

인간 비만세포에서 그라비올라 잎 추출물의 항알러지 효과

김대용[†]

우석대학교 한의과대학, 조교수

(2020년 11월 30일 접수: 2020년 12월 29일 수정: 2020년 12월 30일 채택)

Anti-allergic Effect of Graviola Leaf Extract in Human Mast Cells

Dae-Yong Kim[†]

College of Korean Medicine, Woosuk University

(Received November 30, 2020; Revised December 29, 2020; Accepted December 30, 2020)

요약 : 본 연구는 그라비올라(*Annona muricata*)가 인간 비만세포(LUVA 세포)에서 immunoglobulin (Ig) E-매개 알러지 반응에 어떠한 효과를 나타내는지 확인하는데 목적이 있다. 그라비올라 잎 추출물(GLE)의 항알러지 효과를 알아보기 위해 IgE로 감작된 비만세포에 다양한 농도의 추출물을 처리하였다. 비만세포의 IgE-매개 탈과립 실험 결과, GLE가 LUVA 세포에서 histamine, β -hexosaminidase, TNF- α , IL-4 및 IL-6의 방출을 유의하게 억제하였다. 또한 GLE는 IgE 유도에 의한 Lyn과 Syk의 인산화를 억제하였고 그 하위 경로에 있는 MAPK의 활성을 억제하였다. 이상의 결과는 GLE가 비만세포 활성화 및 알러지 반응을 억제할 수 있음을 보여주고, 이는 GLE가 항알러지 효과를 통하여 기능성 화장품 소재로서의 활용이 가능함을 시사한다.

주제어 : 항알러지 효과, 그라비올라, 비만세포, Lyn/Syk, MAPK

Abstract : This study is aimed at determining whether graviola (*Annona muricata*) beneficially influences immunoglobulin (Ig) E-mediated allergic reactions in human mast cells (LUVA cells). To examine the anti-allergic effect of graviola leaf extract (GLE), we treated antigen/IgE sensitized mast cells with extracts of various concentrations. In this study, the results of the in vitro model of IgE-mediated mast cell degranulation showed that GLE significantly inhibited the release of histamine, β -hexosaminidase, TNF- α , IL-4 and IL-6 in LUVA cells. Pretreatment with GLE suppressed the phosphorylation of antigen-induced Lyn and Syk, thus suppressing the downstream MAPKs pathways. The above results indicate GLE could suppress mast cell activation and allergic responses. Accordingly, it can be supported that GLE has the potential to be used as functional cosmetic material.

Keywords : Anti-allergic effect, Graviola, mast cells, Lyn/Syk, MAPK

[†]Corresponding author
(E-mail: dykim@woosuk.ac.kr)

1. 서론

알러지는 과민성 면역 장애로 인해 발생하는 질환으로 전 세계 인구의 20% 정도에서 관찰되며, 환자 수는 꾸준히 증가하는 추세로 환자의 대부분이 유전적으로 체내에서 IgE를 과다 생성하는 경향이 있다[1]. 알러지는 경미한 두드러기, 비염, 결막염 및 천식에서부터 생명을 위협하는 아나필락시스(anaphylaxis)에 이르기까지 여러 형태로 나타나는 후천적 과민반응으로, 지금까지도 알러지를 치료하기 위해 많은 연구가 진행되고 있다[2]. 이러한 알러지성 질환 중에 하나인 알러지성 접촉 피부염(allergic contact dermatitis, ACD)은 빈번하게 발생하는 만성 염증성 피부질환으로[3], 많은 염증성 매개체들과 사이토카인이 관련되어 있으며, IgE의 생성이 증가되는 특징을 가지고 있다[4]. 현재도 알러지성 피부염을 완화시킬 수 있는 천연물 기반의 소재를 개발하기 위하여 많은 연구가 수행되고 있다.

비만세포는 오랫동안 알러지 염증의 발생에 중요한 역할을 수행하는 세포로 인식되어 왔으며 선천 및 적응 면역 반응에 관여하며, 상처 치유, 조직 재형성 및 항상성과 같은 많은 생리적 및 병리학적 과정에 광범위한 영향을 미친다고 알려져 있다[5]. 비만세포는 인체에 널리 분포하며 특히 피부, 호흡기 및 소화기 계통을 포함한 다양한 영역에 존재하면서 다양한 외부 자극에 대한 염증과 면역 반응을 유도하고 많은 매개체를 생성하고 분비하여 천식, 건선 및 관절염과 같은 알러지성 염증 질환의 발병과 진행에 중요한 역할을 수행하고 있다[6]. 이러한 비만세포의 활성화는 tyrosine kinase의 인산화에 의해 시작되어 protein kinase C (PKC), mitogen-activated protein kinase (MAPK), nuclear factor (NF)- κ B 및 염증성 사이토카인의 발현을 유도한다[7]. IgE가 Fc ϵ RI에 결합한 후, 비만 세포는 Fc ϵ RI와 다가 항원의 교차결합을 통해 활성화 될 수 있으며, 그 결과 탈과립 반응과 histamine과 β -hexosaminidase와 같은 미리 형성된 매개체가 초기 단계에서 분비된다. 알러지 반응의 후기 단계에서는 prostaglandin (PG), interleukin (IL) 및 기타 염증성 사이토카인을 포함하는 새롭게 합성되는 염증 매개체가 발현된다[8]. 또한 활성화된 비만세포는 tumor necrosis factor (TNF)- α , IL-4, IL-6, IL-8, IL-13 및 transforming growth factor- β (TGF- β)와 같은 염증성 및

