

췌장소도세포 사멸기전 규명 .. 당뇨병 치료 획기적 전기 마련

글 | 이명식 _ 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내분비대사내과 교수 mslee@smc.samsung.co.kr

김경아 _ 동국대학교 의과대학 일산병원 내분비대사내과 부교수 kakimmd@hanmail.net

당뇨병이란 고혈당을 특징으로 하는 질환으로 췌장에서의 인슐린 분비 장애 또는 인슐린감수성 조직(주로 간, 근육, 지방)에서 인슐린 작용의 감소에 기인한다. 당뇨병은 크게 제1형과 제2형으로 나눌 수 있다. 10%를 차지하는 제1형 당뇨병은 예전에 '인슐린의존형 당뇨병'으로 불릴 정도로 평생 인슐린을 맞아야 하는 질환이다. 반면 90%를 차지하는 제2형 당뇨병은 많은 경우 인슐린 없이 경구용 항당뇨약제로도 치료가 가능해 '인슐린비의존형 당뇨병' 또는 '성인형 당뇨병'으로 불린다.

제1형 당뇨병, 췌장베타세포의 아폽토시스에 기인

인슐린을 만들어내는 췌장은 소화효소를 담당하는 외분비 췌장에 호르몬을 분비하는 100만 개의 소도가 흩어져 있는 형태를 취하고 있으며 소도는 전체 췌장 부피의 1%를 차지한다. 소도에는 4가지 세포 타입이 (α , β , δ , PP) 있으며 인슐린은 베타 세포에서 생성된다.

제1형 당뇨병은 췌장 소도중 베타 세포의 선택적인 자가면역성 파괴로 기인하는 반면 제2형 당뇨병은 다양한 병인을 가지고 인슐린 저항성 및 베타 세포 장애를 특징으로 한다. 췌장소도세포 사멸 기전을 연구하는 모델은 주로 제1형 당뇨병에서 많이 이루어지고 있다. 또한 2형 당뇨병에서도 췌장소도세포기능 저하가 없이는 당뇨병이 발생하지 않으므로 1형 당뇨병과 마찬가지로 췌장소도세포 이상이 발병의 결정적인 역할을 하고 췌장소도세포사멸도 1형 보다 덜 하지만 역시 오는 것으로 알려져 있다.

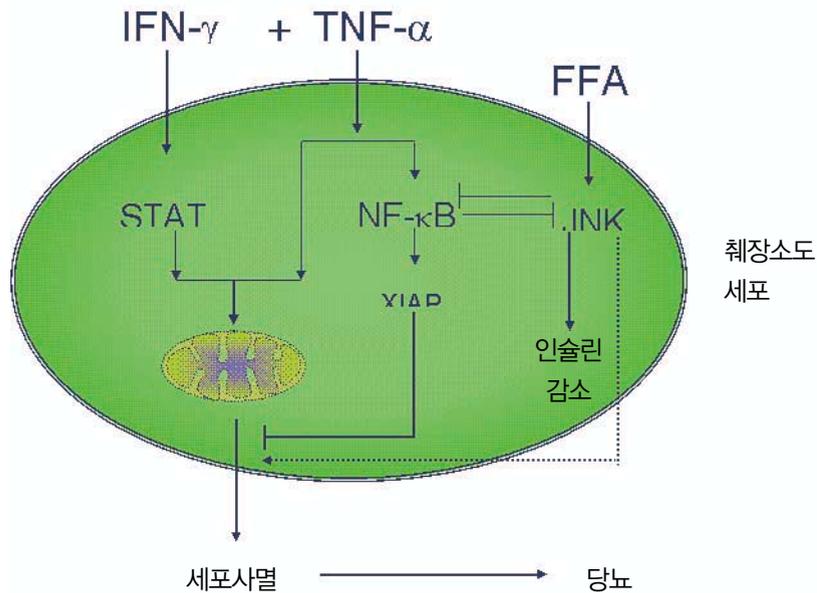
제1형 당뇨병은 만성 자가면역 질환으로 크게 4단계에 걸쳐 발생한다. 1단계에서는 유전적으로 소인이 있는 환자에게 바이러스 같은 환경적 요인이 작용을 해서 자가면역 현상이 시작되며, 2단계

에선 소도의 염증이 관찰되며, 3단계에서 베타는 세포의 파괴가 본격적으로 진행되어 인슐린 분비능이 떨어지고, 4단계로 들어서면 베타세포의 파괴가 90% 이상의 췌장소도세포로 파급되어 더 이상의 인슐린 분비능이 없어지고 임상적으로 당뇨병이 발생하게 된다.

