

# 피부미백 미용기능식품 연구를 위한 영양유전체 기법의 활용

Application of Nutrigenomics in the Beauty Foods Research

전정애 · 이성준\*

Jungae Jeun, Sung-Joon Lee\*

고려대학교 생명과학대학 식품공학부  
Korea University

## 서 론

피부건강을 유지하고 완전한 아름다움을 갖추기 위해서 몸의 안팎에서 충분한 영양공급이 되어야 한다는 것이 최근 삶의 질 (quality of life; QOL)의 핵심 개념으로 간주되고 있다 (1). Nutricosmetics라고 불리는 미용식품에는 영양보조제와 nutraceutical의 두 가지가 있는데 최근에는 주름개선, 피부노화방지, 미백효능 등 기능성의 측면에서 연구와 투자가 진행되고 있다. 건강기능식품을 통한 피부미용 개선에 국내 뿐 아니라 미국, 일본, 유럽 등 선진국을 중심으로 한 소비자의 수요가 증대하고 있어 앞으로 우리 나라에서도 많은 연구와 제품화가 진행되어야 할 분야로 생각된다. 미용기능식품의 일차적 목적은 피부건강 개선에 있으나 앞서 설명한 대로 넓은 의미에서는 발모촉진, 체중조절 등의 기능성을 포함하므로 향후 시장성이 매우 크다고 할 수 있다. 또한, 인간의 진정한 아름다움은 내적인 아름다움에 있으므로, 우울증 개선, 스트레스 감소 등 내적인 아름다움에 도움을 줄 수 있는

기능도 광의의 미용기능식품에 포함되면 어떨까 생각해 본다. 이러한 여러 가지 미용기능식품 가운데 여기에서는 특히 피부미백 분야와 관련한 생물학적 기전, 제품화 동향 및 영양유전체를 이용한 연구에 관해 간략히 논하고자 한다.

## 멜라닌 합성기전과 미백기능

멜라닌은 인체 피부색을 결정하는 색소로서 피부 표피층의 melanocyte에서 생성되며 크게 짙은색의 eumelanin과 옅은색의 pheomelanin으로 구성되어 있다. 이러한 멜라닌은 아미노산인 tyrosine을 기질로 하여 여러 단계의 효소반응을 거쳐 생합성 되는데 tyrosine이 DOPA, DOPA quinone으로 전환된 후, 복잡한 단계를 거쳐 eumelanin과 pheomelanin으로 합성된다 (그림 1). 이 과정에서 tyrosine을 DOPA quinone으로 합성하는 tyrosinase효소가 율속단계 효소 (rate-limiting enzyme)로 알려져 있다 (2,3). 따라서, 미백효능물질을 스크리닝하기 위해 mushroom

\*Corresponding author: Sung-Joon Lee

Division of Food Bioscience and Technology, College of Life Sciences and Biotechnology, Institute of Biomedical Sciences and Food Safety, Korea University, Seoul 136-713, Republic of Korea  
Tel/Fax: 82-2-3290-3029  
E-mail: junelee@korea.ac.kr

tyrosinase 활성억제능을 측정하는 방법이 가장 많이 사용되고 있다. 이 방법은 경제적이고 빠르고 간편하지만 이 방법으로 선정된 후보물질이 인체에서 유사한 효능을 보이는 확률이 낮아 다른 방법과 병행하여 상용되어야 한다.

### Tyrosinase 활성을 억제하는 식물성 소재

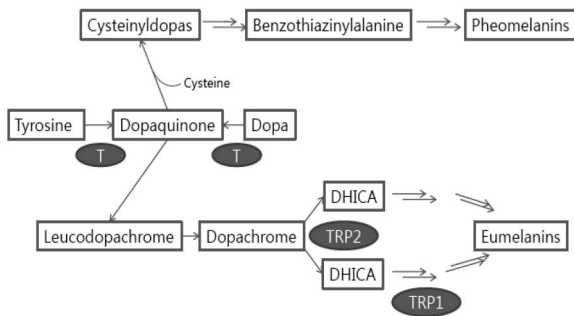


그림 1. 멜라닌 생합성 기전 개요. DOPA, 3,4-dihydroxy-L-phenylalanine; DHICA, 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid; T, tyrosinase; TRP, tyrosinase related protein.

