



Original research article

수벌번데기 지방추출물 처리에 따른 HaCaT 세포주에서 사이토카인 변화 분석도

김선미, 김세건, 우순옥, 김효영, 최홍민, 김성국, 이해진, 문효정, 이영신, 유 식, 한상미*

국립농업과학원 농업생물부

Cytokine Profile in Human Skin Keratinocytes Exposed to Drone (*Apis mellifera* L.) Fat Extract Against Inflammation

Seonmi Kim, Se Gum Kim, Soon Ok Woo, Hyo Young Kim, Hong Min Choi, Sung Kuk Kim, Hye-Jin Lee, Hyo Jung Moon, Young shin Lee, Sik Ryu and Sang Mi Han*

Department of Agricultural Biology, National Institute of Agricultural Science, Rural Development Administration, Wanju 55365, Republic of Korea

Abstract

Fat is a good energy source and plays an important role in healthy cells, brain function, and cardiovascular health. Drone pupae are rich in fat and composed of various fatty acids. This study investigated the effects of drone pupa fat extract on inflammatory responses in skin cells. After inducing an inflammatory response in HaCaT cells using IFN γ , the effects of drone pupa fat extract on the expression of cytokines and chemokines, which are cell signaling molecules were examined. Changes in the expression of 25 out of 105 signaling molecules were inspected. The detected molecules are involved in wound healing, cell regeneration, and antimicrobial production. These results are expected to be used as industrial materials to protect human skin from harmful environmental effects.

Keywords

Cytokines, Chemokine, Drone pupa fat extract, Industrial material

서론

Apis mellifera L strain에서 생산한 수벌번데기는 2022년 한시적 식품원료에서 식품원료로 허가됨에 따라 다양한 식품 제형으로 사용할 수 있게 되었다. 식용 곤충은 단백질 함량이 높아 기존 단백질 공급원의 대체제로 주목받으며 전 세계적으로 응용 연구가 확대되고 있다. 그러나 우리나라뿐 아니라 세계 여러 나라 많은 사람들은 아직 곤충을 식용한다는 것에 거부감을 보이고 있어 이를 줄이기 위한 가공방법 개발, 곤충의 사육환경, 가공공정에 필요한 안전기준 제정 및 개정 등의 노력을 통해 식용 곤충 시장의 안정적인 확산을 도모하고 있다. 이러한 세

계적인 추세에 따라 우리나라 수벌번데기의 경우도 생산과정 단계부터 필요한 체계적인 안전 기준을 세우기 위한 노력을 하고 있으며 보관 및 다양한 식품 적용에 용이한 동결건조 분말 형태로 가공하고 있다. 이렇게 가공된 국내산 수벌번데기는 약 52%의 조단백, 15.9% 탄수화물, 26.2%의 조지방, 그 외 미량원소 및 비타민 등이 존재하는 우수한 식품원료로 평가되고 있다(Kim *et al.*, 2018). 수벌번데기에서 단백질 다음으로 많은 함량을 갖는 성분은 지방이다. 지방은 지방산 3분자에 글리세롤 한분자로 구성되어 있으며 지방산의 구조적 차이에 따라 불포화지방산과 포화지방산으로 나눈다. 지방산이 염증반응 억제 및 혈중 콜레스테롤 수치를 낮춰 심혈관계 질환 예

방 효과에 대한 보고와 지방산의 항균 작용에 대한 연구 (Pereira *et al.*, 2014)를 통해 지방의 기능에 대해 관심이 커지고 있다. 또한 지방은 지용성 비타민, 호르몬 등 우리의 대사에 중요한 물질들이다(Desbois and Smith, 2010; Parsons *et al.*, 2012; Casillas-Vargas *et al.*, 2021).

염증은 유해한 자극에 대한 생체반응 중 하나로 면역 세포, 혈관, 염증 매개체들에 의해 시작된다. 또한 염증은 선천 면역에 의해 매개되는 비특이적 반응으로, 목적은 세포의 손상을 초기 단계에서 억제하고, 상처 부분의 파괴된 조직 및 괴사된 세포를 제거하며, 동시에 조직을 재생하는 과정이다. 염증반응을 일으키는 물질로는 병원체, 손상된 세포, lipopolysaccharide (LPS)나 palmitate 같은 자극 물질, 위험신호 등이 있으며(Tsutsumi-Ishii *et al.*, 2003; Yamadera *et al.*, 2018; Zhao *et al.*, 2018; Ubanako *et al.*, 2019; Choi *et al.*, 2021; Park *et al.*, 2021) 이들은 monocyte-macrophage 계통의 세포들을 활성화하여 pro-inflammatory gene 발현을 유도하며 anti-inflammatory gene 발현을 억제하게 하기도 한다(Viola *et al.*, 2019). Cytokine은 감염, 면역반응, 염증 등과 같은 반응의 조절자로 면역세포에서 분비되는 polypeptide이다(Wang *et al.*, 1995; Zhang and An, 2007; Ubanako *et al.*, 2019). 이들은 여러 질병과 관련되어 최근에는 바이러스 및 다양한 질병의 치료제 후보 물질로서 관심을 받고 있다(Bezold *et al.*, 2019; Buckley *et al.*, 2020; Kim *et al.*, 2021; Olbei *et al.*, 2021). 피부는 가장 넓은 부위를 차지하는 신체 조직으로 병원체 등 다양한 유해한 물질로부터 우리 몸을 보호하는 1차 방어막으로 면역학적 측면에서 매우 중요한 역할을 갖는다. 최근 들어 아토피성 피부염, 건선 등의 피부질환으로 많은 사람들이 고통 받고 있다. 이와 같은 피부질환의 명확한 원인은 알 수 없으나 병성기전 연구를 통해 면역반응 이상을 그 원인의 하나로 보고 있다. 근래 면역반응 이상을 보이는 질환들에서 사이토카인, 케모카인 등을 이용한 치료법 개발연구가 계속되고 있다(Sroka-Tomaszewska and Trzeciak, 2021). 꾸준한 관리를 필요로 하는 염증성 피부 질환은 감마 리놀렌산 같은 항염증 효과가 있는 지방산이 보조제로 사용되기도 한다.

