

치주질환의 면역학

서울대학교 치과대학 구강악안면 감염-면역학교실

김각균

The Role of Immune Response in Periodontal Disease

Kack-Kyun Kim

Department of Oromaxillofacial Infection and Immunology, Seoul University College of Dentistry

ABSTRACT

The periodontal diseases are infections caused by bacteria in oral biofilm, a gelatinous mat commonly called dental plaque, which is a complex microbial community that forms and adhere to tooth surfaces. Host immune-pathogen interaction in periodontal disease appears to be a complex process, which is regulated not only by the acquired immunity to deal with ever-growing and -invading microorganisms in periodontal pockets, but also by genetic and/or environmental factors. However, our understanding of the pathogenesis in human periodontal diseases is limited by the lack of specific and sensitive tools or models to study the complex microbial challenges and their interactions with the host's immune system. Recent advances in cellular and molecular biology research have demonstrated the importance of the acquired immune system in fighting the virulent periodontal pathogens and in protecting the host from developing further devastating conditions in periodontal infections. The use of genetic knockout and immunodeficient mouse strains has shown that the acquired immune response, in particular, CD4⁺ T-cells plays a pivotal role in controlling the ongoing infection, the immune/inflammatory responses, and the subsequent host's tissue destruction. (**Immune Network 2003;3(4):261-267**)

Key Words: Periodontal disease, dental plaque, innate immunity, toll-like receptors (TLRs), lipopolysaccharide, rheumatoid arthritis

서 론

치아주위조직(periodontal tissue)은 구강 내로 경조직인 치아의 맹출(eruption)이 일어나면서 연조직과 경조직 사이에 불연속성의 계면이 형성되는 독특한 해부학적 구조와, 타액의 분비에 의해 항상 젖어있는 환경, 그 안에 존재하는 높은 밀도의 상주 세균총, 말하기 등 일상적인 활동에 따른 외부환경에 대한 잦은 노출, 음식물 저장으로 인한 끊임없는 자극으로 말미암아, 세균의 침입에 광범위하게 노출되어 있다(Fig. 1A). 그럼에도 불구하고 많은 사람들에게 있어서, 어떤 연령층에 이르기까지는, 정기적인 칫솔질 외에 치주조직을 건강하게 유지하는 데 큰 노력이 필요하지 않은 것처럼 보인다. 그러나, 치주염

(periodontitis)은 한국남자의 10대 만성질환에 포함될 만큼(1) 유병률이 매우 높은 중요한 만성질환으로서, 연령의 증가에 따라 치주조직의 파괴와 치아의 동요 및 탈락을 수반하는 심한 치주염의 발생률이 증가한다.

구강세균총과 선천성 면역. 치아주위조직을 비롯한 인체의 여러 부위에는 매우 다양한 세균들로 구성된 세균총이 존재하고, 이러한 세균총은 조직과 직접 접촉해 매우 긴밀한 관계를 유지하고 있다. 이러한 오랜 기간 동안 미생물과의 끊임없는 접촉은 공생적인 것뿐만 아니라 병원성 숙주로서의 사람의 진화에 큰 영향을 미쳤을 것이다. 특히 사람에게 있어서 많은, 아마도 거의 모든 세포들로 하여금 미생물의 침입에 대하여 반응을 보이게 하며, 국소적인 방어 기전을 개시할 뿐 아니라, 면역계의 특성화된 세포들을 모집하고 활성화시킴으로써, 신체를 잠재적 병원성 미생물들의 끊임없는 위협으로부터 방어하는 중요한 요소인 선천성 면역반응(Innate response) 체계는 가장 큰 영향을 받았을 것으로 보인다(2).

책임저자 : 김각균, 서울대학교 치과대학 구강악안면 감염-면역학교실, ☎ 110-749, 서울시 종로구 연건동 28
Tel: 02-740-8642, Fax: 02-743-0311
E-mail: kackkim@plaza.snu.ac.kr

건강한 치주조직

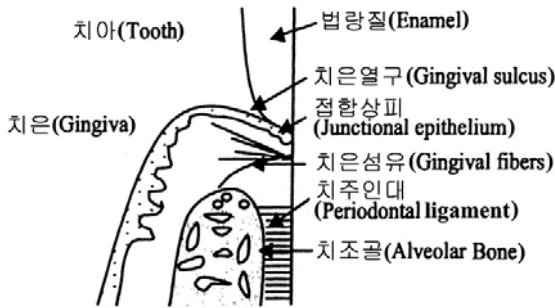


Figure 1. The periodontium in health and disease [Adopted from Teng Y-TA, 2003 (58)].

