

미주신경과 고립핵이 식욕과 체중조절에 미치는 영향

진영호

경희대학교 의학전문대학원 생리학교실
e-mail: jinyh@khu.ac.kr



● 서론 개요

자율신경계는 혈압, 심박동수, 호흡, 장관의 운동 및 장관내의 분비 등을 조절하며 항상성을 유지하여 생명유지에 중요한 역할을 하고 있다. 자율신경계의 항상성 조절은 각 장기의 활성이 구심성 미주신경을 통하여 연수의 고립핵으로 전달되는 것으로 시작된다. 고립핵은 내장기관들의 활성을 감지하여 교감, 부감 신경계를 경유하여 장기의 활성을 조절하거나 뇌하수체 등의 뇌의 고차 영역들과의 통합된 정보처리를 통하여 내분비 물질의 분비 또는 행동조절 등을 통하여 항상성을 유지한다. 본 고찰에서는 각 장기에서의 화학적 물리적 신호를 발생시키고 이를 전달하는 역할을 하는 구심성 미주신경과 이로부터 신호를 수용하고 신호처리를 수행하는 고립핵에 대한 최근의 연구 결과들 중에 식욕과 에너지 대사 및 체중조절에 미치는 영향을 중심으로 설명하고자 한다. 따라서 먼저 미주신경과 고립핵의 구조, 기능 및 신호 전달기전 등을 간단히 고찰하고 식욕과 에너지 대사에 관련된 생리학적 작용기전에 대해서도 설명할 것이다.

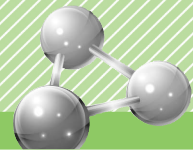
● 미주신경과 구조와 생리학적 역할

미주신경(vagus nerve)은 10번째 뇌신경으로 연수(medul-

la)의 고립핵(nucleus of the solitary tract, 라틴어; *nucleus tractus solitarii*)과 흥부, 복강 등에 있는 다양한 내장기관들을 연결하는 신경이다. 미주신경은 뇌에서 생성된 신호를 내장기관으로 전달하는 원심성 신경과 신체내의 다양한 내장기관으로부터의 감각신호를 뇌로 전달하는 구심성 신경의 두 가지의 다른 기능을 수행하는 신경들을 포함하고 있으며 그 대부분은 (80-90 %) 구심성 신경으로 구성되어 있다. 원심성 미주신경은 뇌의 등측핵(Dorsal vagal nucleus)과 의핵(Nucleus ambiguus)을 소화기, 심장 등에 연결하여 부교감신호를 보내는 역할을 한다. 구심성 미주신경은 내장기관의 활성신호를 고립핵으로 전달한다. 구심성 미주신경의 세포체는 nodose ganglion에 있으며 따라서 심장, 기관지, 폐 그리고 전체의 소화기관으로부터의 활성과 감각을 전달하는 구심성 내장신경(visceral afferent)의 연구를 수행할 경우 nodose ganglion으로부터 미주신경의 세포체를 분리하여 연구한다.

● 고립핵의 구조와 역할

뇌간의(brain stem)에 있는 고립핵은 인체의 모든 중요 장기로부터의 신호를 미주신경과 여러 종류의 뇌신경을 경유하여 감각신호를 받아들인다. 고립핵은 제4뇌실의 하각에 있는 obex를 중심으로 몇 개의 작은 구역으로 나누어지는데 각 구역



은 특정 구심성 뇌신경(cranial primary afferent neurons)으로부터 심혈관, 호흡, 소화기관 등으로부터의 신호를 받는다. 구체적으로는 안면신경(facial nerve)과 설인신경(glossopharyngeal nerve)을 통하여 미각의 정보가 전달되고 설인신경과 미주신경을 통하여 혈압과 화학수용기(Chemoreceptor)에서 감지된 혈액내의 화학적 성분(CO_2 농도, pH 등) 등의 신호가 각각 고립핵으로 전달된다. 특히 위장관, 간, 췌장 등에서의 화학적 기계적인 신호를 구심성 미주신경을 통하여 전달받는다. 또한 고립핵으로 집중된 신호들은 뇌의 시상하부(hypothalamus)의 뇌실옆핵(paraventricular nucleus), 편도체의 중심핵(central nucleus of the amygdala), 척수의 부완핵(parabrachial area) 등의 많은 영역으로 보내진다. 따라서 고립핵은 말초에서의 신호가 처음으로 중추신경 내로 받아들여 통합, 분석하는 곳으로 자율신경계의 조절과 인체의 항상성 유지 그리고 인체의 보호에 필요 불가결하다 (1).

● 미주신경과 고립핵 사이의 신호전달기전

감각신경인 미주신경이 중추(CNS) 신경세포인 고립핵에 시냅스를 형성해서 정보를 전달하는 것을 시작으로 각종 반사반

응과 자율신경계에서의 일어나는 항상성 유지 반응이 시작 된다. 고립핵의 신경세포 중에서 미주신경으로부터 직접 신호를 받는 세포를 미주신경에 이어 두 번째로 신호를 전달하는 세포라는 의미로 second order (2^{nd} order) 신경세포라고 부르며 자율신경반응에 미치는 중요성 때문에 그 특징에 관한 연구가 오래 전부터 이루어져왔었다 (Fig. 1). 최근의 전기생리학적인 연구와 지용성의 염색시약을 이용한 추적기술(lipophilic dye tracing technique) 등을 이용한 융합적인 연구를 통해 오랫동안 의문이었던 미주신경과 고립핵신경 간의 시냅스에서의 신호 전달(synaptic transmission) 기전이 밝혀지고 있다.

미주신경과 2^{nd} order 세포 사이의 첫번째 시냅스에서의 신호전달에 대하여 아래에 기술한 것과 같은 2가지의 중요한 의문점이 제기되어 최근까지 해결되기를 기다리고 있었다.

