

<종 설>

태아모체간 계면에서의 면역학적 측면

정 인 배

연세대학교 원주의과대학, 산부인과학교실

Immunologic Aspects at the Feto-Maternal Interface

In-Bai Chung

Department of Obstetrics and Gynecology, Wonju College of Medicine, Yonsei University,
Wonju, Gangwon-do 220-701, Korea

요 약 : 태아가 모체의 면역 거부 반응으로부터 회피될 수 있는 기전에 관한 연구는 반세기를 지내왔지만 아직까지 규명되지 못하고 있다. 태아모체간 계면에서의 면역학적 기전이상은 자연 유산 및 습관성 유산, 태아발육제한, 임신성 고혈압 질환, 보조 생식술 후 착상실패, 태아 사망 등 각종 임신 합병증들의 병인으로 작용하므로 이 기전 규명은 매우 중요하다. 본 종설에서는 현재까지 이 면역학적 기전에 대해 밝혀진 내용들이 그 중요성의 정도순으로 기술되었다. 그 기전 이해에 관해서는 1) 융모의 세포영양모세포(extravillous cytotrophoblasts)가 표현하는 인백혈구 항원(HLA-C, E, G)과 자연살세포 수용체(NK cell receptor)들과 상호 관계가 그 핵심으로 2) 면역 조정(immunomodulation)과 3) 선천면역(innate immunity)이 주된 기전이고 4) 보체(complement) 등 인백혈구 항원계(HLA system)이외의 인자들이 관여함 등으로 요약될 수 있고 이러한 무수한 기전들의 종합적인 면역 조정 결과가 해당 임신의 예후를 결정하게 될 것이다. 향후, 각 기전에 대한 연구들, 특히 융모의 세포영양모세포(extravillous cytotrophoblasts)의 인백혈구 항원(HLA antigens)과 그 수용체(receptor)들의 조절기전, 사이토카인(cytokine), 보체(complement) 등의 역할에 관한 더욱 많은 연구가 진척되어야 할 것이다.

ABSTRACT : Precise mechanism by which the fetus can escape from mother's immune rejection is not well understood yet over the last 50 years. The clarification of immune mechanism at the feto-maternal interface is very important, because this can be a common pathogenesis of various pathologic conditions including spontaneous abortion, habitual abortion, fetal growth restriction, preeclampsia, implantation failure after assisted reproductive techniques, and fetal death. In this review, current hypothetical contents were described with the priority of importance: 1) The center of this mechanism is cross-talk between the expression of HLA-C, E, G on the extravillous cytotrophoblasts and their receptors on decidual NK cell, 2) immunomodulation, 3) innate immunity is the main immunologic mechanism, 4) various mechanisms besides HLA system(e.g. complement) may be associated. The overall balance of immunomodulation among these mechanisms should result in the outcome of each pregnancy. Further researches regarding the regulation of HLA system, roles of cytokines, complements should be followed in the future.

Key words : Immunologic mechanism, Feto-maternal interface, Human leukocyte antigen system, Immunomodulation.

서 론

태아 유전체의 반은 부계로부터 유래되었으므로 모체의 자궁내 탈락막(decidua)에 대해 이질적 존재이다. 따라서 이 "반동종 이식편(semiallogenic graft)"이라 할 수 있는 태아가

모체로부터의 면역 거부 반응으로부터 회피될 수 있는 기전에 관한 연구는 반세기를 지내왔지만 아직까지 규명되지 못하고 있다.

임신 면역은 크게 두 가지 면에서 다루어져야 하는데 1) 모체의 전신적 면역 반응과 2) 직접 태아와 자궁내 탈락막이 접해있는 태아모체간 계면(feto-maternal interface)에서의 국소적 면역 반응 등이다. 임신시 모체의 전신적(endocrine) 면역 반응은 일반적으로 비임신시와 별 차이가 없다고 알려져 있다(Thellin et al., 2000). 따라서 태아모체간 계면에서의 국소적 면역 반응(autocrine, paracrine)이 그 핵심이 될 수 있다.

* 본 논문은 2001년도 후기 한국 발생생물학회 제 12차 학술대회 심포지움에서 발표된 내용임.

† 교신저자: 강원도 원주시 일산동 162, 연세대학교 원주의과대학 원주기독병원 산부인과학교실. (우) 220-701, (전) 033-741-1275, (팩) 033-745-5157, E-mail: ibchung@wonju.yonsei.ac.kr

태아모체간 계면은 1) 태반 계면(placental arm)과 2) 평활 용모막(chorion laeve)과 탈락막(decidua)이 만나는 측분비 계면(paracrine arm)으로 이루어져 있는데 평활 용모막(chorion laeve)도 일종의 용모외 영양모세포(extravillous cytotrophoblast : 이하 EVCT로 표기함)이므로 결국 영양모세포(trophoblast)라는 배아의 조직(extraembryonic tissue)이 태아 조직(embryonic tissue)을 바깥에서 감싸고 모체 탈락막과 접촉하고 있으므로 이들 양자간의 반응 규명이 우선적 과제이다.

