

Immunosuppressive Effect of Ultraviolet Irradiation

Tae Yoon Kim

Department of Dermatology, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

자외선의 면역억제효과

김 태 윤

가톨릭대학교 의과대학 피부과학교실

광면역학은 비전리 방사선, 주로 자외선과 가시광선이 면역계에 미치는 영향을 연구하는 학문으로 짧은 시간내 많은 연구가 되어 왔다. 피부가 단순히 물리적인 자극에 대한 인체 보호의 기능을 갖는 기관이 아니라 능동적으로 작용하는 일종의 면역기관으로 림프구나 랑게르한스 세포뿐만 아니라 표피의 대부분을 구성하는 각질형성세포도 여러가지 cytokine들을 생성함으로써 면역작용에 관여함이 밝혀지고 있다.

최근에는 이와 같이 피부에 정상적으로 존재하며 면역 작용에 관여하는 세포들과 주위의 림프질을 통틀어 하나의 면역기관으로서 skin-associated lymphoid tissue(SALT)의 개념으로 부르고 있다[1]. SALT의 개념은 바이러스, 진균, 박테리아 등의 감염뿐 아니라 피부의 암발생으로부터도 개체를 보호하는 역할로 발전되어 왔다. 면역억제제를 투여한 환자군에서 피부암의 발생률이 높다는 사실은 피부암에 대한 면역감시의 기능이 존재함을 의미하며[2], 따라서 SALT는 피부에 존재하는 일종의 면역감시 및 보호기능의 역할을 가지고 있다고 생각되며, 필연적으로 피부는 항상 자외선에 노출되어 있기 때문에 광면역학 분야에서 SALT의 개념이 처음으로 도입되게 되었다.

자외선이 인체에 유해할 것이라는 사실은 과거부터 역학조사와 면역억제제를 사용하는 환자들에서 피부암의 발생이 증가되었다는 보고가 있으면서 주목을 받아 왔으며[2], 이는 자외선에 노출된 마우스의 복

부에 접촉과민 반응을 야기시키고 항원을 도포시 자외선이 조사된 생쥐에서 현저한 접촉과민반응의 감소를 관찰할 수 있다는 사실로 뒷받침될 수 있었다[3, 4]. 이러한 사실을 토대로 자외선이 면역계에 미치는 영향에 대한 많은 연구들이 이루어져 왔으며 최근에는 자외선이 피부암 발생에 밀접한 관련성이 있다는 사실이 체계적으로 확립되면서 자외선이 피부에 미치는 영향에 대한 중요성이 점차적으로 인식되고 있다.

광발암현상(Photocarcinogenesis)

UVB는 일종의 발암물질로 인체에 있어서의 UVB에 의한 발암현상은 과거부터 많은 역학조사나 임상적 증거에 의하여 뒷받침된다[5]. 이러한 증거는 만성적으로 고용량의 UVB를 조사한 동물 실험 연구에서도 UVB의 영향은 면역계에 대한 UVB의 직접적인 억제 효과 때문이다[6, 7]. UVB 유발성 피부암의 발생에 UVB가 중요한 역할을 한다는 사실은 UVB 유발성 피부암의 항원성에 대한 관찰로부터 비롯되었다.

자외선이 생쥐에서 피부암을 유발시킨다는 사실은 이미 1920년대부터 알려져 왔으며 그 이후 자외선이 암을 유발시키는 기전에 관한 연구가 계속적으로 진행되어져 왔다. 암을 유발시킬 수 있는 자외선의 파장은 UVB(280-320nm)와 UVC(200-280nm)이나 이중 UVB가 UVC에 비해 훨씬 발암 능력이 강하고[8]

UVC는 대기중의 오존층에서 모두 흡수되어 지표에는 도달하지 못하므로 실제적으로 큰 문제가 되지 않는다[9]. 또한 UVA(320-400nm)를 UVB조사후 추가로 조사시 광발암 현상을 촉진시킨다는 보고도 있으나 UVA 단독 조사는 UVB에 비해 1600배나 약하다고 알려져 있다[10]. 또한 광감작물질인 psoralen을 투여후 UVA 조사시 피부암 발생을 야기시킬 수 있으며 오히려 UVA로 유발된 피부암보다 항원성이 더 강하다는 보고도 있다[11].

DNA에 대한 자외선의 효과

자외선에 의한 세포의 변형은 최소한 세포내 DNA에서 유발된 변화의 결과로 초래된다. 인체의 피부에서도 자외선조사시 pyrimidine dimer가 발생되며 피부암의 발생에 있어서 자외선에 의한 DNA 파괴의 중요성은 색소성 건피증(xeroderma pigmentosum) 환자에서 자외선에 의해 파괴된 DNA의 복구에 필요한 효소(DNA endonuclease)의 결핍에 의해 결국 피부암이 발생된다는 사실에 의해 뒷받침된다[12]. 실험상 생쥐에서는 290nm의 자외선이 이러한 DNA내 pyrimidine dimer의 형성에 가장 효과적이었으며 310nm에서 가장 효율이 떨어졌다[13]. 또한 *in vitro*에서 이러한 pyrimidine dimer가 *N-ras* oncogene을 활성화하는데 관여하며 *ras* oncogene내 돌연변이는 인체에 발생하는 피부암에 존재한다[14]. 따라서 자외선에 의한 *ras* protooncogene의 활성화가 존재하고 또다른 DNA 광생성물들도 돌연변이를 유발시킬 수 있으며 광발암현상에도 관여하리라 생각된다[15].

