

## NC/Nga 마우스에서 생약 복합 조성물 YJ-1의 아토피성 피부염 치료 효능

이금선 · 이기만 · 심홍 · 김진홍\* · 정재훈\*\* · 강태진#

삼육대학교 약학대학, 만성병 연구소, \*(주) YJbio, \*\*삼육대학교 약학대학, 의명신경과학연구소  
(Received January 20, 2012; Revised February 22, 2012; Accepted March 6, 2012)

### Effects of Herbal Complex, YJ-1, on Atopic Dermatitis in NC/Nga Mice Model

Geum Seon Lee, Ki Man Lee, Hong Shim, Jin Hong Kim\*, Jae Hoon Cheong\*\* and Tae Jin Kang#

College of Pharmacy & Institute of Chronic Disease, Sahmyook University, Seoul 139-742, Korea

\*Yeun Jung Bio Co., Seoul 130-070, Korea

\*\*College of Pharmacy & Uimyoung Research Institute for Neuroscience, Sahmyook University, Seoul 139-742, Korea

**Abstract** — This study was conducted to determine if YJ-1, a novel herbal complex from a mixture of six oriental herbs (Hydnocarpus Semen, Sesami Semen, Dictamnini Radicis Cortex, Momordicae Semen, Xanthii Fructus, and Sophorae Radix), has therapeutic properties for the treatment of atopic dermatitis (AD). Using AD like symptom-induced NC/Nga mice by 1-chloro 2,4-dinitrobenzene (DNCB), the effectiveness of YJ-1 on AD was evaluated. Elidel cream® (1% pimecrolimus) was used as a control. Dermal application of YJ-1 reduced major clinical signs of AD such as erythema, pruritus, lichenification, edema/escoriations, and dryness. Interestingly, YJ-1 more improved AD-related symptoms including decrease of spleen weight, IL-4, and IgE level in the serum as well as reduction of scratching counts and clinical skin severity in the NC/Nga AD mouse model. Especially, treatment of YJ-1 at 20% in NC/Nga mice more effected than Elidel cream. These results suggest that the ointment of YJ-1 may enhance the process of AD healing by alleviating allergic reaction and has potential for therapeutic reagent for the treatment of AD.

**Keywords** □ atopic dermatitis, IgE, herbal complex, pimecrolimus

인체의 면역체계는 숙주와 외부항원을 적절히 구별하여 자가 항원을 인식하는 면역세포는 선택적으로 제거되고 면역 반응의 조건이 충족되지 않았을 때는 알레르기(allergy)를 유도하여 숙주를 보호한다.<sup>1,2)</sup> 아토피 피부염(atopic dermatitis, AD)은 과민반응(hypersensitivity) 중 알레르기 기전에 의한 만성질환으로 다양한 면역학적 이상과 이로 인한 다양한 속발 증상도 갖고 있는 재발성의 습관성 질환이다.<sup>3,4)</sup> 아토피 질병의 초기 단계에서는 Th2 유형의 T 세포들에 의해 IL-4와 IL-10이 과도하게 분비되고, 따라서 IL-12가 불안정하게 생산하게 되어 IFN- $\gamma$  분비가 감소된다.<sup>5)</sup> 외부항원에 대한 IgE가 합성되면 비만세포(mast cell)와 호염구(basophil)를 활성화 시키게 되고, 이 세포는 즉각적인 피부 반응에 관여하여 알레르기 항원의 재 노출 시 나타나는 소양증과 홍반을 나타내게 되는 것과 관련이 있으며<sup>6)</sup> 랑게르한스(Langerhans) 세포의 활성 증가, 비만세포의 증가나 활성화 등도

아토피 피부염 발생에 관여하게 된다.<sup>7)</sup> 일반적으로 아토피 피부염의 임상적 증증도가 심해질수록 혈청 IgE가 증가되고 히스타민(histamine) 등의 화학매개 물질에 의해 말초혈액 내의 호산구(eosinophil) 수치의 증가가 관찰된다고 한다. 아토피 피부염 병변의 조직학적 특징은 표피의 변성과 진피의 호산구를 포함하는 염증성 세포의 침윤을 들 수 있다.<sup>8,9)</sup> 또한 아토피 피부염의 정확한 병인 중 피부 장벽의 기능 이상이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.<sup>9,10)</sup> 피부는 외부환경과 체내의 경계를 이루면서 수많은 항원과 접촉할 기회를 갖는데 피부의 과민반응과 소양증에 대한 억지값의 감소로 인해 환자의 피부에서는 각종 사이토카인(cytokine)의 분비가 유발된다. 아토피 피부염 환자는 아토피 피부염에 존재하는 세라미데이즈(ceramidase)에 의해 합성된 세라미이드(ceramide)의 분해가 촉진됨으로 피부가 건조하게 되고 이로 인하여 심한 소양증을 유발시키고 염증반응과 관련 있는 사이토카인의 분비를 유도하여 염증반응을 가중시킨다.<sup>7)</sup> 또한 굵은 행위도 피부장벽 기능을 손상시켜 Th2 염증 반응으로 유발 된 피부에 포도상구균의 결합을 촉진시키며 세균, 진균, 바이러스 등에 대한 숙주면역에 필요한  $\beta$ -defensine과 같은 항균

