

# 중추신경계 손상 및 질병 상황에서 면역세포에 의한 신경아교세포의 조절

유 태 롱

가톨릭대학교 의과대학  
E-mail: taeryong.riew@gmail.com

## 요약문

신경아교세포(glial cells)는 중추신경계(Central nervous system, CNS)에 풍부하게 존재하는 발생 및 항상성 유지에 필수적인 세포이다. 또한 손상 후 조직의 수복을 조절하고 이 세포들의 기능장애는 신경퇴행성 질환 및 정신질환의 원인으로 생각되고 있다. 최근의 연구에 의하면 CNS의 상주 면역세포(resident immune cells)인 미세아교세포(microglia)는 별아교세포(astrocyte)나 희소돌기아교세포(oligodendrocyte) 등의 다른 신경아교세포를 통해 질병을 조절하는 것이 밝혀지고 있다. 또한 손상 및 질병 상황에서 CNS로 들어오는 말초면역세포들(peripheral immune cells)이 직접적으로 미세아교세포, 별아교세포 및 희소돌기아교세포의 기능에 영향을 미침으로써 면역세포-아교세포의 통합적인 소통이 존재함을 시사하고 있다.

**Key Words:** 신경아교세포, 뇌손상, 신경퇴행성질환, 별아교세포, 희소돌기아교세포, 미세아교세포, 단핵구, 대식세포, 호중구, 림프구

본 자료는 Immune cell regulation of glia during CNS injury and disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 21, 139–152 (2020)의 논문을 한글로 번역, 요약한 자료입니다.

## 목 차

1. 서론
2. 중추신경계 신경아교세포(CNS glial cells)
  - 2.1. 별아교세포(성상세포, Astrocytes)
  - 2.2. 희소돌기아교세포(핍지교세포, Oligodendrocyte)
  - 2.3. 미세아교세포(소교세포, Microglia)
3. 중추신경계 상주 면역세포(CNS resident immune cells)

4. 미세아교세포에 의한 다른 신경아교세포 조절(Microglial regulation of other glia)
  - 4.1. 미세아교세포에 의한 별아교세포 조절(Microglial regulation of astrocytes)
  - 4.2. 미세아교세포에 의한 희소돌기아교세포의 조절(Microglial regulation of oligodendrocytes)
5. 말초면역세포에 의한 아교세포의 조절(peripheral immune regulation of glia)
  - 5.1. 말초면역세포의 CNS로의 유입(Peripheral immune cell entry to the CNS)
  - 5.2. 신경아교세포의 단핵구 유래 대식세포에 의한 조절(Monocyte-derived macrophage regulation of CNS glia)
  - 5.3. 호중구에 의한 CNS 신경아교세포의 조절(Neutrophil regulation of CNS glia)
  - 5.4. 림프구와 중추신경계 신경아교세포의 소통(Lymphocyte communication to CNS glia)
6. 미래 전망

## 1. 서론

척추동물의 중추신경계(CNS)는 신경세포(neuron)뿐 아니라 비신경세포(non-neuronal cells)인 신경아교세포 없이는 적절히 기능할 수 없다는 것이 오래전부터 알려져 있었다. 실제로 CNS 를 구성하는 세포의 절반 이상이 신경아교세포이다. 전통적인 정의에 따르면 신경아교세포는 축삭돌기, 수상돌기, 시냅스 연결이 없다는 점에서 신경세포와 구분이 되었으나, 수십 년에 걸친 연구 및 최근의 세포 분리(cell isolation), RNA sequencing 및 단일 세포 분석 기술의 발전으로 뇌에 존재하는 이 세포들의 다양한 유형과 독특한 형태학적 특징, 기능에 대해 많은 정보를 얻게 되었다.

성체 CNS 에서의 신경아교세포는 별아교세포(astrocyte), 희소돌기아교세포(oligodendrocyte) 및 미세아교세포(microglia)로 크게 구분된다. 뇌에 상주하는 대식세포(brain's resident macrophage)인 미세아교세포는 신경아교세포이자 면역세포로 분류된다. 최근의 연구에 따르면 그 외에도 전통적으로 말초에 존재하는 것으로 알려진 면역세포들도 뇌와 뇌의 장벽들에 존재함이 알려졌다 (그림 1). 손상 혹은 질병 상황에서 이러한 상주면역세포들은 순환계를 통해 침윤하는 면역세포들과 합쳐지게 된다. 뇌의 면역세포들은 상주세포나 능동적으로 침윤한(actively recruited) 세포 모두 신경세포와 직접적으로 상호작용을 할 수 있다. 하지만, 미세아교세포와 침윤한 말초면역세포가 다른 신경아교세포와 상호작용하며 뇌의 기능을 조절한다는 것은 상대적으로 많이 알려진 사실은 아니다.

이 리뷰에서 우리는 뇌의 주요 아교세포의 아형을 간략히 설명하고 면역계통과 신경아교세포의 직접적인 상호작용을 보여주는 연구들을 소개하고자 한다. 신경아교세포와 면역세포 외에도 CNS 의 다른 비신경세포에는 뇌혈관과 관련된 내피세포(endothelial cells), 평활근세포(smooth muscle cells), 혈관주위세포(pericyte), 손상 후 세포외기질(extracellular matrix)을 형성하는 뇌막 섬유모세포(meningeal fibroblast) 및 proteoglycan NG2 를 발현하는 전구세포가 포함되지만, 본 리뷰에서는 다루지 않는다.

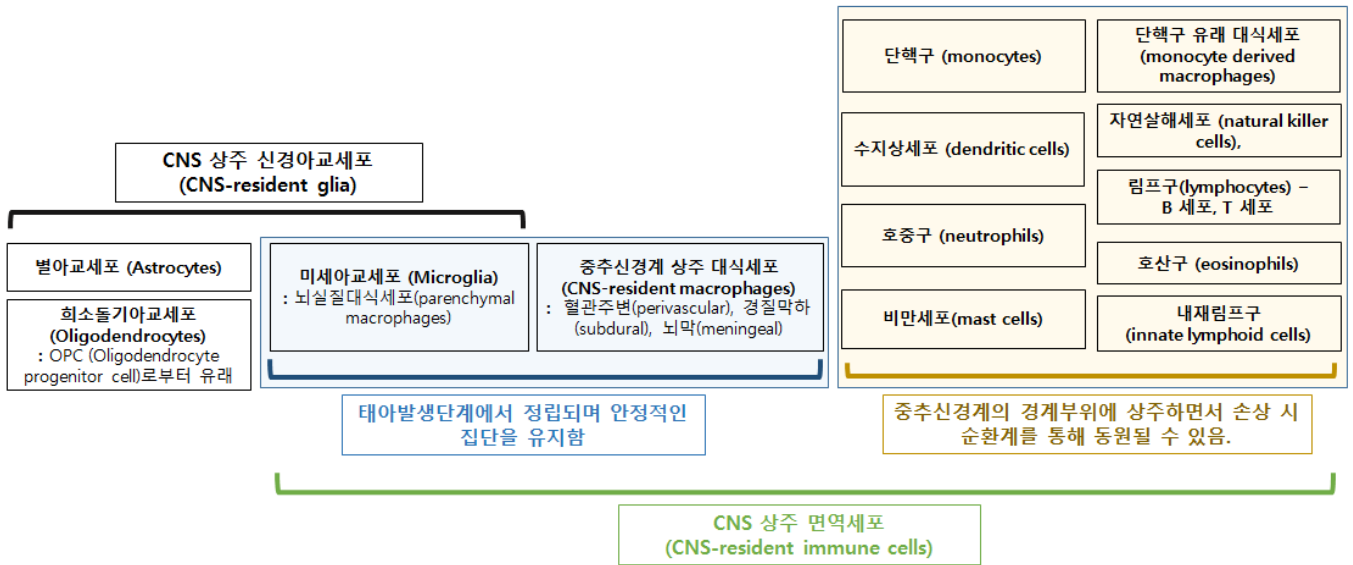


그림 1. 중추신경계 상주세포의 종류.

