

PME88 멜론SOD의 자외선으로 인한 피부 광노화 억제 효과

조 세 행
연세중앙내과의원

Inhibitory Effect of PME88 MelonSOD on the Ultraviolet-Induced Photo-aging

Se Haeng Cho

Yonsei Medical Clinic, Seoul 140-880, Korea

Abstract

PME88 (gliadin-combined) melon superoxide dismutase (SOD) is known to promote the production of the body's own natural antioxidants including superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase. In this study, we investigated the inhibitory effects of PME88 melonSOD on the ultraviolet-induced photo-aging by the evolution of minimal erythral dose (MED), erythema quotation and spectrophotometric measurements of erythema. The analysis of the evolution of the MED showed a significant increase 28 days after the daily taken of the PME88 melonSOD. The analysis of the erythema quotation showed that on D29, for the dose 1.25 MED, erythema intensity is significantly higher for placebo group than for PME88 melonSOD group. At doses 0.64 MED_{D14}, 0.80 MED_{D14} and 1 MED_{D14} the value of parameter a* (the most sensitive to the colour changes bound to the variations of blood flow. It permits to assess the evolution of erythema) is significantly higher for placebo group. No significant difference has been observed between groups (PME88 melonSOD and placebo) on the evolution of the number and consistency of feces after 4 weeks of treatment. No intolerance has been observed during the 4 weeks of treatment. These results mean that PME88 melonSOD as a dietary supplement could be useful to attenuate ultraviolet-induced skin photo-aging.

Key words: catalase, glutathione peroxidase, minimal erythral dose, PME88 melonSOD, superoxide dismutase

서 론

최근 소득 증대와 의학의 발달 및 생활환경의 개선 등으로 노화를 포함한 각종 성인병에 대한 예방과 치료에 현대인들의 관심이 높아지고 있다. 이러한 노화와 성인병의 주요한 원인 중 하나가 바로 반응성 산소종(reactive oxygen species, ROS)이다. 이러한 반응성 산소종은 생체의 산소대사 과정 중 탐식세포 또는 산소 분자의 환원으로 인해 발생하며 그 종류로는 superoxide radical(O_2^-), singlet oxygen($^1\text{O}_2$), hydroxy radical(OH^-), hydrogen peroxide(H_2O_2) 등이 있다 (1). 이러한 반응성 산소종은 mitochondria, endoplasmic reticulum 등의 세포내 구조와 세포막에 손상을 일으키게 되며, 이때 체내 방어시스템이 작용하여, 형성된 반응성 산소종들을 없애주게 되면 손상이 방지되게 될 것이다. 그러나 반응성 산소종의 생성이 급증하거나 방어체계가 제대로 작용하지 못하면 그 균형이 깨어져 세포의 이상을 초래하게 되고(2,3), 이러한 현상을 산화스트레스라고 한다. 체내의 산화스트레스 유발을 방지하기 위한 항산화제로는 superoxide

dismutase(SOD), catalase, glutathione peroxidase 등의 효소계열과 phenolic 화합물, flavone 유도체, tocopherol류, ascorbic acid, carotenoids, glutathione, 아미노산 등의 천연 항산화제가 있으며, 합성 항산화제인 BHA와 BHT 등은 안전성에 대하여 논란이 제기되어 현재에는 허용대상 식품이나 사용량이 법적으로 엄격히 규제되어 있다(4-6). 이러한 반응성 산소종 중 superoxide radical은 산소 독성의 가장 중추적인 역할을 하는데(7), 이는 자발적 반응 또는 SOD에 의한 dismutation으로 정상 체내에서 축적되지 않는다(8). superoxide radical은 산소대사 과정 뿐 아니라 고농도의 산소, 자외선 조사, 발암물질, ionizing radiation 및 cytochrome p-450 전자 전달 체계를 조절하는 효소 등에 의해서도 생성될 수 있으며(9), 과다하게 생성되면 돌연변이, 단백질 변성, 세포막 손상, 염증반응, 세포 노화 및 세포자살 현상 등을 일으킨다(10). 이렇게 과다하게 생성된 superoxide radical은 SOD에 의해서 제거되며(11), superoxide radical이 SOD에 의해 제거되어야 비로소 다른 항산화 효소들이 작용할 수 있기 때문에 항산화 방어기전 중 가장 효과적이다(12). SOD

의 중요성이 인식된 이후로 생체 내에서 유효한 SOD의 개발을 위한 연구가 수 없이 많이 이루어졌으나 주목할 만한 성과를 이루지 못하였고, 유일하게 소의 간에서 추출한 SOD인 orgotein이 주사제로써 유효하게 사용되어졌다(13). 그러나 광우병, 주사제형 등의 문제점으로 인하여 최근에는 그 사용이 제한적이다. SOD와 같은 항산화 효소는 비타민, 미량원소, 플라보노이드 등의 항산화 영양소 등과 달리 경구투여 시 소화 효소에 의하여 완전히 파괴된다는 한계가 이것들의 임상 응용을 제한하였다(14). 그런데 최근 PME88 멜론SOD라는 경구로 투여가 가능한 항산화 효소(멜론에서 추출한 항산화 효소인 SOD를 wheat gliadin과 결합시킨 물질)가 개발되었는데 이 물질은 소화 효소에 의하여 파괴되지 않고 소장에서 흡수되어 생체 내 항산화효소 활성을 높이는 것으로 알려져 있다(15).