자외선 유발성 종양의 항원성

자외선이 면역 기능에 미치는 영향에 대한 연구는 생쥐에서 자외선에 의하여 유발된 피부암을 이용하여 시작되었다. 자외선에 의하여 유발된 육종(sarcoma)은 흔히 이식거부반응을 일으킨다고 알려져 있다[16]. 이러한 종양의 항원성은 종양이 유발되는 잠복기가 길수록 강하며, 자외선 유발성 종양들은 일반적으로 상당히 긴 잠복기를 거친 후 발생된다고 알려져 있다[17]. 따라서 대부분의 자외선 유발성 섬유육종과 편평상피암은 실제적으로 상당히 항원성이 강하여 이러한 종양을 동종의 정상 생쥐에 이식시 종양에 대한

거부반응이 발생되나 자외선이 미리 조사된 면역억제된 생쥐에서는 종양이 자라나게 된다[18]. 이 종양을 제거후 자외선 조사된 생쥐에서는 다시 동종의 종양을 이식시 종양의 발생이 가능하나 자외선을 조사하지 않은 정상 생쥐에서는 이러한 종양에 대한 거부 반응이 발생되며, 다른 동종의 생쥐에서 발생한 항원성이 다른 자외선 유발성 종양의 이식시에도 종양의 발생이 가능하다[19]. 자외선을 조사하였으나 종양이 발생되지 않은 생쥐에서도 동종의 자외선 유발성 종양의 이식시 성장이 가능하며 이러한 생쥐의 비장세포는 *in vitro* 검사상 종양에 대한 세포독성을 보이지 못한다[20].

억제 T 세포의 역할

자외선 조사가 피부암에 대한 면역감시를 피하는 능력은 UVB 유발성 피부암 항원에 특이한 억제 T 세포의 발생에 기인한다[3, 4]. 이러한 사실은 UVB 조사된 생쥐로부터 비장 세포를 주입받은 정상 생쥐에 이식된 UVB 유발성 피부암의 성장이 발생된 보고에서 뒷받침된다[21]. 종양 억제 T 세포가 생체내에서 피부암의 면역학적 파괴를 억제하는 역할을 하며 이러한 세포들이 피부암의 실질적 성장에 앞서 발생한다고 알려져 있다[22]. 이러한 억제 T 세포를 생성하는데 필요한 UVB의 용량은 피부암을 발생시킬 수 있는 용량에 비하면 적은 양으로 알려져 있다[17]. UVB 조사된 생쥐가 자외선이외의 발암물질에 의하여 발생된 피부암에 대한 거부반응을 일으킬 수 있음은 이미 널리 알려진 사실이다. 또한 UVB 조사된 생쥐는 정상적인 체액성 면역 반응을 보이거나 T 세포매개 면역 반응은 UVB 조사에 의하여 억제된다[23].

-UVB 조사에 의한 억제세포의 유도-

자외선 조사된 생쥐에서 발생하는 억제세포의 발생은 크게 두가지로 추정된다. 첫째, 저용량의 자외선이 조사된 피부에 항원을 바르는 경우에는 자외선(UVB) 조사후 랑게르한스 세포의 항원전달능력의 이상에 의하여 억제세포가 발생하리라 추정된다[24]. 둘째, 고용량의 자외선을 조사한 생쥐의 자외선에 노출되지 않은 정상 부위에 지연형 과민반응을 유발시킬 수 있는 항원을 피하로 투여하는 경우 항원 전달세포는 어떠한 염증매개물질에 반응하여 비장을 떠나 자외선 조사된

부위로 배출되는 림프절에 모이게 되어 림프기관내 항원전달세포의 재분포가 일어나게 됨으로써 지연형 과민반응이 억제될 수 있다[25]. 아주 고용량의 자외선을 조사한 생쥐의 비노출 피부에 항원을 도포하는 경우 각질세포에서 유리되는 cytokine들에 의하여 지연형 과민반응이 억제될 수 있다[26, 27].

UVB에 노출된 생쥐에서 초래되는 여러 면역억제 현상이 단지 비장에 존재하는 면역억제세포로 인하여 야기되는지 알아보기 위하여 비장을 적출한 생쥐군과 비장이 적출되지 않은 생쥐군 모두 UVB에 노출후 접촉성 면역반응을 비교해 보았으나 두군에서 모두 이러한 접촉성 면역반응을 관찰할 수 있었다[28]. 또한 이들 비장이 제거된 생쥐군이 UVB에 노출된 후 면역억제 효과를 갖는 억제세포가 림프절에 존재하는지를 알아보기 위한 실험에서 림프절내에도 이들 면역반응을 억제하는 면역억제세포가 있음을 밝힌 바 있다[29].

자외선 조사된 생쥐에서의 항원전달세포의 기능

자외선 조사된 생쥐에서 피하로 주입된 hapten이나 피부감작물질에 대한 세포반응은 떨어져 있으며 이러한 세포면역 능력의 결핍은 효과기 세포(effector cell)의 활성화 이전에 발생된다[30]. 자외선 조사된 생쥐의 비장내 항원전달세포는 효과적으로 지연형 과민반응의 감작 반응을 유발시킬 수 있는 항원전달 능력이 떨어져 있다. 이러한 항원전달 능력의 부족은 정상적인 지연형 과민반응의 방해 뿐만 아니라 부적절하게 전달된 항원에 특이한 억제 T세포를 생성케 한다. 또한 접촉 항원의 감작이전에 많은 양의 자외선을 조사시 감작능의 감소와 함께 항원특이성 억제 T세포를 생성케 된다[30]. 이러한 항원특이성 억제 T세포는 afferent limb에서 주로 작용하는 것으로 알려져 있다.

자외선에 의해 유발된 피부암 발생의 가설적 경로

현재까지 접촉과민반응에 대한 자외선의 효과와 광발암현상에 대한 실험 자료의 연관성으로 미루어 보아 자외선에 의한 면역학적 변화가 피부암의 발생에 관여하리라 생각된다. 자외선은 크게 두가지 효과를 갖는데, 우선 자외선이 정상 각질형성세포를 종양연관 항원을 띄는 악성표현형의 세포로 전환시키리라 생각

된다. 부수적으로 자외선은 표피내 항원전달기능의 변화와 함께 면역(immunity)의 유도과 관용(tolerance)/억제(suppression)의 유도사이의 균형을 깨뜨려 체내의 전반적인 면역반응을 억제시키는 방향으로 이끌어 간다. 이러한 현상은 자외선에 의해 영향을 받은 랑게르한스 세포가 효율적으로 효과기 기전(effector mechanism)에 의한 항원전달 과정을 못하고 면역억제 신호를 강화시키는 결과를 초래하게 된다. 자외선은 또한 각질형성세포로 하여금 이러한 과정을 돕는 면역억제인자의 분비를 유발시킨다. 어떤 종양연관항원들은 발생된 종양의 면역학적 파괴를 방해하는 억제 T 세포의 생성을 유도하게끔 표현된다.

