

動物疾病과 免疫(3)

李 政 吉

全南大学校 農科大学 獸医学科

第3章 免疫原性(Immunogenicity)과 抗原特異性(Antigenic specificity)

免疫原 (Immunogens)

免疫原性

어떤 物質이 動物에 注入되었을때 感知할 수 있는 면역반응을 유발할 수 있는 성질을 면역원성이라고 하며 이때의 면역반응은 体液性이거나 細胞性 또는 兩者가 같이 나타나는 것이고, 그러한 물질을 免疫原 또는 抗原이라고 부른다.

免疫原의 化学的 性質

가장 강력한 면역원은 大分子의 蛋白質인데 多糖類가 合成폴리펩타이드, 기타 合成重合체인 polyvinylpyrrolidone같은 물질도 적합한 조건하에서 면역원이 된다. 순수한 核酸은 면역원이 될 수 없지만 核蛋白質로 면역을 시키면 핵산과 반응하는 항체가 생산된다. 이러한 항체는 全身性紅斑性狼瘡에 이환된 환자의 혈청에서 자연적으로 나타난다.

免疫原性的 要件

면역원성이란 어떤 分子가 지닌 고유한 성질은 아니며 면역계통의 실험적인 조건에 따라 달라지는 것이다. 이러한 조건들이란 먼저 항원, 면역방법, 면역되는 동물 그리고 반응을 검사하

는 방법의 感度등을 포함한다. 분자에 면역원성을 부여하는 요인은 복잡하며 아직도 확실하게 알려져 있지 않으나 다음의 몇가지조건은 어떤 분자가 면역원성을 나타내는데 갖추어야 할 사항으로 알려져 있다.

A. 異物性 (foreignness) : 면역계통은 自己 (self)와 非自己 (nonself)를 어느정도 구별하는 능력을 지니고 있어서 그 동물에 異物인 분자만이 정상적으로 면역원이 된다. 그래서 어떤 토끼의 혈청에서 알부민을 분리하여 그 토끼나 다른 토끼에 주사하면 항체가 형성되지 않는 것이다. 그러나 같은 蛋白質일지라도 그 보다 더 高等의 척추동물에 주사하게 되면 항원의 양이나 주사경로 혹은 주사회수에 따라서는 상당한 양의 항체가 생산된다.

B. 分子의 크기 : 아미노酸이나 單糖類 같은 아주 작은 分子는 면역원이 될 수 없다. 따라서 면역원성을 갖기 위해서는 어떤 최소의 크기가 필요하다고 알려져 있지만 특정한 한계를 정하기는 쉬운 일이 아니다. 소수의 예에서 分子量 1,000이하의 작은 分子도 면역원이 되며 일반적으로 10,000이하의 작은 분자는 약한 면역원이 되거나 면역원이 될 수 없다고 알려져 있다. 가장 강력한 면역원은 分子量 100,000 이상의 大分子蛋白質이다.

C. 化学複雜性 : 어떤 分子가 면역원이 되려면 어느정도의 化学的인 복잡성을 지니고 있어야 한다. 이 원리는 합성폴리펩타이드에 의하

여 분명히 증명되었다. 단일종의 아미노산의 반복으로 구성된 同種重合체 (homopolymers) 는 크기에 관계없이 약한 면역원이며 그와는 반대로 2種 혹은 3種 이상의 아미노酸으로 된 共重合체 (copolymers) 는 강한 면역원이 된다. 분자의 크기에서와 마찬가지로 어떤 특정한 한계를 정하기는 어려우나 일반적으로 면역원성은 구조의 복잡성과 함께 증가하는 것으로 알려져 있다.

D. 동물의 유전적 구성 : 특정한 항원에 반응을 나타내는 능력은 유전적인 구조에 따라 차이가 있다. 예를 들어 순수한 多糖類를 생쥐나 사람에게 주사하면 면역원성을 나타내지만 기니픽에 주사했을 때는 면역원성을 나타내지 않는 것으로 오래전부터 알려져 왔다. 이러한 사실은 近親繁殖을 시킨 기니픽에서도 증명되었는데 s-train (株)에 따라 poly-L-lysine에 반응을 나타내는 것과 그렇지 않은 것이 있다. 이러한 분자 즉 면역반응의 유전적조절은 최근 生物学에서 가장 활발한 연구분야가 되고 있는 것이다.

