

인체 신경시스템이 골 환경에 미치는 영향

곽한식*, 이성훈*, 김진희**, 이준원*

요약

아세틸콜린(acetylcholine, ACh)은 교감신경과 부교감 신경의 모든 신경절전섬유 신경전달물질이다. 또한 아세틸콜린은 효과기 세포와의 시냅스에서 부교감신경절전섬유에 의해 방출되는 신경전달물질이다. 이 시냅스에서의 전달을 콜린작용성이라 한다. 또다른 신경전달물질은 노르에피네프린(norepinephrine)으로 시냅스에서의 전달을 아드레날린 작용성(adrenergic)이라한다. 혈액의 에피네프린과 노르에피네프린에 의한 아드레날린 작용성 자극(adrenergic stimulation)은 흥분성과 억제성 효과를 모두 가지며 α -와 β - 두 가지 주요 종류의 수용체 단백질이 있다. 두 수용체는 신경전달물질에 자극을 촉진하거나 차단하는 약에 의해 치료와 의학 응용으로 사용되는데, 이러한 수용체들이 신경전달에 의한 골 대사에도 관여하는 것으로 밝혀지고 있다. 조골세포(osteoblast)와 파골세포(osteoclast)는 교감신경 흥분제 작용을 하는 α -아드레날린수용체(α -adrenoreceptors)와 β -아드레날린수용체(β -adrenoreceptors)를 가지고 있으며 골 대사의 동화작용과 이화작용에 효과가 나타났다. 그러나 아드레날린수용체 리간드(Adrenoreceptor ligand)가 조골세포 분화와 기능에 직접적으로 관여하는지는 알려지지 않았고 앞으로 연구할 필요성이 있다.

Effect on bone environments by human nervous system

Hahn-shik Kwak*, Sung-Hoon Lee*, Jin Hee Kim**, Junwon Lee*

ABSTRACT

Acetylcholine(ACh) is all ganglionic fiber neurotransmitters in sympathetic nerve and parasympathetic nerve. And which effector cells and synapses released by parasympathetic preganglionic fiber. These the transfer of synapse is called cholinergic. Another Neurotransmitters is called norepinephrine(or noradrenaline) and in transfer of synapses is called adrenergic. Adrenergic stimulation has all the excitability and the inhibitory effect by epinephrine and norepinephrine in the blood, there are α - and β - two major receptor proteins. The two receptors for the neurotransmitter stimulated by drugs that stimulate or block is used as therapy and medical applications, these receptors has been known involved in bone metabolism by the neurotransmitters. Osteoblasts and oasteoclasts has α - and β -adrenoreceptors(β -ARs) that stimulation operate sympathetic nervous system also anabolism and catabolism of bone metabolism showed an effect. However, adrenoreceptor ligands is not known directly involved the osteoblast differentiation and function, there is need for further studies.

Key Words : Acetylcholine, Adrenergic receptor, Osteoblast, Osteoclast, Adrenoreceptor, Adrenoceptor

* 배재대학교 생명유전공학과(✉hskwak@pcu.ac.kr)

** 대구한의대학교 한방피부미용학과

· 제1저자(First Author) : 곽한식 · 교신저자(Correspondent Author) : 이준원

· 접수일(2011년 6월 29일), 수정일(1차 : 2011년 7월 27일), 게재확정일(2011년 7월 29일)

I. 아드레날린과 콜린 작동성 시냅스 전달

자율신경계의 교감신경과 부교감신경은 내장기관에 다른 방법으로 영향을 준다. 비상시 강력한 육체적 활동, 심장박동 수 증가, 혈액 포도당 증가 등을 위해 교감신경계의 대량 활성화가 필요한데, 그 결과 혈액 순환이 내장기관과 피부로부터 골격근으로 돌아간다. 교감신경계의 주요 생리적 기능은 '격투-도주 반응(fight of flight reaction)'으로 요약될 수 있다[1].

