

자외선 조사에 의해 노화된 인간각질형성세포에서 구멍쇠미역 추출물의 항노화 효능

심중현*

세명대학교 화장품과학과

Anti-aging Effect of *Agarum cribrosum* in UVA-irradiated Normal Human Epidermal Keratinocytes

Joong Hyun Shim*

Department of Cosmetic Science, Semyung University, Jecheon-si, Chungcheongbuk-do, Korea

Abstract – This research was carried out to investigate the moisturizing effects of *Agarum cribrosum* extract on normal human epidermal keratinocytes (NHEKs). Moisturizing effects of *A. cribrosum* extract on NHEKs were measured by quantitative real-time RT-PCR to verify the gene expressions related to skin hydration, hyaluronic acid (HA)-ELISA to detect HA production, and cell viability assays. *A. cribrosum* extract increased the mRNA levels of the *AQP3* and *HAS2* genes and HA production in NHEKs. On the other hand, *A. cribrosum* extract decreased the mRNA level of the *KRT1* and *KRT10* genes known as differentiated keratinocyte marker in NHEKs. This research showed the moisturizing effects of *A. cribrosum* extract. The results indicate that *A. cribrosum* extract can be a potent functional ingredient for skin hydration and anti-aging products. Further study is warranted regarding the use of *A. cribrosum* extract to develop not only cosmetics but also food and medicine.

Keywords – *Agarum cribrosum*, Hyaluronic acid, AQP3, HAS2, Moisturizing

신체의 최외각층에 존재하는 피부는 외부환경으로부터 최전선의 방어벽 역할을 하며 자외선(ultra violet, UV), 각종 화학물질, 방사선 및 미생물 등과 같은 외부 유해인자로부터 신체를 보호한다. 외부 유해인자에 의해 피부가 손상을 받게 되면 신체는 빠르게 손상부위를 회복시키기 위하여 새로운 피부로 재생시킨다.^{1,2)}

외부자극 중 피부에 가장 유해한 인자 중 하나인 UV는 양면성을 지닌 요인이다. UV는 피부에서 vitamin D3를 합성하도록 유도하기도 하고 건선, 백반증 등의 피부질환을 치료하는데 도움을 주기도 한다. 반면 피부세포에서 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)의 생성을 과도하게 유발하며, 세포를 구성하는 유기분자인 탄수화물, 단백질, 지질, DNA 등에 산화적 스트레스를 일으켜 피부의 광노화를 유발하고 과도하게 되면 암을 유발할 수 있다고 알려져 있다. 또한 UV에 의한 산화적 스트레스는 tumor necrosis factor- α (TNF- α) 등과 같은 염증성 사이토카인의 생성을 유

도할 뿐 아니라 염증성 신호전달체계인 cyclooxygenase-2(COX-2), angiotensin converting enzyme(ACE)와 cytosolic phospholipase A2(cPLA2)의 발현을 증가시킨다. 이러한 반응을 통해서 피부의 광노화가 유발되고 피부건조 및 과도한 색소침착이 발생한다고 알려져 있다.^{3,4)}

표피를 구성하는 각질형성세포(keratinocyte)가 UV에 노출되면 hyaluronan synthase 2(HAS2)와 aquaporin 3(AQP3)의 발현이 감소하여 피부건조를 야기한다고 알려져 있다.⁵⁻⁸⁾ AQPs는 세포막에 삽입되어 있는 소수성 수송단백질로, 세포 외부의 수분을 세포 내부로 이동시키는 막수송단백질이다.^{9,10)} 특히 인간각질형성세포에서는 AQP3가 수분수송에 중요한 역할을 담당하고 있고, AQP3 knock-out 마우스에서 상처치유능 감소, 피부건조 등의 결함을 나타낸다고 알려져 있다.⁹⁾ 또한 히알루론산(hyaluronic acid, HA)을 합성하는 효소인 HAS2는 UV에 의해 발현이 감소된다고 알려져 있다.⁶⁻⁸⁾ 또한 UV에 의해 노화가 유발된 피부에 HA를 처리하면, 노화현상을 개선시키는 역할을 한다. UV는 표피의 기저층에 존재하는 각질형성세포를 과분화 및 과각질화시켜 각질탈락을 가속화시키고 피부의 노화를 유발한다. UV는

