

## 자가면역질환을 유도하는 패턴인식수용체의 유전자 변이

### [참고문헌]

1. Funabiki, M. et al., (2014) Autoimmune disorders associated with gain of function of the intracellular sensor MDA5. *Immunity* 40, 199–212
2. Rice, G.I. et al., (2014) Gain of function mutations in IFIH1 cause a spectrum of human disease phenotypes associated with upregulated type I interferon signaling. *Nat. Genet.* 46, 503–509
3. Trinchieri, G. et al., (2010) Type I interferon: friend or foe? *J. Exp. Med.* 207, 2053–2063.
4. Shigemoto et al., (2009) Identification of loss of function mutations in human genes encoding RIG-I and MDA5: implications for resistance to type I diabetes. *J. Biol. Chem.* 284, 13348–13354.
5. Nakashima et al., (2010) The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM-140 antibody. *Rheumatology (Oxford)* 49, 433–440

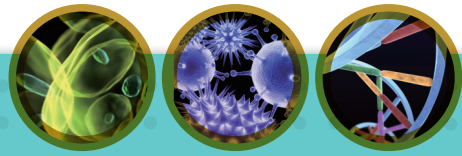
### 자가면역질환

고등생물체의 면역체계는 병원성 및 비병원성 외부물 질로부터 숙주를 보호하는 중요한 방어 시스템이다. 반

면 면역체계는 개체 자신(self)에 대해서는 면역관용(Immunological tolerance)을 획득하여, 자기 항원에 대한 면역반응을 방지하고 있다. 이러한 면역체계의 자기(self)와 비자기(non-self)의 구분은 면역체계의 중요한 기본적인 특성이다. 그러나, 자기에 대한 면역관용을 획득하는 많은 기작 중 일부에 이상이 생기면 면역체계는 자신의 세포와 조직을 공격하게 되고 이러한 반응을 통해 생기는 질환을 자가면역질환(Autoimmune disease)이라고 부른다.

많은 자가면역질환의 경우 면역관용을 획득하는 기작에 관련된 유전자의 변이가 발병에 중요한 기여를 하는 것으로 생각되지만, 아직 원인을 정확히 알지 못하는 자가면역질환도 많다. 특히 우리 몸을 구성하고 있는 세포에서부터 신장과 같은 장기에 대한 자가항체(Auto-antibody)가 형성되어 스스로를 공격하게 되면서 질환이 나타난다. 이러한 자가항체는 자가면역질환의 원인일 수도 있지만 일반적으로 질환의 징후로 받아들여지고 있다. 혈액 검사 등을 통해 혈액에서 검출할 수 있으며 특정 자가면역질환의 진단 표지로서의 역할을 수행한다.

대표적인 자가면역질환로는 전신홍반성 루푸스(Systemic lupus erythematosus, SLE)가 있고 국내에 약 1만 5000명의 SLE 환자가 있는 것으로 보고되고 있다. SLE는 피부, 심장, 신장 및 중추, 말초 신경계 등 다양한 기관에서 염증이 나타나는 질환으로 일반적으로는 유전적 및 환경적 요인에 의해 생성된다고 알려져 있지만, 보체



(complement) 단백질의 경우 단일 유전자 변이만으로도 SLE 감수성이 증가된다는 보고도 있다. 최근에는 SLE를 비롯한 자가면역질환의 병인으로 과도한 1형 인터페론(type I interferon, IFN)의 생성이 제시되고 있다. 예를 들어, DNA exonuclease 인 TREX1은 세포 내에서 바이러스 및 비정상적인 세포 DNA를 분해하는 기능을 수행하는데, TREX1의 loss-of-function 유전자 변이가 마우스 모델에서 1형 인터페론의 과도한 생성을 통해 SLE 등의 자가면역질환을 유도할 수 있음이 보고되었다.

### RLR 신호경로와 1형 인터페론 생성

고등생물체는 바이러스에 감염되면, 바이러스에 존재하는 nucleic acid(DNA, RNA)를 패턴인식수용체(Pattern recognition receptor)인 RIG-I 유사 수용체(RIG-I like receptor, RLR)와 최근 밝혀지고 있는 몇몇 DNA sensor가 인식한다. 이들 중 가장 많은 연구가 이루어진 RLR은 감염된 세포 내에서 바이러스의 RNA를 인식하여 1형 인터페론을 생성하는 경로를 활성화 시키고, RLR 단백질로는 MDA5(Melanoma differentiation-associated protein 5) 및 RIG-I(Retinoic acid-inducible gene 1)가 있다. 바이러스 RNA를 인식하여 활성화된 RLR은 미토콘드리아에 존재하는 단백질인 MAVS(Mitochondrial antiviral signaling protein)에 신호를 전달하고, 최종적으로 IRF3(Interferon regulatory transcription factor 3)를 통해 1형 인터페론인 IFN- $\alpha$  또는 IFN- $\beta$ 가 생성된다. 이렇게 생성된 1형 인터페론은 세포 밖으로 분비되어 모든 세포들이 갖고 있는 인터페론 수용체에 결합하여 새로운 신호를 전달하여 바이러스가 증식하는 것을 억제하는 항바이러스 유전자들의 생성을 유도한다. 결과적으로 RLR 신호경로에 의한 1형 인터페론 생성은 항바이러스 기능에 핵심적인 역할을 수행하고 있다.

