

動物疾病과 免疫 (2)

李 政 吉

全南大学校 農科大学 獸医学科

第2章 免疫系統(Immune system)

免疫系統은 身體의 恒常性(homeostasis) 이나 健康의 維持등 다양한 역할을 가진 극히 복잡한 계통이다. 內分泌系統과 마찬가지로 循環하는 性分을 이용하여 身體內的 먼 部位에 까지 영향을 미치는데, 이 계통의 복잡성은 비교적 많지않은 수의 細胞型에서 나오는 物質들이 여러가지 效果를 나타내어 서로 복잡하게 영향을 미치기 때문에 나타나는 것이다. 면역계통이 정상적인 기능을 가질 때 病原性細菌이나 新生腫瘍化하는 細胞같은 異物質에 效果인 방어반응을 나타내지만 반대로 기능에 이상이 오면 疾病을 일으키게 된다.

이 章에서는 免疫調節機轉과 그 기전들이 유전적으로 어떻게 조절되는가에 대한 간단한 考察을 하게되며 이것들에 대한 상세한 概念은 다음 章들에서 論하게 된다.

第1節 免疫系統의 構成

遺傳, 細胞 그리고 分子性分등이 아주 복잡하게 相互關聯되어 있는 系統으로 이들 構成成分사이의 관계는 相對的이며 制限的이다. 따라서 면역기전의 조절작용은 이들의 상호작용과 함수관계에 있는 것이다.

1. 免疫系統의 細胞性分

면역계통의 주요 세포성분은 大喰細胞와 淋巴球이다. 大喰細胞는 그 자체가 면역반응에 여

러가지 역할을 나타낸다. 이 세포는 어느 특정한 抗原에 대한 特異性을 갖고 있지는 않으나 抗原을 농축시켜 淋巴球에 제공하는 역할은 매우 중요한 것이다. 특히 어느 T細胞(細胞性免疫에 관여하는 胸腺由來 淋巴球)가 어떤 抗原에 자극을 받아 기능을 발휘할 것인가를 決定하는 것이 大喰細胞로 알려져 있다. 또 이 세포는 각종의 生物學的活性을 가진 調節子(media-tors)를 分泌하여 T細胞와 T細胞反應의 형태나 크기를 조절하고 抗原의 處理에도 중요한 역할을 한다.

淋巴球는 抗原特異性을 가진 세포성분으로 각 免疫能細胞의 細胞膜表面에 존재하는 受容體를 통하여 작용한다. 이들 受容體는 고도의 特異性이 있으며 서로 다른 클론(clone)의 淋巴球는 그들 特有의 特異性을 나타낸다. 이들 淋巴球의 分化根源은 아직 명확하지 않고 아직도 遺傳의 傳播와 體細胞突然變異說간에 論爭이 계속되고 있다.

2. 免疫系統의 遺傳 및 分子性分

多數의 遺傳子와 分子가 면역계통에 중요한 역할을 하고 있다. 免疫글로부린 遺傳子와 免疫글로부린分子의 構造 및 機能에 관해서는 다음 章에서 說明되지만 지금까지 알려진 免疫글로부린遺傳子를 간단히 살펴보면 하나의 폴리펩타이드鎖(polypeptide chain)를 生産하는데 2개의 서로 다른 遺傳子가 관여하는 것으로 되

어있다.

여기서 잠깐 免疫글로부린分子的 構造를 보면 基本分子 하나는 4개의 쇄(chains)로 되어 있는데 똑같은 2개의 輕鎖(light 또는 L chain)와 2개의 重鎖(heavy 또는 H chain)로 構成된다. 위에서 기술한 바와 마찬가지로 하나의 쇄는 2개의 遺伝자가 合해져서 만들어 지는데 하나는 變位(V region)를 다른 하나는 定位(C region)를 決定해 주는 것이다. 定位를 만드는 遺伝자는 分子的 生物學的機能을 決定한다. 한편 重鎖는 分子的 類class를 決定해 주는데 免疫글로부린에는 다섯가지의 類 즉 IgG, IgA, IgM, IgD 그리고 IgE가 있다. 그리고 免疫글로부린에 특이하게 존재하는 抗原受容體는 輕鎖와 重鎖의 變位의 一次的인 구조에 의하여 결정되고 이 部位는 또한 因子型(idiotypes)이라고 부르는 독특한 抗原構造를 가지고 있다.

