

# 皮膚老化研究의 方向과 課題

金 永 杓

(全南大學校 醫科大學 皮膚科學 研究室)

## 1. 緒論

近來 自然科學 分野에서 生物科學을 研究하는 사람들에게 老化 現狀에 對한 研究가 크게 關心을 끌고 있다. 그러나 老化 現狀은 매우 複雜한 것이어서 아직도 이렇다 할 定說이 없다. 따라서 老化 現象을 說明하는 學說도 많아서 現在까지 알려진 것 만해도 200가지 以上이나 된다. 研究 方法 역시 多樣하며, 生化學的, 生理學的, 免疫學的, 分子生物學的, 營養學的, 數學的, 遺傳學的 등의 여러 가지 方法이 利用되고 있다. 老化過程은 實驗動物 飼育, 分離된 각종 細胞 組織 또는 器官, 培養, 昆蟲과 下等動物培養, 微生物의 培養 등을 하여 研究가 進行되고 있다. 人體의 器官中 老化現狀을 研究하는 데 가장 適合한 器官이 皮膚라고 생각되며, 또 皮膚는 人體의 健康을 調節하는 데 매우 重要한 器官이기에 皮膚의 老化研究 역시 대단히 重要하다고 생각하고 皮膚 老化에 關해 論하고자 한다.

## 2. 老化란 무엇인가?

老化現狀과 過程을 研究하는 學問을 Gerontology 라고 한다. Gerontology 는 老化 現狀을 廣範圍하게 研究하는 學問이며 自然科學的, 醫學的 그리고 社會科學的 研究가 包含된다. 그리고 Geriatrics 는 老化研究의 狹義的인 內容이며, 주로 老化의 醫學的, 臨床醫學的 研究를 하는 것이며 老人醫學이라 할 수 있다. 그렇다면 老化란 무엇인가? 定義를 내리자면 Finch 와 Hayflick (1977) 는 生命論의 恒常性能力이 進行的으로 消失되며 結局에 가서는 死滅의 結果를 招來하는 것이라 하였고, Kohn(1978)은 4개의 項目으로 나누어 記述하기를, 1) 化學的 老化란 生體內 結晶體의 構造와 高分子 物質의 蓄積으로 因해서 變化가 出現되는 것, 2) 細胞外에서 이루어지는 老化

이며 膠原質 (collagen) 과 彈力 纖維의 進行性 Cross-linkage 或은 類澱粉 (amyloid)의 蓄積으로 出現되는 것, 3) 細胞內老化란 細胞內 正常的 成分의 變化, 或은 Lipofuscin 같은 物質이 細胞內에 累積됨으로써 出現되는 것, 4) 生物體 全體의 老化現狀에 따른 變化 等으로 定義하고 있다. 그러나 이러한 定義로써 老化가 說明되는 것은 아니다. 老化現象을 또 다른 角度로 觀察하면 老化란 成熟의 始作과 促進의 不可逆的 過程이며 이 過程은 理想的狀態로부터의 偏差의 範圍와 數의 增加를 招來하고 理想的狀態로의 回歸率의 減少를 招來하는 것으로 생각할 수도 있다.

### 3. 老化現象을 研究하여 얻은 學說

#### 1. Programmed aging theory :

Hayflick 와 Moorhead (1961, 1965) 는 사람에서 分離한 纖維芽細胞 (fibroblast)를 培養하여 觀察하고 3期로 나누어, ① 細胞培地着床期, ② 連續繼代培養에서 旺盛한 繁殖과 成長期, ③ Population doubling time 이 增加되며 結局에 가서는 細胞增殖이 不能하게 되는 細胞成長, 繁殖停止期가 있는 것을 觀察하고 Programmed aging 을 提唱하였다. 이 現象은 모든 生命體가 Tear and Wear 過程으로 變化하며, programmed obsolescence (計劃的 磨耗)라고 생각되고 molecular clocks (分子的 時計)이며, 壽命이 다 되면 이런 現象과 變化는 不可逆的 過程이라고 생각한다.

