

시험관내에서 천연물제제 BSASM의 항염증 및 면역억제 효능 평가

이종성 · 박유미 · 박병화 · 정광선 · 김국현 · 이원희¹ · 박덕훈*
바이오스펙트럼생명과학연구소, ¹녹십자 R&D

Evaluation of the Anti-inflammatory and Immunomodulatory Effects of BSASM Using *in vitro* Experiments.

Jongsung Lee, Yumi Park, Byunghwa Park, Kwangseon Jung,
Kukhyun Kim, Wonhee Lee¹, and Deokhoon Park*

Biospectrum Life Science Institute, Doosan Bldg. 39-3 Sungbok-Dong, Yongin City, Kyunggi-do 449-840, Korea
¹Greencross R&D, 303 Bojung-Ri, Guseong-Eup, Yongin 449-770, Korea

Abstract – For effective management of atopic dermatitis, it is important to introduce a therapeutic agent which although having the fewest side effects, has the greatest anti-inflammatory effect. In the course of screening anti-inflammatory agents, we obtained BSASM composed of several plant extracts. This study was designed to investigate anti-inflammatory and immunomodulatory effects of BSASM. As a first step, NF- κ B luciferase reporter assay was performed to know the involvement of BSASM in the production of proinflammatory cytokines because NF- κ B element has been known to play a major role in expression of cytokine genes such as interleukin-8 (IL-8) or tumor necrosis factor- α (TNF- α). LPS (lipopolysaccharide)-induced NF- κ B activation was inhibited by BSASM. In addition, we found the fact that BSASM inhibits LPS-induced production of IL-8 and TNF- α proinflammatory cytokines, indicating BSASM has anti-inflammatory effect. In interleukin-2 (IL-2) luciferase reporter assay in Jurkat T cells, BSASM reduced PHA (Phytohemagglutinin)-induced IL-2 luciferase activity, suggesting the possibility that BSASM might also have an immunomodulatory function in T cell-mediated immune response. Based on these results, we suggest the possibility that BSASM can be introduced to improve symptom of immune-related skin diseases, namely, atopic dermatitis.

Key words – Chronic dermatitis, anti-inflammatory effect, BSASM, IL-8, TNF- α , IL-2

아토피 피부염은 대부분 유아기나 소아때 발생하여 호전과 악화를 반복하는 비교적 흔한 만성 염증성 피부질환으로 아토피의 개인 또는 가족력, 심한 가려움증, 습진의 3가지 특징으로 진단할 수 있으며 감염, 정신적인 스트레스, 계절과 기후변화, 자극 및 알레르겐에 의해 악화될 수 있다. 아토피 피부염의 병인론은 아직 확실히 밝혀 있지 않지만, 면역학적인 이상이 관여하는 유전적인 질환으로 생각되고 있다.^{1,2)} 아토피 피부염에서는 주로 제2형 T세포가 활성화되어 interleukin-4(IL-4), interleukin-5(IL-5), interleukin-10(IL-10)이 분비되며 이들 중 IL-4는 immunoglobulin E(IgE)의 증가에 중요한 역할을 한다고 보고되어 있다.^{1,3,4)} 아울러 Eosinophil cationic protein(ECP)과 같은 호산구 과립단백질이 아토피 피부염의 병변에 침착하여 염증의 정도를 나타내고, 세

포 부착분자인 E-selectin은 cutaneous lymphocyte associated antigen(CLA)과의 상호작용을 통해 기억 T세포를 내피세포에 부착시켜 염증부위의 침윤을 증가시킨다는 사실이 밝혀지고 있다.⁵⁻⁷⁾ 이러한 세포 신호전달 과정에 의해 나타나는 아토피 피부염의 증상은 단순히 피부 건조 증세뿐만 아니라 염증성 피부 병변을 동반하는 경우가 대부분이다. 따라서 대개의 피부과 진료시 피부 표면의 수분을 유지시켜주는 보습제와 함께 염증반응을 호전시키기 위한 스테로이드 호르몬 즉, 국소 부신피질호르몬 제제를 동시에 처방하는 하는 것이 일반적이다. 하지만, 국소 부신피질 호르몬을 장기간 사용하는 경우, 피부 위축, 혈관 확장, 색소 탈실 및 팽창선조의 발생등 다양한 피부 부작용을 야기시킨다고 보고되어 있다.⁸⁾ 그러므로 이러한 부작용을 나타내지 않으면서, 항염증 효능을 보유하는 아토피 치료용 원료나 제약을 개발하기 위한 다양한 연구가 활발히 진행되고 있다.⁹⁾ 최근에는 아토피 환자들 중 상당 수가 병원치료를 따른 부작용의 위험

