

석결명이 TGF- β 1로 유도된 망막색소상피세포의 증식에 미치는 영향

한승이¹, 이종희¹, 김재훈^{1,2*}

¹제주대학교 아열대열대생물유전자원센터, ²제주대학교 생명공학과

Effects of Abalone Shell Extract on Proliferation of Retinal Pigment Epithelial Cells Induced by TGF- β 1

Song-I Han¹, Jungwhoi Lee¹, Jae-Hoon Kim^{1,2*}

¹Subtropical/tropical Organism Gene Bank, Jeju National University

²Faculty of Biotechnology, Jeju National University

요약 본 연구는 석결명을 초산화 하여 추출물을 획득하고, 초산화한 석결명 추출물이 TGF- β 1로 유도된 망막색소상피세포에서의 전이에 미치는 영향과 그 기본 메커니즘을 조사하고자 하였다. 먼저 석결명 가루를 초산화 과정을 거쳐 추출한 후 초산화한 석결명 추출물의 세포 독성을 확인하고자 WST-1 assay법을 이용하여 측정하였고, TGF- β 1과 초산화한 석결명 추출물을 동시에 망막색소상피세포에 처리한 후 morphology의 변화를 확인한 결과 TGF- β 1으로 신장된 망막색소상피세포의 증식을 약 40%로 감소시켰다. 또한 이동능을 확인하기 위해 wound healing assay를 한 결과 초산화한 석결명 추출물이 망막색소상피세포에서 TGF- β 1에 의한 이동능을 약 20% 억제하는 것을 확인하였다. 다음으로 초산화한 석결명 추출물을 처리한 망막색소상피세포에서 기본 메커니즘을 확인하기 위해 western blot을 수행하였다. MMP-2와 인산화된 FAK의 단백질 발현 수준을 확인한 결과 초산화한 석결명 추출물에 의해 감소하는 것을 확인하였다. 이러한 결과는 초산화된 석결명 추출물이 TGF- β 1에 의해 유도된 망막색소상피세포의 증식과 전이를 억제하며 TGF- β 1에 의해 촉진되어 병인으로 작용하는 증식유리체망막병증과 같은 망막질환을 예방하는데 도움이 될 것으로 기대된다.

Abstract In this study, an extract was obtained by super-oxidizing abalone shell. The effect of super-oxidized abalone shell extract (SA) on TGF- β 1-induced retinal pigment epithelial cell metastasis and its fundamental mechanism was investigated. First, abalone shell powder was extracted through a superoxidation process and measured using the WST-1 assay method to confirm the cytotoxicity. After treating retinal pigment epithelial cells with TGF- β 1 and SA, the change in morphology was confirmed. TGF- β 1 reduced the proliferation of elongated retinal pigment epithelial cells by approximately 40%. In addition, the wound healing assay to confirm the migratory ability confirmed that SA inhibited the migratory ability by TGF- β 1 by approximately 20% in retinal pigment epithelial cells. Western blot was performed to confirm the basic mechanism in retinal pigment epithelial cells treated with SA. The protein expression levels of MMP-2 and phosphorylated FAK confirmed that they were decreased by SA. These results are expected to inhibit the proliferation and metastasis of retinal pigment epithelial cells induced by TGF- β 1 and help prevent retinal diseases, such as proliferative vitreoretinopathy promoted by TGF- β 1.

Keywords : Abalone shell, ARPE-19 cell, Peithelial-mesenchymal transition, Proliferative vitreoretinopathy, Transforming growth factor- β 1

본 논문은 중소벤처기업부와 중소기업기술정보진흥원의 “지역특화산업육성+(R&D, S3271500)” 사업의 지원을 받아 수행되었음.

*Corresponding Authors : Jae-Hoon Kim(Jeju Nat'l Univ.)

