

## 건선의 악화에 따른 신경펩티드의 발현변화

장용현 · 이은소

아주대학교 의과대학 피부과학교실

### Expression of Neuropeptide in Psoriasis in Relation to Aggravation of Symptoms

Yong-Hyun Jang, Eun-So Lee

Department of Dermatology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Many clinical evidences suggest the components of nervous system including psychological and neurogenic factors can influence the course of psoriasis. However, the nature of the association between stress and psoriasis remains unclear, in part due to the lack of substantial evidence regarding the participation of cutaneous neurogenic factors in the pathogenesis of psoriasis. To examine the role of neurogenic factors such as neuropeptides in aggravation of psoriasis. We used immunohistochemistry to detect the expression of substance P (SP), nerve growth factor (NGF) and a neuropeptide degrading enzyme such as neutral endopeptidase (NEP) in the lesional skin of psoriasis patients (n=10) and compared them with skin of normal control (n=8). The concentrations of SP and calcitonin gene related peptide (CGRP) in psoriasis patients (n=8) were also measured by enzyme-linked immunosorbent assay and were compared with those of normal controls (n=8). When compared with normal skin, lesional skin of psoriasis patients showed the following characteristic features: (i) strong immunoreactivity for SP and nerve growth factor (NGF) throughout the epidermis and papillary dermis; (ii) increased expression of neutral endopeptidase in the papillary dermis. The difference in the serum concentration of SP in the psoriasis group compared with that in the control group was not significant (P=0.13). However, the serum concentration of CGRP in the psoriasis group was significantly lower than that in the control group (P=0.001). Therefore, the elevated immunoreactivity of SP, NGF and NEP accompanied with the decreased serum levels of CGRP may play important roles in the pathogenesis of psoriasis.

**Key words** : Neuropeptide, Psoriasis, Aggravation, Stress

### 서론

건선은 만성 염증성 질환으로 병변의 대칭성, Koebner 현상, 감각소실이 있는 부위의 건선병변의 호전 등 특징적인

임상양상에 의해 피부의 감각신경계와 밀접히 관련된 것으로 생각하고 있다<sup>1,2</sup>. 또한 다수의 임상적 보고들이 건선의 유발, 악화에 있어 스트레스가 32 - 90%의 다양한 빈도로 관련된 것으로 보고하는 것도 감각신경계와 건선이 서로 관련

되어 있다는 사실을 반증한다<sup>3-5</sup>.

피부의 감각 신경섬유는 외부 자극을 중추 신경계로 전달하는 구심성 전달로의 역할을 수행할 뿐 아니라 다양한 종류의 신경펩티드를 분비함으로써 각질형성세포, 랑게르한스 세포, 비만 세포, 진피의 혈관 내피세포, 각종 면역세포 등의 기능을 조절하는 원심성 전달로의 역할도 수행한다. 감각 신경섬유에서 분비되는 신경펩티드 중에서 substance P (SP), neurokinin A 같은 tachykinin이나 calcitonin gene related peptide (CGRP), vasoactive intestinal peptide (VIP), somatostatin 등은 생리학적 혹은, 병적 환경에서 세포증식, 사이토카인 생성, 항원의 전달과 같은 각질형성세포와 면역세포의 기능을 효과적으로 조절한다. 이러한 신경펩티드의 생물학적 기능은 각각의 신경펩티드 특이 수용체의 발현 정도와 neutral endopeptidase (NEP)나 angiotensin converting enzyme (ACE) 같은 신경펩티드 특이 peptidase에 의해 조절된다. 반대로 각질형성세포나 섬유세포는 감각 신경섬유의 형성과 재생에 필수적인 nerve growth factor (NGF)를 만들어 외부자극에 의한 감각신경의 반응과 신경펩티드 합성을 조절한다. 이와 같이 외부로부터 외상이나 스트레스 같은 자극을 받는 경우 신경펩티드, 신경펩티드 수용체, 신경펩티드 분해 효소 그리고, 신경영양인자는 상호 의존적인 네트워크를 형성하여 피부의 염증 반응에 관여한다<sup>6-9</sup>.

이 연구에서는 건선조직에서 SP, NGF, NEP, Interleukin (IL)-8의 발현양상을 면역 조직화학염색을 통해 알아보았고,

건선 환자의 혈중 내 SP, CGRP의 농도를 측정하여 각각의 neurogenic factor와 건선의 관련성에 대해 국내외 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

면역조직화학 염색을 위해 임상 및 조직학적으로 심상성 건선을 진단받은 환자 10명과 정상 대조군 8명을 선정하였다. 또한, ELISA를 위해 임상 및 조직학적으로 진단된 8명의 심상성 건선 환자와 8명의 정상인을 선정하였다. 건선환자는 처음 진단 받거나 최근 1개월 이내에 치료받은 기왕력이 없는 환자를 대상으로 하였다. 각 군의 환자의 연령과 성별은 Table 1과 같다.