착 상

포배(blastocyst)를 덮고 있는 영양외배엽(trophectoderm)으로부터 영양모세포는 두 경로의 분화를 하는데 1) 합포영양모세포(syncytiotrophoblast)로 분화하여 태반의 대부분(2/3)을 차지하면서 모체 탈락막 및 나선동맥 혈액과 직접 맞닿게 되는 용모 영양모세포(villous trophoblasts)와 2) 나머지 1/3의 태반을 차지하고 있는 부착주(anchoring column)의 영양모세포, 나선동맥 벽으로 침투하는 영양모세포, 간질내(interstitial) 영양모세포 등과 측분비 계면(paracrine arm)의 평활 용모막(chorion laeve) 등으로 이루어지는 EVCT로 구분된다.

포배의 탈락막내 정상적 착상 및 태반발달이 이루어지려면 태아모체간 계면에서 1) 적당한 맥관형성(angiogenesis) 2) 탈락막 간질(decidual stroma)이나 자궁 나선동맥벽(spiral arteriolar wall)속으로의 적절한 영양모세포 침투가 일어나야 하는데 물론 세포 이동(cell migration)에 관여되는 인티그린 스위치(integrin switching)나 메탈로프로테이나제(metalloproteinase) 등의 역할도 중요하지만 모체로부터의 면역 거부 반응을 피해야 함은 필수적이다. 영양모세포 침투의 정도는 자궁근층 깊이까지 매우 깊게 일어나 자궁 나선동맥의 구조적 개형(remodeling)으로 말초 저항(peripheral resistance)이 떨어짐으로서 모체혈액이 가능한 많이 태반에 공급되게 된다. 이러한 태반 형성이 불충분하였을 때 태아발육제한, 임신성 고혈압 질환, 자연 유산 및 습관성 유산, 보조 생식술후 착상실패, 태아 사망 등 각종 임신 합병증들의 병인론으로 작용하므로 태아모체간 계면에서의 면역학적 기전 규명은 매우 중요하다 (Loke & King, 2000).

태아모체간 계면에서의 면역학적 측면

태아모체간 계면에서의 면역학적 기전 이해에 대해, 과거에는 태아를 '반동종 이식편(semi-allogenic graft)'이라고 생각하여 이식편 대 숙주 반응(graft versus host reaction)이라는 이

식 면역(transplantation immunology)의 관점에서 이해하려 했으나, 최근 동향은 이와는 다르게, 면역 조정(immunomodulation)으로 설명하려 하고 있다. 종래의 이식면역 기전과 다른 특징들로는 1) 모체 탈락막과 접하고 있는 영양모세포의 주조직 적합체(major histocompatibility complex: 이하 MHC라 표기함) 항원(antigens) 표현이 특이하게 다르고, 2) 침투하는 영양모세포에 대한 탈락막의 면역 반응이 이물(foreign body)에 대한 공격 반응(immunodystrophism)보다는 국소적 면역 억제 반응(immunosuppression)이나 오히려 영양모세포의 성장, 증식을 도와주는 기전(immunotrophism)들이 모두 함께 작용하여 이루어지는 종합적 면역 조정(immunomodulation)으로 여겨지며, 3) 이식편 대 숙주 반응에서 가장 중요한 세포독성 T 세포(cytotoxic T cell)의 기능이 거의 없고 탈락막 내에서 영양모세포에 대한 주요 역할을 하는 면역 수용 세포(immune competent cell)는 자연살세포(Natural Killer cell: 이하 NK 세포라고 표기)로서 적응 면역(adaptive immunity)보다는 선천 면역(innate immunity)이 주된 기전으로 추측된다는 점들이다.

현재까지 태아모체간 계면에서 면역학적 기전의 밝혀진 내용들을 그 중요성의 정도순으로 기술하고자 한다.

