

## 포도와 오이즙액을 이용한 동충하초(*Paecilomyces japonica*) 균사체 배양액의 피부 주름개선효과

이영훈<sup>1,2</sup> · 최우식<sup>2</sup> · 박기훈<sup>3</sup> · 최영주<sup>4</sup> · 갈상완<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>진주산업대학교 미생물공학과, <sup>2</sup>제노자임, 경상대학교 <sup>3</sup>응용생명과학부, <sup>4</sup>신라대학교 식품영양학부

Received March 15, 2006 / Accepted April 25, 2006

**Anti-wrinkle Effect of Mycelial Culture Broth of *Paecilomyces japonica* in the Mixture of Cucumber and Grape Extracts.** Young-Hoon Lee<sup>1,2</sup>, U-Sic Choi<sup>2</sup>, Ki-Hoon Park<sup>3</sup>, Young-Ju Choi<sup>4</sup> and Sang-Wan Gal<sup>1,2</sup>. <sup>1</sup>Department of Microbiological Engineering, Jinju National University, 150 Chilamdong Jin Ju 660-758, Korea. <sup>2</sup>Genozyme, Jinju National University Business incubator center, 150 Chilamdong Jinju 660-758, Korea. <sup>3</sup>Department of Applied Life Science, Gyeongsang Natinal University, 900 Gajadong Jinju 660-701, Korea, <sup>4</sup>Department of Food and Nutrition, Silla University, San 1-1 Sasanggu Goebeopdong Pusan, 617-73<sup>4</sup>, Korea. –The possibility of usage as cosmetic resource of the mycelial culture broth of *P. japonica* in the mixture of cucumber and grape extracts was investigated. In the effect of collagen synthesis promotion in human fibroblast cells, the culture broth of *P. japonica* of 0.1, 0.5 and 1.0% concentration increased the amount of collagen synthesis than that of control cells. The culture broth increased the SOD activity in the concentration dependant manner of 0.01% to 1.0% in the antioxydation activity test. About 90% of superoxide radical was eliminated by 0.5% concentration of the culture supernatant in the antioxydation test. Anticoagulant quercetin in the course of mycelial growth in the mixture of cucumber and grape extract was accumulated to 15 folds than that of pre-culture. In the skin safety test of the culture broth, there is no any skin damage signal in the tested 30 people. Taken together, we concluded that the culture broth of *P. japonica* in the mixture of grape and cucumber extracts can be used as a cosmetic resource.

**Key words** – Anti-wrinkle, *Paecilomyces japonica*, cosmetic, cucumber, grape

### 서 론

피부노화는 나이가 들어감에 따라 자연히 발생하는 자연노화(intrinsic aging, 내인성 노화)와 주위환경, 특히 자외선에 의한 광노화(photo aging)로 나눌 수 있다. 자연노화의 주원인으로는 에스트로겐의 결핍을 들 수 있다. 에스트로겐은 진피에 있는 섬유아세포를 자극하여 콜라겐 합성을 촉진시키며, 콜라겐의 대사에 관여하여 콜라겐 분해효소인 콜라게나아제의 발현을 조절하여 콜라겐의 분해를 억제한다. 불행히도 나이가 들어감에 따라 에스트로겐의 생성이 중지되어 내분비성 노화가 촉진된다[22]. 내 분비성 노화는 피부노화의 일종으로 폐경기에 나타나는 생리적인 피부노화이다[11]. 또 다른 피부노화인 광노화는 태양광선에 매일 노출되는 신체부분에서 자외선에 의해 야기된다. 자외선에 노출되면 항산화효소와 글루타치온, 비타민 E, 비타민 C 및 유비퀴놀과 같은 저 분자량의 항산화제가 감소함으로 피부에는 과잉의 활성산소가 생성된다. 이와같이 자외선으로 생성된 활성산소종은 실질적으로 피부의 효소적 그리고 비효소적 항산화방어를 위태롭게 만든다. 따라서 균형은 산화상태 쪽으로 유

리하게 기울어진다 [17,19,24]. 결과적으로 산화적 스트레스는 세포성분들의 손상을 야기시키고 광노화를 촉진시킨다. 광노화과정에서 활성산소종[5,9,18]은 멜라닌 생성을 촉진시키고 주름을 생성시키는 원인 물질로 받아들여지고 있다.

