

免疫機構의 再吟味

(Overview of the Immune System)



김우호
수의학박사, 강원대학교 명예교수
uhk28@hanmail.net

2011년도 Nobel 生理·醫學賞：自然(先天)免疫(innate immunity)의 활성화에 관한 연구업적으로 B. A. Beutler와 J. A. Hoffmann, 그리고 樹枝狀細胞(dendritic cell; DC)발견과 適應(獲得)免疫(adaptive immunity)에 있어서의 그들 세포의 역할을 밝혀낸 R. M. Steinman의 공동수상으로 금년도 Nobel 생리·의학상 수상자가 결정되었다는 보도가 지난 10월 3일 있었다(1-3). 그들의 업적을 요약하면 대략 다음과 같다. (Steinman교수는 Nobel수상자 발표 3일전인 9월 30일 암으로 사망함).

그들은 면역기구(immune system)의 활성화의 관건(key)이 되는 원리를 밝혀냄으로써, 면역기구에 관한 우리들의 이해를 혁신하였던 것이다. 과학자들은 오랫동안 세균(bacteria)이나 기타 미생물병원체들에 의한 공격에 대비하여 그들 자신을 방어하는 사람이나 기타 동물체에서의 免疫應答(immune response)의 문지기들을 탐색해 왔다. Beutler와 Hoffmann은 그와 같은 병원미생물을 인식하여 생체의 면역응답의 첫 단계인 자연면역을 활성화 할 수 있는 수용체 단백질(toll-like receptor protein)을 규명한 것이다(4,5). 한편 Steinmann은 면역계의 수지상세포(DC)와 병원미생물이 생체로부터 배제되는 면역응답의 후기단계인 적응면역을 활성화하고 조절하는 그들의 독특한 재능을 규명해 낸 것이다(6-8).

그들 3명의 발명은, 면역응답의 자연 및 적응 樣相이 어떻게 활성화되는 가를 밝혀냄으로써 질병의 기전에 관한 참신한 識見을 제공한 것이다. 그들의 연구는 感染病(infectious disease), 癌(cancer) 그리고 炎症性疾患(inflammatory disease)에 대응하는 예방과 치료의 개발을 위한 새로운 방법을 개척한 것이다.

◆ Immune system:

면역(immunity)이란 生體가 감염, 질병 혹은 원치않은 침입 미생물을 피하기 위하여 충분한 생물학적 방어력을 지니고 있는 상태를 말한다. 면역에는 특이적인 요소를 갖는 것과, 비특이적인 요소를 지니는 것이 있다. 비특이적인 요소로는 방어장벽으로서 작동하거나, 항원(antigen; Ag) 특이성에 구애되지 않고 광범위한 미생물(병원체)을 배제하는 것들이다. 면역계의 또 다른 한가지 요소는, 遭遇한 새로운 질병인자 각각에 그들 요소를 적응시켜 병원체 특이적인 면역을 형성할 수 있게끔 하는 것이다.

면역을 分類하면, 자연(선천)면역과 적응(획득)면역으로 크

게 구분할 수 있으며, 적응면역(adaptive immunity)은 다시 自然的免疫과 人爲的免疫으로 구분될 수 있다. 자연 적응(획득)면역은 질병을 일으키는 병원체와의 접촉으로 야기되며, 이때의 병원체와의 접촉은 故意的인 것이 아니다. 반대로 인위적인 적응면역은 virus와의 접촉과 같은 의도적인 행위에 의해서만 획득되는 것이다. 자연획득면역이나 인위적 획득면역이라 할지라도 그 면역이 숙주(host) 자체에서 유도되느냐 또는 면역된 숙주로부터 수동적으로 이동되느냐에 따라 다시 세분될 수 있다. 즉, 양쪽 모두에 受動的 및 能動的인 것으로 세분할 수 있다. 수동적인 것에는 다시 자연적인 수동면역(母體由來)과 인위적인 수동면역(抗體移行 또는 세포성면역의 수동적 移動)으로 나눌 수 있으며, 그 효력은 단기적인 것

으로, 보통 수개월 밖에 지속되지 못한다. 자연적인 능동면역에는 직접적인 병원체감염과, 인위적인 것에는 免疫操作(vaccine 接種 또는 處置) 등으로 나눌 수 있다. 이 경우, 숙주체내에서 Ag에 의해서 유도되어 더 오랜 기간 지속되며, 때로는 천연두 등에서 처럼 평생 지속된다.

免疫系(immune system)는 생체내의 병원체나 암세포를 認識하여 殺滅함으로써 생체를 질병으로부터 보호하는 다수의 system이 集積된 大機構이다. 세포, 장기 및 조직의 각 level로 성립되는 복잡한 이 system은 정밀하고 動的인 상호연대를 유지하고 있으며, virus로부터 기생충에 이르기까지 광범위한 병원체를 感知하며, 그 作動이 정확히 수행된다. 이 인식기구는, 병원체가 숙주(host)에 감염될 수 있도록 교묘하게 적응된 새로운 진화도 수행하고 있으므로 매우 복잡한 것이다. 한마디로 면역계는 探知와 順應의 연쇄로서 system 전체가 매우 효과적으로 기능하는 기구인 것이다.

이 어려운 과제를 극복하고 살아남기 위해서 병원체를 인식하여 中和하는 기구가 진화하였다. 세균과 같은 간단한 단세포생물이라 할지라도 virus감염을 방어하는 酵素系를 지니고 있다. 기타 다른 기본적인 면역기구는 古代의 眞核生物에서 진화하여 현대의 자손인 식물, 어류, 파충류, 곤충에 잔존하고 있다. 이들 기구는 defensin이라고 하는 항미생물peptide가 관여하는 기구로서, 食食機構이며(9), 補體系(complement system)이다. 인간 등의 척추동물은 더욱 복잡한 방어기구를 진화시켰다. 척추동물의 면역계는 여러 형태의 단백질, 세포, 기관, 조직으로 구성되며, 그들은 서로 뒤얽힌 dynamic한 network로 상호작용하고 있다. 이와 같이 가일층 복잡한 면역응답 중에서 인간의 면역계는 특성의 병원체에 대해서 보다 효과적으로 인식되게끔 오랜 기간 동안 적응하여 왔다. 이 적응process는 적응면역(daptive immunity; 획득면역 또는 후천성면역)이라고 하며, 免疫記憶(immunological memory)을 만들어 낸다. 특정병원체에 대한 初反應으로부터 만들어진 면역기억은 같은 특정병원체에 2회째로 만나게 되면 增強된 응답(response)을 초래한다. 적응(획득)면역의 이 process가 vaccine접종의 기초인 것이다.

면역계가 異常을 일으키면 질병으로 되는 경우가 있다. 면역계의 활동성이 정상보다 낮으면 免疫不全症을 일으켜 감염의 반복이나 생명을 위협하는 감염이 야기될 수 있다. 면역부전증은 重症免疫複合不全症(severe combined immunodeficiency; SCID)과 같은 유전병의 결과를 초래하

거나, retrovirus의 일종인 HIV(human immunodeficiency virus)에 의해서 야기되는 後天性免疫不全症候群(acquired immunodeficiency syndrome; AIDS)과 같은 감염이 원인일 수 있다. 그 반대로 自家免疫病(autoimmune disease)은 정상조직에 대해서 마치 외래 병원체에 대응하는 것처럼 공격을 가한다. 면역계의 活性亢進에서 초래되는 것이다. 보편적인 자가면역병으로는 rheumatism성 關節炎, 1型糖尿病, 全身性紅斑性狼瘡(systemic lupus erythematosus; SLE) 등이 있다. 면역학(immunology)은 면역계의 모든 영역의 연구를 cover하며, 사람이나 기타 동물의 건강과 질병에 깊이 관계하고 있다. 이 분야에서의 연구를 더욱 추진시키는 것은, 건강증진 및 질병치료에 있어서 중대한 역할을 달성하도록 기대하기 때문이다.

1. 重層의 防禦體系

면역계는 감염으로부터 생체를, 특이성을 높이면서 중층적인 방어(layered defense)체제로 수비한다. 가장 간단한 것은 물리적장벽(physical barrier)으로, bacteria나 virus가 생체에 침입하는 것을 방어하는 것이다. 병원체가 이 장벽을 파손시켰을 때, 즉각적으로 自然(先天性)免疫系(innate immune system)가 발동하여 비특이적 응답을 행한다. 자연면역은 모든 식물과 동물에서 확인되고 있다(10). 그러나 병원체가 자연면역상태를 요행스럽게 회피한다면 척추동물은 제3단계의 방어반응을 연출한다. 이것이 적응면역(adaptive immunity)이며, 자연면역에 의해서 발동된다. 여기에서 면역계는 감염이 이루어지는 동안 면역응답을, 병원체에 대한 인식을 개선하게끔 적응되는 것이다. 이 개선된 면역응답은 뒤이어 병원체가 배제된 후에도 면역기억으로서 잔존되며, 같은 병원체가 침입할 때마다 신속히 강력한 공격이 가해지도록 한다(11).

자연면역이나 적응면역 모두 그 효과의 정도는 自己(self) 및 非自己(nonsel)분자를 구별할 수 있는 능력을 지닌 면역계가 어떤가에 달려있다. 면역학에 있어서의 자기분자란 면역계에 의해서 외래물질과 구별될 수 있는 자기의 생체요소를 말한다. 반대로 비자기분자란 면역계에 의해서 외래물질로 구별되는 외래분자를 말한다. 비자기분자의 한가지 class는 항원(antigen; Ag)이라고 불리며, 특이적인 면역수용체(immune receptor)에 결합하여 면역응답을 유발하는 물질로 정의되어 있다.

表 1. 免疫系의 特徵

項目	自然免疫系	適應免疫系
應答의 特異性	없음	病原體 혹은 抗原特異的
接觸後最大應答까지의 時間	짧음 (卽刻的)	긴(長期間)
關與하는 成分	細胞性 및 體液性	細胞性 및 體液性
免疫記憶	없음	있음
生物界에서의 分布	거의 모든 生物	顎骨을 가진 脊椎動物

2. 體表面 障壁

생체를 감염으로부터 방어하는 체표면장벽(surface barrier)에는 기계적인 것, 생화학적인 것, 그리고 생물학적인 것 등 몇가지가 있다. 식물의 잎에 있는 waxy cuticle(蠟質角皮), 곤충의 外骨格, 산란된 알의 卵殼이나 卵膜, 그리고 피부는 기계적장벽의 예이며, 감염에 대한 방어선의 제1선인 것이다. 그러나 생체는 외계에 대하여 완전히 밀폐될 수는 없으므로 폐, 장, 비뇨생식기관 등 외계에 대해서 開口된 부분을 방어하기 위해서는 다른 system을 작동시켜야 한다. 폐에서는 기침이나 재채기로 병원체 및 호흡관의 다른 자극물질을 기계적으로 배제한다. 눈물이나 노의 배출행동도 병원체를 기계적으로 배출시킨다. 호흡관이나 위장관의 분비점액에는 미생물을 포착하여 제거하는 작용을 한다.

