수지상세포를 통한 조력 T세포의 분화
- 알레르기 질환을 중심으로 -

포천중문의과대학 분당차병원 소아과

한 만 용

Helper T Cell Polarizing Through Dendritic Cells

Manyong Han, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Pochon CHA University, Sungnam, Korea

In the last few years, a spectrum of dendritic cells(DCs), including toll like receptors(TLRs), might play a critical role in regulating allergy and asthma. DC plays a central role in initiating immune responses, linking innate and adaptive responses to pathogen. Human peripheral blood has three non-overlapping dendritic subset that expressed various 11 TLRs. These dendritic subsets and TLR contribute significant polarizing influences on T helper differentiation, but how this comes about is less clear. A better understanding of DC immunobiology may lead to the comprehension of allergy pathophysiology to prevent early stage allergic march. **(Korean J Pediatr 2005;48:6-12)**

Key Words : Toll like receptor, Plasmacytoid dendritic cell, Myeloid dendritic cell, Th1/Th2 deviation

서 론

2003년 미국의 한 연구자 단체(National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI)는 천식과 관련되어 향후 연구되어야 할 제 1분야로 내재면역(innate immune; 자연면역)과 적응면역(adaptive immune)의 상호 연관성을 꼽았다[1]. 이는 천식이 만성 기도염증성 질환이고, 이러한 만성염증에서는 내재면역과 적응면역이 같이 작용하여 Th2(T helper 2 cells) 반응이 유도된다는 증거가 많아졌기 때문이다.

과거 5년간 이러한 복잡한 면역반응에 대한 이해의 폭이 상당히 넓어졌다. 병원체나 알레르겐과 같은 다양한 외부 자극이 체내에 들어오면 1차적으로 내재면역반응이 일어난다. 모든 개체에 존재하는 이 내재면역반응은 과립구와 대식세포가 관장하며 병원체와 싸우는데 있어 미리 기억할 필요 없이 바로 동원될 수 있기 때문에 초기 병원체의 공격에 대한 방어작용과 더불어 적응면역계에 병원체 침입을 알리는 신호전달작용을 하게 된다. 이 두 가지 작용은 식물을 비롯한 모든 생명체가 갖고 있는 고전적인 신호전달 경로인 toll 경로로 이루어지며, 이와 비슷한 역할을 하는 toll like receptors(TLRs)가 마우스와 인간에서 확인되었다[2].

이런 내재면역계에 대해서 더 많이 알게 되면서, 알레르기 및 다양한 질병의 면역 반응을 새롭게 이해하게 되었다. 최근까지 많은 질병을 T helper 1 cells(Th1)/Th2 상호작용으로 이해하였다. 그러나 이러한 상호작용만으로 해석되지 않는 사실들이 발견되었고 이를 해석하기 위한 다른 면역기전이 필요한데, 그 중의 하나가 내재면역기전이다.

이러한 내재면역기전을 통한 질병의 이해는 천식으로 대표되는 알레르기 질환의 초기 시작점을 찾는데 핵심적인 역할을 할 것이다. 왜냐하면 대부분의 알레르기 환자는 증상이 어린 연령에서부터 시작되며, 제태기와 출생 후 몇 년 이내에 환경-유전반응, 유전-유전반응을 통해서 어떤 아이는 정상적으로 성장하고 어떤 아이는 면역반응이 굴절되면서 증상이 발현되는데, 이때 초기 외부 자극물질에 대한 반응 여부와 반응 방향을 결정하는 것이 내재면역계이기 때문이다[1]. 이를 이해한다면 알레르기 행진을 초기부터 관찰하는 소아과 의사들은 환자 치료만이 아니라 질병을 해석하는 능력이 향상될 것이고 연구자는 향후 관련된 연구의 기초지식으로 활용할 수 있을 것이다.

이를 위해 이 글에서는 면역학적 관점에서 알레르기 기전을 1990년대 중반 이전에는 어떻게 이해하였는가에 대해 설명하고, 이후 수지상세포(Dendritic cells, DCs)와 TLR를 통해서 Th1/Th2 면역반응을 어떻게 받아들이고 있는지 기술하겠다.

접수 : 2004년 12월 18일, 승인 : 2004년 12월 22일

책임저자 : 한만용, 포천중문의과대학 소아과학교실
Correspondence : Manyong Han, M.D.
Tel : 031)780-5232 Fax : 031)780-5239
E-mail : drmesh@cha.ac.kr

Th1/Th2 면역반응 해석과 패러다임의 변화

1986년 Mosmann 등에 의해서 Th1과 Th2가 상호 조절한다는 내용이 보고되기 이전에 알레르기 기전은 특이 IgE와 비만세포가 관여하는 Type 1 반응이었다. Mosmann 등에 의해 Th1, Th2 세포의 역할이 확인된 후, 알레르기는 IL-4를 분비하는 Th2와 IFN-γ를 분비하는 Th1의 상호조절에 의해 발생하는 것으로 이해되었다. 마우스 뿐만 아니라 인간을 대상으로 한 연구에서도 이를 지지하는 많은 연구결과가 있었다. 이는 '위생가설(Hygiene hypothesis)'의 면역기전으로 감염의 감소로 IFN-γ 분비가 감소되고 이에 따라 IL-4로 대표되는 Th2 반응하는 것으로 확대 해석되기도 한다[3]. 이러한 Th1/Th2 면역기전은 천식으로 대표되는 알레르기 질환뿐 아니라 다른 질병을 이해하는 도구로 사용되기도 한다(Fig. 1).

