

# 피부장벽과 미용기능식품

## Skin Barrier and Beauty Foods

박 장 서

Chang Seo Park

동국대학교 생명화학공학과

Department of Chemical and Biochemical Engineering, Dongguk University

### 서론

국내의 건강기능식품시장 규모가 2006년 현재 2조 5천억 원에 이르면서 향후 3~4년 내에 성숙기로 접어들 것으로 예측되고 있다. 이러한 변화에 맞춰 정부에서도 2004년 관련 건강기능식품의 관리제도와 법규를 완전히 갖추고 시행하고 있다. 건강기능식품 가운데 피부미용에 효과가 있는 “미용기능식품 (beauty food)” 분야는 이제 도입기에 접어들고 있다고 본다. 따라서 앞으로 미용기능식품에 대한 개념정의와 평가 기준 등 법률적, 행정적 제도가 보다 구체적으로 마련되어야 할 시점에 있다. 최근 국회에서 건강기능식품 법률개정안이 발의되어 건강기능식품의 정의를 개정하고자하는 노력은 확대되고 있는 건강기능식품산업의 발전을 위해서도 바람직한 일이라 생각된다.

미용기능식품은 피부에 좋은 보조식품으로 정의될 수 있으며 섭취를 통해 안에서 피부를 가꾸어 주는 효능을 나타내는 식품을 말한다. 기존의 화장품과 달리 섭취를 통해 피부미용 효과를 나타내므로 Inner Beauty용 먹는 화장품으로 알려졌다. 이 분야는 최근에 새롭게 성장하는 분야로서 일본과 유럽에서 매년 20%의 초고속 성장을 기록 중이다. 일본의 경우 2005년 전체 기능성식품 1조 3000억엔의 시장규모에서 약

10%를 미용식품이 차지하는 것으로 보고되고 있다. 한편 미국의 경우 2004년 약 125억 달러로 추정되는 영양보조제 시장의 5%가 미용식품으로 분류되는 것으로 알려졌다. 국내의 경우도 수년 전부터 미용기능식품 관련 제품이 출시되기 시작하면서 아모레퍼시픽 등과 같은 기존의 화장품회사를 비롯하여 CJ, 롯데 등 식품회사는 물론 제약회사 등이 이 분야로 사업을 확장하고 있는 추세이다. 우리나라 건강보조식품 중 피부미용 효과에 맞춘 미용식품 시장의 규모는 2004년 기준 1조5000억원 정도의 건강기능식품시장에서 약 100억원 정도로 업계에서는 내다보고 있으나 이는 표면적으로 드러난 수치로 시중에서는 다양한 경로로 유통되고 수입 제품까지 포함한다면 그 규모는 4~5배에 이를 것으로 예상되고 있다. 그러나 2004년부터 시행되고 있는 건강기능식품법에서도 미용식품에 대한 기능 범주를 인정하겠다는 취지와 새롭게 부상하는 시장 추세로 볼 때 향후 미용기능식품 시장은 폭발적으로 증가할 것으로 예견된다.

본문에서는 미용기능식품 가운데 피부보습을 비롯하여 아토피성 피부상태와 밀접한 피부장벽의 구조와 기능을 살펴보고 정상적인 피부장벽기능 유지에 필요한 표피항상성(epidermal homeostasis) 기전과 영향 인자를 고찰하여 향후 미용기능식품소재 탐색의 새로

Corresponding author: Chang Seo Park  
Department of Chemical and Biochemical Engineering Dongguk University, 26-3, Pil-Dong, Chung-Gu, Seoul 100-715, Korea  
Tel: 82-2-260-8597  
Fax: 82-2-268-8729  
E-mail: dgucsp@dongguk.edu

운 바이오마커로서의 활용 가능성을 제시하고자 한다.

