동의생리병리학회지 제 28권 1호
Korean J. Oriental Physiology & Pathology 28(1):16~21, 2014

ISSN(Print) 1738-7698
ISSN(Online) 2288-2529

미세침요법의 모발성장효과

이창현 · 이지연[1] · 신현종[2] · 하기태[1] · 서형식[3]* · 정한솔[1]*

우석대학교 한의과대학 해부학교실, 1 : 부산대학교 한의학전문대학원 응용의학부,
2 : 우석대학교 한의과대학 병리학교실, 3 : 부산대학교 한방병원 안이비인후 피부과

Hair-growth Promoting Effect of Microneedle Roller Therapy

Chang Hyun Lee, Ji Yeon Lee[1], Hyun Jong Shin[2], Ki tae Ha[1], Hyung Sik Seo[3], Han Sol Jeong[1]*

Department of Anatomy, College of Korean Medicine, Woosuk University,
1 : Division of Applied Medicine, School of Korean Medicine, Pusan National University,
2 : Department of Pathology, College of Korean Medicine, Woosuk University,
3 : Department of Ophthalmology, Otolaryngology and Dermatology, Korean Medicine Hospital of Pusan National University

Micro needle roller therapy has been used for cosmetic purposes, such as reducing skin winkles and improving elasticity of skin. It is claimed that micro needle roller therapy has potentials for connective tissue regeneration by facilitating collagen synthesis. Therefore, there seems to be a possibility that connective tissue regenerating potential of micro needle roller therapy could influence the hair growth cycle. This study, we investigated the hair growth-promoting effects of micro needle roller therapy. C57BL/6 mice were devided into three groups as follows: normal saline-treated, minoxidil-treated, and micro needle roller therapy-received group. Hair growth activity was evaluated by handscopic and microscopic observations. Sections of dorsal skin were stained with hematoxylin and eosin. Expression of BrdU, FGF, and VEGF was detected by immunohistochemical staining. Micro needle roller therapy enhanced the development of hair follicle during anagen. Immunohistochemical analysis revealed that micro neeld roller therapy incresed the expression of BrdU and FGF in the hair follicles of C57BL/6 mice. Furthermore, micro needle roller therapy upregulated mRNA expression of VEGFR-2, FGF-2, EGF – growth factors that play a central role in hair follicle development during anagen. These results suggest that Micro needle roller therapy can potentially be used for the treatment of alopecia.

Key words : Micro needle roller therapy, Hair follicle, Anagen, Alopecia

서 론

현대인의 스트레스성 생활환경으로 인하여 탈모증은 지속적으로 증가하고 있으며, 피부미용에 대한 관심의 증대로 그 치료와 예방책에 대한 사회적 관심은 지속적으로 증가하고 있다[1]. 탈모는 생명을 위협하는 질환은 아니지만, 미관상 불편을 줄 뿐 아니라 개인의 사회적, 정신적 활동에 심각한 영향을 주는 피부질환이다. 탈모의 주요한 원인으로 유전적 요인, 남성 호르몬, 노화 등이 있으며, 기타 자가면역, 국소 혈액순환의 장애, 정신적 스트레스, 영양의 불규형 등도 탈모증의 발생에 역할을 하는 것으로 보고되고 있다[2-7].

탈모에 대한 치료는 경구복용법, 국소도포, 모발이식술을 이용하고 있으며, FDA의 허가를 취득한 약물로 minoxidil과 finasteride가 있다[8]. 미녹시딜은 고혈압 치료를 위한 혈관 확장제로 개발되었으나 부작용으로 다모증이 보고되면서 발모제로 개발되었다. 내복약으로 사용되는 피나스테라이드는 5α-reductase type II의 활성을 억제함으로써 안드로젠의 중간 대사체인 dihydortestosterone(DHT)의 농도를 낮추는 기전을 통하여 남성형 탈모의 치료에 이용되고 있다. 그러나 미녹시딜과 피나스테라이드의 효능은 사람마다 일률적이지 않고, 부작용들이 보고되고 있다[9-13]. 따라서 현재 탈모증에 대한 치료는 완벽하지 않으

* 교신저자 : 정한솔, 양산시 물금읍 범어리 부산대학교 한의학전문대학원
서형식, 경남 양산시 물금읍 범어리 부산대학교 한방병원
· E-mail : jhsol33@pusan.ac.kr, aran99@pusan.ac.kr
· Tel : 051-510-8461, 055-360-5958
· 접수 : 2013/12/18 · 수정 : 2014/01/07 · 채택 : 2014/01/07

며, 효과적이고 안전한 치료법에 대한 수요는 줄지 않고 있다.

