

동물학논단

Neuro-Endocrine-Immune Network



이 충 은

- 1980 미국 Brigham Young 대학 (생물학 학사)
- 1982 미국 Brigham Young 대학 (생화학 석사)
- 1985 미국 Temple 대학 (생화학 박사)
- 1985~1988 미국 Harvard Medical School, Post-Doctoral Associate
- 1989~1994 KIST 유전공학연구소 선임연구원
- 1994~현재 성균관대학교 생물학과 부교수

1. 서 론

모든 생명체는 끊임없이 변화하는 내·외부 환경에 적응하기 위하여 매우 유연한 대처능력을 발휘해야한다. 이러한 필요성은 단세포 생물의 경우보다는 다세포생물에서, 특히 개체의 구성이 복잡한 고등생물일수록 커진다. 따라서 다양한 기관 및 기관계로 이루어진 고등동물에 있어서 각 기관에서 일어나는 복잡한 생체반응을 효율적으로 통합·관리하는 상급체계(management system/supersystem)는 필수적이다. 이러한 다양한 생체반응의 co-ordinator로서의 역할을 담당하는 상급체계로서 신경계와 내분비계가 있다. 이들 두 system이 각각 독자적인 구성과 기능을 보유하면서, 서로 상호의존적이며 매우 밀접한 연관관계를 맺어 작용하고 있음은 잘 알려진 사실이다. 돌연한 외부의 자극에 대한 개체반응은 궁극적으로 생존의 유지를 위한 몸짓이며, 이는 외부환경의 변화로부터 생체를 보호하고 생체내부의 항상성을 유지하려는 개체의 자가방어기작(self-defense

mechanism)의 발현으로 볼 수 있다. 이같은 측면에서 생체의 total defense system인 면역체계는 그 기능상의 고유성을 보유한 채, 개체내의 다양한 기관들의 작용 및 반응을 통합하여 조화롭게 관리하는 또 하나의 상급체계(immune supersystem)로서 신경계 및 내분비계와 함께 대등한 위치를 차지한다고 하겠다. 따라서 전반적인 생체반응의 조절 system으로서 신경계와 내분비계가 서로 integrated network을 구성하고 있듯이, 면역체계도 신경계 및 내분비계와 긴밀한 교신(communication)을 하며, 이들 system과 균형을 이룸으로써, 개체는 생체내 항상성 유지를 위한, 생체반응의 통합·관리 system을 구축하게 된다.

이러한 neuro-endocrine-immune system간의 연계성은 일반적으로 다음과 같이 설명될 수 있다. 생체가 접하는 자극은 크게 심리적 자극과 신체적인 자극으로 나뉜다. 대체로 심리적인 자극들은 신경계를 통하여 수용되고 신경·내분비계를 통하여 전달되어 여러 종류의 심리생물학적 상태(예를 들면, 기분, 식욕, 수면상태, 성욕, 통증에 대한 감각 등)의 변화를 가져온다. 이에 비하여 물리적으로 신체에 가해지는 자극들(외상, 감염, 독소 등)은 면역계에 의하여 인지되어 신체상태의 변화 내지는 질병을 유발하게 된다. 그러나 예로부터 “마음의 병이 신체의 병이 될 수 있고, 건강한 신체에 건강한 정신이 깃든다”는 말이 있듯이, 때로는 심리적인 자극에 의해 나타나는 생체반응의 결과 신체적 질환이 야기될 수 있으며, 물리적인 자극들에 의해 나타나는 생체반응의 결과 심리불안 및 심리질환이 유도되기도 한다. 이같은 현상들은 신경·내분비·면역계간에 interconnection이 존재함을 잘 나타내주고 있는 것이다(Fig. 1). 이러한 neuro-endocrine-immune triad system에 대한 개념은, 잉태된 지는 제법 오래되었으나, 최근 몇 년동안에, 이 분야에 대한 관심이 고조되어 활발한 연구가 진행되면서 강력한

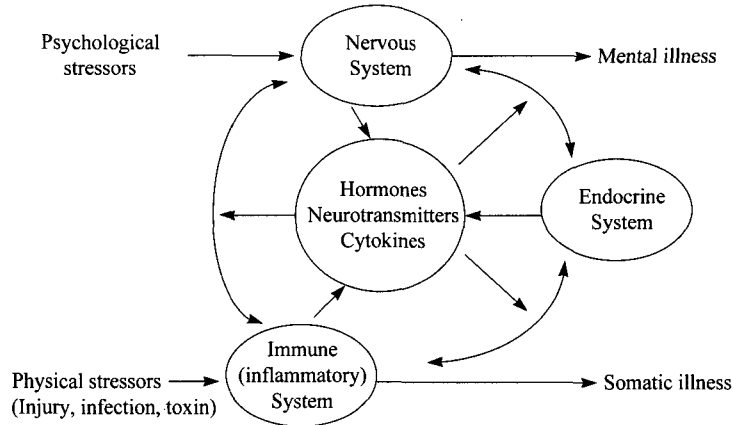


Fig. 1. Neuro-Endocrine-Immune Interaction

실험적인 증거들이 대량 축적됨으로써 neuroendocrinimmunology라는 새로운 계간학문영역(interdisciplinary science)이 등장할 만큼, 보다 뚜렷이 정립되어 확고히 자리잡아가고 있다. 신경·내분비·면역계간의 연계성에 대한 가장 핵심적인 증거는 이들 세 체계가, 각각의 체계(세포)에서 분비하는 수용성 인자들을 통하여, 서로 정보를 전달하고 교류함으로써 연결(interconnection)되어 있다는 것이다(1-4).