E. 항원의 투여방법 : 면역반응은 또 항원의 양이나 投與方法에 영향을 받는다. 정맥내에 注入하면 반응을 나타내지 않는 量을 補助劑에 混合하여 피하에 주사하면 대량의 抗体가 생산되기도 한다. 일반적으로 閾値를 초과하면 비례적으로 증가하는 것은 아니지만 항원의 양이 증가하면 반응도 따라서 증가하는 것으로 알려져 있다. 그러나 과도한 양을 투여하면 항체형성이 안되는 것은 물론이러니와 특이적인 無反應狀態가 형성된다.

抗原決定基 (Antigenic determinants)

分子的 크기가 클수록 강한 면역원이 되기는 하지만 分子의 극히 제한된 부분만이 실제로 항체의 결합부와 결합하는데 관여한다. 이러한 부분이 抗原抗体反應의 특이성을 결정해 주며 따라서 抗原決定基라고 불리운다.

하나의 항원에 존재하는 결정기의 수는 항원의 크기와 화학적 복잡성에 따라 다르며 力価의 측정은 항원분자 하나에 부착되는 항체분자의

수에 따라 이루어진다. 이렇게하여 측정된 力価는 최소한의 値를 나타내는 것이다. 왜냐하면 구조적 간섭현상 때문에 모든 결합부위에 동시에 결합할 수 없고, 상이한 동물로부터 생산된 항체는 그 특이성에 다소 차이를 나타내며, 거기다가 동물개체에서도 시간에 따라 생산되는 항체에 차이가 나기 때문이다. 이러한 모든 점을 감안하여 얻어진 결과를 보면 분자량이 42,000인 계란의 알부민에는 약 5개의 항원결정기가 있고, 분자량이 700,000인 甲状腺蛋白質 (thyroglobulin)에는 40개 가량의 항원결정기가 있다.

합텐 (Haptens)

항원항체반응의 특이성에 관한 대부분의 지식은 20世紀初 랜드스타이너의 연구에서 얻어졌는데 그는 아주 작은 化学적으로 精製된 物質이 면역원성은 지니고 있지 않으나 그 물질에 특이성을 가진 항체와는 반응하는 것을 알아냈다. 랜드스타이너는 각종의 芳香族아민의 디아조니움誘導體를 라이신이나 타이로신, 그리고 히스티딘 같은 면역원성 蛋白質에 공유결합을 시켰다. 이 接合蛋白質은 아조(azo) 물질에 특이성을 가진 항체를 생산시켰고 유리합텐은 항체와 결합할 수 있는 능력을 가지고 있음을 증명했다. 따라서 접합된 합텐은 부분적으로 또는 완전한 항원결정기로 작용했던 것이다. 물론 이때 작용한 전체의 결정기에는 합텐을 접합시킨 단백질의 아미노酸도 포함되어 있다. 이때의 단백질을 擔體 (carrier)라고 부르며 接合된 합텐에 의한 새로운 결정기는 물론 擔體 자체에도 고유의 결정기가 있는 것이다 (Fig 3.1). 이상을 종합해 보면 합텐은 그 자체로서는 항체생산을 자극할 수 없으나 일단 만들어진 항체와는 결합되는 작은 分子로 정의된다.