### 피부장벽의 구조와 형성과정

대부분의 화장품은 피부보습을 유지시키거나 피부의 보습기능을 강화시키는 성분을 기본으로 하는 제형으로 구성되어있다. 피부미용 및 피부건강의 척도는 피부보습에 있다고 할 수 있다. 나이가 들어 노화된 피부는 보습력이 떨어져서 건조하게 되며 따라서 가려움증을 수반한다. 피부병인 아토피의 경우도 피부의 보습기능이 현저히 낮아져 있는 것으로 알려졌다. 정상적인 피부의 경우 피부보습을 유지하는 기능은 피부의 최외각층인 각질층, 즉 피부장벽(Stratum corneum)이 담당한다. 피부장벽은 각질형성세포(keratinocyte) 분화과정을 통해 형성되며 죽은 각질세포(corneocyte)와 이를 둘러싼 세포간 지질층의 “Bricks and Mortar” 구조로서 epidermal permeability barrier 기능을 담당한다. 표피의 기저층(stratum basale)의 각질형성세포의 분열과 성장으로 시작되어 최종 분화과정을 거쳐 완성되는 피부장벽의 형성 경로는 각질형성세포의 분열성장과 최종 분화단계를 조절하는 다양한 조절인자의 작용에 영향을 받

며 진행된다. 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. Corneocyte가 형성되면서 일반적인 세포막 구성성분인 인지질은 세라마이드로 형성된 지질 이중막으로 대체되는데 이것들은 CE의 involucrin, envoplakin, periplakin 등 단백질에 공유결합으로 연결되어 용매추출에도 견디는 물리적인 견고함을 제공한다(1,2) (Fig. 1).

피부장벽의 실제적인 permeability barrier 기능을 담당하는 다중층 지질막(multi-lamellar lipid)을 구성하는 지질, 즉 세라마이드, 콜레스테롤 및 지방산의 생합성은 표피층 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 도달하여 세포외부로 방출되어 세포간 지질막을 형성하게 되면서 피부 각질층의 피부장벽을 완성하게 된다. 각질층의 지질은

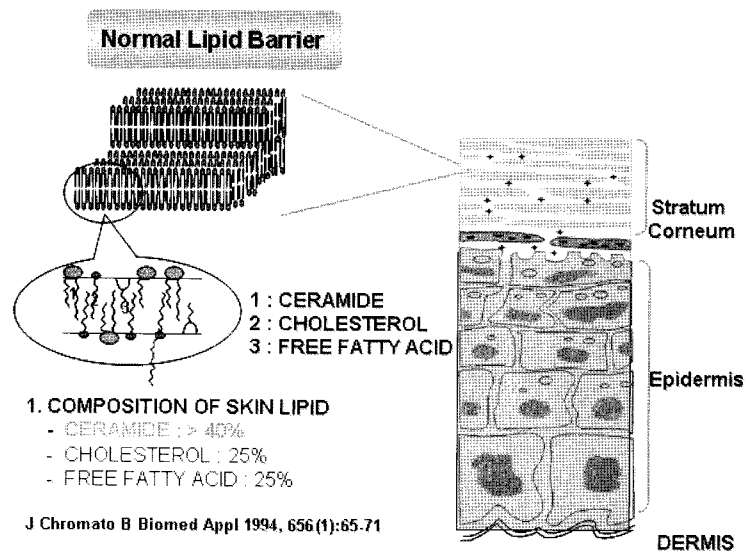


Fig. 1. Structure of epidermis and stratum corneum (Bricks & Mortar Model).

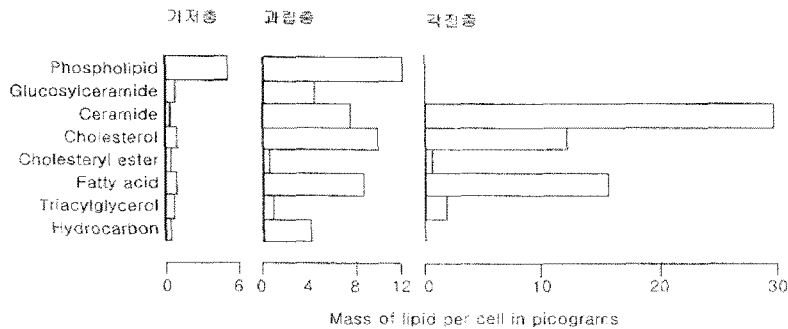


Fig. 2. Changes in the composition of lipids at the different layers of epidermis.