미세침 치료법은 가느다란 길이 2.0 mm이하의 바늘이 장착된 롤러를 피부 표면에 굴리면서 기계적인 구멍을 내는 것으로 피부를 통한 침투가 어려운 분자량이 작은 소수성 약물을 피하로 전달하는 약물전달 매개체로 개발되었다[14,15]. 최근 미세침의 기계적 자극이 콜라겐 합성을 유도함으로써 피부 흉터와 주름개선에 효과가 있다는 경험으로 임상가에서 다용되고 있다. 본 연구에서는 피부결합조직의 재생을 유도하는 것으로 알려진 미세침 치료법이 피하 모낭 조직의 성장 대한 가능성을 관찰하고자 설계를 하였으며, 육안적, 현미경적 관찰을 통하여 모발성장 효과가 있음을 확인하였다.

재료 및 방법

1. 미세침

본 실험에 사용된 미세침(Mi-Roll 0.5)은 DS Tech (Okcheon, Korea)으로부터 구입하였다.

2. 실험동물

생후 7 주령의 수컷 C57BL/6 마우스를 샘타코 (Osan, Korea)로부터 구입하여 1 주간 동물 사육실 환경에서 적응을 시켰다. 사육실은 온도 23 ± 3℃, 상대습도 50 ± 10%에서 12시간씩 밤낮을 유지하였다. 총 15마리를 다음과 같이 3군으로 나누어 군당 5마리씩 배정하여 실험을 진행하였다; 생리식염수 처치군(음성대조군), 미녹시딜 처치군(양성대조군), 미세침 처치군(실험군). 본 연구에서 포함된 동물실험계획서는 부산대학교 동물실험윤리위원회 (PNU-IACUC)에 의해 동물실험의 윤리성과 과학성에 대한 검토를 받아 적합한 것으로 승인(승인번호 : PNU-2012-0105)을 획득하여 수행되었다.

3. 발모효능평가

본 연구에서 이용된 방법은 식약처 양모제 효력평가시험법 가이드라인에 준하였으며, 실험설계도는 Fig. 1과 같다. 간단히 서술하면, 모낭 주기가 휴지기로 들어갔음을 시사하는 분홍 피부색을 띈 생후 8 주령의 수컷 C57BL/6 마우스의 등을 클리퍼와 제모제를 이용하여 제모함으로써 성장기를 유도하였다. 제모 후 1 일부터 16 일까지 하루 1회씩 생리식염수와 미녹시딜은 외용도포하였고, 미세침은 마우스의 등피부의 머리쪽 부분에서 꼬리쪽 부분으로 3회 롤링시켰다. 16 일 후 모발의 성장상태를 dermoscopy (Sometech, Inc., Seoul, Korea)를 이용하여 육안적으로 관찰하였다.

4. 조직학적 검사

처치 16일 후 C57BL/6 마우스의 등 쪽 피부를 절개하여 채취한 후 bouin solution에 24시간 동안 실온에서 고정을 시켰다. 이어서 탈수, 건조, 침투과정을 거친 후 파라핀에 포매를 하였다. 이어서 7-μm 의 두께로 자른 후 hematoxylin & eosin (H&E) 염색을 하고 광학현미경을 통하여 모낭의 변화를 관찰하였다.

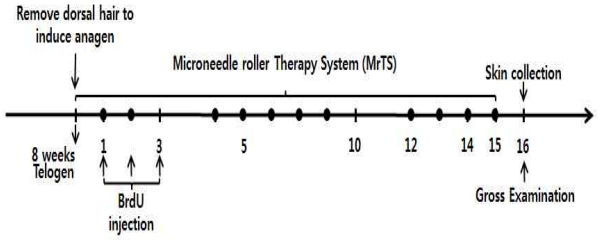

Fig. 1. Scheme of the experiment. Dorsal hair of 8-week-old C57BL/6 mice in the telogen stage of the hair growth cycle was shaved to induce initiation of the anagen stage. We assigned the mice into the following 3 groups (5 mice per group): group 1, normal saline-treated negative control; group 2, 5% minoxidil-treated positive control; group 3, micro needle roller therapy system (MrTS) -received experimental group. One day after removal of dorsal hair, mice were topically treated with normal saline or 5% minoxidil, or reveived with MrTS. Bromodeoxyuridine (BrdU) was administered 2 times a day for 3 consecutive days after hair removal. Dorsal skin was collected at 16 days after treatment and subjected to hematoxylin and eosin staining. : ● Topical treatment with normal saline or 5% minoxidil or microneedle roller therapy system.

