



The Symptoms of Atopic Dermatitis in NC/Nga Mice Were Significantly Relieved by the Water Extract of *Liriope platyphylla*

Ji Eun Kim¹, Yoen Kyung Lee¹, So Hee Nam¹, Sun Il Choi¹, Jun Seo Goo¹, Min Ju Jang², Hee Seob Lee^{3,2}, Hong Ju Son^{1,2}, Chung Yeol Lee^{1,2} and Dae Youn Hwang^{1,2*}

¹College of Natural Resources & Life Science, Pusan National University/PNU-Laboratory Animal Resources Center, Miryang, Korea

²Pusan National University-Wellbeing Products Center, Miryang, Korea

³College of Human Ecology, Pusan National University, Pusan, Korea

Atopic dermatitis is an well-known skin disease showing inflammatory, chronically relapsing, non-contagious and pruritic symptoms. The aims of this study were to investigate the effects of *Liriope platyphylla* (LP) on atopic dermatitis of NC/Nga mice. To achieve this, NC/Nga mice were treated with four different conditions including vehicle, phthalic anhydride (PA), PA+5% LP and PA+10% LP, and the changes of immune-related factors were detected after 2 weeks. The pathological phenotypes of atopic dermatitis such as erythema, ear thickness, edema, scab and discharge were significantly decreased in PA+10% LP cotreated groups compare to PA treated group. Also, the weight of lymph node and thymus in immune organs were gradually decreased in LP treated groups, while the weight of spleen was slightly increased in same group. Furthermore, toluidine blue staining analysis, a method used to specifically identify the mast cell, showed that the decrease of master cell infiltration into the dermis were statistically observed in PA+5% LP and PA+10% LP5% cotreated groups. Especially, the decrease of IgE concentration was detected only PA+10% LP cotreated group, although this level was maintained in PA+5% LP cotreated group. Therefore, these results suggested that the water extracts of LP may contribute the relieve of atopic dermatitis symptoms and be considered as an excellent candidate for a atopic dermatitis-therapeutic drug.

Key words: Atopic dermatitis, *Liriope platyphylla*, mast cell, IgE, ear thickness

Received 22 October 2010; Revised version received 26 November 2010; Accepted 30 November 2010

환경에서 유래된 항원에 대한 immunoglobulin E (IgE) 의 과잉생산으로 정의되는 알러지성 질환(allergic disease) 은 천식(asthma), 비염(rhinitis), 아토피 피부염(atopic dermatitis) 그리고 접촉성피부염(contact dermatitis)으로 발전할 수 있다. 이들 중에서 아토피 피부염은 최근 산업 발달로 인하여 합성 물질의 범람과 환경오염의 급증으로 발병이 빈번하게 일어나는 질병으로 ‘태열’이라고도 하며, 피부건조, 습진 등 질환을 동반한다(Kim et al., 2010). 아토피 피부염은 서양인구의 10-15%에서 발병하고 있으며, 최근 10년 사이에 그 비율이 2배로 증가하고 있다 (Kay, 2001). 이러한 질병에서 동반되는 염증반응에서는 T

림프구(T lymphocytes), 백혈구(leukocytes), 호중구(neutrophils), 호염구(eosinophils), 대식세포(macrophages), 비만세포(mast cells), NK 세포(neutral killer T cells) 등과 같은 염증세포 들의 침투현상이 발생한다(Dubois et al., 1994; Umetsu and Dekruyff, 2006). 염증세포의 이러한 침투활성화는 손상부위에서 다양한 사이토카인(cytokines)과 chemokines에 의해 증계되며, 특히 Th2 세포에서 합성되고 분비되는 인터루킨-3(interlukin, IL-3), IL-4, IL-5, IL-9 그리고 IL-13 등의 사이토카인이 염증세포의 활성화에 매우 중요한 역할을 한다(Dubois et al., 1994; Incorvaia et al., 2008). 아직까지 아토피 피부염의 정확한 발병기전에 대해서는 논란이 있지만, 일반적으로 아토피 피부염은 비만세포의 탈과립, 혈중 히스타민의 유리, Th1/Th2 사이토카인의 불균형 및 IgE 증가에 따른 면역학적 결핍 등으로 야기되는 것으로 알려져 있다(Kim et al., 2008a; Kim et al., 2008b; Choi et al., 2010). 최근까지도 아토피 피부염을 치료하기 위해 다양한 치료제 개발 연구가 진행되고 있

*Corresponding author: Dae Youn Hwang, Department of Biomaterials Science, College of Natural Resources & Life Science, Pusan National University, 50 Cheonghak-ri, Samnangjin-eup, Miryang, Gyeongnam 627-706, Korea
Tel: +82-55-350-5388
Fax: +82-55-350-5389
E-mail: dyhwang@pusan.ac.kr

으며, 스테로이드제를 이용한 치료제 개발이 증가하고 있다. 그러나 이러한 치료제들은 지속적인 복용에 따른 부작용이 나타나고 있어 부작용과 반복적인 재발이 없는 항염제, 항알러지제를 찾아내는 연구가 활발히 진행되고 있다(Choi et al., 2010).

