

LPS로 유도한 마우스의 급성신경염증에 대한 톱니모자반(*Sargassum serratifolium*) 추출물의 효과

최민우 · 김형락 · 이형곤¹ · 김재일*

부경대학교 식품영양학과, ¹산안토니오텍사스주립대학교 생물학과

Effect of a *Sargassum serratifolium* Extract on Neuroinflammation Induced by Lipopolysaccharides in Mice

Min-Woo Choi, Hyeung-Rak Kim, Hyung-Gon Lee¹ and Jae-Il Kim*

Department of Food Science and Nutrition, Pukyong National University, Busan 48513, Korea

¹Department of Biology, University of Texas at San Antonio, Texas 78249, U.S.A.

The common hallmark of several neurodegenerative disorders, including Alzheimer's disease (AD), is the presence of chronic neuroinflammation, which contributes to the loss of neuronal structure and function. This study investigated the effects of an ethanolic extract of *Sargassum serratifolium* (SSE) in a lipopolysaccharides (LPS)-induced murine neuroinflammation model. Mice were administered SSE (100 mg/kg body weight) or vehicle for 5 days by oral gavage, and then treated with LPS or saline by intraperitoneal injection. Thereafter, the brain tissues were collected, and the expression of pro-inflammatory cytokines was analyzed by quantitative real-time RT-PCR. There was a marked increase in the spleen weight index in the LPS-treated groups, which indicated the induction of acute systemic inflammation. Based on significant increases in the levels of IL-1 and IL-6 expression, the induction of neuroinflammation was also evident in the cortex and hippocampus of the LPS-treated groups. The overall expression of IL-1 and IL-6 was decreased slightly by SSE administration, compared with the LPS group, and a marked change in IL-1 was observed in the cortex of the SSE-treated (SSE/LPS) group. These results suggest that SSE has potential as an anti-neuroinflammatory nutraceutical.

Key words: Neurodegenerative disorders, Neuroinflammation, Brown seaweeds, *Sargassum serratifolium*, Lipopolysaccharides

서론

알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD), 프리온질환(prion diseases), 파킨슨병(Parkinson's disease), 근위축성측색경화증(amyotrophic lateral sclerosis)과 같은 주요 퇴행성신경질환(neurodegenerative disorders)의 공통적인 병리학적 특성은 신경세포의 소실(neuronal loss) 및 활성화된 미세아교세포(activated microglia)가 존재한다는 것이다(Soto, 2003). 중추신경계에 상주하는 대식세포(macrophages)인 미세아교세포의 활성화는 신경염증(neuroinflammation)의 주요 특성이며, 그 분포가 퇴행성신경질환의 병리학적 병변부위에서 관찰됨으로

써 이들 질환의 발병에 관여하는 것으로 알려져 있다(McGeer et al., 2016; Molteni and Rossetti, 2017; Schain and Kreis, 2017).

미세아교세포는 내인성 및 외인성 자극에 의해 활성화되면 interleukin (IL)-1 β , IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α)와 같은 염증촉진성 cytokines과 nitric oxide를 포함하는 유리라디칼(free radical)을 생성함으로써 염증반응에 관여한다(Molteni and Rossetti, 2017; Schain and Kreis, 2017). 이러한 염증반응은 손상 및 자극에 대해 숙주(host)를 보호하기 위한 중요한 방어기전이고 일시적인 반응이다. 그러나 그 원인이 완전히 제거되지 않으면 지속적인 염증응답이 생길 수 있고, 그러한 만

*Corresponding author: Tel: +82. 51. 629. 5849 Fax: +82. 51. 629. 5842

E-mail address: jikim@pknu.ac.kr



This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

<https://doi.org/10.5657/KFAS.2019.0081>

Korean J Fish Aquat Sci 52(1), 81-86, February 2019

Received 15 February 2019; Revised 21 February 2019; Accepted 21 February 2019

저자 직위: 최민우(대학원생), 김형락(교수), 이형곤(교수), 김재일(교수)

