

선천면역 및 적응면역에서 비만세포의 기능

김영희*

부산대학교 자연과학대학 분자생물학과

Received May 13, 2008 / Accepted June 18, 2008

The Role of Mast Cells in Innate and Adaptive Immunity. YoungHee Kim*. *Department of Molecular Biology, College of Natural Sciences, Pusan National University, Pusan 609-735, Korea* - The function of mast cells as effector cells in allergy has been extensively studied. Mast cells activated through high affinity IgE-receptor (FcεRI) release diverse mediators, and lead to smooth muscle constriction, vasodilation, increase of vascular permeability, leukocyte recruitment and activation, mucus secretion, and tissue proliferation and remodeling. However, various other immunological and non-immunological signals can lead to the activation of mast cells. In recent years, mast cells have been identified to be involved in a complex range of immune functions. Mast cells can be important as key players in the regulation of innate as well as adapted immune responses, and may influence the development of allergy, autoimmune disorder and peripheral tolerance. This review summarizes the recent advances in the understanding of effector functions of mast cells in immune responses.

Key words : Mast cell, innate immunity, adaptive immunity, allergy, chronic inflammation

서론

1878년 Paul Ehrlich가 "Mastzellen" (영양 상태가 좋은 세포라는 의미)이라고 명명한 "결합조직에 존재하는 그레늘을 가진 세포"가 발견된 이래로 비만세포의 발달, 특성 및 병태생리학에 대한 다양한 연구가 진행되어 왔다[34]. 비만세포는 오랫동안 알러지에 관여하는 것으로 알려져 왔으며 급성 및 만성 알러지 질환에서의 비만세포의 활성화 기작과 기능에 대한 연구가 활발히 진행되었다[4]. 그러나 최근 비만세포가 알러지 뿐 만 아니라 자가면역 질환, 조직이식에 대한 내성, 선천성 및 후천성 면역에 관여한다는 것이 알려지면서 새로운 주목을 받고 있다. 이 총설에서는 최근의 연구 결과들을 바탕으로 이러한 면역반응에 관여하는 비만세포의 기능 및 그 기작에 대해 살펴본다.

비만세포의 특성 및 비만세포 유래 매개물질

비만세포는 신체의 거의 모든 조직에 존재하지만 주로 외부 환경과 접하는 부분, 즉 피부, 내장 및 호흡기에서 많이 발견된다[38]. 이들 조직은 세균이나 바이러스, 기생충 등에 감염되기 쉬운 부위로 비만세포가 병원균에 대한 숙주의 방어기작에 관여하고 있음이 밝혀지고 있다[15,21].

항원이 신체에 들어오면 수지상세포, 대식세포, B 세포 등과 같은 항원제시세포가 항원을 포식하여 MHC II와 함께 세포 표면에 노출하게 된다. 특히, 기생충이나 알러지 유발물질

(알러젠, allergen)이 항원으로 작용하면 B 세포가 활성화되어 항원 특이적 IgE가 생성되고, 이 IgE가 비만세포의 세포막에 있는 고친화성 IgE 수용체(FcεRI)에 결합한다. 이러한 반응을 비만세포의 감작(sensitization)이라고 부른다. 감작된 비만세포에 항원이 노출되게 되면 항원이 비만세포 막에 있는 IgE에 결합하여 IgE를 교차결합(cross-link) 시키게 되고 이로 인해 비만세포의 과립이 엑소사이토시스(exocytosis) 되는 탈과립이 발생하여 여러 가지 매개물질들이 방출된다. 또한 다른 면역학적인 혹은 비면역학적인 자극에 의해서도 비만세포가 활성화될 수 있는데, 예를 들어 FcγR을 통한 IgG의 결합, 다양한 싸이토카인(cytokines)과 케모카인(chemokines), 내인성 혹은 외인성 펩타이드, 화학물질, 물리적인 자극 등에 의해 비만세포가 활성화된다. 또한 세균, 세균 독소, 바이러스, 보체(complement), 동물 독소, 그리고 병원체 감염 후 증가되는 펩타이드들에 의해 비만세포가 활성화되고 비만세포에서 여러 가지 매개물질들이 분비된다(Fig. 1)[15,28].

비만세포는 다양한 종류의 매개물질들을 분비하는데 이는 크게 2 부류, 즉 미리 만들어져 있던 매개물질과 새롭게 만들어지는 매개물질로 나눌 수 있다[4]. 미리 만들어져 있던 매개물질들은 비만세포가 활성화되면 즉시 분비되는 물질로 히스타민(histamine), 헤파린(heparin), 황산 콘드로이틴(chondroitin sulfates), 중성 단백질분해효소(serine protease)인 chymase와 tryptase, metalloprotease인 carboxypeptidase A), 항균 펩타이드, 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF) 등이 있다. 새롭게 만들어지는 매개물질들은 비만세포가 활성화되면 새로이 합성되어 분비되는 물질로 프로스타글란딘, 류코트리엔, 혈소판 활성화인자, 여러 가지 싸이토카인 및 케모카인, 성장인자, 혈관신생인자 등이 이에 포함된다

