

경피 침투율이 높은 보름달 물해파리 유래 바이오 융합 소재 개발

김형식¹, 서효현¹, 이서희², 임현정², 신정원², 김섭리², 모상현¹, 김광환^{2*}

¹(주) 바이오에프디엔씨, ²건양대학교 병원경영학과

Development of bio-fusion materials with skin penetrating property derived from *Aurelia aurita*

Hyoung Sik Kim¹, Hyo Hyun Seo¹, Seo-Hui Lee², Hyun Jung Lim², Jeong Won Shin²,
Seop Ri Kim², Sang Hyun Moh¹, Kwang-Hwan Kim^{2*}

¹BIO-FD&C Co.,Ltd.

²Department of Hospital Management, Konyang University

요약 보름달 물해파리 유래 펩타이드인 LVH는 주름개선에 효과가 있는 기능성 소재로서 보고되어 있다. 본 연구에서는 LVH의 피부 침투 효율을 증가시키기 위하여 LVH와 팔미트산을 이용하여 pal-LVH를 합성하였고, 합성된 pal-LVH의 기능성 소재로서의 효과를 조사하였다. 이를 위해서 우리는 두 펩타이드의 세포독성, 항노화, 주름 개선 그리고 피부 자극에 대한 효능을 비교 평가하였다. Pal-LVH는 LVH와 마찬가지로 세포독성은 보이지 않았다. 그리고 고농도에서는 LVH와 비슷한 우수한 상처 치유와 항노화 능력을 보였고, 주름개선 효과 또한 저농도에서는 LVH와 거의 유사하게 나타났다. 이들 결과는 pal-LVH 펩타이드는 피부 침투율을 증가시키면서, LVH 펩타이드가 가지고 있는 우수한 효능에는 영향을 주지 않는다는 것을 지시한다. 따라서 pal-LVH는 주름개선 효과 및 안티에이징 물질 등의 기능성 신소재로서 가능성을 제시하며, 다양한 융합 연구를 통하여 의약품 개발에 응용되어 질 수 있다.

• **주제어** : 융합, 항노화, 펩타이드, 팔미트산, 경피침투, 보름달 물해파리

Abstract Previously, we reported LVH peptide derived from *Aurelia aurita* as cosmeceuticals with anti-winkle activity. In this study, we synthesized pal-LVH using palmitic acid to enhance skin permeability of LVH and examined the effects as cosmeceuticals of pal-LVH. To evaluate these effects, we performed cell toxicity, wound healing, and patch test for skin irritation with LVH and pal-LVH and compared these results for their effects. As a result, pal-LVH was not showed in cytotoxicity and allergenic effect like as LVH. Besides, pal-LVH had almost same excellent anti-ageing properties in high concentration and anti-winkle effect in low concentration was as LVH. These results suggested synthesis of palmitic acid and LVH did not affect any functions as cosmeceuticals with increasing skin permeability. Therefore, pal-LVH can be adaptable as new cosmeceuticals with anti-winkle and anti-ageing materials and applied in the development of medicine through various convergence study.

• **Key Words** : Convergence, Anti-ageing, Peptides, Palmitic acid, Percutaneous absorption, *Aurelia aurita*

*Corresponding Author : 김광환 (kkh@konyang.ac.kr)

Received October 20, 2016

Revised November 21, 2016

Accepted January 20, 2017

Published January 28, 2017

1. 서론

오늘날 화학합성 원료에 대한 유해성 문제가 제기되면서 천연생물자원으로부터 추출한 기능성 물질을 포함하는 향장, 건강식품, 의약품 등의 소비가 증가하는 추세이다 [1]. 이중 대표적인 해양 폐자원인 해파리는 2007년 이후 지구 온난화로 인한 바다 온도의 상승, 먹이사슬 구조 파괴 등으로 우리나라 인근에 급격히 늘어나고 있다. 해파리는 여름철에 대량 번식이 관측이 되어 생태계에 불균형을 초래할 가능성이 높고 [2], 발전소 취수구에 문제를 발생시키며, 어업활동을 방해하는 등 커다란 경제적 피해를 주고 있다 [3]. 해파리 종류는 총 124종이며, 이중 100여 종이 우리나라 해역에 출현하거나 출현할 가능성이 있는 독성 해파리인 것으로 알려져 있다. 실제로 우리나라 해역에서 총 22 종이 출현하였고, 특히 보름달 물해파리와 노무라입깃해파리는 연근해에 가장 많이 나타나고 있는 것으로 보고돼 있다 [4]. 따라서 이에 대한 퇴치 방안의 일환으로 기능성 미용제품 개발이 많은 관심을 끌고 있다.

