

# 經口免疫操作과 一般粘膜免疫系

## (Oral Immunization and the Common Mucosal Immune System)

Derek T. O'Hagan 著  
金 宇 鎬\*\* 譯

\*이 論文은 國內에서의 새로운 vaccine의 研究 및 開發에 參考가 되었으면 하는 뜻에서, D.T.O'Hagan 著 "Novel Delivery Systems for Oral vaccines"(CRC Press, 1994) 書籍 中の 紹介文을 翻譯한 것입니다.

### I. 緒 言

경구면역조작은 vaccine 연구에 있어 오래전에 확립된 전통으로 2,000여년전 면역을 유발시키기 위한 첫 시도도 명백히 경구적 방법이 취해졌던 것이다.<sup>1)</sup> 경구면역조작의 오랜 역사는 Mestecky 및 McGhee에 의해서 상세히 논의되고 있다.<sup>2)</sup> 경구면역조작에 관한 첫 서적은 60여년 전에 출판되었으며<sup>3)</sup>, 경구용 소아바미 vaccine은 1960년부터 사람에게의 투여가 허가되었다. 그러나 거의 모든 vaccine이 똑같이 경구적으로 전달될 수 있을 것으로 추정되어 왔으나<sup>4)</sup>, 면역조작의 경구적 방법은 임상적으로 개발되지 못하였다.

전통적으로 vaccine 연구는 주로 근육내 혹은 피하경로로 非經口的(parenteral) 면역조작을 통해서 전신성면역을 유발시키는데 집중되었다. 이와같은 접근방법은 파상풍(tetanus)처럼 파열 혹은 손상된 피부를 통하여 전신에 접근할 수 있는 감염성 인자로 유발되는 질병에 대해서는 적절할 것이나 자연적으로 감염하는 대부분의 병원체는 입, 코 혹은 생식기

와 같은 점막경로를 통해서 숙주에 감염한다는 것은 널리 알려져 있는 상식이다. 일반적으로 비경구적 vaccine은 점막면역을 유발하지 못하며 그것은 주로 分泌型 IgA(S-IgA)의 생성을 통해서 매개되는 것이다. 점막을 통해서 침입한 병원체에 대한 방어면역을 유발하기 위한 비경구용(주사용) vaccine의 한정된 능력은 cholera vaccine에 대한 참조로 예시될 수 있다. 옛날의 비경구용 vaccine은 다만 한정된 방어와 역행하는 효과의 높은 발생을 나타내었으나 새로운 경구용 vaccine은 증진된 안정성과 더불어 단일 dose 접종 후에도 유효한 것이었다.<sup>5)</sup>

경구용 vaccine은 S-IgA 응답을 유발하는 능력에 의해서 점막의 감염을 방어하거나 혹은 제한하는데 더욱 유효할 것이다. 또한 경구용 vaccine은 비경구용 vaccine에 비해서 몇가지 有意로운 이점을 제공한다. 이들 이점에는 숙련된 사람을 필요로 하지 않는 투여용이성, 부작용감소 그리고 거의 제한되지 않는 면역력증가(추가접종)을 위한 빈도와 같은 잠재력이 포함된다. 더구나 경구용 vaccine은 투여시 방어장벽인 피부를 파손하지 않기 때문에 비경구용 vaccine 보다 안전할 것이다. 또한 주사침을 사용하지 않는 것은 주사침의 재사용에 의한 오염이나 교차감염의 위험가능성을 제거할 것이다. 그리고 주사침 구입비용이 제거될 것이다. 경구투여용 산물은 비경구용 산물만큼 엄격한 조건하에서 제조할 필요가 없으므로 경구용 vaccine은 또한 생산비가 싸게 될 것이다. 개발도상국들에 대한 vaccine의 비용

\*\*巴泉研究所(大田, 大德研究團地內)

은 중요한 문제로서 덜 비싼 vaccine의 개발은 전세계적인 vaccine의 적용범위에 대해 유의롭고 유리한 영향력이 될 것이다. Vaccine은 이미 질병예방에 대한 가장 유효하며 비용효과적(cost-effective)인 수단 이 되고 있으나 예방접종 전체비용의 12%만이 vaccine 비용인 것이다. 고려해야 하는 것은 훈련된人材, 수송 및 일련의 냉동설비(cold chain)의 유지가 포함되는 經口的支出에 관한 것이다.<sup>6)</sup> 훈련된 人員은 경구용 vaccine을 투여하는 데에는 필요로 하지 않을 것으로 이것은 커다란 매력인 것이다. 분명히 경구용 vaccine은 면역될 집단(인구)에게 접근할 수 있는 의료종사자를 얻기가 가끔 어려운 개발도상국에 있어서서는 특히 유의하다. 따라서 현재 이용되고 있는 많은 종류의 vaccine은 만약 그들을 경구적으로 투여할 수 있다면 상당히 향상될 것이다. 더구나 새로운 抗原傳達系의 design에 있어서의 진전은 현재 制御되기 어려운 질병 즉, rotavirus, influenza virus, 대장균(*E. coli*), 痢疾菌類(*Shigellae*), chlora균(*Vibrio cholerae*), 장티푸스균(*Salmonella typhi*)에 의해서 야기되는 感染症에 대해서 새로운 vaccine의 개발을 허용할 것이다.

근년에 분비면역응답의 시작, 제어 및 유지에 관한 이해가 상당히 진전되었음에도 불구하고 경구면역조작으로의 성공은 덜 입증되고 있다. 胃腸管(GIT)에 있어서의 항원의 분해, 제한된 흡수, 비특이적 숙주측 인자와의 상호작용, 부적절한 전달계 및 既存의 면역상태 모두가 경구면역조작에 뒤이은 결과에 부정적으로 영향을 받게끔 획책한다. 그러나 최근의 연구는 경구면역조작을 위한 몇가지 새로운 抗原傳達系(antigen delivery system)의 개발을 이루게 하였다. 이들 새로운 전달계에는 salmonella균, *Yersinia enterocolitica*, BCG(Bacille Calmette Guerin) adenovirus, poliovirus 및 vaccinia virus와 같은 live vector와 microparticle, liposome, ISCOM(immunostimulating complex, cholera toxin 및 lectin과 같은 非複製抗原擔體(nonreplicating antigen carrier)가 포함된다. 실험적 연구에서 이들 전달계는 유전적으로 발현시키거나 편입시킨 혹은 화학적으로 결합시킨

항원에 대해서 분비 및 전신성 면역을 惹起함을 나타내었다. 증진된 경구용 vaccine의 개발을 위해서 적용될 수 있는 두가지 일반적인 전략이 있다. 첫째 것은, 관련이 없는 미생물로 부터의 선별된 항원을 발현하게끔 유전적으로 수정된 살아있는 세균이나 virus vector들이다. 이 접근방법의 변법으로써는 미생물을 유전적으로 조작하여 비병원성으로 되게 하나 그대로 방어면역을 유발할 능력이 있게 만드는 것이다. 그 때문에 합리적으로 弱毒化한 vaccine은 잘 알려지고 밝혀진 유전적 결합을 균체내에 도입시킨 것이다. 안정성을 목적으로 미생물이 병원성으로의 복귀를 불가능하게 하거나 혹은 적어도 극도로 그것에 가깝도록 한다. 이것은 유전적 조작을 위한 적절한 부위의 선택 혹은 도입된 유전적 결합의 크기에 의해서 성취될 수 있다. 증진된 경구용 vaccine 개발에 대한 두번째 접근방법은 분해에 대해서 항원을 방어할 수 있고 그들을 GALT(gut-associated lymphoid tissue) 속으로 전달할 수 있는 非生存的 carrier system의 調製가 포함된다. 이 서적에는 이들 새로운 항원전달계에 대한 최근의 개발에 대해서 기술하고 있다.

## II. 一般粘膜免疫系(CMIS)

1963년에 앞서 S-IgA가 처음으로 밝혀졌을 때 그것은 혈청항체가 외부분비물속에 “넘쳐흐르러서” 점액항체를 제공하는 것으로 널리 믿어졌었다. 그러나 분비면역은 전신성 면역의 조절에 관여되는 것들과는 별도의 명백한 기전에 의해서 야기되고 조절된다는 것이 현재 확고히 확립되고 있다. 점막면역계의 존재를 지지하는 압도적인 증거가 Mestecky에 의해서 개관되었다.<sup>7)</sup> 이 증거는 S-IgA는 주로 국소적으로 합성되며 상피세포에 의해서 산생된 특이적 受容體 즉, 分泌成分(secretory component; SC)과의 상호작용에 뒤이어 점막분비물속으로 상피조직을 통해서 수송된다는 관찰을 포함하고 있다(Fig. 1). 靜脈으로 투여된 IgA는 다만 낮은 농도로 唾液 및 腸分泌物에 출현한다는 것이 밝혀지고 있다.<sup>8,9)</sup> 더구나

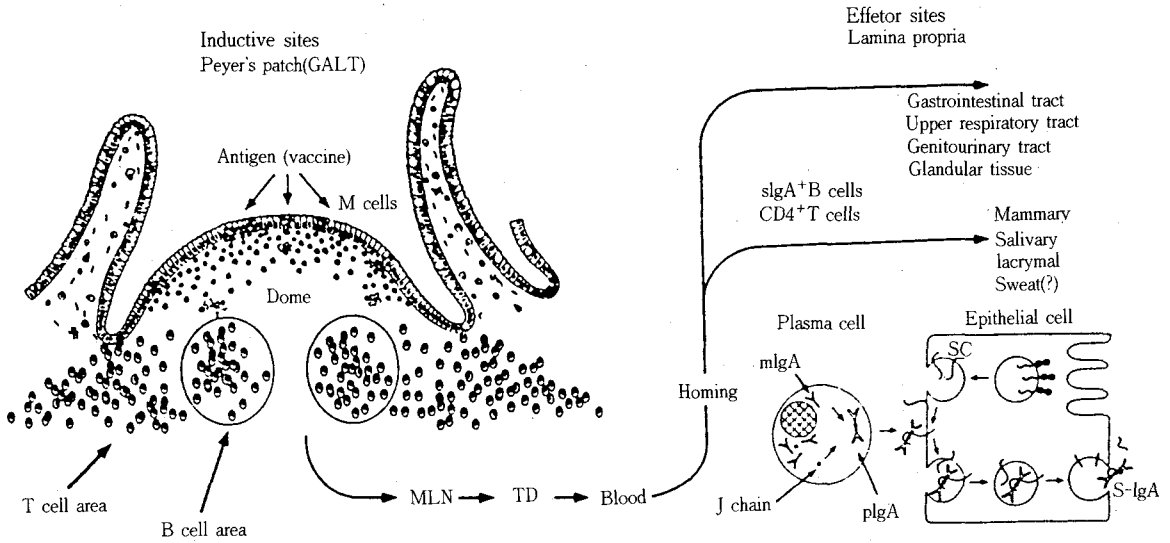


Fig. 1. M cell uptake of antigens by the Peyer's patches(inductive sites) of the(GALT) sensitizes IgA-committed B cells and CD4<sup>+</sup> Thelper cells, which migrate via the mesenteric lymph nodes(MLN) and the thoracic duct(TD) into the blood. The cells then localize in the mucosae(effector sites), and IgA is produced by plasma cells, which have developed from the migrating B cells. Polymeric IgA(pIgA) is formed from monomeric IgA(mIgA)by the J(joining) chain and is transported through the epithelial cells after interaction with the SC to produce sIgA.(From O'Hagan, D.T., Clin. Pharmacokin, 22, 1, 1992. with permission.)

