

표피항상성과 건조피부의 관리

박 장 서[†]

동국대학교 공과대학 화공생물공학과
(2008년 2월 26일 접수, 2008년 3월 5일)

Epidermal Homeostasis and Dry Skin Management

Chang Seo Park[†]

Department of Chemical and Biochemical Engineering, Dongguk University
26-3 Pil-dong, Chung-gu, Seoul 100-715, Korea
(Received February 26, 2008; Accepted March 5, 2008)

요 약: 피부장벽을 포함한 표피층은 인체의 조직 가운데에서도 가장 역동적인 기관이다. 다시 말해서 끊임없이 새로운 표피세포의 형성, 분화 및 탈각과정이 반복되면서 표피항상성(epidermal homeostasis)을 유지한다. 표피항상성은 피부 기능 가운데 가장 주요한 기능인 permeability barrier homeostasis의 확립으로 연결된다. Permeability barrier homeostasis는 각질층에서 이루어지며 이를 형성하고 유지하기 위해 매우 정교하게 조절되어야 한다. 표피항상성을 조절하는 핵심 조절인자로서 nuclear hormone receptor (NHR)가 중심에 있음이 최근 다양한 연구를 통해 입증되었다. 이들은 각질세포 특이적인 단백질, 즉, involucrin, loricrin 및 *trans*-glutaminase 1 (TG 1) 등의 발현을 유전자 수준에서 조절할 뿐 아니라 표피 지질성분의 생합성을 증가시키는 등 피부장벽을 구성하는 brick 및 mortar의 생성과 유지에 핵심적 역할을 하는 것으로 알려졌다. NHR 가운데 peroxisome proliferator activator receptor (PPAR)와 liver X receptor (LXR)의 activator/ligands가 리놀레인산 등 지방산, leukotriene, prostanoid 및 oxygenated sterol 등이 지질대사과정에서 형성된 지질 종류인 까닭에 liposensor로도 알려지고 있다. 따라서 liposensor들을 비롯한 PPAR과 LXR activator/ligands들은 피부장벽기능이 저해된 아토피성 피부를 포함하여 건조피부를 관리하는 epidermotherapy의 수단으로서 잠재적 가능성이 있다고 생각된다.

Abstract: Epidermis is one of the most dynamic organs in the human body. Multiple layers of keratinocytes in the epidermis continuously undergo proliferation, differentiation, and desquamation cycles, which is the bases of maintaining the epidermal homeostasis. Epidermal homeostasis eventually leads to establish and maintain permeability barrier homeostasis, the most important function of the epidermis. The permeability barrier is located in the stratum corneum. Tightly coordinated regulations are required for the sustained normal barrier function. Extensive studies have established that several nuclear hormone liposensors, including peroxisome proliferator-activated receptor a PPARa, PPARb/d, PPARg and LXRs are expressed in keratinocyte. Activation of PPARs and LXRs could provide a mechanism to coordinate the formation of the corneocytes and extracellular lipid membranes that constitute the stratum corneum. Topical application of PPAR/LXR ligands to murine skin results in the increased expression of keratinocyte differentiation-related proteins, such as involucrin, loricrin, profilaggrin, and *trans*-glutaminase 1, which would stimulate cornified envelope formation. In conclusion, topical application of ligands or activators of PPAR/LXR as an epidermotherapy would be a promising option to deal dry skin conditions such as atopy.

Keywords: epidermal homeostasis, permeability barrier, dry skin, keratinocyte, PPAR/LXR

[†] 주 저자 (e-mail: dgucsp@dongguk.edu)

1. 서 론

피부장벽을 포함한 표피층은 인체의 조직 가운데에서도 가장 역동적인 기관이다. 다시 말해서 끊임없이 새로운 표피세포의 분열/증식, 분화 및 탈각과정이 반복되면서 표피의 항상성(epidermal homeostasis)을 유지한다. 아토피나 건선(psoriasis)의 경우 이러한 표피항상성 유지에 필요한 생리적 균형에 이상이 생겨 발생한다. 보습제의 사용이 무너진 표피항상성을 근원적으로 회복시키는 역할을 할 수는 없다 하더라도 피부장벽기능을 어느 수준까지 회복시킴으로써 피부보습을 증가시키고 가려움증 등을 억제하여 아토피의 악화를 막을 수 있음이 많은 연구결과 증명되었다. 표피(epidermis), 진피(dermis), 피하지방층(subcutaneous layer)으로 구성된 피부에서 피부의 보습을 조절하면서 외부의 자극으로부터 우리 신체를 보호하는 기능을 표피가 담당하고 있다. 표피는 각질층(stratum corneum), 과립층(stratum granulosum), 유극층(stratum spinosum)과 기저층(stratum basale)으로 나누어진다. 각질층은 편평한 각질세포(corneocyte)가 여러 층으로 쌓여 이루어진 피부의 최외각층으로서 장벽기능(skin permeability barrier)을 수행하며 피부부위에 따라 세포층 수가 다르다. 예를 들어, 팔의 안쪽 피부는 15층 정도로 구성되어 있고, 손바닥과 발바닥은 수백 층에 이른다. 또한 각질층의 수는 성별, 나이, 질병에 따라 달라지기도 한다. 각질층의 구조와 성분은 2개 구획모델(two compartment model) 또는 벽돌과 모타르 모델(bricks and mortar model)로 설명되고 있다. 구성성분은 약 40 %의 단백질(corneocyte에 저장되어 있는 케라틴 단백질다발로 구성되어 구조적 안정과 탄력성을 갖게 함), 10 ~ 20 %의 지질(세라마이드, 콜레스테롤, 지방산 등) 그리고 전체적으로 약 40 %의 수분이 존재하는데 각질층 상부에는 수분함량이 15 %, 표피층은 수분함량 65 ~ 70 %이다[1-4].

