

산수유의 최종당화산물 억제로 인한 주름 개선효과

이아름^{1#}, 김수현¹, 김수지¹, 김경조¹, 권오준², 최준영³, 노성수^{1*}

1 : 대구한의대학교 한의과대학 본초약리학교실, 2 : 경북지역사업평가단
3 : 농업회사법인 새얼 바이오푸드 주식회사

Corni Fructus Inhibits Wrinkle Formation by Reduced Advanced glycation end product (AGEs)

AhReum Lee^{1#}, SooHyun Kim¹, SuJi Kim¹, KyeongJo Kim¹, Ojun Kwon²,
JoonYoung Choi³, Seong-Soo Roh^{1*}

1 : College of Korean Medicine, Daegu Haany University, Republic of Korea
2 : Gyeongbuk Institute for Regional Program Evaluation, Republic of Korea
3 : Sae Earl Bio Food co., Ltd, Republic of Korea

ABSTRACT

Objectives : *Corni Fructus* (CF) is traditional herbal medicine used on polyuria, low back pain, and tinnitus. This study aimed to evaluate inhibits skin wrinkle formation effect of CF.

Methods : To evaluate the produce inhibition effect of CF, SD-rats were distributed into four groups; normal rats (Nor), AGEs (advanced glycation end product)-induced rats (Con), AGEs-induced rats treated with 100mg/kg CF (CF). To induce AGEs, streptozotocin (50mg/kg) was administered intraperitoneally and after 3 days oral administrated 100mM methyl glyoxal for 3 weeks.

Results : The oral administration of CF suppressed the reactive oxygen specis (ROS) in serum. The AGEs in skin tissues was significantly reduced through treatment of CF. Furthermore, the expressions of AGEs related proteins such as polyclonal anti-*N*^e-(carboxymethyl)lysine (CML), anti-*N*^e-(carboxyethyl)lysine (CEL), AGE receptors (RAGE) were decreased in CF treated group compared with the control group in skin tissues. Inflammation-related proteins such as Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), interleukin-6 (IL-6) reduced in CF treatment group than control group. AGE-induced rats exhibited that the significant decreased collagen however, CF treatment (100mg/kg of body weight) up regulated collagen by improved the expression levels of skin fibril-related genes such as Matrix metalloproteinase (MMP-1).

Conclusion : Taken together, our study suggests that CF regulates ROS to prevent accumulation of AGEs and inhibits skin wrinkles. Our finding indicate that CF may be an effective agent for inhibits AGEs formation, and improved skin wrinkle.

Key words : *Corni Fructus*, wrinkle formation, collagen, Advanced glycation end product.

*Corresponding author : Seong-Soo Roh, College of Korean Medicine, Daegu Haany University, 136, Sincheondong-ro, Suseong-gu, Daegu, 42158, Republic of Korea.

· Tel : +82-53-770-2296 · Fax : +82-53-768-6340 · E-mail : ddede@dhu.ac.kr

#First author : Ah Reum Lee, College of Korean Medicine, Daegu Haany University, 136, Sincheondong-ro, Suseong-gu, Daegu, 42158, Republic of Korea.

· Tel : +82-53-770-2258 · Fax : +82-53-768-6340 · E-mail : rmi2222@naver.com

· Received : 26 July 2017 · Revised : 26 August 2017 · Accepted : 15 September 2017

I. 서론

산수유 (*Corni Fructus*)는 층층나무과에 속하는 산수유 나무 (*Cornus officinalis*)의 과육으로¹⁾ 축산초라고도 불리며 표면이 붉고 윤이 난다²⁾. 한의학적으로는 맛이 시고 따뜻한 성질을 가지고 있으며 주로 다뇨증, 혈압강하, 요통, 이명, 신경쇠약 치료에 사용된다³⁾. 또한, 최근 연구에 따르면 산수유 추출물은 항산화 효과를 통한 당뇨 개선효과⁴⁾, 암세포 성장 억제효과⁵⁾, 항염증⁶⁾ 활성이 뛰어난 것으로 보고되어 있다.

피부는 신체에서 가장 큰 기관으로 외부로부터 신체를 보호하며 체내 온도를 유지한다. 피부의 노화가 진행되면 진피층의 콜라겐이 감소하고 탄력이 저하되어 주름이 발생하게 되는데, 이때 콜라겐이 감소하게 되는 원인은 매우 다양하다⁷⁾.