이에 수벌번데기 지방추출물이 함유한 다양한 지방산이 피부보호관련 생리활성에 미치는 영향을 알아보고자 사람 유래 피부각질세포주, HaCaT 세포에 IFN γ 을 처리하여 인위적으로 피부 염증 반응을 유도하였을 시 변화되는 사이토카인, 케모카인과 같은 세포 신호 물질의 종류

와 발현 변화를 알아 봄으로써 수벌번데기의 식용으로서의 활용뿐 아니라 산업적으로 활용 가능성에 대해 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 수벌번데기 지방추출

2022년 완주양봉농가에서 구입하여 채취한 수벌번데기는 -70°C 냉동고에 보관하여 실험에 사용하였다. 수벌번데기 700 g을 500 mL의 3차 증류수를 넣고 분쇄 후 300 μm 체에 걸러 추출액을 제조하였다. 수벌번데기 추출액은 sonication 후 4°C 에서 원심분리(15000 rpm, 30 min)하여 지방층을 수집하였다. 수집한 지방층을 40°C 항온조에서 1시간 정지시킨 후 40°C 에서 2차 원심분리(15000 rpm, 30 min)하여 상층의 노란 빛을 띠는 지방추출물을 수집하였고 이를 -20°C 에 보관하여 사용하였다(Fig. 1).

2. 지방산분석

수벌번데기 지방추출물의 지방산 정성 및 정량시험은 기체크로마토그래피를 사용하여 분석하였다. 이때 혼합 지방산 메틸에스테르(FAME mixture 37종) 사용 시 36종 지방산메틸에스테르에 내부 표준물질 메틸 에스테르가 포함된 표준용액을 사용하였으며 분석 조건은 식품공전 일반시험법, 지방산 시험법(2.1.5.4.)을 기준으로 시행하였다.

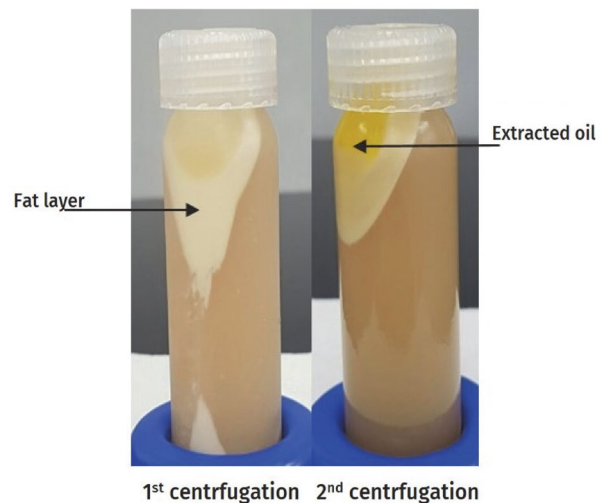


Fig. 1. Fat extract of drone pupa (*Apis mellifera* L.).

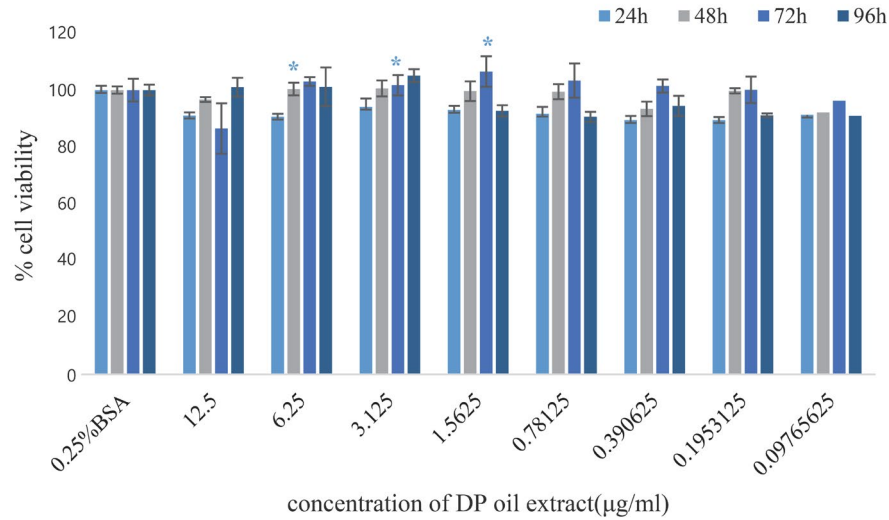


Fig. 2. Viability of HaCaT cells in fat extract of drone pupa. HaCaT cells were seeded on 96 well plates at a density of 1×10^4 /well. After sixteen hours, the fat extract of drone pupa was treated for 24, 48, 72, 96 hrs. And then the Ez-cyto reagent was added, incubated for 3 hrs, and the OD value was measured at 450 nm. The values are expressed as the mean \pm STD (n=3). T-test was used to calculated statistical significance. * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.0001$.