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 02-3399-1608 (팩스) 02-3399-1617  
(E-mail) kangtj@syu.ac.kr

렘타이드가 결핍되어 상태를 악화시키게 된다.<sup>7)</sup> 지금까지 병인으로 알려진 아토피 피부염의 병태생리에 면역적 결합이나 유전적 요인 이외에도 대기오염이나 가공식품 등에 포함된 화학성분이나 미생물, 각종 스트레스 등도 중요한 역할을 한다고 보고되고 있고,<sup>11)</sup> 특히 최근 20~30년간 아토피 피부염의 현저한 증가 원인으로 집먼지 진드기 등과 같은 실외 및 실내 알레르겐에 노출이 늘어난 것과 모유 수유 감소 등과 같은 식생활 습관이 변화된 것을 들 수 있다.<sup>12,13)</sup> 염증, 소양감 조절과 2차 병변의 발생 방지를 목적으로 하는 아토피 피부염의 치료를 위해 보습제, 식이 조절, 항히스타민제, 항생제와 함께 스테로이드 외용제가 흔히 사용된다. 그러나 스테로이드의 장기간 사용 시 피부의 위축이 나타나고 소아 환자에서 성장지연의 가능성 등 각종 부작용 문제가 제기되고 있어 새로운 치료 방법에 대한 필요성이 증가하고 있다.<sup>12,14,15)</sup> 그 외에 자외선 요법을 통한 DNA 합성 억제, 세포 과증식 억제 및 염증 억제에 초점을 맞추어 치료하고 있으나 치료과정에 여러 부작용들이 발현되고 근본적인 치유를 기대하기 어려운 실정이다.<sup>16)</sup> 그러므로 안전성이 확보된 새로운 아토피 피부염 치료제 개발이 시급한 상태이다.

아토피 피부염 관련 연구는 천연물과 한방물질 등을 이용하여 아토피 증상을 호전 또는 개선시키며 아토피를 억제하는 효과에 대한 연구와 알레르기 염증 반응 등에 대한 연구들이 국내에서도 수행 되어졌고,<sup>14,16-19)</sup> 또한 최근 아토피 피부염 및 건선염 환자의 표피에서 자연보습인자의 수치감소 보고와 더불어 피부의 건조화 방지는 피부의 건강과 밀접한 관련이 있을 수 있다는 보고에 따라 특정 영양소나 이를 다량 함유한 식이 소재의 피부에 대한 효능연구도 국내외로 활발히 진행되고 있다.<sup>20)</sup> 과거에는 식품 성분 분석으로 특정 영양소나 기능성이 있는 신소재를 따로 분리해 내어 약의 개념으로 복용하는 방식으로 건강 보충제들이 개발되고 시판되어 왔으나 최근 들어서는 기능성 효능이 입증된 식품의 추출물질을 첨가하여 개발하는 건강 기능성 식품 또는 기능성화장품이 주목을 받고 있다.<sup>12)</sup> 그러나 많은 연구에도 불구하고 아직까지 획기적인 아토피 치료제가 개발되지 않은 실정이다. 이에 본 연구에서는 민간에서 피부질환의 예방과 치료에 사용되어온 생약 혼합 조성물인 YJ-1의 효능을 검색하여 아토피성 피부염 동물모델(NC/Nga 마우스)에서 피부염 치료효능에 대해 평가함으로써 아토피 관련 제품으로의 개발 가능성을 확인하고자 하였다.

### 실험방법

#### 실험재료

클로로디니트로벤젠(1-chloro 2,4-dinitrobenzene, DNCB)은 시그마 알드리치 코리아(Yongin, Korea)에서, 양성대조 물질로 2차 아토피 피부염 치료제로 사용되고 있는 엘리델 크림(Elidel®

cream, pimecrolimus 1%, (주)한국 노바티스사)을 구입하여 사용하였다. 테가덤(Tegaderm film)은 3M Health Care(St. Paul, MN, USA)에서, thiopental sodium은 중외제약(주)(Anyang, Korea)에서 구입하여 사용하였다.

#### 생약 혼합물 YJ-1의 제조

원료로 사용된 대풍자, 호미자, 백선피, 목별자, 창이자 및 고삼은 경동시장(Seoul, Korea)에서 구입하여 사용하였으며 각 원료를 칭량하여 물 1000 ml와 함께 추출기에 넣고 100°C, 3시간 추출하여 1000 ml로 한 액을 여과하였으며 다음과 같은 재료를 첨가하여 제조하였다; 1) 유상 White petrolatum, Polyoxy 20 cetostearyl ether, Cetostearyl alcohol, Liquid paraffin, 2) 수상 Extract, 인산(H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), 인산이수소나트륨(NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>), 정제수(적량).

제조 방법은 유상원료 및 수상원료를 각각 용기에 넣고 80°C, 가온 용해 후 수상 용해물에 유상 용해물을 넣고 혼합 교반하였다. Homo-mixer로 3600 rpm, 10분간 작동하여 혼합한 후 실온으로 냉각하면서 계속 교반하였으며 냉각이 마치면 튜브에 충전하여 YJ-1의 제조를 완료하였다.