사람의 정상(혹은 내생적) 세균총은 영양 섭취, 암 발생, 병원성 세균의 집락형성 억제 등에서 어떤 역할을 갖고 있을 뿐 아니라, 기회감염을 일으킬 수 있는 세균도 포함하고 있는 것으로 여겨지고 있다(3). 이러한 정상 세균총의 역할을 정확하게 이해하기 위해서는 세균총 구성원들 사이 및 이들과 숙주 사이의 상호작용의 본질을 이해하는 것이 중요하다. 여러 환경에 서식하는 미생물 집단들의 구성원에 대한 연구에서, 전통적인 배양에 의존하는 연구 방법에 한계가 있어 세균 DNA 염기서열 [16S rRNA 유전자(16S rDNA) 등]을 이용하여 계통발생학적 방법으로 미생물 환경을 조사하는 방법이 개발되었는데, 이 방법으로 이전에는 생각지도 못했던 다양한 종류의 세균 및 archaea 그룹의 미생물들이 집단의 구성원으로 존재한다는 새로운 사실을 밝혔다(4-6). 뿐만 아니라 대부분 배양 가능한 미생물은 현존 집단 구성원의 1% 미만에 불과하였으며, 질환이 있을 경우 배양은 되지 않지만 실제로 원인 미생물이 존재함이 small subunit rDNA PCR 방법에 의해 밝혀지기도 하였다(7). 방법적인 제약에도 불구하고 사람의 내인성 세균총에 대한 대다수의 연구들은 주로 배양에 의존하여 왔으며, 특히 많은 연구의 대상이 된 미생물 치은열구로부터는 500 종류에 다다른 세균 strain들이 배양, 분리될 수 있었다. 이 세균 strain들 중 많은 수는 공생적인 성질을 가지며, 적은 수만이 기회감염을 일으키는 것으로 생각된다(8,9). 대다수의 구강 세균총 연구는 치아우식, 치은염 및 치주염과 같은 국소질환과 관련된 것으로서, 이러한 질환들은 개별 부위의 세균 밀도 및 세균 종 구성의 변화와 연관되어 있다(10). 최근에 들어서 배양에 따른 제약을 받지 않으며 기존의 연구결과를 보완해 줄 수 있는, 소위 'broad-based' molecular methods를 이용한, 사람의 내인성(endogenous) 미생물 집단 구성원의 특성을 조사한 연구 결과는 지금까지 알려진 것보다 훨씬 더 다양한 세균 16S rDNA 염기서열 형태(phylotypes)가 존재함을 보여주었고 있다(11). Phylotype의 과반수 이상은 기존 database에 포

함되어 있는 염기서열과의 동일성이 99% 미만이었으며, 13.5%는 지금까지 알려져 있는 어떤 배양 가능한 세균 종(species)과의 비교에서도 5% 이상의 차이를 보여, 세균 속(genera) 수준의 차이점이 있는 것으로 나타났다. 이 결과는 지금까지 많은 연구가 이루어져 아주 친숙한 세균환경인 치은열구 세균총에 있어서도 사람의 정상세균총의 상당 부분은 아직 미지의 영역에 머물러 있음을 말해준다.

최근 Boldrick 등(12)은 사람 cDNA microarray를 이용하여 여러 가지 세균 자극에 대한 사람 면역세포의 초기 반응에서 발현되는 유전자 전사 프로그램을 관찰하였다. 이러한 숙주 유전자 발현을 분석함으로써, Boldrick 등은 (i) 면역세포에 의한 patterned microbial determinant의 검색 및 구별이 별개의 유전자 발현 프로그램에 의해 수반되는지, (ii) 병원체에 대한 숙주반응의 어떤 점들이 여러 병원체에 공통적으로 나타나며 또 어떤 점들이 다양한지, (iii) 각 병원체마다 독특할 것으로 여겨지는 병독성 기전이 어떻게 선천성 면역반응에 영향을 주고 변화시키는지를 조사하였다. 면역세포의 초기 반응의 전사 프로그램은 정교하게 구성되어 있었고 주로 세포 간 의사소통에 할애되어 있음이 뚜렷한 특징이었으며, 세균감염 상황에서 항원제시세포가 포획된 항원의 처리에 전념하는데 관련되는 것으로 보이는 molecular program도 한 특징으로 나타났다. 또한 외면적인 유사성에도 불구하고 서로 다른 세균에 대한 반응에는 질적, 양적 차이가 존재하였다.

이러한 숙주-미생물 반응을 나타낼 수 있고 미생물 구별능력을 갖는 숙주의 선천성 면역반응(Innate response)의 진화의 중심에는 세포표면 수용체로서 세균세포벽 성분으로부터 세균 DNA에 이르는 여러 patterned microbial ligand들을 인식하는 Toll-like cell surface receptor (TLR)가 있다(13,14). 각 병원성 미생물들과 연관된 독특한 분자 형태를 구별할 수 있는 이들 수용체의 협력적 특이성을 통하여, 선천성 면역세포들은 여러 종류의 병