대표적인 외인성 요인은 자외선이며 반복적인 외부 자극으로 인하여 콜라겐이 감소하게 된다. 내인성 요인에는 활성 산소종 (reactive oxygen species, ROS)의 발생, 사이토카인의 생성이 있는데 이로 인하여 피부를 구성하는 지질, 단백질 등이 손상되어 노화가 일어나게 된다⁸⁾. 피부의 콜라겐이 감소하는 원인 중 하나인 최종당화산물 (Advanced glycation end products, AGEs)은 체내의 당이 단백질의 free amino group과 반응한 형태로서 신장에 가장 많이 축적되며⁹⁾ 피부에 축적되면 콜라겐과 결합하여 주름을 유발한다고 알려져 있다¹⁰⁾. 또한 최종당화산물은 산화 스트레스와 염증을 유도하여 피부의 주름 생성을 가속화시킨다¹¹⁻¹²⁾.

따라서 본 논문에서는 선행연구에서 충분한 최종당화산물 억제 효능이 보고된¹³⁾ 산수유 추출물을 최종당화산물 유발 동물 모델에 경구 투여하여 혈액 및 피부 조직에서 최종당화산물 관련 인자를 확인하였으며 피부조직에서 탄력 관련 단백질 발현을 확인하여 주름 개선 효과를 평가하였고 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1. 실험 재료

본 실험에서 사용한 산수유는 옹기한약국(대구, 한국)에서 구입하여 사용하였다. 산수유는 분쇄한 다음 10배수의 증류수를 가하고 100℃에서 2시간 동안 가열하여 추출한 다음 이를 여과지 (Whatman No.2, GE healthcare, Arlington Heights, IL, USA)를 사용하여 여과하였다. 여과액을 rotary vacuum evaporator (JP/N-1000X, Sunileyela Co. Ltd, Gyeonggido, Korea)를 사용하여 50℃에서 감압농축 후 동결건조하고 얻어진 분말을 -20℃에 보관하여 사용하였다.

2. 실험 동물

Sprague-Dawley (SD) 흰쥐 7주령 수컷 18마리를 대한바이오 (충북, 한국)에서 구입하여 1주일 동안 실험실 환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 동물 사육실의 조건은 conventional

system으로 온도 22±2℃, 습도 50±5%, 명암주기(light : dark cycle)는 12시간 주기로 조절하였다. 사료는 고흥사료 (Samyang Co., Seoul, Korea) (조단백질 22.1% 이상, 조지방 8.0% 이하, 조섬유 5.0% 이하, 조회분 8.0% 이하, 칼슘 0.6% 이상, 인 0.4% 이상, 항생제 무첨가)와 물을 충분히 공급하였다.

3. 시약

Protease inhibitor mixture, DMSO, Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), streptozotocin는 Wako Pure Chemical Industries, Ltd. (Osaka, Japan)에서 구입하였고 methyl glyoxal solution는 Sigma Aldrich (St. Louis, MO, USA)에서 구입을 하였다. 또한, 2',7'-Dichlorofluorescein diacetate (DCFH-DA)는 Molecular Probes (Eugene, OR, U.S.A.)에서 ECL Western Blotting Detection Reagents는 GE Healthcare (Arlington Height, IL, USA)로부터 구입하여 사용하였다. Phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF), collagen type 1 alpha 2 (COL1A2), nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB), matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), interleukin 6 (IL-6), Histone, β-actin과 2차 항체는 Santa Cruz Biotechnology (Dallas CA, USA)로부터 구입해서 사용하였으며, AGE-receptor for AGE (RAGE), anti-N^e-(carboxyethyl)lysine (CEL), antibody, polyclonal anti-N^e-(carboxymethyl)lysine (CML) 항체는 COSMO BIO (Tokyo, Japan)에서 구입하였다. 단백질 정량을 위한 BCA protein assay kit는 Thermo Scientific (Rockford, IL, USA)에서 구입하였다.

