

노루궁뎅이 버섯 추출물이 암세포의 성장과 세포주기 조절단백질에 미치는 영향

박선희 · 장종선 · 이갑량[†]
영남대학교 식품영양학과

Effect of *Hericium erinaceus* Extract on Cancer Cell Growth and Expression of Cell Cycle Associated Proteins

Sun-Hee Park, Jong-Sun Chang and Kap-Rang Lee[†]

Dept. of Food and Nutrition, Yeungnam University, Kyongsan 712-749, Korea

Abstract

We investigated inhibitory effects of *Hericium erinaceus* on the growth of cancer cells and the expression of cell cycle regulators, cyclins. Anticancer effects of *Hericium erinaceus* extract and fractions against cancer cell lines including HepG2 and HT29 were investigated. The methanol extract, the hexane fraction, the chloroform fraction and the ethylacetate fraction of *Hericium erinaceus* inhibited growth of cancer cells but they had no effect on the cytotoxicity of normal human liver cells under the same conditions. As shown by western blot analysis, the expression of cyclin B1 known as cell cycle regulator was markedly decreased after treatment with *Hericium erinaceus* extract in HepG2 cells. These results suggest that antiproliferative effect of *Hericium erinaceus* extract is associated with markedly decreased expression of cyclin B1.

Key words: *Hericium erinaceus*, cell growth, cell cycle related proteins

서 론

세포주기는 G1, S, G2, M기를 거치는 동안에 단계별로 필요한 물질이 생산되는데 이 물질들은 신호전달 체계를 거쳐 세포 표면에서부터 세포질, 핵 내로 전달되는 신호들에 의해 기존 단백질의 변형 또는 관련 유전자의 발현 등을 거쳐 활성화된다. 그러므로 세포가 정상적인 성장을 하는데는 세포 내 여러 인자들의 균형된 작용에 의해 유지되며 이 균형이 깨어질 때 암세포로 진행된다(1,2). 특히 cyclin/CDK 복합체가 세포주기 변환 시 주요 조절자로 작용하며(3) 그 중 cyclin B와 cdc2 복합체는 유사분열 단계인 M기를 유도하며 cyclin A와 cdk2는 DNA 합성단계인 S기와 G2기 동안에 복합체를 형성하여 S기 조절에 관여한다고 보고되고 있으며(4,5) cyclin D는 cdk2, 4, 5와 복합체를 형성하고 cyclin E는 cdk2와 복합체를 형성하여 DNA 합성의 시작 단계인 G1기 조절에 관여하는 것으로 알려져 있다(6). 또한 cyclin은 oncogene과 유사하게 돌연변이되어지거나 암세포의 경우처럼 과잉 발현되어질 때 세포를 분화로 유도시키지 않고 계속 증식되도록 야기시킨다고 보고되어져 있다(7,8). 이에 이상증식을 하는 암세포에서 cyclin과 같은 세포주기 조절인자들의 활성화 조절이 가

능하다면 암세포의 증식을 조절할 수 있을 것이라 사료된다.

최근 암이나 각종 성인병은 식생활 습관의 변화와 환경오염으로 증가추세에 있으며, 이러한 질병들의 치료제를 개발하기 위하여 많은 연구들이 행해지고 있으며 특히 천연물로부터 항암활성 물질을 찾기 위한 많은 연구가 수행 중에 있다(9). 그 중 노루궁뎅이 버섯(*Hericium erinaceus*)은 오래 전부터 식용 및 약용으로 이용되어 왔으며 가을철 활엽수의 고목이나 생목에서 발생하는 버섯으로 중국에는 후두버섯이라고 칭하고 있고 일본에서는 Yamabushitake로 불려지고 있다. 그 약리 작용으로는 항암 및 면역기능을 증강시키며 만성 위염, 신체허약 등에 효능이 있다고 알려지고 있다(10). 최근에는 노루궁뎅이 버섯으로부터 치매 치료제로 이용 가능한 물질이 분리되어 그 구조까지 밝혀졌으며(11) 또한 노루궁뎅이 버섯의 열수 추출액의 암세포 증식 억제 효과 및 Sarcoma 180 세포에 대한 항종양 효과가 보고되었다(12,13). 그리고 본 연구자 등(14)은 노루궁뎅이 버섯 추출물의 항돌연변이원성을 Ames test로 확인하였으며 또한 Hepalcl7 세포에서 암 예방 효소계인 quinone reductase의 활성 유도효과를 검토하였다. 이와 같이 노루궁뎅이 버섯은 항암효과를 가진 성분을 포함하여 여러 다양한 생리활성 물질을 함유하고 있을

[†]Corresponding author. E-mail: kryi@yumail.ac.kr
Phone: 82-53-810-2871, Fax: 82-53-813-3813

것으로 보고되고 있다.

