

참식나무(*Neolitsea sericea*) 기주 참나무겨우살이(*Taxillus yadoriki*) 가지 추출물의 폐암세포 A549에 대한 세포생육 억제활성

박수빈¹, 김하나¹, 김정동², 박광훈³, 어현지⁴, 안미연¹, 정진부^{5*}

¹국립안동대학교 생약자원학과, 대학원생, ²국립안동대학교 생약자원학과, 학부생, ³국립산림과학원 산림약용자원연구소, 연구사,
⁴국립산림과학원 산림약용자원연구소, 박사후연구원, ⁵국립안동대학교 생약자원학과, 교수

Inhibitory Effect of the Branch Extracts from *Taxillus yadoriki* Parasitic to *Neolitsea sericea* against the Cell Proliferation in Human Lung Cancer Cells, A549

Su Bin Park¹, Ha Na Kim¹, Jeong Dong Kim², Gwang Hun Park³, Hyun Ji Eo⁴,
Mi-Yun An¹ and Jin Boo Jeong^{5*}

¹Graduate Student, ²Undergraduate Student and ⁵Professor, Department of Medicinal Plant Resources, Andong
National University, Andong 36729, Korea

³Researcher and ⁴Post-doc, Forest Medicinal Resources Research Center, National Institute of Forest Science,
Yeongju 36040, Korea

Abstract - In this study, we evaluated the anti-cancer activity and potential molecular mechanism of 70% ethanol extracts of branches from *Taxillus yadoriki* parasitic to *Neolitsea sericea* (TN-NS-B) against human lung cancer cells, A549. TY-NS-B dose-dependently suppressed the growth of A549 cells. TY-NS-B decreased β -catenin protein level, but not mRNA level in A549 cells. The downregulation of β -catenin protein level by TY-NS-B was attenuated in the presence of MG132. Although TY-NS-B phosphorylated β -catenin protein, the inhibition of GSK3 β by LiCl did not blocked the reduction of β -catenin by TY-NS-B. In addition, TY-NS-B decreased β -catenin protein in A549 cells transfected with Flag-tagged wild type β -catenin or Flag-tagged S33/S37/T41 mutant β -catenin construct. Our results suggested that TN-NS-B may downregulate β -catenin protein level independent on GSK3 β -induced β -catenin phosphorylation. Based on these findings, TY-NS-B may be a potential candidate for the development of chemopreventive or therapeutic agents for human lung cancer.

Key words – Anticancer activity, β -catenin, Cancer chemoprevention, Cell growth, *Taxillus yadoriki*

서 언

폐암은 전 세계적으로 암과 관련 사망의 주요한 원인으로, 국가적으로 건강관리시스템에 상당한 사회·경제적 영향을 미친다고 보고되고 있다(Siegel *et al.*, 2018). 2018년 보고된 자료에 따르면, 한국에서 2018년 총 204,909건의 새로운 암이 발생하며, 전체 암으로 인한 사망률 중 폐암으로 인한 사망률이 1위를 차지한다(Jung *et al.*, 2018). 소세포폐암(Small cell lung

cancer)과 비교할 때, 비소세포성 폐암(Non-small cell lung carcinoma)은 폐암의 약 75~85%를 차지한다(Eisenberg *et al.*, 1998). 비소세포성 폐암은 폐암 치료요법으로 알려져 있는 방사선 치료와 화학치료에 대한 내성을 나타내어 일반적으로 수술을 통한 절제를 하기에는 늦은 단계에서 발생되어 5년 생존율이 15% 이하로 알려져 있다(Erridge *et al.*, 2007). 비록 비소세포성 폐암의 조기 발견과 치료법이 개선되고 있지만, 비소세포성 폐암의 빠른 재발과 진행으로 전반적인 예후는 여전히 열악한 상태이다(Guessous *et al.*, 2007). 그러므로 폐암치료를 위한 효과적인 치료제와 치료를 위한 새로운 전략이 시급히 필

*교신저자: E-mail jjb0403@anu.ac.kr

Tel. +82-54-820-7757

© 본 학회지의 저작권은 (사)한국자원식물학회지에 있으며, 이의 무단전재나 복제를 금합니다.

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

요한 실정이다(Lin *et al.*, 2019).