해파리로부터 유효 성분을 추출하고 이를 이용하여 피부 및 건강 개선에 적용하고자 하는 많은 시도가 있었다 [5-9]. 예를 들면, 해파리 유래 펩타이드 중 YYAPFE의 경우 우수한 고혈압 치료 효과가 있음이 보고되어 있고 [6], 해파리 콜라겐의 가수분해 산물로 얻은 펩타이드는 항산화 효과와 미백효과가 있음이 보고돼 있다 [7]. 또한 해파리로부터 추출물과 그 유래 펩타이드인 IVH와 LVH는 우수한 항노화 효과를 보여 항노화 화장품 신소재로서 그 가치가 증명되었다 [8, 9].

이러한 천연물질 유래 펩타이드 소재는 비교적 낮은 부작용을 나타내며, 대량 생산 및 조작성 용이하고, 강력한 활성을 가지기 때문에 매우 적은 양으로도 효력을 나타낼 수 있다. 또한 펩타이드는 친수성 작용기를 가지고 있어 뛰어난 보습 효과를 보인다. 하지만 펩타이드는 500 Da 이상의 거대 분자이고, 친수성 성질을 가지기 때문에 피부를 통한 전달이 어렵고, 생체 내 여러 효소에 의하여 쉽게 분해되어 안정성이 낮다 [10]. 따라서 경피 투여 시 펩타이드의 낮은 안정성, 물리화학적 불안정성 및 세포 조직 내로의 낮은 투과율은 기능성 소재로서 개선되어야 할 점으로 남아 있다.

현재 펩타이드의 투과율을 증진시키기 위하여 화학적 변형, 리포솜 사용, 침투 촉진제 및 효소 억제제와의 병용 사용 등 여러 방법이 시도되고 있다 [10]. 이들 방법 중

지방산은 가장 일반적으로 사용되는 침투 촉진제로써 친수성의 펩타이드의 친수성을 증가시켜 지질막의 유동화를 유도하여 펩타이드의 경피 흡수를 촉진시킨다. 특히, 지방산의 일종인 팔미틱산 (palmitic acid, C16:0)을 이용한 펩타이드의 유도체는 유효성분의 효능을 유지시키며 높은 피부 침투율을 보임이 보고돼 있다 [11].

따라서 본 연구에서는 기존에 보고된 항노화 효능을 가진 보름달 물해파리 유래 펩타이드인 LVH의 피부 흡수율을 높이기 위하여 팔미틱산을 사용하여 pal-LVH를 합성하였고, 합성된 pal-LVH와 LVH의 항산화, 상처 치유 능력, 주름개선 및 피부 침투와 관련된 효능 평가를 비교함으로써 새로운 기능성 화장품 소재로서의 가능성을 확인하였다.

2. 재료 및 방법

2.1 보름달 물해파리 유래 펩타이드의 합성 및 팔미틱산 유도체화

보름달 물해파리 유래 펩타이드인 LVH는 Lu et al.에 사용된 고체상 합성법을 통해 합성하였다 [12]. 또한 pal-LVH는 LVH를 합성한 후 Rijkers et al.에 의하여 묘사된 palmitic acid와 펩타이드를 합성하는 방법을 사용하였다 [13]. 합성된 LVH와 pal-LVH는 HPLC system (2695 Alliance, Waters, Milford, MA, USA)에 의해 단일 물질로 정제되었고, MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight, Voyager, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)를 사용하여 분자량을 측정하여 정성 분석하였다.

2.2 세포 배양

인간 각질형성 세포주 (HaCaT)는 Huons (Seongnam-si, Korea)로부터 분양받았으며, 인간 섬유아세포 (detroit 551)는 ATCC (American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)로부터 구입하였다. 세포는 DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium, Gibco, Carlsbad, CA, USA), 10% FBS (Fetal Bovine Serum, Gibco, Carlsbad, CA, USA), 1% Penicillin-Streptomycin (Gibco, Carlsbad, CA, USA)의 배지에서 37°C, 5% CO₂의 조건으로 배양하였다.

