

Apoptotic Effect of Macrophages against *Mycobacterium tuberculosis*

Lee-Han Kim and Sung Jae Shin*

Department of Microbiology, Institute of Immunology and Immunological Diseases, Brain Korea 21 PLUS Project for Medical Science, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Mycobacterium tuberculosis (Mtb) causing tuberculosis as an intracellular pathogen initially infects alveolar macrophages following aerosol inhalation. Thus, macrophages play a critical role in the establishment of Mtb infection and macrophage cell death, a common outcome during Mtb infection, may initiate host- or pathogen-favored immune responses, resulting in facilitating protection or pathogenesis, respectively. In addition, virulent Mtb strains are known to inhibit apoptosis and consequently down-regulates immune response using a variety of strategies. In many recent studies have shown that virulent Mtb can either augment or reduce apoptosis by regulating expression of pro-apoptotic and anti-apoptotic proteins belonging to Bcl-2 family proteins. In this review, we will discuss and dissect the apoptotic pathways of Bcl-2 family proteins in Mtb-infected macrophages.

Key Words: *Mycobacterium tuberculosis*, Apoptosis, Bcl-2 family proteins, Anti-apoptotic proteins, Pro-apoptotic proteins

INTRODUCTION

결핵(Tuberculosis)은 주된 원인으로 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*)에 의해 전염되는 감염성 질환이다. 세계 인구의 1/3이 결핵균에 감염된 상태로 추정되고, 대부분 결핵균에 감염된 자들은 약 90%가 활동성 결핵이 나타나기 전까지 증상이 없는 잠복감염 상태를 보이며, 이 중 10%만이 평생 동안 결핵으로 진행될 가능성이 있다 (1). 세계보건기구(World Health Organization; WHO)의 2013년 기준, 매년 900만 건의 신규 환자가 발생하였고, 약 150만 명이 결핵으로 인하여 사망한다고 보고되었으며, 최근 2015년 보고된 바에 의하면 1,004만 건의 환자가 발생하고 180만(후천적 면역 결핍 바이러스(Human Immunodeficiency Virus; HIV) 감염 환자 중에서 40만 명 포함) 명이 결핵으로 사망한다고 보고되었다(WHO Report, 2014, 2016). 이처럼 결핵 및 후천성 면역 결핍과 결핵 동시 감염으로 인한 환자 발생과 사망률이 매년 증가하고 있다. 기존에 예방과 치료방법으로 Bacille Calmette-Guein (BCG) 백신 외에 여러 가지 화학적 치료제가 사용되고 있지만, 최근에 약제내성(drug resistance)을 갖는 결핵균에 의해 감염되는 환자들이 발생됨에 따라서 결핵 퇴치를 위한 새로운 백신 및 치료제 개발을 위해서 숙주 면역반응과의 상호 작용 및 다양한 병인기전(pathogenesis) 연구가 진행되고 있다.

결핵균은 호흡을 통해서 폐에 전파되며 폐포(alveolar)의 큰포식세포(macrophage)에 식세포작용(phagocytosis)을 통해 내부로 이입되어, 면역체계(immune System)인 세포사멸

결핵균은 호흡을 통해서 폐에 전파되며 폐포(alveolar)의 큰포식세포(macrophage)에 식세포작용(phagocytosis)을 통해 내부로 이입되어, 면역체계(immune System)인 세포사멸

Received: December 9, 2016/ Revised: December 9, 2016/ Accepted: December 9, 2016

*Corresponding author: Sung Jae Shin. Department of Microbiology and Institute of Immunology and Immunological Diseases, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea.

Phone: +82-2-2228-1813, Fax: +82-2-392-9310, e-mail: sjshin@yuhs.ac

**This study was supported by the Basic Science Research Program and the International Research & Development Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Science, ICT & Future Planning of Korea (NRF-2016R1A2A1A05005263 and NRF-2014K1A3A7A03075054).

