

최근 미백화장품의 개발동향

이현호

LG 화학 기술연구원 정밀화학연구소

1. 서론

서양에서는 20세기 중반에 들어 태양에 적당히 그을린 피부가 부와 여행을 의미하게 되어, 갈색 피부를 건강과 아름다움의 상징으로 여겨져 왔다. 그러나 동양권 특히 한국 및 일본 에서는 과거로부터 희고 고운 피부가 미의 상징이었으며 이는 곧 미인을 가늠하는 하나의 기준이기도 하였다. 최근 몇년간 미백제 및 미백화장품 개발에 관한 연구가 활발히 진행중이며, 동양권 에서 미백화장품 시장은 폭발적인 고성장을 거듭하고 있다.¹

사람의 피부색은 멜라닌, 카로틴 및 헤모글로빈의 양에 따라 결정되어 지는데 이중 멜라닌이 가장 결정적인 요소이다. 멜라닌은 피부(표피)내 기저층에 존재하는 색소세포인 멜라노사이트(melanocyte) 에서 합성되며 주변 각질세포(Keratinocyte)로 전이되어 사람의 피부색을 나타낸다. 멜라닌이 비정상적으로 적게 생산되면 백반증 (Vitiligo)와 같은 피부 병변이 유발된다. 반대로 과잉 생산은 중년 여성들의 주요 고민중 하나인 기미, 주근깨를 형성하며 또한 피부암(Melanoma)과도 밀접한 관계가있다. ^{2,3}

우리는 기존에 알려진 미백원료들을 새로운 시각으로 분류를 시도하고, 이 분류 방법에 의한 향후 미백제 개발방향을 제시하려 한다.

2. 미백제의 작용 메카니즘

현재 알려져 있는 미백 원료들의 작용 메카니즘 은 여러가지가 알려져 있으나 크게 다음 네가지로 분류할 수 있다. ^{2,4,5}

- 1) 생성된 멜라닌을 환원시켜 탈색하는 방법

- 2) 멜라닌 생성의 주요 효소인 타이로시네이즈 억제
- 3) Cytokine network의 조절제
- 4) 기타 미백제

이미 생성된 멜라닌의 환원제로는 토코페롤, 비타민 C유도체등 비타민 종류가 알려져 있다. 이것은 짙은 색의 산화된 멜라닌을 환원시켜 연한색의 환원된 멜라닌으로 탈색하는 작용이 있다고 하나 그 효과는 미미한 것으로 알려져있다.

현재까지 미백제 개발연구는 타이로시네이즈의 활성 저해제 개발에 치중되어 왔다. 타이로시네이즈는 잘 알려진 효소이나, 이 효소저해제의 작용 메카니즘에 관해서는 충분히 이해되고 있지 못한 것 같다. 일반적으로 알려진 효소저해제의 메카니즘은 주로 두가지로 분류되어진다. 첫째는 타이로시네이즈 활성부위 (Active site)에 포함되어 있는 구리 이온에 킬레이트(chelate)되는 것으로, 대표적인 효소저해제로는 코지산이 상품화되어 있다⁴ 두번째는 타이로시네이즈의 활성 저해와 메카니즘상 관련이 있으나 구리이온과 킬레이트되는 정도가 약하거나 없는 경우이다.²⁴ 대표적인 물질로는 미백제의 선두주자인 알부틴이 상품화 되어 있고 리놀산 등이 이 범주에 속한다. 그러나 이 부분의 엄밀한 효소저해 메카니즘의 규명은 충분치 못한 실정이다. 이 부분은 뒤에 자세히 논의하도록 하겠다.

지금까지의 연구는 주로 항산화제와 타이로시네이즈의 활성 저해개발에 집중되어 왔으나 실제 기대하였던 것 만큼 멜라닌의 생합성 저해 효과를 보기 어려웠고 현재 멜라닌의 합성 경로가 자세히 밝혀져 감에 따라 타이로시네이즈의 활성 저해제 이외의 미백제 개발에 관심이 모아지고 있는 추세이다.

대표적인 예로는 멜라노사이트 및 그것을 둘러싸고 있는 microenviroment에 존재하는 cytokine network 을 이용하여 멜라닌 생성을 증가시키는 cytokine의 작용을 저해하고, 멜라닌 생성을 감소시키는 cytokine의 작용을 증가시키는 cytokine-network regulator 로서 차세대 미백제의 최대 관심분야가 될 것이라 예측되고 있다.⁵

기타 미백제로서는 자외선 차단제, 래디칼(radical)소거제(tocopehrol, SOD) 등 소극적 의미의 미백제와 타이로시네이즈 합성 저해제 및 표피내 멜라닌 탈락 촉진제 (Placenta extract)등이 알려져 있으나, 실제 그 효과와 메카니즘이 확실하

게 입증되지 못하고 있는 상태이다.⁶

최근 연구는 타이로시네이즈 저해제 보다는 cytokine-network regulator 등 비 타이로시네이즈 멜라닌 합성저해제 연구가 바람직한 것으로 여겨지고 있다. 그러나 현재까지 미백제의 주된 연구는 타이로시네이즈 저해제 연구가 대부분이고 쉽게 미백제를 개발할 수 있는 분야로 여겨지기 때문에, 이부분에 대해 자세히 연구해 보도록 하겠다.

