

대기 중 엑스포좀이 피부에 미치는 영향

송 미[†] · 백 지 훈

(주)더마프로

(2021년 6월 16일 접수, 2021년 7월 7일 수정, 2021년 7월 9일 채택)

Effect of the Atmospheric Exposome on the Skin

Mee Song[†] and Ji Hwoon Baek

DERMAPRO Bio Research Center, DERMAPRO Ltd., 213-3 Chumdan-ro, Jeju-si, Jeju-do 63309, Korea

(Received June 16, 2021; Revised July 7, 2021; Accepted July 9, 2021)

요약: 환경오염은 인간의 건강, 삶의 질 또는 생태계의 자연적 기능을 방해하는 물질로 지구 환경을 오염시키는 것으로 정의된다. 환경 스트레스 요인에 장기간 반복적으로 노출되면 피부의 정상적인 방어 잠재력을 초과할 때마다 피부 장벽 기능에 장애가 생겨 다양한 피부 질환이 발병하게 된다. 피부에 영향을 미치는 주요 대기오염물질은 다환 방향족 탄화수소, 휘발성 유기화합물, 질소산화물, 미세먼지, 담배 연기, 중금속, 비소 등이다. 이들 물질의 피부 흡수는 피부 표면의 대기오염물질의 침적, 표피 지질 구성, 표피를 통한 혈관 확산에 의해 이루어진다.

Abstract: Environmental pollution is defined as contamination of the earth's environment with materials which interfere with human health, quality of life, or the natural functioning of the ecosystem. Whenever a prolonged and repetitive exposure to environmental stressors exceeds the skin's normal defensive potential, there is a disturbance in the skin barrier function leading to the development of various skin diseases. Major air pollutants which affect the skin are polycyclic aromatic hydrocarbons, volatile organic compounds, nitrogen oxides, particulate matter, cigarette smoke, heavy metals and arsenic. Dermal uptake depends on the deposition of air pollutants on the skin surface, the composition of epidermal lipids, and the diffusion through the epidermis to the blood vessels.

Keywords: skin, air pollutant, adherence, absorption

1. 서 론

엑스포좀(exposome)은 건강 및 노화의 질에 영향을 미칠 수 있는 환경적 노출의 총체를 일컫는 말로 생물학적, 생리화학적 요인들 외에 환경적, 지역적, 생활방식, 직업적, 심리사회적인 다양한 요인들을 포함한다. 엑스포좀은 유전적인 변이를 배제하지만 유전형과 환경 노출과의 상호작용의 합으로 환경노출에 대한 개인의 민감성에 영향을 미칠 수 있다[1]. 피부 노화를 초래하는 엑스포좀(skin aging exposome)은 오염, 일사량, 흡연, 온도, 영양, 스트레스 및

수면 부족 등의 요인들을 포함하며, 특히 자외선은 스모그, 오존, 미세먼지 등의 대기오염물질과의 상호작용에 의해 조기 피부 노화와 관련된 피부암 등의 피부 손상을 일으킬 수 있다[2]. 일반적으로 대기오염은 인간의 피부 노화에 영향을 미치는 주요 요인으로 알려져 있다. 본 리뷰에서는 피부에 영향을 미치는 대기오염물질과 이들이 어떻게 피부에 흡착 및 흡수되어 피부 손상을 유발하는지에 대하여 고찰해보고자 한다.

2. 대기오염물질(Air Pollutants)

환경오염은 인간의 건강, 삶의 질, 또는 생태계의 자연적 기능을 방해하는 물질로 지구환경을 악화시키는 것으

† 주 저자 (e-mail: mee0908@hanmail.net)
call: 064-751-5436

로 정의되며 수질오염, 대기오염, 토양오염 및 소음 등으로 나눌 수 있다. 세계보건기구(WHO)는 대기오염을 대기의 자연적 특성을 바꾸는 화학적, 물리적, 생물학적 작용에 의한 실내 또는 실외 환경의 오염으로 정의한다. 대기오염의 원인은 화산 폭발, 산불, 생물학적 부패, 화분가루, 습지 및 방사성 물질과 같은 자연원 또는 화력발전소, 산업활동, 자동차 배출, 가정용 연소 장치, 화석 연료 연소 및 농업 활동과 같은 인공원일 수 있다.

