

RAW 264.7 세포에서 민자루미끌부채 추출물의 항염효과

최윤서[#] · 이한나[#] · 방신우[#] · 성은도[#] · 김시원 · 유시연 · 장서희 · 서연우 · 박채연 · 심중현^{*}

서울여자대학교 바이오헬스융합학과

Anti-inflammatory Effects of *Lesleigha yamadae* in RAW 264.7 Cells

Yunseo Choi[#], Hanna Lee[#], Shinwoo Bang[#], Eundo Sung[#], Siwon Kim, Siyeon Yu, Seohye Jang, Yeonwoo Seo, Chaeyeon Bak, and Joonghyun Shim^{*}

Department of Biohealth-Convergence, Seoul Women's University, 621 Hwarang-ro, Nowon-gu, Seoul, Korea

Abstract – This study aimed to evaluate the anti-inflammatory effects of *Lesleigha yamadae* extract on skin, using the RAW 264.7 macrophage cell line. The anti-inflammatory effects of *L. yamadae* extract were evaluated by examining cell viability, gene expressions, and the levels of nitric oxide (NO)/prostaglandin E2 (PGE₂) in RAW 264.7 cells. Pro-inflammatory gene expression (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α) and the levels of NO/PGE₂ were analyzed to elucidate the anti-inflammatory effects of *L. yamadae* extract. Quantitative real-time polymerase chain reaction (Real-time RT-qPCR) analysis revealed a significant decrease in the mRNA levels of IL-1 α / β , IL-6 and TNF- α following treatment with *L. yamadae* extract. Furthermore, reduced levels of PGE₂ and NO confirmed that *L. yamadae* extract possesses anti-inflammatory properties. These results suggest that *L. yamadae* extract contains bioactive compounds capable of modulating inflammatory responses. Further studies on the mechanisms underlying its anti-inflammatory effects could contribute to the development of cosmeceutical products as well as pharmacological therapies.

Keywords – *Lesleigha yamadae*, Nitric oxide, PGE₂, Interleukin, Anti-inflammation

염증은 박테리아와 같은 외부 자극원 또는 사멸한 세포 등을 포함하는 자극으로부터 자신을 보호하는 면역 반응으로 알려져 있다.¹⁾ 염증은 조직과 세포를 보호하기 위한 면역반응이지만, 과도한 상태가 지속되면 퇴행성 뇌질환, 고혈압, 관절염, 아토피 및 암 등 다양한 질병을 유발하고 인체 조직을 손상시킬 수 있다.¹⁾

세균의 세포벽 성분인 lipopolysaccharide (LPS)는 대식세포의 세포막에 존재하는 톨-유사 수용체(Toll-like receptor; TLR)를 통해 인식되어 대식세포 내에서 mitogen-activated protein kinase (MAPK) 및 nuclear factor kappa beta (NF- κ B)와 같은 여러 신호전달경로를 활성화시킨다. 이로 인해 프로스타글란딘 E₂ (PGE₂)와 산화질소(nitric oxide; NO)가 분비되고 염증을 조절하게 된다. 또한 interleukin-1 α / β , (IL-1 α / β), IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α)와 같은 사이토카인 및 케모카인의 생성이 증가한다.^{2,3)} 특히 대식세포는 식세포 작용과 항원 제시, 면역조절의 기능을 통해 면역반응을 조절하

며, 이를 위해 염증매개인자와 사이토카인을 분비한다.²⁻⁵⁾ 이러한 사이토카인과 염증매개인자는 면역기능을 강화시키고 주변세포를 보호하는 역할을 하지만, 과도한 PGE₂와 NO는 염증을 유발할 수 있다.⁶⁾ 일반적으로 NO는 외부에서 침입한 세균을 죽이거나 종양 억제에 기여하지만, 과도하게 생성된 NO는 주변 세포들의 유전변이, 신경손상 등을 초래할 수 있다.⁷⁻⁹⁾ 따라서 NO, PGE₂, 염증성 사이토카인과 케모카인의 생성을 억제하는 것은 염증과 관련된 질환의 예방과 치료에 중요한 전략이 될 수 있다.

민자루미끌부채(*Lesleigha yamadae* (Okamura & Segawa) G. W. Saunders & Kraft, 2011)는 조하대 암반층에 부착하여 자라며, 필리핀과 일본에서 주로 분포하고 국내에서는 제주도과 인근 도서에서 발견된다. 진한 암적색의 파상을 띠며, 5~7월에 조하대 수심 20~30 m에서 자란다고 알려져 있다. *L. yamadae*는 Segawa에 의해 일본의 Susaki 지역에서 분포하고 있다고 보고가 된 바 있지만, *L. yamadae*의 성분 및 생물학적 활성에 관한 연구는 전무한 실정이다.¹⁰⁾

특히 *L. yamadae*이 면역세포인 RAW 264.7 대식세포주에서 염증에 효과가 있는지 보고된 바가 없다. 따라서 본 연구에서는 LPS에 의해 염증반응이 유발된 RAW 264.7 세포에

[†]Yunseo Choi, Hanna Lee, Shinwoo Bang and Eundo Sung contributed equally to this work as first authors.