### MDA5 유전자 변이와 질환 연계성

최근 GWAS(Genome-wide association study) 연구를

통해 type I IFN을 생성하는 신호 전달 기전의 상위단계에 존재하는 단백질인 MDA5(IFIH1)의 유전자 결함이 다양한 질환의 원인이 될 수 있다는 것이 보고되었다. MDA5의 627번째 Glutamate(E), 923번째 Isoleucine(I)의 돌연변이가 제 1형 당뇨 환자들에게서 유의적으로 발견된다는 보고는 물론, 무근육병 피부근염(Amyopathic dermatomyositis) 환자의 혈청에서 MDA5에 대한 자가항체(anti-CADM140)가 확인된 연구 결과도 보고되었다. 반면 비정상적인 MDA5가 자가면역질환을 유도하는 지에 대한 보고는 없었지만, 최근의 연구결과들을 통해 바이러스 RNA를 인식하는 패턴인식 수용체인 MDA5의 유전자 변이가 자가면역질환의 새로운 원인이 될 수 있다는 가능성을 아래의 연구들과 같이 확인하였다.

### 자가면역질환 마우스 모델 및 환자 시료에서의 MDA5 유전자 변이

Funabiki 연구진(2014, Immunity)은 ENU(N-ethyl-N-nitrosourea) mutagenesis 방법을 사용하여 비특이적으로 유전자 결함을 유도하였고, 그 결함이 다음 세대에 전달되었을 때 어떠한 자극 없이도 신장이나 간, 피부 등 다양한 조직에서 염증반응이 나타나는 마우스의 원인 유전자를 추적하였다. 이 마우스 모델의 유전자를 분석한 결과 5번 chromosome 이 원인 염색체임을 확인하였고, MDA5 단백질의 821번째 Glycine(G)이 Serine(S)으로 변이가 일어난 것을 확인하였다.

동물 모델 실험을 통해 MDA5 G821S 마우스의 신장 조직에서 dendritic cell(DC)과 macrophage가 활성화되어 있고, 이것이 염증반응을 유도하는데 중요하다는 것을 관찰하였다. 또한 MDA5 G821S 마우스는 평상시에도 type I interferon 생성량이 증가되어 있는 것을 관찰하였고, 이 과정에서 MAVS 단백질이 중요한 신호 전달 단백질이라는 것을 밝혔다.

기존 연구에서, SLE 환자들의 유전자 서열을 조사한 결과, MDA5의 946번째 Alanine(A)이 Threonine(T)로의 gain-of-function mutation 이 SLE에 중요하다고 보고되

었고, 이것을 바탕으로 MDA5 A946T와 본 연구진이 발견한 MDA5 G821S의 단백질 구조를 비교 분석하였다(Single molecule analyses). Atomic force microscope(AFM)과 ATPase 활성을 통해 분석한 결과, MDA5 G821S와 A946T 단백질은 WT 단백질과 다르게 항상 활성화된 형태로 존재하고, 이로 인해 바이러스 감염과 같은 외부 자극이 없어도 높은 농도의 type I interferon이 생성될 수 있다는 가설을 제시하였다. 따라서 과도하게 만들어진 type I IFN이 DC나 macrophage와 같은 면역 세포를 활성화시켜 염증반응이 유도되고 조직이 손상을 입게 되는 자가면역질환의 증상이 나타날 수 있다는 것을 보여주고 있다.

또한 Rice 연구진(2014, Nat. Genet)은 SLE와 유사한 증상을 보이는 Aicardi-Goutieres syndrome(AGS) 환자 시료를 대상으로 whole-exome sequencing 결과, IFIH1(MDA5 유전자)의 gain-of-function 유전자 변이를 확인하였고 이를 통해 비정상적인 세포 내 RNA 인식 기전이 자가면역질환을 유도할 수 있는 새로운 패러다임을 제공하였다.

### 결론

자가면역질환의 새로운 병인 기전의 하나로 1형 인터페론이 주목 받고 있었지만 아직까지도 왜 1형 인터페론이 과도하게 생성되는지에 대한 답은 명확하지 않다. 뿐만 아니라 1형 인터페론이 어떻게 염증반응을 유도하고 조직의 손상을 야기시킬 수 있는지 역시 의문으로 남아있다. 하지만 최근의 이러한 연구들을 통해, 바이러스 감염이 없는 상태에서 MDA5 단백질의 유전자 결함이 1형 인터페론을 과도하게 생성할 수 있다는 것을 실험적으로 증명하여 자가면역질환의 병인에 대한 분자생물학적 기전을 규명하고 있다. 이것을 통해 자가면역질환의 병인 기전을 이해함으로써 새로운 치료방법에 대한 단서를 제공하고 있다.

- ▶ 황인화 (연세대학교 의과학과)
- ▶ 유제욱 (연세대학교 의과대학 미생물학교실)