이러한 Th1/Th2 면역반응을 통한 알레르기 기전의 해석은 1990년대 중반부터 몇 가지 모순되는 연구결과들이 발표되면서 도전을 받게 되었다. 우선, 역학조사에서 Th1 면역반응으로 발생한다고 여겨지는 다발성 경화증과 류마티스 관절염환자에서 알레르기 질환이 감소하는 것으로 알려졌는데, 이와 달리 최근 20여년 동안 알레르기 질환이 증가한 것과 마찬가지로 Th1 질병이라 여겨지는 자가면역질환들, 제 1형 당뇨병도 같이 증가하였다. 둘째는 기생충 감염은 Th2 면역기전에 의해서 유도되고 이에 따라 알레르기 질병을 증가시킬 것이라 여겨지지만 오히려 알레르기 발생을 억제하는 것으로 나타났다. 또 다른 강력한 증거로는 Th1의 사이토카인인 IFN-γ가 알레르기 염증반응에 존재하며 질병 진행에 깊숙이 관여한다는 점이 마우스연구와 임상연구 결과 밝혀졌다[3].

이러한 연구결과는 두 세포가 양립할 수 없어 보이던 기존의 Th1/Th2 패러다임에 새로운 해석을 요구하였고, 1990년대 말까지는 이를 어떻게 받아들여야 할지 알지 못하였다. 이와 관련하여 지난 5년간 면역학 분야에 놀라운 진전이 있었는데 이에는 조절 T세포(regulatory T cells, Treg)의 발견과 수지상세포 역할에 대한 이해이다. 이들은 기존의 Th1/Th2으로는 해석하기 어려웠던 연구결과들을 설명해 주는 새로운 도구로 여겨진다. 이 중 Th3, Tr1, $CD4^+CD25^+$ 세포와 더불어 자연살해 T세포(natural killer T cells, NKT)로 이루어진 Treg는 자가면역을 억제하며 조직파괴로 이어지는 면역반응을 제어할 수 있는 세포로 주목받고 있지만[3], 이 글에서는 초기 면역 편향(Immune deviation)의 시발점이라 여겨지는 수지상세포 역할에 대해서만 초점을 맞추겠다.

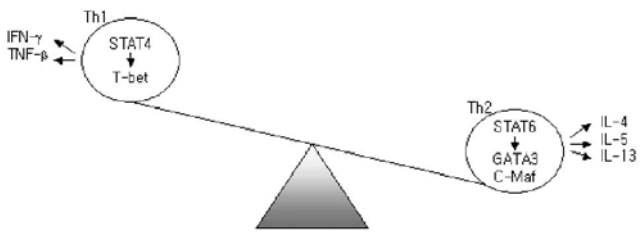

Fig. 1. A model for T helper1(Th1)/Th2 balance shows counter activity each others. Th1 cells are characterized by the prevalent production of IFN-γ and TNF-β. Th2 cells are characterized by the prevalent production of IL-4, IL-5, IL-9 and IL-13. Thus Th1/Th2 polarization involves a balance between the Th1 speicific T-bet and the Th2 specific GATA-3 transcription factors. STAT : Signal transducer and activator of transcription, T-bet : T-box expressed in T cells.

수지상세포를 통한 T 세포 신호전달

수지상세포는 외부 물질로부터 자신을 방어하는 보초병 역할을 하는 세포이다. 1970년대 처음 명명된 후 내재면역과 적응면역의 연결고리 역할을 하는 세포로 알려졌다. 이 세포는 자극물에 대하여 면역체계가 작동하여 염증반응을 유도할 것인가 또는 관용(tolerance)으로 받아들일 것인가를 초기에 결정하며, 이후 미경험 T 림프구(naive T cells)가 어떤 T 림프구로 분화할 것인가를 결정하는데 핵심적인 역할을 한다.

