

원 개

## 외측 시상하부 파괴가 전침 유도 자연살해세포 활성의 변조에 미치는 영향

오상덕 · 최기순 · 한재복 · 배현수\* · 조영욱\*\* · 윤연숙\*\*\* · 이원규\*\*\*\* · 안현종\*\*\*\*\* · 민병일

경희대학교 대학원 동서의학과 · \*경희대학교 한의과대학 생리학교실  
\*\*경희대학교 의과대학 생리학교실 · \*\*\*원자력병원 면역학연구실  
\*\*\*\*가천의과대학 해부학교실 · \*\*\*\*\*경희대학교 의과대학 미생물학교실

### Abstract

#### Involvement of LHA on the modulation of NK cell activity induced by electroacupuncture

Sang-Deog, Oh · Gi-Soon, Choi · Jae-Bok, Han · Hyun-Su, Bae\* · Young-Wuk, Cho\*\*  
Yeon-Sook, Yun\*\*\* · Won-Kyu, Lee\*\*\*\* · Hyun-Jong, Ahn\*\*\*\*\* · Byung-Il, Min

Department of East-West Medicine, Graduate School, Kyung-Hee University, Seoul, Korea

\*Department of Physiology, College of Oriental Medicine, Kyung-Hee University, Seoul, Korea

\*\*Department of Physiology, College of Medicine, Kyung-Hee University, Seoul, Korea

\*\*\*Laboratory of Immunology, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea

\*\*\*\*Department of Anatomy, Gachon Medical College, Incheon, Korea

\*\*\*\*\*Department of Microbiology, College of Medicine, Kyung-Hee University, Seoul, Korea

Some studies report that electroacupuncture(EA) boost natural killer cell(NK cell) activity. And also it is well known that hypothalamus is deeply related to effects of EA on analgesia. Some reports said that especially lateral hypothalamic area(LHA) is related to splenic NK cell activity. In order to investigate the relation between hypothalamus and effects of EA at ST36 point on NK cell activity of Sprague-Dawley rats. Lesions were made bilaterally at lateral hypothalamic area(LHA). And NK cytotoxicities of normal and lesioned rats were measured with 51Cr release immunoassay after EA stimulation for 2 and 14 days. NK cell activity of EA group was significantly higher than sham group at 2nd, 14th day in normal rats. And LHA lesions abolished effects of EA on NK cell activity at 2nd

※ 본 연구는 한국과학재단 목적기초(No.2000-2-21300-009-3) 지원으로 수행되었음.

· 접수 : 2002년 3월 9일 · 수정 : 3월 12일 · 채택 : 2002년 3월 15일

· 교신저자 : 민병일, 경희대학교 대학원 동서의학과(Tel. 02-961-0286)

E-mail : mbi@khu.ac.kr

day. But LHA lesions did not affect the effects of EA at 14th days. We also had an evidence that the decrease of NK cell activity was almost recovered at 14th day. These results strongly suggest that LHA is deeply related to increase of NK cell activity induced by EA.

**Key words** : electroacupuncture, lateral hypothalamic area, NK cell activity

## I. 서론

1997년 NIH consensus에서 침을 주제로 해서 다음과 같은 글을 발표했다. "침은 한의학의 중요한 치료수단이며, 2,500년 전부터 동아시아에서는 널리 사용되어져 왔다. 최근에는 동양뿐만 아니라 서양에서도 인기를 얻게 되었으며 침의 효과에 대해서는 많은 과학자들에 의해 연구되어지고 있다. 침은 성인에서 수술 후 또는 화학요법후의 오심과 구토 그리고 치과수술 후에 나타나는 통증에 대한 효과는 상당하며 납득할 만한 통증 조절 프로그램이며 대체의학의 큰 줄기이다. 침의 유용한 효과는 중풍후유증이나 두통, 생리통, 테니스 엘보, 근막통증, 근섬유통, 관절염, 요통, 수근관 터널 증후군 그리고 천식에 적용되고 있다"<sup>1)</sup>. 물론 이뿐만 아니라 최근에는 Yu Y 등이 침은 면역조절에 효과적이라고 보고하였는데 electroacupuncture(EA)가 rat에서 비장의 interferon-gamma(IFN- $\gamma$ ), interleukin-2(IL-2) 그리고 NK cell activity를 증가시킨다고 했다<sup>2)</sup>. 이들의 다른 연구에서는 EA가  $\beta$ -endorphin의 분비를 증가시켜 NK cell activity를 상위 조절 한다고 했다<sup>3)</sup>. 또한 침자극 후에  $\beta$ -endorphin이 T lymphocyte subgroup의 ratio를 변화시켜 면역기능을 조절한다고 보고되기도 했다<sup>7)</sup>.