(참조: <https://www.nature.com/articles/s41583-020-0263-9>)

## 2. 중추신경계 신경아교세포(CNS glial cells)

### 2.1. 별아교세포(성상세포, Astrocytes)

별아교세포는 CNS 전반에 걸쳐서 분포하는데 각 세포는 수 많은 별 모양의 돌기를 내고 있으며 그 돌기들이 덩불과 같이 영역(bushy territory)을 형성하게 된다. 이러한 복잡한 형태학적 특징은 이 돌기들이 시냅스, 혈관 및 다른 아교세포들과 밀접하게 접촉을 할 수 있게 한다. 실제로 별아교세포는 시냅스 형성 및 기능에 필수적이다. 또한, 신경세포와 대사적 결합을 통해(metabolic coupling) 신경세포의 흥분성(excitability)과 가소성(plasticity)을 조절하고, 신속한 신경전달물질의(neurotransmitter)의 흡수(uptake)와 세포 외 포타슘 버퍼링을 통해 국소적인 시냅스 기능에 직접적인 영향을 미친다. 뿐만 아니라 별아교세포는 대뇌혈관, 혈관주위세포(pericyte), 신경세포로 구성되는 신경혈관단위(neurovascular unit)의 중요한 구성요소로서 대뇌 혈류를 유지하는 역할을 하며 기억 강화(memory consolidation) 및 일주기 리듬(circadian rhythm) 생성 등 다양한 영역에서 중요한 기능을 한다. 또한 별아교세포는 염증을 전파하는 능력을 가지고 있는 한편 염증 세포가 CNS 실질(parenchyma)로 들어가는 것을 제한하는 기능적 장벽을 형성함으로써 신경세포 재생을 제한하는 것으로 오랫동안 생각되었지만 일부 경우에는 신경 세포 재생을 지원할 수 있음이 알려져 있다.

### 2.2. 희소돌기아교세포(핍지교세포, Oligodendrocyte)

성숙한(mature) 희소돌기아교세포는 CNS의 회색질 및 백색질 전체에 분포하는데 세포의 돌기들은 신경세포의 축삭돌기를 감싸며 축삭돌기의 전도속도를 극대화 시키는 수초(myelin) 생산을

담당한다. 말이집(myelin sheath)은 실제로 희소돌기아교세포의 세포막이 크게 확장한 매우 복잡한 구조로 구성되어 있다. 말이집형성 희소돌기아교세포(myelinating oligodendrocyte)는 배아 발생 및 출생 후 초기 단계의 희소돌기 아교세포 전구세포 oligodendrocyte progenitor cell (OPC)에서 유래한다. 미분화 OPC pool 은 성체에서도 유지가 되며 손상 혹은 질병 상황에서 OPC 가 증식 및 분화하여 말이집형성 희소돌기아교세포를 더욱 많이 형성하게 함으로써 병리상황에서 회복기에 중요한 역할을 하게 된다. 또한, 최근 연구에 따르면 희소돌기아교세포는 면역 관련 기능을 하며 신경세포의 세포체(soma)와 직접적인 연결을 통해 신경세포의 네트워크 활동을 조절하고, 혈관계와 중요한 상호 작용을 함이 알려졌다.

### 2.3. 미세아교세포(소교세포, Microglia)

미세아교세포는 CNS 의 모든 영역에서 분포하며 아교세포이자 면역세포로 분류되는데, 돌기들이 고도로 가지를 치고 있는 '골수세포(highly ramified myeloid cells) 및 조직상주 대식세포(tissue-resident macrophages)'로 정의될 수 있다. 미세아교세포는 뇌의 주 면역 세포로 손상에 대한 뇌의 반응에 관여하는 것으로 알려져 왔다. 이 세포에 대한 관심은 최근 네 가지 뚜렷한 발견으로 인해 증가했다. 첫째, 미세아교세포의 세포 돌기는 건강한 뇌에서 매우 역동적이며(dynamic) 손상에 빠르게 반응하는 것이 알려졌다. 둘째, genome-wide association 연구(GWAS)에 의하면 미세아교세포에서 높은 수준으로 발현되는 많은 유전자들의 돌연변이가 신경 퇴행성 질환의 위험 인자임이 알려졌고, 셋째, 미세아교세포는 보체 매개 시냅스 제거(complement-mediated synapse elimination) 등을 통해 신경 회로 발생에 중요한 역할을 수행하는 것으로 나타났다. 마지막으로, 다른 조직상주 대식세포(tissue resident macrophages)와는 달리, 미세아교세포는 배아 난황낭(yolk sac)에서 유래하는데, 이는 발생 및 뇌 환경에 대한 적응 과정에서 출생 후 혈액계통에서 조기에 분기(divergence)함을 시사한다. 실제로, 체세포 돌연변이를 적혈구-골수성 선조계통(erythro-myeloid progenitor lineage)에 특이적으로 도입한 결과 그로부터 유래된 미세아교세포가 후기발병 신경퇴행(late-onset neurodegeneration)이 유발되었다.

아직 잘 밝혀지지 않았지만, 미세아교세포는 단순히 면역반응을 일으키기 위해 대기하고 있는 휴지기의 보초병 이상의 역할을 하는 것이 자명해지고 있다. 즉, 뇌의 변화에 매우 민감하게 반응하여 항상성을 보조하거나, 질병을 유발하는 신호물질을 적극적으로 생성한다. 반응성 미세아교세포(reactive microglia)에 대한 연구는 전통적으로 형태학적 특징이 독특한 기능적 상태를 대변하는 것으로 간주되어 휴지기(quiescent)대 반응기(reactive)의 분류는 보통 돌기의 가지치기(ramification)의 감소 여부로 할 수 있었다. 그러나, 미세아교세포의 형태학적 특징은 보다 미묘하고 역동적이며 형태의 변화가 세포 상태의 변화를 반영할 가능성이 높지만 생체 내에서(in vivo) 분자적인 토대는 아직 확고하게 정립이 되지 않았다. 분자수준에서의 특징이 발현되기 전 미세한 형태를 포착할 수 있는 새로운 기술을 이용하면 미세아교세포의 동적인 상태를 더 잘 설명할 수 있게 될 수도 있지만 포식소포(phagosome)를 시각적으로 명확하게 확인할 수 있는 명백한 포식작용을 제외한 대부분의 기능을 형태학에만 의존해서 설명하는 것은 현재로서는 불가능한 상황이다. 따라서 본 논문에서 우리는 미세아교세포의 "활성화(activation)" 혹은 "반응성(reactivity)"이라는 단어를 항상성 상태에서 형태적 혹은 유전자/ 단백질 발현이 새롭게 유도되거나, 변화된 상태로 정의하여 설명하도록 하겠다.

