

## 녹차의 피부보호효과

이 병 곤<sup>†</sup>

태평양기술연구원 피부과학연구소  
(2005년 12월 11일 접수, 2005년 12월 13일 채택)

### Skin Care Effects of Green Tea

Byeong Gon Lee<sup>†</sup>

Skin Research Institute, AmorePacific R&D Center, 314-1, Bora-ri, Giheung-eup, Yongin-si, Gyeonggi-do 449-729, Korea  
(Received December 11, 2005; Accepted December 13, 2005)

**요약:** 차(*Camellia sinensis*)는 세계적으로 애용되는 음료이다. 그 중, 아시아권에서 주로 소비되는 녹차는 다양한 생리활성을 가지고 있어 화장품, 기능성식품을 위한 기능성 소재로서 선호되고 있다. 녹차의 피부에 대한 활성은 세포보호에서부터 피부 기질 단백질의 합성까지 다양하게 나타난다. 녹차 폴리페놀(green tea polyphenols; GTPs)은 활성을 나타내는 주성분으로서 항산화 활성 이외에 항암, 항염증, 피부면역능 저하방지활성 등을 보이며, 세포내 신호전달 경로에도 관여한다. GTPs는 표피각질형성세포에서 자외선 조사에 의한 산화 스트레스를 감소시키고, 그에 따르는 mitogen-activated protein kinase (MAPK) 신호전달과 세포 사멸을 억제한다. 또한, 같은 세포에서 tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ )나 다른 화학물질에 의해 cyclooxygenase-2 (COX-2), interleukin-8 (IL-8) 및 vascular endothelial growth factor (VEGF) 같은 염증매개물질이 유발되는 것을 막아준다. 또한, GTPs는 동물실험에서 화학물질이나 자외선에 의한 피부암의 발생도 억제하는데, 경구투여 외에 경피투여로도 효과가 있었다. 피부보호작용 이외에도 GTPs는 각질형성세포의 분화촉진, 노화된 피부세포의 증식능 회복, 피부기질단백질의 분해억제 등의 기능이 있으며, 피부세포에서의 기질단백질 생합성을 직접적으로 촉진하기도 한다. 녹차성분이 보이는 이러한 피부에 대한 활성은, 제형 측면에서의 연구가 진행되어 감에 따라 보다 효과적인 피부를 위한 소재로서의 사용 가능성을 더욱 높여주고 있다.

**Abstract:** Tea (*Camellia sinensis*) is a popular beverage consumed worldwide. Since green tea, mainly consumed in Asia, has various biological activities, green tea components became one of the most favorite candidates as a functional materials for cosmetics and functional foods. The biological activities of green tea for skin care have been ranged from protection of epidermal cells to the stimulation of extracellular matrix (ECM) biosynthesis. Green tea polyphenols (GTPs), which are active ingredients of green tea, possess anti-inflammatory, anti-carcinogenic and immune potentiation properties as well as antioxidant. They also modulate intracellular signal transduction pathways. GTPs decrease ultraviolet (UV)-induced oxidative stress, thus suppress mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway and apoptosis in keratinocytes. In addition, GTPs prevent the induction of inflammatory mediators, such as cyclooxygenase-2 (COX-2), interleukin-8 (IL-8), and vascular endothelial growth factor (VEGF) by tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ) or chemical treatment in keratinocytes. GTPs treatment protects from chemical- or UV-induced skin tumor incidence in animal experiment. Besides, GTPs stimulate keratinocyte differentiation and proliferation of normal and aged epidermal cells, respectively, and suppress matrix metalloproteinases (MMPs) release. According to the progress of formulation study, green tea components will be guaranteed materials for the more effective skin care products.

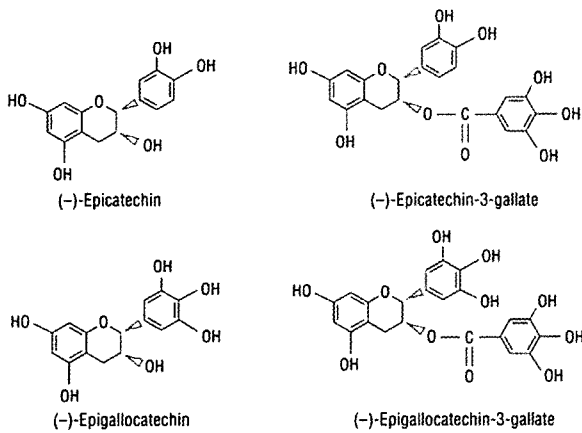
**Keywords:** green tea polyphenols, GTPs, EGCG, UVA, UVB, skin cancer, keratinocyte, differentiation

## 1. 서 론

녹차가 요즈음의 건강, 자연지향 추세와 녹차의 기능에 대한 연구 성과들에 힘입어 다시 각광을 받고 있다. 녹차

에 대한 연구논문도 최근 들어 급증하고 있고, 연구주제도 처음의 항균, 항암 일변도에서 항산화, 항당뇨, 고지혈증, 항비만 및 항알러지 효과에 이르는 다양한 생리활성 분야로 확대되어 왔다[1-3]. 그 중, 피부에 대한 연구는 다른 분야에 비해 상대적으로 적기는 하지만 총 250여

<sup>†</sup> 주 저자 (e-mail: bklee@amorepacific.com)



**Figure 1.** Chemical structures of major polyphenolic compounds in green tea.

편 정도의 SCI 논문이 발표되었으며(Pubmed search), 그 가운데 70% 정도가 2000년대 들어 발표된 비교적 최근의 논문들이다. 그럼에도 불구하고 녹차성분이 피부에 유용한 효과를 나타낸다는 많은 연구결과들은 은행잎, 인삼, 포도, 레몬, 라벤더, 로즈마리, 콩, 호호바, 알로에, 파파야, 마늘, 생강 등과 더불어 녹차를 스킨케어에 위한 새로운 기능성 소재들의 앞자리에 올려놓았다. 위의 식물들은 친숙하다는 이유 이외에 피부보호, 항노화, 상처치유 및 피부질환 등에 효과가 있다고 알려진 것들로서[4], 녹차의 폴리페놀(polyphenol)성분은 뛰어난 항산화, 항염효과와 더불어 화학물질이나 광에 의한 암발생을 예방하는 효과가 있는 까닭에 식물유래성분으로부터 보다 효과적인 피부보호물질을 찾아오던 연구자들의 첫 번째 후보가 되었다[5-7].

본 총설에서는 녹차와 피부에 대한 지금까지의 연구결과들을 살펴봄으로써 피부를 위한 미용식품, 화장품 및 의약품의 기능성 신소재로서 녹차의 가치를 재조명해보고자 한다. 녹차의 피부생리활성에 대한 첫 번째 연구주제는 녹차가 햇빛이나 화학물질에 의한 암발생을 방어할 수 있는가를 확인하는 것이었다. 녹차추출물 자체나 개별적인 녹차폴리페놀(green tea polyphenols; GTPs)들은 화학발암모델과 광(특히, UVB)에 의한 발암(photocarcinogenesis) 모델에서 암발생을 억제한다는 것이 밝혀졌으며, 이런 효과는 녹차를 마시는 것으로도 나타낼 수 있다고 알려졌다[8,9]. GTPs는 이러한 항암작용 이외에 항염증작용도 나타내는데, GTPs의 이러한 효능은 항산화효과와 많은 연관이 있으며[10], 근래에는 GTPs가 갖는 항노화 및 상처치유효과 등에 대한 연구결과도 많이 발표되었다[11-13]. 이제 이러한 녹차의 다양한 효능에 대한 분자수준의 작용기전을 이해하고자 하는 것이 여러 연구들의 주제가 되고 있다. 각 연구자들의 기초연구를 통하여 GTPs

는 표피에서 항산화제로 작용하여 활성산소종(active oxygen species; ROS)을 소거하는 작용 이외에도 다른 유전자나 신호전달과정을 조절하는 기능도 있다는 것이 알려졌다. 본문에서는 녹차의 피부보호효과를 비롯한 여러 가지 피부활성에 대한 연구결과와 GTPs가 나타내는 작용기전 상의 특성을 알아보고, 향후의 전개방향에 대한 의견을 제시해보고자 한다.