맥문동(*Liriope platyphylla*)은 고대부터 한국과 중국에서 기침, 가래 등의 질병 치료를 목적으로 한방에서 주로 사용되어왔으며, 최근에는 산업사회에서 빈번히 발생하는 당뇨, 치매 등의 치료와 더불어 기억력 증진, 미생물 억제, 염증억제 등의 기능이 알려지면서 많은 연구가 진행되고 있다(Hur et al., 2004; Jeong et al., 2008). 이러한 효능 중에서 가장 오랫동안 연구되어온 기능은 항미생물제와 항염증제로서의 기능이다(Lee et al., 2005). 맥문동은 sortase의 활성을 강하게 저해하는 효과를 나타내었으며, 이를 통해 항미생물제로서 기능이 확인되었다(Katon et al., 2009). 또한, 천식마우스 모델을 이용한 실험에서 맥문동은 기도염증(airway inflammation)과 hyper-responsiveness를 저해하는 효과를 나타내었고, Th1/Th2 사이토카인의 불균형을 조절하는 면역조절자(immunomodulator)로서 기능이 관찰되었다(Krentz et al., 2008). 특히, 당뇨와 비만에 대한 치료제로서의 기능은 동양의학에서 잘 알려져 있다. 맥문동의 homoisoflavone-고함유 분획(homoisoflavone-enriched fraction)은 3T3-L1 지방세포(adipocytes)의 인슐린과 글루코스 흡취(glucose uptake)를 증가시켜 인슐린 sensitizer로서 기능을 나타내었다(Choi et al., 2004). 또한, OLEFT 비만 랫드를 이용한 실험에서, 8주 동안의 맥문동이 첨가된 경신강제환의 투여는 체중, leptin 농도, 먹이섭취량, PPAR γ 발현 등의 감소를 유발하였다(Jeong et al., 2008). 이러한 결과는 맥문동이 체내의 지방대사와 혈당조절 기전에 밀접한 관련이 있음을 보여주고 있다. 한편, 맥문동은 신경세포의 활성화를 유도하는 신경친화성인자(neurotrophic factor)의 분비를 촉진한다. C6와 일차성상세포(primary astrocyte cells)에 맥문동의 부탄올 추출물(butanol extract)을 처리하면, 이들 세포로부터 신경세포의 분화와 성장에 중요한 신경성장인자(nerve growth factor, NGF)의 분비를 촉진된다(Hur et al., 2004). 또한, 맥문동에서 분리한 Spicatoside A를 PC12 세포에 처리하면, tyrosine kinase A receptor pathway를 통해 신경극 성장(neurite outgrowth)이 촉진된다(Hur et al., 2009). 더불어, 맥문동의 에탄올분획(ethanol extract)을 14일 동안 마우스에 투여하면, 맥문동은 마우스의 뇌에서 뇌유래 신경영양인자(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)나 NGF 발현증가에 의해 기억력과 학습력 증가를 유도하였다(Lee et al., 2005). 맥문동의 항염증제, 당뇨치료제, 신경세포 촉진제 등 으로서의 기능에 대한 연구는 활발히 진행되고 있으나 아토피 피부염에 대한 효능은 아직까지 거의 연구되고 있지 않

다. 따라서, 최근까지도 산업사회 진입에 따라 크게 증가하고 있는 아토피 피부염에 대한 맥문동의 효능에 대한 체계적인 연구는 새로운 치료제로서의 가능성을 평가하기 위해 매우 중요한 연구분야이다.

본 연구에서는 2가지 종류의 맥문동 열수추출물을 제조하여 이들 물질이 NC/Nga 마우스에서 phthalic anhydride (PA)에 의해 유발된 아토피 피부염 치료에 대한 효과를 관찰하고자 하였다.

재료 및 방법

실험 재료

맥문동 열수추출물을 제조하기 위하여 사용된 맥문동은 충북지역에서 생산된 것으로 거심 후 건조된 제품을 사용하였다. 맥문동 600 g을 60°C에서 열풍 건조시킨 후 믹서를 이용하여 분쇄하고, 분쇄된 맥문동을 증류수(2 L)를 첨가하여 100°C에서 2시간 동안 환류추출장비(IKA Labortechnik, Staufen, Germany)를 이용하여 수용액을 추출하였으며, 추출과정은 2회 반복하였다. 추출된 수용액은 Advantech No.5A 여과지(Advantech, Toyo, Japan)로 여과하여 맥문동 열수추출물을 수용액상태로 확보하였으며, 확보된 맥문동 열수추출물에 포함된 고형분함량(total soluble solid), 전당(total sugar), 총환원당(total reducing sugar), 총단백질(total protein), 총사포닌(total saponins)의 양은 이전에 보고된 방법(Kim et al., 2001)에 따라 분석하였다. 분석이 완료된 후 수용액상태의 맥문동 열수추출물은 회전증발기(rotary evaporator, EYELA, Tokyo, Japan)를 이용하여 감압 농축한 후 바이알(vial)에 분주하여 동결건조한 후 분말상태로 -80°C 냉장고에 저장하였다. 시료로 사용하기 전에 분말상태의 맥문동 열수추출물을 증류수에 5% 및 10% 농도로 녹여서 실험동물에 투여하였다. 또한, 아토피 피부염을 유발하기 위해 다양한 마우스에서 알러지 피부염을 유발하는 대표적인 물질로 알려져 있는 PA를 사용하였다(Ban and Hettich, 2005; Dearman and Kimber, 1992). PA용액은 acetone (DAE JUNG, Seoul, Korea)과 olive oil (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)을 4:1로 혼합한 용액(AOO)에 PA (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)를 12.5%의 농도로 희석하여 제조하였다.

동물실험 설계

실험에 사용된 NC/Nga 마우스는 아토피 피부염이 발생함과 동시에 혈청 내 IgE 농도를 증가를 나타내어 아토피 피부염의 연구를 위해 많이 이용되는 자연발생 모델이다(Kim et al., 2008a; Choi et al., 2010). Specified pathogen-free (SPF) 상태의 NC/Nga 마우스(8주령, 25±5 g)를 (주)중앙실험동물(Seoul, Korea)에서 구입하였으며, 방

사선 조사된 사료(Purina, Seoungnam, Korea)를 자유급식 하도록 하였고, 12시간의 조명주기(08:00~20:00)로 SPF 상태인 부산대학교 청정실험동물센터(온도 $22\pm1^{\circ}\text{C}$, 상대 습도 $50\pm5\%$)에서 사육하였다. 또한 본 연구는 부산대학교 동물실험윤리위원회(PNU-IACAU)로부터 과학성과 윤리성에 대한 심사를 거쳐 승인(승인번호: PNU-2009-0056)을 받아 수행되었다.

