

# 다발성경화증의 병태생리: 전통적 관점과 새로 대두되는 관점



권 오 현

을지대학교 의과대학 을지병원 신경과학교실

## The Pathogenesis of Multiple Sclerosis: Old and New Players

다발성경화증(multiple sclerosis, MS)는 대표적인 중추신경계염증질환이다. 국내에는 10만 명 당 3명 수준의 낮은 유병률이지만, 유럽과 북미에서는 10만 명 당 50~200명 수준으로 매우 높다. 또한, 20~40대의 젊은 나이에 발병하여, 평생에 걸쳐 치료 및 관리가 필요하다는 점에서 환자 자신 뿐만 아니라, 소요되는 사회적 비용도 매우 높은 질환이다.

MS에 대한 병태생리적 이해는 임상의학적 관찰과 더불어, 분자생물학적, 면역학적, 그리고 영상의학적 연구들의 상호 합작품이라 할 수 있다. 일부 연구자들은 MS가 일차적으로 퓌교세포병증(oligodendrocytopathy) 혹은 신경퇴행성 질환이며, 병리적으로 확인되는 다양한 염증 반응은 이차적인 부수 현상(epiphenomenon)이라는 주장을 하지만, 최근의 다양한 면역 관련 약제의 눈부신 MS 치료 효과는 MS가 근본적으로는 중추신경계에 대한 자가면역질환이라는 살아있는 증거라고 할 수 있다. 현재는 이온채널 활동의 변화, 미토콘드리아 독성, 산화스트레스, glutamate excitotoxicity 등의 신경축삭의 기능부전과 손상(neuroaxonal dysfunction and injury)을 일으키는 신경퇴행성 기전은 자가면역 기전에 의한 만성신경염증에 의해 촉발되고, 유지되는 것으로 보는 시각이 일반적이다.<sup>1</sup> 특히, MS 질병 과정의 후반기인 진행형 MS (progressive MS)에서 신경퇴행성 손상이 중요한 기전으로 받아들여지고 있다.<sup>2,4</sup>

기본적으로 MS는 CD4<sup>+</sup> T세포 매개 자가면역(T cell-mediated autoimmunity)로 발생한다. 유전적으로 취약한 사람에서 환경적 요인에 의해 수초특이적 T세포(myelin-specific T cell)가 활성화되어 중추신경계의 자가면역 반응이 유발되는 것으로 오래 전부터 알려져 있다. 어떤 방식으로 신체 어느 부위에서 자가반응 T세포(autoresponsive T cell)

의 기폭(起爆, priming)되는지는 아직 불분명하다. 인간 척수 분쇄액(homogenate)이나 수초 단백질인 MOG, PLP, MBP 등으로 실험동물에서 experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)를 유도할 때, 일차적으로 CD4<sup>+</sup> T세포가 활성화되며, 수초 항체로 면역된 생쥐의 CD4<sup>+</sup> T세포만을 adoptive transfer하여도 EAE를 유발할 수 있는 사실은 CD4<sup>+</sup> T세포가 주 용의자(main culprit)임을 지지한다.<sup>5</sup> CD4<sup>+</sup> T세포는 Th1, Th2, Th17 등으로 분화하는데(Fig. 1) 1980년 대에 먼저 Th1, Th2 세포가 확인되었으며, Th1 세포는 주로 IL-2, IL-3, TNF- $\alpha$ , 그리고 IFN- $\gamma$ 를 분비하며, 대식세포(macrophage)의 활성화 등 세포매개 면역 기능을 조절한다. 이에 반해, Th2 세포는 IL-4, IL-5, 그리고 IL-13을 분비하여 B 세포를 활성화하고 체액 면역을 자극한다.<sup>6</sup> 그리고 2005년에 CD4<sup>+</sup> T세포 중 IL-17을 분비하는 Th17 세포가 새로 확인되었다. MS나 EAE의 발생에 Th1과 Th17가 결정적이라는 것은 많은 연구 결과가 있으며, 이러한 Th1/Th17 paradigm은 현재까지 이 질환에 대한 대표 견해이다(Fig. 2, Table 1).<sup>6,7</sup> MS에서의 두 Th세포 형에 따른 임상적, 병리적 특징은 아직 밝혀져 있지 않으나, EAE 모델에서는 Th1세포가 주된 기전일 경우, 침윤하는 염증세포는 주로 단핵구(monocyte)이며, Th17세포가 주로 관여할 경우는 호중구(neutrophil)이 주로 침윤한다. 또한 주된 병터 분포도 구분되는데, Th1세포의 경우, 척수가 주로 침범되며, Th17세포의 경우 뇌줄기(brainstem), 소뇌, 대뇌에 병터가 발생한다.<sup>8</sup>

