

인체 일주기리듬의 해부학 및 생리학

Anatomy and Physiology in Human Circadian Rhythms

손 창 호*
Chang-Ho Sohn, M.D.*

Abstract

Chronobiology is the area of medicine that is, how time-related event shape our daily biologic responses and apply to any aspect of medicine with regard to altering pathophysiology and treatment response. In mammals, there are several evidences that prove suprachiasmatic nuclei(SCN) is the major circadian pacemaker and the circadian rhythm influences so many biological aspects of an living organism such as rest-activity, thermoregulation, reproduction, and endocrine system. In case of human beings, there had been little information of circadian system. That may be due to the experimental, technical difficulties to study but also to the fact that human has the more complex environments that may alter the circadian rhythm like the artificial light, many socio-cultural aspects and so forth. However, several reports of these days indicate human's circadian system is composed of two or more circadian oscillators and SCN is the major circadian oscillator among them like the other mammals. Free-running circadian period of mankind is about 24 hours rather than about 25 hours, and rest-activity rhythm is polymodal like other species. In addition to that, human may have capacities to change the circadian rhythm as the seasonal changes of day-night schedule. In this article, the author will summarize recent progress of anatomy and physiology of the circadian clock mechanism in humans. (Sleep Medicine and Psychophysiology 5(1):1-11 1998)

서 론

모든 생명체는 약 24시간의 주기성을 가지고 있으며 이러한 주기성은 내분비계, 체온의 조절, 수면 및 활동정도 등 모든 부분에서 발견된다. 이러한 주기성은 오랜 기간동안 빛으로 대표되는 외부자극에 의해서 결정되는 것으로 생각되어왔다. 그러나 1729년 *Mimosa pudica* 라는 식물의 잎의 움직임을 빛이 없는 환경에서 관찰한 결과 어둠속에서도 여전히 햇빛속에서 나타나는 것과 같은 움직임을 보인다는 사실이 발견하면서 생명체들은 빛과 같은 외부자극에 의해 수동적으로 결정되어진 리듬을 따라가는 것이 아니라는 사실이

밝혀졌다. 즉 이렇게 일정한 환경하에서도 일주기 리듬이 나타난다는 것은 바로 생물체내에는 환경과 관계없이 스스로 주기성을 가지고 작동하는 일종의 시계와 같은 기전이 존재한다는 사실을 반영하며, 내적인 일주기조절자는 외부 자극과 동조(synchronization)하여 적절한 행동양식과 각종 생리적 변인들을 변화시켜간다는 것을 시사해 주는 것이다.

이러한 시간의 흐름과 관련된 각종 변화들이 생체의 생물학적 반응에 미치는 영향을 파악하고 이러한 기전이 병태생리 및 치료반응의 변화에 미치는 영향을 분석하여 이를 의학적으로 적용하고자 하는 연구분야가 바로 시간생물학(chronobiology)라고 할 수 있겠다(1). 본고에서는 이러한 시

*가천의대부속 길병원 신경정신과

*Department of Neuropsychiatry, Gachon Medical College, Gil Medical Center

간생물학에서 그 해부학적, 생리학적 기전에 대한 기존의 연구들을 인체를 중심으로 하여 개괄하고자 하였다.

본 론

1. 시간생물학에서 흔히 쓰이는 용어들

모든 학문에서 먼저 이루어져야 할 것은 용어의 명확한 정의일 것이며 이는 시간생물학 영역에서도 마찬가지일 것이다. 그래서 본고에서는 먼저 시간생물학에서 흔히 사용되는 용어에 대한 개념을 먼저 정리하고자 한다.

1) Free-running rhythm(자유주행리듬): 일정한 환경적 조건(예를 들어 지속적인 어둠의 상태)하에서도 지속적으로 작동하는 리듬을 칭한다. 대개 자유주행(free-running)시기의 일주기 시간은 약 24시간을 나타내는 데 주간에 활동하는 종은 일주기가 시간이 24시간보다 약간 길며, 야행성종에서는 24시간보다 짧은 것으로 알려져 있다. 따라서 주간성 종을 "자유주행" 상태로 둘 경우의 매일 조금씩 늦게 잠자리에 들게된다.

2) Circadian Oscillator(일주기 진동자): 일주기리듬을 양산하는 생체내의 기관을 칭한다. Circadian Pacing-maker(일주기 조절자)라고도 한다. 일주기 조절자의 조건으로는 첫째, 자체적으로 유지되는 진동자여야 하며, 따라서 분리하여서 관찰할 경우에도 적어도 2주기동안의 기간동안은 리듬이 유지되어야 하며, 둘째, 조절자는 다른 진동자를 조정하여야 하며, 이러한 조정을 통하여

서 하나 또는 그 이상의 명백한 리듬을 가진 생체신호가 발생하여야 한다는 것을 꼽을 수 있다. 이러한 조건에 부합되는 일주기 진동자로는 Suprachiasmatic Nuclei(SCN)가 있다.

3) Entrainment: 생체의 내적인 일주기 조절자는 외부의 일주기 리듬과 같이 정확히 24시간이 아니다. 따라서 적절한 활동을 하기 위해서는 인체내의 일주기 조절자는 첫째, 24시간 주기의 외부리듬과 내적인 주기성과의 차이를 보상하기 위한 조절을 해야하며 둘째, 그 하루내에서도 외부의 자극의 변화(예를 들어 계절에 따른 낮과 밤의 시간변화)와 시간적으로 동일시 및 조화를 이룰 수 있도록 해야한다. 이와 같이 외부자극의 주기에 의해 내적인 일주기 조절자(circadian oscillator)의 주기성(period) 및 하루내의 단계(phase)를 조절하는 과정을 "entrainment" 라 한다. 이것을 주기를 변화시키는 것을 "parametric entrainment" 그리고 주기는 변화됨이 없이 단계만을 변화시키는 것을 "non-parametric entrainment"라고 칭하기도 한다.

야행성 설치류의 경우 빛을 설치류의 활동이 시작되는 시기에 빛을 줄 경우에는 다음날 활동이 시작되는 시간이 늦어지는 phase-delayed 현상이 발생하며, 빛을 활동이 끝나는 시기에 줄 경우에는 다음날 활동시간이 빨라지는 phase-advanced 현상이 나타난다(Fig 1). 이러한 단계의 이동을 도표화한 것을 단계-반응 곡선(PRC; Phase-Response Curve)라고 한다(Fig 1).

