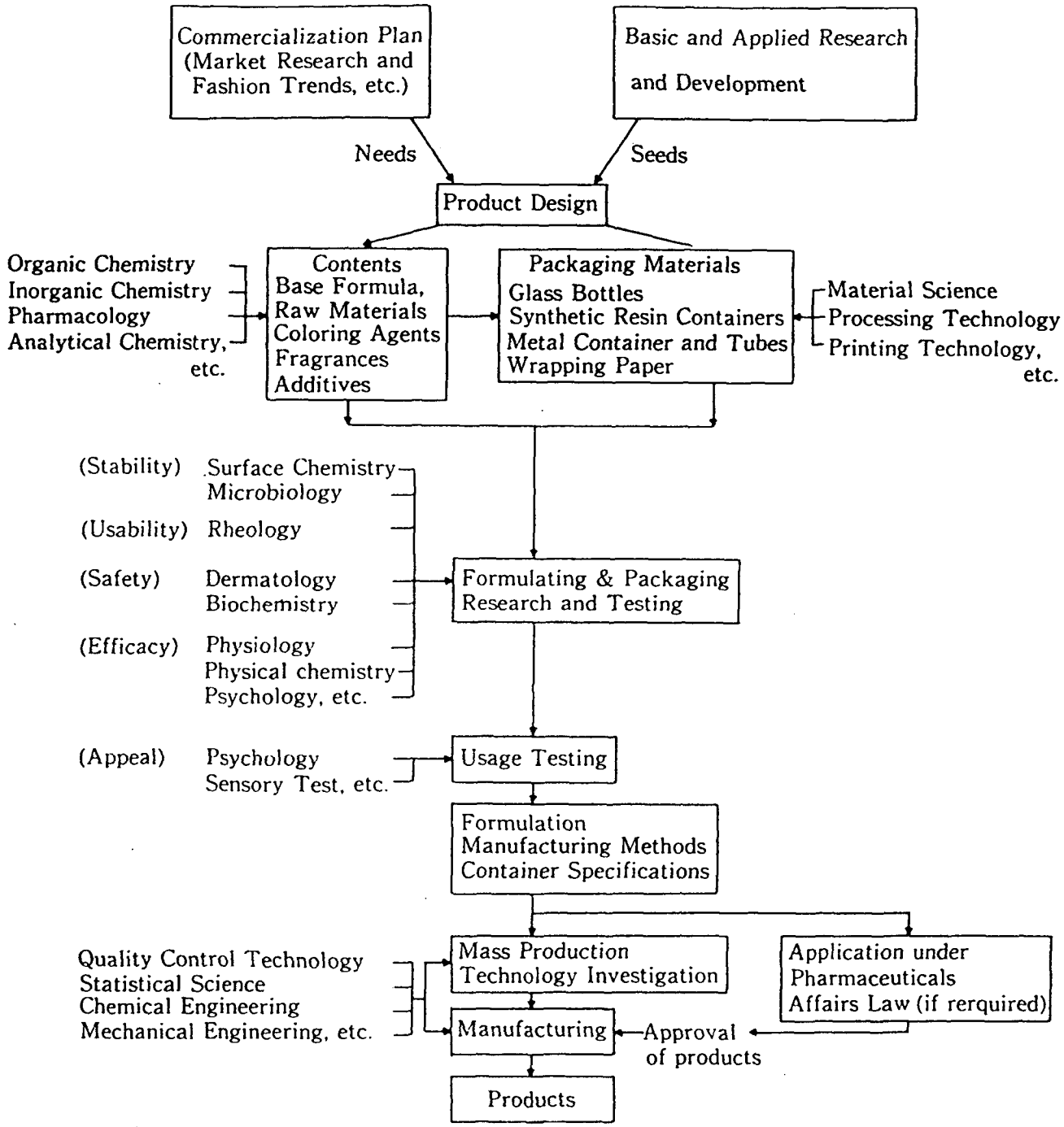
화장품 산업에서의 피부세포 연구: 현황과 전망

1999. 10. 18

이 진선
태평양 기술연구원



Cosmetic Development Process

화장품의 활성성분이 피부조직에 미치는 효과

각질층: 자외선 차단, 각질층의 탈락화 가속, 항산화
Skin Lipid 의 조성 변화

표피층: KC 의 성장과 분화촉진, 신호전달 매개체에의 영향
MC 의 활성조절, LC의 활성조절

진피층: FB의 활성조절, 진피구성성분 (GAG, collagen,
elastin)의 생성 및 분해

화장품개발 Process 내 피부세포연구의 현재 기능

원료시험

안전성: 세포독성, 동물대체시험법

효　능: 세포생리 영향검증

세포Type: Monolayer

Keratinocyte, Melanocyte, Fibroblast

기능성 화장품 (Cosmeceuticals)

Scientific & Technical Aspect

- 원료의 과학 및 기술성 제시 (Concept, Screening, Mechanism)
- 장기적으로 피부 생리적인 효과를 부여 (Delivery)
- 제품의 임상적 효능을 객관적으로 입증 (Evaluation)

피부세포에의 효과 --> 피부조직에의 효과

기능성 화장품 개발

1. 피부생리 활성물질의 검색 (세포주준 평가)