대기오염물질은 고체, 액체, 가스, 입자 물질로 존재하며 피부를 통해 피하 조직으로 직접 흡수되거나 모낭과 땀샘, 피지샘을 통해 흡수된다. 급속한 도시화와 전세계 에너지 소비 증가로 대기오염이 심각해졌고 인체는 대기오염물질에 대한 노출이 증가하고 있는 추세이다. 공중 보건 측면에서 주요 오염물질로는 미세먼지, 일산화탄소, 오존, 이산화질소, 이산화황 등이 있으며 건강을 해치는 원인이 된다[3].

피부는 인체 기관 중 가장 큰 부피를 차지하고 있으며 환경적 요인에 대한 물리적, 화학적, 면역학적 장벽 역할을 한다. 인간의 피부는 자연 환경적 요인뿐만 아니라 인류 기원의 오염물질에 장기간 반복적으로 노출될 때 정상적인 방어력을 초과하여 피부 장벽 기능에 장애가 발생하고 이는 피부 질환을 유발하는 요인이 된다. 피부에 영향을 미치는 주요 대기오염물질로는 다환 방향족 탄화수소(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs), 휘발성 유기화합물(volatile organic compounds, VOCs), 질소산화물, 미세먼지, 담배 연기, 중금속, 비소 등이 있다. 반면 WHO의 대기

질 지침은 미세먼지(particulate matter, PM), 지층 오존(ground level ozone), 이산화질소(nitrogen dioxide), 이산화황(sulfur dioxide) 등 4대 대기오염물질에 기초하고 있다. 대기오염물질의 인체 노출은 주름 생성, 색소 반점 생성 등의 피부 노화와 상관 관계가 있음이 다양한 코호트 연구를 통해 보고되고 있다(Table 1).

다환 방향족 탄화수소는 가장 광범위하고 위험한 유기오염 물질 중 하나이다[12]. 다환 방향족 탄화수소는 도시 지역의 대기 중 부유된 미세먼지 표면에 흡수되고[13], redox-cycling chemicals인 퀴닌(quinines)으로 전환하여 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)을 생성한다[14]. 인체 내 진입 경로와 상관없이 거의 모든 내장 기관, 특히 폐와 소화기관에서 발견된다[15]. 대기 중 다환 방향족 탄화수소인 벤조(a)피렌(benzo(a)pyrene)의 주요 공급원은 목재 연소, 자동차 배기가스, 디젤 가스, 야금 산업, 플라스틱 연소, 살충제, 염료, 담배 연기 및 연기 등이다[16].

오존(ozone)은 도시환경에서 어디서나 볼 수 있는 오염물질로 0.2 ~ 1.2 ppm 농도로 존재한다[17]. 대표적으로 멕시코는 세계에서 오존 농도가 가장 높은 도시이다. 오존은 성층권과 대류권에 존재하는 기체 산화제(gaseous oxidant)이며 일반적으로 지상의 오존 농도는 낮으나 햇빛(자외선), 탄화수소, 휘발성 유기화합물, 질소산화물과 상호작용하여 광화학 스mog(photochemical smog)의 주요 활성 성분이 된다[18,19].

휘발성 유기화합물은 페인트, 바니쉬(aliphatic hydrocarbons, ethyl acetate, glycol ethers, methylene chloride, acetone), 차량

Table 1. List of Studies That Looked at Exposure and Its Effect on Skin in Human Studies

Exposure	Cohort information	Effects	Reference
Solid fuels	Pingding (in northern China): N = 405	▶ 5 ~ 8% more severe wrinkle appearance on face	[4]
	Taizhou (in southern China): N = 857 Women between 30 and 90 years of age	▶ 74% increased risk of having fine wrinkles on back of hands	
Traffic	400 Caucasian women aged 70 ~ 80 years	▶ 20% more pigment spots on forehead and cheeks	[5]
Traffic	204 Chinese women aged 25 ~ 45 years	▶ Aggravation of some facial signs including skin structure and pigmentation	[6]
PM _{2.5}	400 Chinese women aged 40 ~ 90 years	▶ Senile lentigo on cheeks and back of hands	[7]
PM _{2.5}	799 German women aged 73.5 ± 3.9	▶ More facial lentigines	[8]
PM _{2.5}	Chinese initial group: N = 874 Chinese second group: N = 1,003	▶ Pigment spots on forehead (12.5% more spots), and wrinkle on upper lip (7.7% more wrinkle on upper lip)	[9]
NO ₂	German SALIA cohort: N = 806 Chinese Taizhou cohort: N = 1,072	▶ More lentigines on the cheeks	[10]
Ozone	806 German women aged 66 ~ 79 years 1,207 German men and women aged 60 ~ 84 years	▶ Coarse wrinkles in the face	[11]

