

# Cytokine과 그 역할

김 광 혁

고신대학교 의학부 미생물학교실

## Cytokine and Its Role

Kwang-Hyuk Kim

Dept. of Microbiology, Kosin Medical College, Kosin University,  
Pusan 602-030, Korea

### 1. Cytokine 연구의 어제와 오늘

면역담당 세포는 항원에 대하여 응답할 때 여러가지 활성물질을 생성하지만 이들 활성물질중에서 면역 globulin을 제외한 물질들을 가리켜 cytokine이라한다. 지연형과민 반응이나 표적세포 상해와 같은 여러가지 세포성 면역을 발현시키는 작용물질, 체액성 면역에 있어서 조절기능에 관여하는 작용물질, 염증반응에 관여하는 작용물질, 암세포에 대하여 직접적인 증식억제 작용이나 파괴작용을 나타내는 작용물질 등의 많은 cytokine이 알려지고 있다. Cytokine 중에서 림프구에서 생성되는 활성물질을 lymphokine, monocyte나 macrophage로부터 생성되는 활성물질을 monokine라고도 부른다.

Cytokine의 역사는 불과 20년 밖에 되지 않는다.<sup>1,3-5)</sup> 즉, 림프구를 배양시키면 그 배양상층액 중에 림프구증식을 촉진하는 미지의 물질(blastogenic factor)이 함유되어 있는 것이 Gordon<sup>2)</sup>에 의해서 1965년 Nature지에 발표되었다. 그러나, 당시 대다수의 면역학자들은 림프구증식에서 필요로 하는 유일한 물질은 항원이라고 믿고 있었기 때문에 이와같은 액성인자가 림프구의 증식에 실제로 관여하고 있다고 생각하기에는 회의적이었다. 그 후, 면역학이 급속히 발전됨에 따라 면역응답이 T세포, B세포, macrophage 등의 세포상호작용에 의해서 성립되고 있다는 것이 확실히 밝혀졌으며, 1970년대에는 세포상호작용에 중요한 역할을 맡고 있는 몇가지 cytokine이 발견되었고 여러가지 명칭으로 보고되었다.

그러나, cytokine의 생화학적 분석이 이루어지게 됨에 따라 여러 연구자들에 의해서 각각의 명칭으로 발표된 활성물질이 실제로는 동일한 물질이라는 것이 차차 이해되게 되었다. 따라서, cytokine의 명명법에 대해서 1979년 스위스에서 개최된 제2회 lymphokine workshop에서 새로운 명명법이 제창되었다. 즉, 한 종류의 분자들에 의해서 기능이 발현되는 것이 확실할 때 이 물질을 interleukin이라는 이름으로 통일하였으며, interleukin이란 백혈구 상호간의 통신 signal을 의미한다.

근래 5, 6년 동안, cytokine 연구의 진보는 놀랄만 하여, cytokine의 정제뿐만이 아니라 그의 cDNA와 염기배열이 완전히 판명되었으며, 유전자가 cloning되어 유전공학적으로 순수하게 대량으로 생산되게 되었다. 또한 cytokine의 생물활성도 상당히 이해되고 있다.

### 2. Cytokine의 특성

주요한 cytokine으로는 다음과 같은 것이 있다.

지연형 과민반응이나 표적세포 상해를 시작으로 세포성 면역반응의 발현이나 조절에 관여하는 몇가지 cytokine(IL-2, IFN-gamma, LT, TNF, MIF 등), 항체생성에 있어서 그의 조절기능에 관여하는 cytokine(IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IFN 등), 암세포에 대하여 직접적인 증식억제 작용이나 파괴작용을 나타내는 cytokine(LT, TNF, IFN 등), 골수에서 조혈간세포의 증식과 분화를 촉진하는 cytokine(IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, TNF, GM-CSF,



Cytokine의 전반적인 공통적 특성은 다음과 같다. 당단백질이며, 아주 微量( $10^{10}$ 에서  $10^{12}$ M, 때로는  $10^{15}$ M 이하)으로 효과를 발휘한다. 세포의 receptor에 결합하고, 그 결합에 의한 세포내 활성화기구가 개입되어 효과를 발휘한다. 표적세포 특이성을 나타내며, 생성세포로부터의 방출은 feedback 조절의 control하에 있다.