2. 활성물질의 피부흡수

   제형화 및 human in vivo (ex vivo) 평가

3. 원료의 안전성, 제형의 안정성

4. 공인기관에서의 효능, 안전성 평가 획득

TREND

분자생물학, 약리학, Biotech, Combi Chem, HTS

⬇

Cosmeceutical/Drug Targets

⬇

제약회사

Biotech 회사

Cosumer Product 회사

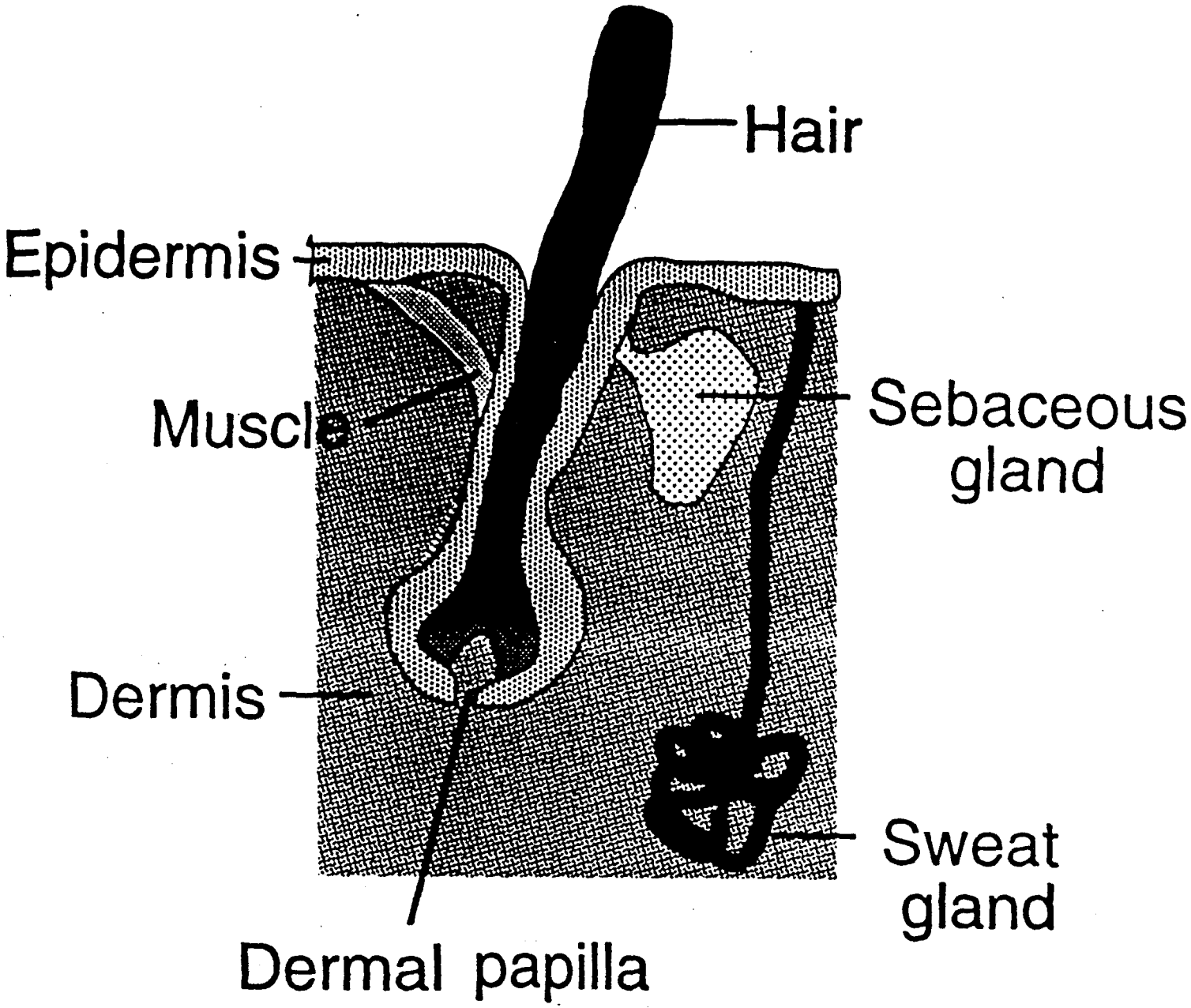
⬇

기능성 원료의 개발

기능성 화장품 원료개발

피부생리 활성물질의 검색

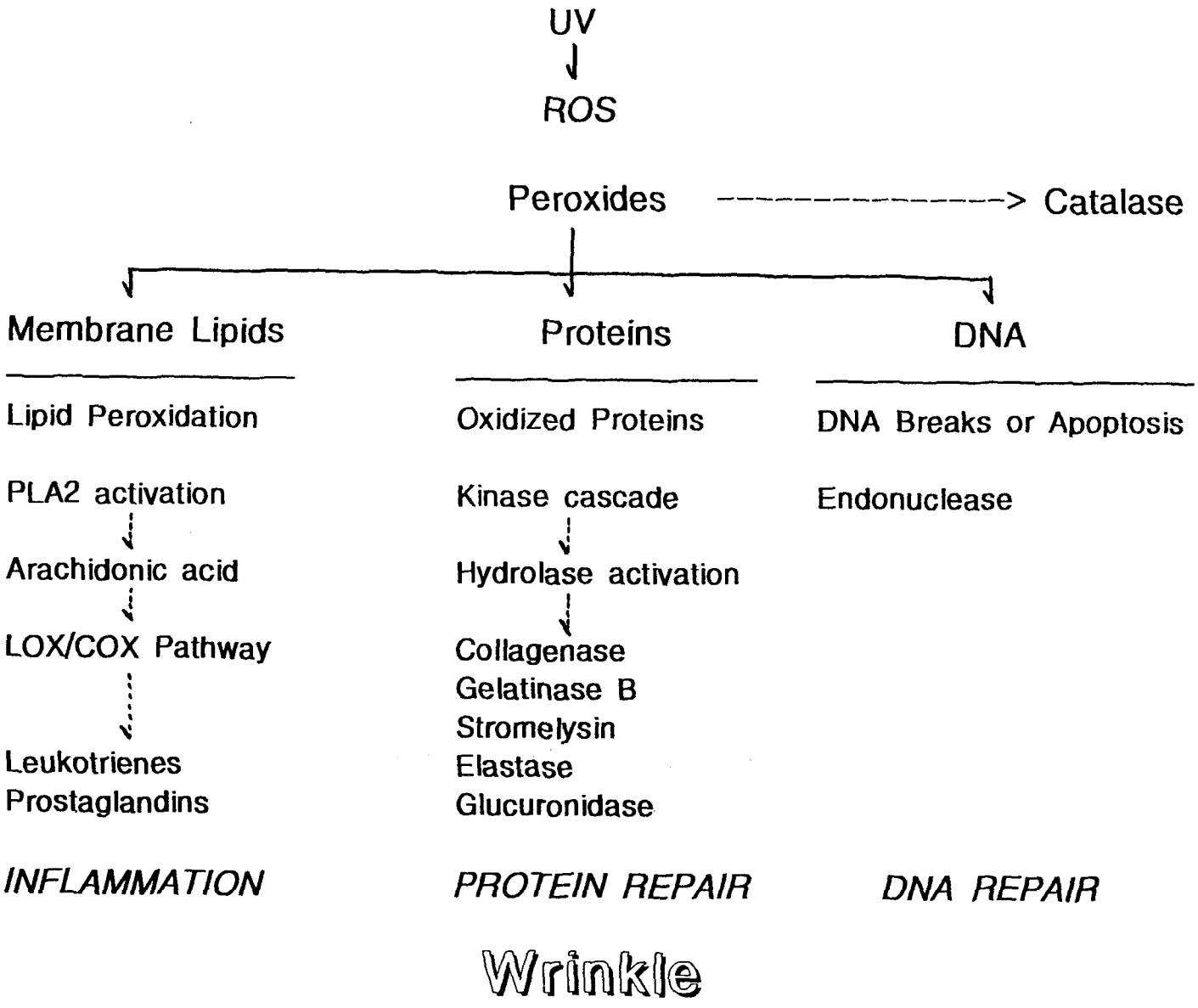
1. 피부생리 mechanism 의 분자수준에서의 이해
2. 목표 피부세포의 Molecular target 선정
3. Cell-based assay system 의 개발/선정 (Correlation)
   - primary human cell
   - immortalized human cell
   - immortalized animal cell 및 subcellular system
4. 새로운 생리활성 후보물질의 선별 및 상호비교 (Speed)
5. 다른 피부세포에서의 영향 검증
   - target selectivity & specificity 가 상대적으로 낮음

