

## 免疫應答者로서의 好中球

鄭 雲 翼\*

### 머 리 말

多核白血球(polymorphonuclear leucocyte, PMN)는 細胞質內 顆粒의 染色性으로 好中球(Neutrophil), 好酸球(Eosinophil), 好塩球(Basophil)로 分類되고 있으며 이中 好酸球 및 好塩球의 免疫應答에 對한 役割은 即時型(I型) allergy 反應에 關與하고 있음은 이미 밝혀진 사실이다. 血中 有核細胞의 60~65%를 占有한 好中球의 機能에 關해서는 食菌, 殺菌作用이 있다는 것은 오래전부터 알려진 사실이지만 近來에 와서는 免疫應答反應에 있어서의 好中球의 機能은 III型 allergy反應의 effector cell로서의 役割程度로 論及되고 있는 實情이며 아직도 未解決問題가 많다. 최근에는 好中球가 單純히 細菌感染에 對한 初期防禦의 effector cell일뿐만 아니라 免疫應答系와 密接한 關係가 있음이 점차적으로 밝혀지고 있다.

### 1. 好中球의 Profile

好中球의 性狀에 關해 다른 生体防禦細胞와 比較하여 보면 다음과 같은 特性이 있다.

第1의 特性은 이 細胞의 生存期間이 극히 짧다는 것이다. 骨髓에서 分化成熟한 好中球은 血流에 들어가게 되는데 血流속에서의 半減期는

단지 6~7時間에 지나지 않다. 어떤 刺戟으로 이 細胞가 毛細血管의 內皮細胞사이를 通過하여 血管外로 脫出하였을때(血管外 遊走)24~48時間 生存할 수 있다. 血液循環에서 벗어난 好中球의 大部分이 消化管粘膜에서 放出되고 있음은 매우 興味있는 現象이다. 그리고 好中球과 macrophage는 同一한 stem cell에서 分化되는 것이며 相當한 水準까지 分化成熟되는 段階에서 兩細胞가 分岐하게 된다. macrophage는 好中球보다도 生存期間이 훨씬 길다. 최근의 연구논문을 보면 이 macrophage가 滲出組織內에서도 分裂된다고 하며 類上皮細胞로 變化하기도 한다. 이와 같이 同系列 細胞에서 어떤 機轉으로 이런 差異가 생기느냐는 앞으로 研究해 볼 課題이다.

第2의 特性은 好中球가 炎症으로 부터 시작하여 免疫에 이르는 一連의 反應系에 있어서 最初로 局所에 浸潤하는 細胞라는 點에 注目할 必要가 있다. 刺戟의 種類에 따라 局所에 浸潤하는 細胞系의 數量에 있어서 差異가 있을지 언정 滲出細胞의 浸潤順序는 어떤 炎症이든 처음에는 好中球 그 다음이 macrophage, 끝으로 淋巴球의 順으로 질서있게 順次的으로 나타난다(그림 1). 即, 이 現象은 好中球은 細菌感染에 對한 生体防禦의 尖兵이며 好中球가 處理 못한 病原体는 macrophage가 처리한다는 順序의 解釋이 된다. 그러나 細菌感染 以外の 炎症에서 初動된 好中球에 對해서는 說明이 되지 않

\*家畜衛生研究所

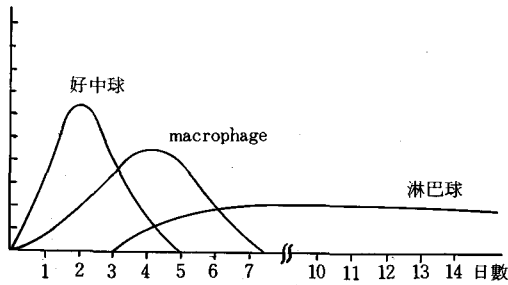


그림 1. 炎症에 있어서 浸潤細胞의 出現順序.

