

## Research Trends on Compounds that Promote Melanin Production Related to Hair Graying

Moon-Moo Kim\*

Department of Applied Chemistry, Dong-Eui University, Busan 614-714, Korea

Received April 24, 2023 / Revised May 22, 2023 / Accepted May 23, 2023

Hair graying is the result of a malfunction in the signaling pathways that control melanogenesis, and it is activated by UV light, melanocyte-stimulating hormone (MSH), stem cell factor (SCF), Wnt, and endothelin-1 (ET-1). To prevent hair graying, synthetic and natural compounds can be used to stimulate melanogenesis effectively under the control of tyrosinase, tyrosine hydroxylase, tyrosinase-related protein-1 (TRP-1), TRP-2, and microphthalmia-associated transcription factor (MITF). This article describes a crucial strategy to resolve the problem of hair graying, as well as recent advances in the signaling pathway related to melanogenesis and hair graying. In particular, the article reviews potentially effective therapeutic agents that promote melanogenesis, such as antioxidants that modulate catalase, methionine sulfoxide reductase, and sirtuin 1 (SIRT1) activators including resveratrol, fisetin, quercetin, and ginsenoside. It also discusses vitiligo inhibitors, such as corticosteroids, calcineurin inhibitors, and palmitic acid methyl ester, as well as activators of telomerase expression and activity, including estrogen, androgen, progesterone, and dihydrotestosterone. Furthermore, it explores compounds that can inhibit hair graying, such as latanoprost, erlotinib, imatinib, tamoxifen, and levodopa. In conclusion, this article focuses on recent research trends on compounds that promote melanin production related to hair graying.

**Key words :** Aging, hair graying, IGF-1, melanogenesis, MITF

### 서 론

모든 인간은 연령이 증가함에 따라 여러 가지 노화와 관련된 표현형의 변화를 나타낸다. 노화의 표현형으로는 모발의 백발화, 주름형성, 근육퇴화, 눈의 백내장, 각종 퇴행성 질환, 당뇨 및 암 발생이 있다. 이러한 특징 중에서도 특히 모발의 백발화 과정은 인간이 노화됨에 따라 melanin을 생성하는 melanocyte 세포 수와 melanin 생성이 감소하여 진행된다[62]. 이러한 백발화의 근본적인 원인은 결국 세포노화로 귀결된다. 생명체의 기본단위인 세포는 외부환경과 내부의 유전적 요인에 의하여 세포가 분열함에 따라 세포 크기가 점차 증가하고 결국에는 세포분열이 정지된다. 따라서 생명체는 시간이 지남에 따라 각 조직 내에 이러한 노화된 세포 수가 축적되면서 백발화와 같은 노화의 표현형을 나타내게 된다[12]. 이전 연구에서 백발

화가 *Bcl2* 결핍으로 인하여 melanocyte 줄기세포의 세포자살이 진행되어 세포 수가 일정하게 유지되지 않고 감소하여 발생하거나 혹은 MITF 전사인자의 돌연변이로 인하여 melanin 생성이 감소하여 진행되는 것으로 증명되었다[74]. 한편, 최근 연구에서는 새로운 백발화의 원인으로 모발의 백발 과정에서 모낭(hair follicle) 속에 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>가 고농도로 축적되고 methionine sulfoxide reductase A (MSRA) 및 MSRБ의 효소활성이 감소한다는 것을 보고하였다[74]. 백발모에서는 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 의하여 tyrosinase의 아미노산 잔기 중 methionine이 methionine sulfoxide로 산화되면 tyrosinase의 효소활성이 상실되어 melanin 생성이 감소한다. 반면에 흑모에서는 MSRA와 MSRБ의 효소활성이 감소되지 않아 methionine이 methionine sulfoxide로 산화를 억제하여 tyrosinase 활성이 정상적으로 작동하여 melanin 생성을 촉진하여 백발화를 억제한다. 그러나 여전히 모발의 백발화 기전이 명확하게 해명되지도 않고 과학적인 백발화 예방제도 개발되지 않아 항노화 기전과 melanin 생성 기전의 공통분모를 찾으면 이 문제를 해결할 수 있는 실마리를 발견할 수 있으리라 사료된다. 그러므로 여기서 먼저 모발의 melanin 합성기전, 모발의 흑발화 신호 경로, 모발의 백발화 및 노화기전이 상세하게 기술하였다. 그 다음 이러한 기전들을 기반으로 모발 백발화와 관련된 melanin 생성을 촉진시키는 화합물에 대한 최근의

#### \*Corresponding author

Tel : +82-51-890-1511, Fax : +82-51-890-2620

E-mail : mmkim@deu.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

연구동향을 탐색하였다.

## 본 론

### 모발의 melanin 합성기전

Melanin은 eumelanin과 pheomelanin의 2종류가 있으며, 이들 색소의 존재 여부에 따라서 피부, 눈 및 모발의 색깔이 결정된다. Fig. 1에서 보는 바와 같이 Eumelanin은 tyrosine으로부터 5,6-dihydroxyindole (DHI) 및 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid (DHICA)가 합성된 다음 최종적으로 생성된다. 한편 pheomelanin은 cysteine 혹은 glutathione과 같은 아미노산이 3,4-dihydroxyphenylalanin (DOPA) quinone과 반응하여 형성되는 색소로 알칼리에 용해되며 질소(8-11%)와 황(9-12%)을 포함하며, 1,4-벤조티아진 단위체로 구성된 중합체이다[47]. Melanin 합성 기전에서 tyrosinase는 매우 중요한 역할을 하는 효소이다. Tyrosin은

먼저 tyrosinase와 DOPA-oxidase에 의하여 DOPA로 전환된 다음에 산화되어 dopaquinon으로 변형된다[63]. 그 다음 dopaquinon은 TRP-2에 의하여 DOPochrome에서 DHICA로 전환되고, TRP-1에 의하여 indole-5,6-quinone-carboxylic acid로 전환되어, 최종적으로 피부와 모발의 색을 결정하는 eumelanin으로 생성된다[69]. Melanin 생성 과정은 피부 상피와 모낭의 melanocyte에서 유사하나, 모낭에서 melanin 합성 과정은 모발 주기에 의존하여 진행된다. 모낭 melanocyte는 초기 성장기 동안 증식하고 중 후반 성장기 동안에는 성숙해지며 초기 퇴행기 동안 혹은 산화 스트레스에 의한 apoptosis를 겪는다[70]. 선행 연구에서 tyrosinase, TRP-1의 발현과 DOPA-oxidase 활성은 주로 성장기 동안 발견된다고 보고되어 있다[39]. 평균적으로 인간의 백발화 과정이 시작되기 이전에 10번의 평균적인 cycle을 가지고 이후에는 확실하게 melanogenesis 활성이 떨어져 백발화가 진행된다[60]. 특히 최근에 bone morphoge-