3. 세포배양

HaCaT 세포는 사람 유래 피부 각질 세포주로 10% fetal bovine serum (GIBCO)와 $1 \times$ penicillin-streptomycin (GIBCO)를 첨가한 DMEM (GIBCO) 배지를 사용하여 37°C , 5% CO_2 의 조건에서 유지하여 실험에 사용하였다.

4. Cell viability assay

HaCaT 세포에서 수벌번데기 지방추출물의 세포독성을 확인하기 위하여 96 well plate를 사용하여 1×10^4 cells수로 분주하여 16시간 동안 안정시켰다. 수벌번데기 지방추출물은 99% 에탄올에 0.1 mg/mL의 농도로 stock solution을 제조한 후 0.25% BSA를 함유한 DMEM 배지에 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 에서 2배로 단계 희석하여 0.098 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 농도까지 총 8개의 농도로 세포에 처리하여 96시간까지 배양하였다. 각 well당 HaCaT 세포배양액 100 μL 에 Ez-Cyto solution을 10 μL 씩 첨가하고 3시간 동안 37°C , 5% CO_2 조건에서 반응시킨 후 microplate reader를 이용하여 490 nm에서 흡광도를 측정하였다.

5. Cytokine profiling assay

1×10^5 cells/mL HaCaT 세포에 $\text{IFN}\gamma$ 를 24시간 동안 37°C , 5% CO_2 조건에서 반응시켜 염증반응을 유도하였다. 수벌번데기 지방추출물은 99% 에탄올을 용매로 제

조한 stock solution (0.1 mg/mL)을 0.25% fatty acid free Bovine serum albumin (BSA)을 첨가한 DMEM 배지로 6.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1.5625 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 희석하여 HaCaT 세포에 처리한 후 24, 48시간 동안 37°C , 5% CO_2 조건에서 배양시켰다. 이들 대조군과 처리군들 각각의 배양액을 모아 Human XL cytokine array kit (R&D systems)를 사용하여 각 처리군의 사이토카인의 변화를 측정하였다.

6. Statistics

실험 결과는 3반복하여 평균 및 표준편차로 표기하였고 통계분석은 각 시료 간의 유의적 변화를 *t*-test로 분석, 판정하였다(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$).

결 과

1. 수벌번데기 지방추출물의 cell viability

물을 용매로 하여 추출한 수벌번데기 지방의 생리활성을 알아보기 위해 1×10^4 cell/well의 HaCaT 세포에 12.5, 6.25, 3.125, 1.5625, 0.78125, 0.390625, 0.1953125, 0.09765625 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 농도로 수벌번데기 지방추출물을 처리하여 96시간까지 반응시켰다. 이 때 지방추출물은 FBS 대신 0.25% BSA (bovine serum albumin, fatty acid free)를 넣은 DMEM 배지를 사용하였다. 대조군과 비교한 지방

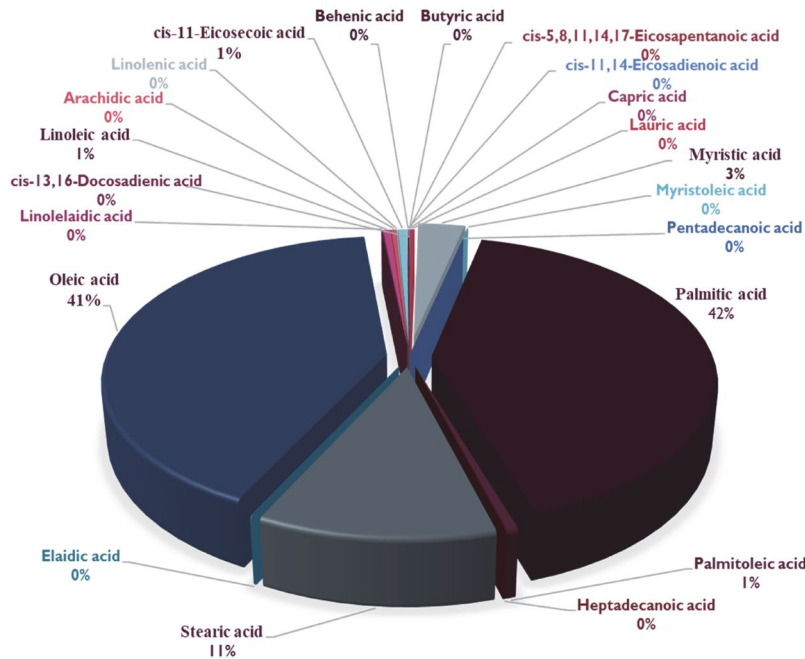


Fig. 3. Composition of fatty acids in drone pupa fat extract.

Table 1. Qualitative and Quantitative analysis of fatty acids in fat extract of drone pupa

Fatty acid	(g/100 g)	Fatty acid	(g/100 g)
Butyric acid (C4:0)	0.019 ± 0.001	Oleic acid (C18:1)*	36.890 ± 3.376
Capric acid (C10:0)	0.019 ± 0.002	Linolelaidic acid (C18:2)	0.070 ± 0.006
Lauric acid (C12:0)	0.269 ± 0.009	Linoleic acid (C18:2)*	0.463 ± 0.044
Myristic acid (C14:0)	2.839 ± 0.126	Arachidic acid (C20:0)	0.285 ± 0.041
Myristoleic acid (C14:1)	0.021 ± 0.002	Linolenic acid (C18:3)*	0.079 ± 0.009
Pentadecanoic acid (C15:0)	0.003 ± 0.001	cis-11-Eicosecoic acid (C20:1)	0.559 ± 0.108
Palmitic acid (C16:0)	37.421 ± 2.644	cis-11,14-Eicosadienoic acid (C10:0)	0.012 ± 0.001
Palmitoleic acid (C16:1)	0.476 ± 0.045	Behenic acid (C22:0)	0.032 ± 0.009
Heptadecanoic acid (C17:0)	0.031 ± 0.002	cis-13,16-Docosadienic acid (C22:2)	0.030 ± 0.034
Stearic acid (C18:0)	10.331 ± 0.839	cis-5,8,11,14,17-Eicosapentanoic acid (C22:5)	0.006 ± 0.001
Elaidic acid (C18:1)	0.024 ± 0.021		

The values are expressed as the mean ± STD (n = 3).

