

## 식방풍 유래 화합물 3',4'-Diseneciolykhellactone의 위암세포에서 STAT3 활성화 억제를 매개로 하는 세포사멸 유도작용

천재무 · 김진웅 · 김영식\*  
서울대학교 약학대학

### 3',4'-Diseneciolykhellactone from *Peucedanum japonicum* Thunb. Induces Apoptosis Mediated by Inhibiting STAT3 Signaling in Human Gastric Cancer Cells

Jaemoo Chun, Jinwoong Kim, and Yeong Shik Kim\*  
College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 08826, Republic of Korea

**Abstract** – 3',4'-Diseneciolykhellactone is one of khellactone-type coumarins isolated from the roots of *Peucedanum japonicum* Thunb. However, its pharmacological effects are still little understood. In the present study, we investigated the inhibitory effect of 3',4'-diseneciolykhellactone on growth of gastric cancer cells. 3',4'-Diseneciolykhellactone strongly suppressed cell proliferation and induced caspase-mediated apoptosis in AGS human gastric cancer cells. Analysis of phospho-antibody arrays revealed 3',4'-diseneciolykhellactone effectively suppressed signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) tyrosine phosphorylation. 3',4'-Diseneciolykhellactone decreased STAT3 translocation to the nucleus and expression of STAT3 target genes. In addition, we examined the level of STAT3 activation in several gastric cancer cells and found that the inhibition of STAT3 phosphorylation by 3',4'-diseneciolykhellactone was associated with gastric cancer cell proliferation. Taken together, this study provides evidence for the first time that 3',4'-diseneciolykhellactone may be a potential therapeutic agent for the prevention or treatment of gastric cancer.

**Keywords** – 3',4'-Diseneciolykhellactone, Coumarin, *Peucedanum japonicum* Thunb., STAT3, Gastric cancer

위암은 동아시아, 남미, 동유럽에서 발병률이 높으며, 특히 한국인의 위암 발생률이 높은 것으로 알려져 있다.<sup>1,2)</sup> 실제로 2015년 한국에서 가장 많이 발생한 암은 위암이었으며,<sup>3)</sup> 암의 발병으로 인한 사회적, 경제적 손실이 급증하고 있기 때문에 체계적인 위암의 예방 및 국가차원에서의 지속적 관리가 반드시 필요한 실정이다.<sup>4)</sup> 위암의 주요 치료는 외과적 수술이 시행되고 있지만, 재발 또는 전이의 위험성이 있는 경우 항암 화학적 요법이 병행된다.<sup>5)</sup> 따라서, 항암제에 따른 부작용을 경감시키기 위한 효과적이며 새로운 표적 발굴 및 항암제 개발이 반드시 필요한 실정이다.

Signal transducer and activator of transcription 3(STAT3) 단백질은 암세포에서 세포의 성장 및 생존에 중요한 유전자의 전사에 관여하는 전사조절인자로서, 세포질에서는 신

호전달 조절 단백질로 작용하고, 활성화되어 핵 내로 이동한 후에는 전사인자로 작용하여 다양한 유전자들의 발현을 촉진시킨다.<sup>6)</sup> 많은 악성종양에서 STAT3의 발현이 증가하는 것으로 알려져 있으며, 활성화된 STAT3은 종양의 형성, 암세포의 침윤 및 전이, 항암제에 대한 내성에도 관여하는 것으로 알려져 있기 때문에, STAT3을 표적하는 화합물은 최근 유망한 항암 후보물질로 주목을 받고 있다.<sup>7)</sup>

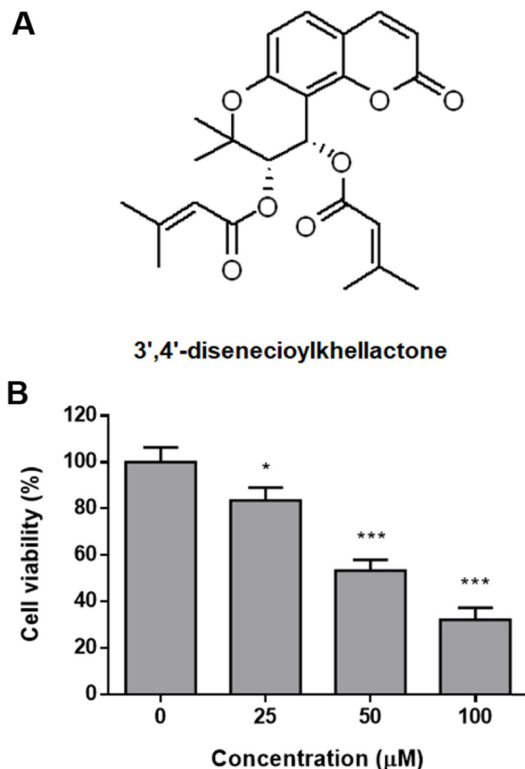
식방풍은 갯기름나물(*Peucedanum japonicum* Thunb.)의 뿌리이며, 미나리과(Umbelliferae, Apiaceae)에 속하는 다년생 초본이다. 식방풍은 대한민국약전외한약(생약)규격집에 수재되어 있으며, 국내에서 약용 및 식용으로 활발히 재배되고 있는 유용식물이다. 한방에서 방풍의 대용으로 사용되고 있으며, 민간에서는 잎과 줄기를 방풍나물이라 하여 산채 또는 나물로서 식용하고 있다.<sup>8,9)</sup> 주요 성분은 쿠마린류의 khellactone 유도체이며,<sup>10)</sup> 혈소판 응집 억제, 염증 억제, 비만 억제 등의 효능을 가지는 것으로 보고되었지만,<sup>11-13)</sup> 암세

