

## 최종당화산물 억제를 통한桑葉의 항피부노화 효과

이아름<sup>1#</sup>, 김수현<sup>1</sup>, 김수지<sup>1</sup>, 김경조<sup>1</sup>, 권오준<sup>2</sup>, 최준영<sup>3</sup>, 노성수<sup>1\*</sup>

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

### Anti-skin-aging Effect of Mori Folium through decreased Advanced glycation end product (AGEs)

AhReum Lee<sup>1#</sup>, SooHyun Kim<sup>1</sup>, SuJi Kim<sup>1</sup>, KyeongJo Kim<sup>1</sup>, Ojun Kwon<sup>2</sup>,  
JoonYoung Choi<sup>3</sup>, Seong-Soo Roh<sup>1\*</sup>

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** : Recently, numerous studies reported that excessive generation of advanced glycation end products (AGEs) stimulated expression of skin wrinkle related proteins. This study aimed to evaluate inhibits skin wrinkle formation effect of Mori Folium (MF) through decreased AGEs.

**Methods** : To evaluate the skin wrinkle inhibition effect of MF, SD-rats were divided into three groups; normal rats (Nor), AGEs-induced rats (Con), AGEs-induce rats treated with MF at dose of 100mg/kg body weight (MF). To induced AGEs, streptozotocin (50mg/kg) was injected intraperitoneally, and after 3 days, 100mM methyl glyoxal was administered orally for 3 weeks. After the experiment, the animal's dorsal skin tissues and serum were separated and tested.

**Results** : The oral administration of MF suppressed the AGEs level in serum. Also, the AGEs in skin tissues was significantly reduced through treatment of MF compared with control group. Moreover, the expressions of AGEs related proteins such as polyclonal anti-*N*<sup>e</sup>-(carboxymethyl) lysine (CML), anti-*N*<sup>e</sup>-(carboxyethyl)lysine (CEL), AGE receptors (RAGE) were reduced in MF group compared with the control group in kidney and skin tissues. The matrix metallo proteinase-1 (MMP-1) reduced by MF treatment with the result that collagen type 1 alpha 2 (COL1A2) was improved that reduced by accumulation of AGEs.

**Conclusion** : The evidence of this study indicate that oral administration of MF reduces the levels of AGEs in serum, skin, and kidney tissues. In conclusion, MF inhibit skin wrinkle formation, suggesting the potential of anti-wrinkle material.

**Key words** : Mori Folium, 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. 서 론

피부는 시간이 지남에 따라 내적으로는 피부를 구성하는 세포의 기능과 활성이 저하되고 외적으로는 자외선 및 오염물질의 반복적인 자극을 받아 탄력이 감소하고 주름이 증가되며 기미, 주근깨 검버섯 등이 발생하게 된다<sup>1)</sup>. 피부의 주름이 증가하게 되는 원인은 여러 방면에서 연구되고 있는데 최근 보고에 따르면 피부 조직 내 최종당화산물의 축적이 중요한 원인중 하나로 알려져 있다<sup>2)</sup>.

최종당화산물이란 혈중의 당이 단백질의 free amino group과 공유결합을 이루게 된 형태를 말하며<sup>3)</sup>, 이는 세포 내 산화스트레스를 가속화시켜 장기의 손상 및 염증 등을 일으킨다<sup>4)</sup>. 최종당화산물은 보통 고혈당 상태를 지속하는 당뇨병 환자에게서 축적되어 질병을 일으키지만 정상적인 혈당 상태에서도 노화가 진행됨에 따라 과다하게 축적되는 것으로 알려져 있다<sup>5)</sup>. 이처럼 노화로 인하여 최종당화산물이 축적되었을 때, 피부의 MMP-1 단백질 발현이 높게 유지되고 이는 피부 진피층 내에 콜라겐을 분해하여 주름을 유발한다<sup>6)</sup>. 콜라겐은 인간의 피부의 약 70-80% 존재하며<sup>7)</sup>, 진피섬유아세포에서 생성되는 탄력섬유이다<sup>8)</sup>. 피부가 노화되면 콜라겐의 구조가 변하여 피부 장력을 잃게 되고 전반적으로 진피가 두꺼워지게 되며 탄력을 상실하여 피부의 처짐 현상이 나타난다<sup>9)</sup>.