성적인 염증이 지속될 경우 숙주조직의 손상이 축적될 수 있다(Molteni and Rossetti, 2017; Schain and Kreisl, 2017). 상기의 주요 퇴행성신경질환들의 경우 비정상적인 단백질응집물(protein aggregates)이 관찰되는 것이 그 특징이고, 이러한 비정상적인 단백질응집물들은 뇌조직의 만성적인 염증반응을 유발함으로써 신경세포 소실을 유발하는 것으로 알려져 있다(Soto, 2003; Schain and Kreisl, 2017). 실험적으로 *in vitro* 및 *in vivo* 동물모델에서 이들 단백질응집물에 의해 신경염증이 유발되는 것이 알려져 있고, 알츠하이머병 및 프리온질환과 같은 환자 뇌조직의 병변부위에서 이들 단백질응집물과 염증촉진성 매개체들이 함께 분포함으로써 신경염증의 병인적 역할이 중요시되고 있다(Soto, 2003; Molteni and Rossetti, 2017; Schain and Kreisl, 2017). 따라서 현재까지 뚜렷한 치료방법이 없는 주요 퇴행성신경질환의 발병을 예방 또는 지연시키기 위해서는 과도한 만성적인 신경염증을 억제할 수 있는 방법의 개발이 시급하다고 할 수 있다.

모자반속(*Sargassum*)은 모자반과(*Sargassaceae*)에 속하는 갈조류의 하나로 한국과 중국에서 식품 및 전통약물로서 오랫동안 사용되어왔고, meroterpenoids, phlorotannins, fucoxanthins, fucosterols과 같은 다양한 생리활성 화합물을 함유하고 있는 것으로 알려져 있다(Liu et al., 2012). 톱니모자반(*Sargassum serratifolium*)은 한국과 일본의 연안에 광범위하게 서식하고 있고, 형태학적으로 줄기 가장자리에 끝이 가시형태를 가지고 있다는 것이 특징이다(Oak and Lee, 2006). 최근 톱니모자반의 추출물 및 함유 화합물들을 이용한 *in vivo* 및 *in vitro* 연구에서 다양한 생리활성들이 보고되었는데, 항암(anti-cancer) (Kang et al., 2015), 미백(hypopigmentation) (Azam et al., 2018), 항산화(anti-oxidant) (Lim et al., 2018; 2019), 항염증(anti-inflammatory) (Gwon et al., 2015; 2017; 2018; Jung et al., 2015; 2017), 간보호(hepatoprotective) (Lim et al., 2018), 신경보호(neuroprotective) (Oh et al., 2016; Choi et al., 2017; Seong et al., 2017)와 같은 활성들이 확인되었다. 이러한 톱니모자반에는 사가크로메놀(Sargachromenol, SCM), 사가퀴노익산(Sargaquinoic acid, SQA), 사가하이드로퀴노익산(Sargahydroquinoic acid, SHQA)과 같은 meroterpenoids가 고농도로 함유되어 있고(Gwon et al., 2015), 이들 세 화합물들의 공통적인 특성은 모두 항산화(Lim et al., 2018; 2019) 및 항염증(Gwon et al., 2015; 2017; 2018; Jung et al., 2015; 2017) 활성을 나타냄으로써 톱니모자반의 주요 활성성분으로 확인되었다. 퇴행성신경질환과 관련된 연구로는 베타-아밀로이드(β -amyloid) 단백질 생성억제에 대한 활성이 보고되어 있지만(Choi et al., 2017; Seong et al., 2017), 신경염증과 관련된 활성은 불분명하다. 따라서, 본 연구에서는 마우스에 lipopolysaccharides (LPS)를 주입하여 급성신경염증을 유발하고, 이들 동물에 톱니모자반 주정추출물(ethanolic extract of *S. serratifolium*, SSE)을 투여하여 그 억제효과를 구명하고자 하였다.

재료 및 방법

실험재료

Poly (ethylene glycol)-400 (PEG-400), phosphate-buffered saline (PBS), 2,2,2-tribromoethanol (avertin), LPS는 Sigma-Aldrich (St Louis, MO, USA)에서 구매하였고, dimethyl sulfoxide (DMSO)는 Life Sciences (Tewksbury, MA, USA)에서 구매하였다. RNA 추출을 위한 TRIzol 시약은 Invitrogen (Carlsbad, CA, USA)에서, tert-amyl alcohol (2-methyl-2-butanol)은 Fisher Scientific (Pittsburgh, PA, USA)에서 각각 구매하였다, High Capacity cDNA Reverse Transcription Kits and RNase Inhibitor와 PowerUp™ SYBR™ Green Master Mix는 Applied Biosystems (Beverly, MA, USA)에서 구매하였다.