^{*}교신저자(E-mail): shimjh@swu.ac.kr

(Tel): +82-2-970-1142

*L. yamadae*를 처리하였을 때의 항염증 효과를 확인하였다. *L. yamadae*에 의한 RAW 264.7 세포주의 생존률과 대식세포가 발현하는 NO, PGE₂ 호르몬, 그리고 사이토카인 관련 유전자의 발현 등을 Real-time RT-qPCR과 ELISA 등의 실험법을 통해 분석하였다.

재료 및 방법

실험시료 및 세포배양 – 실험에서 사용된 민자루미끌부채 (*Lesleigha yamadae*)는 2017년 7월 21일 제주특별자치도 서귀포시 근해에서 채집하였으며, 민자루미끌부채의 추출물을 국립해양생물자원관의 해양바이오뱅크에서 분양받아 사용하였다(NP30200003). 민자루미끌부채는 전 부위를 동결건조한 후 40 g의 시료를 70% EtOH (400 mL)을 용매로 사용하여 1 h씩 3차례 WUC N30H 소니케이터(Daihan Science, Korea)를 사용해 추출하였고, 여과 후 감압농축 및 동결건조하여 파우더 상태의 시료를 10 mg/mL의 농도로 70% EtOH에 녹여 실험에 사용하였다.

RAW 264.7 세포는 한국세포주은행(Korean Cell Line Bank, Korea)에서 구입하였다. 세포는 1% penicillin/streptomycin (Thermo Fisher Scientific, USA)와 10% 우태아혈청(Welgene, Korea)이 첨가된 DMEM (Welgene)을 이용하여 인큐베이터에서 배양하였다.

세포 생존률 검증 – *L. yamadae* 추출물에 대한 세포 생존률은 CCK-8 solution (DoGen, Korea)을 사용하여 분석하였다. 24 well 조직 배양 접시에 2×10^4 개의 RAW 264.7 세포를 접종하고 우태아혈청이 첨가된 배지를 사용하여 24 h 동안 선배양한 후, *L. yamadae* 추출물을 농도 별로 희석하여 24 h 처리하였다. 이후 phenol-red 및 우태아혈청 무첨가 배지에 CCK-8 solution을 희석(1/10)하여 0.5 h 동안 반응시킨 후, Microplate reader (450 nm; BioTek, USA)로 흡광도를 측정하였고, 세포가 없는 희석액의 흡광도를 blank로 하여 백분율을 표시하였다.

실시간 유전자 중합효소 연쇄반응(Real-time RT-qPCR) – INFUSION TECH사의 PureTM Total RNA extraction kit (Korea)

를 사용하여 세포의 total RNA를 추출하였다. SuperiorScriptTM III reverse-transcriptase (Enzynomics, Korea)로 cDNA를 합성하였고, 유전자의 상대적 발현량을 분석하기 위해 LightCycler[®] 96 real-time PCR machine (Roche, Germany)으로 Real-time RT-qPCR 실험을 수행하였다. Table I에 분석을 위해 사용된 Taqman[®] Gene expression assay (Thermo Fisher Scientific)을 명기하였다.

Nitric oxide (NO) 측정 – 세포를 6 well 조직 배양 접시에 1.5×10^5 개의 세포를 접종하고 24 h 동안 우태아혈청이 첨가된 배지로 선배양 하였다. 이후 lipopolysaccharide (LPS; 100 ng/mL, Sigma, USA)와 *L. yamadae* 추출물을 배양배지에 농도 별로 72 h 동안 처리한 후, 상층액을 모아 원심분리하고, 상등액 100 μ L를 NO detection kit (iNtRON, Korea)로 측정하였다. NO의 정량적 분석을 위하여 nitrite를 사용하여 검량선을 작성하였다. 1000 μ M의 nitrite를 1/2의 농도로 연속희석하여 7.8 μ M까지 희석시킨 후 100 μ L씩 96 well 조직 배양 접시의 well에 각각 접종하고 50 μ L의 N1 buffer를 10 min간 상온에서 반응시키고, 50 μ L의 N2 buffer를 가하고 10 min 간 반응시켰다. 검량선의 관계식은 엑셀 프로그램을 이용하여 작성하였으며, $y=0.0033x+0.8521$ (x: nitrite concentration, y: absorbance, $r^2=0.918$)으로 정량분석 하였다. 세포가 분비하는 NO를 측정하기 위하여 100 μ L의 상등액과 50 μ L의 N1 buffer를 10 min간 상온에서 반응시키고, 50 μ L의 N2 buffer를 가하고 10 min 간 반응시킨 후 560 nm 파장의 microplate reader (BioTek)로 흡광도를 측정하였다.

