

NLRP3 Inflammasome in Neuroinflammatory Disorders

Ji-Hee Kim¹ and YoungHee Kim^{2*}¹BK21Plus Research Group for Longevity and Marine Biotechnology, Pusan National University, Busan 46241, Korea²Department of Molecular Biology, College of Natural Sciences, Pusan National University, Busan 46241, Korea

Received January 20, 2021 / Revised February 17, 2021 / Accepted February 18, 2021

Immune responses in the central nervous system (CNS) function as the host's defense system against pathogens and usually help with repair and regeneration. However, chronic and exaggerated neuroinflammation is detrimental and may create neuronal damage in many cases. The NOD-, LRR-, and pyrin domain-containing 3 (NLRP3) inflammasome, a kind of NOD-like receptor, is a cytosolic multi-protein complex that consists of sensors (NLRP3), adaptors (apoptosis-associated speck like protein containing a caspase recruitment domain, ASC) and effectors (caspase 1). It can detect a broad range of microbial pathogens along with foreign and host-derived danger signals, resulting in the assembly and activation of the NLRP3 inflammasome. Upon activation, NLRP3 inflammasome leads to caspase 1-dependent secretion of the pro-inflammatory cytokines IL-1 β and IL-18, as well as to gasdermin D-mediated pyroptotic cell death. NLRP3 inflammasome is highly expressed in CNS-resident cell types, including microglia and astrocytes, and growing evidence suggests that NLRP3 inflammasome is a crucial player in the pathophysiology of several neuroinflammatory and psychiatric diseases, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis, stroke, traumatic brain injury, amyotrophic lateral sclerosis, and major depressive disorder. Thus, this review describes the molecular mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and its crucial roles in the pathogenesis of neurological disorders.

Key words : Neuroinflammation, neuroinflammatory disorders, NLRP3 inflammasome

서 론

신경염증(neuroinflammation)은 알츠하이머병(Alzheimer's disease)이나 파킨슨병(Parkinson's disease)과 같은 신경퇴행성 질환이나 우울증과 같은 정신 질환을 유발하는 중요 요소로 인식되고 있다[55]. 염증 반응은 패턴 인식 수용체(pattern recognition receptors, PRRs)에 병원균이 가지고 있는 분자패턴(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)이나 세포손상 관련 분자패턴(damage-associated molecular patterns, DAMPs)이 인식되어 발생한다. 이러한 패턴 인식 수용체는 뇌에서 미세아교세포(microglia), 성상교세포(astrocyte) 등에서 발현되는데, 그 중 톨-유사수용체(toll-like receptor, TLR)는 세포막에 있고 노드-유사수용체(nod-like receptor, NLR)는 세포질에 존재한다[69].

인플라마솜(inflammasome)은 NLR의 일종으로, 생체가 병원균에 감염되거나 세포 스트레스로 인해 유발되는 일련의

위험신호가 발생할 때 여러 단백질들이 모여서 형성되는 단백질 복합체이다[65]. 인플라마솜의 종류에는 NAIP/NLRC4, NLRP3/6/7, AIM2/IHI16 등이 알려져 있으며[80], 이 중 NLRP3 (Fig. 1)가 가장 많이 연구되고 있다. NLRP3는 캐스페이즈-1을 활성화시켜 사이토카인 전구체인 pro-IL-1 β 와 pro-IL-18을 각각 생물학적 활성이 있는 IL-1 β 와 IL-18로 전환시켜 염증을 유발한다[65]. 또한 캐스페이즈-1은 가스더민 D (gasdermin D, GSDMD)를 잘라 N 말단 도메인(GSDMD-N)을 유리시키고, 이 GSDMD-N가 세포막에 끼어들어가 세포막에 구멍을 만든다[67](Fig. 2). 이 구멍을 통해 물이 들어가고, 세포가 부풀어 오르면서 결국 세포는 죽게 되는데, 이런 세포사멸을 파이로토시스(pyroptosis)라고 한다[67]. 파이로토시스로 인해 DAMPs가 유출되게 되며, DAMPs와 사이토카인들이 신경염증을 더욱 증폭시킨다[67]. 이 리뷰에서는 먼저 신경염증 유발에 중요한 역할을 하는 NLRP3 인플라마솜의 조절 및 활성화 기작을 알아보고 다양한 형태의 신경 질환에서 NLRP3 인플라마솜이 어떠한 기능을 하는지 설명하고자 한다.

*Corresponding author

Tel : +82-51-510-2526, Fax : +82-51-513-9258

E-mail : yheekim@pusan.ac.kr

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.

NLRP3 인플라마솜 활성화의 원리

NLRP3 인플라마솜은 센서로 작용하는 NLRP3, 어댑터로 작용하는 ASC (Apoptosis-associated speck like protein containing a caspase recruitment domain), 그리고 반응기(effector)로 작용하는 캐스페이즈-1(caspase-1) 각각이 여러 분

자가 결합된 약 700 kDa의 단백질 복합체이다[65]. NLRP3은 아미노-말단 피린 도메인(pyrin domain, PYD), 중앙 NACHT [NAIP (neuronal apoptosis inhibitory protein), CIITA (MHC class II transcription activator), HET-E (incompatibility locus protein from *Podospora anserina*) and TP1 (telomerase-associated protein)] 도메인 및 카르복시-말단 류신 많은 반복 도메인(leucine-rich repeat domain, LRR)의 3 부분으로 되어있다 (Fig. 1). NACHT 도메인은 ATPase 활성을 가지고 있으며 NLRP3 자가 결합(self-association)에 주 역할을 하는 부분인 반면, LRR 도메인은 NACHT 도메인 쪽으로 접힘으로써 NLRP3 자가 억제를 유도하는 것으로 생각된다[65]. ASC는 아미노-말단 PYD와 카르복시-말단 캐스페이즈 모집 도메인(caspase recruitment domain, CARD)으로 되어있다. 캐스페이즈-1은 아미노-말단 CARD, 중앙 대형 촉매 도메인(p20), 카르복시-말단 소형 촉매 도메인(p10)을 가지고 있다(Fig. 1).

자극이 오면, NLRP3는 NACHT 도메인 간의 동형 상호작용을 통해 올리고머화(oligomerization)된다. 올리고머화된 NLRP3의 PYD는 ASC의 PYD와 결합함으로써 ASC를 끌어당기고, 여러 개의 ASC가 합쳐져서 단일 거대 분자를 이루는데 이를 ASC 반점(speck)이라 한다[6, 39]. 이어서 조립된 ASC의 CARD에 캐스페이즈-1(활성이 없는 전구체 상태)의 CARD가 결합함으로써 캐스페이즈-1을 끌어당기고, ASC에 클러스터링된 캐스페이즈-1은 p20과 p10 사이의 링커를 자가 절단하여 p33 (CARD와 p20을 합친 것)과 p10의 복합체를 생성하는데, 이는 ASC에 결합된 상태로 존재하고 단백질 분해 활성이 있는 상태이다[4]. 캐스페이즈-1의 CARD와 p20 사이가 다시 절

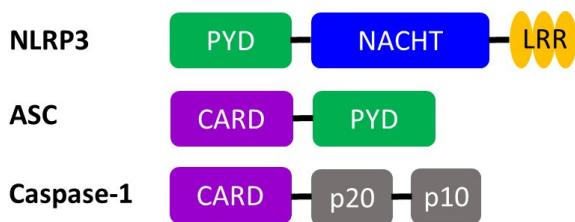


Fig. 1. Domain structure of NLRP3 inflammasome. NLRP3 has three domains; an amino-terminal pyrin domain (PYD), a central NACHT domain, a carboxy-terminal leucine-rich repeat (LRR). ASC is composed with an amino-terminal PYD and a carboxy-terminal caspase recruitment domain (CARD). Caspase-1 has an amino-terminal CARD, a central large catalytic domain (p20) and a carboxy-terminal small catalytic subunit domain (p10). ASC, Apoptosis-associated speck like protein containing a caspase recruitment domain; NACHT, NAIP (neuronal apoptosis inhibitory protein), CIITA (MHC class II transcription activator), HET-E (incompatibility locus protein from *Podospora anserina*) and TP1 (telomerase-associated protein); NLRP3, nucleotide-binding oligomerization domain, leucine rich repeat and pyrin domain containing.

단되면서 ASC에서 p20 - p10을 방출한다. 방출된 p20 - p10 이형이량체(heterotetramer)는 세포 내에서 불안정하여 프로테아제(protease) 활성이 종료된다[4].

최근, 유사 분열에 관여하는 것으로 알려진 세린-트레오닌 인산화효소 NIMA-related kinase 7 (NEK7)이 NLRP3 인플라마좀 활성화에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다[20, 56, 59]. NEK7은 NLRP3에 특이적으로 결합하지만 다른 인플라마좀 센서인 NLRC4나 AIM2에는 결합하지 않는다. 인플라마좀 활성화 시 NEK7의 촉매 도메인이 NLRP3에 결합하지만 인플라마좀 활성화에 NEK7의 인산화효소 활성은 무관한 것으로 보인다[20]. NEK7은 NLRP3와 함께 ASC 반점 형성 및 캐스페이즈-1 활성화에 필수적인 복합체로 올리고머화된다[59].

