

홉의 주요 Phloroglucinol 및 Prenylated Flavonoid의 생물활성

김현정¹ · 윤 구¹ · 조영창² · 이익수² · 강복윤^{2*}

¹목포대학교 약학대학, ²전남대학교 약학대학

Biological Activities of Phloroglucinols and Prenylated Flavonoids from Humuli Strobilus

Hyun Jung Kim¹, Goo Yoon¹, Young Chang Cho², Ik-Soo Lee², and Bok Yun Kang^{2*}

¹College of Pharmacy and Natural Medicine Research Institute, Mokpo National University, Jeonnam 58554, Korea

²College of Pharmacy, Chonnam National University, Gwangju 61186, Korea

Abstract – Hop cones (Humuli Strobili) are the female inflorescences of hop plants (*Humulus lupulus* L.) belonging to the family Cannabaceae. They have been used as herbal remedies to treat mood and sleep disturbances, and mainly to add as a bittering ingredient in brewing process. Considerable interests on pharmacological and biological activities of hop cones have been focused on their major constituents, namely, phloroglucinols (humulone, lupulone), terpenes (myrcene, humulene), and prenylated flavonoids (xanthohumol, isoxanthohumol, 6-prenylnaringenin, and 8-prenylnaringenin). The present review describes and discusses biological activity profiles of these major compounds in the hop cones.

Keywords – *Humulus lupulus*, Phloroglucinols, Prenylated flavonoids, Biological activity

홉(hop, *Humulus lupulus* L.)은 삼과(Cannabaceae)에 속하는 유럽 원산의 여러해살이 암수딴그루의 덩굴성식물로, 그 성숙한 암꽃이 주로 의약적, 산업적 용도로 이용되고 있으며, 생약명은 기원식물과 같은 이름의 홉(Humuli Strobilus) 또는 홉포(忽布)라 이른다.^{1,2)} 이 생약은 특유의 향취와 함께 거의 둥글거나 달걀형의 약간 찌그러진 술방울 모양의 구과(毬果)의 형태를 지녔으며, 세부적으로는 얇은 막질의 여러 포엽(苞葉)이 겹쳐져 있는 형태로서 포엽의 아랫부분에는 등색~등황색의 분비물을 가진 특유한 홉 선체(腺體)가 관찰된다.³⁾ 현재 홉 추출물이 건위소화 또는 수면유도 및 수면유지를 목적으로 의약품에 배합되고 있으며, 대부분의 홉은 맥주 제조 시 특유의 풍미와 쓴맛을 위해 주원료로 배합되고 있다.^{2,4)}

홉의 주요 활성성분은 일반적으로 화학구조에 따라 크게 3그룹으로 분류되고 있다.⁵⁾ 먼저 홉 특유의 고미성분으로 알려진 phloroglucinol형의 대표 화합물로서 α -acid류에 속하는 humulone, β -acid류에 속하는 lupulone이 있으며, 이 화합물의 홉 내 함량에 따라 제조된 맥주의 쓴맛과 풍미가

좌우되는 것으로 알려져 있다. 더불어 humulone과 lupulone의 알코올 분해산물인 2-methyl-3-buten-2-ol이 홉의 진정작용과 관련된 효능을 나타내는 것으로 알려져 있다.⁶⁾ 홉에 함유된 정유 성분으로 monoterpene 또는 sesquiterpene계 성분이 잘 알려져 있으며, β -myrcene, α - 및 β -humulene의 함량이 상대적으로 높다.^{5,6)} 마지막으로 비교적 최근에 이르러서 다양한 생물활성으로 연구자들의 이목을 끌고 있는 prenylated flavonoid 및 그 유도체 성분이 있다. 특히, xanthohumol과 그 flavanone 이성질체인 isoxanthohumol 그리고 xanthohumol의 탈메틸화 flavanone 유도체인 6-prenylnaringenin 및 8-prenylnaringenin이 항암, 항산화, 항염증 및 식물성 에스트로겐(phytoestrogen) 활성을 나타냄이 보고되면서 큰 주목을 받고 있다(Fig. 1).⁷⁻⁹⁾

유럽과 미국에서는 맥주산업의 발달과 함께 홉이 주요 전락농산물 및 수출품목으로 자리잡으면서 홉 내 주요 함유 성분 분석과 생물활성 등에 대한 연구가 꾸준히 이어지고 있으며, 이를 종합한 리뷰논문 역시 상당한 비중으로 보고되고 있다.⁷⁻⁹⁾ 최근 우리나라에서도 소규모 양조장에서 제조된 크래프트 맥주(수제 맥주)가 유행하면서 주원료인 홉의 주성분과 그 효능에 대한 관심이 이어지고 있는 바, 그 일환으로 본 논문에서는 phloroglucinol 및 prenylated flavonoid

*교신저자(E-mail): bykang@chonnam.ac.kr
(Tel): +82-62-530-2940

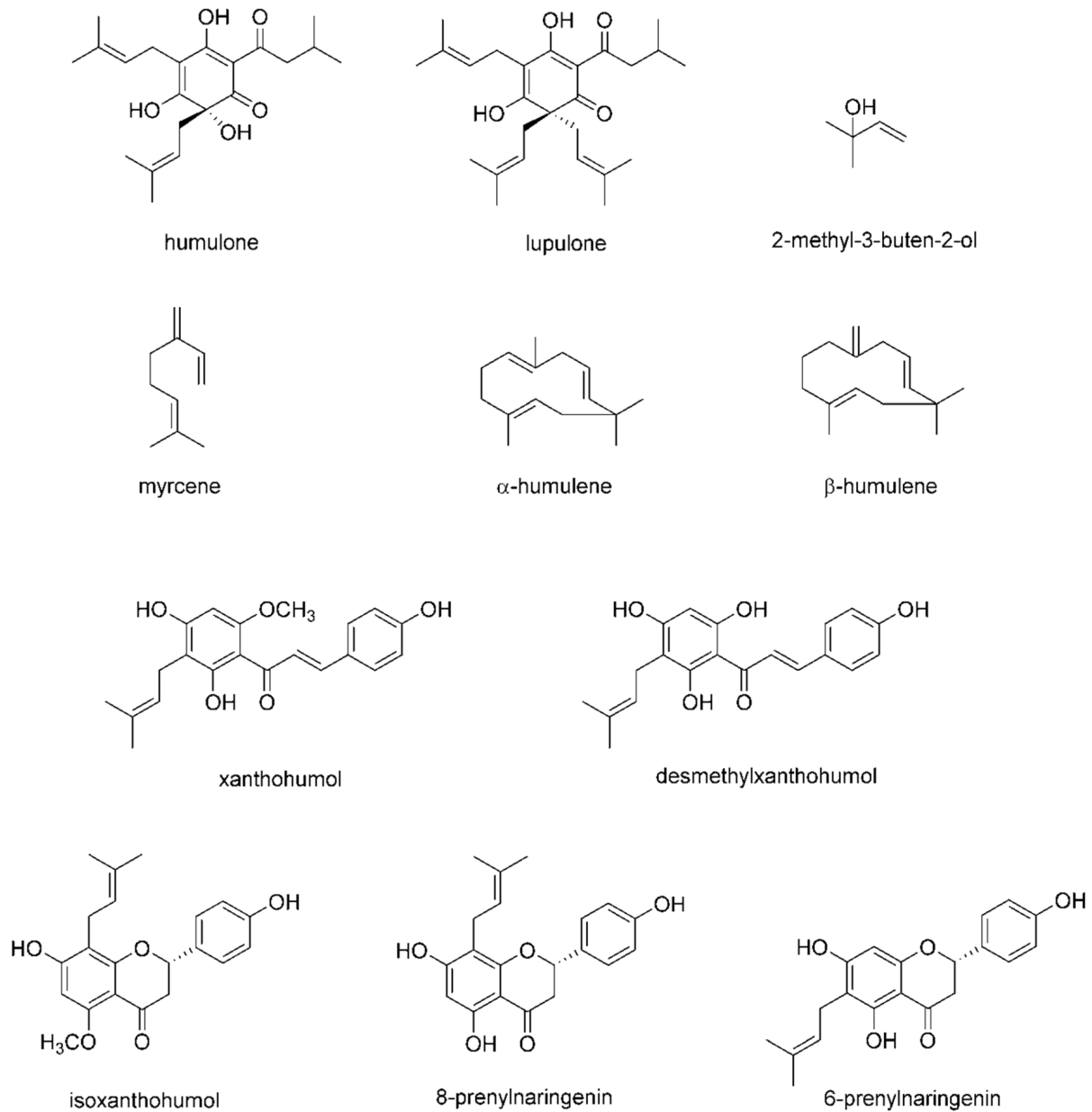


Fig. 1. Structures of bioactive compounds in hop cones.

화합물을 중심으로 현재까지 보고된 약리활성 및 생물활성 연구내용을 종합하여 정리하였다.