*Corresponding author

Tel : +82-51-510-2526, Fax : +82-51-513-3526

E-mail : yheekim@pusan.ac.kr

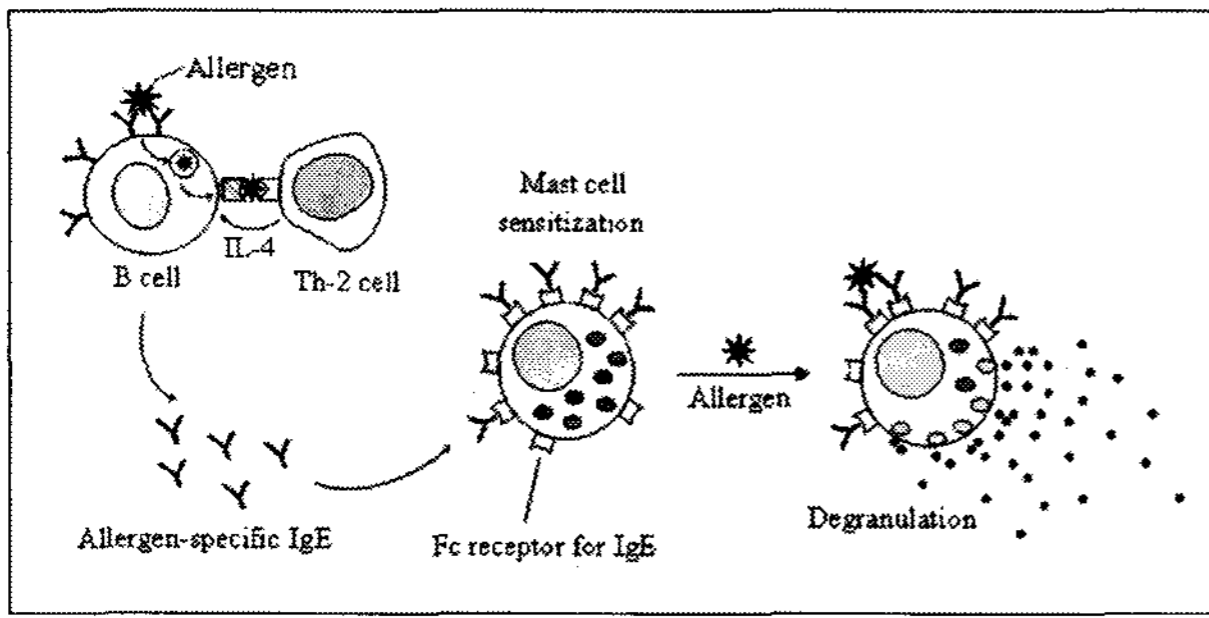


Fig. 1. General mechanism of mast cell reaction. Exposure to an allergen activates B cells to form IgE-secreting plasma cells. The secreted IgE molecules bind to IgE-specific high-affinity Fc receptors (FcεRI) on mast cells. Second exposure to the allergen leads to crosslinking of the bound IgE, triggering the release of pharmacologically active mediators from mast cells.

[3]. 이러한 매개물질들은 염증촉진작용을 하여 급성 혹은 만성 염증을 유발한다. 이들은 혈관을 이완시키거나, 혈관투과도를 증가시키고, 과립세포(중성구, 호산구, 호염기구 등), T 세포, B 세포, 수지상세포(dendritic cells), 단핵구세포 등을 불러들이거나 활성화시킨다. 또한 이러한 염증반응에 의해 조직이 파괴되거나 리모델링되기도 한다(Fig. 2).

비만세포 기능 연구를 위한 생체 내(in vivo) 모델

비만세포 연구는 생쥐, 쥐, 사람의 비만세포주를 이용하거나, 제대혈, 말초혈액, 골수, 간 및 비장에서 추출한 비만세포 전구세포를 이용하거나, 또는 피부나 복강, 다른 여러 가지 조직에서 채취한 비만세포를 이용하여 주로 생체 밖(ex vivo) 혹은 in vitro)에서 행해지고 있으며, 현재 밝혀진 비만세포의 특성 및 기능 중 많은 부분이 이들 세포를 연구함으로써 알려진 사실들이다. 그러나 생체 밖에서 연구한 결과를 실제 생체에 바로 적용하는 데는 문제가 있으므로 생체(in vivo)에서 비만세포의 기능을 연구할 필요가 있으며 몇 가지 동물 모델들이 개발되어 연구에 사용되고 있다. 현재 가장 많이 사용되고 있는 모델은 (WB/ReJ x C57BL/6J)F1-Kit^{W/W^v}, 즉 WBB6F1-Kit^{W/W^v} [18]와 C57BL/6-Kit^{W^{sh}/W^{sh}} [14] 돌연변이 쥐이다. 이 돌연변이 쥐들은 c-kit [stem cell factor (SCF) 수용체]에 loss-of-function mutation이 있는 쥐들로, c-kit가 비만세포의 발달 및 기능에 중요한 작용을 하기 때문에 이 쥐들은 비만세포가 결손(mast cell-deficient mice)되어 있다. WBB6F1-Kit^{W/W^v} 쥐는 비만세포 뿐 아니라 멜라노사이트(melanocytes), 소장의 TCRγδ T 세포, Interstitial cell of Cajal (ICC 세포)도 결손되어 있고, 빈혈 및 불임 등의 다른 이상을 보이는 반면, C57BL/6-Kit^{W^{sh}/W^{sh}} 쥐는 비만세포 결손 외에 WBB6F1-Kit^{W/W^v} 쥐가 나타내는 여러 이상들을 보이지 않기 때문에 비만세포의 기능을 연구하기에 훨씬 더 좋