NLRP3 인플라마좀 프라이밍(priming) 단계(신호 1)

현재, 인플라마좀의 활성화는 몇 가지 예외를 제외하고 2 시그널(two-signal model)로 일어난다고 생각되고 있다[65] (Fig. 2). 인플라마좀 활성화에 필요한 전처리과정은 프라이밍 단계(신호 1)로 정의 된다. 프라이밍 단계는 적어도 두 가지 기능을 가지고 있다. 첫 번째 기능은 전사인자인 NF-κB (nuclear factor-κB)를 활성화시켜 인플라마좀 성분인 NLRP3, 캐스페이즈-1 및 pro-IL-1b의 발현을 증가시키는 것이다. 이러한 발현 증가는 다양한 PAMPs 또는 DAMPs가 TLR이나 NLR 등의 PRR를 인식함으로써 유도될 수 있다. 또는 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF)와 IL-1b와 같은 사이토카인을 통해서도 NF-κB 활성화 및 유전자 전사가 유도된다[13, 71]. 프라이밍의 두 번째 기능은 NLRP3의 번역 후 수정(post-translational modifications)을 유도하는 것인데, NLRP3의 다양한 번역 후 수정에 의해 NLRP3 인플라마좀 활성이 조절되는 것으로 확인되었다[65]. 유비퀴틴화(ubiquitylation), 인산화(phosphorylation), 수모일화(sumoylation), 니트로실화(nitrosylation) 등 다양한 번역 후 수정이 NLRP3 인플라마좀의 활성을 조절할 수 있다.

Lopez-Castejon 등[37]은 NLRP3의 유비퀴틴화에 의해 NLRP3 인플라마좀 활성이 조절된다는 것을 처음 보고했다. NLRP3는 LRR 도메인에서 유비퀴틴화되는데, 탈유비퀴틴화효소(deubiquitinase) BRCC3를 통해 탈유비퀴틴화가 되며 NLRP3 인플라마좀 활성화가 촉진된다[3, 31, 37]. 이와는 대조적으로 NLRP3의 K63-연결 유비퀴틴화는 NLRP3 인플라마좀 활성화를 촉진한다는 보고도 있다[24]. 따라서 NLRP3 유비퀴틴화는 유비퀴틴 리가제(ubiquitin ligase) 및 유비퀴틴화 유형에 따라 NLRP3 인플라마좀 활성을 촉진하거나 억제할 것으로 생각된다.

NLRP3의 인산화는 PYD, LRR, NACHT 도메인 및 PYD와 NACHT의 링커 잔기에서 발생할 수 있으며, 이는 NLRP3의 활성을 억제하거나 촉진한다[65]. JUN N-terminal kinase 1 (JNK1)에 의해 NLRP3의 세린 198(S198, 생쥐의 경우 S194)이

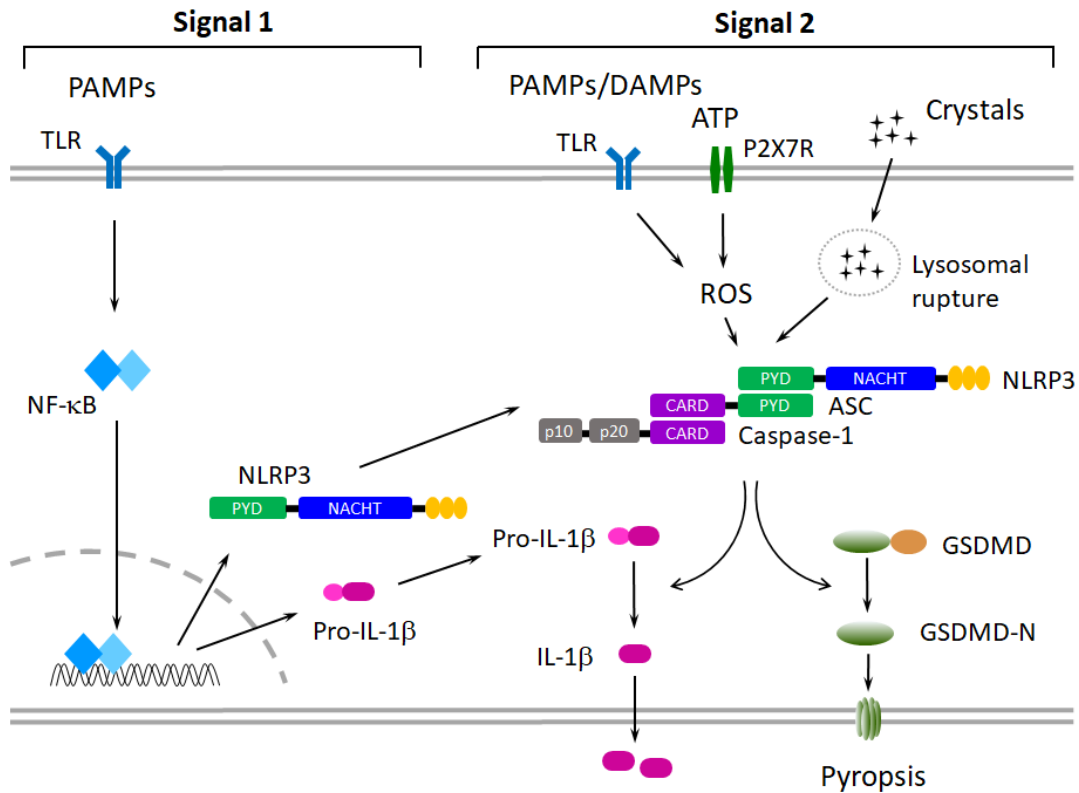


Fig. 2. NLRP3 inflammasome activation. Signal 1 (priming): Cytokines or PAMPs stimulate NF-κB signaling leading to upregulation of NLRP3 components, pro-IL-1b and pro-IL-18. Signal 2 (activation): PAMPs and DAMPs such as particulates, crystals and ATP activate K⁺ efflux, lysosomal disruption, mitochondrial reactive oxygen species (ROS) production. Formation of the inflammasome activates caspase 1, which in turn cleaves pro-IL-1β and pro-IL-18. Gasdermin D (GSDMD) is also cleaved and inserts into the membrane, forming pores and inducing pyroptosis. DAMPs, damage-associated molecular pattern; GSDMD-N, gasdermin D amino-terminal domain; NF-κB, nuclear factor-κB; P2X7, P2X purinoceptor 7; PAMPs, pathogen-associated molecular pattern; TLR, Toll-like receptor.

인산화되거나, protein kinase D (PKD)에 의해 S295 (생쥐의 경우 S291)이 인산화되면 NLRP3 활성이 촉진된다[62, 79]. 이와 반대로 NLRP3의 S5 (생쥐의 경우 S3)와 티로신 861 (Y861, 생쥐의 경우 Y859)의 인산화는 NLRP3 인플라마좀의 활성을 억제한다 [63, 64]. 한편, protein kinase A (PKA)에 의해서 S295 (생쥐의 경우 S291)가 인산화 될 경우 NLRP3의 ATPase 활성이 저하되어 NLRP3 인플라마좀 활성화이 억제된다[45]. PKA와 PKD가 NLRP3의 동일한 잔기(S295)를 인산화시킴에도 불구하고 NLRP3 인플라마좀 활성화에서 상반된 기능을 하는 이유는 명확하지 않다.

유비퀴틴화 및 인산화 외에도 NLRP3의 다른 번역 후 수정이 NLRP3 인플라마좀 활성을 조절하는 것으로 보고되었다. NLRP3는 수모일화효소(SUMO E3-ligase) MAPL에 의해 수모일화되어 활성이 억제된다. 자극이 가해질 때, SUMO-특이적 프로테아제 SENP6와 SENP7이 NLRP3를 탈수모일화(desumoylation)하여 NLRP3 인플라마좀 활성화를 촉진한다 [2, 35]. Mycoplasma 폐렴에 의한 NLRP3의 ADP-리보실화(ADP-ribosylation)은 NLRP3 인플라마좀 활성화를 촉진한다

[57]. 또한, NLRP3의 니트로실화가 활성을 억제한다는 보고가 있다[22, 43]. 산화 질소(NO)는 NLRP3의 S-니트로실화를 통해 NLRP3 인플라마좀 활성화를 저하시킨다. T 세포가 분비한 인터페론-감마(interferon-γ)의 자극에 의해 대식세포는 NO를 생성하여 박테리아 성장을 억제한다. 인터페론-감마는 NO를 매개로 NLRP3를 S-니트로실화 시켜서 NLRP3 인플라마좀 조립을 억제한다[43].