실험동물을 5마리씩 4군(Vehicle 처리군, PA 처리군, PA+5% 맥문동 처리군, PA+10% 맥문동 처리군)으로 무작위로 배정하였다. Vehicle 처리군은 AOO 용액만을 2주 동안 6회에 걸쳐 NC/Nga 마우스의 귀와 머리부위에 $100\ \mu\text{L}$ /1회씩 도포하였고, PA 처리군은 12.5% PA 용액($100\ \mu\text{L}$)를 동일한 조건에서 처리하였다(Ban and Hettich, 2005). PA+5% 맥문동 처리군과 PA+10% 맥문동 처리군은 12.5%의 PA를 처리하면서 동시에 맥문동 5%와 맥문동 10%용액을 7.2 mL/kg의 농도로 격일로 2주 동안 경구 투여하였다. 실험에 사용된 맥문동의 2가지 농도는 차음료의 형태로 개발 가능한 제품의 농도를 적용하였으며, 투여용량은 성인이 차음료제품(470 mL)을 격일로 1병 섭취하였을 때 나타나는 효력을 관찰하기에 적합한 농도로 설정하였다. 2주 후, 마우스는 Zoletil 1 mL/kg을 투여하여 마취하고, 혈액과 조직들을 적출하였다.

체중 및 장기무게 측정

실험동물의 체중은 PA와 맥문동 처리전과 부검전에 화학저울(Mettler toledo, Greifensee, Switzerland)를 이용하여 측정하였다. 장기들의 무게는 2주 동안 물질을 처리한 후 Zoletil을 투여한 뒤, 장기를 적출하여 무게를 측정하였다.

혈청 내 IgE 측정을 위한 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

실험동물을 Zoletil로 마취한 상태에서 복대정맥으로부터 혈액을 채취하여 헤파린 튜브(heparin tube)에서 30분 방치한 후 원심분리를 실시하여 혈청을 분리하였다. 혈청 내 IgE의 농도는 ELISA kit (Shibayagi, Gunma, Japan)을 이용하여 회사의 권장방법에 따라 측정하였다. 먼저, 포획항체(capture antibodies)를 immunoplate에 분주하여 실온에서 1시간 동안 부착시키고, 미부착된 항체는 세척용액(washing solution, 50 mM Tris, 0.14 M NaCl, 0.05% Tween 20, pH 8.0)으로 3번 세척하여 제거하였다. 포획항체가 결합된 immunoplate의 각 well에 마우스로부터 분리된 혈청과 희석된 표준 IgE (standard IgE)를 첨가하여 1시간 동안 결합시킨 뒤 미부착된 용액을 제거하고, horseradish peroxidase가 결합된 항체를 첨가하였다. 최종적으로 기질용액(substrate solution)을 첨가하여 어두운 실온에서 30분간 배양하여 반응을 유도한 후 2 M H_2SO_4

용액을 첨가해서 반응을 정지시켰다. 반응 결과는 Microplate Reader (Molecular Device Co., CA, USA)를 이용하여 450 nm에서 흡광도를 측정하여 확인하였다.

귀 두께 측정

귀의 두께는 실험동물을 Zoletil로 마취한 후, 귀를 적출하여 귀의 정중앙부위를 버니어캘리퍼스(vernier calipers, Tresna, Essen, Germany)를 이용하여 3회 측정하여 평균값으로 제시하였다.

조직병리학적 분석

실험동물에서 적출한 조직을 10% formalin용액에서 48시간 고정된 뒤, 병변조직 부위가 관찰될 수 있도록 적당한 크기로 절단하여 카세트에 넣었다. 카세트에 담긴 조직은 조직처리기(Thermo Shandon Ltd./Thermo Fisher Scientific, Bakewell, England)를 이용해서 alcohol 70, 80, 90, 95, 100%에 각각 1-2시간 정도 처리하고, xylene으로 4시간 처리하였다. Praffin Embedding Station (Leica, Heidelberg, Germany)을 사용하여 embedding한 후, 냉동실에서 하루정도 보관한 뒤 Rotary Microtome (Leica, Heidelberg, Germany)을 사용하여 블록(block)을 박절하였다. 조직 슬라이드는 일반적인 조직처리 과정을 거쳐 hematoxylin & eosin (H&E)으로 염색한 후 광학현미경(Olympus, PA, USA)으로 조직의 변화를 관찰하였다. 한편, 비만세포를 확인하기 위해서는 Toluidine blue염색을 실시하였으며, 세부적인 이전에 제시된 방법을 적용하였다(Kim et al., 2010). Toluidine blue 염색은 xylene과 alcohol에서 탈수(dehydration)를 실시한 다음에 0.25% Toluidine blue용액(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)으로 염색한 후 광학현미경으로 관찰하였다.

통계분석

Vehicle 처리군과 물질처리군(PA 혹은 PA+맥문동)간의 실험결과에 대한 유의성은 t-test를 이용하여 분석하였고, PA 처리군과 PA+맥문동 처리군 간의 실험 결과에 대한 유의성은 One way ANOVA를 이용하여 분석하였다. 분석된 결과는 $P\text{-value} < 0.05$ 를 유의성있는 값으로 인정하였으며, 실험 결과는 평균표준편차로 제시하였다.