최근 많은 종류의 버섯이 항균작용[7], 항암작용[2,7,13], 항산화 작용[12,14]과 아질산염 소거능[10] 등의 다양한 기능성을 나타낸 것으로 보고되고 있으며, 특히 버섯류는 일반 항암요법제와는 달리 뚜렷한 부작용이 없으며, 면역기능을 증강시킴으로서 항암력을 나타낸다는 점에는 새로운 항암면역요법제로 관심의 대상이 되고 있다[2].

동충하초는 동충하초균이 곤충의 몸속에 들어가 죽이고 얼마 후 자실체를 형성하는 버섯의 일종으로[20] 중국 및 유럽에서는 동충하초 균사체를 배양하여 분말, 캡슐, 정제, 환제, 음료등 식·의약품과 주류 등을 생산, 판매하고 있으며, 우리나라에서는 누에나 번데기를 기주로 하여 동충하초를 재배하고 있는데, 번데기 동충하초는 동충하초의 유효성분인 Cordycepin을 다량함유한 것으로 알려져 있으며[27], 이들 인공재배 동충하초의 항산화효과[12,14]와 항 돌연변이원성효과[23] 등이 보고되고 있다.

본 연구에서는 천연원료인 오이와 포도즙액에 동충하초 균사체를 액상 배양한 후 배양액의 피부노화를 억제시키는 항산화 효과와 피부탄력을 좋게 하고 주름살 제거와 관계있

#### \*Corresponding author

Tel : +82-55-751-3393, Fax : +82-55-751-3399

E-mail : sangal@jinju.ac.kr

는 콜라겐 생성 촉진 효과를 조사하여 기능성 화장품 원료로서의 사용 가능성을 검토하고자 하였다.

### 재료 및 방법

#### 실험재료

본 실험에 사용된 버섯 균사체는 경남농업기술원으로부터 분양받아 사용하였으며, 포도와 오이는 농산물시장에서 구입하였다. 세포주는 사람 섬유아세포(human normal fibroblast)를 사용하였으며, 우태아혈청(fetal Bovine serum, FBS)은 Omega사의 것을, 배양용 배지(Dulbecco's modified Eagle medium, DMEM)는 Jeil Biotechservices Inc.의 것을 사용하였다. 콜라겐 생합성 측정용 Procollagen Type I C-peptide ELA kit를 Takara사로부터 구입하여 사용하였다. 항산화 활성의 측정에는 SOD assay kit (Dojindo Molecular Technologists, Inc.)를 사용하였으며 기타 활성측정 및 분석에 사용된 시약은 특급시약을 사용하였다.

포도 오이즙액에 동충하초 균사체 배양액 추출물의 제조 추출물의 제조를 있어서 동충하초 균사체 액체배양을 위한 균사체는 potato dextrose agar (Difco) 배지에 식용 동충하초 균사체를 접종하여 7일간 25°C에서 정제 배양한 균주를 사용하였으며, 본 배양은 천연재료인 포도와 오이를 각각 47.5%와 기질로서 감자를 5%를 첨가한 500 ml의 액체배지에 전 배양된 동충하초 균사체를 접종하여 15일간 25°C, 120 rpm의 조건으로 진탕 배양하였다. 추출물의 제조는 포도와 오이에 동충하초 균사체 배양액을 Watman filter paper No.1 과 No.2 여과지를 이용하여 1차, 2차 여과한 후 다시 Watman filter paper No.5 여과지로 3차 2회 여과하여 최종적으로 0.45 µm membrane filter를 이용하여 제균 및 여과한 후 사용하였다.

#### 콜라겐 생합성 시험

피부의 주름개선 효과를 검증하는 콜라겐 생합성효과를 측정[15] 하기 위하여 Human normal fibroblast cells을 6 well plate에 1×10<sup>4</sup> cell/well 씩 분주하여 10% FBS/DMEM 배지로 24시간 동안 배양시킨 다음, 새로운 serum-free 배지와 적정 농도 범위에서 단계적으로 희석한 시료를 가하고, 다시 24시간 동안 CO<sub>2</sub> incubator에서 배양하였다. 배양액을 가지고 Procollagen Type I C-peptide EIA kit (MK101, Takara Bio Inc.)를 이용하여 콜라겐 양을 측정하였다. 콜라겐 kit에 포함된 표준용액을 희석한 후 450 nm에서 ELISA reader로 흡광도를 측정하여 표준 농도곡선을 작성하였으며, 각 배지에 포함된 총 단백질의 양을 보정한 후 콜라겐 발현량을 산정하였다.