2. 본 론

2.1. 표피의 구조와 기능

Bricks and mortar model로 알려진 피부장벽은 각질세포와 세라마이드, 콜레스테롤 및 유리지방산으로 구성된 세포간 지질층으로 형성되어 있다. 표피 기저층의 각질형성세포의 분열과 성장으로 시작되어 최종 분화과정을 거쳐 완성되는 피부장벽의 형성과정은 각질형성세포의 분열성장과 최종분화단계를 조절하는 다양한 조절인자

의 작용에 영향을 받으며 진행된다. 각질세포(corneocyte)는 최종분화 단계를 거치면서 핵이 소멸되어 생리적 활성이 없는 세포이며 세포내부 지질은 대부분 세포 밖으로 배출된 상태이고 대신 케라틴 등의 단백질로 채워져 있다. 각질층의 형성 및 피부장벽기능에서 차지하는 각질세포의 역할은 실제적인 permeability barrier 역할을 하는 다중층 지질막(lamellar membrane)이 각질세포 사이의 공간에서 안정적으로 자리잡기 위해 필요한 구조적 scaffold의 역할을 하고 있다[6]. 각질형성세포는 분화의 단계에 따라 특이적인 생화학적 특성을 나타낸다. 예를 들어 기저층의 세포는 K5와 K14 keratin을 특이적으로 합성하나 분화가 진행되면서 이는 K1과 K10으로 바뀌며 동시에 corneocyte-envelope (CE)와 결합된 특이적인 단백질인 involucrin, envoplakin, elafin 및 loricrin 등이 생성된다. CE의 형성은 다중층 지질막을 각질층과 공유결합을 통해 구조적으로 안정하게 연결시켜주는 역할을 하며 다중층 지질막의 주요성분인 ω -hydroxylceramide의 -OH 기와 단백질의 amino 기의 반응으로 이루어지는데 이 과정은 *trans*-glutaminase에 의해 촉매된다. Involucrin은 68 kDa의 막대모양의 단백질이며 CE 단백질의 5 ~ 15 %를 차지하고 stratum spinosum layer와 stratum granulosum layer의 분화단계에 있는 각질형성세포에서 발견되고 있다. 한편 loricrin은 CE의 80 %를 차지하는 주요 구성단백질이고 분자량은 38 kDa이며 cystein, serine 그리고 glycine이 각기 7, 22, 55 %를 차지하는 성분상의 특징과 함께 물에 거의 녹지 않는 성질을 가지고 있다. Loricrin의 경우도 각질형성세포의 분화 최종단계에서 lamellar body가 세포 밖으로 분비된 직후 CE에 cross-link되어 CE의 주요성분으로 위치하게 된다[6].

2.2. 피부장벽의 주요 조성지질 및 형성과정

사람의 피부장벽 지질함량은 중량비로 세라마이드 50 %, 콜레스테롤 25 % 그리고 지방산 15 %이며 여러 층의 지질막(multi-lamellar lipid layer, lamellar membrane) 형태로 존재하며 실제적으로 수분을 비롯한 물질의 투과를 제어하고 있다. 이러한 비율은 당량비로는 동일하다. 따라서 3가지 주요 지질성분의 구성비가 유지되는 것이 barrier homeostasis에 매우 중요한 요소가 되고 있다[13-15]. 인지질은 거의 존재하지 않는 것이 일반적인 생체막과의 뚜렷한 차이이며 소량의 콜레스테롤설페이트가 존재하는데 이는 desquamation 과정에 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다. 지방산의 경우 거의 모두

