

항노화 화장품 연구 개발 동향

손 의 동 · 황 재 성 · 장 이 섭[†]

태평양기술연구원 피부과학연구소
(2005년 6월 30일 접수, 2005년 8월 31일 채택)

Approach of Antiaging Care in Cosmetics

Ui Dong Son, Jae Seong Hwang, and Ih Seop Chang[†]

AmorePacific R&D Center, 314-1, Bora-ri, giheung-eup, Yongin-si, Gyeonggi-do 449-729, Korea
(Received June 30, 2005; Accepted August 31, 2005)

요약 최근 노령화 인구의 증가와 다양한 피부미용 기술들이 증대됨에 따라 피부노화 개선에 대한 소비자의 욕구가 높아지고 있다. 또한 기능성 화장품법 시행 후 효능원료 개발에 대한 연구들이 활발히 수행되고 있어 안전하며 임상학적으로 효능이 있는 주름기능성 화장품 개발은 화장품업계의 주요 관심 과제이다. 대표적인 피부 고민들 가운데 주름살 증가와 탄력성 감소와 같은 피부노화 현상을 개선할 수 있는 항주름 연구 및 항노화 원료들에 대한 연구 동향을 소개하고자 한다.

Abstract: Recently, with the remarkable increase in elderly persons and improvement of skin care technique, the requirements of customer for anti-aging care have become very important. Also, after cosmeceutical-product law was done in 2001, the major interesting field in cosmetic industry has been focused to developing anti-aging materials having safety and efficacy by basic science. In this review, we will introduce the trend of anti-aging research and materials to prevent wrinkle or improve elasticity of skin.

Keywords: anti-aging research, cosmeceutical, wrinkle

1. 서 론

피부노화는 피부질환과 달리 나이가 들어감에 따라 필연적으로 발생하는 자연스러운 현상이다. 최근에는 생활수준의 향상과 삶의 질에 대한 요구가 증대됨으로서 건강하고 아름다운 피부를 원하는 현대인들의 바람과 함께 다양한 피부미용관련 기술들이 발전함에 따라 피부노화 개선에 대한 소비자의 욕구가 더욱더 높아지고 있다. 또한 기능성 화장품법 시행 후 효능원료 개발에 대한 연구들이 활발히 수행되고 있어 안전하고 임상학적으로 효능이 있는 주름기능성 화장품 개발은 화장품업계의 주요 관심 과제이다. 대표적인 피부 고민들 가운데 주름살 증가와 탄력성 감소와 같은 피부노화 현상을 개선할 수 있는 항주름 원료 및 항노화 연구들에 대한 연구 동향을 소개하고자 한다.

2. 본 론

2.1. 환경변화

2.1.1. 소비자 계층의 확대

우리나라의 연령대별 인구 구성별에서 지난 1980년 이후 중장년과 노령인구의 인구 구성비율이 급속히 증가하고 있는데 2000년에 접어들면서 65세 이상의 인구가 7.1%로 60대 이후의 구성비율의 증가폭이 두드러지고 있다[1]. 이는 노인인구 증가 등 소비자 계층의 다변화와 이에 따라 다양해지는 소비자의 욕구에 부응할 수 있는 우수한 제품 개발의 필요성으로 인해 기능성 화장품 시장의 확대 기반으로 작용할 것으로 예상된다.

2.1.2. 화장품법 시행

2001년 기능성화장품법 제정에 따라 기능성 화장품이 구체적으로 정의되어 안전성과 유효성이 검증받게 되었다.

[†] 주 저자 (e-mail: ischang@amorepacific.com)

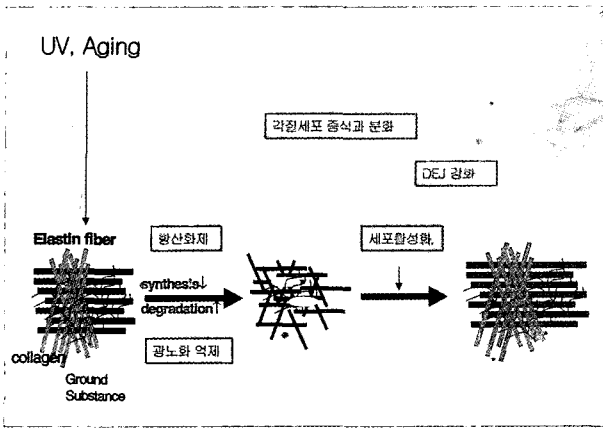


Figure 1. The major targets for anti-aging.

