기관지천식의 후천면역(알레르기반응) 병인기전에 선천면역의 역할

서울의대 내과학교실, 약물유전체사업단, 서울대학교 의학연구원 알레르기 및 임상면역연구소

김 윤 근

=Abstract=

The Role of Innate Immunity on the Adaptive Immunopathogenesis of Asthma

Yoon-Keun Kim

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine

Asthma is defined by a chronic airway inflammatory disease, characterized by wide variation over short periods of time in resistance to flow in the airways of the lung. It is well known that IL-13 is a central mediator of allergic asthma and lung specific IL-13 transgenic (TG) (+) mice demonstrated airway inflammation characterized by macrophage and eosinophil infiltrations and airway remodeling, such as subepithelial fibrosis. Lung specific IFN- γ TG (+) mice have been well known to have enhanced airway inflammation characterized by macrophage, lymphocyte, and neutrophil infiltrations. Interestingly, these TG mice have markedly enhanced airways hyperresponsiveness (AHR) on methacholine challenge. Moreover, IFN- γ mRNA expression was markedly enhanced in induced sputum from severe asthmatics when compared with mild ones, suggesting that IFN- γ is an important mediator on the progression to severe asthma. Taken together, these findings suggest that IFN- γ which is secreted from Th1 cells as well as IL-13 are important mediators for the immunopathogenesis of asthma. From this hypothesis this review describes the importance of innate immunity for the development of asthma.

서 론

‘알레르기’란 말은 일반인들도 많이 사용하고 있는 일상화된 용어가 되었는데, 일부에서는 알레르기를 두드러기와 혼용하여 사용하고 있는 경우를 흔히 접

할 수 있다. 알레르기란 용어는 1908년에 Pirquet란 사람이 처음으로 사용한 용어인데, Alos(changed)와 Ergos(action, reactivity)의 합성어이다¹⁾. 이는 우리 몸에서 항원에 의한 자극으로 나타나는 반응에서 우리가 예상하는 반응과 다르게 나타나는 경우를

본 논문은 Korea Health 21 R & D Project (03-PJ10-PG13-GD01-0002)의 지원에 의해 이루어졌음.

교신저자 : 김윤근

소 속 : 서울의대 내과학교실, 약물유전체사업단, 서울대학교 의학연구원 알레르기 및 임상면역연구소

주 소 : 서울 종로구 연건동 28 (우편번호110-799)

전 화 : 02/760-2215 Fax : 02/762-9662 E-mail : juinea@snu.ac.kr

의미한다. 이는 전적으로 우리 몸에서 일어나는 면역반응으로서 처음과 그 다음에 항원에 노출시 나타나는 반응이 다르기 때문에 나타나는 현상으로서 독성물질에 노출되어서 나타나는 반응과는 대비된다. 많은 사람들은 알레르기반응이 우리 몸에 해로운 반응만 초래한다고 생각하고 있는데, 실제로 우리 몸에 해로운 병원균이 들어왔을 때 이에 대한 면역이 생기는 경우는 이로온 반응에 해당한다. 결국, 알레르기질환은 우리 몸에서 일어나는 알레르기 반응 중에서 우리 몸에 해로운 면역반응이 생겨서 병이 발생하는 것으로서, 좁은 의미로는 병원균 이외의 항원 (알레르겐)에 대한 면역학적 과민반응으로 설명할 수 있다.

면역학적 과민반응 (알레르기질환)에 대한 분류는 1963년 Gell과 Coombs가 처음 제안한 이후로 이들의 분류체계를 많이 이용하고 있다. 그러나 이들의 분류는 항원에 대한 과민반응의 초기 발생기전에 기초를 하였고, 이후에 일어나는 반응과 질환자체는 과민반응의 분류에 염두를 두지 않았기 때문에 이들의 분류체계로 과민반응을 모두 설명하는 데는 한계가 있다²⁾. 이중 제 1형 과민반응은 이미 생성된 항체에 감작된 조직 세포와 원인 알레르겐간의 면역반응으로 과민반응이 시작한다. 항체에는 IgG, IgA, IgM, IgD, IgE 등과 같이 5가지 종류가 있는데, 이 중 IgE에 의해 매개되는 반응이 제 1형 과민반응이고, 이는 1967년에 Ishizaka 부부에 의해 IgE가 발견되면서 밝혀졌다³⁾. 많은 사람들이 아직까지도 알레르기질환을 IgE에 의해 매개되는 반응으로 이해를 하고 있는데, 이는 알레르기질환의 발생에 관여하는 면역학적 과민반응 중의 하나의 기전에 불과하다.

