피 부 노 화 와 면 역

최 진 규
((주) 피어리스 기술 연구소)

Cutaneous Aging and Immunity

Jhin-Gu Choi
(Peeres R & D Center)

I. 서 론

사람의 피부는 미생물이나 물리 화학적 외부환경으로부터 신체내부를 보호하는 단순한 기계적 장벽으로서의 역할을 담당하는 것으로 알려져 왔다. 일반적인 장벽기능 뿐만 아니라 피부는 많은 수의 다양한 생리활성물질을 합성하기도 한다. 1922년에 Kondo에 의해 최초로 사람표피내에서 임파구의 존재가 알려졌고 Liden등에 의해 피부는 "첫 단계의 임파기관"으로 제안되면서 면역기능을 수행하는 조직의 관점으로 넓혀지게 되었다(1,2).

사람의 피부에서 면역에 관계하는 면역반응 복합체를 피부 면역계(Skin Immune System;SIS)라 한다(Table 1). 피부 면역계는 어떤 외부의 침해에 대응하여 피부에 의해 유도되는 면역응답의 형태로 작용하는 방어기작이라 할 수 있다. 피부 면역계를 구성하고 있는 중요한 세포는 Langerhans cells(LCs)과 keratinocytes이다.

본 총설에서는 피부 면역계를 구성하고 있는 Langerhans cells과 keratinocytes의 역할을 알아보고 노화의 진행, 자외선, 항산화제, 그리고 Fatty Acid가 피부 면역계에 미치는 영향에 대해 살펴 보고자 한다.

II. 본 론

1. 피부 면역계(SIS: Skin Immune System)

1.1 Langerhans cells

Langerhans cells는 피부 면역계에서 가장 중요한 역할을 수행하는 세포로서 HLA-DR과 CD-1를 발현하고(3,4) IgG의 Fc와 C_3에 대한 표면 수용

기등을 갖고 있어 T 임파구에 항원을 제공하는 유일한 표피세포이다(5). 이 세포는 골수 유래세포(bone marrow-derived cell)로 표피세포의 유극층(spinal layer)내에 수지상 형태로 규칙적으로 배열 하고 있으며 표피세포의 약 2-8%를 차지하고 있다(6).

면역반응은 항원제시세포(APC;antigen presenting cell) 혹은 대식세포(macrophage)에 의해 제시된 항원 그리고 임파성세포(Lymphatic cell)에 의해 일어난다. Langerhans cells와 임파조직은 대식세포의 특성을 공유하고 있으며 면역기능에서 기본적인 조정자로서의 기능을 가지고 있다. Langerhans cells는 외부 항원을 인식하고 용액상태의 물질과 입자를 흡수하는 선택적 식세포 작용을 한다. 선택적으로 흡수가 되는 물질들 중에는 formaldehyde, glutaraldehyde, ethylendiamine, nikel, chromium 과 cobalt가 있다. 이들 항원과 결합하여 이들을 임파절까지 이동시키고 그 곳에서 임파구 활성이 일어난다. 생리적 조건하에서 Langerhans cells는 계속적으로 T 임파구에 피부 접촉성 항원을 제공하여 접촉성 과민증(Contact Hypersensitization)을 유발시킨다(7,8).

Table 1. Cellular and humoral constituents of SIS

Cellular	Humoral
Mainly related to innate immunity	
Keratinocytes	Fibriolysins
Tissue macrophage	Antimicrobial peptides
Monocytes	Complement peptides
Granulocytes	Eicosanoids
Mast cells	Neuropeptides
Mainly related to acquired immunity	
Langerhans cells	Secretory immunoglobulins
Tissue dendritic cells	Interleukins, interferons
T cells	Colony stimulating factors
Endothelial cells	Other cytokines(TGF,TNF)

이때 Langerhans cells의 rough endoplasmic reticulum, golgi body 그리고 lysosomes의 활성이 강하게 나타나는 것으로 알려져 있다(9).

