

천연 유리 Flavonoid 화합물들의 암세포성장 저해효과

김정숙 · 최연희 · 서지희 · 이정원 · 김성기 · 최상운 · 강종성¹ · 김영균² · 김성훈³ · 김영섭 · 유시용*
한국화학연구원, ¹충남대학교 약학대학, ²국민대학교 삼림과학대학, ³경희대학교 동서의학대학원

Anti-Proliferative Activity of Naturally Occurring Flavonoids on Cultured Human Tumor Cell Lines

Jung Sook Kim, Yeon Hee Choi, Jee Hee Seo, Jung Won Lee, Seong-Kie Kim, Sang Un Choi,
Jong Seong Kang¹, Young-Kyoon Kim², Sung-Hoon Kim³, Young Sup Kim, and Shi Yong Ryu*

Korea Research Institute of Chemical Technology, Daejeon 305-606,

¹College of Pharmacy, Chungnam National University, Daejeon 305-764,

²College of Forest Science, Kookmin University, Seoul 136-702,

³Graduate School of East-West Medical Science, Kyunghee University, Yongin 449-701, Korea

Abstract – The flavonoids are a very large and important group of polyphenolic natural products, which are united by their derivatization from the heterocycle, flavone. They are distributed in higher plants and occur widely in the fruits and vegetables that make up the human diet. They exhibit a wide range of biological properties, including antitumor, antiinflammatory, hepatoprotective, antimicrobial, insecticidal and estrogenic activities. They are also major components of many plant drugs and it is possible that they contribute to the curative properties. For the purpose of developing anticancer agent of natural origin, we have evaluated forty four kinds of naturally occurring flavonoids for the inhibitory activity upon the proliferation of cultured human tumor cells such as A549 (non small cell lung), SK-OV-3 (ovary), SK-MEL-2 (melanoma), XF498 (central nerve system) and HCT-15 (colon) *in vitro*.

Key words – Flavonoid, antitumour, human tumour cells, SRB method

Flavonoid는 2-phenyl-benzo- γ -pyrone ring (flavone)을 공통구조로 하는 화합물군으로서 carotenoids, tetrapyrrole 유도체 등과 함께 중요한 천연 색소에 속하고 있다.¹⁾ 자연계에 널리 분포하고 있는 flavonoid는 흔히 담황색 내지는 노란색을 띠고 있는 천연색소화합물로서 자연에서는 종종 유리상태로도 존재하나 대개의 경우 rhamnose, glucose, rutinose 등의 당류와 결합하여 배당체(glycoside)의 형태로 존재한다.

또한 flavonoid는 식물화학물질(phytochemicals) 중 가장 주목을 받고 있는 생리활성물질군의 하나로서 항산화 작용²⁾을 비롯하여 항암^{3,4)} 항혈전⁵⁾ 항염증^{6,7,8)} 항알러지⁹⁾ 및 항균작용¹⁰⁾ 등 다양한 생리활성을 보여주고 있다. 이와 같이 flavonoid 물질들의 생리활성효능들이 널리 알려지면서 이들 물질들을 활용한 식품 및 의약품의 개발에 관한 관심도가 지속적으로 증가되고 있다.

Flavonoid를 이용한 식품 또는 의약품의 개발 역사를 살펴 보면 1990년대 이전까지는 주로 rutin, silymarin 등 약리학적 효능이 잘 알려진 flavonoid 혹은 이들을 함유하고 있는 식물추출물을 직접 의약품으로 개발하고자 하는 연구가 주종을 이루어 왔으나, 이후 녹차,¹¹⁾ 감잎,¹²⁾ 녹두,¹³⁾ 메밀¹⁴⁾ 등 주변에서 쉽게 볼 수 있는 식물들의 추출물을 활용하여 건강기능성 식품 또는 의약품에 광범위하게 적용하려는 시도가 속속 이루어지고 있으며 그 활용범위도 의약품의 범주에만 국한되지 않고 각종 건강식음료의 개발 혹은 각종 약취제거, 미백, 자외선 차단등의 효능을 활용한 화장품의 소재개발 등으로 점차 확대되어지고 있다. 한편 해마다 새로운 종의 천연 flavonoid 화합물들이 계속적으로 다양한 천연소재들로부터 추출 분리되고 있으며 분자생물학의 급속한 발전에 힘입어 그동안 분리된 flavonoid 화합물들의 새로운 생리활성들이 속속 밝혀지고 있다. 이에 따라 flavonoid 화합물들의 적용분야도 간질환, 당뇨병,¹⁵⁾ 전립선암 등 각