생화학적장벽도 감염방어 작용을 행한다. 피부나 호흡관은 β -defensin과 같은 항미생물peptide를 분비한다. 타액, 루액(눈물), 모유중의 lysozyme 및 phospholipase A2 등의 효소도 항세균물질이다. 질분비액은 初經후 곧 산성으로 기울어졌을 때 화학적장벽으로서 작동하며, 정액은 병원체살멸성이 있는 defensin이나 아연(Zn)을 함유하고 있다. 위에는 위산 및 단백질분해효소가 있어 섭취된 병원체에 대해서 강력한 화학적 방어작용을 한다.

비뇨생식기관 및 위장관에서는 共生細菌叢(commensal flora)이 병원균과 음식물이나 번식장소를 둘러싸고 경쟁함으로써 생물학적장벽으로서 작동하고 있다. 이 경우, pH 또는 이용될 수 있는 iron(Fe)과 같은 환경을 변화시키는 일도 있다. 이와 같은 사실은 병원체가 질병을 야기하는데 까지 이르는 충분한 數로 증식될 수 있는 가능성을 감소시킨다. 그러나 대부분의 항생물질(antibiotics)은 세균에 대하여 비특이적으로 작용하며, 곰팡이 등의 真菌(fungi)에는 비효과적이므로, 항생물질을 경구적으로 복용하면 진균을 이상 증식시켜 膾candida症(효모감염)과 같은 증상을 야기한다. Yoghurt에 많이 함유되어 있는 유산균과 같은 순수배양에 의해서 良

性的 세균총을 재도입하는 것은, 아동들의 장관감염에서의 미생물집단의 balance를 건강한 것으로 유지하는 것을 돕는 작용을 한다는 증거가 제시되어 있다. 이것은 세균성위장염, 염증성장질환, 노로감염증, 수술후 감염증 연구의 예비적 data에 희망을 부여하고 있다고 본다(12).

3. 自然免疫

미생물 및 독성물질이 생체내에 운 좋게 침입하게 되면, 이들은 생체세포와 접촉하여 자연면역(innate immunity)을 발동한다. 이 자연면역응답은 보통 생체가 미생물을 구조양식인식수용체(pattern recognition receptor)로 感知할 때에 발동된다. 이 구조양식은 광범위한 미생물group 사이에 보존되어 있다(13). 혹은 세포가 장해를 받게되면 경계signal을 방출한다. 그들 전부는 아니지만, 대부분은 병원체를 인식하는 같은 수용체(receptor)에 의해서 감지된다(14). 자연면역계의 방어는 비특이적이다. 즉, 병원체에 대해서 포괄적인 응답을 행한다(12). 이 system은 병원체에 대해서 장기간에 걸쳐 효과를 내는 면역은 이루지 못한다. 자연면역계는 대부분의 생물에 있어 숙주방어의 주요system인 것이다(10).

3.1 體液性(humoral) 및 化學的障壁(chemical barrier)

◆ 炎症(inflammation):

염증은 면역계가 감염에 대해 최초로 야기하는 응답의 한 가지이다(15). 즉, 생체가 어떤 유해한 자극을 받았을 때에 면역응답이 작동되며, 그 결과로 생체에 출현한 症候이다. 염증의 4가지 증후는 발적(redness), 열감(heat), 종창(swelling) 및 동통(pain)이며, 또는 기능장애를 포함하기도 하며, 조직에 유입되는 혈액의 증가에 의해서 야기된다. 염증은 상해와 감염된 세포가 분비하는 eicosanoid와 cytokine에 의해서 발생한다. Eicosanoid에는 prostaglandin이 함유되어 있으며, 이 물질은 염증에 관련하는 경우 발적과 혈관확장을 일으킨다. 또한 eicosanoid에 함유되는 leukotriene은 어떤 종류의 백혈구 즉, lymph구에 작용한다. 일반적으로 cytokine에는 백혈구 사이의 정보전달에 관여하는 interleukin, 走化性(chemotaxis)을 증강시키는 chemokine, 숙주세포의 단백질합성을 방해하는 virus에 대해서 항virus활성을 지닌 interferon(IFN) 등이 있다. 증식인자(growth factor) 또는 세포독성인자(cytotoxic factor)가 분비되는 경우도 있다. 이들 cytokine이나 기타 화학물질은 면

역세포를 감염부위에 동원시키며, 병원체를 배제시킨 후 손상된 여하한 조직도 치유가 촉진되게끔 작용한다(16).

◆ 補體系(complement system):

보체계는 생체가 외래세포(세균과 같은 병원체)의 표면에 공격을 가하는 생화학적 cascade반응(일련의 단계적인 상태)이다. 20가지 이상의 단백질이 관여하며, 항체(antibody; Ab)에 의한 병원체 살멸을 보강하는 능력을 지닌다는 의미에서 이름 붙여졌다. 보체는 적응면역계는 아니지만, 자연면역 응답에 있어서 중요한 체액성 요소를 이루고 있으며(19), 면역의 보다 커다란 system의 일부이면서 평생에 걸쳐 변화하는 일 없이 기능한다. 보체계의 역할을 크게 구분하면, a) Ag의 opsonin화, b) 膜侵襲複合體에 의한 세균의 용해, c) 탐식세포(macrophage; MΦ)의 화학유주(chemotaxis)의 3가지이다. 보체계를 지니는 동물종은 다수 존재하며, 포유류 이와에도 식물, 어류, 그리고 무척동물에도 수종 있다.

인체에서는 이 응답이, 미생물에 부착한 항체에 보체가 결합함으로써, 또는 미생물 표면의 탄수화물에 보체단백질이 결합함으로써 활성화된다. 이 인식signal이 신속히 살멸응답을 발동시킨다. 응답속도를 결정짓는 요인은 계속해서 야기되는(cascade반응) 보체분자의 단백질분해 활성화에 의해서 야기되는 signal의 증강정도에 따른다. 보체단백질 자체도 단백질분해효소이며, 보체단백질이 미생물에 부착한 후, 보체 자체의 단백질분해효소의 활성이 발현되고, 뒤이어 다른 보체단백질 분해효소가 활성화됨으로써 이 과정이 연속하여 야기된다. 이것은 촉매반응 cascade를 유발시켜 최초의 signal을 正(+)의 feedback(歸還)으로 control하면서 증강하는 것이다. 이 cascade는 peptide를 산생하여 면역응답을 유인하며, 혈관의 침투성을 증가시키고, 병원체의 표면을 opsonin화하여 파괴될 수 있도록 표지를 해 놓는다. 보체가 이렇게 deposition함으로써 세포막이 직접 파괴되어 병원체는 사멸된다(17).

3.2 細胞障壁(cellular barrier)

백혈구(leukocyte; WBC)는 혈액에 함유되어있는 세포성분의 일종으로서, 독립된 단세포생물처럼 행동하며, 자연면역계의 오른 팔 노릇을 한다. 백혈구의 size는 6~30μ m (MΦ는 그 이상)이며, 그 수는 정상혈액 1μ l 당 3,300~11,000개 정도이다. 말초혈액 속에는 과립구

(granulocyte), lymphocyte, 단구(monocyte)가 있으며, 과립구는 Giemsa염색에 의해서, 염색된 상태의 차이에 따라 호중구(neutrophil), 호산구(eosinophil), 호염기구(basophil)의 3가지로 분류된다. 따라서 말초혈내의 백혈구는 보통 호중구, 호산구, 호염기구, lymph구 및 단구의 5종류로 분류된다. 과립구는 골수에서 생성되며, 말초혈 중의 1/2~3/4 정도를 점유한다. 자연면역계의 백혈구에는 탐식세포(macrophage, neutrophil 및 dendritic cell), 비만세포(mast cell), 호산구, 호염기구, 및 NK(natural killer)세포가 포함된다. 이들 세포는 보다 큰 병원체에 대해서도 그것을 인식하고 배제하나, 그때 접촉하여 공격하거나, 혹은 미생물을 취입하여 살멸시킨다. 즉, 이들 세포는 외부로부터 생체내에 침입한 bacteria나 virus 등 이물의 배제와 종양(암)세포, 그리고 역할을 다한 세포들의 배제 등의 활약을 하는 조혈간세포(hemopoietic stem cell) 유래의 세포인 것이다. 자연면역계 세포 또한 적응면역계의 활성화에 중요한 매개체가 되는 것이다(11).

탐식기능(phagocytosis)은 세포성자연면역에 있어 중요한 역할을 지니고 있으며, 병원체나 입자상물질을 집어삼키는 탐식세포(phagocyte)라고 하는 세포에 의해서 행해진다. 탐식세포는 일반적으로 병원체를 탐색하기 위해 생체내를 순찰하나, cytokine에 의해서 특정부위에 유도된다(12). 병원체는 일단 탐식세포에 취입되면 phagosome이라고 하는 세포내소포에 의해서 捕捉되며, 뒤이어 lysosome이라고 하는 또 다른 소포와 융합하여 phagolysosome을 형성한다. 병원체는 소화효소에 의해서, 또는 호흡작용에 이어지는 유리기(free radical)의 phagolysosome으로의 방출에 의해서 살멸된다. 탐식기능은 영양소획득을 위해 진화하였다고 볼 수 있으나, 탐식세포에서는 이 역할이 확장되어 병원체의 탐식을 포함한 방어기구로서 작동한다. 탐식기능은 탐식세포가 척추동물에도, 무척추동물에도 존재하는 것으로 미루어 다분히 숙주방어의 가장 오래된 형태를 나타내는 것일 것이다.

好中球(neutrophil)와 macrophage(MΦ)는 침입병원체를 탐색하면서 생체내 전체를 이동하는 탐식세포이다. 호중구는 보통 혈류 중에 존재하며, 탐식세포중 가장 풍부하게 존재하며, 전체 순환백혈구의 50~60%를 점유한다. 특히 세균감염의 결과로 생기는 염증의 급성기에 호중구는 주화성이라고 하는 process에 의해서 염증부위에 이동한다. 보통 감염이 형성된 부위에 최초로 도착하는 세포이다.

MΦ(貪食細胞; 大食細胞)는 면역계의 일부를 담당하는

amoeba양의 多才한 세포로서, 조직중에 존재하며 효소, 보체다백질, 또한 interleukin(IL) 1과 같은 제어인자 등 광범위한 화학물질을 산생한다. M ϕ 는 또한 Ag제시를 시행하며 B세포에 의한 Ab의 산생에 공헌한다. M ϕ 는 침입 병원체(세균, virus 등), 죽은 세포, 먼지 등을 찾아다니는 scavenger(청소동물)역할을 하며, 생체내에서 필요없게 된 崩壞沈着物의 제거와, 적응면역계를 활성화시키는 抗原提示細胞(antigen presenting cell; APC)로서 작동한다(11).