3. 멜라닌의 생성 경로

멜라닌은 피부 표피의 기저층에 존재하는 멜라노사이트(Melanocyte)라는 세포에서 타이로신(Tyrosine)이 효소 및 비효소적 산화반응을 거쳐 생성되며, 표피를 구성하고 있는 각질세포로 전이된다.^{7,8} 멜라닌의 생합성과정은 비교적 잘 알려져 있으며, 그림 1에 멜라닌의 생합성이 화학적으로 나타내어져 있다.

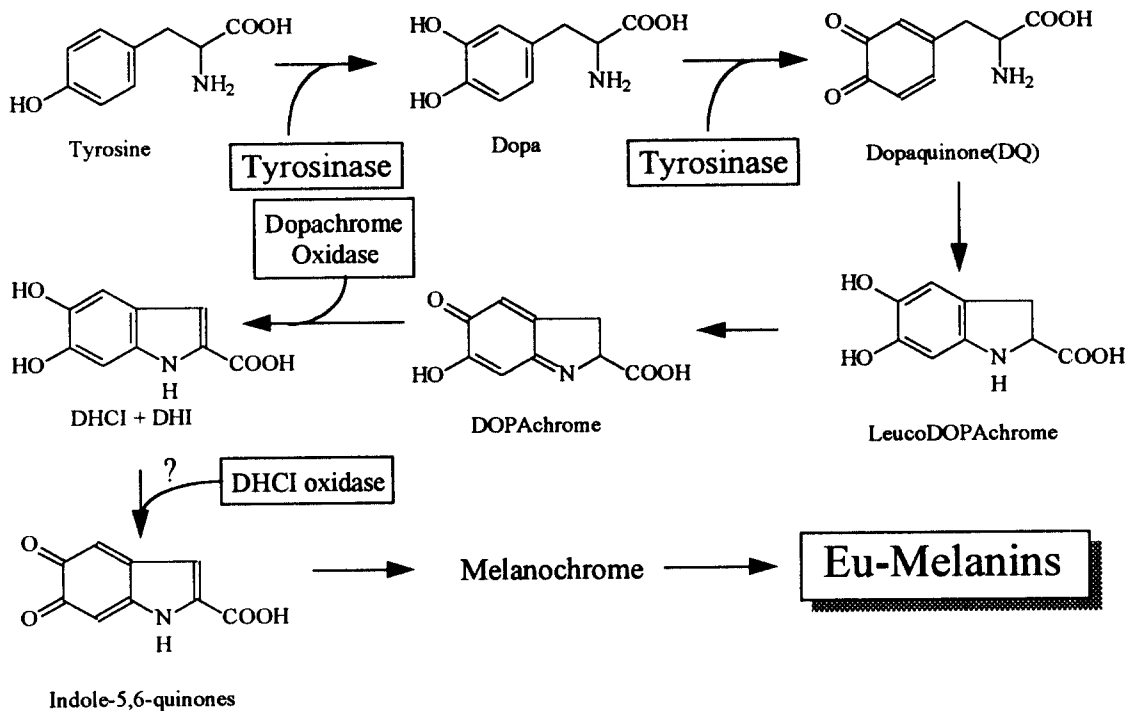


그림 1 멜라닌의 생합성의 경로

멜라닌의 생합성에 관여하는 중요한 효소로는 타이로시네이즈(Tyrosinase), Tyrosinase-Related protein 1(TRP-1) 및 Dopachrome tautomerase (TRP-2) 이 있다.⁹ 타이로시네이즈외의 두 효소는 비교적 최근에 개발되어 최근에 주목을

끝고 있으나 멜라닌 합성에 결정적인 역할을 하는 효소는 타이로시네이즈이다.