본문에서는 이들 system 간의 연관관계 및 상호작용의 구체적인 증거와 양상들을 다음과 같은 세 가지 측면에서 제시하고 논의하고자 한다. 그 첫번째는, neuro-endocrine-immune interaction의 증거로서 가장 강력한 실험적인 지지가 뒤따르고 있는 stress 반응이고, 두번째는 신경·내분비·면역기능의 불균형으로 야기되는 자가면역 질환(autoimmune diseases), 그리고 마지막으로 신경·내분비계와 면역·방어체계가 원시공통기관에서 유래되어 진화했을 가능성에 대한 고찰이다.

2. 본 론

1) 신경·내분비·면역계 간의 상호작용

앞에서 언급하였듯이 신경·내분비·면역계간의 연관성에 대한 확고한 증거는 다음과 같은 발견에 의하여 강력히 제시되고 있다.

- i) 기존에 신경계 및 내분계의 특정세포에만 작용한다고 알려진 내분비 홀몬 및 신경전달물질들이 분비되고, 면역세포들은 이들 인자에 대한 수용체(receptor)를 보유함으로써, 이 soluble factor들에 대한 적절한 세포 반응을 나타낼수 있다(Table 1A, 1B).
- ii) 주로 면역세포에서 분비되어 면역기능을 조절한다고 알려져 왔던 cytokine들이 신경·내분비 세포에서도 분비되며, 이들 세포역시 cytokine에 대한 수용체통하여 cytokine에 대한 반응을 나타낼수 있다(Table 2A, 2B).

위의 두가지 측면에서의 발견은, 곧 신경·내분비계를 통하여 수용·전달된 자극과 신호가 hormone과 신경전달물질의 작용을 통하여 면역계의 세포반응을 야기시킬수 있음과, 신체·물리적 자극이 면역계의 cytokines을 통하여 신경·내분비계로 전달되어 적절한 반응을 유도할수 있음을 의미하는 것이다(Fig. 1). 이러한 연계성에 대한 보다 구체적인 증거는 면역조직 및 세포의 발생·성숙·분화과정에서 신경·내분비계의 홀몬이나 신경전달물질들이 작용하며, 반대로 신경세포 및 조직의 발생·증식·분화과정에서 다양한 cytokine의 작용이 관여하여 상호적으로 기능을 발휘함이 연이어 보고됨으로써, 계속적으로 축적되고 있다. 그 예로서 T 세포의 발생·성숙기관인 thymus의 thymic epithelial cell은 다양한 홀몬과 신경전달물질을 분비할수 있음이 관찰되었고

Table 1-A. Neuro-endocrine hormones, neurotransmitters and their receptors produced or expressed in immune cells.

Hormones produced	Hormone receptor	expressed cells
ACTH(5, 6)	ACTH receptor	Murine spleen(16)
	β -Endorphin receptor	RPMI6237(B cell) EL4(thymoma)(17)
Endorphins(7, 8)	Enkephalin receptor	Jurkat(T cell)(18) Murine spleen
	Vasoactive intestinal peptide receptor	Human lymphocytes(19)
Thyrotropin(9)	Growth hormone receptor	Human lymphocytes(20)
Prolactin and growth hormone(10)	Substance P receptor	IM-9(human lymphoblast)(21)
Chorionic gonadotropin(11)	Diazepam receptor	Human lymphocytes(22) Human neutrophils
Oxytocin and neurophysine(12)	Dexamethasone (glucocorticoid) receptor	Human T lymphocytes(23) Human non-Tlymphocytes Human monocytes
	Vasoactive intestinal peptide and somatostatin(13)	Dihydroalprenolol (β -adrenergic) receptor
Bombesin(14, 15)	Insulin receptor	Human T cells(25) Human lymphocytes

Table 1-B. Effects of neuroendocrine hormones and neurotransmitters on immune cells.

