

최신 피부건강 개선 천연물 발굴법

김 종 은*

충청북도 증평군 대학로 61 한국교통대학교 보건생명대학 식품생명학부 식품공학전공 27909

Latest Methods of Developing Natural Product for Skin Health

Jong-Eun Kim*

Department of Food Science and Technology, Korea National University of Transportation, Jeungpyeong 27909, Korea

ABSTRACT

The skin is the largest organ in the body. Skin is an indicator of aging and beauty. Many people want to beautify their skin. One of the best ways to improve skin health using natural products. The natural products industry will become a high value-added industry in the future. Natural products with the effect of improving skin health are competitive in the market. Therefore, it is important to find natural products with good effects in a more efficient way. In this review, we will briefly discuss how to improve skin health and explain how to find natural materials for improving skin health.

Key words : skin, aging, natural materials, screening

1. 서 론

피부는 인간의 신체에서 가장 큰 기관이다. 외부와 내부를 나누는 피부는 신체를 1차적으로 물리적 방어를 한다(1). 외부의 물질들은 피부에 의해 몸 안으로 들어오지 못하게 한다. 뿐만 아니라 2차적으로 면역반응을 통하여 외부에서 들어오는 미생물을 포함한 신체에 피해를 줄 수 있는 다양한 물질들에 대한 방어를 한다. 이러한 신체의 방어 기작은 적당한 강도로 조화롭게 이루어져야 한다(2). 하지만 때때로 너무 과하거나 너무 약해서 다양한 문제를 일으킨다. 이러한 문제들을 예방하고 건강한 피부로 유지하는 것은 당장 생명을 잃거나 하는 질환은 아닐지라도 개인의 삶의 질에 있어서 중요한 역할을 한다(3).

피부는 외부로 보이는 기관이기 때문에 건강뿐만 아니라, 아름다움 측면에서도 중요한 요소이다. 남녀 할 것 없이 좋은 피부가 아름다움과 젊음의 상징이다(4). 특히 소득이 늘어날수록 ‘아름다움’에 관심을 가지는 사람들이 늘어나고, 이와 관련된 제품의 시장이 커지고 있다(5). 피부 건강을 개선해 아름다운 피부를 가지기 위해서는 유전, 생활습관, 영양 상태 등 다양한 요인들이 중요하다. 가장 중요한 것은 유

전적으로 타고난 피부가 좋아야 한다. 하지만 후천적으로 자외선에 노출되지 않고, 청결을 유지해야 하며, 꾸준히 건강관리를 하여 전체 신체가 조화롭게 건강하다면 아름다운 피부를 유지할 수 있다. 현실은 많은 사람들은 좋은 피부를 타고나지 못하고, 생활환경이 좋은 피부를 유지할 수 없을 수 있다(6). 유전적으로 좋은 피부를 가졌더라도 본인이 관리를 잘 하지 못할 수도 있다. 건강관리를 하고 청결을 유지하여 피부를 건강하게 만들어야 하지만, 많은 사람들은 많은 노력이 드는 방법보다는 쉽게 아름다운 피부를 보다 가지고 싶어 한다(7, 8).

보톡스나 레이저 같은 물리적인 방법으로 주름을 없애 겉으로 보기에 좋게 보이게 할 수 있는 방법도 있지만, 근본적으로 좋아지는 것이 아니기 때문에 반복적으로 시술을 해야 하고, 많은 비용이 들고 피부상태에 따라서는 반복적으로 진행하는데 어려움이 있을 수 있다. 부작용에 대한 우려도 많다(9). 때문에 많은 사람들이 특정 소재를 통하여 피부 건강을 개선할 수 있는 방법을 많이 택하고 있다. 업계에서는 피부건강을 개선할 수 있는 다양한 화장품을 개발하고 있고, 최근에는 inner beauty라는 용어를 사용하며, 식품으로 피부건강을 개선할 수 있는 제품들도 많이 나오고 있다. 소비자에게 다가갈 수 있는 효능이 좋고 안전한 소재를 발굴

* Jekim14@g.ut.ac.kr

하면 화장품 및 식품 형태로 고부가가치화 할 수 있다.

