

## 석류농축액의 광노화에 의한 주름 개선 효과

강수진<sup>1,2) #</sup> · 최범락<sup>3) #</sup> · 김승희<sup>3)</sup> · 이해연<sup>3)</sup> · 박혜림<sup>3)</sup> · 송창현<sup>2,4)</sup> · 박수진<sup>2,4)</sup> · 구세광<sup>2,4) \*</sup> · 이영준<sup>1,2) \*</sup>

<sup>1)</sup> 대구한의대학교 한의과대학 예방의학교실, <sup>2)</sup> 대구한의대학교 방제과학글로벌연구센터

<sup>3)</sup> ㈜건강사랑 연구소, <sup>4)</sup> 대구한의대학교 한의과대학 해부조직학교실

## Effect of pomegranate concentration solution on photoaging

Su Jin Kang<sup>1,2)</sup>, Beom Rak Choi<sup>3)</sup>, Seung Hee Kim<sup>3)</sup>, Hae Yeon Yi<sup>3)</sup>, Hye Rim Park<sup>3)</sup>,  
Chang Hyun Song<sup>2,4)</sup>, Soo Jin Park<sup>2,4)</sup>, Sae Kwang Ku<sup>2,4) \*</sup> & Young Joon Lee<sup>1,2) \*</sup>

<sup>1)</sup> Department of Preventive Medicine, College of Korean Medicine, Daegu Haany University

<sup>2)</sup> Medical Research Center for Globalization of Herbal Formulation, Daegu Haany University

<sup>3)</sup> Research Institute, Health-Love Co., Ltd.,

<sup>4)</sup> Department of Anatomy and Histology, College of Korean Medicine, Daegu Haany University

### Abstract

**Objective :** Solar ultraviolet (UV) light can cause photoaging of human skin. Many researchers have focused on effective prevention to mitigate the aging process. This study was aimed to investigate anti-wrinkle effects of pomegranate concentration solution (PCS) using photoaged hairless mouse model.

**Method :** To clarify the protective effect of PCS against UVB-induced photo-damage, water capacity was measured with transepidermal water loss (TEWL) in SKH-1 hairless mice. In addition, image of skin replicas was analyzed.

**Results :** Our results showed that the PCS treatment protects skin against UVB-induced photoaging, based on the parameters including moisture capacity and TEWL. According to visual assessment of skin replica, application of 1 ml/kg PCS inhibited UV-induced wrinkle formation in mice skin as compared to the vehicle-applied control mice.

**Conclusion :** Taken together, these results indicated that PCS could improve skin wrinkle formation induced by UVB irradiation in SHK-1 hairless mice. PCS could be applied as an anti-wrinkle agent.

**Key words :** photoaging, pomegranate concentration solution, SKH-1 hairless mice, anti-wrinkle agent

• 접수 : 2015년 3월 31일 • 수정접수 : 2015년 4월 3일 • 채택 : 2015년 4월 3일

\* 교신저자 : 구세광, 대구한의대학교 한의과대학 해부조직학교실, 경상북도 경산시 한의대로 1, 712-715

전화 : 053-819-1549, 팩스 : 053-819-1576, 전자우편 : gucci200@hanmail.net

이영준, 대구한의대학교 한의과대학 예방의학교실, 경상북도 경산시 한의대로 1, 712-715

전화 : 053-819-1299, 팩스 : 053-819-1576, 전자우편 : gksxntk@dhu.ac.kr

# 공동저자

## I. 서론

피부는 외부환경과 대응하는 일차적 기관으로서 독성물질, 미생물 및 자외선과 같은 유해인자로부터 몸을 보호하는 방어역할을 담당한다. 다른 한편으로, 피부는 내부의 특정 원인에 의한 변화를 밖으로 배출하거나 드러냄으로써 몸을 보호하기도 한다<sup>1,2)</sup>.

나이가 들어감에 따라 피부노화로 인해 피부기능이 퇴화되는데, 피부노화의 원인은 내인적 요인과 외인적 요인으로 나눌 수 있다. 그 중 외인적 요인으로는 광노화(photoaging)를 일으키는 자외선이 가장 대표적이라 할 수 있다. 외인성 노화는 햇빛에 장시간 노출되는 피부에서 나타나며 색소침착, 피부의 건조함, 탄력 감소, 피부 처짐, 그리고 잔주름 및 굵은 주름 등이 대표적이다. 반면 내인성 노화는 햇빛에 노출되지 않는 부위에서 상대적으로 경미한 피부 변화를 보인다<sup>3)</sup>.