지금까지의 연구결과 항체는 抗原決定基群의 3次元的 構造 전체를 인식하는 것이지 이온荷電같은 어떤 특수한 化学的性質을 인식하는 것은 아니라고 밝혀졌다. 따라서 抗原決定基群과

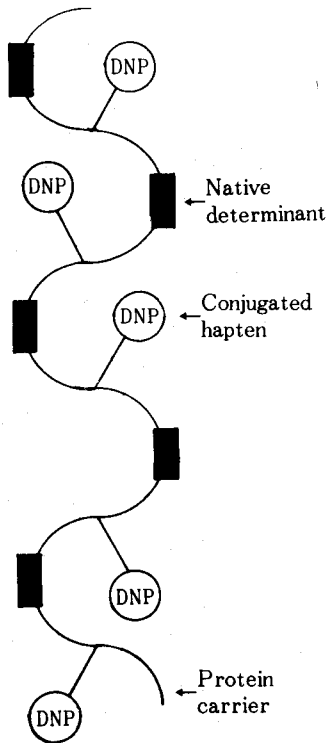


Fig. 3.1. 합텐과 단백질 접합체의 모형

○. 단백질은 자체의固有的決定基를 가지고 있으며 합텐(DNP)은 거기에 새로운抗原決定基를 부가시키는 것이다.

抗体結合部는 構造的 相補性을 가진 것으로 “자물쇠와 열쇠”의 配列로 圖解되거나 說明된다.

抗原決定基의 同定

합텐決定基는 물론이고 항원분자 고유의 決定基에 대한 조성, 구조 및 크기에 관한 연구는 다음 3가지 측면에서 수행되었다.

A. 交叉反應 : 이것은 항체가 그 자체를 생산시킨 항원 이외의 항원과 반응하는 것을 말한

다. 이때 前者를 同種抗原이라 부르고 後者는 異種抗原이라 부른다. 이 交叉反應은 항원결정기의 조성에 관한 어느정도의 지식을 제공해주는 것이다.

B. 複合抗原의 分解 : 이 실험의 目的은 어떤 손상도 입지 않은 자연 그대로의 항원결정기를 얻는데 있다. 各種의 蛋白質과 多糖類抗原에 이 方法이 적용되었으나 성과는 별로 없었다.

C. 合成抗原 : 항원결정기의 특성을 알아내는데 있어서는 이 方法이 가장 효과적인 것으로 알려져 있다. 아미노酸 또는 糖類의 自然 同種重合體나 合成 同種重合體, 구조가 판명된 合成 폴리펩타이드 및 蛋白質擔體에 接合시킨 合成 합텐 등이 各種의 연구에 이용되어 왔다. 합텐을 순서적으로 합성하여 항체와 同種抗原사이의 定量的 沈降抑制反應을 시킴으로서 이들 합텐의 항체와의 결합을 측정한다. 이러한 방법으로 항원결정기의 구조를 정확하게 파악하게 되는 것이다.

抗原決定基의 크기

항체의 相補性은 항원분자의 극히 제한된 일부분에만 적용되는 것이다. 단일종의 糖類 즉 포도당으로 구성된 多糖類가 면역원성을 가지고 있다는 사실이 발견되면서 항원결정기群의 크기에 관한 정확한 분석이 이루어지기 시작했다. 카바트는 六糖類가 항체와 가장 이상적인 配位子(ligand)를 이룬다는 증명을 했다(Fig. 3.2). 한편 아미노酸의 경우에는 한개의 항체결합부는 4개의 아미노酸 殘基를 수용할 수 있는 크기로 알려져 있다.

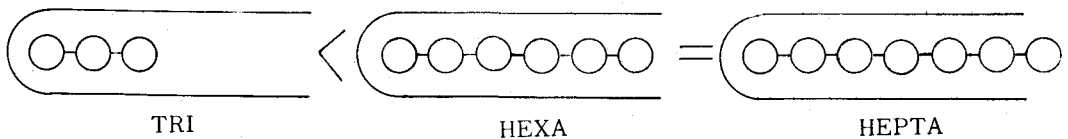


Fig. 3.2. 합텐과 항체결합의 모형圖.

덱스트란과 抗덱스트란을 예로 들어보면 六糖類과 더 작은 寡糖類나 七糖類 보다 더 좋은 配位子가 된다. 따라서 六糖類가 항체결합부에 꼭 맞는 크기여서 최대의 結合力을 제공해 주는 것이다.