1. 영양모세포의 주조직 적합 항원계

1) 영양모세포의 주조직 적합 항원 표현

MHC 항원들(class I, II, III)의 다형성이 이식시 숙주(host)로부터 면역 거부 반응을 일으키게 하는 주 원인인데 영양모세포는 모두 class II의 표현이 없고 class I는 합포영양모세포(syncytiotrophoblasts)에서는 표현되지 않고 EVCT에서만 표현된다(Table 1). 따라서 모체는 합포 영양모세포를 이물(non-self)이라고 인식하지 못하며 EVCT에서 표현되는 고전적(classical) class I의 인백혈구항원(human leukocyte antigen: 이하 HLA라고 표기함)-C, 비고전적(nonclassical) class I의 HLA-E, HLA-G 등이 표현되고 탈락막 NK 세포 수용체들과의 상호관계가 태아모체간 계면의 면역학적인 핵심이 된다(Ellis et al., 1990; Kovats et al., 1990; King et al., 1996; Loke & King, 2000).

2) 영양모세포 인백혈구 항원들의 기능

HLA-G가 EVCT에서만 특이하게 발현되며 단형(monomorphic)이므로 모체가 태아를 이질이라고 인식하지 못하는 주 역할을 하는 것으로 알려져 왔으나(Hiby et al., 1999) 아직까지 EVCT가 발현하는 HLA-C, E, G의 기능은 명확히 규명되

Table 1. Expression of MHC antigens from 2 types of trophoblasts

	Class I MHC antigens	Class II MHC antigens
	present on most cells	expressed by far fewer cell types(including macrophages)
	recognized by T cell with CD8	recognized by T cell with CD4
	cytotoxic or suppressor T cells	T helper cell
syncytiotrophoblast	no expression	no expression
extravillous trophoblast	HLA-G, C, E	no expression

Table 2. Characteristics of HLA-C, E, G compared with HLA-A, B

HLA-C, E, G	HLA-A, B
Low surface expression	High surface expression
Few alleles	Many alleles
Polymorphism not concentrated at antigen-binding site	Polymorphism concentrated at antigen-binding site
Reactive T cells occasionally demonstrated to HLA-C but not to HLA-G	Reactive T cells readily demonstrable

지 않았는데 이들의 공통점들을 보면 T 세포 리간드(ligand)로서 HLA-A, B 만큼 중요하지 않음을 예측할 수 있다(Table 2). 따라서 HLA-C, E, G들과 결합하는 탈락막 내 면역 수용 세포는 T 세포보다는 NK 세포가 주된 역할을 한다고 믿어지고 있다.

(1) HLA-C

HLA-A,B보다 다형성이 덜(less polymorphic)하고 T세포 인식분자(recognition molecule)로서 효능은 약하지만 부계로부터

터 유래된(polymorphic paternally-derived) HLA-C 분자가 동종 인식(allo-recognition)에 극히 중요하고 날인(imprinting)되지는 않는다.

(2) HLA-E

소포체(endoplasmic reticulum: ER)내에서 다른 HLA class I의 신호 펩티드(signal peptides)가 있을(load) 때 세포 표면에 발현되며 HLA-C, G의 신호 펩티드가 HLA-E 펩티드 결합 위치에 효과적으로 잘 붙는다. 최소량의 다형성(minimal polymorphism)을 갖고 있다(Fig. 1).

(3) HLA-G

다른 HLA class I 항원들과 구조적으로 아주 유사하고 무시할 정도의(negligible polymorphism: monomorphic) 다형성을 갖고 있으며 날인(imprinting)되지 않고 특히 CD8⁺ T세포의 기능 장애를 유발한다.

3) 탈락막내의 백혈구들

탈락막 NK(이하 dNK로 표기함) 세포 (CD56^{bright} CD16⁻: large granula lymphocytes: LGL)는 착상부위의 기저 탈락막(decidua basalis)에 특히 많이 분포하며 말초혈액 NK(이하 pbNK로 표기함) 세포들(CD56^{dim} CD16⁺)과는 다르다. 태아의 간(fetal liver)으로부터 추출된 NK 세포의 표현양상(phenotypic features)과 많이 비슷하여 계통발생상 매우 이른 시기부터(T 세포가 나타나기 전) 존재하는 것으로 알려져 있고 태아모체간 계면에서 선천 면역계(innate immune system)의 주요 역할을 한다.

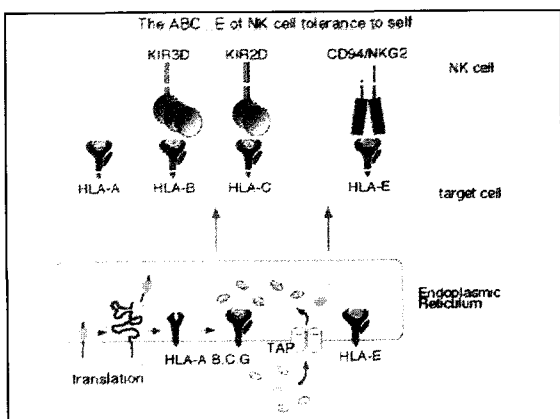


Fig. 1. The ABC...E of NK cell tolerance to self. Degradation and transport of antigens that bind major histocompatibility complex(MHC) class I molecules. TAP complex can deliver the peptides which are formed from the degradation of cytosolic proteins. Peptides are transported into the ER by TAP complex. This peptide binding in the antigenic groove of the MHC stabilises the structure of the MHC class I molecule.