M ϕ 는 혈액 중 백혈구의 5%를 점유하는 단구에서 分化된다. 조혈간세포로부터 分化된 단구는 골수에서 성숙되며, 혈류에 들어가면 염증의 화학적매개에 관여한다. 단구는 약 2일간 혈중에 머무른 후 혈관벽을 빠져나와 조직내에 들어가 M ϕ 로 된다. 조직내에 들어가면 M ϕ 는 세포내에 lysosome이라는 과립을 증가시켜 소화효소를 축적한다. M ϕ 는 분열에 의해서 증식될 수 있으며, 그 수명은 수개월에 이른다. M ϕ 는 척추동물, 무척추동물을 불문하고 거의 모든 동물에 존재한다. B세포 등 다른 백혈구는 M ϕ 로부터 진화하였으며, 혈관이나 심장을 구성하는 세포와 함께 그 기원이 동일하다고 보고있다.

樹枝狀細胞(dendritic cell; DC)는 포유동물의 면역계의 일부분을 형성하는 면역세포이다. 그들의 중요기능은 Ag물질을 processing하여, 그것을 면역계의 다른 세포들의 표면에 제시하는 Ag제시세포(APC)로서 기능한다. 다만 DC만이 휴지기의 naive(숙된)한 T lymph구에서 최초의 면역응답을 야기하는 능력을 지니기 때문에 ‘professional APC’라고도 인용되고 있다. 이 기능을 수행하기 위해서 DC는 Ag를 捕捉할 수 있고 그것을 처리하여 적절한 共刺戟分子와 함께 세포표면에 그들을 제세한다. 이와 같이 DC는 면역학적기억의 확립에 있어 결정적인 역할을 한다(18). 또한 그들은 자연면역과 적응면역 간의 messenger로서 작동한다.

DC는 외부환경과의 접촉면의 조직 즉, 피부(Langerhans 세포라고 칭하는 특수화된 세포 type가 존재함), 그리고 코, 폐, 위 및 장관의 內層에 존재한다. 그들은 한번 활성화되면, 적응면역응답을 시작하고 형성하기 위해 T세포 및 B세포와 상호작용할 수 있는 곳인 lymph절 속으로 移住한다. 이들 세포는 어느 발달단계에서 수지상의 돌기를 만들면서 성장하며 수지상을 이룬다. 따라서 이 세포의 명칭은 신경세포의 수지상돌기(dendrite)에 흡사하므로 불리워진 이름이다. 신경세포나 수지상세포 모두 수지상돌기를 다수 가지고 있으나 수지상세포는 신경계에 연결될 수 없는 별개의 구조물이다. 미

성숙 DC들은 수지상 형상보다는 커다란 세포질성 veil을 지니고 있기 때문에 ‘veil이 덮인 세포’라고도 한다.

DC는 19세기말엽 Paul Langerhans에 의해서 처음으로 기술되었지만, 1973년에 이르러서야 DC라는 이름이 R. M. Steinmann 및 Z. A. Cohn(6)에 의해서 새로운 명칭으로 불리워졌으며, 적응면역응답에 있어서의 DC의 중심적 역할이 발견되었다(19).

肥滿細胞(mast cell)는 결합조직(결계직) 및 점막에 존재하며, 염증응답을 제어한다(20). 이 세포는 가장 흔히 allergy 및 anaphylaxis에 관여한다. 호염기구 및 호산구는 호중구의 관련세포로서, 기생충에 대한 방어에 있어 화학매개물을 분비하며 천식(asthma)과 같은 allergy반응에 관여한다. NK세포는 종양세포 혹은 virus감염세포를 공격하여 파괴하는 세포이다.

4. 適應免疫 (獲得免疫; 後天性免疫)

적응면역계(adaptive immune system)는 초기의 척추동물에서 진화하면서 보다 강력한 면역응답을 야기하고, 개개의 병원체가 특정의 型임을 나타내는 항원(Ag)에 의해서 기억되는 免疫記憶(immunological memory)을 보유한다(21). 적응면역응답은 Ag특이적이며, 항원제시라고 하는 과정 동안에 특이적인 비자기(non-self)의 Ag이라는 인식이 행해질 필요가 있다. Ag특이성의 인식에 의해서 특정의 병원체 또는 특정의 병원체감염세포에 대해서 조정된 응답의 발동을 가능케 한다. 이와 같은 조정된 응답을 개시하는 능력은 생체내의 기억세포에 의해서 보존된다. 만약 병원체가 1회이상 당해 생체에 감염된다면, 이와 같은 특정의 기억세포가 발동되어 즉각적으로 병원체는 배제된다.

4.1 Lymph球:

적응면역계의 세포에서 특정형의 백혈구(leukocyte)는 lymph구(lymphocyte)라고 불리운다. Lymph구의 주요 type는 B세포(B cell)와 T세포(T cell)로서 골수(bone marrow) 중의 조혈간세포(hematopoietic stem cell)에 유래한다. B세포는 體液性免疫應答(humoral immune response)에 관여하며, T세포는 細胞性免疫應答(cell-mediated immune response)에 관여한다. B 및 T세포 모두 특이적인 표적 Ag을 인식하는 수용체(receptor)분자를 지니고 있다. T세포는 Ag(병원체의 작은 斷片)이 가공되어 자기(self)

의 수용체(receptor)인 主要組織適合遺傳子複合體(major histocompatibility complex; MHC) 분자와 조합하여 제시됨으로써 비로써 병원체와 같은 비자기(non-self)표적을 인식한다. T세포의 subtype(亞型)에는 주된 2가지 type가 있다. Killer T세포(세포상해성 T세포)와 helper(助力者) T세포가 그것이다. Killer T세포는 class I MHC분자와 결합한 Ag만을 인식하고, helper T세포는 class II MHC분자와 결합한 Ag만을 인식한다. Ag제시에 있어서의 이 2가지의 system은 T세포의 2가지 type의 기능의 차이에 그 원인이 있다. 3번째의 작은 subtype의 T세포로서 γ δ T세포가 있으며, MHC수용체에 결합하지 않으며, 非加工의 Ag를 인식한다(22).

대조적으로 B세포의 Ag특이적 수용체는 B세포 표면상의 Ab분자이며, Ag가공을 전연 필요로 하지 않으며, 병원체 전체를 인식한다. B세포의 增殖系는 각각 상이한 Ab를 발현하며, B세포 Ag수용체의 완전한 1 set는 생체가 생성가능한 모든 Ab를 나타내는 것이다. 2가닥의 重鎖(heavy chain)와 2가닥의 輕鎖(light chain)로 형성된 Ab분자의 독특한 可變領域(variable region)은 대응하는 Ag의 인식을 가능케 하는 것이다(23).

◆ B세포와 T세포:

Ab는 특정의 분자에 결합하는 기능을 지닌 분자로서, 그 작동에 의해서 병원체를 失活

시키거나, 직접 공격하는 표적이 되거나 한다. 그 때문에 Ab를 생성하는 B세포는 면역계 중에서 간접적인 공격역할을 담당하고 있으며, 그 작용을 액성면역(humoral immunity)이라고 한다.

B세포는 세포마다 생성하는 Ab의 종류가 정해져 있다. 자신의 Ab type에 맞아떨어지는 병원체가 출현한 경우에만 활성화되어 Ab산생을 개시하게 된다. 또한, 일단 병원체가 자취를 감추어도 그것에 대응되는 B세포의 일부는 기억세포로서 장기간 殘存하며, 차후의 같은 병원체의 침입시에 신속히 Ab산생을 개시할 수 있게 된다. 이 작동에 의해서 면역기억이라는 현상이 야기되는 것으로, 예방(vaccine)접종도 이것을 이용한 것이다.

포유동물에서 B세포는 골수(bone marrow)에 존재하는 조혈간세포로부터 분화된 후 비장(spleen) 등의 2차 lymph조직으로 이동하여 Ag에 대응하는 반응을 대비하는 것이다. 鳥類

에서는 總排泄腔 바로 위에 위치한 Fabricius 囊(bursa)이 그와 같은 역할을 한다. 또한 일부의 B세포는 소화관 상피, 점막조직 등 외래Ag과의 접촉빈도가 높은 조직에 이동하는 집단도 존재한다. 이곳에서 점막면역(mucosal immunity)이 작동된다(24-26).

세포표면의 Ag receptor로서 세포막 결합형의 immunoglobulin(Ig; Ab)을 발현하고 있으며, 이것에 의해서 자신에 적합한 Ag의 출현을 헤아려 알게된다. Ag은 Ag제시세포(APC)로서의 기능을 지닌 세포에 접촉함으로써 부여되며, 적합한 경우에는 형질세포(plasma cell)로 분화하게 된다. 형질세포로 분화하게 되면 분비형의 Ig를 Ab로서 산생하게끔 된다. 개개의 B세포가 산생하는 Ab는 균일한 Ig분자(Ag 분자)이며, 단일의 Ag특이성을 나타낸다. 이 단일의 Ab산생세포의 clone을 분리하여 monoclonal Ab(mAb)를 얻을 수 있다(27-29).

Monoclonal Ab(monoclonal antibody; mAb)란 單一의 Ab산생세포에 유래하는 clone(分枝系)으로부터 얻은 Ab(Ig)분자로서(27,28), 보통의 Ab(polyclonal Ab)는 Ag로 면역된 동물의 혈청중에 존재하며, 갖가지 Ab分子種의 혼합물로 함유되어 있지만, mAb에서는 Ig분자종 자체가 均一한 것이다. Ag은 複數의 epitope(抗原決定基; Ab가 인식하는 Ag의 일부분)를 지니는 일이 많으며, polyclonal(多 clone) Ab는 각각의 epitope에 대응하는 Ab의 혼합물이기 때문에, 엄밀히 말하면 특이성이 서로 상이한 Ab분자가 함유되어 있는 것이다. 이것에 반하여 mAb는 한 epitope에 대응하는 단일의 Ab분자종이기 때문에 Ag특이성이 완전히 동일한 Ab로 된다.

보통 Ab산생세포를 골수종(myeloma)세포와 세포융합(cell fusion) 시키는 것으로, 자율증식능을 지닌 hybridoma를 작성하여, 목적하는 특이성을 갖춘 Ab를 산생하고 있는 clone을 선별(screening)한다. 이 세포clone을 배양하여 분비하는 Ab를 정제하여, 여러 목적으로 사용하게 된다. mAb를 작성하는 방법은 1975년 Köller와 Milstein박사가 발명하였다(29). (이 공적으로 이들은 1984년도 Nobel 생리·의학상을 수상하였음).

최근에는, mouse와 같은 동물을 사용하지 않는 phage display기법으로 mAb작제가 이용되고 있다. Hybridoma를 사용하는 작제법과는 상이하며, phage display기법으로의 작제에는 완전한 clone으로의 추가Ab작성이 가능하게 되었으며, 안정적으로 연구를 시행할 수 있게 되었다고 한다(30,31).

T세포(T cell; T lymphocyte)란 lymph구의 일종으로, 골수에서 생성된 전구세포가 흉선(thymus)에서의 선택을 거쳐 분화·성숙된 것으로서, 세포표면에 T세포 특이적인 T세포수용체(T cell receptor; TCR)를 발현하고 있으며, 말초혈 중의 lymph구의 70~80%를 점유하고 있다 (명칭의 T는 thymus에 유래함). 1968년 Mitchel 및 Miller에 의해서 처음으로 mouse의 胸管lymph구 중에 19S 용혈소(抗羊赤血球Ag IgM Ab)산생 전구세포(즉, B세포) 및 그 전구세포를 Ag의존성으로 19S 용혈성 산생세포로 분화되는 세포(즉, T세포)의 2가지 lymph구성 亞集團이 존재한다는 것이 발견되었다.