*교신저자(E-mail) : pdh@biospectrum.com
(FAX) : 031-263-9609

을 피하기 위하여 병원치료보다 천연유래의 다양한 민간요법 등에 의존하는 경향이 늘어나고 있다. 특히 천연유래 치유법이나 제품은 막연히 부작용이 없을 것이라 가정 하에 광범위하게 퍼지고 있으나 그에 대한 과학적 근거가 충분히 제시되지 못하고 있는 실정이다.¹⁰⁾ 특히 상당수의 치료법이 특정 식물이나 여러 종의 식물추출물을 근거로 한 경우가 많은데 이는 식물체 중 상당 수가 항염증 효과를 나타내는 성분이나 면역조절 효과를 나타내는 성분을 갖고있는데 기인한다.¹¹⁾ 아토피 피부염은 다양한 염증반응과 동시에 면역이상을 수반함으로 면역계를 조절하면서 동시에 항염증 효과가 있는 천연물질이 치료효과를 나타낼 수 있을 것으로 여겨지고 있다.¹²⁾ 이에 본 연구에서는 화장품분야에서 오랫동안 사용되어 온 원료들 중 항염증 효과가 있는 원료들을 먼저 선정하였다. 화장품에 사용되는 식물추출물은 전 세계적으로 다양한 제품에 장기간 사용되었고, 특별한 부작용이 발생하지 않는 안전성이 확보된 원료라는 점에서 일반적인 의약품 원료들에 비해서 안전하다고 할 수 있다. 항염효과가 있는 식물을 1차로 선정한 후 2차로 면역조절효과가 있는 성분을 다시 선정하여 최종 7종의 생약성분을 선정하였다. 최근에는 비슷한 효능을 나타내는 생약성분을 일정비율로 혼합한 혼합제제에 대한 연구가 많이 이뤄지고 있다.^{13,14)}

고 순도의 단일성분은 효과가 확실하고 효능에 대한 예측이 가능한 장점이 있으나 부작용 등의 우려가 있다. 복합제제는 순도가 낮고 효과가 미미한 여러 가지 성분을 섞어서 사용함으로써 효과를 일정수준 높일 수 있으며 특정성분에 의한 부작용을 피할 수 있는 장점이 있다. 이러한 방법은 전통 한방제제나 화장품 등에 많이 사용되는 방법으로, 하나 또는 몇 가지 유효성분으로 이뤄진 의약품과는 달리 여러 가지 성분을 동시에 사용함으로써 부작용은 최소화 하면서 일정수준 이상의 효능을 기대할 수 있는 제품을 만들어낼 수 있다.¹⁵⁾ 본 연구에서는 선정된 7종의 식물 즉, 감초 (*Glycyrrhiza glabra*), 녹차(*Camellia sinensis*), 로즈마리 (*Rosemarinus officinalis*), 병풀(*Centella asiatica*), 카모마일 (*Matricaria recubita*), 황금(*Scutellaria baicalensis*), 호장 (*Polygonum cuspidatum*) 등을 일반적인 추출방법에 따라 추출하고 일정비율로 혼합하여 BioSpectrum Ato Soothing Max(BSASM)을 만들었다. BSASM의 아토피성 피부염 증상 완화제로서의 가능성을 탐색하기 위하여 세포수준에서의 항염증 효과 및 T세포에서의 IL-2 생산억제 실험을 수행하였다. 이에 본 연구에서는 식물추출물로 이루어진 BSASM의 세포수준에서의 항염증 효과 및 T세포에서의 IL-2 생산억제 실험을 통해, 아토피성 피부염 증상 완화제로서의 가능성을 탐색하였다.