4) class I 항원에 대한 NK 세포 수용체들

dNK 세포의 주효기능(effector function)은 세포독성(cytotoxicity)과 사이토카인 생성으로서 MHC class I 항원 수용체들에 의해 조절된다. 3종류의 구조적으로 다른 계통(families)의 수용체들이 있으며 이들은 NK 세포 중 부분집합 NK 세포들에 중복(overlapping)되어 표현된다. 즉, 한 NK 세포가 동시에 2개 혹은 그 이상의 KIR and/or CD94/NKG2 and ILT를 갖게 된다.

(1) KIR(killer cell Ig-like receptors)

2개 혹은 3개의 면역 글로불린 유사 도메인인 세포의 도메인(extracellular domains)을 갖고 있어서 각각을 KIR2D 혹은 KIR3D 수용체라 한다. 이 중 KIR2D 수용체가 2군의 HLA-C 동종이인자형(allotypes)을 인식, 구별해낸다. KIR2D 수용체는 세포질 도메인(cytoplasmic domains)의 종류에 따라 즉, 면역 수용체 타이로신 베이스 억제모티프(immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs: ITIM)를 포함하고 있는 긴 꼬리를 가진 KIR2DL과 면역 수용체 타이로신 베이스 활성화모티프(immunoreceptor tyrosine-based activation motif: ITAM)를 포함하고 있는 짧은 꼬리를 가진 KIR2DS의 두 가지가 있어 이 중 어느 수용체와 결합되는지에 따라 그 결과가 억제되든지 혹은 활성화되든지 결정된다(Fig. 2, 3).

(2) CD94/NKG2 heterodimers

일정한 CD94와 작은 NKG2계(family)로 구성된 이종이합체(heterodimer)로서 HLA-E에 대해 강한 친화성을 갖고 있다. CD94/NKG2A는 억제신호(inhibitory signal)를 전하여 세포용해(lysis)를 막고 CD94/NKG2C는 활성화신호(activating signal)를 전달하며 막전부위(transmembrane region)의 ITAM을 갖고 있는 신호분자인 DAP-12가 관계되어 신호전달을 한다. HLA-E와의 결합 친화성을 좌우하는 인자로는 1) CD94/NKG2C보다 CD94/NKG2A에 잘 붙고 2) 결합된 HLA유래신호펩티드의 서열에 따라 달라서 다른 class 유래펩티드보다 HLA-G 유래펩티드를 HLA-E에 붙였을 때(loading) 가장 강한 친화성이 있다(Vales-Gomez et al., 1999)(Fig. 2, 4).

(3) ILT(Ig-like transcripts) family

활성, 억제형의 면역 글로불린(Ig)도메인을 갖고 있고 KIR와는 다르게 단핵구 계통(monocytic lineage), B 세포, NK, T 세포 부분집합(subsets)에 주로 많고 단지 ILT2, ILT4 두 종류가 HLA-G를 포함한 여러 범주의 HLA class I 분자들과 결

HLA-C	KIR
HLA-E	CD94/NKG2
HLA-G	ILT4(+ILT2) KIR2DL4

Fig. 2. Decidual NK cell recognition of trophoblast HLA class I molecules.

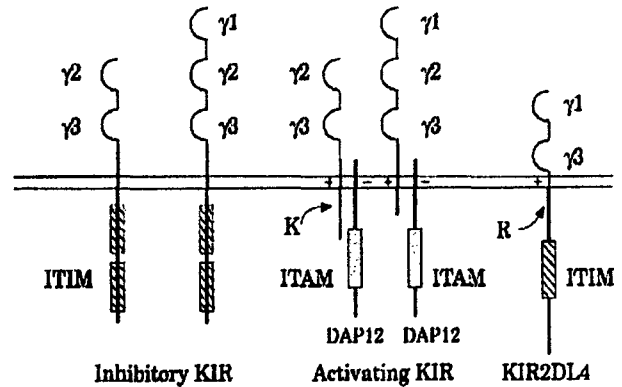


Fig. 3. Structures of KIR(killer cell Ig-like receptors).