Hormone or neurotransmitter	Effect
Proopiomelanocortin gene products (ACTH, endorphins, enkephalins)	Various functions
Vasoactive intestinal peptide	Activation of lymphocyte adenylyate cyclase(26)
Growth hormone	Enhanced CTL development(27)
Thyrotropin	Enhanced antibody response(28)
Substance P	Stimulation of T lymphocyte proliferation Activation of oxidative burst(29)
Diazepam	Enhanced chemotaxis(30)
Oxytocin	Replaces IL-2 in mitogen-stimulated proliferation(31)
Arginine vasopressin	Replaces IL-2 in mitogen-stimulated proliferation(31)
Glucocorticosteroids	Various functions
Insulin	Enhanced antigen-driven growth of T cells(27)
Bombesin	Chemotactic for mononuclear cells(32)

Table 2-A. Cytokines, receptors and intracellular signaling molecules expressed in neuronal cells(33).

cytokines	cytokine receptors	cytokine signaling molecules
IL-1 α , β IL-2, 3, 4, 5, 6, 7 IL-9, 10, 12 G-CSF, GM-CSF, CSF LIF IFN- γ TNF- α , β	IL-1, IL-2 α , β , γ IL-3 α , β , IL-4 IL-5 α , IL-6 α , IL-7, IL-12 G-CSF, GM-CSF α c-FMS, c-KIT, FLT3/FLK2 IFN- γ , TNF EPO	Src kinase (Src, Fyn, Yes) Janus kinases 1, 2, 3 STAT 1 α , 1 β , 3 TRAF

Table 2-B. Effects of various cytokines on neuro-glia cells(33).

activational effects

IFN- γ increases MHC and adhesion molecules.
TNF- α , IL-1 and IL-5 induce other cytokine production.

cell proliferation and differentiation response

TNF- α , IL-1 and IL-6 stimulate astrocyte proliferation.
IL-2 stimulates mature oligodendrocyte proliferation and myelin gene expression.
IL-3, M-CSF, and GM-CSF induce microglial cell proliferation.
IL-7 may induce proliferation of astrocyte and microglia.

suppressive and cytotoxic effects

TNF- α and LT mediate oligodendrocyte damage and cell death.
IL-2 inhibits proliferation of immature oligodendrocytes.
IL-4 interferes with astroglial cell proliferation.
IL-4 inhibits microglial cell class II MHC expression.
IL-10 may inhibit glial cell production.
TGF- β suppresses glial proliferation and class II MHC expression.

(Table 3), 신경조직에서 neuron 및 glia의 발생과정을 조절하는 cytokine들의 분비와 기능이 점차 알려지고 있다(Table 4).

2) 구체적인 예

(1) Stress 반응

신경·면역·내분비계의 연관성 및 상호작용에 대한 논의의 중요한 소재도 가장 많이 연구되어 온 것이 stress반응이다(35-37). Stress란 다양한 환경자극(stressor)에 의하여 생체의 항상성(homeostasis)의 균형이 방해받거나 위협받아 초래되는

생체내부의 역동적인 상태를 총괄적으로 이르는 말이며, stress response란 stressor에 의해 야기된 효과를 상쇄시키거나 제거하기 위하여 발휘되는 일련의 신체적, 심리적, 행동적인 적응반응(adaptational response)을 의미한다. 물론 이러한 적응반응(stress response)의 강도와 질은 개체의 나이, 성, 생식능력 및 유전적, 그리고 환경적 요인들에 의하여 좌우된다(38, 39). 그러나 일반적으로 stress 반응의 심리적, 행동적인 요소는 기분, 집중력, 인식력, 환기력 등을 조절하는 중추신경계 기능의 증대와 더불어, 섭생(식욕) 및 생식 같은 작용을 조절하는 신경 기능의 저하로 나타난다. 한편

Table 3. Neuroendocrine hormones and mediators expressed in the thymus(34).

Adrenocorticotropin(ACTH)
Arginine vasopressin(AVP)
Corticotropin-releasing hormone(CRH)
Deoxycorticosterone
Endorphins
Enkephalins
Growth hormone(GH)
Luteinizing hormone-releasing hormone(LHRH)
Luteinizing hormone(LH)
Neuropeptide Y
Oxytocin
Pregnenolone
Prolactin
Somatostatin
Substance P
Thyrotropin-stimulating hormone(TSH)
Vasoactive intestinal peptide(VIP)

stress 반응의 신체적인 요소는 중추신경계로 가는 영양분의 보급을 증대시킴으로써, 그곳에서 에너지의 활용이 우선적으로 일어나도록 한다. 소위 말하는 stress에 대한 효과적인 대처방안, 즉 stress의 극복이란 stressor의 종류와 강도에 따라, stress 반응의 심리적, 신체적, 행동적 요소들이 질적으로 그리고 양적으로 적절하게 그 기능을 발휘함으로써, 개체가 stress 상태로부터 벗어나 normal homeostasis를 회복하는 것이다. 이때 주의해야 할 것은 이러한 적응반응의 과다함(overactive response) 또는 부족함(underactive response)이 stress 극복에 실패하는 요인이 됨은 물론, 오히려 그 자체가 개체의 항상성 파괴를 일으켜 질병을 유발하는 원인이 될 수도 있다는 점이다.

Stress 반응의 구성체계로서 가장 잘 연구되어 있는 것이 시상하부-뇌하수체-부신을 연결하는 system, 즉 hypothalamic-pituitary-adrenal(HPA)-axis와 이의 작용기전이다(35-37, 40) (Fig. 2). 심리적 및 신체적 stressor의 자극에 의하여 일어나게 되는 시상하부에서의 corticotropin releasing hormone(CRH)의 분비는 뇌하수체에서 adrenocorticotrophic hormone (ACTH)의 분비 및 부신피질에서 adrenocorticosteroid의 분비를 유도한다. 한편 CRH는 교감

Table 4. Cytokines regulating neuronal development (33).