결 과

맥문동의 주요 성분분석

맥문동 열수추출물에 포함된 주요성분의 조성을 확인하기 위해, 5가지 성분함량을 분석하였다. 그 결과, 맥문동 100 mL에 포함된 고형분함량은 3.11 g, 전당은 1.59 g, 총환원당은 0.11 g, 총단백질은 0.32 g 그리고 총사포닌은 0.56 g로 측정되었다(Table 1).

Table 1. Major components of *Liriope platyphylla* (LP) water extracts

Items	Results (g/100 mL)
Total soluble solid	3.11±0.07
Total sugar	1.59±0.08
Reducing sugar	0.11±0.01
Total protein	0.32±0.01
Total saponins	0.06±0.01
pH	6.07±0.02

귀의 육안병변 및 두께 변화

맥문동 열수추출물이 NC/Nga 마우스에서 PA에 의해서 유도된 아토피 피부염의 개선 여부를 확인하기 위하여 2 주 동안 맥문동 열수추출물과 PA를 동시에 처리하여 외상병변, 체중, 귀 두께 등을 관찰하였다. 먼저 외상병변에서, PA 처리군은 vehicle 처리군과 비교하여 피부발진, 진물, 부스럼딱지뿐만 아니라 털이 빠지고 피부가 벗겨지는 등의 증상을 나타내었다. 그러나, PA+맥문동 처리군은 PA 처리군보다 이러한 증상이 유의적으로 완화된 것을 육안으로 관찰 할 수 있었다. 특히, PA+10% 맥문동 처리군에서는 완화효과가 더욱 뚜렷이 관찰되었다(Figure 1A). 또한, 귀 두께는 PA 처리군이 Vehicle 처리군에 비해 유의적으로 매우 두꺼워졌지만, PA+맥문동 처리군은

PA 처리군에 비하여 얇아짐을 관찰 할 수 있었다(Figure 1C). 체중의 경우, PA 처리군은 vehicle 처리군에 비하여 체중이 약간 감소하는 경향을 보였으며, PA+5% 맥문동 처리군에서도 유의적인 차이는 없었다. 그러나 PA+10% 맥문동 처리군은 vehicle 처리군에 비하여 유의적으로 체중이 약간 감소하였다. 체중의 감소에 대한 원인분석은 구체적인 연구가 필요하나, 맥문동의 지방대사 혹은 혈당 조절 기전 등이 관련이 있을 것으로 추정된다(Figure 1B). 따라서 이러한 결과는 5%와 10% 맥문동 열수추출물은 PA에 의해 유발된 아토피 피부염을 피부병변, 귀 두께 등 외상적 병변의 측면에서 유의적으로 감소시켜주는 효과가 있음을 제시하고 있다.

면역장기 무게의 변화

아토피 피부염 반응은 면역기관 내 다양한 반응을 유도하며, 이러한 반응은 일차적으로 면역기관의 무게에 영향을 줄 수 있다. 따라서, 맥문동 열수추출물이 PA에 의해서 유도된 아토피 피부염이 발생한 NC/Nga 마우스의 면역장기에 미치는 영향을 관찰하기 위해 림프절(lymph node), 비장(spleen), 흉선(thymus) 등의 무게를 측정하였다. PA 처리군의 림프절 무게는 vehicle 처리군에 비하여 유의적으로 2배 이상 증가하였다. 그러나 PA+5% 맥문동

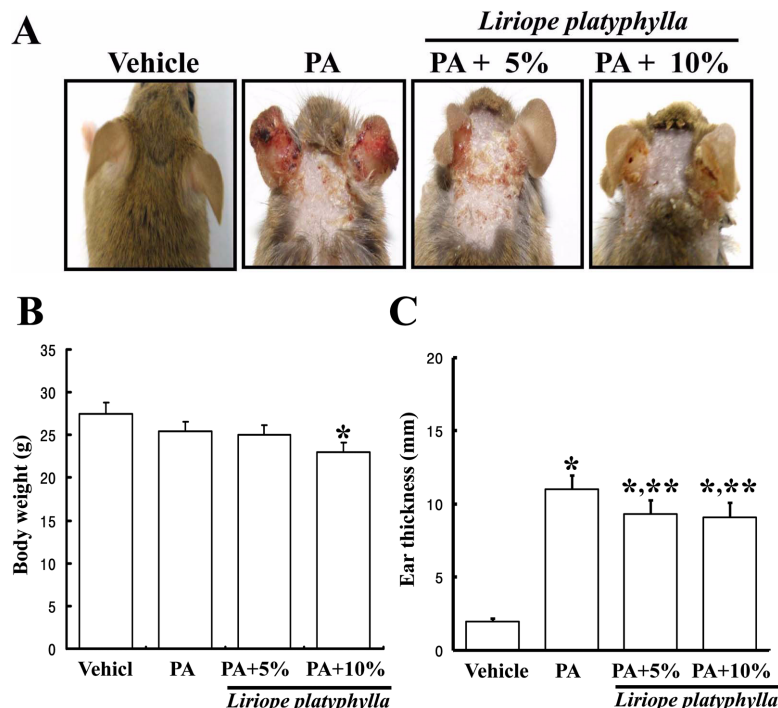


Figure 1. Effects of *Liriope platyphylla* (LP) water extracts on the ear pathological phenotypes, the body weight and the ear thickness. Phthalic anhydride (PA) solution was repeatedly applied to the dorsum of the ear and back skin of NC/Nga mice. After 2 weeks, the difference in the skin irritation between PA treated group and PA+LP cotreated group was determined based on the change of ear pathological phenotype (A), the body weight (B) and the ear thickness (C) using the procedure described in the Materials and Methods. Data shown are the means±SD (n=5). * $P<0.05$ is the significance level compared to the vehicle treated group. ** $P<0.05$ is the significance level compared to the PA treated group.

