

계피로부터 멜라닌 생성 억제 성분의 분리

정희욱 · 최지영 · 이종구 · 최은향 · 오준석 · 김동춘 · 김정아 · 박성희¹ · 손종근 · 이승호*
영남대학교 약학대학, ¹거창도립전문대학

Isolation of Melanogenesis Inhibitors from Cinnamomi Cortex

Hee Wook Jung, Ji Young Choi, Jong Gu Lee, Eun Hyang Choi, Joon Seok Oh,
Dong Chun Kim, Jeong Ah Kim, Seong Hee Park¹, Jong Keun Son and Seung Ho Lee*

College of Pharmacy, Yeungnam University, Gyeongsan 712-749, Korea

¹Department of Beauty Design, Geochang Provincial College, Geochang, 670-804, Korea

Abstract – Cinnamomi Cortex (Lauraceae), the dried bark of *Cinnamomum cassia* BLUME, has been used as traditional Chinese medicine for its stomachic, astringent, carminative, antispasmodic, antibacterial, antifungal properties. Four compounds were isolated from the MeOH extract of Cinnamomi Cortex, and their structures were identified as *trans*-cinnamic acid (1), β -sitosterol (2), bis(2-methylheptyl)phthalate (3), coumarin (4) by comparison of their physical and spectral data with those reported in the literature. These compounds were tested melanogenesis inhibitory effect on B-16 mouse melanoma cell lines. Among them, *trans*-cinnamic acid (1) showed the most potent inhibitory effect on melanogenesis with IC₅₀ value of 13 μ g/ml. Arbutin, positive control, exhibited an IC₅₀ value of 29 μ g/ml.

Key words – Cinnamomi Cortex; *trans*-cinnamic acid; melanogenesis inhibitor

계피는 녹나무과(Lauraceae)의 식물로 계피나무 *Cinnamomum cassia* BLUME 또는 그 밖의 동속 근연 식물의 수피를 그대로 또는 주피를 다소 제거한 것을 약용으로 한다. 계피의 주성분은 정유인 계피유로 phenylpropanoid인 cinnamic aldehyde를 주성분으로 하여 cinnamyl acetate, phenylpropyl acetate, cinnamic acid, salicylaldehyde, anhydrocinnzeylanol 등을 포함한다. 또한 cinnzeylanine, cinnzeylanol, cinncassiol A, B, C₁₋₃, D₁₋₄, E, anhydrocinnzeylanine 등과 같은 diterpenoid 성분과 (-)-procyanidin B₂, B₅, C₁, cinnamtannin A₂₋₄ 등과 같은 tannin 성분 등을 포함한다. 이들 성분의 주요 작용은 위장의 점막을 자극하여 점액분비를 왕성하게 하고, 위장의 경련성 통증을 억제하며, 위장관의 운동을 촉진하여 가스를 배출하고 흡수를 좋게 하기도 한다. 또 계피는 신경을 흥분시켜서 혈액순환을 촉진시키고 몸을 따뜻하게 하며 장내의 이상발효를 억제하는 방부효과도 있다. 이런 위장관 및 혈액에 관한 작용으로 방향성 건위약으로 식욕부진, 소화불량 등에 가루로 쓴다. 또한 한방처방용 약으로 감기약, 진통진

경약, 보건강장약, 부인약 등에 배합된다.¹⁾

사람의 피부색을 결정하는데 가장 중요한 요인인 melanin은 동·식물계에 널리 존재하는 생체고분자물질로서 자외선을 흡수 또는 산란시켜 자외선으로부터 피부가 손상되는 것을 방지하여 피부의 광노화나 일광각화증을 억제하는 역할을 하는 긍정적인 기능^{2,3)}을 가지는 반면, 미용적인 측면에서의 색소침착뿐만 아니라 멜라닌 전구물질 등에 의한 독성으로 인한 세포사멸 등 부정적인 기능^{4,5)}도 가지고 있다.

