


Senecio iscoensis Hieron. 추출물의 *Propionibacterium acnes*에 의한 염증반응 억제효과

신진학^{1†} · 이은혜^{1†} · 김선숙¹ · 이동근² · 노진경³ · 서수련^{1*} 

¹강원대학교 분자생명과학과, ²한국생명공학연구원, ³생물경제연구소 에콰도르

Suppressive effect of *Senecio iscoensis* Hieron. extract in *Propionibacterium acnes*-induced inflammatory signaling pathway

Jin Hak Shin^{1†}, Eun Hye Lee^{1†}, Seon Sook Kim¹, Dong-Keun Yi², Jin Kyung Roh³, and Su Ryeon Seo^{1*} 

¹Department of Molecular Bioscience, College of Biomedical Science, Institute of Bioscience & Biotechnology, Kangwon National University, Chuncheon 24341, Republic of Korea

²International Biological Material Research Center, Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology, Daejeon 34141, Republic of Korea

³Instituto de BioEconomía, El Batán, Quito 170135, Ecuador

(Received June 10, 2019; Revised June 22, 2019; Accepted June 23, 2019)

Propionibacterium acnes (*P. acnes*) lives in the hair follicles and pores, and it uses cell debris, sebum and metabolic by-products of surrounding skin tissues as energy and nutrients. Increased production of sebum due to sebaceous hyperplasia or blockage of the follicle can cause growth and proliferation of *P. acnes*. The rapid growth of *P. acnes* in follicles produces cell damage, metabolic byproducts and bacterial chips, which can cause inflammation. In this study, we examined the possibility of *Senecio iscoensis* Hieron. (*S. iscoensis*) extract to regulate *P. acnes*-induced inflammatory signaling pathways. We observed that *S. iscoensis* extract effectively inhibited *P. acnes*-induced pro-inflammatory cytokine expressions such as IL-1 β , TNF- α , and iNOS in mouse macrophage cell line Raw 264.7. The inhibitory effect of *S. iscoensis* in pro-inflammatory cytokine levels was accompanied by the inhibition of the transcription factors NF- κ B and NF-AT. However, *S. iscoensis* did not alter the *P. acnes*-induced MAPK signaling pathways. This study first suggests the potential of using *S. iscoensis* extract as an alternative agent for the treatment of acne.

Keywords: *Propionibacterium acnes*, *S. iscoensis* Hieron., acne, inflammation, pro-inflammatory cytokine

여드름은 세계에서 6억 6천만명에 영향을 미치는 것으로 추산되는 일반적인 피부 질환으로, 세계적으로 8번째로 흔한 질병이다(Wang *et al.*, 2017). 여드름은 낭종, 면포, 농포, 구진을 나타내는 만성 염증성 피부질환이다. 여드름은 스트레스, 유전, 외부환경과 같은 여러 가지 요인이 복합적으로 작용하는 것으로 알려져 있다(Park, 2018). 그람 양성 혐기성균인 *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*)는 여드름의 염증반응을 유도하는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Zouboulis, 2001). *P. acnes*는 인터루킨(interleukin)-1 β 와 IL-8, 종양괴사인자(tumor necrosis factor)- α 를 포함한 염증성 사이토카인을 단핵구에서 생산하도록 유도한다(Vowels *et al.*, 1995; Chen *et al.*, 2002). 전사인자인 nuclear factor- κ B (NF- κ B)는 염증성 사이토카인의 발현을 조절한다. 자극에 의해서 I κ B가 인산화되어 분해되면 NF- κ B는 핵으로 이동하여 염증성 사이토카인의 발현을 유도한다(Liu *et al.*, 2017). 이외에도 IL-6, COX-2, iNOS와 같은 염증성 사이토카인의 발현에 NF- κ B가 전사인자

[†]These authors contributed equally to this work.

*For correspondence. E-mail: suryeonseo@kangwon.ac.kr;
Tel.: +82-33-250-8541; Fax: +82-33-241-4627

로서 작용하는 것으로 알려져 있다(Libermann and Baltimore, 1990). 다른 전사인자인 NF-AT는 세포질내에 비활성 상태로 존재한다. 하지만 자극을 받으면 칼시뉴린에 의해 탈인산화되어 핵으로 이동한다. 핵으로 이동한 NF-AT는 IL-2를 포함한 다양한 사이토카인의 발현을 조절한다(Pan *et al.*, 2013).

