

케모카인과 염증성 피부질환

오상호 · 유 육

연세대학교 의과대학 피부과학교실, 피부생물학연구소

Chemokines and Inflammatory Skin Diseases

Sang Ho Oh, and Wook Lew

Department of Dermatology and Cutaneous Biology Research Institute,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Chemokines are believed to be involved in the specific recruitment of immune cells into the lesions of inflammatory skin diseases such as allergic contact dermatitis (ACD), psoriasis and atopic dermatitis (AD) in which a T cell mediated mechanism plays a significant role in the pathogenesis. Recent advances in chemokine transgenic and knock-out mice can be used to elucidate the role that chemokines play in contact hypersensitivity (CHS). Psoriasis and AD animal models can also help to understand the pathogenic mechanism. However, extrapolating this information from animal models falls short of a full understanding of the immunopathogenesis of these diseases. Human ACD is usually studied in the aspect of the efferent (elicitation) phase, but CHS animal models traditionally focus on the afferent (sensitization) phase. On the other hand, psoriasis and AD animal models cannot imitate the diseases completely. Therefore, a precise comparative analysis of the patients' skin samples from these inflammatory skin diseases is necessary to understand the fundamental differences in these diseases. In ACD lesions, IL-8, MCP-1, IP-10, Mig and I-TAC are believed to be involved in the pathogenic process. However, I-309 is considered to be a chemokine involved in the suppressive phase of ACD by recruiting regulatory T cells. In Psoriasis, IL-8, IP-10, Mig and MIP-3 α appear to play a significant role in the pathogenic process. However, eotaxin, RANTES, MCP-4, TARC and MDC seem to be significant participants in the pathogenesis of AD. This review focuses on the general concept of chemokines, and the differences in chemokine expression in the lesions from inflammatory skin diseases.

Key words: Chemokines, Inflammatory skin diseases, Allergic contact dermatitis, Psoriasis, Atopic dermatitis

서 론

피부는 외부로부터 병원균의 침입을 막거나 체내 수분의 증발을 막는 장벽의 역할을 수행할 뿐만 아니라, 수동적인 면역반응의 표적으로 작용하거나 면역반응을 일으키는데 능

동적으로 참여하기도 한다¹. 이러한 능동적인 면역반응의 시작은 피부에 존재하는 랑거ハン스세포가 활성화되어 림프절로 이동하여 숫(naive) T세포에 항원을 전달하게 되면 활성화된 T세포로 바뀌게 되며, 항원에 노출된 적이 있는 기억(memory) T세포가 혈관을 따라 돌아다니다 병변 부위로 새

어나가 다시 활성화된 T세포로 바뀌게 되어 병변이 지속되게 된다^{2,3}. 이러한 기전으로 설명되어지는 대표적인 피부질환인 알레르기 접촉피부염, 건선, 아토피피부염 등은 이러한 T세포가 매개하는 염증성 질환이다. 그러나 알레르기 접촉피부염과 건선은 type 1 T세포에 의한 질환으로 생각되나, 아토피피부염은 본질적으로 type 2 T세포에 의한 질환이나 만성적인 이환상태에서 악화시에는 type 1 T세포가 관여하는 것으로 생각된다⁴. 염증반응시 백혈구와 같은 면역세포들이 혈관에서 조직으로 이동하여 특정 항원이나 병원체 등에 반응하기 위해서는 염증부위 내로 염증세포의 유입이 필요하다. 생체 내에서 염증세포의 조직 내 유입은 단순한 확산에 의한 이동이 아니라 특정인자의 유도 하에 방향성을 갖는 화학주성에 의한 이동으로 생각되어 진다. 이러한 화학주성 인자들 중 단백질로 이루어져 있으며 싸이토카인(cytokine)의 기능상의 특징을 가지며 4개의 cysteine이 특정 위치에 존재하며 이루는 구조가 유사한 인자들이 발견되면서 이러한 물질을 총칭하여 케모카인(chemokine, chemotactic cytokine의 합성어)이라고 명명되었다⁵. 케모카인은 백혈구가 염증 부위나 면역반응이 일어나는 부위로 이동하는데 중요한 역할을 하며, 백혈구나 조직세포에서 기저상태나 특정 자극에 의해 분비되어 싸이토카인에서처럼 paracrine이나 autocrine 방식으로 주로 국소적으로 작용을 한다⁶. 그러나 혈청내에 전신적으로 증가되는 경우 질환의 심한 정도와 연관이 되는 등 다른 의미를 갖는다⁷. 케모카인에 속하는 물질들은 서로 유사한 구조를 갖고 같은 구조를 가진 케모카인은 특정 세포에 선택적으로 작용하기도 하나 예외적인 경우도 있다⁸. 대표적인 CXC 케모카인인 interleukin(IL)-8은 주로 호중구에 작용하고 대표적인 CC 케모카인인 monocyte chemoattractant protein(MCP)-1은 단구에 작용하므로 피부질환에 따른 케모카인의 발현 정도에 따라 조직에 침윤되는 세포가 다르게 나타날 것으로 생각된다. 또한 CC 케모카인 수용체 중에 CCR3는 호산구에 많이 표현되는데 이는 eotaxin, regulated upon activation, normal T expressed and secreted(RANTES), MCP-4와 결합하여 호산구에 의한 염증반응에 중요한 역할을 한다⁹.