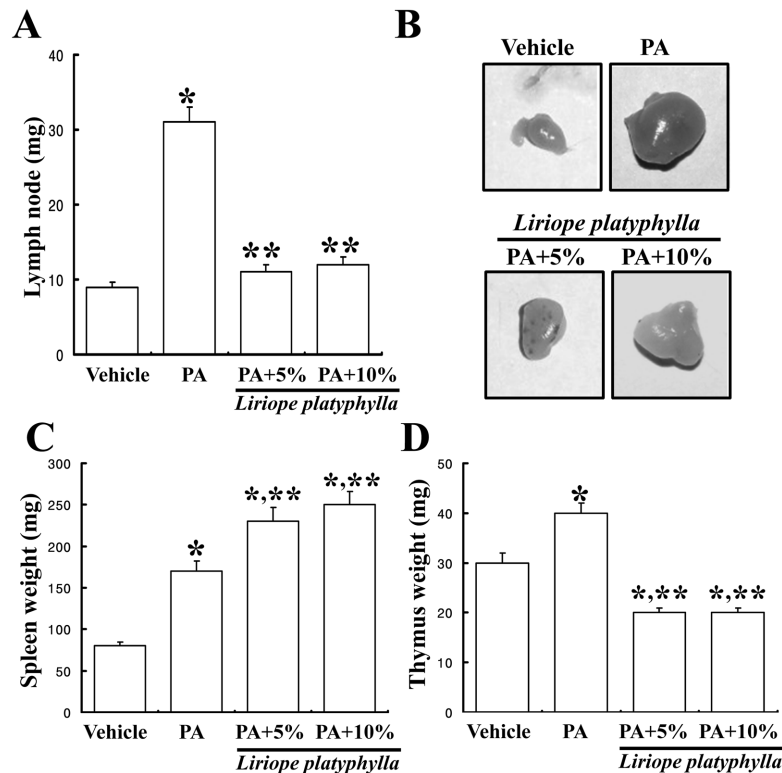


Figure 2. Effects of *Liriope platyphylla* (LP) water extracts on weight of three immune organs. At fourteenth days after LP extracts treatment, all of the animals were immediately sacrificed using CO₂ gas in order to prepare the immune organs. Lymph nodes, spleens and thymus were collected from animals of all groups. And then, their weight were measured using the chemical balances. Data shown are the means \pm SD (n=5). * P <0.05 is the significance level compared to the vehicle treated group. ** P <0.05 is the significance level compared to the phthalic anhydride (PA) treated group.

처리군과 PA+10% 맥문동 처리군에서는 PA 처리군보다 급격히 무게가 감소하여 거의 vehicle 처리군 수준의 무게로 회복되었다(Figure 2A and B). 또한, T-세포의 성숙에 관여하는 흉선의 무게도 림프절과 유사한 변화를 나타내었다. 다만, PA+맥문동 처리군에서 흉선무게는 vehicle 처리군의 무게이하로 감소하였다(Figure 2D). 비장무게는 PA 처리군이 vehicle 처리군에 비하여 유의적으로 증가하였으며, PA+맥문동 처리군에서는 가장 큰 증가를 나타내었다(Figure 2C). 이러한 결과는 맥문동 열수추출물의 처리는 PA에 의해 증가된 림프절과 흉선의 무게를 유의적으로 감소시켜 정상수준으로 회복시켜주는 효과가 있으나, 비장의 무게는 오히려 증가시키는 효과가 있음을 제시하고 있다.

조직병리학적 변화

맥문동 열수추출물이 아토피 피부염에 미치는 조직병리학적 영향을 관찰하기 위하여 NC/Nga 마우스의 귀 조직에 대한 조직학적 변화를 관찰하였다. 먼저, PA 처리군은 염증반응, 부종(edema), 표피과다형성(epidermal hyperplasia) 등의 증상이 vehicle 처리군 비하여 유의적으로 증가하였다. 그러나 PA+맥문동 처리군에서는 이러한 증상이 감소

하는 것으로 관찰되었다(Figure 3). 또한, 맥문동이 귀의 피부조직으로 염증성 백혈구(inflammatory leukocyte)의 침윤(infiltration)에 미치는 효과를 관찰하기 위하여 toluidine blue염색을 실시한 후 염색된 세포수를 측정하였다. 그 결과, PA 처리군은 vehicle 처리군에 비하여 침윤된 백혈구가 유의적으로 증가하였으며, PA+맥문동 처리군에서 유의적으로 감소하였다. 세포수는 PA+5% 맥문동 처리군보다는 PA+10% 맥문동 처리군에서 더욱 크게 감소되었다(Figure 4). 따라서 이러한 결과는 맥문동 열수추출물은 귀 조직에서 PA에 의해 증가된 비만세포의 침윤을 유의적으로 감소시키는 효과가 있음을 제시하고 있다.

