Korean J Gastroenterol Vol. 73 No. 5, 311-312
https://doi.org/10.4166/kjg.2019.73.5.311
pISSN 1598-9992 eISSN 2233-6869

RESEARCH UPDATE

프로테오믹스를 이용한 궤양성 대장염 발병 기전에서의 점액 장벽의 역할

이창민
경상대학교병원 소화기내과

The Role of Mucus Barrier in Ulcerative Colitis Pathogenesis Using Proteomics

Chang Min Lee
Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University Hospital, Jinju, Korea

Article: Structural Weakening of the Colonic Mucus Barrier is an Early Event in Ulcerative Colitis Pathogenesis **(Gut 2019 Mar 26. [Epub ahead of print])**

요약: 이 연구에서는 47명의 정상인과 36명의 활동성 궤양성 대장염 환자 및 28명의 관해 환자의 구불결장 점막에서 생체외 내시경 생검(*ex vivo* endoscopic biopsy)을 이용하여 조직을 채취하고, 질량 분석법(modern mass spectrometry method)을 이용하여 분석하였다. 점액 수집(mucus collection)을 위하여 생검한 조직을 생체외 관류 챔버(*ex vivo* perfusion chamber)에서 1시간 처치하였고, 이 과정을 통하여 점액이 최소 2배 이상 두꺼워지며 시각화(visualization)되었다.

질량 분석을 이용하여 점액을 구성하는 단백질 구성을 조사하였으며, 대조군에서는 955종류, 궤양성 대장염군에서는 910종류의 단백질로 구성되어 있었다. 이 중에서 신호 펩타이드(signal peptide)을 운반하는 단백질이나 세포막에 걸려있거나 세포막에서 떨어져 나온 단백질을 제외하고 대장 점액 장벽(colon mucus barrier)을 형성하는 29개의 핵심 점액 단백질(core mucus protein)을 발견하였다. 29개의 핵심 점액 단백질 중에서 7개가 궤양성 대장염 환자에서 의미 있게 감소되고, 2개는 증가되어 있음을 확인하였다. 감소된 단백질에는 Mucin-2 (MUC2)와 Fc IgG-binding protein (FCGBP)과 같은 점액 장벽의 핵심 구조 구성 요소(core structural component) 및 CLCA1과 ZG16와 같은 술잔세포(goblet cell)에서 기인한 단백질이 포함되어 있었다. 특히 MUC2와 FCGBP는 서로 강한 연관성을 보였으며, CLCA1과 FCGBP도 서로 연관성을 보였다. 반대로 활동성 궤양성 대장염에서 대조군보다 증가된 단백질에는 RNASE3와 ECP가 있으며, 이 둘은 호산구에서 기인된 단백질이다.

이와 함께 궤양성 대장염 환자에서 점액 두께(mucus thickness)도 감소된 소견을 확인하였다. 또한 MUC2 농도가 활동성 궤양성 대장염에서 대조군보다 더 낮았다(378 molecules/fl mucus vs. 638 molecules/fl). 마찬가지로 FCGBP도 대조군에 비하여 활동성 궤양성 대장염에서 감소하였다.

한편 활동성 궤양성 대장염에서 인터루킨 18 (interleukin 18, IL-18)의 생체 활성 부분(bioactive part)으로부터 기인한 펩타이드가 증가되었다. 반면, 비활동성 IL-18 프리폼(preform)의 펩타이드는 대조군과 차이가 없었다.

표면에 분포된 술잔세포는 지속적으로 점액을 분비하는 역할을 수행하지만, 일부 보초 술잔세포(sentinel goblet cell)는

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이창민, 52727, 진주시 강남로 79, 경상대학교병원 소화기내과
Correspondence to: Chang Min Lee, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University Hospital, 79 Gangnam-ro, Jinju 52727, Korea. Tel: +82-55-750-9783, Fax: +82-55-750-9492, E-mail: gyrzax@gmail.com, **ORCID:** https://orcid.org/0000-0001-5587-2023

Financial support: None. Conflict of interest: None.

장내 미생물의 자극에 대한 Toll-like receptor 리간드(ligand) 반응에 의하여 움 입구(crypt opening)를 방어한다. 이 연구에서 보초 술잔세포의 분비가 궤양성 대장염에서 부족한지 확인하기 위하여 생검 조직을 생체외에서 Toll-like receptor 1/2 리간드인 P3CSK4를 투여하여 자극하였다. 대조군과 관해 환자에서는 P3CSK4를 투여하였을 때 점액이 빠르게 증가하였으나, 활동성 궤양성 대장염 환자에서는 감소되었다. 병리 소견과 함께 비교하였을 때, 움(crypt) 내의 술잔세포 자체의 감소는 없었으나, 보초 술잔세포가 활동성 궤양성 대장염에서 많이 감소되었음을 확인하였다.

세균 크기의 형광 염주(bacteria-sized fluorescent beads)를 이용하여 점액 침투성(mucus penetrability)을 확인하였을 때, 활동성 궤양성 대장염에서는 9/25 (36%)의 침투성을 보인 반면에 관해 환자군에서는 3/15 (20%), 대조군에서는 1/9 (11%)이었다. 하지만 침투성과 핵심 점액 단백질(core mucus protein) 간에 유의한 차이는 없었고, 다만 MUC2 농도가 낮을 때 침투성이 증가되는 경향성을 보였다.

