

대마추출물의 피부생리 및 활성에 미치는 영향

김 무 준^{*†} · 신 정 언^{*†} · 김 현 기^{**} · 신 동 욱^{***,††}

*건국대학교 바이오웰니스융합학과, 석사과정 학생

**유셀파마(주)

***건국대학교 바이오웰니스융합학과, 교수

(2024년 5월 31일 접수, 2024년 6월 18일 수정, 2024년 6월 21일 채택)

Effects of *Cannabis sativa* Extract on Skin Physiology and Activity

Mu Jun Kim^{1,†}, Jung Un Shin^{1,†}, Hyun Kee Kim², and Dong Wook Shin^{1,††}

¹College of Biomedical and Health Science, Konkuk University, 268
Chungwondaero, Chungju-si, Chungcheongbuk-do 27478, Korea

²Ucellpharma

(Received May 31, 2024; Revised June 18, 2024; Accepted June 21, 2024)

요약: 최근 의료용 대마의 합법화 추세와 규제가 완화되고 있는 상황 속에서 대마의 다양한 효능이 과학적으로 입증되고 있기 때문에 여러 분야에서 대마추출물이 차세대 유망 성분으로 떠오르고 있다. 대마에서 추출한 성분인 cannabinoid (CB), cannabidiol (CBD), phytocannabinoid (pCB), hemp seed hexane extracts (HSHE)은 피부 염증을 감소시키며 피부 보습, 강력한 항산화 효과가 있고 여러 피부질환 개선에 효능을 가지고 있다. 본 논문에서는 대마추출물들의 피부에서의 효능을 종합하여 소재로서의 잠재적 역할에 대해 살펴보고자 한다.

Abstract: With the recent trend towards the legalization and relaxation of regulations surrounding medical cannabis, the diverse benefits of cannabis extracts are being scientifically validated, positioning them as promising next-generation ingredients across various fields. Compounds extracted from cannabis, such as cannabinoid (CB), cannabidiol (CBD), phytocannabinoid (pCB), and hemp seed hexane extracts (HSHE), have been shown to reduce skin inflammation, improve moisture retention exhibit strong antioxidant effects, and improve various skin conditions. In this paper, we review the effects of hemp extracts on the skin and explore their potential role as cosmetic ingredients.

Keywords: skin, *cannabis sativa*, cannabinoid, cannabidiol, phytochambinoid

† 주 저자 (e-mail: besy100@naver.com)

call: 043-840-3693

(e-mail: ipd5252@naver.com)

call: 043-840-3693

†† 교신저자 (e-mail: biopang@empal.com)

call: 043-840-3693

† The first two authors contributed equally to this work

1. 서 론

대마의 환각을 일으키는 성분은 tetrahydrocannabinol (THC) 이다[1]. Food and Drug Administration에 따르면 대마는 1 등급(Schedule I)으로 분류되어 관리하고 있지만 THC함량이 0.3% 이하(건조 무게 기준)인 경우는 관리에서 배제되었다[2]. 국내에서는 ‘마약류 관리에 관한 법률’에 근거해 연구 목적 또는 공무를 위해 수입하는 의료용 대마 외에는 취급을 금지하고 있다. 다만 헴프씨드(hemp seed)의 THC 함량이 5 mg/kg, cannabidiol (CBD)함량이 10 mg/kg이하로 함유되어 있는 경우와 헴프씨드오일(hemp seed oil)의 THC 함량이 10 mg/kg, CBD함량이 20 mg/kg이하로 함유된 경우 화장품 및 식품의 원료로 사용이 가능하다.

대마의 주요 성분인 CBD는 THC와 화학식은 동일하지만 원자 배열 방식에 차이가 있다(Figure 1)[3]. 현재 CBD의 효능에 대한 많은 연구 결과들이 나오고 있기 때문에 다양한 분야에서 원료로써 주목을 받고 있는 성분이다[4]. 미국과 유럽을 시작으로 주목 받기 시작한 화장품 원료로서의 대마는 최근 해외의 추가적인 대마 합법화에 따라 소비자들의 관심이 증가하고 있다. 이런 상황에 맞추어 오리진스, 키엘 등과 같은 글로벌 브랜드에서 CBD제품들이 나오고 있으며, 여러 인디브랜드에서도 CBD화장품을 출시하고 있다. 국내시장 또한 이러한 흐름에 대응하여 헴프를 원료로 사용하는 뷰티 제품들이 출시 되고 있으며, 주름 개선, 항노화, 미백 등 다양한 기능을 목표로 개발되고 있다.