\*교신저자(E-mail): kims@snu.ac.kr  
(Tel): +82-2-880-2479

포에 대한 항암 작용 연구는 거의 보고되지 않았다. 따라서, 본 연구에서는 식방풍의 지표성분인 3',4'-diseneciolykhellactone을 대상으로 위암세포에서 암세포 성장 억제 기전에 대해 조사하였다.

### 재료 및 방법

**재료** - 본 실험에 사용한 3',4'-diseneciolykhellactone(Fig. 1A)은 갯기름나물의 뿌리에서 분리하였으며, 서울대학교 약학대학 김진웅 교수로부터 제공받아 실험에 사용하였다.<sup>10)</sup> RPMI 1640 배지, fetal bovine serum(FBS), 페니실린, 스트렙토마이신은 GenDepot(Barker, TX, USA)에서 구입하였다. 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT)는 Sigma Aldrich(St. Louis, MO, USA)에서 구입하였다. 항체 p-STAT3(Tyr705), STAT3, cyclin D<sub>1</sub>, survivin은 Abcam(Cambridge, MA, USA)에서 구입하였으며, 항체 caspase-3, caspase-8은 Cell Signaling Technology(Beverly, MA, USA)에서 구입하였으며, 항체 PARP1, SHP-1, SHP-



**Fig. 1.** Anti-proliferative effect of 3',4'-diseneciolykhellactone. (A) The chemical structure of 3',4'-diseneciolykhellactone. (B) Effect of 3',4'-diseneciolykhellactone on the growth of AGS human gastric cancer cells. Cells were treated with 3',4'-diseneciolykhellactone for 24 h and cell viability was determined by MTT assay. Data are presented as the mean±SD (\* $p$ <0.05, \*\*\* $p$ <0.001).

2, caspase-9,  $\beta$ -actin은 Santa Cruz Biotechnology(Santa Cruz, CA, USA)에서 구입하였다.

**세포배양** - 본 실험에 사용한 세포는 인체유래 위암세포주인 AGS, SNU-638, KATO III, MKN-45 세포로 한국세포주은행(Seoul, Korea)에서 구입하였다. 10% FBS와 100 units/mL 페니실린, 100  $\mu$ g/mL 스트렙토마이신을 첨가한 RPMI 1640 배지를 사용하여 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 인큐베이터에서 배양하였다.

**세포 성장 측정** - 세포의 성장은 MTT를 사용하여 측정하였다. 위암세포( $1 \times 10^4$  cells/well)를 100  $\mu$ L씩 96-well plate에 분주하여 37°C에서 24시간 배양한 후, 식방풍 유래 화합물인 3',4'-diseneciolykhellactone를 25, 50, 100  $\mu$ M의 농도로 첨가하여 배양하였다. 24시간 후, MTT 용액(0.5 mg/mL)을 넣고 3시간 동안 배양하고 상층액을 제거한 후, 생성된 formazan crystal에 DMSO 100  $\mu$ L를 처리하여 용해시켰다. Microplate reader(Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA)를 이용하여 540 nm에서 흡광도를 측정하였으며, 세포생존율은 대조군에 대한 생존율로 나타내었다.

**DNA 분절화 측정** - AGS 세포주에 3',4'-diseneciolykhellactone를 처리한 후, 24시간 배양한 다음, 세포에 Triton X-100 lysis 용액(50 mM Tris-Cl, pH 8.0, 200 mM EDTA, 5% Triton X-100)을 넣고 얼음에서 30분 동안 방치시켰다. Neutral phenol/chloroform/isoamyl alcohol mixture(25:24:1)을 이용하여 DNA를 추출하였고, 100% 에탄올을 첨가하여 DNA를 침전시킨 후, 70% 에탄올로 세척하였다. Ethidium bromide이 포함된 2% agarose gel에 DNA를 전기 영동 후, Doc-IT<sup>®</sup> LS image analysis software(UVP Inc., Upland, CA, USA)를 이용하여 DNA분절을 확인하였다.