부교감신경자극의 효과는 여러 측면에서 교감신경과 반대이다. 그러나 부교감신경계는 보통 전체로 활성화되지 않고 따로 독립된 부교감신경의 자극으로 심장박동이 느려지고 내장혈관이 이완되며 소화기관의 활성이 증가하게 된다. 내장기관(visceral organ)은 교감과 부교감신경활성에 대해 다르게 반응하는데, 그 이유는 이 두 신경의 신경절후섬유들이 서로 다른 신경전달물질을 방출하기 때문이다[1].

아세틸콜린(acetylcholine, ACh)은 교감신경과 부교감신경의 모든 신경절전섬유 신경전달물질이다. 또한 아세틸콜린은 효과기 세포와의 시냅스에서 부교감신경절후섬유에 의해 방출되는 신경전달물질이다. 이 시냅스에서의 전달을 콜린 작동성(cholinergic)이라한다. 대부분의 신경절후 교감신경섬유에 의해 방출되는 신경전달물질은 노르에피네프린(norepinephrine 또는 noradrenaline)으로 이 시냅스에서의 전달을 아드레날린 작동성(adrenergic)이라고 한다[1].

부신수질의 세포가 신경절후 교감뉴런과 발생학적으로 관련되어 있기 때문에 수질세포는 약 85%의 에피네프린과 약 15%의 노르에피네프린을 분비한다. 에피네프린과 노르에피네프린이 다른 점은 메틸기(CH₃)를 하나 더 갖고 있는 것으로 에피네프린, 노르에피네프린, 도파민(dopamine: 중추신경계의 전달물질)은 모두 아미노산인 티로신(tyrosine)에서 유래하며, 이를 총칭하여 카테콜아민(catecholamine)이라고 한다[2].

신경절후 자율신경뉴런(postganglionic autonomic neuron)의 축삭은 표적기관이 들어가는 곳에 신경전달물질들을 포함하는 축삭염주(varicosity)를 갖고 있으며, 신경전달물질들은 축삭종말에서 방출되기보다 오히려 축삭의 전체 길이에 걸쳐 방출된다. 따라서 자율신경뉴런은 표적기관의 세포들과 '통과 중의 시냅스(synapse in passing)'을 형성하고, 교감신경과 부교감신경 축삭은 동일한 표적세포를 자극하고, 서로 다른 길항적 효과를 촉진하는 다른 신경전달물질들을 방출한다.

II. 아드레날린 작동성 자극에 대한 반응

혈액의 에피네프린과 교감신경종말에서 방출되는 노르에피네프린에 의한 아드레날린 작동성 자극(adrenergic stimulation)은 흥분성과 억제성 효과를 모두 갖는다. 흥분성과 억제성 효과는 다른 조직에서 같은 신경전달물질에 의해 나타날 수 있기 때문에 반응은 세포의 특성에 의존해야 한다. 이러한 현상은 카테콜아민에 대한 상이한 막 수용체 단백질의 존재 때문에 일어난다. 이 수용체 단백질의 두 가지 주요 종류로 알파(alpha-, α)와 베타(beta-, β) 아드레날린 작동성 수용체(adrenergic receptor)가 있다. 그리고 아드레날린 작동성 수용체의 각 종류에는 두 가지 주요 아형(subtype)이 있는데, α_1 과 α_2 그리고 β_1 과 β_2 가 그것이다. 아드레날린 작동성 수용체의 아형과 선택적으로 결합하는 화학물질을 개발하면 에피네프린이나 노르에피네프린이 수용체와 결합할 때 정상적인 작용을 촉진시키는지 아니면 억제시키는지 알 수 있다[3]. 그러나 β_3 로 알려진 또 하나의 아형은 지방조직에서 나타나는데 그 생리적 기능은 아직 잘 알려지지 않았다.