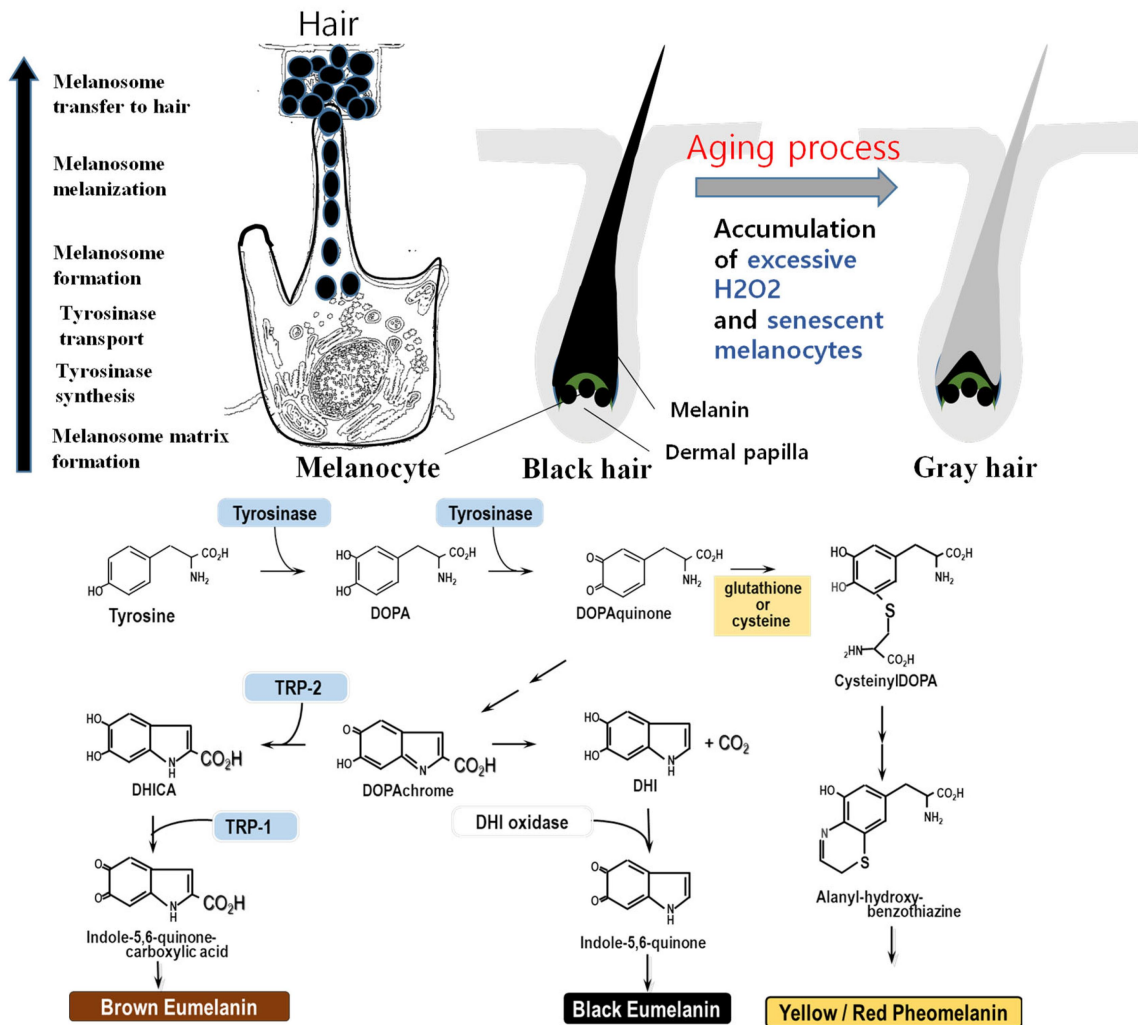


Fig. 1. Melanin synthesis and melanosome transport in melanocytes in black hair that turns gray hair with age by the accumulation of excessive  $H_2O_2$  and senescent melanocytes.

netic protein-4 (BMP-4)는 ERK를 인산화 시켜 p-ERK를 생성하고, 이는 MITF를 인산화하여 불활성화함으로써 melanin을 생성하는 효소를 암호화하는 유전자의 발현을 감소시키는 반면에, BMP-6는 p38을 인산화시켜 p-p38을 생성하고 그다음 MITF를 인산화하여 활성화함으로써 melanin을 생성하는 효소를 암호화하는 유전자의 발현을 촉진한다. 따라서 MITF는 인산화되는 부위에 따라 그 활성이 조절되어 melanin 합성을 촉진하기도 하고 억제하기도 한다[26].

### 모발의 백발화 과정

모발의 백발화 기전을 규명하기 위해서는 먼저 모발의 생성 주기와 더불어 melanin 생성 기전을 이해해야 한다. 모발의 생성 과정을 살펴보면 neural crest로부터 기원한 melanoblast는 hair follicle의 bulge 지역에 정착하여 모발을 만드는 줄기세포로 역할을 수행하여 모발 주기와 연관되어 melanocyte로 분화된다. 모발 주기는 크게 성장기(anagen), apoptosis 과정에 의하여 조절되는 퇴행기(catagen)와 활동이 거의 없는 휴지기(telogen)의 3단계로 구성된다. 생리학적이거나 노년성 백발화는 모발 melanocyte의 재생 능력이 감소하여 발생한다. Hair bulb (모구)는 40~45세까지 모낭의 outer root sheath (ORS) 저장소에 있는 melanocyte 증식이 평균적으로 7에서 15주기로 일어나고 그 이후에는 melanin 세포의 재생능력이 상실되어 백발화가 진행된다[58].

생쥐와 대부분의 다른 포유류의 성장기는 모든 모발이 일시적으로 성장하고 탈모하는 반면에, 인간에서는 각 모발에 있는 모낭은 이웃 모발과 독립적으로 성장하여 모낭 주기가 서로 다르다. 모발 기질에서 melanin 세포의 활성은 또한 melanin 생성과 성장기가 밀접하게 연관되어 조절되고 있다. 모구의 melanin 세포는 알려지지 않은 메커니즘에 의해 마지막으로 분화되고, 퇴화기의 초기에 사멸한다. 모낭 melanin 생성은 모발 성장 주기와 연관되어 불연속적으로 진행되나 피부 melanin 생성은 지속해 진행된다. 모발 주기에서 melanocyte는 성장기 동안 melanin 세포 증식, 성장기 동안 세포의 성숙 및 퇴화기 동안 세포 사멸사를 경험한다. 각 모발 주기는 적어도 처음 10주기 동안 온전한 모낭 색소 단위의 재구성과 관련이 있으며, 그 이후에는 개별 모낭의 색소 생성 능력이 노화와 관련하여 감소하여 흰 머리카락이 나타난다[23]. Fig. 1에서 보는 바와 같이, 이러한 백발화 과정은 노화된 모낭에서 색소를 형성하는 melanin 세포의 감소에 기인하여[10], 더 적은 수의 melanosome이 모간의 피질 케라티노사이트 세포로 전달되어 진행된다. 또한, melanosome 전달의 결함 혹은 tyrosinase 활성 감소에 의하여 백발화가 진행되기도 한다[57]. 그뿐만 아니라 melanocyte가 산화 스트레스 증가로 melanosome이 autophagolysosomes로 전환되어 분해되어

흰머리가 생긴다고 보고되어 있다[20].