세포표면 marker분자로서 CD4 및 CD8 등을 발현시키고 있으며, CD4를 발현한 T세포는 다른 T세포의 기능발현을 유도하거나 B세포의 분화·성숙, Ab산생을 유도하거나 하는 helper T세포로서 기능한다. 이 CD4양성(+) T세포는 AIDS의 병인virus인 사람의 면역부전 virus(HIV)와 성인T세포백혈병(ATL)의 병인virus인 HTLV-1(사람 T세포백혈병virus) (32)이 감염하는 세포이다. CD8양성T세포는 virus감염세포 등을 파괴하는 CTL(세포상해성 T세포; killer T세포)이 감염하는 세포이다. CD8양성 T세포는 virus감염세포 등을 파괴하는 CTL로서 기능한다. 또한 NK세포와 T세포의 성질을 함께 지니는 NK세포 및 CD25분자를 발현하여 다른 T세포의 활성을 억제하는 작용이 있는 조절(자) T세포(regulatory T cell; Treg cell) 등도 있다. 최근에는 흉선을 거치지 않고 분화·성숙하는 말초혈 T세포의 존재도 알려져 있다.

T세포 clone들을 분류하면, helper T cells (Th-1 및 Th-2의 아집단), 세포상해성 T세포 (killer T cells), suppresser T cells, regulatory T cells (흉선에서 분화, regT cell은 CD4, CD25, Foxp3분자를 발현하며, 다른 T세포의 활성을 억제함) 이 있다.

◆ 抗原(antigen; Ag)과 抗體(antibody; Ab);

Ag은 면역세포상의 Ag receptor에 결합하여 면역응답을 야기하는 물질의 총칭이나, Ab나 lymph구의 작동에 의해서 생체내로부터 제거되게 된다. 보통 bacteria나 virus 등의 병원체 또는 인위적인 주사 등으로 체내에 도입되는 단백질 등이 Ag로 되나, 자가면역질환에서는 자신의 생체구성분이 Ag로 되어 면역응답을 야기한다. 또한 allergy반응을 일으키는 Ag을 특히 allergen이라고도 한다.

Ag에 대해 유효한 반응성을 지니는 Ab를 산생하기 위해서는, 많은 경우 T세포의 관여가 필수적이거나, 다당류 등 처

럼 Ab산생에 T세포를 필요로 하지 않는 Ag도 있다. 병원체의 작은 단편인 Ag이 加工되어 자기의 수용체인 MHC분자와 조합하여 제시됨으로써 처음으로 병원체와 같은 ‘비자기’(non-self)의 표적을 인식한다.

Ab란 lymph구 중의 B세포가 산생하는 당단백질분자로, 특정의 단백질분자인 Ag를 인식하여 결합하는 작용을 한다. Ab는 주로 혈중에 존재하며 체내로 침입하는 bacteria나 virus 등의 미생물, 또는 미생물에 감염된 세포를 Ag으로 인식하여 결합한다. Ab가 Ag에 결합하면, 그 Ag/Ab복합체를 백혈구 또는 M ϕ 가 인식하여 탐식하여, 체외로 배제하게끔 작동하거나, lymph구 등의 면역세포와 결합하여 면역응답을 야기하거나 한다. 즉, 이와 같은 작용을 통해서 척추동물의 감염방어기구에 있어서의 중요한 역할을 담당하고 있는 것이다(무척추동물은 Ab를 산생하지 못함). 한 종류의 B세포는 한 종류의 Ab 밖에 만들지 못하며, 또한 한 종류의 Ab는 한 종류의 Ag 밖에 인식하지 못하기 때문에 사람이나 다른 척추동물의 체내에서는 수백만 내지 수억 종류나 되는 단위의 B세포가 각각 상이한 Ab를 작제하여 모든 Ag에 대응하고저 하는 것이다. Ab(항체)라는 명칭은 Ag(항원)에 결합한다는 기능을 중시하는 용어로서, 물질로는 Ig라고 칭한다. 모든 Ab는 Ig이며, 혈장(blood plasma) 중의 γ globulin인 것이다.

1개의 B세포는 표면상의 Ab가 특정의 외래Ag에 결합하면 병원체를 인식하는 것으로 된다. 이 Ag/Ab복합체는 B세포에 의해서 취입된 단백질분해과정에 의해서 peptide로 된다. 뒤이어 B세포는 이들 Ag peptide를 MHC II 분자상에 제시한다. MHC/Ag복합체는 대응하는 helper T세포를 유도하여 B세포를 활성화시키는 lymphokine을 방출한다. B세포가 활성화되어 증식을 위한 분열을 시작하면 그 자손세포 즉, 형질세포(plasma cell)는 이 Ag를 인식하는 Ab copy분자를 수백만이나 분비한다. 이들 Ab는 혈장 및 lymph액에 들어가 순환하면서 이 Ag을 발현하고 있는 병원체에 결합하며, 보체계의 활성화 혹은 탐식세포에 의한 취입과 파괴를 수행할 수 있게끔 mark를 표지한다. Ab는 침입병원체에 대해서, 세균의 독소(toxin)에 결합하거나, virus나 세균이 세포에 감염할 때에 이용하는 수용체에 방해작용을 미쳐서 직접 中和시킬 수도 있다(33).

◆ Killer T세포(細胞傷害性 T細胞):

Killer T세포는 T세포의 subgroup이며, virus 및 기타 병원체에 감염된 세포를 살멸시킨다. 즉, killer T세포는 외래

성이거나 이상한 Ag표면을 지닌 세포를 직접 공격하는 것이다. 이것이 이루어지지 못하는 경우에는 손상을 주며, 기능부전을 초래한다. B세포에서 이루어지는 것과 마찬가지로 각 T세포 type는 상이한 Ag를 인식한다. Killer T세포는 T세포수용체(TCR)가 이 특성의 Ag이 다른 세포의 MHC class I 수용체와 복합체를 만들고 있을 때 Ag와 결합한다. 이 MHC/Ag복합체는 T세포상의 CD8라고 하는 co-receptor의 도움을 얻어 인식한다. 따라서 이 T세포는 이와 같은 Ag를 보유한 MHC수용체를 발현하고 있는 세포를 찾아내고져 생체내를 끊임없이 이동한다. 활성화 된 T세포가 이와 같은 세포와 접촉하면, T세포는 perforin과 같은 cytotoxin을 방출한다. Perforin은 표적세포의 세포막에 구멍을 뚫으며, ion이나 수분, 또는 toxin을 유입시킨다. 단백질분해효소인 granzyme의 침입으로 표적세포에 apoptosis(program된 細胞死)를 유도한다(37). T세포에 의한 숙주세포의 살멸은 virus의 증식을 억제한다는 점에서 특히 중요하다. T세포의 활성화는 강하게 제어되고 있어, 대체로 매우 강력한 MHC/Ag의 활성화signal을 필요로 한다. 혹은 부가적인 활성화signal은 helper T세포로부터 공여되기도 한다.

◆ Helper(助力者) T細胞:

Helper T세포는 자연면역계와 적응면역계 모두를 제어한다. 그리고 생체가 특성의 병원체에 대해서 응답하는데 있어, 어느 type를 사용해야 하는가를 결정하는데 도움을 준다(34). 이 T세포는 세포독성활성(cytotoxic activity)을 전혀 갖고있지 않으며, 감염세포를 죽이거나 병원체를 직접 배제하지 못한다. 그 대신 다른 세포가 그와 같은 일을 하도록 유도하면서 면역응답을 제어한다.

Helper T세포도 TCR을 발현하며 class II MHC와 결합한 Ag를 인식한다. MHC/Ag 복합체는 helper T세포의 CD4 co-receptor에 의해서도 인식되며, T세포활성화에 작용하는 T세포내 분자(예: Lck)를 동원한다. Helper T세포의 MHC/Ag복합체와의 스패는 killer T세포 보다는 약하다. 이 사실은 helper T세포의 활성화에, T세포상의 많은 수용체(200~300개)가 결합하지 않으면 안된다는 것을 의미하는 것이다. 한편 killer T세포의 경우에는 1개의 MHC/Ag분자가 관여하면 활성화된다. Helper T세포의 활성화에는 Ag제시세포와의 가일층 긴 상호작용도 필요로 한다. 정지기의 helper T세포가 활성화되면 다른 많은 세포 type의 활성이 영향을 받는 cytokine이 방출된다. Helper T세포에 의해 초래되는

cytokine signal은 MΦ의 미생물살멸작용을 증강시키며, killer T세포의 활성화도 증강시킨다. 또한 helper T세포의 활성화는 T세포의 표면분자 CD40(CD154라고도 함) 등의 발현을 증강제어한다. 이 분자는 Ab산생 B세포를 활성화하는데 필요한 대표적인 부가적 자극signal로 작동한다.

◆ 調節(者) T細胞 (Regulatory T cells; Treg cells):

조절(자) T세포(Treg)는 면역계의 매우 강력한 구성요소로서, 그들은 T세포매개 면역응답을 下向調節하는 능력을 지니는 것으로 알려져 있다. Treg세포는 면역계의 활성화를 억제함으로써 자기Ag(self-antigen)에 대한 寬容(tolerance)을 유지하는 특수화된 T세포의 아집단(subpopulation)이다. Treg세포의 존재는 다년간 면역학자들 간에 뜻있는 논쟁거리였다. 그러나 이들 세포집단의 분자적 특성에 있어서의 발전은, 그들의 존재와 척추동물 면역계에 있어서의 중요한 역할을 확고히 확립되게 하였다(35,36). Treg세포의 흥미로운 사항은, 실험적 model mouse에서 이들 세포의 면역억제 잠재성이 자가면역질환을 저지하고, 장기이식 및 암의 면역요법을 용이하게 조작할 수 있게끔 이용할 수 있다는 증거로서 고무되었다. 즉, 면역응답을 직접적으로 억제할 수 있는 세포가 있을 것이라는 의견이 오래 전부터 제기되었으나 이들 세포의 존재는 오랫동안 논쟁의 대상이 되어왔고, 근래의 연구 결과에 의해서 비로서 조절자 T세포(Treg)의 존재가 드러나게 된 것이다(37).

Treg세포는 흉선에서 직접 유래한 natural Treg cell과 末梢에서 naive T cell이 Ag의 자극을 받아 유도되는 inducible Treg cell이 존재한다는 것이 알려졌다. 이러한 Treg세포의 특징은 세포표면에 CD25(IL-2Rα)를 지속적으로 발현하며, Foxp3라는 전사인자를 특이적으로 발현하는 것이다. 따라서 CD25와 Foxp3를 marker로 하여 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ natural Treg세포를 식별할 수 있다는 것이다. CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg세포는 과도한 면역응답을 직접적으로 저해함으로써 면역 항상성(homeostasis)의 유지에 기여한다고 보고있다(38). 이 과정에서 전사인자인 Foxp3가 Treg세포의 분화 및 기능을 유지하는데 필수적인 역할을 담당한다는 것이다. 연세대 이상규연구팀은 단백질전달 peptide인 Hph1을 Foxp3와 융합함으로써 세포내로 전달이 가능한 Foxp3 융합단백질을 합성하였다. 이와 같이 Hph1-Foxp3는 Treg세포를 이용한 치료연구에 새로운 방법을 제시하는 자가면역질환 치료제로서의 응용이 가능할 것으로 기대

되고 있다(38,39).