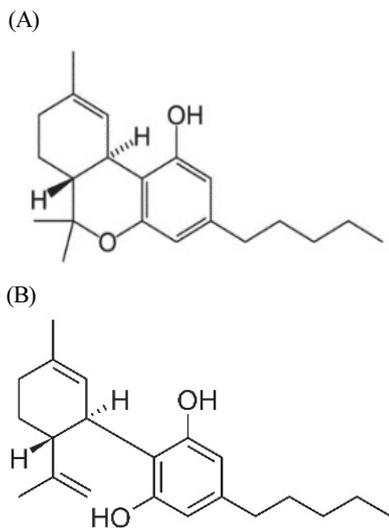


Figure 1. Chemical structure of (A) tetrahydrocannabinol and (B) cannabidiol.

2. 대마추출물의 항염증 효능

피부세포에서 염증은 몇 가지 피부 질환들을 개시하고 촉진한다[5]. 염증 반응이 처음 발생하면 interleukin-1 alpha (IL-1 α), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin 6 (IL-6)와 같은 사이토카인들이 분비되어 비만세포(mast cell)를 활성화시킨다[6]. 또한 nuclear factor kappa B (NF- κ B)는 염증과 관련된 여러 유전자들 중 IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α 등 과 같은 많은 사이토카인(cytokine)들과 matrix metalloproteinases (MMP), nitric oxide (NO)합성을 상향 조절하는 것으로 알려져 있다[7].

대마추출물은 TNF- α 에 의해 유도된 NF- κ B 전사를 억제 함으로 염증 매개체의 분비를 감소시킨다[8]. 그 뿐만 아니라 IL-8과 MMP-9의 분비를 억제해 항염증 효과가 있다고 알려져 있다[8]. 특히, 대마의 주요 성분인 CBD는 lipopolysaccharide (LPS)로 인해 발생한 NO, IL-6, TNF- α 를 감소시키고 c-JUN N-terminal kinases의 인산화를 억제해 항염증 효과를 보였다[9]. 또한 식물로부터 얻은 pCB는 염증을 유발하는 IL-1 β , IL-8, IL-12, IL-31를 감소시키고 mitogen-activated protein kinase (MAPK)관련 단백질인 glycogen synthase kinase-3 β , mitogen-activated protein kinase1, mitogen-activated protein kinase kinase 6 및 cAMP response element-binding protein의 발현과 활동을 조절하여 항염증 효과를 나타내었다(Table 1)[10].

염증과 관련된 피부질환으로는 대표적으로 여드름이 있는데 이는 모낭에 있는 피지선의 염증으로 발생한다[11]. 인간 피지세포와 인간 피부 배양에서 CBD의 투여는 아라키돈산(arachidonic acid) 및 리놀레산(linoleic acid)과 테스토스테론(testosterone)조합과 같은 여러 화합물의 지방 생성 효과를 억제한다[12]. 또한 CBD는 transient receptor potential cation channel subfamily V member 4 (TRPV4) 이온 채널을 활성화하여 피지세포 증식을 억제한다[12]. TRPV4 활성화는 친지질성 extracellular signal-regulated kinase1/2 (ERK1/2) MAPK 경로를 방해하고, 포도당 및 지질 대사에 영향을 미치는 nuclear receptor interacting protein 1 (NRIP-1)의 발현을 감소시켜 피지세포의 지방 생성을 억제한다[12]. 또한 헴프씨드추출물이 포함된 기초 크림을 피부에 도포하였을 때 피지분비와 홍반이 통계적으로 유의미하게 감소하였다[13]. 헴프씨드의 항염증 효과를 확인한 연구에 의하면 여드름을 유발하는 *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*)를 처리한 HaCaT세포에서 HSE이 p-NF- κ B의 핵으로의 이동을 막고 MAPK를 조절하는 항염증 효과로 여드름을 완화한다고 설명하였다(Table 1, Figure 2)[11]. 더 나아가 합성