항암 활성

돌연변이를 유발하는 물질들은 암을 유발할 가능성이 있으며, 간의 대사활성을 통해 변화되어 발암성을 갖는다. 식품에서 유래한 2-amino-3-methylimidazo [4,5-f] quinoline (IQ)은 돌연변이를 유발하며, xanthohumol은 IQ에 의한 돌연변이를 유발을 억제한다.¹⁰⁾ 암을 유발하는 물질들은 cytochrome P450에 의해 대사되어 발암물질로서의 활성을 나타내는

데, xanthohumol, isoxanthohumol, 8-preynlaringenin과 6-preynlaringenin이 선택적으로 cytochrome P450 활성을 억제한다.^{11,12)} Xanthohumol에 의한 kelch-like ECH-associated protein(Keap)1의 알킬화는 세포질에서 nuclear factor erythroid 2-related factor(Nrf)2의 결합을 분리하여 antioxidant response element(ARE)의 활성을 유도하고 해독을 조절하는 NAD(P)H:quinone reductase 효소의 발현을 증가시킨다.¹³⁾

혈관 신생은 기존 혈관으로부터 새로운 혈관이 형성되는 과정으로 종양의 성장과 전파에 중요한 단계이다. Xanthohumol은 calcium/calmodulin dependent protein kinase kinase (CaMKK) β 에 의해 매개된 5' adenosine monophosphate-

activated protein kinase(AMPK) 인산화 활성을 증가시킨다.¹⁴⁾ Xanthohumol에 의한 AMPK 활성화는 endothelial nitric oxide synthase(eNOS) 인산화를 감소시켜 내피세포에서 산화 질소(nitric oxide, NO)의 양이 감소된다. 또한 xanthohumol은 내피세포의 nuclear factor(NF)- κ B와 Akt 신호전달 경로를 저해하는데, 이러한 분자생물학적 기전은 Ki-67 발현, CD31-양성 미세혈관 밀도, 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)와 인터루킨(IL)-8의 생성을 저해하며 결과적으로 혈관신생이 억제된다.^{15,16)} 하지만 xanthohumol에 의한 혈관신생은 안정된 혈관에는 영향을 주지 않으므로 성숙한 혈관계에서 부작용은 없을 것으로 예측된다.¹⁷⁾ Isoxanthohumol도 xanthohumol과 유사하게 NF- κ B, Akt, Erk의 신호전달 경로를 저해하고, 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF)- α 와 같은 염증 매개물질의 생성과 혈관신생을 조절하는 VEGF 수용체, angiopoietin과 Tie2를 억제한다.¹⁸⁾ Lupulone은 인간 제대정맥 내피세포(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)의 증식과 세포 이동에 관여하는 화학 주성(chemotaxis), Matrigel에서 신생 혈관형성을 억제하고, 생쥐에서 피부 아래 이식된 Matrigel 플러그에서 새로운 혈관형성을 감소시킨다.¹⁹⁾ Isoxanthohumol은 유방암 MDA-MB-231의 Matrigel에서의 혈관형성을 저해한다.²⁰⁾ Humulone은 병아리 태아 용모막(chorioallantoic membrane, CAM)에서 생체 내 혈관신생과 *in vitro*에서 혈관 내피 세포의 관 형성을 억제하고 내피 세포의 증식과 VEGF의 생성을 억제한다.²¹⁾

혈관신생은 암의 전이에 필요한 조건이며, 혈관신생이 억제되면 암의 전이를 예방할 수 있다. 암의 전이와 관련된 xanthohumol의 활성으로는 인간 유방암 세포주(MCF-7 및 T47-D)에서의 항침습 효과가 보고되었다.²²⁾ 이와 같은 효과는 E-cadherin/catenin 복합체의 기능이 활성화되어 생체내의 침습이 억제된 것이다. 또한 xanthohumol에 의한 프로스타글란딘(prostaglandin, PG) E₂와 Cysteine X Cysteine(CXC) 케모카인 수용체 4 생산 억제와 세포 이동 억제의 상관성도 보고되었다.^{23,24)} Isoxanthohumol은 흑색종에 대한 paclitaxel의 효능을 향상시키는데, 침습성이 있는 F10 subclone에서도 효능이 있다.²⁵⁾

암의 진행 단계에서 xanthohumol은 DNA 합성을 억제하고 세포주기 중 G₀/G₁ 혹은 S기의 정지를 유도하여 종양 세포가 분화되거나 세포 사멸을 통해 종양 세포가 증식하는 것을 방지한다.²⁶⁻²⁹⁾ 이러한 효과는 Notch 신호전달 경로나 B cell lymphoma(Bcl)-2, 카스파제(caspase), NF- κ B/p53의 활성조절이나 미토콘드리아 전자전달 사슬복합체 I (NADH dehydrogenase)와 직접 상호 작용하여 산화적 인산화 억제를 통한 반응성 산소종의 생성 유발에 의한 세포자멸사(apoptosis)와 연관이 있다.²⁹⁻³¹⁾ 이와 더불어 xanthohumol에 의해 유도된 apoptosis는 소포체(endoplasmic reticulum) 스

트레스에 의해서 유도되며, p38 MAPK 신호 전달의 활성화는 백혈병 세포의 paraptosis를 유도할 수도 있다.^{32,33)} Autophagy는 대량의 비특이적 단백질 분해 경로로 암이나 신경 퇴행성 질환의 발병과 연관이 있으며 valosin-containing protein(VCP)은 autophagosome의 성숙을 위해서 필요한 단백질로 암의 진행과 예후에 결정적인 역할을 할 수 있다. Xanthohumol은 VCP의 N-domain에 직접 결합할 수 있고, adenylate cyclase 경로를 저해하여 VCP 억제를 유도하게 되고 apoptosis를 상승적으로 촉진한다.³⁴⁾ DNA의 복제과정에서 DNA polymerase의 작용에 의하여 DNA가 꼬여있는 것을 풀어주는 topoisomerase의 억제는 항암제의 작용기전이기도 한데, xanthohumol은 topoisomerase I의 활성을 감소시킨다.³⁵⁾

Xanthohumol과 isoxanthohumol은 Jurkat T 세포에서 Kv1.3 채널의 활성을 억제하는데 이는 암세포의 증식억제와 proapoptotic 효과와 상관성이 있다.³⁶⁾ 그 밖에도 xanthohumol을 포함한 isoxanthohumol, 6-prenylnaringenin과 8-prenylnaringenin은 인간 PC-3 전립선 암과 UO.31 신장암 세포의 증식을 감소시키고, humulone은 Caco-2 장암 세포의 증식을 감소시킨다.³⁷⁻³⁹⁾

Humulone은 골수 백혈병 세포의 분화를 유도하고 전골수성 백혈병(promyelocytic leukemia) 세포주 HL-60의 apoptosis를 유도하며 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate(TPA)에 의한 NF- κ B 및 AP-1의 활성화와 cyclooxygenase(COX)-2의 발현을 억제하는 항종양 효과를 나타낸다.⁴⁰⁻⁴²⁾ Lupulone은 p53, Fas 및 TRAIL-사망(death) 수용체 신호전달 경로를 활성화하여 SW620 대장 유래 전이 세포에서 apoptosis를 유도하고 TRAIL 내성 암세포에서도 TRAIL-death 신호전달 경로를 활성화시킬 수 있고, antiapoptotic Bcl-2의 발현보다는 proapoptotic Bax의 발현을 증가시킨다.⁴³⁻⁴⁷⁾

다약제내성(multidrug resistance, MDR)의 유전자인 ABCB1(MDR1), ABCC1(MRP1), ABCC2(MRP2), ABCC3(MRP3), breast cancer resistance protein(BCRP/ABCG2) 등은 항암제의 약물내성을 유발하는데, xanthohumol, isoxanthohumol과 8-prenylnaringenin에 의해서 그 발현이 억제된다.^{35,48)}

면역조절 활성

대식세포는 미생물에서 유래한 지질다당류나 숙주에서 분비된 인터페론- γ 와 같은 분자들의 자극에 의해서 활성화된다.⁴⁹⁻⁵²⁾ 특히, 대식세포가 인터페론- γ 수용체에 의해서 자극된 후에 지질다당류(lipopolysaccharide, LPS)를 인지하게 되면 휴식상태에서 지질다당류를 인지하는 것보다 민감하게 변화된다. 이러한 대식세포의 반응성의 차이는 자극 분자에 대한 신호전달과정의 차이에서 비롯된다. Xanthohumol은

인터페론- γ 에 의해 활성화되는 signal transducer and activator of transcription(STAT)-1과 interferon regulatory transcription factor(IRF)의 발현을 억제하고 핵 안에서 전사조절인자의 DNA 결합부위에 대한 결합력을 감소시킨다.⁵³⁾ 또한 xanthohumol은 지질다당류를 인지하는데 관여하는 톨 유사 수용체(Toll like receptor, TLR)4와 MD2의 발현을 억제하고 결과적으로 핵 안에서 NF- κ B의 DNA 결합을 감소시킨다. 이러한 xanthohumol의 대식세포 활성화 신호 전달과정의 전반적인 억제에는 대식세포를 통해서 이루어지는 염증 매개물질들과 사이토카인의 분비를 억제하는 효과를 나타낸다. 산화질소(nitric oxide)는 염증이나 암의 발생을 포함한 다양한 생물학적 과정을 조절하며 iNOS에 의해 생성된다. iNOS는 인터페론- γ 나 지질다당류를 비롯한 다양한 염증성 사이토카인에 반응하여 활성화되는데, xanthohumol은 인터페론- γ 나 지질다당류에 의해서 활성화된 대식세포에서 생산되는 산화질소의 양을 감소시키며, 이는 감소된 iNOS의 발현과 유사한 경향이다.⁵³⁾

미생물의 침입을 감지하면 대식세포에서 분비되는 TNF- α 와 IL-1은 국소 혈관 내피세포의 변화를 유도하여 감염부위로 호중구를 비롯한 다른 효과세포의 침투를 증가시킨다. Xanthohumol은 지질다당류 등에 의해서 활성화된 대식세포에서 TNF- α 또는 IL-1 β 생산을 억제한다.⁵³⁾ 또 다른 염증 관련 사이토카인인 IL-12는 감염 직후 감염부위로 침투하는 자연살해 세포(natural killer cell)를 활성화시킨다. 미생물이 감지된 부위에 모여든 호중구와 자연살해 림프구는 포식작용과 독성이 있는 과립을 분비함으로써 초기에 감염성 미생물의 확산을 막기 위해서 최선을 다한다. Xanthohumol은 활성화된 대식세포의 NF- κ B 신호전달과정을 억제하여 IL-12의 생성을 저해한다.⁵⁴⁾ IL-12는 T helper(Th) 1 면역반응으로 분화에 가장 중요한 사이토카인이므로 IL-12의 생성조절은 Th1이 과다한 염증성 질환을 제어하는데 적절한 방법이 될 수도 있다.

