생 약 학 회 지
Kor. J. Pharmacogn.
50(4) : 285 ~ 290 (2019)

자외선 조사에 의해 노화된 섬유아세포에서 Cycloheterophyllin의 항노화 효능

심중현*
세명대학교 화장품뷰티생명공학부 피부기초과학연구실

Anti-aging Effect of Cycloheterophyllin in UVA-irradiated Dermal Fibroblasts

Joong Hyun Shim*
Faculty of Cosmetics & Beauty biotechnology, Semyung University, Chungbuk, Korea

Abstract – This study was carried out to identify the skin anti-aging effect of cycloheterophyllin on dermal fibroblasts. To elucidate anti-aging effects of cycloheterophyllin on dermal fibroblasts, I measured cell viability, mRNA expressions, and Collagen, type I/matrix metallopeptidase 1(MMP1)-ELISA assay. In this study, I investigated the effects of cycloheterophyllin on Collagen, type I, alpha 1(COL1A1)/Collagen, type III, alpha 1(COL3A1)/MMP1/Superoxide dismutases/Catalase(CAT) mRNA expressions and Collagen, type I/MMP1 protein production. Quantitative Real-time RT-PCR showed that cycloheterophyllin increased mRNA level of COL1A1/COL3A1/CAT genes and collagen, type I protein by ELISA assay compared to UVA-treated dermal fibroblasts. Furthermore MMP1 mRNA and protein expressions were decreased by cycloheterophyllin treatment. These observations revealed that cycloheterophyllin increased anti-aging effects in dermal fibroblasts. Therefore, I identified the anti-aging effects of cycloheterophyllin, and these results showed that the cycloheterophyllin can be a considerable potent ingredient for skin anti-aging. Based on this, I anticipated further researches about cycloheterophyllin for mechanism to develop not only cosmetics but for healthcare food or medicine.

Keywords – Cycloheterophyllin, Anti-aging, Collagen, type I, alpha 1, Matrix metallopeptidase 1, Collagen, type III, alpha 1, Catalse

피부는 외부 환경의 위해로 부터 생명체의 항상성을 유지시켜 주는 일차적인 방어기관이다. 또한 물리적, 화학적, 생물학적인 장벽기능을 수행하고 있고 인체의 최외각층에 존재하고 있어 다양한 외부 요인에 의해 손상/회복이 반복적으로 진행되게 된다.[1,2] 외부 환경의 주요 인자로는 황사, 미세먼지 등의 대기오염물질, 자외선, 병원성 미생물의 번식 등을 대표적으로 들 수 있으며 이들은 활성산소종(Reactive Oxygen Species; ROS)을 생성하여 피부 세포의 손상과 사멸을 유도하고 피부의 건조, 탄력저하, 주름생성 등의 피부 노화를 유발한다.[2,3]

피부 노화는 크게 외인성 노화와 내인성 노화로 구분되는데, 내인성 노화는 생명체를 구성하는 기관의 자연적인 퇴화과정에 의해 진행되는 노화이고 외인성 노화는 광노화와 같이 외부환경 인자에 노출되었을 때 발생하는 노화이다.[4,5] 생체 내에서 일어나는 외인성 노화를 모사하기 위해서 *In vitro* 상에서 배양중인 섬유아세포에 자외선을 조사하거나, 생체에 직접적으로 자외선이 조사되면 콜라겐의 생성이 감소되고 Matrix metallopeptidases(MMPs)의 발현이 증가하여 피부 진피층 내의 세포외기질이 손상을 받게 된다.[5,6] 또한 UVA(ultraviolet A)와 UVB는 활성산소종을 생성시키고 DNA 손상을 유발하여 세포사멸을 유도하고[7] 이로 인해 간접적 혹은 직접적으로 광감작, 염증반응, 암화 등을 유도한다.[8] 피부는 인체의 최외곽층으로 자외선에 노출되어 있을 뿐만 아니라 대기 중 산소에 직접 노출되어 있기 때문에 활성산소종이 과도하게 생성되기 쉽다. 또한 피부에 반복적인 자외선에 노출될 경우, superoxide dismutases(SODs), glutathione peroxidases(GPXs), catalase(CAT) 등과 같은 항

*교신저자(E-mail) : jhshim@semyung.ac.kr
(Tel) : +82-43-649-1615

산화 효소의 이상에 의한 항산화 시스템의 불균형이 초래될 수 있다.[9,10]