는다. 여기서 好中球가 macrophage와 lymphocyte에 對해서 어떤 作用이 있다고 보아야 한다. 따라서 好中球가 炎症에서 免疫에 이르는 一連의 反應系의 initiator로서의 機能以外에 다른面이 있을 것인데 그것이 무엇이나 하는 것이 問題로 擡頭된다.

第3의 特性은 好中球는 여러가지 자극에 對하여 強한 細胞毒性을 나타내게 하는 活性酸素을 產生한다는 것이다. 卽, Superoxide anion ( $O_2^-$ ), Hydroxyl radicals (OH), Singlet oxygen ( $^1O_2$ )이다(그림 2). macrophage도 活性酸素을 產生하지만 好中球만 못하다. 活性酸素은 殺菌, 殺腫瘍細胞에 큰 役割을 한다. 한편 이것이 組織傷害 effector分子로서 各種 疾患의 發病誘인이 될 可能性도 있는 것으로 生體系의 2律背反性을 보여주는 사례이기도 하다.

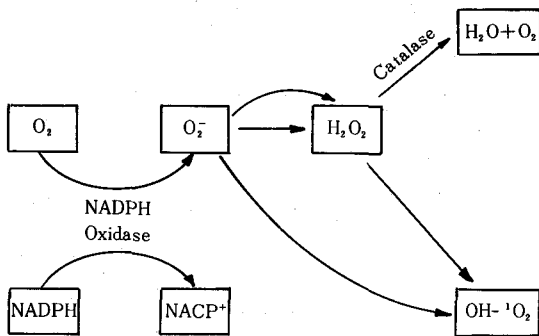


그림 2. 活性酸素의 產生過程

## 2. 好中球에서 免疫系에 대한 Massage

好中球의 浸潤現象은 연속해서 이어져 나타

나는 macrophage 그리고 lymphocyte의 局所浸潤을 이рки는데 絶대로 필요한 現象이다.

週期的(3주간격)으로 好中球減少症이 나타나는 cyclic neutropenia 환자의 好中球減少期에 streptokinase, streptodornase, old tuberculin 등으로 皮膚에 자극을 주었음에도 불구하고 충분한 好中球의 遊走가 없었다는 것은 당연한 現象이며 이미 잘 알고 있는 사실이다. 그런데 이어서 나타날 수 있는 macrophage, lymphocyte의 遊走가 나타나지 않는다는 사실이 매우 重要하다. 그러나 이런 患者일지라도 血液속에서 충분한 量의 好中球가 존재하는 非發作期에 皮膚에 上記試藥으로 자극하였을 때는 好中球→macrophage→lymphocyte의 順次的인 浸潤現象이 再現된다는 사실은 好中球속에는 macrophage와 lymphocyte를 血管外로 遊走시키는 factor가 별도로 존재하고 있음을 의미하는 것이다.

이들 factor들은 다음과 같은 process를 經유해서 生成되어 나온다.

즉 局所에 자극을 주었을때에 그 炎症부위에 傷害細胞에서 유리되어 나오는 vasoexin (血管透過因子)이 出現한다. 이 vasoexin이 細靜脈壁에 작용하여서 血管透過作用을 亢進시키면 血清蛋白質이 局所에 遊出되어 나온다. (白血球遊走는 없다.) 이 血清蛋白質속의  $\gamma$ -globulin 分画에 있는 IgG에 中性SH protease를 作用시키면 leucoegresin(好中球遊走因子)가 生成된다. 한편 이 leucoegresin은 補體連鎖產物인  $C_{5,6,7}$  複合體,  $C_3$  plasmin 分解產物,  $C_3$  convertase 分解產物,  $C_5$  trypsin 分解產物 등에서 生成되어 나오기도 한다.

이 leucoegresin에 의해 遊走되어 나온 好中球는 食菌, 殺菌作用 特히 fibrin network存在 아래 強한 surface phagocytosis가 일어나고 또한 好中球의 azur 顆粒에서 나온 中性 serin protease가 IgG에 作用하여, 그리고 또 이 protease가 補體  $C_5$ 에 作用해서 monoegresin (macrophage 遊走因子)을 生成시키고 또 한편

으로는 thiol protease가 IgM에 作用하여 lymphoegresin (淋巴球 遊走因子)를 生成한다. 好中球의 浸潤은 macrophage와 lymphocyte 遊走의 trigger가 되는 셈이다.