©This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

(apoptosis)를 회피하고 식포-리소좀(phagosome-lysosome) 결합을 억제시켜 산성화(acidification)를 막고, 큰포식세포 내부환경에서 적응하며 자신을 보호하기 위한 장소(niche)를 형성한다 (2). 큰포식세포의 내부환경에 형성된 장소(niche)는 결핵균의 항원들을 숙주의 주요 면역세포와 구조적 적합성 복합체 2형 항원제시세포(MHC class II antigen-processing pathway)의 면역체계로부터 보호되고 증식(replication) 또는 잠복(latency)한다고 알려져 있다 (2, 3). 결핵균에 감염된 큰포식세포는 결핵균을 제어하기 위한 필수적인 tumor necrosis factor- α (TNF- α)와 interferon- γ (IFN- γ) 사이토카인을 증가시켜 염증성 면역반응(inflammatory immune response)이 활성화시키지만, 결핵균은 이와 같은 염증성 면역반응을 억제하여 생존할 수 있고, 오히려 숙주의 염증반응을 유도하여 발생하는 조직손상을 통하여 전파(dissemination)된다고 보고되었다 (4). 기존 보고에 의하면, 결핵균의 표준균주인, 병원성 결핵균(H37Rv)과 약독화된 결핵균(H37Ra)을 각각 감염시킨 큰포식세포에서 병원성 균주에 의해 세포사멸(apoptosis)은 억제되고, 세포용해(cytolysis)의 특징을 갖는 세포괴사(cell necrosis)를 유도시켜, 감염을 증가시킨다고 밝혀졌다 (2, 5). 결핵균은 여러 가지의 표면 항원(surface antigen)을 발현시켜 숙주의 pathogen-associated molecular pattern (PAMP) 수용체 중에서 Toll-like receptor 2 (TLR2)에 결합하여 신호전달되면 큰포식세포의 MHC class II의 항원제시를 억제하고 IFN- γ 의 반응을 억제하는 것으로 확인되었다 (6, 7). 이는, 결핵균의 세포벽(cell wall)에 존재하는 LprG (Rv1411c) 등의 지질단백질(lipoprotein)의 노출 지속시간을 조절하면서 TLR2의 신호전달(signaling pathway)을 강제로 조절함으로써 CD4+ T cell 인식을 회피하기 위해서 큰포식세포의 항원제시 기능과 염증반응 그리고 세포사멸을 억제시켜 숙주의 선천 면역반응(innate immune response)을 저해시킨다고 보고되었다 (7). 이처럼, 결핵균은 숙주와 상호작용하여 다양한 면역반응 기작을 조절함으로써 큰포식세포 내부환경에서 증식과 생존하기 위해서 진화해왔다. 또한, 결핵균은 다양한 기전(mechanism)을 통해 세포사멸을 억제하고 숙주 면역세포의 면역체계를 조절하며 숙주의 항결핵 면역반응을 회피한다고 알려졌다 (8).

결핵균 감염으로 인한 숙주의 방어기전으로 선천면역과 적응면역반응이 필수적이며, 큰포식세포는 체내에 침입한 병원균에 대해 가장 먼저 면역반응을 유발하는 면역세포로서 선천면역을 담당하고, 활성화된 큰포식세포는 다양

한 세포독성 단백질을 분비하여 세포 내에 감염된 병원균을 제거하며, MHC class II 분자를 다량 발현하여 효과적인 항원전달세포 역할을 하고 적응면역반응을 유도하여 병원균에 대처한다 (9). 숙주의 선천적 면역반응으로 세포사멸 과정이 결핵균을 제어하는데 필수적인 기전이라는 연구가 보고되고 있으며 (10), 이와 반대로, 숙주 큰포식세포의 세포사멸 기전에 필요한 분자(molecule)들을 억제시키고 세포괴사 기전을 유도하기 위한 분자를 증가시켜 세포용해를 통해서 큰포식세포로부터 방출되어 감염되지 않는 큰포식세포를 감염시키는 병인기전이 보고되었다 (11).

따라서, 본 중설에서는 결핵균을 제어하기 위한 큰포식세포의 선천면역 방어기작으로써 필수적인 세포사멸에 관련된 숙주 면역세포의 유전자 또는 분자(molecule)들의 역할과 기전에 대한 연구동향을 파악하고, 그 중요성을 서술하고자 한다. 향후, 결핵균을 제어하는 큰포식세포의 세포사멸 조절하는 유전자 및 단백질들에 대한 기능을 이해함으로써, 이 분자들에 대한 표적 치료를 통하여 새로운 항결핵제의 개발에 대한 연구 방향을 제시하고자 한다.

1. 세포사멸(apoptosis)

세포사멸은 1997년 Kerr과 Wyllie, 그리고 Currie에 의해서 처음으로 기술되었다 (12). 세포사멸은 에너지 의존적 조절과정으로 세포질 내부의 물질들이 자멸소체(apoptotic body)라고 불리는 포낭(vesicle)에 둘러싸이면서 죽어가는 세포(dying cell)를 분해시키며, 이러한 자멸소체는 포식세포(phagocytic cell)에 의해서 염증반응 없이 제거된다 (8). 이와 같이, 세포사멸은 인접하고 있는 조직에 피해를 주지 않고 빠르게 세포를 죽인다고 알려져 있다. 세포사멸은 세포의 생리적인 조건과 병리학적 조건에 의해서 대표적인 두 가지 외인성 경로(extrinsic-mediated pathway)와 내인성 경로(intrinsic-mediated pathway)를 활성화시켜 조절한다 (12). 이러한 세포사멸을 조절하는 대표적인 단백질로는 caspases, adaptor proteins, tumor necrosis factor (TNF), tumor necrosis factor receptor (TNF-R) super family, 그리고 Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) family 단백질이 존재한다 (13). Caspases는 세 가지로 분류되는데, 세포사멸 개시자(initiator)로 caspase-2, -8, -9, -10과 작동자(effector) 또는 집행자(executioner)라고 불리는 caspase-3, -6, -7, 그리고 염증반응에 관여하는 caspase-1, -4, -5로 분류되어 있다 (12). 세포사멸은 caspase라고 알려진 일련의 단백질을 분해하는 효소에 의해 수행된다. 세포의 정상적인 상태에서는 caspase는