수지상 세포는 항원을 감염부위로부터 이차림프조직으로 운반하고 T 세포에 항원을 제공함으로써 적응성 면역반응을 매개한다. 그 뿐만 아니라 자연살해 세포를 통한 내재면역반응이 감염을 종식시키기엔 충분하면 수지상 세포는 사멸되어 적응면역반응의 도움 없이 내재면역이 감염을 끝낼 수 있게 된다. Xanthohumol은 caspase를 활성화하고 골수 유래 수지상 세포의 세포 사멸을 유도한다.⁵⁵⁾ 이러한 xanthohumol에 의한 수지상 세포의 반응조절은 내재면역과 적응성면역의 균형조절에 활용될 수 있다.

활성화된 T 세포에서 주로 분비되는 IL-2는 T 세포의 증식과 분화에 필수적이다. Xanthohumol은 EL4 T 세포주에서는 NF-AT 및 AP-1의 전사조절인자들의 활성화를 통해서 T 세포에서 IL-2 mRNA의 발현과 단백질 생성을 증가시키고, 생쥐 비장의 T 세포에서는 I κ B α 의 인산화와 NF- κ B 활

성화를 억제하고 이는 IL-2 뿐만 아니라 인터페론- γ , TNF- α 의 전반적인 생성을 감소시킨다.⁵⁶⁻⁵⁷⁾ 또한, xanthohumol은 STAT4의 인산화를 통해서 Th1 양극화를 유도할 수 있으며 이는 xanthohumol이 IL-12를 통해서 Th1으로의 분화 유도에 관여할 뿐만 아니라, 이미 분화된 Th1/Th2 세포의 조절에도 긍정적인 역할을 할 수 있음을 보여 준다.⁵⁸⁾

면역반응이 주요 병인인 알레르기성 피부염과 대장염의 동물실험에서 xanthohumol의 유효성에 관한 보고가 있다. 알레르기성 피부염은 주로 Th1 세포에 의해 세포 침윤이 유도되고 피부에서 많은 양의 인터페론- γ 가 생성된다. 따라서 Th1 면역 반응을 유도하는 요소는 세포 매개 염증성 피부 질환을 악화시킬 수 있는 잠재적인 후보자이다. 이러한 관점에서 xanthohumol은 IL-12 생산을 억제함으로써 과다한 Th1 면역반응으로 인한 피부 염증을 줄이기 위한 항염증제로서 효과적일 수 있다.⁵⁴⁾ 또 다른 동물모델인 텍스트란 황산나트륨에 의해 유도된 대장염에서도 xanthohumol은 항염증 효과를 보여주었고, 대장염 예방에 잠재적인 치료제가 될 수 있음을 제시한다. 이와 같은 염증억제 효과는 IKK β /NF- κ B 신호 전달의 억제를 통해서 매개되며 더 나아가 MD2를 타겟으로 하는 억제제를 급성 염증성 질환을 치료할 대안으로 제공할 수 있다.⁵⁹⁾

대사장애 조절 활성

Xanthohumol은 고지혈증, 비만, 저혈당증에 유익한 효과가 있다.⁶⁰⁾ 먼저, 지질대사와 관련된 xanthohumol의 효능을 살펴보면, xanthohumol은 혈장에서 나쁜 콜레스테롤로 알려져 있는 저밀도 지질단백질(low-density lipoprotein, LDL)-콜레스테롤을 감소시킨다.⁶¹⁾ LDL-콜레스테롤은 혈관에 축적되어서 플라크를 형성하여 혈관을 막히게 하거나 혈관의 유연성을 떨어뜨린다. Proprotein convertase subtilisin-kexin 9(PCSK9)는 LDL-콜레스테롤 수용체에 결합하여, 간에 혈액의 LDL-콜레스테롤을 제거하는 능력을 떨어지게 만든다. 즉, PCSK9는 지단백질 항상성을 유지하는데 관여하며, PCSK9를 차단함으로써 LDL-콜레스테롤 농도를 낮출 수 있다. Xanthohumol은 PCSK9의 양을 감소시키며, 이는 xanthohumol에 의한 LDL-콜레스테롤의 감소와도 상관성이 있다. 또한 xanthohumol은 IL-6, 인슐린, 렙틴의 양도 감소시킨다. 이렇듯, 비만이 유도된 생쥐에 xanthohumol을 경구 투여하면 전신 염증이나 대사 증후군의 마커들을 향상시킬 수 있다. Xanthohumol과 isoxanthohumol은 peroxisome proliferator-activated receptor(PPAR) γ , CCAAT/enhancer binding protein(CEBP) α 및 지방 세포 지방산 결합 단백질(adipocyte fatty acid-binding protein)과 같은 지방 형성 인자들의 조절을 통해 3T3L1 세포와 세포 내 지방 방울(fat droplet)의 분화를 억제한다.⁶²⁾ Xanthohumol은 ApoE 결핍

생쥐에서 죽상 동맥경화 플라크 형성, 고콜레스테롤 혈증 및 간 지방증 개선효과를 나타내는데, 이는 xanthohumol에 의해 혈장 콜레스테롤 및 monocyte chemoattractant protein 1(MCP-1)의 농도가 낮아지고 AMP-활성화 단백질 키나아제(AMP-activated protein kinase, AMPK)의 활성화를 통한 간 지질 대사의 유의한 효과에 기인한다.⁶³⁾ Xanthohumol이 apoE 증진을 유도하는 콜레스테롤 에스테르 전달 단백질(cholesteryl ester transfer protein, CETP)을 억제하고 고밀도 지질단백질(high density lipoprotein, HDL)-콜레스테롤 대사에 의해 동맥경화 부위에서 콜레스테롤 축적을 방지하고 죽상경화증을 예방할 수 있을 것으로 기대된다.⁶⁴⁾

비만은 심혈관 질환이나 당뇨병을 비롯한 여러 만성 질환의 위험을 증가시킨다. Xanthohumol은 대사 증후군(metabolic syndrome, MetS) 동물 모델에서 고지방 다이어트로 유발된 비만 마우스의 인슐린 저항과 인지 손상을 완화시킨다.⁶⁵⁾ Xanthohumol과 isoxanthohumol은 지방산과 콜레스테롤 합성에 관여하는 다양한 유전자를 조절하는 전사 인자인 sterol regulatory element-binding protein(SREBP) 활성화를 억제하여 다이어트로 인한 비만과 지방간을 개선한다.^{66,67)}

인슐린이 부족하거나 인슐린의 기능이 떨어지면 포도당이 소변으로 나오는 당뇨병이 된다. 당뇨병은 이자의 인슐린 분비 세포에 이상이 생겨 인슐린의 절대적인 결핍으로 발병하는 인슐린 의존형 당뇨병(제1형 당뇨병)과 인슐린은 이자에서 정상적으로 분비되는데 간세포의 인슐린 수용체에 이상이 생겨 인슐린을 흡수하지 못함으로써 생기는 인슐린 비의존형 당뇨병(제2형 당뇨병)이 있다. 비만은 당뇨병을 유발하는 대표적인 환경적 요인이다. Xanthohumol은 streptozotocin에 의해 유도된 쥐의 제1형 당뇨병 모델에서의 포도당 대사를 회복시킨다.⁶⁸⁾ 제2형 당뇨병 생쥐 모델에서 xanthohumol과 8-prenylningenin은 체중 증가를 억제하고, 혈당, 트리글리세라이드, 콜레스테롤과 alkaline phosphatase를 감소시키고, 인슐린 민감성을 향상시킨다.⁶⁹⁾ 더욱이 xanthohumol은 지방산 섭취와 관련된 VEGFR-1/VEGFB 경로를 감소시키고, GLUT4 막 전좌(translocation)와 관련된 AS160 발현을 증가시킨다. 이와 같은 결과는 xanthohumol이 AMPK 신호 전달 경로를 활성화하여 지방 생성을 억제한다는 것을 제시함으로써, xanthohumol이 체중 증가를 막고 혈장 지질 프로필을 향상시키고 인슐린 저항성(insulin resistance)과 내당능(glucose tolerance)을 향상함으로써, 당뇨병 관련 대사 장애를 완화시킬 수 있음을 제시한다. Aldo-keto reductase(AKR) 중 AKR1B1은 당뇨병 합병증의 치료에서 주목할만한 약리학적 표적인데, xanthohumol, isoxanthohumol 및 8-prenylningenin은 AKR1B1의 억제 효능을 나타낸다.⁷⁰⁾

만성 간질환에 관하여 간 정상세포(hepatic stellate cell, HSC)와 C형 간염바이러스에 대한 xanthohumol의 효능이

보고 되었다. 간 정상세포의 활성화는 만성 간질환의 진행에서 중요한 역할을 하는데, xanthohumol은 간 정상세포의 활성화는 억제하고 apoptosis를 유도하며, 이러한 효능은 NF- κ B 활성의 억제와 상관성이 있다. Xanthohumol은 간 손상 실험 모델에서 간 섬유화를 억제하는데, 이는 간 정상세포의 활성화 억제와 상관성이 있다.^{71,72)} 또 다른 만성 간질환의 원인 중의 하나는 C형 간염 바이러스(hepatitis C virus, HCV)인데, xanthohumol은 세포 배양 시스템에서 C형 간염 바이러스 활성화 억제를 나타내어, 간염 치료의 활용 가능성을 제시한다.⁷³⁾