유해성이 적고 생리활성 물질을 함유하는 자원으로 식물성 천연물이 각광받고 있다. 이 중 tyrosinase 활성억제 효능을 가진 물질로 phenols 화합물이 주를 이루며 이는 크게 hydroquinone과 flavonoids로 분류할 수 있다. Hydroquinones은 p-dihydroxybenzene 또는 1,4-Benzenediol구조를 가지고 있는데 미백효능이 탁월하나 잠재적이 독성이 있는 것으로 알려져 있다. Hydroquinone의 tyrosinase 활성저해메커니즘은 효소의 활성부위에 존재하는 구리와 상호작용, melanosome 기능의 변환, glutathione의 감소, 반응산소 발생에 의한 지방과 단백질 막의 산화작용 등에 의한다(5). 그러나 앞에서 말했듯이 이들은 과도한 흑색소 침착과 같은 세포독성 및 부작용을 나타내는 문제점을 보이고 있다. 가장 많이 이용되는 hydroquinone유도체로 arbutin과 gentisic acid가 있는데 특히, arbutin은 부작용이 적으면서 멜라닌색소 억제작용이 강해 오래 전부터 화장품 원료로 사용되어 왔다(6). Arbutin은 tyrosinase 활성 저해효과뿐 아니

라 DHICA polymerase 활성으로 인한 melanosome 생성억제 효과도 가지고 있다(7).

Flavonoids는 현재 약 4000여종이 알려져 있으며 free radical 소거능과 전이금속과의 결합능을 통해 강한 항산화 효과를 나타낸다(8). 이들 물질 가운데 tyrosinase 활성저해 효과를 갖는 물질로 ellagic acid, cinnamaldehyde, p-hydroxybenzoic acid, p-anicic acid 등이 있으며 이들 화합물들은 tyrosinase 저해활성뿐만 아니라 자외선 흡수효과와 함께 항산화활성 등이 강하여 다양한 기전에 의해 종합적인 미백효능을 가진다. 또한 백출(*Atractylodis rhizoma*)로부터 tyrosine hydroxylase 활성억제작용이 있는 selina 가 미백화장품 개발에 응용된 예가 보고되고 있는 등 각종 식물 및 허브 추출물에서 무독성의 효능물질이 확인되고 있다(9).

이러한 천연자원 유래의 tyrosinase 활성저해 물질의 기전 연구에 의하면 flavonoides가 갖는 tyrosinase 활성저해효과는 이들 물질의 효소활성부위에 존재하는 chelate cooper에 대한 작용여부와 깊은 관련이 있으며, 3-hydroxy 군이 존재할 경우 높은 저해활성을 보이는 것으로 알려지고 있다.

### 멜라닌 생합성 유전자 발현 조절과 미백기능

멜라닌 합성 유전자 발현 억제를 이용하는 것이 tyrosinase 효소 활성 억제능과 병행하여 이용될 수 있는 미백효능물질 스크리닝 방법이 될 수 있다. 생체 내에서 멜라닌 합성경로의 유전자 발현조절은 피부암 발생 및 예방기전 연구와 맞물려 많은 연구가 진행되고 있다. 멜라닌 합성유전자 발현은 매우 복잡하고 다양한 기전에 의해 조절되는데 피부표피층에 있는 keratinocyte와 melanocyte의 상호작용이 매우 중요하다. 즉, keratinocyte에서 분비되는 다양한 물질이 멜라닌 합성유전자 발현을 조절하게 된다(그림 2). 멜라닌 합성 유전자 발현조절에 관해서는 최근 리뷰논문에서 상세한 기전이 소개되어 있다(10). 멜라닌 생합성 유전자 발현에 영향을 주는 주요 요인에는 여러 가지가 있는데 첫째로, keratinocyte에서 분비되는 1) alpha-MSH, ACTH 가 melanocyte의 수용체인 MCR-1을 통해

PKA 신호전달경로를 활성화 하거나 2) PGE2/PGF-alpha 가 melanocyte 수용체를 통해 PLC 신호전달 경로를 활성화 하고, 이것이 멜라닌 생합성 효소의 유전자 발현을 전체적으로 관장하는 MITF 핵수용체 (nuclear receptor) 발현을 증가하는 경로를 통하여 멜라닌 합성을 증가시키는 기전이 있으며 둘째로, 역시 keratinocyte에서 분비된 1) ET-1이 melanocyte 수용체를 통해 2) 혹은 다른 여러 가지 cytokine이나 성장호르몬이 melanocyte MAPK 신호전달 경로 활성화를 통하여 전체적으로 tyrosinase, tyrosinase related proteins (TRP), DOPA chrome tautomerase (DCT)와 같은 멜라닌 생합성 주요 유전자 발현을 촉진 경로가 알려져 있다. 이 중, 피부미백소재 활성 효능평가를 위해서는, 멜라닌 합성유전자 발현을 전체적으로 조절하는 MITF 발현을 저해나 alpha-MSH/ACTH 수용체인 MC1R의 활성화나 발현을 억제하는 기전이 주요한 방법으로 활용되고 있다. 그러나, 그림에서 볼 수 있듯이 멜라닌 생합성 유전자 발현조절은 매우 복잡 다양한 방법에 의해 정밀하게 조절되고 있으므로 보다 정확한 기전을 이해하기 위해서는 한 두 가지 경로를 개별적으로 연구하는 것 보다