pro-caspase라는 불활성 전구효소 형태로 존재하지만, 세포 사멸 신호를 받으면 pro-caspase 부류의 개시자(pro-caspase-2, -8, -9, -10) 그룹이 활성화 상태인 caspase로 전환되고, 이는 다른 부류의 pro-caspase들을 활성화 상태인 caspase로 전환하는데 촉매 역할을 하고, caspase에 의해 활성화된 DNA 가수분해효소(DNase)는 뉴클레오솜(nucleosome)을 절단(cleavage)하여 세포사멸을 유도한다 (13). Adaptor protein들은 수용체와 상호작용하여 세포막의 특정 부분에 집합시키는 기능을 갖는 단백질로서 caspase와 tumor necrosis factor (TNF) 수용체를 연결시키는 기능을 가지며, 세포사멸 과정 동안 중요한 역할을 한다고 알려져 있다 (11). 또한, Bcl-2 family 단백질들도 세포사멸에서 다양한 역할을 수행하는 것으로 알려져 있고, 이 Bcl-2 family 단백질들은 크게 두 가지의 항세포사멸 단백질(anti-apoptotic protein)들과 전세포사멸 단백질(pro-apoptotic protein)들로 분류되며, 아미노산(amino acid) 구조에 존재하는 BH1-BH4 domain에 따라서 더욱더 분리될 수 있다. 항세포사멸에 관련된 단백질은 Bcl-xL, Bcl-2, BFL-1/A1, Mcl-1 등이 있으며, 전세포사멸 단백질로는 Bax, Bak 등, 그리고 BH3 domain만 존재하는 Bid, Bim, Bad, NOXA, PUMA 등이 알려져 있으며, 이 Bcl-2 family 단백질들이 미토콘드리아 세포사멸 과정(mitochondria cell death)을 조절한다고 밝혀져 있다 (14).

1) 외인성 경로(extrinsic-mediated pathway)

외인성 세포사멸 경로는 TNF- α 와 Fas ligand (FasL)가 TNFR1 (tumor necrosis factor receptor 1)과 Fas를 포함한 TNFR family 단백질 수용체에 결합하여 유도되고, 이로 인해 DISC (death-inducing signal complex)는 Fas-associated death domain과 procaspase-8 또는 procaspase-10과 결합함으로써 형성된다. 개시자 caspase (caspase-8 또는 caspase-10)는 작동자 caspase-3, -6, 그리고 -7를 단백질 가수분해 과정(proteolytic processing)에 의해서 활성화되고 이로 인해 핵 응축(condensation)과 DNA 절단(cleavage), 그리고 사멸체(apoptotic vesicle) 형성을 촉진시킨다 (15) (Fig. 1).

2) 내인성 경로(intrinsic-mediated pathway)

DNA 손상과 영양분 고갈과 그리고 산화적 스트레스 등과 같은 내인성 스트레스에 의해 유도되며, 이는 미토콘드리아 외막 투과성(mitochondrial outer membrane permeability; MOMP)를 증가시켜 cytochrome c가 세포질로 방출되며, 방출된 cytochrome c는 caspase-9과 Apaf-1과 결합하여 apoptosome을 형성하며 (16), 활성화된 caspase-9는 하

위 caspase cascade를 활성화시킴으로써 세포사멸을 유도한다. 미토콘드리아 투과성은 전세포사멸 또는 항세포사멸 Bcl-2 family 단백질에 의해 조절되며 (17), 전세포사멸 단백질인 Bax와 Bak은 미토콘드리아 외막에 구멍(pore)을 형성하여 cytochrome c를 세포질로 방출시킨다. 이러한 현상은 항세포사멸 단백질인 Bcl-2와 Bcl-xL, 그리고 Mcl-1에 의해서 정반대로 작용하여 세포사멸을 억제한다. Bid는 truncated form (tBid)으로 절단됨으로써 활성화되는데, 이것은 Bax와 Bak을 활성화시키고 cytochrome c가 세포질로 방출되게 유도한다. Caspase-8이 Bid를 절단해서 활성화시키며, 이 현상을 통해 외인성과 내인성 세포사멸 경로가 cross-talk 될 수 있다 (18) (Fig. 1).

