

류마티스관절염에서 파골세포 분화

이 상 현

건국대학교 의학전문대학원 류마티스내과

Osteoclastogenesis in Rheumatoid Arthritis

Sang-Heon Lee

Division of Rheumatology, School of Medicine, Konkuk University, Seoul, Korea

류마티스관절염(rheumatoid arthritis, RA)은 관절 파괴를 유발하는 만성 염증성 자가면역질환으로 골 파괴를 특징으로 한다 (1). 관절 내에서 골 파괴는 파골세포(osteoclast)가 활성화되면서 나타나는데 조혈모세포에서 분화한 골수성 전구세포(myeloid precursor)가 염증성 환경에서 파골세포로 분화된다(그림 1). 류마티스관절 내에는 많은 염증성 사이토카인 및 케모카인이 존재하며 이들 물질에 의해 파골세포 분화에 필요한 여러 분자의 발현이 증가되어 파골세포 형성을 유도하게 된다 (2). 류마티스관절염의 치료 목표는 골 파괴를 억제하여 관절 손상을 최소화하는 것이 중요하다고 인식되면서 염증성 관절 내에서 파골세포 분화 및 활성화를 억제하는 기전이 관심 있게 연구되고 있다. 골수성 전구세포가 파골세포로 분화되는데 필수적인 물질로는 전구세포 표면에서 receptor activator of nuclear factor κ B (RANK)이 유도되고 이에 대한 리간드인 receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL)을 제공하는 세포가 결합되는 소위 RANK-RANKL 상호작용이 필수적이다 (3). 이와 더불어 macrophage colony stimulating factor (M-CSF)도 파골세포가 성숙하고 분화하는데 중요한 역할을 담당한다. 파골세포 분화의 주된 신호전달 경로로 RANK-RANKL 상호작용과 M-CSF가 필수적이지만, 전구세포 표면에 있는 여러 종류의 면역글로불린 유사 수용체(Ig-like receptor)를 통해 세포 내 신호전달 물질인 DAP12나 FcR γ 에 연결되어 co-stimulatory signal을 제공한다 (4).

가장 중심이 되는 신호전달 경로는 RANKL-RANK 상호 결합이 이루어진 후 세포 내 신호전달 물질인 TNF-receptor-associated factor 6(TRAF6)을 통해 NF- κ B 활성화를 거쳐 파골세포 형성에 필요한 유전자 전사를 증가시켜 이루어진다. 다음으로 M-CSF 역시 파골세포로 분화하는데 필수적인 물질로 알려져 있고, receptor tyrosine kinase superfamily에 속하는 cFMS와 같은 특이 수용체에 결합 후에 세포질 내 Src-PYK2 복합체를 구성하여 이를 통해 NF- κ B와 같은 전사조절 물질을 유도하거나 integrin 단백질을 통해 세포 내 신호전달 역할을 수행한다. 보조 신호전달(co-stimulatory signal) 경로로는 다양한 면역세포 표면에 발현되는 면역 수용체(immunoreceptor)를 통해 일어나는데 (TREM2, SIRP1 β , PIR- α , OSCAR) 이들 수용체는 DAP12 혹은 FcR γ 수용체 등의 신호전달 단백질과 결합되고 TRAF6에 의해 인산화되면서 활성화되어 spleen tyrosine kinases (SYKs)을 유도한다 (5). 이들 효소는 칼슘 신호전달을 매개하는 phospholipase C γ (PLC γ)을 통해 calcium-calmodulin 복합체를 형성하여 calcineurin 신호전달 경로를 통해 파골세포 분화에 중요한 nuclear factor of activated T cells c1 (NFATc1)을 지속적으로 활성화시켜 AP-1, NF- κ B 등과 더불어 파골세포 특이 유전자인 TRAP (tartrate-resistant acid phosphatase), cathepsin-K, calcitonin receptor을 유도한다 (6).

현재까지 파골세포 분화를 억제하는 치료로는 RANKL에 대한 단일클론 항체인 denosumab이 개발되어 임상에 응용되고 있는 단계이지만 파골세포 활성화에 관련된 중요 신호전달 경로를 차단하는 물질에 대한 관심이 높아지고 있다.