- 1) 미주신경의 axon말단과 2nd order 신경세포간의 신경접합부(synapse)에서의 신호전달을 담당하는 신경전달물질의 종류와 이에 반응하는 수용체.
- 2) 이러한 시냅스에서 일어나는 반응이 기존에 알려진 CNS신경을 상호간에 일어나는 반응과의 차이와 그 생리학적인 의미.

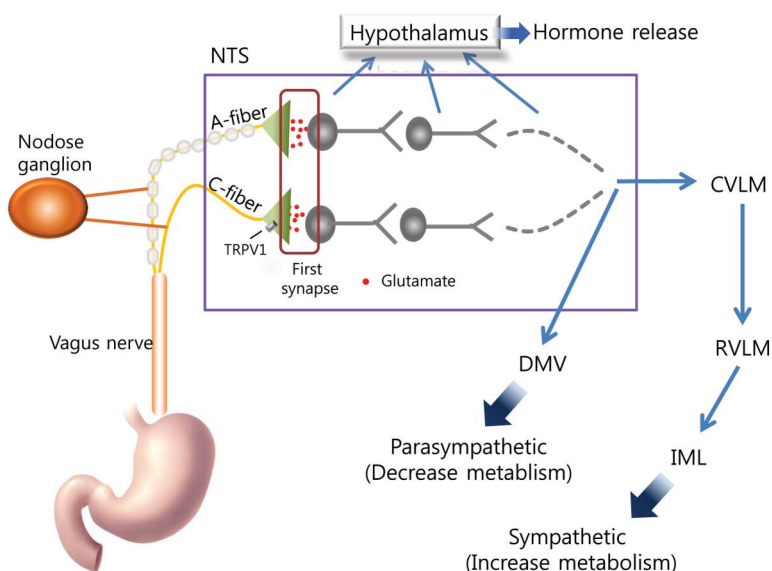


Fig. 1. Outline of key elements in cellular processing mechanisms for sensory signals at NTS. Vagus nerve axons terminate in presynaptic endings of 2nd order NTS neuron. Such endings release glutamate for synaptic transmission during afferent activation. (Caudal ventrolateral medulla (CVLM), Rostral ventrolateral medulla (RVLM), Dorsal motor nucleus of vagus nerve (DMV), Intermediolateral cell column (IML).

이러한 중요한 의문들에 해답을 제시하기 위해서 미국의 OHSU의 Andresen 그룹은 미주신경의 일부로 대동맥궁에서 감지된 혈압 신호를 전달하는 arterial depress nerve에 지용성 염색시약인 DiI를 묻혀 고립핵의 미주신경 axon말단 (presynaptic terminal)에 신경세포막 transport를 통하여 운반되어 축적된 염색물질의 형광을 확인하는 방법으로 2nd order 신경세포를 처음으로 확인하였다 (2). 또한 미주신경으로부터 2nd order 신경세포에 전달되는 첫번째 시냅스에서의 신호를 확인하기 위해서 미주신경 등의 뇌신경의 axon들이 모여서 형성된 solitary tract를 전기적으로 자극하여 2nd order 세포에서 반응을 측정하였다 (3,4). 이러한 실험들로 미주신경의 axon말단에서 흥분성 신경전달 물질인 glutamate가 방출되어 고립핵세포의 AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)와 NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor를 활성화 시킨다는 것을 밝혔다 (5). 또한 대부분의 CNS 신경세포들의 경우 수상돌기에 존재하는 시냅스에서 소량의 흥분성 신경전달물질이 낮은 확률로 방출되는 것과는 달리 미주신경은 2nd order 세포의 세포체에 직접 synapse를 형성하며 대량의 신경전달물질이 solitary tract의

자극에 시간적 오차 없이 동조되어 방출하는 것을 밝혔다. 또한 미주신경에서 발생하는 활성전위의 발생빈도에 유사한 연속 자극의 (50-100 Hz) 경우 반응의 크기가 점차 작아지며 그 원인은 presynapse에서의 glutamate의 방출량이 줄어든 것에 의한 것임을 밝혔다 (5). 동일한 2nd order 신경세포에서 억제성 신경전달물질인 GABA가 GABA_A와 GABA_B 수용체를 통하여 고립핵 세포의 활성을 억제하는것도 보고하였다 (6,7). 이러한 기술의 확립에 의해서 혈압, 대사, 포만감을 조절하는 호르몬과 신경전달물질들에 의한 생리학적인 작용에 고립핵의 2nd order 신경세포에서의 glutamate와 GABA에 의한 synaptic response의 조절이 중요한 역할을 한다는 것을 밝혀졌다.

지용성 염색시약을 이용한 세포식별방법

구심성 미주신경과 그 세포체는 다수의 장기로부터 활성을 전달하는 axon과 신경세포로 구성되어 각의 세포와 axon이 서로 다른 장기로부터의 신호를 전달하고 있다. 따라서 각각의 신경세포는 다양한 호르몬 등에 대한 수용체, 전압의존성 이온통로 등을 발현하고 있으며 이러한 수용체와 이온통로들이 미주신경과 그 세포체 그리고 axon말단에서 신경세포의 흥분성

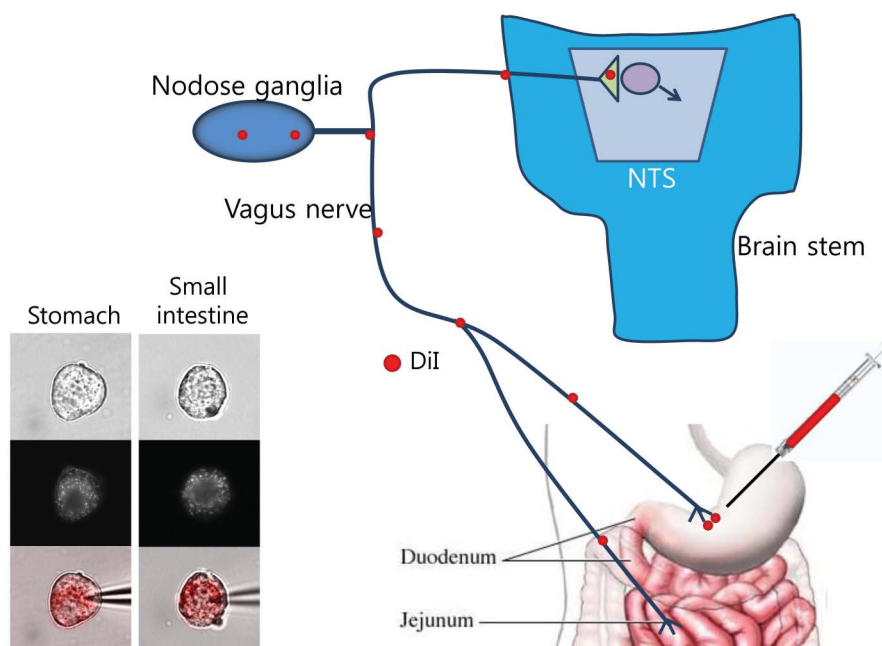
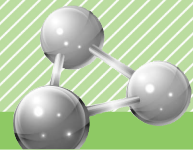