多發性骨髓症 환자는 혈중에 매우 높은 수준의 IgA를 나타내나 타액에는 다만 痕迹量만 나타낸다는 것이다.<sup>10)</sup>

축적된 실험적 증거는 점막조직에서의 면역응답은 CMIS의 존재를 통해서 연계되어 있음을 나타내고 있다. 결과적으로 경구면역조작은 모든 점막조직에서 분비면역응답의 유발을 초래한다. CMIS는 Peyer板에서 유발되는 移住抗原刺戟 IgA 前驅細胞에 연계된다(Fig. 1). 이들 IgA 위임세포는 항원에 의해서 자극되며, Peyer판의 상피세포에서 발견되는 특수화된 "항원 sampling" 세포인 M(microfold)세포를 통해서 흡수된다.<sup>11)</sup> 그와 같이 Peyer판은 점막 면역을 위한 誘導組織(inductive site)이며 GALT의 가장 중요한 구조단위를 구성한다. IgA 위임 lymph 芽球는 Peyer판을 떠나 장간막 lymph액으로 다시 胸管을 거쳐 그들은 전신순환계로 들어간다. 뒤이어 그들은 高內皮性小靜脈(high endothelial venule; HEV)상의 특이적 세포수용체와의 상호작용을 통해서

점막조직에 局在化한다.<sup>12)</sup> 점막조직 즉, 장 및 호흡도의 固有層(lamina propria)내에서 lymph芽球는 形質細胞속에서 성숙하여 IgA를 분비한다.<sup>13)</sup> 뒤이어 S-IgA는 SC와의 상호작용후에 상피세포를 통해서 수송된다.

CMIS의 존재에 대해서 가장 믿을 수 있는 증거는 경구면역조작에 뒤이어 遠隔점막조직으로 부터의 분비물 즉, 눈물, 침 그리고 생식기분비물에서 분비항체응답이 示顯되었다는 연구로 부터 이루어졌다.

### A. 동물 model에서

동물에서의 CMIS는 lymph구 移住연구<sup>12)</sup>, 형태학적 연구<sup>11)</sup> 그리고 Peyer판이 IgA 전구세포의 풍부한 원천임을 밝히는 연구<sup>14)</sup>에 의해서 실증되었다. 장간막 lymph절 lymph芽球 및 T세포의 乳腺, 唾液腺, 生殖器官 및 眼系統으로의 移住를 나타내는 연구가 이루어졌다.<sup>15)</sup> 일련의 항원에 대한 mouse, 쥐,

guinea pig, hamster, 돼지 및 원숭이를 사용한 수많은 연구는 唾液과 淚線, 氣管支 그리고 生殖管 분비물에서 S-IgA 응답의 유발을 나타내었다. 양치류에 대한 대부분의 연구에서 경구면역조작에 뒤이어 타액, 初乳 및 눈물에서의 S-IgA 응답의 유발을 지속적으로 나타내었다.<sup>15)</sup>

### B. 사람에서

사람에서의 CMIS에 대한 증거는 lymph구의 養子的轉移가 관여되는 연구의 수행이 불가능하기 때문에 필연적으로 간접적인 것이다. 그럼에도 불구하고 항원에 직접적으로 노출되지 못한 점막조직의 분비물에서의 특이항체의 존재는 수긍하지 않을 수 없는 증거를 제공한다.<sup>15)</sup> 사람에서의 CMIS에 대한 증거는 다음과 같다. (1) 세균 및 virus로의 경구면역조작은 침, 젖 및 눈물에서 S-IgA를 유발하며, 때로 혈청에서는 약간의 응답을 야기하였다. (2) 특이적 IgA 항체분비세포(ASC)가 경구면역조작 후에 환자의 末稍血에서 검출되었으며, 침과 눈물에서의 S-IgA에 앞서 ASC의 출현이 있었다. (3) *in vitro* 배양 후 ASC에 의해서 산생된 IgA는 점막분비물에 산생된 S-IgA와 같은 isotype의 분포와 특성을 나타내었다.<sup>15-17)</sup> 그러므로 사람으로 부터 이용될 수 있는 증거는 점막면역의 조절과 誘起는 동물 model에서 보는 것과 有意롭게 다르지 않다는 것을 추정케 하고 있다.

### Ⅲ. 粘膜免疫(mucosal immunity)

사람의 腸은 1 meter당 Ig 산생세포수는 약  $1 \times 10^{10}$  (100億)개이며<sup>18)</sup> 이들 세포는 생체에서의 전체 Ig 산생세포수의 >75%를 나타낸다. 따라서 사람에서 매일 산생되는 전체 Ig의 약 2/3가 S-IgA에 해당하는 것은 놀라운 것이 못된다.<sup>13,19)</sup> 다른 Ig에 대한 IgA의 量的 탁월성은 생체의 점막표면에서 방어역할을 하는 S-IgA의 생리적 역할때문에 필요한 것이다. 위 장관(GIT), 호흡도 및 비노생식관은 이 부위에서 숙주와 첫 접촉을 하는 많은 병원체에 대해서 방어를

요구하는 광대한 표면부위를 대표한다. 방어적 점막면역은 주로 S-IgA의 국소적 산생을 통해서 매개된다.

### A. 分泌型 IgA(S-IgA)

S-IgA는 重合體性 Ig이며 둘 혹은 그 이상의 IgA 單性體와 단성체를 함께 결합시키는 J鎖 및 SC(secretory component; 分泌成分)로 이루어진다. S-IgA의 합성, 구조 및 기능에 대해서는 상세하게 개관되고 있다.<sup>13)</sup> S-IgA의 몇가지 중요한 기능을 Table 1에 기술하였다. S-IgA는 중합체이므로 단성체 IgA에 비해서 더 큰 결합능을 지니며, virus 중화반응에 있어 더욱 효과적인 것이다.<sup>20)</sup> 또한 IgA의 多價性은 더욱 효과적으로 세균의 응집을 허용한다. S-IgA는 또한 세균의 毒素 및 酵素를 중화한다는 것이 밝혀졌다.<sup>22)</sup> S-IgA는 단백질분해작용에 대해서 저항적이므로 다만 분비액 중에서 천천히 不活化된다.<sup>23)</sup>

Table 1. Important biological functions of secretory IgA

Neutralization of viruses, toxins and enzymes
Inhibition of adherence of microorganisms to mucosal surfaces; blocking of adhesins, alteration of charge and hydrophobicity of microorganisms, agglutination and entrapment in mucus
Immune exclusion of macromolecules and bacterial toxins
Suppression of antibody mediated inflammatory responses at mucosal surfaces
Synergism with innate antibacterial factors, including lactoferrin, peroxidase, and lysozyme
Clearance of absorbed antigen from the circulation
Interference with plasmid-mediated virulence determinants

사람에서 血清 IgA는 주로 단성체인데 반하여 外分泌物에 있는 IgA는 2量體 혹은 중합체성이다. 사람의 IgA는 2개의 subclass(IgA1, IgA2)로 존재하며, 그것들은 상이한 비율로 혈청과 분비물에 출현한다.<sup>24)</sup> 설치류에서 혈청 IgA는 중합체성이며 간세포에

결합한 후 담즙에서 장으로 흡수한 항원을 淸淨化하는데 역할하는 것으로 보인다.<sup>25)</sup> 설치류에서 그와 같이 IgA는 “免疫排除”(immune exclusion)를 통해서 항원흡수를 제한시키며 또한 흡수되어 순환하는 소량의 항원을 淸정화한다. 사람에게 있어서의 혈청 IgA의 기능은 미지이나 그것은 炎症을 매개하는데 역할할 것이다.

### 1. IgA에 의한 Virus 中和反應

Virus 중화반응에 관여하는 기전에 관해서는 덜 알려져 있지만<sup>26)</sup>, IgA, IgG 및 IgM isotype의 중화항체가 기술되고 있다. Influenza virus의 감염력을 중화시키는 S-IgA의 능력이 Taylor 및 Dimmock에 의해서 시현되었다.<sup>27)</sup> 또한 S-IgA를 위한 중화반응의 기전이 단성체 IgA 혹은 IgG를 위한 그것과 상이하다는 것이 밝혀졌다. 單層培養細胞에 의한 influenza virus의 결합은 S-IgA에 의해서 방지되나 단성체 IgA 혹은 IgG에 의해서는 방지되지 않는다. 그리하여 virus가 세포에 부착하거나 혹은 내부에 침입하게 되는 능력을 干涉함으로써 중화가 야기된다고 가정되고 있다. 단성체 IgA 및 IgG는 virus genome이 세포 핵 속으로 들어가 있게 된 다음, 후기단계에서 virus의 감염성을 중화시킨다.<sup>27)</sup>

최근에 influenza 감염(毒感)에 대한 쥐 model에서 밝혀진 바에 의하면 virus에 대한 방어는 局所의 특이적 IgA의 수준에 상관한다는 것이다.<sup>28)</sup> 이 발견은 초기의 한 연구에서 확인되었는데 mouse의 鼻腔내에서의 국소 IgA 항체의 존재는 혈청 IgG항체의 존재보다도 influenza virus의 challenge(공격)에 대한 더 나은 방어와 상관한다는 것이 나타났다.<sup>29)</sup> 더구나 mouse 항 IgA항체의 비강내 滴下는 사전감염으로 정상적으로 야기되는 동일 influenza virus의 재감염에 대한 면역을 沮止시키는 것으로 나타났다.<sup>30)</sup> 사람에서의 influenza virus 감염에 대한 방어 또한 혈청항체보다도 비강내의 국소항체의 존재가 더 좋게 상관한다는 것으로 밝혀졌다.<sup>31)</sup> 그러나 비강내의 S-IgA의 존재와 influenza virus에 대한 방어간의 긍정적 상관관계가 기술되고 있으나 원인적 상관관계