Prenylflavone의 일종인 Cycloheterophyllin($C_{30}H_{30}O_7$)(Fig. 1A)은 잭후르츠(*Artocarpus heterophyllus*)로부터 분리되며 항 혈소판 활성,[11,12] 항염증 효과[13] 및 항산화 효능[14]을 비롯한 약리학적, 생물학적 기능이 있다고 알려져 있다. 또한 UVA에 의해 노화가 유도된 인간 진피 섬유아세포의 항산화 효능이 있음이 보고되었다.[15] 그러나, cycloheterophyllin이 사람의 피부 섬유아세포에서 UVA에 의해 촉발된 노화현상을 회복시키거나 항산화효소 중 어느 항산화효소에 의한 노화 개선이 이루어 지는지에 대한 연구는 전무한 실정이다.

본 연구에서는 cycloheterophyllin의 항노화 효능과 관련되어 섬유아세포의 표지인자인 Collagen, type I, alpha 1과 MMP1, Collagen, type III, alpha 1, SODs, CAT 등의 유전자 발현에 미치는 영향을 확인해 보고, 자외선에 의해 감소된 섬유아세포의 collagen, type I 단백질의 생산과 자외선에 의해 증가된 MMP1 단백질의 생산이 cycloheterophyllin에 의해 회복되는지 입증하고자 한다. 또한 자외선 조사에 의해 변화된 섬유아세포의 항산화 시스템이 cycloheterophyllin에 의해 회복되는 지의 여부를 확인하고자 한다. 이를 통해 cycloheterophyllin의 향후 항노화 화장품 및 바이오 소재로서의 가능성을 제시하고자 한다.

재료 및 방법

실험재료 및 세포배양 – 인간 진피유래 섬유아세포(NHDF; Normal human dermal fibroblasts)는 Lonza(Swiss)에서 구매하여 사용하였으며, 세포배양을 위한 Dulbecco's modified Eagle's medium(DMEM), fetal bovine serum(FBS)는 Welgene(Korea)에서, penicillin/streptomycin은 Invitrogen (USA)에서 구입하여 사용하였다. 실험에 사용된 cycloheterophyllin은 ChemFaces Co.(China; CFN97748, Purity≥98%)에서 구입하였다. 섬유아세포는 37°C로 유지되고 5% CO_2, 100% 습윤상태의 인큐베이터에서 배양하였다.

자외선 조사 – UVA 조사로 섬유아세포의 노화를 유도하기 위해서 다음과 같은 조건으로 UVA를 조사하였다.[16] 섬유아세포가 배양되고 있는 35π 조직배양접시에 phenol red-free DMEM을 1 ml 접종한 후, 자외선 조사장치(BioLink, Vilber Lourmat, France)를 사용하여 5 J/cm^{2}의 UVA를 조사하였다.

세포 생존율 측정 – 세포 생존율은 CCK-8(cell counting kit-8, EZ-Cytox, DoGen, Korea) assay를 이용하였다. 2×10^4개의 섬유아세포를 96 well 조직배양접시에 접종한 후 cycloheterophyllin을 농도 별로 처리하였다. cycloheterophyllin을 농도 별로 처리한 섬유아세포를 24 h 배양한 후 CCK-8 시약을 첨가하여 30 min 동안 5% CO_2, 37°C 인큐베이터에서 배양하였다. ELISA reader(BioTek, USA)를 사용하여 450 nm에서 흡광도를 측정하였으며, 세포를 첨가하지 않고 배지만 넣은 대조군의 흡광도를 기준으로 세포 생존율을 산출하였다.

RNA 추출 및 실시간 유전자 중합효소 연쇄반응(Real-time RT-PCR) – Invitrogen사의 TRIzol Reagent(USA)를 사용하여 RNA를 추출하였다. 추출한 RNA로부터 cDNA의 합성은 Superior Script III Master Mix(Enzynomics, Korea)를 사용하여 합성하였으며, 섬유아세포 표지인자와 항산화 효소의 발현을 측정하기 위하여 Real-time RT-PCR(Applied Biosystems, USA)을 진행하였다. 실험에 사용된 Taqman® Gene expression assay는 Table 1에 표기하였다.