Class I. Hematopoietic / Lymphopoietic factors
Common β receptor subunit factors (IL-3, IL-5, GM-CSF)
Common γ receptor subunit factors (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13)
GP 130-related subunit factors (IL-6, IL-11, IL-12, G-CSF)
Neuropoietic cytokines(CNTF, LIF, OM)
Chemokine or related factors (IL-8, IL-10, IFN- $\alpha/\beta/\gamma$, EPO)
Tyrosine kinase receptor factors (SCF, CSF-1, FLT3 ligand)
Tumor necrosis factor family
Class II. TGF β superfamily factors
TGF- β 1, 2, 3
BMP 2, 4, 5, 7, 9, 12
Activin A
GDNF
GDF 5
Dorsalin-1
Class III. Neurotrophins
NGF
BDNF
NT3/4/5

신경계를 자극하여 epinephrin과 norepinephrine의 분비를 촉진한다. 그 결과 혈당량과 심장박동 및 혈압이 증가하고 근육이 수축하는 등, 외부의 자극에 대한 흥분상태 및 공격자세의 유도과 함께 방어체계가 구축된다. 한편 신체적·물리적인 손상과 자극은 면역·방어체계에 영향을 주어, 시상하부를 포함한 신경조직세포는 물론 신체의 다양한 조직세포에서 interleukin-1(IL-1)의 분비를 촉진하게 된다. IL-1은 뇌하수체의 ACTH의 분비와 함께 부신피질의 corticosteroid hormone의 분비를 유도하는 동시에, 면역계의 세포에 작용하여 T/B 세포의 활성화와 IL-6 및 IL-2를 포함한 cytokines의 분비를 촉진하며, fever, 염증반응, acute phase response 등 일련의 immune-adaptive response를 유도

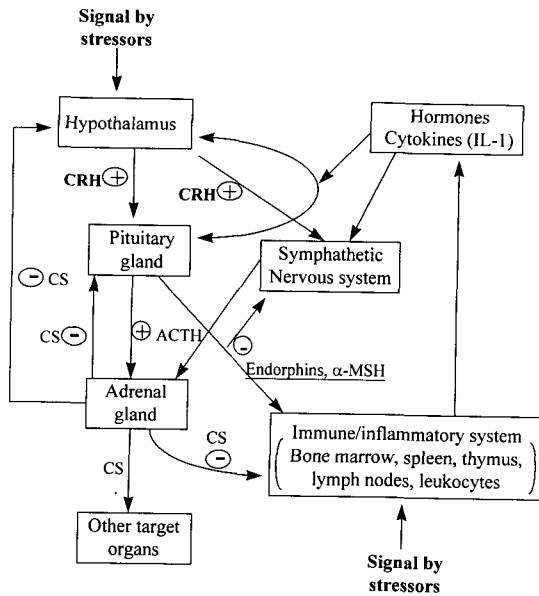


Fig. 2. Interactions and feed-back regulation of neuro-endocrine-immune system in relation to stress response

한다(41). 이렇게 IL-1이 면역계와 신경·내분비계의 교류와 상호작용에 있어서 중심적인 역할을 수행한다는 것은 neuron과 glia를 포함한 중추신경계의 다양한 세포와 조직에서 IL-1이 분비되며, 특히 endotoxin에 의한 CRH의 분비를 IL-1이 매개한다는 사실로서 강하게 뒷받침되고 있다(42-47). 한편 adrenal hormone인 glucocorticoid는 탄수화물과 지방의 대사촉진 및 분해를 통한 영양분의 보급과 운반 및 이용을 원활히 일어나게 하며, IL-1의 분비와 작용을 억제하고 손상된 조직을 치유하는 등, 과다한 염증반응 및 면역반응의 진행을 저해하는 면역억제기능을 발휘함으로써, HPA-axis를 통해 일어나는 stress반응(CRH 및 ACTH의 분비 등)의 negative feed-back regulator로서 작용한다(48). 이외에도 HPA-axis에서 feed-back inhibitory system의 일원으로 작용하는 것으로서 뇌하수체에서 분비되는 β-endorphin과 ACTH의 분해산물인 α-melanocyte stimulating hormone(α-MSH)가 있는데, 이들의 immuno-modulatory 및 anti-inflammatory작용은 최근에 이르러 잘 밝혀지고 있다(49, 50). 또한 ACTH, β-endorphin, α-MSH 등이 뇌하수체에서 뿐 아니라 면역세포에서도 분비되어 주변세포 및 조직에 paracrine하게 작용한

다는 관찰들은 lymphocyte가 HPA-axis의 일부를 구성한다는 제안에 대한 뚜렷한 증거를 제시한다(Table 1-A, 1-B).