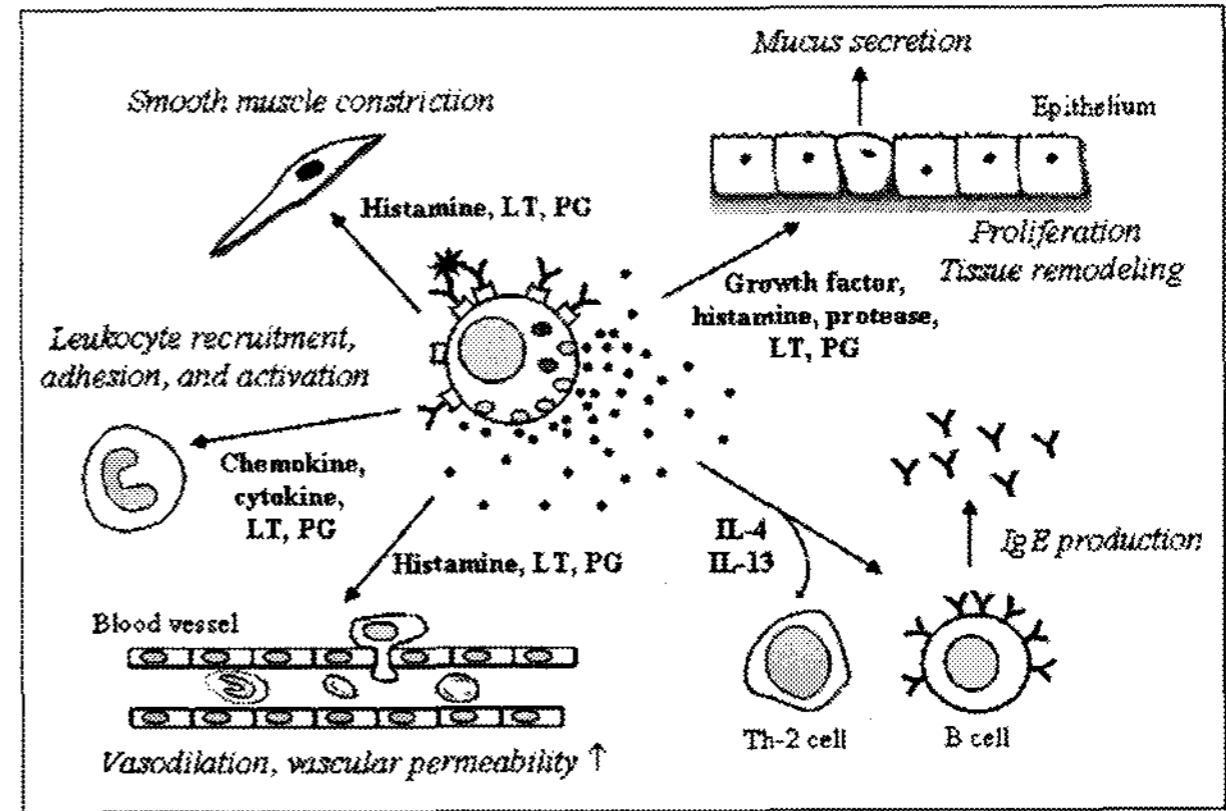


Fig. 2. Role of mast cell products in mediating the effects on smooth muscle, blood vessels, leukocytes, epithelium, T and B cells. Mast cell derived mediators including lipid mediators, cytokines and histamine, produced following FcεRI cross linking with allergen lead to smooth muscle constriction and vasodilation. The mediators also increase vascular permeability and recruit and activate leucocytes. Additionally, production of growth factors such as vascular endothelial growth factor (VEGF), as well as proteases, histamine, metalloproteinases, and lipid mediators have effects on the epithelium, including the proliferation and remodeling of epithelium and the promotion of excess mucus production. Mast cell-derived IL-4, IL-9 and IL-13 lead to T helper 2 (Th-2) differentiation, which promotes production of allergen-specific IgE by B cells.

