

멜라닌 생성과 그 조절

이상화
(LG화학 화장품연구소)

Melanogenesis and Its Control

Sang-hwa Lee
(LG Cosmetics R&D Center)

1. 서 론

최근 오존층의 파괴와 더불어 피부암 발생 문제가 심각하게 대두되면서 태양 자외선의 해로운 영향으로부터 피부를 방어하는 방법에 대한 연구가 많이 진행되고 있으며, 특히 피부 내에서 광방어 작용을 하는 멜라닌에 대하여 관심이 모아지고 있다. 그러나 동양권, 특히 한국 및 일본에서는 희고 고운 피부가 미의 상징이 되어 온지 오래이며 이러한 이유로 멜라닌 생성억제에 관점을 둔 미백제 및 미백화장품 개발에 관한 연구가 활발히 이루어지고 있다.

일반적으로 사람의 피부색은 피부 내에 존재하는 멜라닌, 카로틴, 헤모글로빈과 같은 색소들에 의하여 좌우되는데 이중 가장 큰 영향을 미치는 것이 멜라닌이다. 이러한 색소들의 발현에는 유전적 인자가 가장 크게 작용되나 자외선, 피로, 스트레스, 호르몬과 같은 환경적인 인자에 의해서도 영향을 받는다. 멜라닌이 비정상적으로 적게 생성되거나 많이 생산될 경우 백반증 (Vitiligo), 기미, 주근깨와 같은 피부 병변을 유발하게 된다. 멜라닌은 피부 (표피) 내 기저층에 존재하는 색소세포인 멜라노사이트 (Melanocyte)에서 합성되며 주변 각질세포 (Keratinocyte)로 전이되어 사람의 피부색을 나타내게 되는데 인종간의 피부색 차이는 멜라닌의 절대량에 의하여 가장 크게 좌우되지만 멜라닌 입자의 배열 상태에 의해서도 영향을 받는다. 또한 멜라닌의 생성은 앞서 언급한 여러 가지 인자에 의하여 매우 복잡한 기작에 의하여 조절된다.

본 review에서는 멜라닌에 대한 전반적 이해와 함께 멜라닌의 생합성 과정과 그 조절 기작에 대하여 살펴보고 향후 미백제 개발 전망에 대해서도 살펴본다.

2. 멜라닌의 정의와 기능

멜라닌이란 생태계에 널리 퍼져 존재하는 색소로서 머리카락, 피부, 눈동자의 색을 나타내는 가장 중요한 인자이다. 멜라닌의 기능에 대해서는 자외선의 해로운 영향으로부터 피부보호, 보호색, 성적인 매력 및 신경학적인 기능(?) 등을 들 수 있다. 이중 자외선의 해로운 영향으로부터 피부를 보호하는 것이 멜라닌의 가장 큰 기능으로 알려져 있는데(1) 백인에서는 피부암의 발생 빈도가 크고 황인종에서는 백인에서 보다 발생 빈도가 크게 떨어지며 흑인에서는 드물다는 것이 가장 큰 증거로 제시된다(2). 멜라닌은 그 존재 부위에 따라 신경멜라닌 (Neuronal melanin)과 피부멜라닌 (Cutaneous melanin)으로 나눌 수 있다(3). 신경멜라닌은 신경세포에서 합성되는데 뇌에 존재하는 멜라닌의 기능과 합성과정은 잘 알려져 있지 않다. 피부멜라닌 (Cutaneous melanin)은 피부, 모낭, 눈 등에 존재하는데 그 특성에 따라 크게 Eumelanin과 Pheomelanin으로 나눌 수 있다. Eumelanin과 Pheomelanin은 화학적, 물리적 특성에서 차이가 있으며 그 차이점을 표 1에서 비교하였다.