### 2. 연구방법

#### 1) 면역조직화학 염색

건선환자와 대조군에서 얻은 파라핀 포매 조직을 4종류의 일차 항체를 사용하여 avidin biotin peroxidase complex 방법을 이용하여 면역조직화학 염색을 시행하였다. 사용된 일차항체는 Table 2와 같다. 면역조직화학 염색 과정은 다음과 같다. 먼저 5 $\mu$ m 두께의 조직 슬라이드를 준비하고, 15분간 공기 중에서 건조시킨 후 세포 내의 내인성 과산화 효

Table 1. Characteristics of Patients

		Age, years (average)	Sex (Male : Female)
Immunohistochemistry	Psoriasis (n=10)	20-55 (43.2)	6 : 4
	Control (n=8)	23-57 (38.1)	5 : 3
ELISA	Psoriasis (n=10)	19-60 (37.7)	5 : 3
	Control (n=8)	27-55 (37.9)	5 : 3

Table 2. List of Primary Antibodies Used in This Study

Antibody	Mono/Poly	Species	Working dilution	Source <sup>a</sup>
SP	Poly	Rabbit	1 : 50	Zymed
NGF	Mono	Goat	1 : 20	R&D systems
NEP	Mono	Mouse	1 : 80	Novocastra
IL-8	Mono	Mouse	1 : 40	R&D systems

SP, substance P; NGF, nerve growth factor; NEP, neutral endopeptidase; IL, interleukin.

<sup>a</sup>Zymed Laboratories Inc., San Francisco, CA.; R&D systems, Minneapolis, MN.; Novocastra Laboratories Ltd, Newcastle upon Tyne, U.K.

**Table 3.** Expression of SP, NGF, NEP and IL-8 in the Epidermis, Papillary Dermis of Lesional Skin of Psoriasis and Normal Controls

		Psoriasis (n=10)	Normal controls (n=8)	<sup>a</sup> p value
SP	Epidermis	3.0 ± 1.6	1.8 ± 0.6	NS
	Papillary dermis	3.0 ± 1.5	1.1 ± 0.4	<0.01
NGF	Epidermis	2.8 ± 1.5	2.9 ± 1.1	NS
	Papillary dermis	3.4 ± 1.4	1.4 ± 0.5	<0.01
NEP	Epidermis	0	0	
	Papillary dermis	3.4 ± 1.4	0	
IL-8	Epidermis	1.2 ± 0.4	0	
	Papillary dermis	2.5 ± 1.6	0	

All values are expressed as mean ± SD.

SP, substance P; NGF, nerve growth factor; NEP, neutral endopeptidase; IL, interleukin.

0, no staining; 1, sporadic staining; 2, weak focal staining; 3, moderate staining; 4, diffuse moderate to pronounced staining; 5, very pronounced staining.

<sup>a</sup>All p-values were determined using the Mann-Whitney U test; NS, not significant.

소의 활성을 제거하기 위하여 3% 과산화 수소 용액에 5분간 담가두었다. NEP와 IL-8은 염색 강도를 높이기 위하여 Microwave oven에서 650 Watt의 강도로 10분간 가열하였다. 비특이적인 염색을 방지하기 위하여 10분간 10% normal sheep serum (Dako, Koyto, Japan)으로 처치한 후 일차 항체를 상온에서 60분간 반응시켰다. 10분간 phosphate buffered saline (PBS) 완충 용액으로 세척하고, biotinylated 이차 항체 (Immunon, Pittsburgh, PA)에 15분간 반응시킨 후 PBS 완충용액으로 10분간 세척하였고 streptoavidin-peroxidase complex로 15분간 반응시킨 후 다시 PBS 완충용액으로 10분간 세척하였다. 8분간 3-amino-9-ethylcarbazol chromogen을 반응시키고 3차 증류수로 5분간 세척한 후, hematoxylin을 사용하여 대조 염색하여 광학 현미경으로 관찰하였다.

각각의 면역조직화학 염색 결과는 표피와 유두 진피에서 부위별로 각각 염색 정도에 따라 0에서 5까지의 6단계로 나누어 2인의 관찰자가 독립적으로 관찰한 후 정하였고 소견이 다를 경우 상호 합의하에 결정하였다. 염색 정도는 다음과 같이 점수화하였다 (0, no staining; 1, sporadic staining; 2, weak focal staining; 3, moderate staining; 4, diffuse moderate to pronounced staining; 5, very pronounced staining).