*교신저자(E-mail) : syryu@kriict.re.kr
(FAX) : 042-860-7160

종 악성종양,^{3,4,16} 류마티스관절염 등 각종 염증,^{6,7,8} 바이러스성 질환,¹⁷ 혈관계 질환, 심근관련 질환, 스트레스, 우울증 등 점점 다양하여지고 있다.

특히 flavonoid 화합물들의 항암효능에 대하여서는 지난 수십여년간 수많은 연구진에 의하여 수많은 연구방법에 따라 반복적으로 진행되어져 왔다. 본 연구실에서도 지난 수년간에 걸쳐 A549 (인체유래 비소세포암주) 등 5종의 인체유래 암세포주를 대상으로 하여 시험관 내 (*in vitro*) 세포증식저해효과를 지표로 하여 각종 flavonoid 화합물들의 항암효능을 검증하여 본 결과 실험에 사용한 대부분의 flavonoid 화합물들이 비교적 양호한 항암효과를 나타내고 있음을 알 수 있었다. 본 보에서는 그간 본 연구실에서 각종 경로를 통하여 확보한 40여종의 유리 flavonoid 화합물들의 시험관 내 (*in vitro*) 암세포증식저해효과를 화합물 계통별로 정리하고 구조 활성 상관관계를 분석한 연구내용을 요약하여 보고한다.

재료 및 방법

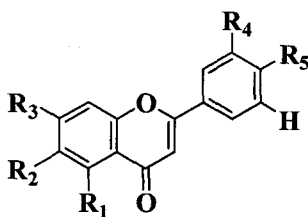
실험재료 - 실험에 사용된 각 flavonoid 화합물 중 flavone (1), chrysin (2), diosmetin (6), 6-hydroxyflavone (7), 7-hydroxyflavone (8), 3-hydroxyflavone (9), 3,6-dihydroxyflavone (10), fisetin (11), galangin (12), myricetin (15) 및 morin (16)은 각각 Sigma사로부터 구입하였으며 그 밖의 화합물들은 모두 각종 식물추출물로부터 추출 분리하여 사용하였다. 즉 baicalein은 울금 (鬱金, *Curcuma longa*)으로부터 apigenin (4), luteolin (5)은 parsley (*Petroselinum crispum*)로부터, kaempferol (13), quercetin (14)은 괴화 (槐花, *Sophora japonica*)로부터 분리하였으며 kushenol B (17), kushenol E (18), kurarinone (19), kurarinol (20), norkurarinol (21), naringenin (22), sophoraflavanone G (23), kosamol A (24), kushenol L (25), kushenol M (26), kushenol N (27), kushenol H (28), kushenol K (29) 및 formononetin (38)은 고삼 (苦蔘, *Sophora flavescens*)으로부터¹⁸) epiafzelechin (30), (±)-catechin (31), (+)-catechin (32), (-)-epicatechin (33), epigallocatechin (34), epicatechin gallate (35) 및 epigallocatechin gallate (36) 등 catechin 계열 화합물들은 녹차 (綠茶, *Camellia sinensis*)로부터 분리하였다. 또, daidzein (37), genistein (39), biochanin A (40), 4'-acetyl-genistein (41), 4',7-diacetylgenistein (42), 4'-acetyldaidzein (43), 4',7-diacetyl-daidzein (44) 등은 대두 (soybean, *Glycine max*)로부터 분리 정제하여 사용하였다.

