

Functional Understating of Fibroblastic Reticular Cell within Lymph Node Stroma

Deuk Won So¹, Sul Hwa Ryu¹ and Jong-Hwan Lee^{1,2*}

¹Department of Biotechnology and Bioengineering, Dong-Eui University, Busan 614-714, Korea

²Department of Smart Bio-Health, Dong-Eui University, Busan 614-714, Korea

Received October 13, 2013 / Revised November 13, 2013 / Accepted November 26, 2013

Lymph node (LN) is the sites where mature lymphocytes become stimulated to respond to invading pathogens in the body. Lymphocytes screen the surfaces of pathogen-carrying antigen-presenting cells for cognate antigens, while moving along stromal structural back bone. Fibroblastic reticular cells (FRC) is stromal cell forming the 3 dimensional structure networks of the T cell rich zones in LN, and provide a guidance path for immigrating T lymphocytes. In these cooperative environments, the cell to cell bidirectional interactions between FRC and T cells in LN are therefore essential to the normal functioning of these tissues. Not only do FRCs physically construct LN architecture but they are essential for regulating T cell biology within these domains. FRC interact closely with T lymphocytes, is providing scaffolds, secreting soluble factors including cytokine in which FRCs influence T cell immune response. More recently, FRC have been found to induce peripheral T cell tolerance and regulate the extent to which newly activated T cells proliferate within LN. Thus, FRC-T cell crosstalk has important consequences for regulating immune cell function within LN. In addition, FRC have profound effects on innate immune response by secreting anti-microbial peptides and complement, etc in the inflammatory milieu. In summary, we propose a model in which FRC engage in a bidirectional touch to increase the T cell biological efficiency between FRC and T cells. This collaborative feedback loop may help to maintain tissue function during inflammation response.

Key words : Cytokine, fibroblastic reticular cells (FRC), innate immune, lymph node (LN) architecture, T cell

서 론

생체는 세포구성을 통한 기관체들의 모임으로 형성되었다. 각 기관을 구성하고 있는 세포들도 단일종류의 세포로 구성된 경우는 거의 없다. 아직까지 각 기관을 구성하고 있는 세포들이 몇 종류이며 어떤 특성을 가지고 있고 기관에 어떤 영향을 미치는지에 대한 연구도 상당히 미흡하다.

스트로마는 식물 엽록체의 그라나를 제외한 기질 부분을 설명할 때 사용된다. 어원적으로는 원형질로부터 액질 부분을 제외한 고형물질을 말한다. 또한, 동물기관은 내부 조직 중 상당한 용량을 차지하여 존재하는 결합조직성 세포군과 이것이 만들어낸 기질의 총칭을 말하며 그 기관 고유의 기능을 영위하거나 지탱 지지하는 세포군을 말한다. 이들 세포는 용해성 물질이나 세포외 기질 성분의 생산에 의해, 또는 세포표면 리간드를 매개로 하여 직접적인 상호작용에 의해 기능을

담당하는 세포의 분화나 기능발현을 유도·촉진한다. 경우에 따라서는 기능담당세포에 세포자살을 유도한다.

면역계는 골수, 흉선과 같이 면역세포의 생성과 성숙을 담당하는 일차성 면역기관과 림프절, 비장, 폐이어서 폐치등과 같이 항원 처리를 통한 면역반응을 일어나는 이차성 면역기관, 면역세포 및 면역조절물질들로 구성되어 있다. 이차성 면역기관 중 림프절은 몸의 여러 부분에 존재하며 림프절은 cortical region, paracortical area, medullary area로 구성된 해부학적 구조는 몸으로 침입한 병원체의 정보를 가진 림프구들의 만남의 장소를 제공하도록 형성되어 있다[18, 25]. 또한, 림프절은 조절작용을 통한 생성된 면역세포와 비조혈성 스트로마세포(stroma cell)로 구성되어 있다. 림프절의 스트로마세포는 glycoproteins CD31과 podoplanin (gp38) 그리고 기관에서 위치에 의해서 구분한다(Table 1).