이러한 점으로 보서는 호르몬과 상당히 유사하다. 그러나 호르몬과 한가지 다른 점으로는 cytokine은 일반적으로 혈중이나 혈청중이 아닌 局所에서 주로 작용한다. 물론, 국소에서 대량으로 생성된 경우에는 혈중으로 빠져나가 멀리 떨어진 기관이나 조직에 작용하는 경우도 있다.

이외에도 cytokine에는 흥미로운 몇가지 중요한 특성이 있다. 즉, 각 cytokine은 일반적으로 複數의 작용을 나타낸다. 또한 다른 cytokine이 같은 활성을 나타내는 경우가 적지 않다. 그리고 각 cytokine의 작용은 각각의 독립된 작용임과 동시에 서로 관련을 갖는 연쇄반응이다. 이와같은 연쇄작용을, cytokine 생성에 있어서의 각종 cytokine의존성에 관해서 설명하면, 예를 들어 T세포로부터의 IL-2생성은 macrophage로부터 생성된 IL-1이나 IL-6의 도

움이 필요하고, 한편, T세포로부터 방출된 IL-2, INF gamma나 GM-CSF는 macrophage로부터의 IL-1이나 TNF의 생성을 촉진한다. 이들 IL-1이나 TNF는 섬유아세포나 내피세포에서의 CSF의 생성을 유도한다(Fig. 2). 이와같은 다른 세포간에 cytokine network의 존재가 밝혀지고 있다.

이와같이, cytokine은 하나의 cytokine이 복수의 활성을 갖는 한편, 복수의 cytokine이 같은 작용을 나타내고, 동시에, 각 cytokine의 작용은 각각의 독립된 작용임과 동시에 서로 관련된 연쇄작용이고, 각 cytokine들이 서로 연락하고 있다.

### 3. 생체내에서 cytokine의 주요한 역할

Cytokine은, 여러가지 세포성 면역을 발현시키는 작용물질로서, 혹은 체액성 면역에 있어서 그 조절기능에 관여하는 작용물질로서 주목을 받고 있으며, 그 대부분은 직접적이거나 간접적으로 감염이나 종양에 대한 생체방어 기구에 대하여 중요한 역할을 갖는 것이 밝혀지고 있다. Cytokine이 생체내에서 어떠한 역할을 맡고 있는가를 간

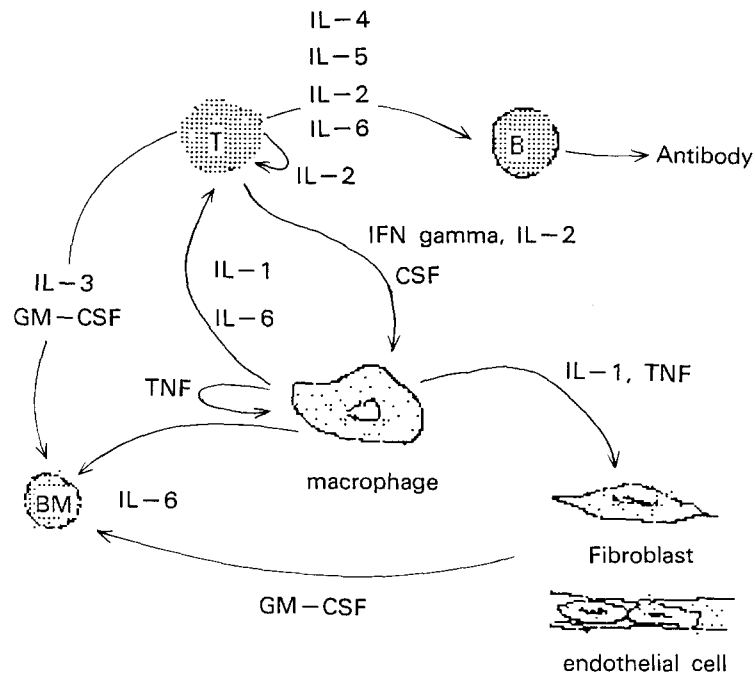


Fig. 2. Cytokine network.

