

RESEARCH UPDATE

헬리코박터 파일로리 감염이 비만 숙주의 당 대사를 개선시키는가?

정대영

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Does *Helicobacter pylori* Colonization Ameliorate Obese Host Glucose Metabolism?

Dae Young Cheung

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Article: *Helicobacter pylori* Colonization Ameliorates Glucose Homeostasis in Mice through a PPAR γ -Dependent Mechanism (PLoS One 2012;7:e50069)

요약: 이 연구는 동물 모델을 이용하여 헬리코박터의 감염이 숙주의 당 대사를 개선시키고, 이러한 과정에 PPAR- γ 의 발현이 역할을 하고 있는 것을 밝히고 있다. 인구학 연구를 통하여 헬리코박터 파일로리의 감염률이 감소하는 것과 비만, 당뇨 등의 질환이 증가하는 역상관의 추세변동은 잘 알려져 있다. 두 가지 현상이 서로 일차적 관련성을 가지고 있는가에 대한 가정은 헬리코박터 파일로리의 감염 또는 공생이 숙주의 염증과 면역 반응에 영향을 미쳐 특정한 질환을 유발하거나 또는 방어하는 결과를 가질 수 있으리라는 것이다. 특히 위에서 분비되는 호르몬과 사이토카인은 헬리코박터 파일로리의 유무에 따라 영향을 받을 것으로 추정하는 것이 가능하다. 또 헬리코박터 파일로리 균주 중 cag pathogenicity island (PAI)를 가지고 있는 경우에는 위 상피세포와 상대적으로 더 활발한 상호작용을 하여, cag 음성 균주보다 광범위한 숙주 반응을 일으킬 수 있고, cag PAI의 유무에 따라 헬리코박터 파일로리는 숙주의 대사 및 염증 표현형에 상이한 효과를 유도할 수 있을 것이다. 이러한 가정에 대하여 leptin 수용체가 결여되어 비만과 당뇨가 발생하는 db/db 마우스와 식이 유발 비만(diet induced obesity) 마우스에 헬리코박터 파일로리를 감염시키고 대사 표지자와 염증 표지자의 변화를 조사하였다.

감염에 사용한 헬리코박터 파일로리는 26695 균주로서 cag PAI 야생형과 cag 음성인 cag PAI 돌연변이 균주 99-305였다. 90일까지 마우스의 감염을 유지하여 실험한 결과 헬리코박터 파일로리의 감염은 공복 혈당을 감소시키고, 혈중 렙틴을 증가시키며, 당 내성을 호전시키고, 체중 증가를 억제하였다. 백색지방조직(white adipose tissue)에서는 조절 T세포의 유입이 증가하고, 특히 cag 음성 균주에 감염된 마우스에서는 대식세포(white adipose tissue macrophages) 침윤도 감소하였다. 유전자 발현 분석결과 헬리코박터 파일로리에 감염된 마우스에서는 PPAR- γ 반응 유전자인 CD36과 FABP4의 발현이 증가되어 있었으며 이러한 효과는 cag 음성 균주 감염 마우스에서 현저하였다. 반면, 면역세포와 상피세포에서 PPAR- γ 발현이 없는 유전자 조작 마우스를 이용한 실험에서는, 당내성의 호전과 백색지방조직 염증의 감소 효과는 나타나지 않았다. 결론으로 헬리코박터 파일로리의 감염 또는 공생은 숙주의 혈당 항상성을 개선하고 복부 백색지방조직에서 대식세포와 조절 T세포의 침윤을 조절하여 염증을 억제하였고, 이러한 효과는 PPAR- γ 의존적이다.

해설: 헬리코박터 파일로리와 인간 숙주의 상존은 현생 인

© 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: 정대영, 150-713, 서울시 영등포구 63로 10, 가톨릭대학교 여의도성모병원 소화기내과학교실

Correspondence to: Dae Young Cheung, Department of Internal Medicine, Yeouido St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, 10 63-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-713, Korea. Tel: +82-2-3779-1065, Fax: +82-2-3779-1331, E-mail: adagio@catholic.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