효소결합면역흡착법(ELISA; Enzyme-linked Immunosorbent Assay) – cycloheterophyllin이 Collagen, type I과 MMP1 단백질 생성에 미치는 영향을 알아보기 위하여 섬유아세포를 24 h 동안 37°C CO_2 인큐베이터에서 전 배양한 후, 자외선 조사장치를 통해 5 J/cm^{2}의 UVA를 조사하였다. 조사 후 1 μg/ml 농도의 cycloheterophyllin을 첨가하여 48 h 동안 배양하였다. Procollagen type I C-peptide-ELISA kit(Takara Bio, Japan)와 MMP1-ELISA kit(R&D Systems, USA)를 이용하여 제조사의 프로토콜을 따라 섬유아세포가 분비하는 배양배지 내의 Collagen, type I과 MMP1의 양을 측정하였다.

통계분석 – 통계처리는 Student's T-test법을 이용하여 유의 수준을 0.05($p<0.05$)로 하여 검정하였다.

결과 및 고찰

Cycloheterophyllin 농도별 섬유아세포의 생존율 분석 – 섬유아세포에 대한 cycloheterophyllin의 세포독성에 대한 영향을 확인하기 위하여 CCK-8 assay를 실시하였다. 대조군은 cycloheterophyllin을 처리하지 않았고 시료 처리군은 100, 10, 1 μg/ml, 100, 10 ng/ml 의 농도로 처리하여 세포생존율을 측정하였다(Fig. 1B). 10 μg/ml 이상의 농도를 처리할 때 섬유아세포의 생존율이 유의성있게 감소함을 확인하였다(Fig. 1B). 1 μg/ml의 농도로 처리시에는 섬유아세포의 생존율이 대조군과 비교해 유사함을 확인하여 본 실험에서는 1 μg/ml의 cycloheterophyllin을 처리하여 추가실험을 진행하였다.

자외선 조사와 Cycloheterophyllin 처리에 따른 섬유아세포의 mRNA 발현 – 자외선은 파장에 따라 UVA(장파장, 320~400 nm), UVB(중파장, 290~320 nm), UVC(단파장, 200~290 nm)로 구분된다.[1,3] 본 연구에서는 피부의 진피층까지 침투하여 외인성 노화를 유발하는 UVA를 적용하여 섬유아세포의 노화를 유도하였다. 섬유아세포에 5 J/cm^{2}의

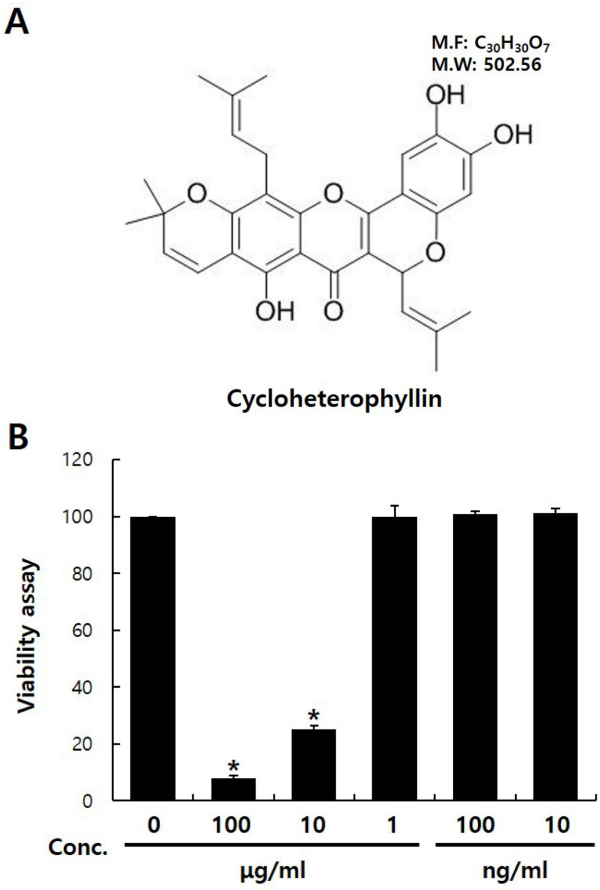

Fig. 1. Cytotoxicity of cycloheterophyllin in dermal fibroblasts. The chemical structure of cycloheterophyllin (A). Dermal fibroblasts (2×10^4 cells) were seeded in 96-well plate and treated indicated concentration of cycloheterophyllin for 24 h. Cell viability was measured by CCK-8 assay. The results are presented as the mean±S.D. of the percentage of control optical density (OD) in triplicate (B). *means compared to control *$p<0.05$