### 모발의 흑발화 신호경로

Melanin 생성 원인은 여러 가지가 있는데, Fig. 2에서 보는 바와 같이 첫째로 피부가 자외선에 노출되면 MAPK kinase 중의 하나인 p-38이 활성화되고, 그다음 MITF가 활성화되어 핵 속으로 이동하여 melanin 생성에 관여하는 tyrosinase, TRP-1 및 TRP-2와 같은 유전자의 발현을 유발시킨다[31]. 둘째로, 임신 중에 뇌하수체에서  $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH)가 분비되면 혈류를 타고 이동하여 피부에 존재하는 melanocyte의 세포막에 존재하는 melanocortin 1 receptor (MC1R)와 결합하여 cyclic adenosine monophosphate (cAMP) / protein kinase A (PKA)를 활성화한다. 그다음에 cAMP response element-binding protein (CREB)을 인산화 하면 MITF와 상호작용하여 tyrosinase, TRP1, 및 TRP2의 promotor에 결합하여, 이들 유전자의 발현을 유발해 melanin 생성을 촉진시킨다[64]. 셋째로, stem cell factor (SCF)는 세포막의 c-kit에 결합하여 Ras를 활성화한 다음, Raf를 활성화하면 p38의 활성을 양성적으로 조절하여 MITF를 활성화시켜 melanin 생성 효소의 발현을 조절한다[76]. 넷째로, wnts는 frizzled 단백질과 결합하여  $\beta$ -catenin을 활성화시키고, 그다음 세포 속으로 이동하여 MITF 유전자 발현을 촉진한다[30, 51]. 마지막으로 산화질소(nitric oxide, NO)는 생체의 중요한 신호 분자로서 혈관내피세포에서 생성되어 혈관 이완을 매개할 뿐만 아니라, 염증을 유발하는 역할도 한다. 또한, 산화질소는 피부세포에서도 합성되고 있으며 피부재생, 홍반 생성 및 색소침착 등에 관여하고 있으며, endothelial NOS (eNOS), neuronal NOS (nNOS) 및 inducible NOS (iNOS)의 3종류의 효소에 의하여 합성된다[33, 54]. 이러한 산화질소는 melanocyte를 쉽게 투과하여 melanin의 생성을 유도한다고 보고되었다[45]. 이러한 melanin 합성에 관여하는 산화질소의 작용기전은 아직 확실하지는 않지만, guanylyl cyclase 및 cGMP dependent protein kinase (PKG)의 활성화를 통해 MITF의 인산화를 유도하여 melanin 합성을 촉진한다는 보고가 있다[34]. 그뿐만 아니라 최근 연구에서는 BMP-4와 BMP-6가 melanin 합성 기전에 관여한다는 보고가 있다[49]. Melanocyte에서 BMP-4는 MAPK/ERK 경로를 통하여 MITF저해에 의한 tyrosinase 발현 수준 감소를 유발하여 melanin 생성을 감소시키는 반면에, BMP-6는 MAPK를 활성화하고 그다음에 전사인자인 MITF를 활성화하여 tyrosinase 발현을 유도하여 melanin 생성을 촉진할 뿐만 아니라, Smad 경로를 통하여 melanin의 전달을 유발한다.

### 모발의 노화기전

백발화와 관련된 최근의 노화기전에 당뇨병과 관련 있

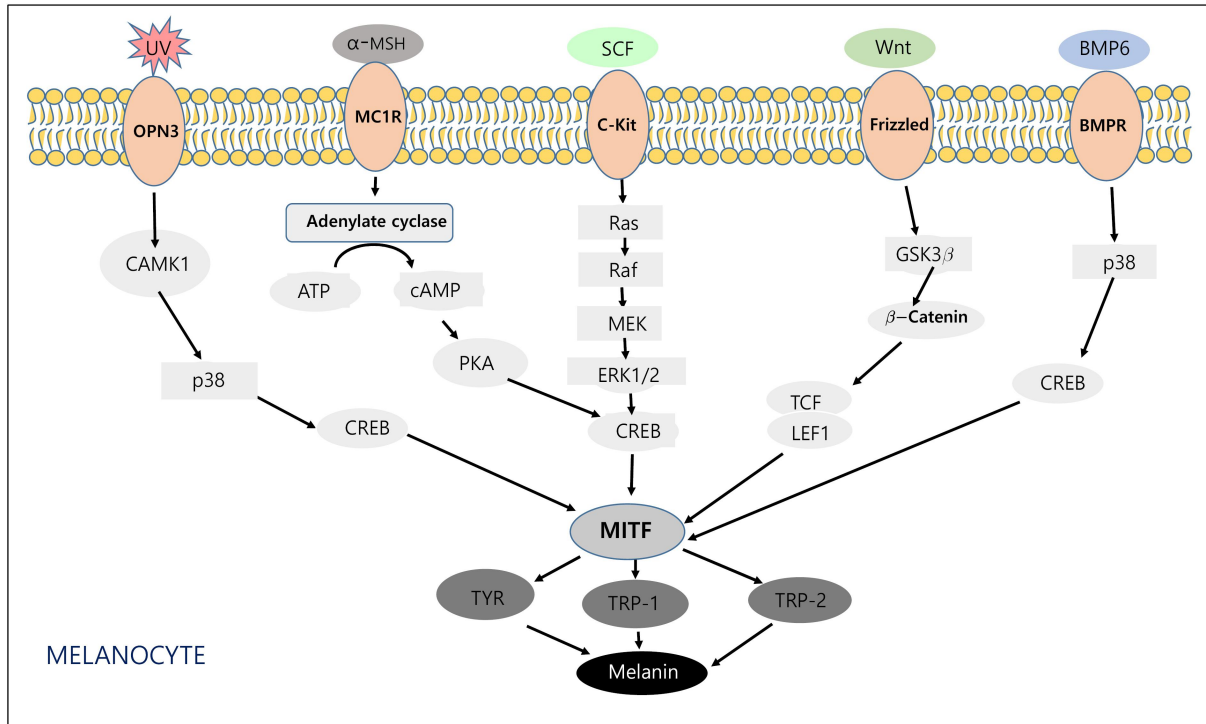


Fig. 2. Different signaling pathways of melanogenesis through the expressions of Tyrosinase, TRP-1 and TRP-2 via the modulation of MITF transcription factor by several stimuli.

는 insulin 및 insulin like growth factor-1 (IGF-1)은 수명 조절 호르몬으로 널리 알려져 있다. 이들 호르몬의 적절한 감소는 수명을 늘리지만 건강 수명(운동성, 성장, 생식 능력, 발달 등)은 오히려 악화한다. IGF-1이 감소한 상황에서 종양 억제 유전자인 phosphatase tensin homolog (PTEN)의 유전자에서 돌연변이가 일어나면 수명이 늘어나는 것으로 보고되었다[36]. 종양 억제 유전자인 PTEN 단백질의 기능 중 지질 탈 인산화 효소 활성화만 감소시키고 단백질 탈인산화 효소 활성화의 일부를 유지하면 전사인자인 FOXO의 활성화는 유지하지만, 항산화효소 발현을 조절하는 전사인자인 NRF2의 활성을 조절하여 수명을 연장한다[40, 72]. 한편, 이러한 IGF-1 신호 경로에서 AKT가 활성화되면 MITF를 인산화하고 이러한 p-MITF는 종양 억제인자인 p53의 promotor에 결합하여 p-53 유전자 발현을 촉진하여 세포 증식을 정지시켜 노화를 촉진한다[25]. 따라서, 이상의 노화기전이 모낭속에 존재하는 melanocyte에서 일어나면, 노화가 진행됨에 따라 melanin을 생성하는 melanocyte 수가 점차 감소하여 백발화가 진행되는 것으로 유추해 볼 수 있다.

**모발의 백발화 억제제**

최근에는 비타민 C, E와 같은 샴푸에 항산화제를 첨가하여 백발 억제 효능을 구현하고자 하였으나[71], 짧은 접촉 시간으로 인해 그 효능에 의문이 제기되었다. 셀레늄,

식물성 에스트로겐 및 melatonin은 매력적인 국소 노화 방지 화합물로 연구되고 있다[61]. 특히 재조합 인간 성장 호르몬은 모발 굵기, 성장, 심지어 모발을 검게 만드는 효능을 보여주었다[61]. 최근 노화방지제로 보고된 plastoquinone (SkQ)는 항산화제 효능을 가지며, 백모, 대머리, 망막병증, 백내장 등과 같은 노화 관련 변화를 억제하는 것으로 나타났다[52]. 따라서 SkQ는 노화 및 노화 관련 질병의 치료에 유망해 보인다. 한편 모낭 경로를 통한 약물 전달은 흥미롭고 새로운 개념으로 현재의 연구는 전달체로 모낭의 melanin, 유전자 및 단백질을 표적으로 하는 국소 리포솜에 초점을 맞추고 있다. melanin이 모낭으로 리포솜 전달되면 모낭이 검어지므로, 리포솜은 분자 요법 및 유전자 요법에서 모발 색상을 복원하기 위해 모낭을 선택적으로 표적화하는 데 사용할 수 있다[16].

