

자가면역성 마우스 전립선염에 대한 테스토스테론의 조직·면역학적 영향

연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실

홍성준 · 박동수 · 정병하 · 송윤섭 · 이동현

=Abstract=

Histo-immunological Effect of Exogenous Testosterone on the Experimentally Induced Autoimmune Mouse Prostatitis

Sung Joon Hong, Dong Soo Park, Byung Ha Chung,
Yun Seob Song and Dong Hyeon Lee

From the Department of Urology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

The goal of this study was to examine the characteristics of the histo-immunological changes following induction of autoimmune prostatic inflammation achieved by subcutaneous allograft injection of the tissue homogenate of mouse ventral prostate. We also investigated the effect of the administration of androgen upon the development of mouse autoimmune prostatitis.

Eight week old male C57BL/6 mice were selected and the presence, location and the degree of inflammation were identified after injection. The extent of infiltrations of the inflammatory cells in the prostate following the administration of the exogenous testosterone, the variation of the CD4/CD8 ratio of splenic lymphocyte and the variations of the interleukin-2 and tumor necrosis factor-alpha secreted by the splenic cells were also examined.

The autoimmune prostatitis of the mouse induced by subcutaneous allograft injection of the mouse ventral prostate showed histological findings similar to that of human. The degree of induction was in proportion to the amount of tissues injected and showed organ-specificity. Exogenous administration of testosterone resulted in partial inhibitory effect on the induction of inflammation which was thought to be related to the decrease in the CD8+ T lymphocyte count and the functional inhibitory effect of the splenic T lymphocyte on the production of interleukin-2. However, tumor necrosis factor-alpha is presumed to be not closely related to the inhibitory effect of the administration of testosterone.

In the future, further studies on the variation of cytokine levels and the value of sex hormones within the prostate and, moreover investigations in related to the humoral immune mechanism should be encouraged.

Key Words: Autoimmune prostatitis, Testosterone, Cytokine, Mouse.

서 론

비세균성 전립선염은 전체 만성 전립선염 중

대다수인 약 80%를 차지하는 것으로 알려져 있으나¹, 아직까지 확실한 병인이 밝혀지지 않아 치료를 대부분 대증 요법에 의존하고 있는 실정이다. 이에 대한 실험적 연구 또한 최근까지 큰

진전을 보이지 못하고 있으나 그중에서 스테로이드 홀몬의 불균형이 백서의 비세균성 전립선 염의 유발 정도와 연관성을 가지고 있다는 보고²와, 세포내개성 면역작용을 통한 자가면역반응일 것이라는 보고³를 대표적인 최근의 실험적 연구 결과로 들 수 있다. 위에 제시된 결과들은 각각으로는 아직까지 비세균성 전립선염의 원인으로 명확한 기전을 설명해 주지는 못하나 전립선 내 스테로이드 홀몬치와 자가면역반응 사이에 전립선의 비세균성 염증 발현의 공동 요인으로서로 연계되어 있을 가능성도 있을 것으로 생각된다. 그 이유는 아직까지 전립선 조직에서의 연구 결과로 입증된 바는 없으나, 예로서 최근 Carlsten 등⁴이 에스트로겐을 투여시 면역복합성 신사구체염은 악화시키나 T 세포내개성 혈관염이나 타액선염은 병변이 감퇴함을 보고한 점과 Sato와 Sullivan⁵이 마우스에서 유발된 Sjögren씨 증후군에 대해 스테로이드 홀몬을 투여한 결과 에스트로겐은 오히려 악화를 시켰으나, 테스토스테론이 자가면역 반응을 뚜렷하게 감퇴시키는 효과가 있음을 보고한 결과를 들 수 있다. 따라서 본 연구는 동종의 전립선 조직 주입방법을 이용하여 실험적 자가면역성 전립선염을 유발한 마우스 모델에서 조직·면역학적 변화를 관찰하고, 아울러 남성홀몬의 투여후 이 염증변화가 어떠한 영향을 받는지에 대해 알아보기자 시도되었다.