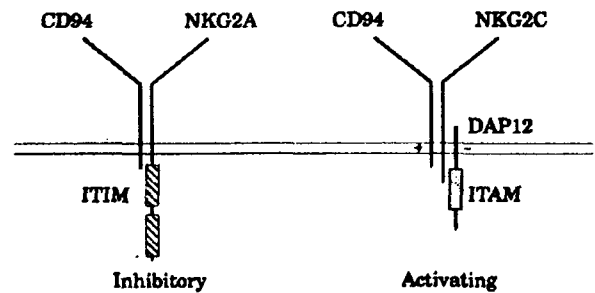


Fig. 4. Structures of CD94/NKG2.

합한다(Fig. 2).

5) 영양모세포 HLA class I 항원들과 자궁 NK 세포와의 상호작용

동종인식(allorecognition) 능력이 있는 T세포와 NK세포 중 태아모체간 계면에서는 NK 세포가 주된 기능을 한다고 여겨지고 있어 결국 EVCT의 HLA-C, E, G 표현과 NK 세포표면의 이들에 대한 수용체와의 상호작용에 의하여 적절한 침투가 조절되고 나선동맥 개형(spiral arteriole remodeling)을 통해 모체 혈액이 태아에게로 충분히 공급되게 한다는 것이다

(King & Loke, 1991).

임신 8~10주에 pbNK 세포의 5~20%에서만 2 HLA-C 동종이인자형(allotype)과 결합하는 KIR2D가 표현되는데 반해 dNK 세포에서는 50~80%에서나 표현됨은 pbNK 세포보다 dNK 세포가 trophoblast의 HLA-C recognition에 더 관여함을 알 수 있다(이는 KIR2D에 특이 결합하는 mAb GL183과 EB6을 사용하여 알 수 있다)(Verma et al., 1997).

Loke 등(2000)의 보고에 의하면 95%이상의 dNK 세포에서 HLA-E 사합체(tetrameric complex)와 결합을 하고, 이는 CD94에 대한 단일클론항체(monoclonal antibody: 이하 mAb라고 표기함)에 의해 저지되어 결국 HLA-E는 다른 HLA class I 분자들의 표현 정도를 예민하게 나타내주는 파수꾼역할(sentinel molecule)을 한다고 하였다. 또한 HLA-G 유래 전구서열(leader sequence)을 가지고 있는 HLA-E가 그 결합능이 강하다는 의미는 dNK 세포가 HLA-G+ 영양모세포를 예민하게 인식하고 반응한다는 뜻이다.

HLA-G와 특이하게 결합하는 NK 세포 수용체는 다소 알기 어려운데 주로 ILT4와 결합하고 고농도의 ILT2에도 결합하는 것으로 알려져 있다(Verma et al., 1997). 그러나 ILT4, ILT2 등은 HLA-G 신호뿐만이 아닌 광범위 특이성(broad specificity)을 갖고 있으므로 태아모체간 계면에서 HLA-G는 NK 세포보다는 탈락막 거식세포(decidual macrophage)에 대한 관여가 더 클 수도 있다(Loke et al., 2000). 최근에는 HLA-G가 KIR2DL4와 결합함이 발견되었는데 KIR2DL4는 다른 HLA class I 분자로 transfection된 세포는 죽이지만 HLA-G로 transfection된 표적 세포는 죽이지 못한다. KIR2DL4는 구조적으로 타 KIR과는 달리 1개의 ITIM을 가지고 있어 억제, 활성기능을 다할 수 있는 “분열적 기능(schizophrenic function)”을 가지고 있는데 그 표현양식 또한 특이해서 다른 KIR들은 중복된 NK 세포 부분집합(subset)에서 표현되나 KIR2DL4는 초기 임신시 dNK 세포에서만 표현되고 pbNK 세포에서는 발현되지 않는다. 추후 기저 탈락막(decidual basalis)에서의 KIR 2DL4와 HLA-G의 상호작용이 더욱 연구, 규명되어야 할 것이다(Lanier, 1999; Ponte et al., 1999; Rajagopalan & Long, 1999).

6) 기능적 의미

1. 탈락막내 CD94/NKG2 표현이 상승조절(up-regulation)돼 있으므로 HLA-E를 표현하는 세포들은 결합 후 죽지 않게 되는데 이는 탈락막내에 있는 정상 세포를 살릴 수 있는 이중 안전 장치기전(fail-safe mechanism)으로 여겨지며 결국 HLA-E는 생존분자(survival molecule)로 작용하는 것이다.

2. 또 다른 영양모세포의 생존기전: dNK 세포는 HLA-E에 의해 HLA-G 전구서열(leader sequence)이 제시(presentation)됨으로서 영양모세포의 HLA-G 표현을 감지할 수 있고 HLA-G는 단형(monomorphic)이므로 영양모세포가 죽지 않는다(즉, HLA-G는 임신이 되었다는 변함없는 태아의 신호인 것이다).

