

# 사람 모유두세포에서 PI3K/Akt와 Wnt/ $\beta$ -catenine 신호전달을 경유한 저령추출물의 세포증식 효과

강리아민주<sup>1</sup>, 강석종<sup>2</sup>, 문연자<sup>1,3\*</sup>

1 : 원광대학교 한의학전문대학원 한약자원개발학과, 2 : 원광대학교 대학원 식품산업융복합학과  
3 : 원광대학교 한의과대학 해부학교실

## Proliferative Activity of *Polyporus umbellatus* Extract from Mushrooms via the PI3K/Akt and Wnt/ $\beta$ -catenine signaling in HHDPCs

Lea-Minju Kang<sup>1</sup>, Suk-Jong Kang<sup>2</sup>, Yeun-Ja Mun<sup>1,3\*</sup>

1 : Department of the Herbal Resources, Professional Graduate School of Korean Medicine, Wonkwang University  
2 : Department of Convergence Technology for Food Industry, Graduate School of Wonkwang University  
3 : Department of Anatomy, School of Korean Medicine, Wonkwang University

### ABSTRACT

**Objectives** : *Polyporus umbellatus* is a medicinal mushroom that has been used for over thousands years in Chinese medicine as a powerful diuretic to relieve fluid retention and edema. Dermal papilla is located at the bottom of the hair follicle and connected to the blood vessels where it gets the nutrients and oxygen to nurture hair follicle. This study examined the mechanism through which the ethanol extract of *Polyporus umbellatus* (EPU) promoted the proliferation of human dermal papilla cells (HHDPCs).

**Methods** : To estimate the proliferative effects of EPU on HHDPCs, cell viability was estimated by thiazolyl blue tetrazolium bromide (MTT) assay. Western blotting was used to investigate the activation of ERK, phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/Akt,  $\beta$ -catenin, GSK-3 $\beta$  and heme oxygenase-1 (HO-1). Cells were treated with inhibitors of ERK and Akt prior to EPU treatment.

**Results** : EPU promoted the proliferation of HHDPCs and the phosphorylation of ERK and Akt in dose dependent manner. However, the proliferative effect of EPU on HHDPCs was inhibited by pre-treatment of ERK inhibitor (PD98059) and Akt inhibitor (LY294002). Furthermore, EPU respectively stimulated the protein expression of  $\beta$ -catenin and phosphorylated GSK-3 $\beta$ . EPU significantly increased the protein expression levels of proliferation and cytoprotection related genes such as Bcl-2, SIRT-1, and HO-1 in cells.

**Conclusion** : This results suggest that EPU promoted the proliferation of HHDPCs via activating PI3K/Akt and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in HHDPCs.

**Key words** : *Polyporus umbellatus*, HHDPC, ERK, Akt,  $\beta$ -catenin, GSK-3 $\beta$

\*Corresponding author : Yeun-Ja Mun, Department of Anatomy, School of Korean Medicine, Wonkwang University  
· Tel : +82-63-850-6942 · Fax : +82-63-850-5195 · E-mail : yjmun@wku.ac.kr

#First author : Lea-Minju Kang, Department of the Herbal Resources, Professional Graduate School of Korean Medicine, Wonkwang University, 460 Iksandae-ro, Iksan, 54538 Jeollabuk-do, Republic of Korea.

· Tel : \*\*\* \_ \*\*\*\* \_ \*\*\*\* · Fax : +82-63-850-7324 · E-mail : amyk@gmail.com  
· Received : 12 December 2023 · Revised : 27 December 2023 · Accepted : 25 January 2024

## I. 서론

인체의 털은 약 500만 개 정도로 추정하고 그 중 머리의 모발은 약 2%인 10만 개 정도를 차지하고 있다. 모발은 피부 밖으로 노출된 모간(hair shaft)과 피부 속에 묻혀있는 모근(hair root)으로 구성되며, 모근은 표피와 진피가 함몰되어 만들어진 모낭(hair follicle)에 싸여있다. 모낭의 밑 부분은 팽대되어 모구(hair bulb)를 이루고, 모구에 인접한 결합조직 유두를 모유두(hair papilla)라 한다. 모유두에는 모낭에 영양을 공급하는 모세혈관 그물이 위치하고, 모유두를 둘러싸고 있는 모기질(hair matrix)에 존재하는 미분화상태의 상피세포들은 증식하고 분화하여 모발을 형성한다<sup>1,2)</sup>.