#### 2. Errors theory of aging :

Medvedev (1961, 1962) 는 General error theory of aging 을 主張하였고 Orgel (1963) 은 Error catastrophe theory, 또 Errors of protein synthesis 를 主張하였다. 그 후 많은 사람들이 細胞의 新陳代謝過程, 蛋白合成過程을 따라서 蛋白合成에 關係하는 DNA 와 RNA 의 異常 또는 變化로써 細胞內, 細胞外의 蛋白合成에 錯誤가 일어나 變化되어간다는 學說을 主張하였다.

#### 3. Somatic mutation theory :

Szilara (1959), Failla (1960), Curtis (1963) 等에 의해 提案된 學說이다. 여러 가지 要因으로써 細胞에 變異(mutation)가 일어나며, 老化가 進行된다는 것이다.

#### 4. Codon restriction theory of aging :

Strehler (1971), Medvedev (1964), Wulff (1966) 등은 변화과정에서 RNA 의 差等變化를 觀察하고 細胞機能에는 老化와 關係있는 變化이며 가장 老化過程에 중요한 要素라고 하였다.

#### 5. Free radical theory of aging (or Oxidative stress theory) :

Hasmann (1956, 1968, 1971) 에 의해 提案된 것으로 細胞內에서 發生하는 Free radicals 가 細胞를 變化시켜 老化 現象을 招來시킨다는 것이다. 最近에 老化研究를 하는 學者들이 가장 魅力을 느끼고 있는 學說이라고 할 수 있다.

#### 6. Cross-linkage theory of aging :

Sinex(1964), Bjorksten(1968), Verzav(1964) 등이 高分子物質, 蛋白質 等の 架橋結合 (cross linkage)이 老化를 惹起시킨다는 學說이다. 細胞외의 物質로서 膠原質의 變化도 老化過程의 變化로 cross linkage 가 發生한다.

#### 7. Deamination theory of aging :

Robinson 등 (1976) 은 아미노산의 新陳代謝, 蛋白質의 新陳代謝障害가 老化의 原因이 된다는 學說을 초파리 昆蟲 研究로써 밝히고 있다.

#### 8. DNA replication theory :

Hart 와 Stlow (1974) 등은 어떤 理由로든 DNA가 損傷입었을 때 excision 과 repair가 안되는 것이 老化의 原因이 된다는 것이다. 그리고 遺傳情報의 機能的 利用과 繁殖의 時間的 障害 등이 分子回復能力異常을 招來하여 老化의 原因이 된다는 것이다.

#### 9. The Commitment theory of aging :

Holliday 등 (1977) 은 纖維芽細胞를 培養하여 觀察한 結果를 有犯細胞 (committed cell) 가 非犯細胞 (uncommitted cell)를 稀釋시켜, 結局에 가서 繼代培養이 不可能하게 된다는 것을 觀察하고 細胞老化를 Commitment theory 라고 提議했다.

#### 10. Stochastic theory of aging :

Smith 와 Whitney(1980) 는 推計的 老化學說을 提案하였다. 그들은 纖維芽細胞 培養을 하여 細胞의 Population Doublings(PDs)를 計測하여 細胞 數의 變化를 보고 老化過程의 現象과 關聯시킨 學說이다.

#### 11. Endocrine theory of aging :

Deukla(1974), Carel(1921) 등은 胸線, 視床下部, 腦下垂體, 甲狀腺 等の 機能異常이 老化를 일으키는 原因이 된다고 하였다.

#### 12. Immunologic theory of aging :

Burnet (1970), 그리고 Kay (1979) 등은 免疫機能低下 또는 異常이 老化의 原因이 될 수 있다고 하였다.

老化現象과 過程은 너무도 複雜하고, 內的 그리고 外的인 많은 要素에 의해 이루어지기에 老化를 說明하는데 너무도 學說이 많다. 以上の 學說은 代表的인 것을 記述한 것이고, 이외에 Holliday 와 Tarrant (1972) 는 酵素의 變化가 原因이라고 하고, Yan 等(1981) 은 acid isozymes of triosphosphate isomerase 가 老化의 原因이 된다고 하였다. 이외에 DNA polymerase, RNA 의 異常등이 原因이 된다고 하는 學說도 있다.