실험 재료 및 방법

1. 실험동물 및 시약

생후 6주의 수컷 C57BL/6 마우스 200마리를 B & K Universal, Inc.(CA, U.S.A.)를 통해 구입하여 실험에 이용하였으며, 생후 8주의 연령에서 동일하게 실험을 시행하였다. 시약중 complete Freund's adjuvant(CFA), testosterone propionate(TP), Bordetella Pertussis(BP) toxin은 Sigma사(MO, U.S.A.)에서 구입하였고, FITC conjugated antimouse CD4는 PharMingen사(CA, U.S.A.) 및 CD8은 BioSource international사(CA, U.S.A.), 그리고 mouse IL-2 및 tumor necrosis factor(TNF)-alpha EL-ISA system은 Amersham International plc (Buckinghamshire, U.K.)에서 구입한 kit를 이용하였다.

2. 면역조치 및 테스토스테론 투여

전신마취제인 entobar를 마우스 복강내에 주입

하고 하복부 절개후 실험군에 주입하기 위해 전립선의 전엽만을 절제하여 석연수로 2-3회 세척한 후 균질화시켰다. 이를 0.1M, pH 7.2의 인산완충용액에 다시 희석한 후 동일 용량의 CFA에 유포시키고, 주입적량으로 균등히 나누어 이용하였다. 면역조치는 각 마리당 동일 용량을 등부위의 6곳에 나누어 피하주입하는 방법을 이용하였으며, 이때 1 ng/200ul 용량의 BP toxin을 각 마우스의 복강내에 주입하여 면역작용을 보강시키도록 유도하였다. 각 실험군에 속한 마우스들은 실험 2 또는 4주째에 반씩 회생하여 각각의 실험에 이용하였으며, TP의 투여는 1일 kg당 2.5mg씩 실험기간 동안 균수를 하였다.

3. 적정이식량 결정을 위한 예비 실험 및 실험군 설정

전설험단계로서 적정이식 용량 결정을 위해 각각 1, 2 그리고 3마리에서 얻은 전립선 전엽을 각각 3마리의 동종 마우스에 주입하였으며, 실험 28일후 가장 신빙성 있는 유발용량을 본 실험에 이용하였다. 실험군은 정상대조군으로 CFA만을 주입한 군, 전립선 전엽의 균질액을 주입한 군, 그리고 전립선 전엽 균질액의 주입과 동시에 TP를 투여한 3개의 군으로 구성하였으며, 각 군당 20~25마리를 이용하였다. 보완적으로 전립선 전엽 균질액의 주입을 하지 않고 동일 용량의 TP만을 투여한 군을 싸이토카인 생성능 비교의 대조군으로 이용하기 위해 따로 설정하였다.

4. 조직학적 검사

실험 28일째 회생시켜 얻은 경낭, 전립선 조직의 일부는 염증의 유발여부를 확인하기 위해 10% buffered formalin 용액에 고정시키고 Hematoxylin/Eosin 염색을 시행하였다. 전립선은 관찰하고자 하는 전엽을 포함하여 측후엽까지 한 절편에서 관찰이 가능하도록 준비하였다. 염색된 슬라이드에서 조직내 염파구의 침윤과 혈관 및 선주위 염증반응을 관찰하였으며, 염증반응의 등급은 Naslund 등²의 방법에 따라 0-3등급으로 분류하였고, 등급 0은 염증이 없는 경우, 등급 3은 매우 심한 급성 및 만성염증 상태를 나타낸다.

5. 형광면역 염색

조직내 변화에서 면역 관련 세포의 특성을 알

아보기 위하여 28일째 회생된 마우스의 일부 전립선 동결 절편에서 단클론 항체를 이용한 면역 형광염색을 시행하였다. 방법은 정상대조군과 전립선 전엽 균질액이 주입된 각 실험군의 마우스 전립선 전엽 조직을 사각의 plastic foil 위에 위치시키고, OCT compound를 부어서 채운다음 동결시켰다. 준비된 동결 조직은 4-6um의 두께로 -20도에서 cryostat을 이용하여 절편을 만들었다. 영상 4도의 아세톤액에 15분간 고정을 시키고, PBS로 세척을 하였다. 30분간 FITC conjugated goat antimouse antibody로 반응을 시킨후 PBS로 세척을 하고 Tris buffered glycerol로 도포한 다음 형광현미경으로 400배 시야하에 관찰을 하였다.

6. 비장 임파구의 구성 변화

각 실험군별로 균질액 주입 14일후에 회생시킨 일부 마우스의 비장을 적출하여 Ficol-Hypaque gradient를 이용한 임파구의 분리후 FITC conjugated CD4, CD8 antibody를 이용한 flowcytometry를 시행하여, 비장 T 세포 부분집합의 변화를 관찰하였다. 사망 세포는 propidium iodide 염색으로 제외시키고, 측정 세포수는 5천-1만개의 세포를 이용하였으며, 측정은 FACScan (Becton Dickinson, CA, U.S.A.)을 사용하였다.