Th1세포와 Th2세포는 각각 다른 케모카인 수용체를 표현하고 있어서 케모카인에 따라 반응성에 차이가 난다. Th1세포는 CCR5와 CXCR3를 표현하여, interferon- γ inducible protein(IP-10), monokine induced by IFN- γ (Mig), interferon-inducible T cell alpha chemoattractant(I-TAC), macrophage inflammatory protein(MIP)-1 α , MIP-1 β , RANTES 등에 의해 화학주성이 나타나게 되고 Th2세포는 CCR3, CCR4, CCR8을 표현하여 eotaxin, macrophage-derived che-

mokine(MDC), thymus and activation regulated chemokine(TARC), I-309에 의해서 화학주성이 일어난다^{8,10}. 그러나 MIP-1 α 나 RANTES의 경우에는 CCR5를 지닌 Th1세포와 CCR3, CCR4를 지닌 Th2세포 모두에 작용하여 화학주성을 일으킬 수도 있지만 많은 양이 존재할 경우 Th1쪽의 반응이 선호되어 진다¹⁰. 따라서 케모카인은 Th1세포와 Th2세포에 분포하는 케모카인 수용체의 분포에 따라 각각 Th1 케모카인과 Th2 케모카인으로 분류할 수 있다. TARC와 MDC(CCR4에 반응)는 Th2 케모카인의 대표적인 것으로 생각되며 IP-10, Mig, I-TAC(CXCR3에 반응)은 대표적인 Th1 케모카인으로 생각된다. 그러나 이와 같은 케모카인들은 특정 질환에서 복합적으로 작용할 수 있다.

본 종설은 케모카인에 대한 전반적인 개요를 알고, 염증성 피부질환인 알레르기 접촉피부염, 건선, 아토피피부염에서 주로 작용하는 케모카인의 종류와 역할을 알아봄으로써 케모카인이 염증성 피부질환의 발병기전에 어떻게 관여하는지 설명하고자 한다.

케모카인의 구조, 종류 및 생물학적 기능

케모카인은 4개의 cysteine기가 disulfide 연결을 가지면서 약 70에서 130개의 아미노산으로 구성된다⁶. 케모카인은 첫 두개의 cysteine기 사이에 하나의 아미노산에 의해 분리되어 있으면 CXC 케모카인, 연이어 있으면 CC 케모카인, 한개의 cysteine기가 존재하는 C 케모카인, 두개의 cysteine기 사이에 다른 세개의 아미노산으로 분리되어 있는 CX3C 케모카인의 4종류로 분류된다⁶. 또 다른 케모카인의 분류법으로는 IL-8, RANTES, eotaxin, MIP-1 β , MCP-1, IP-10 등과 같이 lipopolisaccharide(LPS), IL-1 혹은 tumor necrosis factor(TNF)- α 에 의한 염증 자극에 의해 분비되는 염증성 케모카인과 B cell attracting chemokine(BCA)-1, secondary lymphoid-tissue chemokine(SLC), Epstein-Barr virus-induced molecule 1 ligand chemokine(ELC) 등과 같이 림프조직에서 분비되어 백혈구의 이동에 관계하는 항상성 케모카인으로 구분할 수 있다^{6,11,12}. 케모카인은 혈액, 조직세포 등 다양한 세포에서 분비될 수 있으며, 케모카인과 그 수용체는 염증작용, 면역조절, 바이러스 침투억제 혹은 침투 수용체로 작용, 조혈작용의 조절, 혈관신생의 조절, 림프조직의 발달, 상처치유, 암의 전이, 항암작용 등 다양한 역할을 한다^{6,9-11,13-17}.

1. CXC 케모카인

23 - 88% 정도의 아미노산 서열에서 유사성(homology)을 갖고 주로 호중구의 화학주성과 활성화의 역할을 하는데

IL-8이 가장 강력한 호중구의 화학주성 인자이다¹⁸. IL-8은 호중구의 과립 효소 분비를 통해 호중구의 탐식작용을 활성화시키며 림프구를 비롯한 다양한 세포에도 작용하는 것으로 알려진바 있다¹⁸. CXC 케모카인은 첫 cysteine가 앞에 Glu-Leu-Arg (ELR) motif 존재 여부에 따라 다시 ELR 양성 CXC 케모카인과 ELR 음성 CXC 케모카인으로 나누어진다¹⁸. ELR 양성 CXC 케모카인에는 IL-8, GRO- $\alpha/\beta/\gamma$, neutrophil activating protein-2 (NAP-2), epithelial cell-derived, neutrophil attractant-78 (ENA-78), granulocyte chemotactic protein-2 (GCP-2)이 속하고 혈관신생의 역할을 한다. ELR 음성 CXC chemokine에는 platelet factor-4 (PF-4), IP-10, Mig, stromal cell-derived factor-1 (SDF-1)이 속하고 혈관의 생성을 억제하는 역할을 한다. 적혈구의 Duffy 항원으로 알려진 Duffy antigen receptor for chemokine (DARC)은 말라리아 기생충의 수용체로 다양한 CXC 케모카인과 CC 케모카인과 반응하는 케모카인 수용체이기도 하다¹⁸.

2. CC 케모카인

26 - 60% 정도의 아미노산 서열에 유사성을 갖고 주로 단구의 화학주성과 활성화에 작용을 하는 것으로 알려졌던 MCP-1을 비롯한 CC 케모카인은 다양한 세포에 특이적으로 작용을 하는 것으로 밝혀진 바 있다¹⁹. 종류로는 MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-3 α , RANTES, eotaxin, TARC, MDC, SLC, ELC, cutaneous T cell attracting chemokine (CTAC) 등이 있다. MCP-1과 다른 MCP들도 CCR2에 작용할 수 있으나 MCP-1 유전자 적중 (knock-out) 마우스를 이용한 동물실험에서 볼 때 CCR2에는 MCP-1이 주로 작용하는 것으로 생각된다¹⁴. MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES는 CCR5에 주로 작용하고 MIP-3 α 는 CCR6에 TARC와 MDC는 CCR4에 작용한다. Eotaxin, MCP-4, RANTES, MCP-3는 CCR3에 작용하며, SLC와 ELC는 CCR7에 CTAC은 CCR10에 작용한다. 인간 면역결핍 바이러스(human immune deficiency virus, HIV)가 점막세포로 들어가는 주된 경로가 CCR5로 알려져 있는데 CCR5에 작용하는 MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES 등은 CCR5와 결합하여 CCR5의 표현을 감소시키고 HIV의 침입을 막는 것으로 보고되었다²⁰. T세포 침입은 CXCR4를 이용하며, 단구 침입은 CCR5와 CCR3를 이용하는 것으로 알려져 있다²¹.

