

内部 寄生蟲의 免疫學的 管理戰略

李 宰 求

면역계 세포에 적당한 자극을 가하면 그 결과 이들 세포 사이의 신호를 조정함으로써 면역반응을 조절하는 매우 많은 수의 단백질을 분비한다. 이들 조정 단백질을 포괄적으로 사이토카인(cytokine)이라고 부른다. 사이토카인은 일반적인 호르몬과 다음 세가지 중요한 점이 다르다. 첫째, 전형적인 호르몬은 오직 하나의 표적기관에만 영향을 미치는 경향이 있는데 반하여 사이토카인은 많은 다른 세포에 영향을 미친다. 둘째, 사이토카인 분비세포는 한번에 오직 하나의 사이토카인을 분비하는 경우는 거의 없다. 즉, 대식세포(macrophage)는 적어도 IL-1, IL-6, IL-12 및 TNF- α 의 4개의 사이토카인을 분비한다. 또한 T세포는 보통 림포카인 복합체를 분비한다. 셋째, 여러가지 다른 사이토카인이 서로 비슷한 기능을 지니고 있는 것과 같이 생물학적 활성을 중복되어 있다. 이를테면, IL-1, TNF- α , TNF- β , IL-6 및 MIP(대식세포 염증 단백질)은 모두 발열의 원인이 된다. 지금까지 알려진 사이토카인의 종류는 매우 많으며, 지난 10년동안 걸쳐 매년 평균 5~10개의 새로운 것이 clone되었으며, 앞으로도 계속 clone될 것이다(Thomas, 1991).

중요한 사이토카인으로서 다음과 같은 것들이 있다. 즉, 인터루킨(interleukin)은 림프구와 그밖의 백혈구 사이의 상호작용을 조정한다. 인터페론(interferon)은 바이러스 감염증, 면역자극, 수많은 화학자극제에 응답하여 합성되는 당단백질로서 바이러스의 RNA와 단백질 합성을 저해함으로써 바이러스의 증식을 저지한다. 종양괴사인자(tumor necrosis factor)는 대식세포와 T-세

포에서 유래된 것으로서 종양 세포를 죽일 수 있는 능력이 있다. 케모카인(chemokine)은 염증반응에 있어서 중요한 역할을 하는 작은 단백질로서 그 전형적인 예는 interleukin-8이다. 그리고 많은 사이토카인이 성장인자(growth factor)로서의 작용을 함으로써 많은 세포 집단을 발육할 수 있게 자극한다. 그러므로 이들은 신체를 방어하기 위하여 충분한 세포를 공급하는 것을 확보하는 데 있어서 매우 중요하다.

한편으로 T세포에 적당한 자극을 가하면 이에 응답하여 많은 단백질과 당단백질을 분비한다. 림프구가 분비한 단백질 즉, 이 사이토카인을 림포카인(lymphokine)이라고 부르며, 일반적으로 항원 결합성과 항원 특이성이 없으며, 적어도 지금까지 90개 이상의 lymphokine-mediated activity가 증명되었다(Tizard, 1995). 그 중에서 가장 중요한 것이 인터루킨이다. 이 인터루킨은 림프구 사이의 상호작용을 향상시키거나 세포 성장 자극체로서의 작용을 한다.

그동안 세균이나 바이러스 등에 의한 전염병의 감염을 예방하기 위한 수단을 개발하고자 면역기전을 해명하는데 있어서 사이토카인의 역할이 관심을 끌어난 것은 부인할 수 없는 사실이다. 최근에 이르러 내부 기생충의 감염예방에 있어서도 면역학적 접근이 시도되고 있으며 멀지 않은 장래에 획기적인 서광이 비친 것으로 생각된다.

회충이나 구충과 같은 세포의 기생충에 대한 보호면역에 있어서 조력 2 T-림프구(Th 2 cell)가 중요한 역할을 한다. 이들 기생충은 호산구, 비만세포 및 레아진항체가 감염을 배제하기 위한 작동세포로서 연합하는 제 4형 과민성 반응으로서 전형적으로 특징지워지는 한

* 전북대학교 수의과대학

반응을 야기하는 Th 2 cell이라고 부르는 T림프구 subclass에 의하여 조절되는 강한 면역반응을 일으킨다 (Urban *et al.*, 1992).

