(S8-D) Lymphokine을 중심으로 면역반응 조절에 대하여

(Immunoregulation with Emphasis of Lymphokine)

河 大 有

全北大學校 醫科大學 微生物學敎室

I] 서 론

면역시스틈(immune system)은 자아(self)와 비자아(nonself)를 구별하는 능력을 가지고 있다. 따라서 면역학을 자아-비자아 식별과학(self-nonself discriminating science) 이라고도 한다. 정상상태에서는 보통 개체는 비자아에 대하여 면역반응을 일으키고 자아에 대하여는 반응을 일으키지 않는다. 그러나 자아에 대하여 면역반응을 일으키면 자가 면역질환이 야기 된다. 면역조절은 면역시스틈이 항원을 인지하면서 부터 시작된다. 최근 자아-비자아 식별과학은 눈부시게 발전하고 있다. 현대 면역학에 있어서 가장 중오한 관심대상과 연구과제는 면역조절이라고 해도 지나친 말이 아닐 것이다.[1-3] 왜냐하면 면역조절만 잘하면 암을 비롯한 많은 난치의 질병도 에방과 치료를 할 수 있을것 같기 때문이다. 면역조절에는 면역반응에 관여하는 여러가지 세포 즉, T 세포, B 세포, 항원제공세포(APC), K세포, NK세포, 비반세포 등이 직접 또는 간접으로 관여 하기도 하며, 이들 세포는 병원미생물 및 암세포등에 대하여 반응하며, 세포상호작용(cell interaction) 하여 체액성 및 세포성 면역반응을 조절한다.[2,4] 또한 림프구를 비롯한 면역관여 세포 및 기타 세포들은 림포카인(lymphokine) 또는 cytokine 을 분비하여 각 세포에 시그날(signal)을 보내면서 세포간의 communication 을 증개하며, 이들 cytokine은 여러가지 세포에 분포되어 있는 LAF-1, ICAM, ELAM, VCAM, H-CAM등 integrin 및 기타 cell adhesion molecule (CAM)의 발현을 촉진하여 세포증식, 세포분화에 관여하여 면역조절에 참여한다.[5]

최근 10년간, 아니 현대면역학이 시작된이래 면역조절과 림포카인에 관한 연구보고는 폭발적으로 축적되어 오고 있고, 이제까지 보고된 림포카인만 하더라도 100가지 이상이 되는것으로 알려지고 있으며, 면역반응에 주로 관여하는 세포중에도 여러가지 아형(subpopulation)이 있고, 또한 면역조절회로(immunoregulatory circuit)의 존재로 알려지고, 이 면역회로에도 helper circuit, suppressor circuits 그리고 contra-suppressor circuit 등이 있음이 밝혀 졌다.[4,6-11] 이와 같이 많은 학술정보를 제한된 시간과 제한된 지면에서 모두 언급한다는 것은 대단히 어려움을 느껴 인터루킨(interleukin, IL) 을 중심으로 면역조절에 있어서의 림포카인의 역할에 관하여, 특히 그들의 기능에 국한하여, 간단히 기술하고자 한다. 그리고 참고문헌의 인용은 원저는 가급적 피하고 되도록이면 종설을 인용 기록하였다.

또한 림포카인의 면역조절작용에 관하여 기술하기전에 면역조절에 관한 일반적이고 기초적인 지견을 소개 하고자 한다.

II] 세포상호작용

면역조절에 있어서는 T 세포와 B 세포간의 상호작용도 중요하지만, T 세포중의 helper T cell(T_H)와 suppressor T cell(Ts)의 regulatory control 기능이 중요하며, 그 기능은 복잡 미묘하다.[2] 세포상호작용은 다음 세가지가 있다.[2,3,12] 1) 서로 다른 세포가 같은 분자(molecu- le)에 있는 항원결정기를 인지하는 cognate interaction(linked recogn-ition)이며 이 상호작용은 MHC제한을 받는다. 2) 항원특이성 조절세포가 IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, 및 인터페론(IFN)과 같은 항원비특이성 중개물질(mediator)의 영향을 받으며, 이들 중개물질은 반응세포의 특수한 acceptor site 에 작용하는 polyclonal interaction(unli-nked recognition) 3) idiotype(id)-specific suppressor inducer cell (Ts1)과 anti-id suppressor T cells(Ts2) 및 Ts3 등이 관여하는 immuno- globulin-restricted 또는 id-anti-id intraction 이다. 이 receptor(id)- specific regulatory process는 항원이 없어도 진행되는

특징이 있다. Ts1은 Ts2를 활성화 하며 Ts2는 idiotype 를 가지고 있는 Ts3 를 활성화 한다.

면역반응은 여러가지 기전에 의해서 조절되는 바 요약 하면 다음과 같다.

III] 항원에 의한 면역조절

항원양에 따라 면역관용(immunological tolerance)이 생길 수 있으며, 항원형태에 따라 면역반응이 나타나기도 하고 나타나지 않기도 한다.[1,4] 즉 aggregated BGG는 좋은 immunogen 이고, deaggregated BGG는 좋은 tolerogen이다. 또한 T 세포와 B세포에 의한 항원인식에 따라 면역반응이 다르게 나타난다. 계란흰자질lysozyme(HEL)의 분획물인 LII peptide는 T_H 를 유도하고, NC peptide 는 Ts 를 유도한다.

다시말하면 앞의 항원은 helper epitope이고 후자는 suppressor epitope 이다. 따라서 항원결정기에 따라 면역반응이 positive 로 또는 negative로 조절된다.