Follicular dendritic cells (FDC)는 B zone에서 B세포의 생존, 분화에 영향을 미치는 세포로 B세포와의 상호작용을 하는 세포로 알려진 스트로마세포이다(Table 1). 이에 상응하는 세포로 T zone에서 fibroblastic reticular cells (FRC)는 paracortical region에서 fibronectin, laminin, 그리고 ER-TR7 antigen 등이 ECM collagen fiber에 결합하여 reticular network 형성을 통한 림프절의 구조적 frame을 제공하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다[19]. 하지만, FRC에 대한 기원, 분화 그리고 면역반응과의 관련성 부분에 대한 연구는 상당히 미흡한데

*Corresponding author

Tel : +82-51-890-2280, Fax : +82-51-890-2632

E-mail : jonghwanlee@deu.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Non-hematopoietic stromal cells in lymph node

Cell	Features	Localization	Reference
Lymphatic endothelial cell (LEC)	Gp38+CD31+, formation of lymphatic vessel, induction of the generation of LN, DC migration	Afferent lymphatic vessel, medulla	1
FDC	Gp38+/- , CD31, antigen capture, display, B cell homeostasis	B zone, Follicle	18, 28
Marginal reticular cell (MRC)	Antigen-transport to lymphocyte, localization and migration of immune cells, maintenance of LN marginal structure	Margin of LN located in the outer edge of follicles	17
FRC	Gp38+CD31, secretion of extracellular matrix, formation of reticular or conduit network, T cell homeostasis, immune response, layer of HEV	Paracortical region, peripheral region of HEV	19
Integrin α7+ pericyte (IAP)	Gp38-CD31-ITGA7+, preservation of pore size with ECM, layer of HEV, scaffold on naïve lymphocyte, cell migration, homeostasis	Pericytic localization of HEV, subcapsular sinus	3
Blood endothelial cell (BEC), High endothelial venule (HEV)	Gp38-CD31+, HEV formation, lymphocyte homing	HEV	24
Undefined stroma	Gp38-CD31+ITGA7-	Medulla	24

지금까지 연구된 이 부분들에 대하여 FRC세포 생물학적 성격 혹은 기능과 관련 지어 단지 scaffold로의 기능뿐만이 아닌 보다 다양한 기능에 대하여 이야기 하고자 한다.

3-Dimensional network formation of FRC

먼저 이야기 할 FRC의 기능으로 FRC는 T 지역에 존재하며 선천성 면역과 적응면역 반응이 생산적 면역반응이 일어나도록 다양한 환경을 제공해준다. 그 중T세포에 의해 세포외기질 (ECM)의 분비가 증가하는데 이것은 림프절 T 지역에서 3차원 network를 구성하도록 한다(Fig. 1) [30]. 이 network는 T zone에 3차원적 통행로를 건설함으로써 수지상 세포 또는 T세포가 효과적으로 이동 할 수 있도록 한다[26].

T cell homing cytokine production

HEV가 T zone을 통과하기 때문에 림프절 내부로 들어오는 T세포에 대하여 출입구 역할을 한다. T세포가 HEV를 관통하여 paracortical zone으로 쉽게 들어 올 수 있도록 FRC는 CCL19, CCL21과 같은 케모카인(chemokine)을 분비한다(Fig. 1) [18, 25]. *In vitro*에서 CCL19과 CCL21은 T cell priming 동안 공동자극 신호인자로 작용할 수 있다[8, 9].

T cell survival or homeostasis

FRC는 림프절에서 IL-7 발현의 주요한 원천을 생성하는데 이것은 naïve T세포의 생존, 항상성 유지에 필수적이다(Fig. 1) [13]. IL-7의 첨가 혹은 저해는 T cell receptor 의존적 반응을 통한 T 세포 활성화에는 거의 영향을 미치지 않는데 IL-7 존재 하에 T 세포 혹은 DC세포의 향상된 생명력을 보였다. IL-7은 DC세포와 T 세포 사이 TCR을 통한 신호전달 강화를

통하여 효과적 반응을 하도록 하며 항원 특이 T세포 확장에도 영향을 미치는 것으로 사료된다[14, 27]. IL-7은 T세포 효과 기능과 기억 T세포 형성에도 기여한다[27].