도장용 제품, 담배 연기, 저장중인 연료, 자동차와 공장 배기가스(benzene, tetrachloroethylene)에서 발생하며 실내 오염물질의 중요한 공급원이다[20-22]. 휘발성 유기화합물은 햇빛과 질소산화물과의 반응으로 오존과 같은 광화학 산화제(photochemical oxidant products)를 지상에 생성한다. Benzene, ethylbenzene, chlorobenzene에 대한 노출이 IL-4를 생산하는 T 세포의 비율 증가와 관련이 있는 것으로 관찰되었다[23]. 그 외 휘발성 유기화합물은 각질세포에서 IL-8과 IL-1β의 발현을 증가시킨다.

질소산화물은 주로 연료 연소에 의해 배출된다. 이산화질소는 조직 단백질 내의 아미노산을 산화시키는 프리라디칼을 생성하고 다기불포화 지방산의 지질 과산화(lipid peroxidation)를 유도한다[24]. Hüls 등은 독일 SALIA와 중국 Taizhou 두 지역, 약 1,800명을 대상으로 한 코호트 연구에서 NO₂는 lentigines과 관련이 있음을 보였다[10]. 대기 중 이황산가스(sulfur dioxide)는 공장에서의 연료연소, 화산활동, 산불 등으로 생성된다. 일산화탄소(carbon monoxide)는 자동차로부터 배출되는 불완전 연소 물질이다. 이것은 헴(heme)과 결합하여 기능을 변화시키는 세포 대사작용에 관여한다. 동독과 서독에서 진행된 아토피 피부염 유행률 비교 연구결과 동독이 더 높은 것으로 나타났으며, 이는 교통량이 많아서 질소산화물과의 연관성이 높은 것으로 나타났다.

공기알레르겐(aeroallergens)은 공기 중에 부유되어 떠다니는 알레르기 유발 항원으로서 단일 분자로 존재하는 것이 아니라 화분 입자나 곰팡이 포자와 같은 특정 입자 또는 유기물이나 무기물에 흡착되어 운반된다. 공기알레르겐은 항원 특이적 IgE를 생성한다[25,26].

카드뮴, 납, 수은은 건강을 해치는 흔한 대기오염물질로 주요 공급원은 화산, 폐기물 소각, 시멘트, 철 및 철강 생산, 납 가솔린이다.

3. 대기오염물질의 피부 흡착 및 흡수 (Adherence and Absorption of Air Pollutants)

피부는 성인의 경우 면적이 약 1.6 ~ 1.8 m² 이며 두께는 성별, 연령, 부위에 따라 다양하지만 평균 약 1.2 mm 정도이다. 피부부속기로 모발과 피지선, 에크린선, 아포크린선, 조갑 등이 있다. 피부표면은 화장품이나 대기에 의한 오염 등과 같이 외부에서 유래하는 지질과 인체에서 생성되어 표면에 분포하는 지질로 구성된다. 인체에서 생성

되어 분포하는 피부 표면 지질은 그 기원에 따라서 각질세포간 지질(intercomeocyte lipid, intercellular lipid)과 피지(sebum)로 나눌 수 있다.

대기오염물질이 피부를 통해 흡수되는 경로는 크게 각질층을 통한 경로와 모공과 땀샘 등 피부부속기를 통한 경로로 나눌 수 있다[27]. 피부부속기는 총 피부 표면적의 0.1% 미만을 차지하므로 피부 흡수측면에서 기여하는 바가 적다고 할 수 있으나 고체 성분이 모낭의 하층부 내강을 통해 이동한다는 사실은 실험적으로 입증된 바 있다. 이를 근거로 볼 때 피부부속기는 알레르기를 유발할 수 있는 금속성 미립자(allergenic material) 또는 화분(pollen allergens) 등이 각질층 장벽을 지나기 위한 우회경로라 할 수 있다. 각질층을 통한 흡수경로는 각질세포를 직접 통과하는 경로(transcellular route)와 각질세포간 비극성의 지질층을 통과하는 경로(intercellular route)가 있다. 각질세포간 경로가 각질세포를 통과하는 경로보다 물질 흡수 측면에서 더 우세하다. 각질세포는 세포 내에 수화되어 극성을 띤 케라틴 매트릭스를 함유하고 있으므로 각질세포를 직접 통과하는 경로를 polar route 라고도 한다. 대기오염물질은 피부에 대한 분배계수(partition coefficient)에 따라 극성을 띤 수용성 물질은 주로 세포 내에 분배되고, 지용성 물질은 주로 각질세포 간 지질층 경로를 통해 흡수된다[28].