IV] 항체에 의한 면역조절

항체가 feedback 기전에 의해서 항체반응을 억제하며, IgG_1항체는 IgG_2 항체에 비하여 면역억제작용이 강하다. MHC 또는 종양항원과 같은 표면항원에 대한 항체는 동종이식편 또는 종양에 대한 각 면역반응을 억제하기도 하지만, 종양항원에 대한 능동성 및 수동성 "immunological enhancement" 도 관찰된다.[3,4,6,7]

V] Idiotype(id) 조절

Ig의 항체결합부위의 초가변부가 면역조절에 중요한 역할을 한다. 즉 Jern의 immune network 또는 idiotype network를 형성하여 면역반응을 조절한다. 대표적인 예를 들면 phosphorylcholine(pc)에 대한 항체에 있는 T15 idiotype, 연쇄

상구균 A탄수화물(A-CHO)에 대한 항체에있는 A5A idio- type 와 이들 id에 대한 anti-id 항체이다. 항-A5A항체중 IgG_1 항체는 A5A clone을 priming하나 IgG_2 자체는 A5A idiotype를 특이하게 억제한다. 즉 항id항체가 면역억제 작용 뿐만 아니라 isotype 에 따라서는 감작효과 (priming effect)도 나타낸다.[10,11]

VI] 세포기전에 의한 면역조절 (Suppressor T cell circuits)

면역반응 억제는 어떤 한가지의 면역세포(immunocytes)의 작용에 기인한것이 아니라 여러가지 세포의 상호작용에 의한 sequential process 에 의해서 조절되는 결과이며, 이 과정은 처음 항원성 시그날에 의해서 활성화되어 message가 한 림프구로 부터 다른 종류의 세포에 전달되어 최종효과을 나타내며, 이 과정에는 negative feedback loop 와 positive feedback loop 가 있는바, 이와 같은 시스틈을 면역회로(immunological circuit)라고하며, 여기엔 helper cercuit 와 suppressor circuit가 있다.[1,4,7,10,11,13-16] Suppressor circuits 에는 Ts가 주로 관여하고 Ts 에는 여러가지 suppre- ssion 이 있다. 즉 inducer Ts, transducer Ts, acceptor Ts, afferent Ts, effector Ts 그리고 Ts1, Ts2, Ts3 및 Ts4가 있으며, inducer Ts3 가 Ts1 이듯이, 같은 Ts 를 학자에 따라 다른 이름으로 불러지기도 한다. Ts 에서는 여러가지 suppressor T cell factor (TsF) 가 방출 되는바 이들은 "억제성림포카인"이라고 부를수 있으며, TsF1, TsF2, TsF3 및 TsF4 등이 면역조절에 절묘하게 관여하며, 이미 Ts hybridoma가 만들어지고,TsF를 분비하는 hybridoma도 만들어졌으며 cloning 되었다.[16,17] 한가지 교과서적인 이야길 잠깐하면, APC가 Ts 유도세포(Ts inducer)를 자극하면 고전적인 $CD8^+$ Ts 세포를 활성화하는 TsF 유도세포인자가 분비되고, Ts 세포에서는 계속하여 I-J를 가지고있는 인자 즉 TsF가 분비되어, acceptor Ts 에 의해서 받아들여지고, 이 acceptor Ts 는 비특이적 억제 인자를 분비하여 효과세포 (effector cell)인 T 및 B 세포를 억제한다.

이 억제회로 이외에도 contrasuppressor T cells(Tcs), inducer Tcs, 및 transducer Tcs 가 관여하는 contrasuppressor circuit 가 있어 앞에서 이야기한 Ts 세포에 의한 지나친 면역억제능에 대항하여 항상성을 유지해주는 즉 면역반

응의 평형을 유지해주는데 기여한다.[11] 최근에는 종양을 가진 동물(tumor bearing host)에 나타나는 Ts세포를 제거 하여 숙주의 면역반응을 항진시켜 종양을 치료할려는 실험들이 시도 되고 있다.

림포카인은 이상 이야기한 세포상호작용, 항원성 면역조절, 항체성 면역조절, idiotype성 면역조절 그리고 면역회로에 직접 도는 간접으로 작용하여 면역반응조절에 중요한 역활을 담당한다.

VII] 림포카인에 의한 면역조절

단핵구에서 생산된 생물학적 중개 물질을 monokine 이라고 하고, 림프세포 및 비림프세포를 총망라한 세포에서 생산된 중개물질을 cytokine 이라고 하며, 림프구 주로 T 세포에서 생산된 가용성 단백물질을 림포카인이라고 한다. IL-1은 원래 대식세포에서 생산된 중개물질 즉 림프구 활성물질(LAF) 이지만, 최근 T 세포에서도 IL-1 이 생산될 뿐만 아니라, 생산한 세포와 상관없이 면역시스틈의 세포에 영향을 미치는 가용성 단백중개물질을 말하는 넓은 의미로 림포카인에 포함 시켰다.(제 1표 및 2표)

Interleukin(IL) 는 면역반응과 염증반응이 진행되는 동안 유도세포(inducer) 와 효과세포를 잇는 communication network 에 중요한 역할을 담당한다. 제1표 및 2표에서 보는바와 같이 IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7 및 IL-8, 이외에도 IL-9, IL-10, 및 IL-11 이 발견되었으며, 이들은 interleukine network 또는 사이토카인 네트워크를 이루어 서로 콤뮤니캐이숀 시그날과 recruitment 시그날을 보내며, IL-1 - IL-11 이 서로 상호작용하여 면역반응조절에 직접 또는 간접적으로 중요한 영향을 미친다. IL-1 연구의 괄목할만한 진전은, 인터루킨과 그들 수용체에 대한 cDNA 의 cloning, 인터루킨 유전자 발현에 관한 지식의 확대, 단클론항체의 개발로 인한 인터루킨의 생물학적활성의 심도있는 이해, 림프계세포와 비림프계세포의 활성화, 증식 및 분화과정의 이해, 그리고 질병과의 관계에대한 명확한 이해를 할 수 있게 되었다는 것이다.

