

자외선 조사에 의해 노화된 인간각질형성세포에서 Artocarpin의 항노화 효능

심중현*

세명대학교 화장품뷰티생명공학부

Anti-aging Effect of Artocarpin in UVA-irradiated Normal Human Epidermal Keratinocytes

Joong Hyun Shim*

Faculty of Cosmetics and Beauty Biotechnology, Semyung University

Abstract – The aim of this study was to investigate the epidermal moisturizing effects of artocarpin on normal human epidermal keratinocytes (NHEKs). To investigate the effects of artocarpin on NHEKs, cell viability and the expression of mRNAs related to skin hydration were measured. In addition, hyaluronic acid (HA)-ELISA assay was performed. Here, the effects of artocarpin on *AQP3*, *HAS2*, *KRT1*, and *KRT10* mRNA expression, and on HA production, following UVA treatment were reported. The Quantitative real-time PCR results demonstrate that artocarpin increased *AQP3*, *HAS2*, *KRT1*, and *KRT10* mRNA levels. The HA-ELISA assay revealed that artocarpin also increased HA production in NHEKs. Through these experiments, the epidermal moisturizing effects of artocarpin have been elucidated, providing evidence that artocarpin may be a potent cosmetic ingredient in skin anti-aging and moisturizing products. Based on these results, I anticipate that further research on the mechanisms of action of artocarpin may allow the development of not only cosmetics, but also medicines and healthcare foods.

Keywords – Artocarpin, Hyaluronic acid, AQP3, HAS2, Moisturizing

피부는 신체의 첫번째 방어선 역할을 하며 화학물질, 열, 자외선(ultra violet, UV) 및 미생물과 같은 다양한 유해 물질로부터 신체를 보호한다. 피부가 손상을 받게 되면 보호 기능이 상실되고 신체는 단기간 내에 이 기능을 회복하기 위하여 새로운 피부를 재생시킨다.^{1,2)}

자외선은 다양한 장점을 소유한 빛으로 vitamin D3를 생성하도록 유도하거나, 백반증이나 건선과 같은 특정 질병을 치료하는데 도움이 된다. 하지만 과도한 자외선 노출은 활성산소종(Reactive Oxygen Species; ROS)을 과도하게 생산하거나 DNA, 단백질 및 지질에 산화적 손상을 일으키며 피부의 광노화 및 암을 유발하는 것으로 알려져 있다. 또한 자외선 조사에 따른 산화 스트레스는 TNF-a와 같은 염증성 사이토카인의 생성을 유도하고 cytosolic phospholipase A2 (cPLA2)와 cyclooxygenase-2(COX-2) 등의 발현을 증가시킨다. 이러한 염증성 반응은 피부의 급성 및 만성 광노화를 유

발하고 과도한 색소침착 및 피부건조를 유발한다.^{3,4)}

표피에 존재하는 각질형성세포는 자외선에 노출되면, aquaporin 3(AQP3)의 발현이 감소되어 피부건조를 야기한다고 알려져 있다.⁵⁾ AQPs는 소수성을 띄는 세포막에 삽입되어 있는 단백질로, 외부의 수분을 세포 내로 수송하는 역할을 담당하고 있다.^{6,7)} 특히 인간각질형성세포는 AQP3를 발현하고 있고, 설치류 동물모델에서의 결과를 살펴보면 AQP3 knock out 마우스는 피부건조, 상처치유능 저하 등의 결함을 보인다고 보고된 바 있다.⁶⁾ 또한 세포외기질(Extracellular Matrix; ECM)의 한 종류인 히알루론산(hyaluronic acid; HA)을 생성하는 효소인 HAS2(hyaluronan synthase 2)는 각질형성세포에서 자외선에 의하여 발현이 감소된다는 보고가 있다.⁸⁻¹⁰⁾ 자외선에 의해 노화가 유도된 피부에 히알루론산을 처리하게 되면, 노화현상을 경감시키는 역할을 한다. 또한 자외선은 표피 기저층의 각질형성세포를 과분화 및 과각질화시켜 피부의 노화를 유도하는데, 기저층의 각질형성세포가 발현하는 keratin 5(KRT5), keratin 14(KRT14)의 발현을 감소시키고 filaggrin(FLG), loricrin