모발은 독립적인 모낭 성장 주기(hair follicle growth cycle)를 가지고 있으며, 모기질세포의 분열이 활발하고 모발이 성장하는 성장기(anagen), 성장이 멈추고 모유두와 모낭 내 모발이 분리되는 퇴행기(catagen), 모유두와 모발이 서로 탈락되는 휴지기(telogen)로 이루어져 있다<sup>1,2)</sup>. 이러한 모발 주기의 시간적 간격은 신체의 부위에 따라 다양하고, 모발의 성장기가 단축되거나 퇴행기와 휴지기가 길어지게 되면 탈모증(Alopecia)이 발생한다.

탈모의 원인으로는 유전적 요인, 불규칙한 생활습관, 과도한 업무로 인한 정신적 스트레스 등으로 알려져 있으며, 국민건강보험공단 통계에 따르면 탈모환자 비율이 지난 10년 전에 비하여 1.6배 증가하였다<sup>3,4)</sup>. 현재 Food and Drug Administration (FDA)의 승인을 받은 탈모 완화제로는 혈관 확장제인 미녹시딜(minoxidil)과 남성탈모의 원인으로 알려진 dihydrotestosterone(DHT)을 낮추는 피나스테라이드(finasteride)가 있고, 원형탈모증(Alopecia Areata) 치료제로 Janus kinase(JAK) 억제 계열 약물인 마리스티닙(Baricitinib)과 리틀레시티닙(retilecitinib)이 있다. 그러나 이들 약물은 피부염, 성기능 장애, 가임 여성의 경우 기형아 출산, 모낭염을 비롯한 다양한 부작용을 일으킬 수 있다<sup>5-7)</sup>.

Extracellular signal-regulated kinase(ERK)와 protein kinase B(PI3K/Akt)는 세포의 생존과 사멸을 조절하는 것으로 알려져 있다<sup>8,9)</sup>. 특히 Akt 및 GSK-3 $\beta$ 는 Wnt/ $\beta$ -catenin 신호전달 경로를 활성화시키고<sup>1)</sup>, 탈모완화제로 사용되는 미녹시딜은 모유두세포의 PI3K/Akt와  $\beta$ -catenin 경로를 통해 세포증식을 유도하고, 모발의 성장기를 연장시키는 것으로 조사되었다<sup>5,7)</sup>.

구멍장이버섯과(Polyporaceae)의 균핵인 저령(*Polyporus umbellatus*)은 주로 단풍나무나 참나무속 뿌리에 부착되어 형성되는 약용버섯으로, 이수삼습(利水滲濕) 약으로 알려져 있다. Inaoka(1994)와 Ishida(1999) 등은 C<sub>3</sub>H/He마우스에서 저령의 발모효과를 확인하였고, 발모의 유효성분으로는 3,4-dihydroxybenzaldehyde, acetosyringone, polyporus A 및 polyporus B으로 저령을 발모제로서의 가능성을 보고하였다<sup>10,11)</sup>.

이에 본 실험에서는 모발의 생성과 성장에 중요한 역할을 하는 사람 모유두세포(human dermal papilla cells, HHDPCs)를 이용하여 저령 에탄올추출물의 세포증식 효과 및 세포 내 작용 기전을 조사하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 약재 및 시료

본 실험에 사용한 저령(*Polyporus umbellatus*)은 1 kg을 세척하여 자연건조 시켰다(청명약초, Seoul, Korea). 이후 시료 중량에 10배의 95% EtOH을 가하여 상온에서 72시간 보관하고, 그 추출액을 여과지(whatman No. 2)로 여과하였다. 여과액을 회전 감압 농축(Eyela, Tokyo, Japan)하고 5일간 동결 건조하여 추출물 13.39 g(수율 0.15%)을 얻었다. 시료는 냉동보관 하였으며 95% EtOH에 녹여 20  $\mu$ m filter(advantec)로 여과하여 침전물을 제거한 후 실험에 사용하였다.

### 2. 세포 배양

사람 모유두세포(HHDPC)는 Scien Cell(San Diego, CA, USA)에서 구입하여 실험에 사용하였다. 사람 모유두세포를 10% FBS(Wegene, Taipei, Taiwan) 항생제가 첨가된 DMEM(Wegene, Taipei, Taiwan)을 사용하여 37° C, 5% CO<sub>2</sub> incubator에서 배양하였다.

