

T Lymphocyte에 관한 연구동향



한국과학기술연구원 유전공학연구소 김길현

1. 서론

면역반응은 크게 두 가지의 기작에 의해 이루어지는데, 하나는 humoral immune response, 그리고 다른 하나는 cell-mediated immune response이다. Humoral immune response는 혈청내에 존재하는 항체에 의해 이루어지는데 그 항체가 외부물질과 결합하므로써 그것을 제거하는데 중요한 역할을 한다. 한편 Cell-mediated immunity는 임파계(lymphoid system)에 속하는 몇 종류의 세포에 의해 이루어지는데 이러한 세포는 침입해 온 organism이나 tissue를 직접 파괴하는 기능을 갖고 있다. 그리하여 humoral immune response는 주로 extra-cellular phase에 있는 bacteria나 viruses, 그리고 protein이나 complex carbohydrate와 같은 외부 물질에 대해 효과적이며, cell-mediated immune response는 각종 기생충, tissue, intracellular infection, 암세포 등에 그 기능을 발휘한다. 그러나 면역반응은 반드시 그 숙주에서 도움만을 주지 않는 경우도 있어서 과민반응(hypersensitivity)이나 자가면역질환(autoimmune disease)을 유발하기도 한다. 이러한 것들에 있어서도 humoral 및 cell-mediated immune response 둘 다 작용하게 된다. 이러한 이중 방어체계는 B cell과 T cell 두 종류의 lymphoid cell에 의해 수행되는데, B cell은 항체를 생산하며 T cell은 cell-mediated immune response에 직접 가담하고 있으며, 특히 cytotoxic T lymphocyte (CTL)는 직접 target cell을 파괴하는 기능을 갖고 있다. 또한 macrophage도 cell-mediated immunity에 주요한 역할을 담당하고 있다. 그러나 CTL이나 B세포의 항체반응은 대개의 경우 또 다른 T cell의 일종인 helper T lymphocyte(Th)의 작용을 필요로

한다. 즉, Th cell은 B cell로 하여금 항체를 생산하도록 유도하여, 또한 CTL이 성숙하고 증식하도록 도와 준다. 뿐만 아니라 Th세포의 macrophage의 활성화에도 깊이 관여하여 macrophage의 기능에 직접적 영향을 미치고 있다. 이렇듯 T세포는 면역반응의 조절에 있어서 중추적인 역할을 하고 있다. 이러한 T세포에 관한 최근 연구동향을 다음과 같이 몇가지 점에서 살펴보고자 한다.

2. T세포에 있어서 피아식별의 기본 메카니즘

면역반응이란 것이 결국 자신(self)과 이물질(non-self)의 구별을 통하여 이물질이나 다른 생명체로부터 자신을 보호하는 생물학적 반응이라고 정의할 수 있다면, 면역반응에 있어서 가장 중요한 반응은 self와 non-self를 구별하는 일이라고 할 수 있을 것이다. 이러한 self와 non-self의 구별이 실제 생명체(예를 들어, 인체)내에서 어떤 경로를 통하여 일어나는가 하는 것은 사실상 면역학에 있어서 가장 중요한 과제였으며, 지금까지도 완전히 그 메카니즘이 구명되지는 못하였다.

Self와 non-self의 구별에 있어서 중추적 역할을 하고 있는 세포는 T세포이다. T세포는 자신의 표면에 있는 receptor(T cell receptor, TCR)에 의해 항원을 인식하게 되는데 TCR이 항원을 인식함에 있어서 독자적 항원분자를 인식하지 못하고 반드시 자신이 유전적으로 보유하고 있는 major histocompatibility complex(MHC)분자와 함께 인식하게 되어 있다. 그리하여 TCR의 항원인식에 있어서 항원과 MHC에 대한 특이성이 한 종류의 TCR에 의해 결정되는지 혹은 두 가지의 서로 다른 종류의 분자에

