

자가 면역

서울대학교 의과대학 소아과학교실

김 중 곤

Autoimmunity

Joong Gon Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

Self/non-self discrimination and unresponsiveness to self is the fundamental properties of the immune system. Self-tolerance is a state in which the individual is incapable of developing an immune response to an individual's own antigens and it underlies the ability to remain tolerant of individual's own tissue components. Several mechanisms have been postulated to explain the tolerant state. They can be broadly classified into two groups: central tolerance and peripheral tolerance. Several mechanisms exist, some of which are shared between T cells and B cells. In central tolerance, the recognition of self-antigen by lymphocytes in bone marrow or thymus during development is required, resulting in receptor editing (revision), clonal deletion, anergy or generation of regulatory T cells. Not all self-reactive B or T cells are centrally purged from the repertoire. Additional mechanisms of peripheral tolerance are required, such as anergy, suppression, deletion or clonal ignorance. Tolerance is antigen specific. Generating and maintaining the self-tolerance for T cells and B cells are complex. Failure of self-tolerance results in immune responses against self-antigens. Such reactions are called autoimmunity and may give rise to autoimmune diseases. Development of autoimmune disease is affected by properties of the genes of the individual and the environment, both infectious and non-infectious. The host's genes affect its susceptibility to autoimmunity and the environmental factors promote the activation of self-reactive lymphocytes, developing the autoimmunity. The changes in participating antigens (epitope spreading), cells, cytokines or other inflammatory mediators contribute to the progress from initial activation to a chronic state of autoimmune diseases. (**Korean J Pediatr 2007;50:1165-1172**)

Key Words : Self-antigen, Self-tolerance, Autoimmunity, Autoimmune disease

서 론

면역계의 기본은 외부에서 침입한 병원균이나 내부에서 발생한 이상 세포를 감시, 제거하는 것이다. 면역계가 이런 기본 기능을 수행하기 위해서는 자기 항원(self-antigen)에 반응하지 않는 자기 관용(self-tolerance)이 형성되어야 한다. 자기 관용이 형성되지 않거나 형성된 관용이 깨지면 자기 항원에 대한 면역반응(자가면역, autoimmunity)이 생기고, 이로 인해 자가 면역질환(autoimmune disease)이 발생하게 된다. 자가 면역질환은 동반된 질환이 없으면서 T 세포나 항체에 의해 일어나는 질환을 의미한다. 즉 자기 관용을 상실함으로써 생성된 자가 면역에 의해 자가

면역질환이 유발된다.

그러나 모든 자가 면역현상이 질환의 발생과 연결되는 것은 아니다. 자가 항체가 정상인, 특히 고령인에서 흔히 발견되며, 조직 손상 후에 형성된 자가 항체는 손상된 조직을 제거하는 역할을 한다. 이렇듯 자가 면역이 질병의 발생과는 무관한 경우도 있다. 낮은 수준의 자가면역은 생리적이며 정상 면역기능을 위해 중요하다고 한다¹⁾.

생리적이라 할 수 있는 자가 면역이 어떻게 병적인 과정이 되며, T 세포와 B 세포가 어떻게 조직을 손상하는가 하는 것은 규명되어야 한다.

자기 관용(self-tolerance)

면역기관의 기본은 자기에 대해 반응하지 않고, 비자기에 반응하는 것이다. 자연면역계(innate immune system)는 이미 진화과정에서 선택된 비자기에 대한 수용체를 통하여 자기와 비자기를

접수 : 2007년 10월 20일, 승인 : 2007년 11월 25일
책임저자 : 김중곤, 서울대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Joong Gon Kim, M.D.
Tel : 02)2072-2812 Fax : 02)743-3455
E-mail : jgkim@snu.ac.kr

비교적 간단히 구분할 수 있다. 그러나 T 세포와 B 세포로 구성되어 있는 획득면역계(acquired immune system)는 처음에는 자기와 비자기 항원 모두와 반응할 수 있는 능력을 갖고 있기 때문에 자기와 비자기 항원을 구별할 수 있는 능력은 세포 분화 과정에서 얻어야 한다. 이를 얻기 위해서는 특정 분화 상황에 림프구가 자기항원을 인지하는 과정이 필요하다¹⁾.

T 세포의 분화는 흉선에서 일어난다. 전구 T 세포(T cell precursor)에서 CD4와 CD8이 동시에 발현되고, recombination activating gene(RAG)에 의한 T 세포 수용체(T cell receptor, TCR) 유전자(V, D, J segment)의 재배열로 TCR가 생성된다. 비로서 CD4, CD8과 TCR를 발현하는 미성숙 흉선세포(immature thymocyte)가 되며, 이때부터 항원 특이성을 갖는다. TCR이 발현된 미성숙 흉선세포는 양성 선택(positive selection)과 음성 선택(negative selection) 과정을 거친다. 미성숙 흉선세포가 흉선 피질에 있는 상피세포의 Major Histocompatibility Complex(MHC)와 반응하여, 자신의 MHC 항원과 반응할 수 있는 흉선 세포들만 활성화되고, 성숙된다(양성선택과정). 반응하지 못하는 미성숙 흉선세포들은 제거된다. 이 과정에서 생존이 선택된 흉선세포들은 HLA class I 또는 class II 분자에 의해 제공되는 자기 항원과 반응하게 된다. 자기 항원과 반응한 세포는 apoptosis에 의해 제거되고(음성 선택과정), 반응하지 않은 세포는 성숙과정을 지속하게 된다. 이러한 과정을 거쳐 생존한 세포들은 CD4 또는 CD8을 발현하는 성숙 T 세포(mature T cell)가 되어, 흉선 심부를 거쳐 말초로 이동한다.