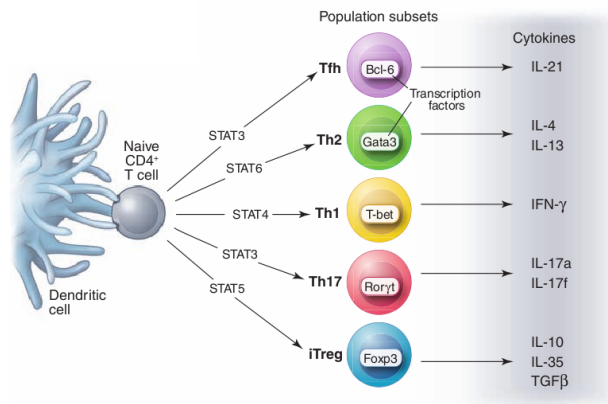
최근 면역학의 발전에 따라, MS의 면역학적 기전에 대한 보다 체계적인 이해가 가능해지고 있다. 자가면역 기전의 effector 뿐만 아니라, Epstein-Barr virus 등의 병원체, microbiome, 비타민 D, 흡연 등 MS의 발병 위험을 증가시키는 환경적 요인이 어떻게 자가면역의 방아쇠를 당기는지도 함께 통합하여 이해하고자 하고 있다. 또한, 면역학적 식견

TEL: +82-2-970-8572

E-mail: ohkwon12@gmail.com

의 발전에는 MS가 단순히 탈수초성질환(demyelinating disorder)가 아니며, 축삭 손상, 대뇌 피질의 손상, 신경세포의 소실, 뇌수막의 염증성 변화를 질병 초기부터 동반한다는 비교적 최근의 병리적 발견이 촉진한 바 크다.<sup>9-12</sup>

MS의 발병 기전에 B세포가 관여한다는 사실은 경화반(plaque)에서 항체 및 보체의 침착을 흔히 확인할 수 있으며, MS 환자의 대다수에서 뇌척수액에서 올리고클론띠가 검출되는 등, 여러 근거로 과거부터 인정되어 왔다. 그러나 최근의 rituximab, ocrelizumab, ofatumumab 등의 anti-CD20 항체의 놀라운 치료 성적 그리고 뇌수막에 존재하는 ectopic follicular B cell이 대뇌피질 병변 발생에 밀접하며, 특히, 진행형 MS에서 두드러지는 병리적 특징임을 인지하게 되며, B세포의 기여가 이전에 받아들여졌던 것보다 더욱 더 광범위하고 본질적인 것으로 받아들여지고 있다.<sup>10-13</sup> B세포는 항체의 생산뿐만 아니라, 매우 다양한 면역 과정에 관여한다. 항체와 더불어 IL-6, LT- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ 의 proinflammatory cytokines와 함께 IL-10, TGF- $\beta$ 의 regulatory cytokines를 생성 분비한다. Dendritic cell 등의 antigen-presenting cell과 상호 작용하여 항원 전달을 증진하며, 직접적으로도 MHC class II와 함께 항원을 T세포에 매우 특이적인 형태로 제공한다. 말초 조직에서 항체에 의해 활성화된 B세포는 plasmablast나 memory B 세포로서 중추신경계