*교신저자(E-mail): jhshim@semyung.ac.kr
(Tel): +82-43-649-1615

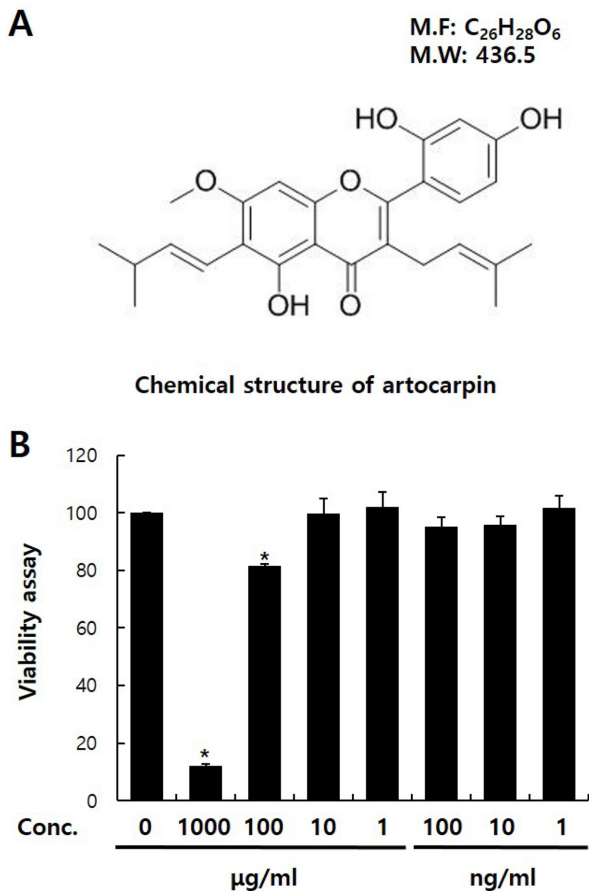


Fig. 1. Cytotoxicity of artocarpin (ARTO) in normal human epidermal keratinocytes (NHEKs). (A) Chemical structure of ARTO. (B) NHEKs (2×10^4 cells) were seeded in 96-well cell culture plates and treated with the indicated concentration of ARTO for 24 h. Cell viability was measured by CCK-8 assay. Values represent the mean \pm S.D. of the percentage of control optical density (OD). All experiments were performed in triplicate. Difference in means compared to *control at $p < 0.05$

(LOR), keratin 1(KRT1), keratin 10(KRT10) 등의 유전자 발현을 증가시킨다고 알려져 있다.^{10,11)}

여러 연구에 따르면 천연 산화방지제와 플라보노이드 및 안토시아닌과 같은 소재가 항염증 및 광노화를 억제하는 효과가 있음이 보고되었다. 특별히 artocarpin(ARTO)은 *Artocarpus incisus*. 라는 뽕나무과 뽕나무속에 속하는 속씨 식물의 한 종으로, 동남아시아와 태평양의 섬에서 서식하는 식물에서 추출되는 물질이다. ARTO는 프레닐화(prenylated) 플라보노이드 성분으로 5-reductase inhibitor, 미백,¹²⁾ 항염증제,^{13,14)} 항산화제,¹³⁾ 항암제 및 항균성¹⁵⁾을 지닌 물질로 알려져 있다(Fig. 1A).

ARTO가 인간각질형성세포에서 피부노화 개선과 피부보습 등에 효과가 있는지에 대한 연구는 미흡한 실정이다. 본 연구에서는 ARTO의 보습능과 관련되어 *AQP3*와 *HAS2* 유

전자의 발현에 끼치는 영향을 확인해 보고, 자외선에 의해 감소된 normal human epidermal keratinocytes(NHEKs)의 HA 생산 능력이 ARTO에 의해 증가되는지 입증하고자 한다. 또한 자외선에 의해 과분화/과각질화가 유도된 상태에서 ARTO의 과분화/과각질화를 억제할 수 있는 효능이 있는지 확인하고자 한다.