*교신저자(E-mail): jhshim@semyung.ac.kr

(Tel): +82-43-649-1615,*** - **** - ****

표피의 기저층에 존재하는 각질형성세포가 발현하는 케라틴 5(Keratin 5, *KRT5*), *KRT14*의 발현을 감소시키고, 과각질화와 과분화의 표지인자인 *KRT1*, *KRT10*, filaggrin(*FLG*), loricrin(*LOR*) 등의 유전자의 발현을 증가시킨다고 보고되어 있다.^{7,8,11)}

구멍쇠미역(*Agarum cribrosum*)은 다시마과에 속한 해조류로 쿠릴열도, 일본의 홋카이도, 베링해 그리고 아메리카 태평양연안 등에 분포하고 우리나라에서는 동해안 중부 이북의 해안에 분포한다. 잎의 모양은 둥근 형태를 띄고 있으며 많은 구멍이 있었고, 수심 30 m 정도의 깊은 해양에서 서식하며 최근에는 식용으로 사용되어 지고 있다. 구멍쇠미역에 대한 연구로는 만성질환을 유발하는 5 lipooxygenase II의 저해제가 구멍쇠미역에 많이 함유되어 있다는 연구,¹²⁾ 발암성 니트로사민 생성억제를 통해 항암에 효과를 보인다는 보고한 연구,¹³⁾ 최근에는 치매예방 및 치료를 위한 소재탐색,¹⁴⁾ 구멍쇠미역의 영양성분 및 생리활성물질 분석 및 변비완화 효과와 혈액지방 감소에 대한 효과를 확인한 연구 등이 활발히 진행되고 있다.^{15,16)}

A. cribrosum 추출물이 인간각질형성세포에서 피부노화 개선 혹은 피부보습에 효과가 있는지에 관한 연구는 전무한 실정이다. 본 연구에서는 *A. cribrosum* 추출물이 보습과 관련된 *AQP3*, *HAS2* 유전자 발현에 미치는 영향을 분석해 보고, UVA에 의해 감소된 인간각질형성세포의 HA 생산 능력이 *A. cribrosum* 추출물에 의해 증가되는지 입증하고자 한다. 또한 UV에 의해 인간각질형성세포의 과분화와 과각질화가 유도된 상태에서 *A. cribrosum* 추출물의 과분화와 과각질화를 억제할 수 있는지 확인해 보고자 한다.

재료 및 방법

실험재료 및 세포배양 – 본 연구에서 사용된 구멍쇠미역(*Agarum cribrosum*, NP30150044)은 2015년 7월 21일 강원도 인근 해역에서 채집된 시료이며, 국립해양생물자원관의 해양바이오뱅크(<https://biobank.mbris.kr/biobank/main/index.do>)에서 분양받아 사용하였다. 추출물은 *A. cribrosum*을 동결 건조한 후 70% EtOH을 용매로 사용하여 sonication하여 추

출하였고, DMSO:Ethanol(1:1; vol/vol)으로 용해(100 mg/mL)시켜 세포실험에 사용하였다. *A. cribrosum* 추출물의 효능을 평가하기 위해 normal human epidermal keratinocytes(NHEKs)와 KGM-gold bulletKit은 Lonza(Sweden)로 부터 구입하였다. NHEKs는 5% CO₂, 습도 100%, 37°C의 조건으로 CO₂ 인큐베이터에서 배양하였다.