**백발화 과정에서 항산제의 억제 효과**

특히 생체의 노화 과정에서 reactive oxygen species (ROS)는 생체분자의 산화를 유발하여 세포손상을 초래함으로써 노화 유발에 핵심적인 역할을 하고 있다. ROS는 주로 free radical로서 불안정하여 단백질, 지질, DNA 등 생체분자와 강한 산화반응을 하는데, 이러한 산화반응은 melanin 합성 과정에서도 나타난다. 합성된 melanin은 표피의 기저층에 존재하는 melanin 생성 세포인 melanocyte 내에 있는 melanosome에서 단계적 효소 반응에 의해 생성되며

자외선으로부터 피부를 보호하기 위하여 신체의 피부색을 결정짓는 중요한 색소이다[22]. 성장기 동안 모낭에서 melanin 생성이 활발하게 일어나는데, ROS는 tyrosine의 수산화 및 DOPA의 산화와 같은 산화 스트레스를 유발한다[41]. 다른 한편으로 모낭에 과산화수소가 축적되고 흰머리 모낭에서 Table 1에서 보는 바와 같이 catalase 및 MSRA 및 MSRB와 같은 항산화 효소의 발현이 감소함을 입증했는데, 이는 산화 촉진제가 백발화 과정을 가속할 수 있다는 것을 예측할 수 있다[68]. 최근의 연구에서는 spermidine이 MSRA 및 MSRB의 발현을 증가시켜 melanin 생성을 촉진하였다[24]. 이전연구에서 catalase와 superoxide dismutase 수준이 감소하면 모발 melanin 세포에서 과산화수소를 축적하여 melanin 세포 기능 장애와 사멸을 초래한다[48]. 또한 과산화 수소는 흰머리에서 mM 농도로 존재하는 반면에 catalase는 거의 없다는 것이 입증되었다[68]. 그러므로 항산화 효과의 결핍은 melanin 세포를 손상해 melanin 색소 침착을 감소시킬 수 있다. 이전연구에서는 쥐를 대상으로 한 실험에서 자외선이 모낭에 산화한 손상을 일으켜 머리를 희게 할 수 있음을 보여주었고, *Fuzhuan brick* 차는 백발화를 억제하였다[75]. 그뿐만 아니라 심리적 스트레스와 같은 정신적 요인도 산화스트레스를 증가시켜 백발화에 중요한 역할을 한다는 것을 보고하였다[44]. 또한 백발화 과정에서 혈청 내에 포함된 malonaldehyde 및 GSSG와 같은 산화 촉진제가 증가함을 입증했다[73]. 더욱이, 흰머리 모낭에서는 항산화 효소인 catalase 발현과 hydroxyl radical 소거 활성이 강하게 억제된다는 것이 밝혀졌다[11].

**백발화 과정에서 sirtuin의 억제 효과**

최근에는 유전자 조작과 같은 다양한 연구 방법을 이용해 수명을 연장하는 기술들이 고안되었다. 그중에서도 특

히 histone deacetylation 및 histone acetylation, FOXO 관련 IGF-1 신호경로, telomerase, p53, p21 및 p16 유전자 등의 조작에 의한 생물의 수명 연장이 가장 잘 알려져 있다[5, 9, 56]. 특히 종양 억제 인자인 p53은 세포주기에 관여하고 있는 p21을 조절하여 세포의 노화에도 밀접하게 관련된 것으로 보고되었다[66]. 특히 IGF-1이 증가하면 p53 단백질 발현에 영향을 미쳐 세포의 노화와 성장 촉진을 조절한다[46]. 단기간의 IGF-1 처리는 IGF1R의 활성을 촉진하여 PI3K/AKT 경로를 상향조절 하여 p53 단백질 발현을 억제하여 세포의 성장을 유발한다. 한편, 장기간 IGF-1을 처리하면 p53 단백질 발현을 증가시켜 세포의 노화를 유도할 뿐만 아니라 암 발생에도 영향을 미친다. 그뿐만 아니라, p53 단백질은 histone deacetylase 기능을 가진 SIRT1의 기질로도 사용되어 SIRT1 발현이 증가하면 장기간의 IGF-1 처리에도 불구하고 세포 노화를 억제한다는 연구 결과가 보고되었다[28]. 본 연구자는 CRISPR/Cas9 시스템을 이용한 SIRT1 유전자 녹아웃이 melanin 생성과 관련된 단백질 및 유전자 발현에 미치는 영향을 조사한 결과, SIRT1 유전자 녹아웃 세포는 SA-β-galactosidase 염색 수준이 증가하고, melanin 생성 및 과산화수소의 소거 활성 및 p38과 c-kit의 발현이 감소할 뿐만 아니라 MITF의 음성 조절을 통해 tyrosinase, tyrosine hydroxylase, TRP-1 및 TRP-2의 발현이 감소함을 보고하였다[20]. 또한 이 연구에서 SIRT1 유전자 녹아웃 세포는 FOXO1 및 keap1을 통해 catalase, MnSOD, MSRA 및 MSRB와 같은 항산화 단백질을 음성으로 조절되었으므로 SIRT1이 MITF와 FOXO1을 통한 melanin 생성에 긍정적인 역할을 한다는 것이 확인하였다. 그러므로 Table 1에서 보는 바와 같이 resveratrol, fisetin, quercetin, 및 ginsenoside Rc와 같은 SIRT 활성화제는 melanin 생성을 촉진할 가능성이 있다 [18, 19, 32, 37]. 한편, SIRT7 유전자 knockout으로 세포는

Table 1. Potential targets and candidate agents for the prevention of hair graying

Category	Targets	Agents	Ref.
Antioxidants	ROS	catalase, SOD, glutathione, MSRA, MSRB	[12, 25, 52, 79]
Histone deacetylase modulators	SIRT activator	resveratrol, fisetin quercetin, curcumin ginsenoside Rc	[19, 20, 35, 40]
Vitiligo inhibitors	Melanogenesis	palmitic acid methyl ester psoralen, thymoquinone withaferin-A	[2, 4, 22, 60]
Telomerase activators	Telomerase	estrogen, androgen, progesterone, dihydrotestosterone	[18, 73]
Hair dyes	Hair	p-phenyldiamine, p-toluenediamine, resorcinol, m-aminophenol, 2,5-diaminotoluene sulfate, ayurvedic herbs	[11, 21, 57, 62]
Activators of melanogenesis	Tyrosinase kinase receptor Anti-inflammation	latanoprost, erlotinib, imatinib, tamoxifen, levodopa halidomide, adalimumab, cyclosporin, cisplatinum	[3, 38, 71, 77]

흑색종 세포에서 melanin 생성을 증가시키는 것으로 밝혀졌으며, 아울러 melanin 생성 유전자 및 단백질(MITF, TRP1, TRP-2, TYR, TH)의 발현 수준이 정상 세포에 비해 증가하여 SIRT7은 melanin 생성을 조절하는 데 필수적인 역할을 한다는 것이 보고되었다[50]. 향후 melanogenesis 기전에 있어 SIRT의 역할을 규명하기 위한 더욱 깊이 있는 연구가 필요하다고 사료된다.