4. 최종당화산물 유발

최종당화산물을 유도하기 위하여 streptozotocin (50 mg/kg)를 복강 내 투여 하였고, 3일 후부터 3주간 100mM methyl glyoxal (MGO)를 경구 투여 하였다. 실험군은 총 3개의 군으로 정상군 (Normal rat; Nor), 100 mM MGO와 증류수를 경구 투여한 대조군 (AGEs-induced rats; Con), 산수유 추출물을 100 mg/kg 농도로 경구 투여한 군 (AGEs-induced rats treated with *Corni Fructus* 100 mg/kg body weight; CF)으로 각각 6마리씩 나누어서 사용하였다.

5. 산화적 스트레스 바이오마커 측정

실험 종료 후 복대 정맥에서 채혈한 혈액을 4,000 rpm 10분 원심 분리하여 혈청을 얻었고 ROS 값은 혈청과 25 mM 2',7'-dichlorofluorescein diacetate (Molecular Probes, Eugene, OR, USA)를 혼합한 후, 형광 광도계를 이용하여 0분부터 매 10분씩 emission 파장 530 nm와 excitation 파장 485 nm를 이용하여 30분간 측정된 산출 값을 계산하였다.

6. 피부 조직 내 최종당화산물 측정

피부 조직은 적출 후 1 mM EDTA-50 mM sodium phosphate buffer (pH 7.4)를 이용하여 분쇄하여 실험에 사용하였다. 피부 조직의 최종당화산물은 rat advanced glycation end products ELISA Kit (cusabio tech, Tokyo, Japan)를 사용하여 측정하였다.

7. 조직 Western blotting

피부의 세포질을 얻기 위해 100 mM Tris-HCl (pH 7.4), 5 mM Tris-HCl (pH 7.5), 2 mM MgCl₂, 15 mM CaCl₂, 1.5 M sucrose, 0.1 M DTT, protease inhibitor cocktail을 첨가한 buffer A를 넣고 tissue grinder (BioSpec Product, Oklahoma, USA)로 분쇄한 후 10% NP-40 용액을 첨가하였다. 아이스 위에서 20분간 정치시킨 후 12,000 rpm으로 2분간 원심분리 하여 세포질을 포함하고 있는 상층액을 분리하였다. 핵을 얻기 위해 10% NP-40가 더해진 buffer A에 두 번 행구고 100 μl의 buffer C (50 mM HEPES, 50 mM KCl, 0.3 mM NaCl, 0.1 mM EDTA, 1 mM DTT, 0.1 mM PMSF, 10% glycerol)를 첨가해 재부유 시킨 뒤 10분마다 vortex을 3번 하였다. 4℃에서 12,000 rpm으로 10분간 원심분리한 후 핵을 포함하고 있는 상층액을 얻어 -80℃에서 각각 냉동 보관하였다. 피부조직의 RAGE, CML, CEL, NF-κB, MCP-1, IL-6, MMP-1, COL1A2, Histone, β-actin 단백질 발현을 측정하기 위하여 10 mg의 단백질을 8~15% SDS-polyacrylamide gel을 이용하여 전기연동 후, acrylamide gel을 nitrocellulose membrane으로 이동시켰다. 준비된 membrane에 각각의 1차 antibody를 처리하여 4℃에서 overnight 시킨 다음 PBS-T로 6분마다 5회 세척하고, 각각 처리된 1차 항체에 사용되는 2차 항체 (PBS-T로 1:3000로 희석해서 사용)를 사용하여 상온에서 1시간 반응시킨 후, PBS-T로 6분마다 5회 세척하였다. 그리고 enhanced chemiluminescence (ECL) 용액에 노출시킨 후, Sensi-Q2000 Chemidoc (Lugen Sci Co, Ltd, Seoul, Korea)에 감광시켜 단백질 발현을 확인한 후, 해당 band를 ATTO Densitograph Software (ATTO Corporation, Tokyo, Japan) 프로그램을 사용하여 정량하였다.

8. 통계분석

모든 수치는 평균과 표준오차로 표시하였으며, SPSS (Version 22.0, IBM, Armonk, NY, USA)을 사용하여 one-way analysis of variance (ANOVA) test를 실시한 후 Tukey Multiple Comparison test로 사후검증을 실시하여 각 군의 평균 차이에 대한 통계적 유의성을 5% 수준에서 검증하였다.