email: kimjh@jejunu.ac.kr

Received May 30, 2023

Revised June 29, 2023

Accepted August 10, 2023

Published August 31, 2023

1. 서론

증식유리체망막병증(Proliferative vitreoretinopathy, PVR)은 망막색소상피세포(Retinal pigment epithelial, RPE)가 비정상적인 증식으로 인해 섬유세포로 변형되는 망막박리의 가장 심한 합병증의 하나이다[1,2]. 망막색소상피세포는 증식유리체망막병증의 진행에 영향을 미치는 중요한 세포 유형으로 망막박리가 발생하면 망막색소상피세포는 망막의 장벽 손상으로 인해 증식, 전이, 상피-중간엽전이(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)와 같은 병리학적 현상이 나타나게 된다[3-6]. 상피-중간엽 전이는 tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), 그리고 transforming growth factor- β (TGF- β)와 같은 cytokine이 관여하고 있는 것으로 알려져 있다[7,8]. 상피-중간엽 전이에 관여하는 cytokine 중 TGF- β 는 상피세포의 상피 표현형을 중간엽 특성을 가진 것으로 바꾸도록 유발하고 TGF- β 에 의해 유도된 망막색소상피세포의 증식, 이동을 촉진하여 상피-중간엽 전이를 가속화한다고 보고되었다[9,10].

전북은 동아시아, 호주 등 기타 여러 지역에서 널리 양식되며 영양가가 높은 것으로 알려져 있다. 석결명은 전북과의 조개껍질로 예로부터 두통, 현기증 뿐만 아니라 백내장과 같은 안과질환 등에 사용되는 약재로 이용되고 있다. 또한 항산화 및 항노화, 항염증, 급성 간 손상 보호효과 등에 대한 연구가 보고 되어 있다[11-13]. 위와 같이 석결명에 대한 연구가 보고되었으나, TGF- β 에 의해 유도된 망막색소상피세포에 대한 연구결과는 아직 보고된 것이 없다. 석결명과 같은 패각의 주성분은 탄산칼슘으로 초산과 같은 유기산과 반응하게 되면 산성에서 용해도가 높아져 수용성의 초산칼슘이 되어 체내 용해도가 높아질 뿐만 아니라, 흡수를 또한 개선이 된다[14]. 따라서 본 연구는 석결명을 초산화한 후 TGF- β 에 의해 유도된 인간망막색소상피세포의 증식 및 전이에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

2. 재료 및 방법

2.1 재료 준비

실험에 사용된 추출물은 ㈜대양에서 제공받아 실험에 이용하였다. 실험재료인 석결명은 steel wool을 사용하여 석결명에 부착된 이물질들을 제거하여 세척하였다. 세척한 석결명을 80 °C에서 30분간 증숙 과정을 세 번 거

친 후 5 % 발효식초를 넣은 후 25 °C에서 24시간 초산화시키는 방법을 3번 반복하였다[15]. 석결명으로부터 소성분말을 제조하기 위해 200 °C에서 10분간 소성 처리한 후 고속분쇄기를 이용하여 50 mesh로 분쇄하였다[16]. 분쇄한 석결명 분말 1 kg을 초고속진공저온농축기(COSMOS660, Incheon, Korea)를 이용하여 80°C에서 24시간 추출한 후 1L의 추출액을 제조하였다. 제조한 추출액을 세포 배양배지의 10 %되도록 첨가하여 실험에 이용하였다.

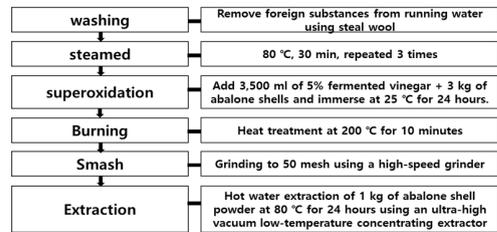


Fig. 1. SA extraction process

2.2 세포주 배양

인체망막색소상피세포주(ARPE-19)SMS American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, USA)에서 구입하였으며 DMEM/F-12 (ATCC) 배지에 10% FBS (Gibco BRL), 100 U/mL penicillin, 100 μ g/mL streptomycin (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)을 첨가하여 37 °C, 5 % CO₂ incubator에서 배양하였다. 배양액은 2~3일마다 새로 교환하였다.

2.3 Cell viability 측정

Cell viability는 WST-1 assay 방법을 사용하여 측정하였다(Dogen bio, Seoul, South Korea). ARPE-19 세포를 24 well plate에 5 x 10⁴/ml의 농도로 seeding 후 37°C, 5 % CO₂ incubator에서 24시간 배양시켰다. 초산화한 석결명추출물(SA)을 처리하고 48시간 반응하였다. 반응 후 WST-1 reagent를 반응시킨 후 microplate reader를 이용하여 450 nm에서 흡광도를 측정하였다.