표1. Eumelanin과 Pheomelanin의 특성 비교

Property	Eumelanin	Pheomelanin	Specificity
Color(of tissue)	Dark brown to black	Yellow to reddish brown	Low
Solubility	Insoluble in acid & alkali	Soluble in alkali	Low
Elemental composition	C, H, O, N(6-9%) S(0-1%)	C, H, O, N(8-11%) S(9-12%)	Low
Melanosome ultrastructure	Ellipsoidal-lamella	Spherical-granular	Low
Ultimate precursor	Dopa 5, 6-DHI(CA)	Cys-dopa	Low High
Monomer unit	5, 6-DHI(CA)	Benzothiazine derivatives	High

앞서 언급했듯이 멜라닌의 가장 중요한 기능은 UV로부터 피부의 보호이다. 이러한 기능을 위해서 멜라닌 입자는 UV를 흡수, 산란한다(4). 그림 1은 오징어의 먹물에 존재하는 멜라닌 (Eumelanin) 입자의 흡광 Spectrum을 나타낸 것이다.

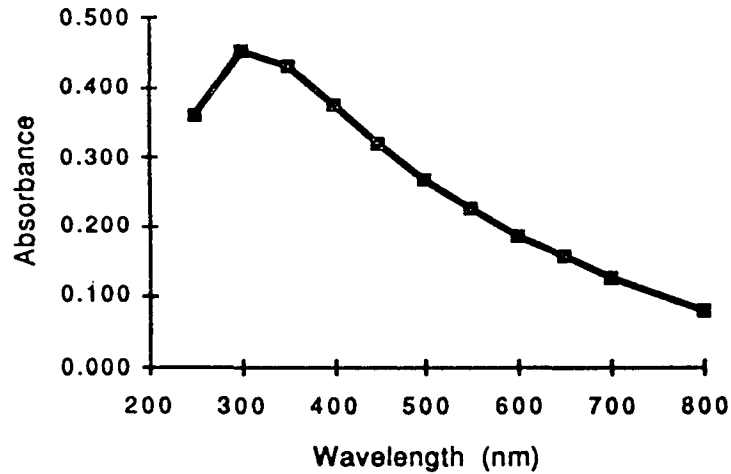


그림 1. 오징어 먹물로부터 분리 정제한 멜라닌 (Eumelanin) 입자의 흡광 Spectrum (멜라닌 농도=10ppm, 입자크기 $150 \pm 15\text{nm}$)

3. 멜라닌의 생성 경로

멜라닌은 피부 표면의 기저층에 존재하는 멜라노사이트 (Melanocyte)라는 세포에서 아미노산인 타이로신 (Tyrosine)이 효소 및 비효소적 산화 반응에 의하여 생성되어 표피를 구성하고 있는 각질 세포 (Keratinocyte)로 전이된다. 멜라닌의 생합성 과정은 연구가 많이 되어 비교적 잘 알려져 있으며 그림 2는 멜라닌의 생합성 과정을 화학적으로 나타낸 것이다(5).