7. 비장세포의 싸이토카인 생성능

각군의 마우스 비장을 실험 14일째에 오염되지 않게 적출한 후 각각 5ml로 준비한 RPMI 1640 배양액에 보으고, fine mesh wire gauze를 이용하여 분리한 후 5분간 실온에 방치하였다가 부유세포를 다른 시험관으로 옮기고, 분리되지 않은 조직을 제거한 다음 RPMI 1640 배양액으로 다시 세척하였다. 세포수를 계산하여 5% FCS, 5×10^5 M 2-Mercaptoethanol과 2.5ug/ml의 Concanavalin A가 함유된 RPMI 1640 1ml당 2 X 10⁶세포를 부유시키고 3ml flask에 넣어 37도의 CO₂ incubator에서 36시간 배양을 하였다. 이후 상층액을 모아 섭씨 2-8도에 보관하였으며, 24시간후에 마우스 IL-2 및 TNF-alpha Kit에 반응을 시킨후 ELISA reader로 측정하였다.

8. 통계처리

결과는 각 군별 평균치 +/- 표준편차로 표시하였다. 각 군간의 비교는 Mann-Whitney U test를 이용하였으며, p 값이 0.05 이하인 경우 통계적

인 의의를 갖는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 적정이식용량 및 유발 부위

예비 실험 단계로 시행한 이식량에 따른 유발 결과 평균 1마리에서 절제된 전립선 전엽의 주입에서는 3마리 모두에서 전립선내 염증이 유발되지 않았으며(0%), 2마리에서 얻은 전립선 전엽의 주입시에도 3마리중 1마리에서만 등급 3에 해당하는 염증 소견을 보였다(33%). 반면 3마리에 해당하는 전립선 전엽의 주입시 3마리 모두에서 등급 2-3의 염증 소견을 나타냈다(100%). 염증이 유발된 4례 모두에서 전립선 전엽과 그

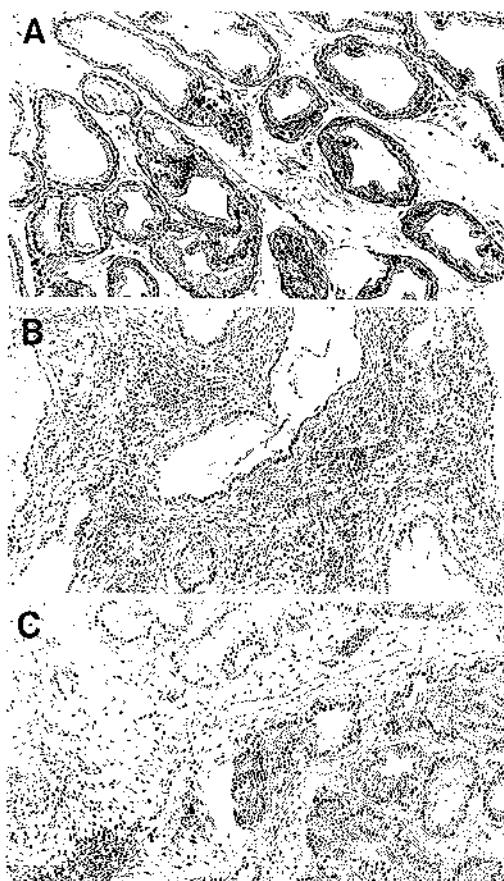


Fig. 1. Histologic changes induced in C57BL/6 mice prostate. A, prostate tissue from control mice injected with CFA only. B, prostate inflammation by immunization with autologous ventral prostate. C, decrement of degree of prostatic inflammation when treated with exogenous testosterone in immunized mice (H & E, $\times 100$).