의 입증은 확립되지 못하였다. 그러나 국소적 항 virus IgA항체와 감염에 대한 방어 사이의 원인적 상호작용이 Mazanec 등에 의해서 시현되었다.<sup>32)</sup> 이 연구에서 특이적 항virus monoclonal IgA의 鼻腔內滴下는 mouse에서의 Sendai virus 감염을 방어하는 것을 나타내었다. 또한 정맥으로 투여된 중합체성 IgA는 mouse의 비강상피세포를 통과하여 수송됨으로써 influenza virus로의 공격에 대해서 국소적인 방어를 제공한다는 것이 시현되었다.<sup>33)</sup>

Monoclonal IgA항체는 Sendai virus감염에 대해서 mouse의 호흡도에 있어서 受動的 防禦를 제고하는데 있어서의 monoclonal IgA에 비교할 만한 효능을 지닌 것으로 나타났다.<sup>34)</sup> 그러나 IgA응답은 임상적 방어를 제공하는데 있어 더욱 효과적으로 보이는데 그것은 IgG가 아니고 IgA가 氣道에 선택적으로 수송되기 때문이다. 중합체성 성상과 그것의 점막으로의 결합능력 그리고 단백질분해효소에 대한 저항성이 포함된 S-IgA의 독특한 특성 모두는 polio, echo, coxsackie 및 adenovirus를 중화하는데 있어서의 그 효능에 이바지하는 것이다.<sup>35)</sup> 최근의 한 연구는 IgA가 또한 상피세포내 virus 중화를 통해서 점막방어를 매개한다는 것을 밝히고 있다.<sup>35a)</sup>

### 2. IgA의 抗細菌作用

병원체에 대응해서 방어를 제공하는 S-IgA의 능력을 직접적으로 나타내는 것이 어려운 것은 주로 잘 특성화된 S-IgA의 충분한 양을 얻기가 어렵다는 문제 때문이다. 그러나 최근 Peyer板 세포로부터 IgA hybridoma 세포의 작성을 허용하는 한 방법이 개발되었다.<sup>36)</sup> 이 기술을 이용하여 *Vibrio cholerae* 균의 單一表面抗原決定基에 대한 monoclonal IgA 항체는 정상적으로는 vibrio 균의 致死量에 대해서 신생 mouse를 방어할 수 있다는 것을 나타내었다.<sup>37)</sup> 또한 monoclonal IgA는 *Salmonella typhimurium*<sup>38)</sup> 및 *Helicobacter filis*<sup>39)</sup>에 의해서 일어나는 mouse의 감염병에 대해서 방어할 수 있음을 나타내었다. *H. felis*가 포함되는 후자의 연구는 처음으로 胃도 CMIS의 일부 일 것이라는 것을 나타내었다.<sup>39)</sup>

점막표면으로의 세균의 결합을 저지하기 위한 S-IgA의 능력은 부분적으로 표면단백질과의 특이적 상호작용에 의거하며 또한 부분적으로는 비특이적 상호작용에 의거한다. S-IgA는 그 다수의 결합부위 때문에 세균의 부착을 방해하는데 특히 유효하다.<sup>40)</sup> S-IgA의 항세균작용은 lactoferrin<sup>42)</sup>, peroxidase<sup>43)</sup> 및 lysozyme<sup>44)</sup>과 같은 선천적 항세균인자의 작용을 강화하는 능력에 의해서 촉진한다. S-IgA는 또한 ADCC(항체의존성 세포매개세포상해성)를 포함한 간접적 기전을 통해서 항세균활성을 확대된다는 것을 나타내고 있다. 單球 및 lymph球의 항균작용은 S-IgA에 의해서 촉진될 수 있으며, IgA와 결합함으로써 T세포는 *Salmonella* 및 *Shigella* 균을 유효하게 죽일 수 있다는 것이 밝혀졌다.<sup>45)</sup>

### 3. 免疫排除(immune exclusion)

“면역조절”(immune regulation) 및 “면역제거”(immune elimination)와 관련하여 면역배제(immune exclusion)는 항원과 미생물의 제한없는 흡수에 대해서 점막표면에서 방어장벽을 제공하는 것으로 생각된다(Fig. 2). 병원체에 대해서 방어의 “제 1선”을 대표하는 면역배제는 주로 S-IgA를 통해서 매개되며 비특이적인 방어기전과 협동작용을 한다. S-IgA는 그 흡수를 방지하기 위해서 內腔이나 혹은 점액에서 미생물, 독소 및 항원에 결합하는 것으로 생각되고 있다.<sup>47)</sup> 이 가설은 순환면역복합체를 지니거나 흡수된 것에 대한 침강항체를 지니는 선별적 IgA 결핍증의 환자에서의 연구로 지지되고 있다.<sup>48)</sup> 소꿉에 민감한 腸疾患으로부터 회복된 幼兒에서의 최근의 임상적 연구는 S-IgA의 존재와의 긍정적인 상관관계를 밝히고 있다.<sup>49)</sup> 면역배제는 점액의 비특이적 방어기전과 협동하며 몇몇 방도에서 항원흡수를 제한하는 것으로 생각되고 있다. 실험동물에서 항원의 단백질분해는 경구면역조작에 뒤이어 증진되는 것을 밝히고 있으며<sup>50-52)</sup>, 다분히 S-IgA로의 면역복합체의 형성은 소화에 대한 항원의 증진된 취약성으로 초래되기 때문이다. 실험적 증거는 또한 goblet 세포로부터의 증진된 점액의 배출은 면역학적으로 매

개되는 것으로 추정된다.<sup>53,54)</sup> 증진된 점액분비는 腸細胞로의 항원의 접근을 제한하거나 또는 흡수를 한정할 것이다. 면역복합체는 항원 단독<sup>55)</sup>인 것보다도 더욱 쉽사리 순환계로부터 淸淨化되므로 면역기전 또는 흡수후 항원순환을 제한할 것이다. 최근의 연구는 상피층을 통하여 고유층(lamina propria)으로부터 흡수된 항원의 배출에 IgA가 관여하는 것으로 추정하고 있다.<sup>56a)</sup>

그러나 어떤 환경에서 S-IgA는 virus 감염성을 증진시킬 가능성이 M세포에 의한 virus-항체복합체의 섭취를 나타낸다는 한 연구에 의해서 高揚되었다.<sup>56)</sup> EBV(Epstein-Barr virus)로의 S-IgA의 결합이 상피세포계에 의한 virus의 취입을 촉진함을 여러 연구가 밝히고 있다.<sup>57)</sup> 따라서 상피층을 통한 EBV의 IgA 매개수송은 이 병원체를 증진시키는 것으로 가정할 수 있다.<sup>57)</sup>

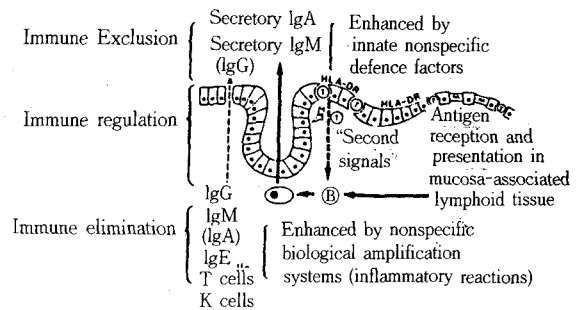


Fig. 2. The three main components of mucosal defense: immune exclusion, immune regulation and immune elimination. Antigen stimulation in GALT provides "first signals" to B cells which migrate to secretory sites via the blood. "Second signals" induce local proliferation and terminal differentiation of B cells, and immunoglobulins, mainly sIgA, are transported across epithelial cells into the secretions.(From Brandtzaeg, P., Acta Otolaryngol.(Stoch.), 105, 172, 1988. with permission.)

### 4. IgA에 의한 炎症性反應의 調整

S-IgA는 점막내에서 잠재적으로 손상을 입힐 수 있는 염증반응의 발생을 한정시키는데 있어 중요한 역할을 행할 것이다. S-IgA는 고전적 혹은 제 2경

로 양쪽에 의해서 보체(C)를 활성화하지 못하므로 이것은 점막의 완전성 유지에 있어 중요한 것이다. IgG에 의거한 점액에 있어서의 C의 활성화는 국소적 손상을 야기하는 것으로 나타났고 그것은 “방관자”적 항원의 흡수를 초래한다.<sup>58)</sup> 그러나 IgG로 感作된 적혈구의 보체매개용해를 저지하는 IgA의 능력이 시현되었다.<sup>59)</sup> 그와 같이 방관자적 항원에 대한 점액의 증진된 투과성으로 초래될 수 있는 국소적 염증반응은 IgA에 의해서 저지될 수 있다. 有意롭게도 S-IgA는 단성체 IgA 보다도 보체활성화를 매개하는데 있어 더욱 유효하다는 것이 밝혀졌다.<sup>60)</sup> 더구나 IgA항체는 또한 anaphylaxis 및 Arthus반응을 저지하는 것으로 밝혀졌다. 결과적으로 IgA는 점막표면에서 과민성반응의 억제에 역할하는 것이다. 따라서 IgA의 한 중요역할은 다른 Ig isotype에 의해서 시작될 수 있는 점막내에서의 염증반응의 발생을 한정시키는 것이다.

## B. 細胞媒介免疫(細胞性免疫 ; CMI)

위장관(GIT)에서의 항체응답은 적절히 잘 특성화되었으나 T세포반응에 관해서는 덜 알려져 있다. 상피세포내 T세포(IEL)의 분포양상이나 非凡한 phenotype(顯型)은 그들이 腸管免疫의 조절에 있어 커다란 역할을 담당하는 것으로 추정된다. 그러나 아직도 IEL의 역할은 명백하게 歸着되지 않았으며 항원특이성도 시현되지 않았다. IEL에 대한 기능적 연구는 분리의 어려움이 뒤따르며 따라서 sample의 純度와 세포의 不均一性의 문제에 이르게 된다. 이들 문제는 모두 IEL의 역할을 적절히 밝히는데 실패의 일조가 되는 것이다. 그럼에도 불구하고 이들 세포는 장관면역의 조절에 관여한다는 것이 명백하며 그리고 그들의 가능한 역할이 토의되었다.<sup>61)</sup> IEL은 소장에 풍부하며 주로 CD8<sup>+</sup> 세포가 우위를 차지한다. 반대로 고유층 lymph구(LPL)는 주로 CD4<sup>+</sup> 세포이다. 그와 같이 LPL의 대부분은 TH세포 phenotype이며 그들은 IgA산생 형질세포에 대한 isotype 특이적인 助力를 나타내는 것으로 보인다.<sup>62)</sup> IEL의 역할은 불명한 채로이나 經口寬容(oral tolerance)