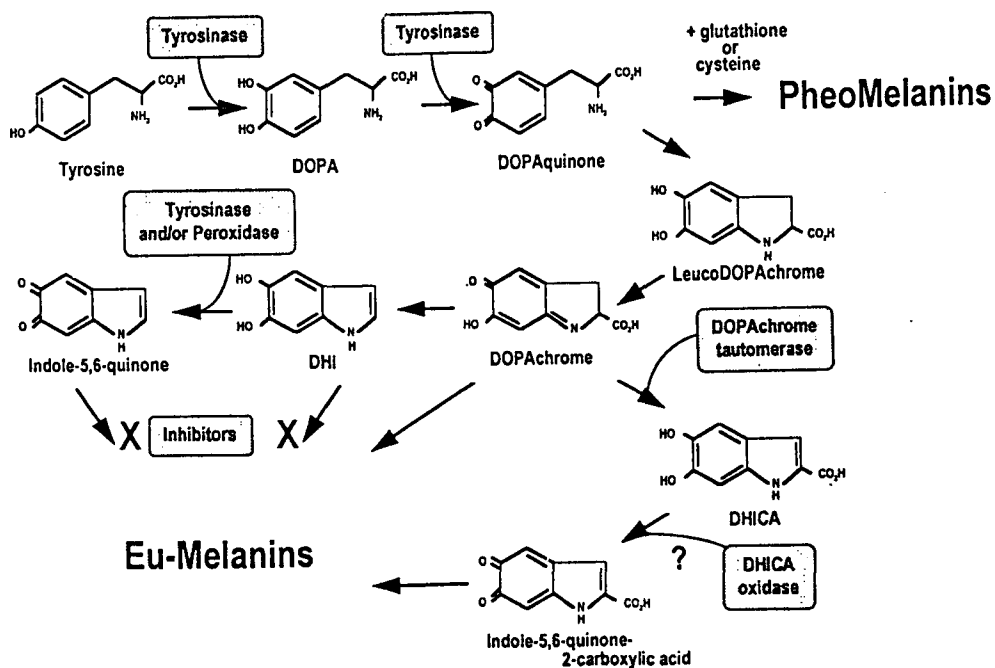


그림 2. 멜라닌 생합성의 화학 반응

3-1. 멜라닌 생성과 관련된 효소들

1990년대에 들어서면서 분자 생물학 기법의 눈부신 발전으로 멜라닌 합성과 관련된 효소들에 대한 정보가 많이 밝혀지고 있다. 그 중 가장 주목할 만한 것으로 기존의 1효소 (타이로시네이즈) 이론에서 3효소 이론으로의 발전이다. 3효소란 타이로시네이즈, Tyrosinase-Related protein 1 (TRP-1) 및 Dopachrome tautomerase (TRP-2)를 말한다. 본문에서는 이러한 3효소 이론에 입각하여 멜라닌 합성과 연관된 효소들에 대하여 알아본다.

타이로시네이즈 (Tyrosinase)

멜라닌 합성의 첫단계는 타이로시네이즈 (Tyrosinase)라는 효소에 의하여 이루어진다(6, 7). 타이로시네이즈는 active site에 copper를 포함하는 분자량 약 75,000의 glycoprotein으로 멜라닌 합성의 key enzyme이다. 타이로시네이즈는 3가지 이상의 촉매 기능이 있다고 알려져 있으며(8) 그중 타이로신을 Dopa (Dihydroxy phenylalanine)로 만들어 주는 tyrosine hydroxylase 기능과 dopa를 dopaquinone으로 만드는 dopaoxidase의 기능이 멜라닌 생성에 있어서 중요한 역할을 한다. 그밖에 DHI oxidase (Dihydroxyindole oxidase) 기능이 쥐의 tyrosinase에 존재한다고 알려져 있으며 사람의 타이로시네이즈에는 DHI oxidase기능 외에 DHICA oxidase (Dihydroxyindole carboxylic acid oxidase)의 기능도 있다고 알려지고 있다. 이러한 타이로시네이즈의 효소활성들 때문에 타이로시네이즈 단독으로도 멜라닌 생성이 가능하며, 타이로시네이즈에 돌연변이가 생겨 기능이 상실되면 albino가 된다. 타이로시네이즈가 멜라닌 합성에서 차지하는 비중이 이렇듯 크기 때문에 지금까지의 미백제 개발 연구는 타이로시네이즈의 저해제를 개발하는데 치중되어 왔다.

TRP-1 (b-locus protein, gp75)

Tyrosinase Related Protein 1 (TRP-1)은 분자량 75,000 정도의 glycoprotein으로 타이로시네이즈와는 약 43%의 아미노산 homology를 갖는다. TRP-1은 쥐 (Mouse)의 염색체 상에서 brown locus (b-locus)로 알려져 있다. TRP-1에 돌연변이가 생겨 정상으로 작용을 못할 경우 쥐의 털 색깔이 갈색으로 발현된다. TRP-1의 기능은 쥐에서는 DHICA oxidase (Dihydroxyindole carboxylic acid oxidase) 외에 몇 가지 기능이 있다고 알려져 있으며 사람에서의 기능은 잘 알려져 있지 않다.

