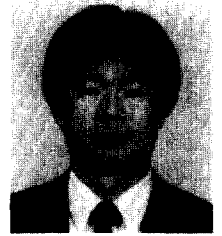


B Lymphocyte에 관한 연구동향



전북대학교 의과대학 미생물학교실 이 현 구

B 세포의 가장 중요한 기능은 항체를 생산하여 체액성 면역반응을 조절하는 일이다. B 세포가 항체를 생산해 내는 형질세포(plasma cell)로 분화하기 위해서는 다음의 몇 가지 단계를 거쳐야 한다. 즉 resting 상태에서 mitogen이나 항원의 자극에 의한 활성화(activation)가 첫번째 단계이고 두번째로는 증식(proliferation)이며 마지막 단계가 분화(differentiation)이다.¹⁾ B 세포가 일단 mitogen이나 항원에 의해 활성화가 되면 활성화된 clone의 증식과 분화는 T 세포에서 생산되는 여러 종류의 림포카인(Lymphokine)의 영향하에서 이루어진다. 따라서 B 세포 기능에 영향을 미치는 림포카인의 종류를 알아내고 최근 새롭게 발견되는 림포카인의 B 세포에 대한 영향을 연구함이 중요하리라 생각한다. 여기에서는 B 세포 기능에 영향을 미치는 여러 림포카인의 종류와 그 기능에 관해서 간략하게 기술하고자 한다.

A) B 세포 분화과정에 영향을 미치는 림포카인

1) 활성화 단계에 관여하는 림포카인

IL-4는 B 세포를 G_0 에서 G_1 단계로 전환시키고 동시에 class II 항원, IL-2 수용체 및 CD23 등의 발현을 증가시켜 B 세포 활성화에 관여한다.²⁻⁴⁾

2) 증식 단계에 관여하는 림포카인

여기에는 IL-2,⁵⁾ IL-4⁶⁾ 및 IL-5⁷⁾가 속한다. IL-2는 항 IgM 또는 Staphylococcus aureus Cowan I (SAC) 존재하에서 B 세포 증식을 촉진하는 이외에도 B 세포의 항체생산에도 필수불가결한 요소이다. 즉 *in vitro*에서 IL-2가 없이는 항체가 만들어지지 않으나⁵⁾ 배양 5-6일 후에는 항 IL-2 항체나

anti-Tac이 항체형성에 영향을 미치지 않는 것으로 미루어⁸⁾ IL-2가 분화인자로는 작용하지 않는 것 같으며 B 세포를 분화할 수 있는 단계로 유도하는 것 같다. IL-4는 그 자체가 성장인자로도 작용하나 B 세포로 하여금 B cell-derived B cell growth factor (B-BCGF)의 생산을 촉진시킨다는 보고⁹⁾도 있다.

그러나 이들 림포카인은 단독으로 B 세포를 증식시키지 못하며 세포를 항원이나 mitogen으로 전처리 되어야 한다.

상기한 림포카인 외에 B 세포 증식에 관여하는 물질로는 BCGF가 있는데 분자량이 12 KD인 BCG-F_{low}가 잘 알려져 있으며 이는 PHA로 자극한 T 세포 배양액으로부터 IL-2를 제거한 일부 정제된 물질이다.¹⁰⁾

BCGF의 독특한 형태로 B 세포에서 유래하여 B 세포를 증식시키는 B-BCGF가 있다. 여기에는 두 종류가 있는데 하나는 정상 B 림프구를 SAC으로 자극했을 때 유리되는 물질이며¹¹⁾ 둘째는 Epstein-Barr Virus에 의해 형질전환을 일으킨 B lymphoblast 계통의 세포에서 유리되는 물질로 후자인 경우에 intact 또는 soluble CD23,¹²⁾ IL-1 like molecule,¹³⁾ 그리고 IL-6⁴⁾가 일부 B-BCGF로 작용한다는 보고가 있으나 확실치 않으며 이를 제외하고는 B-BCGF에 관해서는 거의 알려진 바가 없다. 따라서 B-BCGF의 분자적 본성이 우선적으로 밝혀져야 할 것이며 이에 관한 연구도 매우 흥미있는 분야라 생각된다.