은 모델로 사용되고 있다[12,39]. 그러나 c-kit는 비만세포의 분화에만 작용하는 것이 아니라 임파구의 발달 및 분화에도 중요한 역할을 하며(c-kit 돌연변이는 흉선에서 CD25+ 세포가 감소), 어떤 염증 조건에서는 SCF에 비존존적인 비만세포가 발달할 수 있으므로 이 돌연변이 쥐들을 이용한 실험 결과를 해석할 때에는 이러한 점을 고려해야 한다[1,37]. 그러므로 앞으로 비만세포만 결여된 새로운 동물 모델이 개발되면 비만세포 기능 연구에 큰 기여를 할 수 있을 것이다.

c-kit 돌연변이 쥐는 비만세포를 넣어줌으로써 비만세포 결손을 회복할 수 있는데 이러한 쥐를 "mast cell knock-in mice"라 한다. 넣어 주는 비만세포는 정상 혹은 특정 유전적 이상을 가진 쥐의 배아줄기세포나 골수(bone marrow-derived) 및 다른 조직에서 유래한 비만세포를 사용할 수 있으며, short hairpin RNA (shRNA)를 사용하여 특정 단백질의 발현을 현저히 줄인 비만세포를 사용할 수도 있다[12]. 이렇게 시험관(in vitro)에서 유래한 비만세포들(cultured mast cells)을 혈관, 복강, 피부 주사로 투여한다. 야생형과 비만세포결손 쥐(c-kit 돌연변이 쥐) 그리고 mast cell knock-in mice에서 특정 생물학적 반응이 어떻게 다르게 나타나는 것을 관찰함으로써 비만세포 혹은 특정 단백질의 기능을 생체 내(in vivo)에서 연구할 수 있으므로 mast cell knock-in mice는 비

만세포의 기능을 연구하는데 좋은 도구가 되고 있다.

비만세포 유래 단백질분해효소의 작용

쥐의 주요한 비만세포 단백질분해효소는 chymases (mMCP-1, mMCP-2, mMCP-4, mMCP-5, mMCP-9), tryptases [MCP-6, mMCP-7, mMCP-11, transmembrane tryptase (mTMT)], carboxypeptidase A (mMC-CPA)가 있다[28]. 위에서 언급한대로 비만세포 단백질분해효소는 기생충의 감염에 작용하는 것으로 알려져 있으나 그 외에도 다른 기능들이 보고되고 있다. 인간 chymase의 유사체로 알려져 있는 mMCP-4는 matrix metalloprotease (MMP)-2와 MMP-9을 활성화하여 염증과 관련된 조직 리모델링에 관여할 것으로 생각된다[33]. mMCP-6는 호중성구 세포를 지속적으로 불러들임으로써 염증을 오랜 기간 동안 지속시킨다[16]. 활성화된 비만세포의 막에 존재하는 TMT는 T 세포에서 Th-2 사이토카인인 IL-13 생성을 유도하여 기도의 과민반응을 일으킨다[40]. 또한, 비만세포 tryptases는 protease-activated receptor (PAR) 2를 활성화시켜 기도, 관절, 신장에서 염증반응을 유도하는 것으로 알려져 있다[30].

내인성 및 외인성 독소에 대한 저항성

비만세포는 숙주에 의해 생산되는 내인성 물질에 대한 독성을 경감시키는 기능을 가지고 있다. endothelin (ET)-1은 다양한 질병의 발병 원인으로 생각되어 지는데, 특히 패혈증 환자 및 쥐의 패혈증과 패혈증성 복막염 모델에서 ET-1의 양이 많을수록 더 심한 패혈증을 보이며 치사율 증가의 원인이 된다[35]. 이러한 ET-1의 독성이 비만세포 활성화에 의해 현저히 감소되는 것이 관찰되었다[23]. 이는 비만세포 막에 있는 ET-1 수용체에 ET-1이 결합하면 비만세포가 활성화되어 그 래늘에 저장되어 있던 mMC-CPA와 같은 단백질분해효소들을 분비하고 이 단백질분해효소들이 ET-1을 분해하기 때문인 것으로 여겨진다.

ET-1의 아미노산 서열은 이스라엘두더지살모사(*Atractaspis engaddensis*)의 독 성분인 sarafotoxin 6b와 매우 유사하다. 따라서 비만세포가 이스라엘두더지살모사의 독에 대해 쥐가 내성을 갖도록 할 것이라 예상할 수 있다. 실지로, 비만세포 결손 쥐는 야생형에 비해 뱀독에 대해 약 10배 정도 더 민감하였으며, shRNA knockdown 실험 결과 mMC-CPA가 sarafotoxin 6b나 전체 독의 독성을 제거하는 것으로 여겨진다[27]. 비만세포는 다른 살모사와 꿀벌의 독에 대해서도 내성을 가지도록 한다. 사람에서도 쥐에서와 비슷한 기작으로 비만세포가 독소에 대한 내성을 갖게 하는지는 아직 알려진 바가 없다. 사람의 비만세포도 carboxypeptidase A와 chymase, tryptases를 가지고 있으므로 내인성 혹은 외인성 펩타이드에 대한 저항성을

증가시킬 수 있을 것으로 예상된다. 또한 이것은 어쩌면 일반적으로 숙주에게 유익한 방향으로 비만세포의 과민성이 진화되었으나 어떤 개체에서만 유독 지나치게 발달되어 생명을 위협하는 아나필락시스를 초래하는 지도 모른다[28].