UVA를 한 차례 조사한 후 1 μg/ml의 cycloheterophyllin을 처리하여 섬유아세포가 발현하는 표지인자인 COL1A1, MMP1, COL3A1 유전자의 발현양을 실시간 유전자 중합효소 연쇄반응을 통하여 확인하였다. UVA 조사에 의해 섬유아세포는 COL1A1, COL3A1과 같은 섬유아세포의 표지인자의 발현이 감소하는 반면, MMP1의 발현은 증가한다.[16] UVA 조사 후 cycloheterophyllin을 처리하고 실시간 유전자 중합효소 연쇄반응을 통하여 섬유아세포의 표지인자 발현 정도를 확인한 결과, UVA 처리군 대비 COL1A1의 발현이 2.2배, COL3A1의 발현이 2.56배 가량 증가하는 효과를 보였다(Fig. 2A, C). MMP1의 경우, UVA 처리군 대비 77% 감소하는 효과를 보였다. 이 결과를 통해 cycloheterophyllin은 진피층 세포외기질의 대부분을 차지하는 1, 3형 콜라겐의 생성을 유도하며, 세포외기질의 분해 및 변성을 유도하는 MMP1 효소의 발현을 감소시켜 항노화의 효과가 있는 소재라고 보여진다.

Cycloheterophyllin의 Collagen, Type I 생성 촉진 및 MMP1 생성 감소 효과 – Cycloheterophyllin을 처리하여 COL1A1 유전자의 발현량이 증가된 섬유아세포에서 collagen, type I 단백질의 생성 역시 증가되는지를 확인하기 위해 collagen, type I에 대한 효소결합면역흡착법(ELISA)를 사용하여 단백질 발현여부를 측정하였다(Fig. 3A). 실험결과, UVA 조사에 의해 39% 가량 생성이 감소되었던 collagen, type I이 cycloheterophyllin 처리에 의해 UVA 처리군 대비 61% 가량 증가함을 확인하였다. 또한 cycloheterophyllin 처리에 의해 MMP1 유전자의 발현이 감소된 섬유아세포에서 MMP1 단백질 생성 역시 감소되는지를 확인하기 위해 MMP1에 대한 효소결합면역흡착법을 사용하여 확인하였다. 실험결과, UVA 조사에 의해 57% 가량 생성이 증가되었던 MMP1이 cycloheterophyllin 처리에 의해 UVA 처리군 대비 33% 가량 감소됨을 확인하였다. 이 결과는 COL1A1과 MMP1 유전자 발현에 대한 실시간 유전자 중합효소 연쇄반응의 실험 결과와 동일한 경향성을 지니며, cycloheterophyllin은 유전자의 발현에 영향을 미칠 뿐 아니라 단백질 생성에서도 일관성있는 항노화 효능을 지닌다고 볼 수 있다.

Cycloheterophyllin의 항산화효소 발현에 대한 효과 – 활성산소(ROS)의 생성은 자외선에 의한 MMP1 등의 세포외기질 분해효소의 생성을 유도하는 초기신호로 알려져 있

Table I. Gene name and assay ID number in real-time RT-PCR analysis

Symbol	Gene name	Assay ID
COL1A1	Collagen, type I, alpha 1	Hs00164004_m1
COL3A1	Collagen, type III, alpha 1	Hs00943809_m1
MMP1	Matrix metallopeptidase 1 (interstitial collagenase)	Hs00899658_m1
SOD1	Superoxide dismutase 1, soluble	Hs00533490_m1
SOD2	Superoxide dismutase 2, mitochondrial	Hs00167309_m1
SOD3	Superoxide dismutase 3, extracellular	Hs00162090_m1
CAT	Catalase	Hs00156308_m1
GAPDH	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	43333764F

