

## 반복유산과 착상실패 여성에 있어 면역조절 T 세포 - Regulatory T Cells in Women with Idiopathic Recurrent Spontaneous Abortion and Implantation Failure -

이 성 기

건양대학교 의과대학 산부인과

진화의 과정에서 포유류는 태아를 모체의 몸 안에서 일정기간 양육을 하는 임신이라는 과정을 선택하게 된다. 이는 태아의 생존률을 높이는 긍정적인 측면이 있으나 이를 위해서는 선결되어야만 하는 중요한 과정이 있다. 즉 모체와 유전정보가 다른, 다시 말해 항원이 다른 태아를 어떻게 수용하느냐 하는 문제를 해결하여야만 한다.

면역이란 결국 나와 남을 구별하여 나를 방어하는 기전이다. 따라서 우리 몸은 내가 아닌 물질, 예를 들어 미생물, 타인의 장기를 찾아내어 제거하는 기구를 항상 가동하고 있다.

그러나 이와 동시에 나와 남을 구별하는 기전의 미스터리가 존재한다. 그 중 하나가 나를 남으로 인지하는 자가면역질환이고, 또 다른 하나는 남을 나의 일부로 관용하는 모체-태아간의 관계이다.

1953년 Medawar는 임신 중에 태아가 면역 거부반응 없이 유지되는 기전에 대해 다음과 같은 3가지의 가설을 제시하였다. 첫째, 태아와 모체는 해부학적으로 분리되어 있다. 둘째, 태아는 항원성이 미성숙하다. 셋째, 모체는 면역기능이 저하되어 있다. 그는 *semiallograft*인 태아가 자궁 내에서 안전하게 성장할 수 있는 이유로 첫번째 가설인 모체-태아분리가 가장 중요하다고 생각하였다. 당시에도 태아의 적혈구에 대해 모체가 항체를 만들어 태아에서 용혈성빈혈이 발생한다는 것이 알려져 있었으며 황체호르몬이나 부신피질호르몬이 임신의 유지에 중요하리라는 생각을 가지고 있었다. 그가 주장한 태아에 대한 모체 관용설은 지금까지도 가장 중요한 임신유지 면역기전으로 받아들여지고 있으며 대부분의 임신과 면역에 대한 연구는 이로부터 시작하고 있다. Thellen 등은 모체가 태아에 대해 면역적 관용을 보이는 기전으로 10가지의 가설을 정리하여 소개하였다. 대표적인 것으로는 Th1/Th2 싸이토카인 균형, IL-10 증가, 면역세포의 고사 유도, 용모세포의 HLA-G 표현, 모체 면역세포와 태반세포의 tryptophan catabolism enzyme인 indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO)의 형성 등이 있다. 그러나 모체-태아간의 면역조절기구에 대해서는 아직도 밝혀야 할 부분이 너무도 많다.

자신과 남을 구별하는 면역기구에 있어 또 다른 하나의 문제가 자가면역이다. 우리 몸의 T 임프구는 흉선에서 발달 및 교육 과정을 거치는 데 이때 자가항원에 높은 반응을 보이는 T 임프구는 제거된다 (*negative selection*). 그러나 실제로 건강한 사람들에게서도 자가항원에 반응하는 T 임프구가 말초혈액에서 발견되며 그럼에도 불구하고 자가면역질환이 발생하지는 않는다. 이는 자가면역을 조절하는 또 다른 기구가 존재한다는 것을 시사하는 것이다. 즉 말초에서 자가면역이 일어나지 않도록 자가항원반응세포를 조절하는 일을 담당하는 세포가 바로 면역조절 T 세포 (*regulatory T cell*)인 것이다.