그동안 단순히 피부보호 차원에서 머물던 화장품의 범위를 피부개선 범주까지 확대시킴으로서 고객에게 품질과 기능이 향상된 제품을 제공할 수 있게 되어 향후 주름기능성 관련시장이 더욱더 확대 될 것으로 생각하고 있다.

2.2. 피부노화 원인과 현상

일반적인 노화의 원인들에 대해서는 체세포변이설(somatic mutation: 유전자의 돌연변이로 인하여 노화가 된다는 이론), 오류설(error catastrophe: DNA 복제시 오류), 예정설(programmed aging), Free radical 설, 자가면역설(autoimmune response), 독성물질 축적, 가교설(cross-linking theory) 등이 알려져 있지만 피부노화에 주요한 점을 둔 것들은 아니다. 그러나 피부노화가 외관상의 변화에 관련되어 언급하고 있지만 피부속 변화들에 대한 설명시 위의 이론들은 피부노화에 적용될 수 있다.

피부의 관점에서 피부노화는 나이가 들어감에 따라 자연히 발생하는 내인성노화(intrinsic aging 또는 자연노화)와 주위 환경, 특히 자외선에 의한 광노화(photoaging)가 복합적으로 작용해 나타난다. 두 가지 노화사이에는 주름이 생성되는 기전이 세부적으로 차이가 있지만 피부에서는 표피 세포의 증식이나 신진대사가 저하되며, 표피-진피 사이의 결합이 약해 조그만 자극에도 손상을 입기 쉽고, 콜라겐 합성 감소와 과다한 콜라겐 분해 효소인 MMPs(Matrix Metalloproteinases)의 발현 증가 등의 생리적 변화들이 나타나 피부가 건조해지며 표피, 진피 층의 구조적 변화로 인해 피부가 탄력성을 잃고 늘어져 보이며 점차적으로 주름이 깊어진다[2].

2.2.1. 주름생성의 원인

(1) 노화: 나이가 들면서 체세포의 분열능력이 떨어지고 세포수가 감소한다.

(2) 활성산소: 반응성이 높은 활성산소가 세포의 주요 구성물질들을 파괴하면서 세포의 기능을 저하시킨다[3,4].

(3) 광노화: 장기간 자외선에 노출된 피부는 피부속의 구성단백질인 콜라겐 분해효소의 증가와 엘라스틴 섬유의 변형을 유발하여 피부노화를 촉진시킨다[5].

(4) 호르몬 감소: 여성의 경우 폐경 이후에는 주름살이 더욱 많이 발생하며[6] 폐경 이후 estrogen을 복용하는 여성에서는 복용하지 않는 경우에 비하여 주름살의 발생이 감소한다[7]. 또한 국소적으로 에스트로겐을 도포한 경우 콜라겐 생성이 촉진되는 결과[8]로 폐경이후의 estrogen 감소가 피부의 주름살을 악화시킴을 알 수 있으며, estrogen 이외의 다른 호르몬도 중요한 역할을 하고 있을 것으로 추측할 수 있다.

(5) 흡연: 흡연에 의한 피부 수분량의 감소와 담배 연기의 직접적인 자극으로 인해 피부가 거칠어진다. 또한 흡연은 산소의 전달량을 줄여 피부세포의 피사를 유발시킬 수 있고 콜라겐 생성을 억제시켜 주름을 발생시킨다[9].

2.3. 피부노화 방지제 개발 동향

주름 개선과 예방을 위해 화장품 영역에서 많은 기능성 원료들이 다양한 기전을 통해 개발되고 있다(Figure 1). 대표적으로 비타민을 주성분으로 사용하는 화장품이 가장 일반적이고 여기에 천연물과 합성물을 새로운 원료로 개발하여 사용하고 있다. 지금까지 가장 연구가 많이 되었고 효능이 입증된 원료로는 비타민A를 들 수 있지만 안정성 측면에서의 문제로 인하여 이를 개선하려는 연구들이 진행되어 현재 사용되고 있다.