III. 결 과

1. 산화적 스트레스 바이오 마커 측정 결과

혈청을 분리하여 산화적 스트레스 바이오 마커인 ROS를 측정한 결과, 정상군 (50.80±0.78, p<0.001)에 비하여 대조군

(65.10±1.76)에서 유의하게 증가하였고 산수유 추출물 투여군 (47.48±3.29, p<0.001)에서 유의하게 감소하였다 (Fig 1).

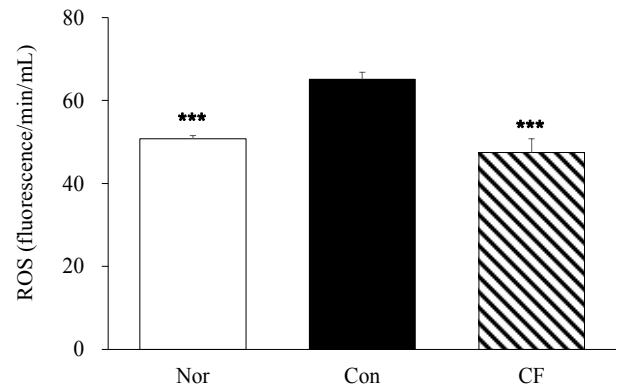


Fig 1. Reactive oxygen stress (ROS) in serum. Normal rats; Nor, AGEs-induce rats; Con, AGEs-induce with treated *Corni Fructus* 100 mg/kg body weight rats; CF, Significance: *** p < 0.001 vs. AGE-induce rats by one-way ANOVA followed by tukey comparison test.

2. 피부 조직에서의 최종당화산물 측정 결과

피부조직을 분쇄하여 최종당화산물 생성량을 측정한 결과, 정상군 (85.22±9.81, p<0.001)보다 대조군 (162.14±9.82)에서 크게 증가하였고 산수유 추출물 투여군 (91.33±6.38, p<0.01)에서는 유의하게 감소된 것을 확인할 수 있었다 (Fig 2).

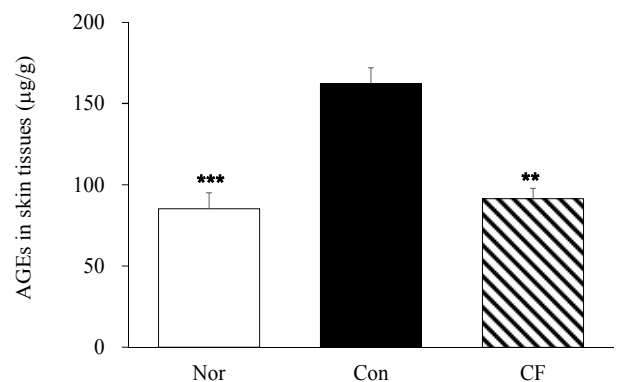


Fig 2. AGEs accumulation in skin tissues. Normal rats; Nor, AGEs-induce rats; Con, AGEs-induce with treated *Corni Fructus* 100 mg/kg body weight rats; CF, Significance: ** p < 0.01, *** p < 0.001 vs. AGE-induce rats by one-way ANOVA followed by tukey comparison test.

3. 최종당화산물 관련 단백질 측정 결과

피부조직을 분쇄하여 최종당화산물 관련 단백질을 측정한 결과 RAGE는 대조군 (1.45±0.07, p < 0.001)에 비하여 산수유 추출물 투여군 (1.33±0.08)에서는 감소하는 경향을 나타내었고, CML 또한 대조군 (1.40±0.18, p < 0.05)에 비하여 산수유 추출물 투여군 (1.13±0.07)에서는 감소된 모습을 나타내었다.

CEL은 정상군 (1.00±0.06, p < 0.001)에 비하여 대조군 (1.65±0.16)에서 증가되었고, 산수유 추출물 투여군 (1.35±0.14, p < 0.01)에서는 유의하게 감소되었다 (Fig 3).