면역반응을 조절하는 기능을 가진 세포로서 면역억제 T 세포의 개념은 이미 수 십년 전부터 존재하

였으나 그 존재를 밝히지 못하고 있다가 1980년대에 들어서 이에 대한 연구가 활발해 졌고 최근 10여 년 사이에 많은 발전이 있었다. 그리하여 임프구의 표면항원이 CD4+CD25+인 세포중 일부가 면역조절기능을 가지고 있다는 것이 알려졌으며 이 세포군을 '면역조절 T 세포'라고 이름하였다. 과거에 면역억제 T 세포라고 알려진 세포와 같은 개념으로 이해할 수 있다. 그러나 CD4, CD25 표면항원은 활성 T 임프구에서도 양성을 보이는 것들로 면역조절 T 세포만의 특징표식자로 볼 수 없으므로 보다 확실한 구분을 위해 면역조절 T 세포만의 특징적인 표식자를 찾는 연구가 이루어 지고 있다. 그 후보군으로 CD45, GITR (glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor), CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4)이 있으며 최근에는 Foxp3 (forkhead box P3)라는 세포내 전사인자가 가장 중요한 표식자로 인정되고 있다. 동물의 면역조절 T 세포, 특히 쥐의 면역조절 T 세포와 사람의 면역조절 T 세포간에는 표면항원 특성에 약간의 차이가 있으며 생물학적 특성도 다소 다른 점이 보고되고 있다. 그러나 전체적인 기능에는 동물과 사람간에 큰 차이는 없어 보인다. 지금까지 인정되고 있는 면역조절 T 세포의 특징을 몇 가지 열거하면 다음과 같다. 면역조절 T 세포는 흉선에서 기원한다. 태아의 제대에서도 관찰되고 있으며 이 세포들도 성인의 면역조절 T 세포만큼 세포증식 조절능력이 있다. 흉선에서 만들어지는 면역조절 T 세포 이외에도 말초에서 일부 T 세포가 면역조절 T 세포로 변환되기도 한다고 생각된다. 대부분의 면역조절 T 세포는 CD4+ T 세포이다. 쥐의 경우 CD25+, 사람의 경우는 CD25<sup>bright</sup>이며 일반적인 T 세포보다 자가항원에 대한 민감도가 높은 것으로 생각된다. 체외배양시 T 세포수용체를 통한 일반적인 자극으로는 면역조절 T 세포는 증식반응을 보이지 않으며, IL-10, TGF- $\beta$ 와 같은 사이토카인을 분비하는 특성도 없다고 생각되고 있다. 면역조절 T 세포가 활성화되기 위해서는 IL-2가 매우 필요하다. 면역조절 T 세포는 자신이 IL-2를 만들지는 않고 다른 T 세포가 만든 IL-2를 이용하는데 일반 T 세포보다 IL-2를 더 많이 사용하여 다른 T 세포가 사용할 수 없도록 고갈시킨다. 면역조절 T 세포의 작용기전은 면역조절 T 세포와 작용대상 세포 간의 직접접촉을 통하는 것으로 알려져 있으며, CTLA-4를 통해 직접 다른 T 세포의 증식을 억제하거나 항원전달세포에서IDO를 생성하여 T 세포의 증식을 방지하는 것으로 추정된다. 또 다른 기전으로 면역조절 T 세포 직접 perforin이나 granzyme과 같은 효소를 분비하여 T 세포를 죽이거나 자신이 만든 TGF- $\beta$ 나 IL-10같은 사이토카인을 통해 기능을 나타낼 수도 있다고 보고되고 있다.

지금까지의 연구들을 보면 동물 실험에서 면역조절 T 세포의 제거는 자가면역질환을 유발하며 면역조절 T 세포를 공급하면 질환을 예방하거나 질환의 정도를 줄일 수 있다고 보고되고 있으며, 유산을 일으키는 모델을 이용한 쥐의 실험에서 면역조절 T 세포는 쥐의 유산을 방지하는 기능이 있음이 증명되었다. 사람의 질환과 관련해서 살펴보면, 전신성홍반성낭창, 가와사키병 등에서 면역조절 T 세포의 수가 감소하고 다발성경화증, 중증근무력증, 건선 등에서 면역조절 T 세포의 기능이상이 보고되고 있으며 immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linked syndrome (IPEX)은 Foxp3 유전자의 돌연변이가 원인이며 제1형 당뇨병은 복합적인 이상으로 발병한다고 알려져 있다. 산과적인 측면에서 면역조절 T 세포의 관련성을 살펴보면 정상임부의 경우 임신 제1분기에 면역조절 T 세포의 수가 증가하기 시작하여 임신 제2분기에 정점을 이루었다가 그 후 감소하여 출산 후 정상수치로 돌아간다는 보고가 있다. 자연유산과 면역조절 T 세포의 관계를 조사한 연구에서는 비임신 여성 또는 임부의 회당에 의해 임신 중절된 검체에 비해 자연유산여성의 혈액과 탈락막에서 면역조절 T 세포의 현저한 감소가 관찰되었다.