組織適合性複合體(histocompatibility complex)와 관련된 遺伝자와 거기서 유도된 分子도 면역계통에 중요한 역할을 한다. 그리고 大食細胞는 물론이러니와 T細胞와 B細胞上에도 免疫글로부린의 結晶部(Fc portion)에 대한 受容體가 존재한다고 알려져 있으며 이 細胞들이 실제 免疫글로부린의 集合體나 抗原複合體의 結晶部와 結合하는 能力이 측정되고 있다.

第2節 淋巴球의 機能的 分類

서로 다른 機能을 가진 2가지 종류의 淋巴球가 있다(Table 2-1참조). T細胞는 循環抗體를 生産하지 않으며 생쥐를 대상으로 광범위하게 연구한 결과 이 T細胞는 調節作用(regulatory)을 가진 것과 效果作用(effector)을 가진 것으로 分類되고 있다. 調節作用을 가진 T細胞는 다른 T細胞 또는 B細胞의 反應을 增進시키거나 抑壓한다. 한편 效果作用을 가진 T細胞는 遲滯型過敏反應, 臟器移植拒否反應, 腫瘍細胞나 바이러스에 感染된 細胞의 除去등과 같은 細胞調整免疫反應(cell-mediated immune re-

actions)에 관여한다.

Table 2-1. 淋巴球의 機能的 分類

T. 淋巴球

A. 調節作用 T細胞

1. 增進細胞(helper cells)
2. 抑壓細胞(suppressor cells)

B. 效果作用 T細胞

1. 遲滯型 過敏反應 DTH
2. 混合淋巴球反應 MLR
3. 細胞毒作用 T細胞(CTL 또는 killer cells)

B. 淋巴球

A. 抗體生産前驅細胞

B. 記憶細胞

C. ? 調節作用 B細胞

B細胞는 그들이 生産하는 免疫글로부린의 類에 따라 分類한다. 이들은 循環免疫글로부린分子를 合成하여 分泌하는 細胞의 前驅細胞들이다. 記憶細胞 memory cells는 再感染에 대한 신속한 2次的 抗體反應을 위한 중요한 기능을 가진 細胞들이다. 끝으로 아직 명확한 증거는 없지만 기능적으로 調節作用 T細胞와 同一한 調節作用 B細胞의 존재도 머지않아 밝혀질 것으로 보인다.

第3節 免疫反應의 遺傳的 調節

主組織適合性複合體의 遺伝자에 의한 면역반응의 조절을 Table 2-2에 요약했다. 細胞相互作用 遺傳子는 調節作用을 가진 遺伝자가운데 가장 중요한 것으로 複合體上의 I部位에 존재하며 면역계통에서 大食細胞와 T細胞間 또는 T-B細胞間의 상호작용을 조절하는 것이다.

면역반응의 遺傳적조절에는 면역반응 遺伝자와 면역억제유전자도 특이하게 작용하는 것으로 밝혀졌다. Ir유전자는 모든 종류의 동물에 존재하며 특정의 抗原에 반응하는 개체의 능력을 결정하는 것으로 생각된다. 그리고 최근에는 면역억제 遺伝자가 억압작용 T세포의 발달에 관여한다는 사실이 發見되었다.

이와 같이 면역반응의 遺傳적 조절에는 상당한

연구가 진행되었으나 아직도 Ir유전자나 Is유전자의 특성 혹은 활동기전을 정확하게 파악하지 못하고 있는 실정이다. 이들 유전자가 CI 유전자와 별개의 것인가를 알아내기 위해서도 보다 많은 연구가 수행되어야 할 것이다.