대기오염물질의 피부흡수를 단계적으로 정리하면 다음과 같다. 먼저 대기오염물질이 피부표면에 흡착되고 시간이 흐름에 따라 대기 중으로 다시 부유되거나 휘발한다. 피부에 남은 물질은 피부표면지질과 수분에 용해되어 피부결 또는 피부부속기에 축적된다. 이들은 앞서 언급한 경로를 통해 표피를 통과하여 진피로의 흡수가 진행된다. WHO에서는 대기오염물질이 피부에서 흡수될 때 영향을 주는 요인으로 피부에 흡착된 대기오염물질의 농도, 오염물질의 피부 투과력 및 흡수력, 다양한 노출부위의 특성, 연령과 성별에 따른 피부 투과도의 차이, 피부 표면 pH와 수분, 피지 생성량, 옷에 의한 오염물질의 피부 접촉 증가 또는 감소, 오염물질의 물성 차이, 주변 온도와 습도, 대기오염물질의 접촉 빈도 및 기간 등으로 서술하고 있다. Filon 등은 나노사이즈의 물질은 피부표면에서 용해되어 그 특성이 전환되며 주변환경에 따라 뭉쳐짐으로써 더 큰 사이즈가 되고 표면 전하가 바뀐다고 하였다[29]. Jin 등은 서울에서 1 μm 이하의 미세먼지를 수집하였고, 마우스를 이용한 피부장벽 손상모델에서 미세먼지는 모공에 축적되고 표피의 세포간극(intercellular space)으로 흡수됨을 확인하였다[30].

4. 대기오염물질의 피부손상 기전 (Skin Irritation Mechanism by Air Pollutants)

대기오염물질은 피부의 항산화 방어 기작에 역행하는 산화스트레스를 증가시켜 피부를 손상시킨다. 유리기(free radicals)와 활성산소종은 지질막과 상호작용하여 지질 과산화 반응(lipid peroxidation reaction cascade)을 일으킨다[31]. 활성산소종은 염증매개 전구물질(pro-inflammatory mediators)을 증가시켜 호중구 및 대식세포의 축적을 초래하며 이들은 다시 free radicals를 생성함으로써 악순환을 유도한다. 산화 스트레스는 복잡한 생물학적 프로세스를 진행하여 유전자 손상을 일으키고, activator protein 1 (AP-1)과 nuclear factor kappa B (NF-κB) 등의 전사인자를 활성화시키고, 세포성장 및 분화와 관련된 extracellular signal-regulated kinases, c-Jun N-terminal kinases, p38 mitogen-activated protein kinases와 같은 signaling pathway를 작동시킨다[32,33]. 이와 더불어 진피층 결합조직이 감소한다[34]. 대기오염물질은 산화적 손상작용을 통해 피부의 지질, 핵산, 단백질의 정상 기능을 변화시켜 접촉피부염, 아토피, 건선, 여드름, 피부암, 피부노화, 염증반응, 알레르기를 유발하는 것으로 알려져 있다[35,36].

Jin 등은 반복된 미세먼지의 적용은 표피의 두께를 증가시키고 호중구의 침윤에 의한 진피층의 염증반응을 일으킨다고 보고하였다[30]. Amakura 등은 디젤차에서 배출된 다환 방향족 탄화수소를 함유한 그을음은 표피 세포에서 aryl hydrocarbon receptor (AhR) signaling을 활성화시키는 것을 확인하였다[37]. Afaq 등에 의하면 AhR signaling은 인간피부에서 cytochrome P450을 유도하는 오존센서 역할을 한다고 보고하였다[38]. 그 외 연구에 의하면 IL-6, IL-8, granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) 등의 사이토카인 및 COX-2 발현을 증가시켜 염증반응을 일으키고, 필라그린 발현감소, 지질산화에 의한 피부장벽 손상을 유도하여 아토피 증상을 악화시키며, 활성산소종과 IL-8 생성으로 여드름 증상을 악화시킨다는 보고가 있다[39].

5. 결 론

본 리뷰에서는 대기오염물질의 피부 흡착 및 흡수 과정과 산화적 스트레스에 따른 염증 반응 및 그에 따른 전사인자의 활성화 등을 통해 피부손상이 유발되는 일련의 과정을 살펴보았다(Figure 1).