흉선에서 만들어진 Foxp3 Treg세포는 naive T세포의 활성화, 성장 및 다양한 면역응답을 주관하는 Th1, Th2, Th17을 포함한 effector T세포로의 분화를 억제한다. 그 기전은 아직 명확하지는 않지만, 말초에서는 naive T세포가 Foxp3 Treg세포로 분화하기도 한다.

Treg세포는 MΦ나 B세포와 같은 다양한 면역세포에 대해서 세포표면에 발현하는 CTLA4, GITR, CD25 그리고 LAG3 등을 통하여 면역억제신호를 전달하거나 면역세포들 간의 상호작용을 저해한다는 것이다(40,41). 또한 기존에 잘 알려진 IL-10 외에 TGF-β, IL-35 등의 cytokine을 통해서도 면역억제반응을 유도한다고 한다. 그러나 지금까지 Treg세포의 면역억제 기전에 대해서는 명확하게 밝혀진 바는 없다.

현재 면역학에서 Treg세포의 중요성이 크게 부각되고 있는 이유는, 바로 Treg세포 자체가 지금까지는 설명되지 못하였던 자가면역, 종양면역 및 장기이식(organ transplantation)의 현상에 대한 실마리를 제공할 수 있게 되었기 때문이다. 면역응답을 유도하여 암을 치료하는 항암제의 경우에는 Treg세포의 기능도 함께 증가함으로써 적절한 면역응답을 유도할 수 없었으며, 면역억제제들의 경우에는 Treg세포의 효과도 함께 억제됨으로써 자가면역질환을 진정시키지 못하는 경우도 있었다고 한다. 따라서 Treg세포가 어떻게 면역응답을 조절하는지에 대해서 이해하는 것은 치료에 어려움을 겪고 있는 수많은 면역질환에 대한 해결책을 제시할 것으로 믿어진다(42).

2005년부터 Th17(T helper 17)세포라는 또 다른 하나의 CD4 계통의 T세포가 밝혀짐으로써 그것의 분화과정과 기능에 관한 여부가 보고되었다(37). Th세포는 1980년대에 Th1과 Th2 세포로 분화되며, 다양한 cytokine, chemokine 및 전사인자들에 의해서 분화가 유도된다는 것이 밝혀졌다. 더 나아가 Th1세포의 경우 자가면역질환에, Th2세포의 경우 allergy반응에 중요한 역할을 한다고 알려지게 되었다.

Th17은 특정종류의 전사인자가 활성화되면서 IL-23R가 발현하게 되면, 다양한 병원체들의 자극에 의한 면역응답으로 인하여 분비된 IL-23과 결합한 후 세포내부의 신호전달 경로가 활성화되어 IL-17A/F cytokine을 분비함으로써 분화가 이루지며, 이때에 TGF-β와 IL-6가 신호전달의 중심에서 IL-17의 분비를 조절한다고 한다.

◆ $\gamma \delta$ T細胞:

$\gamma \delta$ T세포는 CD4⁺ 및 CD8⁺($\alpha \beta$) T세포와는 대조적으로 별개의 TCR을 지니며, helper T세포, 세포상해성(cytotoxic) T세포 및 NK세포와 같은 성질을 공유한다. $\gamma \delta$ T세포로부터 응답을 얻는 조건은 완전히 해명되지 못하고 있다. 다른 變異型 TCR를 지닌 T세포 subset, 예컨대, CD1d-한정 NK T세포 등과 마찬가지로 자연면역과 적응면역 사이에 널리 걸쳐져 있다. 한편 $\gamma \delta$ T세포는 TCR유전자를 재편성하여 수용체의 다양성을 만든다는 것, 또한 기억표현형도 발달시킬 수 있다는 점에서 적응면역의 요소이기도 하다. 또한 갖가지 subset는 제한된 TCR 혹은 NK수용체가 수용체의 pattern 인식에 사용되는 수가 있으므로 자연면역계의 일부를 이루고 있다. 예컨대, 극히 다수의 사람의 V γ 9/V δ 2 T세포는 미생물에 의해서 생성되는 공통의 분자에 대하여 수시간 이내에 응답한다. 더구나 고도로 제한된 V δ 1⁺ T세포는 상피세포가 받는 stress에 응답하는 것으로 보인다.

◆ 代替의 適應免疫:

Ab나 TCR와 같은 적응면역의 고전적인 분자는 턱(顎)을 가진 척추동물에만 존재함에도 불구하고 칠성장어(lamprey)나 먹장어(hagfish)와 같은 원시적인 無顎 척추동물에서는 독특한 lymph구유래의 분자가 발견되고 있다. 이들 동물에는 변이성lymph구 수용체(VLRs)라고 칭하는 커다란 1군의 분자가 비치되어 있으며, 턱을 가진 척추동물의 Ag수용체처럼 극히 적은 수(1~2개)의 유전자로부터 생성된다. 이들 분자는 Ab와 마찬가지로 병원체의 Ag에 대응하는 Ab와 같은 정도의 특이성을 가지고 결합하는 것으로 믿어지고 있다.

4.2 免疫記憶:

B세포 및 T세포가 활성화되어 복제를 시작하면, 그들 자손 세포 중에는 장기간 체내에 생존하는 기억세포(memory cell)로 되는 것들이 있다. 동물의 일생(lifetime)에 걸쳐 이들 기억세포는 각각의 특이적(specific)인 병원체에 遭遇하였던 기억을 보유하며, 그 병원체를 재차 감지하게 되면 강력한 면역응답을 발동시킨다. 이것은 개체의 생애에 걸쳐 병원체에 의한 감염에 적응하여 야기되며, 면역계가 장차의 접촉에 대해서 준비하는 것이므로 '적응'(adaptive)이라고 말할 수 있다. 면역학적기억(immunological memory)은 단기간의 수동적

인 기억의 형태가 장기간에 걸친 능동적인 형태로 성립될 수 있다.

◆ 受動的인 記憶:

신생아(또는 신생동물)은 사전에 미생물과 접촉하는 일이 없으므로 감염에 노출되기 쉽다. 따라서 모친(모축)으로부터 몇가지 계층으로 이루어지는 수동적 방어장치가 제공된다. 임신중 Ab의 특별한 type인 IgG가 태반을 경유하여 직접 모체로부터 태아에게 수송된다. 따라서 사람의 신생아는 탄생시 이미 높은 수준의 모친과 같은 Ag특이성의 폭을 지닌 Ab를 보유하게 된다. 母乳도 Ab를 함유하고 있어 신생아의 땀에 이동하며, 그 신생아가 자기자신의 Ab를 합성할 수 있을 때까지 세균감염을 방어한다(43). 포유류에서는 태반, 조류에서는 卵黃囊을 매개로 하여 移行된다. 반추류 동물에서는 초유(colostrum)를 통해서 이행된다. 소에서는 초유 중의 이행항체(maternal Ab)의 흡수능력은 생후 24시간 이내에서 100%이며, 돼지에서는 생후 0~3시간에서 100%, 3~9시간에서는 50%에 불과하다. 이것은 수동면역(passive immunity)으로서, 태반은 실제로 기억세포 혹은 Ab를 만들지 않고 모체로부터 借用하는 것뿐이므로, 이 수동면역은 보통 단기간의 것으로서 수일에서 수개월 밖에 지속되지 못한다. 감염병의 종류에 따라 이행Ab에 의한 감염병예방을 기대하는 뜻에서 모축에 vaccine접종을 시행하는 경우도 있다. 의학계에서는 사람의 방어적 수동면역이 어느 개인으로부터 타인에게 Ab가 풍부한 혈청을 인위적으로 이송하는 방법도 시행되고 있다(44).

◆ 能動的인 記憶과 免疫處置:

장기적인 능동적기억은 감염후 B 및 T세포의 활성화에 의해서 획득된다. 능동면역은 인공적으로 vaccine접종에 의해서도 성립시킬 수 있다. Vaccine접종(免疫措置)의 원리는 병원체의 Ag을 생체내에 도입하여 면역계를 자극함으로써, 그 병원체에 대한 특이적면역을 발달시켜, 그 병원체유래의 질병을 일으키지 않도록 하는 것이다(12). 이 의도적인 면역응답의 유도는 면역계가 자연히 만들어내고 있는 특이성을 이용하고 있다는 점, 그리하여 면역을 유도할 수 있다는 점에 의해서 성공하고 있다. 인간집단의 중요한 死因의 한가지에 감염병이 있다는 것에서 vaccine접종조치는 인류가 발전시킨 면역계의 조작중에서 가장 성과가 있는 것이라고 할 수 있다.

대부분의 virus vaccine은 약독화된(attenuated) 생존virus를 기본으로 하고 있으며, 또한 많은 종류의 세균vaccine도 유해작용이 없는 독성물질의 성분 등 세균의 구성요소의 비세포성분을 기본으로 하고 있다. 대부분의 비세포성분 유래의 Ag을 사용하는 vaccine은 그리 훌륭한 적응면역응답을 야기하지 못하므로 대부분의 세균 vaccine은 자연면역의 Ag제시세포(APC)를 활성화하여 면역원성(immunogenicity)을 최대로 상승시키는 immuno-adjuvant(免疫增強劑)를 첨가하여 제공된다. 그동안의 연구 및 개발에 많은 진전을 이루고 있는 DNA vaccine은, 이미 수의학분야에서는 5~6종이 실용화되고 있으며, 사람을 위한 여러 DNA vaccine도 가까운 장래에 인가되어 실용화될 것으로 기대된다(45).

5. 免疫異常:

면역계는 特異性(specificity), 誘導性(inducibility) 및 適應性(adaptation)을 결합하여 극히 효과적인 구조를 지니게 되었다. 그러나 숙주방어에 실패하는 수도 있으며, 이것은 대체적으로 3가지의 큰 범주로 나누어진다. 즉, 免疫缺乏(immunodeficiency), 自家免疫(autoimmunity), 過敏性(hypersensitivity)이 그것들이다.

5.1 免疫缺乏(免疫不全):

면역결핍은 면역계의 한가지 또는 그 이상의 요소가 제대로 기능하지 못하는 경우 야기된다. 면역계가 병원체에 대하여 응답하는 능력은 젊거나 老齡化되면 감퇴된다. 사람의 경우 면역응답은 50세부터 면역노화때문에 감퇴되기 시작한다(46). 선진국에서는 비만(obesity), alcohol의존성(alcoholism), 약물사용(drug use)이 면역기능을 약화시키는 공통의 원인이 되고 있다. 그러나 개발도상국에서는 영양불량(malnutrition)이 가장 많이 보이는 면역결핍의 원인이 되고 있다. 충분한 단백질을 섭취하지 않는 diet관습은 세포성면역(cell-mediated immunity)이나 보체활성(complement activity), 탐식세포기능, IgA Ab(점막면역 Ab) 농도, cytokine산생을 손상시킨다. 영양소인 철, 동, 아연, selenium, vitamin A, C, E 및 B₆, 엽산(folic acid)이 한가지라도 결핍되면 면역응답은 감퇴된다. 그것에 더하여 젊었을 때 흉선(thymus)의 유전적변이 또는 수술에 의해 적출·제거되면 중증의 면역결핍을 일으켜 감염성이 매우 높아지게 된다.

