

Hairless mouse에서 홍삼 · 교맥 복합물의 피부주름 생성 예방 효과

김대성 · 전병국 · 최미은 · 문연자 · 박석돈¹ · 우원홍*

원광대학교 한의학전문대학원 한약자원개발학과, 1: 의과대학 피부과학교실

Prevention of Photoaging and Wrinkle Formation in Hairless Mice by Korean Red Ginseng and *Fagopyrum Esculentum* Extract Mixture

Dae Sung Kim, Byoung Kook Jeon, Mi Eun Choi, Yeun Ja Mun, Seok Don Park¹, Won Hong Woo*

Department of Herbal Resources, Professional Graduate School of Oriental Medicine,

1: Department of Dermatology, School of Medicine, Wonkwang University

UV irradiation causes skin-aging involving coarse wrinkles, thickening, dyspigmentation, and rough skin surface. This study was carried out to develop health & functional food by using Korean red ginseng and *Fagopyrum esculentum* extract mixture (RGFE) for prevention of skin wrinkles. The RGFE-treated group showed the more effective collagenase inhibition rate than the red ginseng (RG)-treated group. To investigate photo protective effects of RGFE on UV-induced damaged skin, SKH hairless male mice were orally administered RGFE and regional treatment and irradiated with UV for up to 8 weeks. In RGFE-treated group, better skin, and less wrinkle formation were observed compared with UV group. Epidermal thickness of hairless mouse was significantly decreased in RGFE, RG, and *Fagopyrum esculentum* (FE) groups compared with UV group. These results demonstrate RGFE have photo-protective effects on UV-damaged hairless mouse skin.

Key words : anti-wrinkle, collagenase, Korean red ginseng, *fagopyrum esculentum*

서 론

피부노화는 내인성 노화와 광노화로 나눌 수 있다. 내인성 노화의 임상적 특징은 비교적 경미하며, 잔주름, 피부건조증, 탄력감소 등을 들 수 있고, 광노화의 경우 내인성 노화에 비하여 굵고 깊은 주름이 발생하며 잔주름도 많이 발생하고, 일찍부터 관찰되는 특징을 가지고 있다^{1,2)}.

현재 피부노화, 주름을 개선시키기 위한 연구방향은 각질층 형성세포의 증식과 분화, 활성산소에 의한 노화, 세포 외 기질(extracellular matrix, ECM)의 손상 개선, 표피진피연결부(dermal-epidermal junction, DEJ)의 활성 촉진 등에 관심을 가지고 연구되고 있다³⁾. 최근에는 식품이나 특정 식품성분으로 장내 건강을 향상시키면서 피부 손상이나 노화의 위험을 감소시켜

피부 건강을 개선할 수 있는 식품소재를 찾아내는 연구가 진행되고 있다³⁻⁵⁾.

홍삼은 전통적인 한방소재로 그 효능의 과학적인 규명을 위한 연구들이 심층적으로 진행되고 있다. 홍삼의 성분 중 ginsenoside F1은 사람의 각질세포에서 자외선 조사에 의한 세포자멸사(apoptosis)로부터 보호효과를 나타내고, ginsenoside-Rh2는 표피세포의 증식효과가 있으며, compound K는 각질세포에서 히아루론산 생합성에 관련된 hyaluronan synthase2 (HA2) 유전자 발현을 증진시킨다고 하였다^{6,8)}. 또한 홍삼엑기스를 복강내 투여했을 때, 자외선 B를 조사한 마우스에서 피부손상을 억제하는 효과가 있었고 피부에 도포했을 때는 그 효과가 뚜렷하며 홍삼과 대두추출물을 hairless mouse에 경구투여 하였을 때 주름생성을 예방하는 효과가 있다고 보고되었다^{3,5)}.