5. 면역조직화학염색

Bromodeoxyuridine (BrdU)은 증식하는 조직을 추적하는데 사용되는 물질[16]로 제모 후 1일부터 3일까지 50 μg/g b.w.의 농도로 하루 3번 복강주사를 하였다. 처치 16일 후 C57BL/6 마우스의 등 쪽 피부조직을 채취하여 BrdU에 대한 면역조직화학염색을 시행하였다. BrdU 에 대한 1차 항체는 mouse anti-BrdU antibody (Santa Cruz, CA, USA)를 1:50으로 희석하여 조직절편에 떨어드려 실온에서 2시간 반응시켰다. 그 후 2차 항체는 biotinylated anti-mouse IgG (Vector Laboratories, Inc.)를 1:200으로 희석하여 실온에서 1시간 반응시킨 후 peroxidase가 표지된 ABC complex 용액에 담가 실온에서 30분간 반응시켰다. 그 후 다시 0.1 M PBS로 15분간 2회 수세하고 나서 30 mg의 3-3′ diaminobenzidine를 150 ml의 0.1 M PBS에 녹인 용액에서 5분간 반응시킨 후 과산화수소를 0.005% 되게 첨가하여 갈색의 발색반응을 약 15분간 시행하였다. 반응이 끝난 조직들은 통상적인 방법에 따라 탈수와 투명화를 거친 후 permount로 봉입하여 광학현미경으로 관찰하였다.

Fibroblast growth factor (FGF)와 vascular endothelial growth factor (VEGF) 에 대한 1차 항체는 fibroblast growth factor (FGF, 1:80, Santa Cruz, CA, USA), vascular endothelial growth factor (VEGF, 1:50, Santa Cruz, CA, USA),를 이용하였고, 4℃의 moisture chamber에서 24시간 염색하였다. 2차 항체는 1차 항체 반응 후 5분간 3회 0.1 M PBS로 수세과정을 거친 후에 Hsu 등(1981)의 방법에 따라 biotinylated anti-IgG(Vector Laboratories, Inc., CA, USA)를 1:200으로 희석한 후 실온의 moisture chamber에서 30분 반응시켰다. 다시 5분간 3회 0.1 M PBS 수세과정을 거친 후 peroxidase가 표지된 ABC 용액에서 30분간 반응시켰다. 그 후 다시 0.1 M PBS로 15분간 2회 수세하고 나서 30 mg의 3-3′ diaminobenzidine를 150 ml의 0.1 M PBS에 녹인 용액에서 5분간 반응시킨 후 과산화수소를 0.005% 되게 첨가하여 갈색의 발색반응을 약 15분간 시행하였다. 반응이 끝난 조직들은 통상적인 방법에 따라 탈수와 투명화를 거친 후 permount로 봉입하여 광학현미경으로 관찰하였다.

6. RT-PCR

Total RNA는 Trizol reagent(Invitrogen)를 이용하였으며 제조회사의 방법에 준하였다. Spectrophotometer를 이용하여 RNA의 농도를 측량한 후 M-MLV reverse transcriptase(Promega, Madison, WI, USA)에 의하여 cDNA를 합성하였고, specific primer 들을 이용한 PCR방법을 통하여 cDNA를 증폭하였다.

PCR 증폭을 하기 위하여 TaqPCRxDNA polymerase, Recombinant (Invitrogen) 을 사용하였고, 반응조건은 다음과 같이 하였다. 95℃에서 5분간 초기 denaturation 시킨 후 30 cycle을 증폭시켰다. 각각의 cycle은 95℃에서 30초 동안 denaturation, 55-60℃에서 30 초 동안 annealing, 72 ℃에서 40초 동안 extension시켰다. PCR product는 1 % agarose gel에서 전기영동 하였고, ethidium bromide로 염색을 한 후 Gel Doc(Bio-Rad, USA)을 사용하여 관찰하였다. GAPDH (Glyceraldehyde -3- phosphate dehydrogenase)를 internal control로 사용하여 VEGFR-2, FGF-2, EGF의 발현을 상대적으로 평가하였다. PCR에 사용된 primer는 Table 1과 같다.