약용식물 추출물이나 다양한 성분이 폐암을 포함한 여러 종류의 암에 대해 항암활성을 나타내는 것으로 보고되고 있어 최근 약용식물이 악성 종양 치료의 대안으로 주목 받고 있다(Eisenberg *et al.*, 1998; Kim *et al.*, 2017; Risberg *et al.*, 1998; Sadava *et al.*, 2002; Yin *et al.*, 2004).

겨우살이는 교목이나 관목의 가지에 기생하는 단항목에 속하는 현화식물로서 우리나라에는 단항과의 겨우살이 [*Viscum coloratum* (Komarov) Nakai f. *coloratum*], 붉은 겨우살이 [*Viscum coloratum* (Komarov) Nakai f. *rubroaurantiacum* (Makino) Kitagawa], 동백나무겨우살이 [*Korthalsella japonica* (Thunb.) Engl] 등 3분류군과 꼬리겨우살이과의 꼬리겨우살이 [*Loranthus tanakae* Franch. et Sav.]와 참나무겨우살이 [*Taxillus yadoriki* (Sieb. ex Maxim.) Danser] 등 2분류군을 합하여 2과 4속 5분류군이 분포하고 있다(Kim *et al.*, 2013). 겨우살이는 항암, 항염증, 항HIV 및 면역조절과 같은 다양한 기능을 가지고 있다고 보고되고 있다(Mengoni *et al.*, 2002; Ovesna *et al.*, 2004; Safayhi and Sailer, 1997; Weissenstein *et al.*, 2011). 참나무겨우살이가 기주하는 기주식물삼나무(*Cryptomeria japonica*), 참식나무(*Neolitsea sericea*), 뽕나무(*Prunus serrulata*), 녹나무(*Cinnamomum camphora*) 및 상수리나무(*Quercus acutissima*) 및 부위(잎과 가지) 별 항염증활성과 항암활성 연구에서, 기주식물별로는 참식나무에 기주하는 참나무겨우살이가 그리고 부위별로는 가지추출물이 잎추출물에 비해 항염증 및 항암활성이 가장 높았다(Park *et al.*, 2018a; Park *et al.*, 2018b). 참식나무 기주 참나무겨우살이 가지 추출물은 LPS에 의해 유도되는 NF- κ B와 MAPK의 활성화를 억제하고, ATF3의 발현을 촉진하여 염증매개인자의 발현을 억제하였다(Park *et al.*, 2018a). 그리고 참식나무 기주 참나무겨우살이 가지 추출물은 cyclin D1의 분해를 통해 대장암세포의 생육을 억제하였다(Park *et al.*, 2018b).

본 연구에서는 참식나무 기주 참나무겨우살이 가지 추출물의 비소세포성 폐암에 대한 항암활성을 확인하기 위해, 비소세포성 폐암 세포인 A549에 대한 세포생육억제활성을 측정하였고, 그 조절 기전으로 β -catenin의 분해를 조사하였다.

재료 및 방법

실험재료

비소세포성 폐암세포의 배양을 위해 사용된 배지인 Dulbecco's

modified Eagle's medium (DMEM)/F-12 1 : 1 modified medium (DMEM/F-12)는 Lonza (Morristown, NJ, USA)에서 구매하였다. 특이적 효소 억제제인 LiCl 및 MG132와 대장암 세포의 생육억제효능을 평가하기 위한 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide (MTT)는 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA)사에서 구매하였다. 그리고 western blot 분석을 위한 항체인 β -catenin, phospho- β -catenin, Flag 및 actin은 Cell Signaling Technology (Danvers, MA, USA)에서 구매되었다.

추출물 제조

본 실험에 사용된 참식나무 기주 참나무겨우살이 가지 시료는 경북 영주에 위치한 국립산림과학원 산림약용자원연구소로부터 제공받았다. 음건·세절한 시료 20 g을 400 mL의 에탄올을 가하여 상온에서 3일 동안 교반하면서 추출하고, 원심분리하여 상등액을 회수하였다. 회수된 상등액은 40°C 이하의 중탕에서 감압 환류 냉각장치(N-1110S, EYELA, Tokyo, Japan)로 감압 농축 그리고 동결건조되었다. 동결건조된 추출물은 -80°C의 냉동고에 보관하면서 항암활성 분석을 위한 시료로 사용되었으며, 추출물(TY-NS-B)은 dimethyl sulfoxide (DMSO)에 용해하여 실험에 사용하였다. 대조군은 DMSO를 0.1%를 초과하지 않는 범위에서 사용하였다.