**세포주기 분석** - 세포에 3',4'-diseneciolykhellactone를 처리한 후, 24시간 배양한 다음, 70% 에탄올로 고정하여, -20°C에서 밤새 반응시켰다. 고정시킨 세포를 3,000 rpm에서 5분간 원심분리하고, 30분 동안 상온에서 RNase A를 처리하여 RNA를 제거하였다. Propidium iodide 용액(50  $\mu$ g/mL)을 이용하여 10분 동안 염색한 후, 유세포 분석기(FACSCalibur, BD Biosciences, San Jose, CA, USA)를 이용하여 형광반응에 따른 세포내 DNA 양을 측정하고, CellQuest software(BD Biosciences)를 이용하여 분석하였다.

**Western Blot을 이용한 단백질 발현 분석** - 단백질 발현 변화 분석을 위해 20 mM HEPES, pH 7.6, 350 mM NaCl, 1% NP-40, 20% glycerol, 50 mM NaF, 1 mM DTT, 1 mM PMSF, 0.5 mM EDTA, 0.1 mM EGTA가 함유된 lysis 용액을 이용하여 세포내 전체 단백질을 추출하였다. 핵 단백질 분리를 위해 10 mM HEPES, pH 7.9, 10 mM KCl, 0.5% NP-40, 1 mM DTT, 1 mM PMSF, 0.1 mM EDTA, 0.1 mM EGTA가 함유된 용액으로 세포막을 파괴한 후, 400 mM NaCl, 20 mM HEPES, pH 7.9, 1 mM DTT, 1 mM

PMSF, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA가 함유된 용액으로 최종적으로 핵 단백질을 추출하였다. Bradford 용액(Bio-Rad, CA, USA)으로 단백질 농도를 정량한 후, 동량의 단백질을 SDS-PAGE상에서 각각의 단위체로 분리하여 nitrocellulose membrane으로 전이시켰다. Membrane은 5% BSA로 blocking후, 각각의 1차 항체와 4°C에서 밤새 반응시켰고, 1차 항체에 상응하는 horseradish peroxidase이 결합된 2차 항체와 상온에서 1시간 동안 반응시킨 후, chemiluminescence kit(Intron Biotechnology, Seoul, Korea)를 이용하여 단백질의 발현 변화를 조사하였다.

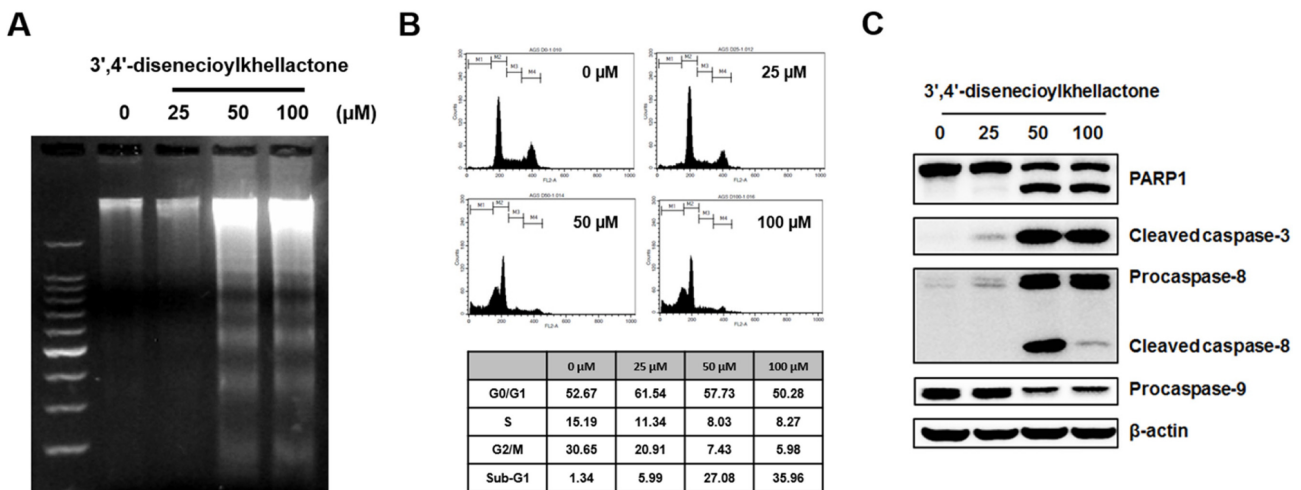
**단백질의 인산화 변화 분석** - 대량의 단백질 인산화 변화 분석은 Human Phospho-Kinase Array Kit(#ARY003B, R&D Systems, Wiesbaden-Nordenstadt, German)를 사용하여 제조사의 설명서에 따라 수행하였다. AGS 위암세포에 3',4'-disenecioylkhellactone를 12시간 동안 처리한 후 획득한 200 µg 단백질을 membrane과 반응시킨 후, 교반기에 넣고 4°C에서 밤새 반응시켰다. Membrane을 수차례 세척한 후, 상온에서 2시간 동안 검출 항체와 반응시켰다. 이 후, membrane을 검출 시약과 30분 동안 반응시켰고, 수차례 세척한 후, chemiluminescence kit(Intron Biotechnology)를 이용하여 단백질의 발현 변화를 조사하였다.