여드름 치료에는 피지 생성을 억제하는 스테로이드 제제와 항생제를 이용한 방법이 많이 사용되고 있다(Swanson, 2003). 특히 tetracycline, clindamycin, erythromycin과 같은 항생제를 여드름 치료제로 사용하지만, 부작용 유발 가능성이 제기되고 있다(Brown and Poston, 1983; Nakatsuji *et al.*, 2009). 최근에는 독성과 부작용은 적고, 항균작용은 강한 천연물을 발굴하고자 하는 연구가 활발히 진행되고 있다.

S. iscoensis Hieron. (*S. iscoensis*)은 국화과에 속하며, 전세계에 걸쳐 분포하는데, 주로 동아시아, 시베리아, 만주에 널리 분포한다. 한의학에서 해열, 해독, 소종 등에 사용한다. 특히, 대장염과 같은 장 질환이나 이질, 설사에 사용하며, 악성종기를 가라앉히는데 사용된다.

S. iscoensis 추출물의 *P. acnes*에 의한 염증반응 억제에 관한 연구는 전무한 실정이다. 따라서 본 논문에서는 *S. iscoensis* 추출물이 *P. acnes*에 의해 유도되는 염증반응에서 항염 효능을 염증성 사이토카인의 발현과 전사인자의 활성을 통해 확인하고 그 신호 전달 경로를 분석하였다.

재료 및 방법

실험재료

S. iscoensis Hieron. (*S. iscoensis*)의 잎을 99.9% 메탄올로 상온에서 3일 동안 2시간 간격으로 15분씩 초음파 처리하였다. 추출물은 여과 후 회전증발기(N-1000S WD, EYELA)를 이용하여 농축하였다. 농축된 시료는 건조기(Modulspin 40, Biotron Corporation, Modul spin 40)로 건조하였다. 추출과정은 한국생명공학연구원 해외생물소재센터에서 수행하였고, 분양 받은 추출물을 DMSO에 녹여 실험에 사용하였다(분양 번호 FBMI 138-051). DMSO를 처리한 균을 대조군으로 모든 실험을 수행하였다.

P. acnes 준비

KCTC생물자원센터에서 여드름 유발균인 *P. acnes* (KCTC 3314)를 분양 받아 사용하였다. 여드름 유발균은 reinforced clostridial medium (Merck Millipore)에서 37°C, 혐기 조건으

로 배양하였으며, FOCUS™ Membrane Proteins extraction kit (G Biosciences)를 사용하여 제조사에서 제공한 buffer와 manual에 따라 *P. acnes*의 membrane fraction을 분리하였다. 마지막 원심 분리 후, pellet을 DMEM (Gibco)에 녹여 세포에 처리하였다.

세포배양

RAW 264.7 세포주는 ATCC에서 구입하였고, DMEM (Gibco) 배지에 10% fetal bovine serum (FBS) (Gibco), 1% penicillin과 streptomycin (Gibco)을 첨가하여 37°C, 5% CO₂ incubator에서 배양하였다.

Cell viability assay

RAW 264.7 세포주를 24시간 배양한 후 100 µg/ml 농도의 *S. iscoensis* 추출물을 처리하여 3, 6, 12, 24시간 배양하거나 25, 50, 100, 200 µg/ml 농도의 *S. iscoensis* 추출물을 처리하여 12시간 배양하였다. Trypan blue dye (Sigma Aldrich)로 세포를 염색한 후 hemocytometer를 이용하여 살아있는 세포의 수를 센 후 단위 부피당 세포의 수를 계산하였다.

Reporter gene assay

RAW 264.7 세포주에 NF-κB reporter gene과 NF-AT reporter gene을 transfection하고 24시간 후 100 µg/ml의 *S. iscoensis* 추출물을 30분 전처리한다. *P. acnes*의 membrane fraction을 200 µg/ml 처리하여 6시간 동안 배양하였다. 이후 세포를 lysis하여 luminometer를 이용해 luciferase activity를 측정하였다.

RNA 분리 및 quantitative PCR

배양한 세포에서 배지를 제거하고 TRIzol reagent (Invitrogen) 1 ml을 처리하여 RNA를 분리한다. cDNA는 Moloney Murine Leukemia Virus reverse transcriptase (Promega)를 이용하여 합성하고 quantitative PCR을 수행한다. Quantitative PCR은 SYBR Green real-time PCR master mix (TOYOBO)를 사용하여 수행한다. 모든 결과는 CFX Manager™ software version 3.0 (Bio-Rad)을 이용하여 분석하였으며, β-actin을 이용하여 normalization 하였다. 사용한 primer는 다음과 같다. β-Actin forward: 5'-AGAGGGAAATCGTGCCTGAC-3', β-actin reverse: 5'-CGATAGTGATGACCTGACCGT-3'; IL-1β forward: 5'-CCTCACAAGCAGAGCACAAG-3', IL-1β reverse: 5'-TGTCTTGCCGAGGACTAAG-3'; iNOS forward: 5'-ATCAT

GGACCACCACACAGC-3', iNOS reverse: 5'-GGTGTGTAAGGCGTAGCTGA-3'; TNF- α forward: 5'-TAGCCCCACGTCGTAGCAAAC-3', TNF- α reverse: 5'-GGAGGGTGACTTTCTCCTGG-3'.