2. 결핵균에 대응하는 큰포식세포의 세포사멸

세포사멸은 숙주의 방어기전으로 병원균에 대응하고 선천면역과 적응면역을 개시하고 침입자로부터 보호한다고 알려져 있다 (19). 그러나, 병원균으로 알려진 *Shigella*와 *Yersinia*, 그리고, *Legionella*는 숙주 큰포식세포 내에서 증식하고 전파하기 위해서 세포사멸을 야기시킨다고 보고되었다 (20). 몇몇의 병원균은 pore 형성 독소와 단백질 합성 억제제(protein synthesis inhibitor)들을 분비하여 숙주의 세포사멸을 유도한다고 보고되었으며, 또한 바이러스는 다양한 단백질을 숙주에서 발현시켜 세포사멸을 야기시켜 증식한다고 알려져 있다 (21). 다양한 병원균들은 숙주의 큰포식세포의 세포사멸 기전에 필요한 구성요소(component)들을 활성화시킴으로써 세포사멸을 유도한다고 밝혀졌다 (22). 이와 같이, 다양한 병원균들은 숙주의 세포사멸을 유도하여 감염을 더욱더 진행시킨다고 알려져 있지만, 결핵균 감염에서 보고된 바에 의하면, 숙주세포 내의 자원(resources)들을 이용하여 생존하고 증식하는 결핵균에 맞서기 위한 한 가지 전략으로 숙주는 세포사멸을 활성화시킨다고 보고되어 있다 (18). 또한, 숙주의 큰포식세포에서 세포사멸을 통해 세포 내의 결핵균 성장(growth)을 억제시키는 것으로 밝혀졌고 (23), Keane 등의 연구에 의하면 약독화된 결핵균 또는 관련 항산균 중(attenuated Mtb strain; Mtb HR7Ra, *M. bovis* bacillus Calmette-Guerin, and *M. kansasii*)은 병원성이 높은 결핵균 중(Mtb H37Rv, Mtb Erdman, Mtb clinical isolate BMC 96.1, and *M. bovis* wild type)보다 세포사멸이 더욱 효과적으로 일어나고, 결핵균의 성장과 증식을 억제시키고, 이와 반대로 virulent Mtb에 의해 감염된 큰포식세포는 선천면역인 세포사멸이 억제되기 때