2.4 Wound healing assay

Scratch에 의한 SA의 재생효과를 확인하기 위해 ARPE-19 세포를 6-well plate에 8 x 10⁴/ml로 접종한 후, 37 °C에서 24시간 배양했다. 배양 후 세포의 배지를 FBS가 없는 배지로 갈아주고 yellow tip을 사용하여 단일 세포층을 scratch 한 후, 20 ng/ml의 TGF- β 1과 SA를 처리하여 세포의 이동성을 48시간 동안 관찰하였다.

2.5 Western blotting

TGF- β 1과 SA를 처리하여 배양된 ARPE-19 세포는 lysis buffer를 이용하여 단백질을 회수하였으며, BSA protein assay kit (Bio-Rad, Hercules, USA)를 이용하여 단백질 정량하였다. SDS-PAGE 전기영동 후에 nitrocellulose membrane (Amersham Bioscience, Little Chalfont, UK)에 transfer 하였다. 1차 항체인 MMP-2, MMP-9 (Cell signaling technology, Danvers, USA)는 1X TBST로 1:1000으로 희석하였고, GAPDH (Santa cruz Biotechnology, USA)는 1:4000으로 희석한뒤 4 °C에서 overnight으로 반응시켰다. 2차항체는 상온에서 1시간 반응시킨 후 ECL kit (Biosesang, Sungnam, Korea)를 이용하여 현상하였다.

2.6 통계 처리

데이터의 통계분석은 one-way ANOVA-Tukey's multiple comparison test (GraphPad Prism, version 5.0, Graphpad Software Inc, San Diego , CA)를 이용하여 통계분석을 하였다. 통계적 유의적 검증은 $p < 0.05$ 수준에서 유의적 차이를 확인하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1 ARPE-19 세포에서 SA가 TGF- β 1로 유도된 세포 증식에 미치는 영향

초산화한 석결명추출물(SA)이 ARPE-19 세포에 세포 독성을 갖는지 실험하기 위해 WST-1 assay로 확인하였다(Fig. 1). 세포 생존율이 대조군과 비교하여 약 98% 수준을 보여 ARPE-19 세포에 대한 독성이 나타나지 않음을 확인하였다.

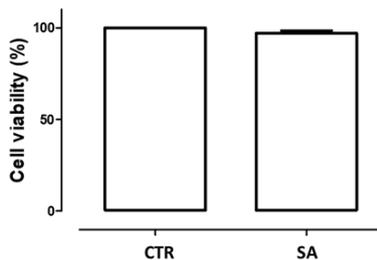


Fig. 2. Effect of SA on cell viability of ARPE-19 cells. Cell viability was detected using WST-1 assay. CTR; control

TGF- β 는 세포의 증식, 성장, 분화에 중요한 역할을 하는 세포 성장 억제인자로 알려져 있다. TGF- β 는 TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3의 세가지 유형으로 나눌 수 있는데, 그 중 TGF- β 1이 가장 많이 연구되고 있으며 안구 내 조직의 섬유화를 유발하는 단백질로 알려져 있다[17]. 따라서 우리는 ARPE-19 세포에 TGF- β 1 및 SA를 처리한 후의 세포형태 변화와 SA가 세포 이동에 미치는 영향에 대해 실험하였다.

TGF- β 1로 처리된 ARPE-19 세포는 위상차 현미경으로 관찰된 바와 같이 신장된 섬유아세포 형태를 보였다(Fig. 2). SA로 처리한 세포는 TGF- β 1 단독 처리된 세포와 비교하여 ARPE-19 세포의 연장된 섬유아세포 형태가 감소하는 것을 확인하였다.

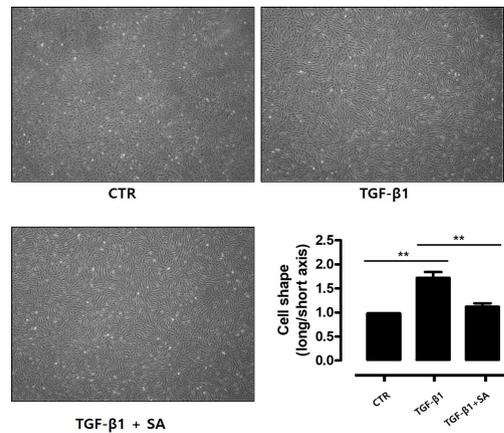


Fig. 3. Morphology of ARPE-19 cells in treated conditions. CTR; control, TGF- β 1; cell treated TGF- β 1 alone; TGF- β 1 + SA; co treated with TGF- β 1 and SA. ** $p < 0.01$.