멜라닌의 생합성 첫단계는 타이로시네이즈에 의하여 유발된다. 타이로시네이즈는 3가지 이상의 촉매기능이 있다고 알려져 있다. 그중 타이로신을 도파(Dopa : Dihydroxy phenylalanine)로 만들어주는 tyrosine hydroxylase 기능과 도파(Dopa)를 도파퀴논(Dopa-quinone)으로 만드는 Dopaoxidase의 기능이 멜라닌 형성에 중요한 역할을 한다. 이 두반응 (Oxidative- hydroxylation)의 다음단계 과정들은 비효소적인 반응에 의해서도 가능한 것으로 알려져 있으며 타이로시네이즈 단독으로도 멜라닌 생성이 가능하다고 알려져 있다.

4. 타이로시네이즈의 작용 메카니즘

위에 언급한 바와 같이 타이로시네이즈는 산화 반응(Oxidative hydroxylation)에 의하여 타이로신으로부터 멜라닌을 생합성하도록 한다. 타이로시네이즈의 산화반응 작용 메카니즘 역시 비교적 상세하게 알려져 있다. 그러나 미백제개발에 관련하여 타이로시네이즈의 작용 메카니즘을 세밀히 검토 응용한 예는 많지 않다. 현재까지 세부적인 사항은 논의의 여지가 있으나 미백제 개발에 관계 있으리라고 여겨지는 사항을 그림2에 타이로시네이즈와 모노페놀(Monophenol)간의 작용 메카니즘을 도식하였다.¹⁰

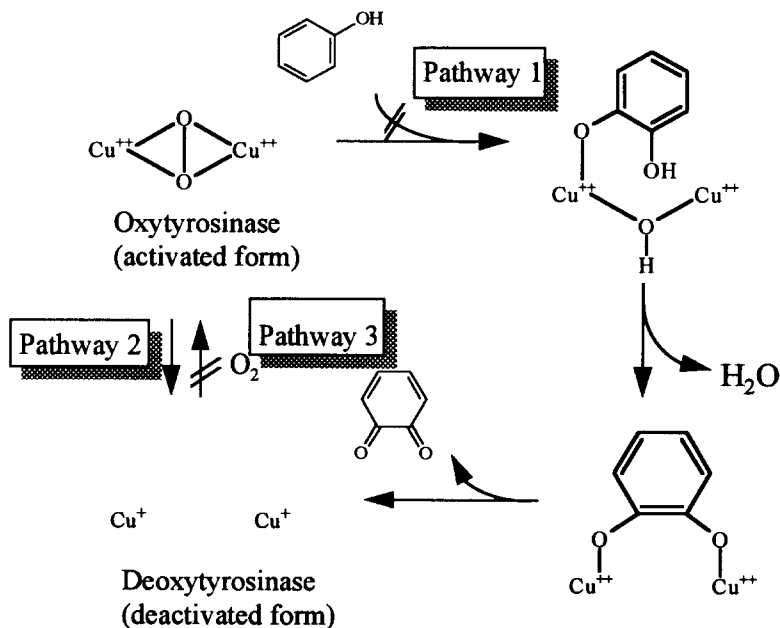


그림 2 타이로시네이즈의 작용 메카니즘

타이로시네이즈는 활성 부위 (Active site)안에 한쌍의 구리이온을 포함하고 있는데, 이 구리이온의 형태에 따라 두가지로 구분할수 있다. 활성화된 형태인 옥시타이로시네이즈 (Oxytyrosinase)는 한쌍의 구리 2가이온과 산소를 포함하고 있다. 한편 비활성화된 디옥시타이로시네이즈(Deoxytyrosinase)는 구리이온이 환원된 형태인 1가 이온으로 존재하며 산소를 포함하고 있지 않다.

모노페놀 유도체는 옥시타이로시네이즈의 활성부위에 접근하여 구리 2가 이온과 킬레이트 (Chelate)된 후 산화(Oxidative hydroxylation)되어 물을 배출한 후 카테콜 (Catechol)유도체로 전환된다. 카테콜 (Catechol)유도체는 다시 산화되어 오소-퀴논 (Otho-quinone)유도체 로 바뀌며 이때 옥시타이로시네이즈는 구리 이온이 환원(구리 2가 에서 구리1가로) 되면서 비활성화된 형태인 디옥시타이로시네이즈로 전환된다. 비활성화된 디옥시타이로시네이즈는 세포로부터 산소를 공급 받아 옥시타이로시네이즈로 재활성화되어 페놀 유도체와 반응한다.

위의 과정을 고찰해 볼 때, 타이로시네이즈의 활성을 저해하는 방법은 다음 3가지를 들 수 있겠다.

- 1) 타이로시네이즈의 활성부위에 타이로신이 접근 방해
- 2) 옥시타이로시네이즈를 환원하여 디옥시타이로시네이즈로 전환
- 3) 타이로시네이즈 주위의 산소를 차단하여 타이로시네이즈의 재활성화를 방지하는 방법이다.