한편 EA는 악성종양 환자의 면역기능을 증가시키며<sup>4)</sup> 수술과 스트레스로 인한 면역저하에 치료 효

과가 있다고 보고기도 했다<sup>5,6)</sup>. 면역반응과 정신생리학적 스트레스와의 관계에는 뇌의 reward area와 관계가 있을 것으로 생각되어져 오고 있다<sup>1)</sup>. 그런데 뇌의 여러 부분 중에서도 lateral hypothalamic area(LHA)는 여러 가지 기능 중에서도 보상행동, 성적인 성향, 섭식과 같은 다양한 역할을 조절하는 부분이다<sup>2,10,11)</sup>. 따라서 LHA는 비장의 세포면역을 조절할 수 있으며 대부분 이 부위의 lesion은 면역지표 즉 신생물에 대한 저항세포중에서 가장 중요한 역할을 담당하는 natural killer(NK) cell activity의 저해를 초래한다. 이를 확인하기 위해 여러 실험들이 행해졌는데, LHA에 전기적인 자극을 주었을 때 NK cell의 activity가 증가되는데, 반대로 이 영역을 파괴하면 24시간에서 48시간 내에는 떨어진다는 보고가 있으며, 이중 Wrona D 등은 NK cell activity의 time dependent effect를 관찰하였다<sup>12,13,14)</sup>.

이와 같이 침은 면역반응에 영향이 있다고 보고되어져 왔으나 그 기전이나 중추에서의 조절센터에 대해서는 그 연구성과가 미진한 것이 사실이다. 이에 저자는 먼저 전침이 쥐의 비장에서 NK cell activity에 미치는 영향에 대해 2일과 14일간의 전침 자극 후에 NK cell activity를 살펴 보았다. 그 후, 뇌의 여러 부분 중에서 면역과 가장 관련이 깊은 것으로 여겨지는 LHA에 lesion을 만들어 lesion이 전침으로 유도된 2일과 14일째의 NK cell activity에 어떻게 영향을 미치는가를 살펴 보았다. 그 결과 EA가 NK cell activity를 증가시키며, 이

러한 조절에는 LHA가 관련되어 있다는 결과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 동물

Sprague-Dawley계 웅성쥐를 Charles River Korea에서 6~8주령으로 무게는 220~250g를 구입했으며 온도와 습도 그리고 충분한 물과 먹이를 주면서 실험에 사용했다 (12h dark/12h light cycle, 25±2℃, 55±10% 습도).

### 2. 재료

#### (1) concentric bipolar electrode제작

세관파이프(0.3mm)를 4cm로 자른 후, 에나멜 코팅을 한 구리선을 끝이 0.3mm정도로 나오게 놓는다. 세관파이프 위 3/5지점에 구리선을 감은 후, 에나멜로 코팅을 한다. 에나멜이 건조한 후, 세관파이프 끝에서 0.2mm 지점에 0.2mm넓이로 에나멜 코팅을 벗겨내고, 세관파이프 밖에 나온 구리선 끝의 에나멜을 벗겨내어 완성한다.

### 3. 수술

#### (1) 마취 및 동물의 고정

쥐는 sodium pentobarbital(40mg /kg) 복강내 투여로 마취시켰다. 이후 소형 동물을 위한 수술도구인 stereotaxic apparatus에 고정시켰다 (Type SR-6, Narishige). 양측 LHA의 lesion은 electrical stimulator로 만들었다.

#### (2) LHA 파괴

전극은 bregma를 기준으로 외측으로 각각 2mm, 미측으로 역시 2mm 그리고 복측으로 8.4mm에 위치시켰다. 전극을 통해 2mA로 15초 동안 자극하여

전기적으로 lesion을 만들었다. sham 수술은 같은 방법을 사용하나 다만 통전 시키지는 않는 것으로 하였다.

### 3. 취혈

인체의 족양명위경 족삼리(ST36)<sup>15)</sup>에 상응하는 부위를 골도분촌법에 준하여 취혈하였다.