#### 항산화 효과

포도와 오이즙액에 동충하초 균사체 배양액 추출물의 항

산화효과[21]와 그 정도를 알아보기 위하여 SOD assay kit (Dojindo Molecular Technologists, Inc.)를 사용하였으며, 대조구로서 대표적인 항산화제인 비타민-C를 이용하였다. 시료를 농도별로 96 well plate에 20 µl씩 분주하여 reagent solution 200 µl와 enzyme solution 20 µl를 넣고 37°C에서 20분간 반응하여 450 nm에서 흡광도를 측정하여 시료에 의한 superoxide anion 제거율을 관찰함으로써[6], 항산화기능의 유무를 판단하며 항산화 활성측정을 아래의 식에 의하여 계산하였다.

\* SOD activity (inhibition rate %)

$$= \{ [(A_{\text{blank 1}} - A_{\text{blank 3}}) - (A_{\text{sample}} - A_{\text{blank 2}})] / (A_{\text{blank 1}} - A_{\text{blank 3}}) \} \times 100$$

#### 케르세틴 함량측정

항산화성[25,26], 항암성[1,16], 항혈액응고작용[8] 등 다양한 생리활성 기능을 갖고 있는 플라보노이드 계열의 일종인 케르세틴을 포도와 오이혼합액에 동충하초 균사체 배양 전과 후의 함량변화를 측정하기 위하여 high performance liquid chromatography (HPLC)를 사용하여 측정하였으며, 분석조건은 Table 1과 같다.

#### 인체침포시험

포도와 오이즙액에 동충하초 균사체 배양액 추출물의 피부에 대한 안전성, 즉 피부반응의 관찰을 통해서 자극 혹은 알레르기성 반응의 발생 여부를 알아보기 위하여 Finn chamber (Epitest Ltd, Finland)에 포도와 오이즙액에 동충하초 균사체 배양액을 15 mg이 되게 채워 인체 침포시험을 실시하였다. 피험자로 20세 이상의 건강한 여성 30명을 대상으로 실시하였다. 각각의 지원자들은 세부적인 사항에 따른다는 서면 동의서에 서명을 하였으며, 숫자로 된 고유 번호를 부여하였다.

시험부위는 70% 에탄올로 세척한 뒤 건조시켰으며 시료는 원액 및 정제수에 50% (w/w)로 희석하여 준비하였다. 준비된 시험 물질 15 mg을 Finn chamber 내에 적하시킨 후 시험부위인 등 부위에 얹어 micropore tape (3 M/Medical-Surgical Division)으로 고정시켰다. 첩포는 48시간 동안 도포하며, 첩포를 제거한 후에는 skin marker로 시험 부위를 표시하고 30분, 24시간 후에 각 시험 부위를 관찰하였다. 피

Table 1. HPLC analysis condition

Column	u-Bondapak C18(3.9×300mm)
Detector	UV 365 nm, 0.2 Auf
Solvent gradient	Solvent A(AcOH-H <sub>2</sub> O, 2:98, v/v): Sovent B (CH <sub>3</sub> CN-AcOH-H <sub>2</sub> O, 50:2:48, v/v)
Flow rate	1.0 ml/min
Chart speed	0.25 cm/min

부 반응은 Table 2 및 Fig. 1과 같이 평가하였으며, 결과의 계산은 48시간 및 72시간의 평균 반응도를 비교하였으며, 각 물질에 대한 평균 반응도를 기준으로 하여 그 결과를 판정하였다[4,5].

$$*Mean = \frac{\sum Grade \times No. of Responders}{4(Maximum grade) \times 30(Total Subjects)} \times 100 \times 1/2$$