### 3. 중추신경계 상주 면역세포(CNS resident immune cells)

미세아교세포(Microglia)는 정상 상태에서 그 수가 가장 많은 CNS 상주 면역세포(resident immune cell)이다. 그러나, 단일 세포 RNA 시퀀싱, 대량 세포 분석(mass cytometry) 및 fate-mapping 기술은 CNS 에서 다른 면역세포 집단을 밝혀 냈으며, 주로 뇌와 말초 사이의 경계면에 존재한다 (그림 1). 그러한 경계 중 하나는 뇌의 림프계로, 신경면역학 연구의 새로운 개척지가 되고 있다. 뇌척수액(CSF)은 다양한 면역세포를 포함하고 있으며 여러 보고에 의하면 뇌막(meninges)과 맥락막(choroid plexus)에 적응면역세포(adaptive immune cell: T 세포 혹은 B 세포)가 뚜렷하게 존재한다고 알려졌다. 정상 상태에서 뇌의 면역세포 구획의 20 % 이상이 미세아교세포 이외의 세포로 구성된다. 이 세포의 절반은 장벽 관련 대식세포(barrier-associated macrophages)로 뇌실질의 미세아교세포와 뚜렷이 구별되는 특징을 지닌다. 정상 상태의 나머지 뇌 면역세포는 호중구(neutrophils), 단핵구(monocytes), 수지상세포(dendritic cells), 내재림프구(innate lymphoid cells) 및 기타 림프구로 구성되며, 아마도 그 기원이 되는 혈액의 해당 세포들과는 그 양이나 마커 발현이 차이를 보이게 된다. 뇌와 그 장벽은 내재 및 적응 면역세포로 가득 차 있다. 이러한 세포가 정상 및 질병 상황에서 신경아교세포와 어떻게 상호 작용하는지는 아래에서 설명하겠다.

### 4. 미세아교세포에 의한 다른 신경아교세포 조절(Microglial regulation of other glia)

#### 4.1. 미세아교세포에 의한 별아교세포 조절(Microglial regulation of astrocytes)

신경아교세포들 간의 상호작용에 대한 관심은 새로운 것이 아니다. 예를 들어, in-vitro 연구는 별아교세포가 미세아교세포 항상성에 중요하다는 것을 오랫동안 보여줬다. 별아교세포와 미세아교세포를 분리하고 배양하는 기술은 생체 내 조건을 완전히 재현하지는 못하지만(배양할 때 신경아교세포의 유전자 발현이 빠르게 변화하게 되거나, APOE 와 같은 질병 유전자에 종 차이가 존재한다 거나, 생쥐와 사람 세포 간에 면역반응이 다르다 거나 하는 등), 혼합 배양(mixed culture), trans-well 배양, conditioned medium 을 이용한 배양 등 배양세포가 생체 내(in vivo)에서의 세포를 가장 잘 대변할 수 있도록 지속적으로 개선되고 있다. 그 결과 미세아교세포가 별아교세포 기능을 조절하는 많은 기전을 밝혔으며 이제 우리는 면역세포-신경아교세포 상호작용에 대한 추가 연구를 위해 이런 여러 방법들을 활용하고 있다 (표 1).

In vitro 상에서 미세아교세포 유래 cytokine 인 IL-1 $\beta$ , IL-6 및 tumor necrosis factor (TNF)의 조합은 별아교세포의 틈새 연결(gap junction)의 억제를 유도하고 별아교세포 포도당 흡수 및 세포 간 트래피킹을 제한하였다. 망간 신경독성 모델에서 별아교세포의 활성화 여부는 미세아교세포의 TNF 방출에 의존적인 nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)에 달려 있었다. 또한 방사선에 의한 별아교세포증(astrogliosis: 별아교세포가 손상 후에 보이는 분자적, 세포적, 기능적 변화로 정의됨)은 미세아교세포가 있는 경우에만 발생하며 미세아교세포의 IL-1 $\beta$  및 TNF 의 방출이 필요했다. 마지막으로, 활성화된 미세아교세포는 TNF, IL-1 $\alpha$  및 보체 성분인 C1q 를 방출하고 이러한 인자를

포함하는 미세아교세포 조건화 배지(conditioned medium)는 반응성 유전자(reactivity genes) 세트를 상향조절(upregulation)하고 정상 별아교세포 기능을 상실하게 하며 신경독성을 나타냈다. 요약하면, 미세아교세포와 별아교세포 사이의 의사 소통이 주로 염증 매개체를 통해 발생한다는 것을 보여준다.

**표 1. 면역세포-신경아교세포 상호작용을 연구하기 위한 방법.**

고려사항	방법	특징
<b>모델 선택 (Choice of model)</b>	시험관모델(in vitro)	환원적 방법, 다루기 쉬움, 가변적인 유효성(variable validity: 실제 생체환경과의 유사성이 떨어짐.)
	생체모델(in vivo)	복잡하고 시행이 어려움, 더 넓은 유효성(실제 인체 모델에 가까움)
	생체-모사 모델(in-vivo like, organoids/3D culture)	기술적으로 어려움, 개선된 유효성
<b>세포 식별 및 분리 (Identifying and isolating cell)</b>	세포특이적 마커(cell type-specific markers)	점점 더 특이적인 마커가 발굴됨. 항체나 Cre 라인 등의 검출 도구를 필요로 함. 질병상황에서 종종 불안정함
	세포 분리(cell isolation)	세포표현형의 극적인 변화가 일어남. 세포종류 별로 특이적인 최적화 방법을 필요로 함.
	단일세포접근법(Single-cell approaches)	세포 종류별 마커 편향을 줄일 수 있음. 비싸고 기술적으로 어려움.
<b>세포의 표적 또는 변형 (targeting or modifying cells)</b>	유전자 표적(genetic targeting)	특정 시기에, 세포 종류 특이적인 조작이 가능함. 라인의 가용여부에 따라 사용이 제한적.
	바이러스 재조합(viral recombination)	고도로 특이적인 표적이 가능함. 면역반응을 유발할 수 있으며 미세아교세포를 조작할 수 없음.
	세포 제거(cell ablation)	면역세포집단에서 널리 사용됨. 실용적. 분자적 조절은 제한적이며 표적에 벗어(off-target)하거나 비특이적인 효과가 나타남.

미세아교세포에 의한 염증이 시기나 맥락에 따라 신경계에 유해/ 유익할 수 있으며, 미세아교세포에 의한 별아교세포 활성화가 반드시 해로운 것만은 아니다. 예를 들어, 별아교세포는 지지 기질을 제공하고 척수 손상 후 회복에 필요하다는 것이 최근에 밝혀졌다. 한편 미세아교세포의 TNF, IL-1 $\alpha$  및 C1q에 의해 활성화된 별아교세포의 유해한 역할을 알아내기 위해 이용한 세 가지 cytokine 이 모두 결여된 형질전환 생쥐의 경우 별아교세포 반응성(astrocyte reactivity)이 억제되었고

시신경 압박 손상(optic nerve crush)에 의한 신경세포 사멸이 억제되었다. 세포배양 및 동물 모델에서 미세아교세포에 의해 유도된 신경독성 별아교세포(neurotoxic astrocytes)와 유사한 표현형을 갖는 세포는 다발성경화증 및 알츠하이머병을 포함한 신경퇴행성 질환을 가진 환자의 사후 뇌조직에서도 관찰되었다.

