

면역글로부린(Immunoglobulins, Ig)(1)

강 정 부*

기원은 확실히 앎으나 아주 오래전 적어도 1714년 이전부터 지금의 천연두, 홍진(홍역), 수두와 같은 특정 바이러스 감염증에는 한번 걸려 회복후에는 똑같은 질병에는 두번 다시 걸리지 않거나 걸리더라도 가볍게 회복하는 사실이 口傳으로 전해져 있다.

種痘法の 개발

고대중국에서는 이와같은 사실에 근거하여 천연두 환자의 피부 부스럼 딱지를 분말제로 하여 건강한 사람에게 흡입시켜, Turkey에서도 옛적부터 같은 방법으로 정맥내에 주입하여 예방을 실시하였다는 기록이 있는 것으로 알려져 있으나 위험성이 있음은 물론 안전하고도 과학적인 방법이 되지 못한 상태로 지속되다가 영국의 개업의 였던 Edward Jenner는 개업의의 조수시절 목장에서 주로 착유하고 있는 목동이나 아줌마 중 牛痘에 걸린적이 있으며 걸리지 않거나 감염이 어렵다는 얘기를 듣고 이를 증명하기 위해 1776년 E.Jenner는 牛痘에 걸린 여자 손목의 농(牛痘의 삼출액)을 한 소년의 팔에 접종, 6주후 다시 그 소년에 천연두 만을 접종하여 경과를 관찰한 결과, 감염(발병)하지 않는다는 사실을 발견, 1798년 이 결과를 공포하여 牛痘삼출액에 의한 천연두 예방법 즉, 種痘法の 창시자가 되었다. 그러나 이 시기에는 우두의 병원체나 전염성 획득의 기전에 대해서는 전혀 알지 못한 상태였다.

천연두의 근절

* 경상대학교 수의과대학

종두법의 보급으로 세계 각국에서 번창하고 있던 천연두 발생을 크게 줄였으나 1967년 까지도 천연두 유행이 43개국이나 되어 발생 온상지를 지구상에서 없애자 하는 천연두 박멸운동이 세계보건기구(World Health Organization ; WHO)의 제안으로 1967년 1월부터 시작되어 환자가 발견되면 기본적으로 즉시 격리시키고 주위 50km 이내의 주민에게는 종두를 철저히 실시하여 발생율이 매년 급속히 감소해 1977년 10월 26일 아프리카의 Somalia에서 환자가 발생하였으나 그로부터 2년동안 세계 어느 나라로 부터도 공식적인 발생보고는 없어 WHO는 1979년 10월 26일 아프리카의 Kenya의 수도 Nairobi에서 천연두 근절을 비공식적으로 선언하게 되었고, 이듬해(1980년) 5월 8일 WHO 총회에서 공식으로 확인하여 이후부터 세계 각국은 종두의 전면폐지와 아울러 특히 해외 여행시 필요했던 종두접종 증명서가 없어도 여행할 수 있겠끔 되었다.

예방접종

痘病(Pox diseases)은 포유류의 피부, 점막에 發痘를 특징으로 하는 질병으로 대표적인 예가 앞서의 사람의 천연두가 되나 가축에서는 축종별로 감염 바이러스가 다르고 병원성 역시 차이가 있는 것으로 알려져 있다.

사람 천연두의 바이러스는 vaccinia이나 사람의 소에도 감염되고, cow pox 바이러스는 소의 사람에게도 쉽게 감염되고 성상은 현재까지는 거의 유사한 것으로 밝혀져 있다. E.Jenner의 종두법 개발로 부터 약 80년이 지난 후 불란서의 화학자이며 세균학자이기도 한 Louis Pasteur는

종두법이 같은 감염증에는 두번 다시 걸리지 않거나, 어렵다는 사실에 착안하여 1881년 가금 c. cholera(fowl cholera)균을 제대배향하여 약독화시켜 이것을 접종한 닭에서는 이후 强毒菌을 접종해도 감염(발생)하지 않는다는 사실을 발견하게 되었고 이것이 병원균 약독화(attenuation) 즉, 약독 백신개발의 효시가 되었다. 이후 L.Pasteur는 탄저, 돼지 단독, 광견병 등에 대한 원인균 및 바이러스를 발견, 분리하여 약독생균에 의한 예방접종법을 개발하게 되었으나 이와같은 미생물을 이용하여 이에 의한 예방방법을 E.Jenner를 기념하는 의미에서 vaccination(라틴어의 vacca는 소의 의미이고, -inus는 포함, 관련의 의미)으로 부르게 되었다.