NLRP3 활성화 단계(신호 2)

박테리아, 바이러스 및 곰팡이 감염 뿐만 아니라 내인성 DAMPs에 의해 매개되는 무균 염증(외부로부터의 감염이 없이도 나타나는 염증, sterile inflammation)이나 환경 자극 물질에 대한 노출에서도 NLRP3가 활성화된다. 이러한 활성화제의 공통 요소는 모두 세포 스트레스를 유발한다는 것이며, 다양한 세포 스트레스는 NLRP3에 의해 감지되는 것으로 생각된다. 칼륨 이온(K⁺) 또는 염화 이온(Cl⁻)의 유출, 칼슘 이온(Ca²⁺)의 유입, 리소좀 파열, 미토콘드리아 기능 장애, 활성산소(ROS) 생성, 트랜스 골지 분해 등과 같은 여러 신호가 NLRP3

인플라마좀을 활성화하는 것으로 보고되었다[65]. 세포 밖 ATP로 인한 P2X7 퓨린성 수용체의 활성화, K^+ 이오노포아인 박테리아 독소 니제리신(nigericin) 및 미립자 등과 같이 NLRP3 인플라마좀을 활성화시키는 자극들의 공통적인 특징이 K^+ 유출이기 때문에 세포내 K^+ 이온의 농도 감소만으로도 NLRP3 인플라마좀 활성화에 충분하다는 보고가 있다[50]. 또한, ATP, 니제리신 및 명반(alum) 등은 NLRP3 인플라마좀 활성화 과정에서 세포질 내의 Ca^{2+} 을 증가시켰으므로[47] K^+ 유출 외에도 NLRP3 활성화를 위해 Ca^{2+} 신호 전달이 필요한 것을 알 수 있다.

미토콘드리아 기능 장애, 미토콘드리아 활성산소(mtROS), 미토콘드리아 DNA (mtDNA)의 세포질로의 방출은 NLRP3 활성화를 야기하는 또 다른 요인들이다. 미토콘드리아는 산소 호흡의 부산물로서 활성산소를 지속적으로 만들어 내는데 세포가 스트레스를 받게 되면 mtROS를 다량 생성하게 된다. 미토콘드리아 복합체 I과 복합체 III 억제제인 로테논(rotenone)과 안티마이신 A(antimycin A)는 모두 미토콘드리아 포텐셜(potential)의 손실을 일으켰고 그에 따라 mtROS가 과도하게 생성되어 NLRP3 인플라마좀 활성화를 유발했다[81]. 손상된 미토콘드리아에서 생성된 mtDNA도 NLRP3 인플라마좀 활성화 시킬 수 있다. 골수에서 유래된 대식세포에서, ATP는 미토콘드리아 기능 장애를 일으켰고 이후 mtDNA가 세포질로 방출되어 NLRP3 인플라마좀을 활성화시켰다[60]. 또한, 미토콘드리아 내막에 위치하는 중요한 디포스파티딜글리세롤(diphosphatidylglycerol) 지질인 카디올리핀(cardiolipin)은 미토콘드리아 외막으로 이동하여 NLRP3과 결합함으로써 NLRP3 인플라마좀을 활성화한다[28]. 바이러스의 이중 가닥 RNA (dsRNA)는 미토콘드리아 막에 있는 미토콘드리아 항바이러스 신호단백질(mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS)로 NLRP3를 불러들여 올리고머화를 유도하고 NLRP3 인플라마좀을 활성화시키는 것으로 보고되었다[12].

단백질 응집체 [예를 들어 아밀로이드-베타(amyloid-beta, Ab)나 알파-시누클레인(α -Synuclein) 응집체], 요산이나 콜레스테롤 결정과 같은 신체 내부에 존재하는 미립자, 또는 명반(alum), 실리카 및 석면과 같은 외부에서 유래한 미립자들은 식균작용(phagocytosis)으로 세포 내로 들어와 리소좀 파열을 유발하고 미립자를 세포질로 방출한다[23]. 리소좀이 파열되면서 카텡신(cathepsin)이 세포질로 방출되어 NLRP3 인플라마좀을 활성화시킨다[5]. 카텡신 B, X, L, S 등이 각각 결핍되었을 경우는 NLRP3 활성화에 아무런 영향을 주지 못하는 것으로 보아 세포 내에서는 카텡신들 사이에 중복(redundancy) 현상이 있어서 어느 하나가 결핍되더라도 다른 카텡신이 기능을 하는 것으로 추측된다[48]. 또한, 리소좀 파열에 의해서 K^+ 유출이 유도되기 때문에 카텡신이나 다른 미지의 단백질이 K^+ 유출을 개시하는 역할을 할 수 있을 것으로 추측된다[46].

신경 질환에서의 NLRP3 인플라마좀의 역할

중추신경계에서 발생하는 염증 반응은 신경퇴행성질환, 신경성 바이러스 감염, 외상성 뇌 손상(traumatic brain injury), 신경퇴행성 질환(neurodegenerative diseases) 같은 모든 형태의 신경 질환에서 발생하는 피할 수 없는 반응이다[55]. 중추신경계에는 미세아교세포, 성상교세포, 희소돌기신경교세포(oligodendrocyte), 뉴런(neuron), 혈관내피세포(endothelial cell), 대식세포(macrophage) 등 여러 종류의 세포가 이러한 복잡한 염증 과정에 관여하고 있다. 병리적 유발 인자(예를 들어 단백질 응집체나 뉴런 사멸)가 발생하게 되면 미세아교세포는 뇌의 손상 부위로 이동하여 전사인자를 작동시켜 염증성 사이토카인을 생성하고 선천면역반응을 일으켜 결과적으로 뉴런 사멸을 유발한다[25]. 한편, 활성화된 미세아교세포에 의해 생성된 염증 매개물질(inflammatory mediator)은 성상교세포를 자극하고 증식시켜 사이토카인이나 케모카인을 다량 분비하게 함으로써 염증 반응을 증폭시킨다[25].

NLRP3 인플라마좀에 의해 활성화되는 IL-1b와 IL-18은 중추신경계에서 중요한 작용을 하며 뇌에 있는 여러 종류의 세포들이 IL-1b와 IL-18의 수용체를 가지고 있어서 염증 반응을 촉발하여 신경 손상이나 세포사를 유발할 수 있다[69]. 중추신경계 감염, 뇌손상, 신경퇴행성 질환 등에서 IL-1b와 IL-18의 양이 증가되어 있는 것을 관찰할 수 있다[21]. IL-1b와 IL-18은 인지, 학습, 기억 등의 생리적인 기능에도 관여하고 있다[66]. 또한 NLRP3 인플라마좀이 활성화되면 파이롭토시스로 인해 염증 매개물질과 DAMP가 분비됨으로써 신경염증이나 신경퇴행이 촉진되어 알츠하이머병, 파킨슨병, 다발성 경화증(Multiple sclerosis), 근위축성 측삭경화증(Amyotrophic lateral sclerosis) 등과 같은 여러 신경퇴행성 질환이 유발될 수 있다[69, 76]. 실지로, 이러한 질병을 가지고 있는 환자에서 NLRP3 인플라마좀 관련 활성이 관찰된다는 보고들이 다수 발표되었다[1, 27, 32, 33, 53, 54]. 따라서 중추 신경계에서 다양한 신경 질환의 발병에 NLRP3 인플라마좀이 주요한 역할을 할 것으로 생각된다.

알츠하이머병(Alzheimer's Disease)

주요 신경퇴행성 질환 중 하나인 알츠하이머병은 가장 흔한 형태의 치매이다. 알츠하이머병의 대표적인 증상은 기억 상실, 인지 장애, 우울증, 행동 장애 등이다. 뇌에서 알츠하이머병의 병리학적 특징은 세포 밖 아밀로이드 플라크(plaque)의 침착, 아밀로이드 전구체 단백질(amyloid precursor protein, APP)의 절단 산물, 미세관(microtubule) 관련 단백질 타우(tau)의 세포내 원섬유 응집체인 신경원섬유매듭(neurofibrillary tangle) 등이 있다[15].

수년 동안 수많은 연구에서 Ab가 여러 분자 경로를 통해 신경염증을 촉진하는 중요한 DAMP로 알려졌다. 그러나 Ab

에 의한 NLRP3 인플라마솜 활성화는 2008년에 처음 발표되었다[19]. Halle 등[19]은 생쥐에서 분리한 미세아교세포를 *in vitro* 모델로 사용하였으며, Ab가 식균작용되어 리소솜이 파열되고, 카텡신 B가 방출되며, NLRP3 인플라마솜이 활성화된다고 보고했다. 또한 NLRP3 인플라마솜에 의한 IL-1b의 방출은 캐스페이즈-1 억제제와 식균작용 억제제인 사이토칼라신 D에 의해 억제되었고, NLRP3 결핍 대식세포와 ASC 결핍 대식세포에서 억제되었다. 후속 연구로 APP/presenilin 1 (PS1) 형질전환 생쥐를 알츠하이머병 모델로 사용했을 때, APP/PS1 생쥐에 비해 APP/PS1/Nlrp3^{-/-}생쥐의 공간기억장애는 크게 개선되었다[21]. 이러한 발견들은 NLRP3 인플라마솜이 Ab의 중요한 센서이며 알츠하이머병에서 신경염증과 조직손상에 중추적인 역할을 한다는 것을 시사한다.