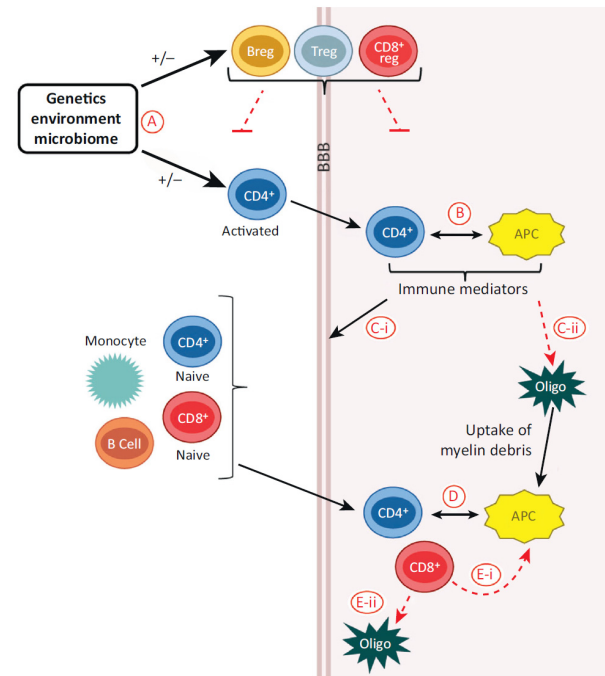


**Fig. 1.** The Classical Monolithic View of Helper T Cell Differentiation: Lineages and Master Regulators. Adopted from O'Shea J, et al.<sup>16</sup>

Initial studies arising from in vitro cultured Thelper1 (Th1) and Th2 cells led to the idea that these subsets behaved like lineages, meaning their phenotype (i.e. selective cytokine production) was inflexible. Accordingly, these subsets expressed lineage-defining transcription factors that were sufficient to impart this selective cytokine production. As newer subsets of cytokine producing cells were identified, they too were viewed as stable lineages.

에 도달하여, 뇌실질이나 뇌막에서 germinal center의 이소성 형성(ectopic formation) 과정으로 중추신경계에 지속하여 존재하며, 중추신경계 항원에 감작되어 clonal expansion을 한다(Fig. 3). 특히, 뇌막에 존재하는 ectopic follicle은 cytokine 등의 체액성 기전을 통해 연결해 있는 피질의 손상을 유발한다.

Innate immunity의 미세교세포(microglia)나 대식세포(macrophage)와 같은 단핵구 식세포(monocytic phagocytes)



**Fig. 2.** Model of CD4<sup>+</sup> T cell initiated central nervous system (CNS) autoimmunity. Adopted from Simmons SB, et al.<sup>5</sup>

The sequential steps proposed for the pathogenesis of CD4<sup>+</sup> T cell initiated disease are indicated by letters. CD8<sup>+</sup> T cell initiated autoimmunity may occur, but is not included in this schematic. (A) Genetic and environmental factors both promote myelin-specific CD4<sup>+</sup> T cell activation and influence the type and efficacy of the corresponding immunoregulatory response mediated by regulatory (reg) CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells and B cells. (B) Activated CD4<sup>+</sup> T cells enter the CNS and are reactivated by resident antigen-presenting cells (APCs), triggering production of inflammatory mediators. (C) These mediators promote (i) localized inflammation of the blood-brain barrier (BBB) that facilitates recruitment of naive CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells, B cells, and monocytes to the CNS, and (ii) may directly damage myelin and/or oligodendrocytes. (D) Determinant spreading occurs as APCs presenting epitopes derived from myelin debris activate newly recruited T cells with different myelin specificities. (E) Newly activated CD8<sup>+</sup> T cells may gain the ability to lyse both (i) APCs presenting myelin antigen and (ii) oligodendrocytes. Dashed lines indicate pathways not yet verified with experimental evidence.