免疫能力 (Immunopotency)

큰 蛋白質抗原 일지라도 거기에 존재하는 항원결정기의 수는 제한되어 있다는 사실은 이미 지적한 바 있다. 그래서 하나의 항원분자에 있는 어느 부위가 항원결정기로 작용하여 특이성을 가진 항체를 생산하는 능력을 免疫能力이라고 부른다. 이 면역능력에 관여하는 몇가지 요인을 보면 다음과 같다.

A. 接近可能性 : 면역능력을 나타내는데 있어서 가장 중요한 요인은 물(용액)에 노출되는 것이다. 多糖類의 경우 최말단에 위치하는 부분이 그 항원에서 가장 강한 면역능력을 가진 부분이다. 따라서 어느 경우에도 가장 노출된 부분이 가장 강력한 면역능력을 나타낸다.

B. 荷電 : 전혀 荷電이 없는 分子인 텍스트란도 면역원성을 가지지만 전기적하전이 특이성을 나타내는데 중요한 요인으로 간주된다. 일반적으로 하전된 殘基가 면역원의 특이성에 강하게 작용하는 것으로 되어 있는데 이것은 荷電과 接近可能性이 상호의존적인 때문으로 생각되며 荷電된 그룹은 親水性으로 非極性그룹 보다 외부와의 접촉이 더 가능한 결과 나타나는 것으로 해석된다.

C. 遺傳的 要因 : 어느 한가지의 항원에 대하여 상이한 특이성을 가진 항체를 생산하는 능력은 유전적지배를 받아 나타난다는 증거가 있다. 이에 관하여는 나중에 논하겠지만 최근의 예로는 合成폴리펩타이드에 대한 생쥐의 반응으로 유전적지배의 증거가 두드러지게 나타나고 있다.

免疫主体性 (Immunodominance)

앞에서는 왜 항원분자의 특정한 부분이 항원결정기로 작용하는가 하는 요인들을 설명했고 또 면역능력은 항원결정기의 힘의 量的表現임을 설명했다. 오래전부터 4개의 아미노酸殘基의 크기로 생각되어온 어느 특정한 항원결정기를 놓고 볼 때 그 결정기의 작은 單位(subunits)들

은 항체와의 반응에 똑같이 작용하지 않을 것으로 예상된다. 따라서 반응에 미치는 영향의 정도는 곧 항원결정기 구성부분의 免疫主体性의 척도가 되는 것이다. 면역능력을 결정하는데 있어서 중요한 역할을 하는 요인은 또한 면역주체성을 결정하는데 있어서도 중요한 영향을 미친다. 면역주체성에 중요한 역할을 하는 인자는 다음과 같다.

A. 구조 : 면역주체성은 항원구조의 어느 특정한 작은 單位에 의해서가 아니라 전체의 구조에 의하여 영향을 받는 것 같다. 사람의 血色素 A1에 대한 항혈청은 還元血色素 보다 酸化血色素와 더 잘 결합하는데 이것은 아마 이 두 가지型 사이의 四次元的 構造의 차이로 생각된다.

B. 接近可能性 : 항원분자의 大分子構造에 의해서가 아니라 항원결정기안에 있는 작은 單位의 순서에 의하여 특이성이 정해지는 그러한 항원결정기를 順序決定基(sequential determinants)라고 부른다. 이러한 경우에는 항원결정기의 구성단위는 합텐으로 작용할 수도 있어서 항체와 결합하기도 한다. 항원결정기가 순서로 보아 末端部에 위치할 경우 그 순서가운데 말단 殘基는 거의 예외가 없이 免疫主体 작은 單位가 된다. 따라서 일반적으로 보면 모든 항원결정기는 면역주체성에 차이를 나타낸다. 그리고 어느 특정한 결정기가 순서상 말단부에 위치하면 이 면역주체성은 가장 많이 노출된 부위에서 안쪽으로 들어갈수록 감소하는 것이다.