이런 사실은 炎症에서 免疫으로의 흐름이라는 현상을 생각할때 局所에 連續的, 順次的인 細胞浸潤의 흐름을 解折하는데 第1步의 것이며 또 浸潤細胞의 順次的인 活性化機構(cascade reaction)의 分析에 필수적인 것이다. 다시 말해서 어떤 일정한 자극을 주었을때 나타난 局所反應이 炎症으로서 종결할것인가 그러치 않으면 더 나가서 免疫反應으로 까지 연결되는 것인가의 의문을 解折하는데 중요하다.

好中球의 免疫應答反應에 關해서 하나의 실험적 data를 제시하겠다. *Corynebacterium parvum*을 腹腔內에 注入하면 菌體는 好中球에 噴食되고 이 好中球은 macrophage가 噴食한다. 그리고 *C. parvum* 菌體를 噴食한 好中球를 다른 動物에 移入하면 그 동물에서 대단히 강한 macrophage活性化를 관찰할 수 있다. 이 사실은 *C. parvum*에 依한 macrophage 活性化는 일단 好中球를 經유하여야만 이룩할 수 있다는 뜻이 된다. 이 사실을 뒷바침하는 data로서 S RBC (緬羊赤血球)에 대한 抗体產生細胞는 好

中球移入 으로 부분적이나마 그 기능이 증강된다는 것이다. 그리고 好中球속에는 macrophage와 lymphocyte를 活性化하는 또 別다른 因子로서 PMN因子가 있음이 발견되었다. 이 因子는 일정한 자극을 攄후에 腹腔內에 침윤되어 나온 好中球를 분리배양한 上清液에서도 證明되었고 이 因子가 胸腺細胞의 增殖補助 活性으로서의 淋巴球活性化能도 존재하고 있음이 證明되었다.

PMN因子를 精제하여 amino산 배열을 조사한 결과 IL-1에 유사함이 判明되었다. IL-1에는 lymphocyte活性化能이외도 fibroblast增殖, 發熟, 骨吸收 등 각종 생체반응의 透導能이 있는데 여기에 好中球가 關여하는 것으로 생각된다.

한편으로는 好中球에는 免疫反應을 억제하는 活性도 존재한다. PMN因子와는 正反對로 lymphocyte증식을 억제하는 因子, 細胞障害性T細胞, 癌細胞를 殺滅하는 natural killer cell의 活性을 억제하는 因子 등이 그것이다. 그리고 少量으로서 각종 藥理作用을 나타내는 leucotrien B<sub>4</sub>(LTB<sub>4</sub>), platelet associated factor, (PAF: 血小板活性化因子)가 好中球에서 產生되고 있다.

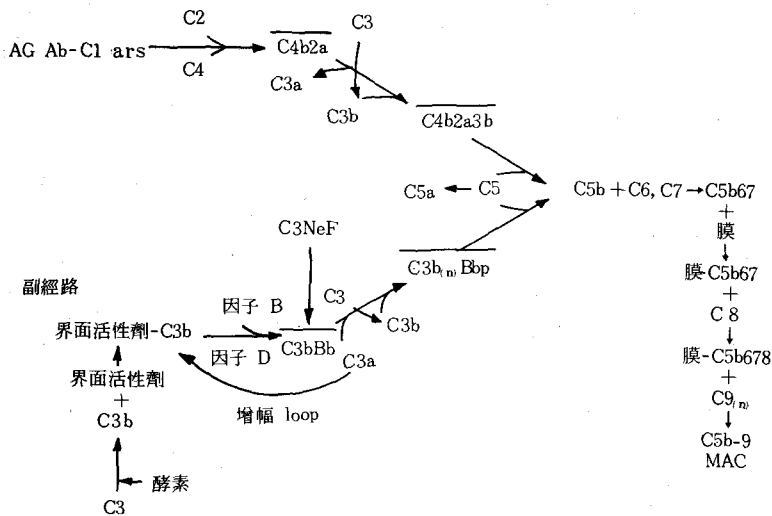


그림 3. Classical과 alternative pathway에 의한 補体活性經路.