Table 1. Various Effects of *Cannabis sativa* Extract on Skin

Type of <i>Cannabis sativa</i> extract (Key Component)	Skin care	Cell or animal type	Stimulus (Intensity)	Working concentration (Range) for duration	Mode of action	References
Cannabinoids	Inflammation	HaCaT cells	TNF α	10.0 ng/mL	↓ IL-8, MMP-9, VEGF	[8]
CBG	Inflammation	HaCaT cells	LPS	6.0 μ M	↓ IL-1 β , IL-8, IL-12, IL-31 ↑ GSK3 β , MEK1, MKK6	[10]
CBC				4.0 μ M		
THCV				9.3 μ M		
CBGA				13.0 μ M		
HSHE	Inflammation	HaCaT cells	<i>C. acnes</i>	0.6%	↓IKK α/β , I κ B α , NF- κ B	[11]
Cannabidiol	Antioxidant	HaCaT cells	H ₂ O ₂	10.0 μ M	↓CASP1, IL-1 β	[17]
N-trans-caffeoyltyramine	Whitening	B16F10 cell	α -MSH	20.0 μ g/mL	↓Tyrosinase activity	[22]
Cannabidiol	Hydration	HR-1 hairless mice	-	1.0%	↑Aquaporin-3	[29]
Cannabidiol	Sebostasis	SZ95 sebocyte	LPS	10.0 μ M	↓TNF α IL-1 β , IL-6, ERK1/2, NRIP-1 ↑TRPV4	[12]
Cannabidiol	Skin remission	Fibroblast	LPS	10.6 μ M	↓MCP-1	[31]
Cannabidiol	Anti-hair loss	Human HF	-	10.0 μ M	↑Ki67	[33]
Cannabidiol	Anti-hair loss	ORSK	HC067047	50.0 μ M	↑Ki67 ↓TRPV1, TRPV4	[35]
Cannabidiol	Anti-aging	Human neuroblastoma SH-SY5Y	BafA	1.0 μ M	↑LC3-II, SQSTM1	[39]
Cannabinoids	Anti-aging	CCD-1064Sk CCD-1135Sk	H ₂ O ₂	2.0 μ M	↑ELN, CD1, PCNA BID	[41]

Tumor necrosis factor- α (TNF α), interleukin-8 (IL-8), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), vascular endothelial growth factor (VEGF), lipopolysaccharide (LPS), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-8 (IL-8), interleukin-12 (IL-12), interleukin-31 (IL-31), cannabigerol (CBG), cannabichromene (CBC), Δ 9-tetrahydrocannabivarin (THCV), cannabigerolic acid (CBGA), hemp seed hexane extracts (HSHE), glycogen synthase kinase 3 beta (GSK3 β), mitogen-activated protein kinase kinase 1 (MEK1), mitogen-activated protein kinase kinase 6 (MKK6), *Cutibacterium acnes* (*C. acne*), I κ B kinase α/β (IKK α/β), inhibitor of κ B alpha (I κ B α), nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B), CASP1), α -melanocyte stimulating hormone (α -MSH), extracellular signal-regulated kinase1/2 (ERK1/2), nuclear receptor interacting protein 1 (NRIP-1), transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4), human hair follicle (Human HF), outer root sheet keratinocyte (ORSK), bafilomycin A1 (BafA), microtubule-associated proteins 1A/1B light chain 3B (LC3-II), sequestosome 1 (SQSTM1), CCD-1064 skin fibroblast (CCD-1064Sk), CCD-1135 skin fibroblast (CCD-1135Sk), elastin (ELN), cyclin D1 (CD1), proliferating cell nuclear antigen (PCNA), BH3 interacting domain death agonist (BID)

CB수용체 작용제는 인간 피부에서 히스타민 반응을 감소시키는 것과 관련이 있다[14]. 이것은 대마 추출물이 염증성 여드름(여드름 발진)을 치료하는 데 사용될 수 있음을 시사한다[15].

3. 대마추출물의 항산화 효능

항산화 활성, 특히 라디칼(radical)제거 능력과 지질 산화를 억제하는 능력은 화장품에서 중요한 역할을 한다[16]. 대부분의 페놀 화합물은 항산화 활성을 보이기 때문에 CBD와 CBD의 페놀 유사체 dihydrocannabinol (H₂CBD) 또한 항산화 효능이 있다 [16]. 이 성분들은 인간 섬유아세포에서 라디칼 제거 능력과 ferric reducing antioxidant power assay를 통한 항산화 능력, 지질 산화 억제 능력이 있음이 밝혀졌다 [16]. 또한 각질형성세포를 가지고 진행한 *in vitro* 실험에서는 CBD가 ATP-binding cassette 막수송체의 활성을 감소시키고 세포막을 유지함으로써 UVB와 H₂O₂에 의해 발생한 산화스트레스를 완화시킨다는 효능이 알려졌다[17].