추출물 처리군의 생존율은 반응시간이 지남에 따라 6.25, 3.125 µg/mL 농도에서 생존율은 증가하는 경향을 보였고, 0.78125 µg/mL 이하의 농도에서는 96시간에서 생존율의 감소를 나타내었다(Fig. 2).

2. 수벌번데기 지방추출물에서 지방산분석

수벌번데기 지방추출물에 존재하는 지방산의 종류와 분포를 알아보기 위하여 지방산분석을 한 결과 21개

의 지방산이 검출되었으며 이들은 11개의 포화지방산과 10개의 불포화지방산으로 구성되어 있으며 포화지방산과 불포화지방산의 비율은 불포화지방산 44%, 포화지방산 56%로 나타났다. 검출된 지방산은 palmitic acid와 oleic acid가 각각 42%와 41%로 높은 비율을 차지하고 있으며 다음으로 stearic acid (11%), myristic acid (3%), palmitoleic acid (1%), linoleic acid (1%), cis-11-Eicosecoic acid (1%) 순으로 나타났다(Fig. 3, Table 1).

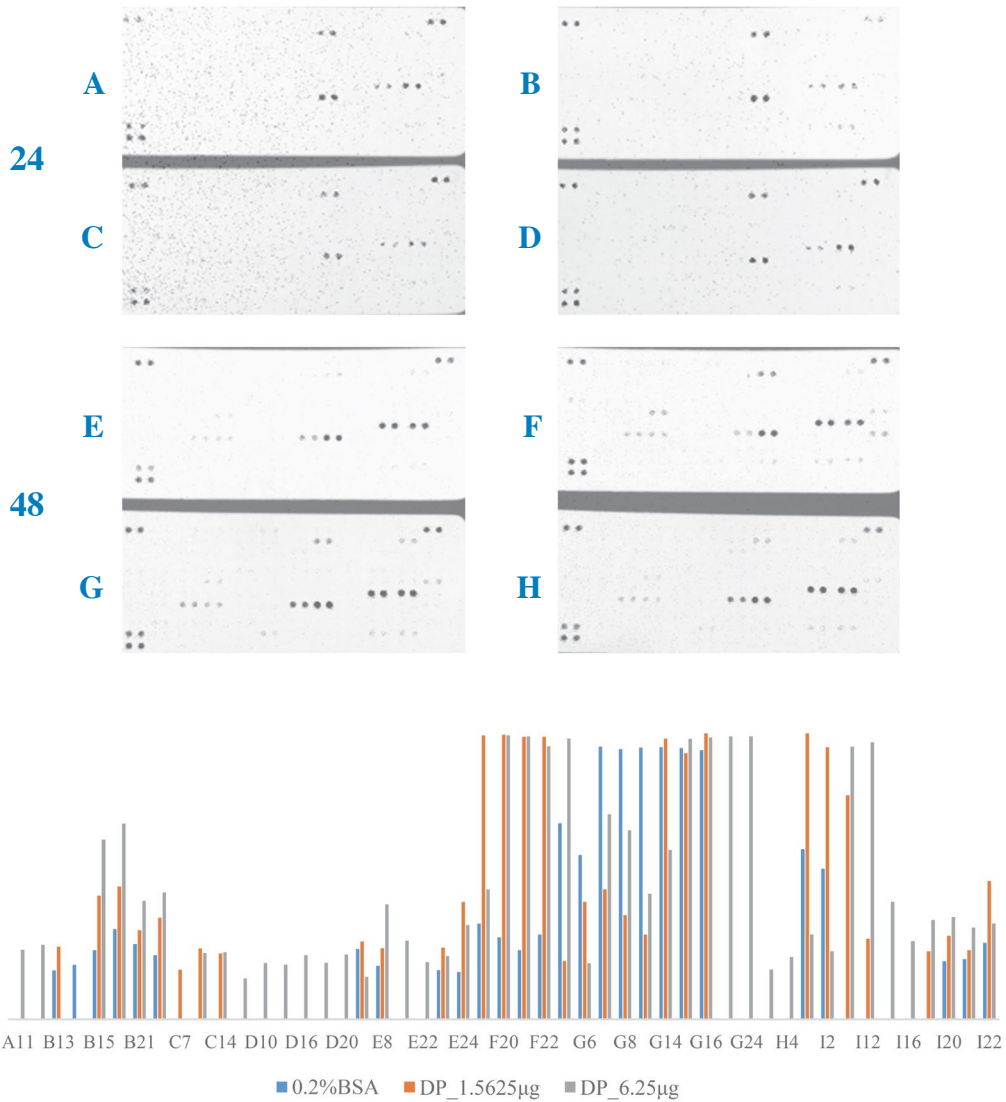


Fig. 4. Effects of drone pupa (DP) fat treatment on interferon γ -induced cytokines. Human keratinocyte, HaCaT cells at densities of 2×10^4 cell/mL were pretreated with 10 ng/mL IFN γ for 24 hrs. After that, the HaCaT cells were treated with drone pupa extracted oil for 24, 48 hrs. Cytokine profile was determined via human cytokine assay kit (R&D systems). A, E, 0.25% BSA; B, F, 10% FBS; C, G, 6.25 μ mL DP oil extract; D, H, 1.56 μ mL DP oil extract.