## 2. 녹차와 폴리페놀:

차나무(*Camellia sinensis*)의 잎과 싹으로 만드는 차는 수천 년 동안 아시아에서 재배되어 왔으며, 전세계 인구의 2/3 이상이 이를 마시고 있다. 상업적으로는 주로 녹차(green tea), 홍차(black tea), 우롱차(oolong tea)의 세 가지 형태로 판매되는데, 전체 생산량의 78% 정도가 홍차로서 주로 서양에서 소비되며, 20% 정도가 녹차로 일본, 중국, 한국, 인도 등에서, 그리고 약 2% 만이 우롱차로 대만과 중국 남동부에서 생산, 소비된다[14]. 이들 차의 종류는 차를 만드는 방법상의 차이에서 유래하는 것으로, 기본적인 제조공정은 비슷하지만 발효를 통해 향을 만들어내는 공정이 다르다. 발효정도는 차 잎에 들어있는 폴리페놀의 산화정도에 따라 달라진다. 녹차는 발효가 전혀 되지 않도록 신선한 차 잎을 신속하게 증기로 찌거나 가마솥에서 볶는 등 열을 가하여 제조한다. 이 과정으로 polyphenol oxidase의 활성이 소실된 상태에서 건조시키기 때문에 폴리페놀 성분의 산화가 방지되어 높은 항산화 활성을 유지한다. 녹차 속의 폴리페놀 성분은 신선한 차 잎에 함유된 것과 거의 비슷하며, (-)-epicatechin (EC), (-)-epicatechin-3-gallate (GCG), (-)-epigallocatechin (EGC) 및 (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG)의 4종이 폴리페놀 성분의 대부분을 차지한다[12,15,16]. Figure 1에 녹차에 함유되어 있는 주요 플라보노이드 폴리페놀성분인 카테킨들의 구조를 나타내었다. 차 잎에 함유된 폴리페놀 총량은 품종이나 산지, 재배조건 등에 따라 다르지만 대략 20% ~ 40%가 된다. 그 밖의 성분으로 플라보노이드와 카페인 및 비타민 A, C, E 등이 녹차에 풍부하며, 녹차 특유의 물질로서 theanine,  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) 등도 상당량 함유되어 있다[10,17]. 여러 연구자들의 실험결과를 종합하여 Table 1에 녹차의 주요 성분들과 함량을 표시하였다. 녹차와 달리 홍차는 건조와 발효(산화)과정을 거치는데, 이 과정에서 카테킨이 산화, 중합되어 테아플라빈(theaflavins)이나 테아루비진(thearubigins)으로 전환되고, 홍차 특유의 맛과 향취를 띠게 된다. 우롱차는 녹차와 홍차의 중간정도에 위치하는 반발효차이다. 차에 포함된 폴리페놀들은 천연의 항산화제로서 소염작용이나 항암작용 같은 여러 생리활성을 갖고 있으며, 4종의 카테

**Table 1.** Chemical Components in Green Tea

Components	Content (%)
<b>Catechins</b>	
(-)-epigallocatechin (EGC)	1.0 ~ 5.0
(-)-epicatechin (EC)	0.5 ~ 1.5
(-)-epigallocatechin gallate (EGCG)	5.0 ~ 10.0
(-)-epicatechin gallate (ECG)	1.0 ~ 2.0
<b>Flavonoids</b>	
	0.7 ~ 1.2
<b>Methyl xanthine</b>	
caffeine	2.0 ~ 4.0
theobromine	<0.1
<b>Amino acids</b>	
theanine	0.5 ~ 3.0
γ-aminobutyric acid (GABA)	0.1 ~ 0.2
Arg, glu, Gln, Asp	0.2 ~ 4.0
<b>Vitamins</b>	
ascorbic acid	0.1 ~ 0.5
α-tocopherol, carotenoids	0.03 ~ 0.1

킨 중에서도 EGCG는 함량도 많지만 생물학적 효능도 가장 뛰어나다고 알려졌다[10].

### 3. 녹차의 피부보호작용

#### 3.1. 자외선으로부터의 피부보호

피부는 우리 인체에서 가장 큰 장기에 속한다. 최외각에서 우리 몸을 보호하는 역할을 하기 때문에 항상 수많은 외부 위해요인에 노출되어 있어 쉽게 손상을 받으며, 그러한 손상이 장기간 누적되면 피부노화가 촉진되거나 심한 경우 피부암이 발생하기도 한다. 피부에 악영향을 미치는 외부 요인 중에서는 자외선의 피해가 가장 크며 따라서, 자외선의 피부침투나 자외선에 노출됨으로 해서 발생하는 피부 내에서의 반응들을 차단하는 것이 피부보호를 위한 첫 번째 목표라 할 수 있다.

녹차추출물과 개별 폴리페놀 성분을 30 min간 사람의 피부에 적용한 뒤에 UVB를 조사하고 피부조직을 생검(biopsy)하여 분석하였다. 녹차성분을 도포한 부분은 자외선 조사에 의한 홍반발생이 용량의존적으로 감소했으며, sunburn cells의 숫자와 DNA 손상도 감소되었다. GTPs들 중에서는 EGCG와 ECG 같이 구조 내에 gallate 그룹을 가지고 있는 성분들의 효과가 그렇지 않은 EC와 EGC에 비해서 우수했다[18]. 사람을 이용한 유사실험에서 피부에 도포한 EGCG (3 mg/2.5 cm<sup>2</sup>)는 UVB에 의한 백혈구의 침윤을 감소시켰다[19]. 기니피과 무모생쥐 등의 동물에서도 EGCG에 의해 UVB로 인한 지질과산화가 1/3

수준으로 감소했고, UVA에 의한 피부손상(피부거칠음과 처짐현상)도 방지되었다[20]. 한편, UVB에 의한 산화적 스트레스는 콜라겐 가교결합 및 카르보닐유도체 등을 생성하는 등의 단백질 변성을 초래하는데, 생후 10개월 된 C57BL/6 마우스의 콜라겐 가교 생성을 녹차추출물이 감소시켰다[20]. 또한, 녹차는 감마선 조사로 유발되는 모낭 세포와[21] 비사멸화된 사람의 각질형성세포(keratinocyte)주인 HaCaT 세포의 세포사멸(apoptosis)을 방지하는데, 그 기전은 분자 내의 특정부위가 잘라짐으로 해서 활성화되는 caspase-3의 분해를 EGCG가 억제함에 따른 것으로 보인다[22]. 녹차가 갖는 이러한 기능들은 광에 의한 피부노화를 방지하는 물질로서 녹차성분들이 가치가 있음을 보여주고 있다.