일반적인 생체막을 구성하는 지질과는 그 구성이 많이 다르다. 각질층의 지질은 세라미드, 콜레스테롤 그리고 자유지방산으로 구성되어 있으나 생체막은 인지질과 스피고마이엘린 그리고 콜레스테롤로 구성되어 있다. 일반적으로 생체막은 수분이나 수용성이고 분자량이 적은 물질에 대한 투과성 높아 장벽으로서의 기능에는 적합하지 못하다. 그러나 각질층의 지질인 세라미드, 지방산, 콜레스테롤 등은 직선형의 탄화수소사슬로 이루어져 있고 대략 동량의 molar ratio로 존재하여 수분의 투과뿐 아니라 다른 물질의 투과를 억제하는 훌륭한 장벽기능을 담당한다. 표피 내 지질의 조성은 각질형성세포의 최종 분화과정에 따라 매우 정교하게 조절된다. 기저층에서 과립층을 거쳐 각질층으로 분화되는 과정에서 지질의 조성은 뚜렷이 변화한다. 기저층에서는 일반적인 세포의 지질 조성과 비슷하게 인지질이 주요 지질성분이며 과립층에서는 글루코실세라미드와 세라미드, 콜레스테롤과 자유지방산의 양이 크게 증가하게 된다. 각질층에서는 인지질과 글루코실세라미드는 거의 사라지고 세라미드, 콜레스테롤, 지방산과 약간의 콜레스테롤 설페이트만 남게 된다(2) (Fig. 2).

### 피부장벽기능의 이상: 아토피 피부의 피부장벽 특징

아토피는 여드름, 건선과 함께 3대 피부병 가운데 하나이며 또한 불치의 병으로도 알려졌으며 피부장벽 기능에 이상이 생겨 발생하는 대표적인 예이다. 현재 미용건강식품의 주요 타겟이 되는 피부질환으로 이미

상당수의 관련 제품이 구체적이고 과학적인 효능자료가 결여된 상태에서 유통되고 있다. 아토피 피부의 일반적인 특징은 피부가 건조하고 거칠며 많은 인설이 나타난다. 인설의 형성은 corneocyte의 증가와 함께 탈각(desquamation)이 정상적으로 일어나지 않기 때문이다. 아토피 피부의 stratum corneum 층은 정상 피부에서 보다 두꺼운 층으로 구성되어 있으며 corneocyte들 사이의 결합력도 증가되어 있다. 세포의 순환주기는 짧아져 있고 corneocyte의 크기는 작아져 있는데, 이는 아마도 기저층의 표피형성세포의 증식속도가 낮은 수준으로 진행 중인 염증 반응으로 인하여 빨라진 것 때문일 것이다. 기저층의 표피형성세포의 증식속도의 증가는 표피의 정상적인 분화과정을 저해하게 되며 따라서 정상적인 장벽기능상실을 초래하게 된다(4,5). 이 같은 현상은 다른 염증성 피부질환의 경우와 대비되는 것이다. 연구보고에 의하면 다른 염증성 피부질환 환자의 피부장벽은 정상 피부 보다 얇은 것이 특징이나 아토피 피부에서만 표피층이 두꺼워져 있으면서도 피부장벽기능은 저하되어 피부 자극인자에도 민감하게 된다. 작은 크기의 corneocyte로 형성된 피부장벽은 외부 자극물질의 세포간 지질층을 통한 우회적인 확산경로를 단축시키게 되어 보다 외부자극물질의 피부침투가 용이하게 되어 민감하게 될 것이다. 아토피 피부의 경우 정상보다 높은 pH와 표피 전층을 걸쳐 높은 칼슘 이온 농도를 나타내는데 칼슘이온 농도 구배는 보다 가파르게 형성되어 있다. 또한 장벽기능의 이상은 정상적인 분화세포에서 형성되는 involucrin, cystatin A와 filaggrin의