미세아교세포에서 ASC 반점이 나타나는 것은 알츠하이머병의 또 다른 특징이다. 미세아교세포에 의해 방출된 ASC 스펙은 Ab와 빠르게 결합하여 Ab 올리고머 및 응집체(aggregates)의 형성을 촉진한다[68]. APP/PS1/Asc^{-/-} 생쥐는 APP/PS1 생쥐에 비해 공간 기억 손상이 개선된다. 더군다나, ASC 반점을 APP/PS1 생쥐의 해마(hippocampus) 내에 주사하면 Ab 침착이 크게 증가하므로 ACS가 체내에서 Ab 응집 촉진제(cross-seeding agent)로 작용할 수 있음을 알 수 있다. 또한 항-ASC 항체를 주입했을 때 APP/PS1 생쥐에서 Ab의 확산을 효과적으로 억제했다. 따라서, 미세아교세포에서 방출된 ASC 스펙은 Ab 침착과 알츠하이머병의 진행에 필수적인 역할을 할 것으로 생각된다.

미세아교세포 외에도 중추 신경계의 성상교세포에 NLRP3 인플라마솜이 존재한다. 리소포스파티딜콜린(lysophosphatidylcholine)에 의해 유도된 IL-1 β 분비가 Nlrp3^{-/-}생쥐와 Asc^{-/-}생쥐의 성상교세포에서는 현저하게 감소하는 것으로 보아 성상교세포에서 NLRP3와 ASC의 활성화가 신경염증에 관여함을 알 수 있다[14].

파킨슨병(Parkinson's Disease)

파킨슨병은 흑질 치밀부(substantia nigra pars compacta)에 있는 도파민성 뉴런의 소실로 인해 발생하는 진행성 신경퇴행 질환이다. 뉴런 내에 알파-시누클레인이 응집된 루이 소체(Lewy bodies)라고 하는 것이 특징적으로 관찰된다[52]. 파킨슨병 환자의 혈청에서 IL-1b와 캐스페이즈-1이 다량 검출되고, 파킨슨병 환자의 기저핵(striata)에서 IL-1b의 발현이 증가된 것이 관찰된다[44]. 아데노바이러스를 이용해서 쥐의 흑질에 IL-1b가 계속 발현되도록 하면 도파민성 뉴런이 점점 죽고 결국 운동 소실이 발생한다[11]. 생쥐의 미세아교세포주인 BV2 세포와 인간 단핵구세포에서 알파-시누클레인이 NLRP3 인플라마솜의 활성화를 유도하였으나 생쥐에서 분리한 미세아교세포에서는 그런 효과가 관찰되지 않았다[8, 17, 18]. 신경독소(neurotoxin)인 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyr-

idine (MPTP) 처리시 나타나는 흑질의 도파민성 뉴런 소실이 Nlrp3^{-/-}생쥐에서는 거의 나타나지 않는다[72]. 이러한 결과들을 종합해보면, NLRP3 인플라마솜이 파킨슨병의 발생에 중추적인 역할을 한다는 것을 유추할 수 있다.

최근, 캐스페이즈-1이 알파-시누클레인을 절단하여 응집이 잘 되도록 해서 뉴런에 독성을 유발한다는 것이 밝혀졌다[70]. 니제리신, 파라콰트(paraquat), 알루미늄 결정, lipopolysaccharides (LPS), 메나디온(menadione)과 같은 인플라마솜 활성화제는 캐스페이즈-1을 매개로 알파-시누클레인을 절단되게 하여 알파-시누클레인 응집을 촉진하고 뉴런 독성을 촉진했다[70]. 반대로, 캐스페이즈-1 특이 억제제를 처리했을 때 알파-시누클레인 절단이 현저하게 감소되었다. 따라서 이러한 결과들은 NLRP3 인플라마솜에 의해 활성화된 캐스페이즈-1이 알파-시누클레인을 절단함으로써 알파-시누클레인 응집과 뉴런 사멸을 초래할 수 있다는 것을 강력히 시사한다.

다발성 경화증(Multiple Sclerosis)

다발성 경화증은 만성 신경염증 질환이며 젊은 성인의 비의상성 신경 질환의 가장 흔한 형태이다. 다발성 경화증은 혈뇌장벽(blood-brain barrier)이 손상되어 말초혈액에서 혈구세포가 뇌로 침범하고 뇌의 미세아교세포와 성상교세포가 활성화되어 염증과 탈수초화(demyelination), 신경퇴화가 발생하게 되는 질환이다. 다발성 경화증의 원인은 아직 명확하지 않지만, 임상 연구에 따르면 다발성 경화증과 IL-1b 및 IL-18과 같은 사이토카인의 증가 사이에 상관관계가 있음을 알 수 있다[38]. 다발성 경화증 환자의 말초혈액 단핵구 세포와 뇌척수액(cerebrospinal fluid)에서 캐스페이즈-1, IL-1b, IL-18 뿐만 아니라 NLRP3 인플라마솜을 활성화 시키는 DAMP 인 ATP와 요산의 양이 증가되어 있다[51]. 또한, 진행성 다발성 경화증 환자의 혈청 내 요산 수치가 건강한 개인에 비해 상승했으며, 환자로부터 분리된 말초혈액 단핵세포를 LPS로 프라이밍하고 요산염(monosodium urate)으로 자극하면 NLRP3와 ASC 유전자 발현이 유의하게 증가된다[51].

다발성 경화증의 동물 모델인 자가면역성 뇌척수염(experimental autoimmune encephalomyelitis)을 이용한 실험에서 ASC와 캐스페이즈-1 결핍이 자가면역성 뇌척수염의 진행을 크게 지연시키는 반면 Nlrp3^{-/-} 생쥐는 야생형 생쥐와 유사한 자가면역성 뇌척수염이 발달하는데[58], 이는 자가면역성 뇌척수염의 병인에서 ASC가 중요한 역할을 함을 시사한다. 한편, NLRP3의 활성화가 다발성 경화증의 병인에 기여했음을 입증하는 결과들도 발표되었다. NLRP3 결핍 생쥐는 자가면역성 뇌척수염 모델에서 야생형에 비해 IL-18 와 IL-1b 수준이 감소했다[16]. 또한 큐프리존(cuprizone)에 의해 유도되는 탈수초화 생쥐모델에서 Nlrp3^{-/-}, Caspase-1^{-/-}, IL-18^{-/-} 생쥐는 탈수초화와 희소돌기신경교세포의 고갈을 지연시킨 반면, 큐프리존에 의한 탈수초화는 IL-18^{-/-} 생쥐에서는 변화가 없었다[29].

뇌졸중(Stroke)

출혈성 뇌졸중(Stroke)과 허혈성 뇌졸중 모두에서 NLRP3 인플라마솜의 역할이 최근 밝혀졌다. 출혈성 뇌졸중에는 뇌내출혈(intracerebral hemorrhage)과 지주막하출혈(subarachnoid hemorrhage)의 두 가지 유형이 있다. 뇌내출혈 생쥐 모델에서 자가 동맥혈을 생쥐 뇌에 주입하면 NLRP3의 발현이 유발된다. 다음 캐스페이즈-1과 IL-1b가 절단되었다[41]. 그러나 NLRP3의 siRNA (small interfering RNA)를 주입하면 NLRP3 활성화와 캐스페이즈-1과 IL-1b 절단을 상당히 저하시켰고, 뇌부종과 호중구 침윤을 완화시켰다. 또한 외상성 뇌손상이나 뇌졸중에서 유도되는 것으로 알려진 미토콘드리아 투과성 변이공(mitochondrial permeability transition pore)의 억제제나 mtROS-특이 스캐빈저를 투여하면 mtROS 생성과 NLRP3 인플라마솜 활성화가 현저하게 억제되는 것으로 보아 mtROS가 NLRP3 인플라마솜 활성화의 주요 촉발제인 것으로 생각된다. miR-233 (microRNA-233)을 주입한 미세아교세포에서 NLRP3 인플라마솜 발현이 감소되었으며 그 결과 뇌내출혈 생쥐 모델에서 뇌부종을 줄이고 신경학적 행동이 개선되었다[74].

뇌내출혈과 함께 지주막하출혈은 출혈성 뇌졸중의 또 다른 유형이며 지주막하출혈의 병인에서 NLRP3 인플라마솜의 역할이 제안되었다. 쥐(rat)에 P2X7 퓨린성 수용체(purinocceptor)에 대한 siRNA 및 NLRP3 siRNA를 투여했을 때 지주막하출혈이 개선됨을 확인했다. 또한 멜라토닌(melatonin) 투여는 지질 과산화(lipid peroxidation) 산물인 말론디알데히드(malondialdehyde) 생성을 감소시키고 글루타티온(glutathione) 수치를 상승시킴으로써 지주막하출혈에 의해 유발된 산화적 손상을 완화할 수 있었고 결과적으로 NLRP3 관련 세포 사멸이 억제되었다[9]. 이러한 결과들로 보아 산화적 스트레스는 지주막하출혈 후 NLRP3 인플라마솜 매개 신경염증에 중요한 역할을 할 것으로 예상된다.