의해 각각 결정되는지 여부와, TCR의 생화학적·물리화학적 정체를 밝히는 작업이 지난 10여년간 면역학계에서 가장 관심을 두었던 분야였다. 그 결과 TCR은 각각 40-50 KDa의 분자량을 가진 두개의 polypeptide로 구성 heterodimer라는 것이 밝혀졌으며, 이 TCR은 항원의 인식에 있어서 항원 특이성 (antigenic specificity)과 MHC 특이성(MHC specificity) 모두를 만족시키는 것으로 알려졌다. 즉, 한 개의 TCR 분자가 항원과 MHC 분자를 동시에 인식한다는 것이 알려졌다. TCR의 성상에 관한 연구 과정에서 또 다른 종류의 TCR이 발견되는데 전자는 α/β , 후자는 γ/σ 로 명명되었으며 한 종류의 T세포는 반드시 한 종류의 TCR만 발현한다. 체내의 대부분의 T세포는 α/β TCR을 발현하며 γ/σ TCR은 5% 미만의 T세포에서만 발현된다는 것이 알려졌다.

그 이후로 TCR에 관한 연구는 TCR의 분자구조와 TCR의 항원 및 MHC 특이성과의 관계에 집중되었다. 그리하여 TCR의 variable region에 대한 gene의 종류에 따른 항원/MHC 특이성에 대해 많은 연구가 진행되어 정보가 누적되어 왔으나 가장 핵심이 되는 TCR의 3차원 구조가 밝혀지지 않아 진전이 다소 신통하지 않은 상태이다. 많은 연구실에서 TCR을 순수분리하여 X-ray crystallography에 의한 구조분석에 몰두하고 있으나 TCR의 양이 워낙 적은데다가 TCR이 membrane-bound protein이라 순수 정제하여 결정화하는데는 기술적으로 어려움이 있는 것으로 보인다. 그러나 다행스럽게도, TCR과 구조적으로 다소의 유사성이 있으며, TCR과 직접 결합하는 것으로 생각되는 MHC분자의 3차원 구조가 근래에 밝혀짐으로써(그림 1) TCR의 3차원 구조를 어느정도 짐작할 수 있게 되었으며, 머지않아 TCR의 구조가 명확히 밝혀지리라 기대하고 있다.

그 다음에 중요한 문제는 - 사실상 가장 중요하고도 기본적인 문제이다. - TCR이 어떻게 항원/MHC 특이성을 획득하게 되는가 하는 것이다. 즉, TCR이 어떻게 self와의 반응을 하지 않고 non-self만 구별하여 인식하게 되는가 하는 것이다. 이 문제는 문제 자체의 심각성에도 불구하고 적절한 사용할 수 있는 실험방법이 없었기 때문에 별로 활발히 연구되지 못하였다. 그러나 근래에 들어서 transgenic animal technique이 도입되면서 이 연구가 매우 활발히 진행되고 있다. 이러한 연구과정에 T세포의

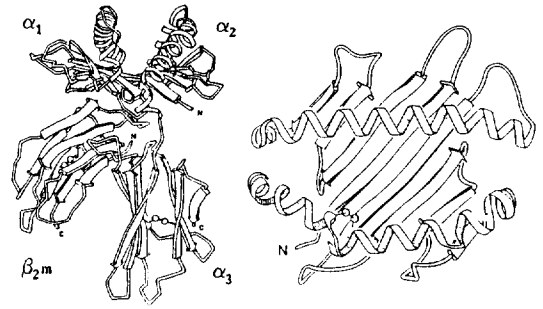


그림 1. Schematic representation of MHC class I showing 4 domains with the polymorphic $\alpha 1$ and $\beta 2$ and the immunoglobulin-like $\alpha 3$ and $\beta 2$ -microglobulin

항원/MHC 특이성이 결정에 있어서 TCR과 기타 다른 T세포의 항원/MHC 특이성을 thymus에서 T세포가 분화되는 과정에서 결정된다. 골수로부터 thymus로 이동해 온 thymic progenitor세포는 처음 TCR을 발현하지 않지만 thymus에 머무르는 동안 TCR의 발현을 시작하게 된다. 미숙한 thymocyte는 성숙한 T세포가 갖고 있는 TCR의 1/5-1/10 정도의 TCR을 발현하는데, 이때 CD4 및 CD8 분자를 둘다 함께 발현하기 때문에 “double positive” thymocyte라 부른다. 이러한 미숙한 thymocyte가 점차로 성숙해지면서 CD4나 CD8중 한 종류의 분자만을 발현하는 “single positive” thymocyte로 되면서 이때 TCR은 성숙한 T세포와 같은 수준으로 도달하게 되는데 그 분자의 갯수는 세포당 20,000-40,000개에 이른다.