병원체에 대한 숙주의 방어반응에서의 기능

비만세포는 염증을 야기하거나 적응면역반응을 야기함으로써 병원체에 대한 숙주의 방어체계를 증가시킬 수 있다[15,22]. 비만세포에서 분비되는 TNF와 류코트리엔이 중성구 세포, T 세포 및 대식세포를 감염된 국부로 불러들여 선천성 면역반응을 야기한다. 비만세포는 *in vitro*에서 박테리아를 포식(phagocytosis)할 수 있으며, 질소산화물과 과산화라디칼을 만들거나 cathelicidins과 같은 항균 펩타이드(anti-microbial peptides)를 분비함으로써 박테리아를 죽일 수 있다[8,13,21]. Mast cell knock-in mice를 사용한 실험에서 비만세포가 적절한 선천성 면역반응을 유발하여 패혈증성 복막염과 다른 세균 감염으로부터 생존률을 높이는데 매우 중요한 작용을 한다는 것이 밝혀 졌다[9]. 박테리아 뿐 아니라 기생충의 감염에도 비만세포가 주요한 방어역할을 한다. 기생충이 감염되면 IgE 반응이 유도되고 FcεRI를 통해 비만세포가 활성화된다. 쥐에 선충(nematode)을 감염시키면 장 점막에 비만세포의 수가 증가되고 chymase인 mouse mast cell protease (mMCP)-1가 분비된다[19]. 분비된 mMCP-1은 tight junction 단백질인 occludin을 분해함으로써 선충의 상피를 파괴한다[25]. 선충 뿐 아니라 말라리아, 리슈만편모충증에도 비만세포가 중요하게 작용한다[11,24]. 최근 Toll-like receptor (TLR)가 인간과 쥐의 비만세포에서 발견된다는 것이 발견되면서 비만세포의 TLR이 선천면역의 신호를 인지하여 방어하는 반응을 개시할 것으로 생각된다. 실지로 비만세포에서 TLR1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9 등이 발견되었고, 이들이 다양한 신호전달과정을 활성화하여 호중성구 세포를 끌어들이거나 염증촉진 사이토카인을 생성하거나 적응면역반응을 촉진하는 작용을 한다는 연구결과들이 발표되고 있다[32].

적응면역반응에서 비만세포의 기능

비만세포는 IgE 의존성 면역반응 뿐 아니라 IgE 비의존성 면역반응에도 관여하며, 수지상세포, B 세포, T 세포와 상호작용함으로써 선천성 면역에서 적응면역반응으로 변화된다[29]. 비만세포에서 분비되는 여러 가지 매개물질들이 혈관 투과성을 높이고, 면역반응이 일어나는 국부로 염증세포 뿐 아니라 수지상세포와 T 세포를 불러들이며 T 세포를 활성화하고 Th-1 사이토카인 반응을 유도하여 직접적인 조직손상을 초래한다. 비만세포는 주 조직적합성 복합체(major histocompatibility complex, MHC)를 발현하고 있으며 MHC I을

통해 T 세포의 성장과 활성을 촉진한다[15]. 항원제시 세포 (antigen presenting cells)에서 발현되는 MHC II는 휴지 상태의 비만세포에서는 발현되지 않으나 병원체, TNF, IFN- γ , lipopolysaccharide (LPS) 등에 의해 활성화된 비만세포에서 그 발현이 증가된다[15]. 또한 granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)에 의해 보조촉진인자 (costimulatory molecule)인 CD80과 CD86의 발현이 증가되며, 4-1BB ligand, OX40 ligand, CD153, Fas 등이 증가된다 [10,17]. 인간 편도선에서 비만세포가 T 세포와 같이 공존하고 있으며 OX40-OX40L를 통해 T 세포의 활성을 촉진한다 [17]. 비만세포 유래의 exosome (MHC II, CD86, CD40, CD40L, ICAM-1 등의 보조촉진인자를 가지고 있음)을 주사하면 *in vivo*에서 임파구의 증식과 사이토카인 생성이 증가된다[31]. 피부에 hapten을 자극했을 때 비만세포가 피부에서 임파선으로 이동하는 것이 관찰되었으며[36] 이는 항원이 자극된 자리에서 온 비만세포가 임파구에서 T 세포에 영향을 미칠 수 있음을 의미하며, 항원제시세포로서의 기능을 수행할 것으로 추측된다. 또한 비만세포는 IL-16, CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL5 (RANTES), CCL20 (MIP-3 α), CXCL10 (IP-10), XCL1 (lymphotactin), 류코트리엔 B4 등의 화학주성 유도물질들(chemotactic factors)을 생성하거나 혈관내피세포에서 E-selectin, ICAM-1, VCAM-1 등의 adhesion molecules의 발현을 증가시킴으로써 T 세포의 이동을 촉진한다[12]. Mast cell knock-in mice 모델에서 비만세포에서 유래한 TNF에 의해 T 세포와 B 세포가 임파선에 축적된다고 알려졌다[26]. 이러한 결과들로 보아 비만세포는 *in vivo*에서 세포와 세포간의 직접적인 작용이나 exosome이 매개하는 반응에 의해 면역반응 동안 임파구의 작용을 조절할 것으로 생각된다.