## 4. 皮膚의 老化研究

皮膚老化的 研究法은 皮膚組織의 部位에 따라서 달라져야 한다고 생각한다. 表皮組織, 眞皮組織, 皮下組織 등으로 나누어 研究하는 것이 좋다. 그리고 方法은 生化學的, 生理學的, 分子生物學的, 遺傳學的, 免疫學的, 形態學의 方法등이 利用될 것이다. 皮膚의 老化는 반드시 2가지의 老化過程을 分離하여 取扱하는 것이 좋을 것이다.

Kligman 과 Levker (1988) 들은 Intrinsic aging (內因性老化)과 Photoaging (光因性老化)으로 나누어 研究하고 있다. 분명히 光線에 露出되어 있는 皮膚는 老化的 變化가 促進되어 있다. 이와 反對로 被覆部位 또는 非露出部位는 老化的 變化가 덜 되어 있다. 人間 皮膚의 老化研究는 露出部位와 非露出部位를 採取하여 研究하여야 한다. 形態學的 研究는 表皮細胞, 基底膜, 乳頭部 眞皮, 眞皮, 膠原質, 彈力纖維, 網狀纖維, 基底物質 (ground substance), 毛細血管 等の 變化를 光學顯微鏡, 螢光顯微鏡 等으로 組織化學的, 免疫組織化學的 方法, 그리고 電子顯微鏡法 等으로 觀察 變化를 研究하여야 한다. 다음은 生化學的, 分子生物學的 技法으로 이들 組織의 變化를 研究해야하고, 이들 組織의 細胞培養을 하여 培養된 細胞의 形態學的, 그리고 이들 細胞가 分泌하는 cytokine, 호르몬 等の 또는 細胞膜과 여러 가지 物質에 대한 受容體 (receptor)에 관해서도 研究되어야 한다. 老化過程이 進行된 皮膚의 表皮의 變化는 皮膚와 表皮와 眞皮附屬 部位인 網狀樣 乳頭部位가 平滑해지고, 두께가 一定치 얇고 細胞가 多樣하고, 核의 形態, 멜라닌 色素細胞의 減少, Langerhans cell 의 減少를 볼 수 있고, 眞皮의 變化는 萎縮, 纖維芽細胞의 減少, 肥滿細胞 (mast cell) 의 減少, 毛細血管 등이 短縮되고 非正常 神經末端을 볼 수 있고, 表皮附屬器官은 色素脫失 된 毛髮, 毛髮減少, terminal hair 가 vellus hair 로 변하고, 非正常 爪甲, 각종 線의 減少를 觀察할 수 있다. 本人은 皮膚의 老化研究에 가장 重要한 것은 眞皮의 變化를 生化學的, 分子生物學的研究가 가장 重要하다고 생각한다. 그 理由는 眞皮가 健康하고, 正常的 機能과 構造가 異常이 있으며, 表皮의 異常과 皮下組織의 異常이 반드시 招來된다는 것이다. 表皮와 眞皮와의 相互作用은 絶對的인 重要性을 지니고 있다. 皮膚老化 現象을 表皮만 가지고 論하는 것은 論理에 맞지 않다.

## 5. 本 研究室의 老化 研究

Kim (1989) 등은 老化에 있어서 蛋白酸化和 脂質酸化가 크게 影響을 끼친다고 생각하고, 또 이런 物質은 free radical 이 關與한다고 생각하고, UVA 가 皮膚에 미치는 影響을 본 바 dose

dependant 로 이들 물질이 증가함을 보았다. Yang et al (1992) 은 老化現象이 Harman (1956) 이 提唱하는 free radical 로서 細胞變化를 招來하여 惹起된다는 Oxidative stress theory 에 根據하여 Rat skin 의 homogenate 를 만들어 脂質酸化, 蛋白酸化를 年齡에 따라 觀察하고 이들 물질의 抗酸化物質이 미치는 影響을 觀察한 바 glutathion peroxidase 가 重要的 抗酸化作用을 함을 觀察했다. Jung et al (1996) 은 생쥐 皮膚의 水分 含量을 年齡에 따라 觀察하였는데, 어린 생쥐 群의 皮膚가 高齡群의 皮膚보다 많은 것을 보았고, 이 原因을 알고자 眞皮의 GAGs 量의 變化를 年齡에 따라 觀察한 바 生後 1個月群에서 가장 많았고, 그 年齡에 따라서 減少함을 보았다. GAG 는 人體 自體의 質量的 1000배에 가까운 水分을 含有할 수 있으므로 皮膚의 水分 含量의 決定的 影響을 주는 物質이다. 從前의 研究者들, Kligmann (1979), Richard (1993) 등의 報告에 따르면 皮膚水分 含量이 低年齡群이 高年齡群보다 減少되어있다고 보고있으니, 이들과는 反對의 結果를 얻고 있다. 그리고 Cha (1994) 등은 老化研究를 위해 開發된 特殊實驗動物인 老化 促進쥐 (Senescence Accelerated Mouse : SAM) 을 가지고 年齡別로 眞皮의 GAGs 를 研究하여 年齡에 따라 GAGs 差가 있다는 興味로운 結果를 報告하였다.