수지상세포는 외부 병원체로부터 자극을 받으면 급속하게 포획능력과 항원처리능력을 소실하면서 국소 림프절로 이동하여 3가지 신호를 미경험 T 림프구에 전달하여 세포증식과 분화를 유도한다. 수지상세포에서 포획한 병원체를 펩타이드(peptide)로 처리하여 주조직접합복합체(major histocompatibility complex, MHC)를 통해 T cell receptors(TCR)에 전달하는 것이 제 1신호전달이다. 만일 제 1신호전달이 안되면 자극원을 인식하지 못한 것으로 이를 면역학용어로 무시(ignore)라 한다. 제 2신호전달인 공동자극신호(Co-stimulatory signals)는 CD80/CD28 결합으로 대표되는 반응으로 이 반응이 일어나지 않으면 아너지(anergy) 상태라고 한다. 제 1, 2 신호와 달리 제 3의 신호는 T세포 면역 편향을 유도하는 것으로 알려져 있다. 그중 IL-12에 의해서 Th1이 유도되는 것이 가장 잘 알려져 있지만, Th2가 어떤 신호전달에 의해서 유도되는지는 확실하지 않으며, 무언가 우리가 아직 알지 못하는 어떤 신호를 미경험 T세포에 전달하는 것으로 추정할 수 있다[4](Fig. 2).

이렇게 자극을 받아 팽창이 일어난 T 림프구가 일정한 숫자에 도달하면 무장 T세포(armed effector T cell)가 되어 초기 염증반응 장소로 혈관을 따라 이동하고 일부 세포는 기억 T 세포(memory T cell)로 되어 다른 림프조직으로 이동하여 새로운 자극을 받을 때까지 기다리게 된다[5].

이와 같이 제 3의 신호가 무엇인지 확인되지는 않았지만, 최근 Th 면역편향을 일으키는 수많은 조건들이 확인되고 있다. 자극원인 항원의 종류와 양, 수지상세포의 종류, 항원 인식 능력, 처리과정과 사용된 공동자극신호들이 이에 포함되며, 이중 수지상세포 종류와 항원 종류에 따른 차이에 대해서 자세히 설명하겠다. 이것은 형질세포양 수지상세포(plasmacytoid dendritic cell, pDC)를 성공적으로 배양하였기에 구체화되었고, 항원 종류

를 인식하는 TLR의 발견에 의해 항원 종류에 따른 차이를 설명할 수 있게 되었다.

수지상세포의 분류와 기능

수지상세포로 명명되기 이전인 1950년대 말에 이미 pDC는 림프조직 T세포 영역에서 형질세포 모양의 소수 세포군으로 발견되었고, 이 세포가 T세포와 단구세포의 표현형을 갖는 것이 밝혀져 형질세포양 T세포나 형질세포양 단구세포로 명명되었다. 1994년에 수지상 세포는 $CD11c^+$와 $CD11c^-$ 두개의 세포군으로 나뉜다는 보고가 있은 후, 1997년에 다른 연구자들이 $CD11c^-$ 세포를 림프조직에서 분리 배양에 성공하여 이를 pDC라 하였다[6].

이렇게 하여 마우스와 달리 사람에서는 수지상 세포가 크게 3종류가 있다는 것이 알려지게 되었다. 이중 $CD11c^+$ 세포는 표피에 있는 랑게르한스세포(Langerhans cell, LC)와 진피에 분포한 Interstitial 수지상세포(IDC) 두 종류로 나뉜다. 이 두 세포를 묶어 골수계 전구세포(myeloid progenitors, MP)에서 분화되었다고 하여 골수계 수지상세포(myeloid dendritic cell, mDC)라고 한다. $CD11c^-$ 세포는 $CD11c^-CD4^+CD123^+CD45RA^+HLA\text{-}DR^+$ 표현형을 가지며 pDC라 한다. 많은 연구자들이 mDC를 직접 분리하지 않고, 단구세포에서 다양한 사이토카인을 이용하여 수지상세포를 배양하여 사용하였다. 이는 대부분의 표현형이 mDC와 비슷하지만 기능의 차이가 있기에 mDC라 하지 않고 단구유도 수지상세포(monocyte derived dendritic cells, MoDCs)라고도 한다[7](Table 1).