### 3. 免疫系에서 好中球에 대한 Massage

好中球機能을 修飾할 수 있는 免疫系因子로서는 抗体(특히 IgG)와 補체가 있다는것은 오래전부터 알려진 사실이다.

抗体에 관해서는 細菌 및 virus에 結合된 特異抗体는 그의 FC部分이 구조적변화를 이르고 이것이 好中球 細胞膜表面에 있는 FC receptor와 결합한다. 그리고 補체에 관해서는 補体活性에는 2個의 經路가 있는데 classical pathway와 alternative pathway이다(그림 3).

第1의 classical pathway(古典的 經路)는 抗原抗体複合物에 補体成分 C<sub>1</sub>과 相互反應으로부터 개시하여 各成分 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> 順으로 순차적인 活性化로 classical C<sub>3</sub> convertase 인 C<sub>3</sub>B<sub>3</sub>가 形成된다. 그리고 第2의 alternative pathway(副經路)는 細菌의 polysaccharide Inulin, endotoxin 등에 의해 活性化되지만 또한 C<sub>3</sub>B<sub>3</sub>에 의해서도 活性化되어 好中球 細胞膜表面에 있는 補体受容체에 結合하게 된다. 따라서 IgG 補体の 兩者가 前述한 機構에 의해 食菌作用이 尤進된다(opsonin 効果)(그림 4). 抗体 또는 補体和 好中球의 공동작용으로 細胞障害性(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity:ADCC 또는 complement-dependent cell-mediated cytotoxicity:CDCC)을 나타내기도 한다.

이상 기술한대로 好中球機能의 活性化를 液性

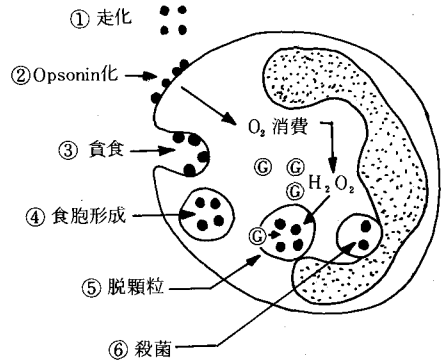


그림 4. 好中球의 貪食, 殺菌過程.

免疫과 관련지어 검토하였는데 최근에 와서는 好中球機能에도 細胞免疫의 regulation도 받고 있음이 밝혀졌다.

好中球의 癌細胞障害性を 活性化시키는 分子即 好中球活性化因子(neutrophil activating factor:NAF)가 T淋巴球에서 分離하였다. 이 NAF는 단순물질이 아니고 複數의 分子種으로 구성되었음도 알게 되었다.

최근에는 여러종류에 cytokinin이 유전공학기법으로 생산되고 이를 이용하여 연구한 결과 수종의 cytokinin이 好中球機能이 活性化하고 있음이 밝혀졌다(표1).

好中球의 細胞障害성에 관해서는  $\alpha$ -Interferon, tumor necrosis factor(TNF)가 好中球의 ADCC를 증감시키고 또 소의  $\alpha$ -Interferone(INF)는 抗体非存在下에서 소의 好中球가 羊赤血球의 細胞傷害를 유도해주고 있다는 사실

표 1. 細胞障害性 好中球의 活性化 物質

1. 細菌由來 物質	<i>C. parvum</i> , B.C.G, OK-432, zymosan, B-1, 3-D-glucan, Nocardia CWS, LPS
2. Lectin	PHA, Con A, WGA(wheat germ agglutinin)
3. Cytokinin	Colony stimulating factor(CSF) Neutrophil activating factor(NAF) 抗原-抗体複合物
4. Tumor promoting phorbol ester(TPA)	phorbol myristate acetate(PMA)

이 보고되었다.