혈청요법

L. Pasteur와 같은 시기에 러시아에서 태어나 불란서의 세균학자 및 동물학자로 유명한 Elie Metchnikoff는 1883년 海星의 幼蟲의 皮하에 疔원에서 찍은 장미가시를 관통하여 많은 운동성 세포로 둘러 싸인 것을 이튿날 아침 관찰하여 이의 발견이 탐식세포의 발견으로 이어져 감염에 대해 생체내의 백혈구는 방어목적으로 탐식 기능을 발휘한다는 학설을 수립하여 1908년에는 Paul Ehrlich와 같이 노벨의학상을 받게 되었다.

E. Metchnikoff의 Daphnia에 대한 연구에서 Daphnia에 병원성을 가진 효모균이 탐식세포에 의해 소화되는 사실을 발견하여 면역은 이에 의존한다고 하는 생각은 오늘날의 세균성면역 개념의 기초가 되었다.

1881년 독일의 세균학자인 Emil Adolf Von Behring과 일본의 세균학자인 北里 紫三郎(Kitasto Shibasaburo)는 diphtheria 감염에서 회복한 동물의 혈청중에는 diphtheria균이 생성하는 독소를 중화하는 특이적인 물질 즉, 항독소(antitoxin)가 존재함을 밝혀, 이것이 혈청중의 특이적인 저항물질인 항체와 이를 생성케 하는 물질 즉, 항원의 개념이 탄생하게 되었다.

이들은 1891년에는 면양에서 획득한 diphtheria 항혈청(항체)을 실제로 diphtheria환자에 주사해 diphtheria를 치료하게 되는 즉, 항체를 가진 혈

청을 저항성을 갖고 있지 않는 동물에 접종하여 저항성을 갖게 하는 사실로 다른 축종, 개체간에서 획득한 항체에 의한 면역항체인 수동면역(passive immunization)에 의한 혈청요법의 창시자가 되었고 E. von Behring는 여기에 관련한 많은 업적으로 1901년 노벨의학상을 수상하게 된다.

자연면역계와 획득면역계

면역은 원래는 語源에서 알 수 있듯이 라틴어의 immunitas에서 유래한 것으로 immunis는 Public duty로 부터 제외의 의미이고, 이 당시의 pubric에는 부역이나 세금이 포함되어 있어 이들로 부터의 해방, 제외, 면제 등을 포함하는 의미로 인류와 더불어 공존하고 있는 일차적으로는 우선 각종 미생물에 의한 감염성 질병 즉, 감염위험으로 부터 벗어나는 의미를 갖고 있다.

오늘날의 면역은 자신이 갖고 있지 않는 非自己(not-self)물질에 대한 배제의 반응으로 인식되어 있다. 이유는 생명유지의 기본인 자기 특이적인 유전정보에 의한 생체의 항상성 유지가 非自己 물질(성분)에 의해 제대로 유지되기 어려워지기 때문이다.

포유류의 경우 생명체는 태어나기 전에도 각종 스트레스, 병원균 침입 등의 위험에 놓여 있어 여기에 대한 비특이적 및 특이적인 면역반응에 의해 유지되고 있다.

태어난 후에도 각종 병원성 미생물 등이 존재하고 있으나 여기에 대처할 수 있는 면역체계가 수립되어 있다. 면역계의 분류는 학자에 따라 성상 등에 따라 여러가지로 분류되기도 하나 기능적인 면에서의 분류는 일반적으로 자연면역계(innate immune system)와 능동면역계(adaptive immune system)로 구분된다.

자연면역계

자연면역계는 감염원에 대한 최초의 방어역할을 하는 것으로 대개의 경우는 이 단계에서 배제된다. 예로, 피부면역이 요즘 매우 중요시 되고 관심의 대상이 되어 있기도 한데 체표는 매우 효과적인 방어벽으로 정상상태에서는 대개의

병원성 미생물은 피부를 통과하지 못한다. 물론 피부의 손상이나 화상이 있을 때에는 예외가 된다. 대부분의 미생물은 인후두, 소화관, 폐, 생식계나 뇨로의 상피세포를 통해 생체내에 침입하는데 생체는 여기에 대해 각종 물리적 생화학적 방어기구를 총동원하여 감염을 막고 있는데 예로 lysozyme은 각종 세균의 세포벽 성분을 가수분해하여 방어에 기여하고 있다.