교맥(蕎麥, *Fagopyrum esculentum*)은 마디풀과의 한해살이 쌍자엽 식물인 메밀(*Fagopyrum esculentum moench*)의 종자를 햇볕에 말린 것으로 유럽, 아메리카, 아프리카 남부, 오스트레일리아 등 전 세계적으로 분포하고 있다. 우리나라에서는 전국 각지

* 교신저자 : 우원홍, 전북 익산시 신용동 344-2 원광대학교 한의학전문대학원

E-mail : whwoo@wku.ac.kr, Tel : 063-850-6845

접수 : 2009/05/13 · 수정 : 2009/05/27 · 채택 : 2009/06/10

에서 재배하며, 음식의 원료로 이용되고 있다. 교맥은 혈압강화 효능을 지닌 rutin을 다량 함유하고 있으며, 동맥경화증, 폐출혈, 케양성 질환, 동상, 치질, 감기치료 등의 효과가 인정되어 임상적으로 이용되고 있다^{9,10}. 또한 항고혈압기능, 혈당조절, 소화효소 저해활성, ACE 저해활성, 항산화, 알러지 유발 억제활성, 혈전증 예방효과 등이 보고되었다¹¹⁻¹⁷. 피부에 대한 연구로는 활성산소 소거 활성과 항산화능, tyrosinase 활성과 elastase 활성 저해능이 있는 것으로 보고되었다¹⁸.

위와 같이 피부 생리 활성에 대한 홍삼과 교맥의 연구결과로 미루어 볼 때 이들 복합물이 피부 기능 개선에 상당한 효과가 있을 것으로 예상되며, 홍삼을 이용한 주름예방 기능이 있는 건강기능 식품을 개발하기 위한 기초자료를 얻기 위하여, 홍삼과 교맥 복합물의 섭취에 대한 피부보호 효과를 연구하였다. 자외선에 의한 피부조직의 변화 뿐 만 아니라 전신적인 변화를 관찰하기 위하여 hairless mouse를 동물모델로 자외선을 조사하여 인위적으로 광노화를 유발시키면서, 이와 동시에 홍삼과 교맥 추출물을 혼합한 원료를 경구 투여하고 피부 도포를 실시하여 자외선으로 인한 피부 주름 생성 예방 효과를 평가하였다.

재료 및 방법

1. 시료 조제

본 과제에 사용된 홍삼은 진안군에서 구입하였으며, 홍삼 뿌리를 100 g에 70% 에탄올 500 ml에 넣은 후, 80°C로 4시간 가열하여 추출액을 얻었다. 1차 거즈로 여과하고 2차 filter paper로 여과한 후 농축한 것을 H₂O 200 ml을 가하여 동결건조 하였다. 위와 같은 과정을 3회 반복하여 얻은 시료를 냉동고에 보관하면서 사용하였으며, 홍삼 31.66 g의 시료를 얻었다. 교맥은 200 g에 에탄올 2000 ml를 넣고 3일간 추출하여 감압농축 하였다.

2. Collagenase 억제 활성 측정

Collagenase 활성억제력 평가 실험은 EnzCheck Gelatinase/Collagenase assay kit (invitrogen E12055)를 사용하여, substrate는 DQTM gelatin from pig skin, fluorescein conjugate을 이용하여 측정하였다. 즉 96wells plate에 reaction buffer를 150 μ l, 시료 20 μ l, collagenase(10 u/ml)20 μ l, 그리고 gelatin(100 μ g/ml)10 μ l을 가하여 잘 섞어준 후, 37°C 암실에서 1시간동안 반응시켰다. 실험결과는 fluorescence micro plate reader를 활용해 495/515 nm에서 측정하였다.

3. 실험동물

체중 20±3 g(6주령)의 암컷 무모쥐(SKH-1 hairless mice)를 오리엔트사로부터 구입하여, 항온항습(22±2°C, 50±5% RH)하에서 12시간 사이클(09:00~21:00)로 명암이 자동 조절되는 동물사육실에서 1주간 적응시켰다. 사료는 마우스 전용사료를 자유 급이 하였으며, 음수는 2차 D.W를 자유 급이 하였다. 본 실험은 식염수 경구 투여와 기본 로션만을 도포한 대조군, 식염수 경구 투여와 기본 로션 도포 후 UV 조사군, 홍삼 1000 mg/kg(H₂O) 경구 투여와 홍삼(5%) 도포 후 UV 조사군, 교맥 1000 mg/kg(H₂O) 경

구 투여와 교맥(5%) 도포 후 UV 조사군, 홍삼·교맥을 1:1의 비율로 혼합한 복합물 1000 mg/kg(H₂O) 경구 투여와 홍삼·교맥 복합물(5%) 도포 후 UV 조사군으로 나누어 진행하였다.