재료 및 방법

실험재료 및 세포배양 – 본 연구에서 사용된 artocarpin (ARTO)는 ChemFaces(Wuhan, China; CFN97239, Purity $\geq 98\%$)에서 구매하여 사용하였다. 제조사에 따르면 ARTO는 *Artocarpus incisus*.의 심재에서 추출한 플라보노이드 성분으로 알려져 있으며, ARTO의 평가를 위하여 사용된 normal human epidermal keratinocytes(NHEKs)와 배지인 KGM-gold bulletKit은 Lonza(Basel, Sweden)에서 구입하였다. NHEKs는 습도 100%, 37°C, 5% CO₂의 조건으로 세포배양기에서 배양하였다.

자외선 조사 – Ultraviolet A(UVA) 조사로 인한 NHEKs의 노화를 부여하기 위해서 다음과 같은 조건으로 UVA를 처리하였다. NHEKs가 배양되고 있는 35π 조직배양접시에 DMEM(phenol red free; Welgene, Korea)을 접종한 후, 자외선 조사기(BioLink; Vilber Lourmat, Collégien, France)를 사용하여 3 J/cm²의 UVA를 조사하였다.¹⁰⁾

세포 생존율 분석 – NHEKs의 생존율은 cell counting kit-8(CCK-8; DoGenBio, Seoul, Korea) assay를 이용하였다. NHEKs를 배양접시에 접종한 후 ARTO를 농도 별로 처리하였다. NHEKs에 시료를 농도 별로 24 h 처리한 후 CCK-8 시약을 phenol red free-DMEM에 1/10로 희석하여 세포에 접종한 후 1 h 동안 세포배양기에서 반응시켰다. CCK-8 assay는 450 nm의 흡광도를 측정하였고, 세포를 배양하지 않고 배지만 넣은 대조군의 흡광도를 blank로 보정하여 세포 생존율을 산출하였다.

RNA 추출 및 실시간 유전자 종합효소 연쇄반응(Real-Time Polymerase Chain Reaction; RT-PCR) – TRIzol Reagent(Invitrogen, CA, USA)를 사용하여 total RNA를 추출하였다. ReverTra Ace reverse transcription 키트(Toyobo, Osaka, Japan)를 이용하여 RNA로부터 complement DNA를 합성하였으며, 인간각질형성세포의 표지인자 발현양상을 비교하기 위하여 Real-time RT-PCR(StepOnePlus; Life technologies, CA, USA)을 진행하였다. 실험에 사용된 특정 Taqman Gene expression assay(Life technologies)는 Table 1에 명기하였다.

히알루론산-효소결합 면역흡착법(Enzyme-linked Immunosorbent Assay; HA-ELISA) – ARTO에 의한 히알루론산 생성 정도를 확인하기 위하여 NHEKs를 24 h 동안 세포

Table I. Gene Symbol, name and Assay ID Number in Real-time RT-PCR Analysis

Gene symbol	Gene name	Assay ID
<i>AQP3</i>	Aquaporin 3	Hs01105469_g1
<i>HAS2</i>	Hyaluronan synthase 2	Hs00193435_m1
<i>FLG</i>	Filaggrin	Hs00856927_g1
<i>LOR</i>	Loricrin	Hs01894962_s1
<i>KRT1</i>	Keratin 1	Hs01549614_g1
<i>KRT10</i>	Keratin 10	Hs01043114_g1
<i>GAPDH</i>	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	43333764F

배양기에서 배양한 후, UVA(3 J/cm²)를 조사하였다. 자외선 조사 후 ARTO를 처리하여 세포배양기에서 48 h 동안 유지하였다. 배양액 내의 HA 단백질의 양은 Hyaluronic acid-enzyme-linked immunosorbent assay kit(HA-ELISA; Corgenix, CO, USA)를 이용하여 측정하였다.

통계분석 – 본 연구에서의 통계처리는 Student’s T-test법을 사용하여 유의 수준 0.05($p < 0.05$)로 하여 검정하였다.

결과 및 고찰

NHEKs에서 ARTO의 농도별 생존율 분석 – NHEKs에 대한 ARTO의 세포독성을 확인하기 위하여 cell counting kit-8(CCK-8) assay를 수행하였다. 대조군은 시료를 처리하지 않았고 ARTO는 각각 1, 10, 100 ng/mL, 1, 10, 100, 1000 µg/mL의 농도로 처리하여 NHEKs의 생존율을 측정하였다. ARTO를 100 µg/mL 농도 이상으로 처리할 때 NHEKs의 생존율이 유의성 있게 감소함을 확인하였다(Fig. 1B). 10 µg/mL의 농도에서 NHEKs의 생존율이 무처리군과 유사함을 확인하여 본 실험에서는 0.1, 1, 10 µg/mL의 ARTO를 처리하여 추가실험을 수행하였다.

