

T 淋巴球와 細胞性免疫

崔 哲 淳*

머 리 말

세포성면역(Cell mediated immunity: CMI)이란 항원제시세포(Antigen presenting cells: APC)와 보조T림파구(T helper cells: TH)간의 반응에 의하여 ① B림파구로 하여금 항체를 생산토록 하여 작동세포(Effector cells)인 K세포(Killer cells)를 무장화하고, ② T림파구가 세포독성T세포(Cytotoxic T cells: Tc)로 전환되고, ③ Lymphokines(LKs)을 생산하여 작동세포의 일종인 자연살세포(Natural killer cells: NK cells), 대식세포, 과립구 및 K세포의 세포독성작용을 증강시키는 총체적 면역반응이다(그림 1).

세포성면역은 종양면역, 이식면역 및 세포내 기생미생물(바이러스, 진균, 결핵균, 나균, 부루셀라균, 살모넬라균, 리스테리아균 등)의 감염증에 대한 생체방어의 주요면역기전이다.^{31,36)} 그러나 이들 질환에 대한 생체의 세가지 면역기능인 생체방어, 항상성유지 및 면역감시기능의 발현은 체액성면역과 무관한 것은 결코 아니다. 예로서 바이러스 질환에 대한 면역은 ① 특이항체를 통한 면역으로서, 중화항체(IgG 및 IgA)를 통한 바이러스 감력등의 중화, 항체의존성 세포독성(ADCC) 및 응집항체에 의한 식작용촉진(예 HAV, rotavirus), ② 보체를 통한 체액면역으로서; 항체의존성 중화항진

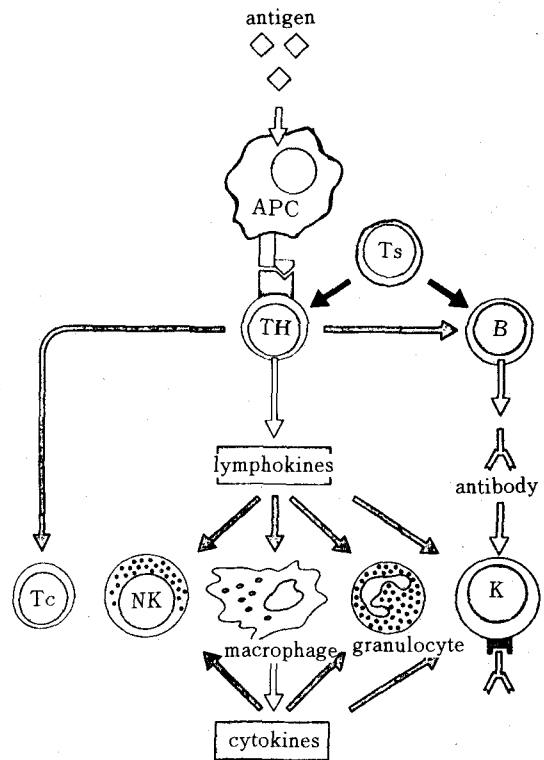


그림 1. 세포성면역의 범위.

처리한 항원을 보조T세포(TH)에 제공하는 항원제시세포(APC)와 TH가 면역반응발달의 중추이다. 이 세포들은 B세포가 항체를 생산하도록 도우며, 세포독성 T세포(Tc), 자연살세포(NK), 대식세포, 과립구 및 항체의존성 세포독성세포(K)를 포함한 다른 작동세포의 작용을 조절한다. 이러한 많은 작동세포의 기능은 lymphokines와 다른세포(주로 대식세포)에서 생산된 cytokines에 의하여 매개된다. T세포와 B세포의 작용은 또한 억압T세포(Ts)에 의하여 영향을 받는다.

* 中央大學校 醫科大學 微生物學教室

(Ab-dependent C-enhancing neutralization), 항체비의존성 보체매개성 중화항진(Ab-independent C-enhancing neutralization) 등은 바이러스감염증(예 림파구성 맥락수막염, influenza A, Sindbis, 광견병)에 대한 중요한 체액 면역기전들이다. 그러나 세포성면역은 세포내 기생미생물 감염증(예; 홍역, 결핵, 리스테리아증, 살모넬라감염증 등)의 회복기전과 재감염방지에 중요한 면역기전이라는 것이 면역결손증과 무감마글로블린 혈증환자에서 쉽게 증명된다.

세포성면역의 중요성이 인정되면서도 작동세포들의 세포독성 작용에 관한 작용기전은 항체(보체)를 통한 면역기전에 비교하여 잘 밝혀지지 않았다.

지난 몇년간 세포성 면역분야에서 이루어진 큰 업적은 면역세포간의 상호작용에 관계하는 매체 즉, lymphokines, interleukins 및 cytotoxins에 관한 연구와 작동세포의 표적세포에 대한 세포독성작용을 일으키는 각종 매체(독성물질)의 발견과 역할에 관한 많은 연구를 들 수 있다. 그러나 이 매체들의 역할은 단지 표적세포에 대한 생화학적(주로 대사) 변화의 관찰에 불구하며 일치된 정확한 면역생물학적기전은 잘 알려지지 않다. 그러므로 이 종설에서는 단지 세포성면역기전에 관련된 T림파구와 작동세포, 세포간의 상호작용에 참여하는 T림파구의 표면항원분자(마커), T림파구의 활성화기전, 작동세포의 표적세포에 대한 살해기전 및 세포독성물질(매체)에 관련된 최근의 새로운 연구내용만을 고찰하였다. 지난 몇년간 이 분야에 관련된 연구논문은 무수히 많지만 일치되지 않은 가설적 논문은 중요한 것만을 인용하고 일반적 논문중에 공인된 대표적 논문을 중심으로 간략히 고찰하였으므로 더 자세한 내용은 인용문헌의 내용을 참조하여 주실것을 바랍니다.

1. T림파구와 작동세포

골수세포(망막, 난황, 태생기 간장에서 유래됨)에서 나온 간세포(Stem cells)의 한 집단이 흉선

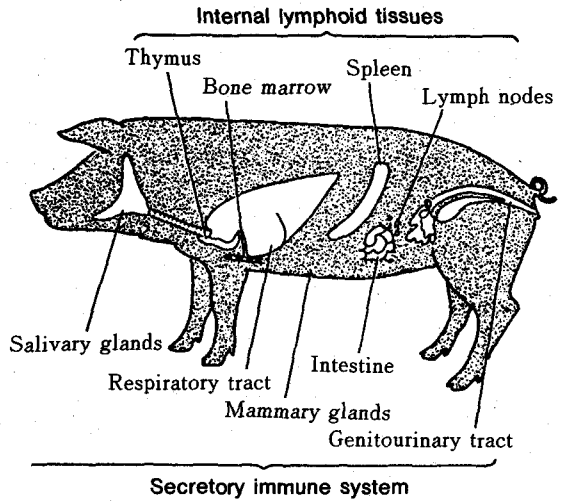


그림 2. 포유동물의 림프조직(내부림프조직과 분비림프제).

(thymus)으로 이동하여 흉선상피세포에서 분비되는 흉선홀몬(thymopoietin, thymic humoral factor, thymosin 등)의 영향을 받아 성숙한 T림파구가 되어 내부면역조직(그림2 참조)에 이질성 말초T림파구(보조, 억제 및 세포독성 T림파구 등)로 분포한다.^{4,37)}

T림파구는 두가지 중요한 면역기능을 갖는데; ① 조절기능(regulatory function)과 ② 작동기능(effector function)이다. 조절기능은 보조T림파구와 다른 세포(APC, B세포 등)간의 협력으로 B림파구가 항원에 대한 특이항체를 생산하도록 하고 억압T림파구(suppressor T-cells, Ts)에 의한 면역반응의 억제작용을 들 수 있다. 작동기능은 지연과민반응(delayed hypersensitivity)에 의하여 T림파구가 lymphokines(LKs)을 생산하여 다른 작동세포의 기능을 증강시키거나 세포독성반응(cytotoxicity reaction)에 의하여 세포독성 매체를 생산하여 다른 표적세포(예 종양)를 살해시킨다.