이와 같이 Langerhans cells는 접촉성 피부염에서의 역할 뿐만 아니라 해부학적 위치로 인해 신체를 보호하는 기능을 수행하고 있음을 알 수 있다.

1.2 Keratinocytes

Keratinocytes는 표피를 구성하는 중요한 요소로서 Keratin을 생성하는 중요 기능을 수행하고 있으며, 대식세포와 같은 내세포작용(endocytosis)과 식세포 작용을 수행한다(10). 세포성 증식반응의 개시는 항원제시 세포와 임파구의 물리적 접촉 뿐만 아니라 용해성 단백질 혹은 2차 신호가 요구된다. 즉, Langerhans cells는 초기신호를 제공하지만 keratinocyte는 Interleukin 1(IL-1)과 생물학적 활성이 유사한 ETAF(epidermal cell-derived thymocyte-activating factor)를 만든다(11,12). ETAF는 분자량이 15,000-20,000이고, pH 5.5-10.5에서 안정하며, 흉선세포(thymocyte)의 분화를 촉진 시키고 비장세포(spleen cell)의 Interleukin 2의 생성을 증가 시키는 역할을 수행 할 뿐만 아니라 ETAF 분비로 인해 비특이적인 면역 조절기능을 수행한다(13). 이로 인해 비면역세포라고 믿어져오던 keratinocyte가 면역조절세포로 분류되었다(14). (Table 2)

ETAF는 T cell 활성화에 대한 개시인자이며 건선(Psoriasis)을 발생시키게 되는 keratinocytes의 과도한 증식을 조절하여 준다(15). ETAF는 또한 IL-1과 유사하여 ETAF/IL-1이라 불린다(16). ETAF는 자극제나 항원이 있을때 증가한다. 그러므로 Langerhans cells에 의한 항원의 흡수와 제시가 일어날때 이들은 ETAF/IL-1을 만들어내는 keratinocytes에 의해 도움을 받는다.

2. 노화와 피부면역

사람과 동물에서의 Langerhans cells의 밀도는 노화와 관련되어 감소함이 많은 보문을 통해 알려져 있다. Langerhans cells 밀도감소는 만성적인 자외선 조사보다 노화에 의한 감소가 더 직접적으로 나타난다(17). 심지어 태양에 노출되지 않은 부위에서 Langerhans cells밀도가 상당히 감소되었

Table 2. Cytokines produced by human keratinocytes *in vitro*

Interleukins	IL-1α, II, Iβ, IL-σ, IL-δ
Colony stimulating factors	IL-3, GM-CSF, G-CSF, M-CSF
Interferons	IFN-α, IFN-β
Tumour necrosis factors	TNF-α
Transforming growth factors	TGF-α, TGF-β
Growth factors	Platelet-derived growth factor, Fibroblast growth factor

다는 보고도 있다. 노화된 피부에서의 Langerhans cells는 그 수와 크기가 작은 비정상적인 세포로 관찰 되었다(18). 쥐를 실험재료로 하여 행한 연구에서 나이든 쥐의 경우 귀의 표피에서 Langerhans cells의 밀도가 거의 30%정도까지 감소되었다는 보고도 있다(19). Figure 1은 노화에 따른 Ia-positive Langerhans cells 감소를 설명하고 있다.

사람은 Dinitrochlorobenzen(DNCB)에 대한 상해가 관찰된다(20,21). 노화에 의한 Langerhans Cell 밀도의 뚜렷한 감소와 더불어 interleukin 1같은 epidermal cytokines의 현저한 감소가 나타난다.(fig.2)

어린 쥐와 나이든 쥐의 keratinocytes 세포배양에 의한 ETAF/IL-1의 양적 변화를 비교 하면 나이든 쥐에서 ETAF/IL-1 양의 뚜렷한 감소가 나타난다(22).

