

멜라닌세포의 특성과 멜라닌 형성

박경찬

서울대학교 의과대학

Biology of melanocytes and melanogenesis

Kyoung Chan Park

Seoul National University College of Medicine

요 약

멜라닌세포는 신경능에서 기원한 세포로서 멜라닌을 생성하여 피부를 자외선으로부터 보호하는 중요한 기능을 수행하고 있다. 멜라닌세포는 수지상 돌기를 갖는 등 신경세포와 형태학적으로 유사하며 많은 신호 전달 물질, 성장 인자 등에 대한 수용체를 공통적으로 갖고 있어 발생학적 기원이 신경 세포와 같음을 보여주는 많은 특징들이 있다. 멜라닌세포는 자외선, 염증 등의 외부조건, α -MSH 등의 호르몬, IL-1, TNF- α , GM-CSF 등의 싸이토카인, leukotriene 등 여러 가지 인자의 영향을 받고 있다. 또한 멜라닌세포로부터 멜라닌이 생성되기 위해서는 tyrosinase, TRP-1, TRP-2 등 여러 가지 유전자와 그에 해당하는 효소들의 작용, 또한 멜라닌이 각질형성세포로 이동하는 과정에 역시 여러 종류의 유전자가 관여하고 있어 피부의 색소형성 과정을 이해하기 위해서는 이러한 과정을 복합적으로 이해하여야 한다(그림 1). 그러나 아직까지 멜라닌세포의 멜라닌 형성 과정과 증식, 사망 과정이 정확히 어떻게 진행되는지에 대한 연구가 부족한 실정이다.

서 론

멜라닌세포(melanocytes)는 피부와 점막의 표피, 내이, 안구, 중추신경계와 소화기에 분포하고 있는데 표피의 기저층에 위치하고 있는 멜라닌세포는 멜라닌을 생산하여 유해한 자외선으로부터 인체를 보호하는 중요한 기능을 수행하고 있다. 멜라닌세포는 신경능(neural crest)에서 기원하여 피부로 이동하고 표피에서 대부분을 차지하고 있는 각질형성세포(keratinocytes), 면역감시 기능을 수행하고 있는 랑게르한스 세포와 함께 인체의 가장 바깥 부위에 위치하고 있다.

본 론

1. 멜라닌세포의 기원과 조직 소견

멜라닌세포는 신경능에서 기원한 세포로서 이러한 발달 과정상 멜라닌세포의 이동과정에 이상이 있으면 질환이 발생할 수 있다(그림 2). 이에 해당하는 질환이 부분백색증으로 유전적 조사에 의하면 암유전자인 c-kit(transmembrane receptor tyrosine kinase)에 이상이 있기 때문인 것으로 보고되었다.

표피의 멜라닌세포는 통상적인 hematoxylin-eosin 염색을 한 조직표본에서는 기저층에 투명 세포(clear cell)로 나타나는데 이 투명부위는 조직 표본의 고정시 원형질이 핵 주위로 농축되므로 생기는 인공적인 현상이다(그림 3). 은염으로 염색하면 멜라닌이 검게 염색되며 수지상 돌기를 볼 수 있게 되는데 돌기는 상당한 거리의 표피내로 뻗어있어 각질형성세포와 접촉하고 있는 것을 볼 수 있다. 이 연합을 표피 멜라닌단위(epidermal melanin unit)라 한다(그림 4).

2. 멜라닌의 형성

멜라닌은 tyrosine이 3,4-dihydroxyphenylalanine(dopa)로 hydroxylation되는 과정을 시작으로 dopaquinone, dopachrome의 과정을 거쳐 멜라닌으로 합성된다(그림 5). Dopachrome은 자연히 decarboxylation되어 DHI가 되며 빠르게 산화되어 indole-5,6-quinone이 된다. 그러나 특정한 금속 이온과 효소가 있는 경우 carboxylated intermediate인 DHICA가 만들어지며 DHICA-oxidase의 작용을 받아 indole-5,6-quinone-2-carboxylic acid가 되며 이후 eumelanin이 형성된다. 그러나 dopaquinone이 cysteine이나 glutathione과 같은 SH compound를 만나게 되면 cysteinyl-dopa가 만들어지고 결국에는 pheomelanin이 만들어진다.