Peripheral selection of T cell

T세포 selection과정은 주로 T세포 발달과정에서 장차 자신의 몸을 인식할 수 있는 T세포는 제거를 하고 살아 남은 T세포는 자기 관용을 가지며 흉선을 빠져 나와 몸을 순환한다. 이러한 과정은 흉선에서 일어난다고 인식해 왔다. 여기에 필요한 것이 self antigen들이다. Self antigen은 흉선에서 주로 auto-immune regulator (Aire)에 의해 발현이 조절된다. 하지만, 이러한 selection과정이 흉선이 아닌 림프절에서 가능하다는 증거들이 제시되었다[7]. 즉, 림프절 유래 FRC는 다양한 peripheral tissue restricted antigens (PTA)와 같은 self antigene들을 발현하며[7] 이런 PTA들의 발현은 Aire와 deformed epidermal autoregulatory factor 1 (Deaf1)에 의해 조절되는데 Aire및 Deaf1이 FRC에서 발현된다(Fig. 1) [7]. 이것은 흉선뿐만 아니라 림프절에서도 T세포 selection에 관여하며 흉선에서 central T cell selection이 완성되지 못한 상태에서 빠져 나온 T세포를 말초에서 다시 selection을 할 수 있는 작용을 가지고 있다는 것을 의미한다.

Suppressive effect of FRC on acute T cell expansion

FRC는 T세포에 생존 신호전달을 통하여 T세포 생존에 관여하고 있다는 것은 위에서 언급을 하였다. 하지만, T세포 생물학적 관점에서 negative regulator로써도 역할을 하고 있다. 위에서 언급한 말초 조직에서 T 세포selection과정을 통하여 자가 반응성 T세포 사멸을 유도할 수 있다. 또한, 급성기 염증