Glucagon-like peptide 1 수용체 (GLP1R) 작용제(agonist)는 미세아교세포에 의한 별아교세포의 신경독성상태로의 전환을 감소시킴으로써 파킨슨병의 동물모델에서 병리를 감소시키는 것으로 나타났다. 반면에 외상성 뇌손상(Traumatic brain injury, TBI) 모델에서, 미세아교세포 활동을 억제하거나, 미세아교세포를 제거하게 되면 별아교세포 흉터(astrocytic scar) 형성이 현저하게 감소하였으며 뇌손상이 증가했다. 이는 TBI 후 별아교세포-미세아교세포 상호작용이 신경보호효과가 있음을 시사한다. 다발성경화증 등 자가면역성 뇌질환의 동물모델인 experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)에서 미세아교세포 유래 transforming-growth factor- $\alpha$  (TGF $\alpha$ )는 별아교세포에 직접 신호를 보내 질병의 중증도를 감소시키는 반면 미세아교세포 유래 vascular endothelial growth factor- $\beta$  (VEGF $\beta$ )는 질병 부담을 증가시킨다. 흥미롭게도, EAE 에서 미세아교세포에 의한 별아교세포 기능 조절은 aryl hydrocarbon receptor (AHR)를 통한 미생물 유래 트립토판 대사산물(tryptophan metabolite) 신호에 의해 직접 조절되며, 이는 장내 미생물 조성이 미세아교세포 반응과 질병 중증도를 모두 조절할 수 있음을 시사한다. 이러한 연구들은 다양한 CNS 병리에서 미세아교세포와 별아교세포 간의 상호작용이 중요하며 한편으로는 그 작용이 상황에 따라 복잡할 수 있음을 보여준다 (그림 2).

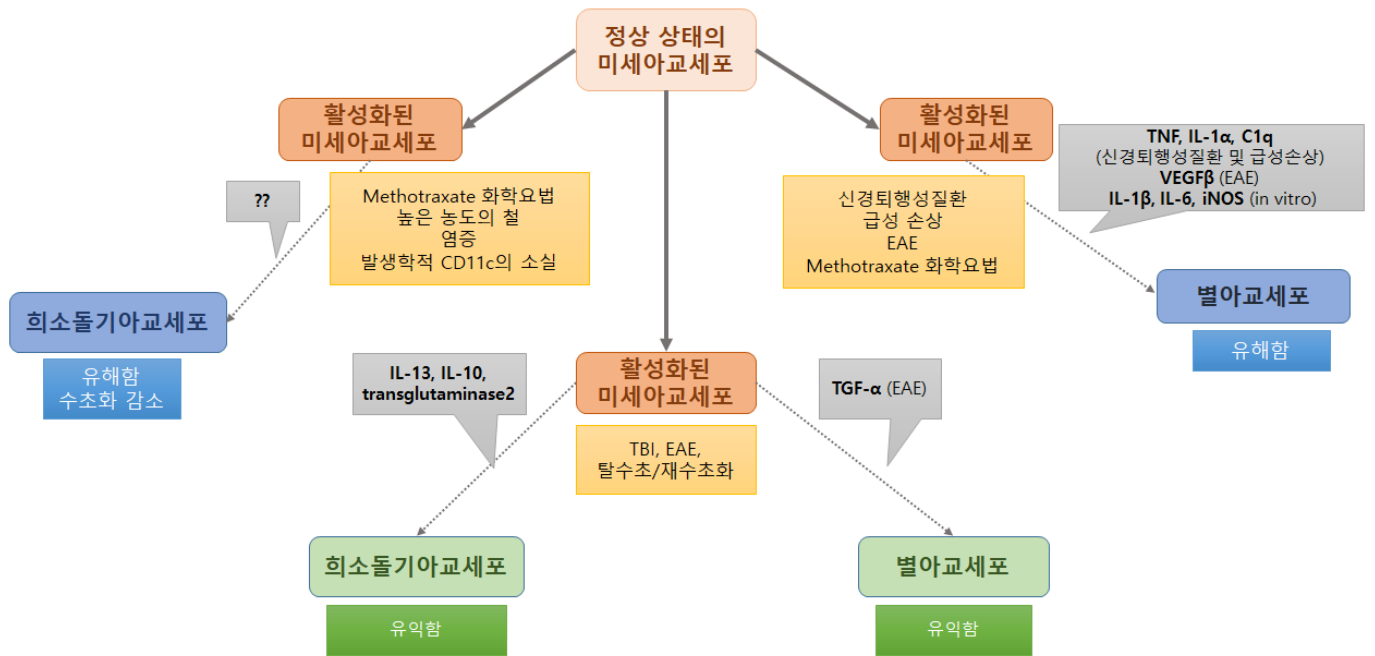


그림 2. 상황에 따른 미세아교세포의 별아교세포와 희소돌기아교세포로의 신호전달.

## 4.2. 미세아교세포에 의한 희소돌기아교세포의 조절(Microglial regulation of oligodendrocytes)

희소돌기아교세포는 분화 및 생존을 위해 별아교세포 및 미세아교세포에서 유래된 신호에 의존한다. In vivo 연구에 따르면 생쥐의 뇌 발달 중에 미세아교세포가 희소돌기아교세포의 성숙 및 정상 기능에 주요한 역할을 함이 밝혀졌다. 실제로, CD11c를 발현하는 미세아교세포를 선택적으로 제거한 경우 수초화(말이집형성, myelination)가 저해되었다. 또한, 발생 후 미세아교세포를 고갈시킨 실험을 통해 건강한 성인 뇌에서 희소돌기아교세포 전구세포(OPC)의 수를 유지하는데 미세아교세포가 중요함을 알 수 있었다. 그러나, 미세아교세포가 희소돌기아교세포에 유익하지만은 않다. 예를 들어, In vitro 상에서 활성화된 미세아교세포가 TNF, 산화질소(nitric oxide), 보체(complement) 등을 생성하면 희소돌기아교세포의 사멸 및 미세아교세포에 의한 포식작용이 촉진되었다. 사람 세포를 배양한 실험에서는 활성화된 미세아교세포가 신경세포 전구체에 직접적인 세포독성 인자를 생성하여 별아교세포의 신호전달을 통해 직/ 간접적으로 희소돌기아교세포 계통의 세포 수를 감소시키기도 하였다.

