

炎症反應의 새로운 解析

—Chemical Mediator 中心으로—

鄭 雲 翼*

머 리 말

炎症이란 生体組織에 物理的, 生化學的, 生物學的 刺戟을 주었을 때 나타나는 生体反應의 하나이며 그 性狀은 오래전 부터 發赤, 發熱, 疼痛, 腫脹, 機能障害의 다섯가지 증세로 파악되어 왔다. 그리고 이들 증상은 자극의 종류와 강도, 개체차에 따라 다소의 차이가 있지만 적든 많은 동일한 경과를 취하면서 치유되는 것으로 거기에는 침습(侵襲)에 대한 생체의 공동적인 응답양식이 존재하고 있다는 것을 말해주고 있다.

일반적으로 염증경과는 3기로 구분된다.

第 1 期은 血管透過性的 항진과 滲出液의 증가이며,

第 2 期은 多核白血球의 遊走이고,

第 3 期은 肉芽組織의 형성에 의한 治癒期이다.

이와같은 炎症이 일정한 경과를 취할 수 있는 이유는 염증경과의 흐름속에 이 經過를 유도하는 mediator가 순차적으로 생성하고 작용하기 때문이다.

mediator는 그 起源에 따라 다음 두가지로 대별할 수 있다. 그 하나는 血管內皮細胞와 遊走細胞를 포함한 炎症組織內的 細胞群이고 다른 하나는 그 炎症組織內的 혈관과 간질에 있는 血漿蛋白質인 것이다. 전자에 유래된 mediator에는 아미노산유도체, peptide 및 脂質유도체 등

이고 후자는 모두 peptide性인 것이다. 염증에는 이 양자에서 유래된 mediator가 적절하게 조합되어 하나의 염증의 흐름을 이루게 된다.

1. 炎症反應場의 現象

염증은 생체내의 모든 조직에 나타날 수 있으며 대부분이 일정한 영역내에 일어나는 국소적인 반응으로 나타난다. 그리고 이 반응은 微小血管系가 있는 細胞間隙을 反應場所로 삼고 진행된다. 그림 1은 이와같은 염증의 반응장소의 일반적인 組織像인데 이것을 보면 微小血管을 중심으로 한 血管周圍細胞, 組織細胞, 小淋巴管, 散在하는 肥滿細胞, 이들 細胞사이를 메워주는 間質 등이 존재하고 있다. 間質에는 微小血管에서 상시 조금씩 流出하는 血漿成分(組織液)이 존재하며 이 액체는 서서히 小淋巴管으로 흘러 들어가 回收된다.

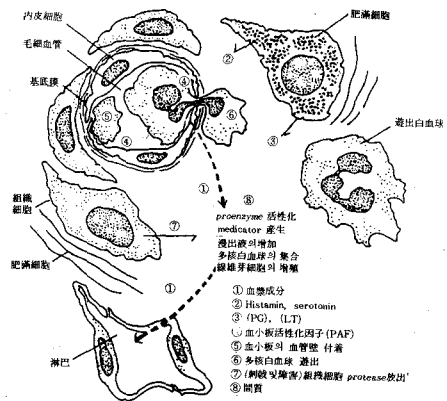


그림 1. 炎症의 proenzyme과 mediator產出場所.

*家畜衛生研究所

염증시에는 지속적인 직접 자극에 의하여 생성되는 각종 mediator에 의하여 우선 滲出液의 증가, 이어서 多核白血球의 遊走가 일어난다. 그리고 炎症의 進行에 따라 血管內腔에는 血小板의 粘着, 血球成分의 凝集, 血栓形成, 血流障礙 등이 일어나므로 血漿成分의 流出도 增加하게 마련이다. 卽 다시 말해서 炎症이란 微小血管을 중심으로 또는 이 血管을 포함한 間質에서 나타나는 生體反應이라고도 할 수 있다.