TCR은 germ-line gene이 여러개의 gene이 복합적으로 구성되어 있는데, 발현 과정에서 random rearrangement 과정을 통해서 T세포마다 아미노산 서열이 조금씩 다른 여러종류의 TCR을 만들어낸다. 그리하여 T세포마다 구조가 조금씩 다른 TCR이 생기게 되고 이 구조의 차이가 결국에는 항원/MHC에 대한 특이성과 직접적 관련을 갖게 되는 것이다. 이때 서로다른 TCR을 갖는 T세포의 종류는 적어도 10^6 가지가 될 것으로 추정하고 있다. 그러나 이 많은 T세포의 repertoire는 모두가 다 발현되는 것이 아니고 성숙과정에서 필요한 repertoire만 선별이 된다. 이 선별과정이야말로 T세포가 self와 nonself를 구별하는 교육을 받는 과정이며, 그러한 구별의 molecular mechanism을 알게 하는 과정이다.

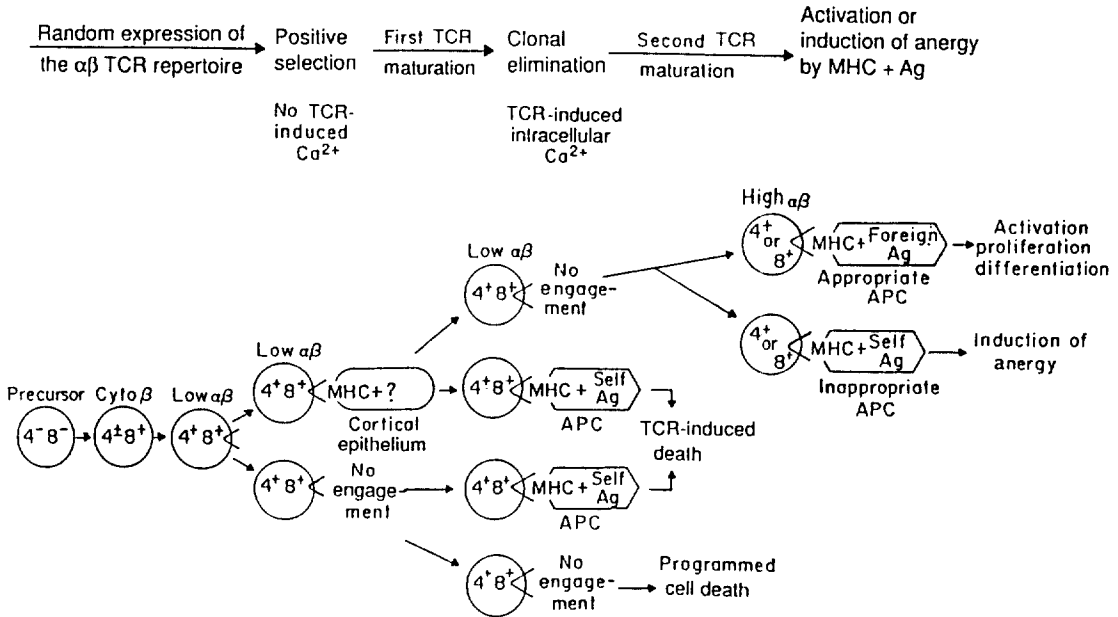


그림 2. The developmental pathway of mouse thymocytes

즉, T cell이 thymus 내부에서 성숙하는 과정에서 self MHC와 결합력이 있는 T세포는 살아남고 결합력이 없는 T세포는 죽게 된다. 살아남은 T세포 가운데서도 self와 지나치게 반응하여 self에 대한 면역반응, 즉 autoimmunity를 일으킬 소지가 있는 T세포는 다시 제거가 된다고 보고 있다(그림 2). 그러나 아직까지도 이러한 설명에 대해 이론이 많이 남아 있으며, 명확한 설명을 할 수 있기까지는 꽤 많은 시간과 노력이 소요될 것으로 보인다. Technical한 측면에서는 앞에서 언급한 transgenic animal (특히 mice)과 gene targeting technique이 매우 중요하게 이용될 것으로 추측된다.