**Table 1.** Evidence for Th1/Th17 pathogenesis in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. Modified from Gutcher, et al.<sup>6</sup>**Evidence for Th1 pathogenesis in MS/EAE**

- ↑ IL-12 demonstrated in plasma, CSF, PBMCs, and plaques of MS patients
- Higher percentage of IL-12Rβ1- and IL-12Rβ2-expressing T cells in CSF compared with blood of MS patients
- ↑ IL-18 expression in serum, PBMCs, and demyelinating lesions of MS patients
- ↑ Serum levels of IFN-γ in RRMS patients prior to onset of relapse
- Significant positive correlation between IFN-γ-producing PBMCs and MS disability
- ↑ IL-12, IL-2, IFN-γ, TNF-α, IL-1β, and IL-6 in PBMCs of patients with acute and relapsing MS
- Anti-IL-12p40 Abs reduced CIA severity but not incidence associated with ↓ IFN-γ levels
- Anti-IL-12p40 Ab suppresses EAE in adoptive transfer recipients
- IL-12p40-deficient mice are resistant to MBP-induced EAE
- IL-12 treatment increases development of IFN-γ-producing CD4+ T cells and thus increases the severity of CIA
- Anti-IL-18 Abs significantly ↓ IFN-γ production and disease development during MBP-induced EAE in rats
- IL-18-deficient mice are resistant to MOG35–55-induced EAE due to decreased IFN-γ production
- ↓ Incidence and severity of CIA in IL-18-deficient mice
- ↓ CIA severity in mice treated with anti-IL-18 Ab or rhIL-18BP
- CNS-infiltrating cells of EAE mice stained for IFN-γ and IL-2
- CD4+ T cells infiltrating the CNS of acute EAE mice produced the Th1 cytokines IL-2 and IFN-γ
- T-bet-deficient mice completely failed to generate Th1 cells and thus are resistant to MOG35–55-induced EAE

**Evidence for Th17 pathogenesis in MS/EAE**

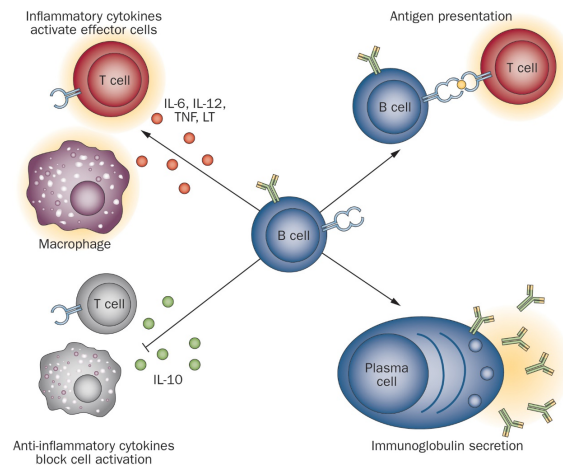
- IL-12p35-/- mice are susceptible to EAE
- IL-23-/- mice are resistant to EAE
- IL-12p35-/- mice are susceptible to CIA, while IL-12p40-/- and IL-23p19-/- mice are protected from CIA
- IL-18-/- mice are susceptible to EAE
- IFN-γ-/- mice are hypersusceptible to EAE
- IFN-γ-/- and IFN-γR-deficient mice are hypersusceptible to CIA
- TNF-α-/- mice are not resistant to EAE
- IL-4-/- mice are not hypersusceptible to EAE
- IL-23 induces a population of encephalitogenic CD4+ T cells called Th17 cells
- IL-17 block or deficiency reduces susceptibility to EAE and CIA
- IL-1 is necessary for the generation of Th17 cells
- IL-18R is necessary for the generation of Th17 cells
- IL-17 mRNA is augmented in blood and CSF mononuclear cells of MS patients