표적세포에 대하여 살해작용을 나타내는 작동세포로는 세포독성림파구(CTL), 자연살세포(NK), 살세포(K), 단핵구/대식세포 및 과립구(granulocytes)가 있다(그림1 참조).

2. T림파구의 表面抗原分子(表抗原分子)

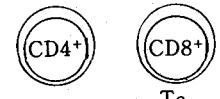

T cells	
TCR-2	TCR-1
 <p>CD4⁺ CD8⁺</p> <p>T_H (T-helper) and suppressor inducer</p>	 <p>CD4⁻ 8⁻ CD8⁺</p> <p>T_c (T-cytotoxic) MHC restricted CTLs and non-specific cytotoxic cells</p>
non-specific killer cells	

그림 3. T세포계. T세포는 항원 수용체, TCR-1과 TCR-2의 표현과 표면항원, CD4 또는 CD8분자의 표현에 의하여 분화된다고 생각한다. T_H세포와 억압인자 생산은 CD4가, MHC제한성 CTL과 비특이 세포독성 세포는 CD8가 담당한다.

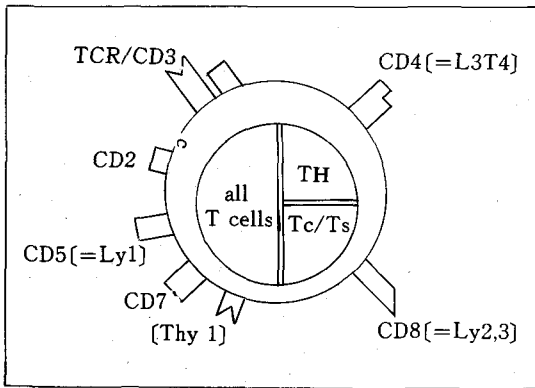


그림 4. 사람과 마우스의 주요 T세포 항원분자 (마커).

CD7(MW40)은 IgM Fc 수용체로 인정되는데 사람에게서만 검출되었다. []내의 마커들은 마우스제에만 특이적이다.

지난 몇년간 작동세포(주로 CTL)의 작용기전을 밝히기 위하여 T세포주의 cloning 및 표면항원분자(수용체)의 역할에 관한 많은 연구가 진행되었다.^{1, 3, 10, 15, 20, 29, 30, 32, 37, 38)} T세포의 표항분자의 명칭은 동물의 종(주로 마우스와 사람)에 따라 차이가 있으나 통일된 명칭으로 표항분자에 대한 단세포항체의 특이성에 따라 분화항원(cluster of differentiation, CD)으로 명명한다.^{31,36)} 지금까지 알려진 사람 T림파구의 CD항원 표항분자군으로는 약 15개군이 보고되었으나 이들중에 중요한 표항분자군으로는 CD₂, CD₃, CD₄, CD₈, CD₂₅ 및 Ti(T cell receptor, TCR)를 들 수 있다 (그림 4).

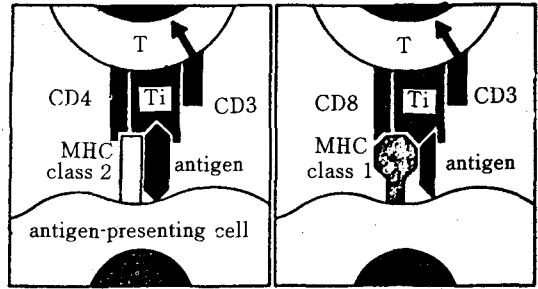


그림 5. CD4 및 CD8의 역할.

Class II 제한성 세포위에 있는 CD4는 다른세포(예, APC) 위에 있는 class II 분자와 반응하고 T세포수용체 혼합체(TCR complex)와 반응한다. T세포인식은 CD4와 class II 분자 사이의 반응 또는 CD8와 Class I 분자사이의 반응에 의하여 안정화 된다.

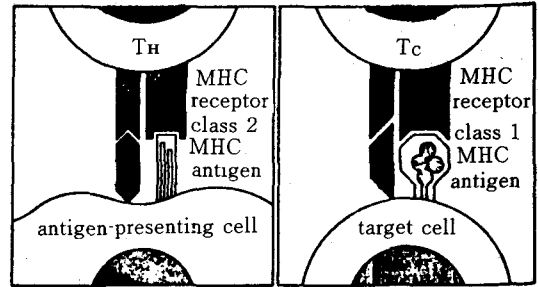


그림 6. T cells에 의한 항원식별. 조절 T세포와 세포독성 T세포가 다른 세포위에 표현된 MHC 분자의 동일형과 연합된 항원을 식별한다.

T_H CLASS 2 MHC T_c CLASS 1 MHC T_H 및 T_c 세포의 수용체는 각기 다른 분자구조를 갖는다는 것을 의미한다.

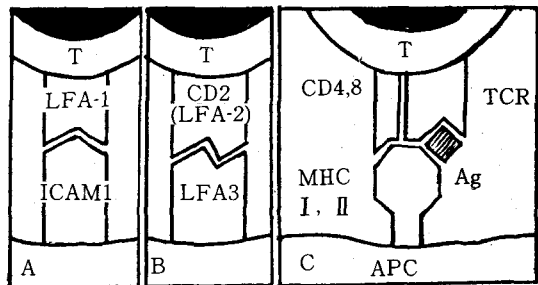


그림 7. T세포 상호작용의 결합구조.

T세포 매개 상호작용에 관계하는 분자간의 결합을 나타낸다. 림파구기능항원(lymphocyte function antigen, LFA-A)중에 LFA-1는 비조혈세포에 분리분포하는 intercellular adhesion molecule(ICAM)-1과 결합하며 조혈 및 비조혈조직에 널리 분포하는 LFA-3는 CD2(LFA-2)와 결합한다. CD4 및 CD8는 TCR와 함께 MHC class I 또는 II 와 연합된 항원을 식별한다. (MHC 제한성이라 함).

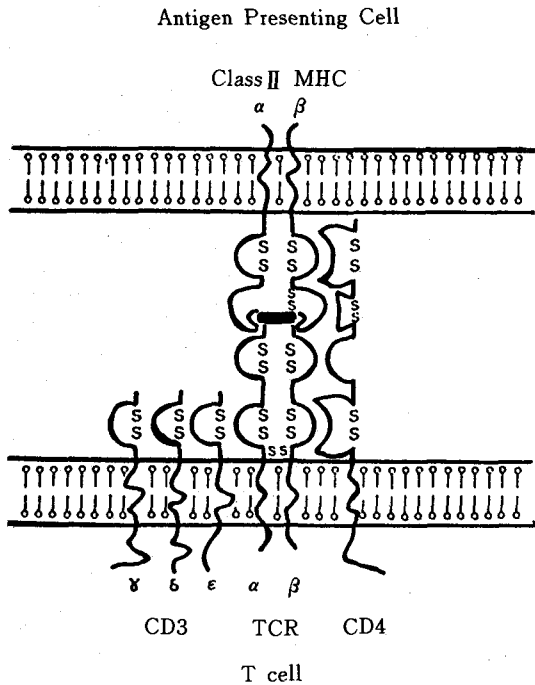


그림 8 T세포와 항원제시세포(APC)간의 상호작용 (MHC 제한성 인식).

