



의 증식이 심각하게 억제되었고 serine의 생합성이 감소했지만, PHGDH 발현이 낮은 세포주들에서는 이러한 현상을 볼 수 없었다. 또한 연구자들은, PHGDH의 억제자가 세포 내의 serine 수준에 영향을 미치지 않지만, 대사과정의 또 다른 산출물이면서 tricarboxylic acid (TCA) cycle의 중간 단계 물질인 α -ketoglutarate의 감소를 유도한다는 것을 밝혔다. PHGDH가 높이 발현하는 세포에서 serine 생합성 과정은, TCA cycle 내로 glutamine을 보내는 anaplerotic flux 전체의 약 50% 정도에 기여하는 것으로

나타났다. 이러한 결과들은 어떤 유방암에서는 PHGDH의 과발현에 의한 serine 대사과정의 증가가 매우 중요하며 이를 유방암의 치료에 타겟으로 쓸 수 있을 가능성을 제시한다. 또한 본 연구를 통해 RNAi를 통한 스크리닝방법이 *in vivo*로 암 관련 신규 타겟을 찾을 수 있을 가능성을 보여주었다.

[Nature 476:346-350, 2011]

■ The Toll-Like Receptor 2 pathway Establishes Colonization by a Commensal of the Human Microbiota

박주홍, 김형표 (연세대학교 의과대학)

장 점막은 다양한 미생물에 상시적으로 노출되어 있지만, 면역계는 병원균과 공생균을 구별하는 능력을 가지고 있는 것으로 보인다. Innate immune 세포의 Toll-like receptor (TLR)는 미생물이 지니고 있는 분자 패턴 (microbial-associated molecular pattern, MAMP)을 인식하여 면역 반응을 유도하지만, 유사한 MAMP를 지니고 있는 공생균과 병원균을 어떻게 구별하는지에 대해서는 잘 알려져 있지 않았다. 인간의 장에 공생하는 세균 중의 하나인 *Bacteroides fragilis*의 경우 polysaccharide A (PSA)라는 면역 조절 물질을 가지고 있는 것으로 알려져 있었는데, 최근 Science지에 발표된 논문에서 *B. fragilis*가 PSA를 이용하여 공생을 유도하는 기작이 소개되었다.

CD4⁺ T cell에서 발현된 TLR2가 PSA를 인지하면 interleukin-10 (IL-10)의 분비가 촉진되면서 regulatory T cell (Treg)의 발달이 유도되며, Th17 cell에 의한 면역 반응을 억제한다. 특이하게도 이 과정에서 PSA는 다른 TLR2 ligand들과는 다르게 antigen presenting cell (APC)의 도움 없이도 CD4⁺Foxp3⁺ Treg cell의 TLR2 신호전달에 직접적으로 작용한다는 것이 밝혀졌다. 또한 저자들은 *B. fragilis*의

microcolony들이 colonic crypt에 분포하고 있는 것을 confocal microscope을 이용한 3차원 이미지로 보여주는데 성공하였다. PSA가 없는 돌연변이 균주의 경우에는 tissue colonizatin이 크게 감소하는 것을 볼 수 있었는데, 분리한 PSA나 IL-17A에 대한 neutralizing antibody를 주입하면 돌연변이 균주의 경우에도 장 조직에서의 분포가 증가하는 것을 볼 수 있었다. 따라서 TLR을 통해 염증반응을 유발하는 병원균과는 달리, *B. fragilis*는 PSA를 통한 mucosal tolerance를 유발하여 숙주와의 공생을 유지하는 기작을 진화시켜 왔음을 알 수 있었다.

기존의 연구들에 따르면 microbiota가 점막으로부터 분리되어 면역반응을 피하는 것으로 알려져 있었으나, 이번 논문에 따르면 *B. fragilis*와 같은 공생균은 장 점막에 부착된 상태에서도 PSA와 같은 “symbiont-associated molecular patterns (SAMPs)”를 통해 능동적으로 tolerance를 유도할 수 있음이 밝혀졌다.

Science 332 (6032): 974-977, May 20, 2011