이 기능들은 때에 따라 분리되기 불가능한 경우가 많으나, 가능한 범위 안에서 실례를 들어 각각 세밀히 살펴보도록 하겠다.

4-1. 타이로신의 접근차단

이 경우는 기질이 타이로시네이즈의 활성부위와 쉽게 결합해 타이로신이 타이로시네이즈에 접근을 방해함으로써 멜라닌의 합성을 저해하는 경우로 생물활성 원료 개발에 가장 많이 연구되는 방법이다. 이경우는 다시 두가지로 재분류될 수있다.

- 1) 기질의 크기가 타이로시네이즈의 활성 부위 크기와 정확히 같은 경우
- 2) 활성화된 타이로시네이즈의 구리 2가이온과 킬레이트(Chelate)되는 경우를 들 수 있다.

기질 크기에 의한 활성저해의 경우 어느 정도의 크기, 모양이 적당한가를 쉽게 정의하는 것은 위협하다. 그러나 대략적으로 보아 타이로신과 비슷한 정도의 크기에서 좋은 효과를 나타낸다고 보면 무방할 것 같다. 특이할 만한 활성기가 없는 톨루엔(Toluene)이 저해효과를 보이나, 활성기인 방향족 산이 있는 2,6-디메틸벤조산이 저해효과를 보이지 않는 것은 크기에 관한 좋은 예를 보여준다.¹⁰

킬레이트(Chelate)에 의한 활성 저해는 미백제연구의 주분야로서 많은 문헌에 소개된 바 있다. 주로 폴리페놀 유도체, 트로폴론(Tropolones)유도체 및 방향족산들이 자주 보이는 예들이다. 킬레이트(Chelate)에 의한 저해제로서 알려진 성공적인 예는 코지산(Kojic acid)을 들 수 있으며 아스코빅산(Ascorbic acid)도 약한 활성이 있다고 알려져 있다.¹¹

이 분야는 광범위하게 연구된 바 있으나 고효율성 미백제 개발에 있어서 충분한 정보를 주지는 못하고 있다. 높은 킬레이트(Chelate)효과를 갖고 있는 물질이 실제 멜라닌 합성을 충분히 저해시키지 못한 경우가 많은 반면 하이드로퀴논과 같이 약한 킬레이트(Chelate) 효과를 보이나 높은 멜라닌 합성 저해효과를 보이는 경우도 있다.

4-2. 타이로시네이즈의 환원에 의한 비활성화

타이로시네이즈 활성부위 안쪽에 있는 구리 2가 이온을 구리 1가이온으로 환원시켜 타이로시네이즈 자체를 비활성화된 형태로 전환시키는 방법이다. 이 과정은 타이로시네이즈의 환원과정이기 때문에 환원제 다시말해 항산화제 종류가 유용할 것으로 기대된다.

이 방법은 타이로시네이즈의 반응이 산화반응이라는 점에서 전부터 포괄적으로 인지되고 있는 관점이나 일반적으로는 높은 활성 효과를 나타내지 못하고 있다. 여기서는 높은 활성을 보이기 위한 조건을 알아보도록 한다.

타이로시네이즈의 구리 이온들은 활성부위(Active site)의 안쪽에 있다. 타이로시네이즈의 산화상태를 효과적으로 변화시키기 위해서는 기질의 크기가 활성부위보다 같거나, 작아야 한다. 그러나 이와 같은 작은 크기의 환원/ 항산화제는 드문 편이며 또한 작은 크기의 항산화제의 분자구조는 빛 또는 산소등에 의해서 유발되는 산화반응으로부터 보호/ 가리움 (Protecting / Screening)기능이 약하기 때문에 안정성 (Stability)이 문제가 되기도 한다. 이 관점에서 성공적으로 개발된 미백제의 예는 코지산 (Kojic acid)과 아스코빅산 (Ascorbic acid)을 들 수 있다. 하이드로퀴논도 구체적인 작용메카니즘은 아직 규명되지 않고 있으나 포괄적으로 보아 이 범주에 속한다고 할 수 있겠다.

