

신경아교세포와 알츠하이머 병

충남대학교 의학전문대학원 정신과학교실

김 정 란

Neuroglial Cell and Alzheimer's Disease

Jeong Lan Kim, MD

Department of Psychiatry, School of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

Neuroglial cells are fundamental for brain homeostasis and defense to intrinsic or extrinsic changes. Loss of their function and over-reactivity to stimuli contribute to the aging of brain. Alzheimer's disease (AD) could be caused by more dramatic response in neuroglia associated with various chemokines and cytokines. Neuroglia of the AD brain shares some phenotypes with aging neuroglia. In addition, neuroglial activation and neuroinflammation are commonly showed in neurodegeneration. Thus neuroglia would be a promising target for therapeutics of AD.

Key Words Neuroglia · Astrocyte · Microglia · Alzheimer's disease.

Received: April 20, 2015 / Revised: May 13, 2015 / Accepted: May 15, 2015

Address for correspondence: Jeong Lan Kim, MD

Department of Psychiatry, School of Medicine, Chungnam National University, 282 Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea

Tel: +82-42-280-7287, Fax: +82-42-280-7886, E-mail: kimjl@cnu.ac.kr

서 론

알츠하이머 병(Alzheimer's disease, 이하 AD)은 노년기의 가장 흔한 치매이며, 현재까지의 연구 자료에 의하면 AD는 위험 인자, 병인, 그리고 신경병리 등에서 상당히 이질적인 질환으로 보인다. 최근까지 AD는 두 가지 주요한 신경병리 특징, 즉 amyloid plaque와 neurofibrillary tangle를 중심으로 연구되고 있다. 이 중에서 amyloid plaque는 beta-amyloid(이하 A β)가 세포 외 공간에 축적되어 형성된다는 것이 밝혀졌으며, 별아교세포(astrocyte)와 미세아교세포(microglial cell)와 같은 신경아교세포(neuroglial cell)들은 A β 와 관련된 염증 반응에 관여하여 병적 과정을 형성하는 것으로 보인다.

신경아교세포는 중추신경계의 항상성 유지 및 방어가 기본적인 기능이다. 신경아교세포는 다양한 항상성 기능에 맞도록 최적화하기 때문에 매우 이질적인 세포 형태를 가지고 있다.¹⁾ 별아교세포는 신경아교세포 중 중추신경계에서 가장 풍부한 세포이며 독립적인 구조 단위로 뇌의 회백질(grey matter)에서 회백질의 미세 구조를 만들어낸다.²⁾ 별아교세포는 신

경세포와 혈관 사이에서 대사 기능을 연결하고^{3,4)} glutamate를 매개로 세포 외 항상성 유지하고²⁾ 시냅스 전달(synaptic transmission)에 관여한다.^{1,5)} 또한 미세아교세포는 central nervous system(이하 CNS)의 대식세포(macrophages) 역할을 하며, 병적 상태, 즉 신경퇴행성 질환, 뇌졸중, 외상성 손상 그리고 뇌종양의 침범 등과 같은 상태에서 손상되거나 사망한 세포 주변으로 이동하여 둘러싸고 세포 잔해를 제거한다.⁶⁾ 신경아교세포는 CNS에 가해지는 다양한 형태의 스트레스로 촉발된 불균형을 방어하기 위하여 별아교세포에서 homeostatic system을 작동시킨다. 별아교세포와 미세아교세포가 뇌손상에 반응하여 활성 프로그램을 작동하는 것을 reactive gliosis(astrocytosis 및 미세아교세포 활성화)라고 한다.^{7,8)}

별아교세포와 미세아교세포 이외에 희소돌기아교세포(oligodendrocytes), NG2 glial cells과 같은 세포들이 신경아교세포에 포함되지만, AD의 병인과 관련된 연구들에서는 별아교세포와 미세아교세포가 가장 연구가 많고, 본 고찰에서 다양한 신경아교세포와 AD를 살펴보기에는 광범위하여 본고에서는 별아교세포와 미세아교세포를 중심으로 고찰하고자 한다.

본 론

별아교세포

별아교세포는 시냅스 생성, 뇌 항상성, 신경전달물질의 균형에 관여하기 때문에 별아교세포의 기능 장애가 신경퇴행 발생에서 결정적일 수 있다. 별아교세포의 기능 장애는 신경아교세포의 기능부전으로 나타나고, 이것은 CNS 항상성 유지의 실패로 나타나며 신경 조직의 방어 능력의 장애가 발생할 것이다. 대부분 신경질환의 병인에서 신경아교세포병리(gliopathology)가 핵심적인 요소이며,⁹⁾ astrogliopathy의 경우 신경염증(neuroinflammation) 이상의 복잡한 신경병리가 관여할 것으로 보고 있다. 과거에는 reactive astrogliosis에 의한 병적 리모델링이 부정적 결과로 나타난다고 생각하였으나, 최근에는 병적 상황에서 세포의 특정 변화를 통한 방어적 과정으로 그 개념이 변하고 있다.¹⁰⁾¹¹⁾ 또한 신경병리의 많은 형태들은 급성 또는 만성 astrogliopathy와 연관되며 기본적인 별아교세포의 기능을 상실하거나 리모델링되는 것으로 본다.¹²⁾¹³⁾ 예를 들어, 별아교세포의 기능상실은 세포간질의 glutamate 농도 조절에 실패하기 때문에 흥분독성(excitotoxicity)에 의한 세포사멸이 연관된 질환, 근위축측삭경화(amyotrophic lateral sclerosis),¹⁴⁾ 베르니케뇌병(Wernicke encephalopathy)¹⁵⁾ 이 발생할 수 있다. 결국, 신경아교세포의 반응성은 신경아교세포의 위축과 병적 리모델링이 단독 또는 결합 형태로 여러 신경계 질환에 필수적으로 관여할 것으로 보고 있다.