2.3 세포독성 시험

HaCaT 세포를 24 well plate에 1×10^5 개의 세포를 분주하고 24시간 동안 배양하였다. 그 후 시료를 농도별로 처리 후 24시간 추가 배양하였다. 배지를 제거하고 PBS (phosphate buffered saline) 용액으로 세척한 후 Thiazolyl Blue Tetrazolium Bromide (MTT, Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO, USA) 시약을 최종 농도 0.2 mg/mL로 처리 후 3 시간 동안 추가 배양하였다. 추가 배양 후 배지를 제거하고, MTT solubilization solution (4 mM HCl, 0.1% Nondet P-40을 함유한 isopropanol)를 1 mL 씩 넣고 생성된 보라색의 formazan을 완전히 녹인 후 Multiskan™ GO Microplate Spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Germany)로 570 nm에서 흡광도를 측정하였다 [14]. 또한 PrestoBlue® Cell Viability Reagent (Thermo Fisher Scientific, Carlsbad, CA, USA)를 사용하여 세포독성을 제조사의 매뉴얼에 따라 분석하였다.

2.4 DPPH 자유라디칼 소거능

2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH, Sigma-Aldrich Co, St. Louis, MO, USA)가 발생시키는 자유 라디칼에 대한 소거능을 이용하여 시료의 항산화 효과를 평가하였다 [15]. 에탄올에 용해시킨 0.2 mM DPPH 용액 0.4 mL 에 시료 0.4 mL 을 첨가하여 혼합 후 냉암소에서 10분 동안 반응 시키고 Multiskan™ GO Microplate Spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Germany)를 사용하여 517 nm에서 흡광도를 측정하였다. 자유라디칼 활성 저해율은 다음 식에 의하여 나타내었다 [16].

$$\text{자유 라디칼 활성 저해율(\%)} = 100 - \left\{ \left(\frac{\text{각 시료액의 반응 흡광도}}{\text{대조군의 반응 흡광도}} \right) \times 100 \right\}$$

2.5 Wound Healing assay

HaCaT 세포를 12 well plate에 1.5×10^5 개의 세포를 분주 후 24시간 배양하였다. 그 후 FBS를 포함하지 않는 배지로 교체한 후 각 well에 200P tip을 이용해 스크래치를 내고 시험물질을 처리하였다 [17]. 물질 처리 후 0시간 내에 cell image를 현미경 사진으로 찍고 20시간 동안 추가 배양 후 배지를 제거하고 4% paraformaldehyde을 이용하여 고정하고 PBS로 3번 세척하였다. Wound healing

이 된 정도는 현미경으로 사진을 찍어 National Institutes of Health (NIH)에서 제공하는 프리웨어인 Image J 프로그램을 이용하여 계산하였다 [18]. 양성 대조군은 100 ng/mL EGF를 사용하였다.

2.6 Procollagen synthesis assay

Detroit 551 세포를 96 well plate에 1×10^4 /well로 분주 후 배양하였다. 그 후 시료를 적정 농도로 FBS를 포함하지 않는 DMEM에 녹여 세포에 처리 후 48시간 동안 추가 배양하였다. 배양 후 SuperPrep™ cell lysis & RT Kit for qPCR (TOYOBO, Osaka, Japan)를 이용하여 매뉴얼에 따라 합성한 cDNA를 template로 사용하여 THUNDERBIRD® Probe qPCR Mix (Toyobo Co., Osaka, Japan) 시약과 Rotor-Gene Q (Qiagen, Hilden, German)를 이용하여 RT-PCR (real time polymerase chain reaction)을 수행하였다. 실험에 사용한 primer는 procollagen C-endopeptidase enhancer (PCOLCE)의 경우 Hs_PCOLCE_1_SG QuantiTect Primer Assay (Qiagen, Hilden, German) primer와 Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH)의 경우 Hs_GAPDH_1_SG QuantiTect Primer Assay (Qiagen, Hilden, German) primer를 사용하였고, GAPDH를 사용하여 normalization 하였다.