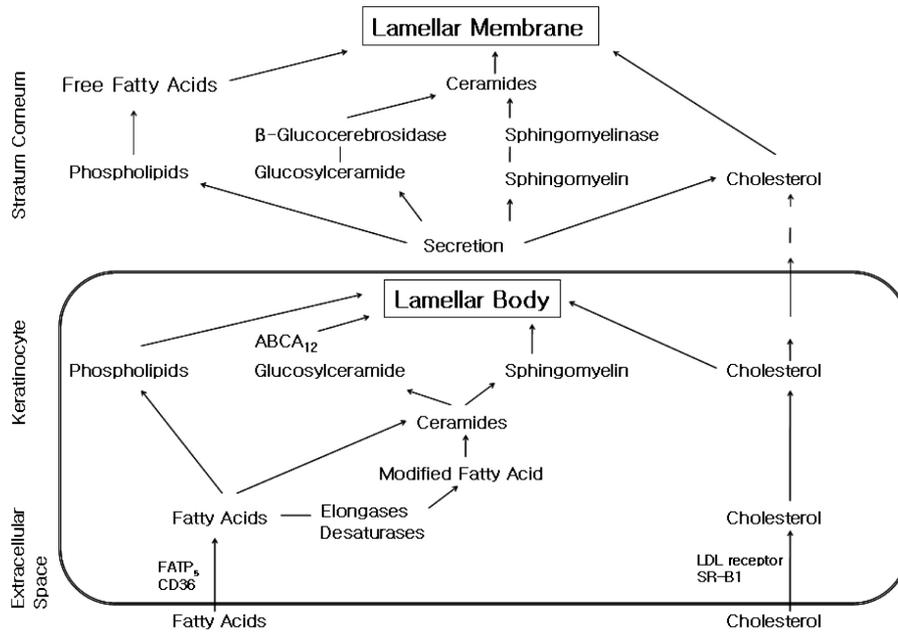


Figure 1. Formation process of lamellar body and lamellar membrane in skin barrier[5].

포화지방산으로서 길이는 22 ~ 24개의 탄소사슬로 구성되어 있다[4]. 한편 리놀레인산과 같은 필수지방산이 acylceramide 등에 존재하면서 장벽기능의 형성과정과 기능에 매우 중요한 역할을 하는 것이 증명되었다. 이는 필수 지방산의 경우 각질형성세포에서 생합성이 되지 못하기 때문에 섭취한 음식 등으로부터 공급되거나 피부에 도포된 후 각질형성세포로 전달되는 외부유래(extracutaneous origin)라는 점에 주목할 필요가 있다. 피부장벽의 실제적인 permeability barrier 기능을 담당하는 다중층 지질막을 구성하는 지질, 즉 세라마이드, 콜레스테롤 및 지방산의 생합성은 표피층의 전층에 걸쳐 생리적으로 활성이 있고 핵이 존재하는 각질형성세포에서 이루어진다. 새롭게 생합성된 지질들은 lamellar body에 저장되어 있다가 분화과정의 마지막 단계인 최외각의 과립층(stratum granulosum : granular layer)에 이르러 세포외부로 방출되어 세포간 다중층 지질막을 형성하게 되면서 피부 각질층의 피부장벽을 완성하게 된다. 표피 내 지질의 조성은 각질형성세포의 최종 분화과정에 따라 매우 정교하게 조절된다[6]. 기저층에서 과립층을 거쳐 각질층으로 분화되는 과정에서 지질의 조성은 뚜렷이 변화한다. 기저층에서는 일반적인 세포의 지질 조성고 비슷하게 인지질이 주요 지질성분이며 과립층에서는 글루코실세라마이드와 세라마이드, 콜레스테롤과 자유지방산의 양이 크게 증가하게 된다. 각질층에서는 인지질과 글루

코실세라마이드는 거의 사라지고 세라마이드, 콜레스테롤, 지방산과 약간의 콜레스테롤셀레이트만 남게 된다. Lamellar body는 크기 0.2 ~ 0.3 μm의 ovoid 형태의 분비소체(secretory organell)로서 표피에만 존재하는 기관이다. Lamellar body가 처음으로 관찰되는 표피층은 분화가 시작되는 stratum spinosum layer에 나타나기 시작하며 stratum granulosum에서 가장 많이 형성된다. Lamellar body에는 인지질(phospholipids), 글루코실세라마이드(glucosylceramides), 스펅고마이엘린(sphingomyelin) 그리고 콜레스테롤이 존재한다. 한편 이들 지질들이 세포 밖으로 분비된 후 lamellar membrane으로부터 함께 분비된 지질 가수분해효소들, 예를 들어 β-glucocerebrosidase, acidic sphingomyelinase, phospholipase A2, neutral lipases 등에 의해 세라마이드, 지방산 및 콜레스테롤 등 중성지질로 전환되어 다중층 지질막을 완성하게 된다(Figure 1). 한편 최근에 보고된 바로는 lamellar body에 antimicrobial peptide인 human β-defensin 2와 cathelicidin LL-37 등도 존재하는 것으로 알려졌다[4].