뽕나무는 뽕나무과 (Moraceae), 뽕나무속 (Morus)에 속하는 식물로<sup>10)</sup> 중국 및 한국을 비롯한 아시아 여러 국가에서 약용 식물로 널리 사용하고 있다<sup>11)</sup>. 뽕나무의 어린가지를 桑枝, 뿌리를 桑根, 잎을 桑葉 (Mori Folium)이라 한다<sup>12)</sup>. 桑葉은 지질 대사 개선효과<sup>13)</sup>, 항당뇨 효과<sup>14)</sup>, 항산화 효과 및 항비만활성<sup>15)</sup>이 보고되었다.

이처럼 桑葉 추출물의 다양한 생리활성이 보고되었지만 桑葉 추출물의 주름 개선 효과에 대한 연구는 미비한 실정이다. 따라서 본 연구에서는 桑葉 추출물을 경구 투여하여 최종당화산물 억제 효과를 통한 피부 항노화 효과를 평가하였고 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 실험 재료

본 실험에서 사용한 桑葉은 옹기한약국 (대구, 한국)에서 구입하여 사용하였다. 桑葉을 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, Sunileyla 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 고휘사료 (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), streptozotocin은 Wako Pure Chemical Industries, Ltd. (Osaka, Japan)에서 구입하였고 methyl glyoxal solution은 Sigma Aldrich (St. Louis, MO, USA)에서 구입을 하였다. ECL Western Blotting Detection Reagents는 GE Healthcare (Arlington Height, IL, USA)로부터 구입하여 사용하였다. Phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF), Collagen type 1 alpha 2 (COL1A2), matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), Histone,  $\beta$ -actin과 2차 항체는 Santa Cruz Biotechnology (Dallas CA, USA)로부터 구입해서 사용 하였으며, anti- $N^{\epsilon}$ -(carboxyethyl)lysine (CEL) antibody and polyclonal anti- $N^{\epsilon}$ -(carboxymethyl)lysine (CML) AGE-receptor for AGE (RAGE)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 100 mM methyl glyoxal (MGO)를 경구 투여 하였다. 실험군은 총 3개의 군으로 정상군 (Normal rats; Nor), 100 mM MGO와 증류수를 경구 투여한 대조군 (AGEs-induced rats; Con), 桑葉 추출물을 100 mg/kg 농도로 경구 투여한 군 (AGEs-induced rats treated with Mori Folium 100 mg/kg body weight; MF)으로 각각 6마리씩 나누어서 사용하였다.

### 5. 혈액 및 조직 내 최종당화산물 측정

실험 종료 후 복대 정맥에서 채혈한 혈액을 4,000 rpm 10분 원심 분리하여 혈청을 얻었고 피부 조직은 적출 후 1 mM EDTA-50 mM sodium phosphate buffer (pH 7.4)를 이용하여 분쇄하여 실험에 사용하였다. 혈액 및 피부 조직의 최종당화산물은 rat advanced glycation end products ELISA

Kit (cusabio tech, Tokyo, Japan)를 사용하여 측정하였다.

### 6. 조직 Western blotting

신장과 피부의 세포질을 얻기 위해 100 mM Tris-HCl (pH 7.4), 5 mM Tris-HCl (pH 7.5), 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 15 mM CaCl<sub>2</sub>, 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 헹구고 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. 신장 조직 세포질의 RAGE, CML, CEL, β-actin과 피부조직 세포질의 RAGE, CML, CEL, COL1A2, MMP-1, 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.