2.7 피부자극 실험

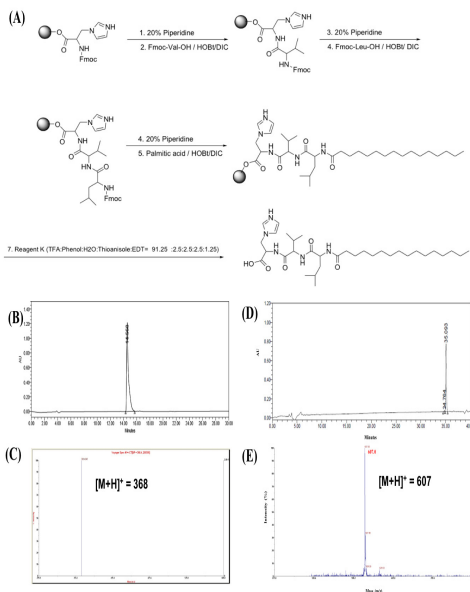
임상실험에 참가하는 인원은 화장품 인체적용시험 및 효력시험 가이드라인 [19]에 의거하여 성인 남녀 중 피부 질환 및 급 만성 질환이 없는 성인을 대상으로 진행하였다. 시험 부위는 70% 에탄올로 닦아낸 뒤 건조했다. 준비된 시료들을 15 μ L씩 patch 내에 적하 시킨 후 시험 대상자의 전박 안쪽 부위에 착색이나 피부 손상이 없는 부위에 24시간 동안 첩포검사를 수행하였다. 도포 시간이 지난 후 patch를 제거하고 피부 자극 정도를 연구자가 육안으로 평가하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1 보름달 물해파리 유래 펩타이드의 팔미틱산 유도체화

펩타이드를 합성하기 위한 일반적인 방법인 고체상 합성법을 통하여 기존에 보고된 주름개선에 효과가 있는

보름달 물해파리 유래 펩타이드인 LVH를 합성하였다. 그리고 이 펩타이드에 피부 침투 능력을 극대화하기 위하여, 지방산의 일종인 팔미틱산을 사용하여 pal-LVH로 합성하였다 [Fig. 1. A.]. 합성된 두 펩타이드는 HPLC를 이용하여 정제하였다 [Fig. 1. B. D.]. Fig 1. B. 와 D.에서 보는 바와 같이 LVH 및 pal-LVH는 HPLC-UV에서 각각 단일 peak으로 검출되어 반응 물질 및 합성 후 존재하는 다른 물질로부터 매우 잘 분리되었다. MALDI-TOF를 이용하여 분자량 분석을 통하여 이들 물질들이 LVH와 pal-LVH인지 확인하였다. 사용된 matrix는 CHCA (α -Cyano-4-hydroxycinnamic acid)이며, 얻어진 질량분석 스펙트럼을 Fig 1. C. 와 E.에 나타내었다. 질량분석 스펙트럼에서 보는 바와 같이 LVH와 pal-LVH의 $[M+H]^+$ 가 각각 368과 607로서 정확하게 일치하였다.

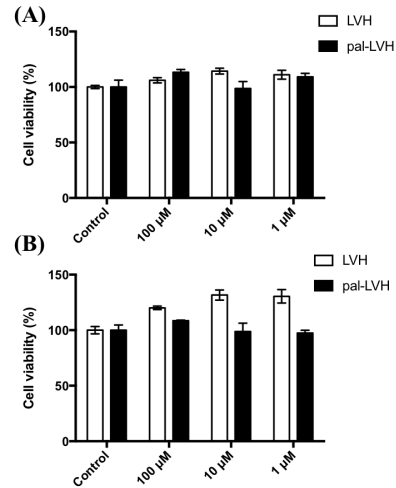


[Fig. 1] Synthesis of palmitoyl peptide of LVH. (A) Schematic diagram of the pal-LVH. (B) HPLC-UV chromatogram of LVH. (C) MALDI-TOF spectrum of LVH(M,W = 367.43) (D) HPLC-UV chromatogram of pal-LVH. (E) MALDI-TOF spectrum of pal-LVH(M,W = 605.86)

3.2 LVH와 Pal-LVH의 세포독성 검사

합성된 LVH와 pal-LVH가 세포 성장 및 증식에 미치는 영향을 비교하기 위해 세포독성 테스트를 실시하였다. HaCaT 세포에 두 가지 펩타이드를 1, 10, 100 μ M의 농도로 처리하여 24시간 후에 MTT와 Thermo사의

PrestoBlue[®] Cell Viability Reagent를 사용하여 세포 독성을 측정하였다. 그 결과를 Fig. 2 A. 와 B.에 나타내었다. 세포 독성을 검사한 결과 두 펩타이드 모두 다양한 농도에서 세포독성이 없음을 확인하였고, 실험 군과 대조군 모두 큰 차이를 보이지 않았다. 따라서 피부 침투 능력을 극대화하기 위하여 합성된 pal-LVH는 LVH와 마찬가지로 세포독성을 나타내지 않음을 알 수 있었다.