#### 실험동물

4주령의 NC/Nga 마우스(18~20 g)를 (주)중앙실험동물(Seoul, Korea)로부터 구입하여 삼육대학교 의명신경과학연구소 동물실에서 약 7일간 적응시켜 사용하였다. 사료와 물은 자유롭게 섭취하도록 하였고 온도, 습도 및 명암주기는 각각 23±2°C, 55±10% 및 12시간으로 자동 조절되도록 하였다. 안정화된 NC/Nga 마우스를 아토피 비유발군(정상군), 시험물질 투여군과 양성대조군으로 분류하여 시험을 실시하였다.

#### 사료 섭취량 및 체중 측정

실험동물의 식이량과 음수량을 3일 간격으로 측정하였으며 체중 역시 3일 간격으로 전자저울(CP224S, Sartorius, Germany)을 이용하여 측정하였다.

#### 아토피 피부염의 유발

안정화 기간이 지난 후 마우스 등의 귀 하단부에서부터 꼬리 상단부까지 제모하고 1% DNCB 용액(아세톤 : 올리브오일 = 3 : 1) 200 µl를 제모 부위에 도포하여 피부감작을 유도하였다. 도포 4일 후, 1주일에 3회씩 5주간 0.4% DNCB 용액 150 µl를 재도포하여 아토피성 피부염을 유발시켰다.<sup>21-23)</sup>

#### YJ-1의 처치

DNCB 처리를 종료한 후, 각 마우스에게 관찰 평가 된 아토피 유발 점수를 부과하여 군을 분리하였다. 아토피 비유발군, 음성

대조군, 시험물질 도포군과 양성 대조군으로 분류한 후, 대조군에는 0%의 YJ-1을, 시험물질 처치군에는 2.5, 5, 10, 20, 40%를 함유한 YJ-1 연고를 1일 1회 1주일 동안 등 부위에 붓을 이용하여 도포하였으며, 양성대조군의 동물에는 엘리델 크림을 도포하였다.

### Scratching behavior

YJ-1 투여 후 1일, 3일, 7일이 되는 시점에 관찰하였다. YJ-1 투여 한 시간 전과 투여 후 30분부터 한 시간 동안 긁는 횟수 (scratching counts)를 측정하였다.<sup>24)</sup>

### 관능 평가 시험 및 비장 무게의 측정

관능평가시험은 일반적으로 사용되는 임상적 육안 평가방법으로서 아토피 피부염의 심각성 정도를 측정하기 위해 5가지 항목을 각각 평가한 점수의 총 합으로 나타내었다. 홍반(erythema), 가려움과 건조피부(Pruritus & Dry Skin), 부종과 혈종(Edema & escoriation), 깃무름(Erosion), 그리고 태선화(Lichenification)의 평가항목으로 나누어지며, 각각의 항목을 없음(0), 약함(1), 보통(2), 심함(3)으로 채점, 합산한 후 0점에서 15점 사이의 점수를 부여하였다.<sup>25)</sup> 실험 종료일인 7일째 되는 날에 마우스를 희생시킨 다음 비장을 꺼내어 무게를 측정하였다.

### 혈장 IgE와 IL-4 함량의 측정

YJ-1 투여 7일째 되는 날에 마우스의 심장 혈액을 채취하여 3,500 rpm, 7분 동안 원심분리 후 혈청을 얻어 -80°C에 보관했다가 IgE와 IL-4에 대한 ELISA kit(BD pharmingen, Franklin Lakes, NJ, USA)를 이용하여 그 함량을 측정하였다.

### 통계처리

모든 데이터는 ANOVA(one way analysis of variance)를 이용하여 통계 분석하였고, Post-hoc test로 Newman-Keuls Test를 사용하여  $p < 0.05$  이하에서 유의성 검정을 실시하였다.

## 실험결과 및 고찰

주로 유아기에 발병하여 사춘기 전에 대부분의 증상이 소실되는 것으로 알려졌으나, 최근 성인에서도 아토피 피부염 환자가 증가하는 추세를 보이며 그 증상이 계속되어 사회생활에 어려움을 겪는 등 사회적 문제가 되고 있다.<sup>26,27)</sup> 아토피 피부염은 피부 건조화뿐만 아니라 표피 과증식, 염증 등의 여러 증상을 동반하게 되는데 부신피질 호르몬 제제나 자외선 요법, 염증억제나 세포 과증식 억제 방법과 같은 치료법들은 여러 부작용을 수반하고 있고 근본적인 치료를 기대할 수 없는 실정이다.<sup>8)</sup> 대표적인 2차성 아토피 피부염 치료제로 사용 중인 피메코로리무스 성

분의 엘리델 크림은 높은 판매액을 기록하는 면역억제제이지만 최근 유·소아에서의 발암가능성 등 여러 부작용 사례가 미국 FDA에 보고되어 조심스러운 처방이 권고되고 있으며, 부핵사막 성분의 또 다른 아토피 피부염 치료제는 심한 피부 부작용을 초래하여 치료 시장에서 퇴출되었다. 또한 현재 아토피 피부염 치료제로 사용되고 있는 항히스타민제, 항생제 등은 각각 인체에 심각한 부작용을 초래할 수 있어 지속적인 사용은 어려울 것이며 스테로이드 기반 물질들은 심각한 부작용 때문에 의약품 외에 사용이 극히 제한되고 있는 실정이다. 그러므로 안전성이 확보된 새로운 아토피 피부염 치료제 개발이 시급한 상태이다. 본 연구에서는 이러한 과정에서 나타나는 피부소양감, 피부변형 정도와 혈 중 IL-4, IgE 함량 등을 근거로 아토피성 피부염 정도를 평가하였다.