Fig. 2. Lipophilic dye tracing technique from internal organs. The vagus nerve neurons, which innervate stomach and small intestine, were dye labeled with tracer, and the dye is excited to emit fluorescent light for neuron identification. Nucleus tractus solitarius (NTS)



과 신경전달 물질의 방출에 의한 시냅스에서의 정보전달과 생리적인 반응에 큰 영향을 미친다. 따라서 각의 장기로부터 신호를 전달하는 미주신경과 그로부터 입력신호를 처음으로 수용하는 고립핵의 신경세포를 확인하여 실험하는 방법이 필수적으로 필요하게 되었다. 이를 위하여 그림1과 같은 지용성의 염색시약을 이용한 추적방법이 이용되고 있다. 지용성의 염색시약 중 자외선에 의하여 형광을 나타내게 되는 fluorescent carbo-cyanine dye인 DiI 또는 DiA등을 실험동물의 특정장기 또는 미주신경의 특정 branch에 묻혀서 세포막으로 확산된 염색시약이 보통 1주일정도의 시간 동안 axonal transport 에 의하여 nodose galion의 신경세포체에 축적되는 것을 확인하는 방법이다. 이러한 방법은 사용되는 염색시약이 세포에 대한독성이 없어서 in vivo에서 살아있는 상태로 신경세포를 추적하여 신경세포의 활성을 전기생리화학적 방법으로 직접측정 할 수 있다는 장점이 있어 최근에 사용빈도가 많이 증가되고 있다.

● 비만의 억제와 관련된 대사조절과 포만감

비만은 체내에서 소모되는 에너지보다 많은 양의 에너지를 음식물로서 흡수하는 에너지 불균형에 의하여 발생하는 체중 증가현상으로 체중이 정상치에서 증가됨에 따라 고혈압, 뇌출혈, 심근경색등의 심혈관계 질환과 당뇨병, 고지혈증 등의 대사성 질환 및 관절염 등의 발생을 증가시키며 뇌출혈과 심근경색 등에 의한 사망률을 유의성 있게 증가시킨다. 현재 비만의 발생과 억제에 관한 연구에서 가장주목을 받는 연구성과를 도출하고 있는 영역은 중추신경을 포함한 대사조절에 관여하는 신경에 대한연구 영역이며 최근의 연구에서 밝혀지고 있는 미주신

경과 고립핵의 역할에 대해서 고찰할 것이다.

역사적으로 식품영양학의 영역에 속해있던 비만 연구가 뇌신경과학으로 발전하게 되는데 예는 1950년 미국의 잭슨랩(Jackson laboratory)에서의 비만생쥐(ob/ob mouse)의 발견이 중요한 계기가 되었다 (8). 발견된 비만생쥐는 정상동물에 비하여 높은 식욕을 가지며 고혈당, 고인슐린 혈증을 보이며 정상생쥐의 3배까지 몸무게가 증가 하는 특징이 있었다. 원인을 밝히기 위한 많은 노력에도 불구하고 분자생물학적 연구기법이 충분히 진보된 1994년에 이르러서야 지방세포에서 분비되어 식욕을 조절하는 호르몬인 렙틴(leptin)의 결핍이 원인이라는 것이 밝혀졌다 (9). 렙틴은 동물의 체내에서 지방이 축적되면 지방세포(adipose cell)에서 분비되는 16-kD 크기의 호르몬으로 분비되면 식욕을 억제하고 대사(metabolism)을 촉진하여 에너지 소비를 증가시킨다. 초기의 연구에서 렙틴 수용체가 뇌의 뇌하수체에서 발견되어 식욕 억제와 대사조절에 뇌하수체가 중요한 역할을 수행하는 것이 알려졌다. 계속된 연구들에서 렙틴 수용체가 뇌하수체 이외에도 미주신경과 고립핵에도 분포되어 있음이 밝혀 졌다. 이러한 새로운 발견들에 힘입어 식욕의 조절과 에너지 대사 조절에 뇌의 특정영역이 관여하고 있음이 밝혀지게 되었다. 흥미롭게도 렙틴과 렙틴 수용체의 유전적결핍에 의해서 발생하는 비만이 인간에게는 거의 일어나지 않음이 알려져 대사와 식욕조절에 관여하는 새로운 호르몬과 수용체의 검색과 및 이에 반응하는 신경계의 작용과 에너지 대사와 식욕조절 기전에 관한 연구가 확대되었다. 현재까지 알려진 식욕과 포만감을 조절하는 호르몬과 신경전달 물질은 아래의 표1과 같다.

Table 1. Hormones and neurotransmitters that regulate satiety and feeding.