Interleukin 1에 대한 mRNA와 반응시킨 결과 나이든 쥐에서 뚜렷한 감소가 나타난다.(Fig.3)

또한 피부유래 Interleukin의 표적기관에 대한 반응성을 비교한 결과 나이든 쥐에서 반응성이 떨어진다. (Table 3)

Table 3. Response of young and old splenocyte to ETAF/IL-1

Young	Old
120 ± 17*	22 ± 13

* Mean ± SEM units of interleukin 2 generated by stimulating splenocytes with conA and ETAF/IL-1.

따라서 노화가 진행됨에 따라 형태적 변화를 겪는 표피는 면역기능의 뚜렷한 변화가 나타난다. 이런 변화는 Epidermal cytokines의 생성과 Langerhans cells 밀도의 감소에 의한 것이다.

3. 피부 면역계에 대한 자외선 영향

자외선은 세포성 매개 면역 (cell-mediated immunity)에 심각한 장애를 일으키며, DNA 손상을 일으키는 것으로 잘 알려져 있다. 자외선 조사에 의해 일어난 면역 기능 장애는 자외선에 의해 유도된 피부 종양의 유도와 성장이 수반된다. 이러한 자외선에 의해 유도된 변화는 노화와 함께 피부 면역계의 장애를 일으키는 중요 요소이다. 자외선 조사는 피부 종양을 유발시키는 효과 뿐만 아니라 allergic contact sensitization에도 영향을 미친다. 사람에게 자외선을 조사하면 allergic contact sensitization을 억제하는 것으로 관찰되었으며(23), 쥐에 자외선을 조사할 경우에는 국소적인 contact hypersensitivity의 억제가 나타나는데 많은 양을 조사할 경우 몸 전체에서 contact hypersensitivity 억제가 나타난다. 이런 특별한 면역적 내성은 특정 억제 T 임파구(Suppresor T Cell)에 의해 부분적으로 중재되어 나타난다. 이런 효과는 자외선 조사에 의한 Langerhans cells기능 또는 ETAF를 생성하는 keratinocytes 혹은 둘 모두가 변형됨으로써 나타나는 것으로 추정되고 있다 (24,25). Langerhans cells의 밀도는 노화가 진행되면서 감소되며, 감소는 태양에 노출된 부위에서 더욱 집중적으로 나타난다 (26). 자외선 조사는 Langerhans cells의 형태와 밀도에 심각한 영향을 미친다.

ETAF/IL-1을 생성하는 keratinocytes는 자외선 조사에 의해 심각한 변화가 나타난다. 많은 양의 UVB 국소 조사는 ETAF/IL-1생성을 증가시킬 수 있으나 UVA는 keratinocytes의 ETAF/IL-1생성을 억제할 수 있다

(27). 몸 전체에 자외선을 조사하면 순환하고 있는 T 임파구의 비율을 변화시킬 수 있고 mitogen에 대한 T 임파구의 반응성을 감소시킬 수 있다 (28). 순환하는 T임파구의 변화는 자외선 조사에 의해 유도된 interleukin 1 변화와 관련이 있다 (29). 이러한 실질적인 기작은 아직 잘 알려져 있지 않으나 면역학적 기작은 피부암을 발생시키는 데 중요한 역할을 하는 것은 분명하다. 면역 기능에서 자외선에 의해 유도된 변화는 노화와 연관된 면역 기능의 변화중 한가지 요소라 할 수 있다.