주화성 사이토카인을 생성할 수 있다[5].

그라비올라(*Annona muricata*)는 *Annonaceae* 계통의 식물로 아메리카, 아시아 및 아프리카의 일부 지역을 포함하여 세계의 열대 및 아열대 지역 지역에서 볼 수 있으며, 열매, 뿌리, 잎 등 다양한 부분이 여러 질병을 치료하는데 사용되고 있다[9]. 씨앗 추출물은 벌레 퇴치에 사용되며 열매는 관절염과 열을 치료하는데 사용되어 왔으며 잎은 저혈당증, 염증 완화 약물로 사용되어 왔고, 특히 암 치료를 위한 항암제로 사용되었다[10]. 이전 연구에 의하면 CFA (Complete Freund's adjuvant)로 유발된 쥐의 관절염 모델에서 그라비올라 잎 추출물이 부종을 완화시키고 TNF- α 및 IL-1 β 발현을 억제한다고 보고하였다[10]. 또한 LPS로 자극한 대식세포(RAW264.7)에서 그라비올라 잎 추출물이 TNF- α , IL-1 β 및 NO (nitric oxide) 등의 염증 매개체를 억제하였다는 연구 결과도 있다[11]. 그 외에도 많은 연구들에서 그라비올라가 항염증과 관련된 효능을 가지고 있음을 보고하였는데[12], 최근 연구에 의하면 그라비올라 잎 추출물이 DPPH와 ABTS 라디칼 소거능을 증가시켜 항산화 효능을 나타냄을 보고하였다[13].

본 연구에서는 그라비올라 잎 추출물의 항알러지 활성을 확인하고 그 메커니즘을 밝히기 위하여 연구를 수행하였다. IgE로 감작한 인간 비만세포에서 다양한 알러지 매개체들과 신호전달 분자들이 그라비올라 잎 추출물에 의하여 어떠한 영향을 받는지 확인하고자 하였다. 따라서 본 연구는 이러한 결과를 통하여, 알러지성 피부염과 같은 염증성 피부질환에 효과를 가지고 있는 천연물 소재로서 그라비올라 잎 추출물의 가능성을 확인하고, 나아가 기능성 화장품 소재로서의 가치를 밝히고자 하였다.

2. 실험

2.1. 시료 제조

그라비올라 잎 추출물(Glaviola leaf extract, GLE)은 (주)래디안에서 제공받아 실험에 사용하였다. 그라비올라 잎 300 g을 분쇄기로 잘게 갈아 900 mL의 증류수에서 60°C, 30 rpm으로 24 시간 교반하여 상층액과 침전물을 분리하였다. 이 과정을 3회 반복하여 실시하였으며, 추출한 시료는 감압여과기 통해 여과하였다. 감압농축기

(N-100, EYELA, Japan)로 농축한 후, 동결건조기 (PVTF A 10AT, ILSIN, Korea)에서 72시간 동결건조하여 분말을 제조하였고 냉동실에서 보관하면서 실험에 사용하였다. 시료는 11.2 g을 얻었으며 수율은 3.73%였다.

2.2. 세포 배양

인간 비만세포인 LUVA 세포는 Kerofast (MA, USA)에서 구입하여 사용하였다. L-glutamine (2 mM), Pen Strep (10,000 U/mL), Primocin (50 mg)가 첨가된 StemPro-34 SFM 배지를 이용하여 37°C, 5% CO₂ 조건의 배양기에서 배양하였다.

2.3. 세포 독성 측정

GLE의 세포독성을 확인하기 위하여 비만세포에서의 성장 저해능을 실험하였다. LUVA 세포를 96-well plate에 5×10⁴ cells/well로 분주하고 37°C, 5% CO₂에서 24시간 배양하였다. 그 후, 농도별(0, 5, 10, 50, 100, 500, 1,000 μg/mL)로 GLE를 처리한 후 같은 조건에서 24시간 배양하였다. 배양 후 CellTiter 96[®] AQueous One Solution Cell Proliferation assay kit (Promega, USA)를 이용하여 세포 독성을 확인하였다. AQueous One Solution을 96-well plate에 20 μL씩 첨가하여 4시간 반응시킨 후, 490 nm에서 흡광도를 측정하였다.