### 음수량, 식이량 및 체중변화(water consumption, food intake and changes of body weight)

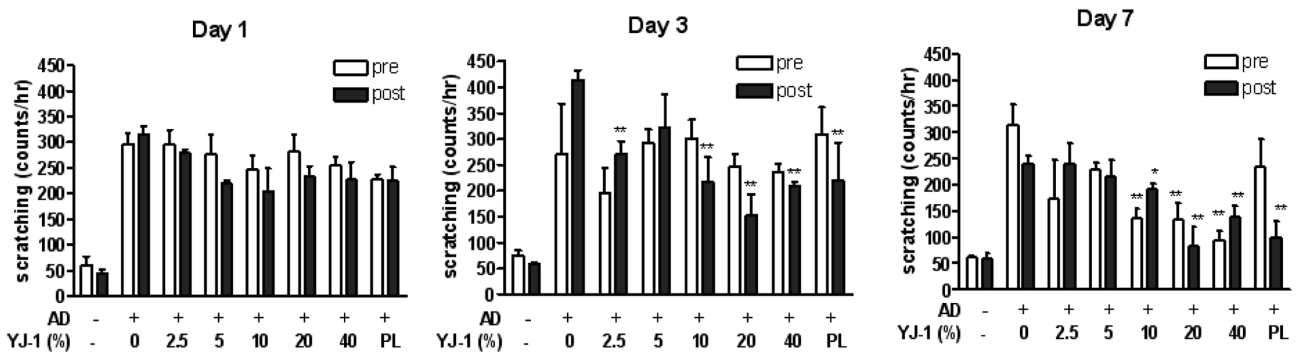
DNCB 처치로 피부염을 유발시킨 이후부터 일주일에 2회 음수량과 식이량을 측정하였으며 YJ-1을 처치한 후 시험 기간 동안 실험동물들의 7일 평균 음수량과 사료섭취량은 유의성 있는 차이를 나타내지 않았으며, 아토피성 피부염의 유발이나 YJ-1의 투여에 의한 체중 증가 또한 유의적인 변화는 나타나지 않았다 (data not shown).

### Scratching behavior test

아토피성 피부염의 임상 증상 중 하나인 염증 부위를 긁는 행동의 수를 측정하였다. 아토피 피부염 유발은 1시간 동안 병변 부위를 약 300회 긁게 만들었고 이러한 현상은 YJ-1 처치 전까지 계속되었으며 YJ-1 처치 후 3일부터 긁는 횟수가 평균 250회로 감소( $p < 0.05$ )하기 시작하여 7일째에는 YJ-1 투여군의 전 용량군에서 아토피 유발 대조군에 비해 긁는 횟수가 유의하게 감소하였다. 특히, 20, 40%의 YJ-1 도포군에서는 긁는 횟수가 평균 100회로 감소하였으며( $p < 0.01$ ), 그 감소 효과는 양성대조군으로 사용된 엘리델 크림과 비교하였을 때 그 효과가 유사하거나 더 우수하였다(Fig. 1). 그러나 YJ-1 처치 전(pre)과 처치 후(post) 1시간 동안 긁는 횟수를 비교한 결과 20% 농도에서만 YJ-1 처치 후 긁는 횟수가 감소하였으나 나머지 농도에서는 처치 전과 처치 후의 긁는 횟수에 큰 차이가 없었다.

### 관능 평가 시험

아토피성 피부염이 발병하면 과민 반응으로 인해 피부를 긁거나 문지르게 되고 이는 홍반이나 태선, 깃무름, 가려움증 등을 동반한 염증반응을 심화시키고,<sup>4,5)</sup> 피부 장벽의 기능을 손상시켜서 여러 항원들과 자극물들의 피부내로의 침투를 용이하게 만들며, 심한 소양증을 유발시켜 염증반응이 가중되는 악

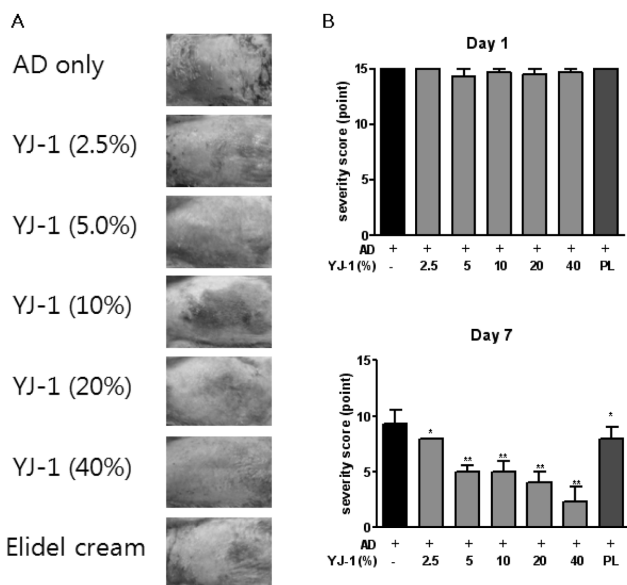


**Fig. 1** – Effect of YJ-1 on scratching behaviour in NC/Nga mice during experiment (n=4~6). Data are expressed as the mean±S.E.M. of scratch behaviour for 1 hr before (pre) or after (post) treatment of YJ-1 (\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$  versus non-treatment control group). PL means Elidel® cream with pimecrolimus.