암세포 증식 저해활성 (*in vitro* cytotoxicity)의 측정 - 실험에 사용한 암세포주들은 A-549 (non small cell lungcar-

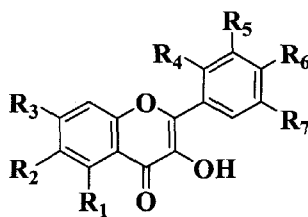
cinoma), SK-OV-3 (adenocarcinoma, ovary malignant ascites), SK-MEL-2 (malignant melanoma, metastasis to skin of thigh), XF 498 (central nerve system tumor), HCT 15 (colon adenocarcinoma)이며 이 암세포들은 모두 human origin tumor cell line들로서, 미국의 국립암연구소 (NCI)로부터 분양받아 한국화학연구원에서 계대배양 중인 것을 사용하였다. 배양액은 5% fetal bovine serum 으로 보강된 RPMI 1640 medium 을 사용하였으며, 37°C 항온 항습 5% CO₂ incubator에서 배양하였다. 세포의 계대는 3-4일에 1회씩 하였으며, 계대시 세포를 용기 부착면으로부터 탈리시키기 위하여 phosphate buffered saline (PBS)용액에 0.25% trypsin과 3 mM *trans*-1,2-di-amino-cyclohexane-n,n,n,n-tetraacetic acid (CDTA)를 녹인 용액을 사용하였다.

암세포 증식저해활성은 1989년에 미국의 국립암연구소 (NCI)에서 약물의 *in vitro* 항암활성을 1차적으로 측정하기 위하여 개발된 sulforhodamine B (SRB) assay 방법¹⁹)을 활용하였다. 즉 계대중인 세포들을 실험에 사용하기 위하여 우선 trypsin-CDTA 용액으로 용기부착면으로부터 탈리시키고, 96 well flat bottom microplate (Falcon)에 각 well 당 세포수가 5×10^3 (A 549, HCT 15), 1×10^4 (SK-MEL-2, XF 498), 2×10^4 (SK-OV-3) 이 되도록 분주하였다. 분주된 세포들은 CO₂ incubator 내에서 24시간 배양하여 바닥에 부착시킨 후 aspirator로 media 를 제거하고 6농도의 log dose 로 medium으로 희석한 test material 용액들을 세포가 들어 있는 well에 각각 100 μl씩 3배수(triplicate)로 넣어주고, 48 시간동안 더 배양하였다. 검체용액은 소량의 DMSO (dimethylsulfoxide)에 녹인 후 배지용액으로 희석하였으며 총 반응액 중 DMSO 의 농도는 0.5% 이하가 되도록 하였다. 검체용액은 세포에 가하기 전에 milipore filter로 여과하여 실험의 무균상태를 유지하였다. 세포를 약물과 48시간 배양한 후 각 well의 medium을 제거하고 10% trichloroacetic acid (TCA) 를 100 μl씩 가하여 4°C 에서 1시간동안 방치하여 세포들을 plate의 바닥면에 고정시켰다. 세포의 고정이 끝난 후 plate 를 증류수로 5-6회 세척하여 남아있는 TCA 용액을 완전히 제거하고 실온에서 남은 물기가 없도록 건조시켰다. 완전히 건조된 plate 는 well당 100 μl의 1% acetic acid 용액에 0.4% SRB를 녹인 염색용액을 가하여 30분간 세포를 염색하고 다시 1% acetic acid 용액으로 5-6회 세척하여 세포에 결합하지 않은 과잉의 SRB를 제거하였다. 이렇게 염색된 cell plate들을 다시 실온에서 건조시킨 후 well 당 100 μl의 10 mM trisma base (unbuffered) 용액을 가하여 titer plate shaker로 10분간 shaking하여 염색액을 용출시킨 후 microplate reader를 사용하여 520 nm에서 흡광도를 측정하였다. 암세포들에 대한 약물의 효과를 계산하기