즉, 미세아교세포가 희소돌기아교세포의 정상적인 발달을 돕기도 하지만, 염증환경에서는 독성이 있을 수도 있다는 것인데 이와 같은 미세아교세포의 가소성으로 인해 많은 연구들은 미세아교세포의 조절 작용으로 다발성 경화증과 같은 질병에서 재수초화(remyelination)를 하는 능력에 대해 초점을 맞추고 시행되었다. 예를 들어, IL-10이나 IL-13을 처리한 미세아교세포의 배양액은(conditioned medium) 희소돌기아교세포의 생존과 분화를 증가시켰다. 탈수초질환의 동물모델을 이용한 실험에서는 CD206(IL-13이나 IL-10을 처리한 미세아교세포에서 상향조절되는 수용체)를 발현하는 미세아교세포를 선택적으로 제거하였을 때 희소돌기아교세포의 분화가 감소되고 재수초화가 지연되었다. EAE에서 미세아교세포에서 TGFβ-activated kinase1 (TAK1)의 조건적 고갈은 질병을 억제하고 NF-κB, Jun N-Terminal Kinase (JNK) 및 extracellular signal regulated kinase 1(ERK1)/ERK2 경로의 억제를 통해 CNS 염증 및 축삭/수초 손상을 감소시킨다. 그러나, 이러한 유익한 효과가 미세아교세포에서 희소돌기아교세포로의 직접적인 신호 전달 손실로 인한 것인지 여부는 알려져 있지 않다. 또한, 희소돌기아교세포의 분화 및 생존은 또한 세포외기질로부터 신호를 요구한다. Adhesion G protein-coupled receptor ("ADGRG1", GRP56이라고도 함)는 희소돌기아교세포 발달의 진화적으로 보존된 조절자이다. Transglutaminase 2는 세포외기질이 있는 상태에서 OPC의 ADGRG1에 대한 미세아교세포 신호에 의해 생성되며 동물 모델에서 OPC 증식 및 재수초화를 촉진한다

희소돌기아교세포에 대한 미세아교세포의 복잡한 영향은 또한 인지기능에 영향을 미칠 수 있다. 화학요법(chemotherapy)을 받는 환자는 인지 기능의 문제가 생기며 희소돌기아교세포 계통 세포가 지속적으로 고갈된다. 동물모델에서 methotrexate 화학요법은 지속적인 미세아교세포의 활성화를 유도하고 신경학적/인지기능장애, OPC 고갈 및 조절 장애, 수초결핍 및 별아교세포 활성화를 유도하는 것으로 나타났다. 따라서, 화학요법은 미세아교세포가 유해한 조절자로서 작용하여 별아교세포 및 희소돌기아교세포를 포함하는 삼중-아교(tri-glia) 장애를 유도하는 것으로 생각된다.

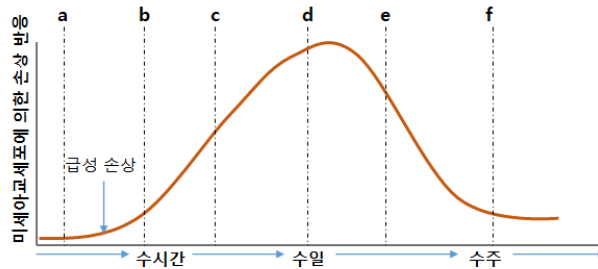


이 결과들을 요약하면, *in vitro* 및 *in vivo* 실험은 미세아교세포가 희소돌기아교세포의 생존 및 발달기능을 직/간접적으로 조절하고 서로 다른 병리적 상황에서 유익하거나 해로울 수 있음을 보여준다 (그림 2).

### 5. 말초면역세포에 의한 아교세포의 조절(peripheral immune regulation of glia)

#### 5.1. 말초면역세포의 CNS로의 유입(Peripheral immune cell entry to the CNS)

CNS 손상 및 질병부위에서 말초면역세포가 동원(recruitment)되어 조직상주 신경아교세포 (tissue-resident glia)를 조절할 수 있다 (그림 3). 건강한 상황에서 혈뇌장벽(blood brain barrier, BBB) 혹은 혈액-CSF 장벽(blood-CSF barrier)과 같은 구조에 의해 면역세포의 실질로의 진입이 제한적으로 이루어지는데 이 장벽을 통해 호중구, 대식세포 및 림프구와 같은 면역세포는 뇌로 들어갈 수 있다. 대부분 신경아교세포와 이러한 말초 면역세포 집단은 특이적인 마커 및 형태학적 특징으로 인해 상대적으로 쉽게 서로를 구별할 수 있다. 그러나, 상주 미세아교세포(resident microglia)와 침윤된 단핵구 유래 대식세포(infiltrating monocyte-derived macrophage)를 구별하는 것은 역사적으로 늘 어려웠다. 두 세포는 포식작용을 하는 골수성 세포로서 공통적인 특징을 많이 공유하기 때문인데, 그럼에도 불구하고, 뇌에 침윤된 말초면역세포의 신경아교세포에 대한 영향을 파악하기 위해서는 두 세포 유형을 구별할 수 있어야 한다. 다행히도, 두 세포는 현재 서로 다른 발생학적 기원을 갖는 것으로 알려졌으며, transcriptomic profiling 기법이 개발되어 각 세포만의 고유한 특징들이 밝혀졌다.



<p><b>a. 항상성(homeostasis)</b></p> <p>혈관 내: 호중구, 단핵구, T세포                  CNS 장벽 내: CNS-상주 대식세포                  뇌실질: 항상성 미세아교세포(homeostatic microglia)</p>	<p><b>b. 급성 손상에 의해 상주 면역세포가 활성화됨</b></p> <p>혈관 내: 호중구, 단핵구, T세포 → 증가                  CNS 장벽 내: CNS-상주 대식세포                  뇌실질: 활성화된 미세아교세포(activated microglia)</p>
<p><b>c. 호중구가 실질로 들어온 후 미세아교세포에 의해 포식됨</b></p> <p>혈관 내: 호중구, 단핵구, T세포                  CNS 장벽 내: CNS-상주 대식세포                  뇌실질: 활성화된 미세아교세포(activated microglia), 호중구의 침윤 및 미세아교세포에 의한 포식작용</p>	<p><b>d. 단핵구 유래 대식세포가 들어와 미세아교세포에 신호 전달</b></p> <p>혈관 내: 단핵구, 단핵구 유래 대식세포, T세포                  뇌실질: 활성화된 미세아교세포와 침윤된 단핵구 유래 대식세포와의 신호전달</p>
<p><b>e. 림프구 침윤 및 Treg 세포의 미세아교세포로의 신호전달</b></p> <p>뇌실질: 활성화된 미세아교세포와 단핵구 유래 대식세포 및 T세포와의 신호전달</p>	<p><b>f. 미세아교세포 활성화 종료</b></p> <p>뇌실질: 미세아교세포, 단핵구 유래 대식세포 및 T세포</p>

그림 3. 중추신경계 손상 후 말초면역세포 침윤 및 미세아교세포와의 동적 상호작용.

(참조: <https://www.nature.com/articles/s41583-020-0263-9>)

마우스와 사람에서 매우 특이적인 미세아교세포 마커인 TMEM119 및 P2RY12 등이 밝혀졌지만, 이 마커들이 염증 및 질병 상황에서 하향조절(downregulation) 되는 것이 밝혀졌기 때문에 이러한 마커의 안정성을 담보하기 위한 연구가 진행중이다. 실제로, 미세아교세포의 “항상성” 특징(homeostatic signature of microglia)이라는 개념이 미세아교세포 특이적인 유전자 마커들이 질병 상황에서 어떻게 하향조절 되는지를 설명하기 위해 만들어졌다. 여기에 더해 뇌에 생착시킨(engraft) 혈액유래 단핵구가 TMEM119 를 포함하는 많은 미세아교세포 특이적인 유전자들을 발현하기 시작할 수 있다는 점이 밝혀졌다. 이러한 데이터는 미세아교세포의 특징이 어느 세포로부터 기원했느냐 보다는 세포 주변 환경에서 노출되는 신호에 따라 나타난다는 것을 보여준다. 그럼에도 불구하고 뇌에 이식된 혈액 유래 대식세포는 장기간 거주 후에도 미세아교세포와 형태학적 및 전사적으로 다른 상태를 유지하여 이는 기능적으로 동등하지 않음을 시사한다.