PGE₂-ELISA – *L. yamadae* 추출물에 의한 PGE₂의 생성을 확인하기 위해 세포를 6 well 조직 배양 접시에 1.5×10^5 개의 RAW 264.7 세포를 접종하고 24 h 동안 우태아혈청이 첨가된 배지로 선배양한 후, LPS (100 ng/mL)와 *L. yamadae* 추출물을 농도 별로 6 h 동안 처리하였다. PGE₂-ELISA kit (Thermo Fisher Scientific, USA)로 제조사의 프로토콜에 따라 세포가 분비하는 배양액 내의 PGE₂ 호르몬의 양을 측정하였다.

통계분석 – 유의성검증을 위해 Student's T-test법을 사용하여 유의수준을 $p<0.05$ 로 하여 검정하였다.

Table I. Gene Symbol, Name and Assay ID in Real-time RT-qPCR Analysis

Symbol	Gene full name	Assay ID
NOS2	Nitric oxide synthase 2, inducible	Mm00440502_m1
COX-2	Cyclooxygenase 2	Mm03294838_g1
IL-1 α	Interleukin 1 alpha	Mm00439620_m1
IL-1 β	Interleukin 1 beta	Mm00434228_m1
IL-6	Interleukin 6	Mm00446190_m1
TNF- α	Tumor necrosis factor alpha	Mm00443258_m1
GAPDH	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	Mm99999915_g1

결과 및 고찰

Lesleigha yamadae 추출물의 세포 생존률 분석 – 본 연구에서 활용한 RAW 264.7 세포는 식세포작용 뿐 아니라 lipopolysaccharide (LPS)와 같은 염증인자에 반응하여 염증 부위에 면역세포를 불러들이는 세포이다. 또한 다양한 염증성 사이토카인을 분비해 후천성 면역을 유도하는 항원제시 세포의 역할을 담당하기도 한다.¹¹⁾ *L. yamadae* 추출물의 항염 효능을 분석하기에 앞서, *L. yamadae* 추출물의 독성정도를 확인하기 위해 CCK-8 assay를 활용하여 생존률을 확인하였다. *L. yamadae* 추출물 처리군은 추출물을 1000 µg/mL의 농도에서부터 1 ng/mL의 농도까지 1/10씩 연속희석하여 생존률을 분석하였다(Fig. 1). 1000 µg/mL 농도의 *L. yamadae* 추출물을 처리한 RAW 264.7 세포에서는 생존률이 유의성있게 감소한 반면($p < 0.05$), 100 µg/mL 농도 이하에서는 RAW264.7 대식세포의 생존률이 대조군과 유사하였기 때문에 후속적으로 진행되는 분석에서 *L. yamadae* 추출물을 100, 10, 1 µg/mL의 농도를 선정하여 진행하였다.

***L. yamadae* 추출물이 NO 생성에 끼치는 영향** – 세포 내부의 NO synthase (NOS) 효소는 Nitric Oxide (NO)를 생성하며, 그 중 NOS2는 대식세포가 NO를 생성하는 주효소로 알려져 있다. NO는 혈압을 조절하기도 하고, 감염부위의 박테리아나 종양을 제거하고 적응면역을 발동하기 위한 신호전달을 매개하는 등의 유익한 역할을 한다고 알려져 있다.¹²⁾ 하지만 과도하게 생성되는 NO는 세포 외부로 배출되어 부종을 유발하거나 신경조직의 손상을 야기한다. 또한 세포 내 유전자의 변이를 유도한다고 알려져 있다.⁷⁻⁹⁾ 본 실험에서 *L. yamadae* 추출물에 의한 NO의 감소를 확인하였을 때, LPS에

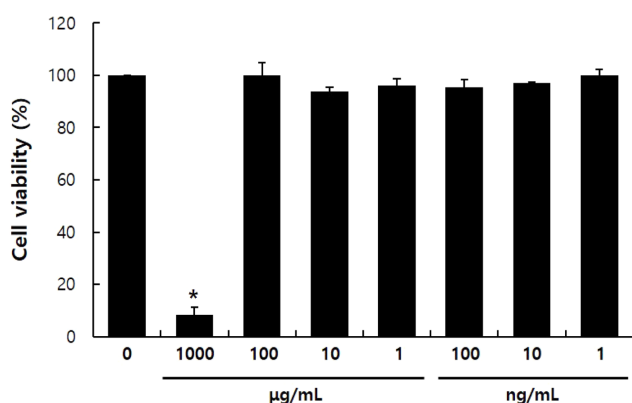


Fig. 1. Cytotoxicity of *Lesleigha yamadae* extract on RAW 264.7 cells. Cells (2×10^4 cells/well) were cultured in 24-well plate and treated with *L. yamadae* extract for 24 h. Cell viability was examined using the CCK-8 assay. These data are presented as mean $\pm$ standard deviation (S.D.) of the percentage of control optical density, with triplicate measurements. Statistical significance is indicated as * relative to the control (* $p < 0.01$).