4. 도포액의 조제

도포액의 기본 로션은 에탄올, 프로필렌글리콜과 증류수를 각각 3:5:2의 비율로 혼합하여 조제하였다. 대조군의 도포액은 기본 로션으로 실험군의 도포액은 홍삼뿌리 추출물과 교맥 추출물 그리고 홍삼·교맥 복합물을 각각 5%의 농도로 기본 로션에 녹여 조제하였다.

5. 시료의 도포 및 UV 조사

주 6일 일정한 시간에 경구 투여 후 도포액 50 μ l를 무모생쥐의 등 부분에 도포하고 15분 후 UV를 조사하였다. 무모생쥐의 등쪽 피부에 조사한 자외선량을 측정하기 위해 UV meter (Waldmann Co., Germany)를 이용하였으며, 조사량은 20 cm의 거리에서 0.5 mW/cm²로 하였다. UV 조사량은 처음 1주간 60 mJ/cm², 다음 2주째는 90 mJ/cm², 다음 3주에서 4주까지는 120 mJ/cm², 다음 5주에서 6주까지는 160 mJ/cm², 다음 7주에서 8주까지는 190 mJ/cm²로 조사하였다. 시험군은 자외선 무처리군, 자외선 처리와 기본 로션군, 자외선 처리와 시료처리군으로 나누었으며, 각각 5 마리의 동물을 사용하였고, 시험 종료 후 각 군의 시험동물을 희생시켜 피부 조직을 얻었다.

6. H&E 염색

조직준비를 위해 동물을 희생시킨 후 등쪽 피부를 떼어내어 (1×1 cm) filter paper에 편평하게 부착한 후 10% 중성 포르말린에 고정시킨 다음 일반적인 조직처리 과정을 거쳐 파라핀 포매하여 6 μ m 절편을 잘라 Hematoxylin & Eosin(H&E) 염색을 실시하였다.

7. 통계처리

실험 결과는 student's t-test를 이용하여 p-value를 구하였으며, p<0.01인 경우 유의성이 있다고 판정하였다.

결과 및 고찰

1. Collagenase 억제 효과

세포 외 기질(extracellular matrix, ECM)의 주요 구성 성분인 collagen은 피부의 섬유아세포(fibroblast)에서 생성되는 주요 기질 단백질이다. Collagen의 주된 기능으로는 피부의 기계적 견고성, 결합조직의 저항력과 조직의 결합력, 세포 접착의 지탱, 세포 분할과 분화의 유도 등이 알려져 있다¹⁹. Collagen은 피부, 골, 인대, 연골 및 치아 등에 높은 농도로 존재하고 트립신과 같은 단백질 분해효소의 작용을 받지 않으나 collagenase에 의해 분해된다^{20,21}. 본 실험에서 홍삼의 collagenase 저해활성을 측정한 결과, 50 μ g/ml 농도에서 23.2%, 200 μ g/ml 농도에서 25.2%, 500 μ g/ml에서 25.8%, 1000 μ g/ml에서 29.0%의 저해활성을 보였다(Fig.

1). 교맥의 경우 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 농도에서 21.8%, 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 농도에서 22.3%, 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 28.3%, 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 76.70%로 높은 collagenase 저해활성을 나타냈다. 홍삼·교맥 복합물은 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 농도에서 24.2%, 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 농도에서 27.1%, 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 41.4%, 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 56.4%의 collagenase 저해활성을 보였다 (Fig. 1). 교맥은 DPPH, superoxide anion radical($\text{O}_2 \cdot^-$), hypochlorous acid (HOCl)의 소거활성과 지질과산화 반응 억제 작용 등 항산화 효과가 있으며, elastase 저해 활성이 크다고 보고 되었다³⁾. 본 실험 결과에서도 교맥의 collagenase 저해활성이 가장 높았으며, 홍삼과 교맥 복합물 처리군이 홍삼 단일 처리군 보다 collagenase 저해 효과가 높게 나타났다. 이상의 결과는 홍삼과 교맥 및 이들 복합물이 세포외 기질 단백질의 분해를 감소시키고 결과적으로 주름 생성 억제에도 효과가 있음을 시사한다.

