



고 성 호

한양의학대

Neuroinflammation in Neurodegenerative Diseases

Seong-Ho Koh, MD, PhD

Department of Neurology, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

Neuroinflammation is a hot topic in neurodegenerative diseases. Neuronal cell death has been in the center of the pathogenic mechanisms of neurodegenerative diseases for several decades. However, the neurocentric approaches have not given any solutions for the treatment of neurodegenerative diseases, so other possible mechanisms have been proposed to explain the pathogenesis of neurodegenerative diseases. Among them, the interest in neuroinflammation is skyrocketing nowadays. Recent reports have shown that microglia and astrocytes play vital roles in the progression of neurodegenerative diseases. When microglia are reactivated, they can be divided into at least two distinct different types such as M1 and M2. M1 is well-known to be neurotoxic and M2, to be neuroprotective. Astrocytes are also classified as more than two different types when they are reactive: A1 is neurotoxic and A2, neuroprotective. In addition, M1 and A1 are found to contribute to the propagation of neuroinflammation in neurodegenerative diseases. Last but not least, the interest in inflammasome has started increasing in recent years. Inflammasome is an innate multi-protein oligomer involved in inflammatory responses. NLRP3, Caspase-1 and ASC are originally reported to be involved in inflammasome. When inflammasome is active, it involves in the secretion of diverse pro-inflammatory cytokines such as interleukin 1b and interleukin 18. Based on the new findings on neuroinflammation, main interest in the pathogenic mechanisms of neurodegenerative diseases has begun to shift to neuroinflammation. Therefore, understanding of neuroinflammation will give us more opportunities for the development of new therapeutic strategies for neurodegenerative diseases.

서론

전세계적으로 인구의 고령화와 더불어 퇴행성 신경계질환들로 고생하는 환자들이 기하급수적으로 늘어나고 있다. 중년 이후에 생기기 시작하여 만성적으로 진행되는 중추신경계의 소실로 인해 발생하는 퇴행성 신경계질환들로 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성측삭경화증 등 다양한 병들이 있다. 이들의 발병기전을 설명하기 위해 다양한 가설들이 제시되어 왔지만 아직 정확한 원인이나 기전에 대하여 알려져 있

지 않다. 예를 들면, 지금까지 신경세포의 자연사 (apoptosis), 괴사 (necrosis), 탈수초 (demyelination), 축삭의 손상 (damage of the axon), 혈관 뇌 장벽 (blood brain barrier)의 손상 등 다양한 원인 및 기전들에 의한 신경세포의 사멸이 퇴행성 신경질환의 병리기전에 있어서 중심을 이루어왔다.¹ 따라서, 신경세포를 다양한 스트레스로부터 보호하기 위한 수많은 연구들이 진행되어 왔고 이들을 바탕으로 헤아릴 수 없이 많은 임상시험들이 진행되었다. 안타깝게도 거의 대부분의 임상시험들이 실패하면서, 현재까지 대중적인 치료 이외에 근본적인 원인 제거를 위한 치료법도 없는 상황이다. 그러나, 최근의 연구결과들은 신경염증(Neuroinflammation)이 퇴행성 신경계질환들의 병리기전들에 있어서 중요한 역할을 하고 있으며, 이를 조절하면 병의 진행을 막을 수 있을 것이라는 새로운 가능성을 계속해서 제시하고 있다.

Seong-Ho Koh, MD, PhD

Department of Neurology, Hanyang University College of Medicine,
11923 Gyeongchun-ro, Guri-Si, Gyeonggi-do, Republic of Korea
Tel: +82 31 560 2260, Fax: +82 31 560 2267
E-mail: ksh213@hanyang.ac.kr