의 증개에 관여하는 기능적 억제세포일 것으로 보고 있다.<sup>61)</sup>

T세포의 독특한 subset가 mouse Peyer판에서 밝혀졌으며 그것은 IgS isotype에 대한 형질세포 전구세포의 switching을 유발한다.<sup>63)</sup> Mouse에서의 연구로써 경구면역조작은 선택적으로 Peyer판에서의 Th2 세포를 유발한다는 것을 나타내었다.<sup>64)</sup> 더구나 점막 adjuvant인 cholera 독소로의 연구는 경구면역조작이 Peyer 판이나 비장에서 선택적으로 Th2 세포를 유발한다는 것이 밝혀졌다.<sup>64a)</sup> Th2 세포는 GIT에서 점액 IgA응답에 관여하는 주요 helper cell phenotype일 것으로 생각되고 있다. 따라서 Peyer 판은 Th2 세포의 주요 유도조직임을 나타내며 그것은 점막조직내에서 IgA 형질세포응답을 지탱한다. 점막면역계에서의 T세포 및 cytokine의 역할이 McGee 등에 의해서 더욱 광범위하게 논의되고 있다.<sup>17)</sup>

## IV. 粘膜免疫應答에 影響을 미치는 因子

수많은 연구가 경구면역조작후의 분비면역응답의 유발을 시현하였다. 그럼에도 불구하고 그 유발된 응답의 중요성이나 범위는 매우 다양하다는 것이 입증되고 있다. 많은 연구가 몇몇 점막부위에서 강력한 S-IgA 응답의 유발을 기술하고 있으나 어떤 것은 단일 점막부위에서 다만 한정된 응답만이 유발됨을 보고하고 있다.<sup>15)</sup> 또한 어떤 보고는 경구면역조

Table 2. Factors that may affect the immune response following oral immunization

Dose of antigen
Frequency of administration and immunization protocol
The nature of the antigen—live or killed, soluble or particulate
Age on exposure
Immune status to specific antigen—primed or “virgin” animals
Use of adjuvants and delivery systems
Species immunized

작에 뒤이은 전신성 면역의 유발을 시현하고 있으나 다른 것들은 전신적 면역관용을 기술하고 있다. 경구면역조작에 대한 응답을 다수의 변수에 의존하고 있으나 그들의 몇몇은 바라는 면역성과의 가능성을 증가시키게끔 조작되어야 한다(Table 2).

### A. 抗原 dose

많은 연구에서 경구면역조작에 따른 S-IgA를 유발하는데 있어 다량의 항원이 필요하다고 밝히고 있다. Michalek 등<sup>65)</sup>은 쥐에서 唾液항체응답을 유발시키기 위해서 매일 *Streptococcus mutans*를 10<sup>10</sup>균수 만큼 투여하였다. 사람에서의 10<sup>12</sup>의 죽인 *Salmonella* 균을 투여하는 것이 분비면역을 유발하는데 적절하였다.<sup>66)</sup> 사람에게 투여된 장티푸스 生vaccine(*Salmonella typhi*, Ty21a) dose는 분비면역응답을 유발하기 위한 개인의 능력에 결정적인 영향을 발휘하는 것으로 밝혀졌다. 전에 항원에 노출되지 않은 개체에서는 10<sup>10</sup>이상의 생균량만이 점막면역응답을 유발하는 것이 가능하였다.<sup>67,68)</sup> 지방유행성지역에서 거주하는 2세 이하의 어린이들은 10<sup>9</sup>균량을 투여하여도 면역응답을 야기하지 않았으며<sup>69)</sup>, 10<sup>9</sup>균량은 지역유행지를 방문하는 여행자에 대한 유의한 방어를 제공하지 못하였다는 것이다.<sup>70)</sup> 이들 연구는 또한 분비면역의 유발에 있어 사전의 면역학적 폭로의 중요한 영향을 설명하고 있는 것이다. 5세에서 9세령의 어린이들에게 있어 경구용 생cholera vaccine(CDV 103-HgR)으로의 임상적 연구는 용량반응(dose re-

sponse) 상관관계를 나타내었다.<sup>51)</sup> 또한 임상적 증거는 경구용 polio vaccine에 대한 용량반응의 상관관계가 있으며 개발도상국에서의 감량된 vaccine의 사용은 한정된 효능에 이르게 한다는 것을 추정케 하였다.<sup>71)</sup> 가용성 단백질항원에 대한 분비면역의 유발 또는 다수의 예에서 용량의존성임을 나타내었다. 그러나 더욱 중요한 것은 항원에 노출되는 빈도와 면역조직 protocol인 것이다.

### B. 免疫操作 protocol

Challacombe<sup>72)</sup>는 卵白albumin(OVA)과 죽인 *S. mutans* 균으로 경구면역조작에 따른 mouse의 타액 IgA 항체응답을 규명하였다. 단일면역조작은 재생적 항체응답으로 引導되지 않았으며, 每週의 면역조작도 되지 않았다. 그러나 3일 연속적인 면역조작은 재생적 타액 IgA 항체응답을 유발하였다.<sup>72)</sup> 유사한 발견들이 Mowat 등<sup>73)</sup>에 의해서 보고되었는데 S-IgA 응답을 유발하기 위해서는 몇번의 면역조작이 필요하며 항원의 暴露(露出)의 빈도가 vaccine dose 보다도 더욱 중요하다는 것을 밝히고 있다. 그럼에도 불구하고 *S. mutans*로의 만성적 면역조작은 혈청 및 타액항체응답의 억제를 초래하였다.<sup>74)</sup>

경구용 장티푸스(typhoid) vaccine (Ty21a)의 효능을 평가하기 위하여 몇몇 대규모의 임상시험이 취해졌다.<sup>75)</sup> 경구면역조작에 따르는 경과에 영향을 미치는 몇가지 變數가 밝혀졌다. 가장 중요한 변수의 한 가지는 투여 dose간의 間隔이었다(Table 3).<sup>76)</sup> 또 다

Table 3. The effects of vaccine formulation and immunization protocol on the protective efficacy of *Salmonella typhi* Ty21a oral vaccine in a large-scale field trial

Vaccine and (number of doses)	Interval between doses	Number immunized	Protective efficacy(%)
Gelatin capsules with NaHCO <sub>3</sub> (3)	1~2 days	22,379	19
Gelatin capsules with NaHCO <sub>3</sub> (3)	21 days	21,541	31
Enteric-coated capsules(3)	1~2 days	22,170	67
Enteric-coated capsules(3)	21 days	21,590	49

Note : The trial was initiated in Chile in 1983 and the duration of surveillance was 3 years. All subjects enrolled in the trial were aged between 6-21 years. Adapted from Levine, M.M., Ferreccio, C., Black, R.EI, Germanier, R., and Chilean Typhoid Committee. Lancet. 1. 1049. 1987.



른 중요한 변수는 면역조작의 빈도와 vaccine의 處方이 포함되었다(Table 3). 장기간의 방어를 유발하는데 요구되는 dose數를 평가하기 위한 한 연구가 설계되었다. 그것은 면역조작후 2년간 2 dose의 vaccine이 59%의 방어를 제공하였으나 단일 dose는 다만 29%의 방어를 제공할 따름임을 나타내었다.<sup>77)</sup> 다른 연구는 8일간 내에 어린이 당 dose수를 증가하는 것은 vaccine의 방어효능을 촉진하였다는 것이다.<sup>78)</sup>

### C. 抗原의 性狀

일반적으로 분비면역은 죽인 항원보다도 살아있는 항원에 의해서 더욱 효과적으로 유발된다.<sup>15)</sup> 또한 살아있는 미생물의 경구면역조작은 때로 전신성 면역의 유발도 초래한다.<sup>15)</sup> Kantele 등<sup>79)</sup>은 생균 및 사균 Ty21a vaccine의 경구면역조작에 따른 사람의 면역응답을 직접 비교한 바 있다. 生菌 및 死菌 vaccine 모두 IgA isotype가 우위를 점하는 유사한 특이성의 면역응답을 유발하였다. 그러나 生vaccine에 대한 면역응답이 유의롭게 더 강력하였으며 더 길게 지속되었다.<sup>79)</sup> GALT에 局在化되는 미생물은 경구면역후에 강력한 점막면역응답을 유발하는 것으로 밝혀졌다.<sup>80)</sup>

가용성 항원은 경구면역조작후에 정상적으로 항체응답을 유발하지는 못하지만 다른 형상으로 면역계에 그들이 제공됨으로써 더욱 면역원성적으로 된다. 다량의 가용성 OVA가 mouse에 경구면역조작되면 정상적으로 면역응답의 유발을 초래하지 못한다. 그러나 *E. coli*에서의 OVA의 발현은 경구적 경로에 의해서도 그 단백을 강력하게 면역원성으로 만든다.<sup>81)</sup> 부분적으로 분해에 대한 방어에 의거하는 증진된 면역원성은 세균세포에 제시됨으로써 항원을 제공한다. 그럼에도 불구하고 세균성 항원제시계에 의해서 제공된 고유의 면역촉진제 활성이 다분히 더욱 유의로운 것이다.<sup>82)</sup> 또한 한 세균에서의 발현은 Peyer 관속을 항원취입을 증진시킬 것이다.

입자상항원이 가용성 항원보다 경구면역조작에 있어 더욱 면역원성적이라는 것은 오랫동안에 걸친 관

찰이다.<sup>83)</sup> Cox 및 그 협동연구자들은 이 관찰을 확인하였으며, 입자상항원은 Peyer관속으로 취입하는 그들의 능력때문에 더욱 유효하다고 추정하였다.<sup>84,85)</sup> O'Hagan 등<sup>86)</sup>은, 생물분해성 微小球(microparticle)는 경구면역조작을 위한 유효한 항원전달체로서 기능한다는 것을 나타내었다. 또한 그들은 입자크기가 경구면역조작에 따른 결과에 영향을 미치는 한 중요한 인자라고 하였다(Fig. 3). (경구면역조작용 microparticle 및 liposome 등의 사용에 관해서는 이 서적의 다른 곳에 기술되어 있음). Liposome 항원전달체의 사용은 분비면역계에 응용될 수 있는 vaccine 개발에 대한 항-idiotypic 접근방법을 허용하였다. 항-idiotypic 항체를 사용하여 쥐를 경구면역조작한 바 *S. mutans*에 의한 구강점막에서의 국제화(colonization)에 대해서 방어를 유발함을 나타내었다.<sup>87)</sup>

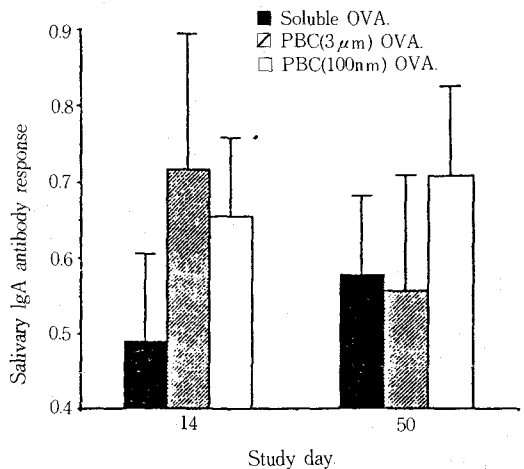


Fig. 3. Salivary IgA antibody responses in groups of 8 Wistar rats(±S.D.) following oral immunization with 1 mg ovalbumin in a soluble form, or adsorbed to poly(butyl-2-cyanoacrylate)(PBC) microparticles(3µm and 100nm) on 4 consecutive days. Identical booster doses of ovalbumin were administered 46 days after the primary immunizations.

