

에스트로겐이 T 림프구 면역기능에 미치는 영향

서울대학교 의과대학 산부인과학교실¹, 병리학교실², 서울대학교 의학연구원 인구의학연구소³

전성욱¹ · 정경천² · 구승엽^{1,3*}

The Influence of Estrogen on the Immunologic Function of T Lymphocytes

Sungwook Chun¹, Kyung Chun Chun², Seung-Yup Ku^{1,3*}

¹Department of Obstetrics and Gynecology, ²Department of Pathology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea, ³Institute of Reproductive Medicine and Population, Seoul National University Medical Research Center, Seoul, Korea

[Korean. J. Reprod. Med. 2009; 36(2): 89-100.]

I. 서 론

모든 연령대를 막론하고 일반적으로 여성에서 남성에 비해 감염성 질환의 이환 및 그로 인한 사망률이 상대적으로 유의하게 낮은 반면, 자가면역질환 (autoimmune disease) 및 만성염증성질환 (chronic inflammatory disease)의 이환율은 남성에 비해 높은 사실을 알 수 있는데, 이는 이러한 염증 및 면역반응에 있어 여성 호르몬 (female sex hormone)의 연관성을 강력히 시사해 주고 있다.¹ 전신성홍반성낭창 (systemic lupus erythematosus, SLE)이나 쇼그렌증후군 (Sjögren's syndrome), 경피증 (scleroderma) 같은 질환의 경우 여성환자의 비율이 전체의 80%가 넘으며, 이러한 질환들의 병인 및 경과에 대해 여성만으로 국한했을 경우에도 월경주기나 임신, 폐경 등에 따라 각각 영향을 받는 것으로 알려져 있는데, 이는 여성 호르몬, 특히 에스트로겐이 이러한 질환의 병인 및 경과에 영향을 미친다는 사실을 간접적으로 주장할 수 있도록 한

다.² 실제로 심한 성적 편중 (strong sex bias) 경향을 보이는 류마티스성 자가면역질환들의 경우를 볼 때, SLE 환자의 경우 임신 시 1/3에서 병세가 악화 (flare)된다는 것이 알려져 있으며,³ 이는 SLE 마우스 실험모델에서도 마찬가지로 17β-에스트라디올을 투여하면 해당 질환을 악화시킨다고 보고하였다.⁴ 이러한 연구 결과들은 에스트로겐이 자가반응성 (autoreactivity)을 예방하는 면역체계에 영향을 준다는 가설과 부합되는 소견이다.

에스트로겐의 생체 면역 및 염증체계에 미치는 영향에 대하여 현재 다양한 면역세포와 그들의 다양한 시토카인과 관련된 연구 결과들이 보고되고 있는데,¹ B 및 T 림프구, 단핵세포 (monocyte), 대식세포 (macrophage), 수지상세포 (dendritic cell), 거대아교세포 (macroglial cells), 미세아교세포 (microglial cells), 자연살해세포 (natural killer cell), 섬유모세포 (fibroblast), 혈관평활근육세포 (vascular smooth muscle cells) 등 다양한 세포들의 면역작용에 에스트로겐이 관여하는 것으로 알려져 있으나, 현재로서는 아직도 개척해야 할 분야가 많은 실정이다.¹

본 고찰에서는 그 중 T 림프구에 대한 에스트로겐의 영향, 특히 에스트로겐이 CD4⁺ T 조력 림프구에 영향을 주는데 관여하는 분자학적 경로

주관책임자: 구승엽, 우) 110-744 서울특별시 종로구 연건동 28, 서울대학교 의과대학 산부인과학교실
Tel: (02) 2072-1971, Fax: (02) 762-3599
e-mail: jyhsyk@snu.ac.kr

(molecular pathway)에 초점을 맞추어 대략적 개관을 간략하게 정리해 보고자 한다.

II. 에스트로겐 수용체 (estrogen receptor, ER)

1. 에스트로겐 수용체 작용의 분자학적 기전

에스트로겐의 여러 생물학적 효과는 에스트로겐 수용체 (estrogen receptor, ER)에 대한 결합을 통해 이루어진다. 이는 서로 다른 세포내 수용체인 α 및 β 수용체에 의하여 매개되며,^{1,5} 이들은 전사인자의 핵수용체군 (nuclear receptor superfamily) 중 하나로서 두 수용체는 공통 및 별개의 생물학적 기능을 보일 수 있다.⁵⁻⁸ 에스트로겐의 많은 생물학적 작용은 ER에 대한 결합에 의한 구조적인 변화를 일으키는 고전적 기전 (classical mechanism)에 의해 매개되는데, 이 기전은 이합체화 (dimerization)와 핵전좌 (nuclear translocation), 그리고 ERE (estrogen response element)라고 불리는 특정 DNA 구성요소와의 결합 등의 과정을 통하여 이루어진다. ERE는 에스트로겐 반응 유전자 (estrogen response gene)의 조절영역 (regulatory region)에 위치하는데, ER- α 와 β 는 이 ERE의 동일한 DNA 부위에 유사한 친화성 (affinity)으로 결합할 수 있으며, 이러한 사실은 DNA 결합 도메인 간의 높은 구조적 유사성 (homology)에 기인한다고 할 수 있다.⁵⁻⁷ 두 ER의 기능은 겹쳐지기도 하지만 별개의 특징적인 기능을 수행할 수도 있으며, 이는 비단 두 수용체와 호르몬 간의 친화도의 차이뿐만 아니라 자체적인 구조적 차이에도 기인하는 것으로, ER- α 의 조절영역에서 관찰되는 전사활성기능인자-1 (transcription activation function-1, TAF-1)가 ER- β 조절영역에서는 결핍, 또는 심하게 변형되어 있는 것을 확인할 수 있다.⁵

에스트로겐의 전사를 조절하는 능력은 ERE를 포함하는 유전자에만 영향을 받는 것은 아니다. 두 ER의 전사활성도 (transcriptional activity)는 국소적으로 염색질 (chromatin)의 구조와 전사시작복합체

(transcription initiation complex)의 결합을 조절하는 공동활성자 (co-activator)와 공동억제자 (co-repressor)의 동원 능력에 크게 영향을 받는다.^{2,9} 또한 리간드와 결합한 ER- α 는 간접적으로 활성 단백질 (activator protein-1)이나 Sp1 (specificity protein 1)과 같은 전사인자를 묶어둠으로써 작용을 나타낼 수 있는데, ER의 공동조절자 (co-regulator)와의 상호작용은 에스트로겐의 생물학적 작용에 있어 필수적인 결정요소이며, 이 작용은 조직에 따라 유의하게 특이성을 보이는 것으로 알려져 있다.⁶⁻⁸

최근 연구에서는 에스트로겐이 유전자적 전사 경로를 통해 매개되는 보편적인 작용 뿐만 아니라 비유전자적 경로를 통해서도 신속한 생물학적 효과를 끌어낼 수 있다고 보고하고 있다.^{2,10,11} 이러한 경로는 에스트로겐의 자극이 세포막 ER- α (plasma membrane associated ER- α)를 다단백신호전달복합체 (multiprotein signaling complexes)로서 동원하도록 하고 있는데, 이러한 에스트로겐 유도 복합체의 중요한 신호전달 물질 중 하나가 Src이다.¹² 이 효소는 ER- α 에 대한 에스트로겐 자극에 관여하며, 에스트로겐에 의해 유도되는 분열제활성단백키나아제 (mitogen-activated protein kinase) 또는 Akt 같은 작동자 (effector)의 활성화에 결정적 역할을 담당한다고 알려져 있다. 이러한 비전형적인 효과는 아직까진 지방이나 혈관 같은 조직에서만 관찰되고 있으나, 아마 다른 부위에서도 광범위하게 작용할 것으로 추정되고 있다.