또한 비만세포 혹은 비만세포에서 유래한 물질들이 수지상세포의 이동과 기능에 관여한다. TNF와 IL-1은 수지상세포의 이동과 성숙을 촉진하고 CCL5, IL-16, IL-18, 프로스타글란딘 E2는 수지상세포의 이동을 촉진한다. TNF는 수지상세포에서 MHC II, CD80, CD86, CD40, integrin의 발현을 촉진하여 성숙을 유도한다[12,31]. 히스타민은 수지상세포에서 MHC II와 보조촉진인자의 발현을 증가시키는 반면 IL-12의 생성은 억제하여 수지상세포로 하여금 T 세포가 Th2 세포로 기울도록 유도한다[6]. 그러나 *in vivo*에서 비만세포가 수지상세포에 영향을 미친다는 연구는 많지 않다. *In vivo* 연구의 한 예로 oxazolone에 의한 접촉성 과민증 모델에서 항원-비 특이적인 IgE가 피부 수지상세포인 랑게르한스 세포의 이동을 촉진한다는 보고가 있다[5]. 아마도 *in vivo*에서도 비만세포가 어떤 상황에서는 수지상세포의 이동을 촉진할 수 있을 것으로 생각된다.

한편, 비만세포가 면역 반응을 촉진하는 것뿐만 아니라 억제하거나 중지시킬 수 있을 것으로 생각된다. TGF- β , IL-4,

IL-10, 히스타민과 같은 비만세포 유래의 매개물질들이 항염증 작용을 하거나 면역 반응을 억제하는 것으로 알려져 있기 때문에 비만세포가 면역 억제 작용을 할 수 있을지도 모른다는 가능성이 제시되고 있다[28]. Mast cell knock-in mice 모델에서 비만세포의 활성화가 면역 억제 작용을 하는 것으로 보고되었다[7]. 또한 비만세포 결손 쥐에서는 피부 동종이식에 대한 내성을 나타내지 않는 데에 반해 정상 쥐에서 내성을 보이는 쥐의 동종이식 조직부위에 비만세포가 많이 분포하고 있으므로 조직이식에 대한 적절한 내성을 나타내는 데에 비만세포가 매우 중요하게 작용한다는 보고도 발표되었다[20]. 따라서 적어도 어떤 상황에서는 비만세포가 적응 면역 반응의 발달과 그 정도를 억제할 것으로 추측되며, 그 정확한 기전에 대해서는 더욱 많은 연구가 필요하다.

결론

비만세포는 병원체에 대한 숙주의 방어 뿐 만 아니라 염증으로 인한 여러 가지 질병과 조직 리모델링에 매우 중요한 작용을 한다. 이러한 비만세포의 작용은 천식, 아토피성 피부염, 알러지 비염 등과 같이 IgE에 의한 반응과 IgE가 크게 관여하지 않는 반응이 있다. 현재까지 알려진 비만세포의 기능은 주로 *in vitro*에서 연구된 결과이거나 쥐를 이용한 *in vivo* 실험의 결과들로부터 유추한 것이다. 특히 비만세포 결손 쥐와 mast cell knock-in mice는 비만세포의 생체 내 기능을 연구하는데 매우 좋은 재료가 되고 있다. 그러나 쥐에서 관찰된 결과를 사람에게 바로 적용하는 것은 여러 가지 문제가 있다. 쥐와 사람의 비만세포는 그 활성화 기작에 있어서 공통점이 많으나 비만세포에서 만들어지는 사이토카인과 단백질분해효소, 표현하고 있는 수용체 및 기능에서 차이를 보인다[2]. 따라서 인간의 비만세포 *in vitro* 모델 및 *in vivo* 모델을 개발하는 것이 필요하다. 또한 앞으로 비만세포가 실제로 여러 가지 질병에서 유익하게 작용하는지 유해하게 작용하는지를 밝히는 연구가 필요하다. 이러한 연구가 원활히 진행되어 *in vitro* 뿐 아니라 *in vivo*에서 비만세포의 기능이 밝혀진다면 이를 바탕으로 비만세포의 기능을 조절함으로써 비만세포로 인한 여러 가지 질병 치료에 크게 기여할 수 있을 것이다.

감사의 글

이 논문은 부산대학교 자유과제 학술연구비(2년)에 의하여 연구되었음.