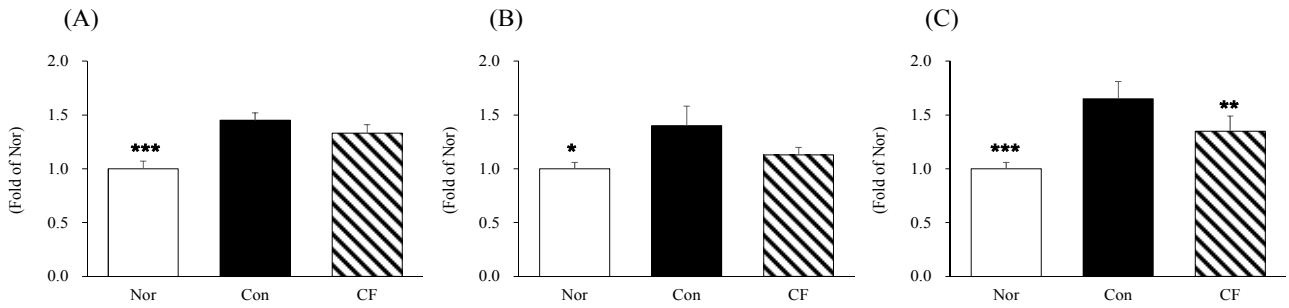


Fig 3. Expression AGEs-related protein in skin tissues. Receptor of AGEs (RAGE) ; (A), polyclonal anti- N^{ϵ} -(carboxymethyl)lysine (CML) ;(B), anti- N^{ϵ} -(carboxyethyl)lysine (CEL) ;(C), Normal rats; Nor, AGEs-induce rats; Con, AGEs-induce with treated *Corni Fructus* 100 mg/kg body weight rats; CF, Significance: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. AGE-induce rats by one-way ANOVA followed by tukey comparison test.

4. 염증 관련 단백질 측정 결과

피부 조직에서 염증 관련 단백질을 측정한 결과 NF- κ B에서는 대조군 (1.39 ± 0.07 , $p < 0.01$)에 비하여 산수유 추출물의 투여 (1.02 ± 0.12 , $p < 0.01$)가 유의하게 단백질 발현을 감소시켰다. 또한 MCP-1에서는 대조군 (1.40 ± 0.08 , $p < 0.001$)보다 산수유 추출물 투여군 (1.39 ± 0.07)이 감소하는 경향을 나타내었고 IL-6 또한 대조군 (1.39 ± 0.08 , $p < 0.01$)에 비하여 산수유 추출물 투여군 (1.28 ± 0.15)이 감소하는 모습을 나타내었다 (Fig 4).

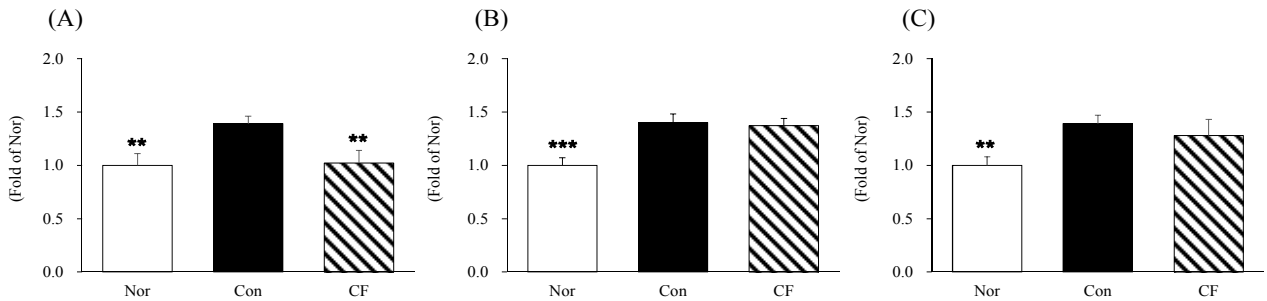


Fig 4. Expression inflammation related protein in skin tissues. Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B) ;(A), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) ;(B), interleukin 6 (IL-6) ;(C), Normal rats; Nor, AGEs-induce rats; Con, AGEs-induce with treated *Corni Fructus* 100 mg/kg body weight rats; CF, Significance: ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. AGE-induce rats by one-way ANOVA followed by tukey comparison test.

