

Regulation of Obesity and Non-alcoholic Fatty Liver Diseases by Modulation of the Gut Microbiota Through Inflammasome; its Mechanism and Potential for Clinical Use

Jae-Hwan Nam*

Department of Biotechnology, The Catholic University of Korea, Bucheon

The revelation that gut microbes are associated with the pathogenesis of human diseases such as obesity, colon cancer, inflammatory bowel disease and liver-related diseases has resulted in the role of gut microbes becoming a novel research topic in basic and clinical science. Recently, emphasis has been placed on the role of gut microbes in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its progressive form, non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Researchers have suggested that inflammasome deficiency-changed dysbiosis is associated with exacerbating NAFLD/NASH progression. This particular study also showed a direct 'gut-liver axis' regulated by modulation of gut microbiota. This paper (Nature 2012;482: 179-185) was summarized herein and the potential clinical applications were discussed.

Key Words: Inflammasome, Gut microbiota, Dysbiosis, NAFLD, NASH

서 론

본 글은 'Inflammasome이 조절하는 장내세균총 이상이 비알콜성 지방간 및 비만의 진행을 조절한다 (Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. Nature 2012;482:179-185)'라는 최근 논문 (1)을 읽고, 이에 대한 요약과 이 분야에 대한 견해를 아래와 같이 전달하고자 합니다.

요 약

비알콜성 지방간(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)은 대사성 질환이 간에서 발병한 것으로 이 질환을 앓고 있는 환자들의 20% 가량은 비알콜성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)으로 발전하며 결국 간경

화에 이르게 된다. 어떻게 NAFLD가 NASH로 진전되는지 자세한 기전은 아직 알려지지 않고 있다. 본 연구는 inflammasome과 이것의 효과 단백질(effector protein)인 IL-18이 장내 미생물을 조절하여 NAFLD/NASH 진행 및 비만을 억제할 수 있음을 보여 주고 있다. 이 논문은 inflammasome이 동물 장내에서 결여되면, 장내의 미생물 분포가 변하게 되고 이러한 장내 미생물의 변화에 의해 Toll-like receptor (TLR)4 및 TLR9 agonist가 문맥순환(portal circulation)으로 유입(influx)되는 것이 증가하게 되고, 이것이 지방간 및 염증(hepatic steatosis and inflammation)을 유도하게 되어 결국 NASH로 발전하게 된다고 발표하였다. 흥미로운 점은 inflammasome 결여 동물과 정상(wild type, *Wt*) 동물을 한 케이지에 넣어 함께 기르면 정상 동물에서 지방간, 당불내성(glucose intolerance), 비만 등이 나타난다는 것이다. 이것은 inflammasome 결여에 의해서 바뀌게 된 장내 미생물이나 혹은

Received: September 10, 2012/ Revised: October 19, 2012/ Accepted: October 22, 2012

*Corresponding author: Jae-Hwan Nam, Ph.D. Department of Biotechnology, The Catholic University of Korea, 43-1 Yeokgok 2-dong, Wonmi-gu, Bucheon, Gyeonggi-do, 420-743, Korea.

Phone: +82-2-2164-4917, Fax: +82-2-2164-4917, e-mail: jhnam@catholic.ac.kr

©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/>).

미생물 산물이 주변 동물로 수평적으로 감염/이동/전파될 수 있으며, 이러한 장내 미생물과 숙주와의 관계가 다양한 대사 질환의 진행 속도를 결정한다는 것을 의미한다. 이러한 사실은 지금까지 특별한 관계가 없어 보였던 전신 자가 염증 질환이나 대사 증후군에서 장내 미생물이 중심적 역할을 하고 있음을 시사하고 있다 (1).