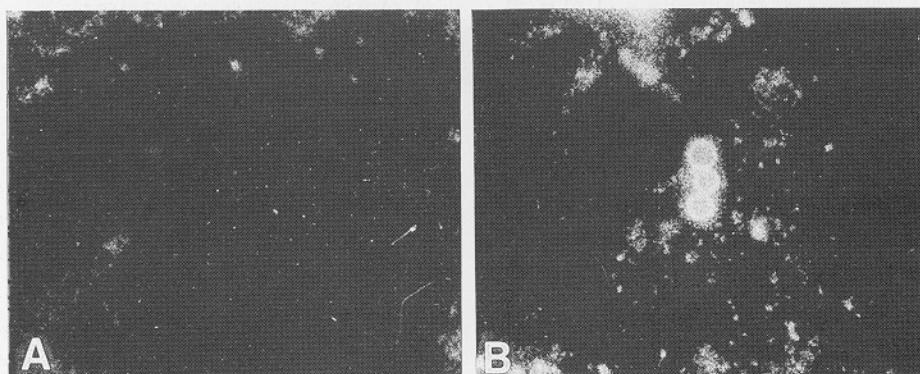


Fig. 2. Immunofluorescent staining of prostate tissue after immunization($\times 400$). A, staining with antimouse CD4 antibody. B, staining with antimouse CD8 antibody. Positive staining with anti-CD8 antibody but negative with anti-CD4 antibody.

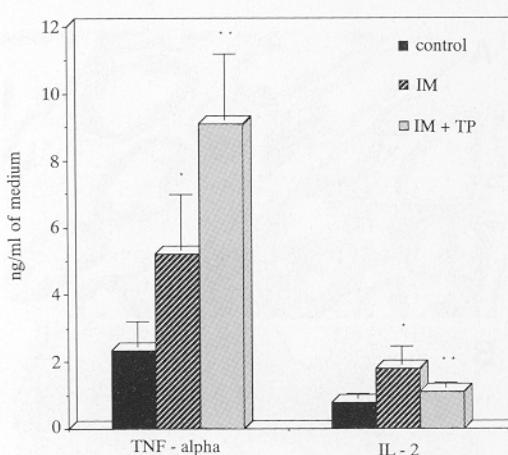


Fig. 3. Production of TNF-alpha and IL-2. control, control group; IM, immunized group; IM+TP, testosterone group followed by immunization. *, p <0.05 compared with control group; ** p<0.05 compared with immunized group.

Table. Flow cytometric analysis of splenic T-cell subset(%)

Group	CD4+	CD8+	CD4/CD8
control	21.8+-2.6	14.7+-1.8	1.48
IM	19.4+-3.7	21.0+-3.7*	0.92*
IM+TP	25.7+-3.1**	19.2+-3.2	1.34***

IM, immunized group. TP, testosterone injected group.

*p<0.05, compared with control group. **p<0.05, compared with control and immunized group. ***p <0.05, compared with immunized group.

주변부에 염증이 유발되었고, 정낭과 전립선 측 후엽의 실질내에는 염증소견을 볼 수 없었다. 따

라서 이후 본 실험에서는 평균 3마리에서 얻어진 전립선 전엽의 균질액을 피하에 주입하는 방법을 적용하였다.

2. 조직학적 소견

정상 대조군에서는 이식 후 4주에 염증 반응을 보인 경우가 없었으나, 주입군에서는 전례에서 등급 2-3의 염증이 나타남을 볼 수 있었다. 염증은 전립선의 간질에 주로 분포하였고, 단핵세포와 임파구가 많이 침윤되어 있는 소견을 보였다. 이중에 염증이 심한 경우는 선포의 확장과 함께 심한 선구조의 손상 및 부분적인 위축을 볼 수 있었다. 염증의 등급은 전립선 전엽 균질액 주입군에서 평균 2.5+-0.5, 균질액 주입과 함께 안드로겐을 투여한 군의 경우 1.2+-0.4로 안드로겐 투여시 의의있게 염증반응이 억제되어 나타남을 볼 수 있었다(p<0.01)(Fig.1).

3. 전립선내 CD4+, CD8+ 세포의 발현

정상 대조군에서는 CD4 또는 CD8 항체 양성반응을 보이는 임파구가 뚜렷이 나타나지 않았으나, 전립선 전엽 균질액의 주입후 염증이 유발된 조직에서는 CD8 항체에 양성반응을 보이는 임파구는 종종 출현한 것을 볼 수 있었다. 반면 CD4 항체에는 음성반응을 보였다(Fig.2).