2. T 림프구에서의 ER

현재까지의 보고된 바에 의하면 T 림프구에서도 에스트로겐이 작용하는 ER을 세포막에 발현하는 것으로 알려져 있다. 실시간 PCR 분석을 통해 정제된 인간 CD4⁺ T 림프구내 에스트로겐 수용체 (estrogen receptor, ER)- α , - β 의 존재를 확인할 수 있는데,¹³ 이러한 소견은 중추 및 말초 림프 장기 (lymphoid organ)에서 ER- α , ER- β 가 모두 발현된다는 이전 보고들과 부합되는 소견이다.¹⁴⁻¹⁶ 또한 위 실험¹³을 통해 ER 발현을 조절하는 분자학적 기전

이 T 림프구내 다른 아형들 사이에서 다르게 나타난다는 것이 확인되었는데, $CD4^+$ T 림프구에서는 ER- α 의 발현이 ER- β 의 발현보다 높은 반면, $CD8^+$ T 림프구에선 두 수용체에서의 발현 정도가 매우 낮은 수치이긴 하지만 두 수용체가 비슷한 수준으로 발현되었다. 그에 비해 B 림프구에서는 $CD4^+$ T 림프구와는 반대로 ER- β 의 발현이 ER- α 발현보다 높았다. 이러한 사실로부터 ER- α 와 ER- β 모두 $CD4^+$ T 림프구내에 존재한다는 것 외에도 ER 발현을 조절하는 분자학적 기전이 $CD4^+$ 와 $CD8^+$ 같은 T 림프구내 다른 아형 사이에서도 다르게 작용할 수 있다는 사실을 추정할 수 있다.

에스트로겐에 대한 SLE 환자의 T 림프구의 과반응성이 수용체 수준에서의 차이에 의하여 결정되는지 여부를 알기 위해 환자의 T 림프구내 ER 발현을 직접적으로 검사한 결과, SLE 환자에서 ER- α 와 - β 모두 전사 발현의 변화는 관찰되지 않았다. 반면, SLE 환자의 T 림프구에서 ER- α 단백질의 발현이 정상 여성 T 림프구에 비하여 변이 (variation)의 정도가 훨씬 심하다는 사실이 밝혀졌고,^{17,18} 대조적으로 ER- β 단백질 발현은 환자군과 정상 대조군 사이에 유의한 차이를 보이지 않는 것으로 보고되었다.¹⁹ SLE 환자에서 보인 이러한 ER- α 단백질 발현의 변이의 차이는 에스트로겐에 대한 반응능력 향상과 연관된 기전이라고도 생각할 수 있다.

III. 에스트로겐이 흉선 및 T 림프구 발달에 미치는 영향

에스트로겐이 출생 후 흉선세포 발달에 영향을 미칠 수 있다는 것은 이미 여러 다른 연구들로부터 보고된 바 있다.^{20,21} 임신 중 에스트로겐의 상승은 일시적인 흉선 위축 (thymic atrophy)과 연관된다는 결과가 보고된 바 있으며,²² 이는 에스트로겐을 외부로부터 주입함으로써 실험적으로 입증 가능하다. 에스트로겐에 의한 흉선 위축은 특징적으로 흉선 피질 대 수질 비 (cortex medulla ratio, CMR)의 감소를 동반하며,²³ 이러한 CMR의 감소는 결과적

으로 이중 양성 흉선세포의 상당한 감소를 초래하게 된다. 에스트로겐에 의한 흉선 위축에는 골수로부터 흉선으로 이주하는 전구세포들의 감소와 조기흉선세포의 결핍, T-림프구 전구세포 수용체의 신호전달에 반응하여 생기는 이중 음성 흉선세포의 증식 능력의 저하 등 다양한 작용들이 관여하고 있으며,²⁰⁻²² 또한 에스트로겐은 T 림프구 생성에 있어 중요한 조절자 중 하나인 IL-7의 생성을 조절함으로써 흉선세포 발달에 영향을 미칠 수 있다.²⁴ IL-7은 적혈구계 골수기질세포와 흉선에서 생산되는 조혈생산인자 (hematopoietic growth factor)로서 T 림프구의 생존과 발달 및 항상성 유지에 있어서 중요한 역할을 담당한다. 한편, 마우스 실험에서 에스트로겐 투여가 이중 양성 흉선세포의 세포자연사 (apoptosis) 증가를 유발한다는 연구 결과가 보고된 바 있는데, 이는 아마도 에스트로겐이 Fas ligand 발현을 증가시키는 것과 관련 있는 것으로 생각되어지고 있다.^{23,25,26} Fas ligand는 제2형 경세포막 단백질 (type II transmembrane protein)으로서 수용체와의 삼합체화 (trimerization)를 통해 세포신호전달에 관여하며, Fas ligand가 결핍된 마우스의 경우 에스트로겐에 의한 흉선 위축이 일어나지 않았다고 보고되었다.

최근의 microassay analysis를 이용한 연구²⁷로부터 에스트로겐이 세포 증식과 세포자연사에 관여하는 유전자의 발현의 조절뿐 만 아니라 흉선 발달의 checkpoint에 참여하는 단일 경로 경세포막 수용체인 notch 단백질 같은 유전자들의 발현을 변화시킨다는 사실이 보고된 바 있는데, notch 단백질은 여러 다세포 개체들의 세포 성장 및 자연사와 연관되어 있는 물질로서 마우스의 흉선내 조기 T 림프구 원조세포로부터 림프구로의 분화 촉진에 기여한다.

