최신 연구동향

대식세포 활성기전 및 역할에 대한 최근 연구동향

한국과학기술원 의과학대학원 정원일 교수

1. 개요

대식세포(macrophage)는 우리 몸을 구성하는 중요한 선천면역세포 중 하나로, 모든 조직에 다양한 형태로 분포하며 정상상태에서는 침입한 외부 병원체 및 독성물질에 대한 포식작용을 통해 몸을 보호하는 역할을 수행한다. 또한, 이러한 대식세포의 작용은 적응면역, 상처 치료, 염증 반응 등 주요 면역반응들에도 매우 중요하다고 알려져 있다. 대식세포의 형태와 역할은 매우 다양하며 뇌에서 미세아교세포(microglial cells) 혹은 간에서는 쿠퍼세포(Kupffer cells) 등으로 알려진 특이적으로 조직내 상주하는 대식세포(macrophage)와 혈액을 통해 순환하며 역할을 수행하는 단핵구(monocyte)로 나눌 수있다. 두 종류의 대식세포는 모두 인접한 다른 세포들과의 상호작용을 통해 활성이 조절될 수 있으며, 반대로 활성화된 대식세포가 주변 환경에 영향을 미치는 경우도 있다. 이처럼 대식세포는 우리 몸의 항상성 유지를 위해 중요한 기능들을 수행하며, 이러한 대식세포의 기능에 이상이 생기게 되면 다양한 질병을 야기할 수 있으므로 대식세포를 이해하기 위한 연구들이 활발하게 진행되고 있다.

특히, 최근 발표되는 연구들은 다양한 종류의 대식세포가 면역작용을 넘어 대사조절에도 중요한 영향을 끼칠 수 있다는 결과들을 계속해서 보고하고 있다 (Li et al., 2015; Hart et al., 2017; Camell et al., 2017). 대사(Metabolism)는 세포의 성장과 증식을 위해 필수적인 과정이며, 대사의 이상은 고지혈증, 고혈압, 그리고 당뇨 등을 포괄하는 대사증후군(Metabolic syndrome)을 유발할 수 있으므로 대사의 조절 역시 우리 몸에서 필수적이다. 대사조절은 다양한 장기에서 이루어지나, 간과 지방조직이 주 역할을 하고 있으며 에너지의 생성 및 저장에 가장 큰 역할을 수행한다. 이 두 장기들은 서로 밀접한 상호작용을 통하여 전체적인 체내 대사반응을 조절한다. 따라서 대사증후군의 이해 및 치료법 개발을 위해서는 주요 대사 장기인 간과 지방조직에서의 대식세포의 활성 및 역할에 대한 이해가 필수적이므로, 본 보고에서는 이와 관련된 최근 연구동향을 살펴보고자 한다.

2. 지방간 발병에 대한 간내 대식세포의 영향

식이로 유도된 비만은 비알코올성 지방간 (non-alcoholic fatty liver) 및 인슐린 저항성(type2 diabetes)과 연관성이 있으며, 이러한 질환 발병시 대식세포, 호중구, 림프구, 그리고 호산구 등에 의해서 염증이 유도된다고 알려져 있다 (Talukdar et al., 2012; Osborn et al., 2012). 특히, 이 중에서도 유인된 대식세포와 간에 상주하는 쿠퍼세포는 TNF-α, IL-6, 그리고 IL-1β와 같은 사이토카인을 분비하여 간세포의 NF-κB/Jnk 신호전달을 활성화시킴으로써 인슐린 저항성을 유도하게 된다. 또한, 이 과정 중 팔미트산과 같은 포화 유리지방산의 간내 수치가 증가하면서 대식세포의 톨-유사성 수용체-2 (Toll-like receptor2; TLR2) 또는 TLR4를 통하여 염증신호를 유발시키기도 한다.