(2) Autoimmune disease에서 neuro-endocrine function의 역할

Neuro-endocrine system과 immune system의 연계성을 뒷받침해주는 또하나의 중요한 증거는, 다양한 autoimmune disease의 병리기전 및 병태양상에 신경·내분비계 기능의 이상이 관여되어 있다는 것이다. 앞에서 살펴본바와 같이 HPA-axis를 중심으로 하여 일어나는 stress response의 negative regulator인 glucocorticoid의 분비와 작용이 제대로 발휘되지 않음으로써, stressor에 의해 유도된 염증 및 면역반응이 과다하게 진행될 경우, inflammation과 cytotoxic response에 의한 과민반응(hypersensitivity)과 자가면역반응(autoimmune response)이 일어나 자가조직의 손상이 야기될 수 있다(51).

특히 experimental autoimmune disease가 유발되는 animal model에서 이같은 양상에 대한 실험적인 증거들이 많이 확보되고있다. 여러 가지 감염과 면역적자극에 민감하게 반응하여 과다한 염증반응과 자가면역질환을 쉽게 발생시키는 Lewis rat의 경우, thymus가 유난히 대형화되어있는 반면, stress response의 주축인 HPA-axis를 구성하는 뇌하수체와 부신의 크기는 다른 rat strain에 비하여 매우 작다. 이들은 HPA-axis response를 보이지 않으며, 특히 corticosteroid의 분비가 매우 낮아, stressor의 자극에 의해 증가한 염증반응 및 면역반응을 적절히 조절할 수 없음으로 인해서 experimental autoimmune encephalomyelitis(EAE) 같은 자가면역질환이 야기되는 것으로 보고있다(52, 53). 이외에도 non-obese diabetic(NOD) mice에서 자연적으로 유발되는 autoimmune diabetes(54), obese strain(OS) chicken에서 관찰되는 autoimmune thyroiditis(55), 그리고 *lpr/lpr* mice에서 나타나는 systemic lupus erythematosus(SLE)(56)같은 자가면역질환들은 ACTH-stimulated corticosteroid의 분비와 작용의 저하와 관련이 있는 것으로 생각되고 있다.

인간의 경우에도 다수의 자가면역질환들이 신

경·내분비계의 기능이상과 관련되어 있다. Rheumatoid arthritis환자의 경우, corticosteroids의 분비 저하(57)와 adrenal androgen인 DHEA의 결핍(58)이 이 질환의 진행(progression) 및 심도(severity)와 좋은 상관관계를 보이고 있어, 이들 환자에서 나타나는 chronic inflammation과 (joint) tissue destruction이 낮은 corticosteroids에 기인한 부적절한 소염기능과 함께, 근본적으로 신경·내분비계의 중요한 기관인 부신의 기능장애와 관련이 있음을 시사한다. 한편 SLE 환자의 90% 이상이 여성이며, 특히 SLE는 임신중에 더욱 악화된다는 사실들은 SLE의 발생과 진전에 sex hormone, 특히 여성 hormone인 estrogen이 작용의 관여함을 강하게 제시하고 있다(59, 60). 아마도 estrogen은 prolactin의 분비를 촉진함으로써 B/T세포의 증식을 통한 면역기능, 특히 humoral immune response를 강화시키는 역할을 하는 것으로 생각되고 있다(61).

일반적으로 면역반응의 조절에 sex-hormone이 관여함은 SLE를 비롯한 다수의 자가면역질환이 여성에게 압도적으로 많이 발생한다는 사실과, 남성에 비하여 여성이 보다 건강하며, 장수하고, 환경변화 및 stressor 자극에 대해 보다 잘 적응하며 견디는 점들에서도 짐작할 수 있다. 사실상 여성은 아기를 수태하여 발육시키는 임신, 분만 및 육아의 기능을 성공적으로 수행하기 위하여도 남성보다 강한 면역성을 가질 필요가 있으며, 이러한 여성 특유의 기능은 여성 hormone인 estrogen의 작용을 통하여 발휘된다고 볼 수 있다(61). 이같은 측면에서 autoimmune disease의 발생에서 estrogen의 작용은 설득력을 얻고 있다. 그러나 임신과 내분비 혼란, 그리고 면역기능의 관계는 그리 간단하지만은 않아 보인다. 임신중에는 estrogen, progesterone, 및 corticosteroid level이 모두 현격하게 증가하는데 이러한 변화는 결코 전반적인 면역성의 증가를 초래하지는 못할 것이다. 성공적인 임신을 위해서는 면역기능을 두가지 측면에서 조절할 수 있어야 한다. 우선 첫째는 외부의 자극 및 감염으로부터 모체와 태아를 건강히 지키는 것이고, 둘째는 엄연히 MHC antigen의 구조가 다른 태아에 대한 모체의 면역세포가 갖는 거부반응을 억제해야 하는 것이다. 얼핏보면서 서로 상반되는 기능인 듯한 이 두가지 작용을 조