인슐린을 대체할 수 있는 방법으로는 베타세포의 성장을 촉진시키거나 분화와 재생을 촉진하는 방법, 소도세포를 이식할 수 있는 방법이 있고, 자가면역을 감소시키는 면역 억제 방법, 베타세포가 파괴되는 과정을 규명하는 세포 사멸을 억제하는 방법 등이 있다. 세포 사멸은 크게 아폽토시스와 세포괴사로 나눌 수 있다. 아폽토시스에서는 세포막이 유지되면서 세포내 필수 물질들이 분해되고 세포소기관의 수축과 같은 변화가 일어나게 되며, 이런 과정에서 세포 분해물들은 대식세포에 의해서 제거되며 이런 이유로 염증 반응이 따르지 않는다. 제1형 당뇨병 발병의 마지막 단계는 결국 췌장 베타세포의 아폽토시스에 기인하게 된다. 이 때 자가반응 T 임파구가 중요한 역할을 한다.

T임파구에 의한 세포 사멸은 크게 2가지 기전으로 나눌 수 있다. 첫째, 접촉성 세포독성으로 퍼포린-그랜자임과 파스 리간드-파스를 통해 베타세포를 파괴한다. 둘째, 접촉과 상관없는 세포 사멸로 이 경우는 주로 CD4⁺ T 임파구가 TNF- α , IL-1 β , IFN- γ 같은 용해성 물질들을 분비해 세포독성을 유발한다.

한편 대식세포와 수지상세포도 중요한 역할을 하는데 이들은 항원-제시 세포로서의 기능뿐만 아니라 산소 라디칼과 여러 용해성 세포독성 중개물질을 분비한다. 제1형 당뇨병에서 베타세포 사멸에 관여하는 세포에 관해서는 비교적 정립이 되어 있지만 과연 어떤 물질들이 실제로 중요한가에 대해선 확연히 밝혀진바 없다. 퍼포린, 파스 리간드(FasL), TNF- α , IL-1 β , IFN- δ , NO와 이들의 상



호작용이 베타세포 파괴에 관여한다고 알려져 있다.

NF- κ B의 췌장소도세포 사멸 억제 기능 규명

그러나 원인 물질이 어쨌거나 췌장소도가 내부적으로 견실한 방어구조를 가지고 있다면 어떠한 외부 환경에도 살아날 수 있는 방법이 있을 것이다. 췌장소도세포에 전달되는 아포토시스 시그널을 막는 것도 한 방법이 될 수 있다. 실제로 췌장은 비교적 능력 있는 기관이라 10~20%의 소도만 남아도 우리 몸에 필요한 인슐린을 공급해 줄 수 있다. 따라서 아포토시스의 여러 단계를 막아보는 실험들이 많이 진행되고 있다. 아포토시스의 외부 시그널을 막는 방법도 있고(예, cFLIP 또는 A20, NF- κ B 을 이용), 또는 전달된 아포토시스의 미토콘드리아를 통한 내부 시그널을 막는 방법도 있을 수 있다(예, BCL-2, BCL-XL). 최근에는 아포토시스의 마지막 단계를 막는 방법도 제안되고 있다(XIAP).

성균관 의대 이명식 교수팀의 이번 연구는 췌장소도세포사멸에서 세포내의 중요한 전사인자인 NF- κ B(엔 에프 카파 비)가 세포사멸에 중요한 역할을 한다고 지난 10년 이상에 걸쳐 주장되어온 기존의 학설과는 달리 NF- κ B가 췌장소도세포사멸 억제 기능을 한다는 결과를 보여준 것으로 췌장소도세포 사멸 억제 방법 개발에 중요한 전기를 제공했다. 즉 NF- κ B에 의해 발현되는 강력한 세포사멸 억제 단백질의 하나인 XIAP 등이 치료 목적으로 개발될 수 있는 이론적 근거를 제공한 것이다. 또한 NF- κ B가 1형 당뇨병 뿐

아니라 2형 당뇨병에서도 중요한 역할을 한다는 것이 최근에 점차 알려지고 있어 2형 당뇨병 치료제 개발에도 영향을 줄 수 있을 것으로 기대된다.

실제로 임상적으로 1형 당뇨병 환자 발견시 이미 췌장소도세포는 80% 이상 세포사멸이 온 상태로 여겨지고 있다. 따라서 췌장소도세포사멸 억제만으로 기존의 1형 당뇨병 환자를 인슐린 주사를 맞을 필요가 없는 상태로 치료할 수는 없는 것이다. 그러므로 췌장소도이식, 줄기세포 등을 이용하여 췌장세포의 양을 늘려주는 방법을 동시에 구사해야 한다. 그렇지만 췌장소도세포를 이식, 줄기세포를 통해 늘린다 하더라도 그대로 두면 다시 자가면역기전에 의해 세포사멸이 오므로 면역억제 또는 세포사멸 억제 방법과 췌장소도세포의 양을 늘려 주는 방법을 동시에 적용해야만 기존의 1형 당뇨병 환자를 치료할 수 있을 것이다. 이러한 세포사멸억제·면역억제와 췌장소도세포의 양 증가라는 두 가지 방법이 동시에 적용되어 실제로 1형 당뇨병 완치에 성공하는 날이 오기를 기대해 본다. ㉔



글쓴이 이명식은 서울대학교 의과대학 졸업 후 동대학원에서 박사학위를 받았다.



글쓴이 김경아는 한양대학교 의과대학 졸업 후 울산대학교 대학원 의학과에서 석사·박사학위를 받았다.