자외선 조사 – NHEKs에 광노화를 유도하기 위해 Ultraviolet A(UVA)를 처리하였다. NHEKs(1 × 10⁵ cells)를 접종한 35π 조직배양접시에 1 mL의 DMEM(phenol red free; Welgene, Korea)배지를 주입한 후, UVA 조사기(BioLink; Vilber Lourmat, France)를 이용하여 UVA(3 J/cm²)를 처리하였다.^{8,17)}

세포 생존율 분석 – Cell counting kit-8(CCK-8; DoGenBio, Korea) assay를 사용하여 소재에 의한 NHEKs의 생존율을 확인 하였다. NHEKs를 96 well plate에 접종한 후, 무혈청 DMEM에 *A. cribrosum* 추출물을 농도 별로 희석하여 처리하였다. *A. cribrosum* 추출물을 농도별로 24 h 동안 처리한 후, CCK-8 시약을 DMEM(phenol red/FBS free)에 1/10로 희석하여 세포에 처리한 후 1 h 동안 세포배양기에서 반응시켰다. Biotek사의 분광광도계시스템인 Epoch(USA, 450 nm)를 사용하여 흡광도를 측정하였고, NHEKs를 배양하지 않은 DMEM만 넣어준 시료의 흡광도를 blank로 하여 세포 생존율을 산출하였다.

RNA 추출 및 실시간 유전자 증폭소 연쇄반응(Quantitative real-time RT-PCR, qRT-PCR) – 각 조건의 세포에 TRIzol reagent(Invitrogen, USA)를 처리하여 total RNA를 분리한 후, SuperiorScript III Master Mix(Enzynomix, Korea)를 사용하여 mRNA로부터 cDNA를 합성하였다. 인간각질형성세포 표지인자의 상대적 발현을 비교하기 위하여 Quantitative real-time RT-PCR(StepOnePlus; Applied Biotechnologies, USA)을 활용하였다(Shim, 2019). 실험에 사용된 Taqman Gene expression assay(Applied Biotechnologies, USA)는 Table I에 명기하였다.

히알루론산-효소결합 면역흡착법(Hyaluronic acid-Enzyme linked immunosorbent assay; HA-ELISA) – NHEKs에서 *Agarum cribrosum* 추출물에 의한 히알루론산 발현을 확인

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

하기 위해 35π 조직배양접시에 NHEKs(1×10^5 cells)를 24 h 동안 CO₂ 세포배양기에서 배양 후, UVA(3 J/cm²)를 처리하였다. UVA 조사 후 10 μg/mL 농도의 *Agarum cribrosum* 추출물을 처리하여 CO₂ 세포배양기에서 48 h 동안 배양하였다. 배양액 내의 HA 양은 Hyaluronic acid-ELISA kit (Corgenix, USA)를 사용하여 측정하였다.

통계처리 및 분석 - 본 실험에서의 통계분석은 Student's T-test법을 사용하였고, 유의 수준 0.05 미만으로(p<0.05) 하여 검정하였다.

결과 및 고찰

Agarum cribrosum 추출물의 농도별 생존율 분석 - NHEKs에서 *A. cribrosum* 추출물의 세포독성 여부를 파악하기 위하여 cell counting kit-8(CCK-8) assay를 수행하였다. 대조군은 시료를 처리하지 않았고 *A. cribrosum* 추출물은 각각 1, 10, 100 ng/mL, 1, 10, 100, 1000 μg/mL으로 처리하여 NHEKs의 생존율을 확인하였다. 100 μg/mL 이상 농도의 *A. cribrosum* 추출물을 처리시 NHEKs의 생존율이 대조군과 대비하여 유의성 있게 감소됨을 확인할 수 있었다(Fig. 1). 10 μg/mL 이하의 농도에서는 NHEKs의 생존율이 대조군과 유사함을 확인할 수 있었고, 후속 세포실험에서는 0.1, 1, 10 μg/mL 농도의 *A. cribrosum* 추출물을 처리하였다.

자외선 조사와 A. cribrosum 추출물 처리에 따른 NHEKs에서의 유전자 발현 - NHEKs에 UVA(3 J/cm²)를 조사한 후, *A. cribrosum* 추출물을 농도 별로 24 h 동안 처리하여 NHEKs가 발현하는 대표적인 표지인자인 *AQP3*와 *HAS2* 유