2.4. Histamine 및 β-hexosaminidase 분비 측정

알러지 반응에서 탈과립의 지표에 대한 억제 효과를 확인하기 위하여 histamine과 β-hexosaminidase의 분비를 확인하였다. LUVA 세포를 24 well plate에 2×10⁶ cells/well로 배양한 후 anti-DNP IgE (30 ng/mL)로 감작하여 24시간 배양하였다. 그 후 배지를 교환하고 GLE를 농도별로 1시간 동안 전처리하였다. 그리고 DNP-HSA (10 μg/mL)를 30분 동안 자극하고 ice bath에서 10분간 방치하여 반응을 종결시켰다. 배양액을 5,000 rpm에서 원심분리하여 상층액을 수거하여 Histamine Elisa Kit (Abcam, UK)와 Beta-hexosaminidase ELISA kit (Cusabio, USA)를 이용하여 지표를 측정하였다.

2.5. 염증성 사이토카인 발현 측정

활성화된 비만세포에서 염증성 사이토카인의

발현에 대한 효과를 확인하기 위하여 TNF-α, IL-4, IL-6의 발현을 측정하였다. LUVA 세포를 24 well plate에 2×10⁶ cells/well로 분주한 후 anti-DNP IgE (30 ng/mL)로 감작하여 24시간 배양하였다. 그 후 배지를 교환하고 GLE를 농도별로 1시간 동안 전처리하였다. 그리고 DNP-HSA (10 μg/mL)를 30분 동안 처리하고 ice bath에서 10분간 방치하였다. 그 후 배양액을 5,000 rpm에서 원심분리하여 상층액을 수거하였다. TNF-α, IL-4, IL-6의 발현은 ELISA kit (abcam, UK)를 이용하여 측정하였다.

2.6. 단백질 발현 측정

비만세포의 활성화에 관계되어 있는 신호전달 경로를 확인하기 위하여 다양한 단백질의 발현 및 인산화를 확인하였다. LUVA 세포를 100 mm dish에 5×10⁵ cells/mL로 분주한 후 anti-DNP IgE (30 ng/mL)로 감작하고 24시간 배양하였다. 그 후 배지를 교환하고 GLE를 농도별로 1시간 동안 전처리한 다음, DNP-HSA (10 μg/mL)를 1시간 반응시켰다. 배지를 제거하고 PBS로 세척한 후 lysis buffer (10 mM pH 7.4 Tris-HCl, 5 mM NaF, 1 mM Na₃VO₄, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA)를 이용하여 단백질을 추출하였다. 단백질은 정량하여, 10% SDS-PAGE에 전기영동한 후, membrane으로 transfer하였다. 5% skim milk로 1시간 blocking을 실시하였다. Lyn, Syk, 및 MAPKs (ERK, JNK, p38)의 단백질 발현 및 인산화는 enhanced chemiluminescence (ECL) 용액 (Amersham, USA)을 이용하여 확인하였다.

2.7. 통계처리

모든 실험은 3회 반복하여 진행하였고, mean±SD로 표시하였다. 결과는 SPSS 18.0 (SPSS Inc., USA)으로 통계분석하였다. 통계학적인 유의성 검증은 p < 0.05에서 Duncan's multiple range test를 실시하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. 세포독성

알러지 상태에서 비만세포는 IgE 고친화성 수용체 (FcεRI)를 통해 IgE에 의해 활성화되는 세포로, 다양한 신호 분자를 활성화하여 histamine, 염증성 사이토카인과 같은 매개체를 방출한다[5].

비만세포의 항원 자극은 Lyn과 같은 효소들을 활성화하고, Syk의 활성이 증가되며 이것은 여러 tyrosine kinase 인산화와 같은 신호의 전달로 이어진다. 이러한 경로는 알러지 염증을 유발하는 매개체의 분비에 필수적이다[1]. 그러므로 본 연구에서는 비만세포에서 IgE 매개 염증 신호전달에 GLE가 미치는 영향을 확인하기 위하여 실험을 진행하였다. 우선 GLE의 비만세포에 대한 세포독성을 파악하기 위하여 다양한 농도의 GLE를 비만세포에 처리하였다. 그 결과, 1000 $\mu\text{g/mL}$ 에서 약간의 독성이 있음을 확인하였다(Fig. 1). 이에 본 연구에서는 1000 $\mu\text{g/mL}$ 미만의 농도에서 연구를 진행하였다.