수준을 낮추게 된다. 특히 filaggrin은 아토피환자의 환부(lesional skin)는 물론 비환부(nonlesional skin) 모두에서 낮아져 있다. Filaggrin은 가수분해를 거쳐 pyrrolidone carboxylic acid(PCA)과 수용성 아미노산을 생성하게 되며 이는 피부보습에 중요한 인자이다(5). 아토피 피부가 건조한 원인 가운데 낮은 filaggrin생성이 주요한 것으로 생각된다. 피부장벽기능의 손상과 함께 수반되는 피부건조는 아토피 피부의 가려움증 유발의 제일 원인이며 이로 인한 가려움증과 긁음의 악순환이 아토피 증상의 악화를 초래하게 된다. 피부장벽의 수분 함유량은 정상피부의 경우 약 10% 정도이나 아토피 피부에서는 피부장벽의 수분함량이 이보다 작아져 있을 뿐 아니라 결합수(binding water)를 형성하는 기능도 약화되어 있다. 이러한 현상은 urea를 비롯한 천연보습인자(natural moisturizing factors)의 함량이 낮게 나타나는 것과도 일치한다. 피부장벽의 수분함량은 아토피 피부에서 나타나는 피부의 갈라짐을 예방하여 아토피 증상의 악화를 예방하는 기본적인 요소이다. 피부장벽기능의 측면에서 아토피 피부에서 나타나는 심각한 결함으로 permeability barrier인 세포간 지질막의 손상이다. 이는 세포간 지질을 구성하는 피부생리적 지질인 세라마이드, 지방산 및 콜레스테롤의 함량이 낮아져 있는 것과 직접적인 관계가 있다. 특히 세라마이드는 전체적인 농도가 낮아져 있는 것과 함께 최소한 9가지 세라마이드 구성된 조성 비율도 변해 있는 것으로 조사되었다. 대부분의 세라마이드는 glucosylceramide가  $\alpha$ -glucocerebrosidase에 의해 분해되어 공급되며 세라마이드 2와 5의 경우 sphingomyelin이 sphingomyelinase의 가수분해 작용으로 형성되는 것으로 보고되고 있다. 아토피 피부의 경우 그러나 sphingomyelin deacylase의 활성이 비정상적으로 높아져 있으며 따라서 정상적인 세라마이드 공급이 부족하게 되는 것으로 생각되고 있다(1).

피부장벽을 포함한 표피층은 인체의 조직 가운데서도 가장 역동적인 기관이다. 다시 말해서 끊임없이 새로운 표피세포의 형성, 분화 및 탈각과정이 반복되면서 표피의 항상성(Epidermal homeostasis)을 유지한다. 아토피의 경우 이러한 표피 항상성 유지에 필

요한 생리적 균형에 이상이 생겨 발생한다. 대부분의 보습제의 사용이 근원적으로 이러한 무너진 표피 항상성을 회복시키는데 직접적인 역할을 할 수는 없다 하더라도 피부의 보습과 가려움증의 억제와 함께 피부장벽기능을 회복시킴으로써 아토피의 악화를 막을 수 있음이 많은 연구결과 증명되었다. 이러한 항상성을 유지하기 위해서는 피부장벽의 생리적 지질인 3가지 지질성분의 생합성이 필요하며, 이들 지질 생합성의 조절기전은 유전자발현 조절수준에서 이루어진다. 콜레스테롤과 지방산의 생합성에 관련된 일련의 유전자들은 feedback regulation의 영향을 받는다. 즉 조직내 이들의 함량의 수준에 따라 생합성 유전자들의 발현이 조절되는데, 이러한 조절기전의 중심에는 sterol regulatory element binding proteins(SREBP)가 있다. 한편 스펅고리피드의 생합성과 대사는 더욱 정교하게 조절되고 있다. 스펅고리피드 생합성의 첫째 단계를 촉매하는 serine palmitoyl transferase(SPT)는 SREBP의 조절을 직접 받지 않는 것으로 알려졌다. 미래에는 'liposensor'로 알려진 peroxisome proliferator activator receptors(PPARs)의 ligand나 activator등과 같이 피부지질의 생합성과 함께 epidermal homeostasis를 조절하는 핵심 조절인자를 이용하게 되면 보다 근본적인 아토피 피부 보습제 처방이 가능할 것으로 보인다(6). 따라서 피부장벽의 관리를 위해 피부에 도포하는 물질들 가운데 직접적으로 각질층 세포간 지질성분(세라마이드, 콜레스테롤, 지방산 혼합물) 등과 함께 PPAR activator등 피부지질의 생합성을 유도하는 소재들은 기능성화장품 뿐 아니라 미용기능식품 소재로도 활용할 수 있을 것이다.