해설: 궤양성 대장염은 염증성 장질환 중에서 가장 흔하며 발생률이 증가하고 있는 질환이지만, 발병 기전은 아직까지 모르는 부분이 많다. 장내 미생물에 대한 부적절한 면역 시스템의 반응이 질병을 유발할 것이라고 가설이 있고, 대장염 마우스모델에서 염증성 장질환의 발병에 장내 미생물이 미치는 영향을 밝히려는 노력이 많다.[1] 소장에서는 점액 네트워크(mucus network)가 영양분이 지나갈 수 있을 정도로 느슨하지만, 대장 점액은 장내 미생물에 대한 노출을 제한하는 일종의 필터와 같은 구조물(structure)이다.[2] 만약 점액을 통한 방어가 원활하지 못하여 상피세포가 장내 미생물에 노출되면 대장염이 유발될 수 있다는 동물 실험들이 보고된 바 있으며, MUC2가 대장에서의 기능적 점액층(functional mucus layer)에서 주된 역할을 하는 것으로 알려져 있다.[2-4]

이 연구는 약 100여 명의 환자 및 정상인의 대장 조직을 이용한 비교적 대규모 프로테오믹스(proteomics) 연구로서 대장의 점액 장벽(colonic mucus barrier)의 변화와 궤양성 대장염의 관계를 밝혔다. 이전 연구들과 같이 MUC2가 궤양성 대장염에서 의미 있는 감소를 보였다. 또한 MUC2와 함께 의미 있는 감소를 보인 FCGBP라는 단백질은 점액 구조 단백질 중의 하나로서 Fc IgG결합 단백질(FCGBP)이다. 이러한 핵심 구조 단백질의 감소는 궤양성 대장염 환자에서 대조군과 관해 환자에 비하여 점액 두께의 감소 및 점액 침투성 증가와 동반됨을 확인하였다.

또한 IL-18 활동성 궤양성 대장염에서 대조군과 비교하여 IL-18의 생체 활성 부분(bioactive part)으로부터 기인한 펩타이드는 증가되고, 비활동성 IL-18 프리폼(preform)의 펩타이드는 차이가 없었다. 이전 연구들에서 IL-18은 상피세포나 조혈세포에서 caspase-1 매개 인플라마좀 역할을 하는 것으로 알려져 있다.[5] 이런 소견들을 토대로 저자들은 상피 인플라마좀 활성(epithelial inflammasome activation)과 점액 장벽의 약화(mucus barrier weakening)가 면역세포 모집(immune cell recruitment)을 유발할 것이라고 주장하였다.

또한 이전 dextran sodium sulphate 마우스모델에서 상피 인플라마좀 활성과 점액 장벽의 약화가 염증을 유발하였다는 결과와 일치한다.[6] 같은 동물 실험에서 보초 술잔세포의 고갈이 또 하나의 중요한 소견이었는데, 이 연구에서도 궤양성 대장염과 술잔세포의 연관성이 있음이 증명되었다. 저자들은 궤양성 대장염이 악화될 때 숙주-박테리아 접촉(host-bacterial contact)이 증가되고, 이차적으로 상피 인플라마좀이 활성화됨으로써 점액 분비가 과분비되는 것이 보초 술잔세포 고갈을 유발하는 것으로 생각하였다. 또한 이런 보초 술잔세포의 고갈이 다시 숙주-박테리아 접촉을 증가시킴으로써 악순환이 되고, 결과적으로 점액 장벽을 파괴시킨다고 주장하였다.

이 연구의 또 다른 흥미로운 점은 관해 환자에서는 점액 구조 단백질의 구성이 대조군과 비슷하였는데, 호산구와 연관된 단백질이 유의하게 증가되어 있었다는 것이다. 이는 조직의 호산구 침착이 점막 치유(mucosal healing)를 촉진시키는 작용과 연관된 것으로 생각된다.[7] 궤양성 대장염에서 호산구 침착의 역할에 대해서는 좀 더 연구가 필요하겠다.

REFERENCES

1. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. N Engl J Med 2011;365:1713-1725.
2. Johansson ME, Phillipson M, Petersson J, Velcich A, Holm L, Hansson GC. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105:15064-15069.
3. Van der Sluis M, De Koning BA, De Bruijn AC, et al. Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection. Gastroenterology 2006;131:117-129.
4. Velcich A, Yang W, Heyer J, et al. Colorectal cancer in mice genetically deficient in the mucin Muc2. Science 2002;295:1726-1729.
5. Nowarski R, Jackson R, Gagliani N, et al. Epithelial IL-18 equilibrium controls barrier function in colitis. Cell 2015;163:1444-1456.
6. Birchenough GM, Nyström EE, Johansson ME, Hansson GC. A sentinel goblet cell guards the colonic crypt by triggering Nlrp6-dependent Muc2 secretion. Science 2016;352:1535-1542.
7. Lampinen M, Rönnblom A, Amin K, et al. Eosinophil granulocytes are activated during the remission phase of ulcerative colitis. Gut 2005;54:1714-1720.