그러므로 본 연구에서는 노루궁뎅이 버섯의 항암효과를 검토하고자, 노루궁뎅이 버섯으로부터 메탄올 추출물과 그 분획물을 조제하여 사람의 암세포에 대한 성장 저해 효과를 관찰하였으며 또한 간암 세포주에서 노루궁뎅이 버섯의 메탄올 추출물이 세포주기 조절자인 cyclin 단백질의 발현에 미치는 영향을 조사하였다.

재료 및 방법

시료조제

본 실험에 사용한 노루궁뎅이 버섯은 충남 수향 농원으로 부터 구입한 것으로 음건한 후 사용하였다. 건조된 노루궁뎅이 버섯의 자실체는 분쇄기로 분말화한 다음, 분말시료(1.2 kg)에 10배의 80% 메탄올을 첨가한 후 8시간씩 3회 교반 추출하고 회전식 진공 농축기로 농축 건조시켜 메탄올 추출물(336 g)로 사용하였다. 이 추출물을 다시 헥산과 증류수를 동량 혼합한 용액을 첨가하여 분획여두에서 분획하는 과정을 3번 반복한 후 감압 농축한 것을 헥산 분획물(37.8 g)로 얻었다. 그 잔여물을 분획여두에서 다시 클로르포름, 에틸 아세테이트, 부탄올로 각각 3번씩 추출하여 클로르포름(4.2 g), 에틸아세테이트(0.8 g), 부탄올 분획물(47.4 g)로 하고 남은 잔여물은 물 분획물(159.6 g)로 하였으며 모든 추출물은 농축한 후 동결 건조하여 -30°C에 보관하면서 실험에 사용하였다.

노루궁뎅이 버섯의 암세포 성장 저해 효과

세포주 및 세포배양 : 본 실험에 사용한 세포주는 암세포로 사람의 간암세포 HepG2(hepatoma cell, human)와 결장암세포 HT29(colon carcinoma cell, human) cell을 사용하였다. 그리고 사람의 정상 간세포인 Chang cell을 사용하였다. 세포 배양시에는 HT29와 Chang 세포는 RPMI-1640 배지에 10% FBS(10%-heat-inactivated fetal bovine serum)와 1% antibiotics(penicillin G/streptomycin)를 가하여 배양하였으며 HepG2 세포는 DMEM 배지에 10% FBS, 1% antibiotics를 첨가하여 배양하였다. 이들 세포주는 37°C의 5% CO₂에 적응시켜 배양하였으며 2~3일마다 계대 배양하면서 실험에 사용하였다.

Cytotoxicity 측정 : 동물세포에 대한 시료의 cytotoxicity를 측정하기 위하여 Green 등(15)의 방법에 따라 MTT[3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide] assay를 실시하였다. 먼저 배양된 세포에서 배지를 제거한 다음 PBS(phosphate buffered saline)를 첨가하여 가볍게 섞은 후 PBS를 다시 제거하고 0.25% trypsin-EDTA를 첨가하여 37°C에서 5분간 배양하여 세포가 culture dish의 바닥으로부터 완전히 분리되었는지 현미경으로 관찰한 후, culture 배지를 첨가하여 잘 혼합한 다음 세포수를 1×10⁶ cells/mL로 조정하여 실험에 사용하였다. 한편 노루궁뎅이 버섯 메탄올 추출물과 분획물들은 각각 적당한 농도로 DMSO

(dimethyl sulfoxide)에 용해시킨 후 membrane filter로 여과한 후 사용하였다. 96-well microtiter plate에 준비된 세포를 198 μL씩 분주한 후 24시간 배양하였다. 배양한 후 각 농도의 시료를 2 μL씩 well에 첨가한 후 37°C의 5% CO₂하에서 48시간 배양하였다. 배양 후 MTT(0.5 mg/mL) 용액을 각 well에 가해주고 다시 4시간 더 배양하였다. 배양 종료시 1,000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 상정액을 제거하고 DMSO 200 μL를 첨가하여 생성된 formazan 결정을 용해시켜 microplate reader(Bio-Rad Co.)로 540 nm에서 흡광도를 측정한 후 다음과 같이 cytotoxicity를 구하여 세포 성장 억제 효과의 지표로 하였다.

$$\text{Cytotoxicity (\%)} = \frac{\text{대조군의 흡광도} - \text{시료처리군의 흡광도}}{\text{대조군의 흡광도}} \times 100$$

노루궁뎅이 버섯 추출물의 세포주기 조절 단백질인 cyclin 발현

세포배양 : HepG2 cell은 DMEM 배양액에서 5% CO₂와 습도가 일정하게 유지되는 37°C 배양기에서 1×10⁶ cells/mL의 농도로 배양하였다. 시료의 농도는 0.5 mg/mL과 1 mg/mL로 정하여 24시간, 48시간 배양하였다.