면역부전은 유적적으로도, 후천적으로도 발생할 수 있다(12). 만성肉芽腫症(chronic granulomatous disease)에서는 탐식세포의 병원체 파괴력이 약화되는 수가 있으나, 유전성 또는 선천성의 면역결핍의 예인 AIDS(acquired immunodeficiency syndrome) 및 몇몇 type의 암은 후천적인 면역결핍을 야기한다(47).

5.2 自家免疫:

자가면역질환(autoimmune disease)이란 외래이물을 인식하여 배제하기 위한 역할을 지닌 면역계가 자기 자신의 정상적인 세포나 조직에 대해서까지 과잉하게 반응하여 증상을 유발하는 질환의 총칭이다. 자가면역질환은 전신에 걸쳐 영향을 미치는 전신성자가면역질환과, 특성의 장기만이 영향을 받는 장기특이적질환으로 구분할 수 있다. Rheumatism 성 관절염이나 전신성홍반성낭창(SLE)으로 대표되는 膠原病(collagen disease)은 전신성자가면역질환이다.

면역응답의 항진(過反應)은 특히 자가면역병과 같은 면역부전의 한 극단을 이루고 있다. 이 상태에서 면역계는 자기(self)와 非自己(non-self)를 정확히 구별하지 못하므로 자기의 생체부분을 공격한다. 정상적인 상태에서 많은 T세포와 Ab는 자기의 peptide와 반응한다(48). 흉선(thymus) 및 골수(bone marrow)에 위치하는 특수화된 세포 기능의 한가지는, 젊은 lymph구에게 체내에서 산생되고 있는 자가항원(self Ag)을 제시하고, 자기Ag을 인식한세포를 배제하여 자가면역을 방지하고 있다.

5.3 過敏症:

과민증(hypersensitivity)은 자기의 조직에 손상을 주는 면역응답이다. 이것은 system과 과민반응을 야기하는 시간 경과에 근거하여 4개 class (Type I~IV)로 구분된다. Type I 과민증은 즉시적인 반응 또는 anaphylaxis반응으로서 때때로 allergy에 부수하고 있다. 증상은 가벼운 불편감에서부터 죽음에 이르기까지 폭넓다. Type I 과민증은 mast세포나 호염기구(basophil)가 분비하는 IgE Ab가 원인이다. Type II 과민증은 Ab가 자기의 세포 Ag에 결합하여, 그것을 파괴하게끔 mark를 붙이는 것에서부터 야기된다. 이것은 Ab의존성(혹은 세포상해성) 과민증이라고 하며, IgG나 IgM Ab가 원인이 되고 있다. 면역복합체(Ag의 응집, 보체단백질 및 IgG와 IgM Ab)가 갖가지 조직에서 沈着하면 Type III 과민증의 반응이

야기된다. Type IV 과민증(세포매개성 또는 遲延型過敏症)은 발생하기까지 보통 2~3일 걸린다. Type IV 과민증반응은 많은 자가면역병이나 감염병에서 발견되나, 접촉피부염(poison ivy 등에 의한)에서 보이는 경우도 있다. 이들 반응에 관여하고 있는 것은 T세포, 단구(monocyte) 및 MΦ이다.

6. 其他 機構:

무척추동물은 lymph구를 산생하지 못하며, Ab에 근거한 체액성응답(Ab-based humoral response)도 유발하지 못하므로, 많은 요소로 이루어지는 적응면역계는 최초의 척추동물에서 발생된 것으로 고려되고 있다(9). 그러나 많은 동물종은 척추동물의 면역양상의 전구기능으로서 발현시키고 있는 기구를 활용하고 있는 것이다. 면역계는 생물의 기능구조로서는 가장 간단한 것이라고 간주된다. 세균(bacteria)은 bacteriophage(또는 단순히 phage라고도 하며, 세균을 침해하는 virus임)라고 하는 virus병원체로부터 방어하기 위해 制限修飾系(restriction modification system)라고 하는 독특한 방어기구를 사용한다(44). 원핵생물(prokaryote)도 획득면역계를 지니고 있으며, 과거에 접촉한 phage의 genome 단편을 보유하기 위해서 CRISPR배열을 사용하여 RNA간섭(RNA interference)과 같은 형태로 virus의 복제(replication)를 방해할 수 있다(49,50).

Pattern인식수용체는 병원체에 부수한 분자들을 감지하는데 있어 거의 모든 생물이 이용하고 있다. Defensin이라고 하는 항미생물peptide는 모든 동물 및 식물에서 볼 수 있는 자연면역응답의 진화적으로 보존된 요소의 한가지이다(9). 보체계와 탐식세포도 대부분의 무척추동물에서 이용되고 있다. Ribonuclease 및 RNA간섭경로는 모든 진핵생물에서 보존되고 있는 virus에 대응하는 면역응답에 역할하고 있는 것으로 고려되고 있다.

동물과 상이한 식물에서는 탐식세포를 결여하고 있다. 식물에서의 대부분의 면역응답에는 식물체로부터 방출되는 전신적인 화학적signal이 있다(51). 식물체의 일부가 감염되면, 그 식물체는 국소적인 과민성의 반응을 일으킨다. 이 때문에 감염부위의 세포는 신속한 apoptosis를 야기하여 다른 식물체로의 감염의 확산을 저지한다. 全身獲得抵抗性(systemic acquired resistance; SAR)은 방어반응의 한가지 type로서, 식물체 전체가 특성의 감염병원체에 전향하게끔 한다(51). RNA silencing기구는 virus복제를 저지하는데 있어 전신적응답에 특히 중요한 것이다.

7. 腫瘍免疫:

면역계의 다른 중요한 역할에는 종양(tumor)을 발견하여 배제하는 일이다. 종양에 의한 형질전환세포(transformed cell)에는 정상세포에는 없는 Ag을 발현한다. 면역계에 있어서 이들 Ag은 非自己로 간주되어, 면역세포는 형질전환된 종양(癌)세포를 공격한다. 종양에 의해서 발현되는 Ag에는 몇 가지 source가 있다. 子宮頸部癌(cervical cancer)을 일으키는 사람 papillomavirus와 같은 발암성(oncogenic) virus유래의 것(52)이 있는가 하면, 그 외에 정상세포에서는 저수준으로 밖에 볼 수 없으나, 종양세포에서는 고수준으로 보이는 자기단백질이 있다. 1예로 tyrosinase라고 하는 효소가 있어, 이것이 고수준으로 발현하면 어떤 종류의 피부세포(예: melanocyte)를 melanoma(黑色腫)라고 하는 종양세포로 전환시킨다. 종양항원(tumor Ag)의 3번째의 가능한 source는, 정상세포에서 세포증식이나 생존의 제어에 중요한 단백질이 흔히 돌연변이(mutation)를 일으켜 암 유발분자로 변하는 것이다(53).

면역계의 종양에 대한 주요 반응은 이상세포를 killer T세포나 때로 helper T세포의 보조를 받아 파괴하는 것이다. 종양Ag은 virus Ag와 마찬가지로 MHC class I 분자상에 제시된다. 이것에 의해서 killer T세포는 종양세포를 이상의 것으로 간주한다. NK세포도 마찬가지로 종양세포를 살멸하며, 특히 MHC class I 분자가 정상적인 것에 비하여 적게 발현되고 있는 종양세포에 대해서 작용한다. 이 사실은 종양세포에서는 일반적인 현상인 것이다. 때때로 종양세포에 대한 Ab가 산생되어 보체계에도 그들 세포의 파괴를 도모한다(53).

명백히 종양 중에는 면역계를 용하게 피하여, 암으로 지향하는 것이 있다(54). 종양세포는 때때로 표면에 MHC class I 분자를 발현하는 수가 적기 때문에 killer T세포에 의한 검출을 피할 수 있다. 또한 종양세포 중에는 면역응답을 저해하는 산물을 방출하는 것이 있으며, 예컨대 cytokine TGF-β를 분비하면 Mφ나 lymph구의 활성이 억제된다(55). 이것에 더하여 종양세포에 대한 免疫寛容(immunological tolerance)이 발달하여, 이미 면역계가 종양세포를 공격하지 못하게 하는 경우도 있다(54).

역설적으로, cytokine과 증식인자를 산생하는 것과 같은 경우에는, Mφ는 종양의 증식을 촉진시킬 수 있다. 또한 종양세포에서의 저산소상태(hypoxia)와 Mφ산생 cytokine과의 조합은 종양세포가 전이(metastasis)를 봉쇄하는 단백질의 산생을 감소시켜 암세포의 확산을 돕게 되는 것이다.

동물의 종양(암)발생에 있어, 예방vaccine 접종으로 그 유행을 극적으로 제압할 수 있었던 것은, 닭의 lymph구증식성(lymphoproliferative) 질병인 급성 Marek병(Marek's disease; MD)일 것이다. 과거에, 그 종양병변으로 미루어 닭의 백혈병군(avian leukosis complex) 속에 포함시켰으나, 닭의 lymph성 백혈병(lymphoid leukosis)은 retrovirus에 의해서 발생된다는 것이 알려졌지만, MD은 그 확실한 병인이 1960년대 중반까지는 불분명하였었다. 1960~70년대부터 많은 나라에서 대규모적인 양계산업이 급속히 발전됨에 따라 급성MD가 크게 발생하기 시작하여 막대한 경제적 손실을 주었다. 1967년에 이르러 그 병인이 닭백혈병과는 달리 herpesvirus의 일종에 의해서 야기된다는 것이 밝혀졌다(56-60). 수년후에는 MD virus(MDV)와 그 항원성이 유사하면서, 병원성이 거의 없는 칠면조 herpesvirus (HVT)를 사용하는 생virus vaccine이 개발되어(59,60), 대대적으로 계군에 접종됨으로써 그 발생을 크게 제어할 수 있게 되었다. 동물의 항종양 vaccine으로서는 특출한 것이라고 볼 수 있다. MDV의 표적세포는 T세포이다. (lymph성 백혈병 virus(LLV)의 표적세포는 각종 조혈세포임).