위하여 약물을 가하는 시점에서의 세포수(Tz, zero time)와 약물 대신 동량의 배지만을 가하여 48시간 배양했을 때의 세포수(C, control) 및 각농도의 약물과 함께 48시간 배양했을 때의 세포 수(T, test)을 각각 측정하여 다음의 수식에 따라 항암활성을 계산하였다. 즉 $T_z > T$ 인 경우에는 $[(T - T_z)/(C - T_z)] \times 100$ 으로 계산하였고, $T_z < T$ 인 경우에는 $[(T - T_z)/T_z] \times 100$ 의 수식으로 계산하였다. 이렇게 계산된 값들로 부터 LOTUS program의 data regression tool을 이용하여 약물이 암세포의 증식을 50% 저해하는 농도인 50% inhibition concentration (IC_{50})를 계산하였다. 대조약물로는 현재 임상에서 가장 광범위하게 사용되고 있는 cisplatin을 사용하였다.



Compound	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
1 Flavone	-H	-H	-H	-H	-H
2 Chrysin	-OH	-H	-OH	-H	-H
3 Baicalein	-OH	-OH	-OH	-H	-H
4 Apigenin	-OH	-H	-OH	-H	-OH
5 Luteolin	-OH	-H	-OH	-OH	-OH
6 Diosmetin	-OH	-H	-OH	-OH	-OCH ₃
7 6-hydroxyflavone	-H	-OH	-H	-H	-H
8 7-hydroxyflavone	-H	-H	-OH	-H	-H

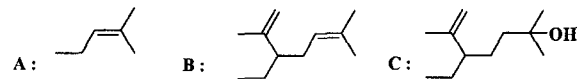
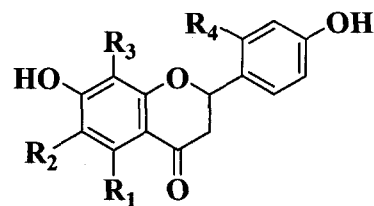


Compound	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
9 3-hydroxyflavone	-H	-H	-H	-H	-H	-H	-H
10 3,6-dihydroxyflavone	-H	-OH	-H	-H	-H	-H	-H
11 Fisetin	-H	-H	-OH	-H	-OH	-OH	-H
12 Galangin	-OH	-H	-OH	-H	-H	-H	-H
13 Kaempferol	-OH	-H	-OH	-H	-H	-OH	-H
14 Quercetin	-OH	-H	-OH	-H	-OH	-OH	-H
15 Myricetin	-OH	-H	-OH	-H	-OH	-OH	-OH
16 Morin	-OH	-H	-OH	-OH	-H	-OH	-H

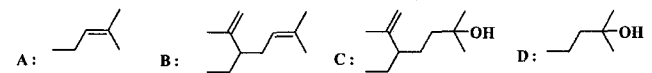
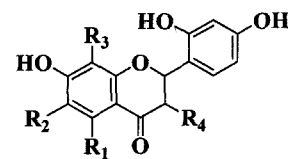
결과 및 고찰

A549 (비소세포폐암주), SK-OV-3 (난소암주), SK-MEL-2 (흑색종주), XF498 (중추신경계암주) 및 HCT-15 (직장암주) 등 5종의 human tumor cells를 검정대상 암세포주로 하여 SRB (Sulfrhodamine B)방법에 준하여 검정한 시험관내 암세포 성장 저해효과를 지표로 하여 44종의 flavonoid계 화합물 (flavone 8종, flavonol 8종, flavanone 7종, flavanon-3-ol 6종, catechin류 7종 및 isoflavone 8종)의 항암효능을 평가하여 보았다.