## 5.2. 신경아교세포의 단핵구 유래 대식세포에 의한 조절(Monocyte-derived macrophage regulation of CNS glia)

단핵구 유래 대식세포가 손상/질병 상황에서 CNS 로 침윤함에도 불구하고 이 세포가 뇌에 상주하는 미세아교세포를 어떻게 조절하는지에 대해서는 상대적으로 많은 연구가 되어 있지 않다. 다양한 종류의 손상(레이저손상, 허혈성뇌졸중, 해마손상, 척수외상 등)에서 미세아교세포는 말초 대식세포가 침윤되기 전 초기의 손상을 제한하는 역할을 함이 밝혀져 있다. 그러나 미세아교세포는 손상 후에 염증성 상태로 유도가 되어 신경세포 생존에 악영향을 끼치고 특히 만성적으로 활성화될 경우 뇌에 해로운 것으로 알려져 있다. 따라서 단핵구 유래 대식세포가 CNS 로 침윤됨으로써 이러한 미세아교세포의 기능을 조절하여 CNS 질병/손상 상황에서 예후에 영향을 미칠 수 있다고 생각된다.

바이러스/세균성 CNS 감염에서 염증성 단핵구 유래 대식세포가 뇌에 침윤하여 미경험(naïve) 미세아교세포를 초회항원자극(priming)할 수 있으며, 미세아교세포가 in vitro 상에서 다양한 염증성 매개체를 발현하도록 할 수 있다. 유사하게, 바이러스 감염에 대한 내재 및 적응면역에 중요한 인자인 interferon- $\gamma$  (IFN $\gamma$ )에 의해 직접 자극된 말초 유래 대식세포는 배양된 미세아교세포에서 TNF 및 inducible nitric oxide synthase(iNOS) 발현을 유도하는 매개체를 생성한다. 이러한 연구를 통해 말초의 골수세포가 CNS 의 골수세포를 조절할 수 있다는 것을 알 수 있다.

단핵구유래 대식세포가 급성 손상 후 회복에 유해 혹은 유익 한지에 대해서는 척수손상(spinal cord injury, SCI), 외상성 뇌손상 (TBI), 뇌졸중 등에서 오랜 기간 연구가 되어 왔다. 뇌에 진입하는 경로(손상된 혈뇌장벽(BBB) 또는 혈액-CSF 장벽)를 통해 이 면역세포의 유익/유해한 특성이 부여된다고 생각된다. 특히 급성 손상에서 동원된 단핵구 유래 대식세포는 병변 및 경계부위에서 가장 수가 많은 골수세포이지만, 미세아교세포와 달리 CNS 에서 오래 살수는 없다고 여겨진다. 신경퇴행성질환의 경우 병의 진행이 느리기 때문에 면역세포의 침윤 역학(dynamics)을 정량화하기 더 어렵다. 알츠하이머병에 대한 수많은 연구에서 동원된 단핵구가 질병의 발병과 경과에 기여하는 것에 대해서는 상충되는 결과들이 보고되고 있으며 침윤된 대식세포의 미세아교세포의 직접적인 신호전달에 대해서는 아직 연구가 부족하다.

중추신경계 손상 시 미세아교세포는 단핵구유래 대식세포가 도착하기 전에 활성화되며 대식세포의 동원에 적극적으로 참여한다. 급성 손상에서 2-3 일이면 뇌실질 내로 단핵구유래 대식세포가 도착하게 되며, 이 시기는 SCI, EAE, TBI 및 뇌졸중에서 미세아교세포 염증 및 포식작용의 하향조절 시기와 일치한다. 직접적인 대식세포-미세아교세포 상호 작용을 평가하기 위해 고안된 2 층(bilaminar) 배양 시스템에서 대식세포가 미세아교세포 포식작용을 직접 억제하는 것으로 나타났다. 흥미롭게도, 미세아교세포는 대식세포에 상호작용을 해서 대식세포의 포식 활성을 향상시키는 역할을 하는 것으로 밝혀졌다. Cytokine 신호전달의 수학적 모델링 결과 염증성 IL-1 $\beta$ , TNF, IL-6 및 IL-10 이 염증 유발 네트워크의 핵심 교점(nodes)임을 알 수 있었다. 그리고 대식세포가 성체 마우스 및 사람의 배양 미세아교세포에서 이 cytokine 들을 억제하는 것으로 나타났다. 대식세포유래 prostaglandin E2 는 미세아교세포 포식작용을 억제하고 영양인자를 방출해서 미세아교세포에 의한 신경세포의 손상을 줄일 수 있었다. 뇌나 척수의 외상성 손상 후 대식세포가 CNS 로 침윤되는 것을 억제할 경우 미세아교세포의 활성화가 증가했다. 따라서, 급성 손상 후 CNS 에 들어가는 대식세포는 미세아교세포 매개 염증을 조절하는 메커니즘을 갖는다고 볼 수 있다.

단핵구유래 대식세포와 별아교세포의 상호작용에 대한 연구는 거의 없다. 그렇지만, 염증성 대식세포가 방출한 가용성 인자(soluble factors)가 in vitro 에서 별아교세포의 반응성 유전자 발현패턴 변화가 유도되는 증거가 있으며 사람 단핵구가 별아교세포로부터 CCL2 의 생성 및 방출을 강화함으로써 단핵구의 추가적인 동원을 증가시키는 피드포워드(feed-forward) 메커니즘이 있음이 제시된 바가 있다. 실제로, in vitro 상에서 결핵균을 감염시킨 사람 단핵구는 별아교세포의 MMP9 생산을 유도할 수 있으며, 사후 사람 뇌 조직에서도 별아교세포에서 MMP9 의 발현을 확인할 수 있었다. 뇌 자상(stab wound) 모델에서 단핵구유래 대식세포의 침윤을 줄이면 별아교세포의 증식이 현저하게 증가하지만, 세포외기질의 축적 감소를 통한 흉터 형성이 줄어들며 병변 부위 또한 감소하고 신경세포가 더 많이 보존되었다. 이러한 결과는 무균성 및 감염성 CNS 손상 모두에서 단핵구가 별아교세포를 유해한 표현형으로 유도하는 것을 시사한다.

### 5.3. 호중구에 의한 CNS 신경아교세포의 조절(Neutrophil regulation of CNS glia)

호중구는 급성 조직 손상에 반응하는 최초의 혈액 유래 면역세포로서 손상 후 몇 시간 내에 CNS 에 들어오며 (그림 3) 신경퇴행성질환에서도 CNS 에 존재하는 것으로 알려져 있다. 염증이 해소되는데 있어 대식세포가 호중구를 제거하는게 중요한데 이때 대식세포는 오메가 3 불포화 지방산(maresins, neuroprotectins, resolvins)과 같은 염증해소물질을 생성함으로써 호중구를 제거한다. 또한, 생체 내(intravital) 현미경을 이용한 연구에선 미세아교세포가 이때 포식에 관여할 것을 보여줬다. 미세아교세포를 포함한 대식세포 등이 호중구 포식작용을 통해 표현형이나 기능이 변화가 생긴다는 것은 오래 전부터 입증되어 있는 사실이다. 알츠하이머 병 모델 동물에서 호중구를 고갈시킨 결과 미세아교세포의 활성화가 감소되었다. 그러나, 포식작용을 제외한 미세아교세포와 호중구의 직접적인 신호전달에 대한 연구는 부족한 상태다.