#### 백발화 과정에서 백반증 억제제의 효과

백반증은 melanin을 생성하는 melanocyte를 표적으로 하는 피부의 자가면역 질환으로 피부에 흰색 반점을 생성한다. 백반증은 가역적인 증세로 처음에 피부에 존재하는 melanocyte가 파괴되어 유발되나 모낭에 있는 melanocyte의 줄기세포가 분화하여 활발하게 증식하면 백반증이 사라지게 된다. 과거에는 백반증 치료법에는 소풍이나 소변, 코끼리 배설물, 코브라 뱀 뼈, 국소 산, 비소를 포함한 중금속을 함유하는 허브 식물 약재를 도포 후 태양에 노출하였다. 현재에는 국소 corticosteroids 및 CO<sub>2</sub> 레이저와 더불어 calcineurin 억제제는 melanin 침착을 억제하여 백반증을 치료하는 데 유용하게 사용되고 있다[29, 42]. 그뿐만 아니라, 천연물 중에는 palmitic acid methyl ester의 화합물은 tyrosinase, MITF, TRP-1의 단백질의 발현을 유도하여 melanin 생성을 촉진하였고[21], psoralen은 melanogenesis를 유발했다[4]. Thymoquinone은 도마뱀의 흑색 종 세포에서 melanin 생성을 촉진하였으며[2], withaferin-A는 농도에 비례하여 melanin 생성을 촉진했다[55]. 최근에는 특히, 백반증 환자의 melanocyte를 연구한 결과 대사 부산물로 높은 수준의 과산화수소를 생성하고 있다는 것을 밝혀내어, 과산화수소를 산소와 물로 분해하는 catalase를 사용하면 백반증 환자의 melanin 세포의 증식을 촉진하는 데 도움을 줄 수 있다고 보고하였다[1].

#### 백발화 과정에서 telomere 길이와 telomerase 활성화제의 효과

모낭은 노화 방지 기전으로 효과적인 항산화제, 그중 melanin과 melatonin을 함유하고[13], ROS 소거 및 DNA 복구의 합성효소를 포함한다. 그뿐만 아니라, 산화 손상 반응에 대한 항산화 효소를 발현하는 전사인자인 NRF2 활성을 조절한다[53]. 또한, 모낭에서는 성장기 동안에 현저한 telomerase 활성을 나타내어 telomere를 연장하는 역전사효소에 의하여 상피세포의 놀라운 재생 능력 및 상피세포의 telomere의 감소로 인한 노화에 대항하는 기전을 가지고 있다[6, 38]. 포유류 telomere는 염색체 말단을 보호하기 위하여 수만 번 반복된 TTAGGG 단위체와 이를 보호하는 결합 단백질로 구성되어 있다[7]. Telomere 길이를 측정하는 대부분의 방법은 23개 인간 염색체의 p 및 q 암에 있는 92개의 telomere 길이를 평균해서 측정한다[27].

체세포가 분열함에 따라 telomere는 점진적으로 짧아지고, 결국에는 비가역적으로 더 이상 세포분열이 불가능하여 세포노화가 진행되어, 생체 내 각 조직과 기관이 노화하게 된다[59]. Telomerase는 염색체 말단에 telomere를 다시 확장하는 역전사 효소로 포유동물에서, 체세포의 telomerase 활성은 몸 크기와 반비례하는 경향이 있고, telomere 길이는 수명과 반비례한다[15, 59]. Telomere는 손상에 과민하게 반응하여 수복이 잘되지 않아, 세포가 활성 산소와 자외선에 노출되면 DNA 손상이 유발되어 telomere 길이가 줄어든다[43]. Telomerase가 결핍된 모델 쥐는 노화를 유발할 정도의 짧은 telomere를 생성하여 모발의 줄기세포가 모낭으로 이동 불가능하고, 탈모와 모발이 백발화하는 현상을 동반하고 상처 치유 및 조직 재생능력이 줄어든다[8]. 반대로 telomerase 유전자 발현을 유도하여 활성을 회복시키면, 모발의 줄기세포가 모낭으로 이동하고, 손상된 모발 성장과 상처치유 기능이 회복된다[14]. 그뿐만 아니라, telomerase 유전자 발현은 estrogen, androgen, progesterone, dihydrotestosterone과 같은 호르몬에 의하여 조절되어 모발의 성장과 백발화에 영향을 줄 수 있으므로[17, 67], telomerase 활성을 조절할 수 있는 약물을 개발하면 모발의 백발화를 예방할 수 있으리라 기대된다.

#### 기타 백발화 예방제

기타 백발화 예방을 위하여 이용할 수 있는 약물로는 melanin 생성 촉진제(latanoprost, erlotinib, imatinib, tamoxifen, 혹은 levodopa)가 보고되고 있다. 백발을 흑모로 회복시키는 약물은 염증을 억제하는 특정 약물에 의해 유발되거나 melanin 생성의 자극에 의하여 일어나기도 한다. 모발 백발화 억제 항염증 약물로는 halidomide, adalimumab, cyclosporin, cisplatinum, 및 interferon- $\alpha$  등이 보고되고 있다[3, 35, 71]. Melanin 합성 촉진제로 알려진 물질로는 melanin 자극 호르몬인  $\alpha$ -MSH, 3-isobutyl-1-methylxanthine [24], imatinib [65]와 같은 tyrosine kinase 억제제도 모발의 흑모 과정에 관여하고 있다고 추정되고 있으나, 아직 상세한 기전에 대하여 밝혀지지 않았다. 이러한 작용기전을 상세히 해명하면, 신규 흑모제의 개발이 가능하다고 사료된다. 마지막으로, 바나나 껍질이 대기 중에 장시간 노출되면 산소에 의하여 산화반응이 진행되어 검은색으로 변화되는데, 이는 tyrosinase 효소에 의하여 tyrosin이 melanin으로 전환된 것이다. 그러므로 바나나 껍질을 함유한 샴푸를 매일 사용하면 서서히 모발 색깔이 어둡게 변한다. 최근의 백발방지제의 유효성분은 주로 식물, 동물 성분의 추출물 또는 동물의 생체 활동에 관여하는 성분으로 사람이 체감할 수 있는 효과를 발휘하지 못하고 있는 실정이다. 따라서 백발 방지 및 흑모 유발 촉진 효과가 탁월한 약효제의 개발 및 발굴이 절실히 요망되고 있다.

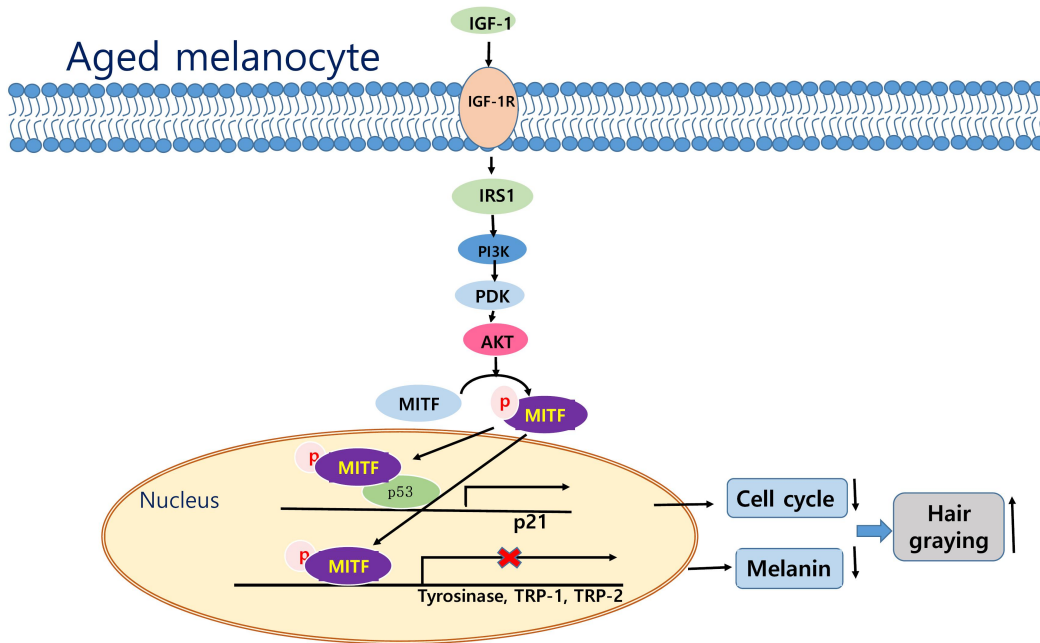


Fig. 3. IGF-1 signaling pathway related to MITF transcription factor modulating the expressions of tyrosinase, TRP-1 and TRP-2 in melanogenesis.