퇴행성 신경질환들에 있어서 신경염증의 중요한 역할을 보여주는 예로 퇴행성 신경질환을 가진 뇌조직에서 염증세포들이 과량으로 존재하며, 염증세포들에서 분비되는 사이토카인 및 인터류킨들이 신경독성이 매우 강하여 신경세포의 사멸을 유발한다는 사실을 들 수 있다. 물론 아직 신경염증이 퇴행성 신경질환을 일으키는 시작점이라고 이야기할 수는 없으나, 퇴행성 신경질환을 가진 환자들의 중추신경계 내에서 염증세포들인 미세아교세포 (microglia)² 및 별 아교 세포 (astrocyte)³들의 역할이 밝혀지고 인플라마좀(inflammasome)⁴에 대한 연구결과들이 보고되면서 신경염증이 질병의 진행과정에 매우 중요하게 관여한다는 사실은 명확해지고 있다. 본고에서는 퇴행성 신경질환에 기여하는 신경염증의 역할에 대하여 고찰하고 신경염증 측면에서 향후 나아갈 새로운 치료법에 대하여 기술하고자 한다.

본론

신경염증은 지난 수십년 동안 퇴행성 신경질환들의 병리기전에 있어서 중요할 것이라고 이해되어왔지만 그 역할에 대하여 정확하게 밝혀지지 않은 부분들이 많아서 신경세포 사멸이 퇴행성 신경질환의 발생에 있어서 중심일 것이라고 생각하는 연구들이 진행되던 시대에서는 신경염증이 부수적으로 발생하는 현상으로 받아들여져 큰 각광을 받지 못했던 것이 사실이다. 좀 더 자세히 기술하면, 알츠하이머병, 파킨슨병 및 근위축성 측삭경화증과 같은 퇴행성 신경질환들에 있어서 신경염증이 중요한 역할을 할 것이라고 생각을 하면서도 연구의 중심이 되지 못했던 이유는 환자들의 사후에 얻어진 뇌조직을 보면 뇌 병변 부위에 별 아교 세포와 미세아교세포 등 많은 교세포들(glial cells)들이 활성화된 상태로 존재하며,⁵ 그 주변에 이 세포들로부터 분비된 것으로 생각되는 염증 매개자들 (inflammatory mediators)이 확인되지만, 이런 반응은 퇴행성 신경질환에만 국한되는 것은 아니고 뇌졸중이나 외상성 뇌손상에서도 흔히 일어나는 현상이므로, 질환 특이적이라기보다는 신경세포의 사멸에 동반하는 이차적인 현상으로 받아들여져 왔기 때문이다.⁵ 또 다른 이유로는 중년기에 nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)를 장기적으로 복용한 환자들에서 AD의 발생이 낮다는 역학연구 결과를 토대로 염증을 억제하는 약제들을 이용한 많은 연구들이 알츠하이머병 치매환자들을 대상으로

시도되었으나, 모두 성공적인 결과들을 보여주지 못했기 때문이기도 하다. 마지막으로, 신경세포 사멸을 중심으로 진행되어온 다양한 연구들에서 퇴행성 신경질환의 발병기전을 충분히 설명할 수 있다고 믿어왔으며, 이를 이용한 세포모델들과 동물모델들에서 환자들에서 나타나는 현상과 유사한 현상들을 충분히 재현할 수 있었기 때문이기도 하다. 예를 들어, 운동신경원세포들(motoneurons)의 superoxide dismutase 1을 유전적으로 변형시키면 근위축성측삭경화증의 표현형을 갖는 실험동물이 만들어지며,⁶ 도파민신경세포를 선택적으로 손상시키면 파킨슨병과 유사한 표현형을 갖는 형질전환 생쥐를 만들 수 있다. 이런 연구모델들을 이용하여 신경세포의 생존과 사멸에 관여하는 수많은 인자들이 밝혀지게 되었고, 이런 인자들을 대상으로 새로운 치료법을 개발하고자하는 연구들이 활발하게 진행되어왔다. 여기서 얻어진 결과들을 토대로 신경세포를 보호함으로써 퇴행성 신경질환을 치료하고자 하는 많은 약제들이 개발되었고 그들 중 동물실험에서 안전성과 유효성이 확인된 약제들은 임상시험에 시도되었다. 그러나, 안타깝게도 환자들에서는 동물모델들에서 확인된 그 효과들이 확인되지 않았고, 신경염증세포는 정상화시키고 신경세포만 유전자 변이가 일어나도록 만든 근위축성측삭경화증 동물모델에서 증상이 생기는 하지만, 진행하지 않는다는 사실이 밝혀지면서,⁷ 신경세포 중심의 연구에 문제가 있을 수 있다는 가설이 제기되었다. 또한, 최근 퇴행성 신경질환들의 신경염증에 있어서 미세아교세포 및 별 아교 세포의 역할들이 밝혀지면서 신경염증에 관한 연구들이 급증하고 있다.