피부는 인간의 기관 중 가장 크고 환경에 직접적으로 노출되는 기관이다(16). 이러한 피부에 일광 등의 자외선이 과도하게 가해지면 일광화상과 면역억제, DNA손상 및 결합조직의 손실 등 피부에 해로우며(17), 이 중 일광화상반응은 각질형성세포, 염증세포 등 다양한 진피세포들이 관여하여 진피혈관을 확장시키는 홍반반응으로 나타난다. 이 홍반반응은 자외선에 의해 가장 초기에 나타나는 두드러진 피부 반응으로서(18), 광선예방, 광과민성 질환의 진단 기준이자(19), 자외선으로부터 피부의 산화스트레스를 보호할 수 있는 능력의 척도이며, 그 정도는 홍반을 유발하는 최소한의 자외선량인 최소홍반량(minimal erythema dose, MED)으로 나타난다. 또한 만성적인 일광과다 노출에 의한 피부손상은 피부노화, 피부종양 등을 유발한다(20). 이렇듯 피부는 UV에 의한 산화스트레스에 직접적인 영향을 받고 그로 인하여 광노화 현상이 발생할 수 있다. 또한 지속적인 자외선 조사와 같은 노화의 외인성 인자에 대한 노출은 피부의 방어시스템인 항산화제의 함량을 감소시키거나 항산화효소의 활성을 저해하여, 결과적으로 피부에 산화적 스트레스가 일어나 세포 성분들이 손상되고 피부노화 현상이 촉진된다(21). 최근 피부노화를 억제하기 위한 기능성화장품들이 개발되고 있으며, 각종 음식물의 섭취 형태가 피부에 미치는 영향에 관하여 많은 연구가 진행되고 있다(22,23). Bogden 등(24)은 미량 영양소의 제공이 피부의 과민반응을 지연시킨다고 보고하였고, Karla와 Mohsen(25)은 vitamin E의 섭취가 항산화작용에 기여한다고 보고하였으나, 아직 피부의 항산화작용에 관한 연구는 미비한 편이다. 따라서 본 연구에서는 자외선 조사를 통해 피부 광노화의 원인인 산화스트레스를 유발시키고 최소홍반량(minimal erythema dose, MED)의 측정, 육안 및 분광비색계 측정을 통한 홍반 분석을 통하여 경구섭취 시 최초로 유효 활성이 있는 SOD(15,26-29)인 PME88 멜론SOD(멜론에서 추출한 항산화 효소인 SOD를 wheat gliadin과 결합시킨 물질)의 피부 광노화 억제 효과를 확인하고자 하였다.

재료 및 방법

연구대상

총 6단계의 자외선 조사량을 증가시키면서 피부에 조사하여 홍반을 유발한 후 PME88 멜론SOD의 자외선으로부터 피부 광노화 억제 효과를 알아보려고 하였다. 시험 대상은 31~65세 63명(임상시험 중 5명이 탈락하고 58명이 종료 시 참여, PME88 멜론SOD 29명, 위약 29명)의 여성 자원자가 참여하였다. 임상시험은 32일간 진행되었으며 시험기간 중 9회 임상시험 시행 의료기관을 방문하였고 이들은 제2형 광피부형(미국 FDA에서 피부형태의 분류에 사용하고 있는 6가지 피부형 중 하나, 여름철 정오시간에 3배의 MED 혹은 45~60분의 햇빛에 처음으로 노출된 후 24시간 경과하여 피부가 받는 화상정도와 7일 후의 색소침착 정도, 주관적으로 판단하는 것으로 심한 화상을 입으며 약간 검어지는 피부형(30)) 자원자들이었으며 연구 형태는 통제, 무작위, 평행군, 이중맹검, 위약대조군이었다. 임신을 하거나 모유수유를 하는 여성 혹은 시험기간 중 임신계획이 있는 여성, 시험기간과 시험이 진행되는 3개월 동안 태양광(자연, 인공 태양광)에 노출한 자, 피부 알러지 혹은 아토피피부염 전례자, 모반(nevus) 혹은 흑종(melanoma)이 있거나 가족력이 있는 자, 광의존성을 가진 침투성 병인(홍반성 낭창)이 발병중이거나 3개월 이전에 발병한 자, 테스트 물질의 구성 성분에 대해서 과민증의 전례자, 밀 단백질 알레르기가 있는 자, 피부의 색소침착에 영향을 줄 수 있는 처방이나 음식물 등을 섭취하고 있거나 섭취했던 경험이 한 달 내에 있는 자, 광 알레르기 혹은 광과민성(항생, 항균)의 위험을 가진 치료중이거나 3개월 이전에 치료 경험이 있는 자, 피부의 상태에 영향을 줄 수 있는 만성 질병을 가진 자, 심각한 질병(예: 당뇨병)이 있거나 그 생체 징후가 있는 자, 화장품 혹은 치료제의 임상에 참가하고 있거나 그 임상에서 제외기간에 해당하는 자는 시험에서 제외되었다.