이에 반하여 가장 흔히 볼 수 있는 세포내 원충인 세포내 기생충에 대한 보호면역에 있어서는 조력 1 T-림프구(Th 1 cell)가 중요한 역할을 한다. 이들 기생충은 대식세포가 감염을 조절하는데 있어서 유력한 역할을 하는 전형적인 제1형 과민성 반응을 야기하는 Th 1 cell을 자극한다. 이들 반응의 분자수준은 별개의 T세포의 유형들에 의하여 사이토카인 산생의 특별한 양상과 얽매어 있다(Mossman and Coffman, 1989). Th 1 cell은 대식세포를 활성화시키지만 Th 2 cell의 발육을 제한하는 γ -인터페론을 생산한다. 그대신 Th 2 cell은 비만세포발육과 IgE 생산을 조절하지만 Th 1 cell의 팽창을 감소시키고 대식세포 활성을 제한시키는 인터루킨 4(IL-4)와 인터루킨 10(IL-10)을 산생한다. 이들 세포집단 사이의 상호작용은 면역반응의 한 유형이 다른 유형보다 탁월하다고 이론적으로는 가설을 설정할 수 있다.

이 개념상의 윤곽은 돼지에 있어서 세균에 의한 과사성 증식성 대장염과 돼지편충(*Trichuris suis*) 감염 사이의 상호관계를 설명할 수 있을 것이다. Mansfield and Urban(1996)은 다음과 같은 실험설계로 이 상호관계를 증명하였다. 즉, 돼지를 돼지편충란을 접종하거나 또는 기생충 없이 유지한 다음 스펙트럼이 넓은 항생제를 투여하거나 또는 이를 투여하지 않았다. 돼지편충란을 투여한 것은 실사, 점막수종, 염증세포 침윤, 결장 기시부의 충체 부착부위에 세균집적 그리고 장선 종증을 보여주었다. 게다가 결장하부의 림프절은 종대되고 많은 수의 세포와 세균, 호산구, 림프구, 대식세포 그리고 호중구가 관찰되었으며 때로는 농양화되었다. 그러나 돼지편충란을 접종하였지만 항생제를 투여한 돼지는 충체 부착부위에 국한하여 최소의 병소가 인정되었을 뿐이며, 병리조직학적으로는 그 부위가 정상이었다. 항생제를 투여하거나 또는 투여하지 않은 돼지편충란을 접종하지 않은 돼지는 세균침입이나 병리학적 변화를 전혀 관찰할 수 없었다.

이와같이 돼지편충 감염과 결장 기시부와 하부의 세균의 2차적 침입과의 관계는 분명하다는 것이 입증된 셈이나, 또한 상재 세균에 대한 점막면역의 억제가 일

어날 수 있다고 추측할 수 있다. Th 2 반응에 의한 강력한 충체 유도 제4형 과민성 반응은 장에 있어서 세균의 발육저지에 더욱 적합한 Th 1 반응에 의한 제1형 과민성 반응을 억제시킬지도 모르겠다. 이 가설적 개념은 장의 사이토카인 활성을 있어서 국소변화의 측정과 여러가지 식이요법을 실시함으로써 나타나는 면역 작동세포에 의하여 검증될 것이다.

흥미있는 사실로서 면역학적 증가는 편충의 노출에 의하여 발생한 예후가 양호한 세균성 질병에 있어서 구충제와 항균제를 대응할 수 있게 되었다. 돼지편충의 감염성 충란을 SPF 돼지에 인공적으로 감염시키면 성충 회수와 결장의 병리학적 소견은 충란 투여량의 존성으로 증가한다. 새로 출생한 돼지새끼를 돼지편충란에 노출시키면 실사 등의 임상증상이 나타나지만 그다음에는 충란의 재노출에는 저항한다. 시험관내에서 이들 돼지의 말초혈액의 단핵세포를 인공배양에서 유도한 성충의 분비·배설물에 tritiated thymidine으로 처리하여 혼합시킴으로써 이들 세포는 활성화된다. 그리고 특이 혈청 IgG 항체를 효소면역법으로 검출하였으며, 이들 동물은 재감염에 견고하게 저항한다. 즉, 돼지편충의 성충배양에서 분리한 분비, 배설물은 돼지편충란의 도전감염에 대하여 보호면역을 일으킨다. 수산화알루미늄 겔(명반)에 흡착시킨 분비·배설물로 면역시킨 SPF 돼지는 이 기생충 항원에 대한 혈청 IgG 항체가 증가하며, 도전감염에 대하여 강하게 보호된다. 그러나 Freund's adjuvant로 흡착시킨 분비·배설물로 면역시킨 돼지는 도전감염으로부터 보호되지 않는다. 즉, 돼지에 있어서 돼지편충 감염에 대한 획득 면역은 충란에 자연노출되거나 또는 기생충 유래항원으로 만든 백신에 의하여 이루어진다. 그러나 편충증을 보호하기 위해서는 명반으로 흡착시킨 기생충 항원을 필요로 한다는 것은 마우스에서와 같이 돼지에서도 제2형 면역반응이 보호역할을 한다는 것을 암시한다. 이는 기생충체수를 감소시킬 뿐만아니라 돼지편충의 분비·배설물로 면역시킨 돼지는 이 물질로 면역시키지 않은 돼지를 돼지편충란에 노출시키면 흔히 관찰되는 점액성 출혈성 장염이 발견되지 않는다. 이 실험적 백신은 기생충체수를 특히 감소시킨 뿐만아니라 이 기생충 감염과 관련된 세균에 의하여 유도된 병소를 완화시킨다. 이와같이 적당한 항충제 백신의 적용은 생명체의

일반 건강 유지를 위하여 좋은 결과를 가져올 것이다 (Urban *et al.*, 1996).