Cell lysate의 제조 : 노루궁뎅이 버섯의 methanol 추출물로 처리한 세포를 원심분리하여 분리하였고 1×10⁶ cells/mL triton-lysis buffer(1% triton X-100, 0.350 M NaCl, 10% glycerol, 1 mM EDTA, 1 mM phenylmethylsulfonyl fluoride)를 가하여 4°C, 30분간 방치한 후 15,000 rpm에서 20분간 원심분리하여 lysate를 얻었다.

Western blotting : 세포주기 조절 단백질인 cyclin의 발현정도를 관찰하기 위하여 lysate를 Bradford(16) 방법으로 단백질을 정량한 후 5×SDS sample buffer를 섞은 후 100°C에서 4분간 변성시켰다. 20 μg의 단백질을 loading하여 SDS-PAGE한 다음 gel을 nitrocellulose membrane에 transfer시킨 후 5% skim milk(Difco lab. USA)를 가한 TTBS(25 mM Tris-HCl(pH 7.5), 150 mM NaCl, 0.05% Tween-20)용액에서 30분간 반응시킨 후 TTBS 용액으로 세척하고 polyclonal primary antibody(1:200)를 가하여 2시간 상온에서 배양하였다. Membrane을 세척한 후 horseradish peroxidase가 결합되어 있는 secondary antibody(1:2,000 dilution)를 가하여 2시간 반응시킨 후 TTBS 용액으로 세척하고 ECL (Enhanced chemiluminescence) assay system을 사용하여 단백질을 검출하였다.

결과 및 고찰

노루궁뎅이 버섯 추출물의 암세포 성장 저해 효과

암 유발 초기단계에서 돌연변이가 매우 중요한 작용을 하고 대부분의 발암물질이 돌연변이원이라는 공통점은 항돌연변이원성을 나타내는 물질이 항암 활성을 가질 수 있다는

것을 의미한다. 특히 노루궁뎅이 버섯 메탄올 추출물 및 분획물들이 직, 간접 발암물질에 대하여 암의 개시단계에서 일어날 수 있는 돌연변이 유발 억제 효과를 가졌으므로(13), 암 연구 검색방법으로 이용되고 있는 MTT 정량분석법을 이용하여 암세포에 대한 이들의 직접적인 효과를 살펴보았다.

먼저 노루궁뎅이 버섯 메탄올 추출물 및 분획물들의 항암 효과가 암세포에 대해 선택적으로 작용해 나타낸 효과인지 혹은 모든 세포를 죽여 항암 효과를 나타낸 효과인지를 확인하기 위하여, 정상 간세포인 Chang cell에 대하여 농도별 세포 독성을 살펴보았다. 그 결과 Fig. 1에서와 같이 시료와 농도에 관계없이 아주 낮은 세포독성을 나타내어 Chang 세포에 대해서는 노루궁뎅이 버섯 추출물 및 분획물의 처리에 따른 세포 증식 저해 효과가 나타나지 않음을 알 수 있었다. 따라서 노루궁뎅이 버섯 메탄올 추출물 및 분획물들이 사람의 간암세포 HepG2와 결장암 세포 HT29 성장에 미치는 영향을 검토하였다. 그 결과 Table 1에서와 같이 노루궁뎅이 버섯의 메탄올 추출물은 두 암세포에 대한 저해효과가 높았으며 이 같은 효과는 첨가되는 추출물의 농도에 비례하면서 증가하였다. 간암세포 HepG2의 경우 시료농도 1 mg/mL 첨가 시 88%의 성장 저해효과를 나타내었으며 또한 결장암 세포 HT29에 대해서도 같은 농도 첨가 시 86% 정도의 높은 저해 효과를 나타내었다. 또한 노루궁뎅이 버섯 메탄올 추출물에서 암세포 성장 저해 효과를 나타내는 활성성분이 어떤 물질인가