자외선의 피해를 막아주는 녹차의 피부보호효과에 대한 작용기전을 밝히고자 하는 생화학적 연구도 진행되었다. 우선, GTPs는 자외선에 의해 유발되는 산화적 스트레스(oxidative stress)를 감소시키는 것으로 보인다. UVB를 조사하기 전, SKH-1 마우스에 GTPs를 동물당 5 mg (EGCG의 경우 피부 1 cm<sup>2</sup> 당 1 mg)씩 피부에 도포하면 glutathione peroxidase나 catalase, 또는 glutathione 같은 피부 내의 항산화효소 내지는 항산화물질이 감소하는 것을 방지하며, 지질과산화나 단백질 산화 등 자외선에 의해 유발되는 산화현상도 억제한다[23,24]. GTPs 경구투여에 의하여 UVB에 의한 ornithine decarboxylase (ODC)나 cyclooxygenase (COX)의 활성도 감소한다[25]. 또한, 마우스 피부에서 자외선에 의해 유도되는 extracellular signal-regulated kinase (ERK)-1이나 2, c-Jun N-terminal kinase (JNK) 및 p38 같은 스트레스 반응성 mitogen-activated protein kinase (MAPK)의 활성화도 억제하는데 [23,24], 이것은 GTPs가 항산화 활성 이외에 직접적으로 신호전달경로에도 작용한다는 것을 알려준다. 즉, GTPs는 ROS와 반응하여 쉽게 대사됨으로 해서 *in vivo*에서 ROS에 대한 1차적인 방어를 하며, 2차적으로 nitric oxide synthase (NOS), lipoxigenase, COX 및 xanthine oxidase 류의 pro-oxidant 효소들을 억제함으로써 hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 같은 자유 라디칼로부터 생체를 지키는 방어기능을 한다고 볼 수 있다[26]. 위와 같은 기능은 *in vitro* 실험에서도 확인되었다. GTPs는 흰쥐의 keratinocyte에서 UVA가 유발한 ROS 독성을 경감시키고, 혈장 단백질인 lactate dehydrogenase (LDH)의 분비가 촉진되는 것을 억제하며, UVA에 의해 감소된 glutathione peroxidase의 활성을 증진시킨다[27]. 이러한 GTPs의 기능은 외부 자극이 없는 상황에서도 흰쥐 keratinocyte에서의 LDH 분비를 감소시키고, glutathione peroxidase의 활성을 증진시켰으며, 아울러, 이들 세포의 사멸을 억제하고 증식을 촉진하는 기능도 보여주었다[28]. 사람 섬유아

세포를 이용한 실험에서도 EGCG는 UVA에 의한 collagenase의 발현을 감소시키고, activator protein (AP)-1(c-Fos와 c-Jun으로 구성된 MAPK 경로의 하부에 위치하는 전사인자)과 nuclear factor (NF)- $\kappa$ B가 DNA 상의 promoter 부위에 결합하는 것을 저해하였다[20].

### 3.2. Extracellular Matrix 보호작용

세포외 기질물질(extracellular matrix: ECM)은 진피구성 성분으로서 주로 섬유아세포(fibroblast)에서 만들어지는데, 피부에 강인함과 탄성을 부여하는 물리적인 특성이외에 진피세포의 부착 및 이동, 상처치유, 신호전달 등에 주요한 역할을 한다고 알려져 있다[29-32]. 생성된 ECM 성분들은 자연적인 노화 또는 외부 자극에 의해 활성화된 matrix metalloproteinases (MMPs)에 의해 분해되는데[33], 과도한 MMPs의 활성화는 오히려 피부노화를 촉진한다. ECM 보호에 대한 녹차의 효능은 우선 외부 자극에 대한 MMPs의 발현을 억제하는 것이다. SKH-1 무모생쥐에 2개월간 UVB를 조사(90 mJ/cm<sup>2</sup>) 하면서 GTPs를 음용수(0.2%, wt/vol)에 타서 먹었을 때, 대조군에 비해 피부 단백질의 산화는 물론 MMP-2, -3, -7, -9의 발현이 감소했다[34]. 포피에서 분리한 사람 섬유아세포에도 UVA를 조사(30 J/cm<sup>2</sup>)를 조사하면 MMP-1 발현이 촉진되는데 반하여, EGCG (0.1 mg/mL)를 전처리 하면 MMP-1 발현 정도가 현저히 감소한다[35]. 이런 효과는 콜라겐과 사람의 섬유아세포 및 분화된 각질형성세포로 구성된 3차원 인공피부를 이용한 실험에서도 확인되었으며, 더불어, EGCG는 직접적으로 gelatinase의 활성화도 저해했다[36]. 녹차가 MMPs를 저해하는 다른 기전은 MMPs의 활성자체를 저해하거나 MMPs가 활성화되는 것을 억제하는 것이다. *in vitro*에서 EGCG는 MMP-2에 결합하여 MMP-2와 tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2)와의 결합을 촉진시킴으로서 MMP-2의 gelatin 분해 활성을 저해한다. 하지만 EGCG 결합이 MMP-2가 ECM에 부착하는 것을 방해하지는 않는 것으로 보인다[37]. 제조업 인간 MMPs와 human umbilical vein endothelial cell (HUVEC)을 사용한 또 다른 실험에서, EGCG를 포함한 GTPs 들은 membrane-Type 1 MMP (MT1-MMP)의 활성을 현저하게 억제하고, 활성형 MMP-2의 활성을 크게 감소시킨 반면에, proMMP-2의 활성화에는 별 영향이 없었다. 이 결과는 EGCG가 직접적인 MMP-2 활성을 억제한다기보다도 MMP-2 등을 활성화시키는 MT1-MMP의 활성 억제를 통하여 작용할 가능성이 훨씬 더 크다는 사실을 시사한다[38]. 유사한 결과가 vascular smooth muscle cell (VSMC)을 사용한 실험에서도 도출되었는데, EGCG를 포함한 GTPs는 thrombin 처리에 의한 proMMP-2의 발현을 억제함과 동시에 활성화되는 것

도 억제하였다. 반면, MT-1-MMP의 발현 자체에는 영향이 없었고, 그 활성관을 억제하였다[39]. 필자들이 수행한 별도의 실험에서는 EGCG는 사람 노인의 피부에서 MMPs의 발현을 억제함과 동시에 pro-collagen의 생합성도 촉진시키는 활성이 있음을 확인한 바도 있다.

### 3.3. 녹차의 피부암 발생 방어효과

녹차의 생리활성제에 대한 연구가 본격적으로 진행된 1980년대 후반부터의 연구주제들이 대부분 피부암에 관한 것일 정도로 녹차가 피부암을 예방할 수 있다는 보고는 많다. 햇볕 속의 단파장 자외선에 과도하게 노출된 것이 주 원인인 피부암은 현재 미국에서 가장 흔한 암으로 악성 흑색종(melanoma)을 포함한 기저세포암(basal cell carcinoma)과 편평세포암(squamous cell carcinoma)의 발생률은 미국에서만 연간 1백만 건에 이른다[40]. 피부암에 관한 처음의 연구성과는 GTPs가 화학물질에 의한 발암모델에서 피부암 발생을 억제한다는 것이었다. 1980년대에 Muktar 등은 GTPs를 Sencar 마우스의 등에 24 mg 씩 7일간 도포한 뒤, 발암개시제로 (+/-)-7 $\beta$ ,8 $\alpha$ -dihydroxy-9 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo(a)pyrene을 200 nM 농도로 단회 도포하고, 계속하여 일주일에 2회씩 발암촉진제인 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate (TPA)를 도포하였다. 그 결과, GTPs는 이러한 발암 개시-촉진 모델에서 암의 발생을 현저히 억제하는 효과가 있음을 보여주었다[41]. 추가로, 이 연구자들은 BALB/c 마우스에서의 3-methylcholathrene을 이용한 완전 피부암유발 모델(complete tumorigenesis protocol)과 Sencar 마우스에서의 DMBA와 TPA를 사용한 2단계 피부암유발 모델에서도 GTPs가 피부암 발생을 현저히 줄여준다는 것을 보여주었다[42]. 계속된 연구에서 GTPs가 갖는 항산화활성이 TPA나 자유 라디칼에 의한 발암을 억제하는 주요 기전임을 밝혀냈다[43]. 또한, GTPs 중에서도 가장 강력한 항암활성을 보이는 EGCG가 <sup>3</sup>H-labeled polycyclic aromatic hydrocarbon이 표피세포의 DNA에 부착하는 것을 억제한다는 보고도 있었다[44].