[Fig. 2] Cell toxicity test of LVH peptide and palmitoyl peptide of LVH (A) PrestoBlue assay (B) MTT assay.

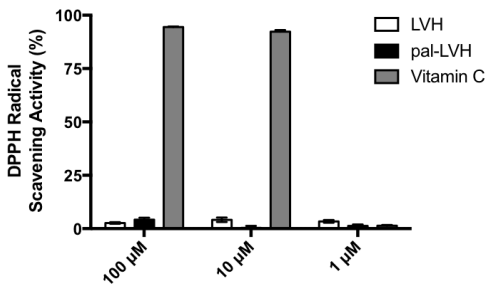
3.3 LVH와 Pal-LVH의 항산화능 평가

항산화 능력을 비교 평가하기 위해서 DPPH를 이용한 라디칼 소거 능력을 측정하였다. 비타민 C는 양성 대조군으로 사용하였고, 그 결과를 Fig. 3에 나타내었다. Fig. 3을 보면 대조군의 경우 10 μ M의 낮은 농도에서 DPPH의 자유라디칼 소거능이 92.28% (± 1.26)로 나타났지만, 이와는 다르게 100 μ M의 고농도를 처리하였음에도 불구하고, LVH와 pal-LVH 펩타이드의 자유라디칼 소거능이 각각 2.65% (± 0.68), 4.21% (± 1.62)로 나타나 DPPH 자유라디칼 소거능이 거의 없는 것을 확인할 수 있었다. 따라서 LVH와 마찬가지로 pal-LVH는 항산화 능력은 없는 것을 확인할 수 있었다.

3.4 LVH와 Pal-LVH의 상처치유 효과

상처회복능을 측정하기 위하여 HaCaT 세포를 이용하여 wound healing assay을 실시하였고, 그 결과를 Fig. 4에 나타내었다. PBS와 EGF (0.1ppm)는 각각 음성 대조군과 양성 대조군으로 사용하였다.

PBS과 EGF의 경우 상처 복구율이 각각 31.9% (± 6.68), 59.3% (± 8.76)를 보였으나, LVH와 pal-LVH의 경우 5ppm 이하의 저농도에서는 상처 치유 효능이 각각 10% 이하로 나타나 효능이 음성 대조군 보다 낮은 것을 확인할 수 있었다. 하지만 10ppm의 농도에서는 LVH와 pal-LVH의 상처치유능이 58.87% (± 8.41), 47.93% (± 12.35) 양성대조군과 비슷한 치유능을 보였다. 특히, 50ppm의 농도의 LVH와 pal-LVH를 처리하였을 경우, 80.58% (± 10.31), 75.38% (± 1.44)로 유의하게 뛰어난 상처 치유능을 보였다. 즉, LVH와 pal-LVH 모두 고농도에서 뛰어난 상처치유능력을 보였다. 이를 통하여 LVH의 피부 침투 능력을 극대화하기 위한 팔미트산의 유도체화는 LVH의 상처치유능력에 영향을 미치지 않는 것을 확인할 수 있었다.

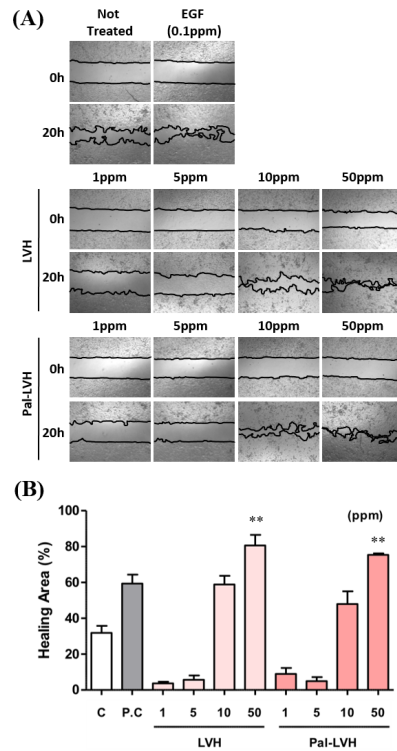


[Fig. 3] DPPH radical scavenging activity of LVH peptide and palmitonyl peptide of LVH. DPPH; 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl

3.5 LVH와 Pal-LVH의 주름개선 효과

주름개선 효과와 관련이 있는 collagen은 세포 내에서 procollagen으로 합성된 후 세포 외로 분비되어 중합된다. 따라서 LVH와 pal-LVH의 주름개선 효과는 procollagen의 일종인 PCOLCE 유전자의 mRNA 발현량을 통하여 확인하였다. 양성대조군은 EGF (10 ng/mL), 음성대조군은 PBS를 사용하였다.