세포 생육 억제활성 측정

본 연구에서 사용된 비소세포성 폐암 세포인 A549는 American Type Culture Collection (Manassas, VA, USA)에서 구매되었고, 세포는 10% fetal bovine serum, 100 U/mL penicillin과 100 μ g/mL streptomycin이 포함된 DMEM/F-12 배지로 37°C, 5% CO₂ 하에서 배양되었다. 비소세포성 폐암 세포인 A549의 생육억제는 MTT assay로 측정하였다. A549세포를 96-well plate에 well 당 1×10^4 cells로 24 시간 배양한 후, TY-NS-B를 농도별로 24시간 동안 처리하였다. 24시간 후 각각의 well에 1 mg/mL 농도의 MTT 용액을 50 μ L씩 첨가하고 2시간 반응시킨 후, 상등액을 제거하고 DMSO를 100 μ L씩 각각의 well에 첨가하여 녹인 후 UV/Visible spectrophotometer (Xma-3000PC, Human Corporation Co., Seoul, Korea)를 이용하여 540 nm에서 흡광도를 측정하였다.

SDS-PAGE 및 Western blot 분석

TY-NS-B가 처리된 세포에서 단백질을 추출하기 위해서 세

포를 4°C에서 유지된 1 × phosphate-buffered saline (PBS)로 2회 세척한 후, protease inhibitor cocktail (Sigma-Aldrich Co.)과 phosphatase inhibitor cocktail (Sigma-Aldrich Co.)이 포함된 radioimmunoprecipitation assay buffer (Boston Bio Products, Ashland, MA, USA)를 4°C에서 30분간 처리하여 lysis시켜 단백질을 얻었다. 추출된 단백질은 Bicinchoninic acid protein assay (Pierce Biotechnology Inc., Waltham, MA, USA)로 정량분석 후, 동일량의 단백질을 SDS-acrylamide gel로 전기영동하고 PVDF membrane (Bio-Rad, Hercules, CA, USA)에 이동시킨 후 5% non-fat dry milk로 상온에서 1시간 동안 blocking하였다. 1시간 후, 1차 항체를 5% non-fat dry milk에 용해시켜 4°C에서 16시간 동안 반응시킨 후 membrane을 0.05% tween-20이 포함된 tris-buffered saline (TBS-T)로 5분간 3회 세척하였다. 그 후 2차 항체는 5% non-fat dry milk에 용해시켜 membrane에 상온에서 1시간 처리하였고, TBS-T로 5분간 3회 세척 후 membrane은 ECL western blotting substrate (Amersham Biosciences Co., Little Chalfont, England)를 이용하여 단백질을 확인하였다.

Reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR)

TY-NS-B가 처리된 세포에서 total RNA를 추출하기 위해서 세포를 4°C에서 유지된 1 × PBS로 2회 세척한 후, RNeasy Mini kit (QIAGEN GmbH., Hilden, Germany)를 이용하여 total RNA를 추출하였다. 1 µg의 total RNA를 Verso cDNA synthesis kit (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA)를 이용하여 cDNA를 합성하였다. PCR은 PCR master mix kit (Promega Co., Madison, WI, USA)를 이용하여 수행되었고, 사용된 primer는 Table 1과 같다.

Transient transfection

Flag-tagged wild type β -catenin과 Flag-tagged S33Y β -

catenin construct의 transient transfection은 PolyJet DNA transfection reagent (SignaGen Laboratories, Rockville, MD, USA)를 이용하여 수행되었다. 6-well plate에 배양된 A549 세포에 1 µg의 construct와 PolyJet DNA transfection reagent가 희석된 plasmid mixture를 처리하여 48시간 동안 배양시켜 실험에 사용하였다.

통계분석

모든 결과는 3 회 반복 측정 후 평균 ± 표준편차로 나타내었고, 처리간 유의성은 Student's *t*-test로 검증하여 p-value 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다 (Microsoft Excel 2010, Microsoft, Redmond, WA, USA).

결과 및 고찰

TY-NS-B의 A549세포에 대한 세포생육억제와 β -catenin 단백질 수준 감소 유도 활성

TY-NS-B의 비소세포성 폐암 세포인 A549의 세포생육 억제 활성은 MTT assay를 이용하여 평가하였다. TY-NS-B는 A549세포의 생육을 유의적으로 12.5 µg/mL에서 9.4 ± 1.6%, 25 µg/mL에서 19.3 ± 2.5%, 그리고 50 µg/mL에서 58.7 ± 1.2%를 억제하였다(Fig. 1A).

