

RESEARCH UPDATE

설사형 과민성 장증후군 미세염증에서의 Protease Activated Receptor와 Proteases의 역할

조윤주

을지대학교 의과대학 내과학교실, 을지병원 소화기내과

The Role of Protease Activated Receptors and Proteases in Subtly Inflamed Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome

Yunju Jo

Department of Internal Medicine, Eulji University School of Medicine, Division of Gastroenterology, Eulji Hospital, Seoul, Korea

Article: Sensitization of Peripheral Sensory Nerves by Mediators from Colonic Biopsies of Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome Patients: A Role for PAR2 (*Am J Gastroenterol* 2013;108:1634-1643)

요약: 과민성 장증후군(irritable bowel syndrome, IBS)은 복통, 팽만감 및 배변 습관의 변화가 특징으로, 복통은 변비형이나 설사형 모두에서 동반되며 가장 괴로운 증상으로 알려져 있다. 그러나, 통증의 형성 기전은 뚜렷하게 밝혀지지 않았고, 장관 내에서의 체액성(humoral) 신호전달체계와 신경원성(neuronal) 신호전달체계의 이상이나 정신학적 요인, 스트레스 등의 다양한 원인이 관여할 것이라고 추정하고 있다. Valdez-Morales 등¹은 과민성 장증후군 환자의 대장 점막에서 유래된 전달물질이 protease activated receptor 2 (PAR2) 매개 기전을 통해 대장의 통증 신경원(nociceptive dorsal root ganglion [DRG] neurons)의 내인성 흥분성(intrinsic excitability)을 변화시키는지 연구하였다.

변비형(5명), 설사형(10명) 과민성 장증후군 환자와 건강대조군(12명)의 대장 점막 생검 조직을 배양하여 그 상층액(supernatant)을 모았다. 그리고, 생쥐 대장의 DRG neuron을 효소를 이용하여 분리해내어 신경세포를 다시 배양하였다. 생쥐의 배양한 신경세포를 인간 검체에서 얻은 상층액과 함께 다시 배양하여, patch current-clamp 방법으로 recording을

얻었다. 흥분성의 변화는 rheobase와 2배의 rheobase에 의해 방출된 활동전위(action potential) 수를 측정하여 정량화하였다. 그 결과, 설사형 과민성 장증후군 환자의 상층액에서 신경흥분성이 대조군에 비하여 유의한 증가를 보였으나, 변비형 과민성 장증후군 환자에서는 신경흥분성의 변화가 없었다. DRG neuron 자극에 설사형 과민성 장증후군 환자의 상층액이 PAR2 신호전달체계를 통해 매개하는 것을 증명하기 위해, PAR-2^{-/-} mice와 야생형 생쥐로부터 얻은 neurons를 설사형 과민성 장증후군 환자에서 얻은 상층액과 함께 배양하였다. PAR2 knockout mice에서 얻은 검체에서 신경 흥분성이 관찰되지 않았다. 그리고, 설사형 과민성 장증후군 환자들 간의 상층액에서 신경흥분성의 정도는 차이가 있었고, 이는 각 개체별로 통증감각의 신호전달체계가 다를 수 있다는 것을 제시하였다. 또 저자들은 일부 설사형 과민성 장증후군 환자의 상층액이 cysteine proteases를 통하여 DRG 신경흥분성에 영향을 주는 것을 실험하였는데, trypsin과 cysteine proteases inhibitor E-64를 함께 배양하였을 때 trypsin은 DRG neuron의 신경흥분성을 의미있게 증가시켰으며, cysteine pro-

© 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>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 조윤주, 139-872, 서울시 노원구 한글비석길 14, 을지대학교 의과대학 내과학교실, 을지병원 소화기내과

Correspondence to: Yunju Jo, Department of Internal Medicine, Eulji University School of Medicine, Division of Gastroenterology, Eulji Hospital, 68 Hangeulbiseok-ro, Nowon-gu, Seoul 139-872, Korea. Tel: +82-2-970-8624, Fax: +82-2-970-8621, E-mail: jjy1138@eulji.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

teases inhibitor E-64만을 처리하였을 때는 활동 전위의 발생이 관찰되지 않았다. 마지막으로, 감염 후 과민성 장증후군 모델인 *Citrobacter rodentium* 감염 쥐에서, 감염 후 30일에 얻은 상층액에서 유의한 신경흥분성이 관찰되었다. 본 연구를 요약하면, 설사형 과민성 장증후군 환자의 대장 조직에서 나오는 어떤 수용성 전달물질이 통각수용전달(nociceptive) DRG neurons를 감작시키고, 이 과정을 PAR2 신호전달체계가 매개하였다.