지금까지의 보고를 종합하면 임신의 성립과 유지에 면역조절 T 세포가 관여하며 면역조절 T 세포에

이상이 있으면 임신의 결과가 불량할 수 있다는 가설을 세울 수 있다. 따라서 본 연구자들은 원인불명의 반복유산과 체외수정과 배아 이식후 반복적인 실패를 경험한 비임신 여성들을 대상으로 연구를 계획하였다. 이미 원인불명의 반복유산의 경우 많게는 50% 정도가 면역학적 원인이 동반되어 있다고 알려져 있으며, 보조생식술에 반복 실패하는 경우도 면역이상이 관여한다고 생각되고 있다. 실제로 이들 여성에게서 자연살상세포, Th1/Th2 싸이토카인 균형의 이상이 보고되고 있으며 면역치료로 이런 문제가 정상화되면 양호한 임신 결과를 나타내는 것으로 알려져 있다. 연구의 대상은 3번 이상 반복되는 자연유산을 경험한 원인불명의 반복유산환자와 2번 이상 연속적인 착상실패한 불임환자를 실험군으로 하였고, 분만 경험이 있는 건강한 여성을 대조군으로 하였다. 면역조절 T 세포의 분포를 조사하기 위해 연구대상자의 말초혈액을 채취하여 CD4, CD25, 그리고 Foxp3에 대한 항체로 염색을 실시한 후 flow cytometry를 실시하였다. 본 연구에서 면역조절T세포는 CD4+Foxp3+ 세포로 정의하였다. 그 결과 CD4+Foxp4+/CD4+ 세포군이 반복유산환자와 착상실패환자 모두에게서 유의있게 적었다. 두 환자군을 함께 묶어 대조군과 조사하면 Foxp3+ 세포군, CD4+CD25+Foxp3+ 세포군, CD4+Foxp3+/CD4+ 세포군 모두 환자군이 감소되어 있음을 알 수 있었다. 이를 요약하면 원인불명의 반복유산 여성과 반복 착상실패 여성은 임신 전부터 면역조절 T 세포의 감소가 관찰되며, 이들 여성에 있어 질환의 기저 원인으로 면역학적 이상이 깊이 관여하고 있음을 시사하는 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

- Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nat Immunol* 2004; 5: 266-71.
- Kwak JY, Beaman KD, Gilman-Sachs A, Ruiz JE, Schewitz DB, Beer AE. Up-regulated expression of CD56+, CD56+/CD16+, and CD19+ cells in peripheral blood lymphocytes in pregnant women with recurrent pregnancy losses. *Am J Reprod Immunol* 1995; 34: 93-9.
- Kwak-Kim JY, Chung-Bang HS, Ng SC, Ntrivalas EI, Mangubat CP, Beaman KD, Beer AE, Gilman-Sachs A. Increased T helper 1 cytokine responses by circulating T cells are present in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple implantation failures after IVF. *Hum Reprod* 2003; 18: 767-73.
- Medawar PB. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. *Symp Soc Exp Biol* 1953; 7: 320-38.
- Roncador G, Brown PJ, Maestre L, Hue S, Martinez-Torrecuadrada JL, Ling KL, Pratap S, Toms C, Fox BC, Cerundolo V, et al. Analysis of FOXP3 protein expression in human CD4+CD25+ regulatory T cells at the single-cell level. *Eur J Immunol* 2005; 35: 1681-91.
- Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* 1995; 155: 1151-64.
- Sasaki Y, Sakai M, Miyazaki S, Higuma S, Shiozaki A, Saito S. Decidual and peripheral blood CD4+CD25+ regulatory T cells in early pregnancy subjects and spontaneous abortion cases. *Mol Hum Reprod* 2004; 10: 347-53.

- Somerset DA, Zheng Y, Kilby MD, Sansom DM, Drayson MT. Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+ CD4+ regulatory T-cell subset. *Immunology* 2004; 112: 38-43.
- Theillin O, Coumans B, Zorzi W, Igout A, Heinen E. Tolerance to the foeto-placental 'graft': ten ways to support a child for nine months. *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 731-7.
- Walker MR, Kasproicz DJ, Gersuk VH, Benard A, Van Landeghen M, Buckner JH, Ziegler SF. Induction of FoxP3 and acquisition of T regulatory activity by stimulated human CD4+CD25- T cells. *J Clin Invest* 2003; 112: 1437-43.
- Zenclussen AC, Gerlof K, Zenclussen ML, Ritschel S, Zambon B,ertoja A, Fest S, Hontsu S, Ueha S, Matsushima K, Leber J, et al. Regulatory T cells induce a privileged tolerant microenvironment at the fetal-maternal interface. *Eur J Immunol* 2006; 36: 82-94.