대표적인 알레르기질환인 천식은 Th1/Th2 반응의 불균형으로 발생하는가?

천식이란 용어는 20세기 초반까지도 간혹 숨을 쉬

Fig. 1. Pathologic changes of airway in a patient with asthma (From Jee YK, unpublished data). There are denudation of airway epithelial cells, thickening of subepithelial layer, and infiltration of inflammatory cells, such as eosinophils.

기 곤란한 상태를 뜻하는 증상을 표현하기 위해 사용되었다. 1962년에는 미국호흡기학회에서 기도에 공기의 흐름이 짧은 기간동안에 변화가 초래되는 병으로 천식을 정의하였다. 이러한 정의와 함께 천식 치료약제에서도 기도수축을 완화시키기 위한 기도확장제가 주요 치료약제로 사용되게 되었다. 그러나 베타 자극제와 같은 약제사용이 늘어남에 따라 천식으로 인한 사망이 줄어들기는커녕 오히려 늘어나게 됨에 따라 천식 치료에 있어서 흡입 베타 자극제를 사용하는데 회의가 들기 시작하였다⁴⁾. 1980년대에 들어서면서 천식환자의 기도에서 병리학적인 변화를 평가하고자 하는 연구가 진행되면서 천식이란 병은 호산구 등의 염증세포의 침윤을 동반한 기도의 만성 염증이 기본적인 특징이고, 이와 동반하여 기도과민성과 기도개형(airways remodeling)을 특징으로 하는 질환이란 사실을 알게 되었다(Fig. 1)⁵⁾.

조직소견을 이용한 임상연구와 더불어 면역학적 연구결과가 나오면서 천식이란 병이 면역학적으로 Th2 면역반응의 항진 혹은 Th1 면역반응의 감소에 의해 발생한다는 가설이 현재까지 주류를 이루고

Fig. 2. Current paradigm for the evolution of asthma (From Kim YK). In susceptible individuals, allergen exposure, especially during early life environment, induces Th2 immune responses to aeroallergens in airways which secrete type II cytokines, such as IL4, IL-5, IL-9, and IL-13. These cytokines induce airways inflammation, characterized by infiltration of eosinophils, lymphocytes, and macrophages, which results in airway remodeling, such as epithelial denudation, thickening of subepithelial layer, angiogenesis, and hyperplasia or hypertrophy of smooth muscle cells. AHR: airways hyperresponsiveness

있다. 즉, 1980년대 후반 Mosmann 등이 마우스에서 면역반응을 일으키는 조력 T세포에는 IL-2, IFN- γ 를 분비하는 Th1세포와 IL-4, IL-5를 분비하는 Th2세포가 존재한다고 보고하였다⁶⁾. Th2 세포에서 분비하는 사이토카인인 IL-4는 IgE로의 항체를 유도하고, IL-5는 호산구를 조직 내로 침윤하는 주요한 물질임이 밝혀지면서 동물모델을 이용한 천식 병인기전 연구에서 많은 연구자들이 Th2 면역반응에 초점을 맞추게 되었다. 이러한 연구결과 Th1과 Th2 면역반응은 서로 길항작용을 하면서 균형을 유지하고 있고⁷⁾, 천식의 면역학적 병인과 관련하여 이러한 Th1과 Th2 면역반응의 불균형이 핵심적인 요인이라고 설명하고 있다(Fig. 2).