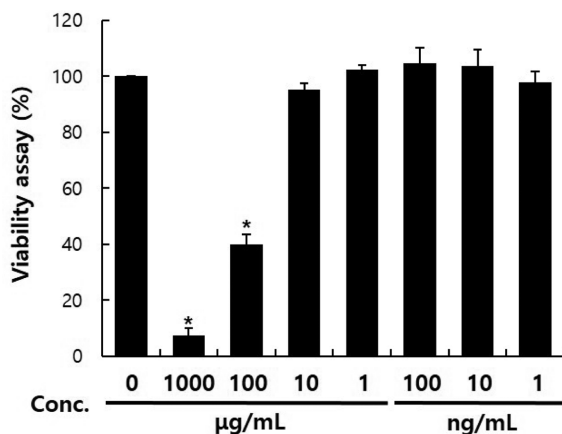


Fig. 1. Cytotoxicity of *Agarum cribrosum* in normal human epidermal keratinocytes (NHEKs). NHEKs (2×10^4 cells) were seeded in 96-well cell culture plates and treated with *A. cribrosum* at the concentrations indicated for 24 h. Cell viability was measured by the CCK-8 assay. The results are presented as mean \pm SD of the percentage of control optical density for triplicate experiments (B). *p < 0.05 compared to control.

전자의 발현양상을 실시간 유전자 증합효소 연쇄반응(qRT-PCR)을 통해 확인하였다. *AQP3*와 *HAS2*는 인간각질형성세포가 발현하는 대표적인 표지인자로, 세포 외부에 존재하는 수분을 세포 내부로 이동시키거나 표피 내부에 수분을 보존하는 역할과 히알루론산을 생합성하는 역할을 담당하며 보습에 관여한다고 알려져 있다.^{7,8)} UVA 조사에 의하여 *AQP3*, *HAS2*의 발현이 대조군 대비 각각 55%, 78% 감소하였다. *A. cribrosum* 추출물을 처리한 세포에서의 *AQP3*와 *HAS2*의 발현을 분석한 결과, UVA 처리군 대비 10 μg/mL의 *A. cribrosum* 추출물 처리군에서 *AQP3*의 발현이 2.67배, *HAS2*의 발현이 3.52배 가량 증가하는 효과를 확인하였고 1 μg/mL의 *A. cribrosum* 추출물 처리군에서는 UVA 처리군 대비 *AQP3*의 발현이 3.07배, *HAS2*의 발현이 3.37배 가량 증가하는 효과를 확인하였다(Fig. 2A, B). 히알루론산을 생성하는 효소인 *HAS2*와 세포 외부에 존재하는 수분을 세포 내부로 수송하는 *AQP3*의 발현을 증가시킴을 확인함으로써, *A. cribrosum* 추출물이 피부보습에 효과가 있을 것으로 보여진다.^{6,9,10)}

A. cribrosum 추출물의 히알루론산 합성 촉진 효과 - *HAS2*는 인간각질형성세포에서 히알루론산(HA)을 생성하는 효소이다.^{18,19)} *A. cribrosum* 추출물을 처리하여 *HAS2* 유전자의 발현이 증가된 결과에 의한 대사산물인 HA 단백질의 생성 역시 증가되는지를 확인하기 위하여 HA에 대한 효소 결합 면역흡착법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)을 통해 확인하였다(Fig. 3). UVA 조사에 의해 33.2% 가량 생성이 감소되었던 히알루론산 생합성이 *A. cribrosum* 추출물 처리에 의해 UVA 조사군 대비 47.3% 가량 유의성 있게 증가함을 확인하였다. 본 결과는 Quantitative real-time RT-PCR을 통하여 확인된 *HAS2* 유전자 발현 양상과 일관성이 있으며(Fig. 2B), *A. cribrosum* 추출물은 *HAS2* 유전자 뿐만 아니라, 최종 대사산물인 히알루론산 생성 역시 증가함을 보여준다.

