

**일반원고**

# 경구면역관용 (經口免疫寛容) 과 식이항원 (食餌抗原) 에 대한 면역의 조절

김 우 호

**요 약**

경구적으로 투여된 항원에 대해서 특이적으로 T세포의 기능과 항체산생이 억제되는 현상이 경구면역관용(oral tolerance)인 것이다. 지금까지 해석이 곤란하였던 이 현상에 대해서 최근 분자생물학적인 기법이 적용되기 시작한 결과, 이 현상에 관여하는 세포가 주로 CD8<sup>+</sup> T세포에 의한 억제 혹은 CD4<sup>+</sup> T세포의 불응답(unresponsiveness)에 기인한다는 것이 명백해졌다. 또한 각종 cytokine중 IFN $\gamma$ , TGF $\beta$ , IL-10 등이 이 현상에 있어 중요한 역할을 담당한다는 것이 밝혀지고 있다.

사실 경구면역관용은 말초면역관용을 야기한다는 것이 오래전 부터 알려진 한 방도이다. 경구적으로 투여된 항원이 관용을 야기하는 일차적인 기전은 능동적인 억제의 발생 혹은 clone성 anergy(過敏症에 대한 無感症)에 의거하는 것이다. 낮은 량의 경구투여항원은 능동적인 억제를 야기하기 쉬우나 반대로 높은 양의 경구투여항원은 clone성 anergy를 야기하는 경향이 있다. 능동적인 억제를 매개하는 조절세포는 경구면역관용에 의해서 격발된 후 TGF $\beta$  및 IL-4와 같은 억제성 cytokine의 분비에 의해서 능동적 억제작용을 한다. 더구나 GALT(gut-associated lymphoid tissue)를 선별적으로 자극하는 항원은 Th2형 세포반응을 발생한다.

또한 이와같은 유도기구의 해석과 동시에 사람에서 면역반응의 이상으로 야기되는 관절 rheumatism이나 다발성경화증(multiple sclerosis) 그리고 각종 allergy도 이 경구면역관용을 이용하여 치료하는 것이 가능하게 되었다는 것이다.

## 1. 서 언

모든 동물의 식물(食物)은 동물 및 소채류 등의 복잡한 혼합물로 이루어져 있으며, 그것들의 대부분은 면역학적 용어로는 비자기(not self)이므로 잠재적으로 항원적인 것이다. 생체가 외계와 접하고 있는 경계에는 장관(腸管)의 점막이나 혹은 피부가 있다. 장관의 점막면은 피부면적의 약 200배나 되며, 사람에서는 tennis court의 1.5면분에 해당된다는 것이다. 장관의 점막에는 먹는 행위를 통하여 식물을 구성하는 성분이나 갖가지 병원체 등이 침입하게 된

다. 따라서 장관점막에는 이들의 침입으로부터 생체를 지키기 위한 방어기구(防禦機構) 즉, 장관점막면역계가 비치되어 있다.

이 장관점막면역계는 그 자체의 독자적인 system을 구성하고 있으며, 이 system중에서 주목되는 것이 경구면역관용과 IgA 특히 분비형 IgA(S-IgA)의 산생이다. 이 현상은 당초 장관이라고 하는 좁은 범위에서만 가능하고 있는 것으로 생각되었으나 최근에는 전신적인 영향을 미치는 것으로 고려되고 있다. 예컨대 경구면역관용은 장관을 통하여 전신에 면역관용상태를 유지하며 allergy 등의 과민한 면역

※ 파천연구소

반응을 억제하고 생체의 면역학적 항상성(homeostasis)을 유지하는데 역할하고 있다. 또한 장관에서 만들어진 IgA는 장관은 물론, 혈액이나 lymph액 등 그외의 생체 전체의 약 60%를 점유하고 있어 장관을 비롯한 여러 점막에서 병원체의 침입을 방어하고 있는 것이다. 면역계의 최전방부대에 비유할 수 있다.

### 1) 경구면역관용(Oral tolerance)

경구면역관용이란 장관을 통하여 전신의 면역관용이 유도되는 것이나 구체적으로는 다음과 같은 현상을 말한다. 예컨대 mouse의 먹이에 milk allergen의 1종인 casein을 투여한다. 1~2주 정도 사육한 후 복강내로 같은 casein을 주사하여도 casein에 대응하는 항체나 casein에 특이적으로 응답하는 T세포는 장기간 출현하지 않는다. 즉, 사전에 경구적으로 항원이 투여되면 그 항원에 대해서 면역응답이 나타나지 않는다. 대조적으로 casein이 함유되지 않은 사료를 먹일 경우에는 casein을 복강내로 주사하여 면역하면 casein에 대한 현저한 항체산생과 casein 특이적인 T세포가 출현하게 된다. 이와같이 경구면역관용현상의 유도는 조건에 따라 변화하는 것이다. 예컨대 항원의 특성, 항원의 투여량, 동물의 계통, 동물의 성숙상태, 장내균총(腸內菌叢) 등이 그것들이다.

#### A. 경구면역관용의 생물학적 의미

경구면역관용은 생체에 있어 어떤 의미가 있는 것일까. 우선 경구적으로 단백질항원이 생체내로 들어간다는 것에 대해서 생각해 보자. 단백질이 경구적으로 체내에 섭취되면 위를 거쳐 장관에 도달한다. 장관에서는 단백질분해효소에 의해서 amino산으로 분해되어 체내에 흡수됨으로써 생명의 유지에 이바지한다. 이것은 소화·흡수라고 하는 생체의 중요한 기능인 것이다. 그러나 이 현상은 면역학적으로 다음과 같이 해석할 수 있다.