2.3. 표피항상성(Epidermal Homeostasis)

표피항상성이란 기저층의 각질형성세포의 성장분열과 세포이동과 수반되는 분화과정을 통해 궁극적인 최종분화(terminal differentiation)를 거쳐 각질층으로 불리우

는 피부장벽을 형성하고 지속적으로 permeability barrier 기능을 유지하는 것이라 할 수 있다[6]. 특히 장벽기능의 항상성 유지는 장벽의 구성 요소인 각질세포(bricks)와 세포간 지질(mortar)의 생성과 소멸이 균형을 이루도록 조절되어야 한다. 급성피부장벽손상 모델을 이용한 여러 연구결과에 의하면 손상된 피부장벽의 복구과정은 다양한 신호전달체계가 관여하여 결손된 지질의 보충 및 새로운 생합성을 유도하면서 진행되는 역동성을 나타내고 있다. Tape stripping과 아세톤 및 세제를 사용하여 급성장벽손상을 유발한 후 수반되는 장벽기능의 회복에 소요되는 시간은 젊은 사람의 경우 급성회복이 12 h, 장기회복을 통한 완전한 장벽기능 복원에 72 h 정도 소요된다(마우스 모델의 경우 35 h 소요). 그러나 나이가 든 경우 완전한 회복에 1주일 정도 소요되는 것으로 알려졌다[20]. 급성장벽회복 과정은 우선 과립층 각질형성세포에 저장되어 있던 lamellar body가 장벽이 손상된 수 분 이내 신속하게 세포 밖으로 분비되면서 시작된다. 이후 새로운 lamellar body의 보충을 위해 새롭게 형성된 lamellar body가 과립층 세포질에 나타나는데 약 30 min에서 1 h 소요되며 6 h 후면 완전히 원상태로 회복되는 것이 관찰되었다. Lamellar body의 형성은 세라마이드, 콜레스테롤 그리고 지방산의 생합성 또는 외부로부터의 공급이 수반되어야 하며 실제로 표피에서는 장벽손상 후 세 종류의 지질 합성에 필요한 다양한 조절인자의 유전자 발현과 함께 지질의 합성이 증가하는 것이 확인되었다[21-23].

2.4. 표피항상성 조절인자

피부장벽기능에 이상이 생겼을 경우 stratum granulosum 세포는 즉각 lamellar body를 분비하여 장벽기능의 복구를 시작하는 표피항상성회복 프로그램(homeostatic repair program)을 가동한다. 항상성회복(homeostatic repair)를 시작하게 하는 신호는 Ca^{2+} 이온의 농도 구배의 변화가 주요인자로 알려졌다. 장벽기능이 손상되면 수분의 증발이 증가하면서 수분이 표피의 기저층에서 각질층으로 이동하게 되면서 stratum granulosum 세포 주위의 Ca^{2+} 이온농도가 낮아지게 되는 것이 lamellar body 분비를 유발하는 1차 신호로 보인다. 따라서 tape stripping과 같이 급성장벽손상을 일으킨 후에도 외부에서 Ca^{2+} 을 처리하여 stratum granulosum 세포 주위의 Ca^{2+} 이온농도를 유지시켜주면 LB의 분비는 일어나지 않는 것으로도 확인된다[8-10]. 이 밖에 IL-1 α 등도 각질세포에 높은 농도로 저장되어 있다 장벽의 손상과 함