재료 및 방법

재료

사용된 시약과 DNA의 구입처는 다음과 같다. LPS (sigma), PHA (Calbiochem), IL-2 Luc reporter DNA,¹⁶⁾ NF-κB Luc reporter DNA (Stratagene). BSASM은 감초(*Glycyrrhiza glabra*), 녹차(*Camellia sinensis*), 로즈마리(*Rosemarinus officinalis*), 병풀(*Centella asiatica*), 카모마일(*Matricaria recubita*), 황금(*Scutellaria baicalensis*), 호장(*Polygonum cuspidatum*) 등의 혼합추출물로서 하기와 같이 제조되었다. 건조된 7종의 식물을 세절한 후 상온, 암소에서 80% MeOH를 사용하여 2일간 침전 추출시킨 후 여과 및 감압 농축하고 물에 현탁시킨 후 핵산, 에틸아세테이트 용매 분획을 거쳐 얻은 수층분획물을 감압농축한 뒤 동결건조하여 사용하였다. 다른 모든 시약과 용매는 Sigma사에서 구입하였다.

방법

1) 세포주 및 세포배양 - 한국 세포주 은행에서 분양받은 THP-1 세포주(human monocyte)와 Jurkat 세포주(T cell leukaemia)는 모두 10% Fetal bovine serum(FBS) (Invitrogen co.)와 페니실린(100 U/ml)(Invitrogen co.), 스트렙토마이신 (100 μg/ml)(Invitrogen co.)을 포함하는 RPMI 1640배지 (Invitrogen co.)에서 배양하였다.

2) THP-1 세포에서의 NF-κB luciferase activity 측정 - THP-1 세포를 6 well dish (Nunc)에 각각 1×10^6 개의 세포를 분주한 후, superfect transfection reagent (Qiagen)를 이용하여 NF-κB luciferase reporter plasmid DNA를 형질감염 (transfection)시켰다. 형질감염후 24시간이 경과한 후, LPS (100 ng/ml)를 처리하여 THP-1 세포를 활성화시킴과 동시에 BSASM을 각 농도별로 처리하였다. 24시간 후 세포를 수집하여 Luminometer (Berthold Technologies)를 이용하여 luciferase 활성을 측정하였다.¹⁶⁾

3) 시토카인(cytokine)의 측정 - THP-1 세포를 6 well dish에 1×10^6 개의 세포를 분주한 후, LPS (100 ng/ml)를 처리하여 THP-1 세포를 활성화시킴과 동시에 BSASM을 각 농도별로 처리하였다. 48시간후에 세포배지로 분비된 IL-8과 TNF-α를 ELISA kit (Genzyme)를 이용하여 측정하였다.¹⁷⁾

4) IL-2 Promoter-Luciferase를 이용한 Jurkat T 세포에서의 IL-2 측정 - 6 well dish에 Jurkat T세포를 각각 1×10^6 개가 되도록 분주한 후, superfect transfection reagent (Qiagen)를 이용하여 IL-2 Promoter-Luciferase DNA를 형질감염하였다. 형질감염후 24시간이 경과한 후, PHA (10 μg/ml)를 처리하여 T세포를 활성화시킴과 동시에 BSASM을 각 농도별로 처리하였다. 24시간 후 세포를 수집하여

Luminometer를 이용하여 luciferase의 활성을 측정하였다.⁹⁾

통계적인 분석

결과에 대한 통계 처리는 Mann-Whitney test를 이용하였고, *p*-value 0.05 미만을 유의한 수준으로 간주하였다.

결과 및 고찰

아토피성 피부염의 증상은 단순히 피부건조현상을 일으키는 것이 아니라, 염증성 피부 병변을 동반하는 것이 일반적이다. 기존 처방으로 사용된 염증반응을 호전시키기 위한 스테로이드 호르몬의 경우, 장기간 사용시 피부 위축, 혈관 확장, 색소 탈실 및 팽창 선조의 발생등 다양한 피부 부작용을 일으키는 것으로 보고 되어 있다.⁸⁾ 그러므로 스테로이드 호르몬의 부작용을 보이지 않고, 동시에 항염증 효과를 가지는 식물성 성분 개발을 통해 아토피성 피부염 증상을 완화시키고자 하는 시도를 하였다.

본 논문에서는 식물성 성분들로 구성된 물질인 BSASM이 스테로이드 호르몬의 대체 치료제(alternative therapeutic agent)로서의 가능성을 살펴보았다. 즉 세포수준에서의 항염증 및 T세포에서의 IL-2생산 억제실험을 통해 BSASM의 기능을 탐색하였다. 이는 일반적으로 염증반응이 호염증성 시토카인(proinflammatory cytokine)에 의해서 매개된다고 알려져 있기 때문이다.¹⁸⁻²⁰⁾ 특히 IL-8이나 TNF- α 는 염증을 일으키는 주요한 시토카인으로 보고 되어 있으며, 염증반응의 정도를 나타내는 지표로 이용되고 있다. 또한 이들 시토카인 유전자의 프로모터에 존재하는 NF- κ B 요소(element)는 시토카인 유전자 발현에 중요한 역할을 한다는 사실을