Table 1. Oligonucleotide primers used for PCR in this study

Target gene		Oligonucleotide sequence(5′ to 3′)	Product length(bp)	NCBI reference
VEGFR-2	For	GCCTGTCAGGAAACGCAAAG	235	NM_010612.2
	Rev	GCCGACGTTCCTCTCTTTTG		
FGF-2	For	TCTACTGCAAGAACGGCGG	197	NM_008006
	Rev	AACACACTTAGAAGCCAGCAG		
EGF	For	GTTAGCACCATCCCTCATCCC	306	NM_010113
	Rev	GGCCCCAGGGCATCTTTTAT		
GAPDH	For	CGTCTTCACCACCATGGAGA	177	NM_008084
	Rev	CGGCCATCACGCCACAGTTT		

7. 통계처리

Data는 mean ± SD (standard deviation)로 표시하였으며, 적어도 세 번의 반복 실험을 하였다. 각 군들을 비교하고자 one-way analysis of variance (ANOVA) 검사를 사용하였다. P values가 0.05이하인 경우 통계적으로 유의성이 있는 것으로 보았다.

결 과

1. MrTS가 모발성장에 미치는 효과(handscopic and microscopic observation)

C57BL/6 생쥐를 한 군에 5마리씩 배정하여 생리식염수를 도포한 음성대조군과 5% 미녹시딜을 도포한 양성대조군, MrTS를 시술한 실험군으로 나누어 진행하였다. 16일 처치 후 육안적 현미경적 관찰소견은 Fig. 2와 같다. Fig. 2에서 보는 바와 같이 MrTS는 5% 미녹시딜에는 조금 미치지 못하나 생리식염수를 도포한 군보다는 확실한 모발의 성장과 모발 성장과 함께 일어나는 검은 피부색으로의 변화를 보였다. H&E 염색상에서도 MrTS의 처치는 내모근초 및 외모근초의 발생 및 털줄기의 형성을 유도하였으며, 이는 MrTS가 휴지기에 있는 모낭을 성장기로 더 잘 유도하였음을 시사한다.

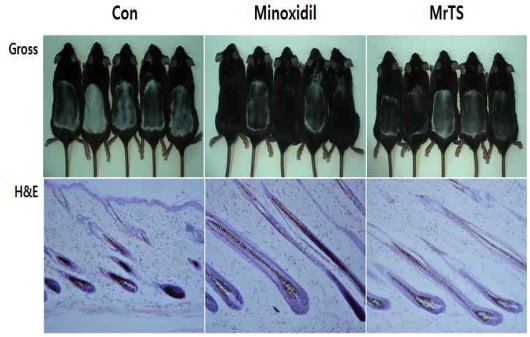

Fig. 2. Effects of MrTS on hair regrowth in C57BL/6 mice. The dorsal skin of 8-week-old male C57BL/6 mice was shaved to induce the anagen phase of the hair growth cycle. Control groups were treated daily for 16 days with topical application of normal saline or 5% minoxidil. The experimental group was received with MrTS. The dorsal skin of mice in each group was photographed on day 16 following hair removal. Hair regrowth, as well as darkness of skin, was increased in mice treated with MrTS when compared with control mice. Dorsal skin was taken from C57BL/6 mice and examined after staining with hematoxylin and eosin.

3. MrTS가 모발의 밀도와 두께에 미치는 영향 (handscopic observation)

MrTS가 동일한 면적에서 얼마나 더 많은 모발을 만들었는지 (모발의 밀도)와 모낭기질의 부피에 비례하는 모발의 두께를 얼마나 증가시켰는지 관찰하고자 handscope를 100배, 400배 확대하여 관찰하였다. 관찰한 결과 MrTS는 생리식염수 투여군에 비하여 동일 면적에서 더 많은 모발의 형성을 유도하였으며(그림 3, ×100), 단일 모발의 두께도 미녹시딜과 동등한 수준으로 증가시켰다(Fig. 3, ×400).

Fig. 3. The effects of MrTS on the hair density and diameter in C57BL/6 mice. The dorsal skin of mice in the control and experimental groups was photographed at 16 days after hair removal. Compared with mice in the normal saline-treated control group, mice in the experimental MrTS-received group had increased hair density (X100). Hair diameter was greater in the MrTS-received mice than in mice treated with normal saline (X400).

4. MrTS가 피부조직에서 모발성장관련 인자의 발현이 미치는 영향 (immunohisochemical obsevation)

C57BL/6 마우스의 등 피부 조직에서 모발성장과 연관된 단백질들의 발현을 관찰하고자 면역조직염색을 시행하였다. 증식하고 있는 세포를 추적하는데 사용되는 표지자인 BrdU는 MrTS 처치군에서 표피상피세포에서부터, 진피층의 진피유두, 내외모근초에 이르기까지 널리 양성반응을 보이고 있었다. FGF는 표피상피와 외모근초에서 생리식염수 도포군(Con)보다 강한 반응을

보였으나 미녹시딜 도포군보다는 반응이 약했고, VEGF의 발현 역시 생리식염수 도포군과 미녹시딜도포군의 중간정도의 발현양상을 보였다(Fig. 4).