β -catenin은 암화과정의 악성형질 전환에 중추적 역할을 하는 Wnt 신호전달의 핵심 구성요소로 알려져 있다(Jin *et al.*, 2017). 세포막, 세포질 및 핵에 존재하는 β -catenin은 세포 내 존재위치에 따라 이중적 역할을 한다(Li *et al.*, 2014; Scanlon *et al.*, 2013). 세포막에 존재하는 β -catenin은 cadherin과 결합하고 있어 암세포 간 부착과 암세포 성장을 억제하지만, 세포질과 핵에 존재하는 β -catenin은 Wnt 신호전달의 중심 분자로 작용한다(Li *et al.*, 2014; Schmalhofer *et al.*, 2009). Wnt 자극이 없을 때, Axin/APC/CK-1/GSK3 β 로 구성된 복합체는 β -catenin의 threonine-41(T41)/serine-33(S33)/serine-37(S37)을 인산화시켜 β -catenin의 분해를 유도하지만, Wnt 자극은 Axin/APC/CK-1/GSK3 β 로 구성된 복합체의 활성을 억제하여 β -catenin의 세포질 축적을 유도한다. 세포질에 축적된 β -catenin은 핵내로 전이되어 암세포의 생육과 관련된 *c-Myc*과 같은 유전자의 발현을 촉진시킨다(Tam and Weinberg, 2013). 그리하여 β -catenin은 항암제 개발을 위한 잠재적 표적단백질로 여겨지고 있다. 최근 β -catenin은 비소세포성 폐암 발생을 촉진시킨다고 보고되었다(Pacheco-Pinedo *et al.*, 2011). TY-

Table 1. Sequence of oligonucleotide primers used for RT-PCR

| Gene Name | Sequence |
|------------------|--|
| β -catenin | <ul style="list-style-type: none"> • Forward: 5'-cccactaatgtccagcgttt-3' • Reverse: 5'-aatccactggtgaaccaagc-3' |
| c-Myc | <ul style="list-style-type: none"> • Forward: 5'-cgcgctgagtataaaagccg-3' • Reverse: 5'-ctattcgctccggtatccc-3' |
| GAPDH | <ul style="list-style-type: none"> • Forward: 5'-accagaagactgtgatgg-3' • Reverse: 5'-ttctagacggcagtcaggt-3' |