### 7. 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. 혈청 및 피부조직에서의 최종당화산물 측정 결과

혈청을 분리하여 최종당화산물 생성량을 측정한 결과, 정상군 (14.08 ± 1.13)에 비하여 대조군 (17.48 ± 1.99)에서 증가된 수치를 나타내었고 桑葉 추출물의 경구 투여로 인하여

12.42 ± 2.30으로 감소한 것을 확인할 수 있었으나 유의성은 없었다 (Fig 1).

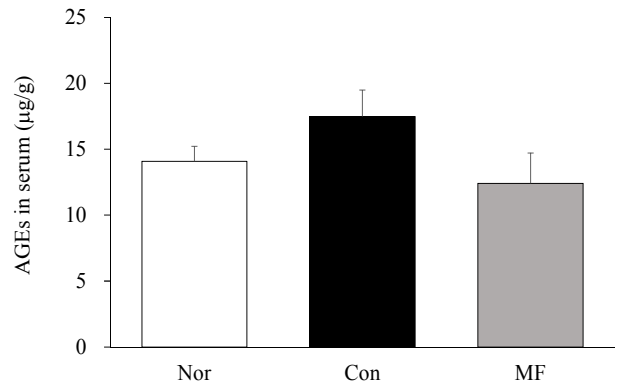


Fig 1. AGEs accumulation in serum Normal rats; Nor, AGEs-induce rats; Con, AGEs-induce with treated Mori Folium 100 mg/kg body weight rats; MF.

또한 피부조직을 분쇄하여 최종당화산물 생성량을 측정하였다. 피부조직에서의 최종당화산물 생성량은 정상군 (80.06 ± 8.79, *p* < 0.001)에서 대조군 (175.38 ± 6.78)로 크게 증가하였고 桑葉 추출물 투여군 (91.33 ± 6.38, *p* < 0.001)에서는 47.92%가 감소하였다 (Fig 2).

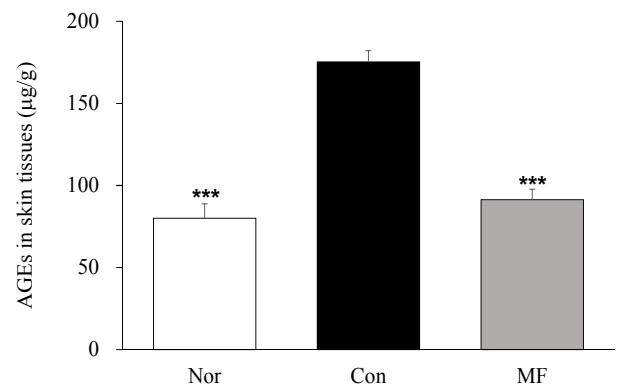


Fig 2. AGEs accumulation in skin tissues Normal rats; Nor, AGEs-induce rats; Con, AGEs-induce with treated Mori Folium 100 mg/kg body weight rats; MF, Significance: \*\*\**p* < 0.001 vs. AGE-induce rats by one-way ANOVA followed by tukey comparison test.

### 2. 신장 조직의 최종당화산물 관련 단백질 측정 결과

신장 조직을 분쇄하여 최종당화산물관련 단백질인 RAGE, CML, CEL을 측정하였다. 증가된 대조군 (1.61 ± 0.19, *p* < 0.01)의 RAGE 단백질 발현량을 桑葉 추출물 (1.40 ± 0.18)의 경구 투여가 감소시킨 것을 확인하였다. CML 또한 대조군 (1.72 ± 0.23, *p* < 0.01)에서는 증가하였고 桑葉 추출물 경구 투여군 (1.23 ± 0.05, *p* < 0.05)에서는 감소하였다. CEL 단백질은 정상군 (1.00 ± 0.10, *p* < 0.01)에 비하여 대조군 (1.71 ± 0.23)에서 유의하게 증가하였고, 桑葉 추출물 투여군 (1.00 ± 0.10, *p* < 0.01)에서 정상군 수준으로 감소하였다 (Fig 3).