5. 피부 주름 관련 단백질 발현

피부 주름 관련 단백질은 MMP-1과 COL1A2를 확인한 결과, MMP-1 단백질 발현은 정상군 (1.00 ± 0.09 , $p < 0.001$)에 비하여 대조군 (1.56 ± 0.11)에서 크게 증가하였고 산수유 추출물 경구투여 (1.15 ± 0.11 , $p < 0.01$)가 이 수치를 유의하게 떨어뜨렸다. COL1A2 단백질 발현은 정상군 (1.00 ± 0.09 , $p < 0.05$)에 비하여 대조군 (0.75 ± 0.07)에서 유의하게 감소하였고 산수유 추출물 투여군 (0.91 ± 0.10)에서 증가하는 경향을 나타내었다 (Fig 5).

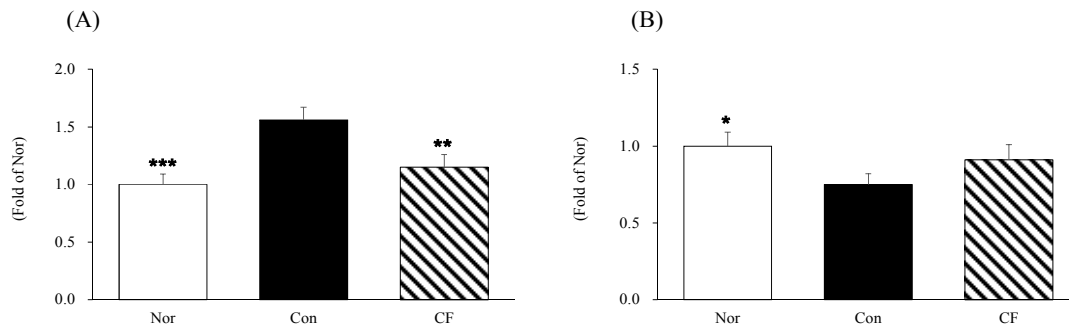


Fig 5. Expression skin wrinkle-related protein in skin tissues. Matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) ;(A), collagen type 1 alpha 2 (COL1A2) ;(B), interleukin 6 (IL-6) ;(C), Normal rats; Nor, AGEs-induce rats; Con, AGEs-induce with treated *Corni Fructus* 100 mg/kg body weight rats; CF, Significance: ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. AGE-induce rats by one-way ANOVA followed by tukey comparison test.

IV. 고 찰

미용기능식품 (nutri-cosmetics, inner beauty foods)은 식품과 화장품의 중간적 형태로서, 기존의 화장품이 외적인 영양을 공급하는 방법을 사용했다면 미용기능식품은 체내 영양 균형을 유지하여 피부의 상태를 개선하는 새로운 방법으로 제시되고 있다. 미용기능식품에 대한 연구는 초기에는 항산화, 모발의 영양상태를 개선하는데 중점을 두었으나 최근에는 피부 주름, 미백, 항노화 등 그 기능이 다양화되고 세분화되고 있다¹⁴⁾.

본 논문에서는 산수유 추출물을 최종당화산물 축적 동물모델에 경구 투여하여 체내 활성 산소종 및 최종당화산물 관련 인자, 염증 관련 인자, 피부 주름 관련 인자를 분석하여 미용 기능식품으로의 가능성을 평가하였다.

최종당화산물은 세포 내에서 ROS를 유도하고, ROS는 최종당화산물의 생성을 가속화시키는 것으로 보고되어 있다¹⁵⁾. 따라서 체내 ROS가 증가하게 되면 피부 조직에서 최종당화산물을 과다 생성하게 되고 이는 주름으로 이어진다. 최종당화산물 축적 동물모델에 산수유를 3주간 경구 투여한 뒤 혈청을 분리하여 산화적 스트레스 바이오 마커인 ROS를 측정할 결과, 정상군에 비하여 대조군에서 유의하게 증가하였고 산수유 추출물의 경구 투여가 이를 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다.

피부조직을 분쇄하여 최종당화산물 생성량을 측정할 결과, 정상군보다 대조군에서 크게 증가하였고 이는 기존의 연구 결과¹⁶⁻¹⁷⁾와 일치하는 것으로 보아 최종당화산물 축적이 정상적으로 이루어 졌음을 의미한다. 대조군 (162.14±9.82)에 비하여 산수유 추출물 투여군 (91.33±6.38, $p<0.01$)에서는 유의하게 감소되어 산수유 추출물의 경구투여가 최종당화산물 축적을 유의하게 억제하는 결과를 확인하였다. 또한 western blot을 통하여 피부 조직의 RAGE, CML 단백질 발현을 확인해본 결과 대조군에 비교하여 산수유 추출물 투여군에서 감소하는 경향을 나타내었고, CEL 단백질 발현은 산수유 추출물 투여군에서 유의하게 감소되었다.