그 후에, UVB에 의해 발생하는 피부암도 GTPs가 억제할 수 있다는 연구결과가 같은 연구자들에 의해 보고되었는데, 암컷 SKH-1 무모생쥐에 0.1% GTPs를 먹이거나 도포한 뒤, UVB를 조사했을 때, 암발생을 억제한다는 것이 그것으로[45], 이를 기점으로 범용하는 음료 속에 포함된 식물성분을 이용하여 피부암 발생을 억제시키고자 하는 연구가 확산되기에 이르렀다[46]. 초기에 수행된 실험의 하나에서 UVB나 DMBA에 의한 발암 개시단계나 TPA나 UVB에 의한 발암촉진 단계에서 음용수로 우려낸 녹차만을 먹었을 때도, UVB나 TPA에 의한 암발생이 현저히 억제되었다[9]. Corney 등은 이후에 카페인에 제

거된 녹차를 먹었을 때도 유사한 효과가 있었고, 부수적으로 진피 하부의 지방층도 감소한다는 것을 보고하기도 하였다[47,48]. CD-1 마우스에서 GTPs의 경피투여에 의해 TPA에 의한 염증과 ODC 활성, 피부비후 및 hydrogen peroxide의 발생 등이 감소하고, Sencar 마우스에서 COX나 lipoygenase의 증가를 억제한 것은 GTPs가 항산화 활성과 아울러 효소활성조절 작용이 있음을 보여주고 있다[49,50]. 또한, SKH-1 마우스에 UVB를 일주일에 2회씩 20 주간 조사한 후에, EGCG (6.5  $\mu$ M)를 18 주간 도포하였을 때도, EGCG는 양성과 악성종양의 발생 건수를 각각 55%, 66% 감소시켰다는 연구결과도 EGCG가 단순히 자외선차단효과나 항산화효과를 통해서만 작용하는 것이 아니라는 것을 제시하고 있다[51].

### 3.4. 녹차의 면역반응 및 신호전달경로 조절작용

녹차와 EGCG는 일차적으로 자외선에 의한 활성산소종을 효과적으로 소거함으로써 자외선에 의한 DNA 손상을 막아준다[52-54]. EGCG를 동물에 투여했을 경우 UVB에 의한 interleukin(IL)-10 생성을 억제했고[55], 활성화된 대식세포나 호중구에서만 나타나는 세포 표면 표지의 하나인 CD11b를 피부에서 감소시켰다[56]. 이런 결과들은, EGCG가 면역억제(자외선 조사에 의한 접촉성 피부염 발생의 억제 같은)작용을 하는 IL-10의 생성이나 해당 세포들의 침윤을 저해하여 피부의 면역기능저하를 방지한다는 것을 시사하고 있다. 배양한 사람의 정상 표피각질형성세포(normal human epidermal keratinocyte; NHEK)에서 EGCG는 종양괴사인자-알파(tumor necrosis factor- $\alpha$ ; TNF- $\alpha$ )에 의한 vascular endothelial growth factor (VEGF)와 IL-8의 분비를 억제하였으며[57], TPA에 의해 유도되는 IL-1 발현도 현저히 억제하였다[58]. 마우스 keratinocyte에서 EGCG는 NF- $\kappa$ B 저해물질인 I $\kappa$ B $\alpha$ 의 Ser32 잔기의 인산화(phosphorylation)를 저해함으로써 TPA에 의한 NF- $\kappa$ B의 활성화를 저해하였고, NF- $\kappa$ B가 DNA에 결합하는 것도 억제하였다[59]. 또한 NHEK에서의 UVB 조사 실험에서도, 24 h 동안의 EGCG 전처리에 의해 I $\kappa$ B $\alpha$ 의 인산화 및 분해, 그리고 IKK $\alpha$ 의 활성화가 억제되었으며, 이 역시 결과적으로 NF- $\kappa$ B의 핵 내로의 이동도 저해하였다[26].

사람의 각질형성세포에서, EGCG는 UVB에 의해 유도되는 AP-1의 발현을 억제한다[60]. MAPKs는 외부 자극에 의해 발현이 조절되고, 일련의 단계적 인산화에 의해 활성화되는 신호전달경로에서 매우 중요한 단백질이다. 자극의 종류에 따라서 MAPK 경로의 하부인자와 그들에 의한 세포의 반응이 달라지며, 이것이 세포사멸을 촉진하거나 억제하는 유전자의 발현을 결정하고, 결국 세포의 운명도 결정한다. 일반적으로, ERK, JNK 및 p38을 포함

하는 MAPK 경로 중에서 ERK는 mitogen이나 세포성장 인자에 의해서 활성화되는데 반하여, p38과 JNK는 UV나 산화제 같은 스트레스 자극에 의해 활성화되어 결과적으로 세포사멸을 유도한다[61].

HaCat cell에서 EGCG는 UVB에 의한 c-Fos의 발현을 messenger RNA와 단백질 수준에서 억제한다. c-Fos의 상위에 있는 p38 MAPK의 UVB에 의한 활성화도 EGCG에 의해서 억제된다. 그러나, c-Jun이나 그의 상위에 있는 JNK는 EGCG에 의해 억제되지 않는다[62]. EGCG를 NHEK에 전처리 할 경우, UVB에 의한 세포 내부의 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>와 ERK1, ERK2, JNK 및 p38의 인산화(활성화)가 억제되었다[63]. 이런 결과들은 EGCG가 NHEKs에서 ROS를 소거하여 기저수준으로 낮춰주는 항산화 활성과 MAPK 경로를 조절하는 기능에 의한 것일 수 있다[64].