3) 분화단계에 관여하는 림포카인

IL-6는 B 림프구 분화에 참여하는 가장 잘 알려진 물질로서 *in vitro*¹⁵⁾ 뿐 아니라 *in vivo*¹⁶⁾에서도 항체생산에 밀접한 관계가 있다. IL-6가 분화인자인

사실은 분명하지만 정상 B 세포를 SAC과 IL-2로 항체생산을 유도하면서 항 IL-6 항체를 처리하면 항체형성이 약 60% 정도만 억제되는 사실은⁸⁾ B 세포 분화에 IL-6 이외에 다른 분화인자의 존재를 의미하며 새로운 분화인자의 발견에도 연구가 필요하리라 생각된다. 또한 IL-6는 B 세포 기능이 비정상적으로 항진되어 있는 질환에서 그 활성도가 높고 rheumatoid arthritis 같은 자가 면역질환의 병인에 관련된다고 보고되고 있다.¹⁷⁻¹⁹⁾ IL-6 이외에 특히 isotype switching에 관여하는 물질로는 IL-4가 IgG1 및 IgE 생산에 관여하는 알레르기 현상을 야기하는데 중요한 림포카인으로 작용하며^{20,21)} IL-5는 IgA 생산에 관여한다.²²⁾

B) B 세포 기능을 억제하는 림포카인

상기한 많은 림포카인들은 B 세포를 정상적으로 분화시켜 항체를 만드는데 작용하는 물질들이다. 이와는 달리 B 세포의 기능을 억제하는 물질로는 transforming growth factor(TGF)- β 가 있다. TGF- β 는 원래 non-transformed fibroblast를 transfrom 형태로 전환시키는 cytokine으로 세포의 종류에 따라 성장과 발육을 촉진 또는 억제시킨다.²³⁾ TGF- β 는 T 세포 및 흉선세포의 증식이나 림포카인의 생산을 억제할 뿐 아니라²⁴⁻²⁶⁾ B 세포에도 억제작용을 나타낸다. 즉 B 세포의 증식 및 분화를 억제할 뿐 아니라²⁷⁾ pre-B 세포로부터 정상적인 성숙 B 세포로의 전환도 억제한다고²⁸⁾ 알려져 있다. TGF- β 가 B 세포의 증식 및 분화를 억제한다는 사실과 상반되는 현상은 TGF- β 가 Lipopolysaccharide로 자극한 마우스 B 세포로부터 IgA 생산을 촉진시킨다는 사실인데²⁹⁾ 이상의 사실로 미루어 TGF- β 는 B 세포 중개면역에 있어서 “feedback”에 의한 면역조절에 관여하리라 추측된다.

C) 길항작용을 갖는 림포카인들

두 개 이상의 림포카인이 존재할 때 한 림포카인이 어느 한 쪽의 기능을 억제하는 경우가 있다. 이러한 현상은 어느 한 쪽의 기능을 억제하여 나타날 수도 있고 생산자체를 억제하는 경우도 있다. 대표적인 예가 IL-4와 IFN- γ 의 관계인데 IFN- γ 는 IgE

생산, CD23 발현에 관여하는 IL-4의 작용을 차단하며³⁰⁾ 또한 IL-4는 IFN- γ 의 생산을 억제하는 기능을 가지고 있어³¹⁾ 이 두 림포카인은 각각 서로의 작용을 억제하는 길항작용을 가지고 있다. 비슷한 예로 IL-4와 IL-2의 관계를 들 수 있다. *In vitro*에서 IL-2의 B 세포에 대한 작용은 증식 뿐 아니라 특히 분화에 필요한 림포카인데 IL-4는 이러한 IL-2의 작용을 억제한다.³²⁾ 최근 이러한 기전으로서 정상 B 세포에서 IL-4는 IL-2에 의한 IL-2 수용체 발현을 억제하는 것으로 밝혀져 어느 한 림포카인이 다른 림포카인의 기능을 억제하는데 수용체 발현 여부가 하나의 기전으로 작용함을 알 수 있다.

D) B 세포에서 생산되는 림포카인

B 세포는 주로 T 세포에서 생산되는 림포카인에 의해 성장, 분화하지만 소수의 림포카인은 B 세포에서도 만들어진다. B 세포에서 생산되는 림포카인으로는 TGF- γ ,²⁷⁾ tumor necrosis factor- α 및 - β (lymphotoxin),³³⁾ IL-1,³⁴⁾ IL-6,³⁾ IFN- γ ³⁵⁾ 등이 보고되는데 이러한 물질들이 B 세포에서 만들어지는 의의에 대해서는 거의 알려진 바 없으나 B 세포의 면역조절에 관여하리라 생각된다.

이상 B 세포기능에 관여하는 여러 면역조절 물질에 관하여 간단히 기술하였는데 이에 관한 더욱 광범위한 연구가 필요하며 이러한 물질들의 수용체 및 신호전달 체계에 관한 연구 역시 시급하다. 특히 *in vivo*에서는 여러 cytokine들이 복합적으로 작용하기 때문에 *in vivo* 실험을 통한 병합작용에 관한 실험도 병행되어야 할 것이다.