3. 멜라닌형성에 관여하는 단백질과 효소

멜라닌 형성에는 tyrosinase를 포함하여 TRP-1(DHICA oxidase)와 TRP-2(dopachrome tautomerase)와 같은 효소들이 관여한다고 알려져 있다. 이 세 가지 유전자는 유전자 구조가 유사하여 tyrosinase gene family라고 불리며 tyrosinase에 대한 항체를 사용하여 클로닝 되었으므로 유사한 epitope를 갖고 있을 것으로 추정할 수 있다. 이 외에도 생쥐의 silver locus에 해당하는 *Pmel17* 유전자 등도 알려져 있다.

3-1) Tyrosinase

Tyrosinase는 두 가지 기능을 하고 있으며 분자량은 66.7kDa정도로 알려져 있는데 유전자는 염색체 11q14-21에 위치하고 있고 5개의 exon으로 구성되어 있다. 색소 형성에 관여하는 가장 첫 단계의 효소이므로 이에 이상이 발생하는 경우 소위 타이로시네이즈 음성 백색증이 발생된다.

3-2) Dopachrome tautomerase

TRP-2의 산물로서 TRP-2 locus는 생쥐의 slaty locus에 해당된다. Dopachrome을 decarboxylated intermediate인 DHI보다는 carboxylated derivative인 DHICA로 전환시키는 기능을 갖고 있다. 크기도 tyrosinase와 유사하다.

3-3) DHICA OXIDASE

TRP-1의 산물로서 TRP-1 유전자는 생쥐의 brown(b) locus에 해당된다. DHI보다는 DHICA를 주로 산화시킨다.

3-4) Lysosome-associated membrane protein(Lamp)과 Lamp gene family

멜라노솜과 lysosome은 매우 유사하며 멜라닌세포에 자외선이 조사되면 tyrosinase와 Lamp gene family의 발현이 동반되어 증가한다. Lamp-1은 멜라노솜의 안쪽 면에 존재하며 멜라닌 형성 과정 중에 발생하는 유리 산소를 제거하는 역할을 하리라 추정되고 있다. 또한 Lamp-2, Lamp-3 등도 melanosomal protein과 연관성이 있는 것으로 알려지고 있다.

4. 멜라닌세포의 생물학적 특성

멜라닌세포의 배양 기법을 이해하면 멜라닌세포의 특성은 알기 쉽다. 표피의 기저부에 존재하는 투명한 세포질을 갖는 세포 즉 멜라닌세포의 존재는 1920년경부터 알려져

왔으나 시험관내 배양이 어려워 멜라닌세포의 연구에 한계를 보여 왔다. 성장속도에 있어 월등한 각질형성세포와 진피 섬유아세포의 오염을 억제하면서 동시에 멜라닌세포의 특성을 유지하는 순수한 배양이 Eisinger와 Marko(1982)에 의하여 성공한 이후 배양된 멜라닌세포를 이용한 연구 결과들이 많이 보고되었다. 멜라닌세포의 배양에는 여러 가지 방법이 알려져 있는데 이는 멜라닌세포의 특성에 따라 어떠한 성장인자를 사용하는가의 차이라고 할 수 있다. 여러 연구자의 보고에서 멜라닌세포의 배양을 위해서는 phorbol ester 계통의 인자, cAMP activator, 고농도의 FBS(fetal bovine serum) 등이 중요하다고 알려져 왔으며 아직까지도 구체적인 성분과 효능이 알려지지 않고 있는 BPE(bovine pituitary extract), 태반추출물 등이 배양에 사용되고 있으나 점차 bFGF(basic fibroblast growth factor), endothelin, alpha-MSH(melanocytes stimulating hormone) 등 성분이 잘 알려진 인자들을 주로 사용하여 세포를 배양하려는 방향으로 전환되고 있다.