최근 melanin 생성이 tyrosinase에 의한 산화반응 뿐만 아니라, 여러 복잡한 요인들에 의해 진행된다는 것이 밝혀졌다. 즉 tyrosinase 이외에도 dopachrome conversion factor,⁷⁾ blocking factor of tyrosinase등의 멜라닌 생성을 촉진 내지는 억제하는 인자, prostaglandin(PG),⁸⁾ Interferon(INF),⁶⁾ 또는 melanocyte stimulating hormone(MSH),⁹⁾ MSH receptor activity 나 vitamin D3,⁹⁾ histamin 등이 멜라닌 색소 생성에 관여하는 것으로 알려져 있다. 또한 in vitro에서의 tyrosinase활성 억제물질이 melanoma cell lines에서는 활성이 전혀 나타나지 않는 등의 문제로 melanin 생성을 종합적으로 억제하는 물질의 개발이 요구되고 있다.

천연물에서 분리된 tyrosinase 활성억제 물질로는 감초에

*교신저자 (E-mail): seungho@yu.ac.kr
(FAX): 053-810-4654

서 분리된 formononetin, glabrene, glabridin, glabrol, 우바우르시의 arbutin, 상백피의 oxyresveratrol, dihydromorin, artocarbene, 4-prenyloxyresveratrol, 누룩곰팡이의 secondary metabolite인 kojic acid 등이 있으며, 이 중 arbutin과 kojic acid는 현재 미백을 목표로 한 기능성 화장품에 첨가제로 이용되고 있지만, kojic acid는 최근 장기간 이용하면 갑상선암을 유발한다는 보고가 있어 사용에 제한을 받고 있다.

따라서 melanocyte에 독성을 나타내지 않고 세포 내에서 melanin 생성을 효과적으로 억제할 수 있는 물질의 개발이 여전히 요구되고 있는 실정이다. 연구자는 B-16 mouse melanoma cell lines에서의 미백 활성 물질을 찾고자 계피로부터 활성물질을 분리하고 구조를 규명하였다.

재료 및 방법

실험재료 - 계피는 대구시내 약전 골목에서 구입하여 전문가의 확인을 거쳐 사용하였다. 표본은 영남대학교 약학대학 천연물 화학 연구실에 보관 중이다.

기기 및 시약 - NMR spectrum은 Bruker ARX spectrometer (250 MHz)의 Bruker's standard pulse program을 사용하였으며, 내부표준물질로는 tetramethylsilane (TMS)를 사용하였고, chemical shift value는 part per million (ppm) 단위로 나타내었다. Fraction collector는 SF-160 (Advantec)을 사용하였다. 추출 및 column chromatography용 용매는 시약용 1급을 사용하였다. TLC plate는 Kieselgel 60 F254 (Merck) 및 RP-18 (Whatman)을 사용하였다. Column chromatography용 고정상은 silicagel (70-230 mesh, Merck), Sephadex LH-20 (25-100 μ , Sigma), MCI-gel CHP-20P (75-150 μ , Mitsubishi Chem. Co.), RP-18 (40-63 μ , Merck) 등을 사용하였다. 발색시약으로는 vanillin-sulfuric acid 시액, 1% FeCl₃/ethanol 용액, anisaldehyde sulfuric acid 시액을 사용하였다. B-16 mouse melanoma cell lines에서의 멜라닌 생성을 평가하는 실험에 사용된 시약 및 기기는 0.5N hyperchloric acid, cold ethanol/ethyl ether (3:1), 1N NaOH solution, hemacytometer, microcentrifuge, UV/VIS spectrophotometer, B-16 mouse melanoma cell lines이다.