## PPARs와 표피조직의 항상성

PPAR은 thyroid hormone, retinoid, steroid hormone 그리고 vitaminD의 수용체와 같은 핵내 수용체이며 DNA에 효과적으로 결합하기 위해 retinoid X receptor(RXR)와 함께 heterodimer를 이룬다. PPARs은 특정기질에 의해 활성화 되는 전사인자로서 세포의 증식, 분화 및 면역반응에 관여하는 유전자를

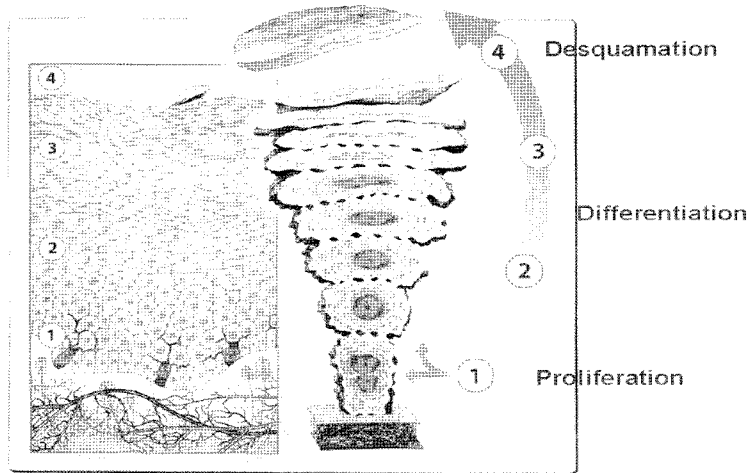


Fig. 3. Processes during epidermal homeostasis.

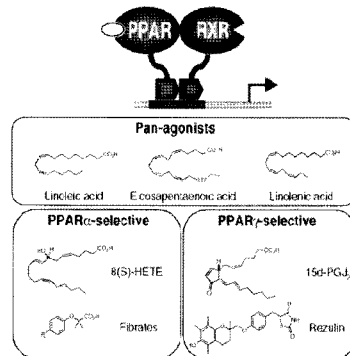
조절하다. 즉 기질의 결합으로 PPAR은 corepressor를 분리시키고 대신 coactivator를 대신하는 형태학적 변화를 거쳐 promoter부위에 PPAR-Responsive Element(PPRE)를 가지는 특정유전자의 발현을 조절한다(7). PPAR에는 세가지 이성체가 존재하는데 PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta$  그리고 PPAR $\gamma$ 가 그것이다(8,9). 이들 이성체들의 조직분포 및 기능은 각기 다른 특징을 가지고 있으나 공통적인 구조는 핵내 수용체의 그것과 유사하다. 지난 수년간 orphan receptor인 PPAR이 에너지 항상성을 조절하는 중요한 인자로 밝혀짐으로써 이 분야에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있다. 그러나 최근에는 PPAR이 다양한 mechanism을 통해 피부장벽 permeability 조절, 표피층 증식억제, 표피층 분화유도 등과 같은 skin condition에 관여한다고 보고되고 있다. 이러한 특징상 PPARs은 염증관련 피부질환(e.g. atopic dermatitis) 뿐만 아니라 표피층의 과증식으로 인한 psoriasis, 상처치유, acne 등 다양한 피부질환에의 핵심 조절자로 작용하는 것으로 볼 수 있다. 3가지 PPAR subtype들은 쥐와 사람의 각질세포 모두에서 확인이 되었다(11,12). 그러나 각질세포 분화가 시작되면 PPAR $\alpha$ 와 PPAR $\gamma$ 의 발현이 급격히 증가한다. 또한 과증식성(hyperproliferative)의 psoriatic epidermis의 경우 PPAR $\alpha$ 와 PPAR $\gamma$ 의 발현이 감소한다고 한다(12,13). 피부의 가장 상층부에 존재하는 각질층은 피부 외부의 화학적, 물리적 손