케모카인 수용체

현재까지 6개의 CXC 케모카인 수용체와 11개의 CC 케모카인 수용체가 알려져 있는데, 특정 수용체에는 여러 다른

종류의 케모카인이 결합할 수 있고 하나의 케모카인이 여러 수용체와 결합할 수도 있다^{22,23}. 그러나 여러 케모카인 수용체에 작용하는 경우에도 반응하는 정도의 차이는 있을 수 있다. CXC, CC, C 및 CX3C 케모카인의 종류와 각 케모카인이 결합하는 수용체의 종류를 Table 1에 나타낸 것이다. 케모카인 수용체는 guanosine triphosphate (GTP) 부착단백과 짹지어진 7개 영역의 막횡단 수용체 (GTP-binding protein-coupled seven transmembrane receptor)로 알려져 있다²⁴. 케모카인 수용체의 신호전달기전은 주로 IL-8 수용체인 CXCR1과 CXCR2에 의해 연구되어 졌는데, IL-8이 수용체와 결합하면 G $\alpha i2$ 단위에 있는 guanosine diphosphate(GDP)

Table 1. Human Chemokines Receptors and Their Ligands

Chemokine/ receptor family	Receptors	Common (systemic) ligand names
CXC	CXCR1	IL-8, GCP-2
	CXCR2	IL-8, NAP-2, Gro α, β, γ , ENA-78
	CXCR3	IP-10, Mig, I-TACK
	CXCR4	SDF-1
	CXCR5	BCA-1
	CXCR6	(CXCL16)
CC	CCR1	MCP-3, RANTES
	CCR2	MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4
	CCR3	Eotaxin, MCP-4, RANTES
	CCR4	TARC, MDC
	CCR5	RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β
	CCR6	MIP-3 α
	CCR7	ELC /MIP-3 β , SLC/6-C-kine
	CCR8	I-309
	CCR9	TECK
	CCR10	CTACK
C	CCR11	TECK
	XCR1	lymphotactin
CX3C	CX3CR1	Fractalkine

Abbreviation: IL-8, interleukin-8; GCP-2, granulocyte chemotactic protein-2; NAP-2, neutrophil activating protein-2; GRO, growth regulated oncogene; ENA-78, epithelial cell-derived neutrophil attractant-78; IP-10, interferon- γ inducible protein-10; Mig, monokine induced by IFN- γ ; I-TAC, interferon-inducible T cell alpha chemoattractant; SDF-1, stromal cell-derived factor-1; BCA-1, B cell attracting chemokine-1; MCP, monocyte chemoattractant protein; RANTES, regulated upon activation normal T expressed and secreted; TARC, thymus and activation-regulated chemokine; MDC, macrophage-derived chemokine; MIP, macrophage inflammatory protein; ELC, Epstein-Barr virus-induced molecule 1 ligand chemokine; SLC, secondary lymphoid-tissue chemokine; TECK, thymus-expressed chemokine; CTACK, cutaneous T cell-attracting chemokine.

가 GTP로 바뀌면서 $G\alpha i2$ 가 $G\beta\gamma$ 단위로부터 분리된다²⁵. $G\beta\gamma$ 는 phospholipase C β 를 활성화시켜 phosphatidylinositol 4,5-biphosphate (PIP2)를 diacyl-glycerol(DAG)와 D-myo-inositol 1,4,5-triphosphate (IP3)로 분해한다. DAG는 protein kinase C (PKC)를 활성화하고 IP3는 세포내 칼슘이온 농도를 증가시킨다²⁵. 또한 $G\alpha i2$ 는 직접적으로 protein tyrosine kinase (PTK)를 자극하고 활성화된 PTK는 mitogen-activated (MAP) kinase를 활성화하며, CXCR1과 CXCR2의 C말단의 아미노산을 인산화하여 수용체를 불활성화 시킨다. MAP kinase는 phospholipase A2를 활성화하게 된다²⁵. 이처럼 생성된 DAG, 세포 내 칼슘, PKC, phospholipase A2는 세포를 활성화시켜 화학주성, 탈과립, superoxide 이온 분비 등의 작용이 일어나도록 한다²⁵.

피부에서의 케모카인의 생성 및 역할

피부에 존재하는 여러 세포들이 케모카인을 분비할 수 있는데 특히 각질형성세포는 자극을 받지 않은 상태에서 CTACK 이 발현되며 각질형성세포에는 CTACK 수용체인 CCR10이 표현되지 않으므로 이를 주로 표현하는 CLA+ 피부 귀가 기억 T세포가 피부로 정상 상태에서 유입되는데 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다^{26,27}. SLC 발현에 결함이 있는 마우스는 2차 림프계통에 숫 T세포와 수지상 돌기세포의 귀가에 장애가 생기므로 SLC는 이들 세포의 림프절 내로의 유입에 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다²⁸. TARC

의 발현은 염증성 병변이 아닌 정상 피부 소정맥에서도 상대적으로 미약하기는 하지만 다른 장기보다 많이 발현되며 이에 반응하는 수용체인 CCR4가 CLA+ 피부 귀가 T세포에 모두 발현되므로 이들 세포의 피부내 유입에 중요한 역할을 하리라 생각된다²⁹. 정상 표피와 진피 소정맥에서 MIP-3 α 가 발현이 되며, 랑거한스 전구세포가 이에 대한 수용체인 CCR6를 많이 발현하고 있으나 활성화된 랑거한스세포에서는 빌현이 감소되는 것으로 미루어, MIP-3 α 는 정상적인 환경에서 랑거한스세포의 표피 내 이동을 유도하는 역할을 하는 것으로 추측할 수 있다³⁰. 각질형성 세포가 염증성 싸이토카인의 자극에 의하여 활성화되면 IL-8, Gro α , IP-10, Mig, I-TAC, RANTES, MCP-1, MIP-3 α , MDC, CTACK, I-309 등의 발현이 증가된다고 보고된바 있으나^{26,30-36}, 특정 염증성 피부질환에서 증가하는 케모카인에는 차이가 있다 (Table 2).