2. 炎症에 있어서 Mediator의 役割

炎症의 mediator를 便宜上 炎症時期 卽 滲出期, 白血球遊走期, 修復期 등 3段階 過程에 對應해서 說明하면,

血管作動性메디에이터(vasoactive mediators)
走化性因子(chemotactic factors)

細胞分裂促進因子(mitogens)

으로 區分되며 各個의 mediator의 種類는 表 1에 表示하였다.

표 1. 炎症의 Chemical Mediators

作用	名稱	構造	起 源	標의細胞	Protease 關與
血管作動性 mediator	Histamin	Histidin 유도체	肥滿細胞	血管內皮細胞	
	Serotonin	tryptophan 유도체	肥滿細胞 血小板	"	
	C3a	Peptide	補体C3	"	C3 Convertase Plasmin
	C5a	Peptide	補体C5	"	C5 Convertase
	Bradykinin	Peptide	高分子Kinogen	"	血漿Kallikrein XIa, XIIa, plasmin
	Kalliden	Peptide	高分子Kininogen	"	腺性Kalltkrein
	PAF	phosphoglyceride	好中球 好塩球 macrophage 血管內皮細胞	"	
	PGE ₂ , PGI ₂ LTD ₄	Arachidonic Acid 유도체 "	肥滿細胞 肥滿細胞	"	
走化性因子 Chemotactic factor	C5a	Peptide	補体C5	多核白血球	C5 eomvertase
	Thrombin	Peptide	Prothrombin	單球Macrophage	Xa(Ca, V, 存在下)
	FDP	Peptide	Fibrin Fibrinogen	多核白血球	plasmin
	Leucoegresin	Peptide	IgG ₂	多核白血球	Thyolprotease
	FNF	Peptide	Fibronectin	Fibroblast, 單球, 血管內皮細胞	Plasmin, Cathepsin D
	PDGF	Peptide	血小板	多核白血球 單球	
	PF4	Peptide	血小板	多核白血球 單球	
	LTB ₄	Arachidonic acid 유도체	肥滿細胞	多核白血球 淋球	
細胞分裂 促進因子 Mitogens	PDGF	Peptide	血小板	fibroblast	
	Thrombin	Peptide	Prothrombin	fibroblast	Xa(Ca ₂ , V, 磷脂質 存在下)
	ECGF	Peptide	神經細胞	血管內皮細胞	
	IL-1	Peptide	macrophage	T細胞 Fibroblast	

1) 血管作動性 Mediators

vasoactive mediator 중에서 histamine, serotonin, PAF (platelet activating factor), PG E₂ (prostaglandin E₂), LTD₄ (Leukotriene D₄) 등은 細胞由來 mediator 들이며 이들 產生에 protease 는 直接 關與하지 않는다. 그러나 kinin (brady kinin 과 kalidin), C3a C5a 등은 血漿蛋白質 由來의 것들이다.

炎症에 關與하는 血漿蛋白質의 cascade 系에는 kinin, kallikrein 系와 補体系 以外의 凝固系와 線溶系도 있는데 이들 4個의 系가 서로 關聯지어져 있어 하나의 系가 作動하게 되면 다른 세개의 系도 活性化하게 되어 있다. 이들의 相互關係를 그림 2 에 圖示하였다.