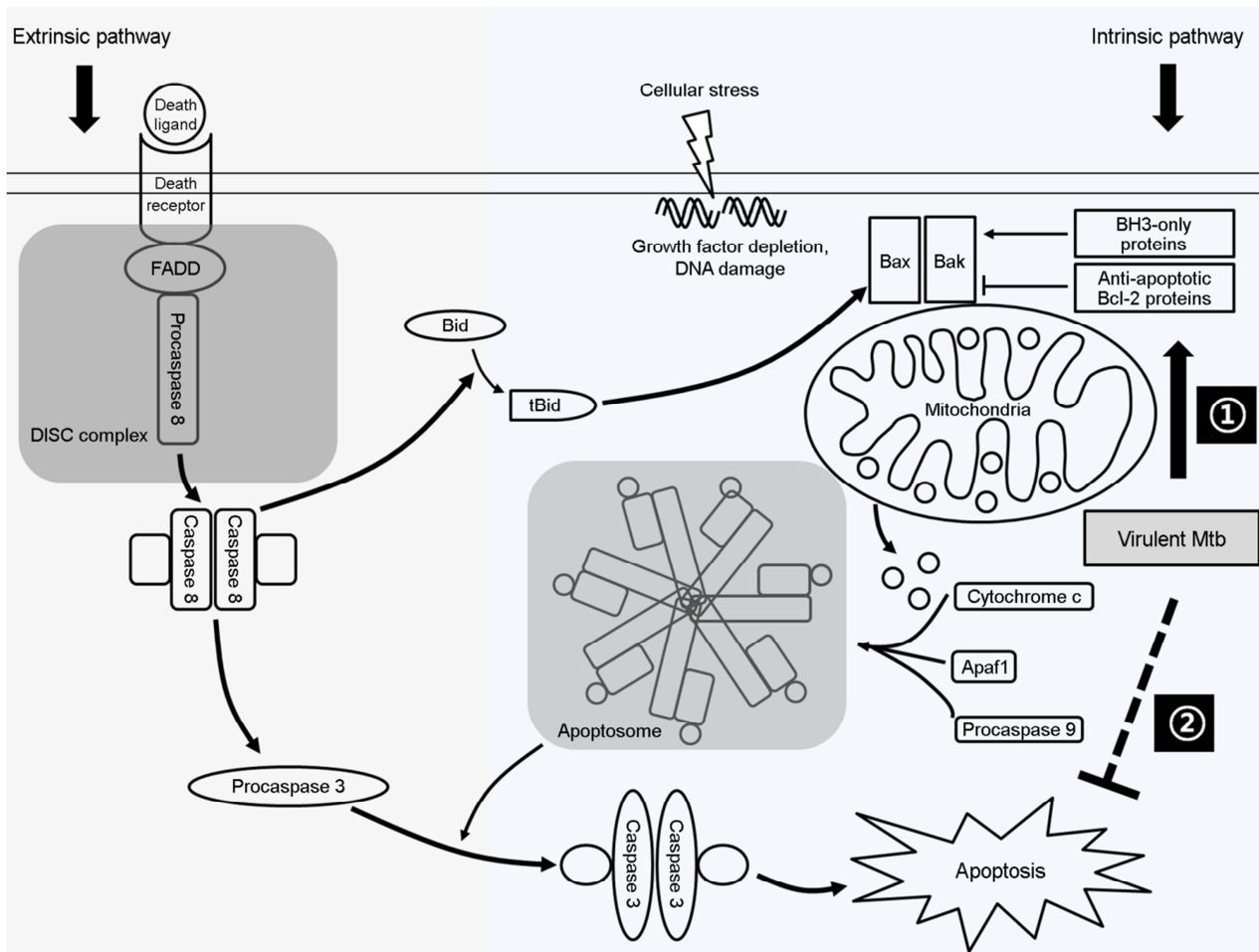


Figure 1. Regulation of apoptosis signaling pathway by Bcl-2 family proteins. The mitochondrial outer membrane permeabilization (MOMP) can be regulated by either extrinsic (death receptor-mediated) and intrinsic (mitochondria-mediated) pathways. MOMP triggers the release of apoptogenic factor such as cytochrome c into cytosol to facilitate activation of caspase 3, resulting in induction of apoptosis. Virulent Mtb promotes the induction and production of Bcl-2 family proteins (①) and eventually inhibits apoptosis pathways (②) to multiply inside macrophages. FADD; Fas-associated death domain, Bax; Bcl-2-associated X protein, Bak; Bcl-2-antagonist killer, (t)Bid; (truncated) Bax-like BH3 protein, DISC; Death inducing signaling complex, Apaf1; Apoptotic protease activating factor 1, Mtb; *Mycobacterium tuberculosis*

문이라고 보고하였다 (24). 또한, virulent Mtb는 큰포식세포에 감염을 일으키고 세포사멸을 억제함으로써 세포 내에서 증식하고, 세포괴사(necrotic death)를 유도하여 감염을 유발한다고 보고되었다 (25). 여러 문헌에서, Mtb에 감염된 큰포식세포의 세포사멸 조절은 virulent Mtb와 인과관계가 있는 것으로 확인되었다. 예를 들어, virulent Mtb는 숙주의 큰포식세포의 세포사멸을 억제하고 생존하며, attenuated Mtb에 감염된 큰포식세포는 세포사멸을 유도하여 감염을 억제시키는 것으로 확인되었다 (26~28). 이와 반대로, 최

근 보고에 따르면 virulent Mtb에 감염된 큰포식세포 또는 배아 섬유아 세포(embryonic fibroblast)는 세포사멸 유도인인 결핵균 증식과 전파의 원인이 된다고 보고되었다 (14, 29). 이는 결핵균에 의해 큰포식세포의 세포사멸이 조절됨에 따라 발현되는 유전자의 본래의 기능뿐만 아니라 또 다른 역할을 수행하여, 다른 신호전달 경로에 영향을 줄 수 있기 때문이라고 예상된다.

1) 항세포사멸 Bcl-2 family 단백질에 의해 조절되는 큰포식세포의 세포사멸

Bcl-2 family 단백질들은 세포사멸에 중요한 인자(factor)로서 여러 가지의 세포와 조직의 세포사멸과 생존(survival)을 조절하는데 중요한 역할을 한다. Bcl-2 family 단백질에 속하는 Myeloid cell leukemia-1 (Mcl-1)의 과발현은 다양한 세포들에서 세포사멸을 억제한다고 알려져 있고 (30), 이전 연구에서 보고된 바에 의하면, H37Rv에 감염된 THP-1 cells (human monocytic cell derived from an acute monocytic leukemia patient)에서 Mcl-1의 발현이 증가됨으로써 세포사멸이 억제되어 결핵균이 증식되기 때문에, Mcl-1을 억제시켜 감염된 숙주 큰포식세포의 세포사멸을 유도시킴으로써 결핵을 치료할 수 있는 새로운 대안을 제시하였다 (10). 암 세포사멸 연구에서 Mcl-1의 mRNA를 표적(target)하는 small hairpin RNA (shRNA)를 이용하여 Mcl-1의 발현을 감소시킴으로써 세포사멸을 유도하여 다양한 암종(carcinomas)을 치료하는데 효과적 일 것이라고 보고되어 있다 (31). 최근, 결핵 세포사멸 연구에서 H37Rv 균주에 감염된 큰포식세포에서 Mcl-1의 발현이 증가되어 세포사멸이 억제되고 결핵균이 증식하고 감염을 더욱 유발시킨다고 보고되었고, Mcl-1을 표적하는 shRNA를 이용하여 Mcl-1 발현을 감소시킴으로써 Bcl-2 발현 또한 감소되고 전세포사멸(pro-apoptotic protein)단백질로 알려져 있는 Bax가 증가되어, 감염된 큰포식세포의 세포사멸이 유도되어 결핵균 증식을 억제시킬 수 있다고 밝혀졌다 (32). 이전에, H37Rv에 감염된 큰포식세포에서 결핵균이 증식될 수록 Bcl-2의 발현이 증가되고 Bax의 발현이 감소됨으로써 세포사멸이 억제된다고 보고되었다 (33). 이 밖에도 몇몇 문헌에서도 결핵균에 감염된 큰포식세포에서 Bfl-1, Bcl-xL 그리고 Mcl-1의 발현이 증가되고 Bax가 감소됨으로 인해 세포사멸이 억제되어 결핵균의 생존과 증식이 야기된다고 보고되었다 (34, 35). 큰포식세포는 선천면역 방어로 세포사멸을 통해 결핵균을 제어할 수 있지만, virulent 결핵균에 의해 Bcl-2 family 단백질에 속하는 항세포사멸 관련 단백질들을 조절하여 세포사멸로부터 회피하여 증식하고 감염을 유발시키는 것으로 사료된다. 정상인 세포 내에는 전세포사멸 단백질과 항세포사멸 단백질들이 항상성(homeostasis)을 조절하여 균형을 이루지만, 병원체 감염으로 인해서 두 세포사멸에 관련된 단백질들의 균형(balance)이 깨지면서 감염에 노출되어 질병을 야기시킨다.