이러한 好中球의 細胞障害性의 effector機構는 前述한바와 같이 酵素依存性機構와 酵素非依存性機構로 2大別한다. 酵素依存性機構(myeloperoxidase:MPO)로서 過酸化水素(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), 超酸化物 Ion(O<sub>2</sub><sup>-</sup>), Hydroxyl radicals(OH), singlet hydrogen(<sup>1</sup>O<sub>2</sub>) 등이 있는데 어느系가 주로 작용하는지는 사용되는 동물종류, 好中球刺戟物質, 標的細胞의 相異, assay系(細胞溶解檢出系, 細胞增殖抑制系等)의 差異 등으로 좌우된다. 이 活性酸素들은 生體防禦에 利得이 될 수 있으나 反對로 健全한 正常細胞의 傷害를 이 르키는 否定的인 面도 있다.

Interferone, TNF 등은 好中球가 血管內皮細胞에 附着하는 기능을 增強시켜준다. 이런 현 상의 分子機構는 好中球膜表面에 있는 接着促進因子(Adhesion promoting molecule)의 작용에 기인된다. 소위 接着促進因子란 好中球, macrophage, NK細胞 등이 細菌, 標的細胞에 接着할때 필요한 중요한 分子인데 현재까지 세종류의 分子가 발견되었다. 첫째의 것은 lympho-

cyte-function associated antigen-1 : LFA-1) 인데 淋巴球, 好中球, macrophage에 존재하고 둘째의 것은 Mae-1/OKM-1이며 macrophage 好中球, NK細胞에 있으나, 淋巴球에는 없다. 셋째의 것은 P150. 95라는것이며 macrophage, 好中球에 있다.

IL-1도 好中球의 血管內皮細胞에 對한 接着을 促進하고 또 好中球의 azur顆粒의 脫顆粒도 유도한다. 그리고 血液細胞의 分化增殖을 유도하는 colony stimulating factor(CSF) 의 하나인 GM-CSF도 好中球를 活性化하고 있음이 밝혀졌다.

이와같이 好中球能은 淋巴球와 macrophage의 多樣한 產物로서 複雜微妙하게 regulate 하고 있는것이다 (그림 5).

### 맺은 말

免疫應答者로서의 好中球機能에 관한 최근의 연구결과를 단편적이거나 고찰하여 보았다. 好中球機能은 細菌에 대한 防禦尖兵으로만 照明되었고 이와관련하여 食菌作用에 있어 活性酸素, protease 등의 역할에 관한 연구성과도 많았지만 好中球의 機能分化에 있어 cellular immunity面에서 macrophage, lymphocyte 그늘에 가려 免疫系 應答者로서의 機能이 아직 不明한 점이 많다.

가장 중요한것중에 하나가 好中球의 抗原提示能인데 이것이 최근 실험적으로 성공하였으므로 anti-neutrophil monoclonal antibody가 개발될 전망이어서 好中球의 免疫系機能이 더욱 밝혀질것으로 기대된다.

### 參 考 文 獻

1. Sendo : Annual Review, Immunology, (1987)
2. Page, A. R. and Good, R. A. : Exp. Med., (1958) 34 : 645~669.
3. Ishida, M., Honda, M. and Hayashi, H. : Immunology, (1978) 35 : 167~176.