### 3. 세포 생존율 측정

세포 생존율 측정은 24 well plate에 모유두세포를 8×10<sup>4</sup> 개씩 분주하여 24시간 배양한 뒤 저령 에탄올추출물 75, 100, 150  $\mu$ g/ml과 minoxidil(MXD, 10  $\mu$ M)을 처리한 후 24시간, 48시간 배양하였다. 배양 후 0.05%(W/V) thiazolyl blue tetrazolium bromide (MTT, Sigma, USA) 용액을 넣어 37°C에서 2시간 반응시킨 다음 상층액을 제거하고 형성된 formazan을 DMSO 1ml로 녹여 microplate reader(Tecan, Switzerland)로 570 nm에서 흡광도를 측정하였다. 또한 ERK와 Akt 경유를 통한 측정은 24 well plate에 모유두세포를 2.5×10<sup>4</sup>개씩 분주하여 24시간 배양한 뒤 ERK 억제제 PD98059 (20  $\mu$ M)와 Akt 억제제 LY294002(20  $\mu$ M)를 1시간 전 처리하고 저령 에탄올추출물과 MXD(10  $\mu$ M)을 처리하였으며 24시간 뒤 위와 같은 방법으로 측정하였다.

### 4. Western blot analysis

10 cm 배양용기에 모유두세포를 3.7×10<sup>4</sup>으로 분주하고 24시간 배양하였다. 저령과 minoxidil(10  $\mu$ M)을 처리하고 72시간 배양하여 ERK와 Akt를 측정하였다. 또한 6 cm 배양용기에는 모유두세포 7×10<sup>4</sup>개 분주하여 24시간 배양한 뒤 ERK inhibitor(PD98059, 20  $\mu$ M)와 Akt inhibitor(LY294002, 20  $\mu$ M)를 1시간 전처리하였으며, 저령과 minoxidil(10  $\mu$ M)을 처리하였다. 30분 후 PBS로 세척 한 뒤 수거하여 lysis buffer(1× RIPA buffer 1 ml, 1 mM PMSF, 1  $\mu$ g/ml aprotinin, 1  $\mu$ g/ml leupeptin, 2 mM DTT)에 protease inhibitor와 phosphatase inhibitor를 넣고 1시간 용해시키고 15,000 rpm에서 20분간 원심 분리하여 얻은 상층액을 이용하였다. 단백질은 Bradford 시약을 이용하여 정량



위하여 Akt의 억제제를 이용하여 조사하였다. 실험 결과, 저령과 MXD은 Akt의 활성을 촉진하였으며, 저령에 의해 증가된 Akt의 활성은 Akt 억제제(LY294002, 20  $\mu$ M)에 의해 현저히 감소하였다(Fig. 3A). 또한 저령 100, 150  $\mu$ g/ml 농도에서 세포생존율은 각각  $106.3 \pm 10\%$ ,  $112.2 \pm 5\%$ 로 증가하였으며, Akt 억제제에 의해 세포생존율이  $77.4 \pm 5\%$ ,  $72.5 \pm 6\%$ 로 유의성 있게 감소하였다(Fig. 3B). 이는 사람 모유두세포에 대한 저령의 세포증식 효과가 Akt의 활성을 경유하고 있음을 의미한다.

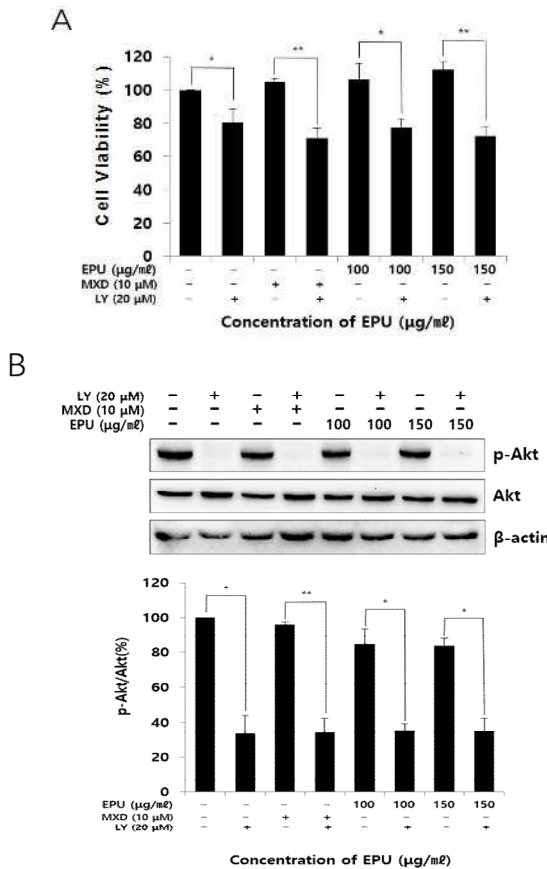


Fig. 3. PI3K/Akt pathway is involved in EPU-induced proliferation of HHDPcs. Cells were pretreated with PI3K inhibitor LY294002 (20  $\mu$ M) for 1 h followed by treatment with EPU (100 and 150  $\mu$ g/ml) or Minoxidil (MXD) (10  $\mu$ M). The cell viability of HHDPcs were measured by MTT assay after 24 h (A) and the protein level of Akt activation was analyzed using immunoblotting after 30 min (B). MXD served as positive control. Results represent the mean  $\pm$  S.D. of triplicate determinations. \* $p$ <0.05, \*\* $p$ <0.01 compared with the control.