## 결과 및 고찰

### 추출물의 콜라겐 생성촉진 효과

Procollagen 합성에 미치는 포도와 오이즙액에 동충하초 균사체 배양액 추출물의 작용을 알아보기 위하여 콜라겐 생성촉진에 효과가 있는 것으로 알려진 retinoic acid 1 µl를 양성 대조군으로 하여 사람 섬유아세포에서 시험을 실시하였

Table 2. Human skin primary irritation test

Sample	No. of positive subject	48hrs				72hrs				reaction effect(n=30)		
		1+	2+	3+	4+	1+	2+	3+	4+	48h	72h	Mean
Mycelium-free culture broth extracts of <i>P. japonica</i> (100%)	0	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0
Mycelium-free culture broth extracts of <i>P. japonica</i> (50%)	0	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0

sign	grade	evaluation criterion
+	1	Slight erythema, either spotty or diffuse
++	2	Moderate uniform erythema
+++	3	Intense erythema with edema
++++	4	Intense erythema with edema & vesicles

\* Modified by Frosch & Kligman, CTFA guidelines

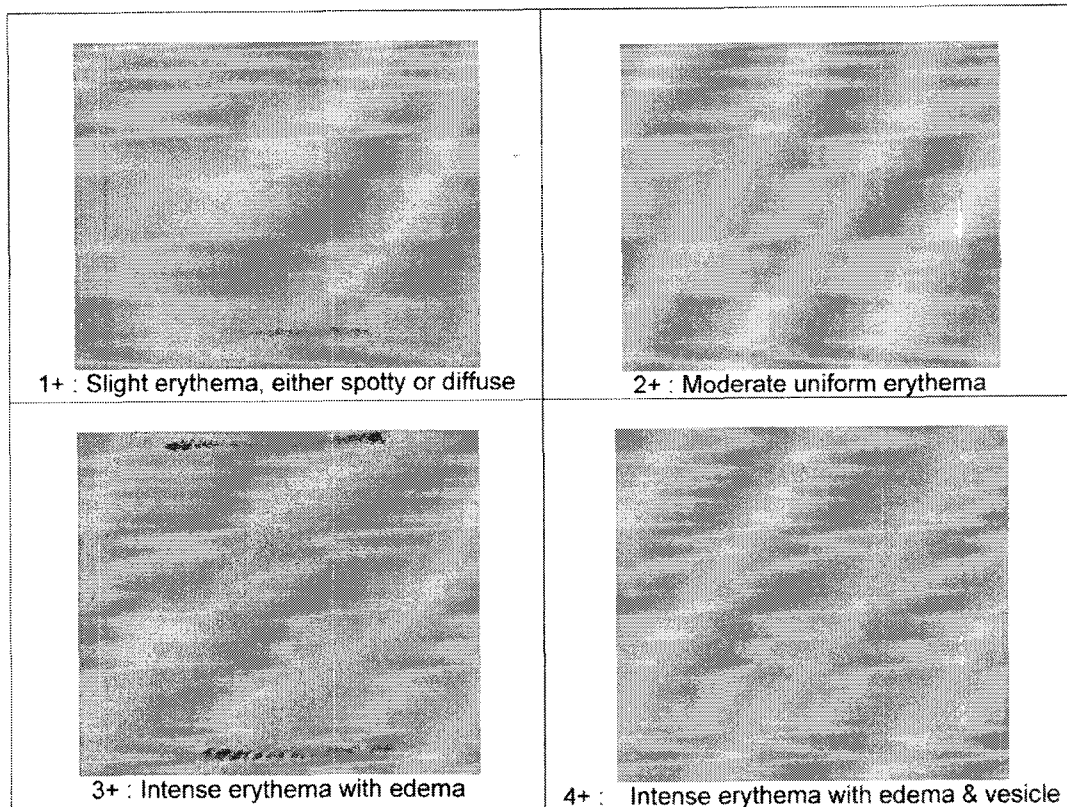


Fig. 1. Evaluation criterion of skin reactions.