톱니모자반 주정추출물(SSE) 시료의 제조

톱니모자반(*S. serratifolium*)은 이전의 보고(Gwon et al., 2015; Jung et al., 2015; Choi et al., 2017)의 방법에 따라 처리하였다. 2016년 5월에 부산기장에서 채취하였고, 종의 확인은 부경대학교 생태공학과 최창근 교수가 수행하였다. 톱니모자반은 자연건조한 후 분쇄하였고, 분말 50 g에 10배 양의 주정(95% 에탄올)을 넣고 70°C에서 4시간 2회 반복하여 환류냉각 추출하였다. 이후 진공회전농축기로 40°C에서 주정을 제거한 후, 추출된 잔사로 추출물을 얻었다. 이렇게 얻은 톱니모자반 주정추출물(SSE)은 사용 전까지 -20°C 냉동고에 보관하였다. 이전 연구들에서 SSE에 함유된 주요 성분은 사가하이드로퀴노익산(sargahydroquinoic acid, SHQA), 사가퀴노익산(sargaquinoic acid, SQA), 사가크로메놀(sargachromenol, SCM)로 밝혀졌으며, 이들 화합물은 주정추출물의 45-48%를 차지하고 그 중에서 SHQA의 함량이 가장 높은 것으로 확인되었다(Jung et al., 2017; Lim et al., 2018).

동물실험, 경구투여, LPS에 의한 급성신경염증의 유도

실험동물은 12주령의 암컷 C57BL/6J 마우스(9마리)를 Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME, USA)에서 구입하였다. 일주일의 적응기간 뒤 3마리씩 무작위로 세 그룹으로 나누고, 각각 Control, LPS군, SSE/LPS군으로 할당하였다.

SSE는 DMSO에 녹인 후 vehicle (25% DMSO/75% PEG-400)에 최종농도를 맞추어서 경구투여 시료를 제조하였고(Gerenu et al., 2015), SSE/LPS군을 대상으로 체중 kg당 100 mg의 농도로 5일간 경구투여(oral gavage)하였다. 이 기간 동안 Control 및 LPS군은 동일한 양의 vehicle을 경구투여하였다. LPS에 의한 급성신경염증은 Jo et al. (2017)의 방법에 따라 5일째 최종 투여한 이후 2시간 뒤에 LPS (5 mg/kg body weight)를 LPS와 SSE/LPS군에 복강투여하여 유도하였다. Control의 경우 동일한 양의 PBS를 투여하였다. 4시간 이후 avertin 용액

(250-500 mg/kg body weight)으로 안락사시키고 뇌조직을 적출하여 대뇌피질(cerebral cortex)과 해마(hippocampus) 부위를 분리해서 -80℃에 보관하였다. 또한 이들 마우스의 비장(spleen)을 적출하여 무게를 측정하고, 체중대비 비장의 무게(spleen weight index)를 계산하였다. 이상의 동물실험은 샌안토니오 텍사스주립대학교(University of Texas at San Antonio)의 동물실험윤리위원회(Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC)의 규정에 따라 수행하였다.

Quantitative Real-Time RT-PCR에 의한 염증성 cytokine 유전자 발현의 분석

TRIzol 용액(Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)을 이용하여 대뇌피질 및 해마 조직으로부터 total RNA를 추출하였다. Total RNA (400 ng)을 사용하여 high capacity cDNA reverse transcription kits (Applied Biosystems, Beverly, MA, USA)로 제조사의 방법에 따라 cDNA를 합성하였다. 합성된 cDNA (10 ng)를 PowerUp™ SYBR™ green master mix (Applied Biosystems, Beverly, MA, USA), 표적유전자 특이적인 primers를 사용하여 real-time PCR을 수행하였다. 유전자 발현량의 비교는 상대적인 비교를 위해 $\Delta \Delta Ct$ 방법을 이용하였으며(Choi et al., 2017), real-time PCR에 이용된 각 primers의 염기서열은 Table 1에 나타내었다.

통계 처리

분석결과는 평균값 및 표준편차(mean \pm SD)를 계산하여 나타내었고, 실험군 간의 유의성 검증은 Student's t-test로 검증하였다.