시험방법

피험자들은 2005년 11월 21일부터 2006년 03월 31일까지 하루에 임상 시험용 건강식품 PME88 멜론SOD(주)씨스팜, 프랑스 ISOCELL사 제공) 1정 또는 위약 1정(250 mg)을 아침에 4주간 복용하였으며 복용하는 기점을 기준으로 임상시험 개시일로 정하였다. 평가항목으로는 MED 측정, 피부 확대사진(macro photography) 등을 통한 홍반의 육안평가, 분광 비색계(spectrocolorimetry)를 통한 홍반 평가, 소화의 이상 징후와 특별한 거부반응을 알아보기 위한 질문서이었다. MED를 결정하기 위하여 복용 개시 2일 전, 13일 째, 27일 째 피험자들의 등 부위 피부에 자외선을 조사하였고, 그 후 복용 개시 1일전, 14일 째, 28일 째 각각 MED보다 적거나 많게 자외선 양을 변화시키면서 피험자들의 등 부위 피부에 자외선을 조사하였다. 24시간 후 각각 홍반의 심한 정도(홍

반점수)를 측정하였으며, 자외선 조사 24시간 전과 후에 각각 분광 비색계와 피부 확대사진을 이용하여 홍반의 심한 정도(홍반점수)를 측정하였고 D0, D15, D29(자외선 조사 24시간 후)에 피부사진을 촬영하였다. 또한 D0와 D28에 피험자들에게 그들의 배변 횟수 및 대변의 특성에 대하여 설문지에 답하도록 하였다. 또한 본 연구의 연구계획에 대해서는 2005년 11월 프랑스 파리의 Biomedical Research에서 열린 윤리위원회의 허락을 얻었으며 피험자들에게 본 연구의 취지를 설명하고 동의를 구하였다.

통계방법

주요 분석은 4주 후 위약 군과 섭취 군의 MED를 비교 SPSS 프로그램(SPSS 12.0 k)을 이용하여 편측성 T-검정(unpaired t-test, 유의수준 5%)을 통해 분석하였으며, 다른 분석은 2주 후 비교 후 분석하였다(절반 경과 후 MED(D14), D14와 D28에서 지원자 홍반의 측정, D14와 D28에서 홍반의 임상 점수 측정).

결 과

지원자 특징

전체 지원자는 63명이었고 이중 제외 기준에 포함된 자는 3명이었으므로 총 60명이 시험에 응하였다. 이 중 2명은 중도 탈락했으며 탈락 이유는 참석에 응하지 않았기 때문이었다. 참여자 58명의 평균연령은 47.4±9.7세이었고 제2형의 피부형을 가진 여성 지원자이었고 섭취 군 29명, 위약 군 29명이었다.

Minimal erythema dose(MED)의 변화 결과

UV조사는 0.64~1.95로 차츰 증가시켰으며 MED는 day 0, day 14와 day 28에 측정되었고, 전문가에 의해서 육안 및 피부 확대사진에 의해 결정되었다. 기초 분석 결과 양군(PME88 멜론SOD와 Placebo) 사이의 유의한 차이는 없었기 때문에 양군의 비교가 가능하였다(Table 1, p=0.7750).

각 군의 내부 분석 결과 PME88 멜론SOD 섭취 군에서는 시험 물질을 28일 동안 섭취한 후 MED가 유의하게 증가하였으며, 14일과 28일 사이에 그 유의성은 더욱 증가하였다(Table 1). 따라서 시험 물질은 UV조사로 인하여 발생하는 홍반으로 부터 피부를 보호할 수 있다는 결과를 얻었다. 그러나 위약 군에서는 시험물질 섭취군과 상반되게 14일과 28일 사이에 어떠한 변화도 보이지 않았다(Table 1). 또한 두 군 사이의 MED값 차이의 비교에서도 MED0/MED28 뿐만 아니라 MED14/MED28에서도 그 차이가 유의하지 않았다(Table 1).

6단계의 UV 조사 후 홍반점수의 변화 결과

UV조사는 0.64~1.95로 차츰 증가시켰으며 홍반점수는 day 0, day 14와 day 28에 측정되었고, 전문가에 의해서 결정

Table 1. The results of descriptive analysis and intra group analysis and the comparison between groups on the difference of MED T0-Tx (n=58)

	PME88 melonSOD	Placebo
Descriptive analysis		
MED 0	2.23±0.53 ¹⁾	2.27±0.56
MED 14	2.23±0.44	2.29±0.47
MED 28	2.38±0.50	2.39±0.53
Intra group analysis		
MED 0 / MED 14	0.9923 ²⁾	0.7819
MED 0 / MED 28	0.0366*	0.0674
MED 14 / MED 28	0.0374*	0.1181
MED T0 - Tx		
PME88 melonSOD		
MED 0 - MED 14	0.8740	
MED 0 - MED 28	0.7288	
MED 14 - MED 28	0.5154	

¹⁾Mean±SD. ²⁾p value. *Significant (p<0.05).

The difference between 2 groups (PME88 melonSOD and placebo) before treatment is not significant. Consequently, both groups are comparable (p=0.7750). PME88 melonSOD group: MED significantly increases 28 days after the daily taken of the test product.