노화 과정에서 별아교세포

신경아교세포의 노화에 대한 일관성 있는 개념이 아직 정립된 것은 아니지만, 형태학적 연구의 결과에 의하면 희소돌기아교세포와 미세아교세포가 생리적 노화에 가장 영향을 많이 받는 세포 유형이다.⁹⁾ 그러나, 최소한 인간의 뇌에서 별아교세포의 수는 나이에 의한 변화가 없으며 100세 이상도 거의 영향을 받지 않는다.¹⁶⁾ 비록 나이가 증가함에 따라 별아교세포의 반응성이 증가하며¹⁷⁾ 이것은 노화가 만성 신경염증(chronic inflammation)¹⁸⁾이라는 개념을 널리 받아들이게 하였지만, 실험적 연구의 결과는 일치하지 않는다. 노화된 동물에서 glial fibrillary acidic protein(이하 GFAP) 양성 별아교세포의 수가 증가 및 감소 소견을 보이며, 별아교세포의 위축 또는 비대소견을 관찰된다.¹⁹⁾ GFAP 발현이 나이에 따라 증가하고 별아교세포의 비대가 나타나는 것은 별아교세포의 적응적 가소성(adaptive plasticity)을 반영한다고 볼 수 있다.⁹⁾ 그러나 어떻게 노화가 별아교세포의 생리학적 변화에 영향을 주는지에 대해서는 아직 잘 모르는 상태이다.

AD에서 astrogliosis와 astrodegeneration

Alois Alzheimer는 손상된 신경세포 가까이에서 신경아교세포를 관찰하였고 senile plaque의 주요 성분은 glial cell이라고 생각하였다. AD의 뇌에서는 별아교세포의 반응성과 위축 변화가 발생하며 plaque와 tangles의 형성 전에 glial cell 변화가 먼저 일어난다.²⁰⁾²¹⁾ Amyloid precursor protein(이하 APP)의 London 돌연변이 유전자를 과발현하는 transgenic mice의 뇌실질에서 A β 침착 전에 반응성 별아교세포가 잘 확인이 되는데, 이 반응성 별아교세포가 pro-inflammatory factors를 생산하고 inducible nitric oxide synthetase(iNOS)의 발현이 상향조절(upregulation)되며 이후 senile plaque로 전개될 준비를 하게 된다.²²⁾ 이때, 별아교세포는 S100B, interleukin-1 β (이하 IL-1 β), interleukin-6(이하 IL-6), tumor necrosis factor α (이하 TNF α), interferon-inducible protein-10(IP-10), 그리고 transforming growth factor(이하 TGF) 등과 같은 많은 pro-inflammatory cytokines 및 chemokine을 과잉생산하기 위해 병적인 인자들도 함께 활성화시킨다. 이 인자들이 AD의 신경염증 과정에 관여할 것이다. 즉, 민감한 반응 과정과 pro-inflammatory mediator의 과잉생성으로 인하여 별아교세포가 AD의 병인 초기 단계에서 신경염증반응의 가장 중요한 기여를 한다.

APP는 신경세포에서 발현되는 transmembrane 단백질이며 신경세포의 표면에서 수용체로서 작용하며 신경세포의 성장, 시냅스 형성 및 신경 재생에서 중요한 역할을 한다.²³⁾ APP는 α -secretase에 의해 분절되어서 용해 형태로 세포 밖으로 분비되며 이것은 흥분독성, 대사성, 그리고 산화성 위해로부터 신경세포를 보호하게 된다.²⁴⁾ 또한 APP는 β 및 γ secretase에 의하여 용해성 APP β 와 A β 로 분절될 수 있다. A β 의 가장 흔한 isoform은 A β 40과 A β 42이며, A β 42는 신경독성 펩타이드로 amyloid plaques의 주요 성분이다. A β 42는 A β 40과 비교하여 보다 amyloid 형성 경향이 있으며 AD의 신경병리에서 염증 반응, 타우 단백질 집합, 산화성 스트레스를 일으키는 불용성 amyloid fibril aggregates 형태로 존재한다.²⁵⁾²⁶⁾ A β 는 별아교세포와 neurons에서 다양한 cytokines의 자극을 통해서 생성될 수 있다. A β 생산은 neuron에서 확실히 우세하지만 별아교세포 역시 interferon(IFN)- γ 가 TNF α 또는 IL-1 β 와 결합하여 proinflammatory 반응을 유도한다.²⁷⁾ 별아교세포에서 분비된 proinflammatory factors들은 secretases의 발현 농도를 촉진시키고 결국 APP를 신경독성 불용성 섬유성의 A β 로 전환시킨다.²⁸⁾ 이런 외인성의 A β 는 별아교세포에서 보다 많은 염증양 신경아교성 반응을 유도하여 진행성의 신경세포 상실, astrogliosis 가속화, amyloid plaques 형성, neurofibrillary tangles 형성, 이형성의 신경 성장, 타우 단백질 과인산화

와 같은 신경퇴행성 손상을 지속시키게 된다.²⁹⁻³¹ 신경독성을 가진 $A\beta$ 는 $TNF\alpha$ 와 reactive oxygen species(ROS)를 생산하기 위해 미세아교세포를 활성화시키며 이것은 IL- 1β 를 더 방출시키고³¹ IL- 1β 는 별아교세포 세포막의 IL- 1β 수용체와 결합하여 별아교세포의 반응성을 더욱 촉진하게 된다.³² 요약하면, 많은 연구 결과들은 $A\beta$ 가 별아교세포에서 cytokines과 chemokines의 발현을 증가시켜서 별아교세포 자체가 반응하도록 만들고,^{33,34} 이 반응성 별아교세포가 더 많은 cytokines과 chemokines을 분비하여 신경세포에서 APP messenger ribonucleic acid(mRNA)과 단백질 농도를 상향조절하며, 이것은 신경세포막 표면에 있는 APP에서 $A\beta$ 를 더 생산하게 된다.³⁵ 그래서, 결국 $A\beta$, 별아교세포, cytokines, 그리고 neuronal APP가 AD 면역신경병리에서 심오한 악순환을 일으키는 것이다.²³