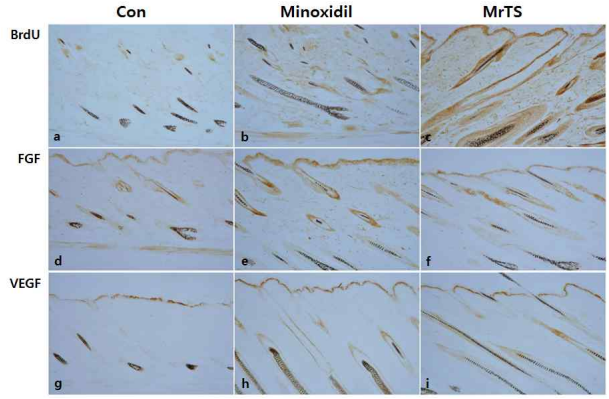

Fig. 4. Effects of MrTS on hair regrowth of shaved dorsal skin of C57BL/6 mice. Immunohistochemical analysis of skin tissues treated with antibodies against bromodeoxyuridine (BrdU) (a - c), fibroblast growth factor (FGF) (d - f), and vascular endothelial growth factor (VEGF) (g - i). Original magnification: ×100.

5. MrTS가 모발성장관련 유전자 발현에 미치는 영향(RT-PCR)

MrTS가 모발의 성장과 관련된 유전자의 발현을 얼마나 유도하는지 관찰하였다. 16일 동안 처치한 마우스의 등 피부조직으로부터 total RNA를 추출한 후 모발성장연관 인자인 VEGF 수용체 2, FGF-2, EFG에 대하여 semi-quantitative RT-PCR을 시행하였다. Figure 5에서 보는 바와 같이 MrTS는 미녹시딜 처치군과 더불어 피부조직 내 VEGFR-2, FGF-2, EGF mRNA의 발현을 증기시켰다.

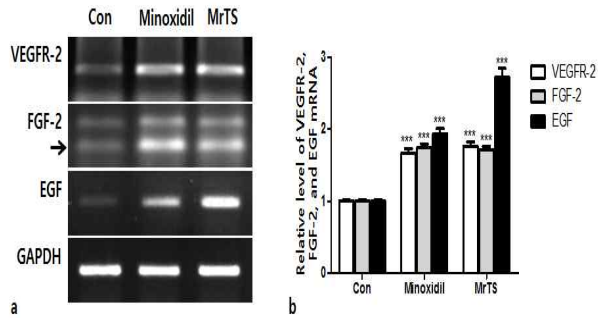

Fig. 5. Induction of growth factors that play pivotal roles in hair follicle development by MrTS. Dorsal skins were collected from C57BL/6 mice treated with MrTS for 16 days, and mRNA expression of vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2), fibroblast growth factor-2 (FGF-2) and epidermal growth factor (EGF) was analyzed by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) (a). Relative levels of VEGFR-2, FGF-2, and EGF mRNA are shown as the mean ± SD (standard deviation) for three experiments (b). ***P < 0.001; compared to control.