화롭고 성공적으로 발휘하기 위하여, 그러나 모체의 면역반응은 적절히 조정되고 있다. 즉 첫째의 기능(감염예방 및 태반을 통한 태아에게로의 항체전달)을 위하여 항체의 생성 및 작용이 증가되는 humoral immune response가 촉진되는 반면, 둘째 기능(거부반응 억제)을 위하여 cytotoxic T cell의 작용이 관여하는 immune response는 저해된다(62). 이때 증가된 estrogen은 humoral immunity의 증대에 그리고 progesterone과 corticosteroid는 cellular immunity의 억제에 그 주역량을 발휘하는 것으로 생각되고 있다(61). 따라서 임신중에는 humoral immune response를 매개하는 cytokine들인 IL-4, 5, 6, 10 (Th2 type cytokine)이 증가하는 반면, cellular immunity 및 inflammation을 매개하는 cytokine들인 IFN- γ , IL-2(Th1 type cytokine)등이 감소하여 전반적으로 Th2 반응으로의 shift가 일어나게 된다(63-65). 이러한 cytokine 및 다양한 hormone의 분비가 자궁 내에서 함께 일어나, 영향을 주고 받을 수 있음은 면역계와 신경·내분비계의 연계성을 제시하는 또 하나의 증거가 된다.

(3) Neuro-endocrine and immune system : a common evolutionary origin?

면역계와 신경·내분비계의 기능적인 연관관계를 제시해주는 많은 연구결과들은, 결국 이들 체계가 개체의 항상성의 유지라는 공통된 목적을 위하여 통합된 조절기작을 발휘한다는 데에 그 초점을 맞추고 있다(66). 즉 공통된 수용성 인자들의 분비와 작용이 이들 각각의 체계에서 일어나고 있음은, 이들 체계의 기본 구성요소인 면역세포와 신경·내분비세포가 매우 유사하게 닮아 있음을 나타낸다. 실제로 앞에서 살펴본 기능적인 측면은 물론, 구조적인 측면에서도 면역세포와 신경·내분비세포의 유사성은 관찰되고 있다(우선 neuron과 macrophage의 구조를 비교해 보자).

과연 neuro-endocrine system과 immune system은 어떤 과정을 통해 진화해왔을까? 이에 대해 두가지 가능성이 제기되어 왔다. 첫째는 neuro-endocrine system과 immune system이 각각 개체의 통합적인 조절 system으로서 co-evolutionary process를 거쳐 점진적으로 발달되어 오늘에 이룸으로써, 개체의

항상성 유지라는 공통목적의 구현을 위하여 유사한 구성체계와 작용기작을 갖게 되었을 가능성과, 들쭉는 근본적으로 이들 system은 common origin에서 진화하여 각각의 특수한 기능이 강조되고 세분화된 후, 분지 되었을 가능성이다(67). 이 중 후자가 보다 강한 지지를 받고 있으며, 그 이유는 다음에 근거하는 것으로 보인다. 단세포 하등생물인 protozoa의 mononuclear phagocyte는 실제로 고등동물의 macrophage와 매우 유사한 구조적, 기능적 특성을 나타내고 있다. 즉, 이물질(foreign antigen)을 섭취, 소화, 제거하는 phagocytic activity 외에도, 여러 species의 macrophage는 그 세포가 생산·분비하는 물질에 있어서 많은 공통점을 갖고 있다. 그 중 pro-opiomelanocortin(POMC)-derived peptides(PDPs: ACTH, β -endorphin, α -MSH)와 다양한 cytokines 및 nitric oxide(NO)의 생성과 분비가 immunohistochemistry technique에 의하여 여러 species에서 확인되었을 뿐 아니라, 이들 peptide의 transcript가 *in situ* hybridization에 의하여 여러 species의 macrophage에서 검출되었다는 것은, 진화의 과정에서 이 분자들이 macrophage내에서 잘 보존 되어 왔음을 의미한다(68). 실제로 macrophage는 stress, inflammation 및 immune response에 모두 관여하고 있으며, ACTH, CRH, α -MSH, β -adrenalin, NO, cortisol, IL-1, IL-2, IL-6, TNF와 여러 biogenic amine들을 생산·분비하는 기능이 있다(69-71). 이러한 복합기능(multi-functionality)은 여러 조직 기관, 기관계로 복잡하게 분화된 고등동물의 경우는 뚜렷하지 않아 보이나, 진화의 흐름을 거슬러 올라가 무척추동물을 포함한 간단한 하등생물의 수준에서 살펴볼 때 보다 확실해진다.

요약하면, 단세포생물에서 부터 고등동물에 이르기까지 모든 생물체가 갖는 개체의 항상성 유지와 방어의 수단으로서의 내재적 면역기능(innate immunity)은, 모든 생물에 존재하는 phagocytic cell에 의하여 수행되고 있다. 한편, 이 phagocytic immunocyte(macrophage-like cell)은 동물계에서 가장 먼저 등장한 세포이면서 다양한 형태의 홀몬, 신경전달물질, cytokines들을 분비하고 반응하는 신경·내분비·면역세포로서 현재의 neuroendocrine-immune supersystem의 evolutionary

origin이라고 간주되고 있다.