2) ELISA

건선환자와 정상인에서 혈청을 얻은 뒤 SP Enzyme Immunoassay Kit (Cayman Chemical Co., Ltd, Ann Arbor, MI) 와 CGRP Enzyme Immunometric assay Kit (SPIbio Co., Ltd, Massy, Cedex, France)를 사용하여 SP와 CGRP 농도를 각각

측정하였다.

3) 통계처리

통계적 유의성은 Mann-Whitney U 검정을 이용하여 p-value 0.05 미만을 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

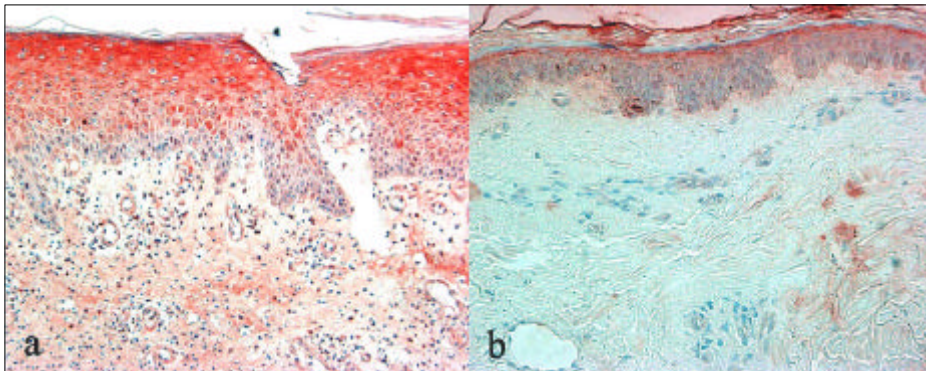
결 과

1. 면역조직화학 염색

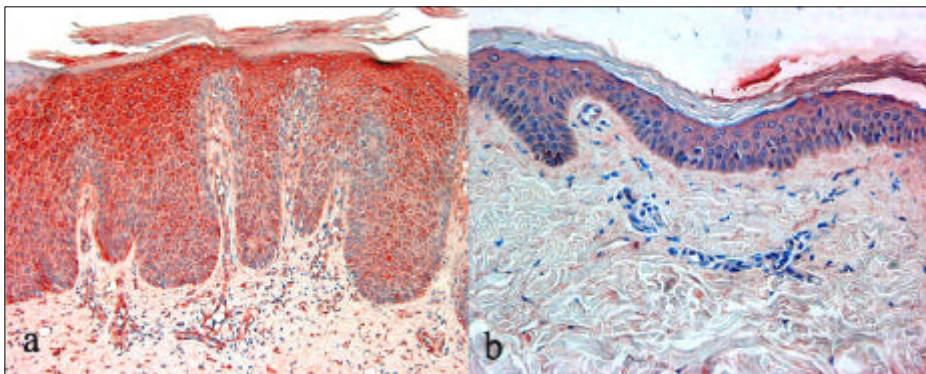
SP는 건선 병변에서 표피와 진피에서 강한 염색 반응을 보였다. 표피에서는 기저층에 비해 유극층 특히 과립층에서 강한 염색 반응을 보였고 진피에서는 혈관과 그 주위의 단핵구성 염증세포 주변에 염색되는 소견을 보였다. 정상 대조군은 표피에서는 약한 염색 반응을 보였으나 염색 반응은 건선병변에 비하여 약했고 진피에서는 거의 염색되지 않았다 (Fig. 1).

건선 병변에서 NGF의 염색 양상은 SP와 유사한 소견을 보였다. 즉, 표피의 유극층과 진피의 혈관주의 염증세포가 침윤된 부위에 강한 염색 소견을 보였다. 정상 대조군의 표피는 건선병변과 유사한 염색 정도를 보였으나 진피는 건선 병변에 비해 거의 염색반응을 보이지 않았다 (Fig. 2). NEP와 IL-8은 상부 표피의 해면상 농포 (spongiform pustule of Kogoj)와 진피의 혈관 내피세포와 혈관주위의 단핵구성 염증세포에서 강한 염색 반응을 보였다.

