대한성형외과학회지. 제 35 권, 제 5 호
J Korean Soc Plast Reconstr Surg
Vol. 35, No. 5, 507 - 513, 2008

아젤라인산 및 비타민 B_6의 육모효과 검증에 관한 연구

윤신혁[1] · 박대환[1] · 신정임[2]

대구가톨릭대학교 의과대학 성형외과학교실[1], 조직공학센터[2]

A Study for Verification of Hair Growth Effect of Azelaic Acid and Vitamin B_6

Sean Hyuck Yoon, M.D.[1], Dae Hwan Park, M.D.[1], Jeong Im Sin[2]

[1]Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Collage of Medicine, [2]Tissue Engineering Center, Collage of Medicine, Daegu Catholic University, Daegu, Korea

Purpose: Interest in the augmentation of hair growth for functional and aesthetic purpose has increased dramatically in recent years. Many hair growth products have been released, but most of these have not been proven scientifically. This study aims to measure the hair growth effect of azelaic acid and vitamin B_6, which have been known as hair growth materials, in animal models.

Methods: Six weeks old C57BL/6 mice were used in this study and hair of mice were removed by topical treatment. The mice were divided into five experimental groups according to the testing material such as saline (negative control), propylene glycol(vehicle control), azelaic acid, vitamin B6 and azelaic acid plus vitamin B6 in combination. Hair growth was documented photographically and histologically, and then analysed by the high quality hair analysis program system. The quantity of endocrine factors, IGF-I and TGF-β1 in the skin of mice was measured by PCR analysis.

Results: The topical treatment of azelaic acid and vitamin B_6 in combination for 2 weeks to dorsal skin accelerated hair regrowth more than other groups. The azelaic acid and vitamin B_6-combined treatment also promoted hair follicle elongation and thickness compared to the others. Histologic studies showed increased number of basal cells in azelaic acid and vitamin B_6-combined treatment. Furthermore, the azelaic acid and vitamin B_6-combined group significantly increased the expression of IGF-I but decreased the expression of TGF-β1 in the skin of mice compared to other groups.

Conclusion: These results suggest that azelaic acid and vitamin B_6, when used together, have an additive effect and might be used as hair growth materials.

Key Words: Azelaic acid, Vitamin B_6, Hair growth effect

Received May 12, 2008
Revised June 16, 2008
Accepted July 14, 2008

Address Correspondence : Dae Hwan Park, M.D., Department of Plastic and Reconstructive Surgery, College of Medicine, Catholic University of Daegu, 3056-6 Daemyung 4-dong, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea. Tel: 053) 650-4578 / Fax: 053) 650-4584 / E-mail: dhpark@cu.ac.kr

I. 서 론

모발은 두피를 보호하고 외부의 충격을 흡수하는 등 기능적인 역할 뿐만 아니라 예로부터 개성이나 아름다움을 더하기 위한 미용적 도구로서의 역할을 하고 있다. 대머리가 노화의 척도로 인식되면서 기능적 및 미용적 측면에서 발모제 사용이 급격히 증가되어 수많은 발모제품이 출시되었으나 현재 발모제로서 미국식품의약국(Food and Drug Administration)의 허가를 받은 의약품은 경구용 finasteride[1]와 외용제 minoxidil[2] 뿐이며 다른 발모관련 물질들은 객관적인 검증이 부족한 실정이다.

현재 발모 효과를 검증하는 실험 방법으로는 실험동물을 이용한 생체 내(*in vivo*) 평가와 모낭세포 및 조직배양을 이용한 생체 외(*in vitro*) 평가 등이 주로 이용되고 있다. 그런데 생체 외(*in vitro*) 배양기법을 이용한 평가는 모낭조직 내에서의 세포간의 상호작용과 모낭조직과 주위를 둘러싼 진피조직과의 상호작용, 그리고 혈액순환이 배제되는 등 모발성장에 직, 간접적으로 영향을 미칠 수 있는 많은 요소들이 배제되어 있어 한계성을 지니고 있다.[3] 따라서 수많은 변수가 발생하는 생체 내에서의 약물들의 실제적인 효과를 검증하기 위해서는 아직까지 실험동물을 이용한 생체 내(*in vivo*) 효능평가 및 임상 실험이 주로 이용되고 있는 실정이다. 그리고 최근 들어 생화학적, 분자생물학적 실험 방법을 이용하여 모발성장과 관련된 각종 성장인자나 유전자의 동정, 작용기전 연구 및 약물탐색연구가 활발히 진행되고 있다.[4,5]