예컨대 단백질항원을 대량으로 혈관에 주입하면 면역계는 과민한 반응을 일으켜 숙주로 하여금 죽음에 이르게 한다. 그러나 경구적으로 섭취(투여)한 경우에는 이와같은 일이 일어나지 않는다. 단백질항

원이 trypsin 등의 소화효소에 의해서 분해되기 때문에 면역이나 allergy반응의 유기(誘起)능력이 상실되었기 때문이다. 소화라는 과정은 다량으로 생체내로 들어오는 식물(食餌)이라고 하는 비자기물질의 항원으로써의 기능을 상실시키는 process라고 할 수 있다. 그러나 경구적으로 투여된 단백질항원중 극히 적은 양이 분해되지 않고 장관벽을 통해서 lymph관이나 혈관에 출현하게 된다. 그 정도의 양이라도 과민한 면역반응을 일으키는데 충분한 것이다. 사람에게 따라서는 치사적반응을 일으키는 수도 있다. 그러나 정상적인 사람에서는 과민한 면역반응이 일어나지 않는다. 이 과민한 면역반응을 억제하고 있는 것이 경구면역관용기구인 것이다(그림 1). 즉, 경구면역관용이란 다량의 식이항원(dietary antigen)이 장관에 도달하여 과민한 면역반응을 일으키는 것을 피하게 하기 위한 배치된 생체의 중요한 기능이라고 생각할 수 있다.

일반적으로 생체의 면역계는 자기(self)와 비자기(not self: nonself)를 식별하는 기능을 지니고 있는 것이다. 소화관은 비자기의 항원이 대량으로 침입하는 장소인 것이다. 또한 소화관은 비자기 항원물질이 생체의 심부(深部)에 침입하는 것을 막는 장벽(barrier)인 것이다. 따라서 소화관은 비자기의 것이기 때문에 원래는 배제해야 하는 것도 만약 자기에 유리한 것이라면, 이것을 선별하여 받아들이는 것이다. 이것이 경구면역관용의 기구라고 볼 수 있다. 따라서 경구면역관용은 생체가 비자기 즉, 외계와 공존하기 위해서 만들어낸 정교한 면역계의 한 현상이다.

## 2. 경구면역관용과 면역반응

지금까지의 연구결과로 미루어 경구면역관용현상에 관여하는 것은 생체의 면역계를 담당하는 lymph구중에서도 특히 T세포라고 생각되고 있다. 장관에는 다수의 T세포가 존재한다. 장관상피에는 장관상피세포 4~6개당 1개의 비율로 T세포가 존재한다. 항원 receptor의 type에 따라 T세포에는  $\alpha\beta$ 형과  $\gamma\delta$ 형이 있으나 이 장기는 상피가 lymph구(IEL)

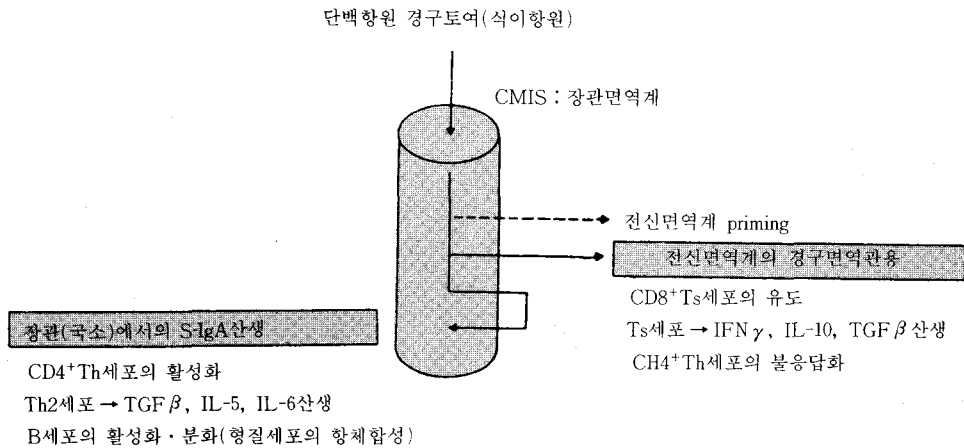


그림 1. 식이항원의 면역학적 귀결.

항원의 종류, 동물model 및 관련환경에 따라 항원의 경구투여는 장관에 S-IgA항체의 산생자극, 1차적 전신면역응답의 유기 또는 동일항원의 뒤이은 challenge에 대해서 전신면역불응답을 유기한다. 실제로, 이 전신면역관용은 미경험 성숙동물에게 새로운 단백질항원을 먹었을 때의 보편적 결과로 나타난다. S-IgA는 Th2세포로부터 산생되는 TGFβ, IL-5, IL-6 등에 의해서 분화, 활성화된 B세포에 의해서 산생된다. 경구면역관용(oral tolerance)의 유도는 Ts세포 또는 Th세포의 불응답화에 의하는 것으로 알려지고 있다.