요약하면, 자외선 조사가 광발암현상에서 적어도 중요한 세가지 효과를 가진다. 즉, 피부 세포에 새로운 항원을 유발시키고, 피부내 정상세포를 암세포로 전환시키며, 종양특이성 억제 세포를 유발시킴으로써 암에 대한 숙주의 면역 반응을 방해한다.

접촉과민반응(Contact hypersensitivity reaction)에 미치는 자외선의 영향

동물실험에서 접촉과민반응에 대한 자외선의 효과를 실험하는 연구들은 자외선이 적어도 부분적으로나마 암을 발생하고 성장하게 하는 면역학적 변화를 유발시킬 수 있는 가능한 기전에 대한 실마리를 제공해 준다. 생쥐에서의 두가지 실험 모델이 널리 이용되고 있는데, 하나는 상대적으로 많은 양의 자외선을 짧은 시간내에 조사하여 조사부위 뿐만 아니라 비조사부위에도 접촉과민반응의 유발을 억제하는 고용량(high dose) 방법과 다른 하나는 생쥐의 피부에 커다란 변화를 일으키지 않는 소량의 UVB를 조사하여 자외선 조사부위에만 접촉과민반응이 발생하는 것을 억제하는 저용량(low dose) 방법이 있다.

고용량 모델에서는 UVB 조사후 수일 이내 피부에 육안적인 변화가 초래된다[31]. 자외선 조사 3일후 생쥐의 비조사부위에 표피를 통하여 항원을 감작시킨다. 다시 수일후에 같은 항원을 투여시 정상대조군과 비교하여 접촉과민반응이 감소되어 발생된다. 이런 억제 현상은 생쥐의 비장내 억제 림프구가 발생하는 것과 연관성이 있으며, 억제림프구는 이러한 세포에 의하여 조정되는 면역반응의 조절을 중계하는 억제인자를 분비한다[32]. 또한 단기간 고용량의 자외선 조

사에 노출된 생쥐에서는 비장내 항원전달세포의 기능이 떨어져 있음을 관찰할 수 있었다[33]. 유사한 방법의 자외선 조사시 지연형 과민반응의 유발도 억제시킬 수 있다[25].

자외선에 의한 면역억제의 기전으로 몇가지 가설이 제시되고 있는데 첫째, 피부가 자외선에 노출시 어떤 매개 물질이 분비되어 순환하게 되고 이러한 물질이 면역학적 반응을 변화시킬 수 있다는 것이다. 이러한 가설은 단기간 고용량의 자외선을 조사한 생쥐의 혈청 혹은 자외선 조사후 발생한 억제 T 세포의 정상 생쥐내로 이식후 접촉과민반응의 유발을 억제시킬 수 있었던 실험결과에 의해 뒷받침된다[34]. 또한 *in vitro*에서 각질형성세포에 자외선을 조사시 접촉과민반응과 interleukin-1(IL-1)의 활성화를 억제시키는 인자의 유리가 관찰되어진다[35]. 최근에 와서는 UVB 조사나 UVA 조사가 각기 다른 면역억제 인자를 각질형성세포로부터 분비시킨다는 사실이 보고되었다[36]. UVB 조사시에 유발되는 인자는 지연형 과민반응을 억제하나 접촉과민반응은 억제하지 않는 반면, UVA 조사시 유발되는 인자는 반대로 접촉과민반응은 억제하나 지연형 과민반응은 억제하지 못하였다. 각질층과 표피내 존재하는 urocanic acid는 자외선 조사시 *trans*형에서 *cis*형으로 전환되며 이러한 *cis*형이 많은 실험 모델에서 면역억제 능력이 있다고 주장되어 왔다[37]. 자외선 조사된 생쥐에서 유리된 prostaglandin이 자외선에 의한 면역억제 기전에 어떤 역할을 할 것이라는 보고도 있다[38]. 실제로 *cis*-urocanic acid에 의한 면역억제는 prostaglandin에 의해 매개됨이 최근 밝혀진 바 있다[39].

두번째 가설로 자외선이 진피 세혈관계내 순환하는 항원전달세포에 도달하여 어떠한 영향을 미치리라는 가설이다. 이러한 가설에 대한 연구는 많이 이루어져 있지 않지만 실제로 UVB는 피부내 세혈관까지 침투하지 못한다.

세번째 가설은 랑게르한스 세포가 자외선 조사에 의하여 변한 후 다른 부위로 이동하여 비정상적인 항원전달세포로서 기능을 한다는 것이다. 이러한 가설 역시 실험관내 랑게르한스 세포의 형태적 변형을 유발시키는 작용파장이 접촉과민반응의 억제를 유발시키는 파장과 서로 달라서 그 가능성이 희박하다[40, 41].

네번째 가설은 자외선 조사시 발생하는 염증이 면

역능을 가진 세포의 trafficking을 변화시킴으로써 결과적으로 비조사 부위의 접촉과민반응을 유발시키지 못하게 한다는 것이다. 실제로 자외선이 조사된 생쥐에서 관찰되는 비장내 항원전달세포 기능의 감소가 자외선 조사 부위로 배출되는 국소 림프절내 항원전달세포 기능의 항진과 연관되어 있다는 사실로 미루어 보아 항원 전달세포가 비장으로부터 국소 림프절로 이동할 가능성을 시사해 준다[43]. 림프절내 증가된 항원전달세포의 활성화는 자외선조사 이전에 비장적출술을 시행한 생쥐에서는 관찰되지 않는다. 또한 림프구들이 자외선 조사에 의하여 유발된 피부 염증 부위의 림프절로의 이동이 증가될 수 있다[42]. 비조사된 부위의 랑게르한스 세포가 *in vitro*에서 정상적인 항원전달기능을 가진다는 사실도 이러한 가설을 뒷받침해 준다. 그러나 비장내 항원전달세포 기능의 변화가 단지 trafficking의 변화만으로 설명될 수 없음을 시사하는 증거들이 발견되고 있다. 자외선 처치된 생쥐로부터 얻은 hapten-coupled 비장세포들로 면역화시킨 생쥐는 *in vitro*에서 재자극시 hapten-coupled target에 대한 비장내 세포독성 림프구의 활성도가 자외선을 조사하지 않은 생쥐로부터 얻은 세포로 면역화시킨 정상대조군에 비하여 떨어진다[43].