기도과민성은 천식증상의 발현에 다른 만성 기도 질환과 구별되는 대표적인 표현형으로서 기도과민성의 발현에는 여러 가지 인자가 관여하는 것으로 알려져 있으나, 정확한 발생기전에 대해선 논란이

있다⁸⁾. 본 저자가 생각하는 가설로는 기도과민성을 증가시키는 인자로서는 기도평활근의 수축력이 중요하고, 이는 양적으로 기도평활근의 증식이 되거나 혹은 질적으로 기도평활근의 수축력이 증가된 경우에 기도과민성이 증가한다고 생각한다. 반면, 기도과민성을 억제하는 인자로는 기도평활근의 수축에 저항하는 인자로서 대표적인 예가 기도에 섬유화가 진행된 경우에 해당한다(Kim YK, unpublished data)(Fig. 3). 최근 본 저자 등(unpublished data)은 기도과민성에 대해 대표적인 Th2 cytokine으로 알려진 IL-4의 효과를 평가하였다. IL-4가 기도에 선택적으로 표현되는 transgenic C57BL/6와 BALB/c mice 모두에서 정상 마우스에 비교하였을 때 호산구 등의 염증세포의 침윤이 있었음에도 불구하고, 기도과민성의 증가를 관찰할 수 없었다(Fig. 4). 이는 천식의 표현형 중 가장 중요한 기도과민성의 발생에 IL-4의 효과보다는 다른 매개체에 의해 매개

Fig. 3. Potential determinants for airways hyperresponsiveness. ASM: airways smooth muscle; AHR: airways hyperresponsiveness.

Fig. 4. Methacholine airway hyperresponsiveness in IL-4 transgenic mice (from Kim YK et al. unpublished data). There is no difference of airway hyperresponsiveness on methacholine challenge between IL-4 transgenic and littermate control mice. AHR: airway hyperresponsiveness, DRS: slope of dose-response curve.

됨을 시사한다.

1998년 Wills-Karp 등⁹⁾이 천식 마우스모델에서 천식에서 가장 중요한 표현형인 기도과민성이 IL-13을 억제하였을 때 감소되고, IL-13을 투여하였을 때 회복됨을 확인하였다. 이와 비슷한 시기에 Zhu 등¹⁰⁾은 선택적으로 IL-13이 기도에 발현되는 IL-13 transgenic 마우스의 기도에서 천식환자와 유사한

기도개형 소견을 관찰하였다(Fig. 5). 이러한 연구결과들을 통해 현재는 천식의 면역학적 병인기전에서 T세포에서 분비되는 IL-13이 가장 중요한 매개체라고 많은 연구자들이 동의하고 있다.

천식의 면역학적 발생기전과 관련하여 Th2 hypothesis를 기반으로 하여 천식의 발생과 관련하여 대표적인 Th1 cytokine인 IFN- γ 의 역할에 대한 많

Fig. 5. Airway remodeling in IL-13 transgenic mice(from Zhu Z & Elisias JA. J Clin Invest 1999). Airway and parenchymal fibrosis and infiltration of inflammatory cells are enhanced in IL-13 transgenic mice than in littermate control mice. TG: transgenic mice.

은 연구가 진행되었다^{11,12)}. 이들 연구결과를 바탕으로 많은 연구자들이 IFN- γ 가 천식의 발생을 억제한다는 가설이 동의하고 있다. 그러나 기존의 Th2 hypothesis와는 정반대로 천식 환자의 혈액, 유도객담, 기도조직에서 오히려 IFN- γ 가 증가되어 있다는 연구결과들이 발표되었다. Corrigan 등¹³⁾은 중증 천식