3. HLA-C와 결합하는 KIR의 기능이 억제와 활성 중 어느 기능이 주된(dominant) 것인지는 아직 모르고 있다. 무엇보다도 HLA-C의 다형성(polymorphism)이 가장 중요할텐데 모체 KIR의 유전자형(genotype)은 개개인마다 다를 것이므로 각각의 초기 임신후는 모체 NK 세포의 유전자형과 태아에서 표현되는 부계 HLA-C 동종이인자형(allotype)에 따라서 달라질 것이다.

4. HLA-class I 분자들, HLA-G, CD94/NKG2, ILT2의 KIR에 대한 mAb들 존재하에 정상 영양모세포를 반응시켜 보았을 때(세포독성 에세이: cytotoxicity assay) 영양모세포 고사가 전혀 일어나지 않아서 영양모세포에 대한 NK 세포의 인식이나 생존에 HLA-G를 비롯한 다른 HLA class I 분자나 수용체들만의 역할 이외에 다른 주요기능(effector functions)의 가능성이 제시되었다(Loke et al., 2000). 생쥐에서 NK cell이 생성하는 인터페론 감마(Interferon- γ)가 없을 때 태아모체간 계면에서 나선동맥 기형이 유발된다는 보고도 있어서(Ashkar & Croy, 2000), 1) 바이러스 감염시 세포독성보다는 NK 세포 사이토카인에 의해 중재된다는 점 2) 생쥐를 이용한 NK 세포 중재 동종인식(NK cell-mediated allorecognition) 실험에서 NK 세포 사이토카인이 없는 경우 공여 세포주입(donor cell engraftment)이 안되고 '거부(rejection)'된다는 점 등을 미루어 볼 때 영양모 세포 HLA class I 분자에 NK 세포가 반응한 후 생성하는 사이토카인들에 대한 연구에 그 초점이 맞춰져야 할 것이다.

2. T helper-1/T helper-2 균형

착상이 시작될 때 탈락막내 T helper-1/T helper-2(이하 Th1/Th2로 표기함) 균형은 일시적인 Th1 편중(bias)인 상태가 되고 이는 주로 종양괴사인자(tumor necrosis factor- α : 이하 TNF- α 라고 표기함)의 역할에 의하며 침입(intrusion), 침투(invasion) 등의 태반 형성이 진행되면서 Th2-형 사이토카인 편중(bias)으로 이동(shift)된다. 이런 Th2-형 사이토카인들이 탈락막내 거식세포(macrophage), NK세포들에 작용하여 모체 염증 및 세포용해능(inflammatory and cytolytic activity)을 조절하게 되는데 Th1-형 사이토카인들이 초기 임신에 해로운

영향을 끼쳐 습관성 유산 등의 유발관련성은 이미 주지의 사실이다.

이미 잘 알려진 바와 같이 Th1 세포는 인터루킨(interleukin : 이하 IL로 표기함)-2, IFN- γ , TNF- α 등을 분비하여 세포독성 면역 반응과 거식세포에 의한 염증 반응을 일으키며 Th2 세포는 IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 등을 분비하여 체액성 면역 반응(humoral immune response)과 알레르기성 염증 반응(allergic inflammatory response)을 자극한다(Dealtry et al., 2000). 우세한 사이토카인 환경(prevaling cytokine environment)에 따라 즉, IL-12, IFN- γ 는 원래의 T 세포(naive T cell: 이하 Th0라고 표기함)를 Th1 세포로, IL-4는 Th2 세포로 분화하게 한다. 임신 관련 호르몬(pregnancy-associated hormones)과 단백질들에 의해 어떻게 Th2 이동(shift)이 생기는지 명확히 규명되지는 않았지만 1) 프로게스테론(progesterone), 에스트라디올(estradiol), 프로스타글란딘(PGE₂) 등이 Th2 이동을 유발하는 IL-4 생성에 관여하고, 특히 PGE₂는 IL-12를 억제하고 T세포를 무력화시키며 거식세포로부터의 IL-10 생성을 증가시킴으로서 Th2 이동에 직접 작용한다고 알려져 있고 2) PSG11 유전자가 암호화(encoding)하는 임신특이 당단백(pregnancy specific glycoprotein)이 단핵구(monocyte)의 IL-10 생성을 증가시키며 3) 태반단백 14(placental protein 14) 등이 T세포 증식 및 IL-2 생성을 억제한다고 알려져 있다(Dealtry et al., 2000). 최근에는 IL-18이 Th0 세포로부터 Th2 세포로의 분화를 유도하며 선천면역(innate immunity)과 Th1/Th2가 중재된 면역 반응(Th1- and Th2-driven immune responses)을 촉진하는 유일한(unique) 사이토카인으로 보고된 바 있으나 임신시 태아 모체간 계면에서의 보다 많은 연구가 이루어져야 한다(Nakanishi et al., 2001).