AD 환자의 사후 부검 조직 연구를 통한 AD 말기 단계에서 별아교세포의 반응성은 GFAP 발현 증가 및 $A\beta$ 부하와의 관련성은 없었으며,³⁶ 치매와 비치매 뇌의 비교에서도 차이가 발견되지 않았다.³⁷ 사후 부검 조직에서 비대성의 반응성 별아교세포는 senile plaques 주변과 뇌실질의 plaque가 없는 부분에 존재하였다.³⁸ AD에서 반응성 astrogliosis는 별아교세포의 영역 내에 isomorphic 또는 경한 정도의 astrogliosis 정도였다.¹⁰

별아교세포의 위축 소견이 동물 연구와 가족성 AD 환자의 사후 조직에서 관찰되었다. AD 동물 모델인 3xTG-AD에서 GFAP에 대한 항체(일차성 및 이차성 돌기에 대한 항체)와 glutamine synthetase(GS) 및 S100 β 에 대한 항체(세포질 단백질에 대한 항체)를 이용하여 별아교세포를 분석할 때 별아교세포의 형태학적 모양이 감소하였는데, 별아교세포의 수직상이 상당히 감소하는 형태로 위축되며, dentate gyrus, cornu ammonis (CA1), entorhinal cortex, prefrontal cortex에서 모두 관찰되었다.³⁹ 그러나 총 별아교세포의 수는 AD의 병리가 진행되어도 변화하지 않았다.^{40,41} 별아교세포의 형태학적 위축은 그 영역의 감소를 반영하며 신경세포와 시냅스에 대한 별아교세포의 적용 범위의 감소를 의미한다. 별아교세포의 위축은 아마도 그 고유 기능인 항상성 유지의 감소와 직접적으로 연결될 가능성이 있으며 결국 신경세포의 기능과 생존 그리고 시냅스의 기능 유지에 상당한 영향을 주게 된다. 이 모든 것들이 결과로 AD에서 시냅스 접촉, 전달, 가소성의 약화를 초래하게 된다.

AD에서 별아교세포의 조기 진단의 유용성

현재 AD의 조기 단계에서 질환의 진행 과정을 완전히 이해하지 못하고 있기 때문에 증상이 발현되기 전 단계(presymptomatic stage)에서 조기 진단을 하는 것도 한계가 있다. 그러나, 위에서 살펴본 별아교세포의 염증 반응 진행 단계에서 생

산되는 IL- 1β , IL-6, monocyte chemoattractant protein-1(이하 MCP-1), TGF β 및 $TNF\alpha$ 를 뇌척수액, 혈장 또는 혈청에서 동정하는 것이 AD 진단을 위한 잠재적인 조기 생체표지자가 될 수 있다. 또한 이러한 염증성 분자의 농도와 함께 임상 증상, 기능적 뇌자기공명영상(functional magnetic resonance imaging, fMRI), 그리고 진단의 정확성이 높은 뇌척수액 생체표지자($A\beta$ 42, total tau protein, phosphorylated tau protein)의 농도를 결합하여 분석할 때 AD의 조기 진단을 향상시킬 수 있다.²³ 그러나, 혈장 또는 혈청의 cytokines 농도는 아직은 다소 의견이 일치하지는 않는다.

AD의 잠재적 치료 목표로서 별아교세포

현재 AD의 치료는 아세틸콜린분해효소 억제제(acetyl choline-esterase inhibitor)가 널리 사용되고 있지만 그 효과가 제한적이기 때문에 AD에서 병인론으로써 콜린 가설은 널리 받아들여지지 않고 있다.^{42,43} Amyloid 가설은 $A\beta$ 침착이 AD의 근본적인 원인으로 추론하고 있으나,⁴⁴ 실험적 $A\beta$ 백신이 amyloid plaque를 제거할 수 있으나 치매에 대한 효과는 불확실하다. 어쩌면 중추신경계에 proinflammatory factors에 의해 촉발된 신경염증이 시작된 후에 $A\beta$ 와 tau 이상은 나중에 나타날 수도 있다. 그래서 신경염증 가설을 주장하는 연구자들은 AD의 병인의 매우 이른 단계에서 신경염증이 매우 중요한 역할을 할 것으로 보고 있다. 몇 가지 항염증 치료 방법이 AD 환자에서 시도되었다. 우선, estrogen은 $A\beta$ 와 같은 해로운 물질에 대하여 proinflammatory cytokines를 조절함으로써 별아교세포, 미세아교세포, neuron의 반응을 감소시켰다.^{45,46} 둘째로, $A\beta$ 백신으로 개발된 AN-1792 임상 연구도 시도되었는데, 2상 연구에서 인지기능의 호전은 있었으나 신경퇴행성 진행을 막지 못하였고 뇌수막염의 발생하여 중단되었다.⁴⁷ 셋째로, 비스테로이드성 항염증 약물(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, 이하 NSAIDs)은 20년 이상 AD의 치료 및 예방효과에 대하여 연구되어 왔는데, 역학 연구에서 NSAIDs를 사용했던 경우 AD 발생 위험이 낮고, $A\beta$ 생산을 감소시키며, 실험실 연구에서 별아교세포와 미세아교세포의 활성을 억제하고 proinflammatory factors 발현을 감소시킨다는 결과를 얻었다.⁴⁸ 그러나, NSAIDs의 AD 치료에 대한 효과는 아직 임상 연구로 입증된 것은 아니다.⁴⁹