한편, 제브라피쉬의 종양 발생 과정에서 호중구 기능이 손상되게 되면 별아교세포의 증식을 줄임으로써 종양의 진행이 억제된다고 밝혀졌다. 사람세포 배양 실험에서는 호중구에 의해 방출되는

보체계(complement system)의 물질이 신경줄기세포(neural stem cells)가 별아교세포로 분화 및 이동하는 것을 촉진하는 것으로 나타났다. 호중구의 신경아교세포에 대한 직접적인 신호 전달에 대한 연구는 제한적으로 존재함에도 불구하고 호중구가 신경아교세포들에 영향을 미칠 수 있는 일련의 cytokine 과 단백질분해효소를 생성한다는 점은 흥미롭다.

#### 5.4. 림프구와 중추신경계 신경아교세포의 소통(Lymphocyte communication to CNS glia)

정상의 건강한 뇌에서 림프구는 그 수는 상대적으로 적지만, 이 세포들은 조절인자를 분비할 수 있기 때문에 CNS 상주 세포들에 영향을 미칠 수 있다. T 세포가 CNS 세포들과의 신호전달을 통해 정상 생리기능 및 사회적 행동, 학습에 기여함이 동물 모델에서 밝혀져 있다. 또한 뇌막의 T 세포는 IL-4 를 방출함으로써 별아교세포에서 Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)발현을 증가시키는 것으로 알려져 있다. T 세포 유래 cytokine 으로 알려진 IFN $\gamma$  및 IL-4 가 배양한 미세아교세포에서 각각 염증촉진(pro-inflammatory) 혹은 항염증(anti-inflammatory) 작용을 많은 문헌에서 밝히고 있다.

림프구는 특히 다발성경화증(multiple sclerosis)에서의 병태생리에서의 역할로 가장 잘 알려져 있다. 다발성경화증은 만성 탈수초성 염증성 질환으로(chronic demyelinating inflammatory disease) 면역세포가 CNS 에 침투하는 것이 특징이다. 다발성경화증의 병의 경과를 변화시킬 수 있는 다양한 약물들이 존재하는데 일부 약물은 림프구의 기능이나 CNS 로의 침윤하는 것 등을 표적으로 한다. 다발성경화증에서 신경아교세포에 대한 림프구의 직접적인 작용에 대한 연구는 아직 초기 단계에 있다.

뇌졸중이나 외상과 같은 급성 손상 후 림프구는 손상 후 며칠 동안 시작되어 몇 주에 걸쳐 동원된다. 비록 사후 사람 뇌조직에서 T 세포나 B 세포가 많이 관찰이 되진 않았지만, 림프구들이 뇌막에 축적되고 T 세포 숫자가 사람 CNS 조직에서 손상 후 시간이 지남에 따라 증가함은 보고되어 있다.

알츠하이머병, ALS, 파킨슨병과 같은 신경퇴행성 질환 환자들로부터 채취한 사후 뇌조직 및 동물모델 조직에서 림프구(주로 T 세포)가 관찰이 되었다. 특히, 알츠하이머병에서의 상업적인 약물 발견을 위해 림프구가 CNS 상주 세포들에 어떻게 영향을 미치는지에 대해 집중적인 관심을 갖고 연구가 되고 있다. 이는 amyloid- $\beta$  에 대한 항체를 림프구로부터 형성할 수 있도록 자극하는 능동면역이나 외부 항체를 넣어주는 수동면역 방법 등을 포함하는데, 두 경우 모두 궁극적으로는 미세아교세포의 포식작용을 통해 amyloid- $\beta$  plaque 의 제거를 목적으로 하고 있다.

B 세포는 말초면역반응에서 중요한 세포이지만 CNS 손상 및 신경퇴행성 질환에서의 역할은 알려지기 시작한 지 얼마 되지 않았다. IL-10 을 생산하는 B 세포를 처치한 생쥐에서 뇌졸중 후 미세아교세포의 수는 감소했다. 외상성 척수손상 이나 뇌졸중 모델에서 B 세포는 자가항체를 합성하는데 C1q 와 함께 축적이 되어 Fc 수용체를 갖고 있는 미세아교세포와 같은 세포들을 활성화 시킨다. B 세포를 제거할 경우 손상 후 회복이 도움이 되지만, B 세포의 직접적인 유해성에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다. 물론 B 세포의 조절은 말초에서 더 중요할 텐데, 이는 뇌졸중이나 척수손상에서 폐렴과 같은 감염성 합병증이 이환율과 사망률을 증가시키는 요인이기 때문이다.

동물 모델을 활용한 연구에 의하면 T 세포 중 조절 T 세포(Treg)는 유익하고  $\gamma\delta$  T 세포는 유해한 역할을 하는데, T 세포가 직접적으로 신경아교세포에 어떻게 신호를 주고받는 지에 대한 연구는 거의 없다. 뇌졸중 모델에서 IL-10 을 생성하는 Treg 세포는 TNF 생성 미세아교세포 및 다른 면역세포의 활성화를 감소시킨다. 흥미롭게도, 면역억제치료를 받고 있는 생쥐의 뇌에서 분리된 Treg 세포는 미세아교세포의 염증성 cytokine 과 chemokine 생산을 억제한다. 동물모델에서 Treg 세포는 손상 2 주 후에도 계속 뇌에 축적되며 별아교세포에 신호를 전달함으로써 장기적인 신경학적 회복에 중요한 기능을 할 것으로 보인다: 저친화성(low-affinity) epidermal growth factor receptor (EGFR) 리간드인 amphiregulin 을 생성함으로써 신경독성 별아교세포증(neurotoxic astrogliosis)을 억제하는 방향으로. 척수손상모델에서 비특이적으로 면역세포들을 억제하는 (T 세포 및 B 세포의 하위집합 전부(Rag2<sup>-/-</sup> 마우스)를 제거) 경우에는 회복이 개선되고 미세아교세포 및 대식세포의 활성화는 억제되며 별아교세포의 수는 증가하였다.

알츠하이머병 환자의 사후 뇌조직에서 T 세포는 미세아교세포에 매우 인접해서 관찰되어 직접적인 신호 전달이 이루어짐을 시사했다. 그러나, 알츠하이머병에서 내인성 림프구 반응이 유익한지에 대해서는 불분명하다. 형질전환 APP/PS1 마우스를(어린 나이에 amyloid- $\beta$  침착물이 쌓이는 모델) Rag<sup>-/-</sup> 마우스와 교배시킨 결과 뇌의 amyloid- $\beta$  병리는 감소하였으며 이 때 미세아교세포의 활성화의 증가, amyloid- $\beta$  펩티드 응집체의 포식작용의 증가를 수반했다. Amyloid- $\beta$  특이적인 type 1 Th CD4 세포를 APP/PS1 에 이식했을 경우 IFN $\gamma$  의 방출, 미세아교세포 활성화 증가 및 인지기능 손상을 유발했다. 반면 5xFAD 동물(총 5 개의 알츠하이머 질환 관련 돌연변이를 갖는 모델)과 교배된 면역결핍 Rag2<sup>-/-</sup> 마우스는 amyloid- $\beta$  병리가 2 배 이상 증가하고 포식 능력이 감소된 미세아교세포에 의한 신경염증이 증가했다. 이것은 적응면역이 미세아교세포의 작용을 통해 알츠하이머병의 병리를 억제한다는 것을 시사하지만, 서로 다른 질병 모델에서 실제 질환과의 차이가 생길 수 있음을 확인할 수 있다.