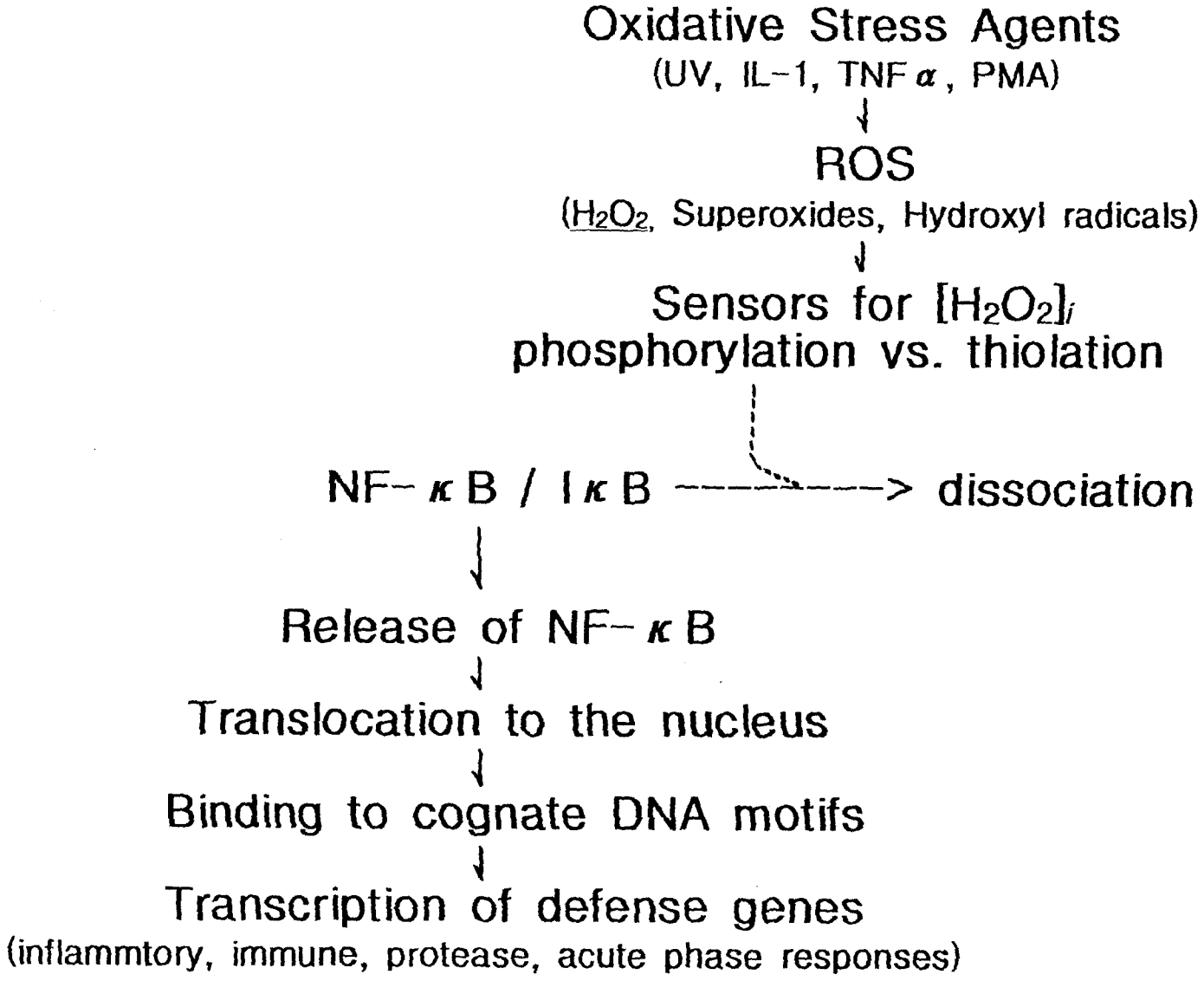

Hair
Epidermis
Muscle
Sebaceous gland
Dermis
Sweat gland
Dermal papilla

피부노화/주름 억제

1. 주름 진행과정의 차단

2. 광노화 피부의 reverse ➡ Biomarkers, Targets?


UV
ROS
Peroxides
Catalase
Membrane Lipids
Proteins
DNA
Lipid Peroxidation
PLA2 activation
Arachidonic acid
LOX/COX Pathway
Leukotrienes
Prostaglandins
INFLAMMATION
Oxidized Proteins
Kinase cascade
Hydrolase activation
Collagenase
Gelatinase B
Stromelysin
Elastase