A. cribrosum 추출물에 의한 표피 분화마커 변화 - 표피의 기저층에 존재하는 각질형성세포는 각질턴오버 과정을 거치면서 각질층으로 이동하여 피부로부터 탈락된다. 기저층에 존재하는 각질형성세포가 유극층, 과립층, 각질층의 순으로 분화되면서 기저층의 각질형성세포가 발현하는 미분화 표지인자인 *KRT5/14* 등의 유전자 발현이 점차 감소하고, 각질형성세포의 분화마커인 *FLG*, *LOR*, *KRT1*, *KRT10* 등과 같은 유전자 발현은 증가한다고 보고되어 있다.¹¹⁾ 따라서 기저층에 존재하는 각질형성세포의 표지인자로 *KRT5/14* 등의 마커가 활용되고, 과립층과 유극층의 각질형성세포에서는 *FLG*, *LOR*, *KRT1/10* 등이 사용된다. 표피층에 외인성 노화, 특별히 광노화가 진행되면 미분화 각질형성세포의 분화가 촉진되어 과분화/과각질화가 진행된다. 본 실험에서 광노화를 모사한 *in vitro* 실험조건으로 NHEKs에 UVA(3 J/cm²)를 조

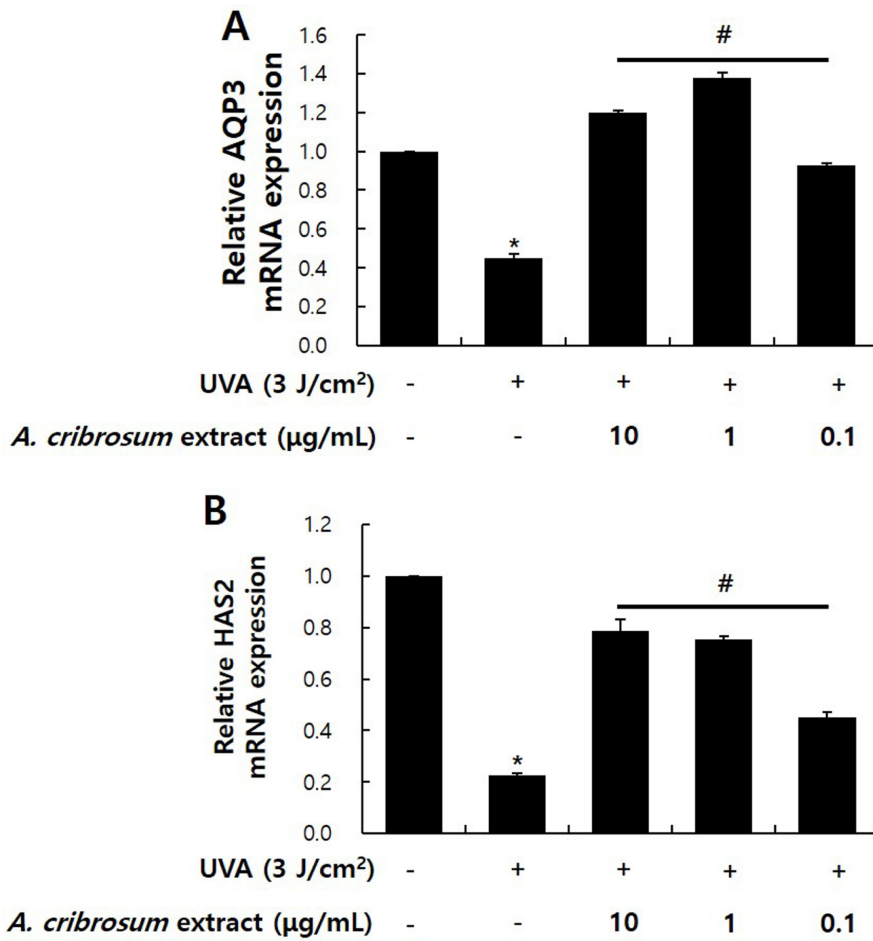


Fig. 2. Characterization of *A. cribrorum* treatment on UVA-irradiated NHEKs. Quantitative real-time RT-PCR analysis of the NHEKs skin hydration markers; AQP3 (A), and HAS2 (B). Values represent the mean ± SD of three independent experiments. *p < 0.05 compared to control. # significantly different compared to UVA-treated condition, p < 0.05. RT-PCR, Reverse transcription-polymerase chain reaction; AQP3, Aquaporin 3; HAS2, Hyaluronan synthase 3; NHEK, Normal human epidermal keratinocytes.