환자의 급성 악화 시 기관지폐포세척액 내 IFN- γ 의 발현이 증가되어 있음을 보고하였고, Cembrzynska-Nowak 등¹⁴⁾은 천식환자의 기관지폐포세척액에서 분리한 세포에서 IFN- γ 의 발현이 증가되어 있음을 보고하였다. 또한, Magnan 등¹⁵⁾은 천식환자의 기도에서 CD4(+) T세포뿐만 아니라 CD8(+) T세포가 IFN- γ 를 다량 분비함을 보고하였다. 또한 천식 환자에서 전통적으로 많이 사용하고 있는 corticosteroid, beta adrenergic agonist, theophylline 등의 항천식 약제들은 면역학적으로 Th2 면역반응보다는 Th1 반응을 억제한다고 알려져 있다¹⁶⁻¹⁸⁾. 이러한 사실로부터 일부 학자들은 IFN- γ 가 천식의 발생 혹은 진행에 억제하기 보다는 오히려 악화시킬 가능성을 제시하고 있다. 최근 본 저자 등(unpublished data)은 기도과민성에 미치는 IFN- γ 의 효과를 IFN- γ 형질전환마우스(transgenic mice)에서 평가하였다. 본 연구에서 IFN- γ 가 선택적으로 기도에 발현이 증가되었을 때, 많은 사람들이 생각하듯 기도과민성이 감소되는 것과는 달리 매우 증가함을 관찰하였다(Fig. 6). 이상의 사실을 종합해보면, 원인 알레르겐에 의한 Th2 면역반응이 천식의 표현형

Fig. 6. The effect of IFN- γ on the airway hyperresponsiveness on methacholine challenge. (from Kim YK et al. unpublished data). Airway hyperresponsiveness on methacholine challenge is markedly enhanced in IFN- γ transgenic mice compared to littermate control mice. AHR: airway hyperresponsiveness, DRS: slope of dose-response curve.

Fig. 7. A Gram-negative bacterium (from Nature Review Immunol, 2003). Electron micrograph of *E. coli* (a), together with a schematic representation of the location of lipopolysaccharide (LPS; endotoxin) in the bacterial wall (b) and the architecture of LPS (c). Also shown is the primary structure of the toxic center of LPS, the lipid A component (d).

을 일으키는 것뿐만 아니라 IFN- γ 를 분비하는 Th1 세포의 활성화도 천식의 발생 혹은 진행에 중요함을 알 수 있다. 즉, 원인 알레르겐에 의한 기도의 면역반응이 일어나는 과정에서 Th2 반응의 항진과 Th1 반응의 억제로 요약하는 Th1과 Th2 반응의 불균형으로 천식의 병인기전을 설명하는 것보다는 원래 알레르기의 정의대로 독성이 없는 단백질 (알레르겐)에 대한 우리 몸의 면역반응에서 면역관용 (immune tolerance)이 일어나는 대신 면역체계의 활성화 (priming)가 천식의 발생 여부를 결정하는 중요 인자가 아닌가하고 생각한다.

천식의 발생에 선천면역 (innate immunity)의 역할

우리 몸은 감염 등과 같은 해로운 항원에 대해선 면역반응이 발생하여 이후에 똑 같은 항원에 노출 시 감염 균이 쉽고 빠르게 우리 몸에서 제거된다.

우리 몸에서 일어나는 면역반응은 크게 선천면역 (innate immunity)과 후천면역 (adaptive or acquired immunity)이 있는데, 이중 선천면역은 사람뿐만 아니라 동식물 모두에서 유사한 면역반응을 보이는 특징이 있다. 면역학 분야에서 이해하기 가장 힘든 부분 중에 하나가 감염 균의 존재를 알아내고, 선택적으로 이를 제거하는 과정이다. 히포크라테스부터 많은 의학자들이 병인과 관련해서 병원균 내에 있는 물질이 우리 몸에서 면역반응을 통해 질병을 일으킨다는 가설을 갖고 많은 연구를 진행하였다¹⁹⁾. 이러한 노력의 결과 G(-) 세균 벽에 있는 lipopolysaccharide (LPS)가 endotoxin임이 1947년에 밝혀졌고, 1966년에는 LPS의 일차구조가 밝혀지게 되었다 (Fig. 7).

다음 단계로 많은 연구자들이 우리 몸에 LPS를 감지하는 경로에 대한 연구를 진행하였다. 1980년대에 *Drosophila*에서 single transmembrane domain

Fig. 8. Ligand specificities of TLRs (from Nature Review Immunol, 2001). Toll-like receptors (TLRs) recognize a variety of pathogen-associated molecular patterns (PAMPs). Recognition of LPS by TLR4 is aided by two accessory proteins: CD14 and MD2. TLR2 recognizes a broad range of structurally unrelated ligands and functions in combination with several other TLRs. TLR3 is involved in recognition of double-stranded (dsRNA). TLR9 is a receptor for unmethylated CpG motifs, which are abundant in bacterial DNA.