Glucuronidase
PROTEIN REPAIR
DNA Breaks or Apoptosis
Endonuclease
DNA REPAIR
Wrinkle

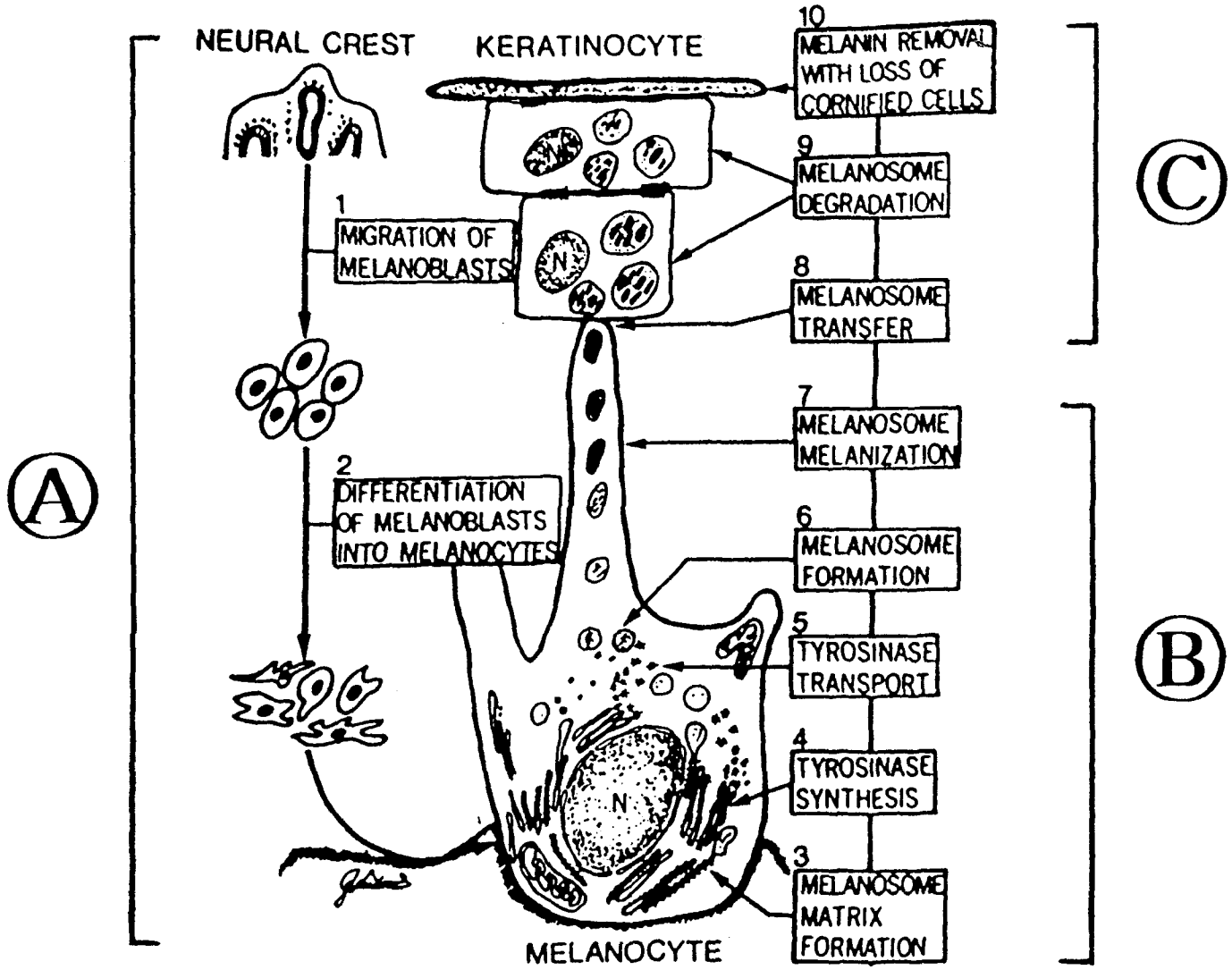

Oxidative Stress Agents
(UV, IL-1, TNFα, PMA)
ROS
(H2O2, Superoxides, Hydroxyl radicals)
Sensors for [H2O2]i
phosphorylation vs. thiolation
NF-κB / IκB
dissociation
Release of NF-κB
Translocation to the nucleus
Binding to cognate DNA motifs
Transcription of defense genes
(inflammtory, immune, protease, acute phase responses)