자외선 조사에 의해 접촉과민반응의 유도를 억제시키는 저용량의 실험 모델에 있어서는 피부내 육안적인 변화는 관찰되지 않는다[44]. 생쥐에서 나흘간 같은 부위에 자외선을 조사후 피부를 통하여 감작제를 도포하게 되면 억제 반응과 함께 비장내 항원 특이성 억제 T 림프구가 발생하게 된다. 최근 보고에 의하면 자외선 조사에 의한 국소적인 TNF- α 의 분비가 접촉과민반응의 억제를 매개할 수 있음을 의미한다[45]. 따라서 자외선에 민감한 생쥐와 저항성 생쥐와의 차이점은 자외선 조사후 TNF- α 의 생성이나 반응의 차이와 연관되리라 본다.

이러한 효과의 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않았으나 각질형성세포로부터 분비되는 TNF- α 와 같은 면역억제인자에 의하여 억제반응이 매개될 가능성이 있으며, 또한 랑게르한스 세포의 기능 자체에 대한 직접적인 효과도 가능하리라 본다. 즉 자외선 조사시 랑게르한스 세포 기능의 항원전달 능력이 방해됨을 알 수 있다[46]. 최근 연구에 의하면 UVB 조사시 랑게르한스 세포는 *in vitro* 상태에서 Th1에 대한 항원전달기능이 감소되는데 비하여 Th2에는 영향을 미치지

않는다고 한다[47]. 이러한 여러 기전에 의한 항원 전달 과정의 변화는 항원의 부적절한 전달로 인한 면역능의 억제로 결과지어진다. 자외선에 노출되었을 때 피부에 정상적으로 존재하는 랑게르한스 세포들은 형태학적 변화를 초래하게 되고 숫적 감소와 함께 항원전달 기능을 상실하게 된다. 실험적으로 홍반발생량의 자외선 ($<10^3 \text{ J/m}^2$)을 생쥐나 사람의 피부에 조사시 랑게르한스 세포는 그들의 수지상돌기와 MHC class II나 ATPase와 같은 표면 표식자들의 소실이 유발된다[24]. 또한 *in vitro*에서 자외선에 노출된 랑게르한스 세포 등은 T 림프구에 정상적으로 항원을 전달할 수 없으며, 이들 세포들에 항원을 붙여 마우스를 감염시켰을 때도 정상적인 세포매개성 지연 반응을 나타내지 못하는 점으로 보아 자외선에 노출된 랑게르한스 세포들은 면역억제 반응에 관여하는 것으로 생각되어진다[48]. 최근 랑게르한스 세포이외에 생쥐의 피부상피에 존재하는 $\gamma\delta$ receptor를 가진 T 림프구의 존재가 알려지면서 이들 세포들이 면역억제 기능에 관여한다는 보고들이 있지만 아직까지 이들의 기능은 확실치 않다[49]. 또한 자외선에 노출된 후 피부 진피내로부터 이주해오는 또 다른 항원전달세포인 OKM5⁺DR⁺CD1⁺ 세포들의 출현이 자외선에 노출된 개체에서 소실된 랑게르한스 세포들 대신 항원전달세포로 작용하여 면역억제 현상을 초래한다는 보고가 있다[50].

최근 보고에 의하면 어떤 공통된 기전에 국소 및 전신적인 자외선 조사에 의한 면역억제현상을 유발하리라 보고 있다[51]. 국소 및 전신 면역억제에 대한 자외선 용량-반응 곡선이 동일종의 생쥐에 있어서 동일하다고 알려져 있다. 위의 두가지 실험 모델의 차이점은 국소면역억제가 자외선 조사후 곧바로 나타나는데 비하여 전신억제는 3일후에나 비로소 나타난다는 것과 국소억제가 전신적 억제없이 자외선조사후 감각제의 투여 시기에 의존하여 나타나나 자외선의 용량과는 관계가 없다는 사실이다. 또한 생쥐의 종별에 따른 자외선에 대한 민감도의 유전적 차이가 국소적 혹은 전신적 면역억제를 유발시키는데 필요한 자외선 용량의 차이를 잘 설명해 준다. 또한 최근 자료에 의하면 접촉과민반응에 대한 자외선의 억제 효과에 대한 국소 혹은 전신적 실험 모델에 있어서 pyrimidine dimers의 역할에 대하여 언급되고 있다[52].

각질세포로부터 분비되는 면역억제물질

UVB 조사후 발생하는 알레르기성 접촉과민반응의 억제 기전으로 각질형성세포로부터 분비되는 정상적인 면역과정을 조절하는 분비 물질에 의하여 억제 T 세포가 활성화됨으로써 발생한다는 가설이 있다. 이러한 가설은 UVB 조사된 생쥐의 혈청이나 세포배양 상청액을 정상 생쥐에 주사시 알레르기 반응이 억제됨으로써 증명이 되었다[35].

A. Cis-Urocanic acid

Urocanic acid는 각질세포내 아미노산의 일종인 히스티딘의 탈아미노과정에 의하여 *trans*형으로 생성되어 자외선 조사후 *cis*형으로 전환된다. 생쥐에서의 *in vivo* 실험이나 *in vitro* 실험에 의하면 *cis*형의 urocanic acid가 접촉 감각제나 바이러스 감염에 대한 T 세포매개성 면역반응의 억제를 유발할 수 있음을 보여 주었다[53]. 또한 무모생쥐의 실험에서 *cis*형의 urocanic acid가 UVB 유발성 편평세포암의 촉진자(promotor)로 작용할 수 있음이 제시된 바 있다[54].