Table 1. Primers used for quantitative real-time RT-PCR analysis

Gene	Sense	Antisense
GAPDH	5'-AGGTCGGTGTGAACGGATTTG-3'	5'-TGTAGACCATGTAGTTGAGGTCA-3'
IL-1 β	5'-CCAAGCAACGACAAAATACCC-3'	5'-GTTGAAGACAAACCGTTTTTCC-3'
IL-6	5'-AGTTGCCTTCTTGGGACTGA-3'	5'-TCCACGATTTCCAGAGAAC-3'
TNF- α	5'-ATGGCCTCCCTCTCAGTTC-3'	5'-TTGGTGGTTTGCTACGACGTG-3'

GAPDH, glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase; IL-1 β , interleukin-1 β ; IL-6, interleukin-6; TNF- α , tumor necrosis factors- α .

Table 2. Body weight change and spleen weight index in C57BL/6J mice treated with or without ethanolic extract of *Sargassum serratifolium* (SSE) followed by lipopolysaccharides (LPS)

Groups	Body weight (g)		Spleen weight (g)	Spleen weight index
	Day 1	Day 5		
Control	20.0 \pm 1.0	21.1 \pm 1.2	0.067 \pm 0.006	3.17 \pm 0.17
LPS	19.8 \pm 1.6	20.6 \pm 1.1	0.084 \pm 0.009*	4.11 \pm 0.66*
SSE/LPS	19.3 \pm 1.4	19.5 \pm 1.4	0.089 \pm 0.006**	4.44 \pm 0.26**

Data are expressed as mean \pm SD (n=3). SSE or vehicle only was administered by oral gavage in mice for 5 days. On day 5, the mice were sacrificed after 4 h of intraperitoneal injection of LPS (5 mg/kg body weight) or PBS. The spleens from mice were isolated and weighed, and spleen weight index were calculated as organ weight (mg) per gram (g) of mouse body weight. *P<0.05 and **P<0.01 compared to control group.

결과 및 고찰

본 연구에서는 신경염증에 대한 톱니모자반 주정추출물(SSE)의 효과를 알아보기 위해서 마우스에 LPS를 투여하여 급성신경염증을 유발한 모델을 이용하였다. 이러한 LPS 투여에 의한 신경염증모델은 약물 및 천연물, nutraceutical을 포함하여 다양한 화합물들의 생리활성 및 신호전달기전 구명을 위한 모델로서 널리 이용되고 있다(Catorce and Gevorkian, 2016). LPS 투여에 의해 미세아교세포 및 성상아교세포(astrocytes)의 활성화뿐만 아니라 cyclooxygenase-2 (COX-2), inducible nitric oxide synthase (iNOS)와 같은 염증매개 효소 및 염증 촉진성 cytokines들의 발현이 뇌에서 유도되는 것으로 알려져 있다(Qin et al., 2007; Erickson and Banks, 2011; Jo et al., 2017). 이외에 LPS를 처리한 알츠하이머병 동물모델에서 세포내 amyloid precursor protein (APP) 및 β -amyloid, 과인산화된(hyperphosphorylated) tau 단백질의 축적이 증가할 뿐만 아니라 기억력결핍이 악화되는 것이 확인되었다(Sheng et al., 2003; Kitazawa et al., 2005). APP, β -amyloid 그리고 hyperphosphorylated tau는 알츠하이머병의 환자의 뇌조직에서 관찰되는 병리학적인 특징들이다(McGeer et al., 2016). 따라서 LPS-투여에 의한 신경염증모델은 퇴행성신경질환 예방물질의 활성을 분석하기 위한 좋은 모델이라고 할 수 있다.

먼저 SSE를 5일 동안 경구투여하였고 마지막 날 LPS를 투여하여 신경염증을 유도하였다. 각 실험군의 체중변화 및 비장의 무게를 Table 2에 나타내었다. 세 군 모두 투여 첫날과 비교하여 5일째 1g 내외의 체중증가는 있었으나 유의적인 변화는

Table 3. Gene expression profile of pro-inflammatory cytokines in the brains of C57BL/6J mice treated with or without ethanolic extract of *Sargassum serratifolium* (SSE) followed by lipopolysaccharides (LPS)

Brain regions	Groups	Genes		
		IL-1 β	IL-6	TNF- α
Cortex	Control	1.04 \pm 0.39	1.00 \pm 0.12	ND ¹
	LPS	14.30 \pm 2.48**	76.88 \pm 26.26*	ND
	SSE/LPS	7.20 \pm 3.41* ^a	47.21 \pm 18.74*	ND
Hippocampus	Control	1.02 \pm 0.30	1.05 \pm 0.39	ND
	LPS	19.53 \pm 7.96*	66.19 \pm 9.03**	ND
	SSE/LPS	12.20 \pm 4.09*	45.97 \pm 25.59*	ND