아젤라인산(azelaic acid)은 minoxidil이 고혈압 치료제로 사용되다가 발모의 효과가 입증되어[6] 오히려 탈모치료제로 이용되는 것과 같이 다모증이 발생하는 점을 이용해[7] 탈모 치료제로 이용하고 있으나 5α-reductase

활성을 억제하는 작용[8]외에 정확한 기전이 밝혀지지는 않고 임상실험을 통한 경험적인 결과를 바탕으로 일부에서 남성형 탈모(androgenetic alopecia) 치료제로 사용되고 있다.[9] Vitamin B_6 또한 DHT(dihyrotestosterone)의 생성을 억제하고 androgen 수용체의 기능을 저해하여 탈모 방지에 효과가 있다고 알려져 여러 탈모 치료제에 사용되고 있으나 객관적인 검증은 되지 않은 실정이다.

따라서 본 저자들은 아젤라인산과 비타민 B_6의 발모효과를 검증하기 위해서는 기존의 동물 실험, 모발분석 뿐만 아니라 각 성분의 발모 효능을 분석할 수 있는 분자생물학적 분석을 시도하기 위해 PCR(Polymerase Chain Reaction)과 전기영동(electrophoresis)을 이용해 발모를 촉진시키는 IGF-1(Insulin like growth factor-1)의 발현량과 발모를 억제하는 TGF-β1(Transforming growth factor-β1)의 발현량의 정도를 분석하였다.

II. 재료 및 방법

실험동물은 생후 5주된 수컷 C57BL/6 마우스(효창사이언스, 한국)를 1주간 동물 사육실 환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 동물 사육실은 온도 23±3℃, 상대습도 50±10%, 12시간 간격으로 밤낮을 유지하고 마우스는 격리용 마우스 사육상에서 사육하며 실험동물용 사료를 자유로이 섭취하게 하였다.

실험물질로서 나노팜(서울, 한국)에서 nano size(10-9 m, 분자량=1000 이하)급의 아젤라인산, 비타민 B_6과 프로필렌글리콜(Propylene glycol)을 공급받아 이용하였다. 프로필렌글리콜은 기저세포에 실험물질을 도달하게 하는 용매로서 아젤라인산과 비타민 B_6에 각각 1:1의 비율로 혼합하여 시약 1과 2를 제조하고 프로필렌글리콜, 아젤라인산, 비타민 B_6을 1:1:1로 혼합하여 시약 3을 제조하여 각각 실험군 1, 2, 3으로 나누고 음성대조군, 용매대조군으로 각각 생리식염수, 프로필렌글리콜을 이용하여 실험동물은 총 5개군으로 나누어 각 군당 6마리씩 총 30마리를 실험하였다(Table I).

Table I. The Grouping of Experimental Animal Models

Group	The No. of mouse	Experimental material
Negative control group	6	Normal saline
Vehicle control group	6	Propylene glycol
Experimental group 1	6	Azelaic acid
Experimental group 2	6	Vitamin B_6
Experimental group 3	6	Azelaic acid and Vitamin B_6

먼저 제모를 위해 니크린®(일동제약, 한국)을 사용하여 마우스의 등판의 털을 5×3.5 cm^2 크기로 제거한 후, 그 부위에 150 μL의 시료를 각 군별로 도포하였으며 도포부위에 특별한 처치는 하지 않았다. 시료 처리는 매일 오전 10시와 오후 6시에 2회씩 2주간 실시하였다(Fig. 1). 실험 시작 후 1일, 4일, 7일, 10일, 14일에 털이 자라는 상태를 육안적으로 확인한다. 이를 위하여 0.5 cc 주사기를 이용하여 70 μL 케타라®(유한양행, 한국)로 가볍게 마취한 후 사진촬영을 실시하여 털이 자란 상태 정도를 육안적으로 판단하였으며, 제모 전의 털이 자란 상태에 비해 0-25%인 경우를(-), 25-50%인 경우를(±), 50-75% 경우를(+), 75-100% 경우를(++)로 정하였다(Table II).