천연물산업은 나고야 의정서(Nagoya Protocol on Access to Genetic Resources and Benefit Sharing) 발효 이후 세계적으로 관리가 강화되고 있다(10). 국내 천연물산업 시장 규모도 매년 10% 이상 성장하고 있다(11). 천연물을 이용하여 제약, 화장품, 식품 등 고부가가치 소재로 개발하여 미래 산업으로 육성할만하다. 천연물을 이용하여 다양한 소재를 개발할 수 있지만, 피부노화 개선 천연물은 식품과 화장품 두 가지 형태로 개발할 수 있다(12). 의약품으로 개발하기에는 높은 효능을 가질 경우, 부작용이 심한 경우가 많고, 많은 번드시 대규모 인체적용 시험을 진행하여야 하며, 많은 기회비용을 소비하고도 실패하는 경우가 많다. 화장품의 경우에는 의약품의 경우보다는 상대적으로 직접적인 효과가 낮더라도 안전성이 확보가 된다면 제품화가 가능하다. 상대적으로 실패할 확률이 적고, 인체적용시험도 의약품보다는 화장품의 경우에는 적은 비용으로 이루어질 수 있기 때문에 개발 비용이 적어 쉽게 접근할 수 있다(13). 피부건강에 있어서는 그 결과가 신체밖으로 직접적으로 드러나기 때문에 효능 평가 연구가 상대적으로 용이하다. 식품의 경우 화장품보다는 연구가 어렵지만 의약품보다는 쉽게 접근할 수 있기 때문에 천연물 소재를 개발하여 화장품 및 식품소재로 활용할 수 있으면 현실적인 제품화가 보다 상대적으로 쉽게 가능하기 때문에 충분히 도전해 볼만한 분야이다(12). 본 리뷰에서는 천연물을 활용하여 피부건강 소재를 개선하는 소재를 개발하기 위해 필요한 피부의 기초와 천연물을 검색할 수 있는 방법을 논하고자 한다.

II. 본 론

1. 피부 구조와 기능

피부는 표피층(epidermis), 진피층(dermis), 피하지방층(subcutaneous fat)로 크게 나뉜다(14). 표피층 세포는 바깥쪽으로 가면서 세포가 점점 죽어가면서 각질층을 형성하고, 우리 몸을 보호하는 장벽이 된다. 각질과 각질 세포 간 지질의 벽돌 구조로 되어 있기 때문에 외부에 물질이 체내로 들어 오지 못하고 체내의 수분 등도 외부로 빠져나가지 못하게 한다(3). 세라마이드(ceramide)가 세포와 세포 사이를 메꾸어 빈틈을 없애고 있기 때문이다(15, 16). 피부에 수분을 보호하는 천연보습인자(natural moisture factor, NMF)를 가지고 각질 세포에 있는 천연보습인자는 아미노산, 히알루론산(hyaluronic acid), 젖산 등의 성분으로 구성된다. 히알루론산은 동물의 피부뿐만 아니라, 양수, 태줄, 관절액 등에 많이

존재하는 물질이다. 수산화기(-OH)가 많기 때문에 친수성 물질이며, 동물 등의 피부에서 보습 작용의 역할을 한다(16). 히알루론산은 자신의 무게보다 약 6,000배나 되는 물을 품고 있을 수 있어, 삼투압을 이겨내고 피부가 수분을 많이 가질 수 있게 하는 주요 물질이다(3). 각질 세포 사이를 메우고 있는 세포 간 지질은 일종의 지방층인데, 50% 이상이 세라마이드와 콜레스테롤로 이뤄진다. 이러한 천연보습인자와 세포 간 지질층은 평소엔 스펀지처럼 수분을 머금고 있다가, 피부가 건조한 환경에 노출됐을 때 수분이 빠져나가는 것을 막아주는 역할을 한다(16). 피부표면 상태를 결정짓는 기저층(stratum basale)은 표피의 가장 아래에 위치하여 진피와 경계를 이루며 단층의 세포로 구성되어 있다. 물결 모양이 있어 그 표면적이 넓은 경우에 표피로 영양공급과 노폐물 배출이 원활한데, 노화가 진행되면 표면적이 낮아져 물질이동이 적어진다(3). 진피층은 콜라겐 섬유와 엘라스틴 섬유 등의 기질이 세포 사이를 채우고 있어서 탄탄한 피부를 유지하고 있게 된다(4). 노화로 인해서 콜라겐 섬유와 엘라스틴 섬유 등이 줄어들게 되면 표피층이 무너져서 주름이 생성되게 된다. 보통 자외선에 의해 신체를 보호하기 위해 주름을 만들지만, 사회적 통념상 많은 사람들은 주름이 없는 피부가 아름답고 건강한 피부로 인식하고 있다(3).