Table 1. Cloned lymphokines and their alternative names

	Acronym	Alternative title
Interferon-γ	INF-γ	
Interleukin 1α	IL-1α	Lymphocyte activating factor (LAF);
Interleukin 1β	IL-1β	Mitogenic protein (MP); T cell replacing factor III (TRF-III); B cell activating factor (BAF); B cell differentiation factor (BDF); Endogenous pyrogen (EP); Leukocyte endogenous mediator (LEM); Serum anyloid A (SAA) inducer; Proteolysis inducing factor (PIF); Catabolin; Haematopoietin 1 (HP1); Mononuclear cell factor (MCF)
Interleukin 2	IL-2	T cell growth factor (TCGF); Thymocyte mitogenic factor (TMF); Killer cell helper factor (KHF)
Interleukin 3	IL-3	Multi-potential colony stimulating factor (multi-CSF); Burst promoting activity (BP); Haemopoietic cell growth factor(HPGF); Persisting cell stimulating factor (PSF); Mast cell growth factor (MCGF); Haematopoietin 2 (HP2)
Interleukin 4	IL-4	B cell stimulation factor 1 (BSF-1); T cell growth factor II (TCGF-II); Mast cell growth factor II (MCGF-II)
Interleukin 5	IL-5	T cell replacing factor (TRF); B cell growth factor II (BCGF-II); Eosinophil differentiation factor(EDF)
Interleukin 6	IL-6	Interferon β_2 (IFN-β_2); B cell stimulation factor 2 (BSF-2); B cell differentiation factor (BCDF); Hybridoma/plasmacytoma growth factor (HPGF); Hepatocyte stimulating factor (HSF)

Table 1. (continued)

	Acronym	Alternative title
Interleukin 7	IL-7	Lymphopoietin-1
Interleukin 8	IL-8	Neutrophil chemotactic factor (NCF); T cell chemotactic factor (TCF); Neutrophil activating protein; Granulocyte chemotactic peptide
Interleukin 9	IL-9	Mast cell growth enhancing activity (MEA); P40 T-cell growth factor(Human and Murine); Human hamatopoietic growth factor
Interleukin 10	IL-10	B cell-derived T cell growth factor (B-TCGF); Cytokine synthesis-inhibitory factor (CSIF)
Interleukin 11	IL-11	Lymphopoietic and hematopoietic cytokine
Granulocyte-macrophage-colony stimulating factor	GM-CSF	Colony stimulating factor α (CSF-α); Pluripoietin; Nutrophil inhibition factor(NIF-T)
Macrophage-colony stimulating factor	M-CSF	Colony stimulating factor 1 (CSF-1)
Granulocyte-colony stimulating factor	G-CSF	Colony stimulating factor β (CSF-β)
Tumour necrosis factor	TNF	Cachectin; Tumour necrosis factor α (TNF-α)
Lyphotoxin	LT	Tumour necrosis factor β (TNF-β)
Neuroleukin	NLK	

Table 2. Cellular sources and targets of lymphokines

Lymphokine	Cellular source	Cellular target
IFN-γ	T cells, natural killer (NK) cells	Macrophages, T cells, B cells, NK cells
IL-1α and β	Macrophages, endothelial cells, large granular lymphocytes, B cells, fibroblast, epithelial cells, astrocytes, keratinocytes, osteoblasts	Tymocytes, neutrophils, hepatocytes, chondrocytes, muscle cells, endothelial cells, epidermal cells, osteocytes, macrophages, T cells, B cells, fibroblast
IL-2	T cells	T cells, B cells, macrophages
IL-3	T cells	Multipotential stem cells, mast cells
IL-4	T cells	T cells, mast cells, B cells, macrophages, haematopoietic progenitors
IL-5	T cells(mouse)	Eosinophils, B cells(mouse)
IL-6	Fibroblast, T cells	B cells, thymocytes, hematopoietic cells
IL-7	Bone marrow	Pro-B, pre-B cells and early T cells
IL-8	Monocyte, macrophage, lymphocyte, fibroblast, endothelial cell	Neutrophils, T cells
IL-9	T cells	T cells, megakaryoblastic leukemic cells, mast cells
IL-10	T cells, B cells	Mature and immature T cells, B cells, mast cells
IL-11	Marrow stromal fibroblast	Hematopoietic stem and progenitor cell

Table 2. (continued)

Lymphokine	Cellular source	Cellular target
GM-CSF	T cells, endothelial cells, fibroblasts, macrophages	Multipotential stem cells
M-CSF	Fibroblasts, monocytes, endothelial cells	Multipotential stem cells
G-CSF	Macrophages, fibroblasts	Multipotential stem cells
TNF-α	Macrophages, T cells thymocytes, B cells, NK cells	Tumour cells, transformed cell lines, fibroblasts, macrophages, osteoclasts, neutrophils, adipocytes, eosinophils, endothelial cells, chondrocytes, hepatocytes
LT	T cells	Tumour cells, transformed cell lines, neutrophils, osteoclasts
NLK	Activated T cell monocytes	B cell, neuron, nerve-muscle synapse

요즈음 다음과 같은 세가지 형의 림포카인 매개효과(lymphokine-mediated effects)가 알려졌다.[18,19]

1) 단일 림포카인에 의한 단독 효과

2) 제 2차 시그날에 따라 증감하는 양적효과

3) 단일 림포카인만으로는 효과가 없고, 두번째 시그날 존재하에서 나타내는 상승효과 등이다. 그리고 대부분의 림포카인은 다음 세가지 형태로 상승작용을 나타낸다. 즉

가) cascade 활성화 : T세포가 IL-2을 포함한 시그날에 의해서 분열이 시작되며, 이 활성화된 T세포는 자기자신이나 다른 반응세포에 공히 작용하여 더 많은 IL-2를 유리한다.

나) 이중 활성화 (dual activation)에 의한 상승작용 : 대식세포와 같은 어떤 세포는 그들이 광범위한 기능을 발휘할려면, 다른 2가지 사이토카인 (예를 들면

IFN-γ 와 TNF)의 시그날을 동시에 받아야한다.

다) 수용체 유발 (receptor induction) : IL-1 존재하에서 T세포상에서 IL-2수용체 발현이 촉진되어, 그것에 의해서 T세포는 IL-2에 대해서 더욱 잘 반응하게 된다.

많은 림포카인에 대한 gene이 cloning되고 많은 양의 순수물질이 만들어져서,[21,22]어떤 특이한 조건하에서 단독 림포카인의 작용에 관한 실험결과들이 많이 보고되고 있지만 생체내에서는 어떤 림포카인도 단독적으로 고립해서 작용하지는 않기 때문에 생물학적 오해을 야기하지 않도록 생체내 실험이 필요할것으로 사료된다.