미 백

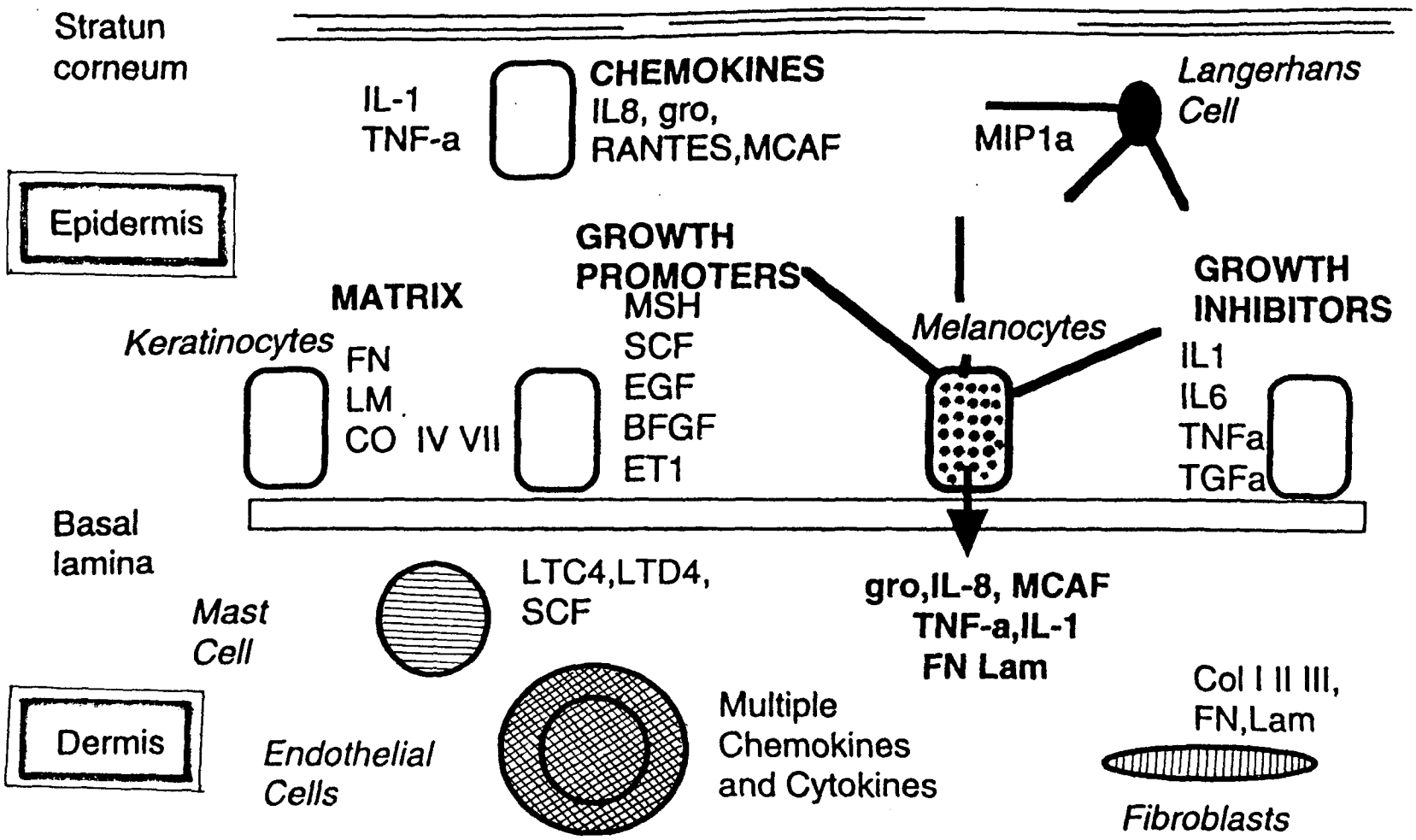
1. 피부 색소침착 진행과정의 차단

2. 색소 침착된 피부의 정상화 ➡

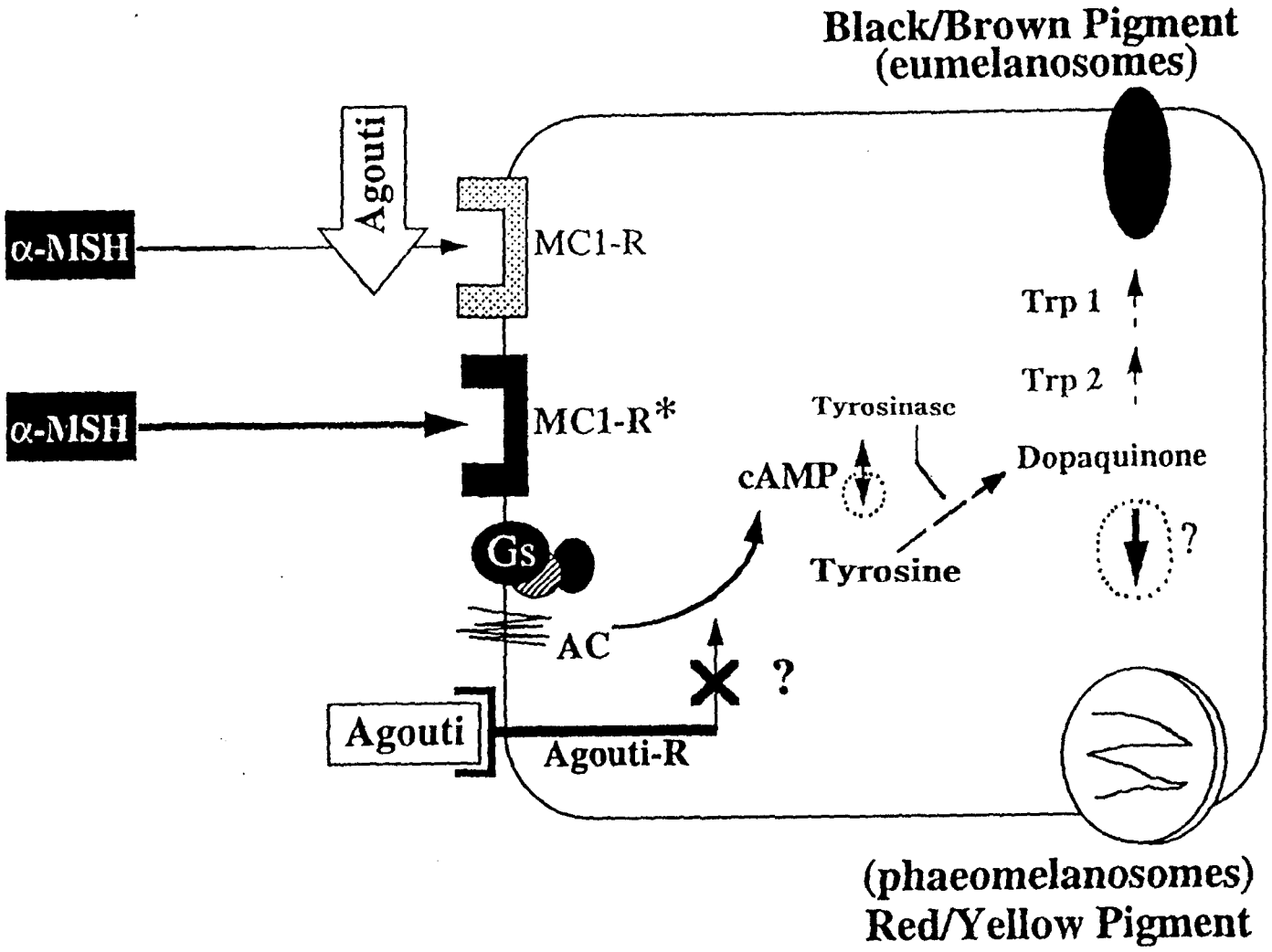
Melanosome, EMU 각질세포의 Turnover