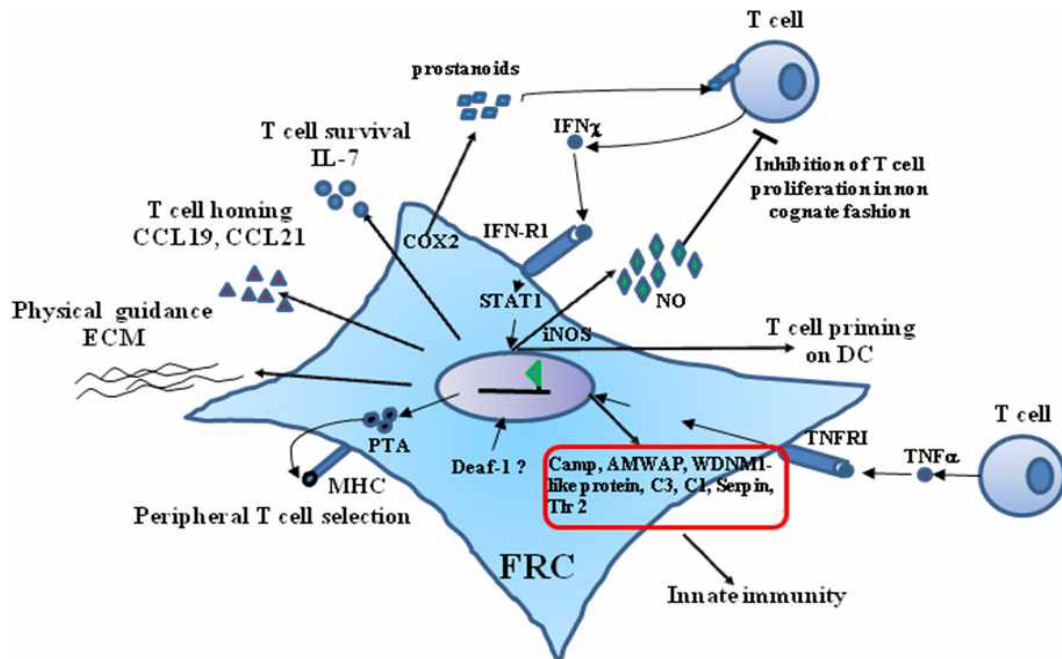


Fig. 1. FRC-expressed molecules that regulate the T cell response and innate immunity. FRC are thought to regulate T cell immunity and innate immunity in several ways. FRC secrete extracellular matrix (ECM) proteins and form a three-dimensional network that serves as a scaffold for T cell migration throughout the T zone of SLO. ECM proteins can capture IL-7 and CCL21 and thereby regulate cytokine availability and localization. FRC constitutively produce CCL19 and CCL21 that induce T cell migration into the T zone. FRC also constitutively produce IL-7 that promotes T cell survival and T cell homeostasis. FRC express several molecules that may negatively regulate the immune response. COX-2 is constitutively expressed, while Δ NOS in FRC is only expressed after induction by pro-inflammatory cytokines, such as TNF α , IL-1 β , IFN α and IFN γ . COX2 is constitutively expressed in FRC, presumably leading to the production of prostanoids that may attenuate T cell priming or proliferation. The resulting NO releases then attenuate T cell proliferation or T cell apoptosis. LN FRC display self-antigens (PTA) by the action of Deaf-1, possibly and express MHC. PTAs presented via MHC I may lead to peripheral selection via clonal deletion of self-reactive T cells. Microarray data suggest that FRC express constitutively IL-6, which functions both anti-and pro-inflammatory cytokine depending on the situation. In addition, innate immunity tools including AMWAP, C1, C3, Camp, Serpin, Tlr 2 and WDNM1-like protein are expressed in FRC stimulated by TNF α . Not only is there crosstalk between FRC and T cells for the adaptive immune reaction by these two cell types, but also the function of innate immunity of FRC leading to a much effective immune response if TNF α is present.

반응에서 CD4⁺ 그리고 CD8⁺ T세포 증식을 감소시킬 수 있다[20, 23, 29]. 이러한 저해 작용은 주로 T세포에 의해 분비되는 IFN γ 와 TNF α 가 FRC에 작용하여 FRC로부터 Δ NOS의 작용을 통해 생성된 NO에 의해서 일어난다(Fig. 1) [20, 23, 29]. NO는 IL-2의 신호전달자인 STAT5의 인산화 방해를 통하여 세포 증식능을 억제하고 있는 것으로 인지되고 있다[5, 6]. OVA-specific CD8⁺ T 세포를 wild type mice 에 주입 후 OVA expressing vesicular stomatitis virus (VSV-OVA)를 감염시켰을 때 감염 후 24시간에 Δ NOS는 FRC와 DC에서만 발현되었고 그 이후의 시간에서는 발현되지 않았다[29]. 하지만, T세포 확장에 대한 Δ NOS의 negative effect는 4일에서 8일까지 지속되었는데 이것은 NO가 초기 활성화에 영향을 미쳤다는 것을 알 수 있다. 그리고 VSV-OVA를 Δ NOS^{-/-} mice에 감염을 시키면 wild type mice에 비해 과도하게 증식된 항원특이 T세포가 형성된다[29]. 따라서 Δ NOS는 급성기 염증반응시 FRC와 T세포

포와의 상호작용에서 과도한 T세포 증식을 억제하기 위한 negative feedback loop의 작용으로 보여진다. Δ NOS 외에 FRC에서 cyclooxygenase-2 (COX-2) 효소가 항구적으로 발현되는데 COX-2의 작용으로 prostaglandin E2 (PGE2) 생성을 통하여 T cell immunity를 증강 혹은 억제작용을 통해서 관여하고 있다(Fig. 1) [10, 15].