상으로부터 피부를 보호하는 장벽역할을 한다. 연속적인 층을 이루고 있는 표피층은 epidermal kinetics에 따라 기저층(basal layer)에 존재하던 미분화 각질형성세포가 외각층으로 이동하면서 vectorial differentiation을 거쳐 최외각의 각질층의 형성으로 완성된다. 각질형성세포의 분화는 정교하게 조절되는 다원적인 과정으로 구성되어 있으며 많은 조절인자들이 관여한다. 각질형성세포의 분화는 정상적으로 진행되어야만 정상적인 피부장벽이 완성되며 이 과정에 PPARs이 관여한다고 알려져 있다. *In vitro* 조건하에 fetal skin explant model에서도 PPAR $\alpha$ 의 agonist인 clofibrate를 처리하면 keratinocyte differentiation의 주요한 marker인 involucrin 등cornified envelope형성에 중요한 구조 단백질이 생성되었다(14). 따라서 phytochemical 등 천연물에서 탐색되는 PPAR의 agonist들은 피부장벽기능을 강화시켜 정상적인 피부 표피항상성을 유지시키는 핵심 기능성 화장품 소재로 사용되기 시작하였다. 그러므로 향후 미용기능식품 소재로서의 가능성은 이미 알려진 PPAR의 agonist들 가운데 경구투여실험을 통하여 확인될 수 있을 것이다.

### PPARs의 Ligands(Activators)

PPAR $\alpha$ 의 ligand로서는 fibrate class와 linoleic acid와 같은 long chain polyunsaturated fatty acid

Peroxisome Proliferator-Activated Receptors: Fatty Acid and Eicosanoid Receptors



Fatty acids, eicosanoids, and drugs are PPAR ligands. Molecules that function as ligands for all three PPAR subtypes (pan-agonists) or are selective for either PPAR or PPAR are shown. HETE, hydroxyeicosatetraenoic acid, 15d-PGJ<sub>2</sub>, 15-deoxy-12,14-prostaglandin.

Fig. 4. PPAR agonists.

가 있으며, 이들은 CD36/fatty acid translocase [fatty acid transport protein & acyl CoA synthase]의 발현을 증가 시키는 것으로 알려져 있다. Endogenous ligand인 지방산은 3개의 PPAR subtype 모두에 결합한다. 길이가 긴 불포화지방산과 leukotriene B<sub>4</sub>는 PPAR $\alpha$ 에 보다 선택적이며, eicosanoid계통의 15d-prostaglandin J<sub>2</sub>는 PPAR $\gamma$ 의 ligand로 알려져 있다. PPAR의 경우 포화지방산에 비하여 불포화지방산(18:2, 18:3, 20:4)이 가장 효과적인 natural ligand로 보인다(15). 그리고 PPAR $\alpha$ 는 acyl-CoA oxidase와 CYP4A2효소를 통한 fatty acid의 catabolism[ $\beta$ -oxidation]을 자극하고, fatty acid synthase를 저해한다. PPARs의 모든 subtype에 대한 agonist로서 linoleic acid, eicosapentaenoic acid, linolenic acid가 있으며, PPAR $\alpha$  특이적인 것으로 8(S)-HETE[hydroxyeicosatetraenoic acid], fibrate class가 있다. PPAR $\gamma$ 는 15d-PGJ<sub>2</sub>와 rezulin이 대표적 ligand이다 (Fig. 4).

**미용기능성소재 개발의 현황 및 전망**

미국과 유럽 등 서구에서도 경구 섭취로 자외선의 피해로부터 얼굴을 보호하는 제품에서부터 주름 개선, 피부 보습, 피부 영양 개선 등 미용 목적의 식품 개발이 활발히 연구되어 cosmeceuticals라는 개념의 상품군이 생기고 로레알, P & G 등 거대 화장품 기