2) 전세포사멸 Bcl-2 family 단백질에 의해 조절되는 큰포식세포의 세포사멸

Bcl-2 family 단백질에 속하는 전세포사멸 단백질들은 다양한 세포들에서 세포사멸을 유도한다고 알려져 있다. Forkhead box O3 (FOXO3)는 세포주기조절(cell cycle progression), 선천면역반응(innate immune response), 산화적 스트레스에 내성(resistance to oxidative stress), 그리고 세포사멸(apoptosis)을 조절하는 전사인자(transcription factor)로서 전세포사멸에 관련된 NOXA와 PUMA 전사를 조절하여 세포사멸을 유도한다 (36). BCG (*M. bovis* bacillus Callmette-Guerin) 균주에 감염된 큰포식세포에서 FOXO3가 증가되어 하위 유전자인 PUMA와 NOXA의 전사를 조절하여, 두 유전자를 상향조절 시킴으로써 세포사멸을 유도한다고 밝혀졌으며, 이는 큰포식세포 내에서 BCG에 유도된 세포사멸로 인해 다양한 결핵균의 항원이 T 세포(T cell)에 제시됨으로써 적응면역을 유도할 수 있고 이로 인해 기존의 백신 효능(efficacy)을 개선시키기 위해서 중요한 표적 분자로서 이용될 수 있을 것이라고 보고되었다 (36). 최근에 virulent Mtb (clinical isolate MT103)와 MtbVAC (live *M. tuberculosis* attenuated vaccine)에 각각 감염된 배아 섬유아 세포(embryonic fibroblast)와 큰포식세포에서 virulent Mtb에 의해서만 전세포사멸 단백질인 Bim의 발현이 증가되어 세포사멸이 유도되고 결핵균의 증식 및 감염이 증가되었고, 더욱이 Bim의 mRNA를 표적하는 siRNA에 의해 Bim의 발현이 감소되고 세포사멸이 억제됨에 따라서, virulent Mtb의 증식과 독성을 촉진하는 원인으로 숙주의 Bim이 중요하게 작용할 수도 있다고 보고되었다 (14). 이는 앞서 서술한 세포사멸의 기능과 정반대의 기능에기에 논쟁의 여지가 있을 수 있지만, 전세포사멸에 관여하는 Bim의 역할에 관한 연구내용이 현저히 부족하여 정확한 기능에 대해서는 논하기 어려울 것이다. 앞으로 결핵균과 숙주의 큰포식세포간의 세포사멸에 대한 연구가 진행되어 Bim의 역할에 대해서 더욱 밝혀질 것이라고 사료된다.

CONCLUSION

결핵균의 감염에 대응하기 위해 숙주 큰포식세포는 선천면역 반응으로 큰포식세포의 세포사멸이 필수적이다. 그러나, 세포사멸 관련된 보고들에 의하면 virulent Mtb는 큰포식세포의 세포사멸 관련 분자들을 조절하여, 세포사멸을 유도 또는 억제시킴으로써 생존 및 증식하는 것으로