(1) 피부노화를 예방하거나 개선하기 위한 연구방향들은 다음과 같다.

(i) 각질층 형성 세포의 증식과 분화 조절: 피부 노화시 각질층의 정상적인 turn-over 감소로 인해 각질의 누적과 비후가 나타나며, 표피의 수분량이 감소함으로써 주름 발생이 촉진된다. 따라서 천연 보습성분을 이용하거나 세포 활성을 돕는 물질을 연구하고 있다.

(ii) ECM (Extracellular matrix)의 손상개선: 피부가 노화됨에 따라서 ECM의 구조적인 변형이 유발된다. 대표적으로 콜라겐, 엘라스틴, fibrillin 등과 같은 ECM의 구조적인 단백질들의 변화를 들 수 있다. 그 중 콜라겐의 경우 내인성 노화에 의해서 그 합성양이 감소하며 비가교 결합으로 인한 강화현상으로 인해 변성되게 된다. 이는 피부주름 발생을 촉진하게 된다. 또한 탄력을 주는 탄력섬유의 수가 줄어들며 수직 구성 되어있던 것이 수평으로 배열되는 형태적인 변형이 일어나게 된다[1]. 이러한 형태적인 변화가 피부의 탄력성 감소에 중요한 영향을 미치는 것으로 생각할 수 있다. 따라서 부족한 ECM 성분들의 생성을 촉진하거나 생성된 ECM 성분들을 분해하

Table 1. Cosmeceutical Materials

Active ingredient publicly announced by KFDA*	Contents
Retinol	2,500 IU/g
Retinyl palmitate	10,000 IU/g
Adenosine	0.04%
Polyethoxylated retinamide	0.2%

*KFDA : Korea Food & Drug Administration

는 효소들을 저해할 수 있는 물질들의 개발이 많이 이루어지고 있다. 또한 여성이 폐경기 이후에 여성 호르몬 결핍으로 전체적인 피부의 ECM 구조 생성과 조절의 균형이 깨어지는 것으로 알려졌다. 식물성 여성 호르몬인 phytoestrogen의 효능이 노화된 피부에서 도포시 ECM 개선에 효과가 있음이 보고[10]되면서 호르몬 결핍에 의한 피부노화 현상을 개선시킬 수 있을 것으로 판단되며 현재, 콩유래의 phytoestrogen들이 많이 활용되고 있다.

(iii) 표피-진피 경계부(DEJ: Dermal-Epidermal Junction) 손상 개선

DEJ는 표피세포지지 부착, 영양물질의 이동, 표피분화의 조절 등에 있어 중요한 역할을 담당하는데 노화에 따라 DEJ가 손상되면, 기저막의 peg가 편평해지면서 주름이 생성되고, 피부가 늘어지고, 쉽게 상처가 생길 가능성이 높아지면서 피부장벽(barrier)기능이 상실되며, 외부환경의 오염물질을 DEJ에서 걸러주지 못해서 쉽게 유해물질이 진피까지 침투할 가능성이 높아져서 피부가 쉽게 손상될 것으로 추정된다. 손상된 DEJ를 회복시키거나 건강한 상태로 유지하려면, 먼저 그 구성성분들이 제대로 유지될 수 있게 해야 한다. Aging에 따라 생합성이 줄어든다고 알려진 성분은 Type 4 collagen, type 7 collagen, laminin 10/11이고, 변화가 없는 것은 laminin 5, 생합성이 늘어나는 것은 분해에 관련된 enzyme인 gelatinase이다.

(iv) 산화에 의한 노화

노화된 피부에서는 유해한 활성 산소를 제거할 수 있는 효소 기능이 저하되어서 외부 유해환경으로부터 생체를 방어하는 힘이 약화되게 된다. 또한 광노화가 되면 UV에 의한 활성 산소가 많이 발생하여서 ECM 붕괴를 촉진하는 것으로 알려져 있다. 따라서 활성 산소 자체를 방지하여 노화를 막으려는 시도가 되고 있으며 항산화 물질이 노화 방지물질의 한 축을 이루고 있다.