Fig. 9. Role of TLRs in the control of adaptive immunity (from Nature Review Immunol, 2001). TLRs sense the presence of infection through recognition of PAMPs. Recognition of PAMPs by TLRs expressed on antigen-presenting cells, such as 수지상 세포s, upregulates cell-surface expression of co-stimulatory molecules, such as CD80 and CD86, and MHC II molecules. TLRs also induce expression of cytokines, such as IL-12, and chemokines and their receptors, and trigger many other events associated with 수지상 세포 maturation. IL-12 induced by TLRs contributes to the differentiation of activated T cells into Th1 effector cell producing IFN-gamma.

Fig. 10. Proposed hypothesis for the immunologic pathogenesis of asthma development and progression

을 갖는 Toll이란 단백질을 발견하였고, 이후 이 물질이 세포내 신호전달과정에서 NF- κ B family를 활성화하여 신호를 전달함이 밝혀졌고, 포유동물에서도 Toll과 유사한 기능을 갖는 물질을 발견하여 이를 Toll-like receptor (TLR)라고 하고²⁰⁾, 현재까지 10개의 TLR이 발견되었다(Fig. 8).

수지상 세포는 선천면역과 후천면역을 연결하는 중요한 역할을 담당한다. 미성숙 수지상 세포는 병원균이 들어오는 말초조직에 다량으로 분포하고 있는데, 많은 TLR를 표현하고 있다. 미성숙 수지상 세포가 병원균에 있는 pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)를 TLR을 통해 인지하면 성숙해지면서 MHC 분자와 CD80/86와 같은 co-stimulatory molecule을 세포표면에 다량 표현하고 국소 림프절로 가서 naive T세포를 자극하게 된다. 이때 LPS와 같은 PAMP는 TLR4를 통해 수지상 세포에서 IL-12 등의 사이토카인 분비를 촉진하고, 이는 naive T세포에서 IFN- γ 를 분비하는 Th1 세포로의 분화를 유도한다(Fig. 9). 최근 본 저자 등 (unpublished data)은 동물모델에서 감각과정에서 알레르겐을 LPS와 같이 흡입시켰을 때, IFN- γ 를 분비하는 CD4(+) T세포가 기도 내에 만들어지고,

이는 기도의 염증반응뿐만 아니라 천식의 특징적인 표현형인 기도과민성을 증가시킴을 확인하였다. 이상의 결과를 종합하면, 천식 등과 같은 알레르기질환의 면역학적 병인과 관련해서 알레르기질환이 Th2세포의 활성화뿐만 아니라 Th1세포의 활성화도 중요하고, 이는 Th1과 Th2 불균형이 모든 알레르기질환의 발생을 설명하는 것이 아니라 병원균 이외의 비독성 항원 (innocent antigen or allergen)에 의한 면역관용대신 T세포의 활성화가 알레르기질환의 면역학적 병인기전과 관련해서 핵심사항이고, 면역관용의 깨지는 데는 수지상 세포, 대식세포 (macrophage), NK 세포, NKT세포, 감마델타 T세포, 비만세포 (mast cell) 등과 같은 선천면역에 관여하는 세포에서 분비되는 물질이 알레르기반응의 발생여부를 결정한다고 생각한다(Fig. 10).

결론

우리 몸은 태아에서부터 여러 가지 다양한 단백질 항원에 노출되고 있다. 우리 몸이 모든 단백질 항원에 면역반응이 일어난다면, 면역반응의 결과로 나타나는 현상을 우리 몸은 감당할 수 없게 된다.