자외선 조사와 ARTO 처리에 따른 NHEKs의 mRNA 발현 – NHEKs에 3 J/cm²의 UVA를 조사한 후, ARTO를 농도별로 24 h 처리하여 NHEKs가 발현하는 표지인자인 AQP3와 HAS2(Hyaluronan synthase 2)의 발현양을 RT-PCR을 통하여 확인하였다. AQP3와 HAS2는 각질형성세포가 발현하는 유전자로 세포 외부의 수분을 세포 내부로 이동시키거나 피부 표피 내에 수분을 보존하는 역할을 담당하며 보습에 관여하는 표지인자로 알려져 있다.^{9,10} UVA 조사에 의해 NHEKs는 AQP3, HAS2와 같은 보습인자 발현이 유의성 있게 감소한다. RT-PCR을 통해 ARTO를 처리한 NHEKs의 표지인자의 발현을 확인한 결과, UVA 조사군 대비 10 µg/mL의 ARTO 처리군에서 AQP3의 발현이 3.0배, HAS2의 발현이 2.7배 가량 증가하는 효과를 보였다(Fig. 2A, B). 세포 외부의 수분을 세포 내부로 수송하는 AQP3과 hyaluronic acid(HA)를 생성하는 효소인 HAS2의 발현을 증가시키는

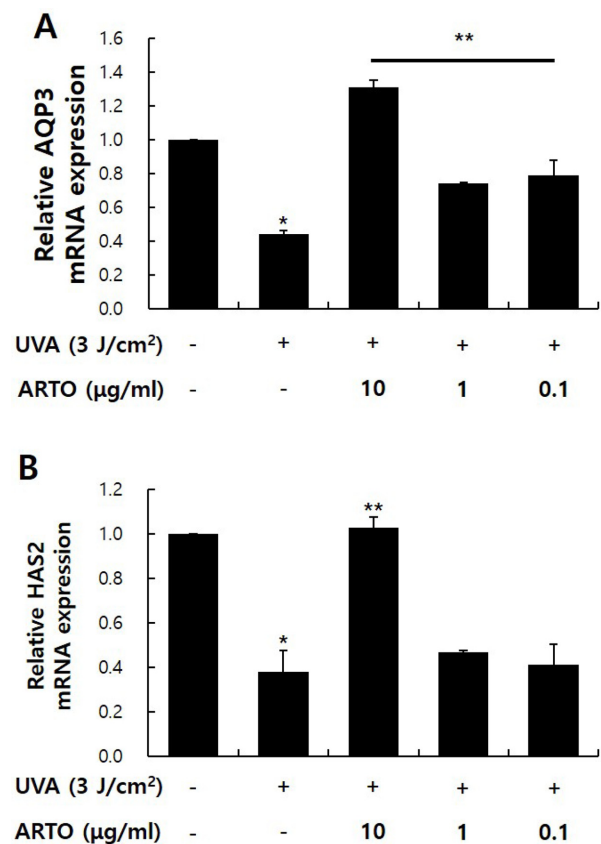


Fig. 2. Characterization of ARTO treatment of UVA-irradiated NHEKs. Real-time PCR analysis of two NHEKs markers, *AQP3* (A) and *HAS2* (B). Values represent the mean ± S.D. of three independent experiments. Difference in the means compared to *control or **UVA-irradiated group at $p < 0.05$

현상을 통해, ARTO가 피부보습에 효과가 있는 것으로 사료된다.⁶⁻⁸⁾

ARTO의 히알루론산 생성 촉진 효과 – HAS2는 각질형성세포에서 히알루론산을 생성하는데 중요한 역할을 하는 효소로 알려져 있다.^{16,17} ARTO를 처리하여 HAS2 유전자의 발현이 증가된 NHEKs에서 히알루론산 단백질의 생성 역시 증가되는지를 알아보기 위해 히알루론산에 대한 효소