지난 3월호에서 지 등은 류마티스관절염 활액 대식세포

<접수일 : 2011년 6월 17일, 심사통과일 : 2011년 6월 20일>

통신저자 : 이 상 현

서울시 광진구 화양동 4-12

건국대학교병원 류마티스내과

E-mail : shlee@kuh.ac.kr

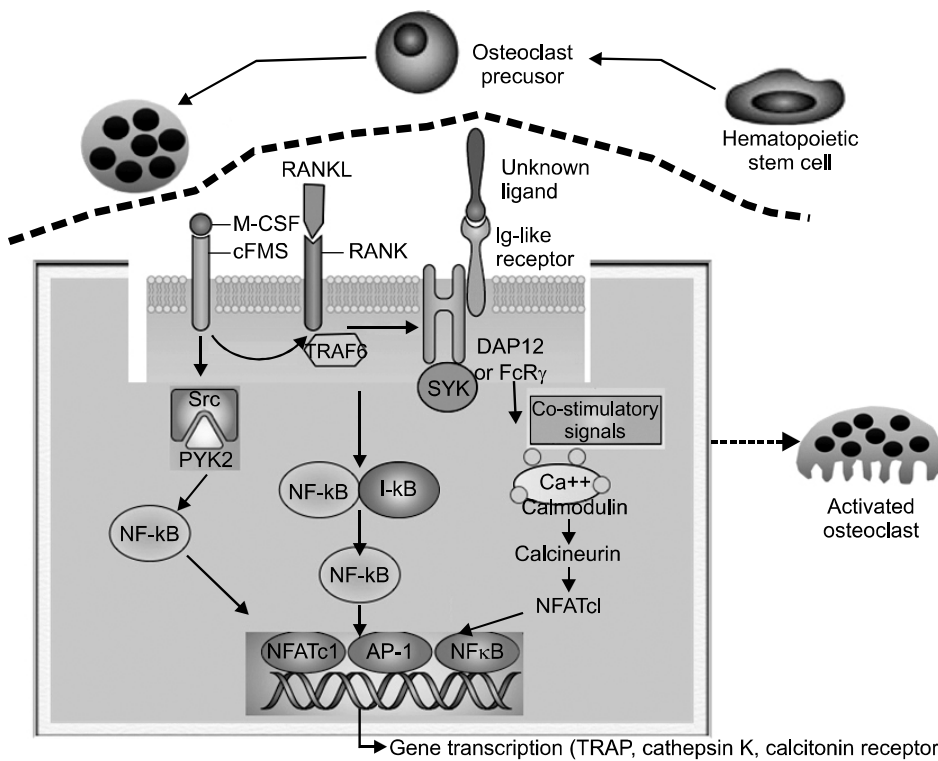


Figure 1. Intracellular signaling pathway leading to osteoclast differentiation.

에서 파골세포 분화 관련 유전자 발현을 microarray 및 real time PCR을 통해 정상인의 말초혈액 전구세포와 비교 조사하여 발표하였다 (7). 현재까지 많은 연구들이 파골세포를 유도하는 물질, 즉 염증성 사이토카인, 케모카인에 의한 파골세포 활성화에 관한 논문이 발표된 반면, 저자들은 파골세포 분화 억제 인자에 대한 조사를 시행하였다. 특이한 점은 정상인 말초혈액 내 파골세포 전구세포에 비해 류마티스 관절 활액 내 파골 전구세포에서 파골세포 분화가 억제된다는 사실이다. 류마티스관절 내에는 많은 염증성 사이토카인, 특히 IL-1, TNF와 같은 파골세포 활성화 물질이 많이 함유되어 있고 파골세포 분화에 중요한 물질인 RANKL을 제공하는 세포, 즉 활막 세포와 활성화된 T림프구 등이 상당량 존재하여 파골세포 분화에 유리한 환경을 형성하여 체내에서는 대식세포 계열 전구세포에서 파골세포로 분화가 잘 일어나게 된다. 그러나 저자들이 실험한 CD14 양성 단핵세포는 정상 세포에 비해 이미 활성화되어 있고, 이로 인해 체내 조절 기전에 의해 파골세포 분화를 억제하는 물질에 폭로되어 있을 가능성이 있어 실험실적 자극에 의해서는 오히려 분화가 억제될 가능성도 있다. 이를 통해 억제 기전 및 관련 물질을 연구하는 것은 훌륭한 시도로 생각된다. 특히 mRNA microarray 방법을 통해 광범위하게 조사하여 타겟 물질을 조사하였고, MIF (macrophage migration inhibitory factor), LILRB4, MafB, SHIP 등의 물질이 분화억제와 관련이 있는 것으로 결론지었다. 반면에 파골세포 분화 촉진인자인 MCP-1, IL-32, CSF-1R, TREM2 등은 유의한 증가를 보였다. 즉 류마티스 관절 내