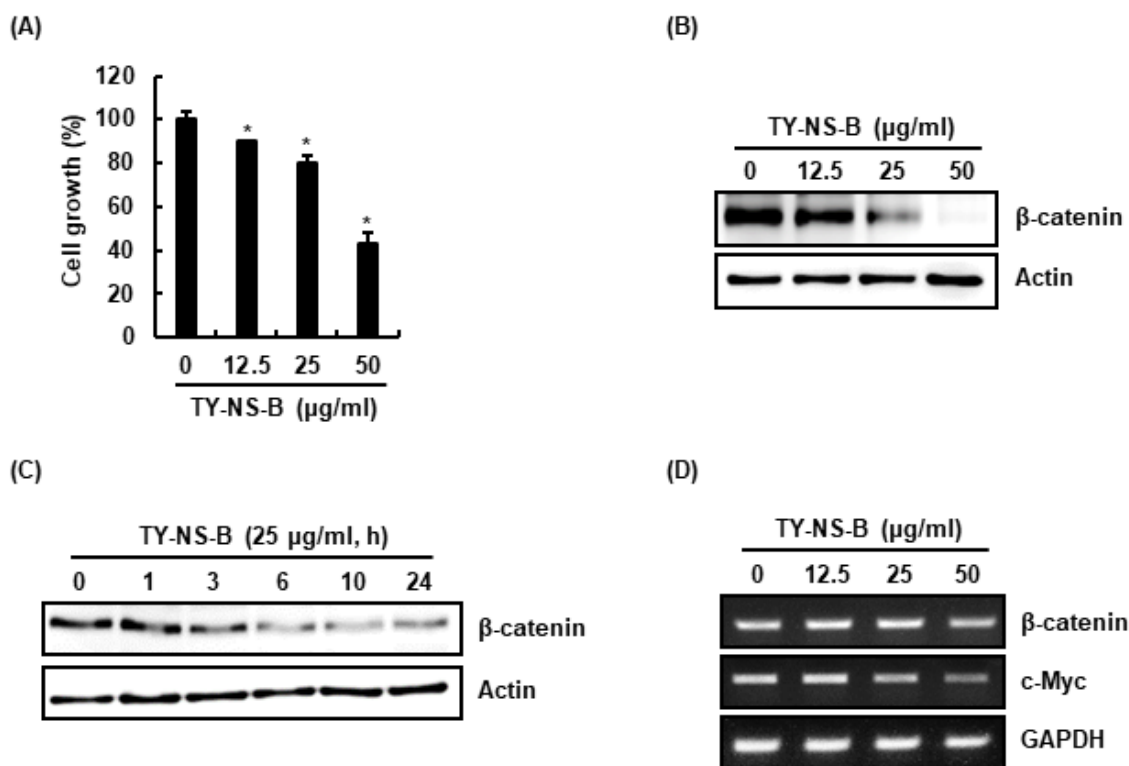


Fig. 1. Effect of TY-NS-B on the cell growth and β -catenin expression in human lung cancer cells, A549. (A) Cell growth was evaluated by MTT assay at 24 h after TY-NS-B treatment. * $p < 0.05$ compared to cell without TY-NS-B. (B) A549 cells were treated with TY-NS-B at the indicated concentrations for 24 h. Western blot analysis was performed against β -catenin. Actin was used as internal control. (C) A549 cells were treated with TY-NS-B (25 μ g/mL) for the indicated times. Western blot analysis was performed against β -catenin. Actin was used as internal control. (D) RT-PCR analysis of β -catenin and c-Myc gene expression was performed at 24 h after TY-NS-B treatment.

NS-B가 A549세포의 β -catenin 발현에 미치는 영향을 평가한 결과, TY-NS-B는 농도 의존적으로 β -catenin 단백질 수준을 감소시켰다(Fig. 1B). 또한 TY-NS-B는 처리 3시간부터 β -catenin 단백질 수준을 감소시켰다(Fig. 1C). TY-NS-B에 의한 β -catenin 단백질 수준 감소가 β -catenin의 전사활성 억제에 기인한 것인지 확인하기 위해, TY-NS-B 처리에 따른 β -catenin mRNA 변화를 측정하였다. 그 결과, TY-NS-B는 β -catenin mRNA의 발현에는 영향이 없었으나, β -catenin의 표적유전자인 c-Myc의 발현을 억제하였다(Fig. 1D). 본 결과를 미루어 볼 때, TY-NS-B는 β -catenin의 단백질 수준을 감소를 통해 세포생육과 관련된 c-Myc의 발현을 억제하여 A549세포의 생육을 억제하는 것으로 판단된다.

TY-NS-B의 GSK3 β 비 의존성 β -catenin 단백질 분해 유도활성

TY-NS-B는 A549세포에서 β -catenin mRNA 발현에는 영

향이 없었으나, β -catenin 단백질 수준은 감소시키는 것을 확인하였다. 본 결과는 TY-NS-B에 의해 유도되는 β -catenin 단백질 수준 감소는 단백질 분해에 기인하는 것으로 가설된다. 사실 β -catenin 단백질 분해 유도를 통해 β -catenin 표적 발암유전자를 억제하여 항암활성을 나타내는 다양한 화합물들이 개발되고 있다(Hwang *et al.*, 2016). 그리하여 TY-NS-B가 β -catenin 단백질 분해에 관여하는지 평가하기 위해 A549세포에 단백질분해 효소 억제제인 MG132를 2시간 전처리하고, TY-NS-B를 10시간동안 처리한 후 Western blot 분석을 통해 β -catenin 단백질 변화를 확인하였다. 그 결과, MG132가 처리되지 않은 A549세포에서는 TY-NS-B에 의해 β -catenin 단백질이 감소되었으나, MG132가 처리된 세포에서는 TY-NS-B에 의한 β -catenin 단백질 감소가 관찰되지 않았다(Fig. 2A). 본 결과로 미루어 볼 때, TY-NS-B에 유도되는 β -catenin 단백질의 수준감소는 β -catenin 단백질 분해에 기인하는 것으로 판단된다.