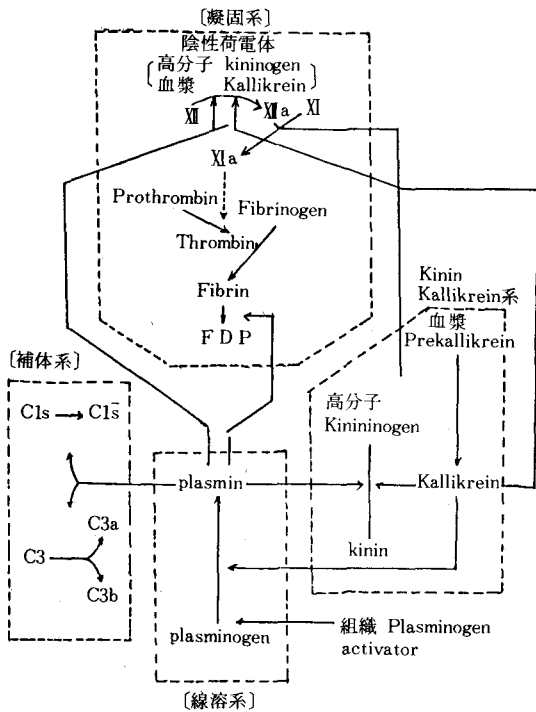


그림 2. 炎症에 關與하는 protease, cascade 系

특히 凝固系의 開始因子인 Hageman factor (XII 因子)는 障害部位에서 陰性荷電體에 接觸하면 高分子 kininogen 과 prekallikrein 의 共存下에서 迅速하게 活性化되어서 XIIa (活性型 XII 因

子)가 된다. XIIa는 XI 因子를 XIa로서 凝固系를 作動시킬뿐만 아니라 kinin kallikrein 系의 血漿 prekallikrein에 作動하여 kallikrein을 產出토록 한다. 이 kallikrein이 高分子 kininogen 을 限定分解 (limitel proteolysis) 하여 kinin (brady kinin)을 生成토록 한다. 그리고 kallikrein 은 線溶系에도 作用해서 plasminogen에서 plasmin 을 形成시키기도 한다. 한편 凝固系의 fibrin 形成을 組織細胞, 血管內皮細胞에서 組織 plasminogen activator, 血管壁 activator의 放出을 促進하여 plasminogen을 活性化시킨다. plasmin 을 fibrin과 fibrinogen을 分解하여 FDP (Fibrin and fibrinogen degradation products) 을 產出한後 補体系에 作用하여 C1s를 C1s-bar로, C3를 C3a과 C3b로 分解토록 한다. C1s-bar와 C3b의 生成에 따라 補体系는 活性化되어 C5a로 生成하게 된다. C3a과 C5a 그 自体는 平滑筋收縮作用을 지니고 있는 동시에 肥滿細胞에서 histamine이 放出토록 作用하기도 한다. C3a의 anaphylatoxin로서의 活性部位와 C5a의 走化活性部位는 各各 C末端의 數個의 peptide 鎖에 存在하고 있음이 證明되었다.

血管作動性 mediator 가운데서도 특히 kinin의 유리는 histamine가 마찬가지로 炎症의 初期反應에 있어서 매우 重要한 것이다. 그 理由는
 1) 炎症의 初期症狀인 發赤, 發熱, 腫脹, 疼痛의 症狀이 kinin의 生理活性의 症狀과 一致하고 있다.

2) 最近 高分子 kininogen에서 kinin이 유리되는 系 即 그림 2에서 表示된 血漿 kallikrein plasmin을 經유하는 pathway 以外에 直接 XIIa와 XIa에 依한 活性化經路가 잇달아 證明되고 있으며 凝固系活性化와 同時에 kinin에 放出되는 可能性을 指摘하였고

3) 이 以外에 高分子 kininogen은 細胞에서 유리되는 腺性 kallikrein, kalbein I, II에 依해 分解되어 kaliciin (Lys-bradykinin)을 放出하는 등 生理的이라고 생각되어지는 kinin의 遊離機構가 여러종류의 protease에 의해서 이루어

지고 있음이 밝혀졌다.

4) 또興味있는 사실은 血漿속에서 있는 다른 한 가지 kininogen, 即低分子kininogen은 量的으로 高分子 kininogen보다도 많으면서도 血漿中の kininogenase (血漿kallikrein, plasmin 등)로서는 分解하지 않고 組織에서 逸脫한 kininogenase (腺性kallikrein)로서만 分解되어 kalidin이 遊離되어 나온다는 사실이다.

以上の事實은 炎症의 反應場所에서 高分子 kininogen 分解가 대단히 빠른 早期反應에 敏感하게 對應하는데 反하여 低分子 kininogen 부터의 遊離는 오히려 組織傷害의 程度에 따라 存在하는 機構이며 kininogen의 初期炎症에 있어서 多面性으로 對應하는 樣相을 알수 있는것이다.