그리고 이러한 단계의 이동은 모든 시기에 일어나는

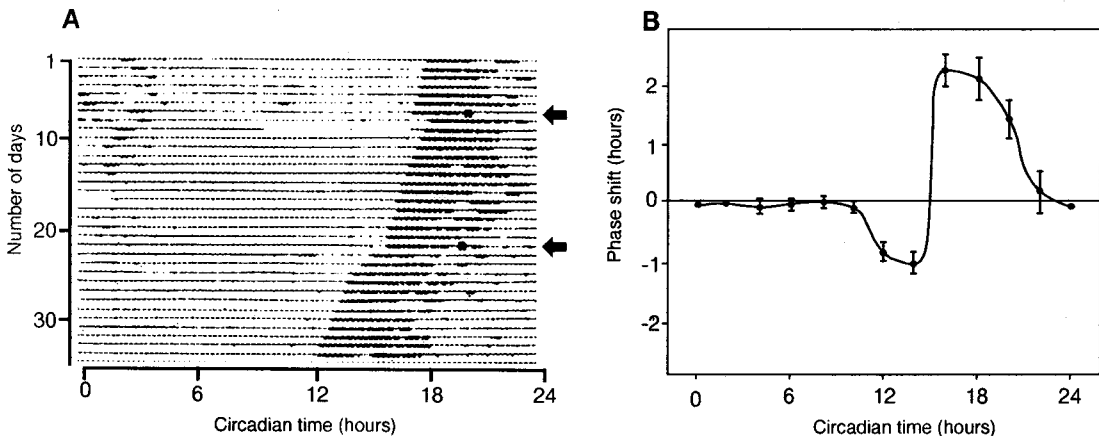


Fig. 1. A. Event record of hamster wheel-running activity in constant darkness. A 15-min light pulses(marked by the stars) were presented on the two days(indicated by the arrows). B. Phase-Response Curve

것은 아니다. 빛의 경우에는 그 종(species)의 주관적 밤(subjective night)에만 발생하며, 주관적 낮동안에는 발생하지 않는 무반응시기(dead zone on PRC)가 존재한다. 그리고 주기의 변화정도는 무한정으로 발생하는 것은 아니며 변화의 한계가 있다. 주기가 변화하는 한계시간은 빛을 주어서 발생하는 단계이동의 최대시간으로 알려져 있다. 예를 들어서 빛에 의한 단계이동이 최대 3시간 일어나는 25시간의 주기를 가진 종의 경우 일주기의 시간은 짧게는 22시간, 길게는 28시간의 주기까지 entrainment가 일어날 수가 있다.

4) Masking : 일주기 조절자에 영향을 주지 않으면서 직접적으로 자극이 일주기리듬에 영향을 주는 것을 칭한다. 예를 들어 야행성동물의 경우 빛을 어느 시기라도 주면 당장 그 활동성이 줄어들며, 빛이 없으면 그 활동성이 증가한다.

5) Zeitgeber : 내적 일주기 조절자를 "entrainment" 하는 외부자극을 칭한다. Synchronizer, entraining agents, time-givers, time-cue라고도 한다. 대표적인 것으로 빛을 들 수가 있으며, 이외에도 식사시간, 외부온도, 활동의 강제, 사회적인 요인등이 있다.

6) Mesor : 일주기리듬을 가지고 변화하는 생체신호의 값을 일주기동안 측정하였을 때 그 평균값을 칭한다(Fig 2).

7) Nadir : 일주기리듬을 가지고 변화하는 생체신호의 값을 일주기동안 측정하여 이를 도표화하고 이를 수학적 방법을 통하여 각 수치들의 변동을 완만한 곡선화(curve-fitting procedure) 하였을 때 얻어지는 최소값을

칭한다(Fig 2). Nadir이 기준시간보다 일찍 나타날 경우를 단계전진(phase-advanced) 이라고 하며, 기준시간보다 늦게 나타나는 경우를 단계연기(phase-delayed)라고 칭한다.

8) Acrophase : 일주기리듬을 가지고 변화하는 생체신호의 값을 일주기동안 측정하여 이를 도표화하고 이를 수학적 방법을 통하여 각 수치들의 값의 변동을 완만한 곡선화(curve-fitting procedure)를 하였을 때 얻어지는 최대값을 칭한다(Fig 2). 정의상 nadir과 acrophase간은 12시간이 된다.

2. 포유동물 및 인간에서의 일주기리듬의 해부학 및 생리학적 측면

1) Suprachiasmatic Nuclei (SCN)

가장 주목받는 해부학적 기관은 전시상하부(Anterior Hypothalamus)의 Suprachiasmatic Nuclei 및 이와 관련된 원심성 및 구심성분지(afferent and efferent projection)이다. SCN은 시신경교차(optic chiasma) 바로 위쪽에 위치한 전시상하부(anterior hypothalamus)내의 작은 1쌍으로 이루어진 구조물로서 각각의 핵(nucleus)에는 약 10,000개의 신경세포들로 이루어져 있다. 인간을 포함한 포유동물에서 SCN은 다른 조직에 비해 더 조밀한 신경세포들로 이루어져 있으며, 대부분의 신경섬유들은 SCN외부로 연결되지 않고 내부 신경세포들간에 연결을 하고 있다. 이 SCN은 또한 세포구조적으로 명확한 경계를 형성하고 있지 않아서 분명하게 분리하는 것이 어려운 구조물이라는 특징을 가지고 있다.

이러한 SCN은 지난 25년간의 연구결과 일주기리듬의 조절자 또는 시계라는 것이 밝혀졌다. 이렇게 SCN이 주요조절자로 주목받는 이유는 다음과 같다.

첫째, 포유류에서 SCN을 제거할 경우 일주기리듬이 와해되었다.

둘째, SCN에 전기적 또는 화학적 자극을 주면 광펄스(light pulse)를 준 것과 비슷한 단계이동(phase shift)이 발생한다.

셋째, 설치류 뇌의 여러 영역에서 활동성의 일주기리듬을 가지고 있었지만 SCN과의 연결을 제거할 경우에는 SCN을 제외한 다른 영역의 일주기리듬은 없어지지만, SCN만은 그대로 일주기리듬을 유지한다.