(v) 기타

콜라겐 분해효소(MMP) 억제제, 히아론산 생성 증가제 등에 관심을 가지고 연구가 진행되고 있다.

지금까지 개발된 항노화 원료들 중에서 소비자의 인지도가 높고 유효성도 검증되고 있는 대표적인 성분은 비타민 A류이며, 그외 다양한 형태의 주름기능성 원료가 개발되어 사용되고 있다(Table 1, 2).

Table 2. Cosmeceutical Products

Company	Brands	Active Materials
Amorepacific	IOPE Retinol 2500	Retinol
LG	ISA KNOX wrinkle decline	Polyethoxylated retinamide
Hankook cosmetics	A3F[ON]	Adenosine

2.3.1. 주름 기능성 원료

(1) 비타민 A류

일반적으로 비타민 A는 레티노이드(retinoid)라 하며, 레티놀(retinol), 레티산(retinoic acid), 레티날(retinal) 등이 포함되며 레티산은 피부자극성으로 인해 화장품으로 사용되지 않으나 피부노화방지에 매우 효과가 있어 그 유도체인 레티닐 팔미테이트 등과 같은 다양한 유도체가 사용되고 있다. 레티놀의 효능은 콜라겐의 합성 촉진을 통해 주름개선 효과가 있다[11]. 그러나 빛이나 열에 의해 쉽게 불안정화 되어 안정화 기술이 필요한 성분이다.

(2) 폴리에톡시화 레티아미드(polyethoxylated retinamide)

비타민 A의 유도체로서 메디민A라는 상품명으로 불린다. PEG-Amide 합성기술을 통해 레티놀의 불안정성을 개선한 물질로 콜라겐의 합성 촉진과 세포재생효과가 있는 원료이다.

(3) 비타민 C

과도한 자외선 노출시 발생하는 유해산소로 억제효과와 콜라겐 생성 촉진이 있는 원료이다.

(4) 아데노신(Adenosine)

피부 섬유아세포의 DNA 합성을 촉진하고 단백질 합성을 증가시키며 세포의 크기를 증가시키는 역할이 있다고 알려져 있다. 또한 핵산의 합성을 증가시키고 단백질의 대사를 활발히 하여 세포의 항상성 유지를 해준다.

(5) 빈랑자 추출물

빈랑(*Area catechu* L)의 열매에서 추출한 원료로 아미노산, 플라노이드, 이소플라빈 등의 성분이 함유되어 있으며 활성산소를 제거하여 피부의 산화적 스트레스를 제거하여 피부노화를 방지한다.

2.4. 최근의 항노화 연구 및 원료 개발 동향

최근의 항노화 연구 및 원료개발 동향은 노화예방이라는 소극적인 개념에서 치료라는 적극적인 개념으로 전환되고 있고, 그 예로 보톡스 유사기능을 하는 펩타이드 개발을 들 수 있다. 그 외 염증반응에 의한 피부노화억제 개선, 세포-세포/세포-기질 단백질 부착능 강화, PPAR(peroxisome proliferation activated receptor)와 같은 핵수용체 물질, DHEA와 같은 호르몬 전구체의 기능 발굴, 광노화에 의한 혈관 생성억제 물질 등 다양한 분야에서 항노화 연구가 활발히 진행되고 있다.

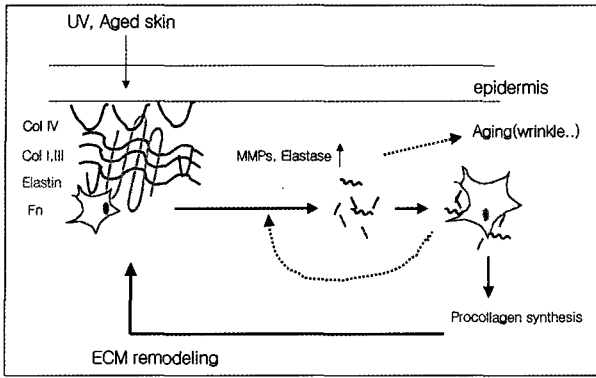


Figure 2. The function of matrikines.