TRP-2 (Dopachrome tautomerase)

TRP-2는 쥐의 slaty locus로 알려져 있는 단백질로 쥐의 경우 이 유전자에 돌연변이가 생기면 털 색깔이 회색으로 발현된다. TRP-2의 기능은 사람과 쥐에서 공히 dopachrome을 DHICA (Dihydroxyindole carboxylic acid)로 바꾸어 주는 dopachrome tautomerase로 알려져 있다(9).

타이로시네이즈가 멜라닌 생성과정의 key enzyme이라면 TRP-2는 멜라닌 생성과정의 뒷부분을 조절하는 기능을 갖고 있다고 볼 수 있다. TRP-2가 없으면 dopachrome이 DHI (Dihydroxyindole)의 형태로 멜라닌에 incorporation 되는데 DHI는 세포 독성이 있는 물질이다. 이는 TRP-2가 유해한 DHI의 생성을 막고 무해한 DHICA의 생성을 촉진하는 자기방어의 기능도 있음을 말해준다.

그 외의 효소

앞서 언급한 3가지 효소 이외에 pheomelanin 합성에 관여하는 γ -glutamyl transpeptidase와 indole 및 cysteinyl-dopa의 중합에 작용을 하는 peroxidase등도 멜라닌 합성과정에 작용하는 것으로 보고 되어 있다(10, 11). 또한 catalase도 멜라닌 합성과정에서의 조절 기능을 하는 것으로 보이며 효소는 아니지만 Cu, Zn, Fe와 같은 금속이온들도 멜라닌 합성과정에서 관여하는 것으로 추정된다(12).

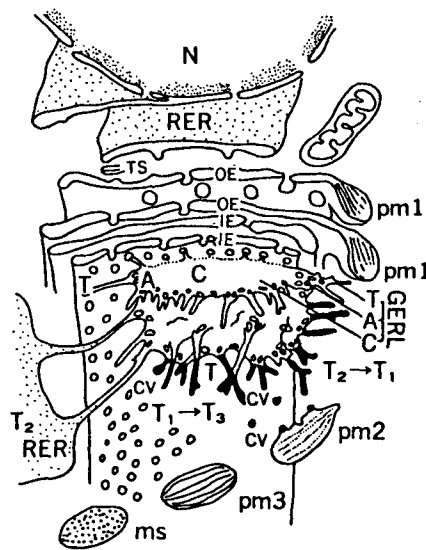


그림3. 멜라노솨의 형성

(pm:premelanosome, OE(IE):outer(inner) element of Golgi apparatus,
ms:melanosome, cv:coated vesicle, N:nucleus)

3-2. 멜라노솨와 멜라노사이트

앞서 말했듯이 멜라닌의 합성은 고도로 분화된 세포인 멜라노사이트에서 일어나며 멜라노사이트

트내에서도 상당히 특화된 세포내 소기관인 멜라노솜 안에서 일어나게 된다(13). 그림 3은 멜라노솜의 형성 단계를 도식화한 것이다(14).

멜라노솜 (Melanosome)

멜라노솜 (Melanosome)은 멜라닌의 생합성이 일어나는 멜라노사이트(Melanocyte)내의 소기관으로 lysosome과 같은 origin을 갖는다(15). 멜라노솜은 GERL (Golgi-associated Endoplasmic Reticulum of Lysosome)로 부터 생성되며 stage I ~ stage IV의 성숙단계를 거친다. Stage I은 GERL로 부터 생성되어 나온 spherical vacuole로서 matrix filament가 없거나 잘 구성되어 있지 않은 상태를 말한다. 이 상태에서 matrix filament가 구성되면 stage II premelanosome이 되며 stage II premelanosome과 GERL로 부터 생성된 coated vesicle 이 융합을 하게 되면 melanin 생합성이 일어나 melanosome내의 matrix 위에 melanin이 deposit 되기 시작한다. 이러한 상태의 melanosome을 stage III premelanosome이라 하며 여기서 멜라닌 합성이 계속되어 melanosome 안에 melanin이 꽉 들어찬 상태가 되면 완전히 성숙된 멜라노솜이 되는데 이것을 stage IV melanosome이라 한다. 앞서 언급한 coated vesicle은 타이로시네이즈, 멜라닌 monomer(DHI, DHICA), γ -glutamyl transpeptidase및 dopachrome tautomerase를 멜라노솜으로 전이시키는 기능을 하여 멜라닌 합성이 가장 적절한 시기및 위치에서 일어나게 하는 중요한 조절 역할을 하는 것으로 생각된다(16).