### 3.5. 피부분화조절작용

항산화나 항암활성 이외에 GTPs가 같은 독특한 기능의 하나가 NHEKs의 분화를 촉진하는 것이다. 표피의 keratinocyte는 기저층(basal layer)에서 분열하여 피부 바깥쪽으로 이동하면서 분화의 과정을 거치게 되는데, 최종적으로 분화가 완료된 keratinocyte는 각질층(horny layer)에 이르러 세포로서의 생명을 잃고, 각질상태로 존재하다가 자연스럽게 피부에서 떨어져 나가게 된다. 따라서 표피에는 기저층으로부터의 위치에 따라 분화정도가 서로 다른 keratinocytes가 존재하는데[65,66], 이렇게 정교하게 짜여진 분화과정의 어느 한 부분이 정상에서 이탈하면 건선이나 피부암 같은 질환이 발생될 수도 있다. Keratinocyte의 분화는 분화촉진물질(pro-differentiation agent)인 세포의 칼슘이나 retinoid를 처리하면 촉진시킬 수 있으나, 표피에서 유래한 암세포는 이런 분화촉진물질들에 대한 반응성이 소실되어 있다[67]. 녹차와 NHEKs의 분화에 관한 연구의 일환으로 Hsu 등이 EGCG가 p57/KIP2를 선택적으로 유도한다는 보고를 한 바 있다. p57/KIP2는 발생과정에 관여하는 cyclin-dependent kinase inhibitor 중의 하나로, NHEKs에서는 EGCG가 p57을 유도하나 표피유래 종양세포에서는 그런 작용이 없다[68]. p57은 JNK에 직접적으로 결합하여 JNK의 활성화를 억제하는 형태로 MAPK 경로에 관여하고 있다[69,70]. 후속 연구에서는 EGCG가 p57을 유도함으로써 증식기의 NHEKs를 24 h 안에 최종분화(marker: keratin 1, filaggrin)에 이르게 하고, 표피에서 분화를 유도하는 transglutaminase의 활성도 증가시킨다는 사실을 보고하였다[13]. 또한 동일한 세포에서, EGCG가 p57에 뒤이어 caspase-14도 유도하는데 반하여[71], 구강상피암세포의 일종인 OSC-2, HSG와 건선 질환이 있는 사람의 keratinocyte에서는 caspase-14가 미미한 수준만이 발현되고, 사람의 건선 조직에서는 cas-

**Table 2.** Summary of Multiple Effects of Green Tea Polyphenols and the Cellular/Molecular Responses Induced in the Epidermal Systems

Green tea-induced effects	Cellular/molecular responses	References
UV protection	Inhibition of tumorigenesis; inhibition of UV-induced MAPK activation; inhibition of UV-induced AP-1 activation; inhibition of UVA-induced LDH; up-regulation of UVA-suppressed GSH-Px; inhibition of UVB-induced infiltration of macrophages and neutrophils	8, 12, 18, 23, 24, 27, 28 51, 45-47, 56, 60-64, 68, 69
Antioxidant	Elimination of reactive oxygen species; stabilization of GSH-Px, catalase, and glutathione; inhibition of nitric oxide synthase, lipoxigenase, COX and xanthine oxidase; inhibition of lipid peroxidase	12, 20, 23, 24-26, 49, 53, 54, 64
Anti-inflammation	Inhibition of ODC, COX, lipoxigenase; inhibition of IL-1, IL-8, IL-10 and IL-12 release; inhibition of UVB-induced infiltration of macrophages and neutrophils	25, 49, 50, 55-58
Acceleration of keratinocyte differentiation and wound healing	Induction of p57, filaggrin, keratins, involucrin and transglutaminase activity; induction of caspase 14	13, 49, 68, 71, 73
Anticarcinogen	Inhibition of tumorigenesis; inhibition of carcinogen-DNA binding	41-44, 49, 50, 59
Protection of hair follicles from radiation	Inhibition of radiation-induced apoptosis	21

AP, Activator protein; COX, cyclooxygenase; GSH-Px, glutathione peroxidase; LDH, lactate dehydrogenase; MAPK, mitogen-activated protein kinase. Table adapted from reference 13.

pase-14가 핵 안으로 이송되는 기능도 결여되어 있다는 사실을 추가로 발견했다[72].

암세포나 HaCaT cell, 그리고 UV를 조사한 NHEKs (이들 세포에서 EGCG/GTPs는 MAPK 활성화를 억제한다.)에서와는 달리 EGCG가 증식에 있는 NHEKs에서는 일부 MAPK를 활성화시키기도 하는데, 이런 기능을 통하여 AP-1에 의해 활성화되는 유전자인 involucrin 발현을 촉진했다는 보고가 있다[73]. Involucrin은 NHEKs에서 증기 내지는 후반부 분화를 가리키는 표지단백질로서 AP-1에 의해 유전자의 promoter가 활성화된다. EGCG는 MAPK 신호전달경로 중의 Ras, MEKK1 (MAPK kinase kinase 1), MEK3(MAPK kinase 3) 및 p38 $\sigma$ (p38의 isoform)의 인산화를 유도하고, AP-1 전사인자인 c-Jun 및 c-Fos, 그리고 또 다른 AP-1 구성성분인 Fra-1, Fra-2, FosB, JunB, JunD (이 연구에서는 JNK 활성은 측정하지 않았음) 등을 유도한다[73]. 이와 더불어 p38의 하부에서 CCCAT/enhancer-binding protein (C/EBP)도 활성화시켜 involucrin의 발현을 촉진한다. 그러나, 같은 항산화제의 일종인 curcumin은 역으로 proteasome을 활성화시켜 C/EBP의 분해를 촉진함으로써 해서 EGCG에 길항적으로 작용하였다[74,75]. 이런 결과는, 같은 항산화제라도 작용기전 상의 차이가 있기 때문에 병용해서 사용하고자 할 경우에는 세밀한 고려가 필요하다는 것을 시사한다 하겠다.

### 3.6. 정상세포와 증양세포에서의 차이

앞서도 언급되었지만, GTPs의 작용양상이 암세포 또는

노화되거나 외부 스트레스를 받은 세포들에서는 정상세포에서와 다르게 나타난다. EGCG는 NHEK와는 달리 암세포에서만 선택적으로 세포증식을 억제하거나 세포사멸을 유도한다[76-78]. 암세포에서 종종 활성화되는 pro-survival 전사인자인 NF- $\kappa$ B를, EGCG가 상피암세포에서는 억제하였으나 NHEKs에서는 그 억제효과가 미미하였다. 이런 사실은 EGCG의 세포사멸과 성장억제 활성화에 암세포가 더 민감하다는 것을 가리킨다[79]. 또한, NHEKs에 UVB를 조사할 경우는 전처리한 EGCG에 의해 NF- $\kappa$ B 활성화가 용량, 시간 의존적으로 감소하였다[80]. 마우스 cell line 모델에서도 EGCG는 TPA에 의한 NF- $\kappa$ B의 활성화를 억제하였다[81]. 더불어, 고농도(50  $\mu$ M, 200  $\mu$ M)로 처리한 EGCG가 NHEKs에 대해서는 산화적 스트레스를 기저상태로 낮추는데 반하여, 암세포(OSC-2, OSC-4)에서는 오히려 산화적 스트레스를 유발하였다[64]. 이러한 차이를 나타내는 이유 중의 하나로 세포 자체가 가지고 있는 catalase 활성차이가 제기되고 있으며[64], 이런 경향은 EGCG 뿐만이 아니라 다른 폐놀성 물질들에서도 유사하게 나타난다는 보고가 있다[82].

한편으로, 노화된 NHEK (25 days postconfluence)에서는 EGCG가 오히려 DNA 합성을 촉진하여 세포증식을 촉진하는 기능이 있으며[13], 노인의 피부에 10% EGCG를 적용하면 NHEKs의 증식이 일어나 표피가 두꺼워지는 등의 효과를 보여 EGCG가 노화된 피부를 건강하게 개선하는 목적으로도 사용될 수 있음을 보여주고 있다[83].