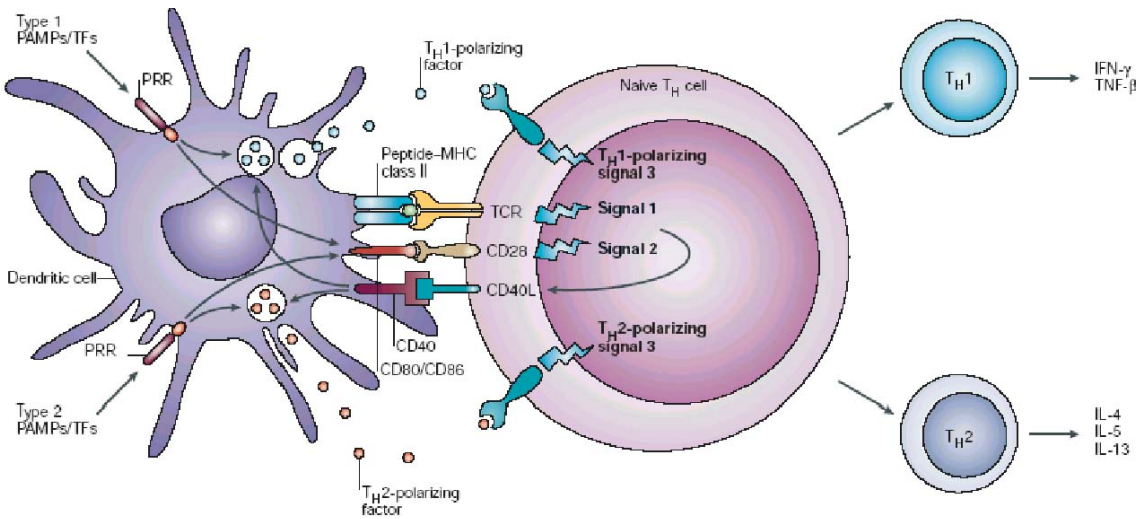

Fig. 2. T cell stimulation and T helper 1(Th1)/Th2 cell polarization require three dendritic cell derived signals. Signal 1 is the antigen specific signal that is mediated through T cell T cell receptor(TCR) triggering by MHC class II associated peptides processed from pathogens after internalization through specialized pattern recognition receptors(PRRs). Signal 2 is the co-stimulatory signal, mainly mediated by triggering of CD28 by CD80 and CD86 that are expressed by dendritic cells(DCs) after ligation of PRRs, such as Toll-like receptors (TLRs) that are specialized to sense infection through recognition of pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) or inflammatory tissue factors(TFs). Signal 3 is the polarizing signal that is mediated by various soluble or membrane bound factors, such as interleukin-12(IL-12) and CC-chemokine ligand 2(CCL2), that promote the development of Th1 or Th2 cells, respectively. The nature of signal 3 depends on the activation of particular PRRs by PAMPs of TFs. Type 1 and type 2 PAMPs and TFs can be defined as those that selectively prime DCs for the production of high levels of Th1 cell polarizing or Th2 cell polarizing factors. Whereas, the profile of T cell polarizing factors is primed by recognition of PAMPs, optimal expression of this profile often requires feedback stimulation by CD40 ligand(CD40L) expressed by T cells after activation by signals 1 and 2(From Kapsenberg ML. Nat Rev Immunol 2003;3:984-93. Reprinted with permission from author).

Table 1. Characteristics of Human Dendritic Cell Subsets

Major subset	Minor subsets	Alternative name	CD markers	TLR
mDCs $CD11c^+$	Langerhans cell		$CD1a^+BDCA3^+$	1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10
	Interstitial DCs		$CD1a^-BDCA3^+$	1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10
	MoDCs	DC1	$CD1b^+/CD1c^+$	1, 2, 3, 5, 6, 8
pDCs $CD11c^-$		DC2	$CD123^+BDCA2^+BDCA4^+$	1, 6, 7, 9, 10

Abbreviations : mDC, myeloid dendritic cell; pDC, plasmacytoid dendritic cell; TLR, Toll like receptor; MoDC, monocyte derived dendritic cell

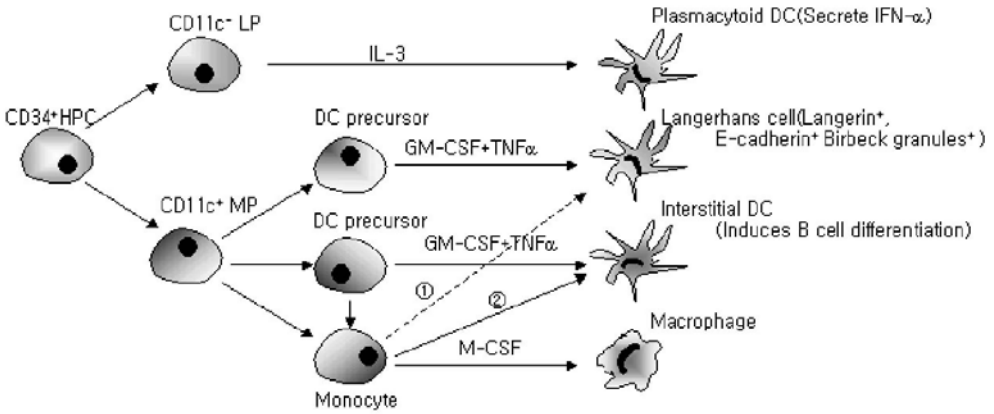

Fig. 3. A summary for derivation of human dendritic cell(DC) subset from $CD34^+$ myeloid progenitors(MP) and lymphoid progenitors(LP). Both myeloid and lymphoid lineage DCs can be propagated from bone marrow progenitors. $CD11c^+$ cells can differentiate into either macrophages or interstitial DCs or Langerhans cells(LCs) depending on the cytokine microenvironment. $CD11c^-$ cells can differentiate into plasmacytoid DCs on IL-3. Shown right each DC subset are functional characteristics defining that DC subset. HPC, Hematopoietic Stem Cell; ① GM-CSF+IL-4+TGFβ; ② GM-CSF+IL-4.