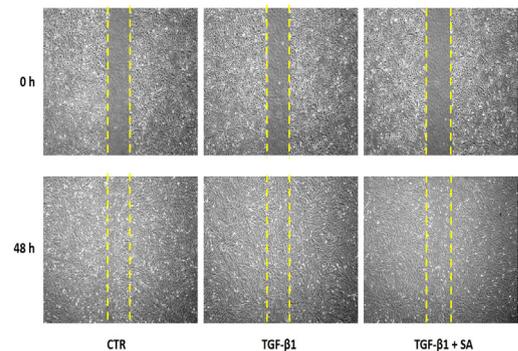


Fig. 4. Effects of SA on scratch wound closure in TGF- β 1 in ARPE-19 cells. The cells were imaged at 0 and 48 hours after scratch. CTR; control, TGF- β 1; cell treated TGF- β 1 alone; TGF- β 1 + SA; co treated with TGF- β 1 and SA

SA가 ARPE-19 세포의 이동에 미치는 영향을 확인하기 위해 wound healing assay를 실시하였다. SA를 처리한 실험군과 TGF- β 1을 처리한 대조군을 비교한 결과, SA를 처리한 후 wound healing area가 약 20% 감소되었음을 확인하였다. 위의 결과를 통해 SA가 ARPE-19 세포의 증식을 억제하고 있음을 확인하였다.

3.2 ARPE-19 세포에서 SA가 TGF- β 1로 유도된 MMP-2, MMP-9 및 phospho FAK 발현에 미치는 영향

MMP (matrix metalloproteinases)는 상피-중간엽 전이와 같은 과정에 관여하는 세포 재생, 혈관신생 및 상처 복구와 같은 다양한 생리학적 과정에 중요한 조절자이다[18]. 주로 MMP-2와 MMP-9는 주로 압 침윤 및 압 전이와 연관된 세포의 기질을 가수분해하는 효소로 알려져 있다[19]. MMP-2와 MMP-9는 증식유리체망막병증의 막 형성과 세포 이동을 촉진하며 증식유리체망막병증 환자의 경우 MMP-2, MMP-9의 발현이 더 높은 것으로 보고되어 있다[20]. 또한 망막색소상피세포에서 MMP-2와 MMP-9이 분비되며 망막하 막 형성과 세포 이동에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다[21-23]. 본 연구에서는 SA가 ARPE-19 세포의 이동에 관여하는 MMP-2와 MMP-9의 발현을 확인하였다(Fig. 4A). 20 ng/ml의 TGF- β 1를 48시간 처리하였을 때 MMP-2와 MMP-9의 단백질 발현양이 증가한 것을 확인할 수 있으며, SA를 처리하였을 때 MMP-2의 발현은 감소되었으나 MMP-9의 단백질 발현은 유의미한 결과를 얻을 수 없었다. 이는 MMP-2와 MMP-9는 비슷한 구조를 갖으나 작용 기질 및 기전에 차이가 있기 때문이라고 생각할 수 있었다[24].

FAK (fokal adhesion kinase)은 Src (proto oncogene tyrosine-protein kinase SRC)와 PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase)/AKT와 같은 하위 신호 경로를 활성화하는 비수용체 tyrosine kinase으로써, 주로 암세포에서 세포 생존 및 증식, 이동에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다[25]. FAK은 간세포에서 TGF- β 에 의해 상피-중간엽 전이를 자극하기도 하고 전이에도 관여하는 중요한 매개자 역할도 한다[26]. FAK의 활성화는 세포 매개 콜라겐 겔 수축뿐만 아니라 세포의 기질에 대한 이동 및 침입 등 망막색소상피세포의 행동을 조절할 수 있는 것으로 보고되었다[27]. 20 ng/ml의 TGF- β 1은 48시간 처리하였을 때 p-FAK의 단백질 발현이 증가하였으며, SA를 TGF- β 1과 동시 처리하였을

때, 감소하는 것을 확인할 수 있었다(Fig. 4B). 위의 결과를 통해 SA가 MMP-2와 인산화된 FAK을 조절함으로써 망막색소상피세포의 전이를 억제시키는 것을 알 수 있었다.