를 검토하고자 극성이 다른 용매인 헥산, 클로르포름, 에틸아세테이트, 부탄올, 물 층으로 분획하여 암세포 성장 억제 효과를 실험한 결과 시료농도가 증가할수록 증식억제 효과가 증가하는 것으로 나타났다. 특히 헥산, 클로르포름과 에틸아세테이트 분획물이 다른 분획물에 비해 매우 높은 암세포 성장 저해 효과를 나타내어 HepG2에 대해 시료 농도 1 mg/mL 첨가 시 각각 86%, 75%, 81%의 높은 저해 효과를 보였으며 또한 HT29에 대해서도 73~84% 정도의 높은 저해 효과를 나타내었다(Table 2, 3). 그러므로 노루궁뎅이 버섯의 항암 효과는 이들 용매에 잘 용해되는 지용성 성분들의 작용이 클 것으로 사료된다. 이는 만가닥 버섯의 암세포 성장저해 효과가 헥산과 클로르포름 분획에서 가장 높았다는 보고와 비슷한 경향을 나타내었다(17). 그 이외에도 초피의 항암 효과가 헥산과 클로르포름에 잘 용해되는 성분들에 의한 작용이라는 보고(18)도 있으며 또한 마늘의 항돌연변이 및 항암 연구에서 지용성 휘발성이 효과를 나타내며 methyl linoleate를 그 주요성분으로 보고한 바 있다(19). 그리고 Choi 등(20)은 순창 재래식 된장의 헥산과 에틸아세테이트 분획물이 높은 암세포 성장 저해 효과를 나타내었다고 하였다.

이상의 결과에서 노루궁뎅이 버섯의 메탄올 추출물 및 헥산, 클로르포름, 에틸아세테이트 분획물은 사람의 암세포주인 HepG2와 HT29세포의 증식을 억제하거나 세포 독성효과

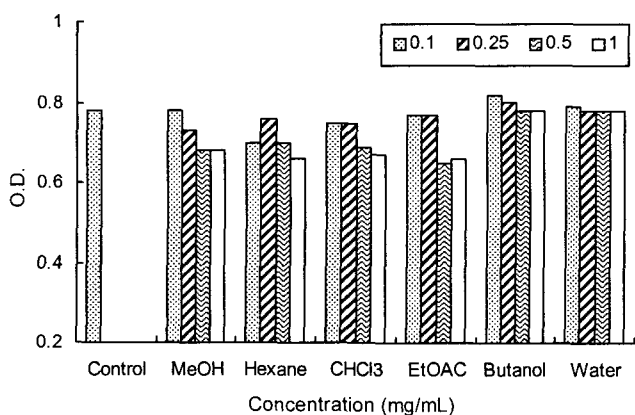


Fig. 1. Inhibitory effects of methanol extract and its fractions of *Hericium erinaceus* on the growth of Chang cells.

Table 1. Inhibitory effects of methanol extract of *Hericium erinaceus* on the growth of HepG2 and HT29 cells

Treatment	HepG2		HT29	
	Cell growth (O.D.)	Inhibition rate (%)	Cell growth (O.D.)	Inhibition rate (%)
Control	0.732 ± 0.016		0.827 ± 0.021	
Methanol ext. (mg/mL)				
1	0.090 ± 0.009	88	0.114 ± 0.010	86
0.5	0.214 ± 0.007	71	0.248 ± 0.008	70
0.25	0.300 ± 0.010	59	0.306 ± 0.005	63
0.1	0.476 ± 0.013	35	0.504 ± 0.011	39

The values are mean ± SD (n=5).

Table 2. Inhibitory effects of solvent fractions from methanol extract of *Hericium erinaceus* on the growth of HepG2 cells

Treatment	Cell growth (O.D.)	Inhibition rate (%)
Control	0.732 ± 0.016	
Hexane fr. (mg/mL)		
1	0.106 ± 0.012	86
0.5	0.220 ± 0.010	70
0.25	0.271 ± 0.010	63
0.1	0.351 ± 0.007	52
Chloroform fr.		
1	0.183 ± 0.005	75
0.5	0.270 ± 0.007	63
0.25	0.381 ± 0.013	48
0.1	0.447 ± 0.016	39
Ethylacetate fr.		
1	0.137 ± 0.011	81
0.5	0.234 ± 0.007	68
0.25	0.359 ± 0.009	51
0.1	0.395 ± 0.010	46
Butanol fr.		
1	0.629 ± 0.008	14
0.5	0.614 ± 0.015	16
0.25	0.651 ± 0.016	11
0.1	0.658 ± 0.015	10
Water fr.		
1	0.593 ± 0.003	19
0.5	0.658 ± 0.004	10
0.25	0.637 ± 0.009	13
0.1	0.659 ± 0.006	10

The values are mean ± SD (n=5).