B-16 mouse melanoma cell lines에서의 미백 활성 평가 - B-16 mouse melanoma cell lines을 EMEM (10% fetal FCS) 배지를 사용하여 T-75 culture flask에서 confluence가 될 때까지 배양하여 Culture dish에 cell number가 1×10^6 /dish 이상이 되도록 seeding 한 후 1일간 배양하였다. 그 후에 시험물질을 working concentration의 100배 이상으로 제조하여 0.5% DMSO 또는 ethanol 등의 용매에 녹인 후 첨가하여 1일간 배양하였다. 배지를 교환한 후 시험 물질을 첨가하고, IBMX (3-isobutyl-1-methy-

lxanthine)를 100 μ M이 되도록 첨가하여 2일간 더 배양한 뒤 생성된 멜라닌의 양을 정량하였다. 배지를 버린 후 trypsin-EDTA (0.25/0.02%) 용액 1 ml로 처리한 뒤에 microcentrifuge tube에 옮겨 12,000 rpm으로 5분간 원심분리한 후 상등액을 버리고 육안으로 control과 비교하였다. 침전물을 1 ml의 증류수에 suspension시킨 후 얼리기와 녹이기를 2회 반복한 후 최종농도가 0.5 N이 되도록 70% perchloric acid를 첨가하고 5분간 얼음물에 방치하였다. 12,000 rpm으로 5분간 원심분리시킨 후 상등액을 버리고 난 후 0.5 N perchloric acid로 2회 반복 추출하고 cold ethanol/ether (3:1)로 2회 반복 추출한 뒤 ethyl ether로 추출하여 건조시켰다. 그 건조물에 1 N NaOH 용액 1 ml를 첨가한 후 5분간 끓는 물에서 처리하여 멜라닌을 녹인 다음 405 nm에서 ELISA reader로 흡광도를 측정하여 control과 비교하였다.

활성물질의 단리 - 계피 10 kg을 methanol (MeOH)로 상온에서 5일씩 3회 반복 추출한 후, 추출액을 모아 감압 농축한 결과 extract 651 g을 얻었다. MeOH 추출물을 증류수에 현탁시키고 동량의 methylene chloride (MC)를 가하여, 분획갈때기로 MC층과 수층을 분획하는 조작을 3회 반복 실시한 후 감압 농축하여 551 g의 MC분획을 얻었다. 수층에 동량의 ethylacetate (EtOAc)를 가한 후 분획 갈때기로 수층과 EtOAc층을 분획하는 조작을 3회 반복 실시한 후 감압 농축하여 20 g의 EtOAc분획을 얻고, 나머지를 물분획 (53 g)으로 하였다.

먼저 MC분획 (183 g)을 지름 9 cm인 column에 silica gel을 4 L 채우고, hexane을 유출시켜 고정상을 균일한 상태로 만든 후 시료를 loading하였다. 이동상으로는 hexane에 대한 acetone의 비율을 5% 단위로 증가시키는 기울기용리로 이동상을 유출시켜 17개의 분획 (분획 1~17)을 얻었다. 이 과정에서 분획 6을 MeOH로 재결정하여 compound 2 (160 mg)를 정제하였다.

위의 분획 중 분획 4 (47 g)를 silica gel 약 1.5 L로 충전된 지름 7 cm의 column에 loading하였다. 이동상은 먼저 100% hexane으로 column을 포화시킨 후 hexane에 대한 MC의 비율을 높여가는 기울기용리로 이동상을 유출시켜 23개의 분획 (분획 4-1~4-23)을 얻었다. 그 중 분획 4-20을 MeOH로 재결정하여 compound 1 (5.7 g)을 정제하였다.

분획 6 (14 g)은 silica gel 약 1 L로 충전된 지름 6 cm의 column에 loading하였다. 이동상은 먼저 100% hexane으로 column을 포화시킨 후 hexane에 대한 ethylacetate의 비율을 1% 단위로 높여가는 기울기용리로 이동상을 유출시켜 13개의 분획 (분획 6-1~6-13)을 얻었다. 분획 6-5 (1.54 g)는 silica gel column으로 다음과 같이 분획하였다. 지름 5 cm인 column에 silica gel을 0.8 L 채우고 hexane을 유출시켜 고정상을 균일한 상태로 만든 후 시료를 loading 하였다. 그

후 hexane에 대한 MC의 비율을 높여가는 기울기용리로 이동상을 유출시켜 11개의 분획 (분획 6-5-1~6-5-11)을 얻었고, 그 중 분획 6-5-3에서 compound 4 (192 mg)를 정제하였다.