3. 수벌번데기 지방추출물 처리에 따른 HaCaT 세포에서 사이토카인들의 변화

HaCaT 세포에 IFN γ 로 염증반응을 유도하여 수벌번데기 지방추출물을 처리하였을 때 사이토카인, 케모카인을 포함한 세포신호물질의 변화를 조사하기 위하여 HaCaT 세포 배양에 사용하였던 10% FBS DMEM 배지와 수벌번데기 지방추출물 처리에 사용한 0.25% BSA DMEM 배지를 대조군으로 하였다. 수벌번데기의 지방추출물 처리군의 단백질의 변화는 처리 시간, 처리 농도에 따라 변화를

보였다. 이때 검출된 단백질은 25종류이며 검출된 단백질은 한쌍의 유전자로 구성되어 총 48개의 유전자가 조사되었다. 수벌번데기 지방추출물을 처리한 실험군이 대조군보다 발현 증가된 단백질은 21개, 발현 감소한 단백질은 6개로 나타났다. 그리고 수벌번데기 지방추출물 실험군에서만 발현된 단백질은 21개로 나타났다(Fig. 4). 수벌번데기 지방추출물의 처리로 변화를 보인 사이토카인, 케모카인의 기능은 조직개선, 혈관재생, 상처치유, 염증억제, 항균물질 생산활성, 세균성장억제, 면역반응조절에 관여하는 것으로 나타났다(Table 2).

Table 2. Cytokines and Chemokines detected by drone pupa fat extract in HaCaT cells

Cord	Target	Function	Cord	Target	Function
A11, 12	Angiopoietin-2	Angiogenesis	F21, 22	CXCL11/I-TAC	Activation of T cell
B13, 14	Cystain C	Inhibitor of cysteine proteases	G5, 6	Lipocalin-2	Inhibition of bacteria, growth factor, synaptic plasticity
B15, 16	Dkk-1	Embryonic development, Morphogenesis	G7, 8	CCL2/MCP-1	Inflammation, Implication of psoriasis, rheumatoid arthritis, atherosclerosis
B21, 22	EMMPRIN	Function Extracellular matrix metalloproteinase inducer	G13, 14	MIF	Promoting wound healing and tissue repair
C7	Fas L	Apoptosis	G15, 16	MIG/CXCL9	Regulation of immune cell migration, differentiation and activation
C13, 14	FGF-19	Cell growth, Morphogenesis, Tissue repair	G23, 24	MMP-9	Angiogenesis, Wound repair
D9, 10	IFN γ	Antiviral, immunoregulatory, Anti-tumor properties	H3, 4	Osteopontin	Anti-apoptotic factor, bond remodeling
D15, 16	IL-1 α	production of inflammation	I1, 2	SerpinE1/PAI-1	optimal monolayer wound repair
D19, 20	IL-1ra	Inhibitor of the pro-inflammatory effect	I11, 12	TfR	Carrier protein for transferrin
E7, 8	IL-24	Arthritis, Psoriasis, Wound healing, Rheumatoid arthritis	I15,16	THBS1	Inhibitor of neovascularization and tumorigenesis
E21, 22	IL-17A	Pro-inflammatory cytokine	I19, 20	uPAR	Tissue reorganization, wound healing
E23, 24	IL-18Bpa	Inhibitor of proinflammatory cytokine	I21, 22	VEGF	Vascular endothelial growth factor
F19, 20	CXCL10/IP-10	Antitumor activity, inhibition of bone colony formation and angiogenesis			

고 찰

우리나라에서 수벌번데기는 다양한 식품에 응용될 수 있는 식품원료로 허가되었으며 고부가가치 식품소재로서의 가능성을 알아보고자 여러 생리활성에 대한 연구들이 진행되어 왔다. 그 결과 수벌번데기의 추출물이 염증 매개 사이토카인 억제, 항당뇨, ADH (alcohol dehydrogenase)활성, 암세포사멸 효능과 같은 생리활성이 있음을 알 수 있었다(Kim *et al.*, 2020; Kim *et al.*, 2021;

Kim *et al.*, 2022). 식용 곤충의 영양성분은 단백질, 지방, 탄수화물을 모두 포함하고 있으며 단백질 함유량이 높다는 장점으로 미래의 단백질 대체제로서 주목하고 있다. 또한 이들은 지방의 함량도 높아 지방을 추출하여 지방의 생리활성에 대한 연구도 이뤄진 바 있다. 그 예로 갈색거저리에서 추출한 오일의 항암효과가 있다(Wu *et al.*, 2020). 높은 지방 함량은 식품원료로서 품질 관리적 측면, 생산적 측면에서 산패에 대한 문제와 제형의 어려움이 발생하기도 한다. 이를 해결하기 위한 연구도 진행되