**결론**

모발의 백발화를 억제하기 위해서는 먼저 모발의 melanin 합성기전, 모발의 흑발화 신호경로, 모발의 백발화 및 노화기전이 상세하게 규명되어야 한다. 그다음 이러한 기전들을 기반으로 항노화 물질을 연구하여 해결책을 찾는 것이 바람직한 접근방법이다. 여기서는 백발화를 억제하는 과정에서 catalase, MSRA 및 MSRB와 같은 항산화 효소, SIRT와 같은 histone deacetylase, 백반증 억제제, telomere 길이와 telomerase의 중요성을 기술하였다. 뿐만 아니라, melanin 생성 촉진제, 모발 백발화 억제 항염증 약물, tyrosine kinase 억제제 및 바나나 껍질을 소개하였다. 최신 노화 기전에서는 IGF-1 신호경로, telomere 길이의 단축으로 세포노화 및 SIRT 신호경로가 핵심적인 역할을 하고있다. 이러한 경로 중에서도, Fig. 3에서 보는 바와 같이 저자는 IGF-1 신호경로에서 melanogenesis를 조절하는 주요 전사 인자인 MITF가 관여하여 melanin 생성과 세포증식을 조절하여 모발의 백발화에 관여한다는 모발의 백발화 모델을 제시하며, 이를 바탕으로 한 항 노화 물질 중에서 백발화를 예방 할 수 있는 약효제를 발굴하고 그 기전을 해명함으로써 항노화 및 백발화 예방제의 개발 분야에서 선도적으로 나아갈 수 있으리라 기대된다.

**감사의 글**

이 논문은 2022학년도 동의대학교 연구년 지원에 의하

여 연구되었음. 그리고 이 논문은 2023년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(No. 2017R1D1A3B06028000).

**The Conflict of Interest Statement**

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

**References**

1. Ali, M. H. and Awad, M. M. 2021. The effect of oxidative stress on vitiligo patients. *Indian J. Forensic Med. Toxicol.* **15**, 1848-1852.
2. Ambati, R. R. and Ramadan, M. F. 2021. Nigella sativa seed extracts in functional foods and nutraceutical applications, pp.501-520. In: Ramadan, M.F. (eds), *Black cumin (Nigella sativa) seeds: Chemistry, Technology, Functionality, and Applications*. Springer Nature: AG, Switzerland.
3. Anastassakis, K. 2022. The effects of aging on the hair follicle, pp. 83-94. In: Anastassakis, K. (eds.), *Androgenetic Alopecia From A to Z*. Springer Nature: AG, Switzerland.
4. Aravinda Kumar, B. 2021. Dermatological pharmacology, pp. 1129-1148. In: Paul, A., Anandabaskar, N., Mathaiyan, J. and Raj, G. M. (eds.), *Introduction to Basics of Pharmacology and Toxicology*. Springer Nature: AG, Switzerland.
5. Argüelles, S., Guerrero-Castilla, A., Cano, M., Muñoz, M. F. and Ayala, A. 2019. Advantages and disadvantages of apoptosis in the aging process. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1443**,