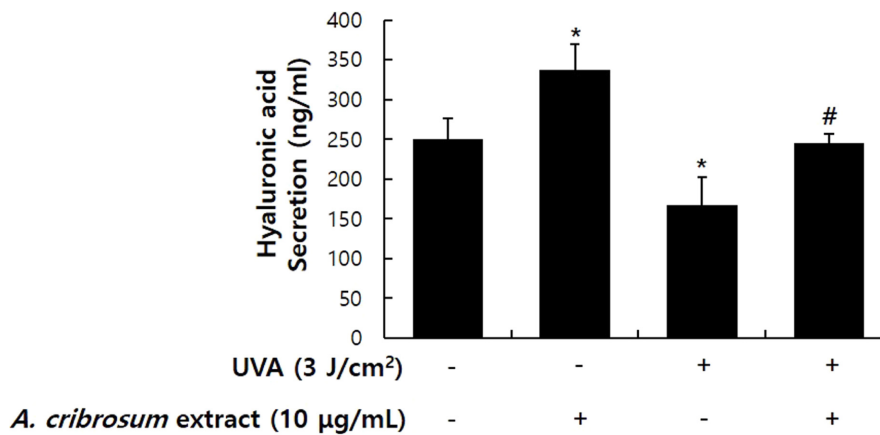


Fig. 3. Effects of *A. cribrorum* on hyaluronic acid (HA) synthesis in NHEKs. NHEKs (2×10^5 cells) were seeded in a 60 mm tissue culture dish and treated with *A. cribrorum* for 48 h. Samples of cell medium were collected and analyzed for HA using ELISA. The data represent the mean ± SD of three independent experiments. *p < 0.05 compared to control. # significantly different compared to UVA-treated condition, p < 0.05.