원성 미생물들을 원초적인 수용체 수준에서 식별하는 것이 가능하다(15). 최근에 알려진 이 TLR들은 초파리의 Toll과 상동한 단백질이며, 선천적 병원체 인식에 관여하는 주요 요소이다(16). TLR은 leucine이 풍부한 세포의 반복 영역(domain)과 interleukin 1 (IL-1) receptor (IL-1R)의 signaling domain과 상동한 세포질 영역을 갖고 있다. 또한 싸이토카인의 발현에 이르는 TLR과 IL-1R의 신호 전달 경로는 TNF receptor의 신호전달 경로와 얽혀있다(16). 현재까지 열 가지의 사람 및 마우스 TLR들의 유전자 염기서열이 보고되었다. 현재 TLR2와 TLR4가 세균 lipopolysaccharide (LPS)에 반응함으로써, 염증전구(pro-inflammatory) 싸이토카인인 IL-1, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) IL-6 및 IL-8을 만들게 한다는 증거가 제시되고 있다(18-21). 최근에는 TLR2가 peptidoglycan과 lipoteichoic acid 등 그람양성 세포벽 성분에 대한 반응을 매개하는 것으로 알려졌다(22,23).

대식성 백혈구와 싸이토카인은 구강 감염 질환 발생에서 중요한 역할을 하는 선천성 면역 요소로서 잘 알려져 있다(24,25). 형핵 백혈구의 결손과 치근단 및 치주질환 사이에는 깊은 관련성이 있음이 알려져 있으며(26,27), 그 외 다른 반응들, 특히 IL-1과 TNF- α 와 같은 염증전구 싸이토카인들은 뼈의 흡수와 같은 조직의 파괴를 중재한다(28,29). 그러나 구강 병원체에 대한 반응과 치조골 파괴에서 TLR들의 역할에 대해서는 별반 알려진 것이 없다.

LPS는 그람음성 세균 세포벽 성분으로 여러 선천성 숙주 방어 단백질이 인식하는 중요한 구조로서 숙주로 하여금 세균 감염의 가능성을 감지하게 한다(30,31). LPS는 병원성 세균의 광범위한 종류에서 보존되어 있는 구조이며, 숙주 성분과는 충분히 달라 안전하게 선택적으로 반응하는 것이 가능하기 때문에 진화적으로 이상적인 표적이라고 할 수 있다(32). 그러나 서로 다른 세균종들 간의 LPS의 구성에 있어서는 fatty acid acyl chain composition 및 charge와 같은 중요한 구조적인 차이가 있으며, 이는 숙주 반응에 큰 영향을 줄 수 있다(33-37). 몇 가지 LPS의 LPS binding protein (LBP) 및 CD14에 대한 부착력 차이는 그 LPS에 대한 염증 반응의 차이를 부분적으로 밖에는 설명해주지 못한다(38). 최근 세포표면 TLR 단백질이 숙주가 서로 다른 LPS 구조를 구별하는 능력과 관련이 있다는 것이 알려졌다(39-45). 이 사실은 선천성 숙주 방어 기구가 서로 다른 세균종을 인식하는 기전이 세균들의 독특한 LPS 구조와 관련이 있음을 말해준다. 비엔테로박테리아 LPS의 면역자극성을 분석한 연구에서는 구강 치주병원성 세균인 *Porphyromonas gingivalis*와 *Prevotella intermedia*의 LPS가 TLR4 유전자의 돌연변이로 인하여 LPS에 대한 반응을 일으킬 수 없는 C3H/HeJ 마우스에서 생물학적 활성을 나타낸다(46-

50). 뿐만 아니라 *P. gingivalis* LPS는 TLR4가 아닌 TLR2를 이용한다는 사실이 밝혀졌다(41). 이 연구는 *P. gingivalis* LPS가 C3H/HeJ 혹은 C3H/OuJ의 대식세포를 자극하는 데는 양적으로나 질적으로 차이가 없다는 것도 밝혔다. 따라서 비엔테로박테리아와 엔테로박테리아의 LPS는 TLR2 혹은 TLR4 수용체를 경유하여 신호를 전달하는 데 차이가 있다.

성인 치주염에 있어서 *P. gingivalis*의 LPS가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(51-53). *P. gingivalis*의 LPS는 아주 예외적인 숙주 반응을 일으킨다. 사람 단핵구세포는 이 LPS에 대한 반응으로 여러 가지 염증성 매개물질을 분비하는 반면, 혈관내피세포는 반응을 보이지 않는다. 또한 *P. gingivalis* LPS는 다른 세균에 의해 유도되는 혈관내피세포의 E-selectin 및 interleukin 8 (IL-8)의 발현을 억제한다(54). *P. gingivalis* LPS는 *E. coli* LPS에 비해 훨씬 적은 양의 염증전구 싸이토카인인 IL-1 β , IL-6, 및 TNF- α 의 생산을 유도하며 사람 단핵구세포를 2차 자극했을 때 TNF- α 나 IL-6 생산이 완화되지 않았다. 그리고 *P. gingivalis* LPS는 복강 대식세포로부터 이 세균을 제거에 도움이 될 IL-12와 IFN- γ mRNA 생산을 유도하지 않았다. 이 결과들은 *P. gingivalis* LPS의 낮은 독성과 1차 및 2차 자극 후에 유도되는 염증전구 싸이토카인의 발현양상이 치주감염의 만성화에 기여할 수 있음을 말해준다. 또한 이 결과는 TLR에 의한 조절이 단핵구세포가 세균 내독소 제거능력을 갖게 되는 한 기전이며, 과도한 반응의 유도를 피하는 *P. gingivalis* LPS의 새로운 능력을 시사한다(55).