B 세포의 분화는 골수에서 일어난다. 조혈모세포에서 처음으로 유래한 전구 B 세포(B cell precursor)는 germline 상태에 있는 면역글로불린(Immunoglobulin) 유전자를 갖고 있다. 이 세포내에서 RAG에 의한 면역글로불린 유전자(V, D, J segment)의 재배열로 B 세포의 항원 특이성이 결정되고, B 세포 수용체의 역할을 하는 항체가 생성된다. 처음으로 세포 표면에 IgM (sIgM)이 발현된다. sIgM만을 발현하는 단계의 세포를 미성숙(immature) B 세포라 한다. 자기 항원과 반응한 미성숙 B 세포는 제거되거나 반응력을 상실하게 되고, 반응하지 않은 세포는 분화과정을 지속한다. sIgM만 발현되는 미성숙 B 세포는 분화하여 sIgM, sIgD 모두를 발현하는 성숙 B 세포(mature, virgin B cell)가 된다.

관용은 항원 특이적(antigen specific)이며, 관용 상태가 이루어지는 과정에 따라 두 가지-central tolerance와 peripheral tolerance-로 구분 할 수 있다^{2,3)}.

1. Central tolerance(중추 관용)

Central tolerance는 1차면역기관내-T 세포는 흉선, B 세포는 골수-에서 T 세포와 B 세포가 성숙되는 과정 중에 형성된다. 발달 과정중의 미성숙 림프구는 성숙 림프구와 다르게 항원과 반응한다. 즉 항원과 반응한 미성숙 림프구는 성숙 림프구와 달리 활성화되지 않는다¹⁾.

B 세포의 관용은 receptor editing(revision), deletion, anergy

에 의해 자기 항원과 강한 친화력을 갖는 B 세포의 발달을 억제함으로써 이루어진다^{4,5)}. 골수에서 새로이 생성된 B 세포의 50-70%가 자가반응을 할 수 있는 세포들이다. 골수에서 자기항원과 강한 친화력으로 반응한 미성숙 B 세포는 재활성되고 RAG의 발현이 지속되어, 자기 항원에 대한 특이성과 친화력이 감소된 B 세포 수용체(B cell receptor, BCR)로 전환된다(receptor editing). 이 과정에 의해 자가반응 B 세포의 1/3이 자가반응력을 상실하게 된다. 만일 이 receptor editing 과정에서 자가반응력을 상실하지 않은 미성숙 B 세포는 자기 항원과 반응하여 apoptosis에 의해 제거된다(deletion). 자가반응 B 세포의 10%가 이 과정에 의해 제거된다. Receptor editing이나 deletion의 영향을 받지 않은, 자기 항원에 대해 친화력이 낮은 B 세포는 항원과 결합할 수는 있으나 기능적으로는 반응할 수 없는 상태(anergy)가 된다⁴⁾.

T 세포의 관용은 receptor editing(revision), deletion, regulatory T 세포 생성으로 이루어진다. 흉선에서 항원제공세포에 의해 제공된 자기 항원과 반응한 T 세포는 B 세포에서와 같이 receptor editing과정을 거쳐 자가반응력을 상실한 세포로 전환된다. 그러나 자기항원과 친화도가 높은 TCR를 가진 T 세포는 자기항원과 결합하여 apoptosis에 의해 제거된다(deletion). 흉선에서 자기 항원과 반응한 일부 T 세포는 면역 억제 기능을 갖는 regulatory T 세포로 분화된다⁶⁾.

그러나 이러한 과정들은 완벽하지 않아 자기 항원과 반응할 수 있는 T 세포나 B 세포가 말초로 탈출하고 있고, 실제로 건강한 사람의 말초혈액에서 자기 항원과 반응할 수 있는 수용체를 가진 T 세포와 B 세포들이 발견된다¹⁾. 그러나 자가반응 세포의 존재가 모두 자가면역반응으로 이어지지 않는 것은 자가반응 세포의 작용을 조절하는 기전이 말초에 존재하기 때문이다.

2. Peripheral tolerance(말초 관용)

중추 관용 기전을 피해 흉선이나 골수를 탈출한 자가 반응 T 세포와 B 세포는 말초 조직에서 제거되거나 작용을 못하게 하지 않으면 조직을 손상시킬 수 있다. 그러므로 자가 반응 T 세포와 B 세포의 기능을 억제시키는 기전이 말초에 있어야 관용이 유지될 수 있다. 말초 관용은 anergy, deletion, suppression, ignorance 등에 의해 형성된다^{3,5,7)}.

1) anergy

항원과 반응함으로써 림프구가 비가역적으로 또는 장기간 기능하지 못하게 되는 경우를 anergy라 한다. Co-stimulatory signal 없이 항원과 반응한 T 세포는 이 항원에 대해 관용이 형성된다. T 세포가 활성화되기 위해서는 두 가지 signal-항원제공 세포 표면의 MHC 분자(molecule)에 부착된 peptide 항원과 항원제공 세포에 의해 제공되는 co-stimulatory signal-이 필요하다. 항원 외에 T 세포의 CD28과 결합하는 항원제공세포의 B7(B7.1, B7.2)이 필수적인 co-stimulatory signal이다. 그러나 co-stimulatory signal이 없는 미성숙 또는 resting 상태의 항원제공세포에 의해 제공된 항원을 인지하면 anergy가 된다. 즉 co-stimulatory mo-

leucule과의 반응 없이, 항원하고만 반응한 T 세포는 활성화 되지 못하고 도리어 anergy 상태가 된다⁴⁾. 대부분의 정상 조직에는 co-stimulatory molecule이 없거나 소량 존재함으로써 자기 세포의 항원과 결합한 T세포는 anergy 상태가 된다. 그러나 cytokine 등에 의해 활성화된 항원제공세포는 더 이상 T 세포의 anergy 상태를 유지시키지 않으며 강력히 T 세포를 자극한다. 또한 활성화된 T세포에서 발현되는 CTLA-4와 B7과의 반응으로 활성화된 T 세포의 작용은 억제된다. 자기 항원과 반응한 T 세포가 CTLA-4를 통한 억제 signal을 받으면 anergy 상태가 될 수 있다. 미성숙 수지상세포(dendritic cell, DC)가 자기 항원을 T 세포에 제공하면 T 세포는 제거(delete)되거나 무반응(unresponsiveness) 상태가 된다^{8,9)}.