4-3 타이로시네이즈의 재활성화 차단

비활성화된 디옥시타이로시네이즈는 주위의 산소를 받아 옥시타이로시네이즈로 재활성화된다. 이 재활성 저해에 관한 관점은 특히 주목을 받지 못하였으며, 여기에 관한 논문도 흔치 않다. 이 관점에서 실험하고 증명한 예로는 코지산 (Kojic acid)를 들 수 있다.¹² 그러나 잠재적으로 이 분야에 관련될 것으로 기대되는 미백제는 몇가지가 논문에 발표되고 있다. 대표적인 예로는 구체적인 메카니즘이 밝혀지지 않았으나 리놀산(Linoleic acid)을 들 수 있다. 리놀산(Linoleic acid)에 의한 미백 메카니즘은 타이로시네이즈에 킬레이트(Chelate)효과가 없으며, 타이로시네이즈 효소 자체를 비활성화 시킨다고 알려져 있다.¹³ 리놀산(Linoleic acid)은 시스-이중결합(Cis-double bond) 두개와 탄소 18개를 포함하고있는 불포화 지방산이며, 래디칼(Radical)에 의하여 산소와 과산화 반응(Peroxidation)을 한다.¹⁴ 이 기능은 리놀산(Linoleic acid)에 의한 멜라닌 합성 저해효과가 타이로시네이즈재활성을 위한 산소의 공급 차단에 의한 효능이라는 가능성을 보여주고 있다. 또한 시스-이중결합(Cis-double bond)을 여러개 갖고 있는 방향족산과 레소시놀(Resorcinol)유도체인 캐쉬넛(Cash Nut) 추출물들에서 보여주는 높은 활성효과도 같은 맥락에서 볼 수 있다.¹⁵ 그러나 위의 메카니즘은 가능성의 제안이기 때문에 실제 메카니즘은 실제 실험을 통하여 규명해야 할 것이다.

한편 미백효과가 있다고 알려져 있는 비타민E도 싱글렛 (Singlet) 산소를 효과적으로 차단해 주는 기능이 알려져 있다.¹⁶ 그러나 앞에서 언급한 바와 같이

산소 차단제도 타이로시네이즈 근처에 있어야 높은 효능을 보일 수 있을 것으로 기대된다. 이점에서 비타민E의 크기는 타이로시네이즈의 활성 부위보다 크기 때문에 효능에서 제한성이 있을 것으로 예측된다.

이상으로 멜라닌합성의 주 효소인 타이로시네이즈의 세부적인 메카니즘을 알아보았고, 이 메카니즘으로 새 관점에서 기존 미백제의 활성을 고찰하여 보았다. 다음은 이러한 이론적 배경을 바탕으로 새로운 미백제 개발연구의 진행과정을 간략히 서술하도록 하겠다.

5. 천연물 에서의 미백제

우리는 신규 미백제를 개발하기 위하여 우선 천연물에서 추출된 물질들을 검토하였다. 우리의 기본 계획은 후보물질을 선정한 후에, 분자구조와 효능의 상관관계를 규명하고, 유도체를 합성하여 효능이 극대화되고 독성이 적은 미백제를 개발하는 것이었다. 천연물을 검토한 결과 상백피 추출물,¹⁷ 감초 추출물^{17,18} 닥나무 추출물^{6,19,20}, 플라보노이드(Flavonoide)계 물질들이 관심의 대상이 되었다. 그림 3에 그 물질들이 보여지고 있다.

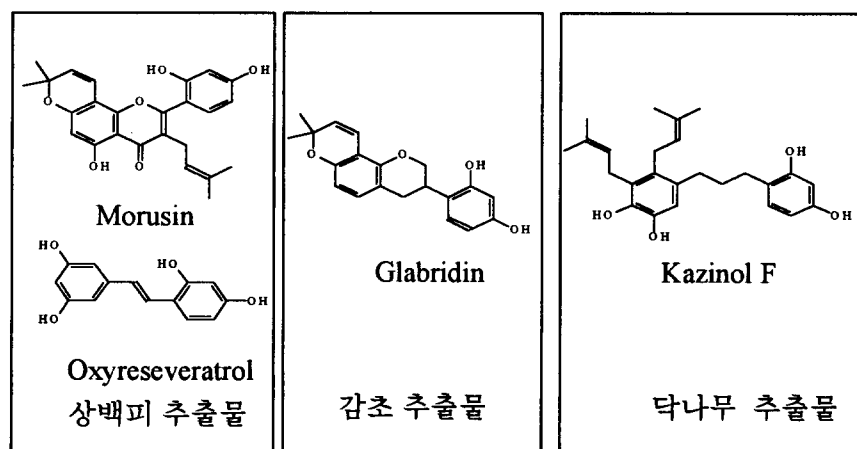


그림 3 천연물에서 추출된 미백물질들

상백피 추출물에서는 옥시레스버라트롤(Oxyresveratrol)이 효능 물질로 알려져 있으나, 모루신 (Morusin)등 2,4-레소시놀(2,4-resorcinol)을 포함하고 있는