3. T세포의 활성화와 그에 관련된 세포 표면 분자들

T세포의 활성화에 있어서 가장 중요한 event는 T세포가 TCR을 통하여 항원/MHC분자와 결합하는 과정이다. 그러나 T세포가 본격적으로 활성화되어 면역반응을 유도하는데는 그 외에도 다른 분자들의 작용이 함께 요구된다. 우선 T세포 표면에 있는 CD8 혹은 CD4 분자가 항원을 제공하는 세포(Antigen-Presenting Cell ; APC)의 표면에 있는 MHC class I 혹은 class II분자와 어떤 형태로 결합을 하게 된다.

이 반응은 오래전부터 관측되어져 오기는 했으나 직접적인 반응의 실험적 근거가 부족하여 많은 의심을 불러 일으켜 왔으나 최근들어 많은 증거들이 수집되므로써 거의 사실로서 받아들여지고 있다. 또, T세포 표면에 CD2 분자의 APC의 표면에 있는 Lymphocyte Function-Associated Antigen-3(LFA-3)와 결합력이 있는 것으로 보고되어지고 있으며, T세포의 LFA-1은 APC의 Intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1) 혹은 ICAM-2와 결합력이 있는 것으로 보고되어 있다. 이러한 분자들간의 결합은 T세포와 APC 사이의 결합력을 증진시켜 두 세포 사이의 반응력을 증강시킬뿐만 아니라 서로간의 결합 그 자체가 나름대로의 세포 활성 조절신호를 전달하는 것으로 추정되고 있다. 이러한 반응에 관련된 세포분자는 많은 연구자들에 의해 보고되어 현재 수십종에 이르고 있으며, 앞으로도 이에 대한 새로운 보고나 새로운 분자의 발견이 계속될 것으로 생각되며, 이와 더불어 이들분자의 수용체에 관한 연구도 함께 이루어질 것이다(표 1).

T세포의 활성화에 있어서 또 중요한 사항은 T세포 내부에서의 활성화 signal의 전달과정이다. T세포의 활성화 signal의 전달에 관한 연구는 80년도 중반부터 본격적으로 시작되었으며, 지금도 매우 많은 연구자들이 관심을 갖고 있는 중요한 이슈이다.

Table 1. Cell surface molecules involved in the activation of T cells

Receptor	Ligand
Primary activation receptors	
TCR	Antigen/MHC
CD2	LFA-3
CD28	?
Thy-1	?
Ly-6	?
Receptors that function as accessory molecules	
CD2	LFA-3
CD4	Class II MHC molecules
CD5	?
CD8	Class I MHC molecules
CD28	?
LFA-1	ICAM
IL-1 Receptor	IL-1
Lymphokine receptors that contribute to T cell activation	
IL-2R	IL-2
IL-4R	IL-4
IL-6R	IL-6

이러한 signal의 전달은 T세포뿐만 아니라 다른 면역세포, 특히 B 세포나 macrophage 등에서도 활발히 연구되어 있다. T세포가 TCR을 통해 자극을 받게 되면 TCR과 complex를 이루고 있는 CD3 분자를 통해서 세포막에서 이웃해 있는 다른 분자에도 그 신호가 전달이 된다. 이 신호를 전달받는 분자는 Guanine nucleotide-binding protein(GDP)으로 생각되고 있으며, 이와 더불어 tyrosine kinase의 활성화가 주요한 event가 되고 있다. 이와 관련하여 p56^{lck}라는 tyrosine kinase가 많은 주목을 받고 있는데, 이 분자는 CD4분자와 연결이 되어 있는 것으로 알려지고 있다. 한편 GDP 다음으로 신호를 받게되는 것으로는 phospholipase C(PLC)가 있는데 PLC는 phosphatidyl inositol bisphosphate(PIP₂)를 분해하여 inositol triphosphate(IP₃)와 diacylglycerol(DAG)를 생성한다. IP₃는 세포내에 있는 Ca²⁺ 이온의 이동을 촉발하여 세포질내 Ca⁺ 이온의 농도가 급격히 증가하게 되고 DAG는 protein C(PKC)를 활성화시키게 된다. 세포질내의