께 분비되는데, 이러한 cytokine의 농도변화도 LB 분비 등 장벽손상복구를 유도하는 신호로 작용할 것으로 생각된다. 실제로 IL-1 α , IL-6, TNF- α 등의 신호전달체계에 결합이 생긴 마우스의 피부모델에서 급성장벽손상 복구가 지연되는 것으로 보고되어 있다[11,12]. 급성장벽손상 회복으로 1차적인 손상복구와 병행하여 손실된 지질의 보충을 위한 생합성(*de novo synthesis*)과 새로운 lamellar body의 생성이 요구된다. 이를 전체적으로 조절하고 조절하는 역할을 하는 것으로 nuclear hormone receptor (NHR)와 이들의 활성인자(activator)가 밝혀지고 있으며 이들이 피부장벽기능에 미치는 영향에 대한 다양한 보고가 최근에 발표되고 있다[7]. NHR 가운데 PPAR와 LXR는 피부에서 중심역할을 하고 있다[19,25]. PPAR은 thyroid hormone, retinoid, steroid hormone 그리고 vitamin D의 수용체와 같은 핵내 수용체이며 DNA에 효과적으로 결합하기 위해 retinoid X receptor (RXR)와 함께 heterodimer를 이룬다. PPARs은 특정기질(ligand)에 의해 활성화되는 전사인자로서 세포의 증식, 분화 및 면역반응에 관여하는 유전자를 조절한다. 즉, 기질의 결합으로 PPAR은 억제인자(corepressor)를 분리시키고 대신 활성인자(coactivator)로 대체하는 형태학적 변화를 거쳐 전사조절부위(promoter)에 PPAR-responsive element (PPRE)를 가지고 있는 특정유전자의 발현을 조절한다[6]. PPAR에는 세 가지 이성체가 존재하는데 PPAR α , PPAR β /d 그리고 PPAR γ 가 그것이다[27]. 이들 이성체들의 조직분포 및 기능은 각기 다른 특징을 가지고 있으나 공통적인 구조는 핵내 수용체의 그것과 유사하다. 지난 수년간 orphan receptor인 PPAR이 에너지 항상성을 조절하는 중요한 인자로 밝혀짐으로써 이 분야에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있다. 그러나 최근에는 PPAR이 다양한 작용기전을 통해 피부장벽 permeability 조절, 표피층 증식 억제, 표피층 분화유도 등과 같은 피부조직의 생리적 변화를 제어하는데 관여한다고 보고되고 있다. 이러한 특징상 PPARs은 아토피와 같은 염증관련 피부질환뿐만 아니라 표피층의 과증식으로 인한 건선(psoriasis), 상처 치유, 여드름 등 다양한 피부질환에의 핵심 조절자로 작용하는 것으로 볼 수 있다. 3가지 PPAR 이성체들은 쥐와 사람의 각질형성세포 모두에서 확인되었다[6,27]. 이들은 각질형성세포 특이적인 단백질, 즉 involucrin, loricrin 및 transglutaminase 1 (TG 1) 등의 발현을 유전자 수준에서 조절할 뿐 아니라 표피 지질성분의 생합성을 증가시키는 등 피부장벽을 구성하는 brick 및 mortar의

생성과 유지에 모두 관여하는 것으로 알려졌다. NHR 가운데 PPAR와 LXR의 activator/ligands로 알려진 리놀레인산 등 지방산, leukotriene, prostanoid 및 oxygenated sterol 등이 지질대사과정에서 형성된 지질유도체 종류이므로 liposensor로도 알려지고 있다[26]. 이 밖에 콜레스테롤과 지방산의 생합성을 조절하는데 관여하는 sterol regulatory element binding proteins (SREBP)와 세라마이드 생합성의 핵심제어단계에서 작용하는 serine palmitoyl transferase (SPT) 유전자의 발현이 표피의 각질형성세포의 생리적 상태에 따라 발현이 조절되면서 표피항상성을 유지하는데 일정 역할을 하고 있다[6]. 따라서 liposensor들을 비롯한 이들의 activator/ligands들은 피부장벽기능이 저해된 아토피 등 다양한 피부질환을 치료제로서의 잠재적 가능성이 있을 뿐 아니라 기능성화장품 소재로서도 활용 잠재성이 매우 크다고 할 수 있다.

2.5. 표피항상성 관점에서의 건조피부 관리방안

2.5.1 피부외용제를 사용한 피부장벽기능 개선

건조피부 관리를 위해 사용되는 지질은 통상적으로 두 가지로 나누어 볼 수 있다. 첫째, petrolatum (바셀린), lanolin, beeswax 등과 같은 non-physiological lipid를 도포하는 것이다. 이들 지질은 lamellar body로 이입되지 않고 단지 각질층 외각에 지질피막을 형성하여 수분의 통과를 막는 역할을 하기 때문에 근본적으로 permeability barrier homeostasis를 회복시키는 기능은 크게 기대할 수 없다[22]. 오히려 정상적인 장벽기능회복을 저해하는 효과를 나타내는 것으로 보인다. 둘째, 피부 각질층의 세포간지질인 skin physiological lipid mixture (SPLM), 즉 세라마이드, 콜레스테롤, 지방산을 피부에 존재하는 비율에 맞춰 피부에 도포하는 경우이다. 여러 연구 결과에 의하면 SPLM 조성의 지질은 피부에 도포된 후 각질층의 세포간 지질막을 투과하여 stratum granulosum layer에 있는 각질형성세포로 들어간 후 세포 내 lamellar body로 전달되고 정상적인 lamellar body 분비과정을 거쳐 각질세포 사이 공간에 lamellar membrane을 형성하는데 도움을 주는 것으로 알려졌다. 외부로부터 각질형성세포로 전달되는 지질성분이 permeability barrier homeostasis 유지에 기여할 수 있다는 여러 실험결과들이 보고되고 있다. 우선 statin 처리에 의해 콜레스테롤의 생합성이 90 % 이상 저해된 경우에도 피부장벽기능 손상 후 그 회복이 심각하게 저해되지 않는 결과는 lamellar body 생성에 필요한 구성 지질들이 각질