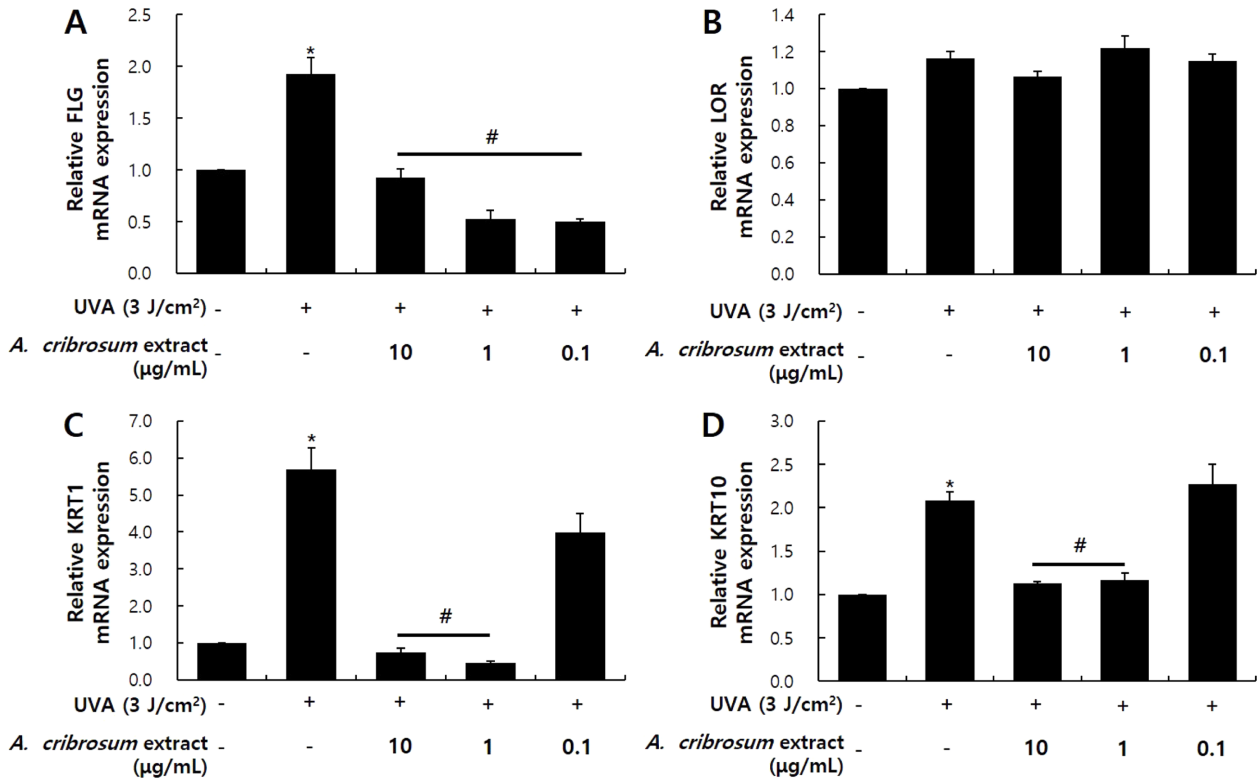


Fig. 4. Differentiated expression of keratinocyte markers upon *A. cribrosum* treatment of UVA-irradiated NHEKs. Quantitative real-time RT-PCR analysis of the representative differentiated markers, FLG (A), LOR (B), KRT1 (C) and KRT10 (D). The graphs are shown as the mean ± SD of three independent experiments. **p* < 0.05 compared to control. # significantly different compared to UVA-treated condition, *p* < 0.05. FLG, Filaggrin; LOR, Loricrin; KRT1, Keratin 1; KRT10, Keratin 10.

사하여 NHEKs의 과분화 및 과각질화를 유도한 상태에서 *A. cribrosum* 추출물을 처리한 후, qRT-PCR시스템을 통하여 *FLG*, *LOR*, *KRT1*, 그리고 *KRT10* 유전자의 발현을 확인하였다. 위의 4가지 표지인자 중 자외선에 의해 *FLG*, *KRT1*, 그리고 *KRT10*의 발현이 유의성 있게 증가하였고 *LOR* 유전자의 발현에는 큰 영향을 미치지 않았다.^{7,8)} *FLG* 유전자는 UVA 조사군에 비해 10, 1, 0.1 µg/mL의 농도의 *A. cribrosum* 추출물에 의해 각각 52, 72, 74% 감소하였다. *KRT1* 유전자는 UVA 조사군에 비해 10, 1 µg/mL의 농도의 *A. cribrosum* 추출물에 의해 각각 87, 92% 감소하였고, *KRT10* 유전자는 10, 1 µg/mL의 농도의 *A. cribrosum* 추출물 처리군에서 각각 46, 44% 가량 유의성 있게 감소함을 확인할 수 있었다(Fig. 4C, D). 반면 *LOR* 유전자는 UVA 및 *A. cribrosum* 추출물에 의해 유의성 있는 발현 차이는 나타나지 않았다. 본 결과를 통해 UVA가 각질형성세포의 과분화 및 과각질화를 유발하지만, *A. cribrosum* 추출물이 *FLG*, *KRT1*, *KRT10* 유전자의 발현을 감소시켜 과분화 및 과각질화를 억제시킴으로 UVA에 의한 광노화를 감소시킬 수 있음을 보여주고 있다.

결론

피부는 노화가 진행되면 각질층이 두꺼워지고, 염증과 주름이 증가하는 등의 현상을 나타낸다. 다양한 외부요인인 자외선, 열, 미세먼지 등에 의해 피부세포 내 활성산소종의 연쇄 반응을 유발하고 이는 피부노화와 피부질환을 유발한다.^{20,21)} 또한 노화는 생체 내에 존재하는 세포의 감소 및 기능저하에 의하여 정상적인 조직으로의 재생과 기능을 하지 못하게 된다.^{22,23)}

본 연구를 바탕으로 *A. cribrosum* 추출물을 인간각질형성 세포에 처리할 적정 농도를 확인할 수 있었다(Fig. 1). *AQP3*과 *HAS2* 유전자의 발현과 히알루론산 단백질 생성 측정에서 *A. cribrosum* 추출물이 유의성 있게 UVA에 의해 감소된 보습인자의 발현을 회복시키는 결과를 나타내었다(Fig. 2, 3). 추가적으로 *A. cribrosum* 추출물은 UVA 조사에 의해 증가된 *FLG*, *KRT1*, 그리고 *KRT10*의 유전자 발현을 유의성 있게 감소시킴으로 NHEKs의 과분화 및 과각질화를 억제시킬 수 있음을 확인하였다(Fig. 4). 이는 *A. cribrosum* 추출물이 피부 보습을 개선하는 후보물질로서의 가능성을 보여준다.