4. 비장 임파구의 유세포분석 비교

비장내 CD4+ 임파구의 비율은 대조군, 전립선 전엽 균질액 주입군 및 균질액 주입과 함께 TP 투여군에서 각각 21.8+-2.6%, 19.4+-3.7%, 25.7+-3.1%로 균질액 주입군은 대조군과 차이를 보

이지 않았으나($p>0.05$), 균질액 주입과 함께 TP 투여군에서는 대조군과 균질액 주입군 모두에 비해 의의있게 증가함을 볼 수 있었다(각각 $p=0.045$, $p=0.037$).

CD8+ 임파구의 비율은 대조군, 균질액 주입군 그리고 균질액 주입과 함께 TP 투여군에서 각각 $14.7+/-1.8\%$, $21.0+/-3.7\%$, $19.2+/-3.2\%$ 로, 균질액 주입 후 CD8+ 임파구의 비율이 대조군에 비해 의의있게 증가하는 소견을 보였다($p<0.001$). 균질액 주입과 함께 TP의 투여시는 CD8+ 임파구의 비율이 조직 주입군과의 비교에서 감소하는 소견을 보였으나 통계적인 의의는 없었다($p=0.174$).

CD4/CD8의 비율은 균질액 주입군($0.92+/-0.17$)이 대조군($1.48+/-0.32$)에 비해 의의있게 감소하는 소견을 보였으며($p<0.001$), 균질액 주입과 함께 테스토스테론 투여군($1.34+/-0.22$)에서는 대조군과는 의의있는 차이를 보이지 않았으나($p=0.112$), 균질액 주입군에 비해서는 의의있게 증가를 보였다($p=0.002$)(Table).

5. 비장세포의 IL-2 및 TNF-alpha 생성능

비장세포에서 IL2의 생성능은 전립선 전염 균질액 주입군에서 배양액 1 ml당 $0.71+/-0.36\text{ng}$ 으로 대조군의 $0.32+/-0.24\text{ng}$ 에 비해 의의있는 증가를 보였으나($p=0.003$), 균질액 주입과 함께 TP 투여시에는 $0.49+/-0.35\text{ng}$ 으로 대조군과 의의있는 차이를 보이지 않았다($p>0.05$). TNF-alpha의 생성능은 배양액 1ml당 대조군이 $2.23+/-1.18\text{ng}$ 인데 비해 균질액 주입군에서 $5.74+/-3.92\text{ng}$ 으로 의의있는 증가를 보였다($p=0.013$). 그러나 균질액 주입과 함께 TP 투여군은 $15.18+/-4.89\text{ng}$ 로 대조군에 비해 약 7배 정도의 증가를 보였고($p<0.001$), 더우기 균질액 주입군에 비해서도 약 3배의 증가를 보였다($p<0.001$). 외부적인 TP 단독 투여의 영향을 확인하기 위해 균질액 주입없이 TP만을 투여한 추가 실험에서도 TNF-alpha의 생성능은 $12.32+/-6.52\text{ng}$ 으로 대조군이나 균질액 주입군에 비해 현격한 차이를 보여주었다(Fig.3).

고 안

C57BL/6는 마우스종에서 자가면역성 전립선 염을 유도할 수 있는 확률이 가장 높은 종으로, 이식량이 많을수록 유발율이 높으며, 유발된 염증의 조직학적 소견은 인체에서 보이는 비세균

성 전립선염과 일치하는 것으로 알려져 있다³. 본 연구 결과에서도 한마리당 얻은 전립선조직을 1배라 할 때 이식후 유발성공률을 보면 1배 $0\% (0/3)$, 2배 $33\% (1/3)$ 에 비해 3배시 $100\% (3/3)$ 로 이식량이 많을수록 확실한 유발이 가능하다는 것을 알 수 있었다. 따라서 자가면역의 유도는 노출된 항원의 양에 비례한다고 볼 수 있다. 또한 한 이식된 조직과 같은 부위인 전립선 전염에만 염증을 유발하는 장기 특이성을 보였다는 점은 이들 조직만이 갖는 특이한 유발항원이 존재함을 시사한다고 하겠다. 따라서 인체에서도 자가면역 기전에 의한 염증 유발이 실제 가능하다면, 특이항원에 적정량 이상 지속적인 노출시 자가면역에 의한 염증의 유발 가능성이 높겠다는 사실을 짐작할 수 있다.