이 세 종류의 수지상세포는 $CD34^+$ 세포에서 발달한다. mDCs는 골수계 전구세포에서 분화한다. 골수계 전구세포에 GM-CSF, IL-4 또는 TNF-α 사이토카인을 자극하여 두 종류의 세포로 배양할 수 있다. TGF-β는 골수계 전구세포를 랑게르한스 세포로 분화시킨다. 이와 달리 Interstitial 수지상세포는 $CD11c^+$ $CD14^+$인 골수계 전구세포에서 얻을 수 있으며, 같은 세포에 M-CSF를 주면 대식세포로 분화한다. pDC는 림프계 전구세포(lymphoid progenitors, LP)에서 분화하며 IL-3가 필요하다. 골수계 세포 표현형인 CD11c, CD14, CD13과 CD33이 없기에 림프계 수지상세포(lymphoid DCs)라고 하기도 하며 실제 림프계 전구세포에서 발생한다는 다양한 증거가 있다.

기능적으로 mDC는 미경험 T세포를 활성화시키고 IL-12를 분비하여 Th1으로 유도한다. 랑게르한스세포는 interstitial DCs와 표현형이 비슷하지만 CD1a, Birbeck 과립, Langerin과 부착분자 E-cadherin이 있다는 점이 다르다. Interstital DCs는 미경험 B 세포를 항체생성능력을 가진 형질세포로 분화시킬 수 있다. pDC도 mDC처럼 미경험 T세포를 자극하지만 특징적으로 바이러스 자극에 의해 강력한 IFN-α/β를 생산한다[7](Fig. 3).

수지상 세포 종류에 따른 Th2 유도와 그 이후

앞서 설명하였듯이 pDC는 편도선의 $CD4^+CD11c^-CD3^-$ 전구세포에 IL-3와 CD40-Ligand(CD40L)를 투여하여 처음으로 배양되었다. 배양된 세포는 4시간 이내에 40% 이상이 세포자멸사(apoptosis)한다. 이를 막기 위해 IL-3를 첨가하며 CD40L는 이 세포를 성숙시킨다[8]. 같은 연구진들에 의해 1999년 moDC를 DC1이라 하고 IL-3로 배양한 pDC를 DC2라 하여(Table 1), DC1이 미경험 T세포와 반응하여 Th1으로 유도하고 DC2와 반응한 미경험 T 세포는 Th2로 분화한다고 발표하였다. 이는 Th1/Th2 유도에 새로운 해석을 보여준 것이다[9](Fig. 4).

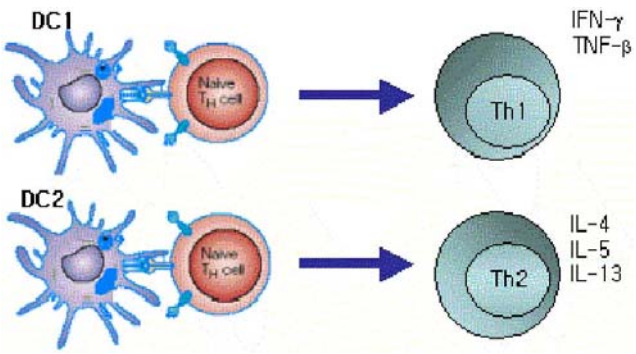

Fig. 4. Monocyte derived DCs(moDCs, DC1) and plasmacytoid derived DCs(pDC, DC2) are purported to drive Th1 and Th2 differentiation, respectively.

Th1/Th2 분화가 수지상세포에 의해 조절된다는 선구적인 업적이 있은 후 알레르기 기전과 관련하여 다양한 연구가 진행되었다. 먼저 알레르기 비염을 가진 환자에서 알레르겐으로 7일간 자극을 준 후 비강내 점막의 pDC 비율을 측정한 결과 정상 대조군보다 알레르기 환자에서 크게 증가한 것을 확인하였다. 이는 pDC가 림프조직 뿐만 아니라 말초조직으로도 이동하며 알레르겐 자극시 pDC 숫자가 크게 증가하고 이를 통해 Th2 면역반응에 관여할 수 있음을 보여주는 것이다. 알레르기 비염환자의 점막에서 pDC의 증가는 L-selectin, CXCR4와 VCAM-1 리간드 표현의 증가에 의한 것으로 여겨진다[10].

또한 건강한 대조군보다 기관지 천식환자의 말초혈액에서 수지상세포 중 pDC의 비율이 높았는데[11], 이는 pDC가 알레르기 반응에 관여한다는 간접적인 증거이다. 그러나 성인과 달리 소아

에서 pDC의 비율이 기관지 천식환자에서 더 적었다[12]. 이러한 상반된 결과는 아마도 대상환자군의 선택 범위의 차이, 나이에 따른 pDC 분포의 차이나 수지상세포 성숙도의 차이에 의한 것이라 여겨진다. pDC 숫자만이 아니라 기능과 관련하여서도, 아토피피부염 환자의 pDC 표현형인 $CD123^+$ 세포는 $Fc\varepsilon RI$이 발현이 정상대조군보다 높게 발현되었다[13]. 이와 같이 pDC 자체의 수적, 기능적인 차이에 의해서 T세포 분화에 영향을 준다.

