

Aging of Immune System

Kyung Tae Chung*

Department of Clinical Laboratory Science, Dong-Eui University, Busan 614-714, Korea

Received July 23, 2019 / Revised July 25, 2019 / Accepted July 25, 2019

Immune system provides defense integrity of body against external invaders. In order to accomplish the important defending role immune system is composed of many different components which are regenerated continuously during lifespan. The key components are professional killing cells such as macrophage, neutrophil, natural killer cell, and cytotoxic T cell and professional blocking molecule, antibody, which is produced by plasma cell, the terminal differentiated B cell. Immune response is orchestrated harmoniously by all these components mediated through antigen presenting cells such as dendritic cells. Immune responses can be divided into two ways: innate immune response and adaptive immune response depending on induction mechanism. Aging is a broad spectrum of physiological changes. Likewise other physiological changes, the immune components and responses are wane as aging is progressing. Immune responses become decline and dysregulating, which is called immunosenescence. Immune components of both innate and adaptive immune response are affected as aging progresses leading to increased vulnerability to infectious diseases. Numbers of immune cells and amounts of soluble immune factors were decreased in aged animal models and human and also functional and structural alterations in immune system were reduced and declined. Cellular intrinsic changes were discovered as well. Recent researches focusing on aging have been enormously growing. Many advanced tools were developed to bisect aging process in multi-directions including immune system area. This review will provide a broad overview of aging-associated changes of key components of immunity.

Key words : Aging, Age-associated B cell, immunosenescence, lymphocytes, memory cells

서 론

면역체계는 외부로부터 침입해 들어오는 병원체에 대한 총체적 신체 방어를 담당하는 가장 중요한 기능을 한다. 외부의 침입 뿐만 아니라 내부에서 발생하는 변형된 세포의 제거를 함으로써 질병의 발생을 막고 있다. 이런 역할을 위해 면역체계는 지속적으로 그 구성요소를 재생산 하면서 신체 전역을 감시하면서 외부 침입자와 내부 변형자에 대한 면역반응을 수행하고 있다.

면역반응체계는 크게 세 구성 성분으로 나눌 수가 있다. 첫째는 B와 T세포와 같은 면역반응 세포, 둘째는 항체와 사이토카인과 같은 순환하는 수용성 면역반응 분자(Fig. 1), 셋째로는 면역기관으로, 면역기관은 다시 B 세포를 포함하여 대부분의 면역세포가 생산되는 골수(bone marrow)와 T 세포가 생산되는 가슴샘(흉선, thymus)을 일차면역기관이라 하며 생산된 면

역세포들이 모여 항원을 만나 면역반응이 개시되는 림프절, 비장, 작은 창자 외벽에 존재하는 페이어즈 패치(Peyer's patch) 등을 이차면역기관이라고 한다. 항원이 수용성 면역반응 분자인 항체의 생산을 유도하는 면역을 체액성 면역반응이라고 하며, T 세포의 활성화를 유도하는 면역을 세포성 면역이라고 한다. 면역반응은 다시 항원에 대한 인식 작용이 default 상태로 이미 존재하면서 면역반응이 이루어지는 것을 내재면역(innate immunity, 선천면역)이라고 하며, 인식 작용이 항원에 따라 다르게 이루어지면서 각각의 항원에 대해 특이적으로 면역반응이 이루어지는 적응면역(adaptive immunity, 획득면역 또는 후천면역)으로 구분하기도 한다.

노화는 신체의 모든 부분의 생리적 통합성이 비가역적이면서도 지속적으로 진행되는 현상이다. 생물체의 노화 과정에 나타나는 공통적이면서도 두드러진 주요 현상을 분자 수준에서 나타내면 유전체 불안정성(genomic instability), 텔로미어 감소(telomere attrition), 후성유전자 변형(epigenetic alterations), 단백질 항상성의 상실(loss of proteostasis), 영양 감지 인자의 조절 결여(deregulated nutrient-sensing), 미토콘드리아의 기능 상실(mitochondrial dysfunction), 세포증식의 정지(cellular senescence), 줄기세포의 고갈(stem cell exhaustion), 세포 간 신호전달의 변형(altered intercellular communication)으로 9 가지로 구분한다[13]. 이런 분자 수준에서의 변화가 각 기관의 기능 변화를 초래하게 되고 개체는 노화 과정을

*Corresponding author

Tel : +82-51-890-2681, Fax : +82-51-890-2622

E-mail : kchung@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.

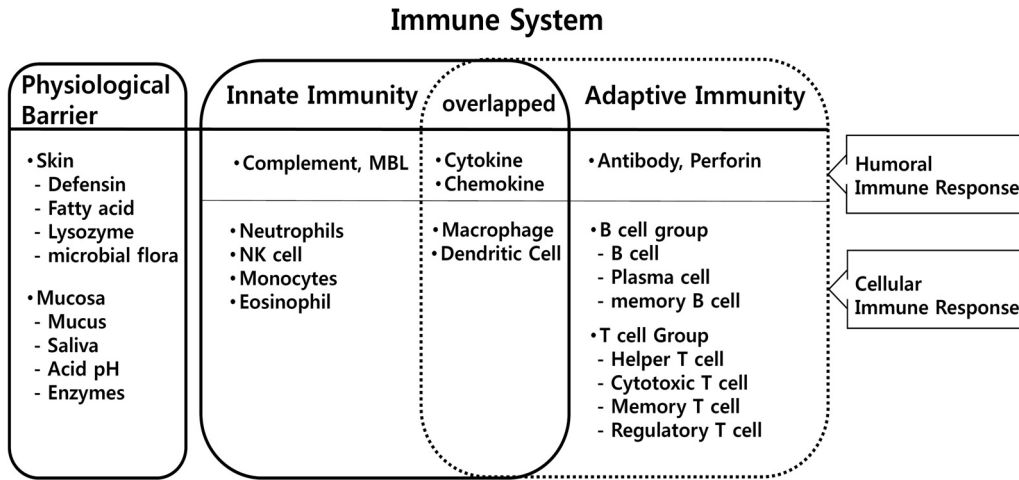


Fig. 1. Composition of immune system.