의해 341.9 ± 15.83 µM 농도로 생성된 NO가 100, 10 µg/mL의 *L. yamadae* 추출물을 처리하였을 때 각각 99.3 ± 5.3 , 279.2 ± 20.6 µM로 감소하였다. 이는 *L. yamadae* 추출물이 NO를 유의성있게 감소시킴을 보여주고 있다(Fig. 2A, B).

박테리아의 세포벽 성분인 LPS는 대식세포에서 NOS2의 발현을 유도하고, NO의 생성을 유발한다.¹³⁾ *L. yamadae* 추

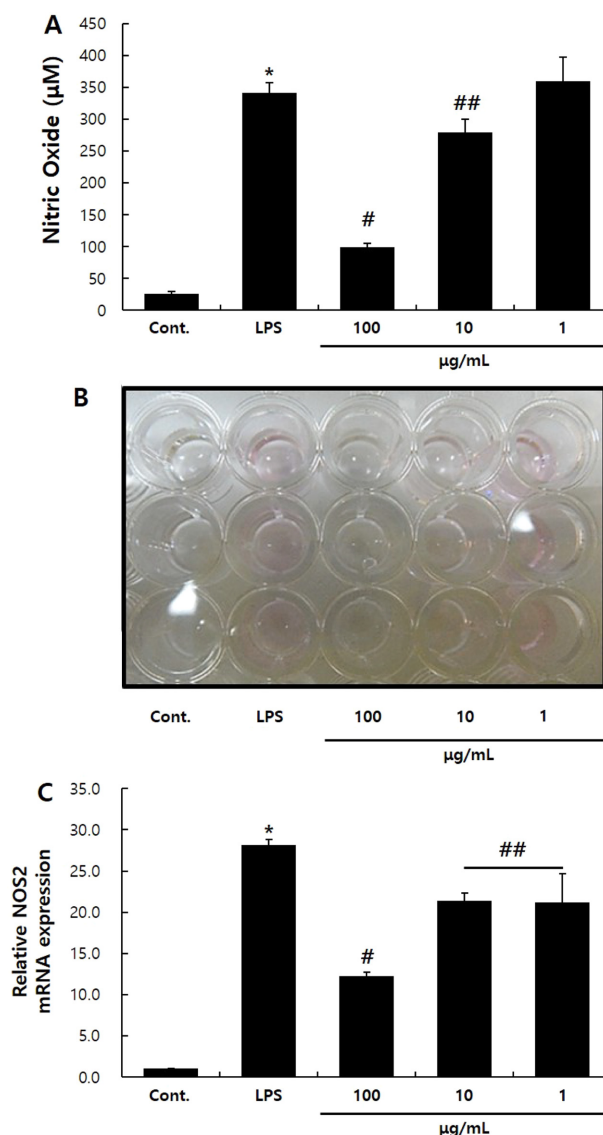


Fig. 2. Effects of *L. yamadae* extract on NO production on RAW 264.7 cells. Cells were plated in 6-well culture plates and treated with *L. yamadae* extract for 72 h. The culture media were then collected and analyzed for nitric oxide (NO) production using a NO detection kit (A). Cells were treated with *L. yamadae* extract for 24 h. Real-time RT-qPCR was performed to assess the expression of the NOS2 mRNA (B). The data are showed as the mean $\pm$ S.D. from three independent experiments. Statistical significance is indicated as * compared to the control and # compared to the LPS-treated group; *,# $p < 0.01$, ## $p < 0.05$.

출물이 NO의 생성을 유의성있게 감소시킨 결과가 NOS2 유전자의 발현과도 상관관계가 있는지를 확인하고자 Real-time RT-qPCR로 확인하였다. 대조군에 비해 LPS 처리군에서 NOS2 유전자의 발현이 유의성있게 증가하였으나, 100, 10, 1 $\mu\text{g/mL}$ 의 *L. yamadae* 추출물을 각각 처리한 실험군에서 NOS2의 발현이 유의성있게 감소함을 확인할 수 있었다(Fig. 2B).