별아교세포의 병적 리모델링이 AD와 같은 신경퇴행성 질환의 병인에서 중요한 요인이라면, 별아교세포의 병리적 부분이 치료의 목표가 될 수 있다. 신경아교세포를 목표로 하는 약물의 개발은 아직은 초기 단계이며 실제로 신경아교세포의 특이성을 가진 물질을 동정하는 것은 상당히 도전적인 과제이기도 하다.⁹ 별아교세포를 목표로 한 흥미로운 연구 중에서

AD 모델 mice에 신체 활동 또는 강화 환경에 장기간 노출하였을 때 해마의 별아교세포 위축이 반전되고 A β 가 감소되고 인지 기능의 호전되었다.⁵⁰⁾ 또 다른 별아교세포 특이성 치료로는 glutamate uptake를 조절하는 방법인데, 이것은 흥분성독성을 감소시키고 신경전달물질을 정상화시킬 수 있을 것이다.⁹⁾ 또 다른 가능성이 있는 약물은 신경방어 약물인 riluzole인데, astroglial glutamate transporter의 발현이 강화된 연구 결과가 있다.⁵¹⁾ 또한, 아직 치료 결과가 불분명하기는 하지만, GFAP 발현을 조절하는 방법도 가능한 치료 전략이 될 것이다.⁵²⁾

미세아교세포

미세아교세포는 중추신경계의 면역 세포로 알려져 있으며 일반적으로 성인 뇌에서 방어 역할을 한다. 일반적으로 미세아교세포는 평소 조용하게 있다가 손상 또는 질환이 발생하면 미세아교세포를 활성화시켜서 반응할 것으로 추측하지만, 실제로 미세아교세포는 상당히 역동적인 세포로 세포 밖으로 계속해서 가지 모양의 돌기를 뺀고 이동하고 있다.⁵³⁾ 이 과정은 뇌 실질을 모니터 하고 조직의 항상성을 유지하고 뇌 손상이나 위해에 재빨리 반응할 수 있게 해준다.⁵⁴⁾

노화와 미세아교세포

미세아교세포의 활성화로 일생 동안 뇌를 보호하고 있지만, 이 기능은 나이가 들어감에 따라 상실되는 것으로 보인다. 그러나, 미세아교세포의 노화가 반드시 기능의 상실을 초래하는지는 확실하지 않다. 아마도 기능 장애일 수도 있고 과활성일 수도 있다. 앞서 살펴본 별아교세포의 경우처럼, 면역계는 노화되면서 proinflammatory 상태로 비대칭적으로 이동하는 것이 일반적이다.⁵⁵⁾ 이것은 미세아교세포에서도 마찬가지일 것이다. 전신 염증 상태는 미세아교세포의 노화를 촉발하고 결국 신경퇴행을 일으키는 반응이 과대하게 나타나도록 세포들을 점화하는 것으로 보인다. 따라서, AD의 형태는 정상 노화 동안에 관찰되는 것보다 미세아교세포의 기능 장애가 과장되는 상태를 나타낸다고 볼 수 있다. 유전자 변이가 이 변화를 과장시킬 수도 있고, 흡연, 고혈압, 2형 당뇨와 같은 다른 유발 요인들이 결합되어 과장될 수도 있다.⁵⁵⁾

노화와 AD에 연관된 미세아교세포의 기능장애

미세아교세포의 생리학적 주요 기능은 증식(proliferation), 형태학적 변형(morphological transformation), 운동성과 이동(motility & migration), 세포 간 전달(intercellular communication), 포식(phagocytosis), 단백질 항상성(proteostasis)으로 나눌 수 있다. 미세아교세포의 노화 그리고 그에 연속된 AD에서의 변화를 이 6개의 범주로 설명하고자 한다.

미세아교세포는 다양한 손상에 대한 반응이 일어남에도 불구하고 성인기에서 증식 능력과 자기 재생 능력이 유지된다.⁵⁶⁾ 연령이 증가하면서 미세아교세포의 총 수와 밀도는 증가하는데, 미세아교세포 증식은 낮은 수준에서 일어나기 때문에 연령 증가에 따른 미세아교세포 수의 증가에 대해서는 이견이 있다. 미세아교세포 수명이 길어서 나이가 증가하면서 미세아교세포의 각 세포가 제 기능을 발휘하지 못하므로 방어 기능을 유지하기 위해 보상 기전으로 증식하여 점진적으로 축적될 수도 있다.⁵⁷⁾ 또 다른 가설은 줄기 세포가 노화되면서 재생 능력이 상실되어 건강한 미세아교세포가 결핍될 수도 있다. 이렇게 되면, 방어 면역 능력이 없는 노화되고 기능 장애가 있는 미세아교세포가 더 많아지고 AD와 같은 상태에서 방어면역 반응을 할 수 없게 될 것이다.⁵³⁾ AD에서, plaques 주변에 다양한 표지자들이 상당히 상향 조절되면서 미세아교세포가 축적되어 있는데 이것은 질환이 진행되면서 미세아교세포 증식이 증가한다는 증거가 된다.⁵³⁾ 그러나, AD에서 미세아교세포의 증식 잠재력과 그 증식의 결과를 설명하기에는 근거가 부족하다.