출혈성 뇌졸중과 함께 허혈성 뇌졸중의 신경염증도 NLRP3 인플라마솜에 의해 조절된다. 생쥐 배아에서 분리된 대뇌 피질 뉴런에서 포도당 결핍이나 산소와 포도당 결핍, 허혈-재관류에 의해 NLRP1, NLRP3, ASC, 캐스페이즈-1, 캐스페이즈-11 발현이 증가하였고 IL-1b 및 IL18의 방출도 증가되었다[10]. 마찬가지로, NLRP1, NLRP3, ASC, 캐스페이즈-1 및 염증 촉진 매개체의 증가는 허혈-재관류 손상이 있는 생쥐의 뇌 조직과 뇌졸중 환자의 사후 뇌 조직에서도 및 관찰되었다. 대뇌동맥이 폐색된 생쥐에서 경색 부피, 부종 형성, 혈뇌장벽 손상 등과 같은 허혈성 손상이 NLRP3 결핍이나, NLRP3 인플라마솜 억제제에 의해 상당히 개선되었다[73]. 이러한 결과들을 종합해보면, NLRP3 인플라마솜이 허혈성 뇌졸중 후 신경혈관 손상에 상당한 기여를 하고 있음을 추측할 수 있다.

외상성 뇌손상(Traumatic Brain Injury)

신경염증은 외상성 뇌손상(traumatic brain injury) 또는 척

수손상(spinal cord injury)과 같은 중추신경계 외상에서도 발생한다. 외부의 기계적 힘에 의한 뇌손상으로 정의되는 외상성 뇌손상은 현대인의 사망 원인 중 중요한 자리를 차지한다. 외상성 뇌손상에서 기계적인 조직 변형을 수반하는 1차 손상은 이온 항상성의 교란, 미토콘드리아 기능장애, 신경전달물질 방출, 염증반응의 시작과 같은 다양한 2차 손상으로 이어진다[42]. 외상성 뇌손상의 2차 손상으로 인한 미세아교세포의 활성화는 IL-1b, TNF-a, 활성산소와 같은 염증 매개물질을 방출하여 유해한 신경독성 효과를 유발할 수 있다[34].

쥐 모델에서 외상성 뇌손상 6시간 후에 NLRP3, ASC, 캐스페이즈-1의 mRNA 양이 증가되는 것이 관찰되었으며, 24시간 후에는 NLRP3와 절단된 캐스페이즈-1의 단백질 발현이 증가되었다[36]. 더구나 타박상 주위 대뇌 피질의 뉴런, 성상교세포, 미세아교세포에서 NLRP3, ASC, 캐스페이즈-1이 강하게 발현되었다. NLRP3 결핍 생쥐나 NLRP3 억제제를 처리한 생쥐는 외상성 뇌손상으로부터 회복이 빨랐으며[26], 항-IL-1b 항체를 주입했을 때 외상성 뇌손상으로부터 인지능력이 개선되었다[7]. 외상성 뇌손상 후 IL-1b가 빨리 증가하는 반면, IL-18은 수일에 걸쳐 점차적으로 증가하는 것으로 보아 IL-1b는 외인성 뇌손상의 초기에 작용하고 IL-18은 발병 후반에 작용하는 것으로 생각된다. IL-18을 억제시키면 뇌손상 후 바로 나타나는 초기 반응에는 거의 영향을 미치지 못하지만 7일 이후의 신경 회복이 개선된다는 보고가 있다[75].

우울증(Depression)

주요우울장애(major depressive disorder), 흔히 말하는 우울증은 전 세계 수백만 명의 사람들에게 영향을 미치는 다인자성 기원의 신경 정신의학적 장애이다[30]. 주요우울장애의 특징으로는 모노아민(monoamine) 고갈, 뉴로트로핀(neurotrophin) 신호 전달의 감소, 글루코코르티코이드(glucocorticoid) 수용체 저항성, 글루타메이트(glutamate) 및 코티솔(cortisol) 과다 등이 있다[30]. 신경염증이 주요우울장애에서 중요한 역할을 한다는 결과들이 많이 발표되고 있다. 급성 우울증 생쥐 모델에서 LPS를 처리한 생쥐 뇌는 대조군에 비해 NLRP3, ASC, 캐스페이즈-1의 mRNA 발현이 증가하였다[78]. NLRP3 인플라마솜 억제제인 Ac-YVAD-CMK를 투여하면 자당(sucrose) 선호도 테스트와 강제 수영 테스트에서 우울 행동을 크게 완화되었으며, 이 연구는 LPS로 인한 우울 행동에 NLRP3 인플라마솜이 주요한 매개체로 작용한다는 것을 처음으로 밝힌 것이다. 그 이후에, 낮/밤 주기의 반전, 더러운 잠자리, 케이지의 기어어짐, 하룻밤의 식량 및 물 부족 등 만성적인 예측 불가능한 스트레스에 노출된 생쥐도 NLRP3 인플라마솜이 활성화되고 우울증과 유사한 행동을 보인다는 결과가 발표되었다[40].

Zhang 등[77]은 NLRP3 인플라마솜 억제제를 투여하면 NLRP3, ASC, 캐스페이즈-1 및 IL-1b의 발현이 감소되고 생쥐

의 우울 행동이 효과적으로 개선된다는 것을 밝혔다. 12주에 걸친 만성적인 예측할 수 없는 경증 스트레스(chronic unpredictable mild stress) 실험에서 반복적인 스트레스는 전두엽 피질에서 IL-1b, NLRP3, ASC, TLR2, NF- κ B 발현을 증가시키고 IKK α 와 IKK β 의 인산화를 증가시켰다[49]. 뇌에서 NLRP3가 활성화되는 위치를 확인하기 위해 전전두피질에서 Iba1과 NeuN의 면역 형광 분석 결과 NLRP3 인플라마솜은 주로 미세아교세포에서만 활성화되는 반면, 뉴런에서는 거의 발현되지 않았다[49].

만성적인 예측할 수 없는 경증 스트레스 외에도 태아기 스트레스(prenatal stress)는 성인 자녀의 행동 변화와 뇌신경염증을 유발할 수 있다[61]. 태아기 스트레스를 받은 성인 쥐에서 NLRP3, ASC, 염증성 사이토카인의 발현이 증가되는 반면 케모카인인 프랙탈카인(fractalkine) 신호가 결핍되었으며, 아울러 우울증 유사 행동이 관찰되었다. 프랙탈카인을 뇌실내 주입(intracerebroventricular injection)했을 때 신경염증이 완화되고 NLRP3 인플라마솜이 억제되었으며 행동 장애가 개선되었다. 이 연구는 태아기 스트레스로 인한 자녀의 신경염증반응과 우울증 유사 행동이 프랙탈카인 신호의 지속적인 교란(disturbances)과 관련 될 수 있다는 증거를 제공한다.

결 론

지난 20년 동안 인플라마솜이 스트레스와 감염으로부터 인체를 보호하는 선천 면역에서 중요한 역할을 하고 있다는 것이 밝혀졌다. 그러나 한편으로 인플라마솜의 활성화가 과도하거나 만성적인 염증을 유발함으로써 조직 손상을 야기하고 신경퇴행성 질환 등과 같은 신경 질환을 초래할 수 있다는 것이 점점 밝혀지고 있다. NLRP3 인플라마솜은 신경 질환과 관련된 숙주 유래 위험 신호에 대한 세포내 센서 역할을 한다. 바이러스나 세균의 감염 뿐만 아니라 만성 무균 염증 또는 급성 무균 손상을 NLRP3 인플라마솜이 인지하여 활성화된다. NLRP3 인플라마솜 활성화는 현재까지 대부분의 연구가 미세아교세포에 초점이 맞추어져 왔으나, 신경 질환은 여러 종류의 세포가 복합적으로 작용하기 때문에 중추 신경계에 존재하는 다른 종류의 세포들로 NLRP3 인플라마솜 연구를 확장할 필요가 있다. 또한 기존의 연구들은 주로 생쥐를 대상으로 수행되어 왔으나 인플라마솜 관련 유전자들이 인간과 생쥐에서 100% 일치하지 않기 때문에 인간 세포나 환자에서 유래한 세포 혹은 조직을 이용한 연구가 더욱 많이 필요하다. 그럼에도 불구하고, NLRP3 인플라마솜 활성이 알츠하이머병, 파킨슨병, 다발성 경화증, 뇌졸중, 우울증 등과 같은 여러 신경 질환에서 중추적인 역할을 하고 있기 때문에 NLRP3 인플라마솜 활성을 조절하는 유전자들이 이러한 신경 질환의 치료제 개발을 위한 타겟이 될 수 있다. 앞으로 NLRP3 인플라마솜 활성화에 대한 정확한 메커니즘이 밝혀지고 이에 대한 깊은 이해가

여러 신경 질환의 치료에 도움이 될 것으로 기대된다.

감사의 글

이 과정은 부산대학교 기본연구지원사업(2년)에 의하여 연구되었음.