알레르기 접촉피부염

마우스 접촉피부염(contact hypersensitivity, CHS)의 감작 시기에는 피부로 들어온 항원이 수상돌기세포에 탐식된 뒤 주변 림프절로 이동하여 숫 T세포에 항원을 전달함으로써 T세포의 증식이 이루어진다. 이런 수지상 돌기세포가 림프절로 이동하는 과정에는 많은 요인들이 관련되는데 SLC 발현에 결함이 있는 마우스는 CHS 유발시 정상 마우스와 비교하여 림프절에 유입되는 수지상 돌기세포가 현저히 감소되

Table 2. The Changes in Chemokines in the Lesion of Inflammatory Skin Diseases

Chemokines	Allergic contact dermatitis	Psoriasis	Atopic dermatitis
IL-8	+	+	
Gro α	+	+	
IP-10	+	+	
Mig	+	+	
I-TACK	+	+	
MIP-3 α		+	
RANTES	+	+	+
MCP-1	+	+	
TARC	+	+	+
MDC	+	+	+
I-309	+		
Eotaxin			+
MCP-3			+
MCP-4			+

+: increase.

며³⁷, CCR7/- 마우스에서는 CHS가 유발되지 않는 것으로 보아 CHS에서는 림프절에서의 SLC와 수지상 돌기세포에서의 CCR7의 발현이 중요한 것으로 보인다³⁸. 표피 기저층 각질형성세포에서 MCP-1이 많이 표현되도록 만든 MCP-1 유전자전이 (transgenic) 마우스에서 수지상 돌기세포의 침윤이 증가하고 적은 농도의 유발물질에도 CHS 반응이 일어나며, 침윤 세포도 증가되는 것으로 보고되어 MCP-1이 알레르기 CHS의 심한 정도나 민감도에 관여할 것으로 생각된다³⁹. CCR6/- 마우스의 경우 CHS 반응이 더욱 심하게 오래 지속되며, 이는 CHS의 원심성 경로에 이상이 있는 것으로 생각되는데 MIP-3 α 의 수용체인 CCR6가 주로 표현되는 CD4+ 조절 T세포(regulatory T cell, Tr)의 기능에 이상이 생겨서 발생하는 것으로 설명된다⁴⁰.

알레르기 접촉피부염환자를 대상으로 하는 연구에서는 마우스 접촉피부염 모델과는 달리 유발기 (elicitation phase)의 변화만을 관찰할 수 밖에 없는데 이러한 환자들에 항원을 첨포한 후 12시간에 MCP-1, RANTES, MDC의 발현이 증가하여 48시간에 정점에 달하게 되나 IP-10, Mig, TARC, pulmonary and activation-regulated chemokine (PARC) 등은 항원을 첨포한 후 24시간에 증가하여 72시간에 정점에 도달 한다⁴¹. IL-8과 Gro α 도 약하게나마 표피와 진피에 발현된다⁴¹. 따라서 이러한 케모카인들의 속발성 변화가 알레르기 접촉피부염 유발에 중요한 역할을 하는 것으로 생각되며, IP-10, Mig은 주로 기저상의 세포층에 발현되며, MCP-1은 기저세포와 진피층에, MDC와 TARC는 주로 진피층에 발현되므로 이와 같은 국소적인 발현의 차이가 특정형의 염증세포의 침윤에 관여하는 것으로 생각된다⁴¹. 유발기는 감작기와는 달리 많은 항원을 첨포하면 더욱 심한 반응이 일어나며 랑거한스세포를 고갈시키면 더욱 심한 반응이 일어나는 것으로 보아 랑거한스세포의 역할이 이 시기에는 중요치 않은 것으로 생각된다⁴². 따라서 이 시기에는 활성화된 항원특이 T세포가 분비하는 IFN- γ 가 TNF- α 와 IL-4 등과 같이 작용하여 IP-10, Mig, I-TAC과 같은 CXCR3에 작용하는 케모카인의 생성이 증가되도록 하여 CD8+ T세포가 표피로 더욱 침윤되도록 하는 것으로 추측된다. 알레르기 접촉피부염 병변에 침윤된 T세포의 70% 이상이 CXCR3가 양성인 점도 이와 같은 가설을 뒷받침한다^{31,43}. 침윤된 CD4+ T세포와 CD8+ T세포 모두에서 CXCR3를 많이 표현하지만, CD8+ T세포는 CXCR3를 주로 표현하고 CD4+ T세포는 CCR4를 주로 표현한다^{31,44,45}.

알레르기 접촉피부염 환자에서 유래된 IL-10을 주로 생성하는 CD4 양성 T세포는 조절 T세포의 일종으로 생각되나 Tr1과 유사하며, Th1과 Th2와 관련된 케모카인 수용체를 모

두 발현하며, CCR8를 강하게 표현하고 있어 각질형성세포와 활성화된 T세포에서 분비되는 I-309가 알레르기 접촉피부염의 염증반응을 조절하는데 관여하리라 생각된다^{44,46}.