에는 다른 장소와는 달리  $\gamma\delta$  형이 많으며 50%를 점유하는 특징이 있다. 또한 T세포에는 세포표면항원인 CD4분자를 지니는 것(CD4<sup>+</sup>T세포; Th)과 CD8분자를 지니는 것(CD8<sup>+</sup>T세포)이 있으며, 전자는 주로 항체산생을 조력하고(Th), 후자는 주로 virus 등에 감염한 세포를 죽이거나(Tc), 면역계를 억제하는 작용을 한다(Ts). IEL의 70~80%가 CD8<sup>+</sup>세포이다. 또한 장관에는 Peyer's patch(板)라고 하는 lymph조직이 다수 존재하며, 이것과는 별도로 점막 고유층(lamina propria)에 T세포가 존재한다. 이들 조직에도 CD4/CD8 분자를 지닌 T세포가 존재한다. 더욱이 장관에서 감각된(sensitized) lymph구는 장관으로부터 전신을 순환하는 것이 알려져 있다.

현재 이들 세포가 경구면역관용에 어떻게 관여하고 있는가에 대해서는 불명한 점이 많이 있으며 앞으로 밝혀져야 할 중요한 과제인 것이다. 그러나 면역의 분자세포생물학적 연구의 진전에 수반하여 경구면역관용의 유도기구가 밝혀져가고 있다. 다음에, 면역계에 있어서의 중요한 minus적인 제어작용 즉, 면역억제(immunosuppression)와 면역불응답(im-

mune unresponsiveness)과 경구면역작용(oral tolerance)과의 관련에 대해서 기술하고자 한다.

### A. 면역억제와 면역불응답화와의 관련

경구면역관용의 유도기구에는 다음의 2가지 상이한 면역기구가 관여한다고 추정되고 있다. (1) 면역반응을 능동적으로 억제하는 세포에 의하는 것 즉, 면역응답을 야기하는 CD4<sup>+</sup> helper T세포(Th)나 B세포의 작동을 억제하는 T세포(Ts)에 의해서 세포 자체를 파괴하는 일없이 저해하는 것이다. 이와같은 기능을 갖는 세포를 억제T세포(Ts)라고 한다. (2) 항원 특이적인 Th세포의 불응답화가 다른 또하나의 유력한 기구이다. 이 불응답화라는 것은 원래 면역응답을 유기하게끔 작동하는 lymph구가 어떤 mechanism에 의해서 기능적으로 무반응상태로 되는 것을 뜻하며, 이 기구에 의해서 어떤 항원에 특이적인 면역응답이 소실된다는 것이 확인되고 있다.

### B. 면역억제 T세포(Ts)에 의한 능동적인 면역억제

Ts세포는 면역반응을 억제하는 세포로서 지난 20년간에 걸쳐 매우 주목되어온 세포집단이다. 그간

정력적인 연구결과로, Ts세포는 항체산생응답, 지연형과민증반응, 이식편거절반응(장기이식때 보이는 거절반응) 등 매우 다양한 면역반응을 억제하는 세포라는 것이 밝혀지고 있다. 이 Ts세포의 성상에 대해서도 해석이 진전되고 있어, 많은 경우 CD8<sup>+</sup>T세포가 Ts세포로서 기능하고 있다는 것이 밝혀지고 있다. 일반적으로 CD8<sup>+</sup>T세포는 virus항원이나 암세포항원 등을 인식하여 virus에 감염되거나 암세포에 같은 자기세포를 상해하여 제거하는 killer T세포로써 기능하는 수가 많다. Ts세포가 이 killer T세포와는 전연 별개의 세포집단을 형성하고 있는가의 여부에 대해서는 아직 통일된 견해가 얻어지지 못하고 있다. CD8<sup>+</sup>T세포는 그 유도조건에 따라 갖가지 기능을 지니는 세포로 분화된다. 그 한가지 기능으로써 면역억제활성 또는 세포상해활성을 이해할 수 있는 것이다. 따라서 이 범주(範疇)에 있어 양쪽 기능을 함께 지니는 CD8<sup>+</sup>T세포가 존재한다는 것도 추정된다.

Ts세포의 특성을 상세히 해석하기 위해서 몇개의 CD8<sup>+</sup>억제 T세포clone이 수립된 바 있다. 이들 Ts세포도 Th세포나 killer T세포와 마찬가지로 보통의 T세포receptor(TCR)를 지니고 있으며 이것에 의해서 특이항원을 인식한다는 것이 시현되었다. Asano 등은 CD4<sup>+</sup>T세포clone을 수립하여 CD4<sup>+</sup>T세포에 의한 면역억제작용을 입증하였다.

그렇다면 Ts세포는 어떤 기구에 의해서 면역응답을 억제하고 있는 것일까. 2가지 기구가 고려되고 있다. 그 한가지는 표면항원 등을 매개로 한 세포간 상호작용에 의해서 면역응답을 억제하고 있는 model이다. 현상으로서의 보고는 수많은 제출되고 있으나 그 해석의 어려움으로 미루어 연구는 분자수준에 까지 이르지 못하고 있는 것으로 보인다. 다른 한가지는 액성인자에 의한 면역억제이다. Ts세포의 배양상청이 면역억제활성을 지니고 있다는 수많은 보고가 있으나 아직 Ts세포에 특이적인 인자는 분리(單離)되지 못하고 있다.