2) 走化性因子

炎症의 第2期는 多核白血球의 遊走 및 集合과 이것이 細胞의 分解産物 및 傷害物 그리고 異物 등의 貪食과 清掃을 하는 時期이다. 이 時期가 炎症의 全經過中 가장 重要한 時期인 것이다.

多核白血球의 走化性因子는 표 1에서 보는바와 같이 peptide性인 것이 많다. 그중에서도 PDGF (platelet derived growth factor), PF4 (platelet factor 4) 등은 血小板에서 直接放出되는 것이다.

好中球走化因子에는 IgG 由來因子와 補体由來因子가 있다. 炎症局所의 IgG₂에서 얻어진 leucoegresin을 好中球遊走을 惹起하나 單球, 淋巴球, macrophage의 遊志는 전혀 없다. 好中球는 pseudopoda로 細靜脈의 內皮細胞間의 接合部에 들어 가서 好中球의 細胞質이 血管外로 빠져 나간다. 여기서 重要한 것은 好中球가 細靜脈壁에 附着하면 內皮細胞로부터 marginal fold樣 突起로 部分的 또 完全히 包圍되는데 이 包圍로서 血流에 잘 抵抗하면서 靜脈壁에 강하게 固着된다. 이와 같은 內皮細胞의 役割없이는 好中球가 血管外로 遊走할 수 없다. 이런 leucoegresin은 IgG₂에 thiol protease를 作用시키면 生成된다.

leucoegresin 以外的 好中球遊走因子에는 補体連鎖反應으로 産出되는 C5, 6, 7, 複合體, C5 convertase作用에 依해 생기는 C5a 등의 補体系 mediator가 있다.

macrophage 遊走因子에는 炎症局所에서 抽出液에 a, b, c, 3種의 macrophage 遊走因子가 있다. a因子는 IgG由來의 monoegresin이며 macrophage만 遊走시키고 好中球遊走은 전혀 없는 特徵이 있다. b因子는 補体系由來 C5에서 生成된 것이다. C因子는 lymphocyte-associated factor이며 遲延型 allergy炎症에 特徵적으로 잘 나타나고 있다.

thrombin은 凝固系의 完性型 X因子(Xa)에 의해 Ca²⁺, V因子, 燐脂質存在下에 prothrombin에서 生成되는 protease인데 이것이 走化因子가 되기도 한다.

FDP는 凝固系의 終末産物인 fibrin, fibrinogen에 plasmin이 作用하여서 생긴 peptide 斷片인데 여러가지 分解産物이 含有된 混合物이다. 이것의 走化性은 比較的 分解가 잘 된 分面成分에 存在하고 있다.

그리고 fibrinagen에 thrombin이 作用해서 생긴 fibrinopeptide B에도 走化性이 있음이 밝혀졌다.

3) 細胞分裂 促進因子

炎症의 第3期는 肉芽組織增殖에 따른 修復期이다.

炎症刺戟程度 다시 말해서 損傷이 增大할수록 肉芽組織에 依한 修復의 必要性이 增大한다. fibroblast, Capillary/endothelium를 刺戟하여 細胞分裂과 增殖을 促進하는 mitogen에는 PDGF, thrombin, ECGF (epithelial cell growth factor), IL-1 등이 있다.

PDGF, thrombin은 走化性因子이면서 한편으로는 fibroblast에 對한 增殖因子이기도 하다. 即 PDGF와 thrombin은 走化性因子로서는 多核白血球과 macrophage에 作用하지만 細胞分裂 促進因子로서는 fibroblast에 作用하는 것이다.

이런 事實은 同一分子內에 各己 相異한 2 가지 作用部位가 存在하는 것인가 또는 標的細胞의 反應性差異때문인지는 앞으로 研究할 問題이다.

ECGF는 최근에 神經組織에서 分離된 것으로서 血管內皮細胞에 對한 增殖因子이다. 또 IL-1는 원래 macrophage에서 分泌되어 T細胞 增殖에 關與하는 mediator이지만 fibroblast의 分裂增殖에 有效함이 최근 밝혀 졌다.

