Liu, Y., Wang, Z., Tang, S., Zhang, J. and Wang, Y. P. (2016) Platycodin D exerts anti-tumor efficacy in H22 tumor-bearing mice via improving immune function and inducing apoptosis. *J. Toxicol. Sci.* **41**: 417-428.
- Liu, R. Y. and Li, J. P. (2014) Saikosaponin-d inhibits proliferation of human undifferentiated thyroid carcinoma cells through induction of apoptosis and cell cycle arrest. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **18**: 2435-2443.
- Wang, Y. R., Xu, Y., Jiang, Z. Z., Guerram, M., Wang, B., Zhu, X. and Zhang, L. Y. (2015) Deoxypodophyllotoxin induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis in SGC-7901 cells and inhibits tumor growth in vivo. *Molecules* **20**: 1661-1675.
- Bae, K. E., Coi, Y. W., Kim, S. T. and Kim, Y. K. (2011) Components of Rhizome extract of *Cnidium officinale* Makino and their *In vitro* biological effects. *Molecules* **16**: 8833-8847.
- Oh, H. L., Lee, D. K., Lim, H. and Lee, C. H. (2010) HY253, a novel decahydrofluorene analog, from *Aralia continentalis*, induces cell cycle arrest at the G1 phase and cytochrome c-mediated apoptosis in human lung cancer A549 cells. *J. Ethnopharmacol.* **129**: 135-139.
- Oh, H. L. and Lee, C. H. (2010) HY251, a novel decahydrocyclopenta[a]indene analog, from *Aralia continentalis* induces apoptosis via down-regulation of AR expression in human prostate cancer LNCaP cells. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **21**:

- 1347-1349.
16. Kim, H. S., Lim, J. M., Kim, J. Y., Kim, Y., Park, S. and Sohn, J. (2016) Panaxydol, a component of *Panax ginseng*, induces apoptosis in cancer cells through EGFR activation and ER stress and inhibits tumor growth in mouse models. *Int. J. Cancer* **138**: 1432-1441.
 17. Yoon, G., Jung, Y. D. and Cheon, S. H. (2005) Cytotoxic Allyl Retrochalcone from the Roots of *Glycyrrhiza inflata*. *Chem. Pharm. Bull.* **53**: 694-695.
 18. Ma, J., Liu, J., Lu, C. and Cai, D. (2015) Pachymic acid induces apoptosis via activating ROS-dependent JNK and ER stress pathways in lung cancer cells. *Cancer Cell. Int.* **15**: 78.
 19. Han, K., Meng, W., Zhang, J. J., Zhou, Y., Wang, Y. L., Su, Y., Lin, S. C., Gan, Z. H., Sun, Y. N. and Min, D. L. (2016) Luteolin inhibited proliferation and induced apoptosis of prostate cancer cells through miR-301. *Onco. Targets Ther.* **9**: 3085-3094.
 20. Venkatesan, T., Jeong, M. J., Choi, Y. W., Park, E. J., El-Desouky, S. K. and Kim, Y. K. (2016) Deoxyrhapontigenin, a natural stilbene derivative isolated from *Rheum undulatum* L. induces endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis in human breast cancer cells. *Integr. Cancer Ther.* **15**: NP44-NP52.
 21. Kang, T. H., Bang, J. Y., Kim, M. H., Kang, I. C., Kim, H. M. and Jeong, H. J. (2011) Atractylenolide III, a sesquiterpenoid, induces apoptosis in human lung carcinoma A549 cells via mitochondria-mediated death pathway. *Food Chem. Toxicol.* **49**: 514-519.
 22. 생약학교재 편찬위원회 (2006) 생약학, 200, 동명사, 서울.
 23. Kim, J. H., Hyun, J. W. and Kim, Y. G. (1999) Anticancer effects of natural medicinal plant extracts on oral carcinoma cells. *J. Appl. Pharmacol.* **7**: 153-157.
 24. Favoni, R. E., Daga, A., Malatesta, P. and Florio, T. (2012) Preclinical studies identify novel targeted pharmacological strategies for treatment of human malignant pleural mesothelioma. *Br. J. Pharmacol.* **166**: 532-553.
 25. Lin, C. X., Son, M. J., Ju, H. K., Moon, T. C., Lee, E., Kim, S. H., Kim, M. J., Son, J. K., Lee, S. H. and Chang, H. W. (2004) Deoxypodophyllotoxin, a naturally occurring lignan, inhibits the passive cutaneous anaphylaxis reaction. *Planta Med.* **70**: 474-476.
 26. Kim, K. Y., Cho, H. J., Yu, S. N., Kim, S. H., Yu, H. S., Park, Y. M., Mirkheshti, N., Kim, S. Y., Song, C. S., Chatterjee, B. and Ahn, S. C. (2013) Interplay of reactive oxygen species, intracellular Ca²⁺ and mitochondrial homeostasis in the apoptosis of prostate cancer cells by deoxypodophyllotoxin. *J. Cell Biochem.* **114**: 1124-34.
 27. Shin, S. Y., Yong, Y., Kim, C. G., Lee, Y. H. and Lim, Y. (2010) Deoxypodophyllotoxin induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis in HeLa cells. *Cancer Lett.* **287**: 231-239.
 28. Jeong, G. S., Kwon, O. K., Park, B. Y., Oh, S. R., Ahn, K. S., Chang, M. J., Oh, W. K., Kim, J. C., Min, B. S., Kim, Y. C. and Lee, H. K. (2007) Lignans and coumarins from the roots of *Anthriscus sylvestris* and their increase of caspase-3 activity in HL-60 cells. *Biol. Pharm. Bull.* **30**: 1340-1343.
- (2017. 9. 5 접수; 2017. 9. 18 심사; 2017. 9. 20 게재확정)