2. 피부 노화의 원인

피부노화는 시간이 지나가면 자연스럽게 신체 내 모든 세포들의 노화와 함께 일어난다. 이를 ‘내인성 노화(intrinsic aging)’라 부른다. 일반적으로 옷에 가려 외부노출이 적은 피부에서 생기는 노화를 보면 내인성 노화가 어느 정도 진행되었는지 알 수 있다(1). 이러한 시간이 지남에 따라 생기는 자연스러운 노화인 내인성 노화와 달리 피부가 외부와 노출되는 곳에 있는 얼굴, 손 등의 피부에는 자외선이나 환경오염물질 등에 의해 노화가 생기는 외인성 노화(extrinsic aging)가 생긴다(7). 결국 외부에 보이는 얼굴의 노화는 내인성 노화와 외인성 노화의 합이다. 가장 중요한 외인성 노화의 원인은 자외선(ultraviolet ray)이다(17). 자외선은 파장에 따라 400~320 nm를 UVA, 파장 320~280 nm를 UVB, 파장 280~200 nm를 UVC로 명명한다(18). 자연계에서 UVC는 대기 중에서 거의 흡수되지만, 인공적으로 발생하는 자외선에는 이 파장 영역의 자외선을 포함하고 있는 것이 많다. 자외선 살균 등은 대부분이 살균작용이 강한 254 nm를 중심으로 한 UVC가 사용되고 있다(19). 보통 오존층을 지나 지상까지 도달하여 인체의 피부에 영향을 미치는 자외선은 UVB와 UVA이다. UVB의 경우에도 대부분이 오존층 등의 대기권

에서 흡수되는데, 지상에 도달되는 자외선의 약 5% 정도가 UVB다. UVA는 에너지는 낮지만 파장이 길어 투과율이 높다. 지상까지 내려오는 UV의 약 95%는 UVA이다(18). 이러한 자외선이 피부에 도달하면 세포 내에서 활성산소(reactive oxygen species, ROS)를 생성하고, 이 활성산소에 의해 신호 전달체계 그중에서도 mitogen activated protein kinase(MAPK)와 phosphoinositide 3-kinase(PI3K) 신호전달 경로를 활성화시키고, 전사 인자인 activated protein(AP)-1을 활성화시켜 콜라겐을 분해하는데 주요한 역할을 하는 요소인 matrix metalloprotein kinase(MMP)-1을 발현시킨다(20). 이 단백질은 세포 밖으로 나와 콜라겐을 분해하여 피부주름을 만드는데 중요한 역할을 한다(3). 자외선이 피부에서 가장 강력하게 ROS를 생성하는 요소이지만, 최근에는 환경오염에 의해 생기는 다양한 물질들에도 주목하고 있다(3). 특히 미세먼지 농도가 높아지면서 미세먼지에 포함된 다양한 화학물질들이 ROS를 일으키고, 이들이 자외선과 비슷한 방법으로 피부노화를 일으키는 주요 요인으로 대두되고 있다(1).

피부의 건강에 주요한 요인 중에 하나로 피부가 가지고 있는 수분량을 들 수 있다. 건강하지 못한 피부는 수분이 많이 밖으로 빠져나가 거친 피부가 된다(16). 이를 경피수분손실(trans epidermal water loss, TEWL)이라고 하는데, 이 수치가 높아서 많은 물이 외부로 빠져나가는 경우에 피부는 좋지 못한 상태가 된다(15). 피부의 물이 많이 빠져나가지 못하게 하기 위하여 세라마이드와 같이 세포와 세포사이의 공간을 막을 수도 있고, 히알루론산과 같이 수분을 보유할 수 있는 물질을 피부 내에 다량 존재할 수 있도록 하는 방법이 있다(16). 그래서 직접 세라마이드를 공급하는 화장품이 시장에서 많이 공급되고 있다. 또한 히알루론산을 생성하는 Hyaluronic acid synthase(HAS)나 히알루론산을 파괴하는 Hyaluronic acid lyase를 조절하여 히알루론산의 양을 많게 만드는 소재들을 보습 소재로 개발하고 있다(15). 히알루론산을 직접 바르거나 먹는 제품도 다수 시장에서 팔리고 있지만, 소화 흡수나 경피 흡수를 생각할 때 큰 효과를 기대하기는 어렵다(16).