넷째, SCN 세포를 배양할 경우 각 세포에서 전기생리학적 일주기리듬이 나타난다. 그리고 이러한 각각의 세포에서 나타나는 활동전위는 수주간에 걸쳐 유지되

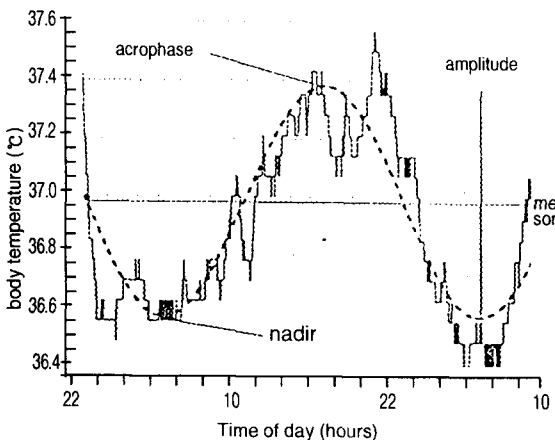


Fig. 2. The graph for the circadian changes of body-core temperature

는 것이 관찰되었다. vasopressin과 같은 호르몬 분비의 주기성도 그대로 유지되어서 나타난다.

다섯째, SCN을 제거후 다시 태아 시상하부조직(fetal hypothalamic tissue)을 재인식하면 다시 일주기리듬이 회복된다.

여섯째, 일주기가 약 24시간을 보이는 야생 hamster의 SCN을 제거한 후 돌연변이를 일으켜(tau mutant) 일주기를 20시간 내지 22시간으로 바꾼 hamster의 SCN을 이식할 경우 이식을 받은 야생 hamster의 일주기는 돌연변이의 일주기리듬(donor-characteristic rhythm period)을 보였다(2).

이렇게 동물들에 있어서는 SCN이 일주기리듬의 주요조절자임이 비교적 분명하게 밝혀져 있으나, 아직 인체에서는 그 직접적인 증거는 없다. 그러나 신경조직에 침범하는 종양에 대한 연구결과등으로 미루어보아 인간에서도 SCN이 가장 중심적인 일주기조절자임 것으로 생각되고 있다(3).

2) Entrainment Pathway

(1) The retinohypothalamic tract(RHT) and Excitatory amino acids(EAA)

광정보(photic information) 는 SCN에 두가지의 경로로 전달된다. 하나는 SCN에 직접적으로 연결되는 일부 retinal ganglion cell(RHT)이다. 다른 하나는 retinorecipient intergeniculate leaflet과 ventral lateral geniculate nucleus의 세포로부터 기원하는 geniculohypothalamic tract(GHT)을 경유하는 간접적 경로이다. RHT의 신경전달물질은 EAA일 것으로 짐작되고 있다.

그 증거로 첫째는 Glutamate를 SCN에 국소주사할 경우 dark pulse시와 비슷한 활동리듬의 단계이동이 일어난다는 점이다. 둘째는 Rat의 시신경을 자극할 경우에 SCN 뇌질편(brain slice preparation)에서 3H-gutamate와 3H-aspartate의 분비가 유발된다. 또한 EAA길항제는 시신경자극에 의해 유발되는 영역전위(field potential)의 시냅스후 요인(post-synaptic component)를 억제하는 작용이 있다(2).

원숭이의 경우 RHT terminal에는 N-acetylaspartylglutamate(NAAG)를 보유하고 있으며, 이 dipeptide의 90내지 95%가 retinal ganglion cell에 위치하고 있다. 그런데 다른 신경영역에서와는 달리 SCN에서는 NAAG는 빠른 속도로 glutamate로 대사되어서 RHT 신경전달물질로서 효과적으로 기능할 수 있다. 또한 설치류의

SCN 세포는 NAAG에 예민하게 반응하고, NAAG는 N-methyl-D-aspartate(NMDA)에 대한 반응을 강화시켜준다는 일부의 증거가 있다. 이외에도 NMDA의 길항제인 MK-801에 의해 hamster에서 빛에 의한 단계이동(phase-shift)억제효과가 밝혀졌으며, glycine은 SCN에서 RHT에 의해 유발되는 전위(potential)를 조정(modulation)하는 기능이 있는 것으로 보고되고 있다. 이러한 여러 연구결과들은 RHT에서 EAA가 주요 신경전달물질로서 기능한다는 것을 뒷받침하는 증거라고 할 수 있다(2).

(2) Cholinergic and Other Inputs

콜린 강화제(Cholinergic agonist)인 carbachol은 빛에 의해 유발되는 것과 유사한 형태의 단계이동(phase-shift)을 유발한다. 또한 nicotinic receptor는 송과선의 호소활동정도 및 운동기능에 대한 빛의 단계이동(phase-shift)을 중재하는 것으로 보여진다. 그리고 이러한 carbachol에 의한 작용은 muscarinic antagonist인 atropine에 의해 억제되는 것도 관찰되었다. 흥미로운 것은 nerve growth factor를 SCN에 주사할 경우에도 단계이동(phase-shift)이 발생하며 이러한 현상도 역시 atropine에 의해 억제된다는 사실이다. 이러한 결과는 SCN에서 nerve growth factor receptor의 활성화는 콜린계에 의해 조절된다는 사실을 반영하는 것으로 보여진다. 이외에도 photic entrainment에 관계할 것으로 보여지는 물질로는 substance P, alpha2-receptor, serotonin등이 있다(2).

(3) The Geniculohypothalamic Tract

The Geniculohypothalamic Tract에 관계하는 신경전달물질은 최소 3개 이상일 것으로 알려져 있다. 즉 Neuropeptide Y, Met-enkephaline 그리고 GABA이다. Hamster에서 Neuropeptide Y를 국소주사하면 dark pulse에 의해 유발되는 것과 비슷한 양상의 단계이동(phase shift)이 발생한다. Benzodiazepine과 GABA agonist도 neuropeptide Y 나 GHT 활성화시기와 비슷한 효과 즉 억제효과를 나타낸다. GHT가 photic entrainment에서 가지는 역할에 대해서는 아직까지 충분히 알려져 있지 않다. 이는 기술적으로 RHT만을 선택적으로 제거하는 것이 용이하지 않아, 대부분 GHT도 일부손상이 된다는 점에 기인한다. 그러나 GHT를 제거할 경우 빛에 의한 phase advance가 감소되는 등 일주기리듬이 변형됨은 관찰되었다.

GHT는 non-photoc entrainment에 관여하는 것으로 보여진다. Hamster의 경우 새로운 쳃바퀴로 이동하거나

triazolam을 줄 경우 단계이동(phase shift)이 발생하는데 이러한 것들이 GHT를 제거할 경우에 억제되는 것을 관찰할 수가 있다. 또한 GHT를 제거할 경우 dark pulse를 줄 때 일어나는 단계이동(phase shift)을 억제할 수가 있다. 이러한 현상은 hamster를 육체적으로 결박하였을 때도 억제되는 것으로 보아서 이는 빛에 의한 것이라기 보다는 육체적 활동도와 관련되는 단계이동(phase shift)의 억제로 보여진다.