## 6. 綜合的 結論

老化라는 것은 무엇이며, 老化研究의 現況과 學說을 簡略하게 紹介하고 老化研究의 方法을 論하고 특히 皮膚의 老化研究 現況과 研究法을 論하였고, 全南大學校 醫科大學 皮膚科學 研究實에서 行해지는 研究에 대해서 簡略하게 報告하였다. 그리고 老化研究에 對한 重要文獻의 紹介도 하였다.

## References

1. Finch.C.E., Hayflick L. : Handbook of Biology of Aging, Van Nostrana Reinhold,N.Y., 1977
2. Kohn, R.R. : Principles of Mammalian Aging, 2nd ed., Printice-Hall, Englewood Cliffs.N.Y.,
3. Hayflick,L., and Moorhead : The Serial Cultivation of Human Cell Strains, Exp.Cell Res., 25; 585-621, 1961

4. Hayflick, L. : The Limited in Vitro Lifetime of Human Diploid Cell Strains, *Exp. Cell Res.*, 37 : 614-636, 1965
5. Medvedev, Zh.A. : Aging of the Organism at the Molecular Level (in Russian), *Usp. Sovrem. Biol.*, 51 : 299-316
6. Medvedev, Zh.A. : Aging at the Molecular Level and Some Speculations Concerning Maintaining the Function of the Systems for Replication of Specific Macromolecules, in *Biological Aspects of Aging*, N.Shock, ed, Columbia Univ. Press., N.Y. 1962, pp, 255-266
7. Orgel, L.E. : The Maintenance of the Accuracy of protein synthesis and its relivance to aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.)*, 49 : 517-521, 1963
8. Szilard, L. : On the Nature of Aging process. *Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.)*, 45 : 30-45, 1959
9. Failla, G. : The aging process and Somatic mutations. In B.L.Strehler(ed), *The Biology of aging*, American Institute of Biological Sciences, Washington, 1960, pp170-175
10. Curtis, H.J. : Biological Mechanism Underlying the aging Process. *Science*, 141 : 686-694, 1963
11. Strehler, B.L. Hirsch, G, Gusseck, R, Johnson, R, and Bick, M. : Codon Restriction theory of aging and development, *J. Theor. Biol.*, 33 : 429-474, 1971
12. Medvedev, Zh.A. : The Nucleic acids in development and Aging, *Adv. Gerontol. Res.*, 1 : 181-206, 1964
13. Wulff, V.J. : Age-associated changes in the metabolism of Ribonucleic acids., In N.W. Shock(ed), *Perspeptions in Experimental gerontology*, C.C. Thomas, Springfield, 1966, pp 69-82
14. Harman, D : Free Radical Theory of Aging : Effect of free Radical Inhibitors on the Lifespan of LAF 1 mice, *J. Gerontol.*, 23 : 476-482, 1968
15. Harman, D : Aging : Theory based on Free Radicals and Radiation chemistry, *J. Gerontol.*, 11 : 298-300, 1956
16. Harman, D : Free Radical Theory of unsaturation of Dietary fat on Mortality rate., *J. Gerontol.*, 26 : 451-456, 1971
17. Sinex, F.M., : Cross-linkage Theory of Aging, *Adv. Gerontol. reb.*, 1 : 165-180, 1964
18. Bjorksten, J. : The Cross-linkage Theory of Aging, *J. Amer. Geriatr. Soc.*, 16 : 408-427, 1968
19. Verzav. F. : Aging of Connective Tissue., *G. Gerontol.*, 12 : 915-921, 1964
20. Robinson, A.B. et al : Age dependent amines, amides, and amino acid residues in *Dorsophila melanogaster*, *Exp. Gerontol.*, 11 : 113-120, 1976