피부노화의 대표적인 증상은 주름살로, 주름살의 발생기전은 아직까지 정확하게 밝혀지지는 않고 있다. 피부주름의 발생 원인을 밝혀내고 주름살을 완화시키는 방법을 찾기 위해 많은 과학자들의 연구는 계속되고 있는데, 현 시점에서는, 피부를 생성하는데 관여하는 교원질과 탄력섬유 등 기질단백질의 손상이 주름의 주요한 원인이라 여겨지고 있다<sup>4,5)</sup>. 또 다른 연구들에서는 유전인자, 호르몬 변화, 흡연, 그리고 산화적 손상 등이 관여할 것이라고 보고하고 있다<sup>6)</sup>.

인체 내에서 생성된 활성산소는 분자수준의 DNA, 단백질, 세포막, 그리고 생체조직을 손상시켜<sup>7-9)</sup> 염증 질환과 암, 간장장애, 동맥경화, 위염 등과 같은 다양한 질병을 일으킬 뿐만 아니라 피부노화의 한 원인인 것으로 알려져 있다<sup>10)</sup>. 이런 점에서, 피부 노화를 완화시키는데 있어서 항산화물질은 좋은 예방책이 될 수 있을 것으로 예상된다.

석류는 석류나무(*Punica granatum* L.)의 성숙한 열매로서, 여러 가지의 항산화물질이 다량 포함되어 있다. 석류 껍질에는 punicalagin과 punicalin의 가수분해성 타닌, gallic acid, ellagic acid 등의 탄닌산, lutelin, quercetin 등의 flavone 그리고 kampferol, flavonon, naringenin 등의 flavonol이 함유되어 있다<sup>11-14)</sup>. 이전 연구에서 석류는 열매와 껍질에는 고혈압과 동맥경화를 예방하는 효과가 있다고 보고되었으며<sup>15)</sup>, 다량 함유되어 있는 에스트로젠 대응성분에 의해

갱년기 장애, 생리 불순 등의 부인병에 효과가 있고<sup>16)</sup>, 뇌혈류를 개선하며, 비만을 예방하며<sup>17)</sup>, 혈중 total cholesterol, triglyceride, phospholipid 농도를 감소시킨다고 보고하였다<sup>18)</sup>. 또한 석류 추출물은 다양한 암세포 성장 억제효능이 있음이 보고되었다<sup>19,20)</sup>.

이전 연구에서는 세포실험을 통해 석류농축액이 hyaluronan 생성 증가를 통해 효과적으로 pro-collagenase, elastase 활성 및 melanin의 생성을 억제시키는 것이 관찰되었으며<sup>11)</sup>, 피부보습 효과도 있을 것이라 예상되어, 본 연구에서는 암컷 SKH-1 hairless mice를 이용하여 UVB 조사에 의해 나타나는 주름, 보습력 감소 등에 대한 영향을 피부주형 replica 분석, 수분량, 경피수분손실량(transepidermal water loss TEWL) 측정을 실시하여 석류농축액의 광노화에 대한 효과를 조사하고자 한다.

## II. 연구방법

### 1. 시험물질

석류농축액은 건강사랑으로부터 제공받아 사용하였다. 농축액에 포함된 주요 성분분석은 건강사랑에서 수행하였다(Table 1). 석류농축액은 실험 전까지 4℃에서 보관되었고, 실험에 사용된 농축액 농도는 증류수에 희석하여 사용하였다.

Table 1. Major component of Pomegranate concentration solution

Component	Dose (mg/g)
Ellagic acid	2,31

### 2. 실험 동물

SKH-1 hairless 마우스는 SLC, Inc. (Kotoh-cho, Hamamatsu, Shizuoka Prefecture, Japan)에서 구입하였다. 9주된 암컷 SKH-hr1 (21~23 g) 암컷을 구입한 후 1주간의 검역·순화기간 거쳐 연구를 수행하였다. 검역·순화기간 종료 시, 체중 증가에 이상이 없는 개체를 선별하였으며 최종 35마리를 체중별로 군 분리하였고, 군 평균 및 표준편차를 계산하여 군간 7마리씩 5군으로 분리하였다. 군 분리 종료 후 사육상자에

는 개체식별카드를 부착하고, 개체식별은 유성매직을 이용하여 개체식별법에 따라 꼬리에 표시하였다.