성숙된 $CD4^+$ 와 $CD8^+$ T 림프구의 생성은 골수에서 흉선으로의 원조세포 (progenitor)의 이동과 이후의 성숙과정을 통한 복합적 과정으로 이루어진다. 이 과정 중 $CD4$, $CD8$ 이중 음성 ($CD4^-CD8^-$)인 흉선세포 (thymocyte)는 $CD4$ 와 $CD8$ 표지자 (marker)를 획득하여 이중 양성 ($CD4^+CD8^+$) 흉선세포를 생

산하고 최종적으로 성숙 $CD4^+CD8^-$ 또는 $CD4^-CD8^+$ 의 단일 양성 T 림프구로 진행한다. 흉선에서 T 림프구의 양성 또는 음성의 선별과정 (selection process)은 기능성 T 림프구의 생산과 자가면역성 예방에 결정적인 역할을 담당한다.²⁸

이중 양성 흉선세포 생성에 대한 에스트로겐의 작용에는 ER- α 와 ER- β 모두 필요하다.^{21,29} 조혈 또는 기질 분획 (hematopoietic or stromal compartment) 내에서 선택적으로 ER- α 가 결핍된 마우스에게 에스트로겐을 주입하였을 때 흉선 위축에 대해 저항성을 보이는 것을 관찰할 수 있는데, 이는 ER- α 의 존재가 에스트로겐에 의한 흉선 위축에 필수적이라는 사실을 뒷받침한다. Erlandsson 등은 선택적 ER- α agonist인 propylpyrazoletriol을 투여하였을 때 흉선 퇴화와 이중 양성흉선세포의 감소가 유발되었으며,²⁹ raloxifene을 투여한 경우는 ER- α 를 통해 에스트로겐보다 낮은 정도의 흉선 위축을 일으켰다고 보고하였다.³⁰

고농도의 에스트로겐 노출 상황에서 관찰되는 흉선 퇴화와는 달리, 완전히 성장된 흉선조직의 달성을 위해서는 흉선세포가 아닌 기질세포내 ER- α 의 존재가 또한 필요하다고 알려져 있다. ER- α 가 결핍된 수컷, 암컷 마우스 모두에서 원래 종에 비해 작은 흉선이 관찰되었다고 하였으며,²¹ 이 사실은 에스트로겐이 흉선 및 흉선세포 자체에 대한 억제작용뿐만 아니라 흉선세포의 진입 및 성숙 촉진물질을 생산하는 기질세포의 기능을 조절하는 능력도 함께 가지고 있을 것이라는 예측을 가능하게 한다.

IV. T 림프구 면역기능에 대한 에스트로겐 효과

1. 성숙 T 림프구 (mature T cell) 아형에 따른 에스트로겐 효과

면역반응의 조절을 위해선 여러 종류의 T 림프구의 동원과 활성을 통한 다양한 시토카인 (cytokine)의 분비가 필요하다.^{31,32} 지연성 과민반응은 IL-12

와 IFN- γ 를 분비하는 1형 T 조력 림프구 (T-helper-1, Th-1)에 의해 매개되며, 이는 만성염증성 자가면역 질환 발현에 관여한다. 반면 항체에 의해 매개되는 체액성 면역반응은 IL-4, IL-5, IL-10, IL-13을 생산하는 2형 T 조력 림프구 (T-helper-2, Th-2)에 의해 조절되며 알러지 반응에 관여한다.³³ 이 두 가지 면역반응은 서로 상반적인 억제 작용을 한다.^{1,33,34}

Th-1과 Th-2에 대한 에스트로겐의 작용에 대해선 매우 다양하며, 때로는 상충되는 결과들이 보고되고 있는데,³⁵⁻³⁹ 에스트로겐은 Th-1의 반응을 향상시키기도 할 뿐 만 아니라, Th-2의 반응의 증가 역시 유발한다고 보고되고 있다. 여러 연구 결과들은 에스트로겐이 T 조력 림프구의 두 아형의 분화 및 발달에 있어서의 용량에 따른 이상성 (biphasic) 효과를 부여할 가능성을 시사한다. 마우스 실험 결과 10^{-9} M의 저용량 에스트로겐은 Th-1의 반응 향상을 촉진하고 세포면역성을 증가시킨다고 보고된 반면,³⁸ 10^{-7} M의 고용량의 에스트로겐은 Th-2 반응의 증가를 유발한다고 보고되었으며,³⁹ 이러한 사실들로부터 또한 임신 중 증가하는 체액성 반응과 SLE flare의 증가를 설명할 수 있을 것으로 보인다. Th-1에 대한 에스트로겐의 작용에 있어서 T 림프구내 ER의 발현을 필요로 하는지 여부에 대해서는 아직까지 확립되어 있지는 않으나, Maret 등은 저용량 에스트로겐의 Th-1에 대한 반응에 ER- α 의 존재가 필요하며 ER- β 는 별로 중요하지 않다고 보고하였다.³⁶

저용량 에스트로겐에 대한 Th-1에 대한 반응과 관련하여 IFN- γ 의 역할에 주목할 필요가 있다. 인간 T 림프구에 대한 에스트로겐의 자극은 IFN- γ 촉진자 (promoter)로부터 유도된 보고자 구조 (reporter construct)의 활성을 증가시켜 Th-1 시토카인을 조절 (modulation)한다고 알려져 있다.⁴⁰ IFN- γ 촉진자는 4개의 ERE를 포함하고 있다. 최근 ER- α 와 결합하는 ERE 유사 인자의 생성을 유도하는 IFN- γ 촉진자에 대한 새로운 단일염기다형성 (single nucleotide polymorphism, SNP)의 존재를 탐색하고 있으나,⁴¹ 아직까지 이 분야에 대한 세밀한 접근은 이뤄

지지 않은 상태이다.

에스트로젠은 또한 Th-1 촉진 시토카인인 IL-12를 통하여 T 림프구에 작용하게 되는데, 여기서 중요한 것이 stat4 (signal transducer and activator of transcription-4)로서,^{1,37} stat4는 IL-12에 의해 활성을 증가되어 IL-12에 의해 매개되는 T 림프구 활성화에 있어 중요한 역할을 담당하게 된다 (Figure 1).

에스트로젠은 Th-1의 반응을 촉진하는 IL-27의 분비를 촉진하여 결과적으로 Th-1 분화의 중심 조절자 (master regulator)인 T-bet의 발현을 증가시킬 수 있다. T-bet는 원 CD4⁺ T 림프구 (naïve T cell)로부터 Th-1으로 분화시키는 데 있어서 필수적인 조절자로서, T 림프구뿐만 아니라 자연살해세포 등 다른 면역세포들에서의 IFN- γ 유도에도 관여한다. 아마도 에스트로젠은 IL-12에 의해 매개되는 stat4 활성화와 IL-27에 의해 유도되는 T-bet 발현에 대한 작용을 통해 직, 간접적으로 IFN- γ 의 발현을 유도하는 것으로 보인다.^{2,42,43}

지금까지 살펴 본 저용량 에스트로젠의 작용과

는 달리 고용량 에스트로젠은 Th-2 반응을 유도하는 것과 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 최근의 연구에 따르면 에스트로젠의 투여는 IFN- γ 에 의한 IL-4 억제에 있어 중요한 전사인자로 밝혀진 인터페론조절인자-1 (interferon regulatory factor-1, IRF-1)의 발현을 하향조절 (downregulation)한다고 알려져 있다.⁴⁴ 에스트로젠에 의한 IRF-1의 하향조절은 IFN- γ 의 IL-4 생성에 대한 교차저해 (cross-inhibition) 능력을 저하하여 결과적으로 Th-2 반응을 향상시킨다.