모든 아드레날린 작동성 수용체는 G-단백질을 통해 작동한다. 즉, 에피네프린과 노르에피네프린이 그

수용체와 결합하면 3개의 G-단백질(α, β, γ)의 그룹이 α -소단위와 $\beta\gamma$ 복합체로 분리된다. 다른 경우 α -소단위나 $\beta\gamma$ 복합체는 원형질막 속의 이온통로 개폐(opening 또는 closing)나 막효소(membrane enzyme)의 활성화를 야기한다. 이는 결국 에피네프린과 노르에피네프린이 표적세포(target cell)에 작용하도록 한다.

β -수용체의 모든 아형은 표적세포 내 cAMP 생산을 촉진함으로써 그 효과를 나타낸다. β -아드레날린 작동성 수용체는 평활근(예: 소화기관, 세기관지, 자궁) 이완을 촉진시키지만 심근의 수축력(contraction force)을 증가시키고 심장박동수를 촉진한다.

교감신경부의 활성화에 의한 아드레날린 작동성 자극은 심장펌프(β_1 효과)와 혈관수축의 증가를 일으켜 내장기관(α_1 효과)에 혈류감소와 폐세관지(pulmonary bronchiole, β_2 효과)의 확장을 일으킨다. 신경전달물질의 수용체와 결합하고 신경전달물질에 의해 자극받는 과정을 촉진하는 약물을 그 신경전달물질의 작용제(agonist)이라고 한다. 대조적으로 신경전달물질의 작용을 차단하는 약을 길항약(antagonist)이라고 한다. $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$ 수용체들을 선택적으로 촉진 또는 차단하는 특정한 약은 치료와 의학 응용에 쓰이고 있다.

III. 파골세포(Osteoclast)와 조골세포(Osteoblast)의 분화(Differentiation)

골은 골격으로서 체형을 만드는 물리적인 역할 뿐만 아니라 골수는 인체 칼슘과 인의 대부분을 저장하고 있으며, 칼슘 및 대사작용에 필요한 미네랄의 공급을 담당하는 기관이다. 또한, 골수(bone marrow)는 조혈작용을 하는 중요한 기관이다. 노화된 뼈는 파골세포(osteoclast)에 의해 용해되는데 뼈의 표면에 부착하여 산과 분해효소를 분비함으로써 뼈를 구성하는 뼈기질(matrix)를 제거한다. 반면에 새로운 뼈의 형성은

조골세포(osteoblast)가 칼슘과 인을 분비하여 골격을 형성한다. 일생 동안 생체 내에서 이들 세포의 작용에 따른 항상성을 유지하기 위한 골조직의 활발한 대사는 근 골격계의 정상적인 구조를 유지하는데 중요하다[4,5].

파골세포 활성이 증가하거나 성숙 파골세포가 초기에 활성화되어 조골세포의 활성화에 비해 증가함으로써 일어나는 대사성 골질환 중 가장 흔한 질환인 골다공증은 '사일런트 유행병(silent epidemic)'이라 불리는데, 평소에는 통증이 없이 진행된다 어느 날 갑자기 뼈가 부러지면 그때서야 알게 되기 때문이다. 이러한 골다공증을 세계보건기구(WHO)는 "골량의 감소와 미세구조의 이상을 특징으로 하나는 전신적인 골격계 질환으로, 결과적으로 뼈가 약해져 부러지기 쉬운 상태가 되는 질환"으로 정의하고 있다. 골다공증(osteoporosis)은 총 골질량(total bone mass)이 감소하는 증상을 말한다[6]. 이러한 골대사 질환은 생체 내에서 호르몬과 물리적인 스트레스 등의 요인들에 의해 파골세포와 조골세포간의 상호작용에 불균형이 초래되어 발생한다. 특히, 노화와 관련된 골질환이나, 여성들의 폐경에 의해 발생하는 골다공증은 골형성 보다는 파골세포의 골 흡수 활성 증가가 주된 원인이다 [6,7].