### 4. 전침 자극

두 개의 멸균 스텐인레스 침(Length : 30 mm, diameter : 0.25 mm, Dong Bang acupuncture Co, Seoul, Korea)을 한쪽 족삼리에 자침 하였다. 전기 자극은 전침 자극기에 의해 시행하였으며(Voltage : 1-5 V, frequency 1.5 Hz, duration 0.25ms) 전침의 세기는 전압으로서 조절했는데 근육의 수축이 일어나는 최소한의 세기로 잡았다. 날마다 매회 30분 동안 아크릴 홀더에 넣고 시행하는데 sham 자극은 같은 시간동안 홀더에 넣어두기만 하는 것으로 하였다. 이 과정은 모두 오후 5시부터 7시 사이에 시행하였다.

### 5. NK cell activity 측정 방법

비장의 NK cell activity는 표준 4h-<sup>51</sup>Cr release 분석법으로 측정하였다. 간략하게 요약하면 비장을 멸균 방법으로 적출하여 10ml의 배지에 single cell 현탁액을 만든다. 적혈구는 버린후에 effector cell의 현탁액을 phosphate-buffered saline(PBS)로 2번 더 씻는다. 적절한 농도로 배지에다 다시 부유시킨다. 방사선 표지를 단 YAC-1 세포인 쥐의 림프종양세포는 target cell로 사용되어진다. 적당한 농도로 섞은 100μl의 effector cell과 <sup>51</sup>Cr을 표지한 50μl(2×10<sup>5</sup> cells/ml)의 target cell을 96-well의 U-형 바닥의 microtiter 플레이트에서 배양시킨다. 이때 effector와 target cell을 10:1, 30:1 그리고 100:1로 다양한 비율로 사용한

다. 플레이트는 4시간 동안 37°C로 5% CO<sub>2</sub>에 배양한 후 각각의 well에서 수집한 100μl의 상청액을 나눠서 5분간 원심분리를 한다(400×g for 5min). <sup>51</sup>Cr 방출은 감마 카운터 계측기를 사용하여 측정한다. 또한 이 상청액을 나눠서 배지나 1N HCl에서 배양하여 자발방출과 최고 방출량을 결정한다. 자발방출은 보통 최고 방출의 8에서 18%에 해당한다. Percent specific lysis는 다음공식에 의해 얻어진다.

$$\text{Percent specific lysis} = \left[ \frac{(\text{experimental } ^{51}\text{Cr release} - \text{spontaneous } ^{51}\text{Cr release})}{(\text{maximum } ^{51}\text{Cr release} - \text{spontaneous } ^{51}\text{Cr release})} \right] \times 100.$$

NK cell activity는 또한 Lytic Unit(LU)으로 표시된다. 1 LU10는 10%의 specific lysis에 필요한 effector 세포의 숫자인데 결과적으로 total LU 10은 effector세포 10<sup>6</sup>개가 1LU10의 몇배에 해당하는지를 나타낸다.

### 6. 조직 검증

실험을 마친 2일과 14일 후에 LHA를 파괴한 동물과 유사 대조 수술을 한 동물을 에테르로 희생시킨다. 10% formalin 용액과 0.9% 중류수를 심장으로 관류시킨 후 뇌조직을 두개골에서 떼어낸 다음 고정후에 Cresyl violet과 acetic acid-alcohol을 cresyl violet, D.W, glacial acetic acid, 95% alcohol를 이용하여 제조하고, 표본을 탈파라핀, 합수, 수세 과정을 거쳐 cresyl violet 으로 57~60°C에서 10분간 염색한다. 70% alcohol, acetic acid-alcohol로 분별하는 과정을 거친 후, 저농도에서 고농도 alcohol, acetone으로 탈수, xylene을 이용하여 투명과정을 거쳐, permount를 이용하여 봉입 과정을 거친 후 조직을 고정한다. 고정 후 lesion을 확인하기 위해 30μm로 자른다음 현미경

을 이용하여 확인한다

### 7. 실험디자인

먼저 전침이 자연살해세포 활성능에 미치는 영향에 살펴보기 위하여 (a)정상대조군, (b) sham자극군, (c)전침자극군으로 나누어 2일간의 sham자극 혹은 전침자극 후에 각각 NK cell activity를 측정하였다. LHA lesion이 전침으로 유도된 NK cell activity 변조에 미치는 영향을 살펴보기 위하여 (a)sham수술+sham자극군 (b)sham수술+전침자극군, (c)lesion+sham자극군 (d)lesion+전침자극군으로 나누어 2일간의 sham자극 혹은 전침자극 후 NK cell activity를 측정하였다. 다음 (a)sham수술+sham자극군, (b)lesion군+sham자극군, (c)lesion+전침자극군으로 나누어 14일간의 sham자극 혹은 전침자극 후 NK cell activity의 변조에 LHA lesion이 미치는 영향을 살펴보았다.

