

MHC에 의한 항원제시 및 세포활성화

- 항원제시세포와 그 기능 -

김 우 호

서 언

금년도(1996) Nobel 생리 의학상 수상자인 Doherty 및 Zinkernagel은 1973~75년에 걸친 그들의 연구에서 "세포매개성 면역방어의 특이성" 즉, 외래의 미생물(병원체) 및 자기자신의 분자(主要組織適合抗原; MHC)를 인식(認識)하기 위해서 세포성면역계가 동원하는 일반적 기구(機構)의 이해를 위한 기반을 조성한 공로로 수상의 대상이 된 것이다. 사실 면역은 자기(self)로부터 비자기(not self)를 식별하여 선택적으로 파괴하는 생체방어system이며, 자기와 비자기의 엄격한 식별은 정상적인 면역응답(免疫應答)의 유지에 불가결한 것이다. 그러나 자기, 비자기의 성분 모두가 같은 소재(素材)로 구성되어 있다는 것을 고려하면 분자수준에 있어서의 양자의 식별은 용이하지 않다.

척추동물의 T세포의존성의 면역응답에 있어서 항원특이적 T세포가 활성화되기 위해서는 T세포항원 receptor(TCR)를 매개로 한 항원의 인식이 필요하다. 항원은 T세포에 의해서 직접 인식되는 것이 아니고 항원제시세포(APC)라고 불리우는 다른 세포에 의해서 MHC class I 혹은 class II분자에 결합한 항원 peptide를 인식한다. 단백질항원으로 부터의 항원 peptide의 생성은 APC에 의한 소화분해와 MHC 분자로의 결합 및 세포표면으로의 운반을 거치는 것으로, 이들 일련의 과정을 항원 processing이라고 칭한다. 즉, MHC는 세포내외의 단백질이 세포내에서 단백질분해효소에 의해서 분해된 peptide와 결합하여 세포표면으로

발현(發現)된다. MHC는 보통은 정상적인 자기단백질에 유래하는 peptide와 결합하고 있어, 이것을 인식하는 T세포는 면역관용(免疫寛容)의 상태에 있다. T세포는 자기의 MHC에 결합한 비자기단백질 유래의 peptide를 인식하고 활성화된다. 이들 단백질항원의 peptide로의 processing 그리고 MHC가 peptide를 결합하는 기구 및 양자의 복합체가 T세포를 활성화하는 기구가 분자수준에서 해명되어가고 있다.

면역계에는 크게 나누어 2가지의 상이한 항원 processing경로가 존재한다. 그 한가지는 APC내에 존재하는 단백질이 세포질내에서 분해되어 특수한 수송기구에 의해 소포체내로 들어가 그곳에서 MHC class I 분자와 결합한다. 다른 한가지 경로는 세포밖의 단백질이 endocytosis(捕食作用)로 취입(取入)되어 그 속의 단백질분해효소의 작용에 의해서 분해되어 MHC class II분자와 결합하는 것이다(그림 1). 그러나 최근에는 이들 2가지 경로가 반드시 절대적인 것이 아님을 나타내고 있다¹.

APC란 일반적으로 이들 2가지 경로에 의해서 MHC분자에 결합한 항원 peptide를 T세포에게 제시하는 것이 가능한 세포의 총칭이다. 따라서 MHC class I분자를 발현하는 거의 모든 체세포가 이미 활성화되고 있는 CD8⁺(양성) T세포(細胞傷害性 T細胞, cytotoxic T lymphocyte, CTL; Tc)에 대해서 APC로 될 수 있다. 그러나 이들 모두가 미감작(未感作)의 CD8⁺ CTL을 활성화시킬 수 있는 것은 아니다. 한편 MHC class II분자는 정상상태하에서는 한정된 세포에만 발현되어 있다. 보통 MHC class II분자를 발현하는 macrophage(M ϕ), B세포, 수상세포(dendritic cells; DC)

* 파천연구소

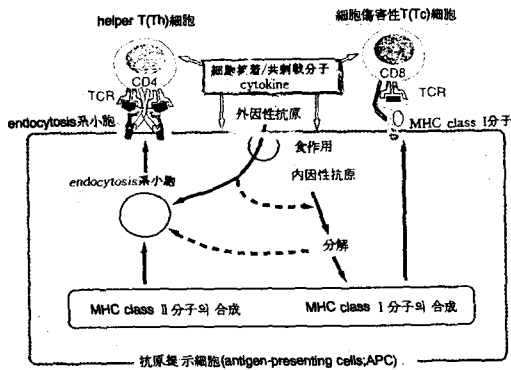


그림 1. 면역응답의 성립과 APC의 기능.

면역응답의 성립에는 항원특이적 T세포(helper T세포(Th), 세포상해성 T세포(Tc))의 활성화가 필수적임. 그러기 위해서는 APC표면상에 MHC class II분자 혹은 MHC class I분자에 결합한 항원peptide를 인식하는 것은 물론 APC와의 상호작용의 과정이 중요함. 생체내에 존재하는 전문적인 APC는 다양한 물질을 갖가지 기구(機構)로 분해하여 MHC분자에 결합시켜 제시한다는 것이 명백하게 되었음. (세포질내에서 분해되어 MHC class I분자에 결합하여 발현되는 항원을 內在(內因)性抗原, endocytosis로 취입되어 endosome소포내에서 분해되어 MHC class II분자에 결합하여 제시되는 항원을 外來(外因)性抗原이라고 함).