**통계분석** - 모든 실험결과는 평균±표준편차로 나타내었으며, Prism 6.0(GraphPad)의two-tailed student's *t*-test를 실시하여 대조군과 실험군 간의 통계학적 유의성을 검증하였다. 조사 항목들 간의 유의성 검정은 *p*<0.05 수준에서 실시하였다.

## 결과 및 고찰

**3',4'-Disenecioylkhellactone에 의한 암세포 증식 억제 효과** - AGS 위암세포에서 3',4'-disenecioylkhellactone에 의한 세포증식에 미치는 효과를 조사하기 위하여 MTT를 사용하여 평가하였다. AGS 위암세포에 3',4'-disenecioylkhellactone를 25, 50, 100 µM의 농도로 처리하여, 24시간 후에 확인한 결과 농도 의존적으로 세포성장을 억제하는 효과가 있었다 (Fig. 1B).

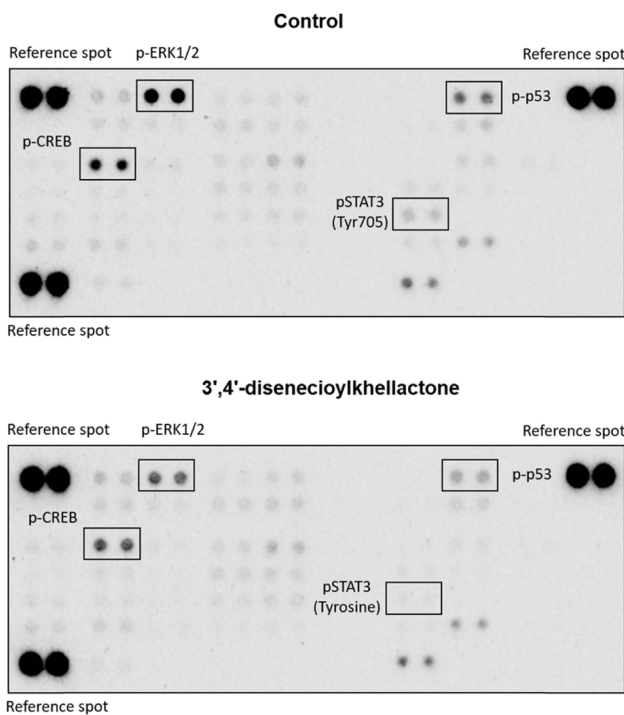
**3',4'-Disenecioylkhellactone에 의한 AGS세포의 세포사멸 유도** - 3',4'-Disenecioylkhellactone에 의한 세포증식 억제 효과가 세포사멸 유도에 의한 것인지를 조사하기 위해 DNA 분절분석 및 세포주기분석의 sub-G1 비율을 통해 세포사멸의 기본적 특징을 조사하였다. 3',4'-Disenecioylkhellactone을 AGS 위암세포에 24시간 처리한 경우, 농도 의존적인 DNA 분절화를 관찰할 수 있었고, sub-G1기에 분포하는 세포수가 증가하였다(Fig. 2A and 2B). 이는 3',4'-disenecioylkhellactone에 의한 AGS 세포의 사멸을 유도하여, 세포 증식을 억제함을 시사한다. 세포사멸 과정에서 중요한 역할을 담당하는 caspase 단백질은 여러 종류가 존재하며, 크게 initiator caspase와 effector caspase로 구분된다. Initiator caspase인 caspase-9과 caspase-8은 서로 다른 경로를 통해 활성화된다.<sup>14)</sup> 내인성 경로를 매개로 하는 caspase-9는 미토콘드리아 막 투과성이 증가되어 세포질로 방출되는 cytochrome c에 의해 활성화되며, 외인성 경로를 매개로 하는 caspase-8은 세포막에 존재하는 death receptor에 의해서 활성화된다.



**Fig. 2.** Apoptosis induction of 3',4'-disenecioylkhellactone in AGS cells. (A) DNA fragmentation by the treatment of 3',4'-disenecioylkhellactone for 24 h. The extracted DNA was electrophoretically analyzed on a 2% agarose gel containing ethidium bromide. (B) The cell cycle distribution to evaluate the sub-G1 phase population. Cells treated with 3',4'-disenecioylkhellactone for 24 h were stained with propidium iodide and measured with flow cytometry. (C) Effects of 3',4'-disenecioylkhellactone on caspase activation. The cells were treated with 3',4'-disenecioylkhellactone for 24 h, and Western blotting was performed with specific antibodies. β-actin was used as a loading control.