### 8. 통계 처리

모든 데이터는 평균값 ± SEM으로 나타냈다. 통계분석은 SPSS version 10.0(SPSS Inc, Chicago, USA)으로 했다. 각 그룹간 면역반응을 관찰하기 위해 Mann Whitney U-test를 사용했다.

## III. 결과

### 1. 전침 자극 후 NK cell activity의 변화

2일간 총 3회 전침자극후 NK cell activity는 정상대조군이 5.59±0.59 이었고, sham자극군은 9.21±0.57, 이었으며 전침자극군은 13.21±0.52 이었다. sham자극군은 정상대조군과 비교해 통계적으로 유의성이 있었으며 전침자극군은 나머지 두 군과 비교해 모두 통계적인 유의성을 보였다(Fig. 1).

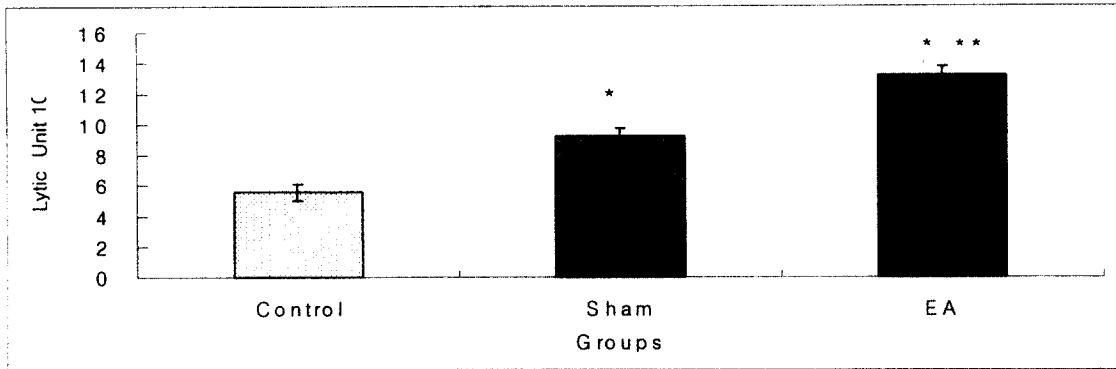


Fig. 1. NK cell activity after EA in normal rats. All parameters are expressed as Lytic Unit, which are re-presented by the LU10. Symbols represent the following: □ normal control group, ▨ sham group, ▩ EA-group. A star above the parameter means the significance of difference between normal control group and sham group ( $p < 0.05$ ). Two stars mean the significance of differences between EA group and other groups ( $p < 0.05$ ).

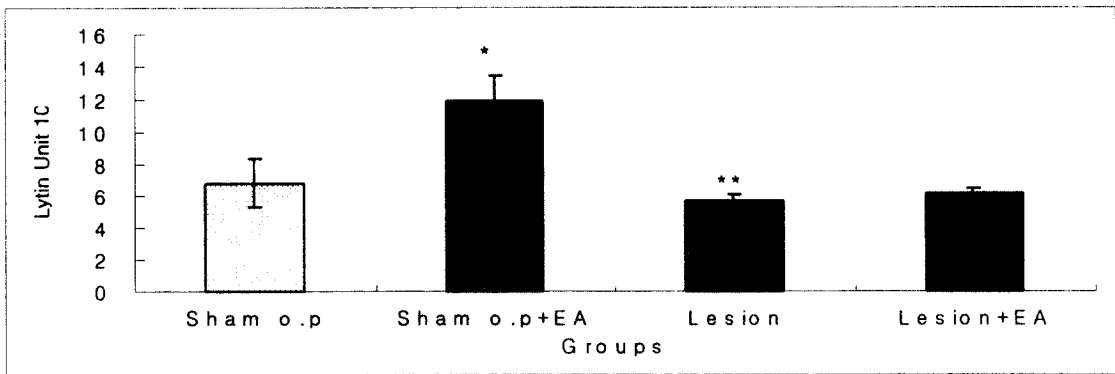


Fig. 2. NK cell activity after EA for 2 days in operated rats. All parameters are expressed as Lytic Unit, which are represented by the LU10. Symbols represent the following: □ sham-op group, ▨ sham-op+EA group, ▩ lesion group, and ▩ lesion+EA group. A star above the parameter means the significance of difference between sham-op group and sham-op+EA group ( $p < 0.05$ ). Two stars mean the significance of difference between sham-op group and lesion group ( $p < 0.05$ ).