치주질환. 병원체와 숙주 면역반응의 상호작용은 복합적인 과정으로서, 항상 치주낭 내에서 서식하면서 조직을 침입하려 하는 미생물 혹은 병원균들의 공격에 대응하는 획득면역반응(acquired immune response)에 의해 긴밀하게 조절되고 있다. 치주질환이 치태(dental plaque) 내 세균에 대한 염증성 반응으로부터 비롯된다는 것은 일반적으로 인정되어 있는 사실이다. 그렇지만 질환의 진행 결과는 감염에 대한 환자의 선천적 감수성에 의해 결정된다. 즉, 이 질환의 파괴적인 성격을 결정하는 것은 염증반응의 양상에 달려있다. 세균의 도전이 잦아짐에 따라 세균 산물들은 치은 상피와 반응하여 부착분자(adhesion molecule)와 염증전구 싸이토카인 및 chemokine들의 생산을 유발한다. 영향을 받은 상피 기저부의 혈관들은 투과성이 증가하고 부착 분자(adhesion molecule)를 발현하며, 화학유인성(chemoattractant) 신호물질의 경사가 치은조직으로 백혈구를 인도한다. 호중구(neutrophil)는 접합상피(junctional epithelium)를 통해 이동하여 치은 열구(gingival crevice) 내로 나온다. 그러나 계속되는 세균의 존재는 결합조직 내에 주로 림프구(T 세포)와 대식세포로 구성된 염증성 침윤을 일으키게 된다. 이러한 염

증 및 면역 세포의 침윤이 결체조직의 손실, 치주인대와 뼈의 흡수와 같은 조직파괴에 기여하게 될 것임은 분명하다. 이어 치주질환에 취약한 사람에서는 이러한 적응 반응에도 불구하고 미생물의 도전을 여전히 억제하지 못함으로써, 염증 반응의 성질이 변화하게 되며(B세포/plasma cell), 이는 보호 항체(protective antibody)의 생산 및 이에 따른 감염의 억제, 혹은 비보호적 항체의 생산과 결체조직 파괴 및 뼈의 손실로 귀결된다. 거주(resident) 상피세포, 내피세포 및 섬유아세포들은 세균 LPS, IL-1, TNF- α 그리고 prostaglandin (특히 PGE2)과 같은 인자에 반응하며 조직 파괴에 참여한다. 섬유아세포는 정상적으로는 몇 가지 collagen을 생산하지만, 활성 치주염에서는 collagen 유전자의 발현이 tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) 유전자와 함께 억제되고, matrix metalloproteinases (MMPs) 유전자는 활성화되어 세포외기질이 파괴됨으로써 염증성 세포의 침윤이 증가될 수 있게 한다(56)(Fig. 1).

Page 등(56)은 치주질환의 진행은 치주병원성 세균의 존재, 높은 수준의 염증전구 사이토카인, MMP 및 PGE2 그리고 낮은 수준의 IL-10, TGF- β 및 TIMP와 같은 여러 요인들이 복합적으로 작용하면서 일어난다고 설명하고 있다. 이들에 따르면, 사이토카인의 균형에 의해 조직파괴가 일어날 것인지 혹은 항상성이 유지될 것인지가 결정된다. 치주병에 잘 걸리지 않는 사람에서는 호중구와

세포매개성 면역에 의해 접합상피의 부착상실(attachment loss)의 정도가 결정된다. 그렇지만 취약한 개체에서는 치주병원성 세균으로 정의된 *P. gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus*와 같은 세균이 존재하더라도 호중구에 의한 세균제거가 이루어지지 않으며, 질환이 계속 진행된다. 획득 면역반응은 T세포의 조절을 받으며, T세포는 B세포/plasma cell을 조절한다. 호중구가 세균을 성공적으로 제거하기 위해서는 interferon-gamma (IFN- γ)가 있어야 하며, 보호 항체가 있을 경우에는 세균 제거가 훨씬 더 증가하는데, 이 보호항체는 바로 T세포가 생산하는 싸이토카인의 종류에 의해 조절된다. 따라서 치주질환이 계속 진행될 것인지 혹은 안정될 것인지를 결정하는 데에는 싸이토카인이 근본적으로 중요하며, 치주질환 조직에 존재하는 싸이토카인은 림프구 반응의 성격에 의해 결정된다(57).