활성화된 caspase-9 또는 caspase-8은 effector caspase인 caspase-3을 활성화하고, 활성화된 caspase-3은 PARP 단백질을 분해하여 세포사멸을 유도한다.<sup>15)</sup> 본 연구에서 3',4'-disenecioylkhellactone에 의한 세포사멸 유도가 caspase의 활성화에 미치는 영향을 조사하기 위해 caspase의 변화와 PARP1 단백질이 절단되는지를 확인한 결과, Fig. 2C에서 보여주듯이, 3',4'-disenecioylkhellactone 처리에 의해, procaspase-9의 감소 및 caspase의 활성 형태인 cleaved caspase-3 및 caspase-8의 증가를 관찰하였고, PARP1의 절단을 확인할 수 있었다. 이러한 결과는 3',4'-disenecioylkhellactone에 의한 AGS 위암세포의 성장 억제 및 세포사멸 유도와 관련되어 있음을 나타낸다.

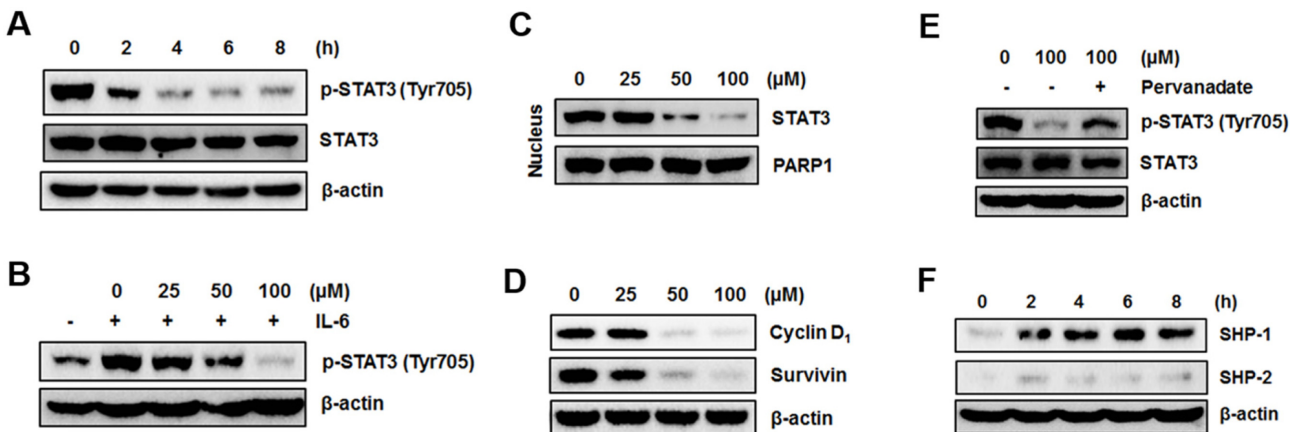
**3',4'-Disenecioylkhellactone에 의한 AGS 세포의 STAT3 인산화 억제 작용** - 단백질 인산화를 조절하는 인산화효소는 세포의 신호전달 조절 체계에서 중요한 역할을 담당하며, 세포성장, 세포사멸, 전사 등에 직접적으로 관여한다고 알려져 있다.<sup>16)</sup> 따라서, 3',4'-disenecioylkhellactone에 의한 AGS 위암세포의 성장 억제 및 세포사멸 유도를 조절하는 상위단계 기전으로 단백질 인산화의 변화를 탐색하기 위해, 인산화효소 프로파일 대량분석을 수행하였다. Fig. 3에서 보