노화 관련 보호활성

노화의 진행에 따른 피부의 콜라겐 및 엘라스틴 섬유 약화는 세포외 기질에 대한 엘라스타제나 매트릭스 메탈로프로티나제(matrix metalloproteinase, MMPs)에 의해 분해가 증가하기 때문이다. Xanthohumol은 엘라스타제와 매트릭스 메탈로프로티나제의 활성을 억제하고 콜라겐, 엘라스틴 및 피브린의 생합성을 자극한다.⁷⁴⁾ 이러한 효과는 xanthohumol이 피부 구조와 탄력을 향상시킬 수 있는 가능성을 제시한다. Methylglyoxal(MG)은 세포 내 반응성 카르보닐 화합물의 주요 공급원으로 노화와 관련된 질환의 진행에 따라 최종당화산물(AGEs)의 농도를 증가시킨다. Xanthohumol은 MG에 의해 유도된 염증성 사이토카인, 반응성 산소 및 미토콘드리아 슈퍼옥사이드 생성을 억제하고 glyoxalase 활성, glutathione, heme oxygenase(HO)-1 및 Nrf2 수준을 증가시키며, 미토콘드리아 기능 장애와 autophagy를 감소시킨다.⁷⁵⁾ 그 외에도 xanthohumol은 노화된 간에서 염증, 세포 자살 및 산화 스트레스를 조절하여 간 기능 변화에 보호 효과를 나타내고,⁷⁶⁾ 뇌의 염증과 세포 사멸을 조절하여 노화로 인한 손상에 대한 보호 효과를 나타낸다.⁷⁷⁾ 뇌에서의 염증은 주변의 건강한 신경의 손상을 유발하여 신경 퇴행의 만성적인 진행으로 이어질 수도 있는데, xanthohumol은 뇌의 microglial 세포에서 Nrf2-ARE 신호 전달과정을 통한 HO-1를 증가시켜 염증억제 활성을 나타낸다.⁷⁸⁾ 또한, xanthohumol은 알츠하이머병의 병리학에서 중요한 효소인 acetylcholinesterase(AChE)와 butyrylcholinesterase(BChE)에 대한 강력한 억제 효과가 있다.⁷⁹⁾

항미생물 활성

박테리아 생물막은 항균제에 대한 내성이 커져 심각한 의학 문제를 일으키며 포도상구균은 생물막 관련 감염의 가장 빈번한 원인으로 인식되고 있다. Humulone, lupulone과 xanthohumol은 포도상구균의 생물막 형성을 억제한다.⁸⁰⁾ Xanthohumol은 장에 존재하는 혐기성 박테리아인 *Bacteroides*

fragilis, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*에 대한 항미생물 효과가 있다.⁸¹⁾ 특히, *Clostridium difficile*은 항생제 복용에 의한 위막성 대장염 유발로 그 위험성이 증가하고 있는데, 이와 관련된 xanthohumol의 항미생물 효능이 기대된다. Lupulone은 닭의 장과 맹장에서 *Clostridium perfringens*에 대한 저해효능이 있는데, 이는 축산시스템에서 항생제 대체 가능성을 제시한다.⁸²⁾

바이러스와 관련된 효능으로는 isoxanthohumol은 헤르페스 바이러스(herpes viruses, HSV)1과 2에 대한 항바이러스 활성이 있다.⁸³⁾ 호흡기 세포 융합 바이러스(respiratory syncytial virus, RSV)는 영아 및 어린 소아에서 심각한 호흡기 염증을 일으키는 주요 감염 인자이다. Humulone은 RSV 감염된 human nasal epithelial cells(HNEC)에서 RSV/G-단백질의 발현, 바이러스 필라멘트의 형성 및 IL-8과 RANTES의 방출을 억제한다.⁸⁴⁾ 이러한 결과는 humulone이 RSV의 복제, HNEC의 바이러스 어셈블리 및 염증 반응에 대해 보호 효과를 가지며 RSV 감염 예방 및 치료의 가능성을 제시한다.

내분비 관련 활성

폐경기에는 에스트로겐 결핍으로 안면 홍조, 야간 발한, 수면 장애 및 피로와 같은 혈관운동 증상(vasomotor symptoms, VMS)을 나타낸다. 식물에서 유래한 에스트로겐 호르몬의 작용을 모방하는 화합물을 식물에스트로겐(phytoestrogen)이라 하는데, 8-prenylaringenin, 6-prenylaringenin 및 isoxanthohumol은 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER)와 직접적인 상호작용을 통해서 유전자 발현을 조절할 수 있고 이러한 효능은 폐경기의 혈관 운동에 영향을 미칠 수 있다.^{85,86)} 이 중에서도 8-prenylaringenin은 식물 에스트로겐의 활성이 가장 높은 것으로 보고되었고, 이와 관련된 활성은 골대사, 암, 심혈관계 질환에 유용할 것으로 기대된다.⁸⁷⁾

8-prenylaringenin은 골 대사에 에스트로겐 유사 활동을 함으로써, 뼈 보호 활성에 중요한 역할을 한다.^{88,89)} 8-prenylaringenin은 파골 세포의 사멸을 유도하고, TRAP 및 cathepsin K(CTSK)를 포함한 유전자 발현 및 효소 활성을 억제하여 파골 세포의 골 흡수 활성을 억제한다.⁹⁰⁾ 또한 8-prenylaringenin은 조골 세포 MC3T3-E1에서 ER α 에 의해 뼈 형성을 촉진한다.^{91,92)} 8-prenylaringenin은 U-118 MG, PC-3, UO.31과 같은 다양한 암세포에 세포독성을 보이거나 증식을 억제하고, c-Src kinase 활성화 및 ER α 와의 결합을 통해 MAP 키나아제 경로를 활성화시키는데 이는 MCF-7 유방암 세포의 성장을 억제하거나 apoptosis를 유도한다.^{37,93,94)} 암세포의 증식과 사멸 유도 뿐만 아니라 8-prenylaringenin은 유방암 세포주인 MCF-10A에서 에스트로겐에 의한 악성

형질 전환과 basic fibroblast growth factor(bFGF)나 VEGF에 의해 유도된 혈관 신생을 억제하고 E-cadherin/catenin 복합체의 기능을 활성화한다.⁹⁵⁻⁹⁷⁾ 식물성 에스트로겐 섭취량과 심혈관 질환의 위험도 사이에도 상관성이 있는데, 8-prenylaringenin은 혈소판 활성화를 억제할 수 있으므로 죽상 동맥경화증, 심근경색증, 관상동맥 질환 및 혈전증과 같은 혈소판 응집과 관련된 혈관 질환의 치료 및 예방에 유용한 도구가 될 수 있다.⁹⁸⁾ 그 외에도 8-prenylaringenin의 에스트로겐 활성은 Akt 인산화 경로의 활성화를 통해 사용하지 않는 근육 위축의 회복에 기여한다.⁹⁹⁾ 신경 발생 촉진을 통한 인지능력의 개선 가능성도 에스트로겐과 유사한 효능이 있는 8-prenylaringenin의 적용 가능성에 관심을 갖게 하기도 한다.¹⁰⁰⁾

중추신경계에 대한 효능

중추신경계(central nervous system, CNS)에 미치는 효능을 살펴보면, 수지 성분인 2-methyl-3-buten-2-ol은 CNS를 억제하는 신경전달 물질인 γ -aminobutyric acid(GABA)의 활성을 증가시키므로 진정효과를 기대할 수 있고, 6-prenylaringenin은 T형 칼슘 채널을 차단하는데 primary afferents와 CNS 경계에서 발현되는 Cav3.2T형 칼슘 채널(T 채널)은 다루기 힘든 고통에 관여하므로, 신경 병증 및 내장 통증의 경감을 기대할 수 있다.^{101,102)}

결론

홉(Humuli Strobilus)은 맥주 제조를 위한 필수 원료로서 뿐만 아니라, 진정, 진통, 소화건위, 식욕증진, 이뇨 효능을 지닌 치료제로 현재까지도 널리 이용되고 있다. 오늘날의 약적인 용도로서의 홉 추출물은 특히 수면 장애 및 통증 경감을 위해 적용되는데, 이와 관련된 홉의 유효성분으로 humulone, lupulone 등의 고미성분 분획과 이 분해산물인 methylbutenol 등이 보고되었으나 아직까지도 명확히 밝혀지지 않은 부분이 있다.^{6,8)} 따라서 홉 추출물의 생물학적, 약리학적 활성에 대한 연구와 더불어 이를 매개하는 주요 활성 성분을 밝히기 위한 분석연구 역시 계속되고 있다. 본 논문에서는 홉의 구성성분으로 알려져 있는 phloroglucinol, terpene, 및 prenylated flavonoid 중에서 함량이 비교적 높은 주요 화합물과 특유의 생물활성으로 주목 받는 성분을 대상으로 최근까지의 연구를 통해 드러난 생물활성을 정리하였다. Table I에 나와있는 바와 같이 홉의 고미성분인 phloroglucinol계 화합물인 humulone과 lupulone은 주로 항암 및 항미생물 활성을 나타내고 있다. 페놀성 성분인 prenylated flavonoid계 화합물 중 8-prenylaringenin은 여성 호르몬 유사작용과 연관되어 있음을 보여주며, 홉의 주요