고 있다(Son and Hwang, 2017; Kim *et al.*, 2019). 식품원료 수벌번데기는 단백질을 구성하는 아미노산 중 글루탐산 함량이 높아 열을 가했을 때 감칠맛을 나타내는데 이러한 특성으로 인해 높은 단백질 함량을 갖지만 다양한 소재로 접근하는 데 제한이 있을 수 있다. 또한 지방산 연구를 통해 보고된 다양한 생리활성은 수벌번데기에 적용하기에 충분하였다. 이에 새로운 수벌번데기의 가공방법을 모색하고 이에 따른 생리활성을 알아보기 위해 지방을 추출하였다. 수벌번데기의 지방을 식품으로 적용하기 위해 용매를 물로 하여 지방을 추출하였으며 지방산을 분석한 결과 21개의 지방산이 존재하고 이들은 포화 지방산뿐 아니라 불포화지방산을 거의 50%씩 함유하고 있었다. 주요 불포화지방산은 41%를 차지하는 oleic acid이었고 그 외 linoleic acid, linolenic acid, cis-5, 8, 11, 14, 17-Eicosapentanoic acid가 각각 1% 순으로 분포하였다. 불포화지방산은 지방산 사슬 내에 한 개 이상의 이중 결합을 갖는 지방산으로 염증반응 억제 및 혈중 콜레스테롤 수치를 낮춰 심혈관계 질환을 예방하는 효과가 보고된 바 있다(Pereira *et al.*, 2014). 이 외 지방산의 항균 작용에 대한 연구도 진행된 바 있다(Desbois and Smith, 2010; Parsons *et al.*, 2012; Casillas-Vargas *et al.*, 2021). 반면 포화지방산의 분포는 42%의 palmitic acid, 11%의 stearic acid, 3%의 myristic acid, 1%의 palmitoleic acid 순이었다. 이와 같은 포화지방산도 심혈관계에 좋은 영향에 대한 연구가 보고되고 있으며 지용성 비타민, 호르몬 등 우리의 대사에 중요한 물질로 알려지고 있다. Palmitic acid, stearic acid, myristic acid와 같은 지방산은 식품뿐 아니라 화장품, 비누, 등과 같은 산업용 소재에 사용되는 유화제로 이미 사용되어오고 있다. Oleic acid, linoleic acid 등 여러 불포화지방산의 염증억제효과와 포화지방산인 stearic acid, myristic acid도 각각 LDL을 낮추거나 HDL을 높이는 효과가 있음이 보고된 바 있어 수벌번데기 지방추출물은 식품뿐 아니라 산업용으로 활용할 수 있을 것으로 생각되었다(Kromhout *et al.*, 1995; Hunter *et al.*, 2009). 이에 수벌번데기 지방추출물이 산업용으로 활용할 수 있는지 알아보기 위해 사람 각질 세포주에 인위적으로 염증 유발시켜 사이토카인, 케모카인 등의 세포신호물질 105종에 대한 발현변화 유무를 통해 피부를 보호하는 생리활성을 알아보고자 하였다. 수벌번데기 지방추출물은 사람 각질세포주, HaCaT에서 25종의 다양한 신호물질들을 유도하였다. 이들 신호전달물질들의 기능은 크게 세포, 혈

관 및 골격 재생에 관여하는 물질, 상처치유, 염증관련, 항균물질 생산, 세균성장억제 관여 물질 및 암세포 전이에 관여하는 것으로 나타났다(Jin *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2016; Albanesi *et al.*, 2018; Ridiandries *et al.*, 2018; Sun *et al.*, 2018; Quintero-Fabian *et al.*, 2019; Piipponen *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2021; Liu *et al.*, 2022; Yang *et al.*, 2022; Zhai *et al.*, 2022) (Table 2). 최근 화장품에 의학적 효능을 더한 cosmeceutical이라는 분야가 피부보호 및 개선, 노화억제, 염증성 피부질환 등의 연구를 통해 주목받고 있다(Ahmad and Ahsan, 2020). 우리의 결과는 수벌번데기 지방추출물이 식품뿐만 아니라 cosmeceutical로서 응용될 수 있는 가능성을 볼 수 있었다. 현재 식용으로 사용하는 수벌번데기는 농가에서 식용을 목적으로 사육한 것으로 수벌전용 소초광에 산란한 알이 번데기가 되었을 때 냉동 보관하고 밀랍 및 유충등을 제거한 후 순수 양질의 번데기만을 선별하여 사용하고 있다(Kim *et al.*, 2021). 이 선별 과정에서 제거되는 수벌번데기와 양봉농가에서 천연응애제거제로 활용하는 수벌번데기의 지방을 산업적으로 이용할 수 있게 된다면 농가에게 경제적으로 도움이 될 것으로 생각된다. 앞으로 수벌번데기 지방추출물이 보이는 염증치료 및 예방에 대한 활성을 cosmeceutical 분야에 적용할 수 있는지 다양한 조건에서 효능을 검증할 후속 연구가 계속적으로 수반되어야 할 것이며 이를 기반으로 수벌번데기 지방추출물이 다양한 산업소재로 활용할 수 있기를 기대한다.

감사의 글

본 연구는 국립농업과학원 농업과학기술연구사업(과제번호: PJ01512902)에 의하여 수행되었습니다.

인용문헌

- Ahmad, A. and H. Ahsan. 2020. Lipid-based formulations in cosmeceuticals and biopharmaceuticals. *Biomed. Dermatol.* 4: 12.
- Albanesi, C., S. Madonna, P. Gisondi and G. Girolomoni. 2018. The interplay between keratinocytes and immune cells in the pathogenesis of psoriasis. *Front. Immunol.* 9: 154.
- Bezold, V., P. Rosenstock, J. Scheffler, H. Geyer, R. Horstkorte and K. Bork. 2019. Glycation of macrophages induces