본 연구 결과에서 보인 염증의 유발후 조직학적 변화는 그림 1에서 보는바와 같이 주위 혈관을 싸고, 선상피에 근접한 간질내에 만성적인 염증세포의 침윤을 보여주었으며, 염증에 의한 간질의 섬유화로 선포의 증대와 상피세포의 편평화, 또는 선상피의 위축이 나타난 곳을 관찰할 수 있었다. 이는 이식 4주후 일률적으로 회생시킨 마우스에서 얻은 조직이기 때문에 염증의 진행시기별 변화는 알 수 없었으나, 문헌을 참조하면 시기별로는 전립선에 침착된 백혈구와 대식세포에 이어서 임파구의 침윤이 나타나는 것으로 보고된 바 있다⁴. 따라서 본 결과에서 보인 조직학적 소견과 비교해 볼 때 염증 유발후 급성기에서 만성기로 이행되는 초기 과정으로 추정되며, 회생 시기를 조금 더 늦추면 보다 확실한 조직학적 특성의 연구에 도움이 되리라 생각된다.

이러한 자가면역 반응기전으로서는 처음 쥐에서 면역조직후 활성화 된 비장 T세포의 면역입양(adoptive transfer)에 의해 전립선염이 발생하는 것으로 제시된 바 있었고^{5,6}, 최근에는 마우스에서 그대로 재현되어 인체의 비세균성 전립선염의 조직 소견과 유사한 결과를 나타냄으로서⁷, 인체에서의 변화가 자가면역 기전과 연관이 있을 가능성을 다시 한번 시사해 준 바 있으며 본 연구에서도 조직학적으로 같은 결과를 얻을 수 있었다. 그러나 아직까지는 인체에서 보아는 비세균성 전립선염을 자가면역에 의한 것으로 진단할 수 있는 정확한 근거가 없으므로 단지 비세균성 전립선염 환자의 조직 소견과 비교하여 유사한 조직학적 변화를 보였는지 여부로 간접적

인 추정만이 가능하다고 하겠다. 이러한 자가면역성 전립선염에 의한 조직 변화는 임파구의 침유이 증가할수록 CD4나 CD8 임파구 단독 혹은 공동, 또는 이들 T 임파구에서 생산된 싸이토카인에 의해 세포의 손상을 초래하게 되고, 아울러 대식세포에서 반응산소중간체(reactive oxygen intermediate)를 유리함으로 인해 더욱 조직의 손상을 가속화하는 것으로 추정하고 있다^{9,10}. 아직 까지 전립선의 자가면역성 염증 유도에서 T 임파구의 역할에 대한 명확한 규명은 이루어지지 않고 있으나, T 임파구의 역할이 중요하다는 실험적 근거는 여러 문헌에서 찾아 볼 수 있다. 즉 T-임파구를 고갈시키거나, 또는 항액서홍선 혈청과 함께 보체를 투여함으로서 자가면역성 염증 발현을 억제할 수 있었으며⁷, 마우스의 홍선 절제로 자가면역성 전립선염을 자연유도한 후, 이들에게 정상적인 안드로겐 기능을 가진 마우스나 고환절제후 DHT를 주입한 마우스의 비장 세포를 주입한 경우에는 염증의 발생을 예방할 수 있었으나, 암컷이나 고환이 절제된 마우스의 비장 세포는 효과가 없었으며¹¹, 이는 전립선항원에 대한 면역관용(immune tolerance)이 조직특이성 T 억제세포(tissue-specific T-suppressor cell)에 의해 유지되고, 이들 세포의 기능이상 또는 결합에 의해 자가면역성 전립선염이 일어나는것으로 추정된 바 있다¹². 특히 자가면역 작용에 있어서 T 임파구중 CD4+ 임파구는 효능세포와 억제세포의 기능을 모두 가지고 있는것으로도 보고된 바 있다¹³. 본 연구 결과에서는 전립선 균질액의 주입후 전립선 조직내에 CD4+ 임파구는 거의 출현하지 않았으나, 반면 CD8+ 임파구는 세한적이기는 하나 일부에서 나타남 점, 그리고 비장내 CD4+ 임파구의 비율이 주입후 의의있는 감소는 보이지 않았으나 CD8+ 임파구가 상대적으로 증가함으로서 CD4+/CD8+ 임파구비의 감소를 보였으며, 테스토스테론의 투여후에는 CD4/CD8비의 원상 회복을 보인 점, 그리고 조직에서 관찰된 염증의 부분적인 억제 효과를 나타냄으로서 CD8+ 임파구가 자가면역성 전립선염의 유발에서는 면역효능세포로서의 기능을 갖는것이 아닌가 생각된다.