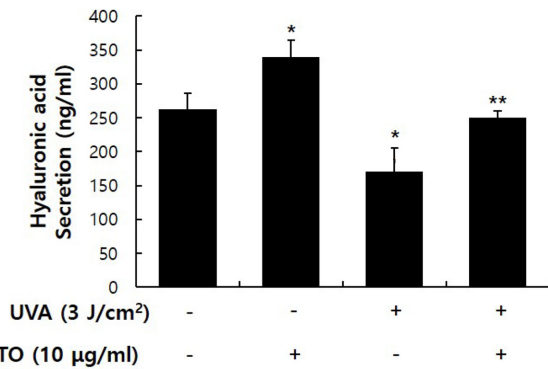


Fig. 3. Effects of ARTO on hyaluronic acid (HA) protein synthesis in NHEKs. NHEKs were seeded in 60 mm cell culture dishes and treated with ARTO for 48 h. The conditioned cell medium was collected and analyzed by HA-ELISA. Values represent the mean±S.D. of three independent experiments. Difference in the means compared to *control or **UVA-irradiated group at p<0.05

결합 면역흡착법(ELISA)을 이용하여 확인하였다(Fig. 3). 실험결과, UVA 조사에 의해 35% 가량 생성이 감소되었던 히알루론산이 ARTO 처리에 의해 UVA 조사군 대비 46% 가량 증가함을 확인하였다. 이 결과는 RT-PCR의 HAS2 유전

자에 대한 실험 결과와 일관성이 있으며, ARTO는 HAS2 유전자의 발현 뿐만 아니라, HAS2 유전자 발현에 의한 최종 산물인 HA 단백질의 합성 역시 증가시킬 수 있음을 보여준다. UVB가 조사된 무모생쥐의 피부에 ARTO를 처리 시 항산화효과 및 항염매커니즘이 보고된 바는 있으나, 인간각질형성세포에서 ARTO가 히알루론산의 생성을 증가시키며 히알루론산의 생성효소인 HAS2의 발현유도를 처음으로 확인하였다.¹³⁾

ARTO의 표피 분화마커 발현에 대한 효과 - 기저층에 존재하는 인간각질형성세포는 분화과정을 거치며 각질층으로 이동하여 최종적으로 각질층으로부터 탈락되는 각질턴오버를 거친다. 기저층의 각질형성세포가 유극층, 과립층, 각질층으로 순차적으로 분화가 되면서 기저층의 표지인자인 KRT5, KRT14 등의 유전자 발현을 감소하고 FLG, LOR, KRT1, KRT10과 같은 유전자의 발현은 증가한다고 알려져 있다.¹¹⁾ 따라서 기저층의 각질형성세포 표지인자로 KRT5, KRT14 등의 유전자가 표지인자로 사용되고, 과립층과 유극층으로 분화 중인 각질형성세포는 FLG, LOR, KRT1, KRT10 등의 유전자가 표지인자로 활용된다. 표피층이 자외선 등과 같은 광노화 혹은 외인성 노화가 유도하는 자극을 받게 되면 각질형성세포의 분화가 촉진되어 과분화/과각질