건 선

건선은 표피의 증식과 혈관생성을 동반하는 만성 염증성 피부질환으로 호중구와 type 1 T(Th1과 Tc1) 세포가 표피 및 진피 내에 만성적으로 침윤되어 있다⁴⁷⁻⁵¹. 건선에서 케모카인은 병변이 일어나는 과정과 관련된 백혈구의 이동, 부착에 관계되고 특정형의 염증세포의 유입, 분포 등과 관련되어 있는 것으로 생각된다. 건선 병변에서는 IL-12와 IFN- γ 가 증가되며⁵²⁻⁵⁵ IFN- γ 에 의해 유발되는 케모카인인 Mig와 IP-10 등이 증가되고, 이들 케모카인 수용체를 갖고 있는 CXCR3+ T세포들이 건선 병변 내의 표피와 진피층에서 혈액에서보다 많이 검출되므로, 이들 케모카인이 건선에서 CXCR3+ T세포를 건선 내 병변으로 침윤되도록 하는 것으로 생각된다⁵⁶.

IL-8은 T세포, 대식세포, 섬유아세포 등 다양한 세포로부터 분비되며 건선 병변의 각질형성세포에서 높은 수준으로 발현된다^{57,58}. IL-8은 주로 호중구에 화학주성을 일으키나 호중구 이외의 여러 다른 세포에도 화학주성을 일으키고 각질형성세포와 혈관의 증식에도 관여하는 것으로 알려져 건선의 병리조직학적 특징을 고려하여 볼 때 병인에 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다^{48,59}. IL-8에 대한 수용체로 CXCR1과 CXCR2가 있는데 CXCR1은 건선 병변의 표피에는 발현되지 않고 CXCR2가 건선 병변 기저세포 상층부의 각질형성세포에서 발현되며, CXCR1과 CXCR2에 의한 호중구의 활성화뿐 아니라 CXCR2에 의한 각질형성세포의 직접적인 활성화가 건선 병변을 유발하는데 관여할 것으로 생각된다⁶⁰. 또한 IL-8은 표피내에 IL-10수용체의 표현을 감소시킴으로써 건선 병변에서 염증 억제 싸이토카인인 IL-10에 의한 염증반응의 억제가 이루어지지 않도록 한다⁶¹. GRO- α 는 IL-8과 마찬가지로 건선 병변에서 증가되는 케모카인으로 호중구에 대해 강력한 화학적 주성을 나타내나 발현 양상에 있어 IL-8과 약간의 차이가 있다⁶². MCP-1은 건선 병변의 기저세포층에 발현이 증가되며, 진피층의 단구 침윤과 관련이 있을 것으로 생각되지만, 건선 관절염에서 관절강 내에 침윤된 T세포와 MCP-1의 농도가 상관성이 있는 것으로 보아 건선 관절염에서 T세포의 화학주성에 관여할 것으로 생각된다^{63,64}. RANTES도 건선 병변의 각질형성세포에서 증가되는 것으로 알려져 있는데, RANTES는 활성화된 T세포의 표피친화성(epidermotropism)을 유도하여 건선 병변의 발생

에 관여하는 것으로 생각된다⁶⁵. 건선환자의 각질형성세포에서 MIP-3 α 가 증가되며 병변에 침윤된 말초혈액 단핵구에서 그 수용체인 CCR6는 증가되는데, 건선 환자의 피부귀가 CLA+기억 T세포가 정상 대조군에서 분리한 같은 세포보다 MIP-3 α 에 더욱 민감하게 반응하므로 MIP-3 α 가 건선에서 피부귀가 CLA+ 기억 T세포의 표피 내 이동을 유도하는 것으로 생각된다⁶⁶. MIP-3 α 의 발현은 건선의 심한 정도와 연관되기도 한다⁶⁶. 건선 환자의 병변에서는 TARC와 MDC의 수용체인 CCR4가 대부분의 피부귀가 기억 T세포에 발현되어 있어⁶⁶ TARC와 MDC는 CLA+ 기억 T세포의 건선 병변 내 유입에 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. MDC는 T 세포와 수지상 돌기세포가 염증피부나 2차 림프기관에서 몽쳐지도록 하며⁶⁷, TARC는 혈관내피세포의 세포유착분자-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)에 피부귀가 기억 T세포가 백혈구기능연관유착항원-1 (leukocyte function associated antigen-1, LFA-1)과 같은 인테그린 (integrin)을 통하여 강하게 부착되도록 하는 것으로 알려져 있어²⁹, 피부에 선택적인 침윤이 용이하도록 하는 것으로 생각된다. CTACK은 각질형성세포에서 정상적으로 표현되고 TNF- α 와 IL-1에 의해 증가되는데 T세포와 랑거ハン스세포의 표피내 이동에 관여하며 솟 T세포가 염증이 없는 피부에도 들어오게 하는 것으로 알려져 있고, 건선 병변에서는 그 수용체만 증가되어 있다^{26,27,68}.

아토피피부염

아토피피부염은 만성 염증성 피부질환으로 Th2세포에 의한 질환으로 생각되나 만성질환으로 이환되어 악화될 경우에는 Th1세포가 관여하는 것으로 생각된다⁴. 그 기전으로는 초기 병변은 주로 IL-4, IL-5, IL-13과 같은 Th2 싸이토카인에 의해 유도되는 것으로 생각되나, 만성적인 아토피 병변시 호산구와 대식세포가 자극되어 분비되는 IL-12에 의해 유도되는 Th1 세포가 병인에 관여하는 것으로 알려져 있다⁴. 아토피피부염 환자의 혈중에서 CCR4+ CLA+ 림프구가 증가되고, 치료시 CCR4 발현이 감소되며, 병변 표피와 진피 조직에 침윤된 단핵구에서 CCR4+ 세포가 CXCR3에 비하여 매우 증가되며, CD4+ T세포중 CCR4+ 세포가 증가되므로 CCR4의 표현이 아토피피부염의 병인과 밀접한 관련이 있는 것으로 생각된다^{69,70}. TARC는 아토피피부염 환자의 병변 각질형성세포에서 발현이 증가되어 있고, MDC 역시 아토피 병변 각질형성세포에서 발현이 증가되는 것으로 알려졌다^{71,72}. 혈중에서 TARC와 MDC와 같은 CCR4 리간드 (ligand) 가 증가되는 것은 아토피피부염의 심한 정도와 상관관계가

있는 것으로 보고된 바 있다^{73,74}.