***L. yamadae* 추출물이 PGE₂의 생성에 끼치는 영향** – Prostaglandin (PG)는 아라키돈산 유래의 불포화지방산으로 염증을 유발하는 호르몬이다.¹⁴⁾ PGE₂는 아라키돈산으로부터 cyclooxygenase-2 (COX-2) 효소와 PGE synthase 1,2,3의 순차적인 대사과정에 의해 만들어진다.^{13,15)} PGE₂는 포유류의 피부에서 발견되는 PG 중에 주요한 인자로 알려져 있기 때문에 PGE₂의 생성을 확인하고자 하였다.¹⁶⁾ *L. yamadae* 추

출물의 항염 효능을 확인하기 위하여 PGE₂의 생성량을 확인하였을 때, LPS 처리군에서 PGE₂의 생성이 $19.9 \pm 3.0 \mu\text{g/mL}$ 로 대조군 대비 유의성있게 증가하였다. 100 $\mu\text{g/mL}$ 의 *L. yamadae* 추출물을 처리하였을 때에는 PGE₂의 생성이 $12.08 \pm 2.1 \mu\text{g/mL}$ 로 유의성있게 감소하였다(Fig. 3A). 또한 Real-time RT-qPCR로 COX-2 유전자의 발현을 확인한 결과, LPS 처리군에서 대조군 대비 2.4배 증가하였으나 100 $\mu\text{g/mL}$ 의 *L. yamadae* 추출물을 처리한 실험군에서는 LPS 처리군 대비 34% 감소하였다(Fig. 3B).

***L. yamadae* 추출물과 염증성 사이토카인 발현과의 관계** – 피부의 만성적인 염증은 피부의 노화를 유발할 수 있다.^{12,17,18)} IL-1 α 와 IL-1 β 는 면역반응, 조절 및 염증과정을 유발하는 사이토카인으로, 대식세포 및 후천성 면역을 관장하는 형질세포 등에서 생성되는 강력한 염증성 사이토카인이다.^{19,20)} 특별히 IL-1 β 는 염증부위로 호중구와 림프구 등의 염증매개세포의 침윤을 유발하는 사이토카인으로 알려져 있다.^{21,22)} IL-6는 형질세포가 항원에 특이적으로 반응할 수 있도록 B세포로의 성숙과 성장을 유도하고, 알러지 등의 염증반응을 유발한다고 알려져 있다.^{5,12)} 또한 TNF- α 는 염증 초기단계에서 감염부위로 호중구를 불러들여 급성 면역반응에 의한 발열과 부종을 유발한다.²³⁾

본 실험에서 사용된 LPS는 RAW 264.7세포에서 다양한 인터류킨과 TNF- α 등의 염증성 사이토카인 발현을 유발한다. 본 실험에서는 LPS (100 ng/mL)로 RAW 264.7대식세포주에 염증반응을 유발한 후, *L. yamadae* 추출물에 의한 염증성 사이토카인 감소여부를 Real-time RT-qPCR로 확인하였다. IL-1 α 는 LPS에 의해 11.47배 증가하였으나 100, 10, 1 $\mu\text{g/mL}$ 의 *L. yamadae* 추출물에 의해 각각 82, 30, 13% 가량 발현이 감소하였다(Fig. 4A). IL-1 β 의 발현 정도는 LPS에 의해 12.6배 증가하였으나 100, 10 $\mu\text{g/mL}$ 농도의 *L. yamadae* 추출물을 처리한 결과, 각각 91, 23% 감소하였다(Fig. 4B). IL-6는 LPS에 의해 48배 증가하였는데, *L. yamadae* 추출물을 처리하였을 때 각각 94, 34% 가량 발현이 감소하였다(Fig. 4C). TNF- α 의 발현량은 LPS 처리에 의해 5.26배 증가하였으나 100 $\mu\text{g/mL}$ 농도의 *L. yamadae* 추출물에 의해 43% 가량 감소하였다(Fig. 4D). 본 연구에서 *L. yamadae* 추출물이 염증에 관여하는 유전자인 인터류킨과 TNF- α 의 발현을 감소시켰고, NO 및 PGE₂의 생성을 감소시킴을 통해 항염 효과가 있음을 확인하였다. 이는 *L. yamadae* 추출물이 염증반응을 감소시킬 수 있는 기능성 소재로서 활용될 수 있음을 보여준다. 특별히 Fig. 3과 Fig. 4D에서 보여주듯이 100 $\mu\text{g/mL}$ 농도의 *L. yamadae* 추출물이 RAW 264.7 세포의 PGE₂의 생성과 TNF- α 의 발현을 유의성있게 감소시키는 특이적인 농도로 보이며, 염증 치료제 등의 조성에 적절하게 사용할 수 있을 것이다.