해설

Inflammasome은 Fig. 1에서 보여주는 것처럼 intracellular sensor로 작용하는 Nod-like receptors (NLRs)와 precursor procaspase-1 및 adaptor인 ASC로 구성되어 있는 단백질 복합체이다 (2, 3). Inflammasome이 활성화 되면 caspase-1이 활성화 되고, caspase-1의 기질인 pro-inflammatory cytokine인 interleukin 1 β (IL-1 β)와 IL-18의 활성화 및 pyroptosis(빠른 염증 반응으로 인한 세포 죽음)를 유도하게 된다 (4). 이러한 inflammasome의 활성화는 실제 감염성 질환에서 유도되는 염증 반응에서 주로 나타나게 된다. 그런데 최근에는 대사성 만성 질환, 예를 들면

동맥경화, 제2형 당뇨, 비만 등에 inflammasome의 활성화가 연관되어 있음이 확인되고 있다 (2). 최근 들어 Vandanmagsar 등은 Nlrp3 inflammasome이 비만과 연관된 위험 신호를 인지하게 되고 이것이 결국 비만 유도 염증 및 인슐린 저항성을 유도한다고 발표하였다 (5). Inflammasome의 활성화는 주로 미생물 및 바이러스가 감염된 경우나 조직 손상(tissue injury)이 발생하였을 때 항상성 과정(homeostatic process)을 유지하거나 염증 반응을 조절하는 기전과 연관되어 있다 (6). 따라서 일반적으로 inflammasome의 활성화는 감염이나 염증을 해소하는데 기여하며, 또한 장내 미생물의 생태 조절 및 조직 손상 후의 상피 세포 재생에도 관여한다. 그러나 이러한 inflammasome의 활성화가 장기화 되면 결국 만성 염증과 관련된 다양한 질환을 유도하게 된다 (6). Inflammasome의 활성화를 억제하는 방법은 크게 두 가지 유래의 억제제에 의해 조절된다. 미생물이나 바이러스 등의 감염원에서 유래된 억제제(pathogen-inhibitor)는 inflammasome 활성화에 의해 감염원을 제거하는 기전을 억제하여 감염원이 숙주 안에서 자랄 수 있도록 해주는, 즉 감염원이 숙주의