4. 대마추출물의 피부미백 효능

멜라닌은 사람과 동물의 피부, 눈, 모발에 색을 부여하는 천연색소이다[18]. 멜라닌은 수많은 단백질이 관여하는

다단계 효소 과정을 통해 티로신(tyrosine)에서 합성된다 [19]. 이때, 속도제한 효소로 알려진 티로시나제(tyrosinase)가 멜라닌 합성에 중요한 역할을 하고 있음이 알려져 있다 [20]. 따라서, 피부 미백을 개선하거나, 과다 색소 침착 장애를 개선 및 예방하는 방법을 개발하기 위해, 티로시나제 활동의 억제를 일반적으로 목표로 한다[21].

대마의 씨앗인 헴프씨드에서 추출한 n-trans-caffeoyltyramine은 phenethyl cinnamamide compounds의 한 종류로 멜라닌 색소 합성을 저해하는 것이 확인되었다 (Table 1)[22]. N-trans-caffeoyltyramine는 멜라닌 합성과정에 관여하는 티로시나제의 기능을 농도의존적으로 억제함으로써 멜라닌 색소의 합성을 저해하는 것에 기여한다(Figure 2)[22]. 또한 대마 추출물을 합성하여 만든 H₂CBD는 동일한 조건(80 °C)에서 비타민C보다 높은 안정성과 항산화 활성을 보여주었다 (Figure 2)[23]. 전체적으로 보았을 때 대마는 항산화 목적을 위한 다른 소재의 대안이 될 수 있으며, 특히 미백 화장품 생산을 위한 유망한 물질이 될 수 있음을 알 수 있다[23].

5. 대마추출물의 피부보습 효능

피부미용적 측면에서 최적의 피부 수분 유지는 중요하다 [24]. 외부 요인인 부적절한 수분 보충, 식습관, 그리고 매일

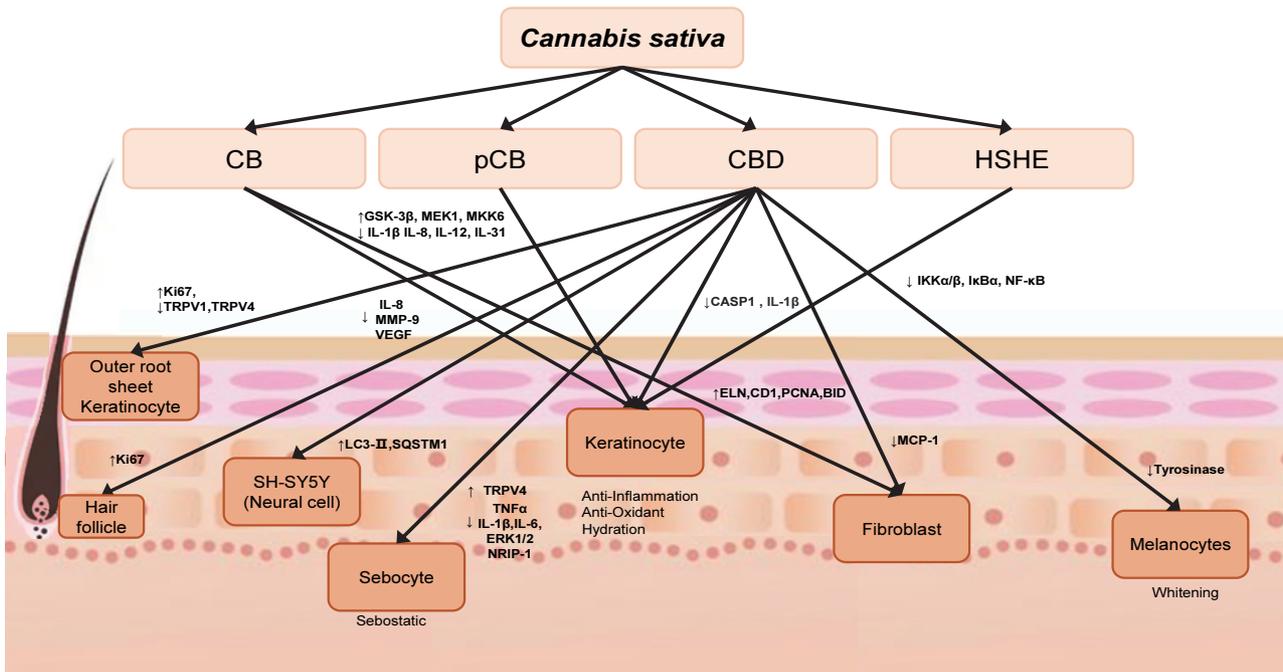


Figure 2. Diagram of various effects of *cannabis sativa* extract on skin.