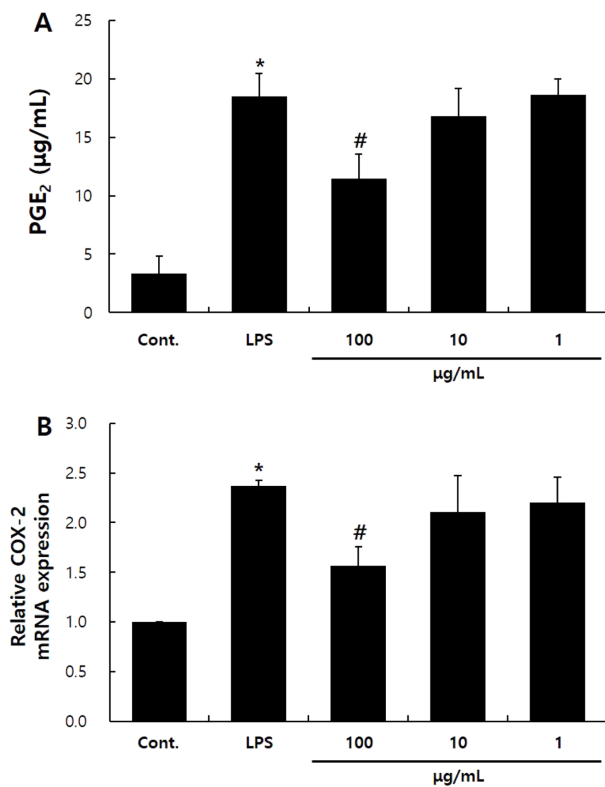


Fig. 3. Effects of *L. yamadae* extract on PGE₂ synthesis in RAW 264.7 cells. Cells were cultured in 6-well plates and treated with *L. yamadae* extract for 6 h. The supernatants were analyzed for PGE₂ using a PGE₂-ELISA (A). Cells were treated with *L. yamadae* extract for 24 h. Real-time RT-qPCR was performed to analyze the expression of the COX-2 mRNA (B). The data are expressed as the mean $\pm$ S.D. from three independent experiments. Statistical significance is denoted as * for comparison with the control and # for comparison with the LPS-treated group; * p < 0.01, # p < 0.05.

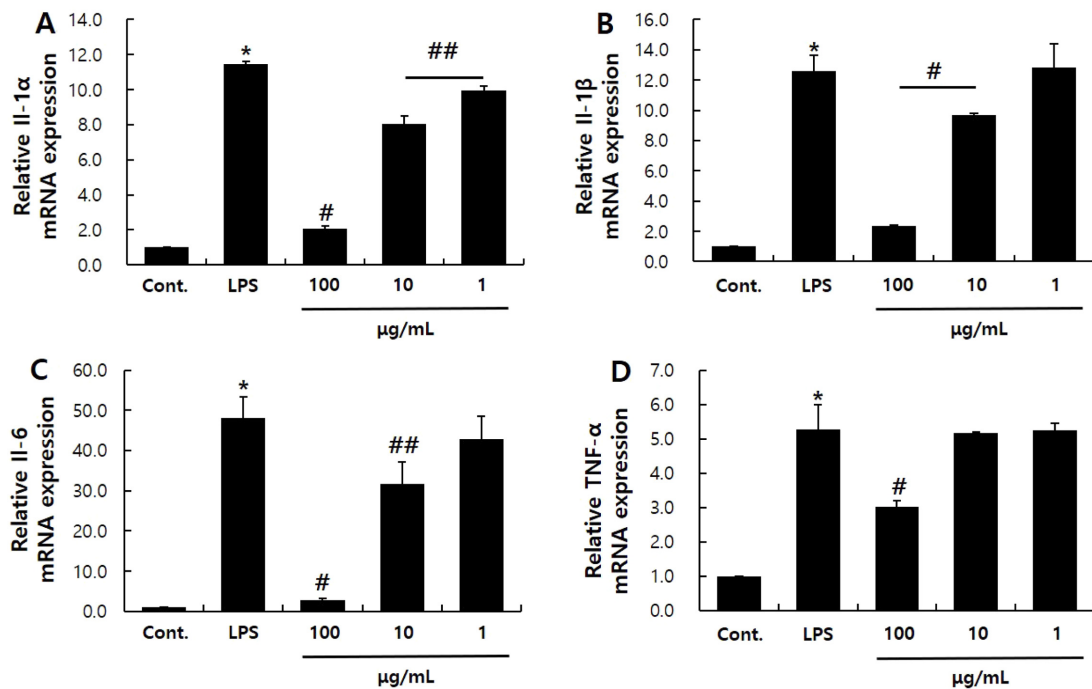


Fig. 4. Effects of *L. yamadae* extract on the expression of inflammatory cytokines. Real-time RT-qPCR was performed to analyze the expression of inflammatory cytokines, including IL-1 α (A), IL-1 β (B), IL-6 (C), and TNF- α (D). These results are presented as the mean $\pm$ S.D. from three independent experiments. Statistical significance is indicated by * for comparison with the control and # for comparison with the LPS-treated condition; *, # p < 0.01, ## p < 0.05.