최근의 연구중 괄목할만한 발전은 마우스와 사람의 T_H에 T_H1 과 T_H2세포아군이 있고, 또한 2가지 사이토카인 합성유형 (cytokine synthesis patte-rn)이 있다는 것이 밝혀져서 immune effector functions을 크게 이해할 수 있게 되었다는 것이다.[22-25]즉 제 3표, 제1, 2, 3, 및 4도에서 보는 바와 같이 T_H1세포는 IL-2, IFN-γ , lymphotoxin을 생산하고, T_H2세포클론은 IL-4, IL-5, IL-6 및 IL-10을 생산하여 면역 및 염증반응에 있어서 림포카인 콤뮤니케이숀 냇트워크 (communication network)를 형성한다는 것이며, 특히 흥미있는점은 제 1도 및 제 3도에서 보는 바와 같이 T_H2세포가 생산한 IL-10이 T_H1의 사이토카인 생성을 억제하며, T_H1에서 생산된 IFN-γ는 T_H2생성을 억제한다는 것이다.[26]다시 말하면, T_H1세포와 T_H2 세포의 교차조절(cross regulation)이 판명되었으며, T_H1 및 T_H2 뿐만 아니라 제 3표 및 제 4표에서 보는 바와 같이 T_HP, T_H0 및 T_HM도 보고되고 있다. 이 cross regulation에 있어서 새로 발견된 IL-10의 역활에 관해서는 뒤에서 IL-10에 관하여설명 할 때 다시 언급 할 것이다.

각 림포카인에 관한 지견을 면역조절 기능을 중심으로 간단히 요약하면 다음과 같다.

IFN-γ : IFN-γ 는 항원/MHC-특이성 자극에 반응하여 T세포에 의해서 생산되며 여러가지 면역조절 작용을 가지고 있다.[27] IFN-γ는 Class II MHC 발현을 촉진하

고, B세포 증식분화와 대식세포의 직접적 활성화을 촉진한다. 또한 IFN-γ는 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF)와 상승작용을 나타내서, Tc, K, 및 NK세포를 활성화하여 이들 세포에 대한 표적세포 (예, 암세포)의 감수성을 증가시킨다. IFN-γ는 IL-2와 상승작용을 나타내며 림프구을 활성화 하나, 역설적으로 T 및 B세포의 증식을 어떤 시스템에서는 억제 할 뿐만 아니라 기타 세포의 증식을 억제하고 간세포(stem cell)의 조혈작용을 억제한다. 항 바이러스 작용도 있으나 IFN-γ 를 신생 마우스에 투여하면 신생마우스 성장이 억제된다는 보고도 있다. IFN-γ 는 IL-2 및 IL-4의 생산을 억제하며, IgE 항체와 IgG_1 항체를 억제하나 IgG_{2a}항체는 촉진한다.

IL-1 : IL-1의 면역조절작용은 다채롭고 특이하다.[28] IL-1을 생산하는 세포는 주로 대식세포이나 섬유아세포, T세포 , B세포, NK세포, 내피세포, 평활근세포, 각질세포, Langerhan 씨 세포, 뇌세포, 수상돌기 세포, 신사구체 간질세포, 각막상피, 흉선상피세포 및 호중구등으로 알려져 있다. IL-1 에는 IL-1α 와 IL-1β 가 있는데 이들은 같은 수용체에 결합한다. 대부분의 IL-1α 는 세포에 연관되어 있고, IL-1β 는 분비된다. IL-1은 T 세포에 작용하여 다른 림포카인 생산을 항진시키고 IL-2 생산과 IL-2R 의 발현을 촉진하며, B 세포에 작용하여 항체반응과 화학주성을 항진한다. 또한 IL-1은 호중구에 작용하여 효소유리, 산화적대사, 화학주성, collagenase 생산을 증가시키며, 대식세포에 작용하여 prostaglandin E_2 생산과 화학주성을 항진시킨다. IL-1 은 림프시스템 뿐만 아니라 여러가지 세포를 자극하여 간접적으로 면역조절에 관여한다. 즉, 대뇌피질을 자극하여 slow wave sleep 를 유도하고, 내인성물질 (endogenous pyrogen) 으로 작동하여 시상하부를 자극하여 발열을 이르킨다. 이외에도 IL-1의 생체내 작용은 저혈압, cortisone, ACTH, 및 인슈린의 상승작용, 방사선 보호작용, 세균감염에 대한 저항성을 항진시킨다.

IL-2 : IL-2 는 T 세포에서 생산되고, T 세포를 활성화하여 T 세포분열을 증가시킨다 (autocrine action). 뿐만 아니라 IL-2 는 B 세포, NK 세포, LAK 세포 그리고 단핵구를 활성화 한다. 잘 알려진 바와 같이 IL-2 및 LAK 세포는 실험적

Table 3. Properties of mouse T cell clones (cytokine secretion phenotype)

Feature	CTL	T_H1	T_HO	T_H2	T_HP
Surface markers					
L3T4	-	+		+	
LY1	-	+		+	
LYT2	+	-		-	
Cytokines[a]					
Interferon-γ	++	++	++	-	-
Interleukin 2	+/-[b]	++	++	-	++
Lymphotoxin	+	++		-	
GM-CSF	++	++	++	+	-
Tumour necrosis factor	+	++		+	
TY5	++	++		+	
P500	++	++		+	
H400		++		+	
Interleukin 3	+	++	++	++	-
Met-enkephalin	+	+		++	
Interleukin 4	-	-	++	++	-
Interleukin 5	-	-		++	-
Interleukin 6	-	-		++	
CSIF (IL-10)	-	-		++	
P600	-	-		++	
B cell help					
IgM, IgG_1, IgA		+		++	
IgG_{2a}		++		+	
IgE		-		++	
Delayed-type hypersensitivity		++		-	
Macrophage activation	++	++		+	

[a]Cytokine expression was evaluated by bioassays, ELISAs, and RNA hybridization.
[b]Some but not all CTL clones produce IL-2.

암치료에도 사용되고 있다.(문헌 29 참조)

IL-2가 항원특이성 Ts세포를 유도한다[30,31]는 최근의 보고와 IL-2에 의해서 IgE생산이 억제된다는 최근의 보고[32]는 흥미롭다.