여러 플라보노이드 유도체가 함께 발견되고 있다. 우리의 주관심은 모루신 (Morusin)등 플라보노이드 유도체에 두기로하였다. 닥나무추출물인 카지놀 F도 역시 플라보노이드 유도체로 볼 수 있으며 최근 상품화된 바 있다. 마지막으로 감초 추출물인 글라브리딘(Glabridin)은 일찍부터 그 효능을 인정받은 바 있는 물질이다. 이들 추출물의 공통점은 모두 2,4-레소시놀(2,4-resorcinol)을 포함하고 있으며 항산화 효과가 있다는 점이다. 2,4-레소시놀(2,4-resorcinol)은 타이로시네이즈 활성부위의 구리이온과 킬레이트(Chelate)작용을 할 것으로 기대되어진다. 항산화제는 킬레이터 (Chelator)와 분리되어 있으나 탄소고리로 연결되어 있어서 2,4-레소시놀(2,4-resorcinol)이 구리이온과 킬레이트(Chelate)되어 있는 동안 타이로시네이즈활성부위 근처에 고정될 것으로 기대된다. 타이로시네이즈 활성부위에 근접한 항산화제는 큰 크기에도 불구하고 충분히 구리이온을 환원시켜 타이로시네이즈를 비활성화시키는 것으로 여겨진다.

6. 최초 목표물질

위의 고찰을 바탕으로 우리는 최초의 목표물질을 디자인하였다. 이 목표물질은 그림 4에 나타내어져 있다.

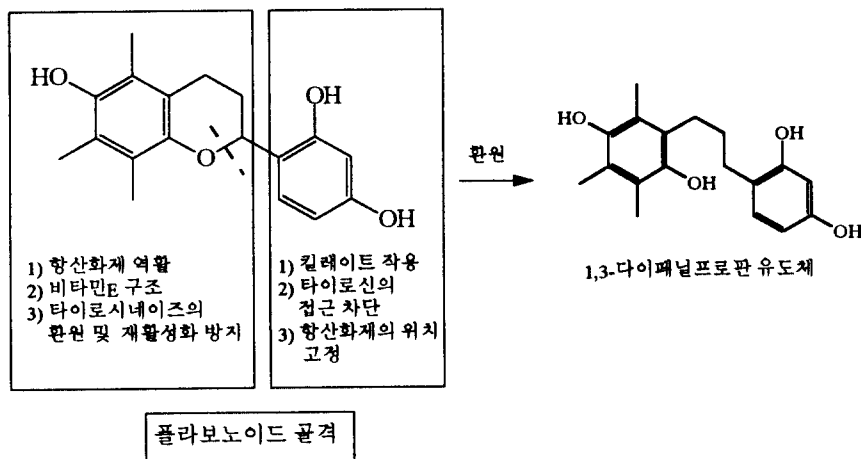


그림 4 최초의 합성 목표물질

목표물질은 기대하지 못한 부작용을 최소화 하기 위하여 천연물의 구조를 모방하였다. 전체적으로는 플라보노이드 골격으로 구성되어 있다. 항산화제 부분

은 비타민E 구조를 가지고 있고 킬레이터 부분은 2,4-또는 3,5-레소시놀(2,4-or 3,5-resorcinol)구조를 갖도록 하여 타이로시네이즈의 활성을 억제시키는 3가지 요소에 대응하도록 고안하였다. 이 킬레이터 부분은 항산화제를 타이로시네이즈 주위에 접근시키는 동시에 활성부위 근처에 항산화제의 위치를 고정시킬 것으로 기대된다. 또한 타이로시네이즈의 반응이 산화 반응인 것을 감안해 목표물질의 환원된 형태인 1,3-다이페닐프로판(1,3-Diphenylpropane)유도체도 합성하기로 하였다.

7. 유도체의 합성과 효능-구조간의 관계

목표물질이 결정됨에 따라 그 유도체들을 합성하였고 대표적인 유도체들을 그림 5에 나타내었다.