따라서 우리 몸은 해롭지 않은 단백질에 노출 시에는 면역반응 보다는 면역관용이라는 현상으로 우리 몸을 보호하게 된다. 알레르기질환의 면역학적 병인을 단순히 Th2 반응의 항진과 Th1 반응의 저하로 설명하기에는 어렵다. 즉, 알레르기질환은 단순히 Th2 면역반응의 결과로만 발생하는 것이 아니라 Th1 세포나 CD8(+) T세포 등과 같은 후천면역에 관여하는 세포뿐만 아니라 수지상 세포, NK세포, 대식세포, 비만세포 등과 같은 선천면역에 관여하는 세포도 중요한 역할을 담당한다. 따라서 기관지천식과 같은 알레르기질환의 면역학적 병인기전을 연구하기 위해선 알레르겐에 의해 면역관용 대신 면역반응이 일어나는 기전을 연구하는 것이 핵심사항이라고 생각한다.

참 고 문 헌

1. Bukantz SC. Clemens von Pirquet and the concept of allergie. *J Allergy Clin Immunol*. 109: 724-6, 2002
2. Janeway C. Travers P. *Immunobiology*, 2nd ed, Garland press, London, Chapter II, 1995
3. Ishizaka K, Ishizaka T. Identification of gamma-E antibodies as a carrier of reaginic activity. *J Immunol* 99:1187-98, 1967
4. Jeffery PK. Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 164:S28-S38, 2001
5. Liard R, Leynaert B, Zureik M, Beguin FX, Neukirch F. Using Global Initiative for Asthma guidelines to assess asthma severity in populations. *Eur Respir J*. 16:615-20, 2000
6. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol*. 136:2348-57, 1986
7. Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med*. 170:2081-95, 1989
8. Martin JG, Duguet A, Eidelmam DH. The contribution of airway smooth muscle to airway narrowing and airway hyperresponsiveness in disease. *Eur Respir J* 16:349-54, 2000.
9. Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X, Schofield B, Neben TY, Karp CL, Donaldson DD. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science*. 282:2258-61, 1998
10. Zhu Z, Homer RJ, Wang Z, Chen Q, Geba GP, Wang J, Zhang Y, Elias JA. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J Clin Invest*. 103:779-88, 1999
11. Robinson DS, Hamid Q, Ying S, Tsicopoulos A, Barkans J, Bentley AM, Corrigan C, Durham SR, Kay AB. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med*. 326:298-304, 1992
12. Del Prete GF, De Carli M, D'Elis MM, Maestrelli P, Ricci M, Fabbri L, Romagnani S. Allergen exposure induces the activation of allergen-specific Th2 cells in the airway mucosa of patients with allergic respiratory disorders. *Eur J Immunol*. 23:1445-9, 1993
13. Corrigan CJ, Kay AB. CD4 T lymphocyte activation in acute severe asthma. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 94:270-1, 1991
14. Cembrzynska-Nowak M, Szklarz E, Inglot AD, Teodorczyk-Injeyan JA. Elevated release of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma by bronchoalveolar leukocytes from patients with bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 147:291-5, 1993
15. Magnan AO, Mely LG, Camilla CA, Badier MM, Montero-Julian FA, Guillot CM, Casano BB, Prato SJ, Fert V, Bongrand P, Vervloet D. Assessment of the Th1/Th2 paradigm in whole blood in atopy and asthma. Increased IFN-gamma-producing CD8(+) T cells in asthma. *Am J*

- Respir Crit Care Med* 161:1790-6, 2000
16. Ashwell JD, Lu FW, Vacchio MS. *Glucocorticoids in T cell development and function. Annu Rev Immunol* 18:309-45, 2000
 17. Agarwal SK, Marshall GD Jr. *Beta-adrenergic modulation of human type-1/type-2 cytokine balance. J Allergy Clin Immunol* 105:91-8, 2000
 18. Essayan DM, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Huang SK. *Differential regulation of human antigen-specific Th1 and Th2 lymphocyte responses by isozyme selective cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitors. J Pharmacol Exp Ther* 282:505-12, 1997
 19. Beutler B, Rietschel E. *Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin. Nature Rev Immunol* 3:169-76, 2003
 20. Medzhitov R. *Toll-like receptors and innate immunity. Nature Rev Immunol* 1:135-45, 2001