활성산소 (Reactive oxygen species; ROS) 역시 간지방증과 인슐린 저항성의 주요 원인들 중 하나이다. 이러한 활성산소의 생성에는 미토콘드리아 손상, 소포체 스트레스 등여러 기전이 있으나, 최근 연구결과는 대식세포에서의 NADPH oxidases (NOXs), 그 중에서도 NOX2를 통한 활성산소의 생성이 간지방증 및 인슐린 저항성의 유도에 중요하다는 것을 보고하였다 (Kim et al., 2017). 이 연구에서는 기존에 간에 상주한다고 알려진 CD11b+F4/80high 쿠퍼세포가 아닌, 혈액내 존재하는 CD11b+F4/80hw 대식세포가 간내로 이동한 후 팔미트산에 의해 TLR4-MD2 복합체와 NOX2가 dynamin을 통해 내포작용 (endocytosis)이 유도되고 이때 활성산소가 생성되어 대식세포내 IL-1β, 그리고 TNF- 교와 같은 염증성 사이토카인이 분비가 증가된다. 이들 사이토카인들이 주변 간세포의 JNK 신호전달 활성으로 인슐린저항성 및 SREBP1c/FASN 매개 지방산 합성이 증가하여 지방간과 같은 질환이 발생하는 기전을 밝혔다 (Fig. 1). 이러한 결과들을 통하여 이 연구는 CD11b+F4/80hw 대식세포에서의 dynamin-매개 TLR4와 NOX2의 내포작용 억제 기술의 개발이 지방간 및 인슐린 저항성의 잠재적인 새로운 치료 표적이 될 수 있음을 제안하였으며, 대사 질환에서의 대식세포의 역할과 관련된 구체적인 기전을 제시함으로 써 대식세포와 대사 과정의 연관성에 대한 더 깊은 이해를 제공하였다.

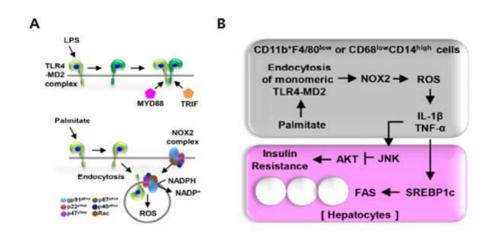


Fig. 1. 팔미트산에 의해 자극된 CD11b⁺F4/80^{low} 대식세포에서의 TLR4-MD2 복합체와 NOX2의 내포작용(endocytosis)을 통한 ROS 생성 및 염증성 사이토카인 매개 지방간과 인슐린 저항성 유도 기전 (Kim et al., 2017)

3. 카테콜아민을 통한 대식세포의 대사작용 조절

카테콜아민 (catecholamines)은 부신 수질 및 중추신경계에서 분비되는 호르몬으로, 도파민, 에피네프린, 노르에피네프린을 포함하며 신경전달물질 (neurotransmitter)로서 작용하여 심박수와 혈압 조절, 에너지 저장 및 체온 조절을 조절한다고 알려져 있다 (Schulze et al., 2014). 이러한 신경전달물질로서의 작용과 더불어, 카테콜아민은 면역작 용을 조절함으로써 신경-면역계 간의 상호작용에도 기여한다. 대식세포를 포함한 여러 면역세포들은 아드레날린성 수용체 (adrenergic receptor)를 발현함으로써 카테콜아민에 반응할 수 있는데, 이에 의한 신호전달은 세포 활성화, 증식 및 세포자멸사 등의 결과를 나타낼 수 있다 (Brown et al., 2003), 카테콜아민은 대식세포의 수용체들을 통하여 다 양한 신호들을 전달하는데, 대표적으로 α-아드레날린성 수용체를 통한 신호로는 염증성 사이토카인의 발현을 증가시키며, 이와는 반대로 β-아드레날린성 수용체를 통한 신호전 달로는 항염증성 효과를 나타낸다 (Spengler et al., 1994). 또한, 갈색 지방 내에 존재하 는 M2 타입의 대식세포는 체온 유지를 위해 카테콜아민을 직접 생성한다고 보고되었다 가, 최근 신경에서 분비된 카테콜아민의 섭취 및 분해에 관여를 하고 생성은 못하는 것 으로 밝혀졌다. 이 대식세포들은 백색지방으로 유입되어 열을 생성하는 베이지색 지방세 포로의 발달을 자극시켜 지방산 대사 등의 대사와 관련된 활성을 나타내기도 한다 (Davis et al., 2013) (Fig. 2).