#### 4. 결 론

이상에서 살펴본 바와 같이, EGCG를 포함한 녹차의 폴리페놀 성분들은 강력한 항산화제로서 일차적으로는 자외선이나 화학물질 또는 세포 내에서 자체적으로 생성되는 물질들에 의해 발생하는 ROS를 소거하여 피부세포를 보호하는 기능을 한다. 생리활성 측면에서의 다른 기능으로 GTPs는 (1) ERK, JNK, AP-1 등을 포함한 Ras-MAPK 신호전달경로를 조절하고 (2) IL-1, IL-10, IL-12 등의 분비 및 Cox-2, NOS, lipoxygenase 활성화와 관련된 염증반응을 억제하며 (3) p57 및 caspase-14 발현, 그리고 p38 활성화를 통해 표피세포의 분화를 촉진하고 (4) 정상세포에서 caspase-3 저해를 통한 세포사멸을 억제하며, 종양세포에서는 세포사멸을 촉진하는 등의 기능을 갖고 있다. 정상적인 표피 시스템에서 발현되는 녹차폴리페놀의 주요한 효과들을 Table 2에 제시하였다.

이들이 보여주는 다양한 활성들은 녹차폴리페놀들을 단순한 피부보호제 차원을 넘어, 이미 노화된 피부 및 피부세포를 다시 건강하게 하거나, 상처를 치유할 목적으로, 또는 건선같은 비정상적인 분화에 의해 발생하는 피부질환 치료제의 목적으로도 활용할 수 있는 가능성을 크게 하고 있다. 다만, 실제적인 활용을 위해서는 생리활성에 대한 추가적인 연구 외에, 지금까지 밝혀진 효능을 실제로 사람의 피부에서 구현하는 데에 연구의 초점이 맞춰져야 할 것으로 생각된다. 그중에서도 녹차성분의 제형에서의 안정도 확보 문제와 효능을 나타내기 위해 필요한 양만큼의 피부흡수를 증진시키는 문제는 반드시 해결해야 할 연구주제라 할 수 있다.

#### 참 고 문 헌

1. I. A. Siddiqui, F. Afaq, V. M. Adhami, N. Ahmad, and H. Mukhtar, Antioxidants of the beverage tea in promotion of human health, *Antioxid & Redox Signal*, **6**(3), 571 (2004).
2. S. J. Bell and G. K. Goodrick, A functional food product for the management of weight, *Crit Rev Food Sci Nutr.*, **42**(2), 163 (2002).
3. M. Sano, M. Suzuki, T. Miyase, K. Yoshino, and M. Maeda-Yamamoto, Novel antiallergic catechin derivatives isolated from oolong tea, *J. Agric. Food. Chem.*, **47**(5), 1906 (1999).
4. S. Hsu, Green tea and the skin, *J. Am. Acad. Dermatol*, **52**, 1049 (2005).
5. Z. D. Draelos, Botanicals as topical agents, *Clin. Dermatol*, **19**, 474 (2001).

6. A. Chiu and A. B. Kimball, Topical vitamins, minerals and botanical ingredients as modulators of environmental and chronological skin damage, *Br. J. Dermatol*, **149**, 681 (2003).
7. N. Ahmad and H. Mukhtar, Cutaneous photochemoprotection by green tea: a brief review, *Skin. Pharmacol. Appl. Skin. Physiol.*, **14**, 69 (2001).
8. H. Mukhtar, S. K. Katiyar, and R. Agarwal, Green tea and skin anticarcinogenic effects, *J. Invest. Dermatol*, **102**, 3 (1994).
9. Z. Y. Wang, M. T. Huang, T. Ferraro, C. Q. Wong, Y. R. Lou, and K. Reuhl, Inhibitory effect of green tea in the drinking water on tumorigenesis by ultraviolet light and 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in the skin of SKH-1 mice, *Cancer. Res.*, **52**, 1162 (1992).
10. Y. Hara, Green tea-health benefits and application, *Food science and technology*, 106, 22, Marcel Dekker, Inc., New York (2001).
11. S. K. Katiyar, N. Ahmad, and H. Mukhtar, Green tea and skin, *Arch. Dermatol*, **136**, 989 (2000).
12. S. K. Katiyar and C. A. Elmets, Green tea polyphenolic antioxidants and skin photoprotection, *Int. J. Oncol.*, **18**, 1307 (2001).
13. S. Hsu, W. B. Bollag, J. Lewis, Q. Huang, B. Singh and M. Sharawy, Green tea polyphenols induce differentiation and proliferation in epidermal keratinocytes, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **306**, 29 (2003).
14. Y. Kuroda and Y. Hara, Antimutagenic and anti-carcinogenic activity of tea polyphenols, *Mutat. Res.*, **436**, 69 (1999).
15. H. Mukhtar and N. Ahmad, Tea polyphenols: prevention of cancer and optimizing health, *Am. J. Clin. Nutr.*, **71**(Suppl), 1698S (2000).
16. C. S. Yang, P. Maliakal, and X. Meng, Inhibition of carcinogenesis by tea, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **42**, 25 (2002).
17. 村松敬一朗, 茶の科學, 85, 朝倉書店, 東京 (1991).
18. C. A. Elmets, D. Singh, K. Tubesing, M. Matsui, S. Katiyar, and H. Mukhtar, Cutaneous photoprotection from ultraviolet injury by green tea polyphenols, *J. Am. Acad. Dermatol*, **44**, 425 (2001).
19. S. K. Katiyar, M. S. Matsui, C. A. Elmets, and H. Mukhtar, Polyphenolic antioxidant (-)-epigallocatechin-3-gallate from green tea reduces UVB-induced inflammatory responses and infiltration of leukocytes