APC가 제시하는 이종항원(-)을 T세포가 인식하기 위하여는 두반응세포간에 class II MHC 유전자 산물이 일치되어야 한다. CD4⁺ 보조 T세포 수용체의 보조결합과 TCR(α + β)의 상호결합모형을 도해하였다. TCR(α + β) 또는 TCR(α + β)는 다른 세계의 투과막 polypeptide 또는 CD3(γ, δ, ε)와 결합되어 있다.

CD₂(LFA-2)는 면양적혈구수용체("rosette" 형성)와 항원제시세포(APC)를 포함한 조혈계 및 비조혈계 세포에 널리 분포하는 림파구 기능항원-3(LFA-3)에 대한 수용체로 알려졌다며 모든 T림파구에 공통적으로 관찰되는 항원분자군의 하나이다.^{6,23,33)}

CD₂의 역할은 항원비의존성 교차경로(alternative pathway)를 통한 T세포 활성화 신호의 전달계로 추정된다.^{6,23,33)}

CD₃는 각기 다른 세가지 폴리펩티드, α, δ, ε(MW 19,000, 22,000 및 25,000)로 구성되며(마우스는 4가지 펩티드임) T세포의 항원수용체(Ti/TCR·α β)와 결합되어 Ti-CD₃ complex를 구성하고 있다.^{6,32)} CD₃의 기능은 TCR·α β가 항원을

식별할 때 T세포 내로 활성화신호를 전달하는 전달계로 추정된다.⁶⁾ TCR·α β는 APC의 동일한 class II MHC와 연합된 항원만을 식별한다.(그림8)^{7,9)} 이것을 T세포의 MHC 제한성 인식(식별, 활성화)이라고 부른다. T세포는 이종항원을 인식할 때 MHC II 분자항원과 연합된 항원만을 식별할 수 있기 때문에 유리항원(free antigen)은 결코 식별하지 못한다.한예로서 CTL의 influenza 바이러스 인식은 감염세포 또는 APC의 class II MHC와 CD₄⁺ T세포의 class II가 같은 때(MHC class II 제한성이라고 함)만 감염세포 또는 APC가 제시하는 influenza 바이러스항원을 인식하게 된다.⁹⁾

최근 CD₄⁺ 보조 T세포(T_H)는 두가지 종류가 있다는 흥미있는 사실이 알려졌다.^{5,57)} 즉, T_{H2}(보조세포)는 대부분의 세균감염증에 대한 체액성면역에 관여하고 이 세포의 협력작용은 IL-4에 의하여 증강되는 반면, T_{H1}(염증보조세포)는 주로 세포내기생세균(진균, 결핵균, 리스테리아균, 부루셀라균 등)의 감염증에 대한 세포성면역(단, MHC class II 제한성)에 관여하고 이 세포의 세포독성작용은 IL-2, IFN-γ 및 LT에 의하여 증강된다는 새로운 사실이 알려졌다.^{5,27)}

CD₈는 APC의 class I MHC 항원분자와 연합된 이종항원을 인식하는 Tc 및 Ts 세포의 항원수용체의 일부이다.^{1,2,10,15)} CD₈⁺ T세포(CTL 및 Ts)는 세포성면역반응의 주요 작동세포로서 종양면역, 이식면역, 바이러스, 진균, 세포내 기생세균(결핵균, 나균, 브루셀라균, 살모넬라균, 리스테리아균 등)의 감염증의 면역과 조절에 관여한다.^{31,36)} CD₈⁺ T세포(Ts 및 Tc)의 항원식별 및 표적세포에 대한 세포독성작용도 항원특이성은 물론 APC 및 표적세포가 갖고 있는 표면항원인 class I MHC 항원분자의 제한성을 받는다.^{3,16,18,21)} 예로서 A바이러스에 감염된 H-2d계 마우스의 세포독성 T림프구는 동일 A바이러스에 감염된 H-2d계의 세포에 대하여는 세포독성을 나타내지만 class I MHC의 항원계가 다른 H-2k 동물이거나 다른 B바이러스에 감염된 동일계 H-2d 동물에서는 세포독성 작용을 나타내지 않

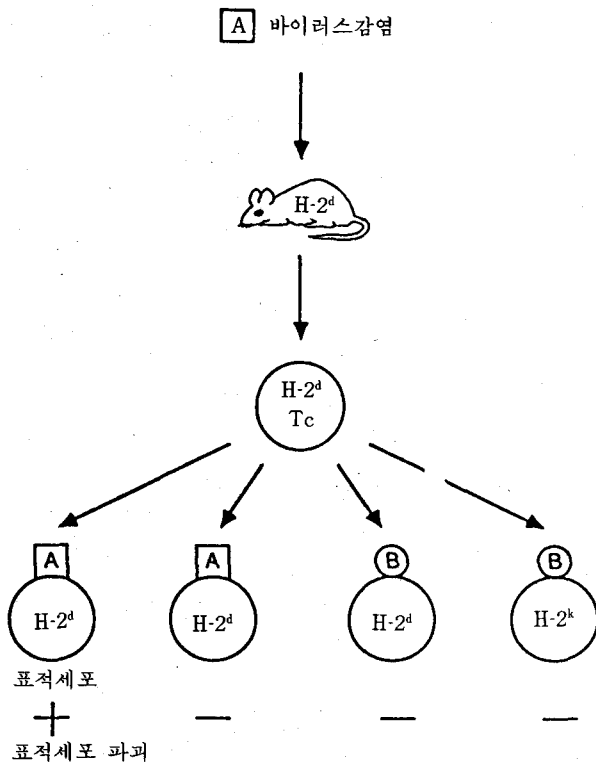


그림 9. 바이러스감염 표적 세포에 대한 세포독성 T림프구의 작용은 MHC제일 항원제 항원의 제한을 받는다.

A B 는 서로 다른 바이러스 항원(김세중, 면역학 강의, 중대 1989).

는다¹⁹⁾ (그림9 참조).

CD₂₅(MW 55,000)는 T세포의 활성화, 분화 및 증식에 필요한 IL-2에 대한 두개의 T세포 수용체(IL-2R α 와 IL-2R β)이다.^{1,10)} T세포가 IL-1의 자극을 받을때 IL-2의 생산과 동시에 표현된다.

Ti(MW 45,000/55,000)은 MHC 유전자산물과 연합된 이종항원을 식별하는 T세포의 두가지 이질적(이량체) 수용체(TCR- $\gamma\delta$ 와 TCR- $\alpha\beta$)이다.^{1,2,8,10,15,32)} 사람의 TCR- $\alpha\delta$ (TCR1)를 갖는 CD₃⁺ T세포(CD₄⁻ CD₈⁻)의 분포는 5%로서 class I MHC 항원제항성이며 흉선에서 TCR- $\alpha\beta$ (TCR2)를 갖는 T세포의 분화,¹⁵⁾ 여러 상피세포에서 생체감시기능^{15,38)} 결핵균에 대한 면역반응세포로 알려져 있다.^{2,15,22,38)} TCR- $\alpha\beta$ (TCR2) 수용체를 갖는 T세포는 흉선내 수질과 말초림파조직내에 분포하는 T세포

(CD₄⁺ CD₈⁺, CD₄⁺ CD₈⁻ 및 CD₄⁻ CD₈⁺)의 표항분자이다.^{2,15,29,30,37)}

한개의 B세포유래 클론(1/10⁶-1/10⁷)은 그 세포표면에 한가지 특이성을 인식하는 표면항체(sIg)를 갖고 대응항원을 인식한 다음 분화성숙하여 특이항체를 생산한다.(Clone 선택설이라함) T세포도 B세포와 같이 10⁶-10⁷의 다양한 항원특이성을 나타내는 각 T세포 클론이 있으며¹⁸⁾ 한개의 항원결정기에 특이반응을 나타내는 T세포(특이 TCR를 갖음)의 분포는 대략 1/100,000로 극소수이기 때문에 T세포에 의한 세포성면역이 발동되기 위하여는 B세포에서와 같이 T세포가 특이항원에 의한 자극으로 충분한 T세포수로 분화증식되어야 한다.³⁶⁾ T세포의 분화증식은 활성화기전은 다음과 같다.