단히 소개하면 다음과 같다.

가. 감염 방어기구에 관여하는 cytokine

감염방어에 대한 생체의 응답은, 비특이적과 특이적인 두가지로 대별된다. 생체내에 침입한 미생물에 대하여, 생체는 먼저 식세포나 NK세포에 의한 비특이적인 방어(염증반응)를 행하고, 다음으로 획득면역에 의한 항원특이적인 방어(면역반응)를 행한다(Fig 3).

면역반응에는 크게 나누어 2종류의 반응양식이 있다.

하나는, 체액성 면역이라는 반응으로 항체에 의한 세균, 바이러스의 중화나 살균, 제거가 주체인 것이다.

또 하나는, 세포성 면역이라는 반응으로, 감각 T림프구가 주역이 된다. 어떤 종의 세균, 바이러스, 진균 등의 감염에 대해서는 세포성 면역이 보다 중요한 것으로 알려져

있다. 체액성 면역이나 세포성 면역의 발현과 조절에는 cytokine이 중요한 역할을 맡고 있다.

(1) 세균감염 방어기구와 cytokine

사람에 세균이 감염되면 면역학적인 감염 저항성이 성립된다. 일반적으로 결핵균, Listeria균, 黴菌들의 세포내 기생성 세균에 대해서는 세포성 면역(지연형 과민반응)이 중요하지만 그 이외의 세균에 대해서는 항체의 역할이 중요하다. B세포는 항원자극과 함께, helper T 세포로부터 방출된 각종 cytokine의 signal을 받음으로서 항체생산 세포로 분화한다. 이들 cytokine내에 B세포의 활성화에 관여하는 cytokine으로서는 IL-4, 그 증식에 관여하는 cytokine으로서는 IL-2, IL-4, IL-5 등이 알려져 있고, 그 분화에 관여하는 cytokine으로서는 IL-4, IL-5, IL-6 등이 있다(Fig 4).

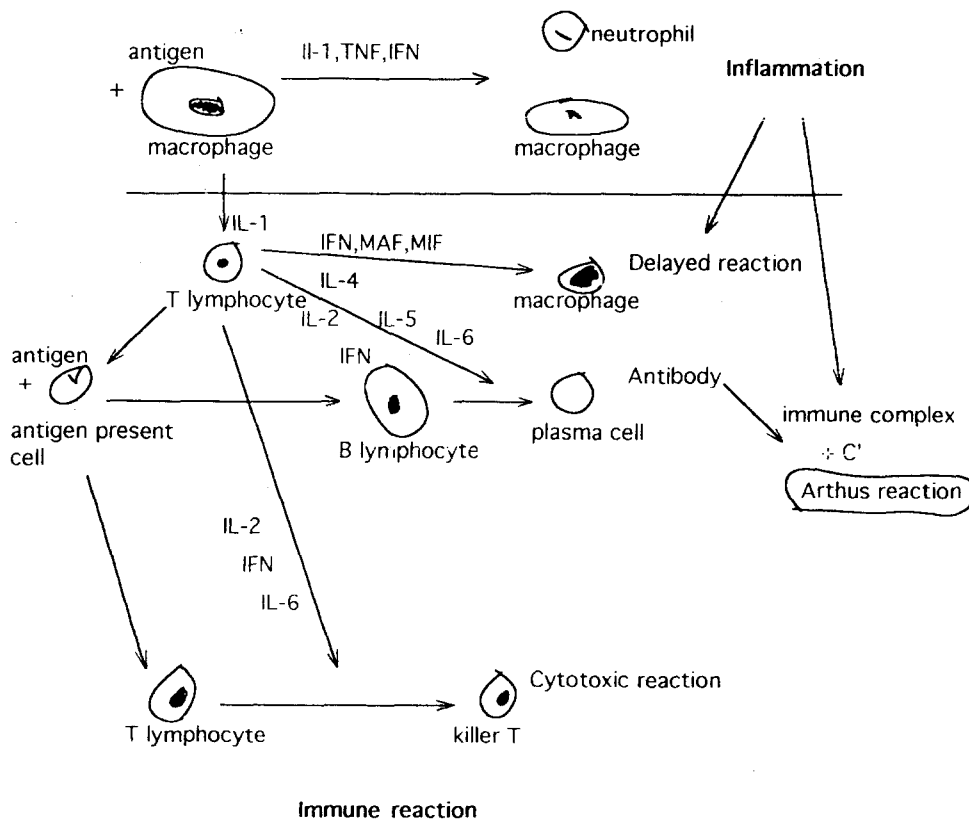


Fig. 3. Inflammation and immune reaction.