Table 2-2. 免疫反應의 遺傳的 調節

細胞相互作用CI 遺傳子

- A. 大喰細胞-淋巴球 相互作用 調節
- B. T-T細胞와 T-B細胞 相互作用 調節
- C. 免疫反應을 增進시키거나 抑制시키는 分子의 組合
- D. 細胞毒性 T細胞에 의한 바이러스感染細胞나 腫瘍細胞의 溶해 調節

免疫反應 Ir 및 免疫抑制 Is 遺傳子

- A. Ir유전자는 抗原決定基에 대한 個體의 反應能力을 決定
- B. Is유전자는 抑壓細胞(T)의 자극을 調節
- C. 현재까지 알려지지는 않았으나 CI유전자와 同一한 역할

第 4 節 免疫反應의 相互調節作用

면역계통의 구성분자사이에 복잡한 相互調節作用이 존재한다는 사실의 발견은 이 계통을 이해하는데 큰 도움이 되고 있다. 1960年代 중반까지의 연구에 의하여 항체반응의 발달이 T-B세포의 상호작용에 의하여 조절된다는 증명을 가능하게 해주었으며 그후의 전망은 각종의 유전자와 分子 그리고 세포가 면역계통의 상호조절에 관여하고 있다는데에까지 확대되어 실제 그 증거가 드러나고 있는 중이다(Table 2-4 참조).

지금까지 알려진 바 면역계통의 유전자는

- 1) 淋巴球膜에 항원특이성을 가진 수용체를 생산하고,
- 2) 순환항체를 생산하여 그 자체의 기능은 물론 피드백調節작용을 하게하며,
- 3) 정상적인 면역학적 恒常性을 유지하는데 필요한 각종 세포-세포간의 상호작용에 중요한 조절작용을 나타내고,

Table 2-3. 免疫反應의 相互調節

遺傳子와 分子

- A. 淋巴球膜에서 특이항원수용체로 작용
- B. 순환항체로 效果機能과 피드백(feedback)작용
- C. 세포-세포간의 상호작용 조절
- D. 生物學的活性을 가진 分子는 T세포나 B세포의 기능을 항진 또는 억제

細 胞

- A. 大喰細胞-T細胞 상호작용; 大喰細胞-B細胞 상호작용
- B. T-T세포 상호작용은 세포조정 면역반응에 영향을 미침
- C. T-B세포 상호작용은 항체생산에 영향을 미침

Table 2-4. 유전적이상 또는 이상 조절작용에 의한 면역반응의 임상예

Ir, Is 유전자 기능부전

- A. 세균이나 바이러스에 대한 감수성 결정
- B. 다음과 같은 原因不明의 질병의 유인이 된다. 多發性硬化症, 인슈린과 관련된 당뇨병, 강직성척추염, 重症筋無力症(myasthenia gravis)

調節作用 T세포 기능부전

- A. 억압세포과다 또는 증진세포 기능부전
 - 1. 後天性 低감마글로부린血症
 - 2. 老年期의 면역부전
 - 3. 腫瘍과 관련된 면역부전(예:Hodgkin's 병)
 - 4. 先天性胸腺 機能부전(예:DiGeorge증상군)
 - 5. 바이러스性 질병에 감수성
- B. 억압세포 기능부전
 - 1. IgE와 관련된 알러지性 질병(예:ragweed건초열)
 - 2. 白血病, 形質細胞腫과 같은 惡性 淋巴球클론
- C. 증진세포과다 또는 억압세포 기능부전
 - 1. 自己免疫病

B淋巴球 機能부전

- A. B세포 기능부전
 - 1. 원발성 또는 속발성 면역부전
 - 2. 노년기의 면역부전
- B. B세포 기능항진
 - 1. 自己免疫病

4) 생물학적 활성을 가진 分子는 T세포 또는 B세포의 기능을 항진 또는 억제한다.

그리고 면역계통의 세포들은 그 작용이 상호 의존적이어서 세포성면역 또는 체액성면역의 발달은 大喰細胞와 T세포 또는 B세포간의 一連의 상호작용에 의하여 조절된다.

이 상호조절작용은 면역반응의 증강이나 억제 등 여러가지 현상으로 表出되며 특정한 시간에 나타나는 定性的 혹은 定量的反應은 면역계통의 구성성분사이에 존재하는 극히 動的인 상호작용의 순수한 효과를 반영하는 것이다.