The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

References

- Alcocer-Gomez, E., de Miguel, M., Casas-Barquero, N., Nunez-Vasco, J., Sanchez-Alcazar, J. A., Fernandez-Rodriguez, A. and Cordero, M. D. 2014. NLRP3 inflammasome is activated in mononuclear blood cells from patients with major depressive disorder. *Brain Behav. Immun.* **36**, 111-117.
- Barry, R., John, S. W., Liccardi, G., Tenev, T., Jaco, I., Chen, C. H., Choi, J., Kasperkiewicz, P., Fernandes-Alnemri, T., Alnemri, E., Drag, M., Chen, Y. and Meier, P. 2018. Sumo-mediated regulation of NLRP3 modulates inflammasome activity. *Nat. Commun.* **9**, 3001.
- Bénédicte, F. Py., Kim, M. S., Vakifahmetoglu-Norberg, H. and Yuan, J. 2013. Deubiquitination of NLRP3 by BRCC3 critically regulates inflammasome activity. *Mol. Cell* **49**, 331-338.
- Boucher, D., Monteleone, M., Coll, R. C., Chen, K. W., Ross, C. M., Teo, J. L., Gomez, G. A., Holley, C. L., Bierschenk, D., Stacey, K. J., Yap, A. S., Bezbradica, J. S. and Schroder, K. 2018. Caspase-1 self-cleavage is an intrinsic mechanism to terminate inflammasome activity. *J. Exp. Med.* **215**, 827-840.
- Bruchard, M., Mignot, G., Derangère, V., Chalmin, F., Chevriaux, A., Végran, F., Boireau, W., Simon, B., Ryffel, B., Connat, J. L., Kanellopoulos, J., Martin, F., Rébé, C., Apetoh, L. and Ghiringhelli, F. 2013. Chemotherapy-triggered cathepsin B release in myeloid-derived suppressor cells activates the NLRP3 inflammasome and promotes tumor growth. *Nat. Med.* **19**, 57-64.
- Cai, X., Chen, J., Xu, H., Liu, S., Jiang, Q. X., Halfmann, R. and Chen, Z. J. 2014. Prion-like polymerization underlies signal transduction in antiviral immune defense and inflammasome activation. *Cell* **156**, 1207-1222.
- Clausen, F., Hånell, A., Björk, M., Hillered, L., Mir, A. K., Gram, H. and Marklund, N. 2009. Neutralization of interleukin-1beta modifies the inflammatory response and improves histological and cognitive outcome following traumatic brain injury in mice. *Eur. J. Neurosci.* **30**, 385-396.
- Codolo, G., Plotegher, N., Pozzobon, T., Brucale, M., Tessari, I., Bubacco, L. and de Bernard, M. 2013. Triggering of inflammasome by aggregated α -synuclein, an inflammatory

- response in synucleinopathies. *PLoS One* **8**, e55375.
9. Dong, Y., Fan, C., Hu, W., Jiang, S., Ma, Z., Yan, X., Deng, C., Di, S., Xin, Z., Wu, G., Yang, Y., Reiter, R. J. and Liang, G. 2016. Melatonin attenuated early brain injury induced by subarachnoid hemorrhage via regulating NLRP3 inflammasome and apoptosis signaling. *J. Pineal Res.* **60**, 253-262.
 10. Fann, D. Y., Lee, S. Y., Manzanero, S., Tang, S. C., Gelderblom, M., Chunduri, P., Bernreuther, C., Glatzel, M., Cheng, Y. L., Thundyil, J., Widiapradja, A., Lok, K. Z., Foo, S. L., Wang, Y. C., Li, Y. I., Drummond, G. R., Basta, M., Magnus, T., Jo, D. G., Mattson, M. P., Sobey, C. G. and Arumugam, T. V. 2013. Intravenous immunoglobulin suppresses NLRP1 and NLRP3 inflammasome-mediated neuronal death in ischemic stroke. *Cell Death Dis.* **4**, e790.
 11. Ferrari, C. C., Pott Godoy, M. C., Tarelli, R., Chertoff, M., Depino, A. M. and Pitossi, F. J. 2006. Progressive neurodegeneration and motor disabilities induced by chronic expression of IL-1beta in the substantia nigra. *Neurobiol. Dis.* **24**, 183-193.
 12. Franchi, L., Eigenbrod, T., Muñoz-Planillo, R., Ozkurede, U., Kim, Y. G., Arindam, C., Gale Jr, M., Silverman, R. H., Colonna, M., Akira, S. and Núñez, G. 2014. Cytosolic double-stranded RNA activates the NLRP3 inflammasome via MAVS-induced membrane permeabilization and K⁺ efflux. *J. Immunol.* **193**, 4214-4222.
 13. Franchi, L., Eigenbrod, T. and Núñez, G. 2009. Cutting edge: TNF- α mediates sensitization to ATP and silica via the NLRP3 inflammasome in the absence of microbial stimulation. *J. Immunol.* **183**, 792-796.
 14. Freeman, L., Guo, H., David, C. N., Brickey, W. J., Jha, S. and Ting, J. P. 2017. NLR members NLRC4 and NLRP3 mediate sterile inflammasome activation in microglia and astrocytes. *J. Exp. Med.* **214**, 1351-1370.
 15. Goedert, M. and Spillantini, M. G. 2006. A century of Alzheimer's disease. *Science* **314**, 777-781.
 16. Gris, D., Ye, Z., Iocca, H. A., Wen, H., Craven, R. R., Gris, P., Huang, M., Schneider, M., Miller, S. D. and Ting, J. P. 2010. NLRP3 plays a critical role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis by mediating Th1 and Th17 responses. *J. Immunol.* **185**, 974-981.
 17. Gustin, A., Kirchmeyer, M., Koncina, E., Felten, P., Losciuto, S., Heurtaux, T., Tardivel, A., Heuschling, P. and Dostert, C. 2015. NLRP3 inflammasome is expressed and functional in mouse brain microglia but not in astrocytes. *PLoS One* **10**, e0130624.
 18. Gustot, A., Gallea, J. I., Sarroukh, R., Celej, M. S., Ruyschaert, J. M. and Raussens, V. 2015. Amyloid fibrils are the molecular trigger of inflammation in Parkinson's disease. *Biochem. J.* **471**, 323-333.
 19. Halle, A., Hornung, V., Petzold, G. C., Stewart, C. R., Monks, B. G., Reinheckel, T., Fitzgerald, K. A., Latz, E., Moore, K. J. and Golenbock, D. T. 2008. The NLRP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid- β . *Nat. Immunol.* **9**, 857-865.
 20. He, Y., Zeng, M. Y., Yang, D., Motro, B. and Nunez, G. 2016. NEK7 is an essential mediator of NLRP3 activation downstream of potassium efflux. *Nature* **530**, 354-357.
 21. Heneka, M. T., Kummer, M. P., Stutz, A., Delekate, A., Schwartz, S., Vieira-Saecker, A., Griep, A., Axt, D., Remus, A., Tzeng, T. C., Gelpi, E., Halle, A., Korte, M., Latz, E. and Golenbock, D. T. 2013. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature* **493**, 674-678.
 22. Hernandez-Cuellar, E., Tsuchiya, K., Hara, H., Fang, R., Sakai, S., Kawamura, I., Akira, S. and Mitsuyama, M. 2012. Cutting edge: Nitric oxide inhibits the NLRP3 inflammasome. *J. Immunol.* **189**, 5113-5117.
 23. Hornung, V., Bauernfeind, F., Halle, A., Samstad, E. O., Kono, H., Rock, K. L., Fitzgerald, K. A. and Latz, E. 2008. Silica crystals and aluminum salts activate the NLRP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nat. Immunol.* **9**, 847-856.
 24. Humphries, F., Bergin, R., Jackson, R., Delagic, N., Wang, B., Yang, S., Dubois, A. V., Ingram, R. J. and Moynagh, P. N. 2018. The E3 ubiquitin ligase pellino2 mediates priming of the NLRP3 inflammasome. *Nat. Commun.* **9**, 1560.
 25. Hung, W. L., Ho, C. T. and Pan, M. H. 2020. Targeting the NLRP3 inflammasome in neuroinflammation: Health promoting effects of dietary phytochemicals in neurological disorders. *Mol. Nutr. Food Res.* **64**, 1900550.
 26. Irrera, N., Pizzino, G., Calò, M., Pallio, G., Mannino, F., Famà, F., Arcoraci, V., Fodale, V., David, A., Francesca, C., Minutoli, L., Mazzon, E., Bramanti, P., Squadrito, F., Altavilla, D. and Bitto, A. 2017. Lack of the NLRP3 inflammasome improves mice recovery following traumatic brain injury. *Front. Pharmacol.* **8**, 8459.
 27. Italiani, P., Carlesi, C., Giungato, P., Puxeddu, I., Borroni, B., Bossù, P., Migliorini, P., Siciliano, G. and Boraschi, D. 2014. Evaluating the levels of interleukin-1 family cytokines in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neuroinflammation* **11**, 94.
 28. Iyer, S. S., He, Q., Janczy, J. R., Elliott, E. I., Zhong, Z., Olivier, A. K., Sadler, J. J., Knepper-Adrian, V., Han, R., Qiao, L., Eisenbarth, S. C., Nauseef, W. M., Cassel, S. L. and Sutterwala, F. S. 2013. Mitochondrial cardiolipin is required for NLRP3 inflammasome activation. *Immunity* **39**, 311-323.
 29. Jha, S., Srivastava, S. Y., Brickey, W. J., Iocca, H., Toews, A., Morrison, J. P., Chen, V. S., Gris, D., Matsushima, G. K. and Ting, J. P. 2010. The inflammasome sensor, NLRP3, regulates CNS inflammation and demyelination via caspase-1 and interleukin-18. *J. Neurosci.* **30**, 15811-15820.
 30. Jo, W. K., Zhang, Y., Emrich, H. M. and Dietrich, D. E. 2015. Glia in the cytokine-mediated onset of depression: Fine tuning the immune response. *Front. Cell. Neurosci.* **9**, 268.
 31. Juliana, C., Fernandes-Alnemri, T., Kang, S., Farias, A., Qin, F. and Alnemri, E. S. 2012. Non-transcriptional priming and deubiquitination regulate NLRP3 inflammasome activation. *J. Biol. Chem.* **287**, 36617-36622.
 32. Keane, R. W., Dietrich, W. D. and De Rivero Vaccari, J. P. 2018. Inflammasome proteins as biomarkers of multiple sclerosis. *Front. Neurol.* **9**, 135.