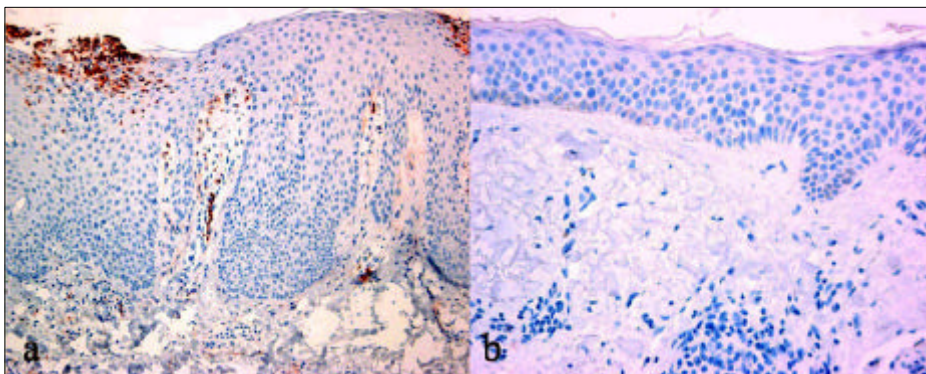
하지만 정상 대조군에서는 NEP와 IL-8 모두 전혀 염색되지 않았다 (Fig. 3, 4). 각각의 염색 반응에 대한 결과 판정은 Table 3과 같다.



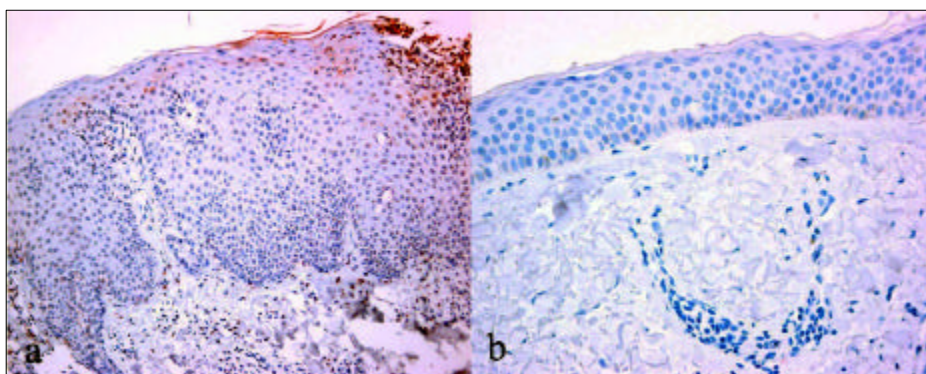
**Fig. 1.** Strong expressions of SP throughout suprabasal epidermis and SP-containing nerve fibers of papillary dermis of psoriasis lesion (a). Weak expression of SP in the epidermis and papillary dermis of normal control skin (b). Original magnification  $\times 200$  for (a), (b).



**Fig. 2.** Strong expressions of NGF are seen on the epidermis and papillary dermis of psoriasis lesion (a). Weak expression of NGF in the epidermis and papillary dermis of normal skin (b). Original magnification  $\times 200$  for (a), (b).



**Fig. 3.** Inflammatory lesion of papillary dermis shows strong immunoreactivity in psoriasis lesion. In psoriatic skin, only Kogoj's spongiform pustule shows strong immunoreactivity (a). In normal control skin, NEP staining was not detected on epidermis and papillary dermis (b). Original magnification  $\times 200$  for (a), (b).



**Fig. 4.** Strong expression of IL-8 is seen on Kogoj's spongiform pustule in psoriasis lesion, and focal immunoreactivity on papillary dermis of psoriasis lesion (a). No expression of IL-8 in normal skin (b). Original magnification  $\times 200$  for (a), (b).

**Table 4.** Serum SP and CGRP Levels of Psoriasis Patients and Normal Controls

	Psoriasis	Normal controls	<sup>a</sup> p value
SP	40.73 ± 19.88	26.21 ± 10.24	NS
CGRP	20.60 ± 1.01	67.09 ± 51.01	<0.001

Data are expressed as mean ± SD (pg mL<sup>-1</sup>).

<sup>a</sup>All p-values were determined using the Mann-Whitney U test; NS, not significant.

## 2. ELISA

건선 환자와 정상대조군에서 SP 농도는 각각 40.73 ± 19.88 pg/ml과 26.21 ± 10.24 pg/ml로 건선환자에서 더 높았다. 하지만 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. CGRP의 농도는 건선환자와 정상대조군에서 각각 20.60 ± 1.01 pg/ml과 67.09 ± 51.01 pg/ml로 SP와는 달리 건선 환자가 정상 대조군에 비하여 낮은 양상을 보였고 이는 통계적으로도 유의했다 (Table 4).