- expression of pro-inflammatory cytokines and reduces phagocytic efficiency. *Aging* 11(14): 5258-5275.
- Buckley, L. F., G. F. Wohlford, C. Ting, A. Alahmed, B. W. Tassell, A. Abbate, J. W. Devlin and P. Libby. 2020. Role for anti-cytokine therapies in severe coronavirus disease 2019. *Crit. Care Expl.* 2: e0178. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000178>.
- Casillas-Vargas, G., C. Ocasio-Malavé, S. Medina, C. Morales-Guzmán, R. García Del Valle and N. M. Carballeira. 2021. Antibacterial fatty acids: an update of possible mechanisms of action and implications in the development of the next-generation of antibacterial agents. *Prog. Lipid Res.* 82: 101093. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2021.101093>.
- Choi, R. Y., M. Seo, J. H. Lee, I. W. Kim, M. A. Kim and J. S. Hwang. 2021. Inhibitory effect of protaetiamycine 9 derived from *Protaetia brevitarsis seoulensis* larvae on LPS-mediated inflammation in RAW264.7 cells. *J. Life Sci.* 31(11): 987-994.
- Desbois, A. P. and V. J. Smith. 2010. Antibacterial free fatty acids: activities, mechanisms of action and biotechnological potential. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 85: 1629-1642.
- Hunter, J. E., J. Zhang and P. M. Kris-Etherton. 2009. Cardiovascular disease risk of dietary stearic acid compared with trans, other saturated, and unsaturated fatty acids: A systematic review. *Am. J. Clin. Nutri.* 91(1): 46-63.
- Jin, S. H., D. Choi, Y. Chun and M. Noh. 2014. Keratinocyte-derived IL-24 plays a role in the positive feedback regulation of epidermal inflammation in response to environmental and endogenous toxic stressors. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 280: 199-206.
- Kim, H. Y., S. G. Kim, S. Kim, H. M. Choi, H. Y. Moon and S. M. Han. 2021. Analysis on the optimal production seasonal of drone pupae (*Apis mellifera* L.). *J. Apic.* 36(1): 23-29.
- Kim, H. Y., S. O. Woo, S. G. Kim, K. W. Bang, H. M. Choi, H. Y. Moon and S. M. Han. 2019. Anti-inflammatory activities of drone pupae (*Apis mellifera* L.). *J. Apic.* 34(3): 255-259.
- Kim, H. Y., S. O. Woo, S. G. Kim, H. M. Choi, H. Y. Moon and S. M. Han. 2020. Antioxidant and antihyperglycemic effects of honeybee drone pupae (*Apis mellifera* L.) extracts. *J. Apic.* 35(1): 33-39.
- Kim, H. Y., S. O. Woo, S. G. Kim, K. W. Bang, H. M. Choi, H. Y. Moon and S. M. Han. 2019. Analysis of oxidative stability in drone pupae. *J. Apic.* 34(1): 63-66.
- Kim, J. S., J. Y. Lee, J. W. Yang, K. H. Lee, M. Effenberger, W. Szpirt, A. Kronbichler and J. I. Shin. 2021. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics* 11(1): 316-329.
- Kim, S., S. G. Kim, H. Y. Kim, S. O. Woo, H. M. Choi, H. J. Moon and S. M. Han. 2021. Detection of alcohol dehydrogenase activity in extract of drone pupa. *J. Apic.* 36(3): 189-194.
- Kim, S., S. G. Kim, H. Y. Kim, S. O. Woo, H. M. Choi, H. J. Moon and S. M. Han. 2022. Effect of drone pupa on the secretion of interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6 in the human monocytic cell line U937. *J. Apic.* 37(1): 59-66.
- Kim, S. G., S. O. Woo, K. W. Bang, H. R. Jang and S. M. Han. 2018. Chemical composition of drone pupa of *Apis mellifera* and its nutritional evaluation. *J. Apic.* 33(1): 17-23.
- Kim, S. Y., H. N. Kim, E. J. Jun, J. B. Kim and S. H. Jeong. 2016. The growth inhibitory effect of some vegetable oils on *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus casei*. *J. Korean Acad. Oral Health* 40(1): 24-30.
- Kim, Y. J., S. B. Lee and H. B. Lee. 2018. Oleic acid enhances keratinocytes differentiation via the upregulation of miR-203 in human epidermal keratinocytes. *J. Cosmet. Dermatol.* 18: 383-389.
- Kromhout, D., A. Menotti, B. Bloemberg, C. Aravanis, H. Blackburn, R. Buzina, A. S. Dontas, F. Fidanza, S. Giaipoli, A. Jansen, M. Karvonen, M. Katan, A. Nissinen, S. Nedeljkovic, J. Pekkanen, M. Pekkarinen, S. Punsar, L. Rasanen, B. Simic and H. Toshima. 1995. Dietary Saturated and transFatty Acids and Cholesterol and 25-Year Mortality from Coronary Heart Disease: The Seven Countries Study. *Prev. Med.* 24(3): 308-315.
- Liu, Y., Y. Liu, C. Zeng, W. Li, C. Ke and S. Xu. 2022. Concentrated growth factor promotes wound healing potential of HaCaT cells by activating the RAS signaling pathway. *Front. Biosci. Landmark* 27(2): 319.
- Olbei, M., I. Hautefort, D. Modos, A. Treveil, M. Poletti, L. Gul, C. D. Shannon-Lowe and T. Korcsmaros. 2021. SARS-CoV-2 causes a different cytokine response compared to other cytokine storm-causing respiratory viruses in severely ill patients. *Front. Immunol.* 12: 629193. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.629193>.
- Park, W. J. and J. S. Han. 2021. *Gryllus bimaculatus* extract protects against lipopolysaccharide and palmitate-induced production of proinflammatory cytokines and inflammasome formation. *Mol. Med. Rep.* 23: 206.
- Parsons, J. B., J. Yao, M. W. Frank, P. Jackson and C. O. Rock. 2012. Membrane disruption by antimicrobial fatty acids releases low-molecular-weight proteins from *Staphylococcus aureus*. *J. Bacteriol.* 194(19): 5294-5304.
- Pereira, D. M., G. Correia-da-Silva, P. Valentão, N. Teixeira and P. B. Andrade. 2014. Anti-inflammatory effect of unsaturated fatty acids and ergosta-7, 22-dien-3-ol from *Marthasterias glacialis*: prevention of CHOP-mediated ER-stress and NK-kB activation. *PLoS One* 9(2): e88341.
- Piipponen, M., D. Li and N. X. Landen. 2020. The immune functions of keratinocytes in skin wound healing. *Int. J. Mol. Sci.* 21: 8790.
- Quintero-Fabian, S., R. Arreola, E. Becerril-Villanueva, J. C. Torres-Romero, V. Arana-Argariz, J. Lara-Riegos, M. A. Ramirez-Camacho and M. E. Alvarez-Sanchez. 2019.

