

# 새로운 모낭 재생(hair regeneration)를 유도하는 피부면역시스템에 의한 표피성 체줄기세포 활성화 기전 규명 및 탈모증 치료에의 응용 가능성 제시

서울대학교병원 피부과 권오상

## 이번 연구의 주요 성과 요약

- 1) 모낭발생에 직접적으로 간여하는 주요 유전자인 Wnt 신호를 **제9형 섬유아세포성장인자(Fibroblast growth factor 9, Fgf9)**가 조절하는 Fgf9-Wnt 단백질 피드백 조절시스템을 발견하였으며,
- 2) 이 Fgf9 신호가 바로 피부 진피층에 존재하는 주요 면역세포의 하나인  $\gamma\delta$  T세포에서 분비됨을 증명하여,
- 3) 피부에 존재하는 면역시스템이 유해한 환경요인이나 외부 병원균으로부터 개체의 방어에만 간여할 뿐 아니라 조직의 재생과 항상성 유지에 적극적으로 개입하고 있음을 확인하고,
- 4) 마우스모델에서와 달리 사람에서는 새로운 모낭을 형성하는 모낭재생에 어려움이 있는데, 인체의 진피 층에는  $\gamma\delta$  면역 T세포의 숫자가 상대적으로 매우 적은 점이 영향을 미칠 것으로 생각됨. 이를 극복하는 방법으로 Fgf9-Wnt 단백질 피드백 조절시스템의 활성화 조절을 통해 사람의 모낭재생에 이용할 수 있는 가능성을 제시한 것임.

## I. 배경설명

사람의 머리카락 수는 약 10만개로, 머리카락을 만들어 내는 두피 모낭의 형성은 약 임신 8주 째 시작하여 임신 7개월째 완성되므로 각 개인의 모발의 숫자는 이미 출생 전 태아 시기에 완전히 결정된다. 그러므로 출생 후에는 새로 형성되는 모낭이 없어 평생에 걸쳐 그 수가 지속적으로 줄어들게 된다. 그 예로 65세 이상 노인에서 대머리는 아니지만 노화성 탈모에 의해 두피 전체적으로 머리 숲이 성글어지는 것을 볼 수 있다.

태아시기에 모낭이 만들어지는 과정은 피부에 있는 두 가지 줄기세포, 즉 1) 표피에 존재하는 상피줄기세포와 2) 진피줄기세포에서 유래한 모낭유두가 서로 반복적으로 신호를 주고 받게 되는 밀접한 상호작용에 의해 표피로부터 모낭의 싹이 생긴 후 진피 속으로 자라 내려가면서 만들어진다.

2007년 본 연구팀(펜실베이니아대학 조지 코트살렐리스(George Cotsarelis) 교수팀)은 마

우스모델에서 창상치유과정(wound healing) 환경에서 표피줄기세포가 활성화되어 새로운 모낭이 성체에서 만들어 질 수 있다는 것을 처음으로 증명하고 네이처(Nature) 저널에 보고하면서, 그 전까지 지속되었던 생물학계의 도그마인 모낭발생은 태아시기에만 형성된다는 상식을 넘어서 성체줄기세포 활성화를 통한 새로운 모낭형성의 가능성을 제시한 바 있었다.

창상치유를 위해서는 1) 표피의 재생과 2) 진피의 재구성 두 가지 과정이 필요한데 이를 위해서는 표피와 진피에 존재하는 두 가지 성체줄기세포가 활성화되어야 한다.

이 과정은 태아시기의 모낭발생에 두 가지 줄기세포(상피줄기세포와 진피줄기세포유래 모낭유두)가 활성화 되는 환경과 매우 유사하다고 할 수 있다. 이와 같이 창상치유 과정 중에 "태아기 모낭유도 상태(embryonic inductive window)"를 만들어 줌으로서 성체에서도 새로운 모낭을 만들어 낼 수 있으며, 모낭 발생 시기에 활성화 되는 가장 중요한 유전자인 Wnt 단백질 발현을 조절하거나 재활성화시켜 더 많은 모발 수를 만들 수 있음을 증명하고 마우스 모델을 넘어 사람에서 탈모증의 치료에 적용하기 위한 연구를 진행하여 왔다.

## II. 이번 연구의 내용을 구체적으로 살펴보면 아래와 같다.

1) 창상치유 과정에서 표피의 재생이 이루어진 후 모낭이 새로 만들어지는 직전 단계에서 흥미롭게도 제9형 섬유아세포성장인자가 진피 쪽에서 발현이 급증하는 것을 관찰하였다. 모낭의 발생과정이 진피 쪽 Wnt 단백질의 발현이 증가하면서 모낭발생이 시작하므로 이 성장인자가 Wnt 단백질 발현을 직접 조절할 가능성에 주목하게 되었으며, 이 단백질이 피부면역시스템을 구성하는 주요 면역세포의 하나인 수지상  $\gamma\delta$  T세포에서 분비되는 것을 확인하였다.

2) 제9형 섬유아세포성장인자를 유전자변형마우스(transgenic mouse)에서 과발현할 경우 모낭의 발생이 약 3배로 크게 증가하는 반면, 반대로 발현을 제거하거나,  $\gamma\delta$  T세포 결핍된 마우스에서는 모낭 발생이 절반 이하로 감소함을 확인하여 해당 성장인자가 모낭발생에 필수적인 요소임이 증명할 수 있었다.

### 3) 마우스모델과 인체 피부의 $\gamma\delta$ T세포의 발현차이를 비교관찰

마우스에서는 세포가 진피층 전반에 걸쳐 다수가 관찰되는 반면, 사람에서는 세포의 수도 적으며 그나마 혈관주변에만 일부 밀집되어 있음을 확인할 수 있어 그 수와 분포에 큰 차이가 있음을 확인할 수 있었다.

이런 특성이 인체피부가 창상치유과정에서 새로운 조직을 만들어내는 재생능력이 떨어

지고 대신 흉터를 남기는 점과 연관될 것으로 생각된다.

### III. 결론

탈모증의 치료를 위하여 인체 모낭재생 목적으로 응용 가능성

- 제9형 섬유아세포성장인자가 **Fgf9-Wnt 단백질 피드백 조절시스템**을 구성하고 있으며, 창상치유과정에서 새로운 모낭의 재생과정에 직접적인 역할을 하고 있음을 확인하였다.
- 새로운 모낭을 만드는 방법으로 Fgf9을 발현을 활성화시키거나 증가시키는 기전으로 대머리를 비롯한 탈모증의 치료에 응용될 수 있을 것으로 기대할 수 있다.



**마우스모델에서 창상치유 후 새로 형성된 모낭의 모습:**

표피 재생 후 성체줄기세포 활성화에 의해 형성되어 피부 진피쪽으로 자라내려움을 보여주고 있음