파골세포는 조혈모세포(hematopoietic precursor)에서 유래하며 단핵/대식세포로부터 분화된다. 일반적으로 macrophage stimulating factor(M-CSF)와 tumor necrosis factor(TNF)-related activation-induced cytokine(TRANCE, RANKL) 두 가지 중요한 사이토카인에 의해 조혈모세포에서 파골세포로 분화된다[8]. 조골세포는 골수에 존재하며 지방세포(adipocyte), 연골세포(chondrocyte), 근육세포(myocyte) 등으로 분화할 수 있는 전구세포인 중간엽 줄기세포(mesenchymal stem cell)로부터 기원된다. 중간엽 줄기세포에서 조골세포로 분화는 bone morphogenetic protein(BMP)에 의하여 시작되며 약

3~4개월간 생존하며 활성화된 파골세포가 낡은 뼈를 분해시키고 그 자리에 새로운 뼈를 만들고 Cbfa1/Runx2(Runt family transcription factor)라는 조골세포 특이 전사인자의 발현을 증가시킨다. Runx2는 현재까지 골의 형성과 재형성 과정 동안에 줄기세포가 조골세포로 성장하고 분화하는 과정에 가장 필수적인 요소로 알려져 있다. 많은 조골세포가 골기질을 만들고 점차 기질이 무질화되면 골형성이 끝나게 되고, 이후 약 70% 이상의 성숙한 조골세포는 결국 기질 안에서 간히게 되어 세포사멸(apoptosis)에 의해 소멸되고 나머지 30% 정도는 골세포(osteocyte) 및 골 표면 세포(bone lining cell)로 분화되어 생존한다[9,10]. 골수 안에 존재하는 파골세포와 조골세포는 서로 유기적인 관계를 형성하고 있으며, 조골세포에서 분비되는 MCSF와 RANKL은 파골세포가 골을 흡수 할 수 있는 기능을 가지도록 단계별로 분화하는데 기여하는 유전자인 Mi transcription factor(Mitf), PU.1 그리고 nuclear factor of activated T cells c1(NFACTc1)과 같은 전사인자들의 발현과 활성을 유도하여 파골세포의 분화를 촉진시킨다고 알려져 있다(Fig. 1)[11].

이러한 파골세포 분화의 중요한 system은 기본적인 골대사의 정보를 제공해주고 있으며, 뼈 질환 치료를 위한 신약후보 물질을 발굴하는 데에 중요한 단서가 되고 있다. 여러 가지 원인에 따라 다양하게 나타나는 골다공증은 그 원인에 따라 약제를 사용하여야 하지만 치료제의 부족이 현실이다.

IV. 골 대사에서의 아드레날린 작동성 자극

아드레날린 작동성 자극은 흥분성과 억제성 효과를 모두 갖고 있다. 그러나 이러한 작용 외에 신경전달에 의한 골대사(bone metabolism)에도 관여하는 것으로 여러 논문의 의해서 밝혀지고 있는데 조골세포와 파골세포에 교감신경 흥분제 작용을 하는 α -와 β

-adrenoreceptors(β -ARs)를 가지고 있다. 아드레날린(adrenaline)은 Gi proteins이 α -1 AR coupled의 자극에 의해 조골세포인 MC3T3E1는 성장단계에서 강력한 DNA 합성과 alkaline phosphatase(APL) 활성에 의해 분화된다는 것이 밝혀졌다[12]. 또한, 신호 메커니즘은 APL 활성과 DNA 합성에 대한 반응으로 아드레날린과 연관된 p38 mitogen-activated protein (MAP) kinase patyway와 extracellular signal-regulated kinase (ERK) pathway가 각각 반응한다[13]. 이러한 증거는 골 대사의 동화 작용의 측면에서 α 1-adrenoceptor가 관여한다는 것을 나타낸다.

게다가, β -AR 작용제인 아이소프로테라놀(isoproterenol)은 뼈 조직, 절연된 뼈 세포, 그리고 복제된 osteoblast-like cell lines에서 골 대사의 β -adrenergic system에 관여한다는 것을 암시한다. α -adrenergic system과 같이 β -adrenergic system 또한 골 대사에서 동화작용의 효과가 있다는 점은 생체내 실험에서 β -작용제 사용을 통해 증명되었다. 신경을 제거한 어린 쥐들의 대퇴골과 경골의 석회화가 일어나는데 β -작용제와 함께 클렌부테롤(clenbuterol)을 처리해주면 부분적으로 석회화를 감소시킬 수 있다[14].