혈청 내 IgE농도의 변화

PA처리에 의해 유도된 아토피 피부염이 유발된 NC/Nga 마우스의 혈청 내 IgE 농도에 맥문동 열수추출물이 미치는 영향을 분석하기 위해 IgE의 농도를 측정하였다. 그 결과, PA 처리군은 vehicle 처리군과 비교하여 혈청 내 IgE의 농도가 급격히 증가하여 아토피 피부염이 발생되었음을 확인할 수 있었다. 그러나, PA+10% 맥문동 처리군에서는 PA 처리군에 비하여 IgE 농도가 30-40%정도 유의적인 감소하였다. 하지만, PA+5% 맥문동 처리군에서

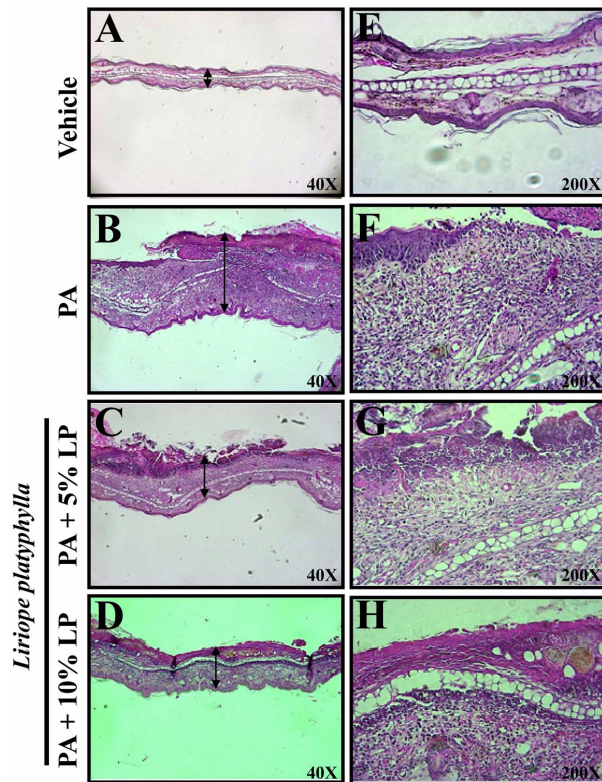


Figure 3. Effects of *Liriope platyphylla* (LP) water extracts on the pathological change of ear. The slide sections of ear tissue were stained with hematoxylin & eosin and observed at the original magnification $\times 40$ or $\times 200$. In addition, the arrows indicated the width of ear skin including epidermis, dermis and subcutaneous layer.

는 IgE 농도가 PA 처리군과 유사한 농도로 유지되는 것으로 관찰되었다(Figure 5). 이러한 결과는 맥문동 열수추출물은 고농도 처리 시 혈청 내 IgE 농도를 유의적으로 감소시키는 효과가 있으며, 이러한 감소는 아토피 피부염의 증상을 완화시키는데 기여할 수 있음을 제시하고 있다.

고 찰

최근까지, 다양한 식물로부터 유래된 추출물들이 아토피 피부염에 효과가 좋은 것으로 알려져 있다. 특히 맥문동과 유사하게 사포닌을 많이 함유하고 있는 인삼(Korean red ginseng)의 아토피 피부염 완화효과에 기능이 알려졌다. 인삼의 사포닌분획(saponin fraction)을 ICR 마우스에 1주 동안 투여하면, oxazolone에 의해 유도된 과민성반응(hypersensitivity)과 mouse passive cutaneous anaphylaxis (PCA)가 효과적으로 억제되었다. 또한 이러한 처리는 ear swelling을 억제하였고, cyclooxygenase (COX)-2, interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α) 그리고 interferon- γ (IF- γ)의 발현을 억제하였다(Bae et al., 2006). 본 연구에서는 맥문동 열수추출물을 2주 동안 실험동물

에게 처리하였으며, 피부발진, 귀 두께 등이 효과적으로 억제되어 인삼과 유사한 효과를 나타내었다. 그러나 본 실험에서는 인삼을 이용한 실험과 달리 사이토카인 보다는 비만세포 침윤과 IgE 농도를 측정함으로써 아토피 피부염에 미치는 영향을 다른 측면에서 세밀히 분석하였다.

면역기관은 면역세포의 분화와 성숙이 주로 발생하는 1차 림프기관과 항원과의 반응이 진행되는 2차 림프기관으로 분류된다. 대표적인 1차 면역기관인 골수와 흉선은 각각 B세포와 T세포의 발생과 성숙에 중요한 역할을 수행한다(Boehm and Bleul, 2007). 본 실험에서 1차 림프기관의 하나인 흉선의 무게는 PA처리에 의해 급격히 증가하였으나 맥문동 처리에 의해 회복되는 효과를 나타내어 맥문동이 흉선에서 T세포의 분화에 영향을 주는 것을 확인할 수 있었다. 한편, 2차 림프기관은 림프절, 비장, 편도선(tonsil) 등이 포함되는 것으로 알려져 있으나 그 중에서 비장은 1차와 2차림프기관의 특성을 모두 나타내어 정확한 분류에 대해 논란이 있다. 비장은 적혈구를 여과하는 red pulp와 체액성 면역과 세포성면역 활성을 나타내는 white pulp로 구성되어 있으며, 면역반응에서 또 다른 중요 기관이다(Mebius and Kraal, 2005; Swirski et al., 2009). 특히 비장은 B세포 발생의 최종단계가 진행되는 곳이며, 동시에 혈액에서 유래된 항원에 반응하는 특화된 기관으로서 기능을 갖는다(Boehm and Bleul, 2007; Pabst, 2007). 본 실험에서 2차 림프기관인 림프절은 흉선과 유사한 반응이 관찰되었으나 비장은 맥문동 처리에 의해 무게가 지속적으로 증가되었다. 이러한 상이한 반응은 비장이 갖는 특성 때문인 것으로 사료된다. 따라서, 골수에 대한 보다 많은 추가적인 연구가 필요하겠지만, 본 연구는 맥문동이 B세포보다는 T세포에 좀더 효과적으로 작용할 것이라는 단서를 제공할 수 있다.