C. 光學的形像 (Optical configuration) : 항체는 현저한 立体特異성을 나타낸다. 立体異性을 지닌 항원결정기 사이에는 보통 交叉反應이 일어나지 않거나 일어나더라도 아주 미약하다. 경우에 따라서는 D-아미노酸이 그들의 立体異性體에 비하여 더 큰 면역주체성을 나타낸다.

免疫原決定基 (Immunogenic determinants)

면역원은 정상적으로는 大分子이며 면역원성은

어느 한도까지는 分子의 크기와 복잡성에 函数關係를 지니고 있다. 면역원의 특징은 胸腺由來 T 淋巴球에 의하여 조정되는 細胞性免疫을 유발하는 능력을 지닌 것으로 합텐은 이 기능을 가지고 있지 않다. 하나의 면역원은 적어도 2 개의 결정기를 보유하여 항체생산을 자극해야 하는데 이 항체생산은 다른 종류의 淋巴球 즉 骨髄由來 B細胞의 기능에 속하는 것이다. 그래서 적어도 하나의 결정기는 T細胞反應을 유발시켜야 한다.

膵臟호르몬인 glucagon은 29개의 아미노酸으로 구성되어 있는데 면역원성을 나타낸다. 이 호르몬은 기능적으로 결정기가 분리될 수 있으며 하나는 T細胞와 작용하는 免疫原決定基이고 다른 하나는 항체와 작용하는 합텐決定基로 나누어진다. 트립신을 사용하여 이 호르몬을 분리시켜 본 결과 항체는 호르몬의 아미노末端部에 있는 決定基와 작용하고, 반면에 T淋巴球는 카복실末端部에만 반응을 나타냈다(Fig. 3.3).

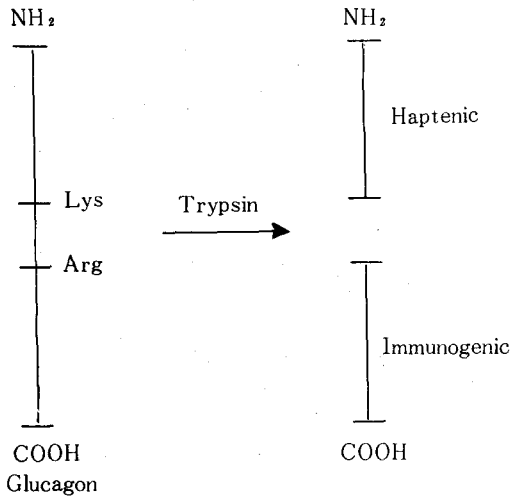


Fig. 3. Glucagon의 免疫原과 합텐決定基로의 기능적 分離

그래서 後者는 면역원 或은 分子의 擔體로 인정되며 前者는 합텐部로 인식되는 것이다.

단 한개의 항원결정기의 크기를 가진 몇종류의 合成分子는 거의 순수하게 細胞性免疫反應

만을 유발시키며 항체생산은 나타내지 않는데 擔體로서는 작용할 수 있다고 알려져 있다. 많은 실험의 결과 항원에 대한 T細胞의 반응도 항원항체반응만큼 정교한 特異性을 가지고 있는 것으로 판명되었다.

胸腺과 無關한 抗原

어떤 항원분자는 T淋巴球는 자극하지 않고 면역원성만을 나타낸다. 이러한 항원분자는 항체생산세포인 B淋巴球에 직접 영향을 미치는 것 같다. 이러한 分子의 특징을 보면 그 구조가 어떤 性分의 반복으로 이루어진다. 대개 細菌性多糖類나 약간의 蛋白質重合체가 이에 속한다.

胸腺과 無關한 항원이 작용하는 기전은 아직 不明確하나 이러한 항원에 대한 면역반응은 흥선과 관계가 있는 항원에 대한 반응과 차이가 있는데 생산되는 항체가 거의 모두 IgM類이며 免疫學的 記憶이 거의 나타나지 않는다는 점이다.