최근 연구들은 치주 감염 동안, 면역대응력이 건재한 숙주에 비해서 숙주의 획득 면역이 없거나 결함이 있을 때 조직(치조골)의 파괴가 훨씬 적게 일어남을 시사해 주고 있다. 보고된 바에 의하면 B세포가 매개하는 체액성 면역은 본질적으로 조직 보호적이며, 미생물에 의한 공격과 염증이 계속되는 동안, 치주조직 파괴에 대한 방어를 매개함에 있어서 비교적 무해하다. 또한 B세포가 매개하는 체액성 면역은 그 기능이 제대로 수행되기 위해, 세포매개성 면역, 특히 CD4⁺ T세포나, 다른 과립세

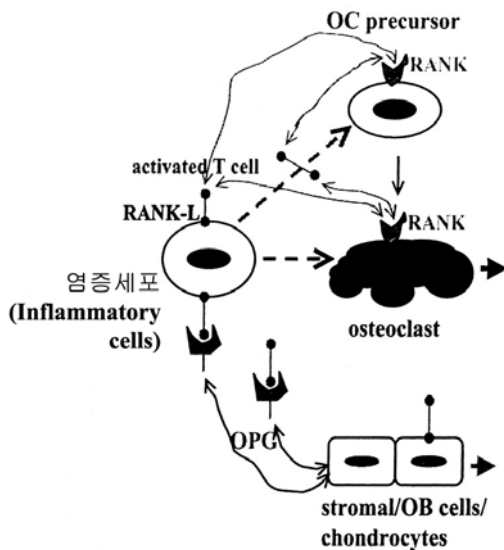


Figure 2. After being challenged by periodontal pathogens through antigen processing and presentation, these microorganism-specific periodontal CD4⁺ T-cells become activated and produce RANK-L molecules. RANK-L can activate osteoclasts (OC) directly to induce bone resorption and also induce the differentiation, survival, and activation of OC precursors. OPG, the natural decoy receptor of RANK-L produced by the stromal cells (i.e., osteoblasts (OB), chondrocytes), can compete for the binding to RANK-L molecules, thereby counteracting the effects of RANK-L/RANK signaling on OC and OC precursors (PTH, parathyroid hormone) [Adopted from Teng Y-TA, 2003 (58)].

포 계열, 혹은 선천성 면역 세포가 각각 혹은 함께 참여하는 것이 필요하다. CD8⁺ CTL은 치주조직 파괴에 *in situ*로 직접 참여하지는 않으나, 세균에 감염된 숙주세포를 죽이거나 제거하는 데 중요할 수 있다. 흥미로운 사실은 병원체-특이 CD4⁺ Th 세포들은 B세포매개 체액성 면역을 유도하는 점에서는 보호적이며, 파골세포(osteoclasts; OC)와 OC 전구세포의 활성을 조정하는 RANK-L 및 다른 염증성 혹은 염증진구성 사이토카인을 생산한다는 점에서는 파괴적이기도 한 양면을 지니고 있다. *In situ*에서는 Th1 및 Th2 관련의 혼합된 사이토카인의 양상으로, 비교적 다양한 면역 기능이 함께 나타나면서 파괴적인 면이 두드러진다. 현재, 특정 면역 기능, 특히 국소부위의 치주병원성 병원체에 반응하는 특이 CD4⁺ Th 세포가 숙주의 항세균 면역성의 발달을 비롯하여 조직, 특히 치조골의 파괴에 큰 영향을 준다는 뚜렷한 증거가 있다. 치주 병원성 기전의 새로운 파라다임은 '획득 면역-뼈(osteoimmunology)'의 상호작용으로 옮겨가고 있으며(58), 연구자들은 이 파라다임으로서 치주질환의 병원성의 기전과 분자수준의 연관성을 이해할 수 있게 될 것이다(Fig. 2).

치주질환과 류마티스양 관절염(rheumatoid arthritis; RA). 치주질환과 RA 사이에는 상당한 유사성이 있다는 사실이 주목받고 있으며, 이는 그 근원적 병원성 기전이 서로 아주 유사하다는 관찰로부터 유래된다. 즉, 치주염과 RA를 모두 가지고 있는 사람들에게는 염증반응의 전신적 조절에 있어서 한 가지 이상이 내재하며, 이것이 치주염과 RA의 공통적인 근원으로 작용할 가능성이 크다. 이러한 관찰 결과는 질환을 완화하는 데 이용되는 약물과 관련하여 중요한 의미가 있다. RA와 치주염은 매우 유사한 병리생물학적 양상을 보인다. 미생물학적으로는, biofilm에 존재하는 치주병원성 세균으로부터 나오는 LPS에 만성적으로 노출되면 RA에서 일련의 염증성 반응을 촉발시키는 것과 같은 super-antigen으로 작용할 수 있다. 다른 한편으로는, RA에서의 면역 이상으로 인해 IL-1 β , TNF- α 및 IL-6와 같은 염증진구 사이토카인들이 단핵구세포의 과도한 반응성의 결과로 증가하기 때문에, 치주병원성 세균의 존재 및 적합한 환경 하에서는 RA에 걸리기 쉬운 사람들이 치주염, 아마도 진행성인 치주염에 쉽게 걸릴 수 있을 것으로 생각된다.