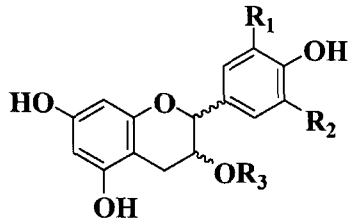
Flavone 화합물 (1-8) 중 hydroxy 치환기가 3개 혹은 4개인 화합물 (3, 4, 5, 6)들의 경우 hydroxy 치환기의 수가



Compound	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
17 Kushenol B	-OH	-A	-B	-OH
18 Kushenol E	-OH	-A	-A	-OH
19 Kurarinone	-OCH ₃	-H	-B	-OH
20 Kurarinol	-OCH ₃	-H	-C	-OH
21 Norkurarinol	-OH	-H	-C	-OH
22 Naringenin	-OH	-H	-H	-H
23 Sophoraflavanone G	-OH	-H	-B	-OH

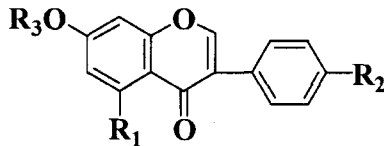


Compound	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
24 Kosamol A	-OH	-B	-D	-OH(β)
25 Kushenol L	-OH	-A	-A	-OH(β)
26 Kushenol M	-OH	-A	-B	-OH(β)
27 Kushenol N	-OCH ₃	-H	-B	-OH(α)
28 Kushenol H	-OCH ₃	-H	-C	-OH(α)
29 Kushenol K	-OCH ₃	-H	-C	-OH(β)



Compound	R ₁	R ₂	R ₃
30 Epiafzelechin (2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)	-H	-H	-H
31 (±) -catechin (2 <i>RS</i> , 3 <i>SR</i>)	-OH	-H	-H
32 (+) -catechin (2 <i>R</i> , 3 <i>S</i>)	-OH	-H	-H
33 (-) -epicatechin (2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)	-OH	-H	-H
34 Epigallocatechin (2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)	-OH	-OH	-H
35 Epicatechin gallate (2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)	-OH	-H	*-G
36 Epigallocatechin gallate (2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)	-OH	-OH	*-G

*-G = galloyl group



Compound	R ₁	R ₂	R ₃
37 Daidzein	-H	-OH	-H
38 Formononetin	-H	-OCH ₃	-H
39 Genistein	-OH	-OH	-H
40 Biochanin A	-OH	-OCH ₃	-H
41 4'-acetyl daidzein	-H	-OAc	-H
42 4'-acetyl genistein	-OH	-OAc	-H
43 4',7'-diacetyl daidzein	-H	-OAc	-Ac
44 4',7'-diacetyl genistein	-OH	-OAc	-Ac

적은 화합물 (1, 2, 7, 8)들에 비하여 상대적으로 우수한 항암효과를 보여주었으며 치환기의 종류 및 위치에 따라 현

저한 potency의 변화는 관찰되지 않았다. 단지 B-ring의 meta-position에 위치한 hydroxy 치환기가 methoxy 치환기로 바뀐 화합물 5와 화합물 6의 경우 화합물 5에 비하여 화합물 6의 효능이 절반이하의 수준으로 감소되는 경향이 관찰되었으나 실험에 사용된 화합물의 종류와 구조가 제한된 관계로 일반적인 현상이라고 결론짓기에는 다소 무리가 있으리라 사료된다. 또, 모든 화합물들은 A549 등 검정대상 암세포주 모두에서 비슷한 정도의 세포성장 저해효과를 보여주었으며 특정 암세포주에 대한 선택성이나 특이성은 관찰되지 않았다(Table I).

Flavonol 화합물 (9 - 16)들에서는 flavone 화합물(1 - 8)들과는 달리 morin (16)의 경우를 제외한 모든 검체 화합물이 대체적으로 양호한 항암 효능을 보여주었으며 이는 아마도 3번 위치의 hydroxy 치환기가 항암활성의 발현에 중요한 pharmacophore로 작용하고 있으리라 사료된다(Table II). 또, 이들 flavonol 화합물들의 경우에 있어서도 flavone 화합물들의 경우와 마찬가지로 치환기의 종류 및 위치에 따른 뚜렷한 효능의 변동은 관찰하지 못하였다. 단지 flavone 화합물(1 - 8) 또는 flavonol 화합물(9 - 16)의 경우 hydroxy 치환기 3 - 5개가 A-ring 및 B-ring에 결합된 경우에는 비교적 양호한 암세포 성장 저해효과를 나타내리라 사료된다.