Table I. Bioactivity profiles of hop constituents

Activity categories	Compounds	Effects	References
Anticancer activity	Humulone	Antiangiogenic activity	21
		Induction of differentiation of myelogenous leukemia cells	40
		Induction of apoptosis to HL-60	41
	Lupulone	Inhibition of NF-κB and AP-1	42
		Antiangiogenic activity	19
		Induced apoptosis; activation of p53 and of the TRAIL receptor increased expression of proapoptotic Bax	43- 47
		Inhibited proliferation of CaCo-2 intestinal cancer cells	39
	Humulene	Antimutagenicity	10
		Inhibition of P450	11, 12
	Xanthohumol	Induction of quinone reductase	13
		Inhibition of endothelial cell functions	14
		Antiangiogenic activity; inhibition of NF-κB and Akt inhibition of Ki-67 expression, CD31-positive microvessel density, VEGF, IL-8 levels	15, 16
		Antiinvasive effect; upregulation of E-cadherin/catenin inhibition of CXCR4 chemokine receptor	22-24
		Growth inhibition and induced apoptosis; S phase cell cycle arrest modulation of NF-κB/p53 or Notch signaling pathway inhibition of mitochondrial electron transfer chain complex I crosstalk between AC pathway and VCP inhibition of topoisomerase I activity inhibition of Kv1.3 channels	26-31, 34, 35, 36
		Inhibition of efflux drug transporters	35, 48
		Antiangiogenic activity; inhibition of VEGF receptor, TNF-α and NF-κB	18
		Inhibition of vasculogenic mimicry	20
		Inhibited proliferation of PC-3 prostate cancer and UO.31 renal carcinoma cells	37, 38
		Inhibited proliferation of PC-3 prostate cancer and UO.31 renal carcinoma cells	38
Isoxanthohumol			
6-Prenylharingenin			
8-Prenylharingenin			

Table I. Continued

Activity categories	Compounds	Effects	References
Immunomodulatory activity	Xanthohumol	Inhibition of inflammatory responses; reduced responses by IFN- γ or/and LPS stimulation <i>in vitro</i>	53, 54, 59
		reduced expression of iNOS, NO, TNF- α , or IL-1 β ,	
		reduced chronic allergic contact dermatitis	
		reduced dextran sulfate sodium-induced colitis	
Regulation of metabolic disorders	Xanthohumol	Inhibition of IL-12 production; inhibited of NF- κ B	54
		Triggering of dendritic cell apoptosis	55
		Regulation of IL-2 production; enhanced NF-AT and AP-1 (increased IL-2 production) inhibited NF- κ B (reduced IL-2, IFN- γ , and TNF- α)	56, 57
		Regulation of Th1/Th2 balance	58
		Improves dysfunctional lipid metabolism; reduced LDL-cholesterol differentiation of preadipocytes	60-64
		reduced atherosclerotic plaque formation, hypercholesterolemia, and hepatic steatosis inhibited CETP	
Antiangi activity	Xanthohumol	Improvement of diet-induced obesity; inhibited SREBP	66
		Improvement of diabetic-related metabolic dysfunctions; prevented body weight gain	68-70
		decreased glycemia, triglyceride, cholesterol and alkaline phosphatase levels	
		improved insulin sensitivity	
		promoted AMPK activation	
		decreased VEGFR-1/VEGFB pathway	
		increased AS160 expression	
		inhibited AKR1B1	
		Hepatoprotective effects; inhibited activation of hepatic stellate cells	71, 72
		inhibited Akt and NF- κ B	
Antiangi activity	Xanthohumol	Inhibition of hepatitis C virus replication	73
		Inhibition of elastase and matrixmetalloproteinases	74
		Stimulation of biosynthesis of fibrillar collagens, elastin, and fibrillins	
		Prevention of inflammatory cytokines, reactive oxygen species and mitochondrial superoxide production	75
Increased glyoxalase I activity, glutathione, HO-1 and Nrf2 levels			
Reduced mitochondrial dysfunction			
Reduction in the levels of ER stress and autophagy			

Table I. Continued

Activity categories	Compounds	Effects	References
		Protective effects in liver alterations associated with aging; modulation of inflammation, apoptosis, and oxidative stress in aged livers	76
		Protective effect against age-related brain damage; anti-inflammatory activity	77-79
		HO-1 induction via Nrf2-ARE signaling inhibited AChE and BChE	
Antimicrobial activity	Humulone	Antibiofilm activity of <i>Staphylococci</i>	80
	Lupulone	Suppressed replication of RSV and release of IL-8 and RANTES	84
	Xanthohumol	Antimicrobial activity against <i>Clostridium perfringens</i>	82
		Antibiofilm activity of <i>Staphylococci</i>	80
		Antimicrobial activities on gut anaerobic bacteria.	81
	Isoxanthohumol	Antiviral activity against HSV	83
Phytoestrogenic activity	8-Prenylinaringenin	Enhanced bone formation and inhibited bone resorption	88-92
		Anticancer activity of cytotoxicity	93-97
		Inhibition of ER- α mediated cell growth and induction of apoptosis in cancer cells	
		Inhibition of oxidative estrogen metabolism and estrogen-induced malignant transformation	
		Inhibited angiogenesis	
		Upregulated function of the E-cadherin/catenin complex	
		Inhibited activation of platelets	98
		Promoted recovery from immobilization-induced disuse muscle atrophy; activation of the Akt phosphorylation pathway	99
Activity on CNS	2-Methyl-3-buten-2-ol	Sedative effect; enhanced GABA activity	101
	6-Prenylinaringenin	Blockade of T-type calcium channels; alleviated neuropathic and visceral pain	102

prenylated flavonoid인 xanthohumol은 항암, 면역조절, 내분비 및 대사장애 조절, 항노화, 항미생물 활성 등 여러 유의한 활성을 나타내는 것을 볼 수 있다.

홉 내 주요성분의 생물활성 연구와 함께 이러한 효능 성분들이 과연 홉과 주요 적용 산물인 맥주에 얼마나 함유되어 있는지 역시 관심의 대상이 되어 왔다. Humulone 및 lupulone을 포함한 phloroglucinol계 화합물의 홉 내 함량은 15-30%이고,¹⁰³⁾ prenylated flavonoid계 화합물 가운데서는 xanthohumol이 가장 풍부하게 함유되어 있어 홉 건조중량의 대략 1%에 이르는 것으로 알려져 있다.^{7,104)} Xanthohumol은 홉에 함유된 전체 flavonoid 대비 80-90%에 해당하는데, 홉의 품종별 xanthohumol 함량은 거의 균일하여 품종 구별을 위한 기준으로서의 가치는 미미한 것으로 나타났다.¹⁰⁴⁾ 한편, xanthohumol이 다방면에 걸친 효능으로 인해 연구자들의 주목과 관심을 받고 있음에도 불구하고, 실제 맥주 제조과정에서는 chalcone형 화합물인 xanthohumol은 flavanone형의 isoxanthohumol로 이성화하여 전환되므로 맥주 음용을 통해 소기의 효능을 보기는 어렵다고 알려져 있다.¹⁰⁵⁾ 이에 xanthohumol의 생물활성과 연관된 기능성 소재 또는 제품을 개발하고자 한다면 적정 함량을 유지할 수 있도록 성분의 물리화학적 안정성을 높이는 것이 관건이 될 것으로 사료된다.