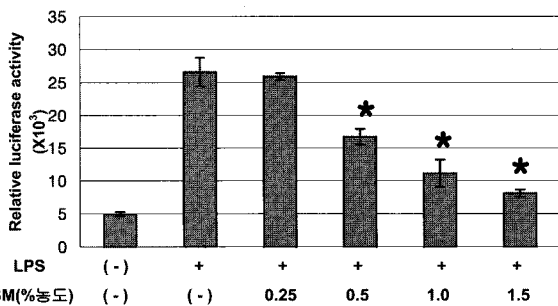


Fig. 1. Inhibition of LPS-stimulated NF- κ B activation by BSASM. THP-1 cells were transfected with NF- κ B-Luc using superfectTM. After incubation for 24 hrs, cells were stimulated for 14 hrs by LPS, harvested, and lysed. Supernatants were assayed for luciferase activity. Luciferase activity was determined three times in duplicate for each experiment and the standard deviation is indicated as a bar. All values were significant (**p*<0.01) compared with values for LPS alone.

근거로 해서, 세포수준에서의 NF- κ B reporter 활성화의 증감여부를 통해, BSASM의 항염증 효과를 탐색하였다.²¹⁾ Fig. 1에서 제시된 것과 같이, BSASM은 THP-1세포에서 LPS에 유도된 NF- κ B 활성화를 억제시켰고, 농도가 증가함에 따라 억제율이 증가하는 농도의존적인 억제양상을 관찰할 수 있었다. 특히, BSASM 1%를 처리하였을 경우, NF- κ B reporter 활성이 50% 이하 수준으로 감소하는 것을 볼 때, BSASM의 IC₅₀는 대략 1%임을 알 수 있다. 이 실험을 통해, BSASM이 염증 반응을 유도하는 시토카인 유전자의 발현을 억제할 수 있을 것이라는 예비적인 자료를 확보하였다. 이 결과를 토대로 BSASM이 호염증성 시토카인 생산에 직접 관여

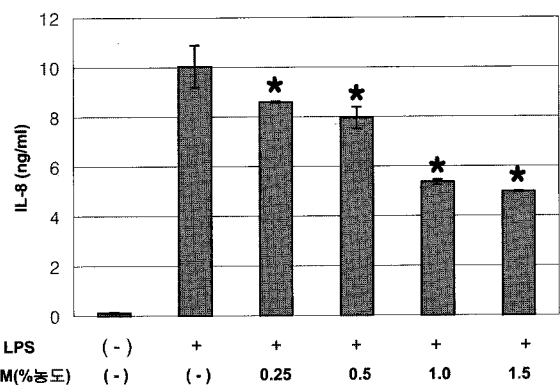


Fig. 2A. Inhibition of LPS-induced IL-8 production by BSASM in THP-1 cells. Cells (10⁶) were incubated with LPS (100 ng/ml), LPS plus BSASM, or not, respectively, for 24 hrs, following which the supernatants were assessed for IL-8 by ELISA. Data are presented as the mean±standard deviation of four separate experiments. All values were significant (**p*<0.01) compared with values for LPS alone.

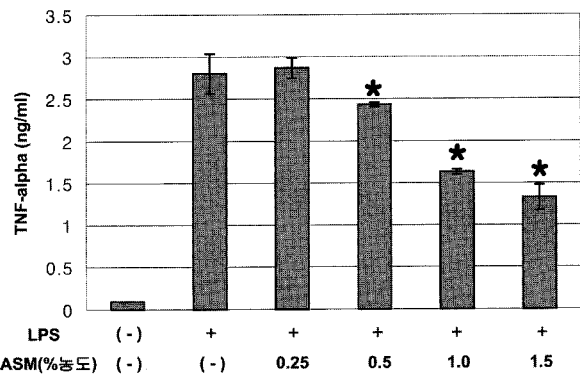


Fig. 2B. Inhibition of LPS-induced TNF- α production by BSASM in THP-1 cells. Cells (10⁶) were incubated with LPS (100 ng/ml), LPS plus BSASM, or not, respectively, for 24 hrs, following which the supernatants were assessed for TNF- α by ELISA. Data are presented as the mean±standard deviation of four separate experiments. All values were significant (**p*<0.01) compared with values for LPS alone.