그리고 고해상도 모발분석 시스템 PSI-2003®(PSI, 한국)을 이용하여 군 간의 모발 분석을 시행하였다. 모발분석은 실험 시작 후 1일, 4일, 7일, 10일, 14일에 실시되었으며, 측정시마다 같은 부위에서 각 군 6마리의 모발의 밀도, 모발의 굵기를 측정하였다(Fig. 2). 모발의 밀도는 0.4 mm^2당 모발의 수를 측정하였고, 모발의 굵기와 모낭의 길이는 집게를 이용하여 해당 부위의 털을 20개를 채취하여 측정하였으며 모낭의 길이는 실험 14일째 각 군의 모낭 단면의 가로와 세로를 측정하여 각각의 대

Fig. 1. Six weeks old C57BL/6 mice and hair of mice were used and their hair was removed by topical treatment.

Table II. Analysis of Hair Growth by Scoring System

Hair appearance	Scoring
0-25%	-
25-50%	±
50-75%	+
75-100%	++

Fig. 2. Analysis of hair density, thickness, length by hair analysis system.

Fig. 3. Measure of hair follicle elongation by hair analysis system. After measuring horizontal and vertical length, diagonal length is calculated.

각선 길이를 산출하여 평균을 내어 비교하였다(Fig. 3). 각각의 측정값은 SPSS for windows(Version 12.0) 프로그램을 이용하여 통계 처리하였으며 $p < 0.05$ 수준인 경우 유의한 것으로 판정하였다.

실험 제 14일째 마우스를 안락사 시키고 시료도포 부위의 피부를 외과적으로 적출한 후 formalin으로 고정하고 단계별로 alcohol과 xylene으로 탈수 처리한 후 파라핀으로 포매하고, 마이크로톰을 이용하여 5 μm의 절편을 만들어 다시 alcohol과 xylene으로 파라핀을 제거하였다. Hematoxylin & eosin 염색하여 광학현미경(× 40)으로 모낭 조직의 조직학적 변화를 관찰하였다.

분자생물학적인 분석을 위해서 다음과 같은 방법으로 먼저 RNA 추출하였다. 마우스의 등판에서 적출한 피부를 잘게 잘라 Deep freezer(-70℃)에 보관 후 피부조직 50 - 100 mg에 Trizol 1 mL를 혼합하여 homogenizer로 분쇄하였다. 분쇄된 조직을 실온에서 5분간 incubation 시킨 후 0.2 mL의 chloroform을 첨가하고 2 - 3분간 실온에서 다시 incubation시킨 다음 4℃에서 12,000 - 15,000 g로 15분간 원심분리를 시행한 후 상층액을 추출하였다. 추출한 상층액에 0.5 mL의 isopropyl alcohol을 넣고 vortex한 후 다시 실온에서 10분간 incubation하고 4℃에서 12,000 g로 10분간 원심분리를 시행하여 RNA pellet를 얻었다. 이 RNA pellet를 70% 에탄올로 washing한 뒤 실온에서 건조시켰다. 그 후 diethyl pyrocarbonate (DEPC) 수용액 50 μL에 pellet를 다시 용해시킨 후 그 용액을 DEPC 수용액에 1/100으로 희석한 후 260 nm에서 OD값을 측정하여 RNA를 정량하였다. 280 nm에서도 OD값을 측정하고 Absorbance ratio(A260/A280)가 1.8 - 2.0 사이인지 확인하였다.