업의 참여로 시장에서 제품의 신뢰도 증가와 함께 시장은 크게 성장하고 있다. 반면 일본에서는 정식적 범주로 나뉘지는 않지만 이전의 비타민 C와 콜라겐을 포함한 비타민 E 및 카로틴 등의 비타민류, 알로에베라, 로열젤리, 핵산, 콘드로이친 등 다수의 소재가 직·간접적으로 미용을 소구한 영양보조식품, 식품에 이용돼 시장을 형성하고 있으며 기존 거대 화장품 회사인 시세이도를 포함해 팡켈, DHC 등의 화장품 회사들이 시장을 선도하고 있다. 국내에서도 멜라닌 색소를 억제해 미백 효과를 갖는 제품에서 주름 개선, 피부 보습 효과를 내는 제품 등 다양한 효능을 소구하는 제품과 효능 성분의 소화 흡수를 높이기 위한 캡슐화 드링크화, 분말화 시킨 제품 등 다양한 제형들에 대한 연구가 진행되고 있다. 특히 2005년부터 한국미용기능식품연구회(회장 황재관 교수, 연세대학교 생명과학과)가 결성되어 향후 본격적인 미용기능식품 시대를 대비하여 연구개발, 바이오마커의 발굴을 통한 효능평가 시스템 구축과 함께 관련 법령의 제정에 대비하여 산학연의 의견을 모으는 작업도 진행하고 있다 (Fig. 5).

서울대 의과대학 정진호 교수는 천연물 유래의 생리활성 물질을 발굴하여 항노화 기능의 임상학적 연구를 수행하고 있으며, KFDA에서 인정하는 고시형 건강기능식품 소재인  $\beta$ -carotene, 스쿠알렌, 엽록소 함유식품 등의 피부미용기능에 대한 임상학적 연구를 수행한 바 있다.

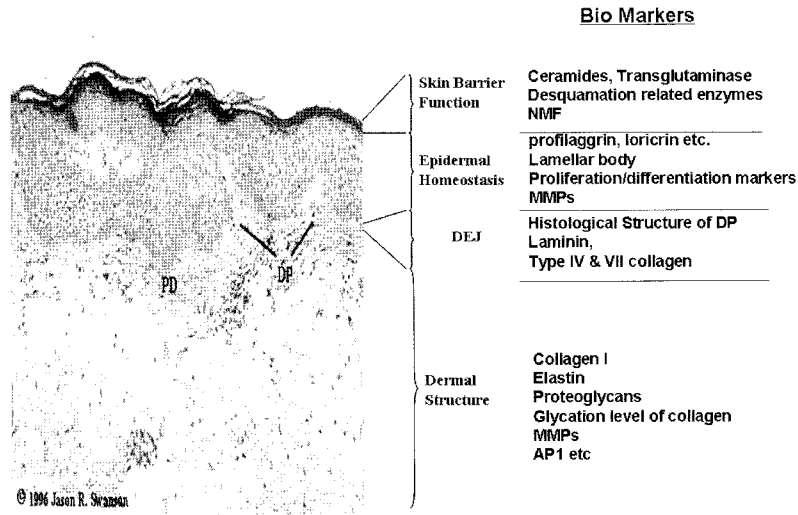


Fig. 5. Biomarkers for potential beauty foods ingredients.

현재 미용식품의 소재로 사용되고 있는 성분들은 히아루론산, hypericin, 포도씨 추출물, N-acetyl-D-glucosamine, 이소플라본, 콜라겐, 은행추출물, 세라마이드, 아스타잔틴, 승마, 코엔자임 Q10, 콘드로이틴, 리코펜, 헤스페리딘, 알파 리포산, 밀감파우더, cranberry 등이 사용되고 있다. 이들이 나타내는 피부미용효과는 주로 항산화기능으로부터 기인하는 것이고 또한

대체로 항노화기능에 국한되고 있다. 따라서 앞서 기술한 대로 향후에는 PPAR agonist나 기타 다른 작용기전을 가지는 새로운 미용기능식품소재의 발굴이 필요하다. 일례로 glycosylceramide 즉 cerebroside를 경구투여 하였을 때 피부장벽기능의 향상을 가져온다는 결과는 몇몇 연구자들에 의해 보고되고 있다(16) (Fig. 6).