8. 生理學的 制禦:

Hormone은 면역조절물질로서 작동하며 면역계의 감수성을 변하게 할 수 있는 경우가 있다. 예컨대, 여성의 성 hormone은 적응면역응답에 대해서도, 자연면역응답에 대해서도 免疫賦活活性을 지니고 있다는 것이 알려져 있다. 전신성홍반성낭창(SLE)과 같은 자가면역병은 여성을 선택적으로 공격하나, 발증의 시기는 사춘기라는 시기적 일치성이 있다. 대조적으로 testosterone과 같은 남성hormone에는 면역억제력이 있는 것으로 보인다. 기타 hormone에도 면역계를 제어하고 있다고 믿어지는 것들이 있으며, 그 중에서도 유명한 것들은 prolactin, 발육hormone 및 vitamin D이다. Hormone수준이 加齡과 더불어 지속적으로 감소되면 특히 고령자들에게 면역력이 감약되는 원인이 된다(61). 반대로 hormone중에는 면역계의 제어를 받는 것이 있으며, 특히 갑상선hormone은 면역계의 제어를 받는다(62). 면역계는 수면이나 휴식에 의해서 증강되며, stress에 의해서 손상된다(63).

Diet는 면역계에 영향을 미치는 수가 있다. 예컨대, 신선한 과일, 야채, 어떤 종류의 지방산이 풍부한 음식물은 건강한 면역계를 유지, 촉진시킨다. 마찬가지로 태아의 저영양 상태는 면역계에 일생동안 지속되는 손상을 야기한다. 전통

적인 의학에서는 herb중에 면역계를 제어하는 것이 있는 것으로 알려져 있다. 이와 같은 herb에는 인삼, 감초(licorice), 마늘, echinacea, astragalus(紫雲英속 풀), sage(salvia), elderberry(딱총나무 열매), hyssop(우슬초) 등이 있으며, 실제로 면역계를 자극한다는 것이 시사되고 있다.

9. 免疫應答의 醫學的操作:

면역응답에는 자가면역, allergy, 이식거절반응(transplant rejection)의 결과 야기되는 바람직하지 않은 면역응답을 억제하게끔, 또는 면역계를 대체로 회피하는 병원체에 대한 방어반응을 자극하게끔 조작할 수 있다. 면역억제제는 자가면역병이나 지나친 조직파괴가 야기되고 있는 염증의 제어에, 또는 기관(장기)이식후의 이식거절반응을 억제하기 위해 사용된다(64).

항염증제는 때때로 염증의 영향을 제어하기 위해 사용된다. Glucocorticoid는 이들 약품중에서 가장 강력한 것이다. 그러나 이들 약품의 대부분은 예상외의 부작용을 나타낸다 (예; 中心性肥滿, 高血糖症, 骨多孔症). 그러므로 그 사용은 엄중히 control되어야 한다. 따라서 항염증제는 소량으로, methotrexate 또는 azathioprine과 같은 세포상해성 혹은 면역억제제와 조합하여 사용하는 방법이 이용되기도 한다. 세포상해성약제는 활성화 T세포와 같은 분열중의 세포를 살멸하는 면역응답을 저해한다. 그러나 살멸작용은 구별되지 못하므로 정상적으로 분열하고 있는 세포와 그들의 기관은 영향을 받아, 이것이 독성을 지닌 부작용을 초래한다(61). Cyclosporine과 같은 면역억제제는 signal전달계를 저해함으로써 T세포가 정확하게 반응하는 것을 저지한다(65).

500 Da이상의 더 큰 약제는 반복되어 몇 번이고 투여되거나, 투여량이 많으면 면역응답을 중화하는 경우가 있다. 커다란 peptide 및 단백질(전형적으로 6,000 Da 이상)에 근거한 약제에는 한계가 있다. 약제 자체에는 면역원성(immunogenicity)이 없으나, 면역원성이 있는 물질과 공동 투여되는 경우가 있다. 이와 같은 일은 taxsol의 경우에 때때로 관찰된다. Peptide와 단백질의 면역원성을 예상하는데 있어 computer에 의한 방법이 개발되고 있어, 특히 치료용 Ab의 design이나 virus의 coat입자에 일어나기 쉬운 virulence의 돌연변이를 평가하거나, Peptide base에서 약제처리의 검증에 유리하다는 것이다. 초기의 기술에서는 주로 epitope region에서 친수성의 amino acid가 소수성의 amino acid 보다 과잉하게 발현하고 있다는 관찰에 의존하고 있었으나, 최

근의 연구성과에서는 잘 연구되어 있는 virus 단백질에 근거하여 epitope의 database에 관한 computer기법에 의존하고 있다. 공개되어 이용될 수 있는 database가 B세포에 의해서 인식된다는 것이 알려져 있는 epitope의 catalog化를 행하고자 확립되어 있다. 면역원성의 bioinformatics에 근거한 연구 분야는 새로히 탄생한 것으로서 immunoinformatics라고 한다. Immunoproteomics는 면역응답에 관여하는 큰 set의 단백질(proteomics)에 관한 연구를 기술하는 명칭이다.

10. 病原體의 操作:

병원체의 성공은 숙주(host)의 면역응답으로부터 피하는 능력에 의존하고 있다. 따라서 병원체는 숙주에 잘 감염될 수 있는 방법을, 면역을 매개로 한 파괴를 면하면서 몇가지를 발달시켜 왔다(66). 때때로 세균은 물리적장벽에 대해서는 그것을 분비효소로 소화시킴으로써 버서난다. 예컨대, II형 분비계의 이용이 그것이다. 다른 방법으로는 III형 분비계의 이용으로서, 숙주세포에 구멍을 뚫는 관을 삽입하는 것이다. 직접 이 관을 통하여 병원체로부터 숙주세포에 단백질을 이동시킨다. 이 관을 통하여 수송되는 단백질은 때때로 숙주 방어를 정지시키는데 이용된다.

몇 종류의 병원체가 자연면역계로부터 피하는데 사용되는 회피전략은 세포내병원체이다 (세포내병원성; intracellular pathogenesis라고도 함). 이 경우에 병원체는 살활사의 대부분을 숙주세포내에서 지낸다. 그곳에서는, 면역세포, Ab, 보체를 직접 접촉하는 일은 없으며, 그것들로부터 보호된다. 세포내병원체의 예로서는 virus, 식중독세균 중의 Salmonella 균, 眞核生物의 기생중(parasite)인 malaria惹起病因(Plasmodium fsciparum)이나 leishmania症을 일으키는 병원(Leishmania spp.) 등이 있다. 결핵균(Mycobacterium tuberculosis)과 같은 다른 세균은 보체(complement)에 의한 용해를 저지하는 보호capsule속에서 생존한다. 많은 종류의 병원체가 숙주의 면역응답을 약화시켜 방향을 잘못되게 하는 화학물질을 분비한다(63). 세균중에는 면역계의 세포나 단백질로부터 자기를 방어하기 위해 생물학적인 film(세균의 큰 집단인 biofilm)을 형성하는 것도 있다. 그와 같은 biofilm은 많은 감염의 성공예에서 관찰되며, 예컨대 囊胞性纖維症(cystic fibrosis)이 특징인 만성 녹농균(Pseudomonas aeruginosa)감염 및 Burkholderia cenocepacia감염이 있다(67). 그 외에 Ab에 결합하는 표면 단백질을 발현하여 Ab의 효력을 약화시키는 세균도 있다. 이 예로서는 Streptococcus

(連鎖球菌)의 G단백질, *Staphylococcus aureus* (黃色葡萄球菌)의 A단백질 및 *Peptostreptococcus magnus* 의 L단백질이 있다.

Virus가 적응면역계로부터 도피하는 기전은 훨씬 더 복잡하게 얽혀있다. 간단한 방법은 필수적인 epitope는 감추고 전혀 필수적이 아닌 표면상의 epitope를 신속히 변화시키는 것이다 (amino acid 또는 당, 혹은 양쪽 모두). 예컨대, HIV는 숙주의 표적세포에 침입하는데 필수적인 virus의 envelope(外被) 단백질에 끊임없이 돌연변이를 일으키는 것이다. Ag의 이와 같은 번잡한 변화는 이들 단백질을 대상으로 하는 vaccine의 효능을 무효케 하는 것을 설명해 주고 있다. Ag을 숙주분자로 위장하는 방법은 숙주세포로부터 도피하는데 있어 자주 보이는 전략이다. HIV를 둘러싸고 있는 envelope는 숙주세포의 가장 바깥쪽 막으로부터 만들어지고 있다. 이와 같이 ‘자기를 덮어숨기는’ (self cloaked) virus는 면역계가 ‘비자기’로 인식하는 것을 곤란케 하는 것이다(68).

11. 免疫學의 歷史:

면역학(immunology)은 면역계의 구조와 기능을 연구하는 과학이다. 이것은 의학으로부터 탄생하였으며, 초기의 연구는 질병에 대한 면역의 원인에 관한 것이었다. 면역에 관하여 최초로 언급한 것은, 알려진 바로는 BC430년의 Athens에서의 惡疫流行 동안이다. Thucydides는 이전에 질병에 걸린 후 회복된 사람들은 환자를 간호하여도 두 번 다시 걸리지 않는다고 기록하였다(69). 18세기에 이르러 Pierre-Louis Moreau de Maupertuis는 전갈 독(scorpion venom)으로 실험을 행하였으며, 개와 mouse들이 이 독에 대해서 면역된다는 것을 관찰하였다. 이와 같이 관찰된 획득면역은 후에 Louis Pasteur에 의해서 탐구되었으며, vaccine접종의 개발과 질병의 미생물병인론(germ theory of disease)의 제안에 결부되었다(70). Pasteur의 이론은 질병에 대한 당시 유포되고 있던 장氣論(miasma theory)과 같은 이론에 정면으로 맞서는 것으로서, 그 증명은 1891년 Robert Koch에 의해 시행된, 미생물이 감염병의 원인이라는 것이 입증될 때까지 기다리지 않으면 안되었으며, Koch는 이 공로로 Nobel상(1905년)을 수상하였다. 1901년 Walter Reed에 의한 황열병(yellow fever) virus의 발견에 따라 virus가 사람의 병원체임이 확인되었다.

면역학은 19세기 말엽에 이르러 장족의 발전을 이루었으

나, 급속한 발전중에 체액성면역(humoral immunity) 및 세포성면역(cellular immunity)의 연구에서 특히 중요한 것은 Paul Ehrlich의 업적이며, 그는 Ag/Ab반응의 특이성의 설명으로 側鎖說(side-chain theory)을 주창하였다. 체액성면역의 이해에 대한 공헌은 세포성면역 연구의 주연자였던 Elie Metchnikoff와 공동으로 1908년 Nobel상 수상으로 보상되었다.