여러 보고들에 의하면, 범위 및 심한 정도에 있어서 치주질환과 RA 사이에는 분명히 관련성이 있는 것으로 보인다. 이러한 관련성을 원인 결과의 관계로 보기는 어렵지만, 진행성의 RA 환자들이 RA가 아닌 사람들에 비해서 더 심한 치주질환을 경험할 가능성이 있음은 분명하다. RA와 치주염 양자에서 숙주 염증반응의 이상이 공통적으로 나타날 가능성은 매우 높다. RA 및 치주염의 병원성 기전에서 염증진구 사이토카인들과 항염증

사이토카인들 사이에 불균형이 있음을 알게 됨으로써, 새로이 등장하는 치료방법들은 염증진구 사이토카인들과 조직파괴를 일으키는 단백분해효소들을 억제하는 데 초점을 맞추고 있다. 생활성(bio-active) 분자, 유전자 요법, MMP 억제제 등은 모두 만성 염증성 질환의 병원성에서 보이는 이상조절(dysregulation)을 정상적으로 회복하는 데 그 목표를 두고 있다.

결 론

치주질환의 병인에 면역기능 세포 및 산물들이 중요하게 작용하며 결과적으로 조직이 파괴될지 보호될지는 숙주의 면역 반응, 유전적 인자 및 환경적 인자에 의해 조절된다.

과거 10년 동안 genetic polymorphisms과 여러 질환, 특히 만성 면역 및 염증 상태를 수반하는 질환 사이의 관련성을 주장하는 보고가 기하급수적으로 증가하고 있으며, 치주질환 연구도 이에 가세하고 있다. 이러한 새로운 연구 경향은 유전체(genome)에 대한 전반적인 이해의 증가에 따른 것이며, 이에 따라 유전자 산물들 간 및 유전자 산물과 환경요인들 간의 기능적 상호작용의 이해가 가능해졌기 때문이다. 이 분야의 지식이 급증함에 따라, 치주염을 포함한 대다수의 질환에는 유전적인 근거가 있음이 분명해졌다. 향후 유전적 수준에서 제1형 사이토카인 혹은 Th1 세포들이 치주조직파괴 과정에서 필수적인 역할을 하는지, 그리고 제2형 사이토카인 혹은 Th2 세포들이 생체항상성 및 항-염증성 보호적 반응에 기여하는지 혹은 그 반대인지를 규명해야 할 것이다. 단일 세포 및 분자 수준에서의 T세포와 관련된 유전적인 요소, 개시 및 유발 요인, 작용 기능, 및 기억 효과에 대한 연구는 질환 발생과 연관된 복합적인 조절 단계에 대한 이해를 돕고, 이를 진단 및 치료에 유용하게 이용하는 것을 가능하게 할 것이다.

참 고 문 헌

1. 2000년도 국민구강보건실태조사 보고서(2001) 한국구강보건 의료원; 보건복지부 발표자료(2003년 2월)
2. Mercado FB, Marshall RI, Bartold PM: Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 30;761-772, 2003
3. Mackowiak PA: The normal microbial flora. *N Engl J Med* 307;83-93, 1982
4. Barns SM, Fundyga RE, Jeffries MW, Pace NR: Remarkable archaeal diversity detected in a Yellowstone National Park hot spring environment. *Proc Natl Acad Sci USA* 91;1609-1613, 1994
5. Giovannoni SJ, Britschgi TB, Moyer CL, Field KG: Genetic diversity in Sargasso Sea bacterioplankton. *Nature (London)* 345;60-63, 1990
6. Stackebrandt E, Liesack W, Goebel BM: Bacterial diversity in a soil sample from a subtropical Australian environment as determined by 16S rDNA analysis. *FASEB J* 7;232-236, 1993
7. Relman DA, Loutit JS, Schmidt TM, Falkow S, Tompkins LS:

- The agent of bacillary angiomatosis. An approach to the identification of uncultured pathogens. *N Engl J Med* 323;1573-1580, 1990
8. Thoden van Velzen SK, Abraham-Inpijn I, Moorer WR: Plaque and systemic disease: a reappraisal of the focal infection concept. *J Clin Periodontol* 11;209-220, 1984
 9. Meyer DH, Fives-Taylor PM: Oral pathogens: from dental plaque to cardiac disease. *Curr Opin Microbiol* 1;88-95, 1998
 10. Moore WE, Burmeister JA, Brooks CN, Ranney RR, Hinkelman KH, Schieken RM, Moore LV: Investigation of the influences of puberty, genetics, and environment on the composition of subgingival periodontal floras. *Infect Immun* 61; 2891-2898, 1993
 11. Kroes I, Lepp PW, Relman DA: Bacterial diversity within the human subgingival crevice. *Proc Natl Acad Sci USA* 96;14547-14552, 1999
 12. Boldrick JC, Alizadeh AA, Diehn M, Dudoit S, Liu CL, Belcher CE, Botstein D, Staudt LM, Brown PO, Relman DA: Stereotyped and specific gene expression programs in human innate immune responses to bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 99;972-977, 2002
 13. Aderem A, Hume DA: How do you see CG? *Cell* 103; 993-996, 2000
 14. Janeway CA, Jr., Medzhitov R: Lipoproteins take their toll on the host. *Curr Biol* 9;R879-R882, 1999
 15. Ozinsky A, Underhill DM, Fontenot JD, Hajjar AM, Smith KD, Wilson CB, Schroeder L, Aderem A: (2000) The repertoire for pattern recognition of pathogens by the innate immune system is defined by cooperation
 16. Kopp EB, Medzhitov R: The Toll-receptor family and control of innate immunity. *Curr Opin Immunol* 11;13-18, 1999
 17. Rock FL, Hardiman G, Timans JC, Kastelein RA, Bazan JF: A family of human receptors structurally related to *Drosophila* Toll. *Proc Natl Acad Sci USA* 95;588-593, 1998
 18. Hoshino K, Takeuchi O, Kawai T, Sanjo H, Ogawa T, Takeda Y, Takeda K, Akira S: Toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide: evidence for TLR4 as the *Lps* gene product. *J Immunol* 162;3749-3752, 1999
 19. Kirschning CJ, Wesche H, Merrill Ayres T, Rothe M: Human Toll-like receptor-2 confers responsiveness to bacterial lipopolysaccharide. *J Exp Med* 188;2091-2097, 1998
 20. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway Jr, CA: A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 388;394-397, 1997
 21. Yang RB, Mark MR, Gray A, Huang A, Xie MH, Zhang M, Goddard A, Wood WI, Gurney AL, Godowski PJ: Toll-like receptor-2 mediates lipopolysaccharide-induced cellular signaling. *Nature* 395;284-288, 1998
 22. Schwandner R, Dziarski R, Wesche H, Rothe M, Kirschning CJ: Peptidoglycan- and lipoteichoic acid-induced cell activation is mediated by Toll-like receptor-2. *J Biol Chem* 274; 17406-17409, 1999
 23. Yoshimura A, Lien E, Ingalls RR, Tuomanen E, Dziarski R, Golenbock D: Recognition of Gram-positive bacterial cell wall components by the innate immune system occurs via Toll-like receptor 2. *J Immunol* 163;15, 1999
 24. Ebersole JL, Taubman MA: The protective nature of host responses in periodontal diseases. *Periodontol* 2000 5; 112-141, 1994
 25. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS: The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol* 2000 14;33-53, 1997
 26. Kawashima N, Niederman R, Hynes RO, Stashenko P: Infection-stimulated infraosseous inflammation and bone destruction are increased in P- and E-selectin double knockout mice. *Immunology* 97;117-123, 1999
 27. Schenkein H, Van Dyke T: Early onset periodontitis: systemic aspects of etiology and pathogenesis. *Periodontol* 2000 6; 725, 1994
 28. Assuma R, Oates T, Cochran D, Amar S, Graves DT: IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *J Immunol* 160;403-409, 1998
 29. Stashenko P, Jandinski JJ, Fujiyoshi P, Rynar J, Socransky SS: Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease. *J Periodontol* 62; 504-509, 1991
 30. Beutler B: Tlr4: central component of the sole mammalian LPS sensor. *Curr Opin Immunol* 12;20-26, 2000
 31. Ulevitch RJ, Tobias PS: Recognition of gram-negative bacteria and endotoxin by the innate immune system. *Curr Opin Immunol* 11; 19-22, 1999
 32. Medzhitov R, Janeway Jr. CA: An ancient system of host defense. *Curr Opin Immunol* 10;12-15, 1998
 33. Kumada H, Haishima Y, Umemoto T, Tanamoto K: Structural study on the free lipid A isolated from lipopolysaccharide of *Porphyromonas gingivalis*. *J Bacteriol* 177;2098-2106, 1995
 34. Mattsby-Baltzer I, Mielniczuk Z, Larsson L, Lindgren K, Goodwin S: Lipid A in *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 60;4383-4387, 1992
 35. Ogawa T: Chemical structure of lipid A from *Porphyromonas* (*Bacteroides*) *gingivalis* lipopolysaccharide. *FEBS Lett* 332;197-201, 1993
 36. Qureshi N, Kaltashov I, Walker K, Doroshenko V, Cotter RJ, Takayama K, Sievert TR, Rice PA, Lin JS, Golenbock DT: Structure of the monophosphoryl lipid A moiety obtained from the lipopolysaccharide of *Chlamydia trachomatis*. *J Biol Chem* 272;10594-10600, 1997
 37. Wilkinson SG: Composition and structure of lipopolysaccharides from *Pseudomonas aeruginosa*. *Rev Infect Dis* 5(Suppl.); S941-S949, 1983
 38. Cunningham MD, Seachord C, Ratcliffe K, Bainbridge B, Aruffo A, Darveau RP: *Helicobacter pylori* and *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharides are poorly transferred to recombinant soluble CD14. *Infect Immun* 64;3601-3608, 1996
 39. Bainbridge BW, Darveau RP: *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide: an unusual pattern recognition receptor ligand for the innate host defense system. *Acta Odontol Scand* 59;131-138, 2001
 40. Hajjar AM, O'Mahony DS, Ozinsky A, Underhill DM, Aderem A, Klebanoff SJ, Wilson CB: Cutting edge: functional interactions between toll-like receptor (TLR) 2 and TLR1 or TLR6 in response to phenol-soluble modulins. *J Immunol* 166;15-19, 2001
 41. Hirschfeld M, Weis JJ, Toshchakov V, Salkowski CA, Cody MJ, Ward DC, Qureshi N, Michalek SM, Vogel SN: Signaling by toll-like receptor 2 and 4 agonists results in differential gene expression in murine macrophages. *Infect Immun* 69; 1477-1482, 2001
 42. Lien E, Means TK, Heine H, Yoshimura A, Kusumoto S, Fukase K, Fenton MJ, Oikawa M, Qureshi N, Monks B, Finberg RW, Ingalls RR, Golenbock DT: Toll-like receptor 4 imparts ligand-specific recognition of bacterial lipopolysaccharide. *J Clin Invest* 105;497-504, 2000
 43. Poltorak A, Ricciardi-Castagnoli P, Citterio S, Beutler B: Physical contact between lipopolysaccharide and toll-like receptor 4 revealed by genetic complementation. *Proc Natl Acad Sci USA* 97;2163-2167, 2000
 44. Tabeta K, Yamazaki K, Akashi S, Miyake K, Kumada H, Umemoto T, Yoshie H: Toll-like receptors confer responsiveness to lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis*