## 2. LHA 파괴 후 2일간의 전침 자극에 의한 NK cell activity의 변화

LHA 파괴 2일 후 NK cell activity는 sham수술+sham자극군은  $6.83 \pm 1.52$  이었고, sham수술+전침자극군은  $11.93 \pm 1.52$ 이었으며 lesion+sham자극군은  $5.86 \pm 0.34$  그리고 lesion+전침자극군은  $6.213 \pm 0.25$  이었다. sham수술+전침자극군은 sham수술+sham자극군과 비교해 통계적으로 유의성 있는 증가를 보였으며, lesion+sham자극군은 sham수술

+sham자극군에 비해 유의성있게 저하되었다. 그러나 lesion+전침자극군은 lesion+sham자극군에 비해 약간의 증가를 보였으나 통계적 유의성은 없었다(Fig. 2).

## 3. LHA 파괴 후 14일간의 전침 자극에 의한 NK cell activity의 변화

LHA 파괴 14일 후 NK cell activity는 sham수술+sham자극군은  $9.87 \pm 0.45$  이었고, lesion+sh-

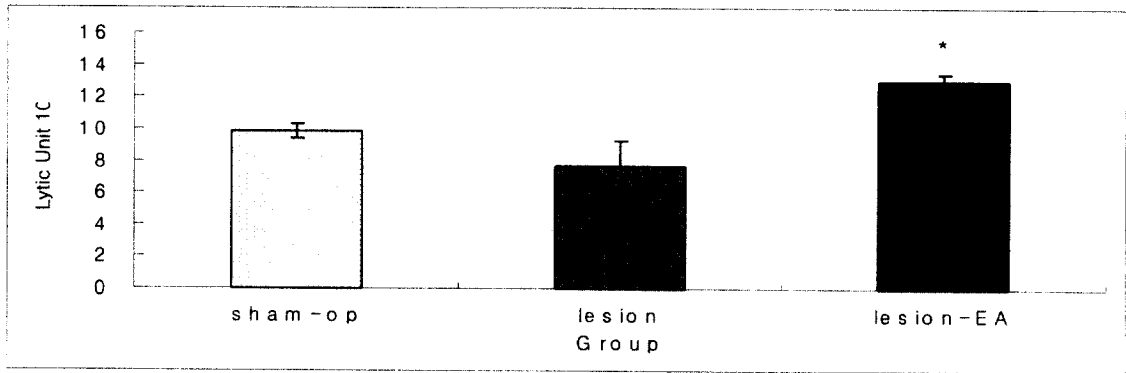


Fig. 3. NK cell activity after EA for 14 days in operated rats. All parameters are expressed as Lytic Unit, which are represented by the LU 10. Symbols represent the following: □ sham-op group, ▨ lesion group and ▩ lesion+EA group. A star above the parameter means the significance of differences between lesion+EA group and the other groups( $p < 0.05$ ).

am자극군은  $7.63 \pm 1.64$  이었으며 마지막으로 lesion+전침자극군은  $13.01 \pm 0.42$  이었다. sham수술+sham자극군은 lesion+sham자극군과 비교해 통계적으로 유의성이 없었으나 lesion+전침자극군은 sham수술+sham자극군과 lesion+sham자극군에 비해 통계적으로 유의성 있는 상승을 보였다(Fig. 3).

#### 4. 조직 결과

2일과 14일째 LHA를 파괴한 동물과 sham 수술을 한 동물을 희생시켜 lesion을 확인하여(Fig.4) LHA에 lesion이 확인된 동물의 데이터만 결과분석에 사용하였다(Fig. 4).

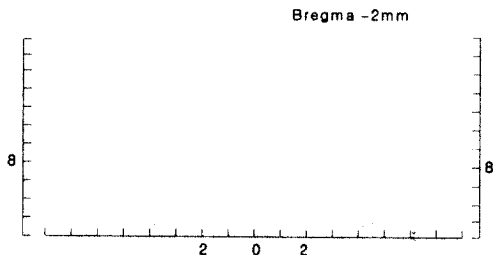


Fig. 4. Histological verification of LHA lesion. Loci is 2mm posterior to bregma, 2mm lateral to midline and 8.4mm below the skull surface