#### 4. $\beta$ -catenin과 GSK-3 $\beta$ 발현에 미치는 영향

Wnt/ $\beta$ -catenin 신호전달은 모발의 생성과 유지뿐만 아니라 모낭의 재생산과 모기질의 성장에 매우 중요한 신호경로이다<sup>11,12</sup>. 활성화된 Akt는 Glycogen synthase kinase 3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ )의 인산화를 유도하고 인산화된 GSK-3 $\beta$ 는 destruction complex를 불활성화 시킴으로서 결과적으로  $\beta$ -catenin의 축적을 유도해 표적 유전자를 발현시킨다<sup>13,14</sup>.

저령이 GSK-3 $\beta$ 와  $\beta$ -catenin에 미치는 영향을 관찰한 결과 활성화된 p-GSK-3 $\beta$ 는 GSK-3 $\beta$ 의 발현에 비하여 100,

150  $\mu$ g/ml 농도에서 각각  $155.6 \pm 8\%$ ,  $133.1 \pm 4\%$ 로 유의성 있게 증가하였으며,  $\beta$ -catenin의 발현 또한 100, 150  $\mu$ g/ml 농도에서  $175.0 \pm 17\%$ ,  $277.6 \pm 16\%$ 로 유의성 있게 증가하였다(Fig. 4A, B).

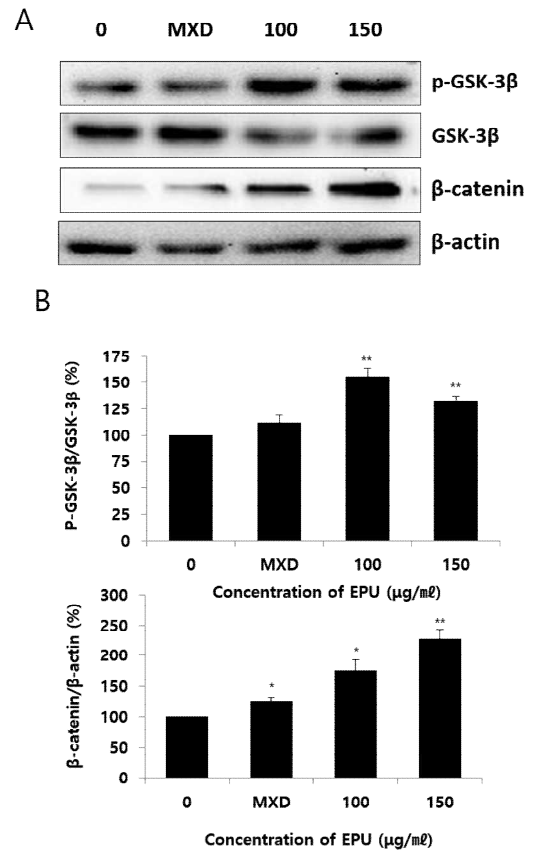


Fig. 4. EPU promotes  $\beta$ -catenin and GSK-3 $\beta$  activation in HHDPcs. (A) Cells were treated with EPU (100, 150  $\mu$ g/ml) or MXD (10  $\mu$ M) for 72 h. The protein level of  $\beta$ -catenin and phosphorylated GSK-3 $\beta$  were analyzed using immunoblotting. (B) The quantification of (A) by ImageJ. Relative expression levels of  $\beta$ -catenin and phosphorylated GSK-3 $\beta$ . Results represent the mean  $\pm$  S.D. of triplicate determinations. \* $p$ <0.05, \*\* $p$ <0.01 compared with the control.

#### 5. 세포사멸 및 항산화 관련 단백질 발현에 미치는 영향

세포사멸은 세포 내부의 신호에 따른 여러 단백질 조절과 유전자의 발현을 통해 일어나는 세포의 죽음으로 알려져 있다. Bcl-2는 세포사멸과 관련된 유전자 중 대표적인 세포사멸 억제 유전자이며, SIRT-1은 세포사멸, 대사, 및 노화로부터 DNA 복구하여 세포보호 및 증식을 유도하는 유전자이다<sup>15,16</sup>. 저령이 세포사멸 및 증식에 관련된 유전자들에 미치는 영향을 관찰하기 위해 저령을 처리한 후 Bcl-2와 SIRT-1의 단백질 발현에 미치는 영향을 조사하였다. 저령 100  $\mu$ g/ml, 150  $\mu$ g/ml 농도에서 Bcl-2는 각각 대조군에 비해  $136.7 \pm 3\%$ ,  $103.8 \pm 5\%$ 로 증가하였으며, SIRT-1은  $160.6 \pm 20\%$ ,  $200.7 \pm 19\%$ 로 유의성 있게 증가하였다(Fig. 5A, B).