따라서 Ts에 의한 면역억제기구를 해명하고자 Hachimura 등은 우유allergen에 특이적인 CD8<sup>+</sup>T세포clone인 13G2를 수립하였다. 이 세포는 T세포의

증식반응을 억제하는 Ts세포임을 나타내었다. 이 면역억제는 13G2의 배양상청에 의해서 대치될 수 있다는 것이 입증되었다. 그리고 이 억제인자는 IL-10임이 항체에 의한 억제활성의 blocking실험에 의해서 밝혀졌다. IL-10은 type 2 CD4<sup>+</sup>T세포에 의해서 생성되는 lymphokine으로 생각되었으나 CL8<sup>+</sup>T세포가 일반적으로 이 IL-10을 산생한다는 것이 확인되고 있다. 이 IL-10(Th1 및 Th2세포, B세포, CD8<sup>+</sup>T세포, M $\phi$  등에서의 lymphokine산생을 억제하는 물질)외에도 CD8<sup>+</sup>T세포의 면역억제활성을 증개하는 lymphokine(또는 cytokine)으로써 IFN $\gamma$  (gamma interferon), TGF $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ ) 등이 있다.

### C. T세포불응답화의 기구

항원특이적인 T세포clone이 소실하는 일없이 면역응답이 상실되고 있는 것을 불응답화(anergy)라고 한다. T세포의 clone불응답화가 유도되는 현상으로써 현재로서는 2가지 model이 알려져 있다. 그 한가지는 2 signal model이며, 다른 한가지는 TCR affinity model이다.

2 signal model이란 항원특이적 lymph구의 증식이나 분화에는 2가지 signal이 필요하다는 것이다. T세포는 TCR을 매개로 하여 항원제시세포(APC)에 의해서 제시된 항원-MHC복합체와 상호작용하는 것으로 이것이 첫번째 signal이 된다. 또한 제2의 동시적 signal이 증식이나 분화에 필요하며, 이것이 결여되면 불응답이 유도된다. Schwartz 등은 갖가지 *in vitro* 실험계에서 이 불응답화이론이 재현된다는 것을 실증하고 있다. 또한 Rammensee 등은 *in vivo*에서 불응답이 유도된다는 것을 시현하였다. 현재는 제2의 동시적 signal을 받은 분자가 동정되고 있고 T세포상의 CD28이나 CTLA4가 그 signal수용체이며, APC상의 CD80(B7/B70)가 그 signal전달분자임이 시현되었다. 이 model에 있어서는 APC가 항원에 대한 면역관용을 유도하는 역할을 담당하게 된다. 활성화B세포는 CD80을 발현하여 T세포에 증식응답을 야기한다. 반대로 항원에 감작되고 있지 않은 휴지소B세포는 CD80을 발현하고 있지 않으

로 면역응답을 유기하는 기능이 없으며, 이 휴지소 B세포군이 T세포에 관용을 유도하는 세포군이라는 것이 시사되고 있다.

한편 TCR affinity model은 제2의 signal이 정상적으로 존재하고 있으나 TCR로 부터의 제1의 signal이 불완전하기 때문에 불응답이 유도된다는 이론인 것이다. T세포는 TCR을 매개로 하여 APC상의 MHC-항원peptide복합체를 인식한다. 이때 3분자복합체의 적절한 결합이 T세포의 증식에 필요하다. Allen 등은 이 결합성을 저하시키게끔 항원peptide의 amino산 배열을 치환(置換)함으로써 원래의 peptide를 인식하는 T세포clone에 불응답을 유도하는 일에 성공하였다. 이 경우 T세포의 증식활성과 IL-2산생은 상실되나 IL-2 receptor의 발현은 정상과 다르지 않는 등, 세포증식기능과 기타 기능과의 해리현상이 관찰되며 T세포의 기능이 불완전하게 작동한다는 것이 시사되고 있다. T세포기능이 완전히 마비된 것은 아니고 일부 기능이 남아있으므로 TCR자극에서 IL-2산생에 이르는 세포내signal전달의 어느 곳엔가에 변화가 일어난 것으로 생각되고 있으나 상세한 것은 아직 밝혀지지 못하고 있다.

여하간에 TCR를 매개로 하는 자극과 CD28을 매개로 하는 제2의 sinal의 양쪽이 정상적으로 기능하는 것이 통상의 면역응답에는 필요하며, 어느 한쪽의 signal이 불완전하게 되면 불응답화가 유도된다는 것이다. 여기에는 CD4<sup>+</sup>T세포와 APC와의 상호작용이 문제가 되고 있으며, APC가 궁극적인 면역응답과 면역관용의 치환역(置換役)을 담당하고 있는 것이다. 그러나 APC가 어떻게 하여 이 변환역을 행하고 있는가에 대해서는 아직 불명하며, 이점에 관한 연구가 면역관용현상의 해명에 있어 무엇보다도 중요한 것이다.

이들 mechanism의 어느 것이 경구면역관용현상의 유도 혹은 유지에 작동하고 있는가에 대해서는 아직껏 불분명하다. 같은 항원을 사용한 실험계에 있어서도 Ts세포에 의한다는 보고와 T세포의 불응답화에 의한다는 보고가 있다. 예컨대 난백albumin을 mouse에 경구투여하는 경우 동계(同系) mouse의 다른 개체에 세포의 이입(移入)을 행하면 관용현상이