흥미롭게도 천식이 유도된 마우스는 mDC가 80배 올라가 있고 OVA-pulsed mDC를 주었을 때 Th2 반응이 나타났다. mDC가 알레르기 기전에 연결되어 있다는 사실은 인간을 대상으로 한 연구에서도 확인되었는데, 아토피성 천식환자의 폐조직에서 $CD1a^+$HLA-DR Class II^+ 수지상세포가 정상 대조군에비해 올라가 있었다[5]. 이는 알레르기 환자의 Th1/Th2 면역편향이 내재면역기전에서 조절되고 있음을 암시한다.

이와 함께 실험실 연구에서는 T세포 분화에서 수지상세포 종류만이 아니라 수지상세포 외적조건에 따라서도 결과가 달라지는 것이 밝혀졌다. T세포 자극에 사용된 수지상세포 숫자가 적거나 Prostaglandin E2(PGE2), Corticosteroid 또는 IL-10을 배양액에 사용하면 Th2가 유도되었다. 또한 같은 조건이라고 하더라도 72시간 이상 지속적으로 CD40L로 자극을 하면 미경험 T세포가 Th1에서 Th2로 변화한다는 것이 알려졌다. 이와 같이 1) 수지상세포의 종류 2) 수지상세포를 성숙시키는 미세환경 변화 3) 수지상세포 자극 시간 등의 조건에 의해 T세포 분화가 유도된다[14]. 그러나 이러한 실험실 내 조건에 따른 변화가 실제 알레르기 환자에서 어떻게 적용되는지에 대해서는 구체적인 연구가 필요하다. 이러한 변수와 함께 TLR의 발견은 이에 대한 구체적인 해석과 더불어 복잡성을 한층 심화시켰다.

Toll Like Receptor를 통한 병원체 인식

최근 면역반응 이해의 흥미로운 주제 중의 하나가 TLR이다. 처음 항원을 인식한 수지상세포는 미경험 T세포에 3가지 신호전달을 한다. 이때 수지상세포는 병원체의 공통된 패턴(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)을 수지상세포의 특정한 수용체에서(pattern recognition receptors, PRR) 인식하게 되며[15](Fig. 2), 이중 TLR가 가장 많이 알려졌다.

1998년 처음으로 병원체의 독소인 Lipopolysaccharide(LPS)를 수지상세포가 어떻게 인식하는지 알게 되었다. 이 반응에는 CD14, TLR4와 MD-2가 관여하는 것으로 보고되었으며, 이후 최근까지 'Toll Rush' 광풍이 불며 현재 11개의 TLR가 밝혀졌다[16]. 예를 들어 RS바이러스의 F 단백질은 TLR4를 통해, 마이코플라즈마 균은 TLR2/TLR6로, 결핵균(Mycobacteria)은 TLR2로 인식된다는 것이다. 즉 특이한 병원체만을 인식하는 분화된 T세포처럼 수지상세포도 특정 균주를 고유한 수용체를 통해서 인식한다는 것이다.

이중 Gram 음성균 LPS 통로역할을 하는 TLR4가 가장 많이 알려져 있는데, D299G 다형성이 패혈증의 위험도를 증가시키며, 관상동맥경화증의 위험도는 감소시킨다. 또한 세기관지염을 심하게 앓는 아이들도 TLR4 다형성을 가지고 있다. 이외에도 TLR9과 자가면역질환의 관련성, TLR2의 예방접종 효능과 그람 양성균과의 관계 등이 알려져 있다[2].

흥미롭게도 모든 수지상세포에 같은 TLR가 발현되는 것은 아니었다. mDC는 TLR9을 제외한 대부분 수용체를 갖고 있고 pDC는 TLR1, TLR6, TLR7과 TLR9을 발현한다. 갖은 mDC라 하더라도 분화과정이 어떠한가에 따라 moDC와 mDC가 차이가 있다(Table 1). 또한 TLR는 수지상세포에서만 발현되는 것이 아니라 다양한 세포에서 발현된다. 예를 들어 TLR9은 pDC만이 아니라 B세포와 자극받은 T세포에서도 발현된다. 같은 TLR라고 하더라도 어떤 세포에서 발현되었는가에 따라 다른 반응을 보인다. 예를 들어 TLR7 리간드인 imiquimod로 mDC에 자극을 주면 IL-12가 분비되고, pDC에 자극을 주면 Interferon-α가 분비된다. 이러한 차이가 세포분리방법에서 오는 것인지, 세포배양액의 차이인지 또는 수지상세포의 신호전달 차이인지는 확인되지 않았다[17]. 이중 MyD88 결핍 마우스 수지상세포에서는 LPS 자극에 Th1 면역반응이 일어나지 않고 다른 세포내 신호전달을 통해 Th2 면역반응이 일어나는 것이 확인되었는데, 이는 같은 자극을 주었어도 세포내 신호전달의 차이가 Th1/Th2 면역편향을 일으킬 수 있음을 보여주는 것이다.