## IV. 고찰

모발(毛髮)은 피부의 부속기관으로 독립적인 모주기(hair cycle)를 가지고 있으며, 모주기 중 3~6년 동안 진행되는 성장기(anagen phase)에는 모모세포(germinal matrix)가 분열하고 모구(hair bulb)가 형성되며, 모유두(dermal papilla)는 모세혈관과 연결되어 영양소와 산소를 공급받아 모발이 성장하고 피부표면으로 나오게 된다. 퇴행기(catagen phase)에는 세포분열이 정지하고 2~3주간 모발의 형태를 유지하며 휴지기(telogen phase)에 들어간다. 이 시기에는 모유두와 모낭이 수축되고 모근이 위로 밀려 올라가 모발이 탈락한다. 약 100일간의 휴지기가 지나면 모모세포는 다시 분열되어 성장기로 들어가 새로운 모낭이 형성된다<sup>2)</sup>.

대한모발학회에서 남성 탈모의 47.1%가 가족력이 있으며, 무관한 경우는 41.8%에 달한다고 발표하였다<sup>3)</sup>. 또한 국민건강보험공단에 따르면 4년간(2009~2013) 탈모증 전체 진료 환자 중 30대에서 24.6%로 가장 높게 나타나<sup>4)</sup> 탈모에 대한 관심이 더욱 증가되었다. 현재까지 FDA 승인을 받은 탈모 완화제로는 미녹시딜(MXD)과 피나스테라이드(finasteride)가 있고, 미녹시딜의 경우 사용을 중단하면 급속하게 탈모가 진행되며 장기간 사용하면 두피의 가려움증, 표피 벗겨짐 및 건성화를 동반한 피부염을 일으킬수 있다<sup>5)</sup>. 피나스테라이드도 남성의 성기능 장애와 가임 여성에게서 기형아 출산과 같은 부작용이 있다. 최근 원형탈모증(Alopecia Areata) 치료제로 Janus kinase(JAK) 억제 계열 약물인 마리티니브(Baricitinib)과 리틀레시티니브(retilecitinib)이 승인되었으나 이들 약물 역시 부작용이 보고되었다. 따라서 부작용의 우려가 있는 약물 요법을 대체하여 천연성분을 이용한 모발 성장 및 탈모 방지제에 개발이 필요로 하고 있다<sup>6,7)</sup>.

저령은 이노제습제로 강한 이노작용을 하며 전신의 수분을 조절하는 작용을 한다. Inaoka 등(1994)은 C<sub>3</sub>H/He 마우스에서 all-trans-retinoic acid(RA, tretinoin)와 저령의 발모효과를 관찰한 결과, 치료 처리 10일 후 저령이 대조군의 8.3배로 7.2배 증가한 양성대조군(RA)보다 발모효과가 높았으며, 활성성분으로 3,4-dihydroxy benzaldehyde를 분리하였다<sup>10)</sup>. 또한 Ishida 등(1999)은 저령의 모발 재생성 활성성분으로 3,4-dihydroxybenzaldehyde, acetosyringone, polyporus A 및 polyporus B이며, 발모제로서의 저령의 가능성을 보고 하였다<sup>11)</sup>.

모유두세포는 모구의 상피세포와 상호작용하고 모낭에 영양을 공급하여 모발성장주기를 재생 및 유지하는 역할로, 모유두세포의 증식과 세포사멸은 모발 성장 조절과 모낭의 유지 등에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다<sup>19,20)</sup>. 따라서 본 실험에서 사람 모유두세포에 저령 에탄올추출물을 처리하여 세포증식 효과를 측정된 결과 100, 150  $\mu$ g/ml 농도에서 3~15% 사람 모유두세포의 증식을 촉진하였다. 저령에 의해 ERK와 Akt의 활성이 증가하였고, ERK 억제제와 Akt 억제제에 의해 저령의 세포증식 효과는 현저히 감소되었음을 확인하였다(Fig. 2, 3). 따라서 저령은 ERK와 PI3K/Akt의 신호전달경로를 통해 사람 모유두세포의 증식에 관여하는 것으로 판단된다. 본 실험에서 사용된 저령의 농도는 다소 높은 농도이나 약용버섯으로서 C<sub>3</sub>H/He 마우스에서 발모효과와 그 활