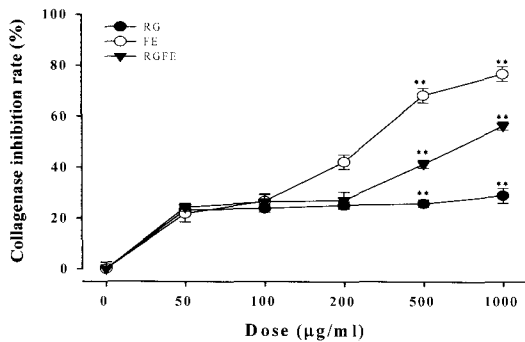


Fig. 1. Inhibition rate of Red ginseng (RG), *Fagopyrum esculentum* (FE), and Red ginseng and *Fagopyrum esculentum* extracts mixture (RGFE) on collagenase. Values are means of 4 replicates. ** $p < 0.01$ compared with control.

2. 피부주름에 미치는 영향

광노화는 내인성 노화에 비하여 굵고 깊은 주름이 발생하며, 잔주름도 많이 발생하는 임상적 특징을 나타낸다. 본 실험은 UV에 의한 피부 손상에 대하여 홍삼·교맥 복합물의 예방 효과를 조사하기 위하여 피부 주름 연구에서 기초자료가 풍부한 암컷 무모쥐(SKH-1 hairless mice)를 실험동물로 사용하였고, 시험군은 자외선을 노출시키지 않은 군(대조군), 자외선 노출군(UV군), 홍삼을 투여하고 자외선을 노출시킨 군(UV/RG), 교맥을 투여하고 자외선을 노출시킨 군(UV/FE), 홍삼·교맥 복합물을 투여하고 자외선을 노출시킨 군(UV/RGFE)으로 구성하였다. UV 조사 후 육안으로 관찰 시 UV 조사군은 대조군에 비해 깊은 주름이 증가하였다. 홍삼 처리군은 UV 대조군에 비해 주름 생성이 감소되었으며, 피부 주름 상태가 양호하였다. 그러나 교맥 처리군은 주름 생성 억제 효과가 적었으며, 홍삼·교맥 복합물 처리군에서는 UV에 의한 주름 생성이 현저히 억제되었고, 피부 주름 상태가 가장 양호하였다(Fig. 2). Collagen은 진피 섬유성분의 90%를 차지하고 있으며, 섬유아세포에 의해 합성되고 collagenase에 의해 분해된다. 자외선에 노출된 피부 세포는 growth factor receptor (EGF-R), tumor necrosis factor(TNF)-receptor, platelet-activating factor(PAF) receptor, interleukin(IL)-1 receptor, platelet derived growth factor(PDGF) receptor 등의 수

용체들이 활성화 되고²²⁻²⁴⁾, Mitogen activated protein kinase(MAPK) 경로를 통하여 MMPs 발현이 증가되는데, MMP-1, 3, 9 등에 의해 collagen type I, III, IV을 분해하여 주름 생성을 촉진시킨다^{25,26)}. 위의 실험결과 홍삼의 collagenase 저해 활성은 교맥에 비해 낮았으나 주름생성 억제는 교맥보다 효과적이었다. 이는 홍삼의 주름생성 억제작용은 collagenase 활성 억제보다는 collagen 생성을 촉진한 것으로 사료되며, 홍삼과 교맥 복합물의 경우 홍삼의 collagen 생성 촉진과 더불어 교맥의 collagenase 활성 억제 효과가 복합적으로 작용한 것으로 사료된다.