그리고 추출한 RNA를 이용하여 다음과 같은 방법으로 cDNA 합성하였다. total RNA가 5 μg이 되도록 RNA sample을 넣고 DEPC water를 9.5 μL까지 채운 후 oligo(dT) primer 1 μL를 넣어 65℃에서 10분간 가열하였다. RNase inhibitor 1.0 μL, 5 × RT buffer 4.0 μL, dNTP 2.0 μL, DTT 2.0 μL을 넣고 혼합하여 42℃에서 60분간 incubation하였다. 그 후 70℃에서 5분간 가열하여 반응을 종결하였다.

모발의 성장을 증가시키는 IGF-1의 발현량 정도와 성장을 저해하는 TGF-β1의 발현량 정도를 측정하기 위해 다음과 같은 방법으로 PCR(제아이바이오, 한국)과 전기영동을 시행하였다. 10 × PCR buffer 2.5 μL, dNTP 2.0 μL, template 1.25 μL, Forward primer와 Reverse primer를 각각 1.25 μL, iTaq 0.31 μL, autoclaved D.W. 16.44 μL를 섞고 PCR을 실시하였다. Primer는 대조군으로 GAPDH(57℃, 30cycles), 실험군으로 IGF-1(Size 253, 53℃, 45 cycles, Sense 5'-3' AGAGACCCTTTGCGGGGC), TGF-β1(Size 447, 72℃, 45cycles, Sense 5'-3' ATACG TCAGACATTCGGGAAGCAGTG)을 사용하였다. 그리고 TBE buffer를 이용하여 1.5% agarose gel에 electrophoresis시켜 Ethidium bromide에 염색한 후 수세하였다. UV를 조사하여 DNA band를 확인하였다.

III. 결 과

실험 2주 후 발모 상태를 육안적으로 비교했을 때 개체에 따라 일부 차이가 있었으나 생리식염수를 도포한 음성대조군과 프로필렌글리콜을 도포한 용매대조군에서는 25 - 50%(±), 아젤라인산을 도포한 실험군 1과 비타민 B_6을 도포한 실험군 2에서는 50 - 75%(+), 아젤라인산와 비타민B_6 모두를 도포한 실험군 3에서는 75 - 100%(++)로 관찰되었다(Table III, Fig. 4). 실험군 3은 실험 제

Table III. Comparison of Hair Regrowth after Topical Application of Test Compound for 2 Weeks

Treatment	Score
Negative control group	±
Vehicle control group	±
Experimental group 1	+
Experimental group 2	+
Experimental group 3	++

7일부터 피부색이 옅은 흑색을 띠기 시작하였고, 실험 제 10일째에는 제모된 전체 피부가 검게 변하였다. 실험 제 14일에는 제모된 부위가 완전한 털로 전체적으로 덮이는 것을 확인할 수 있었다.

모발분석 결과 실험 제 10일째부터 모든 군에서 모발분석 시스템의 의한 모발의 밀도 측정이 가능하였으며 제 14일째까지 모발의 밀도를 비교한 결과 음성대조군, 용매대조군 그리고 실험군 1, 2, 3 사이에 의미 있는 차이는 나타나지 않았다(Table IV). 그리고 모발의 평균 굵기는 실험 제 14일째 음성대조군 0.205 ± 0.027 mm, 용매대조군 0.225 ± 0.052 mm이었고 실험군 1, 2, 3의 경우