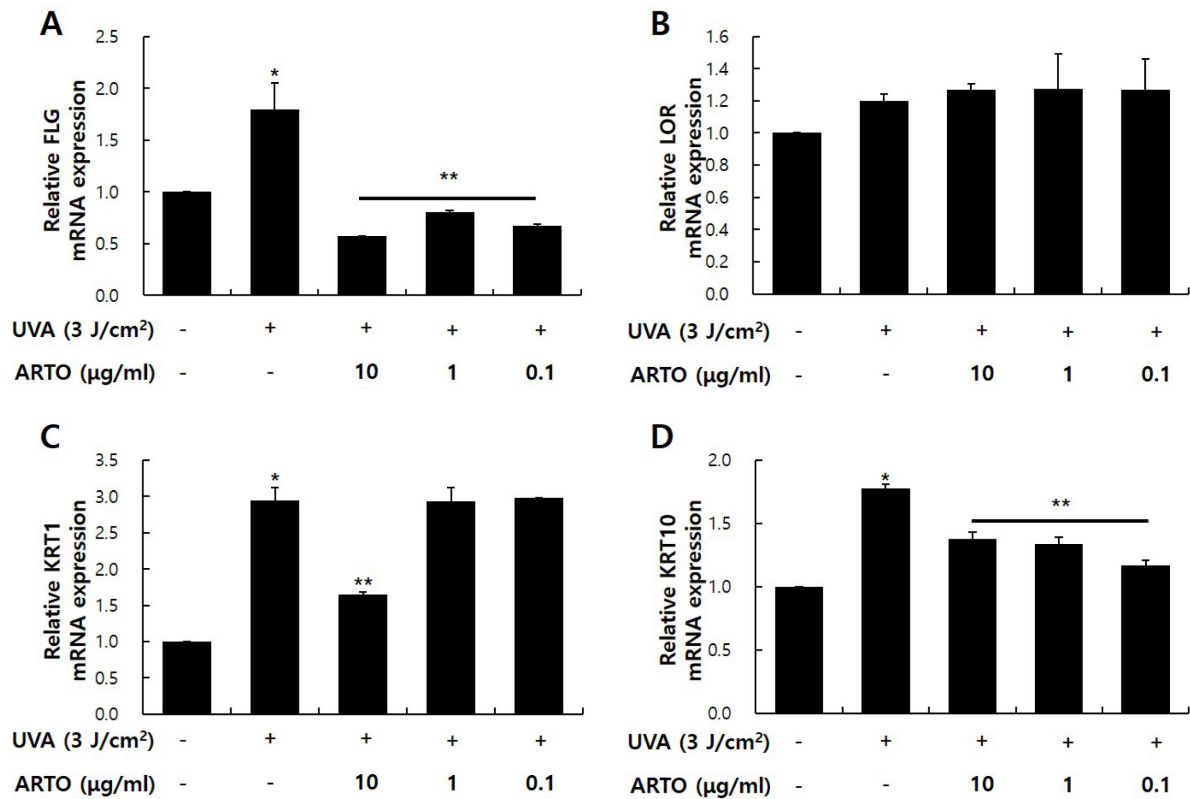


Fig. 4. Differentiated marker expression following ARTO treatment of UVA-irradiated NHEKs. Quantitative real-time PCR analysis of the representative differentiated markers, *FLG* (A), *LOR* (B), *KRT1* (C), and *KRT10* (D). Values represent the mean ±S.D. of three independent experiments. Difference in the means compared to *control or **UVA-irradiated group at p<0.05

화가 유도된다. 본 실험에서는 NHEKs에 3 J/cm²의 UVA를 조사하여 NHEKs의 과분화/과각질화를 유도한 상태에서 ARTO를 처리했을 때, 분화된 인간각질형성세포의 표지인자인 FLG, LOR, KRT1, KRT10 유전자의 발현을 RT-PCR 방법으로 확인하였다. 위의 4가지 표지인자 중 자외선에 의해 FLG, KRT1, KRT10의 발현이 유의성있게 증가하였고 LOR의 발현에는 큰 영향을 미치지 않았다.⁹⁾ UVA에 의해 과분화/과각질화가 유도된 NHEKs에 ARTO를 처리한 후 FLG의 유전자발현 양상을 확인한 결과 0.1, 1, 10 µg/ml의 농도의 ARTO에 의해 각각 68, 55, 63%의 발현을 감소시킴을 확인할 수 있었다(Fig. 4A). KRT1 유전자는 UVA 처리군 대비 10 µg/ml의 농도의 ARTO에 의하여 44% 감소하고, KRT10 유전자의 경우에는 0.1, 1, 10 µg/ml의 농도의 ARTO 처리군에서 각각 22, 25, 34% 가량 감소됨을 확인할 수 있다(Fig. 4C,D). 반면 LOR은 ARTO에 의해 특이적인 발현의 차이는 보이지 않았다. 본 결과는 UVA가 각질형성세포의 과분화/과각질화를 유발하지만, ARTO가 FLG, KRT1, KRT10의 발현을 감소시켜 과도한 분화를 억제시킬 수 있음을 보여준다. T47D 유방암세포주에서 ARTO이 caspase 3, 8, 10의 신호전달을 통해 세포사멸을 유도한다는 보고가 있다.¹⁸⁾ 하지만 인간 피부세포에서 ARTO이 어떠한 신호전달을 통해 보습과 항염, 항산화 효능 등을 보여주는지에 대한 연구는 미흡한 실정하기에 본 연구를 바탕으로 추후 ARTO의 세포 내 신호전달에 대한 심도있는 연구가 필요할 것으로 보인다.

