

뇌 안의 금속 물질: 철



이 재 혁

양산부산대학교병원 신경과

Metals in brain: Iron

Jae-Hyeok Lee, MD, PhD

Department of Neurology, Pusan National University Yangsan Hospital, Medical Research Institute, Pusan National University School of Medicine, Yangsan, South Korea.

Iron is involved in oxygen transportation, myelination, DNA synthesis and the synthesis and metabolism of neurotransmitters. Iron dyshomeostasis can induce cellular damage by generating reactive oxygen species. Although brain iron deposition is the natural process with normal aging, excessive iron accumulation is also observed in various neurological disorders such as neurodegeneration with brain iron accumulation, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Friedreich ataxia, multiple sclerosis, and others. Magnetic resonance imaging can detect iron deposits in the brain and provide further understanding of the role of iron in the neurodegenerative disorders.

Key Words: brain, iron, neurodegeneration, MRI

철은 미토콘드리아의 전자 수송, 신경전달물질의 합성과 대사, 수초화(myelination), DNA 합성 등에 관여한다.¹ 뇌의 철은 헤모글로빈에 있는 헴철(heme iron)과 페리틴(ferritin), 트랜스페린(transferin), 헤모시데린(hemosiderin) 등의 비헴철(non-heme iron)로 구분되며, 트랜스페린은 혈액 내 철을 뇌 조직으로 수송하고, 페리틴은 철을 저장하여 안정된 상태로 유지한다.² 페리틴의 분해산물인 헤모시데린은 출혈이나 과도한 철이 축적되는 경우에 관찰된다. 흑질(substantia nigra)과 청반(locus coeruleus)에 많이 분포하는 뉴로멜라닌(neuromelanin)은 뉴론 내에서 철을 포착한다(scavenger).¹ 희소돌기 아교세포(oligodendrocyte)는 축삭의 수초 형성에 필요한 철을 많이 함유하고 있다. 별아교세포(astrocyte)의 혈관종말발(perivascular end feet)은

뇌 내로의 철 흡수 조절에 관여한다. 소교세포(microglia)가 활성화되면 세포 내 철 섭취(iron uptake)가 증가한다.¹

뇌의 철분 과잉 상태(iron overload)를 막는 역할을 하는 것이 혈액뇌장벽(blood-brain barrier)이다.¹ 혈액 내에서 3가철(Fe^{3+} , ferric iron)과 결합한 트랜스페린은 혈액뇌장벽 내피세포의 transferrin receptor protein 1(TFR1)과 결합해 세포내이입(endocytosis)으로 들어온 후 2가철(Fe^{2+} , ferrous iron)로 환원된다. Divalent metal ion transporter 1 (DMT1)은 2가철의 세포막 운반체(transmembrane transporter)로서 엔도솜(endosome)에서 2가철의 유출(efflux)에 관여한다. 페로포르틴(ferroportin)은 철의 세포 밖 유출에 관여하며, 이때 세룰로플라즈민(ceruloplasmin)은 2가철에서 3가철로의 산화제(ferroxidase) 역할을 한다. 세룰로플라즈민의 기능 소실은 세포 내 철 침착을 초래할 수 있다. 신경염증(neuroinflammation)은 헵시딘(hepcidin)의 분비를 자극해 뉴론과 소교세포의 철 침착을 유도한다. 세포내 철 항상성 유지(iron homeostasis)는 철 대사에 관여하는 단백질들(TFR1, DMT1, ferritin, ferroportin 등)의 mRNA 번역(translation) 단계에서 조절된다. 세포질 내 철 센서인 iron regulatory protein(IRP1, IRP2)은 전사 후 조절(post-transcription)에 관여한다.¹

Jae-Hyeok Lee, MD, PhD

Department of Neurology

Pusan National University Yangsan Hospital,

Pusan National University School of Medicine and Medical Research Institute

Beomo-ri, Mulgum-eup, Yangsan, Gyeongsangnam-do 626-770, Republic of Korea

Tel: +82-055-360-2453; Fax: +82-055-360-2152

Email: jhlee.neuro@pusan.ac.kr

과도하게 축적된 철은 활성산소(reactive oxygen species, ROS)를 생성하여 산화스트레스(oxidative stress)를 유발하며, 신경퇴행성 질환들의 주요 발병 원인으로 여겨지고 있다.^{1,2,3} 산화 환원 반응성(redox-active)을 가지는 유리 철(free/labile iron)은 Fenton 반응을 통해 활성산소종을 생성하고($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{HO}\cdot + \text{OH}^-$; $\text{Fe}^{3+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{2+} + \text{HOO}\cdot + \text{H}^+$), 이들은 독성이 매우 강해 단백질, 지질, DNA의 산화와 변형을 유도해 미토콘드리아와 세포 손상을 일으킨다. 또한, 파킨슨병이나 알츠하이머병과 연관된 잘못 접힌(misfolded) 단백질들(α -synuclein, β -amyloid protein)의 응집을 유도한다.¹