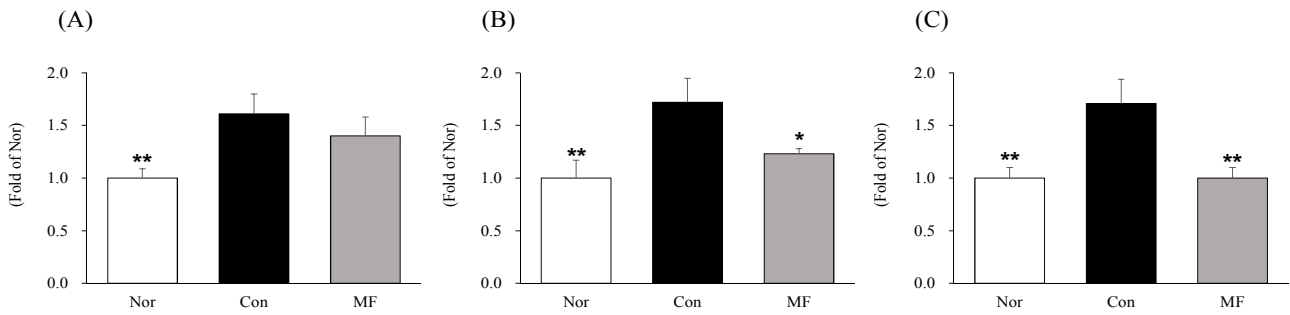


Fig 3. Expression AGEs-related protein in renal tissues Receptor of AGEs (RAGE) ; (A), polyclonal anti- $N^{\epsilon}$ -(carboxymethyl)lysine (CML) ;(B), anti- $N^{\epsilon}$ -(carboxyethyl)lysine (CEL) ;(C), Normal rats; Nor, AGEs-induce rats; Con, AGEs-induce with treated Mori Folium 100 mg/kg body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

### 3. 피부 조직의 최종당화산물 관련 단백질 측정 결과

피부조직에서 최종당화산물 관련 단백질 발현량을 확인해본 결과, RAGE는 정상군 ( $1.00 \pm 0.07$ ,  $p < 0.001$ )보다 대조군 ( $1.51 \pm 0.05$ )에서 발현량이 증가하였고 桑葉추출물 투여군 ( $1.14 \pm 0.02$ ,  $p < 0.001$ )에서 유의하게 감소하였다. 최종당화산물의 대표적인 CML 또한 대조군 ( $1.56 \pm 0.20$ ,  $p < 0.01$ )에 비교하여 桑葉추출물 투여군 ( $1.15 \pm 0.09$ ,  $p < 0.05$ )에서 감소하였다. CEL 단백질은 대조군 ( $1.61 \pm 0.16$ ,  $p < 0.01$ )의 발현량 보다 桑葉추출물 투여군 ( $1.12 \pm 0.12$ ,  $p < 0.01$ )의 발현량이 30.43% 감소한 것을 확인할 수 있었다 (Fig 4).