Gene expression levels were determined by reverse transcription followed by real-time PCR and were normalized with the housekeeping gene glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH). The transcription levels were analyzed after 4 h of intraperitoneal injection of LPS (5 mg/kg body weight) or PBS. Data (mean \pm SD, n=3) are expressed relative to control group. IL-1 β , interleukin-1 β ; IL-6, interleukin-6; TNF- α , tumor necrosis factor- α . ¹ND, not detected. *P<0.05 and **P<0.01 compared to control group; ^aP<0.05 compared

없었고, 또한 vehicle만을 투여한 대조군 및 LPS군과 비교하여 SSE 투여군(SSE/LPS)의 체중도 뚜렷한 차이가 없었다. LPS를 투여했을 때 급성전신염증의 유도는 비장중량지수(spleen weight index)를 비교함으로써 분석할 수 있다(Li et al., 2016; Wang et al., 2017). Table 2에 나타난 것과 같이 비장(spleen)의 무게뿐만 아니라 비장중량지수가 LPS 처리에 의해 현저하게 증가된 것이 확인되었다. 이는 비장 백혈구의 급격한 증가를 나타내는 것으로, LPS 투여에 의해 급격한 전신염증이 유도됨을 의미하는 것이다.

앞에서 언급했듯이 LPS 투여에 의한 신경염증은 이전 여러 보고들에서 확인되었다(Qin et al., 2007; Erickson and Banks, 2011, Jo et al., 2017). 본 실험에서는 퇴행성신경변화에 취약한 뇌조직인 대뇌피질(cortex)과 해마(hippocampus) 영역에서 염증촉진성 cytokines의 발현수준을 real-time quantitative RT-PCR 방법으로 비교분석하였고 그 결과는 Table 3에 나타내었다. 두 뇌조직 모두에서 LPS 투여에 의해 IL-1 β 및 IL-6의 발현이 현저하게 증가하였고(P<0.05-P<0.01), 그 증가폭은 IL-6에서 더 큰 것으로 나타났다. 이들의 cytokines의 발현수준은 SSE 투여(SSE/LPS군)에 의해 감소하는 경향을 보였고, 대뇌피질의 경우 IL-1 β 발현양이 유의적으로 감소를 확인할 수 있었다(P<0.05). 이러한 결과에서 SSE에 의한 신경염증의 억제 효과를 확인할 수 있었다.

LPS 투여에 의한 신경염증유발 모델은 다양한 형태로 이루어지고 있다. LPS 투여 농도 및 횟수, 마우스의 종류, LPS 투여 이후 동물을 희생시킬 때까지의 시간 등 여러 형태의 조합이 있고, 각각의 실험조건에 따라 신경염증의 결과는 조금씩 차이가 있는 것으로 알려져 있다(Catorce and Gevorkian, 2016). 본 연구와 동일한 조건 하에서 수행된 연구(Jo et al., 2017)에서, LPS 투여 이후의 시간에 따른 염증성 cytokines의 발현수준의 변화를 분석하였을 때, IL-1 β 및 IL-6 두 가지 모두 2시간째에 가장 높게 발현되고, 이후 6시간째에는 점차 감소하여 12시간 이후

부터는 검출되지 않는 것으로 확인되었다. 본 연구에서는 LPS 투여 이후 4시간 째에 뇌조직을 분리하여 분석하였다. 이 시간대는 뇌조직의 급격한 cytokines 발현증가가 계속 높게 유지되는 시간이라고 볼 수 있고, 따라서 SSE의 극적인 효과를 확인하기는 어려운 조건일 수도 있었을 것으로 판단된다. 향후 연구에서는 보다 다양한 시간대별 발현의 차이를 비교분석하는 연구를 수행하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

주요 퇴행성신경질환의 공통적인 특성은 뇌조직에 단백질응집물이 존재한다는 것이다(Soto C, 2003; Schain and Kreisl, 2017). 알츠하이머병의 경우 β -amyloid, 프리온질환의 경우 비정상적인 prion protein, 파킨슨병의 경우 α -synuclein과 같은 단백질로 이루어진 비정상적인 응집물이 관찰되고, 이러한 특성에서 각 질환들의 발병의 주요 원인물질로 알려져 있다. 이들 단백질응집물은 뇌조직에서 신경염증을 유발하는 원인물질로 작용할 수 있고, 지속적으로 축적되어 만성적인 염증을 유발함으로써 신경세포 소실에 영향을 미칠 수 있다(Soto, 2003; Schain and Kreisl, 2017). 따라서 본 연구에서 확인된 SSE의 항신경염증효과는 주요 퇴행성신경질환의 예방 혹은 치료를 위한 천연해조류성분의 이용가능성을 제시하는 기초자료로 이용될 수 있을 것이다.