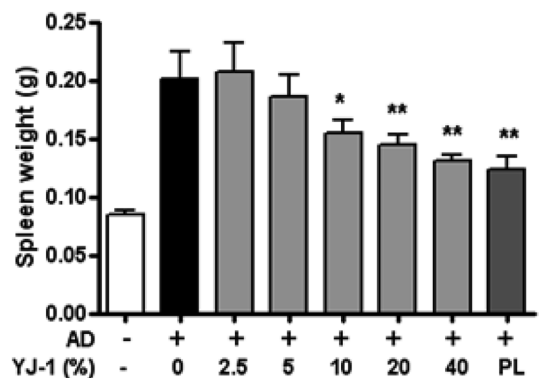
순환이 발생하게 된다.<sup>1)</sup> YJ-1은 그러한 아토피 피부염 증상을 완화시키는 효과를 보여주었다(Fig. 2). 이러한 효과는 사용된 각 생약 성분의 항염증 및 면역억제 효능에 기인한 것으로 사려된다.

YJ-1 처치 후 7일 째 농도 의존적으로 아토피성 피부염 치료 효능을 확인하였으며(Fig. 2A), 아토피 피부염의 여러 증상들을 점수화하여 종합, 관찰하는 관능평가 시험 결과, 처치 7일 째 YJ-1 도포군의 아토피성 피부염 점수가 대조군에 비해 유의성 있게 감소하였다(Fig. 2B). 아토피 피부염이 유발된 마우스의 관능평가 점수는 평균 15점에서 시작되었고 3일 째에 비처치군에서의 점수는 평균 13점이었으나 YJ-1 처치 군에서는 모든 농도에서

감소하기 시작하여 평균 10~12의 점수를 보여주었다. 처치 후 7일 째 비처치군이 자연치유로 관능평가 점수가 10점 이하로 감소하여 평균 9.3의 점수를 보여주었으나 반면 YJ-1 5%의 농도 이상에서 양성대조군인 엘리델 크림의 효능과 유사하게 나타나 그 점수가 5점 이하로 감소하였다. 비처치군과 비교하여 YJ-1 처치 군에서 태선을 제외한 나머지 평가지표인 홍반, 부종, 가려움증, 그리고 긁무름에 보다 더 좋은 효능을 보여주었으며 홍반 및 가려움증 항목에서는 0점의 최하점수를 보인 마우스가 많았다. 이는 YJ-1의 히스타민 분비 등에 대한 조절 기능과 관계가 있리라 짐작되며 추후의 연구에서는 YJ-1의 항 아토피 조절 기전에 대한 연구를 진행하고자 한다. 40%의 고 농도에서는 7일 째 모든 평가지표의 점수가 0을 나타내었으며 양성대조군으로 사용된 엘리델 크림(각 평가 항목 평균 점수 1~2)보다 더 좋은 효능을 보여주어 최근 부작용으로 사용에 주의를 요하는 엘리델 크림보다 안전성이 확보된 새로운 아토피성 피부염 치료제로서의 가능성을 나타내었다.



**Fig. 2** – Effect of YJ-1 on clinical skin feature (A) and severity score (B) of atopic dermatitis in NC/Nga mice (n=4~6). Data are expressed as the mean±S.E.M. of severity scores (\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$  versus non-treatment control group). PL means Elidel® cream with pimecrolimus.



**Fig. 3** – Effect of YJ-1 on spleen weight in NC/Nga mice with AD-like symptom. Data are expressed as the mean±S.E.M. of spleen weight on Day 7 after treatment with YJ-1 or Elidel cream (\*\*:  $p < 0.01$  versus non-treatment control group). PL means Elidel® cream with pimecrolimus.

### 비장 무게에 대한 YJ-1의 효과

DNCB 처치로 피부염을 유발시킨 마우스에서의 면역반응을 검토하기 위해 마지막 7일 쯤 마우스의 비장을 적출하여 무게를 측정하였다(Fig. 3). 그 결과 아토피성 피부염 유발군의 비장 무게는 정상 마우스군에 비해 약 2배 이상 증가하였고, YJ-1 처치군에서는 아토피성 피부염 유발군에 비해 각 비장 무게가 감소하여 10%, 20%, 40% YJ-1에서 각 23.2%, 28.3%, 그리고 35%의 감소율을 보여 주었다. 양성대조군으로 사용된 면역억제제인 엘리델 크림은 38.7%의 비장 무게 감소율을 보여 YJ-1 또한 면역억제를 억제하는 효과가 있으리라 짐작되었다.