Table 2. The score erythema comparability between the 2 groups at D0 (n=58)

Dose	p-value
0.64 MED	0.1665
0.80 MED	0.3296
1 MED	0.0563
1.25 MED	>0.9999
1.56 MED	0.0411*
1.95 MED	-

*Significant (p<0.05).

UV doses have been delivered in progression of 1.25 MED covering 0.64 to 1.95 MED. The scale used by the technician for the erythema quotation was the following:

The quotations have been performed at D0, D15 and D29. The erythema scores at D0 (before treatment) between PME88 melonSOD group and placebo group are not significant for each dose except for 1.56 MED. Consequently, both groups are comparable for each dose except for dose 1.56 MED.

되었다. 전문가의 홍반 임상 평가는 D0, D15와 D29일에 수행되었으며, 점수에 사용된 지표는 0=홍반이 없음, T=홍반의 흔적, +/-=완벽하지 않고 불규칙한 홍반, +=규칙적이고 잘 일어난 홍반, +++=주목할 만한 홍반, ++++=부종을 동반한 자주색 홍반이었다.

D0(섭취 전)에서 두 군사이의 홍반점수를 비교하여 보면 두 군 사이의 홍반점수는 1.56 MED를 제외하고 유의하지 않았다(Table 2). 즉 두 군은 1.56 MED를 제외하고 비교가 가능하였으며, D15와 D29에서 홍반의 관찰 빈도(%)와 두 군 사이를 비교해 보면 1.25 MED에 대한 D29에서 홍반 정도는 섭취 군보다 위약 군에서 더 유의하였다. 즉 섭취군보다 위약 군에서 홍반이 많이 발견되었음을 확인하였다(Table 3). 각 단계 별 UV에서 두 군 간의 유의한 차이는 없었으며, 1.56 MED에서는 data의 비교가 불가능하기 때문에(Table 2) 분석을 실시하지 않았다.

Table 3. The observed frequencies (in percentage) of erythema for each dose at D15 and D29 and comparison between the 2 groups (n=58)

Dose	Score ¹⁾	D15		D29	
		PME88 melonSOD	Placebo	PME88 melonSOD	Placebo
0.64 MED	0	—	—	—	3.4% ²⁾
	T	37.9%	17.2%	31.0%	10.3%
	+/-	62.1%	82.8%	69.0%	86.2%
	+	—	—	—	—
	++	—	—	—	—
	+++	—	—	—	—
	p-value	0.1406		0.1025	
0.80 MED	0	—	—	—	3.4%
	T	13.8%	3.4%	3.4%	3.4%
	+/-	82.8%	86.2%	96.6%	82.8%
	+	3.4%	10.3%	—	10.3%
	++	—	—	—	—
	+++	—	—	—	—
	p-value	0.2441		0.2301	
1 MED	0	—	—	—	—
	T	—	—	—	6.9%
	+/-	20.7%	7.1%	10.3%	—
	+	79.3%	92.9%	89.7%	93.0%
	++	—	—	—	—
	+++	—	—	—	—
	p-value	0.2529		0.0813	
1.25 MED	0	—	—	—	3.4%
	T	—	—	31.0%	10.3%
	+/-	—	—	69.0%	86.2%
	+	79.3%	79.3%	—	—
	++	20.7%	20.7%	—	—
	+++	—	—	—	—
	p-value	>0.9999		0.0388*	
1.95 MED	0	—	—	—	—
	T	—	—	—	—
	+/-	—	—	—	—
	+	—	—	3.4%	—
	++	100%	100%	96.6%	100%
	+++	—	—	—	—
	p-value	—		>0.9999	

¹⁾0=no erythema, T=Trace of erythema, +/-=Incomplete or irregular erythema, +=Regular and well defined erythema (MED), ++=Important erythema, +++=Purple erythema with oedema.

²⁾Observed frequencies (%). *Significant (p<0.05).

As the data are not comparable at D0 for the dose 1.56 MED, the analysis is not done. At D29, for the dose 1.25 MED, erythema intensity is significantly higher for placebo group than for PME88 melonSOD group. Otherwise there is no significant difference between the 2 groups for each dose.

분광비색계 측정의 결과

분광비색계의 측정은 D0, D15와 D29에서 등 부위의 홍반을 측정하였다. 각 참여자들은 아래와 같은 3가지 변수를 측정하였고 이에 대한 평균값을 구하였다. 3가지 변수로는 혈류 변화와 연관된 색변화에 가장 민감한 변수(홍반의 변화에 해당)인 a*, 피부의 발광에 해당하는 변수인 L*, 피부의 착색 속도를 반영하는 변수인 b*이었다.

각 자외선 세기에 대한 a* 변수의 평균과 두 군 사이를 비교해 보면 D0(처방 전)에서 섭취 군과 위약 군의 변수 a*값의 차이는 각 자외선 세기에서 유의하지 않았다(Table 4).

즉 양군은 비교가 가능하였고 0.64 MED_{D14}, 0.80 MED_{D14}와 1 MED_{D14}에서 변수 a*값은 유의하였다. 이는 위약 군에서 홍반이 더 심하게 나타났다는 것을 의미하고, 따라서 임상시험 14일 후부터는 PME88 멜론SOD 투여 군에서는 더 이상 홍반의 정도를 측정하는 것이 의미가 없었다.