Western blot

RAW 264.7 세포주에 *S. iscoensis* 추출물을 25, 100 μ g/ml 을 30분간 전처리 한 후 200 μ g/ml의 *P. acnes*의 membrane fraction을 6시간 처리한다. Lysis buffer (150 mM NaCl, 20 mM Tris-Cl; pH 7.9, 1 mM EGTA, 10% glycerol, 1% Nonidet P-40, 10 mM NaF, 1 mM Na₃VO₄, 1 μ g/ml leupeptin, 1 μ g/ml aprotinin, and 0.2 mM phenylmethylsulfonyl fluoride)를 이용하여 세포를 lysis한다. Cell lysates는 SDS-PAGE를 수행한 후 anti- β -actin (Cell Signaling Technology)와 anti-mouse IL-1 β /IL-1F2 (R&D Systems), anti-p-I κ B α (Cell Signaling Technology), anti-p-STAT3 (Cell Signaling Technology), anti-p-p44/42 MAPK (Cell Signaling Technology), anti-pSAPK/JNK (Cell Signaling Technology), anti-p-p38 MAPK (Cell Signaling Technology)를 이용하여 단백질 발현여부를 확인한다.

통계처리

모든 실험결과는 3회 반복 실험에 대한 평균(mean) \pm 표준편차(SD)로 표시하였고, unpaired student's *t*-test를 시행하여 $p < 0.05$ 인 경우 유의적인 것으로 판정하였다.

결 과

*S. iscoensis*에 의한 세포독성 측정

염증반응 주요 조절 세포인 대식세포에 *S. iscoensis* 추출물이 독성을 나타내는 농도와 시간을 확인하기 위해 trypan blue를 이용한 생존 세포수를 측정하였다. *S. iscoensis* 추출물의 농도에 따른 세포독성을 확인하기 위해 25, 50, 100, 200 μ g/ml의 농도로 RAW 264.7 세포주에 처리하였다. 12시간 후 Trypan blue dye exclusion으로 확인한 결과 25 μ g/ml의 농도에서 세포생존율은 93%, 50 μ g/ml의 농도에서 94.4%, 100 μ g/ml의 농도에서 78.3%, 200 μ g/ml의 농도에서 57.1%로 나타났다 (Fig. 1A). 또한, *S. iscoensis* 추출물의 시간에 따른 세포독성을 확인하기 위해 100 μ g/ml의 농도로 처리하고 3, 6, 12시간 동안 배양하였다. 그 결과 *S. iscoensis* 추출물을 100 μ g/ml의 농도로 처리 후 3시간이 지났을 때 세포생존율은 95.4%, 6시간

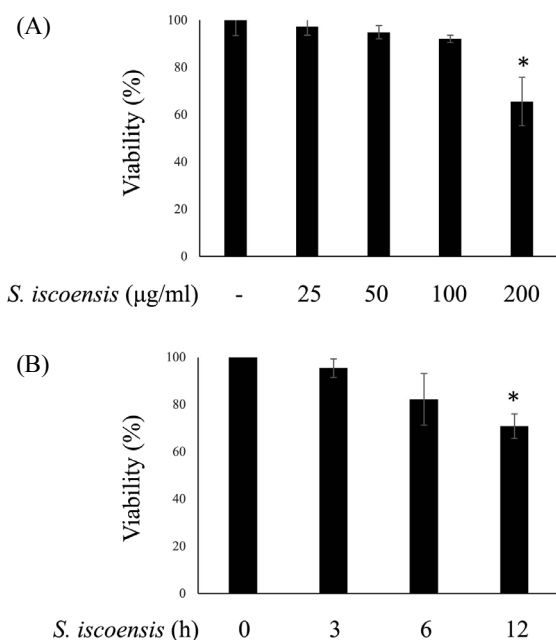


Fig. 1. Dose- and time-dependent cytotoxicity of *S. iscoensis* extract. (A) RAW 264.7 cells were treated with *S. iscoensis* extract for the indicated concentrations. After 12 h of incubation, the viability of cells was assessed by trypan blue dye exclusion. (B) RAW 264.7 cells were treated with *S. iscoensis* extract (100 μ g/ml) for the indicated time periods, and the viability of cells was assessed by trypan blue dye exclusion. The results are represented as the means \pm SD of three independent experiments. * $p < 0.05$ versus control.