결론

피부는 노화에 의해 탄력을 잃고 주름이 생성되고 염증반응 등이 자주 나타나게 된다. 외부 자극인자인 자외선과 담배연기, 미세먼지, 세균 등에 의해 피부는 프리라디칼과 NO 가스 등의 과도한 생성과 그들의 연쇄 반응을 통해 노화가 더욱 심화된다.^{24,25)} 또한 노화는 정상적인 세포의 감소, 세포의 기능저하에 의한 정상조직으로의 재생이 약화된다.^{26,27)}

본 연구에서는 *L. yamadae* 추출물이 염증을 완화시킬 수 있는 소재로의 가능성을 확인해 보고자 하였다. *Lesleigha yamadae* 추출물이 대식세포의 생존률에 영향을 미치지 않으며, RAW 264.7 세포에 처리할 수 있는 적정 농도를 확인하였다(Fig. 1). 100 μ g/mL 이하의 *L. yamadae* 추출물이 RAW 264.7 세포의 생존률에 영향을 끼치지 않았다. Real-time RT-qPCR을 통한 NOS2, COX-2, IL-1 α/β , IL-6, TNF- α 의 상대적 발현, PGE₂ 호르몬 생성, NO 생성량 측정에서 *L. yamadae* 추출물이 LPS에 의해 증가된 염증인자의 발현 및 생성을 유의성있게 감소시킴을 확인하였다(Fig. 2-4). 이는 *L. yamadae* 추출물이 염증을 개선시킬 수 있는 가능성을 제시한다.

L. yamadae 추출물이 염증을 완화할 수 있는 가능성을 보여준 최초의 연구이며, 추후 기능성화장품 혹은 염증 치료제의 소재로 활용될 수 있는 가능성을 확인할 수 있었다. 또한

향후 *L. yamadae* 추출물이 세포 내 신호전달기전에 의해 염증을 개선하는지에 대해 추가적인 세포 내부 및 외부 신호 관련 연구, 항염효과를 나타내는 *L. yamadae* 추출물 내 지표 물질의 발굴 및 임상연구의 필요성이 있을 것으로 사료된다.

사사

이 논문은 서울여자대학교 학술연구비의 지원에 의한 것임(2025-0027).

인용문헌

1. Ferrero-Miliani, L., Nielsen, O. H., Andersen, P. S. and Girardin, S. E. (2007) Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1 β generation. *Clin. Exp. Immunol.* **147**: 227-235.
2. Akira, S. and Takeda, K. (2004) Toll-like receptor signaling. *Nat. Rev. Immunol.* **4**: 499-511.
3. Gomez, P. F., Pillinger, M. H., Attur, M., Marjanovic, N., Dave, M., Park, J., Binagham, C., Al Mussawi, H. and Abramson, S. B. (2005) Resolution of inflammation: prostaglandin E2 dissociates nuclear trafficking of individual NF- κ B subunits (p65, p50) in stimulated rheumatoid synovial fibro-