B. IL-1과 Contro-IL-1

정상 표피내에는 기능적으로 활동적인 많은 양의 IL-1을 포함하고 있으며 자외선 조사시 각질형성세포에서 IL-1의 생성이 증가된다는 보고도 있으나 반대로 감소 혹은 무변화의 보고도 있는데 이러한 차이는 자외선 조사시 세포의 성장이나 대사 상태의 차이에 기인되리라 생각된다[55-57]. 그러나 *in vitro*내 자외선 처리된 각질형성세포에서 IL-1 α 와 IL-1 β 의 mRNA가 증가되어 있고[58], 생쥐나 사람에서 모두 전신에 자외선 조사후 혈청이나 혈장내 IL-1의 활성도가 증가되었다고 한다[59]. 실험적으로 IL-1과 contra-IL-1은 모두 면역억제인자로서 관여될 수 있으며 특히 contra-IL-1은 생쥐에서의 알레르기성 접촉반응의 유발을 억제한다고 알려져 있다[35].

C. Prostaglandins

Cyclooxygenase inhibitor인 indomethacin으로 생쥐를 치료시 UVB 자외선이 생쥐에서 알레르기성 접촉반응의 억제를 유발시키는 능력을 제거해 준다는 사실은 cyclooxygenase 경로의 산물인 prostaglandin이 다소간의 면역억제의 생성에 관여함을 보여준다

[26]. 특히 prostaglandin E2의 경우 직접적인 UVB의 조사나 IL-1의 각질세포에 대한 자극으로 유리될 수 있다[60].

D. Tumor Necrosis Factor α (TNF- α)

UVB 조사시 TNF- α 가 각질세포에서 분비되는데 최근의 연구에 의하면 TNF- α 를 피내 주사시 피부에 대한 UVB 조사시의 두가지 효과를 관찰할 수 있다. 즉, 랑게르한스 세포의 수지상 돌기와 세포막 ATPase의 활성도 소실과 알레르기성 접촉반응이 감소된다고 알려져 있다[61, 62]. 이런점에서 볼 때 TNF- α 가 UVB 조사시의 면역억제제의 매개체로 제안된 바 있다. 사실 생쥐에서의 알레르기성 접촉반응에 대한 UVB 조사의 억제에 대한 감수성은 TNF- α 의 두가지 유전자에 의해 조절된다고 보고된 바 있다[63].

E. Interleukin-10(IL-10)

생쥐의 배양된 각질형성세포에 UVB를 조사하거나 피부에 hapten을 도포시 각질형성세포에서 IL-10을 분비하며[64, 65], 이러한 cytokine은 지연형 면역반응에서 distant site의 면역억제에는 관여하나 접촉과민반응에는 아무런 영향을 미치지 못하는 것으로 보고된 바 있다[66]. 또한 생쥐에서는 IL-10이 Th2 세포에서만 분비되며 Th1 세포의 성장, 효과 기능 및 cytokine의 분비를 억제한다[67]. 따라서 IL-10이 활성화된 Th1 세포에 의한 IFN- γ 의 생성을 억제시키며 이는 세포매개성 면역반응의 초기단계를 억제함을 의미한다[68]. 그러나 IL-10을 처치한 랑게르한스 세포는 Th1 세포의 성장을 유발시키지 못하나 Th2 세포의 성장은 유발시킬 수 있다[69]. 그러나 사람에서의 IL-10 생산은 생쥐에서의 Th1 세포나 Th2 세포에서와 같은 lymphokine 분비세포 모두에서 생성이 가능하며[70], 그의 monocyte와 macrophage에서도 IL-10 생산이 가능하여 자가억제 방식으로 다른 염증매개 cytokine의 생성을 억제시키는 역할을 한다[71, 72].

최근들어 *in vivo* 혹은 *in vitro* 상태의 인체의 각질형성세포에 대한 UVB 조사에서도 IL-10이 유발됨이 증명된 바 있고 이러한 cytokine이 자외선조사후 발생하는 면역억제의 주요한 원인인자의 하나로 추정된다[73]. 그러나 생체내 자외선 조사후 인체의 각질형성세포내에 IL-10이 축적되기는 하나 표피에서의 IL-10의 주요한 생성 및 분비는 자외선에 의해 유발된

macrophage에서 유래되며, 피부에 침윤된 macrophage의 이러한 강력한 면역조절성 cytokine의 분비가 화상을 입은 피부의 지연형 면역억제 반응이나 침윤된 macrophage의 변형된 항원 전달 능력을 설명한다는 보고도 있다[74].

F. Others

배양된 생쥐의 각질세포는 UVA나 UVB에 노출시 각기 다른 면역억제 물질을 분비한다고 한다. UVA 치료후 분비되는 물질은 DNFB에 대한 알레르기성 접촉반응을 억제시킨다[36]. 역으로 UVB 치료후 분비되는 물질은 주사후 동종의 세포에 대한 지연형 면역반응을 억제시킨다[36].

그러나 다른 연구에서는 비조사된 인체 각질형성세포가 epidermal cell-derived differentiating factor (ELDIF)를 분비하여 T 세포에 의한 IL-2 생성을 억제함으로써 여러가지 mitogen에 대한 *in vitro*내 생쥐의 비장세포의 증식을 억제한다고 알려져 있다[75].

G. Adhesion molecule

자외선은 adhesion molecule에도 영향을 미치는데, 각질형성세포에 자외선조사후 첫 24시간 이내에는 cytokine들이 ICAM-1을 증가시키는 작용을 억제한다(76). 그러나 자외선 조사 48시간 내지 96시간후에는 ICAM-1의 표현이 증가된다[76]. 따라서 ICAM-1 표현에 대한 자외선의 효과는 자외선에 의한 피부염증 활성도의 조절에도 관여하리라 생각된다.

이러한 자외선조사후 이차적인 cytokine 생성의 변화는 자외선 조사후 생체에서 일어나는 면역학적 변화에 어떠한 역할을 하리라 생각되며 이러한 cytokine 분비의 변화는 아마도 일광 노출에 의한 어떤 자가면역질환의 악화에도 역할을 담당하리라 추정된다.