- Role of matrix metalloproteinases in angiogenesis and cancer. *Front. Oncol.* 9: 1370.
- Ridiandries, A., J. T. M. Tan and C. A. Bursill. 2018. The role of chemokines in wound healing. *Int. J. Mol. Sci.* 19: 3217.
- Son, Y. J. and J. Y. Hwang. 2017. Physicochemical characteristics and oxidative stabilities of defatted mealworm powders under different manufacturing conditions. *J. East Asian Soc. Diet. Life* 27(3): 194-203.
- Sroka-Tomaszewska, J. and M. Trzeciak. 2021. Molecular mechanisms of atopic dermatitis pathogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 22: 4130.
- Stull, V. J., E. Finer, R. S. Bergmans, H. P. Fevre, C. Longhurst, D. K. Manter, J. A. Patz and T. L. Weir. 2018. Impact of edible cricket consumption on gut microbiota in healthy adults, a double-blind, randomized crossover trial. *Sci. Rep.* 8: 10762.
- Sun, Q., P. Rabbani, M. Takeo, S. H. Lee, C. H. Lim, E. S. Noel, M. M. Taketo, P. Myung, S. Millar and M. Ito. 2018. Dissecting Wnt signaling for melanocyte regulation during wound healing. *J. Invest. Dermatol.* 138(7): 1591-1600.
- Tsutsumi-Ishii, Y. and I. Nagaoka 2003. Modulation of human β -Defensin-2 transcription in pulmonary epithelial cells by lipopolysaccharide-stimulated mononuclear phagocytes via proinflammatory cytokine production. *J. Immunol.* 170: 4226-4236.
- Ubanako, P., N. Xelwa and M. Ntwasa. 2019. LPS induces inflammatory chemokines via TLR-4 signalling and enhances the Warburg Effect in THP-1 cells. *PLoS ONE* 14(9): e0222614.
- Viola, A., F. Munari, R. Sánchez-Rodríguez, T. Scolaro and A. Castegna. 2019. The metabolic signature of macrophage responses. *Front. Immunol.* 10: 1462.
- Wang, W. and E. Alpert. 1995. Downregulation of phorbol 12-myristate 13-acetate-induced tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 β production and gene expression in human monocytic cells by human alpha-fetoprotein. *Hepatology* 22: 921-928.
- Wu, R. A., Q. Ding, H. Lu, H. Tan, N. Sun, K. Wang, R. He, L. Luo, H. Ma and Z. Li. 2020. Caspase-2-mediated cytotoxicity of mealworm larvae (*Tenebrio molitor*) oil extract against human hepatocellular carcinoma and colorectal adenocarcinoma. *J. Ethnopharmacol.* 250: 112438.
- Xu, X., E. Prens, E. Florencia, P. Leenen, L. Boon, P. Asmawidjaja, A. M. Mus and E. Lubberts. 2021. Interleukin-17A derived IL-19 and IL-24 expression in skin stromal cells regulating keratinocyte proliferation. *Front. Immunol.* 12: 719562.
- Yamadera, S., Y. Nakamura, M. Inagaki, S. Kenmotsu, T. Nohara, N. Sato, T. Oguchi, M. Tsuji, I. Ohsawa, H. Gotoh, Y. Goto, A. Yura, Y. Kiuchi and S. Iwai 2018. Linagliptin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in human U937 monocytes. *Inflamm. Regen.* 38: 13.
- Yang, Y., Z. Lin, Q. Lin, W. Bei and J. Guo. 2022. Pathological and therapeutic roles of bioactive peptide trefoil factor 3 in diverse diseases: recent progress and perspective. *Cell Death Dis.* 13: 62.
- Zhang, J. M. and J. An. 2007. Cytokines, Inflammation and Pain. *Int. Anesthesiol. Clin.* 45(2): 27-37.
- Zhai, B. T., H. Tian, J. Sun, J. B. Zou, X. F. Zhang, J. X. Cheng, Y. J. Shi, Y. Fan and D. Y. Guo. 2022. Urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) as a therapeutic target in cancer. *J. Transl. Med.* 20: 135.
- Zhao, Y. L., W. W. Liu, W. Liu, Z. Y. Lu, D. H. Xuan, X. Zhang, X. L. Liu, T. Hayashi, M. Yamato, T. Ogura, H. Fujisaki, S. Hattori, S. I Tashiro, S. Onodera and T. Ikejima. 2018. Phorbol ester (PMA)-treated U937 cells cultured on type I collagen-coated dish express a lower production of pro-inflammatory cytokines through lowered ROS levels in parallel with cell aggregate formation. *Int. Immunopharmacol.* 55: 158-164.