거치면서 사망에 이르게 된다.

면역반응 기능 역시 예외가 아니며 노화과정과 더불어 기능이 약화된다. 면역반응은 여러 기관이 관여하여 협동작용으로 나타나는 현상으로 여러 구성 성분이 상호작용을 한다. 면역반응체계의 전반적인 기능 약화를 immunosenescence라고 하며, 면역반응의 약화는 노인들의 사망과 연관되는 감염증, 백신에 대한 반응 감소, 암과 같은 질병뿐만 아니라 자가면역질환의 증가를 초래한다(Fig. 2).

세포의 증식이 종료되어 분열이 되지 않는 상태인 cellular senescence와 달리 immunosenescence는 젊은 사람과 노인에게서 면역 biomarker 차이가 나타나는 것을 의미한다. 이 총설에서는 각 면역 세포의 biomarker 분석에서 얻은 현재까지의 연구결과를 토대로 노화에 따른 면역반응체계 구성 성분의 변화와 이로 인한 내재면역과 적응면역의 변화가 어떻게 나타나는지를 논의하고자 한다.

내재면역 관여 세포의 노화에 따른 변화

호중구 세포(Neutrophils)

호중구는 순환하는 백혈구 중에 가장 많이 존재하며, 감염 부위로 빠르게 이동하여 식균 작용을 함으로서 병원균에 대한

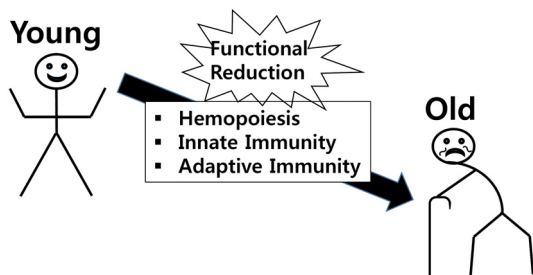


Fig. 2. Changes of Immune responses from young to elderly people.

매우 효과적인 방어망 역할을 한다. 호중구는 세포의 수명이 매우 짧음에도 불구하고 노화와 관련되어 기능적 손상이 나타나는데, 식세포 작용, 화학 주성에 대한 반응, 세균 사멸에 사용하는 독성 ROS의 생성 기능 뿐만 아니라 세포사멸에 대한 감수성도 손상이 보고 되었다. 호중구 세포의 기능 감소는 peptidoglycan, LPS와 같은 pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)를 인식하는 Toll-like receptor (TLR)의 발현감소와 이로 인한 신호전달 비기능이 연관되는 것으로 알려져 있다[1, 7].

자연살해세포(Natural Killer, NK cells)

NK 세포는 세포독성 림프구의 한 종류로서 초기 방어를 책임지며 특히 바이러스 감염 세포를 살해하는데 중요하다. 감염세포를 인식할 때 MHC 분자에 제한되지 않은 방식으로 표적세포를 인식하여 죽이고, 자기항원을 가진 MHC 분자의 의해 살해 작용 억제된다. 이런 특징으로 인하여 NK 세포는 노화과정 동안 암 면역 감시에서 가장 중요한 역할을 한다.

그러나 노화가 진행됨에 따라 NK 세포가 표적세포를 죽이고 사이토카인 및 케모카인을 합성 할 수 있는 능력이 감소된다. 또한, 노화와 더불어 NK 세포 집단의 변화가 발생하는 것으로 보고되었다. 젊었을 경우 CD56^{bright} 그룹이 다수를 이루고 있다가 노화가 진행됨에 따라 CD56^{dim} 그룹의 세포 수가 증가하면서[14, 34], 사이토카인 분비능의 감소[19]와 이동능의 감소[20]가 나타났다. 그럼에도 불구하고, 노화된 경우에도 NK 세포의 전체 수는 오히려 증가하는데, 수의 증가는 아마도 살해기능의 감소를 보상하기 위한 것으로 해석되어지기도 한다[17].

대식세포(Macrophages)

'병원균 센서'로서 작용하는 대식세포는 대부분의 조직에 존재하고, 항상성, 신체의 방어 및 면역반응에 관여하면서 신

체의 건전함을 유지하는 데 중요한 역할을 한다[25-27]. 따라서 여러 종류의 대식세포가 조직에 따라 외인성 및 내인성 위험 신호를 인지하는 중요한 역할을 한다. 사람의 경우 노화에 따라 말초혈액 대식세포인 단핵세포(monocyte)의 갯수는 변화하지 않지만, 대식세포 전구체와 골수에 존재하는 대식세포의 숫자는 감소하는 것으로 나타났다. 또한, 고령자의 대식세포의 탐식 능력은 감소하였으며, 대식세포 유래의 사이토카인의 생산 역시 감소하였다. 결과적으로 내재면역 방어의 감소가 발생한다.