우선 미세아교세포에 대하여 살펴보면, 미세아교세포는 중추신경계 내에 존재하는 대식 세포로 뇌의 손상이나 질병의 발생 시 매우 민감하게 반응하여 그 형태와 표현형이 변화되어 활성화 상태가 된다. 이때 표현형에 따라 M1형과 M2형으로 분류할 수 있는데, M1형은 미세아교세포가 주변의 염증반응들로 인하여 생기는 lipopolysaccharide나 interferon- γ 에 노출되면 활성화되는 상태로, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1b, interleukin-6와 같은 다양한 염증유발 사이토카인들을 분비하며 활성산소 생성을 통하여 주변의 세포들을 손상시켜 병변을 확장시키는 역할을 한다. 반면, 미세아교세포가 interleukin-4, interleukin-10, interleukin-13, transforming growth factor- β 등에 노출되면 M1에서 분비되는 인자들을 억제하고 Found in inflammatory

zone 1 (FIZZ1), Insulin-like growth factor 1 등을 분비하여 신경세포를 보호하고 조직을 재생하는데 기여한다. M1 및 M2 미세아교세포는 퇴행성 신경질환의 서로 다른 시기에 작용하는 것으로 알려져 있는데, M2는 질병의 초기에 염증의 파급을 억제하고 손상된 조직을 회복시키는데 관여하며, M1은 질병의 후반부에 양성하게 활동하여 염증 부위를 확장시키고 주변 신경세포의 손상을 악화시키는데 관여한다. 따라서, 퇴행성 신경질환의 진행과정에 있어서 M1형과 M2형이 정확하게 어떻게 변화하는지를 밝히려는 연구들이 활발하게 진행중이며, 이 과정에 생기는 다양한 표지자들을 이용하여 질병의 진단에 도움을 받고자하는 바이오마커 연구들도 헤아릴 수 없이 많이 진행되고 있다. 또한, M1형을 M2형으로 변화시켜 중추신경계의 회복을 유도하는 새로운 치료법을 개발하고자 하는 연구들도 시도되고 있다.

중추신경계 내에서 약 30%를 구성하는 별 아교 세포의 경우에도 어떤 원인에 의해서든 신경계의 손상이 생기면 그 자극에 반응하여 활성화되는데 (reactive astrocyte), 그 성격에 따라 신경계의 손상을 회복을 돕거나 아니면 악화시키는 역할을 하는 것으로 밝혀졌다. 정상적인 상태에서 별 아교 세포는 신경계의 성장, 시냅스의 형성 및 활동 전위의 적절한 전달에 기여한다고 알려져 있다. 그러나, 최근 연구결과들에 의하면 별 아교 세포 역시 신경계의 손상이 생기거나 퇴행성 신경질환 상태에서는 최소 두가지 이상의 형태의 별 아교 세포들로 활성화되는데 한가지 형태는 신경조직을 보호하려는 활동을 하게 되고 다른 형태는 오히려 손상을 악화시키는데 관여하는 것으로 밝혀졌다. 최근의 논문에서는 M1 및 M2에 대응하는 개념으로 활성화된 별 아교 세포를 독성을 보이는 A1과 보호효과를 갖는 A2로 분류하기도 한다.

미세아교세포와 별 아교 세포는 뇌의 손상이 생기거나 병적인 상태가 되면 서로 영향을 주고받으며 신경염증에 관여하는 것으로 알려져 있다. 구체적으로 설명하자면, 신경세포의 손상이 생기면 신경세포로부터 미세아교세포를 활성화시키는 인자들이 분비되고 활성화된 미세아교세포는 다시 interleukin-1 α , TNF- α 나 complement component subunit 1q와 같은 사이토카인들을 분비하고 이런 인자들은 별 아교 세포를 활성화시키는데 관여한다. 이렇게 활성화된 별 아교 세포는 다시 신경세포의 활동을 억제하고, 세포간의 연결성 감소시키고, 축삭돌기의 손상을 야기하여 신경염증이 확산되게 하는 악순환에 관여하는 것으로 알려져 있다.