멜라노사이트(Melanocyte)

피부에 존재하는 멜라노사이트는 neural crest로부터 유래하여 발생 초기에 표피내 기저층으로 이동하게 되며(17) 고도로 분화된 세포로서 멜라닌을 합성하여 주위의 각질세포(Keratinocyte)로 dendrite를 통하여 전이시킨다. 이러한 멜라노사이트와 그것을 둘러싼 각질세포의 단위를 epidermal melanin unit라고 하며(18) 어른 피부의 경우 각질세포와 멜라노사이트의 비율이 36 : 1로 알려져 있다(19).

4. 멜라닌 생성에 영향을 미치는 인자와 조절 기작

4-1. 멜라닌 생성에 영향을 미치는 인자

앞서 언급한 epidermal melanin unit는 정적인 상태에 있는 것이 아니고 매우 동적인 상태를 이루고 있어 내·외부의 자극에 대하여 매우 민감하게 반응한다. 따라서 멜라노사이트와 주변 각질 세포와의 communication및 주변의 epidermal microenvironment에 의하여 멜라노사이트의

기능이 좌우된다. 그러므로 많은 내·외부적 인자들이 멜라닌 생성에 영향을 미치게 되는데 그러한 인자들과 조절 기작에 대하여 살펴본다.

자외선

자외선은 가장 잘 알려진 멜라닌 생성 촉진 인자로 자외선에 의한 pigmentation의 변화는 자외선 조사직후 발생하는 immediate tanning과 delayed tanning으로 나눌 수 있다. Immediate tanning은 피부 내에 존재하던 멜라닌이 광화학적 반응을 일으켜 나타나는 현상으로 해석되고 delayed tanning은 자외선에 의하여 활성화된 멜라노사이트 수의 증가, 멜라닌 합성의 증가에 이은 각질세포로의 전이 증가로 나타나는 현상이다(20, 21). 이러한 자외선에 의한 멜라닌 생성 변화는 어떤 한가지 기작에 의한 것이 아니고 여러 가지 기작들이 매우 복잡하게 얽혀 일어나는 것으로 이해된다.

세포 배양 기술의 발달로 멜라노사이트의 순수 배양이 가능하게 되어 멜라닌 합성 및 멜라노사이트에 영향을 주는 물질들에 대한 연구가 활발히 진행되어 오고 있다. 이러한 연구결과에 힘입어 자외선에 의한 멜라닌 합성 증가 현상이 자외선의 직접적인 영향(22)이외에 자외선 조사시 생성되는 각종 염증 매개물질 및 cytokine 등의 복합적인 작용에 의하여 매개되는 것으로 밝혀졌다. 자외선의 직접적인 영향 중 일부는 자외선 조사시 생성되는 DNA 상의 thymidine dimer가 멜라닌 생성의 신호로서 작용한다는 논문이 최근 보고 되었다(23).