Innate immunity of FRC gene alteration in FRC by TNF α

위에서 언급된 것처럼 FRC는 T세포와의 상호 작용을 통해 T세포 생물학적 면역반응을 촉진하는데 역할을 하고 있다. FRC는 림프절을 구성하는 스트로마 세포로 T세포의 면역반응을 촉진하는 것 외에 다른 기능을 찾기 위해 염증성 사이토카인인 TNF α 를 처리하여 발현 조절되는 유전자를 탐색하였다. 우리의 결과는 FRC에 TNF α 를 ($p < 0.05$) 처리하였을 경우

Table 2. Innate immune materials derived from FRC by TNF α expourse

Systematic ID	GeneSymbol	Normalization [†]	Description	Genebank_ACC #	Reference
A_55_P2004867	Serpib2	117.68309	Serine (or cysteine) peptidase inhibitor, C1 inhibitor, macrophage survival	NM_011111	32
A_51_P108226	1100001G20Rik	44.08123	WDNM1-like protein, adipokine, MMP-2 activation	NM_183249	34
A_52_P700056	Gm11428	31.658875	Activated microglia/macrophage WAP domain protein (AMWAP), counter-regulator of proinflammatory response	NM_001081957	16
A_55_P2039699	Camp	29.349669	Cathelicidin antimicrobial peptide (Camp) in <i>Fusarium solani keratitis</i>	NM_009921	21
A_51_P452629	Tlr2	27.260208	Recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components	NM_011905	31
A_52_P161488	Clec4e	23.173904	C-type lectin domain family 4, alveolar macrophage-dependent innate immunity against mycobacterial infections	NM_019948	4
A_55_P2038525	C3	10.819851	Complement component 3 (C3), innate immune response, proteolysis, classical-complement-pathway C3/C5 convertase activity	NM_009778	11
A_51_P454008	Lbp	9.1054125	Acting in the innate immune in the gut	NM_008489	12
A_51_P497985	C2	4.5219154	Complement 2, innate immune response, proteolysis, classical-complement-pathway C3/C5 convertase activity	NM_013484	22
A_55_P2042612	C1s	4.409891	Complement 1s subcomponent (C1s), classical pathway, innate immune response, proteolysis	NM_144938	33
A_55_P2015363	C1ra	2.7920017	Complement 1r subcomponent A (C1ra)	NM_023143	2
A_55_P1954196	C1q13	2.2794561	C1q-like 3 (C1q13)	NM_153155	33

[†]Normalization was the ratio between TNF α treated sample value vs control value

39, 429개의 유전자중 723개의 유전자가 대조군과 비교하여 2배이상 발현이 되는 것으로 나타났다(Table 2). Table 2에서 FRC는 항생 펩타이드, 보체, Toll-like receptor (TLR), LPS 결합인자와 같은 선천성 면역인자를 발현하고 있다. 이것은 FRC가 적응면역과의 관련성 이외에 외부 병원체에 대한 자체 선천성 면역을 수행할 수 있다는 것을 의미한다.

결 론

림프질의 3차원 구조는 효과적 항원수집을 통해 귀속하는 (homing) 림프구에 항원제시를 신속하게 하며 동계화된 B, T 세포의 활성화를 통한 클론 선택과 클론확장을 위해 최적화 되어있다. 본 연구는 림프질 T 지역에 있는 스트로마 세포인 FRC의 세포 생물학적 기능을 설명하였다. FRC는 T세포와 상호 작용을 통하여 IL-7분비를 통한 T세포 항상성 유지, 골라겐 같은 세포외 기질분비를 통한 3차원 network형성, CCL19 혹은 CCL21분비를 통한 T세포 귀속유도, 프로스타노이드 및

NO 생성을 통한 항원 비특이적 T세포 증식억제, self-antigen의 발현을 통한 말초에서 T세포 선택, 그리고 항생펩타이드, 보체, Tlr2, serpin 계열의 C1 저해제의 생성을 통한 선천성 면역에 관여하고 있는 것으로 나타났다. 이것은 FRC가 T세포 생물학적 반응에 중요한 역할을 함과 동시에 염증반응시 자체의 항생물질 분비를 통한 감염에 대비 할 수 있는 선천성 면역을 할 수 있다는 것을 의미한다.