한편, 맥문동이 IgE의 농도를 억제하는 효과는 천식모델을 이용한 연구에서 관찰되었다. 이러한 연구에서 IgE 농도의 증가는 아토피 피부염반응의 중요한 지표인자로서 잘 알려져 있다(Kiwamoto et al., 2006). Ovalbumin (OVA)-유도 기도염증과 천식마우스 모델에 맥문동을 처리한 결과, IL-5, IL-13, IL-4 그리고 IgE의 농도 감소에 의해 폐에서 총 백혈구와 호산구의 수가 감소하였다. 또한, 맥문동은 폐세포의 C-C chemokine receptor type 3 (CCR3)발현과 CD11b의 발현을 감소시키는 효과를 나타내었다(Lee et al., 2005). 아토피 피부염모델동물을 사용한 본 연구에서 맥문동은 IgE 농도는 감소시키는 효과가 있었으나, 이러한 감소는 높은 농도의 맥문동에서만 효과를 나타내었다.

따라서, 이상의 결과를 종합해볼 때, 맥문동 열수추출물의 투여는 PA처리에 의해 유발된 아토피 피부염을 효과적으로 억제시키는 것으로 관찰되었다. 특히 외형적인 증상뿐만 아니라 귀 두께 감소, 비만세포 침윤의 감소,

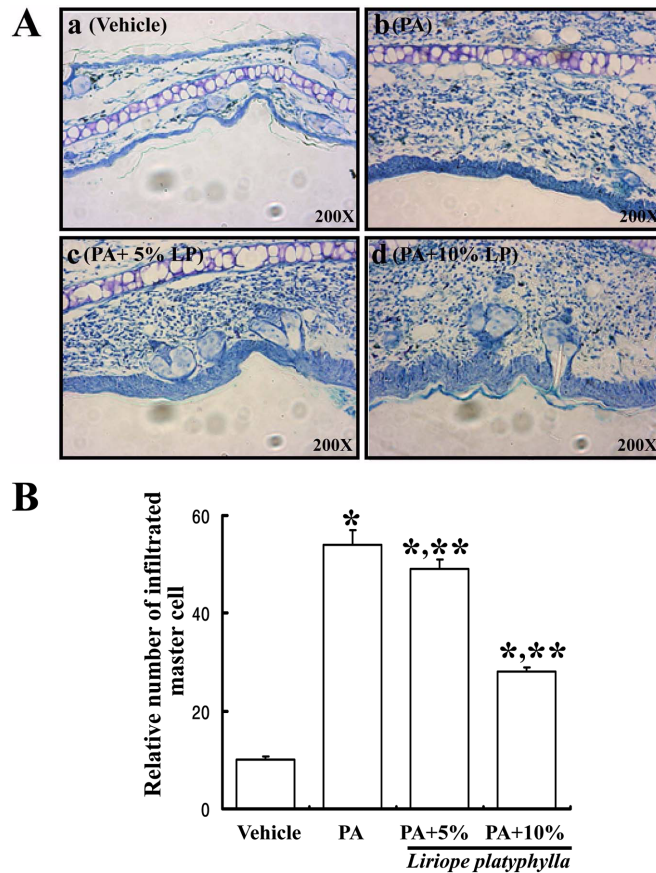


Figure 4. Effects of *Liriope platyphylla* water extracts on the mast cell infiltration. (A) The slide sections of ear tissue were stained with toluidine blue and observed at 400x magnification. Mast cells were stained with purple color in the dermis of ear tissue. (B) In each slide, five fields were randomly chosen and the number of mast cells was counted under a light microscope. The values are mean±SD. * $P<0.05$ is the significance level compared to the vehicle treated group. ** $P<0.05$ is the significance level compared to the phthalic anhydride (PA) treated group.

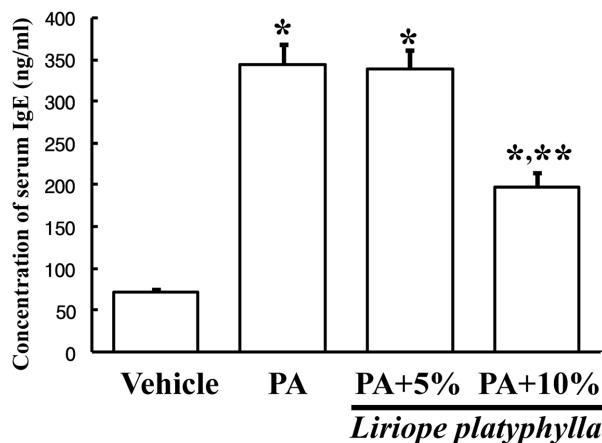


Figure 5. Effects of *Liriope platyphylla* (LP) water extracts on the serum IgE concentration. After PA and different concentration of LP cotreatment, the mice were sacrificed under anesthesia. The serum was prepared from blood samples collected from the abdominal vein of the mice. The IgE concentration in serum was quantified by an enzyme-linked immunosorbent assay. Data shown are the means±SD (n=5). * $P<0.05$ is the significance level compared to the vehicle treated group. ** $P<0.05$ is the significance level compared to the phthalic anhydride (PA) treated group.