인간과 마우스 모두에서 배란기 및 임신 수준의 에스트로젠 레벨은 CD4⁺ T 세포에서 IL-4, IL-10, IFN- γ 를 자극하고 TNF를 억제하며, 또한 에스트라올과 에스트라디올 모두 T 세포 의존성 지연성 과민반응을 억제한다. C57BL/6 마우스 모델에서 임신 수준의 에스트로젠 농도에서는 IL-4 생성과 ER- α ⁺ CD4⁺ T 세포에서 발생하는 GATA-3 mRNA 발현이 증가되는데, 이는 T 조절세포연관 Forkhead box P3 (FoxP3)를 증가시켜 결과적으로 임신 시 면역내성

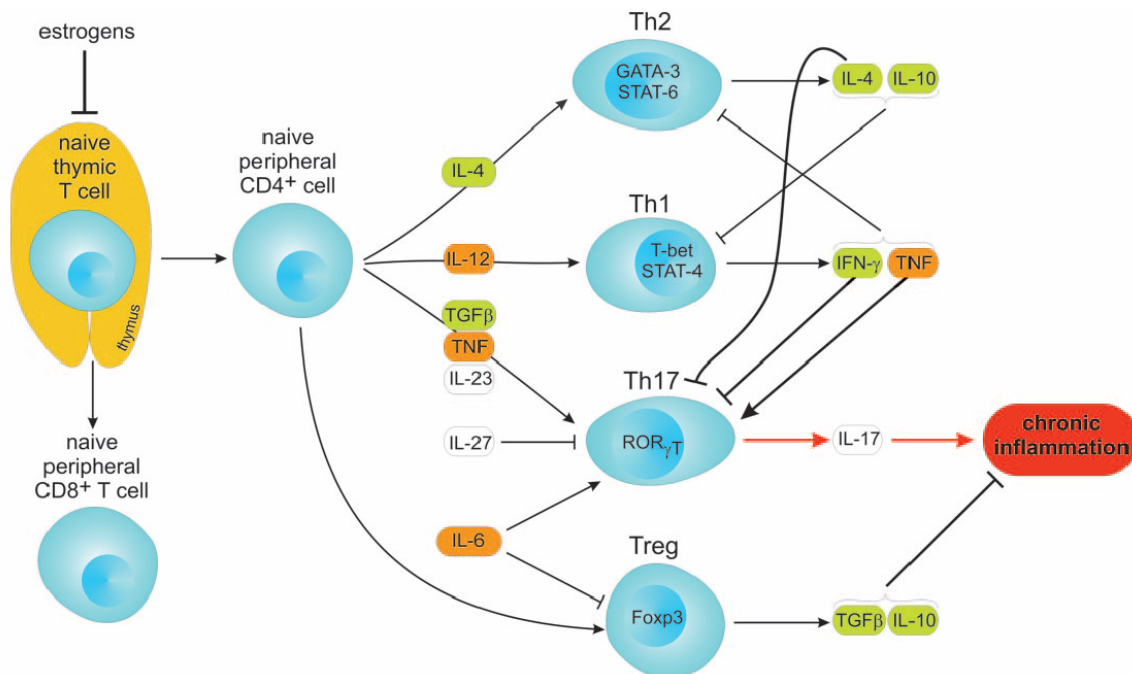


Figure 1. Influence of estrogens on T cells.¹ Lines with an arrow: stimulatory effect; Lines with a bar: inhibitory effect

Sungwook Chun. The Influence of Estrogen on the Immunologic Function of T Lymphocytes. Korean J Reprod Med 2009.

을 유지하는데 기여한다 (Figure 1).⁴⁵ IL-4, IL-10, IFN- γ 는 낮은 TNF 레벨에서 과도면역반응의 억제에 관여하며, 이는 배란기에서 임신 수준의 에스트로겐 레벨이 T 세포 의존성 면역반응의 하향조절에 관여한다는 가설을 뒷받침한다. CD4⁺CD25⁺ T 림프구에서 보이는 FoxP3는 T 조절 림프구의 중요한 표지자로서, 임신 시 수준의 에스트로겐에 의해 FoxP3의 발현이 증가되며, 또한 CD25⁺ 세포 수도 증가된다.⁴⁶

에스트로겐은 정상적인 CD4⁺ T 림프구에 대한 작용뿐 만 아니라 SLE 환자로부터 얻은 T 림프구에서의 비전형적인 반응도 일으킬 수 있다. 정상 T 림프구가 아닌 SLE T 림프구는 에스트로겐 존재 아래 활성화되었을 때 특히 CD40 ligand를 발현하는데,⁴⁷ CD40 ligand는 T 림프구 의존성 항체 발현에 필수불가결한 T 림프구 표면물질이다.⁴⁸ 그러나 CD40 ligand와 관련된 비정상적인 에스트로겐에 대한 반응이 SLE 병인에 어떠한 역할을 수행하는지를 밝히기 위해선 보다 더 연구가 필요하다.

2. 에스트로겐과 Th17 및 조절 T 림프구 (T regulatory cell, Treg)

최근 IL-17을 생산하는 T 조절 림프구-17 (Th17)과 TGF- β 를 생산하는 항 염증성 T 조절 림프구 (anti-inflammatory T regulatory cell)의 발견으로 인하여 T 조절 림프구의 역할에 대한 관점의 변화의 필요성이 대두되고 있다.⁴⁹

Th17은 IL-17을 생산하여 작용을 나타내는데,⁵⁰ IL-17은 전 염증성 반응의 유도 및 매개에 중요한 역할을 담당하는 cytokine군으로서 이와 관련된 많은 염증성 신호전달물질유도에 관여한다.^{51,52} Th17은 IL-4, IFN- γ 및 IL-27에 의해 억제를 받으며, IFN- γ 의 Th17 세포에 대한 억제작용이 자가면역 질환의 호전과 관련이 있어 보인다. 반면, Th17의 생산은 TGF- β , TNF, IL-23에 의해 촉진되며, 또한 Th17은 염증성 (proinflammatory) 시토카인인 TNF와 IL-6에 의해 자극을 받고, IL-6는 반대로 T 조절 림프구 (T regulatory cells, Treg)를 억제한다.

현재 Th17은 자가면역질환에서 만성염증성 조직 파괴의 가장 중요한 원인세포로 생각되어지고 있다.⁵⁰ IFN- γ 는 다수의 자가면역질환의 호전을 가져오는데, 이는 IFN- γ 가 TNF와는 반대로 Th17 세포에 대해 억제작용을 수행하기 때문이다. 또한 Th2 양성 세포에서 생산된 IL-4 또한 Th17 세포에 대해 억제작용을 수행하는데, 이 역시 자가면역질환의 호전을 가져올 수 있다 (Figure 1). 아직까진 Th17 또는 IL-17에 대한 에스트로겐의 역할에 대해 명확하게 규명되어 있지 않으며, 따라서 현재로서는 다른 시토카인에 대한 에스트로겐의 효과로부터 추론해 내는 외에 다른 방법은 특별히 없어 보인다.