실제로 발전된 면역학은 1776년 Edward Jenner가 인체에 실험적인 종두(smallpox)접종을 시행한 것에서 시작되었다고 볼 수 있다(71). 이전에는 ‘두번 다시 업다(걸리지 않는다)’는 현상으로서, 한번 감염된 세균에 대해서는 저항력이 생긴다는 것이 알려져 있었지만, 학문으로서 발전하지 못하였었다. Jenner가 발견한 현상의 汎用性을 확인한 것이 생화학자 Louis Pasteur이며, 탄저 anthrax 및 닭cholera의 예방접종용 vaccine을 개발하였다. 또한 1890년 Emil von Behring과 Kitasato(北里)는 ‘두번 다시 업다’는 현상의 기전 해석을 수행하여, 면역현상은 혈중 단백질인 Ab가 관여한다는 것을 명백히 밝혀내었다. Jenner의 종두법으로 시작된 면역학은 현재 광범위하게 발전하여, 생명현상을 전체적으로 이해하기 위한 불가결의 학문으로 성장하고 있다.👍

참고 문헌

- 1) Nobelprize.org (The Official Web Site of the Nobel Prize): The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2011. p. 1-2.
- 2) Nobelförsamlingen (The Nobel Assembly at Kaloninska Institutet): Press Release 2011-10-03, p.1-4.
- 3) Mirsky S. 2011 (Oct. 3). Scientific AmericanTM: Discoveries Concerning Innate and Adaptive Immunity Win 2011 Nobel Prize in Physiology or Medicine. p. 1.
- 4) Poltorak A, Srinivasa HX, Liu MY, et al. 1998. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: Mutations in *Tlr4* gene. Science 282: 2085-8.
- 5) Lemaitre B, Nicolas E, Michchaut L, et al. 1996. The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in drosophila adults. Cell 86:973-83.
- 6) Steinman RM, Cohn ZA. 1973. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. morphology, quantitation, tissue distribution. J Exp Med 137:1142-62.
- 7) Steinman RM, Witmer MD. 1978. Lymphoid dendritic cells are potent stimulators of the primary mixed leukocyte reaction in mice. Proc Natl Acad Sci USA 75:5132-6.
- 8) Schuler G, Steinman RM. 1985. Murine epidermal Langerhans cells mature into potent immunostimulatory dendritic cells *in vitro*. J Exp Med 161: 526-46.
- 9) Gregory B, Babicht GS. 1996. "Immunity and the invertebrates". Sci Am.: 60-6.
- 10) Litman G, Cannon J, Dishaw L. 2005. Reconstructing immune phylogeny: New perspectives. Nat Rev Immunol 5:866-79.
- 11) Mayer G. 2006. "Immunology - chapter one: Innate (non-specific) Immunity. Microbiol Immunol On-Line Textbook USC Sch Med.

- 12) Salminen S, Gueimonde M. 2005. Probiotics that modify disease risk. *J Nutr* 135:1294-8.
- 13) Medzhitov R. 2007. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature* 449:819-26.
- 14) Matzinger P. 2002. The danger model: a renewed sense of self. *Science* 296:301-5.
- 15) Kawai T, Akira S. 2006. Innate immune recognition of viral infection. *Nat Immunol* 7:131-7.
- 16) Martin P, Leibovich S. 2005. Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly. *Tren Cell Biol* 15:599-607.
- 17) Rus H, Oudrici C, Niculescu F. 2005. The role of the complement system in innate immunity. *Immunol Res* 33:103-12.
- 18) Wieder E. 2003. Dendritic cells: A basic review. *Intl soc Cellu Thera (Head Office)*, p. 1-6.
- 19) Banchereau J, Steinmann RM. 1998. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 392:245-52.
- 20) Krishnaswamy H, Aitawi O, Chi D. The human mast cell: an overview. *Meth Mol Biol* 315:13-34.
- 21) Pancer Z, Cooper M. 2006. The evolution of adaptive immunity. *Annu Rev Immunol* 24:497-518.
- 22) Holtmaier W, Kabelitz D. 2005. Gammadelta T cells link innate and adaptive immune responses. *Chem Immunol Allergy* 86:151-83.
- 23) Kelly J. 2007. NIAID Sci Ed Pub.: "Understanding the Immune System: How it Works," pp. 54.
- 24) Ogra PL, Strober W, McGhee JR, et al, eds. 1994. *Handbook of Mucosal Immunology*. Academic Press, Inc, pp. 766.
- 25) Weiner HL, Mayer LF eds. 1996. Oral tolerance: Mechanisms and Applications. *Ann NY Acad Sci* vol 778, pp. 453.
- 26) O'Hagan DT ed. 1994. Novel delivery systems for Oral Vaccines. CRC Press, pp. 268.
- 27) 김우호 1982. Hybridoma 기술에 의한 monoclonal 항체의 생산. -그 특성과 생산- 農村振興廳 遺傳工學심포지움集 9:1-31. (1992년 3월 18-19일).
- 28) 安壽煥, 金宇鎬 1983. 닭 종양성 바이러스에 대한 Monoclonal Hybridoma 作成에 관한 연구. *大韓바이러스學會誌* 13:55-9.
- 29) Köhler G, Milstein C. 1975. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 256:495-7.
- 30) Griffiths AD, Malmqvist M, Marks JD, et al. 1993. Human anti-self antibodies with high specificity from phage display libraries. *EMBO J* 12:725-34.
- 31) Rider R, Schmitz R, Legay F, et al. 1995. Generation of rabbit monoclonal antibody fragments from a combinatorial phage display library and their production in the yeast *Pichia pastoris*. *Nature Biotech* 13:255-60.
- 32) Kim UH. 1985. Studies on the cytopathic effect and transmission of human T-cell lymphotropic viruses (HTLV) to various indicator cell lines: Cocultivation, cell fusion and gene transfer. *J Kor Soc Virol* 15:33-53.
- 33) Tonegawa S 1983. Somatic generation of antibody diversity. *Nature* 302: 575-81.
- 34) McHeyzer-Williams S, Malherbe L. 2006. Helper T-cell regulated B cell immunity. *Curr Top Microbiol Immunol* 311:59-83.
- 35) Shevach EM. 2000. Regulatory T cells in autoimmunity. *Annu Rev Immunol* 18:423-49.
- 36) eBiosciences. 2009. T Regulatory Cells: Regulators of the Immune System, pp. 2.
- 37) Chen X, Dppenheim JJ. 2009. Regulatory T cells, Th17 cells and TLRs: Crucial roles in inflammation, autoimmunity, and cancer. *SA Biosciences: Pathway Magazine*, Issue 10, pp.12.
- 38) Choi JM, Shin JH, et al. 2010. Cell-permeable Foxp3 protein allevates autoimmune disease associated with inflammatory bowel disease and allergic airway inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 107:18575-80.
- 39) Shin JH, Kim KD, et al. 2007. Poster Session: Immunology, K-14. Novel technology for immunosuppression by using Hph1-Foxp3 fusion protein. *생화 학분자생물학회 2007년판* p. 370-371.
- 40) Choi JM, Ahn MH, et al. 2006. Intranasal delivery of the cytoplasmic domain of CTLA-4 using a novel protein transduction domain prevents allergic inflammation. *Nat Med* 12:574-9.
- 41) Choi JM, Kim SH, et al. 2008. Intracellular delivery of cytoplasmic domain of CTLA-4 inhibits TcR-specific activation signals and prevents collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105:19875-80.
- 42) 차이세상: 염증반응제어연구단 (2009). 단장: 연세대 이창규 교수 (창의 연구단 현황, 도약에서 비상으로, 과학자의 눈, 미래를 여는 과학), 총 10 page.
- 43) Van de Perre P. 2003. Transfer of antibody via mother's milk. *Vaccine* 21: 3374-6.
- 44) Koeller, Margaret A, Sierhm E. 2000. Passive immunity in prevention and treatment of infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 13:602-14.
- 45) 김우호 2010-11. DNA vaccine의 연구 · 開發動向. *대한수의사회지* 46(12):1100-6, 47(1):67-80.
- 46) Aw D, Silva A, Palmer D. 2007. Immunosenescence: Emerging challenges for an aging population. *Immunol* 120:435-46.
- 47) Joos L, Tamm M. 2005. Breakdown pulmonary host defense in the immunocompromised host: Cancer chemotherapy. *Proc Am Thorac Soc* 2:445-8.
- 48) Miller J 1993. Self-nonself discrimination and tolerance in T and B lymphocytes. *Immunol Res* 12:115-30.
- 49) Barrangou R, Fremaux C, Deveau H, et al. 2007. CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. *science* 315:960-4.
- 50) Brouns SJ, Jore MM, Lundgren M, et al. 2008. Small CRISPR RNAs guide antiviral defense in prokaryotes. *Science* 321:960-4.
- 51) Schneider D. 2005. Innate Immunity - Lecture 4: Plant immune responses. *Stanford Univ Dept Microbiol Immunol*.
- 52) Boon T, van der Bruggen P. 1996. Human tumor antigens recognized by T lymphocytes. *J Exp Med* 183:725-29.
- 53) Guevara-Palino JA, Turk MJ, Wolchok JD, et al. 2003. Immunity to cancer through immune recognition of altered self: Studies with melanoma. *Adv Cancer Res* 90:157-77.
- 54) Seliger B. 2005. Strategies of tumor immune evasion. *BioDrug* 19:347-54.
- 55) Frumento G, Piazza T, Di Carlo E, et al. 2006. Targeting tumor-related immunosuppression for cancer immunotherapy. *Drug Targets* 6:233-7.
- 56) Churchill AE, Biggs PM. 1967. Agent of Marek's disease in tissue culture. *Nature* 215:528-50.
- 57) Nazerian K, Solomon JJ, Witter RL, et al. 1968. Studies on the etiology of Marek's disease. II, finding of a herpesvirus in cell culture. *Proc Soc Exp Biol Med* 127:177-82.
- 58) Burmester BR, Purchase HG. 1970. Protection against Marek's disease by vaccination with a herpesvirus of turkeys. *Avian Dis* 14:413-29.
- 59) Kim UH. 1969. Cell culture studies of Marek's disease etiological agent. *Kor J Vet Res* 9:23-62.
- 60) Kato S, Horuchi T, Mikami T, et al. 1988. Advances in Marek's Disease Research. *Proc 3rd Intl Symp Marek's disease*, Sept. 12-16, 1988. Osaka, Japan. *Jap Asso Marek's Dis* pp. 481.
- 61) Hertoghe T. 2005. The "multiple hormone deficiency" theory of aging: Is human senescence caused by mainly by multiple hormone deficiencies? *Ann NY Acad Sci* 1051:448-65.
- 62) Klein JR. 2006. The immune system as a regulator of thyroid hormone activity. *Exp Biol med* 231:229-36.
- 63) Khansari DN, Mugo AJ, Faith RE. 1990. Effects of stress on the immune system. *Immunol Today* 11:170-5.
- 64) Taylor A, Watson C, Bradley J. 2005. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol* 56:23-46.
- 65) Masri M. 2003. The mosaic of immunosuppressive drugs. *Mol Immunol* 39:1073-7.
- 66) Finlay B, McFadden G. 2006. Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. *Cell* 124:767-82.
- 67) Kobayashi H. 2005. Airway biofilms: implication for pathogenesis and therapy of respiratory tract infections. *Treat Respir Med* 4:241-54.
- 68) Cantin R, Methot S, Tremblay MJ. 2005. Plunder and stowaways: incorporation of cellular proteins by enveloped viruses. *J Virol* 79:6577-87.
- 69) Retief F, Cilliers L. 1998. The epidemic of Athens, 430-426 BC. *S Afr Med J* 88:50-3.
- 70) Plotkin S. 2005. Vaccines: past, present and future. *Nat Med* 11:S5-11.
- 71) 加藤四郎 1997. *ジェンナーの贈り物 - 天然痘から人類を守った人 - 菜根出版* pp. 127. (Jenner의 膳物 - 天然痘로부터 인류를 지킨 사람).