2.4.1. 보톡스

보툴리눔 신경독소(보톡스)는 뛰어난 항주름 작용과 지속력으로 화장품 산업 분야의 혁신으로 일컬어져 왔으나, 독성에 의한 부작용이 사용에 심각한 장애물이 되고 있는 상황이었다. 최근 보톡스의 항주름 작용은 유지하면서, 독소의 유해 작용을 제거한 합성 hexapeptide인 Ac-EEMQRR-NH₂ (Argireline)이 발견되었다.

Argireline은 Ca²⁺ dependent exocytosis (세포외유출) 또는 vesicular fusion (SNARE complex)에 필요한 단백질 복합체의 형성과 안정성에의 방해 작용으로 신경전달 물질의 분비를 억제한다[12]. 구강복용 또는 국부 도포시 유해 반응이나 자극이 없음이 *in vivo* 실험을 통해 밝혀져 독성에 의한 부작용 없이 항주름 효과를 기대할 수 있게 되었다.

2.4.2. Matrikine

피부의 구성단백질들은 생성과 분해를 지속적으로 반복하는데 최근 피부내의 단백질 분해산물들이 새로운 신호전달을 할 수 있는 작용물질(Matrikine)로 언급되고 있는 상황이다(Figure 2). Matrikine은 새로운 노화인자 또는 억제인자로서의 작용기전을 통해 새로운 물질이 개발 될 것으로 기대할 수 있다. 이에 대한 원료로는 콜라겐 C-terminal을 sequence를 가진 pal-KTTSK가 있다[13].

2.4.3. 염증반응 억제

자외선에 노출되거나 내인성 노화가 진행되면 피부세포는 유해산소가 생성되어 산화환원 불균형 상태가 된다. 이로 인해 표피와 진피를 구성하는 세포와 세포사이의 기질, 혈관 등에서 염증을 유발하는 cytokine (TNF- α , IL-1b, IL6, IL-8)과 효소(COX-2, iNOS) 및 이들 효소의 산물들인 PGE₂, NO들이 생성되어 만성염증상태가 된다. 이러한 반응을 통해 피부 속에서 MMP의 생성이 계속 증가하면서 조직이 손상을 일으키게 된다. 실제로 COX-2가 활성화되면 Prostaglandin E₂가 많이 생성되고 이에

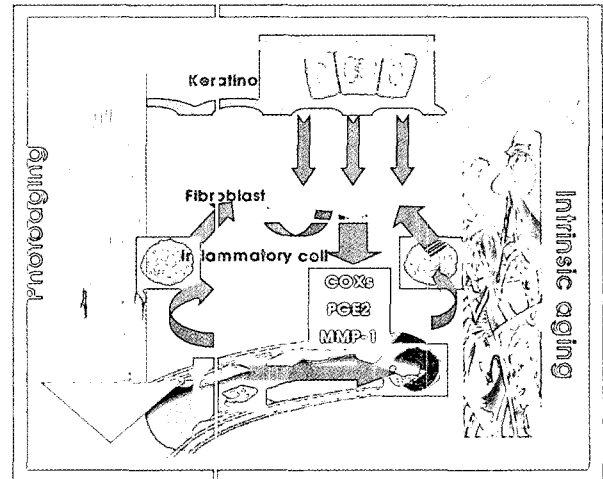


Figure 3. Inflammaging.

의해 진피 섬유아세포에서 MMP-1이 유도되어 진피조직이 붕괴된다는 보고가 있으므로 유해산소를 제어함과 더불어 그 다음 단계에서 염증 반응을 제어시 진피층의 붕괴를 막을 수 있다(Figure 3).

2.4.4. Cell-ECM 부착능

손상된 피부의 섬유아세포는 콜라겐과 결합력이 감소하고 이로 인해 세포의 생존과 구조 등에 영향을 미침으로서 세포의 기능이 떨어져 노화를 촉진할 수 있다[14].