감사의 글

본 연구는 동의대학교 교내연구비의 재정적 지원을 받아 수행되었습니다(Grant #: 2013AA165).

References

1. Acton, S. E., Astarita, J. L., Malhotra, D., Lukacs-Kornek, V., Franz, B., Hess, P. R., Jakus, Z., Kuligowski, M., Fletcher,

- A. L., Elpek, K. G., Bellemare-Pelletier, A., Sceats, L., Reynoso, E. D., Gonzalez, S. F., Graham, D. B., Chang, J., Peters, A., Woodruff, M., Kim, Y. A., Swat, W., Morita, T., Kuchroo, V., Carroll, M. C., Kahn, M. L., Wucherpfennig, K. W. and Turley, S. J. 2012. Podoplanin-rich stromal networks induce dendritic cell motility via activation of the C-type lectin receptor CLEC-2. *Immunity* **37**, 276-289.
2. Arlaud, G. J., Gaboriaud, C., Garnier, G., Circolo, A., Thielens, N. M., Budayova-Spano, M., Fontecilla-Camps, J. C. and Volanakis, J. E. 2002. Structure, function and molecular genetics of human and murine C1r. *Immunobiology* **205**, 365-382.
 3. Bailey, A. J. 2001. Molecular mechanisms of ageing in connective tissues. *Mech Ageing Dev* **122**, 735-755.
 4. Behler, F., Steinwede, K., Balboa, L., Ueberberg, B., Maus, R., Kirchhof, G., Yamasaki, S., Welte, T. and Maus, U. A. 2012. Role of Mincle in alveolar macrophage-dependent innate immunity against mycobacterial infections in mice. *J Immunol* **189**, 3121-3129.
 5. Bogdan, C. 2001. Nitric oxide and the immune response. *Nat Immunol* **2**, 907-916.
 6. Bogdan, C. 2011. Regulation of lymphocytes by nitric oxide. *Methods Mol Biol* **677**, 375-393.
 7. Fletcher, A. L., Lukacs-Kornek, V., Reynoso, E. D., Pinner, S. E., Bellemare-Pelletier, A., Curry, M. S., Collier, A. R., Boyd, R. L. and Turley, S. J. 2010. Lymph node fibroblastic reticular cells directly present peripheral tissue antigen under steady-state and inflammatory conditions. *J Exp Med* **207**, 689-697.
 8. Friedman, R. S., Jacobelli, J. and Krummel, M. F. 2006. Surface-bound chemokines capture and prime T cells for synapse formation. *Nat Immunol* **7**, 1101-1108.
 9. Gollmer, K., Asperti-Boursin, F., Tanaka, Y., Okkenhaug, K., Vanhaesebroeck, B., Peterson, J. R., Fukui, Y., Donnadieu, E. and Stein, J. V. 2009. CCL21 mediates CD4+ T-cell costimulation via a DOCK2/Rac-dependent pathway. *Blood* **114**, 580-588.
 10. Gualde, N. and Harizi, H. 2004. Prostanoids and their receptors that modulate dendritic cell-mediated immunity. *Immunol Cell Biol* **82**, 353-360.
 11. Hajishengallis, G. and Lambris, J. D. 2011. Microbial manipulation of receptor crosstalk in innate immunity. *Nat Rev Immunol* **11**, 187.
 12. Hansen, G. H., Rasmussen, K., Niels-Christiansen, L. L. and Danielsen, E. M. 2009. Lipopolysaccharide-binding protein: localization in secretory granules of Paneth cells in the mouse small intestine. *Histochem Cell Biol* **131**, 727-732.
 13. Hara, T., Shitara, S., Imai, K., Miyachi, H., Kitano, S., Yao, H., Tani-Ichi, S. and Ikuta, K. 2012. Identification of IL-7-producing cells in primary and secondary lymphoid organs using IL-7-GFP knock-in mice. *J Immunol* **189**, 1577-1584.
 14. Huang, H. Y. and Luther, S. A. 2012. Expression and function of interleukin-7 in secondary and tertiary lymphoid organs. *Sem Immunol* **24**, 175-189.