β -catenin 단백질의 분해는 GSK3 β 에 의한 S33, S37과 T41

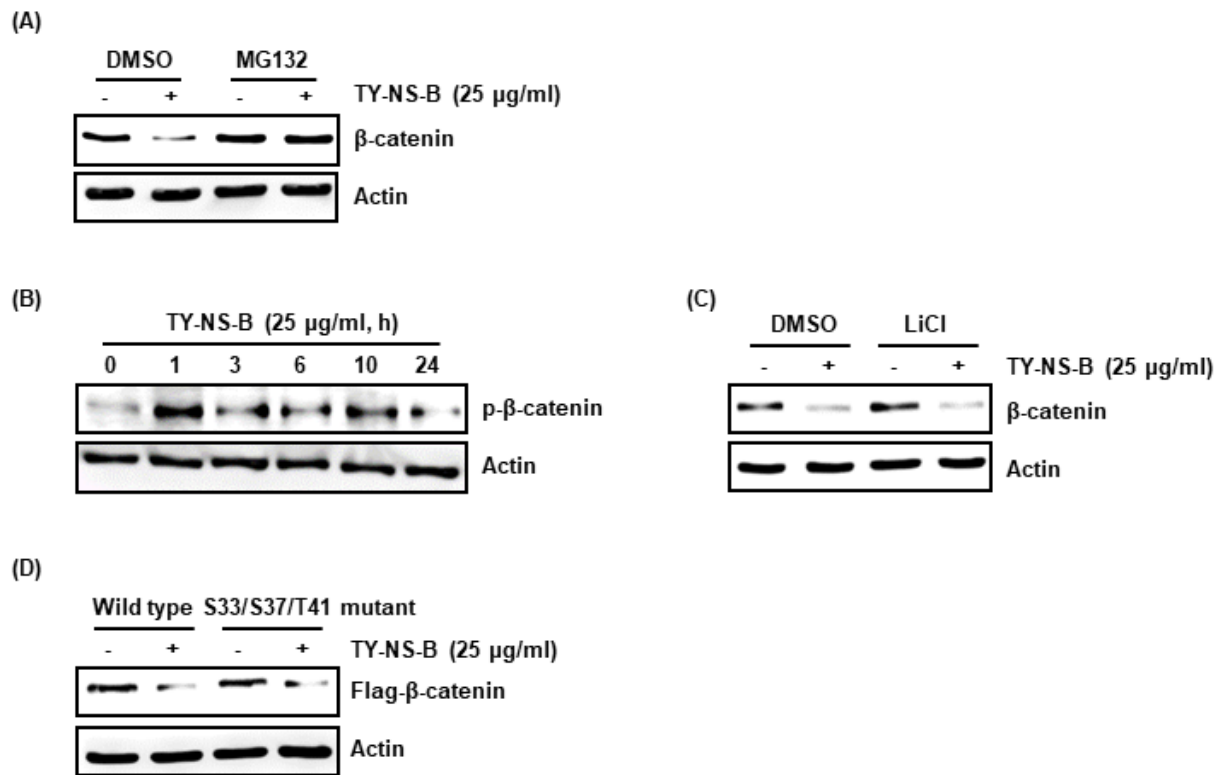


Fig. 2. Effect of TY-NS-B on β -catenin proteasomal degradation in human lung cancer cells, A549. (A) A549 cells were pretreat with 20 μ M of MG132 for 2 h and then co-treated with TY-NS-B for 10 h. (B) A549 cells were treated with TY-NS-B for the indicated times (C) A549 cells were pretreat with 20 mM of LiCl for 2 h and then co-treated with TY-NS-B for 10 h. (D) A549 cells were transfected with Flag-tagged wild type β -catenin or Flag-tagged S33/S37/T41 mutant β -catenin construct for 48 h and the co-treated with TY-NS-B for 12 h. Western blot analysis was performed against β -catenin. Actin was used as internal control.