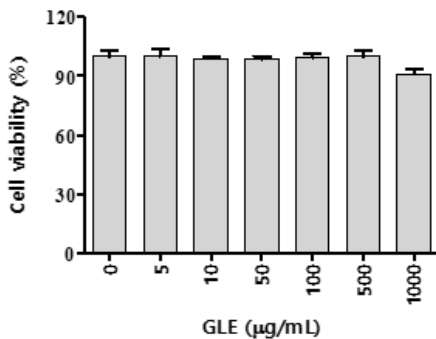


Fig. 1. The effect of GLE on cell viability. LUVA cells were seeded at a density of 5×10^5 cells per well (96-well plate) and MTT assay was conducted with various concentrations of GLE.

3.2. 탈과립 억제

Histamine과 β -hexosaminidase는 비만세포의 탈과립 지표로 널리 알려져 있으며 histamine은 histidine decarboxylase에 의해 L-histidine에서 합성된 생체 아민으로 주로 비만세포의 과립 내에 저장되어 있다[14]. 대부분의 β -hexosaminidase도 비만세포의 과립에 국한되어 존재하고 있다. IgE에 의한 비만 세포의 자극이 신호 전달 경로의 활성화를 시작하여 histamine 방출을 유도하고[5], 방출된 histamine은 면역 세포의 성숙, 분극 및 림프구 반응과 같은 면역 반응을 조절하여 급성 및 만성 염증에 영향을 미치는 것으로 보고되고 있다[7]. 특히 histamine은 알러지성 아나필락시스에서 혈관 확장, 혈관 투과성 증가, 가려움증 및 평활근 수축의 발현에 가

장 중요한 것으로 알려져 있으며 IgE에 의한 비만세포 탈과립을 예방하는 전략은 알러지 질환 치료를 위한 중요한 타겟으로 연구되고 있다[2].

따라서 본 연구에서는 GLE의 탈과립에 미치는 영향을 확인하기 위하여 histamine과 β -hexosaminidase의 분비를 측정하였다. 그 결과, GLE의 histamine과 β -hexosaminidase에 대한 분비 저해 효과가 농도 의존적으로 나타남을 확인하였다(Fig. 2). 이전 연구에 의하면 동물모델에서 그라비올라 열매 추출물이 histamine의 발현을 억제시킨다는 보고가 있으나[15], 본 연구를 통하여 열매가 아닌 잎 추출물에서도 histamine 억제 효과가 있음이 확인되었다. 이상의 결과로 GLE는 탈과립을 억제하여 항알러지 효과를 가지고 있음을 나타낸다.

3.3. Cytokine 발현 억제

염증성 사이토카인은 비만세포에서 알러지성 염증 반응을 유발하고 유지하는데 중요한 역할을 한다[16]. 비만세포는 진피에서 사이토카인의 주요 공급원으로 활동하고 있다[7]. 알러지 반응에 의하여 비만세포가 활성화되면 $\text{TNF-}\alpha$, IL-4 및 IL-6 등과 같은 염증성 사이토카인이 생성된다. 면역 복합체 유도 및 피부 염증 모델에서 비만세포 유래 $\text{TNF-}\alpha$ 는 초기 염증의 유도 및 촉진에 중요한 역할을 수행하며, IL-1 β , IL-6, IL-8 및 GM-CSF를 포함한 다른 염증성 사이토카인의 강력한 유도제로 알려져 있다[7]. 그리고 $\text{TNF-}\alpha$ 는 염증과 관련된 호중구와 T 세포 등의 여러 백혈구의 침윤 및 주화성을 촉진 할 수 있다[8]. IL-4는 Th2 세포 반응을 촉진하고 B 세포가 IgE를 생산하도록 촉진하여 알러지 질환을 발생시키는데 중요한 역할을 하는 것으로 잘 알려져 있다[8]. IL-6는 염증성 사이토카인 중 하나로, 활성화된 비만세포에서 생성되며[7], 국소적으로 축적되면 PCA 반응을 일으키는 것으로 알려져 있다[5].