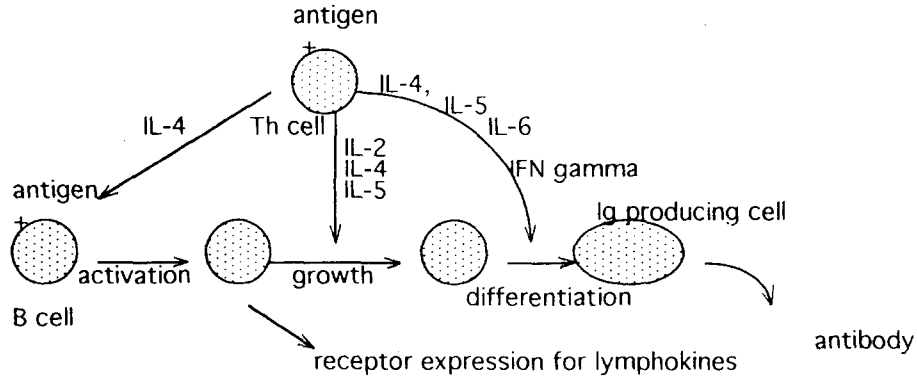


Fig. 4. Cytokines related to antibody production.

한편, 결핵균 등의 세포내 기생균에 대해서 항체는 거의 효과가 없으며, 이와 같은 세균의 감염방어에는 T세포의 감염방어가 중요하다.

즉, 감작 T세포가 세균항원과 반응하여, macrophage에 대하여 주화활성을 나타내는 cytokine(TGF beta),<sup>27)</sup> 주화 저지 활성을 나타내는 cytokine(MIF, IFN gamma), macrophage를 활성화하는 cytokine(IL-1, TNF, IFN gamma)을 생성하고, 이들 cytokine의 작용에 의해서 macrophage가 감염국소에 모여들게 함과 동시에 활성화된다. 이와같이 활성화된 macrophage는 탐식된 균을 살해하는 능력을 갖게 된다.

#### (2) 바이러스감염 방어기구와 cytokine

바이러스감염에 대한 생체의 방어기구에는 interferon, NK세포, 체액성 면역이나 세포성 면역이 관여하고 있다.

Interferon은, 감염세포에 작용하여 세포내에서 바이러스 증식을 억제하는 것이 잘 알려져 있지만, 그 외에, NK세포의 활성을 증강시키기 때문에 interferon은 바이러스에 대한 감염 방어기구에 있어서 대단히 중요한 역할을 담당하고 있다.

최근, 종양괴사 인자(TNF)도, 항바이러스 작용을 갖고 있는 것이 판명되고 있다. NK세포는 자기의 바이러스감염세포를 비특이적으로 인식하여 이들을 파괴한다.

어떤 종의 바이러스(마진, 수두, 대상포진, cytomegalo virus 등)감염에 있어서는 세포성 면역가 감염방어에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 바이러스감염에 대한 세포성 면역에 관해서는, <1> NK세포에 의한 바이

러스감염 세포의 파괴, <2> 항원특이적 killer T세포에 의한 바이러스감염 자기세포의 파괴 등의 기전을 생각할 수 있다.

바이러스감염 세포에서는, 바이러스 특이적 세포표면 항원을 출현시킨다. 감작 T세포(killer T 전구세포)는, 이 항원을 class I 주요 조직항원과 쌍(pair)으로 인식함으로써 활성화한다. 이와같이 활성화된 killer T 전구세포에 helper T 세포로부터 생성된 interleukin 2(IL-2)가 작용하면, killer T 전구세포는 증식하여 killer T 세포로 분화한다. 이와같이 유도된 killer T 세포는 바이러스감염 세포를 특이적으로 인식하여 그 세포를 파괴한다.