중추신경계 질환에서 미세아교세포의 형태학적 변화가 일어난다면 이 질환에 관여한다는 증거가 될 수 있다. 가지 모양의 얇은 돌기가 많은 미세아교세포는 건강한 뇌에서 잘 보이며, 손상 부위를 둘러싸고 있는 큰 아메바형 세포는 활동성 포식성의 거대세포라고 부른다.⁵³⁾ 일반적으로 미세아교세포의 형태학적 변형은 초기에는 수축하였다가 약간 비대해지는 것이 특징이다. AD에서 미세아교세포는 전형적으로 짧고, 두꺼우면서 둔한 돌기를 가진 반응성 형태를 보인다.⁵⁸⁾ 노화 관련 미세아교세포의 형태학적 특징은 잘 확립되지 않았지만, 일반적으로 노화된 미세아교세포는 돌기가 없어지고, 분절되며 꼬인 세포질의 이상을 가진 이양증 양상이다.⁵⁹⁾ 아마도 AD 병인기전은 노화에 의한 미세아교세포의 형태 변화를 과장할 것으로 추정한다.

미세아교세포의 돌기들은 뇌 실질을 샘플링하기 쉽도록 상당히 유동적으로 돌출되어 있다. 일반적으로 그 돌기는 연령이 증가하면서 감소하는데 아마도 면역 감시 기능도 감소할 가능성이 있다.⁶⁰⁾ 미세아교세포의 운동성과 이동은 연령이 증가하면서 장애가 발생하고 이것은 정상 항상성과 손상에 대한 반응에도 영향을 주게 된다. 미세아교세포는 새로 만들어진 plaques 주변에 신속하게 나타나는데, 영상 기법을 사용한 연구에서 A β 가 직접적으로 미세아교세포 chemotaxis를 자극하는 것을 증명하였다.⁶¹⁾ AD의 뇌에서 미세아교세포 이동을 조절하는 chemokines의 농도와 그 수용체가 증가하는데, 이것은 A β 침착이 미세아교세포를 끌어내고 활성화시킨다는 것을 의미한다. 특히 MCP-1, macrophage inflammatory protein(이하 MIP)-1 α , MIP-1 β , IL-8, 그리고 macrophage-colony

stimulating factor(M-CSF) 등이 plaques에 대한 미세아교세포의 이동을 증대한다.⁶²⁾ 요약하면, AD에서 A β 와 연관된 미세아교세포는 chemokines을 스스로 생산하도록 유도하고 이것은 염증 반응을 국소화하기 위해 더 많은 세포들을 불러오고 활성화기 위해 되먹임을 한다.⁶³⁾

미세아교세포는 뇌조직 또는 배양에서 다양한 표면 연관 물질 또는 세포 내 물질로 가지화시킬 수 있는데, 이 단백질들의 농도는 미세아교세포의 활성 수준에 따라 다르게 나타난다. 이 표지자들의 기능은 잘 알려진 것도 있고 아직 알려지지 않는 것들도 있으나, 그 단백질들의 발현은 미세아교세포의 proinflammatory 또는 anti-inflammatory 표현형과 연관되는 것으로 보인다.⁵³⁾ 미세아교세포 노화는 일부 표지자들이 상향조절되는 것과 연관되어 있는데, 특히 human leukocyte antigen(HLA)-DR,⁶⁴⁾ cluster of differentiation(이하 CD)11b/complement receptor type 3(CR3),⁶⁵⁾ CD68,⁶⁶⁾ 그리고 toll 유사 수용체⁶⁷⁾의 발현이 AD 환자와 동물 모델에서 뚜렷하다. 일반적으로, 이런 표지자들의 발현은 항원 표현, 라이소좀의 기능, 다양한 병원의 인식, 보체 단백질(complement protein), 그리고 위험 신호와 연관되어 있으며, 반응성이 더 높은 미세아교세포 표현형과 연관된다. 이런 표지자들이 노화와 AD 뇌에서 증가하는 경향이 있는데, 이로 인하여 신경 보호 기능은 장애가 되고 오히려 신경 독성 반응을 일으키는 것 같다.⁵³⁾ 현재까지 연구 결과로 정리하면 노화 및 AD의 미세아교세포는 조절이 되지 않는 활성 및 자극 상태에 있는 것으로 본다.

미세아교세포는 CNS에서 외부 물질을 인식하고, 집어삼키고, 분해하는 과정인 포식작용을 관장한다. 이 포식작용에 대한 노화의 영향에 대해서는 아직 밝히지 못한 부분은 많지만 rats 연구에서 다양한 형태의 비세포성 봉입(vacuoles, vesicles, lysosomal inclusion)들이 축적된 것이 확인되는데,⁶⁸⁾ 이것들은 최근에 획득된 것이 아니라 노화된 미세아교세포가 섭취된 물질들을 분해하는 능력이 장애가 된 것으로 보인다.⁶⁹⁾ 또한 노화된 미세아교세포는 myelin, A β , 세포 부스러기(cellular debris)와 같은 다양한 목표에 대한 포식작용이 다르게 나타난다. A β 와 결합하는 다수의 수용체가 미세아교세포에서 확인되었으며, toll-like receptor(이하 TLR)2, TLR4, TLR4 관련 CD14, receptor for advanced glycation end products (RAGE), CD36, 그리고 formyl peptide receptor-like 1(FPRL1) 등이 속한다.⁵³⁾ AD에서 미세아교세포의 청소 기전의 효과는 나이와 질환의 단계에 영향을 받는데, 초기 단계에서는 A β 를 효율적으로 제거하지만, 후기 단계에서는 A β 제거 효율성이 떨어진다.⁷⁰⁾ 그러므로, 만일 AD에서 미세아교세포의 포식작용의 효율이 장애가 질환의 원인이라면, 미세아교세포 청소 기전을 향상시키는 것이 AD 치료의 방법이 될 수 있다.