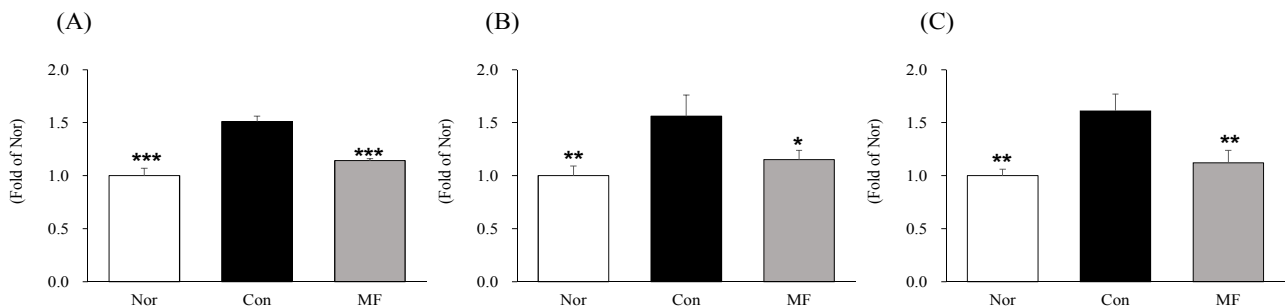


Fig 4. Expression AGEs-related protein in skin tissues Receptor of AGEs (RAGE) ; (A), polyclonal anti- $N^{\epsilon}$ -(carboxymethyl)lysine (CML) ;(B), anti- $N^{\epsilon}$ -(carboxyethyl)lysine (CEL) ;(C), Normal rats; Nor, AGEs-induce rats; Con, AGEs-induce with treated Mori Folium 100 mg/kg body weight rats; MF, Significance: \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$  vs. AGE-induce rats by one-way ANOVA followed by tukey comparison test.

### 4. 피부 주름 관련 단백질 발현

피부의 주름을 유발하는 효소인 MMP-1은 정상군 ( $1.00 \pm 0.04$ ,  $p < 0.01$ )에 비하여 대조군 ( $1.39 \pm 0.09$ )에서 증가하였고 桑葉추출물의 경구 투여 ( $1.10 \pm 0.11$ ,  $p < 0.01$ )가 이를 감소시켰다. 피부의 COL1A2 단백질은 최종당화산물 축적에 의하여 대조군 ( $0.75 \pm 0.04$ )에서 감소하였고 桑葉추출물 경구 투여군 ( $0.93 \pm 0.09$ )에서 이를 회복하였다 (Fig 5).

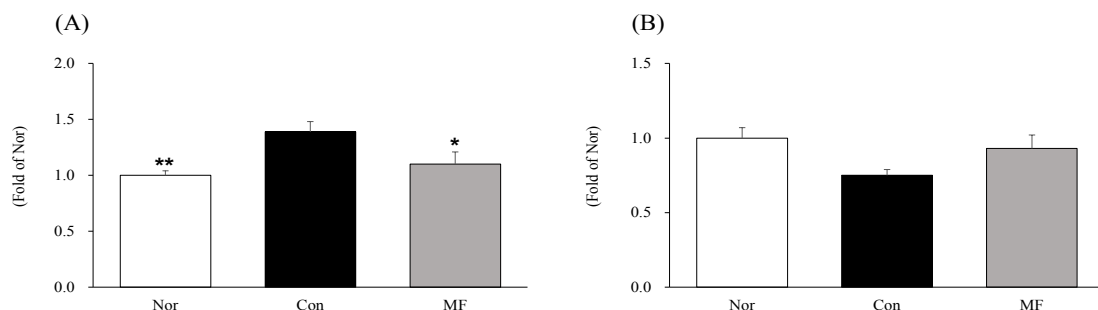


Fig 5. Expression skin wrinkle-related protein in skin tissues. matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) ;(A), collagen type 1 alpha 2 (COL1A2) ;(B), interleukin 6 (IL-6) ;(C), Normal rats; Nor, AGEs-induce rats; Con, AGEs-induce with treated Mori Folium 100 mg/kg body weight rats; MF, Significance: \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  vs. AGE-induce rats by one-way ANOVA followed by tukey comparison test.

## IV. 고 찰

피부의 주름은 노화의 결과로 나타나는데, non-enzymatic glycation 반응은 주름 생성의 원인 중 하나로 단백질의 비가역적 가교결합에 의해 최종당화산물이라는 화합물을 생성한다. 일반적인 콜라겐은 정상적인 가교결합을 이루고 있는데 비교적 반감기가 긴 콜라겐은 glycation이 쉽게 일어나고 최종당화산물이 피부에 축적되면서 비정상적인 가교결합을 이루게 되고 이는 피부의 탄력을 떨어뜨리고 주름을 일으켜 피부 노화라는 결과를 가져온다<sup>16)</sup>.