그러나 이러한 현상은 다른 시간대(CT12: Circadian Time 12)에서 dark pulse가 일으키는 phase advance는 억제하지 못하며, 이러한 현상은 이 시기동안에는 활동 정도나 GHT와는 무관한 기전을 통하여 단계이동(phase shift)이 발생한다는 것을 의미한다. 이러한 다소 복잡한 현상들은 GHT에는 여러 기능적으로 독립된 부분들이 존재하며 이들이 다양하게 SCN과 연결되어서 작동하는 것을 반영하는 것으로 보여진다(2).

3) 분자생물학적 측면

빛에 의해 c-fos가 활성화되어 Fos 단백질이 SCN의 retino-recipient area에서 발현되는 것이 관찰되었다. 그런데 흥미로운 것은 이러한 발현은 단계이동(phase shift)을 유발하는 밤(주관적인)시간에 빛을 줄 경우에만 발현되며, 낮시간(주관적인)에 빛을 줄 경우에는 발현되지 않는다는 점이다. 이외에도 빛에 의해 활성화되는 IEG로는 c-jun, junD, zif-268(NGFI-A), nur-77(NGFI-B)등이 있다. 이러한 c-fos의 발현을 광정보를 phase shift 신호로 전환하는 한 단계일 것으로 보는 견해가 있으나 현재로는 확실한 증거는 없다. 다만 빛에 의한 c-fos의 발현이 NMDA 길항제에 의해 차단되는 것으로 보아 EAA와 c-fos의 발현기전에는 밀접한 관련이 있을 것으로 보여진다. 그리고 caudal, dorsolateral SCN에서는 NMDA 길항제를 주사한 상황에서도 빛에 의한 c-fos 발현이 이루어지는 것으로 보아서 이 영역의 세포를 활성화시키는 다른 경로가 있을 가능성도 있다(2).

분자생물학적 기법을 통하여서 일주기리듬의 조절 유전자를 밝히고자 한 연구로는 파리의 일종인 *Drosophila melanogaster*와 곰팡이의 일종인 *Neurospora crassa*를 이용한 것이 있다. *Drosophila*의 경우 per로 명명되어진 유전자가 주기의 길이에 영향을 주는 것으로 밝혀졌다. 이 단일유전자를 변이시킬 경우에 일주기리듬은 길어지거나 짧아지는 것을 관찰할 수가 있었

다. 이 per 유전자와 비슷한 기능을 하는 것이 *Neurospora*의 경우에는 frq 유전자로 알려져 있다(4).

동물에서는 Clock 유전자가 있다. 1994년 Takahashi 등은 설치류에 N-ethyl-N-nitrosourea를 주사하여서 불완전 우성상염색체 변이(semidominant autosomal mutation)를 유발하였다. 이 돌연변이 설치류는 정상군에 비해 약 1시간가량의 일주기리듬 주기가 길어졌으며, 이외의 행동적, 해부학적 차이는 보이지 않았는데, Takahashi 등은 이 돌연변이 표현형을 Clock이라고 명명하였다(4). 동종접합된(homozygous) Clock mice는 27시간내지 28시간의 더욱 길어진 일주기리듬을 보여주었으며, 지속적 어둠하에서 수주간 자유주행을 시킬 경우에는 일주기리듬이 와해되었다. 그리고 만일 6시간마다 광펄스를 줄 경우에는 다시 일주기리듬을 회복하는 것을 관찰할 수가 있었다. 이와 같은 결과는 Clock 유전자가 일주기리듬에서 일주기의 길이를 결정하는데 관여하며, 또한 일주기리듬의 유지에도 중요하다는 것을 의미한다. 그러나 광펄스에 의해서 일주기리듬을 다시 회복한다는 것은 또 다른 설명이 가능하다. 즉 Clock 유전자가 실제 일주기리듬을 결정하는 유전자라기 보다는 SCN내의 여러 일주기진동자간의 상호관계를 강화(coupling)시켜주는 기능을 하는 유전자일 가능성도 배제할 수 없는 실정이다. 현재까지 Clock 유전자에 대해 밝혀진 것은 5번 chromosome의 중간부위에 위치하며, 전사요인(transcription factor)의 일종이라는 것이다. 이러한 결과로 미루어 보아서 Clock 유전자는 일주기리듬조절자들의 전사과정에 관여하며, 이 유전자의 활성화는 다른 단백질과의 상호연관성하에서 이루어지는 것으로 보여진다(4).

4) Suprachiasmatic Nuclei의 화학적 신경해부학

SCN에 손상을 가한 후에 다시 SCN을 이식하게 되면 일주기리듬은 수일내에 회복되는 현상을 볼 수 있다. 그런데 이 수일간의 시간은 손상된 신경간의 연결이 다시 이루어지기 위해서 필요한 시간으로는 너무 짧은 기간이라 할 수 있다. 이러한 소견으로 보아 일주기시스템은 신경간의 연결외에도 여러 생화학적 물질들의 전달이 중요한 역할을 하는 것으로 보여진다(5).

SCN에는 위에서 언급한 것외에도 다양한 신경화학물질들이 존재한다. Ventrolateral SCN의 세포들은 vasoactive intestinal polypeptide, peptide histidine

인체 일주기리듬의 해부학 및 생리학

isoleucine, gastrin-releasing peptide 등을 함유하고 있다. Dorsomedial SCN 세포들에는 VP, neurophysin, somatostatin이 존재한다. 이러한 SCN의 화학적 신경물질들은 빛에 의한 노출 등 외부자극 등에 의해 매일 변화하는 등 대단히 역동적이다. 흥미로운 사실은 Ventrolateral SCN의 세포들에 존재하는 vasoactive intestinal polypeptide, peptide histidine isoleucine, gastrin-releasing peptide를 그 각각을 줄 경우에는 단계이동(phase shift)이 일어나지 않는 용량으로 셋을 같이 SCN에 주사할 경우에는 단계이동(phase shift)이 발생한다는 것이다. 이것은 신경화학물질간의 상호작용이 일주기리듬을 결정하는데 영향을 준다는 것을 시사해주는 소견이라고 하겠다(2).