## IV. 고찰

위의 실험 결과에서 2일간의 전침자극은 sham자극에 비하여 NK cell activity를 증가시킨 것을 알 수 있었다. 이러한 결과는 Yu등<sup>3)</sup>의 보고와 일치하는 것이다. 이러한 침의 면역에 대한 작용의 주요기전을 내인성 opioid peptide가 매개한다는 것은 이미 널리 알려진 사실이다<sup>16)</sup>. NK cell 표면에 opioid peptide에 대한 receptor가 있는데<sup>17)</sup> 전침자극후에  $\beta$ -endorphin이 opioid receptor를 통해 IFN- $\gamma$ 와 IL-2등을 증가시킴으로 인서 NK cell activity가 증강된다<sup>2,3)</sup>. 하지만 Yu 등도 Naloxone 투여로 EA의 효과를 완전히 block시키지 못한 것을 보면 opioid receptor외에 다른 pathway도 관여할 것으로 보인다<sup>3)</sup>고 했다. 또한, 본 실험에서 holder stress만을 준 sham자극군이 아무런 처치도 하지 않은 정상대조군에 비해 유의성 있는 증강을 보였는데 이는 면역반응, 특히 NK cell activity는 가벼운 육체적 스트레스후에는 증강되지만, 지속적인 강한 스트레스 이후에는 억제된다<sup>18)</sup>는 보고와 일치하였다.

2일간의 전침자극을 하였을 때 NK cell activity가 sham수술을 하고 전침자극을 한군은 상승한데 반하여 LHA만 파괴한 군은 sham수술만 한 군보다 유의하게 감소한 것은 LHA가 NK cell activity의 변조에 중요한 역할을 담당하는 곳임을 강력히 시사하는 것이다.

본 보고에서 자료는 제시하지 않았으나 14일간 전침자극한 후에도 NK cell activity는 홀더스트레스만을 준 sham자극군에 비하여 유의하게 증가하였다. 또한, 본 실험에서 LHA lesion을 만들었을 때, NK cell activity가 14일째에는 거의 정상 수준으로 회복되는 현상이 관찰되었다. LHA를 파괴한 후 면역반응에 대한 time course를 관찰한 Wrona D 등의 실험에서는 말초혈관에서 NK cell activity가 2일째에 떨어지고 다시 5일째는 회복되는 것을 보고하였으며<sup>14)</sup>, 다른 시상하부핵 중에서 anterior hypothalamus를 파괴한 실험에서는 NK cell activity가 4일과 7일에는 감소하지만 14일째에는 다시 원래대로 회복되었다고 보고<sup>20)</sup>하여 본 실험의 결과와 유사한 양상을 보이고 있다.

LHA 파괴후 발생하는 NK cell activity의 회복 기전으로 대개 두가지가 제시되고 있다. 첫째는 opioid 같은 호르몬관련 인자이며 다른 하나는 면역기관에 분포하는 자율신경을 통한 것이다. 즉 growth hormone(GH), prolactin,  $\beta$ -endorphin, met-enkephalin 과 vasopressin은 면역기능을 증강시키는 물질로서 알려져 왔는데, 이들 중에 GH이 LHA에 전기적인 자극을 주었을 때 증가되는 것으로 보고되었다<sup>22)</sup>. 다음으로 면역기관과 자율신경에 관한 연구에서, LHA는 자율신경계의 activity를 조절할 수 있다고 보고되었으며<sup>23)</sup> LHA의 파괴는 교감신경을 자극하여<sup>24)</sup> 24시간 후에 noradrenaline이 smooth muscle을 수축시킴으로 인해 spleen이 수축되고, 세포이동이 일어나며 apoptosis가 증가된다고 보고되었다<sup>25)</sup>. 또한 비장의 splenic nerve는

대부분 교감신경섬유로 구성되어있으며 자율신경계는 림프기관이나 림프구에 직접적으로 분포되어 있어서<sup>26)</sup> 면역을 조절하는데 중요한 역할을 하는 것으로 보인다. Irwin등은 plasma neuropeptide-Y (NPY)만이 NK cell activity와 관련된다고 하였는데, 자율신경에 의해 NPY의 방출이 조절이 되어 NK cell 에 영향을 미친다<sup>19)</sup>는 것이다. 따라서 앞에서 살펴본 바와 같이 LHA의 파괴 초기에는 자율신경이 흥분하고 apoptosis가 증진되며 여러 호르몬의 작동으로 인해 NK cell activity가 일시적으로 떨어진다고 볼 수 있지만, 본 실험으로 미루어 짐작컨데 14일째에는 점차적으로 자율신경의 흥분이 안정이 되고 호르몬 등이 회복되어 정상화 되어가는 단계를 밟을 것이라 사료된다.