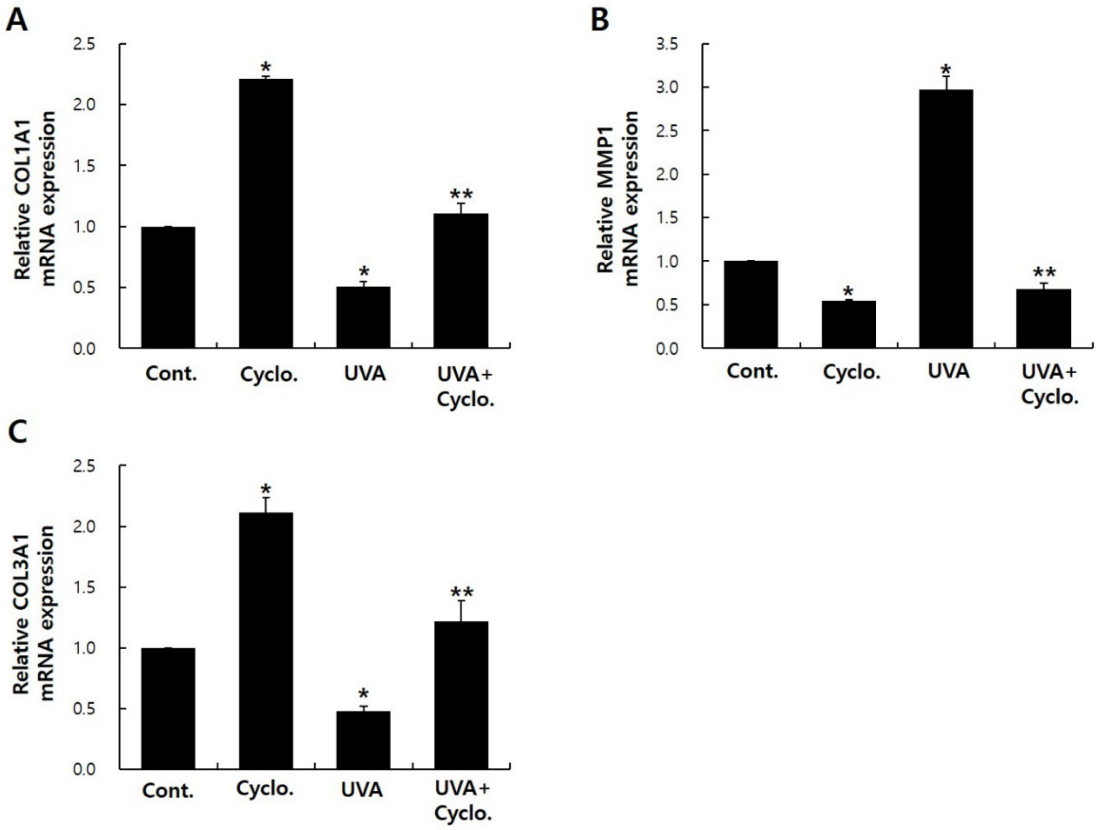

Fig. 2. Characterization of cycloheterophyllin treatment on UVA-irradiated dermal fibroblasts. Real-time RT-PCR analysis of the dermal fibroblast markers, COL1A1 (A), MMP1 (B) and COL3A1 (C). Values represent the mean ± S.D. of three independent experiments. *means compared to control, **means compared to UVA-irradiated condition *, **p<0.05