T 세포의 도움 없이 항원과 만성적으로 반응한 B 세포는 anergy 상태가 되어 후후 항원에 의해 활성화 될 수 없게 되고, 림프 여포(lymphoid follicle)에서 배제된다. 성숙 B 세포에서는 receptor editing이나 clonal deletion이 일어나지 않으므로 anergy는 말초에서 자기 항원을 만난 B 세포를 관용시키는 독특한 과정이다. Anergic B 세포에서는 표면 Ig의 발현 감소, BCR 신호의 약화, 수명 단축이 나타난다. Anergy는 영구적인 것이 아니라서 이런 anergy 상태를 유지하려면 수용체에 항원이 지속적으로 결합되어 있어야 하며, 자기 항원이 분리되면 anergy 상태가 없어진다¹⁰⁾.

2) regulatory T 세포에 의한 면역 억제

최근 regulatory T(Treg) 세포에 의한 자기 항원에 대한 면역 반응 억제가 강조되고 있다. Treg 세포는 주로 흉선에서 자기 항원과 반응함으로써 생성되며, 일부는 말초에서도 생성된다. 미성숙 수지상 세포(dendritic cell)는 Treg 세포를 증가시킨다¹¹⁾. 많이 알려진 Treg 세포는 IL-2 수용체의 α chain인 CD25를 발현하는 CD4+ 세포(CD4+, CD25+)이며, 일부 CD4+, CD25- 세포도 동일한 기능을 한다. Treg 세포가 면역반응을 억제하는 기전은 확실히 밝혀지지는 않았으나, IL-10, TGF- β , IL-4와 같이 림프구의 기능을 억제하는 cytokine을 분비한다고 알려졌다⁶⁾.

3) clonal deletion

자기 항원과 반응한 CD4+ T세포는 apoptosis에 의해 죽는다. 이런 현상은 T 세포가 활성화된 이후에 나타남으로 activation-induced cell death라 한다. 다량의 항원이나 IL-2에 의해 과 자극(hyperstimulation)된 T 세포는 apoptosis에 의해 제거된다. 이런 현상으로 말초에 다량으로 존재하는 자기 항원과 반응한 T 세포가 제거된다. 또한 감염 시에 나타나는 다량의 비자기(non-self) 항원에 대해서도 이러한 현상이 나타난다¹²⁾. 미성숙 수지상 세포에 의해 항원을 제공받은 T 세포는 제거된다¹¹⁾. CD4+ T세포를 activation-induced cell death 시키는 주요 기전 중에 하나가 Fas-FasL system이다¹³⁾. 림프구를 비롯하여 많은 세포들이 TNF 수용체 family인 Fas(CD95)를 갖고 있고, 활성화된 T 세포는 TNF와 유사 구조를 가진 FasL를 발현한다. FasL가 Fas와 결합함으로써 활성화된 T 세포에서 apoptosis가 유발된다. 말초 조

직에 많이 존재하는 자기항원들이 자기항원 특이 T세포를 반복적으로, 지속적으로 자극하여 자가반응 T 세포를 Fas에 의한apoptosis를 통해 제거한다. 자가 반응 B세포는 T 세포의 FasL와 B 세포의 Fas 결합을 통해 제거된다. 변이 Fas 유전자를 가진 lpr 마우스와 변이 FasL 유전자를 가진 gld 마우스에서 사람에서의 SLE와 같은 심한 자가 면역질환이 발생한다는 것이 좋은 예이다. 또 다른 activation-induced cell death 기전으로 BCL 계통의 pro-apoptotic 인자인 BIM이 있다. 이 단백질은 자기 항원을 인지한 T 세포에서 발현되어 anti-apoptotic 인자의 작용을 억제함으로써 자가 반응 T 세포를 제거한다.

4) ag sequestration

일부 항원들은 혈액이나 림프와 접촉하지 않는 조직에 있어서 면역반응으로부터 격리되어 있다. 고환, 눈, 뇌와 같은 특수 부위에 있는 항원들은 면역기관과 접촉할 수 없어서 이들 항원에 대한 면역 반응이 유발되지 않는다(antigen sequestration). 만일 감염이나 외상에 의해 이들 부위의 항원들이 노출되면 조직에 염증이 나 손상을 유발하는 자가 면역반응이 나타나게 된다.

이와 같이 여러 기전들에 의해 형성된 면역 관용을 통해 자가 면역의 발생이 방지된다.

자가 면역 질환(Autoimmune disease)

자가 면역질환의 발생을 한 가지 기전으로 설명하기는 어렵다. 자기항원에 대한 면역 반응이 없는 관용상태가 여러 가지 기전에 의해 허물어지면서 자가 면역질환이 발생한다.