게다가 β 2-AR 작용제인 포모테놀(formoterol)은 난소가 제거된 쥐에서 해면골의 동화작용에 영향이 있는 것으로 보여 진다[15].

Adrenergic 작용제는 골 재흡수에서 동화작용 뿐만 아니라 이화작용도 관여한다. 신생아 마우스 두개골에 adrenergic 작용제는 cAMP 생산을 증가시키고, phosphodiesterase 저해제를 가지고 있으며 항산화제는 그들의 골 재흡수를 자극한다[16]. 비 선택적인 β -AR 길항제, 프로프라놀롤(propranolol)은 골 유기물을 배양하는 β -AR 작용제에 의해 cAMP 형성 유도가 저해되고 비 수술적 쥐 모델에서 연골 형성의 증가로 뼈의 결합과 뼈 강도를 치료한다[17].

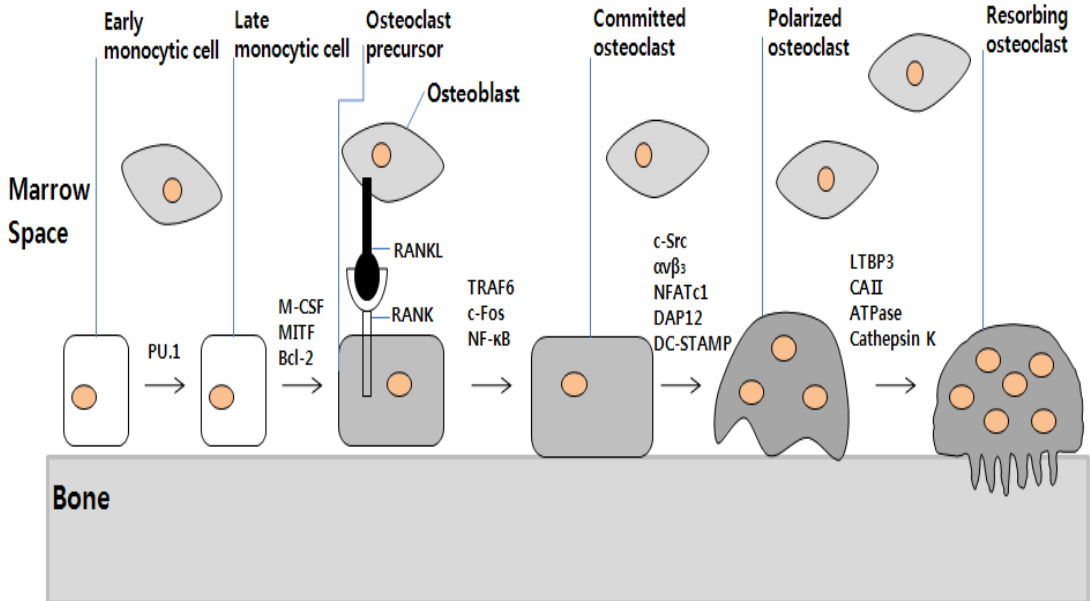


그림 1. 파골세포의 분화 및 기능의 조절.

Fig. 1. Regulation of osteoclast differentiation and function.

조골세포들로부터 골형성 촉진 인자 방출에 의해 강력한 파골세포의 직접적인 활성화로 뼈 재흡수 β -adrenergic 자극을 조절한다. 골형성 촉진 인자들은 β -adrenergic 자극에 의해 생성되고, IL-6, IL-11, 그리고 PGE₂ 는 사람과 마우스의 조골세포에서 감지된다 [18,19]. β -AR에 활성화에 의해 IL-6와 IL-11은 공동 유도되며, 조골세포들은 일반적인 기능을 나타내고, 대개는 PKA와 p38 MAPK system들과 연관된 일반적인 신호를 통해서도 조절되며, 인간조골세포에서 AP-1에 전사의 활성화를 유도한다.