33. Kim, H. K., Andreatza, A. C., Elmi, N., Chen, W. and Young, L. T. 2016. NOD-like receptor pyrin containing 3 (NLRP3) in the post-mortem frontal cortex from patients with bipolar disorder: A potential mediator between mitochondria and immune-activation. *J. Psychiatr. Res.* **72**, 43-50.
34. Kumar, A. and Loane, D. J. 2012. Neuroinflammation after traumatic brain injury: Opportunities for therapeutic intervention. *Brain Behav. Immun.* **26**, 1191-1201.
35. Li, X., Jiao, F., Hong, J., Yang, F., Wang, L. and Gong, Z. 2020. Semp7 knockdown inhibited pyroptosis and NF- κ B/NLRP3 inflammasome pathway activation in RAW 264.7 cells. *Sci. Rep.* **10**, 16265.
36. Liu, H. D., Li, W., Chen, Z. R., Hu, Y. C., Zhang, D. D., Shen, W., Zhou, M. L., Zhu, L. and Hang, C. H. 2013. Expression of the NLRP3 inflammasome in cerebral cortex after traumatic brain injury in a rat model. *Neurochem. Res.* **38**, 2072-2083.
37. Lopez-Castejon, G., Luheshi, N. M., Compan, V., High, S., Whitehead, R. C., Flitsch, S., Kirov, A., Prudovsky, I., Swanton, E. and Brough, D. 2013. Deubiquitinases regulate the activity of caspase-1 and interleukin-1 β secretion via assembly of the inflammasome. *J. Biol. Chem.* **288**, 2721-2733.
38. Losy, J. and Niezgodna, A. 2001. IL-18 in patients with multiple sclerosis. *Acta. Neurol. Scand.* **104**, 171-173.
39. Lu, A., Magupali, V. G., Ruan, J., Yin, Q., Atianand, M. K., Vos, M. R., Schröder, G. F., Fitzgerald, K. A., Wu, H. and Egelman, E. H. 2014. Unified polymerization mechanism for the assembly of ASC-dependent inflammasomes. *Cell* **156**, 1193-1206.
40. Lu, M., Yang, J. Z., Geng, F., Ding, J. H. and Hu, G. 2014. Iptakalim confers an antidepressant effect in a chronic mild stress model of depression through regulating neuro-inflammation and neurogenesis. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **17**, 1501-1510.
41. Ma, Q., Chen, S., Hu, Q., Feng, H., Zhang, J. H. and Tang, J. 2014. NLRP3 inflammasome contributes to inflammation after intracerebral hemorrhage. *Ann. Neurol.* **75**, 209-219.
42. Maas, A. I., Stocchetti, N. and Bullock, R. 2008. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol.* **7**, 728-741.
43. Mishra, B. B., Rathinam, V. A. K., Martens, G. W., Martinot, A. J., Kornfeld, H., Fitzgerald, K. A. and Sasseti, C. M. 2013. Nitric oxide controls the immunopathology of tuberculosis by inhibiting NLRP3 inflammasome - dependent processing of IL-1 β . *Nat. Immunol.* **14**, 52-60.
44. Mogi, M., Harada, M., Kondo, T., Riederer, P., Inagaki, H., Minami, M. and Nagatsu, T. 1994. Interleukin-1 beta, Interleukin-6, Epidermal Growth Factor and Transforming Growth Factor-alpha are elevated in the brain from Parkinsonian patients. *Neurosci. Lett.* **180**, 147-150.
45. Mortimer, L., Moreau, F., MacDonald, J. A. and Chadee, K. 2016. NLRP3 inflammasome inhibition is disrupted in a group of auto-inflammatory disease CAPS mutations. *Nat. Immunol.* **17**, 1176-1186.
46. Muñoz-Planillo, R., Kuffa, P., Martínez-Colón, G., Smith, B. L., Rajendiran, T. M. and Núñez, G. 2013. K⁺ efflux is the common trigger of NLRP3 inflammasome activation by bacterial toxins and particulate matter. *Immunity* **38**, 1142-1153.
47. Murakami, T., Ockinger, J., Yu, J., Byles, V., McColl, A., Hofer, A. M. and Horng, T. 2012. Critical role for calcium mobilization in activation of the NLRP3 inflammasome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **109**, 11282-11287.
48. Orłowski, G. M., Colbert, J. D., Sharma, S., Bogyo, M., Robertson, S. A. and Rock, K. L. 2015. Multiple cathepsins promote pro-IL-1 β synthesis and NLRP3-mediated IL-1 β activation. *J. Immunol.* **195**, 1685-1697.
49. Pan, Y., Chen, X. Y., Zhang, Q. Y. and Kong, L. D. 2014. Microglial NLRP3 inflammasome activation mediates IL-1 β -related inflammation in prefrontal cortex of depressive rats. *Brain. Behav. Immun.* **41**, 90-100.
50. Perregaux, D. and Gabel, C. A. 1994. Interleukin-1 beta maturation and release in response to ATP and nigericin. Evidence that potassium depletion mediated by these agents is a necessary and common feature of their activity. *J. Biol. Chem.* **269**, 15195-15203.
51. Piancone, F., Saresella, M., Marventano, I., La Rosa, F., Santangelo, M. A., Caputo, D., Mendozzi, L., Rovaris, M. and Clerici, M. 2018. Monosodium urate crystals activate the inflammasome in primary progressive multiple sclerosis. *Front. Immunol.* **9**, 983.
52. Przedborski, S. 2017. The two-century journey of Parkinson disease research. *Nat. Rev. Neurosci.* **18**, 251-259.
53. Qin, X. Y., Zhang, S. P., Cao, C., Loh, Y. P. and Cheng, Y. 2016. Aberrations in peripheral inflammatory cytokine levels in Parkinson disease. *JAMA Neurol.* **73**, 1316.
54. Saresella, M., La Rosa, F., Piancone, F., Zoppis, M., Marventano, I., Calabrese, E., Rainone, V., Nemni, R., Mancuso, R. and Clerici, M. 2016. The NLRP3 and NLRP1 inflammasomes are activated in Alzheimer's disease. *Mol. Neurodegener.* **11**, 23.
55. Scheiblich, H., Trombly, M., Ramirez, A. and Heneka, M. T. 2020. Neuroimmune connections in aging and neurodegenerative diseases. *Trends Immunol.* **41**, 300-312.
56. Schmid-Burgk, J. L., Chauhan, D., Schmidt, T., Ebert, T. S., Reinhardt, J., Endl, E. and Hornung, V. 2016. A genome-wide CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) screen identifies NEK7 as an essential component of NLRP3 inflammasome activation. *J. Biol. Chem.* **291**, 103-109.
57. Segovia, J. A., Chang, T. H., Winter, V. T., Coalson, J. J., Cagle, M. P., Pandrangi, L., Bose, S., Baseman, J. B. and Kannan, T. R. 2017. NLRP3 is a critical regulator of inflammation and innate immune cell response during mycoplasma pneumoniae infection. *Infect. Immun.* **86**, e00548-17.
58. Shaw, P. J., Lukens, J. R., Burns, S., Chi, H., McGargill, M. A. and Kanneganti, T. D. 2010. Cutting edge: Critical role for PYCARD/ASC in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol.* **184**, 4610-4614.
59. Shi, H., Wang, Y., Li, X., Zhan, X., Tang, M., Fina, M., Su, L., Pratt, D., Bu, C. H., Hildebrand, S., Lyon, S., Scott, L., Quan, J., Sun, Q., Russell, J., Arnett, S., Jurek, P., Chen, D., Kravchenko, V. V., Mathison, J. C., Moresco, E. M. Y., Monson, N. L., Ulevitch, R. J. and Beutler, B. 2016. NLRP3