대식세포의 기능 저하는 말초혈관의 단핵세포의 경우 TLR1/2-induced p38 MAP kinase의 인산화 신호전달과정이 감소와 대식세포의 경우 TLR3의 감소와 동시에 STAT1 인산화 감소로 인한 신호전달의 결여에 기인하는 결과가 보고되어 있다[31]. 따라서, 노화에 따른 단핵세포 또는 대식세포의 절대수는 유지될 수 있으나, 노화와 더불어 기능이 감소한 대식세포가 존재함으로 감염에 대한 유효한 방어작용을 잘 할 수 없다. 이로 인해 고령자의 감염으로 인한 사망률이 증가 한다고 추측된다.

노화에 따라 감소하는 대식세포 기능을 Table 1에 요약하였다. 그러나 각 조직에 존재하는 대식세포는 조직의 종류에 따라 다른 속도로 노화가 진행되는지는 아직 불분명한 것으로 알려진다.

수지상 세포(Dendritic cells)

수지상 세포는 면역반응에서 중요한 역할을 하며 내재면역 반응과 적응면역반응을 연결한다. 이 연결 역할은 PAMPs를 인식하고 T 림프구에 MHC에 결합한 항원을 제시하기 위하여 병원균을 포식하여 분해, 처리하기 때문에 가능하다. 따라서, 수지상 세포는 종종 "전문" 항원제시세포(Professional" Antigen-presenting Cell, APCs)라 한다. 수지상 세포는 이동 능력 및 분포, 항원처리 능력, 공동자극신호 인자의 발현 및 사이토카인을 분비할 수 있는 능력 등이 노화됨으로써 다소 손상된 것으로 나타난다. 또한, 교차 항원제시의 감소도 보고 되었으며, 이런 결점으로 인해 미생물이 직접 항원제시를 피하여 감염을 유발하게 된다. 수지상 세포의 특정 하위 집단에서도 이 동성의 명확한 결함이 확인되었다. 노화된 대식세포와 유사하

게, 노화된 수지상 세포는 전사체(transcriptome) 레벨과 사이토카인 분비 레벨에서 내재면역반응의 리간드에 대한 반응성이 감소한 것으로 나타났다. 이와 같은 수지상 세포의 기능 감소는 ATP 생산의 감소와 ROS의 증가로 나타나는 미토콘드리아의 기능 감소가 하나의 원인이라는 결과가 보고되었다[3].

적응면역 관여 세포의 노화에 따른 변화

적응 면역의 특징은 다음과 같다 (1) 병원균과 대결할 수 있는 충분한 양의 세포를 생성하기 위한 클론 확장, (2) 병원체를 파괴하고 제거하기 위한 효과세포로의 분화, (3) 병원체에 재노출 되었을 때 보다 빠르고 강력하게 반응하기 위한 원항원-특이적 기억세포의 유지[16]. 이 같은 특징은 내재면역에 관여하는 수지상 세포와 같은 항원제시세포와 B 및 T 세포 사이의 상호 작용의 결과이며, 보다 정확히는 병원체에 특이적으로 반응할 수 있게 B와 T 세포를 활성화시켜 항체를 사용하여 병원체를 옅소닌화 하거나 감염된 숙주세포를 직접적으로 사멸시킬 수 있게 한다. 또한 동일한 병원체의 재감염에 대처하기 위해 활성화 되는 일부 B와 T 세포를 장기간 생존이 가능한 기억세포로 유도시킨다.

B 세포(B cells)

포유류에서 B 세포는 다분화 조혈줄기세포(HSC)로부터 골수(bone marrow)에서 생성되며 항체를 생산하는 주 기능을 하게 된다. 항체는 중쇄(heavy chain) 두 개와 경쇄(light chain) 두 개로 구성되어 있으며, 조혈줄기세포에서 B 세포로 발달되는 과정에서 중쇄와 경쇄의 유전자가 체성재조합이라는 면역세포 특이적인 유전자 재조합방식으로 기능적 유전자가 만들어져 중쇄와 경쇄 단백질이 만들어진다. B 세포는 pro-B, pre-B 세포 단계를 거치며, 먼저 시작되는 경쇄 유전자의 재조합의 성공 여부와 뒤따른 중쇄 유전자의 재조합 성공 여부에 따라서 조혈줄기세포에서 각 전구 세포의 단계를 거치면서 B 세포는 성숙된다. 젊은(young adult) 생쥐의 경우 전구 세포로부터 약 10% 정도만 성숙되는 것으로 보고 되었다[11, 32]. 이런 과정은 실험동물인 생쥐와 인간 모두에서 일어남으로 생쥐의 노화과정 동안 B 세포의 발달과정 변화를 분석하여 인간 노화과정에서의 B 세포 변화를 추정한다.

B 세포 수의 변화

쥐 B 세포 subset의 연령 관련 변화에 대한 최초의 분석에서 골수의 pro-B, pre-B 및 각 미성숙 발달 세포(immature development) subset 내에서 세포 수의 감소 여부를 측정하였다. 그 결과 노화 생쥐에서 모든 subset는 젊은 생쥐의 경우 보다 감소된 속도로 생산되었을 뿐만 아니라 수학적 모델링을 하였을 때에도 감소되는 것으로 나타났다[33]. 골수 내에서 B 세포 계통의 생산이 감소된 원인은 골수의 미세 환경 변화뿐만

Table 1. Age-related functional changes of macrophage

Function	Phenomenon by aging
Phagocytosis	1. Reduced antibacterial capability 2. Reduced phagocytosis of apoptotic cells
Nonsel self recognition	Defective responses to PAMPs ¹
Cytokine secretion	Decreased