한편 고삼(苦蔘, *Sophora flavescens*)으로부터 분리된¹⁸⁾ flavanone (17 - 23) 및 flavan-3-ol 화합물들 (24 - 29)의 경우에 있어서는 실험에 사용된 대부분의 화합물들이 isopentenyl (A), lavandullyl (B) 혹은 hydroxylavandullyl (C) 치환기를 가지고 있어 이들 치환기의 변화에 따른 활성의 변화만 두드러지게 관찰되고 있어 이들 치환기를 가지고 있지 않는 다른 flavanone 및 flavan-3-ol 화합물들의 경우와는 비교할 수 없었다. 이들 화합물들은 대체로 모든 암세포종에 대하여 고른 암세포 성장 저해효과를 나타내었으며 4번 위치의 ketone group와 강한 수소결합을 하고 있는 5번 위치의 hydroxy 치환기가 methoxy 치환기로 치환된 경우 (19, 20,

Table I. Inhibition of tumor cell growth by flavones (1 - 8)

Compound	IC ₅₀ (µg/ml)*				
	A549	SK-OV-3	SK-MEL-2	XF498	HCT15
1	10.9	13.6	21.4	14.0	12.9
2	25.0	26.5	18.4	38.2	19.3
3	5.2	2.4	1.9	0.9	2.7
4	7.8	7.5	4.3	6.0	6.5
5	3.4	4.4	1.9	2.8	4.4
6	8.9	8.2	11.2	23.2	2.0
7	42.2	46.5	> 50	8.5	14.2
8	44.1	18.4	> 50	32.0	36.8

Table II. Inhibition of tumor cell growth by flavonols (9–16)

Compound	IC ₅₀ (μg/ml)*				
	A549	SK-OV-3	SK-MEL-2	XF498	HCT15
9	5.9	8.9	5.7	5.6	5.0
10	3.0	2.0	3.0	5.1	2.5
11	3.6	2.9	3.1	4.8	4.3
12	4.4	5.0	4.9	5.3	5.1
13	5.5	4.0	5.3	5.4	6.6
14	5.8	6.3	4.7	6.0	4.8
15	17.5	9.4	15.8	10.3	12.5
16	> 50	> 50	28.0	40.2	36.4

Table III. Inhibition of tumor cell growth by flavanones (17–23)

Compound	IC ₅₀ (μg/ml)*				
	A549	SK-OV-3	SK-MEL-2	XF498	HCT15
17	3.8	4.3	3.4	2.7	3.0
18	6.4	6.4	5.3	5.0	4.6
19	9.0	9.4	6.4	5.9	8.6
20	30.3	25.8	21.8	25.9	28.7
21	15.4	14.8	12.9	10.7	16.5
22	10.3	13.4	14.1	13.5	12.6
23	6.4	7.9	3.9	5.8	5.7

Table IV. Inhibition of tumor cell growth by flavanon-3-ols (24–29)

Compound	IC ₅₀ (μg/ml)*				
	A549	SK-OV-3	SK-MEL-2	XF498	HCT15
24	5.9	6.8	7.1	2.7	6.5
25	11.4	11.0	12.4	12.0	8.4
26	5.5	5.5	5.0	5.7	5.1
27	13.1	13.8	6.7	9.6	14.5
28	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
29	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50

Table V. Inhibition of tumor cell growth by catechins (30–36)

Compound	IC ₅₀ (μg/ml)*				
	A549	SK-OV-3	SK-MEL-2	XF498	HCT15
30	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
31	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
32	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
33	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
34	13.4	11.4	9.8	13.9	13.6
35	5.2	3.2	1.2	3.9	6.1
36	14.2	13.7	10.2	13.7	18.1

27, 28, 29)에는 활성이 감소되는 경향을 보여주었다. 또, lavandullyl (B) 치환기가 hydroxylavandullyl (C) 치환기로

바뀐 경우(20, 21, 28, 29)에도 활성이 현저히 감소됨을 관찰할 수 있었다(Table III, Table IV). 한편 최근 전립선암 등

Table VI. Inhibition of tumor cell growth by isoflavones (37–44)