4. Antioxidant 및 fatty acid의 영향

BHA(Butylated hydroxyanisole), BHT(Butylated hydroxytoluene), MBET (Monobenzyl ether of hydroquinone)와 같은 항산화제는 contact hypersensitivity 변화와 연관된다 (30). 항산화제 적용에 의한 변화는 arachidonic acid와 혹은 arachidonic acid의 대사산물 (prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes) 등에 의해 나타난다. Langerhans cells는 free radical의 공격을 받기 쉬우며, Langerhans cells 수는 arachidonic acid 또는 그의 대사물질이 증재하는 지질과산을 통해 감소된다. 이 과정에서 항산화제에 의한 유리기 산소 분자의 소거는 비가역적으로 cyclooxygenase의 억제가 일어난다. 이것은 arachidonic acid가 prostaglandins/ leukotrienes으로 산화되는 대사 과정에 직/간접적으로 영향을 미치게 된다 (30,31). arachidonic acid는 Langerhans cells 수를 증가시키는 반면, 많은 양의 arachidonic acid(2%)는 그 수를 감소시키고 면역반응을 억제한다 (30,32).

Lincleic acid는 세포의 대사를 통해 arachidonic acid로 전환되어지나, oleic acid는 전환되지 않는다. Oleic acid는 Langerhans cells을 약간 감소시키는 반면에, linoleic acid는 아주 많이 감소시킨다. 특히, arachidonic acid, oleic acid, 그리고 linoleic acid는 keratinocytes의 hyperplasia (세포수가 증가되는 현상)의 원인이 되기도 한다.

자외선과 arachidonic acid는 피부 면역반응을 변화시키는데, 이는 prostaglandins의 형성 때문이다. prostaglandin 중 PGE2 만이 접촉성 알레르겐에 대한 피부의 반응을 억제시킨다. PGE2는 또한 keratinocytes와 Langerhans cells에 의한 ETAF 발생에 영향을 미친다 (33).

Ⅲ. 끝 맺 음

이상에서 살펴본 바와 같이 피부는 미생물이나 물리 화학적 외부환경으로 부터 신체 내부를 보호하는 단순한 장벽으로서의 역할을 수행하는 것 뿐만 아니라 신체 면역기능을 수행하는 중요한 기관이다. 즉, 표피에 존재하는 Langerhans cells가 외부 항원을 인지, 흡수하여 T 임파구에 항원을 제시하므로써 면역반응을 유발시키고, 비면역 세포로만 알려져왔던 keratinocytes가 ETAF 같은 면역 조절 인자를 만들어 T 임파구를 활성화시키는 2차 신호를 제공하는 역할을 수행한다는 많은 연구 보고를 통해 피부가 기계적 보호 기능 이외에도 매우 역동적인 면역 기능을 담당하는 복잡하고도 중요한 조직임을 알 수 있다. 이러한 피부 조직은 항시 외부환경으로부터 유해한 요소들과 피부노화에 따른 스트레스에 시달리고 있다. 즉, 노화의 진행에 의한 면역기능의 저하, 자외선, 항산화제 그리고 fatty acid 등에 의한 침해는 피부 면역계를 구성하는 Langerhans cells와 keratinocytes의 밀도와 기능에 변화를 일으켜 외부항원 인식능력, 항원제시기능 그리고 ETAF 생성과 같은 기능저하를 일으키고, contact hypersensitization의 변화가 일어나는 것으로 알려져 있다.

이와 같이 노화나 외부환경에 의한 피부 면역계의 반응이나 그 기작에 대해 많은 사실이 밝혀져 있으나 상당 부분은 여전히 더 많은 연구가 이루어져야 함은 물론 피부 면역계의 기능을 증진 시키거나 보호하는 것에 대한 연구도 진행되어야할 것으로 생각된다.