최근 신경염증과 관련해서 빼놓을 수 없는 부분은 인플라마솜 (염증조절복합체, inflammasome)이다. 인플라마솜은 선천성 면역에 관여하는 올리고머 단백질 복합체로써 caspase-1의 활성화를 조절하는 내재적 면역 체계의 수용체 및 센서이다. 미생물 감염, 자가면역질환, 비만, 제2형 당뇨병, 동맥경화, 통풍, 패혈증, 대장염이나 퇴행성 신경질환들에서 다양한 원인에 의하여 활성화될 수 있다. 이 중에서 퇴행성 신경질환의 경우를 살펴보면, 신경세포의 Toll-like receptor 4와 같은 염증관련 수용체들이 어떤 자극에 노출되면 세포 내의 NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)을 활성화시키고 이는 핵 내에서 NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat containing proteins 3)를 생성을 증가시키며 증가된 NLRP3는 세포질 내로 나와서 procaspase-1 및 ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD)와 결합하여 활성 상태의 인플라마솜이 되고 이후 procaspase-1을 caspase-1으로 활성화시킨다. 이렇게 활성화된 caspase-1은 본질적으로 IL-1 β , IL-18 및 HMGB1 등과 같은 염증 관련 인자들이 생성 및 분비에도 관여한다. 따라서, 최근 신경염증 관련 연구들에서 인플라마솜의 정확한 역할을 규명하고 이의 조절을 통한 새로운 치료법 개발에 대한 연구들이 활발하게 진행되고 있다.

결론

지금까지 살펴본 바와 같이, 신경세포 사멸을 중심으로 진행되어온 퇴행성 신경질환들에 대한 연구들이 다양한 임상 시험들에서 실패하면서 뇌에 존재하는 신경세포 이외의 다른 세포들의 역할에 대한 연구들이 활발하게 진행되고 있다. 그중에서도 신경염증의 역할에 대한 관심이 급증하면서 여기에 관여하는 미세아교세포, 별 아교 세포 등에 대한 연구들이 활발하게 진행되고 있다. 더불어 퇴행성 신경질환에 있어서 염증반응의 조절에 관여하는 인플라마솜의 역할이 강조되면서 향후 신경염증 조절을 통한 새로운 치료법 개발에 대한 기대가 높아지고 있다.

Acknowledgement

This research was supported by the Basic Science Research Program of the National Research Foundation of

Korea, which is funded by the Ministry of Science, ICT and Future Planning (2018R1A2A2A15023219), by a grant of the Korea Health Technology R&D Project through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), funded by the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (grant number: HI17C2160 and HI18C1254), and by the Medical Research Center (2017R1A5A2015395).

참고문헌

1. Jellinger KA. Basic mechanisms of neurodegeneration: A critical update. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2010;14:457-487
2. Tang Y, Le W. Differential roles of m1 and m2 microglia in neurodegenerative diseases. *Mol Neurobiol*. 2016;53:1181-1194
3. Liddelow SA, Barres BA. Reactive astrocytes: Production, function, and therapeutic potential. *Immunity*. 2017;46:957-967
4. Guo H, Callaway JB, Ting JP. Inflammasomes: Mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat Med*. 2015;21:677-687
5. Ransohoff RM. How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. *Science*. 2016;353:777-783
6. Boillee S, Vande Velde C, Cleveland DW. ALS: A disease of motor neurons and their nonneuronal neighbors. *Neuron*. 2006;52:39-59
7. Boillee S, Yamanaka K, Lobsiger CS, Copeland NG, Jenkins NA, Kassiotis G, et al. Onset and progression in inherited ALS determined by motor neurons and microglia. *Science*. 2006;312:1389-1392