양성대조군인 EGF는 음성대조군인 PBS에 비해 PCOLCE mRNA 발현이 1.65 (± 0.15) 배 증가한 반면, 1 μM의 LVH와 pal-LVH의 경우 각각 2.32 (± 0.16), 1.95 (± 0.32) 배 증가한 것을 확인할 수 있었다 [Fig. 5]. 이는 LVH와 pal-LVH 두 펩타이드 모두 양성대조군으로 사용한 EGF보다 주름개선에 우수한 효능을 보임을 알 수 있었다.

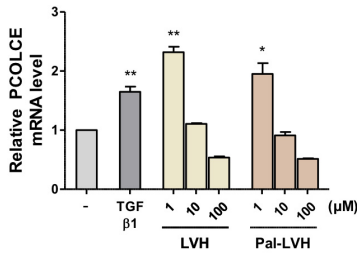


[Fig. 4] Wound healing assay of LVH peptide and palmitonyl peptide of LVH. (A) Movement of cells into wound was shown. EGF; Epidermal growth factor. (B) The results were expressed as percentage of healing area. ** $p < 0.01$ as determined by Student's t-test.

하지만 10 μM에서는 음성 대조군과 비슷한 발현을 보였지만, 100 μM 이상의 고농도에서는 오히려 PCOLCE mRNA의 발현이 저해되는 경향을 보인다. 결과적으로 1 μM 이하의 저농도에서는 LVH보다는 다소 낮지만 pal-LVH도 음성 및 양성 대조군인 EGF보다 우수한 주름개선 효과를 보이는 것으로 보아 팔미트산의 첨가가 LVH의 주름개선 효과에 크게 영향을 미치지 않음을 알 수 있었다.

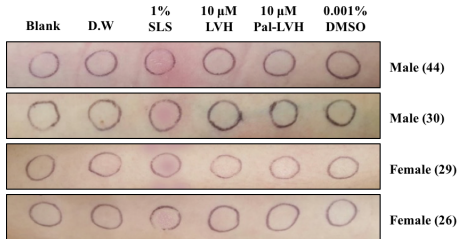
3.6 Pal-LVH의 피부자극 시험

기존에 보고된 바에 의하면 LVH는 피부에 자극을 주지 않았다. 하지만 팔미트산의 첨가로 인하여 pal-LVH가 피부에 알레르기 원인으로 작용하는지 알아보기 위하여 남성 2명과 여성 2명에 대해서 첩포검사를 진행하였다.



[Fig. 5] Relative PCOLCE mRNA level induced by LVH peptide and palmitoyl peptide of LVH. *p<0.05, **p<0.01 as determined by Student's t-test, PCOLCE; procollagen C-endopeptidase enhancer, TGF-β 1; Transforming growth factor beta 1.

양성대조군은 1% SLS (sodium lauryl sulfate)를 사용하였고, 그 결과를 Fig. 6에 나타내었다. 그림에서 보는 바와 같이 양성대조군인 1% SLS의 경우 홍반 반응이 나타남을 확인하였지만, 음성 대조군 (blank, water, DMSO), 10 uM LVH 와 pal-LVH 모두 홍반반응이 나타나지 않았다. 이를 통해 pal-LVH도 LVH와 마찬가지로 피부에 대해 안전하다는 것을 확인할 수 있었다.



[Fig. 6] Result of Patch test for LVH peptide and palmitoyl peptide of LVH after 24 hours, D,W; distilled water, SLS; sodium lauryl sulfate, DMSO; dimethyl sulfoxide.