3. 피부건강 개선 천연물 소재의 발굴법

피부노화 소재를 개발하기 위해서 가장 중요하게 많이 활용되는 바이오 마커는 MMP-1이다(21). 직접적으로 콜라겐을 분해하여 노화를 일으키는 핵심효소이기 때문이다. 과거에는 이 효소의 직접적인 활성을 막는 것으로 소재를 screening을 하였지만, 이렇게 하려면 높은 농도의 물질이 필요로 하고, 다른 MMP들에 대한 특이성을 가지기도 어려웠기 때문에 부작용이 생길 확률이 높았다(19, 21, 22). 그래서 MMP-1의

발현을 막는 전략이 많이 쓰였는데, MMP-1의 단백질 발현을 보기 위해 western blot이나 enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)의 방법으로 직접 단백질을 측정하는 방법을 많이 사용하였다. Western blot은 정확한 방법이지만 실험시 노동력이 많이 필요하고, 많은 수의 실험을 하기 어렵다. ELISA는 다수의 실험을 한꺼번에 할 수 있지만, kit의 가격이 고가인 문제가 있다. 이 때문에 단백질을 직접 측정하는 방법으로는 대규모 screening은 어렵고 screening 이후에 이를 확인하는 방법으로 사용하는 것이 적절하다.

대규모 screening을 위해서는 속도가 빠르고 노동력이 상대적으로 적게 들며 비용이 적게 들어야 한다. 또한 민감하여 효능평가가 쉽게 가능하여야 한다(23). 이러한 조건을 만족하기 위하여 최근에는 reporter gene assay를 많이 사용한다(24). 주름에는 중요한 마커인 MMP-1을 보습에는 HAS2를 전사하는 promoter를 luciferase나 형광단백질 앞에 클로닝하여 MMP-1이나 HAS2의 발현이 유도되면 luciferase나 형광단백질이 발현되도록 유전자를 설계한다(1, 3). Virus vector를 활용하여 HaCaT 등의 피부 세포주에 transduce하여 stable cell line을 만들어 사용한다. 그리고 MMP-1이나 다른 피부 염증을 일으키는 단백질을 전사하는 중요 전사인자인 AP-1의 활성도를 같은 방법으로 확인할 수 있다(25-27). 과거에는 Reporter gene으로 luciferase를 많이 사용하였다. Luciferase는 민감한 실험이 가능하기 때문에 좋은 결과를 얻을 수 있는데, 실험시 효소의 기질이 고가이기 때문에 비용이 많이 소비된다. 최근에는 bioimaging 장비가 발전하여 간단히 형광단백질의 발현 정도를 측정할 수 있고, 이를 384 well에서 신속하게 측정할 수 있기 때문에 luciferase보다 형광단백질을 쓰는 것을 선호한다(28). 한번 stable cell line을 제작하면 추가 비용없이 screening을 할 수 있는 장점이 있다. 단점은 이를 측정하는 장비가 고가여서 초기비용이 많이 소모되는 데 있다. 이렇게 screening method가 적절되면 빠른 속도로 소재를 검색할 수 있다. 효능이 검색된 소재를 western blot을 통해 다시 확인하여 screening한 결과가 직접적인 효능으로 이어져 확인해야 한다. 대규모 screening을 할 경우에는 False positive and false negative error가 생길 확률이 있기 때문에 결과가 제대로 나왔는지 확인은 반드시 필요하다(29). 효능이 있는 소재를 찾았을 때는 안전성 시험이 필요하다. 본 논문에서 다루기에는 또 다른 파트이기 때문에 줄이지만 안전성이 확보되지 않는 소재는 의미가 없다. (30, 31). 천연물 소재의 효능과 안전성이 규명되면 이를 인체 적용시험으로 이어가 인간에서 실제 효능을 가지는지를 확인할 수 있다면, 피부 건강을 개선할 수 있는 좋은 소재가 될 수 있고, 이는 고부가가치 소재로 활용할 수 있다.