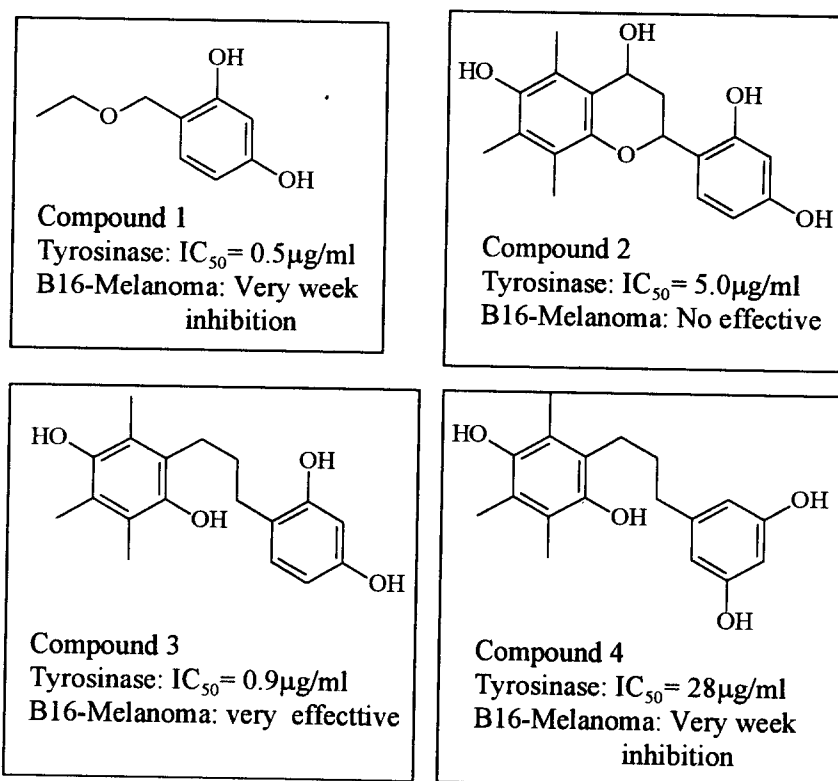


그림 5: 합성된 대표적인 유도체와 효능과 구조간의 관계

각각의 유도체들은 버섯 타이로시네이즈(Mushroom tyrosinase) 와 B16-멜라노마 세포(B16-Mouse melanoma cell)를 사용하여 타이로시네이즈 저해활성 및 멜라닌 생합성의 저해효과를 측정하였다. 그 결과 버섯 타이로시네이즈

(Mushroom tyrosinase) 활성 평가에서는 항산화제의 구조와는 상관없이 킬레이터 (Chelator)의 구조에만 영향을 받는 것으로 나타났다. 그중 2,4-레소시놀 구조를 포함하고 있는 물질들의 효능이 높았다. 타이로시네이즈 활성 부위안에 있는 한쌍의 구리이온은 대칭적으로 위치하고 있을 것이라는 가정하에 3,5-레소시놀 유도체(Compound 4)가 높은 활성을 보일 것으로 기대되었으나 실제 효능은 2,4-레소시놀의 효능보다 약했다.

B16-멜라노마 세포로 측정한 멜라닌 생합성저해 측정 결과는 위의 결과와는 다른 양상을 보였다. 항산화제 부분이 없거나 적당하지 못한 항산화제 즉 플라보노이드 항산화제가 포함되어 있을 경우에는, 그 효능이 나타나지 않거나 약한 효과를 보였다. 2,4-레소시놀을 포함한 1,3-다이페닐 프로판 유도체들은 대부분 높은 멜라닌 합성 저해효과를 보였다. 그러나 1,3-다이페닐 프로판 유도체들이라 할 지라도 약한 버섯 타이로시네이즈(Mushroom tyrosinase) 활성 효과를 보이는 유도체 (Compound 4)는 특이할 만큼의 멜라닌 합성 저해효과를 보이지 않았다.

8. 신규 미백제의 발굴

여러 유도체의 효능과 구조의 상관관계를 조사하여 멜라닌 생합성에 효과적인 저해제의 패턴을 확인한 후, LG 106W를 신규 미백제 발굴을 위한 후보물질로 선정하였다.

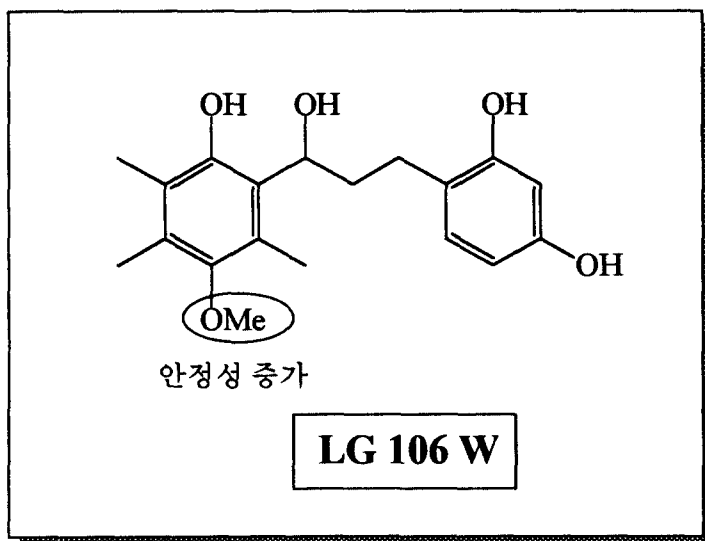


그림 6: 개발 예정 후보물질 LG 106W의 구조

LG 106W는 높은 멜라닌합성 저해효과를 보이면서도 쉽게 합성할 수 있는 장점이 있고, 여기에 도입된 메톡시(Methoxy)기는 효능에 전혀 영향을 주지 않으면서 산소에 의한 산화작용에 LG 106W를 안정하게 하는 작용이 있다. 또한 현재 까지 독성 평가 결과 전혀 무해한 것으로 판명되었다.