고 찰

사람은 태어나면서 약 500만개의 모낭을 가지고 있다. 생후 모낭은 새로 만들어지지 않으며, 모낭의 크기는 안드로젠의 영향 아래 변화한다. 모낭의 주기는 모낭의 최하단부에 위치한 진피유두(dermal papilla)와 그 위를 덮고 있는 모낭상피세포(follicular epithelium)와의 상호작용에 의존한다. 진피유두는 모낭의 팽대부의 외모근초에 위치한 줄기세포와 상호작용을 함으로써 새로운 주기를 이끈다. 모낭 줄기세포는 모낭주기를 유도할 뿐만 아니라 상피의 손상 후 재생의 과정에도 관여하는 것으로 알려져 있다. 진피유두를 포함하고 있는 모낭기질은 모낭의 하단부에서 빠르게 증식하고 있으며, 이러한 증식을 통하여 털줄기를 만들어 내고 있다. 털줄기의 색소는 모낭기질에 흩어져 있는 멜라닌세포(melonocyte)로부터 만들어진다. 진피유두의 부피는 털줄기의 두께를 결정하게 된다[17]. 사람의 두피에는 약 10 만개 이상의 모발이 존재한다. 각자의 모낭은 세 가지 성장주기를 지속적으로 거치고 있다. 성장기(anagen)에는 모발이 지속적으로 성장을 하며, 신체 위치에 따라 모낭의 성장기가 다르다. 특히 2-6년이나 되는 가장 긴 성장기를 거치는 두피 모발은 이 시기에 지속적으로 성장을 하여 긴 머리카락을 만들어낸다. 두피 모발들 중 약 90-95%가 성장기를 거치고 있다. 성장기에 이어 퇴화기에는 모낭의 각질세포에서 세포 죽음이 일어남으로써 모낭은 퇴화과정에 들어간다. 두피 모발들 중 1% 미만에서 퇴화기를 거치고 있으며, 이 시기는 약 2-3주 정도로 짧다. 모낭기질에서 세포분열은 멈추게 되고, 이어서 휴지기(telogen)에 진입하게 된다. 휴지기 때에는 모낭의 모든 활동력이 멈추며, 이 시기의 기간은 약 2-3개월 정도이다. 두피 모발의 약 5-10% 정도가 휴지기에 머무르고 있다. 휴지기의 활동성이 없는 죽은 모발인 곤봉털(club hair)은 딱딱하고 건조하며, 이내 뽑혀져 나간다. 모발의 탈락 후 새로운 성장기의 모발이 자라나서 휴지기 모발은 대체한다[12,18]. 모발의 길이는 성장기의 기간에 의하여 결정되며, 모발의 두께는 모낭기질의 부피에 비례한다[18].

탈모증 가운데 가장 흔한 남성형탈모에서는 성장기의 기간이 점진적으로 줄어든다. 유전적으로 감수성이 있는 개인이 안드로젠의 영향을 받게 되면 모낭은 점차 축소되며, 두껍고 검은 머리털은 가느다란 탈색된 모발로 대체된다. 테스토스테론은 5α-환원효소에 의하여 보다 더 강력한 dihydrotestosterone (DHT) 으로 변환되며, 이들은 진피유두에 있는 안드로젠 수용체에 작용을 하여 모낭의 크기를 축소시킨다. 모낭이 작아짐과 동시에 성장기의 기간 또한 감소되어 짧고 가느다란 모발을 만들어내게 된다. 성장기의 기간을 늘리거나 모낭의 축소를 예방하는 것이 남성형 탈모를 치료하는 중요한 전략이 될 수 있으나 안드로젠을 제거하거나 성장기를 늘려준다고 하더라도 축소된 모낭이 정상으로 돌아가지는 않는다[19].

현재, 탈모 치료에 가장 많이 사용되는 약물로는 FDA에서 승인을 받은 바 있는 국소도포제인 미녹시딜과 II형 5α-환원효소의 특정 억제제인 피나스테라이드(finasteride)-내복(경구복용)-를 들 수 있다. 피나스테라이드는 본래 전립선 비대증 치료제로 개발되었던 것인데, 발모를 촉진하는 부작용이 발견되어 탈모치료제로 전용되었다. 피나스테라이드는 모낭에 존재하는 II형 5α-환원효소를 억제함으로써 남성형 탈모의 진행을 늦춘다[9]. 그러나 약물의 효과가 개개인마다 다르게 나타나며, 성기능부전과 같

은 심각한 부작용을 초래할 수 있다[12,20]. 원래 고혈압치료제로 개발되었던 탈모치료제인 미녹시딜은 휴지기의 모낭을 성장기로 유도하며, 성장기의 기간을 늘여서 축소화된 모낭의 크기를 증가시킨다[21]. 그러나 미녹시딜은 장기간 도포해야 하고, 도포를 중지시키면 약물의 효과가 떨어지며, 피부자극, 알레르기 접촉성 피부염, 다모증 등의 부작용을 초래할 수 있다는 단점을 지니고 있다[8,22]. 따라서 현재까지 탈모증의 치료는 온전하지 않으며, 기존의 치료를 극대화하고 단점을 최소화할 수 있는 치료법의 개발에 대한 요구는 끊이지 않고 있다.

MrTS는 약물전달요법으로 개발되었으며, 피부표면에 심각한 손상을 일으키지 않은 채 피부의 가장 바깥층을 뚫는다. 피부표면의 미약한 손상은 손상에 대한 수복을 유도함으로써 여러 수복인자들을 발현한다[23,24]. 본 연구에서는 피부조직의 손상에 따른 수복인자들의 발현을 통한 피부조직 재생은 모낭의 성장에 영향을 줄 수 있을 것으로 기대되어 본 실험을 설계하게 되었다.

