

P-15 단핵구의 분화/활성화 유도물질이 세균내독소에 의해 유도된 MHC class II 분자와 Integrin의 발현 및 Cytokine 생산에 미치는 영향

최병선

전북대학교 치과대학 치주과학교실

서론

여러 종류의 서로 다른 조직 대식세포군과 그 전구세포인 혈액 단핵구를 합하여 단핵성 식세포계라고 한다. 이 세포들은 동일한 근원과 상호간의 형태적 유사성을 나타내며 신속한 탐식작용을 비롯하여 동일한 기능을 지니고 있는 계로서, 거의 모든 조직에서 조직의 항상성 및 면역, 염증반응을 조절하는 역할을 하고 있다. 이들은 다양한 조직에서 다양한 세포로 분화하게 된다. 이 조직 특이적 최종 분화과정은 조직마다 특이한 주변의 생물학적 활성 물질의 작용에 의한 결과이며 이로 인하여 각 대식세포마다 독특한 표현형을 나타내게 된다.

생체내에 편재하는 1,23-dihydroxycholecalciferol(1,25(OH)₂D₃)은 미분화 단핵구 세포주인 THP-1을 부분적으로 분화유도한다고 보고되어 자연적인 단핵구/대식세포 분화유도물질로 알려져 있다. 그러나 이것은 인위적 단핵구/대식세포 분화유도물질인 TPA와는 완전히 다른 세포내 신호전달체계를 통하여 분화를 유발한다. 한편 IL-1, IL-2, IFN- γ , TNF, GM-CSF와 같은 cytokine중 어느것도 단독으로는 단핵구의 분화를 유도하지는 않았지만 이들중 몇가지를 조합하여 적용시키면 TPA에 의한 분화와 거의 유사한 결과를 나타내기도 한다고 한다.

그람음성균의 세포외막 주성분인 lipopolysaccharide(LPS)는 세균 감염시 숙주 면역반응을 크게 자극하는 인자로서 특히 단핵구/대식세포를 자극하여 TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10의 분비를 비롯한 기염증성 효과기 작용을 나타내고, 면역반응을 활성화시키는 작용을 가지고 있으나, 과도한 반응, 특히 TNF- α 의 과도한 분비가 일어나게 되면 내독성 속을 유발하기도 하는 물질이다. 단핵구/대식세포가 LPS에 의해 생산된 cytokine의 주된 공급원이기는 하나, 대식세포 분화와 LPS에 대한 반응능력과의 정확한 관계에 대하여는 아직 자세히 알려진 바 없다.

본 연구는 IFN- γ 에 의하여 priming이 되거나, 1,25(OH)₂D₃에 의하여 분화된 상태의 단핵구/대식세포가 세균의 내독소에 노출되었을 때 효과기 반응성에 있어 어떠한 차이가 있는지를 알기 위하여 시행하였으며, 사람의 단핵구와 가장 유사한 표현형을 나타내는 premyelocyte 세포주 THP-1을 이용하여 MHC class II 분자와 intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1; CD54), Mac-1(CD11b) 분자의 발현과 IL-1 β 의 분비량을 면역화학적 방법으로 측정, 비교함으로써, 단핵구/대식세포의 분화 및 활성화와 숙주 방어기전과의 관계를 규명하고자 하였다.

실험재료 및 방법

1. 세포배양 및 약물 처리

2. MHC class II분자와 integrin 발현 측정을 위한 flow cytometry 분석
3. MHC class II분자와 integrin의 형광현미경 관찰
4. IL-1 β 분비량 측정을 위한 ELISA분석

결론

1. IFN- γ 는 THP-1의 ICAM-1과 HLA-D의 발현을 각각 10배 이상, 및 3-5배 증가시켰고, 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 는 Mac-1의 발현을 1.5-3배 증가시켰으며, LPS는 ICAM-1의 발현을 약 20배 증가시켰다.
2. IFN- γ 로 priming한 THP-1에서는 LPS에 의한 ICAM-1의 발현이 장기적으로 증가하였으나 Mac-1과 HLA-D의 발현에는 변화가 없었다.
3. IFN- γ 와 1,25(OH) $_2$ D $_3$, 및 LPS 각각은 THP-1의 IL-1 β 분비량을 거의 증가시키지 않았으나, IFN- γ 에 priming 시킨 후에는 LPS에 의한 IL-1 β 분비량이 10배 이상 상승되었다.
4. 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 로 THP-1을 분화시킨 후로 IFN- γ 로 priming하면 IFN- γ priming만 한 세포보다 LPS에 의한 IL-1 β 분비량이 3.5배 더 상승하였다.

이상의 결과로부터, 단핵구/대식세포의 분화는 외부자극에 대하여 대식세포가 적절한 염증, 면역반응을 나타내어 효과적인 숙주 방어기전을 수행하는데 있어 필수적인 과정인 것으로 사료된다.