식욕억제 (Anorexigenic)	식욕증진 (Orexigenic)
α -Melanocyte-stimulating hormone (α -MSH) Leptin Insulin Amylin Enterostatin (뇌에 투여시)	Neuropeptide Y (NPY) Agouti-related protein (AGRP) Melanin-concentrating hormone (MCH) Orexin A and B Endorphins

식욕억제 (Anorexigenic)	식욕증진 (Orexigenic)
Cholecystokinin (CCK) Glucagon-like peptide (GLP) Cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) Peptide YY (PYY) Oxyntomodulin Serotonin Norepinephrine	Galanin (GAL) Cortisol Ghrelin GABA

위의 표에서 확인된 식욕의 조절에 관여하는 펩타이드 들은 아래에 정리된 것과 같이 소화기관의 특정 부위에서 생성됨이 확인되었으며 이중 일부는 기존에 분리 및 확인 되어있었으나 식욕억제에 관여하는 기능이 있다는 것이 새롭게 밝혀진 것도 있다.

- 위장 : Ghrelin, Leptin
- 췌장 : Amylin, Enterostatin, Glucagon, Insulin
- 십이지장 : Cholecystokinin (CCK)
- 공장 : Apolipoprotein A-IV (APOA4, 설치류 동물에서 식욕과 포만감 조절이 확인됨)
- 직장 : GLP1, Oxyntomodulin, Peptide YY (PYY)
- 대장 : GLP1, Oxyntomodulin, PYY

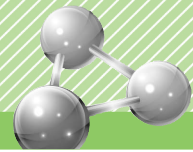
흥미롭게도 위에서 표시된 많은 위장관 유래의 펩타이드의 일부는 [CCK, APOA4, GLP1, oxyntomodulin, PYY, enterostatin, ghrelin, neuromedin B (NMB)] 뇌에서도 생성됨이 확인 되었다. 따라서 뇌의 식욕증추에 발현된 호르몬들 수용체들은 내장기관들에서 생성되어 혈액뇌관문(blood-brain barrier)을 통과한 호르몬뿐만 아니라 뇌의 내분비기능을 가진 신경세포들에서 직접 생성된 호르몬에 의해서도 작용된다는 것을 알수있다.

● 중추신경에 의한 식욕과 에너지대사 조절기전 (체중의 균형유지작용)

뇌의 특정 부위(뇌하수체와 고립핵)에서 확인된 POMC/CART와 NPY/AGRP의 두 종류의 상이한 역할을 하는 신경세포들이 호르몬과 식욕을 조절하는 다양한 요인에 반응하

여 식욕과 에너지대사를 조절한다.

POMC/CART neuron: POMC/CART 신경세포는 leptin, insulin 등에 의하여 활성화 되며 뇌하수체의 궁상핵(arcuate nuclei)과(10) 고립핵에(11) 분포된 신경세포로 pro-opiomelanocortin (POMC) gene으로부터 생성되는 α -melanocyte-stimulating hormone (α -MSH)과 cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART)를 생성하는 신경세포이다. POMC/CART 신경세포는 melanocortin 3 (MC3) 수용체를 발현하고 있어 α -MSH에 반응하여 식욕을 감소시키고 에너지 소비를 증가시킨다. 또한 POMC/CART neuron은 뇌하수체의 dorsomedial nucleus of the hypothalamus (DMH)와 paraventricular nucleus of the hypothalamus (PVH)를 비롯한 뇌의 많은 부분에 axon을 투사하여 α -MSH를 분비하여 MC4수용체를 발현하고 있는 세포를 활성화시켜 식욕을 억제하고 에너지 소비를 증가시켜서 체중을 줄인다 (12). POMC/CART neuron은 궁상핵에서 식욕을 촉진시키는 작용을 하는 NPY/AGRP 신경세포가 방출하는 억제성 신경전달물질인 GABA에 의해서 활성이 억제된다. POMC의 생성은 gonadal steroids에 의하여 조절된다. MC 수용체는 G protein-coupled 수용체로 5종류가 있으며 이중 MC3와 MC4수용체의 변이가 발생하면 체지방의 축적 등이 일어나 비만의 원인이 되는 것으로 알려져 있으며 과다한 자극은 거식증(anorexia)을 유발한다. MC 수용체를 발현하는 PVH 신경들은 고립핵으로 axon을 투사하며 고립핵에 연결된 교감 부교감 신경계의 신호전달에 의하여 교감신경을 활성화 시켜 에너지 소비를 촉진시키거나 부교감신경의 활성화에 의해서 에너지 소비를 줄인다.



Pro-opiomelanocortin (POMC); 241개의 아미노산으로 이루어진 펩타이드이며 pre-pro-opiomelanocortin (pre-POMC)로부터 생성된다. POMC는 효소반응에 의해서 절단되어 10여 가지의 중요한 역할을 담당하는 펩타이드를 형성하며 그 중 α -MSH가 식욕조절 중추의 MC수용체에 작용하여 식욕을 억제 한다 (10). POMC에서 생성되는 펩타이드 중에 중요한 생리작용을 가진 것은 아래와 같다.

1. N-Terminal Peptide of Proopiomelanocortin (NPP, or pro- γ -MSH) ; polypeptide POMC의 전구체
2. Corticotropin (Adrenocorticotrophic Hormone, or ACTH) ; 부신피질 세포에서의 corticosteroid의 분비촉진
3. α -Melanotropin (α -Melanocyte-Stimulating Hormone 또는 α -MSH)) ;
 - 1) 식욕과 에너지 대사조절
 - 2) 피부와 머리에서의 melanin색소의 생성 촉진
 - 3) 성적행동조절(sexual activity)

4. β -Melanotropin (β -MSH) ; melanin색소의 생성 촉진
5. β -Endorphin ; μ -opioid 수용체에 작동
6. Met-Enkephalin ; 내인성 opioid

NPY / AGRP neuron: Neuropeptide Y (NPY), agouti-related protein (AGRP)와 억제성 신경전달 물질인 GABA를 함유하고 있어는 신경세포들로 식욕과 에너지 대사를 조절한다. 공복시에 소화기에서 분비되어 식욕을 촉진시키는 ghrelin에 의해서 활성이 증가되어 에너지 소비를 줄이며 leptin, insulin, peptide YY 등에 의해서는 활성이 억제된다. NPY/AGRP 세포는 dorsomedial nucleus of the hypothalamus (DMH)와 paraventricular nucleus of the hypothalamus (PVH)에 axon을 보내 AGRP를 분비하여 MC4 수용체에 대한 α -MSH의 작용을 방해한다. 또한 NPY/AGRP 신경은 활성화되면 직접 POMC/CART 신경세포에 GABA를 방출하여 활성을 억제한다 (12).

