

(S8-A)

면역조절에 관여하는 세포표면 분자들 :
Immunoglobulin superfamily를 중심으로

변 광 호

KIST, 유전공학연구소, 면역학연구실

서 론

면역반응에 있어서 가장 기본이 되는 것은 세포간의 반응이며 세포반응에 있어서의 필수적인 요소로는 interleukin(IL)들, interferon(IFN)들 및 tumor necrosis factor(TNF)와 같은 cytokine들의 생산과 면역계 세포들의 표면에 발현된 분자(molecule)들, 즉 수용체(receptor) 및 표적세포의 표면에 있는 분자들과 ligand들간의 상호작용 이라고 할 수 있다. 이들 세포표면 분자들은 물론 비면역계세포에도 발현 되기도 하는데 이들을 통칭하여 cell adhesion molecules(CAM) 이라고도 부른다. 이들 adhesion molecule들은 세포들을 유착시키는 기능 이외에도 항원인식(antigen recognition)(1), T-세포 활성화의 co-stimulatory signal(2), 또는 T-세포 세포독성(3)이나 항체의존성 세포독성(4)과 같은 임파구 기능의 활성화등을 통하여 면역반응을 조절하는 기능을 발휘한다. 다시 말하면 세포표면의 수용체와 ligand, 및 adhesion molecule들의 상호작용은 면역반응의 특이성(specificity)과 다양성(diversity)을 결정해준다.

이들 세포표면 분자들을 크게 3개의 group으로 나눌 수 있는데 그 첫째는 immunoglobulin(Ig) superfamily라고 하여 T-cell receptor(TCR)/CD3이나 B-cell 표면 immunoglobulin과 같이 항원과 반응하는 수용체들과 lymphocyte function associated molecule-3(LFA-3)와 반응하는 CD2와 같은 항원 비의존성 수용체 등이 이에 속한다. Table 1에 이에 속하는 여러 분자들의 기능 및 참고문헌들을 정리하였다. (5 - 19).

두번째 group은 integrin family라고 하여 세포들의 이동이나 유착(adhesion)의 조절에 중요한 기능을 한다. 이들 glycoprotein의 β chain 구조에 따라서 3개의 subgroup($\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$)으로 분류하는데 이에는 $\beta 1$ (CD29), 또는 VLA (very late activation) subgroup으로 VLA 1에서 6까지 알려져 있다(20, 21, 22). 이들 분자들은 여러 조직세포에 분포되어 있고 세포의 기질단백질인 laminin, collagen, fibronectin등과 결합한다. 기능으로는 상처받은 조직의 치유기전과 배태발육 (embryogenesis) 등에 중요한 역할을 한다. $\beta 2$ (CD18) subgroup은 leukocyte integrin 이라고도 하며 이에는 LFA-1(intercellular adhesion molecule 1 & 2와 결합) (17, 23), Mac-1(ic3b와 결합)(24) 및 p150, 95(ic3b와 결합)(24) 등이 있다. 이들은 CD11/CD18 복합체에 속하며 백혈구(leukocyte) 표면에 주로 존재하여 면역반응에 관여한다.

$\beta 3$ (CD61) 또는 cytoadhesion subgroup에는 VNR(vibronectin receptor)(25, 26)와 platelet glycoprotein IIb/IIIa(26)가 있고 이들은 각각 혈관내피세포와 혈소판에 발현된다. 마지막 세번째 group은 selectin이며 이에는 endothelial cell adhesion molecule-1(ELAM-1)(27), leukocyte adhesion molecule(LAM-1, Mel-14)(28) 및 platelet activation-dependent granule-external membrane protein (PADG-EM, CD62)(29) 등이 속한다. ELAM-1이나 Mel-14은 염증주위, 특히 IL-1이나 TNF로 자극받은 혈관내피세포에 호중구(neutrophil)가 유착하는데 작용하며 PADG-EM은 활성화된 혈소판이 단핵구나 호중구에 유착하는데 기여한다.