5) SCN의 원심성 경로

SCN의 원심성 신경(Efferents)은 4개의 주요 방사선 신경(major projection)으로 구성되어 있다(Table 1). 현재까지 SCN의 원심성 신경의 생리학적 기전은 알려진 것이 별로 없는 실정이다. 현재까지의 보고로는 SCN의 원심성 신경의 신호활성화는 야행성동물이나 주간성동물 모두에서 주관적 주간시기에 항진되어 있다. 이러한 점으로 보아 동일한 일주기리듬신호가 각 종에 있어 고유의 방식으로 변형되어서 발현되는 것을 짐작된다(2).

6) 일주기리듬에 대한 호르몬의 영향

호르몬이 일주기리듬에 영향을 미친다는 증거는 여

러 연구에서 입증된바 있다. 암컷 rats와 hamster의 경우 estradiol이 최고조에 달하는 proestrus 시기에는 주행운동(running activity)이 평상시에 비해 일찍 시작되며, 더 많은 양의 운동을 하게 된다. 난소를 제거하였을 경우에는 이러한 효과는 없어지며, photic entrainment시에 활동시작시간의 단계지연(phase delay)이 더 심하게 발생한다. 만일 장기간 estradiol을 투여하였을 경우에는 활동시작시간이 빨라지면, 일정한 조건하에서 발생하는 자유주행주기(free-running period)도 짧아진다. 주기가 짧아지는 현상은 숫컷 hamster나 또는 암컷이라고 하여도 신생시기에 남성화(androgenized) 시킬 경우에는 estradiol을 투여하여도 발생하지 않는다. 따라서 estradiol은 출생초기의 호르몬 노출에 의해 성적으로 분화되는 일주기시스템의 주기를 조정함으로써 암컷 설치류에서 활동시작시간을 조절하는 역할을 하는 것으로 보여진다(2).

스테로이드 호르몬은 숫컷 설치류의 일주기리듬을 조정한다. 거세를 할 경우 숫컷 설치류의 자유주행리듬주기(free-running rhythm period)는 연장되며, 장기간 testosterone을 투여할 경우에는 짧아진다. 숫컷 들쥐의 경우 거세를 하면 주간 및 황혼기의 활동성은 증가하며, 야간활동성은 감소한다. 그리고 testosterone을 투여할 경우 황혼기의 활동성은 감소하며, 야간활동성은 증가한다. 이러한 현상은 조류인 찌르레기에서도 관찰된다. 그리고 testosterone은 찌르레기에서 활동리듬의 분할(splitting)을 유발하기도 한다. 이러한 분할현상은 estrogen이 감소된 암컷 hamster에서도 발견되며, 이리

Table 1. Efferent pathways of SCN in mammals

Pathway	Destination
Dorsal efferent pathway	sub-paraventricular uncus(amplifier) paraventricular uncus of the thalamus
Rostral pathway	dorsomedial hypothalamic uncus medial preoptic area anteroventral periventricular uncus lateral septum the bed uncus of the stria terminalis parataenial uncus the rostral parts of the paraventricular uncus of the thalamus
Caudal pathway	anterior hypothalamic area retrochiasmatic area ventromedial hypothalamus lateral hypothalamus
Dorsal to the optic track	ventral lateral geniculate uncus

한 사실로 보아 성선히르몬(gonadal hormone)은 일주기 조절자들간의 상호결합(coupling)을 조정하는 역할을 하는 것으로 보여진다. 뇌하수체절제, 갑상선부분절제, 그리고 항갑상선 약물인 propylthiouracil의 투여와 같은 모든 경우에 hamster에서 자유주행주기는 연장된다(2).

일주기시스템과 가장 긴밀한 관계를 가지고 있는 호르몬으로는 멜라토닌(melatonin)을 꼽을 수 있다. 멜라토닌은 대부분의 척추동물에서 송과선에서 분비되며, 이 송과선이 조류를 비롯한 몇몇 척추동물에서는 그 자체로서도 일주기조절자로서 기능하는 것으로 보여진다. 그러나 포유동물의 경우에는 송과선이 그 자체의 조절자로서 기능하지는 않으며, 멜라토닌의 분비는 SCN에 전달되는 광정보에 의해 조절되는 것으로 보여진다. 멜라토닌이 포유동물에서는 일주기리듬의 조절 기능을 하는 것으로 보여지는데 그 이유는 다음과 같다. 첫째는 여러 포유동물의 SCN과 median eminence에는 강한 친화력을 가진 멜라토닌 수용체가 존재한다는 점이다. 둘째는 SCN 세포는 멜라토닌에 대단히 예민하게 반응하며, 일반적으로는 멜라토닌투여시에 2-deoxyglucose uptake 및 firing rates가 억제된다. SCN 세포의 멜라토닌에 대한 감수성(sensitivity)은 주간에는 높으며, 야간에는 감소하는 리듬을 보인다. 세번째로는 rat에 멜라토닌을 주사할 경우 자유주행리듬을 entrain할 수 있는데, 이는 SCN이 정상적인 경우에만 가능하다. 이와 같은 결과들은 결국 멜라토닌은 SCN 조절자를 통하여서 entraining 효과를 나타낸다는 것을 의미한다. 송과선절제술을 할 경우 지속적인 어둠속에서는 자유주행리듬에 별다른 영향을 주지 않는다. 그러나 지속적인 빛을 줄 경우에는 정상보다도 더 심하게 리듬의 와해가 일어나는 것을 관찰할 수가 있다. 이러한 결과는 송과선 절제술이 SCN내의 조절자들간의 상호결합력(coupling)을 감소시키거나 또는 조절자의 진폭을 감소시킴으로써 와해에 보다 과민하게 반응하도록 한다는 것을 시사해준다. 이러한 가설은 다른 실험에서도 지지되고 있다. 즉 송과선절제술을 받은 hamster의 SCN 절편들에서는 멜라토닌에 대한 감수성 및 SCN firing rate 리듬의 진폭 모두가 감소되어 있다는 것이 발견되었다. 이와 같은 결과들은 포유동물에서는 멜라토닌이 일주기리듬을 가지고 분비를 함으로써 SCN의 조절자들에 영향을 미치고 결국 이러한 영향은 일주기시스템내의 상호결합을 유지하는 것을 보조한다는 것을

시사해준다(2,5).