탐식세포

체표를 뚫고 미생물이 침입하였을 때에는 먼저 細網內皮系(reticuloendothelial system)에 속하는 탐식작용을 가진, 골수의 造血幹細胞에 유래하는 세포군에 의해 포위된다. 細網內皮系세포에는 재순환을 하지 않는 고착된 세포의 호중구 및 혈액중의 monocyte 등이 있다.

이들 식세포는 감염성 미생물 등 외래성의 입자를 포획하여 세포내에서 파괴하기 위해 각 장기별로 편리한 장소에 분포하고 있다.

예로 간장의 Kuffer 세포는 모세혈관이 합쳐지는 sinusoid에, 關節腔내면에는 synovial A 세포가 분포하여 이상의 임무를 수행하고 있다.

走化性

혈액중의 식세포에는 다형핵 백혈구(주로 호중구)와 단구(monocyte)가 있고 이들은 어떤 자극이 있게 되면 혈관내에서 조직중으로, 이 경우에는 chemotaxis(化學走化性)에 의해 감염부위로 향해 다같이 이행하여 식세포로서의 기능을 수행하고 있는 점은 같으나 monocyte는 tissue macrophage(장기별로 달라짐)로 분화하나 다형핵 백혈구는 수명도 짧고 그 장소에서 그대로 일생을 마치게 되는 점이 다르다.

NK(natural killer) T 세포와 可溶性인자

이야기가 조금 달라지나 단일 집단으로 취급되고 있던 임파구는 유래와 기능이 너무도 서로 달라 일차적으로는 골수유래로 항체생성세포로 분화하는 B 세포(B cell)와 흉선에 들어가 흉선에서 분화한 흉선유래로 세포성 면역에 관여함

은 물론 항체생성과 같은 면역응답의 조절을 하는 T 세포로 분류되고 있다. 특히 T 세포의 기능은 아주 다양하여 T 세포는 Killer(cytotoxic, 세포 상해성), helper, supressor, K, NK(natural killer), LAK(lymphokine activated killer) 및 D-TH(delayed type hypersensitivity) effector T 세포 등으로 나누어진다. 예로 Killer T 세포의 기능발휘에는 표적세포 항원에 반응하여 분화하여야 하고, K 세포의 작용에는 항체가 필요해 항체 의존성 세포상해(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) 세포로 표적세포에 결합한 항체의 Fc부위에 결합해서 상해 작용을 나타내나 NK 세포는 感作의 기회가 없어도, 항체가 없어도 표적세포(바이러스 등에 감염된 세포 및 종양세포)에 직접 결합하여 타격(상해)을 주는 T 세포중의 하나로 바이러스 등에 감염한 세포 표면에 나타나는 정상과는 다른 구조를 인식하는 능력을 가진 백혈구로 자연면역계의 중요한 역할을 담당하고 있다.

정상 혈청중에는 세균이나 異型적혈구에 작용하여 일종의 변화를 주어 식세포가 보다 용이하게 탐식하도록 하는 물질(opsonin 즉, 식작용증진 인자)이 알려져 있다.

감염이 되면 감염초기 혈청중에는 여러종류의 단백질의 농도가 급속히 높아지는데 예로 폐염구균 유래의 C 다당류에 결합하는 성질을 가진 C 반응성 단백질(C-reactive protein, CRP)의 농도가 급속히 높아지고 CRP는 폐렴구균에 결합, 보체의 결합으로 단백질로 덮여진 감염세포는 식세포에 포위되어 탐식작용이 증강하게 된다(opsonization, opsonin 작용).

염증반응

감염에서 거의 필수적으로 수반되는 염증반응은 원인 물질에 대한 생체 반응으로 해당부위에 포도당, 산소 등을 보다 많이 공급하기 위해 혈액 공급량이 증대됨과 동시에 감염부위에 면역세포 및 단백질을 동원할 필요가 있어 정상상태에서는 거의 통과하지 못하는 큰 분자량의 물질(CRP 등)도 혈관 내피세포의 반응에 의해 혈관 투과성이 항진(증대)되어 혈관 내피를 통해 조직내로 이동하여 앞서 밝힌 면역 반응에 관여하는 CRP 등과 같은 可溶性 인자(solubel factor)

는 그 예가 된다. 또한 백혈구 특히 호중구 및 일부의 macrophage 역시 모세혈관을 통해 감염 부위(조직내)로 이동하여 이상의 3가지 효소가 염증반응의 주역이 되어 치유케 한다.