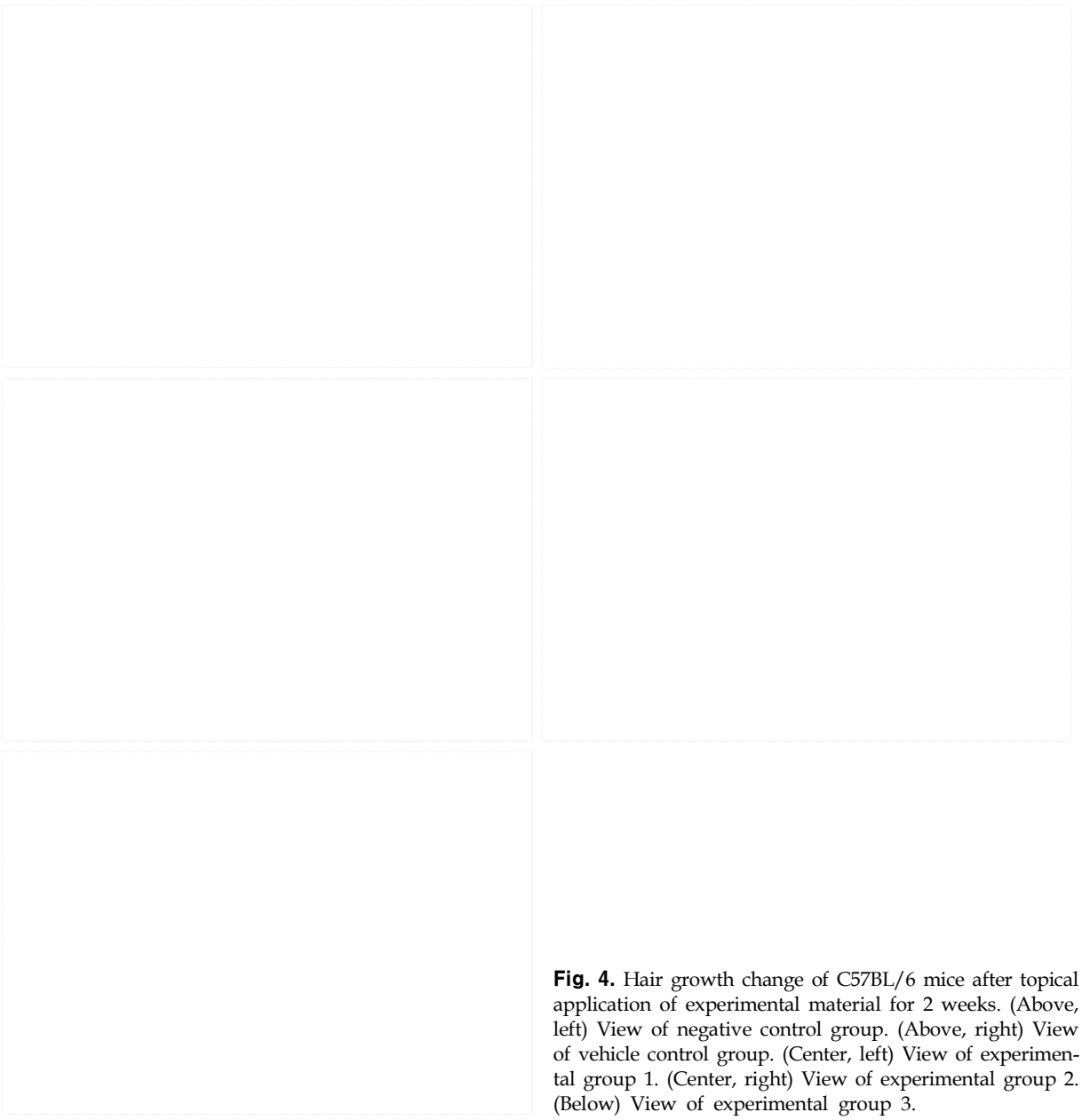

Fig. 4. Hair growth change of C57BL/6 mice after topical application of experimental material for 2 weeks. (Above, left) View of negative control group. (Above, right) View of vehicle control group. (Center, left) View of experimental group 1. (Center, right) View of experimental group 2. (Below) View of experimental group 3.

Table IV. Comparison of Hair Density(Numbers/0.4 mm^2) after Topical Application of Test Compound for 2 Weeks (mean ± S.D.)