다. 세포내에서 콜라겐 합성에 대한 동충하초 균사체 배양액 추출물의 효과를 시험한 결과 Fig. 2에서와 같이 양성대조군인 retinoic acid의 100 ng/ml의 콜라겐 생성효과를 보였으며, 시험물질의 콜라겐 생성촉진 효과가 약 30 ng/ml 정도로 나타났다. 그리고 시험물질을 처리하지 않은 음성대조군에 대한 비교시 포도와 오이에 동충하초 균사체 배양액 추출물인 콜라겐 생합성시험물질은 0.1%~0.5% 농도에서 콜라겐 생합성을 증가시키는 것을 관찰할 수 있었다. 즉 동충하초 균사체 배양액은 0.1%~0.5%의 농도범위에서 세포내 콜라겐 생성을 증가시키는 것으로 연령 및 자외선 조사에 따르는 광노화에 의해 감소되는 콜라겐에 대해서 콜라겐 생성촉진 효과를 보일 것이며, 또한 피부의 주름개선 및 피부재생작용을 위한 제제로서의 사용가치가 높을 것으로 사료된다.

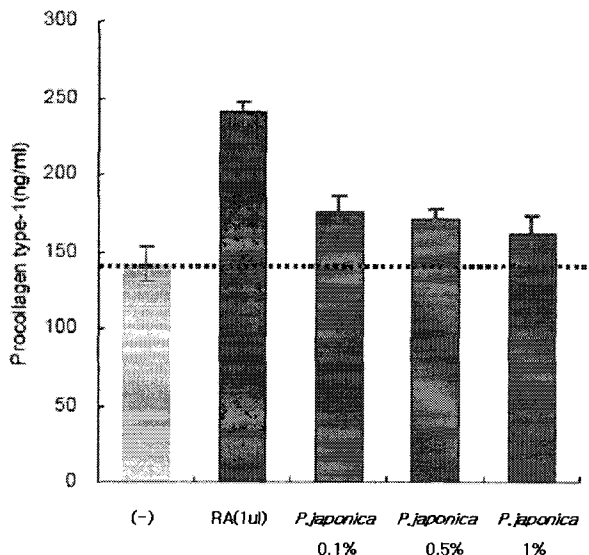


Fig. 2. Comparison of procollagen synthesis effect. RA: retinoic acid

Sample	O.D(-blank)		%. inhibition		average	standard variation	
	1st	2nd	1st	2nd			
(-)	0.647	0.636	-	-	-	-	
vit. C	0.01%	0.06	0.04	91	94	92	2
Mycelium-free culture broth extracts of <i>P. japonica</i>	0.001%	0.635	0.611	2	4	3	1
	0.01%	0.566	0.557	12	12	12	0
	0.1%	0.364	0.351	44	45	44	1
	1%	0.067	0.053	90	92	91	1

**항산화 효과**

포도와 오이즙액에 동충하초 균사체 배양액의 항산화효과와 그 정도를 측정하기 위하여 대표적인 항산화제인 Vit. C와 함께 2회씩 반복 실험하였다. Fig. 3은 시료에 의한 SOD 활성능을 수치로 나타낸 것이다. 결과에서 제시된 것과 같이 동충하초 균사체 배양액이 0.01% 부터 1.0% 범위에서 농도의존적으로 SOD 활성을 증가시켜 0.1% 에서는 약 50% 정도 1% 에서는 90% 정도의 슈퍼옥사이드 라디칼을 소거시키는 결과를 관찰하여 피부에서 흔히 일어나는 활성화 산소에 대한 노화를 방지하는데 큰 도움이 될 것이다.

**퀘르세틴의 함량증가**

항산화효과[25,26], 항혈액응고작용[8], 항암효과[1,16]가 있다고 보고 되어있는 퀘르세틴의 함량증가를 측정하기 위하여 포도와 오이즙액에 동충하초 균사체를 15일간 배양하여 HPLC를 실시하였다. Solvent A (AcOH-H<sub>2</sub>O, 2 : 98, v/v) : solvent B (CH<sub>3</sub>CN - AcOH - H<sub>2</sub>O, 50 : 2 : 48, v/v)의 혼합용매를 사용하여 isocratic elution 하였을 때 가장 좋은 분석결과를 얻었으며, 이때의 chromatography를 통한 퀘르세틴의 함량증가는 Fig. 4에서와 같이 최초 배양전의 함량보다 15일 배양후의 퀘르세틴 함량이 약 15배 이상 증가한 것을 확인 할 수 있었다. 이는 동충하초 균사체가 배양됨에 따라 포도와 오이즙액을 이용하여 퀘르세틴의 농도를 증가시키는 것으로 판단할 수 있었다.