1. 자가 면역(autoimmunity)의 유발

관용이 상실되고 자가 면역이 유발되는 데는 자기 관용(self-tolerance)을 유지하는데 영향을 주는 내적 인자인 susceptibility gene과 자기 반응 림프구(self-reactive lymphocyte)를 활성화시키는 외적 인자인 환경 인자(environmental factor)의 영향을 받는다¹⁴⁾.

1) susceptibility gene

대부분의 자가 면역질환은 강한 genetic predisposition을 보인다¹⁵⁾. 자가면역 발생에 많은 유전자들이 관여하는 것으로 밝혀지고 있다^{16,17)}. 이들은 특정항원의 제공(presentation)과 인식(recognition)에 영향을 미치거나, 면역세포에 직접 작용하여 면역력을 변화시킨다(Table 1).

(1) 특정항원의 제공과 인식에 영향을 미치는 유전자

자가 면역반응의 항원특이성을 조절하는 유전자가 있다. 대표적인 것이 class II MHC로, 특정 MHC class II allele과 자가면역질환 사이의 연계(association)는 잘 알려져 있다. 질환마다 연관된 MHC는 다르다. 예로 1형 당뇨병 발생은 HLA-DR3, HLA-DR4와, 유럽인의 류마티스 관절염 발생은 HLA-DRB1*0401, HLA-DRB1*0404와 연관되어 있다. MHC class II allele에 따라 T 세포에 자기항원을 제공하는 능력이 다르다. 특정 class II(사람

Table 1. Representative Genes Associated with Autoimmune Diseases

Effect	Gene products	Human diseases
Genes affecting overall immunoreactivity		
Inhibition of apoptosis	Fas, Fas ligand, Bcl-2	SLE
B-cell activation	Fc γ RIIb, SHP-1, CD22, CD19, PD-1, Lyn, Blys-1	SLE
T-cell activation/regulation	TGF β , TGF β R, PD-1	SLE
Cell proliferation	p2 ^{1WAF1/Cip1} , Fli-1	SLE
Cytokine	IFN- γ , IL-4, IL-10	SLE
	IL-2	IBD or AHA
	IL-10	IBD
	IL-1 receptor antagonist	RA
	TNF- α	RA or MS
Genes affecting autoantigen presentation/recognition		
Autoantigen clearance	C1q, C4, SAP, DNase-1	SLE
Antigen presentation	HLA-DQ8(Tg)(with ins- B7-1(Tg))	Type 1 diabetes
Antigen recognition	KRN T cell receptor (Tg) with I-A ^{g7}	RA

Abbreviation : IBD, inflammatory bowel disease. AHA, autoimmune hemolytic anemia

Table 2. Molecules for the Loss of Anergy in B Cells

Effect	Molecule	Disease
Activation	Over-expression of CD19 or Lyn	SSc, SLE
Signal inhibition	Reduced expression of Lyn, CD22, or SHP-1	SLE
B cell survival	Over-expression of BAFF, Bcl-2	SLE, RA, SjS
Apoptosis	Deletion of Bax, Bad, or Bim	SLE
	Deletion of PKC- δ	SLE
Auto-antigen clearance	Deletion of DNase I, C1q, C4	SLE

Abbreviations : SjS, Sjogren's syndrome. SSc, Systemic sclerosis.

에서 HLA-DQ⁸)는 insulin peptide를 T 세포에 잘 제공하여 T 세포가 β 세포를 인지하여 파괴하게 한다. 또한 특정 MHC class II allele은 흉선에서 Treg 세포의 선택을 저하시키거나, 자가반응 T 세포의 positive selection을 증가시키고, negative selection을 감소시킨다¹⁴). 그러나 질병과 연관된 MHC allele을 갖고 있거나, 정상 MHC 분자들이 자가 항원을 제공하고 있어도 많은 사람들이 건강한 것을 보면, 특정 MHC allele을 갖고 있다는 것만으로 자가 면역(autoimmunity)이 생긴다고 할 수는 없다. 일부 HLA allele은 susceptibility allele이 있음에도 불구하고 질병 발생을 억제하는 역할을 한다. 예로 HLA-DQB1*0301이나 *0302라는 susceptibility allele이 있음에도 1형 당뇨병의 발병이 HLA-DQB1*0602 allele에 의해 억제된다¹⁸).

루푸스와 I형 당뇨병과 같은 여러 자가 면역질환에서 많은 non-MHC genetic loci의 관련이 알려졌다. 이들 non-MHC 유전자들은 질환특이 항원의 인식이나 제공, 림프조직이나 표적 장기에서의 표적 분자의 발현 및 분포에 영향을 미친다. 예로 인슐린 유전자 상부에 있는 VNTR 유전자의 polymorphism에 의해 흉선에서 인슐린 유전자의 전사가 조절되어 인슐린에 대한 T 세포 관용에 영향을 미친다. 또한 자기항원의 청소(clearing)에 영향을 미쳐 자가면역 발생에 관여하는 경우도 있다. Apoptotic cell을 청소하는데 관여하는 C1q의 결핍 시에 자가 항체 생성이 증가하

고 루푸스가 발생한다⁸).

(2) 면역력에 영향을 미치는 유전자

Activation induced cell death에 관여하는 Fas와 FasL 유전자의 변이, 흉선에서 자가 항원을 발현시키는 transcription factor 인 AIRE 유전자, T cell anergy에 관여하는 inhibitory receptor 인 CTLA-4 유전자의 변이나 polymorphism이 자가면역 발생에 영향을 미친다. Regulatory T 세포의 생성과 Fas에 의한 apoptosis 유발에 필요한 IL-2 나 IL-2 수용체의 α , β chain의 유전자 변이에 의해 용혈성 빈혈, inflammatory bowel disease, 항 DNA항체 생성과 같은 자가 면역 현상이 나타난다. 이는 peripheral tolerance 기전 중 regulatory T 세포에 의한 면역억제와 activation-induced cell death 작용의 이상에 의한 것이다. 항원과 반응한 IgG가 B 세포 표면의 FcR와 결합하면 B 세포는 더 이상 항체를 생성하지 않게 된다(negative feedback mechanism)¹⁹). 그러나 FcR가 변이되거나 없어진다면 B세포의 항체 생성이 억제 조절할 수 없게 된다. CD19, Lyn, CD22, BAFF와 같이 B 세포의 신호 전달이나 생존에 관련된 유전자 변이에 의해 anergy 세포에서의 관용이 무너진다(Table 2)⁴).