에는 파골세포 유도를 촉진하는 인자와 조절 메커니즘에 의해 이를 억제하는 물질이 모두 나타나며 이들의 밸런스에 의해 파골세포 분화 정도가 결정된다고 할 수 있다. MIF의 경우는 파골세포 분화에서 상충된 의견이 존재한다. RANKL에 의해 유도된 쥐의 파골세포 분화가 MIF에 의해 억제됨이 관찰되었지만, 저자의 연구에 의하면 인체 활막세포에서는 MIF 자극에 농도의존적으로 RANKL형성이 증가되어 파골세포 분화가 촉진되는 결과를 얻었다 (8). 이는 쥐 세포와 인체 세포의 차이로 설명할 수도 있지만 MIF가 직접적으로 파골세포 전구세포에 작용해서 분화를 억제할 수 있지만 활막세포와 같은 기질세포에 간접적으로 RANKL 형성을 유도하여 파골세포 분화를 촉진한다고 볼 수 있다. 류마티스관절염에서 항TNF치료와 같은 항염증 치료 외에 골 파괴를 효과적으로 억제하기 위해 파골세포 분화 관련 억제 인자를 규명하는 것은 향후 치료제 개발에서 중요한 과제로 생각된다. 최근에 발표된 TSG-6 (the product of TNF-stimulated gene 6)에 의한 RANKL 억제 (9) 및 IL-27에 의한 NFATc1 억제 효과 (10) 등은 이런 요구를 뒷받침하는 좋은 연구 모델로 생각된다.

결론적으로 지난 호에 발표된 지 등의 연구는 파골세포 분화 억제 물질을 발굴하고 이를 통해 타겟 물질이 파골세포 전구세포에서 분화 억제에 관여하는 기전을 좀더 세밀히 연구하는데 중요한 단서를 제공하는 선행 연구로서의 가치가 있다고 생각된다.

감사의 글

본 논문은 교육과학기술부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(2011-0004723).

참고문헌

1. Walsh NC, Crotti TN, Goldring SR, Gravalles EM. Rheumatic diseases: the effects of inflammation on bone. *Immunol Rev* 2005;208:228-51.
2. Takayanagi H. New immune connections in osteoclast formation. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1192:117-23.
3. Theill LE, Boyle WJ, Penninger JM. RANK-L and RANK: T cells, bone loss, and mammalian evolution. *Annu Rev Immunol* 2002;20:795-823.
4. Takayanagi H. Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. *Nat Rev Immunol* 2007;7:292-304.
5. Humphrey MB, Lanier LL, Nakamura MC. Role of ITAM-containing adaptor proteins and their receptors in the immune system and bone. *Immunol Rev* 2005;208:50-65.
6. Edwards JR, Mundy GR. Advances in osteoclast biology: old findings and new insights from mouse models. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:235-43.
7. Ji JD, Kim TH, Lee B, Choi SJ, Lee YH, Song GG. Expression of osteoclastogenesis-related genes in rheumatoid arthritis synovial macrophages. *J Rheum Dis* 2011; 18:11-8.
8. Kim HR, Kim KW, Jung HG, Yoon KS, Oh HJ, Cho ML, et al. Macrophage migration inhibitory factor enhances osteoclastogenesis through upregulation of RANKL expression from fibroblast-like synoviocytes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2011;13: R43.
9. Mahoney DJ, Swales C, Athanasou NA, Bombardieri M, Pitzalis C, Kliskey K, et al. TSG-6 inhibits osteoclastic activity via an autocrine mechanism and is functionally synergistic with osteoprotegerin. *Arthritis Rheum* 2011; 63:1034-43.
10. Kalliolias GD, Zhao B, Triantafyllopoulou A, Park-Min KH, Ivashkiv LB. Interleukin-27 inhibits human osteoclastogenesis by abrogating RANKL-mediated induction of nuclear factor of activated T cells c1 and suppressing proximal RANK signaling. *Arthritis Rheum* 2010;62: 402-13.