3. T細胞의 活性機轉

T세포는 두가지 방법으로 자극을 받아 분화증식되고 활성화된다. 즉, ① Ti-CD₃ complex(항원/MHC) 수용체를 통한 특이항원("항원다리")의 인식에 의한 자극과^{2,15,32)} ② CD₂를 통한 직접적 자극(교차경로라 함)이다.^{6,23,33)} 그러나 CD₂를 통한 교차경로로 T세포가 활성화되기 위하여는 lymphokines(IFN- γ 또는 IL-2)을 추가로 요구한다.¹²⁾ 예로서 anti-CD₂ 단세포항체는 CD₂를 갖고있는 CD₄⁺(보조세포) 및 CD₈⁺ 세포(세포독성 세포)를 모두 자극하여 분화증식시키지만 이들 세포는 모두 세포독성능을 나타내지 못한다.¹²⁾ 그러나 IFN- γ 또는 IL-2를 반응계에 추가할 때 CD₈⁺ 세포는 세포독성능을 나타내지만 CD₄⁺ 보조세포는 여전히 세포독성능을 나타내지 않는다. 그러므로 CD₄⁺세포의 기능발현을 위한 활성화경로는 Ag/MHC 수용체를 통한 특이항원 경로뿐이다.

항원자극 및 LKS(IL-2, IL-3 및 CSF)의 자극에 의하여 일어나는 T세포의 생화학적 대사과정의 변화를 보면 아래와 같다¹¹⁻¹³⁾. ① 세포막내의 inositol lipid가 가수분해에 의하여 IP₃와 diacylglycerol로 분해되고, ② IP₃는 세포질내 Ca²⁺의 농도를 높임

으로써, ③ diacylglycerol은 protein kinase C를 활성화시킴으로써 T세포의 단백질합성이 시작되고, DNA복제와 유전자표현이 활발히 진행된다.

4. 作動細胞의 役割機轉

세포성면역에 관여하는 주요 작동세포는 NK세포, CTL, K세포 및 활성화대식세포(activated macrophage)이다. 각 작동세포의 특성과 표적세포에 대한 살해기전으로 알려진 요점을 기술하면 다음과 같다. (그림10 참조).

1) NK세포 : CD_3^- , $TCR-1\alpha + \beta$, $\alpha + \delta^-$, CD_4^- CD_8^- , FcR^+ 의 대과립림프구(LGL)이다. ^{14,31,36} NK세포의 표면항원 마커로는 사람에서 CD_{16} , $NKH-1(Leu-19)$ 가, 마우스에서 $NK-1.1/NK-2.1$ 의 특이마커가 있다는 것이 알려졌다. NK세포는 플라스틱 및 nylon wool에 부착되지 않으며 MHC의 제한성 없이 세포독성을 나타내는 것이 특이하다. $TCR-\alpha\beta^+$ 또는 $TCR-\alpha\delta^+$ T세포의 일부도 NK세포와 유사한 세포독성능을 나타내는데 이러한 T세포반응을 “유사-NK반응”(NK-like reaction) 또는 MHC 비요구성 세포용해(non-MHC-requiring cytolysis)라고 부른다.

최근 LKs 활성화살해세포(lymphokine-activated killer, LAK cells)를 이용한 중앙면역요법이 시도되고 있다. 이 LAK 세포를 이용한 면역요법은 NK세포 또는 “유사 NK세포”를 시험관내에서 IL-2로 약 3시간 자극시킨후 생체내에 주사하는 방법이다.¹⁴

2) CTL: CD_3^+ , CD_8^+ , $TCR-(\alpha + \beta / \alpha + \delta)^+$ 로서 특이항원(Ag/MHC Complex)의 자극을 통하여 분화증식된 T세포이다. CTL의 “림프파기능항원”인 LFA-1, LFA-2(CD_2) 및 LFA-3는 특이항원과 관계없이 표적세포와 결합하는데 LFA-1은 2가 양이온 의존성 결합을 하지만 LFA-2 및 LFA-3는 양이온 비의존성 결합을 하는 차이점이 있다. CTL에 의한 정형적 세포성면역을 class I MHC 제한성 CD_8^+ T세포에 의한 표적세포 살해작용이다. 그러나 최근 바이러스 감염증에 대한 세포성면역은 바이러스에 따라 class I MHC 제한성 CD_8^+ T세포는 물론 class I MHC 제한성 CD_4^+ T세포도 관여한다는 새로운 사실이 확실히 입증되었다.

¹⁸⁾ 예로서 influenza 바이러스 감염에는 CD_4^+ 및 CD_8^+ (class I MHC) T세포가 모두 관여하지만 홍역 및 HSV에 대한 면역는 class II MHC 제한성이 추가 된다. ^{7,9,18,21} 바이러스의 종류에 따라 MHC의 class I 또는 II의 제한성을 달리하는 이유는 아직 확실치 않으나 면역학적 실험으로 항원이 외인성내입경로(exogenous-endocytic processing pathway)로 처리되는 경우는 항원이 class II 분자와 결합하는 반면 내인성처리(endogenous processing) 과정에서 새로이 합성된 막단백질 항원은 class I 분자와만 결합된다는 흥미있는 연구보고가 발표되었다. ^{18,21} 이 연구는 불활화 홍역백신을 포함한 사균백신이 생균백신에 비교하여 방어효과를 충분히 나타내지 못하는 이유가 사균체항원이 내인성합성의 단계를 거치지 못하기 때문이라는 것을 알게하였다. AIDS의 원인인 HIV에 의한 CD_4^+ T세포의 선택적 침입에 대한 방어효과실험에서 바이러스 단백질항원의 내인성표현 항원이 수용성항원 제제보다 class I 및 II 제한성을 넓힘으로 세포성면역반응에 더 효과적이라는 것을 확인하였다.¹⁷⁾

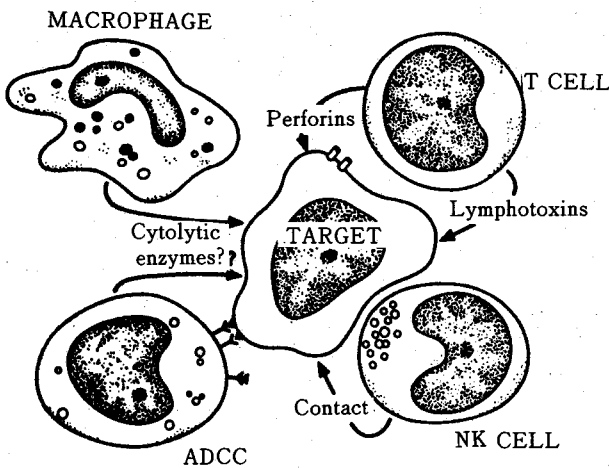


그림 10. 세포매개성 세포독성의 네가지 작용기전. PFT/Perforin 삼입은 세포간의 접촉이 필요하지만 lymphotoxin은 격리표적세포도 살해시킬 수 있다.