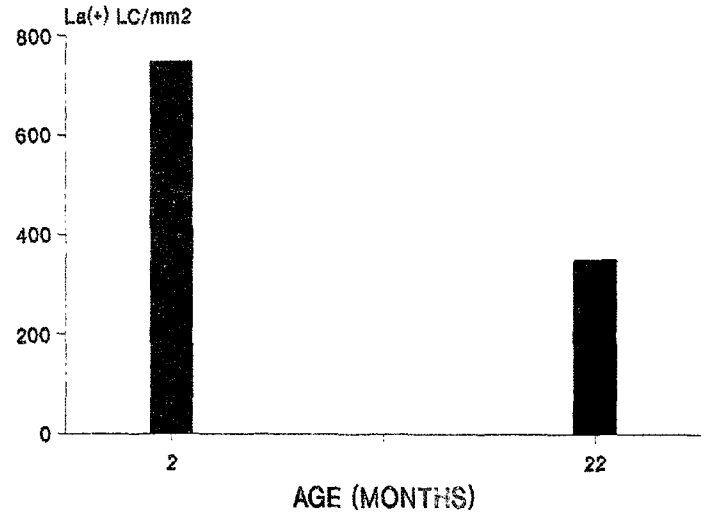

Fig 1. Langerhans cells visualized by immunofluorescent anti-Ia antibody staining on epidermal sheets from young of old mice. Mean Langerhans cell density per mm^2 was then assessed.

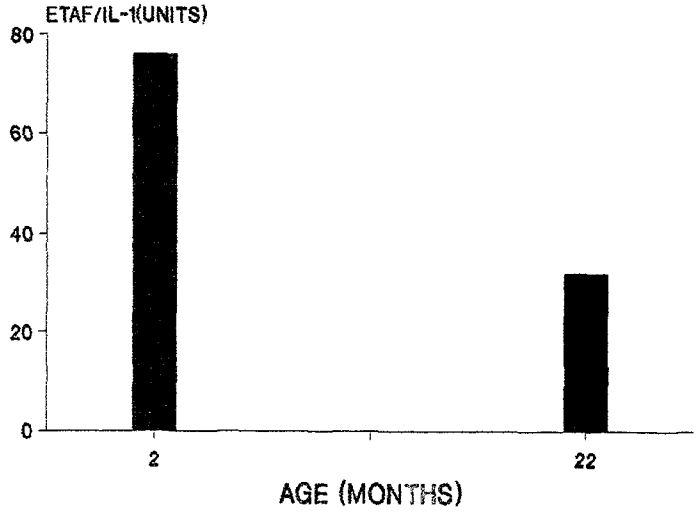

Fig 2. Murine epidermis from young of old animals was cultured for three days and the cell-free supernatant was tested for ETAF/IL-1 activity in the thymocyte costimulator assay.

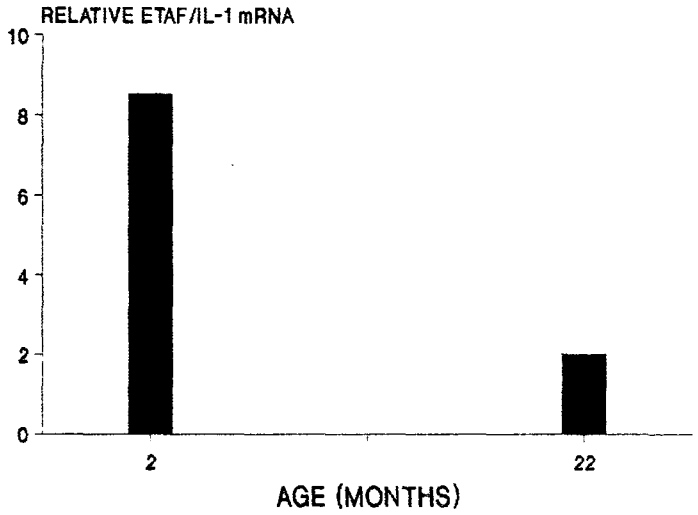

Fig. 3. RNA was extracted from murine epidermis from young or old animals and then probed with a cDNA probe for IL-1-α, analyzed by dot blot, and quantitated by densitometer analysis.