De Aizpurua 및 Russell-Jones<sup>88)</sup>는 mouse에서 경구면역조작 후에 항체응답을 유발하는 일련의 항원능력을 규명하였다. 그들은 장관상피세포에 대한

“lectin” 혹은 “lectin-樣” 결합활성이 있는 단백질은 면역응답을 유발할 수 있는데 반하여 그와 같은 활성이 없는 단백질은 그렇지 못하다는 것을 밝혀내었다(Table 4). (경구면역촉진제로서의 lectin의 사용에 관해서는 이 서적의 다른 곳에 기술되어 있음). Lectin-양 활성을 갖는 분자로 부터의 peptide 즉, cholera toxin B subunit(CTB)는 경구면역조작에 따른 mouse에서의 혈청항체응답을 유발하는 것으로 나타났다.<sup>80)</sup> 이 연구는 경구면역조작을 위해서 성공적인 peptide의 첫 사용을 대표하는 것이다(경구면역촉진제로서의 CTB의 사용은 이 서적의 다른 곳에 기술되어 있음).

**D. 抗原露出時 및 露出前의 年齡**

사람혈청에서의 IgA의 수준은 다만 이른 사춘기에 성인수준에 도달하나 S-IgA의 성인수준은 다만 생후 2~3개월에 달성된다.<sup>90,91)</sup> 결과적으로 경구용 vaccine은 S-IgA의 이 초기성숙을 활용할 수 있고 전신성 면역이 완전히 발달되기 전에 신생아에서 분비면역의 높은 수준을 유발할 수 있다. 사람의 장관

분비면역계는 생후 다분히 환경적 인자들에 반응하여 첫 2~3주 동안에 신속히 발달하는 것으로 나타났다.<sup>92)</sup>

전신성 면역은 나이와 더불어 감소되며<sup>93)</sup>, 호흡도 및 GIT의 질병은 나이를 먹음으로써 증가한다는 것이 잘 알려져 있다.<sup>94)</sup> 쥐에서, 장관상피세포와 고유층에 존재하는 다수의 형질세포의 양쪽을 통하는 IgA 수송은 나이와 더불어 감소되는 것으로 추정되는 강력한 증거가 있다.<sup>95)</sup> 또한 Challacombe<sup>96)</sup>에 의한 연구는 나이먹은 mouse는 어린 mouse와 거의 똑같이 경구면역조작에 대해서 반응할 수 없다는 것을 밝혀내었다(Table 5). 더구나 최근의 data는 rhesus 원숭이에서의 장관면역응답의 加齡易感性(age compromise)을 시험하였다.<sup>97)</sup> 더구나 최근 그 발견이 의문시 되고는 있지만<sup>98)</sup> 사람에서의 점막면역계에 老齡의 유의한 영향의 증거가 있다.<sup>98)</sup> 점막면역에 대한 연령의 영향에 관해서는 Kawanishi<sup>99a)</sup>에 의해서 개관되고 있다. 최근의 연구는 심한 운동이 IgA의 분비수준을 하락시킨다는 것을 밝히고 있다.<sup>99b)</sup>

Table 4. The effect of the nature of the antigen on the serum and intestinal wash antibody responses following oral immunization

Antigen	Serum antibodies		Intestinal wash	
	IgG	IgA	IgG	IgA
K99 pili	968(120)	<4	3.0(5.2)	3.2(4.9)
987P pili	776(64)	10.8(8.8)	10.9(1.7)	48.5(1.9)
LTB	1,351(211)	<4	<4	12.2(4.4)
Influenza vaccine	179(34)	<4	<4	<4
Flagella	<4	<4	<4	<4
LPS	12.1(1)	<4	<4	<4
PS	<4	<4	<4	<4
BSA	<4	<4	<4	<4
ConA	666(84)	<4	ND(not done)	ND

Note : Mean values from five mice(±S.D.) following oral immunization with 20 μg of antigen at days 0 and 14. The immune responses, which represent the reciprocal of the sample dilution that gave an ELISA reading of 0.5, were measured at day 21. K99 and 987P pili, flagella and heat labile enterotoxin(LTB) were isolated and purified from *Escherichia coli*; lipopolysaccharide(LPS) and polysaccharide(PS) were purified from *Salmonella typhimurium*; the lectin(Con A), bovine serum albumin(BSA), and influenza vaccine were purchased from commercial suppliers.

Adapted from De Aizpurua, H.J. and Russell-Jones, G.J., J. Exp. Med., 167, 440, 1988.

Table 5. The effect of age on the salivary antibody response of mice to oral immunization with *Streptococcus mutans*

Age on exposure	Salivary antibody response
5 weeks	0.5(0.2)
11 weeks	2.8(0.3) <sup>a</sup>
17 weeks	5.7(0.5) <sup>a</sup>
52 weeks	2.1(0.7) <sup>a</sup>

Note : Mice were orally immunized with 10<sup>10</sup> S. mutans on 3 consecutive days, and the salivary antibody responses were determined 14 days later. The reponses are mean antibody units for six mice(±S.E.)

<sup>a</sup>Represents a significantly different reponse(p<0.01) in comparison to a control group of animals of the same age which were orally immunized with saline.

Adapted from Challacombe, S. J., Mucosal Immunity IgA and Polymorphonuclear Neutrophils, Revillard, J. P., Voisin, C., and Wierznicki, M., Eds., Fondation Franco-Allemande, Paris, 1985, 73.

### E. 粘膜免疫促進劑(mucosal adjuvant)

경구면역조작에 관한 첫 서적은 점막면역촉진제에의 사용에 대한 첫보고가 들어있다. 膽汁이 면역촉진제(賦形劑; adjuvant)로 사용되었으며 그것은 장의 점액을 제거함으로써 유효한 것으로 생각되고 있으며 따라서 증진된 장관투과성을 초래한다.<sup>3)</sup> 膽汁鹽은 saponin처럼 界面活性劑<sup>103)</sup>로서 또한 경구용 adjuvant로 사용되었다(Table 6).<sup>104)</sup> 脂肪酸殘基의 부가에 의한 acyl化가 경구투여한 단백질의 면역원성을 증진시키는 것으로 나타난다.<sup>105)</sup> Adjuvant 효과는 大

食細胞(macrophage; Mφ) 및 항원제시세포(APC)와 상호작용하는 acyl화 단백질의 증진된 능력에 의거한다고 생각되고 있다.<sup>105)</sup> Polycation DEAE-dextran은 또한 경구면역조작에 따른 adjuvant 효과를 발휘하는 것으로 밝혀졌다. 항체분비세포의 증가된 수가 장관 lymph액에서 관찰되었다.<sup>106)</sup> Lysosome막을 불안정하게 만드는 vitamin A<sup>107)</sup>는 또한 경구투여된 항원에 대한 항체응답을 촉진한다는 것이 밝혀졌다.<sup>108)</sup> 경구적으로 adjuvant 효과를 발휘하는 것으로 나타난 또다른 제제에는 lysozyme<sup>109)</sup>, muramyl dipeptide(MDP)<sup>110)</sup> 및 avridine<sup>111)</sup>이 포함된다.

경구적으로 유효한 것으로 나타난 면역학적 adjuvant의 대부분은 “흡수촉진”<sup>112)</sup>으로 기술된 것에서 最良의 효과를 나타내는 것으로 보인다. Adjuvant는 腸에서의 항원의 분해를 보호하거나 점액분해활성 혹은 상피세포막에 직접 영향을 미치는 것으로써 吸收障壁을 감소시킨다. 상피세포막의 滲透性이 변화는 後者の 기전에 있어서는 잠재적 손상의 결과를 지니게 될 것이다. 촉진된 삼투성은 관심있는 항원에 특이적인 것 같지 않으며 無關한 방관자적 항원의 촉진된 흡수와 같은 것으로 보인다. 항원에 대해서 障害의인 장관장벽과 관련된 잠재적 문제점에 관해서는 Sanderson 및 Walker<sup>113)</sup>에 의해서 상세히 논의되고 있다.

Peptide 및 단백질약제의 경구전달을 촉진하기 위한 흡수촉진제의 사용은 상당히 흥미로운 분야이다.<sup>114)</sup> 酵素阻止劑와의 공동투여<sup>115)</sup> 등 단백질의 흡수촉

Table 6. The effect of a mucosal adjuvant(saponin) on the serum antibody responses in mice following oral immunization with inactivated rabies virus

	Virus alone		Virus and saponin	
	Number responding	FIMT titer	Number responding	FIMT titer
Two doses	3/48	21	13/42	64
Three doses	2/13	28	12/14	40-2,000

Note : Mice were fed at weekly intervals, two or three doses of fixed inactivated rabies virus either alone, or in combination with Quillaja saponaria saponin. Blood was collected 3 days after the final dose, and the level of rabies-neutralizing antibodies in the serum was determined in a fluorescence inhibition micro test(FIMT). The number responding represents the number of seropositive animals/total tested.

Adapted from Chavali, S.R. and Campbell, J. B., Immunobiology, 174, 347, 1987.

진에 대한 몇가지 접근방법은 또한 vaccine 전달을 위한 가능성을 제공한다. 그러나 상피세포막에 대한 흡수촉진제의 영향 및 변화된 세포막 투과성의 밀접한 관계 가능성은 커다란 관심사이다.<sup>116)</sup> 다만 몇몇 경우에만 투여되거나 長期에 걸친 투여가 design되고 있지 않은 vaccine에 대해서는 그 관심의 정도가 감소되고 있다. 그럼에도 불구하고 다분히 더 수용될 수 있는 접근방법은 microparticle(microcapsule) 혹은 liposome과 같은 carrier system에 包埋된 항원을 (경구적으로) 전달하는 것일 것이다. 이들 carrier system은 장관상피세포에 비특이적 영향을 발휘하지 않으면서 Peyer판과 같은 특정부위에 항원을 전달할 것이다. 변법으로 항원을 세균이나 virus와 같은 carrier 미생물에 넣어(유전자 조작방법으로) 운반하거나 발현시킬 수 있다.