### 혈 중 IL-4와 IgE 함량의 측정

아토피 피부염 발생 시 알레르기 유발 물질을 가장 먼저 인지하는 것은 피부에 존재하는 IgE이다.<sup>28,29)</sup> 아토피 피부염 환자의 IgE 농도는 대부분 아토피 피부염의 임상적 중증도가 심해질수록 증가되었다고 밝혀져 있다.<sup>5,14,22)</sup>

아토피 피부염의 발생으로 나타나는 대표적인 혈액학적 변화인 IL-4와 IgE를 지표로 관찰하였다. 혈 중 IL-4의 함량변화는 염증반응 및 면역반응의 정도를 예측할 수 있으며, 특히 IgE는 알레르기 반응의 정도를 나타내는 대표적인 지표인자로 알려져 있다. 아토피 피부염의 유발에 의해 혈 중 IL-4 농도가 증가하였으나 YJ-1 도포 및 엘리델 크림 도포 시 유의성 있게 감소하였고(Fig. 4A), IgE 역시 아토피 피부염의 유발에 의해 그 혈 중 농도가 증가하였으나 YJ-1의 모든 농도를 처치하였을 때 유의성 있게 회복되어 5%의 농도부터 엘리델 크림의 효과와 비교해서 유사하거나 더 강한 감소효과를 보여주었다(Fig. 4B). 이상의 결과는 알레르기 반응 억제작용을 통해 YJ-1이 아토피 피부염의 증상을 완화시킬 수 있음을 시사한다.

본 연구에서 나타난 YJ-1의 여러 아토피 피부염 치료 효능 가운데 하나는 IgE 및 IL-4 생성 억제 기능으로 이는 기타 천연 알레르기 질환의 증상을 완화시키는 효과를 기대할 수 있게 한다.

아토피성 피부염 환자의 말초혈액 단핵구(monocyte)를 시험관내에서 자극하면 정상인의 세포에 비해 IL-4 및 IgE 생성량은 증가하고 IFN- $\gamma$ 는 생산이 줄어 드는 경향이 있다. IL-4는 비만세포의 성장인자가 되고 이들 세포는 역으로 IL-4를 생산하는 것으로 알려져 있다. T 세포나 비만세포에서 생성된 IL-4는 비만세포의 수를 증가시켜 알레르기 과민반응을 유발할 수 있는데 이러한 T세포 비만세포, IL-4간의 연결고리에 의해 아토피 피부염에서 볼 수 있는 여러 임상증상들이 나타난다.<sup>28,30,31)</sup>

천연물을 이용한 우리나라에서의 아토피 피부염 관련 연구 중, 생약조성물(미치광이풀, 작약, 줄풀 등)이 흰쥐와 생쥐의 IgE의 수치를 낮추고 아토피 증상을 호전시키는 결과가 보고된 바 있고,<sup>14)</sup> 홍삼, 밤, 구기자 등에서 추출한 한방추출물에서도 아토피 증상이 호전된 연구 결과가 나와 있다.<sup>12)</sup> 장수상황버섯과 마황을 이용한 고체발효 추출물에서도 아토피를 억제하는 효과가 연구된 바 있고,<sup>18)</sup> 상업이 항 알레르기 염증 반응에 효과를 나타내는 등<sup>16)</sup>의 연구 결과와 실크단백질의 식이섭취에 의한 연구<sup>20)</sup> 등 천연물을 이용한 연구들이 진행되고 있는 상황이다. 그러나 많은 연구에도 불구하고 아직까지 획기적인 아토피 치료제가 개발되지 않은 실정이다. 이에 본 연구에서는 민간에서 피부질환의 예방과 치료에 사용되어온 한약 혼합 조성물인 YJ-1의 효능을 검색하여 아토피성 피부염 동물모델(NC/Nga 마우스)에서 피부염 치료효능에 대해 평가함으로써 아토피 관련 제품으로의 개발 가능성을 확인하고자 하였다.

본 연구 결과, 생약복합 조성물인 YJ-1의 항 아토피 효능을 확인하였으며 현재 아토피 피부염 치료제로 사용되고 있는 엘리델 크림에 비해 보다 더 우수한 효과를 보여주었다. 아토피 피부염의 발생 기전은 정확히 규명되지 않았기 때문에 그 치료제 개발 또한 쉬운 일은 아니다. 본 연구에서 나타난 YJ-1의 항 아토피 피부염 효능에 관한 기전 검색이 요구되는데 특히, 사용된 한방 조성물이 면역세포의 Th1, Th2 사이토카인 발현에 어떠한 영향을 미치는지 규명할 필요가 있다. 아울러 YJ-1의 어떤 성분이 항