를 전문적인 APC(표 1)로 칭하나, 이들 중에서도 미감작 혹은 정지기CD4⁺(양성)T세포에 대해서 특히 강력한 활성화능을 갖는 수상(樹狀)세포가 1차면역응답의

시동(始動)에 있어서의 APC로서 주목되고 있다². (感作되고 活性化된 CD4⁺ T세포는 모든 MHC class II분자양성세포에 의해서 抗原提示를 받음).

1. 항원 processing의 기전

A. MHC class I분자에 의한 항원제시 :

MHC class I분자는 α (heavy) chain과 $\beta 2$ -microglobulin ($\beta 2m$)로 구성되어 있으며, $\alpha 1$ 과 $\alpha 2$ domain(分域)에 의해서 형성되는 2열의 α helix와 양단을 닫은 그 사이의 β sheet홈통(溝)속에 8-10개의 amino산으로 이루어지는 peptide를 결합한다³ (그림 2). 이 경우 주로 세포질내 혹은 핵내에 존재하는 내재(내인)성항원단백질을 T세포에 제시(提示)하는 것이다(그림 3).

항원이 되는 단백질은 세포질의 proteasome이라고 하는 trypsin 활성이나 chymotrypsin 활성 등 다양한 단백질분해효소 활성을 지니는 200kDa의 거대한 단백질복합체(26S proteasome)에 의해서 단편화(斷片化)되나, 그에 앞서 ubiquitin결합효소의 작동에 의해서 ATP의 존재으로 다수의 ubiquitin을 결합한다⁴. Proteasome의 활성은 표적단백질의 ubiquitin화와 ATP의 존재에 의존하며, 양단의 19S부분에 존재하는 5S subunit에 단백질/ubiquitin복합체를 결합한다. 그것에 의해서 folding된 단백질을 unfolding시키고 20S부분에 의해서 구성되는

표 1. APC의 종류와 그 성상

	세 포		
	수상세포(DC)	B세포	Macrophage(M ϕ)
MHC class II분자의 발현	항상적으로 양성	약양성	보통 대부분은 음성
MHC class I분자의 발현	양 성	양 성	양 성
MHC class II분자의 발현 조절과 cytokine의 작용	분화성숙에 수반하여 증강되나 그 합성은 일과성임. 생체내에서는 IFN- γ 의 투여에 의해서 발현이 증가됨.	활성화에 수반하여 발현량이 증가됨. IL-4의 작용에 의해서 합성이 증가됨.	IFN- γ 이나 IL-4에 의해서 활성화되면 발현이 유도됨.
식작용			
탐식작용	미숙한 수상세포만 가능	불 가	강한 활성을 지님
음(飲)작용	가 능	가 능	가 능
분 포	뇌를 제외한 비lymph계기관 상피조직 내, 점막고유층	lymph계 기관	생체내의 모든 조직기관내
이 동	수입 lymph를 거쳐 소속 lymph 기관의 T세포영역	혈액계 lymph계에 있어서 재순환	염증부위로의 침출

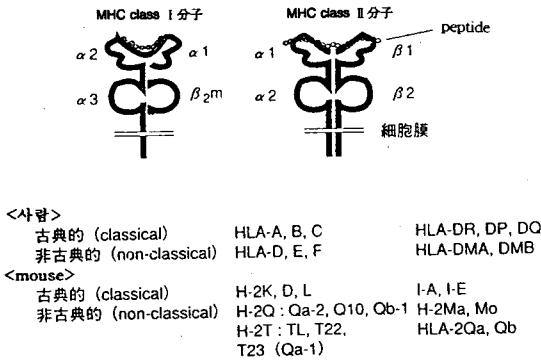


그림 2. MHC class I과 class II분자의 구조와 명칭.

고전적(classical)분자에는 저항결합부위에 유전적다형성이 인정되는 것에 반하여 비고전적분자에서는 유전적다형성의 정도가 매우 낮으며, 기능에 있어서도 모든 분자에 대해서 명백히 되어있지 못함.

흡통속에 단백질의 amino산 chain을 통과시켜 단편화를 행하는 것으로 추측되고 있다. 20S부위는 각각 14개의 subunit와 peptidase활성을 지니는 subunit로 이루어지며(그림 4), 그중 3개의 subunit는 IFN- γ 에 의해서 유도되는 정상시의 β subunit와 치환(置換)되는 것이 명백하므로 이와같은 분자를 특히 면역(immu)proteasome이라고 칭한다⁵. 이들중 2가지는 MHC class I분자를 매개로 하여 항원제시에 관여한다는 것이 알려진 LMP-2(low molecular mass polypeptide; LMP-7)의 유전자산물이며, β subunit를 치환함으로써 단편화에 의해서 생성되는 peptide의 spectrum을 변화시킬 가능성이 고려된다.

Peptide단편은 소포체의 막에 존재하는 수송단백질(transporters associated with antigen processing; TAP)에 의해서 ATP의존적으로 세포질내로부터 소포체내로 수송된다⁶ (그림 3). TAP는 TAP-1(70kDa)과 TAP-2(71kDa)의 2가지 분자로 구성되나, rat에서는 이들 분자에 유전적다형성(genetic polymorphism)이 있으며 peptide의 1차구조나 길이에 따라 친화성이나 수송력이 상이하다는 것이 보고되고 있다⁷. 한편 소포체내에서는 합성된 MHC class I분자의 α 쇄는 당쇄(糖鎖)의 수식을 받은후 막관통(膜貫通)형 단백질인 calnexin과 결합하고, 이 분자의 도움을 받아 β 2m과 heterodimer