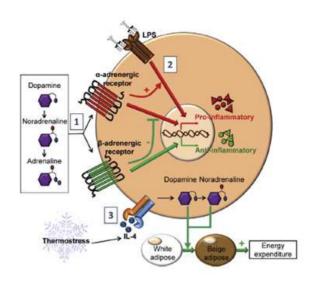


Fig. 2. 대식세포에서의 도파민, 에피네프린, 그리고 노르에피네프린을 포함하는 카테콜아민의 신호전달 작용. 각각의 카테콜아민들은 대식세포에 서로 다른 신호전달을 통하여 전염증성(α-아드레날린성 수용체), 항염증성(β-아드레날린성 수용체), 그리고 에너지소비와 같은 대사 기능을 수행한다 (Barnes et al., 2015).

뿐만 아니라, 카테콜아민은 그 자체로도 지질 분해를 촉진시킨다고 알려져 있는데, 최근 연구를 통해 노화에 따른 복부의 지방 축적이 지방조직 대식세포의 카테콜아민 분해로 인한 카테콜아민-매개 지질 분해의 감소에 기인한다는 것이 밝혀졌다. 이 연구는, 노화로 인해 만성 염증이 생기게 되고, 이 염증으로 인해 지방조직 대식세포의 NLRP3 인플라마좀이 활성화되면서 카테콜아민 분해 효소인 MAOA (Monoamine oxidase A)를 증가시켜 카테콜아민-매개 지질 분해가 감소되면서 결과적으로 복부에 지방이 축적된다는 새로운 기전을 제시하였다 (Camell et al., 2017) (Fig. 3).

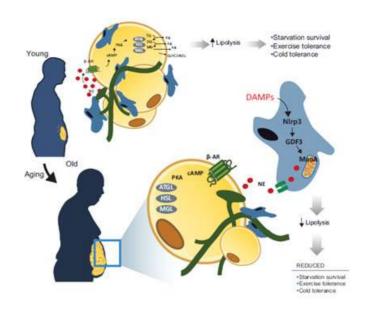


Fig. 3. 대식세포의 카테콜아민 분해를 통한 대사작용 조절. 노화와 관련된 만성 염증의 결과로 지방조직 대식세포의 NLRP3 인플라마좀이 활성화되고, 이로 인해 카테콜아민을 분해하는 효소가 활성화되면서 결과적으로 카테콜아민을 분해하여 카테콜아민-매개 지질 분해를 손상시킴으로써 지질 축적을 야기하게 된다 (Camell et al., 2017).

이는 카테콜아민에 의해 대식세포 자체의 대사작용이 변화될 수 있을 뿐만 아니라 대 식세포가 카테콜아민을 대사 시킴으로써 대사작용에 관여할 수 있다는 것을 의미하므로, 대식세포가 간접적, 그리고 직접적으로도 대사에 영향을 미칠 수 있음을 시사한다.

4. 고찰

최근 들어 여러 장기 및 여러 학문들을 통합하여 생명 시스템을 이해하려는 노력이 급증하고 있다. 면역을 담당하는 대식세포와 우리 몸의 대사작용의 연관성에 대한 연구들역시 이와 같은 흐름을 계승하는 것이며, 보다 통합적인 접근을 통해 질병에 대한 깊은이해 및 더 나은 치료법의 개발 등으로 발전될 가능성이 있으므로 앞으로 더욱 많은 연구가 요구된다.