멜라닌세포의 배양을 위해서는 정상인의 피부를 효소 처리하여 표피와 진피를 분리시킨다. 이는 표피와 진피 경계부에 위치하고 있는 멜라닌세포를 유리시켜 배양하기 위한 목적으로 멜라닌세포의 해부학적 위치를 생각하면 손쉽게 이해할 수 있다. 분리시킨 멜라닌세포를 MCDB153 배지성분에 BPE, bFGF, TPA(12-0-tetradecanoyl phorbol 13-acetate), vitamin E 등을 첨가하여 배양한다. 사용되는 성장인자들의 작용기전은 멜라닌세포의 증식과 분화에 연관된 신호전달기전을 살펴보면 쉽게 이해할 수 있다. 멜라닌세포 역시 일반적으로 알려진 신호전달기전 adenylate cyclase를 통한 protein kinase A(PKA) 신호전달기전, protein kinase C(PKC)를 통한 신호전달기전, tyrosine kinase를 통한 신호전달기전을 통하여 성장과 분화를 하는 것으로 알려져 있다(그림 6).

TPA는 현재 사용되고 있는 대부분의 멜라닌세포 배양액에 포함되어 있는데 주로 PKC 신호전달기전을 통하여 멜라닌세포의 증식과 분화에 관여하는 것으로 알려져 있다. 그러나 phorbol ester 계통의 인자는 tumor promotor로서 동물 피부나 배양세포에 여러 가지 생화학적, 생물학적 반응을 유발하는 것으로 알려져 있을 뿐 아니라 일단 노출되면 상당기간 영향을 받는 것으로 알려져 있어 정상 상태에 가까운 멜라닌세포를 배양하기 위해서는 생리적 분열촉진제만 포함된 배양액을 사용할 필요가 있다. 또한 PKC를 통한 신호전달기전은 멜라닌 색소의 형성에 매우 중요함이 알려졌으며 과거 diacyl-glycerol에 의한 멜라닌 색소 형성에 관한 보고도 결국은 PKC를 통한 신호전달기전에 작용하기 때문이라 이해할 수 있다. 또한 멜라닌세포는 세포막에 endothelin B receptor를 갖고 있어 자외선 B가 조사되었을 때 각질형성세포로부터 생산되는 endothelin에 의하여 멜라닌세포의 증식과 분화가 유도될 것으로 생각된다. 생리적인 멜라닌세포 증식 인자로 알려져 있는

bFGF는 tyrosine kinase를 통하여 작용하며 ras/raf 상호 작용을 통하여 MAPK 신호전달기전을 자극하는 것으로 알려져 있다. bFGF는 뇌와 hypothalamus에 존재하는 것으로 알려져 있는데 세포 배양 조건에서 멜라닌세포의 생존에 가장 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. BPE는 여러 가지 성장인자들의 복합체일 것으로 생각되기 때문에 정확한 기전을 설명하기는 어려울 것으로 생각되나 bFGF, 또는 alpha-MSH와 같은 인자들을 포함하고 있을 수 있다. 그러나 신호전달기전은 여러 기전들 사이에 복잡한 상호 작용에 의하여 조절되므로 성장 인자들의 작용기전을 단순하게 이해하는 것은 불가능하리라고 생각된다. 멜라닌세포의 신호전달기전 중 adenylate cyclase를 통한 기전은 alpha-MSH에 의하여 자극될 수 있는데 alpha-MSH의 영향은 1961년 Lerner 등에 의하여 피부색소 침착에 중요한 역할을 함이 보고된 이래 배양된 멜라닌세포에서의 효과는 1990년 초에 확인되어 멜라닌 형성의 촉진 인자로서 알려지게 되었다. 과거로부터 멜라닌세포의 배양에 사용되어 오던 cholera toxin, isobutylmethylxanthine(IBMx), 또는 dibutyryl adenosine cyclic monophosphate dbcAMP 등도 세포내 cAMP의 농도를 높여 세포 배양에 이용될 수 있는 인자로 사용되어 왔다. 최근에는 GM-CSF가 자외선 A에 의하여 각질형성세포로부터 생산되며 생산된 GM-CSF는 멜라닌세포의 증식과 멜라닌화에 중요한 기능을 하리라고 보고되었는데 GM-CSF 역시 tyrosine kinase를 통한 신호전달기전에 의하여 멜라닌세포에 영향을 줄 것으로 이해되고 있다. 또한 일반적으로 멜라닌세포의 배양에 이용되고 있지는 않으나 hepatocyte growth factor(HGF)등도 멜라닌세포의 증식과 분화에 영향을 줄 것으로 보고되고 있으며 역시 tyrosine kinase 기전을 통하여 작용할 것으로 생각된다.

