

## New Trends in Skin Barrier Research

Hyunjung Kim<sup>1</sup>, Se Kyoo Jeong<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology/Atopy and Asthma center & Seoul Medical Research Institute, Seoul Medical Center, Seoul, Korea

<sup>2</sup>Division of Applied Research, NeoPharm Co., Ltd., Daejeon, Korea

Skin is the outermost part that protects from water loss and invasion of various allergen and pathogens. In addition to this functional aspects, skin has been recently as cosmetic importance depending K-pop star's shiny skin in these days. The concept has been evolves as three part ,based on Dr. Amagai's group's recent studies, stratum corneum as air liquid barrier liquid- Tight junction as liquid barrier and Langerhans cell as Immune barrier<sup>4</sup>.

In this review, we will cover up the recent studies as 1. New concepts in skin barrier containing the tight junction story, 2. Skin barrier and Dermatologic diseases, 3. Various factors on skin barrier, 4. New Things in Brick and Mortars and 5. New barrier modulator : AMPs, PPAR, AQP3, PAR2, TRPV1, KLK7.

**Key Words:** Skin barrier, Tight junction, Filaggrin

### 서론

피부는 인체의 가장 외부에 존재하는 기관으로 체내 수분을 보호하고 외부 침입 인자(항원, 감염원 등)의 내부 침입을 보호하는 필수적인 장벽 기능을 수행한다. 이러한 피부 장벽학은 최근 불고 있는 피부 미인의 열풍에 기인한 미용적인 중요성으로 인해 피부과 학계 및 화장품 산업계의 가장 각광받는 학문영역으로 급부상하고 있다. 과거 각질층의 구조적인 특성에 근거한 “Brick and Mortar”로 대변되는 피부각질층 개념<sup>1</sup>에서 최근에는 tight junction 단백질<sup>2,3</sup>, 랑게르한스 세포의 항원 제시 반응에 근거한 새로운 피부장벽의 개념이 도입되면서, 이제는 air-liquid barrier로서의 각질층의 기능을 설명하는 피부 장벽, liquid-liquid barrier로서 tight junction 단백질에 의한 피부 장벽, immune barrier 인랑게르한스 세포 네트워크로 설명되는 통합적인 피부 장벽의 개념으로 발전하고 있다<sup>4</sup>.

본 중설에서는 1. 피부 장벽에 대한 전반적인 설명에 덧붙여 tight junction 단백질을 포함하는 새로운 피부 장벽에 대한 논의와 함께 2. 피부 질환, 나이, 성별

등 피부 장벽에 영향을 미치는 인자들에 대한 최신의 연구 결과 및 측정법, 3. filaggrin을 포함한 각질세포와 각질세포간 지질의 각 구성성분에 대한 최근의 연구 결과를 논의하고자 하며, 마지막으로 항균 펩타이드 (antimicrobial peptide: AMP), PPAR, aquaporin (AQP)-3, protease-activated receptor (PAR)2, kallikrein (KLK) 및 transient receptor for potential vanilloid (TRPV)등에 대한 피부 장벽학에서의 연구 동향을 살펴보고자 한다.

### New concepts in skin barrier

피부 각질층은 약 10-20  $\mu$ m 두께의 구조물로서 체내 수분 손실 방지와 외부 유해 물질의 침입을 막아주는 장벽기능에 있어 가장 중요한 역할을 담당하고 있다. 표피층에서 유래한 각질형성세포가 증식과 최종 분화를 통해 각질세포로 변화하게 되며, 각질세포는 각질층 내에 존재하는 다양한 단백질분해효소 (protease)에 의해 궁극적으로 탈락하게 된다. 이러한 최종 분화 과정에서 다양한 단백질과 지질이 생성되며, 이렇게 생성된 각질층의 구조와 기능을 설명하는 가장 대표적인 모델은 “Brick & Mortar”로 설명하는 two compartment model이다. “Brick and mortar model”은

Correspondence: Hyunjung Kim, e-mail: caspase@hanmail.net

약 40%의 단백질, 20%의 지질과 수분으로 이루어진 각질층을 각질세포는 벽돌로, 각질세포간 지질을 회반죽으로 비유하여 설명하고 있다. 이에 더하여, 각질세포를 연결하는 단백질 구조체인 corneodesmosome과 각질세포를 둘러싸고 있는 각질세포외막 (cornified envelope)과 각질세포지질외막 (cornified lipid envelope) 등이 각질층을 구성하고 있는 대표적인 성분이다.