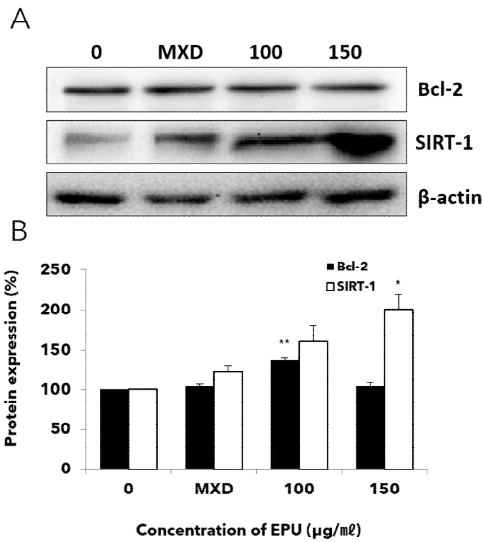


Fig. 5. EPU induces protein expression of proliferation related factors in HHDPc. Cells were treated with EPU (100, 150  $\mu$ g/ml) or MXD (10  $\mu$ M) for 72 h. Protein expressions of Bcl-2 and SIRT-1 were assess using immunoblotting (A) and quantified by ImageJ (B). Results represent the mean  $\pm$  S.D. of duplicate determinations. \*p<0.05, \*\*p<0.01 compared with the control.

산화적 스트레스는 모유두세포의 노화와 세포사멸을 유도하는 탈모의 원인 중 하나로 모낭을 구성하는 세포의 막을 손상시켜 세포사멸을 일으키고, 두피의 염증을 유발시켜 탈모를 일으킨다<sup>17,18)</sup>. HO-1은 항염증, 항산화 작용으로 산화스트레스로부터 세포보호 및 세포 사멸을 억제하는 작용으로 주목받고 있는 유전자로서, 본 실험에서 저령은 HO-1의 발현에 미치는 영향을 관찰한 결과, 100 및 150  $\mu$ g/ml의 농도에서 각각 641.3  $\pm$  14%, 600.0  $\pm$  3%로 유의성 있게 증가하였다 (Fig. 6).

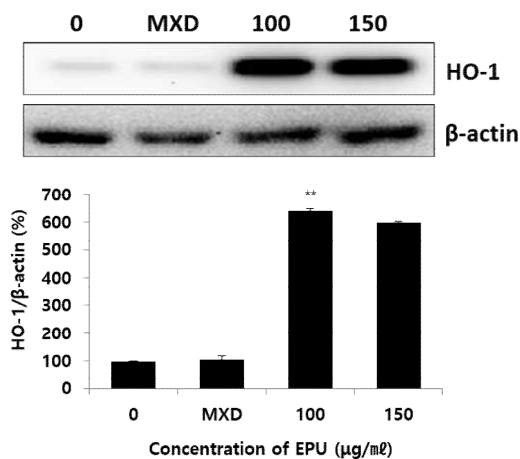


Fig. 6. EPU induces protein expression of HO-1 in HHDPc. Cells were treated with EPU (100, 150  $\mu$ g/ml) or MXD (10  $\mu$ M) for 72 h. Protein expressions of HO-1 was assess using immunoblotting (A) and quantified by ImageJ (B). Results represent the mean  $\pm$  S.D. of duplicate determinations. \*p<0.05, \*\*p<0.01 compared with the control.



성성분이 분리되어 보고되었으므로 저령의 탈모 작용 기전을 밝히기 위해 수행되었다.

특히 Akt 및 GSK-3 $\beta$  는 Wnt/ $\beta$ -catenin 신호전달 경로를 활성화시키며<sup>1)</sup>, 탈모 완화제로 사용되는 미녹시딜은 혈관확장을 통해 영양공급을 증가시킬 뿐만 아니라 모유두세포의 ERK, PI3K/Akt 경로를 통해 세포증식을 유도하고  $\beta$ -catenin 경로를 활성화하여 모발 생장기를 연장시키고 탈모를 개선하는 것으로 조사되었다. 본 실험에서도 저령은 모유두세포의 p-GSK-3 $\beta$ 의 발현을 33~55% 증가시켰으며,  $\beta$ -catenin의 발현 또한 70~170% 증가하였다(Fig. 4).