**F. 分解에 대한 抗原의 保護**

Liposome 혹은 microparticle과 같은 전달계에 항원을 capsule化하는 것은 그들을 GIT(胃腸管)에서의 분해를 보호하게 할 것이다. 또한 膽汁과 같은 점막 adjuvant는 분해에 대한 방어를 제공하는 능력 때문에 부분적으로 유효할 것이다. 그러나 항원의 경구투여에 다른 분해로부터 보호하기 위한 또다른 접근방법이 이용될 수 있을 것이다. Ty21a(장티푸스 vaccine)로의 몇몇 대규모 임상시험에서 腸溶(enteric-coated; 胃에서는 용해하지 않고 腸에 이르러 용해하는) capsule로 투여하고 있다.<sup>75)</sup> 변법으로, 胃酸을 중화시키기 위해서 NaHCO<sub>3</sub>(重曹)를 vaccine과 함께 투여하고 있다(Table 3). 두번째 접근방법은 buffer (緩衝液)와 함께 vaccine을 투여하는 것으로 이 방법은 불활화 경구용 cholera vaccine으로 임상실험되고 있다.<sup>75)</sup> 또한 microsphere의 표면막에 enteric-coating polymer의 사용이 보고되고 있다.<sup>117-120)</sup> Klipstein 등<sup>117)</sup>은 *E. coli*의 易熱性場毒素(LTB)를 포매한 腸溶 microsphere가 cimetidine 약제의 사전치리로 위산을 제거한 것과 마찬가지로 쥐에서 높은 수준의 항독소 면역을 야기시키는데 유효함을 나타내었다(Table 7). (Enteric-coated micorsphere에 관해서는 이 서적의

Table 7. The response to oral immunization of rats with *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin(LTB) in the presence of agents designed to protect the LTB from degradation in the stomach

	Antitoxin response		% reduced secretion in immunized rats after LTB challenge
	Serum	Mucosal	
No buffer	1	1	2(1)
Bicarbonate	1	2	3(1)
Cimetidine	5	6	80(1)
Enteric-Coated microspheres	5	6	97(2)

Note : The antitoxin response is shown as the fold increase in geometric mean titers in immunized rats over control rats. Following immunization with LTB, the rats were challenged by instillation of LTB into ligated intestinal loops. Maximal fluid secretion was observed following LTB challenge in unimmunized rats. The % reduced secretions(±S.E.) induced by immunization with LTB plus the different agents is shown. An agent expected to reduce secretion by 100%

Adapted from Klipstein, F.A., Engert, R. F., and Sherman, W.T., Infect. Immun., 39, 1000, 1983.

다른 곳에서 상세히 기술되고 있음).

**V. 一般粘膜免疫系の 探究**

사람에서 Ty21a로의 실험적 연구에서 CMIS의 존재에 대한 믿을만한 증거가 얻어졌다. 경구면역조작에 뒤이어 vaccine에 대한 면역응답은 혈청, 타액, 腸溶 그리고 말초혈 lymph球(PBL)에서 검출되었다.<sup>121)</sup> 사람의 장관면역응답의 직접적 측정은 挿管法이 많은 努力, 侵害性(조직의) 및 시간소모적이기 때문에 어렵다. 그러므로 간접적 측정이 경구용 vaccine의 효능을 평가하는데 흔히 취해지고 있다. 장관 IgA 항체응답의 최상의 지표는 PBL에 의해서 생성되는 특이 IgA의 측정이다.<sup>121)</sup> PBL은 Peyer판에서 자극된 IgA 분비 세포집단을 대표하며, 뒤이어 lymph액을 통하여 혈류속으로 이주한다.<sup>122)</sup>

사람에서 Ty21a로의 연구는 경구용 vaccine은 하

Table 8. Exploitation of the common mucosal immune system in humans following oral immunization with killed *Haemophilus influenzae* in patients prone to recurrent acute bronchitis

	Vaccine group(n=20)	Placebo group(n=20)
Number reporting infections	10	16
Number of infections	10	17
Episodes of acute bronchitis	6	16
Courses of antibiotics	5	12
Duration of symptoms in days(±S.E.)	9.4(2.0)	12(1.9)

Note : The study was a double-blind randomized trial conducted over a 6-month period. The vaccine group received three courses of enteric-coated tablets containing  $10^{11}$  organisms, while the placebo group received entericcoated tablets containing glucose.

Adapted from Clancy, R. L., Cripps, A. W., and Gebiski, V., Med. J. Aust., 152, 413, 1990.

부호흡도에서 항원특이적 면역응답을 유발할 수 있다는 것을 나타내었다.<sup>123)</sup> 또한 한 *Salmonella* 균의 vaccine은 경구면역조작후 쥐의 폐에서 면역응답을 유발됨을 나타내었다. *Bordetella pertussis* 로 부터의 filament상의 HA에 대해서 유발된 응답은 *Salmonella typhimurium* 에 의해서 발현되었다.<sup>124)</sup> 쥐에서의 연구에서 Freihorst 등<sup>125)</sup>은 *Pseudomonas aeruginosa* 의 경구면역조작이 장관 및 호흡도에서 특이적 IgA 항체의 높은 수준을 유발하였다고 보고하고 있다. 그러나 그 면역응답은 같은 세균으로의 감염에 대해서는 충분한 방어를 제공하지는 못하였다.<sup>125)</sup> 그럼에도 불구하고 *P. aeruginosa* 의 온도감수성변이주로의 경구면역조작 mouse로 부터의 야생주균의 폐에서의 제거를 촉진한다는 것을 시험하였다.<sup>126)</sup>

*Chlamydia trachomatis* 로의 경구면역조작은 mouse의 생식관에서의 S-IgA를 유발함을 나타내었으며 그것은 腔內 challenge에 대해서 방어적이었다.<sup>127)</sup> 이들 발견은 *Chlamydia psittaci* 로 경구면역조작된 guinea pig에서의 이전의 연구에 의한 그것들과 일치하였다.<sup>128)</sup> 원숭이에서의 연구는 *C. trachomatis* 로의 경구면역조작이 眼challenge에 대해서 방어면역을 자극할 수 있다는 것을 나타내었다.<sup>129)</sup> Mouse에서 HSV-1으로의 경구면역조작에 뒤이은 HSV-2로의 性器감염에 대해서 一定度の 방어를 제공함을 나타내었다고 한다.<sup>130)</sup> 더구나 쥐에서 influenza virus로

의 경구면역조작이 동일한 virus의 鼻腔內 challenge에 대해서 완전한 방어를 유발하였음을 밝혔다.<sup>131)</sup> 또한 異種의 virus株에 대해서도 50% 이상의 교차방어가 성취되었다.<sup>131)</sup>

Clancy 등<sup>132)</sup>은 사람에서 CMIS는 점막부위에서의 한 병원체의 局在化(colonization) pattern을 修飾하게끔 활용할 수 있다는 증거를 제공하였다. 죽인 *Haemophilus influenzae* 균으로의 경구면역조작은 흡연 관련 만성폐질환의 환자에서의 再發性急性氣管支炎에 대해서 방어를 제공하였다(Table 8).<sup>132)</sup> 쥐에서의 한 연구는 非定型 *H. influenzae* 에 대해서 경구면역조작으로 유발된 폐의 방어는 특이적인 항체와는 별도로 첫 면역유도 T세포에 의해서 매개된다는 것을 시험하였다.<sup>133)</sup> *Candida albicans* 의 ribosome으로 조제되고 非莖膜 *Klebsiella pneumoniae* 의 膜proteoglycan으로 adjuvant化된 한 vaccine은 女性에의 소규모 임상실험에서 고무될 만한 결과를 보여주었다. 경구면역조작후 그 vaccine은 外陰腔炎性 candida症의 재발을 감소시켰다.<sup>134)</sup> Mouse에서의 연구는 경구면역조작은 자궁에서 S-IgA 응답의 유발을 초래하였음을 나타내었다.<sup>135)</sup> 쥐를 사용한 시사적인 한 연구에서 Allardyce<sup>136)</sup>는 정자의 경구면역조작이 단기에서 장기에 이르는 불임증을 초래하였음을 밝혔으며, 그것은 생식기분비물 중에 항정자항체의 출현과 관련이 있다고 하였다.

## VI. 結 言

동물 model로 부터의 축적된 실험적 증거는 경구 면역조작으로 자극될 수 있는 CMIS의 존재가 확립되었다. 경구면역조작은 비강, 폐 및 생식도를 포함한 점막부위에서의 S-IgA 및 T세포반응의 초래하는 것으로 나타났다. 결과적으로 경구면역조작은 GIT의 병원체 및 다른 점막부위에 감염하는 병원체에 대해서 방어면역의 유발을 위해서 활용된다. 사실 실험적 증거는 경구면역조작이 비강 및 생식선에서의 방어면역응답을 유발하는데 활용될 수 있음을 나타내고 있다. 또한 이용되는 증거는, CMIS는 사람에서도 존재하며 면역응답이 경구면역조작이 뒤이어 몇몇 점막부위에서 유발되었음을 추정케 하고 있다. 더구나 CMIS는 경구면역조작에 뒤이어 사람의 호흡도에서 방어면역을 유발하는데 활용될 수 있음을 나타내는 증거가 있다.

역시 경구면역조작에 뒤이은 점막면역의 유발은 항원의 dose와 성상 및 투여빈도를 포함한 다수의

변수에 의거한다는 것이 밝혀졌다. 그러나 경구면역조작의 결과에 영향을 미치는 가장 결정적인 인자는 다분히 항원전달계의 선택일 것이다. 생존 및 비생존적 carrier system을 포함하는 다양한 항원전달계가 현재 이용될 수 있다(Table 9). 분해에 대해서 항원을 보호하게끔 design되고 그들을 GALT 속으로 전달하기 위한 이들 전달계가 이 서적의 주제인 것이다. 각 장은 장래가 예견되는 항원전달계를 취급하고, 그 比較眞價와 失敗潛在性에 대해서 논의하고 있다.

어느 한 항원전달계가 광범위한 항원에 대해서 보편적인 "carrier"로써 응용할 수 있음이 입증된다는 것은 거의 있을 수 없다. 사실 연구자가 vaccine 전달에 가장 적합한 한 특정 carrier의 성상을 활용하는 것이 더욱 바람직한 것이다. 필연적으로 이 서적에서 논의되는 몇몇 혹은 전체 vaccine 전달전략이 더욱 유효한 경구용 vaccine의 개발에 결국 활용될 것이다. 그러므로 다른 carrier system이 마침내 일련의 vaccine 전달을 위해서 동시에 혹은 상승적으

Table 9. Alternative antigen delivery systems for oral immunization

Delivery systems	Advantages	Disadvantages
Colonization of Peyer's patches with genetically engineered organisms. (e.g., <i>Salmonella</i> and poliovirus)	Potential for potent stimulation of immune response; may include several antigens	Antibodies to carrier may preclude the use of the same organism for booster immunization
Cholera toxin(B subunit)	Potent adjuvant	Probably requires whole toxin for adjuvant effect; chemical coupling may be required; immunity to carrier may restrict use
Microparticles	Promotes uptake by Peyer's patches; protects antigen; controlled release; can include adjuvants and targeting agents	Unproven efficacy in man; uptake of particles requires further study; possible denaturation of antigens during microencapsulation
Liposomes	May include adjuvants and targeting agents; protects antigen from degradation	Stability problems; solubilization in the gut(bile salts, lipases, etc.)
Lectins	Wide range of materials available for assessment with different specificities	Nonspecific enhancement of immune responses to gut contents possible; may require chemical coupling; toxicity?