현재의 연구들은 단일 대기오염물질이 피부에 특이적으로 미치는 손상 영향에만 초점이 맞추어져 있다. 대기오염물질 중 다환 방향족 탄화수소, 휘발성 유기 화합물, 오존, NOx 등에 대하여 다수의 *in vitro*, *in vivo*, 코호트 연구가 보고되고 있으나 실제 생활에서 이들 물질은 단일 물질이 아닌 미세먼지와 같은 혼합물로 존재하기 때문에 이들 복합체에 대한 피부 영향 평가 연구가 고려되어야 할 것이다.

대기오염물질의 피부에 미치는 영향에 대한 기전은 크게 두 가지 가설로, 첫번째 가설은 대기오염물질이 피부로 직접 침투하는 “outside-inside effect”이다. 일반적으로 오염물질의 크기와 화학적 구성에 의해 피부 침투에 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며, 오존의 경우 피부 상·하층에 모두 영향을 미치는 것으로 보고되고 있으나 다른 대기오염물질들에 대한 피부 침투에 대한 시험적 증명은 제한적으로 이에 대한 많은 연구가 필요해 보인다. 두번째 가설은 다른 기관(organ)에서 발생하는 염증반응 등에 의한 2차 영향으로의 “inside-outside effect”가 제시되고 있다[40]. 예를 들어 미세먼지는 1차적으로 폐에 염증을 유발하며 염증반응의 순환에 의해 2차 영향으로 피부 노화를 유발하는 것으로 유추하고 있으나 이에 대한 구체적인 증명이 필요하다.

지금까지 대기오염물질과 피부 손상과의 연관성에서 가장 유일한 환경적 요인으로 영양상태가 보고되고 있으며 혈액 내 카로티노이드(carotenoids; α-carotene, β-carotene, β-cryptoxanthin, lycopene), 비타민(vitamins; retinol, α-tocopherol, γ-tocopherol) 등의 항산화 물질이 영양상태의 주요 지표로 이용되고 있다[41]. 혈액 내 카로티노이드와 비타민 수치 저하는 피부주름 형성을 약 30% 증가시키는 것으로 추정하고 있다[41]. 활성산소종의 축적은 matrix metalloproteinases (MMPs)의 발현 증가를 통해 피부노화를 유발하고 항산화 물질은 피부노화를 지연시키는 것으로 알려져 있다[42]. 이들에 대한 연구는 *in vitro* 수준에서 검증되고 있으며, 한 예로 Hyun 등의 연구에 따르면 인체각질세포에 PM_{2.5} 노출 후 생성되는 활성산소종과 MMPs의 증가는 발효된 fish oil에 의해 억제되며 PM_{2.5} 노출에 의해 증가된 세포내 칼슘 레벨을 저하시키고 MAPK 신호전달 및 AP-1 등의 전사인자 활성을 억제시킴으로써 항산화 작용을 하는 것으로 보고하고 있다[43].

결론적으로, 피부에 대한 대기오염물질의 영향 연구를 위해서는 환경적(예: 담배연기, 영양상태 등), 유전적인 요인들이 필연적으로 함께 고려되어야 할 것이다. 또한 엑스