3. 결 론

앞에서 신경·내분비·면역계간의 연계성과 상호작용에 대한 많은 증거들을 제시한 바와 같이 이들 3 system은, 각 system이 분비하는 soluble factor들을 통하여 연결되어 긴밀히 교신함으로써, 외부환경의 변화에 대한 개체의 적응과 생존기작으로서의 통합된 network을 구성하고 있다(Fig. 1). 이렇게 세 체계가 모두 공통적인 soluble mediator들의 분비와 작용에 의하여 연계되어 있는 이상, 이제 홀몬, 신경전달물질, cytokine들이 각 system의 고유한 산물이며 그 system의 고유정보를 전달한다는 관점에 근거한 이들 인자간의 기능적 구분(functional classification)은 더 이상 큰 의미가 없다. 정확히 보자면, 이들은 이제 immunoneuro-endocrine supersystem에서 공통적으로 작용하는 신호전달물질로서, 정성적인(qualitative) 측면보다는 정량적인(quantitative) 측면에서 그들이 맡은 neuro, endocrine, 또는 immune function이 각각 논의 되어야 할 것이다. 인간에게는 오감(시각, 청각, 후각, 미각, 촉각)의 능력이 있고, 신경·내분비계가 이러한 오감을 수용하여 이에 대한 개체의 반응을 유도하는 기능을 발휘하고 있다. 이제 독특한 감각수용기관으로서 신경·내분비계와 나란한 위치에 서게 된 면역계(72)로 인하여, 개체가 신경·내분비계만으로는 감지하지 못하는 또 다른 감각을 인지할 수 있는 것이라면, 그것이 바로 육감(the sixth sense)이라는 것 아닐까? 생체 전반의 통합된 감각으로서 그것은 육감(六感)이면서 동시에 육감(肉感 : total body sense)일 것이라 생각도 하게 된다.

참 고 문 헌

1. Reichlin S. 1993. *New Engl. J. Med.* 329 : 1246.
2. Goetzl EJ and Sreedharan SP. 1992. *FASEB J.* 6 : 2646.
3. Blalock JE. 1989. *Physiol. Rev.* 69 : 1.
4. Wilder RL. 1995. *Annu. Rev. Immunol.* 13 : 307.
5. Siegel HS, Gould NR, and Latimer JW. 1985.

- Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 178 : 523.
6. Smith EM, Morrill AC, Meyer WJ, III, and Blalock FE. 1986. Nature 321 : 881.
 7. Lolait SJ, Lim TW, Toh BH, and Funder JW. 1984. J. Clin. Invest. 73 : 277.
 8. Lolait SJ, Clements JA, Markwick AJ, Cheng C, McNally M, Smith AI, and Funder JW. 1986. J. Clin. Invest. 77 : 1776.
 9. Smith EM, Phan M, Kruger TE, Coppenhaver DH, and Blalock JE. 1983. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80 : 6010.
 10. Hiestand PC, Mekler P, Nordmann R, Grieder A, and Pemmonkgkol C. 1986. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83 : 2599.
 11. Harbour-McMenamin D, Smith EM, and Blalock JE. 1986. Proc. Natl. Acad. Sci. 83 : 6834.
 12. Geenen V, Legros JJ, Franchimont P, Baudrihay M, Defresne MP, and Bonever J. 1986. Science 232 : 508.
 13. Lygren I, Revhaug A, Burhol PG, Giercksky K E, and Jenssen TG. 1984. Scand. J. Clin. Immunol. 44 : 347.
 14. Ruff MR, and Pert CB. 1984. Science 225 : 1034.
 15. Wiedermann CJ, Goldman ME, Plutchok JJ, Sertl K, Kaliner MA, Johnston-Early A, Cohen MH, Ruff MR, and Pert CB. 1986. J. Immunol. 137 : 3928.
 16. Johnson HM, Smith EM, Torres BA, and Blalock JE. 1982. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79 : 4171.
 17. Schweigerer L, Schmidt W, Teschemacher H, and Gramsch C. 1985. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82 : 5751.
 18. Ausiello CM and Roda LG. 1984. Cell. Biol. Int. Rep. 8 : 97.
 19. Danek A, O'Dorisio MS, O'Dorisio TM, and George JM. 1983. J. Immunol. 131 : 1173.
 20. Kiess W and Butenandt O. 1985. J. Clin. Endocrinol. Metab. 60 : 740.
 21. Payan DG, Brewster KR, and Goetzl EJ 1984. J. Immunol. 133 : 3260.
 22. Moingeon Ph, Dessaux JJ, Fellous R, Alberici GF, Bidart JM, Motte PH, and Bohuon C. 1984. Life Sci. 35 : 2003.
 23. Lippman M and Barr R. 1977. J. Immunol. 118 : 1977.
 24. Bishopric NH, Cohen HJ, and Lefkowitz RJ. 1980. J. Allergy Clin. Immunol. 65 : 29.
 25. Krug U, Krug F, and Cuatrecasas P. 1972. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 69 : 2604.
 26. O'Dorisio M, Hermina NS, O'Dorisio TM, and Balcerzak SP. 1981. J. Immunol. 127 : 2551.
 27. Snow EC. 1985. J. Immunol. 135(Suppl.) : 776s.
 28. Kruger TE and Blalock JE. 1986. J. Immunol. 137 : 197.
 29. Hartung HP and Toyka KV. 1983. Eur. J. Pharmacol. 89 : 301.
 30. Ruff MR, Pert CB, Weber RJ, Wahl LM, Wahl SM, and Paul SM. 1985. Science 229 : 1281.
 31. Johnson HM and Torres BA. 1985. J. Immunol. 135(Suppl.) : 773s.
 32. Ruff MR, Schiffmann E, Terranova V, and Pert CB. 1985. Clin. Immunol. Immunopathol. 37 : 387.
 33. Ransohoff RM and Benveniste EN. 1996. "Cytokine and the CNS" CRC press. Boca Raton. pp. 115~168.
 34. Brown SL and Blalock JE. Neuro-endocrine immune network in "Immunophy siology " (1990) Oxford University press, pp. 306-319.
 35. Chrousos GP and Gold PW. 1992. J. Am. Med. Assoc. 267 : 1224.
 36. Stein M and Miller AH. 1993. Adv. Exp. Med. Biol. 335 : 1.
 37. Menzaghi F, Heinrichs SC, Pich EM, Weiss F, and Koob GF. 1993. Ann. N. Y. Acad. Sci. 697 : 142.
 38. Marchetti B, Morale MC, Batticane N, Gallo F, Farinella Z, and Cioni M. 1991. Ann. N. Y. Acad. Sci. 697 : 142.
 39. Gallucci WT, Bum A, Laue L, Rabin DS, Chrousos GP, Gold PW, and Kling MA. 1993. 12 : 420.
 40. Chrousos GP. 1992 Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. 21 : 833.
 41. Grossman A and Costa A. 1993. Funct. Neurol. 8 : 325.
 42. Lyson K and McCann SM. 1993. Neuroendocri-