에서는 77.7%, 12시간에서는 70.9%로 나타났다(Fig. 1B). 이러한 결과를 바탕으로 이후의 모든 실험은 세포생존율을 70% 이상을 유지하는 25, 100 μ g/ml의 농도로 6시간 이내의 처리 조건으로 실시하였다.

*S. iscoensis*에 의한 염증성 사이토카인의 mRNA 발현 억제 효과

*P. acnes*에 의해 유도되는 염증성 사이토카인의 발현을 *S. iscoensis*가 감소시킬 수 있는지 여부를 확인하기 위해 mRNA 발현량을 조사하였다. RAW 264.7 세포주에 *S. iscoensis* 추출물을 25 μ g/ml과 100 μ g/ml로 30분간 전처리 한 후 *P. acnes*의 membrane fraction을 200 μ g/ml의 농도로 처리하였다. 6시간 후, RNA를 분리하여 quantitative PCR을 수행하였다. 그 결과, *P. acnes*에 의해 증가하였던 IL-1 β , TNF- α , iNOS의 mRNA 발현량이 *S. iscoensis*에 농도 의존적으로 감소하는 것을 확인할 수 있었다(Fig. 2A-C). 따라서, *S. iscoensis* 추출물이 염증성 사이토카인 유전자의 발현을 감소시킴으로써 *P. acnes*에 의해 유도되는 염증반응을 억제함을 확인하였다.

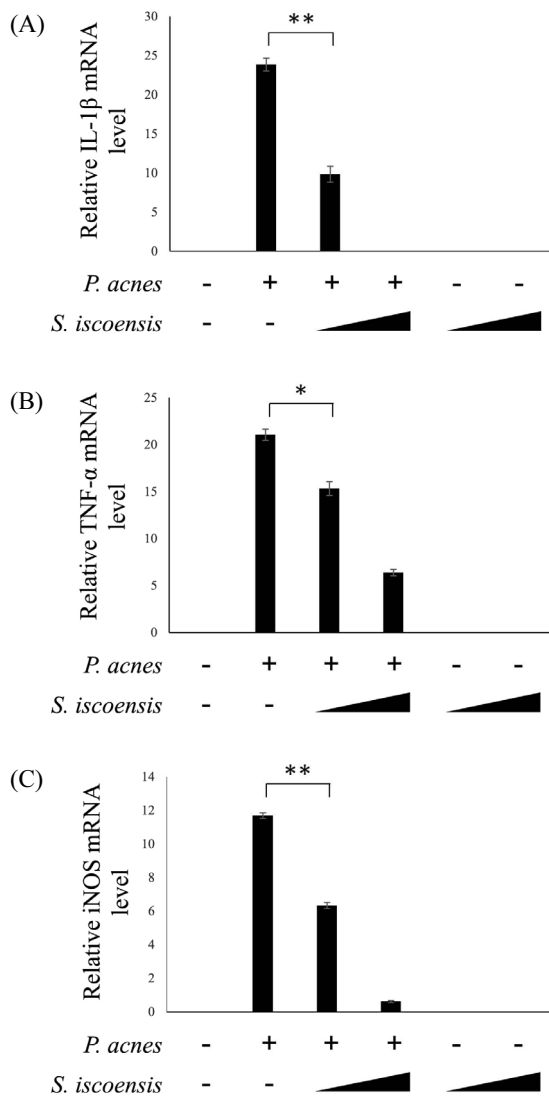


Fig. 2. The effects of *S. iscoensis* extract in *P. acnes*-induced cytokine expression. RAW 264.7 cells were treated with the *S. iscoensis* extract (25 or 100 μg/ml) for 30 min followed by the treatment with membrane fraction of *P. acnes* (200 μg/ml) for 6 h. The mRNA levels of IL-1β (A), TNF-α (B), and iNOS (C) were determined by qPCR. The results are represented as the means ± SD of three independent experiments. * p < 0.05, ** p < 0.01.