는 재발완화성다발성경화증(relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS)나 진행성다발성경화증(progressive MS, PMS)의 병태에서 보이는 주된 면역세포이다. T세포와 B세포와 상호 작용으로 활성이 조절될 뿐만 아니라, 수초의 손상 및 손상된 수초의 제거의 역할을 수행한다. 이에 더하여, 반응 산소와 질소 화합물(reactive oxygen and nitrogen species)에 의한 산화스트레스(oxidative stress)로 축적 손상에 중요한 역할을 한다.<sup>14</sup> EAE 모델을 이용한 연구에서 혈액의 단핵구에서 유래된 거식세포는 탈수초를 유도하고, 미세교세포에서 유래된 식세포는 손상된 세포 산물을 제거하고 조직의 회복을 촉진하는 구분되는 역할을 하였다.<sup>15</sup> 그 밖에 수상돌기세포(dendritic cell), NK 세포, NK-T 세포, mast 세포 등의 innate immune cell 들은 분비하는 cyto-

kine에 따라 EAE 모델에서 염증을 조장하거나, 반대로 면억조절을 하는 등 다양한 작용을 한다(Fig. 4)

새로 주목을 받기 시작한 B세포 역할과 innate immunity는 모두 PMS의 병리 기전과 밀접하게 연관되어 있다. 그동안 PMS는, MS의 자연력 연구에서 EDSS 3이나 4정도의 장애가 누적된 이후엔 환자들이 일반적으로 균일한 경과로 신경학적 결손의 누적으로 경험하고, RRMS에 효과 있는 질병 완화치료(disease-modifying therapies, DMTs)가 PMS에서는 효과가 없고, 병리적으로도 급성 염증 반응이 뇌실질에서 감소하는 점 등을 근거로, RRMS에는 널리 받아들여진 자가면역기전과 달리, 신경퇴행성 손상이 일차 원인이라는 primary neurodegeneration model로 설명하는 견해가 설득력을 가지고 있었다. 즉, MS의 진행하는 신경학적 결손이

일차적으로 축삭-교 단위(axon-glia unit)의 기능 부전에 따른 손상이며, 단핵구 식세포 등이 병리 소견에서 확인되는 것은 손상된 축삭-교 단위의 산물이 항원으로 기능해 항원 전달세포인 미세교세포가 지속적으로 활성화되어 유발되는 것이라 보는 것이다. 이와는 달리, 지속적인 자가면역 반응이 PMS의 기전이라는 가설은, T세포 및 단핵구의 국소적 침윤과 더불어 미만성의 B 세포 및 미세교세포의 활성화가 중추신경계 전반으로 자가면역 반응을 확대하고 영속케 한다는 주장이다. 이를 compartmentalized inflammation model 이라 하며, 이 모델에서는 T세포뿐만 아니라, 미세교세포, B

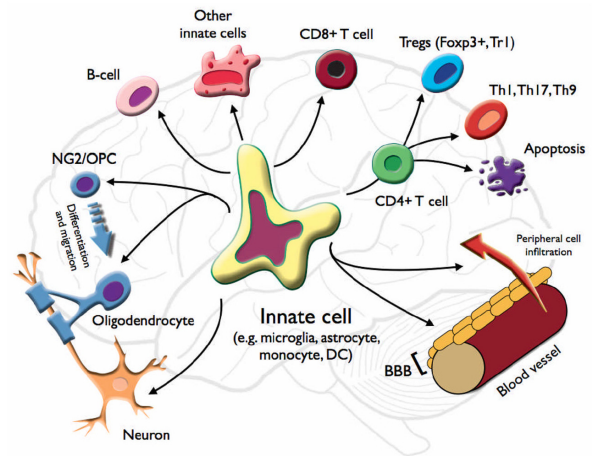


**Fig. 3.** Proinflammatory and regulatory effects of B cells. Adopted from Krumbholz M, et al.<sup>17</sup>

B cells can develop into immunoglobulin-secreting plasma cells, efficiently present their cognate antigen to T cells, and secrete inflammatory cytokines that activate T cells and macrophages. B cells can also secrete cytokines that block T-cell and macrophage activation. Abbreviations: LT, lymphotoxin; TNF, tumor necrosis factor.