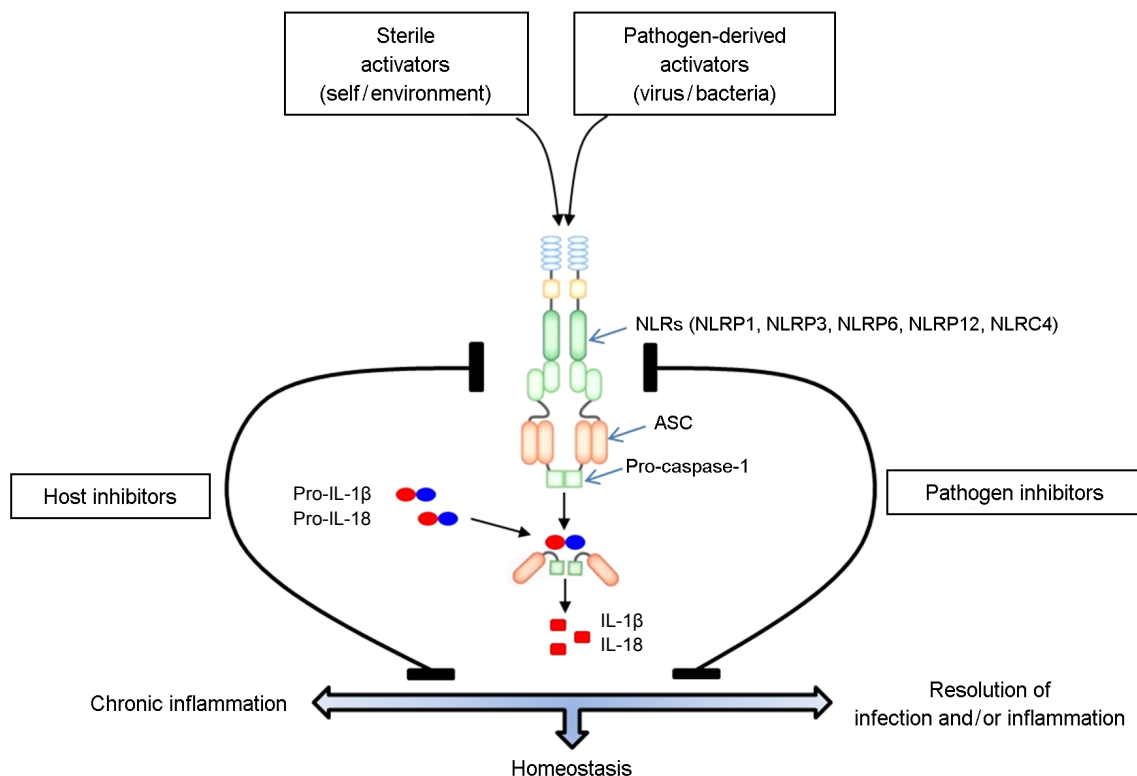


Figure 1. Structural diagram and mechanism for the regulation of inflammasome (modified and adapted from reference 1 and 3).

면역 체계를 회피할 수 있도록 해주며, 숙주에서 유래한 억제제(host inhibitor)는 inflammasome 활성 지속에 의해 일어나는 만성 염증의 영구화를 막는 방향으로 조절된다. 즉 inflammasome에 의한 만성 질환의 유도를 억제하게 된다 (6) (Fig. 1). 이러한 조절은 동일한 inflammasome의 활성화가 상황에 따라 숙주에 유익한 방향으로도 혹은 나쁜 방향으로도 영향을 미치며, 또한 이의 활성화를 억제하는 것 역시 어떤 기전으로 억제되느냐에 따라 숙주에 좋은 방향으로 혹은 나쁜 방향으로 영향을 미치게 되는 것을 의미한다. 이것은 결국 숙주에 질병을 유발하게 되는 것은 inflammasome 자체의 활성화가 문제가 되는 것이 아니라 이의 조절 이상이 더 중요함을 시사하고 있다.

Flavell group에서는 inflammasome의 활성화와 장내 미생물의 관계를 선도적으로 연구하고 있다. 이 그룹에서는 작년 Cell에 발표한 논문에서 NLRP6 inflammasome이 장내 미생물의 생태계 및 대장염을 조절할 수 있음을 보여 주었다 (7). 이러한 연구 결과들을 바탕으로 이 그룹의 Henao-Mejia 등은 2012년 Nature에 inflammasome에 의해 조절되는 장내세균총 이상(dysbiosis)이 비만과 비알코올성 지방간(NAFLD)을 조절한다는 논문을 발표하였다 (1). 이 논문에서 Henao-Mejia 등은 inflammasome과 관련된 유전자인 *caspase-1*, *Asc* 및 *Nlrp3*가 결손된 마우스 및 inflammasome에 의해 유도되는 *Il18*이 결손된 마우스, 즉 inflammasome-deficient 마우스들에게 비알코올성 지방간염(NASH)을 유도하는 methionine-choline deficient diet

















A		B		
Tested mouse	Severity of NASH (tested mouse)	Co-housed mouse	Tested mouse	Severity of NASH (tested mouse)
	Increased			Increased
	Increased			Increased
	Increased			No changed
	Increased			No changed
				No changed
				No changed

Figure 2. Summary of the severity of NASH, as determined by ALT and AST, as well as of the NAFLD activity score determined by histological scores for steatosis and inflammation. The term 'co-housed mouse' refers to a mouse placed in the same cage as the tested mouse. The 'tested mouse' indicates mice on which several biological inspections were conducted (modified and adapted from reference 1).