본 paper에서는 이상에 열거한 세포표면 분자들 중에서 특히 면역조절과 직접적인 관계가 많은 immunoglobulin(Ig) superfamily 에 대하여 중점을 두어 review 하기로한다.

Imunoglobulin Homology Unit and Ig Superfamily

외부로부터 이물질(항원)이 체내로 들어오거나 자가항원이 비정상적인 형태로 변형이 되면 이들 항원에 대하여 세포성 내지 혈청학적 반응이 일어나는데 이를 면역반응이라고 하며 이는 면역인식 요소 (immune recognition element)들에 의하

여 조절된다. 지난 10년동안 면역인식에 관여하는 분자들중 특히 세포표면분자들에 대하여 많은 연구가 있었으며 여러 분자들이 동정되었다. 이 결과 다수의 분자들이 공통진화 precursor 인 immunoglobulin homology unit 를 공유하고 있음이 알려졌다. (Fig.1.)(30, 31). 최근에는 면역학적인 기능이없는 몇개의 분자들도 같은 precursor를 공유함이 밝혀졌다.(32). 이들 서로 상관된 분자들을 encoding 하는 유전자들을 Ig gene superfamily 라고 부른다. (Fig.2 및 Table 1). 이 유전자들의 산물들은 면역 수용체로서의 기능을 갖는 것에서 부터 연골형성 기능을 갖는 것에 이르기까지 다양하다. Superfamily란 evolutionary homology (예를 들어 common ancestor)를 공유하는 유전자들을 의미하는 것이지 기능이나 조절기전 등을 공유하는 것은 아니다.

Ig superfamily member로 분류 하려면 다음의 몇가지 조건이 충족되어야 한다. 즉 약 70-110개의 amino acid residue로 구성되는 Ig homology unit (Fig.1)와 동일한 primary sequence를 하나 또는 그이상 갖고 있어야 한다. 이들 homology unit 에서는 hydrophobic amino acid residue 가 서로 번갈아 나타나는 양상을 보이는데 이로써 β strand 들이 서로 antiparallel하게되어 sandwich 같은 구조를 이루면서 Ig "folding"을 이루게된다. 또한 약 55-65 residue 마다 cysteine pair가 있는 것으로 보아 s-s bond 를 형성하고 있음을 알 수 있고 이것은 Ig "fold" 를 안정되게 유지시키는 역할을 한다.

Antigen-Specific Recognition by T-lymphocyte

면역반응조절에 관한 연구는 주로 T-임파구를 대상으로 하여 살펴보기로 한다. T-cell receptor(TCR)는 major histocompatibility complx(MHC)에 의하여 encode 된 세포표면 분자 즉 MHC항원과 결합된 항원 (주로 peptide)을 인식한다.(Fig.3). 즉 대식세포(macrophage)와 같은 항원전달세포의 표면에 나타난 peptide(항원)-MHC 복합체가 T세포의 TCR과 결합함으로써 T세포가 활성화된다. 이렇게 활성화된 helper T세포는 증식과 분화를 하게 되고 또한 여러가지 cytokine들을 분비하여 B세포의 증식 및 분화를 돕는다. 이런 현상은 B세포 표면의 MHC-항원 복합체를 helper T세포가 인식함으로써 일어난다. Killer T세포의 경우는 virus로 감

염된 세포표면의 MHC와 viral peptide의 복합체를 인식하여 용해시키는 기능을 갖고 있다.