참고문헌

1. J.W. Steilein and R.E. Tigelaar, "SALT : Skin-associated lymphoid tissues", in : *photoimmunology*, J.A. Parrish, M.L. Kripke, and W.L. Morison, eds., pp 95-130, Plenum Publishing, New York(1983).
2. B.H.R. Hill, "Immunosuppressive drug the-

- rapy potentiator of skin tumors in five patients with lymphoma." *Aust J Dermatol.* **17**, 46-48(1976).
3. J.M. Jessup, N. Hanna, E. Palaszynski and M.L. Kripke, "Mechanisms of depressed reactivity to dinitrochlorobenzene and ultraviolet-induced tumors during ultraviolet carcinogenesis in BALB/c mice." *Cell Immunol*, **38**, 105-115(1978).
 4. C.A. Elmetts, P.R. Bergstresser, R.E. Tigelaar, P.J. Wood and J.W. Streilein, "Analysis of the mechanism of unresponsiveness produced by haptens painted on skin exposed to low dose ultraviolet radiation." *J Exp Med.* **158**, 781-794(1983).
 5. F. Urbah, "Evidence and epidemiology of ultraviolet-induced cancers in man." *Natl Cancer Inst Monogr.* **50**, 5-10(1978).
 6. L.K. Roberts, D.H. Lynch, W.E. Samlowski and R.A. Daynes, "Ultraviolet light and modulation of the immune response", in : *Immune Mechanisms in Cutaneous Disease*, D. A. Norris, ed., Marcel Dekker, New York (1989).
 7. C.A. Romerdahl, H. Okamoto and M.L. Kripke, "Immune surveillance against cutaneous malignancies in experimental animals", in : *Immune Mechanisms in Cutaneous Disease*, D.A. Norris, ed., Marcel Dekker, New York(1989).
 8. R.G. Freeman, H.T. Hudson, and M.A. Carnes, "Ultraviolet wavelength factors in solar radiation and skin cancer." *Int J Dermatol.* **9**, 232-235(1970).
 9. I. Willis, J.M. Menter, and H.J. Whyte, "The rapid induction of cancers in the hairless mouse utilizing the principle of photoaugmentation." *J Invest Dermatol.* **76**, 404-408 (1981).
 10. Appendix F, in Protection Against Depletion of Stratospheric Ozone by Chlorofluorocarbons. Washington, DC, National Academy of Sciences, 1979, p.325.
 11. R. Lindskov, "Skin carcinomas and treatment with photochemotherapy(PUVA)." *Acta Derm Venereol(stockh).* **63**, 223-226 (1983).
 12. J.E. Cleaver, "Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum." *Nature.* **218**, 652-656(1968).
 13. A. Cooke and B.E. Johnson, "Dose response, wavelength dependence and rate of excision of ultraviolet radiation-induced pyrimidine dimers in mouse skin DNA." *Biochem Biophys Acta.* **517**, 24-30(1978).
 14. H.N. Ananthaswamy and W.E. Pierceall, "Molecular mechanisms of ultraviolet radiation carcinogenesis." *Photochem Photobiol*, **52**, 1119-1136(1990).
 15. D.E. Brash, "UV mutagenic photoproducts in *Escherichia coli* and human cells : A molecular genetics perspective on human skin cancer." *Photochem Photobiol.* **48**, 59-66(1988).
 16. A. Graffi, G. Pasternak and K.H. Horn, "Die Erzeugung von Resistenz gegen isologe Transplantate UV-induzierter Sarkome der Maus." *Acta Biol Med Ger.* **12**, 726-728 (1964).
 17. M.L. Kripke, "Immunologic mechanisms in UV radiation carcinogenesis." *Adv Cancer Res.* **34**, 69-106(1981).
 18. M.L. Kripke, "Antigenicity of murine skin tumors induced by ultraviolet light." *J Natl Cancer Inst.* **53**, 1333-1336(1974).
 19. R.A. Daynes, C.W. Spellman, J.G. Woodward, and D.A. Stewart, "Studies into the transplantation biology of ultraviolet light-induced tumors." *Transplantation.* **23**, 343-348(1977).
 20. G.W. Fortner and M.L. Kripke, "In vitro reactivity of splenic lymphocytes from normal and UV-irradiated mice against syngeneic UV-induced tumors." *J Immunol.* **118**, 1483-1487(1977).
 21. C.W. Spellman and R.A. Daynes, "Modifica-