3. 골소실 (bone loss) 관련 T 림프구 시토카인에 대한 에스트로겐 효과

에스트로겐은 T 림프구의 TNF- α 생성에 있어서 결정적인 조절자로 알려져 있다. 에스트로겐의 결핍은 골수에서 T 림프구에 의한 TNF- α 생성의 순증가 (net increase)를 동반하며 폐경 후 골소실과 골다공증과도 연관되어 있다고 생각된다. T 림프구의 증가는 IL-7 생성의 하향조절과 TGF- β 의 상향조절 (upregulation) 등 여러 기전에 의하여 일어난다 (Figure 2).⁵³ 최근 연구에 따르면 에스트로겐의 결핍은 단일 T 림프구의 TNF- α 생성을 증가시키는 것이 아니라, TNF- α 를 생산하는 T 림프구의 증가를 통하여 간접적으로 TNF- α 의 생성을 증가시키며, 여기에는 IL-7이 관여한다고 하였다.

TNF는 파골세포 전구세포 증식 및 파골세포자연사 억제를 항진시키는 것으로 알려져 있으며, 특히 파골세포 증식에 직접적으로 작용할 뿐만 아니라, 기질세포의 파골세포 전구 능력을 항진시켜서 간접적으로 작용하는 것으로 알려져 있다. 또한 IL-1과 함께 파골세포 전구세포로부터 성숙 파골세포로의 분화에 관여하는 다른 시토카인들에 대한 강력한 유도체로서 작용을 수행한다. 따라서 TNF 수치적 작은 변화라도 파골세포 생성에 있어 큰 영향을 미칠 수 있다.⁵⁴

T 세포에서 분비되는 TNF는 특히 연령 증가에

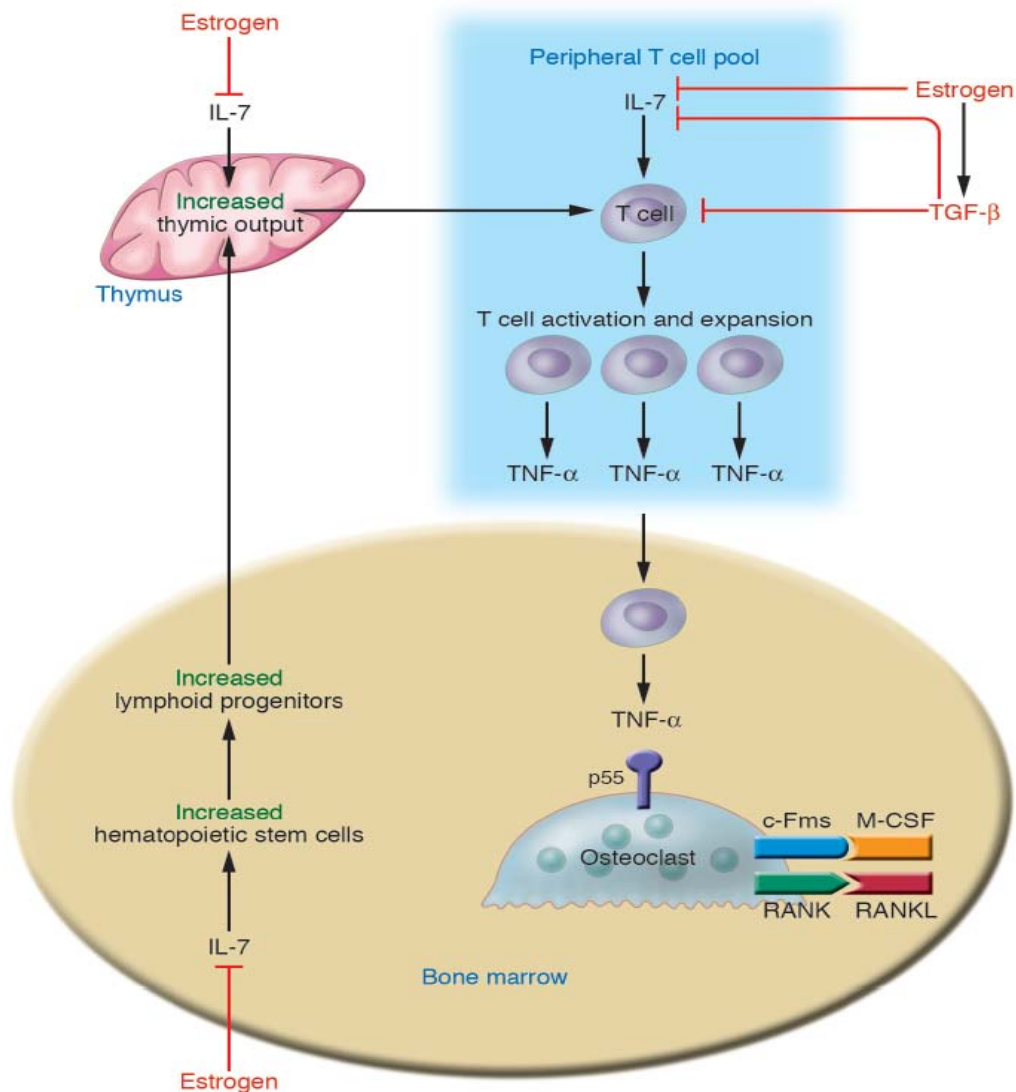


Figure 2. Suppression of T cell TNF production by estrogen.⁵³ Lines with an arrow: stimulatory effect; Lines with a bar: inhibitory effect

Sungwook Chun. *The Influence of Estrogen on the Immunologic Function of T Lymphocytes.* Korean J Reprod Med 2009.

따른 에스트로겐 고갈상황에서 뼈 소실의 핵심 역할을 수행한다고 생각되어 지고 있다. 에스트로겐은 Figure 2에서 보듯이 IL-7과 IFN- γ 생성 억제 및 TGF- β 의 분비 축진을 통해 T 림프구 활성을 억제하며, 에스트로겐의 급격한 감소는 IL-1, TNF α , IL-6, PGE2와 같이 파골세포의 생성을 증가시키는 국소적 인자의 증가를 초래하게 되어 파골세포의 기능을 증가시키는 기능을 초래하게 된다.⁵⁵ 에스트로겐의 효과를 입증하기 위해 난소를 절제한 마우스 모

형 (ovx)이 유용하게 사용될 수 있는데, TNF 녹아웃마우스 실험 결과 ovx에서 볼 수 있는 골소실이 보이지 않았다.⁵⁶ TNF는 특히 파골세포의 분화 및 기능에 관여한다고 알려진 receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL)-RANK계^{57,58}와 c-Fms/macrophage colony stimulating factor (M-CSF)에 의해 매개되는 파골세포 활성화에 관여하는 것으로 알려져 있으며,^{53,59,60} 이 반응은 IL-1에 의해 증가되는 것으로 알려져 있다. 에스트로겐은 TNF 뿐만 아니라 파골

성인자인 RANKL에 대한 파골세포의 감수성을 감소시키는 역할도 담당하며 폐경으로 인한 에스트로겐의 감소는 이러한 에스트로겐의 억제작용의 감소를 초래한다.