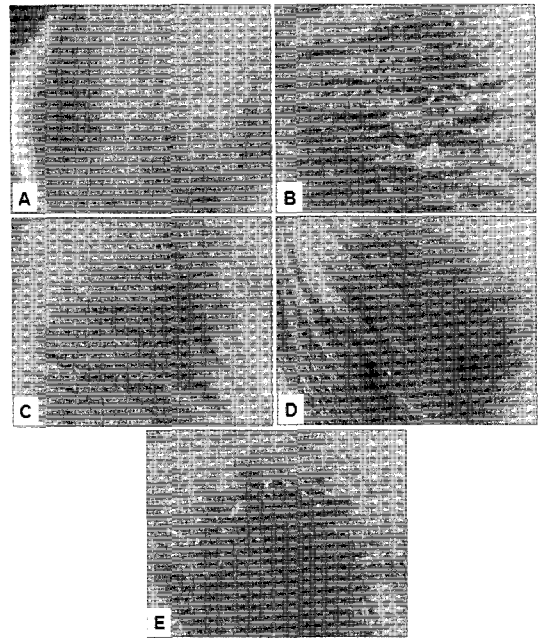


Fig. 2. Features of dorsal skin of hairless mice at the end of the irradiation period. A: control group, B: UV control group, C: UV/RG group, D: UV/FE group, E: UV/RGFE group.

3. 피부 조직의 병리학적 관찰

장기간 UV 노출 시 일반적으로 나타나는 피부 조직의 병리학적 특징은 표피 두께가 2-3배 증가하며, 표피층에서는 유극세포의 증가, 각질세포의 다형성 등이 관찰되고, 엘라스틴을 포함한 물질들이 표피와 진피 연결층 위에 침착되며 진피층에서는 콜라겐과 엘라스틴의 섬유 구조가 변형되고 탄력섬유의 증가로 인한 elastosis가 관찰된다. 정상 피부 조직인 경우 피하지방층이 널리 분포하지만 UV 노출 시 교원섬유의 분포가 다양하게 관찰되는 특징이 있다^{1,2)}. 피부 조직의 병리학적 관찰 결과, 대조군과 UV 조사군을 비교해 보았을 때 UV 조사에 의해 약 4배 정도의 표피 두께 증가를 관찰할 수 있었으며, 홍삼, 교맥, 홍삼·교맥 복합물 처리군의 경우 표피의 두께가 UV 대조군에 비해 줄어드는 양상을 관찰할 수 있었다(Fig. 3과 4). 광노화시 피부의 진피층 보호를 위해 각질층의 형성이 증가하여 피부의 두께는 두꺼워지므로 자외선 등에 의한 피부의 두께가 두꺼워졌다는 것은 그만큼 피부 손상이 크다는 것을 의미한다. 한편 홍삼, 교맥, 홍삼·교맥 복합물 처리군의 경우 UV 조사에 의한 피부 손상에 대해 예방 능력이 있는 것으로 나타났다.

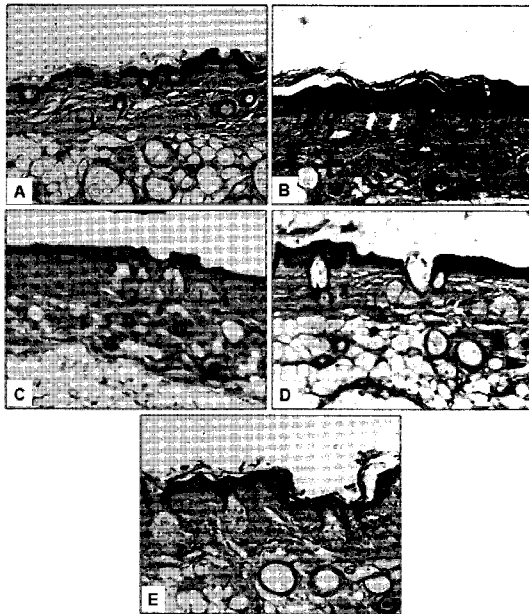


Fig. 3. Histological section of hairless mouse dorsal skin exposed to UV irradiation. A: control group, B: UV control group, C: RG/UV group, D: UV/FE group, E: UV/RGFE group. Skin samples were stained for hematoxylin and eosin (H&E) staining ($\times 200$). The arrows are pointing to dermal-epidermal junction.