*S. iscoensis*에 의한 염증반응 매개 단백질 발현 조절 효과

*S. iscoensis*가 *P. acnes*에 의해 증가된 염증성 사이토카인의 단백질 발현을 조절할 수 있는지 확인하기 위해 RAW 264.7 세포주에 *S. iscoensis* 추출물을 25 μg/ml과 100 μg/ml로 30분간 전처리 하였다. 이후 *P. acnes*의 membrane fraction을 200 μg/ml의 농도로 처리하고 6시간 후 Western blot을 통해 IL-1β의 단백질 발현량을 확인하였다. 그 결과 *P. acnes*에 의해 증가했던 IL-1β의 단백질 발현량이 *S. iscoensis*에 농도의

존적으로 감소함을 확인하였다(Fig. 3A and B). 또한, IL-1β를 포함한 많은 염증성 사이토카인의 발현을 조절하는 것으로 알려진 전사인자인 NF-κB와 STAT3의 활성화를 *S. iscoensis*가 조절하는지 확인하였다. 마찬가지로, *P. acnes*에 의해 증가했던 IκB와 STAT3의 인산화가 *S. iscoensis*에 의해 감소되는 것을 확인하였다(Fig. 3A, C, and D). 이러한 염증 매개 전사 인자의 활성화를 reporter analysis를 통해 분석한 결과에서도, *S. iscoensis*는 *P. acnes*에 의해 증가했던 NF-κB-luciferase와 NF-AT-luciferase reporter luciferase 활성을 크게 감소시킴을 확인하였다(Fig. 4A and B). 이를 통해 *S. iscoensis* 추출물은 전사인자인 NF-κB와 NF-AT 활성을 억제함으로써 염증성 사이토카인의 단백질 발현량을 감소시킨다는 것을 확인하였다.

*S. iscoensis*에 의한 MAPK 신호 전달 기전 조절 분석

MAPKs (mitogen activated protein kinases)에는 ERK, JNK, p38 MAPK가 포함되며 전사인자인 NF-κB, AP-1를 활성화시켜 염증반응을 유도하는 것으로 알려져 있다. 다음으로 *S. iscoensis*가 MAPK의 활성을 조절하는지를 확인하였다(Fig. 5). 그 결과 *P. acnes*에 의해 증가했던 p-ERK, p-JNK, p-p38의 인산화는 *S. iscoensis*에 의해 감소하지 않는 것을 확인하였다(Fig. 5A-D). 따라서, *S. iscoensis*에 의해 일어나는 면역 억제 기능에는 MAPK를 통한 신호 전달 경로를 경유하지 않음을 알 수 있었다.

고 찰

여드름은 과도한 피지생성, 피지에 의한 과각화, 모낭의 막힘, *P. acnes*의 증식과 염증반응에 의해 유발이 된다(Suh, 2010). *P. acnes*는 TNF-α, IL-6, IL-8 및 IL-12를 포함한 염증성 사이토카인을 분비하도록 유도함으로써 여드름을 유발한다(Kim *et al.*, 2002). *P. acnes*에 의한 염증성 사이토카인의 발현은 toll-like receptor (TLR)인 TLR2와 TLR4에 의해 매개된다(Jugeau *et al.*, 2005). TLR2를 통한 NF-κB 신호 경로의 활성화는 염증 반응과 관련된 유전자의 발현을 유도하는 것으로 알려져 있다(Grange *et al.*, 2009).

여드름의 치료에 항생제를 사용하여 증상을 개선시킬 수 있으나, 항생제를 장기간 사용시 부작용을 유발하거나 항생제 내성발현 등의 부작용이 있다(Lim *et al.*, 1995). 이러한 문제로 부작용을 최소화하고 항염, 항균작용이 있는 다양한 소재 개발이 필요하다. 최근에는 식물성 원료로부터 해양원료에 이르는 다양한 천연추출물을 발굴하는 연구가 활발히 이루어 지