바이러스 감염증에 대한 실험에서와 같이 세포성 면역반응(예 종양면역)을 잘 일으키는 항원(백신 개발)은 MHC class I 은 물론 II 제한성 세포성 면역을 야기할 수 있는 내인성 혹은 외인성 항원을 모두 찾아 백신으로 이용하는 것이 이상적이라고 생각되어 앞으로 응용연구가 기대된다.

MHC class I 제한성 CD8⁺ T세포에 의한 세포 내기생세균에 대한 방어작용은 일반적으로 두가지 방법으로 이루어진다.^{31,36)} 즉, ① CTL의 세포독성 작용(LT, PFP 등의 생산)에 의한 직접적 살해작용과, ② LKs(예 IL-2, IFN- γ)을 생산하여 간접적으로 다른 작동세포(예 Tc, NK, 대식세포)가 세포독성능을 발휘하도록 유도한다.

3) 살세포(K cells) : IgG₁ 및 IgG₃의 Fc 및 SRBC에 대한 수용체를 갖는 T세포이다.^{31,36)} 그러므로 K세포의 표적세포에 대한 살해작용은 항체의존성(ADCC)이다. K세포와 NK세포를 같은 세포계로 보기도 하지만 항체의존성 반응과 수용체 등이 각기 다르다고 인정되기 때문에 별개의 세포로 취급된다.

4) 大食細胞 : 이질적 대세포로서 혈액내의 단

핵구(monocytes), 림과절, 비장 및 기타 조직내의 조직구(histocytes)로 크게 분류된다. 대식세포는 기능과 형태에 따라 다시 몇가지 세포로 분류된다. 즉, Fc/C₃ 수용체를 통한 식작용을 나타내고 B세포에 항원을 제시하는 주연대식세포(marginal zone macrophage), Fc/C₃ 수용체를 갖지만 식작용이 없으며 B세포에 항원을 제시하는 여포수지상세포(follicular dendritic cells), 식작용과 Fc/C₃ 수용체가 없으나 class II MHC 항원분자를 갖고 T세포에 항원을 제시하는 수지상세포(dendritic cells), Fc/C₃ 수용체와 식작용을 갖고 class II MHC^{+/+} 항원을 제시하는 단핵구와 대식세포 그리고 Fc/C₃ 수용체를 갖고 있으나 식작용이 없고 class II MHC 항원분자를 갖고 T세포에 항원을 제시하는 Langerhans 세포가 있다. 대식세포들은 주로 각종 항원처리 및 제공세포(APC)로서 면역반응에 참여한다고 알고 있으나 ① 염증반응, ② 림과구활성, ③ 조직재구성, ④ 항식균작용, ⑤ 종양살해작용 및 ⑥ 조직손상에 관여하는 등 중추적 면역반응세포라는 것을 알 수 있다. 대식세포의 기능은 역시 T세포가 분비하는 LKs(MAF, MIF 등)과 자기가 생산하는

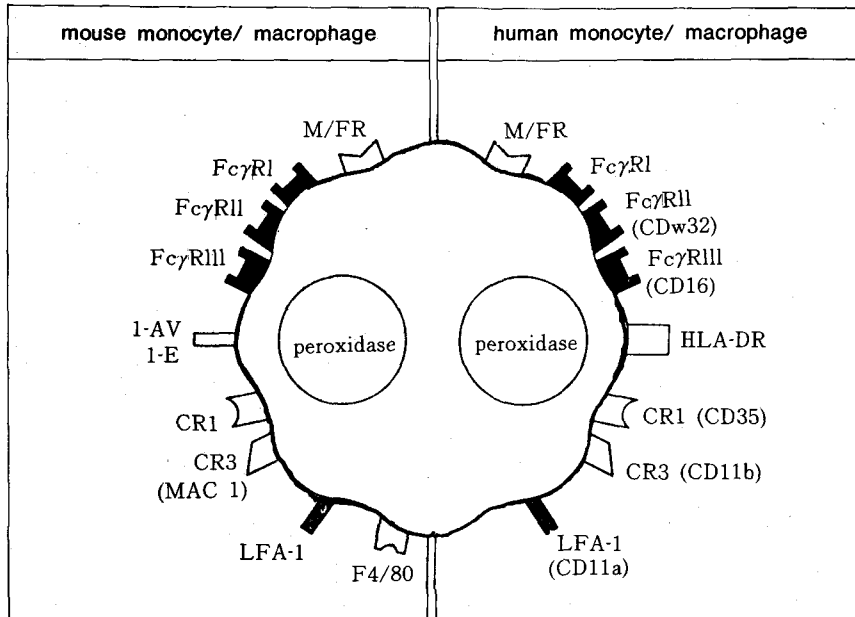


그림 11. 마우스 및 사람의 단핵구 또는 대식세포의 주요표면표식항원. 상호간에 상응하는 분자를 같은 색으로 표시하였다.

TNF(endotoxin 자극) 등에 의하여 활성화되어 야 증강된다. 마우스 및 사람의 대식세포의 주요 표면 항원분자(마커)는 그림11과 같다.

5. 淋巴球媒介性 細胞殺害機轉

CTL 및 NK세포에 의한 표적세포의 살해기전은 많은 세포매체(mediators)를 통한 복합기전이다.⁴³⁾ 즉, 단일기전이 아니고 아직도 알려지지 않은 여러 가지 매체를 통한 복합작용에 의하여 세포살해작용을 일으킨다. 그러나 CTL 또는 NK세포에 의한 표적세포의 세포독성은 다음과 같은 몇개의 단계를 거쳐 진행되며 세포내에 몇가지 특징적 생화학적

변화가 관찰된다 (그림12). 첫째, 모든 표적세포는 활성화된 작동세포(CTL)와 접촉되어야 한다 (그림13). CTL는 TCR/Ag-MHC class I 유전자 산물을 표적세포를 통하여 인식하여 수분내(1-3분) 세포가 접촉이 일어난다. 이때 두세포간의 결합력은 매우 강하지만(10^{-7} - 10^{-8} N), 세포간 상호결합은 EDTA, cytochalasin B, colchicine, anti-TCR/Ag-MHC serum에 의하여 억제된다. 둘째단계는 표적세포와 작동 세포에서 탈분극(depolarization) 현상이 접촉후 10분내에 개시된다. 이때 CTL는 ① lymphotoxin(LT), ② PFP/perforin/cytolysin, ③ lymphopore, ④ protons 및 ⑤ 효소 등의 치사신호(물)를 표적세포에 전달한다. 치사신호를