III. 결 론

대한민국은 산과 바다 등 다양한 지형과 4계절을 가지고 있으므로 다양한 생물자원을 보유하고 있다. 특히 전혀 개발되지 않은 생태계의 보고인 한국전쟁 이후에 보존된 DMZ(demilitarized zone) 지역이 보존되어 있고, 북한지역에는 새롭게 개발할 수 있는 다양한 생물자원이 존재한다. 다양한 생물자원을 이용하여 발전시킬 수 있는 산업은 무궁무진하다(32). 이러한 생물자원을 이용하여 고부가가치 천연물을 개발하기 위한 표적으로 피부 건강 개선 효능은 장점이 많다. 화장품, 식품 등으로 다양하게 제품화가 가능하다. 피부라는 외부에서 보이는 기관이기 때문에 연구가 편한 장점이 있다. 또한, 화장품은 특히 그 특성상 원가보다 고가에 판매를 할 수 있는 고부가가치 산업이다. 특별한 가치만 줄 수 있다면 많은 소비자들이 화장품에는 큰 지출을 하고 있다. 때문에 효능과 안전성만 검증이 되고 소비자에게 줄 수 있는 가치가 명확하다면, 원가에 비해 고가에 판매할 수 있기 때문에 그 자체가 고부가가치화가 가능하다(3, 25, 26). 과거의 방법으로 소재들을 하나하나 효능을 평가하는 방법으로는 한계가 있다. 다른 경쟁자들에 비해 초기 개발비용을 적게 투자하면서 좋은 소재를 찾아야만 경쟁력이 생긴다. 신속하고 대량의 소재를 한꺼번에 검색할 방법을 적립하여 많은 수의 천연물을 검색한다면 새롭고 효능이 높은 새로운 천연물 소재를 발굴할 수 있다.

사 사

이 논문은 2021년도 한국교통대학교 지원을 받아 수행하였음.

참고문헌

- Roh E, Kim JE, Kwon JY, et al. (2017) Molecular mechanisms of green tea polyphenols with protective effects against skin photoaging. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 57, 1631~7.
- Khmaladze I, Leonardi M, Fabre S, et al. (2020) The skin interactome: A holistic "Genome-Microbiome-Exposome" approach to understand and modulate skin health and aging. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 13, 1021~40.
- Kim JE, Lee KW. (2018) Molecular targets of phytochemicals for skin inflammation. *Current Pharmaceutical Design.* 24, 1533~50.
- Eassa HA, Eltokhy MA, Fayyaz HA, et al. (2020) Current topical strategies for skin-aging and inflammaging treatment: Science versus fiction. *J Cosmet Sci.* 71, 321~50.
- Yoon SH, Kang MS, Song SY (2020) The growth and change of Korean cosmetics market in distribution structure. *KODISA Journals.* 18, 5~13.
- Bajpai A, Li R, Chen W. (2020) The cellular mechanobiology of aging: From biology to mechanics. *Ann N Y Acad Sci.* In Press.
- He H, Li A, Li S, et al. (2020) Natural components in sunscreens: Topical formulations with sun protection factor (SPF). *Biomed Pharmacother.* 134, 111161.
- Fitsiou E, Pulido T, Campisi J, et al. (2020) Cellular senescence and the senescence-associated secretory phenotype as drivers of skin photoaging. *J Invest Dermatol.* In Press.
- Chaichanavichkij P, Vollebregt PF, Scott SM, et al. (2020) Botulinum toxin type A for the treatment of dyssynergic defaecation in adults: A systematic review. *Colorectal Dis.* 22, 1832~41.
- Lallier LE, McMeel O, Greiber T, et al. (2014) Access to and use of marine genetic resources: Understanding the legal framework. *Nat Prod Rep.* 31, 612.
- Keiper F, Atanassova A. (2020) Regulation of synthetic biology: Developments under the convention on biological diversity and its protocols. *Front Bioeng Biotechnol.* 8, 310.
- Ahmed IA, Mikail MA, Zamakshshari N, et al. (2020) Natural anti-aging skincare: Role and potential. *Biogerontology.* 21, 293~310.
- Vollmer DL, West VA, Lephart ED. (2018) Enhancing skin health: By oral administration of natural compounds and minerals with implications to the dermal microbiome. *Int J Mol Sci.* 19, 3059.
- Kabashima K, Honda T, Ginhoux F, et al. (2019) The immunological anatomy of the skin. *Nat Rev Immunol.* 19, 19~30.
- Tagami H. (2014) Electrical measurement of the hydration state of the skin surface *in vivo*. *Br J Dermatol.* 171 Suppl