사용되는 클렌징 화장품은 피부 수분 수준 감소에 기여할 수 있는데, 이는 상처, 흉터 및 화상의 치유 과정을 방해하고 지연시킬 수 있다[25]. 식물 추출물의 주요 성분에는 단백질, 탄수화물, 폴리페놀(polyphenol) 및 플라보노이드(flavonoid)가 포함되어 있으며, 이들은 분자 구조 내에 다수의 하이드록시기를 포함하고 있다[26]. 대마 추출물은 이러한 화합물이 풍부하며 피부 수분 공급에서 중요한 역할을 한다[27]. 단백질과 탄수화물은 높은 분자량을 가지고 있어 피부 표면에 보호층을 형성하여 피부 표피 간의 수증기 손실을 감소시킬 수 있다[26]. 한편, CB는 소수성이며 저분자량을 가지고 있어 피부 표면에 보호막을 형성하고 피부의 깊을 층까지 침투할 수 있다[26]. 이러한 이중 효과는 수분을 보존하고 지속적인 보습 효과를 제공하는 데 도움이 된다[26].

아쿠아포린(aquaporin, AQP)은 피부의 수분 보유에 중요한 역할을 한다[28]. 최근 연구에 따르면 대마추출물의 주 성분인 CBD를 피부에 처리했을 때 피부수분 유지에 중요한 역할을 하는 아쿠아포린-3(AQP3)의 발현이 증가되어 피부보습에 효능이 있다는 사실이 밝혀졌다 (Figure 2)[29].

6. 대마추출물의 피부질환 개선

TNF- α 는 NF- κ B의 전사를 유도해 피부의 염증을 유발하는 인자이며, 이것은 주로 NF- κ B의존 유전자에 의해 매개 되는 interleukin-8 (IL-8)과 혈관 내피 성장인자의 발현에 영향을 끼친다[30]. 대마추출물과 CBD는 세포단위에서 NF- κ B경로를 방해하여 TNF- α 가 과 발현된 상태의 염증반응을 완화할 수 있다(Figure 2)[31]. 또한 대마 추출물과 CBD는 용량 의존적으로 쥐의 대식세포 RAW 264.7 cell에서 TNF- α 와 IL-1 β 의 발현을 감소시켰다[32]. 이것은 대마 추출물이 피부의 상처치유와 염증반응에 부분적으로 관여함을 알 수 있다[31].

7. 대마추출물의 탈모예방 효능

CBD는 CB1 수용체의 음성 알로스테릭 조절자로서 CB1 수용체가 자극되는 것을 억제함으로써 모발 성장을 촉진할 수 있다[33]. CB1수용체의 자극은 모발 축 연장을 방해하고, 각질세포의 증식을 감소시키며, 모낭의 조기 퇴행을 유도할 수 있기 때문이다[33]. 또한, CBD는 Wnt/ β -catenin pathway를 통해 진피 전구 세포를 새로운 모낭으로 분화시켜 모발 성장기를 유지하는데 도움이 될 수 있다[34].

Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1)과 transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4)는 과도한 활성 상태에서 수용체를 탈감작시켜 모발 성장에 간접적으로 도움을 줄 수 있다[35]. CBD는 TRPV1과 TRPV4의 작용제로서 간접적으로 모발 성장에 도움을 줄 수 있다[36].

다만, 대마추출물 중 고농도의 CBD만 모발 성장에 도움이 된다고 알려져 있으며, 다른 여러 식물성 칸나비노이드 및 저농도의 CBD는 모발 성장을 방해할 수 있다[35,37,38].