참고문헌

1. Howard, M. and Paul, W.E. (1983). *Ann. Rev. Immunol.* **1**: 307.
2. Finkelman, F.D., Katona, I.M., Urban, J.F. *et al.* (1986). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **83**: 9675.
3. Defrance, T., Aubry, J.P., Rousset, F. *et al.* (1987). *J. Exp. Med.* **165**: 1459.
4. Lee, H.K., Xia, X. and Choi, Y.S. (1990). *J. Immunol.* **144**: 3431.
5. Jelinek, D.F., Splawski, J.B. and Lipsky, P.E. (1986). *Eur. J. Immunol.* **16**: 925.

6. Defrance, T., Vanbervliet, B., Aubry, J.P. *et al.* (1987). *J. Immunol.* **139**: 1135.
7. Katatsu, K., Kikuchi, Y., Takahashi, T. *et al.* (1987). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **84**: 4234.
8. Xing, X., Lee, H.K., Clark, S.C. *et al.* (1989). *Eur. J. Immunol.* **19**: 2275.
9. Tadmori, W., Lee, H.K., Clark, S.C. *et al.* (1989). *J. Immunol.* **142**: 826.
10. Mehta, S.R., Conrad, D., Sandler, R. *et al.* (1985). *J. Immunol.* **135**: 3298.
11. Cynthia, H.J., Ambrus, J.L. and Farri, A.S. (1986). *J. Immunol.* **136**: 4542.
12. Cairns, J.A. and Gordon, J. (1990). *Eur. J. Immunol.* **20**: 539.
13. Swendeman, S. and Thorley-Lawson, D.A. (1987). *EMBO*. **6**: 1637.
14. Tosato, G., Tanner, J., Jones, K.D. *et al.* (1990). *J. Virol.* **64**: 3033.
15. Muraguchi, A., Hirano, T., Tang, B. *et al.* (1988). *J. Exp. Med.* **167**: 332.
16. Takatsuki, F., Okano, A., Suzuki, C. *et al.* (1988). *J. Immunol.* **141**: 3072.
17. Hirano, T., Yasukawa, K., Harada, H. *et al.* (1986). *Nature* **324**:73.
18. Hirano, T., Taga, T., Yasukawa, K. *et al.* (1987). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **84**: 228.
19. Sutton, M.G.S.L., Mercier, L., Giuliani, E.R. *et al.* (1980). *Mayo Clin. Proc.* **55**: 317.
20. Sannaper, C.M. and Paul, W.E. (1987). *Science* **236**: 944.
21. Coffman, R.L., Ohara, J., Bond, M.W. *et al.* (1986). *J. Immunol.* **136**: 4538.
22. Schoenbeck, S., Mckenzie, D.T. and Kagnoff, M.F. (1989). *Eur. J. Immunol.* **19**: 965.
23. Massague, J. (1987). *Cell* **49**:437.
24. Kehrl, J.H., Wakefield, L.M. and Roberts, A.B. (1986). *J. Exp. Med.* **163**: 1037.
25. Shalaby, M.R. and Ammann, A.J. (1988). *Cell. Immunol.* **112**: 342.
26. Espevik, T., Figari, I.S., Shalaby, M.R. (1987). *J. Exp. Med.* **166**: 571.
27. Kehrl, J.H., Roberts, A.B., Wakefield, L.M. *et al.* (1986). *J. Immunol.* **137**: 3855.
28. Lee, G., Ellingsworth, L.R., Gillis, S. *et al.* (1987). *J. Exp. Med.* **166**: 1290.
29. Coffman, R.S., Leberman, D.A. and Shrader, B. (1989). *J. Exp. Med.* **170**: 1039.
30. Rpisset, F., Wall Malefijt, R., Slierendregt, B. *et al.* (1988). *J. Immunol.* **140**: 2625.
31. Peleman, R., Fargeas, J.W.C., Delespesse, G. (1989). *J. Exp. Med.* **170**: 1751.
32. Karray, S., Defrance, T., Merle-Beral, H. *et al.* (1988). *J. Exp. Med.* **168**: 85.
33. Sun-Sang, J.S., Jung, L.K.L., Walters, J.J.A. *et al.* (1988). *J. Exp. Med.* **168**: 1539.
34. Matsushima, K., Procogio, A., Abe, H. *et al.* (1985). *J. Immunol.* **135**: 1132.
35. Lotz, M., Fong, T.S., Dinarello, C.A. *et al.* (1985). *J. Immunol.* **136**: 3636.