**피부일차자극시험**

피험자 30명에 대하여 실시한 피부침포시험의 검사결과는 전체 피험자 중 시험물질 원액 및 50% 희석액에 대해 피부 자극 반응이 관찰된 피험자는 Table 2에서와 같이 전혀 확인할 수 없었다. 이 결과에 의해 포도와 오이즙액에 동충하초 균사체의 배양액 추출물에 대한 피부의 자극반응과 독성을

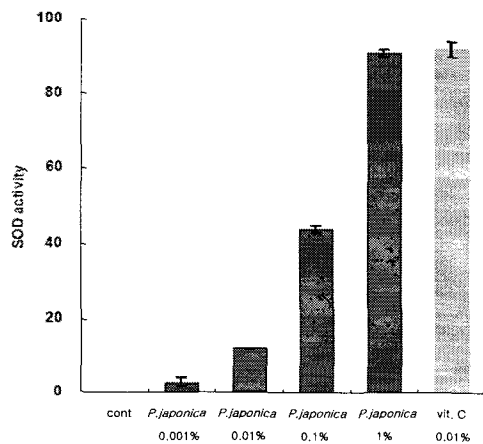


Fig. 3. Comparison of anti-oxidative activity.

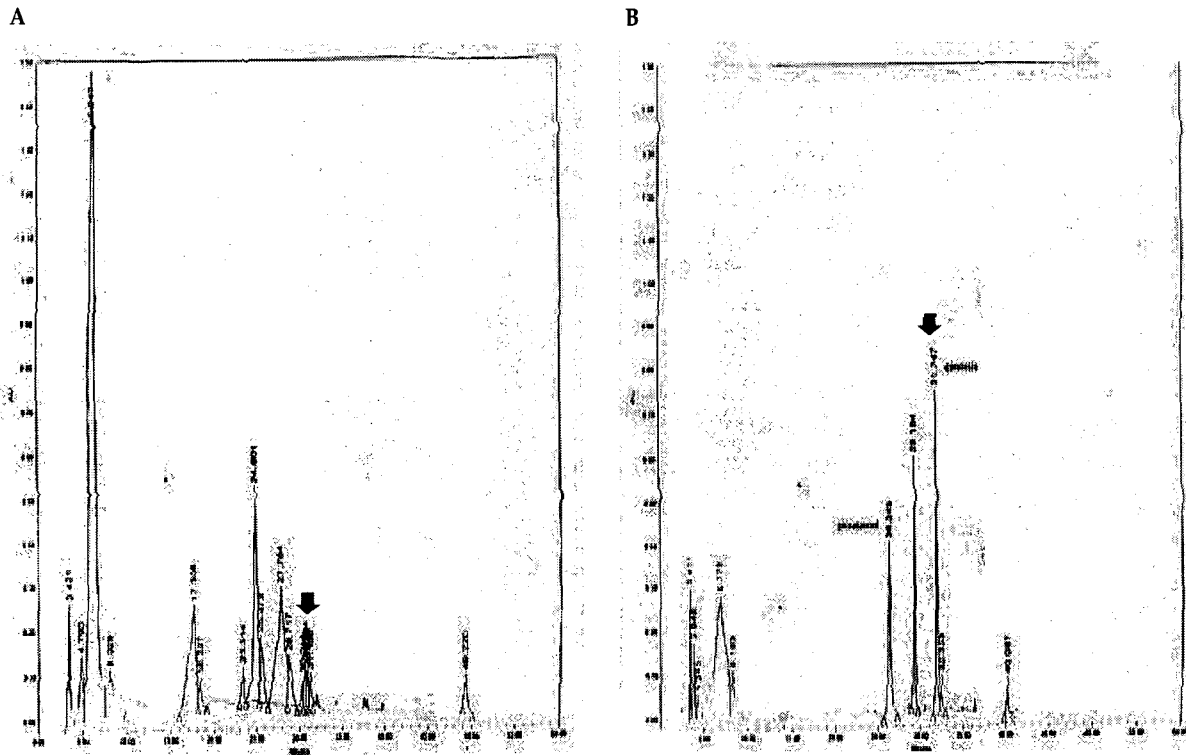


Fig. 4. Change of quercetin in mycelium-free culture broth of *Paecilomyces japonica*.