MHC 분자는 구조가 서로 다른 두개의 class가 있는데 MHC class I 분자는 감염된 세포내의 viral peptide나 암항원 같이 세포 자체내에서 생성된 peptide와 결합하여 killer cell에 의하여 인식된다.(Fig.3의 a). MHC class II 분자는 endocytose된 항원에서 유래된 peptide와 결합하여 helper T세포에 의하여 인식된다. (Fig. 3의 b). 단일클론항체를 만들어서 표적세포의 항원들을 인식하는 T세포 표면분자들을 연구하는 과정에서 CD4와 CD8이 발견되었으며 이들은 각각 MHC class II와 class I 분자에 대하여 TCR과 함께 co-receptor로 작용함이 알려졌다. (33,34). 이 분자들의 주요 기능은 signalling(신호전달)에 있다. 단일클론항체를 만들어 이들 분자들을 차단하면 T세포를 활성화 시키기 위하여 항원이 100배 이상 더 필요한 것으로 보아 이들이 신호전달에서 중요한 기능을 갖음을 알 수 있다. (33). CD4와 CD8에 의한 신호전달 기능은 그들의 cytoplasmic segment와 lck 유전자에 의해 encode된 tyrosine kinase와 관계되어 일어난다는 사실로도 알 수 있다. (35). CD4와 CD8은 thymus 내의 T세포의 전구세포들의 분화에도 아주 중요한 역할을 한다. 초기의 미숙한 T세포는 CD4와 CD8을 모두 발현하고 분화된 후에는 CD8+cytotoxic 또는 CD4+helper T세포 subset으로 나누어진다. (36).

앞에서 언급한 바와 같이 수용체 분자들은 수용체의 각 determinant에 대한 단일클론항체를 이용하여 확인하는데 이렇게 하여 clone된 세포들을 분석해본 결과 대부분의 TCR 분자는 α 와 β chain으로 구성되어 있고 interchain disulfide bond로 연결되어 있음을 알 수 있다. Fig. 2에서 보듯이 TCR chain도 Ig chain과 유사하게 constant와 variable domain으로 구성되어 있다. 최근에는 T세포의 일부 subset에서 γ 와 δ TCR 유전자 산물이 발현되어 있음이 알려졌다. (7). Cytolytic activity 연구 결과 TCR γ/δ + 임파구들은 TCR α/β + 임파구와는 달리 전반적으로 cytolytic 세포들로 구성되어 있음을 알 수 있다. TCR은 monomorphic CD3 분자와 결합되어 있는데(8), 지금까지 4개의 CD3 subunit(γ , δ , ϵ , ζ)들이 밝혀졌다. TCR에 대한 ligand는 MHC분자와 항원의 복합체이지만 TCR이나 CD3분자에 대한 단일클론항체도 항원과 비슷하게 T세포를 활성화시킨다. CD3의 기능에 대하여는 아직 잘 알려져 있지 않으나 세포활성화 신

호(signal)의 T세포내로의 전달에 관여하는 것으로 생각되고 있다.

Other Cell Surface Molecules Essential for the interaction of T lymphocytes with Their Targets

T세포의 killing 효과를 억제하는 단일클론항체들을 만들어 연구한 결과 세가지 분자들이 밝혀졌는데 이들을 lymphocyte function-related antigen-1(LFA-1), LFA-2(CD2) 및 LFA-3라고 명명했다. (Fig. 3). 이들 분자들은 antigen-independent adhesion에 관여하며 활성화된 T세포로 하여금 lymph node 내의 항원 집합장소로 모이게 하는 기능을 갖고있다. 이중 LFA-1은 integrin group에 속하고 T세포에 발현되어 표적세포의 ICAM-1 및 ICAM-2와 결합한다. LFA-2(CD2)는 Ig superfamily로서 T세포에 발현되고 표적세포의 LFA-3와 결합한다. Rosetting은 적혈구에 발현된 LFA-3가 활성화된 T세포에 발현된 CD2와 결합되어 형성되는 현상으로서 휴지기의 T세포는 적혈구와 rosette를형성 하지않는다. LPS, IFN-r, IL-1 및 TNF 등 염증 매개 조절물질들은 ICAM-1을 강하게 유도하여 임파구나 단핵구의 LFA-1을 통한 결합을 증가시킨다. (17,18,19). ICAM-1은 5개의 domain을 갖고 있는데 반하여 ICAM-2는 2개의 Ig like domain만을 갖고있다. (Fig. 2). ICAM-2 도 LFA-1 과 결합하지만 ICAM-1 과 달리 내피세포에만 발현되고 염증 매개 cytokine 들에 의하여 발현이 유도되지 않는다.