각 자외선 세기에 대한 L* 변수의 평균과 두 군 사이를 비교해 보면 D0(처방 전)에서 섭취 군과 위약 군의 변수 L*값의 차이는 각 자외선 세기에서 유의하지 않았다(Table 4). 즉 양군은 비교가 가능하였다. 그러나 두 군 사이의 D15와 D29에서 변수 L*값의 차이는 유의하지 않았다.

Table 4. The mean of parameter a^* , L^* and b^* for each dose and comparison between the 2 groups (n=58)

	D0		D15		D29		
	PME88 melonSOD	Placebo	PME88 melonSOD	Placebo	PME88 melonSOD	Placebo	
a^*	0.64 MED	10.9±2.5	12.1±3.0	11.7±2.5	13.1±2.3	12.4±2.2	12.0±2.7
	p-value	0.0858		0.0254*		0.5562	
	0.80 MED	11.7±2.4	12.2±3.3	12.6±2.6	14.0±2.2	12.8±2.1	12.7±2.6
	p-value	0.5248		0.0358*		0.9196	
	1 MED	12.5±2.4	13.1±3.4	13.4±2.8	14.8±2.4	13.6±2.1	13.6±2.6
	p-value	0.4934		0.0405*		0.9523	
	1.25 MED	14.4±2.2	15.0±2.5	15.1±2.3	16.0±2.2	14.7±1.8	15.3±2.9
	p-value	0.3109		0.1323		0.3747	
	1.56 MED	15.2±2.2	16.2±2.3	16.1±2.1	16.9±2.5	15.9±1.9	16.0±2.9
	p-value	0.0884		0.1934		0.8534	
L^*	1.95 MED	15.9±2.4	16.5±2.3	16.2±2.1	16.9±2.5	16.0±2.0	16.3±2.7
	p-value	0.3768		0.2680		0.6022	
	0.64 MED	62.4±3.4	61.9±3.0	62.1±2.3	61.0±2.6	61.7±2.4	62.4±2.8
	p-value	0.5677		0.1055		0.3075	
	0.80 MED	61.9±3.1	62.0±3.0	61.3±2.3	60.6±2.3	61.3±2.5	62.0±2.8
	p-value	0.9179		0.2618		0.3650	
	1 MED	61.4±2.7	61.5±3.3	60.8±2.5	60.1±2.8	60.9±2.3	61.2±2.7
	p-value	0.9339		0.3563		0.6482	
	1.25 MED	60.1±3.0	60.0±2.8	59.3±2.6	58.9±2.8	59.9±2.1	59.8±3.0
	p-value	0.8931		0.6057		0.8898	
b^*	1.56 MED	59.3±3.2	58.8±2.8	58.5±2.7	58.3±2.9	59.2±2.3	59.2±3.0
	p-value	0.5436		0.6057		0.8898	
	1.95 MED	58.6±3.6	58.5±3.1	58.5±2.9	58.1±3.1	59.0±2.5	59.0±3.0
	p-value	0.8366		0.6234		0.9156	
	0.64 MED	14.7±2.0	14.4±1.6	14.5±1.7	14.5±1.6	14.4±1.9	14.5±1.7
	p-value	0.6186		0.9110		0.8267	
	0.80 MED	14.7±1.9	14.2±1.8	14.5±1.9	14.4±1.5	14.4±1.7	14.2±1.5
	p-value	0.3290		0.7560		0.6253	
	1 MED	14.4±1.8	13.9±1.5	14.5±1.9	14.3±1.5	14.3±1.8	13.9±1.6
	p-value	0.3237		0.6506		0.3589	
b^*	1.25 MED	14.2±1.6	14.0±1.5	14.3±1.9	14.0±1.5	14.1±1.8	14.0±1.6
	p-value	0.6561		0.5667		0.8665	
	1.56 MED	14.0±1.7	13.8±1.4	14.1±1.8	13.6±1.3	13.8±1.8	13.8±1.6
	p-value	0.6126		0.3033		0.9743	
b^*	1.95 MED	14.0±1.8	13.3±1.5	13.8±1.9	13.2±1.3	13.8±1.8	13.6±1.7
	p-value	0.1210		0.1484		0.6920	

Mean ± SD. *Significant ($p < 0.05$).

Spectrocolorimetric measurements were performed on back at D0, D15 and D29 to assess the erythema. The a^* parameter is the most sensitive to the colour changes bound to the variations of bloodflow. It permits to assess the evolution of erythema. The L^* parameter allows to assess the luminosity of the skin. The b^* parameter reflects the rating of pigmentation. For each volunteer, three measurements were carried out on each zone. The mean of three measurements was done. The differences of the value of parameter a^* , L^* and b^* at D0 (before treatment) between PME88 melonSOD group and placebo group are not significant for each dose. Consequently, both groups are comparable for each dose. At doses 0.64 MEDD14, 0.80 MEDD14 and 1 MEDD14 the value of parameter a^* is significantly higher for placebo group. So 14 days after treatment the erythema is less important for PME88 melonSOD group than for placebo group. But this significant difference does not appear at D29. The differences of the value of parameter L^* and b^* at D15 and D29 between PME88 melonSOD group and placebo group are not significant.