하는지 알아보기 위해 IL-8과 TNF- α 에 대한 ELISA assay를 수행하였다. Fig. 2A와 2B는 Fig. 1의 결과를 뒷받침하는 것으로서, BSASM는 LPS에 의해 증가된 IL-8과 TNF- α 의 생산을 모두 감소시켰다. NF- κ B luciferase reporter assay의 경우처럼 제시된 결과는, BSASM 1%와 1.5% 사이의 농도가 IC₅₀임을 나타내고 있다. 이러한 자료들은 BSASM이 항염증성 시토카인의 생산억제를 통해 염증반응을 억제하는 기전에 작용할 가능성을 제시하고 있다.

또한 면역조절작용 즉 T세포의 증식과 분화에 BSASM이 관여하는지의 여부를 탐색하였다. T세포 수용체(T cell receptor)가 항원제공세포(Antigen presenting cell)에 의해 리간드-T 세포 수용체복합체(TCR-Ligand complex)를 형성하였을 때, p⁵⁶lck, ZAP70, Vav등의 분자들에 의해 매개되는 신호전달체계에 의해 최종적으로 IL-2생산이 증가되어 T세포의 증식과 분화가 발생된다고 보고되어 있다.²²⁻²⁶⁾ 이를 근거로 해서 BSASM이 Jurkat T세포에서의 IL-2생산에 관여하는지의 여부를 IL-2 luciferase reporter assay를 통해 관찰하였다. Fig. 3의 결과는 PHA에 의해 증가된 IL-2 활성이 BSASM에 의해 억제되고 있음을 보여주고 있다. PHA에 의해 IL-2 reporter 활성이 10배이상 증가하였으나, BSASM 0.5% 농도에서 IL-2 reporter 활성이 50% 이하로 현저히 감소되는 현상이 나타나고 있다. 이러한 결과는 BSASM이 T세포 매개 면역반응(T cell-mediated immune response)을 억제하는 효과를 가지고 있음을 제시한다. 양성대조구로는 아토피 증상 완화제로 잘 알려진 Cyclosporin A를 사용하였고, Cyclosporin A의 IC₅₀는 대략 1 nM과 5 nM 농도사이임을 알 수 있다. Fig. 3의 결과는 기존의 아토피 증상완화제

인 FK506, Cyclosporin A, Picrolimus 등이 T세포에서 IL-2의 증가를 억제하는 양상과 동일하여, BSASM의 아토피증상 완화제로서의 임상사용 가능성을 높여주었다. 하지만, FK506이나 Cyclosporin A가 T세포에서 Ca²⁺ 신호전달를 차단해 NF-AT 활성화를 통한 IL-2 유전자 발현을 억제하는 것처럼, BSASM도 동일한 메커니즘으로 작용할지 여부는 좀 더 연구가 필요할 것 같다.

위에서 제시된 결과를 근거로 해서 BSASM이 포함된 아토피 환자용 보습제를 리포솜 제조법에 의하여 제조한 후, 30명의 아토피 환자를 대상으로 임상시험을 수행하였다. 그 결과, BSASM이 포함된 보습제는 EASI score(Eczema Area Severity Index)를 감소(처리전: [2.60±0.19], 처리후 4주 경과: [0.61±0.18], p=0.001)시켜 아토피 환자의 증상을 호전시켰으며 우측전주 부위(처리전: [14.96±0.92], 처리후 4주 경과: [10.97±0.42], p=0.331)와 북부(처리전: [22.81±2.18], 처리후 4주 경과: [13.46±2.42], p=0.01)에서의 경피 수분손실(TEWL)의 감소시켜 TEWL(Transepidermal water loss)의 감소를 보였다. 뿐만 아니라, 가려움증(처리전: [5.13±0.56], 처리후 4주 경과: [3.20±0.73], p=0.022)을 완화시키는 결과와 더불어 첩포 시험을 통해 피부 자극이나 알레르기 반응이 없음을 관찰하였다.²⁷⁾

저자들은 본 연구를 통해, BSASM의 항염효과(anti-inflammatory effect)와 더불어 T세포에서의 IL-2 발현억제를 통해 면역조절효과를 확인하였다. 하지만, BSASM이 어떤 신호전달기작으로 항염증 및 면역조절 효과를 보이는지는 앞으로 풀어야 될 과제로 남아 있다. 이러한 실험 결과들은 BSASM이 아토피성 피부염의 치료제로 처방되는 스테로이드 제제의 대체치료제로서의 사용가능성을 제시하고 있다.