2.4.5. 혈관생성억제

혈관은 세포에 대한 영양, 산소운송 및 대사 노폐물의 배출 등의 중요한 역할을 담당하고 있는 것은 잘 알려져 있다. 또한, 상처 치유시에는 혈관신생과 염증성 세포의 침윤과 염증세포가 만드는 프로테아제에 의한 급격한 조직회복, 이물질 제거가 확인되었다. 즉 염증조직의 회복과정에서 기능하고 있지 않은 것을 제거한다고 하는 역할도 혈관이 담당하고 있다. 한편 현저한 혈관신생이 피부질환의 원인이 되고 있는 경우도 있어 새로운 노화의 원인으로도 작용할 수 있다. Angiogenesis에 관련된 피부과 영역에서는 UVB에 의한 피부 손상과 혈관 생성이 유발되는 것에 대한 연구가 진행되었는데 자외선 조사 후에 생성되는 혈관의 양상과 더불어서 신생혈관을 촉진하는 VEGF (vascular endothelial growth factor)의 mRNA 수준과 혈관신생을 억제하는 thrombospondin-1(TSP-1) mRNA 수준을 함께 조사되었다. 이를 통해서 UVB 조사시 혈관유도 인자인 VEGF가 증가하고 angiogenesis inhibitor인 TSP-1이 감소된다는 것이 밝혀졌으며 TSP-1-deficient mice에서는 UVB조사 후 일정기간이 지나도 정상수준으로 돌아오지 못하고 혈관이 계속 생겨나는 것이 보고되었다[15]. 이를 통하여 VEGF와 TSP-1의 균형은 UV에 의한 피부 혈관형성에 매우 중

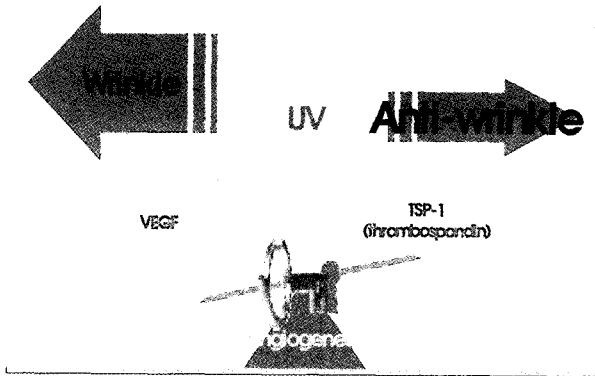


Figure 4. Wrinkle and angiogenesis.

요한 역할을 하고 있음을 유추할 수 있다. VEGF를 과발현하는 transgenic mouse를 이용하여 급성 광민감성과 만성적인 광손상에 대한 연구가 수행되었는데 VEGF가 과발현되는 transgenic mouse가 정상 쥐보다 더 낮은 MED를 보여서 광에 민감한 것으로 보이며 혈관신생과 더불어 피부의 기질 붕괴가 따르는 주름도 더 빨리 형성되었다. 따라서 VEGF가 피부의 광손상을 촉진시키며 VEGF와 VEGF receptor pathway가 피부에서 광노화를 막을 수 있는 새로운 target (Figure 4)이 될 수 있을 것을 기대할 수 있다[16]. 그러나 내인성 노화가 진행시 혈관의 감소가 피부에 있어서 영양성분의 공급 감소를 유발하여 피부노화의 원인이 된다는 연구결과가 있어서 광노화와 내인성 노화에 있어서의 피부혈관계의 의미를 잘 고려하여 연구 방향을 설정하여야 할 것으로 사료된다.

2.4.6. 열에 의한 피부노화

지구상에 도달하는 태양광선의 50% 이상을 차지하는 적외선(Infrared light)에 의해서 발생하는 열에너지가 피부노화를 촉진할 수 있다는 보고가 발표되어[17] 새로운 노화인자에 대한 target 개발이 가능할 것으로 생각된다.

2.4.7. PPAR (Peroxisome Proliferator-activated Receptor)

PPAR은 nuclear steroid receptor로 catalase, fatty acyl-coA oxidase 등의 peroxisomal protein 발현을 조절하는 물질로 항산화 효소의 유전자 발현에 영향을 미친다고 알려져 있어 새로운 노화 target으로 연구되고 있다[18].