실험동물은 온도  $22 \pm 2$  °C, 습도  $50 \pm 15\%$  환경에서 12시간 주기의명암환경에서 관리하였다. 사료는 일반식이(20% Protein, R3+, SAFE Inc. France)를 이용하였으며, 음용수는 필터와 유수살균기를 이용하여 여과·살균된 정제수를 공급하여 자유섭취 시켰다. 모든 실험동물은 “실험동물의 관리와 사용에 관한 규정”에 따라 처치하였으며, 연구는 대구한의대학교 동물윤리위원회 승인(No. DHU2011-019, 2011.09.25)을 받아 진행하였다.

### 3. UVB파장 조사

1주차 30 mJ/cm<sup>2</sup>, 2주차 60 mJ/cm<sup>2</sup>, 3주차 90 mJ/cm<sup>2</sup>, 4~5주차 120 mJ/cm<sup>2</sup>, 6~7주차 150 mJ/cm<sup>2</sup>, 8~10주차 180 mJ/cm<sup>2</sup>강도로 조사하며 UVB파장 측정장비는 HD-2102.1 Photo-radiometer(Delta OHM, Italy)를 사용하였다. 조사램프는 TL20W/12RS UVB lamp (Philips, 20W)를 사용하였다.

### 4. 시험물질 투여

시험물질은 마우스 강제투여용 존데를 이용하여 경구 투여를 실시하였다. 투여농도는 저농도군 0.5 ml/kg/day, 중농도군 1 ml/kg/day, 고농도군 2 ml/kg/day로 10 ml/kg 기준 매일 개체별로 개별 투여하였다.

### 5. 체중 및 식이섭취량 측정

실험동물의 체중은 시험물질 투여 전과 투여 개시부터 부검일까지 주 2회씩 측정하였다. 식이 섭취량은 사육 케이지별로 투여 개시부터 부검일까지 주 2회 사료 공급량 및 잔량을 측정하였다.

### 6. 수분량 측정

수분량 측정은 마우스 등쪽부위의 3개 site를 지정하여 개체당 3회씩 측정을 하고 평균값을 측정값으로 하였으며, 수분 측정은 Dermalab(CORTEX TECHNOLOGY, Denmark) 장비를 이용하였다.

## 7. TEWL(경피수분손실량) 측정

TEWL 측정은 Dermalab(CORTEX TECHNOLOGY, Denmark) 장비를 이용하여 측정 기록하였다. 측정부위는 등 정중앙에서 우측면으로 약 1 cm 떨어진 부위를 기준점으로 측정하였다.

## 8. Replica 분석

주름의 정량적 평가를 위해서 주름의 정도를 수치화하여 나타내 분석해 주는 장치인 Visioline VL-650장비(Courage+Khazaka electronic GmbH, Germany)를 사용하여 주름의 모형을 뜬 replica를 광원을 통과시켜 음영으로 주름의 형태를 수치화하여 나타내었다.

## 9. 자료의 통계처리

모든 시험결과는 평균과 표준편차를 사용하여 나타내었으며, 각 군간의 비교는 정규성 검정과 등분산 검정을 실시한 후 정규성 및 등분산이 성립된 경우에는 분산분석(ANOVA test)을 실시하였으며 군간 유의한 차이가 나타난 경우에는 사후검정으로 LSD 분석을 실시하였다. 정규성 또는 등분산 가정이 성립되지 않은 경우에는 Kruskal-Wallis test를 통해 군간 차이를 살펴보았으며 유의한 차이를 보인 경우에는 차이가 있는 군간 비교를 위해 Bonferroni 보정을 한 Mann-Whitney test를 수행하였다. 유의수준은 5%의 수준에서 유의성을 검증하였다. 통계처리는 SPSS 통계패키지를 사용하였다(Release 14K; SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## III. 연구결과

### 1. 체중 및 섭취량 관련

모든 실험군에서 대조군 대비 유의한 체중변화가 관찰되지 않았다. 섭취량에서도 특별히 실험군에서 유의적인 차이를 보이지 않았다(Fig. 1A and B).