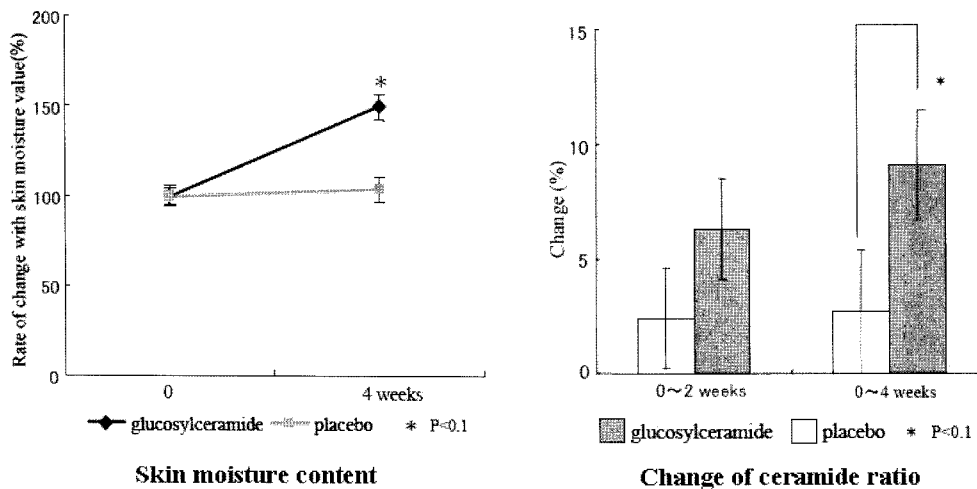


Fig. 6. Effect of glycosylceramide on the skin moisture content and the change of ceramide ratio in the stratum corneum lipids.

## 참고문헌

1. Elias PM (2005) Stratum Corneum Defensive Functions : An Integrated View, *J Invest Derm* 125(2): 183-200.
2. 이승현, 안성구, 정세규 (2004) 피부장벽, 여문각.
3. Downing DT, Stewart ME (2000) Epidermal Composition. In: Loden M, Maibach HI eds. *Dry Skin and Moisturizers- Chemistry and Function*, CRC Press: 13-26.
4. Leung DYM *et al.* (2004) New insights into atopic dermatitis. *The Journal of Clinical Investigation* 113(5): 651-657.
5. Proksch E *et al.* (2003) Skin lipids and epidermal differentiation in atopic dermatitis. *Clinics in Dermatology* 21: 134-144
6. Feingold K, Elias P. (2000) The environmental interface: Regulation of Permeability Barrier Homeostasis, In: Loden M, Maibach HI eds. *Dry Skin and Moisturizers- Chemistry and Function*, CRC Press: 45-58.
7. Kliewer SA, Lehmann JM, Willson TM. Orphan nuclear receptors: shifting endocrinology into reverse. *Science* 1999; 284: 757-60.
8. Dreyer C, Krey G, Keller H *et al.* (1992) Control of the peroxisomal beta-oxidation pathway by a novel family of nuclear hormone receptors. *Cell* 68: 879-87.
9. Kliewer SA, Forman BM, Blumberg B *et al.* (1994) Differential expression and activation of a family of murine peroxisome proliferator activated receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 7355-9.
10. Zhu Y, Alvares K, Huang Q *et al.* (1993) Cloning of a new member of the peroxisome proliferator-activated receptor gene family from mouse liver. *J Biol Chem* 268: 26817-20.
11. Matsuura H, Adachi H, Smart RC *et al.* (1999) Correlation between expression of peroxisome proliferator-activated receptor beta and squamous differentiation in epidermal and tracheobronchial epithelial cells. *Mol Cell Endocrinol* 147: 85-92
12. Rivier M, Safonova I, Lebrum P *et al.* (1998) Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptor subtypes during the differentiation of human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 111: 1116-21.
13. Ellis CN, Varani J, Fisher GJ *et al.* (2000) Troglitazone improves psoriasis and normalizes models of proliferative skin disease: ligands for peroxisome proliferator-activated receptor-gamma inhibit keratinocyte proliferation. *Arch Dermatol* 136: 609-16.
14. Komuves LG, Hanley K, Jiang Y *et al.* (1998) Ligands and activators of nuclear hormone receptors regulate epidermal differentiation during fetal rat skin development. *J Invest Dermatol* 111: 429-33.
15. Devchand PR, Keller H, Peters JM, Vazquez M, Gonzalez FJ, Wahli W (1996) The PPARalpha-leukotriene B4 pathway to inflammation control. *Nature* 384: 39-43.
16. Tsuboi M, Tsuda Y, Takahashi T, Iddamalgoda A (2006) Rice based ceramide promote stronger barrier function: An improvement of ceramide ratio in stratum corneum of the skin. IFSCC Congress, Osaka, Japan.