그러므로 비만세포에서 다양한 사이토카인의 발현을 조절하는 것은 알러지성 염증 질환에 대한 유용한 표적이 될 수 있다[14]. 따라서 본 연구에서는 GLE가 $\text{TNF-}\alpha$, IL-4 및 IL-6의 발현에 어떤 효과를 나타내는지 실험하였다. 그 결과, GLE에 의하여 $\text{TNF-}\alpha$, IL-4 및 IL-6의 발현이 현저히 감소됨을 확인하였다(Fig. 3). 다른 연구에 의하면, 대식세포에서 LPS 자극에 의해 증가된 $\text{TNF-}\alpha$ 와 IL-4가 그라비올라 잎 추출물에 의해

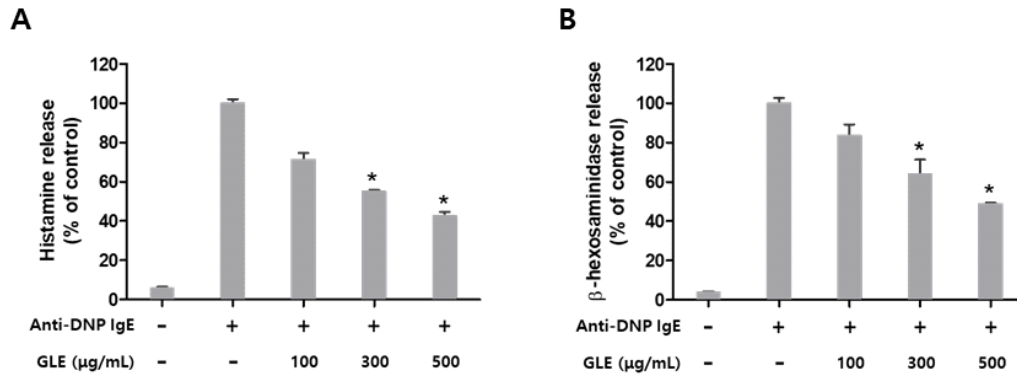


Fig. 2. Effect of GLE on degranulation. For mast cell degranulation, anti-DNP IgE (30 ng/mL)-sensitized LUVA cells were pretreated with or without GLE and then challenged with DNP-HSA (10 µg/mL). Histamine and β-hexosaminidase levels were detected using ELISA. Graph data represent the ± SD of 3 independent experiments. *p<0.05 compared with the DNP-HSA-challenged group.

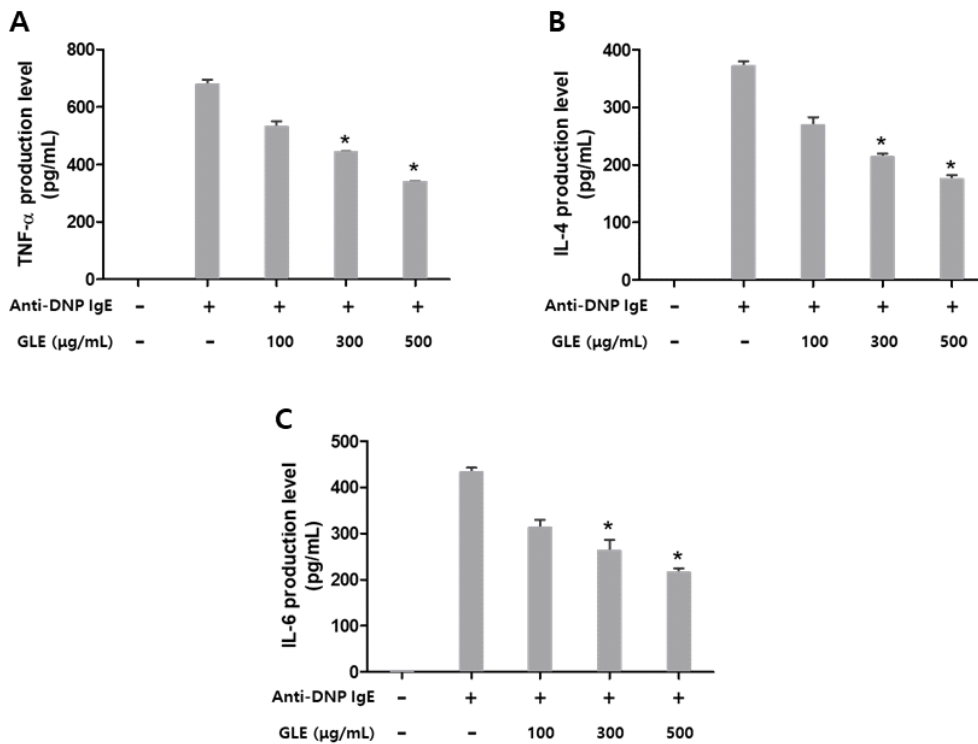


Fig. 3. Effect of GLE on secretion of inflammatory cytokines. Anti-DNP IgE-sensitized LUVA cells were pretreated with or without GLE and then challenged with DNP-HSA. The secretion of inflammatory cytokines was measured by ELISA. Graph data represent the ± SD of 3 independent experiments. *p<0.05 compared with the DNP-HSA-challenged group.