RANKL과 OPG는 서로 길항작용 (counteraction)을 하면서 골의 재흡수 과정을 조절하는데, RANKL은 주로 골모세포 (osteoblast), 내피세포 (endothelial cells) 등 여러 세포에서 세포에 결합된 상태로 존재하고 이 중 일부는 종양괴사인자 (tumor necrosis factor: TNF) 양 단백질분해효소 (TNF like protease)에 의해 외도메인 (ectodomain)이 잘려 생기거나 자체 분비되어 생긴 sRANKL 형태로 존재한다.⁵³ RANK는 단핵세포 (monocyte), 거식세포 (macrophage) 계열세포, 조골세포의 전구세포, 림프구, 섬유아세포 등에서 표현되는 616개의 아미노산을 가진 펩티드로서, 조골세포의 전구세포에서 분비되는 RANKL은 TNF superfamily의 일종으로 막결합형 ligand 및 수용성 ligand 두 가지 형태 모두 존재한다. RANKL은 파골세포 및 그 전구세포에 존재하는 수용체인 RANK와 결합하여 파골세포의 분화를 자극하는데 필요한 모든 신호를 매개하며, 성숙 파골세포의 활성을 증가시키고, 파골세포의 고사를 억제한다. RANKL은 또한 osteoprotegerin (OPG)과 결합할 수 있는데, OPG는 조혈세포에서 생산되는 수용성 유인 수용체 (decoy receptor)로서 RANKL의 RANK에 대한 결합을 방해함으로써 그 작용을 조절한다.^{61,62} 마우스 실험 결과 sRANKL은 파골세포의 분화와 활성화를 유도하여 골다공증을 일으키며, RANKL 녹아웃 (knock-out) 마우스는 심한 골화석증 (osteopetrosis)이 나타나고 파골세포형성 (osteoclastogenesis)의 결합으로 파골세포의 결핍이 관찰된다.⁶³ OPG는 RANKL의 수용성 (soluble) 유인 수용체 (decoy receptor)로서 RANKL의 파골세포 형성 과정을 저해하며, OPG는 대개 수용성 형태로 파골세포를 포함한 여러 세포에서 분비된다.⁶⁴ 마우스 실험 결과 OPG 과발현 (overexpression) 시 골화석증을 유발하였으며,⁶⁵ OPG 녹아웃 마우스는 해면골 (trabecular bone)과 피질골 (cortical bone)의 다공

성 (porosity)을 보이며 심한 골밀도 감소로 인한 골절률의 증가를 보였다.⁶⁶

4. 케모카인 (chemokine)과 에스트로겐

에스트로겐의 CD4⁺ T 조력 림프구에 대한 작용은 시토카인 생성에만 국한된 것이 아니라 백혈구의 림프조직 및 비림프조직구로 trafficking에서 필수적인 역할을 하는 케모카인 수용체 발현에도 연관되어 있다. 특히 에스트로겐은 CD4⁺ T 조력 림프구에 있는 CC chemokine 수용체의 발현을 상향 조절 한다는 것이 알려져 있다.⁶⁷ CC 케모카인은 케모카인에 대한 분류 중 가장 흔한 형태로서 그 중 CC 케모카인 수용체 5 양성 T 림프구는 심한 신장질환 환자뿐 만 아니라 루푸스신염 마우스 모델에서 단백질노와 신장손상이 일어나기 직전의 신장에서 시행한 조직 검사에서도 관찰되는데,⁶⁸ CC 케모카인 수용체 1을 봉쇄 (blocking)함으로써 신염의 진행을 예방하고 루푸스신염마우스 모델에서 신장 기능을 향상시킬 수 있다.⁶⁹ 다시 말해 에스트로겐에 의한 성특이적 기전 (sex-specific mechanism)에 의하여 CD4⁺ T 림프구 trafficking이 영향을 받으며, 조직손상을 매개하게 된다.

케모카인 수용체 발현을 조절하는 것과는 별개로, 비조혈세포에서는 에스트로겐이 세포골격 재조합 조절 분자의 발현과 기능을 조절함으로써 세포의 이동능 (migratory ability)을 바꿀 수 있다.⁷⁰ 세포골격 재조합에 대한 에스트로겐의 작용은 세포 이동뿐 만 아니라 신호전달 투입 (cell signaling input)에 대해 적합하게 반응하는 능력까지 조절하며, 최근 에스트로겐이 IRF-4 결합 단백질 (IRF-4 binding protein, IBP)의 발현을 조절한다는 결과가 보고되었는데,⁷¹ IBP는 세포내 actin의 역동학 (dynamics)에 관여하여 다양한 세포내 역할을 수행하는 것으로 알려진 Rho GTPase의 새로운 아형의 활성화자 (activator)로서 세포골격 역동학에 있어 꼭 필요한 조절인자라고 할 수 있다.^{2,72} 흥미롭게도 IBP가 결핍된 마우스에 대한 연구 결과 암컷성별 (female sex)에 영향 받는 루푸스양증후군 (lupus-like syndrome)의 발생을 유

발되었으며, 이런 결과로부터 T 림프구의 세포골격 구성요소를 조절하는 에스트로겐의 능력이 루푸스의 병인과 관련이 있을 것으로 예측할 수 있다.

V. 요약

SLE 등의 자가면역질환 병인론에 있어서 $CD4^+$ T 조력 림프구 (T helper cell)의 기능과 항상성 조절의 이상이 중요하다는 것은 알려진 사실이지만 $CD4^+$ T 조력 림프구 (T helper cell)의 발달과 기능에 대한 성호르몬의 정확한 역할에 대하여는 아직 확립되어 있지 않은 실정이다.

에스트로겐의 $CD4^+$ T 림프구에 대한 여러 방면의 작용에 대한 결과는 에스트로겐 매개 신호가 전달되는 정황에 매우 의존적이라고 할 수 있으며, 또한 에스트로겐이 B 림프구와 항원발현세포들 같이 T 림프구 기능을 변화시킬 수 있는 다른 분획 세포들의 기능에 대해서도 영향을 미칠 수 있다는 사실을 고려한다면, 에스트로겐이 $CD4^+$ T 림프구 매개반응에 미치는 작용은 매우 복잡하다고 할 수 있다.

현재로서는 이런 과정들과 관련된 에스트로겐의 정확한 기전에 대한 연구 성과는 현재로서는 아직 걸음마 단계에 지나지 않는다고 볼 수 있다. 일부 분자학적 표적들의 발견에도 불구하고 ER- α 와 ER- β , 또는 이런 표적들의 조절에 대한 유전자적 또는 비유전자적 경로의 상대적 역할에 대해서는 현재로서는 알려진 바가 많지 않은 것 또한 사실이며, T 림프구 자체의 미세 환경과 ER 매개 전사반응에 영향을 미칠 수 있는 방법 역시 아직까진 알려진 바가 없다. 따라서 에스트로겐의 $CD4^+$ T 림프구에 대한 다각적 영향을 규명하는 데 있어 이런 경로들에 대한 보다 체계적이고 상세한 연구가 반드시 필요하다.