Table 3. Inhibitory effects of solvent fractions from methanol extract of *Herichium erinaceus* on the growth of HT29 cells

Treatment	Cell growth (O.D.)	Inhibition rate (%)
Control	0.827 ± 0.021	
Hexane fr. (mg/mL)		
1	0.132 ± 0.013	84
0.5	0.198 ± 0.010	76
0.25	0.248 ± 0.007	70
0.1	0.389 ± 0.010	53
Chloroform fr.		
1	0.223 ± 0.015	73
0.5	0.297 ± 0.011	64
0.25	0.372 ± 0.009	55
0.1	0.488 ± 0.004	41
Ethylacetate fr.		
1	0.157 ± 0.017	81
0.5	0.372 ± 0.015	55
0.25	0.471 ± 0.009	43
0.1	0.562 ± 0.004	32
Butanol fr.		
1	0.719 ± 0.007	13
0.5	0.711 ± 0.011	14
0.25	0.702 ± 0.014	15
0.1	0.710 ± 0.008	14
Water fr.		
1	0.694 ± 0.012	16
0.5	0.760 ± 0.005	8
0.25	0.752 ± 0.009	10
0.1	0.751 ± 0.017	9

The values are mean ± SD (n=5).

를 나타내어 세포수가 감소된 것으로 사료되며 또한 노루궁뎅이 버섯의 항암 활성 성분은 주로 지용성이라고 생각되며 이 성분의 분리 및 물질 규명에 대한 연구를 현재 수행하고 있다.

노루궁뎅이 버섯 추출물의 cyclin에 대한 작용

Cyclin은 세포주기의 G1과 G2기에서 cell division cycle 유전자와 상호작용을 하면서 세포주기를 조절하는 물질로 밝혀지고 있으며, 암세포에서는 과잉 발현되어 있는 것으로 보고되고 있다(7,8). 또한 이들 세포주기 조절자의 활성 억제를 통해 DNA 합성 및 세포분열을 억제함으로써 암세포의 성장을 저해하며 궁극적으로 apoptosis를 유도하여 암세포의 선택적 폐사를 유도할 수 있다는 보고도 있다(21). 이에 본 실험에서는 사람의 간암세포인 HepG2 세포에서 노루궁뎅이 버섯 메탄올 추출물 첨가가 HepG2 세포의 cyclin 단백질 발현에 미치는 영향을 western blotting을 이용하여 관찰하였다.

그 결과 세포주기 중 S기 조절에 관여하는 cyclin A와 G2/M기에 주로 작용하는 cyclin B1의 발현정도는 Fig. 2와 3에서 나타낸 바와 같이 노루궁뎅이 버섯 메탄올 추출물이 cyclin A 단백질 발현을 다소 감소시켰다. 특히 cyclin B1에 대한 효과가 더욱 크게 나타나 1 mg/mL 농도에서 48시간 처

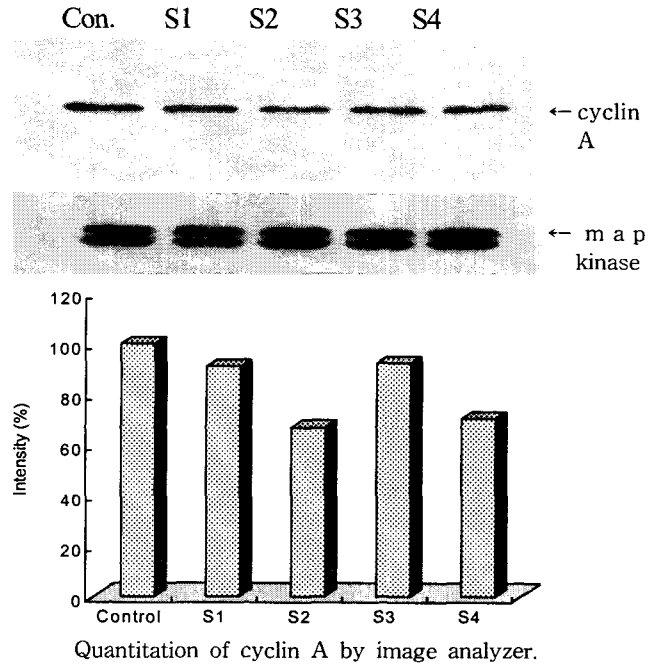


Fig. 2. Effect of *Herichium erinaceus* methanol extract on the expression of cyclin A in HepG2 cells.

Control: HepG2 cell line. S1: HepG2 cell line + *Herichium erinaceus* methanol extract (1 mg/mL, 24 h), S2: HepG2 cell line + *Herichium erinaceus* methanol extract (1 mg/mL, 48 h), S3: HepG2 cell line + *Herichium erinaceus* methanol extract (500 µg/mL, 24 h), S4: HepG2 cell line + *Herichium erinaceus* methanol extract (500 µg/mL, 48 h).