최종당화산물의 축적은 염증성 사이토카인의 생성을 촉진하고 피부 조직에 염증 반응을 일으켜 콜라겐을 감소시키며 피부 세포의 손상을 일으킨다¹⁸⁾. 피부 조직에서 염증 관련 단백질을 측정할 결과 NF- κ B에서는 대조군에 비하여 산수유 추출물의 투여가 유의하게 단백질 발현을 감소시켰다. 또한 MCP-1에서는 대조군보다 산수유 추출물 투여군이 감소하는 경향을 나타내었고 IL-6 또한 대조군에 비하여 산수유 추출물 투여군이 감소하는 모습을 나타내었다.

MMPs는 세포 외기질 분해에 관여하는 효소로서, 노화된 피부에서 MMPs와 같은 효소가 증가하게 되면 진피층의 콜라겐이 분해되어 주름을 발생시킨다¹⁹⁻²⁰⁾. 피부 주름 관련 단백질인 MMP-1 단백질 발현은 정상군에 비하여 대조군에서 크게 증가하였고 산수유 추출물의 경구 투여로 인하여 이 수치가 유의하게 감소하였다. 또한 COL1A2 단백질 발현은 대조군에서 유의하게 감소하였고 산수유 추출물 투여군에서 증가하는 경향을 나타내었다.

이상의 결과들을 종합해보면, 산수유 추출물의 섭취는 체내 ROS를 감소시키고, 피부 조직의 최종당화산물 축적을 막아 콜라겐의 분해를 억제하는 것으로 나타났다.

V. 결 론

산수유 추출물을 최종당화산물 유발 동물모델에 경구 투여하여 최종당화산물 억제를 통한 피부 주름 개선 효능을 평가하였다.

1. 산수유 추출물의 경구 투여는 혈액의 ROS 수치를 유의적으로 감소시켰다.
2. 산수유 추출물의 경구 투여는 피부조직에서 최종당화산물을 억제하였다.
3. 산수유 추출물의 경구 투여는 피부 조직에서 최종당화산물 바이오 마커인 CML, CEL, RAGE 단백질 발현을 더 효과적으로 억제하였다.
4. 피부 조직에서 염증 관련 인자인 NF- κ B, MCP-1, IL-6 인자는 산수유 추출물로 인하여 유의하게 감소하였다.
5. 산수유 추출물의 경구 투여는 피부조직에서 MMP-1을 감소시켜 collagen 감소를 억제하였다.

산수유 추출물의 경구 투여는 혈액, 피부 조직에서 최종당화산물을 억제함을 확인하였고, 염증관련 인자들을 감소시키고 MMP-1을 감소시켜 결과적으로 collagen 감소를 억제하는 경향을 나타내었다. 따라서 산수유 추출물은 최종당화산물 억제를 통한 주름 개선 효과가 뛰어나 항주름 소재로서 활용가능성이 높다고 사료된다.

감사의 글

이 연구결과는 2017년도 중소기업청에서 시행한 기업부설 연구소 신규설치사업(과제번호 : C0268169)의 지원에 의해 수행되었습니다.

References

1. Kwon SH, Yang HS, Kim JY, Park KW, Shon MY, Kang KS, Shim KH, Seo KI, Biological activities of ethanol extract from *Corni Fructus*. J Korean Soc Food Sci Nutr. 2009 ; 38(3) : 287-91.
2. Lee MH, Kim JM, Park EJ. Antioxidant and antigenotoxic effects of Sansuyu Fruit (*Corni Fructus*) extracted with water at different temperatures. J Korean Soc Food Sci Nutr. 2011 ; 40(2) : 149-55.
3. Han YK, Park YK. The comparisons of Lycii Radicis Cortex and Corn Fructus water extract effects on streptozotocin-induced diabetes in rats. Kor. J. Herbology. 2013 ; 28(6) : 71-77.
4. Kim OK, Antidiabetic and antioxidative effects of