따라서, adrenergic 자극은 각각 α -AR 와 β -AR에 의해 뼈 세포에서 동화작용과 이화작용을 조절한다. 게다가 β -adrenergic 자극은 뼈에서 동화작용 또는 이화작용의 영향이 상호의존적으로 나타난다[20].

교감신경계는 최근에 골량(bone mass)과 골 회전을 (bone turnover)에 렙틴(leptin)이 영향을 주는 조절자로서 연관되어 있다고 밝혀졌다[21,22]. 렙틴의 이러한 효과가 처음에는 뼈 형성 증가에 의해 조절하는 것으

로 생각되었지만[22], 후에 연구로 β 2-AR 또한 조골세포의 RANK-L 발현 조절에 의해 뼈 흡수에 영향이 있다는 것을 알 수 있었다[21]. 몇 명의 다른 연구자들은 골 회전을 조절에서 교감신경계의 역할을 연구하였다. 화학적 교감신경절제술은 골 흡수를 저해하며[23], 또한 β -AR 길항제인 프로프라놀롤은 뼈 흡수를 저해하고 난소 절제술로 유도된 골 손실을 예방한다고 발표되었다[24,25]. 이러한 결과에 의해 결과적으로, β -AR 작용제는 골 흡수(bone resorption)를 자극하고 골량을 감소시킨다고 볼 수 있다[26]. β -AR가 골량과 골 재형성을 조절하는 역할을 하는 것은 분명히 찾았지만, 세포안에서 메커니즘은 정확히 알지 못했다. 그러나 β 2-AR가 knockout된 마우스에서 골수세포가 일반적으로 성숙한 파골세포를 분화시키고, 조골세포에서 β 2-AR가 간접적으로 뼈 흡수 조절에 영향을 준다는 것을 알 수 있게 되었다[27].

β 2-AR는 성숙한 파골세포와 조골세포에서 발현되지만 골수 세포나 M-CSF 의존 골수 macrophage에서

도 β 2-AR의 높은 발현 수준으로 발견되었다. 그러나 β 1- 과 β 3-AR는 모든 뼈 세포에서 매우 적게 발현된다 [27]. β 2-AR가 knockout 된 마우스에서 뼈 형성 비율이 증가하고[21] β -AR ligand와 같은 아이소프레날린 (isoprenaline)과 프로프라놀롤은 생체내에서 뼈 형성을 조절한다[22]. 배양한 조골세포들에서 아이소프레날린은 cAMP 생성을 자극하는 것으로 보여지지만, 조골세포에서 β -AR의 활성이나 조골세포의 분화나 조절에 대한 정보는 아직 없다[22]. 이러한 결과로 생체 내 뼈 형성에서 β -AR ligand의 조절효과는 간접적일 수 있음을 암시한다.

결론적으로, 골 회전율은 조절자로서 교감신경에 중요성을 확인할 수 있다. 그리고 카테콜아민은 파골세포의 분화를 직접적으로 조절하고 또한 카테콜아민은 조골세포에 의해 RANK-L의 발현을 조절한다. 그러나 AR ligand가 파골세포의 분화에 직접 또는 간접적으로 관여한다는 결과와 다르게 조골세포에서 분화와 기능에 직접적으로 관여하는지에 대해서는 아직 알려지지 않았지만 뼈 형성에 영향을 있을 것으로 예상되고 신경조직 메커니즘이나 다른 경로에 의해 직접 또는 간접적으로 조골세포를 조절하는 것에 대한 연구를 해야 할 필요성이 있다.

참고문헌

[1] Foote SL, Bloom FE, and Aston-jones G, "Nucleus locus ruleus : new evidence of anatomical and physiological specificity." *Physiol Rev*, Vol. 63, pp. 844-914, 1983.