그리고 돼지회충(*Ascaris suum*)의 제2기 및 제3기 유충과 성충의 각피 단백질을 돼지에게 비경구적으로 주입하여 면역시키면 의의있는 방어반응을 보여주는데 이 반응을 자외선 조사충란을 접종하거나 오염 토양에 있는 충란에 자연노출시켰을 때보다는 그 정도가 미약하다. 돼지회충의 각피는 각피의 중층과 기저층에 있는 원시 교원질인 2-mercaptoethanol 가용성 단백질로 되어 있는 복잡한 구조이다. 선충류의 교원질은 척추동물의 것과 달리 돼지와 실험동물에 있어서 면역원성이 있다. 이 2-mercaptoethanol 가용성 단백질에 대한 의의있는 IgG 반응이 일어나지만 항체반응의 수준은 방어반응과 관련이 없다. 도전 감염후 간의 백색반점 반응이 관찰되는 것을 보면 이 각피 단백질로 면역시킨 돼지에 있어서 장관면역은 전혀 형성되지 않는다. 즉, 돼지 회충의 유충과 성충 유래 각피 단백질은 유충 이행에 대한 방어반응을 유도할 수 있으나 장관면역형성은 이 항원의 노출에 대한 직접 작용은 아니다(Hill *et al.*, 1994).

기생충 감염의 면역학적 관리는 기생충의 침입, 생식, 생존을 제한하는 사이토카인 활성 작동세포에 달려있다. 사이토카인은 많은 기능이 있으나, 기생충 감염에 있어서 사이토카인은 일반적으로 제4형 과민성 반응을 일으킨다. IL-4는 IgE 합성을 증진시키고 또한 장점막 비만세포의 발육에 있어서 IL-3 그리고 IL-9와 더불어 협력요인으로서의 역할을 한다.

Th 2 cell에서 유리된 사이토카인은 숙주와 상호작용하여 숙주를 보호하는 수많은 작동세포를 자극한다 (Urban *et al.*, 1992). IL-4 길항제를 처리한 기생충 감염 마우스는 EPG가 현저하게 증가한다. 그러나 더욱 극적인 것은 외인성 IL-4를 마우스에 투여한 후 며칠 이내에 신속하게 충체의 번식력이 감소되고 성충체가 계속 치유(배출)되는 것이다. 즉, 50-20 μ g의 IL-4를 3-4일마다 선충류인 *Heligmosomoides polygyrus* 접종 BALB/C 마우스에 투여하면 충란생산이 신속하게 감소되고 6-9일 후에는 감염이 완전히 종식된다. 또한 IL-4의 투여는 *H. polygyrus* 접종 CB.17 중증복합면역부전증(SCID) 마우스의 충란생산을 상당히 감소시키고 선충류인 *Nippostrongylus brasiliensis* 접종 SCID 마

우스의 감염을 종식시킨다. IL-4는 *H. polygyrus* 감염을 억제시키는데 있어서 유충기는 성충기에 비교하여 효과가 떨어진다. IL-4의 이와같이 증명된 치료효과는 면역계 의존성과 면역계 비의존성의 두 계가 충체가 배출되는 동안 활성화하는 것으로 생각할 수 있다 (Uraan *et al.*, 1995). 기생충에 의해서 유도된 호산구 증가는 IL-5의 영향을 받는다.

마우스 CD4⁺ Th-cell은 2개의 subset으로 나눌 수 있으며 그 하나는 Th 1-cell로 IL-2, γ -인터페론, 림프구독소, 또 다른 하나의 Th 2-cell로서 IL-4, IL-5, IL-9, IL-10을 생산한다. 마우스에서 맹장에 기생하는 선충류인 *Trichuris muris*(*T muris*-mouse model)를 이용하여 숙주 방어와 관련된 Th 2-cell 반응과 감염에 대한 감수성과 관련된 Th 1-cell 반응 즉, 두 Th-cell 반응을 관찰할 수 있다. 마우스의 대부분의 동계 교배계통은 성충이 되기 이전에 체외로 배출되는데 극히 적은 수의 계통만이 성충으로 되어 만성감염된다. 정상적인 감수성 마우스에서 γ -인터페론이 고갈되면 충체가 배출되며, 정상적인 저항성 마우스에서 IL-4의 기능이 저해되면 보호면역이 방해되어 성충으로 발육한다. 이에 반하여, 정상적인 감수성 숙주에 IL-4를 투여하면 충체의 배출은 용이하게 하며, 실제적으로 감염후기에 투여하면 기생하고 있는 성충이 배출하게 된다. 그러므로 Else *et al.*(1994)는 γ -인터페론은 마우스의 만성 편충증의 확립에 중요한 역할을 하며 IL-4의 존재는 방어성 Th 2-반응의 전개에 필수적이라고 하였다.