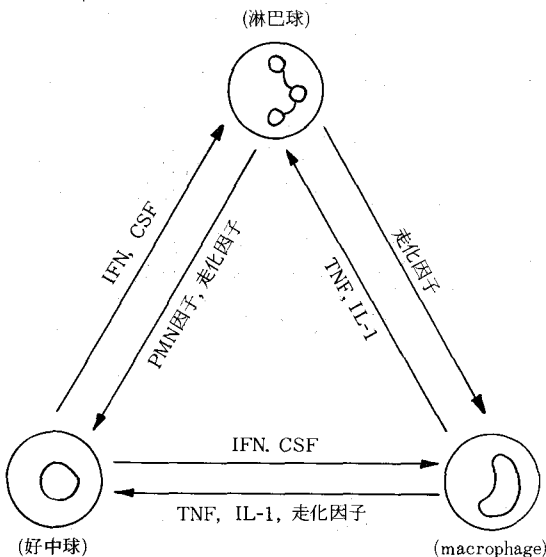


그림 5. Cytokinin을 통한 好中球, macrophage, 淋巴球, 相互關係.

4. Higuchi, Y., Handa, M. and Hayashi, H. : Cell. Immunol., (1975) 15 : 100~108.
5. Chapes, S. K. and Haskill, S. : Cell. Immunol., (1983) 75 : 367~377.
6. Nakayama, J., Rodriguez-Pinzon, Nakamura, S. and Yoshinaga, M. : Immunology, (1982) 45 : 669~677.
7. Yoshinaga, M., Nishime, K., Nakamura, S. and Goto, F. : J. Immunol., (1980) 124 : 94~99.
8. Inoue, T. and Sendo, F. : J. Immunol., (1983) 131 : 2508~2514.
9. Fujii, Y., Inoue, T., Ito, M., Kimura, S., Fuyama, S., Arai, S., Naiki, M. and Sendo, F. : J. Immunol., (1986) 135 : 3693~3699.
10. Shalaby, M. R., Aggarwal, B. B., Rinderknecht, E., Svedersky, L. P., Finkle, B. S. and Palladino, M. A. Jr. : J. Immunol., (1985) 135 : 2069~2973.
11. Steinbeck, M. J., Roth, J. A. and Kaerberle, M. L. : Cell. Immunol., (1986) 98 : 137~144.
12. Seow, W. K. and Thong, Y. H. : Int. Archs Allergy Appl. Immun., (1986) 79 : 305~311.
13. Gamble, J. R., Harlan, J. M., Klebanoff, S. J. and Vadas, M. A. : Proc. Natl. Sci. USA, (1985) 82 : 8667~8671.
14. Schleimer, R. P. and Rutledge, B. K. : J. Immunol., (1986) 136 : 649~654.
15. Smith, R. J., Bowman, B. J. and Speziale, S. C. : Int. J. Immunopharmac., (1986) 8 : 33~40.
16. Weisbart, R. H., Golde, D. W., Clark, S. C., Wong, G. G. and Gasson, J. C. : Nature, (1985) 314 : 361~363.
17. Lo, S. K., Cooper, J. A. and Malik, A. B. : Am. J. Pathol., (1988) 130 : 22~32.
18. Hoffsteir, S. T., Gennaro, D. E. and Meunier, P. L. : Am. J. Pathol., (1988) 130 : 120~125.

**수의사를 위한**

# 도몬·L


**바이러스성질환 치료제**

○작용기전 :


- 1) 인터페론 유도작용
- 2) 중화항체생성 촉진작용
- 3) 강한 소염작용
- 4) 면역 촉진작용

○임상적 응용 예 :

- 1) 개의 디스토퍼 증후군, 파보 바이러스 감염증, 전염성기관 기관지염 (Kennel Cough).
- 2) 고양이의 전염성 비기관염 (FVR) 범백혈구 감소증, 전염성 출혈성 장염.
- 3) 소, 송아지, 돼지의 바이러스에 의한 각종 호흡기 및 소화기질환 (송아지 감기, 폐렴, 하리, 자돈 하리, TGE 등)에 특효가 있음(일본 수의축산신보 게재)
- 4) 가축의 각종 바이러스성 또는 복합 감염 질병의 치료시 보조치료제로 사용




**수입·판매원 :**



**한국동물약품주식회사**

**제조원**



**NICHIGO LABORATORIES LTD.**

※ 기타 제품에 대한 문의사항은 본사 학술부로 연락해 주시기 바랍니다.