Inflammatory mediator와 Cytokine

앞서 언급했듯이 자외선이 멜라노사이트나 멜라닌 합성에 미치는 영향 중 상당부분은 자외선에 의하여 피부 내에서 생성되는 각종 염증 매개물질 및 cytokine에 의하여 매개된다. 이러한 각종 염증 매개물질과 cytokine들은 자외선에 의해서만 생성되는 것이 아니고 아토피성 피부염과 관련된 급성 염증, 접촉성 피부염, 건선, 두드러기와 같은 피부 병변에 의해서도 생성되어 피부의 멜라닌 생성에 영향을 미친다(24, 25, 26, 27). 이들 중 Prostaglandin E2(PGE2), Prostaglandin D2(PGD2), Leukotriene B4(LTB4) 및 Endothelin은 멜라닌 생성을 증가시키고, Interleukin-1(IL-1), Interleukin-6(IL-6), Tumor necrosis factor- α (TNF- α) 및 Leukotriene C4(LTC4)는 멜라닌 생성을 감소시켜 post-inflammatory hypopigmentation을 유발하는 중요한 매개체로 여겨지고 있다. 표 2에서는 각종 염증 매개물질 및 cytokine들이 멜라노사이트의 성장과 멜라닌 생성에 미치는 영향에 대해서 정리하였다(28).

호르몬

멜라노사이트의 성장 및 멜라닌 생성은 호르몬에 의해서도 깊이 영향받는다. 그중 에스트로젠(Estrogen), 프로게스테론(Progesterone)과 같은 성호르몬은 기미의 발생 원인과 밀접한 연관이 있는데(29), 임신중이나 경구 피임약의 장기 복용시 기미 발생 빈도가 증가하는 것이 이를 뒷받침해 준다. 에스트로젠, 프로게스테론과 같은 성호르몬 이외에 뇌하수체에서 생산되는

proopiomelanocortin이라는 peptide로 부터 유래하는 Melanocyte Stimulating Hormone(MSH)과 같은 peptide hormone도 멜라노사이트의 성장 및 멜라닌 생성에 영향을 준다고 보고되어 있다(30).

4-2. Signal Transduction Pathway

지금까지 멜라노사이트와 멜라닌 생성에 영향을 주는 물질들에 대하여 알아보았다. 그러면 이러한 물질들은 어떠한 경로를 통하여 멜라노사이트에 영향을 주며 멜라닌 생성에 영향을 주는가?

일반적으로 이러한 물질들은 직접적으로 영향을 미친다기 보다는 어떠한 신호전달체계를 통하여 그 영향을 나타내게 되는데 지금까지 가장 널리 연구가 된 것으로는 cyclic AMP (cAMP) 의 존 경로와 protein kinase, 특히 protein kinase C를 통한 경로의 2가지를 들 수 있다. cAMP 의 존 경로는 멜라노사이트의 성장을 촉진 시키는 LTC4, α -MSH, isobutylmethyl xanthine (IBMX), cholera toxin과 같은 물질들의 작용 기작으로 알려져 있다(31).

멜라노사이트의 성장 및 멜라닌 생성에는 protein kinase C 의존 경로가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. Protein kinase C가 up-regulation 되면 melanin 합성이 증가하게 되는데 diacyl glycerol (DAG)의 작용이 대표적이다(32). 반대로 protein kinase C가 down-regulation 되면 멜라노사이트의 성장이 촉진되는데 phorbol ester가 가장 잘 알려진 물질이다. 그밖에 endothelin은 cell 내의 Ca^{++} 및 inositol-1,4,5 triphosphate의 농도를 증가시켜 작용을 한다(33).

표2. 염증매개물질 및 Cytokine이 멜라노사이트와 멜라닌 생성에 미치는 영향

멜라노사이트 기능	염증매개물질 / Cytokine
Pigmentation 증가	LTB4, PGD2, PGE2, Endothelin
Pigmentation 감소	IL-1, IL-6, TNF- α , LTC4
Growth 증가	LTC4, Endothelin
Growth 감소	IL-1, IL-6, TNF- α

5. 향후 미백제 개발 전망

지금까지 멜라닌의 기능, 생성과정 및 멜라닌 생성에 영향을 미치는 인자들에 대하여 살펴보았다. 이제부터는 앞으로의 미백제 개발 전망에 대하여 살펴보자.