안드로겐과 관련된 면역세포의 싸이토카인 생성능에 대한 연구로 Arancio 등¹⁴은 마우스의 비장에서 분리한 임파구를 직접 DHT로 자극하였을 때 IL-4, IL-5, r-INF은 생성이 감소를 보인 반면

IL-2는 변화를 보이지 않았고, 더우기 안드로스테네디온이나 테스토스테론에 의한 자극에서는 어떠한 림포카인도 영향을 받지 않았음을 보고한 바 있다. 그러나 이러한 결과는 5-alpha reductase 활성을 가지고 있는 생체내에서 시행한 본 연구와는 직접적인 비교가 어려울 것으로 생각된다. 반면 Viselli 등¹⁵은 최근 수컷 C57BL/6 마우스를 거세시 상대적으로 대조군에 비해 성숙형 T 임파구의 수는 감소하였으나, 말초 T 임파구의 IL-2, 감마 인터페론 생산능의 증가를 보고하면서 이를 솟적인 감소에도 불구하고 상대적인 보상성 기능향진에 의한것으로 추정한 바 있다. 본 연구에서는 면역조직군과 면역조직과 함께 테스토스테론을 투여한 경우 전체에서 차지하는 T 임파구의 비율이 차이를 보이지 않음에도 불구하고 면역조직후 IL-2의 생성능이 증가를 보였으나, 테스토스테론의 투여시 감소하는 결과를 보였는데 이는 5-alpha reductase에 의해 DHT로 전환된 테스토스테론이 기능적 보상에 의해 항진되어 있던 T 임파구의 림포카인 생성 능력을 원상회복 시키는 역할을 한 것으로 추정된다.

TNF-alpha는 일반적으로 자가면역성 염증의 유발 과정에서 증가를 보인다¹⁶. 본 실험 결과에서도 비장세포의 TNF-alpha 생성능은 대조군에 비해 전립선 전엽의 균질액을 주입후 증가하는 소견을 보였다. 그러나 면역조직과 함께 테스토스테론의 투여후 면역조직만을 시행한 군에 비해 약 3배 정도의 급격한 증가를 보였다. 이는 테스토스테론 자체가 비장내 구성 세포를 자극하므로서 TNF-alpha의 생성을 과도하게 유도하는 것으로 생각할 수 있다. 따라서 보완적으로 이를 확인하기 위해 면역조직을 하지 않은 정상 마우스에 대해 동일 용량의 테스토스테론을 같은 기간 투여하였으며, 결과 정상군에 비해 약 5배에 달하는 TNF-alpha의 생성능 항진을 관찰할 수 있었다. 따라서 TNF-alpha는 일단 면역조직후 정상에 비해 증가를 보임으로서 자가면역성 염증의 유발에 관여할 것으로 생각할 수 있으나, 테스토스테론 투여에 조직학적으로는 염증발현의 억제가 관찰되는데도 불구하고 TNF-alpha의 생성이 더욱 증가를 보인 결과로 미루어 자가면역성 전립선염의 유발에서 의미있는 결과로 단정하기는 어렵다고 생각한다. 이러한 증가를 보이는 이유에 대해 직접 참고할 만한 문헌은 찾을 수 없었다. 추정할 수 있는것은 IL-2와는 달리 TNF-al-

pha는 T 임파구 뿐 아니라 주로 대식세포 및 B 임파구 등에서 생성이 가능하므로” 과량의 안드로겐 자극에 의해 TNF-alpha의 과생산이 유도되었을 가능성 뿐이다. 따라서 안드로겐에 대한 이들 면역 세포들의 반응을 규명하기 위한 연구가 필요하다고 하겠다.