¹PAMPs: pathogen-associated molecular patterns

아니라 B 세포 계통으로 분화될 조혈줄기세포의 특이성 감소로 유발된 세포 내재의 변화에 기인하는 것으로 보인다[22]. 노화된 생쥐의 골수는 공통 림프구 전구세포(CLPs)가 낮은 수준을 나타내며, 노화된 쥐와 노인의 경우 모두 조혈줄기세포가 공통 림프계보다 골수계 전구체를 생성하도록 편향되어 있다고 보고되었다[18]. 노화된 생쥐에서는 골수 지지세포의 미세 환경 변화로 B 세포 전구체의 중요한 생존 및 증식인자인 간질 세포 유래 IL-7의 감소되었다. 또한 경쇄와 중쇄의 체성 재조합에 필요한 RAG 활성 감소가 pro-B 세포에서 유발되었고, 이는 부분적으로 pro-B 세포의 감소를 초래하였고, 결과적으로 pre-B 세포의 생산이 감소되는 것이 실험적으로 증명되었다[12]. 분자 수준에서의 또 다른 변화는 B 세포 전구체 중요 전사인자인 E2A와 EBF1의 감소[25, 26]와 pre-BCR 대리 경쇄[26]의 감소도 노화된 생쥐의 B 세포 전구체에서 나타난다[32].

항체

골수에서 성숙한 B 세포는 골수를 떠나 림프절로 이동하여 B 세포 구역인 여포(follicle)에 자리를 잡게 된다. 여포 내에는 활성화된 B 세포가 고밀도로 모여 있는 배중심(germinal center) 구역이 있다. 배중심에서 B 세포는 친화력 성숙을 통해 항원에 대해 친화력이 높은 항체를 생산한다. 노화가 진행됨에 따라 점진적으로 배중심 형성이 감소하고, 이로 인해 친화력 향상에 필요한 체성과변이(somatic hypermutation)가 감소하여 항체의 친화력 성숙이 저하되고, 순환하는 수명이 긴 형질세포가 감소된다. 이러한 현상이 노인에게서 백신에 의해 생겨나는 항체가 항체에 대응할 수 있는 양질의 항체가 아닌 이유가 된다. 노화에 따른 또 다른 현상은 항체의 개별형 전환 감소이다. 항원에 의해 활성화된 B 세포는 IgM을 초기에 생산하나 개별형 전환 메커니즘을 통해 IgG 또는 IgA를 생산하게 되는 항체 개별의 종류를 변경하게 된다. 개별형 전환으로 생산된 IgG는 초기 IgM에 비해 항원 결합 친화력이 증가하여 항원에 대한 방어력이 증가되어 있다. 그러나, 노화가 진행됨에 따라 개별형 전환에 필요한 개별형 전환 DNA 재조합, 활성화 유도 시티딘 탈아미노효소(activation-induced cytidine deaminase, AID), E47전사인자가 B 세포 내에서 결손 됨으로 해서 개별형 전환이 감소되는 것으로 보고 되었다[6]. 또한, 면역 반응을 평가하는 핵심 요소는 항원 특이적 수용체를 가진 B 세포가 적극적으로 선택됨에 따라 생체 내 클론성 확장의 정도를 확인하는 것이다. 고령화 인구에서 B 세포 클론이 가진 항원에 대한 레퍼토리의 다양성이 건강 상태를 측정할 수 있는 하나의 지표로 사용될 수도 있다고 제시되었다[5, 9, 37]. 결과적으로 노화가 진행됨에 따라 항체의 질적 저하가 발생되며, 항원에 대응할 수 있는 다양한 항체가 형성되지 못하여 항원에 대해 효과적 방어가 어렵게 된다. 수명이 긴 형질세포가 감소로 인하여 항체의 양적 감소(역가의 감소)로 인하여 체액성 반응의 지속 기간이 짧게 나타날 수도 있다.

Naive, memory, 그리고 새로운 B 세포 집단, Age-associated B cell

골수에서 B 세포의 생성이 노화가 진행됨에 따라 감소한다고 앞서 기술하였다. 신생 B 세포의 수 감소는 B 세포 수를 유지하는데 주요 인자인 BAFF (또는 BlyS, B lymphocyte stimulator)의 발현 감소 때문이라는 연구결과도 있다. 신생 B 세포 생성의 감소는 말초혈액 내에서 유지되어야 할 B 세포 조성의 감소와 연결되어 있다고 추정이 가능하지만 실제로는 말초혈액의 총 B 세포 수는 노화과정도 진행됨에도 유지가 된다. 말초혈액 내 B 세포 수의 항상성 유지를 위해서는 골수에서의 감소를 보상해야 하는 수단이 필요하다. 한 가지 방법은 아직 항원을 만나지 않은 성숙 B 세포(naive B cell)의 수명을 증가시키는 것과 또 다른 방법은 항원 경험이 있는 B 세포, 즉, 형질세포(plasma cell)와 기억세포(memory B cell)의 항상성 확장을 증가시키는 것이다. 그러나, 골수 내의 형질세포가 위치하는 영역(niches)의 위축으로 형질세포 수가 감소함으로 결국 기억세포의 클론 확장이 B 세포 수의 항상성을 담당하게 된다. 결과적으로 항원 경험이 있는 기억 B 세포의 항상성 확장은 노화된 B 세포 집단에서 항원에 대한 항체 레퍼토리 다양성을 감소시킨다. 또한 노화가 되면 환경과 자가항원에 특이적이면서 제한된 항원 레퍼토리를 보유하는 기억 B 세포가 축적되는 것으로 알려져 있다(Fig. 3). 레퍼토리 다양성의 감소는 노인들의 전반적인 건강 상태의 저하와 직접적으로 관련이 있게 된다[20, 41].