결 론

피부노화의 증상으로 과각질화에 의한 각질층이 두꺼워지고, 염증이 증가하거나 주름이 증가하는 등의 현상이 나타나게 된다. 자외선, 미세먼지 등과 같은 외부환경인자에 의해 피부세포내 활성산소종의 연쇄 반응을 통해 노화가 촉진되고 피부질환이 야기된다.^{19,20)} 또한 노화는 생체 내 존재하는 세포의 감소, 기능저하에 의해 정상적인 기능을 하는 조직으로의 재생, 기능을 하지 못하게 된다.^{21,22)}

본 연구를 바탕으로 ARTO를 NHEKs에 처리할 적정 처리 농도를 확인할 수 있었다. 10 µg/mL 이하의 농도에서 NHEKs 세포의 생존율에 영향을 미치지 않음을 Fig. 1을 통해 확인하였다. AQP3과 HAS2 유전자의 발현과 히알루론산 단백질 생성 측정에서 ARTO가 유의성 있게 UVA에 의해 감소된 보습인자의 발현을 회복시키는 결과를 나타내었다(Fig. 2, 3). 추가적으로 ARTO는 UVA 조사에 의해 증가된 FLG, KRT1과 KRT10의 유전자 발현을 유의성있게 낮춤으로 NHEKs의 과분화/과각질화를 억제시키는 능력이 있음을 확인할 수 있었다(Fig. 4). 이는 ARTO가 피부 보습을 개선하는 후보물질로서의 가능성을 시사한다.

ARTO의 피부 보습 효과를 확인한 결과는 본 연구가 최초로, 추후 화장품 및 의약품에 실질적으로 응용이 될 수 있고 피부노화를 개선할 수 있는 가능성을 보여주었다고 사료된다. 향후 ARTO가 자외선에 의해 노화된 피부를 개선하는 기전에 대한 추가연구와 본 소재를 이용한 심도있는 임상연구가 진행될 필요가 있을 것으로 보인다.

사 사

이 논문은 2020학년도 세명대학교 교내학술연구비 지원에 의해 수행된 연구임.

인용문헌

1. Fuchs, E. (2007) Scratching the surface of skin development. *Nature* **22**: 834-842.
2. Assefa, Z., Van, L. A., Garmyn, M. and Agostinis, P. (2005) Ultraviolet radiation-induced apoptosis in keratinocytes: on the role of cytosolic factors. *Biochimica et Biophysica Acta* **1755**: 90-106.
3. Fisher, G. J., Kang, S., Varani, J., Bata-Csorgo, Z., Wan, Y., Datta, S. and Voorhees, J. J. (2002) Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch. Dermatol.* **138**: 1462-1470.
4. Bickers, D. R. and Athar, M. (2006) Oxidative stress in the pathogenesis of skin disease. *J. Invest. Dermatol.* **126**: 256-275.
5. Cao, C., Wan, S., Jiang, Q., Amaral, A., Lu, S., Hu, G., Bi, Z., Kouttab, N., Chu, W. and Wan, Y. (2008) All-trans retinoic acid attenuates ultraviolet radiation-induced down-regulation of aquaporin-3 and water permeability in human keratinocytes. *J. Cell Physiol.* **215**: 506-516.
6. Sougrat, R., Morand, M., Gondran, C., Barré, P., Gobin, R., Bonté, F., Dumas, M. and Verbavatz, J. M. (2002) Functional expression of AQP3 in human skin epidermis and reconstructed epidermis. *J. Invest. Dermatol.* **118**: 678-685.
7. Hara-Chikuma, M. and Verkman, A. S. (2008) Roles of aquaporin-3 in the epidermis. *J. Invest. Dermatol.* **128**: 2145-2151.
8. Hašová, M., Crhák, T., Safránková, B., Dvořáková, J., Muthný, T., Velebný, V. and Kubala, L. (2011) Hyaluronan minimizes effects of UV irradiation on human keratinocytes. *Arch. Dermatol. Res.* **303**: 277-284.
9. Park, S. Y. and Shim, J. H. (2016) Anti-aging effect of *Pso-raleae fructus* extract in UVA-irradiated HaCaT cells. *Asian J. Beauty Cosmetol.* **14**: 119-126.
10. Shim, J. H. and Park, S. Y. (2017) Anti-aging effect of *Diospyros Kaki Thunb.* extracts in UVA-irradiated epidermal keratinocytes. *Asian J. Beauty Cosmetol.* **15**: 170-178.
11. Eckert, R. L., Sturniolo, M. T., Broome, A. M., Use, M. and Rorke, E. A. (2005) Transglutaminase function in epidermis,