사 사

이 논문은 부경대학교 자율창의학술연구비(2017년)에 의하여 연구되었음.

References

- Azam MS, Kwon M, Choi J and Kim HR. 2018. Sargaquinic acid ameliorates hyperpigmentation through cAMP and ERK-mediated downregulation of MITF in α -MSH-stimulated B16F10 cells. *Biomed Pharmacother* 104, 582-589. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.083>.

- Catorce MN and Gevorkian G. 2016. LPS-induced murine neuroinflammation model: Main features and suitability for pre-clinical assessment of nutraceuticals. *Curr Neuropharmacol* 14, 155-164. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666151204122017>.
- Choi MW, Jung CG, Kim HR and Kim JI. 2017. Effect of *Sargassum serratifolium* extracts on β -amyloid production. *Korean J Fish Aquat Sci* 50, 085-091. <https://doi.org/10.5657/KFAS.2017.0085>.
- Erickson MA and Banks WA. 2011. Cytokine and chemokine responses in serum and brain after single and repeated injections of lipopolysaccharide: multiplex quantification with path analysis. *Brain Behav Immun* 25, 1637-1648. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.06.006>.
- Gerenu G, Liu K, Chojnacki JE, Saathoff JM, Martínez-Martín P, Perry G, Zhu X, Lee HG and Zhang S. 2015. Curcumin/melatonin hybrid 5-(4-hydroxy-phenyl)-3-oxo-pentanoic acid [2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amide ameliorates AD-like pathology in the APP/PS1 mouse model. *ACS Chem Neurosci* 6, 1393-1399. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.5b00082>.
- Gwon WG, Joung EJ, Kwon MS, Lim SJ, Utsuki T and Kim HR. 2017. Sargachromenol protects against vascular inflammation by preventing TNF- α -induced monocyte adhesion to primary endothelial cells via inhibition of NF- κ B activation. *Int Immunopharmacol* 42, 81-89. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.11.014>.
- Gwon WG, Joung EJ, Shin T, Utsuki T, Wakamatsu N and Kim HR. 2018. Meroterpenoid-rich fraction of the ethanol extract from *Sargassum serratifolium* suppresses TNF- α -induced monocytes adhesion to vascular endothelium and vascular inflammation in high cholesterol-fed C57BL/6J mice. *J Funct Foods* 46, 384-393. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.05.013>.
- Gwon WG, Lee B, Joung EJ, Choi MW, Yoon N, Shin T, Oh CW and Kim HR. 2015. Sargaquinoic acid inhibits TNF- α -induced NF- κ B Signaling, thereby contributing to decreased monocyte adhesion to human umbilical vein endothelial cells. *J Agric Food Chem* 63, 9053-9061. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b04050>.
- Jo M, Kim JH, Song GJ, Seo M, Hwang EM and Suk K. 2017. Astrocytic orosomucoid-2 modulates microglial activation and neuroinflammation. *J Neurosci* 37, 2878-2894. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2534-16.2017>.
- Joung EJ, Gwon YG, Shin T, Jung BM, Choi JS and Kim HR. 2017. Anti-inflammatory action of the ethanolic extract from *Sargassum serratifolium* on lipopolysaccharide-stimulated mouse peritoneal macrophages and identification of active components. *J Appl Phycol* 29, 563-573. <https://doi.org/10.1007/s10811-016-0954-9>.
- Joung EJ, Lee B, Gwon WG, Shin T, Jung BM, Yoon NY, Choi JS, Oh CW and Kim HR. 2015. Sargaquinoic acid attenuates inflammatory responses by regulating NF- κ B and Nrf2 pathways in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 cells. *Int Immunopharmacol* 29, 693-700. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.09.007>.
- Kang CW, Park MS, Kim NH, Lee JH, Oh CW, Kim HR and Kim GD. 2015. Hexane extract from *Sargassum serratifolium* inhibits the cell proliferation and metastatic ability of human glioblastoma U87MG cells. *Oncol Rep* 34, 2602-2608. <https://doi.org/10.3892/or.2015.4222>.
- Kitazawa M, Oddo S, Yamasaki TR, Green KN, LaFerla FM. 2005. Lipopolysaccharide-induced inflammation exacerbates tau pathology by a cyclin-dependent kinase 5-mediated pathway in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 25, 8843-8853.
- Li QH, Jin G, Wang JY, Li HN, Liu H, Chang XY, Wang FX and Liu SL. 2016. Live attenuated *Salmonella* displaying HIV-1 10E8 epitope on fimbriae: systemic and mucosal immune responses in BALB/c mice by mucosal administration. *Sci Rep* 6, 29556. <https://doi.org/10.1038/srep29556>.
- Lim S, Choi AH, Kwon M, Joung EJ, Shin T, Lee SG, Kim NG and Kim HR. 2019. Evaluation of antioxidant activities of various solvent extract from *Sargassum serratifolium* and its major antioxidant components. *Food Chem* 278, 178-184. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.11.058>.
- Lim S, Kwon M, Joung EJ, Shin T, Oh CW, Choi JS and Kim HR. 2018. Meroterpenoid-rich fraction of the ethanolic extract from *Sargassum serratifolium* suppressed oxidative stress induced by *tert*-butyl hydroperoxide in HepG2 cells. *Mar Drugs* 16, pii: E374. <https://doi.org/10.3390/md16100374>.
- Liu L, Heinrich M, Myers S and Dworjanyn SA. 2012. Towards a better understanding of medicinal uses of the brown seaweed *Sargassum* in traditional Chinese medicine: A phytochemical and pharmacological review. *J Ethnopharmacol* 142, 591-619. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.05.046>.
- McGeer PL, Rogers J and McGeer EG. 2016. Inflammation, antiinflammatory agents, and Alzheimer's disease: The last 22 years. *J Alzheimers Dis* 54, 853-857. <https://doi.org/10.3233/JAD-160488>.
- Molteni M and Rossetti C. 2017. Neurodegenerative diseases: The immunological perspective. *J Neuroimmunol* 313, 109-115. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.11.002>.
- Oak JH and Lee IK. 2006. Taxonomy of the Genus *Sargassum* (Fucales, Phaeophyceae) from Korea II. Subgenus *Bactrophyucus* section *Halochloa* and *Repentia*. *Algae* 21, 393-405.
- Oh SJ, Joung EJ, Kwon MS, Lee B, Utsuki T, Oh CW and Kim HR. 2016. Anti-inflammatory effect of ethanolic extract of *Sargassum serratifolium* in lipopolysaccharide-stimulated BV2 microglial Cells. *J Med Food* 19, 1023-1031. <https://doi.org/10.1089/jmf.2016.3732>.
- Qin L, Wu X, Block ML, Liu Y, Breese GR, Hong JS, Knapp DJ and Crews FT. 2007. Systemic LPS causes chronic neuro-