단백질 항상성(proteostasis) 기전은 단백질의 질을 조절하고 이상성 단백질 축적을 방어하는 세포의 건강 유지에 매우 중요한 작용이다. 노화에서 흔히 단백질 항상성의 상실이 일어나는데, chaperone 중재 단백질 folding, 단백질 집합, 단백질 분해, 자가포식 등 모든 단백질 항상성 과정에서 나타난다. 단백질 항상성 감소의 주요한 결과는 단백질의 집합체가 발생하고 이는 노화 관련 신경퇴행성 질환들, 헌팅턴씨 병, 파킨슨병, AD로 이어진다.⁵³⁾ AD에서 미세아교세포 uptake는 A β 제거를 촉진함으로써 질환의 진행을 지연시키는 방어적 측면이 있다. 그러나 미세아교세포가 탐식한 amyloid의 단백질을 분해할 수 있는지는 아직도 논란이 있다.⁷¹⁾ 탐식 후에 amyloid를 분해하지 않으면 A β 제거는 어려울 것이며, 제거되지 않은 단백질들이 세포 내에 존재하면 세포가 독성 상태 및 proinflammatory 상태로 될 수 있다. A β 제거와 amyloidosis 진행은 미세아교세포에 의한 것은 아닌 것으로 보이며, AD 연관성 유전 이상이 복합적으로 작용하는 것으로 보인다.⁵³⁾

요약하면 노화된 미세아교세포에 어떤 자극이 더해지면 과잉 반응하게 되고 결국은 AD의 진행과 같이 신경퇴행이 진행되는 것으로 보인다. 노화 과정에 동반된 일반적 proinflammatory 과정이 미세아교세포에도 동일하게 나타나며, 이런 전신성 면역 문제가 미세아교세포 활성을 촉발하고, 만성 염증이 결국 미세아교세포를 proinflammatory 기능 장애 상태로 이르게 한다. 치료적으로는 항염증 치료제가 이러한 노화 및 AD 관련 신경염증에 대한 반응을 줄여줄 가능성이 있다.

결론

AD의 병인론을 신경아교세포의 측면에서 다루는 것은 너무나 방대하기 때문에 별아교세포와 미세아교세포로 국한하고 현재까지 연구들에 대하여 입상이 입장에서 지식적 이해를 부분적으로 향상시키는 목적으로 정리하였다. 별아교세포와 미세아교세포는 CNS의 내적 외적 사건에 대하여 항상성을 유지하는데 중요한 세포들이다. 이들은 노화에 따라 병적 기능이 과장되거나 효율이 감소하는 경향을 나타내며, AD에서는 A β 에 대한 이들 세포의 반응에서 여러 가지 chemokines과 cytokines이 함께 반응한다. 현재까지 AD에 대한 확실하고 특이적인 치료는 없는 상태이다. 그러므로, 신경아교세포와 연관된 병적 반응을 증대하는 신경전달물질(glutamate), chemokines 및 cytokines, 염증 반응을 표적으로 하는 치료제 개발이 AD 치료의 전환점이 될 수 있다.

중심 단어: 신경아교세포·별아교세포·미세아교세포·알츠하이머 병.