EtOAc분획 (20 g)은 silica gel column chromatography로 다음과 같이 분획하였다. 지름 5 cm인 column에 silica gel을 약 0.7 L 채우고, MC를 유출시켜 고정상을 균일한 상태로 만든 후 시료를 loading하였다. 이동상은 MC로 부터 MeOH의 비율을 높여가는 기울기 용리를 사용하여 유출시켜 14개의 분획 (분획 1~14)을 얻었다.

분획 1 (0.7 g)은 지름 3.5 cm의 column에 silica gel을 0.5 L 채우고, hexane을 유출시켜 고정상을 균일한 상태로 만든 후 시료를 loading 하였다. 그 후 hexane으로부터 ethylacetate의 비율을 높여가는 기울기용리로 이동상을 유출시켜 14개의 분획 (분획 1-1~1-14)을 얻었고, 그 중 분획 1-2에서 compound 3 (10 mg)을 정제하였다.

Compound 1 *trans*-Cinnamic acid : White powder. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) : δ 7.79 (1H, d, $J=16$ Hz, H-7), 7.56 (2H, m, H-2, 6), 7.40 (3H, m, H-3, 4, 5), 6.45 (1H, d, $J=16$ Hz, H-8); $^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) : δ 173.2 (C-9), 147.6 (C-7), 134.4 (C-1), 131.2 (C-4), 129.4 (C-3, 5), 128.8 (C-2, 6), 117.7 (C-8)

Compound 2 β -Sitosterol : White needle. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) : δ 5.35 (1H, br d, $J=5.4$ Hz, H-6), 3.52 (1H, m, H-3), 2.29 (2H, d, $J=8.5$ Hz, H-4), 2.00 (2H, t, $J=6.6$ Hz, H-12), 1.01 (3H, s, CH_3 -19), 0.92 (3H, d, $J=6.4$ Hz, H-21), 0.84 (3H, d, $J=6.4$ Hz, H-27), 0.83 (3H, d, $J=6.8$ Hz, H-26), 0.82 (3H, t, $J=6.6$ Hz, H-29), δ 0.68 (3H, s, CH_3 -18); $^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) : δ 140.7 (C-5), 121.7 (C-6), 71.8 (C-3), 56.8 (C-14), 56.0 (C-17), 51.2 (C-9), 45.8 (C-24), 42.3 (C-4, 13), 39.7 (C-12), 37.2 (C-1), 36.5 (C-10), 36.1 (C-20), 33.9 (C-22), 31.9 (C-7, 8), 31.6 (C-2), 29.1 (C-25), 28.2 (C-16), 26.0 (C-28), 24.3 (C-15), 23.0 (C-23), 21.1 (C-11), 19.8 (C-26), 19.4 (C-27), 19.0 (C-19), 18.8 (C-21), 12.0 (C-18), 11.8 (C-29)

Compound 3 Bis(2-methylheptyl)phthalate : Colorless oil. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) : δ 7.70 (2H, dd, $J=5.6$ Hz, 3.3 Hz, H-3), 7.51 (2H, dd, $J=5.6$ Hz, 3.3 Hz, H-4), 4.23 (2H, d, $J=2.5$ Hz, H-1'a), 4.18 (2H, d, $J=2.8$ Hz, H-1'b), 1.66 (2H, m, H-2'), 1.42-1.23 (16H, m, H-3', H-4', H-5', H-6'), 0.94 (6H, t, $J=7.4$ Hz, H-7'), 0.89 (6H, d, $J=6.5$ Hz, H-8'); $^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) : δ 168.2 (C-1), 132.4 (C-2), 131.3 (C-4), 129.2 (C-3), 68.5 (C-1'), 39.1 (C-2'), 30.7 (C-3'), 29.3 (C-4'), 24.1 (C-5'), 23.4 (C-6), 14.5 (C-8'), 11.3 (C-7')