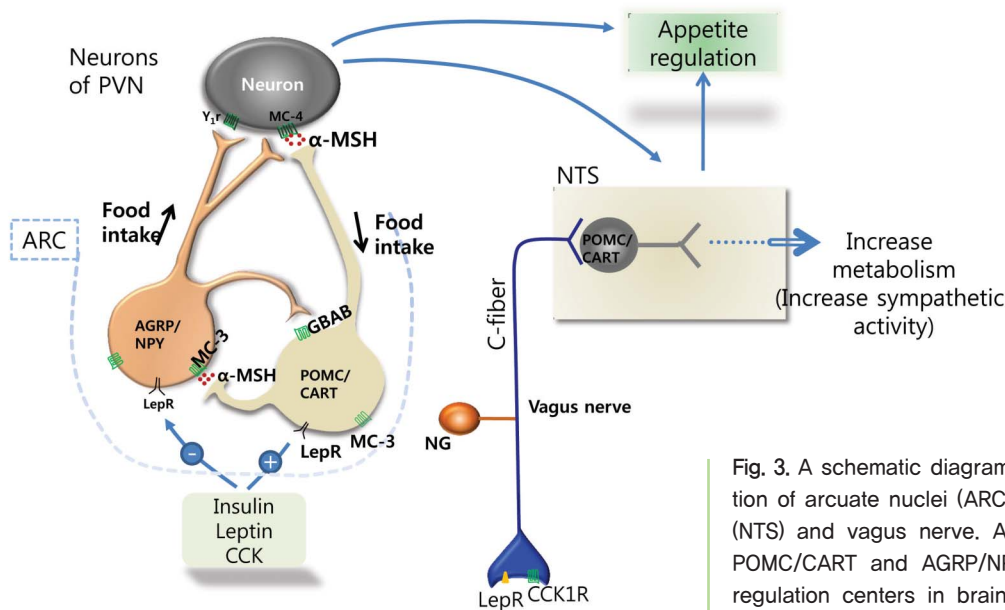


Fig. 3. A schematic diagram represent inter connection of arcuate nuclei (ARC), nucleus tractus solitarii (NTS) and vagus nerve. Also shows distribution of POMC/CART and AGRP/NPY neurons in appetitive regulation centers in brain. Leptin receptor (LepR), Melanocortin 3 receptor (MC-3), Melanocortin 4 receptor (MC-4), α -Melanocyte-stimulating hormones (α -MSH)

● 포만감을 발생 시키는 다양한 원인과 에너지 대사조절에서의 역할

포만감은 음식물의 섭취를 조절하는데 있어 중요한 요소로 포만감을 느끼게 되면 식욕이 억제되어 추가적인 식품의 섭취를 멈추게 된다. 또한 포만감을 발생시키는 호르몬이 식욕을 억제하는 POMC신경을 자극하면 에너지 대사가 증진되어 체중감소에 기여하게 된다. 포만감을 발생시키는 방법은 아래에 설명된 것 같은 3가지 방법이 있으며 식욕조절과 에너지대사 체중감소에 각각 다른 역할을 할 수 있다 (Fig. 4).

1) 기계적인 포만감 ; 음식물의 섭취에 의하여 위와 십이지장이 팽창되면 위,장관의 신호를 전달하는 미주신경이 흥분되면서 발생한다. 이러한 포만감은 음식물의 소화 흡수에 상관없이 음식물에 의한 장관의 팽창에 의해 물리적인 방법으

로 발생하는 것으로 동물실험에서 위장과 십이지장에 미리 삽입된 풍선을 식염수로 부풀려도 음식물의 섭취 때와 같은 포만감이 발생한다. 미주신경의 압력수용체가 장관의 팽창을 감지하고 뇌의 고립핵으로 활동전위를 전달하면 포만감이 발생되어 추가적인 음식물의 섭취를 “즉시” 중단하게 된다. 따라서 기계적인 포만감을 호르몬 등에 의해서 발생되는 포만감과 달리 영양분이 혈중으로 흡수되기 이전에도 발생하는 특징이있다.

2) 화학적 포만감 ; 음식물이 분해되어 당류, 아미노산, 지방의 형태로 간으로 흡수되면 미주신경이 감지하고 포만감을 발생시키는 작용이다. 기계적 포만감보다는 시간이 걸리나 호르몬에 의해서 발생하는 포만감보다는 짧은 시간에 포만감이 발생된다. 미주신경과 고립핵이 관여한다.

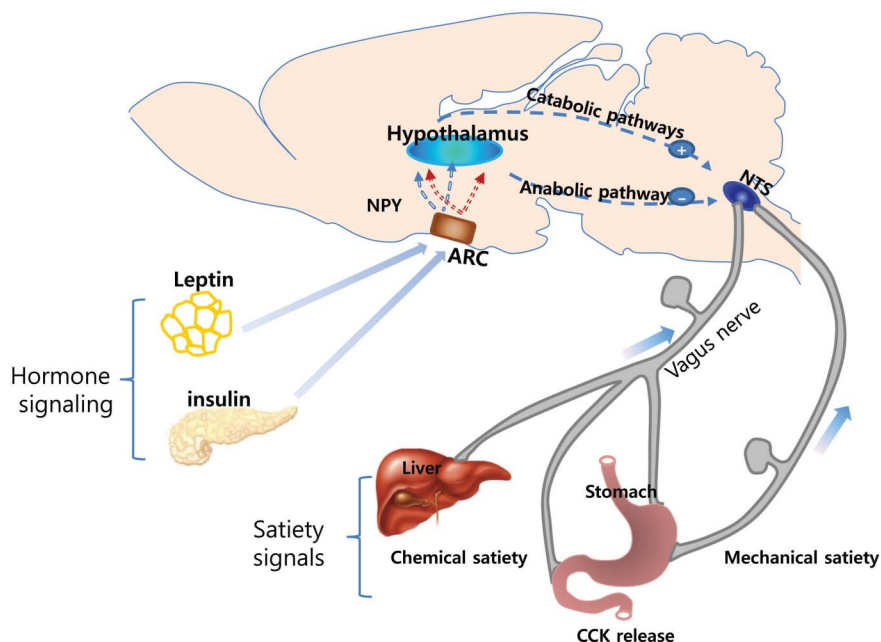
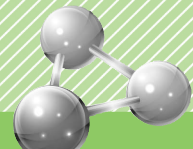