의 인산화에 의해 유도된다고 알려져 있다(Liu *et al.*, 2002). 인산화된 β -catenin은 β -Trecp에 의해 인식되고 26S proteasome에 의해 빠르게 분해된다(Xu *et al.*, 2010). 그리하여 TY-NS-B가 β -catenin 단백질의 인산화를 유도하는 확인한 결과, β -catenin 단백질의 인산화가 TY-NS-B 처리 1시간부터 증가하였다(Fig. 2B). 또한, β -catenin 단백질의 인산화를 유도하는 GSK3 β 가 TY-NS-B에 의한 β -catenin 단백질 분해에 관여하는지 확인한 결과, GSK3 β 가 처리된 세포와 처리되지 않은 세포에서 모두 TY-NS-B에 의해 β -catenin 단백질이 분해되는 것을 확인하였다(Fig. 2C). 본 결과를 미루어 볼 때, TY-NS-B에 의한 β -catenin 단백질 분해는 GSK3 β 의존성 β -catenin 단백질 인산화에 기인하지 않는 것으로 가설된다. 이 가설을 검증하기 위해 Flag-tagged wild type β -catenin과 S33/S37/T41이 돌연변이 된 Flag-tagged β -catenin을 형질전환 시키고, TY-NS-B를 처리 한 후, Western blot으로 Flag- β -catenin을 분석한 결과, TY-NS-B에 의해 모두 Flag- β -catenin이 감소되

는 것을 확인하였다(Fig. 2D). 따라서, 본 결과를 미루어 볼 때, TY-NS-B에 의한 β -catenin 단백질 분해는 GSK3 β 의존성 β -catenin 단백질 인산화에 기인하지 않는 것으로 판단된다.

적 요

이상의 연구 결과로 미루어 볼 때, 참식나무 기주 참나무겨우살이(TY-NS-B)는 GSK3 β 에 의한 β -catenin 인산화에 의존하지 않는 β -catenin의 분해 유도를 통해 암세포의 생육과 관련된 c-Myc의 발현을 억제하며, 이것은 비소세포성 폐암의 생육억제와 관련이 있는 것으로 판단된다. 또한, 본 결과는 항암을 위한 대체보완소재로 참식나무 기주 참나무겨우살이의 활용이 가능할 것으로 판단된다. 그러나 추가적 연구를 통해 참식나무 기주 참나무겨우살이가 어떻게 β -catenin의 분해 유도에 관여하는지에 대한 기전연구와 관련 활성물질의 분석연구가 필요할 것으로 사료된다.

사 사

본 연구는 한국연구재단 이공분야 기초연구사업 지역대학우수과학자 지원사업(NRF-2016R1D1A3B03931713)과 중점연구 소지원사업(NRF-2018R1A6A1A03024862)의 지원에 의해 이루어진 결과로 이에 감사드립니다.