서 억제됨을 확인하였고[11], 동물모델에서 자극원에 의해 증가된 IL-6가 그라비올라 잎 추출물에 의하여 감소되는 것이 밝혀졌다[17]. 본 연구를 통하여 비만세포에서 IgE 자극에 의해 증가된 염증성 사이토카인의 발현이 GLE에 의하여 억제되고 이는 항알러지 효과로 이어질 수 있을 것으로 판단된다.

3.4. Lyn/Syk 인산화 조절

항원에 의한 $Fc\epsilon RI$ 의 교차결합 후, Lyn (Lck/Yes novel tyrosine kinase)은 수용체의 ITAM을 인산화하여 GRB2-associated binding protein 2 (Gab2)와 같은 하위 경로 분자를 활성화시키는 효소이다[1]. 특히 Lyn은 Syk (spleen tyrosine kinase)을 활성화시켜 염증성 사이토카인 생성을 조절한다[8]. 일반적으로 Syk의 인산화는 Lyn에 의해 직접 또는 간접적으로 유도되거나 자동 인산화에 의해 추가로 인산화된다[1]. Syk은 비만세포 활성화 경로와 관계되는 Ras, phospholipase C (PLC)- γ 및 phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) 등의 분자들을 조절하여 IgE 매개 비만세포의 알러지 반응에서 중추적인 역할을 한다는 것이 잘 알려져 있다[1].

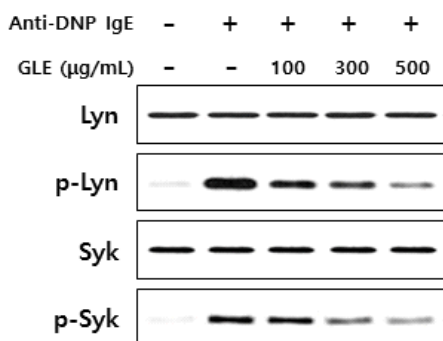


Fig. 4. Effect of GLE on the phosphorylation of Lyn and Syk in mast cells. Anti-DNP IgE-sensitized LUVA cells were pretreated with or without GLE and then challenged with DNP-HSA. The proteins derived from the LUVA cell lysates were subjected to immunoblot analysis to detect phosphorylated forms of Lyn and Syk. Representative images are shown from 3 independent experiments.

그러므로 본 연구에서는 항원 자극에 의해 활성화된 비만세포에서 Lyn/Syk의 활성이 GLE에 의해 조절되는지 살펴보았다. 항원에 의해 활성화된 비만세포에서 Lyn/Syk의 인산화는 증가하였으며 이것은 GLE에 의하여 억제되었다(Fig. 4). 따라서 본 연구의 결과로, GLE는 Lyn/Syk 경로를 억제하여 염증성 사이토카인의 발현을 감소시킴으로써 항알러지 효과를 나타내는 것으로 확인되었다.

3.5. MAPKs 활성 조절

Lyn/Syk 활성화는 염증성 매개체의 생산에 관여하는 MAPKs의 인산화를 유도한다[6]. MAPKs 신호 전달은 비만세포에서 다양한 사이토카인 유전자의 전사 활성을 조절하는데 필수적인 역할을 하므로 알러지성 염증 치료의 주요 표적이 된다[4]. MAPKs는 ERK, JNK 및 p38 하위 그룹으로 나뉜다[18]. ERK는 비만세포에서 $TNF-\alpha$, IL-3, IL-5 및 IL-13의 생산에 필수적인 신호이다. JNK의 활성화는 비만세포에서 $TNF-\alpha$, IL-2 및 IL-6과 같은 여러 사이토카인의 발현과 생산에 관여한다고 알려져 있다. p38 MAP kinase 또한 비만세포에서 IL-4 생산을 자극한다[1].

본 연구에서는 비만세포에서 $Fc\epsilon RI$ 매개 알러지 반응에 대한 GLE의 작용에 대한 MAPKs 경로를 밝히기 위해, MAPKs 활성화에 대한 GLE의 효과를 실험하였다. GLE의 전처리를 통하여 비만세포에서 IgE 매개에 의해 활성화된 ERK, JNK 및 p38을 포함한 MAPKs의 인산화가 감소하였다(Fig. 5). 이전 연구에 의하며 LPS로 자극된 대식세포에서 활성화된 MAPKs의 인산화가 그라비올라 잎 추출물에 의하여 억제되는 것이 보고되었는데[11], 본 연구에서도 비만세포에 항원 자극에 의하여 증가된 MAPKs의 활성이 GLE에 의해 억제된다는 것을 확인한 것이다. 이상의 결과로, IgE 매개 비만세포의 활성화에 대한 GLE의 억제 효과는 Lyn/Syk, MAPKs 경로의 저해로 인하여 염증성 사이토카인의 발현이 억제되는 것임을 알 수 있고, 이는 항알러지 효과로 나타날 수 있을 것으로 사료된다.