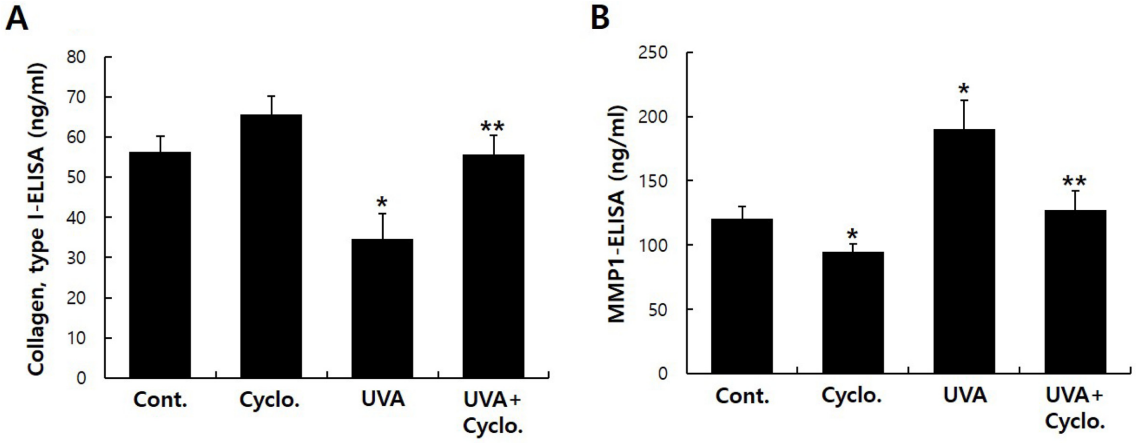

Fig. 3. Effects of cycloheterophyllin on collagen, type I and MMP1 protein synthesis in dermal fibroblasts. Dermal fibroblasts were seeded in 60 mm culture dish, treated with cycloheterophyllin for 48 h. And medium of the cell were collected and analyzed for collagen, type I (A) or MMP1 (B)-ELISA. The data represent the mean ± S.D. of three independent experiments. *means compared to control, **means compared to UVA-irradiated condition *, **p<0.05

다.[6] cycloheterophyllin은 강력한 항산화 효과가 있다고 알려져 있기 때문에 자외선 처리에 의해 변화하는 항산화효소의 발현을 조절하는지의 여부를 확인하기 위하여 본 실험을 진행하였다.[13,15] 본 실험에서 섬유아세포에 UVA를 조사한 후 cycloheterophyllin을 처리하고 항산화효소로 알려진 SOD1, SOD2, SOD3, CAT 유전자의 발현을 실시간 유

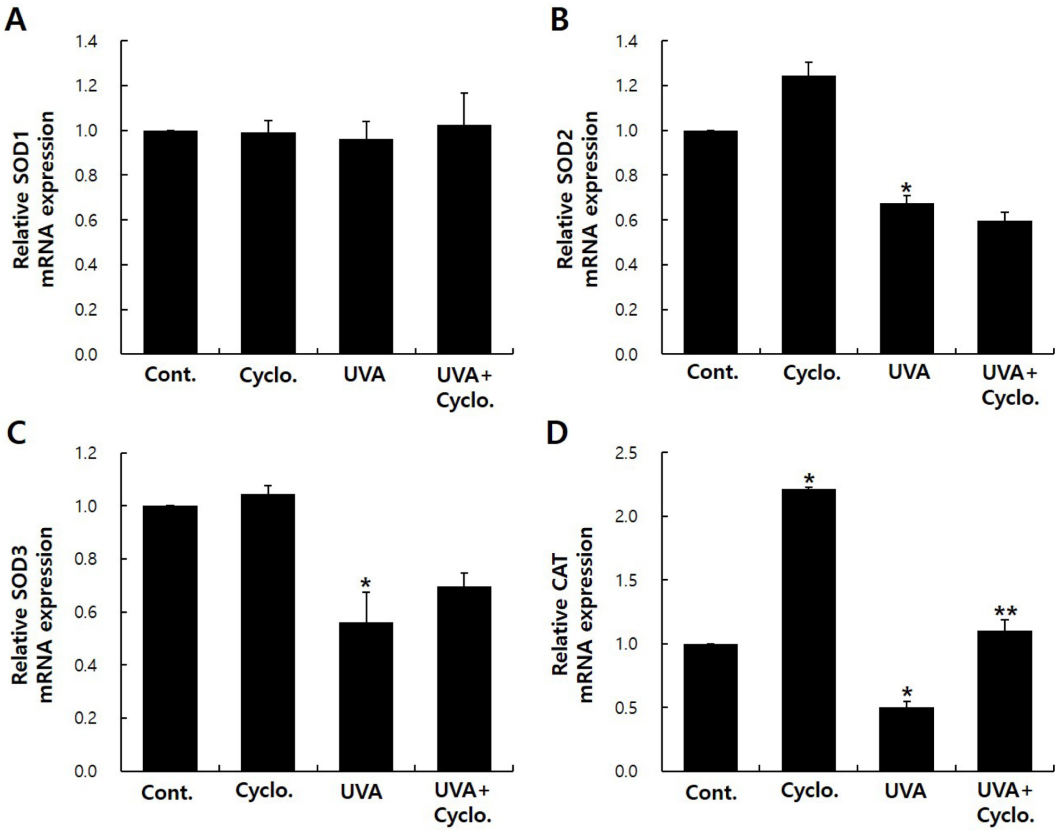

Fig. 4. Antioxidant enzyme expression of cycloheterophyllin treatment on UVA-irradiated dermal fibroblasts. Real-time RT-PCR analysis of the representative antioxidative enzyme markers, SOD1 (A), SOD2 (B), SOD3 (C) and CAT (D). The graphs are shown as the mean±S.D. of three independent experiments. *means compared to control, **means compared to UVA-irradiated condition *, **p<0.05