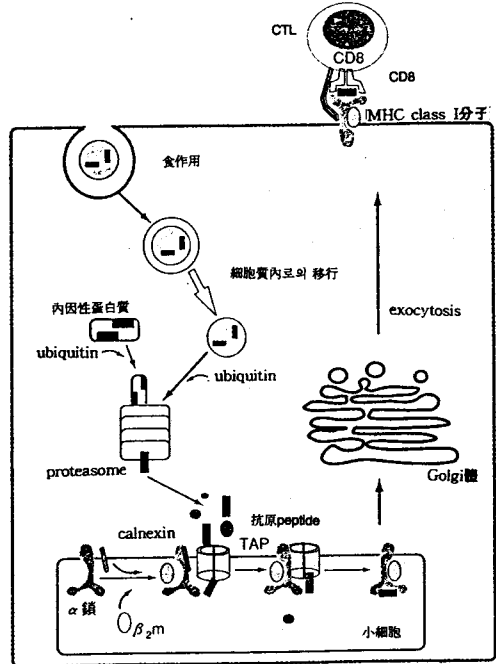


그림 3. MHC class I에 결합하는 항원peptide의 processing경로.

일반적으로 내인성단백질이 ubiquitin의 도움을 받아 proteasome (LMP complex)으로 운반되어 그 속을 통과할 때 분해되며, 그후 소포체(endoplasmic reticulum)막에 존재하는 수송단백질인 TAP를 거쳐 소포체내로 들어감. 이곳에서 MHC class I분자와 결합한 후 Golgi체를 거쳐 세포표면으로 운반됨. 최근의 연구에서 외인항원이라 할지라도 세포질내에 이행하여 내인성항원과 마찬가지로 processing되는 경로가 존재한다는 것이 보고되어 있음.

를 형성한다. 그후 TAP와 직접 결합하여 소포체내에 수송되어 온 peptide를 넘겨받아 안정화되면 TAP로부터 해리(解離)되어 golgi체를 거쳐 세포표면으로 운반된다.

Ubiquitin화되는 단백질의 선택, ubiquitin화된 단백질의 proteasome으로의 수송, proteasome에 결합된 단백질의 unfolding과 20S내로의 amino산 chain의 삽입, 단편화된 peptide의 TAP로의 수송 등 급후로 남겨진 과정이 많다.

B. MHC class II 분자에 의한 항원제시:

MHC class II분자는 모두 막관통형의 33~35kDa의 α chain과 25~30kDa의 β chain으로 구성되는 heterodimer

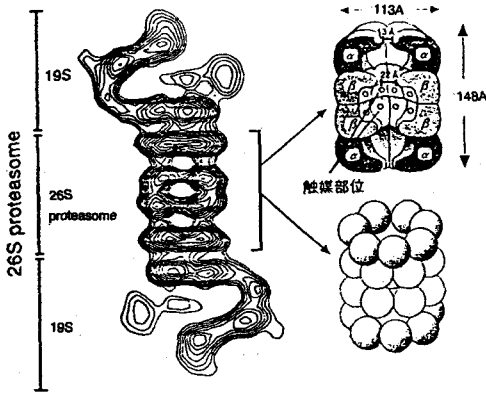


그림 4. 26S prteasome의 구조.

왼쪽은 전자현미경해석에 의한 윤곽도. 오른쪽 윗그림은 26S proteasome의 종단면도로서, 각각의 subunit의 위치를, 오른쪽 밑그림은 그들의 외관배치모식도를 나타내고 있음. 26S proteasome은 외측2환(環)에 각각 7개의 α subunit(29.5kDa)와 중앙2환에 각각 7개의 β subunit(22.3kDa)로 구성되어 있으며, 그들의 내측에 3개의 공간이 형성됨. 중앙내실에는 14개의 촉매부분이 있으며, unfolding 단백질의 amino산 chain이 이 부분을 통과함으로써 7~8개의 peptide chain으로 절단됨.

로써, $\alpha 1$ 과 $\beta 1$ domain으로 형성되는 peptide 결합부위를 지닌다. MHC class I분자의 경우와는 달리 peptide 결합부위의 양단은 폐쇄되어 있지 않으며, 따라서 평균 15~18개의 amino산으로 이루어지는 비교적 긴 peptide를 결합한다. MHC class II분자에 결합하는 항원 peptide는 모두 세포밖에 존재(외인성항원)하며, endocytosis에 의해서 세포내로 취입되어 endosome내에서 분해된 것이며, 소포체내에서 합성되어 Golgi체를 거쳐 수송된 MHC class II분자에 CPL(compartment for peptide loading)이라고 불리는 특수한 세포내소기관에서 결합된 후 세포표면으로 수송된다(그림 5).

(1) 외인(외래)성항원의 endocytosis경로:

외인성항원의 체서 제1단계는 APC에 의한 endocytosis(捕食作用)이다. 이 경로에는 세균이나 latex, 항체피복적 혈구(Ab-coated erythrocyte) 등 커다란 입자상의 것에 대해

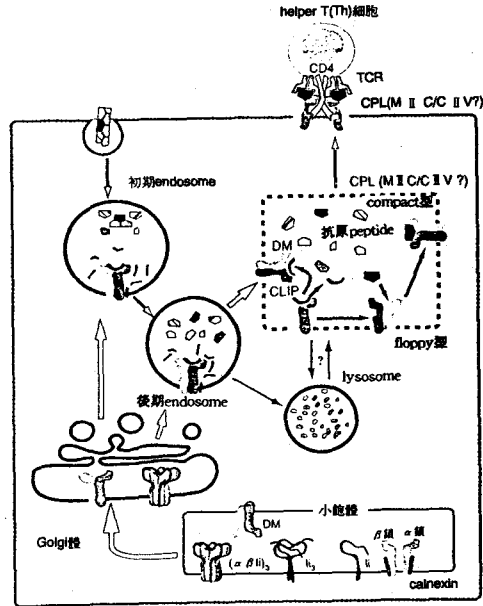


그림 5. MHC class II분자에 결합하는 외인성항원 peptide의 processing 경로.