각질형성세포는 기저층에서 상층부인 과립층으로 올라갈수록 농도가 증가되는 칼슘 이온 농도 기울기에 의해 상층부로 이동하면서 최종 분화 과정을 거치게 된다. 분화 과정을 통하여 각질형성세포 내의 케라틴 중간 미세섬유 (keratin intermediate microfilament)가 증가하고, 분화 단백질이 집중되어 있는 세포 내 소기관인 각질유리과립(Keratohyallin granule)과 각질세포산 지질 및 기타 단백질이 포함되어 있는 층판소체 (lamella granule)의 형성된다. 각질형성세포가 과립층에서 각질층으로 이동하면서, 케라틴을 포함한 각질유리과립 내의 단백질이 세포질 내의 다른 단백질과 교차 결합되면서, 각질 세포를 둘러싸는 각질세포외막 (cornified envelope)이 형성된다. 이 과정에서 중요한 역할을 하는 단백질 중 하나인 filaggrin은 최근 아토피피부염의 유전적 소인 중 하나로 주목을 받고 있다. 정상적인 피부에서 filaggrin은 전구체인 profilaggrin의 형태로 각질유리과립 내에 존재하다가 단백질 분해효소에 의해 분해되고, 이후 탈인산화를 거쳐 filaggrin이 된다. 이름에서 알 수 있듯 (filament aggregating protein; filaggrin), filaggrin은 케라틴을 서로 붙게 하는 접착제의 역할을 하며, involucrin, loricrin 등 각질세포외막을 구성하는 단백질의 결합에도 관여하게 된다. Filaggrin의 최종 분해 산물인 pyrrocarboxylic acid (PCA)나 urocanic acid (UCA) 등의 아미노산은 천연함습인자 (natural moisturizing factor: NMF)로서 피부 보습을 유지하는 기능과 함께, 각질층의 약산성을 유지하고, 자외선에 의한 손상으로부터 피부를 보호하는 기능을 한다.

각질형성세포의 최종 분화를 통하여 나타나는 세포소기관인 층판소체는 유극층에서 나타나기 시작하여 과립층에서 가장 많이 나타난다. 층판소체에는 각질세포간 지질을 구성할 지질성분 또는 지질 성분의 전구체와 이러한 지질 전구체의 세포 외 변환 반응을 촉매하는 지질 변환 효소, 각질세포의 탈락에 관여하는 단백질 분해효소와 단백질 분해효소 저해제, 항균 기능을 담당하는 항균펩타이드 등이 포함되어 있다. 층

판소체에 존재하는 지질 및 지질 전구체는 과립층과 각질층 경계부에서 분비된 후, 지질 변환 효소에 의한 세포 외 변환 과정을 거치며 특징적인 다층지질막 구조로 배열된다. 각질세포간 지질은 주로 세라마이드, 콜레스테롤, 자유지방산으로 이루어져 있으며, 각각이 약 1:1:1의 몰 비율로 구성되어 있다. 각각의 지질 성분 중 특히 세라마이드는 아토피 피부염 환자의 피부에서 발현이 감소되어 있다고 알려져 있으며, 콜레스테롤의 경우 노화 피부에서의 피부 장벽 기능 저하와 연관되어 있다고 알려져 있어, 이를 이용한 다양한 보습제 개발의 근거가 되고 있다. 자유지방산의 경우, 각질층을 약산성으로 유지하여 장벽기능의 항상성 유지에 기여한다.

각질세포지질외막은 각질세포 내에 존재하는 involucrin을 주축으로 하는 각질세포외막을 구성하는 단백질이 각질세포 외부의 지질 중  $\omega$ -hydroxyceramide와의 공유 결합으로 연결되면서 생성되는 지질막이다. 각질세포지질외막은 각질세포간 지질의 다중 층상 구조 형성을 유도하는 비계 (scaffold) 역할을 하면서 완전한 피부 장벽 구조를 형성하도록 한다. 약 10 nm 두께의 각질세포외막과 5 nm 두께의 각질세포지질외막을 합쳐 각질세포막이라 부르기도 한다. 각질교소체 (corneodesmosome)는 표피층에서 각질형성세포를 연결하는 단백질구조체인 교소체가 각질층까지 남아 각질세포사이를 연결하는 구조물이 된 형태이다. 각질세포의 정상적인 적절한 탈락을 위해서는 각질교소체가 단백질 분해효소에 의해 분해되면서, 세포 간 결합이 적절히 끊어져야 한다. 각질교소체 유지 및 분해의 항상성이 깨진 경우 병적인 상황이 유발된다. 즉 아토피피부염 등의 습진성 질환에서 단백질 분해 효소의 활성이 급격히 증가하면서 나타나는 각질층의 급격한 탈락이나, 건선과 같이 각질 세포가 적절히 탈락되지 못하고 두껍게 쌓이는 증상이 나타나게 된다. 각질세포의 탈락에 관여하는 단백질 분해효소는 각질층의 pH에 의해 활성이 조절된다. 이에 따라 각질층의 pH는 피부 장벽의 항상성 유지에 중요한 역할을 하게 되며 이는 약산성의 보습제 개발의 근거 중 하나로 제시된다<sup>5,6</sup>.

각질층의 구조와 기능에 초점을 맞춘 전통적인 개념의 피부 장벽에서 최근에는 표피층에 존재하는 tight junction 단백질과 랑게르한스 세포까지 포함하여, 피부 전체적인 관점에서 장벽 기능을 설명하고자 하는 시도가 이루어지고 있다<sup>4,8</sup>. 최근의 종설에서 Kubo 등