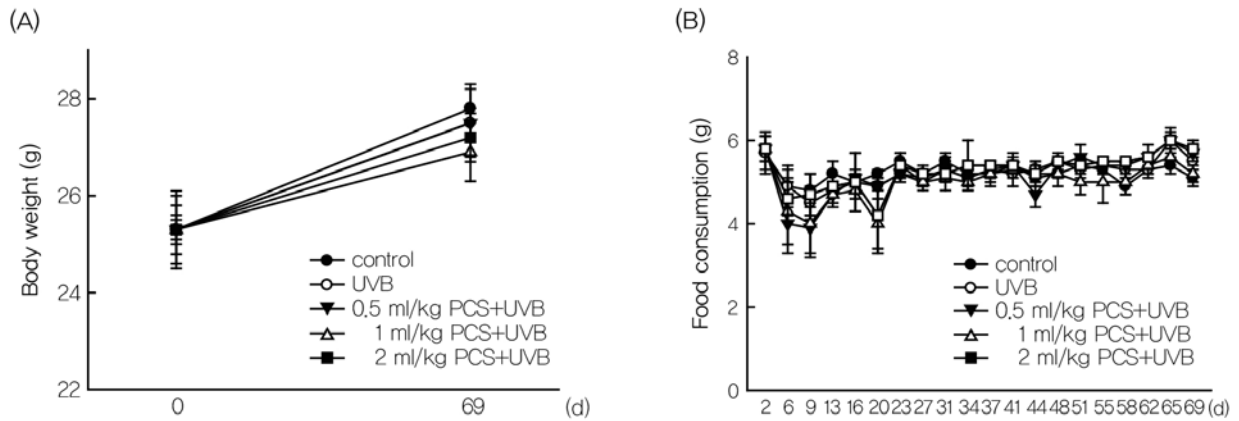


Figure 1. Body weight changes in UVB-exposed SHK hairless mice. There were no changes of body weights and food consumption in UVB-exposed mice as compared with control mice. In addition, no significant decreases of body weights and food consumption were demonstrated in all three different dosages of PCS with UVB as compared with UVB exposure, respectively. Values are expressed mean S.D. of seven mice. UVB, ultraviolet B; PCS, Pomegranate Concentrated Solution.

## 2. 수분량 측정

측정결과 대조군에 비해 자외선 조사군의 수분량이 저하된 것을 확인하였고 시험물질 투여군에서는 1 ml/kg, 0.5 ml/kg 순서로 수분량이 높게 측정되었지만, 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Fig. 2).

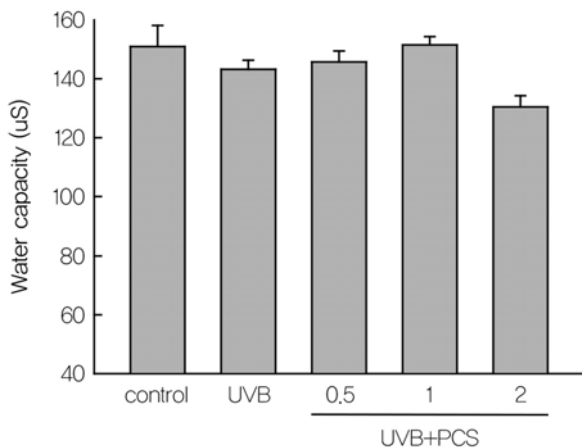


Figure 2. Water capacity was analyzed using Dermalab in SKH-1 hairless mice. Three times were measured in 3 sites of back. Values are expressed mean S.D. of seven mice. UVB, ultraviolet B; PCS, Pomegranate Concentrated Solution.

## 3. TEWL 측정

TEWL 측정은 마우스 등부위에서 우측면을 기준으로 측정하였는데 대조군에 비해 자외선 조사군의 수분 손실량이 현저하게 증가한 것을 확인하였다. 반면 자외선 조사군에 비해 시험물질 투여군, 특히 0.5 ml/kg 처리군에서 수분손실량이 낮아졌지만 자외선 조사군과 비교할 때 의미있는 차이는 관찰되지 않았다(Fig. 3).

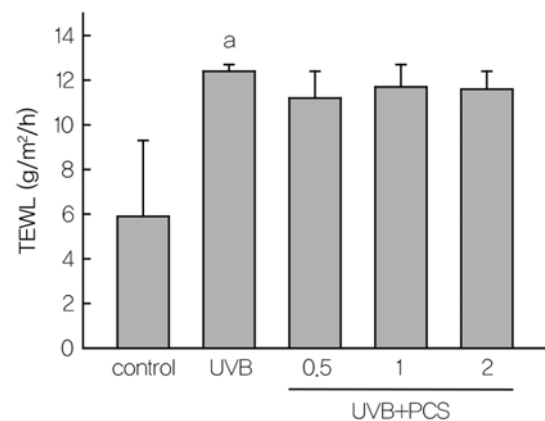


Figure 3. The level of TEWL was analyzed using Dermalab in SKH-1 hairless mice. Three times were measured in 1cm right beside from the center of back. Values are expressed mean S.D. of seven mice. Transepidermal water loss, TEWL; UVB, ultraviolet B; PCS, Pomegranate Concentrated Solution. a p<0.01 as compare with control by LSD test.