TLR와 알레르기

이렇게 특정 병원체를 받아들이는 수용체가 다르며 그 수용체의 다형성이 질병 경과에 영향을 준다는 연구는 알레르기 환자를 대상으로도 연구되고 있다. 최근 결과들로는 TLR4가 기관지 천식과 관련이 없다는 논문, 이와 달리 스웨덴 어린아이들의 천식은 TLR4와 관련성이 있다는 논문, 유럽농부에서 TLR2와 관련성 있다는 논문과 TLR10이 기관지 천식과 연관되어 있다는 논문 등이 있다. 이런 결과들은 병원체를 개개인이 어떻게 받아들이느냐에 따라 반응이 다르게 나올 수 있음을 암시한다. 실제로 마우스에서 TLR2를 자극하면 천식이 유발되는 것으로 확인되었기 때문에 TLR2는 천식으로 가는 문으로 여겨지지만 인간에서 이에 대한 증거는 다형성연구를 통한 간접적인 증거 이외에는 아직 없다.

이런 TLR를 자극하는 방법은 매우 다양하다. 이 다양한 자극들 중 Th1/Th2 반응으로 유도하는 자극원들에 대해서는 많은 연구들이 있다(Table 2). 예를 들어 *Escherichis coli* 균주에서 분비되는 독소는 TLR4를 자극하여 미경험 T세포를 Th1으로 유도하지만, 구강내에 사는 *Porphyromonas gingivalis* 균주에서 분비하는 LPS는 TLR2로 받아 들여져 Th2를 유도한다. 이를 종합해보면 TLR 종류에 따라 Th1/Th2 면역편향이 일어나게 되는데 TLR7은 Th1으로, TLR4는 Th1으로 작용하나 적은 용량의 LPS는 Th2로, TLR3는 Th1으로, TLR9은 Th1으로 면

Table 2. Maturation and Environmental Stimuli Drive Polarization of Dendritic Cell Toward Th1 or Th2

Maturation stimuli		Environmental factors	
Th1	Th2	Th1	Th2
LPS Esoheriohia ooil(TLR4)			
Double strand RNA(TLR3)	LPS porphyromonas gengivalis(TLR2)		
Flagellin(TLR5)	Zymosan(TLR2/TLR6)		
R848(TLR7)	PGN(TLR2/TLR6)		IL-10
CpG(TLR9)	Pam3Cys(TLR2/TLR1)		Histamine
Influenza virus	Schistosome egg antigen	IFN-γ	PGE2
Candida albioans, yeast	Filarial nematode product	IFN-α/β	PGE2
Aspergillus fumigafus, conidia	C. albioans, hyphae		ATP
Propionibaoterium aones	A. fumigafus, hyphae		ANP
Toxoplasma gondii	Thymic-stromal lymphopoietin		
Bradykinin	Cholera toxin		
CD40-Ligand			

Abbreviations : PGE2, Prostaglandin E2; PGD2, Prostaglandin D2; ATP, Adenosine 5′-triphosphate; ANP, Atrial natriuretic peptide
(From Mazzoni A et al. J Leuko Biol 2004;75:4. Reprinted with permission from author)

역편향이 일어나는 것으로 보인다. TLR2와 TLR10은 Th2로 유도하는 것으로 추정된다[4].

그러나 서로 다른 자극원이 같은 TLR를 자극하였을 때 같은 반응을 보이는지와 알레르기 환자와 정상군들의 반응 강도가 어떻게 다른지는 확실하지 않다. 또한 알레르겐은 어떤 수용체를 통해서 신호전달이 되는지 확실하지 않다. 몇 개의 연구가 같은 자극에 알레르기 환자와 정상 대조군이 다르게 반응을 보이는 결과를 보여주고 있다. pDC와 mDC 모두에서 알레르기 환자는 알레르겐으로 자극을 받으면 Th2가 유도되었지만 대조군에서는 Th1 세포로 유도되었다[5, 18]. 이 결과는 수지상세포에서 이미 면역편향이 일어나고 있음을 의미한다.

TLR4 다형성이 기관지 천식과 관련성이 없어 보이기는 하지만 LPS가 강력한 Th1 유도 물질이기에 이와 관련되어 두 가지 서로 대립되는 결과들이 있다. 첫째는 TLR4 수용체로 인식되는 병원체 독소의 하나인 LPS에 노출된 천식환자는 증상이 심해진다는 것이다. 즉 TLR4 자극이 기관지 염증반응을 악화시킨다는 점이다. 이는 천식환자에서 알레르겐 농도보다는 LPS 양과 천식 증상과의 상관관계가 높다는 점과 내독소를 흡입하면 기관지 수축이 일어난다는 연구결과가 뒷받침한다. 이와 달리 소아에서는 내독소에 노출된 아이들이 아토피성 천식에 잘 걸리지 않는다는 보고가 있다. 이는 LPS가 천식 예방효과가 있다는 것을 보여준다. 이런 모순된 결과는 TLR4의 다형성이 기관지 천식과 연관은 없지만 기관지 과민도를 감소시키고 아토피 위험도를 증가시킨다는 다른 결과들을 볼 때 TLR4 다형성이 기관지 천식과 연결고리가 있음을 보여준다[2]. 또한 아마도 내독소의 노출시기와 순서, 기도 염증반응 진행정도에 따른 차이라고 여겨지며 TLR를 자극하는 병원체만으로 면역편향을 설명할 수 없음을 보여주는 것이다. 이런 차이는 보다 자세한 신호전달 처리과정의 차이와 나이에 따른 면역기전의 변화과정을 통해서 확인할 수 있을 것이라 여겨진다.