알려졌다. 이와 같이, 결핵균은 숙주세포의 다양한 면역반응에서 생존하고 증식하기 위하여 오랜 시간 동안 진화를 해왔다. 최근 결핵 제어의 문제점은 BCG 백신이 듣지 않는 면역학적 내성 결핵균과 기존 약제에 내성을 보이는 약제내성 결핵균에 의한 감염이 해마다 증가하고 있어서, 기존 BCG 백신을 대체할 수 새로운 백신이나 화학치료제 등 개발이 절실하다. 결핵을 제어하기 위해 많은 치료후 보물질과 백신 등이 개발되고 있으나, 기존 BCG 백신을 대체할 만큼의 효과가 없고 새로운 항생제 개발은 매우 더딘 실정이다. 따라서, 결핵에 대한 이해와 숙주의 면역반응에 대한 많은 지식을 습득함으로써 향후, 결핵을 제어하기 위한 새로운 전략적 연구가 필요하다. 결핵의 초기 감염에 대응하여 면역반응을 시작하는 큰포식세포의 세포사멸에 관련된 유전자들의 조절과 기전을 이해함으로써 이를 바탕으로 큰포식세포의 세포사멸을 통한 결핵을 제어할 수 있는 신개념의 치료제를 개발하거나 또는 결핵에 의해 조절되는 분자를 표적 치료할 수 있는 약물이나 그리고 DNA 백신으로 인한, 기능 상실 유전자의 단백질 복원(restoration)을 통하여 효과가 높은 치료제 개발이 이루어질 수 있다. 현재 종양 분야에서 세포사멸을 유도하는 약물이나 종양에서 특이적으로 과발현되는 단백질의 억제제를 사용하여 치료제로 사용되거나 새로운 치료제가 개발되고 있다. 이와 같이 종양 분야에서 사용되고 있는 세포사멸 관련 단백질 억제제들을 결핵을 제어하는데 치료제로서의 가능성이 있는지 검증할 필요성이 있다고 사료된다. 또한, 세포사멸을 유도 또는 억제하는 기작 및 조절 유전자에 대해서 많은 지식을 얻는다면, 기존의 백신을 향상시키거나 새로운 백신 및 치료제 개발을 연구하는데 중요한 밑바탕이 될 것이다.

REFERENCES

- 1) Wipperfman MF, Sampson NS, Thomas ST. Pathogen roid rage: cholesterol utilization by *Mycobacterium tuberculosis*. Crit Rev Biochem Mol Biol 2014;49:269-93.
- 2) Chen M, Divangahi M, Gan H, Shin DS, Hong S, Lee DM, et al. Lipid mediators in innate immunity against tuberculosis: opposing roles of PGE2 and LXA4 in the induction of macrophage death. J Exp Med 2008;205:2791-801.
- 3) Behar SM, Martin CJ, Booty MG, Nishimura T, Zhao X, Gan HX, et al. Apoptosis is an innate defense function of macrophages against *Mycobacterium tuberculosis*. Mucosal Immunol 2011;4:279-87.
- 4) Abebe M, Kim L, Rook G, Aseffa A, Wassie L, Zewdie M, et al. Modulation of cell death by *M. tuberculosis* as a strategy for pathogen survival. Clin Dev Immunol 2011; 2011:678570.
- 5) Chen M, Gan H, Remold HG. A mechanism of virulence: virulent *Mycobacterium tuberculosis* strain H37Rv, but not attenuated H37Ra, causes significant mitochondrial inner membrane disruption in macrophages leading to necrosis. J Immunol 2006;176:3707-16.
- 6) Fortune SM, Solache A, Jaeger A, Hill PJ, Belisle JT, Bloom BR, et al. *Mycobacterium tuberculosis* inhibits macrophage responses to IFN-gamma through myeloid differentiation factor 88-dependent and -independent mechanisms. J Immunol 2004;172:6272-80.
- 7) Gehring AJ, Dobos KM, Belisle JT, Harding CV, Boom WH. *Mycobacterium tuberculosis* LprG (Rv1411c): a novel TLR-2 ligand that inhibits human macrophage class II MHC antigen processing. J Immunol 2004;173:2660-8.
- 8) Parandhaman DK, Narayanan S. Cell death paradigms in the pathogenesis of *Mycobacterium tuberculosis* infection. Front Cell Infect Microbiol 2014;4:31.
- 9) Fenton MJ, Vermeulen MW. Immunopathology of tuberculosis: roles of macrophages and monocytes. Infect Immun 1996;64:683-90.
- 10) Sly LM, Hingley-Wilson SM, Reiner NE, McMaster WR. Survival of *Mycobacterium tuberculosis* in host macrophages involves resistance to apoptosis dependent upon induction of antiapoptotic Bcl-2 family member Mcl-1. J Immunol 2003;170:430-7.
- 11) Pedruzzi G, Das PN, Rao KV, Chatterjee S. Understanding PGE2, LXA4 and LTB4 balance during *Mycobacterium tuberculosis* infection through mathematical model. J Theor Biol 2016;389:159-70.
- 12) Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. Toxicol Pathol 2007;35:495-516.
- 13) Strasser A, O'Connor L, Dixit VM. Apoptosis signaling. Annu Rev Biochem 2000;69:217-45.
- 14) Aguiló N, Uranga S, Marinova D, Martin C, Pardo J. Bim is a crucial regulator of apoptosis induced by *Mycobacterium tuberculosis*. Cell Death Dis 2014;5:e1343.
- 15) Creagh EM, Conroy H, Martin SJ. Caspase-activation pathways in apoptosis and immunity. Immunol Rev 2003;193: 10-21.