IV. 참 고 문 헌

1. Kondo, k., (1922) JPN.J.Med.Sci., 2, 59-60
2. Fichtelius, K.E., Groth, O., and Liden, S., (1970) Int.Arch.Allergy, 37,607-620
3. Bjercke, s., Broothen, L., Gaudernack, G., *et al* (1985) Acta Dermato-Venere(stockholm)., 65, 374-378
4. Rowden, G., Lewis, MF., Sullivan, L.C., (1977) Nature (London), 268, 247-248
5. Stingl, G., Welff-Schreiner, E.C., Picher, W.J., *et al* (1977) Nature (London), 268, 245-246
6. Martin, M.R., *et al* (1983) Cosmetics & Toiletries, 98, 46-50
7. Silberberg, I., *et al* (1976) J.Invest.Dermatol., 66, 210-270
8. Shelley, W.B., Juhin, L., (1977) Arch.Dermatol., 113, 187-192
9. Inga Siberberg. Sinakin. M.C., *et al* (1980) J.Invest.Dermatol., 75, 61-67
10. Wolff, K., *et al* (1976) J.Invest.Dermatol., 67, 39.
11. Sander, D.N., Carter, C., *et al* (1982) J.Invest.Dermatol., 79, 34-39
12. Denberg. J., Sauder, D.N., (1986) Lymphokine Res., 5, 261-274
13. Thomas, A., *et al* (1981) J.Immunol., 127, 1493-1498
14. Bergstresser, P.R., (1984) Drug Dovelp., 13, 107
15. Gilchrest, B.A., Sauder, D.N., (1984) Clin.Res., 32. 585
16. Rheins, L.A., *et al* (1989) J.Invest.Dermatol., 93, 511-517
17. Gilchrest, B.A., Murphy, G.L, Soter, N.A.,(1982) J.Invest.Dermatol., 79, 85-88
18. Theirs, B.H., Maize, J.C., *et al* (1984) J.Invest.Dermatol., 82, 223-226
19. Choi, K.L., Sunder, D.N., (1987) Mech.Age.Dev., 39, 69-79
20. Przbilla, B., Burg, G., Thieme. C., (1983) C. Dermatologica., 167, 1-5
21. O'Dell, B.L., Jessen, R.T., *et al* (1980) Arch.Dermatol., 116, 559-561
22. Sauder, D.N., Effect of age on epidermal immune function, In

Dermatology clines (Gilcherest, B.,ed) W.B. Saunders, Toronto, (1986) PP. 447-454
23. Halprin, K.M., *et al* (1981) Br.J.Dermatol., 105, 71-76
24. Sauder, D.N., Tamaki, K., *et al* (1981) J.Immunol., 127, 261-265
25. Stingl, L.A., Sauder, D.N., *et al* (1983) J.Immunol., 130, 1586-1591
26. De Leo, V.A., Downes, L., *et al* (1981) J.Invest.Dermatol., 76, 330-331
27. Sauder, D.N., Noonan, F.P., *et al* (1983) J.Invest.Dermatol., 80, 485-489
28. Hersey, P., Brodley, M., *et al* (1983) Lancet., 1, 545-548
29. Grenseine, R., Sauder, D.N., (1987) Lymphokine Res., 6, 187-193
30. Lawrence, A.R., Richard, A.M., *et al* (1989) J.Soc.Cosmet.Chem., 40, 101-107
31. Rheins, L.A., (1987) J.Invest.Dermatol., 89, 489
32. Rheins, L.A., *et al* (1986) J.Immunol., 136, 867
33. Lawrence, A.R., *et al* (1987) Cellular Immunology, 106, 33-42

초 록

외부 환경에 대한 장벽으로서 피부기능의 고전적인 개념은 중요한 신진대사와 면역학적 작용이 일어나는것을 인식함으로써 확장 되었다. 피부의 면역학적 역활은 면역적 상해의 단순한 표적 이라는 것에서 피부와 연관된 피부와 연관된 면역반응의 개시와 조절에서 활발한 역할을 수행하는 것으로 확대되었다.