2.5. 최신기술 접목

최근 주목하고 있는 기술들 중 NT, BT, IT의 급격한 발전으로 인해 이러한 기술을 접목하려는 연구들이 시도되고 있다[19]. 이러한 기술들은 단편적으로 존재하는 것이 아니라 NT-BT-IT의 융합에 의해 새로운 기술로 발전할 수 있기 때문에 다양한 벤처기업들을 중심으로 연

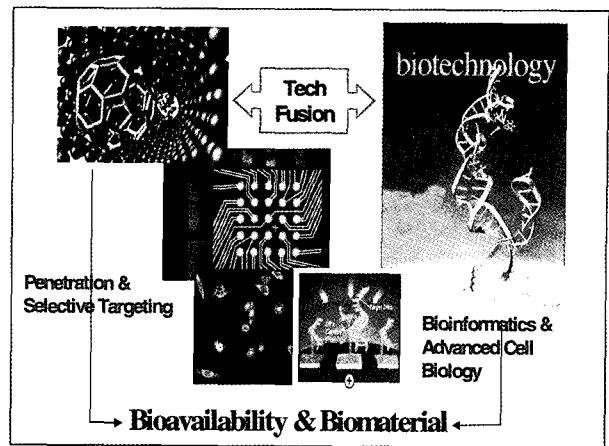


Figure 5. The fusion of BT/IT for bioavailability and biomaterial.

구들이 활발히 진행되고 있다. 이 보고서에서는 화장품과 관련되어 사용되거나 응용할 수 있는 것을 중심으로 NT-BT-IT의 기술들을 간단하게 살펴보면 다음과 같다.

2.5.1. 나노 바이오 융합 기술

나노-바이오 기술의 융합은 생명구성 물질을 나노미터 수준에서 분석하고 이를 제어할 수 있는 나노바이오 기술과 생명체 혹은 바이오 물질의 구조 및 상호작용을 모사하여 이를 기반으로 새로운 나노소재 개발을 의미한다 (Figure 5).

2.5.2. DNA Chip

DNA chip은 1990년대 중반부터 시도된 새로운 분석방법으로 수많은 유전자를 동시에 분석할 수 있는 요구에 의해서 태동되었다고 볼 수 있다. DNA chip이란 유전자 검색을 위하여 다수의 DNA를 고밀도의 기관에 부착해놓은 것으로 유전자의 크기에 따라 cDNA 칩과 oligonucleotide 칩으로 분류되며, 제작기술에 따라 pin microarray, inkjet, photolithography, electric array 방식이 있다. DNA 칩의 주요한 용도 가운데 하나는 유전자 발현 검색으로, 이는 특정한 순간에 활성화되어 세포가 특정한 단백질을 만드는데 사용하는 유전자를 찾는 데 사용한다. 또한 활성화된 유전자와 비활성화된 특정 유전자의 차이를 파악할 수 있을 뿐만 아니라 어떤 물질처리에 의해 일어나는 다양한 패턴을 비교할 수 있다.

2.5.3. Protein Chip

단백질 칩은 특정 단백질과 반응할 수 있는 수 십에서 수 백종류 이상의 서로 다른 단백질이나 리간드 등을 고체표면에 부착시킨 후 이들과 특이적으로 반응하는 생체분자의 존재 또는 기능 및 역할 형광, 질량분석기 등의 분석방법들

을 사용하여 대량으로 신속하게 분석할 수 있는 장치로 단 백질만이 가지고 있는 선택성 등에 의해 대량검색이 가능하여 분리, 확인, 정량 및 기능해석에 이용될 수 있다.