Saper 등은 LHA에서 spinal cord의 lateral intermediate nucleus, 연수에 있는 vagus nerve의 dorsal nucleus와 solitary tract의 nucleus에 직접 연결되는 fiber가 있다고 하였으며<sup>23)</sup> Takeshige는 LHA에서 침의 진통기전과 관련되는 원심성 pathway가 관련이 되어 있으며 Medial preoptic area와 medial hypothalamic arcuate nucleus로 올라가는 분지가 있다고 했다<sup>27)</sup>. 물론 전침의 진통기전과 NK cell activity조절기전의 상관성이 연구되어진 바는 없지만 전침을 통해 이루어진 자극이 전달되는 경로임을 감안하면 LHA가 전침자극의 NK cell activity조절기전에서 중요한 센터라고 추정할 수 있으며, 이는 이번 실험으로 확인되었다. 하지만, 2일째에 LHA를 파괴한 후 전침자극을 주었을 때 sham자극만 준 군에 비하여 NK cell activity가 유의하지는 않지만 약간의 상승을 보인 점과 LHA 파괴 후 14일간 전침자극을 계속한 군에서 sham자극만 계속한 군보다 NK cell activity가 유의하게 증가한 것은 시상하부내에 LHA외에 보조적인 다른 센터가 있음을 암시하며, medial preoptic area와 anterior hypothalamus등

을 파괴한 실험에서도 NK cell activity가 저하된다고 했는데<sup>20,28)</sup>, 아마도 이러한 부위 역시 전침에 의한 면역조절에 어느 정도 관여될 것으로 사료되며 앞으로 이러한 부위에 대한 연구가 이루어져야 될 것이다.

## V. 결론

전침에 의한 면역반응과 그중추를 확인하기 위해서 먼저 정상쥐에서 전침자극을 실시하여 비장에서 NK cell activity의 변화를 관찰하고 이후 앞의 결과를 토대로 lateral hypothalamic area(LHA)를 파괴한 후 2일간 총3회 전침 자극을 하여 LHA가 전침에 의한 NK cell activity의 변조에 중요한 센터로서 관여하는지 살펴보았다. 마지막으로 이 부위의 기능이 회복되어가는 시점인 14일째에 전침의 효과를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

1. 정상쥐에 전침자극을 2, 14일간 주었을 때 sham자극군과 대조군에 비해 NK cell activity가 유의하게 증가되었다.
2. LHA 파괴는 2일간의 전침 자극에 의한 NK cell activity의 변조를 차단시키는 결과를 보였다.
3. LHA 파괴후 14일째에는 NK cell activity가 거의 정상으로 회복되는 결과를 보였으며, LHA 파괴 후 14일간 전침자극을 가한 군은 sham수술 후 sham자극한군이나 lesion을 만든 후 sham자극한 군보다 유의한 상승을 보였다.

이상의 결과로 LHA는 전침자극의 NK cell activity 변조에 중요한 역할을 하는 것으로 추정된다.

## VI. 참고문헌

1. NIH consensus statement, 1997.
2. Yu Y, Kasahara T, Sato T, Guo SY, Liu Ya, Asano K, Hisamitsu T. Enhancement of splenic interferon-gamma, interleukin-2, and NK cytotoxicity by S36 acupoint acupuncture in F344 rats. *Jpn J Physiol* 1997;47:173-8.
3. Yu Y, Kasahara T, Sato T, Asano K, Yu G, Fang J, Guo S, Sahara M, Hisamitsu T. Role of endogenous interferon-gamma on the enhancement of splenic NK cell activity by electroacupuncture stimulation in mice. *J Neuroimmunol* 1998;1(90):176-86.
4. Wu B, Zhou RX, Zhou MS. Effect of acupuncture on interleukin-2 level and NK cell immunoactivity of peripheral blood of malignant tumor patients. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 1994;14(9):537-9.
5. Vasilenko AM, Derevnina NA, Ponomarenko TM, Veskova TK, Ukrainets AM. Electroacupuncture in the prevention of the immunosuppressive action of surgical stress. *Anesteziol Reanimatol* 1989;3:56-9.
6. Vasilenko AM, Kirilina EA, Sarybaeva DV. Prevention and correction of stress-induced immunodeficiency by atrial electroacupuncture. *Patol Fiziol Eksp Ter* 1989;3:21-4.