- tion of immunological potential by ultraviolet radiation, II. Generation of suppressor cells in short-term UV-irradiated mice." *Transplantation*, **24**, 120-126(1977).
22. M.S. Fisher and M.L. Kripke, "Suppressor T lymphocytes control the development of primary skin cancer in ultraviolet-irradiated mice." *Science*, **216**, 1133-1134(1982).
 23. M.L. Kripke, R.M. Thorn, P.H. Lill, C.I. Civin, N.H.Y. Pazmino and M.S. Fisher, "Further characterization of immunological unresponsiveness induced in mice by ultraviolet radiation." *Transplantation*, **28**, 212-217(1979).
 24. G.B. Toews, P.R. Bergstresser and J.W. Streilein, "Epidermal Langerhans cell density determines whether contact hypersensitivity or unresponsiveness follows skin painting with DNFB." *J Immunol.* **124**, 445-453 (1980).
 25. S.E. Ullrich, "Suppression of the immune response to allogeneic histocompatibility antigens by a single exposure to UV radiation." *Transplantation*, **42**, 287-291(1986).
 26. B. Robertson, L. Gahring, R. Newton, and R.A. Daynes, "In vivo administration of IL-1 to normal mice decreases their ability to elicit contact hypersensitivity responses: Prostaglandins are involved in this modification of the immune response." *J Invest Dermatol.* **88**, 380-387(1987).
 27. T. Schwarz, A Urbanska, M.S. Fritz and T.A. Luger, "Inhibition of the induction of contact hypersensitivity by a UV-mediated epidermal cytokine." *J Invest Dermatol.* **87**, 289-291(1986).
 28. S.I. Chung and W. Houh, "Immunosuppressive effect of spleen cells in ultraviolet B irradiated mice." *J Catholic Medical College*, **45**, 647-657(1992).
 29. K.B. Lee and W. Houh, "The role of lymph node in immunosuppression induced by ultraviolet B irradiation in splenectomized mice." *J Catholic Medical College.* **47**, 929-937(1994).
 30. F.P. Noonan, M.L. Kripke, G.M. Pedersen and M.I. Greene, "Suppression of contact hypersensitivity in mice by ultraviolet irradiation is associated with defective antigen presentation." *Immunology.* **43**, 527-533 (1981).
 31. F.P. Noonan, E.C. De Fabo and M.L. Kripke, "Suppression of contact hypersensitivity by UV radiation and its relationship to UV-induced suppression of tumor immunity." *Photochem Photobiol.* **34**, 683-689(1981).
 32. G.K. Yee, S.E. Ulrich and M.L. Kripke, "The role of suppressor factors in the regulation of immune responses by ultraviolet radiation-induced suppressor T lymphocytes. II. Activation of suppressor cell culture sonicates." *Cell Immunol* **121**, 88-98(1989).
 33. M.I. Greene, M.S. Sy, M.L. Kripke and B. Benacerraf, "Impairment of antigen-presenting cell function by ultraviolet radiation." *Proc Natl Acad Sci USA.* **76**, 6592-6595 (1979).
 34. R.P. Swartz, "Role of UVB-induced serum factor(s) in suppression of contact hypersensitivity in mice." *J Invest Dermatol.* **83**, 305-307(1984).
 35. T. Schwarz, A. Urbanska, F. Gschnait and T.A. Luger, "UV-irradiated epidermal cells produce a specific inhibitor of interleukin 1 activity." *J Immunol.* **138**, 1457-1463 (1987).
 36. T.Y. Kim, M.L. Kripke and S.E. Ullrich, "Immunosuppression by factors released from UV-irradiated epidermal cells: Selective effects on the generation of contact and delayed hypersensitivity after exposure to UVA or UVB radiation." *J Invest Dermatol.* **94**, 26-32(1990).
 37. F.P. Noonan, E.C. De Fabo and H. Morrison, "Cis-urocanic acid, a product formed by ultraviolet B irradiation of the skin initiates

- an antigen presentation defect in splenic dendritic cells in vivo." *J Invest Dermatol.* **90**, 92-99(1988).
38. H.T. Chung, D.K. Burnham, B. Robertson, L.K. Roberts and R.A. Daynes, "Involvement of prostaglandins in the immune alterations caused by the exposure of mice to ultraviolet radiation." *J Immunol.* **137**, 24 78-2484(1986).
 39. L.K. Roberts, B.D. Jun and M.Y.L. Law, "Cis-urocanic acid induced immunosuppression is associated with a prostaglandin-dependent mechanism." *J Invest Dermatol.* **94**, 572(1990).
 40. F.P. Noonan, C. Bucana, D.N. Sauder and E.C. De Fabo, "Mechanism of systemic immune suppression by UV irradiation in vivo. II. The UV effects on number and morphology of epidermal Langerhans cells and the UV-induced suppression of contact hypersensitivity have different wavelength dependencies." *J Immunol.* **132**, 2408-2416(1984).
 41. M.F. Gurish, D.H. Lynch and W.A. Blyth, "Changes in antigen-presenting cell function in the spleen and lymph nodes of ultraviolet-irradiated mice." *Transplantation.* **33**, 280-284(1982).
 42. G.J. Spangrude, E.J. Bernhard, R.S. Azioka and R.A. Daynes, "Alterations in lymphocyte homing patterns within mice exposed to ultraviolet radiation." *J Immunol.* **130**, 2974-2981(1983).
 43. P.J. Jensen, "The involvement of antigen-presenting cells and suppressor cells in the ultraviolet-induced inhibition of secondary cytotoxic T cell sensitization." *J Immunol.* **130**, 2071-2074(1983).
 44. P.R. Bergstresser, C.A. Elmetts and J.W. Streilein, "Local effects of ultraviolet radiation on immune function in mice", in : *The effects of ultraviolet light on the immune system*, J.A. Parrish and N.J. Skillman, eds., pp. 73-86, Johnson & Johnson Baby Products(1983).
 45. J.W. Streilein, S.F. Grammer, T. Yoshikawa, A. Demidem and M. Verneer, "Functional dichotomy between Langerhans cells that present antigen to naive and to memory/effector T lymphocytes." *Immunol Rev.* **117**, 159-183(1990).
 46. D.N. Sauder, F.P. Noonan, E.C. De Fabo and S.I. Katz, "Ultraviolet radiation inhibits alloantigen presentation by epidermal cells : Partial reversal by the soluble epidermal cell product, epidermal cell-derived thymocyte-activating factor(ETAf)." *J Invest Dermatol.* **80**, 485-489(1983).
 47. J.C. Simon, P.D. Jr Curz, P.R. Bergstresser and R.E. Tigelaar, "Low dose ultraviolet B-irradiated Langerhans cells preferentially activate CD4⁺ cells of the T helper 2 subset." *J Immunol.* **145**, 2087-2091(1990).
 48. G. Stingl, L.A. Gazze-Stingl, W. Aberer and K.Wolff, "Antigen presentation by murine epidermal Langerhans cells and its alteration by ultraviolet B light." *J Immunol.* **127**, 1707-1713(1981).
 49. S. Sullivan, P.R. Bergstresser, R.E. Tigelaar and J.W. Streilein, "Induction and regulation of contact hypersensitivity by resident, bone marrow-derived dendritic epidermal cells : Langerhans cells and Thy-1⁺ epidermal cells." *J Immunol.* **137**, 2460-2467 (1986).
 50. O. Baadsgaard, D.A. Fox and K.D. Cooper, "Human epidermal cells from ultraviolet light-exposed skin preferentially activate autoreactive CD4⁺2H4⁺ suppressor-inducer lymphocytes and CD8⁺ suppressor/cytotoxic lymphocytes." *J Immunol.* **140**, 1738-1744(1988).
 51. F.P. Noonan and E.C. De Fabo, "Ultraviolet-B dose-response curves for local and systemic immunosuppression are identical." *Photochem Photobiol.* **52**, 801-810(1990).