IL-3 : IL-3 는 비반세포, 과립구, 대식세포, 거핵세포, erythroid cell, T 세포, B 세포를 포함한 많은 조혈세포의 증식과 분화를 증진시키며, 비반세포에서의 히스타민 합성과 대식세포의 식균작용을 항진시킨다. IL-3 가 leukemogenesis 에

관여한다는 보고도 있다. IL-3 는 amplification 기능이 있어 면역반응동안에 더욱 많은 조혈세포가 동원된다고 한다.(문헌 33참조)

IL-4 : IL-4 는 B 세포에만 작용하는 것이 아니고 T 세포, 과립세포, 대식세포, erythroid 전구세포 및 거핵세포도 자극한다. IL-4는 MHC class II 의 발현을 증진시키고, IgE 의 저친화성 수용체 FcRII 또는 CD23 의 발현을 항진시키며 IgG 및 IgE 항체 생산을 조절한다. IL-4 의 작용은 앞서 언급한바와 같이 IFN-γ 에 의해서 억제 된다. IL-4 에 대한 항체를 생산하는 hybridoma 11B11 세포가 개발되어 IL-4 에 대한 연구가 가속되고 있고, IL-4 수용체및 이에 대한 단 클론항체가 발견되고 개발되어 IL-4 의 면역조절능에 관한 연구가 가속 되고 있다. (문헌 12,34 참조)

IL-5 : IL-5 는 LPS 자극세포의 IgM, IgG_1 , 및 IgA 의 시험관내 합성을 항진시키며, 흉선세포에 있는 고친화성 IL-2 수용체의 표현을 유도하고,Tc 세포생성을 항진한다.[12)]

IL-6 : IL-6의 표적세포는 제 5도에서 보는 바와 같이 광범위하여 multi-functional lymphokine 이라고도 부른다. 따라서 면역 및 염증반응에 미치는 영향도 광범위하다.[35)] IL-6는 T 세포, B 세포, 단핵구, 섬유아세포, 각질세포, 내피세포, 종양세포에 의해서 생산된다. IL-6는 다음과 같은 여러기능을 가지고있다. 즉, 1) B세포 분화유도 2) 급성기 반응단백유도 3)골수종, 하이브리도마/형질세포종 세포의 증식촉진 4)IL-2 생산과 IL-2수용체 발현유도, 5)세포독성 T 세포분화 6)골수성 백혈병 세포주와 유방암 세포주 증식억제 7) 거핵세포의 성숙촉진 8) 사구체 간질세포 (masangial cell) 증식작용 및 10) PC12세포의 신경세포로의 분화 작용이 있으며, 최근 다음과 같은 질환에 즉, 다발성 골수종, 형질세포종, 류마토이드 관절염, 간질세포증식성 사구체신염, 심장 점액종, Castleman씨 병, Lennert씨 T 세포림프종, 알콜성 간경변, 그리고 AIDS환자에서 IL-6가 과생산 (overproduction)
된다고 하며, IL-6는 조직 손상과 감염(infection)을 알리는 SOS시그날로서 기능

한다는 보고가 있다. 또한 IL-6는 발열물질로도 작용한다.

IL-7 : IL-7은 pro-B(pre-preB)세포, pre-B세포의 증식을 촉진시키지만, B 세포는 자극하지 못하며, 휴식흉선세포, $CD4^-C8^-$ 양쪽 음성세포, 13일된 태아 흉선세포등의 증식을 항진시킨다. 그러나 순수분리한 성숙T세포 및 휴식비장세포의 증식촉진 작용은 없다. IL-2 및 IL-4 는 pro-B 및 pre-B 세포 증식을 증가시키지 못한다. IL-7은 마우스에 있어서 LAK세포를 유도하며, IL-7에 의해서 유도된 LAK 세포는 IL-2에 의해서 유도된 NK-like LAK 세포와는 다르다고한다.(문헌 36 참조)

IL-8 : LPS로 자극된 사람의 말초단핵세포(PBMC)배양액·에서 neutrophil chemotactic factor(NCF)와 PHA 로 자극된 사람의 PBMC배양액에서 T lymph-ocytes chemotactic factor(NCF)가 정제되었는데 이 NCF/TCF를 IL-8라 하며, IL-8는 여러가지 표적세포를 가지며 여러가지 세포 즉 사람의 PBMC, 피부섬유아세포, 내피세포, 각질세포, PHA로 활성화된 T 세포가 IL-1, TNF 또는 마이토젠의 자극을 받으면 IL-8 mRNA를 생산한며, IL-8의 생물학적 작용을 살펴보면, 주로 호중구에 작용하는것이 특징이다.[37] IL-8은 cyto- chalasin존재하에서 호중구을 자극하여 superoxide anion과 lysosomal enzyme을 유리하며, 1-1000ng/ml 범위의 농도에서 *Candida albicans*에 대한 호중구의 억제작용을 항진한다. IL-8는 림프구 homing에 영향을 미쳐 국소림프절의 high endothelial venule에의 림프구 유주를 촉진시키나 내피세포의 ELAM-1 및 ICAM-1의 표현을 시험관내에서 유도하지 못한다. IL-8를 마우스의 복강에 주사하면 말초순환계에 호중구수가 급속히 증가한다.

사람에 있어서 현저한 호중구 침윤을 특징으로하는 비감염성질환(non-infectious disease)은 류마토이드관절염, 눈의 포도막염, 건선(psoria- sis), 통풍(gout), 면역혈관염, 신사구체염, 천식, 염증성 장질환, 심근경색증, 폐기종 및 성인 호흡기 질환등이다. IL-8는 agranulocytopenia의 치료에 이용할수 있고, 항생제에 효과가 없는 감염증 치료에, AIDS바이러스(HIV)감염에 의한 면역결핍증의 치료에 호중구의 작용을 활성화 하는 물질 즉 IL-1, TNF, G-CSF, GM-CSF 및 IFN-γ와 함께 병합투여 할 수 있을 것이며, 암환자의 intralesion에 직접투여하여 그 작용을 기대할수도 있을 것이다. IL-8이외에도 IL-1 과 TNF에 의해서

monocyte chemotactic and activating factor(MCAF)가 생산되는 데, MCAF도 기능상으로 IL-8 와 비슷한점이 많다고 한다. IL-8와 IL-1, TNF 및 기타 염증성중개물질의 상호작용은 제 6도에서 보는 바와 같다.