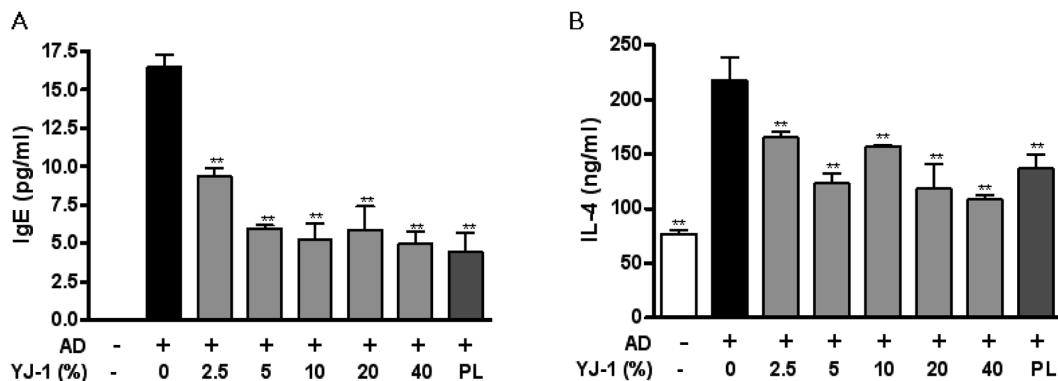


Fig. 4 – Effect of YJ-1 on level of serum IgE (A) and IL-4 (B) in NC/Nga mice (n=4~6). Data are expressed as the mean  $\pm$  S.E.M. of IL-4 and IgE levels on Day 7 after treatment with YJ-1 or Elidel cream (\*\*:  $p < 0.01$  versus non-treatment control group). PL means Elidel® cream with pimecrolimus.

아토피 피부염 효능을 가지는 지 성분 분석 또한 요구된다. 따라서 이후의 연구에서는 YJ-1의 주요 성분 분석과 작용 기전에 대하여 밝히는데 연구의 목표를 가지고자 한다.

## 결 론

NC/Nga 마우스 아토피 피부염 동물 모델에서 염증 부위를 긁는 행동의 횟수가 YJ-1 도포 7일 째에 전 용량군에서 아토피 유발군에 비해 현저하게 감소하였으며 고 농도인 20, 40%에서 그 감소 효능은 엘리텔 크림의 효능보다 더 우수하였다. 관능평가 시험결과 역시 YJ-1 도포 3일 째와 7일 째 도포군의 전용량에서 대조군에 비해 유의하게 감소하였다. 아토피성 피부염의 유발에 의해 비장의 무게, 혈 중 IgE 및 IL-4 수치가 증가하였으나, YJ-1의 도포에 의해 유의하게 감소하였고 그 효과는 알레르기 반응에 대한 면역 억제작용과 관련이 있음을 보여준다. YJ-1은 이미 복합 생약 조성물로서 민간에서 부작용 없이 안전하면서 아토피 증상을 완화시키는 효과를 가진 것으로 입증된 바, 본 연구결과를 통해 아토피 피부염의 새로운 치료제로서의 가능성을 확인하였다. YJ-1이 항 아토피 피부염 효능이 있는 것으로 확인되었지만 그 효능을 가진 성분이 무엇인지 또는 어떤 성분들의 복합 작용에 기인하는지는 확인되지 않았다. 그러므로 향후 연구를 통하여 YJ-1의 도포로 인한 아토피성 피부염 치료 효과가 어떤 성분에 기인하며 어떤 작용기전을 통하여 나타나는지 밝혀야 할 것이다.

## 감사의 말씀

본 논문은 연정바이오 연구비 지원(2011년)에 의하여 연구되었기에 감사드립니다.

## 참고문헌

- 1) Gonzalez-Rey, E., Chorny, A. and Delgado, M. : Regulation of immune tolerance by anti-inflammatory neuropeptides. *Nat. Rev. Immunol.* **7**, 52 (2007).
- 2) Jang, S. N., Kim, K. R., Yun, M. Y. and Kang, S. M. : The Effect of  $\gamma$ -PGA on NC/Nga mice a mouse model for mite antigen-induced atopic dermatitis. *Kor. J. Microbiol. Biotechnol.* **37**, 54 (2009).
- 3) Park, Y. M. : Advances in the pathophysiology of atopic dermatitis. *Pediatr. Allergy Respir. Dis. (Korea)* **16**, 191 (2006).
- 4) Hanifin, J. M. : Atopic dermatitis: broadening the perspective. *J. Am. Acad. Dermatol.* **51**, 23 (2004).
- 5) Matsumoto, M., Ra, C., Kawamoto, K., Sato, H., Itakura, A., Sawada, J., Ushio, H., Suto, H., Mitsuishi, K., Hikasa, Y. and