- 16) Riedl SJ, Salvesen GS. The apoptosome: signalling platform of cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8:405-13.
- 17) Youle RJ, Strasser A. The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008;9:47-59.
- 18) Lee J, Hartman M, Kornfeld H. Macrophage apoptosis in tuberculosis. *Yonsei Med J* 2009;50:1-11.
- 19) Green DR, Galluzzi L, Kroemer G. Cell biology. Metabolic control of cell death. *Science* 2014;345:1250256.
- 20) Halder P, Kumar R, Jana K, Chakraborty S, Ghosh Z, Kundu M, *et al.* Gene expression profiling of *Mycobacterium tuberculosis* Lipoarabinomannan-treated macrophages: A role of the Bcl-2 family member A1 in inhibition of apoptosis in mycobacteria-infected macrophages. *IUBMB Life* 2015;67:726-36.
- 21) Fink SL, Cookson BT. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells. *Infect Immun* 2005;73:1907-16.
- 22) Navarre WW, Zychlinsky A. Pathogen-induced apoptosis of macrophages: a common end for different pathogenic strategies. *Cell Microbiol* 2000;2:265-73.
- 23) Fratazzi C, Arbeit RD, Carini C, Balcewicz-Sablinska MK, Keane J, Kornfeld H, *et al.* Macrophage apoptosis in mycobacterial infections. *J Leukoc Biol* 1999;66:763-4.
- 24) Keane J, Remold HG, Kornfeld H. Virulent *Mycobacterium tuberculosis* strains evade apoptosis of infected alveolar macrophages. *J Immunol* 2000;164:2016-20.
- 25) Gan H, Lee J, Ren F, Chen M, Kornfeld H, Remold HG. *Mycobacterium tuberculosis* blocks crosslinking of annexin-1 and apoptotic envelope formation on infected macrophages to maintain virulence. *Nat Immunol* 2008;9:1189-97.
- 26) McGarvey JA, Wagner D, Bermudez LE. Differential gene expression in mononuclear phagocytes infected with pathogenic and non-pathogenic mycobacteria. *Clin Exp Immunol* 2004;136:490-500.
- 27) Rengarajan J, Bloom BR, Rubin EJ. Genome-wide requirements for *Mycobacterium tuberculosis* adaptation and survival in macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:8327-32.
- 28) Velmurugan K, Chen B, Miller JL, Azogue S, Gurses S, Hsu T, *et al.* *Mycobacterium tuberculosis* nuoG is a virulence gene that inhibits apoptosis of infected host cells. *PLoS Pathog* 2007;3:e110.
- 29) Aguilo JJ, Alonso H, Uranga S, Marinova D, Arbués A, de Martino A, *et al.* ESX-1-induced apoptosis is involved in cell-to-cell spread of *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell Microbiol* 2013;15:1994-2005.
- 30) Harris MH, Thompson CB. The role of the Bcl-2 family in the regulation of outer mitochondrial membrane permeability. *Cell Death Differ* 2000;7:1182-91.
- 31) Garry RF. Extensive antigenic mimicry by retrovirus capsid proteins. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1990;6:1361-2.
- 32) Zhou W, Hu J, Tang H, Wang D, Huang X, He C, *et al.* Small interfering RNA targeting mcl-1 enhances proteasome inhibitor-induced apoptosis in various solid malignant tumors. *BMC Cancer* 2011;11:485.
- 33) Mogga SJ, Mustafa T, Sviland L, Nilsen R. Increased Bcl-2 and reduced Bax expression in infected macrophages in slowly progressive primary murine *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Scand J Immunol* 2002;56:383-91.
- 34) Sohn H, Lee KS, Kim SY, Shin DM, Shin SJ, Jo EK, *et al.* Induction of cell death in human macrophages by a highly virulent Korean isolate of *Mycobacterium tuberculosis* and the virulent strain H37Rv. *Scand J Immunol* 2009;69:43-50.
- 35) Wang FY, Wang XM, Wang C, Wang XF, Zhang YQ, Wu JD, *et al.* Suppression of Mcl-1 induces apoptosis in mouse peritoneal macrophages infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiol Immunol* 2016;60:215-27.
- 36) Haoues M, Refai A, Mallavialle A, Barbouche MR, Laabidi N, Deckert M, *et al.* Forkhead box O3 (FOXO3) transcription factor mediates apoptosis in BCG-infected macrophages. *Cell Microbiol* 2014;16:1378-90.