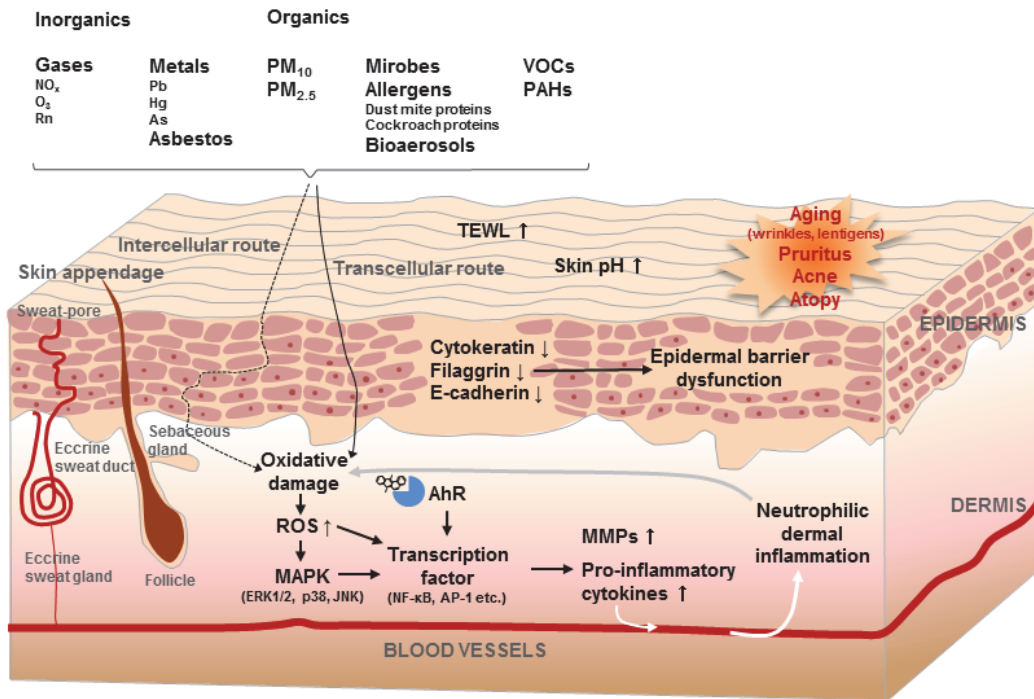


Figure 1. Strategy of air pollutants to perturb skin barrier. Air pollutants including gases, metals, particulate matter (PM), VOCs, PAHs, microbes and allergens can penetrate the stratum corneum via skin appendages, an intercellular route, or a transcellular route. These pollutants cause damage to the epidermal barrier by down-regulation of barrier proteins such as cytoke­ratin, filaggrin, and E-cadherin. Oxidative damage from pollutants leads to increase of ROS, and the expression of pro-inflammatory cytokines and MMPs through aberrant transcription factors contributes to skin damage such as the increase of wrinkles and pigmentation spots, pruritus, acne, and atopy.

포즘에 대한 방어행위로서 선글라스, 의복, 모자, 마스크, 공기청정기 등을 사용할 수 있으나 화장품은 피부표면을 보호하기 위한 직접적 수단으로서 온도와 pH 조절에 의한 유해물질의 중화 및 활성 감소, 의복 및 목걸이 등에 의한 물리적 마찰을 감소시켜 피부장벽손상 완화, 유해광선의 차단 등 실효적 접근이 가능하다. 따라서 새로운 엑스포좀의 발견과 이에 대응하는 피부반응 기작을 연구하여 피부의 손상을 예방하고 보호하는 연구가 지속적으로 이루어져야 할 것이다.

References

1. B. M. R. Appenzeller, M. Chadeau-Hyam, and L. Aguilar, Skin exposome science in practice: Current evidence on hair biomonitoring and future perspectives, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, **34**(Suppl4), 26 (2020).
2. B. B. Misra, The chemical exposome of human aging, *Front. Genet.*, **11**, 574936 (2020).
3. G. Valacchi, C. Sticozzi, A. Pecorelli, F. Cervellati, C. Cervellati, and E. Maioli, Cutaneous responses to environmental stressors, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1271**(1), 75 (2012).
4. M. Li, A. Vierkötter, T. Schikowski, A. Hüls, A. Ding, M. S. Matsui, B. Deng, C. Ma, A. Ren, J. Zhang, J. Tan, Y. Yang, L. Jin, J. Krutmann, Z. Li, and S. Wang, Epidemiological evidence that indoor air pollution from cooking with solid fuels accelerates skin aging in Chinese women, *J. Dermatol. Sci.*, **79**(2), 148 (2015).
5. A. Vierkötter, T. Schikowski, U. Ranft, D. Sugiri, M. Matsui, U. Krämer, and J. Krutmann, Airborne particle exposure and extrinsic skin aging, *J. Invest. Dermatol.*, **130**(12), 2719 (2010).