결 론

동종 마우스 전립선 전엽 균질액의 피하 주입에 의한 면역조직후 조직학적으로 전립선염의 유발을 확인할 수 있었으며, 염증 유발정도는 주입된 전립선 전엽의 양에 비례하고, 장기특이성을 보였다. 그러나 전립선 전엽 균질액의 주입과 함께 외부에서 테스토스테론을 추가 투여한 경우에는 염증의 유발이 억제되는 효과를 보았다. 전립선 전엽 균질액의 피하 주입 후 CD8+ T 임파구수 및 미장 임파구의 IL-2 생성농이 증가하는 결과를 보였으나, 테스토스테론을 동시에 투여한 경우는 피하주입만 시행한 실험군에 비해 각각 의미있게 감소하는 소견을 보였다. 따라서 CD8+ T 임파구는 자가면역성 마우스 전립선염의 유발에서 면역효능세포로서의 역할을 담당하는 것으로 생각되며, 이러한 자가면역에 의한 염증 유발 현상은 T 임파구에서 생성되는 IL-2와 연관이 있을 것으로 생각된다. 향후 국소적인 전립선내에서의 싸이토카인의 변화와 성호몬과의 관계, 그리고 더 나아가 체액성 면역 기전과 관련된 연구가 추가적으로 이루어져야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Lipsky BA. Urinary tract infections in men. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1989; 110: 138-44.
- Naslund MJ, Strandberg JD, Coffey DS. The role of androgens and estrogens in the pathogenesis of experimental nonbacterial prostatitis. *J Urol* 1988; 140: 1049-53.
- Keetch DW, Humphrey P, Ratliff TL. Development of a mouse model for nonbacterial prostatitis. *J Urol* 1994; 152: 247-50.
- Carlsten H, Nilsson N, Jonsson R, Backman K, Holmdahl R, Tarkowski A. Estrogen accelerates immune complex glomerulonephritis but ameliorates T-cell mediated vasculitis and sialadenitis in autoimmune MRL 1pr/ 1pr mice. *Cell Immunol* 1992; 144: 190-202.
- Sato EH, Sullivan DA. Comparative influence of steroid hormones and immunosuppressive agents on autoimmune expression in lacrimal glands of a female mouse model of Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 2632-42.
- Donadio AC, Depiante-Depaoli M, Pacheo-Rupil B. Identification of cellular infiltrates in prostate immunized with male accessory sex gland homogenates. *Medicina* 1989; 49: 456-7.
- Depiante-Depaoli M, Pacheco-Rupil B, Britos BS, Casas A. Experimental autoimmune damage to rat male accessory glands. I. Transfer of autoimmune response by spleen cells. *Am J Reprod Immunol* 1984; 5: 9-14.
- Pacheo-Rupil B, Depiante-Depaoli M, Casadio B. Experimental autoimmune damage to rat male accessory glands. II. T cell requirement in adoptive transfer of specific tissue damage. *Am J Reprod Immunol* 1984; 5: 15-9.
- Wang Y, Pontesilli O, Gill RG, LaRosa FG, Lafferty J. The role of CD4 and CD8 T cells in the destruction of islets grafts by spontaneously diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 527-31.
- Orsilles MA, Donadio AC, Depiante-Depaoli M. Time course of reactive oxygen intermediates release and histopathological findings during experimental autoimmune prostatitis development. *Prostate* 1995; 27: 50-7.
- Taguchi O, Nishizuka Y. Self tolerance and localized autoimmunity. Mouse models of autoimmune disease that suggest tissue-specific suppressor T cells are involved in self tolerance. *J Exp Med* 1987; 165: 146-56.
- Ikeda H, Taguchi O, Takahashi T, Itoh G, Nishizuka Y. L3T4 effector cells in multiple organ-localized autoimmune disease in nude mice grafted with embryonic rat thymus. *J Exp Med* 1988; 168: 2397-402.
- Taguchi O, Kontani K, Ikeda H, Kezuka T,

- Takeuchi M, Takahashi T. Tissue-specific suppressor T cells involved in self-tolerance are activated extrathymically by self-antigens. *Immunology* 1994; 82: 365-9.
14. Araneo BA, Dowell T, Diegel M, Daynes RA. Dihydrotestosterone exerts a depressive influence on the production of Interleukin-4(IL-4), IL-5, and gamma-Interferon, but not IL-2 by activated murine T cells. *Blood* 1991; 78: 688-99.
15. Viselli SM, Stanziale S, Shultz K, Kovacs WJ, Olsen NJ. Castration alters peripheral immune function in normal male mice. *Immunology* 1995; 84: 337-42.
16. Feldmann M, Brennan FM, Chandy D, Haworth C, Turner M, Katsikis P, et al. Cytokine assays: Role in evaluation of the pathogenesis of autoimmunity. *Immuno Rev* 1991; 119: 105-23.
17. Vilcek J, Lee TH. Tumor necrosis factor. New insights into the molecular mechanisms of its multiple actions. *J Biol Chem* 1991; 266: 7313-6.