9. 결론

현재 미백제의 개발은 주로 멜라닌의 생합성의 가장 중요한 효소인 타이로시네이즈의 활성저해제에 집중되어 왔다. 그러나 최근들어 타이로시네이즈의 활성저해제의 한계점이 노출되기 시작하고, 생물학의 발전에 의한 멜라닌의 생합성에 관계된 여러 인자가 밝혀지면서 타이로시네이즈의 활성저해제 개발로부터 cytokine-regulator와 같은 비 타이로시네이즈의 활성저해제의 개발로 관심이 옮겨지고 있다. 그러나 타이로시네이즈의 활성저해제도 그 메카니즘을 자세히 관찰하였을때 효과적이고 새로운 미백제를 보다 쉽게 개발할 수 있는 방법이라 여겨진다.

위에서 멜라닌의 타이로시네이즈의 활성저해 메카니즘을 새로운 관점에서 분석 시도하였고, 이 관점을 바탕으로 기존에 알려진 미백제의 성격을 규명하고자 하였다. 또한 구조와 효능의 상관 관계를 분석하여 새로운 미백제 개발에 적용한 사례를 보였다. 이 분석은 주로 이미 발표된 논문들을 기본으로 하였기에 오류와 논리의 비약 가능성을 배제할 수 없으나 향후 신규 미백제 개발에 도움이 될 수 있을 것으로 예측된다. 위에서 실험적으로 확인되지 않거나 불명확한 부분은 기존의 미백효과 검증방법 또는 새로운 검증 방법에 의해 규명될 수 있을 것으로 여겨진다.

참고문헌

1. *SPC Asia*, (9/10) 17 (1996)
2. G. Prota, *Melamins and Melanogenesis*, Academic Press, California (1992)
3. T. P. Dooley, R. C. Gadwood, K. Kilgore and L. M. Thomasco, *Skin Pharm.*, 7, 188 (1994)

4. G. Prota, *Cosmetic & Toiletries*, **111**(5), 43 (1996)
5. M. Masuda, T. Tejima, T. Suzuki, G. Imokawa, *Cosmetic & Toiletries*, **111**(10), 65 (1996)
6. O.S Lee and E.J Kim, *Cosmetic & Toiletries*, **110**(10), 43 (1995)
7. P.Mason, *J. Biol. Chem*, **172**, 83 (1948)
8. H. S. Raper, *Physiol. Rev.*, **8**, 245 (1928)
9. K. Kameyama, T. Takemura, Y. Hamada, C. Sakai, S. Kondoh, S. Nishiyama, K. Urabe and J. Hearing, *J. Invest. Dermatol.* **2**, 126 (1993)
10. J. S. Conrad, S. R. Dawso, E. R. Hubbard, T. E. Mayers and K. G. Strothkamp, *Biochemistry* **33**, 5739 (1994)
11. K. Tomita, N.Oda, M. Ohbayashi, H. Kamei, T. Miyaki, M. Konishi and T. Oki, *J. Antibiot.*, **44**, 25 (1991)
12. J. S. Chen, C.Weii and M. R. Marshall *J. Agric. Food. Chem.*, **39**, 1897 (1991)
13. H. Ando, A. Ito, and M. Ichihashi, *J. Cell. Physiol.*, **163**(3), 608 (1995)
14. N. I. Krinsky, *Trends in Biochem. Sci.*, **2**, 35 (1977)
15. I. Kubo, I. Hori and Y. Yokokawa, *J. Nat. Products*, **57**, 545 (1994)
16. C. deDuve and O. Hayaishi, *Tocopherol, Oxygen and Biomembranes*, Elsevier/North-holland Biomedical Press, pp13 (1978)
17. T. Ikeda and T. Tsutsumi *Fragrance J.*, **6**, 59 (1990)
18. T. Ikeda and T. Tsutsumi *Fragrance J.*, **14**, 174 (1995)
19. J.Ikuta, Y. Hano, T. Nomura, Y. Kawakaki and T. Sato, *Chem, Pharm. Bull.*, **34**(5), 1968, (1986)
20. D. I. Jang, B. G. Lee, C. O. Jeon, N. S. Jo, J. H. Park, S. Y. Cho, H Lee and J. S. Koh, *Cosmetic & Toiletries*, **112**(3), 59 (1997)