그러나 이런 유전자들이 면역력에 영향을 미친다는 것은 면역계를 더욱 활성화시킨다는 것만은 아니다. 여러 자가 면역질환 모델에서 림프구 감소와 면역력 저하가 관찰되고 있다.

이외에 자가 면역이 생긴 후에 염증을 조절하는 유전자도 있다. FcRIIIa와 FcRIII 유전자 중에서 작용력이 낮은 allele의 경우 SLE와 lupus nephritis가 잘 발생한다. 이는 circulating immune complex의 청소가 안 되고 신장에 많이 침착하기 때문이다¹⁴⁾.

자가 면역질환의 환자 가족 중에서 다른 자가 면역질환의 유병률이 일반인에서보다 높게 나타났다. 이는 한 개의 susceptibility gene가 여러 자가 면역질환 발생에 관여할 수 있음을 의미한다. 그러나 이는 동일한 유전자가 여러 질환의 발병에 관여하기보다는 동일유전자가 경우에 따라 질환 발생에 관여함을 의미한다. 일부 질환(autoimmune lymphoproliferative syndrome, APECED)은 단일 유전자의 변이에 의해 발병하며, 이 경우 관련된 다른 susceptibility gene들은 병의 severity에 영향을 미친다. 그러나 이 유전자의 변이를 가진 모든 사람에서 질병이 발생하는 것은 아니다.

루푸스 마우스 모델에서는 루푸스에서 일반적으로 나타나는 B 세포 활성화, 항 DNA 자가항체 생성과 신염의 발생에 여러 가지 다른 susceptible loci가 관여하는 것으로 나타났다. 이는 자가 면역질환이 한 개의 유전자 변이에서 보다는 여러 susceptibility gene들이 복합적으로 관여(multi-genic pattern)하여 발생함을 의미한다¹⁴⁾.

자가 면역질환의 발병에 관련된 많은 susceptibility gene들은 자가 면역반응 생성에 관여하거나 자가 면역질환의 특정 증상 발현에 영향을 미친다²⁰⁾. 특정 유전자나 유전자 변이에 의한 자가 면역질환의 발생 여부는 총체적 유전적 배경에 의해 결정된다고 할 수 있다.

2) 환경 인자

유전적으로 유사한 사람들을 대상으로 한 연구에서 환경 유발 인자의 중요성이 제시되었다. 사람들이 다른 지역으로 이주함에 따라 1형 당뇨병과 다발성 경화증의 발생률이 변화였고, pemphigus foliaceus의 발생률이 endemic 지역에서 멀리 떨어질수록 낮았다. 또한 서로 떨어져서 생활하는 일란성 쌍생아에서의 발병률이 예상보다 낮았다. 이런 결과들이 환경인자의 중요성과 관련성을 시사한다²¹⁾. 환경인자로 감염성과 비감염성 인자가 있다.

(1) 감염성 인자

감염 후에 자가 면역 질환들이 발생하거나 임상 증상이 악화되는 것을 흔히 볼 수 있다. 감염은 polyclonal activation, molecular mimicry, sequestered antigen의 분비 등을 통해 자가 면역 발생에 영향을 미친다.

① Polyclonal activation : 감염에 의해 clonal anergy 상태가 깨지고, 감염과 관련이 없는 자기 항원에 대한 면역반응이 강화된다. 감염에 의해 활성화된 항원제공세포가 자기 항원을 제공하면 자기 항원에 반응하는 T 세포는 강력히 활성화되어 자가 면역반응을 유발한다. 즉 감염에 의해 항원제공세포가 성숙되면, 미성숙 세포와 달리 자기항원을 T 세포에 제공하면 관용대신에 세포면역반응이 나타난다. 이는 미생물의 산물인 lipopolysaccharide나 박테리아 DNA와 바이러스들이 adjuvant로 작용하여 항원제공세포

의 class II MHC와 co-stimulatory molecule의 발현을 증가시켜 활성화하기 때문이다²²⁾. 비활성화 상태의 항원제공세포가 제공한 자기항원에 자극된 T 세포는 몇 차례 분열하고 죽는다. 그러나 adjuvant에 의해 T 세포의 죽음이 연장되고, 이로 인해 T 세포 수가 증가하여 면역반응이 강화되고, B 세포도 증가한다.

② Molecular mimicry : 일부 균(microbe)들의 항원이 자가 항원과 동일 또는 유사한 아미노산 서열을 가진 경우가 있다. 이런 경우 균의 항원에 의해 자기 항원과 반응하는 림프구가 활성화된다. 예로 류마티스 심장질환에서는 Streptococcus의 항원에 대한 항체가 심근 단백질(cardiac myosin)과 교차 반응을 하여 심근염을 일으킨다. 다발성 경화증에서는 T 세포가 자가 항원인 myelin basic protein과 EBvirus, influenza virus type A, papilloma virus의 peptide와 교차반응을 한다.