류의 태동으로 그 시초를 거슬러 간다.¹ 공생과 감염병의 경계를 넘나들며 헬리코박터 파일로리는 숙주의 위장에서 만성 염증 반응을 유도하여 소화성궤양과 위선암의 발생에서 주된 역할을 하기도 하지만, 반대로 위식도역류질환이나 식도선암의 발생에 대하여 보호 작용을 할 뿐 아니라 소아 천식의 발생을 억제하고,² 폐결핵 감염에 대한 저항력을 증가시키는 역할을 한다.³ 생리학적으로는 위 소마토스타틴이나 ghrelin의 분비를 감소시키고,⁴ 가스트린과 leptin의 분비를 자극함으로써⁵⁻⁷ 숙주의 대사 조절에도 영향을 미치는 것이 알려져 있다. 이 연구에서는 동물 모델을 이용하여 헬리코박터 파일로리의 감염과, cag PAI의 유무가 숙주의 당 대사에 어떻게 영향을 미치는가를 조사하였다. 그 결과 헬리코박터 파일로리는 감염된 마우스에서 염증을 억제하고 식욕 조절 호르몬을 조절하여 당 내성을 개선시키는 효과를 보여주었으며, 이러한 효과는 cag 음성 균주 감염에서 보다 현저하였다.

비만과 관련된 인슐린 저항성은 낮은 수준으로 지속되는 만성 염증과 관련되어 있다.⁸ 그 기전은 아직 명확하지 않으나 마우스 모델의 연구에서 백색지방조직의 염증 과정에 과립구나 림프구가 아닌 대식세포가 주된 역할을 하고, 대식세포 연관 염증 활동이 비만유도 인슐린 저항성에 관여하는 것으로 알려져 있다.⁸ 이에 대하여 연구자들은 마우스에서 비만을 유도하고 백색지방조직에 염증 반응을 조사하였으며, 그 결과 헬리코박터 파일로리에 감염된 마우스에서는 조절 T세포의 유입이 증가하였고, cag 음성 균주에 감염된 마우스에서는 조절 T세포의 유입이 현저하였을 뿐 아니라 대식세포의 침윤이 감소하였다.

이 연구에서 비만과 관련한 호르몬으로써 leptin의 변화를 확인하였다. Leptin은 지방조직에서 유래하는 호르몬으로써 사람에서는 7번 염색체에 위치하는 *Ob(Lep)* 유전자에 의해 발현되고, 식욕과 공복감, 대사를 포함하는 에너지 섭취와 소모를 조절한다. 비만 환자에서는 leptin 저항성으로 인하여 순환 leptin의 농도는 오히려 상승되어 있으나, 일반적으로 leptin은 시상하부의 leptin 수용체에 작용하여, 관련 호르몬인 neuropeptide Y와 anandamide의 작용을 길항하고 α -MSH의 작용을 항진시킴으로써, 식욕을 억제한다. 또한 leptin은 분자 구조와 기능이 interleukin-6와 유사하며, 주로 지방조직 유래의 염증성 사이토카인에 반응하여 증가한다. 이에 대하여 연구자들은 헬리코박터 파일로리에 감염된 마우스에서 염증 반응에 의하여 leptin의 혈중 농도가 상승하는 것을 증명하였으며, 이는 사람을 대상으로 한 연구에서 헬리코박터 감염이 있는 경우 혈중 leptin이 증가되어 있는 것과 일치한다.^{5,6} 또한 감염이 있는 사람에서 ghrelin이 감소하고 leptin이 증가할 뿐 아니라, 제균 후에는 ghrelin이 증가하고 식욕이 증가하는 것도 국내외의 연구진에 의해 보고된 바 있다.^{9,10} 그러나

이번 동물 연구에서는 헬리코박터 파일로리 감염 후 증가된 leptin이 비만에 대한 보호 효과가 있는지는 명확하지 않다. 감염 균주에서 모두 leptin의 증가는 확인되었지만, 체중 감소는 cag 음성 헬리코박터 파일로리 감염 마우스에서만 나타났다. 따라서 이번 실험의 결과로 감염과 비만 사이에 일차적 관계 유무를 설명하는 것은 충분치 않다.