아토피피부염의 특징 중의 하나는 호산구의 침윤과 진피내에 호산구 과립단백의 광범위한 침착이다⁷⁵. 호산구의 화학주성에 관여하는 강력한 케모카인인 eotaxin과 RANTES는 아토피 병변 인설조직에서 많이 발현되며⁷⁵, eotaxin, MCP-4 및 그 수용체인 CCR3이 아토피피부염의 병변에서 증가되는 것으로 보아 병인과 관련되어 있을 것으로 생각된다^{76,77}. 그러나 MIP-3 α 는 아토피피부염 병변에서 건선이나 알레르기 접촉피부염에 비하여 상대적으로 미약하게 검출되는 것으로 알려져 있다⁷⁸.

결 론

케모카인은 여러 염증성 피부질환에서 침윤되는 염증세포의 침윤과 이동에 작용하여 염증성 피부질환을 일으키는데도 중요한 역할을 하는 것으로 생각되며, 앞으로 케모카인에 대한 더 많은 이해를 바탕으로 케모카인과 이에 대한 수용체의 차단과 같은 개입 치료 (interventional therapy)를 염증성 피부질환의 치료에 적용함으로써 만성적인 염증성 피부질환의 치료에 새로운 전기를 마련할 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Shimada S, Katz SI. *The skin as an immunologic organ*. Arch Pathol Lab Med 1988;112:231-4
- Cumberbatch M, Dearman RJ, Griffiths CE, Kimber I. *Langerhans cell migration*. Clin Exp Dermatol 2000;25:413-8
- Hwang ST. *Mechanisms of T-cell homing to skin*. Adv Dermatol 2001;17:211-41
- Grewel M, Bruijnzeel-Koomen CA, Schopf E. *A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis*. Immunol Today 1998;19:359-61
- Lindley IJD, Westwick J, Kunkel SL. *Nomenclature announcement-the chemokines*. Immunol Today 1993;14:24
- Bagliolini M. *Chemokines in pathology and medicine*. J Inter Med 2001;250:91-104
- Cavaillon JM, Munoz C, Fitting C, Misson B, Carlet J. *Circulating cytokines: the tip of the iceberg?* Circ Shock 1992;38:145-52
- Sallusto F, Lanzavecchia A, Mackay CR. *Chemokines and chemokine receptors in T-cell priming and Th1/Th2-mediated responses*. Immunol Today 1998;19:568-74
- Kaplan AP. *Chemokines, chemokine receptors and allergy*. Inter Arch Allergy & Immunol 2001;124:423-31
- Luther SA, Cyster JG. *Chemokines as regulators T cell*

- differentiation.* Nature Immunol 2001;2:102-7
11. Zlotnik A, Yoshie O. *Chemokines: a new classification system and their role in immunity.* Immunity 2000;12:121-7
 12. Sallusto F, Mackay CR, Lanzavecchia A. *The role of chemokine receptors in primary, effector, and memory immune responses.* Annu Rev Immunol 2000;18:593-620
 13. Mackay CR. *Chemokines: immunology's high impact factors.* Nature Immunol 2001;2:95-101
 14. Gerard C, Rollins BJ. *Chemokines and disease.* Nature Immunol 2001;2:108-15
 15. Loetscher P, Clark-Lewis I. *Agonistic and antagonistic activities of chemokines.* J Leuk Biol 2001;69:881-4
 16. Gillitzer R, Goebeler M. *Chemokines in cutaneous wound healing.* J Leuk Biol 2001;69:513-21
 17. Rossi D, Zlotnik A. *The biology of chemokines and their receptors.* Ann Rev Immunol 2000;18:217-42
 18. Wuyts A, Proost P, Damme JV. *Interleukin-8 and other CXC chemokines.* The cytokine handbook. 3rd ed. Academic press, 1998:271-311
 19. Bacon KB, Greaves DR, Dairaghi DJ, Schall TJ. *The expanding universe of C, CX3C and CC chemokines.* The cytokine handbook. 3rd ed. Academic press, 1998:753-74
 20. Lehner T. *The role of CCR5 chemokine ligands and antibodies to CCR5 coreceptors in preventing HIV infection.* Trends Immunol 2002;23:347-51
 21. Horuk R. *Chemokine receptors and HIV-1: the fusion of two major research fields.* Immunol Today 1999;20:89-94
 22. Proudfoot AE. *Chemokine receptors: multifaceted therapeutic targets.* Nat Rev Immunol 2002;2:106-15
 23. Olson TS, Ley K. *Chemokines and chemokine receptors in leukocyte trafficking.* Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2002;283:R7-28
 24. Murphy PM. *Chemokine receptors: structure, function and role in microbial pathogenesis.* Cytokine Growth Factor Rev 1996; 7:47-64
 25. Murdoch C, Finn A. *Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases.* Blood 2000;95:3032-43
 26. Morales J, Homey B, Vicati AP, et al. *CTACK, a skin-associated chemokine that preferentially attracts skin-homing memory T cells.* Proc Natl Acad Sci 1999;96:14470-5
 27. Homey B, Wang W, Soto H, et al. *Cutting edge: the orphan chemokine receptor G protein-coupled receptor-2 (GPR-2, CCR10) binds the skin-associated chemokine CCL27 (CTACK/APL/ILC).* J Immunol 2000;164:3465-70
 28. Saeki H, Moore AM, Brown MJ, Hwang ST. *Cutting edge: secondary lymphoid-tissue chemokine (SLC) and CC chemokine receptor 7 (CCR7) participate in the emigration pathway of mature dendritic cells from the skin to regional lymph nodes.* J Immunol 1999;162:2472-5
 29. Campbell JJ, Haraldsen G, Pan J, et al. *The chemokine receptor CCR4 in vascular recognition by cutaneous but not intestinal memory T cells.* Nature 1999;400:776-80
 30. Charbonnier AS, Kohrgruber N, Kriehuber E, Stingl G, Rot A, Maurer D. *Macrophage inflammatory protein 3alpha is involved in the constitutive trafficking of epidermal langerhans cells.* J Exp Med 1999;190:1755-68
 31. Albanesi C, Scarponi C, Sebastiani S, et al. *IL-4 enhances keratinocyte expression of CXCR3 agonistic chemokines.* J Immunol 2000;165:1395-402
 32. Albanesi C, Scarponi C, Sebastiani S, et al. *A cytokine-to-chemokine axis between T lymphocytes and keratinocytes can favor Th1 cell accumulation in chronic inflammatory skin diseases.* J Leukoc Biol 2001;70:617-23
 33. Barker JN, Samra V, Mitra RS, Dixit VM, Nickoloff BJ. *Marked synergism between tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in regulation of keratinocyte-derived adhesion molecules and chemotactic factors.* J Clin Invest 1990;85: 605-8
 34. Li J, Ireland GW, Farthing PM, Thornhill MH. *Epidermal and oral keratinocytes are induced to produce RANTES and IL-8 by cytokine stimulation.* J Invest Dermatol 1996;106:661-6
 35. Tensen CP, Flier J, Van Der Raaij-Helmer EM, et al. *Human IP-9: A keratinocyte-derived high affinity CXC-chemokine ligand for the IP-10/Mig receptor (CXCR3).* J Invest Dermatol 1999;112:716-22
 36. Kojima T, Cromie MA, Fisher GJ, Voorhees JJ, Elder JT. *GRO-alpha mRNA is selectively overexpressed in psoriatic epidermis and is reduced by cyclosporin A in vivo, but not in cultured keratinocytes.* J Invest Dermatol 1993;101:767-72
 37. Gunn MD, Kyuwa S, Tam C, et al. *Mice lacking expression of secondary lymphoid organ chemokine have defects in lymphocyte homing and dendritic cell localization.* J Exp Med 1999;189:451-60
 38. Forster R, Schubel A, Breitfeld D, et al. *CCR7 coordinates the primary immune response by establishing functional microenvironments in secondary lymphoid organs.* Cell 1999;99: 23-33
 39. Nakamura K, Williams IR, Kupper TS. *Keratinocyte-derived monocyte chemoattractant protein 1(MCP-1): analysis in a transgenic model demonstrates MCP-1 can recruit dendritic and Langerhans cells to skin.* J Invest Dermatol 1995;105: 635-43
 40. Varona R, Villares R, Carramolino L, et al. *CCR6-deficient mice have impaired leukocyte homeostasis and altered contact hypersensitivity and delayed-type hypersensitivity responses.* J Clin Invest 2001;107:R37-R45
 41. Goebeler M, Trautmann A, Voss A, Brocker E-B, Toksoy A, Gillitzer R. *Differential and sequential expression of multiple*