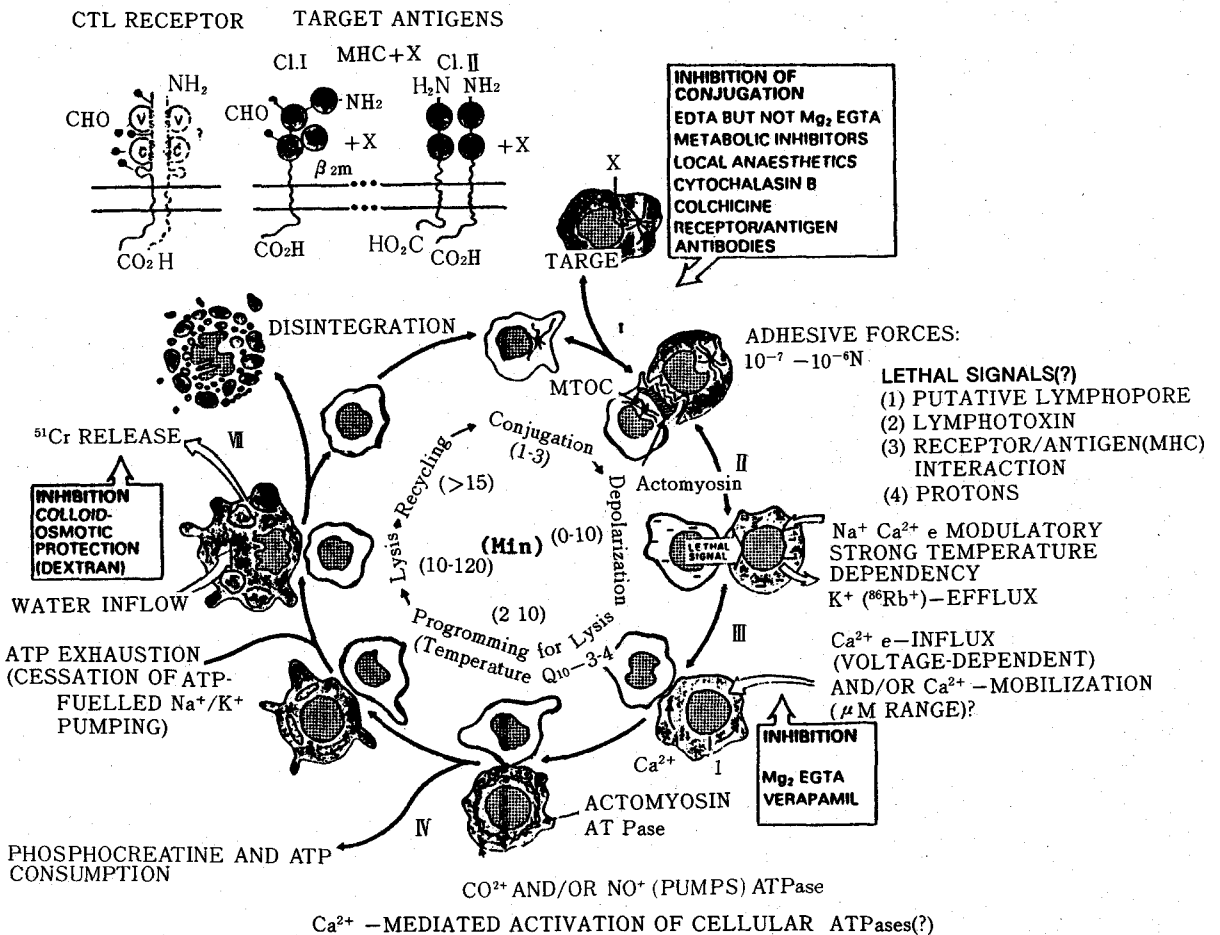


그림 12. 세포독성 림파구매개 세포용해작용의 경로 (Berke, Microbiological Science. 2(2), 48, 1985).

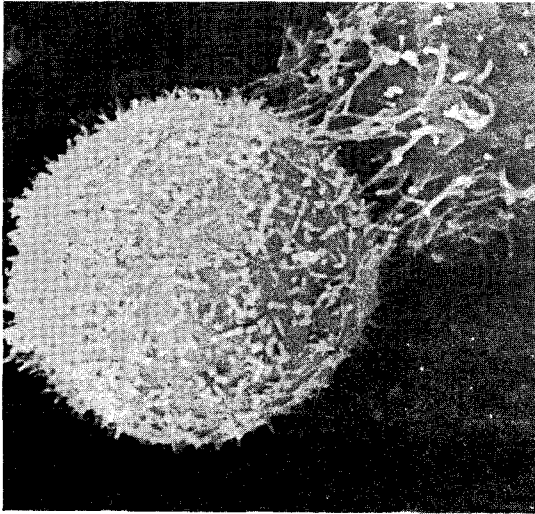


그림 13. 쥐의 CTL R8과 P815 mastocytoma 표적 세포간의 상호접촉작용(John Ding-E Young & Chau ching Liu, Immunol. Today 9(5), 140, 1988).

받은 표적세포는 곧 $\text{Na}^+ - [\text{Ca}^{2+}]_e$ 의 유입이 개시된다. ($[\text{Ca}^{2+}]_e$ 의 유입은 Mg_2EGTA 와 Verapamil에 의하여 억제된다). 셋째 단계는 표적세포의 용해 계획(programming) 단계로서 접촉후 2~10분내 발현된다. 이때 세포의 주요 대사변화로서 ① actomyocin ATPase의 증가, ② phosphocreatine과 ATPase의 소모, ③ ATP-의존성 Na^+/K^+ 펌프작용의 중지, ④ ATP-의존성 Ca^{2+} 유출감소 및 세포내 축적이 관찰된다. 넷째 단계는 접촉후 10~120분내에 일어나는 세포용해의 진행이다. 표적세포는 ATP-의존성 Na^+/K^+ 펌프작용의 중지로서 세포내 수분유입의 증가현상이 일어나서 ① 수포형성(blebbling), ② 핵붕괴(nucleus disintegration), ③ 사립체팽화(mitochondria swelling), ④ 세포의 형태상실(zeiosis)이 관찰된다. 다섯째 단계는 접촉되었던 CTL는 붕괴되지 않고 표적세포로부터 분리되어 재순환한다(> 15분).

결론적으로 말하여 CTL에 의한 표적세포의 살해작용은 표적세포의 지속적인 대사소모에 의한 스스로의 사멸이라고 말할 수 있다.

6. 細胞殺割媒體

세포살해매체는 작동세포와 표적세포간에 접촉후 NK, CTL, K 및 활성대식세포가 표적세포에 전달하는 다양한 치사신호물질(lethal signals)이다. NK 및 CTL가 산출하는 잘 알려진 매체로는 Perforin(pore forming protein; PFP)과 lymphotoxin이 있으며, 대식세포가 산출하는 주요 매체로는 tumor necrosis factor(TNF)와 protease, lysozyme, IFN, H_2O_2 , arginase 등이 알려졌다.

13.28.31.36.40.41)

1) Perforin: T세포에 의하여 두가지형의 perforin이 유출된다: 표적세포막에 비교적 큰 손상(160Å)을 주는 P_1 (관상복합체)과 작은 손상(50~70Å)을 주는 P_2 이다. T세포가 표적세포와 접촉하여 신호를 받으면 T세포의 세포질내 perforin 과립이 탈과립되어 Golgi체와 미세관을 통하여 유출된다. 유출된 과립이 표적세포의 세포막과 결합하면 Ca^{2+} 의존성 중합반응으로 polyperforins이라는 관상구조를 만들고 막에 삽입되어 투과막공을 형성한다(그림14). 결과적으로 표적세포는 수분 유입의 증가에 따라 삼투용해과정으로 진행된다.⁴³⁾

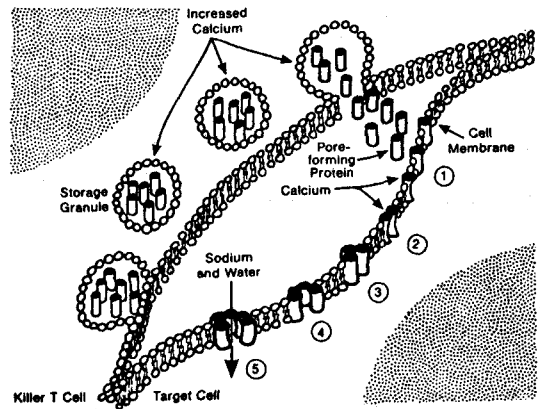


그림 14. 림파구 매개성 종양세포살해의 세포유출 및 막공형성모형.