Cell Surface Molecules on B lymphocytes Regulating Immune Responses

B 임파구는 말초혈액 임파구중 5-15%를 차지하고 있고 세포표면 Ig의 존재에 의하여 다른 세포들과 구분된다. 이 표면 Ig는 특히 항원 수용체로 작용하며 대부분의 말초혈액 B세포는 IgM 과 IgD를 발현하고 소수에서 IgG, IgA 또는 IgE를 발현하고 있다. 대부분의 B세포는 또한 class II MHC 산물인 Ia(mouse)나 HLA-DR(human)도 발현하고있으며 이들은 T세포와의 상호작용을 통하여 면역조절에 있어서 중요한 역할을 한다. 성숙된 B세포에는 complement 수용체인 CRI(C3b 수용체) 와 CR2(C3d 수용체)도 있어 면역반응에 중요하게 관여하고 mouse B세포는

Lyb5(alloantigen) 와 mouse T세포marker인 Ly1도 발현된다. 미숙한 human B세포 에도 T세포 marker인 T1이 발현되어 있으며 human B세포는 Epstein-Barr virus (EBV)에 대한 수용체도있다. 이러한 수용체들이 ligand와 결합하여 B세포가 활성화되면 세포의 증식과 분화 및 clonal expansion이 유도되기도 한다.

References

1. Dustin, M. L., & Springer, T. A. *Nature* 341, 619-624 (1989)
2. Shimizu, Y., Van Seventer, G. A., Horgan, K. J., & Shaw, S. *Immunol. Rev.* 114, 109-143 (1990)
3. Krensky, A. M., Robbins, E., Springer, T. A., & Burakoff, S. I. *J. Immunol.* 132, 2180-2182 (1984)
4. Kohl, S., Springer, T. A., Schmalstieg, F. C., et al. *J. Immunol.* 133, 2972-2978 (1984)
5. Edelman, G. M. *Biochemistry* 9, 3197-3205 (1970)
6. Kehry, M., Ewald, S., Douglas, R., Sibley, C., Raschke, W., Fambrough, D., Hood, L. *Cell* 21, 393-406 (1980)
7. Kronenberg, M., Siu, G., Hood, L. E., Shastri, N. *Ann. Rev. Immunol.* 4, 529-591 (1986)
8. Weiss, A., Imboden, J., Hardy, K., Manger, B., Terhorst, C., Stobo, J. *Ann. Rev. Immunol.* 4, 593-619 (1986)
9. Lew, A. M., Lillehoj, E. P., Cowan, E. P., Maloy, W.L., Van Schravendijk, M. R., Coligan, J. E. *Immunology* 57, 3-18 (1986)
10. Kaufman, J. F., Auffray, C., Korman, A. J., Schackelford, D. A., Strominger J. *Cell* 36, 1-13 (1984)
11. Littman, D. R. *Ann. Rev. Immunol.* 5, 561-584 (1987)
12. Johnson, P. *Immunogenetics* 26, 174-177 (1987)
13. Mostov, K. E., Friedlander, M., Blobel, G. *Nature* 308, 37-43 (1984)
14. Ravetch, J. V., Luster, A. D., Weinschank, R., Kochan, J., Pavlovec, A., Portony, D. A., Hulmes, J., Pan, Y. C. E., Unkeless, J. C. *Science* 234, 718-725 (1986)
15. Lai, C., Brow, M. A., Nave, K. A., Noronha, A. B., Quarles, R. H.,