Fig. 4. A model of pathways by which leptin and insulin, interact with central and peripheral autonomic circuits to regulating satiety and energy metabolism. Chemical and mechanical satiety signals transfer to nucleus tractus solitarii (NTS) via vagus nerve. Neuropeptide Y (NPY), Arcuate nuclei (ARC).



3) 식욕억제 호르몬 등에 의한 포만감 ; 영양분의 흡수, 저장 등의 과정에서 분비되는 insulin, CCK, 또는 체내의 지방 세포에서 분비되는 leptin 등의 식욕억제 호르몬에 의하여 발생된다. 식욕조절 호르몬에 반응하는 수용체는 중추세포인 궁상핵과 고립핵 신경세포, 감각신경인 미주신경 등에 분포되어 있으며 POMC세포 등의 활성을 증대시켜 음식물의 섭취량을 줄이고 대사량을 증가시킨다. 대부분의 호르몬들이 혈중의 영양소의 농도가 증가된 후에 분비되며 특히 leptin의 경우 흡수된 지방이 지방세포에 축적된 이후 분비됨으로 포만감과 동시에 에너지 대사를 조절하는 역할이 있다 (13).

위에서 설명된 3종류의 포만감 발생기전에서 미주신경은 기계적, 화학적, 호르몬에 의한 포만감 전부의 발생에 관련되어 있다. 미주신경의 신호를 통합하는 고립핵 또한 식욕을 억제하는 호르몬수용체들을 발현하는 신경들과 POMC/ CART 신경을 활성화에 의하여 식욕과 에너지 대사에 관여하는 것으로 알려져 있다. 또한 고립핵은 궁상핵의 신호를 통합하여 교감, 부교감신경으로 보내는 역할도 담당한다 (Fig. 1. 참조). 따라서 미주신경과 고립핵의 신경의 활성을 증가시키면 궁상핵 보다 빠르게 다양한 방법으로 식욕을 억제하고 에너지 대사를 증가시켜 체중의 감소를 유도 할 가능성이 크다. 이러한 가능성에 단서가 되고 있는 최근의 연구결과를 다음의 장에서 설명하려 한다.

● 미주신경의 특징과 포만감의 발생

구심성 미주신경은 다른 감각신경들과 유사하게 활동전위의 전달속도가 빠르고 (80-120 m/sec) 신경의 두께가 두꺼우며 myelination이 된 A-fiber와 myelination이 없고 활동전위의 속도가 느린 (0.5-2 m/sec) C-fiber로 구성되어 있다. C-fiber가 구심성 미주신경의 약 80%를 차지하며 나머지 20%가 A-fiber로 이루어져 있다. 미주신경은 심장, 폐, 기관지, 간, 위장관 등의 내장기관의 활성을 전달하나 전체 구심성 미주신경의 80% 정도는 위장관의 신호를 전달한다. 최근의 연구들에서 A-와 C-fiber가 이온통로의 발현에 차이가 있다는 것이 밝혀졌으며 특히 고추의 주성분인 capsaicin에 반응하는 transient

receptor potential V1 (TRPV1)이 대부분 C-fiber와 그 세포체 그리고 고립핵에 투사된 axon의 말단에 발현되어 있고 A-fiber에는 없는 것이 보고되었다. 흥미로운 것은 A-와 C-fiber가 각각 다른 2nd order 고립핵세포에 신호를 전달하며 서로 교차되어서 신호를 전달하지 않는다 (5) (Fig. 1. 참고). TRPV1은 caterina 등에 (14) 의하여 통증을 전달하는 dorsal root ganglia 신경세포에서 처음 클로닝 되었으며 capsaicin 이외에도 수소이온의 농도 증가에 의한 낮은 pH, 높은 온도 (43 °C ≥) 등에 의하여 활성화되어 통증의 발생과 전달 및 염증, 통각과민 (hyperalgesia) 등에 관여 하는 것이 밝혀 졌다. 그러나 위장관에서의 통증은 다른 내장기관들과 동일하게 교감신경절과 척추를 통과하여 뇌로 연결되는 감각신경인 dorsal root ganglia 세포 중 TRPV1을 발현한 C-type 신경세포에 의하여 전달된다. 따라서 미주신경에서 발현된 TRPV1은 통증과 상관없는 신호의 발생과 전달에 관계할 것으로 추정되었지만 생리적인 역할은 알려져 있지 않았다. 그러나 최근 TRPV1이 포만감의 발생과 전달에 관계하고 있을 가능성이 추정되고 있다는 연구결과들이 발표 되고 있다.