요 약

지난 5년간 Th1/Th2 기전을 보다 자세히 이해할 수 있는 면역연구분야로서 조절 T세포와 수지상세포에 관련된 연구가 많아졌다. 이중 내재면역과 적응면역의 고리 역할을 하는 수지상세포는 다양한 방법을 통해서 Th1/Th2 면역반응을 유도한다. 이에는 수지상 세포 자체의 성질(DC1;Th1/DC2;Th2)과 TLR 수용체 종류(TLR9;Th1/TLR2;Th2) 등에 따라 결정된다. 앞으로 항원제시방법, 세포내 신호전달방법과 더불어 태내부터 감작되는 알레르겐이 내재면역계에 어떻게 영향을 미치는가에 대한 폭넓은 연구가 필요한 상태이다.

감사의 글

본 글을 쓰는데 도움을 주신 유은경 교수님과 강수정 교수님에게 감사드립니다.

References

1) Busse W, Banks-Schlegel S, Noel P, Ortega H, Taggart V, Elias J. Future research directions in asthma : an NHLBI Working Group report. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170:683-90.
2) Cook DN, Pisetsky DS, Schwartz DA. Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease. Nat Immunol 2004;5: 975-9.
3) Umetsu DT, Akbari O, Dekruyff RH. Regulatory T cells control the development of allergic disease and asthma. J Allergy Clin Immunol 2003;112:480-7.
4) Kapsenberg ML. Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization. Nat Rev Immunol 2003;3:984-93.

5) Lambrecht BN, Hammad H. Taking our breath away : dendritic cells in the pathogenesis of asthma. Nat Rev Immunol 2003;3:994-1003.
6) Rothenfusser S, Tuma E, Endres S, Hartmann G. Plasmacytoid dendritic cells : the key to CpG. Hum Immunol 2002;63:1111-9.
7) Lipscomb MF, Masten BJ. Dendritic cells : immune regulators in health and disease. Physiol Rev 2002;82:97-130.
8) Grouard G, Rissoan MC, Filgueira L, Durand I, Banchereau J, Liu YJ. The enigmatic plasmacytoid T cells develop into dendritic cells with interleukin(IL)-3 and CD40-ligand. J Exp Med 1997;185:1101-11.
9) Rissoan MC, Soumelis V, Kadowaki N, Grouard G, Briere F, de Waal Malefyt R, et al. Reciprocal control of T helper cell and dendritic cell differentiation. Science 1999;283:1183-6.
10) Jahnsen FL, Farkas L, Lund-Johansen F, Brandtzaeg P. Involvement of plasmacytoid dendritic cells in human diseases. Hum Immunol 2002;63:1201-5.
11) Matsuda H, Suda T, Hashizume H, Yokomura K, Asada K, Suzuki K, et al. Alteration of balance between myeloid dendritic cells and plasmacytoid dendritic cells in peripheral blood of patients with asthma. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:1050-4.
12) Hagendorens MM, Ebo DG, Schuerwegh AJ, Huybrechs A, Van Bever HP, Bridts CH, et al. Differences in circulating dendritic cell subtypes in cord blood and peripheral blood of healthy and allergic children. Clin Exp Allergy 2003;33:633-9.
13) Novak N, Allam JP, Hagemann T, Jenneck C, Laffer S, Valenta R, et al. Characterization of FcepsilonRI-bearing CD123 blood dendritic cell antigen-2 plasmacytoid dendritic cells in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2004;114:364-70.
14) Banchereau J, Pulendran B, Steinman R, Palucka K. Will the making of plasmacytoid dendritic cells in vitro help unravel their mysteries? J Exp Med 2000;192:F39-44.
15) Kim GH. Innate immunity and toll like receptors. Korean J Pediatr 2004;47;6-11.
16) O'Neill LA. Immunology. After the toll rush. Science 2004;303:1481-2.
17) Briere F, Bendriss-Vermare N, Delale T, Burg S, Corbet C, Rissoan MC, et al. Origin and filiation of human plasmacytoid dendritic cells. Hum Immunol 2002;63:1081-93.
18) Farkas L, Kvale EO, Johansen FE, Jahnsen FL, Lund-Johansen F. Plasmacytoid dendritic cells activate allergen-specific TH2 memory cells : modulation by CpG oligodeoxynucleotides. J Allergy Clin Immunol 2004;114:436-43.