- Matsuda, H. : IgE hyperproduction through enhanced tyrosine phosphorylation of Janus kinase 3 in NC/Nga mice, a model for human atopic dermatitis. *J. Immunol.* **162**, 1056 (1999).
- 6) William, A. : Atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **53**, 87 (2005).
- 7) Park, Y. L. and Park, J. : Pathogenesis of atopic dermatitis. *Kor. J. Invest. Dermatol.* **14**, 68 (2007).
- 8) Leung, D. Y. : Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J. Allergy Clin. Immunol.* **105**, 860 (2000).
- 9) Sung, H. C., Lee, W. J., Lee, S. J. and Kim, D. W. : A study on the relationship of allergy-related laboratory findings with the clinical severity of atopic dermatitis. *Korean J. Dermatol.* **44**, 1054 (2006).
- 10) Schaefer, L. and Kragballe, K. : Abnormalities in epidermal lipid metabolism in patients with atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* **96**, 10 (1991).
- 11) Chung, Y. M., Kim, S., Kim, N., Lee, E. Y. and Choue, R. : Study of dietary fatty acid composition, and immune parameters in atopic dermatitis patients. *The Korean Nutrition Society* **38**, 521 (2005).
- 12) Young, H. T. and Choi, H. J. : Clinical efficacy of functional herbal extracts liquid in atopic dermatitis patients. *Korean J. Food & Nutr.* **18**, 381 (2005).
- 13) Cork, M. J., Robinson, D. A., Vasilopoulos, Y., Ferguson, A., Moustafa, M., MacGowan, A., Duff, G. W., Ward, S. J. and Tazi-Ahmini, R. : New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: Gene-environment interactions. *J. Allergy Clin. Immunol.* **118**, 3 (2006).
- 14) Lee, G. S., Dela Pena, I. C., Choi, J. Y., Yoon, S. Y., Choi, J. H., Kang, T. J., Oh, S. K. and Cheong, J. H. : Effect of SPZZC, a composition of herb extracts on atopic dermatitis in BALB/c and NC/Nga mouse. *Yakhak Hoeji* **52**, 232 (2008).
- 15) Zuberbier, T., Orlow, S. J., Paller, A. S., Taïeb, A., Allen, R., Hernanz-Hermosa, J. M., Ocampo-Candiani, J., Cox, M., Langeraar, J. and Simon, J. C. : Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **118**, 226 (2006).
- 16) Kim, K. H., Lee, J. Y. and Kim, D. G. : Effects of Mori Folium on the atopic dermatitis. *J. Kyung Hee Univ. Med. Cent.* **20**, 37 (2004).
- 17) Young, H. T. and Choi, H. J. : Clinical efficacy of functional herbal extracts liquid in atopic dermatitis patients. *Korean J. Food & Nutr.* **18**, 380 (2005).
- 18) Shin, Y. K., Heo, J. C., Lee, J. H. and Lee, S. H. : Analysis of the anti-allergic activities of active components produced by solid fermentation of *Phellinus baumii* and *Ephedra sinica*. *Korean J. Food Preserve* **17**, 297 (2010).
- 19) Choi, S. P., Kang, M. Y. and Nam, S. H. : Inhibitory activity of

- pigmented rice bran extract to the allergic inflammation in basophilic cell line and peritoneal mast cells. *J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem.* **48**, 222 (2005).
- 20) Kim, H., Park, K. H., Yeo, J. H., Lee, K. G., Jeong, D. H., Kim, S. H. and Cho, Y. : Dietary effect of silk protein sericin or fibroin on plasma and epidermal amino acid concentration of NC/Nga mice. *The Korean Nutrition Society* **39**, 521 (2006).
- 21) Norikazu, T., Iwao, A. and Michio, K. : Analysis of the spontaneous scratching behavior by NC/Nga mice: a possible approach to evaluate antipruritics for subjects with atopic dermatitis. *Eur. J. Pharmacol.* **471**, 223 (2003).
- 22) Matsuda, H., Watanabe, N., Geba, G. P., Sperl, J., Tsudzuki, M., and Hiroi, J. : Development of atopic dermatitis-like skin lesion with IgE hyperproduction in NC/Nga mice. *Int. Immunol.* **9**, 461 (1997).
- 23) Suto, H., Matsuda, H. and Mitsuishi, K. : NC/Nga mice: a mouse model for atopic dermatitis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **120**, 70 (1999).
- 24) Umeda, K., Noro, Y., Murakami, T., Tokime, K., Sugisaki, H., Yamanaka, K., Kurokawa, I., Kuno, K., Tsutsui, H., Nakanishi, K. and Mizutani, H. : A novel acoustic evaluation system of scratching in mouse dermatitis: rapid and specific detection of invisibly rapid scratch in an atopic dermatitis model mouse. *Life Sci.* **79**, 2144 (2006).
- 25) Suzuki, R., Shimizu, T., Kudo, T., Ohtsuka, Y., Yamashiro, Y. and Oshida, K. : Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids of dermatitis in NC/Nga mice. *Prostaglandins Leukot. Essent Fatty Acids* **66**, 435 (2002).
- 26) Choi, Y. S., You, C. E., Park, M. Y., Son, S. J. and Whang, K. U. : A study on clinical features and laboratory findings according to the severity of atopic dermatitis. *Korean J. Dermatol.* **44**, 824 (2006).
- 27) Kwon, J. A., Roh, K. Y., Koh, B. K. and Kim, J. W. : Clinical characteristics of adolescence and adult atopic dermatitis on Korea. *Korean J. Dermatol.* **42**, 949 (2004).
- 28) Jang, S. N., Kim, K. R., Yun, M. Y. and Kang, S. M. : The effect of  $\gamma$ -PGA on NC/Nga mice a mouse model for mite antigen-induced atopic dermatitis. *Kor. J. Microbiol. Biotechnol.* **37**, 53 (2009).
- 29) Watanabe, A., Mishima, H., Renzi, P. M., Xu, L. J., Hamid, Q. and Martin, J. G. : Transfer of allergic airway responses with antigen-primed CD4+ but not CD8+ Tcell in brown Norway rats. *J Clin. Invest.* **96**, 1303 (1995).
- 30) Chung, Y. M., Kim, S., Kim, N., Lee, E. and Choue, R. : Study of dietary fatty acid composition, and immune parameters in atopic dermatitis patients. *The Korean Nutrition Society* **38**, 521 (2005).
- 31) Mastrandrea, F. : The potential role of allergen-specific sublingual immunotherapy in atopic dermatitis. *Am. J. Clin. Dermatol.* **5**, 281 (2004).