Epidermal Melanin Unit



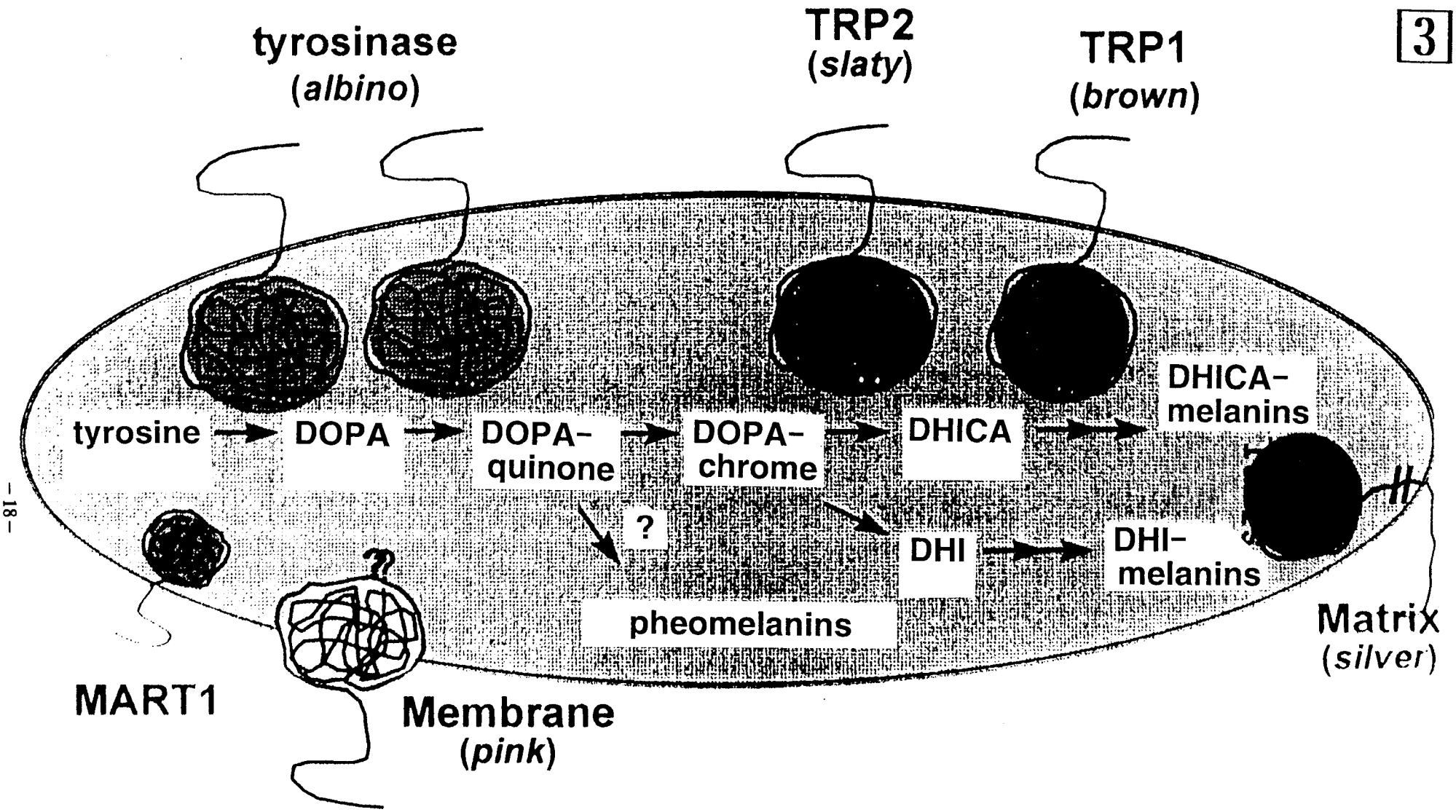
Cellular Interactions through Signal Mediators in the Epidermis