IL-9 : 최근에 발견된 T 세포유래 림포카인이다.[38] P40는 원래 마우스 T 세포에서 분리된 림포카인이나 사람의 T 세포에서도 분리되었다. 이는 주로 비반세포를 증식시키고, 선택적으로 조혈시스틈을 자극하여 erythroid colony formation을 증진 시키는 작용과 림프시스틈도 자극한다.

IL-10 : IL-10은 제 3표에서 보는 바와 같이 B 세포 및 T_H2 세포에서 생산된 림포카인으로서 T_H1세포가 생산하는 사이토카인 즉 IL-2, IFN-γ, TNF 및 GM-CSF 등의 생산을 억제하는 사이토카인 합성 억제인자(CSIF)이며, IL-10은 APC를 통하여 간접적으로 사이토카인 합성을 억제하기도 하며, 직접적으로 T 세포에 작용하여 작용하기도한다.[26,38] IL-10은 T_H1면역반응의 억제인자 인것 같다. T_H1클론은 IL-4 및 IL-5을 생산하여 B 세포 반응 즉 항체반응을 증가 시키고, T_H1세포는 IL-2와 IFN-γ 를 생산하여 대식세포활성 및 지연연성과민(DTH)반응을 우선적으로 유도한다. 즉 T_H1 세포와 T_H2 세포가 서로 배타적이고(mutually exclusive) 하고 crossregulation 한다. 따라서 자가면역(auutoimmunity)과 장기이식 거부반응 때처럼 T_H1-like response나 IFN-γ 합성을 억제하는 것이 바람직스러운 사항일때 IL-10 (CSIF)을 임상적으로 사용할 수 있게 될것이며, 또한 IL-10에 대한 항체 또는 IL-10길항물질은 T_H2-like response 를 조절하는데 사용할 수 있을 것이다. Masman등은 최근 IL-4, IL-5, IL-6 및 IL-10 등 T_H2특이성 림포카인에 특이한 단클론 항체를 만드는데 성공하여 IL-10의 생체내 효과분석에 이용되게 되었으며 사람과 마우스의 recombinent IL-10과 서로 비슷함을 보고하고있다. IL-4는 IgE항체생산을 촉진시켜 알러지 반응을 항진시키고, IL-5는 천식(asthma)에 중요한 역할을하는 호중구증식 중개물질이며, IFN-γ는 IL-4 생산을 억제함은 앞서 언급한바와 같이 잘 알려진 사실이나, 세포간의 crossregulation을 이용하여 이제 세포수준에서 면역조절을 실시하여 여러가지 질병을 control하는 시대가 도래하고 있는것 같다.

IL-11 : 가장 최근(1990년) 발견된 조혈성(hemopoietic) 및 림프생성 (lymphopoietic) 인터루킨이다.[20] 이 IL-11은 한 골수유래 간질성 섬유아세포(stromal fibroblast cell line)인 (PU-34)부터 분리되었으며, IL-6의존성 형질세포종 세포주인(T1165)증식을 자극할 뿐만 아니라 T 세포 존재하에서 비장 세포배양에서 IgG를 분비하는 B 세포 생산을 자극하며, IL-6처럼 megakariocytopoiesis에 IL-3와 상승적으로 작용한다. IL-11의 발견으로 hematopoietic microenvironment, lymphohematopoietic cytokine network에 관한 분석적 연구가 가속될 전망이다.

IgE 결합인자(IgE binding factor) : IgE결합인자(IgE-BF)는 IgE항체 생산을 분자수준에서 조절하는 T 세포유래 림포카인이다.[39] Fcε에 대한 수용체(FcεR)를 가지고 있는 T_H세포가 APC나 특이항원에 의해서 활성화되면 T_H 또는 Ts세포의 영향을 받아 IgE-BF가 생산되며, IgE결합인자에는 IgE촉진인자(IgE-PF)와 IgE억제인자(IgE-SF)등 2종류가 있어 B 세포에 의한 면역반응을 촉진(IgE-PF)하거나 억제(IgE-SF)한다. 이들 2가지 인자는 하나의 유전자암호에 의해서 만들어나, 전사후 포도당화 (post-translational glycosylation)의 차이에 따라 다른 인자가 된다. T_H에서 유래한 포도당화 촉진이자(glycosylation enhancing factor, GEF)에 의해서 IgE-PF가 만들어지고, Ts에서 유래한 포도당화억제인자(glycosylation inhibiting factor, GIF)에 의해서 IgE-SF가 만들어져서 IgE항체 생산이 조절된다.

Neuroleukin(NLK) : 면역반응의 가용성 중개물질은 신경세포에 대해서도 활성을 가진다.[40] IL-1은 성상신경교세포(astrocyte)에 대한 마이토젠이며 앞서 언급한데로 내인성 반열물질이다. NLK는 원래 마우스의 타액선(saliv-ary gland)네서 정제되었으나 활성화된 T 세포에서 생산된 림포카인이며, 신경세포(neuron)에 친화성이 있는 인자로서 뇌와 면역시스틈에서 이용되며, nerve-muscle synapse를 콤뮤니케이숀하는 하나의 중개물질이며, 사람의 말초혈액 단해구을 NLK로 처리하면 B세포가 항체생산세포로 분화된다. NLK mRNA는 여러 조직에 광범위하게 분포되어 있다. 사람 및 마우스의 아미노산 서열 NLK. cDNA 가 클로닝 되었다. NLY와 AIDS바이러스(HIV)의 gp120 envelop glycoprotein과 서열이 비슷하며, gp120에

의해서 NLK의 종 neuron이 파괴된다고 한다. 주목할만한 림포카인이다.