세포, 그리고 단핵구 식세포도 주도적인 역할을 한다.

MS의 염증 기전이 기존에 생각한 것보다 훨씬 더욱 다양함을 인지하기 시작하였으며, 주된 면역 기전이 환자마다 다양하며, 과거 비교적 뚜렷한 경계로 구분되었던 innate



**Fig. 4.** Role of innate cells in modulating CNS demyelinating disease. Adopted from Mayo L, et al.<sup>18</sup>

An innate cell in the CNS may recruit peripheral cells and affect the integrity of the BBB. It can activate CD4+ T cells and induce a pro-demyelinating effector phenotype (Th1, Th17, or Th9) or a regulatory T-cell phenotype (Foxp3+ Treg, and Tr1); or terminate the CD4+ response by inducing apoptosis. The innate cell can also activate and modulate other adaptive cells such as CD8+ cytotoxic T cells, B cells, or other innate cells (either peripheral or central). The innate cell can directly affect the demyelinating and remyelinating processes by breaking down myelin, clearing (phagocytosis) myelin, debris, and dead cells, and by affecting oligodendrocyte and neuronal viability. The innate cell can also affect NG2/OPC (oligodendrocyte precursor cell) maturation into oligodendrocytes, and their migration to the lesion site, as well as modulating axonal growth.

**Table 2.** Evidence for B cell pathogenesis in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis

The CNS in multiple sclerosis provides a B-cell-fostering environment that includes B-cell trophic factors such as BAFF (B-cell-activating factor of the TNF family), APRIL (a proliferation-inducing ligand), and the plasma-cell survival factor CXCL12.

Long-term stability of oligoclonal bands, despite aggressive therapy, indicating persistence of the same B-cell and plasma-cell clones  
Intrathecal production of IgG directed against multiple pathogens (such as measles, rubella and varicella zoster virus—the 'MRZ reaction'), which are presumably not related to MS pathogenesis but indicate a survival niche for various immunoglobulin-secreting cells in the CNS  
Memory B cells and plasmablasts are the predominating B-lineage cells in the CSF of patients with MS; their numbers correlate with disease activity

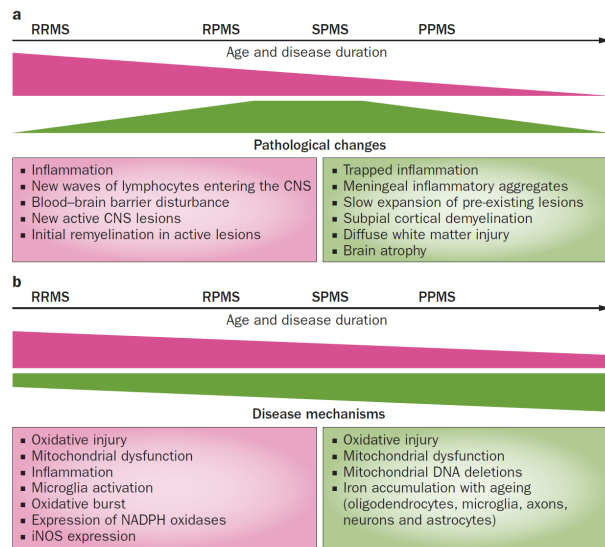
Follicle-like B-cell aggregates are detected in the meninges in some patients

Cerebrospinal fluid levels of the B-cell-attracting chemokine CXCL13 are linked to CNS inflammation and local IgG production, and have prognostic value in MS

B-cell depletion is a promising MS therapy, largely unrelated to effects on IgG production

Many immunomodulatory therapies in MS affect the B-cell compartment

Identification and validation of novel autoantibodies in MS is a current research focus; candidate antigens include myelin oligodendrocyte protein, axoglial targets around the node of Ranvier, and the potassium channel KIR4.1