 15. Kalinski, P. 2012. Regulation of immune responses by prostaglandin E2. *J Immunol* **188**, 21-28.
 16. Karlstetter, M., Walczak, Y., Weigelt, K., Ebert, S., Van den Brulle, J., Schwer, H., Fuchshofer, R. and Langmann, T. 2010. The novel activated microglia/macrophage WAP domain protein, AMWAP, acts as a counter-regulator of proinflammatory response. *J Immunol* **185**, 3379-3390.
 17. Katakai, T. 2012. Marginal reticular cells: a stromal subset directly descended from the lymphoid tissue organizer. *Front Immunol* **12**, 200.
 18. Katakai, T., Hara, T., Lee, J. H., Gonda, H., Sugai, M. and Shimizu, A. 2004. A novel reticular stromal structure in lymph node cortex: an immuno-platform for interactions among dendritic cells, T cells and B cells. *Int Immunol* **16**, 1133-1142.
 19. Katakai, T., Hara, T., Sugai, M., Gonda, H. and Shimizu, A. 2004. Lymph node fibroblastic reticular cells construct the stromal reticulum via contact with lymphocytes. *J Exp Med* **200**, 783-795.
 20. Khan, O., Headley, M., Gerard, A., Wei, W., Liu, L. and Krummel, M. F. 2011. Regulation of T cell priming by lymphoid stroma. *PLoS One* **6**, e26138.
 21. Kolar, S. S., Baidouri, H., Hanlon, S. and McDermott, A. M. 2013. Protective role of murine β -defensins 3 and 4 and cathelin-related antimicrobial peptide in *Fusarium solani* keratitis. *Infect Immun* **81**, 2669-2677.
 22. Li, Q., Li, Y. X., Stahl, G. L., Thurman, J. M., He, Y. and Tong, H. H. 2011. Essential role of factor B of the alternative complement pathway in complement activation and opsonophagocytosis during acute pneumococcal otitis media in mice. *Infect Immun* **79**, 2578-2585.
 23. Lukacs-Kornek, V., Malhotra, D., Fletcher, A. L., Acton, S. E., Elpek, K.G., Tayalia, P., Collier, A.-R. and Turley, S. J. 2011. Regulated release of nitric oxide by non-hematopoietic stroma controls expansion of the activated T cell pool in lymph nodes. *Nat Immunol* **12**, 1096-1104.
 24. Malhotra, D., Fletcher, A. L., Astarita, J., Lukacs-Kornek, V., Tayalia, P., Gonzalez, S. F., Elpek, K. G., Chang, S. K., Knoblich, K., Hemler, M. E., Brenner, M. B., Carroll, M. C., Mooney, D. J. and Turley, S. J. 2012. Immunological Genome Project Consortium. Transcriptional profiling of stroma from inflamed and resting lymph nodes defines immunological hallmarks. *Nat Immunol* **13**, 499-510.
 25. Malhotra, D., Fletcher, A. L. and Turley, S. J. 2013. Stromal and hematopoietic cells in secondary lymphoid organs: partners in immunity. *Immunol Rev* **251**, 160-176.
 26. Muller, S. N. and Germain, R. N. 2009. Stromal cell contributions to the homeostasis and functionality of the immune system. *Nat Rev Immunol* **9**, 618-629.
 27. Pellegrini, M., Calzascia, T., Toe, J. G., Preston, S. P., Lin, A. E., Elford, A. R., Shahinian, A., Lang, P. A., Lang, K. S., Morre, M., Assouline, B., Lahl, K., Sparwasser, T., Tedder, T. F., Paik, J. H., DePinho, R. A., Basta, S., Ohashi, P. S. and Mak, T. W. 2011. IL-7 engages multiple mechanisms to overcome chronic viral infection and limit organ pathology. *Cell* **144**, 601-613.
 28. Rezk, S. A., Nathwani, B. N., Zhao, X. and Weiss, L. M.