종양괴사인자(TNF): TNF에는 TNF-α (cachechin)과 TNF-β (lymphocytotoxin)이 있는데 TNF-α 는 단핵구, 대식세포, 비반세포, 림프구 및 NK세포를 비롯한 많은 세포에 의해서 생산되고 TNF-α 는 비반세포림포카인이라고도 하며 TNF-β 는 T세포에서 생산된다.[41] TNF는 림프세포에 증폭효과(amplification effects)가 있다. TNF는 면역효과세포 즉 호산구 K세포, NK세포를 활성화하고, 림프구에 작용하여 MHC발현과 항원제시능력을 증가시키며, 뇌에 작용하여 뇌하수체홀몬을 조절하며, 조직세포에 있어서는 MHC유도시에 IFN과 협동한다. TNF-α 와 TNF-β 의 생산은 IL-2에 의해서 촉진되며, IL-2 와 IFN는 TNF생산에 있어 상승적으로 작용하여 그생산을 증가시킨다. 즉 TNF, IL-2, 및 IFN-γ 는 세포상호작용과 자가면역병리에 중요한 역할을 한다. 이와같은 작용은 종양 및 병원미생물에 대한 방어작용이나, TNF는 유해한 작용 즉 산재성 혈관내응고, 세균감염시 순환성 쇼크나 광범위한 조직괴사를 일으킨다. TNF는 대식세포로 부터 IL-1과 IL-6 생산을 유도하는 강력한 유도력을 가지고 있기 때문에 TNF의 염증작용이 증폭된다.

TNF는 항종양작용이 있지만 사람에게 투여하면 독작용이 강하며 tumor infiltrating lymphocyte(TIL)에 TNF를 transfection 시켜, TNF transfe- cted TIL을 주사하여 종양의 국소에서 충분한 TNF를 생성시켜 종양괴사를 유도할려는 흥미있는 실험이 미국 NIH에서 시행되고 있다고 한다.

Suppressin(SPN): 원래 소의 뇌하수체에서 분리되었으나 랫트의 뇌하수체종양세포(GH3)에서도, 그리고 최근엔 사람말초혈액림프구 배양액에서도 분리되었다.[42] SPN는 림프구 증식을 억제하고, IgA, IgG 및 IgM항체생산을 억제하나 IFN-α/β 과 IFN-γ 생산을 증가시키고 NK세포활성을 증가시키며, 생체내에서는 EL-4림프종세포를 접종한 C57BL/6마우스의 생존기간을 연장시켰다고 한다. SPN은 종양 및 자가면역질환등의 연구에 응용될 수 있는 가능성이 시사되고 있다.

VII 사이토카인 넷트웟크

이상 이야기한 림포카인 과 기타 사이토카인들은 서로작용하여 제7표에서 보는 바와같은 사이토카인 넷트워크를 형성하며, 면역 반응이 조절된다 이 네트워크의 중심은 활성화된 T세포이며, 여러 림포카인을 생산하여 간세포, B세포, 과립구, 다른 T세포(T_H1 과 T_H2, Ts1, Ts2, Ts3)와 그리고 혈소판[43,44]과 communication하며 이 사이토카인들은 면역시스틈 뿐만 아니라 신경계통, 혈관계통, 내분비계통등 여러계통과 얼키고 설키면서 면역반응과 기타 생체반응의 평형을 유지 시킨다.[18,24,25,45]

IX 신경내분비계통에 의한 면역조절

면역반응은 사상하부-뇌하수체-부신축(HPA축) 및 면역신경내분비회로 (immuno-neuroendocrine regulatory circuits)가 밝혀지고 endogenous opioid system 에 의한 면역반응 조율이 알려졌다. HPA축과 관계 없이도 소위 면역반응성 (immunoreactive) 홀몬 즉 ACTH, endorphine, TSH 등이 림프시스틈에서도 생산되어 면역반응이 조절된다고 한다.[8,40,45]

X 결어

이상 림포카인을 중심으로 면역반응조절에 관하여 간단히 기술하였는데 이외에도 많은 림포카인[19,21,23,46,47]이 있고 생체내에서 사이토카인에 대한 자가항체(autoantibody)가 검출되고 있고,[45] 사이토카인의 생산에 α 2-macroglobulin이 영향을 미친다는 보고[49]가 나타나고 있으며, 계속 더욱 많은 림포카인이 발견되어 면역반응조절에 있어 림포카인의 역활이 밝혀지리라고 믿으며, 면역반응조절을 마음대로 할 수 있다면 많은 질병의 발생기전을 정확히 이해할 수 있고 예방과 치료를 성공적으로 할 수 있을 것으로 사료되었다.

REFERENCE

1. Waksman, B.H. : Tolerance, the thymus, and suppressor T cells. Clin. Exp. Immunol. 28:363, 1977
2. Ha, T.Y. : Suppressor T-lymphocytes. Postgraduate Medical Digest 4:214, 1976
3. Moller, G.(Ed.) : Suppressor T lymphocytes. Transpl. Rev. 26:3-205, 1975
4. Dorf, M.E. and Benaceraf, B. : Suppressor cells and immunoregulation. Ann. Rev.Immunol. 2:127, 1984
5. Alberda, S.M. and Buck, C.A. : Integrins and other cell adhesion molecules. FASEB J. 4:2868, 1990
6. 하대유, 김형일, 임선영 : Dexamethasone 이 마우스의 여러가지 Suppressor T cells 에 미치는 영향. 대한면역학회지 9:1, 1987
7. 하대유, 박영민, 오봉석, 안우섭 : Cyclosporin A 가 면역회로에 미치는 영향. 대한면역학회지. 10:117, 1988
8. 하대유 : Endogenous Opioid System(EOS) 에 의한 면역반응 조율.녹십자의보 18:30, 199
9. Rich, R.R., EIMasry, M.N.and Fox, E.J. : Human suppressor T cells: Induction, differentiation, and regulatory functions. Human Immunol. 17 369, 1986
10. Asherson, G.L. : An overview of T-suppressor cell circuits. Ann. Rev. Immunol. 4:37, 1986
11. Green, D.R., Flood, P.M. and Gershon, R.K. : Immunoregulatory T-cell pathways. Ann. Rev. Immunol. 1:439, 1983
12. Moller, G.(Ed.) : IL-4 and IL-5 : Biology and genetics. 102:5-212 1988
13. Ha, T.Y., Waksman, B.H. and Treffers, H.P. : The thymic suppressor cell. 1. Separation of subpopulation with suppressor activity. J. Exp. Med. 139:13, 1974
14. Ha, T.Y. : Waksman, B.H. : Role of the thymus in tolerance. X. suppressor activity of antigen-stimulated rat thymocytes transferred to normal recipients. J. Immunol. 110:1290, 1973
15. Naor, D. : Suppressor Cells : Permitters and promoters of malignancy ?. Adv. Cancer Res. 29:45, 1979
16. Tada, T., Asano, Y. and Sano, K. : Present understnading of suppressor T cells. Res. Immunol. 140:285, 1989
17. Furusawa, S., Minami, M., Shew, D.H., and Dorf, M.E. : Analysis of the suppressor T cell cascade with products derived from T cell hybridomas. Cell Fusion : Gene transfer and transformation edited by R.F. Beers,Jr. and Bassetl, E.G., Raven Press, N.Y., p.296 1984
18. Cohn, M. : Why lymphokine ?. Lymphokines 10:201, 1985
19. Metcalf, D. : The colony stimulating factors : Discovery to clinical applications. Adv. Immunopharmacol. 4:81, 1989
20. Paul, S.R., Bennett, F., Calvetti, J.A., Kelleher, K., Wood, C.R., O'Hara, R.M.Jr., Leary,A.C., Sibley, B., Clark, S.C., Williams, D. A. and Yang, Y.C. : Molecular cloning of a cDNA encoding interleukin 11