4. 결론

천연생물자원으로부터 추출된 기능성 펩타이드들은 강력한 활성 및 비교적 낮은 부작용으로 인하여 그 가치가 매우 높으나, 세포조직 내로의 낮은 투과율은 개선되어야 한다. 따라서 본 연구에서는 주름개선 효능이 있는 보름달 물해파리 유래 펩타이드인 LVH의 피부 침투 효과를 보다 효율적으로 증진시키고자, 일반적으로 사용되는 방법인 팔미트산을 결합시킨 pal-LVH를 합성하였다. 그리고 실제로 이러한 합성이 원래의 펩타이드의 효능에 영향을 미치는지 알아보기 위해 두 펩타이드에 대해 세

포독성, 항산화, 항노화, 주름개선에 대해 비교 평가하였다. 그 결과, pal-LVH는 LVH와 마찬가지로 1~100 μM의 다양한 농도에서 세포 독성을 보이지 않았고, 항산화 효능이 없는 것으로 보고된 LVH와 마찬가지로 pal-LVH는 DPPH 소거 능력은 거의 없는 것으로 보아 항산화에는 효과적이지 않았다. 또한 pal-LVH가 50ppm 이상의 고농도에서 LVH에서 보여준 우수한 상처 치유 능력과 거의 비슷한 효과를 나타내는 것으로 조사되었다. 1 μM 이하의 저농도에서는 LVH와 마찬가지로 PCOLCE의 발현을 증가시켜 주름개선에 효과적임을 확인할 수 있었다. 또한, 피부 자극 테스트에서 육안 평가를 종합 한 결과 LVH와 같이 pal-LVH도 비자극성으로 판정되었다. 이들 결과는 기존의 기능성 펩타이드로 알려진 LVH와 팔미트산을 이용하여 합성된 pal-LVH가 원래의 효능에 영향을 주지 않는다는 것을 지시한다. 또한 이것은 일반적으로 피부 침투율을 높이기 위해서 사용되는 팔미트산의 유도체화는 기존의 펩타이드 효능에는 영향을 주지 않는다는 Choi의 보고와 일치하고 있다[11]. 따라서 pal-LVH는 피부 안정성이 있으며, 상처치유 및 주름개선을 위한 새로운 기능성 화장품 소재로서의 가능성을 보여준다. 그러나 실제 임상시험과 기존의 보고된 보름달 물해파리 유래 펩타이드인 LVH의 상처치유 및 주름개선을 유발하는 정확한 메커니즘 입증은 아직까지 밝혀져야 할 과제로 남아있다. 따라서 다양한 융합 연구를 통하여 주름개선 및 상처 회복 관련 기능성 화장품, 의약품 개발 등에 응용될 수 있을 것으로 사료된다.

ACKNOWLEDGMENTS

본 과제(결과물)는 교육과학기술부의 재원으로 지원을 받아 수행된 산학협력 선도대학(LINC) 육성사업의 연구 결과입니다.

REFERENCES

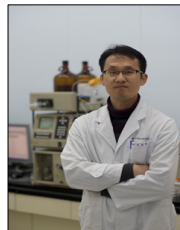
- [1] "The report of Chungnam national marine bio industry Promotion Plan", 2010.
- [2] C. E. Mills, "Jellyfish blooms: are populations increasing globally in response to changing ocean conditions?", *Hydrobiologia*, Vol. 451, No. 1, pp. 55-68, 2001.