Aging-associated B cell (ABC)라고 하는 B 세포의 새로운 하위 집단이 두 연구 그룹에 의해 마우스 모델에서 확인되었다. Cancro 그룹은 표현형질 CD23⁻/CD21⁺/35⁻을 가지는 특이 B 세포 집단을 발견하였으며[10], Marrack 그룹은 전사인자 T-bet과 CD11b/CD11c를 높은 수준으로 가지는 활성화된 기억세포(activated/memory) 집단으로 보고하였다[27]. ABC는 높은 수준의 CD11c와 전사인자 T-bet을 발현하며, 이는 다른 B 세포 집단과 구별된다[38]. 노화 생쥐에서 naive B 세포는 감소하고 ABC 세포 집단은 증가하였다. 기능적인 면에서 ABC는 특정한 감염성 및 염증성 자극에 대한 적절한 체액성 반응과 관련이 있으며, 자가면역 경향이 있는 마우스 계통에서는 개체가 성숙되기 전에 발생하며, 자가반응 항체 특이성을 가지고 있는 것으로 알려져 있다. ABC 집단은 다시 표현형질에

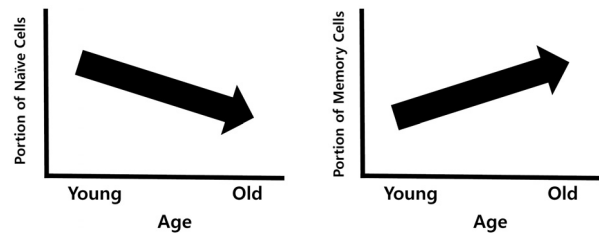


Fig. 3. Schematic graphs of lymphocyte population changes as the aging process progresses.

따라 더욱 세분화되기도 하며[29], 최근 한 연구에 따르면 바이러스 감염으로 인해 induced ABC (iABC)가 유도되어 항바이러스 기능을 할 수 있다고 보고 되었다[36]. 또한 사람에게도 ABC-like 세포가 존재하는 것이 알려져, 이들 세포의 정상적 면역반응, 면역노화 및 자가면역에서의 ABC의 기원과 역할과 관련하여 현재 연구되고 있다.

T 세포(T cells)

T 세포는 B 세포와 달리 골수에서 전구체가 형성되고 가슴샘에서 성숙을 완료한 후 이차면역기관으로 이동한다. T 세포군의 중요한 두 종류 그룹인 help T 세포(CD4⁺)와 cytotoxic T 세포(CD8⁺), 모두 동일한 과정을 거쳐 만들어지며 발달 단계에서 분리가 된다. 그러나 T 세포를 만드는 가슴샘은 사춘기 후 크기가 점진적으로 감소하고, 활발하게 T 세포가 만들어지는 영역이 감소하고 가슴샘 자체 역시 수축된다. 이런 과정을 가슴샘 퇴화(Thymus involution)라고 한다. 이것은 노화현상이라기 보다는 '발달과정의 한 현상(developmental phenomenon)'으로 간주되지만 결과적으로 T 세포 생산 감소로 인한 순환하는 naive T 세포(항원을 경험하지 않은 T 세포)의 교체 감소, 항원에 대한 T 세포 레퍼토리의 수축, 노화가 진행됨에 따른 면역반응의 감소 요인으로 연결된다. 유아기의 가슴샘 제거 절제술은 노화와 연관된 immunosenescence 초기 변화와 관련이 있다는 것이 입증되었다. 이러한 결과는 생애 초기에 잠재적으로 강력한 naive T 세포 생산이 생애 후기 생존에 필요한 충분한 naive T 세포의 보유를 위해 중요하다는 것을 보여 주고 있다. 즉, 생애 초기에 만들어진 naive T 세포를 일생에서 발생하는 면역반응에 사용한다는 의미이다[17].

Naive T cell

전술한 바와 같이 노화가 진행될수록 naive 세포 수는 줄고 memory 세포 수는 증가하는 현상은 T 세포에서도 발생한다. Naive T 세포 수가 감소하는 첫 번째 이유는 thymus involution에 기인한다. 두 번째로는 조혈줄기세포가 공통 림프계(B와 T세포, NK 세포)보다 골수계 전구체(적혈구를 포함한 B, T, NK세포를 제외한 모든 백혈구 세포)을 생성하도록 편향된다[18]. 세 번째로는 지속적인 감염으로 인해 이미 존재하는 naive 세포를 소비한다. 특히 노화에 따른 림프절의 변화로 인해 naive T 세포 유지에 중요한 사이토카인인 IL-7의 신호에 대해 naive T 세포가 반응을 하지 못하게 되어 항상성 유지를 위한 증식(homeostatic proliferation)이 축소되고 Naive T 세포 수가 감소하는 것으로 보고되었다[2]. 순환하는 T 세포의 경우 help T 세포(CD4⁺) 뿐만 아니라 cytotoxic T 세포(CD8⁺), 양쪽 모두 감소하는 것으로 알려져 있다[30]. 사람의 경우 특히 CD8⁺ T 세포의 수가 적고, T 세포 수용체(T cell receptor, TCR)의 레퍼토리 다양성이 감소된다. 기억 T 세포의 경우 세포 수는 증가하지만, CD4⁺와 CD8⁺ T 세포 다양성 및 기능성이

감소하는 것으로 보고되었다[4].