a stromal cell-derived lymphopoietic and hematopoietic cytokine. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:7512, 1990
21. Taniguchi, T. : Regulation of cytokine gene expression. Ann. Rev. Immunol. 6:439, 1988
22. Mosmann, T.R. and Coffman, R.L. : Heterogeneity of cytokine secretion patterns and functions of helper T cells. Adv. Immunol.46 : 111, 1989
23. Moller, G.(Ed.) : Detection of cytokines. Immunol. Rev.119:5-201, 1991
24. Banchereau, J. : Lymphokine receptor interactions. Immunology Today 10: 73, 1989
25. Balkwill, F.R. and Burke, F. : Cytokine network. Immunology Today 10:299, 1989
26. Macneil, I.A., Suda, T., Moore, K.W., Mosman, T.R., and Zlotnik,A. : IL 10, a novel growth cofactor for mature and immature T cells. J. Immunol 145:4167, 1990
27. Vilcek, J., Gray, P.W., Rinderknecht, E. and Sevastopoulus, C.G. : Interferon r : A lymphokine for all seasons. Lymphokines 11:1,1985
28. Gery, I. and Lepe-Zuniga, J.L. : Interleukin 1 uniqueness of its production and spectrum of activities. Lymphokines 9:109, 1984
29. Moller, G.(Ed.) : IL-2 : Receptors and gene. Immunol. Rev. 92: 5156, 1986
30. Ting, C.C., Yang, S.S. and Hargrove,M.E. : Induction of suppressor T cells by interleukin 2. J. Immunol. 133:261, 1984
31. Taylor, C.E., Fauntleroy,M.B. Stashak, P.W. and Baker, P.J. : Antigen-specific suppressor T cells respond to recombinant interleukin-2 and other lymphokines. Infect. Immun. 59:575, 1991
32. Miyajima, H., Hirano, T., Hirose, S., Karasuyama, H., Okumura, K. and Ovary,Z. : Suppression by IL-2 of IgE production by B cells stimulated by IL-4. 1991.
33. Ihle, J.N., Lee, J.C., Hapel, A.J. : Interleukin 3 : Biochemical and biological properties and possible roles in the regulation of immune responses. Lymphokines 6 : 239, 1982
34. Finkelman, F.D., Holmes, J., Katona, I.M., Urban, J.F.Jr.,Beckman, M.P., Park, L.S., Schooley, K.A., Coffman, R.L., Mosmann, T.R. and Paul, W.E.: Lymphokine control of in vivo immunoregulation isotype selection. Ann. Rev. Immunol. 8:303, 1990
35. Hirano, T., Akira, S., Taga, T and Kishimoto, T. : Biological and clinical aspect of Interleukin 6. Immunology Today 11:443, 1990
36. Lynch, D.H. and Miller, R.E.: Induction of murine lymphokine-activated killer cells by recombinant IL-7. J.Immunol. 145: 1983, 1990
37. Matsushima, K. and Oppenheim, J.J. : Interleukin 8 and mice : Novel inflammatory cytokines inducible by IL-1 and TNF. Cytokine 1:2, 1989
38. Donahue, R.E., Yang, Y.C. and Clark, S.C. : Human P40 T-cell growth factor(interleukin-9) supports erythroid colony formation. Blood 75:2271, 1990
39. Ishizaka, K. : Regulation of immunoglobulin E biosynthesis. Adv.Immunol 47:1, 1989

40. Gurney, M.E.: Neuroleukin: Basic biology and functional interaction with human immunodefiency virus. Immunol. Rev. 100:203,1987
41. Old, L.J. : Tumor necrosis factor(TNF). Science 230:630, 1985
42. Carr, D.J.J., Blalock, J.E., Green, M.M., Le Boeuf, R.D. : Immunomodulatory characteristics of a novel antiproliferative protein, suppression. J. Neuroimmunol. 30:179, 1990
43. Lacasse, C. and Rola-Pleszczynski, M. : Immune regulation by platelet-activation factor : II. Mediation of suppression by cytokine-stimulated endothelial cells in vitro. J. Leukocyte Biol. 49:245, 1991
44. 하대유, 박영민, 류현열 : Platelet activating factor 가 전신성 anaphylaxis 에 미치는 영향. 대한면역학회지 12:145, 1990
45. Besedovsky, H.O., Del Rey, A.E., and Sorkin, E. : Immune-neuroendocrine interactions. J. Immunol. 135:750, 1985
46. Gordon, J.R., Burd, P.R., and Galli, S.J. : Mast cells as a source of multifunctional cytokines. Immunology Today 11:458, 1990
47. Balkwill, F. : Cytokines-soluble factor in immune responses. Current Opinion Immunol. 1:241, 1988
48. Bendtzen, K., Svenson, M., Jonsson, V., and Hippe, E. : Autoantibodies to cytokines-friend or foes ?. Immunology Today 11:167, 1990
49. James, K. : Interaction between cytokines and α 2-macroglobulin. Immunology Today 11:163, 1990