인용문헌

- Bae, K. H. (2000) The medicinal plants of Korea, 71. Kyo-Hak Publishing Co. Ltd., Seoul.
- Van Wyk, B. E. and Wink, M. (2004) Medicinal plants of the world, 172. Timber Press, London.
- 식품의약품안전평가원 (2013) 한약재관능검사해설서, 716. 행정간행물등록번호 11-1470550-000343-01.
- Heinrich, M., Barnes, J., Gibbons, S. and Williamson, E. M. (2012) Fundamentals of pharmacognosy and phytotherapy, 242. Elsevier, Amsterdam.
- 생약학교재편찬위원회 (2018) 생약학 개정2판, 466-469. 동명사, 서울.
- Van Cleemput, M., Cattoor, K., De Bosscher, K., Haegeman, G., De Keukeleire, D. and Heyerick, A. (2009) Hop (*Humulus lupulus*)-derived bitter acids as multipotent bioactive compounds. *J. Nat. Prod.* **72**: 1220-1230.
- Stevens, J. F. and Page, J. E. (2004) Xanthohumol and related prenylflavonoids from hops and beer: to your good health! *Phytochemistry* **65**: 1317-1330.
- Zanoli, P. and Zavatti, M. (2008) Pharmacognostic and pharmacological profile of *Humulus lupulus* L. *J. Ethnopharmacol.* **116**: 383-396.
- Liu, M., Hansen, P. E., Wang, G., Qiu, L., Dong, J., Yin, H., Qian, Z., Yang, M. and Miao, J. (2015) Pharmacological profile of xanthohumol, a prenylated flavonoid from hops (*Humulus lupulus*). *Molecules* **20**: 754-779.
- Kac, J., Plazar, J., Mlinaric, A., Zegura, B., Lah, T. T. and Filipic, M. (2008) Antimutagenicity of hops (*Humulus lupulus* L.): bioassay-directed fractionation and isolation of xanthohumol. *Phytomedicine* **15**: 216-220.
- Miranda, C. L., Yang, Y. H., Henderson, M. C., Stevens, J. F., Santana-Rios, G., Deinzer, M. L. and Buhler, D. R. (2000) Prenylflavonoids from hops inhibit the metabolic activation of the carcinogenic heterocyclic amine 2-amino-3-methylimidazo[4, 5-f]quinoline, mediated by cDNA-expressed human CYP1A2. *Drug Metab. Dispos.* **28**: 1297-1302.
- Henderson, M. C., Miranda, C. L., Stevens, J. F., Deinzer, M. L. and Buhler, D. R. (2000) In vitro inhibition of human P450 enzymes by prenylated flavonoids from hops, *Humulus lupulus*. *Xenobiotica* **30**: 235-251.
- Dietz, B. M., Kang, Y. H., Liu, G., Eggler, A. L., Yao, P., Chadwick, L. R., Pauli, G. F., Farnsworth, N. R., Mesecar, A. D., Van Breemen, R. B. and Bolton, J. L. (2005) Xanthohumol isolated from *Humulus lupulus* inhibits menadione-induced DNA damage through induction of quinone reductase. *Chem. Res. Toxicol.* **18**: 1296-1305.
- Gallo, C., Dallaglio, K., Bassani, B., Rossi, T., Rossello, A., Noonan, D. M., D'Uva, G., Bruno, A. and Albini, A. (2016) Hop derived flavonoid xanthohumol inhibits endothelial cell functions via AMPK activation. *Oncotarget* **7**: 59917-59931.
- Albini, A., Dell'Eva, R., Vené, R., Ferrari, N., Buhler, D. R. and Noonan, D. M. (2006) Mechanisms of the antiangiogenic activity by the hop flavonoid xanthohumol: NF-kappaB and Akt as targets. *FASEB J.* **20**: 527-529.
- Saito, K., Matsuo, Y., Imafuji, H., Okubo, T., Maeda, Y., Sato, T., Shamoto, T., Tsuboi, K., Morimoto, M., Takahashi, H., Ishiguro, H. and Takiguchi, S. (2018) Xanthohumol inhibits angiogenesis by suppressing nuclear factor-κB activation in pancreatic cancer. *Cancer Sci.* **109**: 132-140.
- Negrão, R., Incio, J., Lopes, R., Azevedo, I. and Soares, R. (2007) Evidence for the effects of xanthohumol in disrupting angiogenic, but not stable vessels. *Int. J. Biomed. Sci.* **3**: 279-286.
- Negrão, R., Duarte, D., Costa, R. and Soares, R. (2013) Isoxanthohumol modulates angiogenesis and inflammation via vascular endothelial growth factor receptor, tumor necrosis factor alpha and nuclear factor kappa B pathways. *Biofactors* **39**: 608-622.
- Siegel, L., Miterique-Grosse, A., Griffon, C., Klein-Soyer, C., Lobstein, A., Raul, F. and Stephan, D. (2008) Antiangiogenic properties of lupulone, a bitter acid of hop cones. *Anticancer Res.* **28**: 289-294.
- Serwe, A., Rudolph, K., Anke, T. and Erkel, G. (2012) Inhibition of TGF-β signaling, vasculogenic mimicry and proinflammatory gene expression by isoxanthohumol. *Invest. New Drugs* **30**: 898-915.
- Shimamura, M., Hazato, T., Ashino, H., Yamamoto, Y., Iwa-

- saki, E., Tobe, H., Yamamoto, K. and Yamamoto, S. (2001) Inhibition of angiogenesis by humulone, a bitter acid from beer hop. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **289**: 220-224.
22. Vanhoecke, B., Derycke, L., Van Marck, V., Depypere, H., De Keukeleire, D. and Bracke, M. (2005) Antiinvasive effect of xanthohumol, a prenylated chalcone present in hops (*Humulus lupulus* L.) and beer. *Int. J. Cancer* **117**: 889-895.
23. Jongthawin, J., Techasen, A., Loilome, W., Yongvanit, P. and Namwat, N. (2012) Anti-inflammatory agents suppress the prostaglandin E2 production and migration ability of cholangiocarcinoma cell lines. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* **13**: 47-51.
24. Wang, Y., Chen, Y., Wang, J., Chen, J., Aggarwal, B. B., Pang, X. and Liu, M. (2012) Xanthohumol, a prenylated chalcone derived from hops, suppresses cancer cell invasion through inhibiting the expression of CXCR4 chemokine receptor. *Curr. Mol. Med.* **12**: 153-162.
25. Krajnović, T., Kaluderović, G. N., Wessjohann, L. A., Mijatović, S. and Maksimović-Ivanić, D. (2016) Versatile anti-tumor potential of isoxanthohumol: enhancement of paclitaxel activity in vivo. *Pharmacol. Res.* **105**: 62-73.
26. Miranda, C. L., Stevens, J. F., Helmrich, A., Henderson, M. C., Rodriguez, R. J. and Yang, Y. H. (1999) Antiproliferative and cytotoxic effects of prenylated flavonoids from hops (*Humulus lupulus*) in human cancer cell lines. *Food Chem. Toxicol.* **37**: 271-285.
27. Yong, W. K., Ho, Y. F. and Malek, S. N. (2015) Xanthohumol induces apoptosis and S phase cell cycle arrest in A549 non-small cell lung cancer cells. *Pharmacogn. Mag.* **11**: S275-S283.
28. Yong, W. K. and Abd Malek, S. N. (2015) Xanthohumol induces growth inhibition and apoptosis in ca ski human cervical cancer cells. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 921306.
29. Zhao, X., Jiang, K., Liang, B. and Huang, X. (2016) Anti-cancer effect of xanthohumol induces growth inhibition and apoptosis of human liver cancer through NF- κ B/p53-apoptosis signaling pathway. *Oncol. Rep.* **35**: 669-675.
30. Sun, Z., Zhou, C., Liu, F., Zhang, W., Chen, J., Pan, Y., Ma, L., Liu, Q., Du, Y., Yang, J. and Wang, Q. (2018) Inhibition of breast cancer cell survival by xanthohumol via modulation of the Notch signaling pathway in vivo and in vitro. *Oncol. Lett.* **15**: 908-916.
31. Zhang, B., Chu, W., Wei, P., Liu, Y. and Wei, T. (2015) Xanthohumol induces generation of reactive oxygen species and triggers apoptosis through inhibition of mitochondrial electron transfer chain complex I. *Free Radic. Biol. Med.* **89**: 486-497.
32. Lust, S., Vanhoecke, B., Van Gele, M., Boelens, J., Van Melckebeke, H., Kaileh, M., Vanden Berghe, W., Haegeman, G., Philippé, J., Bracke, M. and Offner, F. (2009) Xanthohumol activates the proapoptotic arm of the unfolded protein response in chronic lymphocytic leukemia. *Anticancer Res.* **29**: 3797-3805.
33. Mi, X., Wang, C., Sun, C., Chen, X., Huo, X., Zhang, Y., Li, G., Xu, B., Zhang, J., Xie, J., Wang, Z. and Li, J. (2017) Xanthohumol induces paraptosis of leukemia cells through p38 mitogen activated protein kinase signaling pathway. *Oncotarget* **8**: 31297-31304.
34. Shikata, Y., Yoshimaru, T., Komatsu, M., Katoh, H., Sato, R., Kanagaki, S., Okazaki, Y., Toyokuni, S., Tashiro, E., Ishikawa, S., Katagiri, T. and Imoto, M. (2017) Protein kinase A inhibition facilitates the antitumor activity of xanthohumol, a valosin-containing protein inhibitor. *Cancer Sci.* **108**: 785-794.
35. Lee, S. H., Kim, H. J., Lee, J. S., Lee, I. S. and Kang, B. Y. (2007) Inhibition of topoisomerase I activity and efflux drug transporters' expression by xanthohumol from hops. *Arch. Pharm. Res.* **30**: 1435-1439.
36. Gašiorowska, J., Teisseyre, A., Uryga, A. and Michalak, K. (2015) Inhibition of Kv1.3 channels in human Jurkat T cells by xanthohumol and isoxanthohumol. *J. Membr. Biol.* **248**: 705-711.
37. Delmulle, L., Bellahcène, A., Dhooge, W., Comhaire, F., Roelens, F., Huvaere, K., Heyerick, A., Castronovo, V. and De Keukeleire, D. (2006) Anti-proliferative properties of prenylated flavonoids from hops (*Humulus lupulus* L.) in human prostate cancer cell lines. *Phytomedicine* **13**: 732-734.
38. Busch, C., Noor, S., Leischner, C., Burkard, M., Lauer, U.M. and Venturelli, S. (2015) Anti-proliferative activity of hop-derived prenylflavonoids against human cancer cell lines. *Wien. Med. Wochenschr.* **165**: 258-261.
39. Ambrož, M., Boušová, I., Skarka, A., Hanušová, V., Králová, V., Matoušková, P., Szotáková, B. and Skálová, L. (2015) The influence of sesquiterpenes from *Myrica rubra* on the antiproliferative and pro-oxidative effects of doxorubicin and its accumulation in cancer cells. *Molecules* **20**: 15343-15358.
40. Honma, Y., Tobe, H., Makishima, M., Yokoyama, A. and Okabe-Kado, J. (1998) Induction of differentiation of myelogenous leukemia cells by humulone, a bitter in the hop. *Leuk. Res.* **22**: 605-610.
41. Tobe, H., Kubota, M., Yamaguchi, M., Kocha, T. and Aoyagi, T. (1997) Apoptosis to HL-60 by humulone. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **61**: 1027-1029.
42. Lee, J. C., Kundu, J. K., Hwang, D. M., Na, H. K. and Surh, Y. J. (2007) Humulone inhibits phorbol ester-induced COX-2 expression in mouse skin by blocking activation of NF- κ B and AP-1: IkappaB kinase and c-Jun-N-terminal kinase as respective potential upstream targets. *Carcinogenesis* **28**: 1491-1498.
43. Lamy, V., Roussi, S., Chaabi, M., Gossé, F., Schall, N., Lobstein, A. and Raul, F. (2007) Chemopreventive effects of lupulone, a hop β -acid, on human colon cancer-derived metastatic SW620 cells and in a rat model of colon carcino-