본 연구에서 우리는 MrTS의 모발성장 효능을 모낭의 성장기 유도능력에 초점을 맞추어 관찰하였다. 연구 결과 MrTS는 C57BL/6 마우스에서 모낭 기질의 세포증식과 성장기의 유도를 통하여 모발의 두께와 성장을 촉진시켰음을 확인하였다(Fig. 2, 3). 피부의 조직학적 관찰 결과 MrTS의 처치를 받은 마우스의 모낭은 미녹시딜처치군과 유사한 정도의 성장기의 형태를 취하고 있었다(Fig. 2). 또한 MrTS는 조직 내에서 증식하는 세포의 표지자로 인식되는 BrdU의 발현을 현저히 증가시켰으며(Fig. 4c), 이는 모낭기질의 중간엽조직 세포의 왕성한 분열을 시사한다. 모발의 형성은 진피유두와 상피세포 사이에 다양한 인자들이 관여하고 있다. 이 가운데 FGF는 진피유두를 활성화시키고, 외모근초의 증식을 유도한다고 알려져 있다[25]. 면역조직화학염색과 RT-PCR분석 결과 MrTS는 FGF 단백질과 FGF-2 mRNA의 조직 내 발현을 증가시켰으나 미녹시딜보다 우수하지는 않았다(Fig. 4f, 5). 손상 후 치유과정에서 혈관형성을 주관하는 것으로 알려진 VEGF는 VEGF수용체-2를 통하여 모낭의 진피유두와 외모근초의 세포들을 증식시킴으로써 모발의 성장을 유도하는 것으로 보고되었다[26-28]. MrTS는 조직에서 VEGF의 발현에는 별다른 영향을 주지 않았으나, 대조군보다는 발현이 증가되었으며(Fig. 4i), VEGFR-2 mRNA의 발현은 유의성 있게 증가하였음을 관찰하였다(Fig. 5).

결 론

MrTS는 휴지기 모발을 제거하여 성장기를 맞춘 C57BL/6 마우스에서 모발의 굵기와 성장을 촉진시켰다. 또한 MrTS는 C57BL/6 마우스의 피부조직에서 모낭의 성장을 주관하는 성장인자 중 FGF, VEGF의 발현을 증가시킴과 아울러 EGF, FGF-2, VEGFR-2 mRNA의 발현을 증가시킴으로써 모발주기 가운데 성장기로의 유도를 촉진하였다.

이상의 결과 MrTS를 통한 피부상피의 미약한 물리적 손상은 수복인자이자 모낭 주기를 조절하는 성장인자인 FGF와 VEGF의 발현에 영향을 주어 모발성장을 유도하였으며, 나아가 모발손상의 외용제의 흡수를 용이하게 할 수 있어 외용요법과 병행함으로써 탈모질환의 치료에 효율적으로 응용될 수 있을 가능성을 제시해 준다.

감사의 글

이 논문은 부산대학교 자유과제 학술연구비(2년)에 의하여 연구되었음.

참고문헌

1. Hadshiew, I.M., Foitzik, K., Arck, P.C., R. Paus, R. Burden of hair loss: stress and the underestimated psychosocial impact of telogen effluvium and androgenetic alopecia. J Invest Dermatol 123: 455-457, 2004.
2. Kaufman, K.D. Androgens and alopecia. Mol Cell Endocrinol 198: 89-95, 2002.
3. Soni, V.K. Androgenic alopecia: a counterproductive outcome of the anabolic effect of androgens. Med Hypotheses 73: 420-426, 2009.
4. Ahmad, W., Faiyaz ul Haque, M., Brancolini, V., Tsou, H.C., ul Haque, S., Lam, H., Aita, V.M., Owen, J., deBlaquiere, M., Frank, J., Cserhalmi-Friedman, P.B., Leask, A., McGrath, J.A., Peacocke, M., Ahmad, M., Ott, J., Christiano, A.M. Alopecia universalis associated with a mutation in the human hairless gene. Science 279: 720-724, 1998.
5. Ellis, J.A., Stebbing, M., Harrap, S.B. Polymorphism of the androgen receptor gene is associated with male pattern baldness. J Invest Dermatol 116: 452-455, 2001.
6. Peters, E.M., Liotiri, S., Bodo, E., Hagen, E., Biro, T., Arck, P.C., Paus, R. Probing the effects of stress mediators on the human hair follicle: substance P holds central position. Am J Pathol 171: 1872-1886, 2007.
7. Gilhar, A., Keren, A., Shemer, A., d'Ovidio, R., Ullmann, Y., Paus, R. Autoimmune Disease Induction in a Healthy Human Organ: A Humanized Mouse Model of Alopecia Areata. J Invest Dermatol 133: 844-847, 2013.
8. Price, V.H. Treatment of hair loss. New Engl J Med 341: 964-973, 1999.
9. Kaufman, K.D., Olsen, E.A., Whiting, D., Savin, R., DeVillez, R., Bergfeld, W., Price, V.H., Van Neste, D., Roberts, J.L., Hordinsky, M., Shapiro, J., Binkowitz, B., Gormley, G.J. and Finasteride Male Pattern Hair Loss Study G. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. J Am Acad Dermatol 39: 578-589, 1998.
10. Georgala, S., Befon, A., Maniatopoulou E., and Georgala, C.