본 총설은 피부 면역계의 토대가 되는 중요한 기작을 알아보고자 한다. 또한 Langerhans cells와 keratinocytes 뿐만아니라 항산화제, 자외선, 지방산 등이 피부 노화에 미치는 영향에 대해 알아보고자 한다.

IV. 참 고 문 헌

1. Kondo, k., (1922) JPN.J.Med.Sci., 2, 59-60
2. Fichtelius, K.E., Groth, O., and Liden, S., (1970) Int.Arch.Allergy, 37,607-620
3. Bjercke, s., Broothen, L., Gaudernack, G., *et al* (1985) Acta Dermato-Venere(stockholm)., 65, 374-378
4. Rowden, G., Lewis, MF., Sullivan, L.C., (1977) Nature (London), 268, 247-248
5. Stingl, G., Welff-Schreiner, E.C., Picher, W.J., *et al* (1977) Nature (London), 268, 245-246
6. Martin, M.R., *et al* (1983) Cosmetics & Toiletries, 98, 46-50
7. Silberberg, I., *et al* (1976) J.Invest.Dermatol., 66, 210-270
8. Shelley, W.B., Juhin, L., (1977) Arch.Dermatol., 113, 187-192
9. Inga Siberberg. Sinakin. M.O., *et al* (1980) J.Invest.Dermatol., 75, 61-67
10. Wolff, K., *et al* (1976) J.Invest.Dermatol., 67, 39.
11. Sander, D.N., Carter, C., *et al* (1982) J.Invest.Dermatol., 79, 34-39
12. Denberg. J., Sauder, D.N., (1986) Lymphokine Res., 5, 261-274
13. Thomas, A., *et al* (1981) J.Immunol., 127, 1493-1498
14. Bergstresser, P.R., (1984) Drug Dovelp., 13, 107
15. Gilchrest, B.A., Sauder, D.N., (1984) Clin.Res., 32. 585
16. Rheins, L.A., *et al* (1989) J.Invest.Dermatol., 93, 511-517
17. Gilchrest, B.A., Murphy, G.L, Soter, N.A.,(1982) J.Invest.Dermatol., 79, 85-88
18. Theirs, B.H., Maize, J.C., *et al* (1984) J.Invest.Dermatol., 82, 223-226
19. Choi, K.L., Sunder, D.N., (1987) Mech.Age.Dev., 39, 69-79
20. Przbilla, B., Burg, G., Thieme. C., (1983) C. Dermatologica., 167, 1-5
21. O'Dell, B.L., Jessen, R.T., *et al* (1980) Arch.Dermatol., 116, 559-561
22. Sauder, D.N., Effect of age on epidermal immune function, In

Dermatology clines (Gilcherest, B.,ed) W.B. Saunders, Toronto (1986) PP. 447-454
23. Halprin, K.M., *et al* (1981) Br.J.Dermatol., 105, 71-76
24. Sauder, D.N., Tamaki, K., *et al* (1981) J.Immunol., 127, 261-265
25. Stingl, L.A., Sauder, D.N., *et al* (1983) J.Immunol., 130, 1586-1591
26. De Leo, V.A., Downes, L., *et al* (1981) J.Invest.Dermatol., 76 330-331
27. Sauder, D.N., Noonan, F.P., *et al* (1983) J.Invest.Dermatol., 80, 485-489
28. Hersey, P., Brodley, M., *et al* (1983) Lancet., 1, 545-548
29. Grenseine, R., Sauder, D.N., (1987) Lymphokine Res., 6, 187-193
30. Lawrence, A.R., Richard, A.M., *et al* (1989) J.Soc.Cosmet.Chem., 40, 101-107
31. Rheins, L.A., (1987) J.Invest.Dermatol., 89, 489
32. Rheins, L.A., *et al* (1986) J.Immunol., 136, 867
33. Lawrence, A.R., *et al* (1987) Cellular Immunology, 106, 33-42