③ Sequestered antigen의 분비 : 감염에 의한 염증반응으로 손상된 조직에서 분비된 면역계로부터 격리되었던 자기항원이나 조직 손상과정에서 구조가 변한 일부 자기항원들에 의해 T 세포가 활성화 된다.

이외에 감염 시 생성되는 cytokine에 의해 자기반응 림프구가 자기항원이 있는 부위로 동원되어 자가 면역반응이 유발될 수 있다. 또한 Th1과 Th2 세포 사이의 균형을 바꿈으로써 면역작용력에 영향을 미칠 수 있다¹⁴⁾. 박테리아나 바이러스 감염에 의해 T 세포가 Th1 세포로, 기생충에 의해 Th2 세포로 분화된다. 다발성 경화증, 1형 당뇨병, 류마티스 관절염과 같은 자가 면역질환은 Th1 세포의 영향으로 발생한다. SLE는 Th2 세포에서 분비되는 사이토카인의 영향을 일부 받으나 Th1 세포의 반응이 더 중요한 영향을 미친다. 따라서 자가 면역질환은 Th1 세포 반응을 유도하는 박테리아나 바이러스 감염에 의해 잘 발생하고, 기생충감염과 같이 Th2 세포 반응을 유도하는 경우에는 발생이 억제된다. 그러나 박테리아 감염 횟수가 줄어든 개발 국가에서 자가 면역질환의 발생빈도가 높고, Th2 세포가 활성화된 천식 환자에서 자가 면역질환의 발병률이 낮지 않다는 상반된 보고도 있다.

(2) 비감염성 인자(non-infectious factor)

많은 자가 면역질환의 발병 시기와 남녀 비에 차이가 있는데, 이것은 성 호르몬의 역할을 암시한다. Estrogen이 루푸스의 발병과 경과에 영향을 미친다고 알려져 있다. 이외에도 androgen이나 prolactin이 자가 면역질환에 영향을 미친다.

약물이 면역 repertoire를 변화시킬 수 있다. Procainamide는 항핵항체 생성을 유발시키고 종종 루푸스 유사 증상을 일으킨다. 또한 약물이 hapten으로 작용하여 자가 항원을 immunogenic 하게 만든다. Penicillin이나 cephalosporin은 적혈구 표면에 결합하여 자가 항체를 유발하는 새로운 항원을 만들어 용혈성 빈혈을 일으킨다. TNF- α 차단제는 기전은 확실치 않으나 항핵항체의 생성과 루푸스와 다발성 경화증을 유발하기도 한다. 보체(C1, C4)의 결핍 시에 죽은 세포의 제거가 충분치 않아 루푸스가 나타난다.

2. 자가 면역질환의 발생과 진행(Initiation and progression of autoimmune disease)

자가 면역질환은 자기반응(self-reactive) 림프구가 관용을 피해서 활성화되었을 때 발생한다. 즉 자가 면역질환이 발생하려면 자기 관용 유지에 영향을 주는 susceptibility gene이 있어야 하고, 이런 유전자를 가진 사람에서 자가 면역질환이 발생하려면 자기 반응 림프구를 활성화시킬 수 있는 환경적 유발인자가 있어야 한다(Fig. 1).

이와 같이 자가 면역질환은 susceptibility gene과 같은 내적 인자와 환경적 인자와 같은 외적 유발인자의 복합적 작용에 의해 발병한다.

모든 자가 면역질환은 한 개의 항원에 대한 반응으로 시작한다는 주장(single initiating antigen hypothesis)이 있다¹⁴⁾. 갑상선염이나 primary biliary cirrhosis와 같은 자가 면역질환들은 조직 특이(tissue specific) 질환이면서도 한 개 또는 제한된 수의 항원에 대한 항체에 의하여 발생한다. 또한 한 개의 자가 반응 (autoreactive) T 세포 clone으로 자가 면역질환이 발병된다는 동물실험 결과가 이 가설을 뒷받침한다.

자가 면역질환에서의 조직 손상은 자가 반응 T 세포와 자가 항

체에 의해 발생한다. 일부 질환에서의 조직 손상은 자가 반응 T 세포에 의해 일어난다. 1형 당뇨병이나 다발성 경화증은 CD4+ T 세포와 CD8+ T 세포에 의해 발병한다. 이들 질환에서도 여러 종류의 자가 항체가 발견되나 이들은 항원특이 T 세포 반응의 증거일 뿐이며, 질병 유발에는 관여하지 않는다. Th1 세포와 Th2 세포사이의 균형에서 Th1 세포의 작용이 우세한 경우에 자가 면역질환이 유발된다²³⁾. 또한 자가 항체에 의해 조직 손상이 일어나는 질환도 있다. 이때에도 CD4+ T 세포의 도움은 필요하다. 루푸스 환자에서 항핵항체가 증가되고, 이들이 형성한 면역복합체 (immune complex)의 침착에 의해 사구체신염이 발생한다^{14, 21)}.