6. F. Flament, N. Bourokba, S. Nouveau, J. Li, and A. Charbonneau, A severe chronic outdoor urban pollution alters some facial aging signs in Chinese women. A tale of two cities, *Int. J. Cosmet. Sci.*, **40**(5), 467 (2018).
7. F. Peng, C. H. Xue, S. K. Hwang, W. H. Li, Z. Chen, and J. Z. Zhang, Exposure to fine particulate matter associated with senile lentigo in Chinese women: A cross-sectional study, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, **31**(2), 355 (2017).
8. A. Hüls, D. Sugiri, K. Fuks, J. Krutmann, and T. Schikowski, Lentigine formation in Caucasian women- interaction between particulate matter and solar UVR, *J. Invest. Dermatol.*, **139**(4), 974 (2019).
9. A. Ding, Y. Yang, Z. Zhao, A. Hüls, A. Vierkötter, Z. Yuan, J. Cai, J. Zhang, W. Gao, J. Li, M. Zhang, M. Matsui, J. Krutmann, H. Kan, T. Schikowski, L. Jin, and S. Wang, Indoor PM_{2.5} exposure affects skin aging manifestation in a Chinese population, *Sci. Rep.*, **7**(1), 1 (2017).
10. A. Hüls, A. Vierkötter, W. Gao, U. Krämer, Y. Yang, A. Ding, S. Stolz, M. Matsui, H. Kan, S. Wang, L. Jin, J. Krutmann, and T. Schikowski, Traffic-related air pollution contributes to development of facial lentigines: Further epidemiological evidence from Caucasians and Asians, *J. Invest. Dermatol.*, **136**(5), 1053 (2016).
11. K. B. Fuks, A. Hüls, D. Sugiri, H. Altug, A. Vierkötter, M. J. Abramson, J. Goebel, G. G. Wagner, I. Demuth, J. Krutmann, and T. Schikowski, Tropospheric ozone and skin aging: Results from two German cohort studies, *Environ. Int.*, **124**, 139 (2019).
12. J. S. C. English, R. S. Dawe, and J. Ferguson, Environmental effects and skin disease, *Br. Med. Bull.*, **68**(1), 129 (2003).
13. E. Menichini, Urban air pollution by polycyclic aromatic hydrocarbons: Levels and sources of variability, *Sci. Total Environ.*, **116**(1-2), 109 (1992).
14. T. M. Penning, Dihydrodiol dehydrogenase and its role in polycyclic aromatic hydrocarbon metabolism, *Chem. Biol. Interact.*, **89**(1), 1 (1993).
15. World Health Organization, Environmental Health Criteria 202: Selected non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva (1998).
16. K. E. Burke and H. Wei, Synergistic damage by UVA radiation and pollutants, *Toxicol. Ind. Health*, **25**(4-5), 219 (2009).
17. M. G. Mustafa, Biochemical basis of ozone toxicity, *Free Radic. Biol. Med.*, **9**(3), 245 (1990).
18. S. Madronich, M. Wagner, and P. Groth, Influence of tropospheric ozone control on exposure to ultraviolet radiation at the surface, *Environ. Sci. Technol.*, **45**(16), 6919 (2011).
19. C. Baudouin, M. Charveron, R. Tarroux, and Y. Gall, Environmental pollutants and skin cancer, *Cell Biol. Toxicol.*, **18**(5), 341 (2002).
20. M. Kampa and E. Castanas, Human health effects of air pollution, *Environ. Pollut.*, **151**(2), 362 (2008).
21. R. Dales, L. Liu, A. J. Wheeler, and N. L. Gilbert, Quality of indoor residential air and health, *CMAJ*, **179**(2), 147 (2008).
22. Y. Okada, A. Nakagoshi, M. Tsurukawa, C. Matsumura, J. Eiho, and T. Nakano, Environmental risk assessment and concentration trend of atmospheric volatile organic compounds in Hyogo Prefecture, Japan, *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, **19**(1), 201 (2012).
23. I. Lehmann, M. Rehwagen, U. Diez, A. Seiffart, U. Rolle-Kampeczyk, M. Richter, H. Wetzig, M. Borte, and O. Herbarth, Enhanced *in vivo* IgE production and T cell polarization toward the type 2 phenotype in association with indoor exposure to VOC: Results of the LARS study, *Int. J. Hyg. Environ. Health*, **204**(4), 211 (2001).
24. B. Eberlein-König, B. Przybilla, P. Kühnl, J. Pechak, I. Gebefügi, J. Kleinschmidt, and J. Ring, Influence of airborne nitrogen dioxide or formaldehyde on parameters of skin function and cellular activation in patients with atopic eczema and control subjects, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **101**(1), 141 (1998).
25. L. Cecchi, G. D'Amato, and I. Annesi-Maesano, External exposome and allergic respiratory and skin diseases, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **141**(3), 846 (2018).
26. I. J. Wang, T. H. Tung, C. S. Tang, and Z. H. Zhao, Allergens, air pollutants, and childhood allergic diseases,