전자 중합효소 연쇄반응으로 확인하였다. 포유동물은 3가지의 이형 SOD 효소(SOD1[CuZnSOD]; SOD2[MnSOD]; SOD3[ecSOD])를 가지고 있다고 알려져 있다. SOD1은 세포질에 존재하며 구리와 아연을 조효소로 하여 항산화를 유도하는 효소이며, SOD2는 미토콘드리아에 주로 존재하며 망간을 조효소로 하는 항산화효소이며, SOD3는 세포 외로 분비되어 구리와 아연을 조효소로 하는 항산화효소로 알려져 있다. 이들 SODs는 superoxide($O_2^{\bullet-}$)를 과산화수소로 변환하는 역할을 하여 catalase와 함께 생체 내 생성되는 과도한 활성산소를 제거한다. Catalse 효소는 SODs에 의해 생성된 과산화수소를 물과 산소로 환원하는 항산화효소이다.[17] UVA에 의해 SOD2, SOD3, CAT 유전자의 발현이 유의적으로 감소하였고 여기에 cycloheterophyllin을 처리하게 되면 CAT 유전자가 특이적으로 그 발현이 UVA 처리군 대비 2.2배 증가함을 확인할 수 있다(Fig. 4D). 이는 UVA 조사가 섬유아세포의 CAT 유전자 발현을 감소시키지만 cycloheterophyllin이 유전자의 발현을 회복시킴을 보여주며 cycloheterophyllin이 지닌 항산화 효능은 섬유아세포 내에서 CAT 효소에 의한 효능임을 확인할 수 있었다.

결 론

일상생활에서 자외선은 비타민 D 합성, 유해균의 살균작용 등의 유익한 기능이 있으나, 또 다른 측면에서는 염증, 주름생성, 색소침착, 탄력저하, 피부홍반 등의 증상을 유발하고, 활성산소종(ROS)의 연쇄 반응을 통해 노화를 유도한다.[3,18] 또한 자외선과 같은 외인적 요인에 의한 노화는 인체 내 존재하는 구성세포의 기능저하 혹은 감소에 의해 정상적인 기능을 하는 조직으로의 재생, 회복을 하지 못하게 된다.[19,20]

본 연구를 통해 cycloheterophyllin을 섬유아세포에 처리할 적절한 농도를 확인할 수 있었다. 1 μg/ml의 농도에서는 세포의 생존율에 영향을 미치지 않음을 Fig. 1에서 확인하였다. COL1A1과 COL3A1의 유전자 발현 측정과 collagen, type I 단백질 발현 측정에서 cycloheterophyllin이 UVA에 의해 감소된 섬유아세포의 표지인자 발현을 유의성 있게 회복시키는 결과를 보여주었다(Fig. 2, 3). 반면 UVA에 의해 증가된 MMP1의 유전자 및 단백질의 발현은 cycloheterophyllin에 의해 감소되는 결과를 나타내었다. 추가적으로 cycloheter-

ophyllin이 MMP1 등의 세포외기질 분해효소의 활성을 유도하는 활성산소를 조절하는 항산화효소인 CAT를 증가시킴을 확인하였다(Fig. 4). 이러한 결과 바탕으로 cycloheterophyllin이 새로운 피부 노화개선 후보물질로서의 가능성을 보여준다.

Cycloheterophyllin이 UVA에 의한 피부 노화를 개선하는 효과를 확인한 결과는 본 연구가 최초로, 추후 화장품 소재에 실질적으로 응용이 될 수 있고, 피부 노화를 예방할 수 있는 가능성을 제시한 결과라고 사료된다. 추가적으로 cycloheterophyllin이 어떠한 신호전달 기전으로 자외선에 의해 노화된 섬유아세포를 개선하는지에 대해 추가적인 연구와 심도있는 임상연구가 필요할 것으로 보인다.

