

Toll-like Receptor 5 결핍 생쥐에서 대사증후군과 장내 미생물의 변화

(Metabolic Syndrome and Altered Gut Microbiota in Mice Lacking Toll-like Receptor 5. Science 2010;328:228-231)

요약: 비만, 고혈당증, 고지질혈증, 인슐린저항, 지방간이 동반되는 대사증후군이 빠르게 증가하고 있다. 영양과다와 신체활동의 감소는 비만을 일으키고 만성 염증을 활성화시켜 인슐린에 대한 반응을 둔화시키고 일부에서 2형 당뇨병을 유발한다. Toll-like receptor 5 (TLR5)는 장점막에서 미생물의 flagellin을 인지하는 막단백(transmembrane protein)으로 선천면역(innate immunity)의 구성인자이다. 이번 연구에서 TLR5 결핍(T5KO)생쥐는 야생(wild-type)생쥐에 비해서 신체 질량(body mass)이 20% 이상 많고 지방질량과 복부지방이 증가하였다. 이러한 지방질량의 증가는 혈청 중성지방과 콜레스테롤, 혈압의 증가와 상관관계가 있었다. 염증성 사이토카인인 interferon- γ 와 interleukin-1 β 의 증가도 동반되었다. T5KO생쥐는 야생생쥐에 비해서 금식 후 혈당이 높고, 포도당 유발에 대한 인슐린 반응이 증가하고, 외부 인슐린 투여에 반응이 감소하는 인슐린저항이 관찰되었다. 고지방 식이를 주면 T5KO생쥐에서 당뇨병이 발생하고 간의 지방 종이 관찰되어 대사증후군이 악화되었다. T5KO생쥐는 야생 생쥐에 비해서 10% 이상 음식섭취가 많았다. 음식섭취를 제한하면 신체질량, 지방질량, 혈당, 지질, 인슐린의 증가를 막을 수 있지만, 외부 인슐린 투여에 대한 반응 감소는 지속되어 인슐린저항이 음식섭취의 증가로 인한 것은 아님을 시사하였다. Lipopolysaccharide (LPS) receptor인 TLR4가 음식으로 유발되는 대사증후군에 관여한다는 보고가 있어서 T5KO생쥐에서 TLR2 혹은 TLR4를 제거하였으나 대사증후군은 지속되었다. 반면에 TLR3를 제외한 모든 TLR 신호에 관여하는 MyD88을 제거하면 대사증후군이 발생하지 않았다. 이 결과는 TLR5 결핍시에 TLR2나 TLR4를 제외한 다른 TLR의 활성 혹은 MyD88 의존 면역매개물이 대사증후군과 관련된 염증을 유발한다는 것을 시사한다. T5KO생쥐에게 항생제를 투여하면 장내 미생물의 수가 90% 감소하고 대사증후군이 개선되었다. T5KO생쥐와 야생생쥐의 장내 미생물은 종(species)의 구성에 차이를 보였다. T5KO생쥐의 장내 미생물을 야생형 무균생쥐에게 이식하면 과식, 비만, 고혈당, 인슐린저항, 염증성 사이토카인의 증가가 발생하였다. 이러한 결과는 T5KO생쥐에서 장내 미생물의 변화가 대사증후군의 발생에 중요한 역할을 하는 것을 시사한다.

해설: 인간의 장에는 수 조에 이르는 미생물이 공생하고 있는데, 인간 세포 수의 10배이며 미생물의 유전체는 인간 유전체의 100배에 이른다. 최근 비만과 대사증후군의 발병에서 장내 미생물의 역할에 대한 연구들이 발표되고 있다. 장내 미생물은 소화되지 않은 다당류(polysaccharides)를 발효시켜서 단쇄지방산을 생성하여 장상피세포의 에너지원을 공급한다. 무균동물에 장내 미생물을 투여하면 장상피세포의 fasting-induced adipocyte factor (Fiaf)를 억제시켜 lipoprotein lipase가 활성화되어 체지방 축적이 증가한다.¹ 비만한 생쥐의 장 내용물을 받은 무균생쥐가 같은 열량을 섭취하더라도 마른 생쥐로부터 미생물을 받은 생쥐보다 체중이 더 증가한다는 보고는 장내 미생물이 비만의 발생에 중요한 요인임을 시사한다.²

장내 미생물의 연구에 16S rRNA 유전자를 이용한 분자생물학적인 기법이 활용되면서 기존의 배양법으로는 장내 미생물의 20%만 탐색할 수 있는 것으로 알려졌다. 이 방법을 이용하여 2007년부터 Human Microbiome Project가 시작되어 178개의 미생물 유전체 염기서열이 분석되었다.³ 비만 생쥐 (ob/ob mouse)에서 마른 생쥐에 비해서 Firmicutes문이 증가하고 Bacteroidetes문이 감소한 것이 관찰된다.⁴ 사람으로 확장된 연구에서 비만한 사람에게 저탄수화물식사나 저지방식사를 공급하면 Bacteroidetes의 분율이 증가한다.⁵ 쌍둥이 대상 연구에서 비만한 사람의 장내 미생물을 분석해보면 다양성이 감소하고 Bacteroidetes가 줄어들며, 탄수화물과 지방 대사에 관여하는 유전자를 가진 미생물이 풍부하다.⁶

생쥐에게 고지방식사를 주면 미생물의 외막성분인 LPS가 혈중에서 증가하고, LPS의 증가는 비만, 낮은 수준의 염증, 인슐린저항을 유발한다.⁷ LPS를 인지하는 TLR4를 제거하면 음식으로 유발되는 비만과 인슐린 저항을 예방할 수 있다.⁸ 따라서 LPS는 TLR4를 통하여 비만과 연관된 염증을 유발하는 것이 밝혀졌다. *Bifidobacteria*를 증가시키는 prebiotics를 비만생쥐에게 투여하면 장의 투과성이 감소하여 혈중 LPS 농도를 감소시키고 염증과 포도당 내성이 호전된다.⁹

이번 연구에서 TLR5 결핍이 장내 미생물의 구성에 변화를 일으키고, 아직까지 밝혀지지 않은 경로를 통해 선천면역체계에 신호를 전달하여 염증을 유발하였다. 장내 미생물이 숙주에게 더 많은 에너지를 전달하기보다 TLR을 통해서

면역체계와 작용하여 대사를 조절하는 것으로 보인다. 결론적으로 선천면역체계와 장내 미생물 간의 상호작용이 대사증후군의 발병에 중요한 역할을 한다. 약물, 음식이나 probiotics를 이용하여 면역체계-미생물의 상호작용에 변화를 일으킴으로써 비만을 예방할 수 있는 가능성을 찾은 것이다.

(정리: 서울대학교 의과대학 소아과학교실 고재성)

참고문헌

1. Backhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:15718-15723.
2. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027-1031.
3. Human Microbiome Jumpstart Reference Strains Consortium, Nelson KE, Weinstock GM, et al. A catalog of reference genomes from the human microbiome. *Science* 2010;328:994-999.
4. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:11070-11075.
5. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006;444:1022-1023.
6. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457:480-484.
7. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1761-1772.
8. Tsukumo DM, Carvalho-Filho MA, Carvalheira JB, et al. Loss-of-function mutation in Toll-like receptor 4 prevents diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1986-1998.
9. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009;58:1091-1103.