NK세포의 활성화는 interferon이나 IL-2에 의해서 증강된다. 또한, IL-2와 interferon은 서로 상승적으로 NK세포의 활성을 증강시킨다.

바이러스감염에 의해서, 생체에서는 여러가지 항체가 생성되고 항체는 침입해 들어 온 바이러스와 결합함으로써 생체를 방어한다. 전술한 바와 같이 항체생성에는 IL-2, IL-4, IL-5, IL-6 등의 cytokine이 관여하고 있다.

#### 나. 항종양 면역에 관여하는 cytokine

항종양 면역을 담당하는 세포군으로서, 종양항원에 특이적인 killer T 세포, NK세포, LAK세포, macrophage 등이 알려져 있지만, 이들 effector 세포의 활성화에 여러가지 cytokine, 특히 IL-2와 IFN이 중요한 역할을 맡고 있다.

항원특이적 killer T 세포가 항원자극과 IL-2에 의해서 유도되는 것은 잘 알려져 있지만, 최종적으로 killer 활성을

가진 effector T 세포로 분화하기 위해서는 IFN gamma나 IL-6가 필요하다는 보고도 있다. 또한, NK세포나 LAK세포의 분화와 증식에도 IL-2와 INF gamma가 필요하다. Macrophage도 항종양 면역기구의 하나로서 주목되고 있다. Macrophage의 종양세포 살해능을 증강하는 cytokine 으로서는 IL-1, TNF, IFN 등이 있다.

이와같이, cytokine은 항종양 면역의 유력한 무기가 되고 있다. 현재, IFN과 IL-2는 실제로 임상치료에도 응용되고 있다.

#### 다. Cytokine과 그 외의 생체제어 system과의 상호 작용

최근에는, cytokine과 내분비계의 호르몬이 상호작용을 하고 있다는 것이 밝혀지고 있다. 예를들면, IL-1은 뇌하수체를 자극함으로써 ACTH를 분비시키고<sup>28)</sup> 이 ACTH의 분비를 통해서 부신피질의 steroid hormone 생성을 유도한다. 따라서, steroid hormone의 생성이 항진되면 그 steroid에 의한 feedback 제어가 일어나고, IL-1 생성이 억제된다고 알려져 있다. 또한, steroid는 IL-1 receptor 발현증강에 작용하고, 역으로 IL-1은 steroid hormone의 receptor 발현억제에 관여하는 것도 판명되고 있다. 이와 같이 내분비계의 hormone과 cytokine 간에는 일방향이 아니라 이방향성의 상호작용이 있다고 말할 수 있다.