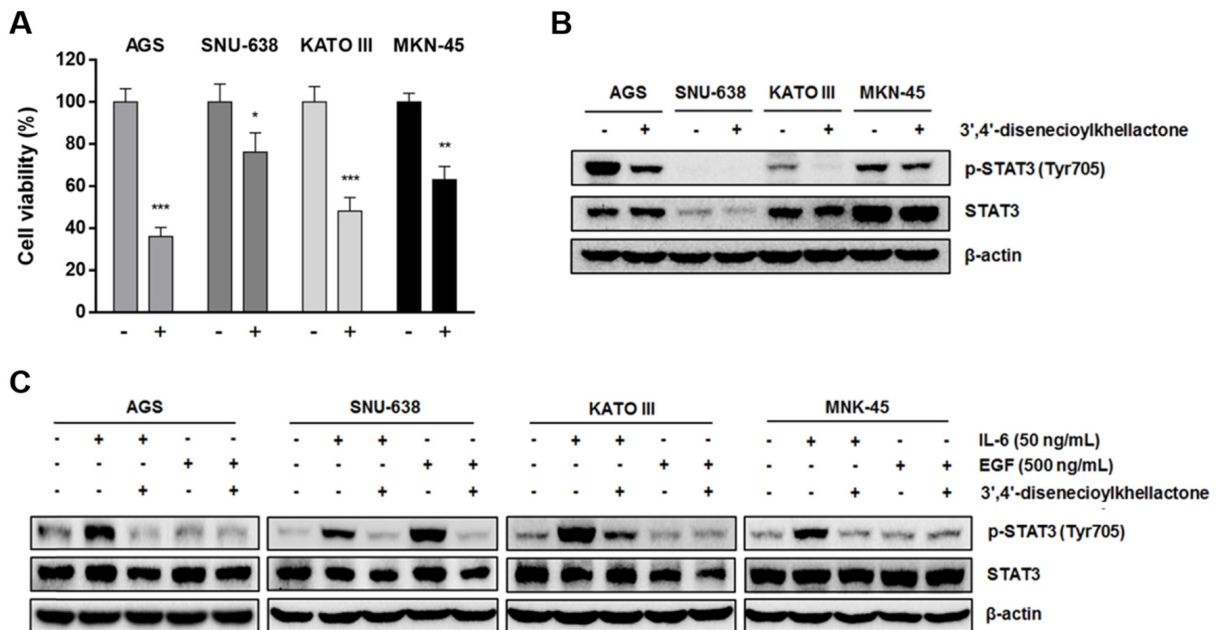
**Fig. 3.** Change of the phosphokinase profiles by 3',4'-disenecioylkhellactone in AGS cells. Lysates (200  $\mu$ g protein) from cells treated with 3',4'-disenecioylkhellactone (100  $\mu$ M) for 12 h were analyzed for relative levels of 43 kinase protein phosphorylation sites using antibody array kits. Black boxes indicate the proteins showing significant changes.

여주듯이, 3',4'-disenecioylkhellactone를 위암세포에 처리하였을 때, CREB, ERK, p53 등의 인산화가 감소하였으며, 그 중에서 STAT3 tyrosine 인산화를 가장 유의적으로 억제하였다. 따라서, STAT3의 인산화 억제를 구체적으로 확인하기 위해 3',4'-disenecioylkhellactone를 시간별로 처리한 후, STAT3 인산화 억제를 확인하였다. 그 결과 3',4'-disenecioylkhellactone에 의해서 시간의존적으로 STAT3의 tyrosine 인산화가 억제되는 것을 확인하였다(Fig. 4A). STAT3은 주로 interleukin 6(IL-6)와 같은 사이토카인이나 표피성장인자(EGF)와 같은 성장인자에 의해서 활성화 될 수 있으며 인산화가 일어나면 이합체를 형성한 후, 핵 내로 이동하여 전사를 조절한다.<sup>17)</sup> Fig. 4B에서 보여주듯이, IL-6 처리는 AGS 세포에서 STAT3 인산화를 증가시켰고, 3',4'-disenecioylkhellactone는 농도 의존적으로 증가된 STAT3 인산화를 감소시켰다. 또한, AGS 세포의 핵 단백질을 추출해서 STAT3 단백질을 확인하였을 때, 3',4'-disenecioylkhellactone에 의한 STAT3 인산화 억제는 STAT3 핵 내 이동을 저해함을 확인할 수 있었다(Fig. 4C). STAT3은 cyclin D<sub>1</sub>이나 survivin과 같은 타겟 유전자의 발현을 직접적으로 조절하여 암세포의 성장을 증가시키고, 사멸을 억제하여 암세포의 악성화에 기여한다.<sup>18)</sup> Fig. 4D에서 보여주듯이, 3',4'-disenecioylkhellactone는 cyclin D<sub>1</sub>과 survivin의 발현을 감소시켰다. 이전 보고에 의하면 STAT3의 인산화는 tyrosine phosphatase에 의해서 조절된다고 알려져 있다.<sup>19)</sup> 이에 대한 영향을 확인하기 위해 광범위의 tyrosine phosphatase 억제제인 pervanadate를 처리하였을 때, 3',4'-disenecioylkhellactone에 의한 STAT3 인산화 억제작용이 부분적으로 감소됨을 확인할 수 있었다(Fig. 4E). 보다 구체적으로, 대표적인 tyrosine phosphatase 중의 하나인, SHP-1의 발현이 3',4'-disenecioylkhellactone에 의해 유도되었다(Fig. 4F). 이는 3',4'-disenecioylkhellactone에 의한 STAT3 인산화 감소가 일부 SHP-1의 발현증가로 인한 것임을 시사한다.