특히, 본 보고서에서 다룬 내용처럼 주요 대사 장기인 간과 지방조직에서의 대식세포의 역할에 대한 연구들은 면역-대사 상호작용의 깊이를 더해주고 있으며, 교감신경계에 포함된 카테콜아민과 대식세포의 상호작용은 '면역-대사 상호작용'을 넘어 '신경-면역-대사 축'이라는 새로운 패러다임을 제시한다고 할 수 있다. 결과적으로 이러한 '신경-면역-대사 축'의 중요 연결고리를 담당하고 있는 대식세포의 다양한 질병 상황에서의 활성

및 그 역할에 대한 추후 연구들이 진행된다면, 질병치료 타겟설정 및 새로운 치료법 개 발에 큰 기여를 할 것으로 기대된다.

5. 참고문헌

- 1. Barnes M. A., Carson M. J. and Nair M. G. (2015) "Non-traditional cytokines: How catecholamines and adipokines influence macrophages in immunity, metabolism and the central nervous system." Cytokine 72;210-219.
- 2. Brown S. W., Meyers R. T., Brennan K. M., Rumble J. M., Narasimhachari N., Perozzi E. F., et al. (2003) "Catecholamines in a macrophage cell line." [Neuroimmunol 135:47-55.]
- 3. Camell C. D., Sander J., Spadaro O., Lee A., Nguyen K. Y., Wing A., Goldberg E. L., Youm Y., Brown C. W., Elsworth J., Rodeheffer M. S., Schultze J. L. and Dixit V. D. (2017) "Inflammasome-driven catecholamine catabolism in macrophages blunts lipolysis during ageing." Nature 5:550(7674): 119-123.
- 4. Davis D, Carson M. An Introduction to CNS-resident microglia: definitions, assays, and functional roles in health and disease. In: Cui C, Grandison L, Noronha A, editors. Neural-immune interactions in brain function and alcohol related disorders. US: Springer; 2013. p. 3-29.
- 5. Hart K. M., Fabre T., Sciurba J. C., Gieseck III R. L., Borthwick L. A., Vannella K. M., Acciani T. H., Prado R. Q., Thompson R. W., White S., Soucy G., Bilodeau M., Ramalingam T. R., Arron J. R., Shoukry N. H. and Wynn T. A. (2017) "Type 2 immunity is protective in metabolic disease but exacerbates NAFLD collaboratively with TGF-β." SciTranslMed 9, eaal3694.
- 6. Kim SY, Jeong JM, Kim SJ, Seo W, Kim MH, Choi WM, Yoo W, Lee JH, Shim YR, Yi HS, Lee YS, Eun HS, Lee BS, Chun K, Kang SJ, Kim SC, Gao B, Kunos G, Kim HM, Jeong WI. (2017) Nat Commun. 2017 Dec 21;8(1):2247. doi: 10.1038/s41467-017-02325-2.
- 7. Li P., Oh D. Y, Bandyopadhyay G., Lagakos W. S., Talukdar S., Osborn O., Johnson A., Chung H., Mayoral R., Maris M., Ofrecio J. M., Taguchi S., Lu M. and Olefsky J. M. (2015) "LTB4 promotes insulin resistance in obese mice by acting on macrophages, hepatocytes and myocytes." NatMed21(3): 239-247.
- 8. Osborn O. and Olefsky J. M. (2012) "The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease." NatMed 18;363-374.
- 9. Schulze J., Vogelgesang A. and Dressea A. (2014) "Catecholamines, steroids and immune alterations in ischemic stroke and other acute diseases." AgingDis 5:327-39.

- 10. Spengler R. N., Chensue S. W., Giacherio D. A., Blenk N. and Kunkel S. L. (1994) "Endogenous norepinephrine regulates tumor necrosis factor-alpha production from macrophages in vitro." JImmunol 152:3024-31.
- 11. Talukdar S., Oh D. Y., Bandyopadhyay G., Li D., Xu J., McNelis J., Lu M., Li P., Yan Q., Zhu Y., Ofrecio J., Lin M., Brenner M. B. and Olefsky J. M. (2012) "Neutrophils mediate insulin resistance in mice fed a high-fat-diet through secreted elastase." NatMed 18(9):1407-12.