- [3] "Study on the causes of and countermeasure against jellyfish bloom", pp. 222-2008, 2013
- [4] W. B. Yoo, "Study on the rDNA characteristics of harmful jellyfishes *Aurelia* sp.1 and *Nemopilema nomurai* in Korea", Ph.D. dissertation, Sangmyung university, 2016.
- [5] Y-H. Peggy, Hsieh Fui-Ming, Leong Jack, Rudloe, "Jellyfish as food", *Hydrobiologia*, Vol. 451, No. 1, pp. 11-17, 2001.
- [6] Y. MORINAGA, K. IWAI, H. TOMITA, Y. TAKAYA, T. NARAOKA, & H. MATSUE, "Chemical Nature of a New Antihypertensive Peptide Derived from Jellyfish TI", *Food Science and Technology Research*, Vol. 16, No. 1, pp. 333 - 340, 2010.
- [7] Y. Zhuang, H. Hou, X. Zhao, Z. Zhang, B. Li, "Effects of Collagen and Collagen Hydrolysate from Jellyfish (*Rhopilema esculentum*) on Mice Skin Photoaging Induced by UV Irradiation", *Journal of Food Science*, Vol. 74, pp. 183 - 188, 2009.
- [8] S. H. Moh "Development of cosmeceutical Derived from *Aurelia aurita*", Small and Medium Business Administration, 2013.
- [9] H. H. Seo, M. J. Cho, J. H. Lee, J. H. Lee, S. J. Kim, G. S. Lee, T. K Lee, S. H. Moh, "Anti-aging effects from extracts of *Aurelia aurita*", *The Korea Academia-Industrial cooperation Society Semiannual*, Vol. 1, pp. 274-277, 2012.
- [10] H. S. Kim, B. K. Kang, M. S Lee, T. W. Kim, "Research Trends of Drug Delivery System for Peptide Drug", *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, Vol. 5, No. 1, pp. 61-69, 2008.
- [11] G. U. Choi, "Characterization of a palmitoylated NF- κ B specific inhibitor peptide for its skin penetration, anti-inflammation and anti-aging efficacy", Ph.D. dissertation, Dongguk university, 2014.
- [12] W. Lu, M. A. Qasim, S. B. H. Kent, "Comparative total syntheses of turkey ovomucoid third domain by both stepwise solid phase peptide synthesis and native chemical ligation", *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 118, pp. 8518 - 8523, 1996.
- [13] Dirk T.S. Rijkers, John A.W. Kruijtzter,, J. Antoinette Killian, Rob M.J. Liskamp, "A convenient solid phase synthesis of S-palmitoyl transmembrane peptides", *Tetrahedron Letters*, Vol. 46, pp. 3341 - 3345, 2005
- [14] J. van Meerloo, G. J. Kaspers, J. Cloos, "Cell sensitivity assays: the MTT assay", *Methods Mol Biol.*, Vol. 731, pp. 237-245, 2011.
- [15] M. S. Blois, "Antioxidant determination by the use of a stable free radical", *Nature*, Vol. 26, pp. 199-203, 1958.
- [16] H. J. Kim, "Convergence study on the antioxidant effect of crude extracts of *Nelumbo nucifera* Gaertner", *Journal of the Korea Convergence Society*, Vol. 7. No. 3, pp. 53-58, 2016.
- [17] C. C. Liang, A. Y. Park, J. L. Guan, "In vitro scratch assay: a convenient and inexpensive method for analysis of cell migration in vitro", *Nature Protocols*, Vol. 2, pp. 329-333, 2007.
- [18] M. D. Abramoff, P. J. Magalhaes, S. J. Ram, "Image Processing with ImageJ", *Biophotonics International*, Vol. 11, No. 7, pp. 36-42, 2004.
- [19] "Guidelines on *in vivo* tests and *in vitro* tests of cosmetic products", Korea food and drug administration, 2011.

저자소개

김형식 (Hyong Shik Kim)

[정회원]



- 2001년 3월 : 전남대학교 화학과 (이학석사)
- 2013년 3월 ~ 현재 : (주)바이오에프디엔씨 연구소장

<관심분야> : 유기화학, 생명과학

서효현 (Hyo Hyun Seo)

[정회원]



- 1999년 12월 ~ 2007년 3월 : (주)금호석유화학 금호생명환경과학연구소 선임 연구원 학과
- 2004년 8월 : 광주과학기술원 생명과학과 (이학석사)
- 2007년 6월 ~ 현재 : (주)바이오에프디엔씨 근무

<관심분야> : 생명과학

이 서 희(Seo-Hui Lee)

[학생회원]



· 2013년 3월 ~ 현재 : 건양대학교
병원경영학과 재학

<관심분야> : 병원경영, 보건

모 상 현(Sang Huyn Moh)

[정회원]



· 2003년 8월 : 광주과학기술원 생
명 과학과 (이학석사)
· 2013년 2월 : 성균관대학교 나노
과 학기술협동학부 (이학박사)
· 2005년 11월 ~ 현재 : (주)바이오
에프디엔씨 대표이사

<관심분야> : 생명과학, 나노과학

임 현 정(Hyun Jung Lim)

[학생회원]



· 2013년 3월 ~ 현재 : 건양대학교
병원경영학과 재학

<관심분야> : 병원경영

김 광 환(Kwang-Hwan Kim)

[종신회원]



· 2001년 2월 : 계명대학교 보건학
박사
· 2006년 3월 ~ 현재 : 건양대학교
병원경영학과 부교수

<관심분야> : 의무기록정보, 보건관리, 병원행정

신 정 원(Jeong Won Shin)

[학생회원]



· 2014년 3월 ~ 현재 : 건양대학교
병원경영학과 재학

<관심분야> : 병원경영

김 섭 리(Seop Ri Kim)

[학생회원]



· 2015년 3월 ~ 현재 : 건양대학교
병원경영학과 재학

<관심분야> : 병원경영