## 고 찰

건선은 스트레스에 의해 악화된다고 알려진 대표적인 질환이다. 최근 건선과 스트레스 그리고 감각신경계의 연관성은 neuroimmunocutaneous system이라는 개념을 통해 설명하고 있다. Neuroimmunocutaneous system의 개념은 피부의 감각신경계, 면역계, 그리고 피부가 각각 독립적으로 기능하는 것이 아니고 물리적, 화학적, 기능적으로 서로 밀접하게 관련되어 있다는 것이다. 즉, 신경 섬유와 각질형성세포 혹은 면역세포는 세포간의 직접적인 접촉을 통해 물리적으로 연결되어 있을 뿐 아니라 신경섬유에서 분비되는 신경펩티드와 이에 대한 각질형성세포와 면역세포내의 신경펩티드 수용체를 통해 화학적으로도 연결되어 있다<sup>10</sup>. 결국 스트레스에 의한 건선의 악화기전에 신경펩티드가 중요한 역할을 담당할 것으로 생각하고 있으나 피부 내 다양한 신경펩티드의 존재와 그 조절기전 때문에 건선과 스트레스의 직접적인 관련여부와 신경펩티드의 역할에 관해서는 아직 확실히 밝혀진 바 없다.

SP는 진피 내 혈관내피세포의 부착인자 발현을 증가시켜 건선 병변 내로 호중구의 이동을 유도하는 한편 각질형성세포의 IL-1, IL-6, IL-8 등 염증성 사이토카인의 발현을 증가시키고 각질형성세포세포, 섬유모세포, 혈관내피세포 등 다양한 피부세포의 증식을 유도하여 건선 병변의 형성에 관여하는 것으로 알려져 있다<sup>11,12</sup>. 또한 Nakamura 등<sup>13</sup>은 소양증이 동반된 건선 병변에서는 그렇지 않은 병변에 비해 SP의 조직 내 발현이 증가함을 보고하고 이는 SP가 비

만세포를 활성화시키고 따라서 histamine 등의 분비가 증가하여 소양증을 유발하는 것으로 설명하였다. 하지만 건선 병변내에서 SP의 증감에 대해서는 논란의 여지가 있다. Naukkarinen 등<sup>14</sup>은 건선 병변의 표피에서 비병변부 및 정상 피부에 비하여 SP에 염색이 되는 신경섬유가 증가된 것을 보고한 바 있다. 그러나 몇몇 연구자들은 차이가 없음을 보고한 바 있고<sup>15,16</sup>, Jahansson 등<sup>17</sup>은 오히려 SP 반응성 신경섬유의 감소를 보고하였다. 이와 같이 건선병변에서 SP의 변화가 다르게 보고되는 이유는 각각의 조직 절편 내 신경섬유 분포의 불규칙성, 서로 다른 건선의 활성도, 각기 다른 염색법과 항체의 사용 등에 기인하는 것으로 생각된다<sup>3</sup>. Pincelli 등<sup>16</sup>은 건선병변에서 방사선면역측정법에 의해 SP와 VIP의 농도를 측정하였다. 그들은 건선병변에서 SP가 감소하고 VIP가 증가한 소견을 바탕으로, SP가 단독으로 건선병변에 영향을 주기보다는 SP와 VIP의 상대적인 비율이 오히려 건선의 병인에 중요한 역할을 수행할 것이라고 하였다. 본 연구에서는 SP의 조직 내에서의 발현은 증가하였으나 혈중 농도는 정상에 비해 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 SP가 건선의 국소적인 병인에 관여할 수 있음을 시사한다. 하지만, 건선의 병인에 있어 SP의 역할과 증감에 대해서는 앞으로 더 많은 연구가 시행되어야 할 것으로 생각한다.

CGRP 역시 SP와 마찬가지로 각질형성세포의 증식, 호중구의 건선 병변내로의 이동, 비만 세포 활성화를 유도하여 건선병변의 형성에 관여하는 것으로 알려져 있다<sup>6,8</sup>. 하지만 CGRP는 염증세포의 IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$  분비와 항원 전달세포의 기능을 억제하는 한편 염증세포와 대식세포에서 사이토카인의 합성을 억제하는 IL-10의 분비를 증가시켜 제 1형 보조세포에서 분비되는 사이토카인을 증가시키는 면역학적 기능도 갖고 있다<sup>11</sup>. He 등<sup>18</sup>은 건선병변에서 CGRP 발현의 증가를 보고하였는데 그 발현부위가 랑게르한스세포의 분포와 거의 일치하여 건선병변에서 CGRP의 역할이 랑게르한스세포와 관련되어 있을 것으로 추측하였다. 하지만 Naukkarinen 등<sup>19</sup>은 오히려 건선 병변의 표피와 진피에서 CGRP 발현의 감소를 보고하였다. 본 연구에서도 건선환자의 혈중 CGRP 농도가 정상인보다 낮게 측정되었