**Fig. 5.** Schematic highlighting the evolution of structural pathology and disease mechanisms during the course of MS. Adapted from Lassmann H, et al.<sup>19</sup>

**a.** Pathological features associated with conversion of RRMS (pink) to progressive MS (green). **b.** Changes in disease mechanisms associated with conversion of RRMS (pink) to progressive MS (green). The bars indicate the extent of these differences in relation to increasing age and disease duration. Although no pathological or mechanistic feature is exclusively present in either the relapsing–remitting or progressive stages of MS, major quantitative differences in their occurrence are evident between these stages. Abbreviations: iNOS, inducible nitric oxide synthase; MS, multiple sclerosis; PPMS, primary progressive MS; RPMS, relapsing progressive MS; RRMS, relapsing–remitting MS; SPMS, secondary progressive MS.

immunity, adaptive immunity, 그리고 T세포 와 B세포들의 역할은 MS의 병리 과정에서 광범위하고 밀접하게 통합되어 있다. 또한 질병 단계의 경과에 따라 전신 면역계와 중추신 경계 면역계의 특성 및 역할 비중이 변하는 등, MS의 염증 은 매우 역동적이라 할 수 있다(Fig. 5). 이런 이해를 기반으로 현재는 만족할 만한 성과를 내지 못하고 있는 PMS의 임상 치료 관리도 머지않아 새로운 전기를 맞이하리라 기대 한다.

## References

1. Friese MA, Schattling B, Fugger L. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2014;10:225-238.
2. Lassmann H, van Horssen J. The molecular basis of neurodegeneration in multiple sclerosis. *FEBS Lett* 2011;585:3715-3723.
3. Lassmann H. Pathology and disease mechanisms in different stages of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2013;333:1-4.
4. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 2015;14:183-193.
5. Simmons SB, Pierson ER, Lee SY, Goverman JM. Modeling the heterogeneity of multiple sclerosis in animals. *Trends Immunol* 2013;34:410-422.
6. Gutcher I, Becher B. APC-derived cytokines and T cell polarization in autoimmune inflammation. *J Clin Invest* 2007;117:1119-1127.
7. Rostami A, Ciric B. Role of Th17 cells in the pathogenesis of CNS inflammatory demyelination. *J Neurol Sci* 2013;333:76-87.
8. Kroenke MA, Carlson TJ, Andjelkovic AV, Segal BM. IL-12- and IL-23-modulated T cells induce distinct types of EAE based on histology, CNS chemokine profile, and response to cytokine inhibition. *The Journal of Experimental Medicine* 2008;205:1535-1541.
9. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338:278-285.
10. Popescu BF, Lucchinetti CF. Meningeal and cortical grey matter pathology in multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2012;12:11.
11. Howell OW, Reeves CA, Nicholas R, et al. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain* 2011;134:2755-2771.
12. Magliozzi R, Howell O, Vora A, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* 2007;130:1089-1104.
13. Choi SR, Howell OW, Carassiti D, et al. Meningeal inflammation plays a role in the pathology of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2012;135:2925-2937.
14. Fischer MT, Sharma R, Lim JL, et al. NADPH oxidase expression in active multiple sclerosis lesions in relation to oxidative tissue damage and mitochondrial injury. *Brain* 2012;135:886-899.
15. Yamasaki R, Lu H, Butovsky O, et al. Differential roles of microglia and monocytes in the inflamed central nervous system. *J Exp Med* 2014;211:1533-1549.
16. O'Shea JJ, Paul WE. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4(+) T cells. *Science (New York, NY)* 2010;327:1098-1102.
17. Krumbholz M, Derfuss T, Hohlfeld R, Meinl E. B cells and antibodies in multiple sclerosis pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurol* 2012;8:613-623.
18. Mayo L, Quintana FJ, Weiner HL. The innate immune system in demyelinating disease. *Immunol Rev* 2012;248:170-187.
19. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol* 2012;8:647-656.