7. Chen WF, Chen L, Lu XW, Chen JJ. Effect of beta-endorphin on plasma sialic acid level in rats and the relationship with the immune function. *Sheng Li Xue Bao* 1999;51:253-7.
8. Wenner M, Kawamura N, Ishikawa T, Matsuda Y. Reward linked to increased natural killer cell activity in rats. *Neuroimmunomodulation* 2000;7:1-5.
9. Clark JT, Kalra PS, Kalra SP. Neuropeptide Y stimulates feeding but inhibits sexual behavior in rats. 1985. *Obes Res* 1997;5:275-83.
10. De Witte P. Reinforcing stimulation of the postero-lateral hypothalamus and mating behaviour in the rat. *Arch Int Physiol Biochem* 1978;86:985-95.
11. Keeseey RE, Powley TL. Self-stimulation and body weight in rats with lateral hypothalamic lesions. *Am J Physiol.* 1973;224(4):970-8.
12. Irwin M, Brown M, Patterson T, Hauger R, Mascovich A, Grant I. Neuropeptide Y and natural killer cell activity: findings in depression and Alzheimer caregiver stress. *FASEB J* 1991;5:3100-7.
13. Wenner M, Kawamura N, Miyazawa H, Ago Y, Ishikawa T, Yamamoto H. Acute electrical stimulation of lateral hypothalamus increases natural killer cell activity in rats. *J Neuroimmunol* 1996; 67:67-70.
14. Wrona D, Jurkowski MK, Trojnar W, Staszewska M, Tokarski J. Electrolytic lesions of the lateral hypothalamus influence peripheral blood NK cytotoxicity in rats. *J Neuroimmunol* 1994;55:45-54.
15. 전국한의학대학교 침구경혈학교실, 침구학(상), 서울: 집문당, 1988;382-383.
16. He LF. Involvement of endogenous opioid peptides in acupuncture analgesia. *Pain.* 1987;31:99-121.
17. Kowalski J. Effect of enkephalins and endorphins on cytotoxic activity of natural killer cells and macrophages/monocytes in mice. *Eur J Pharmacol* 1997; 20(326):251-5.
18. Pedersen BK, Kappel M, Klokke M, Nielsen HB, Secher NH. The immune system during exposure to extreme physiologic conditions. *Int J Sports Med* 1994;15:116-21.
19. Tsuboi H, Miyazawa H, Wenner M, Iimori H, Kawamura N. Lesions in lateral hypothalamic areas increase splenocyte apoptosis. *Neuroimmunomodulation* 2001 ;9:1-5.
20. Cross RJ, Markesbery WR, Brooks WH, Roszman TL. Hypothalamic-immune interactions : neuromodulation of natural killer activity by lesioning of the anterior hypothalamus. *Immunology* 1984; 51:399-405.
21. Jessop JJ, Gale K, Bayer BM. Time-dependent enhancement of lymphocyte activation by mitogens after exposure to isolation or water scheduling. *Life Sci* 1988;43:1133-40.
22. McWilliam JR, Meldrum BS. Plasma gr-

- rowth hormone responses to micro-infusion of noradrenergic agents into or electrical stimulation of the hypothalamus and amygdala in baboons. *Horm Metab Res* 1985;17:443-7.
23. Saper CB, Loewy AD, Swanson LW, Cowan WM. Direct hypothalamo-autonomic connections. *Brain Res* 1976;26:117:305-12.
24. Arase K, Sakaguchi T, Bray GA. Lateral hypothalamic lesions and activity of the sympathetic nervous system. *Life Sci* 1987;3(41):657-62.
25. Yin D, Tuthill D, Mufson RA, Shi Y. Chronic restraint stress promotes lymphocyte apoptosis by modulating CD 95 expression. *J Exp Med* 2000;17(191):1423-8.
26. Bezouska K, Yuen CT, O'Brien J, Childs RA, Chai W, Lawson AM, Drbal K, Fiserova A, Pospisil M, Feizi T. Oligosaccharide ligands for NKR-P1 protein activate NK cells and cytotoxicity. *Nature* 1994;10(372):150-7.
27. Takeshige C, Zhao WH, Guo SY. Convergence from the preoptic area and arcuate nucleus to the median eminence in acupuncture and nonacupuncture point stimulation analgesia. *Brain Res Bull* 1991;26:771-8.
28. Katafuchi T, Ichijo T, Take S, Hori T. Hypothalamic modulation of splenic natural killer cell activity in rats. *J Physiol* 1993;471:209-21.