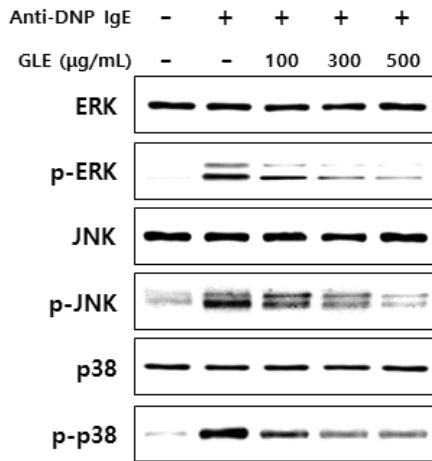


Fig. 5. Effect of GLE on the phosphorylation of MAP kinases in mast cells. Anti-DNP IgE-sensitized LUVA cells were pretreated with or without GLE and then challenged with DNP-HSA. The proteins derived from the LUVA cell lysates were subjected to immunoblot analysis to detect phosphorylated forms of MAP kinases. Representative images are shown from 3 independent experiments.

4. 결론

그라비올라는 열매, 뿌리, 잎 등이 다양한 효능을 가진 소재로 연구되고 있다. 그 중에서 잎 추출물은 항산화, 항염, 항암 효능이 다양한 연구에서 확인되었다. 하지만 알러지 반응에서의 효능은 알려진 바가 없다. 따라서 본 연구는 그라비올라 잎 추출물의 인간 비만세포에서의 항알러지 효능을 알아보기 위해, 인간 비만세포주인 LUVA 세포에 IgE로 자극한 다음, 그라비올라 잎 추출물을 처리하고 알러지 매개체인 histamine, β -hexosaminidase, 염증성 사이토카인인 TNF- α , IL-4 및 IL-6의 발현을 측정하였다. 또한 신호전달 분자인 Lyn/Syk, MAPKs의 인산화 활성을 측정하였다.

이러한 연구 결과를 통하여 그라비올라 잎 추출물이 활성화된 비만세포의 탈과립을 억제하고 Lyn/Syk, MAPKs 경로를 저해하여 염증성 사이

토카인의 발현을 억제하는 것이 확인되었다. 이러한 결과는 그라비올라 잎 추출물이 인간 비만세포에서 항알러지 효과를 가지고 있음을 보여주며, 특히, Lyn/Syk-MAPKs 경로를 억제하는 메커니즘을 규명했다는 것에 의의가 있다. 따라서 본 연구는 그라비올라 잎 추출물이 항알러지 효과를 가지는 천연물 소재로 알러지성 피부염과 같은 피부질환에 기능성을 가지는 화장품 소재로 활용될 수 있는 과학적 근거를 제시하였다고 사료된다.

References

1. J. D. Kim, D. K. Kim, H. S. Kim, A. R. Kim, B. Kim, E. Her, K. H. Park, H. S. Kim, Y. M. Kim, W. S. Choi, "Morus bombycis Extract Suppresses Mast Cell Activation and IgE-mediated Allergic Reaction in Mice", *Journal of Ethnopharmacology*, Vol.146, No.1, pp. 287-293, (2013).
2. M. Sun, Y. Wang, H. Zhao, W. Yao, X. Yu, "Anti-allergic Action of Bacillus Calmette-Guerin Extract in Experimental Mast cell-mediated Anaphylactic Models", *Molecular Medicine Reports*, Vol.16, No.5, pp. 6248-6254, (2017).
3. J. M. Kim, Y. K. Shin, B. O. Kim, J. K. Kim, S. H. Lee, Y. S. Kim, "Effect of Artemisia capillaris Extracts on Antioxidant Activity and Allergic Dermatitis", *Journal of Life Science*, Vol.22, No.7, pp. 958-963, (2012).
4. H. Miyauchi-Hashimoto, H. Okamoto, A. Sugihara, T. Horio, "Therapeutic and prophylactic effects of PUVA photochemotherapy on atopic dermatitis-like lesions in NC/Nga mice", *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, Vol.21, No.3, pp. 125-130, (2005).
5. W. M. Suh, S. B. Park, S. Lee, H. H. Kim, K. Suk, J. H. Son, T. K. Kwon, H. G. Choi, S. H. Lee, S. H. Kim, "Suppression of Mast-cell-mediated