[2] Bücheler M, Hadamek K, and Hein L, "Two α 2-adrenergic receptor subtypes, α 2A and α 2C, inhibit transmitter release in the brain of gene-targeted mice." *Neuroscience*, Vol. 109, pp. 819-826, 2002.

[3] Trendelenburg AU, Cox SL, Schelb V, Klebroff W, Khairallah L, and Starke K, "Modulation of 3H-noradrenaline release by presynaptic opioid,

cannabinoid and bradykinin receptors and beta-adrenoceptors in mouse tissues." *Br J Pharmacol* Vol. 130, pp. 321-330, 2000.

[4] Roodman, G. D, "Mechanisms of bone metastasis." *Nengl J Med* Vol. 350, pp. 1655-1664, 2004.

[5] Lorenzo, J., Horowitz, M., and Choi, Y, "Osteimmunology : interactions of the bone and immune system." *Endocr Rev*, Vol. 29, pp. 403-440, 2008.

[6] Del, Fattore. A, and Rucci, N, "Osteoclast receptors and signaling." *Arch Biochem Biophys*, Vol. 473, pp. 147-160, 2008.

[7] Steven L. Teitelbaum and F. Patrick Ross, "Genetic regulation of osteoclast development and function." *Nat. Rev. Gene*, Vol. 4, pp. 638-649, 2003.

[8] Teitelbaum, S. L, "Bone resorption by osteoclasts." *Science*, Vol. 289, pp. 1504-1508, 2000.

[9] Ducy, P., Zhang, R., Geoffroy, V. Ridall, A.L, and Karsenty, G, "Osf2/Cbfa1: a transcriptional activator of osteoblast differentiation." *Cell*, Vol. 89, pp. 747-754, 1997.

[10] Komori, T, "Regulation of osteoblast differentiation by transcription factors." *J Cell Biochem*, Vol. 99, pp. 1233-1239, 2006.

[11] Lee J, Lee SH, Choi Y, and Kim N, "The negative role of IdS in osteoclastogenesis." *Adv Exp Med Bio,l* Vol. 602, pp. 23-31, 2007.

[12] Suzuki A, Palmer G, Bonjour J-P, and Caverzasio J, "Catecho -lamines stimulate the proliferation and alkaline phosphatase activity of MC3T3-E1 osteoblast-like cells." *Bone*, Vol. 23, pp. 197-203, 1998.

[13] Suzuki A, Palmer G, Bonjour J-P, and Caverzasio J, "Regulation of alkaline phosphatase activity by p38 MAP kinase in response to activation of Gi protein-coupled receptors by epinephrine in osteoblast-like cells." *Endocrinology*, Vol. 140, pp. 3177-3182, 1999.

[14] Zeman RJ, Hirschman A, Hirschman ML, Guo G, and Etlinger JD, "Clenbuterol, a β 2-receptor agonist, reduces net bone loss in denervated hindlimbs." *Am J Physiol*, Vol. 261, pp. E285-E289, 1991.

[15] Pataki A, Muller K, Bilbe G, Green JR, and Glatt M, "Anabolic effects of β 2-agonists, formoterol and salbutamol on cancellous bone of ovariectomized (OVX) rat." *Bone*,