2013. Follicular dendritic cells: origin, function, and different disease-associated patterns. *Hum Pathol* **44**, 937-950.
29. Siegert, S., Huang, H. Y., Yang, C. Y., Scarpellino, L., Carrie, L., Essex, S., Nelson, P. J., Heikenwalder, M., Acha-Orbea, H., Buckley, C. D., Marsland, B. J., Zehn, D. and Luther, S. A. 2011. Fibroblastic reticular cells from lymph nodes attenuate T cell expansion by producing nitric oxide. *PLoS One* **6**, e27618.
30. Sixt, M., Kanazawa, N., Selg, M., Samson, T., Roos, G., Reinhardt, D. P., Pabst, R., Lutz, M. B. and Sorokin, L. 2005. The conduit system transports soluble antigens from the afferent lymph to resident dendritic cells in the T cell area of the lymph node. *Immunity* **22**, 19-29.
31. Takeuchi, O., Hoshino, K., Kawai, T., Sanjo, H., Takada, H., Ogawa, T., Takeda, K. and Akira, S. 1999. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components. *Immunity* **11**, 443-451.
32. Udofa, E. A., Stringer, B. W., Gade, P., Mahony, D., Buzza, M. S., Kalvakolanu, D. V. and Antalis, T. M. 2013. The transcription factor C/EBP- β mediates constitutive and LPS-inducible transcription of murine SerpinB2. *PLoS One* **8**, e57855.
33. Venkatraman Girija, U., Gingras, A. R., Marshall, J. E., Panchal, R., Sheikh, M. A., Gál, P., Schwaeble, W. J., Mitchell, D. A., Moody, P. C. and Wallis, R. 2013. Structural basis of the C1q/C1s interaction and its central role in assembly of the C1 complex of complement activation. *Proc Natl Acad Sci USA* **110**, 13916-13920.
34. Wu, Y. and Smas, C. M. 2008. Wdmm1-like, a new adipokine with a role in MMP-2 activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **295**, E205-E215.

초록 : 림프절 스트로마 내의 fibroblastic reticular cell의 기능 이해

소득원¹ · 류설화¹ · 이종환^{1,2,*}

(¹동의대학교 공과대학 생명공학과, ²동의대학교 스마트바이오헬스학과)

림프절은 체내로 침입한 병원체에 반응하여 성숙한 림프구들이 활성화 되는 곳이다. 림프구들은 스트로마의 구조적 뼈대를 따라 동계항원을 제시하고 있는 항원제시세포의 표면을 탐색한다. Fibroblastic reticular cells (FRC)는 림프절 T zone에서 3차원구조 네트워크를 형성하는데 관여하는 스트로마 세포로 유입되는 T 림프구들에 대한 안내길을 제공한다. 이런 상호 협력적인 환경에서 FRC와 T세포의 양방향적 관계는 림프절의 정상적 기능을 수행하는데 필수적이다. FRC는 물리적으로 림프절 조형물을 형성 할 뿐만 아니라 T세포 생물학적 기능조절에도 필수적이다. FRC는 T 림프구와 상호 반응하며 T세포에 발판을 제공하고 T세포 면역반응에 영향을 미치는 용해성 인자들을 방출한다. 최근에는 FRC는 말초에서 자기 관용 T세포 생성에도 관여하며 림프절에서 활성화된 T세포 분열을 조절하는데도 관여하고 있다. 따라서, FRC와 T세포 상호간 협력은 림프절에서 T세포기능을 조절하는데 중요한 결과를 야기한다. 더욱이, FRC는 염증 상황에서 항생펩타이드, 보체 등의 분비를 통한 선천성 면역에도 중요한 역할도 한다. 결론적으로 FRC와 T세포 상호간에 T세포 생물학적 효능을 증대를 위해 양방향성 접촉을 하며 이러한 상호 협력적 피드백은 면역반응 동안 조직기능 유지를 돕게 된다.