Endocytosis에 의해 세포내로 취입된 외인성항원은 초기 endosome으로부터 후기 endosome으로의 이행과정에서 서서히 분해됨. 새로 합성된 MHC class II분자는 3량체의 Ii chain(Ii3)과 결합하여 이들 소포에 운반되어, 이곳에서 Ii chain의 분해가 있게 됨. 그후 floppy형이라고 하는 불안정한 형상대로 CPL에서 CLIP를 DM에 넘기고 항원 peptide를 결합하여 구조적으로 안정화(compact형)된 후 세포표면으로 운반됨.

서 M ϕ 가 행하는 탐식작용(phagocytosis)과 가용성분자 등의 취입에서 보이는 음(飲)작용(pinocytosis)이 알려져 있다. 후자는 취입의 과정에서 cytochalasin B 등의 저해제(阻害劑)의 작용을 받는 clathrin에 의존하지 않고 오히려 actin으로 이루어진 세포골격의 작용에 의하는 것이다. B세포에서 보이는 Fc receptor나 항원 receptor 등을 매개로 하는 특이적인 기전에 의하는 것과 1 μ m이하의 작은 입자상물질을 취입하는 경우의 macropinocytosis는 비특이적이며 또한 모든 세포에서 보이는 가용성단백질 등을 취입하는 액상(fluid phase) endocytosis 등의 기구가 알려져 있다.

취입된 항원은 초기 endosome을 거쳐 후기 endosome

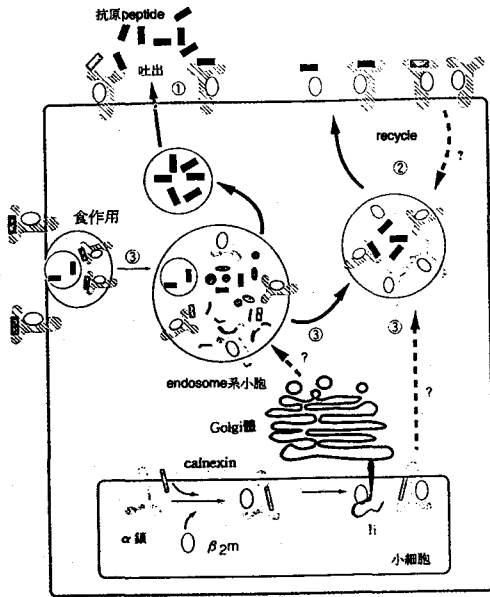


그림 6. 세포질 내에서의 분해를 필요로 하지않는 MHC class I분자에 결합하는 항원 peptide의 생성경로.

- ① Endocytosis에 의해서 취입된 외인성항원으로부터 단편화된 peptide (■)가 세포밖으로 토출된 후 이미 세포표면에 존재하는 MHCclass I분자에 결합하고 있는 peptide(▨)로 치환되어 제시됨.
- ② 세포막분자의 recycle경로에 들어간 기존의 MHC class I분자가 endosome계 소포내에서 분해되어 생성된 외인성항원peptide를 결합하여 재차 세포표면에 제시함.
- ③ 새로이 합성된 MHC class I분자가 어떤 기구에 의해서 endosome계 소포에 운반되어, 그곳에서 생성된 외인성항원과 결합하는 경우 또는 endocytosis작용에 의해서 항원과 더불어 취입된 MHC class I분자가endosome계 소포내에서 항원peptide와 결합하여 세포표면에 운반됨.

으로, 입상상항원의 경우는 phagosome으로 이행한다. 이들의 경우는 부분적인 소화분해를 거친후 lysosome 혹은 phagolysosome으로 운반되어 더욱 분해가 진행되며, 최종적으로 아미노산으로 분해된다. 일반적으로 세균항원의 processing에는 lysosome이나 phagolysosome이 중요한 역할을 다하고 있는 것으로 생각되고 있으며, pinocytosis에 의해서 취입된 항원은 후기 endosome(pH 4.5-5.0)으로의 이동과정에서 pH의 저하와 더불어 증가하는 단백질분해효소의 작용을 받아 peptide단편이 되며 MHC class II분자에 결합하는 것으로 추정되고 있다⁸.

이들 endocytosis계 소포 내에서의 단백질분해과정은 endocytosis에 관여하는 소포내의 산성도에 의존한다는 것이 chloroquine, 염화 ammonium, methyl amine 등의 호산성약염기(acidotropic weak bases)의 처리로써 나타나고 있다. 또한 monensin, nigericin, X537A 등의 탄소결합성(carboxylic) ionophore나 bafilomycin A1, concanamycin B 등의 proton(H⁺)-ATPase저해제에 의해서 저하하므로 소포내의 산성도의 유지에는 ATP의존성의 proton pump가 중요하다는 것도 밝혀졌다⁹.

(2) MHC class II분자의 합성과 Ii에 의한 운반 및 항원 peptide의 결합 : 소포체 내에서의 새로이 합성된 MHC class II분자 α, β chain은 heterodimer를 형성한 후invariant chain(Ii, CD74)의 3량체와 결합하고 9량체($\alpha \beta Ii$)₃를 형성한다¹⁰. 항원제시에 있어서의 Ii의 역할은 $\alpha \beta$ heterodimer의 결합촉진, 소포체 내에서의 MHC class II분자에 대한 peptide결합의 저지, MHC class II분자의 소포체로부터의 운반과 trans-Golgi망을 경유하는 endosome으로의 수송, endosome내에서 단편화된 peptide를 결합할 때까지의 기능적구조의 유지에 있다고 생각되고 있다¹¹. 사실 Ii를 결실한 어떤 계통의 mouse(H-2b)에서는 MHC class II분자의 발현량의 감소와 더불어 항원제시능도 저하하므로 Ii의 중요성이 고려되어 온것이다. 그러나 H-2k 및 H-2d 계통의 mouse에서는 Ii의 존재는 반드시 불가결한 것이 아님이 밝혀지고 있다. 이 사실은 후에 기술하는 HLA-DM에 대한 의존성의 저하와도 관련하고 있다.