- Bloom, F. E., Milner, R. J., Sutcliffe, J. G. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84, 4337-4341 (1987)
16. Selvaraj, P., Plunkett, M. L., Dustin, M., Sanders, M. E., Shaw, S., Springer, T. A. *Nature* 326, 400-403 (1987)
 17. Springer, T. A., Dustin, M. L., Kishimoto, T. K. & Marlin, S. D. *Ann. Rev. Immunol* 5, 223-252 (1987)
 18. Kishimoto, T. K. et al. *Adv. Immunol.* 46, 149-182 (1989)
 19. Dustin, M. L. & Springer, T. A. *Nature* 341, 619-624 (1989)
 20. Buck, C. A., & Horwitz, A. F. *Annu. Rev. Cell Biol.* 3, 179-205 (1987)
 21. Hynes, R. O. *Cell* 48, 549-555 (1987)
 22. Henler, M. E. *Annu. Rev. Immunol.* 8, 365-400 (1990)
 23. Wawryk, S. O., Novotny, J. R., Wicks, I. P. et al. *Immunol. Rev.* 108, 135-161 (1989)
 24. Patarroyo, M., & Makgoba, M. W. *Scand. J. Immunol.* 30, 129-164 (1989)
 25. Rouslahti, E. & Pierschbacher, M. D. *Science* 238, 491-497 (1987)
 26. Phillips, D. R., Charo, I. F., Parise, L.V., & Fitzgerald, L. A. *Blood* 71, 831-843 (1988)
 27. Bevilacqua, M.P., Stengalin, S., Gimbrone, M. A. & Seed, B. *Science* 243, 1160-1165 (1989)
 28. Kishimoto, T. K., Jutila, M. A., Berg, E. L., & Butcher, E. C. *Science* 245, 1238-1241 (1989)
 29. Johnson, G. I., Cook, R. G., & McEver, R. P. *Cell* 56, 1033-1044 (1989)
 30. Strominger, J. L., Orr, H. T., Parham, P., et al. *Scand. J. Immunol.* 11, 573-592 (1980)
 31. Hood, L., Kronenberg, M., & Hunkapiller, T. *Cell* 40, 225-229 (1985)
 32. Williams, A. F. *Immunol. Today* 8, 298-303 (1987)
 33. Bierer, B. E., Sleckman, B. P., Ratnofsky, S. E. & Burakoff, S. J. *Ann. Rev. Immunol.* 7, 579-599 (1989)
 34. Swain, S. L. *Immunol. Rev.* 74, 129-142 (1983)
 35. Turner, J. M. et al. *Cell* 60, 755-765 (1990)
 36. von Boehmer, H. *Ann. Rev. Immunol.* 6, 309-326 (1988)

Table 1 Molecules of Immunoglobulin Superfamily and their Functions

Molecules and tissue expression	Functions	References
Immunoglobulin (H, kappa & lambda chains) : B lymphocyte	B lymphocyte antigen receptors and in secreted form, antibodies	5, 6
T cell receptor (TCR) (α , β/γ , δ) : T lymphocyte and thymocyte	T lymphocyte antigen receptors, no soluble forms, bind MHC plus peptide	7
CD3 (γ , δ , ξ , ζ) : T lymphocyte and thymocyte	Part of TCR complex, role in signal transduction	8
MHC antigens(class I/H and $\beta 2-\mu$, class II/ α and β):many cell types	Present peptides from foreign antigen to TCR, some soluble forms	9, 10
T subset antigens (CD4, CD8/chain I & II) :CD4 and CD8 on thymocyte and T subsets, CD4 on macrophage, CD8 on NK cell	CD4 and CD8 appear to control the bias of T cells toward interaction with class I or II MHC. CD4 binds class II, CD8 binds class II	11, 12
Immunoglobulin receptors (poly Ig R, Fc γ 2b/ γ 1R) : poly Ig R on gut and liver epithelium, Fc γ 2b/ γ 1R on macrophage	Poly Ig R transport multimeric Ig A or Ig M across epithelium, macrophage Fc γ 2b/ γ 1R bind aggregated IgG	13, 14
Growth factor receptor (PDGF receptor CSF-1 receptor): PDGFR on mesenchymal cells, CSF-1 R on monocyte lineage	Interact with growth factors to trigger cell division and other activities	15
CD2/IFA-3 : CD2 on thymocyte and T cells, LFA-3 on widespread expression	CD2 of T cell interact with LFA-3 on other cells, anti-CD2 antibodies can trigger T cell division, T cell adhesion	16
ICAM-1/ICAM-2 : ICAM-1 on many cells, induced by inflammation/ICAM-2 on endothelial cells, not induced by inflammatory mediators	ICAM-1 & 2 both interact with LFA-1 expressed on leukocyte, leukocyte adhesion	17, 18, 19