탐식작용

탐식작용은 접촉, 포획 및 소화의 3 단계로 식세포의 세균 등이 분비하는 각종 물질의 농도 차이에 자극되어 나타나는 chemotaxis에 의해 아메바 운동으로 접근하여 포위하게 된다. 물론 농도 차이가 크면 클 수록 식세포의 走化性이 증가되는 것으로 알려져 있다. 식세포가 염증부위에 도달하면 매우 다양한 이물(미생물 등)과 반응하여 부착할 수 있는 비특이적인 receptor군을 갖고 있어(이 부분은 다음 기회에 자세히 설명)가능한 것으로 생각되고 있다. 이때 만약 미생물이 C3b 등(신선한 포유동물의 혈청중의 정상 성분으로 9가지의 성분으로 구성, 항원·항체반응에 의해 일정 순서로 활성화되어 다양한 면역응답 현상을 일으키는 단백질성 물질 즉, 보체중의 하나이며, 임상실험 등에서 비특이적인 반응에 의한 영향 즉, 보체에 의한 영향을 없애기 위해 56°C, 30분간의 가열을 실시하고 있다)에 opsonin화 되어 있으면 식세포의 접촉은 더욱더 촉진된다. 다형핵 백혈구와 monocyte 역시 C3b에 대한 receptor를 갖고 있어 염증부위의 미생물, 이물 등이 C3b로 opsonin화 되어 있으면 식세포에 더욱 인식되기 쉬워지게 된다. 이상과 같이 보체(complement, C)에 의한 opsonin 작용은 생체를 감염부위로 부터 방어하는데 매우 중요한 의의를 갖고 있다.

물론 이때에도 병원균에 따라서는 capsule이나 그람 음성 간균의 O 항원 등과 같이 식세포의 탐식작용에 저항하는 성질을 가진 병원성 미생물도 많은데 이는 이물표면 및 내부물질의 성상과 관련이 깊다.

이물(미생물 등)에 접촉한 후의 식세포는 위족(pseudopods)을 뻗혀 이들 주위를 포위하게 되고 포획된 미생물은 세포질내의 식포(phagosome)에 넣어져 lysosome이 식포와 융합, phagolysosome이 형성되어 미생물은 변성, 파괴화, 나중에는 소실되는 일련의 살균성이 기구를 통해

소화, 분해되어 지고 기능을 다한 식세포는 大食細胞(macrophage)에 탐식되거나 세포내의 미생물 등이 오래동안 생활력, 병원성을 잃지 않는 경우도 있어 이때에는 세포내에서 증식하여 세포외로 방출되어 감염증을 유발한다.

이상 언급한 phagolysosome 형성에 이은 소화, 분해까지가 기본적으로 자연면역계의 기능으로 볼 수 있다.

획득면역계

지금까지와는 달리 식세포가 각종 이물(미생물 등)에 대해 알맞는 receptor를 갖고 있지 않거나 이들이 보체계를 활성화 시키지 못해 C3b를 통한 식세포의 작용이 유도 되지 못하거나 되더라도 이들만으로서의 대응 한계를 넘어서게 되면 자연면역만으로는 대응할 수 없게 되어 다른 방법의 동원이 불가피해져 생체는 보체나 식세포에 대해 활성화 능력이 없는 미생물이나, 이물 등에 대해서도 이들의 표면 구조에 결합할 수 있는 B 세포에 의해 생산되어 이물과도 식세포와 결합 가능한 만능 adaptor의 기능을 가진 획득성 면역계에 속하는 체액성 면역의 주체가 되는 항체 즉, 면역글로부린을 생산, 분비하여 여기에 대처하게 된다.

항체는 항원과 반응하여 생성되는 면역글로부린에 대한 명칭으로 항원과의 결합 특이성은 면역글로부린의 기본 구조중 可變部 영역부분의 구조에 의해 결정되며 이 부분은 면역글로부린 분자별로 구조가 다르고 한 개체가 생성 가능한 항체의 종류는 $10^3 \sim 10^6$ 으로 추산하고 있다. 즉, 1,000,000종류 이상의 항원과 결합할 수 있는 능력을 갖고 있음을 알 수 있다. 현재는 면역글로부린 자체의 유전자에 대한 관심은 물론 면역글로부린 유전자의 재구성(rearrangement)에 대한 연구 등을 통한 유전자 진단을 다각도로 시도, 활용화를 서두르고 있는 상태이다.