A. cribrosum 추출물의 피부 보습 효능을 확인한 연구는

본 연구가 최초이며, 추후 기능성 화장품 및 의약품에 사용될 수 있는 가능성을 보여주었다. 향후 *A. cribrosum* 추출물이 자외선에 의해 유발된 피부노화를 개선하는 메커니즘에 대한 추가적인 연구와 본 소재를 이용한 임상연구 등이 진행될 필요가 있을 것으로 보인다.

Conflict of interest

The author declares that he has no competing interests.

사 사

이 논문은 2021학년도 세명대학교 교내학술연구비 지원에 의해 수행된 연구임.

인용문헌

- 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.
- Fuchs, E. (2007) Scratching the surface of skin development. *Nature* **22**: 834-842.
- 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.
- Bickers, D. R. and Athar, M. (2006) Oxidative stress in the pathogenesis of skin disease. *J. Investig. Dermatol.* **126**: 256-275.
- 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.
- Hašová, M., Chrák, 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.
- Park, S. Y. and Shim, J. H. (2016) Anti-aging effect of *Psoraleae fructus* extract in UVA-irradiated HaCaT cells. *Asian J. Beauty and Cosmetol.* **14**: 119-126.
- Shim, J. H. and Park, S. Y. (2017) Anti-aging effect of *Diospyros kaki* Thunb extracts in UVA-irradiated epidermal keratinocytes. *Asian J. Beauty and Cosmetol.* **15**: 170-178.
- 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. Investig. Dermatol.* **118**: 678-685.
- Hara-Chikuma, M. and Verkman, A. S. (2008) Roles of aquaporin-3 in the epidermis. *J. Investig. Dermatol.* **128**: 2145-2151.
- Eckert, R. L., Sturniolo, M. T., Broome, A. M., Ruse, M. and Rorke, E. A. (2005) Transglutaminase function in epidermis. *J. Investig. Dermatol.* **124**: 481-492.
- Cho, S. Y., You, B. J., Chang, M. H., Lee, S. J., Sung, N. J. and Lee, E. H. (1994) Screening for porare lipoxigenase-II inhibitor in unused marine resources by the polarographic method. *Agr. Chem. Biotechnol.* **37**: 451-455.
- Park, Y. B. (2005) Determination of nitrite-scavenging activity of seaweed. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* **34**: 1293-1296.
- Jeon, Y. E., Yin, X. F., Lim, S. S., Chung, C. K. and Kang, I. J. (2012) Antioxidant activities and acetylcholinesterase inhibitory activities from seaweed extracts. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* **41**: 434-449.
- Park, S. J., Min, K. J. and Park, T. G. (2012) Nutritional characteristics and screening of the biological activity of *Agarum cribrosum*. *Korean J. Food & Nutr.* **25**: 842-849.
- Park, S. J., Kim, B., Kim, M. J., Kim, Y.E., Park, S. H. and Park, T. G. (2013) Effects of *Agarum cribrosum* on the improvements in treating constipation and plasma lipid profiles. *Korean J. Food Cookery Sci.* **29**: 185-192.
- Shim, J. H. (2018) Human dermal stem/progenitor cell-derived conditioned medium ameliorates ultraviolet A-induced damage of normal human epidermal keratinocytes. *Asian J. Beauty and Cosmetol.* **16**: 42-51.
- 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.
- 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.
- 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. Investig. Dermatol.* **105**: 285-290.
- 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.
- Kirkwood, T. B. (2005) Understanding the odd science of aging. *Cell* **120**: 437-447.
- Jones, D. L. and Rando, T. A. (2011) Emerging models and paradigms for stem cell ageing. *Nat. Cell Biol.* **13**: 506-512.

(2021. 12. 7 접수; 2021. 12. 14 심사;
2021. 12. 15 게재확정)