ALS 는 운동뉴런의 선택적 퇴행을 특징으로 하며, 일부는 superoxide dismutase (SOD1) 유전자의 돌연변이와 관련이 있다. 환자 및 Sod1-유전자변형 마우스에서 운동 뉴런의 손실은 강력한 미세아교세포 및 별아교세포의 활성화를 동반한다.  $\alpha\beta$  T 세포를 제거하는 T 세포 수용체  $\beta$ -chain 결핍 배경에서 자란 돌연변이 Sod1 마우스는 질병 진행이 가속화되었으며 미세아교세포의 반응성이 감소되어 T 세포가 신경세포에 대한 염증반응을 유익한 방향(신경보호)으로 조절함을 시사했다. 이러한 유익한 T 세포 반응을 뒷받침하기 위해, ALS 의 마우스 모델에서 내인성 Treg 세포를 증가시켰더니 생존이 유의하게 증가하고 신경아교세포 면역반응성의 확연한 감소가 나타났다. In vitro 상에서는 IL-33 이 T 세포의 별아교세포 반응 억제를 유도함을 보여줬다.

ALS 에서와는 달리 파킨슨병의 모델로  $\alpha$ -synuclein 을 과발현시킨 경우에 T 세포가 존재해야 미세아교세포의 활성화가 유도되고 도파민성신경세포의 퇴행이 일어났다. In vitro 상에서도 T 세포는 미세아교세포의  $\alpha$ -synuclein 포식작용을 억제했고, in vivo 상에서도 성숙한 CD4-발현 T 세포의 부재는 MPTP 모델에서 미세아교세포의 활성화를 억제했다.

마지막으로, 만성 스트레스 모델에서 말초 CD4 발현 T 세포의 사립체분열(mitochondria fission)은 Xanthine 을 합성함으로써 불안 등의 행동증상을 유발했다. 최근의 연구는 이 Xanthine 은 왼쪽 편도체(amygdala)에 있는 희소돌기아교세포를 adenosine A1 수용체를 통해 조절하며, 이 경로가 만성 스트레스 후의 불안 행동 증상에 주요한 원인임을 밝혔다.

## 6. 미래 전망

면역 신호가 CNS의 비신경세포들과 상호작용하기 때문에 이를 표적으로 삼아 여러 신경질환, 노화, 손상 등에 효과적인 치료제가 개발될 가능성이 존재하는데, 이미 전임상 효능은 많이 입증되고 있다. 예를 들어 탈수초화된 뇌의 대식세포의 극성(macrophage polarization)을 바꿈으로써 재수초화(remyelination)을 촉진하거나, 화학요법(chemotherapy)에 의한 인지저하를 미세아교세포를 제거함으로써 해결하는 식이다. 그러나, 면역신호는 그 상황에 따라 다른 효과를 나타내고 또한 말초면역세포, 상주면역세포 모두가 상주하는 신경아교세포를 직/ 간접적으로 조절할 수 있기 때문에 매우 복잡하다. 더욱이 뇌 장벽에 존재하는 면역세포는 말초의 면역세포나 실질의 미세아교세포와는 명백하게 구분되는 집단임이 분명해졌다. 이러한 세포들의 이질성(heterogeneity)이 어떻게 CNS 질병 상황에 기여하는지에 대해서는 잘 알려져 있지 않지만, 면역-신경아교세포 상호작용을 표적으로 한 치료법을 개발함에 있어서는 명백히 고려해야 될 대상이다.

이것은 좀 더 광범위한 개념적 질문으로 이어지는데, 예컨대 신경아교세포와 면역세포들 간의 기능적으로 연결된 소통을 고려했을 때, 혹시 '이 반응이 계층화 될 수 있지는 않는지?' 와 같은 질문이다. 최근의 대식세포에 대한 분류가 그 예를 보여준다. 예전에는 미세아교세포 활성화 상태를 양극성으로 제시했었는데 이 분류는 초기에 상당히 큰 관심을 불러 일으켰지만, 이후에는 지나치게 단순화한 것으로 간주되었다. 이는 추후 양극성 보다는 다차원 상태(multidimensional state)로 분류하는 것으로 개념이 대체되고 있으며 최근의 high-throughput single-cell analysis 에 의해 점점 더 구체화되고 있다. 이 방법은 고전적으로 정의된 집단 안에서 실제로는 매우 복잡한 하부집단(subpopulations)이 존재하는 것을 밝혀내게 되었는데, 하부집단의 샘플 간, 실험 및 실험실간의 재현성(reproducibility)을 확립하기 위해 여전히 연구가 진행 중이다.

세포 해상도(cellular resolution)가 증가함에 따라 세포 상태를 설명하는 언어는 더 정확해졌지만, 아이러니하게도 덜 구체적으로 변했다. 예를 들어, EAE 에서, 미세아교세포유래  $TGF\alpha$  는 별아교세포에 직접 신호를 보내 질병의 중증도를 감소시키는 반면, 미세아교세포유래  $VEGF\beta$  는 질병부담을 증가시켰다. 따라서 미세아교세포는 어떤 요소의 생산을 방해하느냐에 따라 좋을 수도 나쁠 수도 있는 것이다. EAE 에서 별아교세포 특이적 Type I interferon 신호 전달을 제한하면 미세아교세포 활성화가 증가함으로써 별아교세포가 미세아교세포를 통해 CNS 염증을 억제함을 보여준다. 여기서 한 종류의 반응이 다른 반응에 선행하는지 여부는 알 수 없다. 즉, 신경아교-면역 생물학이 앞으로 해야 될 연구는 복잡한 세포 반응을 정의함에 있어 생물학적으로 가장 중요한 경로가 무엇인지 우선순위를 지정하는데 있을 것으로 생각된다.

어렵지만, 면역세포-신경아교세포 상호작용의 복잡성은 표적 분자치료를 개발하는데 좋은 기회를 제공한다. 이 때 최근 개발된 많은 기술들을 활용하여 크게 도움이 될 것으로 생각된다. 알츠하이머병의 3D 세포 배양 모델, 뇌 오가노이드에서 미세아교세포 생성, 미세아교세포의 대규모 단일세포 시퀀싱 데이터 등과 같은 최신의 연구 결과들이 그 예이다. 앞으로 몇 년 동안 이러한 접근 방식을 포함한 새로운 기술들이 면역세포-신경아교세포 상호작용에 대한 이해 및 이를 조절하는 방법을 개발하는 데 혁명을 일으킬 것이다.

The views and opinions expressed by its writers do not necessarily reflect those of the Biological Research Information Center.

유태룡(2021). 중추신경계 손상 및 질병 상황에서 면역세포에 의한 신경아교세포의 조절. BRIC View 2021-R01  
Available from <https://www.ibric.org/myboard/read.php?Board=report&id=3675> (Jan. 07, 2021)

Email: [member@ibric.org](mailto:member@ibric.org)