21. Hart, R.W., and Setlow, R.B : Correlation between deoxyribonucleic acid excision-repair and lifespan in a number of mamalian species. Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A), 71 : 2169-2175, 1974
22. Holliday, R., Huschtscha, L.I., Tarraut, G.M., Kirkwood, T.B.L. : Testing the Commitment Theory of cellular Aging, Science, 198 : 366-372, 1977
23. Smith, J.R., Whitney, R.G : Intraclonal Variation in Proliferating Potential of Human Diploid Fibroblasts : Stochastic Mechanism for Cellular Aging, Science, 207 : 82-84, 1980
24. Denkia, W.D. : Role of the Pituitary and thyroid gland in the decline of minimal O2 Consumption with age., J.Clin.Invest., 53 : 572-580, 1974
25. Carrel, A., and Ebling, A.H. : Age and Multiplication of fibroblasts, J. exp. Med., 34 : 599-608, 1981
26. Burnet, F.M. : An Immunologic Approach of Aging, Lancet, 1 : 353-355, 1970
27. Kay., M.M.B. : The Thymus : Clock for Immunologic Aging, J. Invest. Derm. 73 : 29-35, 1979
28. Kligman, A.M., Lavker, R.M., : Cutaneous Aging : The Differences Between Intrinsic Aging and Photoaging, J. Cut. Aging and Cosmet. Dermat., 1 : 5-12, 1988
29. Kim, Y.P. et al :Protein and Lipid Oxidatin of Skin Induced by Ultraviolet-A Irradiation White mice, Ann. Dermat., 1 : 16-20, 1989
30. Yang, S.Y. et al : Changes in Oxidative Status and Antioxidant Activity of Rat Skin Homogenates with Age. Kor. J. Gerontol. 2 : 111-117, 1992
31. Jung. J.W. et al : Age-related Changes of Water Content in the Rat Skin, J. Derm. Sci. in print.
32. Won, Y.H. et al : The Study on the Ultraviolet-B Blocking Effect of Sunscreen in the Epidermal Langerhans cells of Hairless Mice, Ann. Dermat. 7 : 288-294, 1995
33. Kock, Y.K. et al : Morphological and Biochemical alteration by Ultraviolet-B Irradiation in Hairless Mouse, Kor. J. Dermat., 31 : 182-190, 1993
34. Kim. S. H. et al : Age-Related Changes in Oxdative Status and Antioxidant Activity in the Skin of Senescence-Accelerated Mice (SAM).
35. Hur, S.G. et al : Age-Related changes Glycosaminoglycan in the Dermis of Sprague-Dowley Rat Skin. Thesis
36. Lee. H.W. et al : The Study on Age-dependant Changes in The Number and Morphology of Langerhan cell of SAM P8, thesis
37. Edward, M. : Proteoglycans and glycosaminoglycans. In Priestley, G.C.(ed) : Molecular Aspects of Dermatology, John wiley and sons, Chichest, 1993, p89-110



38. Pearce, B.H., Grimmex, D.A. : Age and Chemical Constitution of Normal human dermis, J. Invest. Dermatol, 73 : 39-46, 1979
40. Priestley, G.C. (ed) : The Dermis : Molecular Aspects of Dermatology, John and Wiley Sons, Chichester, 1993, p8-11
41. Cha, S.H. et al : Age-Related Changes of Glycosaminoglycan in Senescence-Accelerated Mouse(SAM) skin, Kor. J. Dermatol., 32 : 631-639, 1994
42. Richard, S. et al : Characteristics of the Skin in Vivo by high resolution magnetic resonance imaging Water behavior and Age-related effects, J. Invest. Derma., 100 : 705-709, 1993
43. Balin, A.K., Kligman, A.M.(ed) : Aging and the Skin, Raven Press, N.Y., 1989
44. Gilchrest, B.A. : Skin and Aging Process, CRC press, Inc. Boca Raton, Florida, 1984