- in human skin, *Photochem Photobiol*, **69**, 148 (1999).
20. K. Rutter, D. R. Sell, N. Fraser, M. Obrenovich, M. Zito, and P. Starke-Reed, Green tea extract suppresses the age-related increase in collagen cross-linking and fluorescent products in C57BL/6 mice, *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, **73**, 453 (2003).
  21. S. H. Kim, S. R. Kim, H. J. Lee, H. Oh, S. Y. Ryu, and Y. S. Lee, Apoptosis in growing hair follicles following gamma-irradiation and application for the evaluation of radioprotective agents, *In Vivo*, **17**, 211 (2003).
  22. H. Kondo, S. H. Park, K. Watanabe, Y. Yamamoto, and M. Akashi, Polyphenol (-)-epigallocatechin gallate inhibits apoptosis induced by irradiation in human HaCaT keratinocytes, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **316**, 59 (2004).
  23. P. K. Vayalil, C. A. Elmets, and S. K. Katiyar, Treatment of green tea polyphenols in hydrophilic cream prevents UVB-induced oxidation of lipids and proteins, depletion of antioxidant enzymes and phosphorylation of MAPK proteins in SKH-1 hairless mouse skin, *Carcinogenesis*, **24**, 927 (2003).
  24. F. Afaq, N. Ahmad, and H. Mukhtar, Suppression of UVB-induced phosphorylation of mitogen-activated protein kinases and nuclear factor kappa B by green tea polyphenol in SKH-1 hairless mice, *Oncogene*, **22**, 9254 (2003).
  25. R. Agarwal, S. K. Katiyar, S. G. Khan, and H. Mukhtar, Protection against ultraviolet B radiation-induced effects in the skin of SKH-1 hairless mice by a polyphenolic fraction isolated from green tea, *Photochem Photobiol*, **58**, 695 (1993).
  26. B. Frei and J. V. Higdon, Antioxidant activity of tea polyphenols *in vivo*: evidence from animal studies, *J. Nutr.*, **133**(Suppl), 3275S (2003).
  27. Y. C. Fu, X. P. Jin, S. M. Wei, H. F. Lin, and S. Kacew, Ultraviolet radiation and reactive oxygen generation as inducers of keratinocyte apoptosis: protective role of tea polyphenols, *J. Toxicol. Environ. Health A*, **61**, 177 (2000).
  28. Y. C. Fu, X. P. Jin, and S. M. Wei, The effects on cell growth of tea polyphenols acting as a strong anti-peroxidant and an inhibitor of apoptosis in primary cultured rat skin cells, *Biomed. Environ. Sci.*, **13**, 170 (2000).
  29. K. T. Tran, L. Griffith, A. Wells, Extracellular matrix signaling through growth factor receptors during wound healing, *Wound Repair Regen*, **12**(3), 262 (2004).
  30. L. W. Toy, Matrix metalloproteinases: their function in tissue repair, *J. Wound Care.*, **14**(1), 20 (2005).
  31. W. Li, J. Fan, M. Chen, and D. T. Woodley, Mechanisms of human skin cell motility, *Histol Histopathol*, **19**(4), 1311 (2004).
  32. B. Eckes and T. Krieg, Regulation of connective tissue homeostasis in the skin by mechanical forces, *Clin Expl Rheumatol*, **22**(3 Suppl 33), S73 (2004).
  33. K. K. Nelson and J. A. Melendez, Mitochondrial redox control of matrix metalloproteinases, *Free. Radic. Biol. Med.*, **37**(6), 768 (2004).
  34. P. K. Vayalil, A. Mittal, Y. Hara, C. A. Elmets, and S. K. Katiyar, Green tea polyphenols prevent ultraviolet light-induced oxidative damage and matrix metalloproteinases expression in mouse skin, *J. Invest. Dermatol.*, **122**, 1480 (2004).
  35. X. Song, J. Xia, and Z. Bi, Effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate on expression of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in fibroblasts irradiated with ultraviolet A, *Chin. Med. J.*, **117**(12), 1838 (2004).
  36. J. H. Lee, J. H. Chung, and K. H. Cho, The effects of epigallocatechin-3-gallate on extracellular matrix metabolism, *J. Dermatol. Sci.*, (In Press) (2005).
  37. X. W. Cheng, M. Kuzuya, S. Kanda, K. Maeda, T. Sasaki, Q. L. Wang, N. Tamaya-Mori, T. Shibata, and A. Iguchi, Epigallocatechin-3-gallate binding to MMP-2 inhibits gelatinolytic activity without influencing the attachment to extracellular matrix proteins but enhances MMP-2 binding to TIMP-2, *Arch Biochem Biophys.*, **415**, 126 (2003).
  38. N. Oku, M. Matsukawa, S. Yamakawa, T. Asai, S. Yahara, F. Hashimoto, and T. Akizawa, Inhibitory effect of green tea polyphenols on membrane-type 1 matrix metalloproteinase, MT1-MMP, *Biol. Pharm. Bull.*, **26**(9), 1235 (2003).
  39. J. El Bedoui, M. H. Oak, P. Anglard, and V. B. Schini-Kerth, Catechin prevent vascular smooth muscle cell invasion by inhibiting MT1-MMP activity and MMP-2 expression, *Cardiovasc Res.*, **67**, 317 (2005).
  40. American Cancer Society, Cancer facts and figures



- 2002, American Cancer Society, Atlanta (2002).
41. W. A. Khan, Z. Y. Wang, M. Athar, D. R. Bickers, and H. Mukhtar, Inhibition of the skin tumorigenicity of (+/-)-7 beta,8 alpha-dihydroxy-9 alpha,10 alpha-epoxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo[a]pyrene by tannic acid, green tea polyphenols and quercetin in Sencar mice, *Cancer Lett.*, **42**, 7 (1988).
  42. Z. Y. Wang, W. A. Khan, D. R. Bickers, and H. Mukhtar, Protection against polycyclic aromatic hydrocarbon-induced skin tumor initiation in mice by green tea polyphenols, *Carcinogenesis*, **10**, 411 (1989).
  43. R. J. Ruch, S. J. Cheng, and J. E. Klaunig, Prevention of cytotoxicity and inhibition of intercellular communication by antioxidant catechins isolated from Chinese green tea, *Carcinogenesis*, **10**, 1003 (1989).
  44. S. K. Katiyar, R. Agarwal, Z. Y. Wang, A. K. Bhatia, and H. Mukhtar, (-)-Epigallocatechin-3-gallate in *Camellia sinensis* leaves from Himalayan region of Sikkim: inhibitory effects against biochemical events and tumor initiation in Sencar mouse skin, *Nutr. Cancer.*, **18**, 73 (1992).
  45. Z. Y. Wang, R. Agarwal, D. R. Bickers, and H. Mukhtar, Protection against ultraviolet B radiation-induced photocarcinogenesis in hairless mice by green tea polyphenols, *Carcinogenesis*, **12**, 1527 (1991).
  46. H. Mukhtar and R. Agarwal, Skin cancer chemoprevention, *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.*, **1**, 209 (1996).
  47. Z. Y. Wang, M. T. Huang, Y. R. Lou, J. G. Xie, K. R. Reuhl, and H. L. Newmark, Inhibitory effects of black tea, green tea, decaffeinated black tea, and decaffeinated green tea on ultraviolet B light-induced skin carcinogenesis in 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-initiated SKH-1 mice, *Cancer. Res.*, **54**, 3428 (1994).
  48. A. H. Conney, Y. P. Lu, Y. R. Lou, and M. T. Huang, Inhibitory effects of tea and caffeine on UV-induced carcinogenesis: relationship to enhanced apoptosis and decreased tissue fat, *Eur. J. Cancer. Prev.*, **11**(Suppl), S28 (2002).
  49. M. T. Huang, C. T. Ho, Z. Y. Wang, T. Ferraro, T. Finnegan-Olive, and Y. R. Lou, Inhibitory effect of topical application of a green tea polyphenol fraction on tumor initiation and promotion in mouse skin, *Carcinogenesis*, **13**, 947 (1992).
  50. R. Agarwal, S. K. Katiyar, S. I. Zaidi, and H. Mukhtar, Inhibition of skin tumor promoter-caused induction of epidermal ornithine decarboxylase in SENCAR mice by polyphenolic fraction isolated from green tea and its individual epicatechin derivatives, *Cancer. Res.*, **52**, 3582 (1992).
  51. Y. P. Lu, Y. R. Lou, J. G. Xie, Q. Y. Peng, J. Liao, and C. S. Yang, Topical applications of caffeine or (-)-epigallocatechin gallate (EGCG) inhibit carcinogenesis and selectively increase apoptosis in UVB-induced skin tumors in mice, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 12455 (2002).
  52. H. Wei, X. Zhang, J. F. Zhao, Z. Y. Wang, D. Bickers, and M. Leibold, Scavenging of hydrogen peroxide and inhibition of ultraviolet light-induced oxidative DNA damage by aqueous extracts from green and black teas, *Free Radic. Biol. Med.*, **26**, 1427 (1999).
  53. S. K. Katiyar, A. Perez, and H. Mukhtar, Green tea polyphenol treatment to human skin prevents formation of ultraviolet light B-induced pyrimidine dimers in DNA, *Clin. Cancer. Res.*, **6**, 3864 (2000).
  54. S. K. Katiyar, F. Afaq, A. Perez, and H. Mukhtar, Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate treatment of human skin inhibits ultraviolet radiation-induced oxidative stress, *Carcinogenesis*, **22**, 287 (2001).
  55. S. K. Katiyar, A. Challa, T. S. McCormick, K. D. Cooper, and H. Mukhtar, Prevention of UVB-induced immunosuppression in mice by the green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate may be associated with alterations in IL-10 and IL-12 production, *Carcinogenesis*, **20**, 2117 (1999).
  56. S. K. Katiyar, B. M. Bergamo, P. K. Vyalil, and C. A. Elmets, Green tea polyphenols: DNA photo-damage and photoimmunology, *J. Photochem. Photobiol B*, **65**, 109 (2001).
  57. S. Trompezinski, A. Denis, D. Schmitt, and J. Viac, Comparative effects of polyphenols from green tea (EGCG) and soybean (genistein) on VEGF and IL-8 release from normal human keratinocytes stimulated with the proinflammatory cytokine TNFalpha, *Arch. Dermatol. Res.*, **295**, 112 (2003).
  58. S. K. Katiyar, C. O. Rupp, N. J. Korman, R.