형성세포에 의한 생합성과는 별도의 경로를 통해 공급되고 있음을 말해주고 있다[13-15]. 실제로 방사선 등으로 표지된 콜레스테롤이나 지방산을 경구투여 했을 때 표피로 전달되는 것이 확인되었다[16]. 최근에는 경구투여된 글루코실세라마이드가 피부장벽기능을 개선시킨 결과가 보고되어 이를 뒷받침하고 있다[17]. 자외선에 의해 lamellar body 분비과정이 손상된 피부의 경우 SPLM을 도포하여도 장벽기능의 복원이 되지 않는다는 연구결과는 SPLM이 위에 설명한 과정을 통해 피부장벽에 전달되는 것을 다시 한번 확인해주는 것이다. Elias 그룹의 연구결과로는 이러한 경우 3가지 피부장벽지질 사이의 적절한 비율이 중요한 것으로 나타났다. 또한 피부에 도포된 SPLM이 stratum granulosum layer에 있는 각질형성세포에 도달하여 각질형성세포 내로 수송되는데 작용하는 막수송체(membrane transporter)들이 발견되었다. 예를 들어 지방산 수송에는 FATP (fatty acid transporter) 및 CD36, 콜레스테롤 수송에는 LDL-1 receptor 또는 SR-B1 등이 관여하는 것으로 알려졌다[27]. 그러나 SPLM 가운데 가장 비중이 큰 세라마이드 또는 스펅고리피드의 세포 내 수송여부에 관해서는 알려진 바가 없다. 일반적으로 세라마이드의 경우 세포막을 투과하지 못하는 것으로 알려져 있으나 세라마이드의 전구체인 스펅고신 또는 파이토스펜고신은 투과할 수 있다. 한편 lipid nutrition의 개념이 도입되면서 피부지질의 생합성의 전구체이며 필수 지방산인 리놀렌산이나 세라마이드의 전구체인 파이토스펜고신을 피부제형에 적용하는 방법이 제시되고 있다[26]. 리놀렌산의 경우 PPAR의 ligand로서도 작용을 하는 것으로 알려져 있으며 세라마이드 전구체인 파이토스펜고신도 *in vitro*에서 PPAR 단백질과 결합하는 실험결과가 보고되어 있어, 향후 파이토스펜고신이 PPAR의 생리적 ligand인지를 확인하는 후속 연구가 필요하다. 결론적으로 건조피부를 관리하는 방안으로 non-physiological lipid와 SPLM을 함께 사용하는 것이 즉각적인 피부보습과 장기적으로 피부장벽기능을 향상시킴으로써 지속적인 피부보습을 동시에 이룩하는 이상적인 방안으로 제시되고 있다. 한편 피부상태에 따른 맞춤형 SPLM 제형이 Elias 그룹에 의해 제안된 바 있다. 예를 들어 피부의 콜레스테롤의 생합성 능력이 떨어져 있어 손상된 피부장벽의 복원 속도가 정상피부에 비하여 현저히 떨어져 있는 노화피부의 경우 SPLM 조성에서 콜레스테롤을 강화시키면 노인성 건조피부에 적합한 보습제형이 될 것이라 생각된다[20]. 65세 이상의 노인층의 75 %가 건성피부를 가지고 있으며 향후 고령

화 사회로 진입하면서 노인피부 전용의 고보습제 개발이 요구되고 있는 점에서 참고할 만한 점이다. 한편 아토피성 피부의 경우 세라마이드의 감소가 보다 현저하기 때문에 세라마이드가 강화된 SPLM 제형이 아토피성 피부 개선에 적합하다는 것은 이미 다양한 실험 결과에서 입증된 바 있다.