당 대사의 변화와 관련하여 연구자들은 공복시 혈당의 변화와 당 불내성의 변화를 감염의 여부와 관련하여 확인하였다. 공복 혈당은 db/db 마우스와 식이유도비만 마우스에서 모두 감염이 있는 경우가 그렇지 않은 경우에 비해 낮게 유지되었으며, 낮은 공복 혈당의 유지는 cag 음성인 경우에 현저하였다. cag 양성 균주는 숙주에 만성적이고 활동적인 염증반응을 유도함으로써 당 대사에 미치는 긍정적 효과를 상쇄하였을 것으로 추정할 수 있다. 이러한 당 대사에 관여하는 요인으로서 저자들은 PPAR- γ 수용체가 역할을 할 것으로 추정하였다. 이에 대하여 PPAR- γ 결손 마우스에서는 헬리코박터 파일로리 감염에 따른 당 대사의 개선 효과가 소실되는 것을 확인하였으며, PPAR- γ 수용체의 발현이 cag 음성 헬리코박터 파일로리 감염 마우스에서 증가하는 것을 확인하였다. PPAR- γ 는 핵 수용체(nuclear receptor)이자 전사인자로서 당 대사와 지방산의 저장을 조절한다. 임상적으로 PPAR- γ 는 비만, 당뇨, 동맥경화증과 암과 관련되어 있으며 PPAR- γ 의 길항제는 고지혈증과 고혈당증의 치료제로 사용되고 있다. 최근의 다른 연구에서는 PPAR- γ 의 유전자 다형성에 따라 헬리코박터 감염에 관련된 위암의 발생이 다르다고 보고하였다.¹¹ 이러한 것을 고려할 때 PPAR- γ 수용체의 발현이 헬리코박터 파일로리와의 상호작용에 따른 염증과 대사 뿐 아니라 암 발생의 과정에도 일정한 역할을 할 것으로 생각된다.

공중 및 식품 위생의 개선으로 헬리코박터 파일로리의 감염이 점차 줄어들에 따라 위장의 만성 염증성 질환 발생이 감소하고 있는 것은 긍정적이다. 반면, 당뇨와 비만, 소아천식, 위식도역류질환 등의 증가하는 것에 대하여 헬리코박터 파일로리에 의한 감염을 긍정적으로 평가해야 한다는 것은 아닐 것이다. 이 연구는 헬리코박터 파일로리 cag 음성 균주가 비만 숙주의 당 대사에 일부 방어적 효과를 유도할 수 있다는 것을 동물 모델을 통하여 증명하였다. 그러나 실제 사람 숙주에서는 다양한 위장관 정상 균총이 존재하고 이들과 인체와의 상호작용은 단편적 결과만을 가지고 일반화하기는 불가능하다. 다만, 이러한 연구의 성과들이 축적되어 숙주와 장내 미생물 사이의 상호작용을 이해함으로써 인류의 건강을 유지하고 증진시키기 위한 새로운 생각과 접근의 근거가 될 것으로 기대한다.

REFERENCES

1. Linz B, Balloux F, Moodley Y, et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature* 2007;445:915-918.
2. Arnold IC, Dehzad N, Reuter S, et al. *Helicobacter pylori* infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells. *J Clin Invest* 2011;121:3088-3093.
3. Perry S, de Jong BC, Solnick JV, et al. Infection with *Helicobacter pylori* is associated with protection against tuberculosis. *PLoS One* 2010;5:e8804.
4. Shiotani A, Miyanishi T, Uedo N, Iishi H. *Helicobacter pylori* infection is associated with reduced circulating ghrelin levels independent of body mass index. *Helicobacter* 2005;10:373-378.
5. Roper J, Francois F, Shue PL, et al. Leptin and ghrelin in relation to *Helicobacter pylori* status in adult males. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2350-2357.
6. Azuma T, Suto H, Ito Y, et al. Gastric leptin and *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2001;49:324-329.
7. Kaneko H, Konagaya T, Kusugami K. *Helicobacter pylori* and gut hormones. *J Gastroenterol* 2002;37:77-86.
8. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112:1821-1830.
9. Jang EJ, Park SW, Park JS, et al. The influence of the eradication of *Helicobacter pylori* on gastric ghrelin, appetite, and body mass index in patients with peptic ulcer disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(Suppl 2):S278-S285.
10. Konturek PC, Cześnikiewicz-Guzik M, Bielanski W, Konturek SJ. Involvement of *Helicobacter pylori* infection in neuro-hormonal control of food intake. *J Physiol Pharmacol* 2006;57(Suppl 5):67-81.
11. Prasad KN, Saxena A, Ghoshal UC, Bhagat MR, Krishnani N. Analysis of Pro12Ala PPAR gamma polymorphism and *Helicobacter pylori* infection in gastric adenocarcinoma and peptic ulcer disease. *Ann Oncol* 2008;19:1299-1303.