로 사용되게 될 것이다. 새로운 전달계의 각각에 대해서 이 전달계가 새롭고 증진된 vaccine의 개발을 위해서 널리 고려되기 전에 이야기해야 할 다수의 미해답적 의문과 관심사가 있다. 이 서적은 적어도 직접 관련이 있는 의문의 약간을 논하고 가능하다면 적어도 부분적인 해답이 제공되도록 시도하고 있다.

## 참고문헌

1. Witebsky E. : Can. Med. Assoc. J. 1967;97 : 1371.
2. Mestecky J. & McGhee JR. : Curr. Top. Microbiol. Immunol. 1989;146 : 3.
3. Besredka A. : Local Immunization. Williams & Wilkins, Baltimore, 1927.
4. McGhee, JR. & Mestecky J. : Infect. Dis. Clin. N.A. 1990;4 : 315.
5. Suharyono SC. et al. : Lancet 1992;340 : 689.
6. Aguado MT. & Lambert PH. : Immunobiology 1992;184 : 113.
7. Mestecky J. : J. Clin. Immunol. 1987;7 : 265.
8. Delacroix DL. et al. : J. Clin. Invest. 1982;70 : 230.
9. Kubagawa H. et al. : J. Immunol. 1987;138 : 435.
10. Tomasi TB. et al. : J. Exp. Med. 1965;121 : 101.
11. Owen RL. & Ermak TH. : Springer Semin. Immunopathol. 1990;12 : 139.
12. Stoolman LM. : Cell 1989;56 : 907.
13. Mestecky J. & McGhee JR. : Adv. Immunol. 1987;40 : 153.
14. Craig SW. & Cebra JJ. : J. Exp. Med. 1971;134 : 188.
15. Bergmann K-C & Waldman RH. : Rev. Infect. Dis. 1988;10 : 939.
16. Russell MW. & Mestecky J. : Rev. Infect. Dis. 1988;10 : 8440.
17. McGhee JR. et al. : Vaccine 1992;10 : 75.
18. Brandtzaeg P. : Curr. Top. Microbiol. Immunol. 1989;146 : 13.
19. Conley ME. & Delacroix DL. : Annlm Intern. Med. 1987;106 : 892.
20. Dimmock NJ. : J. Gen. Virol. 1984;65 : 1015.
21. Taylor HP. & Dimmock NJ. : J. Exp. Med. 1985;161 : 198.
22. Kilian M. et al. : Microbiol. Rev. 1988;52 : 296.
23. Magnusson K.-E. & Sjernstrom I. : Immunobiology 1982;45 : 239.
24. Mestecky J. et al. : Clin. Immunol. Immunopathol. 1986;40 : 105.
25. Brown TA. et al. : J. Immunol. 1984;132 : 780.
26. Dimmock NJ. : J. Gen Virol. 1984;65 : 1015.
27. Taylor HP. & Dimmock NJ. : J. Exp. Med. 1985;161 : 198.
28. Novak M. et al. : Vaccine 1993;11 : 55.
29. Liew FY. et al. : Eur. J. Immunol 1984;14 : 350.
30. Renegar KB. & Small PA.Jr. : J. Virol. 1991;65 : 2146.
31. Clements ML. et al. : Infect. Immun. 1983;40 : 1044.
32. Manzanec M. et al. : J. Virol. 1987;67 : 2624.
33. Renegar KB. & Small PA. : J. Immunol. 1991;146 : 1972.
34. Mazanec MB. et al. : Virus Res. 1992;23 : 1.
35. Cumella JC. & Ogra PL. : In "Immunology of the Ear. Bernstein J. & Ogra PL. eds. Raven Press, NY. 1987;135.
- 35a. Mazanec MB. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1992;89 : 6901.
36. Weltzin RA. et al. : J. Cell. Biol. 1989;108 : 1673.
37. Winner LS. et al. : Infect Immun. 1991;59 : 977.
38. Micketti P. et al. : Infect Immun. 1992;60 :

- 1786.
39. Czinn SJ. et al. : *Vaccine* 1993; 11 : 637.
40. Svanberg-Eden C. et al. : *Nature* 1982; 298 : 560.
41. Freter CR. & Jones GW. : *Rev. Infect. Dis.* 1983; 5 : 5647.
42. Rogers HJ. & Synge C. : *Immunology* 1978; 34 : 19.
43. Tenuovo J. et al. : *J. Immunol.* 1982; 128 : 726.
44. Adinolfi M. et al. : *Immunol.* 1966; 10 : 517.
45. Tagliabue A. : *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1989; 146 : 225.
46. Brandtzaeg P. : *Acta Otolaryngol. (Stockh).* 1988 ; 105 : 172.
47. Walker WA. & Isselbacher KJ. : *N. Eng. J. Med.* 1977; 297 : 767.
48. Cunningham-Rundles C. et al. : *J. Clin. Invest.* 1978; 64 : 272.
49. Isorali E. et al. : *J. Pediatr.* 1992; 120 : 9.
50. Walker WA. et al. : *J. Immunol.* 1975; 115 : 854.
51. Walker WA. et al. : *Gastroenterology* 1975; 69 : 1223.
52. Pang KY. et al. : *Gut.* 1981; 22 : 1018.
53. Lake AM. et al. : *Immunology* 1980; 39 : 173.
54. Ahlstedt S. & Enander I. : *Int. Arch. Allergy Appl. Immun.* 1987; 82 : 357.
55. Walker WA. & Bloch KJ. : *Gut* 1981; 22 : 1018.
- 55a. Mazanec MB. et al. : *Immunol, Today* 1993; 14 : 430.
56. Weltzin R. : *J. Cell Biol.* 1989; 108 : 1673.
57. Sixby JW. & Yeo Q-Y. : *Science* 1992; 255 : 1578.
58. Bloch NJ. & Walker WA. : *J. Allergy Clin. Immunol.* 1981; 67 : 312.
59. Russell-Jones GJ. et al. : *Mol. Immunol.* 1980; 17 : 1173.
60. Russell-Jones GJ. et al. : *Int. Arch. Allergy Appl. Immun.* 1981; 66 : 316.
61. Trejdosiewicz LK. : *Immunol. Lett.* 1992; 32 : 13.
62. Elson CO. et al. : *Ann. NY Acad. Sci.* 1983; 409 : 230.
63. Kawanishi H. et al. : *J. Exp. Med.* 1983; 157 : 433.
64. Xu-Amano J. et al. : *Int. Immunol.* 1992; 4 : 433.
- 64a. Xu-Amano J. et al. : *J. Exp. Med.* 1993; 178 : 1309.
65. Michalek SM. et al. : *Infect. Immun.* 1977; 19 : 217.
66. Dupont HL. et al. : *Bull. WHO.* 1971; 44 : 667.
67. Forrest BD. et al. : *J. Infect. Dis.* 1991; 163 : 336.
68. Editorial. *Lancet* 1991; 338 : 1456.
69. Murphy JR. et al. : *Infect. Immun.* 1991; 59 : 4291.
70. Schwartz E. et al. : *Arch. Intern. Med.* 1990; 150 : 349.
71. Patriarca PA. et al. : *Rev. Infect. DIS.* 1991; 13 : 926.
72. Challacombe SJ. : *Ann. NY Acad. Sci.* 1983; 409 : 177.
73. Mowat A.McI. et al. : *Immunology*, in press.
74. Riviere GR. et al. : *Oral Micobiol. Immunol.* 1992; 7 : 137.
75. Gilligan CA. & Li Wan Po : *J. Clin Pharm. Therapeut.* 1991; 16 : 309.
76. Levine MM. et al. : *Lancet* 1987; i : 1049.
77. Black RE. et al. : *Vaccine* 1990; 8 : 81.
78. Ferreccio C. et al. : *J. Infect. Dis.* 1989; 159 : 766.
79. Kantele A. et al. : *Microb. Pathogen.* 1991; 10 : 117.
80. Hohmann A. et al. : *Infect. Immun.* 1979; 25 : 27.
81. Dahlgren U.I.H. et al. : *Immunology* 1991; 73 :