第5節 遺傳的異常 또는 異常調節作用에 의한 면역반응의 臨床例

免疫反應이 疾病을 유발하는데 관여한다는 사실은 지난 20년동안 면역학의 발전에 크게 기여했다. 면역계통에 관한 지식의 점진적인 발전은 기본적인 면역학연구의 성공에 힘 입은바 크지만 지금까지 主要原因이 알려지지 않은 疾病에서 면역계통의 간여를 추구해온 臨床免疫學者들의 노고에도 힘입은 바 큰 것이다. 면역학 이외의 다른 어떤 生物学 또는 医学分野에서도 이와 같은 基礎學과 臨床學의 상호의존관계를 찾아보기가 어렵다.

면역학의 발달과정에서의 중요성은 免疫不全症에서 가장 잘 나타나고 있다. 수년전까지 만해도 전형적인 免疫不全症 즉 化膿菌에 의한 慢性感染 또는 再感染등을 통털어서 免疫不全症 (immunodeficiency disorder)으로 진단했다. 그러나 오늘날에는 이들 免疫不全症을 세분하여 진단도 더 정확하게 할 수 있을 뿐만 아니라 치료대책도 보다 合理的으로 마련할 수 있게 된 것이다. 류마치스性 疾病이나 自己免疫病 (autoimmune disease) 등은 역사적으로 가장 오래 연구되어 온 질병이지만 역설적으로 起病論을 究明하기가 가장 어려운 질병에 속한다. 이러한 사실은 바로 그러한 질병상태에서 나타나는 면역학적 현상의 복잡성을 가리키는 것이며 아울러 그때 나타나는 면역학적 이상에 대한 개체반응의 복잡성을 지시해 주는 것이기도 하다. 그러

나 이러한 疾病의 진단과 치료에도 많은 진전을 보였으며 예를 들면 사람과 개에서 나타나는 全身性紅斑性狼瘡 (systemic lupus erythematosus)의 경우 조기진단과 치료의 시작이 차후의 심한 점진적인 腎臟疾病을 예방하는데 있어 큰 도움이 되는 것인데 이 合併症은 20년전까지만 해도 높은 致死率을 나타냈던 것이다. 이에 부가하여 急性白血病도 지금은 B세포형, T세포형, B前驅細胞型 및 무반응세포 (null cell)형 등으로 분류하고 있으며 이들은 예후와 치료에 대한 반응을 상이하게 나타낸다.

현재까지 알려진 原發性免疫不全症이나 続發性不全症으로 나타나는 질병을 여기 일일히 나열할 수는 없으며 차후 기회있는대로 자세하게 기술하겠지만 간단히 유전적이상 또는 이상조절작용에 의한 면역반응의 임상예를 Table 2-4에 종합했다. 이 면역반응은 크게 3가지로 분류되는데 먼저 Ir, Is 또는 CI유전자 기능부전과 조절작용 T세포 기능부전 그리고 B淋巴球 기능부전으로 나누어 진다. Ir, Is 혹은 CI 유전자에 이상이 생기면 세균이나 바이러스性 질병에 감수성이 달라지고 원인불명의 질병을 일으키는 素因이 된다.

조절작용 T세포의 활동이 과다해지거나 부족해지면 세포활동의 이상으로부터 恒常性의 이상이 유발되는 것이다. 그 결과 후천성 低감마 글로부린血症이나 老年期の 면역부전, 또는 억압세포 기능부전등으로 인한 自己免疫病등이 나타난다.

끝으로 B세포의 기능부전이 생기면 원발성 또는 속발성 면역부전증이 일어나고 老年期の 免疫不全의 起病에 중요하게 작용한다. 반대로 B세포의 기능이 항진될 경우 自己免疫病이 생길 수 있으리라는 추측이 가능하게 되며 실제 自發性自己免疫病이 유발된 실험동물에서 기능이 항진된 B세포의 존재가 증명되어 이러한 추측을 뒷받침하는 증거가 되고 있기도 하다.