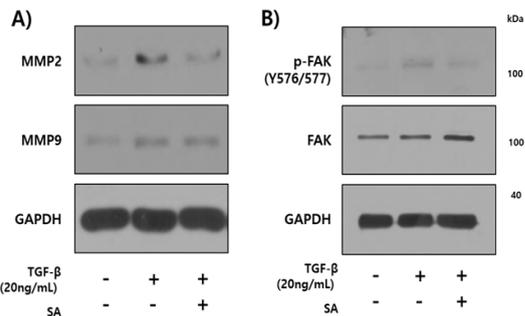


Fig. 5. The protein expression levels of MMP-2 and MMP-9 in ARPE-19 cells by western blot analysis. ARPE-19 cells were treated with 10 ng/ml TGF- β 1 with or without AC for 48 h. GAPDH was used as an internal control.

3. 결론

본 연구는 TGF- β 1으로 유도된 망막색소상피세포에 대한 초산화한 석결명 추출물의 증식, 이동과 상피-중간엽 전이(EMT) 마커의 조절에 미치는 영향을 알아보고자 하였다. 먼저, 초산화한 석결명 추출물이 망막색소상피세포에서 세포 독성을 갖지 않는 조건에서 실험을 진행하고자 세포독성을 확인하였다. 그 결과 초산화된 석결명 추출물은 대조군과 비교하였을 때 세포독성이 없는 것으로 확인하였다. 망막색소상피세포에 TGF- β 1을 유도하여 morphology를 확인한 결과 대조군에 비해 가늘고 길어지는 형태를 확인하였고 TGF- β 1과 초산화한 석결명 추출물을 동시에 처리한 후의 세포 morphology가 변화하는 것을 확인하였다. 또한 전이능을 확인하기 위해 scratch wound healing assay를 진행 한 결과 대조군과 TGF- β 1을 유도한 망막색소상피세포는 비슷하게 상처 난 부위가 회복되는 것을 확인하였으나 TGF- β 1과 초산화한 석결명 추출물을 동시 처리하였을 때에는 wound healing area가 TGF- β 1을 유도한 세포에 비해 감소한 것을 확인하였다. 초산화한 석결명 추출물이 망막색소상피세포의 메커니즘을 밝히기 위해 EMT 조절 마커인 MMP-2와 MMP-9의 단백질 발현 수준을 확인하였고, 그 결과 MMP-2의 단백질 발현이 줄어드는 것을 확인하였다. 그리고 초산화한 석결명 추출물은 FAK의

인산화를 감소시키는 것을 확인하였다. 위의 실험 결과들로 미루어 보아, 초산화한 석결명 추출물은 TGF- β 1으로 유도된 망막색소상피세포의 증식, 이동을 억제하여 망막질환은 망막색소상피세포에서 TGF- β 1에 의해 유도된 EMT를 잠재적으로 예방하므로 증식유리체망막병증의 예방 및 치료의 잠재적 가치가 있을 것으로 기대된다. 또한, 버려지고 있는 폐각을 이용한 망막 질환의 연구에 중요한 기초자료가 될 것이며 기능성 식품 등의 바이오소재 개발에 적용 가능성이 있을 것으로 사료된다.