IgE 농도의 감소 등의 측면에서 매우 우수한 효과가 나타나 향후 작용기전 등에 대한 추가적인 연구가 진행된다면 새로운 아토피 피부염의 치료에 우수한 후보군으로 고려될 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 지식경제부의 09-지역연구산업육성사업(RIS-13)의 지원을 받아 부산대학교 생물자원웰빙제품RIS사업단 주관으로 수행하였으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

- Bae, E.A., Han, M.J., Shin, Y.W. and Kim, D.H. (2006) Inhibitory effects of Korean red ginseng and its genuine constituents ginsenosides Rg3, Rf, and Rh2 in mouse passive cutaneous anaphylaxis reaction and contact dermatitis models. *Biol. Pharm. Bull.* 29(9), 1862-1867.
- Ban, M. and Hettich, D. (2005) Effect of Th2 cytokine antagonist treatments on chemical-induced allergic response in mice. *J. Appl. Toxicol.* 25, 239-247.
- Boehm, T. and Bleul, C.C. (2007) The evolutionary history of

- lymphoid organs. *Nat. Immunol.* 8(2), 131-135.
- Choi, M.J., Lee, Y.M., Jin, B.S. and Kim, B.H. (2010) Inhibitory effect of Luteolin liposome solution by animal model for atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Lab. Anim. Res.* 26(1), 47-53.
- Choi, S.B., Wha, J.D. and Park, S. (2004) The insulin sensitizing effect of homoisoflavone-enriched fraction in *Liriope platyphylla* Wang et Tang via PI3-kinase pathway. *Life Sci.* 75, 2653-2664.
- Dearman, R.J. and Kimber, I. (1992) Divergent immune responses to respiratory and contact chemical allergens: antibody elicited by phthalic anhydride and oxazolone. *Clin. Exp. Allergy* 22, 241-250.
- Dubois, G.R., Bruijnzeel-Koomen, C.A.F.M. and Bruijnzeel, P.L.B. (1994) IL-4-induced migration of eosinophils in allergic inflammation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 725, 268-273.
- Hur, J., Lee, P., Kim, J., Kim, A.J., Kim, H. and Kim, S.Y. (2004) Induction of nerve growth factor by butanol fraction of *Liriope platyphylla* in C6 and primary astrocyte cells. *Biol. Pharm. Bull.* 27, 1257-1260.
- Hur, J., Lee, P., Moon, E., Kang, I., Kim, S.H., Oh, M.S. and Kim, S.Y. (2009) Neurite outgrowth induced by spicatoside A, a steroidal saponin, via the tyrosine kinase A receptor pathway. *Eur. J. Pharmacol.* 620, 9-15.
- Incorvaia, C., Frati, F., Verna, N., D'Alo, S., Motolese, A. and Pucci, S. (2008) Allergy and the skin. *Clin. Exp. Immunol.* 153, 27-29.
- Jeong, S., Chae, K., Jung, Y.S., Rho, Y.H., Lee, J., Ha, J., Yoon, K.H., Kim, G.C., Oh, K.S., Shin, S.S. and Yoon, M. (2008) The Korean traditional medicine Gyeongshingangjeehwan inhibits obesity through the regulation of leptin and PPARalpha action in OLETF rats. *J. Ethnopharmacol.* 119, 245-251.
- Katon, W., Russo, J., Lin, E.H.B., Heckbert, S.R., Karter, A.J., Williams, L.H., Ciechanowski, P., Ludman, E. and Von Korff, M. (2009) Diabetes and poor disease control: is comorbid depression associated with poor medication adherence or lack of treatment intensification? *Psychosom. Med.* 71, 965-972.
- Kay, A.B. (2001) Allergy and allergic diseases. *N. Engl. J. Med.* 344, 30-37.
- Kim, H.J., Kim, J., Kim, S.J., Lee, S.H., Park, Y.S., Park, B.K., Kim, B.S., Kim, S.K., Cho, S.D., Jung, J.W., Nam, J.S., Choi, C.S. and Jung, J.Y. (2010) Anti-inflammatory effect of Quercetin on Picryl Chloride-induced contact dermatitis in BALB/c mice. *Lab. Anim. Res.* 26(1), 7-13.
- Kim, S.D., Ku, Y.S., Lee, I.Z., Kim, I.D. and Youn, K.S. (2001) General components and sensory evaluation of hot water extract from *Liriope tuber*. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* 30(1), 20-24.
- Kim, Y.H., Han, J.K. and Kim, Y.H. (2008a) Effect of Kamikanghwalsan (KKHS) on atopic dermatitis-like skin lesions induced in NC/Nga mouse by mite antigen stimulation. *J. Korean Oriental Pediatrics* 22(1), 69-93.
- Kim, Y.H., Lee, S.Y. and Kim, W.I. (2008b) Anti-allergic effects of Cheonmaec-tang in RBL-2H3 cell. *J. Korean Oriental Pediatrics* 22(1), 95-102.
- Kiwamoto, T., Ishii, Y., Morishima, Y., Yoh, K. and Maeda, A. (2006) Transcription factors T-bet and GATA-3 regulate development of airway remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 174, 142-151.
- Krentz, A.J., Patel, M.B. and Bailey, C.J. (2008) New drugs for type 2 diabetes mellitus : what is their place in therapy? *Drugs* 68, 2131-2162.
- Lee, Y.C., Lee, J.C., Seo, Y.B. and Kook, Y.B. (2005) *Liriope tuber* inhibit OVA-induced airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness in murine model of asthma. *J. Ethnopharmacol.* 101(1-3), 144-152.
- Mebius, R.E. and Kraal, G. (2005) Structure and function of the spleen. *Nat. Rev. Immunol.* 5(8), 606-16.
- Pabst, R. (2007) Plasticity and heterogeneity of lymphoid organs. What are the criteria to call a lymphoid organ primary, secondary or tertiary? *Immunol. Lett.* 112(1), 1-8.
- Swirski, F.K., Nahrendorf, M., Etzrodt, M., Wildgruber, M., Cortez-Retamozo, V., Panizzi, P., Figueiredo, J.L., Kohler, R.H., Chudnovskiy, A., Waterman, P., Aikawa, E., Mempel, T.R., Libby, P., Weissleder, R. and Pittet, M.J. (2009) Identification of splenic reservoir monocytes and their deployment to inflammatory sites. *Science* 325, 612-616.
- Umetsu, D.T. and Dekruyff, R.H. (2006) The regulation of allergy and asthma. *Immunol. Rev.* 212, 238-255.