다. 이는 CGRP가 건선의 전신적인 병인에 관여할 수 있음을 시사한다. 건선 환자에서 CGRP의 감소는 제 1형 보조세포의 사이토카인을 증가시키는 CGRP의 면역학적 기능에 기인할 것으로 생각한다. 또한, Garssen 등<sup>20</sup>에 의한 보고에서와 같이 CGRP가 자외선 B에 의한 면역억제 기전에 관여하는 것을 고려하면 건선에서 CGRP의 감소는 제 1형 보조세포의 증가와 관련될 수 있다. 결국 CGRP의 건선병변에 대한 역할은 CGRP의 다양한 기능과 관련된 복잡한 기전이 있을 것으로 추측할 수 있다.

NGF는 피부 감각신경의 성장, 증식, 유지에 중요한 역할을 담당하는 대표적인 neurotrophin이다<sup>21</sup>. 건선 환자의 병변부, 비병변부에서 NGF의 증가는 이미 보고된 바 있고<sup>22,23</sup>, 또한 NGF의 high affinity 수용체인 trk A가 건선표피의 기저층에서, low affinity 수용체인 p75가 표피 전층에서 발현이 증가한다는 보고도 있다<sup>24</sup>. 류 등<sup>25</sup>도 인체 배양 각질 형성 세포에서 trk A 및 p75 발현의 증가와 NGF에 의한 각질형성세포의 증식을 보고하였다. 각질형성세포에서 분비된 NGF는 건선의 병인에 다양한 역할을 담당하는 것으로 알려져 있다. NGF는 각질형성세포의 증식을 유도할 뿐 아니라 bcl-2의 농도를 일정하게 유지시켜 각질형성세포의 apoptosis를 억제할 뿐 아니라<sup>26-28</sup> trk A의 발현을 증가시켜 NGF의 작용을 더욱 증강시키고 감각 신경에서 분비되는 신경펩티드의 양을 증가시키는 것으로 알려져 있다<sup>29</sup>. 증가한 신경펩티드는 다시 NGF 분비를 증가시켜 상호간에 positive feedback mechanism을 형성한다. 그리고 NGF는 비만세포의 탈 과립, 염증세포의 이동과 활성화에도 관여한다고 알려져 있다<sup>30</sup>. 즉, NGF는 각질형성세포의 증식과 신경펩티드 분비를 유도하고 비만세포와 염증세포 등을 활성화시켜 건선 병변의 형성에 기여한다. 하지만 건선 병변의 각질형성세포에서 어떠한 기전에 의해 NGF의 분비가 증가하는지에 대해서는 아직까지 알려져 있지 않다. Raychaudhuri 등<sup>31</sup>은 최근 NGF high affinity 수용체의 억제제인 K252a가 인체 건선 병변을 이식한 쥐에서 건선 병변을 호전시키는 것을 확인하고 NGF 억제제가 새로운 건선 치료제로 사용될 수 있을 가능성을 제시하였다. 본 연구에서도 NGF 발현이 건선조직에서 정상조직에 비해 증가하는 양상을 보였다.

NEP는 ACE와 함께 신경펩티드를 분해하여 신경성 염증을 종료시키는 역할을 담당한다<sup>32,33</sup>. 현재까지 NEP의 건선병변에서 변화 양상에 대해서는 알려진 바 없으나 본 연구에서 NEP 발현이 진피 염증세포 발현 부위에서 증가한 것은 SP같이 증가된 신경펩티드를 분해하기 위한 보상기전에 기인할 것으로 추측할 수 있다.

건선과 관련된 사이토카인 중 건선 병변의 인설에 풍부한 IL-8은 호중구와 T 세포를 활성화시키고, 표피로 이동시키는 기능과 각질형성세포의 증식을 유도하는 기능이 있어 건선의 발생에 중요한 역할을 담당한다고 알려져 있다<sup>34,35</sup>. 정 등<sup>36</sup>은 건선병변에서 IL-8의 발현이 표피와 진피 모두에서 증가하였음을 보고하였다. 박 등<sup>37</sup>은 건선 뿐 아니라 수장 족저 농포증 병변에서도 IL-8의 발현이 증가하였음을 보고한 바 있다. 본 연구에서도 IL-8은 호중구 밀집 부위와 진피의 염증세포 침윤부위에서 발현이 증가하였다.