52. L.A. Applegate, R.D. Ley, J. Alcalay and M.L. Kripke, "Identification of the molecular target for the suppression of contact hypersensitivity by ultraviolet radiation." *J Exp Med*, **170**, 1117-1131(1989).
53. E.C. De Fabo and F.P. Noonan, "Mechanism of immune suppression by ultraviolet irradiation in vivo : evidence for the existence of a unique photoreceptor in skin and its role in photoimmunology." *J Exp Med*. **157**, 84-98(1983).
54. V.E. Reeve, G.E. Greenoak, P.J. Canfield, C. Boehm-Wilcox, C.H. Gallagher, "Topical urocanic acid enhances UV-induced tumour yield and malignancy in the hairless mouse." *Photochem Photobiol*. **49**, 459-464 (1989).
55. L. Gahring, M. Baltz, M.B. Pepys and R. Daynes, "Effect of ultraviolet radiation on production of epidermal cell thymocyte-activating factor/interleukin 1 in vivo and in vitro." *Proc Natl Acad Sci USA*. **81**, 1198-1202(1984).
56. J.C. Ansel, T.A. Luger and I. Green, "The effect of in vitro and in vivo UV irradiation on the production of ETAF activity by human and murine keratinocytes." *J Invest Dermatol*. **81**, 519-523(1983).
57. C. Elments, E. Rich, G. Urda, H. Fujigawa and J. Ellner, "UVB radiation inhibits accessory cell signals required for mitogenic response of human T lymphocytes." *J Invest Dermatol*. **86**, 473(1986).
58. T.S. Kupper, A.O. Chua, P. Flood, J. McGuire and U. Gubler, "Interleukin 1 gene expression in cultured human keratinocytes is augmented by ultraviolet radiation." *J Clin Invest*. **80**, 430-436(1987).
59. R.D. Granstein and D.N. Sauder, "Whole-body exposure to ultraviolet radiation results in increased serum interleukin-1 activity in human." *Lymphokine Res*. **6**, 187-193 (1987).
60. A.P. Pentland and M.G. Mahoney, "Keratinocyte prostaglandin synthesis is enhanced by IL-1". *J Invest Dermatol*. **94**, 43-46(1990).
61. T. Yoshikawa and J.W. Streilein, "TNF- α and UVB light have similar effects on contact hypersensitivity in mice." *Reg Immunol*. **3**, 139-144(1990).
62. M. Vermeer and J.W. Streilein, "Ultraviolet B light-induced alterations in epidermal Langerhans cells are mediated in part by tumor necrosis factor alpha." *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. **7**, 258-265(1990).
63. T. Yoshikawa and J.W. Streilein, "Genetic basis of the effect of ultraviolet B light on cutaneous immunity : evidence that polymorphism at the TNF- α and LPS loci governs susceptibility." *Immunogenetics*. **32**, 398-405(1990).
64. J.M. Rivas, and S.E. Ullrich, "Systemic suppression of delayed-type hypersensitivity by supernatants from ultraviolet-irradiated keratinocytes : an essential role for keratinocyte-derived IL-10." *J Immunol*. **149**, 3865-3871(1992).
65. A.H. Enk, and S.I. Katz, "Identification and induction of keratinocyte-derived IL-10." *J Immunol*. **149**, 92-95(1992).
66. J.M. Rivas, and S.E. Ullrich, "Essential role of keratinocyte derived interleukin-10 in the UV-induced suppression of delayed-type hypersensitivity but not contact hypersensitivity." *J Invest Dermatol*. **100**, 522 (1993).
67. T.R. Mosmann, and K.W. Moore, "The role of IL-10 in cross-regulation of TH1 and TH2 responses." *Immunol Today*. **12**, 49-53 (1993).
68. S.E. Macatonia, T.M. Doherty, S.C. Knight and A. O'Garra, "Differential effect of IL-10 on dendritic cell-induced T cell proliferation and IFN- γ production." *J Immunol*. **150**, 3755-3765(1993).

69. A.H. Enk, V.L. Angeloni, M.C. Udey and S.I. Katz, "Inhibition of Langerhans cell antigen-presenting function by IL-10 : a role for IL-10 in induction of tolerance." *J Immunol.* **151**, 2390-2398(1993).
70. G. Del Prete, M. De Carli, F. Almerigogna, M.G. Giudizi, R. Biagiotti and S. Romagnani, "Human IL-10 is produced by both type 1 helper(Th1) and type 2 helper(Th2) T cell clones and inhibits their antigen-specific proliferation and cytokine production." *J Immunol.* **150**, 353-360(1993).
71. R. de Waal Malefyt, J. Abrams, B. Bennett, C.G. Figdor and J.E. de Vries, "Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes : an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes." *J Exp Med.* **174**, 1209-1220(1991).
72. L. Ding, P.S. Linsley, L.Y. Huang, R.N. Germain and E.M. Shevach, "IL-10 inhibits macrophage costimulatory activity by selectively inhibiting the up-regulation of B7 expression." *J Immunol.* **151**, 1224-1234(1993).
73. C.D. Enk, D. Sredni, A. Blauvelt and S.I. Katz, "Induction of IL-10 gene expression in human keratinocytes by UVB exposure in vivo & in vitro." *J Immunol.* **154**, 4851-4856(1995).
74. K. Kang, C. Hommergerg, L. Meunier and K.D. Cooper, "CD11b⁺ Macrophages that infiltrate human epidermis after in vivo ultraviolet exposing potently produce IL-10 & represent the major secretory source of epidermal IL-10 protein." *J Immunol.* **153**, 5256-5264(1994).
75. J.F. Nicholas, D. Kaiserlian, M. Dardenne, M. Faure and J. Thivolet, "Epidermal cell-derived lymphocyte differentiating factor (ELDIF) inhibits in vitro lymphoproliferation responses and interleukin 2 production." *J Invest Dermatol.* **88**, 161-166(1987).
76. J. Krutmann, A. Kock, E. Schauer, F. Parlow, A. Moller, A. Kapp, E. Forster, E. Schopf and T.A. Luger, "Tumor necrosis factor beta and ultraviolet radiation are potent regulators of human keratinocyte ICAM-1 expression." *J Invest Dermatol.* **95**, 127-131(1990).