	1 day	4 days	7 days	10 days	14 days
Negative control group	0	0	0	19.6 ± 1.789	20 ± 0.632
Vehicle control group	0	0	0	20.0 ± 1.265	21 ± 0.548
Experimental group 1	0	0	0	21.0 ± 1.049	21.5 ± 1.049*
Experimental group 2	0	0	0	21.5 ± 0.632	21.9 ± 1.225*
Experimental group 3	0	0	4.5 ± 1.378	20.7 ± 1.414	22 ± 1.414*

*p-value < 0.05

Table V. Comparison of Hair Thickness(mm) in Alopecia Model of C57BL/6 Mice after Topical Application of Test Compound for 2 Weeks

	1 day	4 days	7 days	10 days	14 days
Negative control group	0	0	0	0.1 ± 0.770	0.205 ± 0.027*
Vehicle control group	0	0	0	0.175 ± 0.055*	0.225 ± 0.052*
Experimental group 1	0	0	0	0.176 ± 0.095*	0.325 ± 0.027*
Experimental group 2	0	0	0	0.175 ± 0.069*	0.365 ± 0.094*
Experimental group 3	0	0	0.1 ± 0.068*	0.25 ± 0.071*	0.450 ± 0.177*

*p-value < 0.05

Table VI. Comparison of Hair Follicle Elongation(mm) after Topical Application of Test Compound at 14 Days

	Diogonal length(mean ± S.D.)
Negative control group	0.03 ± 0.013
Vehicle control group	0.11 ± 0.019
Experimental group 1	0.14 ± 0.026
Experimental group 2	0.13 ± 0.014
Experimental group 3	0.21 ± 0.027

각각 0.325 ± 0.027 mm, 0.365 ± 0.094 mm, 0.450 ± 0.177 mm로 측정되었다(Table V). 또한 각 군의 모낭의 대각선 길이는 음성대조군이 0.03 ± 0.013(mean ± S.D.) mm, 용매 대조군이 0.11 ± 0.019(mean ± S.D.) mm, 실험군 1이 0.14 ± 0.026(mean ± S.D.) mm, 실험군 2는 0.13 ± 0.014 (mean ± S.D.) mm, 실험군 3에서는 0.21 ± 0.027(mean ± S.D.) mm로 측정이 되었다(Table VI).

조직학적 검사 상 대조군의 모낭 내 모근이 대부분 원형의 형태에 머물러 있는 것에 비해 실험군에서는 모낭내의 모근이 성장해 있는 것이 관찰되었으며 모낭의 수도 대조군에 비해 증가되어 있는 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 5). 그리고 PCR 및 전기영동 시행 결과 실험군 3에서 모발의 성장을 증가시키는 IGF-1의 발현량 정도가 대조군에 비해 높게 나온 반면 성장을 저해하는 TGF-β1의 발현량의 정도는 대조군에 비해 낮게 측정되었다(Fig. 6).

IV. 고 찰

본 실험에서는 체모가 검정색이고, 자발적 탈모가 일어나는 특징을 지니고 있으며, 또한 melanocyte가 모낭에만 한정적으로 존재하고 melanin 합성이 모발성장주기(hair growth cycle)와 일치가 잘되어 피부색으로 모발의 성장주기를 판정할 수 있는 장점을 가져 모발생리 연구에 널리 이용되고 있는 C57BL/6 마우스를 사용하였다. C57BL/6 마우스는 6주령부터 모발 주기가 등쪽 피부가 분홍색을 보이는 휴지기로 들어가[10] 양모 효과를 관찰하기에 유용했다. 발모 상태에 대한 육안적 관찰에서 저자들은 실험군 3이 다른 대조군 및 실험군에 비해 육모 상태가 우수한 것을 관찰할 수 있었다. 그리고 모발 분석 결과 모발 밀도에서는 실험군과 대조군의 차이가 없었으나 모발 굵기의 변화를 측정한 결과 실험군 1, 2의 평균 모발 굵기는 음성대조군, 용매대조군에 비해

Fig. 5. Histologic observation of hair growth after topical application of test compound for 2 weeks. (Left) View of the control group. (Right) View of the experimental group, hair follicle is increased(Hematoxylin and eosin stain, × 40).