- 3, 29-33.
16. Verdier-Sévrain S, Bonté F. (2007) Skin hydration: A review on its molecular mechanisms. *J Cosmet Dermatol.* 6, 75~82.
17. Pedić L, Pondeljnak N, Šitum M. (2020) Recent information on photoaging mechanisms and the preventive role of topical sunscreen products. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 29, 201~7.
18. Marionnet C, Tricaud C, Bernerd F. (2014) Exposure to non-extreme solar UV daylight: Spectral characterization, effects on skin and photoprotection. *Int J Mol Sci.* 16, 68~90.
19. Wang XF, Huang YF, Wang L, et al. (2016) Photoprotective activity of pogostone against UV-induced skin premature aging in mice. *Exp Gerontol.* 77, 76~86.
20. Kim JE, Roh E, Lee MH, et al. (2016) Fyn is a redox sensor involved in solar ultraviolet light-induced signal transduction in skin carcinogenesis. *Oncogene.* 35, 4091~101.
21. Pittayapruerk P, Meephanan J, Prapapan O, et al. (2016) Role of matrix metalloproteinases in photoaging and photocarcinogenesis. *Int J Mol Sci.* 17, 868.
22. Imokawa G, Nakajima H, Ishida K. (2015) Biological mechanisms underlying the ultraviolet radiation-induced formation of skin wrinkling and sagging II: Overexpression of neprilysin plays an essential role. *Int J Mol Sci.* 16, 7776~95.
23. Ding C, Song Z, Shen A, et al. (2020) Small molecules targeting the innate immune cGAS-STING-TBK1 signaling pathway. *Acta Pharm Sin B.* 10, 2272~98.
24. Yang ZY, He JH, Lu AP, et al. (2020) Frequent hitters: Nuisance artifacts in high-throughput screening. *Drug Discov Today.* 25, 657~67.
25. Kim JE, Kim JH, Lee Y, et al. (2016) Bakuchiol suppresses proliferation of skin cancer cells by directly targeting Hck, Blk, and p38 MAP kinase. *Oncotarget.* 7, 14616~27.
26. Song NR, Kim JE, Park JS, et al. (2015) Licochalcone A, a polyphenol present in licorice, suppresses UV-Induced COX-2 expression by targeting PI3K, MEK1, and B-Raf. *Int J Mol Sci.* 16, 4453~70.
27. Park G, Baek S, Kim JE, et al. (2015) Flt3 is a target of coumestrol in protecting against UVB-induced skin photoaging. *Biochem Pharmacol.* 98, 473~83.
28. Viczián A, Kircher S. (2010) Luciferase and green fluorescent protein reporter genes as tools to determine protein abundance and intracellular dynamics. *Methods Mol Biol.* 655, 293~312.
29. Bibette J. (2012) Gaining confidence in high-throughput screening. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 109, 649~50.
30. Pandey A, Jatana GK, Sonthalia S. (2020) Cosmeceuticals. *StatPearls.*
31. Nordin FNM, Aziz A, Zakaria Z, et al. (2020) A systematic review on the skin whitening products and their ingredients for safety, health risk, and the halal status. *J Cosmet Dermatol.* In Press.
32. Healy H. (2007) Korean demilitarized zone: Peace and nature park. *International Journal on World Peace.* 24, 61~83.

Received Nov. 29, 2020, Revised Dec. 20, 2020, Accepted Dec. 22, 2020