Help T cell (CD4⁺)

B 세포의 면역반응으로 항체를 생산하는 체액성 면역은 CD4⁺ T 세포의 도움과정이 핵심이다. CD4⁺ T 세포가 B 세포를 도와주기 위한 선행과정은 항원제시세포(angtigen-presenting cell, APC)가 제시하는 항원을 인식하여야 한다. Naive CD4⁺ T 세포가 항원을 인식하기 위해 항원제시세포와 결합할 때 면역학적 시냅스(immunological synapse)를 형성하는데 노화된 마우스의 Naive CD4⁺ T 세포는 젊은 마우스의 Naive CD4⁺ T 세포 보다 낮은 효율로 면역학적 시냅스를 형성하는 *in vitro* 결과가 보고 되었다[15]. 이때 또한, T 세포의 활성화에 필요한 신호전달 분자들이 시냅스로 이동하는 것이 약 50% 감소를 보였다. 즉, 노화된 마우스의 경우 naive CD4⁺ T 세포의 활성화 문제로 효과 CD4⁺ T 세포의 기능 역시 저하되어 있다는 것이 *in vitro*와 *in vivo* 결과로 나타났다. 이 현상 뿐만 아니라 효과세포의 클론 증식과 분화 감소, Th1과 Th2로의 분화 감소 역시 노화된 마우스 naive CD4⁺ T 세포에서 나타났다.

Cytotoxic T cell (CD8⁺)

CD8⁺ T 세포 역시 CD4⁺ T 세포와 마찬가지로 노화가 진행될수록 감소한다. 바이러스 감염에 따른 반응으로 CD8⁺ T 세포의 변화를 분석하였을 때 감염시킨 바이러스에 특이적으로 반응하는 CD8⁺ T 세포는 노화 마우스에서 적게 나타났으며, IFN- γ 를 생산하는 CD8⁺ T 세포의 수도 적게 나타났다. Influenza 감염 모델의 경우에도 인플루엔자 nucleoprotein epitope에 반응하는 CD8⁺ T 세포의 수가 크게 감소하였으며, 면역반응도 지연되는 것으로 나타났다. 새로운 병원체나 백신에 대응하기 위해 다양한 항원 레퍼토리를 가지는 T 세포를 유지하는 것이 아주 중요하다. 그러나 노화에 따라 CD8⁺ T 세포의 규모와 다양성에서 상당히 감소하였다. 더욱이 지속적으로 이미 항원을 경험한 기억 CD8⁺ T 세포의 클론이 증가하였다(Fig. 3)[15]. 사람의 경우 스웨덴 80대에서 90대 노인의 면역 지표를 조사하였을 때 CD4/CD8이 비가 역전이 되어 있었으며, 이 비가 <1 이하일 경우 면역학적인 위험 프로파일의 특징으로 나타났다[24, 40]. 흥미로운 것은 노인들은 cytomegalovirus (CMV)에 특이적인 CD8⁺ T 세포를 많이 가지고 있었다[39]. CMV와 T 세포 노화에 대한 연구는 다양하게 진행되고 있으며, CMV가 T 세포 노화와 밀접한 관계가 있다는 연구결과가 보고 되고 있어 기회가 되면 이 영역은 다음에 제공하기로 한다.

결 론

노화와 더불어 나타나는 여러 가지 생리적 변화 중에 면역

반응과 관련된 변화를 살펴 보았다. 다양한 구성요소가 연관되어 이루어지는 면역반응을 여러 측면에서 모두 정리하기에는 너무 방대하여 핵심적인 요소를 중심으로 최근 연구결과에서 중요한 부분만을 소개하였다. 면역체계의 전반적인 기능적 저하로 정의되는 immunosenescence는 감염, 암, 자가면역질환의 발병률을 증가시키고 사망률과도 관련이 있는 것을 연구 결과는 제시하고 있다. 면역체계의 해부학적, 기능적 감퇴는 면역반응의 결손을 초래할 수 밖에 없다. 이로 인해 뇌수막염 바이러스, 살모넬라, 폐렴균 등과 같은 미생물의 백신접종 후에 생산된 항체의 역가가 청년보다 노인에서 훨씬 낮게 나타나 감염성 질환으로 인한 사망 확률이 노인이 높다[11, 32]. 1990년대 중반부터 발표되기 시작한 85세 이상 사람을 대상으로 실시한 Cohort 연구에서 인간 수명을 예측할 수 있는 면역학적인 위험 프로파일(지표, Immune risk profile, IRP)이 제시되었고, 10,000명 이상의 집단 연구로 CMV에 감염되어 있으면서 염증지표인 CRP의 수치가 높은 사람의 경우는 상대적으로 생존률이 낮다는 연구결과가 제시되었다[8, 21, 23, 35]. 현재까지 면역체계 혹은 면역반응의 건강 상태를 나타낼 수 있는 표준화된 지표는 아직 없다. 그러나, 노화와 관련된 면역체계의 biomarker에 대한 심도 깊은 연구가 진행되고 있으며, 획득되는 더 많은 데이터에 대한 의미가 부여되면서 향후 혈액검사를 통해 면역건강 상태를 제시할 수 있는 표준화된 지표를 사용할 수 있으리라 예상된다.

감사의 글

이 논문은 2018학년도 동의대학교 연구년 지원에 의해 연구되었음.