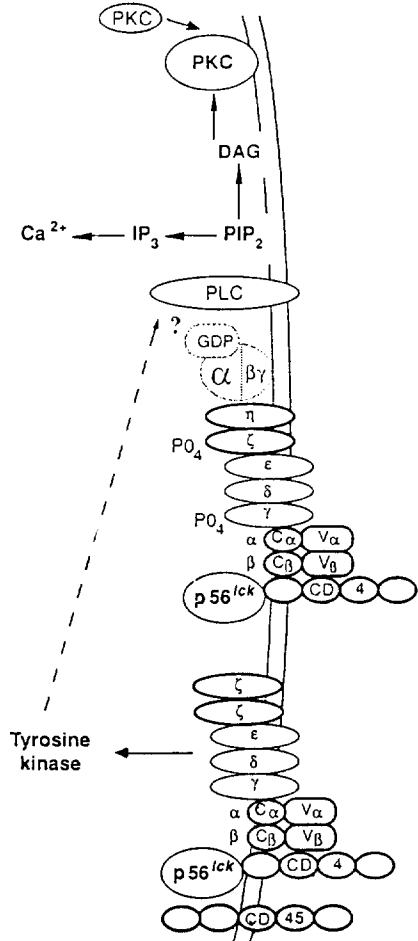


그림 3. Signal transduction through the T cell antigen receptor

Ca²⁺ 이온 농도의 증가와 PKC의 활성화는 세포의 활성화 과정에서 가장 주요한 현상이며, 가장 잘 알려진 것이라 할 수 있다(그림 3).

이러한 신호 전달체계는 궁극적으로 세포 외부로부터 온 자극이 어떤 경로를 거쳐서 세포 핵으로 전달되어 특정 유전정보가 발현되도록 하며, 이러한 유전정보의 발현이 어떻게 조절되는지를 이해하는데 가장 필요한 지식이므로 암세포의 생리에 관한 연구와 각종 세포의 분화나 발생학적 변화 등의 이해에 결정적 도움을 줄 것이며, 세포 기능의 조절에 관한 분자 수준의 이해하는 측면에서 앞으로도 많은 연구자의 뜨거운 시선을 받게 될 것이다. 이는 비단 면역학자뿐만 아니라 각 분야의 어느쪽에서나 접근이 가능한 이슈가 될 것인데, 이것은 면역세포가

Table 2. *T-cell-derived lymphokines*

Lymphokine	Other names	Functions
Interleukin 2 (IL-2)	T cell growth factor	T cell growth regulation Regulation of Ig synthesis
Interleukin 4 (IL-4)	B cell stimulatory factor 1	Costimulation of B cell growth Ig class switching T cell growth regulation Regulation of mast cell growth Costimulation of hematopoietic precursor cells
Interleukin 5 (IL-5)	B cell growth factor 2 T cell replacing factor Eosinophil differentiation factor	Stimulation of B cell growth and Ig synthesis Stimulation of eosinophil growth and differentiation
Interleukin 6 (IL-6)	B cell stimulatory factor 2 Interferon Hybridoma/plasmacytoma growth factor Hepatocyte stimulatory factor	Control of Ig synthesis Stimulation of plasmacytoma and hybridoma growth Multiple other functions
Interferon γ (IFN- γ)		Macrophage activation Ig class switching Multiple other functions
Lymphotoxin (LT)	Tumor necrosis factor β (TNF β)	Inhibition of cell growth Differentiation of certain cell lines
Interleukin 3 (IL-3)	Multicolony stimulating factor	Stimulation of hematopoietic precursors of multiple lineages Mast cell growth factor
Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)		Stimulation of myeloid precursor cells

외부자극에 쉽사리 반응하여 급격한 세포기능을 발휘하므로 그러한 요구에 부응하는 좋은 모델이 되기 때문이다.