**다양한 위암세포주에서 3',4'-disenecioylkhellactone에 의한 STAT3 신호전달 억제작용** - 4가지 인체유래 위암세포인 AGS, SNU-638, KATO III, MKN-45를 대상으로 3',4'-disenecioylkhellactone에 의한 세포성장 저해효능과 STAT3 인산화 억제작용에 대해 조사하였다. Fig. 5A에서 보여주듯이, 3',4'-disenecioylkhellactone는 AGS 세포에서 가장 강하게 세포성장을 저해하였고, SNU-638 세포에서 상대적으로 약한 세포성장 저해 효과를 보였다. 서로 다른 위암세포에서 STAT3 활성화와 3',4'-disenecioylkhellactone에 의한 STAT3 인산화 억제를 비교해 보았을 때, AGS, MKN-45, KATO III, SNU-638 세포 순서로 STAT3 활성화 정도를 나타내었으며, AGS 및 KATO III 세포에서 3',4'-disenecioylkhellactone에 의해서 STAT3 인산화를 강하게 억제하였다(Fig. 5B). IL-6 또는 EGF에 의해 유도되는 STAT3



**Fig. 4.** Inhibitory effect of 3',4'-disenecioylkhellactone on STAT3 activation in AGS cells. (A-B) Effect of 3',4'-disenecioylkhellactone on constitutive and inducible STAT3 phosphorylation at Tyr705. (A) Cells were treated with 3',4'-disenecioylkhellactone (100  $\mu$ M). (B) Cells pretreated with 3',4'-disenecioylkhellactone for 4 h were stimulated with IL-6 (50 ng/mL) for 30 min. (C) Effect of 3',4'-disenecioylkhellactone on STAT3 nuclear translocation. (D) Effect of 3',4'-disenecioylkhellactone on STAT3-regulated gene products. (E) Effect of 3',4'-disenecioylkhellactone on protein tyrosine phosphatases. Cells were treated with pervanadate (5  $\mu$ M) for 30 min, followed by 3',4'-disenecioylkhellactone (100  $\mu$ M) for 4 h. (F) Effect of 3',4'-disenecioylkhellactone on specific tyrosine phosphatases, including SHP-1 and SHP-2.



**Fig. 5.** Evaluation of 3',4'-disenecioylkhellactone's effect in other gastric cancer cells, including AGS, SNU-638, KATO III, and MKN-45. (A) Effect of 3',4'-disenecioylkhellactone on cell proliferation assessed by MTT assay. (B) Effect of 3',4'-disenecioylkhellactone on constitutive STAT3 phosphorylation at Tyr705. (C) Effect of 3',4'-disenecioylkhellactone on inducible STAT3 phosphorylation at Tyr705. Cells pretreated with 3',4'-disenecioylkhellactone (100  $\mu$ M) for 4 h were stimulated with IL-6 (50 ng/mL) or EGF (100 ng/mL) for 30 min, respectively. Data are presented as the mean $\pm$ SD (\* $p$ <0.05, \*\* $p$ <0.01, and \*\*\* $p$ <0.001).

인산화를 비교해 보았을 때, 3',4'-disenecioylkhellactone 처리는 모든 위암세포에서 IL-6에 의한 STAT3 인산화를 억제 하였으며, SNU-638 세포에서는 EGF에 의해 상대적으로 강하게 유도된 STAT3 인산화를 크게 감소시켰다(Fig. 5C). 위

결과를 종합해 볼 때, 3',4'-disenecioylkhellactone는 위암세포에서 STAT3 인산화를 억제하였으며, 감소된 STAT3 tyrosine 인산화는 세포성장 억제와 밀접한 관련이 있을 것으로 사료된다.



## 결 론

본 연구는 위암세포인 AGS에서 식방풍의 지표성분 중의 하나인 3',4'-diseneciolykhellactone를 대상으로 암세포 증식 억제 및 그 기전을 조사하였다. 3',4'-Diseneciolykhellactone는 AGS 세포의 성장을 저해하였고, caspase를 매개로 하는 세포사멸을 유도하였다. 또한 3',4'-diseneciolykhellactone에 의한 세포성장 억제는 STAT3 tyrosine 인산화 억제와 관련되어 있음을 확인하였다. 종합해 볼 때, 3',4'-diseneciolykhellactone의 위암에서 항암작용의 가능성을 제시하였고, 암 예방 기능성 소재로서 식방풍의 활용 가능성을 보여주었다.