- Corni Fructus in streptozotocin-induced diabetic rats. *J of Korean Oil Chemists Soc.* 2005 ; 22(2) : 157-67.
5. Jeon YH, Kim MH, Kim MR. Antioxidative, Antimutagenic, and Cytotoxic activities of ethanol extracts from *Cornus officinalis*. *J Korean Soc Food Sci Nutr.* 2008 ; 37(1) : 1-7.
 6. Lee HJ, Lim HJ, Kim DH, Sim BY, Lim MH. Anti-inflammatory effect of *Cornus officinalis* fruit extract for potential of cosmetic ingredient. *Kor. J. Aesthet. Cosmetol.* 2015 ; 13(4) : 461-68.
 7. Gkogkolou P, Bohm M. Advanced glycation end products: Key players in skin aging?. *Dermato-endocrinology.* 2012 ; 4(3) : 259-70.
 8. Lee HS, Yoon JA. Inhibitory activity of advanced glycation end products (AGE) formation of edible plants for development of anti-wrinkle ingredients. *J Korean Soc Food Sci Nutr.* 2010 ; 39(2) : 186-92.
 9. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end products: a review. *Diabetologia.* 2001 ; 44(2) : 129-46.
 10. Kim SH, Lee AR, Kim SJ, Kim KJ, Kwon OJ, Choi JY, Koo JS, Roh SS. Skin elasticity improvement effect of young persimmon and heated young persimmon by decreased advanced glycation end products (AGEs). *Kor. J. Herbology.* 2017 ; 32(4) : 17-24.
 11. Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, Reusch JEB. Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care* 2006 ; 29(6) : 1420-32.
 12. Draeos ZD, Yatskayer M, Raab S, Oresajo C. An evaluation of the effect of a topical product containing C-xyloside and blueberry extract on the appearance of type II diabetic skin. *J Cosmet Dermatol.* 2009 ; 8(2) : 147-51.
 13. Lee AR, Kwon OJ, Choi JY, Roh SS. Inhibitory Activity of Advanced Glycation Endproducts (AGEs) Formation and Antioxidant Activity of Processed Korean Medicines. *Kor. J. Herbol.* 2017 ; 32(3) : 63-9
 14. Lee SJ, Kim WG. Global trend in the beauty food market. *Food Sci and Industry.* 2005 ; 38(2) : 2-7.
 15. Kwon HO, Lee MH, Kim YJ, Kim E, Kim OK. Beneficial effects of *Acanthopanax seticosus* extract in type II diabetes animal model via down-regulation of advanced glycated hemoglobin and glycosylation end products. *J. Korean Soc Food Sci Nutr.* 2016 ; 45(7) : 929-37.
 16. Kim KJ, Kim KJ. Anti-skin-aging effects of *Paeonia Suffruticosa* Andrews on maintaining skin collagen in STZ-induced diabetic rats and inhibiting MMP-1 synthesis in human skin fibroblasts. *J. Korean oriental medical ophthalmology.* 2008 ; 21(1) : 1-15.
 17. Kim SJ, Lee AR, Kim SH, Kim KJ, Kwon OJ, Choi JY, Koo JS, Roh SS. Skin wrinkle improvement effect of *Paeoniae radix* and processed *Paeoniae radix* through inhibition of advanced glycation end products (AGEs). *Kor. J. Herbol.* 2017 ; 32(4) : 53-60.
 18. Sung GA, Kim MH, Park SN. Anti-inflammatory and Whitening Effects of *Protactia brevitarsi Seulensis* Extracts by Oriental Conversion Methods. *J. Nutr Health.* 2016 ; 49(4) : 233-40.
 19. Liotta LA, Steler-Stevenson WG. Metalloproteinases and cancer invasion. *Seminars in Cancer Biology.* 1990 ; 1(2) : 99-106.
 20. Bonfil RD, Reddel RR, Ura H, Reich R, Fridman R, Harris CC, Klein-Szanto JP. Invasive and metastatic potential of a v-Ha-ras-transformed human bronchial epithelial cell line. *Journal of the National Cancer Institute.* 1989 ; 81(8) : 587-94.