각 자외선 세기에 대한 b^* 변수의 평균과 두 군 사이를 비교해 보면 D0(처방 전)에서 섭취 군과 위약 군의 변수 b^* 값의 차이는 각 자외선 세기에서 유의하지 않았다(Table

4). 즉 양군은 비교가 가능하였다. 그러나 섭취 군과 위약 군 사이의 D15와 D29에서 변수 b^* 값의 차이는 유의하지 않았다.

Table 5. The number and consistency of feces by weeks

(n=58)

Day	D0			D28		
	PME88 melonSOD	Placebo		PME88 melonSOD	Placebo	
Score consistency	Liquid	—	—	—	—	
	Slack	20.7%	6.9%	17.2%	13.8%	
	Normal	69.0%	86.2%	65.5%	75.9%	
	Hard	10.3%	6.9%	17.2%	10.3%	
	p-value	0.2521 ^{ns1)}		0.6601 ^{ns}		
Number of feces	Mean ± SD	7.4 ± 4.0	7.9 ± 4.8	7.3 ± 3.8	8.0 ± 5.0	
	p-value	0.7246 ^{ns}		0.5477 ^{ns}		

Mean ± SD, p < 0.05. ¹⁾ns: not significant.

At D0 and D28 the subject answered to 2 questions: the number of feces during the 7 precedent days and the consistency of the feces. The difference between PME88 melonSOD group and placebo group is not significant. The difference between PME88 melonSOD group and placebo group is not significant.

설문지: D0과 D28에서 대변의 특성과 횡수

D0과 D28에서 피험자들은 각 날짜 7일전 일주일 동안 대변의 횡수와 농도에 대해 질문한 결과 각각에 대해서 섭취군과 위약 군 사이의 유의한 차이는 나타나지 않았다(Table 5).

과민증

병원 방문 시 전문의와 상담을 통하여 거부반응을 조사하였다. 그러나 4주간의 시험기간 동안 피험자들은 시험 물질에 대한 어떠한 거부반응도 보이지 않았다.

고 찰

생명체는 각종 산화스트레스로부터 스스로를 보호하는 방어기전을 갖추고 있는데 항산화방어기전에서 가장 중요한 것은 항산화 효소계이다(4-7,12). 항산화 효소에는 superoxide dismutase(SOD), glutathione peroxide, catalase 등이 있으며 이 중 SOD는 산소라디칼을 H₂O₂로 변환시켜 항산화 방어기전을 시발하는 역할을 하며(4-7,12) 지속적으로 체내에서 만들어지고 또한 세포질, 세포외액 등에 광범위하게 분포하여 산화스트레스로부터 세포의 손상을 방지하므로 가장 중요하다고 할 수 있다(2,3). PME88은 cantaloupe melon에서 추출한 SOD가 풍부한 추출물을 gliadin으로 coating한 것으로서 효소 섭취 시 위산에 의하여 파괴되어 기능을 상실하는 한계점을 극복한 제품이다(15). 이것을 경구섭취하면 위산에 파괴되지 않고 소장에도 도달하여 체내의 항산화 효소를 활성화시키는 작용을 나타낸다. 이전 여러 편의 연구논문에 의하면 이것을 경구투여하면 체내의 SOD 활성이 유의하게 증가되며 게다가 glutathione peroxide, catalase 등의 활성도 함께 증가되는 것으로 나타났다(15, 26-29).

본 연구에서 PME88을 투여한 군과 위약 군에게 자외선을 조사한 후 피부에 홍반을 유발하는 자외선의 최소량 차이를 측정하였다. 그 결과 위약 군에서 최소 홍반 유발 자외선량이 PME88군보다 유의하게 낮았다. 또한 임상 시험 29일에