Fig. 6. Result of PCR and electrophoresis. Manifestation of IGF-1 is high and TGF-β1 is low in experimental group 3. (A: negative control group, B: vehicle control group, C: experimental group 1, D: experimental group 2, E: experimental group 3)

약 1.5배가량 굵게 측정되었고 실험군 3의 평균 모발 굵기는 대조군에 비해 약 2배 정도 굵게 나타나는 결과를 얻을 수 있었다. 그리고 모낭의 길이 또한 실험군 3에서 다른 군들에 비해 길이가 2배 정도 늘어나는 결과를 얻어 아젤라인산과 비타민 B_6가 육모의 효과가 있음을 관찰할 수 있었다. 조직학적 검사에서는 실험군에서 모낭 내 모근의 수가 증가하는 양상이 나타났으나 조직 절개면을 동일하게 만드는데 기술적인 어려움이 있었다.

PCR과 전기영동에서 이용한 IGF-1과 TGF-β1은 발모 및 탈모에 영향을 미치는 내분비계인자로서 많은 선행연구가 이루어져[11-13] TGF-β1은 모발의 anagen 성장을 방해하여 정상보다 빨리 퇴행기로 접어들게 하여 탈모를 유도하고 IGF-1은 모발의 성장을 촉진하고 모발세포의 퇴화를 방지하는 것으로 밝혀져 있으며 또한 TGF-β2, EGF(Epidermal Growth Factor), FGF(Fibroblast Growth Factor) 등의 성장 인자 또한 모발의 성장을 유도하는 것으로 알려져 있다.[14] IGF-1의 발현량의 정도는 실험 전 예상과 달리 음성대조군과 용매대조군, 실험군 1, 2에서 비슷하게 나타났으나 TGF-β1에서는 실험군 1, 2의 발현량 감소가 대조군에 비해 확연하게 나타나는 결과를 얻을 수 있었다. 그리고 실험군 1이 실험군 2보다 TGF-β1 발현량의 정도가 낮은 것을 관찰할 수 있었다. 실험군 3은 IGF-1의 발현량의 정도가 다른 군들에 비해 비교적 높게 나타났고 TGF-β1은 거의 발현되지 않아 만족할만한 결과를 얻을 수 있었다. 그러나 발현량을 수치화를 하지 않아 정확한 증가 및 감소량 측정은 하지 못하였다.

아젤라인산과 비타민 B_6을 단독 적용한 실험군 1, 2는 음성 대조군과 용매대조군에 비해서는 육안적 관찰, 모발의 굵기, 모낭의 길이 및 모낭 내 모근의 성장 등의 검사면에서 우수한 결과를 보였으나 아젤라인산과 비타민 B_6을 함께 적용한 실험군 3에 비해서는 다소 떨어지는 결과를 보였고 특히 TGF-β1 발현량의 정도에서는 큰 차이를 보였다. 그리고 아젤라인산을 적용한 군이 비타민 B_6을 적용한 군에 비해 TGF-β1 발현량 정도가 낮은 반면 모발의 굵기는 비타민 B_6을 적용한 군이 아젤라인산을 적용한 군보다 굵게 나타났다. 이는 아젤라인산과 비타민 B_6이 육모효과에 공통적인 요소에 작용하기도 하겠지만 각기 다른 요소를 통해 작용함을 의미한다고 예상할 수 있다.

본 실험에서는 아젤라인산과 비타민 B_6에 대하여 동물 실험과 더불어 내분비계 인자 중 IGF-1과 TGF-β1에 대한 PCR과 전기영동을 시행하여 발모효과에 대한 보다 객관적인 검증을 시도하였다. 실험을 통해 아젤라인산과 비타민B_6을 적용하였을 때 육안적인 발모 효과가 나타날 뿐만 아니라 고해상도 모발분석에서도 모발의 길이가 굵어지고 모근의 길이가 길어지는 등 육모의 효과가 있는 것으로 관찰되었다. 동물실험 종료 후 실행한