앞서 언급한 바와 같이 지금까지의 미백제 개발은 주로 멜라닌 생성의 key enzyme인 타이로시

네이즈의 저해제에 초점이 모아져 왔다. 그러나 최근 분자생물학의 발전에 힘입어 멜라닌 생성에 관여하는 다른 효소들의 역할이 밝혀짐에 따라 이들 효소의 저해제를 미백제로 응용하는 것이 가능하리라 생각된다. 즉 dopachrome tautomerase 및 DHICA oxidase의 작용을 저해하는 물질을 개발하여 종래의 타이로시네이즈 저해제와 병행하여 사용하면 좀더 확실한 미백효과를 기대할 수 있을 것이다.

미백제 개발의 또다른 관점중의 하나는 멜라닌 합성과 관련된 효소 및 단백질의 발현을 억제하여 미백효과를 얻는 것이다. 타이로시네이즈, TRP-1, TRP-2 및 그 외 멜라닌 합성과 관련된 효소와 단백질들은 멜라노사이트에서만 특이적으로 발현되는 것들이기 때문에 이 유전자들의 발현을 특이적으로 저해하는 물질이 개발될 경우 안전하고 확실한 미백제가 될 가능성이 상당히 높다. 또한 멜라노솨이 멜라노사이트에만 특이적으로 존재한다는 사실에 입각해 멜라노솨의 성숙단계 및 타이로시네이즈의 전이 과정을 차단하여 미백효과를 얻어 보려는 노력도 가능할 것이다.

마지막으로 멜라노사이트 및 그것을 둘러싸고 있는 microenvironment에 존재하는 cytokine network를 이용하여 멜라닌 생성을 증가시키는 cytokine의 작용은 막고 멜라닌 생성을 감소시키는 cytokine의 작용은 증대시키는 물질을 새로운 Concept의 미백제로 응용 가능하리라 본다.

이상에서 설명한 미백제 개발 전망에서 가장 큰 난제는 유효한 screening system의 확보라고 판단된다. 현재까지 가장 널리 쓰이고 있는 미백제 screening 방법으로는 mushroom tyrosinase를 이용한 타이로시네이즈 저해제 screening법과 동물의 melanoma 세포를 이용한 cell 수준에서의 평가법의 2가지가 있다. 전자는 간편하고 시간, 비용 등이 덜 드는 장점이 있으나 오직 타이로시네이즈 저해제만을 선별할 수 있다는 단점이 있고 후자는 좀 더 종합적으로 미백제를 선별할 수는 있으나 비용이나 시간, 노력 등이 많이 든다는 단점이 있다.

그러므로 앞서 언급한 새로운 Concept의 미백제를 개발하기 위해서는 Concept에 적합한 screening 방법이 개발되어야 하고 melanin 생합성과 그 조절 기작에 대해서도 더욱 심도 깊은 연구가 진행되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Blois MS, et al : In : The Biologic effects of ultraviolet radiation. Urbach(ed), Pergamon, N. Y., pp 325-326
2. Cripps : Natural and artificial photoprotectim. J Invest Dermatol 76 : 154-157, 1981
3. Kwon BS : Pigmentation genes : The tyrosinase gene family and the pmel 17 gene family. J Invest Dermatol 100 : 134S-140S, 1993