- 20-33.
6. Aviv, A. and Shay, J. W. 2018. Reflections on telomere dynamics and ageing-related diseases in humans. *Philos. Trans R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* **373**, 20160436.
  7. Blackburn, E. H. 2005. Telomeres and telomerase: their mechanisms of action and the effects of altering their functions. *FEBS Lett.* **579**, 859-862.
  8. Buckingham, E. M. and Klingelhutz, A. J. 2011. The role of telomeres in the ageing of human skin. *Exp. Dermatol.* **20**, 297-302.
  9. Chandrasekaran, A., Idelchik, M. D. P. S. and Melendez, J. A. 2017. Redox control of senescence and age-related disease. *Redox Biol.* **11**, 91-102.
  10. Commo, S., Gaillard, O. and Bernard, B. A. 2004. Human hair greying is linked to a specific depletion of hair follicle melanocytes affecting both the bulb and the outer root sheath. *Br. J. Dermatol.* **150**, 435-443.
  11. Dai, D. M., He, Y., Guan, Q., Fan, Z. X., Zhu, Y., Wang, J., Wu, S., Chen, J., Le, D. and Hu, Z. Q. 2023. Modeling human gray hair by irradiation as a valuable tool to study aspects of tissue aging. *GeroScience* **45**, 1215-1230.
  12. Feuerer, L., Lamm, S., Henz, I., Kappelmann-Fenzl, M., Haferkamp, S., Meierjohann, S., Hellerbrand, C., Kuphal, S. and Bosserhoff, A. K. 2019. Role of melanoma inhibitory activity in melanocyte senescence. *Pigment Cell Melanoma Res.* **32**, 777-791.
  13. Fischer, T. W., Slominski, A., Tobin, D. J. and Paus, R. 2008. Melatonin and the hair follicle. *J. Pineal Res.* **44**, 1-15.
  14. Flores, I., Cayuela, M. L. and Blasco, M. A. 2005. Effects of telomerase and telomere length on epidermal stem cell behavior. *Science* **309**, 1253-1256.
  15. Gomes, N. M., Ryder, O. A., Houck, M. L., Charter, S. J., Walker, W., Forsyth, N. R., Austad, S. N., Venditti, C., Pagel, M. and Shay, J. W. 2011. Comparative biology of mammalian telomeres: hypotheses on ancestral states and the roles of telomeres in longevity determination. *Aging Cell* **10**, 761-768.
  16. Guryanov, I., Naumenko, E. and Fakhrullin, R. 2022. Hair surface engineering: Combining nanoarchitectonics with hair topical and beauty formulations. *Appl. Surf. Sci. Adv.* **7**, 100188.
  17. Heilmann-Heimbach, S., Hochfeld, L. M., Henne, S. K. and Nöthen, M. M. 2020. Hormonal regulation in male androgenetic alopecia – Sex hormones and beyond: Evidence from recent genetic studies. *Exp. Dermatol.* **29**, 814-827.
  18. Huang, Q., Su, H., Qi, B., Wang, Y., Yan, K., Wang, X., Li, X. and Zhao, D. 2021. A SIRT1 activator, ginsenoside Rc, promotes energy metabolism in cardiomyocytes and neurons. *J. Am. Chem. Soc.* **143**, 1416-1427.
  19. Iside, C., Scafuro, M., Nebbioso, A. and Altucci, L. 2020. SIRT1 activation by natural phytochemicals: an overview. *Front. Pharmacol.* **11**, 1225.
  20. Jeon, S. and Kim, M. M. 2021. The down-regulation of melanogenesis via MITF and FOXO1 signaling pathways in SIRT1 knockout cells using CRISPR/Cas9 system. *J. Biotechnol.* **342**, 114-127.
  21. Jeon, S., Kim, N. H., Koo, B. S., Kim, J. Y. and Lee, A. Y. 2009. Lotus (*Nelumbo nucifera*) flower essential oil increased melanogenesis in normal human melanocytes. *Exp. Mol. Med.* **41**, 517-524.
  22. Jiang, S., Liao, Z. K., Jia, H. Y., Liu, X. M., Wan, J. and Lei, T. C. 2021. The regional distribution of melanosomes in the epidermis affords a localized intensive photoprotection for basal keratinocyte stem cells. *J. Dermatol. Sci.* **103**, 130-134.
  23. Jo, S. K., Lee, J. Y., Lee, Y., Kim, C. D., Lee, J. H. and Lee, Y. H. 2018. Three streams for the mechanism of hair graying. *Ann. Dermatol.* **30**, 397-401.
  24. Kang, S. H. and Kim, M. M. 2021. Spermidine promotes melanin production through a MITF signaling pathway. *Cell Biochem. Funct.* **39**, 536-545.
  25. Ko, H. and Kim, M. M. 2019. TP53 tumor-suppressor gene plays a key role in IGF1 signaling pathway related to the aging of human melanocytes. *Anticancer Res.* **39**, 2447-2451.
  26. Kwon, E. J. and Kim, M. M. 2017. Agmatine modulates melanogenesis via MITF signaling pathway. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **49**, 124-130.
  27. Lai, T. P., Zhang, N., Noh, J., Mender, I., Tedone, E., Huang, E., Wright, W. E., Danuser, G. and Shay, J. W. 2017. A method for measuring the distribution of the shortest telomeres in cells and tissues. *Nat. Commun.* **8**, 1-14.
  28. Lee, G. Y., Sohn, J. and Lee, S. J. V. 2021. Combinatorial approach using *Caenorhabditis elegans* and mammalian systems for aging research. *Mol. Cells* **44**, 425-432.
  29. Lee, S. H., Cho, M., Han, Y. J., Woo, Y. R., Cho, S. H., Lee, J. D. and Kim, H. S. 2022. Laser-induced mottled hypopigmentation successfully treated with a combined regimen of topical calcineurin inhibitors and fractional CO2 laser. *Dermatol. Sinica* **40**, 50.
  30. Lu, Y., Tonissen, K. F. and Di Trapani, G. 2021. Modulating skin colour: role of the thioredoxin and glutathione systems in regulating melanogenesis. *Biosci. Rep.* **41**, 20210417.
  31. Maddaleno, A. S., Camargo, J., Mitjans, M. and Vinardell, M. P. 2021. Melanogenesis and melasma treatment. *Cosmetics* **8**, 82.
  32. Madeo, F., Carmona-Gutierrez, D., Hofer, S. J. and Kroemer, G. 2019. Caloric restriction mimetics against age-associated disease: targets, mechanisms, and therapeutic potential. *Cell Metabol.* **29**, 592-610.
  33. Man, M. Q., Wakefield, J. S., Mauro, T. M. and Elias, P. M. 2022. Regulatory role of nitric oxide in cutaneous inflammation. *Inflammation* **45**, 949-964.
  34. Man, M. Q., Wakefield, J. S., Mauro, T. M. and Elias, P. M. 2022. Role of nitric oxide in regulating epidermal permeability barrier function. *Exp. Dermatol.* **31**, 290-298.
  35. Megna, M., Fabbrocini, G., Marasca, C. and Monfrecola, G. 2016. Photodynamic therapy and skin appendage dis-



- orders: a review. *Skin Appendage Disord.* **2**, 166-176.
36. Meng, F., Li, J., Rao, Y., Wang, W. and Fu, Y. 2018. Gengnianchun extends the lifespan of *Caenorhabditis elegans* via the insulin/IGF-1 signaling pathway. *Oxid. Med. Cell Longev.* **2018**, 4740739.
  37. Molagoda, I. M. N., Karunarathne, W. A. H. M., Park, S. R., Choi, Y. H., Park, E. K., Jin, C. Y., Yu, H., Jo, W. S., Lee, K. T. and Kim, G. Y. 2020. GSK-3 $\beta$ -targeting fisetin promotes melanogenesis in B16F10 melanoma cells and zebrafish larvae through  $\beta$ -catenin activation. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, 312.
  38. Nagpal, N. and Agarwal, S. 2020. Telomerase RNA processing: Implications for human health and disease. *Stem Cells* **38**, 1532-1543.
  39. O'Sullivan, J. D., Nicu, C., Picard, M., Chéret, J., Bedogni, B., Tobin, D. J. and Paus, R. 2021. The biology of human hair greying. *Biol. Rev.* **96**, 107-128.
  40. Park, H. E. H., Hwang, W., Ham, S., Kim, E., Altintas, O., Park, S., Son, H. G., Lee, Y., Lee, D. and Heo, W. D. 2021. A PTEN variant uncouples longevity from impaired fitness in *Caenorhabditis elegans* with reduced insulin/IGF-1 signaling. *Nat. Commun.* **12**, 1-15.
  41. Permatasari, N., Suwarno, A. R., Athallah, A. A., Balga, A. I. and Baihaki, A. S. 2022. Human hair follicular stem cell (HHFSC) in human hair follicular aging. *Syntax Literate; J. Ilmiah Indonesia* **7**, 3947-3953.
  42. Prihatsari, F., Hidayati, H. B., Damayanti, D. and Budisulistyo, T. 2021. Hypopigmentation and subcutaneous fat atrophy associated with corticosteroid injection: a case report. *Anaesth. Pain Intensive Care* **25**, 807-811.
  43. Rochette, P. J. and Brash, D. E. 2010. Human telomeres are hypersensitive to UV-induced DNA Damage and refractory to repair. *PLoS Genet.* **6**, e1000926.
  44. Rosenberg, A. M., Rausser, S., Ren, J., Mosharov, E. V., Sturm, G., Ogden, R. T., Patel, P., Soni, R. K., Lacefield, C. and Tobin, D. J. 2021. Quantitative mapping of human hair greying and reversal in relation to life stress. *Elife* **10**, e67437.
  45. Saitoh, Y., Tanaka, A. and Hyodo, S. 2021. Protective effects of polyvinylpyrrolidone-wrapped fullerene against nitric oxide/peroxynitrite-induced cellular injury in human skin keratinocytes. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **21**, 4579-4585.
  46. Salminen, A., Kaarniranta, K. and Kauppinen, A. 2021. Insulin/IGF-1 signaling promotes immunosuppression via the STAT3 pathway: impact on the aging process and age-related diseases. *Inflamm. Res.* **70**, 1043-1061.
  47. Shosuke, I. and Kazumasa, W. 2003. Quantitative analysis of eumelanin and pheomelanin in humans, mice, and other animals: a comparative review. *Pigment Cell Res.* **16**, 523-531.
  48. Seiberg, M. 2013. Age-induced hair greying—the multiple effects of oxidative stress. *Int. J. Cosmet. Sci.* **35**, 532-538.
  48. Serre, C., Busuttill, V. and Botto, J. M. 2018. Intrinsic and extrinsic regulation of human skin melanogenesis and pigmentation. *Int. J. Cosmet. Sci.* **40**, 328-347.
  50. Siddiqui, M. F. and Kim, M. M. 2021. SIRT7 gene knockout using CRISPR/Cas9 system enhances melanin production in the melanoma cells. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* **1867**, 166219.
  51. Silva, P. T. and Atukorallaya, D. S. 2022. Inhibition of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway on melanogenesis—insights from Zebrafish (*Danio rerio*). *FASEB J.* **36**, S1.
  52. Singh, R., Madke, B., Bansod, S. and Yadav, N. 2021. Premature graying of hair: A concise review. *Cosmoderma* **1**, 1-6.
  53. Slominski, A. T., Hardeland, R., Zmijewski, M. A., Slominski, R. M., Reiter, R. J. and Paus, R. 2018. Melatonin: A cutaneous perspective on its production, metabolism, and functions. *J. Invest. Dermatol.* **138**, 490-499.
  54. Subedi, L., Gaire, B. P., Kim, S. Y. and Parveen, A. 2021. Nitric oxide as a target for phytochemicals in anti-neuro-inflammatory prevention therapy. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 4771.
  55. Sultana, T., Okla, M. K., Ahmed, M., Akhtar, N., Al-Hashimi, A., Abdelgawad, H. and Haq, I. U. 2021. Withaferin A: From ancient remedy to potential drug candidate. *Molecules* **26**, 7696.
  56. Taormina, G. and Mirisola, M. G. 2015. Longevity: epigenetic and biomolecular aspects. *Biomol. Concepts* **6**, 105-117.
  57. Tobin, D. J. 2009. Aging of the hair follicle pigmentation system. *Int. J. Trichology* **1**, 83-93.
  58. Tobin, D. J. and Paus, R. 2001. Graying: gerontobiology of the hair follicle pigmentary unit. *Exp. Gerontol.* **36**, 29-54.
  59. Van Deursen, J. M. 2014. The role of senescent cells in ageing. *Nature* **509**, 439-446.
  60. Van Neste, D. and Tobin, D. J. 2004. Hair cycle and hair pigmentation: dynamic interactions and changes associated with aging. *Micron* **35**, 193-200.
  61. Vedamurthy, M. 2006. Antiaging therapies. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* **72**, 183-186.
  62. Victorelli, S., Lagnado, A., Halim, J., Moore, W., Talbot, D., Barrett, K., Chapman, J., Birch, J., Ogrodnik, M. and Meves, A. 2019. Senescent human melanocytes drive skin ageing via paracrine telomere dysfunction. *EMBO J.* **38**, e101982.
  63. Videira, I. F. d. S., Moura, D. F. L. and Magina, S. 2013. Mechanisms regulating melanogenesis. *An. Bras. Dermatol.* **88**, 76-83.
  64. Wan, P., Hu, Y. and He, L. 2011. Regulation of melanocyte pivotal transcription factor MITF by some other transcription factors. *Mol. Cell. Biochem.* **354**, 241-246.
  65. Wang, K. Y., Chi, J. and Saif, M. W. 2021. Imatinib induced hypopigmentation and neutropenia in a patient with gastric gastrointestinal stromal tumor. *Arch. Med. Case Rep.* **4**, 1-5.
  66. Wang, Y. and Shi, J. 2021. P53 and DNA methylation in the aging Process. *J. Behav. Brain Sci.* **11**, 83-95.
  67. Williams, R., Pawlus, A. D. and Thornton, M. J. 2020. Getting under the skin of hair aging: the impact of the