#### 참 고 문 헌

1. Kasakura, S. and Lowenstein, L., *Nature*, **208**, 794-795(1965).
2. Gordon, J. and Maclean, L., *Nature*, **208**, 795-796(1965).
3. Kasakura, S. and Lowenstein, L., *Nature*, **215**, 80-81(1967).
4. Kasakura, S. and Lowenstein, L., *Nature*, **219**, 652-654(1968).
5. Kasakura, S. and Lowenstein, L., *Nature*, **227**, 507-508(1970).
6. Kuziel, W. A. and Greene, W. C., *J. Invest. Dermatol.*, **94**, 27S-37S(1990).
7. Jacob, C. O., Holoshitz, J., van der Meide, P., Strober, S. and McDevitt, H. O., *J. Immunol.*, **142**, 1500-1505(1989).
8. Paul, N. and Ruddle, N. H., *Ann. Rev. Immunol.*, **6**, 407-438(1988).
9. Tracey, K. J., Vlassara, H. and Cerami, A., *Lancet*, **1**, 1122-1126(1989).
10. Waksman, B. H. and Namba, Y., *Cell. Immunol.*, **21**, 161(1976).
11. Dinarello, C. A., *Adv. Immunol.*, **44**, 153-205(1989).
12. Vitetta, E. S., Ohara, J., Myers, C. D., Layton, J. E., and Paul, W. E., *J. Exp. Med.*, **162**, 1726-1736(1985).
13. Harada, N., Kikuchi, Y., Tominaga, A., Takaki, S., and Takatsu, K., *J. Immunol.*, **134**, 3944-3951(1985).
14. Kishimoto, T., *Blood*, **74**, 1-10(1989).
15. Pestka, S., Langer, J. A., Zoon, K. C., and Samuel, C. E., *Ann. Rev. Biochem.*, **56**, 727-777(1987).
16. Lopez, A. F., To, L. B., Yang, Y. C., Gamble, J. R., Shannon, M/F., Burns, G. F., Dyson, P. G., Jutter, C. A., Clark, S., and Vadas, M. A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **84**, 2761-2765(1987).
17. Henny, C. S., *Immunol. Tod.*, **10**, 170-173(1989).
18. Whetton, A. D. and Dexter, T. M., *Biochem. Biophys. Acta*, **989**, 111-132(1989).
19. Devreotes, P. N. and Zigmond, S. H., *Ann. Rev. Cell. Biol.*, **4**, 649-686(1988).
20. Taniguchi, T., Matsui, H., Fujita, T., Takaoka, C., Kashima, N., Yosimoto, R., and Hamuro, J., *Nature*, **302**, 305-310(1983).
21. Noma, Y., Sideras, T., Natio, T., Borgstedt-Lindquist, S., Azuma, C., Severinson, E., Tanabe, T., Kinashi, T., Matsuda, F., Yaoita, Y., and Honjo, T., *Nature*, **319**, 640-646(1986).
22. Kinashi, T., Harada, N., Severinson, E., Tanabe, T., Sideras, P., Konishi, M., Azuma, C., Tominaga, A., Bergstedt-Lindquist, S., Takahashi, M., Matsuda, F., Yaoita, Y., Takakatsu, K., and Honjo, T., *Nature*,

- 324, 70-73(1986).
23. Hirano, T., Yasukawa, K., Harada, H., Taga, T., Watanabe, Y., Matsuda, T., Kashiwamura, S., Nakajima, K., Koyama, K., Iwamatsu, A., Tsunasawa, S., Sakiyama, F., Matsui, H., Takahara, Y., Taniguchi, T., and Kishimoto, T., *Nature*, **324**, 73-76(1986).
24. Matsushima, K., Morishita, K., Yoshimura, T., Lavu, S., Kobayashi, Y., Lew, W., Appella, E., Kung, H. F., Leonard, E. J., and Oppenheim, J. J., *J. Exp. Med.*, **167**, 1883-1893(1988).
25. Gray, P. W., Aggarwal, B. B., Benton, C. V., Bringman, T. S., Henzel, W. J., Jarrett, J. A., Leung, D. W. Moffat, B., Ng, P., Svedersky, L. P., Palladino, M. A., and Nedwin, G. E., *Nature*, **312**, 721-724(1984).
26. Pennica, D., Nedwin, G. E., Hayflick, J. S., Seeburg, P. H., Derynck, R., Palladino, M. A., Kohr, W. J., Aggarwal, B. B., and Goeddel, D. V., *Nature*, **312**, 724-729(1984).
27. Wahl, S. M., Hunt, D. A., Wakefield, L. M., McCartney-Francis, N., Wahl, L. M., Robert, A. B., and Sporn, M. B., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **84**, 5788-5792(1987).
28. Besedovsky, H., Del Rey, A., Sorkin, E., and Dinarello, C. A., *Science*, **233**, 652-654(1986).

### 연구회 회비 납부 안내

본 연구회의 회원으로서 1991년도 회비(정회원 10,000원, 학생회원 5,000원, 협찬회원 150,000원, 특별회원 100,000원)를 납부하지 않으신 분은 체신부 부산대학교 우체국(고객번호 : 600585-0007896, 가입자명 : 최홍식)으로, 무통장 예입영수증을 사용하셔서 온라인으로 송금해 주시기 바랍니다. 조속한 시일내에 납부하시어 본 연구회의 운영에 적극 협조해 주시면 대단히 감사하겠습니다.