#### 4. Replica 분석

자외선 조사에 의한 피부주름 유발 및 석류농축액의 주름개선 정도를 살펴본 결과 주름의 분포(percentage of wrinkle area, Fig. 4B), 총 길이(Total length, Fig. 4D), 총 깊이(Wrinkle depth, Fig. 4F), 최대 깊이(Max wrinkle depth, Fig. 4H)에서 대조군에 비해 자외선 조사군에서 증가가 보여 자외선에 의한 주름 유발이 관찰되었다. 석류농축액 투여에 따른 주름개선 효과는 주름의 깊이에서 자외선 조사군과 차이가 있음이 관찰되었고(Fig. 4F and 4H), 특히 1 ml/kg의 농도에서 의미있는 개선효과를 보였지만 다른 지표에서는

통계적으로 차이가 있는 개선효과가 관찰되지 않았다.

#### IV. 고찰

석류농축액이 UVB에 의한 광노화에 대해 보호효과가 있는지 살펴 본 결과, 석류농축액은 SKH-1 hairless mice에서 주름깊이의 개선과 보습 증가를 통해 피부손상을 감소시켰다. 이러한 효과는 수분함량, TEWL 측정, replica 분석을 통해 확인되었다. 또한 동물모델 SKH-1 hairless mice를 이용하였는데, 이들이 누드 마우스보다 피부가 얇고 사람의 피부와 유사한 장점이