IL-4와 기생충 배출사이의 관계는 비만세포의 증생과 장의 환경에 영향을 주는 비만세포 유래매개세포를 통하여 이루어진다. 기생충이 감염되어 있는 동안 장의 평활근 수축의 콜린작용기는 증가하며(Goldhill *et al.*, 1996), IL-4와 leukotriene D₄ 수용체 길항제의 처리에 의하여 이 기는 중단된다. 장의 중추 평활근 수축성 증가, 히스타민과 프로스타글란딘 E₂에 대한 장의 염소이온 분비반응의 증가 그리고 포도당에 대응한 나트륨 흡수의 감소는 IL-4의 비만세포와 그 산생물에 미치는 영향에 의하여 부분적으로 증가된다(Sullivan *et al.*, 1995). 과잉의 IL-4는 성충의 생식능력을 감소시키고 결국 숙주체외로 배출시키게 되는 성충의 생존에 적합하지 않은 장의 환경을 만들기 위한 장의 생리적 변화 뿐만아니라 특이 면역작용요소를 조정하게 된다.

그러므로 사이토카인의 분리, 특성 규명 및 생산에 관한 연구는 앞으로 더욱 활발하게 이루어져야 할 분야이다. 우리는 사이토카인과 그밖에 물질이 기생충 감염에 대한 면역 및 염증반응에 agonist 또는 길항제로서 예방제나 치료제로 사용할 수 있을 것이라고 생각하고 있다. 뿐만아니라 사이토카인은 관리된 병원체에 적합한 특이면역을 유발하기 위한 기생충 항원과 더불어 보조제로서 현재 사용되고 있다.

이 접근방법은 축산업에 있어서 중요한 문제로서 누적되어 있는 많은 종의 기생충을 관리하려고 하는 다가 백신(multivalent vaccine)에 응용할 때 특히 유효할 것이다. 이 접근방법을 "Naked DNA Vaccine"을 포함하는 분자백신의 개발과 국소면역반응을 일으키는 유일 항원전달방법에 결합시켜 생명과학분야에 있어서 전염성 질병에 적용한다면 매우 놀라운 효과를 얻게 될 것이다.

참 고 문 헌

1. Else KJ, Finkelman FD, Maliszewski CR, Grecnis RK(1994). Cytokine-mediated regulation of chronic intestinal helminth infection, *Journal of Experimental Medicine*, 179:347-351.
2. Goldhill J, Morris S, Maliszewski C, Urban J, Finkelman F(1996). *Gastroenterology(Personal Communication)*.
3. Hill DE, Fetterer RH, Romanowski RD, Urban JF(1994). The effect of immunization of pigs with *Ascaris suum* cuticle components on the development of resistance to parenteral migration during a challenge infection. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 42:161-169.
4. Mansfield L, Urban J(1996). *Veterinary Immunology & Immunopathology* 49(Personal Communication).
5. Mosmann T, Coffman R(1989). Th 1 and Th 2 cell : Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties, *Annual Review in Immunology*, 7:145.
6. Sullivan CA, Goldhill J, Finkelman F, Morris S, Maliszewski CR, Pineiro-Carreo VM.
7. Shea-Donohue T(1995). Interleukin-4(IL-4) increases epithelial transport in response to mast cell mediators. *Gastroenterology*, 108:(A)328.
8. Thomas AW(1991). *The Cytokine Handbook*. pp.413-418, Academic Press, London.
9. Tizard JR(1995). *Immunology, An Introduction*. pp. 156-169, Saunders College Publishing, Philadelphia, 4th ed.
10. Urban JF, Madden KB, Svetic A, Cheever A, Trotta PP, Gause WC, Katona IM, Finkelman FD(1992). The importance of Th2 cytokines in protective immunity to nematodes, *Immunological Reviews*, 127:205-220.
11. Urban JF, Maliszewski CR, Madden KB, Katona IM, Finkelman FD(1995). IL-4 Treatment can cure established gastrointestinal nematode infections in immunocompetent and immunodeficient mice. *Journal of Immunology*, 154:4675-4884.
12. Urban JF, Hill DE, Romanowski RD, Fetterer RH(1996). Development of immunity to *Trichuris suis* in swine. *Parasite Immunology(Personal Communication)*.