Eumelanin/Pheomelanin Switch:

Melanocortin Receptor (MC1-R),

Melanotropic Peptide (MSH), Agouti Protein



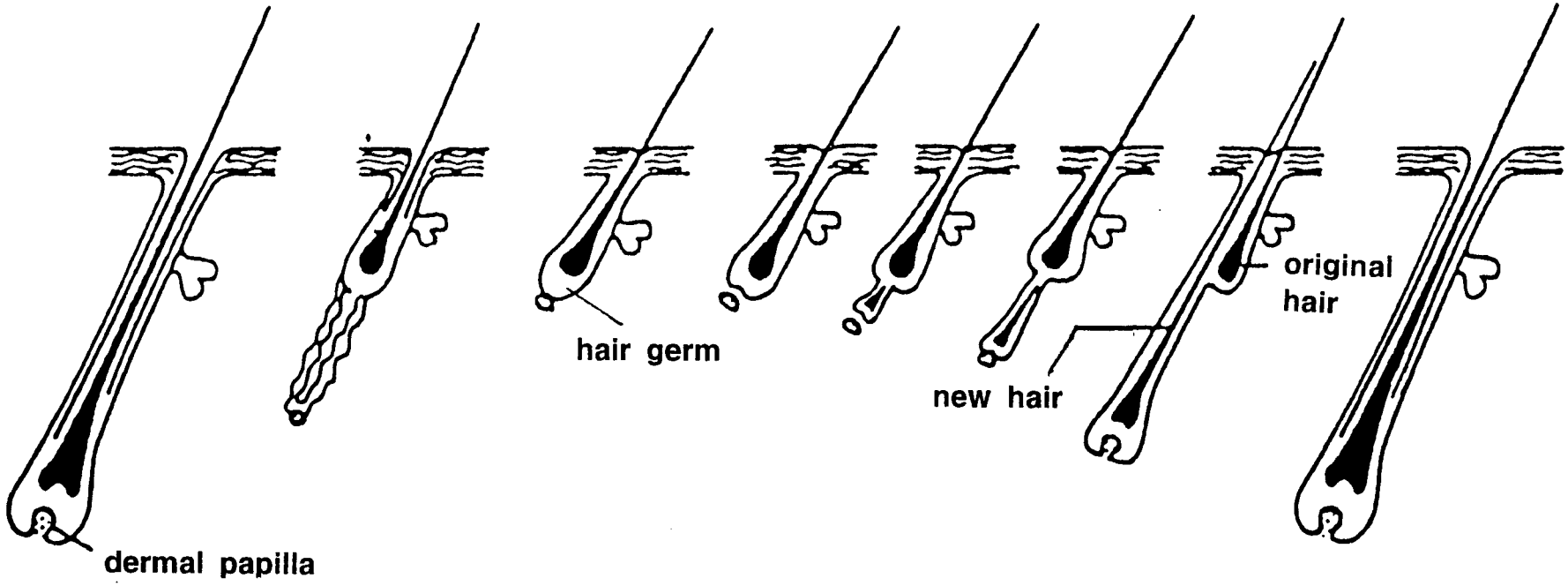
Melanosomal Structure:

Key Proteins in Melanogenesis

Hair Regrowth

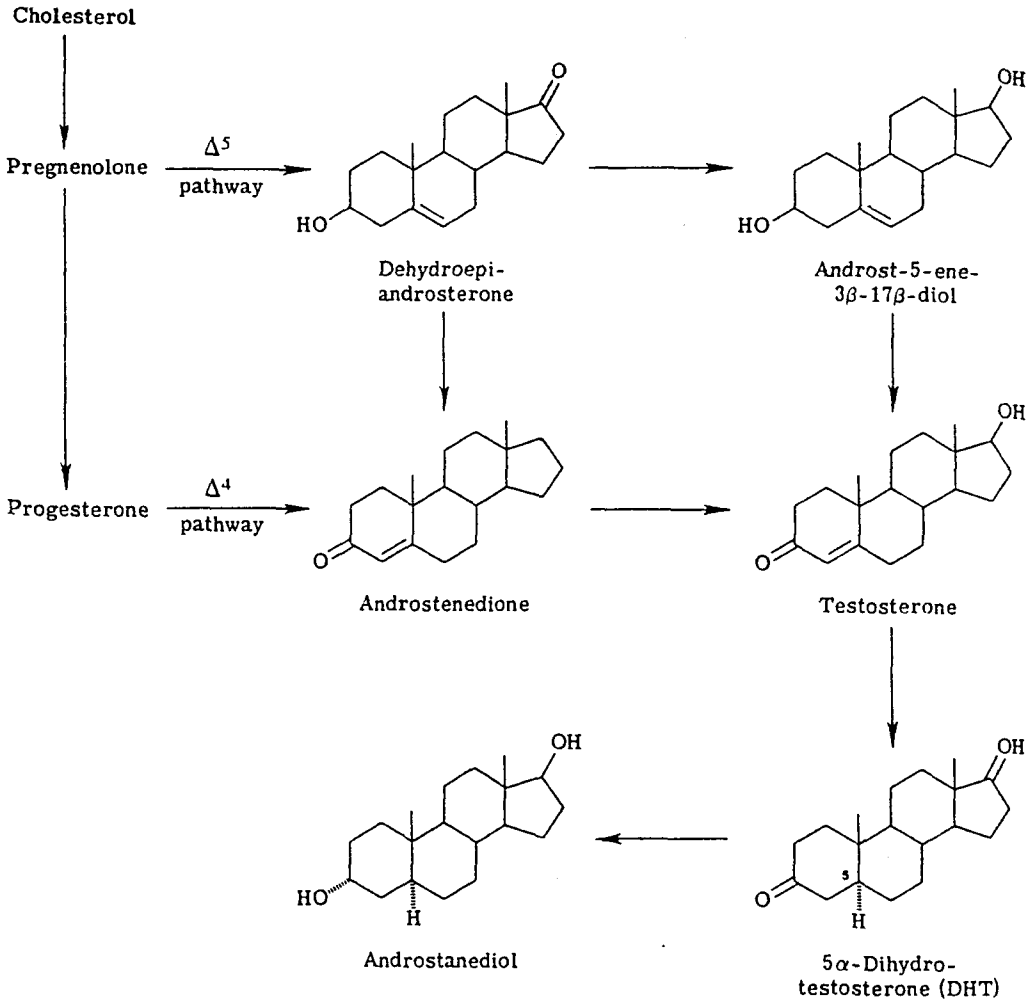
1. 탈모 (Catagen, Telogen) 조기진행과정 차단

2. Hair Cycle 의 변화유도 ➡ Anagen 의 조기진입



Hair Cycle

(Degeneration & Reactivation of Hair Follicles)



Conversion of Testosterone into 5α-DHT by 5α-Reductase

모발성장 관련 Biomarkers & Targets

(Dermal Papilla Cell)

Vellus/Terminal Switch	Hair Cycling & Differentiation		
Androgen receptor	Bcl-2	FGF-R1	FGF-7
5-α reductase type I	HGF	IGF-I	IGF-BP
IGF-I	N-CAM	Nexin-1	PDGF-α β receptor
Stem Cell Factor	Substance P binding protein		TGF-β
	Versican	VEGF	Vitamin D receptor

여 드 름

1. Sebocyte 로부터의 sebum 과다분비 차단
2. Follicular epithelium 의 비정상 keratinization 차단
3. *Propionibacterium acnes* 균 증식 차단
4. 염증 차단

Assay System (Subcellular 수준)

mRNA Analysis cytokines, chemokines	Northern blot, RT-PCR	미백, 자극 (ICD, ACD)
Protein expression keratin, involucrin, filagrin, loricrin, CE integrin, collagen, elastin cytokines, chemokines Mel-5, HMB-45 (MC surface)	Immunoassay, ELISA, Western blot, HPLC, Ligand binding	노화/주름 노화/주름 미백, 자극 미백
Enzyme activity transglutaminase, ceramidase, SM deacylase SMase, Glucocerebrosidase elastase, MMP, TIMP Tyrosine hydroxylase, DOPA oxidase DOPA chrome tautomerase, DHICA oxidase 5-alpha-reductase 1	표피세포 분화 진피내 elastin, collagen 분해/저해 melanin 생합성 초기반응조절 TRP-2, TRP-1 T to DHT converter	*atopic dermatitis*, 피부장벽 노화/주름 미백 미백 탈모
Ceramide, sphingolipid Melanin GAG, HA, Inflammatory mediator	표피층 지질 EMU 내의 melanin 함량 Immunoassay, ELISA	피부장벽 미백 노화/주름

Assay System (Tissue & Cell 수준)

System	측정변수	용도
Tissue (인체/동물 피부 biopsy)	H&E, Immunohistochemical, DOPA, Silver staining (총체적변화)	피부생리활성물질의 효능 및 (면역학적) 안전성검증
3D Culture (인공인체피부)	인공피부조직 (각질층 투과보정)	피부생리활성물질 검증
Organ Culture (기관배양)		
Hair follicular cells	모발성장 촉진	육모
Coculture / Mixed culture	공동배양	EMU 의 melanin 량
Bioassay: Cell growth/viability	세포증식, Cytokines	
Monolayer	MTT, NRU, Thymidine uptake	난용성제제 시험곤란
Keratinocyte, HaCaT	증식/분화 (biomarker) 조절	각질층 분화 불균형
Melanocyte	증식/분화 (melanin 생합성) 조절	피부색소 침착
Langerhans cells	항원표출, cytokine, chemokine 조절	피부면역, 자극
Fibroblast	증식 조절 (Collagen 생합성) 조절	주름
Sebocytes	Lipogenesis (sebum 생합성) 조절	피지, 여드름
Dermal papilla cells	5-alpha-reductase, AR 조절	hair cycle

피부세포연구의 한계 및 보완

1. 피부생리 활성물질의 세포간 신호전달 촉발기능 검토
   2차원 공동배양 혹은 3차원 인공피부에서의 연구필요

2. 피부생리 활성물질의 피부흡수도 검토
   제형화 및 human *in vivo* (*ex vivo*) 평가

3. 제품의 객관적인 임상효능의 입증
   피부세포에의 효과 ---> 피부조직에의 효과