A: Before culture, B: After culture

\*Arrow indicates quercetin

전혀 찾아볼 수 없었으므로 화장품의 원료로서의 사용시 피부에 대한 안전성이 매우 높은 것으로 판단된다.

### 요 약

포도와 오이즙액에 동충하초 균사체 배양액을 화장품으로서의 이용가능성을 조사하였다.

콜라겐 생성촉진 효과에서는 사람의 섬유아세포에서 시험물질 0.1~0.5% 농도에서 콜라겐 생합성을 증가시키는 것을 관찰하여 동충하초 균사체 배양액은 적절한 농도에서 세포내 콜라겐 생성을 증가시키는 것으로 판단하였다. 포도와 오이즙액에 동충하초 균사체 배양액의 항산화효과에서는 항산화제인 Vit. C와 함께 SOD 활성능을 측정할 결과 동충하초 균사체 배양액이 0.01% 부터 1.0% 범위에서 농도의존적으로 SOD 활성을 증가시켜 0.1% 에서는 약 50% 정도 1.0% 에서는 90% 정도의 슈퍼옥사이드 라디칼을 소거시키는 것으로 나타났다. 항 혈액응고제로 알려진 퀘르세틴의 함량증가에서는 최초 포도와 오이즙액보다 배양 후의 농도가 약 15배 이상 증가하여 피부의 항 혈액응고에도 효과가 있을 것으로 판단되며, 이를 인체에 대한 자극시험을 실시한 결과 30명의 피검자 모두에게서 피부자극이 전혀 일어나지 않음을 확인

하여 인체에 무해한 것으로 판단되었다.

따라서 포도와 오이즙액에 동충하초 균사체 배양액은 피부에 대한 부작용이 전혀 없으며 주름개선효과 및 항산화 활성을 갖는 기능성 화장품재료로서의 이용 가치가 매우 높을 것으로 사료된다.

### 감사의 글

본 연구는 경남지방중소기업청에서 시행하는 중소기업기술폭신개발사업(과제번호 : S0403212- J1546620-10000011)에 의해 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

### 참고 문헌

1. Anna, G. W., W. Hester, H. Laura, T. Boena, M. Jac, M. J. G. Aarts and L. M. C. M. Rietjens. 2003. The role of quinone reductase(NQO1) and quinone chemistry in quercetin cytotoxicity. *Toxicology in Vitro* **17(4)**, 423-431.
2. Cho, H. J., M. J. Shim, E. C. Choi, B. K. Kim. 1988. Studies on Constituents of Higher Fungi of Korea (57) Comparison of Various Antitumor Constituents of *Coriolus versicolor*. *Kor. J. Mycol.* **16(3)**, 162-174.
3. CTFA Safety Testing Guideline. 1981. The Cosmetic,