- 394.
82. Gustafson GL. & Rhodes MJ. : Res. Immunol. 1992; 143 : 483.
83. Strannegard O. & Yurchison A. : Int. Arch. Allergy Appl. Immun. 1984; 74 : 249.
84. Cox DS. & Muench D. : Int. Arch. Allergy Appl. Immun. 1984; 74 : 249.
85. Cox DS. & Taubman MA. : Int. Arch. Allergy Appl. Immun. 1984; 75 : 126.
86. O'Hagen DT. et al. : Vaccine 1989; 7 : 213.
87. Jackson S. et al. : Infect. Immun. 1990; 58 : 1932.
88. De Aizpura HJ. & Russell-Jones GJ. : J. Exp. Med. 1988; 167 : 440.
89. Guyon-Gruaz A. et al. : Eur. J. Biochem. 1986; 159 : 525.
90. Allansmith M. et al. : J. Paediatr. 1968; 72 : 276.
91. Burgio GR. et al. : Pediatr. Res. 1980; 14 : 1111.
92. Rognum TO. et al. : Pediatr. Res. 1992; 32 : 145.
93. Makinodan T. & Kay MMB. : Adv. Immunol. 1980; 29 : 267.
94. Schmucker DL. & Daniels CK. : J. Am. Gerontol. Soc. 1986; 34 : 377.
95. Schmucker DL. et al. : Immunology 1968; 64 : 691.
96. Challacombe SJ. : In "Mucosal Immunity : IgA and Polymorphonuclear Neutrophils". Revillard JP. et al. eds. Found. Franco-Allemande, Paris. 1985, 73.
97. Taylor LD. et al. : Immunology 1992; 75 : 614.
98. Arranz E. et al. : Gut. 1992; 33 : 882.
99. Horan MA. : Lancet 1993; 341 : 793.
- 99a. Kawanishi H. : Dig. Dis Sci. 1993; 11 : 157.
- 99b. MacKinnon LT. et al. : Eur J. Appl. Physiol. 1993; 67 : 180.
100. Ferguson A. & Sallam J. : Lancet 1992; 339 : 179.
101. Forrest BD. : J. Infect. Dis. 1992; 166 : 210.
102. Dearlove CE. et al. : J. Infect. Dis. 1992; 165 : 182.
103. Helenius A. & Simons K. : Biochem. Biophys. Acta 1975; 415 : 29.
104. Chavali SR. & Campbell JB. : Immunobiology 1987; 174 : 347.
105. Heatley RV. & Stark. JM. : Immunology 1975; 29 : 143.
106. Beh KJ. : Immunology 1979; 37 : 229.
107. Dingle JT. : Biochem J. 1961; 79 : 509.
108. Falchuk KR. et al. : Infect. Immun. 1977; 17 : 361.
109. Lodinova R. & Jouja V. : Acta Paediat. Scand. 1977; 66 : 709.
110. Taubman MA. et al. : Ann. N.Y. Acad. Sci. 1983 ; 409 : 637.
111. Jensen KE. : In "Advances in Carriers and Adjuvants for Veterinary Biologics". Nervig, RM. et al. eds., Iowa State Univ. Press, Ames, 1986 ; 79.
112. O'Hagan DT. & Illum L. : Crit. Rev. Ther. Drug. Carr. Sys. 1990; 7 : 35.
113. Sanderson IR, Walker WA. : Gastroenterology, in press.
114. Smith PL. et al. : Adv. Drug Deliv. Rev. 1992; 8 : 253.
115. Saffran M. et al. : Can. J. Biochem. 1979; 57 : 548.
116. Ennis RD. et al. : Pharm. Res. 1990; 7 : 468.
117. Klipstein FA. et al. : Infect. Immun. 1983; 39 : 1000.
118. Maharah I. et al. : J. Pharm. Sci. 1984; 73 : 39.
119. Lin SY. et al. : J. Microencap. 1991; 8 : 317.
120. Lin SY. et al. : J. Microencap. 1991; 8 : 537.
121. Forrest BD. : Infect. Immun. 1992; 60 : 2023.

122. Forrest BD. : Lacent 1988; i : 81. 28 : 249.  
 123. Forrest BD. et al. : Infect. Immun. 1991; 59 : 1206. 130. Sturn B. & Schneweis K.-E. Med. Microbiol. Immunol. 1978; 165 : 119.  
 124. Guzman CA. et al. : Infect. Immun. 1991; 59 : 4391. 131. Chen. K.-S. & Quinnan GV.Jr. : Curr. Top. Microbiol. Immunol. 1989; 146 : 101.  
 125. Feihorst J. et al. : Infect. Immun. 1989; 57 : 235. 132. Clancy RL. et al. : Med. J. Aust. 1990; 152 : 413.  
 126. Hooke AM. et al. : Vaccine 1991; 9 : 294. 133. Wallace FJ. et al. : Immunology 1991; 74 : 68.  
 127. Cui Z.-D. et al. : Infect. Immun. 1991; 59 : 1465. 134. Leavy DA. et al. : Vaccine 1989; 7 : 337.  
 128. Nichols RL. et al. : J. Infect. Dis. 1978; 138 : 742. 135. Parr EL. & Parr MB. : J. Reproduct. Fertil. 1990; 89 : 619.  
 129. Taylor HR. et al. : Ophthalmol. Vis. Sci. 1987; 136. Allardyce RA. : J. Exp. Med. 1984; 159 : 1548.

[譯者註]

지금까지의 면역학의 주류가 흉선(thymus)과 골수(bone marrow)를 축으로 한 면역기구의 해명에 있었다고 한다면, 소화관을 중심으로 한 점막면역(mucosal immunity)은 지금까지 잘 알지 못하였던 새로운 연구영역이라고 할 수 있다. 즉, 점막면역은 면역학의 새로운 세계인 것이다.

점막면역에 관여하는 구성 member의 모습은 조금 다르다고 할 수 있다. 그들 세포의 분류는 구 세계의 그들과 다르지 않으나 그 기원이나 生育過程 및 기능들을 조금씩 달리하고 있다. 즉, 소화관을 중심으로 한 점막관련 lymph 조직이 흉선이나 골수 등과는 상이한 면역증추장기로서 작동하고 있기 때문이다.

많은 감염병원체는 鼻咽喉, 氣管, 氣管支, 口腔, 消化管, 泌尿生殖腺, 乳腺, 眼 등 외계와 직접 접촉하고 있는 기관의 표면을 덮는 점막(그 면적은 사람에서 400M<sup>2</sup> 이상으로써 피부면적의 200배 이상이라고 함)을 통해서 생체내로 침입한다. 따라서 점막면역계가 감염병에 중요한 역할을 담당하는 것으로, 점막에서 분비된 S-IgA는 점막의 고유층(LP)의 B세포에 의해서 J chain을 함유하는 2량體로 합성되며 상피세포를 거쳐 분비될 때 SC(分泌成分)와 결합한 2량체(항원결합부위가 많고 교차반응성이 높은)가 되는 것이다. 즉, 점막고유층의 CD4<sup>+</sup>TH 세포는 항원자극에 의해서 IgA 산생에 필요한 cytokine(interleukin : IL-4, IL-5, IL-6)을 산생시키고, IL-5는 sIgA<sup>+</sup>B세포를 IgA 분비세포로 분화시키며, IL-6는 IgA 분비세포를 증가시켜 IgA 형질세포의 최종분화와 항원특이적 IgA 산생을 완성시킨다. 腺窩(crypt) 상피세포에서는 SC를 생산하여 S-IgA를 만들고 그 수송을 담당함으로써 점막장벽(mucosal barrier)형성의 주역을 맡고 있다고 할 수 있다. 또한 점막면역계도 면역조절기능을 지니며, 경구투여항원은 非全身性免疫應答을 유발하나 산생된 S-IgA는 전신의 점막계에 分布된다.

본문의 Fig. 1에서 보는 바와 같이 전신면역계(SIS)와는 독립적인 CMIS는 inductive site(誘導組織)와 effector site(影響組織)로 나누이며, inductive site로는 GALT, NALT, BALT 등의 MALT로써 소화관에는 Peyer's patch(PP)가 대표적인 lymph조직이다. Effector site로서는 腸管, 上部呼吸道, 泌尿生殖道, 鼻咽喉의 점막 고유층(LP)과 乳腺(初乳/乳), 淚線, 口腔(唾液腺) 등의 점막 lymph조직이 그것들이다. 이들 점막관련 lymph조직은 흉선이나 골수 등과는 상이한 면역증추장기로서 작동하는 것이다.

생체에서 최대의 면역장기인 소화관에는 장관상피간 lymph구(intraepithelial lymphocyte : IEL)를 비롯하여 수많은 독특한 T세포가 분포하고 있다. T세포는 흉선에서 분화·성숙하여 말초에 분포하는 것으로 생각하였으나, 근래 장관상피내에서나 간장에서도 분화·증식한다는 것이 밝혀지고 있다. 즉, 소화관 lymph조직은 胸腺外 T細胞의 分化의 腸이기도 한 것이다. IEL중에서  $\gamma\delta$ T세포나

CD8 $\alpha\alpha$ 의 homodimer를 지니는  $\alpha\beta$ T세포는 흉선의분화된 세포군이라고 생각되고 있다. 병원체가 어느 점막부위에 침입하면 또한 B세포는 특이적 S-IgA산생전구세포로 분화되며, 침입국소 뿐만 아니라 전신의 점막부위의 血流로 播種되어 形質細胞로 분화되어 S-IgA를 산생하게 된다.

생체와 체외환경과의 경계를 이루는 소화관점막은 mucin이 풍부한 두께 40 $\mu$ m의 점액층으로 덮혀있어 병원미생물, 독소, 식품유래의 항원물질의 침입·통과를 특이적·비특이적으로 저지하며, 無益하거나 과잉적인 면역반응을 억제하며, 생체에 필요한 영양물의 선택적, 능률적 흡수와 상해조직 및 세포의 修復을 맡고 있는 barrier system으로써 생체의 기능과 형태의 恒常성을 유지·도모하는 것이다. 점액층에는 세균의 鐵代謝를 저해하는 lactoferrin, 세균의 세포벽을 용해시키는 lysozyme, 界面活性작용을 하는 膽汁酸, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 대사에 관여하는 peroxidase, 기타 소화효소 등의 활성물질을 함유하고 있다. 그러나 병원체 중에는 糖鎖를 인식하여 세포에 粘着하여 침입(병원체표면의 糖特異的 結合蛋白을 사용하여 絨毛上皮세포의 表面 糖脂質 및 糖蛋白에 결합함)하거나 숙주의 면역감시기능을 피하는 것들이 있다. 植物 lectin의 당결합 특성과 유사한 기능을 갖는 이들 결합단백을 lectin 양분자(LLMS)라고 하며, 현재 경구면역조작에 이들 lectin이나 lectin양분자를 투여하는 실험이 이루어지고 있다. 즉, 장관점막세포에 표적항원이 결합하게 하는 LLMS의 능력을 이용함으로써 경구적으로 투여된 항원의 취입을 크게 촉진시키는 것이 가능하다는 것이다.

단백질 계통의 T세포 의존성항원을 單發的으로 다량 혹은 일정량을 장기간 경구투여하면 전신계에 있어서는 항원특이반응의 억제가 유도되나 점막면역계에 있어서는 동일항원에 대한 IgA 응답이 유지되고 있는 상태를 oral tolerance(經口免疫寬容)라고 한다. 즉, 경구적으로 취입된 항원에 대해서는 강력한 면역억제가 생긴다는 것이 알려져 있다(예: 卵albumin을 섭취시킨 동물은 그후 卵albumin을 주사하여도 혈중에 항체를 만들지 않음). 장관내에서 국소적으로 형성된 항체는 항원의 전신성 흡수를 제한 한다는 것이다. 또한 免疫排除는 소화관에서처럼 잘 알려져 있지 않으나 호흡기도에서도 행해지고 있어, 흡입된 항원의 흡수를 방지한다고 한다.

여하간에 오늘날 세균학, virus학, 면역학 및 유전자 조작기술 등의 vaccine 개발에 대한 기초과학의 진전에 수반하여 기존의 vaccine의 효과를 점막면역을 활용함으로써 더욱 제고시킬 구체적인 방책을 고려할 시기에 이르렀다고 보여진다.

## 수의 해부학

(임상수의사를 위한 개, 소, 말, 돼지, 고양이, 닭의 비교 해부학 교재)

김무강·김종섭·김창기·류시윤·백영기·신태균·양홍현·

윤여성·이성준·이인세·이홍식·임정택·장병준 엮음

4×6배판 992페이지 정문각 발행(713-0423)