- hair follicle environment. *Exp. Dermatol.* **29**, 588-597.
68. Wood, J. M., Decker, H., Hartmann, H., Chavan, B., Rokos, H., Spencer, J., Hasse, S., Thornton, M. J., Shalhaf, M. and Paus, R. 2009. Senile hair graying: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-mediated oxidative stress affects human hair color by blunting methionine sulfoxide repair. *FASEB J.* **23**, 2065-2075.
69. Xie, W., Pakdel, E., Liang, Y., Kim, Y. J., Liu, D., Sun, L. and Wang, X. 2019. Natural eumelanin and its derivatives as multifunctional materials for bioinspired applications: A review. *Biomacromolecules* **20**, 4312-4331.
70. Xuan, Y., Yang, Y., Xiang, L. and Zhang, C. 2022. The role of oxidative stress in the pathogenesis of vitiligo: A culprit for melanocyte death. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2022**, 8498472.
71. Yale, K., Juhasz, M. and Mesinkovska, N. A. 2020. Medication-induced repigmentation of gray hair: a systematic review. *Skin Appendage Disord.* **6**, 1-10.
72. Yan, Y. and Huang, H. 2019. Interplay among PI3K/AKT, PTEN/FOXO and AR signaling in prostate cancer. pp. 319-331. In: Scott M. D., Donald J. T. (eds), *Prostate Cancer. Springer Nature: AG, Switzerland.*
73. Zeeshan, M., Sonthalia, S., Yadav, P., Gupta, P., Agrawal, M., Bhatia, J., Jha, A. K. and Roy, P. K. 2022. Do oxidative stress and melanin accumulation contribute to the pathogenesis of idiopathic guttate hypomelanosis: A prospective case-control study. *J. Cosmet. Dermatol.* **21**, 1154-1162.
74. Zhang, J., Mou, Y., Gong, H., Chen, H. and Xiao, H. 2021. Microphthalmia-associated transcription factor in senescence and age-related diseases. *Gerontology* **67**, 708-717.
75. Zhao, P., Park, N., Alam, M. and Lee, S. 2022. Fuzhuan brick Tea boosts melanogenesis and prevents hair graying through reduction of oxidative stress via NRF2-HO-1 signaling. *Antioxidants* **11**, 599.
76. Zhou, S., Zeng, H., Huang, J., Lei, L., Tong, X., Li, S., Zhou, Y., Guo, H., Khan, M. and Luo, L. 2021. Epigenetic regulation of melanogenesis. *Ageing Res. Rev.* **69**, 101349.

## 초록 : 모발 백발화와 관련된 melanin 생성을 촉진시키는 화합물의 연구동향

김문무\*

(동의대학교 응용화학과)

백발화는 자외선, melanin 세포 자극 호르몬( $\alpha$ -MSH), 줄기 세포 인자 성장인자(SCF), Wnt 및 endothelin-1 (ET-1)에 의하여 활성화되는 melanogenesis를 조절하는 신호 전달 경로가 제대로 작동하지 못하여 나타난 결과이다. 백발화를 예방하기 위하여, tyrosinase, tyrosine hydroxylase, tyrosinase-related protein (TRP)-1, TRP-2 및 microphthalmia-associated transcription factor (MITF)에 의하여 조절되는 melanogenesis를 자극하는 효과적인 합성 및 천연 화합물이 있다. 이러한 화합물은 백발화 예방을 위한 잠재성을 지니고 있다. 이 기사는 melanogenesis와 백발화와 관련된 신호 전달 경로에서 최근의 진전뿐만 아니라 백발화의 문제를 해결하기 위한 핵심적인 전략에 대해 기술한다. 특히, 이 글에서는 catalase 및 methionine sulfoxide reductase를 조절하는 항산화제, resveratrol, fisetin, quercetin 및 ginsenoside와 같은 sirtuin (SIRT) 1 activator와 같은 melanin 생성을 촉진하는 잠재적으로 효과적인 치료제에 대하여 설명한다. 또한 estrogen, androgen, progesterone 및 dihydrotestosterone를 포함하는 telomerase 발현 및 activator 뿐만 아니라, corticosteroids, calcineurin restrainer 및 palmitic acid methyl ester와 같은 백발증 억제제에 대하여 논의한다. 더불어 latanoprost, erlotinib, imatinib, tamoxifen, 및 levodopa와 같은 백발화를 억제할 수 있는 화합물에 대해서도 탐구한다. 결론적으로 이 기사는 모발 백발화와 관련된 melanin 생성을 촉진시키는 화합물에 대한 최근의 연구동향을 고찰한다.