References

- Eisenberg, D.M., R.B. Davis, S.L. Ettner, S. Appel, S. Wilkey, M. Van Rompay and R.C. Kessler. 1998. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA* 280:1569-1575.
- Erridge, S.C., H. Möller, A. Price and D. Brewster. 2007. International comparisons of survival from lung cancer: pitfalls and warnings. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 4:578-590.
- Guessous, I., J. Cornuz and F. Paccaud. 2007. Lung cancer screening: current situation and perspective. *Swiss Med. Wkly.* 137:304-311.
- Hwang, S.Y., X. Deng, S. Byun, C. Lee, S.J. Lee, H. Suh, J. Zhang, Q. Kang, T. Zhang, K.D. Westover, A. Mandinova and S.W. Lee. 2016. Direct targeting of β -catenin by a small molecule stimulates proteasomal degradation and suppresses oncogenic Wnt/ β -catenin signaling. *Cell Rep.* 16:28-36.
- Jin, J., P. Zhan, M. Katoh, S.S. Kobayashi, K. Phan, H. Qian, H. Li, X. Wang, X. Wang and Y. Song. 2017. Prognostic significance of β -catenin expression in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Transl. Lung Cancer Res.* 6:97-108.
- Jung K.W., Y.J. Won, H.J. Kong and E.S. Lee. 2018. Prediction of cancer incidence and mortality in Korea, 2018. *Cancer Res. Treat.* 50:317-323.
- Kim, C.S., S.Y. Kim, B.Y. Sun and J.S. Yi. 2013. A review of the taxonomic and ecological characteristics of Korean mistletoe type (*Viscum*, *Korthalsella*, *Loranthus* and *Taxillus*). *Korean J. Pl. Taxon.* 43:81-89.
- Kim, S.M., J.H. Park, H.O. Boo, S.G. Song and H.Y. Park. 2017. *In vitro* comparison of biological activities of solvent fraction extracts from *Orostachys japonicus*. *Korean J. Plant Res.* 30(2):133-143.
- Li, L.F., Z.J. Wei, H. Hong and B. Jiang. 2014. Abnormal β -catenin immunohistochemical expression as a prognostic factor in gastric cancer: A meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 20:12312-12321.
- Lin, L., K. Cheng, Z. Xie, C. Chen, L. Chen, Y. Huang and Z. Liang. 2019. Purification and characterization a polysaccharide from *Hedyotis diffusa* and its apoptosis inducing activity toward human lung cancer cell line A549. *Int. J. Biol. Macromol.* 122:64-71.
- Liu, C., Y. Li, M. Semenov, C. Han, G.H. Baeg, Y. Tan, Z. Zhang, X. Lin and X. He. 2002. Control of β -catenin phosphorylation/degradation by a dual-kinase mechanism. *Cell* 108:837-847.
- Mengoni, F., M. Lichtner, L. Battinelli, M. Marzi, C.M. Mastroianni, V. Vullo and G. Mazzanti. 2002. *In vitro* anti-HIV activity of oleanolic acid on infected human mononuclear cells. *Planta Med.* 68:111-114.
- Ovesna, Z., A. Vachalkova, H. Horvathova and D. Tothova. 2004. Pentacyclic triterpenoid acids: new chemoprotective compounds. *Neoplasma* 51:327-333.
- Pacheco-Pinedo, E.C., A.C. Durham, K.M. Stewart, A.M. Goss, M.M. Lu, F.J. Demayo and E.E. Morrissey. 2011. Wnt/ β -catenin signaling accelerates mouse lung tumorigenesis by imposing an embryonic distal progenitor phenotype on lung epithelium. *J. Clin. Invest.* 121:1935-1945.
- Park, S.B., G.H. Park, H.N. Kim, H.J. Son, H.M. Song, H.S. Kim, H.J. Jeong and J.B. Jeong. 2018a. Anti-inflammatory effect of the extracts from the branch of *Taxillus yadoriki* being parasitic in *Neolitsea sericea* in LPS-stimulated RAW264.7 cells. *Biomed. Pharmacother.* 104:1-7.
- Park, S.B., G.H. Park, H.N. Kim, H.M. Song, H.J. Song, J.A. Park, H.S. Kim and J.B. Jeong. 2018b. Ethanol extracts from the branch of *Taxillus yadoriki* parasitic to *Neolitsea sericea* induces cyclin D1 proteasomal degradation through cyclin D1 nuclear export. *BMC Complement. Altern. Med.* 18:189.
- Risberg, T., E. Lund, E. Wist, S. Kaasa and T. Wilsgaard. 1998. Cancer patients use of nonproven therapy: a 5-year follow-up study. *J. Clin. Oncol.* 16:6-12.
- Sadava, D., J. Ahn, M. Zhan, M.L. Pang, J. Ding and S.E. Kane. 2002. Effects of four Chinese herbal extracts on drug-sensitive and multidrug-resistant small-cell lung carcinoma cells. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 49:261-266.
- Safayhi, H. and E.R. Sailer. 1997. Anti-inflammatory actions of pentacyclic triterpenes. *Planta Med.* 63:487-493.
- Scanlon, C.S., E.A. Van Tubergen, R.C. Inglehart and N.J. D'Silva. 2013. Biomarkers of epithelial-mesenchymal transition in squamous cell carcinoma. *J. Dent. Res.* 92:114-121.
- Schmalhofer, O., S. Brabletz and T.E. Brabletz. 2009. Cadherin, beta-catenin, and ZEB1 in malignant progression of cancer.

- Cancer Metastasis Rev. 28:151-166.
- Siegel, R.L., K.D. Miller and A. Jemal. 2018. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J. Clin. 38:7-30.
- Tam, W.L. and R.A. Weinberg. 2013 The epigenetics of epithelial-mesenchymal plasticity in cancer. Nat Med. 19:1438-1449.
- Weissenstein, U., U.D. Toffol-Schmidt, S. Baumgartner and K. Urech. 2011. Effect of *Viscum album* lipophilic extract on human immunocompetent cells *in vitro*. Phytomedicine 18: 22-23.
- Xu, C., N.G. Kim and B.M. Gumbiner. 2010. Regulation of protein stability by GSK3 mediated phosphorylation. Cell Cycle 8:4032-4039.
- Yin, X., J. Zhou, C. Jie, D. Xing and Y. Zhang. 2004. Anticancer activity and mechanism of *Scutellaria barbata* extract on human lung cancer cell line A549. Life Sci. 75:2233-2244.

(Received 21 January 2019 ; Revised 28 February 2019 ; Accepted 4 March 2019)