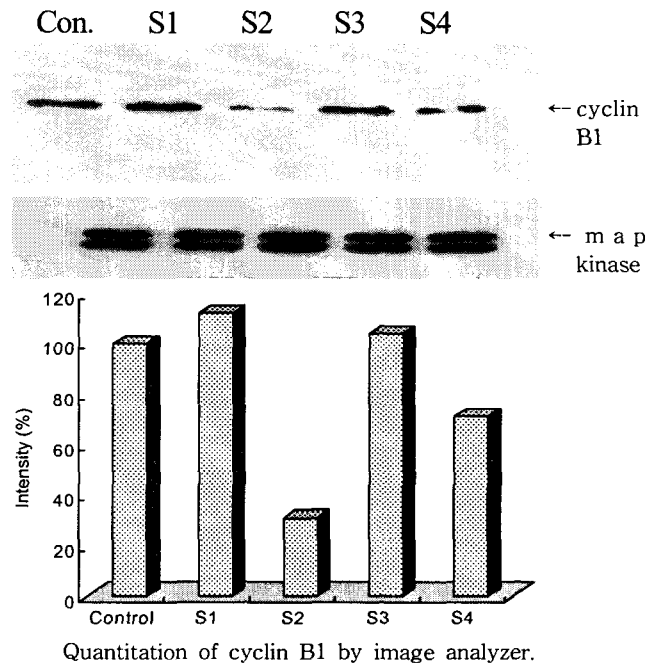


Fig. 3. Effect of *Herichium erinaceus* methanol extract on the expression of cyclin B1 in HepG2 cells.

Control: HepG2 cell line. S1: HepG2 cell line + *Herichium erinaceus* methanol extract (1 mg/mL, 24 h), S2: HepG2 cell line + *Herichium erinaceus* methanol extract (1 mg/mL, 48 h), S3: HepG2 cell line + *Herichium erinaceus* methanol extract (500 µg/mL, 24 h), S4: HepG2 cell line + *Herichium erinaceus* methanol extract (500 µg/mL, 48 h).

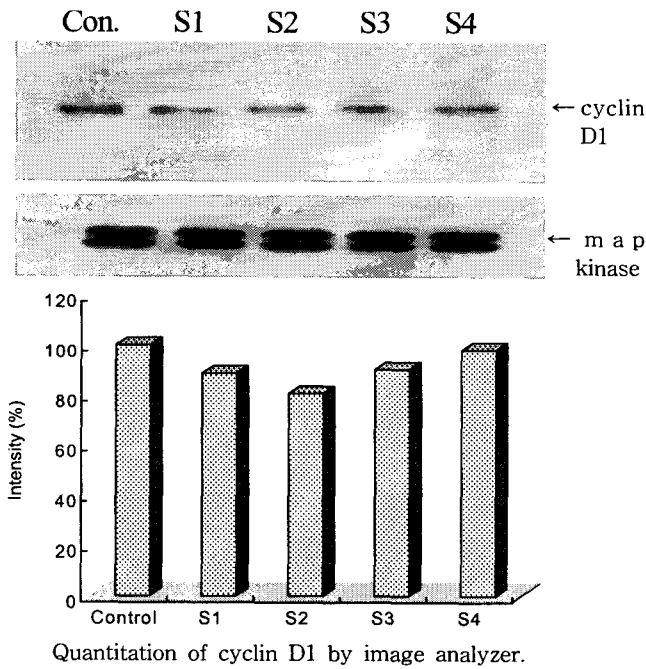


Fig. 4. Effect of *Hericium erinaceus* methanol extract on the expression of cyclin D1 in HepG2 cells.

Control: HepG2 cell line.
 S1: HepG2 cell line + *Hericium erinaceus* methanol extract (1 mg/mL, 24 h), S2: HepG2 cell line + *Hericium erinaceus* methanol extract (1 mg/mL, 48 h), S3: HepG2 cell line + *Hericium erinaceus* methanol extract (500 µg/mL, 24 h), S4: HepG2 cell line + *Hericium erinaceus* methanol extract (500 µg/mL, 48 h).