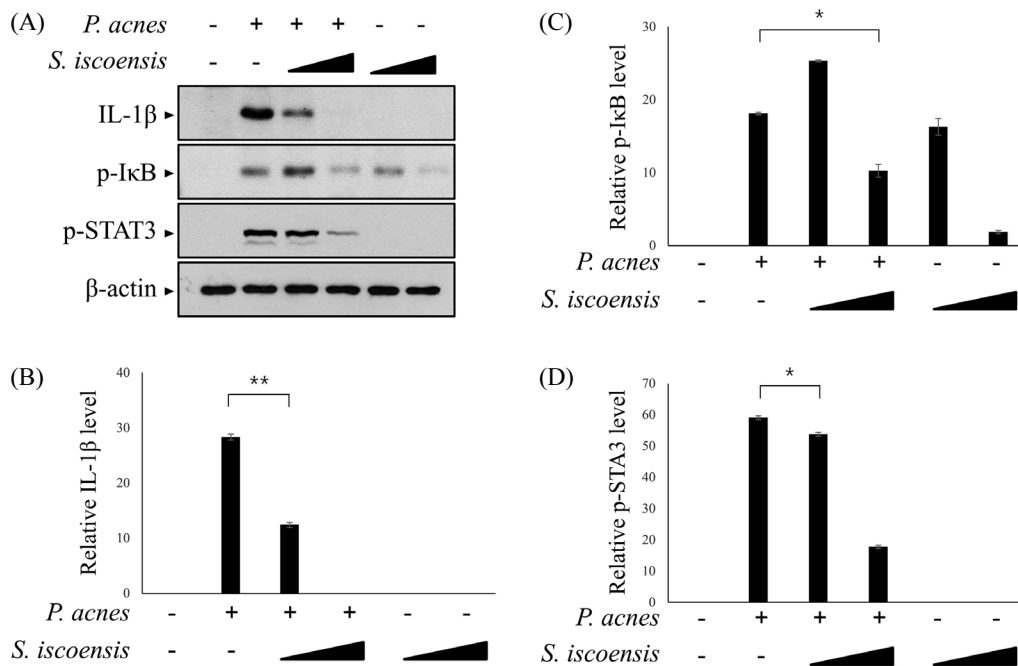


Fig. 3. The effect of *S. iscoensis* extract in *P. acnes*-induced inflammatory responses. (A) RAW 264.7 cells were treated with the *S. iscoensis* extract (25 or 100 μ g/ml) for 30 min followed by the treatment with membrane fraction of *P. acnes* (200 μ g/ml) for 6 h. IL-1 β , p-I κ B, p-STAT3, and β -actin protein levels were analyzed by Western blot analysis. (B-D) The relative levels of protein bands were measured by densitometry. The results are represented as the means \pm SD of three independent experiments. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

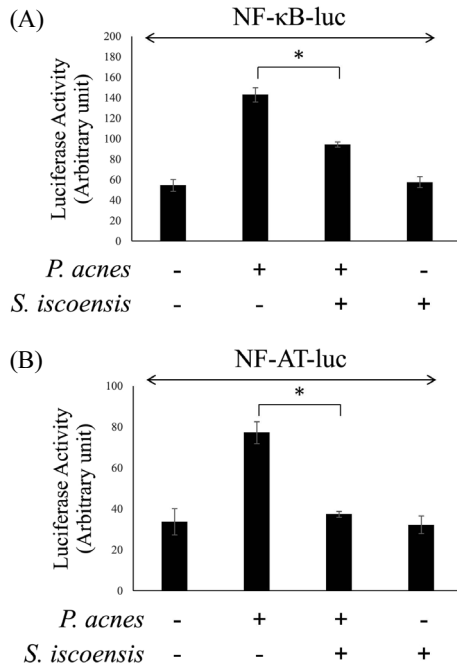


Fig. 4. The effect of *S. iscoensis* extract in *P. acnes*-induced transcriptional activation. RAW 264.7 cells were transfected with either NF- κ B-luciferase (A) or NF-AT-luciferase (B) reporter vectors. After 24 h, cells were incubated with the *S. iscoensis* extract (100 μ g/ml) for 30 min followed by the treatment with membrane fractions of *P. acnes* (200 μ g/ml) for 6 h. Cell lysates were analyzed for luciferase activity. The results are represented as the means \pm SD of three independent experiments. * $p < 0.05$.

고 있다. 그러나, *S. iscoensis* 추출물이 *P. acnes*에 의한 염증반응 억제와 관련된 연구는 전무하다.

*S. iscoensis*는 전 세계에 걸쳐 분포하며 산지에 자라며, 해열, 해독, 소종 등에 사용되는 전통적인 약제이다. 예로부터 감염, 장 질환, 이질 등에는 풀 전체를 말린 후 물에 넣어 달여 마셨고, 종기의 경우 환부에 붙여 사용하였다.

본 연구에서는 여드름 원인균인 *P. acnes*의 membrane fraction을 대식세포주인 Raw 264.7에 처리하였을 때 증가하는 IL-1 β , TNF- α 과 같은 염증성 사이토카인과 iNOS와 같은 면역반응 관련 유전자의 발현이 *S. iscoensis* 추출물에 의해 억제될 수 있다는 것을 처음으로 확인하였다. 이러한 면역억제 효과는 전사인자인 NF- κ B와 NF-AT 활성을 *S. iscoensis* 추출물이 억제함으로써 나타난다는 것을 확인하였다. 본 연구에서는 *P. acnes*의 membrane fraction을 이용하여 염증반응을 유도하였다. *P. acnes*의 막에는 lipoteichoic acids (LTA), peptidoglycan (PG), lipoproteins 성분이 Toll Like Receptor 2 (TLR2)를 자극하여 염증반응을 유발하는 것으로 알려져 있다. 따라서, lipopolysaccharide (LPS) 처리에 의한 염증반응 유도보다, 좀 더 acne에 특이적인 염증을 유발할 수 있는 조건에서 실험을 수행할 수 있으며 또한 동물세포에 유발될 수 있는 bacterial contamination도 예방할 수 있는 장점이 있다.