이상의 결과로 미루어 볼 때 SP, NGF, NEP, IL-8의 증가와 CGRP의 감소가 건선의 병인에 중요할 것으로 생각한다. 하지만 신경펩티드는 그 자체로 독립적인 기능을 수행하기 보다는 다른 신경펩티드나 신경 호르몬, 신경펩티드 분해효소, NGF 등과 같이 네트워크를 형성하여 작용하므로 향후 건선의 병인에 있어 신경펩티드의 역할을 밝히기 위해서는 다양한 신경펩티드와 이에 관련된 신경인자들에 대해 포괄적인 접근이 필요할 것으로 생각한다.

## 결 론

본 연구에서는 건선병변에서 면역조직화학 염색을 통해 SP, NGF, NEP, IL-8의 조직 내에서의 발현양상을 알아보았다. SP, NGF, NEP, IL-8 모두 진피의 염증세포 침윤 부위에서 강하게 발현되는 소견을 보였다. 표피에서는 SP, NGF가 표피의 유극층에서, NEP와 IL-8이 해면상 농포부위에 국소적으로 강하게 염색되었다. 또한 건선 환자와 대조군의 혈청 내에서 SP와 CGRP 농도를 측정하였는데 SP는 건선 환자에서, CGRP는 정상 대조군에서 높은 양상을 보였다. 이상의 결과로 건선의 병인에서 SP, NGF, NEP, IL-8의 증가와 CGRP의 감소 등 신경인자들의 변화가 중요한 역할을 할 것으로 생각한다. 하지만 향후 피부에 존재한다고 알려진 somatostatin, VIP 등과 같은 다른 신경펩티드나 신경호르몬등, 신경펩티드 분해효소 등에 대한 연구가 많은 수를 대상으로 시행되어야 스트레스등 신경성인자에 의한 건선의 병인을 규명하는데 도움이 될 것으로 생각한다.

## 참 고 문 헌

1. Farber EM, Nickoloff BJ, Recht B, Fraki JE. Stress, symmetry, and psoriasis: possible role of neuropeptides. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:305-11
2. Raychaudhuri SP, Faber EM. Are sensory nerves essential for