시행한 홍반 유발 검사에서 PME88군보다 위약 군에서 동일한 세기의 자외선에 대하여 홍반이 유의하게 심하게 나타났다. 이와 같은 결과로 PME88은 자외선에 대하여 피부보호 효과가 있음을 확인하였다. 기존 연구에 의하면 피부가 가장 약하고 자외선으로부터 산화스트레스를 가장 많이 받는 형태인 phototype 2형 군에서 자외선으로부터 피부를 보호하는 효과가 탁월하였으며(31), 따라서 이 연구에서는 대상자를 phototype 2형으로 선정하여 수행하였으며 동등한 결과를 확인하였다. 이전 연구에서 프랑스 피부과 의사들 40명이 150명의 여성 내원 환자를 대상으로 시행한 개방형 시험에서 섭취량을 500 mg으로 1개월 동안 시행하였을 경우 통계적으로 유의한 결과를 얻었고 본 시험을 통하여 섭취량을 반으로 줄였을 경우 그 유효성을 평가해 보았다. 그 결과 이전 연구에 비해 그 유효성이 떨어졌지만 여전히 유의한 수치를 보였다. 또한 연구 기간 중 피험자의 탈락을 유발할 만한 이상반응이나 거부반응은 관찰되지 않았으며 PME88 멜론SOD 투여 군과 위약 군과의 비교에서 6단계의 자외선을 증가시키며(0.64~1.95 MED) 자외선을 조사하였을 때 PME88 멜론 SOD 투여 군에서 MED 0보다, MED 28에서, 그리고 MED 14보다 MED 28에서 유의하게 MED가 증가하였다. 즉, PME88 멜론 SOD 복용 첫날보다 28일 경과 후 MED가 유의하게 증가하였다. 위약 투여 군에서는 이러한 변화가 관찰되지 않았다. 또한 홍반의 심한 정도(홍반점수) 분석에서 위약 군이 PME88 멜론SOD 투여 군보다 D29에서 1.25 MED의 자외선을 조사하였을 경우 홍반이 심하게 나타났다(0.64 MED_{D14}, 0.80 MED_{D14}, 1.0 MED_{D14})에서 a*변수에 대해 위약 군이 PME88 멜론SOD 투여 군보다 유의하게 높았다. 이는 위약 군에서 홍반이 더 심하게 나타났다는 것을 의미한다. 일본에서 시행된 또 다른 연구들에는 100명의 여성을 대상으로 200 mg을 2주일 간 섭취하였을 경우 87명이 피부의 투명도, 건조함, 부드러움 등의 전반적인 피부 상태가 개선됨이 확인되었다. 또한 위의 연구 결과 외에도 여러 연구에서 PME88 멜론SOD가 산화스트레스인 자외선으로부터 피부손상을 보호할 수 있음이 밝혀졌으며 이러한 결

과를 바탕으로 이미 프랑스와 여러 유럽국가 및 일본에서는 경구용 화장품 제제로 판매되고 있다. 이러한 여러 사실로 살펴볼 때 본 연구결과는 PME88 멜론SOD가 피부 광노화의 원인인 자외선으로 유발되는 피부의 산화스트레스로부터 인체를 보호하는데 효과가 있음을 입증하는 연구이며, 인체가 산화스트레스를 극복하는데 도움이 될 수 있는 중요한 임상적 결과이다. 또한 대부분 시행된 시험이 1개월이던 짧은 기간 동안 시행된 것으로 보통의 건강기능식품은 1년 이상 복용하기 때문에 장기간 복용한다면 더 좋은 결과를 도출할 수 있을 것으로 예상된다.

요 약

PME88 멜론(글리아딘과 결합된 식물 추출물) superoxide dismutase(SOD)의 섭취는 체내에 존재하는 superoxide dismutase, catalase 및 glutathione peroxidase를 포함한 항산화 효소의 활성 및 총량을 증가시키는 것으로 이전 연구에서 확인되었다. 본 연구에서 minimal erythema dose (MED) 값의 변화, 홍반점수의 변화, 분광비색계 측정값을 분석함으로써 자외선으로 인한 피부 광노화 억제 효과를 알아보았다. MED 값의 변화 분석에서는 PME88 멜론SOD 섭취 군에서는 시험 물질을 28일 동안 섭취한 후 MED가 유의하게 증가하였으며, 14일과 28일 사이에 그 유의성은 더욱 증가하였다. 홍반의 심한 정도(홍반점수) 분석에서 28일 동안 섭취 후 위약 군이 PME88 멜론SOD 투여군보다 1.25 MED의 자외선을 조사하였을 경우 홍반이 유의하게 나타났다. 또한 분광비색계 측정값 분석에서 0.64 MED_{D14}, 0.80 MED_{D14}, 1.0 MED_{D14}에서 a*변수(색변화에 가장 민감한 변수, 홍반의 색조 변화를 반영)가 위약 군에서 PME88 멜론SOD 투여군보다 유의하게 높았다. 4주간의 시험기간 동안 대변에 대한 횡수나 성향의 이상 징후 및 거부반응은 없었다. 이상의 결과들을 종합하면 PME88 멜론SOD의 섭취는 안전하게 UV로 인한 피부의 광노화를 억제하는데 유용하다는 사실을 확인하였다.

감사의 글

본 연구는 한국의 (주)씨스팜사와 프랑스 ISOCELL사의 지원으로 프랑스 DermExpert에서 수행한 연구 결과의 일부로서 연구비 지원에 감사드립니다.