- inflammation and progressive neurodegeneration. *Glia* 55, 453-462. <https://doi.org/10.1002/glia.20467>.
- Schain M and Kreisl WC. 2017. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders-a Review. *Curr Neurol Neurosci Rep* 17, 25. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0733-2>.
- Seong SH, Ali MY, Kim HR, Jung HA and Choi JS. 2017. BACE1 inhibitory activity and molecular docking analysis of meroterpenoids from *Sargassum serratifolium*. *Bioorg Med Chem* 25, 3964-3970. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.05.033>.
- Sheng JG, Bora SH, Xu G, Borchelt DR, Price DL, Koliatsos VE. 2003. Lipopolysaccharide-induced-neuroinflammation increases intracellular accumulation of amyloid precursor protein and amyloid beta peptide in APPswe transgenic mice. *Neurobiol Dis* 14, 133-145.
- Soto C. 2003. Unfolding the role of protein misfolding neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci* 4, 49-60. <https://doi.org/10.1038/nm1007>.
- Wang Z, Xie J, Yang Y, Zhang F, Wang S, Wu T, Shen M and Xie M. 2017. Sulfated *Cyclocarya paliurus* polysaccharides markedly attenuates inflammation and oxidative damage in lipopolysaccharide-treated macrophage cells and mice. *Sci Rep* 7, 40402. <https://doi.org/10.1038/srep40402>.