Endocytosis계의 기관은 초기 endosome, 후기 endosome, lysosome과 같이 분류되고 있으나 실제로는 세포의 종류에 따라 상당히 불균일하며 상호의 관련성도 해명되어 있지 못하다¹². Trans-Golgi망을 거쳐 운반된 ($\alpha \beta Ii$)₃가 실제로 어느 기관에 도달하는 가는 항원제시에 있어 매우 중요한 문제인 것이다. 몇몇 연구에서, Ii를 결합한 MHC class II분자는 우선 초기 endosome에 운반된후 후기 endosome으로부터 미숙lysosome으로 이동하는 과정에서 cathepsin B, D, E 등의 효소에 의해서 분해되어, 그 사이에 소화된 외인성항원유래의 peptide를 결합하는 것으로 생각되고 있다¹³. 이 경로는 ($\alpha \beta Ii$)₃가 직접 후기 endosome에 운반되는 경우에 비하여 서서히 외인성항원의 분해가 진행되어 다양한 peptide와 결합할 수 있는 이점이 있다. 그러나

이 점에 관해서는 ($\alpha \beta$ Ii)₃가 trans-Golgi망으로부터 직접 후기 endosome으로 운반된다는 결과도 보고되어 있어 명확히 되어있지 못하다.

다음은 실제로 어느 곳에서 항원 peptide를 결합하는가를 보기위한 초기의 B세포주를 사용한 연구에 있어, 다량의 MHC class II분자와 더불어 β -hexosaminidase를 함유하며 CD63이나 LAMP-1(CD107a)에 풍부한 다층(多層)구조의 소포가 MIIC(MHC class II compartment)로 동정되었으며, 이곳이 항원 peptide를 결합하는 장(場)이라고 고려되고 있다¹⁴. 사실 수상세포나 표피 Langerhans세포, 활성화된 M ϕ 등에서도 매우 유사한 세포내구조가 확인되고 있다. 그러나 그후의 연구에 의해서 초기 endosome, 후기 endosome, lysosome과는 상이한 MHC class II분자에 풍부한 세포내소포가 존재한다는 것이 시현되었다¹⁵⁻¹⁸. 이 기관은 MIIC에 매우 흡사한 구조를 취하나 β -hexosaminidase나 LAMP-1을 결여하는 것으로 미루어 lysosome에 가까운 기관으로 추정되어, MHC class II분자가 항원 peptide를 결합하는 기관이라는 뜻에서 CPL로 불리우게끔 되었다¹⁹. 이곳에서는 외래항원의 endocytosis 60분후 peptide를 결합한 안정한 MHC class II분자 heterodimer가 형성되어 2~4시간내에 이들 분자 모두가 세포표면으로 운반된다. 더구나 일단 세포표면에 발현된 분자가 MHC class II분자로 풍부한 소포에서 검출되지 못하는 것으로 미루어 지금까지의 보고와는 달리 MHC class II분자의 recycle은 매우 한정되어 있을 가능성이 높은 것으로 시사되고 있다.

Peptide를 결합한 MHC class II분자는 세포막표면에 발현되게끔 운반되나 세포표면에는 HLA-DM이나 LAMP-1은 거의 검출되지 못하는 것으로 미루어 MIIC가 직접 세포막하에 이동하여 융합한다고 생각하기에는 무리가 따른다. 따라서 신속하며 특이적으로 MHC class II분자 $\alpha \beta$ /peptide 복합체를 세포표면으로 운반하는 선별기구(選別機構)가 존재할 것으로 생각되나 이 점에 관해서는 명확하지 않다.

C. 내인성항원의 MHC class II분자에 결합한 제시 :

한편 세포내에 누출(漏出)한 외래성 단백질이나 세포질내에 침입하여 감염성 세균 및 virus 등에 유래하는 단백질도 autophagy 혹은 microautophagy라고 칭하는 기구로써 lysosome에 취입되는 것이 알려져 있다

20. 이와같은 system에서의 제시는 chloroquine이나 leupeptin에 의해서 저해되므로써 lysosome이나 endosome계 기관에서의 소화분해를 필요로 한다는 것이 명백하다.

또한 환원제(還元劑)의 존재나 혈청제거 등에 의한 stress의 존재하에서는 세포질내 단백질이 열 shock 단백질(heat shock protein; hsp)의 1종인 hap70 family의 heat shock cognate protein (hsc)73에 결합한 lysosome에 들어간다는 것도 보고되어 있어 내인성항원이 MHC class II분자에 결합하여 제시된다는 것을 알 수 있다²¹.

또한 세포내에서 합성된 자기단백질이 MHC class II분자에 결합되는 수도 있어, 그 가장 잘 알려진 예로서는 I-A^b에 결합하여 제시되는 I-E peptide가 있다. 이 경우 합성된 I-A^b는 trans-Golgi망을 거쳐 후기 endosome 혹은 lysosome과는 상이한 MIIC에 운반되어, 그곳에서 I-E peptide에 결합한 후 후기 endosome을 통과하여 세포표면에 이동한다고 알려져 있다²².