2.5.2. Epidermotherapy : 표피항상성조절인자를 사용하는 장벽기능개선

세라마이드 등이 포함된 SPLM을 직접 도포하는 대신에 각질형성세포를 자극하여 permeability barrier homeostasis에 도움을 주는 지질의 생합성은 물론 각질형성세포의 분화에 특이적인 단백질들의 발현을 증가시키는 기능성 소재들이 최근에 많이 보고되고 있다. 정상적인 기능을 하는 bricks and mortar 구조의 피부장벽이 항상성을 유지하면서 생성되고 유지되기 위해서는 permeability barrier의 핵심인 다중층 지질막의 구성요소인 3가지 skin physiological lipids인 세라마이드, 콜레스테롤 및 지방산이 적절한 비율에 맞춰 공급되어야 한다. 또한 이에 못지않게 brick에 해당되는 각질세포와 이를 구성하는 단백질인 keratin, loricrin, involucrin 및 transglutaminase의 생합성도 지질의 공급과 균형을 맞추어 이루어져야 한다. 앞서 기술한 바와 같이 이러한 균형과 조화를 이루는 조절기전의 핵심인자가 liposensor인 NHR에 의해 수행된다. 이들 NHR들을 각각의 특이적 ligand나 다른 활성인자들로 활성화시키면 표피와 각질형성세포가 정상적인 분화과정을 거쳐 궁극적으로 피부장벽기능을 강화시키는 방향으로 생화학적 변화를 일으킨다. 예를 들어 PPAR/LXR ligand를 배양중인 각질형성세포에 처리하거나 마우스 피부에 도포하면 각질형성세포의 분화표지 단백질인 involucrin, loricrin, profilaggrin 및 transglutaminase 1의 발현이 증가한다. 이들의 발현증가는 피부장벽 구조형성에 중요한 CE 형성을 촉진하므로 각질세포와 lamellar membrane의 구성지질 사이에 물리적인 결합을 이루게 하여 견고한 구조를 완성한다. 동시에 PPAR/LXR ligand의 처리는 skin physiological lipid인 세라마이드, 콜레스테롤 및 지방산 생합성을 증가시킨다. 한편 결과적으로 각질형성세포의 lamellar body 양이 늘어나며 동시에 lamellar body 분비도 촉진하고 β -glucocerebrosidase의 활성을 높여 종합적으로 barrier homeostasis를 향상시키게 된다. 따라서 PPAR/LXR의 활성화는 피부장벽의 구성요소인 brick과 mortar의 형성을 중심으로 균형적으로 조절하는 핵심

조절자이다[19,27]. 한편 PPAR/LXR ligand의 처리는 cholesterol sulftransferase의 활성을 증가시켜 콜레스테롤설페이트 합성을 촉진한다. 콜레스테롤설페이트는 표피항상성의 마지막 단계로 볼 수 있는 탈각(desquamation)이 정상적으로 일어나는데 도움을 주는 것으로 알려졌다. 한편 PPAR/LXR ligand의 처리에 의해 증가된 지방산이나 콜레스테롤이 산화되어 생성되는 유도체들, 예를 들어 oxidized cholesterol 등은 LXR를 활성화시켜 다른 측면에서 표피항상성 유지에 도움을 주는 것으로 생각된다[24].

3. 결 론

종합적으로 최근에는 PPAR ligand나 활성인자들을 피부에 도포하여 얻어진 결과들이 보고되기 시작하고 있다. 이미 PPAR γ ligand로서 알려진 rosiglitazone을 이용한 아토피치료 긍정적인 임상 결과가 보고되었다[28]. 그러나 리놀레인산 등 다양한 지방산들은 이미 전통적으로 피부용도로 많이 사용되어져 왔다. 다만 리놀레인산의 작용기전이 PPAR의 활성인자 피부항상성 및 lipid nutrition 측면에서 새롭게 이해되면서 단순한 에몰리언트 이상의 피부생리효과가 확인되고 있다. 따라서 앞으로 새로운 PPAR 활성인자의 탐색과 이를 이용한 화장품개발 노력이 보다 활발하게 추진될 것으로 예측된다.

참 고 문 헌

1. S. H. Lee, S. G. Ahn, and S. G. Joeng, Skin barrier, Yoemungag (2004).
2. D. T. Downing and M. E. Stewart, Dry skin, and moisturizers-chemistry and function, eds. M. Loden and H. I. Maibach, **13**, CRC Press (2000).
3. P. W. Wertz, Skin barrier, Biochemistry of human stratum corneum lipids, eds P. M. Elias and K. R. Feingold, **33**, Taylor & Francis, New York (2006).
4. P. M. Elias, K. R. Feingold, and M. Fartasch, Skin Barrier, eds. P. M. Elias and K. R. Feingold, **261**, Taylor & Francis, New York (2006).
5. K. R. Feingold, Thematic review series: skin lipids. The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis, *J. Lipid Res.*, **48**, 2531 (2007).
6. P. M. Elias, Stratum corneum defensive functions:

- an integrated view, *J. Invest. Dermatol.*, **125**(2), 183 (2005).
7. K. R. Feingold and P. M. Elias, Dry skin and moisturizers-chemistry and function, eds. M. Loden and H. I. Maibach, **45**, CRC Press (2000).
 8. S. H. Lee, P. M. Elias, K. R. Feingold, and T. Mauro, A role for ions in barrier recovery after acute perturbation, *J. Invest. Dermatol.*, **102**, 976 (1994).
 9. G. K. Menon, L. F. Price, B. Bommannan, P. M. Elias, and K. R. Feingold, Selective obliteration of the epidermal calcium gradient leads to enhanced lamellar body secretion, *J. Invest. Dermatol.*, **102**, 789 (1994).
 10. G. K. Menon, P. M. Elias, and K. R. Feingold, Integrity of the permeability barrier is crucial for maintenance of the epidermal calcium gradient, *Br. J. Dermatol.*, **130**, 139 (1994).
 11. L. C. Wood, P. M. Elias, C. Calhoun, J. C. Tsai, C. Grunfeld, and K. R. Feingold, Barrier disruption stimulates interleukin-1 α expression and release from a pre-formed pool in murine epidermis, *J. Invest. Dermatol.*, **106**, 397 (1996).
 12. L. C. Wood, S. M. Jackson, P. M. Elias, C. Grunfeld, and K. R. Feingold, Cutaneous barrier perturbation stimulates cytokine production in the epidermis of mice, *J. Clin. Invest.*, **90**, 482 (1992).
 13. E. M. Zettersten, R. Ghadially, K. R. Feingold, D. Crumrine, and P. M. Elias, Optimal ratios of topical stratum corneum lipids improve barrier recovery in chronologically aged skin, *J. Am. Acad. Dermatol.*, **37**, 403 (1997).
 14. M. Man MQ, K. R. Feingold, C. R. Thornfeldt, and P. M. Elias, Optimization of physiological lipid mixtures for barrier repair, *J. Invest. Dermatol.*, **106**, 1096 (1996).
 15. L. Yang, M. Mao-Qiang, M. Taljebini, P. M. Elias, and K. R. Feingold, Topical stratum corneum lipids accelerate barrier repair after tape stripping, solvent treatment and some but not all types of detergent treatment, *Br. J. Dermatol.*, **133**, 679 (1995).
 16. T. Nikkari, P. H. Schreiber, and E. H. Ahrens Jr., Isotope kinetics of human skin cholesterol secretion, *J. Exp. Med.*, **141**, 620 (1975).
 17. K. Tsuji, S. Mitsutake, J. Ishikawa, Y. Takagi, M. Akiyama, H. Shimizu, T. Tomiyama, and Y. Igarashi, Dietary glucosylceramide improves skin barrier function in hairless mice, *J. Dermatol. Sci.*, **44**, 101 (2006).
 18. Y. J. Jiang, B. Lu, P. Kim, G. Paragh, G. Schmitz, P. M. Elias, and K. R. Feingold, PPAR and LXR activators regulate ABCA12 expression in human keratinocytes, *J. Invest. Dermatol.*, **128**, 104 (2008).
 19. M. Schmuth, Y. J. Jiang, S. Dubrac, P. M. Elias, and K. R. Feingold, Thematic review series: skin lipids. Peroxisome proliferator-activated receptors and liver X receptors in epidermal biology, *J. Lipid Res.*, **49**, 499 (2008).
 20. R. Ghadially, B. E. Brown, K. Hanley, J. T. Reed, K. R. Feingold, and P. M. Elias, Decreased epidermal lipid synthesis accounts for altered barrier function in aged mice, *J. Invest. Dermatol.*, **106**, 1064 (1996).
 21. M. Mao-Qiang, P. M. Elias, and K. R. Feingold, Fatty acids are required for epidermal permeability barrier function, *J. Clin. Invest.*, **92**, 791 (1993).
 22. M. Mao-Qiang, B. E. Brown, S. Wu-Pong, K. R. Feingold, and P. M. Elias, Exogenous nonphysiologic vs physiologic lipids. Divergent mechanisms for correction of permeability barrier dysfunction, *Arch. Dermatol.*, **131**, 809 (1995).
 23. K. R. Feingold, M. Q. Man, G. K. Menon, S. S. Cho, B. E. Brown, and P. M. Elias, Cholesterol synthesis is required for cutaneous barrier function in mice, *J. Clin. Invest.*, **86**, 1738 (1990).
 24. K. Hanley, D. C. Ng, S. S. He, P. Lau, K. Min, P. M. Elias, D. D. Bikle, D. J. Mangelsdorf, M. L. Williams, and K. R. Feingold, Oxysterols induce differentiation in human keratinocytes and increase Ap-1-dependent involucrin transcription, *J. Invest. Dermatol.*, **114**, 545 (2000).
 25. K. Hanley, Y. Jiang, S. S. He, M. Friedman, P. M. Elias, D. D. Bikle, M. L. Williams, and K. R. Feingold, Keratinocyte differentiation is stimulated by activators of the nuclear hormone receptor PPAR α , *J. Invest. Dermatol.*, **110**, 368 (1998).

26. A. V. Rawlings and P. J. Matts, Stratum corneum moisturization at the molecular level: an update in relation to the dry skin cycle, *J. Invest. Dermatol.*, **124**, 1099 (2005).
27. K. R. Feingold, Thematic review series: skin lipids. The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis, *J. Lipid Res.*, **48**, 2531 (2007).
28. R. Behshad, K. D. Cooper, and N. J. Korman, A retrospective case series review of the peroxisome proliferator-activated receptor ligand rosiglitazone in the treatment of atopic dermatitis, *Arch. Dermatol.*, **144**, 84 (2008).