Conflicts of interest

The author has no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Perea G, Navarrete M, Araque A. Tripartite synapses: astrocytes process and control synaptic information. *Trends Neurosci* 2009;32:421-431.
- 2) Bushong EA, Martone ME, Ellisman MH. Maturation of astrocyte morphology and the establishment of astrocyte domains during postnatal hippocampal development. *Int J Dev Neurosci* 2004;22:73-86.
- 3) Takano T, Tian GF, Peng W, Lou N, Libionka W, Han X, et al. Astrocyte-mediated control of cerebral blood flow. *Nat Neurosci* 2006;9:260-267.
- 4) Zonta M, Angulo MC, Gobbo S, Rosengarten B, Hossmann KA, Pozzan T, et al. Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation. *Nat Neurosci* 2003;6:43-50.
- 5) Halassa MM, Fellin T, Haydon PG. The tripartite synapse: roles for gliotransmission in health and disease. *Trends Mol Med* 2007;13:54-63.
- 6) Fetter L, Amigorena S. Neuroscience. Brain under surveillance: the microglia patrol. *Science* 2005;309:392-393.
- 7) Li L, Lundkvist A, Andersson D, Wilhelmsson U, Nagai N, Pardo AC, et al. Protective role of reactive astrocytes in brain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008;28:468-481.
- 8) Rolls A, Shechter R, Schwartz M. The bright side of the glial scar in CNS repair. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:235-241.
- 9) Rodríguez-Arellano JJ, Parpura V, Zorec R, Verkhratsky A. Astrocytes in physiological aging and Alzheimer's disease. *Neuroscience* 2015 Jan 14 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.01.007>.
- 10) Sofroniew MV. Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation. *Trends Neurosci* 2009;32:638-647.
- 11) Pekny M, Wilhelmsson U, Pekna M. The dual role of astrocyte activation and reactive gliosis. *Neurosci Lett* 2014;565:30-38.
- 12) Rajkowska G, Stockmeier CA. Astrocyte pathology in major depressive disorder: insights from human postmortem brain tissue. *Curr Drug Targets* 2013;14:1225-1236.
- 13) Verkhratsky A, Rodríguez JJ, Steardo L. Astroglipathology: a central element of neuropsychiatric diseases? *Neuroscientist* 2014;20:576-588.
- 14) Rossi D, Brambilla L, Valori CF, Roncoroni C, Crugnola A, Yokota T, et al. Focal degeneration of astrocytes in amyotrophic lateral sclerosis. *Cell Death Differ* 2008;15:1691-1700.
- 15) Hazell AS. Astrocytes are a major target in thiamine deficiency and Wernicke's encephalopathy. *Neurochem Int* 2009;55:129-135.
- 16) Fabricius K, Jacobsen JS, Pakkenberg B. Effect of age on neocortical brain cells in 90+ year old human females--a cell counting study. *Neurobiol Aging* 2013;34:91-99.
- 17) Lynch AM, Murphy KJ, Deighan BF, O'Reilly JA, Gun'ko YK, Cowley TR, et al. The impact of glial activation in the aging brain. *Aging Dis* 2010;1:262-278.
- 18) Franceschi C. Inflammaging as a major characteristic of old people: can it be prevented or cured? *Nutr Rev* 2007;65(12 Pt 2):S173-S176.
- 19) Diniz DG, Foro CA, Rego CM, Gloria DA, de Oliveira FR, Paes JM, et al. Environmental impoverishment and aging alter object recognition, spatial learning, and dentate gyrus astrocytes. *Eur J Neurosci* 2010;32:509-519.
- 20) Fuller S, Münch G, Steele M. Activated astrocytes: a therapeutic target in Alzheimer's disease? *Expert Rev Neurother* 2009;9:1585-1594.
- 21) Verkhratsky A, Olabarria M, Noristani HN, Yeh CY, Rodríguez JJ. Astrocytes in Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics* 2010;7:399-412.
- 22) Heneka MT, Sastre M, Dumitrescu-Ozimek L, Dewachter I, Walter J, Klockgether T, et al. Focal glial activation coincides with increased BACE1 activation and precedes amyloid plaque deposition in APP[V717I] transgenic mice. *J Neuroinflammation* 2005;2:22.
- 23) Li C, Zhao R, Gao K, Wei Z, Yin MY, Lau LT, et al. Astrocytes: implications for neuroinflammatory pathogenesis of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2011;8:67-80.
- 24) Mattson MP, Barger SW, Furukawa K, Bruce AJ, Wyss-Coray T, Mark RJ, et al. Cellular signaling roles of TGF beta, TNF alpha and beta APP in brain injury responses and Alzheimer's disease. *Brain Res Brain Res Rev* 1997;23:47-61.
- 25) Matos M, Augusto E, Oliveira CR, Agostinho P. Amyloid-beta peptide decreases glutamate uptake in cultured astrocytes: involvement of oxidative stress and mitogen-activated protein kinase cascades. *Neuroscience* 2008;156:898-910.
- 26) White JA, Manelli AM, Holmberg KH, Van Eldik LJ, Ladu MJ. Differential effects of oligomeric and fibrillar amyloid-beta 1-42 on astrocyte-mediated inflammation. *Neurobiol Dis* 2005;18:459-465.
- 27) Blasko I, Veerhuis R, Stampfer-Kountchev M, Saurwein-Teissl M, Eikelenboom P, Grubeck-Loebenstein B. Costimulatory effects of interferon-gamma and interleukin-1beta or tumor necrosis factor alpha on the synthesis of Abeta1-40 and Abeta1-42 by human astrocytes. *Neurobiol Dis* 2000;7(6 Pt B):682-689.
- 28) Tang BL. Neuronal protein trafficking associated with Alzheimer disease: from APP and BACE1 to glutamate receptors. *Cell Adh Migr* 2009;3:118-128.
- 29) Maccioni RB, Rojo LE, Fernández JA, Kuljis RO. The role of neuroimmunomodulation in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1153:240-246.
- 30) Griffin WS. Inflammation and neurodegenerative diseases. *Am J Clin Nutr* 2006;83:470S-474S.
- 31) Rojo LE, Fernández JA, Maccioni AA, Jimenez JM, Maccioni RB. Neuroinflammation: implications for the pathogenesis and molecular diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Med Res* 2008;39:1-16.
- 32) Oth C, Concha II, Arendt T, Stieler J, Schliebs R, González-Billault C, et al. AbetaPP induces cdk5-dependent tau hyperphosphorylation in transgenic mice Tg2576. *J Alzheimers Dis* 2002;4:417-430.
- 33) Ge YW, Lahiri DK. Regulation of promoter activity of the APP gene by cytokines and growth factors: implications in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2002;973:463-467.
- 34) Forloni G, Mangiarotti F, Angeretti N, Lucca E, De Simoni MG. Beta-amyloid fragment potentiates IL-6 and TNF-alpha secretion by LPS in astrocytes but not in microglia. *Cytokine* 1997;9:759-762.
- 35) Marzolo MP, Bu G. Lipoprotein receptors and cholesterol in APP trafficking and proteolytic processing, implications for Alzheimer's disease. *Semin Cell Dev Biol* 2009;20:191-200.
- 36) Meda L, Baron P, Scarlato G. Glial activation in Alzheimer's disease: the role of Abeta and its associated proteins. *Neurobiol Aging* 2001;22:885-893.
- 37) Wharton SB, O'Callaghan JP, Savva GM, Nicoll JA, Matthews F, Simpson JE, et al. Population variation in glial fibrillary acidic protein levels in brain ageing: relationship to Alzheimer-type pathology and dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;27:465-473.
- 38) Simpson JE, Ince PG, Lace G, Forster G, Shaw PJ, Matthews F, et al. Astrocyte phenotype in relation to Alzheimer-type pathology in the ageing brain. *Neurobiol Aging* 2010;31:578-590.
- 39) Verkhratsky A, Marutle A, Rodríguez-Arellano JJ, Nordberg A. Glial asthenia and functional paralysis: a new perspective on neurodegeneration and Alzheimer's disease. *Neuroscientist* 2014 Aug 14 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1177/1073858414547132>.
- 40) Olabarria M, Noristani HN, Verkhratsky A, Rodríguez JJ. Concomitant astroglial atrophy and astrogliosis in a triple transgenic animal model of Alzheimer's disease. *Glia* 2010;58:831-838.
- 41) Kulijewicz-Nawrot M, Verkhratsky A, Chvátal A, Syková E, Rodríguez JJ. Astrocytic cytoskeletal atrophy in the medial prefrontal