해설: 과민성 장증후군의 병인에서 미세염증의 역할은 감염 후 과민성 장증후군(postinfectious [PI]-IBS)에서 알려진 새로운 개념이다. 감염에 대한 초기의 염증 반응이 과민성 장증후군 발생과 상관있고, 점막 면역반응과 장벽의 integrity 요소를 결정하는 유전자 다형성(polymorphisms)이 과민성 장증후군 개체가 가지는 PI-IBS 발생의 위험 요소이다.²⁻³ 그리고, 과민성 장증후군 환자의 분변이나 대장 조직에서 유래한 상층액에서 protease나 protease-like activity를 관찰하거나 PAR2의 역할에 대한 선행 연구들이 있었다.⁴⁻⁹ 이 연구에서는 이러한 배경하에 과민성 장증후군 환자의 대장 점막에서 유래된 전달물질이 nociceptive DRG neurons의 내인성 흥분성을 변화시키는지, 이러한 과정에 PAR 신호전달체계가 관여하는지를 연구하였다.¹ 이 연구는 과민성 장증후군의 복통의 발생에 대한 임상적, 병리학적, 병인학적 상관관계에 대한 가설을 좀 더 명확하게 증명하였으며, 이렇게 감작된 신경 흥분성이 내장 과감각(visceral hypersensitivity)의 발생과도 관련이 있을 것으로 여겨진다. 그리고, 개체별에 따라서도 대장 점막의 nociceptive DRG neurons의 내인성 흥분성의 차이가 있으며,⁹ 설사형이나 변비형 등의 아형에 따라서도 PAR 신호전달이나 관여하는 proteases 종류의 차이가 있을 것으로 추정되나^{1,9} 향후 대다수 환자를 대상으로 소개한 연구에서 일관성 있는 결과를 보이는데에 대한 추가적인 연구가 필요할 것이다.

Proteases는 모든 생물체에 존재하며, 인체 장관벽에서는 비만세포(mast cell)에서 주로 분비된다. 과민성 장증후군에서 비만 세포가 증가하고 활성화되는 것이 알려졌지만,¹⁰⁻¹² 아직 일관된 결과를 보이지는 않고 있다.¹³ 과민성 장증후군 환자에서 비만세포가 증가하고 비만세포에서 유리된 proteases가 통증 등에 대한 neuronal effect에 관여하는 것이 알려졌다.¹⁰⁻¹² 또한 이러한 proteases는 감염을 통해서 세균이나 바이러스에서도 인체 내로 유래될 수 있다.¹⁴ 최근 과민성 장증후군에서도 장내미생물무리의 변화가 관찰되어,¹⁵⁻¹⁷ 장내미생물무리-장관-뇌신경계 축의 변화나, 장내미생물무리의 변화와 면역이상 혹은 염증과의 관계, 장내미생물무리의 다양성이 과민성 장증후군에 미치는 영향에 대해 향후 지속적인 연구가

필요할 것이다.

이 연구에서는 과민성 장증후군 환자의 대장 조직에서 나오는 어떤 수용성 전달물질이 nociceptive DRG neurons를 감작시키고 PAR2 신호전달이 매개하였는데, 이러한 변화는 설사형 환자군에서만 관찰되었다. 저자들은 이렇게 감작된 신경자극을 복통의 발생 기전으로 설명하였고, 이로써 향후 새로운 표지자 및 치료에 적용할 수 있을 것으로 예측하였다. 그러나, 아직 proteases가 어느 세포에서 기원하는지, proteases의 작용 표적은 어디인지, 인체에 protease inhibitor나 PAR receptor antagonist 등을 적용할 수 있을지 등 많은 궁금증이 남아있다.

REFERENCES

1. Valdez-Morales EE, Overington J, Guerrero-Alba R, et al. Sensitization of peripheral sensory nerves by mediators from colonic biopsies of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients: a role for PAR2. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1634-1643.
2. Villani AC, Lemire M, Thabane M, et al. Genetic risk factors for post-infectious irritable bowel syndrome following a waterborne outbreak of gastroenteritis. *Gastroenterology* 2010;138:1502-1513.
3. Ibeakanma C, Ochoa-Cortes F, Miranda-Morales M, et al. Brain-gut interactions increase peripheral nociceptive signaling in mice with postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011;141:2098-2108.
4. Cenac N, Andrews CN, Holzhausen M, et al. Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. *J Clin Invest* 2007;117:636-647.
5. Gecse K, Róka R, Ferrier L, et al. Increased faecal serine protease activity in diarrhoeic IBS patients: a colonic luminal factor impairing colonic permeability and sensitivity. *Gut* 2008;57:591-599.
6. Annaházi A, Gecse K, Dabek M, et al. Fecal proteases from diarrheic-IBS and ulcerative colitis patients exert opposite effect on visceral sensitivity in mice. *Pain* 2009;144:209-217.
7. Buhner S, Li Q, Vignali S, et al. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009;137:1425-1434.
8. Buhner S, Li Q, Berger T, et al. Submucous rather than myenteric neurons are activated by mucosal biopsy supernatants from irritable bowel syndrome patients. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:1134-e572.
9. Annaházi A, Ferrier L, Bézirard V, et al. Luminal cysteine-proteases degrade colonic tight junction structure and are responsible for abdominal pain in constipation-predominant IBS. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1322-1331.
10. O'Sullivan M, Clayton N, Breslin NP, et al. Increased mast cells in the irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2000;12:449-457.
11. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004;126:693-702.

12. Frieling T, Meis K, Kolck UW, et al. Evidence for mast cell activation in patients with therapy-resistant irritable bowel syndrome. *Z Gastroenterol* 2011;49:191-194.
13. Braak B, Klooker TK, Wouters MM, et al. Mucosal immune cell numbers and visceral sensitivity in patients with irritable bowel syndrome: is there any relationship? *Am J Gastroenterol* 2012; 107:715-726.
14. Steck N, Mueller K, Schemann M, Haller D. Bacterial proteases in IBD and IBS. *Gut* 2012;61:1610-1618.
15. Rajilić-Stojanović M, Biagi E, Heilig HG, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011;141:1792-1801.
16. Saulnier DM, Riehle K, Mistretta TA, et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011;141:1782-1791.
17. Jeffery IB, O'Toole PW, Öhman L, et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut* 2012;61:997-1006.