8. 대마추출물의 항노화 효능

자가포식은 결함이 있는 세포들을 리소좀 매개 분해를 통해 제거하는 과정을 말한다. 이러한 자가포식의 기능 장애는 노화 가속화와 관련이 있으며 자가포식을 자극하면 강력한 항노화 효과를 얻을 수 있다[39]. 자가포식은 여러 단계를 통해 진행되는데 이때 sequestosome-1 (SQSTM1)의 발현이 감소되고 microtubule-associated proteins 1A/1B light chain 3B (LC3- I/LC3- II)의 비율이 증가된다[40]. *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*)을 이용한 연구에서 CBD가 SQSTM1을 감소시키고 LC3- I/LC3- II 비율을 증가시킴으로써 자가포식을 유도하여 항노화에 도움을 줄 수 있다는 사실이 밝혀졌다[39]. 또한 건강한 피부 섬유아세포인 CCD-1064Sk와 stress-induced premature senescent (SIPS) CCD-1064Sk를 가지고 진행한 연구에서 CB가 세포 노화 바이오마커인 β -galactosidase와 cyclin D1을 감소시켜 세포 노화를 억제한다는 효능을 확인하였다[41].

9. 결 론

최근 대마가 합법화되어가는 국가가 늘어나고 있는 상황에서 국내외의 대마 소재에 대한 관심이 많아지고 있다. 대마는 폴리페놀과 플라보노이드가 풍부하여 피부에 긍정적인 영향을 줄 수 있으며, 주요 성분인 CBD를 포함한 다수의 유효 성분을 가지고 있음을 본 리뷰를 통해 알 수 있다. 특히, 대마는 피부 노화와 밀접한 관계가 있는 염증반응을 완화하는 기능을 가지고 있으며, 같은 기전을 통해 여드름과 같은 염증매개 피부질환의 예방과 상처 치유 등에 탁월한 효과가 있음을 알 수 있다. 더 나아가, 대마 추출물은 친수성 성분과 소수성 성분 모두를 포함하고 있어 피부 보습효과 또한 가지고 있으며, CBD의 경우 피부의 아쿠아포린의 증가도 유도하는 것을 확인하였다. 이러한 효능들은 대마추출물이 화장품 및 피부 관리 제품에서 중요한 소재로 사용될 수 있음을 시사한다.