- activation and mitosis are mutually exclusive events coordinated by NEK7, a new inflammasome component. *Nat. Immunol.* **17**, 250-258.
60. Shimada, K., Crother, T. R., Karlin, J., Dagvadorj, J., Chiba, N., Chen, S., Ramanujan, V. K., Wolf, A. J., Vergnes, L., Ojcius, D. M., Rentsendorj, A., Vargas, M., Guerrero, C., Wang, Y., Fitzgerald, K. A., Underhill, D. M., Town, T. and Arditi, M. 2012. Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis. *Immunity* **36**, 401-414.
 61. Ślusarczyk, J., Trojan, E., Wydra, K., Głombik, K., Chamera, K., Kucharczyk, M., Budziszewska, B., Kubera, M., Lasoń, W., Filip, M. and Basta-Kaim, A. 2016. Beneficial impact of intracerebroventricular fractalkine administration on behavioral and biochemical changes induced by prenatal stress in adult rats: Possible role of NLRP3 inflammasome pathway. *Biochem. Pharmacol.* **113**, 45-56.
 62. Song, N., Liu, Z. S., Xue, W., Bai, Z. F., Wang, Q. Y., Dai, J., Liu, X., Huang, Y. J., Cai, H., Zhan, X. Y., Han, Q. Y., Wang, H., Chen, Y., Li, H. Y., Li, A. L., Zhang, X. M., Zhou, T. and Li, T. 2017. NLRP3 phosphorylation is an essential priming event for inflammasome activation. *Mol. Cell* **68**, 185-197. e186.
 63. Spalinger, M. R., Kasper, S., Gottier, C., Lang, S., Atrott, K., Vavricka, S. R., Scharl, S., Raselli, T., Frey-Wagner, I., Gutte, P. M., Grütter, M. G., Beer, H. D., Contassot, E., Chan, A. C., Dai, X., Rawlings, D. J., Mair, F., Becher, B., Falk, W., Fried, M., Rogler, G. and Scharl, M. 2016. NLRP3 tyrosine phosphorylation is controlled by protein tyrosine phosphatase PTPN22. *J. Clin. Invest.* **126**, 4388-4388.
 64. Stutz, A., Kolbe, C. C., Stahl, R., Horvath, G. L., Franklin, B. S., Van Ray, O., Brinkschulte, R., Geyer, M., Meissner, F. and Latz, E. 2017. NLRP3 inflammasome assembly is regulated by phosphorylation of the pyrin domain. *J. Exp. Med.* **214**, 1725-1736.
 65. Swanson, K. V., Deng, M. and Ting, J. P. Y. 2019. The NLRP3 inflammasome: Molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat. Rev. Immunol.* **19**, 477-489.
 66. Tsai, S. J. 2017. Effects of interleukin-1beta polymorphisms on brain function and behavior in healthy and psychiatric disease conditions. *Cytokine Growth Factor Rev.* **37**, 89-97.
 67. Tsuchiya, K. 2020. Inflammasome associated cell death: Pyroptosis, apoptosis, and physiological implications. *Microbiol. Immunol.* **64**, 252-269.
 68. Venegas, C., Kumar, S., Franklin, B. S., Dierkes, T., Brinkschulte, R., Tejera, D., Vieira-Saecker, A., Schwartz, S., Santarelli, F., Kummer, M. P., Griep, A., Gelpi, E., Beilharz, M., Riedel, D., Golenbock, D. T., Geyer, M., Walter, J., Latz, E. and Heneka, M. T. 2017. Microglia-derived ASC specks cross-seed amyloid- β in Alzheimer's disease. *Nature* **552**, 355-361.
 69. Voet, S., Srinivasan, S., Lamkanfi, M. and Van Loo, G. 2019. Inflammasomes in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases. *EMBO Mol. Med.* **11**, e10248.
 70. Wang, W., Nguyen, L. T. T., Burlak, C., Chegini, F., Guo, F., Chataway, T., Ju, S., Fisher, O. S., Miller, D. W., Datta, D., Wu, F., Wu, C. X., Landeru, A., Wells, J. A., Cookson, M. R., Boxer, M. B., Thomas, C. J., Gai, W. P., Ringe, D., Petsko, G. A. and Hoang, Q. Q. 2016. Caspase-1 causes truncation and aggregation of the Parkinson's disease-associated protein α -synuclein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **113**, 9587-9592.
 71. Xing, Y., Yao, X., Li, H., Xue, G., Guo, Q., Yang, G., An, L., Zhang, Y. and Meng, G. 2017. Cutting edge: TRAF6 mediates TLR/IL-1R signaling - induced nontranscriptional priming of the NLRP3 inflammasome. *J. Immunol.* **199**, 1561-1566.
 72. Yan, Y., Jiang, W., Liu, L., Wang, X., Ding, C., Tian, Z. and Zhou, R. 2015. Dopamine controls systemic inflammation through inhibition of NLRP3 inflammasome. *Cell* **160**, 62-73.
 73. Yang, F., Wang, Z., Wei, X., Han, H., Meng, X., Zhang, Y., Shi, W., Li, F., Xin, T., Pang, Q. and Yi, F. 2014. NLRP3 deficiency ameliorates neurovascular damage in experimental ischemic stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **34**, 660-667.
 74. Yang, Z., Zhong, L., Xian, R. and Yuan, B. 2015. MicroRNA-223 regulates inflammation and brain injury via feedback to NLRP3 inflammasome after intracerebral hemorrhage. *Mol. Immunol.* **65**, 267-276.
 75. Yatsiv, I., Morganti-Kossmann, M. C., Perez, D., Dinarello, C. A., Novick, D., Rubinstein, M., Otto, V. I., Rancan, M., Kossmann, T., Redaelli, C. A., Trentz, O., Shohami, E. and Stahel, P. F. 2002. Elevated intracranial IL-18 in humans and mice after traumatic brain injury and evidence of neuroprotective effects of IL-18-binding protein after experimental closed head injury. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **22**, 971-978.
 76. Zhang, S., Tang, M. B., Luo, H. Y., Shi, C. H. and Xu, Y. M. 2017. Necroptosis in neurodegenerative diseases: A potential therapeutic target. *Cell Death Dis.* **8**, e2905-e2905.
 77. Zhang, Y., Liu, L., Liu, Y. Z., Shen, X. L., Wu, T. Y., Zhang, T., Wang, W., Wang, Y. X. and Jiang, C. L. 2015. NLRP3 inflammasome mediates chronic mild stress-induced depression in mice via neuroinflammation. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **18**, pyv006.
 78. Zhang, Y., Liu, L., Peng, Y. L., Liu, Y. Z., Wu, T. Y., Shen, X. L., Zhou, J. R., Sun, D. Y., Huang, A. J., Wang, X., Wang, Y. X. and Jiang, C. L. 2014. Involvement of inflammasome activation in lipopolysaccharide-induced mice depressive-like behaviors. *CNS Neurosci. Ther.* **20**, 119-124.
 79. Zhang, Z., Meszaros, G., He, W. T., Xu, Y., de Fatima Magliarelli, H., Mailly, L., Mihlan, M., Liu, Y., Puig Gámez, M., Goginashvili, A., Pasquier, A., Bielska, O., Neven, B., Quartier, P., Aebbersold, R., Baumert, T. F., Georgel, P., Han, J. and Ricci, R. 2017. Protein kinase D at the Golgi controls NLRP3 inflammasome activation. *J. Exp. Med.* **214**, 2671-2693.
 80. Zheng, D., Liwinski, T. and Elinav, E. 2020. Inflammasome activation and regulation: Toward a better understanding of complex mechanisms. *Cell Discov.* **6**, 36.
 81. Zhou, R., Yazdi, A. S., Menu, P. and Tschopp, J. 2011. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature* **469**, 221-225.

초록 : NLRP3 인플라마솜 작용 기전 및 신경 질환에서의 역할

김지희¹ · 김영희^{2*}

(¹BK21플러스 장수해양바이오사업단, ²부산대학교 자연과학대학 분자생물학과)

신경염증(neuroinflammation)은 여러 신경 질환의 원인 인자로 확인되고있다. 중추 신경계에 발현되는 단백질 복합체인 NLRP3 인플라마솜은 미생물, 응집되고 잘못 접힌 단백질, ATP와 같은 광범위한 외인성 및 내인성 자극에 의해 감지되고 캐스페이즈-1(caspase-1)을 활성화할 수 있다. 활성을 띠는 캐스페이즈-1은 IL-1b와 IL-18과 같은 염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)을 활성화시키고 급속한 세포사멸(파이로토시스, pyroptosis)를 야기한다. IL-1b와 IL-18, 그리고 파이로토시스를 통해 분비된 DAMPs은 다양한 신호 전달 경로를 통해 신경염증 반응을 유도하여 신경 손상을 유발한다. 따라서 NLRP3 인플라마솜은 신경염증으로 인한 여러 가지 신경질환 발병에 중요한 역할을 할 것으로 여겨진다. 본 리뷰에서는 NLRP3 인플라마솜의 구조와 활성화에 대해 간략히 알아보고 다양한 형태의 신경 질환에서 NLRP3 인플라마솜의 역할에 대해 논의하고자 한다.