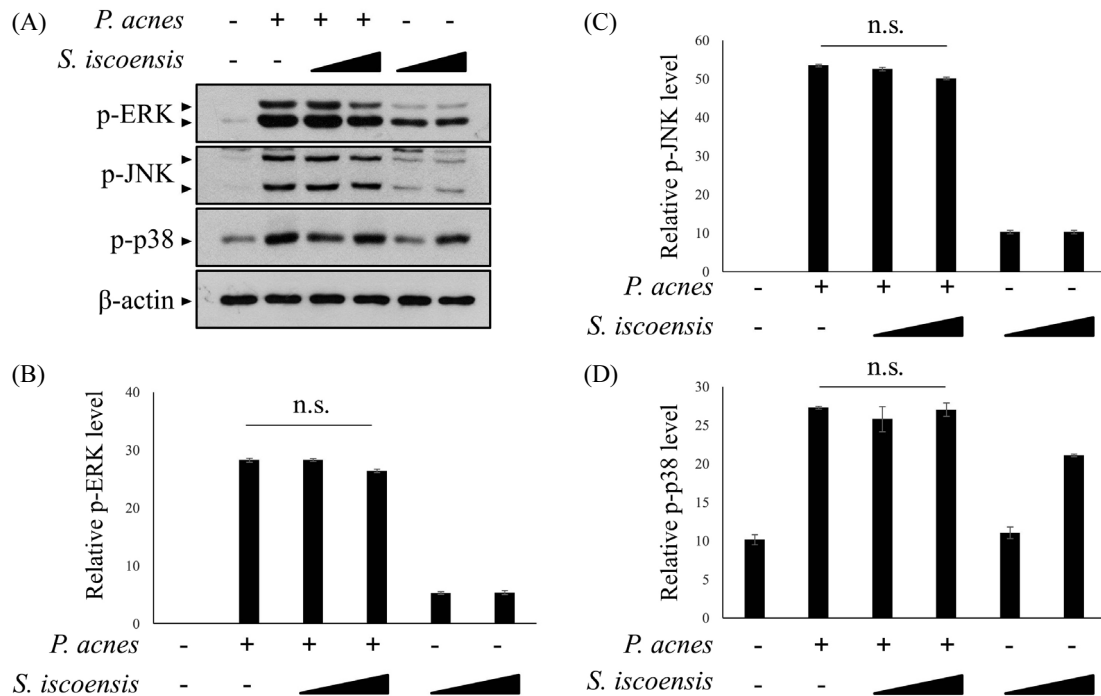


Fig. 5. The effect of *S. iscoensis* extract in *P. acnes*-induced MAPK signaling pathway. (A) RAW 264.7 cells were incubated with the *S. iscoensis* extract (25 or 100 $\mu\text{g/ml}$) for 30 min followed by the treatment with membrane fraction of *P. acnes* (200 $\mu\text{g/ml}$) for 6 h. p-ERK, p-JNK, p-p38, and β -actin protein levels were analyzed by Western blot analysis. (B-D) The relative levels of protein bands were measured by densitometry. The results are represented as the means \pm SD of three independent experiments. n.s. non significant.

염증반응은 여러 경로에 의해 일어나는 것으로 알려져 있다. 염증반응 최종 마커 사이토카인인 IL-1 β 의 발현 및 STAT의 인산화는 *S. iscoensis*에 의해 농도 의존적으로 줄었으나, 그 상위 경로인 I κ B의 인산화는 *S. iscoensis* 단독처리에 의해서도 상당히 증가되는 현상이 있었다(Fig. 3). 이는 저농도에서는 오히려 *S. iscoensis* 자체가 I κ B의 활성화를 유도할 가능성을 제시한 결과이다. *S. iscoensis*에 의한 basal 활성이 높아짐에도 불구하고, 고농도에서는 *P. acnes*에 의한 전반적인 I κ B의 인산화는 억제되었다. 이러한 현상들이 있기 때문에, 경로 특이적 및 농도 특이적인 다양한 경로를 분석하기 위해 여러 농도에 걸쳐 실험을 실시하여야 한다.

따라서 본 논문을 통해서 *S. iscoensis* 추출물이 *P. acnes*에 의해 유발되는 여드름의 보조 치료제로 사용될 가능성을 제시하였다.