뇌 내 철의 침착은 주로 창백핵(globus pallidus), 흑색질(substantia nigra), 적색핵(red nucleus), 치아핵(dentate nucleus), 꼬리핵(caudate nucleus), 조가비핵(putamen) 등의 특정 뇌 영역에서 잘 관찰되며, 철의 함량은 정상발달과 노화 과정에서 점차 증가한다.^{1,2} 산화스트레스를 유발하는 과도한 철 축적은 신경퇴행성 질환들의 주요 발병 원인으로 알려져 있다.¹ 이와 연관된 대표적인 질환들로는 창백핵과 인접 기저핵에 과도하게 철이 침착되는 유전질환군인 철축적신경퇴행증(neurodegeneration with brain iron accumulation, NBIA), 파킨슨병과 비전형 파킨슨증후군, 알츠하이머병, 프리드리히 실조증(Friedreich ataxia), 헌팅턴병, 근위축성 측삭경화증, 다발성 경화증 등이 있다.^{2,3} 하지만 철 침착이 신경퇴행의 일차적 원인인지, 이차적 부산물인지는 아직 명확하게 밝혀져 있지 않다. 뇌의 과잉 철분을 제거해 질병의 증상 개선과 진행을 늦출 목적으로 철 킬레이터(chelator)인 deferiprone을 일부 질환들에서 시도하고 있다(<https://clinicaltrials.gov/>).

자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)은 생체 내 철 침착 정도를 간접적으로 측정할 수 있는 유용한 검사법으로 고자기장 스캐너와 영상기법의 발달은 뇌 내 철의 침착과 관련된 각종 신경퇴행성질환의 진단 및 연구에 많은 도움을 주고 있다.^{2,4} 자화율 강조 자기공명영상(susceptibility-weighted imaging, SWI)은 철이나 석회와 같은 무기물 침착(mineralization)을 확인하는 데 감수성이 높고, 흑질과 같은 작은 구조물 내에서도 철 분포의 변화를 확인할 수 있다.⁴ 배외측(dorsolateral) 흑질의 도파민 세포가 밀집한 nigrosome 1은 정상에서 고음영을 보이지만, 파킨슨병에서는 도파민 세포의 소실과 철 침착으로 인해 고음영이 소실된다.⁵ 이 소견은 파킨슨병의 진단에 유용한 영상 소견으로 알려져 있다. 파킨슨형 다계통 위축증(parkinsonian variant multiple sys-

tem atrophy)에서는 조가비핵의 특징적인 철 침착 양상이 감별진단에 도움을 준다.² 뇌 구조물 내 철 함량의 정량화에는 종축이완 속도($R2^*=1/T2^*$)를 이용한 이완 기법(relaxation metrics)과 자기감수율 관련 정량적 자기감수율 영상(quantitative susceptibility mapping, QSM)이 주로 활용되고 있다.⁴ 최근에는 초고자기장도 7T MRI가 도입되어 병변을 병리조직 소견과 비슷한 해상도로 확인할 수 있게 되었다.⁶

References

1. Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH, Crichton RR, Zecca L. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol*. 2014;13(10):1045-1060.
2. Kim TH, Lee JH. Application of Iron Related Magnetic Resonance Imaging in the Neurological Disorders. *Korean J Clin Neurophysiol*. 2014;16(1):1-7.
3. Dusek P, Jankovic J, Le W. Iron dysregulation in movement disorders. *Neurobiol Dis* 2012;46:1-18.
4. Liu C, Li W, Tong KA, Yeom KW, Kuzminski S. Susceptibility-weighted imaging and quantitative susceptibility mapping in the brain. *J Magn Reson Imaging*. 2015;42 (1):23-41
5. Mahlkecht P, Krismer F, Poewe W, Seppi K. Meta-analysis of dorsolateral nigral hyperintensity on magnetic resonance imaging as a marker for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2017;32(4):619-623.
6. McKiernan EF(1), O'Brien JT(1). 7T MRI for neurodegenerative dementias in vivo: a systematic review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(7):564-574.