전체적인 유전자 발현 프로파일을 유전체 연구기법을 이용하여 조사하는 것이 효율적인 방법이 될 수 있다. 특히, 식품성분의 경우, 변화의 크기는 작지만 여러 가지 다양한 유전자 발현변화를 일으켜 전체 유전체 발현 패턴을 멜라닌 합성을 억제하는 방향으로 유도할 가능성이 크므로 이러한 연구방법이 효율적으로 이용될 수 있을 것으로 기대된다.

## 영양유전체: 파워풀한 건강기능식품 연구기법

생물소재에 대한 생체내의 반응을 총체적으로 연구할 수 있는 분석 방법으로 영양유전체 분석 (nutrigenomics) 기법이 도입되고 있다. 유전체 분석을 이용하면 조직 내 전체 유전자 발현에 관한 방대한 정보를 축적, 이용될 수 있어, 효능이 잘 알려지지 않았거나 여러 가지 효능이 있는 것으로 추측되는 천연물 소재에 대한 연구를 보다 효율적으로 수행할 수 있다. 이 밖에 영양유전체(nutrigenomics) 연구기법을 식품성분 및 영양물질의 효능평가에 이용하면 여러 가지 장점이 있는데 우선 식품성분이 생체 유전자 발현에 주는 효과를 총체적으로 분석할 수 있고 둘째, 특정 기능성 분석에 효과적인 새로운 바이오 마커 개발이 가능하며, 셋째, 고농도 처리 후 유전체 분석결과는 안전성 평가의 자료로도 사용될 수 있으며, 마지막으로 축적된 데이터를 질병 메커니즘 연구 등 기초 연구에도 유용하게 사용할 수도 있는 등 다양한 장점이 있어 최근 기능성 식품 연구에 영양유전체 연구기법을 접목시키는 시도가 다양하게 이루어지고 있다. 이러한 새로운 연구기법을 식품과학 및 영양과학 연구에 이용하여 새로운 바이오소재의 효능 및 안전성을 효과적으로 평가하는 것은 post-genome시대의 세계적인 연구동향이며 우리나라도 이러한 흐름에 부합한 적절한 투자와 연구가 이루어지면 세계수준의 연구를 수행할 수 있다고 생각된다. 기존 기능성 식품소재의 효능 평가를 위하여 설정되어 있는 지표는 초기 탐색단계에서 사용하기에는 시간이 소요되며 몇 가지 생체지표를 분석하는 지엽적 분석의 단점을 가지고 있으므로 효능을 비교적 정확히 예측하면서 경비와 시간을 절감할 수 있는 생물지표의 개발이 절실

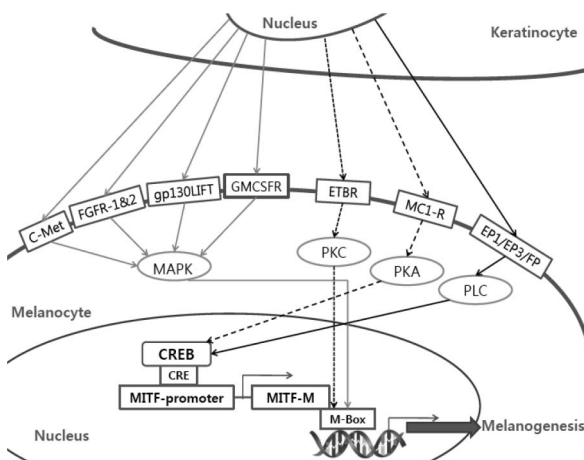


그림 2. Keratinocyte에서 분비된 여러 가지 물질에 의한 melanocyte의 멜라닌 생합성 유전자 발현조절 기전. Based on and modified from T. Hirobe (2005) Role of keratinocyte-derived factors involved in regulating the proliferation and differentiation of mammalian epidermal melanocytes. Pigment Cell Res, vol. 18, pp2-12.

히 필요하다고 할 수 있다. Microarray 방법은 high-throughput screening (HTS) 기술로 신약개발 분야에서 이미 선도물질을 탐색하는데 응용되고 있으며, 건강기능성 식품소재 연구에서도 미국과 유럽을 중심으로 활발하게 응용되고 있다. 앞서 언급한 바와 같이 효능과 독성평가에 모두 사용될 수 있으므로 후보 건강 기능성소재들 효능을 총체적으로 평가하는 기준을 제공할 수 있다. 우리나라에서도 국내에서 다량 생산개발되는 천연물 소재를 식품으로 개발하기 위해 이 같은 영양유전체 분석기법의 도입하려는 움직임이 있어왔으나 아직 관련분야 연구에 대한 지원이 아직 부족한 실정이며 보다 많은 관심을 가질 필요가 크다고 생각된다.