## 사 사

본 연구는 한국연구재단 선도개발센터 연구사업(MRC 200983533) 및 기초연구사업(NRF-2017R1A2B4009301)의 지원으로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

## 인용문헌

1. Leung, W. K., Wu, M. S., Kakugawa, Y., Kim, J. J., Yeoh, K. G., Goh, K. L., Wu, K. C., Wu, D. C., Sollano, J., Kachintorn, U., Gotoda, T., Lin, J. T., You, W. C., Ng, E. K., Sung, J. J. and Asia Pacific Working Group on Gastric Cancer (2008) Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol.* **9**: 279-287.
2. Washington, K. (2010) 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach. *Ann. Surg. Oncol.* **17**: 3077-3079.
3. Jung, K. W., Won, Y. J., Kong, H. J., Lee, E. S. and Community of Population-Based Regional Cancer Registries (2018) Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2015. *Cancer Res. Treat.* **50**: 303-316.
4. Eom, B. W., Joo, J., Kim, S., Shin, A., Yang, H. R., Park, J., Choi, I. J., Kim, Y. W., Kim, J. and Nam, B. H. (2015) Prediction model for gastric cancer incidence in Korean population. *PLoS One* **10**: e0132613.
5. Smyth, E. C., Verheij, M., Allum, W., Cunningham, D., Cervantes, A. and Arnold, D. (2016) Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **27**: v38-v49.
6. Yu, H. and Jove, R. (2004) The STATs of cancer-new molecular targets come of age. *Nat. Rev. Cancer* **4**: 97-105.
7. Chai, E. Z., Shanmugam, M. K., Arfuso, F., Dharmarajan, A., Wang, C., Kumar, A. P., Samy, R. P., Lim, L. H., Wang, L., Goh, B. C., Ahn, K. S., Hui, K. M. and Sethi, G. (2016) Targeting transcription factor STAT3 for cancer prevention and therapy. *Pharmacol. Ther.* **162**: 86-97.
8. Son, H. K., Kang, S. T., Jung, H. O. and Lee, J. J. (2013) Changes in physicochemical properties of *Peucedanum japonicum* Thunb. after blanching. *Korean J. Food Preserv.* **20**: 628-635.
9. Kim, S. J., Chin, Y. W., Yoon, K. D., Ryu, M. Y., Yang, M. H., Lee, J. H. and Kim, J. (2008) Chemical Constituents of *Saposhnikovia divaricata*. *Kor. J. Pharmacogn.* **39**: 357-364.
10. Hong, M. J. and Kim, J. (2017) Determination of the absolute configuration of khellactone esters from *Peucedanum japonicum* roots. *J. Nat. Prod.* **80**: 1354-1360.
11. Chen, I. S., Chang, C. T., Sheen, W. S., Teng, C. M., Tsai, I. L., Duh, C. Y. and Ko, F. N. (1996) Coumarins and anti-platelet aggregation constituents from Formosan *Peucedanum japonicum*. *Phytochemistry* **41**: 525-530.
12. Jung, H. K., Sim, M. O., Jang, J. H., Kim, T. M., An, B. K., Kim, M. S. and Jung, W. S. (2016) Anti-obesity effects of *Peucedanum japonicum* Thunberg L. on 3T3-L1 cells and high-fat diet-induced obese mice. *Korean J. Plant Resour.* **29**: 1-10.
13. Zheng, M., Jin, W., Son, K. H., Chang, H. W., Kim, H. P., Bae, K. H. and Kang, S. S. (2005) The constituents isolated from *Peucedanum japonicum* Thunb. and their cyclooxygenase (COX) inhibitory activity. *Korean J. Med. Crop Sci.* **13**: 75-79.
14. Nunez, G., Benedict, M. A., Hu, Y. and Inohara, N. (1998) Caspases: the proteases of the apoptotic pathway. *Oncogene* **17**: 3237-3245.
15. Fan, T. J., Han, L. H., Cong, R. S. and Liang, J. (2005) Caspase family proteases and apoptosis. *Acta Biochim. Biophys. Sin.* **37**: 719-727.
16. Blume-Jensen, P. and Hunter, T. (2001) Oncogenic kinase signalling. *Nature* **411**: 355-365.
17. Jing, N. and Tweardy, D. J. (2005) Targeting Stat3 in cancer therapy. *Anticancer Drugs* **16**: 601-607.
18. Gritsko, T., Williams, A., Turkson, J., Kaneko, S., Bowman, T., Huang, M., Nam, S., Eweis, I., Diaz, N., Sullivan, D., Yoder, S., Enkemann, S., Eschrich, S., Lee, J. H., Beam, C. A., Cheng, J., Minton, S., Muro-Cacho, C. A. and Jove, R. (2006) Persistent activation of stat3 signaling induces survivin gene expression and confers resistance to apoptosis in human breast cancer cells. *Clin. Cancer Res.* **12**: 11-19.
19. Xu, D. and Qu, C. K. (2008) Protein tyrosine phosphatases in the JAK/STAT pathway. *Front. Biosci.* **13**: 4925-4932.

(2018. 8. 9 접수; 2018. 9. 7 심사; 2018. 9. 10 게재확정)