- genesis. *Carcinogenesis* **28**: 1575-1581.
44. Lamy, V., Roussi, S., Chaabi, M., Gossé, F., Lobstein, A. and Raul, F. (2008) Lupulone, a hop bitter acid, activates different death pathways involving apoptotic TRAIL-receptors, in human colon tumor cells and in their derived metastatic cells. *Apoptosis* **13**: 1232-1242.
 45. Lamy, V., Bousserouel, S., Gossé, F., Minker, C., Lobstein, A. and Raul, F. (2010) p53 Activates either survival or apoptotic signaling responses in lupulone-treated human colon adenocarcinoma cells and derived metastatic cells. *Transl. Oncol.* **3**: 286-292.
 46. Lamy, V., Bousserouel, S., Gossé, F., Minker, C., Lobstein, A. and Raul, F. (2011) Lupulone triggers p38 MAPK-controlled activation of p53 and of the TRAIL receptor apoptotic pathway in human colon cancer-derived metastatic cells. *Oncol. Rep.* **26**: 109-114.
 47. Bousserouel, S., Lamy, V., Gossé, F., Lobstein, A., Marescaux, J. and Raul, F. (2011) Early modulation of gene expression used as a biomarker for chemoprevention in a preclinical model of colon carcinogenesis. *Pathol. Int.* **61**: 80-87.
 48. Tan, K. W., Cooney, J., Jensen, D., Li, Y., Paxton, J. W., Birch, N. P. and Scheepens, A. (2014) Hop-derived prenylflavonoids are substrates and inhibitors of the efflux transporter breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2). *Mol. Nutr. Food Res.* **58**: 2099-2110.
 49. Aderem, A. and Underhill, D. M. (1999) Mechanisms of phagocytosis in macrophages. *Annu. Rev. Immunol.* **17**: 593-623.
 50. Aderem, A. and Ulevitch, R. J. (2000) Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. *Nature* **406**: 782-787.
 51. Schroder, K., Hertzog, P. J., Ravasi, T. and Hume, D. A. (2004) Interferon- γ : an overview of signals, mechanisms and functions. *J. Leukoc. Biol.* **75**: 163-189.
 52. Boehm, U., Klamp, T., Groot, M. and Howard, J. C. (1997) Cellular responses to interferon-gamma. *Annu. Rev. Immunol.* **15**: 749-795.
 53. Cho, Y. C., Kim, H. J., Kim, Y. J., Lee, K. Y., Choi, H. J., Lee, I. S. and Kang, B. Y. (2008) Differential anti-inflammatory pathway by xanthohumol in IFN-gamma and LPS-activated macrophages. *Int. Immunopharmacol.* **8**: 567-573.
 54. Cho, Y. C., You, S. K., Kim, H. J., Cho, C. W., Lee, I. S. and Kang, B. Y. (2010) Xanthohumol inhibits IL-12 production and reduces chronic allergic contact dermatitis. *Int. Immunopharmacol.* **10**: 556-561.
 55. Xuan, N. T., Shumilina, E., Gulbins, E., Gu, S., Götz, F. and Lang, F. (2010) Triggering of dendritic cell apoptosis by xanthohumol. *Mol. Nutr. Food Res.* **54**: S214-S224.
 56. Choi, J. M., Kim, H. J., Lee, K. Y., Choi, H. J., Lee, I. S. and Kang, B. Y. (2009) Increased IL-2 production in T cells by xanthohumol through enhanced NF-AT and AP-1 activity. *Int. Immunopharmacol.* **9**: 103-107.
 57. Gao, X., Deeb, D., Liu, Y., Gautam, S., Dulchavsky, S. A. and Gautam, S. C. (2009) Immunomodulatory activity of xanthohumol: inhibition of T cell proliferation, cell-mediated cytotoxicity and Th1 cytokine production through suppression of NF-kappaB. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* **31**: 477-484.
 58. Zhang, W., Pan, Y., Gou, P., Zhou, C., Ma, L., Liu, Q., Du, Y., Yang, J. and Wang, Q. (2018) Effect of xanthohumol on Th1/Th2 balance in a breast cancer mouse model. *Oncol. Rep.* **39**: 280-288.
 59. Cho, J. M., Yun, S. M., Choi, Y. H., Heo, J., Kim, N. J., Kim, S. H. and Kim, E. H. (2017) Xanthohumol prevents dextran sulfate sodium-induced colitis via inhibition of IKK β /NF- κ B signaling in mice. *Oncotarget* **9**: 866-880.
 60. Dostálek, P., Karabín, M. and Jelínek, L. (2017) Hop phytochemicals and their potential role in metabolic syndrome prevention and therapy. *Molecules* **22**: 1761.
 61. Miranda, C. L., Elias, V. D., Hay, J. J., Choi, J., Reed, R. L. and Stevens, J. F. (2016) Xanthohumol improves dysfunctional glucose and lipid metabolism in diet-induced obese C57BL/6J mice. *Arch. Biochem. Biophys.* **599**: 22-30.
 62. Kiyofuji, A., Yui, K., Takahashi, K. and Osada, K. (2014) Effects of xanthohumol-rich hop extract on the differentiation of preadipocytes. *J. Oleo. Sci.* **63**: 593-597.
 63. Doddappattar, P., Radović, B., Patankar, J. V., Obrowsky, S., Jandl, K., Nusshold, C., Kolb, D., Vujić, N., Doshi, L., Chandak, P. G., Goeritzer, M., Ahammer, H., Hoefler, G., Sattler, W. and Kratky, D. (2013) Xanthohumol ameliorates atherosclerotic plaque formation, hypercholesterolemia, and hepatic steatosis in ApoE-deficient mice. *Mol. Nutr. Food Res.* **57**: 1718-1728.
 64. Hirata, H., Yimin, Segawa, S., Ozaki, M., Kobayashi, N., Shigyo, T. and Chiba, H. (2012) Xanthohumol prevents atherosclerosis by reducing arterial cholesterol content via CETP and apolipoprotein E in CETP-transgenic mice. *PLoS One* **7**: e49415.
 65. Miranda, C. L., Johnson, L. A., de Montgolfier, O., Elias, V. D., Ullrich, L. S., Hay, J. J., Paraiso, I. L., Choi, J., Reed, R. L., Revel, J. S., Kioussi, C., Bobe, G., Iwaniec, U. T., Turner, R. T., Katzenellenbogen, B. S., Katzenellenbogen, J. A., Blakemore, P. R., Gombart, A. F., Maier, C. S., Raber, J. and Stevens, J. F. (2018) Non-estrogenic xanthohumol derivatives mitigate insulin resistance and cognitive impairment in high-fat diet-induced obese mice. *Sci. Rep.* **8**: 613.
 66. Miyata, S., Inoue, J., Shimizu, M. and Sato, R. (2015) Xanthohumol improves diet-induced obesity and fatty liver by suppressing sterol regulatory element-binding protein (SREBP) activation. *J. Biol. Chem.* **290**: 20565-20579.
 67. Inoue, J., Miyata, S., Shimizu, M. and Sato, R. (2018) Isoxanthohumol stimulates ubiquitin-proteasome-dependent degradation of precursor forms of sterol regulatory element-binding proteins. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **26**: 1-8.