- cortex of a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Anat* 2012;221:252-262.
- 42) **Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H.** Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2005; 331:321-327.
 - 43) **Rodda J, Morgan S, Walker Z.** Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo-controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine. *Int Psychogeriatr* 2009;21:813-824.
 - 44) **Hardy J, Allsop D.** Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci* 1991;12: 383-388.
 - 45) **Liang Z, Valla J, Sefidvash-Hockley S, Rogers J, Li R.** Effects of estrogen treatment on glutamate uptake in cultured human astrocytes derived from cortex of Alzheimer's disease patients. *J Neurochem* 2002;80:807-814.
 - 46) **Vegeto E, Benedusi V, Maggi A.** Estrogen anti-inflammatory activity in brain: a therapeutic opportunity for menopause and neurodegenerative diseases. *Front Neuroendocrinol* 2008;29:507-519.
 - 47) **Vellas B, Black R, Thal LJ, Fox NC, Daniels M, McLennan G, et al.** Long-term follow-up of patients immunized with AN1792: reduced functional decline in antibody responders. *Curr Alzheimer Res* 2009; 6:144-151.
 - 48) **Blasko I, Grubeck-Loebenstein B.** Role of the immune system in the pathogenesis, prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2003;20:101-113.
 - 49) **Imbimbo BP.** An update on the efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:1147-1168.
 - 50) **Rodríguez JJ, Terzieva S, Olabarria M, Lanza RG, Verkhatsky A.** Enriched environment and physical activity reverse astroglial degeneration in the hippocampus of AD transgenic mice. *Cell Death Dis* 2013;4:e678.
 - 51) **Frizzo ME, Dall'Onder LP, Dalcin KB, Souza DO.** Riluzole enhances glutamate uptake in rat astrocyte cultures. *Cell Mol Neurobiol* 2004;24:123-128.
 - 52) **Biran Y, Masters CL, Barnham KJ, Bush AI, Adlard PA.** Pharmacotherapeutic targets in Alzheimer's disease. *J Cell Mol Med* 2009; 13:61-86.
 - 53) **Mosher KI, Wyss-Coray T.** Microglial dysfunction in brain aging and Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol* 2014;88:594-604.
 - 54) **Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F.** Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science* 2005;308:1314-1318.
 - 55) **Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E.** Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci* 2009;11:111-128.
 - 56) **Xu H, Chen M, Mayer EJ, Forrester JV, Dick AD.** Turnover of resident retinal microglia in the normal adult mouse. *Glia* 2007;55: 1189-1198.
 - 57) **Streit WJ, Xue QS.** The Brain's Aging Immune System. *Aging Dis* 2010;1:254-261.
 - 58) **McGeer PL, Itagaki S, Tago H, McGeer EG.** Reactive microglia in patients with senile dementia of the Alzheimer type are positive for the histocompatibility glycoprotein HLA-DR. *Neurosci Lett* 1987; 79:195-200.
 - 59) **Streit WJ.** Microglia and Alzheimer's disease pathogenesis. *J Neurosci Res* 2004;77:1-8.
 - 60) **Damani MR, Zhao L, Fontainhas AM, Amaral J, Fariss RN, Wong WT.** Age-related alterations in the dynamic behavior of microglia. *Aging Cell* 2011;10:263-276.
 - 61) **Ard MD, Cole GM, Wei J, Mehrle AP, Fratkin JD.** Scavenging of Alzheimer's amyloid beta-protein by microglia in culture. *J Neurosci Res* 1996;43:190-202.
 - 62) **McLarnon JG.** Microglial chemotactic signaling factors in Alzheimer's disease. *Am J Neurodegener Dis* 2012;1:199-204.
 - 63) **Yates SL, Burgess LH, Kocsis-Angle J, Antal JM, Dority MD, Embury PB, et al.** Amyloid beta and amylin fibrils induce increases in proinflammatory cytokine and chemokine production by THP-1 cells and murine microglia. *J Neurochem* 2000;74:1017-1025.
 - 64) **Rogers J, Luber-Narod J, Styren SD, Civin WH.** Expression of immune system-associated antigens by cells of the human central nervous system: relationship to the pathology of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1988;9:339-349.
 - 65) **Strohmeier R, Ramirez M, Cole GJ, Mueller K, Rogers J.** Association of factor H of the alternative pathway of complement with agrin and complement receptor 3 in the Alzheimer's disease brain. *J Neuroimmunol* 2002;131:135-146.
 - 66) **Arends YM, Duyckaerts C, Rozemuller JM, Eikelenboom P, Hauw JJ.** Microglia, amyloid and dementia in alzheimer disease. A correlative study. *Neurobiol Aging* 2000;21:39-47.
 - 67) **Landreth GE, Reed-Geaghan EG.** Toll-like receptors in Alzheimer's disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2009;336:137-153.
 - 68) **Tremblay MÈ, Zettel ML, Ison JR, Allen PD, Majewska AK.** Effects of aging and sensory loss on glial cells in mouse visual and auditory cortices. *Glia* 2012;60:541-558.
 - 69) **Vaughan DW, Peters A.** Neuroglial cells in the cerebral cortex of rats from young adulthood to old age: an electron microscope study. *J Neurocytol* 1974;3:405-429.
 - 70) **Solito E, Sastre M.** Microglia function in Alzheimer's disease. *Front Pharmacol* 2012;3:14.
 - 71) **Prokop S, Miller KR, Heppner FL.** Microglia actions in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2013;126:461-477.