(MCDD)를 4주 동안 섭취시켰을 때 정상(wild-type) 마우스에 비해 NASH가 더 심각하게 유도되는 것을 확인하였다 (Fig. 2A). 또한 특이하게도 이러한 inflammasome-deficient 마우스들과 정상 마우스들을 같은 케이지 안에서 함께 사육하였을 때, 함께 사육한 정상 마우스들이 MCDD에 의해 NASH가 더 심하게 유도됨을 확인하였다(Fig. 2B). 그러나 *Tlr4*, *Tlr9*, *Tnfa*, 및 *Ccl5* 등이 결여된 마우스를 inflammasome-deficient 마우스(*Asc*^{-/-})와 함께 사육하면 MCDD에 의해 NASH가 더 심하게 유도되는 현상이 보이지 않았다 (Fig. 2B). 이는 inflammasome-deficient 마우스에서 유래된 장내 미생물 혹은 장내 미생물의 산물이 주변으로 전염/전파/이동되어 대사 질환을 더 심하게 유도할 수 있으며, 이러한 기전에 TLR4, TLR9, TNF- α 및 CCL5 등이 관여한다고 할 수 있다. 또한 MCDD를 섭취한 inflammasome-deficient 마우스(*Asc*^{-/-}) 및 이들과 같은 케이지에서 사육한 정상 마우스(*wt*)의 문맥 순환에서 TLR4 및 TLR9 agonist가 더 증가함이 관찰되었다. 이것이 의미하는 바는 결국 inflammasome 관련 유전자가 결여되면, 혹은 결여된 마우스와 함께 자란 정상 마우스의 장에 TLR4 및 TLR9 agonist가 문맥순환을 통해 유입되게 되고 이것이 간에서 TLR4 및 TLR9을 활성화 시켜 NASH를 유도하게 되었다고 할 수 있다 (1).

저자들은 이러한 결과를 통해 다음과 같은 결론을 내리고 있다. i) inflammasome-deficient 마우스 내의 장내 세균총 이상과 연관된 대사 문제(metabolic aberrations)는 다른 마우스로 수평적으로 전염(전파)될 수 있다. ii) inflammasome-deficient 마우스 내의 장내 세균은 비알코올성 지방간의 진전 및 혈당 항상성(glucose homeostasis)에 나쁜 영향을 준다. iii) inflammasome-deficient 마우스의 장에서 *Porphyromonadaceae*가 증가하는 것 같은 장내 미생물의 구성 변화가 이러한 숙주의 변화에 필수적이다 (1). 즉, inflammasome의 결손이나 이의 산물의 결손이 장내세균의 생태계에 영향을 주어 이들의 생태 환경이 변하게 되고 이러한 변화가 숙주의 병리적 상태에 영향을 주었다고 할 수 있다.

본 논문의 결과를 종합적으로 고찰해 보면 다음과 같은 결론을 내릴 수 있다. 일반적으로 장내 세균들이 정상적인(건강한) 생태계를 유지하기 위해 inflammasome의 활성화가 필요하며, 이를 통해 비만 및 간질환을 억제하고 있다. 그러나 장내 inflammasome의 활성화가 외부 환경(extracellular)과 내부 환경(intracellular)의 변화에 의해 영향을 받게 되면 장내 미생물 생태계의 이상(dysbiosis)에 의해 비만 유도 및 간질환 악화가 유래된다고 할 수 있다. 이 논문은 숙주의 대사 질환 및 건강에 장내 미생물의 새로운 역할을 확인했으며 궁극적으로 항생제 및 유산균 등을 이용한 장내 미생물의 조절을 통해 이러한 질병의 치료 가능성을 보여 주었다고 할 수 있다.

참 고 문 헌

- 1) Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, *et al.* Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 2012;482:179-85.
- 2) Wen H, Ting JP, O'Neill LA. A role for the NLRP3 inflammasome in metabolic diseases--did Warburg miss inflammation? *Nat Immunol* 2012;13:352-7.
- 3) Hong S, Park S, Yu JW. Pyrin domain (PYD)-containing inflammasome in innate immunity. *J Bacteriol Virol* 2011;41:133-46.
- 4) Rathinam VA, Vanaja SK, Fitzgerald KA. Regulation of inflammasome signaling. *Nat Immunol* 2012;13:333-2.
- 5) Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL, *et al.* The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med* 2011;17:179-88.
- 6) Henao-Mejia J, Elinav E, Strowig T, Flavell RA. Inflammasomes: far beyond inflammation. *Nat Immunol* 2012;13:321-4.
- 7) Elinav E, Strowig T, Kau AL, Henao-Mejia J, Thaiss CA, Booth CJ, *et al.* NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell* 2011;145:745-57.