- Int. J. Hyg. Environ. Health*, **219**(1), 66 (2016).
27. A. M. Kraiss, C. Andersen, A. C. Eriksson, E. Johnsson, J. Nielsen, J. Pagels, A. Gudmundsson, C. H. Lindh, and A. Wierzbicka, Excretion of urinary metabolites of the phthalate esters DEP and DEHP in 16 volunteers after inhalation and dermal exposure, *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **15**(11), 2514 (2018).
 28. H. Trommer and R. H. H. Neubert, Overcoming the stratum corneum: The modulation of skin penetration, *Skin Pharmacol. Physiol.*, **19**(2), 106 (2006).
 29. F. L. Filon, M. Mauro, G. Adami, M. Bovenzi, and M. Crosera, Nanoparticles skin absorption: New aspects for a safety profile evaluation, *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **72**(2), 310 (2015).
 30. S. P. Jin, Z. Li, E. K. Choi, S. Lee, Y. K. Kim, E. Y. Seo, J. H. Chung, and S. Cho, Urban particulate matter in air pollution penetrates into the barrier-disrupted skin and produces ROS-dependent cutaneous inflammatory response *in vivo*, *J. Dermatol. Sci.*, **91**(2), 175 (2018).
 31. S. Kumar, D. K. Yadav, E. H. Choi, and M. H. Kim, Insight from Molecular dynamic simulation of reactive oxygen species in oxidized skin membrane, *Sci. Rep.*, **8**, 13271 (2018).
 32. G. G. M. Ryeom, W. J. Bang, Y. B. Kim, and G. E. Lee, Gallotannin improves the photoaged-related proteins by extracellular signal-regulated kinases/c-Jun N-terminal kinases signaling pathway in human epidermal keratinocyte cells, *J. Med. Food*, **21**(8), 785 (2018).
 33. H. Kobayashi, S. Aiba, Y. Yoshino, and H. Tagami, Acute cutaneous barrier disruption activates epidermal p44/42 and p38 mitogen-activated protein kinases in human and hairless guinea pig skin, *Exp. Dermatol.*, **12**(6), 734 (2003).
 34. H. Tanaka, T. Okada, H. Konishi, and T. Tsuji, The effect of reactive oxygen species on the biosynthesis of collagen and glycosaminoglycans in cultured human dermal fibroblasts, *Arch. Dermatol. Res.*, **285**(6), 352 (1993).
 35. T. Schikowski and J. Krutmann, Luftverschmutzung (Feinstaub, Stickstoffdioxid) und Hautalterung, *Hautarzt*, **70**(3), 158 (2019).
 36. K. Kim, Influences of environmental chemicals on atopic dermatitis, *Toxicol. Res.*, **31**(2), 89 (2015).
 37. Y. Amakura, T. Tsutsumi, K. Sasaki, M. Nakamura, T. Yoshida, and T. Maitani, Influence of food polyphenols on aryl hydrocarbon receptor-signaling pathway estimated by *in vitro* bioassay, *Phytochemistry*, **69**(18), 3117 (2008).
 38. F. Afaq, M. A. Zaid, E. Pelle, N. Khan, D. N. Syed, M. S. Matsui, D. Maes, and H. Mukhtar, Aryl hydrocarbon receptor is an ozone sensor in human skin, *J. Invest. Dermatol.*, **129**(10), 2396 (2009).
 39. A. J. Hendricks, L. F. Eichenfield, and V. Y. Shi, The impact of airborne pollution on atopic dermatitis: A literature review, *Br. J. Dermatol.*, **183**(1), 16 (2020).
 40. T. Schikowski and A. Hüls, Air pollution and skin aging, *Curr. Environ. Health Rep.*, **7**(1), 58 (2020).
 41. D. Perner, A. Vierkötter, D. Sugiri, M. Matsui, U. Ranft, C. Esser, S. Ethève, R. Goralczyk, N. Kaneko, A. Yamamoto, A. Morita, J. Krutmann, and U. Krämer, Association between sun-exposure, smoking behaviour and plasma antioxidant levels with the different manifestation of skin ageing signs between Japanese and German women-a pilot study, *J. Dermatol. Sci.*, **62**(2), 138 (2011).
 42. L. Subedi, T. H. Lee, H. M. Wahedi, S. H. Baek, and S. Y. Kim, Resveratrol-enriched rice attenuates UVB-ROS-induced skin aging via downregulation of inflammatory cascades, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2017**, 8379539 (2017).
 43. Y. J. Hyun, M. J. Piao, K. A. Kang, A. X. Zhen, P. D. S. Madushan Fernando, H. K. Kang, Y. S. Ahn, and J. W. Hyun, Effect of fermented fish oil on fine particulate matter-induced skin aging, *Mar. Drugs*, **17**(1), 61 (2019).