- J. Invest. Dermatol.* **124**: 481-492.
12. Donsing, P., Limpeanchob, N. and Viyoch, J. (2008) Evaluation of the effect of Thai breadfruit's heartwood extract on melanogenesis-inhibitory and antioxidation activities. *J. Cosmet. Sci.* **59**: 41-58.
 13. Lee, C. W., Ko, H. H., Lin, C. C., Chai, C.Y., Chen, W. T. and Yen, F. L. (2013) Artocarpin attenuates ultraviolet B-induced skin damage in hairless mice by antioxidant and anti-inflammatory effect. *Food Chem. Toxicol.* **60**: 123-129.
 14. Yao, X., Wu, D., Dong, N., Ouyang, P., Pu, J., Hu, Q., Wang, J., Lu, W., Huang, J. and Moracin, C. (2016) A phenolic compound isolated from *Artocarpus heterophyllus*, suppresses lipopolysaccharide-activated inflammatory responses in murine Raw264.7 macrophages. *Int. J. Mol. Sci.* **17**: E1199.
 15. Adbi, W. S. and Nordik, S. (2019) Synergistic effect of flavonoids from *Artocarpus heterophyllus* heartwoods on anti-cancer activity of cisplatin against H460 and MCF-7 cell lines. *Nat. Prod. Sci.* **25**: 311-316.
 16. Karvinen, S., Pasonen-Seppänen, S., Hyttinen, J. M., Pienimäki, J. P., Törrönen, K., Jokela, T. A., Tammi, M. I. and Tammi, R. (2003) Keratinocyte growth factor stimulates migration and hyaluronan synthesis in the epidermis by activation of keratinocyte hyaluronan synthases 2 and 3. *J. Biol. Chem.* **278**: 49495-49504.
 17. Kim, S., Kang, B. Y., Cho, S. Y., Sung, D. S., Chang, H. K., Yeom, M. H., Kim, D. H., Sim, Y. C. and Lee, Y. S. (2004) Compound K induces expression of hyaluronan synthase 2 gene in transformed human keratinocytes and increases hyaluronan in hairless mouse skin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **316**: 348-355.
 18. Arung, E. T., Wicaksono, B. D., Handoko, Y. A., Kusuma, I. W., Shimizu, K., Yulia, D. and Sandra, F. (2010) Cytotoxic effect of artocarpin on T47D cells. *J. Nat. Med.* **64**: 423-9.
 19. Talwar, H. S., Griffiths, C. E., Fisher, G. J., Hamilton, T. A. and Voorhees, J. J. (1995) Reduced type I and type III procollagens in photodamaged adult human skin. *J. Invest. Dermatol.* **105**: 285-90.
 20. Kim, J., Lee, C. W., Kim, E. K., Lee, S. J., Park, N. H., Kim, H. S., Kim, H. K., Char, K., Jang, Y. P. and Kim, J. W. (2011) Inhibition effect of *Gynura procumbens* extract on UV-B-induced matrix-metalloproteinase expression in human dermal fibroblasts. *J. Ethnopharmacol.* **137**: 427-433.
 21. Kirkwood, T. B. (2005) Understanding the odd science of aging. *Cell.* **120**: 437-447.
 22. Jones, D. L. and Rando, T. A. (2011) Emerging models and paradigms for stem cell ageing. *Nature Cell Biol.* **13**: 506-512.

(2020. 2. 3 접수; 2020. 3. 10 심사; 2020. 3. 25 게재확정)