結 言

항원분자의 합텐決定基의 특성이나 次元에 관한 연구는 지난 20년 동안에 많은 주목을 끌여 여러가지 문제가 비교적 만족스럽게 해결되었다. 아미노酸이나 糖類의 同種重合체를 항원으로 사용하여 항원결정기가 4~6 개의 아미노酸 殘基나 糖類殘基로 구성되어 있고 이 殘基들이 항체결합부에 똑같은 힘으로 작용하는 것은 아니라는 사실들이 밝혀졌다. 또한 결정기의 光學的 形像과 物理的 構造도 免疫化學的 特異性에 중요하게 作用하고 있음도 알려졌다.

이와는 대조적으로 면역원결정기의 특성이나 차원에 관한 연구는 아직도 초기의 단계에 머물러있는 실정이다. 胸腺과 무관한 항원은 예외로 치고 면역원성의 근본조건은 하나 혹은 그 이상의 T淋巴球 클론에 의한 認知라는 점이다. T細胞반응을 유발시킬 수 있는 단하나의 결정기로 구성된 分子는 세포성 면역만을 유발시키지만 어떤 2次的인 결정기에는 擔體로서 작용

하는 것이다. 많은 強力한 합텐決定基가 중요한 T細胞反應을 활성화하지 못하는 이유는 앞으로 밝혀져야할 숙제로 남아 있다.

《参考文献》

1. Herbert, W. J. (1970) : Veterinary Immunology. Black -

well, London.

2. Holborow, E. J. (1973) : An ABC of Modern Immunology. Lancet, London .

3. Roitt, I. (1980) : Essential Immunology. 4th ed. Blackwell, London.

4. Stites, D. P., Stobo, J. D., Fudenberg, H. H. and Wells J. V. (1982) : Basic and Clinical Immunology. 4th ed. Lange, California.

1984년도 2월분 가축전염병 발생상황

* () : Cases

Period : Feb.1 ~ 29, 1984

병명 Diseases Species	탄	기	우	브	주	주	전	광	뉴	인	파
	저	저	관	루	관	관	연	견	캐	류	의
시·도명 Cities Provinces	02	02	02	02	10	10	10	04	01	01	02
1. 서 울 Seoul	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2. 부 산 Pusan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3. 대 구 Dae gu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4. 인 천 In cheon	-	-	-	-	155 (1)	-	-	-	-	-	-
5. 경 기 Gyeonggi-do	-	-	-	-	10 (1)	-	1,377 (2)	-	3,300 (1)	-	-
6. 강 원 Gangwon-do	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7. 충 북 Chungcheongbug-do	-	-	-	-	-	-	250 (1)	-	-	-	-
8. 충 남 Chungcheongnam-do	-	-	-	-	160 (1)	-	-	-	-	450 (1)	-
9. 전 북 Jeonlabug-do	-	-	-	-	14 (2)	-	88 (3)	-	-	-	-
10. 전 남 Jeonnam-do	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11. 경 북 Gyeongsangbug-do	-	-	-	-	-	-	397 (4)	-	-	18,900 (1)	-
12. 경 남 Gyeongsangnam-do	-	-	-	-	33 (1)	-	107 (1)	-	-	-	-
13. 제 주 Jeju-do	-	-	-	17 (16)	-	-	-	-	-	-	-
계 Total	-	-	-	17 (16)	372 (6)	-	2,219 (11)	-	3,300 (1)	19,350 (2)	-
누 계 Total in this year	-	-	-	17 (16)	506 (8)	-	3,058 (18)	1 (1)	21,800 (3)	36,690 (6)	-
전 년 도 계 Total in last year	-	1 (1)	27 (23)	14 (13)	3,436 (138)	169 (13)	205 (5)	-	35,405 (8)	33,050 (8)	13 (8)

Note : The following notifiable diseases do not exist in Korea ; Foot and Mouth Disease, Rinderpest, Contagious Bovine Pleuropneumonia, Vesicular Stomatitis, African Horse Sickness, Glanders, Swine Vesicular Disease, African Swine Fever.