이행하는 것으로 미루어 Ts의 관여가 시사되고 있다. 한편 동일한 계에 있어서도 Ts세포의 활성이 인정되지 않으므로 T세포의 불응답화설을 주장하는 연구자도 있다. 이 점에 대해서 Hachimura 등은 우유단백질을 mouse에 자유섭취시킴으로써 이 항원에 특이적인 경구면역관용이 유도된다는 것을 보고하였다. 이 경구면역관용의 유도기구에 관여하는 lymph구집단(B세포, CD4<sup>+</sup>T세포 혹은 CD8<sup>+</sup>T세포)을 특정하여 이들 작용기구를 규명하기 위해서 SCID(severe combined immunodeficiency) mouse(B세포와 T세포가 缺損된 變異mouse) 혹은 nude mouse(T세포만이 결손된 변이mouse)을 사용한 세포이입실험을 행하였다. 우선 donor의 비장세포를 이입함으로써 recipient의 SCID mouse에 경구면역관용이 유도된다는 것이 확인되었다. 다음에 이 비장세포중의 B세포와 T세포를 분리하여 면역관용의 유도의 유무를 검토하였다. 그 결과 T세포가 관여하고 있다는 것이 시현되었다. 또한 이것을 CD4<sup>+</sup>T세포와 CD8<sup>+</sup>T세포로 분리하고 그들의 활성을 검토하였다. 그 결과 주로 CD4<sup>+</sup>T세포가 경구면역관용현상의 억제상태의 유지에 깊이 관여하고 있다는 것이 명백하게 되었으며, CD8<sup>+</sup>T세포의 관여 가능성도 거론되고 있다. 이 CD4<sup>+</sup>T세포의 작용기구에 있어서는 능동적인 면역억제기구 혹은 clone의 불응답화기구의 양쪽이 관여하고 있다는 것이 시사되었다. 경구면역관용의 유도에 있어 이들 양 기구가 상황에 따라 협조적으로 작용하고 있다는 것이 현시점에서의 가장 타당한 사고이다. 또한 최근 항원의 량과 양 기구의 유도 사이에는 관계가 있다는 보고도 있다.

### 3. 경구면역관용에 의한 자기면역질환 및 allergy반응의 억제

진술한 바와 같이, 경구면역관용이란 한마디로 항원특이적으로 면역반응을 억제하는 기구이다. 따라서 항원특이적으로 발증한다고 생각되는 자기면역병이나 allergy 등의 면역계가 이상하게된 경우에 발증하는 질환의 치료에의 응용이 가능하다.

### A. 자기면역병의 억제

면역계는 원래 자기의 성분에 대해서는 응답하지 않는다. 이것은 자기면역관용이라고 한다. 그러나 생체의 면역계의 어떤 이상이 자기성분을 인식하는 항체나 lymph구가 생산된 경우, 이것이 자기를 공격하여 생체에 심한 장애를 일으키는 수가 있다. 이것이 자기면역병이다. 사람의 만성관절rheumatism·전신성홍반성낭창(SLE) 등 다수의 질환이 자기면역질환에 속한다.

이들 질병에 대한 치료방법은 비특이적인 염증억제제나 대사조절제가 사용되어왔다. 그러나 이와같은 방법은 원래의 생체방어에 있어 필요한 면역반응을 억제하는 등의 부작용이 문제가 된다. 이것을 해결하는 방법으로 생체의 경구면역관용현상의 적극적인 이용이 고려되었다. 경구면역관용은 항원특이적으로 야기되며 또한 투여하는 항원도 대부분의 경우 안전하다는 커다란 이점이 있기 때문이다. 예컨대 대표적 자기면역병인 다발성경화증의 model인 실험적 allergy성 뇌척수염(EAE)의 억제에 대해서 연구가 행해졌다. EAE는 mouse나 rat에 myelin염기성 단백질(MBP)을 면역함으로써 발증한다. 그러나 미리 동물에 MBP를 경구투여하면 면역관용이 유도되어 뇌척수염이 현저하게 억제되었다.

전술한 바와 같이 경구면역반응의 억제기구는 Ts세포와 T세포의 불응답화의 2가지 기구의 관여가 제안되고 있다. 이 EAE의 경우에도 2가지 기구의 쌍방 모두가 관여한다는 보고가 있어 흥미로운 것이다. MBP를 면역하면 강한 T세포응답이 보이며, 이 MBP를 인식하는 T세포가 자기면역병의 원인이 된다. 이 T세포에 관하여 경구투여된 MBP에 의해서 유도된 CD8<sup>+</sup>T세포가 TGFβ를 산생하며, 이 EAE의 경우 TGFβ가 자기면역병을 억제한다는 설과 자기면역병의 격발장치가 되는 T세포가 불응답화하였기 때문이라는 설이 있다.

그러나 2가지 설은 모순되는 것이 아니고, 오히려 그 현상의 복잡성을 의미하고 있다는 것이 아닌가 하고 생각하게 한다. 이 문제를 투여량의 차이로 설명할 수 있다는 설이 제창되었다. 즉, 투여량이 적을 경우 CD8<sup>+</sup>T세포가 관여하는 억제기구가 기능하

며, 투여량이 많을 경우에는 T세포의 불응답화가 일어난다는 설이다. 생체쪽은 어떤 이유로 해서, 경구면역관용현상을 2가지의 상이한 기구를 구분하여 사용함으로써 생체에 불리한 일이 일어나지 않도록 완벽을 기하고 있는지도 모를 일이다.

자기면역병을 경구면역관용에 의해서 치료하고자 할 경우 어느쪽 기구가 기능하는가에 따라 투여하는 항원이 상이할 경우가 있으므로 이 점에 대해서 배려가 있어야 할 것이다. 즉, 자기면역병을 T세포의 불응답화로 억제하기 위해서는 보통 자기성분에 반응하는 T세포를 불응답화시키지 않으면 안된다. 따라서 경구투여하는 항원은 이와같이 T세포가 인식하는 항원 즉, 자기면역병의 직접적 원인이 되고 있는 항원이어야만 한다. 이것에 대해서 Ts세포를 유도하고 그 작용에 의해서 면역반응을 억제하고자 할 경우에는 자기면역병이 발증하고 있는 부위에 작용하는 Ts세포를 유도하여 주면 되는 것으로, 이 Ts세포가 인식하는 항원이 반드시 자기면역병의 원인으로 되고 있는 항원이 아니라도 된다.