- the pathogenesis of psoriasis?* J Am Acad Dermatol 1993;28:488-9
3. 성경제. 건선과 신경펩티드. 대피연지 2000;7:154-60
  4. Pincelli C, Fantini F, Magnoni C, Giannetti A. *Psoriasis and the nervous system.* Acta Derm Venereol 1994;186:60-1
  5. Faber EM, Rein G, Lanigan SW. *Stress and psoriasis. Psychoimmunologic mechanism.* Int J Dermatol 1991;30:8-12
  6. Scholzen T, Armstrong CA, Bunnett NW, Luger TA, Olerud JE, Ansel JC. *Neuropeptides in the skin: interactions between the neuroendocrine and the skin immune system.* Exp Dermatol 1998;7:81-96
  7. Slominski A, Wortsman J. *Neuroendocrinology of the skin.* Endocr Rev 2000;21:457-87
  8. Pincelli C, Fantini F, Giannetti A. *Neuropeptides and skin inflammation.* Dermatol 1993;87:153-58
  9. Steinhoff M, Stander S, Seeliger S, Ansel JC, Schmelz M, Luger T. *Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation.* Arch Dermatol 2003;139:1479-88
  10. Misery L. *Skin, immunity and the nervous system.* Br J Dermatol 1997;137:843-50
  11. Luger TA. *Neuromediators-a crucial component of the skin immune system.* J Dermatol Sci 2002;30:87-93
  12. Lindsey KQ, Caughman SW, Olerud JE, Bunnett NW, Armstrong CA, Ansel JC. *Neural regulation of endothelial cell-mediated inflammation.* J Invest Dermatol Symp Proc 2000;5:74-8
  13. Nakamura M, Toyoda M, Morohashi M. *Pruritogenic mediators in psoriasis vulgaris: comparative evaluation of itch-associated cutaneous factors.* Br J Dermatol 2003;149:718-30
  14. Naukkarinen A, Nickoloff BJ, Farber EM. *Quantification of cutaneous sensory nerves and their substance P content in psoriasis.* J Invest Dermatol 1989;92:126-9
  15. Eedy DJ, Johnston CF, Shaw C, Buchanan KD. *Neuropeptides in psoriasis: an immunocytochemical and radioimmunoassay study.* J Invest Dermatol 1991;96:434-8
  16. Pincelli C, Fantini F, Romualdi P, et al. *Substance P is diminished and vasoactive intestinal peptide is augmented in psoriatic lesions and these peptides exert disparate effects on the proliferation of cultured human keratinocytes.* J Invest Dermatol 1992;98:421-7
  17. Johansson O, Han SW, Enhamre A. *Altered cutaneous innervation in psoriatic skin as revealed by PGP 9.5 immunohistochemistry.* Arch Dermatol Res 1991;283:519-23
  18. He Y, Ding G, Wang X, Zhu T, Fan S. *Calcitonin gene-related peptide in Langerhans cells in psoriatic plaque lesions.* Chin Med J 2000;113:747-51
  19. Naukkarinen A, Harvima I, Paukkonen K, Aalto ML, Horsmanheimo M. *Immunohistochemical analysis of sensory nerves and neuropeptides, and their contacts with mast cells in developing and mature psoriatic lesions.* Arch Dermatol Res 1993;285:341-6
  20. Garssen J, Buckley TL, Van Loveren H. *A role for neuro-peptides in UVB-induced systemic immunosuppression.* Photochem Photobiol 1998;68:205-10
  21. Teng KK, Hempstead BL. *Neurotrophins and their receptors: signaling trios in complex biological systems.* Cell Mol Life Sci 2004;61:35-48
  22. Fantini F, Magnoni C, Bracci-Laudiero L, Pincelli C TE. *Nerve growth factor is increased in psoriatic skin.* J Invest Dermatol 1995;105:854-5
  23. Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK. *Role of NGF and neurogenic inflammation in the pathogenesis of psoriasis.* Prog Brain Res 2004;146:433-7
  24. Raychaudhuri SP, Jiang WY, Smoller BR, Farber EM. *Nerve growth factor and its receptor system in psoriasis.* Br J Dermatol 2000;143:198-200
  25. 류지호, 임덕우, 박재경, 김낙인. 배양 인체 각질형성세포에서 Nerve Growth Factor(NGF) 수용체 발현과 NGF가 세포 증식에 미치는 영향에 관한 연구. 대피지 2001;39:161-7
  26. Pincelli C. *Nerve growth factor and keratinocytes: a role in psoriasis.* Eur J Dermatol 2000;10:85-90
  27. Pincelli C, Marconi A. *Autocrine nerve growth factor in human keratinocytes.* J Dermatol Sci 2000;22:71-9
  28. Tron VA, Coughlin MD, Jang DE, Stanisiz J, Sauder DN. *Expression and modulation of nerve growth factor in murine keratinocytes (PAM 212).* J Clin Invest 1990;85:1085-9
  29. Lindsay RM, Lockett C, Sternberg J, Winter J. *Neuropeptide expression in cultures of adult sensory neurons: modulation of substance P and calcitonin gene-related peptide levels by nerve growth factor.* Neuroscience 1989;33:53-65
  30. Raychaudhuri SP, Farber EM. *Neuroimmunologic aspects of psoriasis.* Cutis 2000;66:357-62
  31. Raychaudhuri SP, Sanyal M, Weltman H, Kundu-Raychaudhuri S. *K252a, a high-affinity nerve growth factor receptor blocker, improves psoriasis: an in vivo study using the severe combined immunodeficient mouse-human skin model.* J Invest Dermatol 2004;122:812-9
  32. Toyoda M, Makino T, Kagoura M, Morohashi M. *Expression of neuropeptide-degrading enzymes in alopecia areata: an immunohistochemical study.* Br J Dermatol 2001;144:46-54
  33. Scholzen TE, Stander S, Riemann H, Brzoska T, Luger TA. *Modulation of cutaneous inflammation by angiotensin-converting enzyme.* J Immunol 2003;170:3866-73
  34. Jiang WY, Chattedee AD, Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK, Farber EM. *Mast cell density and IL-8 expression in nonlesional and lesional psoriatic skin.* Int J Dermatol 2001;40:699-703
  35. Duan H, Koga T, Kohda F, Hara H, Urabe K, Funue M.

*Interleukin-8-positive neutrophils in psoriasis.* J Dermatol Sci  
2001;26:119-24

36. 원덕환, 김영근, 최광성. 건선 병변에서 Interleukin-8과 Tumor necrosis factor- $\alpha$ 의 발현에 대한 면역조직화학적 연구. 대피지 2001;39:536-41
37. 박진영, 이상진, 김시용. 수장 족저 농포증, 건선, 한포진 병변에서의 Interleukin-8에 대한 면역조직화학적 고찰. 대피지 2000;38:868-73