- chemokines during elicitation of allergic contact hypersensitivity.* Am J Pathol 2001;158:431-40
42. Grabbe S, Schwarz T. *Immunoregulatory mechanisms involved in elicitation of allergic contact hypersensitivity.* Immunol Today 1998;19:37-44
 43. Flier J, Boorsma DM, Bruynzeel DP, et al. *The CXCR3 activating chemokines IP-10, Mig, and IP-9 are expressed in allergic but not in irritant patch test reactions.* J Invest Dermatol 1999;113:574-8
 44. Sebastiani S, Albanesi C, Pita O, Puddu P, Cavani A, Girolomoni G. *The role of chemokines in allergic contact dermatitis.* Arch Dermatol Res 2002;293:552-9
 45. Sebastiani S, Albanesi C, Nasorri F, Girolomoni G, Cavani A. *Nickel-specific CD4(+) and CD8(+) T cells display distinct migratory responses to chemokines produced during allergic contact dermatitis.* J Invest Dermatol 2002;118:1052-8
 46. Sebastiani S, Allavena P, Albanesi C, et al. *Chemokine receptor expression and function in CD4+ T lymphocytes with regulatory activity.* J Immunol 2001;116:996-1002
 47. Krueger JG. *The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents.* J Am Acad Dermatol 2002; 46:1-23
 48. Bata-Csorgo Z, Hammerberg C, Voorhees JJ, Cooper KD. *Intraleisional T-lymphocyte activation as a mediator of psoriatic epidermal hyperplasia.* J Invest Dermatol 1995;105:89S-94S
 49. Austin LM, Ozawa M, Kikuchi T, et al. *The majority of epidermal T cells in psoriasis vulgaris lesions produce Type 1 cytokines IFN-γ, IL-2 and TNF-α, defining TC1 CTL and TH1 effector populations. A type 1 differentiation bias is also measured in circulating T cells in psoriatic patients.* J Invest Dermatol 1999;113:752-9
 50. Terui T, Ozawa M, Tagami H. *Role of neutrophils in induction of acute inflammation in T-cell-mediated immune dermatosis, psoriasis: a neutrophil-associated inflammation-boosting loop.* Exp Dermatol 2000;9:1-10
 51. Nickoloff BJ. *Characterization of lymphocyte-dependent angiogenesis using a SCID mouse: human skin model of psoriasis.* J Invest Dermatol Symp Proc 2000;5:67-73
 52. Trepicchio WL, Ozawa M, Walters IB, et al. *Interleukin-11 therapy selectively downregulates type I cytokine proinflammatory pathways in psoriasis lesions.* J Clin Invest 1999;104: 1527-37
 53. Yawalkar N, Karlen S, Hunger R, et al. *Expression of interleukin-12 is increased in psoriatic skin.* J Invest Dermatol 1998;111:1053-7
 54. Krueger JG, Krane JF, Carter DM, Gottlieb AB. *Role of growth factors, cytokines, and their receptors in the pathogenesis of psoriasis.* J Invest Dermatol 1990;94:135S-40S
 55. Nickoloff BJ, Griffiths CEM. *Lymphocyte trafficking in psoriasis: A new perspective emphasizing the dermal dendrocyte with active dermal recruitment mediated via endothelial cells followed by intra-epidermal T-cell activation.* J Invest Dermatol 1990; 95:35S-7S
 56. Rottman JB, Smith TL, Ganley KG, Kikuchi T, Krueger JG. *Potential role of the chemokine receptors CXCR3, CCR4 and the integrin αEβ7 in the pathogenesis of psoriasis vulgaris.* Lab Invest 2001;81:335-47
 57. Gillitzer R, Berger R, Mielke V, Muller C, Wolff K, Stingl G. *Upper keratinocytes of psoriatic skin lesions express high levels of NAP-1/IL-8 mRNA in situ.* J Invest Dermatol 1991;97:73-9
 58. Nickoloff BJ, Karabin GD, Barker JN, et al. *Cellular localization of interleukin-8 and its inducer, tumor necrosis factor-alpha in psoriasis.* Am J Pathol 1991;138:129-40
 59. Nickoloff BJ, Mitra RS, Varani J, Dixit VM, Polverini PJ. *Aberrant production of interleukin-8 and thrombospondin-1 by psoriatic keratinocytes mediates angiogenesis.* Am J Pathol 1994;144:820-8
 60. Kulke R, Bornscheuer E, Schluter C, et al. *The CXC receptor 2 is overexpressed in psoriatic epidermis.* J Invest Dermatol 1998;110:90-4
 61. Michel G, Mirmohammadsadegh A, Olasz E, et al. *Demonstration and functional analysis of IL-10 receptors in human epidermal cells: decreased expression in psoriatic skin, down-modulation by IL-8 and upregulation by an antipsoriatic glucocorticosteroid in normal cultured keratinocytes.* J Immunol 1997;159:6291-7
 62. Gillitzer R, Ritter U, Spandau U, Goebeler M, Brocker EB. *Differential expression of GRO-alpha and IL-8 mRNA in psoriasis: a model for neutrophil migration and accumulation in vivo.* J Invest Dermatol 1996;117:778-82
 63. Gillitzer R, Wolff K, Tong D, et al. *MCP-1 mRNA expression in basal keratinocytes of psoriatic lesions.* J Invest Dermatol 1993;101:127-31
 64. Ross EL, D'Cruz D, Morrow WJ. *Localized monocyte chemotactic protein-1 production correlates with T cell infiltration of synovium in patients with psoriatic arthritis.* J Rheumatol 2000;27:2432-43
 65. Raychaudhuri SP, Jiang WY, Farber EM, Schall TJ, Ruff MR, Pert CB. *Upregulation of RANTES in psoriatic keratinocytes: a possible pathogenic mechanism for psoriasis.* Acta Derm Venereol 1999;79:9-11
 66. Homey B, Dieu-Nosjean MC, Wiesenborn A, et al. *Upregulation of macrophage inflammatory protein-3 α/CCL20 and CC chemokine receptor 6 in psoriasis.* J Immunol 2000;164:6621-32
 67. Katou F, Ohtani H, Nakayama T, et al. *Macrophage-derived chemokine (MDC/CCL22) and CCR4 are involved in the formation of T lymphocyte-dendritic cell clusters in human inflamed*