이에 본 연구에서는 최종당화산물 유발 동물 모델에 상업 추출물을 3주간 경구투여하여 피부조직에서 최종당화산물 관련 인자와 주름 관련 인자를 분석하였다. 혈청을 분리하여 최종당화산물 생성량을 측정된 결과, 정상군에 비하여 대조군에서 증가된 수치를 나타내었고 桑葉 추출물의 경구 투여로 인하여 수치가 감소한 것을 확인할 수 있었다. 또한 피부조직을 분쇄하여 최종당화산물 생성량을 측정된 결과, 최종당화산물 생성량은 대조군에서 크게 증가하였고 桑葉 추출물 투여군에서는 47.92%가 감소하였다.

신장은 인체 내 장기 중 최종당화산물이 가장 많이 축적되는 곳이다<sup>17)</sup>. 실험 종료 후 신장 조직을 적출하였고 이를 분쇄하여 최종당화산물관련 단백질인 RAGE, CML, CEL을 측정된 결과, 기존에 보고된 연구 결과<sup>18)</sup>와 일치하게 대조군에서 RAGE 단백질 발현량이 증가하였고 桑葉 추출물의 경구 투여가 이를 감소시킨 것을 확인하였다. CML, CEL 또한 대조군에서 단백질 발현량이 증가하였고 桑葉 추출물 경구 투여군에서는 감소하였다. 최종당화산물은 RAGE와 상호작용하고 산화 스트레스를 증가시켜 피부조직의 손상을 유발한다. CML과 CEL은 최종당화산물의 대표적 인자로서 최종당화산물을 측정하는 중요한 지표로 사용되고 있다<sup>19)</sup>. 피부조직에서 최종당화산물 축적이 직접적으로 이루어 졌는지 확인하기 위하여 RAGE, CML, CEL의 단백질 발현을 분석한 결과 대조군에서 발현량이 증가하였고 桑葉추출물 투여군에서 유의하게 감소되었음을 확인할 수 있었다.

MMP-1은 콜라겐 가교결합의 중간을 절단하고 MMP-3, MMP-9은 절단된 콜라겐을 세분화하여 다시 절단하는 역할을 한다<sup>20)</sup>. 따라서 MMP-1의 단백질 발현량이 증가하는 것은 콜라겐의 분해가 증가됨을 말하며 이는 피부의 노화를 의미한다. 본 실험에서 MMP-1은 정상군에 비하여 대조군에서 증가하였고 桑葉 추출물의 경구 투여가 이를 감소시켜 결과적으로 피부의 COL1A2 단백질을 개선한 것을 확인할 수 있었다. 이상의 결과들로 桑葉 추출물은 혈액 및 피부 조직 내 최종당화산물을 억제하고 MMP-1 효소를 감소시켜 피부 노화 억제 효과를 나타내는 것을 알 수 있었다.

桑葉 추출물을 최종당화산물 유발 동물모델에 경구 투여하여 최종당화산물 억제를 통한 피부 노화 억제 효능을 평가하였다.

1. 桑葉 추출물의 경구 투여는 혈액과 피부조직에서 최종당화산물을 억제하였다.
2. 桑葉 추출물의 경구 투여는 신장 조직에서 최종당화산물 바이오 마커인 CML, CEL, RAGE 단백질 발현을 효과적으로 억제하였다.
3. 桑葉 추출물의 경구 투여는 피부 조직에서 최종당화산물 바이오 마커인 CML, CEL, RAGE 단백질 발현을 효과적으로 억제하였다.
4. 桑葉 추출물의 경구 투여는 대조군에 비하여 피부조직에서 MMP-1을 감소시켜 collagen 감소를 억제하였다.

따라서 桑葉 추출물은 최종당화산물 억제를 통한 피부 노화 억제 효과가 뛰어나 항피부 노화 소재로서 활용가능성이 높다고 생각된다.