3. 결 론

피부 노화는 여러 원인에 의해 발생되므로 이를 억제 하거나 개선하기 위해서 다양한 연구가 요구되므로 새로운 기전연구가 반드시 동반되어야 한다. 또한, 기능성 화장품의 도입과 IT/BT의 급속한 발전으로 인한 새로운 평가 system 구축, 나노기술을 이용한 효능물질의 피부 투과 증진 및 DNA microarray을 이용한 새로운 항노화 target 발굴 등의 응용 연구들도 활발히 진행되고 있어, 향후 새로운 형태의 피부노화 치료개념의 화장품 개발까지도 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. 정진호, 피부노화방지 치료제. 보건산업기술 동향, **29** (2003).
2. B. A. Gilchrest, Skin aging and photoaging, *J Am Acad Dermal.*, **21**, 610 (1989).
3. D. Harman, The aging process, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **78**, 7124 (1981).
4. D. Harman, Free radical theory of aging; role of free radicals in the origination and evolution of life, aging and disease process, *Biology of aging*, New York 3 (1986).
5. L. Rittie and G. J. Fisher, UV-light-induced signal cascades and skin aging, *Aging research review*, **705** (2002).
6. R. Punnonen, P. Vaajalahti, and K. Teisala, Local oestriol treatment improves the structure of elastic fibers in the skin of postmenopausal women, *Ann. Chir gynaecol. Suppl.*, **202** (1987).
7. J. B. Schmidt, M. Blinder, W. Macheiner, C. Kainz, G. Gitsch, and C. Bieglmayer, Treatment of skin aging symptoms in postmenopausal females with estrogen compounds, *Maturitas*, **20**, 25 (1994).
8. E. D. Son, J. Y. Lee, S. Lee, M. S. Kim, B. G. Lee, I. S. Chang, and J. H. Chung, Topical application of 17 beta-estradiol increases extracellular matrix protein synthesis by stimulating TGF-beta signaling in aged human skin *in vivo*, *J. Invest. Dermatol.*, **124**, 1149 (2005).
9. J. S. Kor, H. Kang, S. W. Choi, and H. O. Kim, Cigarette smoking associated with premature facial wrinkling: image analysis of facial skin replicas, *Int. J. Dermatol.*, **41**, 21 (2002).
10. E. D. Son, J. Y. Lee, S. Lee, S. H. Lee, B. G. Lee, I. S. Chang, and J. H. Chung, Effects of topical phytoestrogen of ECM(extracellular matrix) protein synthesis in aged human skin *in vivo*, *한일피부과학회 poster* (2005).
11. J. Varani, R. L. Warner, M. Gharaee-Kermani, S. H. Phan, S. W. Kang, J. H. Chung, Z. Wang, S. C. Datta, G. J. Fisher, and J. J. Voorhee, Vitamin A antagonizes decreased cell growth and elevated collagen-degrading matrix metalloproteinases and stimulates collagen accumulation in naturally aged human skin, *J. Invest. Dermatol.*, **114**, 480 (2000).
12. C. Blane-Mira, J. Clemente, G. Jodas, G. Fernandez-Ballester, B. Fonsati, L. Gutierrez, E. Perez-Paya, and A. Ferrer-Montiel, A synthetic hexapeptide (argireline) with antiwrinkle activity, *Inter. J. Cosmetic Sci.*, **24**, 303 (2002).
13. A. Perrin, E. Bauza, C. Dal Farra, and N. Domloge, Stimulating effect of collagen-like peptide on the extracellular matrix of human skin: Histological studies, *Int. J. Tissue React.*, **97** (2004).
14. J. Varani, L. Schuger, M. K. Dame, C. Leonard, S. E. Fligiel, S. W. Kang, G. J. Fisher, and J. J. Voorhee, Reduced fibroblast interaction with intact collagen as a mechanism for depressed collagen synthesis in photo-damaged skin, *J. Invest. Dermatol.*, **122**, 1471 (2004).
15. K. Yano, K. Kaijiya, M. Ishiwata, Y. K. Hong, T. Miyakawa, and M. Denta, Ultraviolet B-induced skin angiogenesis is associated with a switch in the balance of vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 expression, *J. Invest. Dermatol.*, **122**, 201 (2004).
16. S. Hirakawa, S. Fujii, K. Kaijiya, K. Yano, and M. Detmar, Enhanced acute photosensitivity and chronic UVB-induced cutaneous photodamage in VEGF transgenic mice, *J.I.D. poster* (2004).
17. J. Y. Chen, Y. K. Seo, S. R. Kim, K. H. Lee, K. H. Kim, H. C. Cho, and J. H. Eun, Chung, Heat modulation of tropoelastin, fibrillin-1, and matrix metalloproteinase-12 in human skin *in vivo*, *J. Invest. Dermatol.*, **124**, 70 (2005).
18. V. Kanga, What's new in cosmetic R&D, *Happi*, (2004).
19. 조연호, 소대섭, 나노-바이오-정보 기술의 융합, 기술 동향보고서 (2003).