또한 현재까지 어떠한 성분에 의한 작용인지는 확실하지 않으나 각질형성세포의 배양액이 멜라닌세포의 증식과 분화에 모두 영향을 줄 수 있음이 알려져 있으며 prostaglandin E2(PGE2), leukotriene 등도 멜라닌세포에 영향을 줄 수 있음이 알려져 있다. 또한 근래에는 nerve growth factor(NGF)가 멜라닌세포의 Bcl-2의 증가를 통하여 멜라닌세포의 자외선에 대한 저항성에 중요한 역할을 한다고 보고되었다.

결 론

멜라닌세포는 표피의 기저막 부위에 위치하고 있으며 많은 수의 각질형성세포에 둘러싸여 있어 주위 환경으로부터 큰 영향을 받고 있으리라 생각된다. 또한 여러 가지 성장인자들의 작용 역시 복잡한 신호전달 기전에 의하여 상호 조절되므로 멜라닌세포의 성장

과 분화, 사망은 여러 인자들의 복합적인 조절을 받는다고 할 수 있다.

참 고 문 헌

1. Eisinger M, marko O. Selective proliferation of normal human melanocytes in vitro in the presence of phorbol ester and cholera toxon. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1982 ; **79** : 2018-22
2. Gordon PR, Mansur CP, Gilchrest BA. Regulation of human melanocyte growth, dendricity, and melanization by keratinocyte derived factors. *J. Invest. Dermatol.* 1989 ; **92** : 565-72
3. Halaban R, Langdon R, birchall N, Cuono C, Baird A, Scott G, Moellmann G, McGuire J. Basic fibroblast growth factor from normal human keratinocytes is a natural mitogen for melanocytes. *J. Cell Biol.* 1988 ; **107** : 1611-1619
4. Hirobe T. Basic fobroblast growth factor stimulates the sustained proliferation of mouse epidermal melanoblasts in a serum-free medium in the presence of dibutyryl cyclic AMP and keratincoytes. *Development* 1992 ; **114** : 435-445
5. Imokawa G, Yada Y, Miyagishi M. Endothelins secreted from human keratinocytes are intrinsic mitogens for human melanocytes. *J. Biol. Chem.* 1992 ; **267** : 24675-24680
6. Imokawa G, Yada Y, Kimura M, Morisaki N. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor is an intrinsic keratinocyte-derived growth factor for human melanocytes in UVA-induced melanosis. *Biochem. J.* 1996 ; **313** : 625-631
7. Maeda K, Tomita Y, Fukuda M, Tagami H. Effects of starusporine, PMA and A23187 on human melanocyte culture with dibutyryl cyclic AMP. *Br. J. Dermatol.* 1992 ; **126** : 118-124
8. Park HY, Russakovsky V, Ao Y, Fernandez E, Gilchrest BA. Alpha-melanocyte stimulating hormone-induced pigmentation is blocked by depletion of protein kinase C. *Exp. Cell Res.* 1996 ; **227** : 70-79

Abstract

Melanocytes, derived from neural crest, make melanin and protect skin from the hazardous

ultraviolet light. Melanocytes with dendritic process has similar morphology with neurogenic cells and share growth factor receptors such as neurotrophin receptors. Melanogenesis can be regulated by ultraviolet light and inflammation of the skin. In addition, several factors such as hormone, cytokines, arachidonic acid can affect the proliferation and melanogenesis of melanocytes. For melanogenesis, melanocytes need expression of various genes including tyrosinase, TRP-1, TRP-2. In addition, melanin need to be transferred from melanocytes to surrounding keratinocytes. The biology of melanocytes is complex and mechanism of melanocytes proliferation and melanogenesis is still under the investigation.