Bcl-2는 대표적인 세포사멸 억제인자이며, 세포 내 스트레스 반응, 세포 노화, 대사 및 사멸에 관여하는 SIRT-1은 DNA 손상이나 산화스트레스로부터 세포사멸과 노화를 방지한다고 알려져 있다<sup>21)</sup>. 최근 원형탈모 환자에서 SIRT-1의 발현이 건강한 사람에 비하여 현저하게 낮았으며 SIRT-1이 염증성 chemokines의 발현을 감소시킨다고 보고되었다<sup>22)</sup>. 본 실험 결과, 저령 처리 시 Bcl-2의 발현이 4~37%로 증가하였고, SIRT-1의 발현은 60~100% 증가한 것으로 나타났다. HO-1은 항염증 및 항산화 작용으로 산화스트레스로부터 세포 보호 및 세포사멸을 억제한다. HO-1의 피부세포보호 및 항염작용이 보고되어<sup>23)</sup> 사람 모유두세포에서 HO-1의 발현을 조사한 결과, 저령은 대조군과 미녹시딜군보다 5배 이상 증가하였다.

이상의 결과 저령 에탄올추출물은 탈모 완화제로 사용되고 있는 미녹시딜의 작용 기전과 유사하게 모유두세포에서 ERK와 PI3K/Akt 경로를 통해 세포증식 유도하였으며 Wnt/ $\beta$ -catenin 경로의 핵심 요소인  $\beta$ -catenin과 p-GSK-3 $\beta$ , 항산화 인자 HO-1의 발현을 증가시켰다. 따라서 저령은 사람 모유두세포의 증식 작용 및 세포사멸 억제 효과로 탈모에 활용될 수 있을 것으로 사료된다.

## V. 결 론

저령 에탄올추출물이 모발의 성장에 미치는 영향을 조사하고자, 사람 모유두세포(HHDPCs)의 세포증식 효과, ERK, Akt,  $\beta$ -catenin, p-GSK-3 $\beta$ , 세포사멸 및 항산화 관련 단백질 발현을 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 저령은 100, 150  $\mu\text{g}/\text{ml}$  농도에서 사람 모유두세포(HHDPCs)의 증식을 촉진하였다.
2. 저령은 ERK와 Akt의 활성을 촉진하였고, ERK와 Akt 억제제에 의해 저령의 세포증식 효과가 유의하게 감소되었다.
3. 저령은 사람 모유두세포의 p-GSK-3 $\beta$ 와  $\beta$ -catenin 발현을 증가시켰다.

4. 저령은 사람 모유두세포에서 세포사멸 억제인자 Bcl-2와 SIRT-1의 발현을 증가시켰다.

5. 저령은 사람 모유두세포에서 항산화 인자 HO-1의 발현을 증가시켰다.

이상의 결과 저령 에탄올추출물은 사람 모유두세포에서 ERK와 PI3K/Akt의 활성을 경유하여 세포의 증식을 유도하였으며, 모발 형성에 중요한  $\beta$ -catenin과 p-GSK-3 $\beta$ , 항산화 인자 HO-1의 발현을 촉진하였다. 따라서 저령 에탄올추출물은 모발 성장촉진 효능을 가지는 피부 생리활성 효능 소재로서 효과가 있을 것으로 판단된다.

## 감사의 글

본 연구는 2022년도 원광대학교 교비지원에 의해 수행되었습니다.

## References

1. Hedgepeth CM, Conrad LJ, Zhang J, Huang HC, Lee VM, Klein PS. Activation of the Wnt Signaling Pathway: A Molecular Mechanism for Lithium Action. *Developmental Biology*. 1997;185(1):82-91.
2. Matsuzaki T, Yoshizato K. Role of Hair Papilla Cells on Induction and Regeneration Processes of Hair Follicles. *Wound Repair Regeneration*. 1998;6(6):524-30.
3. Yonhapnews (2011). "Alopecia is genetic?...40% Shows It's Non-genetic". 2011, 08, 30. Released.
4. Health Insurance Review and Assessment Service. 'Male Pattern Alopecia' Is Constantly Rising 4.8% Per Year. 2014, 05, 02. Press Release.
5. Buhl AE, Waldon DJ, Miller BF, Brunden MN. Differences in Activity of Minoxidil and Cyclosporin A on Hair Growth in Nude and Normal Mice. Comparisons of in Vivo and in Vitro Studies. *Laboratory Investigation*. 1990;62(1):104-7.
6. Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D, Savin R, Devillez R, Bergfeld W. Finasteride in the Treatment of Man With Androgenetic Alopecia. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 1998; 39(1):578-89.
7. Hagemann T, Schlütter-Böhmer B, Allam JP, Bieber T, Novak N. Positive Lymphocyte Transformation Test in a Patient With Allergic Contact Dermatitis of