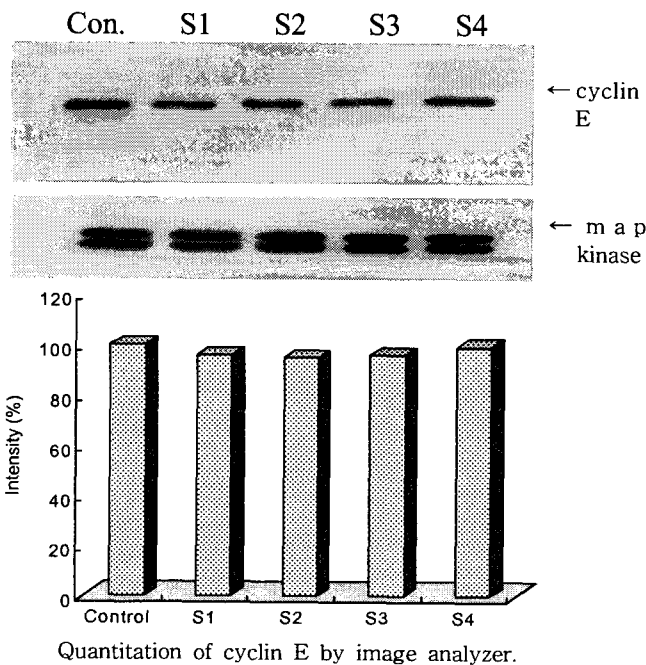


Fig. 5. Effect of *Hericium erinaceus* methanol extract on the expression of cyclin E in HepG2 cells.

Control: HepG2 cell line.
 S1: HepG2 cell line + *Hericium erinaceus* methanol extract (1 mg/mL, 24 h), S2: HepG2 cell line + *Hericium erinaceus* methanol extract (1 mg/mL, 48 h), S3: HepG2 cell line + *Hericium erinaceus* methanol extract (500 µg/mL, 24 h), S4: HepG2 cell line + *Hericium erinaceus* methanol extract (500 µg/mL, 48 h).

리하였을 때 대조군에 비해 30% 정도까지 단백질 발현이 감소하였다. 또한 G1기에서 S기로의 전환에 관여하는 cyclin D1의 발현도 시료농도 1 mg/mL, 48시간 처리로 다소 감소되어진 것을 살펴볼 수 있었으나 cyclin E 단백질 발현은 변화를 보이지 않아 노루궁뎅이 버섯의 메탄올 추출물은 HepG2 세포의 cyclin E 단백질 발현에는 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다(Fig. 4, 5). 이와 유사한 결과로 Bae 등(22)은 항 버섯 추출물이 HepG2 세포에서 cyclin A 및 D1의 발현을 감소시킴으로써 암세포의 증식을 억제시킨 것으로 보고하였으며 또한 녹차의 polyphenol 성분인 epigallocatechin-3-gallate (EGCG)가 피부암 세포에서 cyclin D1 단백질의 발현을 시료 농도 의존적으로 하향 조절시킴으로써 G1기에서 S기로의 전환을 차단하고 피부암세포의 증식을 감소시켰다고 보고하였다(23).

한편 대장암, 자궁암, 위암을 비롯한 많은 암세포에서 cyclin D1, E 및 A의 과발현이 관찰되었으며, 이러한 세포주기 조절인자들의 증가로 세포는 G1기에서 S기로의 이행이 촉진되어 과다한 세포분열이 발생되고, G1기가 단축됨으로써 유전자의 손상여부를 감시하고 수리하는 기능이 저하되어 암화과정이 촉진된다(24). 이러한 결과로 노루궁뎅이 버섯은 세포주기 중 G2기에서 M기로의 전환에 관여하는 cyclin B1 단백질의 발현을 크게 감소시키므로 세포주기 진행을 차단시켜 간암세포의 증식을 억제시키는 것으로 여겨진다.

요 약

본 연구에서는 항암효과를 가진 성분을 포함하여 여러 다양한 생리활성 물질을 함유하고 있을 것으로 기대되는 노루궁뎅이 버섯(*Hericium erinaceus*)을 이용하여 암세포 성장 저해효과와 세포주기 조절자인 cyclin 단백질의 발현에 미치는 영향을 조사하였다. 노루궁뎅이 버섯의 메탄올 추출물과 그 분획물들의 사람의 암세포주인 HT29와 HepG2에 대한 성장 저해 효과를 MTT assay로 검토한 결과 노루궁뎅이 버섯의 메탄올 추출물과 헥산, 클로로포름 그리고 에틸아세테이트 분획물들이 높은 암세포 성장 저해 효과를 나타내었으며 농도 의존적인 경향을 보였다. 그러나 사람의 정상 간세포인 Chang cell에서는 세포독성이 나타나지 않았다. 그리고 노루궁뎅이 버섯 메탄올 추출물이 간암 세포주인 HepG2의 cyclin 단백질 발현에 미치는 영향을 조사한 결과 노루궁뎅이 버섯 메탄올 추출물이 cyclin A와 D 단백질 발현을 다소 감소시켰으며 특히 cyclin B1에 대한 효과가 더욱 크게 나타나 1 mg/mL 농도에서 48시간 처리하였을 때 대조군에 비해 30% 정도까지 단백질 발현이 감소하였다. 이러한 결과로 노루궁뎅이 버섯은 세포주기 중 G2기에서 M기로의 전환에 관여하는 cyclin B1 단백질의 발현을 크게 감소시키므로 세포주기 진행을 차단시켜 간암세포의 증식을 억제시키는 것으로 사료된다.