적 요

Propionibacterium acnes (*P. acnes*)는 모낭과 모공 속에 존재하며 세포 찌꺼기, 피지 및 주변 피부 조직의 대사 부산물에 에너지와 영양소로 사용한다. 과도한 피지생성과 모낭의 막힘

으로 피지 생성이 증가하면 *P. acnes*의 증식 및 성장을 유발할 수 있다. 모낭에 있는 *P. acnes*의 급속한 성장은 염증을 일으킬 수 있는 세포 손상, 신진 대사 부산물을 생성한다.

본 연구는 *S. iscoensis* Hieron. (*S. iscoensis*) 추출물이 *P. acnes*에 의한 염증반응을 조절할 가능성이 있는지 확인하고, 그 신호 전달 기전을 밝히고자 하였다. *S. iscoensis* 추출물은 마우스 대식세포주인 Raw 264.7에서 *P. acnes*에 의해 유도되는 IL-1 β , TNF- α , iNOS와 같은 염증성 사이토카인의 발현을 매우 효과적으로 억제하였다. 이러한, 염증성 사이토카인의 발현 억제는 NF- κ B와 NF-AT와 같은 전사 조절 인자의 활성화 저해를 통해 일어남을 확인하였다. 그러나, MAPK 신호 전달 기전과는 상관이 없음을 확인하였다.

이 연구는 *S. iscoensis* 추출물이 여드름의 치료제로 사용될 가능성이 있음을 최초로 제한한다.

감사의 말

이 논문은 2016년도 강원대학교 학술연구조성비(관리번호 520160397), 한국연구재단(NRF-2018R1A2B6006286), KRIBB Initiative Program의 지원을 받아 수행 되었음.

References

- Brown JM and Poston SM.** 1983. Resistance of propionibacteria to antibiotics used in the treatment of acne. *J. Med. Microbiol.* **16**, 271–280.
- Chen Q, Koga T, Uchi H, Hara H, Terao H, Moroi Y, Urabe K, and Furue M.** 2002. *Propionibacterium acnes*-induced IL-8 production may be mediated by NF- κ B activation in human monocytes. *J. Dermatol. Sci.* **29**, 97–103.
- Grange PA, Raingeaud J, Calvez V, and Dupin N.** 2009. Nicotinamide inhibits *Propionibacterium acnes*-induced IL-8 production in keratinocytes through the NF- κ B and MAPK pathways. *J. Dermatol. Sci.* **56**, 106–112.
- Jugeau S, Tenaud I, Knol A, Jarrousse V, Quereux G, Khammari A, and Dreno B.** 2005. Induction of toll like receptors by *Propionibacterium acnes*. *Br. J. Dermatol.* **153**, 1105–1113.
- Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, Brightbill HD, Holland D, Cunliffe WJ, and Akira S.** 2002. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J. Immunol.* **169**, 1535–1541.
- Libermann TA and Baltimore D.** 1990. Activation of interleukin-6 gene expression through the NF- κ B transcription factor. *Mol. Cell. Biol.* **10**, 2327–2334.
- Lim YS, Myung KB, Chung NE, and Chung WS.** 1995. A study on the MIC of antibiotics for *Propionibacterium acnes* in patients with acne. *Korean J. Dermatol.* **33**, 437.
- Liu T, Zhang L, Joo D, and Sun SC.** 2017. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct. Target. Ther.* **2**, 17023.
- Nakatsuji T, Kao MC, Fang JY, Zouboulis CC, Zhang L, Gallo RL, and Huang CM.** 2009. Antimicrobial property of lauric acid against *Propionibacterium acnes*: Its therapeutic potential for inflammatory acne vulgaris. *J. Invest. Dermatol.* **129**, 2480–2488.
- Pan MG, Xiong Y, and Chen F.** 2013. NFAT gene family in inflammation and cancer. *Curr. Mol. Med.* **13**, 543–554.
- Park KY.** 2018. Pharmacological treatment options for acne. *J. Korean Med. Association* **61**, 680–686.
- Suh DH.** 2010. Pharmacologic treatment of acne. *J. Korean Med. Assoc.* **53**, 623–629.
- Swanson JK.** 2003. Antibiotic resistance of *Propionibacterium acnes* in acne vulgaris. *Dermatol. Nurs.* **15**, 359–363.
- Vowels BR, Yang S, and Leyden JJ.** 1995. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of *Propionibacterium acnes*: Implications for chronic inflammatory acne. *Infect. Immun.* **63**, 3158–3165.
- Wang YY, Ryu AR, Jin S, Jeon YM, and Lee MY.** 2017. Chlorin e6-mediated photodynamic therapy suppresses *P. acnes*-induced inflammatory response via NF κ B and MAPKs signaling pathway. *PLoS One* **12**, e0170599.
- Zouboulis CC.** 2001. Is acne vulgaris a genuine inflammatory disease? *Dermatology* **203**, 277–279.