7) 일주기조절자의 구조

설치류에서 SCN에 손상을 줄 경우 그 손상의 크기에 따라서 photic entrainment 와 자유주행리듬에 주는 와해의 정도는 대단히 다양하다. 이러한 결과는 SCN은 최소한 하나이상의 조절자로 구성되어 있다는 것을 의미한다. 또한 시상하부에 크게 손상을 줄 경우에도 불안정한 형태의 24시간 이내리듬(ultradian rhythm)이 관찰되는 것으로 보아 주조절자인 SCN에서 방출되는 신호와 결합하여서 작동하는 또다른 조절자가 SCN외의 영역에 존재한다는 것을 알 수 있다. 즉 이러한 외부조절자들은 SCN이 없을 경우에는 조절자들간의 상호결합을 이룰 수 없으며, 이로 인해 약하고 불안정한 결합만을 하게되고, 그래서 24시간이내의 리듬내지는 불규칙적인 리듬만을 발생시킨다고 할 수 있다. 이러한 외부조절자들은 주로 다른 영역의 신경조직들로 짐작되고 있다. 그러나 이외에도 소장, 신장, 간등 다른 기관들에서도 독립적인 일주기리듬을 보인다는 것이 보고되어 있어서 신경조직이외에도 외부조절자가 존재할 가능성은 있다고 하겠다(2).

Rat 또는 hamster에서 SCN제거시에도 유지되는 일주기리듬으로는 시각적 감수성(visual sensitivity) 및 식사에 대한 예기활동(anticipatory activity)에 대한 일주기리듬이 있다. 시각적 감수성리듬은 다른 척추 및 무척추동물의 예에 비추어 볼 때 망막에서 발생될 것으로 보고있으며, 식사에 대한 예기활동리듬은 아직 밝혀지지 않았다(2).

Pittendrigh와 Dann(1976)은 일주기조절자는 두개의 상호 결합된 진동자로 구성되어 있다는 가설을 제기하였다. 즉 야행성설치류에서 야간활동의 시작을 조절하며, 일몰에 의해 entrained되는 E(evening) 진동자와 활동의 중단을 조절하며, 일출에 의해 entrained되는 M(morning) 진동자로 구성되어 있다고 하였다(6). 이러한 가설을 Illnerova(1982)는 보다 그 개념을 확장하여서 E-진동자는 melatonin 분비시작을 조절하며, M-진동자는 그 분비의 종말을 조절한다고 하였다(6). 이러한 두 진동자가설은 여러 동물의 행동 및 melatonin분비의 일주기리듬에서 저녁 및 아침에 각각 상승되는 소견과 일치된다. 또한 인간에 있어서도 밤시간을 인위적으로 길게 할 경우 수면의 패턴이 두개의 상승기를 보이는 패턴(bimodal pattern)을 보이며, 일부의 사람에게서

3. 인간의 일주기리듬

melatonin의 분비가 일상적 환경하에서도 bimodal pattern을 보이기도 하였다. 이러한 두개의 진동자가설을 지지해주는 또 다른 강력한 증거는 "분할(splitting)" 현상이다. 설치류를 외부시간단서를 완전히 없애고 조명도 일정하게 만든 환경하에서 자유주행을 시킬 경우 저녁과 아침에 발생하는 활동이 두 가지로 분할되는 것을 관찰할 수 있다. 그리고 결국에는 이러한 분할된 리듬은 거의 180도의 단계-관계(phase-relationship)을 이루어서 유지되는 것을 볼 수가 있다(Fig 3). 사람에서도 분할과 비슷한 소견이 조울증환자의 자유주행일주기리듬에서 관찰되었다. 이러한 소견 역시 저녁과 아침의 활동성을 유발하는 조절자는 별개의 것이라는 것을 뒷받침하는 것이다. 또한 사람을 8시간 정도의 단기간 어둠에 노출시키다가 이를 14시간의 장기간의 어둠으로 환경을 변화시킬 경우에, 야간의 중심체온하강이 야간 melatonin분비보다 1시간 가량 일찍 시작되는 것을 관찰할 수가 있었다. 이러한 소견은 어둠과 관련된 일주기리듬의 변화도 분리된 일주기진동자들에 의해 각각 지배를 받는다는 것을 암시하며, 즉 E-진동자도 여러개의 진동자로 분리가능하다는 것을 의미한다. 설치류 SCN의 절편을 배양하면서 vasopressin과 vasoactive intestinal peptide분비의 일주기리듬의 관찰해보아도 서로 다른 일주기리듬을 나타내는 것을 관찰할 수가 있었다. 또한 저녁과 아침에 빛을 줄 경우 SCN에서의 c-fos 발현이 서로 다른 위치에서 일어난다는 것도 역시 저녁과 아침에 활성화되는 진동자는 별개의 것이라는 것을 뒷받침한다(6).

1962년 Acshoff와 Wever는 빛과 소리를 포함한 모든 외부자극이 차단되는 환경을 지하에 설치한 후 이 환경하에서 인체의 일주기리듬에 대한 연구를 시행하였다. Wever의 연구에서는 실험대상자에게 하루 3번 식사를 하고, 점심을 먹은 후 낮잠을 자지 말고 가장 졸릴 때만 수면을 취하도록 지시한 조건에서 실시되었다. 그들은 이러한 환경하에서 인간의 활동 및 휴식기에 대한 자유주행리듬을 관찰한 결과 평균적으로 25시간보다 약간 더 긴 주기를 보인다고 보고하였다. 즉 실험대상들은 격리된 환경하에서는 평상시보다 "낮"이 1시간 가량 더 길어지는 것을 보였다. 또한 Aschoff와 Wever의 연구에 따르면 인간을 일정기간 격리시킬 경우 체온의 일주기리듬과 휴식-활동(rest-activity)리듬은 서로 다른 주기를 가지면서 자유주행을 한다고 한다. Wever는 이러한 현상을 자발성 내적 비동조화(Spontaneous Internal Desynchronization)라고 명명하였으며 이러한 관찰은 인간에서 일주기조절자는 최소한 2개 이상이라는 것을 의미한다고 해석하였다(2,5).