최근 보고된 LCM virus의 막 당단백질(gp)의 제시는 chloroquine이나 leupeptin에 의해서 저해되지 않으며 또한 Ii의 결실(缺失)은 저해적이지 않고 또한 TAP 결손상태에서도 항원의 제시는 영향되지 않는다는 것이 나타나고 있다²³. 따라서 소포체 또는 Golgi체에 이행하기 이전에 어떤 종류의 내재성 peptide는 MHC class II분자에 결합하여 항원으로써 제시될 가능성이 고려되고 있다.

D. 외인(외래)성항원의 MHC class I분자에 결합한 제시 :

이전부터 endocytosis를 거쳐 취입되는 세균감염에 있어서 어떻게하여 MHC class I구속성의 CTL이 유도되는가를 밝히는 것이 감염면역응답의 유도에 있어서 중요한 과제였으나, 최근 입자상 또는 가용성의 외인성항원이 MHC class I분자에 결합하여 제시된다는 보고가 집중되고 있다. 이들 실험에 있어서도 endocytosis의 경로는 탐식, 액상 endocytosis, macropinocytosis 등 다양하다. 또한 항원 peptide의 MHC class I분자로의 결합에 이르는 경로도 다르다는 것이 보고되고 있으며, 그것은 2가지로 대별된다.

첫번째의 경로는 endocytosis계 소포에 취입된 항원이 어떤 요인에 의해서 소포막으로부터 세포질내로

들어갈 때 그곳에서 내인성항원의 경우와 마찬가지로 분해가 된다는 것이다(그림 3참조). 이 경우에는 chloroquine, leupeptin 등에 의해서 저해되지 않으나 TAP의 존성이며 brefeldin A에 의해서 제시가 저해된다. 이 경로에 의한 제시는 cytokine이나 약제처리에 의해서 세포막의 유동성을 높이거나 탐식능을 자극함으로써 증강된다는 것이 시현되고 있다²⁴.

두번째 경로는 항원이 세포질내로 이행하는 일없이 endocytosis계 소포내에서 생성된 항원 peptide가 MHC class I분자에 결합하는 경우이다(그림 6). 이것에는 3가지 경로가 추정되고 있어, ① 세포에 의해서 토출(吐出)된 peptide가 세포표면에서 MHC분자에 결합하는 경우²⁵와, ② 식작용이나 막표면분자의 recycle과정에서 다른 분자와 더불어 취입된 MHC class I분자가 식포(食胞)내에서 분해된 항원 peptide와 결합하여 재차 세포막상에 운반되는 경우²⁶, 그리고 brefeldin A나 단백질합성저해제의 작용을 받지않으므로 endocytosis계 소포내에서 peptide의 결합이 행해진다고 생각되는 경우가 있다²⁷. 그러나 마지막의 경우, MHC class I분자가 어떻게 endocytosis계의 소포에 들어가는가에 대해서는 불분명하다. 한가지 가능성으로서는 MHC class I분자가 Ii에 결합함으로써 MHC class II분자와 같은 운반 경로로 들어갈 가능성이 시사되고 있다²⁸.

2. 흉선내에서의 T세포분화에 있어서의 항원제시세포

흉선에서 MHC class II분자가 발현하고 있는 것은 주로 피질(皮質)에 존재하는 흉선상피세포와 골수간(骨髓幹)세포에 유래하며, 피질과의 경계부위에서 수질에 걸쳐 존재하는 수상(樹狀)세포이다. 흉선상피세포에 비해 흉선수상세포는 다량의 MHC 분자를 발현하고 있다. 이와같은 성상으로 미루어 이들 2종의 세포는 T세포가 자기 MHC 구속성을 획득하는 분화성숙과정에 있어서 전자는 정(正)의 선택에, 후자는 부(負)의 선택으로 APC로써 기여하고 있는 것으로 고려된다. 특히 흉선수상세포내에는 세포의 핵에 유래하는 가염체(tingible body)가 확인되는 것으로 미루어 이 전부터 죽은 세포에 대한 탐식능이 추정되고 있다. 또한 흉선수상세포에는 chain homodimer의 CD8분자가 발현되고 있다는 것이 알려져 있으며 veto 세포양의

기능을 지닐 가능성이 고려되었다. 특히 최근 Fas ligand가 발현되고 있다는 것이 시현됨으로써 T세포의 부의 선택에 있어 적극적인 세포상해활성을 발휘할 수 있다는 것도 밝혀지고 있다²⁹. (*正의選擇: 흉선내에서 자기의 MHC 분자에 의해서 제시된 항원을 인식할 수 있는 TCR을 지닌 T세포만이 성숙하고, 그렇지 못한 T세포는 성숙하지 못하고 apoptosis(program된細胞死)로 제거되는 과정을 말함. 負의選擇: 자기항원과 반응하는 lymph球는 發生過程에서 제거되는 과정을 말함. 可染體: lymph節, 脾臟, 扁桃의 胚中心(germinal center)이나 胸腺의 食食細胞내에 보이는 核小片. Veto 細胞: 자기면역응답에 있어 응답성 T세포의 기능을 금지(veto)하는 역할을 담당하는 것으로 추정되는 세포).