4. Miles MC : Photodynamics and photochemistry of melanin In : Melanin : Its role in human photoprotection. Lisa z, et al(ed), 1995
5. Kobayashi T, et al : DHICA oxidase activity of TRP 1 and interactions with other melanogenic enzymes. *Pigment Cell Res* 7 : 227-234, 1994
6. Pawelek JM, et al : The biosynthesis of mammalian melanin. *Am Sci* 70 : 136-145, 1982
7. Lerner AB, et al : Biochemistry of melanin formation. *Physiol Rev* 30 : 91-126. 1950
8. Korner AM, et al : Mammalian tyrosinase catalyzes three reactions in the biosynthesis of melanin. *Science* 217 : 1163-1165, 1982
9. Tsukamoto K, et al : A second tyrosinase-related protein, TRP-2, is a melanogenic enzyme termed DOPAchrome tautomerase. *EMBO J* 11 : 519-526, 1992
10. Prota G : The role of peroxidase in melanogenesis revisited. In : Mishima Y (ed). *The Pigment cell : From the molecular to the clinical level*. Munksgaard, copenhagen, 1992
11. Mojadar M, et al : γ -glutamyl transpeptidase, tyrosinase and 5-S-cysteinyldopa genesis within melanotic and amelanotic melanomas. *J Dermatol* 9 : 73-77, 1982
12. Shibata T, et al : Non-melanosomal regulatory factors in melanogenesis. *J Invest Dermatol* 100 : 274S-280S, 1993
13. Seiji et al : Subcellular localization of melanin biosynthesis. *Ann NY Acad Sci* 100 : 497-533, 1963
14. Mishima Y, et al : Induction of melanogenesis suppression : Cellular pharmacology and mode of differential action. *Pigment cell Res* 1 : 367-374, 1988
15. Mishima Y : Molecular and biological control of melanogenesis through genes and intrinsic and extrinsic regulatory factors. *Pigment Cell Res* 7 : 376-387, 1994
16. Susumu H, et al : Melanin monomers within coated vesicles and premelanosomes in melanin synthesizing cells. *J Invest Dermatol* 91 : 181-184, 1988
17. Shibahara S : Functional analysis of the tyrosinase gene and brown locus protein gene promoters *J Invest Dermatol* 100 : 146S-149S, 1993
18. Quevedo WC, et al : Biology of melanocytes. In : Fitzpatrick et al(ed). *Dermatology in general medicine*. McGraw-Hill, 1987, pp 225-250
19. Fitzpatrick TB, et al : The evolution of concepts of melanin biology. *Arch Dermatol* 96 : 305-323, 1967
20. Parrish JA, et al : UV-A, Biological effects of ultraviolet radiation with emphasis on human responses to long wave light. New York, John Wiley & Sons, 1978, 107-139
21. Jimbow K, et al : ultrastructural changes in human melanocytes after ultraviolet radiation. In : Fitzpatrick TB, ed. *Sunlight and man*. Tokyo, University of Tokyo Press, 1974, 195-215

22. Friedmann PS, et al : Ultraviolet radiation directly induces pigment production by cultured human melanocytes. *J Cell Physiol* 133 : 88-94, 1987
23. Mark SE, et al : DNA damage and melanogenesis. *Nature* 372 : 413-414, 1994
24. Black AK, et al : Increased prostaglandin E₂ and F₂α in human skin at 6 and 24H after ultraviolet B irradiation (290-320nm). *Br J Clin Pharmacol* 5 : 431-436, 1978
25. Ruzicka T : Leukotrienes in atopic eczema. *Acta Derm Venereol Suppl* 144 : 48-49, 1989
26. Kupper TS, et al : Interleukin - 1 gene expression in cultured human keratinocytes is augmented by ultraviolet radiation. *J Clin Invest* 80 : 430-436, 1987
27. Kirbauer R, et al : Regulation of epidermal cell interleukin -6 production by UV-light and corticosteroids. *J Invest Dermatol* 96 : 484-489, 1991
28. Joseph G, et al : Influence of Inflammatory mediators and cytokines on human melanocyte function. *J Invest Dermatol*. 100 : 191S-195S, 1993
29. Snell RS et al : The effect of large doses of estrogen and progesterone on melanin pigmentation. *J Invest Dermatol* 35 : 73-82, 1960
30. Fitzpatrick TB et al : Pigmentation of the skin and disorders of melanin metabolism In : Braunwald, et al ed. *Harrison's principles of internal. Medicine*, 11 th ed New York, McGraw Hill, 1987, pp 246-253
31. Eisinger M, et al : Selective proliferation of normal human melanocytes in vitro in the presence of phorbol ester and cholera toxin. *Proc Natl Acad Sci USA* 79 : 2018-2022, 1982
32. Philip RG, et al : Human melanogenesis is stimulated by diacylglycerol. *J Invest Dermatol* 93 : 700-702, 1989
33. Yada Y, et al : Effects of endothelin on signal transduction and proliferation in human melanocytes. *J Biol Chem* 266 : 18352-18357, 1991