림파구는 표적세포와 접촉후 탈과립하여 막공형성단백질(PFP/perforin/cytolyticin)을 세포간에 유출한다. 탈과립은 세포질내 Ca^{2+} 양의 증가에 의한다. Ca^{2+} 존재하에 PFP은 중층세포막과 신속히 결합(1)하여 삽입되고(2), 중합되어(3), 막투과공을 만들어(4) 표적세포에 교질침투손상을 준다. (5) PFP의 용액상형태는 고형원통으로, 막형태는 만곡형원통상으로 도해되었다. Ca^{2+} 의 의존구조변화는 막삽입과 중합에 필요하다. (Young & Liu. Immunol. Today 9(5) 140, 1988).

Perforin은 면역학적 교차반응은 물론 구조적으로 보체의 제9성분(C9)과 유사하다는 것이 보고되었으나,^{28,34)} 세포살해작용의 차이가 인정되기 때문에 별개의 물질이라고 주장하는 연구보고⁴¹⁾도 있다. 면역학적으로 perforin항원은 비장과 복강림파구를 IL-2로 시험관내에서 자극하여 발현시킬때 검출되지만 복강삼출세포와 다른 장기 림파구에서는 검출되지 않는다.

Perforin의 유출과 작용은 Ca^{2+} 의존성이 절대적이지만 세포독성능을 발휘하는 대부분의 CTL세포주는 Ca^{2+} 비의존성이며 Ca^{2+} 의존성 반응이 표적세포의 종류와 CTL주에 따라 다르기 때문에 CTL의 세포독성작용은 분명히 perforin 이외의 다른 미지의 세포독성물질에 의하여 일어난다고 주장하는 사람이 많다. 그러므로 perforin 경로는 NK세포에 의하거나 CTL가 T세포 성장인자의 자극을 받아 "유사NK세포"의 "(NK like)" 기능을 발휘할 때 나타난다고 믿고 있다.

2) **lymphotoxins** : CTL 및 NK세포의 LT표적세포에 대한 DNA 일부의 붕괴작용(150~180bp로 핵붕괴)은 PFP 또는 보체계활성작용과 분명히 차이를 나타낸다. 이러한 DNA 붕괴가 lymphotoxin이 세포막을 손상시켜 세포의부로부터 핵붕괴효소인 endonuclease를 유입시킴으로써 또는 세포내부의 endonuclease의 활성을 증강시킴으로써 핵붕괴가 일어난다고 추정하고 있다.⁴²⁾ 지금까지 알려진 LT의 성분은 이질적으로서 단일성분이 아니기 때문에 그 정확한 성분과 역할은 잘 모르고 있다. 예로서 마우스의 LT으로는 $LT\alpha$ (MW 70,000~90,000), $LT\beta$ (MW 35,000~50,000), $LT\gamma$ (12,000~15,000), $LT\alpha H$ (140,000~160,000), $LTcx$ (MW <200,000) 등이 보고되었다.

최근 마우스 및 사람의 CTL 및 NK세포의 매체중에는 살해반응시간이 위의 perforin과 LT에 비교하여 매우 긴(수시간) 소위 tumor nurosis factor(TNF) 또는 다른 LT(MW 60~70kDa)을 산출한다는 것이 밝혀졌다.^{24,35)}

TNF- α 또는 "cachectin"은 endotoxin, BCG,

IFN- γ 및 IL-2의 유도에 의하여 대식세포와 NK세포가 산출하는 종양살해인자이다. TNF- α 는 lipogenic enzyme의 합성을 막고 triglycerides의 섭취를 차단하기 때문에 TNF- α 생산이 높은 종양환자에서 쇠약(wasting/cachexia)의 원인이 된다. 또한 TNF- α 는 내피세포를 자극하여 IL-1을 산출시켜 발열원의 역할을 한다. TNF- α 에 의한 종양세포의 살해작용은 IFN- γ 에 의하여 상승된다. 사람의 recombinant TNF- α 는 표적세포의 class II MHC 항원의 표현을 유도한다는 것도 알려졌다.

또한 최근 TNF- α 혹은 LT에 감수성이 없는 표적세포를 살해하는 새로운 종양제사인자 유사물질("TNF/LT-like cytotoxin")이 보조T세포와 비만세포(mast cells)를 포함한 다른 면역세포에 의하여도 산출된다는 것이 알려졌다.⁴³⁾

다른 매체로는 Serine esterase와 proteoglycan이 T세포와 NK세포에 의하여 생산되지만 정확한 작용기전은 밝혀지지 않다.²⁶⁾ 최근 T세포의 표적세포에 대한 세포독성작용은 여러사람이 주장한 esterase 분비와 무관하다는 연구보고가 있다.²⁵⁾ 때문에 T세포의 세포독성작용은 perforin, LT, TNF 및 유사 TNF/LT 유사물질에 의한 것으로 추정된다.

요 약

항원제시세포(APC)와 보조T세포 간의 협력작용에 의하여 활성화된 작동세포(NK세포, CTL, K세포, 대식세포, 과립구 등)의 종양세포, 이식장기 및 세포내기생세균에 감염된 각종 세포에 대한 세포독성작용은 생체방어를 위한 중요한 세포성면역기전이다. 지난 몇년간 세포성면역기전에 관한 많은 연구에도 불구하고 T림파구매개성 세포독성작용의 면역생물학적기전은 확실히 밝혀지지 않다.

지금까지 알려진 중요한 연구내용을 요약하면 다음과 같다.

1. 세포독성작용을 나타내는 작동세포로는 NK세포, CTL, K세포, 대식세포/단핵구 및 과립구가 있다.

2. T세포의 세포표면항원분자군(CD)으로는 CD₂, CD₃, CD₄(Ly₃T₄), CD₅(=Ly₁), CD₇, CD₈, [Ly₂₃]가 있으며 CD₄는 보조T세포의 특이마커이고 CD₈는 세포독성 T세포 및 억압T세포의 특이마커이다. 주요 T세포수용체(TCR)는 CD₄ 또는 CD₈ 분자와 가까이 연합된 이량체(TCR- α β /TCR- γ δ)이며 보조 T세포 CD₄(마우스 L₃ T₄)는 수용체와 연합되어 있는 반면 억압 T세포 CD₈(Ly₁₊₂₃)는 항원수용체와 연합되어 있다.

3. T세포는 Ti-CD₃(항원/MHC) 복합체를 통한 "항원가교"에 의한 자극(항원인식)과 CD₂를 통한 비특이경로에 의하여 활성화(분화증식)된다. 비특이경로를 통한 활성화경로에서 T세포(CD₄ 및 CD₈)가 활성화되기 위하여는 보조T세포가 생산하는 IL-2을 요구하며 IL-2의 자극으로 분화증식된 CD₈는 세포독성능을 나타내지만 CD₄⁺는 여전히 세포독성능을 나타내지 못한다.

4. 보조T세포는 class II MHC분자와 연합된 항원을 식별하는 반면 세포독성T세포는 class I MHC 분자와 연합된 항원을 식별한다.

5. 림프구 매개성 세포독성은 접촉(conjugation), 탈분극(depolarization), 용해계획(programming), 용해(lysis) 및 재순환(recycling)의 단계를 거쳐 진행된다.

6. 표적세포살해매체로는 perforin / PFP / cytolytic enzymes가 알려졌으며 세포독성작용은 이들 이외에도 여러가지 매체를 통한 복합작용으로 추정된다.

7. CTL 매개성 표적세포의 주요 대사변화는 actomyocin ATPase의 증가, phosphocreatine과 ATPase의 소모, ATP 의존성 Na⁺/K⁺ 펌프작용의 중지, ATP 의존성 Ca²⁺ 유출감소 및 세포내 축적이 관찰된다.