인용문헌

1. Lee, H. Y., Kim, K. J. and Kim, Y. S. (2007) Skin science, Gunja Publishing, pp. 20-24, Seoul.
2. Yoon, Y. M., Bae, S. H., An, S. K., Choe, Y. B., Ahn, K. J. and An, I. S. (2013) Effects of ultraviolet radiation on the skin and skin cell signaling pathways. *Kor. J. Aesthet. Cosmetol.* **11**: 417-426.
3. 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. Enthnopharmacol*. **137**: 427-433.
4. Gilchrest, B. A. (1996) A review of skin ageing and its medical therapy. *Br. J. Dermatol*. **135**: 867-875.
5. Chung, J. H., Seo, J. Y., Lee, M. K., Eun, H. C., Lee, J. H,, Kang, S., Fisher, G. J. and Voorhees, J. J. (2002) Ultraviolet modulation of human macrophage metalloelastase in human skin in vivo. *J. Invest. Dermatol*. **119**: 507-512.
6. Brenneisen, P., Sies, H. and Scharffetter-Kochanek, K. (2002) Ultraviolet-B irradiation and matrix metalloproteinases: from induction via signaling to initial events. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. **973**: 31-43.
7. Assefa, Z., Van, Laethem A., Garmyn, M. and Agostinis, P. (2005) Ultraviolet radiation-induced apoptosis in keratinocytes: on the role of cytosolic factors. *Biochim. Biophys. Acta.* **1755**: 90-106.
8. Bickers, D. R. and Athar, M. (2006) Oxidative stress in the pathogenesis of skin disease. *J. Invest. Dermatol*. **126**: 256-275.
9. Moysan, A., Marquis, I., Gaboriau, F., Santus, R., Dubertret, L. and Morliere, P. (1993) Ultraviolet A-induced lipid peroxidation and antioxidant defense systems in cultured human skin fibroblasts. *J. Invest. Dermatol.* **100**: 692-698.
10. Poswig, A., Wenk, J., Brenneisen, P., Wlaschek, M., Hommel, C., Quel, G., Faisst, K., Dissemond, J., Briviba, K., Krieg, T. and Scharffetter-Kochanek, K. (1999) Adaptive antioxidant response of manganese-superoxide dismutase following repetitive UVA irradiation. *J. Invest. Dermatol*. **112**: 13-18.
11. Lin, C. N., Lu, C. M., Lin, H. C., Fang, S. C., Shieh, B. J. and Hsu, M. F. (1996) Novel antiplatelet constituents from *Formosan moraceous* plants. *Journal of Natural Products* **59**: 834-838.
12. Jantan, I., Mohd, Yasin. Y. H., Jamil, S., Sirat, H. and Basar, N. (2010) Effect of prenylated flavonoids and chalcones isolated from *Artocarpus* species on platelet aggregation in human whole blood. *Journal of Natural Medicines* **64**: 365-369.
13. Wang, J. P., Raung, S. L., Tsao, L. T., Hsu, M. F. and Lin, C. N. (1997) Blockade of protein kinase C is involved in the inhibition by cycloheterophyllin of neutrophil superoxide anion generation. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* **355**: 551-558.
14. Ko, F. N., Cheng, Z. J., Lin, C. N. and Teng, C. M. (1998) Scavenger and antioxidant properties of prenylflavones isolated from *Artocarpus heterophyllus*. *Free Radical Biology & Medicine* **25**: 160-168.
15. Huang, C. H., Li, H. J., Wu, N. L., Hsiao, C. Y., Lin, C. N., Chang, H. H. and Hung, C. F. (2016) Photoprotective effects of cycloheterophyllin against UVA-induced damage and oxidative stress in human dermal fibroblasts. *PloS One* **11**: e0161767.
16. Shim, J. H. (2017) Anti-aging effects of P7C3 in UVA-irradiated human dermal fibroblasts. *Asian Journal of Beauty and Cometology* **15**: 45-53.
17. Fukai, T. and Ushio-Fukai, M. (2011) Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases. *Antioxid Redox Signal* **15**: 1583-1606.
18. 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. Invest. Dermatol*. **105**: 285-290.
19. Kirkwood, T. B. (2005) Understanding the odd science of aging. *Cell.* **120**: 437-447.
20. Jones, D. L. and Rando, T. A. (2011) Emerging models and paradigms for stem cell ageing. *Nat. Cell Biol*. **13**: 506-512.

(2019. 10. 8 접수; 2019. 11. 18 심사;
2019. 11. 22 게재확정)