최근 골다공증의 병인에 있어 에스트로겐에 의한 TNF 및 RANK-RANKL계 억제에 대해 연구가 심도 있게 진행됨으로써 결과적으로 다른 시토카인과 면역세포들에 대한 영향이 간접적으로 규명

되고 있는 점은 매우 고무적인 현상이라고 여겨진다. 이러한 연구들은 추후 에스트로겐의 면역 및 염증체계에 대한 특징적 작용을 규명하는데 있어서 밑거름이 될 수 있을 것이다. 나아가 호르몬 자체, 또는 SERM 같은 준호르몬제제들이 면역계에 미치는 영향을 분자학적으로 규명함으로써 향후 이러한 지식들이 또한 류마티스성 자가면역질환이나 만성염증성질환, 또는 전신성 감염질환에 있어 면역글로불린이나 기타 다른 기존 치료 약제들을 대체 보완할 수 있는 호르몬 치료로 이어질 수 있는 결정적인 단서를 제공할 수 있을 것이라 기대할 수 있을 것이다.

참고 문헌

1. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev* 2007; 28: 521-74.
2. Pernis AB. Estrogen and $CD4^+$ T cells. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 414-20.
3. Buyon JP. The effects of pregnancy on autoimmune diseases. *J Leukoc Biol* 1998; 63: 281-7.
4. Grimaldi CM. Sex and systemic lupus erythematosus: the role of the sex hormones estrogen and prolactin on the regulation of autoreactive B cells. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 456-61.
5. Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins, 2005; 45-57.
6. Matthews J, Gustafsson JA. Estrogen signaling: a subtle balance between ER alpha and ER beta. *Mol Interv* 2003; 3: 281-92.
7. Edwards DP. Regulation of signal transduction pathways by estrogen and progesterone. *Annu Rev Physiol* 2005; 67: 335-76.
8. Hall JM, Couse JF, Korach KS. The multifaceted mechanisms of estradiol and estrogen receptor signaling. *J Biol Chem* 2001; 276: 36869-72.
9. Gruber CJ, Gruber DM, Gruber IM, Wieser F, Huber JC. Anatomy of the estrogen response element. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15: 73-8.
10. Edwards DP. The role of coactivators and corepressors in the biology and mechanism of action of steroid hormone receptors.

- J Mammary Gland Biol Neoplasia 2000; 5: 307-24.
11. Driggers PH, Segars JH. Estrogen action and cytoplasmic signaling pathways. Part II: the role of growth factors and phosphorylation in estrogen signaling. Trends Endocrinol Metab 2002; 13: 422-7.
 12. Song RX, Zhang Z, Santen RJ. Estrogen rapid action via protein complex formation involving ERalpha and Src. Trends Endocrinol Metab 2005; 16: 347-53.
 13. Phiel KL, Henderson RA, Adelman SJ, Elloso MM. Differential estrogen receptor gene expression in human peripheral blood mononuclear cellpopulations. Immunol Lett 2005; 97: 107-13.
 14. Shim GJ, Gherman D, Kim HJ, et al. Differential expression of oestrogen receptors in human secondary lymphoid tissues. J Pathol 2006; 208: 408-14.
 15. Enmark E, Peltto-Huikko M, Grandien K, Lagercrantz S, Lagercrantz J, Fried G, et al. Human estrogen receptor beta-gene structure, chromosomal localization, and expression pattern. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 4258-65.
 16. Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Häggblad J, Nilsson S, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. Endocrinology 1997; 138: 863-70.
 17. Kassi EN, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM, Sekeris CE, Moutsatsou P. Molecular analysis of estrogen receptor alpha and beta in lupus patients. Eur J Clin Invest 2001; 31: 86-93.
 18. Suenaga R, Evans MJ, Mitamura K, Rider V, Abdou NI. Peripheral blood T cells and monocytes and B cell lines derived from patients with lupus express estrogen receptor transcripts similar to those of normal cells. J Rheumatol 1998; 25: 1305-12.
 19. Rider V, Li X, Peterson G, Kimler BF, Abdou NI. Differential expression of estrogen receptors in women with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2006; 33: 1093-101.
 20. Okasha SA, Ryu S, Do Y, McKallip RJ, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Evidence for estradiol-induced apoptosis and dysregulated T cell maturation in the thymus. Toxicology 2001; 163: 49-62.
 21. Staples JE, Gasiewicz TA, Fiore NC, Lubahn DB, Korach KS, Silverstone AE. Estrogen receptor alpha is necessary in thymic development and estradiol-induced thymic alterations. J Immunol 1999; 163: 4168-74.
 22. Kendall MD, Clarke AG. The thymus in the mouse changes its activity during pregnancy: a study of the microenvironment. J Anat 2000; 197 (Pt 3): 393-411.
 23. Yao G, Hou Y. Thymic atrophy via estrogen-induced apoptosis is related to Fas/FasL pathway. Int Immunopharmacol 2004; 4: 213-21.
 24. Ryan MR, Shepherd R, Leavey JK, Gao Y, Grassi F, Schnell FJ, et al. An IL-7-dependent rebound in thymic T cell output contributes to the bone loss induced by estrogen deficiency. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102: 16735-40.
 25. Mor G, Munoz A, Redlinger R Jr, Silva I, Song J, Lim C, et al. The role of the Fas/Fas ligand system in estrogen-induced thymic alteration. AmJ Reprod Immunol 2001; 46: 298-307.
 26. Do Y, Ryu S, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Role of death receptor pathway in estradiol-induced T-cell apoptosis in vivo. Toxicol Sci 2002; 70: 63-72.
 27. Selvaraj V, Bunick D, Finnigan-Bunick C, Johnson RW, Wang H, Liu L, et al. Gene expression profiling of 17beta-estradiol and genistein effects on mouse thymus. Toxicol Sci 2005; 87: 97-112.
 28. Ladi E, Yin X, Chtanova T, Robey EA. Thymic microenvironments for T cell differentiation and selection. Nat Immunol 2006; 7: 338-43.
 29. Erlandsson MC, Ohlsson C, Gustafsson JA, Carlsten H. Role of oestrogen receptors alpha and beta in immune organ development and in oestrogenmediated effects on thymus. Immunology 2001; 103: 17-25.
 30. Erlandsson MC, Gomori E, Taube M, Carlsten H. Effects of raloxifene, a selective estrogen receptor modulator, on thymus, T cell reactivity, and inflammation in mice. Cell Immunol 2000; 205: 103-9.
 31. Grimaldi CM, Hicks R, Diamond B. B cell selection and susceptibility to autoimmunity. J Immunol 2005; 174: 1775-81.
 32. Bottomly K. A functional dichotomy in CD4p T lymphocytes. Immunol Today 1988; 9: 268-74.
 33. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. J Immunol 1986; 136: 2348-57.
 34. Romagnani S. Human TH1 and TH2: doubt no more. Immunol Today 1991; 12: 256-7.
 35. Szabo S, Sullivan B, Peng S, Glimcher L. Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses. Annu Rev Immunol