향신료는 전통적으로 음식의 맛을 향상시키기 위해서 사용되었으나 최근의 연구에서 에너지의 섭취를 줄이고 대사를 증가시켜 체중을 감소시키는 효과가 있음이 (15,16,17) 밝혀졌으나 그 작용기전은 알려져 있지 않다. 흥미롭게도 자극성이 있는 향신료의 주성분 들이 TRPA1과 TRPV1 수용체의 agonist로 작용하며 두 수용체가 미주신경과 고립핵에 발현된 것이 (7,18,19) 보고되어 향신료의 주성분들이 TRP수용체에 반응하여 미주신경의 활성을 증가시켜 포만감을 발생시켜 음식물의 섭취감소를 감소시켜 체중의 조절에 관여하고 있을 가능성이 제기되고 있다. Ritter 와 Ladenheim (20)은 capsaicin을 이용한 동물실험에서 식욕억제 호르몬 CCK에 의한 포만감의 발생에 C-fiber 구심성 미주신경과 고립핵의 신경세포의 활성이 불가결함을 밝혔다. 또한 Peters 등은 (21) 지방세포와 장관에서 분비되는 식욕억제 호르몬인 leptin에 의한 에너지 섭취 감소에 장관으로 부터의 미주신경의 활성이 필수적임을 보고하였다. 위의 결과에서 식욕을 억제하는 호르몬들의 수용체는 구심성 미주신경 중에서도 capsaicin에 반응하는 TRPV1수용체를

발현한 C-fiber에 국한되어 분포되어 있으며 발생된 포만감 신호는 연수의 고립핵을 경유하여 뇌에서 인식되는 것을 알 수 있다.

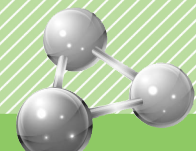
최근의 신경과학 연구들에서 향신료의 주성분들이 미주신경과 고립핵에서 일으키는 흥분성 신호전달의 촉진을 통하여 포만감의 발생에 관계하고 있을 가능성을 시사하는 결과들이 보고되고 있다. 지금까지 알려진 TRPA1의 수용체에 작동하는 향신료와 주성분은 마늘(allicin), 겨자(allyl isothiocyanate), 생강(gingerol) 등이 있으며 주성분은 공통적으로 자극성이 있다. 구심성 미주신경에 발현된 TRPV1, TRPA1 수용체의 작동물질인 capsaicin과 allyl isothiocyanate (AITC)가 CCK에 유사한 흥분성 전류를 포만감의 발생에 관여된 C-type 신경세포에서 발생시킨다 (22). 실험동물에서 고립핵에서의 흥분성 시냅스의 차단과 미주신경의 절제는 포만감을 억제하여 음식물의 섭취가 증가시켰다 (23,24). 이와 반대로 식욕억제 호르몬 CCK는 고립핵의 2nd order 신경에 신경전달 물질인 glutamate의 방출을 증가시켰다(11). 또한 AITC와 capsaicin 이 고립핵의 신경세포에서 CCK와 유사한 glutamate의 방출을 증가시켰다 (25). 따라서 다양한 향신료들이 나타내는 식욕감소 및 에너지 섭취의 감소, 체중감소 등에는 미주신경과 고립핵에 발현된 TRPV1과 TRPA1 수용체에 의한 포만감전달에 관여하는 C-fiber의 활성화와 고립핵에서의 신호전달의 촉진 등이 관여하는 것으로 추정된다.

그러나 TRP 수용체를 이용한 식욕억제제의 개발에는 TRP 수용체의 특성 때문에 유의해야 될 사항들이 있다. TRPV1과 TRPA1 수용체는 활성화되면 Na⁺, Ca²⁺ 등의 양이온을 세포내부로 통과시키는 이온통로로서 작용하여 세포내의 전위를 높여 활성화전위(action potential)를 발생시켜서 미주신경 등의 감각신경으로부터의 신호를 중추로 전달하게 된다. 그러나 TRP 수용체를 수분내의 짧은 시간에 반복해서 활성화시키거나 높은 농도의 작동약물로 활성화시키면 탈감작현상(desensitization)이 발생하여 점차 반응의 크기가 작아지거나 반응자체가 일어나지 않게 되며 이러한 현상에 세포막내에서의 Ca²⁺의 농도의 상승 또는 이에 따른 세포내 second messenger 등의 활성화 변화에 의한 것으로 알려졌다. 또한 TRPV1 수용체를 capsaicin으로 지속적으로 자극하게 되면 전위의존성 Na 이온통

로(voltage dependent Na channel)가 활성을 잃어 활성화전위가 발생되지 않는다. 흥미롭게도 서로 다른 작동물질에 반응하는 TRPV1과 TRPA1 수용체가 같은 세포에 발현된 경우 상호간에 교차-탈감작이 발생한다는 사실도 발표되었다 (26). 따라서 TRPV1과 TRPA1 수용체에 작동하는 성분을 주성분으로 하는 고추, 겨자, 마늘, 생강 등의 향신료 등을 과량으로 사용하여 지속적으로 미주신경을 자극하면 미주신경의 C-fiber가 향신료들에 대한 반응성을 상실하고 활동전위의 발생이 억제되어 포만감의 발생과 전달 모두를 하지 못하게 된다. 최근 Choi 등이 (22) 낮은 농도의 TRP수용체 작동물질을 사용하면 반복투여 등에 의한 탈감작 현상의 발생 없이 미주신경의 가역적인 활성화가 가능하다는 것을 발표하였다. 그러나 이러한 포만감의 발생에 관여하는 향신료의 주성분들이 실험동물이 아닌 인체의 위장관에서 미주신경의 탈감작없이 미주신경의 활성을 증가시키기 위해서 필요한 적절한 농도를 밝히기 위해서는 추가적인 연구가 필요하다.

● 결론 및 향후 전망

과체중과 비만은 공업화된 국가 들에서 공통적으로 발생이 증가하고있는 현상으로 의료비의 증가와 국민의 건강상태의 악화에 의한 사회적 비용의 증가로 많은 문제를 발생시키고 있으며 계몽과 교육 등에도 불구하고 지속적으로 악화되고 있다. 비만과 과체중의 발생원인에 대해서 90년대 이후 많은 연구자원들을 투입되어 활발한 연구로 많은 성과가 발표되고 있으나 아직도 부작용 없이 과체중을 예방, 또는 줄일 실효성 있는 약물의 개발에 이르지 못하고 있다. 최근까지의 대부분의 연구가 뇌하수체의 공상핵에서의 호르몬에 의한 대사조절의 기전 연구에 치우쳐 있었던 것이 이러한 원인의 하나로 볼 수 있다. 이러한 문제점의 극복에는 구심성 미주신경과 고립핵을 이용한 기계적, 화학적 포만감의 유도과 대사촉진의 연구가 새로운 돌파구의 역할을 하리라고 생각된다. 또한 포만감을 전달하는 미주신경에 발현된 TRP를 이용한 포만감 유도와 식욕억제 에너지 대사촉진 등의 연구가 새로운 식욕억제 물질의 개발에 도움이 될 것으로 생각된다.