- skin and secondary lymphoid tissue.* Am J Pathol 2001;158: 1263-70
68. Homey B, Alenius H, Muller A, et al. CCL27-CCR10 interactions regulate T cell-mediated skin inflammation. Nat Med 2002;8:157-65
69. Nakatani T, Kaburagi Y, Shimada Y, et al. *CCR4 memory CD4+ T lymphocytes are increased in peripheral blood and lesional skin from patients with atopic dermatitis.* J Allergy Clin Immunol 2001;107:353-8
70. Wakugawa M, Nakamura K, Kakinuma T, Onai N, Matsushima K, Tamaki K. *CC chemokine receptor 4 expression on peripheral blood CD4+ T cells reflects disease activity of atopic dermatitis.* J Invest Dermatol 2001;117:188-96
71. Vestergaard C, Bang K, Gesser B, Yoneyama H, Matsushima K, Larsen CG. *A Th2 chemokine, TARC, produced by keratinocytes may recruit CLA+CCR4+ lymphocytes into lesional atopic dermatitis skin.* J Invest Dermatol 2000;115:640-6
72. Horikawa T, Nakayama T, Hikita I, et al. *IFN-gamma-inducible expression of thymus and activation-regulated chemokine/CCL17 and macrophage-derived chemokine/CCL22 in epidermal keratinocytes and their roles in atopic dermatitis.* Int Immunol 2002;14:767-73
73. Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, et al. *Serum macrophage-derived chemokine(MDC) levels are closely related with the disease activity of atopic dermatitis.* Clin Exp Immunol 2002;127:270-3
74. Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, et al. *Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity.* J Allergy Clin Immunol 2001;107: 535-41
75. Morita E, Kameyoshi Y, Hiragun T et al. *The C-C chemokines RANTES and eotaxin, in atopic dermatitis.* Allergy 2001;56: 194-5
76. Yawalkar N, Uguccioni M, Scharer J, et al. *Enhanced expression of eotaxin and CCR3 in atopic dermatitis.* J Invest Dermatol 1999;113:43-8
77. Taha RA, Minshall EM, Leung DY, et al. *Evidence for increased expression of eotaxin and monocyte chemotactic protein-4 in atopic dermatitis.* J Allergy Clin Immunol 2000; 105:1002-7
78. Schmuth M, Neyer S, Rainer C, et al. *Expression of the C-C chemokine MIP-3alpha/CCL20 in human epidermis with impaired permeability barrier function.* Exp Dermatol 2002;11: 135-42