Compound 4 Coumarin : White powder. $^1\text{H-NMR}$ (250

MHz, CH_3OD) : δ 7.89 (1H, d, $J=9.6$ Hz, H-4), 7.51-7.58 (2H, m, H-5, 7), 7.25-7.31 (2H, m, H-6, 8), 6.46 (1H, d, $J=9.6$ Hz, H-3); $^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CH_3OD) : δ 162.7 (C-2), 155.2 (C-9), 145.6 (C-4), 133.1 (C-7), 129.4 (C-5), 125.8 (C-6), 120.3 (C-10), 117.5 (C-3), 117.1 (C-8)

결과 및 고찰

계피의 화학성분을 규명하고 분리된 물질의 미백활성을 측정하기 위하여 본 실험을 실시하였다. 각종 크로마토그래피를 실시하여 물질을 분리한 결과 총 4종의 화합물을 분리, 구조를 규명하였으며, 각 화합물의 B-16 mouse melanoma cell lines에서의 미백활성을 측정하였다.

Compound 1은 백색의 무정형 분말 (MeOH)로 vanillin sulfuric acid 시약에 의하여 청색으로 발색되었다. $^1\text{H-NMR}$ spectrum에서 aromatic 영역에서는 δ 7.56 (2H, m, H-2, 6) 과 δ 7.40 (3H, m, H-3, 4, 5)에 해당되는 5H분의 proton signal이 관찰되며, δ 6.45, 7.79에서 $J=16$ Hz의 *trans*형 olefinic proton signal이 관찰되었다. $^{13}\text{C-NMR}$ spectrum에서는 7개의 carbon signal을 관찰하였고, δ 173.2에서 carboxyl carbon signal을, δ 147.6, 117.7에서 olefinic carbon의 signal을 관찰하였다. 그리고 DEPT 90° , 135° NMR spectrum을 통해 각종 탄소 종의 수를 확인하였다. 이상의 spectral data를 토대로 이 화합물을 *trans*-cinnamic acid로 추정하고, 문헌^{10,11}상의 spectral data와 비교하여 구조를 결정하였다.

Compound 2는 백색의 무정형 결정 (MeOH)으로 anisaldehyde- H_2SO_4 시약에 의하여 청색으로 발색되었다. $^1\text{H-NMR}$ spectrum에서 δ 0.68과 δ 1.01사이에서 6개의 angular methyl signal을 관찰할 수 있으며 δ 3.52에서 H-3에 의한 1H분의 proton signal을 관찰하였고, δ 5.35에서 double bond (H-6)에 의한 proton signal을 관찰할 수 있었다. $^{13}\text{C-NMR}$ spectrum에서 δ 140.7, 121.7에서 C-5, 6의 이중결합을 관찰할 수 있었고 δ 71.8에서 down shift된 tertiary carbon이 관찰되고 δ 11.8과 δ 56.8 사이에서 aliphatic carbon signal이 관찰되어 phytosterol의 일종으로 추정할 수 있었다. 그리고 DEPT 90° , 135° NMR spectrum을 통해 각종 탄소 종의 수를 확인하였다. 이상의 내용을 바탕으로 문헌^{12,13}에 소개된 spectral data와 비교하여 β -sitosterol로 결정하였다.

Compound 3은 투명한 유상의 화합물로 vanillin-sulfuric acid 시약에 의하여 흑색으로 발색된다. $^1\text{H-NMR}$ spectrum의 aromatic region에서 4H분의 *o*-disubstituted benzene ring의 proton signal (δ 7.70, δ 7.51)이 관찰되고, δ 4.23과 δ 4.18에 electron withdrawing group에 의해 down shift된 각 2H분의 proton signal이 관찰된다. Aliphatic region에는

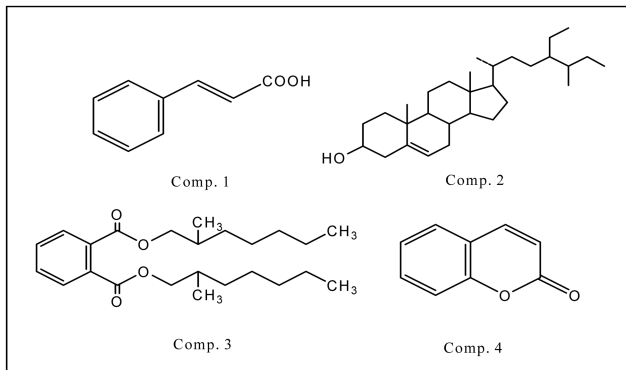


Fig. 1. Structures of compounds isolated from Cinnamomi Cortex.