Compound	IC ₅₀ (μg/ml)*				
	A549	SK-OV-3	SK-MEL-2	XF498	HCT15
37	13.3	12.4	8.7	14.9	19.1
38	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
39	3.2	5.2	4.3	3.3	3.0
40	5.8	6.1	6.3	5.4	5.2
41	11.5	4.3	8.5	17.8	17.6
42	4.0	2.8	3.2	3.8	5.6
43	16.9	5.3	3.2	15.8	20.1
44	3.2	2.0	3.2	4.9	5.4
Cisplatin	1.4	1.1	1.2	1.3	2.3

*IC₅₀ value of compound against each cancer cell line, which was defined as a concentration that caused 50% inhibition of cell growth *in vitro*.

의 악성종양에 대한 항암활성이 부각되고 있는 epigallocatechin gallate (EGCG, **36**) 등¹⁶⁾ 녹차(綠茶, *Camellia sinensis*)로부터 분리된 catechin 계열 화합물 (**30–36**)들의 경우에는 B-ring에 3개의 hydroxy 치환기가 존재하거나 (**34**) 3번 위치의 hydroxy기에 galloyl group이 치환된 경우 (**35, 36**)에만 활성이 나타났다(Table V). 한편, 대두 등에 다량 존재하며 오래전부터 항암효능이 널리 보고 되고 있는 isoflavone 화합물²⁰⁾ (**37–44**)들의 경우는 formononetin (**38**)을 제외한 모든 화합물들이 우수한 암세포 성장 저해효과를 나타내었으며 4' 혹은 7'번에 위치한 hydroxy 치환기가 acetyl group으로 차단된 경우에도 항암활성의 감소는 관찰되지 않았다(Table VI).

결 론

Apigenin 등 44종의 flavonoid계 화합물 (flavone 8종, flavonol 8종, flavanone 7종, flavanon-3-ol 6종, catechin류 7종, isoflavone 8종)를 대상 검체로 하여 SRB (Sulfrhodamine B) 방법에 따라 A549 (비소세포암주), SK-OV-3 (난소암주), SK-MEL-2 (흑색종주), XF498 (중추신경계암주) 및 HCT-15 (직장암주) 등 5종의 인체유래 암세포주에 대한 시험관내 암세포 성장 저해효과를 검정하여 본 결과 검체로 사용된 대부분의 화합물들은 30 μg/ml 이하의 농도영역에서 우수한 암세포 성장 저해효과를 나타내었으며 이들 화합물들 중 절반 이상의 화합물들은 5 μg/ml이하의 농도에서도 모든 검정대상 암세포주들의 성장을 50% 이상 저해하는 우수한 항암효능을 보여주었다.

인용문헌

1. Havsteen, B. (1983) Flavonoids, a class of natural products

of high pharmacological potency. *Biochem. Pharmacol.* **32**: 1141-1148.

- Lee, M. W., Lee, Y. A., Park, H. M., Toh, S. H., Lee, E. J., Jang, H. D., and Kim, Y. H. (2000) Antioxidative phenolic compounds from the roots of *Rhodiola sachalinensis* A. Bor. *Arch. Pharm. Res.* **23**: 455-458.
- Kashiwada, Y., Nonada, G., Nishioka, I., Chang, J. J., and Lee, K. H. (1992) Antitumor agents, 129. tannins and related compounds as selective cytotoxic agents. *J. Nat. Prod.* **55**: 1033-1043.
- Kashiwada, Y., Nonada, G., Nishioka, I., Ballas, L. M., Jiang, J. B., Janzeng, W. P., and Lee, K. H. (1992) Tannins as selective inhibitors of protein kinase C. *Bioorg. Med. Chem. Letters.* **2**: 239-244.
- Choo, M. K., Park, E. K., Yoon, H. K., and Kim, D. H. (2002) Antithrombotic and antiallergic activities of daidzein, a metabolite of puerarin and daidzin produced by human intestinal microflora. *Biol. Pharm. Bull.* **25**: 1328-1332.
- Theoharides, T. C., Alexandrakis, M., Kempuraj, D., and Lytinas, M. (2001) Anti-inflammatory actions of flavonoids and structural requirements for new design. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* **14**: 119-127.
- Shen, S. C., Ko, C. H., Hsu, K. C., and Chen, Y. C. (2004) 3-OH flavone inhibition of epidermal growth factor-induced proliferation through blocking prostaglandin E2 production. *Int. J. Cancer.* **108**: 502-510.
- Waffo-Teguo, P., Hawthorne, M. E., Cuendet, M., Merillon, J. M., Kinghorn, A. D., Pezzuto, J. M., and Mehta, R. G. (2001) Potential cancer chemopreventive activities of wine stilbenoids and flavans extracted from grape (*Vitis vinifera*) cell cultures. *Nutr. Cancer.* **40**: 173-179.
- Kubo, M., Matsuda, M., Kimura, Y., Okuda, H., and Arichi, S. (1984) *Scutellariae Radix*. X. Inhibitory effects of various flavonoids on histamine release from rat peritoneal mast cells