- blasts. *J. Immunol.* **175**: 6924-6930.
4. Horwood, N. J., Page, T. H., McDaid, J. P., Palmer, C. D., Campbell, J., Mahon, T., Brennan, F. N., Webster, D. and Foxwell, B. M. (2006) Bruton's tyrosine kinase is required for TLR2 and TLR4-induced TNF, but not IL-6, production. *J. Immunol.* **176**: 3635-3641.
 5. Hirohashi, N. and Morrison, D. C. (1996) Low-dose lipopolysaccharide (LPS) pretreatment of mouse macrophages modulates LPS-dependent interleukin-6 production in vitro. *Infect. Immun.* **64**: 1011-1015.
 6. Kim, S., Kang, B. Y., Cho, S. Y., Sung, D. S., Chang, H. K., Yeom, M. H., Kim, D. H., Sim, Y. C. and Lee, Y. S. (2004) Compound K induces expression of hyaluronan synthase 2 gene in transformed human keratinocytes and increases hyaluronan in hairless mouse skin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **316**: 348-355.
 7. Gabay, C. (2006) Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res. Ther.* **8**: S3.
 8. van Triel, J. J., Arts, J. H. E., Hans, M. and Kuper, C. F. (2010) Allergic inflammation in the upper respiratory tract of the rat upon repeated inhalation exposure to the contact allergen dinitrochlorobenzene (DNCB). *Toxicology* **269**: 73-80.
 9. Im, D. Y. (2014) Volatile compounds analysis of the extract from dried bark of *Prunus sargentii* and physiological activity of the main compound, benzaldehyde. *Kor. J. Aesthetics Cosmetol.* **12**: 155-162.
 10. Segawa, S. (1938) On the marine algae of Susaki, Prov. Izu, and its vicinity, III. Scientific Papers of the Institute of Zoological Research, Faculty of Science, Hokkaido Imperial University **2**: 131-153, 11 figs, plates 32-36.
 11. Lawrence, T., Willoughby, D. A. and Gilroy, D. W. (2002) Anti-inflammatory lipid mediators and insights into the resolution of inflammation. *Nat. Reviews Immunol.* **2**: 787-795.
 12. Lee, H. J., Sim, B. Y., Bak, J. W. and Kim, D. H. (2014) Effect of Gami-sopungsan on inflammation and DNCB-induced dermatitis in NC/Nga in mice. *Kor. J. Orient. Physiol. Pathol.* **28**: 146-153.
 13. Namazi, M. R. (2004) Cetirizine and allopurinol as novel weapons against cellular autoimmune disorders. *Int. Immunopharmacol.* **4**: 349-353.
 14. Yun, K. J., Kim, J. Y., Kim, J. B., Lee, K. W., Jeong, S. Y., Park, H. J., Jung, H. J., Cho, Y. W., Yun, K. J. and Lee, K. T. (2008) Inhibition of LPS-induced NO and PGE2 production by Asiatic acid via NF-kB inactivation in RAW 2264.7 macrophages: Possible involvement of the IKK and MAPK pathways. *Int. Immunopharmacol.* **8**: 431-441.
 15. Harris, S. G., Padilla, J., Koumas, L., Ray, D. and Phipps, R. P. (2002) Prostaglandins as modulators of immunity. *Trends Immunol.* **23**: 144-150.
 16. Li, Y., Lei, D., Swindell, W. R., Xia, W., Weng, S., Fu, J., Worthen, C. A., Okubo, T., Johnston, A., Gudjonsson, J. E., Voorhees, J. J. and Fisher, G. J. (2015) Age-associated increase in skin fibroblast-derived prostaglandin E2 contributes to reduced collagen levels in elderly human skin. *J. Invest. Dermatol.* **135**: 2181-2188.
 17. Abu, S. M., Noman, N. K., Ferdaus, H., Imtiaz, I. E. K., Jargalsaikhan, D., Gantsetseg, T., Shamima, I., Yoshikazu, N., Tomoaki, Y. and Takashi, Y. (2009) Thalidomide inhibits lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- α production via down-regulation of MyD88 expression. *Immun. Rev.* **15**: 33-41.
 18. Shon, M. S., Song, J. H., Kim, J. S., Jang, H. D. and Kim, G. N. (2013) Anti-oxidant activity of oil extracted from Korean red ginseng and its moisturizing function. *Kor. J. Aesth. Cosmetol.* **11**: 489-494.
 19. Lord, P. C., Wilmoth, L. M., Mizel, S. B. and McCal, C. E. (1991) Expression of interleukin-1 α and β genes by human blood polymorphonuclear leukocytes. *J. Clin. Invest.* **87**: 1312-1321.
 20. Ban, J. Y., Kim, B. S., Kim, S. C., Kim, D. H. and Chung, J. H. (2011) Microarray analysis of gene expression profiles in response to treatment with melatonin in lipopolysaccharide activated RAW 264.7 cells. *Kor. J. Physiol. Pharmacol.* **15**: 23-29.
 21. Roitt, I., Brostoff, J. and Male, D. (2002) Immunology sixth edition, London Mosby, p119, 128, 441.
 22. Baek, Y. M., Choi, J. Y., Lee, C. W., Jeon, Y. S., Han, J. T., Jang, S. I. and Yoo, H. S. (2012) Effects of *Chinemys reevesii* on lipopolysaccharide-induced inflammatory reactions. *Kor. J. Orient. Physiol. Pathol.* **26**: 26-34.
 23. Zhang, Y., Ramos, B. F. and Jakschik, B. A. (1992) Neutrophil recruitment by tumor necrosis factor from mast cells in immune complex peritonitis. *Science* **258**: 1957-1959.
 24. Talwar, H. S., Griffiths, C. E., Fisher, G. J., Hamilton, T. A. and Voorhees, J. J. (1995) Reduced type I and type III procollagens in photodamaged adult human skin. *J. Invest. Dermatol.* **105**: 285-290.
 25. Kim, J., Lee, C. W., Kim, E. K., Lee, S. J., Park, N. H., Kim, H. S., Kim, H. K., Char, K., Jang, Y. P. and Kim, J. W. (2011) Inhibition effect of *Gynura procumbens* extract on UV-B-induced matrix-metalloproteinase expression in human dermal fibroblasts. *J. Ethnopharmacol.* **137**: 427-433.
 26. Kirkwood, T. B. (2005) Understanding the odd science of aging. *Cell* **120**: 437-447.
 27. Jones, D. L. and Rando, T. A. (2011) Emerging models and paradigms for stem cell ageing. *Nat. Cell Biol.* **13**: 506-512.

(2025. 1. 13 접수; 2025. 2. 28 심사; 2025. 3. 18 게재확정)