- the Scalp After Short-term Use of Topical Minoxidil Solution, Contact Dermatitis, 2005 ; 53(1): 53-55.
8. Chung SM, Wang IC, Yang JL. Roles of JNK, P38 and ERK Mitogen-Activated Protein Kinases in the Growth Inhibition and Apoptosis Induced by Cadmium, Carcinogenesis, 2000;21(7):1423-32.
  9. Greco V, Chen T, Rendl M, Schober M, Pasolli HA, Stokes N, et al. A Two-Step Mechanism for Stem Cell Activation During Hair Regeneration, Cell Stem Cell, 2009;4(2):155-69.
  10. Inaoka Y, Shakuya A, Fukazawa H, Ishida H, Nukaya H, Tsuji K, et al. Studies on Active Substances in Herbs Used for Hair Treatment, I. Effects of Herb Extracts on Hair Growth and Isolation of an Active Substance From Polyporus umbellatus F, Chemical and Pharmaceutical bulletin, 1994;42(3):530-4.
  11. Ishida H, Inaoka Y, Shibatani J, Fukushima M, Tsuji K. Studies of the Active Substances in Herbs Used for Hair Treatment, II. Isolation of Hair Regrowth Substances, Acetosyringone and Polyporusterone A and B, From Polyporus umbellatus Fries, Biological and Pharmaceutical Bulletin, 1999;22(11):1189-92.
  12. Lavoie JN, L'Allemain G, Brunet A, Muller R, Pouyssegur J. Cyclin D1 Expression Is Regulated Positively by the p42/p44MAPK and Negatively by the p38/HOGMAPK Pathway, Journal of Biological Chemistry, 1996;271(34):20608-16.
  13. Leiros GJ, Attorresi AI, Balana ME. Hair Follicle Stem Cell Differentiation Is Inhibited Through Cross-talk Between Wnt/ $\beta$ -catenin and Androgen Signaling in Dermal Papilla Cells From Patients With Androgenetic Alopecia, The British Journal of Dermatology, 2012;166(5):1035-42.
  14. Guo H, Yang K, Deng F, Ye J, Xing Y, Li Y, et al. Wnt3a Promotes Melanin synthesis of Mouse Hair Follicle Melanocytes, Biochemical and Biophysical Research Communications, 2012;420(4):799-804.
  15. Hasegawa K, Yoshikawa K. Necdin Regulates p53 Acetylation via Sirtuin1 to Modulate DNA Damage Response in Cortical Neurons, The Journal of Neuroscience, 2008;28(35):8772-84.
  16. Hasegawa K, Wakino S, Yoshioka K, Tatematsu S, Hara Y, Minakuchi H, et al. Sirt1 Protects Against Oxidative Stress-Induced Renal Tubular Cell Apoptosis by the Bidirectional Regulation of Catalase Expression, Biochemical and Biophysical Research Communications, 2008;372(1):51-66.
  17. Alka M, Joshi V, Amitesh K, Ritu V, Anu TS, Manu J, et al. In Vitro Hair Growth Promoting Effects of Naringenin and Hesperetin on Human Dermal Papilla Cells and Keratinocytes, American Journal of Dermatology and Venereology, 2017;6(3):51-7.
  18. Naito A, Midorikawa T, Yoshino T, Ohdera M. Lipid Peroxides Induce Early Onset of Catagen Phase in Murine Hair Cycles, International Journal of Molecular Medicine, 2008; 22(6):725-9.
  19. Jo S, Choi J, Yoon SJ, Yoon SY, Lee JY, Park WS, et al. Valproic acid Promotes Human Hair Growth in Vivo Culture Model, Journal of Dermatological Science, 2013;72(1):16-24.
  20. Park SA, Ko KS, In MH, Mun YJ, Woo WH. Effect of Puerariae radix Ethanol Extract on the Proliferation of Human Dermal Papilla Cells, Korean Journal of Oriental Physiology and Pathology, 2017;31(3):167-72.
  21. Chong ZZ, Shang YC, Wang S, Maiese K. SIRT1: New Avenues of Discovery for Disorders of Oxidative Stress, Expert Opinion on Therapeutic Targets, 2012;16(2):167-78.
  22. Park J, Hao L, Jung ES, Yun SK, Kim HU, Lee Y, et al. SIRT1 Activation Ameliorates Inflammation in The Outer Root Sheat Cells of Hair Follicles, Korean Journal of Dermatology, 2018;70(2):442-3.
  23. Wojas-Pelc A, Marcinkiewicz J. What Is a Role of Haeme Oxygenase-1 in Psoriasis? Current Concepts of Pathogenesis, International Journal of Experimental Pathology, 2007;88(2):95-102.