- in vitro*. *Chem. Pharm. Bull.* **32**: 5051-5054.
10. Middleton, E. Jr. and Drzewieki, G. (1984) Flavonoid inhibition of human basophil histamine release stimulated by various agents. *Biochem. Pharmacol.* **33**: 3333-3338.
 11. Yang, C. S., Maliakal, P., and Meng, X. (2002). Inhibition of carcinogenesis by tea. *Ann. Rev. Pharmacol Toxicol.* **42**: 25-54.
 12. Kim, B. G., Rhew, T. H., Choe, E. S., Chung, H. Y., Park, K. Y., and Rhee, S. H. (1993) Effects of selected persimmon leaf components against Sarcoma 180 induced tumor in mice. *J. Korean Soc. Food Nutr.* **22**: 334-340.
 13. Jeong, J. S., Kang, T. H., Ko, E. B., and Kim, Y. C. (1998) Flavonoids from the Seeds of *Phaseolus radiatus*, *Kor. J. Pharmacogn.* **29**: 357-359.
 14. Kim, Y. S., Chung, S. H., Suh, H. J., Chung, S. T., and Cho, J. S. (1994) Rutin and mineral content on improved kinds of Korea buckwheat at growing stage. *Korean J. Food Sci. Technol.*, **26**: 759-763.
 15. Song, E. K., Hur, H., and Han, M. K. (2003) Epigallocatechin gallate prevents autoimmune diabetes induced by multiple low doses of streptozotocin in mice. *Arch. Pharm. Res.* **26**(7): 559-563.
 16. Yu, H. N., Yin, J. J., and Shen, S. R. (2004) Growth inhibition of prostate cancer cells by epigallocatechin gallate in the presence of Cu^{++} . *J. Agric. Food Chem.* **52**: 462-466.
 17. Du, J., He, Z. D., Jiang, R. W., Ye, W. C., Xu, H. X., and But, P. P. (2003) Antiviral flavonoids from the root bark of *Morus alba* L. *Phytochemistry.* **62**: 1235-1238.
 18. Ryu, S. Y., Choi, S. U., Kim, S. K., No, Z., Lee, C. O., Ahn, J. W. and Kim, S. H. (1997) *In vitro* antitumor activity of flavonoids from *Sophora flavescens*. *Phytotherapy Res.* **11**: 51-53.
 19. Skehan, P., Streng, R., Scudiero, D., Monks, A., McMahon, J., Vistica, D., Warren, J. T., Bokesch, H., Kenney, S., and Boyd, M. R. (1990). New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening. *J. Natl. Cancer. Inst.* **82**: 1107-1112.
 20. Myoung, H., Hong, S. P., Yun, P. Y., Lee, J. H., and Kim, M. J. (2003) Anti-cancer effect of genistein in oral squamous cell carcinoma with respect to angiogenesis and *in vitro* invasion. *Cancer Sci.* **94**: 215-220.

(2004년 4월 15일 접수)