그런데 Wever의 연구에서는 기존의 상식에 입각한 중요한 가정을 전제로 한 것이었다. 즉 인간은 하루에 1차례 수면을 취하는 것이 정상이라고 그들은 가정하였다. 현대인들은 인공적 조명하에서 주로 생활하므로 일반적으로 낮은 길어지고 밤은 대단히 짧아진 환경하에서 살고 있다. 그리고 잠자리에 누운 대부분의 시간 동안 수면을 취하는 즉 대단히 높은 수면효율을 가진 수면을 정상이라고 믿어왔다. 최근까지도 인간의 이런 조밀하고 효과적인 수면은 인간과 다른 동물과의 중요

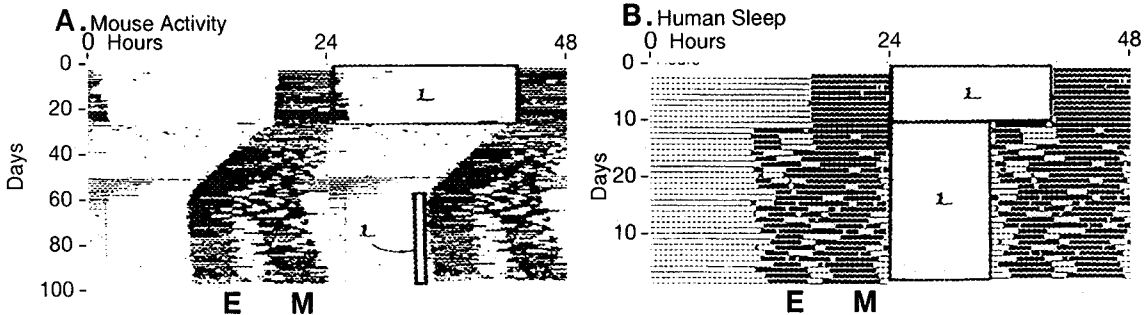


Fig. 3. 'Splitting' of free-running circadian rhythms of hamster running wheel activity and electroencephalographically monitored human sleep

한 차이점으로 인식되어 왔다. 실제 다른 동물들에서 수면은 이와 전혀 다른 양상을 보이고 있다. 동물들의 수면은 현대인들과는 달리 다발성(polyphasic)으로 하루동안에도 여러차례 일어난다. 그리고 곤충, 조류, 포유류등 많은 종에서 수면은 두개의 극점(peak)을 가지는 형태를 보이는 데 즉 하나는 일몰무렵이며, 하나는 일출무렵이다. Murphy와 Campbell(1993)은 같은 실험 조건에서 식사와 수면은 자신이 취하고 싶을 때 자유롭게 하도록 지시하여 인간의 일주기리듬을 관찰한 결과 Wever와는 다른 양상을 볼 수 있었다. 즉 Wever의 보고와 마찬가지로 체온이 가장 떨어지는 시점에서 주요 수면이 발생하기는 하지만, 또한 체온이 최고점인 시기에도 수면이 발생하는 경향이 강하게 나타난 것이다. 이때의 수면은 발생시간뿐 아니라 수면기간에서도 주요수면삽화와는 다른 양상을 보였다. 체온이 최소점인 시기의 수면의 경우에는 그 지속시간이 평균 8시간 가량인데 반하여, 체온이 최고점인 시기의 수면은 1시간 30분에서 2시간가량 유지된다. 정상적인 생활환경 하에서라면 체온 최소점시기의 수면이 야간수면에 해당될 것이고, 체온 최고점시기의 수면은 낮잠에 해당될 것이다. 그리고 이렇게 낮잠을 허용하였을 경우에 일주기리듬의 주기도 다른 양상을 보였다. 즉 낮잠을 허용하지 않은 조건하에서는 약 25시간의 주기가 관찰되지만 낮잠을 허용할 경우에는 약 24시간의 주기로 그 주기가 짧아지는 것을 볼 수 있었다. 이러한 소견은 다른 내분비계통의 일주기리듬에도 영향을 주었다. Wever의 연구에 비해 그 방법상 Murphy와 Campbell의 연구가 더 인위적 지시를 배제한 보다 자유주행에 가까운 것 이라고 볼 때 결국 인간의 수면도 다른 동물과 마찬가지로 다발성으로 나타난다고 보아야 할 것이며, 또한 인간에 있어서 실제의 일주기리듬의 주기는 25시간보다는 24시간에 가까운 것으로 보아야 할 것이다. 또한 Murphy와 Campbell의 연구에서는 그 대상군에서 Wever의 연구에서와는 달리 자발성 내적 비동조화(Spontaneous Internal Desynchronization)가 나타나지 않았다. 실제 다른 동물에서는 자발성 내적 비동조화(Spontaneous Internal Desynchronization)현상이 나타나지 않는 것으로 보아 이 현상도 하루 1차례만 수면을 취하도록 사전지시한데서 유래되는 것으로 보여진다(5).

Wehr(1992, 1993)등은 야간시간을 인위적으로 14시간으로 연장한 환경하에서, 즉 인공조명이 없는 보다 자연에 가까운 조명시간하에서 인간의 일주기리듬을

관찰하였으며, 그 결과 인간도 다른 포유류와 비슷한 양상의 수면을 취한다고 보고하였다. 이렇게 야간수면 시간이 연장된 환경하에서는 사람은 누운 상태에서 1시간이상 깨어있는 즉 1시간이상의 입면기를 가지며, 이후 수시간의 수면을 취하다가 다시 완전히 각성되는 시기를 가지며 다시 잠을 자게 된다. 즉 사람들도 다른 포유류와 마찬가지로 양발성(bimodal)의 수면형태를 취하게 된다(Fig 4).

그리고 이러한 연장된 야간수면시간환경하에서는 수면에서 각성으로 단계변화를 할 때는 그 대부분이 렘수면단계에서 이루어지게 되며, 특히 이러한 각성은 렘수면에서도 렘밀도(REM density)가 매우 높은 시기에서 이루어진다고 보고하였다.

그리고 이러한 야간수면의 연장은 이외에도 여러 내분비계에 영향을 주었다. 첫째, 인위적으로 인간에게 하루 14시간의 어둠에 노출시킬 경우에 8시간 어둠에 노출시킨 경우에 비해 어둠동안의 melatonin, cortisol, prolactin의 증가시간 및 c-fos 발현시간이 연장되었으며, 이러한 증가시간의 변화는 이후 지속적인 어둠만을 주는 환경하에서도 일정기간 지속되는 것을 관찰할 수 있었다. 둘째, prolactin의 분비양태도 변화하는 것을 관찰할 수 있었다. 이제까지 prolactin의 분비는 수면과 밀접한 관련이 있을 것이라고 알려졌다. 이는 prolactin이 수면을 취하는 시기와 동시에 그 분비가 상승하며, 각성시기에 분비가 감소된다는 사실에 기인한 것이다. 그러나 야간수면시간을 인위적으로 연장시킨 환경하에서는 prolactin은 수면을 취하기전에 취하게 되는 각성상태의 휴식기 즉 1시간이상이 되는 긴 입면기 동안에 상승하며, 이러한 상승은 실제 수면을 취하여도 별로 증가하지 않았다. 그러나 만일 이런 휴식기 동안 대화등을 할 경우에는 prolactin의 분비증가는 이루어지지 않았다. 이러한 결과로 보고 prolactin의 분비는 수면