- in human gingival fibroblasts. *Infect Immun* 68;3731-3735, 2000
45. Wyllie DH, Kiss-Toth E, Visintin A, Smith SC, Boussouf S, Segal DM, Duff GW, Dower SK: Evidence for an accessory protein function for the Toll-like receptor TLR1 in lipopolysaccharide responses. *J Immunol* 165;7125-7132, 2000
 46. Kirikae T, Nitta T, Kirikae F, Suda T, Kusumoto S, Qureshi N, Nakano M: Lipopolysaccharides (LPS) of oral black-pigmented bacteria induce tumor necrosis factor production by LPS-refractory C3H/HeJ macrophages in a way different from that of Salmonella LPS. *Infect Immun* 67;17-36, 1999
 47. Ogawa T, Shimauchi H, Uchida H, Mori Y: Stimulation of splenocytes in C3H/HeJ mice with *Porphyromonas gingivalis* lipid A in comparison with enterobacterial lipid A. *Immunobiology* 196;399, 1996
 48. Ogawa T, Nakazawa M, Masui K: Immunopharmacological activities of the nontoxic monophosphoryl lipid A of *Porphyromonas gingivalis*. *Vaccine* 14;70, 1996
 49. Shimauchi H, Ogawa T, Uchida H, Yoshida J, Ogoh H, Nozaki T, Okada H: Splenic B-cell activation in lipopolysaccharide-non-responsive C3H/HeJ mice by lipopolysaccharide of *Porphyromonas gingivalis*. *Experientia* 52;909, 1996
 50. Tanamoto K, Azumi S, Haishima Y, Kumada H, Umemoto T: The lipid A moiety of *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide specifically mediates the activation of C3H/HeJ mice. *J Immunol* 158;4430, 1997
 51. Holt SC, Kesavalu L, Walker S, Genco CA: Virulence factors of *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontology* 2000 20;168, 1999
 52. Williams RC: Periodontal disease. *N Engl J Med* 322;373, 1990
 53. Mayrand D, Holt SC: Biology of asaccharolytic black-pigmented *Bacteroides* species. *Microbiol. Rev* 52;134, 1998
 54. Darveau RP, Arbabi S, Garcia I, Bainbridge B, Maier RV. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide is both agonist and antagonist for p38 mitogen-activated protein kinase activation. *Infect Immun* 70(4);1867-1873, 2002
 55. Hou L, Sasaki H, Stashenko P: Toll-Like Receptor 4-Deficient Mice Have Reduced Bone Destruction following Mixed Anaerobic Infection 68;4681-4687, 2000
 56. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS: Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implication and future directions. *Periodontol* 2000 14;216-248, 1997
 57. Gemmell E, Yamazaki K, Seymour GJ: Destructive periodontitis lesions are determined by the nature of the lymphocytic response. *Crit Rev Oral Biol Med* 13(1);17-34, 2002
 58. Teng Y-TA: The role of acquired immunity and periodontal disease progression. *Crit Rev Oral Biol Med* 14(4);237-252, 2003
-