예컨대 사람의 만성관절rheumatism의 동물 model에서 다음과 같은 현상이 알려져 있다. 즉, 만성관절rheumatism의 model의 한가지로 collagen유도성 관절염이 있다. 특정계통의 mouse 및 rat에게 연골에 함유되어 있는 단백질인 II형 collagen을 주사하면 관절염을 발증한다. 미리 이 II형 collagen을 경구투여하면 관절염의 발증이 억제된다. 이 경우 자기면역병의 원인단백질은 II형 collagen이라는 것이 명백하게 되었으며, 이 자기항원을 인식하는 T세포를 불응답화시키면 발증이 억제된다. Rheumatism의 다른 model로써 adjuvant관절염이 있다. 이것은 rat에게 결핵균을 함유하는 adjuvant를 주사하면 발증한다. 그러나 이 adjuvant관절염도 II형collagen의 경구투여에 의해서 억제된다. 이 현상은 다음과 같이 설명될 수 있다. 경구투여된 II형collagen에 의해서 II형collagen 특이적T세포가 유도된다. 이 T세포가 생체내를 순환하고 관절부위에서 활성화되어 억제성의 lymphokine을 산생한다. 이와같이 하여 직접 자기면역병의 원인이 되고 있는 항원이 아니라 할지라도 경구투여에 의해서 자기면역병을 억제하

는 예가 있다는 것을 시현하고 있다.

Ts세포가 산생한 lymphokine에 의한 면역억제는 자기면역병의 치료에 응용하고자 할 경우에 유효하다. 많은 자기면역병에 있어서 그 원인이 되고 있는 자기항원(autoantigen)이 동정되지 못하고 있다. 따라서 Ts세포가 유도된다면 경구투여하는 항원은 반드시 자기면역병의 원인이 되고 있는 항원이 아니더라도 되며 환부에 존재하는 항원이면 된다. 더구나 T세포의 불응답화에 의한 억제제는 한번 활성화된 T세포에 대해서는 효과가 없다고 생각되고 있기 때문에 자기면역병의 예방에만 효과가 있는 것이다. 이것에 대해서 Ts세포가 방출하는 lymphokine은 활성화된 T세포에도 유효하며 투여항원도 소량으로 족하므로 치료에 효과가 있다.

최근 이들 실험동물을 사용하여 행해진 사람의 자기면역병에 있어서의 임상실험예가 보고되었다. 그 한가지는 EAE가 그 model로 되고 있는 다발성경화증이며, 다른 한가지는 collagen유도성관절염, adjuvant관절염이 model이 되고 있는 만성관절rheumatism이다. 다발성경화증의 시험에서는 myelin염기성 단백질 등을 함유하는 소의 myelin항원이 300mg/day로 1년간 투여되었다. 전체로서는 유의(有意)로운 효과는 없었으나 특정집단을 고려하면 효과가 인정된 것으로 보였다. 한편 만성관절rheumatism에서의 효과는 더욱 확실하였다. 0.1~0.5mg의 닭 II형 collagen이 90일간 합계33mg가 투여되었다. 그 결과 환자의 관절의 종창과 통증이 감소되었으며 28명중 4명이 완치되었다고 한다.

#### B. Allergy(過敏症)의 억제

면역계의 이상으로 발증되는 질병으로써 allergy가 있다. Allergy의 발증기구는 I형~IV형까지로 분류되고 있다. 그중 I형으로 발증하는 allergy가 가장 많다. I형 allergy는 항원(allergy경우는 allergen이라고 함. 응애·식품·花粉 등이 체내에 침입하면 APC의 협력에 의해서 B세포로부터 IgE가 산생되며, 이것이 비만세포(mast cell)에 작용하며 이 세포들로부터 leukotriene, prostaglandin 등의 염증물질이 방출되어 피부염, 천식 등의 allergy증상

을 일으킨다. 따라서 경구적으로 allergen을 투여하면 주로 allergen과 반응하는 T세포의 기능이 억제될 것이다. 이 allergen을 경구투여하는 치료법도 이미 행해지고 있다. Allergy의 치료법으로 행해지고 있는 것의 한가지는 감감작(減感作; desensitization)요법이 있다. Allergen을 반복하여 주사하면 그 allergen에 대한 면역응답이 저하하여 allergy증상이 개선되는 것이다. 이 감감작요법에서 allergen을 경구적으로 투여하는 치료법이 “경구감감작요법(經口減感作療法)”이다. 특히 화분allergy에 관해서는 그 역사가 길다. 최근에는 응애(mite; 특히 집먼지응애) allergy에 대해서도 같은 방법이 행해지고 있으며 어느 정도 효과가 확인되고 있다고 한다.