References

- [1] JH Oh, SH Shin, HN Yang (2002), "Effects of transforming growth factor- β on proliferation, collagen synthesis, migration and metalloproteinase secretion of human retinal pigment epithelial cells", *J Korean Ophthalmol Soc*, Vol.43, No.3, pp.615-625.
- [2] Y Zhang, R Wang, H Zhang, L Liu, J An, J Hao, J Ma (2021), "Plumbagin inhibits proliferation, migration, and invasion of retinal pigment epithelial cells induced by FGF-2", *Tissue and Cell*, Vol.72, pp.101547. DOI: <https://doi.org/10.1016/i.tice.2021.101547>
- [3] M Li, H Li, S Yang, X Liao, C Zhao, F Wang (2021), "L-carnitine attenuates TGF- β 1-induced EMT in retinal pigment epithelial cells via a PPAR γ -dependent mechanism", *International journal of molecular medicine*, Vol.47, pp.110. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4943>
- [4] H-W Lin, T-J Shen, P-Y Chen, T-C Chen, J-H Yeh et al (2016), "Particulate matter 2.5 exposure induces epithelial-mesenchymal transition via PI3K/AKT/mTOR pathway in human retinal pigment", *Biochemical and Biophysical research communications*, Vol.617, pp.11-17, 2022, pp.436-444. DOI: <https://doi.org/10.1016/i.bbrc.2022.05.072>
- [5] W Cai, D Yu, J Fan, X Liang, H Jin, C Liu et al (2018), "Quercetin inhibits transforming growth factor β 1-induced epithelial-mesenchymal transition in human retinal pigment epithelial cells via the Smad pathway", *Drug Des Devel Ther*, Vol.12, pp.4149-4162. DOI: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S185618>
- [6] H Li, H Wang, F Wang, Q Gu, X Xu (2011), "Snail involves in the transforming growth factor β -1-mediated epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells", *Plos One*, Vol.6, No.8, e23322. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023322>
- [7] Q Wei, Q Liu, C Ren, J Liu, W Cai, M Zhu, H Jin (2018), "Effects of bradykinin on TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition in ARPE-19 cells", *Molecular Medicine Reports*, Vol.17, pp.5878-5886. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8556>
- [8] R Matoba, Y Morizane, Y Shiode, M Hirano, S Doi et al (2017), "Suppressive effect of AMP-activated protein kinase on the epithelial-mesenchymal transition in retinal pigment epithelial cells", *Plos One*. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181481>
- [9] Z Dvashi, M Goldberg, O Adir, M Shapira, A Pollack, "TGF- β 1 induced transdifferentiation of RPE cells is mediated by TAK1", *Plos One*, Vol.10, No.4, pp.e0122229, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122229>
- [10] JW Oh, JB Soe, NH Koak, JS Yoo (2001), "The function of cytokines in several vitreoretinal diseases", *J Korean Ophthalmol Soc*, Vol.42, No.1, pp.160-168.
- [11] KY Kim, SY Jee, YR Song, S Bak, J-D Son et al (2021), "Cellular-protective effects of Nardotidis seu Sulculii Concha Extract against oxidative stress", *Herbal Formula Science*, Vol.29, No.2, pp.71-80. DOI: <https://doi.org/10.14374/HFS.2021.29.2.71>
- [12] JH Jang, C Lee, SC Kim, JW Chung, CI Park (2010), "Protective effect of marine natural products against UVB-induced damages in human skin fibroblast via antioxidant mechanism", *J Soc Cosmet Scientists Korea*, Vol.36, pp.79-87.
- [13] C Lee, JH Jang, BA Kim, CI Park (2012), "Anti-aging effects of marine natural extracts against UVB-induced damages in human skin cells", *J Soc Cosmet Scientists Korea*, Vol.38, pp.255-261.
- [14] G-W Lee, IS Yoon, HJ Lee, JS Lee, J-S Kim, MS Heu (2016), "Properties of calcium lactate prepared from calcined littleneck clam *Ruditapes philippinarum* shell powder", *Korean J Fish Aquat Sci*, Vol.49, No.4, pp.436-444. DOI: <https://doi.org/10.5657/KFAS.2016.0436>
- [15] SH Park, SJ Jang, HJ Lee, G-W Lee, JK Lee et al (2015), "Optimization of calcium acetate preparation from littleneck clam (*Ruditapes philippinarum*) shell powder and its properties", *Korean J. Food Sci. Technol.*, Vol.47, No.3, pp.321-327. DOI: <https://doi.org/10.9721/KJFST.2015.47.3.321>
- [16] J-S Kim, NY Jung, SJ Jang, HJ Lee et al (2015), "Characteristics of the Shells and Calcined Powders from the Butter Clam *Saxidomus purpuratus* and Littleneck Clam *Ruditapes philippinarum* as a Natural Calcium Resource", *Korean J Fish Aquat Sci*, Vol.48, No.2, pp.168-177. DOI: <https://doi.org/10.5657/KFAS.2015.0168>
- [17] HS Yoon, SH Roh, SC Lee, JH Jeong, YH Yoo (1998), "The effects of TGF- β 2 and bFGF on the proliferation of retinal pigment epithelial cells", *J Korean Ophthalmol Soc*, Vol.39, No.6.
- [18] C Scheau, IA Badaru, R Costache, C Caruntu, GL Mihai et al (2019), "The role of matrix metalloproteinases in the epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma", *Anal Cell Pathol*, Vol.2019.

DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/9423907>

- [19] G Gonzale-Avila, D Mendez, D Lozano, C Ramos, J Delgado et al (2004), "Role of retinal detachment subretinal fluid on extracellular matrix metabolism", *Ophthalmologica*, Vol.218, No.1, pp.49-56.
DOI: <https://doi.org/10.1159/000074567>
- [20] H-Y Lin, Y-S Chen, K Wang, H-W Chien, Y-H Hsieh, S-F Yang (2017), "Fisetin inhibits epidermal growth factor-induced migration of ARPE-19 cells by suppression of AKT activation and Sp1-dependent MMP-9 expression", *Mol Vis*, Vol.23, pp.900-910.
- [21] K Wang, S-F Yang, Y-H Hsieh, Y-Y Chang, N-Y Yu, H-W Lin, H-Y Lin (2018), "Effects of dihydromyricetin on ARPE-19 cell migration through regulating matrix metalloproteinase-2 expression", *Environmental toxicology*, Vol.33, pp.1298-1303.
DOI: <https://doi.org/10.1002/tox.22637>
- [22] H-W Lin, T-J Shen, P-Y Chen, T-C Chen, J-H Yeh, S-C Tsou et al (2022), "Particulate matter 2.5 exposure induces epithelial-mesenchymal transition via PI3K/AKT/mTOR pathway in human retinal pigment epithelial ARPE-19 cells", *Biochemical and biophysical research communications*, Vol.617, No.2, pp.11-17.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.05.072>
- [23] S Das, A Banerji, E Frei, A Chatterjee (2008), "Rapid expression and activation of MMP-2 and MMP-9 upon exposure of human breast cancer cells (MCF-7) to fibronectin in serum free medium", *Life science*, Vol.82, No.9-10, pp.467-476.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2007.12.013>
- [24] M-K Kim, E-H Lee, J Kim, E-W Lee, I-H Cha (2006), "Immunohistochemical study on expression of MMP-2 and MMP-9 in irritation fibroma, oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma", *J. Kor. Oral Maxillofac. Surg*, Vol.32, pp.352-359.
- [25] SA Morales, S Mareninov, P Coulam, M Wadehra, L Goodglick, J Braun, LK Gordon (2009), "Functional consequences of interactions between FAK and epithelial membrane protein 2 (EMP2)", *IOVS*, Vol.50, No.10, pp.4949-4956.
DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.08-3315>
- [26] GB Park and D Kim (2017), "Cigarette smoke-induced EGFR activation promotes epithelial mesenchymal migration of human retinal pigment epithelial cells through regulation of the FAK-mediated Syk/Src pathway", *Molecular Medicine reports*, Vol.17, No.3.
DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.8355>
- [27] Y-C Chang, Y-S Chang, M-C Hsieh, H-J Wu et al (2016), "All-trans retinoic acid suppresses the adhering ability of ARPE-19 cells via mitogen-activated protein kinase and focal adhesion kinase", *Journal of pharmacological sciences*, Vol.132, No.4, pp.262-270.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2016.11.002>

한 송 이(Song-I Han)

[정회원]



- 2012년 8월 : 제주대학교 일반대 학원 생명공학과 (이학석사)
- 2017년 8월 : 제주대학교 일반대 학원 생명공학과 (이학박사)
- 2017년 9월 ~ 2022년 8월 : 제주 대학교 아열대열대생물유전자은행 센터 박사후 연구원
- 2022년 9월 ~ 현재 : 제주대학교 아열대열대생물유전자 은행센터 학술연구교수

<관심분야>

단백질공학, 생명공학

이 중 회(Jungwhoi Lee)

[정회원]



- 2012년 8월 : KAIST 바이오및뇌 공학과 (공학박사)
- 2013년 12월 : KAIST (박사후연 구원)
- 2014년 1월 ~ 2017년 8월 : 제주 대학교 아열대열대생물유전자은행 센터 박사후연구원
- 2017년 9월 ~ 현재 : 제주대학교 아열대열대생물유전자 은행센터 학술연구교수

<관심분야>

생명공학, 암생물학

김 재 훈(Jae-Hoon Kim)

[정회원]



- 1993년 2월 : 서울대학교 대학원 화학과 (이학석사)
- 1998년 4월 : 동경대학교 생물화 학과 (이학박사)
- 2000년 6월 ~ 2004년 2월 : 한국 생명공학연구원 선임연구원
- 2004년 3월 ~ 현재 : 제주대학교 생명공학부 교수

<관심분야>

생명공학, 생화학