다량의 proton signal이 overlapping되어 나타난다. ^{13}C -NMR spectrum의 δ 168.2에는 ester에 의한 carbonyl carbon signal이 관찰되고, δ 68.5에 ester oxygen에 의해 down shift된 methylene signal이 나타난다. Aliphatic region에서는 7 종류의 carbon signal이 관찰된다. 이상에서 이 화합물은 *o*-disubstituted benzene ring에 대칭구조의 치환체가 결합한 것으로 추정하였다. 그리고 DEPT 90°, 135° NMR spectrum을 통해 각종 탄소 종의 수를 확인하였다. 이 화합물은 bis(2-methylheptyl)phthalate으로 결론짓고 문헌¹⁴⁾에 소개된 spectral data와 비교하여 결정하였다.

Compound 4는 백색의 무정형의 분말로 얻어졌으며 vanillin sulfuric acid 시약에 의해 흑색으로 발색되었다. ^1H -NMR spectrum에서는 a-pyrone ring에 기인하는 H-3와 H-4가 각각 δ 6.46 ($J=9.6$ Hz)와 δ 7.89 ($J=9.6$ Hz)에서 나타났으며, H-5와 H-7에 기인하는 multiplet signal이 δ 7.51-7.58에서, H-6과 H-8에 기인하는 multiplet signal이 δ 7.25-7.31에서 나타난다. ^{13}C -NMR spectrum에서는 carbonyl group에 기인하는 signal이 δ 162.7에서 나타났다. Methine group에 기인하는 signal 6개는 각각 δ 145.6, 133.1, 129.4, 125.8, 117.5, 117.1에서 관찰되었다. 그리고 DEPT 90°, 135° NMR spectrum을 통해 각종 탄소 종의 수를 확인하였다. 이 화합물의 spectral data를 문헌¹⁰⁾상의 ^1H -NMR 및 ^{13}C -NMR spectral data와 비교하여 coumarin으로 결정하였다.(Fig. 1)

계피의 methanol추출물로부터 MC분획에서는 *trans*-cinnamic acid (1), β -sitosterol (2), coumarin (4) 등 3종의 화합물을 분리하였고, EtOAc분획에서는 bis(2-methylheptyl)phthalate (3) 1종의 화합물을 분리하였다. Mushroom tyrosinase에 의한 L-DOPA oxidation을 cinnamaldehyde, cinnamic acid 등이 경쟁적으로 저해하고, benzaldehyde, salicylic acid 등이 비경쟁적으로 저해활성을 나타내어 cinnamaldehyde, cinnamic acid가 antityrosinase activity를 가진다고 보고된 바가 있다.^{15,16)} 본 연구에서는 계피에서 분리된 화합물에 대하여 B-16 mouse melanoma cell lines에서의 미

백 활성 평가를 실시하였다. 계피에서 분리된 화합물 중에서 *trans*-cinnamic acid (1)가 B-16 mouse melanoma cell을 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서는 3% inhibition을 나타내고, 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서는 43% inhibition, 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서는 97% inhibition을 나타내는 등 농도 의존적인 활성을 나타내었다. 또 *trans*-cinnamic acid (1)가 positive control인 arbutin의 IC₅₀ Value 29 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 보다 IC₅₀ Value 13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 더 강한 활성을 나타내었다.

결 론

1. 피부 melanin 생합성을 저해하는 물질을 천연물로부터 개발하고자 계피의 MeOH추출물의 MC분획과 EtOAc분획으로부터 melanin 생성 억제 물질의 분리를 시도한 결과 총 4종의 화합물을 분리하였다.

2. 분리된 4종의 화합물들은 각종 spectral data의 검토 결과 각각 *trans*-cinnamic acid (1), β -sitosterol (2), bis(2-methylheptyl)phthalate (3), coumarin (4)으로 결정하였다.