References

- Bailey, K. L., Smith, L. M., Heires, A. J., Katafiasz, D. M., Romberger, D. J. and LeVan, T. D. 2018. Aging leads to dysfunctional innate immune responses to TLR2 and TLR4 agonists. *Aging Clin. Exp. Res.* doi:10.1007/s40520-018-1064-0.
- Becklund, B. R., Purton, J. F., Ramsey, C., Favre, S., Vogt, T. K., Martin, C. E., Spasova, D. S., Sarkisyan, G., LeRoy, E., Tan, J. T., Wahlus, H., Bondi-Boyd, B., Luther, S. A. and Surh, C. D. 2016. The aged lymphoid tissue environment fails to support naïve T cell homeostasis. *Sci. Rep.* **6**, 30842.
- Chougnet, C. A., Thacker, R. I., Shehata, H. M., Hennies, C. M., Lehn, M. A., Lages, C. S. and Janssen, E. M. 2015. Loss of phagocytic and antigen cross-presenting capacity in aging dendritic cells is associated with mitochondrial dysfunction. *J. Immunol.* **195**, 2624-2632.
- Derhovanessian, E., Larbi, A. and Pawelec, G. 2009. Biomarkers of human immunosenescence: impact of Cytomegalovirus infection. *Curr. Opin. Immunol.* **21**, 440-445.
- Dunn-Walters, D., Townsend, C., Sinclair, E. and Stewart, A. 2018. Immunoglobulin gene analysis as a tool for investigating human immune responses. *Immunol. Rev.* **284**, 132-147.
- Frasca, D. 2018. Senescent B cells in aging and age-related diseases: Their role in the regulation of antibody responses. *Exp. Gerontol.* **107**, 55-58.
- Fülöp, T., Larbi, A., Douziech, N., Fortin, C., Guérard, K. P., Lesur, O., Khalil, A. and Dupuis, G. 2004. Signal transduction and functional changes in neutrophils with aging. *Aging Cell.* **3**, 217-226.
- Fülöp, T., Larbi, A. and Pawelec, G. 2013. Human T cell aging and the impact of persistent viral infections. *Front. Immunol.* **4**, 271.
- Gibson, K. L., Wu, Y. C., Barnett, Y., Duggan, O., Vaughan, R., Kondeatis, E., Nilsson, B. O., Wikby, A., Kipling, D. and Dunn-Walters, D. K. 2009. B-cell diversity decreases in old age and is correlated with poor health status. *Aging Cell.* **8**, 18-25.
- Hao, Y., O'Neill, P., Naradikian, M. S., Scholz, J. L. and Cancro, M. P. 2011. A B-cell subset uniquely responsive to innate stimuli accumulates in aged mice. *Blood* **118**, 1294-1304.
- Kogut, I., Scholz, J. L., Cancro, M. P. and Cambier, J. C. 2012. B cell maintenance and function in aging. *Semin. Immunol.* **24**, 342-349.
- Labrie, J. E. 3rd, Sah, A. P., Allman, D. M., Cancro, M. P. and Gerstein, R. M. 2004. Bone marrow microenvironmental changes underlie reduced RAG-mediated recombination and B cell generation in aged mice. *J. Exp. Med.* **200**, 411-423.
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M. and Kroemer, G. 2013. The hallmarks of aging. *Cell* **153**, 1194-1217.
- Manser, A. R. and Uhrberg, M. 2016. Age-related changes in natural killer cell repertoires: impact on NK cell function and immune surveillance. *Cancer Immunol. Immunother.* **65**, 417-426.
- Maue, A. C., Yager, E. J., Swain, S. L., Woodland, D. L., Blackman, M. A. and Haynes, L. 2009. T-cell immunosenescence: lessons learned from mouse models of aging. *Trends Immunol.* **30**, 301-305.
- Müller, L., Pawelec, G. and Derhovanessian, E. 2013. The immune system during aging. In: Calder P, Yaqoob P (eds) Diet, immunity and inflammation. *Woodhead Publishing*. Oxford, 631-651.
- Müller, L., Di Benedetto, S. and Pawelec, G. 2019. The immune system and its dysregulation with aging. *Subcell. Biochem.* **91**, 21-43.
- Muller-Sieburg, C. E., Sieburg, H. B., Bernitz, J. M. and Cattarossi, G. 2012. Stem cell heterogeneity: implications for aging and regenerative medicine. *Blood* **119**, 3900-3907.
- Murasko, D. M. and Jiang, J. 2005. Response of aged mice to primary virus infections. *Immunol. Rev.* **205**, 285-296.
- Nikolich-Zugich, J. 2018. The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system. *Nat. Immunol.* **19**, 10-19.
- Olsson, J., Wikby, A., Johansson, B., Löfgren, S., Nilsson, B. O. and Ferguson, F. G. 2000. Age-related change in pe-