3. 보체능 저하

영양모세포 표면에 표현되는 부계 항원에 모체 항체 아이소타입(isotype)이 결합하게 되면 보체 캐스케이드(complement cascade)가 시작되어 공격하는 보체에 의해 세포막이 파괴될 수 있다. 그러나 이로부터 보호되는 기전은 두 가지로 1) 막성보체단백(membrane complement protein: MCP) 이 보체의 항체 결합부위를 막거나 2) 붕괴 촉진 인자(decay accelerating factor: DAF)가 보체파괴 속도를 증가시킴으로 영양모세포가 보호될 수 있다(Johnson et al., 1990; Holmes et al., 1990)(Fig. 5).

4. 인돌아민 2,3-디옥시나제

인돌아민 2,3-디옥시나제는 생쥐 모체 면역 세포에서 트

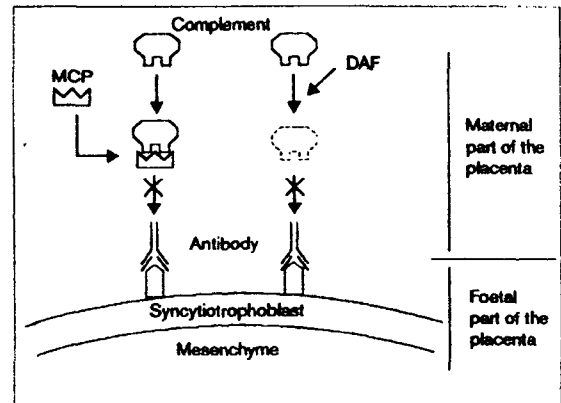


Fig. 5. A potential role of complement-inhibitory mechanisms. Membrane complement protein(MCP) blocks the complement binding site. Decay accelerating factor(DAF) increases the complement destruction rate.

립토판(tryptophan)을 파괴하여 면역 세포를 불활성화시킨다고 알려져 있다.

5. 호르몬(Hormones)

태반 프로게스테론은 태아모체간 계면에서 탈락막 백혈병 억제인자(leukemia inhibitory factor: LIF) 생성을 증가시키고 Th1/Th2균형을 Th2 이동에 관여한다고 알려져 있다(Piccini et al., 1995).

6. CD95와 리간드

영양모세포가 생성하는 CD95 리간드(ligand)가 탈락막내 T 세포 CD95에 결합하여 세포자살사(apoptosis)를 일으킴으로서 보호될 수 있다(Jerzak et al., 1998).

7. 아넥신 II

영양모세포가 생성하는 아넥신 II(annexin II)가 모체 임파구 증식(lymphoproliferation)과 면역 글로불린(IgG, IgM) 분비 등을 억제함으로써 태반을 보호한다고 보고되었다(Aarli & Matre, 1998).

8. 기타

1. 숨겨진 영양모세포 항원들(hidden trophoblastic antigens): 태아 항원특이억제 항체 (fetal-antigen-specific blocking antibodies), 섬유소양물질(fibrinoid material) 혹은 사이알로 뮤신(sialomucin)등이 태아항원들을 보호하고있고 항인자형 항체(anti-idiotypic antibodies)들은 태아항원에 대한 모체 항체들을 저지한다고 알려져 있다(Bonagura

et al., 1987).

2. 탈락막에서 발견되는 백혈병억제인자(leukemia inhibitory factor: LIF)와 영양모세포 수용체간의 관계는 태아모체간 계면에서 면역 기전보다는 착상자체에 더 관여하지만 Th1/Th2 균형에도 관여하는 것으로 여겨진다.

결론

태아모체간 계면에서의 면역 기전은 종래 이식면역에서와는 다르게 T 세포계가 아닌 NK 세포 동종인식(allorecognition)에 의한 기전(보체도 관여)이며 EVCT가 표현하는 HLA-C, E, G와 NK 세포 수용체들과의 상호 관계가 그 핵심이다. HLA-C의 동종이인자형(allotype)과 KIR 유전자형(genotype)의 부조화 등의 리간드, 수용체들의 비정상적인 면이 문제가 되어 세포가 용해되든지 아니면 결합 후 NK 세포가 생성하는 사이토카인이나 탈락막내 발현 사이토카인들의 역할에 따라 용해 혹은 생존이 결정될 것이다. 그러나 NK 세포 사이토카인 등을 비롯한 여기에 관여되는 무수한 기전들의 종합적인 면역 조정 결과가 해당 임신의 예후를 결정하게 될 것이며 각 기전에 대한 연구들, 특히 EVCT의 HLA 항원들과 수용체들의 조절기전, 사이토카인 및 보체 등의 역할에 관한 연구에 더욱 많은 진척이 이루어져할 것이다.