References

1. Agosti, V., S. Corbacioglu, I. Ehlers, C. Waskow, G.

- Sommer, G. Berrozpe, H. Kissel, C. M. Tucker, K. Manova, M. A. Moore, H. R. Rodewald and P. Besmer. 2004. Critical role for kit-mediated src kinase but not PI 3-kinase signaling in pro T and pro B cell development. *J. Exp. Med.* **199**, 867-878.
2. Bischoff, S. C. 2007. Role of mast cells in allergic and non-allergic immune responses: Comparison of human and murine data. *Nat. Rev. Immunol.* **7**, 93-104.
 3. Boesiger, J., M. Tsai, M. Maurer, M. Yamaguchi, L. F. Brown, K. P. Claffey, H. F. Dvorak and S. J. Galli. 1998. Mast cells can secrete vascular permeability factor/vascular endothelial cell growth factor and exhibit enhanced release after immunoglobulin E-dependent upregulation of fc epsilon receptor I expression. *J. Exp. Med.* **188**, 1135-1145.
 4. Brown, J. M., T. M. Wilson and D. D. Metcalfe. 2008. The mast cell and allergic diseases: Role in pathogenesis and implications for therapy. *Clin. Exp. Allergy* **38**, 4-18.
 5. Bryce, P. J., M. L. Miller, I. Miyajima, M. Tsai, S. J. Galli and H. C. Oettgen. 2004. Immune sensitization in the skin is enhanced by antigen-independent effects of IgE. *Immunity* **20**, 381-392.
 6. Caron, G., Y. Delneste, E. Roelandts, C. Duez, J. Y. Bonnefoy, J. Pestel and P. Jeannin. 2001. Histamine polarizes human dendritic cells into Th2 cell-promoting effector dendritic cells. *J. Immunol.* **167**, 3682-3686.
 7. Depinay, N., F. Hacini, W. Beghdadi, R. Peronet and S. Mecheri. 2006. Mast cell-dependent down-regulation of antigen-specific immune responses by mosquito bites. *J. Immunol.* **176**, 4141-4146.
 8. Di Nardo, A., A. Vitiello and R. L. Gallo. 2003. Cutting edge: Mast cell antimicrobial activity is mediated by expression of cathelicidin antimicrobial peptide. *J. Immunol.* **170**, 2274-2278.
 9. Echtenacher, B., D. N. Mannel and L. Hultner. 1996. Critical protective role of mast cells in a model of acute septic peritonitis. *Nature* **381**, 75-77.
 10. Frandji, P., C. Tkaczyk, C. Oskeritzian, J. Lapeyre, R. Peronet, B. David, J. G. Guillet and S. Mecheri. 1995. Presentation of soluble antigens by mast cells: Upregulation by interleukin-4 and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and downregulation by interferon-gamma. *Cell Immunol.* **163**, 37-46.
 11. Furuta, T., T. Kikuchi, Y. Iwakura and N. Watanabe. 2006. Protective roles of mast cells and mast cell-derived TNF in murine malaria. *J. Immunol.* **177**, 3294-3302.
 12. Galli, S. J., S. Nakae and M. Tsai. 2005. Mast cells in the development of adaptive immune responses. *Nat. Immunol.* **6**, 135-142.
 13. Gilchrist, M., S. D. McCauley and A. D. Befus. 2004. Expression, localization, and regulation of NOS in human mast cell lines: Effects on leukotriene production. *Blood* **104**, 462-469.
 14. Grimbaldston, M. A., C. C. Chen, A. M. Piliponsky, M. Tsai, S. Y. Tam and S. J. Galli. 2005. Mast cell-deficient W-sash c-kit mutant kit W-sh/W-sh mice as a model for investigating mast cell biology in vivo. *Am. J. Pathol.* **167**, 835-848.
 15. Henz, B. M., M. Maurer, U. Lippert, M. Worm and M. Babina. 2001. Mast cells as initiators of immunity and host defense. *Exp. Dermatol.* **10**, 1-10.
 16. Huang, C., D. S. Friend, W. T. Qiu, G. W. Wong, G. Morales, J. Hunt and R. L. Stevens. 1998. Induction of a selective and persistent extravasation of neutrophils into the peritoneal cavity by tryptase mouse mast cell protease 6. *J. Immunol.* **160**, 1910-1919.
 17. Kashiwakura, J., H. Yokoi, H. Saito and Y. Okayama. 2004. T cell proliferation by direct cross-talk between OX40 ligand on human mast cells and OX40 on human T cells: Comparison of gene expression profiles between human tonsillar and lung-cultured mast cells. *J. Immunol.* **173**, 5247-5257.
 18. Kitamura, Y., S. Go and K. Hatanaka. 1978. Decrease of mast cells in W/Wv mice and their increase by bone marrow transplantation. *Blood* **52**, 447-452.
 19. Knight, P. A., S. H. Wright, C. E. Lawrence, Y. Y. Paterson and H. R. Miller. 2000. Delayed expulsion of the nematode trichinella spiralis in mice lacking the mucosal mast cell-specific granule chymase, mouse mast cell protease-1. *J. Exp. Med.* **192**, 1849-1856.
 20. Lu, L. F., E. F. Lind, D. C. Gondek, K. A. Bennett, M. W. Gleeson, K. Pino-Lagos, Z. A. Scott, A. J. Coyle, J. L. Reed, J. Van Snick, T. B. Strom, X. X. Zheng and R. J. Noelle. 2006. Mast cells are essential intermediaries in regulatory T-cell tolerance. *Nature* **442**, 997-1002.
 21. Malaviya, R. and S. N. Abraham. 2001. Mast cell modulation of immune responses to bacteria. *Immunol. Rev.* **179**, 16-24.
 22. Marshall, J. S. 2004. Mast-cell responses to pathogens. *Nat. Rev. Immunol.* **4**, 787-799.
 23. Maurer, M., J. Wedemeyer, M. Metz, A. M. Piliponsky, K. Weller, D. Chatterjea, D. E. Clouthier, M. M. Yanagisawa, M. Tsai and S. J. Galli. 2004. Mast cells promote homeostasis by limiting endothelin-1-induced toxicity. *Nature* **432**, 512-516.
 24. Maurer, M., S. Lopez Kostka, F. Siebenhaar, K. Moelle, M. Metz, J. Knop and E. von Stebut. 2006. Skin mast cells control T cell-dependent host defense in leishmania major infections. *FASEB J.* **20**, 2460-2467.
 25. McDermott, J. R., R. E. Bartram, P. A. Knight, H. R. Miller, D. R. Garrod and R. K. Grencis. 2003. Mast cells disrupt epithelial barrier function during enteric nematode infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **100**, 7761-7766.
 26. McLachlan, J. B., J. P. Hart, S. V. Pizzo, C. P. Shelburne, H. F. Staats, M. D. Gunn and S. N. Abraham. 2003. Mast cell-derived tumor necrosis factor induces hypertrophy of draining lymph nodes during infection. *Nat. Immunol.* **4**, 1199-1205.
 27. Metz, M., A. M. Piliponsky, C. C. Chen, V. Lammel, M. Abrink, G. Pejler, M. Tsai and S. J. Galli. 2006. Mast cells can enhance resistance to snake and honeybee venoms. *Science* **313**, 526-530.