- ripheral blood T-lymphocyte subpopulations and cytomegalovirus infection in the very old: the Swedish longitudinal OCTO immune study. *Mech. Ageing Dev.* **121**, 187-201.
22. Paganelli, R., Quinti, I., Fagiolo, U., Cossarizza, A., Ortolani, C., Guerra, E., Sansoni, P., Pucillo, L. P., Scala, E. and Cozzi, E., et al. 1992. Changes in circulating B cells and immunoglobulin classes and subclasses in a healthy aged population. *Clin. Exp. Immunol.* **90**, 351-354.
 23. Pawelec, G. 2014. Immunosenescence: role of cytomegalovirus. *Exp. Gerontol.* **54**, 1-5.
 24. Pawelec, G. 2018. Immune parameters associated with mortality in the elderly are context-dependent: lessons from Sweden, Holland and Belgium. *Biogerontology* **19**, 537-545.
 25. Pawelec, G., Solana, R., Remarque, E. and Mariani, E. 1998. Impact of aging on innate immunity. *J. Leukoc. Biol.* **64**, 703-712.
 26. Plowden, J., Renshaw-Hoelscher, M., Engleman, C., Katz, J. and Sambhara, S. 2004. Innate immunity in aging: impact on macrophage function. *Aging Cell.* **3**, 161-167.
 27. Rafael, S., Graham, P. and Raquel, T. 2006. Aging and innate immunity. *Immunoty* **24**, 491-494.
 28. Rubtsov, A. V., Rubtsova, K., Fischer, A., Meehan, R. T., Gillis, J. Z., Kappler, J. W. and Marrack, P. 2011. Toll-like receptor 7 (TLR7)-driven accumulation of a novel CD11c⁺ B-cell population is important for the development of autoimmunity. *Blood* **118**, 1305-1315.
 29. Rubtsova, K., Rubtsov, A. V., Cancro, M. P. and Marrack, P. 2015. Age-associated B Cells: A T-bet-dependent effector with roles in protective and pathogenic immunity. *J. Immunol.* **195**, 1933-1937.
 30. Sansoni, P., Vescovini, R., Fagnoni, F., Biasini, C., Zanni, F., Zanlari, L., Telera, A., Lucchini, G., Passeri, G., Monti, D., Franceschi, C. and Passeri, M. 2008. The immune system in extreme longevity. *Exp. Gerontol.* **43**, 61-65.
 31. Shaw, A. C., Panda, A., Joshi, S. R., Qian, F., Allore, H. G. and Montgomery, R. R. 2011. Dysregulation of human Toll-like receptor function in aging. *Ageing Res. Rev.* **10**, 346-353.
 32. Scholz, J. L., Diaz, A., Riley, R. L., Cancro, M. P. and Frasca, D. 2013. A comparative review of aging and B cell function in mice and humans. *Curr. Opin. Immunol.* **25**, 504-510.
 33. Shahaf, G., Johnson, K. and Mehr, R. 2006. B cell development in aging mice: lessons from mathematical modeling. *Int. Immunol.* **18**, 31-39.
 34. Solana, R., Pawelec, G. and Tarazona, R. 2006. Aging and innate immunity. *Immunity* **24**, 491-494.
 35. Strindhall, J., Skog, M., Ernerudh, J., Bengner, M., Löfgren, S., Matussek, A., Nilsson, B. O. and Wikby, A. 2013. The inverted CD4/CD8 ratio and associated parameters in 66-year-old individuals: the Swedish HEXA immune study. *Age (Dordr)* **35**, 985-991.
 36. Swain, S. L., Kugler-Umana, O., Kuang, Y. and Zhang, W. 2017. The properties of the unique age-associated B cell subset reveal a shift in strategy of immune response with age. *Cell Immunol.* **321**, 52-60.
 37. Tabibian-Keissar, H., Hazanov, L., Schiby, G., Rosenthal, N., Rakovsky, A., Michaeli, M., Shahaf, G. L., Pickman, Y., Rosenblatt, K., Melamed, D., Dunn-Walters, D., Mehr, R. and Barshack, I. 2016. Aging affects B-cell antigen receptor repertoire diversity in primary and secondary lymphoid tissues. *Eur. J. Immunol.* **46**, 480-492.
 38. Tsay, G. J. and Zouali, M. 2018. The interplay between innate-like B cells and other cell types in autoimmunity. *Front. Immunol.* **9**, 1064.
 39. Wikby, A., Olsson, J., Löfgren, S., Nilsson, B. O. and Ferguson, F. G. 2002. Expansions of peripheral blood CD8 T-lymphocyte subpopulations and an association with cytomegalovirus seropositivity in the elderly: the Swedish NONA immune study. *Exp. Gerontol.* **37**, 445-453.
 40. Wikby, A., Ferguson, F., Forsey, R., Thompson, J., Strindhall, J., Löfgren, S., Nilsson, B. O., Ernerudh, J., Pawelec, G. and Johansson, B. 2005. An immune risk phenotype, cognitive impairment, and survival in very late life: impact of allostatic load in Swedish octogenarian and nonagenarian humans. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* **60**, 556-565.
 41. Yanes, R. E., Gustafson, C. E., Weyand, C. M. and Goronzy, J. J. 2017. Lymphocyte generation and population homeostasis throughout life. *Semin. Hematol.* **54**, 33-38.

초록 : 면역 반응체계의 노화

정경태*

(동의대학교 임상병리학과)

노화는 광범위한 생리 변화이다. 노화가 진행됨에 따라 면역반응은 쇠퇴하고 조절장애가 나타나는데 이를 포괄적 의미로 immunosenescence라고 정의한다. 내재면역반응과 적응면역 반응 모두의 면역 성분은 노화가 진행됨에 따라 영향을 받아 감염성 질병에 대한 취약성이 증가하게 된다. 노화된 동물 모델과 인간에서 면역 세포의 수와 용해성 면역 인자의 양이 줄어 들었고, 면역체계의 기능이 감소하였고, 구조적인 변형과 퇴화가 나타났다. 또한, 세포 내 신호분자와 같은 내재적 변화도 발견되었다. 최근 노화와 관련된 연구는 급격히 증가하였고, 면역체계 영역을 포함하여 다양한 방향으로 노화현상을 분석하는 진보된 기술들이 개발되고 있다. 이 총설은 면역의 주요 구성 요소의 노화 관련 변화에 대한 광범위한 개요를 제공하고자 하였다.