- Allergic Inflammation by *Lindera obtusiloba*", *Experimental Biology and Medicine*, Vol.236, No.2, pp. 240–246, (2011).
6. H. J. Do, T. W. Oh, K. I. Park, "Ethanol Extract of *Sesamum indicum* Linn. Inhibits FcεpsilonRI-Mediated Allergic Reaction via Regulation of Lyn/Syk and Fyn Signaling Pathways in Rat Basophilic Leukemic RBL-2H3 Mast Cells", *Mediators of Inflammation*, Vol.2019 pp. 5914396, (2019).
 7. H. H. Kim, J. S. Yoo, T. Y. Shin, S. H. Kim, "Aqueous Extract of *Mosla chinensis* Inhibits Mast cell-mediated Allergic Inflammation", *The American Journal of Chinese Medicine*, Vol.40, No.6, pp. 1257–1270, (2012).
 8. S. Fu, S. Ni, D. Wang, M. Fu, T. Hong, "Berberine Suppresses Mast cell-mediated Allergic Responses via Regulating FcεRI-mediated and MAPK Signaling", *International Immunopharmacology*, Vol.71, pp. 1–6, (2019).
 9. S. Z. Moghadamtousi, M. Fadaeinasab, S. Nikzad, G. Mohan, H. M. Ali, H. A. Kadir, "*Annona muricata* (Annonaceae): A Review of Its Traditional Uses, Isolated Acetogenins and Biological Activities", *International Journal of Molecular Sciences*, Vol.16, No.7, pp. 15625–15658, (2015).
 10. A. I. Yajid, H. S. Ab Rahman, M. P. K. Wong, W. Z. Wan Zain, "Potential Benefits of *Annona muricata* in Combating Cancer: A Review", *Malays Journal of Medical Sciences*, Vol.25, No.1, pp. 5–15, (2018).
 11. G. T. Kim, N. K. Tran, E. H. Choi, Y. J. Song, J. H. Song, S. M. Shim, T. S. Park, "Immunomodulatory Efficacy of Standardized *Annona muricata* (Graviola) Leaf Extract via Activation of Mitogen-Activated Protein Kinase Pathways in RAW 264.7 Macrophages", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Vol.2016 Article ID 2905127, (2016).
 12. Y. Gavamukulya, F. Wamunyokoli, H. A. El-Shemy, "*Annona muricata*: Is the Natural Therapy to Most Disease Conditions Including Cancer Growing in Our Backyard? A Systematic Review of Its Research History and Future Prospects", *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, Vol.10, No.9, pp. 835–848, (2017).
 13. A. P. Balderrama-Carmona, N. P. Silva-Beltrán, J. C. Gálvez-Ruiz, S. Ruíz-Cruz, C. Chaidez-Quiroz, E. F. Morán-Palacio, "Antiviral, Antioxidant, and Antihemolytic Effect of *Annona muricata* L. Leaves Extracts. *Plants (Basel)*, Vol.9, No.12, E1650, (2020).
 14. M. J. Kim, Y. A. Choi, S. Lee, J. K. Choi, Y. Y. Kim, E. N. Kim, G. S. Jeong, T. Y. Shin, Y. H. Jang, S. H. Kim, "*Prunus serrulata* var. *spontanea* Inhibits Mast Cell Activation and Mast cell-mediated Anaphylaxis", *Journal of Ethnopharmacology*, Vol. 250, (2020).
 15. I. O. Ishola, O. Awodele, A. M. Olusayero, C. O. Ochieng, "Mechanisms of Analgesic and Anti-inflammatory Properties of *Annona muricata* Linn. (Annonaceae) Fruit Extract in Rodents", *Journal of Medicinal Food*, Vol.17, No.12, pp. 1375–1382, (2014).
 16. T. Nakamura, N. Yoshida, Y. Yamanoi, A. Honryo, H. Tomita, H. Kuwabara, Y. Kojima, "Eucalyptus Oil Reduces Allergic Reactions and Suppresses Mast Cell Degranulation by Downregulating IgE-FcεpsilonRI Signalling", *Scientific Reports*, Vol.10, No.1, 20940, (2020).
 17. M. Shukry, A. M. El-Shehawi, W. M. El-Kholy, R. A. Elsisy, H. S. Hamoda, H. G. Tohamy, M. M. Abumandour, F. A. Farrag, "Ameliorative Effect of Graviola (*Annona muricata*) on Mono Sodium Glutamate-Induced Hepatic Injury in Rats: Antioxidant, Apoptotic, Anti-inflammatory, Lipogenesis Markers, and Histopathological

- Studies. *Animals (Basel)*, Vol.10, No.11, 1996, (2020).
18. L. Li, G. Jin, J. Jiang, M. Zheng, Y. Jin, Z. Lin, G. Li, Y. Choi, G. Yan, "Cornuside Inhibits Mast cell-mediated Allergic Response by Down-regulating MAPK and NF-kappaB Signaling Pathways", *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Vol. 473, No. 2, pp. 408-414, (2016).