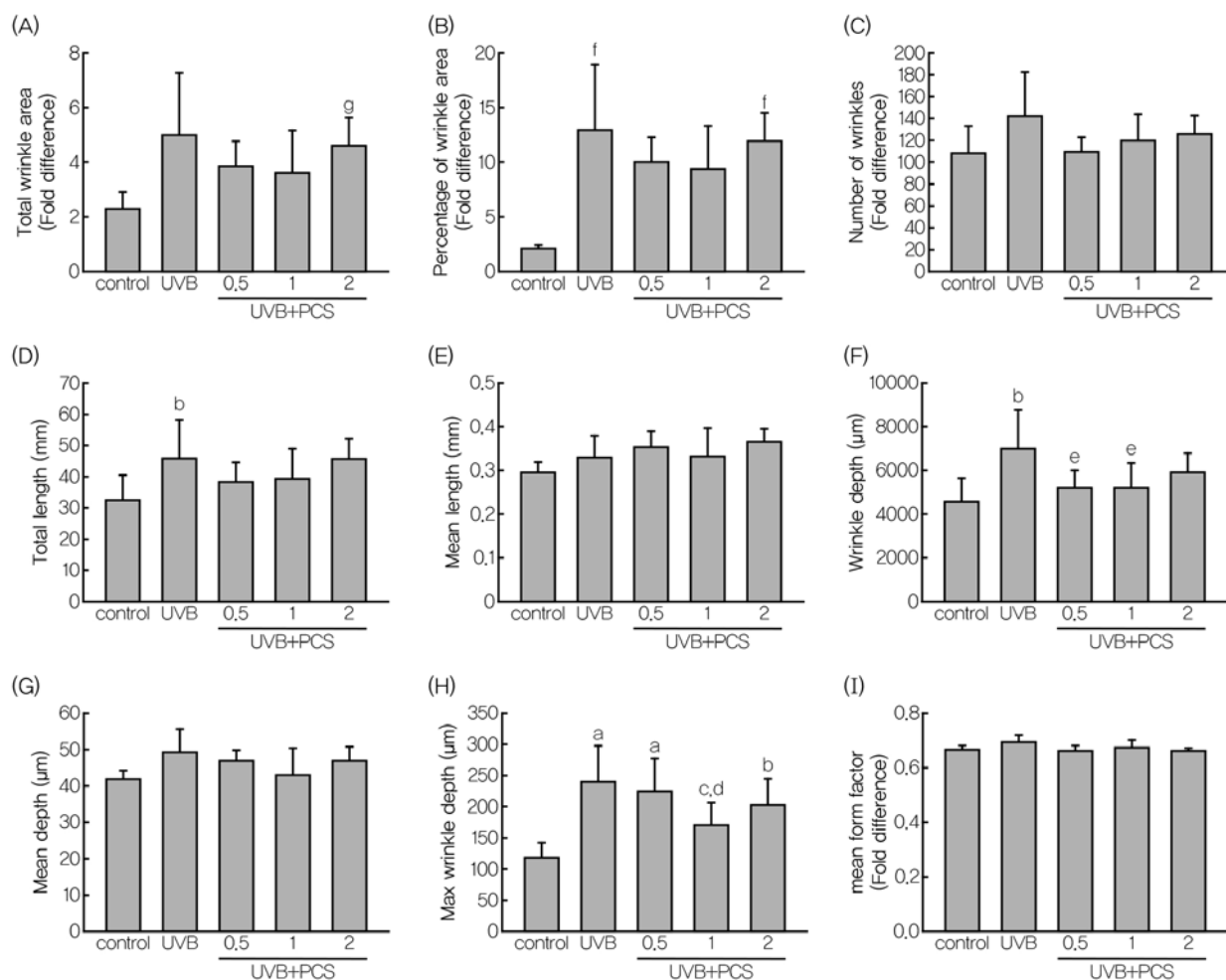


Figure 4. Comparison in skin replica of SKH-1 hairless mice. Images of replica were produced using Visioline VL-650. (A-I) Total wrinkle area, percentage of wrinkle area, number of wrinkle, total length, mean length, wrinkle depth, mean depth, max wrinkle depth, and mean form factor were analyzed. UVB, ultraviolet B; PCS, Pomegranate Concentrated Solution. <sup>a</sup>  $p < 0.001$ , <sup>b</sup>  $p < 0.01$ , <sup>c</sup>  $p < 0.05$  as compared with control by LSD test. <sup>d</sup>  $p < 0.01$ , <sup>e</sup>  $p < 0.05$  as compared with UVB-exposed by LSD test. <sup>f</sup>  $p < 0.01$ , <sup>g</sup>  $p < 0.05$  as compared with control by Mann-Whitney test with Bonferroni correction

있어 피부자극실험에 선택되었다.

광노화를 일으키는 대표적인 인자인 UVB(290-320 nm)는 피부의 표피와 진피층에 깊숙하게 침투할 수 있다<sup>21)</sup>. UVB에 의해서 세포 및 조직에서는 다량의 활성산소가 생성되는데, 이러한 활성산소는 산화적 스트레스를 유발하여 돌연변이, 염증, 세포사망, 발암과 피부노화 등에 이르게 한다<sup>7-9)</sup>. 또한 세포막에서 지질 과산화를 유발시켜 정상적인 피부세포의 기능을 잃게 만든다<sup>10)</sup>. 뿐만 아니라, 피부의 효소적 및 비효소적 항산화 방어체계의 균형을 붕괴시켜 피부의 산화적 손상에 지속되면 피부는 거칠고 윤기가 없어지게 되며 이러한 과정의 반복은 주름유발을 야기시키게 된다<sup>22)</sup>. 이런 점에서 항산화 물질은 피부노화를 완화시키는데 효과적인 접근 방법으로 받아들여지고 있다.

석류는 다양한 항산화물질이 포함된 것으로 보고되고 있으며, 알려진 성분에는 punicalagin과 punicalin의 가수분해성 타닌, gallic acid, ellagic acid 등의 탄닌산, lutelin, quercetin 등의 flavone 그리고 kampferol, flavonon, naringenin 등의 flavonol 등이다. 본 연구에서 사용된 석류농축액에 ellagic acid가 포함되어 있음을 확인하였다. Shimogaki 등(2000)은 ellagic acid가 풍부한 석류가 tyrosinase 활성을 억제시킴으로써 피부의 멜라닌 생성을 억제하여 피부의 미백효과를 가져올 수 있다고 보고하였다<sup>11)</sup>.

우리의 *in vitro* 연구에서, 석류농축액이 hyaluronan 생성 증가를 통해 pro-collagenase, elastase 활성 및 melanin 생성을 억제하여 자외선으로부터 피부를 보호함을 증명하였다<sup>11)</sup>. 이러한 연구결과는 광노화에 대한 석류농축액의 효과를 입증하고자 하는 계기가 되었다. 우리는 주 3회씩 10주간 UVB 조사를 통해 피부주름을 유발시켰다.

그 결과, UVB에 의해 수분함량이 감소되는 것을 관찰하였고, 이러한 악화는 석류농축액 투여에 의해 향상되었지만 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다.