생체내의 방어기구

생체내의 방어에는 앞서의 자연면역(계)과 획득면역(계)만이 아니고 이외에도 많은 기구가 크게 관여하고 있으며 더우기 이들은 따로 따로

작용하는 것이 아니고 아주 절묘하리 만큼 서로 상호보완, 협력상태에서 움직여 지고 있어 신비롭다.

면역응답의 기본인 자기와 비자기의 인식이 항체와 임파구에 의해 행해지고, 활성화된 T 세포는 lymphokine(현재는 cytokine으로 총칭)을 생산하여 식세포가 이물을 탐식하기 쉽도록 도와 주고 있다. Lymphokine에 의해 활성화된 macrophage는 항원을 말초 부위로 부터 임파절이나 이 외의 다른 임파조직으로 옮겨 임파구가 인식하기 쉬운 형태로 항원을 제시하여 임파구의 활성화를 도모하고 있다. 앞서의 면역계 외 혈장내 효소계에서만도 혈액응고계(clotting system), fibrin용해계(fibrinolytic S.), Kinin계 및 보체계(complement S.) 등 4계가 염증반응에 관여하여 조직손상의 회복을 위해 물리적 손상이든, 감염에 의한 것이든 간에 손상이 퍼지는 것을 막아 주고 있고 특히 순환부전이 일어나지 않도록 상호 긴밀한 협력체제를 구축하고 있다. 예로 kinin계는 통증, 혈관 투과성 항진, 혈관확장을 유도하는 bradykinin을 생산, kallikrein은 Hageman인자와 보체성분을 활성화하는 plasmin을 생산하여 fibrin용해계를 활성화시켜 fibrin을 분해시켜 遊離性的 fibrinopeptide를 생성케하고 있다.

Ig E 등은 비만세포(mast cell)에 작용하여 혈관확장, 혈관 투과성의 증대, 화학운동성(chemokinesis)을 유도하는 histamine을 방출시켜 염증반응의 회복에 기여한다.

이상과 같은 생체방어 기구의 구성요소는 요약하면 이물이 피부나 점막을 통해 조직내 또는 세포내로 침입해 오는 단계에서 막는 기구와 조직내 또는 세포내로 침입한 이물이나 발생된 이물 또는 이물적 자기성분(자기면역병 등)을 처

리하는 기구에 의해 유지되고 있음을 알 수 있고 이들에 대한 기본적인 지식이 필요하다.

참고 문헌

1. Baxby D. 1981. Jenner's smallpox vaccine. The riddle of Vaccinia virus and its origin. Heinemann Educational Books, London. 124 p.
2. Behring, E. and Kitasato, S. 1890. Ueber das Zustandeckommen der Diphtherie-Immunitat und der Tetanus-Immunitat bei Thieren. Deutsche Medizinische Wochenschrift 16 : 1113~1114.
3. Boyden, S. 1962. The chemotactic effect of mixtures of antibody and antigen on polymorphonuclear leucocytes. J. Exp. Med. 115 : 453~466.
4. Farley, J. 1978. The social, political, and religious background to the work of Louis Pasteur. Annual Review of Microbiology 32 : 143~154.
5. Foster, W.D. 1970. A history of medical bacteriology and immunology. William Heinemann Medical Books. London. 232 p.
6. Jenner, E. 1798. An inquiry into the causes and effects of the Variolae vaccinae a disease discovered in some of the Western counties of England, particularly Gloucestershire and known by the name of the cow pox. London. Sampson Low. 75 p.
7. Le Fanu, W.R. 1973. Edward Jenner. proceedings of the royal society of medicine 66 : 28~32.
8. Needham, J. 1980. China and the origins of immunology. Eastern horizon 19(1) : 6~12.
9. Nuttall, G.H.F. and Grabam-Smith(ed.), G.S. 1908. The bacteriology of diphtheria. Cambridge University Press. Cambridge. 718 p.
10. Shumkin, J.N. 1979. The Invisible Fire. The story of Mankind's victory over the ancient scourge of smallpox. G.P. Putnam's Sons, New York. 447 p.