#### 4. 경구면역관용을 유도하는 단백질 · peptide의 구조해명과 임상응용

##### A. 경구면역관용을 유도하는 단백질·peptide의 구조

경구면역관용현상을 유도하는 항원을 관용원(寬容原; toleragen)이라고 한다. 관용원의 대부분은 단백질이다. Hachimura 등은 우유allergen인  $\beta$ -lactoglobulin,  $\alpha_{s1}$ -casein 등을 사용하여 그 구조와 관용유도능(寬容誘導能)에 대한 연구결과를 보고하고 있다.  $\beta$ -lactoglobulin은 peptide쇄가 compact하게 접혀져 있는 것에 반하여  $\alpha_{s1}$  casein은 분자전체가 random coil상으로 되어 있다. 이미 이 2가지 단백질에 대해서는  $\beta$ -lactoglobulin은 입체구조,  $\alpha_{s1}$ -casein은 1차 구조 그리고 각각의 T세포항원결정기, B세포항원결정기 등이 mouse를 사용하여 결정되고 있다.

$\beta$ -lactoglobulin의 변성된 것과 미변성의 것에 대해서 경구면역관용능을 비교하였다. 그 결과 변성된  $\beta$ -lactoglobulin에 의해서도 약하기는 하나 경구면역관용이 유도되었다. Hachimura 등은 최근 우유단백질을 단백질분해효소로 분해한 경우에도 경구면역관용이 유도된다는 것을 밝혔다. 이런 결과는 경구투여된 단백질항원이 소화관내에서 소화효소에 의해서 분해되어 보다 저분자의 peptide로 되어도 경구면역관용이 유도된다는 것을 시현한 것이다. Hach-

imura 등은 또한 우유allergen인  $\alpha_{s1}$ -casein에 대해서도 T세포에 보다 강하게 인식되는 peptide fragment의 투여에 의해서  $\alpha_{s1}$ -casein분자 전체에 대해서도 경구면역관용이 유도된다는 결과를 얻고 있다. 이와 같은 성적은 경구면역관용유도의 주역이 T세포임을 시사함과 동시에 T세포의 항원receptor(TCR)와 결합할 수 있는 저분자의 peptide도 경구면역관용을 유도할 수 있다는 것을 나타낸 것이다.

## B. Peptide에 의한 경구면역관용의 유도과 그 응용

1) 임상적 의의 : Peptide를 경구투여하여 경구면역관용을 유도하고자 하는 시도는 EAE계에서 행해졌으며, 이 계에서 최근 흥미로운 보고가 있었다. 전술한 바와 같이 EAE는 경구투여된 MBP에 의해서 억제되나 MBP21~40, 71~90의 2가지 peptide도 경구투여에 의해서 EAE를 억제하였다. 흥미로운 것은 이들 2가지 peptide의 경구면역관용 유도 mechanism은 상이한 것으로 보인다. MBP21~40을 경구투여한 경우는 이 peptide에 의해서 유도되는 TGF $\beta$ 산생 CD8<sup>+</sup>Ts세포에 의해서 EAE가 억제된다는 것이다. 한편 71~90의 부위를 경구투여한 경우에는 TGF $\beta$ 산생세포가 유도되지 않는다는 것이다. EAE계에 있어서는 MBP71~90을 인식하는 T세포가 자기면역질환의 원인이라고 생각되고 있으며, 71~90의 부위를 경구투여함으로써 EAE가 억제되는 것은 71~90을 인식하는 T세포가 불응답화한 것에 의한다고 설명되고 있다.

즉, 경구면역관용의 경우 peptide의 선택적 투여에 의해서 상이한 제어 mechanism을 유도할 수 있는 것이다. 다른 면역관용유도법에 대해서는 이와같은 현상은 보고되어 있지 않으며 후술하는 경구면역관용에 의한 자가면역병·allergy치료에의 응용을 고려할 경우 커다란 장점이 된다. 마찬가지로 현상이 다른 자기면역병계에서도 보고되어 있으며, Hachimura 등도 collagen관절염에 대해서 peptide의 경구투여에 의한 제어를 시도하였다.

식품allergy의 경우, 질환의 원인이 대체로 경구로 섭취한 allergen이기 때문에 경구면역관용을 이용하여 이것을 치료하는 것은 어렵다고 생각되고 있다.

그러나 같은 allergen분자상에 있어서도 발증(發症)에 관여하는 부위는 한정되어 있는 것으로도 고려되며, 이것과는 상이한 부위를 경구투여 함으로써 allergy증상을 유발하는 일 없이 경구면역관용을 유도하게 될지도 모른다. 즉, 식품 allergy에 대해서도 peptide의 선택적 투여에 의해서 치료가 가능할지도 모를 일이다.

2) 경구면역관용 유도기구의 연구에 있어서의 peptide의 이용 : 이상과 같이 peptide를 사용하여 경구면역관용을 유도하는 방법은 자기면역병·allergy의 예방과 치료법으로써 유효하다고 기대되며, 또한 항원유래의 peptide fragment를 사용하는 기법은 경구면역관용의 제어mechanism의 연구에도 유효하다. Hachimura 등은  $\alpha_{s1}$ -casein의 부분합성 peptide의 panel을 사용하여 이 단백질에 대한 경구면역관용이 유도된 상태에서는 항원을 인식하는 T.B세포의 반응성이 모조리 일률적으로 저하하는 것이 아니고, 일부의 T.B세포의 반응성은 저하하지 않는다는 것을 나타낼 수 있었다는 것이다. 이와같이 경구면역관용이 유도된 상태에 있어서 반응성이 남아있는 T.B세포가 식품 allergy의 발증의 방아쇠가 되고 있는지도 모를 일이다. 이외에 peptide fragment를 사용함으로써 항원제시기구, Ts세포의 항원인식과 활성화기구에 대해서도 해석이 가능하게 된 것으로 생각되며, lymph구 표면분자나 lymphokine의 연구에 의하여 경구면역관용 연구의 중요한 연구수단이라고 생각된다.