4. T세포가 분비하는 lymphokine

T세포가 다른 세포들과 직접적으로 결합하는 것 외에 각종 soluble factor를 통해 세포의 반응성을 조절하는데, 이러한 면역세포로부터 분비되는 factor들은 lymphokine 혹은 cytokine으로 통칭한다. T세포의 표 2에 나타나 있는 바와 같이 여러 종류의 lymphokine을 분비하고 있으며, T세포 자신도 이러한 lymphokine의 영향을 받아 기능이 변화하기도 한다. 이러한 lymphokine에 대한 연구는 지난 10년 많은 발전이 있었으며, 새로운 종류의 lymphokine이

속속 발견되고 있다. 이 lymphokine에 대한 연구에 있어서 가장 어려운 문제는 한 종류의 lymphokine이 여러 종류의 면역반응을 조절하는가 하면, 여러 종류의 lymphokine이 동일한 조절효과를 보이기도 한다는 것이다. 더우기 같은 lymphokine은 70년도 말에서 80년도 초반에 걸쳐 매우 많은 종류들이 보고되었는데 그들중 상당수는 같은 물질임이 판명되기도 하였고, 또 다른 경우는 몇 종류의 lymphokine이 서로 섞여 있어서 복합적으로 작용한 결과로 말미암아 불필요한 여러가지 이름이 나오게 되었으며, 같은 물질이 작용부위에 따라 서로 다른 이름으로 보고되기도 하였다. 이러한 lymphokine의 복잡성과 다양성은 각종 생물물리화학적 기술의 발전에 따라 어느정도 극복이 될 수 있었다. 우선 HPLC 등 단백질의 분리·정제기술의 눈부신 발전을 통해

lymphokine을 고순도로 정제할 수 있게 됨에 따라 각종 lymphokine의 기능을 파악하는데 많은 도움을 얻게 되었다. 그리고 lymphokine이나 그의 receptor에 관한 유전자가 밝혀지게 됨에 따라 recombinant DNA technology의 활용을 통해 recombinant lymphokine의 생산이 활발하게 됨으로써 lymphokine의 기능을 관찰하는데 획기적인 전기가 마련되었다. 그러나 아직까지도 lymphokine 기능의 복잡성과 다양성은 여전히 큰 숙제로 남아 있어서 더욱 많은 투자와 연구를 기다리고 있다. 또 다른 한편으로는 새로운 종류의 lymphokine이라고 추정되는 많은 물질이 속속 보고되고 있어, 적어도 당분간은 이 lymphokine의 연구가 활기를 계속 더해가는 한편 기능의 복잡성과 다양성이란 수렁에서 헤매이게 될 것이다.

지금까지 약제로서 임상에서의 사용이 시도되어온 lymphokine은 몇 종류가 되지만 아직 명쾌한 결과를 얻은 경우는 별로 많지 않다. Interferon이 대표적으로 많이 사용되어 왔으나, 획기적인 치료효과나 예방효과를 얻었다고는 표현하기가 어려운 실정에 있다. 그러나 interferon에 관한 임상적 응용에 관한

연구가 심도있게 진행되고 있기 때문에 머지않아 좋은 결과를 기대할 수 있으리라 생각된다. 앞에서 언급한 lymphokine 기능의 복잡성과 다양성 때문에 systematic administration은 많은 어려움을 초래할 것이 분명하므로 local treatment를 염두에 둘 때 drug delivery system과도 연관되어 연구되어야 할 것이다. 한편, 암의 면역학적 치료를 위해 interleukin-2가 많이 사용되어져 왔다. 이것은 암환자 체내에는 암세포에 대해 공격하는 면역세포가 존재하리라는 점에 착안한 것으로서 이 암세포를 죽이는 면역세포를 인위적으로 증가시켜줌으로써 암의 치료 효과를 기대한다는 것이다. 그리하여 interleukin-2 (IL-2)를 체내에 직접 투여하거나 암환자의 백혈구를 분리하여 IL-2 등으로 처리하여 소위 lymphokine-activated killer(LAK) 세포를 증강시킨 후 환자 체내로 되돌려주는 방법이다. 여기에는 IL-2외에 IL-4도 함께 사용되는 경우도 많이 보고되어 있다. 이와 유사한 방법으로 tumor 내부에 존재하는 lymphocyte(tumor-infiltrating lymphocyte : TIL)을 이용하는 치료법도 함께 시도되고 있다.