[참고문헌]

1. SPYER, K.M. 1990. The central nervous organization of reflex circulatory control. In *Central Regulation of Autonomic Functions*. A.D. Loewy & K.M. Spyer, Eds.: 168-188. Oxford University Press. New York.
2. Doyle MW, Bailey TW, Jin YH, Appleyard SM, Low MJ, Andresen MC. 2004. Strategies for cellular identification in nucleus tractus solitarius slices. *J Neurosci Methods* 137:37-48.
3. Doyle MW, Bailey TW, Jin YH, Andresen MC. 2002. Vanilloid receptors presynaptically modulate cranial visceral afferent synaptic transmission in nucleus tractus solitarius. *J Neurosci* 22:8222-8229.
4. Bailey TW, Jin YH, Doyle MW, Andresen MC. 2002. Vanilloid-sensitive afferents activate neurons with prominent A-type potassium currents in nucleus tractus solitarius. *J Neurosci* 22:8230-8237.
5. Jin YH, Bailey TW, Doyle MW, Li BY, Chang KS, Schild JH, Mendelowitz D, Andresen MC. 2003. Ketamine differentially blocks sensory afferent synaptic transmission in medial nucleus tractus solitarius (mNTS). *Anesthesiology* 98:121-132.
6. Jin YH, Bailey TW, Andresen MC. 2004. Cranial afferent glutamate heterosynaptically modulates GABA release onto second-order neurons via distinctly segregated metabotropic glutamate receptors. *J Neurosci* 24:9332-9340.
7. Jin YH, Bailey TW, Li BY, Schild JH, Andresen MC. 2004. Purinergic and vanilloid receptor activation releases glutamate from separate cranial afferent terminals in nucleus tractus solitarius. *J Neurosci* 24:4709-4717.
8. Ingalls AM, Dickie MM, Snell GD. 1950. Obese, a new mutation in the house mouse. *J Hered* 41:317-318.
9. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372: 425-432.
10. Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdan MG, Diano S, Horvath TL, Cone RD, Low MJ. 2001. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature* 411:480-484.
11. Appleyard SM, Bailey TW, Doyle MW, Jin YH, Smart JL, Low MJ, Andresen MC. 2005. Proopiomelanocortin neurons in nucleus tractus solitarius are activated by visceral afferents: regulation by cholecystokinin and opioids. *J Neurosci* 25:3578-3585.
12. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. 2006. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 443:289-295.
13. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. 2000. Central nervous system control of food intake. *Nature* 404:661-671.
14. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. 1997. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389: 816-824.
15. Kannar D, Wattanapenpaiboon N, Savige GS, Wahlqvist ML. 2001. Hypcholesterolemic effect of an enteric-coated garlic supplement. *J Am Coll Nutr* 20:225-231.
16. Lejeune MP, Kovacs EM, Westerterp-Plantenga MS. 2003. Effect of capsaicin on substrate oxidation and weight maintenance after modest body-weight loss in human subjects. *Br J Nutr* 90:651-659.
17. Westerterp-Plantenga MS, Smeets A, Lejeune MP. 2005. Sensory and gastrointestinal satiety effects of capsaicin on food intake. *Int J Obes (Lond)* 29:682-688.
18. Raybould HE, Gayton RJ, Dockray GJ. 1988. Mechanisms of action of peripherally administered cholecystokinin octapeptide on brain stem neurons in the rat. *J Neurosci* 8:3018-3024.

19. Zhao H, Sprunger LK, Simasko SM, 2010. Expression of transient receptor potential channels and two-pore potassium channels in subtypes of vagal afferent neurons in rat. *Am J Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 298: G212-G221.
20. Ritter RC, Ladenheim EE, 1985. Capsaicin pretreatment attenuates suppression of food intake by cholecystokinin. *Am J Physiol.* 248: R501-R504.
21. Peters JH, Simasko SM, Ritter RC, 2006. Modulation of vagal afferent excitation and reduction of food intake by leptin and cholecystokinin. *Physiol Behav* 89: 477-485.
22. Choi MJ, Jin Z, Park YS, Rhee YK, Jin YH. 2011. Transient receptor potential (TRP) A1 activated currents in TRPV1 and cholecystokinin-sensitive cranial visceral afferent neurons. *Brain Res.* 1383:36-42.
23. Berthoud H.R, Earle T, Zheng H, Patterson LM, Phifer C. 2001. Food-related gastrointestinal signals activate caudal brainstem neurons expressing both NMDA and AMPA receptors. *Brain Res.* 915: 143-154.
24. Gillespie BR, Burns GA, Ritter RC, 2005. NMDA channels control meal size via central vagal afferent terminals. *Am J Physiol.* 289: R1504-R1511.
25. Sun B, Bang SI, Jin YH. 2009. Transient receptor potential A1 increase glutamate release on brain stem-neurons. *NeuroReport* 20: 1002-1006.
26. Akopian AN, Ruparel NB, Jeske NA, Hargreaves KM. 2007. Transient receptor potential TRPA1 channel desensitization in sensory neurons is agonist dependent and regulated by TRPV1-directed internalization. *J Physiol.* 2007 583:175-193.

저자약력

진영호

1986-1990	경희대학교, 약학대학, 약학과, 학사
1992-1994	경희대학교, 약학대학, 약학과, 석사
1996-2000	Kyushu University, School of Medicine, Department of Physiology 박사
2000-2007	Oregon Health & Science University, Department of Physiology & Pharmacology, Research Assistant professor
2007-	현재 경희대학교, 의학전문대학원, 부교수