28. Metz, M. and M. Maurer. 2007. Mast cells--key effector cells in immune responses. *Trends Immunol.* **28**, 234-241.
29. Nakae, S., H. Suto, M. Iikura, M. Kakurai, J. D. Sedgwick, M. Tsai and S. J. Galli. 2006. Mast cells enhance T cell activation: Importance of mast cell costimulatory molecules and secreted TNF. *J. Immunol.* **176**, 2238-2248.
30. Ossovskaya, V. S. and N. W. Bunnett. 2004. Protease-activated receptors: Contribution to physiology and disease. *Physiol. Rev.* **84**, 579-621.
31. Skokos, D., H. G. Botros, C. Demeure, J. Morin, R. Peronet, G. Birkenmeier, S. Boudaly and S. Mecheri. 2003. Mast cell-derived exosomes induce phenotypic and functional maturation of dendritic cells and elicit specific immune responses *in vivo*. *J. Immunol.* **170**, 3037-3045.
32. Stelekati, E., Z. Orinska and S. Bulfone-Paus. 2007. Mast cells in allergy: Innate instructors of adaptive responses. *Immunobiology* **212**, 505-519.
33. Tchougounova, E., A. Lundquist, I. Fajardo, J. O. Winberg, M. Abrink and G. Pejler. 2005. A key role for mast cell chymase in the activation of pro-matrix metalloprotease-9 and pro-matrix metalloprotease-2. *J. Biol. Chem.* **280**, 9291-9296.
34. Vyas, H. and G. Krishnaswamy. 2006. Paul ehrlich's "mastzellen"--from aniline dyes to DNA chip arrays: A historical review of developments in mast cell research. *Methods Mol. Biol.* **315**, 3-11.
35. Wanecek, M., E. Weitzberg, A. Rudehill and A. Oldner. 2000. The endothelin system in septic and endotoxin shock. *Eur. J. Pharmacol.* **407**, 1-15.
36. Wang, H. W., N. Tedla, A. R. Lloyd, D. Wakefield and P. H. McNeil. 1998. Mast cell activation and migration to lymph nodes during induction of an immune response in mice. *J. Clin. Invest.* **102**, 1617-1626.
37. Waskow, C., S. Paul, C. Haller, M. Gassmann and H. R. Rodewald. 2002. Viable c-kit (W/W) mutants reveal pivotal role for c-kit in the maintenance of lymphopoiesis. *Immunity* **17**, 277-288.
38. Weber, A., J. Knop and M. Maurer. 2003. Pattern analysis of human cutaneous mast cell populations by total body surface mapping. *Br. J. Dermatol.* **148**, 224-228.
39. Wolters, P. J., J. Mallen-St Clair, C. C. Lewis, S. A. Villalta, P. Baluk, D. J. Erle and G. H. Caughey. 2005. Tissue-selective mast cell reconstitution and differential lung gene expression in mast cell-deficient kit (W-sh)/Kit (W-sh) sash mice. *Clin. Exp. Allergy* **35**, 82-88.
40. Wong, G. W., P. S. Foster, S. Yasuda, J. C. Qi, S. Mahalingam, E. A. Mellor, G. Katsoulotos, L. Li, J. A. Boyce, S. A. Krilis and R. L. Stevens. 2002. Biochemical and functional characterization of human transmembrane tryptase (TMT)/tryptase gamma. TMT is an exocytosed mast cell protease that induces airway hyperresponsiveness *in vivo* via an interleukin-13/interleukin-4 receptor alpha/signal transducer and activator of transcription (STAT) 6-dependent pathway. *J. Biol. Chem.* **277**, 41906-41915.