일단 유발된 자가 면역 질환은 일반적으로 회복과 재발을 반복하며 진행하여 조직이나 장기에 심각한 손상을 입힌다. 이와 같이 자가 면역 질환이 지속적이고 진화적(evolution)일 수 있는 것은 T 세포나 항체의 표적이 되는 자가 항원 수가 증가(epitope spreading)하거나 참여하는 세포, cytokine, 기타 염증성 매개물질들의 변화에 의한다. 이 중에서 중요한 기전은 epitope spreading이다. 감염이나 초기 자가 면역 반응 시 자가 항원이 분비되는데 이중 일부 자가 항원은 손상되어 그동안 면역기관에 노출되지 않았던(cryptic) epitope를 노출시켜 림프구를 활성화시킨다²⁴⁾. 이렇게 되면 처음에 자가 면역 반응을 유발시킨 인자에 상관없이 손상된 자가 항원에 의해 T 세포가 계속적으로 동원, 활성화되어 자가 면역 반응이 만성적으로 진행하게 된다²⁵⁾. T 세포는 이런 cryptic peptide에 대한 관용이 형성되어 있지 않아서 시간이 지날수록 자가 항원 내에 있는 다양한 새로운 peptide들로 T 세포가 활성화된다. 이와 같이 면역 반응을 처음에 유발시킨 자가 항원의 epitope과는 다른 epitope에 의해 autoreactive T 세포가 지속적으로 활성화되는 것을 epitope spreading 이라 한다. 또한 활성화되어 항원 제공 세포의 기능을 갖게 된 자가 반응 B 세포는 자가 항원에서 새로운 peptide 항원을 만들어(processing), T 세포에 제공하여 새로운 T 세포를 활성화한다. 이와 같이 T 세포는 B 세포를 활성화시키고, B 세포는 T 세포에 더 많은 종류의 자가 항원을 제공하는 B 세포와 T 세포 사이의 상호작용에 의해 자가 면역 반응이 지속된다. 대식세포는 자기 항원에 대한 면역반응이 어떻게 시작되었는지에 상관없이 림프구의 반응결과를 이어 나간다. 즉 항원-항체 복합체가 형성되면 대식세포는 세포표면의 Fc γ R를 통해 반응하여 면역반응과 염증반응을 지속적으로 더욱 강하게 나타낸다^{26, 27)}.

병의 초기에는 naive 림프구가 활성화되며, 발병 후에도 epitope spreading에 의해 새로운 naive 림프구가 동원되어 활성화된다. 그러나 병의 악화에 관여하는 것이 naive 세포인지 또는 기억세포인지는 아직 확실치 않다. 또한 병의 진행에 따라 관여하는 cytokine이 변한다. 항Fas 항체는 다발성 경화증의 발병을 방지한다. 그러나 발병 후에는 이 항체에 의해 병의 완해가 방해받는다. 이 항체가 활성화세포가 죽는 것을 막기 때문이다. TGF- β 는 병의 시작 단계에는 자가 면역력을 억제하나, 병이 일단 시작되면 도리어 장기의 손상에 기여한다²⁸⁾.

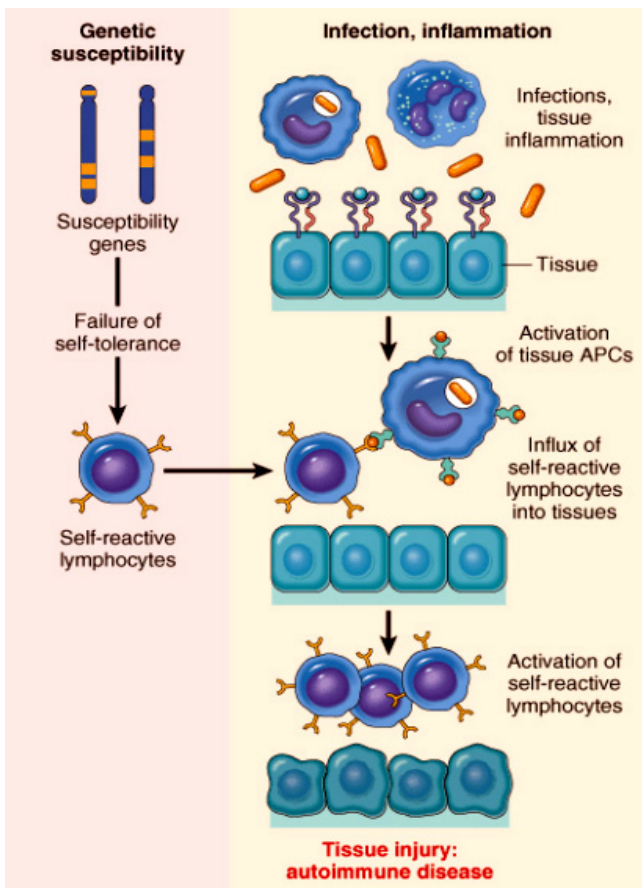


Fig. 1. Pathogenesis of autoimmune diseases.

3. 표적 세포의 변화를 바탕으로 한 자가 면역질환의 분류

여러 다양한 기전에 의해 발병하는 자가 면역질환을 전통적으로 표적 장기를 기준으로 분류하고 있다. 일부 경우에는 장기 전체가 면역계의 모든 세포-대식세포, 림프구, NK세포, 중성구, 수지상세포-들의 공격을 받는다. CD8+ T 세포가 중요한 작동세포 이기는 하나 한 종류의 세포에 의해서 발병하지는 않는다. 감염 시에는 병원체와 처음 반응한 대식세포, NK세포, 중성구, 수지상 세포와 같은 자연면역계가 림프구를 동원하고, CD4+ T 세포는 항원을 인지하고 cytokine을 분비하여 CD8+ T 세포를 활성화시킨다. CD8+ T 세포는 여러 가지 기전에 의해 세포를 죽인다. Grave's 질환과 Hashimoto's 질환은 같은 갑상선을 표적 장기로 하는 질환으로 Grave's 질환에서는 갑상선기능이 항진되고 Hashimoto's 질환에서는 갑상선 기능이 저하되어 있다. 이는 Grave's 질환에서는 Th2 세포에 의해 Fas resistanc가, Hashimoto's 질환에서는 Th1 세포에 의해 Fas-mediated apoptosis가 유발되기 때문이다²⁹⁾. 죽은 세포의 처리가 완전치 않을 때에 자가 면역질환이 발생할 수 있으며, 대표적인 것이 루푸스이다. 루푸스는 자가항체 생성에 의한 질환으로, 자가 항체의 대상 항원은 화학적으로 변형되거나 면역계에 노출된 적이 없는 죽은 세포의 성분들이다. 이와 같은 표적 세포의 상태를 바탕으로 자가 면역질환을 분류(Table 3)²⁶⁾하는 것도 각 질환의 병태생리 이해와 치료제 개발에 도움이 될 것이다.