여러 가지 장점에도 불구하고 높은 실험단가로 인해 연구에 어려움이 존재해 왔지만 최근 1-2년 동안에 실험법이 많이 대중화 되어오면서 경제적인 microarray platform이 시장에 선보이고 있으며, 실험의 재현성도

향상되어 적은 수의 array로도 비교적 믿을만한 결과를 얻을 수 있는 등 과거에 비해 많은 발전이 이루어지고 있어 앞으로 더욱 대중화 될 수 있을 것으로 기대된다. 이러한 영양유전체 연구법을 이용한 효능평가는 특히, 멜라닌 생합성 유전자 발현 및 조절과 같은 복잡한 생물학적 메커니즘을 총체적으로 이해하는데 효율적인 연구방법이 될 수 있으므로 멜라닌 생합성의 유전자 발현을 차단하는 식품/화장품소재를 연구하는데 유용하게 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

### 참고문헌

1. 조윤희. 미용식품의 현황 및 전망: 피부, 영양 그리고 건강기능식품. *식품과학산업* 2005, 38:2,8-15.
2. Seiji, M., Shima, K., Birbeck, M.S. Fitzpatrick, T.B. Sub-cellular localization of melanin biosynthesis. *Ann NY Acad Sci* 1963, 100:497-533.
3. Kushimoto, T., Basur, V., Valencia, J., Matsunaga, J., Vieira, W.D., Ferrans, V.j., Muller, J., Appella, E., Hearing, V.J. A model for melanosomes biogenesis based on the purification and analysis of early melanosomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98:10698-10703.
4. Solano, F., Briganti, S., Picardo, M., Ghanem, G. Hypopigmenting agents: an updated review on biological, chemical and clinical aspects. *Pigment Cell Res* 2006, 19:550-571.
5. Briganti, S.; Camera, E.; Picardo, M. Chemical and instrumental approaches to treat hyperpigmentation. *Pigment Cell Res.* 2003, 16:101-110.
6. Maeda, K.; Fukuda, M. Arbutin: mechanism of its depigmenting action in human melanocyte culture. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996, 276:756-769.
7. Chakraborty, A.K.; Funasaks, Y.; Komoto, M.; Ichidashi, M. Effect of arbutin on melanogenic proteins in human melanocytes. *Pigment Cell. Res.* 1998, 11:206-212.
8. Robak, J.; Gryglewski, R.J. Flavonoids are scavengers of superoxide anions. *Biochem Pharmacol*, 1998, 37: 837-841.
9. Lee, K.T.; Lee, K.S.; Jeong, J.H.; Jo, B.K.; Hea, M.Y.; Kim, H.P. Inhibitory effects of *Ramulus mori* extracts on melanogenesis. *J. Cosmet. Sci.* 2003, 54:133-142.
10. Costin, GE. And Hearing V.J. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. *FASEB J.* 2007, 21:976-994.

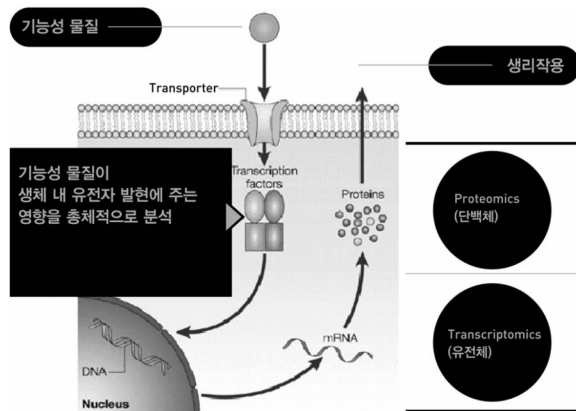


그림 3. 영양유전체를 이용한 생체지표분석과 개발. 기능성물질이 세포내로 흡수 된 후 DNA 유전자 발현에 변화를 가져오면 이에 따라 mRNA 발현수준이 변화하며 이를 분석하는 것이 영양유전체 (nutrigenomics) 의 분야임. mRNA에서 발현된 단백질 발현이나 생성된 대사산물을 총체적으로 분석하는 것이 단백질체, 대사체의 영역이며 유전체분야와 상호보완이 가능한 분야임. Based on and modified from M. Muller (2003) Nutrigenomics: goals and strategies. *Nature Rev* vol. 4, pp315-322.