## 감사의 글

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

## References

1. Park SK, Kim SN, Lee JC, Kim HS, Kim YJ, Lee BG, Chang IS. Anti-aging effect on skin with Jaeum-Dan (JED). *Kor. J. Herbology*, 2004 ; 19(1) ; 67-76.
2. Gkogkolou P, Bohm M. Advanced glycation end products: Key players in skin aging?. *Dermato-endocrinology*, 2012 ; 4(3) ; 259-70.
3. Park SJ, Chung H. Outer blood-retinal barrier alteration induced by intraocular advanced glycation endproduct. *J. Korean Ophthalmol. Soc*, 2001 ; 42(2) ; 151-5.
4. 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.
5. Kim BH, Son SM. Mechanism of Developing Diabetic Vascular Complication by Oxidative Stress. *Endocrinology and Metabolism* 2006 ; 21(6) ; 448-59.

## V. 결 론

6. Jeon SH, Yi DH. Effects of Alliin on Cellular Protection, Up-regulation of Collagen and Down-regulation of MMP1 in Human Dermal Fibroblasts Kor. J. Aesthet. Cosmetol., 2014 ; 12(2) : 248-58.
7. Ana PCS, Carissa AG, Eduardo AGR, Renan FT, Ludmila FV, Tuania SC, Maria CTC, Antonio LBP, Jean NS. Infrared LED light therapy influences the expression of fibronectin and tenascin in skin wounds of malnourished rats—A preliminary study. Acta Histochem. 2014 ; 116 : 1185-91.
8. Kim KB, Jo A, Cha HJ, Shin SH, Lee JJ, Lee HK, An IS. Synergetic effects of sericin and alpha-mangostin on anti-wrinkle effects, Kor. J. Aesthet. Cosmetol. 2015 ; 13(6) : 729-34.
9. Kim YC, Park EY, Kim SN, Yoo YG, Park MS, Lee GY, Lee SJ, Chang BS. Inhibitory effects of nude pack containing black tea water extract on skin wrinkle formation in hairless mice. Korean. J. Microscopy. 2011 ; 41(2) : 129-37.
10. Ju MJ, Kwon JH, Kim HK. Physiological activities of Mulberry leaf and fruit extracts with different extraction conditions. Korean. J. Food Preserv. 2009 ; 16(3) : 442-8.
11. Kwon OJ. Effect of Mori Folium extract on the melanogenesis and skin fibril matrix. Kor. J. Herbology. 2016 ; 31(5) : 41-6.
12. Kweon KT. A research on management system of herbal medicine in common use for food and medicine. Kor. J. Herbology. 2012 ; 27(2) : 25-9.
13. Naowaboot J, Pannangpetch P, Kukonqviriyan V, Kongyingyoes B, Kukonqviriyan U. Antihyperglycemic, antioxidant and antiglycation activities of mulberry leaf extract in streptozotocin-induced chronic diabetic rats. Plant Foods Hum Nutr. 2009 ; 64 : 116-21.
14. Hunyadi A, Veres K, Danko B, Kele Z, Weber E, Hetenyi A, Zupko I, Hsieh T. In vitro anti-diabetic activity and chemical characterization of an apolar fraction of Morus alba leaf water extract. Phytother Res. 2013 ; 27(6) : 847-51.
15. Park E, Song JH, Kim GN, Kim HO. Anti-oxidant and anti-obese effects of Mulberry (*Morus alba* L.) leaf extract in 3T3-L1 cells, Kor. J. Aesthet. Cosmetol. 2015 ; 13(1) : 19-26.
16. 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.
17. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end products: a review. Diabetologia. 2001 ; 44(2) : 129-46.
18. 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.
19. Kim SJ, Lee YK, Lee HJ, Kim JS. The Effects of LR3 and SP6 Acupuncture on Liver Damage of Streptozotocin-induced Diabetic Mice. The Acupuncture. 2016 ; 33(3) : 29-43
20. MacNaul KL, Chartrain N, Lark M, Tocci MJ, Hutchinson NI. Discoordinate expression of stromelysin collagenase, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in rheumatoid human synovial fibroblasts: synergistic effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha on stromelysin expression. J Biol Chem 1990 ; 265(28) : 17238-145.