3. 항원제시세포의 접착분자/공자극분자 발현과 cytokine산생

APC가 강력한 T세포활성화능을 나타내기 위해서는 MHC 분자에 결합한 항원 peptide를 제시할 뿐만 아니라 T세포활성화를 돕는 액성인자인 cytokine을 산생하는 능력이나 갖가지 접착(接着)분자/공자극(共刺戟)분자를 발현하는 것이 중요하다. CD4⁺ T세포는 활성화되었을 때의 cytokine산생 pattern에 따라 Th1(helper T cell; Th), Th2의 2가지 집단으로 나누이며, APC로부터 방출되는 cytokine에 의해서 어느 쪽인가의 집단이 선택적으로 활성화된다는 것이 알려져 있다. M \emptyset 는 IL-10, IL-12를, 활성화 B세포는 IL-4 및 IL-10을 산생한다. 수상세포에서는 오랫동안 cytokine의 산생은 검출되지 못하였으나, 최근에는 IL-1B 및 IL-12의 산생이 확인되고 있다. 특히 IL-12의 산생은 CD40을 매개로 한 T세포와의 상호작용에 의해서 강하게 증강되는 것으로 미루어 Th1의 선택적 활성화에 있어서의 역할이 주목되고 있다³⁰. 한편, 접착분자/공자극분자의 발현에 관해서는 전술(그림 2)한 바와 같이 성숙의 과정에서 비약적으로 증강된다는 것이 알려져 있다.

4. 최근의 topic

A. 항원의 processing과 분자chaperone

근년 분자의 결합을 energy를 이용하여 효율 좋게 행하는 분자 chaperone의 역할이 주목되고 있으며, 항원 processing의 과정에 있어서의 기능에 관해서 많은 지견이 얻어지고 있다³¹. Calnexin이나 Ii이외는 분자 chaperone이라고 불리우는 많은 것들이 열 shock단백질(heat shock protein; hsp)이라는 것은 주목할 점이다. 예컨대, ubiquitin은 hsp family에 속하는 8kDa의 단백질이며, hsp70 family의 분자는 MHC분자에 유사한 peptide 결합부위를 지니며 단편화된 peptide의 TAP로의 수송에 관여한다는 것이 시사되고 있다. 또한 소포체내의 gp96(grp94)과 BiP(grp78)도 MHC class I분자에 결합하는 항원의 processing에 있어서, 전자는 peptide의 trimming에, 후자는 소수성(疏水性)peptide의 수송과 MHC class I분자의 heterodimer의 형성에 관여한다고 생각되고 있다. 또한 이들 2종의 분자는 calnexin과 마찬가지로 MHC class II분자 chain이나 chain과도 결합하며, Ii와 결합할 때까지의 안정화를 초래한다는 것이 알려져 있다. 또한 endosome내에 존재하는 PBP 72/74를 특이적인 항체로 처리함으로써 항원제시기능을 저해할 수 있음으로써 MHC class II분자와 Ii의 해리(解離)와 peptide의 결합촉진을 담당할 가능성도 추정되고 있다.

B. Peptide의 MHC class II 분자로의 결합에 있어서의 HLA-DM의 역할

MHC $\alpha \beta$ chain이나 Ii에 이상은 없고 endocytosis계 소포로의 운반도 정상적이며 peptide의 제시가 가능함에도 불구하고 외인성단백질항원을 제시하지 못하는 사람의 B세포돌연변이주가 수립됨으로써 그 결합이 MHC 유전자좌(遺傳子座)내의 HLA-DMA와 HLA-DMB에 있다는 것이 밝혀졌다. 이들 세포 내에서의 MHC class II분자는 SDS에 대해서 불안정하며, 결합하고 있는 peptide의 대부분은 CLIP(class II-associated invariant chain peptides)라고 하는 Ii의 81 104번째의 amino산에 유래하는 것이다. CLIP는 MHC class II에 대해서 산성조건하(pH 4.5)에서 항원 peptide보다 강한 친화성을 나타내므로 항원의 분해과정에 있어서의 결합을 저해하는 것으로 추정되고 있다. 또한 산성조건하(pH 4.0 4.3)에서 CLIP를 해리한 MHC $\alpha \beta$ chain은 주위의 pH와는 관계없이 항원 peptide를 결합하여 안정화한다는 것과 산성조건하(pH 5.0)에서는 가용성

HLA-DM가 MHC class II분자에 직접 작용하여 그곳에 결합하고 있는 CLIP의 해리를 촉진하고 있다는 것이 확인되고 있다. 따라서 HLA-DM은 MIIC내에 있어서 MHC class II분자에 결합한 CLIP 등의 어떤 종류의 peptide를 해리시키고 항원 peptide의 결합빈도와 속도를 높이는 것으로 추정된다. 그러나 이 과정은 모든 MHC class II분자에 부합되는 것이 아니고 CLIP에 대한 친화성이 높은 HLA-DR1에서는 DM에 대한 의존성이 높고 친화성이 낮은 DR4에서는 HLA-DM가 결합하고 있어도 CLIP의 해리가 인정된다는 것이다. 마찬가지로 I-Ad나 I-AK에서도 HLA-DM의 작용은 검출되지 못하고 있다³².

결 언

60년대말, 항체산생응답계에 있어서의 T, B세포 이외의 비lymph계 세포가 필요하다는 것이 시현되어 accessory세포라고 불리운 이래 많은 연구자들에 의해서 T세포활성화기능을 담당하는 세포의 동정과 성상 분석, 항원제시에 필요한 항원 processing의 기구해명 등에 관한 연구가 진척되어 왔다. 생화학적 혹은 분자생물학적인 기법의 진전과 상응하여 현재와 같은 결과가 규명된 것이다. 면역응답의 증추에 MHC를 놓고 조망(眺望)할 때 processing된 항원 peptide의 MHC와의 만남, 결합, MHC에 의한 세포막표면으로의 운반, 그리고 자기의 MHC에 구속된 T세포에 의한 인식과 T세포의 기능분화라는 일련의 과정은 고도로 진화된 정교(精巧)한 생명현상의 대표적인 것이라고도 할 수 있다. 본 고에서는 주로 세포에 의한 항원의 포착(捕捉)과 그 분해, 분해된 항원의 MHC와의 조우(遭遇) 및 결합과 막표면으로의 운반과정 등을 기술하였으나, MHC/peptide복합체에 의한 T세포의 활성화를 기반으로 한 면역계의 체제의 결정과 면역제어, 내재(내인)성 항원의 processing 효소인 proteasome과 그 보조자인 ubiquitin에 관한 지견도 가일층 진전되었다. 또한 항원제시와 그것에 계속되는 T세포활성화에 관여하는 세포나 분자 각각의 역할자의 수가 서서히 모두 나타나게 된 것이 현실이며, 금후는 이들 개개 세포나 분자의 역할이 더욱 명확히 밝혀질 것이 기대된다.