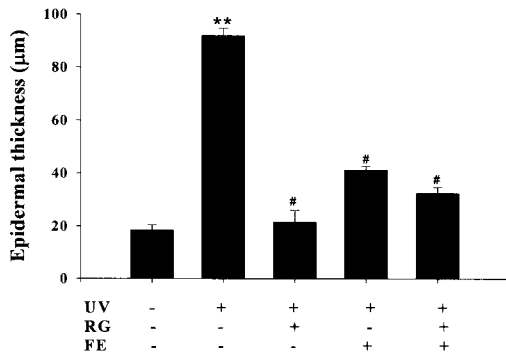


Fig. 4. Effects of UV irradiation on the epidermal thickness. Epidermal thickness values were evaluated by ANOVA followed by paired group comparisons. ** $p < 0.01$ compared with control, # $p < 0.01$ compared with UV-irradiated group.

결론

본 실험은 홍삼과 교맥 복합물을 이용한 주름 예방 및 개선 효과가 있는 건강기능 식품을 개발하기 위한 기초 자료로 활용하기 위하여 hairless mouse에서 경구 및 국소 도포를 실시하고 효능평가 시험을 실시하였다. Collagenase 활성 저해 효과는 홍삼과 교맥 복합물 처리군이 홍삼 처리군에 비하여 높게 나타났다. Hairless mouse의 피부 주름생성 억제 효과는 홍삼·교맥 복합물 처리군에서 가장 효과적이었으며, 홍삼, 교맥 순으로 나타났다. 또한 표피의 두께는 UV 조사에 의해 약 4배 정도 증가하였으며, 홍삼, 교맥, 홍삼·교맥 복합물 처리군에서 모두 UV 대조군에 비해 현저히 줄어드는 양상을 관찰할 수 있었다. 이상의 결과 홍삼의 주름생성 억제작용은 collagenase 활성 억제보다는 collagen 생성을 촉진한 것으로 사료되며, 홍삼·교맥 복합물의

경우 홍삼의 collagen 생성 촉진과 더불어 교맥의 collagenase 활성 억제 효과가 복합적으로 작용하여 UV 조사로 유도된 광노화의 억제 및 피부 주름예방효과가 나타난 것으로 사료된다.

감사의 글

이 논문은 2008년도 진안군 '친환경홍삼항산업클러스터사업단'의 연구비 지원에 의하여 수행되었음.

참고문헌

- Jean, L.B. Aging skin. *Am J Med.* 8: S99-S103, 1995.
- Laure, R.G., Fisher, J. UV-light-induced signal cascades and skin aging. *Ageing Res Rev.* 1: 705-720, 2002.
- Lee, J.H., Lee, B.S., Yang, M.S., Byun, B.S., Kim, W.G., Kim, B.H., Lee, S.J. Prevention of Photoaging and Wrinkle Formation in Hairless Mice Dorsal Skin by APB-03. *Korean J. Food Sci. Technol.* 37(6):989-996, 2005.
- Park, S.H., Hong, Y.M., Choi, Y.J., Choi, J.H., Kim, B.K. Antiwrinkle Effects of Mugwort (*Artemisia vulgaris*) Extracts on UVB-Irradiated Hairless Mouse Skin. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* 37(9):1136-1141, 2008.
- So, S.H., Lee, S.K., Hwang, E.I., Koo, B.S., Han, G.H., Lee, J.M., Chung, J.H., Kim, N.M. Mechanisms of Korean red ginseng and herb extracts(KTNG0345) for anti-wrinkle activity. *J. Ginseng Res.* 32(1):39-47, 2008.
- Choi, S. Epidermis proliferative effect of the Panax ginseng ginsenoside Rb2. *Arch. Pharm. Res.* 25: 71-76, 2002.
- Lee, E.H., Cho, S.Y., Kim, S.J., Shin, E.S., Chang, H.K., Lee, T.R. Ginsenoside F1 protects human HaCaT keratinocytes from ultraviolet-B-induced apoptosis by maintaining constant levels of Bcl-2. *J. Invest. Dermatol.* 121: 607-613, 2003.
- Kim, S.J., Kang, B.Y., Cho, S.Y., Sung, D.S., Chang, H.K., Yeom, M.H., Kim, D.H., Sim, Y.C., Lee, Y.S. Compound K induces expression of hyaluronan synthetase 2 gene in transformed human keratinocytes and increases hyaluronan in hairless mouse skin. *Biochem. Biophysical Research Communications*, 316: 348-355, 2004.
- Lee, J.S., Ra, K.S., Son, H. Extraction and component sugar analysis of polysaccharides from buckwheat. *Korean J. Food Sci. Technol.* 27: 860-865, 1995.
- Lee, G.D., Yun, S.L., Kim, J.O., Heo, S.S., Seo, G.I. Monitoring on the tea with steaming and drying process of germinated byck wheat. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* 33: 212-217, 2004.
- Jung, S.L., Heung, S.S., Young, S.M., Yu, K.C., Jin, S.J. Effects of buckwheat on organ weight, glucose and lipid

- metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* 25: 831-838, 1994.
12. Choi, Y.S., Kim, B.R., Jin, L.H., Lee, B.H., Shim, T.H., Lee, S.Y. In vitro screening of dietary factors on buckwheat(*Fagopyrum esculentum* Moench) influencing the regulation of blood pressure, glucose and cholesterol level. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* 29: 280-287, 2000.
 13. Ham, S.S., Choi, K.P., Choi, Y.S., Lee, S.Y. Studies on antimutagenic and lipotropic action of flavonoids of buckwheat leaf extract. *J. Korean Soc. Food Nutr.* 23: 698-703, 1994.
 14. Kim, Y.E., Oh, S.W., Kwon, E.K., Han, D.S., Kim, I.H., Lee, C.H. Effects of green tea, buckwheat and grape leaves extracts on lipid metabolism, antioxidative capacity, and antithrombotic activity in rats fed high cholesterol diets. *Korean J. Food Sci. Technol.* 36: 979-985, 2004.
 15. Tomomi, M., Buxiang, S., Aya, I. Antioxidant activities of buckwheat hull extract toward various oxidative stress in vitro and in vivo. *Bio. Pharm. Bull.* 24: 209-213, 2001.
 16. Kim, C.D., Lee, W.K., No, K.O., Park, S.K., Lee, M.H., Lim, S.R., Roh, S.S. Anti-allergic action of buckwheat (*Fagopyrum esculentum* Moench) grain extract. *Int. Immunopharmacol.* 3: 129-136, 2003.
 17. 손호용, 권정숙, 손건호, 권기석, 류희영, 금은주. 메밀 종자의 항트롬빈 활성과 혈전증 예방효과, *한국식품영양과학회지*, 35(2):132-138, 2006.
 18. Kim, J.Y., Park, S.N. A study on Application for Cosmeceutical of *Fagopyrum esculentum* Extracts. *J. Soc. Cosmet. Scientist Korea.* 34(2):83-92, 2008.
 19. Jeroma, S.P., Gabrielle, L., Raul, F. Identification of collagen fibrils in scleroderma skin. *J. Invest. Dermatol.* 90: 48-54, 1998.
 20. Grant, N.H., Alburn, H.E. Studies on the collagenases of *Clostridium histolyticum*. *Arch. Biochem. Biophys.* 82: 245-255, 1959.
 21. Demina, N.S., Lysenko, S.V. Collagenolytic enzymes synthesized by microorganism. *Mikrobiologiya.* 65: 293-304, 1996.
 22. Sachsenmaier, C., Radler-Pohl, A., Zinck, R., Nordheim, A., Herrlich, P., Rahmsdorf, H.J. Involvement of growth factor receptors in the mammalian UVC response. *Cell* 78: 963-972, 1994.
 23. Warmuth, I., Harth, Y., Matsui, M.S., Wang, N., DeLeo, V.A. Ultraviolet radiation induces phosphorylation of the epidermal growth factor receptor. *Cancer Res.* 54: 374-376, 1994.
 24. Pawson, T., Scott, J.D. Signaling through scaffold, anchoring, and adaptor proteins. *Science* 278: 2075-2080, 1997.
 25. Fisher, G.J., Datta, S., Talwar, H.S., Wang, Z.Q., Varani, J., Kang, S., Voorhees, J.J. Molecular basis of sun-induced premature ageing and retinoid antagonism. *Nature* 379: 335-339, 1996.
 26. Vincenti, M.P., Brinckerhoff, C.E. Transcriptional regulation of collagenase (MMP-1, MMP-13) genes in arthritis: integration of complex signaling pathways for the recruitment of gene-specific transcription factors. *Arthritis Res.* 4: 157-164, 2002.