- Toiletry and Fragrance Association, Inc. Washington D, C. 20023.
4. CTFA Safety Testing Guideline. 1991. The Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association, Inc. Washington D, C. 20023.
  5. Garrel, C and M. Fontecave. 1995. Nitric Oxide. *Chemistry and Biology Analysis of Free Radicals in Biological Systems* 21-35.
  6. Gerald, R., D. Peter, S. P. T. Weinberg, G. A. Maria, B. A. Ewins, T. Rufus, M. M. Anne, B. Nigel, F. Brian, S. Matsugo. 2004. Sulfation of genistein alters its antioxidant properties and its effect on platelet aggregation and monocyte and endothelial function. *Biochimica et Biophysica Acta(BBA)-General Subjects In Press Corrected Proof* **25635**, 9-17.
  7. Ha, Y. D. 2001. Antitumoral, Antioxidant and Antimicrobial Activities of Solvent Fractions from *Grifola umbellatus*. *Korean J. Postharvest Sci. Technol.* **8(40)**, 481-487.
  8. Hladovec, J. 1977. Antithrombotic effect of some flavonoids alone and combined with acetylsalicylic acid. *Arzneim, Forsch.* **27**, 1989.
  9. Hogg, N. 1995. Pro-oxidant and antioxidant effects of nitric oxide. *Analysis of Free Radicals in Biological Systems* 37-49.
  10. Jeong, E. J. 1998. Antioxidative and Nitrite-scavenging Effects of Solvent Extracts from *Gyrophora esculenta*. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* **11**, 426-430.
  11. Kim, M. J., J. Y. Kim, S. W. Choi, J. T. Hong and K. S. Yoon. 2004. Anti-wrinkle effect of Safflower(*Cathamus tinctorius*) seed extract. *J. Soc. Cosmet Scientists Korea* **30(1)**, 15-22.
  12. Kim, M. N., S. W. Oh, D. S. Lee, S. S. Ham. 2001. Antioxidative and Antimutagenic Effects of the Ethanol Extract from *Cordyceps militaris*. *Korean J. Postharvest Sci. Technol.* **8**, 109-117.
  13. Kim, S. W. 1998. Studies on Anti - Microbial and Anti - Cancer Functions of Polysaccharide Extracted from *Ganoderma lucidum*. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* **27(6)**, 1183-1188.
  14. Kwon, S. H., H. J. Woo, D. S. Han, M. K. Kim. 2001. Effect of Dried Powders and Water Extracts of *Paecilomyces Tenuipes* and *Cordyceps Militaris* on Lipid Metabolism, Antioxidative Capacity and Immune Status in Rats. *Korean J. Nutrition Society* **34**, 271-284.
  15. Niitsu, Y., N. Ito, K. Kohda, M. Owada, K. Morita, S. Sato, N. Watanabe, Y. Kohgo, I. Urushizaki. 1988. Immunohistochemical identification of type I procollagen in tumor cells of scirrhous adenocarcinoma of the stomach. *Br. J. Cancer* **57(1)**, 79-82.
  16. Park, C., H. S. So, C. H. Shin, S. H. Baek, B. S. Moon, S. H. Shin, H. S. Lee, D. W. Lee and R. Park. 2003. Quercetin protects the hydrogen peroxide-induced apoptosis via inhibition of mitochondrial dysfunction in H9c2 cardiomyoblast cells. *Biochemical Pharmacology* **66(7)**, 1278-1295.
  17. Pierre, J. L. 1995. Chemistry of dioxygen and its activated species. *Analysis of Free Radicals in Biological Systems* 1-10.
  18. Rice Evans, C. A. 1994. Formation of free radicals and mechanisms of action in normal biochemical processes and pathological states. In *Free Radical Damage and Its Control Elsevier* 131-153.
  19. Sies, H. 1986. Biochemistry of oxidative stress. *Angewandte Chem.* **25**, 1058-107.
  20. Sung, J. M., H. K. Lee, Y. J. Yoo, Y. S. Choi, S. H. Kim, Y. O. Kim and G. H. Sung. 1998. Classification of *Cordyceps* Species Based on Protein Banding Pattern. *Kor. J. Mycol.* **26**, 1-7.
  21. Sutherland, M. W., B. A. Learmonth. 1997. The tetrazolium dyes MTS and XTT provide new quantitative assays for superoxide and superoxide dismutase. *Free Radic. Res.* **27(3)**, 283-289.
  22. Uitto, J. 1986. Connective tissue biochemistry of the aging dermis: Age-related alterations in collagen and elastin. *Dermatol. Clin.* **4**, 433-446.
  23. Wasser, S. P and A. L. Weis. 1999. Therapeutic effects of substances occurring in higher Basidiomycetes mushroom. a modern perspective, *Critical Rev. Immunol.* **19**, 65-96.
  24. Witt, E. H., P. Motchnik and L. Packer. 1993. Evidence for UV light as an oxidative stressor in skin. *Oxidative Stress in Dermatology* 29-47.
  25. Yoon, I., J. H. Wee, J. H. Moon, T. H. Ahn and K. H. Park. 2003. Isolation and identification of quercetin with antioxidative activity from the fruits of *Rubus coreanum* Miquel. *Korean J. Food Sci. Technol.* **35(1)**, 499-502.
  26. Zhou, J., F. W. Liu, J. Y. Wang, N. Tang. 2001. Synthesis, characterization, antioxidative and antitumor activities of solid quercetin rare earth(III) complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry* **83**, 41-48.
  27. 한대석, 송효남, 김상희. 1999. 동충하초: 새로운 기능성식품 소재. **32**, 56-63. 식품과학과 산업.