다음으로, 석류농축액의 피부보호효과를 조사하기 위해, 경피수분손실량을 조사하였다. 그 결과 UVB군에서 경피수분손실량이 증가되었으나 석류농축액 처리군에서 피부표면에서 증발하는 수분량을 약간 감소시켰지만 통계적 차이는 보이지 않았다.

우리는 주름개선 효과를 파악하기 위해 replica 분석을 실시하였다. UVB에 의해 증가된 wrinkle depth가 0.5와 1 ml/kg 석류농축액에 의해서 효과적으로 개선

되는 것을 확인하였다. 또한, max wrinkle depth은 1 ml/kg 석류농축액에 의해 유의하게 완화되는 것을 관찰하였다. 이러한 결과는 UVB 조사에 의해 발생된 굽고 깊은 주름의 형태가 석류농축액에 의해 감소되는 것으로 판단된다. 이전의 연구자료에서 밝혀진 바에 의하면, 자외선노출에 의한 주름의 형태는 잔주름이 없으나 굽고 깊은 주름이고, 반면 자연적 노화에 의해 발생된 주름은 일정한 파도형태인 것으로 보고되고 있다<sup>23)</sup>. 하지만, 본 연구에서 나타난 UVB에 의한 광노화에 대한 석류농축액의 피부개선 효과는 부분적인 효과를 보이고 있어, 피부 개선효과를 입증하기 위해서는 다른 연구도 추가로 필요할 것으로 사료된다.

종합적으로 살펴보았을 때, 1mg/ml 석류농축액은 UVB에 의해 발생하는 악화된 주름개선 효과와 약한 피부보습 효과를 가지고 있는 것으로 보이며, 석류농축액이 자외선에 의한 피부주름을 예방하거나 완화할 수 있는 피부노화 억제와 개선 물질로서 이용가능성이 있다고 사료된다. 하지만 보습효과에 대한 확증을 위해 추가실험이 수행되어야 할 것이다.

## V. 결론

본 연구의 결론은 다음과 같다.

1. UVB에 의한 감소된 수분함량은 석류 농축액에 의해 향상되었으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다.
2. UVB에서 나타나는 경피수분손실량이 0.5 mg/ml 석류 처리군에서 완화되었으나 통계적으로는 의미가 없었다.
3. 주름 개선효과를 파악하기 위해서 실시된 replica 분석에서, UVB에 의해 증가된 wrinkle depth가 0.5와 1 ml/kg 석류농축액에 의해서 효과적으로 개선되고, max wrinkle depth은 1 ml/kg 석류농축액에 의해서 유의하게 완화되는 것을 관찰하였다.
4. 석류농축액이 UVB에 의해 발생된 피부주름을 예방하거나 완화할 수 있는 개선 물질로서 이용가능성이 높을 것으로 생각된다.

## 감사의 글

이 논문은 한국연구재단의 이공분야기초연구사업 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2012R1A1A2043886)