## 5. 경구용 Vaccine의 개발

현재 vaccine연구의 큰 목적의 한가지는 면역원으로써 재조합단백질 혹은 peptide가 함유된 경구적으로 활성적인 vaccine을 개발하는 것이다. 그와 같은 vaccine은 명백히 경구면역관용의 유기를 극복할 수 있어야 성공할 수 있을 것이다. 이에 관련된 원리의 이해는 적절한 vector의 design에 도움이 될 것이다. 경구용 vaccine의 성공은 그 항원이 생존 또는 비생존성이거나 간에 입자상이어야 할 것이며, 장에서 관련단백을 취입하거나 혹은 면역계내에서 APC들



에 의해서 제시됨으로써 면역이 촉진될 수 있는 adjuvant(免疫增強劑)를 함유해야 할 것이다.

이와같은 조건을 충족시킬 수 있는 몇가지 접근방법이 개발되고 있다. 즉, 외래유전자를 위한 vector로써 *salmonella*의 약독화변이주, adenovirus(이상증상의 발현없이 장에서 복제됨) 등 그리고 점막용 adjuvant로써 cholera toxin(B subunit)의 이용이 그것들이다. 이들 vector가 성공적이기는 하나 그들 자체가 능동적 면역응답을 야기하지 않는 비항원적인 vector여야 할 몇가지 이유가 있다(능동적 면역응답 야기는 여러번의 면역조작 이용을 제한함). Polyglycoside microsphere상에 coating된 단백질이 이 문제에 답할 수 있는 한가지이기는 하지만 이 제제는 adjuvant능이 없다. Quil A(saponin)함유 ISCOM속에 항원단백질을 도입하는 것이 경구면역관용의 야기를 극복하고 장관과 전신면역계의 양쪽에 1차 면역응답을 일으킨다는 것이 시현된 바 있다. 이들 작은 입자(30~40nm)의 유효성은 부분적으로 장으로부터의 항원의 취입을 증가시키는 것으로 다분히 장관의 거칠은 환경에서의 ISCOM의 비교적인 안정성 때문이거나 혹은 상피를 통과하는 단백질의 이송(移送)을 강화하는 Quil A의 detergent성상 때문일 것이다. 더구나 Quil A 그 자체는 APC활성을 촉진할 수 있는 경구적으로 활성적인 adjuvant인 것이다. ISCOM으로의 성공은 경구면역관용의 지속적 연구가 다른 경구적으로 활성적인 vaccine의 개발을 허용할 것이라는 믿음을 고무시키는 것이다.

## 6. 결 언

경구면역관용은 지금까지 많은 사람에게 있어서는 그리 흥미로운 생명현상이 아닐지라도 모를 일이다. 그러나 이 현상에 대해서 세포수준, 분자수준에서의 연구가 진전됨에 따라 우리들이 생명을 유지하는데 있어 예상외로 중요한 기구임이 명백해지고 있다. 경구적인 항원의 투여 즉, 섭식(攝食)이라는 일상적인 생명유지를 위한 행위에 대해서도 생체는 훌륭하리만큼 세밀한 배려를 하고 있다는 것이 명백히 밝혀지고 있다. 생체의 면역계는 자기항원에 대해서 반응하는 일은 없으나 비자기항원을 배제하는 system인 것이다. 그렇다면 비자기항원이면서 생명의 유지에 중요한 식물(食餌)을 생체속으로 받아들일 수는 없는것 아닌가. 그러나 비자기항원이라도 경구적으로 투여된 경우에는 받아들일 수 있게끔 만들어진 교묘한 system이 경구면역관용(oral tolerance)인 것이다. 자기를 위해서 형편이 좋을 경우는 비자기(not-self)라 할지라도 자기(self)로써 인식하는 것이다. 따라서 극히 이기적인 system이라고 할 수 있다. 지금까지 이 이기적인 system에 참가하고 있는 세포나 분자에 관해서 기술하였으나, 이 영역의 깊은 곳에는 아직도 오묘한 system이 존재하고 있어 밝혀져야 할 것이 많이 있다고 생각된다. 예컨대 장관(점막)면역계의 세포는 어떤 형상으로 경구면역관용에 관여하고 있는 것일까 또는 장관에서 유도된 경구면역관용이 어떤 형태로 전신에 확산되어가는 것일까 하는 것이다.

## 참 고 문 헌

1. Mowat AM(1994) : "Handbook of Mucosal Immunology", eds. by Orga, P.L. *et al.*, Academic Press, N.Y. pp.185~201.
2. Weiner HL, *et al*(1994) : Annu. Rev. Immunol. 12 : 809~837.
3. Staats HF, *et al*(1994) : Current Opinion in Immunology. 6 : 572~583.
4. Hachimura S. *et al*(1993) : Biosci, Biotech. Biochem. 57 : 1674~1677.
5. Challacombe, SJ. *et al*(1987) : "Food Allergy and Intolerance", eda. by Brostoff, J. *et al.*, Bailliere Tindall, London. pp.225~264.
6. O'Hagan, DT(1994) : Novel Delivery Systems for Oral Vaccines", CRC Press, Baton Louge.
7. 金字稿(譯)(1994) : 經口免疫操作과 一般粘膜免疫系. 대한수의사회지 제30권(12호) : 710~728.