결론

식물성분으로 구성된 물질인 BSASM의 세포수준에서의 항염증 및 면역조절 효과 실험을 통하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. BSASM은 LPS에 의해 증가된 NF- κ B 프로모터 활성을 억제시켰다.
2. BSASM은 THP-1 세포에서의 IL-8과 TNF- α 의 생산을 감소시켰다.
3. PHA에 의한 IL-2 활성을 BSASM이 억제하여, T세포 활성을 억제할 수 있는 결과를 나타내었다.

이러한 *in vitro* 실험을 통해 확인된 BSASM의 항염증 및 면역조절 효과는 아토피성 피부염의 증상완화제로서의 사용가능성을 제시하고 있다. 또한, BSASM이 어떤 신호전달기작을 통해 항염증 및 면역조절 효과를 보이는지는 앞으로

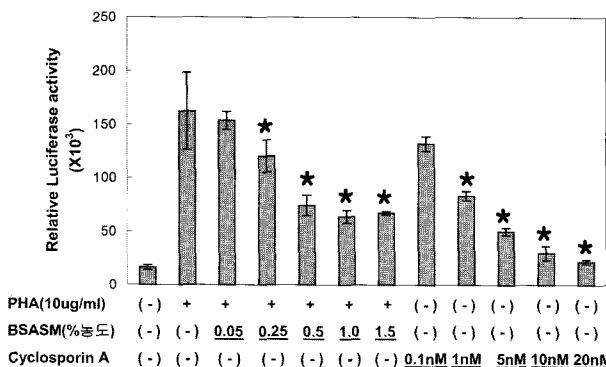


Fig. 3. Inhibition of PHA-stimulated IL-2 gene expression by BSASM. Jurkat T cells were transfected with IL-2-Luc using superfect™. After incubation for 24 hrs, cells were stimulated for 14 hrs by PHA, harvested, and lysed. Supernatants were assayed for luciferase activity. Luciferase activity was determined three times in duplicate for each experiment and the standard deviation is indicated as a bar. All values were significant (*p<0.01) compared with values for PHA alone.

로 좀 더 연구가 필요할 것으로 생각된다.