8. Ca²⁺의 축적으로 세포막 교질 침투손상을 주어 수분의 유입을 증가시킴으로써 세포형성, 핵붕괴, 사립체팽화 및 정상세포 구조상실(Zeiosis)이 있다.

결론적으로 CTL 매개성 세포독성작용은 PFP, LT, TNF, 유사 TNF /LT 및 기타 매체를 통한 복합작용이며 세포살해기전은 지속적 대사소모와 정형적 세포구조(핵 및 세포질)의 파괴에 의한 것이다.

참 고 문 헌

1. Acuto, O. and Reinherz, E.L.:The human T cell receptor, structure and function. *N. Engl. J. Med.*(1985) 312:1100.
2. Augstin, A., Kubo, R.T. and Sim, G.K.:Resident pulmonary lymphocytes expressing the r/d T-cell receptor. *Nature.*(1985) 340:239.
3. Berke, G.:How T lymphocytes Kill infected cells. *Microbial. Science.*(1985) 2:44.
4. Boehmer, H. von., Teh, H.S. and Kisielow, P.:The thymus selects the useful, nelects the useless and destroys the harmful.*Immunol.Today.*(1989) 10:57.
5. Bottomley, K.:A functional dichotomy in CD4 T-lymphocytes. *Immunol. Today.*(1989) 9:268.
6. Brown, M.H., Cantrell, D.A., Brattsand, G., Crumpton, M.J. and Gullberg, M.:The CD2 antigen associated with the T-cell antigen receptor CD3 antigen complex on the surface of human T lymphocytes. *Nature.*(1989) 339:551.
7. Buus, S. and Sette, A.:The relation between MHC complex restriction and the capacity of Ia to bind immunogenic peptides. *Science.*(1987) 235:1353.
8. Davis, M.M. and Bjorkman, P.J.:T-cell antigen receptor genes and T-cell recognition.*Nature.*(1988) 334:395.
9. Doherty, P.C., Blanden, R.B. and Zinkernagel, R.M.:Specificity of virus-immune effector T cells for H-2K or H-2D compatible interactions:implications for H-antigen diversity, *Transplant.Rev.*(1976) 29:89.
10. Fitch, F.W.:T cell clones and T cell receptors.*Microbiol.Rev.*(1986) 50:50.
11. Fleischer, B. and Schrezenmeier, H.:Do CD4 or CD8 provide a regulatory signal in T-cell activation, *Immunol.Today.*(1988) 9:132.
12. Gromo, G., Geller, R.L., Inverardi, L. and Bach, I.M.:Signal requirements in the step-wise functional maturation of cytotoxic T lymphocytes. *Nature.*(1987) 327:424.
13. Hankart, P.A.:Mechanisms of lymphocyte-mediated cytotoxicity. *Ann Rev Immunol.*(1985) 3:31.
14. Hercend, T. and Schmidt, R.E.:Characteristics and uses of natural killer cells. *Immunol. Today.*(1988) 9:291.
15. Janeway, C.A. Jr., Jones, B. and Hayday, A.:Specificity and function of T cells bearing rd receptors.*Immunol.Today.*(1988) 9:73.
16. Kaufmann, S.H.E.:CD8 T lymphocytes in intracellular microbial infections. *Immunol. Today.*(1988) 9:168.
17. Landau, N.R., Warton, M. and Littman, D.R.:The

- envelope glycoprotein of the HIV binds to the immunoglobulin-like domain of CD4. *Nature*.(1988) 334:159.
18. Long, E.D. and Jacobson, S.: Pathway of viral antigen processing and presentation to CTL defined by the mode of virus entry. *Immunol. Today*.(1989) 10:45.
 19. Machy, P., Trunch, A., Gennaro, C. and Hoffstein, S.: Major histocompatibility complex class I molecules internalized via coated pits in T lymphocytes. *Nature*.(1987) 328:724.
 20. Marrack, P. and Kappler, J.: The T cell and its receptor. *Sci. Amer*.(1986) 254.
 21. Martz, E. and Howell, D.M.: CTL-virus control cells first and cytolytic cells second? DNA fragmentation, apoptosis and the prelytic hole hypothesis. *Immunol. Today*.(1989) 10:79.
 22. Modlin, R.L.: T-cell receptor of human suppressor cells. *Nature*.(1987) 329:541.
 23. Moingeon, P., Chang, H.C., Walner, B.P., Stebbins, C., Frey, A.Z. and Reinherz, E.L.: CD2-mediated adhesion facilitates T lymphocyte antigen recognition function. *Nature*.(1989) 339:312.
 24. Old, L.J.: Tumor necrosis factor(TNF). *Science*.(1985) 230:630.
 25. Ostergaard, H.L., Kane, K.P., Mescher, M.F. and Clark, W.R.: Cytotoxic T lymphocyte mediated lysis without release of serine esterase. *Nature*.(1987) 330:71.
 26. Pasternack, M.S., Verret, C.R., Liu, M.A. and Eisen, H.N.: Serine esterase in cytolytic T lymphocytes. *Nature*.(1986) 322:740.
 27. Powrie, F. and Mason, D.: Phenotypic and functional heterogeneity of CD4 T cells. *Immunol. Today*.(1988) 9:274.
 28. Reid, K.M.B.: Complement-like cytotoxicity. *Nature*.(1986) 322:684.
 29. Reinherz, E.L.: T-cell receptors: Who needs more. *Nature*.(1987) 325:660.
 30. Robertson, M.: T cell receptor-the present state of recognition. *Nature*.(1985) 317:768.
 31. Roitt, I., Brostoff, J. and Male, D.: Cells involved in the immune response. In *Immunology*.(1989) p. 2.1-2.5, Mosby & Gower Inc.
 32. Saizawa, K., Rojo, J. and Janeway, C.A. Jr.: Evidence for a physical association of CD4 and CD3: a b T-cell receptor. *Nature*.(1987) 328:260.
 33. Shaws, S., Gintherluce, G.E., Quinoenes, R., Gress, R.E., Springen, T.A. and Sander, M.E.: Two antigen independent adhesion pathways used by human cytotoxic T-cell clones. *Nature*.(1986) 323:262.
 34. Shinkai, Y., Takio, K. and Okumura, K.: Homology of perforin to the ninth component of complement(C9). *Nature*.(1988) 334:525.
 35. Spies, T. and Morton, C.C.: Genes for the TNF α and β are linked to the human MHC. *Proc. natl. Acad. Sci-USA*.(1986) 883:8699.
 36. Stobo, J.D.: Lymphocytes. In Stites DP, Stobo JD and Wells JV(ed.) *Basic and Clinical Immunology*, 6th ed., p.65, Appleton & Lange, Calif.(1987)
 37. Strominger, J.L.: Developmental biology of T cell receptor. *Science*.(1989) 244:943.
 38. Takagaki, Y., Decloux, A., Bonneville, M. and Tonegawa, S.: Diversity of ad-T-cell receptors on murine intestinal intraepithelial lymphocytes. *Nature*.(1989) 339:712.
 39. Tizard, I.R.: The response of T cells to antigen. In *Immunology: an introduction*. 2nd ed. p.224, Saunder's College Publishing, Phil. (1988).
 40. Tizard, I.R.: T-cell products. In *Immunology*, 2nd ed. p.242. Saunder's Collge Publishing. Phil.(1988)
 41. Tschopp, J., Masson, D. and Stanley, K.K.: Structural and functional similarity between proteins involved in complement and cytotoxic T-Lymphocyte-mediated cytolysis-nature.(1986) 322:831.
 42. Ucker, D.S.: Cytotoxic T Lymphocytes and glucocorticoids activate an endogeneous suicide process in target cells. *Nature*.(1987) 327:62.
 43. Young, J.D.E. and Liu, C.C.: Multiple mechanisms of Lymphocyte-mediated killing-*Immunol. Today*.(1988) 9:140.