以上의 炎症의 흐름과 mediator와 protease의 役割사이에 關係를 模式的으로 表現 하라하면 그림 3과 같다. 그림 3속의 A群에 整理된 mediator는 amino 酸誘導體, 脂質誘導體, peptide性 등 構造的으로 多彩롭지만 이것들이 모두 活性化된 狀態에서 細胞로 부터 直接放出되는 mediator이다. 이에 反하여 1群에 包含된 血漿蛋白質由來의 mediator는 모두 peptide性이며 원래 血中, 組織속에서는 不活性의 前驅體로 存

在하고 있던 것이 炎症場所에서 一部는 B群의 protease에 依하여 다른 一部分는 C群의 血漿蛋白質의 cascade 反應中에서 活性化되는 것이다. C群의 protease는 D群과 마찬가지로 原來 前驅體로 存在하고 있던 것이며 活性化되면 一定方向으로 限定分解로서 D群의 mediator가 生産된다.

이와 反對로 B群의 protease는 腺性 kallikrein, 組織 plasminogen activator와 같은 높은 特異性을 지니고 cascade系 前驅體蛋白質에 作用하는 것과 kathepsin, kalb in 또는 遊走細胞속의 trypsin樣酵素, chymotrypsin樣 酵素와 같이 原來의 機能은 細胞內에서 이루어지고 있는 것이며 細胞傷害時에 細胞外로 放出되는 protease 이다. 後者의 protease에는 基質特異性이 넓은것, 組織傷害性이 強한것 등이 있는데 이것들이 大量放出하면 2次的인 炎症巢가 擴大되는 경우가 많다.

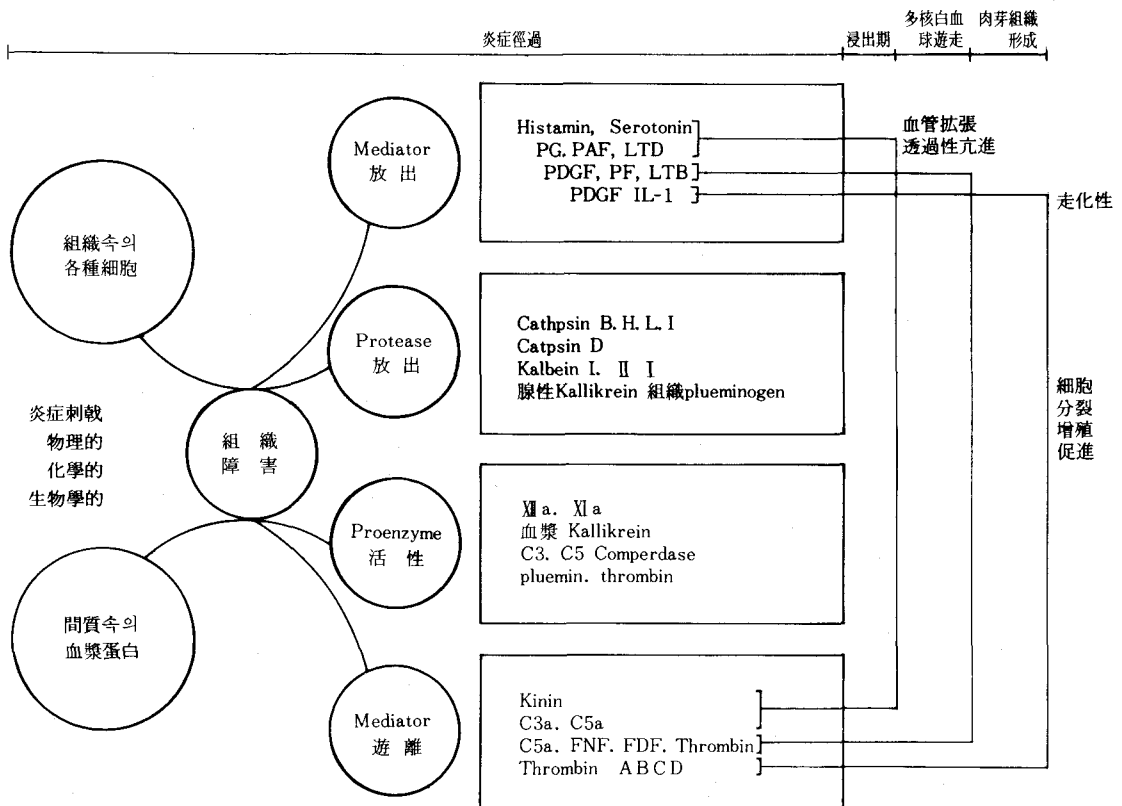


그림 3. 炎症經過에 따른 Mediator의 役割.