- Agarwal, and H. Mukhtar, Inhibition of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate and other skin tumor-promoter-caused induction of epidermal interleukin-1 alpha mRNA and protein expression in SENCAR mice by green tea polyphenols, *J. Invest. Dermatol.*, **105**, 394 (1995).
59. J. Kim, J. S. Hwang, Y. K. Cho, Y. Han, Y. J. Jeon, and K. H. Yang, Protective effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate on UVA- and UVB-induced skin damage, *Skin. Pharmacol. Appl. Skin. Physiol.*, **14**, 11 (2001).
  60. M. Barthelman, W. B. Bair III, K. K. Stickland, W. Chen, B. N. Timmermann, and S. Valcic, (-)-Epigallocatechin-3-gallate inhibition of ultraviolet B-induced AP-1 activity, *Carcinogenesis*, **19**, 2201 (1998).
  61. E. D. Owuor and A. N. Kong, Antioxidants and oxidants regulated signal transduction pathways, *Biochem Pharmacol.*, **64**, 765 (2002).
  62. W. Chen, Z. Dong, S. Valcic, B. N. Timmermann, and G. T. Bowden, Inhibition of ultraviolet B-induced c-fos gene expression and p38 mitogen-activated protein kinase activation by (-)-epigallocatechin gallate in a human keratinocyte cell line, *Mol. Carcinog.*, **24**, 79 (1999).
  63. S. K. Katiyar, F. Afaq, K. Azizuddin, and H. Mukhtar, Inhibition of UVB-induced oxidative stress-mediated phosphorylation of mitogen-activated protein kinase signaling pathways in cultured human epidermal keratinocytes by green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **176**, 110 (2001).
  64. T. Yamamoto, S. Hsu, J. Lewis, J. Wataha, D. Dickinson, and B. Singh, Green tea polyphenol causes differential oxidative environments in tumor versus normal epithelial cells, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **307**, 230 (2003).
  65. D. D. Bikle, D. Ng, C. L. Tu, Y. Oda, and Z. Xie, Calcium- and vitamin D-regulated keratinocyte differentiation, *Mol. Cell. Endocrinol.*, **177**, 161 (2001).
  66. W. B. Bollag and R. J. Bollag, 1,25-Dihydroxyvitamin D(3), phospholipase D and protein kinase C in keratinocyte differentiation, *Mol. Cell. Endocrinol.*, **177**, 173 (2001).
  67. S. Lippens, M. Kockx, M. Knaepen, L. Mortier, R. Polakowska, and A. Verheijen, Epidermal differentiation does not involve the proapoptotic executioner caspases, but is associated with caspase-14 induction and processing, *Cell. Death Differ.*, **7**, 1218 (2000).
  68. S. Hsu, J. B. Lewis, J. L. Borke, B. Singh, D. P. Dickinson, and G. B. Caughman, Chemopreventive effects of green tea polyphenols correlate with reversible induction of p57 expression, *Anticancer Res*, **21**, 3743 (2001).
  69. T. S. Chang, M. J. Kim, K. Ryoo, J. Park, S. J. Eom, and J. Shim, p57/KIP2 modulates stress-activated signaling by inhibiting c-Jun NH2-terminal kinase/stress-activated protein kinase, *J. Biol. Chem.*, **278**, 48092 (2003).
  70. E. Shaulian and M. Karin, AP-1 in cell proliferation and survival, *Oncogene*, **20**, 2390 (2001).
  71. S. Hsu, T. Yamamoto, J. Borke, D. S. Walsh, B. Singh, and S. Rao, Green tea polyphenol-induced epithelial cell terminal differentiation is associated with coordinated expression of p57/KIP2 and caspase 14, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **312**, 884 (2005).
  72. D. S. Walsh, J. Borke, B. Singh, N. Do, and S. Hsu, Psoriatic epidermal cells are characterized by altered expression of caspase 14, a novel protease regulating keratinocyte terminal differentiation and barrier formation, *J. Dermatol. Sci.*, **37**, 61 (2005).
  73. S. Balasubramanian, T. Efimova, and R. L. Eckert, Green tea polyphenol stimulates a Ras, MEKK1, MEK3, and p38 cascade to increase activator protein 1 factor-dependent involucrin gene expression in normal human keratinocytes, *J. Biol. Chem.*, **277**, 1828 (2002).
  74. R. L. Eckert, J. F. Crish, T. Efimova, and S. Balasubramanian, Antioxidants regulate normal human keratinocyte differentiation, *Biochem Pharmacol.*, **68**, 1125 (2004).
  75. S. Balasubramanian and R. L. Eckert, Green tea polyphenol and curcumin inversely regulate human involucrin promoter activity via opposing effects on CCCAT/enhancer-binding protein function, *J. Biol. Chem.*, **279**(23), 24007 (2004).
  76. J. H. Chung, J. H. Han, E. J. Hwang, J. Y. Seo, K. H. Cho, and K. H. Kim, Dual mechanisms of green tea extract (EGCG)-induced cell survival in human epidermal keratinocytes, *FASEB J*, **17**, 1913 (2003).
  77. H. Babich, M. E. Krupka, H. A. Nissim, and H. L.

- Zuckerbraun, Differential in vitro cytotoxicity of (-)-epicatechin gallate (EGC) to cancer and normal cells from the human oral cavity, *Toxicol In Vitro*, **19**, 231 (2005).
78. N. Ahmad, D. K. Feyes, A. L. Nieminen, R. Agarwal, and H. Mukhtar, Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate and induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells, *J. Natl. Cancer. Inst.*, **89**, 1881 (1997).
79. N. Ahmad, S. Gupta, and H. Mukhtar, Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate differentially modulates nuclear factor kappaB in cancer cells versus normal cells, *Arch. Biochem. Biophys.*, **376**, 338 (2000).
80. F. Afaq, V. M. Adhami, N. Ahmad, and H. Mukhtar, Inhibition of ultraviolet B-mediated activation of nuclear factor kappaB in normal human epidermal keratinocytes by green tea constituent (-)-epigallocatechin-3-gallate, *Oncogene*, **22**, 1035 (2003).
81. M. Nomura, W. Ma, N. Chen, A. M. Bode, and Z. Dong, Inhibition of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced NF-kappaB activation by tea polyphenols, (-)-epigallocatechin gallate and theaflavins, *Carcinogenesis*, **21**, 1885 (2000).
82. S. Hsu, A mechanism-based in vitro anticancer drug screening approach for phenolic phytochemicals, *Assay Drug. Dev. Technol.*, **1**(5), 611 (2003).
83. F. L. Chung, J. Schwartz, C. R. Herzog, and Y. M. Yang, Tea and cancer prevention: studies in animals and humans, *J. Nutr.*, **133**(suppl), 3268S (2003).