- nology 58 : 191.
43. Payne LC, Weigent DA, and Blalock JE. 1994. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 28 : 480.
 44. De Souza EB. 1993. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 697 : 9.
 45. Koenig JJ, Snow W, Clark BD, Toni R, Cannon JG, Shaw AR, Dinarello CA, Reichlin S, Lee SL, and Lechan RM. 1990. *Endocrinology* 126 : 3053.
 46. Breder CD, Dinarello CA, and Saper C. 1988. *Science* 240 : 321.
 47. Sapolsky R, Rivier C, Yamamoto G, Poltsky P, and Vale W. 1987. *Science* 238 : 522.
 48. Munck A, Guyre PM, and Holbrook N. 1984. *Endocr. Rev.* 5 : 25.
 49. Amir S, Brown ZW, and Zalman A (1980). *Neurosci Biobehav. Rev.* 4 : 77.
 50. Lipton, JM and Catania, A 1997. *Immunol. Today* 18 : 140
 51. Sternberg EM, Chrousos GP, Wilder RL, and Gold PW. 1992. *Ann. Intern. Med.* 117 : 854.
 52. Wilder RL. 1993. *Agents Actions* 41 : 3.
 53. Dhabhar FS, McEwen BS, and Spencer RL. 1993. *Brain Res.* 616 : 89.
 54. Leijon K, Hammarstrom B, and Holmberg D. 1994. *Int. Immunol.* 6 : 339.
 55. Wick G, Hu Y, Gruber J, Kuehr T, Wozak E, and Hala K. 1993. *Int. Rev. Immunol.* 9 : 77.
 56. Seggey JS, Sunderrajan EV, Palomo T, McKenzie WN, Braun SR, O'Sullivan FX, and Walker SE. 1991. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 60 : 289.
 57. Neeck G, Federlin K, Graif V, Rusch D, and Schmidt KL. 1990. *J. Rheumatol.* 17 : 24.
 58. Hall GM, Perry LA, and Spector TD. 1993. *Ann. Rheum. Dis.* 52 : 211.
 59. Lahita RG. 1992. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 63 : 17.
 60. Petri M. 1994. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 20 : 87.
 61. Morell V. 1995. *Science* 269 : 773.
 62. Dudley DJ, Chen CL, Mitchell MD, Daynes R A, and Araneo BA. 1993. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 168 : 1155.
 63. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L. 1993. *Immunol. Today* 14 : 353.
 64. Lin H, Mosmann TR, Guilbert L, Tuntipopipat S, and Wegmann TG. 1993. *J. Immunol.* 151 : 4562.
 65. Delassus S, Coutinho GC, Saucier C, Darche S, and Kourilsky P. 1994. *J. Immunol.* 152 : 2411.
 66. Blalock JE and Smith EM. 1980. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77 : 5972.
 67. Ottaviani E and Franceschi C. 1997. *Immunol. Today* 18 : 169.
 68. Beck G and Habicht GS. 1991. *Immunol. Today* 12 : 180.
 69. Ottaviani E, Caselgrande E, Franchini A, and Franceschi C. 1993. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 193 : 436.
 70. Ottaviani E, Caselgrande E, Petraglia F, and Franceschi C. 1992. *Gen. Comp. Endocrinol.* 87 : 354.
 71. Ottaviani E and Franceschi C. 1996. *Prog. Neurobiol.* 48 : 421.
 72. Blalock JE. 1984. *J. Immunol.* 132 : 1067.