참 고 문 헌

1. Rock KL. *Immunol. Today* 17:131-137, 1996.
2. Steinman RM. *Annu. Rev. Immunol.* 9:271-296, 1991.
3. Wolf PR, Ploegh, HL. *Annu Rev Cell Dev Biol* 11:267-306, 1996.
4. Rubin DM, Finley D. *Curr. Biol.* 5:854-858, 1995.
5. Akiyama K, et al. *Science* 265:1231-1234, 1994.
6. Jackson MR, Peterson PA. *Annu. Rev. Cell Biol.* 9:207-235, 1993.
7. Heemels MT, Ploegh, HL. *Annu. Rev. Biochem.* 64:463-491, 1995.
8. Clague MJ, et al. *J. Biol. Chem.* 269:21-24, 1994.
9. Nelson N. *Curr. Opin. J. Exp. Biol.* 172:19-27, 1992.
10. Cresswell P. *Cell* 84:505-507, 1996.
11. Benaroch P, et al. *EMBO J.* 14:37-49, 1995.
12. Sandvig K, Deurs, B. *Trends Cell Biol.* 4:275-277, 1994.
13. Castellino F, Germain, RN. *Immunity* 2:73-88, 1995.
14. Peters P et al. *Nature* 349:669-676, 1991.
15. Amigorena S et al. *Nature* 369:113-120, 1994.
16. Tulp A, et al.: *Nature* 369:120-126, 1994.
17. West M, et al.: *Nature* 369:147-150, 1994.
18. Oiu Y, et al. *J. Cell Biol.* 125:595-605, 1994.
19. Schmid SL, Jackson MR. *Nature* 369:103-104, 1994.
20. Dice JF. *Trends Biochem. Sci.* 15:305-309, 1990.
21. Terlecky SR, et al. *J Biol. Chem.* 267:9202-9209, 1992.
22. Rudensky AY, et al. *Immunity* 1:585-594, 1994.
23. Oxenius A, et al. *Eur. J. Immunol.* 25:3402-3411, 1995.
24. Reise Sousa, C. Germain RN. *J. Exp. Med.* 182:841-851, 1995.
25. Rock KL, et al. *J Immunol.* 148:1451-1457, 1992.
26. De bruijin ML, et al. *Eur. J. Immunol.* 25:1274-1285, 1995.
27. Martinez-Kindader B, et al. *Immunol.* 86:287-295, 1995.
28. Sugita M, Brenner MB. *J. Biol. Chem.* 270:1443-1448, 1995.
29. Suss G, Shortman KA. *J. Exp. Med.* (인쇄중), 1996.
30. Kanagat S, et al. *J. Leukocyte Biol.* 57:310-316, 1995.
31. Melnick J, Argon Y. *Immunol. Today* 16:243-250, 1995.
32. Stebbins C, et al. *J. Exp. Med.* 181:223-234, 1995.

젖소에서 착유빈도가 유즙내 체세포수 변화와 유즙분비세포 손상에 미치는 영향

Effect of milking frequency on milk somatic cell count characteristics and mammary secretory cell damage in cows. *Am J Vet Res* ; 57(6), 902~905, 1996.

하루에 한 번 착유하는 행위가 유즙내 체세포수의 변화와 탐식세포, 임파구, 호중구의 비율의 변화 그리고 유즙분비세포 손상에 미치는 영향을 검사하고자 하였다. 3기간으로 나누어 1일~4일 동안은 하루 두 번, 5일~10일 동안은 하루 한 번 착유하고, 11~14일 동안은 다시 하루 두 번 착유를 실시하였다. 매 착유시마다 유즙시료를 채취하여 체세포수와 함께 유즙내 혈청 알부민(1일과 14일은 제외), NAGase activity 분석을 실시하였다. 2일(첫번째 기간), 5일과 8일(두번째 기간), 11일(세번째 기간) 아침 착유시 채취한 유즙시료에서는 백혈구 감별계산을 실시하였다. 실험결과 하루 한 번 착유시는 체세포수, 호중구의 수, 혈청 알부민 수치가 증가하였으며, 하루 두 번 착유시는 혈청 알부민 수치와 호중구 수는 여전히 증가하였으나 체세포 수치는 감소하였다. NAGase의 활성도는 하루 한 번 착유시 별다른 변화가 없었으며 유방내 분비세포 손상정도도 하루 한 번 착유시 별다른 변화가 없었다. 이상의 결과로 보아 하루 한 번 착유시 체세포 수치가 하루 두 번 착유하는 것보다 높은 이유는 유방내 분비세포의 손상에 기인한 것이 아니라 호중구 수의 증가현상과 함께 나타나는 유즙내 혈청 알부민 수치의 증가 현상과 관계가 있을 수 있다고 생각 되어진다(초역 ; 서울대 大醫院 獸醫內科學 專攻 黃喆勇).