References

1. C. D. Ciccone, Medical marijuana: Just the beginning of a long, strange trip?, *Phys. Ther.*, **97**(2), 239 (2017).
2. T. Oberbarnscheidt and N. S. Miller, The impact of cannabidiol on psychiatric and medical conditions, *J. Clin. Med. Res.*, **12**(7), 393 (2020).
3. G. Baranovi, Understanding the conformational, electronic and vibrational properties of tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD). Pharmacophoric similarities and differences, *Journal of Molecular Structure*, **1244**, 130945 (2021).
4. S. Karimi-Haghighi, Y. Razavi, D. Iezzi, A. F. Scheyer, O. Manzoni, and A. Haghparast, Cannabidiol and substance use disorder: Dream or reality, *Neuropharmacology*, **207**, 108948 (2022).
5. T. Chang, J. Tsen, H. Yen, T. Yang, and H. Huang, Extract from *Periostracum cicadae* inhibits oxidative stress and inflammation induced by ultraviolet B irradiation on HaCaT keratinocytes, *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.*, **2017**, 8325049 (2017).
6. L. Dong, H. Lee, Z. Liu, and D. S. Lee, Anti-skin inflammatory and anti-oxidative effects of the neoflavonoid latifolin isolated from *Dalbergia odorifera* in HaCaT and BJ-5ta cells, *Int. J. Mol. Sci.*, **24**(8), 7371 (2023).
7. L. Xi, C. Wang, P. Chen, Q. Yang, R. Hu, H. Zhang, Q. Weng, and M. Xu, Expressions of IL-6, TNF-alpha and NF-kappaB in the skin of Chinese brown frog (*Rana dybowskii*), *Eur. J. Histochem.*, **61**(4), 2834 (2017).
8. E. Sangiovanni, M. Fumagalli, B. Pacchetti, S. Piazza, A. Magnavacca, S. Khalilpour, G. Melzi, G. Martinelli, and M. Dell'Agli, *Cannabis sativa* L. extract and cannabidiol inhibit *in vitro* mediators of skin inflammation and wound injury, *Phytother. Res.*, **33**, 2083 (2019).
9. Y. Wang, X. Wang, Y. Yang, Q. Quan, T. Huo, S. Yang, R. Ju, and Q. An, Comparison of the *in vitro* anti-inflammatory effect of cannabidiol to dexamethasone, *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.*, **15**, 1959 (2022).
10. D. Tortolani, C. D. Meo, S. Standoli, F. Ciaramellano, S. Kadhim, E. Hsu, C. Rapino, and M. Maccarrone, Rare phytocannabinoids exert anti-inflammatory effects on human keratinocytes via the endocannabinoid system and MAPK signaling pathway, *Int. J. Mol. Sci.*, **24**(3), 2721 (2023).
11. S. Jin and M. Y. Lee, The ameliorative effect of hemp seed hexane extracts on the *Propionibacterium acnes*-induced inflammation and lipogenesis in sebocytes, *PLoS One.*, **13**(8), e0202933. (2018).
12. A. Olah, B. I. Toth, I. Borbiro, K. Sugawara, A. G. Szollosi, G. Czifra, B. Pal, L. Ambrus, J. Kloepper, E. Camera, M. Ludovici, M. Picardo, T. Voets, C. C. Zouboulis, R. Paus, and T. Bíró, Cannabidiol exerts sebostatic and antiinflammatory effects on human sebocytes, *J. Clin. Invest.*, **124**(9), 3713 (2014).
13. A. Ali and N. Akhtar, The safety and efficacy of 3% cannabis seeds extract cream for reduction of human cheek skin sebum and erythema content, *Pak. J. Pharm. Sci.*, **28**(4), 1389 (2015).
14. M. Dvorak, A. Watkinson, F. McGlone, and R. Rukwied, Histamine induced responses are attenuated by a cannabinoid receptor agonist in human skin, *Inflamm. Res.*, **52**(6), 238 (2003).
15. J. M. Spradley, A. Davoodi, L. B. Gee, M. I. Carstens, and E. Carstens, Differences in peripheral endocannabinoid modulation of scratching behavior in facial vs. spinally-innervated skin, *Neuropharmacology*, **63**(4), 743 (2012).
16. C. N. Lungu and I. Mangalagiu, Editorial for special issue-"Research progress and applications of natural products", *Molecules* **28**(14), 5449 (2023).
17. C. Liu, H. Li, F. Xu, X. Jiang, H. Ma, and N. P. Seeram, Cannabidiol protects human skin keratinocytes from hydrogen-peroxide-induced oxidative stress via modulation of the caspase-1-IL-1 β axis, *J. Nat. Prod.*, **84**(5), 1563 (2021).
18. V. J. Hearing and K. Tsukamoto, Enzymatic control of pigmentation in mammals, *FASEB J.*, **5**(14), 2902(1991).
19. K. Nishio, K. Toh, A. Perron, M. Goto, M. Abo, Y. Shimakawa, and M. Uesugi, Magnetic control of cells by chemical fabrication of melanin, *J. Am. Chem. Soc.*, **144**(37), 16720 (2022).
20. S. Ullah, C. Park, M. Ikram, D. Kang, S. Lee, J. Yang,