인용문헌

- Aarli A, Matre R (1998) Suppression of immunoglobulin secretion by soluble annexin II. *Scand J Immunol* 48:522-526.
- Ashkar AA, Croy BA (2001) Functions of uterine natural killer cells are mediated by interferon gamma production during murine pregnancy. *Semin Immunol* 13:235-241.
- Bonagura VR, Ma A, McDowell J, Lewison A, King DW, Suciú-Foca N (1987) Anti-clonotypic autoantibodies in pregnancy. *Cell Immunol* 108:356-365.
- Dealtry GB, O'Farrell MK, Fernandez N (2000) The Th2 cytokine environment of the placenta. *Int Arch Allergy Immunol* 123:107-119.
- Ellis SA, Palmer MS, McMichael AJ (1990) Human trophoblast and the choriocarcinoma cell line BeWo express a truncated HLA Class I molecule. *J Immunol* 144:731-735.
- Hiby SE, King A, Sharkey A, Loke YW (1999) Molecular studies of trophoblast HLA-G: polymorphism, isoforms, imprinting and expression in preimplantation embryo. *Tissue Antigens* 53:1-13.
- Holmes CH, Simpson KL, Wainwright SD, Tate CG (1990) Preferential expression of the complement regulatory protein decay accelerating factor at the fetomaternal interface during human pregnancy. *J Immunol* 144:3099-3105.
- Jerzak M, Kasprzycka M, Wierbicki P, Kotarski J, Gorski A (1998) Apoptosis of T cells in the first trimester human decidua. *Am J Reprod Immunol* 40:130-135.
- Johnson PM, Risk JM, Mwenda JM (1990) Human trophoblast expression of retroviral like activity and CD46 (membrane cofactor protein, Hu Ly-m5 and H316 TLX antigen). In: *Reproductive Immunology*. Elsevier Science, Amsterdam, pp 125-131.
- King A, Boocock C, Sharkey AM, Gardner L, Beretta A, Siccardi AG, Loke YW (1996) Evidence for the expression of HLA-C class I mRNA and protein by human first trimester trophoblast. *J Immunol* 156:2068-2076.
- King A, Loke YW (1991) On the nature and function of human uterine granular lymphocytes. *Immunol Today* 12:432-435.
- Kovats S, Main EK, Librach C, Stubblebine M, Fisher SJ, DeMars R (1990) A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblasts. *Science* 248:220-223.
- Lanier LL (1999) Natural killer cells fertile with receptors for HLA-G? *Proc Natl Acad Sci USA* 96:5343-5345.
- Loke YW, King A (2000) Immunology of implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 14:827-837.
- Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H (2001) Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. *Cytokine Growth Factor Rev* 12:53-72.
- Piccinni MP, Giudizi MG, Biagiotti R, Beloni L, Giannarini L, Sampognaro S, Parronchi P, Manetti R, Annunziato F, Livi C (1995) Progesterone favours the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones. *J Immunol* 155:128-133.
- Ponte M, Cantoni C, Biassoni R, Tradori-Cappai A. (1999) Inhibitory receptors sensing HLA-G1 molecules in pregnancy: decidua-associated natural killer cells express LIR-1 and CD94/NKG2A and acquire p49, an HLA-G1-specific receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:5674-5679.
- Rajagopalan S, Long EO (1999) A human histocompatibility

- leukocyte antigen (HLA)-G-specific receptor expressed on all natural killer cells. *J Exp Med* 189:1093-1100.
- Thellin O, Coumans B, Zorzi W, Igout A, Heinen E (2000) Tolerance to the feto-placental 'graft': ten ways to support a child for nine months. *Curr Opin Immunol* 12:731-737.
- Vales-Gomez M, Reyburn HT, Erskine RA, Lopez-Botet M, Strominger JL (1999) Kinetics and peptide dependency of the binding of the inhibitory NK receptor CD94/NKG2-A and the activating receptor CD94/NKG2-C to HLA-E. *EMBO J* 18:4250-4260.
- Verma S, King A, Loke YW (1997) Expression of killer cell inhibitory receptors on human uterine natural killer cells. *Eur J Immunol* 27:979-983.