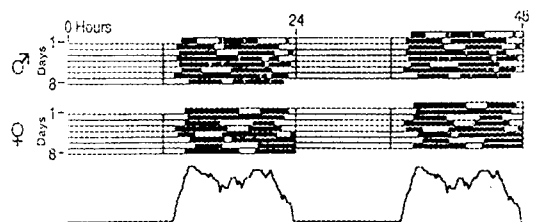


Fig. 4. The fragmentation of human sleep in long nights(18.00-8.00)

에 의존한다기 보다는 수면전 정적인 상태의 유지와 연관이 있을 것으로 보여진다. 셋째, 생식계의 변화가 관찰되었다. 20세기초까지의 보고에 따르면 여러 나라에서 사람의 수태율은 초봄에 증가하는 경향성을 보였다. 그러나 최근에는 이러한 경향성은 점점 약화되고 있다. 이러한 변화의 이유는 정확히 알 수 없지만 빛이나 온도의 인공적 조정의 영향이 클 것으로 짐작되고 있다. Wehr는 인위적으로 짧은 주간기와 긴 야간기의 환경하에서 성인남녀를 15주간 지내도록 한 이후 다시 일상적인 긴 주간기와 짧은 야간기에 지내도록 하여서 추적관찰을 하였다. 그 결과 실험대상들은 각종 생식기능과 연관된 생리적, 내분비적 기능상의 변화가 이후 1년간 지속되는 것을 관찰하였다. 이와 같은 소견은 사람에서도 동물과 마찬가지로 계절의 변화내지는 낮밤의 변화가 생식기능에 영향을 미친다는 것을 간접적으로 시사해준다고 하겠다. 그리고 야간시간을 연장시키면 낮동안의 중심체온은 0.3℃ 높아지며, 야간 성장호르몬은 약 2배정도 증가된다. 또한 수면시간은 평균 8.25시간으로 현대인들에 비해 많은 시간을 자게된다. 이러한 결과는 인간의 일주기리듬조절자도 다른 동물들과 마찬가지로 계절에 따른 밤, 낮의 변화를 인지하고, 적절한 적응을 이룰 수 있는 능력을 가지고 있다는 것을 의미한다. 즉 인간에게도 계절변화에 대한 시계와 같은 시스템이 있다는 것을 의미한다.

이와 같이 사람들도 계절에 따른 밤, 낮의 변화에 적응하는 일주기리듬을 가지고 있다는 것은 분명하다. 그러나 현대사회에서는 인공적인 조명의 영향으로 인해 낮의 길이가 매우 길어졌으며, 실내에서는 자연조명을 거의 받지 않고 지내기도 한다. 따라서 현재의 인간들이 계절에 따른 변화를 실제로 인지하고 있는 가하는 것은 다시 검토해야할 문제이다. 과거 인공조명은 그 밝기가 일주기조절자에 영향을 주기에는 너무 약하기 때문에 인공조명은 자연적인 빛에 비해 거의 영향을 주기 않을 것으로 믿어져 왔다. 그러나 최근의 연구에 따르면 적은 조도의 조명이라도 일주기리듬을 entrainment하는 데는 충분하다는 것이 밝혀졌다(7). 또한 인공조명은 밤에도 인간이 활동을 하고 각성해 있도록 함에 따라서 빛 자체에 의한 것 외에도 간접적인 방법으로 non-photic entrainment를 유발하기도 한다. 실제 Wehr는 와싱턴시내에 거주하는 남성들을 대상으로 여름과 겨울에 각각 지속적인 어둠속에서 자유주행을 시키고 관찰한 결과 야간의 melatonin, cortisol, thy-

rotropin분비증가 및 중심체온하강에서 차이를 보이지 않음을 보고하였다. 이러한 소견은 여성에서는 차이를 보이는 것으로 나타났는데 이러한 성별간의 차이가 나는 원인에 대해서는 아직 밝혀진 것은 없다(8).

결론

이상에서 살펴 본 바와 같이 인간에게도 다른 생명체와 마찬가지로 일주기리듬이 존재하며, 이 일주기리듬을 총괄하는 주요 일주기리듬 조절자는 SCN에 위치하고 있을 것으로 보여진다. 또한 이 일주기리듬은 인체의 생리적, 생화학적, 내분비적인 모든 측면에서 작동하면서 지대한 영향을 미치고 있다. 그러나 인간은 다른 생명체와는 달리 자연적 일주기리듬에서는 상당히 멀어진 생활환경을 가지고 있으므로 인해 내재적 일주기리듬과는 상당히 다른 리듬을 유지해야만 하며, 이러한 적응과정 즉 entrainment는 인체의 여러 부분에 많은 영향을 줄 것으로 짐작된다. 그리고 이러한 영향은 각종 병리적 현상을 유발하거나, 또는 기왕증의 병태생리에도 적지 않은 영향을 줄 수 있을 것이다. 따라서 인체의 일주기리듬에 대한 과학적 규명은 그 임상적 중요성이 매우 크다고 하겠다.

REFERENCE

1. Kraft M, Martin R.J. Chronobiology and chronotherapy in medicine. *Disease-a-Month* 1995 Aug.; 506-508
2. Harrington E.E, Rusak B, Mistlberger R.E. Anatomy and Physiology of the Mammalian Circadian System. In : *Principles and practice of sleep medicine in the child*, ed by Ferber M and Kryger M, Saunders. Philadelphia, 1995 ; 286-300
3. Kryger M.H, Roth T, Carskadon M. Circadian Rhythms in Humans : An Overview. In : *Principles and practice of sleep medicine in the child*, ed by Ferber M and Kryger M, Saunders. Philadelphia, 1995 ; 301-307
4. Reppert S.M, Weaver D.R. Forward genetic approach strikes gold: Cloning of a mammalian Clock gene. *Cell* 1997 ; 89 : 487-490
5. Murphy P.J, Campbell S.S. Physiology of the Circadian System in Animals and Humans. *J Clin Neurophysiology* 1996 ; 13(1) : 2-16

손 창 호

6. Wehr T.A. A 'clock for all seasons' in the human brain. *Progress in brain research* 1996 ; 111 : 321-342
7. Bivin D.B, Duffy J.F, Kronauer R.E, Czeisler C.A. Dose-response relationships for resetting of human circadian clock by light. *Nature* 1996 ; 379 : 540-542
8. Wehr T.A, Giesen H.A, Moul D.E, Turner E.H, Schwartz P.J. Suppression of men's responses to seasonal changes in day length by modern artificial lighting. *Am. J. Physio.* 1995 ; 269 : R173-R178