문헌

1. Hunter T. 1993. Braking the cycle. *Cell* 75: 839-841.
2. Marx J. 1994. How cells cycle toward cancer. *Science* 263: 319-321.
3. Norbury C, Nurse P. 1992. Animal cell cycles and their control. *Ann Rev Biochem* 61: 441-444.
4. Pines J, Hunter T. 1990. Human cyclin A is adenovirus E1A associated protein p60 and behaves differently from cyclin B. *Nature* 346: 760-764.
5. Pagano M, Pepperkok R, Verde F, Ansorge W, Draetta G. 1992. Cyclin A is required at two points in the human cell cycle. *EMBO J* 11: 961-965.
6. Xiong Y, Connolly T, Futcher B, Beach D. 1991. Human D type cyclin. *Cell* 65: 691-694.
7. Lee JH, Choi KS, Kim MY. 1997. Effect of ceramide on cell growth and cell cycle related proteins in U-937 cells. *Yak-hak Hoeji* 41: 94-98.
8. Jose M, Coco M, Astrid B, Tom V, Francois L, Rob M. 1999. Cyclin D1 overexpression enhances radiation induced apoptosis and radiosensitivity in a breast tumor cell line. *Cancer Research* 59: 1134-1138.
9. John MP. 1997. Plant derived anticancer agents. *Biochemical Pharmacology* 53: 121-124.
10. Ahn DK. 1992. Medicinal fungi in Korea. *Kor J Mycol* 20: 154-166.
11. Kawagishi H, Shimada A, Hosokawa S, Mori H, Sakamoto H, Ishiguro Y, Sakemi S, Bordner J, Kojima N, Furukawa S. 1996. Erinacines E, F and G stimulators of nerve growth factor (NGF)-synthesis from the mycelia of *Hericium erinaceum*. *Tetrahedron Letters* 37: 7399-7402.
12. Mizuno T. 1995. Yamabushitake, *Hericium erinaceum*: bioactive substances and medicinal utilization. *Food Reviews International* 11: 173-178.
13. Mizuno T, Wasa T, Ito H, Suzuki C, Ukai N. 1992. Antitumor-active polysaccharides isolated from the fruiting body of *Hericium erinaceum*: an edible and medicinal mushroom called yamabushitake or houtou. *Biosci Biotech Biochem* 56: 347-348.
14. Park SH, Kim OM, Lee KR. 2001. Antimutagenic and quinone reductase inducing activities of *Hericium erinaceum* extracts. *J Kor Soc Food Sci Nutr* 30: 1287-1292.
15. Green LM, Reade JL, Ware CF. 1984. Rapid colometric assay for cell viability: Application to the quantitation of cytotoxic and growth inhibitory lymphokines. *J Immunological Methods* 70: 257-263.
16. Bradford MM. 1976. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein dye binding. *Analyt Biochem* 72: 248-268.
17. Chang JS. 2002. Study on the mechanism of cancer chemoprevention of *Hypsizigus marmoreus*. PhD Dissertation. Yeungnam University.
18. Kim SH, Park KY. 1993. Inhibitory effects of chinese pepper on the mutagenicity and the growth of MG-63 human osteosarcoma cells. *Kor J Appl Microbiol Biotechnol* 21: 628-634.
19. Park KY, Kim SH, Suh MJ, Chung HY. 1991. Effects of Garlic on the mutagenicity in *Salmonella* assay system and on the growth of HT-29 human colon carcinoma cells. *Kor J Food Sci Technol* 23: 370-374.
20. Choi SY, Cheigh MJ, Lee BK. 1999. Growth suppression effect of traditional fermented soybean paste on the various tumor cells. *J Kor Soc Food Sci Nutr* 28: 458-463.
21. Annette JH, Christopher AS, Leslie CS, Victoria EA'S, Vanessa LL, Aedin CC, Gwyn TW. 1996. Apoptosis, molecular regulation of cell death. *Eur J Biochem* 236: 1-26.
22. Bae JT, Chang JS, Lee KR. 2002. Effect of *Sarcodon aspratus* extract on expression of cell cycle associated proteins in HepG2 cells. *J Kor Soc Food Sci Nutr* 31: 329-332.
23. Ahmad N, Cheng P, Mukhtar H. 2000. Cell cycle deregulation by green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate. *Biochem Biophys Res Commun* 275: 328-334.
24. Lim CC, Kim IH, Cho JW, Beak WK, Sohn SS. 2000. Expression of cell cycle control genes in Korean gastric cancer cell lines. *J Korean Cancer Assoc* 32: 279-287.

(2003년 4월 16일 접수; 2003년 7월 7일 채택)