맺 음 말

炎症學은 오랜 歷史를 지닌 學問分野이다. 그럼에도 不拘하고 오늘날 현재에도 새로운 연구가 계속되고 있다. 염증현상을 細胞level에서 分子生物學的研究 level로 전환하여 炎症現象을 解析하는 時代에 와 있다. 따라서 炎症學에 있어서의 chemical mediator와 protease 研究는 더욱 進展될 것이다.

參 考 文 獻

1. Jackson, C. M. & Nemerson, Y. (1980) : Ann. Rev. Biochem., 49 : 765~811.
2. Reid, K. B. M. & Porter, R. R. (1981) : Ann. Rev. Biochem., 50 : 433~464. (1981)
3. Caporale, L. H., Tipett, P. S. & Erickson, B. W. (1980) : J. Biol. Chem., 255 : 10758~10763.
4. Fernandez, H. N. & Hugli, T. E. (1978) : J. Biol. Chem., 253 : 6955~6964.
5. Wiggins, R. C. (1983) : J. Biol. Chem., 258 : 8963~8970.
6. Scett, C. F., Silver, L. D., Pudon, A. D. & Colman, R. W. (1985) : J. Biol. Chem., 260 : 10856~10863. 260
7. Muller-Esterl, W., Rauth, C., Lottspeich, F., Kellermann, J. & Henschen, A. (1985) : Eur. J. Biochem., 149 : 15~22.
8. Williams, L. T., Antoniadis, H. N. & Goetzi, E. J. (1983) : J. clin. Invest., 72 : 1759~1763.
9. Deuel, T. F., Senior, R. M., Dhang, D., Griffin, G. L., Heinrichson, R. L. & Kaiser, E. T. (1981) : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78 : 4584~4587.
10. Hayashi, H. Honda, M., Shimokawa, Y. & Hirashima, M. (1984) : Int. Rev. Cyt., 89 : 179~250.
11. Bar-Shavit, R., Kahn, A., Mudd, M. S., Wilner, G. D., Mann, K. G. & Fenton, J. W. (1984) : Biochemistry, 23 : 397~400.
12. Stecher, V. J. & Sorkin, E. (1972) : Int. Arch. Allergy, 43 : 879~886.
13. Kay, A. B., Pepper, D. S. & McKenzie, R. (1974) : Brit. J. Haematol., 27 : 669~677.
14. Chen, L. B. & Buchanan, J. M. (1975) : Proc. Natl. Sci. USA, 72 : 131~135.
15. Maciag, T., Mehlman, T., Friesel, R. & Schreiber, A. B. (1984) : Science, 225 : 932~935.
16. Schmidt, J. A., Mizej, S. B., Cohen, D. & Green, I. (1982) : J. Immunol., 128 : 2177~2182.
17. Travis, J. & Salvesen, G. S. (1983) : Ann. Rev. Biochem., 52 : 655~709.
18. Ohkubo, I., Kurachi, K., Takasawa, T., Shikawa, H. & Sasaki, M. (1984) : Biochemistry, 23 : 5691~5697.
19. Salvesen, G., Parkes, C., Abrahamson, M., Grubb, A. & Barrett, A. J. (1986) : Biochem. J., 234 : 429~434.
20. Higashiyama, S., Ohkubo, I., Ishiguro, H., Kunimatsu, M., Sawaki, K. & Sasaki, M. (1986) : Biochemistry, 25 : 1667~1675.

■ 신간안내 ■

新稿 乳牛의 疾病

鄭 昌 國 著

郷文社 발행

정 가 : 8,300원

주문처 : 대한수의사회