68. Lima-Fontes, M., Costa, R., Rodrigues, I. and Soares, R. (2017) Xanthohumol restores hepatic glucolipid metabolism balance in Type 1 diabetic Wistar rats. *J. Agric. Food Chem.* **65**: 7433-7439.
69. Costa, R., Rodrigues, I., Guardão, L., Rocha-Rodrigues, S., Silva, C., Magalhães, J., Ferreira-de-Almeida, M., Negrão, R. and Soares, R. (2017) Xanthohumol and 8-prenylnaringenin ameliorate diabetic-related metabolic dysfunctions in mice. *J. Nutr. Biochem.* **45**: 39-47.
70. Seliger, J. M., Misuri, L., Maser, E. and Hintzpeter, J. (2018) The hop-derived compounds xanthohumol, isoxanthohumol and 8-prenylnaringenin are tight-binding inhibitors of human aldol-keto reductases 1B1 and 1B10. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **33**: 607-614.
71. Dorn, C., Kraus, B., Motyl, M., Weiss, T.S., Gehrig, M., Schölmerich, J., Heilmann, J. and Hellerbrand, C. (2010) Xanthohumol, a chalcon derived from hops, inhibits hepatic inflammation and fibrosis. *Mol. Nutr. Food Res.* **54**: S205-S213.
72. Weiskirchen, R., Mahli, A., Weiskirchen, S. and Hellerbrand, C. (2015) The hop constituent xanthohumol exhibits hepatoprotective effects and inhibits the activation of hepatic stellate cells at different levels. *Front. Physiol.* **6**: 140.
73. Lou, S., Zheng, Y. M., Liu, S.L., Qiu, J., Han, Q., Li, N., Zhu, Q., Zhang, P., Yang, C. and Liu, Z. (2014) Inhibition of hepatitis C virus replication in vitro by xanthohumol, a natural product present in hops. *Planta Med.* **80**: 171-176.
74. Phillips, N., Samuel, M., Arena, R., Chen, Y. J., Conte, J., Natarajan, P., Haas, G. and Gonzalez, S. (2010) Direct inhibition of elastase and matrixmetalloproteinases and stimulation of biosynthesis of fibrillar collagens, elastin, and fibrillins by xanthohumol. *J. Cosmet. Sci.* **61**: 125-132.
75. Suh, K. S., Chon, S. and Choi, E. M. (2018) Cytoprotective effects of xanthohumol against methylglyoxal-induced cytotoxicity in MC3T3-E1 osteoblastic cells. *J. Appl. Toxicol.* **38**: 180-192.
76. Fernández-García, C., Rancan, L., Paredes, S. D., Montero, C., de la Fuente, M., Vara, E. and Tresguerres, J. A. F. (2018) Xanthohumol exerts protective effects in liver alterations associated with aging. *Eur. J. Nutr.* doi: 10.1007/s00394-018-1657-6.
77. Rancán, L., Paredes, S. D., García, I., Muñoz, P., García, C., López de Hontanar G., de la Fuente, M., Vara, E. and Tresguerres, J. A. F. (2017) Protective effect of xanthohumol against age-related brain damage. *J. Nutr. Biochem.* **49**: 133-140.
78. Lee, I. S., Lim, J., Gal, J., Kang, J. C., Kim, H. J., Kang, B. Y. and Choi, H. J. (2011) Anti-inflammatory activity of xanthohumol involves heme oxygenase-1 induction via NRF2-ARE signaling in microglial BV2 cells. *Neurochem. Int.* **58**: 153-160.
79. Orhan, I. E., Jedrejek, D., Senol, F. S., Salmas, R. E., Durdagi, S., Kowalska, I., Pecio, L. and Oleszek, W. (2018) Molecular modeling and in vitro approaches towards cholinesterase inhibitory effect of some natural xanthohumol, naringenin, and acyl phloroglucinol derivatives. *Phytomedicine* **42**: 25-33.
80. Bogdanova, K., Röderova, M., Kolar, M., Langova, K., Dusek, M., Jost, P., Kubelkova, K., Bostik, P. and Olsovska, J. (2018) Antibiofilm activity of bioactive hop compounds humulone, lupulone and xanthohumol toward susceptible and resistant *Staphylococci*. *Res. Microbiol.* **169**: 127-134.
81. Cermak, P., Olsovska, J., Mikyska, A., Dusek, M., Kadleckova, Z., Vanicek, J., Nyc, O., Sigler, K., Bostikova, V. and Bostik, P. (2017) Strong antimicrobial activity of xanthohumol and other derivatives from hops (*Humulus lupulus* L.) on gut anaerobic bacteria. *APMIS* **125**: 1033-1038.
82. Siragusa, G. R., Haas, G. J., Matthews, P. D., Smith, R. J., Buhr, R. J., Dale, N. M. and Wise, M. G. (2008) Antimicrobial activity of lupulone against *Clostridium perfringens* in the chicken intestinal tract jejunum and caecum. *J. Antimicrob. Chemother.* **61**: 853-858.
83. Żolnierczyk, A. K., Mączka, W. K., Grabarczyk, M., Wińska, K., Woźniak, E. and Anioł, M. (2015) Isoxanthohumol-biologically active hop flavonoid. *Fitoterapia* **103**: 71-82.
84. Fuchimoto, J., Kojima, T., Okabayashi, T., Masaki, T., Ogasawara, N., Obata, K., Nomura, K., Hirakawa, S., Kobayashi, N., Shigyo, T., Yokota, S., Fujii, N., Tsutsumi, H., Himi, T. and Sawada, N. (2013) Humulone suppresses replication of respiratory syncytial virus and release of IL-8 and RANTES in normal human nasal epithelial cells. *Med. Mol. Morphol.* **46**: 203-209.
85. Sandoval-Ramírez, B. A., M Lamuela-Raventós, R., Estruch, R., Sasot, G., Doménech, M. and Tresserra-Rimbau, A. (2017) Beer polyphenols and menopause: effects and mechanisms-a review of current knowledge. *Oxid. Med. Cell Longev.* 4749131.
86. Abdi, F., Mobedi, H. and Roozbeh, N. (2016) Hops for menopausal vasomotor symptoms: mechanisms of action. *J. Menopausal Med.* **22**: 62-64.
87. Milligan, S. R., Kalita, J. C., Pocock, V., Van De Kauter, V., Stevens, J. F., Deinzer, M. L., Rong, H. and De Keukeleire, D. (2000) The endocrine activities of 8-prenylnaringenin and related hop (*Humulus lupulus* L.) flavonoids. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **85**: 4912-4915.
88. Effenberger, K. E., Johnsen, S. A., Monroe, D. G., Spelsberg, T. C. and Westendorf, J. J. (2005) Regulation of osteoblastic phenotype and gene expression by hop-derived phytoestrogens. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **96**: 387-399.
89. Ming, L. G., Lv, X., Ma, X. N., Ge, B. F., Zhen, P., Song, P., Zhou, J., Ma, H. P., Xian, C. J. and Chen, K. M. (2013) The prenyl group contributes to activities of phytoestrogen 8-prenylnaringenin in enhancing bone formation and inhibiting bone resorption in vitro. *Endocrinology* **154**: 1202-1214.

90. Lü, X., Zhou, Y., Chen, K. M., Zhao, Z., Zhou, J. and Ma, X. N. (2013) Inhibitory effect of 8-prenylnaringenin on osteoclastogenesis of bone marrow cells and bone resorption activity. *Yao Xue Xue Bao* **48**: 347-351.
91. Lv, X., Chen, K. M., Ge, B. F., Ma, H. P., Song, P. and Cheng, K. (2013) Comparative study on effect of 8-prenylnaringenin and naringenin on activity of osteoclasts cultured in vitro. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* **38**: 1992-1996.
92. Luo, D., Kang, L., Ma, Y., Chen, H., Kuang, H., Huang, Q., He, M. and Peng, W. (2014) Effects and mechanisms of 8-prenylnaringenin on osteoblast MC3T3-E1 and osteoclast-like cells RAW264.7. *Food Sci. Nutr.* **2**: 341-350.
93. Stompor, M., Uram, L. and Podgorski, R. (2017) In vitro effect of 8-prenylnaringenin and naringenin on fibroblasts and glioblastoma cells-cellular accumulation and cytotoxicity. *Molecules* **22**: 1092.
94. Brunelli, E., Minassi, A., Appendino, G. and Moro, L. (2007) 8-Prenylnaringenin, inhibits estrogen receptor-alpha mediated cell growth and induces apoptosis in MCF-7 breast cancer cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **107**: 140-148.
95. Hemachandra, L., Madhubhani, P., Chandrasena, R., Esala, P., Chen, S. N., Main, M., Lankin, D. C., Scism, R. A., Dietz, B. M. and Pauli, G. F. (2012) Hops (*Humulus lupulus*) inhibits oxidative estrogen metabolism and estrogen-induced malignant transformation in human mammary epithelial cells (MCF-10A). *Cancer Prev. Res.* **5**: 73-81.
96. Pepper, M. S., Hazel, S. J., Hümpel, M. and Schleuning, W.D. (2004) 8-prenylnaringenin, a novel phytoestrogen, inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *J. Cell Physiol.* **199**: 98-107.
97. Rong, H., Boterberg, T., Maubach, J., Stove, C., Depypere, H., Van Slambrouck, S., Serreyn, R., De Keukeleire, D., Mareel, M. and Bracke, M. (2001) 8-Prenylnaringenin, the phytoestrogen in hops and beer, upregulates the function of the E-cadherin/catenin complex in human mammary carcinoma cells. *Eur. J. Cell Biol.* **80**: 580-585.
98. Di Vito, C., Bertoni, A., Nalin, M., Sampietro, S., Zanfa, M. and Sinigaglia, F. (2012) The phytoestrogen 8-prenylnaringenin inhibits agonist-dependent activation of human platelets. *Biochim. Biophys. Acta* **1820**: 1724-1733.
99. Mukai, R., Horikawa, H., Lin, P. Y., Tsukumo, N., Nikawa, T., Kawamura, T., Nemoto, H. and Terao, J. (2016) 8-Prenylnaringenin promotes recovery from immobilization-induced disuse muscle atrophy through activation of the Akt phosphorylation pathway in mice. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **311**: R1022-R1031.
100. Urmann, C., Oberbauer, E., Couillard-Després, S., Aigner, L. and Riepl, H. (2015) Neurodifferentiating potential of 8-prenylnaringenin and related compounds in neural precursor cells and correlation with estrogen-like activity. *Planta Med.* **81**: 305-311.
101. Franco, L., Sánchez, C., Bravo, R., Rodriguez, A., Barriga, C. and Juárez, J. C. (2012) The sedative effects of hops (*Humulus lupulus*), a component of beer, on the activity/rest rhythm. *Acta Physiol. Hung.* **99**: 133-139.
102. Sekiguchi, F., Fujita, T., Deguchi, T., Yamaoka, S., Tomochika, K., Tsubota, M., Ono, S., Horaguchi, Y., Ichii, M., Ichikawa, M., Ueno, Y., Koike, N., Tanino, T., Nguyen, H.D., Okada, T., Nishikawa, H., Yoshida, S., Ohkubo, T., Toyooka, N., Murata, K., Matsuda, H. and Kawabata, A. (2018) Blockade of T-type calcium channels by 6-prenylnaringenin, a hop component, alleviates neuropathic and visceral pain in mice. *Neuropharmacology* **138**: 232-244.
103. Bruneton, J. (1999) Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants, 455-456, Lavoisier Publishing, Paris.
104. Stevens, J. F., Ivancic, M., Hsu, V. L. and Deinzer, M. L. (1997) Prenylflavonoids from *Humulus lupulus*. *Phytochemistry* **44**: 1575-1585.
105. Stevens, J. F., Taylor, A. W. and Deinzer, M. L. (1999) Quantitative analysis of xanthohumol and related prenylflavonoids in hops and beer by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A.* **832**: 97-107.

(2018. 8. 9 접수; 2018. 9. 7 심사; 2018. 9. 12 게재확정)