문 헌

- Niwa Y, Kasama T, Kawai S, Komura J, Sakane T, Kanoh T, Miyachi Y. 1988. The effect of aging on cutaneous lipid peroxide levels and superoxide dismutase activity in guinea pigs and patients with burns. *Life Sci* 42: 351-356.
- Freeman BA, Crapo JD. 1982. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 47: 412-426.
- McCord JM, Fridovich I. 1969. Superoxide dismutase: an enzymic function for erythrocyte superoxide reductase (hemocuprein). *J Biol Chem* 244: 6049-6055.
- Duh PD, Tu YY, Yen GC. 1999. Antioxidant activity of water extract of Harnng Jyur (*Chrysanthemum morifolium* Ramat). *Lebensm Wiss Technol* 32: 269-277.
- Osborn-Barnes HT, Akoh CC. 2003. Effect of α -tocopherol, β -carotene, and isoflavones on lipid oxidation of structured lipid-based emulsions. *J Agric Food Chem* 51: 6856-6860.
- Yen GC, Hsieh CL. 1998. Antioxidant activity of extracts from Du-zhong (*Eucommia ulmoides*) toward various lipid peroxidation models in vitro. *J Agric Food Chem* 46: 3431-3436.
- Fridovich I. 1975. Superoxide dismutase. *Ann Rev Biochem* 44: 147-159.
- Behar D, Czapski G, Raban J, Dorfman LM, Schwarz HA. 1970. The acid dissociation constant and decay kinetics of the perhydroxy radical. *J Phys Chem* 74: 3209-3213.
- Schwarz M, Preres G, Kunz W, Fürstenberger G, Kittstein W, Marks F. 1984. On the role of superoxide anion radicals in skin tumor promotion. *Carcinogenesis* 5: 1663-1670.
- Cerutti PA. 1985. Pro-oxidant states and tumor promotion. *Science* 227: 375-381.
- Ohkuma M, Kajita S, Iizuka H. 1987. Superoxide dismutase in epidermis: its relation to keratinocyte proliferation. *J Dermatol* 14: 562-568.
- Menvielle-Bourg FJ. 2005. Superoxide dismutase (SOD), a powerful antioxidant is now available orally. *Phytothérapie* 3: 1-4.
- Gustafson H, Johansson B, Edsmyr F. 1981. Peyronie's disease: experience of local treatment with orgotein. *Eur Urol* 7: 346-348.
- Regnault C, Soursac M, Rock-Arveiller M, Postaire E, Hazebrucq G. 1996. Pharmacokinetics of superoxide dismutase in rats after oral administration. *Biopharm Drug Dispos* 17: 165-174.
- Vouldoukis I, Lacan D, Kamate C, Costec P, Calenda A, Mazier D, Contib M, Dugas B. 2004. Antioxidant and anti-inflammatory properties of a *Cucumis melo* LC. extract rich in superoxide dismutase activity. *J Ethnopharmacol* 94: 67-75.
- Xu Y, Shao Y, Voorhees JJ, Fisher GJ. 2006. Oxidative inhibition of receptor-type protein-tyrosine phosphatase by ultraviolet irradiation activates epidermal growth factor receptor in human keratinocytes. *J Biol Chem* 281: 27389-27397.
- Ichihashi M, Ueda M, Budiyanto A, Bito T, Oka M, Fukunaga M, Tsuru K, Horikawa T. 2003. UV-induced skin damage. *Toxicology* 189: 21-39.
- Youn JI. 1995. Effects of ultraviolet radiation on the skin. *J Korean Asso Radiat Prot* 20: 181-186.
- Haber LC, Bickers DR. 1989. Principles of diagnosis and treatment. In *Photosensitivity Diseases*. BC Decker Inc, Toronto. p 308-314.
- Berneburg M, Plettenberg H, Krutmann J. 2000. Photoaging of human skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 16: 239-244.
- Sies H. 1986. Biochemistry of oxidative stress. *Angewandte Chem* 25: 1058-1071.
- Cho YH. 2005. Skin, nutrition and functional foods. *Food Sci Ind* 38: 8-15.
- Kim NI. 2005. Role of vitamins and minerals on skin care and beauty. *Food Sci Ind* 38: 16-25.
- Bogden JD, Bendich A, Kemp FW, Bruening KS, Skurnick

- JH, Denny T, Baker H, Louria DB. 1994. Daily micro-nutrient supplements enhance delayed hypersensitivity skin test responses in older people. *Am J Clin Nutr* 60: 437-447.
25. Karla W, Mohsen M. 1994. Evaluation of the photoprotective effect of oral vitamin E supplementation. *Arch Dermatol* 130: 1257-1261.
26. Dugas B. 2002. Glisodin® a nutraceutical product that promotes the oral delivery of superoxide dismutase. *Free Radic Biol Med* 33: S64.
27. Muth CM, Glenz Y, Klaus M, Radermacher P, Speit G, Leverve X. 2004. Influence of an orally effective SOD on hyperbaric oxygen-related cell damage. *Free Radic Res* 38: 927-132.
28. Vouldoukis I, Conti M, Kolb JP, Calenda A, Mazier D, Dugaset B. 2003. Induction of Th1-dependent immunity by an orally effective melon superoxide dismutase extract. *Curr Trends Immunol* 5: 141-145.
29. Vouldoukis I, Conti M, Krauss P, Kamaté C, Blazquez S, Tefit M, Mazier D, Calenda A, Dugas B. 2004. Supplementation with gliadin-combined plant superoxide dismutase extract promotes antioxidant defences and protects against oxidative stress. *Phytother Res* 18: 957-962.
30. Youn JI, Choe YB, Park SB, Suh DH, Park YK, Ahn SK, Kim KH, Kim ST, Kim HY, Lee SC, Oh SJ, Kim JJ, Kang SH. 2000. The Fitzpatrick skin type in Korean people. *Korean J Dermatol* 38: 920-927.
31. Mac-Mary S, Sainthillier JM, Courderotmasuyer C, Creidi P, Humbert P. 2007. Could a photobiological test be a suitable method to assess the antioxidant effect of a nutritional supplement (Glisodin®)? *Eur J Derm* 17: 254-255.

(2009년 1월 21일 접수; 2009년 3월 25일 채택)