인용문헌

- Cooper, K. D. (1994) Atopic dermatitis: recent trends in pathogenesis and therapy. *J. Invest. Dermatol.* **102**: 128-137.
- Bos, J. D. Wierenga, O., Sillevius, J. H., Heijden, F. L., and Kapsenberg, M. L. (1992) Immune dysregulation in atopic eczema. *Arch. Dermatol.* **128**: 1509-1512.
- Mosmann, T. R., Cherwinski, H., Bond, M. W., Giedlin, M. A., and Coffman, R. L. (1986) Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins., *J. Immunol.* **136**: 2348-2357.
- 이성훈, 이주홍, 이승철, 김영근(1998) 아토피 피부염 환자의 중증도 지표로서의 혈청 Interleukin-4에 관한 연구. *대피지* **36**: 95-102
- Venge, P. (1993) Eosinophil and neutrophil granulocytes. *Allergy*. **36**: 95-102.
- Ackerman, S. J., Loegering, D. A., Venge, P., Olsson, I., Harley, J. B., and Fauci, A. S. (1983) Distinctive cationic proteins of the human eosinophil granule: major basic protein, eosinophil cationic protein, and eosinophil-derived neurotoxin., *J. Immunol.* **131**: 2977-2982.
- Czech, W., Schopf, E., and Kapp, A. (1996) Soluble E-selectin in sera of patients with atopic dermatitis and psoriasis-correlation with disease activity. *Br. J. Dermatol.* **134**: 17-21.
- Baumann, L., Kerdel, F. Freedberg, I. M., Eisen, A. Z., Wolff, K., Austin, K. F., Goldsmith, L. A., Katz, S. I., and Fitzpatrick, T. B. (1999) *Dermatology in general medicine.* (5th ed.), 2713-2717. Academic Press, New York, NY.
- Robinson, N., Singri, P., and Gordon, K. M. (2001) Safety of the new macrolide immunomodulators. *Semin Cutan Med Surg.* **20**(4): 242-249.
- Vender, R. B. (2002) Iternative treatments for atopic dermatitis: A selected review. *Skin Therapy Lett.* **7**(2): 1-5.
- Tanaka, S., Yoichi, S., Ao, L., Matumoto, M., Morimoto, K., Akimoto, N., Honda, G., Tabata, M., Oshima, T., Masuda, T., Asmawi, M. Z., Ismail, Z., Yusof, S. M., Din, L. B., and Said, I. M. (2001) Potential immunosuppressive and antiinflammatory activities of malaysian medicinal plants characterized by reduced cell surface expression of cell adhesion molecules. *Phytother Res.* **15**(8): 681-686.
- Miescher, S. M. and Vogel, M. (2002) Molecular aspects of allergy. *Mol. Aspects Med.* **23**(6): 413-462.
- Li, M. Y., Ryan, P., and Batey, R. G. (2003) Traditional Chinese medicine prevents inflammation in CCl₄-related liver injury in mice. *Am. J. Chin. Med.* **31**(1): 119-127.
- Yuan, R. and Lin, Y. (2000) Traditional Chinese medicine: an approach to scientific proof and clinical validation. *Pharmacol. Ther.* **86**(2): 191-198.
- Li, M. Y., Ryan, P., and Batey, R. G. (2003) Traditional Chinese medicine prevents inflammation in CCl₄-related liver injury in mice. *Am. J. Chin. Med.* **31**(1): 119-127.
- Young, B. C., Chan, K. K., and Yungdae, Y. (1999) An adapter protein interacting with the SH2 domain of *p^{56lck}*, is required for T cell activation. *J. Immunol.* **163**: 5242-5249.
- Benjamin, R. V., Shijun, Y., and James, J. L. (1995) Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of *Propionibacterium acnes*. *Infection and Immunity.* **63**: 3158-3165.
- Zheng-Ming, W., Chao, L., and Roman Dziarski. (2000) Chemokines are the main proinflammatory mediators in human monocytes activated by *Staphylococcus aureus*, peptidoglycan, and endotoxin. *J. Biol. Chem.* **275**(27): 20260-20267.
- Jain, A. and Basal, E. (2003) Inhibition of *Propionibacterium acnes*-induced mediators of inflammation by Indian herbs. *Phytomedicine* **10**: 34-38.
- Benjamin, R., Vowels, S. Y., and James, J. L. (1995) Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of *Propionibacterium acnes*: Implication for chronic inflammatory acne. *Infection and Immunity* **63**(8): 3158-3165.
- Naofumi, M., Shu-ichi, O., Yuji, I., and Kouji, M. (1994) Molecular mechanism of interleukin-8 gene expression. *J. Leukocyte Biology* **56**: 554-558.
- Anderson, S. J. and Perlmutter, R. M. (1995) A signaling pathway governing early thymocyte maturation. *Immunol. Today* **16**: 99-105.
- Molina, T. J., Kishihara, K., Siderovski, D. P., van Ewijk, W., Narendran, A., Timms, E., Wakeham, A., Paige, C. J., Hartmann, K. U., and Veillette, A. (1992) Profound block in thymocyte development in mice lacking *p^{56lck}*. *Nature* **357**: 161-164.
- Hatakeyama, M., Kono, T., Kobayashi, N., Kawahara, A., Levin, S. D., Perlmutter, R. M., and Taniguchi, T. (1991) Interaction of the IL-2 receptor with the src-family kinase *p^{56lck}*: identification of novel intermolecular association. *Science* **252**: 1523-1528.
- Minami, Y., Kono, T., Yamada, K., Kobayashi, N., Kawahara, A., Perlmutter, R. M., and Taniguchi, T. (1993) Association of *p^{56lck}* with IL-2 receptor beta chain is critical for the IL-2-induced activation of *p^{56lck}*. *EMBO J.* **12**: 759-768.
- Marth, J. D., Cooper, J. A., King, C. S., Ziegler, S. F., Tinker, D. A., Overell, R. W., Krebs, E. G., and Perlmutter, R. M. (1988) Neoplastic transformation induced by an activated lymphocyte-specific protein tyrosine kinase (*p^{56lck}*). *Mol. Cell. Biol.* **8**: 540-550.
- Jongsung, L., Byunghwa P., Kwangseon, J., Kukhyun K., Kyu, H. K., and Deokhoon P. (2003) Evaluation of the anti-inflammatory and atopic dermatitis-mitigating effects of BSASM. *Acta Derm Venereol.* (submitted).

(2003년 7월 16일 접수)