Topical use of minoxidil in children and systemic side effects. Dermatology 214: 101-102, 2007.

11. Rogers, N.E. and Avram, M.R. Medical treatments for male and female pattern hair loss. J Am Acad Dermatol 59: 547-566, 2008.
12. Irwig, M.S. Depressive symptoms and suicidal thoughts among former users of finasteride with persistent sexual side effects. J. Clin. Psychiat. 73: 1220-1223, 2012.
13. Irwig, M.S. Persistent sexual side effects of finasteride: could they be permanent? J Sex Med 9: 2927-2932, 2012.
14. Prausnitz, M.R. Microneedles for transdermal drug delivery. Adv Drug Delivery Rev 56: 581-587, 2004.
15. Kulkarni, V.S. Microneedle-minimally invasive transdermal delivery technology, in: Kaushik D, Kilfoyle B, Thakur R, Michniak-Kohn BB(Eds.), Handbook of Non-Invasive Drug Delivery Systems. Elservier Inc., MA, USA, 135-164, 2010.
16. Kuhn, H.G. and Cooper-Kuhn, C.M. Bromodeoxyuridine and the detection of neurogenesis. Curr. Pharm. Biotechno. 8: 127-131, 2007.
17. Stenn, K.S. and Paus, R. Controls of hair follicle cycling. Physiol Rev 81: 449-494, 2001.
18. Krause, K. and Foitzik K. Biology of the hair follicle: the basics. Semin Cutan Med Surg 25: 2-10, 2006.
19. Paus, R. and Cotsarelis, G. The biology of hair follicles. New Engl J Med 341: 491-497, 1999.
20. Crabtree, J.S., Kilbourne, E.J., Peano, B.J., Chippari, S., Kenney, T., McNally, C., Wang, W., Harris, H.A., Winneke,r R.C., Nagpal, S. and Thompson, C.C. A Mouse Model of Androgenetic Alopecia. Endocrinology 151: 2373-2380, 2010.
21. Kwack, M.H., Kang B.M., Kim M.K., Kim J.C. and Sung Y.K. Minoxidil activates beta-catenin pathway in human dermal papilla cells: a possible explanation for its anagen prolongation effect. J Dermatol Sci 62: 154-159, 2011.
22. Wilson, C., Walkden, V., Powell, S., Shaw, S., Wilkinson, J. and Dawber, R. Contact dermatitis in reaction to 2% topical minoxidil solution. J Am Acad Dermatol 24: 661-662, 1991.
23. Werner, S., Grose, R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. Physiol Rev. 83: 835-870, 2003.
24. Gurtner, G.C., Werner, S., Barrandon, Y., Longaker, M.T. Wound repair and regeneration. Nature 453: 314-321, 2008.
25. Ota, Y., Saitoh, Y., Suzuki, S., Ozawa, K., Kawano, M., Imamura, T. Fibroblast growth factor 5 inhibits hair growth by blocking dermal papilla cell activation. Biochem Biophys Res Commun 290: 169-176, 2002.
26. Yano, K., Brown, L.F., Detmar, M. Control of hair growth and follicle size by VEGF-mediated angiogenesis. J Clin Invest 107: 409-417, 2001.
27. Li, W., Lu, Z.F., Man, X.Y., Li, C.M., Zhou, J., Chen, J.Q., Yang, X.H., Wu, X.J., Cai, S.Q., Zheng, M. VEGF upregulates VEGF receptor-2 on human outer root sheath cells and stimulates proliferation through ERK pathway. Mol Biol Rep 39: 8687-8694, 2012.
28. Li, W., Man, X.Y., Li, C.M., Chen, J.Q., Zhou, J., Cai, S.Q., Lu, Z.F., Zheng, M. VEGF induces proliferation of human hair follicle dermal papilla cells through VEGFR-2-mediated activation of ERK. Exp Cell Res 318: 1633-1640, 2012.