3. 분리된 각 화합물의 B-16 melanoma cell lines에서의 멜라닌 생성 저해 활성은 *trans*-cinnamic acid (1)만이 농도 의존적으로 멜라닌 생성을 저해하였으며, 1의 IC₅₀ Value는 13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 positive control인 arbutin의 IC₅₀ Value인 29 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 보다 더 강한 활성을 나타내었다.

사 사

본 연구에 참여한 오준석, 최은향, 김동춘은 BK21 연구사업단으로부터 장학금을 수여 받는 학생임.

인용문헌

1. 生藥學研究會. (2003) 現代生藥學. 學窓社. 154.
2. Mishima Y., Hatta S., Ohyama Y. (1988) Induction of melanogenesis suppression: cellular pharmacology and mode of differential action. *Pigment Cell Res.* 1: 367-374.
3. Matubara H. (1998) Inhibitory effect of lichen metabolites and their synthetic analogues on melanin biosynthesis in cultured B-16 mouse melanoma cells. *Natural Product Sciences.* 4(3): 161-169.
4. Choi, B. W., et al. (1998) Screening of the Tyrosinase Inhibitors from Marine Algae and Medicinal Plants. *Kor. J. Pharmacogn.* 29(3): 237-242.
5. Matsukami, M. (1995) Evaluation of antimelanogenic Effects. *Fragrance.* 19(1): 14.
6. 三島豊. (1983) “色素異常症 : 總論” 現代皮膚科學大系. 第15卷. 山村雄一他論. 東京. 中山書店. 3.
7. Kreiner, P. W., Gold, C. J., Keirns, J. J., Brock, W. A. Bitensky, M. W. (1973) Hormonal control of melanocytes: MSH-sensitivity adenyl cyclase in the Cloudman melanoma. *Yale*

- J. Biol. Med.* **46**: 583-591.
8. Giacomini, P. L., Imberti, L., Aguzzi, A., Fisher, P. B., Trinchieri, G., Ferrone, S. (1985) Immunochemical analysis of the modulation of human melanoma-associated antigens by DNA recombinant immune interferon. *J. Immunol.*, **135**: 2887-2894.
 9. Gordon, P. R., Naeyaert J. M., Eller M., Park H. Y., Gilchrist B. A. (1991) Pigment content of cultured human melanocyte does not correlate with tyrosinase message level. *J. Invest. Dermatol.*, **125**: 297-303.
 10. Huong, D. T. L., Jo, Y. S., et al. (2000) Monoamine Oxidase Inhibitors from Cinnamomi Cortex. *Natural Product Sciences*. **6**(1): 16-19.
 11. Hanai, K., Kuwae, A., et al. (2001) A comparative vibrational and NMR study of *cis*-cinnamic acid polymorphs and *trans*-cinnamic acid. *Spectrochimica Acta Part A*. **57**: 513-519.
 12. Greca, M. D., Monaco, P., et al. (1990) Stigmasterol from *Typha latifolia*. *Journal of Natural Products*. **53**(6): 1430-1435.
 13. Goad L. J., Clague A. D. H. et al. (1976) The 220MHz NMR spectra of phytosterols. *Phytochemistry*. **15**(1): 195-200.
 14. Rameshthangam, P., Ramasamy, P., et al. (2007) Antiviral activity of bis(2-methylheptyl)phthalate isolated from *Pongamia pinnata* leaves against White Spot Syndrome Virus of *Peaesus monodon* Fabricius. *Virus Research*. **126**: 38-44.
 15. Lee, S. E., Kim, M. K., et al. (2000) Inhibitory effects of *Cinnamomum cassia* Bark-derived materials on Mushroom tyrosinase. *Food Science and Biotechnology*. **9**(5): 330-333.
 16. Shi, Y., Chen, Q. X., et al. (2005) Inhibitory effects of cinnamic acid and its derivatives on the diphenolase activity of mushroom (*Agaricus bisporus*) tyrosinase. *Food Chemistry*. **92**: 707-712.

(2007년 11월 20일 접수)