조직 검사를 통해 아젤라인산과 비타민 B_6이 모근의 성장을 촉진시키는 결과를 얻을 수 있었으며, 특히 PCR과 전기영동을 시행한 결과 아젤라인산과 비타민 B_6이 IGF-1의 발현량을 증가하게 하고 TGF-β1의 발현량을 감소시키는 결과를 얻어 아젤라인산과 비타민 B_6이 내분비계인자의 변화를 유도하여 발모 효과를 나타냄을 증명하였다고 사료된다. 그러나 동물실험을 통한 검증의 한계가 있으므로 임상 시험과 정확한 발모 기전 등의 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

V. 결 론

아젤라인산와 비타민 B_6의 육모 효과를 검증하기 위해 시행된 육안적인 분석, 고해상도 모발분석 시스템에 의한 모발분석, 조직학적 분석 그리고 PCR 및 전기영동 결과에서 아젤라인산과 비타민 B_6이 모발의 성장을 촉진시키는 결과를 얻을 수 있었다. 본 실험방법은 다른 발모 관련 물질의 검증 시 보다 객관적인 접근을 위한 참고 자료가 될 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Drake L, Hordinsky M, Fieldler V, Swinehart J, Unger WP, Cotterill PC, Thiboutot DM, Lowe N, Jacobson C, Whiting D, Stieglitz S, Kraus SJ, Griffin EI, Weiss D, Carrington P, Gencheff C, Cole GW, Pariser DM, Epstein ES, Tanaka W, Dallob A, Vandormael K, Geissler L, Waldstreicher J: The effects of finasteride on scalp skin and serum androgen levels in men with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 41: 550, 1999
2. Olsen EA, Dunlap FE, Funicella T, Koperski JA, Swinehart JM, Tschen EH, Trancik RJ: A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol* 47: 377, 2002
3. Yang JS, Lavker RM, Sun TT: Upper human hair follicle contains a subpopulation of keratinocytes with superior *in vitro* proliferative potential. *J Invest Dermatol* 101: 652, 1993
4. Yamamoto S, Jiang H, Kato R: Stimulation of hair growth by topical application of FK506, a potent immunosuppressive agent. *J Invest Dermatol* 102: 160, 1994
5. Paus R, Stenn KS, Link RE: Telogen skin contains an inhibitor of hair growth. *Br J Dermatol* 122: 777, 1990
6. Dargie HJ, Dollery CT, Daniel J: Minoxidil in resistant hypertension. *Lancet* 2: 515, 1977
7. Frampton JE, Wagstaff AJ: Azelaic acid 15% gel in the treatment of papulopustular rosacea. *Am J Clin Dermatol* 5: 57, 2004
8. Krautheim A, Gollnick H: Transdermal penetration of topical drugs used in the treatment of acne. *Clin Pharmacokinet* 42: 1287, 2003
9. Sasmaz S, Arican O: Comparison of azelaic acid and anthralin for the therapy of patchy alopecia areata: a pilot study. *Am J Clin Dermatol* 6: 403, 2005
10. Messenger AG: *The control of hair growth and pigmentation*. New York, McGraw-Hill, 1994, p 39
11. Mitsui S, Ohuchi A, Hotta M, Tsuboi R, Ogawa H: Genes for a range of growth factors and cyclin-dependent kinase inhibitors are expressed by isolated human hair follicles. *Br J Dermatol* 137: 693, 1997
12. Tsuji Y, Denda S, Soma T, Raftery L, Momoi T, Hibino T: A potential suppressor of TGF-β delays catagen progression in hair follicles. *J Investig Dermatol Symp Proc* 8: 65, 2003
13. Lurie R, Ben-Amitai D, Laron Z: Laron syndrome (primary growth hormone insensitivity): a unique model to explore the effect of insulin-like growth factor 1 deficiency on human hair. *Dermatology* 208: 314, 2004
14. Jiang H, Yamamoto S, Kato R: Induction of anagen in telogen mouse skin by topical application of FK506, a potent immunosuppressant. *J Invest Dermatol* 104: 523, 1995