- 2003; 21: 713-58.
36. Maret A, Coudert JD, Garidou L, Foucras G, Gourdy P, Krust A, et al. Estradiol enhances primary antigen-specific CD4 T cell responses and Th1 development in vivo. Essential role of estrogen receptor alpha expression in hematopoietic cells. *Eur J Immunol* 2003; 33: 512-21.
 37. Bao M, Yang Y, Jun HS, Yoon JW. Molecular mechanisms for gender differences in susceptibility to T cell-mediated autoimmune diabetes in nonobese diabetic mice. *J Immunol* 2002; 168: 5369-75.
 38. Bebo BF Jr, Fyfe-Johnson A, Adlard K, Beam AG, Vandembark AA, Offner H. Low-dose estrogen therapy ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in two different inbred mouse strains. *J Immunol* 2001; 166: 2080-9.
 39. Krishnan L, Guilbert LJ, Russell AS, Wegmann TG, Mosmann TR, Belosevic M, et al. Pregnancy impairs resistance of C57BL/6 mice to *Leishmania* major infection and causes decreased antigen-specific IFN-gamma response and increased production of T helper 2 cytokines. *J Immunol* 1996; 156: 644-52.
 40. Fox HS, Bond BL, Parslow TG. Estrogen regulates the IFN-gamma promoter. *J Immunol* 1991; 146: 4362-7.
 41. Gonsky R, Deem RL, Bream JH. An IFNG SNP with an estrogen-like response element selectively enhances promoter expression in peripheral but not lamina propria T cells. *Genes Immun* 2006; 7: 342-51.
 42. Hunter CA. New IL-12-family members: IL-23 and IL-27, cytokines with divergent functions. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 521-31.
 43. Karpuzoglu E, Phillips RA, Gogal RM Jr, Ansar Ahmed S. IFN-gamma-inducing transcription factor, T-bet is upregulated by estrogen in murine splenocytes: role of IL-27 but not IL-12. *Mol Immunol* 2007; 44: 1808-14.
 44. Lengi AJ, Phillips RA, Karpuzoglu E, Ahmed SA. 17beta-estradiol downregulates interferon regulatory factor-1 in murine splenocytes. *J Mol Endocrinol* 2006; 37: 421-32.
 45. Lambert KC, Curran EM, Judy BM, Milligan GN, Lubahn DB, Estes DM. Estrogen receptor α (ER α) deficiency in macrophages results in increased stimulation of CD4+ T cells while 17 β -estradiol acts through ER α to increase IL-4 and GATA-3 expression in CD4+ T cells independent of antigen presentation. *J Immunol* 2005; 175: 5716-23.
 46. Polanczyk MJ, Carson BD, Subramanian S, Afentoulis M, Vandembark AA, Ziegler SF, et al. Cutting edge: estrogen drives expansion of the CD4+CD25+ regulatory T cell compartment. *J Immunol* 2004; 173: 2227-30.
 47. Quezada SA, Jarvinen LZ, Lind EF, Noelle RJ. CD40/CD154 interactions at the interface of tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2004; 22: 307-28.
 48. Fanzo JC, Yang W, Jang SY, Gupta S, Chen Q, Siddiq A, et al. Loss of IRF-4-binding protein leads to the spontaneous development of systemic autoimmunity. *J Clin Invest* 2006; 116: 703-14.
 49. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005; 6: 1133-41.
 50. Steinman L. A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat Med* 2007; 13: 139-45.
 51. Nakae S, Nambu A, Sudo K, Iwakura Y. Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17-deficient mice. *J Immunol* 2003; 171: 6173-7.
 52. Chen Y, Thai P, Zhao YH, Ho YS, DeSouza MM, Wu R. Stimulation of airway mucin gene expression by interleukin (IL)-17 through IL-6 paracrine/autocrine loop. *J Biol Chem* 2003; 278: 17036-43.
 53. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest* 2006; 116: 1186-94.
 54. Pacifici R. Editorial: Cytokines, Estrogen, and Postmenopausal Osteoporosis-The Second Decade *Endocrinology* 1998; 139: 2659-61.
 55. Roodman GD. Advances in bone biology: The osteoclast. *Endocr Rev* 1996; 17: 308-32.
 56. Roggia C, Gao Y, Cenci S, Weitzmann MN, Toraldo G, Isaia G, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. Up-regulation of TNF-producing T cells in the bone marrow: a key mechanism by which estrogen deficiency induces bone loss in vivo. 2001; 20; 98(24): 13960-5.
 57. Idriss HT, Naismith JH. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microsc Res Tech* 2000; 50: 184-95.
 58. Gaur U, Aggarwal BB. Regulation of proliferation, survival and apoptosis by members of the TNF superfamily. *Biochem Pharmacol* 2003; 66: 1403-8.
 59. Cenci S, Weitzmann MN, Roggia C, Namba N, Novack D,

- Wood ring J, et al. Estrogen deficiency induces bone loss by enhancing T-cell production of TNF- α . *J Clin Invest* 2000; 106: 1229-37.
60. Roggia C, Tamone C, Cenci S, Pacifici R, Isaia GC. Role of TNF- α producing T-cells in bone loss induced by estrogen deficiency. *Minerva Med* 2004; 95: 125-32.
61. Jones DH, Kong YY, Penninger JM. Role of RANKL and RANK in bone loss and arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 Suppl 2: ii32-9.
62. Yoshida H, Hayashi S, Kunisada T, Ogawa M, Nishikawa S, Okamura H, et al. The murine mutation osteopetrosis is in the coding region of the macrophage colony stimulating factor gene. *Nature* 1990; 345: 442-4.
63. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymphnode organogenesis. *Nature* 1999; 397: 315-23.
64. Emery JG, McDonnell P, Burke MB, Deen KC, Lyn S, Silverman C, et al. Osteoprotegerin is a receptor for the cytotoxic ligand TRAIL. *J Biol Chem* 1998; 273: 14363-7.
65. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelly M, Chang MS, Lüthy R, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309-19.
66. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998; 12: 1260-8.
67. Lengi AJ, Phillips RA, Karpuzoglu E, Ahmed SA. Estrogen selectively regulates chemokines in murine splenocytes. *J Leukoc Biol* 2007; 81: 1065-74.
68. Perez de Lema G, Maier H, Nieto E, Vielhauer V, Luckow B, Mampaso F, et al. Chemokine expression precedes inflammatory cell infiltration and chemokine receptor and cytokine expression during the initiation of murine lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1369-82.
69. Anders HJ, Belemezova E, Eis V, Segerer S, Vielhauer V, Perez de Lema G, et al. Late onset of treatment with a chemokine receptor CCR1 antagonist prevents progression of lupus nephritis in MRL-Fas(lpr) mice. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1504-13.
70. Acconcia F, Barnes CJ, Kumar R. Estrogen and tamoxifen induce cytoskeletal remodeling and migration in endometrial cancer cells. *Endocrinology* 2006; 147: 1203-12.
71. Gupta S, Lee A, Hu C, Fanzo J, Goldberg I, Cattoretti G, et al. Molecular cloning of IBP, a SWAP-70 homologous GEF, which is highly expressed in the immune system. *Hum Immunol* 2003; 64: 389-401.
72. Gupta S, Fanzo J, Hu C, Lee A, Goldberg I, Cattoretti G, et al. T cell receptor engagement leads to the recruitment of IBP, a novel guanine nucleotide exchange factor, to the immunological synapse. *J Biol Chem* 2003; 278: 43451-9.