Table 3. Compartmentalization of Autoimmune Diseases according to Conditions of Target Cells

Autoimmune diseases associated with targeted cell destruction	
Disease	Cell killed
Diabetes(IDDM)	pancreatic β cell
Multiple sclerosis	oligodendrocyte
Hashimoto's thyroiditis	thyrocyte
Sjogren's syndrome	acinus and ductal cells
Polymyositis	myocyte
Ulcerative GI diseases	intestinal cells
Primary biliary cirrhosis	bile duct cells
Autoimmune diseases associated with enhanced cell survival/proliferation	
Disease	Cells/tissue
Rheumatoid arthritis(RA)	pannus
Scleroderma	fibroblasts
ALPS/Canale-Smith syndrome	cells of the immune system
Graves' disease	thyrocyte
Autoimmune diseases associated with abnormal processing of dying cells	
Disease	Cells/tissue
SLE	cells of the immune system

References

- Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. Kuby Immunology. 6th ed. New York: W.H.Freeman and Company, 2007:401- 24.
- Kyewski B. Promiscuous gene expression and central T- cell tolerance: more than meets the eye. Trends Immunol 2002; 23:364-71.
- Van Parijs L, Abbas AK: Homeostasis and self-tolerance in the immune system: turning lymphocytes off. Science 1998; 280:243-8.
- Conrad FJ, Rice JS, Cambier JC. Multiple paths to loss of anergy and gain autoimmunity. Autoimmunity 2007;40:418- 24.
- Ding C, Yan J. Regulation of autoreactive B cells: checkpoints and activation. Arch Immunol Ther Exp 2007;55:83- 9.
- Schwartz RH: T cell anergy. Ann Rev Immunol 2003;21:305- 34.
- Walker LS, Abbas AK: The enemy within: keeping self-reactive T cells at bay in the periphery. Nat Rev Immunol 2002;2:11-9.
- Viorritto ICB, Nikolov NP, Siegel RM. Autoimmunity versus tolerance: Can dying cells tip the balance. Clin Immunol 2007;122:125-34.
- Mougueau E, Hugues S, Glaichenhaus N. Antigen presentation by dendritic cells in vivo. J Exp Med 2002;196:1013- 6.
- Gauld SB. Maintenance of B cell anergy requires constant antigen receptor occupancy and signalling. Nat Immunol 2005;6:1160-7.
- Steinman RM, Nussenzweig MC. Avoiding horror toxicus: the importance of dendritic cells in peripheral T cell tolerance. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:351-8.
- Gattorno M, Martini A. The immune system and the inflammatory response. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, editors. Textbook of Pediatric Rheumatology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:19-63.
- Siegel RM, Chan FK, Chun HJ, Lenardo MJ. The multifaceted role of Fas signaling in immune cell homeostasis and autoimmunity. Nat Immunol 2000;1:469-74.
- Marrack P, Kappler J, Kotzin BL. Autoimmune disease: why and where it occurs. Nature Medicine 2001;7:899-905.
- Encinas JA, Kuchroo VK. Mapping and identification of autoimmunity genes. Curr Opin Immunol 2000;12:691-697.
- Diamond B. Autoimmunity. Immunol Rev 2005;204:5-8.
- Rioux JD, Abbas AK. Paths to understanding the genetic basis of autoimmune disease. Nature 2005;435:584-9.
- Kukreja A, Maclaren NK. Autoimmunity and diabetes. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:4371-8.
- Ravetch JV, Bolland S. IgG receptors. Annu Rev Immunol 2001;19:275-90.
- Criswell L. Familial clustering of disease features: Implications for the etiology and investigations of systemic autoimmune disease. Arthritis Rheum 2004;50:1707-8.
- Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. N Engl J Med 2001;345:340-50.
- Kim BS, Kaistha SD, Rouse BT. Viruses and autoimmunity. Autoimmunity 2006;39:71-7.

- 23) O'Garra A, Steinman L, Gijbels K. CD4+ T-cell subsets in autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 1997;9:872-3.
- 24) Vanderlugt CL, Neville KL, Nikceovich KM, Eagar TN, Bluestone JA, Miller SD. Pathologic role and temporal appearance of newly emerging autoepitopes in relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2000; 164:670-8.
- 25) Vanderlugt CL, Miller SD. Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2002;2:85-95.
- 26) Elkon K. Apoptosis and autoimmunity. In: Kalden JR, Herrmann M, editors. *From Mechanisms to Treatments*. Weinheim: Wiley-VCH verlag Gmbh & Co, 2003:3-11.
- 27) Manfredi AA, Rovere P, Galati G, Heltai S, Bozzolo E, Soldini L, et al. Apoptotic cell clearance in systemic lupus erythematosus: I. Opsonization by antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2004;41:205-14.
- 28) McCartney-Francis NL, Frazier-Jessen M, Wahl SM, TGF-beta: a balancing act. *Int Rev Immunol* 1998;16:553-80.
- 29) Stassi G, Di Liberto D, Todaro M, Zeuner A, Ricci-Vitiani L, Stoppacciaro A, et al. Control of target cell survival in thyroid autoimmunity by T helper cytokines via regulation of apoptotic proteins. *Nat Immunol* 2000;1:483-8.