- Y. Park, S. Yoon, P. Chun, and H. R. Moon, Tyrosinase inhibition and anti-melanin generation effect of cinnamamide analogues, *Bioorg. Chem.*, **87**, 43 (2019).
21. H. Ando, H. Kondoh, M. Ichihashi, and V. J. Hearing, Approaches to identify inhibitors of melanin biosynthesis via the quality control of tyrosinase, *J. Invest. Dermatol.*, **127**(4), 751 (2007).
22. J. K. Kim, H. Y. Heo, S. J. Park, H. Kim, J. J. Oh, E. H. Sohn, S. H. Jung, and K. Lee, Characterization of phenethyl cinnamamide compounds from hemp seed and determination of their melanogenesis inhibitory activity, *ACS Omega.*, **6**(47), 31945 (2021).
23. Q. Wu, M. Guo, L. Zou, Q. Wang, and Y. Xia, 8,9-Dihydrocannabidiol, an alternative of cannabidiol, its preparation, antibacterial and antioxidant ability, *Molecules*, **28**(1), 445 (2023).
24. S. Verdier-Sevrain and F. Bonte, Skin hydration: A review on its molecular mechanisms, *J. Cosmet. Dermatol.*, **6**(2), 75 (2007).
25. S. Y. Rawal, M. K. Dabbous, and D. A. Tipton, Effect of cannabidiol on human gingival fibroblast extracellular matrix metabolism: MMP production and activity, and production of fibronectin and transforming growth factor β , *J. Periodontal. Res.*, **47**(3), 320 (2012).
26. M. Zagorska-Dziok, T. Bujak, A. Ziemlewska, and Z. Niziol-Lukaszewska, Positive effect of *Cannabis sativa* L. herb extracts on skin cells and assessment of cannabinoid-based hydrogels properties, *Molecules*, **26**(4), 802 (2021).
27. F. Pollastro, A. Minassi, and L. G. Fresu, Cannabis phenolics and their bioactivities, *Curr. Med. Chem.*, **25**(10), 1160 (2018).
28. S. A. Seo, H. J. Park, M. G. Han, R. Lee, J. S. Kim, J. H. Park, W. Y. Lee, and H. Song, Fermented colostrum whey upregulates aquaporin-3 expression in, and proliferation of, keratinocytes via p38/C-Jun N-terminal kinase activation, *Food Sci. Anim. Resour.*, **41**(5), 749 (2021).
29. N. Ikarashi, M. Shiseki, R. Yoshida, K. Tabata, R. Kimura, T. Watanabe, R. Kon, H. Sakai, and J. Kamei, Cannabidiol application increases cutaneous aquaporin-3 and exerts a skin moisturizing effect, *Pharmaceuticals (Basel)*, **14**(9), 879 (2021).
30. S. Khalilpour, E. Sangiovanni, S. Piazza, M. Fumagalli, G. Beretta, and M. Dell'Agli, *In vitro* evidences of the traditional use of *Rhus coriaria* L. fruits against skin inflammatory conditions, *J. Ethnopharmacol.*, **238**(28), 111829 (2019).
31. T. Muthumalage and I. Rahman, Cannabidiol differentially regulates basal and LPS-induced inflammatory responses in macrophages, lung epithelial cells, and fibroblasts, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **382**, 114713 (2019).
32. K. Kongkadee, W. Wisuitiprot, K. Ingkaninan, and N. Waranuch, Anti-inflammation and gingival wound healing activities of *Cannabis sativa* L. subsp. *sativa* (hemp) extract and cannabidiol: An *in vitro* study, *Arch. Oral Biol.*, **140**, 105464 (2022).
33. A. Telek, T. Biro, E. Bodo, B. I. Toth, I. Borbiro, G. Kunos, and R. Paus, Inhibition of human hair follicle growth by endo- and exocannabinoids, *FASEB J.*, **21**, 3534 (2007).
34. A. Vallee, Y. Lecarpentier, R. Guillevin, and J. Vallee, Effects of cannabidiol interactions with Wnt/Beta-catenin pathway and PPAR γ on oxidative stress and neuroinflammation in Alzheimer's disease, *Acta Biochim Biophys. Sin. (Shanghai)*, **49**(10), 853 (2017).
35. G. L. Smith and J. Satino, Hair regrowth with cannabidiol (CBD)-rich hemp extract – a case series, *Cannabis*, **4**(1), 53 (2021).
36. I. L. Szabo, E. Lisztes, G. Beke, K. F. Toth, R. Paus, A. Olah, and T. Biro, The phytocannabinoid (-)-cannabidiol operates as a complex, differential modulator of human hair growth: anti-inflammatory submicromolar versus hair growth inhibitory micromolar effects, *J. Invest. Dermatol.*, **140**(2), 484 (2020).
37. S. E. Turner, C. M. Williams, L. Iversen, and B. J. Whalley, Molecular pharmacology of phytocannabinoids, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.*, **103**, 61 (2017).
38. C. D. Rio, E. Millan, V. Garcia, G. Appendino, J. DeMesa, and E. Munoz, The endocannabinoid system of the skin. A potential approach for the treatment of skin disorders, *Biochem. Pharmacol.*, **157**, 122 (2018).
39. Z. Wang, P. Zheng, X. Chen, Y. Xie, K. Weston-Green, N. Solowij, Y. L. Chew, and X. Huang, Cannabidiol

- induces autophagy and improves neuronal health associated with SIRT1 mediated longevity, *Geroscience*, **44**(3), 1505 (2022).
40. X. Zhang, L. Qi, J. Wu, and Z. Qin, DRAM1 regulates autophagy flux through lysosomes, *PLoS One*, **8**(5), e63245 (2013).
41. M. Gerasymchuk, G. I. Robinson, A. Groves, L. Haselhorst, S. Nandakumar, C. Stahl, O. Kovalchuk, and I. Kovalchuk, Phytocannabinoids stimulate rejuvenation and prevent cellular senescence in human dermal fibroblasts, *Cells*, **11**(23), 3939 (2022).