- Vol. 9, pp. A116, 1996.
- [16] Moore RE, Smith CKII, Bailey CS, and Voelkel EF, and Tashjian AH Jr. "Cracterization of beta- adrenergic receptors on rat and human osteoblast-like cells and demonstration that beta-receptor agonists can stimulate bone resorption in organ culture." *bone Miner*, Vol. 23, pp. 301-315, 1993.
- [17] Majeska RJ, Minkowitz B, Bastian W, and Einhorn TA, "Effects of β -adrenergic blockade in an osteoblast-like cell line." *J Orthop Res*, Vol. 10, pp. 379-384, 1992.
- [18] Kondo A, Mogi M, Koshihara Y, Togari A, "Signal transduction system for interleukin-6 and interleukin-11 synthesis stimulated by epinephrine in human osteoblasts and human osteogenic sarcoma cells." *Biochem Pharmacol*, Vol. 61, pp. 319-326, 2001.
- [19] Takeuchi T, Tsuboi T, Arai M, and Togari A, "Adrenergic stimulation of osteoclastogenesis mediated by expression of osteoclast differentiation factor in MC3T3-E1 osteoblast-like cells." *Biochem Pharmacol*, Vol. 61, pp. 579-586, 2001.
- [20] Togari, A, "Adrenergic regulation of bone metabolism: Possible involvement of sympathetic innervation of osteoblastic and osteoclastic cells." *Microsc Res Tech*, Vol. 58, pp. 77-84, 2002.
- [21] Eleferioum F, Ahn J.D, Takeda S, M. Starbuck, X. Yang, X. Liu, H. kondo, W.G. Richards, T.W. Bannon, M. Noda, K. Clement, C. Vaisse, and Karsenty G, "Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART." *Nature*, Vol. 434, pp. 514-520, 2005.
- [22] S. Takeda, F. Elefteriou, R. Levasseur, X. Liu, L. Zhao, K.L. Parker, D. Armstrong, P. Ducy, and G. Karenty, "Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system." *Cell*, Vol. 111, pp. 305-317, 2002.
- [23] M. Cherruau, P. Facchinetti, B. Baroukh, and J.L. Saffa, "Chemical sympathectomy impairs bone resorption in rats: a role for the sympathetic system on bone metabolism". *Bone*, Vol. 25, pp. 545-551, 1999.
- [24] N. Bonnet, N. Laroche, L. Vico, E. Dolleans, C.L. Benhamou, and D. Courteix, "Dose effects of propranolol on cancellous and cortical bone in ovariectomized adult rats." *J. Pharmacol. Exp. Ther*, Vol. 318, pp. 1118-1127, 2006.
- [25] B. Minkowitz, A. L. Boskey, J.M. Lane, H.S. Pearlman, V.J. and Vigorita, J, "Effects of propranolol on bone metabolism in the rat." *Orthop. Res*, Vol. 9, pp. 869-875, 1991.
- [26] N. Bonnet, C. L. Benhamou, B. Brunet-Imbault, A. Arlettaz, M. N. Horcajada, O. Richard, L. Vico, K. Collomp, and D. Courteix, "Severe bone alterations under beta2 agonist treatments: bone mass, microarchitecture and strength analyses in female rats." *Bone*, Vol. 37, pp. 622-633, 2005.
- [27] A. I. Idris, S. J. Aitken, E. Landao-Bassonga, S. and H. Ralston. " β 2-Adrenoreceptor ligands regulate osteoclast differentiation in vitro by direct and indirect mechanisms." *Archives of biochemistry and biophysics*, Vol. 482, pp. 96-103, 2009.

감사의 글

본 논문은 2011년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임 (No.2010-0004620).

저자소개

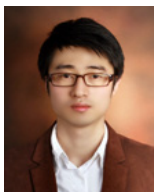


곽한식 (Hahn-shik Kwak)

연세대학교 생화학과 이학박사
미국 국립보건원 (Visiting Fellow)

1988년 ~ 현재 배재대학교 교수

※ 관심분야: 노화방지



이성훈 (Sung-hoon Lee)

2011 배재대학교 생명유전공학과(이학사)

2011년~ 현재 배재대학교 생명유전공학과

※ 관심분야: 생리활성대사산물, 골 질병



김진희 (Jin Hee Kim)

1999 충남대학교 식품영양학과
(가정학석사)

2004 충남대학교 식품영양학과
(이학박사)

2010년~ 현재 대구한의대 교수

※ 관심분야: 생리활성대사산물, 기능대사체학



이준원 (Junwon Lee)

2001 연세대학교 생명공학과(공학박사)

2006 전남대학교 의과대학 연구교수

2008년~ 현재 배재대학교 교수

※ 관심분야: 생리활성대사산물, 골 질병 억제 개발