## 참고문헌

1. Rittie, L., Fisher G.J. UV-light-induced signal cascades and skin aging. *Ageing Res Rev* 1(4): 705-720, 2002.
2. Cevenini, E., Invidia L., Lescai F., Salvioli S., Tieri P., Castellani G., Franceschi C. Human models of aging and longevity. *Expert Opin Biol Ther* 8(9): 1393-1405, 2008.
3. Gilchrest, B.A. Skin aging and photoaging. *Dermatol Nurs* 2(2): 79-82, 1990.
4. Buechner, N., Schroeder P., Jakob S., Kunze K., Maresch T., Calles C., Krutmann J., Haendeler J. Changes of MMP-1 and collagen type Ialpha1 by UVA, UVB and IRA are differentially regulated by Trx-1. *Exp Gerontol* 43(7): 633-637, 2008.
5. Honda, A., Abe R., Makino T., Norisugi O., Fujita Y., Watanabe H., Nishihira J., Iwakura Y., Yamagishi S., Shimizu H., Shimizu T. Interleukin-1beta and macrophage migration inhibitory factor (MIF) in dermal fibroblasts mediate UVA-induced matrix metalloproteinase-1 expression. *J Dermatol Sci* 49(1): 63-72, 2008.
6. Kohen, R. Skin antioxidants: their role in aging and in oxidative stress--new approaches for their evaluation. *Biomed Pharmacother* 53(4): 181-192, 1999.
7. Poswig, A., Wenk J., Brenneisen P., Wlaschek M., Hommel C., Quel G., Faisst K., Dissemond J., Briviba K., Krieg T., Scharffetter-Kochanek K. Adaptive antioxidant response of manganese-superoxide dismutase following repetitive UVA irradiation. *J Invest Dermatol* 112(1): 13-18, 1999.
8. Fuchs, J., Kern H. Modulation of UV-light-induced skin inflammation by D-alpha-tocopherol and L-ascorbic acid: a clinical study using solar simulated radiation. *Free Radic Biol Med* 25(9): 1006-1012, 1998.
9. Kim, Y.H., Chung C.B., Kim J.G., Ko K.I., Park S.H., Kim J.H., Eom S.Y., Kim Y.S., Hwang Y.I., Kim K.H. Anti-wrinkle activity of ziyuglycoside I isolated from a *Sanguisorba officinalis* root extract and its application as a cosmeceutical ingredient. *Biosci Biotechnol Biochem* 72(2): 303-311, 2008.
10. Valko, M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T., Mazur M., Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 39(1): 44-84, 2007.
11. Kang, S.J., Choi B.R., Kim S.H., Yi H.Y., Park H.R., Park S.J., Song C.H., Park J.H., Lee Y.J., Ku S.K. Inhibitory effects of pomegranate concentrated solution on the activities of hyaluronidase, tyrosinase, and metalloproteinase 1. *J Cosme Sci* 66(2): In Press, 2015.
12. Yoshimura, M., Watanabe Y., Kasai K., Yamakoshi J., Koga T. Inhibitory effect of an ellagic acid-rich pomegranate extract on tyrosinase activity and ultraviolet-induced pigmentation. *Biosci Biotechnol Biochem* 69(12): 2368-2373, 2005.
13. Afaq, F., Saleem M., Krueger C.G., Reed J.D., Mukhtar H. Anthocyanin- and hydrolyzable tannin-rich pomegranate fruit extract modulates MAPK and NF-kappaB pathways and inhibits skin tumorigenesis in CD-1 mice. *Int J Cancer* 113(3): 423-433, 2005.
14. Moneam, N.M., el Sharaky A.S., Badreldin M.M. Oestrogen content of pomegranate seeds. *J Chromatogr* 438(2): 438-442, 1988.
15. Aviram, M., Rosenblat M. Pomegranate Protection against Cardiovascular Diseases. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012: 382763, 2012.
16. Kim, H.C., Kum E.J., Kwon D.H., Lee H. The Effect of Pomegranate Extracts on the Menopausal Syndromes. *J Exp Biomed Sci* 15(3): 217-227, 2009.

17. Ok, E., Do G.M., Lim Y., Park J.E., Park Y.J., Kwon O. Pomegranate vinegar attenuates adiposity in obese rats through coordinated control of AMPK signaling in the liver and adipose tissue. *Lipids Health Dis* 12: 163, 2013.
18. Lei, F., Zhang X.N., Wang W., Xing D.M., Xie W.D., Su H., Du L.J. Evidence of anti-obesity effects of the pomegranate leaf extract in high-fat diet induced obese mice. *Int J Obes (Lond)* 31(6): 1023-1029, 2007.
19. Sartippour, M.R., Seeram N.P., Rao J.Y., Moro A., Harris D.M., Henning S.M., Firouzi A., Rettig M.B., Aronson W.J., Pantuck A.J., Heber D. Ellagitannin-rich pomegranate extract inhibits angiogenesis in prostate cancer in vitro and in vivo. *Int J Oncol* 32(2): 475-480, 2008.
20. Adams, L.S., Seeram N.P., Aggarwal B.B., Takada Y., Sand D., Heber D. Pomegranate juice, total pomegranate ellagitannins, and punicalagin suppress inflammatory cell signaling in colon cancer cells. *J Agric Food Chem* 54(3): 980-985, 2006.
21. Kang, T.H., Park H.M., Kim Y.B., Kim H., Kim N., Do J.H., Kang C., Cho Y., Kim S.Y. Effects of red ginseng extract on UVB irradiation-induced skin aging in hairless mice. *J Ethnopharmacol* 123(3): 446-451, 2009.
22. Podda, M., Traber M.G., Weber C., Yan L.J., Packer L. UV-irradiation depletes antioxidants and causes oxidative damage in a model of human skin. *Free Radic Biol Med* 24(1): 55-65, 1998.
23. Seo, J.Y., Cho K.H., Eun H.C., Chung J.H. Skin aging from phenotype to mechanism. *Korean J Invest Dermatol* 8(1): 187-194, 2001.